

厌食康颗粒干预特制饲料叠加夹尾致小儿厌食症大鼠模型的药效学研究

张磊¹, 耿杨¹, 冯倩倩¹, 赵子阳¹, 史浩男¹, 贾占红¹, 张硕峰¹, 孙建宁¹, 管悦琴², 董世芬^{1*}

1. 北京中医药大学 中药学院 中药药理系, 北京 102400

2. 九华华源药业股份有限公司, 安徽 滁州 239000

摘要: **目的** 探究厌食康颗粒对特制饲料叠加夹尾致小儿厌食症大鼠模型的治疗作用。**方法** 采用特制饲料叠加夹尾幼龄大鼠的方法建立小儿厌食症大鼠模型。大鼠随机分为对照组、模型组及厌食康颗粒低、中、高剂量 (2.8、5.6、11.1 g·kg⁻¹) 组和儿滞灵冲剂 (10.1 g·kg⁻¹) 组。监测各组大鼠的情绪行为状态、体质量、摄食量; 采用MP150多导生理记录仪系统检测十二指肠生物电信号的频率和振幅; 酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 检测血清中瘦素 (LEP)、生长抑素 (SST)、胃动素 (MTL) 及胃泌素 (GAS) 水平; 16S RNA高通量测序技术分析肠道菌群结构。**结果** 与模型组相比, 厌食康颗粒给药后大鼠摄食量和体质量显著增长 ($P < 0.05$ 、 0.001); 十二指肠生物电信号振幅和频率显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01); 血清 LEP 和 SST 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)、MTL 水平升高 ($P < 0.05$ 、 0.01); 肠道菌群 *Firmicutes* 丰度显著降低 ($P < 0.05$)。**结论** 厌食康颗粒对特制饲料叠加夹尾致小儿厌食症大鼠模型具有明显的治疗作用, 其作用机制与调节胃肠激素、改善肠道微生物环境有关。

关键词: 厌食康颗粒; 小儿厌食症; 肠生物电信号; 肠道菌群; 胃肠激素; 儿滞灵冲剂

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 10-2361-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.10.016

Pharmacodynamic study on intervention of Yanshikang Granules in rat model of pediatric anorexia induced by special forage and tail clipping

ZHANG Lei¹, GENG Yang¹, FENG Qianqian¹, ZHAO Ziyang¹, SHI Haonan¹, JIA Zhanhong¹, ZHANG Shuofeng¹, SUN Jianning¹, GUAN Yueqin², DONG Shifen¹

1. Department of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine, School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China

2. Jiuhua Huayuan Pharmaceutical Co., Ltd., Chuzhou 239000, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of Yanshikang Granules in a rat model of pediatric anorexia induced by a special forage and tail clipping. **Methods** A rat model of pediatric anorexia nervosa was established using a special chow stacked on a tail-clamped young rat. The rats were randomly divided into six groups, including control group, model group, Yanshikang Granules low, medium, high dose (2.8, 5.6, 11.1 g·kg⁻¹) groups, and Erzhibing Chongji (10.1 g·kg⁻¹) group. The general status, body weight and food intake of each group of rats were monitored, and the frequency and amplitude of the duodenal bioelectrical signal was detected by MP150 system, serum levels of leptin (LEP), somatostatin (SST), motilin (MTL), and gastrin (GAS) were measured by ELISA method, the structure of gut microbial community were measured by 16S RNA high-throughput sequencing technology. **Results** Compared with the model group, after treatment with Yanshikang Granules, food intake and body weight were significantly improved ($P < 0.05$, 0.01), amplitude and frequency of duodenal bioelectrical signal were significantly improved ($P < 0.05$, 0.01), serum LEP and SST were significantly reduced ($P < 0.05$, 0.01 , 0.001), serum MTL were significantly improved ($P < 0.05$, 0.01), the abundance of *Blautia* were significantly reduced ($P < 0.05$). **Conclusion** Yanshikang Granules can treat the anorexia situation in a rat model of anorexia caused by the combination of special forage and tail clamping. The mechanism is related to regulating the secretion of gastrointestinal hormone and improving the gut microbial environment.

收稿日期: 2024-05-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(81503287); 北京市自然科学基金资助项目(7232287)

第一作者: 张磊(2000—), 男, 在读硕士, 研究方向为中药药理学。E-mail: 3177898341@qq.com

*通信作者: 董世芬(1983—), 女, 副教授, 博士, 主要从事中药防治心脑血管疾病研究。E-mail: dongshifen@bucm.edu.cn

Key words: Yanshikang Granules; pediatric anorexia; duodenal bioelectrical signal; gut microbial community; gastrointestinal hormone; Erzhuiling Chongji

小儿厌食症是指儿童长期食欲不振或食欲减退,甚至拒食的症状,属儿科常见病^[1]。长期厌食可导致贫血、营养不良、生长发育迟缓及免疫力低下,对儿童生长发育、营养状态和智力发展也有不良影响^[2]。厌食康颗粒是在经典名方健脾丸基础上加減而成,由广山楂、小槐花、白术、茯苓、麦芽、陈皮6味中药组成,具有健脾、开胃、消食的功效。临床上,能够有效改善厌食患儿食欲减退、食量减少等症状,对小儿厌食症有较好的临床治疗效果^[3]。本研究通过特制饲料喂养叠加夹尾构建小儿厌食症幼龄大鼠模型,探究厌食康颗粒对厌食动物摄食量、体质量、肠蠕动功能、脑肠肽分泌的影响,同时分析大鼠粪便中肠道菌群的结构,以探究厌食康颗粒对特制饲料叠加夹尾致小儿厌食症大鼠模型的治疗作用及机制。

