

小儿化滞健脾丸对小儿厌食症模型大鼠下丘脑和外周血胆囊收缩素和 β -内啡肽表达的影响

赵林涛¹, 高 凯², 宋延平^{1*}, 高茂煌³, 刘铁明³

1. 陕西省中医药研究院 药理研究室, 陕西 西安 710003

2. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046

3. 西安正大制药有限公司, 陕西 西安 710043

摘要: 目的 采用幼龄厌食症模型大鼠, 评价小儿化滞健脾丸的治疗作用, 并探讨其对模型大鼠外周血及下丘脑中胆囊收缩素(CCK8)和 β -内啡肽(β -EP)等的影响。方法 将72只SD幼年大鼠随机分为对照组、模型组、阳性组及小儿化滞健脾丸高、中、低剂量组, 每组12只。用特制饲料喂养法构建小儿厌食症模型, 给药4周, 监测体质量和摄食量等一般状态。末次完成给药后, 测定其小肠推进率; 采用ELISA试剂盒检测血浆中CCK8和 β -EP的含量; 取下丘脑, 做病理切片, HE染色观察组织形态学改变, 并采用免疫组化法检测组织中CCK8和 β -EP的表达情况。结果 与模型组比较, 各治疗组大鼠的进食量、体质量、小肠推进率等均显著增加($P < 0.05, 0.01$); 阳性组及小儿化滞健脾丸高、中、低剂量组外周血 β -EP含量显著增高($P < 0.01$), 且阳性组、小儿化滞健脾丸高剂量组下丘脑中 β -EP蛋白表达显著增高; 阳性组及小儿化滞健脾丸高、中、低剂量组血浆CCK8含量显著降低($P < 0.01$), 且阳性组和小儿化滞健脾丸高、中剂量组下丘脑CCK8蛋白表达显著降低($P < 0.01$)。各组间下丘脑组织形态学无明显差异。结论 小儿化滞健脾丸可以有效改善小儿厌食模型的厌食症状, 提示该药对小儿厌食症有较好的治疗作用, 其作用机制可能为通过调节 β -EP、CCK8等的表达, 即调节“脑肠肽-食欲中枢”来实现其治疗作用。

关键词: 小儿化滞健脾丸; 小儿厌食症; 免疫组化; β -内啡肽; 胆囊收缩素

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)11-2147-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.004

Effects of Xiaer Huazhi Jianpi Pills on expression of CCK8 and β -EP in hypothalamus and peripheral blood of rats with anorexia model

ZHAO Lintao¹, GAO Kai², SONG Yanping¹, GAO Maohuang³, LIU Tieming³

1. Pharmacology Laboratory, Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China

2. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

3. Xi'an C.P. Pharmaceutical Co., Ltd., Xi'an 710043, China

Abstract: Objective The young rats with anorexia were used to evaluate the therapeutic effect of Xiaer Huazhi Jianpi Pills and its effects on CCK8 and β -EP in model rats. **Method** A total of 72 SD young rats were randomly divided into blank control group, model group, positive group and high, medium and low dose groups of Xiaer Huazhi Jianpi Pills, each group had 12 rats. The model of anorexia in children was constructed by special feed feeding method, and the body weight and food intake was monitored. After the last administration, the intestinal propulsion rate was measured, CCK8 and β -EP in plasma were determined by ELISA. Histopathological changes were observed by pathological sections of the hypothalamus and HE staining, and the expressions of CCK8 and β -EP in the tissues were detected by immunohistochemistry. **Results** Compared with the model group, the food intake, body weight, and intestinal propulsion rate of the rats in each treatment group increased significantly ($P < 0.05, 0.01$). The β -EP content in the peripheral blood of the positive group and high, medium and low dose groups of Xiaer Huazhi Jianpi Pills were significantly increased ($P < 0.01$), and the expression of β -EP in the hypothalamus of the positive group and the high dose group was significantly increased. Plasma CCK8 levels were significantly decreased in the positive, and high, medium and low dose groups, and

