DOI: 10.11844/cjcb.2026.11.0017
中国细胞生物学学报 Chinese Journal of Cell Biology 2026, 48(11): 2701–2712 CSTR: 32200.14.cjcb.2026.11.0017

基于“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”探讨中药治疗功能性便秘的研究进展

王飞 丁文阳 魏仁云 李晟玮*
(南京中医药大学附属扬州市中医院肛肠科, 扬州 225100)

摘要 功能性便秘(functional constipation, FC)是一种常见的功能性肠病, 其发生涉及结肠动力、肠道分泌及肠神经调节异常等多种因素。肠道菌群可通过去结合、7α-脱羟基等反应参与胆汁酸生物转化, 影响胆汁酸组成及其在结肠内的暴露水平。部分胆汁酸可激活G蛋白偶联胆汁酸受体1(G protein-coupled bile acid receptor 1, GPBAR1; 又称TGR5), 通过环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)及5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)等信号参与肠道动力和分泌调节。现有研究发现, 部分中药复方、单味药及单体成分干预可伴随肠道菌群、胆汁酸代谢及TGR5相关指标的变化, 但这些变化尚不足以证明各环节之间存在连续的因果关系。此外, 部分天然成分可不依赖肠道菌群介导的胆汁酸代谢变化而直接激活TGR5, 且TGR5的生物学效应存在细胞类型及肠段差异, 因此目前尚不能确定中药的促排便作用是否依赖完整的“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”。该文综述“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”可能参与FC发生发展的生物学基础及中药干预研究进展, 重点分析肠道菌群介导的胆汁酸转化功能、特定胆汁酸的作用及TGR5依赖性证据, 并讨论活性成分与功能菌株的鉴定、因果关系验证及安全性等问题, 以期为中药治疗FC的机制研究与临床转化提供参考。

关键词 功能性便秘; 中药; 肠道菌群; 胆汁酸; G蛋白偶联胆汁酸受体1

Research Progress in Traditional Chinese Medicine for Functional Constipation: Focus on the “Gut Microbiota-Bile Acid-TGR5 Axis”

WANG Fei, DING Wenyang, WEI Renyun, LI Shengwei*
(*Anorectal Department, Yangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Yangzhou 225100, China*)

Abstract FC (functional constipation) is a common functional bowel disorder involving multiple factors, including abnormalities in colonic motility, intestinal secretion, and enteric neural regulation. Gut microorganisms participate in bile acid biotransformation through deconjugation, 7α-dehydroxylation, and other reactions, thereby altering bile acid composition and colonic exposure to bile acids. Some bile acids activate GPBAR1 (G protein-coupled bile acid receptor 1), also known as TGR5, and contribute to the regulation of intestinal motility and secretion through signaling pathways involving cAMP (cyclic adenosine monophosphate) and 5-HT (5-hydroxytryptamine). Previous studies have reported changes in the gut microbiota, bile acid metabolism, and TGR5-related markers following interventions with certain TCM (traditional Chinese medicine) formulas, individual herbs, and isolated

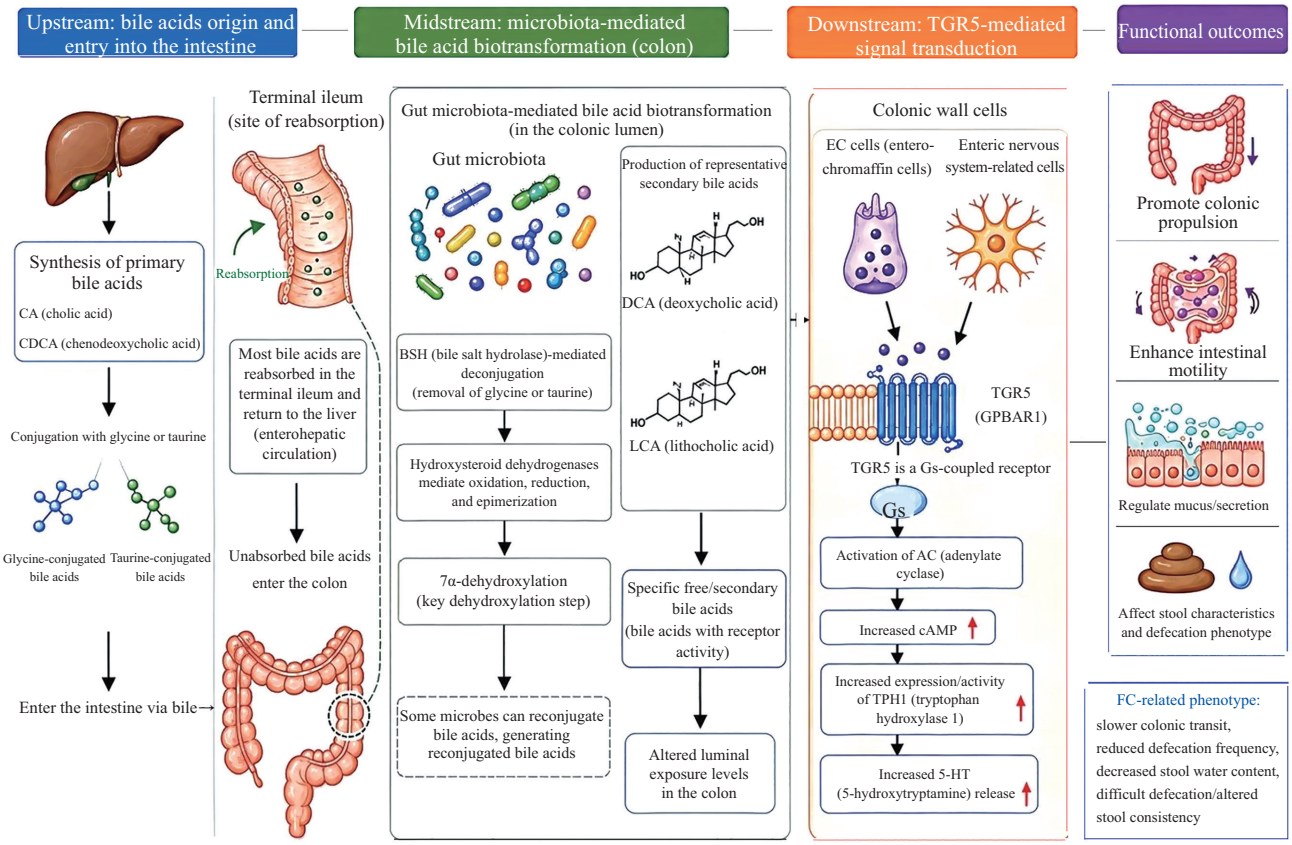
收稿日期: 2026-08-27 接受日期: 2026-09-30
扬州市基础研究计划(联合专项)卫生健康类项目(批准号: 2025-1-05)和江苏省研究生实践创新计划(批准号: SJCX25_1090)资助的课题
*通信作者。Tel: 0514-87937162, E-mail: 24611278@qq.com
Received: August 27, 2026 Accepted: September 30, 2026
This work was supported by the Yangzhou Basic Research Plan (Joint Special Project) Health Project (Grant No.2025-1-05) and the Jiangsu Graduate Practice Innovation Plan (Grant No.SJCX25_1090)
*Corresponding author. Tel: +86-514-87937162, E-mail: 24611278@qq.com

compounds. However, these changes are insufficient to establish a continuous causal relationship among these components. In addition, some natural ingredients directly activate TGR5 independent of intestinal microbiota-mediated changes in bile acid metabolism, and the biological effects of TGR5 vary in cell types and intestinal segments. Therefore, it is still unclear whether the pro-defecation effect of traditional Chinese medicine depends on the complete "gut microbiota-bile acid-TGR5 axis". This article reviews the biological basis of "gut microbiota-bile acid-TGR5 axis" that may be involved in the occurrence and development of FC and the research progress of traditional Chinese medicine intervention, focusing on the evidence of intestinal microbiota-mediated bile acid transformation function, the role of specific bile acids and TGR5-dependent evidence, and discusses the identification of active ingredients and functional strains, causal relationship verification and safety, aiming to provide reference for the mechanism research and clinical transformation of traditional Chinese medicine in the treatment of FC.

