小儿复方鸡内金咀嚼片中 9 种成分的测定及其对功能性消化不良的疗效评价

其木格[1]，李更生[2]，郭中华[1]，王晓冰[1]，马　爽[1]，委亚鸽[1]
（1. 河南太龙药业股份有限公司，河南郑州 450001；2. 河南省中医药研究院，河南郑州 450003）

摘要：建立了 HPLC 法同时测定小儿复方鸡内金（CCEC）咀嚼片中 9 种成分（胸腺嘧啶、原儿茶酸、香草酸、大豆苷、东莨菪内酯、染料木苷、大豆苷元、黄豆黄素和染料木素）的含量。该测定方法简单，准确性和重复性较高，可为 CCEC 咀嚼片的质量控制提供较为全面的依据。同时评价了 CCEC 咀嚼片对功能性消化不良（FD）模型大鼠、食郁模型大鼠、厌食模型大鼠的治疗效果。结果显示，CCEC 咀嚼片可以提高 FD 大鼠体内胆囊收缩素（CCK-8）、胃动素（MTL）、胃蛋白酶的活性；提高食滞大鼠对 D- 木糖的吸收率，升高胃液 pH 值及增强胃蛋白酶活力；还可以提高厌食症大鼠的胃排空和肠推进速率，提高胃动素水平。药效学研究结果表明，CCEC 咀嚼片对功能性消化不良的治疗作用显著，为其临床应用提供了一定的依据。

关键词：小儿复方鸡内金咀嚼片；化学成分；含量；药效学；功能性消化不良；食郁；厌食
中图分类号：R285.5；R975^{+}.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)06-0783-08
引用：其木格，李更生，郭中华，等．小儿复方鸡内金咀嚼片中 9 种成分的测定及其对功能性消化不良的疗效评价［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(6)：783-790．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.06.011

Determination of 9 Components in Child Compound Endothelium Corneum Chewable Tablets and Pharmacodynamic Study on Treating Functional Dyspepsia

QI Muge[1], LI Gengsheng[2], GUO Zhonghua[1], WANG Xiaobing[1], MA Shuang[1], WEI Yage[1]
(*1. Henan Taloph Pharmaceutical Co., Ltd., Zhengzhou 450001; 2. Henan Institute of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003*)

ABSTRACT: An HPLC method was established for the simultaneous determination of the contents of nine components (thymine, protocatechuic acid, vanillic acid, daidzin, scopoletin, genistin, daidzein, glycitein, and genistein) in child compound endothelium corneum (CCEC) chewable tablets. This method was simple with good accuracy and repeatability, which provided a comprehensive basis for the quality control of CCEC chewable tablets. Meanwhile, the effects of CCEC chewable tablets on the rat models of functional dyspepsia (FD), food stagnation and anorexia were investigated. The results showed that CCEC chewable tablets could enhance the activities of cholecystokinin (CCK)-8, motilin (MTL), and pepsin in FD rats; increased the absorption rate of D-xylose, gastric pH, and pepsin activity in food stagnation rats. It also improved the rates of gastric emptying, intestinal motility, and pepsin levels in anorexia rats. The pharmacological research results indicated that CCEC chewable tablets had a significant therapeutic effect on functional dyspepsia, which provided a certain pharmacological basis for its clinical application.

Key Words: child compound endothelium corneum chewable tablet; chemical component; content; pharmacodynamics; functional dyspepsia; food stagnation; anorexia

收稿日期：2024-09-08
作者简介：其木格（1974—），女，执业药师，从事中药新产品的开发和研究。
E-mail：Qmg@taloph.com

小儿功能性消化不良（functional dyspepsia，FD）是儿科消化系统疾病中常见的胃肠疾病，主要表现为恶心、呕吐、腹痛、烦躁不安、夜间哭闹等。近年来，我国小儿 FD 的患病率高达 27%[1]，约占儿

科门诊的 8% [2]，且有逐年增高的趋势。FD 虽不危及生命，若不及时治疗，长期反复将导致小儿食欲减退、形体消瘦、抵抗力下降，甚者出现生长、智力发育缓慢的现象 [1,3—4]。西医对 FD 的治疗原则是帮助患者改善生活方式、调整饮食习惯，主要用抑制剂、胃肠促动力剂等药物进行治疗。中医则多采取辨证分型用药，常见证型包括脾虚气滞、肝胃不和、脾胃湿热、脾胃虚寒等，多采用健脾理气、疏肝和胃、清热化湿、温中健脾等药物进行治疗 [5]。

小儿复方鸡内金（child compound endothelium corneum，CCEC）咀嚼片是在小儿复方鸡内金散的基础上改剂型而来的中药品种，主要用于改善小儿因脾胃不和引起的食积胀满、饮食停滞、呕吐泄泻等症，从而治疗小儿 FD、小儿厌食、小儿腹泻等。咀嚼片对于儿童患者，具有使用方便、安全、有效的特性。

然而，目前仅对 CCEC 的性状、显微鉴别、重金属、含氮量等进行质量控制，既没有对特征药味的薄层鉴别，也缺乏对指标性成分的含量测定。鉴于此，本研究采用 HPLC 法同时测定 CCEC 咀嚼片中 9 种成分（胸腺嘧啶、原儿茶酸、香草酸、大豆苷、东莨菪内酯、染料木苷、大豆苷元、黄豆黄素和染料木素）的含量，拟初步研究其物质基础，为 CCEC 的质量控制提供科学依据。此外，目前尚未见关于 CCEC 针对性治疗功能性消化不良的药效学评价报道，因此本研究建立了相关动物模型，验证其治疗功能性消化不良的有效性，以期为临床应用提供科学依据。

