

补脾消积口服液对脾虚食积小鼠胃肠功能及肠道菌群结构的影响

王欣¹, 史磊磊¹, 张雨涵¹, 李溪¹, 张雪航¹, 曾宪军², 刘继平^{1*}

1. 陕西中医药大学 药学院, 陕西 咸阳 712046

2. 西安天一秦昆制药有限公司, 陕西 西安 710077

摘要: **目的** 探究补脾消积口服液对脾虚食积型小鼠胃肠功能及肠道菌群结构的影响。**方法** 100只昆明小鼠随机分为空白组、模型组、小儿健脾丸组(2.7 g/kg)及补脾消积口服液低、高(6、12 mL/kg)剂量组,除空白组外,其余小鼠通过冰水及甘油ig联合饮食失节方法造成脾虚食积模型,造模40 d后,给药组连续ig给药10 d,空白及模型组小鼠灌胃等体积生理盐水。给药结束后测定各组小鼠小肠推进率及胃内残留率;酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测各组小鼠血清中胃泌素(GAS)、胃动素(MTL)及血管活性肠肽(VIP)水平;苏木素-伊红(HE)染色法观察各组小鼠胃肠组织形态学;基于16S RNA高通量测序技术分析各组小鼠肠道菌群结构。**结果** 与空白组比较,模型组小鼠小肠推进率显著降低($P < 0.05$),胃内残留率显著升高($P < 0.05$),胃黏膜轻微充血,腺体排列紊乱,部分上皮细胞脱落破坏肠绒毛变短且不规则脱落较严重绒毛数量减少,血清中GAS及MTL水平显著降低($P < 0.05$),VIP水平显著升高($P < 0.01$),肠道菌群多样性降低;与模型组比较,补脾消积口服液低剂量组小鼠小肠推进率显著升高($P < 0.01$)、胃内残留率显著降低($P < 0.05$),胃肠黏膜较完整,腺体及肠绒毛排列整齐,层次清晰,血清中GAS及MTL水平显著升高($P < 0.05$ 、 0.01),VIP水平显著降低($P < 0.05$),肠道菌群多样性提升,有益菌拟杆菌门丰度增加($P < 0.05$)、有害菌厚壁菌门丰度降低($P < 0.05$)。**结论** 补脾消积口服液可调节脾虚食积证小鼠的胃肠功能,其机制可能与改善胃肠组织形态、调节胃肠激素水平、恢复肠道菌群结构有关。

关键词: 补脾消积口服液; 小儿健脾丸; 小儿厌食症; 脾虚食积; 肠道菌群

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)08-1865-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.009

Effect of Bupi Xiaoji Oral Liquid on gastrointestinal function and intestinal microbial structure in spleen deficient dyspepsia mice

WANG Xin¹, SHI Lei-lei¹, ZHANG Yu-han¹, LI Xi¹, ZHANG Xue-hang¹, ZENG Xian-jun², LIU Ji-ping¹

1. College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Xi'an Tianyi Qinkun Pharmaceutical Limited Company, Xi'an 710077, China

Abstract: Objective To explore the effect of Bupi Xiaoji Oral Liquid on gastrointestinal function and intestinal flora structure in mice with spleen deficiency and food accumulation. **Methods** 100 mice were randomly divided into blank group, model group, Xiaoer Jianpi Pills group (2.7 g/kg), and Bupi Xiaoji Oral Liquid low and high dose (6 and 12 mL/kg) group. Except for the blank group, the other mice were induced by intragastric administration of ice water and glycerol combined with diet loss. After 40 days, the drug group was given intragastric administration for 10 days. The mice in the blank group and the model group were given the same volume of normal saline. The intestinal propulsion rate and gastric residual rate of each group of mice were measured after administration; the levels of serum gastrin (GAS), motilin (MTL) and vasoactive intestinal peptide (VIP) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); the gastrointestinal histomorphology of each group was observed by hematoxylin-eosin (HE) staining; the structure of intestinal flora was analyzed based on 16s RNA high-throughput sequencing technique. **Results** Compared with the blank group, the small intestinal propulsion rate in the model group was significantly lower ($P < 0.05$), the gastric residual rate was significantly higher ($P < 0.05$), the gastric mucosa was slightly congested, the glands were disordered, some epithelial cells exfoliated, the intestinal villi became shorter and irregularly exfoliated, the serum levels of GAS and MTL decreased significantly ($P < 0.05$), and the level of VIP increased significantly ($P < 0.01$). Decreased diversity of intestinal flora. Compared with the model

