

• 综 述 •

重楼皂苷 I 通过 Wnt/ β -catenin 通路影响神经母细胞瘤凋亡的研究进展程绍浩, 田春梅[△]

(滨州医学院附属医院儿科, 山东 滨州 256600)

[摘要] 神经母细胞瘤(NB)是一种起源于早期神经细胞的恶性肿瘤,主要发生在婴幼儿和儿童中,通常源于腹部、胸部或肾上腺的交感神经系统。重楼皂苷 I (PP I)是从重楼属植物中提取的一种甾体皂苷,对肝癌、肺癌、膀胱癌、骨肉瘤、神经胶质瘤等多种恶性肿瘤有抑制作用。越来越多的研究显示,PP I 对肿瘤细胞的凋亡具有明显的促进作用。该文就 PP I 通过调控 Wnt/ β -catenin 通路对 NB 凋亡的影响及其作用机制进行了综述。

[关键词] 重楼皂苷 I; Wnt/ β -catenin 通路; 神经母细胞瘤; 凋亡; 作用机制

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.06.043 **中图法分类号:**R739.4

文章编号:1009-5519(2025)06-1498-04 **文献标识码:**A

Research progress of polyphyllin I affecting apoptosis of neuroblastoma through Wnt/ β -catenin pathway

CHENG Shaohao, TIAN Chunmei[△]

(Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou, Shandong 256600, China)

[Abstract] Neuroblastoma (NB) is a malignant tumor originated from early nerve cells, which mainly occurs in infants and children, usually from the sympathetic nervous system of the abdomen, chest or adrenal gland. Polyphyllin I (PP I) is a steroidal saponin extracted from Paris plants. It has inhibitory effects on liver cancer, lung cancer, bladder cancer, osteosarcoma, glioma and other malignant tumors. More and more studies have shown that PP I can significantly promote the apoptosis of tumor cells. This article reviews the effect of PP I on apoptosis of Nb by regulating Wnt/ β -catenin pathway and its mechanism.

[Key words] Polyphyllin I; Wnt/ β -catenin pathway; Neuroblastoma; Apoptosis; Mechanism of action

神经母细胞瘤(NB)是一种在儿童阶段发病率较高的恶性肿瘤,其发病机制较为复杂,具有生长迅速、转移发生较早、治疗及预后效果不理想等特点^[1]。因此,寻找新的治疗靶点和药物具有重要意义。重楼属隶属于百合科,主产于云南、四川、贵州等地^[2],具有止血^[3]、抗肿瘤^[4]、调节免疫^[5]、清热解毒、消肿止痛^[6]等作用。重楼皂苷 I (PP I)是从重楼属植物中提取的一种甾体皂苷,对肝癌、肺癌、膀胱癌、骨肉瘤、神经胶质瘤等多种恶性肿瘤有抑制作用^[7]。近年来,PP I 在抗肿瘤领域的研究逐渐增多,尤其是在调控肿瘤细胞凋亡方面显示出了良好的潜力。本文综述了 PP I 通过调控 Wnt/ β -catenin 通路对 NB 凋亡的影响及其作用机制。

1 Wnt/ β -catenin 通路概述

Wnt 基因是 NUSSE 等在 1982 年在试验过程中

克隆获得的一种原癌基因,其之所以被称为 Wnt 基因,是由于该基因被发现与果蝇的胚胎发育基因 Wingless (Wg) 同源^[8]。Wnt/ β -catenin 通路是 Wnt 信号通路的经典途径^[9],也是目前 Wnt 信号通路里研究最多、最深入的一条通路,其参与了细胞生长、增殖和凋亡等过程^[10]。Wnt 经典通路的核心蛋白是 β -catenin 蛋白,主要的配体是 Wnt3a、Wnt5a 和 Wnt-1 等^[11],与配体结合的受体是 Fzd 家族或低密度脂蛋白相关性受体^[12]。与 G 蛋白类似,Fzd 蛋白也是一族 7 次跨膜受体。Wnt 配体与 Fzd 受体结合后,激活胞内的 Dishevelled 蛋白 (Dvl/Dsh),Dvl 将抑制信号传递给由腺瘤结肠息肉蛋白、 β -catenin 同轴蛋白、丝苏氨酸蛋白激酶 3 (GSK3)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1 共同组成的复合体^[13],使胞内 β -catenin 降解减少、可溶性 β -catenin 水平升高。当到达一定水平

