



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250310

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250310

China Journal of General Surgery, 2025, 34(10):2212-2220.

· 文献综述 ·

功能性便秘发病机制的研究进展

黄杰民¹, 李亮亮¹, 吴志强¹, 陈珺仪¹, 林凯², 程康文³

(1. 浙江中医药大学研究生院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 3. 西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院 胃肠肛外科, 浙江 杭州 310006)

摘要

功能性便秘是一种常见的功能性胃肠疾病, 其病理机制复杂且尚未完全阐明。近年来的研究表明, 其发病涉及多种因素的相互作用, 包括结肠神经源性和肌源性异常、Cajal 间质细胞 (ICC) 数量减少及功能受损、排便出口梗阻、脑肠轴失调、免疫系统激活及肠道菌群紊乱等。慢传输型便秘主要与肠神经功能异常、ICC 信号通路障碍和炎症反应有关; 出口梗阻型便秘则多由盆底肌功能紊乱及直肠低敏感性所致。脑肠轴紊乱在功能性便秘中发挥核心作用, 涉及中枢神经调控异常、激素分泌失衡及局部免疫反应增强。肠道菌群通过短链脂肪酸、胆汁酸及甲烷等代谢产物影响肠道动力与炎症状态。本文综述了功能性便秘的主要病理机制及最新研究进展, 旨在为其机制研究与个体化治疗策略提供参考。

关键词

便秘; 功能性肠阻塞; 病理过程; 综述

中图分类号: R656.9

Research progress on the pathogenesis of functional constipation

HUANG Jiemin¹, LI Liangliang¹, WU Zhiqiang¹, CHEN Junyi¹, LIN Kai², CHENG Kangwen³

(1. Graduate School of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China; 2. Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China; 3. Department of Gastrointestinal and Anal Surgery, First People's Hospital of Hangzhou, West Lake University School of Medicine, Hangzhou 310006, China)

Abstract

Functional constipation is a common functional gastrointestinal disorder with a multifactorial and incompletely understood pathogenesis. Recent studies have revealed that its development involves the interplay of multiple mechanisms, including neurogenic and myogenic dysfunction of the colon, reduction and impairment of interstitial cells of Cajal (ICCs), outlet obstruction, dysregulation of the gut-brain axis, immune activation, and gut microbiota imbalance. Slow-transit constipation is mainly associated with enteric neural abnormalities, disruption of ICC signaling, and inflammation, whereas outlet obstruction constipation often results from pelvic floor dysfunction and rectal hyposensitivity. Dysregulation of the gut-brain axis plays a central role, involving impaired central regulation, hormonal imbalance, and enhanced local immune response. Additionally, gut microbial metabolites such as short-chain fatty acids, bile acids, and methane affect colonic motility and inflammation. This review

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划基金资助项目 (2023RC230, 2025KY1078); 浙江省中医药科技计划基金资助项目 (2025ZR185); 浙江省杭州市卫生科技计划基金资助项目 (A20250494)。

收稿日期: 2025-06-03; **修订日期:** 2025-08-14。

作者简介: 黄杰民, 浙江中医药大学硕士研究生, 主要从事胃肠外科临床及基础方面的研究。

通信作者: 程康文, Email: chengkangwen@hospital.westlake.edu.cn

summarizes the current understanding and research progress on the pathogenesis of functional constipation, providing insights for mechanism-based and individualized therapeutic approaches.

Key words Constipation; Ileus; Pathologic Processes; Review

CLC number: R656.9

功能性便秘是功能性胃肠道疾病中的一种,会影响日常生活,降低生活质量。随着工作压力的增加,生活方式、饮食结构的改变,功能性便秘发病率呈上升趋势,最新一项调查表明我国城区便秘患病率达10.6%^[1]。功能性便秘具体的病理机制尚未完全明确,被认为涉及多种因素相互作用,包括肠动力障碍以及神经调节异常、免疫系统激活、肠道菌群失衡等^[2]。本文总结并分析功能性便秘的发病机制研究进展,有助于临床诊治,为功能性便秘研究提供思路及借鉴。

慢性便秘是指患者6个月内有症状,并且在过去3个月内符合便秘的诊断标准^[2]:即排便干结、每周排便少于3次,并存在与排便相关的主观症状(如排便紧迫感、排便不完全感、排便梗阻/堵塞感和需要人工辅助排便)。目前国内外指南一致基于罗马IV诊断体系定义慢性便秘可分为原发性和继发性,对于原发性便秘,分为功能性便秘、便秘型肠易激综合征,功能性便秘又可分为结肠慢传输型(slow transit constipation, STC)、出口梗阻型(outlet obstructive constipation, OOC)和混合型^[3-4],便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)部分学者将其归为功能性便秘中的正常传输型便秘,即又存在四分法,将功能性便秘分为:正常传输型便秘、STC、OOC和混合型^[3-4];对于继发性便秘,分为药物性便秘(包括阿片类药物引起的便秘)、全身性疾病相关便秘和器质性疾病相关便秘^[5]。

1 STC

STC通常表现为结肠动力障碍,其结肠动力障碍常由于胃肠运动节律、频率和腔内压力等障碍所引发结肠动力不足、传输时间延迟而使肠内容物堆积,而无明显结构性病因存在。胃肠运动由肠神经系统及中枢神经系统共同调节,其中任何环节损伤都可能影响肠道运动功能,通常认为Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)、结

