

# 厌食症患儿外周血食欲调节因子水平变化 与小儿厌食颗粒干预的影响

胡爱华<sup>1</sup>, 徐惠民<sup>2</sup>, 胡国华<sup>1\*</sup>, 金方<sup>3</sup>, 李忠<sup>1</sup>, 方国兴<sup>1</sup>

(1. 浙江省金华市妇幼保健院 儿科, 浙江 金华 321000;

2. 浙江省金华市妇幼保健院 全科, 浙江 金华 321000;

3. 浙江省金华市妇幼保健院 中医科, 浙江 金华 321000)

**【摘要】** 探讨小儿厌食颗粒对厌食症患儿血清促人生长激素腺释放肽(ghrelin)与瘦素(leptin)水平的变化及临床疗效。选择81例1~6岁厌食症患儿随机分为观察组42例和对照组39例。对照组给予多潘立酮混悬液 $0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,每日3次饭前30 min口服。观察组给予小儿厌食颗粒1~3岁1包,每日2次口服;4~6岁1包,每日3次口服,4周为1个疗程。观察各组治疗前后血清ghrelin、leptin的变化及临床疗效。并与30名正常健康儿童作比较。研究表明治疗前2组ghrelin均低于健康组( $P<0.01$ ),leptin水平均高于健康组( $P<0.01$ )。治疗后2组ghrelin水平均升高,leptin水平均降低,但观察组ghrelin和leptin水平与对照组比较( $P<0.01$ )差异有显著性。提示厌食症患儿ghrelin与leptin水平存在负相关。2组临床总有效率分别是95.23%、74.35%,差异有显著性( $P<0.01$ )。2组治疗后随访6个月时,观察组较治疗前体重明显增加( $P<0.01$ )。结果提示小儿厌食颗粒能促进ghrelin的分泌,抑制leptin产生,有效改善患儿的食欲状况,其对血浆ghrelin、leptin水平的影响可能是获得临床疗效的内在机制之一。

**【关键词】** 厌食症; 促人生长激素腺释放肽; 瘦素; 小儿厌食颗粒

小儿厌食症是一种以长期食欲不振甚至拒食为主要的临床表现,多见于5岁以下小儿。国外报道学龄前儿童发生率16%~75%<sup>[1]</sup>。国内报道12%~34%<sup>[2]</sup>,近年来发病有增多的趋势。该病可导致贫血、免疫力低下、营养不良、佝偻病等,且易出现反复呼吸道感染,对儿童生长和智力发育存在不同程度的影响<sup>[3]</sup>,为进一步探讨小儿厌食症的发病机制和临床疗效,笔者采用小儿厌食颗粒治疗的同时检测患儿促人生长激素腺释放肽(ghrelin)和瘦素(leptin)水平变化。现将结果报告如下。

## 1 材料

### 1.1 临床资料

全部病例均来自2012年10月~2013年10月本院门诊的1~6岁患儿。81例患儿采用分成随机法将其分为对照组( $n=39$ )和观察组( $n=42$ )。对照组中男22例,女17例,年龄1~3岁25例,3~6岁14例,平均 $(3.8\pm 1.4)$ 岁,病程2~11.5个月,平均 $(7.8\pm 1.0)$ 个月。观察组中男26例,女16例,年

龄1~3岁24例,3~6岁18例,平均 $(4.2\pm 1.8)$ 岁,病程2~12个月,平均 $(7.2\pm 1.2)$ 个月。2组年龄、性别、病情及病程比较差异无显著性。并设健康对照组30例为正常健康体检的1~6岁儿童。家属对本次研究熟知并签署知情同意书。

### 1.2 诊断标准

西医诊断参照曾静霞的《小儿厌食研究进展》标准<sup>[4]</sup>和中医诊断参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[5]</sup>中关于厌食症的诊断标准:长期食欲不振,而无其他疾病;面色少华,形体偏瘦,但精神尚好,无腹胀;有喂养不当史,如进食无定量、定时,过食生冷、甘甜厚味、零食或偏食。