1 材料

1.1 动物

SPF级SD大鼠,21日龄,体质量(65 ± 10)g,72只,斯贝福(北京)生物技术有限公司提供,动物生产许可证号:SCXK(京)2019-0010。饲养于北京中医药大学屏障环境动物实验室(温度 $20 \sim 24^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $50\% \sim 70\%$,明暗12 h/12 h),实验动物使用许可证号为SYXK(京)2023-0011,实验方案通过北京中医药大学医学与实验动物伦理委员会批准许可,编号2023031706-1133。

特制饲料按照1:1:1:2:1:2:2的比例将鱼肉松、奶粉、玉米粉、黄豆粉、白糖、鲜鸡蛋、猪油混合制作,由北京科奥协力饲料有限公司提供。

1.2 药品与试剂

厌食康颗粒由安徽九华华源药业有限公司提供,批号S220501,规格:7 g/袋;儿滞灵冲剂购自广西正堂药业有限责任公司,批号20220315;大鼠血清生长抑素(SST)、瘦素(LEP)、胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)ELISA科研试剂盒(批号20230417、20230417、20230427、20230427),均购自江苏科特生物技术有限公司。

1.3 仪器

MP150多导生理记录仪系统,Biopac Systems, Inc.;5810R超高速离心机,Eppendorf AG;Epoch酶标仪,美国伯腾仪器有限公司;JA2003N分析天平,上海佑科仪表有限公司。

2 方法

2.1 小儿厌食症模型的建立及给药

72只SD幼龄大鼠随机分为对照组、模型组、儿滞灵冲剂 $10.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组及厌食康颗粒低、中、高剂量(2.8 、 5.6 、 $11.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组,每组12只,雌雄各半。

采用特制饲料叠加夹尾幼龄大鼠的方法造模。造模时间为18 d,以模型组大鼠体质量相较对照组显著降低,摄食量下降30%以上作为成模标准。对照组自由饮食,饲喂常规饲料;模型动物饲喂特制饲料每日夹尾2次,每次15 min。各给药组每日根据相应剂量按 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ig给药1次,连续ig 3周。对照组和模型组ig等量去离子水。

2.2 取材与指标检测

2.2.1 常规指标的监测 定期监测大鼠体质量、摄食量、精神状态及毛发情况等。

2.2.2 小肠生物电信号的检测 大鼠禁食12 h,检测前1 h各组大鼠ig相应药物或者去离子水。检测方法如下:大鼠采用 $45 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 戊巴比妥钠ip麻醉。手术及实验过程中,观察角膜反射或缩腿反射,使动物保持平稳麻醉状态。剑突下偏左横向开口 $2 \sim 3 \text{ cm}$,向左倾斜鼠体,轻轻取出十二指肠,放置在手术切口周围干净的皮毛上。两针状电极以弯钩形式同时勾住大鼠十二指肠,2电极间相距 0.5 cm ,第三电极扎入大鼠尾部皮层,采用MP150多导生理记录仪系统EGG100C采集模块和Biopac Student Lab 4.2.1记录系统检测大鼠肠生物电信号。记录振幅和每分钟拍次(BPM)。

2.2.3 血清胃肠激素检测 眼内眦取血,全血 $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 、 4°C 离心15 min,分离得到血清, -80°C 冻存备用。按照ELISA试剂盒说明书检测大鼠血清SST、LEP、MTL、GAS的水平。

2.2.4 高通量测序技术测定肠道菌群结构 收集各组大鼠肠道内粪便,置于无菌的EP管中, -80°C 冻存。按照以下流程对肠道菌群进行16s测序。

DNA抽提:采用DNA抽提试剂盒提取基因组DNA,利用1%琼脂糖凝胶电泳检测DNA的纯度和浓度。

PCR扩增与定量:根据16S V4区测定区域(338F和806R),合成带有barcode的特异引物,进行PCR扩增。PCR产物使用2%浓度的琼脂糖凝胶进行电泳检测。参照电泳初步定量结果,将PCR产

物用 QuantiFluor™-ST 蓝色荧光定量系统进行检测定量,之后按照每个样本的测序量要求,进行相应比例的混合。

Illumina 文库构建与测序:通过 PCR 将 Illumina 官方接头序列添加至目标区域外端,使用凝胶回收试剂盒切胶回收 PCR 产物,并用 2% 琼脂糖电泳检测。文库合格后,使用 NovaSeq 6000 进行上机测序。

2.3 统计学分析

采用 SPSS 20 软件进行统计学处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。摄食量采用协方差分析;其他数据若符合正态分布,采用独立样本 t 检验进行统计学分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 厌食康颗粒对厌食幼鼠一般指标的影响

实验期间,对照组大鼠精神状态良好,毛发光泽柔顺。造模期间模型组大鼠毛发暗淡杂乱,易被激惹;进行夹尾时,大鼠被激怒,互相之间会发生间断性撕咬、尖叫;夹尾后,大鼠仍处于对外界警惕的应激状态,并伴随争斗,持续较长时间。厌食康颗粒低、中、高剂量(2.8、5.6、11.1 g·kg⁻¹)组大鼠均毛发更加顺滑,夹尾之后,大鼠更快恢复为正常安静的状态。