收稿日期: 2023-06-01

作者简介: 王欣, 女, 研究方向为中药神经药理学研究。E-mail: wangxin200012@163.com

*通信作者: 刘继平, 博士, 教授, 研究方向为中药神经药理学研究

group, the small intestinal propulsion rate in the low dose oral liquid group increased significantly ($P < 0.01$), the gastric residual rate decreased significantly ($P < 0.05$), the gastrointestinal mucosa was more complete, the glands and intestinal villi arranged neatly and clearly, the levels of GAS and MTL in serum increased significantly ($P < 0.05, 0.01$), the level of VIP decreased significantly, and the diversity of intestinal flora increased. The abundance of Bacteroides increased ($P < 0.05$), while that of harmful bacteria decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Bupi Xiaoji Oral Liquid can regulate the gastrointestinal function of mice with spleen deficiency syndrome, and its mechanism may be related to improving the morphology of gastrointestinal tissue, regulating the level of gastrointestinal hormone and restoring the structure of intestinal flora.

Key words: Bupi Xiaoji Oral Liquid; Xiaoei Jianpi Pills; infantile anorexia; spleen deficient dyspepsia; intestinal microbiota

小儿厌食症是常见的脾胃系统疾病,其主要症状为长时间食欲不振,甚至厌恶进食,多发于 1~6 岁儿童,发病率为 12%~34%,并有逐年增长的趋势^[1]。长期厌食会影响小儿生长发育,导致贫血、营养不良,并可造成机体免疫力下降,危害儿童身体健康^[2]。小儿脾胃虚弱脏腑娇嫩,若饮食不节,或喂养无度,极易引发厌食症,其根本病位在于脾胃,脾胃不和为基本病机。小儿厌食症证型多样,包括脾失健运、脾胃气虚、肝胃不和、胃阴不足、饮食积滞、脾胃湿热、脾胃虚寒、及脾虚虫积等^[3]。《证治汇补·卷二》载:“不能食有虚有实,实则心下痞满,恶心口苦,宜消导;虚则倦怠,面色萎黄,必心下软和,实则饮食积滞中焦,壅遏脾胃运化,虚则脾胃虚损,运化无力”,因此基于“补”“通”两法论治,可畅通中焦气机,促进气血运行和生化和顺并补益脾胃之虚损,恢复其正常的生理功能,化生精气、濡养五脏。

补脾消积口服液由水红花子、山楂、鸡内金等 9 味中药组成,为淡红色至黄棕色液体,具有健脾燥湿、益气消积的功效,用于小儿积滞、厌食,疳症等属脾虚夹有食积者。本品临床疗效确切,但缺乏实验研究数据支撑,作用机制不明晰。因此本实验采用冰水及猪油灌胃联合饮食失节方法制备脾虚食积小鼠模型,给予补脾消积口服液进行干预,探究补脾消积口服液对脾虚食积症胃肠功能及肠道菌群结构的影响,为该药的临床用药提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要材料与仪器

SPF 级昆明种小鼠,体质量 (20 ± 2) g,购自于成都达硕实验动物有限公司,实验动物许可证号为 SCXK(川)2020-030。实验动物饲养于陕西中医药大学中药药理实验室,室温控制在 (23 ± 3) °C,饲养动物期间给予正常饮水饮食。动物实验经陕西中医药大学伦理委员会批准(SUCMDL20220515001)。补脾消积口服液由西安天一秦昆制药有限责任公司生产,

规格 10 mL/支,产品批号 220422098;小儿健脾丸由北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产,规格 3 g/丸,产品批号 22010013。活性炭由天津市科密欧化学试剂有限公司生产,产品批号 Q/12HB 5029-2015。小鼠胃泌素(GAS)、胃动素(MTL)、血管活性肠肽(VIP)酶联免疫法测定试剂盒购自江苏酶免实业有限公司。

BSA224S 型分析电子天平(北京赛多利);UPHW-II-90T 型纯水仪(成都超纯科技);1-15K 低温高速离心机(美国 Sigma);Donatello 型脱水机(意大利 Diapath);JB-P5 型包埋机(武汉俊杰电子);RM2016 型病理切片机、ICC50 W 型光学显微镜(德国徕卡仪器);酶标仪(美国 Bio Tek Instruments)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及造模 将 50 只昆明小鼠适应性喂养 3 d 后,按随机数字表法分为 5 组,分别为空白组、脾虚食积模型组、补脾消积口服液低剂量组(临床等效剂量)和高剂量组(临床 2 倍剂量)、小儿健脾丸阳性对照组,每组 10 只。除空白组外,其余小鼠通过冰水及猪油 ig 联合饮食失节方法造成脾虚食积模型,第 1 天小鼠自由进食,以 10 mL/kg ig 4 次冰水混合物,第 2 天小鼠禁食不禁水,以 10 mL/kg ig 4 次冰水混合物;第 3 天小鼠以 4 °C ig 冰氢氧化钠 0.3 mol/L,每只 0.1 mL,并每日以 10 mL/kg ig 猪油 1 次^[4-5],每 3 天为 1 个周期。造模 40 d 后,根据临床给药剂量以人体质量 60 kg 换算补脾消积口服液小鼠等效剂量即低剂量为 6 mL/kg,并据此设置临床 2 倍剂量组即高剂量为 12 mL/kg,并根据阳性药临床给药剂量换算得出小儿健脾丸给药剂量为 2.7 g/kg,空白组和模型组每日 ig 等体积生理盐水 1 次,连续给药 10 d。