[△] 通信作者, E-mail: 0532272@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250507.0957.002\(2025-05-07\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250507.0957.002(2025-05-07))

时, β -catenin 还会进入细胞核, 与淋巴细胞增强因子、T 细胞因子(TCF)的转录因子结合形成复合物, 从而使其从转录抑制因子转化为转录激活因子, 激活下游基因的转录, 实现 Wnt 经典通路的激活^[14]。

2 PP I 对 Wnt/ β -catenin 通路的调控作用

Wnt/ β -catenin 通路是 Wnt 信号通路的经典途径, 也是介导细胞凋亡的最主要通路之一。PP I 调控 Wnt/ β -catenin 通路的方式之一在于: PP I 能够抑制 β -catenin 或 Wnt/ β -catenin 通路, 减少 β -catenin 的下游基因的转录和核转位, 从而发挥促进细胞凋亡和抑制细胞增殖的作用。有研究表明, 与 β -catenin 标准抑制剂 IWP4 和 cardionogen 1 相比, PP I 对 β -catenin 具有更好的结合能^[15], 对 β -catenin 或 Wnt/ β -catenin 通路具有较好的抑制作用。此外, CHANG 等^[16]研究发现, PPI 可以通过抑制 GSK-3 β 的磷酸化来抑制 143-B 骨肉瘤细胞的生长, 从而促进 GSK-3 β 的 β -catenin 磷酸化, 使其成为降解的靶点, 进而灭活 Wnt/ β -catenin 通路来抑制人骨肉瘤的生长。LI 等^[17]给经受了横主动脉收缩或假手术的成年雄性 C57BL/6J 小鼠持续腹腔注射 4 周的 PP I 后发现, PP I 通过降低活性 β -catenin/总 β -catenin 的蛋白表达, 以及 GSK3 β 和 Wnt 靶基因 c-fos、c-jun、c-myc 及 cyclin D1 的磷酸化等方式, 发挥抗心肌肥大作用, 但其抗心肌肥大作用会因 Wnt 3a 的添加而减弱。

3 PP I 的抗肿瘤作用机制

3.1 诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制其增殖

细胞凋亡最早由 KERR 等^[18]在 1972 年根据细胞死亡的不同形态学形式提出的。细胞凋亡与细胞坏死不同, 其是一种程序性死亡, 因此过程是主动的且由基因调控的, 该过程又被称为程序化细胞死亡^[19], 其在生物体的发育、内环境的稳定及疾病防治中扮演着至关重要的角色。王文娟等^[20]将不同水平 PP I 与相同剂量对数生长长期的 PC-3 细胞悬液混合后培养不同时间, 结果发现, PP I 对前列腺癌 PC-3 细胞的抑制效果呈明显的时间-效应关系和剂量-效应关系, 其通过使 G₀/G₁ 期 PC-3 细胞明显增加、S 期 PC-3 细胞减少, 达到增加凋亡率的效果。LONG 等^[21]研究发现, PP I 通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通路来诱导黑色素瘤细胞自噬和凋亡, 将黑色素瘤细胞阻滞在 G₀/G₁ 期, 从而抑制黑色素瘤的进展。邹佩良等^[22]通过将不同水平 PP I 与相同数量的人 CRPCDU145 细胞混合培养后进行检测时发现, PP I 可能是通过调控细胞外信号调节激酶 1/2、SP1 与 EZH2 信号通路来诱导 CRPCDU145 细胞早期凋亡, 抑制其增殖。此外, 王彦敏等^[23]将 RPMI-8226 细胞、U266 细胞与不同水平 PP I 混合培养后进行检测时发现, PP I 可能是通过下调 UHRF1 来促进骨髓瘤细胞凋亡的。PP I 对结