3.2 厌食康颗粒对厌食幼鼠体质量的影响

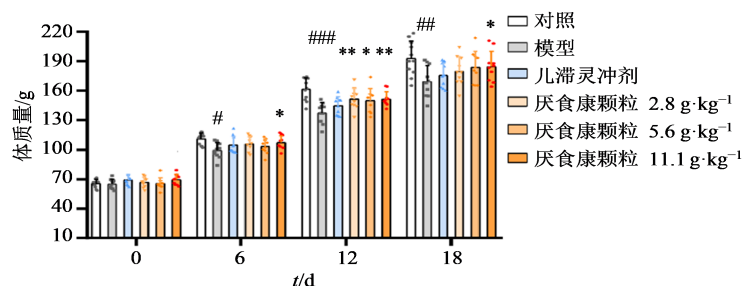
实验期间,各组大鼠的体质量均有增长的趋势,增长幅度有差异。与对照组比较,模型组大鼠体质量增长缓慢,在造模期间,体质量均显著低于对照组($P < 0.01, 0.001$)。与模型组比较,厌食康颗粒给药后均可不同程度增加动物的体质量。其中,在第 12 天时,厌食康颗粒低、中、高剂量(2.8、5.6、11.1 g·kg⁻¹)组体质量均显著高于模型组($P < 0.05, 0.01, 0.001$)(图 1)。

3.3 厌食康颗粒对厌食幼鼠摄食量的影响

实验期间,各组大鼠的摄食量均呈现增长趋势。与对照组比较,模型组大鼠摄食量增长慢,摄食量显著低于对照组($P < 0.01$),整体摄食量降低约 32%。各给药组摄食量不同程度地高于模型组。与模型组比较,厌食康颗粒低、中、高剂量(2.8、5.6、11.1 g·kg⁻¹)组摄食量显著增加($P < 0.05$),见图 2。

3.4 厌食康颗粒对厌食幼鼠十二指肠肠生物电信号的影响

与对照组比较,模型组大鼠十二指肠肠电信号的平均振幅和 BPM 均显著降低($P < 0.05$)。与模型组比较,厌食康颗粒各剂量组的大鼠肠电信号平均振幅和 BPM 均有所升高。其中,厌食康颗粒 11.1 g·kg⁻¹

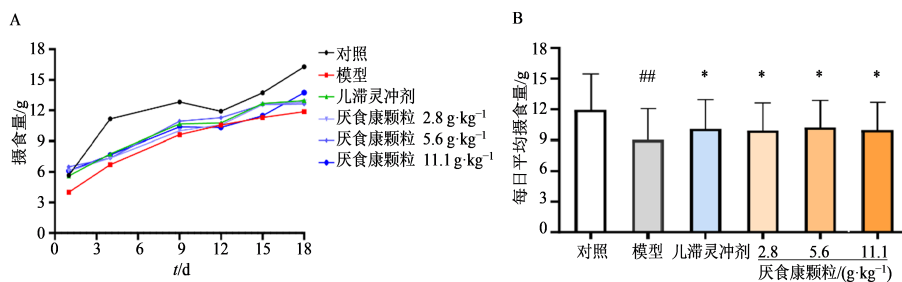


与对照组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

$P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group.

图 1 厌食康颗粒对厌食大鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 1 Effect of Yanshikang Granules on body weight in anorexia rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)



A-各组大鼠摄食量增长趋势; B-实验期间各组大鼠摄食量差异; 与对照组比较: ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ 。

A-Trend of food intake gain; B-Differences in food intake during experiment; ## $P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ vs model group.

图 2 厌食康颗粒对厌食幼年大鼠摄食量的影响($\bar{x} \pm s, n=12$)

Fig. 2 Effect of Yanshikang Granules on food intake in anorexia rats ($\bar{x} \pm s, n=12$)

组的肠电信号的BPM显著升高($P<0.01$);厌食康颗粒 $5.6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组的肠电信号平均振幅和BPM均显著升高($P<0.05$),见图3。

3.5 厌食康颗粒对厌食幼鼠血清胃肠激素水平的影响

与对照组比较,模型组大鼠血清LEP水平显著升高($P<0.05$)。与模型组比较,厌食康颗粒低、中、高剂量(2.8 、 5.6 、 $11.1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组大鼠血清LEP均显著降低($P<0.01$ 、 0.001)。

与对照组比较,模型组大鼠血清SST水平显著升高($P<0.001$)。与模型组比较,厌食康颗粒(2.8 、 $5.6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组大鼠血清SST显著降低($P<0.05$ 、 0.01)。

与对照组比较,模型组大鼠血清MTL水平显著

降低($P<0.001$)。与模型组比较,厌食康颗粒(2.8 、 $5.6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组大鼠血清MTL显著升高($P<0.05$ 、 0.01),见图4。

血清GAS检测和分析发现,模型组与对照组和给药组相比均无显著差异。

3.6 厌食康颗粒对厌食幼鼠肠道菌群的影响

3.6.1 物种组成分析

采用微生物多样性测序技术对各组大鼠粪便样本进行肠道菌群物种组成分析,共注释得到了12个门、235个属和448个种。门水平上,厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、放线菌门(Actinobacteria)和疣微菌门(Verrucomicrobiota)4个菌门为优势菌门,丰度之和超过了95%。