1.2.2 各组小鼠肠推进及胃排空测定 给予禁食不禁水 24 h 的小鼠新鲜配制的 5%炭末混悬液 0.2 mL/10 g。20 min 后处死小鼠,取胃,滤纸拭干后称全质量,沿胃大弯剪开胃体,预冷的生理盐水洗去胃内容物后

擦干,称净质量,计算胃内残留率。迅速取出小肠,剥离肠系膜后铺平,测量小肠全长与炭末混悬液从幽门括约肌推至小肠末端的距离,计算小肠推进率。

胃内残留率=(胃全质量-胃净质量)/灌服炭末混悬液质量

小肠推进率=幽门至炭末混悬液前沿的距离/幽门至回盲部全长

1.2.3 血清中胃泌素(GAS)、胃动素(MTL)、血管活性肠肽(VIP)的检测 末次给药后,各组小鼠禁食不禁水 24 h,眼球取血后于 4℃离心机,3 000 r/min 离心 15 min,取上层血清。采用酶联免疫试剂盒,按照说明书操作程序测定血清中胃肠激素水平。

1.2.4 胃肠组织形态的检测 各组小鼠眼球取血后脱颈椎处死,取胃组织及距胃幽门 1 cm 处的小肠 1 cm,用生理盐水冲洗胃肠组织表面后将其置入 4%多聚甲醛固定液中固定。组织切片经苏木素-伊红(HE)染色后,进行显微镜观察及图像采集分析。

1.2.5 高通量测序技术测定肠道菌群结构 末次 ig 24 h 后,收集空白组、模型组、补脾消积口服液低剂量组及阳性组小鼠盲肠内容物,置于灭菌的 EP 管中,-80℃冻存。采用 SDS 方法对样本的基因组 DNA 进行提取,之后利用琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 的纯度和浓度,取适量的样本 DNA 于离心管中,使用无菌水稀释样本至 1 ng/μL,以稀释后的基因组 DNA 为模板,根据 16S V4 区引物(515F 和 806R)进行扩增,使用带 Barcode 的特异引物,进行 PCR。PCR 产物使用 2%浓度的琼脂糖凝胶进行电泳检测;对检测合格的 PCR 产物进行磁珠纯化,采用酶标定量,根据 PCR 产物浓度进行等量混样,充分混匀后使用 2%的琼脂糖凝胶电泳检测 PCR 产物,对目的条带使用 qiagen 公司提供的胶回收试剂盒回收产物,使用 TruSeq® DNA PCR-Free Sample Preparation Kit 文库试剂盒进行文库构建,构建好的文库经过 Qubit 和 Q-PCR 定量,文库合格后,使用 NovaSeq 6000 进行上机测序。采用 Tukey 和 Kruskal-Wallis 秩和检验,分析组间物种 α 多样性物种 β 多样性差异是否显著。

α 多样性可以反映物种的丰富度和均匀度,Simpson 指数表征群落内物种分布的多样性和均匀度,Simpson 指数越大物种均匀度越好;Shannon 指数为样品中的分类总数及其占比,Shannon 指数越大,群落多样性越高,物种分布越均匀;Chao1 为估计群落样品中包含的物种总数,ACE 为估计群

落中 OTU 数目。β 多样性分析是对不同样本的微生物群落构成进行比较分析,基于 weighted-unifrac 算法得到各组小鼠 UPGMA 聚类树状图。NMDS 是基于 Bray-Curtis 距离来进行分析的非线性模型,根据样本中包含的物种信息,以点的形式反映在二维平面上。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 26.0 软件对实验数据进行统计分析,数据结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐使用 ANOVA 分析,不齐使用非参数检验。