### 1.3 纳入标准<sup>[4]</sup>

**1.3.1 西医诊断及病情分度** 主症:厌食,分轻、中、重3度。轻度:食量较平日减少1/3,进食有厌烦感,挑食或偏食;中度:食量较平日减少一半,需强迫进食;重度:食量较平日减少一半以上,拒食,强咽则恶心。

**1.3.2 中医诊断** 中医属于饮食不当,脾失健运,湿热内蕴,食滞中焦,形成脾虚夹积型的厌食症。其证候是:面色萎黄,形体消瘦,神疲肢倦,不思乳食,

**【收稿日期】** 2014-04-20

**【通信作者】** \*胡国华,教授,主任医师, Tel: 13735688061, E-mail: gh53021@163.com

食则饱胀,腹满喜按,大便稀溏酸腥,夹有乳片或不消化食物残渣,舌质淡,苔白腻,脉细滑,指纹淡滞。

### 1.4 排除标准

年龄小于 1 岁或大于 6 岁者;近 1 周内使用过消食导滞中药及助消化药者;合并严重佝偻病、贫血及心、脑、肝、肾等系统疾病者;正在参加其他药物的临床试验者;患有其他急、慢性消化系统疾病。

### 1.5 脱落标准

受试者依从性差,不能按时按量用药及参加治疗者;受试者不愿继续参加实验研究,提出退出治疗者。

## 2 方法

### 2.1 治疗方法

对照组给予多潘立酮混悬液(西安杨森制药有限公司生产,国药准字 H10910084)  $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,每日 3 次餐前 0.5 h 口服。观察组给予小儿厌食颗粒(内蒙古惠丰药业有限公司生产,国药准字 Z20060049,每包 4 g) 1~3 岁 1 包,每日 2 次口服;4~6 岁 1 包,每日 3 次口服;4 周为 1 个疗程。

### 2.2 实验方法

ghrelin 检测采用酶标法,leptin 测定采用放射免疫分析方法。3 组治疗前取上午 8:00-9:00 空腹静脉血 4 mL,分离、提取血清,密封后置  $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$  冷藏保存待测。试剂由北京普博斯生物科技有限公司提供,严格按照说明书操作,同时绘制标准曲线。所有入选者均签订法定监护人知情同意书。

表 1 2 组治疗前后 ghrelin, leptin 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Ghrelin, leptin level comparison before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

$\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	n	ghrelin		leptin	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察	42	214.76 ± 25.57 <sup>1)</sup>	289.83 ± 36.12 <sup>3,4)</sup>	3.87 ± 0.63 <sup>1)</sup>	2.02 ± 0.52 <sup>3,4)</sup>
对照	39	211.32 ± 24.98 <sup>1)</sup>	229.15 ± 34.81 <sup>3)</sup>	3.84 ± 0.61 <sup>1)</sup>	3.53 ± 0.54 <sup>2)</sup>
健康	30	318.55 ± 28.77		1.89 ± 0.12	

注:与健康组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与本组治疗前比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup>  $P < 0.01$ ;治疗后与对照组比较<sup>4)</sup>  $P < 0.01$ 。

### 3.2 2 组临床疗效比较

疗程结束后治疗组与对照组的临床总有效率分别是 95.23% 与 74.35%,2 组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.98, P < 0.01$ ) 见表 2。

### 3.3 2 组治疗后随访 3、6 个月后的体重比较

在反映厌食症患儿的众多临床指标中,选择体重作为比较 2 种治疗方法的随访观察指标较为客

### 2.3 观察指标

在治疗 4 周后再次测定外周血 ghrelin 与 leptin。治疗后 3 个月与 6 个月随访并记录临床主要指标及疗效,要求随访率达到 90%。

### 2.4 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[5]</sup>。临床痊愈:食欲与食量均恢复到正常水平。显效:食欲明显恢复,食量恢复到原有水平的 3/4。有效:食欲有改善,食量有所恢复,但未达到原有水平的 3/4。无效:食欲与食量均无改善。

### 2.5 统计学分析

所得计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较及自身治疗前后比较均采用  $t$  检验,相关分析采用直线回归。计数资料用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为有统计学意义。所有统计学分析均在 SPSS 16.0 软件上进行。

## 3 结果

纳入研究的 81 例患儿均顺利完成研究,无脱落病例。

### 3.1 2 组治疗前后 ghrelin, leptin 水平比较

治疗前 2 组 ghrelin 均低于健康组( $P < 0.01$ ), leptin 水平均高于健康组( $P < 0.01$ )。治疗后 2 组 ghrelin 水平均升高,leptin 水平均降低,但观察组 ghrelin 和 leptin 水平与对照组比较差异有显著性( $P < 0.01$ )。提示厌食症患者 ghrelin 与 leptin 水平存在负相关,具有明显的食欲调节因子紊乱表现,见表 1。

表 2 2 组患儿临床疗效比较

Table 2 Clinical efficacy comparison

组别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
观察	42	20	15	5	2	95.23
对照	39	10	13	6	10	74.35

