

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.10.003
文章编号: 1005-8982 (2019) 10-0015-06

比沙可啶对家兔近端结肠体外运动模式的影响

黄敏, 朱庆曦, 田霞, 韩峥, 谭洁

(武汉市第三医院 消化内科, 湖北 武汉 430060)

摘要: 目的 探索比沙可啶对家兔近端结肠运动模式影响的神经源性机制。**方法** 取34只健康雄性家兔, 分离出具有3条结肠带的近端结肠部分, 置于恒温浴槽内, 持续腔内灌注比沙可啶和浴槽内给予河豚毒素(TTX)。采用影像记录结肠运动过程, 时空图量化分析结肠运动模式变化规律。**结果** ①持续腔内灌注比沙可啶可引发长距离收缩运动(LDCs); ②当规律性LDCs发生时, 同步发生的其他运动模式, 如袋状收缩和快速收缩被抑制; ③0.15和0.25 mg/ml比沙可啶组引发LDCs频率高于0.05 mg/ml比沙可啶组($P < 0.05$), 但LDCs持续时间、推进速度及振幅指数比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); ④TTX可阻断比沙可啶引发的LDCs; 若预先给予TTX, 比沙可啶不能引发LDCs。**结论** 持续腔内灌注比沙可啶可引发神经源性LDCs。

关键词: 结肠; 收缩; 蠕动; 比沙可啶; 兔

中图分类号: R574.62

文献标识码: A

Effects of bisacodyl on colonic motor patterns in 3-taeniated rabbit colon in vitro

Min Huang, Qing-xi Zhu, Xia Tian, Zheng Han, Jie Tan

(Department of Gastroenterology, Wuhan Third Hospital, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: Objective To investigate the effects and the neurogenic mechanism of bisacodyl on colonic motor patterns in 3-taeniated rabbit colon in vitro. **Methods** The colonic motility of the 3-taeniated proximal colon of 34 male New Zealand rabbits were studied in the organ bath by spatio-temporal maps created from video recordings. Bisacodyl infusion and tetrodotoxin (TTX) in the bath were used to investigate the characteristics of the colonic motor patterns. **Results** ① Bisacodyl infusion induced rhythmic long distance contractions (LDCs); ② The prominent haustral boundary activity and fast propagating contraction were inhibited when rhythmic LDCs occurred; ③ The frequency of LDCs induced by bisacodyl in high concentration groups (0.15 mg/ml, 0.25 mg/ml) was higher than that in low concentration group (0.05 mg/ml, $P < 0.05$), but there was no significant difference in the duration, velocity and amplitude index of LDCs ($P > 0.05$); ④ These effects were blocked in the presence of TTX; LDCs was not induced by bisacodyl in the preconditioning of TTX. **Conclusions** Bisacodyl infusion induces LDCs through neurogenic pathway.

Keywords: colon; muscle contraction; peristalsis; bisacodyl; rabbits

家兔近端结肠特有的结肠袋与人结肠相似, 家兔微观层面结肠运动与功能的关系报道较多, 家兔结肠运动模式具有肌源性和神经源性特征^[1-2]。人结肠高振幅压力波 (high amplitude propagating pressure wave,

HAPW) 与家兔结肠中长距离收缩运动 (long distance contraction, LDCs) 相似^[3]。本课题组前期对家兔结肠运动模式有一定认识^[4], 深入研究结肠袋在人和家兔结肠运动模式中的作用有利于诊疗结肠功能紊乱。本

实验拟研究比沙可啶对家兔近端结肠运动模式影响的神经源性机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康雄性家兔 34 只, 体重 1.83 kg, 购于武汉大学实验动物中心, 在武汉大学人民医院实验动物中心统一常规饲养。

1.2 主要试剂

比沙可啶粉剂(美国 Selleck 公司), 河豚毒素(Tetrodotoxin, TTX)(上海宝曼生物科技有限公司), 配置生理盐水、PBS 及 Krebs 缓冲液所用试剂购自上海国药集团化学试剂有限公司。