1　仪器与试药

U3000 型高效液相色谱仪、Multiskan MK3 型酶标仪（美国 ThermoFisher Scientific 公司）；MS-105DU 型电子天平、FE28 型 pH 计（瑞士梅特勒 - 托利多公司）；UV-2501PC 型紫外分光光度计（日本岛津公司）。

大豆苷（含量 98.2%，批号 13480）、染料木苷（含量 98.0%，批号 17324）、黄豆黄素（含量 99.1%，批号 14989）、胸腺嘧啶（含量 100.0%，批号 17983）的对照品购于上海施丹德标准技术服务有限公司；香草酸（含量 99.8%，批号 110776-201503）、原儿茶酸（含量 97.5%，批号 110809-202207）、染料木素（含量 98.8%，批号 111704-202104）、大豆苷元（含量 99.3%，批号 111502-202304）、东莨菪内酯（含量 99.7%，批号 110768-202105）的对照品均购于中国食品药品检定研究院；D- 木糖（北京宝瑞杰科技有限公司，含量≥ 98%，批号 305A510）；大鼠胆囊收缩素（cholecystokinin，CCK）-8 试剂盒（批号 kt80160）、大鼠胃动素（motilin，MTL）试剂盒（批号 BA21471）均购于美国 R&D Systems 公司；D- 木糖试剂盒（南京建成生物工程研究所，批号 20170307）；枸橼酸莫沙必利片（亚宝药业太原制药有限公司，批号 151030，规格 5 mg）；保和丸（北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂，批号 16080118，规格 6 g）；健胃消食片（江中药业股份有限公司，批号 161000011，规格 0.8 g）；葡萄糖酸锌口服液（哈药集团三精制药股份有限公司，批号 17021616，规格 10 mL ∶ 35 mg）；CCEC（河南太龙药业股份有限公司，规格 1.2 g；药效学研究用 1 批，批号 170205；多指标成分含量测定用共 15 批，批号分别为 231116、231117、240301、240302、240303、240304、240401、240402、240403、240404、240405、240406、240407、240408、240409，记作 S1 ～ S15）；乙腈、甲酸、甲醇均为色谱纯，乙酸乙酯为分析纯，水为纯化水。

SD 大鼠，雌雄各半，体质量 80 ～ 100 g（用于研究 CCEC 咀嚼片对 FD 模型大鼠影响）；SPF 级雄性 SD 大鼠，体质量 120 ～ 140 g（用于研究 CCEC 咀嚼片对食滞模型大鼠的影响），均购自中国食品药品检定研究院，上述 2 种大鼠的实验动物生产许可证编号均为：SCXK（京）-2014-0013。SPF 级 SD 大鼠，雌雄各半，体质量 50 ～ 70 g（用于研究 CCEC 咀嚼片对厌食模型大鼠的影响），购自军事医学科学院试验动物中心，实验动物生产许可证号编号：SCXK（军）2012-0004。

2　方法与结果

2.1　CCEC 咀嚼片中 9 种成分含量的测定 [6—10]

2.1.1　色谱条件

色谱柱 Welch Ultimate® XB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为乙腈，B 为 0.1% 甲酸水溶液，梯度洗脱（0—35 min，A 5%—25%；35—45 min，A 25%—36%；45—60 min，A 36%—45%）；检测波长 263 nm；柱温 30 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 15 μL。

2.1.2 溶液配制

混合对照品溶液 1：精密称取染料木素、东莨菪内酯、黄豆黄素、大豆苷元、胸腺嘧啶、大豆苷、香草酸、原儿茶酸、染料木苷的对照品适量，置 150 mL 量瓶中，加甲醇溶解并配制成质量浓度分别为 55.66、57.29、53.45、52.50、60.73、56.69、57.48、55.51、55.60 μg/mL 的混合对照品溶液 1。

混合对照品溶液 2：精密称取染料木素、东莨菪内酯、黄豆黄素、大豆苷元、胸腺嘧啶、大豆苷、香草酸、原儿茶酸、染料木苷的对照品适量，置 150 mL 量瓶中，加甲醇溶解并配制成质量浓度分别为 57.17、58.49、62.96、57.20、67.33、57.68、60.01、60.84、57.95 μg/mL 的混合对照品溶液 2。

供试品溶液：称取 CCEC 咀嚼片粉末 5.0 g，精密称定，置 150 mL 锥形瓶中，精密加入纯化水 60 mL，精密称定，超声 30 min，放冷后再次精密称定，用纯化水补足减失的质量，离心（1 018×*g*）5 min；精密量取上清液 50 mL，用乙酸乙酯萃取 5 次，每次 30 mL，合并乙酸乙酯液，蒸干，残渣加甲醇溶解，并定容至 1 mL 量瓶中，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

