

## · 实验研究 ·

## 核桃低聚肽润肠通便功能作用



张亭, 珠娜, 刘睿, 杜倩, 乌兰, 王天星, 李勇

**【摘要】目的** 探讨核桃低聚肽的润肠通便功能及机制,为核桃低聚肽应用于便秘治疗提供依据。**方法** 成年雄性 ICR 小鼠随机分为 6 组:对照组、模型组、乳清蛋白组(440 mg/kg)和 3 个核桃低聚肽组(220、440、880 mg/kg),连续灌胃 7 d。以盐酸洛哌丁胺建立便秘模型,测定小鼠小肠的墨汁推进率,排出首粒黑便时间、3 h/6 h 内排便粒数、粪便重量,小鼠血清 P 物质、血管活性肠肽、胃肠激素内毒素(ET)、生长抑素(SS)、胃动素(MTL)、胃泌素含量;苏木素-伊红染色观察小鼠小肠绒毛病理改变。**结果** 与乳清蛋白组比较,高剂量核桃低聚肽组小鼠小肠墨汁推进率明显增加[(0.69 ± 0.10) vs. (0.92 ± 0.14)],首粒黑便排出时间缩短[(272.60 ± 24.83) vs. (241.50 ± 29.88) min],6 h 内粪便粒数和粪便重量增加[排便粒数:(5.00 ± 1.41) vs. (6.80 ± 1.75) 粒、排便重量:(0.06 ± 0.02) vs. (0.12 ± 0.03) g];与乳清蛋白组比较,高剂量核桃低聚肽组小鼠血清中 ET、胃动素含量明显升高,生长抑素水平明显下降。**结论** 核桃低聚肽具有润肠通便功能,其机制可能与核桃低聚肽促进小鼠血清中胃肠激素内毒素、胃动素表达,抑制生长抑素表达有关。

**【关键词】** 核桃低聚肽;便秘;润肠通便

中图分类号:R 151.3 文献标志码:A 文章编号:1001-0580(2019)09-1225-04 DOI:10.11847/zgggws1119521

## Effect of walnut oligopeptides on intestine-moistening and constipation-relieving in mice: an experimental research

ZHANG Ting, ZHU Na, LIU Rui, et al (Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China)

**【Abstract】Objective** To evaluate intestine-moistening and constipation-relieving effects of walnut (*Juglans regia*) oligopeptides in mice and to provide evidences for application of walnut oligopeptides in treatment of constipation. **Methods** Mice constipation model was established with gastric gavage of loperamide hydrochloride at dosages of 5 and 10 mg/kg body weight. Totally 120 ICR adult male mice were randomly assigned into two subgroups for observations of ink propulsion in small intestine and defecation after experiment and then the mice of each subgroup were randomly divided into a control group (with saline), a model group (with saline), a whey protein group (440 mg/kg bw), and 3 walnut oligopeptides groups (220, 440, and 880 mg/kg bw). All the treatments were performed by gastric gavage once a day continuously for 7 days. Sixteen hours after the last treatment, all the mice were gavaged with loperamide hydrochloride except for those of the control group and 30 minutes later with ink. The propulsion rate of ink in small intestine and the time for the first black feces granule discharge, the number, weight and water content of black feces granules were determined; the serum concentrations of substance P, vasoactive intestinal peptide, endothelin (ET), somatostatin (SS), motilin (MLT), gastrin were detected; and the length of small intestinal villus was measured. **Results** Compared with those of the whey protein group, the propulsion rate of ink in small intestine was significantly increased (0.92 ± 0.14 vs. 0.69 ± 0.10); the time for the first black feces discharge was shortened (241.50 ± 29.88 vs. 272.60 ± 24.83 minutes); and the number and weight of feces granules were increased (number: 6.80 ± 1.75 vs. 5.00 ± 1.41; weight: 0.12 ± 0.03 vs. 0.06 ± 0.02 gram) in high dose walnut oligopeptides group. Furthermore, the serum concentration of ET and MTL were significantly increased, while the level of SS was significantly decreased in comparison with those of the whey protein group. **Conclusion** Walnut oligopeptides could promote intestine-moistening and constipation-relieving in mice and the mechanism of the effect may be related to up-regulated serum expression of endotoxin, motilin and down-regulated expression of somatostatin.

