

张丛敏,朱晓静,魏金铠,等. 神曲消食口服液对功能性消化不良小鼠胃肠运动的影响及机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(6): 83-89.

Zhang CM, Zhu XJ, Wei JK, et al. Effects and mechanism of Shenqu Xiaoshi oral liquid on gastrointestinal motility in mice with functional dyspepsia [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(6): 83-89.

doi: 10. 3969/ j. issn. 1671-7856. 2021. 06. 013

神曲消食口服液对功能性消化不良小鼠胃肠运动的影响及机制

张丛敏,朱晓静,魏金铠*,李红亚,李彩霞,唐 卉,靳晨晨,赵永才

(保定市第一中心医院儿科,河北 保定 071000)

【摘要】 目的 探究神曲消食口服液对功能性消化不良(FD)小鼠胃肠运动的影响及机制。**方法** 取 40 只 KM 小鼠随机分为正常组、神曲消食口服液低、中及高剂量组,检测小鼠血常规和肝肾功能指标。另取 50 只 KM 小鼠中随机选出 10 只作为正常组,剩余小鼠采用不规律进食+左旋精氨酸(L-Arg)法构建 FD 动物模型,再随机分为模型组、神曲消食口服液低、中及高剂量组;记录小鼠体重情况,计算小鼠胃内残留率和肠推进率,观察胃组织病理学改变,采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)和蛋白印迹(Western blot)检测小鼠胃组织中内质网应激因子肌醇需求酶 1(IRE1)、肿瘤坏死因子受体相关因子 2(TRAF2)的表达。**结果** 各组小鼠白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)、淋巴细胞(LYM)、单核细胞(MONO)、中性粒细胞(NEU)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆汁酸(TBA)、尿素氮(BUN)及肌酐(CRE)比较,组间差异无统计学意义($P>0.05$);各组小鼠胃组织粘膜层、粘膜下层、肌层及浆膜层结构清晰,均未见明显的病理学改变;与模型组相比,神曲消食口服液低、中及高剂量组胃排空率和小肠推进率明显升高,胃组织中 IRE1 和 TRAF2 mRNA 和蛋白的表达明显下降($P<0.05$)。**结论** 神曲消食口服液对正常小鼠血常规及肝肾功能无明显影响,可明显改善 FD 小鼠胃肠运动功能,可能与下调内质网因子 IRE1 和 TRAF2 的表达有关。

【关键词】 神曲消食口服液;血常规;肝肾功能;功能性消化不良;胃肠运动

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 06-0083-07

Effects and mechanism of Shenqu Xiaoshi oral liquid on gastrointestinal motility in mice with functional dyspepsia

ZHANG Congmin, ZHU Xiaojing, WEI Jinkai*, LI Hongya, LI Caixia, TANG Hui, JIN Chenchen, ZHAO Yongcai
(Department of Pediatrics, First Center Hospital of Baoding, Baoding 071000)

【Abstract】 Objective To explore the effects and mechanism of Shenqu Xiaoshi oral liquid (SXOL) on gastrointestinal motility in mice with functional dyspepsia (FD). **Methods** This study involved 50 KM mice. Ten mice were randomly assigned to the normal group, and the remaining 40 mice were used to establish animal models of FD by the irregular eating and L-arginine method. They were then randomly divided into a model group, low-dose SXOL group, medium-dose SXOL group, and high-dose SXOL group. Routine blood and liver/kidney function indexes were measured. Their body weight was recorded, gastric residual rate and intestinal propulsion rate were calculated, and