2 结果

2.1 补脾消积口服液对脾虚食积小鼠肠推进及胃排空的影响

与空白组相比,模型组小肠推进率显著降低($P < 0.05$),胃内残留率显著升高($P < 0.05$);与模型组相比,补脾消积口服液低剂量组及小儿健脾丸组小肠推进率显著升高($P < 0.01$),胃内残留率显著降低($P < 0.05$ 、 0.01),补脾消积口服液高剂量组小肠推进率升高,胃内残留率降低,但差异无统计学意义,说明补脾消积口服液可显著增强脾虚食积小鼠胃肠蠕动能力,见表 1。

表 1 补脾消积口服液对脾虚食积小鼠肠推进和胃内残留率的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 1 Effect of Bupi Xiaoji Oral Liquid on intestine impelling and gastric residual rate in spleen deficient dyspepsia mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(mL·kg ⁻¹)	小肠推进率/%	胃内残留率/%
空白	—	81.63 ± 4.61	33.37 ± 12.04
模型	—	66.43 ± 7.08 [△]	54.80 ± 11.39 [△]
补脾消积口 服液	6	92.86 ± 5.37**	36.61 ± 6.15*
	12	66.31 ± 12.40	43.62 ± 6.78
小儿健脾丸	2.7 g·kg ⁻¹	95.74 ± 4.28**	30.96 ± 8.98**

与空白组比较: [△] $P < 0.05$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

[△] $P < 0.05$ vs blank group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

2.2 补脾消积口服液对脾虚食积小鼠胃肠组织病理学变化的影响

由图 1 可见空白组小鼠胃黏膜组织结构清楚,上皮细胞完整,腺体排列整齐;模型组胃黏膜基本完整,腺体排列紊乱,部分上皮细胞脱落破坏,胃腺体少量表层坏死,胃黏膜轻微充血;补脾消积口服液低剂量组胃黏膜较完整,腺体排列整齐,胃黏膜未见充血现象;补脾消积口服液高剂量组胃黏膜

基本完整，腺体排列较紊乱，部分上皮细胞脱落破坏；小儿健脾丸组胃黏膜组织结构清楚，上皮细胞完整，腺体排列较整齐。

由图 2 可见空白组肠黏膜结构完整，黏膜肌层下层细胞排列整齐、层次清晰，肠绒毛排列整齐规则；模型组黏膜肌层变薄，肠绒毛变短且不规则、

萎缩、缺失、脱落较严重并排列紊乱，绒毛数量减少，间距增宽；补脾消积口服液低剂量组肠黏膜结构完整，层次清晰，黏膜较厚，肠绒毛排列整齐；补脾消积口服液高剂量组黏膜肌层变薄，肠绒毛变短并排列紊乱，绒毛数量减少；小儿健脾丸组肠黏膜结构完整，层次清晰，黏膜较厚，肠绒毛排列整齐。

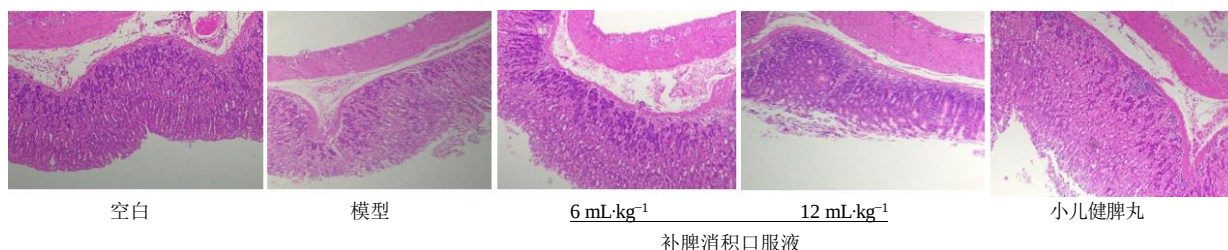


图 1 补脾消积口服液对脾虚食积小鼠胃组织形态的影响 (HE 染色, $\times 100$)

Fig.1 Effect of Bupi Xiaoji Oral Liquid on the morphology of gastric tissue in spleen deficient dyspepsia mice (HE, $\times 100$)