**【Key words】** walnut oligopeptides; constipation; intestine-moistening and constipation-relieving

便秘是一种常见的复杂临床症状,表现为排便次数少,粪便干硬和(或)排便困难<sup>[1]</sup>。流行病学研究显示,全球范围内有 5%~25% 的人口深受便秘困扰,国内发病率约为 10%~15%<sup>[2]</sup>。随着人们生活条件的改善,饮食结构的改变,生活压力增加以及心理社会等因素影响,便秘的发生率呈现持续升高趋势<sup>[3]</sup>。人们多首选泻剂来改善便秘,然而,泻剂对人体有着不同程度的副作用,如长期使用蒽醌类泻药可导致结肠黑变病,且有患结肠直肠癌风险<sup>[4-5]</sup>。

因此,寻找天然安全有效的化学物治疗便秘显得尤为重要。核桃(*Juglans regia*)为胡桃科(*Juglandaceae*)胡桃属(*Juglans L.*)植物。我国核桃资源非常丰富,2017年,我国核桃产量为 415.25 万吨稳居世界第一<sup>[6]</sup>。核桃不仅富含人体必需的七大营养素,还具有多种活性成分。研究表明核桃在健脑益智<sup>[7]</sup>、预防心脑血管疾病<sup>[8]</sup>、II 型糖尿病<sup>[9]</sup>、调节体重<sup>[8]</sup>、抗癌<sup>[10]</sup>等方面均具有一定的作用。肽是氨基酸的聚合物,是蛋白质结构和功能的物质基础。当肽中氨基酸数

作者单位:北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系,北京 100191

作者简介:张亭(1991-),女,河北衡水人,硕士在读,研究方向:生物活性肽与健康。

通信作者:李勇, E-mail: liyongbmu@163.com

数字出版日期:2018-10-16 15:53

数字出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20181016.1552.026.html

目低于10时,即为寡肽(低聚肽)。低聚肽在体内可不经消化直接吸收,可明显降低肠道消化以及废物排出负担<sup>[1]</sup>。本研究采用盐酸洛哌丁胺制备小鼠便秘模型,通过通便实验及胃肠道激素和神经递质含量测定,探讨核桃低聚肽的润肠通便功能及其可能机制。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物 健康SPF级成年雄性ICR小鼠120只,体重18~19 g,由北京大学医学部实验动物中心提供。实验动物生产许可证号:SCXK(京)2016-0010;使用许可证号:SYXK(京)2016-0041。分笼饲养,每笼5只,自由饮食、饮水。动物饲养实验室温度范围为(25±1)℃,相对湿度为50%~60%,昼夜周期节律控制在12h/12h。

1.2 主要试剂与仪器 核桃低聚肽(北京天肽生物科技有限公司),淡黄色固体粉末,利用生物酶解技术从核桃中提取,主要成分为相对分子量<1000 Da的小分子低聚肽(含量>95%);盐酸洛哌丁胺胶囊(西安杨森制药有限公司);小鼠P物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vascular bioactive peptide, VIP)胃肠激素内毒素(endotoxin, ET)、生长抑素(somatostatin, SS)、胃动素(gastric dynamic element, MTL)、胃泌素(gastric secrete element, Gas)试剂盒及印度墨汁(北京泰格诺克科技有限公司)。高速冷冻离心机(德国Eppendorf公司);Adventurer™通用型分析天平(美国奥豪斯国际贸易有限公司); $\gamma$ 放射免疫计数器XH-6080(西安核仪器厂)。

1.3 分组与处理 120只小鼠按体重随机分为A、B2个亚组,每个亚组再随机分为6组,分别为对照组、模型组、乳清蛋白组(440 mg/kg)、低、中、高剂量核桃低聚肽组(220、440、880 mg/kg),每组10只。对照组和模型组灌胃蒸馏水,乳清蛋白组和核桃低聚肽组分别灌胃相应剂量的乳清蛋白和核桃低聚肽水溶液。连续7d。末次给予受试物后,小鼠禁食不禁水16h,模型组、乳清蛋白组和3个剂量核桃低聚肽组小鼠均灌胃给予盐酸洛哌丁胺(剂量:小肠推进率实验5 mg/kg;通便实验10 mg/kg),建构便秘模型;对照组灌胃蒸馏水。