[基金项目] 2018 年保定市科学技术研究与发展指导计划(18ZF003)。

[作者简介] 张丛敏(1982—),女,主治医师,硕士研究生,研究方向:儿科临床。E-mail:xxr451@163.com

[通信作者] 魏金铠(1965—),男,主任医师,本科,科室主任,研究方向:儿科血液、神经、新生儿专业临床。E-mail: weijinkai@126.com

pathological changes in gastric tissues were observed. Real-time quantitative polymerase chain reaction and Western blot were used to detect expression of inositol-requiring enzyme 1 (IRE1) and tumor necrosis factor receptor-associated factor 2 (TRAF2) in gastric tissues. **Results** There were no significant differences in the white blood cell count, red blood cell count, hemoglobin concentration, platelet count, lymphocyte count, monocyte count, neutrophil count, aspartate aminotransferase concentration, alanine aminotransferase concentration, total bile acid concentration, blood urea nitrogen concentration, or creatinine concentration among all groups ($P > 0.05$). The structure of the gastric mucosal layer, submucosal layer, muscle layer, and serosal layer in each group was clear, and there were no obvious pathological changes. Compared with the model group, the gastric emptying rate and small intestinal propulsion rate were significantly higher in the low-dose, medium-dose, and high-dose SXOL groups, while expression of IRE1 and TRAF2 mRNA and protein was significantly decreased in gastric tissues ($P < 0.05$). **Conclusions** SXOL has no significant effects on routine blood and liver/kidney function indices in normal mice. However, SXOL can significantly improve gastrointestinal motility function in mice with FD, which may be related to down-regulation of the expression of the endoplasmic reticulum factors IR11 and TRAF2.

【**Keywords**】 Shenqu Xiaoshi oral liquid; routine blood testing; liver and kidney function; functional dyspepsia; gastrointestinal motility

神曲消食口服液是一种纯中药制剂,是著名儿科专家方鹤松教授研制出的临床验方,对儿童脾胃功能虚弱和饮食积滞导致的厌食、食欲不振及食量减少等有独特的药效^[1]。小儿功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床具有上腹痛、恶心、呕吐及胀气等症状,但排除器质性疾病的综合征,其病情多反复、迁延,严重影响患儿身心健康^[2]。目前,临床治疗常以经验性治疗为主,西药治疗后往往会出现口苦、咽干等不良反应,导致患儿依从性较差,影响治疗效果^[3]。赵咏梅等^[4]研究指出,神曲消食口服液对儿童功能性消化不良有较好的临床效果,可明显提高胃排空能力。但神曲消食口服液制剂成分复杂,其安全性评价和具体作用机制的研究较少。故本研究将观察神曲消食口服液对正常 KM 小鼠血常规及肝肾功能的影响,并构建 FD 模型小鼠,探究神曲消食口服液对 FD 小鼠胃肠运动能力的影响,并初步分析其作用机制,旨在为神曲消食口服液的临床应用提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 实验动物

95 只清洁级 KM 小鼠,雄性,6~8 周龄,28~32 g,购自河北省实验动物中心[SCXK(冀)2019-0010],动物实验于河北省实验动物中心开展[SYXK(冀)2019-0001]。饲养环境:21℃~25℃恒温,相对湿度 45%~65%,昼夜明暗交替时间为 12 h,各项操作符合动物实验的“3R”原则,经保定市第一中心医院医学伦理委员会审核通过([2018]004 号)。

1.2 主要试剂与仪器

神曲消食口服液(扬子江药业集团江苏龙凤堂中药有限公司,国药准字 Z20153035,规格 10 mL×6 支,批号:201806);左旋精氨酸购自上海瑶韵生物科技有限公司,批号:180109;肝肾功能指标检测试剂盒购自北京利德曼生化股份有限公司;引物合成由上海茁彩生物科技有限公司提供;蛋白一抗及二抗购自美国 Abcam 公司。血常规分析仪购自日本光电工业株式会社,型号为 6318K;全自动生化分析仪购自美国贝克曼库尔特公司,型号为 UniCal Dx C800;荧光 PCR 仪购自美国 Bio-Rad 公司,型号为 CFX96。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组及给药

40 只 KM 小鼠随机分为正常组、神曲消食口服液低、中及高剂量组,每组 10 只,神曲消食口服液组分别灌胃 0.1、0.2 及 0.3 mL 神曲消食口服液(分别混以 0.2、0.1 及 0 mL 生理盐水),每天 1 次,连续灌胃 30 d,正常组以同体积生理盐水替代。

1.3.2 血常规及肝肾功能检测

取血后,经血常规分析仪和全自动生化分析仪检测,血常规指标有:白细胞(white blood cells, WBC)、红细胞(red blood cells, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板(platelet, PLT)、淋巴细胞(lymphocyte, LYM)、单核细胞(monocytes, MONO)及中性粒细胞(neutrophil, NEU),肝肾功能指标有:天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆汁酸(total bile acid,