肠固有神经减少、微生物失衡、免疫炎症及内分泌通路失调引起肠道平滑肌功能障碍^[6]。

1.1 结肠神经源性和肌源性异常

肠道内在神经系统(enteric nervous system, ENS)完全独立于中枢神经系统,当所有外在神经被切断时,肠道仍可以继续产生神经源性运动,而在慢性便秘中ENS已被证实存在病理性改变^[7]。STC模型中发现,结肠组织病理损伤表现为:ICC细胞核周间隙增大,胞质内线粒体肿胀、嵴紊乱消失,内质网扩张,散在脱落核糖体;神经纤维内线粒体空泡化明显^[8]。此外,神经胶质细胞在维持肠道运动稳定中同样发挥着重要作用,Seguella等^[9]通过体外研究发现,肠道上皮细胞的成熟依赖于肠神经胶质细胞表达的蛋白质-胶质细胞源性神经营养因子,胶质细胞源性神经营养因子在体外可通过调节桥粒钙黏蛋白Dsg2来促进上皮细胞成熟,而成熟的肠道上皮细胞能正常分泌肠道黏液,这些黏液可以润滑肠道,促进粪便的排出。在STC患者中,学者发现肠道全层切除组织中的M1型促炎性巨噬细胞浸润并活化,分泌大量肿瘤坏死因子(TNF- α)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等促炎因子。这些因子直接作用于肠道运动相关细胞,如ICC和肠神经元,引发其过度自噬^[10]。这一现象可能提示着炎性的异常激活,可能伴随着肠神经数量减少,导致肠道平滑肌的收缩功能和蠕动能力。

结肠运动模式是复杂多变的。美国神经胃肠病学与运动学会共识声明将其分为7种运动模式,包括孤立性收缩、传播性收缩、特殊的传播性收缩、同步收缩、逆行推进性收缩、周期性结肠动力活动及周期性直肠动力活动。临床检测中,结肠测压是一种可以区分正常结肠运动功能和结肠神经肌肉功能障碍的标准化诊断测试,可实时监测肠腔内压力变化,判断结肠运动规律,结肠测压中主要关注特殊的传播性收缩模式,包括低振幅传播收缩和高振幅传播收缩(high amplitude propagating contractions, HAPC)^[11]。

HAPC是一种特殊的蠕动波,是结肠转运中最显著的运动模式,为胃肠内容物排空的主要动力来源,具有高强度和长距离的特点。HAPC主要受神经调控、平滑肌细胞结构和功能、机械信号及化学因子共同作用调节^[12]。Colliard等^[13]发现,结肠测压时HAPC的存在,能较好地预测顺行性结肠灌肠治疗慢性便秘的效果。这可能暗示着HAPC可以反映了结肠动力障碍的严重程度。同时长期便秘患者HAPC数量减少可能与肠道平滑肌细胞结构和功能有关,患者结肠平滑肌细胞出现萎缩、线粒体肿胀、肌丝排列紊乱等组织结构性损伤,导致收缩蛋白功能异常以及结肠平滑肌细胞凋亡率升高,caspase-3、Bax凋亡相关蛋白表达增加^[14]。这直接降低收缩振幅平滑肌萎缩或收缩力下降导致HAPC不足,无法有效推动粪便。Bharucha等^[15]通过光纤测压导管发现,健康人结肠中的HAPC具有高度协调性,而严重便秘患者的HAPC则表现为传播距离缩短和空间分布紊乱。

1.2 ICC减少及功能下降

ICC是一类特殊类型的胃肠道起源和信号传导细胞,为非神经元、间质起源。ICC主要分为四种类型:肌间ICC (ICC-MY)、黏膜下ICC (ICC-SM)、肌肉ICC (ICC-IM)和深肌丛ICC (ICC-DMP)^[16]。肌间ICC位于肌间神经丛周围,它是胃肠道重要的起搏细胞,能够产生慢波电位,可引起胃肠道平滑肌的节律性收缩,为HAPC提供起始信号和基础的电节律^[17]。研究^[18]发现,几乎所有顽固性便秘患者,其肌间ICC和黏膜ICC都显著减少,这可能与ICC异常导致起始信号减少,而HAPC也随之减少有关。

目前发现多种潜在因素与ICC的调节机制相关。主要包括:(1) c-Kit/SCF信号通路异常:c-Kit/SCF通路对ICC的发育、表型维持及肠道慢波起搏功能至关重要,活化的c-Kit/SCF通路通过磷酸化酪氨酸残基募集PI3K,催化磷脂酰肌醇代谢,生成第二信使PIP3,进而激活Akt等下游效应分子,促进ICC的存活与增殖^[19]。诺藻多糖正是通过激活c-Kit/SCF信号通路,增加了ICC的数量,从而缓解便秘症状^[20]。(2) microRNA基因异常激活:在对慢性STC ICC缺失的分子机制的研究中发现了一种新的分子调控机制,巨噬细胞通过分泌含有miR-34c-5p的外泌体来降低ICC的细胞活力,从而影响肠道动力功能^[21]。(3) 离子通道功能改变:Ca²⁺离子通道

是控制离子跨细胞膜运动的重要膜蛋白,在神经元信号传导、肌肉收缩和激素释放等生理过程中发挥着关键作用。ANO1(也称为TMEM16A)和TRPM7这两种离子通道在ICC的功能中尤为关键,氧化应激会对ICC产生负面影响,其通过增加ROS生成,导致细胞损伤,并干扰离子通道功能,进而改变膜电位^[22]。