2.1.3 CCEC 咀嚼片中 9 种成分含量的测定

（1）线性考察

线性对照品母液的制备：精密称取大豆苷、胸腺嘧啶的对照品适量，置 20 mL 量瓶中，加甲醇溶解并配制成质量浓度分别为 122.3、177.5 μg/mL 的大豆苷、胸腺嘧啶线性母液；精密称取东莨菪内酯、染料木苷的对照品适量，置 20 mL 量瓶中，加甲醇溶解并配制成质量浓度分别为 184.9、181.8 μg/mL 的东莨菪内酯、染料木苷线性母液；精密称取香草酸对照品适量，置 20 mL 量瓶中，加甲醇溶解配制成质量浓度为 137.7 μg/mL 的香草酸线性母液；精密称取大豆苷元、原儿茶酸的对照品适量，置 20 mL 量瓶中，加甲醇溶解并配制成质量浓度分别为 99.30、130.2 μg/mL 大豆苷元、原儿茶酸线性母液；精密称取染料木素、黄豆黄素的对照品适量，置 10 mL 量瓶中，加甲醇配制成浓度分别为 211.4、176.4 μg/mL 的染料木素、黄豆黄素线性母液。

分别精密吸取上述各线性母液适量，用甲醇稀释至不同倍数后依次进样测定，记录峰面积。以对照品的质量浓度（*c*）为横坐标、峰面积（*A*）为纵坐标，绘制标准曲线，并计算回归方程，结果如表 1 所示。可见，9 种成分分别在相应浓度范围内线性关系良好。

表 1 9 种成分的线性试验结果

Tab.1 Linearity Test Results of 9 Components

成分	回归方程	R^2	线性范围 /(μg·mL^{-1})
大豆苷元	A=1.952 5c − 0.076 2	0.999 9	0.993 ～ 99.30
原儿茶酸	A=0.786 3c − 0.131 5	0.999 9	1.302 ～ 130.2
香草酸	A=1.913 3c+0.886 6	0.999 5	1.377 ～ 137.7
染料木苷	A=1.255 0c − 0.643 6	0.999 8	1.818 ～ 181.8
东莨菪内酯	A=0.292 5c − 0.186 2	0.999 7	1.849 ～ 184.9
大豆苷	A=0.907 8c+0.677 1	0.999 4	1.467 ～ 122.3
胸腺嘧啶	A=0.872 8c+0.915 3	0.999 5	2.130 ～ 177.5
染料木素	A=1.690 0c+2.684 8	0.999 3	0.169 ～ 211.4
黄豆黄素	A=1.046 5c+0.197 9	0.999 7	0.141 ～ 88.20

（2）精密度考察

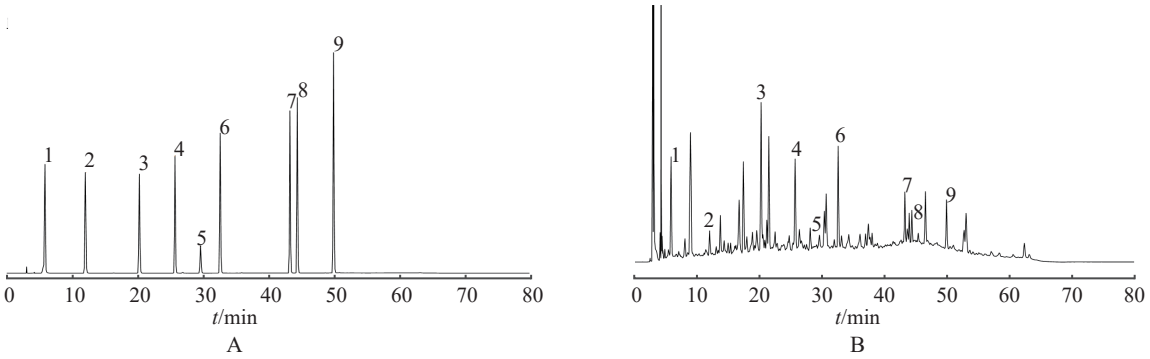
精密称取 CCEC 咀嚼片粉末 5.0 g（批号 240303），按“**2.1.2**”项下方法制备供试品溶液，按“**2.1.1**”项下色谱条件连续进样测定 6 次，计算得胸腺嘧啶、原儿茶酸、香草酸、大豆苷、东莨菪内酯、染料木苷、大豆苷元、黄豆黄素、染料木素 9 种成分含量的 RSD（n=6）分别为 0.8％、1.3％、0.9％、0.8％、2.3％、0.9％、1.4％、0.7％、1.1％，表明仪器精密度良好。混合对照品溶液及 CCEC 咀嚼片供试品溶液的典型色谱图如图 1 所示。

（3）重复性考察

精密称取 CCEC 咀嚼片粉末 5.0 g（批号 240303），按“**2.1.2**”项下方法制备供试品溶液，平行制备 6 份，按“**2.1.1**”项下色谱条件连续进样测定，计算得到胸腺嘧啶、原儿茶酸、香草酸、大豆苷、东莨菪内酯、染料木苷、大豆苷元、黄豆黄素、染料木素 9 种成分的平均含量（n=6）分别为 2.32、0.59、3.64、2.45、1.42、1.59、0.61、0.44、0.50 μg/g，9 种成分含量的 RSD 分别为 1.5％、2.1％、1.6％、2.7％、2.9％、2.3％、3.2％、3.6％、3.4％，表明该方法重复性良好。

（4）稳定性考察

精密称取 CCEC 咀嚼片粉末 5.0 g（批号 240303），按“**2.1.2**”项下方法制备供试品溶液，于 4 ℃环境中放置。分别在 0、3、6、9、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48 h 时取样，按“**2.1.1**”