TBA)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 及肌酐 (creatinine, CRE)。

1.3.3 模型建立及给药

从 55 只 KM 小鼠中随机选出 10 只作为正常组, 剩余小鼠采用不规则进食+左旋精氨酸 (*L*-Arg) 法构建 FD 动物模型, 具体方法^[5]: 以 2 d 进食, 1 d 禁食为一个循环单位, 循环 10 d; 第 11 天和第 12 天时腹腔注射 0.1 g/kg *L*-Arg; 正常组小鼠正常进食, 腹腔注射以同体积生理盐水替代。造模结束后随机选取 5 只小鼠处死, 检测其胃排空率及小肠推进率降低, 则判断 FD 模型复制成功, 再将剩余 40 只模型小鼠随机分为模型组、神曲消食口服液低、中及高剂量组, 每组 10 只; 神曲消食口服液组分别灌胃 0.1、0.2 及 0.3 mL 神曲消食口服液 (分别混以 0.2、0.1 及 0 mL 生理盐水), 每天 1 次, 连续灌胃 14 d; 正常组和模型组以同体积生理盐水替代, 观察各组小鼠体重的变化。

1.3.4 胃排空及肠推进功能检测

末次给药后禁食 24 h, 每只 0.5 g 的碳末半固体糊 (5 g 羧甲基纤维素、8 g 奶粉、4 g 糖、4 g 淀粉及 1 g 活性炭混于 128 mL 水) 灌胃; 处死小鼠, 取胃组织称重, 计为胃全重; 剪开胃组织清除胃内容物后称量, 计为胃净重; 胃排空率 = $[1 - (\text{胃全重} - \text{胃净重}) / \text{固体糊状物重}] \times 100\%$; 取出完整小肠组织 (胃部幽门切迹至碳糊最前端), 测量其全长, 小肠推进率 = $(\text{胃部幽门切迹至碳糊最前端的距离} / \text{小肠全长}) \times 100\%$ 。

1.3.5 HE 染色

将胃组织固定于 4% 多聚甲醛溶液中过夜, 经常规 HE 染色后, 光学显微镜下观察胃组织病理学改变, 并拍照。

1.3.6 qRT-PCR 检测

取适量小鼠胃组织, 加入液氮研磨成粉末; 加入适量 RNAiso Plus, 冰上静置 6 min, 以 12000 r/min 离心 6 min; 以氯仿-异丙醇体系, 提取总 RNA; 纯度分析后, 按照逆转录试剂盒说明书, 合成 cDNA 模板; 加入 SYBR Premix 进行 qRT-PCR 检测, 参数设置: 95℃ 30 s, 95℃ 5 s, 60℃ 60 s, 72℃ 1 min, 共 39 个循环。GAPDH 上游引物 5'-CGCTAACATCAAATGGGGTG-3', 下游引物 5'-TTGCTGACAATCTTGAGGGAG-3'; 肌醇需求酶 1 (Inositol requirement enzyme 1, IRE1) 上游引物 5'-GGAGACCCTACGCTATTTGACCT-3', 下游引物 5'-

TTGCTGACAATCTTGAGGGAG-3'; 肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (Tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2) 上游引物 5'-CGCGGATCCATGGCTGCAGCTAGCGTG-3', 下游引物 5'-CGCTCTAGATTAGAGCCCTGTCAGGTCCTRA-3'^[6]。按照 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法, 以 GAPDH 为内参, 计算 IRE1 和 TRAF2 mRNA 的相对表达量。

1.3.7 Western blot 检测

取适量小鼠胃组织, 加入液氮研磨成粉末; 加入适量 RIPA 裂解液, 冰上匀浆 40 min, 以 12000 r/min 离心 10 min, 提取胃组织总蛋白; 取 50 μg 上样, 进行恒压电泳 (80 V ~ 110 V); 再 300 mA 恒流转膜后, 室温下封闭 1 h; 4℃ 下蛋白一抗过夜, β-actin 稀释比为 1:1000, IRE1 稀释比为 1:500, TRAF2 稀释比为 1:500; 室温下蛋白二抗孵育 30 min, 稀释比为 1:10000; 调整曝光条件, 暗室中进行显影、定影; 扫描胶片, 经 Image J 软件灰度分析后, 以 β-actin 为内参, 计算胃组织中 IRE1 和 TRAF2 蛋白的相对表达量。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行分析, 数据以平均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组均数比较采用单因素方差分析, 组内两两比较采用 LSD-*t* 法, 以 $P < 0.05$ 表示组间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血常规情况