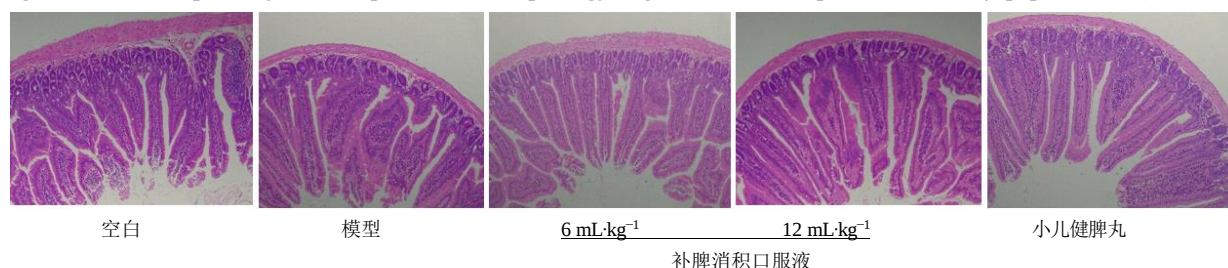


图 2 补脾消积口服液对脾虚食积小鼠肠组织形态的影响 (HE 染色, $\times 40$)

Fig. 2 Effect of Bupi Xiaoji Oral Liquid on the morphology of intestinal tissue in spleen deficient dyspepsia mice (HE, $\times 40$)

2.3 补脾消积口服液对脾虚食积小鼠血清中 GAS、MTL、VIP 的影响

与空白组相比，模型组小鼠血清中 GAS 与 MTL 水平显著降低 ($P < 0.05$)，VIP 水平显著升高 ($P < 0.01$)；与模型组相比，补脾消积口服液低剂量组及

小儿健脾丸组小鼠血清中 GAS 和 MTL 水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)，VIP 水平显著降低 ($P < 0.05$)，补脾消积口服液高剂量组小鼠血清中 GAS 与 MTL 水平升高，VIP 水平降低，但差异均无统计学意义，见表 2。

表 2 补脾消积口服液对脾虚食积小鼠胃肠激素的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 2 Effect of Bupi Xiaoji Oral Liquid on gastrointestinal hormones in spleen deficient dyspepsia mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(mL·kg ⁻¹)	GAS/(pg·mL ⁻¹)	MTL/(pg·mL ⁻¹)	VIP/(pg·mL ⁻¹)
空白	—	68.60 ± 4.09	350.44 ± 22.11	192.28 ± 10.77
模型	—	64.31 ± 2.27 [△]	315.82 ± 27.69 [△]	232.16 ± 23.44 ^{△△}
补脾消积口服液	6	69.46 ± 3.54 ^{**}	341.79 ± 9.93 [*]	206.24 ± 9.23 [*]
	12	65.53 ± 1.55	334.03 ± 28.96	211.72 ± 13.89
小儿健脾丸	2.7 g·kg ⁻¹	73.02 ± 5.33 ^{**}	348.66 ± 13.30 ^{**}	194.32 ± 17.77 [*]

与空白组比较: [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

[△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$ vs blank group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

2.4 补脾消积口服液对脾虚食积小鼠体内肠道菌群的影响

2.4.1 补脾消积口服液对小鼠肠道菌群测序质量评估结果 由图 3A 可知，各组小鼠稀释曲线逐渐趋

于平坦，提示测序数据量渐进合理。由图 3B 可知，各组小鼠在水平方向上曲线在横轴上的跨度越大，丰富度越高。

2.4.2 补脾消积口服液对小鼠肠道菌群多样性及丰

度影响

(1) α 多样性分析: 与空白组相比, 模型组 Simpson 指数、Shannon 指数显著降低 ($P < 0.05$), ACE 指数与 Chao1 指数差异无统计学意义; 与模型组相比, 补脾消积口服液低剂量组与小儿健脾丸组 Simpson 指数、Shannon 指数、ACE 指数和 Chao1 指数均升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), 说明补脾消积口服液可以改善脾虚食积小鼠肠道菌群的丰度和多样性,

见表 3。

(2) β 多样性分析: 由图 4A 可知, 模型组与补脾消积口服液低剂量组及小儿健脾丸组差异最大。由图 4B 可知, 空白组、补脾消积口服液低剂量组与小儿健脾丸组大部分样本点聚在一起, 并与模型组区分开来, 说明脾虚食积小鼠的肠道群落结构发生了改变, 经补脾消积口服液治疗后改善了肠道群落结构。

