

# 广地龙对肌肉减少症小鼠肌肉衰减的影响

黄金连\*, 周子玲\*, 梁悦, 杨慧慧, 黎紫馨, 潘秋娟, 张彤, 周立红#

广西中医药大学公共卫生与管理学院, 预防医学系, 营养与食品卫生学教研室, 广西南宁

收稿日期: 2025年12月19日; 录用日期: 2026年1月22日; 发布日期: 2026年2月4日

## 摘要

**目的:** 探讨广地龙蛋白对肌肉减少症(sarcopenia)小鼠肌肉萎缩的延缓作用及其可能的作用机制。**方法:** 采用后肢固定法构建小鼠肌肉失用性萎缩模型, 将18月龄SPF级昆明小鼠随机分为模型组、地龙蛋白组和地龙干组。通过饲喂含广地龙蛋白或广地龙干的饲料进行营养干预, 分离腓肠肌、比目鱼肌等肌肉组织并测定湿重, 检测空腹血糖水平, 分离各部位脂肪组织并称重记录。**结果:** 在干预期间, 各组小鼠体重和采食量无显著差异。干预4周后, 与对照组相比, 地龙干增加了造模侧胫腓骨湿重( $P = 0.07$ )。在对非造模侧, 地龙干相对于地龙蛋白增加了比目鱼肌湿重( $P = 0.079$ ), 地龙蛋白与对照组相比, 增加了腓肠肌( $P = 0.05$ )和胫腓骨湿重( $P = 0.04$ )。双侧后肢胫骨前肌、趾长伸肌和股骨重量未受到干预的影响。各组脂肪组织及主要器官湿重无显著差异( $P > 0.05$ )。左侧胫骨前肌和右侧腓肠肌均与腹膜后脂肪和臀部脂肪重量呈显著正相关, 右侧比目鱼肌湿重与盲肠长度、盲肠总重、盲肠组织重量、结肠长度呈显著正相关。**结论:** 广地龙干可一定程度上改善废用性肌肉萎缩, 也可以增加健康肌肉重量。广地龙干和地龙蛋白均可增加肌肉重量和骨骼重量。本研究为后续深入探讨广地龙及其蛋白对肌肉减少症中的作用提供了基础数据与实验参考。

## 关键词

广地龙蛋白, 肌肉减少症, 小鼠模型, 营养干预, 桂十味

# The Effect of Pheretima on Muscle Attenuation in Mice with Sarcopenia

Jinlian Huang\*, Ziling Zhou\*, Yue Liang, Huihui Yang, Zixin Li, Qiujuan Pan, Tong Zhang, Lihong Zhou#

Teaching and Research Office for Nutrition and Food Hygiene, Department of Preventive Medicine, School of Public Health and Management, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: December 19, 2025; accepted: January 22, 2026; published: February 4, 2026

\*共同第一作者。

#通讯作者。

**文章引用:** 黄金连, 周子玲, 梁悦, 杨慧慧, 黎紫馨, 潘秋娟, 张彤, 周立红. 广地龙对肌肉减少症小鼠肌肉衰减的影响[J]. 中医学, 2026, 15(2): 172-184. DOI: 10.12677/tcm.2026.152091

## Abstract

**Objective:** To explore the delaying effect and possible mechanism of pheretima protein on muscle atrophy in mice with sarcopenia. **Method:** A mouse model of muscle disuse atrophy was constructed using hind limb fixation. 18 month old SPF Kunming mice were randomly divided into a model group, an earthworm protein group, and a dry earthworm group. Nutritional intervention was carried out by feeding diet containing pheretima protein or dry pheretima. Muscle tissues such as gastrocnemius and soleus were isolated and their wet weight was measured. Fasting blood glucose levels were measured, and adipose tissue from various parts was isolated and weighed for recording. **Result:** During the intervention period, there was no significant difference in body weight and feed intake among the groups of mice. After 4 weeks of intervention, compared with the control group, dry pheretima increased the wet weight of the tibia and fibula on the modeling side ( $P = 0.07$ ). On the non-modeling side, the dried earthworm increased the wet weight of soleus muscle relative to earthworm protein ( $P = 0.079$ ), and compared with the control group, earthworm protein increased the wet weight of gastrocnemius muscle ( $P = 0.05$ ) and tibia fibula ( $P = 0.04$ ). The weights of the tibialis anterior muscle, extensor digitorum longus muscle, and femur in both hind limbs were not affected by the intervention. There was no significant difference in wet weight of adipose tissue and major organs among the groups ( $P > 0.05$ ). The left tibialis anterior muscle and right gastrocnemius muscle are significantly positively correlated with retroperitoneal fat and hip fat weight, while the wet weight of the right soleus muscle is significantly positively correlated with cecal length, total cecal weight, cecal tissue weight, and colon length. **Conclusion:** Dry Guangdilong can partially improve disuse muscle atrophy and increase healthy muscle mass. Both dry Guangdilong and its protein can enhance muscle and bone mass. This study provides foundational data and experimental references for further investigations into the role of Guangdilong and its protein in sarcopenia.