1.3 方法

1.3.1 实验设计 基础组、PBS 组(每组 6 只): 以生理盐水或 PBS 迅速充盈家兔近端结肠, 待运动模式稳定约 30 min 后, 以 1 ml/min 的速度持续腔内灌注生理盐水或 PBS, 预实验发现该速度不影响远端量筒中的液平面。比沙可啶组(每组 6 只): 用不同浓度比沙可啶混悬液(0.05、0.15 和 0.25 mg/ml)以同样速度(1 ml/min)持续灌注家兔近端结肠(给药间隔 > 30 min), 且不断用玻璃棒轻轻搅拌, 以防比沙可啶沉淀。TTX 组(4 只): PBS 持续腔内灌注家兔近端结肠后, 在浴槽内加入 2×10^5 mol/L TTX 模拟结肠神经受损, 再持续灌注不同浓度比沙可啶混悬液, 观察运动模式变化。

1.3.2 恒温浴槽试验 所有家兔禁食 12 ~ 15 h 后, 经耳缘静脉注射 3% 戊巴比妥钠(1 ml/kg)麻醉, 分离出具有 3 条结肠带部分的近端结肠后, 注入少量空气将其处死。尽量去除结肠表面的黏膜和血管, 以防影响时空图制作。两端分别连接液体灌注管和流出管, 置于含 37℃ 固定通气(95% 氧气 O₂ 和 5% 二氧化碳 CO₂) Krebs 液的恒温浴槽中(pH 7.3 ~ 7.4)。将带有输液泵的近端液体灌注管(内径 3 mm, 外径 4 mm)连接到 50 ml 注射器上, 置于浴槽上方 10 cm, 容器内充满 PBS 溶液; 远端流出管(内径 5 mm, 外径 6 mm)插入含 PBS 溶液的量筒中, 且将量筒置于 1 000 ml 烧瓶中, 肠腔内压力大小与 PBS 液面水平相关, 其液面距浴槽底部约 4 cm。

1.3.3 时空图 摄像头在浴槽正上方的以录像方式记录整个结肠运动, 数据采集通过 Microsoft Lifecam Software 软件, 影像记录经改良 Image J 软件分析成时

空图。具有不同灰度图像的时空图 Y 轴代表结肠直径的变化, X 轴代表记录的时间^[5]。图像越白代表结肠舒张越完全, 内径越大; 颜色越黑代表结肠收缩程度越剧烈, 内径越小。时空图中 LDCs 表现为倒三角形黑色波, 纵轴代表结肠收缩的节段, 横轴代表结肠收缩的持续时间, 长度单位以浴槽底部的刻度(每小格代表 1 cm)进行校准, 量化结肠直径的变化。结肠运动模式的参数包括频率(次/min, 以每 10 min 计算)、传播长度(% , 即传播距离占整段近端结肠长度的百分比, 由 Image J 软件中的 Analyze 测量)、持续时间(s, 由 Image J 软件中的 Analyze 测量)、传播速度(cm/s)及振幅指数(由 Image J 软件中的 Dynamic Profile 插件读出)等。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件及时空图相关软件, 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用方差分析, 两两比较用 LSD-*t* 检验; 计数资料以构成比(%)表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

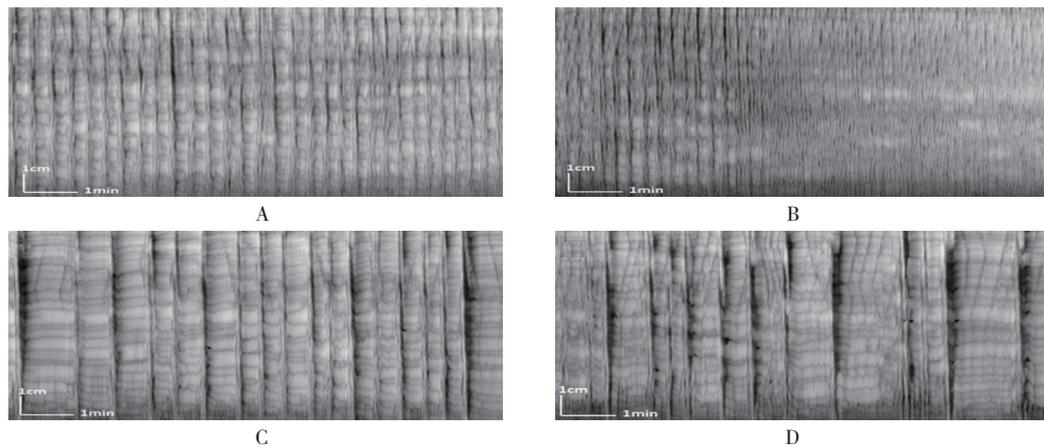
2.1 基础状态下运动模式

基础状态下运动模式主要有: ①高度节律性的袋状收缩频率为(0.58 ± 0.08)次/min, 推进速度(0.015 ± 0.003)cm/s; ②快速收缩频率为(5.0 ± 1.26)次/min; ③微小波频率较恒定, 为(8.3 ± 1.4)次/min, 可单向传播, 也可双向传播, 通常伴随快速收缩或袋状收缩; ④ LDCs 频率为(0.6 ± 0.3)次/min, 振幅指数为(0.86 ± 0.14)。