在属水平上,乳酸杆菌属(*Lactobacillus*)、别样

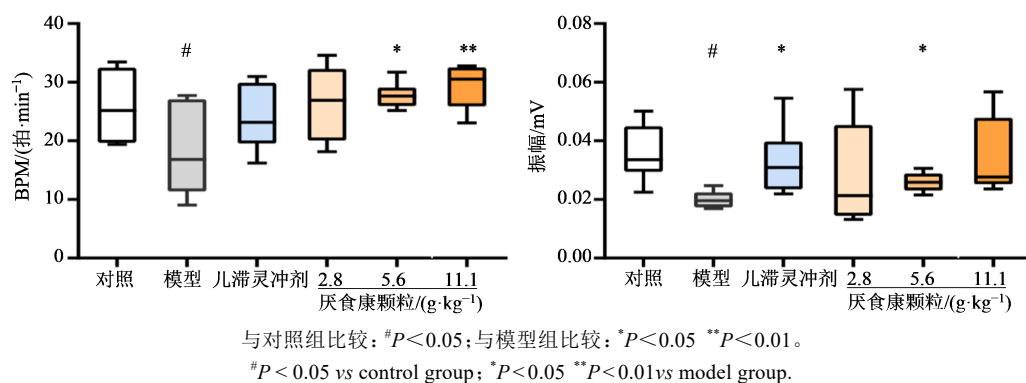


图3 厌食康颗粒对厌食幼年大鼠十二指肠生物电信号影响($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Fig. 3 Effect of Yanshikang Granules on duodenal bioelectrical signals in anorexia rats ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

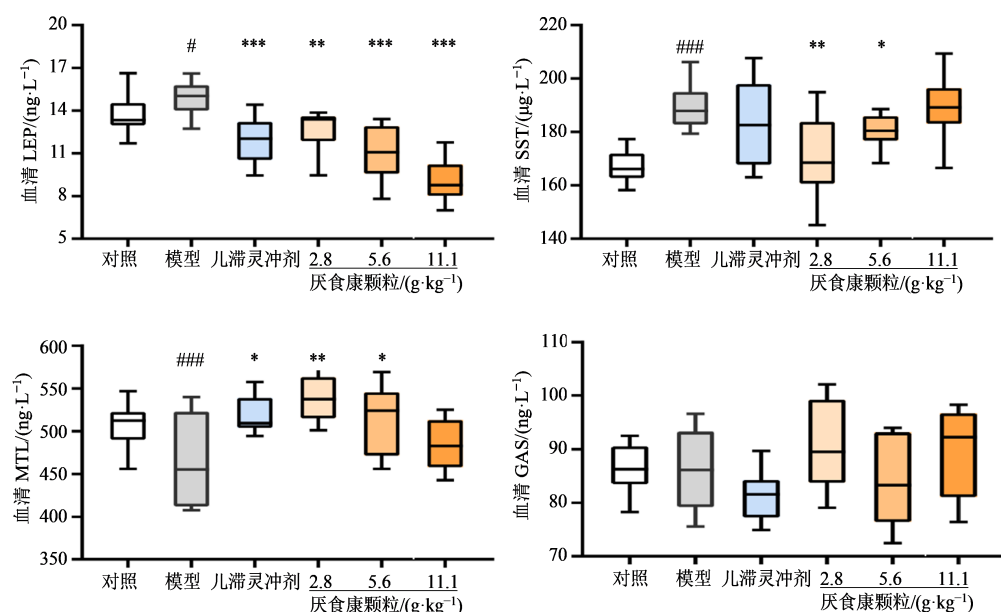


图4 厌食康颗粒对厌食幼年大鼠血清胃肠激素水平的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Fig. 4 Effect of Yanshikang Granules on serum gastrointestinal hormone content in anorexia rats ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

杆菌属(*Allobaculum*)、罗姆布茨菌属(*Romboutsia*)、布劳特氏菌属(*Blautia*)、*norank_f_Muribaculaceae*为优势菌属,各组丰度之和均超过60%。

在种水平上,罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus_reuteri*)、*unclassified_g_Allo--baculum*、鼠乳杆菌(*Lactobacillus_murinus*)、*Romboutsia_ilealis*、约氏乳杆菌(*Lactobacillus_johnsonii*)、*uncultured_bacterium_g_norank_f_Muribaculaceae*为优势菌种,各组丰度之和均超过50%。

与对照组比较,模型组大鼠肠道菌群物种组成在门、属、种水平上发生明显改变;而厌食康颗粒给药各组大鼠肠道菌群物种组成在门、属、种水平上则与对照组大鼠较为相近,见图5。

3.6.2 多样性分析 为反映本实验中各组样本物种组成的相似性,对每组样本的测序数据降维处理,进行Beta多样性PCoA分析。结果发现,模型组肠道菌群结构组成与对照组差异明显,模型组与对照组的样本点区分明显,而厌食康颗粒给药组的样本点更靠近对照组。说明特制饲料叠加夹尾导致幼龄大鼠的肠道群落多样性发生了改变,经厌食康颗粒治疗后,肠道群落多样性得到了改善,见图6。