A—混合对照品溶液；B—供试品溶液。

1—胸腺嘧啶；2—原儿茶酸；3—香草酸；4—大豆苷；5—东莨菪内酯；6—染料木苷；7—大豆苷元；8—黄豆黄素；9—染料木素。

图 1　典型色谱图

Fig.1　Typical Chromatograms

项下色谱条件进样测定，计算得胸腺嘧啶、原儿茶酸、香草酸、大豆苷、东莨菪内酯、染料木苷、大豆苷元、黄豆黄素、染料木素 9 种成分峰面积的 RSD（n=17）分别为 1.6%、1.8%、2.1%、1.2%、1.5%、1.2%、1.9%、1.2%、1.1%，表明供试品溶液在 48 h 内稳定。

（5）加样回收率考察

精密称取已知各成分含量的 CCEC 咀嚼片粉末 2.5 g（批号 240303），共 6 份，加入与样品中各成分相等质量的相应对照品，按“**2.1.2**”项下方法制备供试品溶液，再按“**2.1.1**”项下色谱条件进样测定，计算得到胸腺嘧啶、原儿茶酸、香草酸、大豆苷、东莨菪内酯、染料木苷、大豆苷元、黄豆黄素、染料木素 9 种成分的平均加样回收率（n=6）分别为 106.69 %、86.62 %、94.15 %、105.51 %、91.71 %、91.50%、114.02%、113.19%、109.01%，RSD 分别为 1.9%、2.8%、2.2%、2.9%、3.2%、2.5%、3.5%、3.3%、3.8%，表明方法准确度良好。

2.1.4　多批次样品的含量测定

分别精密称取 15 批 CCEC 咀嚼片粉末 5.0 g，按“**2.1.2**”项下方法制备供试品溶液，按照“**2.1.1**”项下色谱条件进样测定，计算样品中上述 9 种成分的含量，结果见表 2。

2.2　CCEC 咀嚼片的药效学评价

2.2.1　对 FD 模型大鼠的影响[11—14]

CCEC 咀嚼片规格为每片 1.2 g，用法用量为小儿 1 次 1 片，1 日 3 次，每日 3.6 g，每片中含有生药 0.25 g（即每片中含鸡内金和六神曲的量）。以 30 kg 体质量计，儿童每日服用量为生药 0.75 g，即每 1 kg 0.025 g 生药。按临床给药剂量的 10、5、1 倍计算，CCEC 咀嚼片高、中、低剂量治疗组的每 1 kg 给药剂量分别为 0.250、0.125 和 0.025 g 生药。

取 SD 大鼠 72 只，随机挑选 12 只作为空白组，常规饲养；其余大鼠逢单日正常进食，逢双日禁食，给盐酸水（浓盐酸 10 mL）自由饮水造模 2 周[15]。造模成功的大鼠随机分为模型组、莫沙必利治疗组（2.5 mg/kg），CCEC 咀嚼片高、中、低剂量（每 1 kg 分别为 0.250、0.125 和 0.025 g 生药）治疗组，每组 12 只，给予相应的受试物（需配制成混悬液给药，给药容积均为 1 mL/kg），每天灌胃 1 次，连续 2 周，空白组及模型组给予同等体积蒸馏水。测定各组大鼠的进食量及体质量增长量，计算食物利用率。于末次灌胃给药结束后结扎幽门，并在十二指肠给予相应的受试物，5 h 后取胃液及腹主动脉血，离心取血清；测定胃液 pH 值及胃蛋白酶活性，并按相应试剂盒说明书方法测定血清中 CCK-8 及 MTL 含量。

CCEC 咀嚼片对 FD 大鼠体质量、摄食量的影响如表 3 所示。与空白组相比，给药后各组大鼠体质量具有显著性差异（P<0.01），各给药组体质量无显著性差异（P>0.05）。上述结果说明 CCEC 咀嚼片对 FD 大鼠体质量和食物利用率均无明显影响。

表 2 15 批 CCEC 咀嚼片中 9 种成分的含量测定结果 /(μg·g^{-1})

Tab.2 Determination Results of 9 Components in 15 Batches of CCEC Chewable Tablets/(μg·g^{-1})

样品批次	胸腺嘧啶	原儿茶酸	香草酸	大豆苷	东莨菪内酯	染料木苷	大豆苷元	黄豆黄素	染料木素
S1	2.02	0.92	3.01	1.94	1.08	1.30	0.50	0.38	0.37
S2	2.08	0.87	3.37	2.08	1.37	1.36	0.46	0.35	0.34
S3	1.91	0.84	2.30	1.70	1.78	0.97	0.21	0.14	0.15
S4	1.89	0.83	2.27	1.68	1.76	0.96	0.21	0.14	0.15
S5	2.32	0.59	3.64	2.45	1.42	1.59	0.61	0.44	0.50
S6	2.11	1.21	3.24	2.46	1.42	1.42	0.48	0.28	0.34
S7	2.26	0.46	3.42	2.40	1.20	1.40	0.52	0.36	0.39
S8	2.08	0.52	2.64	2.30	1.26	1.32	0.46	0.36	0.28
S9	1.80	0.63	1.92	1.80	1.63	0.91	0.29	0.15	0.12
S10	1.80	0.87	3.29	2.54	2.16	1.37	0.37	0.30	0.29
S11	2.25	0.52	3.33	2.64	1.30	1.50	0.51	0.40	0.36
S12	2.16	0.63	3.41	2.34	1.59	1.44	0.54	0.41	0.37
S13	2.05	0.50	3.11	2.19	1.10	1.40	0.51	0.40	0.37
S14	2.08	0.59	3.10	2.26	1.25	1.31	0.46	0.34	0.327
S15	2.01	0.57	3.00	2.19	1.21	1.27	0.44	0.33	0.317
平均值	2.05	0.70	3.00	2.20	1.44	1.30	0.44	0.317	0.31
RSD/%	7.7	30.0	16.7	13.8	20.8	15.6	27.1	31.1	32.7