Keywords functional constipation; traditional Chinese medicine; gut microbiota; bile acids; G protein-coupled bile acid receptor 1

功能性便秘(functional constipation, FC)是以排便困难、排便次数减少或排便不尽感为主要表现，且不符合便秘型肠易激综合征诊断标准的常见功能性肠病[1]。FC的病理生理机制较为复杂，涉及结肠传输延迟、肛门直肠排便协调障碍、肠道感觉与分泌异常及肠–脑互动紊乱等多个环节[2]。目前治疗以生活方式调整、药物治疗(涉及泻剂、促分泌药和促动力药等)为主，但不同病理生理亚型的治疗反应存在差异，进一步明确可验证的关键机制，是推动FC分层干预和个体化治疗的重要基础[3]。近年来，肠道菌群及其代谢产物在FC发生发展中的作用受到关注。临床多组学研究显示，FC患者肠道菌群组成及代谢物谱与健康人存在差异，但肠道传输时间延长亦可能反向影响菌群结构，二者间的因果方向和介导机制尚未被完全阐明[4]。Fan等[5]在慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)患者中观察到粪便总胆汁酸及部分胆汁酸类别减少，并发现胆汁酸指标与排便表型相关，但该结果不宜外推至全部FC患者。肠道菌群可通过胆汁酸盐水解、去结合及生物转化等过程影响胆汁酸池的组成和结肠暴露，胆汁酸则可作为信号分子作用于G蛋白偶联胆汁酸受体1(G protein-coupled bile acid receptor 1, GPBAR1；又称TGR5)[6]。小鼠实验进一步表明，*Tgr5*基因敲除可导致全胃肠传输减慢、排便频次及粪便含水量下降，并使胆汁酸诱导的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)释放反应及结肠蠕动反射明显减弱或消失[7]。胆汁酸作为胆固醇在肝脏中代谢的终产物，不仅参与膳食脂质的乳化吸收，还可作为信号分子通过激活TGR5调控肠道动力、分泌与感觉功能，而肠道菌群是胆汁酸生物转化过程的关键参与者，由此形成的"肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴"可能连接肠道微生态紊乱与部分FC病理生理改变[8]。该轴涉及肠道菌群代谢、胆汁酸稳态及肠道神经内分泌调控等多个相互关联的环节，为阐释FC复杂的发病机制提供了新的研究视角，也为探索中药多成分、多靶点干预FC的潜在机制提供了研究框架。

中医学将FC归属于"便秘"范畴，治疗强调辨证施治，且重视恢复大肠传导功能。近年来，部分中药研究开始从胆汁酸合成、转运及受体信号等环节探讨其作用机制[9]。肉苁蓉总糖醇研究提示其促排便效应与胆汁酸代谢调整相关[10]；首荟通便胶囊研究发现，干预后血清及粪便中部分异常胆汁酸水平呈向正常对照组水平恢复的趋势[11]；上二黄丸研究则涉及顶端钠依赖性胆汁酸转运体(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT)、TGR5及环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)等指标变化[12]。这些研究覆盖的节点并不相同，不能相互替代作为完整轴的证据。相较于侧重"肠道菌群–胆汁酸轴"的综述[9]，本文进一步聚焦TGR5在不同细胞中的作用及其分子机制，从多节点相关性、局部功能干预和连续因果验证三个层面评价现有证据，并讨论天然成分直接激活TGR5的替代作用途径及相关安全性问题。本文将围绕"肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴"的生物学基础，结合FC的中医病机认识，系统梳理现有中药通过调控该轴治疗FC的研究进展(图1)，并对现有研究的局限性与未来研究方向进行讨论，以期为中医药治疗FC的机制阐释与临床



本图自左向右分为上游(蓝色)、中游(绿色)、下游(橙色)及功能效应(紫色) 4个模块。上游展示肝脏初级胆汁酸合成、与甘氨酸或牛磺酸结合及末端回肠重吸收过程; 中游展示肠道菌群介导的去结合、氧化还原、差向异构化及7α-脱羟基等胆汁酸生物转化过程; 下游展示具有受体活性的胆汁酸通过TGR5相关信号影响肠神经–内分泌调节的潜在机制; 功能效应模块展示上述信号与结肠推进、肠道动力、黏液分泌及排便表型的可能联系。黑色箭头表示生物转化、信号传递或功能调控方向, 绿色箭头表示回肠胆汁酸重吸收方向, 红色向上箭头分别表示cAMP水平、TPH1表达水平或活性及5-HT释放量增加。CA: 胆酸; CDCA: 鹅去氧胆酸; DCA: 脱氧胆酸; LCA: 石胆酸; BSH: 胆汁酸盐水解酶; EC: 肠嗜铬细胞; TGR5: Takeda G蛋白偶联受体5; Gαs: 刺激性G蛋白α亚基; AC: 腺苷酸环化酶; cAMP: 环磷酸腺苷; TPH1: 色氨酸羟化酶1; 5-HT: 5-羟色胺; FC: 功能性便秘。

The schematic is organized from left to right into four color-coded modules: upstream (blue), midstream (green), downstream (orange), and functional outcomes (purple). The upstream module illustrates hepatic synthesis of primary bile acids, conjugation with glycine or taurine, and reabsorption in the terminal ileum. The midstream module depicts gut microbiota-mediated bile acid biotransformation, including deconjugation, oxidation, reduction, epimerization, and 7α-dehydroxylation. The downstream module illustrates the potential mechanisms by which bile acids with receptor activity influence enteric neuroendocrine regulation through TGR5-related signaling. The functional outcomes module depicts the potential links between these signals and colonic propulsion, intestinal motility, mucus secretion, and defecation phenotypes. Black arrows indicate the direction of biotransformation, signal transduction, or functional regulation; the green arrow indicates ileal bile acid reabsorption; and red upward arrows indicate increased cAMP levels, TPH1 expression or activity, and 5-HT release, respectively. CA: cholic acid; CDCA: chenodeoxycholic acid; DCA: deoxycholic acid; LCA: lithocholic acid; BSH: bile salt hydrolase; EC: enterochromaffin cell; TGR5: Takeda G protein-coupled receptor 5; Gαs: stimulatory G-protein α subunit; AC: adenylate cyclase; cAMP: cyclic adenosine monophosphate; TPH1: tryptophan hydroxylase 1; 5-HT: 5-hydroxytryptamine; FC: functional constipation.