2 OOC

OOC主要是由于排便出口附近解剖结构改变或肛门直肠功能障碍所致。排便出口附近解剖结构改变主要引发直肠前突、肛门狭窄、直肠脱垂等症状,对于此类解剖结构疾病临床上常予以对症处理,如直肠前突修补术,可通过经阴道或经直肠途径进行修补;直肠黏膜内脱垂采用吻合器痔上黏膜环切术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)。

2.1 排便协同障碍

肛门直肠功能障碍中排便协同障碍是最常见的类型。在正常排便期间,肛管压力梯度会发生逆转,直肠压力超过肛管压力,直肠压力超过了肛管的摩擦阻力,使固体粪便变形并通过肛管提供了必要的推力。而正常的直肠肛管压力梯度逆转受到干扰则称为排便协同障碍^[23]。主要病理表现包括直肠肛门、腹部和盆底肌肉促进排便的肌肉功能协同失调以及排便时直肠动力不足^[24]。OOC患者肛门括约肌和/或耻骨直肠肌在排便时出现反常收缩,导致肛门压力不降反升,这种矛盾性收缩阻碍粪便顺利排出^[25]。Srinivasan等^[26]发现,排便障碍患者存在三种不协调现象:排便障碍患者在收缩动作时腹肌激活异常;便秘患者在静息、收腹、收缩、排便和Valsalva动作中腹肌活动模式改变;排便时腹-肛不协调。当慢性便秘患者便秘症状长期存在时,患者排便过度用力,增加腹内压,压力传导到盆底肌肉及韧带、筋膜等辅助组织,久而久之可能导致盆底肌肉松弛,进一步加重盆底功能障碍,形成恶性循环^[27]。

2.2 直肠低敏感性

直肠低敏感性即直肠对容积扩张刺激的反应迟钝,肛门直肠感觉运动功能障碍在很大程度上可导致排便障碍。目前暂不清楚直肠低敏感性的致病因素,还是STC继发因素。Vollebregt等^[28]通过

肛门直肠测压试验分析了1 618例因便秘接受肛门直肠功能检测患者的资料,通过分析直肠三个常见的敏感阈值[首次持续感觉体积(first constant sensation volume, FCSV)、排便欲望体积(defecatory desire volume, DDV)和最大耐受体积(maximum tolerable volume, MTV)],进行肛门直肠功能测量,发现便秘患者可能出现直肠感觉减退,且这种减退与便秘严重程度相关。当便秘症状长期存在时,直肠扩张干扰盆底肌肉的正常收缩和放松节律,也会加重盆底肌肉张力异常。

目前暂不清楚直肠低敏感性的致病因素,传统病理生理学认为,直肠低敏感性是直肠感觉传入通路的功能性损害,典型表现为直肠扩张感减弱。近年来研究发现,球囊扩张试验所测得的感觉阈值数值升高,未必总能准确反映传入神经功能的真实状态,如巨直肠患者(顽固性便秘的一个亚群)直肠腔显著扩张,需扩张更大体积,才能引发有效的直肠刺激反应,从而造成感觉阈值假性升高。此外,直肠平滑肌胶原含量异常、直肠平滑肌纤维损伤等可引起直肠壁顺应性增加、直肠壁过度松弛及张力降低等因素,均可能导致球囊扩张时直肠壁无法产生足够的机械张力,从而难以有效激活机械感受器^[29]。因此,球囊扩张试验所测得的感觉阈值数值可能反映的是直肠顺应性改变或直肠扩张所致的感觉阈值假性升高。这一发现促使研究者区分“原发性直肠低敏感性”(即传入神经功能本身受损)和“继发性直肠低敏感性”(即由直肠顺应性异常导致的感觉假性减退)。

3 脑肠轴与功能性便秘

脑肠轴是肠道与大脑之间通过中枢神经、免疫、内分泌等多条途径进行双向交流和调节的网络系统。基于功能性胃肠道疾病罗马IV标准最新解读,功能性便秘与脑肠轴之间存在相互复杂的作用,包括中枢神经系统调节肠道信号及运动功能失调、内分泌和免疫系统紊乱^[28]。

3.1 中枢神经系统调节肠道信号及运动功能失调

大多数神经信号通过一条双向的迷走神经往返于肠道通路进行传递,该神经从延髓离开大脑,中枢神经系统的信号沿着迷走神经的传出纤维传递,到达肠神经系统中环绕胃肠道神经元。迷走神经的腹腔分支将十二指肠、肠道其余部分与降

结肠远端连接起来。这种复杂的神经元连接有助于信号在整个胃肠道快速传递^[30]。若这些神经元功能异常,会干扰肠道正常感觉和运动信号传递,影响肠道蠕动和消化液分泌,增加便秘风险。Liu等^[31]对慢性顽固性便秘患者的全结肠运动模式、自主反射和定量自主神经功能进行了研究,发现这些患者存在降结肠自主高振幅收缩活动减少、左结肠自主高振幅收缩振幅降低以及结肠肛门协调性受损以及自主高振幅收缩发生时较低的副交感神经和较高的交感神经活动,表现出轻度迷走神经通路受损,这一结果提示迷走神经的敏感性降低可能是关键病理环节。基于“肠道-大脑轴问卷”的大样本研究进一步证实,便秘患者普遍存在迷走神经张力降低的特征性改变^[32]。