各组小鼠血常规指标比较, 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示神曲消食口服液给药对小鼠血常规各指标无影响, 见表 1。

2.2 肝肾功能情况

各组小鼠肝肾功能指标比较, 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示神曲消食口服液给药对小鼠肝肾功能指标无影响, 见表 2。

2.3 一般情况及体重变化的比较

造模初期 (1 周内), 各组小鼠发育良好, 活动度高。造模 1 周之后, 模型组小鼠逐渐出现靠边扎堆、活动度降低, 毛发杂乱失去光泽, 体重降低, 但神曲消食口服液组小鼠上述表现较轻。造模结束时, 与正常组比较, 其他组别小鼠体重增长更缓慢 ($P < 0.05$); 干预结束时, 与正常组比较, 其他组别小鼠体重增长更缓慢 ($P < 0.05$), 但与模型组比较, 神曲消食口服液高剂量组体重增长加快 ($P < 0.05$), 提示

神曲消食口服液给药可促进小鼠体重增长,提高其活动度,见表 3。

2.4 胃组织病理学观察

如图 1 各组小鼠胃组织粘膜层、粘膜下层、肌层及浆膜层结构清晰,均未见明显的病理学改变,符合功能性消化不良动物模型的要求。

2.5 小鼠胃排空及肠推进功能

与正常组相比,模型组小鼠胃排空率和小肠推进率明显降低($P<0.05$);与模型组相比,神曲消食口服液低、中及高剂量组胃排空率和小肠推进率明

显升高($P<0.05$),提示神曲消食口服液给药可促进小鼠胃排空和小肠推进功能,见表 4。

2.6 胃组织 IRE1 和 TRAF2 表达情况

与正常组相比,模型组 IRE1 和 TRAF2 mRNA 和蛋白的表达明显上升($P<0.05$);与模型组相比,神曲消食口服液低、中及高剂量组 IRE1 和 TRAF2 mRNA 和蛋白的表达明显下降($P<0.05$),提示神曲消食口服液给药可抑制小鼠 IRE1、TRAF2 mRNA 和蛋白的表达,从而改善内质网应激,见图 2、表 5。

表 1 各组小鼠血常规指标的比较($n=10$)
Table 1 Comparison of blood routine indexes among all groups

组别 Groups	WBC ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	HGB (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	LYM ($\times 10^9/L$)	NEU ($\times 10^9/L$)
正常组 Normal group	3.78 $\pm$ 0.57	10.32 $\pm$ 0.95	154.21 $\pm$ 12.54	241.36 $\pm$ 18.21	3.26 $\pm$ 0.35	0.52 $\pm$ 0.11
神曲消食口服液低剂量组 Low-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group	3.84 $\pm$ 0.58	10.52 $\pm$ 1.00	156.37 $\pm$ 12.78	235.16 $\pm$ 17.48	3.12 $\pm$ 0.30	0.53 $\pm$ 0.11
神曲消食口服液中剂量组 Medium-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group	3.81 $\pm$ 0.60	10.45 $\pm$ 0.98	155.02 $\pm$ 12.69	240.52 $\pm$ 18.32	3.35 $\pm$ 0.38	0.50 $\pm$ 0.10
神曲消食口服液高剂量组 High-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group	3.85 $\pm$ 0.62	10.49 $\pm$ 1.01	157.14 $\pm$ 13.05	246.95 $\pm$ 19.24	3.21 $\pm$ 0.34	0.55 $\pm$ 0.14
<i>F</i>	0.029	0.080	0.106	0.694	0.782	0.322
<i>P</i>	0.993	0.970	0.956	0.562	0.512	0.809