收稿日期: 2019-04-01

第一作者: 赵林涛, 硕士学位, 助理研究员, 从事中药药理研究。Tel: 13149290295 E-mail: zhaolintao1983@163.com

*通信作者: 宋延平, 研究员, 硕士研究生导师, 从事中药药理研究。Tel: 13992813685 E-mail: sypdd2003@163.com

the expression of CCK8 in the hypothalamus of the positive, high and medium dose groups was significantly decreased ($P < 0.01$). There was no significant difference in the histomorphology of hypothalamus among groups. **Conclusion** Xiaor Huazhi Jianpi Pills can effectively improve the anorexia symptoms in children with anorexia model, suggesting that the drug has a good therapeutic effect on anorexia in children. The mechanism may be through regulation of β -EP and CCK8, etc. that is, regulating the "brain-intestinal peptide-appetite center" to achieve its therapeutic effect.

Key words: Xiaor Huazhi Jianpi Pills; anorexia of children; immunochemistry; β -EP; CCK8

小儿厌食症是以多种原因引起的小儿较长期食欲减退或食欲缺乏为主的症状,又称消化功能紊乱,是一种常见的儿科病症^[1]。若患儿食欲长期得不到改善,可导致小儿营养不良、贫血、佝偻病、甚至免疫功能低下等,其严重影响着儿童的生长发育,已引起国内外医学界的高度重视^[2]。小儿厌食症的发生,古代医家多认为其与饮食失宜或先天不足有关。《素问·痹论篇》曰:“饮食自倍,肠胃乃伤”强调了饮食失节是脾胃病的致病因素,因此食物无务于多,贵在能节。故对于“纳呆”“伤食”及“疳积”等症,历代医家都十分重视^[3-5]。中医认为,小儿厌食症的病位以脾胃为主,病机为脾失健运,胃纳失司。故在治疗上,常以调理脾胃为基本法则^[6]。小儿化滞健脾丸,由白术、酒白芍、六神曲、莲子、泽泻、炒鸡内金、麸炒山药、茯苓、炙甘草、炒山楂、麸炒芡实、使君子、陈皮等组成,具有健脾消食的功能,用于宿食不消、不思饮食、面黄肌瘦、腹痛胀满、呕吐便溏等症。通过多年的临床观察,认为其治疗小儿厌食症具有可靠疗效。本实验采用特制高脂饲料喂养建立幼龄厌食大鼠模型,观察小儿化滞健脾丸对模型大鼠胃肠动力、下丘脑和外周血胆囊收缩素(CCK8)和 β -内啡肽(β -EP)等指标的影响,以期小儿化滞健脾丸临床治疗小儿厌食症提供药理学依据,并对其作用机制进行初步探讨。

1 材料

1.1 试剂与仪器

受试药物:小儿化滞健脾丸,由西安正大制药有限公司提供,批号170601;阳性药物:多潘立酮片,由西安杨森制药有限公司生产,批号180301117。大鼠CCK8 ELISA试剂盒(货号EIA-3135R)、大鼠 β -EP ELISA试剂盒(货号EIA-3176),均购自上海艾莱萨生物科技有限公司;SABC免疫组化染色试剂盒(货号SA1022)、DAB显色试剂盒(货号AR1022),均购自武汉博士德生物工程有限公司;CCK8多克隆抗体(货号orb10260)购自博欧特生物科技有限公司; β -EP单克隆抗体(货号ab54205)购自艾博抗贸易有限公司。

BAS 224S电子天平(赛多利斯科学仪器北京有限公司);I Mark型酶标仪(美国伯乐公司);DH 4000B II电热恒温培养箱(天津市泰斯特仪器有限公司);BI-2000图像分析系统(成都泰盟软件有限公司);E200正置显微镜(上海尼康仪器有限公司)。

1.2 实验动物与饲料

SPF级SD幼龄大鼠,雌雄各半,体质量50~60 g,共72只。由西安交通大学医学院实验动物中心提供,合格证号61001700002598,许可证号SCXK(陕)2017-003。常规饲料由上述单位提供;造模期间所用特制饲料自制^[7-9],将鲜猪油、奶粉、鱼肉松、白砂糖、鲜鸡蛋、玉米粉、黄豆粉按2:1:1:1:1.8:1:2的比例配制混匀^[10],手工捏成饼干状,平均每块特制饼干20 g左右,晾晒后,避湿冷藏。