观、方便。随访观察组 41 例、对照组 33 例。经过双

因素方差分析显示,治疗后 3 个月与对照组比体重增加具有显著性差异( $\chi^2 = 6.10$   $P < 0.01$ ) ,见表 3。

表 3 2 组治疗后随访 3 个月和 6 个月后体重变化比较  
Table 3 Weight comparison of 3 months and 6 months follow-up visit

组别	时间	随访(n)	体重/kg
观察	治疗前	41	15.2 ± 0.87
	治疗后 3 个月	41	15.6 ± 0.93 <sup>1)</sup>
	治疗后 6 个月	41	16.4 ± 0.93 <sup>1)</sup>
对照	治疗前	33	14.6 ± 0.72
	治疗后 3 个月	33	14.7 ± 0.80
	治疗后 6 个月	33	15.1 ± 0.98

注:与对照组同期比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ 。

### 3.4 不良反应

2 组患儿服药期间未见明显不良反应。疗程结束后 2 组进行肝肾功能检查,未发现有功能损害。

## 4 讨论

维持人类以及动物生命活动的最基本和最重要的行为是摄食。食欲调节因子是由下丘脑中的各种神经核团产生,其中包括促进食欲的 ghrelin 或抑制食欲的 leptin,它们相互影响,协同合作,形成一个复杂的“食欲调节网络”<sup>[6]</sup>。ghrelin 和 leptin 2 者呈负相关。其原因可能是:一是脑室内注射 ghrelin 受体拮抗剂可以引起进食减少、体重减轻;二是连续注射 ghrelin 可引起体重增加;三是除摄食增加外,外源性 ghrelin 还可通过降低代谢率,减少脂肪的分解等各方面作用导致体重的增加。说明 leptin 对厌食症小儿的食欲下降起着一定作用<sup>[7-8]</sup>。

中医学认为,小儿脏腑娇嫩,形气未充,脾常不足,又“乳食不知自节,寒暖不能自调”,若有喂养不当,即易致脾胃不和、受纳运化失司而致本病发生<sup>[9-10]</sup>。本病的基本病机当为饮食不当,脾失健运,湿热内蕴,食滞中焦,形成脾虚夹积型的厌食症。因此,“健脾和胃”、“运脾燥湿”和“消积导滞”为常用治疗方法。小儿厌食颗粒正是据此而立。该药由人参、山药、白术(焦)、山楂(焦)、槟榔、干姜、胡黄连、砂仁等组成。功能主治健脾和胃,理气消食。适用于小儿脾虚厌食、乳食停滞、面色少华、脘腹时痛等症。

现代药理认为人参、山药、胡黄连能增强免疫功能及免疫调节作用<sup>[11-12]</sup>。山药增加食醋致脾虚模

型大鼠体重、摄食量、活动次数、尿 D-木糖排泄率<sup>[13]</sup>。焦白术益气健脾;砂仁化湿醒脾;焦山楂消食和胃;槟榔行气消食去积。采用三磷酸腺苷酶(ATP-ase)含量测定表明,上述药物能提高食欲与食量,其作用机制与提高 ATP, 锌(Zn), ATP-ase 含量有关<sup>[14]</sup>。槟榔提取物可显著增强胃平滑肌收缩振幅指数,促进消化液分泌,增强胃肠蠕动及小肠吸收功能<sup>[15]</sup>。砂仁能够促进胃肠蠕动,促进消化液的分泌,排除消化管内的积气<sup>[16]</sup>。

小儿厌食颗粒临床效果良好,且无致泻和助热之弊。本研究结果表明,小儿厌食颗粒具有明显的调节血清 leptin 和 ghrelin 水平,有效促进 ghrelin 的分泌,抑制 leptin 产生,使上述食欲调节因子趋于自我稳定过程。表现在治疗前 2 组 ghrelin 均低于健康组, leptin 水平均高于健康组。治疗后治疗组 ghrelin 和 leptin 水平与对照组比较差异有显著性( $P < 0.01$ )。提示厌食症患者 ghrelin 与 leptin 水平存在负相关。2 组临床疗效比较:总有效率治疗组 95.23% 与 74.35%, 差异有显著性( $P < 0.01$ )。此外,本研究发现治疗 6 个月后随访观察在反应改善临床症状较为客观的指标——体重与对照组比( $P < 0.01$ ) 差异有显著性。

值得注意的是在治疗小儿厌食症的同时应纠正偏食、挑食的不良饮食习惯;忌食过硬、过香、过于油腻及油炸、生冷之物;积极治疗各种肠道寄生虫病、传染病和其他慢性疾病。

由于本实验周期较短,只是一个小样本的探索性研究,加之该药味微苦、疗程长。又由于中药药理作用复杂,长期应用对患儿的依从性及肝肾毒性如何? 下一步的研究将采取大样本、多中心、随机、双盲的临床设计,从整体和微观层次来阐明小儿厌食颗粒的疗效机制,为该药治疗小儿厌食症提供更加充分的科学依据。