3.6.3 关键菌属分析 采用LEfSe多级物种差异判别分析($LDA \geq 2$),在门、属、种水平上分别筛选模型组相较于对照组、厌食康中剂量组的差异菌群,并将LDA值前3的菌群进行绘图,见图7。结果发现,与对照组比较,模型组的差异菌群集在

Firmicutes 门(*Allobaculum*、*Blautia* 均为 Firmicutes 门下的菌属);与厌食康5.6 g·kg⁻¹组比较,模型组的差异菌群也集中在Firmicutes 门。

在LEfSe多级物种差异判别分析的基础上,结合物种组成分析结果,运用Wilcoxon秩和检验,对可能与厌食相关的关键菌群的丰度水平进行两两差异比较,见图8。

在门水平上,与对照组比较,模型组大鼠粪便中厚壁菌门(Firmicutes)丰度显著升高($P < 0.05$),拟杆菌门(Bacteroidota)丰度显著降低($P < 0.05$);与模型组比较,厌食康颗粒低、中、高剂量(2.8、5.6、11.1 g·kg⁻¹)组大鼠粪便中Firmicutes 丰度显著降低($P < 0.05$),Bacteroidota 丰度升高,但差异无统计学意义。

在属水平上,与对照组比较,模型组大鼠粪便中的 *Allobaculum*、*Blautia* 菌属丰度显著升高($P < 0.01$ 、 $P < 0.01$),*norank_f_Muribaculaceae* 菌属丰度显著降低($P < 0.05$)。与模型组比较,厌食康颗粒5.6 g·kg⁻¹组大鼠粪便中 *Allobaculum*、*Blautia*、*norank_f_Muribaculaceae* 菌属丰度均有所回调,但无统计学意义;儿滞灵冲剂组显著降低了 *Allobaculum* 菌属丰度($P < 0.05$)。

在种水平上,与对照组比较,模型组大鼠粪便中的 *unclassified_g_Allobaculum* 菌属丰度显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,儿滞灵冲剂组显著降低 *unclassified_g_Allobaculum* 菌属丰度($P < 0.05$),

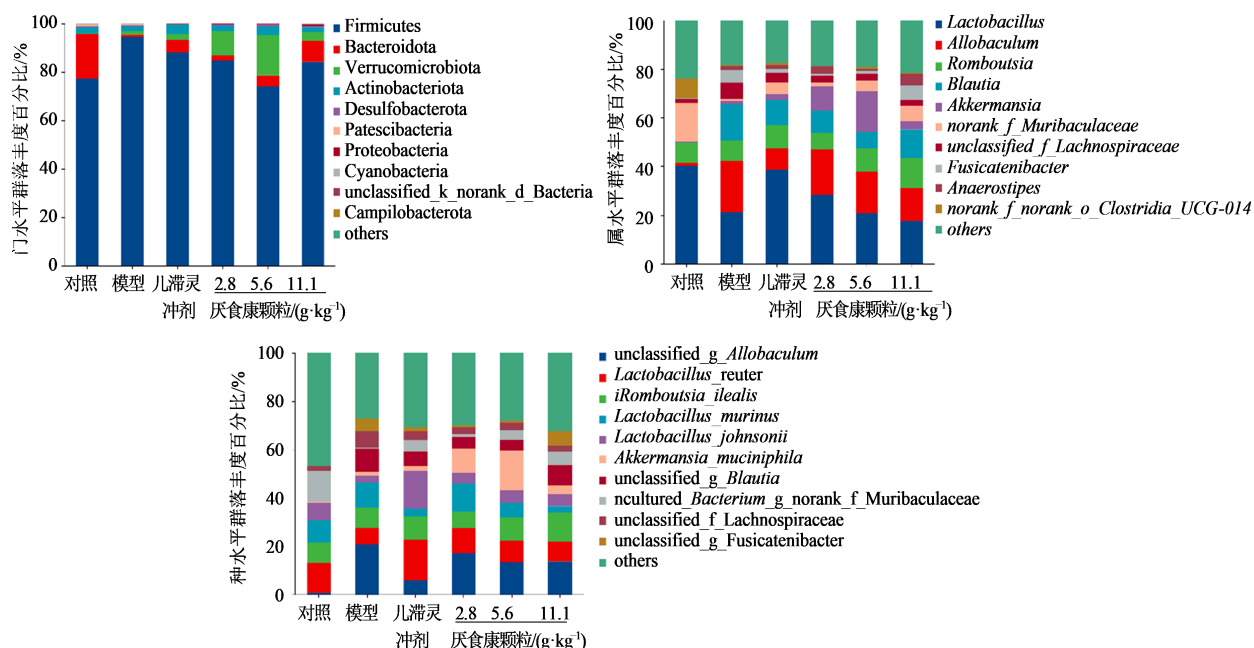


图5 厌食康颗粒对厌食幼年大鼠肠道菌群组成的影响

Fig. 5 Effect of Yanshikang Granules on gut microbial community composition in anorexia rats