### 1.4 指标与方法

1.4.1 墨汁推进率实验 A亚组60只小鼠给予盐酸洛哌丁胺造模30 min后,各剂量组分别给予含相应受试样品的墨汁,对照组和模型组给予墨汁灌胃。25 min后脱颈椎处死动物,打开腹腔分离肠系膜,剪取上端自幽门、下端至回盲部的肠管,置于托盘上,轻轻将小肠拉成直线,测量肠管长度及幽门至墨汁前沿,计算墨汁推进率=墨汁推进长度/小肠总长度×100%,墨汁推进率需进行数据转换。

1.4.2 通便实验 B亚组60只小鼠给予盐酸洛哌丁胺造模30 min后,各剂量组分别给予含相应受试样

品的墨汁,对照组和模型组给予墨汁灌胃。动物在代谢笼内饲养,正常饮水进食。从灌胃墨汁开始,记录每只动物首粒排黑便时间、3h/6h分别记录排黑便粒数、粪便重量。

1.4.3 胃肠神经递质和胃肠激素含量测定 末次灌胃后,摘眼球取血,于4℃冰箱中放置3h,3500 r/min离心10 min,取上清按相应试剂盒使用方法测定小鼠血清P物质、VIP、ET、生长抑素、胃动素及胃泌素含量。

1.4.4 小肠绒毛长度测定 取空肠1 cm,生理盐水冲洗,10%福尔马林固定24h,组织脱水、透明、浸蜡与包埋制成蜡块,进行石蜡切片(厚度为3~5  $\mu$ m)。苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色:二甲苯脱蜡2×10 min,无水乙醇洗去二甲苯2×5 min;95%、80%乙醇浸泡各10 min,水洗;苏木素染色4 min,水洗;盐酸酒精分化20 s,水洗;稀氨水返蓝30 s,水洗;伊红染色90 s;80%乙醇脱水10 s,95%乙醇浸泡10 s,无水乙醇浸泡5 min;无水乙醇浸泡10 min;二甲苯浸泡2×10 min,中性树胶封片。显微镜下观察小肠绒毛病理改变(×40)。

1.5 统计分析 实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 22.0软件进行统计分析,组间比较采用单因素方差分析;组间差异有统计学意义时,采用最小显著差法进行组间的两两比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 核桃低聚肽对小鼠体重影响 结果显示,对照组、模型组、乳清蛋白组、低、中、高剂量核桃低聚肽组小鼠体重分别为(26.51±1.07)、(27.15±1.53)、(27.53±1.19)、(27.45±1.00)、(26.19±1.01)、(26.42±1.58)g;各组小鼠体重差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。提示,核桃低聚肽对小鼠生长发育无明显影响。

2.2 核桃低聚肽对小鼠小肠运动的影响 结果显示,对照组、模型组、乳清蛋白组、低、中、高剂量核桃低聚肽组小鼠小肠墨汁推进率分别为(0.95±0.15)、(0.69±0.10)、(0.79±0.13)、(0.85±0.15)、(0.81±0.15)、(0.92±0.14)。与对照组比较,模型组小鼠小肠墨汁推进率明显下降( $P < 0.01$ );与模型组比较,低、高剂量核桃低聚肽组小鼠小肠墨汁推进率增加,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。与乳清蛋白组比较,高剂量核桃低聚肽组小鼠小肠墨汁推进率明显增加( $P < 0.05$ )。

2.3 核桃低聚肽对小鼠排便的影响(表1) 与对照组比较,模型组小鼠首粒黑便排出时间明显延长,3、6h粪便粒数明显减少( $P < 0.01$ ),6h粪便重量明显降低( $P < 0.05$ )。提示,小鼠便秘模型建立成功。与模型组比较,高剂量核桃低聚肽组小鼠首粒黑便排出时间明显缩短、6h时粪便粒数和粪便