此外,一份针对STC治疗的研究^[33]中发现,刺激骶神经能显著改善STC小鼠的症状,便秘小鼠5-HT₄受体(5-HT₄R)mRNA和蛋白表达显著低于正常组;骶神经刺激组5-HT₄R表达显著高于慢传输便秘小鼠组,与正常组无显著差异,c-Kit表达趋势与5-HT₄R一致,骶神经刺激可显著上调其表达。其机制可能与上调结肠5-HT₄R和c-Kit表达有关,进而促进ICC增殖与功能恢复,增强结肠动力有关。

3.2 内分泌功能失调

胃肠激素作为肠内分泌细胞分泌的内源性的信号分子,在调控肠道运动中扮演着“指挥官”的角色,便秘的发生往往与这个指挥系统的失调密切相关。如:肽YY(PYY)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺、生长抑素等激活胃肠运动,一氧化氮、APT、血管活性肠肽等松弛括约肌引起排便,这些激素与肠神经元、平滑肌细胞、上皮细胞特定水通道发挥作用,影响排便过程。

性激素可能也参与功能性便秘的形成,临床上STC多见于女性,张广军等^[34]对大鼠模型血清性激素水平及结肠雌激素受体 β 的分布与表达进行检测,发现雌激素受体主要分布于结肠肌间神经丛和黏膜下神经丛;STC患者雌激素受体 β 表达明显低于对照组,而血清性激素水平未见明显变化。其可能机制在于雌激素受体 β 表达下调可能通过影响ICC或肠神经递质调控结肠动力,而非通过性激素水平变化。

下丘脑-垂体-肾上腺轴与慢性便秘的相互作用相关研究结果存在争议。应激系统和昼夜节律

系统通过下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴相互关联，下丘脑-垂体-肾上腺轴激活后产生的糖皮质激素是昼夜节律和应激系统的核心组成部分^[35]。Duboc 等^[36]认为，胃肠道系统受昼夜节律支配且多项证据表明昼夜节律改变会导致便秘。而 Kieft-de Jong 等^[37]则发现皮质醇的昼夜节律和应激反应与慢性便秘和腹痛均无显著关联。

3.3 炎症免疫系统激活

功能性便秘患者通过胃镜及血常规常可发现肠道表面存在炎症相关的表现，如肠道黏膜的轻微充血、免疫相关指标的变化等。Wei 等^[38]检测 STC 患者结肠黏膜中炎症细胞因子与健康对照组 IL-1 β 和 IL-6 的 mRNA 水平升高。Zhang 等^[39]也发现功能性便秘患者黏膜中巨噬细胞、CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞的浸润增加。这一结果表明结肠中存在炎症，支持炎症是功能性便秘发病机制中的一个因素。

肠道作为人体最大的免疫器官，活化的 T 细胞通过细胞因子介导的抗氧化防御机制驱动氧化应激，加剧结肠损伤和黏膜屏障功能障碍。Chi 等^[40]发现 STC 中 T 细胞亚群失衡为发病机制的标志同时 XCL2⁺ CD8⁺ T 细胞（CD8⁺ T 细胞中具有高度细胞毒性和炎症驱动能力的亚群）是 STC 中的主要细胞毒性 T 淋巴细胞，其特征是淋巴细胞活化和浸润，这些细胞毒性 T 淋巴细胞表现出增强的内吞作用。

炎症微环境还可调控离子通道功能，水分及电解质的失衡可能加速慢性便秘的发生发展。在正常生理条件下，肠道上皮中存在许多离子通道和交换器，它们在维持肠道吸收和分泌的平衡中起着重要作用。水通道蛋白（AQP）是一类多样的通道蛋白家族，参与水和小分子溶质的跨膜转运。AQP3 在胃肠道中高度表达，定位于肠上皮细胞的基底外侧膜，Peplowski 等^[41]发现 TNF α 通过 MAP 激酶和 NF- κ B 通路以及增强转录因子 Sp3 的抑制作用，影响 HT-29 细胞中的 AQP3 表达。

因此，慢性便秘可能并非单纯的“肠道动力障碍”，而是由肠道炎症微环境驱动的多机制疾病，涉及肠神经元及神经递质、免疫细胞及离子通道的交互失调。

4 肠道菌群紊乱与功能性便秘

肠道菌群是肠道生理功能的重要调节者，肠道微生物群中特定微生物产生的代谢物，如短链脂肪酸、色氨酸和胆汁酸代谢物等，不仅影响遗传和表观遗传调控，还影响免疫细胞的代谢^[42]。功能性便秘患者与肠道菌群失调两者相互作用，其产生的慢性炎症和致癌代谢物可能共同促进结肠癌的发生发展^[43]。肠道菌群导致功能性便秘的作用机制，目前提出了两种解释。一种解释是肠道菌群可以调节参与肠道蠕动的基因表达。另一种解释是各种肠道菌群的代谢产物的反射性影响肠道平滑肌收缩^[44]。

4.1 肠道菌群调节影响肠道蠕动的基因表达

肠道菌群可通过代谢产物参与肠道蠕动的基因表达主要包括短链脂肪酸、胆汁酸。短链脂肪酸可通过抑制组蛋白去乙酰化酶和调节 G 蛋白偶联受体等途径，影响肠道蠕动和肠道屏障功能，其缺乏可能是功能性便秘的重要机制之一^[45]。具体机制包括：(1) 短链脂肪酸作为结肠上皮细胞主要能量来源：丁酸不足时可能导致结肠蠕动无力，从而削弱结肠动力。(2) 具有抗炎特性：通过抑制组蛋白去乙酰化酶（HDAC）和 NF- κ B 信号通路，减少 TNF- α 、IL-6 等促炎因子释放。(3) 刺激结肠蠕动：可促进肠道分泌 5-HT 和 PYY 等重要的神经递质和激素增强肠道动力和分泌。(4) 影响离子通道：增加粪便中的水分含量，易于排出^[46]。