## Keywords

Pheretima Protein, Sarcopenia, Mouse Model, Nutritional Intervention, Gui Shiwei

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肌肉减少症(sarcopenia), 又称年龄相关性肌肉衰减症, 是一种随年龄增加产生的退行性病变, 在老年人、体力活动缺乏者、慢性疾病患者、恶性肿瘤患者中发病率较高, 其特点是骨骼肌质量、力量减少及功能障碍[1]。肌肉减少症治疗的基石是饮食疗法结合运动干预[2]。骨骼肌是身体的蛋白质库, 人体内 60%的蛋白质都以各种形式储存在骨骼肌内[3]。因此, 促进机体蛋白质合成, 或补充骨骼肌所需蛋白质是治疗肌肉减少症的重要措施之一。蛋白质补充的常规推荐量(recommended dietary allowance, RDA)在 1.0~1.5 g/(kg·d)有助于维持氮平衡, 并有可能降低因能量供给减少导致的蛋白质合成功能的降低[4]。除此之外, 缺乏身体活动或活动水平下降是所有肌肉减少症共同的主要原因之一[5]。然而, 由于肌肉异常, 身体可能难以实施, 更难以支撑长期的运动疗法。因而需要开发一种运动模拟物来治疗肌肉减少症。

目前, 营养支持、运动锻炼及药物干预是肌肉减少症主要防治手段, 但效果有限且存在个体差异,

生物活性成分干预是新趋势[6]。因此, 寻找安全有效的天然产物干预策略具有重要意义[7]。广地龙作为广西特色中药材, 是“桂十味”药材之一, 富含蛋白质、多肽及多种生物活性成分, 具有抗氧化、抗纤维化、促进创伤修复等药理作用[8][9]。广地龙药材中的地龙活性蛋白(earth worm active protein, EWAP)含有纤溶酶、蚓激酶、核酸、微量元素等多种生物活性成分[8], 具有抗凝血、抗纤维化、抗氧化等多方面的药理作用[10][11]。其具有的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)则是生物体内最佳的自由基清除剂, 能对抗自由基, 在延缓人体衰老、预防疾病等方面发挥重要作用[10]-[13]。

前期细胞实验表明, 地龙蛋白可促进成纤维细胞增殖与胶原合成, 提示其具有促进组织修复的潜力[14]。本研究通过构建小鼠肌肉萎缩模型, 探讨广地龙蛋白的干预效果及与脂肪组织的关联性, 以期对相关功能食品开发提供理论依据。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 实验动物与分组

选用 24 只 18 月龄 SPF 级昆明小鼠, 体重( $40 \pm 5$ ) g, 随机分为 3 组( $n = 8$ ): 模型组、地龙蛋白组(1.250 mg/g 饲料)、全地龙组(分别相当于 3.64 mg/g BW 广地龙干)。所有小鼠饲养于洁净动物房, 自由采食饮水, 光照周期 12 h/12h。本研究所有动物实验操作均遵循广西中医药大学动物伦理与使用委员会指南, 并获得该委员会批准(批准号: DW20240919-234)。营养干预物质添加到饲料中, 基础饲料从公司购买, 干预饲料自制。

### 2.2. 肌肉萎缩模型构建与营养干预

预饲期 7 天, 预饲结束后进行造模, 用医用钉将小鼠左侧踝关节固定(一个尖齿固定在脚下, 另一个尖齿固定在腓肠肌中), 使其活动受限, 趾长伸肌、胫骨前肌收缩, 腓肠肌、比目鱼肌舒张, 导致其肌肉废用性萎缩[15]。造模结束后开始营养干预试验, 正式期 8 周, 每天观察健康状况和左侧踝关节情况, 出现脱钉或肿胀情况及时处理, 每周称量体重, 记录采食量。

### 2.3. 样本采集与检测

干预结束后禁食 12 h, 异氟烷麻醉下摘眼球取血, 分离腓肠肌、比目鱼肌、胫骨前肌、趾长伸肌等肌肉组织, 称重并记录。取部分肌肉组织于液氮冷冻, 用于 RNA 与蛋白提取。分离各部位脂肪组织、肝脏、肾脏、脾脏、脑、心、肺等器官, 称重记录。

### 2.4. 统计分析

使用 SPSS 27.0、GraphPad Prism 9.5 统计软件进行数据分析; 对于呈正态分布的数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA); 而非正态分布的数据, 则以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 采用非参数检验进行多组间比较。显著性水平取  $\alpha = 0.05$ 。

## 3. 结果

### 3.1. 进食量与体重变化

实验期间三组小鼠(对照组、地龙蛋白组、全地龙组)体重均呈现先下降后略有回升的整体趋势(见图 1(a))。三组间总增重无显著差异( $P = 0.141$ , 图 1(b))。不同阶段体重变化显示: 第 19~21 天(图 1(c)), 与对照组及地龙干组显著下降相比(两组比较  $P > 0.05$ ), 地龙蛋白组体重显著增加(分别与对照及地龙干组比较均  $P < 0.05$ ); 第 26~28 天(图 1(d)), 地龙蛋白组的体重增重值仍显著高于模型组与地龙干组( $P < 0.05$ ), 对照组与地龙干组间无显著差异( $P > 0.05$ )。