重量均明显增加 ( $P < 0.05$ )。与乳清蛋白组比较, 高剂量核桃低聚肽组小鼠黑便排出时间明显缩短,

3 h 粪便粒数明显增加 ( $P < 0.05$ ), 6 h 粪便粒数和粪便重量明显增加 ( $P < 0.01$ )。

表 1 核桃低聚肽对小鼠排便影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	首粒黑便排出时间(min)	3 h		6 h	
		粪便粒数(粒)	粪便重量(g)	粪便粒数(粒)	粪便重量(g)
对照组	115.70 ± 14.96	7.70 ± 1.49	0.08 ± 0.03	7.40 ± 1.65	0.09 ± 0.02
模型组	272.60 ± 24.83 <sup>a</sup>	4.70 ± 1.34 <sup>a</sup>	0.06 ± 0.02	5.20 ± 1.03 <sup>a</sup>	0.06 ± 0.02 <sup>b</sup>
乳清蛋白组	280.50 ± 24.08	4.20 ± 1.40	0.06 ± 0.03	5.00 ± 1.41	0.07 ± 0.02
核桃低聚肽	低剂量组	272.80 ± 29.91	5.20 ± 1.93	5.60 ± 1.58	0.07 ± 0.02
	中剂量组	307.40 ± 34.88	3.60 ± 1.17	6.10 ± 1.10	0.07 ± 0.03
	高剂量组	241.50 ± 29.88 <sup>de</sup>	5.80 ± 1.32 <sup>f</sup>	0.07 ± 0.03	6.80 ± 1.75 <sup>de</sup>

注: 与对照组比较, a  $P < 0.01$ , b  $P < 0.05$ ; 与模型组比较, c  $P < 0.01$ , d  $P < 0.05$ ; 与乳清蛋白组比较, e  $P < 0.01$ , f  $P < 0.05$ 。

2.4 核桃低聚肽对小鼠血清胃肠道激素影响 (表 2)

与对照组比较, 模型组小鼠血清 P 物质、ET、胃动素、胃泌素和 VIP 的水平明显降低 ( $P < 0.01$ ), 生长抑素水平明显升高 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 高剂量核桃低聚肽组小鼠血清 P 物质和胃泌素水平明显增加 ( $P < 0.05$ ); 高剂量核桃低聚肽组小鼠血清 P 物质、ET、胃动素、胃泌素、VIP 水平明显升高 (均  $P < 0.05$ ), 生长抑素水平明显降低 ( $P < 0.05$ )。与乳清蛋白组比较, 高剂量核桃低聚肽组小鼠 ET、胃动素水平明显增加 ( $P < 0.05$ ), 生长抑素水平明

显减少 ( $P < 0.05$ )。

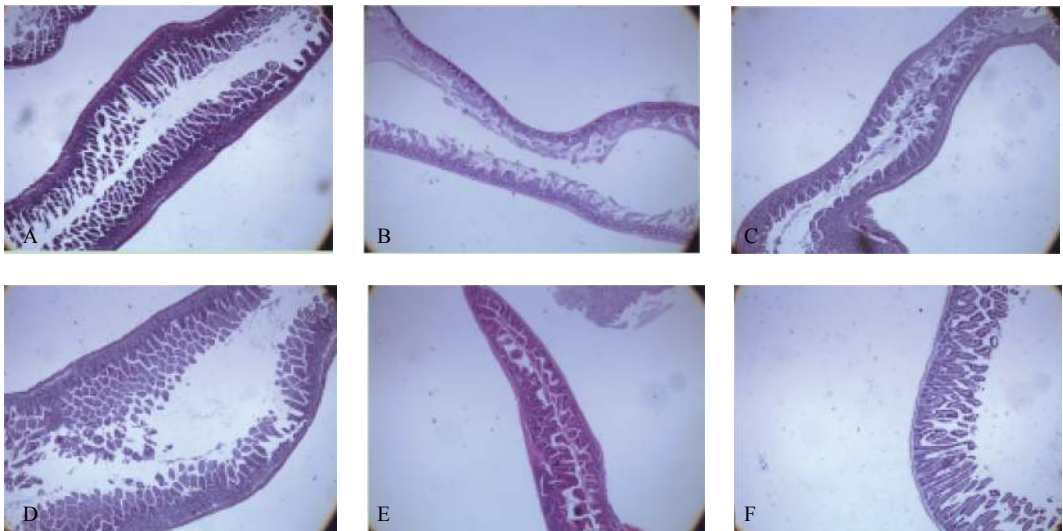
2.5 核桃低聚肽对小鼠小肠绒毛组织结构影响 (图 1)