2 方法

2.1 造模方法

将72只幼龄SD大鼠随机分为空白对照组与模型组。对照组12只,模型组60只,每组雌雄各半。对照组喂食常规饲料,模型组喂食特制饲料,造模3周。模型组大鼠食量下降明显,模型组摄食量低于对照组的30%~50%,体质量降低10%~15%,造模期间没有拱背、腹泻、倦卧等显著脾虚症状,认定为造模成功^[11-12]。每日定时记录大鼠食量和体质量,并观察造模大鼠毛色是否正常、情绪及活动是否激动暴躁。

2.2 分组及给药

造模后,模型组按照体质量梯度重新分组,分为模型组、阳性药组及小儿化滞健脾丸高、中、低剂量组,每组各12只,雌雄各半。小儿化滞健脾丸,根据5~9岁儿童体质量(约25 kg)比例计算临床用量为0.184 g/kg,大鼠药效低、中、高剂量为0.736、1.472、2.944 g/kg(配制质量浓度约为0.075、0.15、0.30 g/mL),约为临床剂量的4、8、16倍。阳性药多潘立酮片配制质量浓度为0.02 g/mL。给药体积均为10 mL/kg。每日定时进行灌胃,对照组与模型组同时灌胃生理盐水。给药第4周结束后进行各项指标检测。

2.3 观察指标

2.3.1 一般生理性指标观察 观察实验过程中各组大鼠体质量、食量、毛色、情绪及活动变化情况。每日上午在固定时段给大鼠投食,记录投放食物的质量,次日上午在同一时段称量前1天投放所剩食量并记录,记录摄食量后依次给每组大鼠称体质量。实验动物摄食量等于投放食量与剩余食量之差。

2.3.2 小肠推进率测定 末次给药后,禁食24 h,禁食期间大鼠自由饮水。禁食24 h后,大鼠均ig营养性半固体糊^[8]2 mL/只。60 min后处死,迅速将小肠取出后,轻轻将小肠剥离,不得用力拉伸,置于桌上(桌面上铺白纸,以免测量出现误差)用尺子量取幽门至半固体营养糊(黑色)前沿处及十二指肠全长(幽门至回盲部)^[13]。小肠推进率的计算方法为幽门至半固体营养糊前沿处占十二指肠全长的百分率。

2.3.3 血浆中CCK8、 β -EP含量测定 颈总动脉取血(4 mL/只),置入EDTA抗凝管中,4 °C 3 500 r/min离心10 min。移取上清液于EP管中,用ELISA试剂盒于酶标仪检测血浆中 β -EP及CCK8含量。

2.3.4 下丘脑组织HE染色 将大鼠处死后,取出下丘脑组织于10%福尔马林液固定,常规脱水,石蜡包埋,-20 °C冷藏后,切片(厚度4 μ m)。将切片置于65 °C烘箱中1 h后进行HE染色,晾干后用中性

树胶封片。显微观察,拍照,进行染色结果分析。

2.3.5 免疫组化检测 将石蜡切片于65 °C烘箱中1 h后,常规脱蜡至水,严格按照SABC免疫组化染色试剂盒说明书对下丘脑组织CCK 8、 β -EP等指标进行染色。晾干后用中性树胶封片,显微观察,拍照分析。

2.4 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行资料的统计分析,正态计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较,采用独立样本 t 检验;多组间均数比较,采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 一般生理性指标

3.1.1 造模过程中大鼠体质量及摄食量变化 适应性喂养2 d,第3 d开始投食特制饲料,结果见表1、2。大鼠整体摄食量呈增加趋势,体质量增值稳定。第4天开始,造模组摄食量开始出现显著性差异($P < 0.05$),体质量在5天后开始产生显著性差异($P < 0.05$)。第10天有部分造模大鼠开始有脱毛迹象,2周后部分大鼠可见地图状毛发,毛色无光泽,情绪浮躁,打斗较激烈。

3.1.2 给药后动物体质量及摄食量变化 造模21 d后重新分组,第2天开始给药,结果见表3、4。给药后4周模型组摄食量始终低于空白对照组($P < 0.01$);给药第4周,多潘立酮组及小儿化滞健脾丸