图1 “肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”参与功能性便秘的候选机制图

Fig.1 The candidate mechanism diagram of “gut microbiota-bile acid-TGR5 axis” involved in functional constipation

转化提供参考。

1 “肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”参与FC的生物学基础

胆汁酸除参与脂质消化吸收外, 亦是介导宿主与肠道微生物相互作用的重要信号分子。“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”的核心并非特定菌属丰度的单一变化, 而是菌群胆汁酸转化功能改变胆汁酸池组成及结肠暴露, 继而影响TGR5相关神经–内分泌信号[13]。该轴可能连接肠道微生态失衡与结肠动力、黏液分泌及排便表型, 但其作用受胆汁酸种类、肠段、宿主因素及肠肝循环共同调控。

1.1 肠道菌群介导胆汁酸生物转化

胆酸(cholic acid, CA)和鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)等初级胆汁酸在肝脏中合成后, 与甘氨酸或牛磺酸结合并随胆汁进入肠道, 大部分在末端回肠被重吸收, 未被吸收的部分进入结肠并接受菌群代谢[14]。肠道细菌可通过胆汁酸盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)介导胆汁酸去结合反应, 并通过羟基类固醇脱氢酶参与氧化、还原及差向异构化反应。此外, 少数携带胆汁酸诱导基因簇的肠道细菌可通过7α-脱羟基反应生成脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)、石胆酸(lithocholic acid, LCA)等次级胆汁酸[15]。BSH还可参与胺结合型胆汁酸的形成[16]; 另有研究发现, 部分肠道细菌可通过羟基类固醇脱氢酶直接转化结合型胆汁酸, 生成结合型次级胆汁酸, 而无需先进行去结合反应。此外, BSH广泛存在于人肠道多个主要菌门的细菌中, 但不同菌株对甘氨酸结合型和牛磺酸结合型胆汁酸的催化能力及底物选择性存在明显差异[17]。上述结果提示, 胆汁酸生物转化并非均遵循“先去结合、后转化”的单一路径。Yao等[18]在多形拟杆菌VPI-5482中鉴定出BSH编码基因*BT2086*, 敲除该基因后, 菌株对相应底物的去结合能力丧失, 基因回补后该功能恢复。与植物乳杆菌WCFS1中的BSH相比, *BT2086*编码的BSH表现出更明显的底物选择性。将野生型与BSH缺失菌株分别单菌定植于无菌小鼠后, 观察到宿主胆汁酸组成存在差异, 这为微生物功能基因影响胆汁酸代谢提供了实验依据。Funabashi等[19]通过体外实验重构了闪烁梭菌的胆汁酸7α-脱羟基代谢途径, 并将相关基因导入了生孢梭菌, 使其获得了生成DCA和LCA的能力。此外, 人体肠道原位取样研究显示, 不同肠道部位的胆汁酸组成存在明显差异, 原位采集的肠腔样本以CA等初级胆汁酸为主, 而粪便样本则以DCA、LCA等次级胆汁酸为主, 提示粪便胆汁酸谱不能完全反映上游肠段的胆汁酸组成及局部暴露情况[20]。因此, 评价中药对肠道菌群介导的胆汁酸转化功能的影响时, 不能仅凭16S rRNA测序获得的菌属丰度变化作出判断, 还应结合相关功能菌株鉴定、*bsh*/*bai*基因簇分析、相关酶活性检测和靶向胆汁酸代谢组学分析, 以更全面地评估中药干预后肠道菌群胆汁酸转化功能的变化。

1.2 胆汁酸稳态改变与FC表型

进入结肠的胆汁酸可通过改变肠腔渗透环境、调节液体转运及激活胆汁酸受体影响排便功能, 其效应取决于胆汁酸种类、结合状态、浓度和作用部位。Nakajima等[21]在控制饮食条件下发现, 慢性便秘患者粪便总胆汁酸和初级胆汁酸水平低于健康人, 抑制回肠胆汁酸转运后, 粪便胆汁酸排泄量增加并伴随排便症状减轻。Manabe等[22]发现依洛昔巴特治疗后总粪胆汁酸含量升高, 其变化与反映结肠内容物潴留的便秘指数下降相关。Goyal等[23]在多中心前瞻性比较效应研究中发现, 214例患者接受依洛昔巴特(108例)或普芦卡必利(106例)治疗8周后, 持续完全自发排便应答率分别为55.6%和33.9%。该研究并非随机分配, 仍可能存在治疗选择偏倚和残余混杂, 不能据此确立两药的因果性优效关系。上述结果主要反映回肠胆汁酸转运抑制的临床效应, 但未同步评估肠道菌群介导的胆汁酸转化功能, 也未验证促排便作用的TGR5依赖性, 因此尚不足以证明“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”各环节之间存在连续的因果关系。胆汁酸对排便的影响并非简单的剂量线性关系。不同胆汁酸在理化性质及受体激活能力方面存在差异, 其结合状态(结合型或游离型)和类别(初级或次级)亦会影响其生物学效应, 因此不能将不同类型胆汁酸的作用简单等同。适度增加结肠内胆汁酸暴露可能会促进结肠传输和排便, 但暴露水平过高也可能会引起腹泻、腹痛等不良反应[24]。此外, 粪便胆汁酸水平受肝脏胆汁酸合成、回肠重吸收、肠道菌群转化、结肠停留时间及胆汁酸被动吸收等多种因素共同影响, 其浓度测定结果还可能受到粪便含水量的影响[25]。因此, 便秘患者粪便胆汁酸水平降低既可能参与结肠传输减慢的发生, 也可能是肠道传输延迟及肠肝循环改变的结果。仅凭横断面相关性研究, 尚难明确粪便胆汁酸水平变化与结肠传输减慢之间的因果关系。

1.3 TGR5介导的胆汁酸信号与肠道神经–内分泌调节

TGR5是定位于细胞膜的Gαs偶联受体, 被胆汁酸激活后可促进腺苷酸环化酶活化并升高cAMP水平, 不同胆汁酸激活TGR5的能力不同[26]。在人源肠内分泌细胞模型中, TGR5选择性激动剂可升高肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell, EC细胞)内cAMP水平并促进5-HT释放, 为TGR5-cAMP-5-HT信号关联提供了功能性证据, 但尚不能据此直接推断FC患者体内TGR5的实际活化状态[27]。Alemi等[7]在小鼠结肠

肠嗜铬细胞及内在初级传入神经元中检测到TGR5的表达。离体结肠实验表明, DCA和LCA作用于结肠黏膜可诱发口侧收缩、肛侧舒张的蠕动反射, 其中DCA还可促进5-HT和CGRP释放, 上述胆汁酸诱导的反应在*Tgr5*基因敲除小鼠中减弱或消失。此外, DCA可抑制野生型小鼠离体近端结肠纵行肌的自发性节律收缩, 而机械刺激诱导的蠕动反射不受*Tgr5*基因敲除影响。这说明受体参与胆汁酸诱发的特定反应, 但其并不是所有肠运动的统一开关。

cAMP下游并非只有一条“促5-HT”路径。蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)及cAMP直接激活的交换蛋白(exchange protein directly activated by cAMP, Epac)均可传递TGR5信号。Rajagopal等[28]在胃平滑肌中发现, TGR5可通过PKA和Epac相关机制抑制RhoA/Rho激酶信号, 诱导胃平滑肌舒张。这一结果与胆汁酸作用于结肠黏膜后诱发的推进性蠕动并不矛盾, 但提示不同细胞中cAMP水平升高所产生的生物学效应可能存在差异, 不能一概将其解释为促进肠道动力。对于Cajal间质细胞和杯状细胞, 现有研究尚不足以证实其是中药通过TGR5发挥作用的直接靶细胞。干细胞生长因子受体c-kit相关指标的变化或结肠黏液分泌相关指标的改变, 均不能证明上述细胞中的TGR5被直接激活。这些变化也可能与肠嗜铬细胞释放5-HT、肠神经调节及上皮细胞间信号传递等间接机制有关[29]。因此, 仍需结合TGR5与细胞特异性标志物的共定位分析、细胞分离培养及功能检测、细胞类型特异性基因敲除等方法, 进一步明确TGR5在不同细胞中的分布及其功能。