直肠癌细胞也有作用。任宇亮等^[24]研究发现, PP I 通过激活能抑制结直肠癌细胞增殖的 Hippo 信号通路来发挥抗癌作用, 且呈浓度依赖性。由此可见, PP I 能通过多种方式和途径诱导肿瘤细胞的凋亡, 发挥抗肿瘤作用。

3.2 抑制癌细胞的侵袭及迁移

癌症转移是癌症患者相关死亡的主要原因^[25], 是指肿瘤细胞从原发部位通过淋巴管、血管或其他途径到达其他部位继续生长的过程, 而癌细胞的侵袭及迁移是癌症转移的初始步骤^[26]。因此, 抑制癌细胞的侵袭和迁移是控制癌症转移的重要环节。王文娟等^[27]通过观察与不同水平 PPI 混合培养后的 PC-3 细胞的伪足形态与数量时发现, PPI 能够通过下调 PC-3 细胞 Jagged1、Notch1、Hes5 的 mRNA 及蛋白表达来抑制 PC-3 细胞的侵袭和迁移。王波涛等^[28]将不同水平 PP I 与鼻咽癌 CNE1 细胞混合培养后进行染色时发现, PP I 可以通过下调 Wnt/ β -catenin、TCF4 蛋白表达, 抑制鼻咽癌 CNE1 细胞上皮间质转化, 进而实现抑制其侵袭、迁移的目的, 且在一定浓度范围内呈现出浓度依赖性。此外, 还有研究发现, PP I 通过抑制皮肤基底细胞癌细胞中 p-PI3K、p-mTOR 和 p-Akt 的表达来抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路^[29], 使多种恶性肿瘤的增殖、侵袭和转移能力下降^[30]。

3.3 调节肿瘤的免疫微环境, 抑制肿瘤微血管的形成

肿瘤的免疫微环境不仅包括肿瘤细胞本身, 还涵盖了肿瘤干细胞、基底细胞、微血管、淋巴管及细胞外基质等组分。肿瘤微血管是肿瘤生长和转移过程中的重要组成部分。微血管为肿瘤细胞提供必要的营养和氧气, 并帮助其排泄代谢产物, 同时为肿瘤细胞的远处转移提供便利。有研究发现, 与肿瘤血管生成有关的因子有 30 余种, 如血管内皮细胞生长因子 (VEGF)、纤维蛋白生长因子、血管抑素等^[31]。龙剑文等^[32]推测, PP I 可能通过抑制转录信号传导子与激活子 3 (STAT3)、缺氧诱导因子-1 α 的表达及干扰 STAT3 的活化来减少缺氧条件下 HaCaT 细胞 VEGF 的表达, 从而减少新生血管的形成并抑制 HaCaT 细胞的增殖。此外, 有研究发现, PP I 抑制血管生成的活性可能与 VEGFA、CASP3、FGF2、JUN、EGFR 等 10 个关键靶点的调节密切相关^[33]。

3.4 抑制肿瘤细胞的耐药性, 增加药物敏感性

肿瘤细胞耐药性是肿瘤治疗领域中的一个重要挑战, 指的是肿瘤细胞对化疗药物或靶向药物产生抗药性的现象。这种现象不仅降低了药物的有效性, 还常常导致肿瘤的复发和病情的恶化。因此, 抑制肿瘤细胞产生的耐药性, 增加药物的敏感性是肿瘤治疗的重要手段之一。张璐^[34]采用 PPI 联合顺铂干预宫颈癌 He-La/DDP 细胞时发现, 干预后的细胞中甲基转移酶样 3、细胞周期蛋白 D1、多药耐药基因 1 mRNA 表达水

平明显下降,且当 PPI 与顺铂联合用药时存在协同作用,这表明 PPI 能增加 HeLa/DDP 细胞对顺铂的敏感性。张登甜^[35]研究认为,PPI 在肿瘤缺氧微环境中通过减少 VEGF 受体 2 与其配体 VEGF 的结合,切断下游 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路的传导,改善肺腺癌对吉非替尼的耐药,从而增强吉非替尼的抗肿瘤作用。庞晓辉等^[36]研究发现,PP I 对结肠癌细胞及其耐奥沙利铂细胞的作用水平相近。PP I 对一些肿瘤细胞的耐药性有一定的抑制作用,也能增加一些肿瘤细胞对药物的敏感性。