表1 造模期间体质量变化($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes in body weight during modeling ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	体质量/g			
		第1天	第1周	第2周	第3周
对照	12	69.4 $\pm$ 7.8	91.9 $\pm$ 12.8	133.0 $\pm$ 12.2	166.3 $\pm$ 8.6
模型	60	71.6 $\pm$ 9.9	85.8 $\pm$ 7.0**	113.5 $\pm$ 9.4**	143.9 $\pm$ 8.2**

与对照组比较:** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

表2 造模期间摄食量变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes in food intake during modeling ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	摄食量/g		
		第1周	第2周	第3周
对照	12	12.6 $\pm$ 2.7	16.6 $\pm$ 0.9	17.7 $\pm$ 1.0
模型	60	9.3 $\pm$ 1.5**	12.1 $\pm$ 1.5**	13.0 $\pm$ 1.8**

与对照组比较:** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

0.736、1.472、2.944 g/kg组摄食量大于模型组($P < 0.01$)。从第19天开始,小儿化滞健脾丸2.944 g/kg组大鼠体质量明显大于模型组($P < 0.05$);第21天,1.472 g/kg组大鼠体质量明显大于模型组($P < 0.05$);第23天,0.736 g/kg组大鼠体质量明显大于模型组($P < 0.05$)。多潘立酮组及小儿化滞健脾丸0.736、1.472、2.944 g/kg组中的模型动物,严重者几乎全体脱毛,肉眼可见粉色皮肤表层,在给药1周后有明显改善,毛色恢复光泽,与造模时期相比脾性相对稳定,发生打斗等活动为正常行为。

表3 给药后摄食量变化($\bar{x} \pm s$)Table 3 Changes in food intake after administration ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	n/只	摄食量/g			
			第1周	第2周	第3周	第4周
对照	—	11	19.8±1.2**	20.0±1.5**	17.0±2.4**	14.7±2.1**
模型	—	11	16.0±2.9	14.6±3.6	11.8±2.2	10.1±0.6
多潘立酮	0.2	12	15.6±2.5	15.5±2.4	13.8±4.7	15.2±4.8**
小儿化滞健脾丸	0.736	12	14.4±2.3	14.6±1.9	12.6±2.1	13.9±4.6**
	1.472	12	14.4±1.8	14.5±3.5	13.5±2.8	14.5±4.6**
	2.944	11	12.4±1.5	10.3±2.5	10.1±3.3	13.6±4.3**

与模型组比较:** $P < 0.01$ ** $P < 0.01$ vs model group表4 给药后体质量变化($\bar{x} \pm s$)Table 4 Changes in body weight after administration ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	n/只	体质量/g					
			第1天	第7天	第15天	第19天	第21天	第23天
对照	—	11	183.7±32.6*	203.1±41.9*	227.0±43.1*	236.3±42.7*	241.8±43.2*	246.9±43.7*
模型	—	11	159.6±22.6	174.7±22.0	196.8±21.8	201.8±25.3	207.4±25.7	208.3±26.3
多潘立酮	0.2	12	169.6±21.5	201.7±24.8*	215.5±24.6	229.4±28.8*	239.7±31.3*	243.9±28.0*
小儿化滞健脾丸	0.736	12	165.0±21.5	184.0±23.9	193.1±24.0	220.7±30.3	234.3±35.3	235.4±32.4*
	1.472	12	165.9±23.0	192.6±30.4	210.3±36.1	228.9±37.7	236.3±38.7*	239.7±37.5*
	2.944	11	169.4±25.4	194.5±31.8	214.5±36.4	229.8±36.9*	238.6±37.5*	240.8±36.1*

与模型组比较:* $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs model group

3.2 各组大鼠小肠推进率比较

结果见表5,模型组小肠推进率显著小于与空白对照组($P < 0.01$),多潘立酮组及小儿化滞健脾丸0.736、1.472、2.944 g/kg组小肠推进率显著大于模型组($P < 0.05, 0.01$)。

3.3 各组大鼠血浆中CCK8、 β -EP含量比较

结果见表6,模型组大鼠的血浆 β -EP含量明显低于对照组($P < 0.01$),多潘立酮组及小儿

化滞健脾丸0.736、1.472、2.944 g/kg组血浆 β -EP含量明显高于模型组($P < 0.01$);模型组大鼠血浆CCK8含量明显高于空白对照组($P < 0.01$),多潘立酮组及小儿化滞健脾丸0.736、1.472、2.944 g/kg组的血浆CCK8含量明显低于模型组($P < 0.01$)。