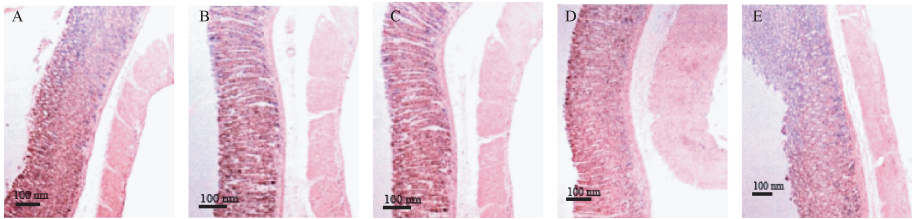
表 2 各组小鼠肝肾功能指标的比较($n=10, U/L$)
Table 2 Comparison of liver and kidney function indexes among all groups

组别 Groups	AST	ALT	TBA	BUN	CREA
正常组 Normal group	118.15 $\pm$ 10.18	23.34 $\pm$ 2.16	0.56 $\pm$ 0.12	10.12 $\pm$ 0.97	24.75 $\pm$ 2.28
神曲消食口服液低剂量组 Low-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group	126.21 $\pm$ 11.52	24.43 $\pm$ 2.85	0.45 $\pm$ 0.09	9.85 $\pm$ 0.82	23.39 $\pm$ 2.12
神曲消食口服液中剂量组 Medium-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group	131.59 $\pm$ 12.15	24.29 $\pm$ 2.74	0.52 $\pm$ 0.10	9.89 $\pm$ 0.87	24.84 $\pm$ 2.43
神曲消食口服液高剂量组 High-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group	123.38 $\pm$ 10.31	22.95 $\pm$ 2.03	0.58 $\pm$ 0.14	9.53 $\pm$ 0.91	24.91 $\pm$ 2.80
<i>F</i>	2.565	0.853	2.527	0.737	0.918
<i>P</i>	0.070	0.474	0.073	0.537	0.442

表 3 各组小鼠增长体重的比较($n=10, g$)
Table 3 Comparison of weight gain among all groups

组别 Groups	造模结束时 At the end of modeling	干预结束时 At the end of intervention
正常组 Normal group	3.24 $\pm$ 0.89	7.28 $\pm$ 1.05
模型组 Model group	2.51 $\pm$ 0.52 [#]	4.96 $\pm$ 0.84 [#]
神曲消食口服液低剂量组 Low-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group	2.63 $\pm$ 0.39 [#]	5.48 $\pm$ 1.16 [#]
神曲消食口服液中剂量组 Medium-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group	2.47 $\pm$ 0.41 [#]	5.73 $\pm$ 1.28 [#]
神曲消食口服液高剂量组 High-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group	2.54 $\pm$ 0.45 [#]	6.14 $\pm$ 0.93 ^{#*}
<i>F</i>	3.223	6.738
<i>P</i>	0.021	<0.001

注:与正常组比较, [#] $P<0.05$;与模型组比较, ^{*} $P<0.05$ 。
Note. Compared with normal group, [#] $P<0.05$. Compared with model group, ^{*} $P<0.05$.



注:A:正常组;B:模型组;C:神曲消食口服液低剂量组;D:神曲消食口服液中剂量组;E:神曲消食口服液高剂量组。

图 1 胃组织病理学观察

Note. A, Normal group. B, Model group. C, Low-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group. D, Medium-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group. E, High-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group.

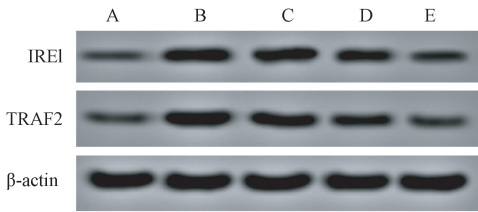
Figure 1 Pathological observation of gastric tissues

表 4 各组小鼠胃排空及肠推进功能的比较 (n=10, %)

Table 4 Comparison of gastric emptying and intestinal propulsion function among all groups

组别 Groups	胃排空率 Gastric emptying rates	小肠推进率 Intestinal propulsion rates
正常组 Normal group	71.25±5.26	85.41±6.59
模型组 Model group	26.48±2.14 [#]	63.18±4.82 [#]
神曲消食口服液低剂量组 Low-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group	39.65±2.85 ^{#*}	68.37±5.13 ^{#*}
神曲消食口服液中剂量组 Medium-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group	46.50±3.27 ^{#*}	74.54±5.38 ^{#*}
神曲消食口服液高剂量组 High-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group	61.47±4.31 ^{#*}	79.69±5.90 ^{#*}
F	224.617	24.831
P	<0.001	<0.001

注:与正常组比较, [#]P<0.05;与模型组比较, ^{*}P<0.05。
Note. Compared with normal group, [#]P<0.05. Compared with model group, ^{*}P<0.05.