CCEC 对 FD 大鼠血清中 CCK-8、MTL 含量、胃液 pH 值、胃蛋白酶活性的影响如表 4 所示。与模型组相比，阳性药莫沙必利治疗组、CCEC 咀嚼的高和中剂量治疗组大鼠血清中的 CCK-8 含量和 MTL 含量、胃液 pH 值、胃蛋白酶活性均显著升高（P<0.05），说明 CCEC 可以提高 FD 大鼠血清中的 CCK-8 和 MTL 含量，增强胃蛋白酶活性。

2.2.2 对食滞模型大鼠的影响 [15—18]

取 SD 大鼠 72 只，随机挑选 12 只作为空白组，常规饲养；其余大鼠隔日灌胃给予脂肪乳剂进行食滞造模，共 28 d。造模成功的大鼠随机分为模型组、保和丸治疗组（2.25 g/kg）、CCEC 咀嚼片高、中、低剂量（每 1 kg 分别为 0.250、0.125 和 0.025 g 生药）治疗组，每组 12 只。每天灌胃 1 次，连续 4 周，给予相应的受试药物（需配制成混悬液给药，给药容积均为 1 mL·kg^{-1}），空白组及模型组给予同等体积蒸馏水。于给药 D29 一次性灌胃给予 0.6 mg/mL 的 D- 木糖溶液，剂量为 5 mL/mg，4 h 后取血，按试剂盒说明书方法测定血清中 D- 木糖的残留量，计算大鼠血清中 D- 木糖的相对残留率。另外，同上采用幽门结扎法收集 4 h 内排出的胃内容物，测定胃液 pH 值及胃蛋白酶活力。

CCEC 咀嚼片对食滞模型大鼠的 D- 木糖吸收、胃液相关指标的影响如表 5 所示。与模型组相比，

表 3 CCEC 咀嚼片对 FD 大鼠体质量和摄食量的影响（$\bar{x}\pm s$，n=12）

Tab.3 Effects of CCEC Chewable Tablets on Body Weight and Food Intake in FD Rats ($\bar{x}\pm s$, n=12)

组别	造模前体质 /g	造模后体质 /g	给药后体质 /g	造模期间食物利用率 /%		给药期间食物利用率 /%	
				第 1 周	第 2 周	第 1 周	第 2 周
空白组	126.9±8.8	199.0±22.4	268.0±52.7	23.3	27.4	31.1	27.4
模型组	126.2±10.6	154.3±14.5[1)]	186.2±20.1[1)]	3.6	33.8	21.4	23.3
莫沙必利治疗组	124.5±17.0	157.9±13.3[1)]	183.5±23.5[1)]	1.7	40.1	12.6	20.0
CCEC 咀嚼片高剂量治疗组	126.6±14.1	155.1±21.9[1)]	183.2±26.5[1)]	－2.2	35.7	21.9	19.0
CCEC 咀嚼片中剂量治疗组	124.8±20.0	159.0±23.5[1)]	184.3±29.2[1)]	13.3	31.9	11.0	20.6
CCEC 咀嚼片低剂量治疗组	127.3±8.0	156.0±18.8[1)]	191.5±35.2[1)]	6.4	31.9	15.0	26.7

注：与空白组比较，[1)] P<0.01。

表 4　CCEC 咀嚼片对 FD 大鼠血清 CCK-8 和 MTL 含量、胃液 pH 值、胃蛋白酶活性的影响（$\bar{x}\pm s$，n=12）

Tab.4　Effects of CCEC Chewable Tablets on Serum CCK-8 and MTL Contents, Gastric pH Value and Pepsin Activity of FD Rats ($\bar{x}\pm s$, n=12)

组别	CCK-8/(ng·L^{-1})	MTL/(ng·L^{-1})	pH 值	胃蛋白酶活性 /(U·h^{-1})
空白组	102.41±14.4	250.84±74.27	3.23±0.62	183.94±26.71
模型组	56.07±11.67[2)]	86.18±30.1[2)]	2.41±0.54[2)]	158.45±41.4[1)]
莫沙必利治疗组	74.11±13.82[4)]	250.54±63.8[4)]	2.71±0.55	219.71±30.04[4)]
CCEC 咀嚼片高剂量治疗组	84.85±17.08[4)]	147.7±38.57[4)]	2.91±0.45[3)]	220.81±23.61[4)]
CCEC 咀嚼片中剂量治疗组	69.79±17.64[3)]	142.7±54.87[3)]	2.84±0.36[3)]	203.8±28.31[4)]
CCEC 咀嚼片低剂量治疗组	63.83±17.95	85.53±32.63	2.75±0.36	198.16±34.73[4)]