2.2 比沙可啶结肠腔内灌注引发节律性 LDCs

在基础或 PBS 液持续灌注状态下, 每组仅 1 只兔发生 LDCs, 而 0.05、0.15 和 0.25 mg/ml 比沙可啶组 LDCs 发生率分别为 44%(4/9)、67%(6/9)和 89%(8/9), 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义($\chi^2=17.100$, $P=0.001$), 比沙可啶组高于基础组和 PBS 组, 持续腔内灌注比沙可啶可引发 LDCs。基础组和 PBS 组 LDCs 频率分别为 0.5 和 0.3 次/min, 持续灌注 0.05、0.15 和 0.25 mg/ml 比沙可啶(31.67 ± 6.23)min 后, 各组 LDCs 频率比较, 经方差分析, 差异有统计学意义($F=11.312$, $P=0.000$), 比沙可啶组高于基础组和 PBS 组, 比沙可啶组节律性 LDCs 增加。见图 1 和表 1。

不同浓度比沙可啶组的 LDCs 频率比较, 经方差分



A: PBS 组家兔结肠运动模式; B: 家兔近端结肠腔内灌注 0.05 mg/ml 比沙可啶, 尚未引发 LDCs; C: 腔内灌注 0.15 mg/ml 比沙可啶 5 min 后, 引发规律性 LDCs; D: 腔内灌注 0.25 mg/ml 比沙可啶, 节律性 LDCs 增加

图 1 家兔近端结肠腔内灌注比沙可啶引发 LDCs

析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 0.15 和 0.25 mg/ml 比沙可啶组引发 LDCs 频率高于 0.05 mg/ml 比沙可啶组。不同浓度比沙可啶组的 LDCs 持续时间、推进速度及振幅指数比较, 经方差分析, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 比沙可啶对近端结肠袋状收缩和快速收缩运动的影响

基础组、PBS 组、比沙可啶组的袋状收缩和快

速收缩发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 比沙可啶组低于基础组和 PBS 组。当 LDCs 规律出现时, 袋状收缩和快速收缩运动减弱或消失, 提示比沙可啶通过引发 LDCs 促进家兔近端结肠的传输。见表 2、3。

2.4 比沙可啶增强 LDCs 的神经源性机制

0.05、0.15 和 0.25 mg/ml 比沙可啶组持续腔内灌注引发 LDCs, 在浴槽内加入 2×10^5 mol/L TTX 后

表 1 不同浓度比沙可啶组家兔近端结肠 LDCs 比较 ($n = 6$)

组别	频率 / (次/min, $\bar{x} \pm s$)	持续时间 / (s, $\bar{x} \pm s$)	推进速度 / (cm/s, $\bar{x} \pm s$)	振幅指数 / ($\bar{x} \pm s$)	LDCs 例 (%)
0.05 mg/ml 比沙可啶组	0.40 ± 0.24	11.04 ± 5.16	2.85 ± 0.59	0.93 ± 0.35	4 (44)
0.15 mg/ml 比沙可啶组	0.90 ± 0.14 [†]	10.39 ± 2.72	2.89 ± 0.53	0.92 ± 0.20	6 (67)
0.25 mg/ml 比沙可啶组	1.02 ± 0.17 [†]	10.33 ± 3.13	3.31 ± 0.95	0.88 ± 0.21	8 (89)
F/χ^2 值	16.886	0.059	0.712	0.075	4.000
P 值	0.000	0.430	0.507	0.928	0.135

注: † 0.05 mg/ml 与比沙可啶组比较, $P < 0.05$

表 2 各组家兔近端结肠快速收缩运动比较 ($n = 6$)