注:A:正常组;B:模型组;C:神曲消食口服液低剂量组;D:神曲消食口服液中剂量组;E:神曲消食口服液高剂量组。

图 2 各组小鼠胃组织 IRE1 和 TRAF2 蛋白表达情况

Note. A, Normal group. B, Model group. C, Low-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group. D, Medium-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group. E, High-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group.

Figure 2 Expression of IRE1 and TRAF2 proteins in gastric tissues of each group

表 5 各组小鼠胃组织 IRE1 和 TRAF2 表达的比较 (n=10)

Table 5 Comparison on the expression of IRE1 and TRAF2 proteins in gastric tissues among all groups

组别 Groups	IRE1		TRAF2	
	mRNA	蛋白 Protein	mRNA	蛋白 Protein
正常组 Normal group	0.32±0.05	0.17±0.04	0.62±0.09	0.26±0.05
模型组 Model group	1.37±0.21 [#]	1.12±0.18 [#]	1.63±0.27 [#]	1.03±0.15 [#]
神曲消食口服液低剂量组 Low-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group	0.98±0.15 ^{#*}	0.96±0.15 ^{#*}	1.27±0.19 ^{#*}	0.84±0.13 ^{#*}
神曲消食口服液中剂量组 Medium-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group	0.81±0.11 ^{#*}	0.65±0.09 ^{#*}	1.10±0.17 ^{#*}	0.73±0.10 ^{#*}
神曲消食口服液高剂量组 High-dose Shenqu Xiaoshi oral liquid group	0.64±0.08 ^{#*}	0.42±0.06 ^{#*}	0.92±0.14 ^{#*}	0.37±0.07 ^{#*}
F	87.118	109.846	43.197	91.840
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与正常组比较, [#]P<0.05;与模型组比较, ^{*}P<0.05。
Note. Compared with normal group, [#]P<0.05. Compared with model group, ^{*}P<0.05.

3 讨论

中医学中无“消化不良”的概念,结合临床表现,可归于“痞满”的范畴,因其“脾常不足”的生理特点,多表现为脾胃虚弱证^[7]。而神曲消食口服液具有健胃消食、健脾理气的功效,其主要药物有焦山楂、焦神曲、焦麦芽、党参、白术、茯苓、白芍、木香、醋延胡索、砂仁、甘草。方中焦山楂、焦神曲、焦麦芽可消食导滞,党参、白术、茯苓、白芍可健脾益气,木香、醋延胡索、砂仁可健胃止痛,甘草则起调和诸药之效^[8]。临床研究结果显示,神曲消食口服液具有提高机体细胞免疫功能的作用,可上调血清 HGB^[9]。但本研究结果显示,神曲消食口服液对 RBC 及 HGB 水平无明显影响,可能原因有:(1)KM 小鼠体内环境与人体具有差异性;(2)作用时间较短。

肝是人体酶含量最丰富的器官,当肝受到损伤,组织细胞内酶类会进入外周血液中,导致血清中酶活性的异常升高,常用于肝功能检查的指标主要有 ALT、AST 和 TBA 等^[10]。肾是重要的排泄器官,能调节机体内水电平衡、酸碱平衡。BUN、CREA 是临床常见的肾功能检测指标,在一定程度上可反映肾小球滤过功能^[11]。本研究结果显示,神曲消食口服液对正常小鼠上述肝肾功能指标均无明显影响,提示神曲消食口服液安全性较高。