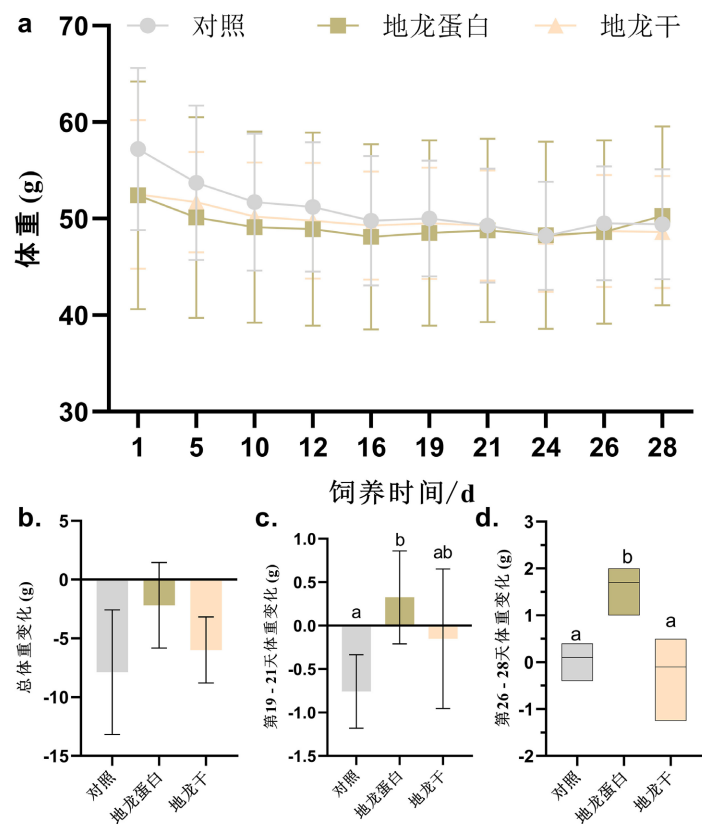


Figure 1. Growth curves and weight changes  
图 1. 生长曲线和体重变化

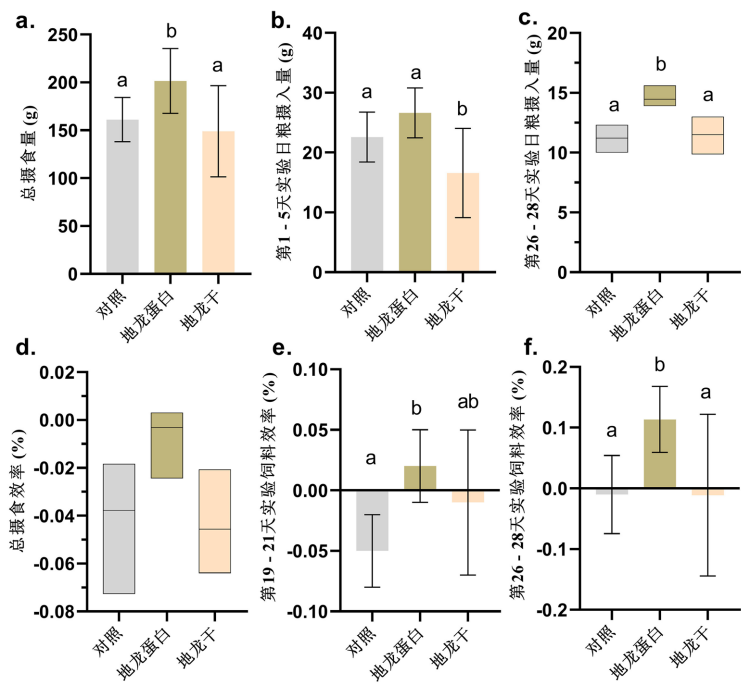


Figure 2. Changes in feed intake and feed efficiency  
图 2. 摄食量和饲料效率变化



在整个实验期间, 地龙蛋白组的总摄食量显著高于对照组与地龙干组( $P < 0.05$ ), 而后两组间无显著差异(见图 2(a))。实验初期(第 1~5 天), 地龙干组摄食量显著高于对照组和地龙蛋白组(图 2(b)), 均  $P < 0.05$ 。实验后期(第 26~28 天), 地龙蛋白组的摄食量显著高于对照组( $P < 0.05$ ), 而地龙干组与对照组无显著差异(图 2(c))。

三组小鼠总饲料效率均为负值, 其中地龙蛋白组总饲料效率更接近 0, 三组间总饲料效率存在显著差异( $P = 0.021$ ), 但任意两组间无显著差异( $P > 0.05$ ), 见图 2(d)。第 19~21 天, 地龙蛋白组的饲料效率转为正值最高, 显著高于对照组( $P < 0.05$ ), 地龙干组与对照组和地龙蛋白组均无显著差异(图 2(e))。第 26~28 天, 地龙蛋白组的饲料效率显著高于对照组和地龙干组(均  $P < 0.05$ ), 而后两组间无显著差异(图 2(f))。广义地龙蛋白干预显著提高了肌肉萎缩模型小鼠的总摄食量, 并在实验后期(第 19~28 天)持续维持了较高的饲料利用效率。全地龙干预对摄食量无显著影响, 饲料效率改善有限。

### 3.2. 肌肉组织和骨骼重量变化

干预 4 周后, 与对照组相比, 地龙干增加了造模侧胫腓骨湿重( $P = 0.07$ )。在对非造模侧, 地龙干相对于地龙蛋白增加了比目鱼肌湿重( $P = 0.079$ ), 地龙蛋白与对照组相比, 增加了腓肠肌( $P = 0.05$ )和胫腓骨湿重( $P = 0.04$ )。双侧后腿胫骨前肌、趾长伸肌和股骨重量未受到干预的影响。各肌肉和骨骼重量见图 3(a)和图 3(b)。