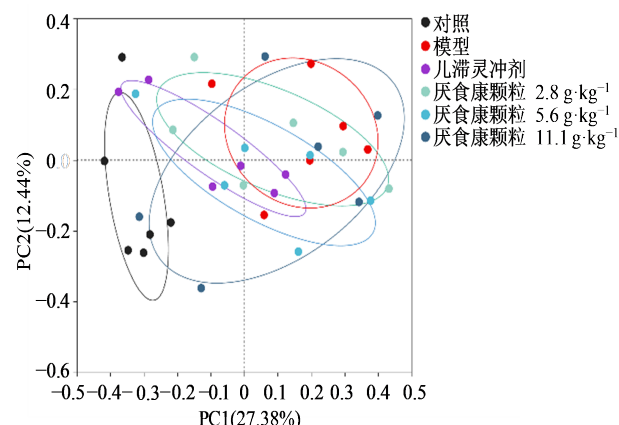


图6 PCoA分析厌食康颗粒对厌食幼年大鼠肠道菌群多样性的影响

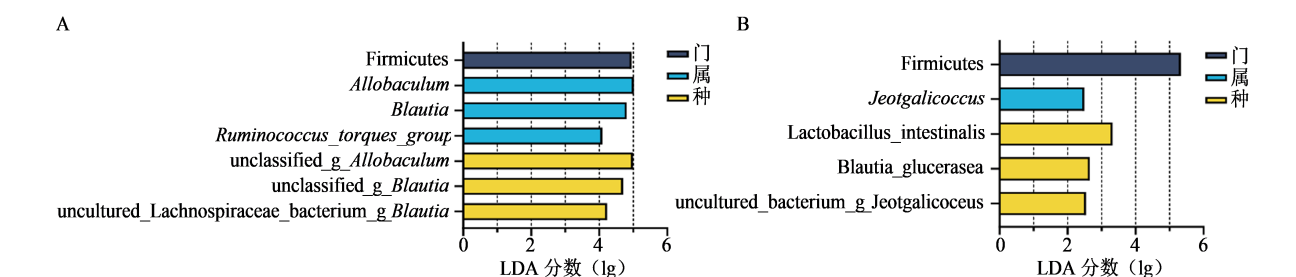
Fig. 6 PCoA analysis of effects of Yanshikang Granules on diversity of gut microbial community in anorexia rats

厌食康颗粒中、高剂量(5.6、11.1 g·kg⁻¹)组也下调 unclassified_g_Allobaculum 丰度,但差异无统计学意义。

4 讨论

本研究采用特制饲料喂养^[4]叠加夹尾刺激^[5]的方法建立了小儿厌食症大鼠模型,以模拟临床上幼儿过食甘厚滋腻、挑食偏食以及小儿愤怒、烦闷、紧张等不良情绪引起的厌食症。

研究发现模型幼鼠毛发暗淡杂乱,易被激惹,摄食量和体质量相较于对照组大鼠显著下降,表明小儿厌食症模型建立成功。此外,肠道的蠕动功能与肠电信号相关联,胃肠蠕动能力不足则其收缩的力度及频率降低,引起消化吸收障碍,因此肠电的振幅和频率可以反映出小肠的运动和消化功能是



A-与对照组比较,模型组的差异微生物群落; B-与厌食康颗粒 5.6 g·kg⁻¹组比较,模型组的差异微生物群落
A-Differential microbial communities in the model group compared to control group; B-Differential microbial communities in the model group compared to Yanshikang Granule 5.6 g·kg⁻¹ group.

图7 LEfSe分析门、属、种水平上大鼠肠道差异微生物群落($\bar{x} \pm s$, n=6)

Fig. 7 LEfSe analysis of differential gut microbial communities at phylum, genus, and species levels ($\bar{x} \pm s$, n=6)

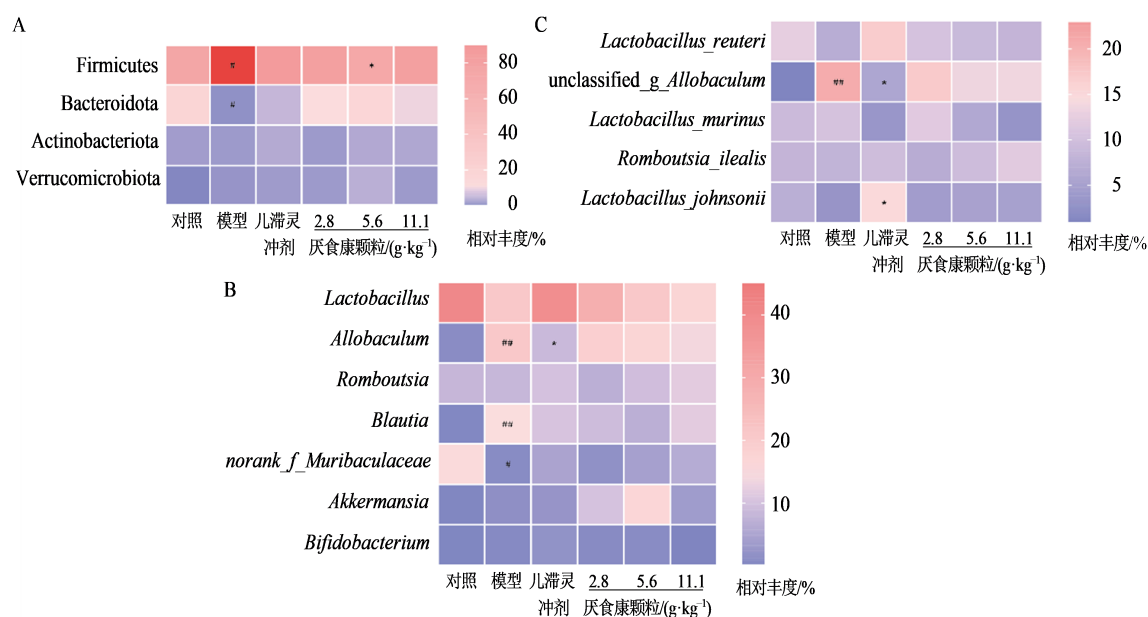


图8 厌食康颗粒对厌食幼年大鼠肠道菌群门(A)、属(B)、种(C)水平关键物种丰度的影响

Fig. 8 Effect of Yanshikang Granules on abundance of key gut microbe communities at phylum (A), genus (B), and species (C) levels in anorexia rats