本研究结果显示,与正常组比较,模型组大鼠的胃排空率和小肠推进率明显降低,说明建模后小鼠出现明显胃肠动力障碍,且小鼠胃组织未出现明显病理改变,但伴有体重降低、活跃度降低及情绪暴躁易怒,提示 FD 造模成功。经神曲消食口服液处理后,FD 小鼠体重增长加快,胃排空率和小肠推进率明显升高,提示神曲消食口服液可明显改善 FD 小鼠胃肠运动能力,与文献报道相符^[12]。近年来研究发现,内质网应激在 FD 中有重要的作用^[13]。机体产生内质网应激后,引起 IRE1 与 GRP78 的分离,激活 IRE1 的核酸内切酶活性,招募接头分子 TRAF2,引起细胞自噬或凋亡等其他变化,最终导致 FD^[14-15]。本研究显示,与正常组比较,模型组胃组织中 IRE1 和 TRAF2 mRNA 和蛋白的表达明显上调,说明 FD 小鼠 IRE1 信号通路异常激活;但经神曲消食口服液处理后,IRE1 和 TRAF2 mRNA 和蛋白的表达明显下调,提示神曲消食口服液可能通过抑制 IRE1 和 TRAF2 表达,改善内质网应激,从而提高胃肠道细胞活力,最终起到治疗 FD 的作用。

综上所述,神曲消食口服液具有较好的安全性,且对 FD 小鼠的胃肠运动有明显促进作用,可能与下调内质网因子 IRE1 和 TRAF2 的表达,改善内

质网应激有关。同时在神曲消食口服液低、中、高剂量三组中,高剂量作用效果最强,提示中药在用量上亦存在量效关系,但仍需要采用不同的建模方法,选用不同的动物载体,作进一步验证。

参考文献:

- [1] 李冉, 孟宪珍, 孙燕红. 神曲消食口服液联合推拿疗法治疗小儿厌食脾失健运证的临床疗效 [J]. 西南医科大学学报, 2019, 42(1): 77-80.
- [2] Chumpitazi BP, Robayo-Torres CC, Tsai CM, et al. Demographic and clinical correlates of mucosal disaccharidase deficiencies in children with functional dyspepsia [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018, 66(3): S52-S55.
- [3] Kabeer KK, Ananthakrishnan N, Anand C, et al. Prevalence of helicobacter pylori infection and stress, anxiety or depression in functional dyspepsia and outcome after appropriate intervention [J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(8): VC11-VC15.
- [4] 赵咏梅, 汪志凌. 神曲消食口服液治疗小儿脾胃虚弱型功能性消化不良的疗效观察 [J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(3): 409-412.
- [5] 吴洋, 马学琴, 王洋, 等. 胃元宁对功能性消化不良小鼠胃肠运动及胃肠激素分泌的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(24): 185-189.
- [6] Wu L, Liu X, Wang L, et al. Exendin-4 protects HUVECs from tunicamycin-induced apoptosis via inhibiting the IRE1 α /JNK/caspase-3 pathway [J]. Endocrine, 2017, 55(3): 764-772.
- [7] 吴晓军, 李桂新, 张景瑜, 等. 乌灵胶囊治疗功能性消化不良的 Meta 分析 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(3): 171-181.
- [8] 刘双, 杨静, 等. 中药“神曲”发酵工艺及质量标准研究进展 [J]. 天津中医药, 2015, 32(5): 318-320.
- [9] 吴晓燕, 宋莹莹, 成斌. 神曲消食口服液配合五维赖氨酸治疗厌食症的疗效观察 [J]. 中医药导报, 2017, 23(23): 107-110.
- [10] 严湘红, 马超超, 禹松林, 等. 动脉血和静脉血常用生化检测项目的比较分析 [J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(10): 759-764.
- [11] 贾欢欢, 曾业文, 罗挺, 等. 不同浓度含铬垫料对小鼠血液学及脏器的毒性观察 [J]. 实验动物与比较医学, 2019, 39(6): 454-461.
- [12] 张根民. 神曲消食口服液治疗小儿腹泻的疗效及其对 IL-6、TNF- α 水平的影响 [J]. 北方药学, 2019, 16(3): 142-143.
- [13] 吕林, 王风云, 唐旭东, 等. 脾虚型功能性消化不良大鼠胃组织 PERK 蛋白表达及脾虚一号方干预作用 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 3963-3967.
- [14] 徐宽, 凌江红, 周洲, 等. 柴胡疏肝散对功能性消化不良大鼠内质网应激相关分子 IRE1 和 TRAF2 表达的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(4): 516-520.
- [15] Ghaderi S, Ahmadian S, Soheili ZS, et al. AAV delivery of GRP78/BiP promotes adaptation of human RPE cell to ER stress [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(2): 1355-1367.