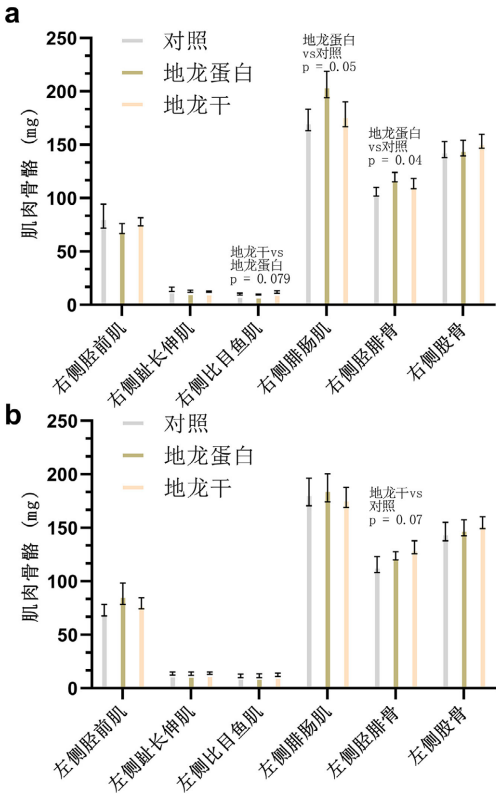


Figure 3. Muscle tissue and bone weight  
图 3. 肌肉组织和骨骼重量

### 3.3. 脂肪组织与器官重量

如图 4 所示, 各组间皮下脂肪组织和内脏脂肪组织重量没有显著差异。肠道、肝脏、肾脏、脾脏、

心脏、脑等重要器官湿重在组间亦无显著差异( $P > 0.05$ ) (图 5、图 6)。

### 3.4. 相关性热图

本研究对体重变化、摄食参数、肌肉量与脂肪积累等变量进行了 Pearson 相关性分析。在全体样本中 (见图 7), 体重变化与摄食效率呈极显著正相关( $r=0.932$ ,  $P < 0.01$ ), 与摄食量亦显著正相关( $r = 0.769$ ,  $P < 0.01$ )。体重变化与多个脂肪储积指标呈显著负相关, 包括腹股沟脂( $r = -0.587$ ,  $P < 0.01$ )、腋下脂( $r = -0.557$ ,  $P < 0.01$ )和子宫脂肪( $r = -0.567$ ,  $P < 0.01$ )。此外, 左侧胫前肌与右侧腓肠肌之间呈显著正相关( $r = 0.603$ ,  $P < 0.01$ )。各脂肪组织之间普遍呈现显著正相关, 如腹股沟脂与臀脂( $r = 0.486$ ,  $P < 0.01$ )、腹股沟脂与腹膜后脂( $r = 0.534$ ,  $P < 0.05$ )。

在对照组中 (见图 8), 体重变化与摄食效率呈极强正相关( $r = 0.988$ ,  $P < 0.01$ ), 与腹股沟脂肪( $r = -0.771$ ,  $P < 0.05$ )及腋下脂( $r = -0.875$ ,  $P < 0.01$ )积累呈极显著负相关。值得注意的是, 左侧腓肠肌与右侧胫前肌重量呈现极强的负相关( $r = -0.969$ ,  $P < 0.01$ )。脂肪组织间的协同性依然显著, 如腹股沟脂与腋下脂高度正相关( $r = 0.888$ ,  $P < 0.01$ )。

地龙蛋白组中 (见图 9), 体重变化与摄食效率维持高度正相关( $r = 0.994$ ,  $P < 0.01$ )。体重增长与特定脂肪如肩胛下脂肪( $r = -0.881$ ,  $P < 0.01$ )和腹膜后脂肪( $r = -0.831$ ,  $P < 0.05$ )呈显著负相关。此外, 左侧胫腓骨重量与体重变化( $r = 0.738$ ,  $P < 0.05$ )及摄食效率( $r = 0.714$ ,  $P < 0.05$ )均呈显著正相关。各脂肪组织间仍保持广泛且强烈的正相关 (如腹股沟脂与子宫脂肪  $r = 0.857$ ,  $P < 0.01$ )。

地龙干组中 (见图 10), 体重变化与摄食量( $r = 0.86$ ,  $P < 0.01$ )及摄食效率( $r = 0.989$ ,  $P < 0.01$ )的强正相关关系依然存在。左侧比目鱼肌与左侧胫腓骨重量呈显著负相关( $r = -0.856$ ,  $P < 0.05$ )。该组最显著的特征是骨骼与脂肪的强关联性: 左侧股骨与腹股沟脂肪( $r = 0.986$ ,  $P < 0.01$ )、右侧胫腓骨与腹股沟脂肪( $r = 0.983$ ,  $P < 0.01$ )均呈现极高的正相关性。