4 PPI 对 NB 的抗肿瘤作用

PPI 可以通过多种方式发挥良好的抗肿瘤作用,但目前对 NB 的抗肿瘤作用研究较少见。重楼皂苷 D (PPD) 也是一种从重楼中提取出来的甾体皂苷。WATANABE 等^[37]研究了 PPD 对 NB-69 细胞株的影响及其作用机制,结果显示,PPD 可以通过增加胱冬肽酶 3/7/8 的表达使 NB-69 细胞株发生凋亡。除此之外,KONDO 等^[38]使用人 NB 细胞系 IMR-32 成功在免疫缺陷型 BALB/c 裸鼠和 BALB/c Rag-2/Jak3 双重缺陷小鼠中建立皮下和腹膜内肿瘤及转移模型,结果发现,PPD 可以抑制转移病灶的数量和总面积。由此可见,PPD 对 NB 具有较好的抗肿瘤作用。因此,作者推测 PPI 也可通过相似的机制对 NB 发挥抗肿瘤作用。

5 小结与展望

NB 作为一种起源于交感神经系统的恶性肿瘤,是儿童最常见的颅外肿瘤之一,其恶性程度和对患儿生命的威胁不容忽视。PP I 作为一种传统中药的成分,具有抗肿瘤、止血、调节免疫、消肿止痛、清热解毒等作用,其可以通过使 β -catenin 磷酸化等方式来调控 Wnt/ β -catenin 通路,抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,从而发挥出抗肿瘤的活性。然而,PP I 的生物利用度和安全性问题仍需进一步研究。未来通过多学科的合作和深入的研究,PP I 有望成为治疗 NB 的一种新的有效药物。

参考文献

- [1] 谈珍,何珂骏,汤梦婕,等. 唑来膦酸对骨质转移的神经母细胞瘤儿童生存的影响[J]. 同济大学学报:医学版, 2019,40(2):196-200.
- [2] 王强,徐国钧,程永宝. 中药七叶一枝花类的抑菌和止血作用研究[J]. 中国药科大学学报,1989,20(4):251-253.
- [3] 张秋萍,毕慧欣,谢琳. 重楼的药理作用及其临床应用研究进展[J]. 医学综述,2018,24(20):4113-4117.
- [4] 汤海峰,赵越平,蒋永培. 重楼属植物的研究概况[J]. 中草药,1998(12):839-842.
- [5] 武珊珊,高文远,段宏泉,等. 重楼化学成分和药理作用研究进展[J]. 中草药,2004,35(3):110-113.
- [6] 张媛,唐大轩,张莉,等. 重楼皂苷 I, VI 及总皂苷镇痛抗