表5 各组小肠推进率比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on intestinal propulsive rate between two groups in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	n/只	小肠推进率/%
对照	—	11	70.58±8.16**
模型	—	11	59.52±6.28
多潘立酮	0.2	12	71.86±6.40**
小儿化滞健脾丸	0.736	12	68.15±9.75*
	1.472	12	67.92±4.81**
	2.944	11	70.67±6.03**

与模型组比较:* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs model group表6 大鼠血浆CCK8和 β -EP水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 6 Comparison on the levels of CCK8 and β -EP of rat plasma ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	n/只	CCK8/(pmol·mL ⁻¹)	β -EP/(pmol·mL ⁻¹)
对照	—	11	19.6±2.6**	22.4±3.8**
模型	—	11	91.9±4.0	4.7±1.4
多潘立酮	0.20	12	26.8±3.6**	20.6±3.0**
小儿化滞健脾丸	0.736	12	52.5±4.8**	16.7±4.4**
	1.472	12	44.1±10.1**	17.7±5.1**
	2.944	11	24.8±5.7**	19.0±2.5**

与模型组比较:** $P < 0.01$ ** $P < 0.01$ vs model group

3.4 病理学检查结果

大鼠下丘脑组织病理学结果见图1。从图中可以看出,镜下对照组、模型组、多潘立酮组及小儿化滞健脾丸0.736、1.472、2.944 g/kg组中大鼠下丘脑未见明显的改变。

3.5 免疫组化检测结果

应用免疫组化法检测下丘脑组织中 β -EP、

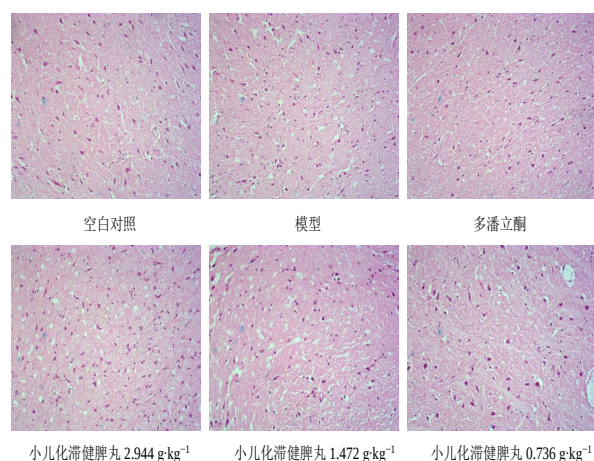


图1 下丘脑组织HE染色(×100)

Fig 1 HE staining of hypothalamic tissue (×100)

CCK8等的表达,染色结果见图2,免疫阳性均呈棕黄色。与模型组比较,对照组、多潘立酮组及小儿化滞健脾丸0.736、1.472、2.944 g/kg组 β -EP表达增加,而CCK8则表达降低。利用BI-2000图像分析系统对组织切片进行分析,随机选3个视野测定积分光密度后取平均值。结果如表7所示,对照组大鼠下丘脑组织中 β -EP蛋白表达明显低于模型组($P < 0.05$),多潘立酮组、小儿化滞健脾丸2.944 g/kg组明显高于模型组($P < 0.05$)。模型组大鼠下丘脑组织中CCK8蛋白表达明显高于对照组,多潘立酮组、小儿化滞健脾丸1.472、2.944 g/kg组明显低于模型组($P < 0.05$)。

4 讨论

小儿化滞健脾丸方中重用苦温之白术以健脾益气、燥湿利水,为君药。酒白芍平肝理气、运脾开胃,六神曲、炒山楂、炒鸡内金开胃消食、健脾调中,共为臣药。佐以陈皮、使君子理气助运、驱虫消积,莲子、麸炒芡实健脾止泻,麸炒山药、茯苓、泽泻燥湿运脾。炙甘草健脾益气、调和诸药,为使药。全方集运脾消积益气于一体,诸药合用补运兼施、消补并用,共奏运脾和胃,燥湿止泻之功。