TGR5还与法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)所调控的胆汁酸稳态存在交互作用, 而非孤立的线性通路。回肠FXR-FGF15/19信号通路可反馈调节肝脏胆汁酸合成。已有小鼠实验表明, FGF15可抑制肝脏胆固醇7α-羟化酶(cholesterol 7α-hydroxylase, CYP7A1)的表达, 从而减少胆汁酸合成[30]。Pathak等[31]在代谢性疾病小鼠模型中发现, 采用肠道限制性FXR激动剂fexaramine激活肠道FXR后, 肠道菌群组成及胆汁酸代谢发生改变, 并伴随TGR5/GLP-1信号激活。因此, FXR-FGF15/19反馈、ASBT介导的重吸收与菌群转化可共同改变TGR5配体环境, 但代谢病模型中的交互作用不能直接等同于FC机制, FXR与TGR5表达同步改变也不能证明二者按固定顺序传递信号。

无菌动物及定植模型进一步支持菌群胆汁酸代谢与结肠传输之间的联系。Li等[32]采用具有不同BSH活性的合成菌群定植无菌小鼠, 发现高BSH活性菌群可提高游离胆汁酸水平并加快结肠传输。进一步通过结肠腔内胆汁酸灌注实验发现, LCA促进结肠传输的作用较为明显, 且该作用可被TGR5抑制剂削弱。Chen等[29]在洛哌丁胺诱导的便秘小鼠中发现, 戊糖片球菌Li05干预可提高粪便BSH活性, 改变粪便中DCA及异构LCA等胆汁酸的含量, 并伴随TGR5、色氨酸羟化酶1(tryptophan hydroxylase 1, TPH1)及5-HT相关指标的变化。敲除*Tgr5*基因或抑制5-HT合成后, Li05改善胃肠传输和黏液分泌的作用减弱。该研究综合考察了Li05干预后胆汁酸代谢、TGR5相关信号及便秘相关表型的变化, 并通过基因敲除和药理学干预实验, 为TGR5及5-HT参与Li05的促排便作用提供了功能性证据。然而, 粪便BSH活性的变化尚不足以证明相关胆汁酸转化由Li05自身的特定功能基因介导。此外, 动物及类器官实验结果尚不能直接外推至临床。

综上, TGR5的净效应受细胞类型、胆汁酸种类、性别及肠段等因素影响。TGR5蛋白或基因表达水平升高只说明受体数量变化, 不能替代受体活性检测, 受体拮抗、基因敲除或补救实验可增强功能归因, 但仍需考虑药理抑制剂的特异性、全身敲除的间接影响及下游信号的时间顺序。

1.4 “肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”的整合机制

基于目前研究, “肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”的可能作用过程可概括为肠道菌群胆汁酸代谢酶及其功能改变, 使特定游离或次级胆汁酸的生成和结肠暴露发生变化, 具有受体活性的胆汁酸激活肠嗜铬细胞或肠神经系统中的TGR5, 进一步调节cAMP、TPH1及5-HT等信号, 最终影响结肠推进、黏液分泌和粪便性状[33]。其中, 菌群组成、胆汁酸谱和TGR5表达同时改变仅能提示多节点相关, 不能自动证明连续的因果链。目前, 该轴较强的因果证据主要来自无菌或定植动物、受体阻断或敲除实验及类器官研究, 临床FC研究则多集中于粪便胆汁酸变化和回肠胆汁酸转运抑制的临床效应, 尚缺少同时整合菌群功能基因、结肠特定胆汁酸暴露、TGR5活化及排便结局的研究[34]。此外, 宿主胆汁酸合成、ASBT、FXR信号、饮食及结肠传输时间均可影响该轴。因此, 现阶段宜将“肠

道菌群–胆汁酸-TGR5轴”界定为参与部分FC表型的可能机制之一，而不宜将其视为已确立的统一病理通路。

2 中药干预“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”的理论与作用基础

中药干预“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”的理论基础可从中医病机认识与现代肠道微生态药理两个层面理解。中医病机指导辨证立法与方药配伍，现代肠道微生态药理解释药物可能产生的生物学效应，二者属于不同理论体系，不宜将中医脏腑、证候与特定菌群或分子通路作简单对应。

2.1 FC中医病机与“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”的可能联系

FC属中医学“便秘”范畴，其病位在大肠，与脾、胃、肺、肝、肾功能失调相关，基本病理表现为大肠传导失司。脾胃为气机升降及水谷运化之枢，脾失健运则津液输布及气机运行受阻，肝失疏泄、肺失宣降以及肾失温煦或濡养亦可影响大肠传导[35]。临床治疗并非单纯以攻下通便为法，常根据气滞、燥热、气虚、阴虚及阳虚等不同病机，分别采用理气导滞、清热润肠、益气养阴或温阳通便等治法[36]。2024年《功能性便秘中医治未病干预指南》亦强调根据人群及证候特点进行分层干预，体现了中医药治疗FC重视整体状态和个体差异的特点[37]。从现代生物学角度看，大肠传导功能受到结肠动力、肠腔水分含量、黏液分泌、肠神经–内分泌调节及肠腔代谢环境等多种因素的共同影响，肠道菌群及胆汁酸代谢亦参与其中[38]。因此，“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”可作为解析部分中药调节肠道传输和分泌功能的现代机制切入点，但不应将“脾虚”等证候直接等同于“菌群失调”或“胆汁酸代谢异常”。

2.2 中药干预“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”的作用基础

中药多经口服进入胃肠道，其成分与肠道微生物具有较多的接触机会。肠道菌群可通过水解、还原、去结合等反应参与部分中药成分的生物转化，改变其肠腔暴露和吸收形式；反之，中药及其代谢物亦可能影响菌群组成、功能基因和微生物代谢产物[39]。目前研究发现这种双向作用不仅涉及短链脂肪酸，还涉及胆汁酸等宿主–微生物共代谢物[40]。中药可通过影响肠道菌群实现对胆汁酸代谢稳态的整体性调节，进而调控下游胆汁酸受体通路信号，这一作用路径恰好契合“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”级联调控的结构特点，也能够为中药多靶点整合调节的特征提供合理的生物学解释。

2.2.1 *调节菌群功能可能构成轴的上游环节* 中药对便秘相关菌群的影响不仅表现为菌群结构变化，还可能涉及宿主–微生物共代谢过程。上游环节需要区分“菌群组成变化”与“胆汁酸转化功能变化”。前者可由测序描述，后者应落实到功能菌株、*bsh*/*bai*基因簇及其酶活性。供体粪菌移植可用于评价中药部分药效的可转移性，而菌群清除后中药药效减弱则提示肠道菌群可能参与其作用。但粪菌移植实验需考虑残留药物及其他代谢物的干扰，菌群清除实验则需排除抗生素直接作用等混杂因素。进一步采用组成明确的菌群、关键功能基因缺失菌株及其回补菌株进行验证，有助于识别中药发挥作用所依赖的特定微生物功能。仅观察到“有益菌”丰度增加，尚不足以证明其与中药药效之间存在因果关系。

2.2.2 *胆汁酸稳态调节可能是连接肠道菌群与TGR5信号的关键环节* 胆汁酸处于“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”的中间环节，受肝脏合成、肠道菌群转化、回肠重吸收及结肠转运的共同影响。中药对胆汁酸代谢的影响不宜被简单概括为升高或降低，而应明确具体胆汁酸的种类、结合状态和绝对含量，以及其在不同肠段的分布与局部浓度。仅凭总胆汁酸含量测定结果或代谢通路富集分析结果，尚不能确定实际作用于TGR5的特定胆汁酸。通过在菌群胆汁酸转化功能受损后补充特定胆汁酸，并观察TGR5相关信号及排便表型能否恢复，可进一步检验该胆汁酸的介导作用。