对照组小鼠小肠绒毛长且致密 (图 1A); 模型组小鼠小肠绒毛变短、稀疏 (图 1B); 乳清蛋白组小鼠小肠绒毛较模型组变长且较为细密 (图 1C); 核桃低聚肽中剂量组小鼠小肠绒毛更为致密 (图 1E); 核桃低聚肽高剂量组小鼠小肠绒毛长度基本与对照组齐平, 且恢复到原来状态 (图 1F)。提示, 核桃低聚肽可减轻盐酸洛哌丁胺造成的肠绒毛损伤。

表 2 核桃低聚肽对小鼠血清胃肠道激素水平影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	P 物质(ng/L)	ET(Eu/L)	生长抑素(Eu/L)	胃动素(ng/L)	胃泌素(ng/L)	VIP(ng/L)	
对照组	205.14 ± 25.63	0.69 ± 0.06	5.92 ± 0.76	229.52 ± 23.54	59.22 ± 6.08	65.95 ± 5.99	
模型组	165.86 ± 22.68 <sup>a</sup>	0.62 ± 0.04 <sup>a</sup>	6.75 ± 0.54 <sup>b</sup>	185.43 ± 18.88 <sup>a</sup>	46.81 ± 5.06 <sup>a</sup>	51.46 ± 4.61 <sup>a</sup>	
乳清蛋白组	180.67 ± 20.61	0.63 ± 0.06	6.72 ± 0.61	183.64 ± 20.50	50.70 ± 6.96	54.08 ± 6.80	
核桃低聚肽	低剂量组	181.40 ± 25.83	0.65 ± 0.06	6.07 ± 0.80	202.27 ± 29.63	56.57 ± 7.42 <sup>d</sup>	58.70 ± 7.27
	中剂量组	192.08 ± 27.35 <sup>d</sup>	0.66 ± 0.05	6.53 ± 0.97	199.04 ± 20.52	53.31 ± 5.10 <sup>d</sup>	53.23 ± 8.19
	高剂量组	202.32 ± 27.94 <sup>c</sup>	0.68 ± 0.08 <sup>df</sup>	6.01 ± 0.65 <sup>df</sup>	214.36 ± 29.18 <sup>de</sup>	53.75 ± 7.36 <sup>d</sup>	59.20 ± 8.13 <sup>d</sup>

注: 与对照组比较, a  $P < 0.01$ , b  $P < 0.05$ ; 与模型组比较, c  $P < 0.01$ , d  $P < 0.05$ ; 与乳清蛋白组比较, e  $P < 0.01$ , f  $P < 0.05$ 。



注: A 对照组; B 模型组; C 乳清蛋白组; D、E、F 核桃低聚肽低、中、高剂量组。

图 1 核桃低聚肽对小鼠小肠绒毛组织结构影响 (HE, × 40)