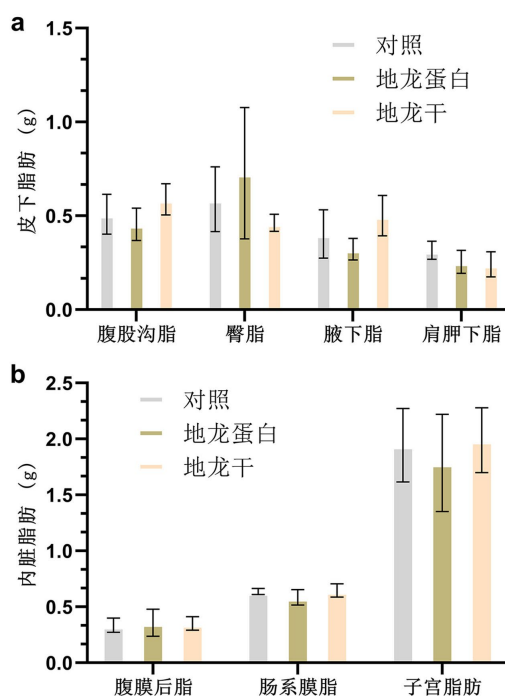
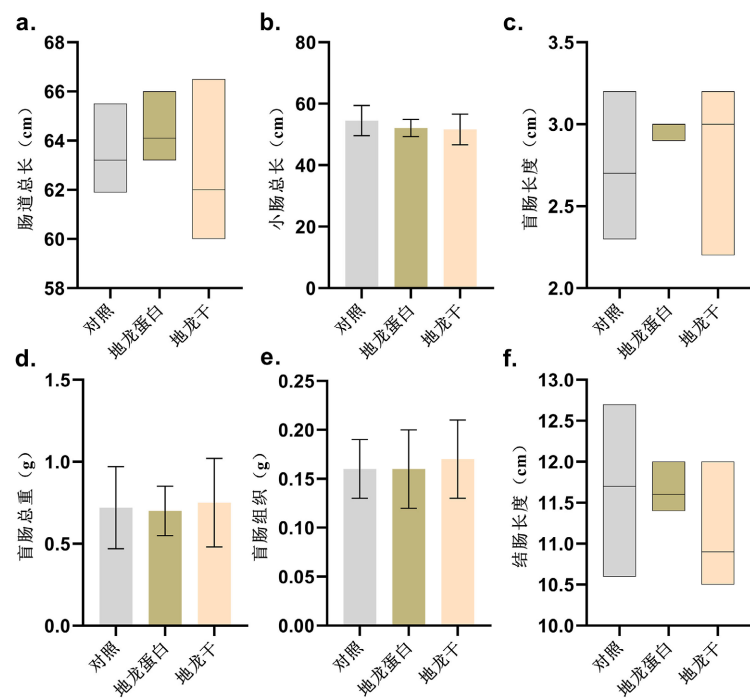


Figure 4. Adipose tissue weight  
图 4. 脂肪组织重量



**Figure 5.** Intestinal length and tissue/organ weight  
**图 5.** 肠道长度和组织器官重量

所有组别中, 能量摄入效率均与体重变化呈强正相关。肌肉萎缩模型下, 体重增长与多部位脂肪积累普遍呈负相关。不同干预策略改变了组织间的关联模式: 地龙蛋白干预下, 左侧胫腓骨重量与体重变化及摄食效率呈显著正相关; 而全地龙干预则表现出骨骼与特定脂肪沉积的高度正相关。各组脂肪组织内部均表现出高度的积累同步性。

#### 4. 讨论

尽管两种地龙干预均未显著逆转模型小鼠的累积总体重损失, 但地龙蛋白在实验中后期(第 19~28 天)展现出独特的阶段性促进体重恢复的能力, 这一效应与其显著提升摄食量并维持较高饲料效率密切相关。全地龙干预则表现出不同的作用模式, 主要在特定阶段维持体重。在组织层面, 地龙蛋白对非造模侧后肢肌肉与骨骼(腓肠肌、胫腓骨)显示出潜在的积极影响。相关性分析进一步揭示, 在肌肉萎缩状态下, 体重增长与脂肪积累呈普遍负相关, 而不同干预措施重塑了组织间(尤其是骨骼与脂肪)的代谢关联网络。

本研究发现, 地龙蛋白组体重的阶段性回升, 得益于其总摄食量的显著提高和实验后期持续较高的饲料效率。这一差异提示, 地龙蛋白可能通过优化肠道消化吸收功能、调节肠道微生态平衡, 改善肌肉萎缩状态下的能量摄入与利用不足问题——作为地龙的核心活性成分, 其富含的优质氨基酸是肠道菌群代谢的重要底物[16], 可通过滋养乳杆菌等有益菌优化肠道微生态环境, 促进营养物质的分解与吸收[16]; 同时, 地龙蛋白在体内可经胃肠消化过程高效降解, 其在人工胃液中可完全降解, 在人工肠液中高分子量蛋白显著降解, 最终释放出多肽、氨基酸等小分子活性物质[17], 这些降解产物易被肠道吸收, 可能通过参与肠道代谢通路提升营养转化效率, 进而为肌肉修复提供能量与物质支持[16]。这一机制与地龙相关制剂改善肠道菌群结构、促进营养吸收的已有研究结论一致, 而全地龙干预未呈现类似效应, 可能与其成分复杂、活性成分浓度较低, 未能针对性聚焦营养代谢调节通路有关。