否异常^[6-7]。十二指肠电信号检测发现,模型组大鼠的肠电信号的振幅和频率均有所降低。表明厌食大鼠的小肠蠕动减缓,消化吸收功能受损。厌食康颗粒给药后,厌食幼鼠的状态明显改善,包括情绪稳定,摄食量和体质量明显上升,小肠蠕动能力增强,表明厌食康颗粒对幼龄大鼠的厌食有很好的治疗作用。

血清胃肠激素 SST、LEP 和 MTL 都是与食欲密切相关的脑肠肽,它们主要由胃肠道内分泌细胞分泌,作用于靶标组织,影响机体的进食行为。SST 能够减少胰腺的内分泌和外分泌,抑制胃酸等多种消化液的分泌及消化酶的合成与释放^[8-9],LEP 能通过抑制胃排空,产生饱食信号而产生抑制食欲和进食行为的生物效应^[10-11],二者属于抑制性脑肠肽,在厌食症动物机体中,SST 和 LEP 的分泌通常会呈现升高的趋势^[12]。MTL 能够介导消化间迁移运动复合体的Ⅲ期,通过刺激胃兴奋性迷走神经运动回路促进胃排空^[13],属于兴奋性脑肠肽,能促进胃肠道的消化和吸收,在厌食症动物机体中,MTL 分泌通常会呈现降低的趋势^[14]。

研究结果表明,模型组大鼠 SST、LEP 分泌增加,而 MTL 分泌减少,抑制胃肠道的消化和吸收功能,降低食欲,导致厌食症的发生。厌食康颗粒给药治疗则能调控胃肠激素的分泌,使 SST、LEP 的分泌减少,而 MTL 的分泌增加,进而促进胃肠道的消化和吸收,提升食欲,改善厌食症状。

肠道菌群通过微生物-肠-脑轴调控机体神经、内分泌系统等多种信号通路影响宿主食物摄取行为^[15]。肠道菌群代谢产物短链脂肪酸(SCFAs)可以促进 LEP、抑食因子胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和肽 YY(PYY)等具有抑制食欲作用的激素分泌,减少食物摄入^[16-18]。此外,肠道菌群还可产生与饱腹感调节激素相似的伴侣蛋白 ClpB,减少动物摄食,降低动物体质量^[19]。

物种组成和多样性分析表明,厌食幼鼠的肠道菌群结构发生变化,而厌食康颗粒给药组大鼠的肠道菌群整体结构向正常大鼠转变。LEfSe 多级物种差异判别分析发现,与对照组和厌食康 5.6 g·kg⁻¹组相比,模型组的差异菌群均集中在 Firmicutes 门。对关键菌群的统计学分析也发现,与正常大鼠相比,厌食大鼠粪便中 Firmicutes、*Allobaculum*、*Blautia* 和 unclassified_g_Allobaculum 丰度异常升高。而厌食康颗粒给药后,菌群的丰度均有所回调。有趣的是,*Allobaculum*、*Blautia* 和 unclassified_

g_Allobaculum 均属于 Firmicutes,而 Firmicutes 是产生短链脂肪酸的主要菌门之一,能够通过水解复杂的多糖和其他糖类,产生丁酸盐和其他短链脂肪酸^[20]。这说明,厌食大鼠肠道菌群中 Firmicutes 丰度的异常升高,导致短链脂肪酸的产生增加,促进瘦素、肽 YY 等抑制食欲的激素释放,减少食物摄取,最终导致厌食症的发生。而经过厌食康颗粒的治疗,幼龄大鼠肠道菌群的 Firmicutes 丰度显著回调,短链脂肪酸的产生减少,进而降低食欲抑制的激素分泌,增加食物摄入,改善厌食症状。这也与本研究,厌食康颗粒给药前后,厌食动物血清 LEP 水平的变化相符合。