组别	频率 / (次/min, $\bar{x} \pm s$)	持续时间 / (s, $\bar{x} \pm s$)	振幅指数 / ($\bar{x} \pm s$)	快速收缩例 (%)
基础组	4.38 ± 0.82	5.01 ± 0.95	0.46 ± 0.12	9 (100)
PBS 组	4.10 ± 0.84 ¹⁾	4.89 ± 1.02	0.46 ± 0.10	9 (100)
0.05 mg/ml 比沙可啶组	4.89 ± 0.95 ¹⁾	4.90 ± 0.91	0.47 ± 0.05	8 (89)
0.15 mg/ml 比沙可啶组	2.39 ± 2.65 ²⁾	5.09 ± 1.07	0.41 ± 0.10	7 (78)
0.25 mg/ml 比沙可啶组	2.40 ± 0.92 ^{2) 3)}	4.20 ± 0.65	0.48 ± 0.07	5 (56)
F/χ^2 值	4.857	0.761	0.463	9.474
P 值	0.003	0.558	0.762	0.049

注: 1) 0.15 mg/ml 与比沙可啶组比较, $P < 0.05$; 2) 与基础组比较, $P < 0.05$; 3) 与 0.05 mg/ml 比沙可啶组比较, $P < 0.05$

表 3 各组家兔近端结肠袋状收缩运动比较 ($n=6$)

组别	频率 / (次 / min, $\bar{x} \pm s$)	推进距离 / (%, $\bar{x} \pm s$)	持续时间 / (s, $\bar{x} \pm s$)	传播速度 / (cm/s, $\bar{x} \pm s$)	间隔距离 / (cm, $\bar{x} \pm s$)	袋状收缩例 (%)
基础组	0.43 ± 0.12	54.50 ± 7.81	499.5 ± 52.0	0.014 ± 0.001	1.86 ± 0.33	6 (67)
PBS 组	0.43 ± 0.11	52.36 ± 6.84	500.7 ± 42.2	0.014 ± 0.002	1.89 ± 0.28	6 (67)
0.05 mg/ml 比沙可啶组	0.40 ± 0.12	47.89 ± 5.91	459.4 ± 22.1	0.012 ± 0.002	1.95 ± 0.59	4 (44)
0.15 mg/ml 比沙可啶组	0.40 ± 0.14	38.50 ± 1.58	493.6 ± 14.3	0.011 ± 0.002	1.90 ± 0.29	5 (22)
0.25 mg/ml 比沙可啶组	0.50 ± 0.00	35.28 ± 0.00	416.48 ± 0.0	0.010 ± 0.000	1.57 ± 0.00	4 (11)
F/χ^2 值	0.172	3.533	1.472	1.646	0.204	9.474
P 值	0.949	0.034	0.263	0.218	0.932	0.049