注：与空白组比较，[1)]P<0.05，[2)]P<0.01；与模型组比较，[3)]P<0.05，[4)]P<0.01。

保和丸治疗组，CCEC 咀嚼片的高、中、低剂量治疗组大鼠的 D- 木糖相对残留率、胃液 pH 值、胃蛋白酶活力均显著升高（P<0.01），胃液体积无明显变化。上述结果说明 CCEC 可以提高食滞模型大鼠的 D- 木糖吸收率、胃液 pH 值，以及胃蛋白酶活力。

2.2.3　对厌食模型大鼠的影响[19—22]

特制饲料配制：采用病因模拟法造模[23]。按 1∶1∶1∶2∶1∶1.8∶2 的质量比将鱼肉松、玉米粉、奶粉、黄豆粉、白糖、鲜鸡蛋、鲜肥肉混匀、捏成条状，烘干，于 4 ℃冷藏备用。

取 SD 大鼠 90 只，随机分为空白组与造模组，空白组 12 只，造模组 78 只（实际使用 72 只）。空白组饲喂普通饲料，造模组连续 1 周饲喂特制饲料进行厌食造模。将造模成功的大鼠随机分为模型组、健胃消食片治疗组（0.6 g/kg），葡萄糖酸锌治疗组（0.59 mg/kg），CCEC 咀嚼片高、中、低剂量（每 1 kg 分别为 0.250、0.125 和 0.025 g 生药）治疗组，每组 12 只。连续给药 2 周，第 1 周除空白组外，其余组继续给予特制饲料喂养，第 2 周全部用普通饲料喂养。灌胃给药前，取各组大鼠血清，测定铜、铁、锌、钙、镁含量。给药 D15 时禁食、不禁水 16 h，于给药 D16 时眼眶取血，按试剂盒说明书方法测定大鼠外周血中 MTL 含量，并测定小肠推进率与胃排空率。

CCEC 咀嚼片对厌食模型大鼠的胃排空、肠推进、MTL 含量的影响如表 6 所示。与模型组比较，阳性药健胃消食片和 CCEC 高剂量治疗组大鼠的胃排空率和肠推进率均显著升高（P<0.01），CCEC 咀嚼片高、中、低剂量组均能显著升高厌食模型大鼠的 MTL 浓度（P<0.01）。上述结果说明 CCEC 可以提高厌食症模型大鼠的胃排空、肠推进以及胃动素水平。

CCEC 咀嚼片对厌食模型大鼠血清中微量元素的影响如表 7 所示。厌食模型大鼠血清中锌和铁的含量较空白组显著降低，药物组对厌食模型大鼠血液中微量元素的含量并无明显的影响。

3　讨论

目前认为胃肠道动力障碍是 FD 的主要病理生

表 5　CCEC 咀嚼片对食滞模型大鼠 D- 木糖吸收及胃液相关指标的影响（$\bar{x}\pm s$，n=12）

Tab.5　Effects of CCEC Chewable Tablets on D-xylose Absorption and Gastric Juice Related Indexes in Rats with Food Stagnation ($\bar{x}\pm s$, n=12)

组别	血清 D- 木糖浓度 /(mmol·L^{-1})	血清 D- 木糖相对残留率 /%	胃液体积 /mL	胃液 pH 值	胃蛋白酶活力 /(IU·h^{-1})
空白组	0.93±0.29	100±30.82	2.50±1.11	4.45±0.72	485.43±54.57
模型组	0.28±0.09[2)]	29.65±9.56[2)]	1.53±0.93[1)]	3.34±0.43[2)]	410.93±75.02[2)]
保和丸治疗组	0.38±0.09[3)]	40.96±9.62[3)]	1.29±0.45	4.43±0.52[3)]	516.63±59.94[3)]
CCEC 咀嚼片高剂量治疗组	0.49±0.16[3)]	53.14±17.62[3)]	2.03±0.99	4.62±0.65[3)]	548.87±51.08[3)]
CCEC 咀嚼片中剂量治疗组	0.5±0.13[3)]	53.63±14.27[3)]	1.80±0.89	4.62±0.74[3)]	545.89±44.12[3)]
CCEC 咀嚼片低剂量治疗组	0.39±0.17[3)]	41.51±18.7[3)]	1.22±0.75	4.44±0.90[3)]	516.65±56.67[3)]

注：与空白组比较，[1)]P<0.05，[2)]P<0.01；与模型组比较，[3)]P<0.01。

表 6 CCEC 咀嚼片对厌食模型大鼠胃排空、肠推进、MTL 含量的影响（$\bar{x}\pm s$，n=12）

Tab.6 Effects of CCEC Chewable Tablets on Gastric Emptying, Intestinal Propulsion and MTL Content in Anorexic Rats ($\bar{x}\pm s$, n=12)