本研究表明厌食康颗粒能够改善厌食动物的情绪状态,提高动物食欲和摄食行为,增加动物体质量,促进肠蠕动,调节胃肠激素水平以及改善肠道菌群的结构等。因此,厌食康颗粒对特制饲料叠加夹尾致小儿厌食症大鼠模型具有治疗作用。其作用机制与调节胃肠激素,改善肠道微生物环境有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 景姬,李玉霞,张雪,等. 中医药治疗小儿厌食症的研究进展 [J]. 中国民间疗法, 2023, 31(20): 94-97.
Jing J, Li Y X, Zhang X, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in treating children with anorexia [J]. China's Naturopathy, 2023, 31(20): 94-97.
- [2] 王欣,史磊磊,张雨涵,等. 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 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(8): 1865-1871.
Wang X, Shi L L, Zhang Y H, et al. Effect of Bupi Xiaoji Oral Liquid on gastrointestinal function and intestinal microbial structure in spleen deficient dyspepsia mice [J]. Drugs Clin, 2023, 38(8): 1865-1871.
- [3] 覃耀真,王丹宜. 厌食康颗粒治疗小儿厌食症脾失健运的多中心临床研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(11): 2211-2214.
Qin Y Z, Wang D Y. Multi-center clinical study of Yanshikang Granules in treating infantile anorexia of dysfunction of spleen in transportation [J]. World J Integr Tradit West Med, 2022, 17(11): 2211-2214.
- [4] 呼荟茹,王小荣,吴丽萍,等. 基于蛋白质组学研究小儿开胃增食合剂对小儿厌食症模型大鼠空肠蛋白表达的影响及机制 [J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(7): 1253-1265.
Hu H R, Wang X R, Wu L P, et al. Effect of Xiaoer-Kaiwei-Zengshi mixture on jejunal protein expression in rats with infantile anorexia and its therapeutic mechanism

- based on proteomics [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2022, 38 (7): 1253-1265.
- [5] 陈伟斌, 张晓峰. 疏肝理脾方对厌食模型大鼠胃肠运动的实验研究 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2014, 16(2): 21-23.
- Chen W B, Zhang X F. Experimental research of Shuganlipi Decoction acted on gastrointestinal motility in rats of infantile anorexia model [J]. *J Hubei Univ Chin Med*, 2014, 16(2): 21-23.
- [6] 严洁, 沈菁, 常小荣, 等. 针刺胃经下合穴对功能性消化不良患者胃肠作用的特异性规律研究 [A]. 第十五届针灸对机体功能的调节机制及针灸临床独特经验研讨会暨第十一届针灸经络学术研讨会会议论文集 [C]. 上海: 中国针灸学会实验针灸分会, 2010.
- Yan J, Shen J, Chang X R, et al. Study on the Specific Regularity of Gastrointestinal Effects in Patients with Functional Dyspepsia by Acupuncture at the Lower He Points of the Stomach Meridian [A]. *Proceedings of the 15th Symposium on the Mechanisms of Acupuncture's Regulation of Physiological Functions and Unique Clinical Experiences in Acupuncture, Conjoined with the 11th Symposium on Meridian Studies in Acupuncture* [C]. Shanghai: Experimental Acupuncture Branch of the Chinese Acupuncture and Moxibustion Society (CAMS) 2010.
- [7] 王燕, 董蕾, 邹百仓, 等. Ghrelin对大鼠十二指肠肌电活动的影响及作用机制 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2008 (2): 93-98.
- Wang Y, Dong L, Zou B C, et al. Effect of ghrelin on duodenal myoelectric activity in conscious rats [J]. *J Cent South Univ Med Sci*, 2008(2): 93-98.
- [8] Schubert M L. Gastric secretion [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2010, 26(6): 598-603.
- [9] Engevik A C, Kaji I, Goldenring J R. The physiology of the gastric parietal cell [J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(2): 573-602.
- [10] Nakagawa T, Hosoi T. Recent progress on action and regulation of anorexigenic adipokine leptin [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1172060.
- [11] Cakir B, Kasimay O, Devseren E, et al. Leptin inhibits gastric emptying in rats: Role of CCK receptors and vagal afferent fibers [J]. *Physiol Res*, 2007, 56(3): 315-322.
- [12] 张一樱. 健脾和胃汤治疗儿童厌食症的疗效观察及其对血清 LEP、CCK 的影响 [J]. *中国中医药科技*, 2023, 30(3): 491-493.
- Zhang Y Y. Observation on curative effect of infantile anorexia treated with Jianpi Hewei Decoction (健脾和胃汤) and effects on serum LEP and CCK [J]. *Chin J Tradit Med Sci Technol*, 2023, 30(3): 491-493.
- [13] Goyal R K, Guo Y M, Mashimo H. Advances in the physiology of gastric emptying [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(4): e13546.
- [14] Xi S Y, Zhai X Y, Wang Y N, et al. The Ciji-hua'ai-Baosheng II formula attenuates chemotherapy-induced anorexia in mice with H₂₂ hepatocellular carcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 715824.
- [15] Smitka K, Prochazkova P, Roubalova R, et al. Current aspects of the role of autoantibodies directed against appetite-regulating hormones and the gut microbiome in eating disorders [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 613983.
- [16] Abdul Rahim M B H, Chilloux J, Martinez-Gili L, et al. Diet-induced metabolic changes of the human gut microbiome: Importance of short-chain fatty acids, methylamines and indoles [J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56 (5): 493-500.
- [17] Samuel B S, Shaito A, Motoike T, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(43): 16767-16772.
- [18] Larraufie P, Martin-Gallausiaux C, Lapaque N, et al. SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 74.
- [19] Arnoriaga-Rodríguez M, Mayneris-Perxachs J, Burokas A, et al. Gut bacterial ClpB-like gene function is associated with decreased body weight and a characteristic microbiota profile [J]. *Microbiome*, 2020, 8(1): 59.
- [20] Fusco W, Lorenzo M B, Cintoni M, et al. Short-chain fatty-acid-producing bacteria: Key components of the human gut microbiota [J]. *Nutrients*, 2023, 15(9): 2211.

[责任编辑 齐静雯]