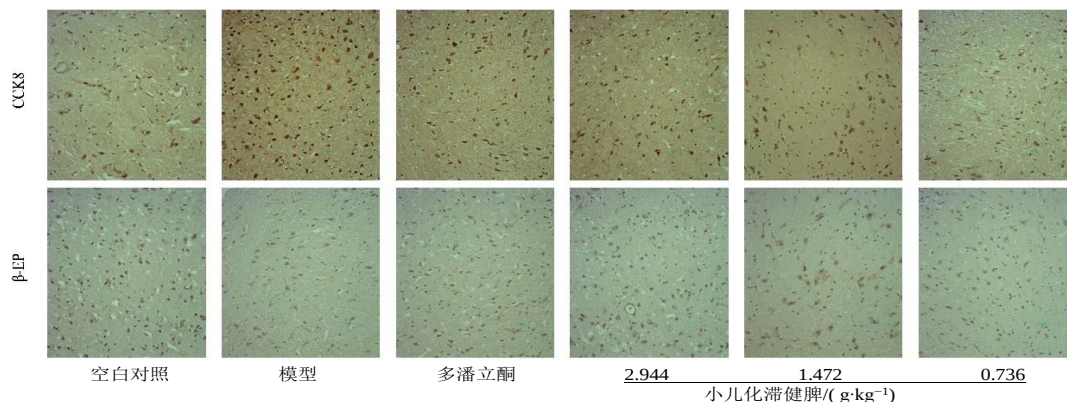


图2 免疫组化染色结果(×100)

Fig. 2 Immunohistochemical staining results (×100)

表7 免疫组化 β -EP、CCK 8积分光密度值($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Immunohistochemical β -EP, CCK 8 integrated optical density values ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	n/只	β -EP	CCK8
对照	—	11	480.019±162.289*	1 761.819±1 520.997**
模型	—	11	366.016±156.651	4 008.158±2 109.666
多潘立酮	0.20	12	496.258±144.814*	2 378.692±1 347.127*
小儿化滞健脾丸	0.736	12	402.148±161.767	3 523.560±1 910.997
	1.472	12	487.335±274.223	2 139.621±1 538.858*
	2.944	11	520.013±193.880*	1 932.574±1 860.646*

与模型组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs model group

现代医学认为,引起小儿厌食的原因繁杂纷多,可能与激素水平失调、微量元素失调、胃动力不足、肠道菌群失调、情感因素、其他疾病及药物等因素相关^[14]。这些因素可能会通过各种食欲调节因子(包括食欲促进因子和抑制因子)的信息传递作用影响到下丘脑中散在的“食欲调节网络”^[12]。脑肠肽作为一种重要的食欲调节因子是指在脑和胃肠道中双重分布的肽类激素的总称,有研究表明^[15-16],外周或中枢肽类激素分泌紊乱可影响食欲中枢功能活动,进而影响摄食行为,即“脑肠肽-食欲中枢”紊乱可能与小儿厌食症的发生发展密切相关。故本研究着重考察了小儿化滞健脾丸对CCK8和 β -EP这2种脑肠肽在治疗后模型大鼠外周血和下丘脑组织中的表达影响。

β -EP是一种重要的脑肠肽,在机体相应刺激下由下丘脑和垂体中叶合成分泌,通过与脑内阿片 μ 受体的结合调节动物摄食行为^[17]。本研究显示,与模型组相比,多潘立酮组和2.944 g/kg组下丘脑 β -EP表达显著增高,且各治疗组外周血 β -EP水平均显著升高,提示小儿化滞健脾丸通过促进中枢和外周血 β -EP的表达,使动物摄食量增加,促进 β -EP表达可能是其发挥临床疗效的机制之一。另有研究指出^[18-20],CCK8和 β -EP作为一对互相拮抗的因子,共同参与了摄食调节。CCK8的生理作用包括对小肠、结肠运动的调节,同时可能作为一种饱感因素。本实验结果显示,该模型动物CCK8水平显著高于正常动物,同时摄食量明显下降,治疗组的摄食量显著高于模型组,CCK8水平明显低于模型组,推测该药抑制模型动物中枢和外周CCK8的表达可能与其食欲调节有一定关系。