2.2.3 *TGR5可能构成胆汁酸信号向促排便效应转化的下游节点* 与单纯检测TGR5表达水平相比，TGR5受体阻断或其编码基因沉默、敲除等实验可为判断TGR5是否参与中药的促排便作用提供更直接的功能性证据。然而，中药促排便作用的TGR5依赖性并不等同于完整的“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”依赖性，因为TGR5既可被宿主合成的初级胆汁酸激活，也可被部分天然成分直接激活，而不一定需要经过肠道菌群介导的胆汁酸转化过程。应结合cAMP等受体近端信号指标、下游5-HT变化及排便相关表型，并通过TGR5受体阻断或其编码基因敲除等实验，评价中药

促排便作用的TGR5依赖性, 进一步区分菌群介导的胆汁酸转化途径与不依赖该途径的替代作用机制。

2.2.4 天然成分直接激动TGR5的替代路径 天然成分不仅可能通过调节肠道菌群的胆汁酸转化功能, 改变特定胆汁酸的生成及其在肠道局部的暴露水平, 进而间接调节TGR5的活化及下游信号转导, 还可能不依赖菌群介导的胆汁酸转化而直接激活TGR5受体。Sato等[41]报道齐墩果酸具有TGR5激动活性。Lo等[42]在转染TGR5表达载体的CHO-K1细胞中观察到, 白桦脂酸可诱导浓度依赖性的cAMP相关信号反应; 在内源性表达TGR5的NCI-H716细胞中, 沉默*Tgr5*基因可减弱白桦脂酸诱导的相关效应, 为其具有TGR5依赖性激动活性提供了功能性证据。这些细胞实验支持部分天然成分具有TGR5激动活性, 但现有功能性证据尚不足以证实其与TGR5直接结合或明确其结合位点, 也不能据此推断其在FC患者中的临床疗效。熊去氧胆酸及其衍生物亦须按具体结构、受体活性和实际暴露水平分别评价, 不能仅凭“天然胆汁酸”属性推定强TGR5激动或促排便作用[26]。因此, 即使阻断TGR5可减弱中药的促排便作用, 也仅能提示TGR5参与其中, 尚不能证明其作用依赖完整的“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”。仍需区分中药成分直接激活TGR5与通过菌群介导的胆汁酸代谢变化间接激活TGR5的作用途径, 并进一步验证各环节的必要性。综上, 中药可能通过调节肠道菌群、胆汁酸代谢及TGR5相关信号等不同层级发挥生物学作用, 部分天然成分还可能不依赖菌群介导的胆汁酸转化而直接激活TGR5。

3 中药调控“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”治疗FC的研究进展

近年来, 针对中药治疗FC的机制研究已逐步从单一肠动力或神经递质层面, 转向肠道菌群及其代谢产物维度。但目前针对“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”的相关研究仍存在显著的证据分布不均特征, 聚焦菌群结构与排便表型的研究占比较高, 而针对胆汁酸谱靶向分析及TGR5功能验证的研究相对匮乏[43]。现有中药治疗便秘的机制研究多采用洛哌丁胺或地芬诺酯诱导的便秘动物模型, 而以FC患者为研究对象, 同时评价肠道菌群、胆汁酸代谢及TGR5相关信号的临床研究仍较少[44]。据此, 本文将按照“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”的上游调控、中间衔接、下游节点层级, 梳理当前已有的研究证据, 总结不同环节中药干预的特点, 同时对“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”调控的现有证据进行整合分析, 明确目前研究中存在的局限与不足, 以期为后续中药治疗FC的机制研究提供参考方向, 推动基于该轴的中医药现代化机制阐释。

3.1 调节肠道菌群组成及代谢功能的研究

肠道菌群是“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”的上游环节, 近年来中药研究已由单纯观察菌群丰度逐步向代谢功能及菌群依赖性验证延伸。Ruan等[45]研究发现, FC患者治疗反应与微生物来源芳香族微量胺及外周5-HT相关, 将治疗后患者的粪菌移植至受体小鼠, 或给予能产生芳香族微量胺的工程化干酪乳杆菌, 均可改善便秘样表型, 补充酪胺也可产生促排便效应, 涉及微量胺相关受体1(trace amine-associated receptor 1, TAAR1)及5-HT合成。该研究通过粪菌移植、工程菌干预及酪胺补充等实验, 将中药治疗反应与功能菌、特定微生物代谢物及宿主受体信号联系起来, 为肠道菌群参与中药药效提供了较单纯菌群相关性分析更进一步的功能性证据。然而, 该研究主要涉及“芳香族微量胺-TAAR1”信号通路, 而非“胆汁酸-TGR5”通路, 且现有结果尚不足以确定CDD-2101中某一化学成分为其唯一药效物质。Zhang等[46]采用洛哌丁胺诱导便秘大鼠, 发现润肠通秘茶干预后排便频次、粪便含水量和肠道推进等指标均有所改善, 并伴随菌群及短链脂肪酸变化。该研究还开展了粪菌移植实验, 将治疗后供体的粪菌移植至便秘模型动物, 研究发现, 接受润肠通秘茶干预组供体粪菌移植的便秘模型动物, 其部分便秘相关表型得到改善, 提示润肠通秘茶的部分促排便效应可通过粪菌移植在受体动物中重现。该研究主要涉及干细胞因子(stem cell factor, SCF)及其受体c-kit相关信号通路, 尚缺乏胆汁酸-TGR5信号介导作用的连续因果证据, 因此不能据此认定完整的“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”已得到验证。Ge等[47]对STC患者来源粪菌的研究支持便秘相关微生态可能影响受体胃肠动力, 但疾病来源粪菌的移植结果不能替代特定中药的菌群介导机制验证。Wang等[48]在地芬诺酯诱导的STC小鼠中发现, 济川煎干预后肠道菌群组成发生变化; 在肠神经调节方面, 结肠5-HT和P物质水平升高, 且其他肠神经系统相关指标亦发生变化。Shen等[49]发现, 加味枳术丸可缓解洛哌丁胺诱导的STC大鼠菌群失衡, 并导致血清5-HT和乙酰

胆碱水平的变化。上述研究提示肠道菌群变化可能与神经递质水平及肠道动力的改变有关，但尚未明确介导促排便作用的关键功能菌株，也未验证菌群的胆汁酸转化功能及TGR5受体活化情况，因此不能仅凭菌属丰度变化推断胆汁酸-TGR5信号通路被激活或增强。Zhang等[50]在助阳通便汤临床研究中发现治疗后FC患者肠道中双歧杆菌属、乳杆菌属、普拉梭菌的丰度，以及乙酸、丙酸与炎症相关指标水平均发生改变。该研究为肠道微生态变化提供了临床观察依据，但尚未验证肠道菌群在促排便效应中的介导作用，也未开展胆汁酸谱检测及TGR5功能验证，因此尚不足以证明“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”各环节之间存在连续的因果关系。