组别	体质量 /g	胃排空率 /%	肠推进率 /%	MTL 浓度 /(ng·L^{-1})
空白组	220.2±44.2	22±4.32	62.78±7.52	658.54±283.4
模型组	188.9±40.2	13.31±1.58[2)]	56.36±4.63[1)]	458.13±173.36[1)]
健胃消食片治疗组	185.9±33.9	18.66±2.9[4)]	69.51±11.17[4)]	674.17±267.59[3)]
葡萄糖酸锌治疗组	186.7±21.8	16.13±2.62[4)]	62.35±15	537.71±79.21
CCEC 咀嚼片高剂量治疗组	184.5±29.8	17.17±3.47[4)]	66.04±8.08[4)]	1 318.57±273.91[4)]
CCEC 咀嚼片中剂量治疗组	183.8±31.2	14.63±1.55	63.23±8.05[3)]	1 064.09±410[4)]
CCEC 咀嚼片低剂量治疗组	179.4±30.2	14.23±2.4	62.48±7.86[3)]	994.38±398.27[4)]

注：与空白组比较，[1)] P<0.05，[2)] P<0.01；与模型组比较，[3)] P<0.05，[4)] P<0.01。

理学基础，特征是胃肠蠕动功能减缓，胃排空延迟导致消化功能降低；此外，胃肠的节律运动失调可引起食物停滞，导致积食以及消化不良[24]。HE 等[25]报道 CCEC 可维持 FD 大鼠胃肠道激素和脑肠肽的稳态，显著下调 FD 大鼠阿黑皮素原的表达及信号转导，以及降低转录激活因子 3 和蛋白激酶 B 的磷酸化水平，且方中的鸡内金[26]和六神曲[27]均可改善 FD 模型大鼠的胃肠功能。

目前有关 CCEC 的物质基础研究多集中在鸡内金、六神曲单味药材上，未见成品相关的研究报道。本研究建立了 HPLC 法同时测定 CCEC 咀嚼片中 9 种成分的含量，并初步研究了物质基础。结合相关资料可知，大豆苷、染料木苷、大豆苷元、黄豆黄素、染料木素 5 种黄酮类成分来源于鸡内金；原儿茶酸、香草酸 2 种酚酸类成分主要来源于苍耳草；东莨菪内酯为香豆素类成分，主要来源于青蒿。

小儿 FD 发病的主要原因在胃肠道功能弱及家长喂养不当、饮食不均衡致食积所致。本研究通过病因模拟法建立 FD 模型大鼠、食滞模型大鼠、厌食模型大鼠，先后观察 CCEC 咀嚼片对模型大鼠体质量、食物利用率、血清中 CCK-8 及 MTL 含量等重要指标的影响，探究其对 3 种模型的干预作用。研究结果显示，CCEC 咀嚼片可提高 FD 大鼠 CCK-8 和 MTL 含量以及胃蛋白酶活性；对于 MTL 水平来说，CCEC 咀嚼片各组间存在一定剂量依赖关系；CCEC 咀嚼片中剂量给药后，可使血清中 CCK-8 水平与阳性药相当，说明本品治疗作用机制与调节血清中的胃肠激素含量有关。这与文献[25]结果一致。CCEC 咀嚼片对食滞模型大鼠影响的试验数据表示，本品可提高食滞大鼠对 D- 木糖的吸收率，提高胃液 pH 值以及胃蛋白酶活力，且低剂量组各指标与阳性药组水平相当，说明本品对于治疗食滞胃肠症的效果显著且平和。CCEC 咀嚼片还可提高厌食模型大鼠的胃排空、肠推进以及 MLT 水平。试验表明，胃排空率和肠推进率随着剂量增大而升高，各剂量组的 MLT 水平远高于阳性药组。但本品对厌食大鼠血

表 7 CCEC 咀嚼片对厌食模型大鼠血清中微量元素含量的影响（$\bar{x}\pm s$，n=4）

Tab.7 Effects of CCEC Chewable Tablets on Contents of Trace Elements in Serum of Anorexic Rats ($\bar{x}\pm s$, n=4)

组别	铜含量 /(μmol·L^{-1})	锌含量 /(μmol·L^{-1})	钙含量 /(μmol·L^{-1})	镁含量 /(μmol·L^{-1})	铁含量 /(μmol·L^{-1})
空白组	15.07±1.59	75.87±2.12	1.91±0.35	1.74±0.07	9.3±0.49
模型组	17.34±1.24	69.23±3.85[1)]	1.86±0.25	1.76±0.11	8.33±0.32[1)]
健胃消食片治疗组	18.15±1.35	74.48±2.08	1.82±0.1	1.88±0.07	8.39±0.16
葡萄糖酸锌治疗组	18.75±0.59	66.88±3.11	1.68±0.14	1.75±0.16	8.03±0.15
CCEC 咀嚼片高剂量治疗组	15.67±1.22	69.9±2.77	1.65±0.15	1.69±0.17	8.83±0.41
CCEC 咀嚼片中剂量治疗组	16.74±1.91	74.66±2.75	1.7±0.08	1.65±0.17	8.75±0.25
CCEC 咀嚼片低剂量治疗组	15.87±0.54	67.08±2.93	1.67±0.11	1.71±0.09	8.17±0.17

注：与空白组比较，[1)] P<0.05。

液中微量元素含量无明显影响，且根据用阳性药葡萄糖酸锌组大鼠的各指标数据表现，无法证明微量元素对促进厌食模型大鼠的胃肠动力有效。由此推断，本品可能是通过加速胃部排空、提高胃肠活力以缓解厌食症状。

本研究从 FD 模型、食滞模型、厌食模型多方面对 CCEC 咀嚼片治疗 FD 的药效学进行了评价，推测其可能是通过调节机体胃肠激素水平、胃蛋白酶活性及胃肠动力发挥对 FD 的治疗作用。此外，临床研究也表明，本品在治疗小儿 FD 方面疗效显著。本研究可为 CCEC 咀嚼片的临床应用提供一定的药效学依据，并有助于作用机制的深入研究。

参考文献：

[1] 田洪星, 李秀瑜, 钟升兵, 等. 基于数据挖掘中医治疗小儿功能性消化不良的用药规律 [J]. 广西中医药大学学报, 2021, **24**(2): 142-148.