综上所述,小儿化滞健脾丸治疗小儿厌食模型的大鼠有较明显的疗效。由于摄入特制造模饲料,可能造成动物脑肠肽分泌紊乱,当作用于食欲中枢和胃肠道后,进而导致了厌食行为的产生。小儿化滞健脾丸通过调节外周血和(或)中枢组织CCK8、 β -EP等的表达,从而实现了其对厌食模型大鼠的治疗作用。至于这些脑肠肽对厌食行为的调控机制,以及小儿化滞健脾丸调节“脑肠肽-食欲中枢”的紊乱状态的确切途径,则有待于进一步的研究。

参考文献

- [1] 邓家琳,尹丹.尹丹主任医师治疗小儿厌食症经验采菁[J].光明中医,2018,33(15):2166-2168.
- [2] 杨伟晗,独家能,许雯雯,等.中西医治疗小儿厌食症研究概况[J].中医药临床杂志,2017,29(11):1979-1982.
- [3] 陈珊红,周盈.小儿厌食症的中西医研究进展[J].新疆中医药,2018,36(1):117-120.
- [4] 胡静,冯军.运用因子分析法探讨小儿厌食症的中医辨证分型[J].亚太传统医药,2018,14(8):178-180.
- [5] 卢丽娜.中医治疗小儿厌食症的研究进展[J].内蒙古中医药,2017,36(8):140-141.
- [6] 马婧妮.小儿厌食症常用治法[N].中国中医药报,2017-07-21(005).
- [7] 赫慧,杨铭,于德伟,等.乐食宝咀嚼片对幼龄厌食症大鼠模型的药理作用[J].中国药师,2017,20(12):2131-2135.
- [8] 罗西,姜溪,只德广,等.复方三维右旋泛酸钙糖浆对幼龄大鼠厌食症的治疗作用及机制研究[J].天津医科大学学报,2017,23(6):502-505.
- [9] 杨伟晗,王玉娥,独家能,等.调脾和中方及其优化方对小儿厌食症大鼠模型胃肠激素的影响[J].中医药临床杂志,2017,29(10):1668-1671.
- [10] 田徽,阮期平,李崇进,等.马兰水煎液对小鼠胃排空及小肠推进的影响[J].中国医药指南,2012,10(23):464-465.
- [11] 周黎黎,柳春玲,沈玉鹏,等.运脾颗粒对幼龄厌食模型大鼠胃肠激素水平的影响[J].西部中医药,2017,30(3):12-15.
- [12] 彭迎荣.观音合剂对幼龄厌食大鼠Leptin与CCK的影响[D].长沙:湖南中医药大学,2010.
- [13] 吴海英,邓金明,徐智雷,等.归脾颗粒对厌食大鼠的改善作用及机制研究[J].中成药,2017,39(2):411-414.
- [14] 庄海燕.小儿厌食症的病因病机及治疗[J].中医临床研究,2016,8(17):140-142.
- [15] 张月萍,汪受传.儿宝颗粒对小儿厌食症动物模型脑肠肽的调节作用[J].中国中西医结合杂志,2000,20(10):764-766.
- [16] 刘群,蔡淦.“脾虚证”大鼠下丘脑及结肠组织生长抑素和胆囊收缩素-8含量的变化[J].中西医结合杂志,2007,5(5):555-558.
- [17] Dutia R, Meece K, Dighe S, et al. B-endorphin antagonizes the effects of α -MSH on food intake and body weight [J]. Endocrinology, 2012, 153(9): 4246-4255.
- [18] Anika S M, Houpt T R, Houpt K A. Satiety elicited by cholecystokinin in intact and vagotomized rats [J]. Physiology & Behavior, 1977, 19(6): 761-766.
- [19] Yehuda S, Mostofsky D I. The effects of an essential fatty acid compound and a cholecystokinin-8 antagonist on iron deficiency induced anorexia and learning deficits [J]. Nutr Neurosci, 2004, 7(2): 85-90.
- [20] Washington M C, Mhalhal T R, Sayegh A I. Cholecystokinin-33, but not cholecystokinin-8 shows gastrointestinal site specificity in regulating feeding behaviors in male rats [J]. Hormones and Behavior, 2016, 85: 36-42.