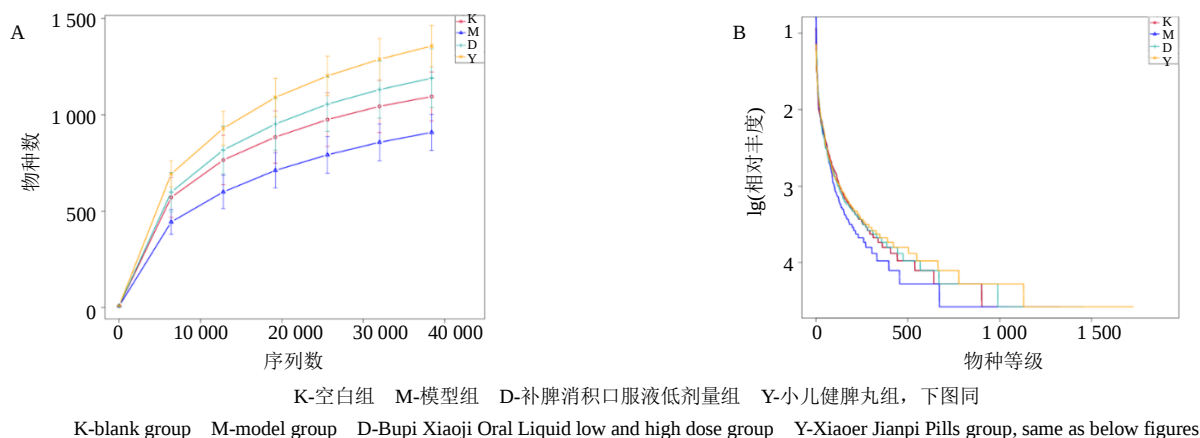


图 3 各样本稀释曲线图 (A) 和等级聚类曲线图 (B)

Fig. 3 Rarefaction curve (A) and rank abundance (B) of each sample

表 3 补脾消积口服液对脾虚食积小鼠肠道菌群多样性指数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 4$)

Table 3 Effect of Bupi Xiaoji Oral Liquid on Intestinal microbial population diversity index in spleen deficient dyspepsia mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 4$)

组别	剂量/(mL·kg ⁻¹)	Simpson 指数	Shannon 指数	Chao1 指数	ACE 指数
空白	—	0.97 ± 0.01	6.83 ± 0.40	1 311.59 ± 86.03	1 353.56 ± 75.07
模型	—	0.95 ± 0.02 [△]	6.01 ± 0.40 [△]	1 207.12 ± 119.16	1 212.14 ± 95.31
补脾消积口服液	6	0.98 ± 0.01**	7.04 ± 0.27**	1 451.94 ± 145.33*	1 485.12 ± 125.24**
小儿健脾丸	2.7 g·kg ⁻¹	0.98 ± 0.01**	7.25 ± 0.28*	1 725.07 ± 87.42**	1 692.04 ± 79.82**

与空白组比较: [△] $P < 0.05$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

[△] $P < 0.05$ vs blank group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

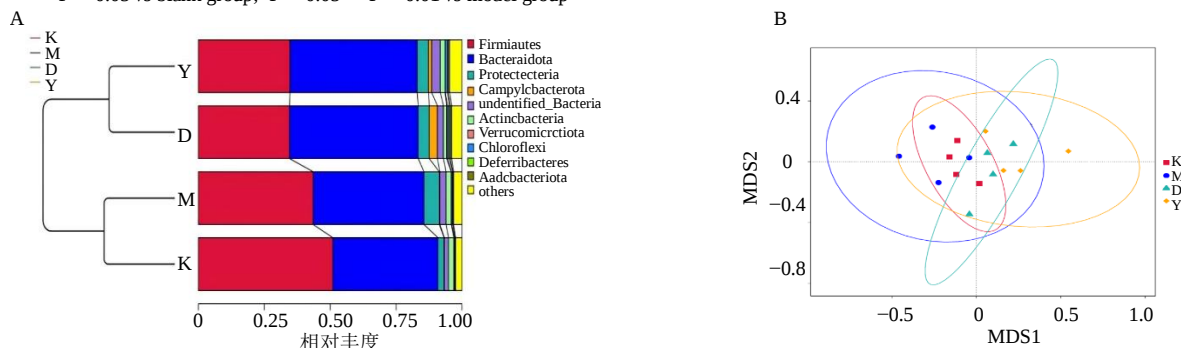


图 4 各组小鼠肠道菌群结构的 UPGMA 聚类树状图 (A) 和 NMDS 图 (B)

Fig. 4 UPGMA clustering tree (A) and NMDS (B) of intestinal microbes in mice from each group

2.4.3 补脾消积口服液对小鼠肠道菌群门水平的影响 各组小鼠在厚壁菌门 (Firmicutes)、拟杆菌门 (Bacteroidota)、变形杆菌门 (Proteobacteria) 为

优势菌群, 3 个门的总比例 > 85%, 各处理组菌群结构相似, 但菌群组成比例不同。与空白组相比, 模型组小鼠肠道内的有益菌拟杆菌门相对丰度下

降,有害菌厚壁菌门相对丰度增加,但比较差异无统计学意义;与模型组相比,补脾消积口服液低剂量组及小儿健脾丸组拟杆菌门相对丰度有所增加,厚壁菌门相对丰度有下降趋势($P<0.05$),提示补脾消积口服液可通过改善肠道菌群达到治疗效果,见图 5。