胆汁酸及其核受体法尼醇 X 受体在维持和修复肠道黏膜屏障功能，维持肠道正常功能起重要作用。具体机制体现在：(1) 上调 Occludin、ZO-1 等关键紧密连接蛋白的表达，增强肠上皮细胞间的连接，降低肠道通透性并维持肠道黏液层的厚度和完整性。(2) 减轻炎症损伤，抑制 NF- κ B 等经典炎症信号通路，减少如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎细胞因子的产生。(3) 促进肠上皮再生与修复^[47]。

4.2 肠道菌群影响肠道平滑肌收缩

肠道菌群产生的代谢产物作为化学信号分子，可直接作用于肠壁内的感受器，通过局部反射调节，即时影响肠道平滑肌的收缩频率或强度，导致蠕动异常。产甲烷菌产生的甲烷可作为神经肌肉递质，降低肠道平滑肌收缩力，其具体机制可能是通过抗胆碱能途径激活肠道神经元，通过反馈机制抑制远端肠道蠕动，形成非推进性收缩，

进一步延迟肠道运输,在慢性便秘患者中不难发现产甲烷菌富集,而产氢菌(如拟杆菌、乳杆菌)比例可能下降;而硫化氢过量则可能损伤肠神经元,进一步加剧运动障碍^[48]。5-HT也可以直接作用于平滑肌5-HT₄R,促进收缩,Legan等^[49]发现枯草杆菌R0179等益生菌通过上调结肠组织5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)水平,增强5-HT₄R信号传导,促进肠道蠕动,可改善便秘症状。

这两种刺激最终均通过刺激神经系统(肠神经系统、中枢神经系统)影响大脑的认知,并影响蠕动。药物是治疗功能性便秘的主要手段。乳果糖进入结肠后能被消化道菌群分解成乳酸、醋酸,导致pH值下降,抑制有害菌生长,并保留水分,刺激结肠蠕动,缓解便秘,但远期效果不佳,研究组采用双歧杆菌四联活菌片联合乳果糖治疗,发现双歧杆菌四联活菌片联合乳果糖治疗儿童功能性便秘效果显著,能提高排便频次,促进排便,改善肠道菌群指标,且安全性良好^[50]。

5 精神心理因素

精神心理因素可改变结肠动力,并影响功能性便秘发病及其严重程度。这两者的关系常常相互作用的,心理因素疾病作用机制主要通过脑肠轴主导,不同的精神心理因素导致中枢神经系统、肠神经系统的调节异常,还涉及内分泌、免疫、微生物等多重因素的影响;同时,长期便秘也引发心理困扰^[51],这往往引发治疗上的困扰,即治便秘则加重情绪,治情绪则加重便秘。《2017版便秘的分度与临床策略专家共识》与《便秘外科诊治指南》联合解读^[52]明确提出便秘与精神心理障碍的相关性,将便秘的严重程度与精神心理障碍的存在与否相结合,强调精神心理干预的重要性;使治疗选择更有针对性。

6 总结与展望

功能性便秘的发病机制复杂,涉及多种因素的相互作用,临床上,对于功能性便秘的确切发病机制仍不清楚,目前通过大量文献提示STC病理生理机制可能与结肠神经源性和肌源性异常、ICC分布和功能异常、脑肠轴、肠道菌群等有关。OOC是由于排便出口附近解剖结构改变或肛门直

肠功能障碍所致。排便协同障碍和直肠低敏感性可能是OOC的重要发病机制。患者常表现为直肠推进力不足,耻骨直肠肌与肛门外括约肌在松弛或收缩过程中不协调,导致排便困难。

现有理论虽系统阐述了结肠运动感觉障碍(如神经源性和肌源性异常、ICC功能下降)和盆底功能紊乱的独立机制,但对二者的动态交互、个体化差异及系统性调控机制的认识仍不足。尽管上述研究揭示了动力障碍和神经功能紊乱等机制,但临床实践中缺乏针对不同亚型的精准干预策略,例如生物反馈疗法对盆底失调型(OOC)有效,但对STC患者效果有限,需联合促动力治疗。此外,多数研究聚焦单一环节(如结肠动力障碍或盆底肌电活动),而忽略了肠道-盆底-神经系统的整体性。例如,STC患者的结肠动力障碍可能通过“肠-盆底反射”加剧肛门括约肌失调,但这一反馈环路的具体神经通路尚未明确。未来可利用高分辨率结肠测压联合AI分析捕捉HAPC的时空模式异常,预测治疗反应;通过结肠-盆底同步动态监测,实时评估结肠蠕动与盆底肌协调性;建立慢性便秘早期识别高危因素的分子病理模型,实现便秘的精准防控,推动慢性便秘诊疗模式向上述内在机制为导向的转变。总之,慢性便秘研究正从“现象描述”迈向“机制驱动”的精准医学时代,同时直面并处理便秘背后的心理问题,推动了“生物-心理-社会”现代医学模式在便秘诊疗中的真正落地。未来需跨学科协作,整合基础与临床数据,最终实现从分子机制到个体化治疗的跨越。