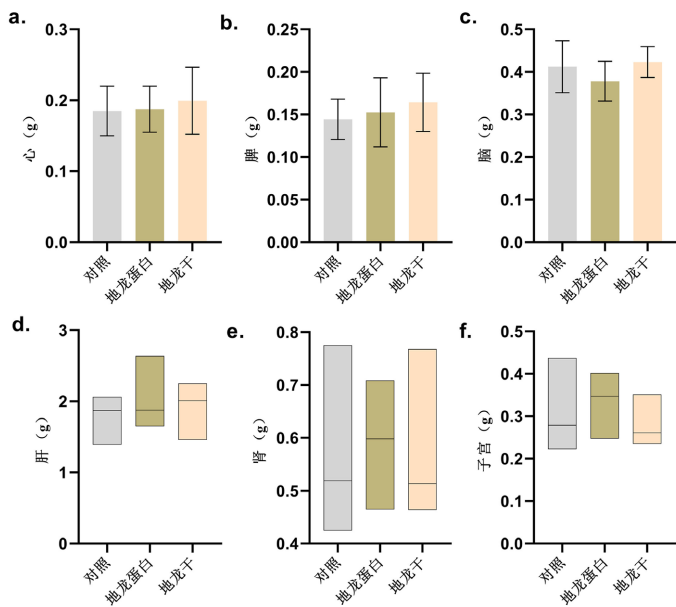


Figure 6. Changes in multi-organ weight  
图 6. 多器官重量变化

	总体重变化	总摄食量变化	总摄食效率	左侧胫前肌	左侧趾长伸肌	左侧比目鱼肌	左侧腓肠肌	左侧胫腓骨	左侧股骨	右侧胫前肌	右侧趾长伸肌	右侧比目鱼肌	右侧腓肠肌	右侧胫腓骨	右侧股骨
总体重变化	1	0.769	0.932	0.027	-0.087	0.17	-0.003	0.319	-0.19	0.024	0.093	-0.261	0.078	0.156	-0.104
总摄食量变化	0.769	1	0.706	0.141	-0.032	0.28	0.213	-0.039	0.02	0.03	-0.041	-0.382	0.179	0.218	-0.278
总摄食效率	0.932	0.706	1	0.067	-0.052	0.191	0.001	0.27	-0.184	0.035	0.111	-0.295	0.088	0.172	-0.126
左侧胫前肌	0.027	0.141	0.067	1	0.377	0.374	0.264	-0.222	0.319	-0.108	-0.098	-0.009	0.603	0.312	0.079
左侧趾长伸肌	-0.087	-0.032	-0.052	0.377	1	-0.04	-0.18	-0.194	0.415	-0.305	-0.298	-0.106	-0.153	0.057	0.025
左侧比目鱼肌	0.17	0.28	0.191	0.374	-0.04	1	0.328	-0.043	-0.028	0.239	0.255	0.112	0.226	0.305	0.142
左侧腓肠肌	-0.003	0.213	0.001	0.264	-0.18	0.328	1	-0.058	-0.151	-0.496	-0.533	-0.017	0.051	0.149	-0.279
左侧胫腓骨	0.319	-0.039	0.27	-0.222	-0.194	-0.043	-0.058	1	0.125	-0.004	0.047	-0.026	0.152	0.268	0.009
左侧股骨	-0.19	0.02	-0.184	0.319	0.415	-0.028	-0.151	0.125	1	0.015	-0.127	-0.01	0.176	0.02	0.259
右侧胫前肌	0.024	0.03	0.035	-0.108	-0.305	0.239	-0.496	-0.004	0.015	1	0.694	-0.093	0.194	-0.077	0.218
右侧趾长伸肌	0.093	-0.041	0.111	-0.098	-0.298	0.255	-0.533	0.047	-0.127	0.694	1	0.027	0.302	-0.077	0.177
右侧比目鱼肌	-0.261	-0.382	-0.295	-0.009	-0.106	0.112	-0.017	-0.026	-0.01	-0.093	0.027	1	0.072	0.026	0.222
右侧腓肠肌	0.078	0.179	0.088	0.603	-0.153	0.226	0.051	0.152	0.176	0.194	0.302	0.072	1	0.351	-0.111
右侧胫腓骨	0.156	0.218	0.172	0.312	0.057	0.305	0.149	0.268	0.02	-0.077	-0.077	0.026	0.351	1	0.155
右侧股骨	-0.104	-0.278	-0.126	0.079	0.025	0.142	-0.279	0.009	0.259	0.218	0.177	0.222	-0.111	0.155	1
腹股沟脂	-0.587	-0.143	-0.54	0.188	0.149	0.117	-0.079	-0.15	0.404	0.317	0.026	0.254	0.245	0.242	0.265
臀脂	-0.236	-0.118	-0.198	0.587	0.185	0.011	-0.201	-0.294	0.342	0.268	0.263	0.229	0.556	0.067	0.218
腋下脂	-0.557	-0.133	-0.543	-0.187	-0.016	-0.371	-0.264	-0.072	0.347	0.151	-0.143	0.107	0.021	-0.198	0
肩胛下脂	-0.298	0.199	-0.197	0.135	0.113	0.161	0.219	-0.412	-0.136	0.102	0.019	0.043	0.084	0.31	-0.076
腹膜后脂	-0.182	-0.163	-0.135	0.573	0.329	0.23	-0.052	-0.234	0.103	0.214	0.232	0.161	0.47	0.385	0.188
肠系膜脂肪	-0.413	-0.348	-0.387	0.389	0.22	-0.03	-0.148	-0.156	0.182	0.213	0.022	0.106	0.396	0.229	0.073
子宫脂肪	-0.567	-0.367	-0.555	0.342	0.098	0.101	-0.113	-0.353	0.265	0.204	0.085	0.379	0.314	0.086	0.351

Figure 7. Overall correlation heatmap  
图 7. 总体相关性热图

值得注意的是, 三组小鼠总饲料效率均为负值, 这与肌肉萎缩时的“代谢悖论”高度一致——即机体虽能量摄入不足, 但泛素-蛋白酶体系统超活化导致肌肉蛋白降解增强, 同时线粒体功能障碍加剧能量消耗, 最终造成“高消耗-低摄入”的代谢失衡[18]-[21]。而地龙蛋白组饲料效率更接近 0, 且后期转为正值, 表明其不仅提高能量摄入, 更通过潜在的代谢调控优化了能量利用模式。作为地龙的核心活性成分, 地龙蛋白富含亮氨酸等优质氨基酸[22][23], 而亮氨酸已被证实可减少肌肉蛋白降解, 推测其可能通过间接调控泛素-蛋白酶体系统通路(如下调 Atrogin-1、MuRF1 等萎缩相关基因的异常激活)减少肌肉蛋白过度分解[24]-[26]; 同时, 地龙蛋白及其消化产物具有显著抗氧化活性[27]-[29], 可清除氧化应激产物, 间接保护线粒体功能[30], 进而提升能量代谢效率, 缓解代谢失衡。这种阶段性体重恢复的特点, 与肌肉修复的时间窗口(造模后 3~4 周)高度契合[20], 而地龙蛋白经胃肠消化后释放的小分子肽或氨基酸[17][31], 可为肌肉修复提供必要的物质与能量支持, 进一步佐证其通过精准调控能量代谢助力肌肉功能恢复的潜在作用。