### 3 讨论

盐酸洛哌丁胺为止泻药, 可通过胆碱能和非胆碱能神经元局部相互作用而直接作用于胃肠道内壁, 抑制胃肠蠕动<sup>[12]</sup>; 盐酸洛哌丁胺常用于构建小鼠便秘模型<sup>[13-15]</sup>。本研究结果显示, 与对照组比较, 模型组小鼠小肠墨汁推进率明显降低, 首次黑便排出时间明显延长, 6 h 内排出黑便粒数明显减少。提示, 小鼠便秘模型构建成功。为排除蛋白质额外摄入对便秘影响, 本研究设置了乳清蛋白组, 以排除额外摄入蛋白质的作用。便秘在临床上被定义为每周排便次数少于 3 次, 通常每周少于 1 次即可认为严重便秘<sup>[16]</sup>。多数便秘的发生源于食物消化后在消化道中通过过于缓慢<sup>[16]</sup>。此外, 脱水、膳食和活动的改变以及某些药物的过度使用也会降低粪便传输速率, 粪便移动缓慢, 其中的水被肠道过度吸收以致粪便干燥坚硬<sup>[17]</sup>。因此, 排便状态、粪便排出时间以及墨汁推进率是判定便秘与否的重要标准。本研究结果显示, 与模型组比较, 高剂量核桃低聚肽组小鼠墨汁推进率增加, 首次排便时间缩短, 6 h 内排便粒数和重量增加, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。提示, 核桃低聚肽对便秘小鼠小肠蠕动与消化产物推进有一定的促进作用。

研究表明便秘患者血清中胃动素、胃泌素、ET、P 物质、VIP 的水平较健康个体下降, 而生长抑素水平高于健康个体<sup>[18-20]</sup>。胃动素的主要功能是增加胃肠蠕动的肌电复合成分, 刺激胃蛋白酶的分泌, 它是一种肠道激素, 负责填充和排空胃肠道系统以对食物摄入、饥饿刺激适当反应<sup>[21]</sup>。胃泌素是一种由幽门腺某些细胞分泌的多肽激素, 能够强烈刺激胃酸和胃蛋白酶的分泌, 减弱胰酶和胆囊收缩的刺激<sup>[18]</sup>。便秘除引起肠梗阻外, 还可诱发或加重老年人的心脑血管疾病<sup>[22]</sup>。ET 在血管张力和维持基本心血管系统稳定方面具有重要作用。慢性传输性便秘患者肠壁肌层神经递质异常, 例如促进肠蠕动的 SP 肽的缺失<sup>[23]</sup>。VIP 含量的变化则可能使特异性便秘等疾病发生功能性改变<sup>[24]</sup>, 生长抑素可抑制胃动素、胃泌素的释放和胃酸、胰蛋白酶、淀粉酶分泌<sup>[25]</sup>。本研究结果显示, 与模型组比较, 高剂量核桃低聚肽组小鼠血清胃动素、胃泌素、ET、P 物质、VIP 水平增加, 生长抑素水平降低。提示, 核桃低聚肽对肠道的促进作用可能是通过调节胃肠激素和神经递质水平实现的。

组织病理学是诊断肠功能重要的临床标准<sup>[26]</sup>。肠绒毛能够增加肠道吸收面积, 使腔内营养物质高效吸收<sup>[27]</sup>, 肠绒毛还可促进肠内食物在消化道内的移动<sup>[28]</sup>。本研究结果显示, 与模型组比较, 核桃低聚肽组小鼠肠绒毛损伤明显减轻。

综上所述, 核桃低聚肽对便秘小鼠具有明显的改善作用, 可减轻小鼠小肠绒毛损伤。提示, 核桃低聚肽具有润肠通便功能, 其机制可能与核桃低聚肽促进小鼠血清中胃肠激素内毒素、胃动素表达, 抑制生长抑素表达有关。