LDCs 消失。见图 2A、B。

TTX 组给予 TTX 约 1 min 后除了微小波，其他运动模式均消失，再以 0.05、0.15 和 0.25 mg/ml 比沙可

啶持续腔内灌注不能恢复上述运动模式，提示比沙可啶通过神经源性机制对家兔近端结肠发挥促动力作用。见图 2C ~ E。

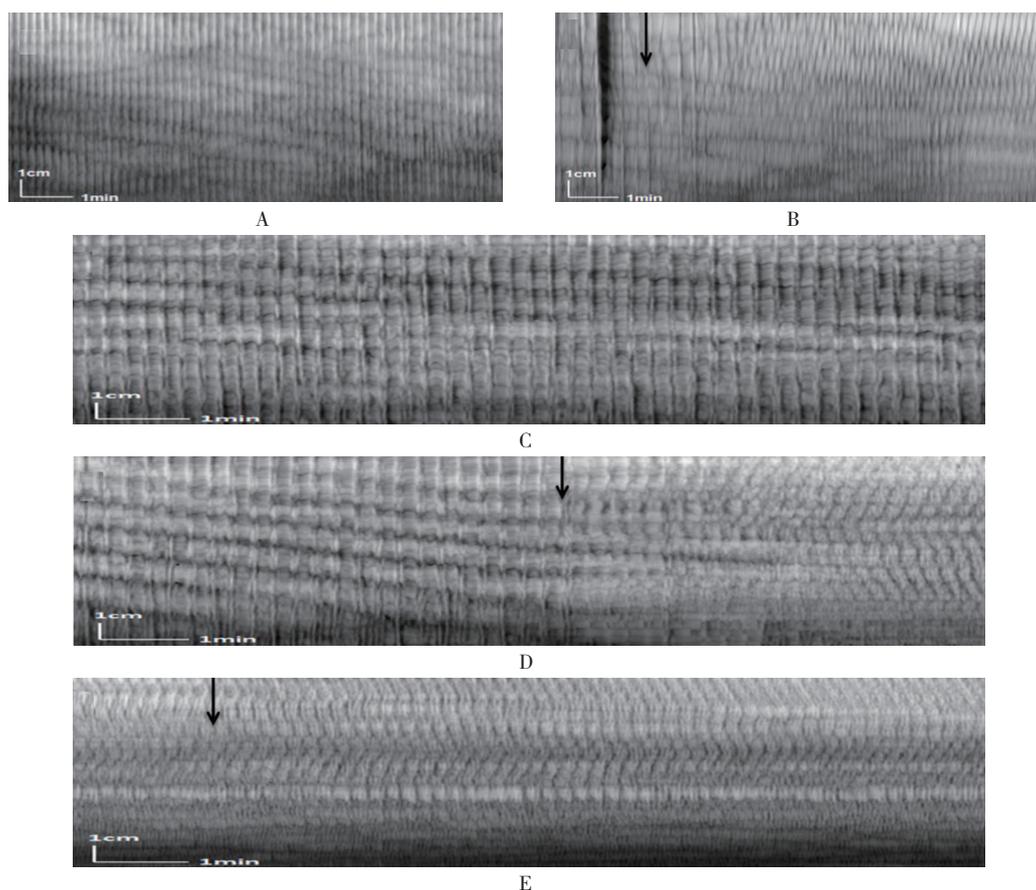


图 2 比沙可啶引发的家兔结肠 LDCs 被 TTX 抑制

A: PBS 组规律的家兔结肠快速收缩运动; B: 比沙可啶组加入 TTX 后 LDCs 被完全抑制, 箭头示给药时刻; C: TTX 组家兔结肠快速收缩和不完整的袋状收缩运动; D: TTX 组加入 TTX 后家兔结肠快速收缩和袋状收缩运动受抑制, 仅观察到微小波, 箭头示给药时刻; E: TTX 组加入 TTX 后腔内灌注 0.25 mg/ml 比沙可啶, 未能引发 LDCs 或基础状态下的快速收缩运动, 箭头示给药时刻。

3 讨论

本研究发现, 持续腔内灌注比沙可啶引发的 LDCs 可被 TTX 阻断。当 TTX 致结肠神经系统严重损害时, 比沙可啶不再引发 LDCs, 提示比沙可啶通过神经源性机制对家兔近端结肠发挥促动力作用。

在家兔结肠中, LDCs 运动与强有力推进性腔内压力波改变有关^[3], 且自发性 LDCs 较少。许多学者通过高清人结肠测压研究发现, 家兔运动模式与人结肠运动模式基本相似^[6-8]。因此, 笔者认为家兔结肠 LDCs 等同于人结肠 HAPW, 或称为高振幅推进性收缩 (high amplitude propulsive contractions, HAPCs)^[9-11]、高振幅推进性序列^[7]。本实验发现, 强有力的 LDCs 常造成伴随其他运动模式 (除了微小波) 减弱, 甚至消失^[2, 4, 12]。人结肠 HAPW 运动亦引起其他正在进行的运动模式, 如同步压力波、袋状运动等被抑制, 当然这并不是绝对的^[11]。这可能是由于不是所有运动模式可以共存, 其使用的可能是部分相同的肠神经元电路。在本实验条件下, 比沙可啶可快速充满近端结肠腔, 然而运动模式却起源于近端结肠, 这可能是因为比沙可啶产生 LDCs 的信号传导机制存在于整段近端结肠中。加入 TTX 后, 仅微小波未被阻断, 家兔结肠中的微小波活动与在小鼠结肠非常相似, 都具有很强的节律性, 以及向口端和肛端传播间切换的混乱方式, 表明微小波通过黏膜下神经丛相关的 Cajal 间质细胞网络 (the interstitial cells of Cajal associated with the submuscular plexus, ICC-SMP) 起搏^[13-15]。微小波存在多个起搏点, 使慢波在 2 个方向上传播, 但这并不是 ICC-SMP 任意起搏活动造成的结果, 而是振荡器输出的自然表达, 改变细胞与细胞的耦合程度, 极大地改变方向^[13-15]。