3.2 调节胆汁酸代谢及相关信号通路的研究

相较于菌群研究，直接观察中药对胆汁酸组成、转运及受体信号影响的研究较少。Yang等[51]在脾虚便秘大鼠模型中，采用16S rRNA测序结合靶向与非靶向代谢组学分析，发现白术干预后血浆和粪便中部分异常胆汁酸水平呈向正常对照组水平恢复的趋势，同时伴随肠道菌群组成及结肠TGR5表达水平的变化。上述结果提示肠道菌群、胆汁酸代谢及TGR5相关指标存在关联，但尚不能证明三者之间存在连续的因果关系。张旭河等[52]采用洛哌丁胺诱导的便秘小鼠模型，比较了不同生长年限白术的药效。该研究通过粪便非靶向代谢组学分析，并结合结肠总胆汁酸含量及FXR/TGR5相关蛋白表达水平的检测结果，发现胆汁酸代谢可能参与白术改善便秘的作用，但该研究未进行肠道菌群检测。因此，前者覆盖菌群–胆汁酸–受体多个节点，后者主要提供胆汁酸代谢与受体相关证据，仅依据总胆汁酸或通路富集尚不能判断具体效应配体。Du等[53]发现大黄提取物可同时影响肠道菌群组成及胆汁酸稳态，伴随结肠TGR5、TPH1和5-HT相关信号变化。该研究提示肠道菌群组成、胆汁酸代谢及TGR5相关信号的变化可能与大黄提取物改善STC的作用有关。然而，由于提取物含有多种成分，现有证据尚不足以明确发挥关键作用的活性成分及参与胆汁酸转化的功能菌株，也尚未证实“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”各环节之间存在连续的因果关系。首荟通便胶囊的研究采用地芬诺酯诱导的STC大鼠模型，通过靶向代谢组学及质谱成像技术发现，干预后血清和粪便中异常的胆汁酸水平呈向对照组水平恢复的趋势，提示不同生物样本中的胆汁酸变化可能存在差异，不宜简单概括为升高或降低[11]。上二黄丸研究采用洛哌丁胺造模并比较全方与药对拆方，全方及黄芩–黄连组出现促排便及胆汁酸相关指标(涉及ASBT、TGR5、cAMP和5-HT)改善。升麻–柴胡组TGR5表达水平及cAMP水平升高，而5-HT未出现显著变化。结果说明同一方药体系中各指标也不必同步，拆方比较有助于定位配伍贡献，但尚不能替代单一成分、菌株功能或受体必要性的验证[12]。Wang等[54]将川陈皮素这一明确单体用于洛哌丁胺诱导的STC小鼠模型，观察到肠道推进和屏障相关指标改善，以及相关菌群变化，回肠FXR/TGR5-ASBT相关信号与结肠FXR/TGR5/5-HT3R(5-hydroxytryptamine receptor 3)相关指标亦发生变化。该研究采用化学结构明确的单体成分川陈皮素对STC小鼠进行了干预，并考察了回肠和结肠相关信号指标的变化。然而，菌属水平的变化尚不足以明确关键功能菌株，多个受体及转运蛋白相关指标的同步变化也仅提示多节点关联，尚不足以证明“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”各环节之间存在连续的因果关系。

3.3 调控TGR5相关信号及肠道动力的研究

TGR5是介导胆汁酸信号调节肠道神经–内分泌功能的重要受体。因此，通过受体阻断或基因敲除等功能性干预，观察中药促排便效应是否减弱，是评价其TGR5依赖性的重要依据。刘萌等[55]在复方地芬诺酯诱导的便秘大鼠模型中发现，四磨汤干预可改善肠道推进功能，并伴随TGR5、瞬时受体电位锚蛋白1(transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1)、5-HT及5-HT3R相关指标的变化；给予TGR5抑制剂SBI-115后，四磨汤的部分作用减弱。该研究提供了动物水平的TGR5药理学阻断证据，但尚缺乏菌群胆汁酸转化功能及胆汁酸谱的同步检测证据，且需考虑抑制剂特异性等因素的影响。因此，现有结果主要支持TGR5相关信号参与四磨汤的促排便作用，尚不足以证明完整的“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”介导该作用。Zhan等[56]研究发现，芍药苷干预后，TGR5/TRPA1信号及磷脂酶C-γ1(phospholipase C-γ1, PLC-γ1)、磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2)和5-HT等相关指标发生变化。在细胞实验中，加入TGR5抑制剂SBI-115后，芍药苷诱导的5-HT释放减少。该研究以化学结构明确的芍药苷为干预对象，并开展了TGR5受体功能阻断实验。然而，相关阻断实

验主要在细胞水平开展, 尚不能证明芍药苷在动物体内的促排便作用依赖TGR5。此外, 研究未同步评价肠道菌群的胆汁酸转化功能及胆汁酸组成, 因此尚不足以证明其促排便效应由完整的“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”介导。

3.4 中药干预“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”的证据整合与评价

目前中药干预“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”的研究可呈现出由局部向连续机制逐步推进的特点。现有研究的优势分布在不同环节: CDD-2101研究将功能菌、特定微量胺及宿主受体联系起来, 但涉及的并非胆汁酸-TGR5通路; 润肠通秘茶研究通过粪菌移植实验, 提示其部分促排便效应具有菌群相关的可转移性; 白术干预脾虚便秘大鼠的研究同时观察到肠道菌群组成、胆汁酸代谢及TGR5表达的变化, 而不同生长年限白术干预便秘小鼠的研究主要涉及胆汁酸代谢及FXR/TGR5相关指标, 未同步开展肠道菌群检测; 四磨汤和芍药苷增加了局部受体功能证据; 川陈皮素则有利于在明确单体条件下比较回肠与结肠的多节点变化。上述证据彼此互补, 但不能跨研究拼接为同一中药的已证实因果链。要验证中药促排便作用是否依赖完整的“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”, 仍需在同一研究体系中, 针对关键菌群胆汁酸转化功能、特定胆汁酸及TGR5相关信号开展逐层干预与补救实验, 并区分中药成分直接激活TGR5等替代作用途径。相关研究证据见表1。

4 讨论与展望

综上所述, 肠道菌群介导的胆汁酸转化及TGR5相关信号参与部分中药改善FC的作用, 但总体研究仍以动物实验和多节点相关分析为主, 完整因果链尚未建立。FC可表现为正常传输型便秘、慢传输型便秘及排便障碍型便秘等不同病理生理类型, 而目前中药作用机制研究多采用洛哌丁胺或复方地芬诺酯诱导的便秘动物模型, 主要模拟短期肠道动力抑制, 难以充分反映临床FC的异质性。然而部分研究亦强调便秘微生态证据存在研究设计、样本量及表型差异, 因此后续研究应结合结肠传输及肛门直肠功能进行分层, 并排除饮食、年龄及药物等混杂因素。而现有研究多停留于“菌群丰度–胆汁酸水平-TGR5表达”的同步变化。16S rRNA测序不能直接反映胆汁酸代谢功能, 胆汁酸与TGR5表达同时改变亦不足以证明介导关系。后续研究应结合宏基因组学或宏转录组学分析、BSH活性及胆汁酸诱导基因簇相关功能检测, 以及靶向胆汁酸代谢组学分析, 并通过菌群清除、粪菌移植、特定胆汁酸补充及TGR5药理学阻断或其编码基因敲除等实验, 逐步验证“中药干预–菌群胆汁酸转化功能–特定胆汁酸变化-TGR5信号–排便表型”各环节之间的因果关系。同时, 胆汁酸具有种类、结合状态及部位依赖性, 仅检测总胆汁酸难以反映TGR5实际配体环境, 应区分不同生物样本中的特定胆汁酸, 结合cAMP、5-HT等下游指标评价TGR5功能, 而非以受体表达水平升高替代受体活化。中药应强化药材基原、炮制、提取工艺及关键成分的质量控制, 并关注口服后肠道菌群转化产物及真实肠腔暴露情况。制剂标准化、临床研究方法学质量及机制标志物验证仍是提高证据可重复性和转化价值的重要环节。临床研究应以完全自发排便、粪便性状、症状严重程度及生活质量等患者相关结局为核心, 将菌群功能和胆汁酸谱作为机制指标, 而不以微生态变化替代疗效评价。

总体而言, 目前“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”适宜作为中药治疗FC的候选机制框架, 而非已确立的统一作用通路。未来研究应由相关性发现转向因果关系验证, 在中药制剂标准化的基础上, 结合功能多组学分析、逐层阻断与补救实验及前瞻性临床研究, 进一步明确“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”在不同FC表型中的作用及其对中药促排便效应的贡献, 从而为阐明中药治疗FC的作用机制及推动中药在FC治疗中的精准应用提供更可靠的依据。

参考文献 (References)

[1] Mearin F, Lacy B E, Chang L, et al. Bowel disorders [J]. Gastroenterology, 2016, 150(6): 1393-1407.e5.