### 参考文献

- [1] 向雪莲, 侯晓华. 《2013 年中国慢性便秘诊治指南》重点解读[J]. 中国实用外科杂志, 2013(11): 940-942.
- [2] 邓长生, 余细球. 便秘高危人群及其特殊发病原因[J]. 医学新知杂志, 2003(04): 187-188.
- [3] Stern T, Davis AM. Evaluation and treatment of patients with constipation[J]. JAMA, 2016, 315(2): 192-193.
- [4] Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation - a European perspective[J]. Neurogastroenterol Motil, 2011, 23(8): 697-710.
- [5] Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR. American Gastroenterological Association technical review on constipation[J]. Gastroenterology, 2013, 144(1): 218-238.
- [6] 刘斌. 商洛市核桃病虫害现状及防治对策[D]. 西北农林科技大学, 2018.
- [7] Haider S, Batool Z, Tabassum S, et al. Effects of walnuts (*Juglans regia*) on learning and memory functions[J]. Plant Foods Hum Nutr, 2011, 66(4): 335-340.
- [8] Katz DL, Davidhia, Ma Y, et al. Effects of walnuts on endothelial function in overweight adults with visceral obesity: a randomized, controlled, crossover trial[J]. J Am Coll Nutr, 2012, 31(6): 415-423.
- [9] Pan A, Sun Q, Manson JE, et al. Walnut consumption is associated with lower risk of type 2 diabetes in women[J]. J Nutr, 2013, 143(4): 512-518.
- [10] Kim H, Yokoyama W, Davis PA. Tramp prostate tumor growth is slowed by walnut diets through altered igf-1 levels, energy pathways, and cholesterol metabolism[J]. J Med Food, 2014, 17(12): 1281-1286.
- [11] 李勇, 蔡木易. 肽营养学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2012.
- [12] 张九治. 盐酸洛哌丁胺[J]. 中国医药工业杂志, 1989(09): 420.
- [13] 陈挺强. 香蕉低聚糖的通便功能评价及其对肠道微生物的影响研究[D]. 广州: 华南理工大学硕士学位论文, 2016.
- [14] Kakino M, Izuta H, Ito T, et al. Agarwood induced laxative effects via acetylcholine receptors on loperamide-induced constipation in mice[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2010, 74(8): 1550-1555.
- [15] Cil O, Phuan PW, Lee S, et al. CFTR activator increases intestinal fluid secretion and normalizes stool output in a mouse model of constipation[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2016, 2(3): 317-327.
- [16] Wang R, Sun P, Zhou Y, et al. Preventive effect of *Dendrobium candidum* Wall. ex Lindl. on activated carbon-induced constipation in mice[J]. Exp Ther Med, 2015, 9(2): 563-568.
- [17] Lubowski DZ, Chen FC, Kennedy ML, et al. Results of colectomy for severe slow transit constipation[J]. Dis Colon Rectum, 1996, 39(1): 23-29.
- [18] Sjolund K, Ekman R, Akre F, et al. Motilin in chronic idiopathic constipation[J]. Scand J Gastroenterol, 1986, 21(8): 914-918.
- [19] El-Salhy M, Norrgard O. Colonic neuroendocrine peptide levels in patients with chronic idiopathic slow transit constipation[J]. Ups J Med Sci, 1998, 103(3): 223-230.
- [20] Silkoff P, Karmeli F, Goldin E, et al. Effect of substance P on rat gastrointestinal transit[J]. Dig Dis Sci, 1988, 33(1): 74-77.
- [21] Feighner SD, Tan CP, McKee KK, et al. Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system[J]. Science, 1999, 284(5423): 2184-2188.
- [22] Preston DM, Adrian TE, Christofides ND, et al. Positive correlation between symptoms and circulating motilin, pancreatic polypeptide and gastrin concentrations in functional bowel disorders[J]. Gut, 1985, 26: 1059-1064.
- [23] Tzavella K, Riepl RL, Klauser AG, et al. Decreased substance P levels in rectal biopsies from patients with slow transit constipation[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1996, 8: 1207-1211.
- [24] Milner P, Crowe R, Kamm MA, et al. Vasoactive intestinal polypeptide levels in sigmoid colon in idiopathic constipation and diverticular disease[J]. Gastroenterology, 1990, 99: 666-675.
- [25] Qian Y. Preventive effect of resistant starch on activated carbon-induced constipation in mice[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(1): 228-232.
- [26] Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A, et al. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease[J]. JAMA, 2009, 302(11): 1171-1178.
- [27] Zhao Y, Zhang B, Qin G, et al. Distribution of glycimin in the gastrointestinal tissue of pigs at different growth stages[J]. Food Agric Immunol, 2013, 24(3): 371-378.
- [28] Palay SL. An electron microscopic study of the intestinal villus. II. The pathway of fat absorption[J]. J Biophys Biochem Cytol, 1959, 5(3): 373-384.