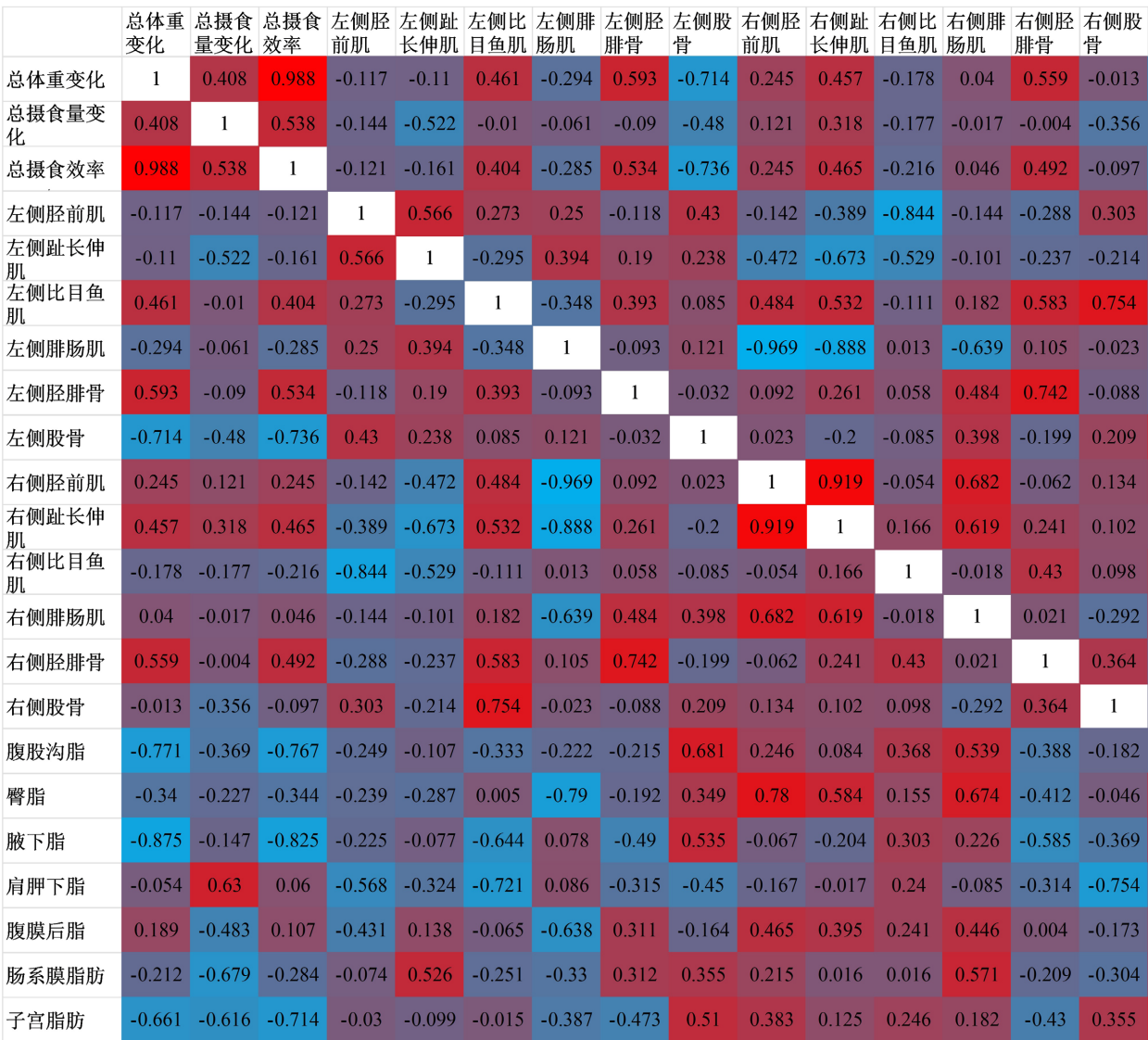


Figure 8. Control group correlation heatmap  
图 8. 对照组相关性热图



本研究核心发现是广地龙相关干预对非造模侧(健康侧)肌肉与骨骼的促进作用显著, 而对造模侧(萎缩侧)肌肉重量无明显改善, 仅地龙干组造模侧胫腓骨湿重呈现边缘显著性增加( $P=0.07$ )。这一差异的关键机制可能在于造模侧局部炎症微环境对营养干预的抵抗效应: 后肢固定导致的废用性萎缩会触发局部持续性炎症反应, 已有研究证实, 肌肉制动后 24 小时内即可诱导  $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-6}$ 、 $\text{IL-1}\beta$  等促炎因子大量释放[20] [32], 这些因子一方面直接抑制肌卫星细胞的增殖与分化(肌卫星细胞是骨骼肌修复再生的核心功能细胞, 其活性受损会直接阻断肌肉修复过程); 另一方面通过激活  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  信号通路, 进一步上调 Atrogin-1、MuRF1 等肌肉萎缩相关基因的表达, 加剧肌蛋白降解[18] [20]。尽管地龙蛋白具有一定抗炎活性(如抑制  $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-6}$  释放[33]), 但在造模侧已形成的高强度、持续性炎症微环境下, 其抗炎效应可能不足以逆转炎症介导的肌损伤瀑布, 导致营养干预无法有效促进萎缩肌肉重量恢复。