作者贡献声明:黄杰民负责收集查阅文献、文稿写作;李亮亮、吴志强、陈琚仪负责文献回顾;林凯负责论文细节修改;程康文负责研究设计、指导写作、论文审阅及修改。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 杨关根,汪长健,刘智勇,等.杭州市城区便秘流行病学调查与分析[J].中华胃肠外科杂志,2023,26(12):1147-1153. doi:10.3760/cma.j.cn441530-20230811-00046.
Yang GG, Wang CJ, Liu ZY, et al. Epidemiological investigation of constipation in urban areas of Hangzhou, China[J]. Chinese Journal

- of Gastrointestinal Surgery, 2023, 26(12):1147–1153. doi:10.3760/cma.j.cn441530-20230811-00046.
- [2] Tran DL, Sintusek P. Functional constipation in children: What physicians should know[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(8): 1261–1288. doi:10.3748/wjg.v29.i8.1261.
- [3] Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1262–1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
- [4] 曾兴琳, 杨向东, 杨桃, 等. 便秘临床分型与病因分类探讨[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(12): 1120–1125. doi:10.3760/cma.j.cn441530-20220706-00293.
- Zeng XL, Yang XD, Yang T, et al. Etiology and clinical classification of constipation[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2022, 25(12): 1120–1125. doi: 10.3760/cma.j.cn441530-20220706-00293.
- [5] Ihara E, Manabe N, Ohkubo H, et al. Evidence-based clinical guidelines for chronic constipation 2023[J]. *Digestion*, 2025, 106(1):62–89. doi:10.1159/000540912.
- [6] 苏晓虎, 张萱, 董秀山. 原发性慢性便秘的诊疗进展[J]. *中华普通外科杂志*, 2023, 38(6):470–476. doi: 10.3760/cma.j.cn113855-20220706-00440.
- Su XH, Zhang X, Dong XS. Research progress on the diagnosis and treatment of primary chronic constipation[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2023, 38(6): 470–476. doi: 10.3760/cma.j.cn113855-20220706-00440.
- [7] Fung C, Vanden Berghe P. Functional circuits and signal processing in the enteric nervous system[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(22): 4505–4522. doi:10.1007/s00018-020-03543-6.
- [8] 朱丹, 陈朔, 姚树坤, 等. 慢传输型便秘犬模型的建立及其排便、胃肠传输和病理学评价[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(22):1786–1791. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.22.012.
- Zhu D, Chen S, Yao SK, et al. Establishment of a canine slow transit constipation model and evaluation of defecation, gastrointestinal transit and pathological sections[J]. *National Medical Journal of China*, 2018, 98(22): 1786–1791. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.22.012.
- [9] Seguela L, Gulbransen BD. Enteric glial biology, intercellular signaling and roles in gastrointestinal disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(8):571–587. doi:10.1038/s41575-021-00423-7.
- [10] Chen X, Meng X, Zhang H, et al. Intestinal proinflammatory macrophages induce a phenotypic switch in interstitial cells of Cajal[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(12): 6443–6456. doi: 10.1172/JCI126584.
- [11] 袁仪, 陆妍, 刘志峰. 结肠测压技术的发展及其在儿童结肠运动障碍疾病中的应用[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(19): 1514–1517. doi:10.3760/cma.j.cn101070-20200617-01015.
- Yuan Y, Lu Y, Liu ZF. The development of colonic manometry and its clinical application in children with colonic dysmotility[J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2021, 36(19):1514–1517. doi:10.3760/cma.j.cn101070-20200617-01015.
- [12] Koppen IJN, Benninga MA. Functional constipation and dyssynergic defecation in children[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 832877. doi:10.3389/fped.2022.832877.
- [13] Colliard K, Patel D, Nurko S, et al. Clinical utility of colonic low-amplitude propagating contractions in children with functional constipation[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2023, 35(5):e14543. doi: 10.1111/nmo.14543.
- [14] Dinning PG. Colonic response to physiological, chemical, electrical and mechanical stimuli; what can be used to define normal motility?[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1383:125–132. doi:10.1007/978-3-031-05843-1_12.
- [15] Bharucha AE. High amplitude propagated contractions[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(11): 977–982. doi: 10.1111/nmo.12019.
- [16] 王建峰, 朱慧, 陈杰. 肠道间质细胞参与调控结肠动力的研究进展[J]. *临床小儿外科杂志*, 2022, 21(12):1191–1196. doi:10.3760/cma.j.cn101785-202010023-017.
- Wang JF, Zhu H, Chen J. Recent advances in gastrointestinal interstitial cells regulating colonic motility[J]. *Journal of Clinical Pediatric Surgery*, 2022, 21(12): 1191–1196. doi: 10.3760/cma.j.cn101785-202010023-017.
- [17] Baker SA, Karwa M, Lee JY, et al. Ca^{2+} signaling in myenteric interstitial cells of Cajal (ICC-MY) and their role as conditional pacemakers in the colon[J]. *Cell Calcium*, 2025, 125:102990. doi: 10.1016/j.ceca.2024.102990.
- [18] Huizinga JD, Hussain A, Chen JH. Interstitial cells of Cajal and human colon motility in health and disease[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 321(5):G552–G575. doi:10.1152/ajpgi.00264.2021.
- [19] Li J, Fu Y, Wang Y, et al. Qi Lang formula relieves constipation via targeting SCF/c-kit signaling pathway: an integrated study of network pharmacology and experimental validation[J]. *Heliyon*, 2024, 10(11):e31860. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e31860.
- [20] Liu Y, Yang L, Bi C, et al. Nostoc sphaeroides Kütz polysaccharide improved constipation and promoted intestinal motility in rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:5596531. doi: 10.1155/2021/5596531.
- [21] Xu SU, Zhai J, Xu KE, et al. M1 macrophages-derived exosomes miR-34c-5p regulates interstitial cells of Cajal through targeting SCF[J]. *J Biosci*, 2021, 46:90. doi:10.1007/s12038-021-00212-z.