- 炎作用研究[J]. 四川中医,2020,38(5):68-70.
- [7] 聂岑,谭君,陈乾,等. 重楼皂苷化学成分及抗肿瘤作用研究进展[J]. 肿瘤药学,2022,12(3):337-343.
- [8] 张嘉美,赵宁,吴晓玲,等. Wnt/ β -catenin 信号通路对细胞凋亡和坏死的调控研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2015,37(9):1309-1316.
- [9] 张遥,任秀智,韩金祥,等. Wnt 信号通路对人类疾病相关性的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志,2018,31(1): 81-86.
- [10] 郭心怡,黄雅慧,赵丹,等. 中药有效成分对胃癌信号通路的调控机制综述[J]. 中国医院用药评价与分析,2023,23 (5):628-631.
- [11] 孙畅,徐鹏喆,苏洪于,等. 基于 Wnt 通路治疗心肌纤维化的药物研究[J]. 中国心血管病研究,2024,22(4):351-356.
- [12] 赵静,张春雷,房兴堂,等. WNT 信号通路的研究进展 [J]. 中国牛业科学,2012,38(1):33-37.
- [13] 王亨,祝启成,毕崇亮,等. 金黄色葡萄球菌对奶牛乳腺上皮细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路和相关修复因子的影响 [J]. 中国兽医学报,2019,39(10):1947-1952.
- [14] STAAL F J T, CHHATTA A, MIKKERS H. Caught in a Wnt storm: Complexities of Wnt signaling in hematopoiesis[J]. Exp Hematol, 2016,44(6):451-457.
- [15] EGBUNA C, PATRICK-IWUANYANWU K C, ONYEIKE E N, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway inhibitors, glycyrrhizic acid, solanine, polyphyllin I, crocin, hypericin, tubimoside-1, diosmin, and rutin in medicinal plants have better binding affinities and anticancer properties; molecular docking and ADMET study[J]. Food Sci Nutr, 2023, 11(7): 4155-4169.
- [16] CHANG J L, LI Y M, WANG X Y, et al. Polyphyllin I suppresses human osteosarcoma growth by inactivation of Wnt/ β -catenin pathway in vitro and in vivo[J]. Sci Rep, 2017,7(1):7605.
- [17] LI Q, JIANG W, WAN Z F, et al. Polyphyllin I attenuates pressure over-load induced cardiac hypertrophy via inhibition of Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Life Sci, 2020,252:117624.
- [18] KERR J F, WYLLIE A H, CURRIE A R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. Br J Cancer, 1972,26(4):239-257.
- [19] 张晓晖,姚天明,黄高昇,等. 细胞凋亡的最新研究进展 [J]. 第四军医大学学报,2002(增刊 1):S42-S44.
- [20] 王文娟,雒向宁,杜宏宏,等. 重楼皂苷 I 对雄激素非依赖性前列腺癌 PC-3 细胞增殖与凋亡的影响[J]. 西部医学, 2024,36(9):1265-1269.
- [21] LONG J W, PI X M. Polyphyllin I promoted melanoma cells autophagy and apoptosis via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020(1): 5149417.
- [22] 邹佩良,邹嘉茹,蔡家丽,等. 重楼皂苷 I 对去势抵抗性前列腺癌 DU145 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 现代泌尿生

- 殖肿瘤杂志, 2023, 15(2): 98-103.
- [23] 王彦敏, 伏瑶, 全艳春, 等. 重楼皂苷 I 通过 UHRF1 促进骨髓瘤细胞凋亡的作用机制[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(7): 462-466.
- [24] 任宇亮, 欧虹灵, 吴慧, 等. 重楼皂苷 I 激活 Hippo 信号诱导结肠癌细胞凋亡及自噬的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(19): 126-135.
- [25] HAN T Y, KANG D, JI D K, et al. How does cancer cell metabolism affect tumor migration and invasion? [J]. *Cell Adh Migr*, 2013, 7(5): 395-403.
- [26] TOCHHAWNG L, DENG S, PERVAIZ S, et al. Redox regulation of cancer cell migration and invasion[J]. *Mitochondrion*, 2013, 13(3): 246-253.
- [27] 王文娟, 雒向宁, 李凯. 重楼皂苷 I 通过调控 Notch 信号通路对前列腺癌 PC-3 细胞迁移侵袭力的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(9): 1-5.
- [28] 王波涛, 孙斌, 祝康, 等. 重楼皂苷 I 介导 Wnt β -catenin 信号通路对鼻咽癌 CNE1 细胞生长和上皮间质转化的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(24): 3782-3786.
- [29] 胡小桃, 李薇. 重楼皂苷调控 PI3K/AKT/m TOR 通路抑制皮肤基底细胞癌细胞迁移和侵袭[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(24): 3342-3345.
- [30] 郭威, 张冲, 钟先荣. PI3K/AKT 信号传导通路在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(6): 734-738.
- [31] 吴万桂, 袁捷, 林惠华. 肿瘤抗血管生成治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2010, 17(1): 76-77.
- [32] 龙剑文, 皮先明, 王玉英, 等. 重楼皂苷 I 对缺氧诱导 HaCaT 细胞 VEGF 表达的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2015, 29(9): 891-893, 909.
- [33] 王璇, 陈林珍, 林瑞超, 等. 重楼皂苷 I 对斑马鱼发育毒性、抗血管新生活性及其机制研究[J]. 中草药, 2023, 54(14): 4548-4555.
- [34] 张璐. 重楼皂苷 I 对宫颈癌耐药细胞的抑制作用及分子机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2024.
- [35] 张登甜. 重楼皂苷 I 通过 VEGFR2/p38MAPK 通路改善肺腺癌吉非替尼耐药的机制研究[D]. 济宁: 济宁医学院, 2023.
- [36] 庞晓辉, 王朝杰, 崔勇霞, 等. 重楼皂苷 I 对结肠癌耐奥沙利铂细胞株的毒性研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(8): 865-868.
- [37] WATANABE S, SUZUKI T, HARA F, et al. Polyphyllin D, a steroidal saponin in Paris polyphylla, induces apoptosis and necroptosis cell death of neuroblastoma cells[J]. *Pediatr Surg Int*, 2017, 33(6): 713-719.
- [38] KONDO Y, WATANABE S, NAOE A, et al. Antitumor effect of polyphyllin D on liver metastases of neuroblastoma[J]. *Pediatr Surg Int*, 2022, 38(8): 1157-1163.