### [参考文献]

- [1] Chris H, Anita M, Brian W. Nutrition and child health[M]. London: Bailliere Tindall, 2000: 55.
- [2] 吕明芳, 李军. 近 5 年来推拿针刺治疗小儿厌食研究概况[J]. 按摩与康复医学, 2011, 2(6): 66.
- [3] 王亚萍, 李江全. 小儿厌食症的中西医结合发病机制研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23(4): 335.
- [4] 曾静霞. 小儿厌食研究进展[J]. 中国中西医结合儿科杂志, 2010, 2(2): 157.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)

- [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 267.
- [6] 张健林. 小儿厌食症的研究和中西医治疗[J]. 医学综述, 2010, 16(8): 1198.
- [7] 李贵霞, 韩小梅, 张丽霞, 等. 厌食症患儿血清瘦素水平测定及临床意义[J]. 检验医学, 2005, 20(1): 1.
- [8] 黄慧, 李贵霞, 张丽霞, 等. 厌食症患儿血清 LP 和 NPY 及 TNF- $\alpha$  水平测定的临床意义[J]. 河北医药, 2009, 31(13): 1584.
- [9] 张健林. 小儿厌食症的研究和中西医治疗[J]. 医学综述, 2010, 16(8): 1198.
- [10] 闫慧敏, 舒静. 小儿康颗粒治疗以厌食症为主的胃肠功能失调的临床观察[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(17): 2180.
- [11] 宋利华, 王红梅, 萧伟. 人参多糖的分级及其免疫活性初探[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(14): 162.
- [12] 何希瑞, 李倩, 张春玲, 等. 胡黄连化学成分及单体化合物药理活性研究新进展[J]. 环球中医药, 2012, 5(9): 708.
- [13] 孙洋, 梅伦方. 山药药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(3): 50.
- [14] 孙远岭, 江育仁, 尤汝娣. 运脾方治疗儿童厌食症的临床及实验研究[J]. 山东中医杂志, 2000, 19(3): 149.
- [15] 刘东林, 王小莹, 杨冰, 等. 槟榔药理毒理研究进展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2273.
- [16] 郝彦雷. 砂仁对胃肠作用的现代认识[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(8): 157.

## Change of peripheral blood appetite regulation factor of anorexia children and infect of child anorexia granule

HU Ai-hua<sup>1</sup>, XU Hui-min<sup>2</sup>, HU Guo-hua<sup>1\*</sup>, JIN Fang<sup>3</sup>, LI Zhong<sup>1</sup>, FANG Guo-xing<sup>1</sup>

(1. Department of Pediatrics, Jinhua Women and Children Health Hospital, Jinhua 321000, China;

2. Department of General, Jinhua Women and Children Health Hospital, Jinhua 321000, China;

3. Department of Traditional Chinese Medicine, Jinhua Women and Children Health Hospital, Jinhua 321000, China)

**[Abstract]** Study the infect of child anorexia granule on serum ghrelin and leptin of anorexia children and its clinical efficacy. Selected 81 cases of anorexia children aged 1-6 years old into treatment group(42 cases) and control group(39 cases) in addition, 30 case healthy children as healthy control group. The control group children were treated with domperidone suspension 0.3 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup>, tid, orally 30 minutes before meals. Treatment group were treated with child anorexia granule, 1-3 years 1 package bid; 4-6 years 1 package tid; po, 4 weeks as a course of treatment. Study the change of serum ghrelin and leptin before and after therapy. The study demonstrates that before treatment, the serum ghrelin level of disease group was lower than healthy group( $P < 0.01$ ), and the serum leptin level was higher than healthy group( $P < 0.01$ ). After treatment, the serum ghrelin level both increase, and the serum leptin decline. And the change of treatment group was significantly different with control group ( $P < 0.01$ ). And the clinical effective rate are 95.23% and 74.35% ( $P < 0.01$ ). After 6 months of follow-up visit, the children weight significantly increase in treatment group ( $P < 0.01$ ). Results indicate that child anorexia granule can facilitate secretion of ghrelin, and inhibit secretion of leptin, so as to work up an appetite. And the molecular mechanism is its infect on serum ghrelin, leptin.

**[Key words]** anorexia; ghrelin; leptin; child anorexia granule

doi: 10.4268/cjcm20142339

[责任编辑 张燕]