- [22] Mahapatra C, Thakkar R, Kumar R. Modulatory impact of oxidative stress on action potentials in pathophysiological states: a comprehensive review[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(10):1172. doi:10.3390/antiox13101172.
- [23] Heitmann PT, Vollebregt PF, Knowles CH, et al. Understanding the physiology of human defaecation and disorders of continence and evacuation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(11): 751–769. doi:10.1038/s41575-021-00487-5.
- [24] 中国医师协会肛肠医师分会, 中国医师协会肛肠医师分会临床指南工作委员会, 中国医师协会肛肠医师分会肛肠动力异常性疾病学组, 等. 结直肠肛门测压中国专家共识(2023版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2023, 26(12): 1095–1102. doi: 10.3760/cma.j.cn441530-20230922-00102.
- Anorectal Branch of Chinese Medical Doctor Association, Clinical Guidelines Committee of Anorectal Branch of Chinese Medical Doctor Association, Anorectal Motility Disorders Committee of Colorectal Surgeons Branch of Chinese Medical Doctor Association, et al. Chinese expert consensus on colonic and anorectal manometry (2023 edition) [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2023, 26(12): 1095–1102. doi: 10.3760/cma.j.cn441530-20230922-00102.
- [25] Li F, Wang M, SHAShah, et al. Clinical characteristics of adult functional constipation patients with rectoanal areflexia and their response to biofeedback therapy[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(2):255. doi:10.3390/diagnostics13020255.
- [26] Srinivasan SG, Muthyala A, Sharma M, et al. Abdomino-anal dyscoordination in defecatory disorders[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(9):2091–2101.e5. doi:10.1016/j.cgh.2021.11.040.
- [27] Grimes WR, Stratton M. Pelvic Floor Dysfunction. In: StatPearls[M]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
- [28] Vollebregt PF, Burgell RE, Knowles CH, et al. Rectal hyposensitivity is an important pathophysiologic mechanism in patients with constipation: evidence from large observational studies in patients referred for anorectal physiology testing[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(4): 688. doi: 10.14309/ajg.0000000000001633.
- [29] Scott SM, van den Berg MM, Benninga MA. Rectal sensorimotor dysfunction in constipation[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011, 25(1):103–118. doi:10.1016/j.bpg.2011.01.001.
- [30] Dicks LMT. Our mental health is determined by an intrinsic interplay between the central nervous system, enteric nerves, and gut microbiota[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 38. doi: 10.3390/ijms25010038.
- [31] Liu L, Milkova N, Nirmalathasan S, et al. Diagnosis of colonic dysmotility associated with autonomic dysfunction in patients with chronic refractory constipation[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):12051. doi: 10.1038/s41598-022-15945-6.
- [32] Fendrich SJ, Korálnik LR, Bonner M, et al. Patient-reported exposures and outcomes link the gut-brain axis and inflammatory pathways to specific symptoms of severe mental illness[J]. *Psychiatry Res*, 2022, 312: 114526. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114526.
- [33] 陈晓瑶, 李丽, 孙冰, 等. 骶神经电刺激对慢传输型便秘小鼠结肠 5-HT4R 表达的影响[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2025, 14(4): 345–352. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2025.04.006.
- Chen XY, Li L, Sun B, et al. The effect of sacral nerve stimulation on 5-HT4R expression in the colon of mice with slow transit constipation[J]. *Chinese Journal of Colorectal Disease: Electronic Edition*, 2025, 14(4): 345–352. doi: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2025.04.006.
- [34] 张广军, 王崇树, 魏寿江, 等. 慢性传输性便秘模型大鼠血清性激素水平及结肠雌激素受体 β 的分布与表达研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(10): 1084–1087. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2011.10.017.
- Zhang GJ, Wang CS, Wei SJ, et al. Serum sexual hormones level, distribution and expression of estrogen receptor β in the colon of rats with slow transit constipation[J]. *China Journal of General Surgery*, 2011, 20(10): 1084–1087. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2011.10.017.
- [35] Tofani GSS, Leigh SJ, Gheorghe CE, et al. Gut microbiota regulates stress responsivity via the circadian system[J]. *Cell Metab*, 2025, 37(1):138–153. doi:10.1016/j.cmet.2024.10.003.
- [36] Duboc H, Coffin B, Siproudhis L. Disruption of circadian rhythms and gut motility: an overview of underlying mechanisms and associated pathologies[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2020, 54(5): 405–414. doi:10.1097/MCG.0000000000001333.
- [37] Kieft-de Jong JC, Saridjan NS, Escher JC, et al. Cortisol diurnal rhythm and stress reactivity in constipation and abdominal pain: the Generation R Study[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 53(4): 394–400. doi:10.1097/MPG.0b013e31821e73cf.
- [38] Wei X, Xue M, Kang C, et al. Increased NOX1 and DUOX2 expression in the colonic mucosa of patients with chronic functional constipation[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(32): e30028. doi:10.1097/MD.00000000000030028.
- [39] Zhang Y, Song F, Yang M, et al. Gastrointestinal dysmotility predisposes to colitis through regulation of gut microbial composition and linoleic acid metabolism[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(20):e2306297. doi:10.1002/adv.202306297.
- [40] Chi F, Sun W, Zhang C, et al. Single-cell transcriptomics reveals the interaction between fibroblasts and activated immune cells: an exploratory bioinformatics study of pro-inflammatory mechanisms