[2] Bharucha A E, Lacy B E. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation [J]. Gastroenterology, 2020, 158(5): 1232-1249.e3.

[3] Chang L, Chey W D, Imdad A, et al. American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology clinical practice guideline: pharmacological management of chronic idiopathic constipation [J]. Gastroenterology, 2023, 164(7): 1086-1106.

[4] Ryu J E, Shin S Y, Ahn J S, et al. Multiomics insights into functional constipation: exploring microbiome, metabolome, and lipidome independent of transit time [J]. Digestive and Liver Disease, 2025, 57(10): 1927-1937.

[5] Fan Y D, Xu C, Xie L L, et al. Abnormal bile acid metabolism is an important feature of gut microbiota and fecal metabo-

表1 中药治疗功能性便秘与“肠道菌群–胆汁酸-TGR5轴”相关的研究证据

Table 1 Evidences related to the gut microbiota-bile acid-TGR5 axis in traditional Chinese medicine interventions for functional constipation

干预 Intervention	实验对象及造模 Experimental subject/model	作用靶点 Targets	节点 Node	信号通路 Signaling pathway	因果性干预与证据判断 Causal intervention and evidence assessment	参考文献 Reference
Atractylodes macrocephala rhizome	Rats with spleen-deficiency constipation	Gut microbiota; 17 bile acids; TGR5	Gut microbiota-bile acid-TGR5	Bile acid metabolism; TGR5	Multi-node association; no sequential blockade/rescue	[51]
Atractylodes macrocephala rhizome	Loperamide-induced constipation mice	Total bile acids; FXR/TGR5	Bile acid-receptor	FXR/TGR5	Gut microbiota not assessed; no receptor functional validation	[52]
Rhubarb extract	STC rats	Gut microbiota; bile acids; TGR5/TPH1/5-HT	Gut microbiota-bile acid-TGR5	TGR5/TPH1/5-HT	Multi-node association; causal chain not established	[53]
Simo decoction	Rats with compound diphenoxylate-induced STC	Intestinal transit; TGR5/TRPA1; 5-HT	TGR5 downstream	TGR5/TRPA1/5-HT	SBI-115 attenuated the effects; local receptor-level evidence	[55]
Run Chang Tong Mi tea	Rats with loperamide-induced constipation	Gut microbiota; SCFAs (short-chain fatty acids); SCF/c-kit	Upstream microbiota	SCFAs; SCF/c-kit	FMT supported partial transferability; bile acid-TGR5 mediation not established	[46]
Jichuan decoction	Mice with diphenoxylate-induced STC	Gut microbiota; 5-HT; substance P	Microbiota-neurotransmitters	5-HT; substance P	Correlative evidence; bile acid function not validated	[48]
Modified Zhizhu pill	Rats with loperamide-induced STC	Gut microbiota; 5-HT; acetylcholine	Microbiota-neurotransmitters	5-HT; acetylcholine	Correlative evidence; no bile acid-TGR5 validation	[49]
Zhuyang Tongbian decoction	Patients with FC	Gut microbiota; acetate/propionate	Upstream microbiota	Microbial metabolism; SCFAs	Clinical association; bile acid profile/TGR5 function not assessed	[50]
Nobiletin	Mice with loperamide-induced STC	Gut microbiota; ileal/colonic receptor and transport signals	Microbiota-bile acid signaling-TGR5	FXR/TGR5-ASBT; TGR5/5-HT3R	Defined single compound; multi-node association; no stepwise validation	[54]
Paeoniflorin	Rats with loperamide-induced STC; cells	TGR5/TRPA1; PLC-γ1/PIP2; 5-HT	TGR5 functional node	TGR5/TRPA1/PLC-γ1/PIP2/5-HT	Cellular SBI-115 blockade; no *in vivo* evidence for the complete axis	[56]
Shouhui Tongbian capsule	Rats with diphenoxylate-induced STC	Serum/fecal bile acid profiles	Bile acid homeostasis	Bile acid metabolism	Metabolite-level evidence; no microbiota/TGR5 functional validation	[11]
Shangerhuang Wan	Loperamide-treated rats	ASBT; TGR5; cAMP; 5-HT	Transport-TGR5-related signaling	ASBT/TGR5/cAMP/5-HT	Formula-decomposition analysis supports compatibility; no sequential causal validation	[12]

lites in patients with slow transit constipation [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022, 12: 956528.

[6] Wahlström A, Sayin S I, Marschall H U, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism [J]. Cell Metabolism, 2016, 24(1): 41-50.

[7] Alemi F, Poole D P, Chiu J, et al. The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice [J]. Gastroenterology, 2013, 144(1): 145-154.

[8] Fiorucci S, Distrutti E. Bile acid-activated receptors, intestinal microbiota, and the treatment of metabolic disorders [J]. Trends in Molecular Medicine, 2015, 21(11): 702-714.

[9] 孔祥瑞, 张齐猛, 邹跃, 等. 基于肠道菌群–胆汁酸轴的中医药治疗功能性便秘机制研究进展[J]. 中国药房, 2026, 37(2): 244-249.
Kong X R, Zhang Q M, Zou Y, et al. Research progress on the mechanisms of traditional Chinese medicine in treating functional constipation based on the gut microbiota-bile acid axis [J]. China Pharmacy, 2026, 37(2): 244-249.

[10] Yin H M, Gao X, Yang H, et al. Total alditols from *Cistanche deserticola* attenuate functional constipation by regulating bile acid metabolism [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 320: 117420.

[11] Zhang N, Gu D, Guo N, et al. Integration of UPLC-MS/MS-based metabolomics and desorption electrospray ionization-mass spectrometry imaging reveals that Shouhui Tongbian

Capsule alleviates slow transit constipation by regulating bile acid metabolism [J]. Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences, 2024, 1247: 124331.

[12] 曾耀莹, 都广礼. 上二黄丸通过调节胆汁酸代谢促进功能性便秘大鼠肠动力的配伍机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(6): 1-8.
Zeng Y Y, Du G L. Compatibility mechanism of Shangerhuang Wan in enhancing intestinal motility in rat model of functional constipation by regulating bile acid metabolism [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2025, 31(6): 1-8.

[13] Collins S L, Stine J G, Bisanz J E, et al. Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease [J]. Nature Reviews Microbiology, 2023, 21(4): 236-247.

[14] Fleishman J S, Kumar S. Bile acid metabolism and signaling in health and disease: molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2024, 9(1): 97.

[15] Ridlon J M, Kang D J, Hylemon P B. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria [J]. Journal of Lipid Research, 2006, 47(2): 241-259.

[16] Rimal B, Collins S L, Tanes C E, et al. Bile salt hydrolase catalyses formation of amine-conjugated bile acids [J]. Nature, 2024, 626(8000): 859-863.

[17] Lucas L N, Jillella M, Cattaneo L E, et al. Investigation of bile salt hydrolase activity in human gut bacteria reveals production of conjugated secondary bile acids [J]. Nature Communications, 2026, 17(1): 3077.

[18] Yao L N, Seaton S C, Ndousse-Fetter S, et al. A selective gut bacterial bile salt hydrolase alters host metabolism [J]. eLife, 2018, 7: e37182.

[19] Funabashi M, Grove T L, Wang M, et al. A metabolic pathway for bile acid dehydroxylation by the gut microbiome [J]. Nature, 2020, 582(7813): 566-570.