在目前实验条件下, 比沙可啶作用下的 LDCs 可被非选择性神经阻断剂——TTX 抑制, 但在人离体平滑肌条早期实验中, 比沙可啶或其活性代谢产物 4-(2-吡啶亚甲基)二苯酚醋酸酯引发的尖峰样或张力性收缩不能被 TTX 阻断^[16-17], 这可能是因为肌条实验条件下不能独立分析各运动模式, 如微小波的运动也会干预肌条收缩张力。通过预处理 TTX, 模拟结肠神经受损, 比沙可啶不再引发 LDCs, 表明肠神经系统是其产生的必要条件之一。前期研究发现, 肌间神经丛相关性 Cajal 间质细胞 (ICC associated with the myenteric plexus, ICC-MP) 是大鼠结肠产生刺激依赖性的低频率收缩的起搏器, 另外 ICC-MP 与小

鼠^[18-19] (0.3 ~ 2.0 次/min) 和离体人结肠^[20] (0.3 ~ 0.6 次/min) 低频收缩活性相关, 扩张和神经活动可能是其刺激源。近期有研究发现, 比沙可啶可使慢性传输型便秘 (chronic transit constipation, STC) 患者的 Cajal 间质细胞数增加^[21], 因此比沙可啶引发 LDCs 可能与 ICC-MP 有关。

BORRELLI 等^[22]发现, 结肠腔内给高剂量比沙可啶 (40 mg) 与低剂量比沙可啶 (20 mg) 相比, 高剂量组可提高完整 HAPCs 和平均 HAPCs 的比例。本实验发现, 0.15 和 0.25 mg/ml 比沙可啶组引发 LDCs 频率高于 0.05 mg/ml 比沙可啶组, 因此适度高剂量比沙可啶可以提高 STC 患者人结肠测压的诊断率, 但最合适的剂量及其安全性需进一步研究。MITZNEGG 等^[16]发现, 比沙可啶引起结肠收缩需较长的潜伏期。本实验中, 需持续腔内灌注 (27.33 ± 4.76) min 比沙可啶才能引发 LDCs, 表明比沙可啶不是直接作用于结肠, 而是通过分解为活性代谢产物发挥作用。

近几年高分辨率人结肠测压技术进展迅速, 让大家更好地了解结肠动力功能障碍性疾病的病理生理改变。GIORGIO 等^[11]发现, 慢性难治性便秘患者对比沙可啶和进食的反应减弱。CORSETTI 等^[23]发现, 难治性便秘患者同时存在压力波减少。CHEN 等^[24]发现, 在依赖泻药的慢性便秘患者中, 多种运动模式对刺激的正常反应性减弱, 因此测试人结肠功能异常的一个挑战是需要最佳的刺激参数来评估患者是否能正常反应。通过观察刺激的反应性, 预测结肠病理生理改变。

总之, 比沙可啶通过神经源性机制引发家兔近端结肠 LDCs, 促进结肠传输。当规律的 LDCs 发生时, 同步发生的其他运动模式, 如袋状收缩和快速收缩运动被抑制; 0.15 和 0.25 mg/ml 比沙可啶引发的 LDCs 频率高于 0.05 mg/ml 比沙可啶。本实验在指导比沙可啶的临床应用方面具有重要价值。

参 考 文 献:

- [1] DINNING P G, WIKLENDT L, OMARI T, et al. Neural mechanisms of peristalsis in the isolated rabbit distal colon: a neuromechanical loop hypothesis[J]. *Front Neurosci*, 2014, 8: 75.
- [2] COSTA M, DODDS K N, WIKLENDT L, et al. Neurogenic and myogenic motor activity in the colon of the guinea pig, mouse, rabbit, and rat[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 305(10): G749-G759.
- [3] QUAN X, YANG Z, XUE M, et al. Relationships between motor patterns and intraluminal pressure in the 3-taeniated proximal