- in slow transit constipation[J]. *Int J Surg*, 2025, 111(6):3767–3780. doi:10.1097/JS9.0000000000002415.
- [41] Peplowski MA, Vegso AJ, Iablokov V, et al. Tumor necrosis factor α decreases aquaporin 3 expression in intestinal epithelial cells through inhibition of constitutive transcription[J]. *Physiol Rep*, 2017, 5(19):e13451. doi:10.14814/phy2.13451.
- [42] 赵慧蝶, 徐拯, 王泓力, 等. 基于肠道菌群治疗便秘的研究进展[J]. *中华消化杂志*, 2024, 44(12):855–859. doi:10.3760/cma.j.cn311367–20240117–00023.
- Zhao HD, Xu Z, Wang HL, et al. Research progress on gut microbiota-based therapy for constipation[J]. *Chinese Journal of Digestion*, 2024, 44(12): 855–859. doi: 10.3760/cma.j.cn311367–20240117–00023.
- [43] 宋德心, 王伟东, 高瑞祺, 等. 肠道菌群在结直肠癌发生发展和诊断治疗中的作用研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(4): 527–536. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2022.04.015.
- Song DX, Wang WD, Gao RQ, et al. Research progress on role of intestinal flora in occurrence and development as well as diagnosis and treatment of colorectal cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(4): 527–536. doi: 10.7659/j.issn.1005–6947.2022.04.015.
- [44] Xu X, Wang Y, Long Y, et al. Chronic constipation and gut microbiota: current research insights and therapeutic implications[J]. *Postgrad Med J*, 2024, 100(1190): 890–897. doi: 10.1093/postmj/qgae112.
- [45] Wang J, Zhu N, Su X, et al. Gut-microbiota-derived metabolites maintain gut and systemic immune homeostasis[J]. *Cells*, 2023, 12(5):793. doi:10.3390/cells12050793.
- [46] Yang L, Wang Y, Zhang Y, et al. Gut microbiota: a new avenue to reveal pathological mechanisms of constipation[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2022, 106(21): 6899–6913. doi: 10.1007/s00253–022–12197–2.
- [47] 王瀚菲, 蒋维维, 唐维兵. 胆汁酸-法尼醇X受体对肠道黏膜屏障的影响[J]. *中华小儿外科杂志*, 2025, 46(2):182–186. doi:10.3760/cma.j.cn421158–20230724–00119.
- Wang HF, Jiang WW, Tang WB. Effect of bile acid-farnesoid X receptor on intestinal mucosal barrier[J]. *Chinese Journal of Pediatric Surgery*, 2025, 46(2): 182–186. doi: 10.3760/cma.j.cn421158–20230724–00119.
- [48] Pan R, Wang L, Xu X, et al. Crosstalk between the gut microbiome and colonic motility in chronic constipation: potential mechanisms and microbiota modulation[J]. *Nutrients*, 2022, 14(18): 3704. doi: 10.3390/nu14183704.
- [49] Legan TB, Lavoie B, Norberg E, et al. Tryptophan-synthesizing bacteria enhance colonic motility[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2023, 35(10):e14629. doi:10.1111/nmo.14629.
- [50] 李文元, 王一琳, 杨辉, 等. 双歧杆菌四联活菌片联合乳果糖治疗儿童功能性便秘的效果观察[J]. *中国实用医刊*, 2025, 52(12):94–97. doi:10.3760/cma.j.cn115689–20241116–02864.
- Li WY, Wang YL, Yang H, et al. Observation on the effect of bifidobacterium tetravaccine tablets combined with lactulose in the treatment of functional constipation in children[J]. *Chinese Journal of Practical Medicine*, 2025, 52(12): 94–97. doi: 10.3760/cma.j.cn115689–20241116–02864.
- [51] 王玲, 樊文彬, 倪嘉淳, 等. 功能性便秘与焦虑抑郁共病的研究进展[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2024, 13(5): 411–416. doi: 10.3877/cma.j.issn.2095–3224.2024.05.009.
- Wang L, Fan WB, Ni JC, et al. Research progress of functional constipation and anxiety and depression comorbidity[J]. *Chinese Journal of Colorectal Disease: Electronic Edition*, 2024, 13(5):411–416. doi:10.3877/cma.j.issn.2095–3224.2024.05.009.
- [52] 魏雨, 杨向东, 蓝海波, 等. 《2017版便秘的分度与临床策略专家共识》与《便秘外科诊治指南》联合解读[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(12): 1220–1222. doi: 10.3760/cma.j.issn.441530–20200209–00043.
- Wei Y, Yang XD, Lan HB, et al. Joint interpretation of 2017 edition of expert consensus on classification and clinical strategy of constipation and guide for surgical diagnosis and treatment of constipation (2017 edition)[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2020, 23(12):1220–1222. doi:10.3760/cma.j.issn.441530–20200209–00043.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:黄杰民, 李亮亮, 吴志强, 等. 功能性便秘发病机制的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(10):2212–2220. doi: 10.7659/j.issn.1005–6947.250310

Cite this article as: Huang JM, Li LL, Wu ZQ, et al. Research progress on the pathogenesis of functional constipation[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(10):2212–2220. doi: 10.7659/j.issn.1005–6947.250310