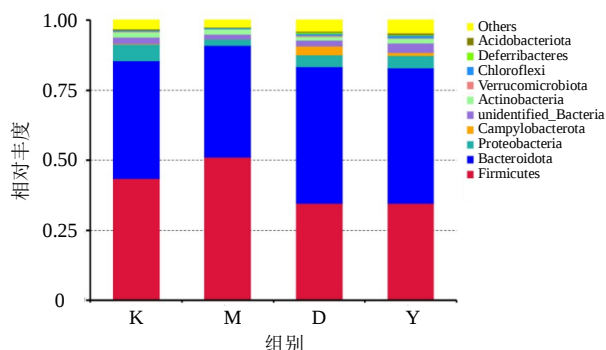


图 5 各组小鼠肠道菌群在门水平下的群落组成

Fig. 5 Intestinal microbes community composition in mice from each group at level of phylum

2.4.4 补脾消积口服液对小鼠肠道菌群属水平的影响 属水平上优势菌为葡萄球菌属 *Staphylococcus*、杜氏杆菌属 *Dubosiella*、乳杆菌属 *Lactobacillus*。与空白组相比,模型组葡萄球菌属丰度升高($P<0.05$),杜氏杆菌属、乳酸杆菌属丰度降低,但差异无统计学意义;与模型组比较,补脾消积口服液低剂量组葡萄球菌属丰度降低($P<0.01$),杜氏杆菌属及乳杆菌属丰度升高;小儿健脾丸组葡萄球菌属丰度降低($P<0.05$)、杜氏杆菌属丰度降低,乳酸杆菌属丰度升高,见图 6。

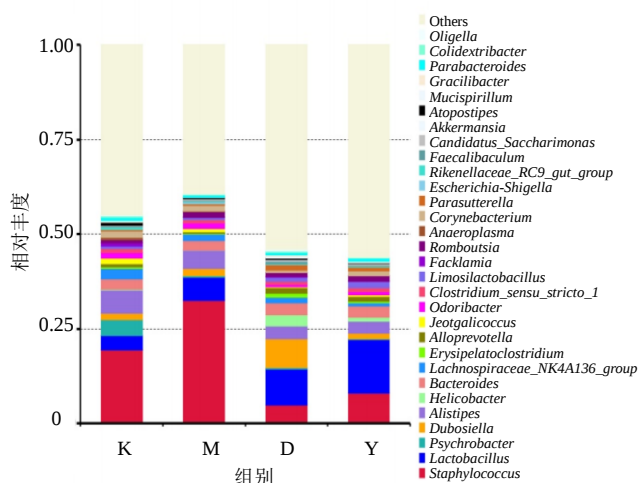


图 6 各组小鼠肠道菌群在属水平下的群落组成

Fig. 6 The intestinal microbes community composition in mice from each group at level of genus

3 讨论

根据小儿厌食症的临床特点,将之认定在中医学中的“疳证”“积滞”“不食”等范畴中^[6],中医药治疗脾虚食积型小儿厌食症有其独特的优势,从病因病机的探讨到施治均有理论指导,且中医治法有较高的疗效,不良反应少^[7]。补脾消积口服液中多味药口味酸甜,相比中药汤剂患儿更易接受,且方中诸药已经过长期中医实践的考察,安全性良好,对缓解脾虚食积型小儿厌食症具有一定优势。

补脾消积口服液由水红花子、山楂、鸡内金、六神曲、陈皮、槟榔、白术、白扁豆和大枣组成。方中各药大多入脾胃经发挥功效,为临床治疗脾胃虚弱常用药物,各药配伍可疏通气机、消除气滞、补气健脾,全方补而不滞、滋而不腻,共奏益气健脾和胃之功。本实验将小肠推进率及胃内残留率作为补脾消积口服液的药效评价指标,结果表明补脾消积口服液低剂量组可显著增强脾虚食积小鼠胃肠蠕动能力,改善胃肠动力,高剂量组疗效与模型组无显著性差异,提示药效为临床等效剂量时,治疗效果最优。