[2] 赵力芳, 李元霞. 小儿功能性消化不良的研究进展 [J]. 医学综述, 2013, **19**(24): 4501-4503.

[3] 向红丁. 威廉姆斯内分泌学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 1289.

[4] 李新茹, 李国莹, 王燕侠, 等. 小儿功能性消化不良的中西医疗法研究进展 [J]. 西部中医药, 2018, **31**(2): 146-148.

[5] 陈　奇, 张伯礼. 中药药效研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 266-268.

[6] 刘清豪, 张　丹, 陈　卓, 等. HPLC 法同时测定炮制前后鸡内金中 6 种黄酮类成分 [J]. 中成药, 2023, **45**(8): 2618-2622.

[7] 时海燕, 徐　男, 赵　霞, 等. LC-MS 法结合化学计量学法探讨发酵时间对六神曲中化学成分的影响 [J]. 中成药, 2023, **45**(8): 2609-2617.

[8] 马　开, 田　萍, 张迪文, 等. 波长切换 HPLC 法同时测定六神曲中 9 个成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2019, **39**(3): 526-530.

[9] 刘会民, 刘腾飞, 刘蓬蓬. 六神曲不同产地的 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中医药导报, 2015, **21**(12): 24-26.

[10] 樊　佳, 刘晓谦, 孟辰笑凝, 等. 基于 HPLC 指纹图谱与核苷类成分含量测定的鸡内金质量评价研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, **48**(1): 114-125.

[11] 禹玉洪, 张国伟, 杨晓宁, 等. 丁桂儿脐贴联合用药对功能性消化不良动物模型的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, **25**(1): 23-28.

[12] 陶睿智, 顾任钧, 夏雅雯, 等. 功能性消化不良动物模型的研究进展 [J]. 中国试验动物学报, 2022, **30**(2): 283-290.

[13] 郭　宇, 杨俭勤, 李依洁, 等. 功能性消化不良动物模型在我国的应用概况 [J]. 世界中西医结合杂志, 2015, **10**(8): 1182-1184.

[14] 吴震宇, 张声生, 张恒玉, 等. 简述功能性消化不良动物模型的建立与评价方法 [J]. 世界华人消化杂志, 2015, **23**(32): 5190-5195.

[15] 邓　娜, 蔺晓源, 蔡光先. 功能性消化不良中医证型动物模型的研究概况 [J]. 环球中医药, 2013, **6**(2): 140-142.

[16] 温慧萍, 雷伟敏, 吴宇锋, 等. 柳叶蜡梅对脂肪乳剂致食积证模型大鼠的影响 [J]. 中药药理与临床, 2013, **29**(5): 82-84.

[17] 梁国栋, 吴启进, 娜黑芽. 沙棘糖浆对食积症模型小鼠的消食化滞作用 [J]. 药学研究, 2020, **39**(9): 501-503.

[18] 周　星, 刘黎明, 孙海涛, 等. 脂肪乳剂建立大鼠高脂血症模型的研究 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, **19**(10): 1085-1088.

[19] 马莹莹, 吴玉兰, 朱恩伟, 等. 脂肪乳剂模拟“饮食不节”致大鼠高尿酸血症模型 [J]. 中国中药杂志, 2015, **40**(10): 2009-2013.

[20] 赵智强, 汪元平, 项小人, 等. 儿宝颗粒对小儿厌食症模型大鼠胃、空肠段黏膜形态及 VIP、SS 表达的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2010, **34**(2): 176-177.

[21] 汪受传, 张月萍, 陶　勇, 等. 特制饲料喂养幼龄大鼠建立小儿厌食症模型 [J]. 南京中医药大学学报, 1999, (3): 21-23.

[22] 王继芳. 小儿开胃增食合剂对厌食症模型大鼠胃肠动力及胃动素水平的影响 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学硕士学位论文, 2016.

[23] 吴丽萍, 王艳丽. 小儿增食灵合剂对小儿厌食症动物模型胃蛋白酶活性和胃酸分泌量的影响 [J]. 中医儿科杂志, 2007, (3): 26-28.

[24] 汪受传, 张月萍, 陶　勇, 等. 特制饲料喂养幼龄大鼠建立小儿厌食症模型 [J]. 南京中医药大学学报, 1999, (3): 21-23.

[25] HE Y X, YANG C, WANG P, *et al*. Child compound endothelium corneum attenuates gastrointestinal dysmotility through regulating the homeostasis of brain-gut-microbiota axis in functional dyspepsia rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, **10**: 240.

[26] 沈　明, 黄小强, 阮美江. 鸡内金对功能性消化不良模型大鼠胃肠功能改善作用 [J]. 福建中医药, 2019, **50**(4): 35-37.

[27] 郑敏思. 基于肠道菌群 - 免疫调控的六神曲治疗功能性消化不良的机制研究 [D]. 北京: 中央民族大学硕士学位论文, 2020.