[20] Shalon D, Culver R N, Grembi J A, et al. Profiling the human intestinal environment under physiological conditions [J]. Nature, 2023, 617(7961): 581-591.

[21] Nakajima A, Ishizaki S, Matsuda K, et al. Impact of elobixibat on serum and fecal bile acid levels and constipation symptoms in patients with chronic constipation [J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2022, 37(5): 883-890.

[22] Manabe N, Bukeo E, Konishi T, et al. Elobixibat improves stool/gas distribution and fecal bile acids in older adults with chronic constipation [J]. JGH Open, 2025, 9(8): e70223.

[23] Goyal O, Goyal M K, Singh B, et al. Elobixibat versus prucalopride in functional constipation: a prospective comparative effectiveness study [J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2026, 64(8): 1071-1082.

[24] Nakajima A, Seki M, Taniguchi S, et al. Safety and efficacy of elobixibat for chronic constipation: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial and an open-label, single-arm, phase 3 trial [J]. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2018, 3(8): 537-547.

[25] Schött H F, Chua E W L, Mir S A, et al. Evaluation of normalization approaches for quantitative analysis of bile acids in human feces [J]. Metabolites, 2022, 12(8): 723.

[26] Kawamata Y, Fujii R, Hosoya M, et al. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids [J]. Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(11): 9435-9440.

[27] Beumer J, Geurts M H, Geurts V, et al. Description and functional validation of human enteroendocrine cell sensors [J]. Science, 2024, 386(6719): 341-348.

[28] Rajagopal S, Kumar D P, Mahavadi S, et al. Activation of G protein-coupled bile acid receptor, TGR5, induces smooth muscle relaxation via both Epac- and PKA-mediated inhibition of RhoA/Rho kinase pathway [J]. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2013, 304(5): G527-G535.

[29] Chen H, Wang F J, Li S J, et al. Protective effect of *Pediococcus pentosaceus* Li05 on constipation via TGR5/TPH1/5-HT activation [J]. Microbial Biotechnology, 2025, 18(11): e70257.

[30] Inagaki T, Choi M, Moschetta A, et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis [J]. Cell Metabolism, 2005, 2(4): 217-225.

[31] Pathak P, Xie C, Nichols R G, et al. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism [J]. Hepatology, 2018, 68(4): 1574-1588.

[32] Li N S, Koester S T, Lachance D M, et al. Microbiome-encoded bile acid metabolism modulates colonic transit times [J]. iScience, 2021, 24(6): 102508.

[33] Ticho A L, Malhotra P, Dudeja P K, et al. Bile acid receptors and gastrointestinal functions [J]. Liver Research, 2019, 3(1): 31-39.

[34] Zhang S S, Wang R X, Li D Y, et al. Role of gut microbiota in functional constipation [J]. Gastroenterology Report, 2021, 9(5): 392-401.

[35] 张声生, 沈洪, 张露, 等. 便秘中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 中医杂志, 2017, 58(15): 1345-1350.

[36] 李军祥, 陈誩, 柯晓. 功能性便秘中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(1): 18-26.

[37] 周青, 韩秀珍, 商竞宇, 等. 功能性便秘中医治未病干预指南[J]. 江苏中医药, 2024, 56(7): 47-50.

[38] Camilleri M, Ford A C, Mawe G M, et al. Chronic constipation [J]. Nature Reviews Disease Primers, 2017, 3: 17095.

[39] Xia W R, Liu B, Tang S Y, et al. The science behind TCM and Gut microbiota interaction-their combinatorial approach holds promising therapeutic applications [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022, 12: 875513.

[40] Yue S J, Wang W X, Yu J G, et al. Gut microbiota modulation with traditional Chinese medicine: a system biology-driven approach [J]. Pharmacological Research, 2019, 148: 104453.

[41] Sato H, Genet C, Strehle A, et al. Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea* [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007, 362(4): 793-798.

[42] Lo S H, Cheng K C, Li Y X, et al. Development of betulinic acid as an agonist of TGR5 receptor using a new *in vitro* assay [J]. Drug Design, Development and Therapy, 2016, 10: 2669-2676.

[43] Xu Z Y, Liu T H, Zhou Q L, et al. Roles of Chinese medicine and gut microbiota in chronic constipation [J]. Evidence-

Based Complementary and Alternative Medicine, 2019, 2019: 9372563.

[44] Kongdang P, Pruksakorn D, Koonrungsesomboon N. Preclinical experimental models for assessing laxative activities of substances/products under investigation: a scoping review of the literature [J]. American Journal of Translational Research, 2022, 14(2): 698-717.

[45] Ruan S F, Li Y Q, Ning Z W, et al. Gut microbe-derived aromatic trace amines mediate individual variability in response to herbal medicine CDD-2101 for functional constipation [J]. Pharmacological Research, 2025, 217: 107810.

[46] Zhang C X, Jiang Y N, Li X W, et al. Run Chang Tong Mi tea alleviates functional constipation through regulating gut microbiota and SCF/c-kit pathway [J]. Phytomedicine, 2026, 159: 158519.

[47] Ge X L, Zhao W, Ding C, et al. Potential role of fecal microbiota from patients with slow transit constipation in the regulation of gastrointestinal motility [J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 441.

[48] Wang X M, Lü L X, Li J H, et al. Therapeutic efficacy of Jichuan decoction in slow-transit constipation: focus on gut microbiota modulation [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2026, 46(3): 544-551.

[49] Shen X L, Zhou X T, Ren M, et al. Modified Zhizhu Pill improves the loperamide-induced slow transit constipation via gut microbiota and neurotransmitters in microbiota-gut-brain axis [J]. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2024, 48(7): 102410.

[50] Zhang X, Yin H, Yang X, et al. Therapeutic mechanism of Zhuyang Tongbian Decoction in treating functional constipation: insights from a pilot study utilizing 16S rRNA sequencing, metagenomics, and metabolomics [J]. International Journal of General Medicine, 2025, 18: 1007-1022.

[51] Yang P, Qin L L, Yu M, et al. Rhizome of *Atractylodes macrocephala* alleviates spleen-deficiency constipation in rats by modulating gut microbiota and bile acid metabolism [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2025, 348: 119884.

[52] 张旭河, 曾珍, 郭奥奥, 等. 不同生长年限白术治疗慢传输型便秘的药效比较及其作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2026, 51(3): 763-773.
Zhang X H, Zeng Z, Guo A A, et al. Efficacy comparison of Atractylodis Macrocephalae Rhizoma with different growth years in treatment of slow transit constipation and its mechanism [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2026, 51(3): 763-773.

[53] Du Y M, Zhang Z M, Huang W Q, et al. Rhubarb extract ameliorates slow-transit constipation in rats by modulating gut microbiota and bile acid homeostasis [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2026, 371: 122105.

[54] Wang D L, Zhu H L, Zhou H, et al. Effects and mechanisms of nobiletin on gut motility by coordinating bile acid signaling via dual ileal-colonic axes in STC model mice [J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2026, 155: 110385.

[55] 刘萌, 徐青霞, 朱阳阳, 等. 四磨汤通过调节TGR5/TRPA1信号通路对慢传输型便秘大鼠肠道动力的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(12): 1566-1571.
Liu M, Xu Q X, Zhu Y Y, et al. Effect of Simo decoction on intestinal motility in rats with slow transit constipation by regulating the Takeda G protein-coupled receptor 5/transient receptor potential ankyrin 1 signaling pathway [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2024, 49(12): 1566-1571.

[56] Zhan Y, Wen Y, Zhang L L, et al. Paeoniflorin improved constipation in the loperamide-induced rat model via TGR5/TRPA1 signaling-mediated 5-hydroxytryptamine secretion [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021, 2021: 6076293.