(收稿日期: 2024-09-06 修回日期: 2025-03-12)

(上接第 1497 页)

- [15] ZHANG Y, ZHANG H, XU T, et al. A simulation study of transcranial magnetoacoustic stimulation of the basal ganglia thalamic neural network to improve pathological beta oscillations in Parkinson's disease [J]. *Computer methods programs biomed*, 254, 108297.
- [16] 肖放, 黄雷, 王琳. 磁性纳米材料与磁场效应加速骨损伤修复[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(4): 827-838.
- [17] DUFOR T, LOHOF A M, SHERRARD R M. Magnetic stimulation as a therapeutic approach for brain modulation and repair; underlying molecular and cellular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16456.
- [18] SADEGHZADEH H, DIANAT-MOGHADAM H, DEL BAKHSHAYESH A R, et al. A review on the effect of nanocomposite scaffolds reinforced with magnetic nanoparticles in osteogenesis and healing of bone injuries[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 194.
- [19] OBISESAN O S, AJIBOYE T O, MHLANGA S D, et al. Biomedical applications of biodegradable polycaprolactone-functionalized magnetic Iron oxides nanoparticles and their polymer nanocomposites [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023, 227(1): 113342.
- [20] 卞乐乐, 王一栋, 陈思思. 中医穴位敷贴联合西药治疗老年帕金森病伴功能性便秘临床研究[J]. 新中医, 2023, 55(23): 195-199.
- [21] 孙晓红. 慢性便秘诊治面临的挑战[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(6): 418-420.
- [22] 吴本升, 孙明明, 颜帅, 等. 骶神经磁刺激联合生物反馈治疗功能性排便障碍的疗效观察[J]. 结直肠肛门外科, 2021, 27(1): 29-34.
- [23] 罗玲花, 李青, 曹爱芳, 等. 骶神经磁刺激联合生物反馈治疗排便梗阻综合征的短期疗效观察[J]. 结直肠肛门外科, 2023, 29(6): 576-580.
- [24] 李馨兰, 张兵, 饶佳, 等. 骶神经磁刺激联合生物反馈加电针治疗轻中度混合型便秘 40 例[J]. 现代医药卫生, 2023, 39(4): 580-584.
- [25] 金绍兰, 贺潇月. 盆底磁刺激联合生物反馈治疗盆底失弛缓型便秘 30 例疗效观察[J]. 中国肛肠病杂志, 2021, 41(9): 51-53.
- [26] 李敏. 唐昆教授辨治功能性便秘经验总结[J]. 广西中医药大学学报, 2023, 26(2): 26-29.
- [27] UESAKA T, YOUNG H M, PACHNIS V, et al. Development of the intrinsic and extrinsic innervation of the gut[J]. *Dev Biol*, 2016, 417(2): 158-167.
- [28] KAELBERER M M, BUCHANAN K L, KLEIN M E, et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction[J]. *Science*, 2018, 361(6408): eaat5236.

(收稿日期: 2024-10-28 修回日期: 2025-01-08)