- colon of the rabbit[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42293.
- [4] CHEN J H, YANG Z, YU Y, et al. Haustral boundary contractions in the proximal 3-taeniated rabbit colon[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(3): G181-G192.
- [5] HUIZINGA J D, MARTZ S, GIL V, et al. Two independent networks of interstitial cells of cajal work cooperatively with the enteric nervous system to create colonic motor patterns[J]. *Front Neurosci*, 2011, 5: 93.
- [6] KUIZENGA M H, SIA T C, DODDS K N, et al. Neurally mediated propagating discrete clustered contractions superimposed on myogenic ripples in ex vivo segments of human ileum[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 308(1): G1-G11.
- [7] DINNING P G, WIKLENDT L, MASLEN L, et al. Quantification of in vivo colonic motor patterns in healthy humans before and after a meal revealed by high-resolution fiber-optic manometry[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(10): 1443-1457.
- [8] SHEN Q, YU Y, YANG Z, et al. Haustral contractions characterized using high resolution manometry of the human colon occur at the interstitial cells of Cajal pacemaker frequency[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26: S58.
- [9] BASSOTTI G, GABURRI M. Manometric investigation of high-amplitude propagated contractile activity of the human colon[J]. *Am J Physiol*, 1988, 255(5): G660-G664.
- [10] CROWELL M D, BASSOTTI G, CHESKIN L J, et al. Method for prolonged ambulatory monitoring of high-amplitude propagated contractions from colon[J]. *Am J Physiol*, 1991, 261(2): G263-G268.
- [11] GIORGIO V, BORRELLI O, SMITH V V, et al. High-resolution colonic manometry accurately predicts colonic neuromuscular pathological phenotype in pediatric slow transit constipation[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(1): 70-78.
- [12] LENTLE R G, JANSSEN P W, ASVARUJANON P, et al. High-definition spatiotemporal mapping of contractile activity in the isolated proximal colon of the rabbit[J]. *J Comp Physiol B*, 2008, 178(3): 257-268.
- [13] WEI R, PARSONS S P, HUIZINGA J D. Network properties of interstitial cells of Cajal affect intestinal pacemaker activity and motor patterns, according to a mathematical model of weakly coupled oscillators[J]. *Exp Physiol*, 2017, 102(3): 329-346.
- [14] PARSONS S P, HUIZINGA J D. Spatial Noise in coupling strength and natural frequency within a pacemaker Network; consequences for development of intestinal motor patterns according to a weakly coupled phase oscillator model[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 19.
- [15] PARSONS S P, HUIZINGA J D. Effects of gap junction inhibition on contraction waves in the murine small intestine in relation to coupled oscillator theory[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 308(4): G287-G297.
- [16] MITZNEGG P, SCHUBERT E, DOMSCHKE W, et al. Mode of action of bisacodyl (dulcolax) on isolated muscles of human colon (author's transl)[J]. *Klin Wochenschr*, 1975, 53 (10): 493-495.
- [17] VODERHOLZER W A, MORENA M A, NORBERT E. The influence of bisacodyl on human colon motility in vitro[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(4): 4407.
- [18] GIL V, PARSONS S, GALLEGO D, et al. Effects of hydrogen sulphide on motility patterns in the rat colon[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169(1): 34-50.
- [19] MANE N, GIL V, MARTINEZ-CUTILLAS M, et al. Dynamics of inhibitory co-transmission, membrane potential and pacemaker activity determine neuromyogenic function in the rat colon[J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466(12): 2305-2321.
- [20] MAÑÉ N, MARTÍNEZ-CUTILLAS M, GALLEGO D, et al. Enteric motor pattern generators involve both myogenic and neurogenic mechanisms in the human colon[J]. *Front Physiol*, 2015, 6: 205.
- [21] 凌杰, 张文忠, 徐斌, 等. 比沙可啶治疗慢传输型便秘大鼠的实验研究 [J]. *中华外科杂志*, 2016, 19(12): 1365-1369.
- [22] BORRELLI O, PESCARIN M, SALIAKELLIS E, et al. Sequential incremental doses of bisacodyl increase the diagnostic accuracy of colonic manometry[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(11): 1747-1755.
- [23] CORSETTI M, PAGLIARO G, DEMEDTS I, et al. Pan-colonic pressurizations associated with relaxation of the anal sphincter in health and disease: a new colonic motor pattern identified using high-resolution manometry[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(3): 479-489.
- [24] CHEN J H, YU Y J, YANG Z X, et al. Intraluminal pressure patterns in the human colon assessed by high-resolution manometry[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41436.

(童颖丹 编辑)