胃肠道可分泌消化酶和吸收营养物质来消化机体摄入的物质,胃肠道的正常功能对于维持生命至关重要,当胃肠道受到外界刺激超出自身负荷时,胃肠道屏障功能的动态平衡会被打破,从而引发各种疾病^[7]。肠道屏障由黏液层、上皮细胞以及黏膜免疫系统 3 个部分组成,肠道屏障受损时,细菌、内毒素会浸染机体,使胃肠道发生损伤,引起炎症反应等^[8]。补脾消积口服液可明显改善脾虚食积小鼠胃黏膜充血、腺体排列紊乱、小肠绒毛脱落、肠黏膜变短的现象,提示补脾消积口服液调节脾虚食积小鼠胃肠功能的机制可能与其改善胃肠组织形态相关。

胃肠激素是消化道内分泌细胞和神经元释放的肽,目前已知 30 多种激素基因在胃肠道中表达^[9]。GAS 是胃肠道上皮发育和肿瘤转化过程中的营养因子,可刺激胃底黏膜的酸分泌和生长,促进消化功能^[10];MTL 为上肠黏膜的内分泌细胞,是胃肠运动的重要调节剂,MTL 与 GAS 均为兴奋性胃肠激素,可促进胃肠道运动,调节胃肠动力。VIP 为抑制性胃肠激素,会使食管下括约肌松弛,当 VIP 表达增强后,食管下括约肌在行使其运动功能时会受到阻碍^[11]。本实验表明补脾消积口服液可提高脾虚食积小鼠血清 GAS、MTL 水平,降低 VIP 水平,

提示补脾消积口服液调节脾虚食积小鼠胃肠功能的机制可能与调节胃肠激素水平有关。

肠道是人体内细菌存在的主要场所,这些复杂多样的细菌形成了肠道菌群。人类肠道中有1 000多种细菌,肠道菌群的组成和比例与人体健康密切相关,扰乱肠道微生物平衡会导致肠道菌群失调引发各种胃肠或全身性疾病^[12]。研究表明,肠道菌群可能是中医“脾”的物质基础,而“脾”亦可能是维持肠道菌群稳态的重要前提,脾主运化功能健旺与肠道菌群维持稳态共同保障机体吸收、代谢营养物质,肠道菌群平衡是“脾气健运”的重要体现,肠道菌群紊乱是“脾失健运”的病理体现。有研究证明,饮食结构改变会影响肠道菌群结构,如高脂肪高糖饮食小鼠肠道菌群中拟杆菌门的比例降低,厚壁菌门的比例增加,并降低了肠道菌群多样性^[13]。本实验表明补脾消积口服液可提升脾虚食积小鼠肠道菌群多样性,增加拟杆菌门比例,降低厚壁菌门比例,改善肠道菌群结构,提示补脾消积口服液调节脾虚食积小鼠胃肠功能的机制可能与其恢复肠道菌群结构相关。

本研究结果通过小鼠胃排空及肠推进实验表明补脾消积口服液可显著促进脾虚食积小鼠胃肠功能,其机制可能与补脾消积口服液改善脾虚食积小鼠胃肠组织形态、调节胃肠激素水平及恢复肠道菌群结构等相关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 时利玲,崔慧敏,张俊霞,等. 儿宝颗粒联合复方消化酶胶囊治疗小儿厌食症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(2): 363-367.
- [2] 唐莉,郑小萍. 神曲消食口服液联合甘草锌颗粒治疗小儿厌食症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(11): 3310-3313.
- [3] 祁辉,史正刚. 小儿厌食症中医学研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊, 2019, 19(42): 64.
- [4] 罗佳,孙强,马祖兵,等. 红曲发酵炮制前后对脾虚食积证小鼠的胃肠调节作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(22): 108-114.
- [5] 陈奇. 中药药理研究方法学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [6] 肖祥,吴宣谕,孙香娟. 基于数据挖掘的中医药治疗小儿厌食症用药规律分析 [J]. 现代中医药, 2022, 42(2): 63-68.
- [7] Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani F R. Intestinal barrier in human health and disease [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(23): 12836.
- [8] Ghosh S, Whitley C S, Haribabu B, et al. Regulation of intestinal barrier function by microbial metabolites [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(5): 1463-1482.
- [9] Rehfeld J F. Gastrointestinal hormones and their targets [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817: 157-175.
- [10] Duan S, Rico K, Merchant J L. Gastrin: From physiology to gastrointestinal malignancies [J]. *Function*, 2022, 3(1): zqab062.
- [11] 冀渤海,梁靓靓. 柴枳夏及汤对胆汁反流性胃炎大鼠血清及血浆中胃动素、血管活性肠肽、生长抑素表达的影响 [J]. 陕西中医, 2021, 42(1): 12-17.
- [12] Zhang M, Yang X J. Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(40): 8905-8909.
- [13] Hildebrandt M A, Hoffmann C, Sherrill-Mix S A, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1716-1724.

[责任编辑 金玉洁]