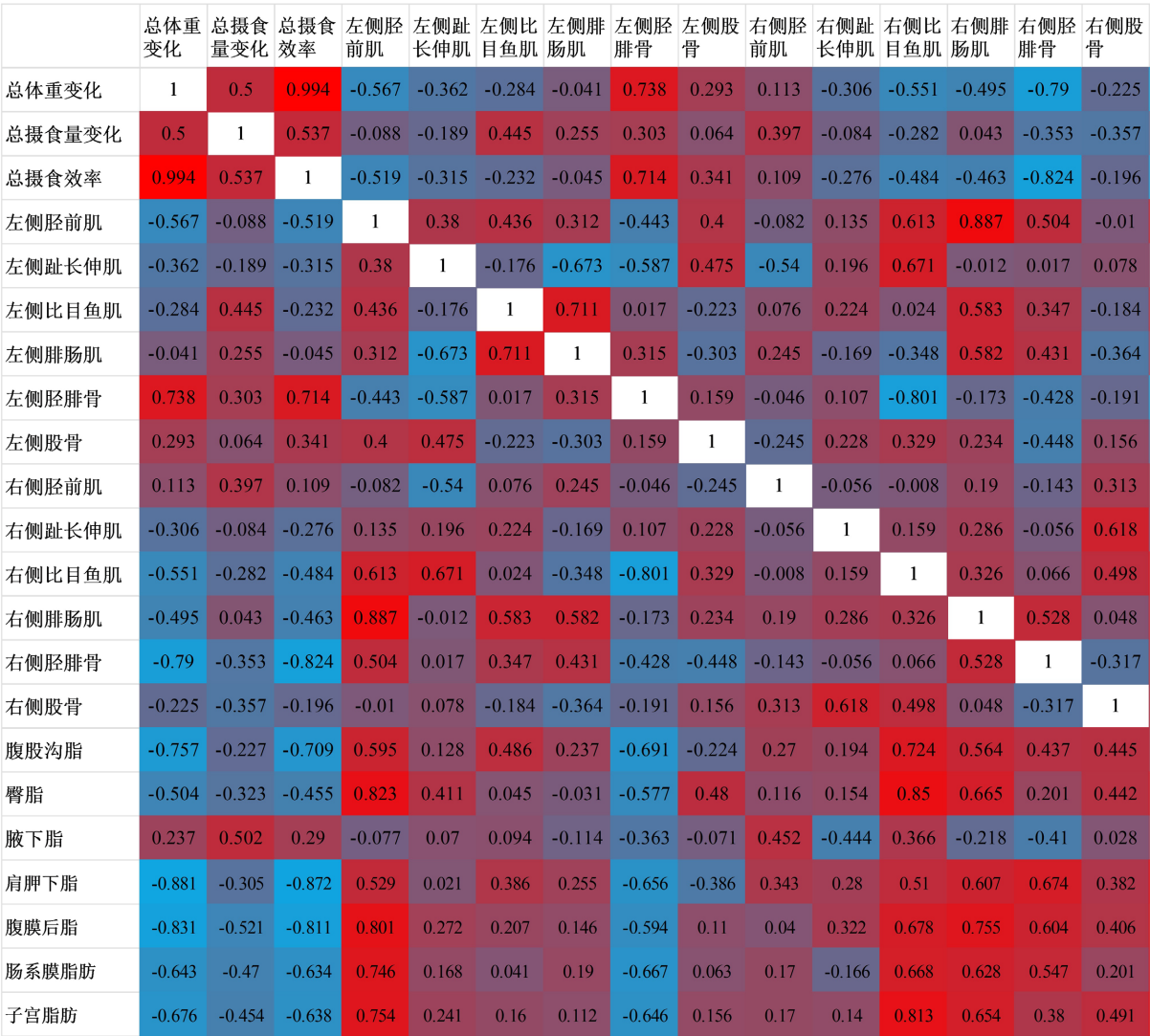


Figure 9. Earthworm prote in group correlation heat map  
图 9. 地龙蛋白组相关性热图

相比之下, 非造模侧肌肉未经历制动损伤, 局部炎症水平维持在生理状态, 地龙蛋白补充的优质氨基酸如亮氨酸可直接作为肌蛋白合成的底物[22] [23], 同时其抗氧化活性可清除正常代谢产生的自由基,



保护肌细胞线粒体功能[27][29][30], 因此呈现出腓肠肌与胫腓骨重量的显著增加。此外, 造模侧肌肉长期制动会导致线粒体结构破坏与功能障碍[34], 即使地龙蛋白提高了整体摄食量和饲料利用效率, 造模侧肌肉仍难以有效利用营养物质进行能量代谢和肌蛋白合成, 进一步放大了干预效果的侧别差异。

肌骨单位协同是运动功能核心, 肌肉萎缩时该关系易被破坏[35]。本研究相关性分析显示, 对照组中左侧腓肠肌与右侧胫前肌呈极强负相关, 这一关联模式反映了造模后肢体固定引发的代偿性萎缩特征——造模侧肌肉废用性流失, 非造模侧通过适应性代偿维持运动功能; 同时, 对照组体重变化与腹股沟脂、腋下脂显著负相关, 提示肌肉萎缩状态下, 机体存在“体重维持-脂肪储存”的能量分配权衡, 可能是应激状态下脂肪的被动储备[32][36]。值得注意的是, 各组脂肪组织内部均保持高度正相关, 提示地龙蛋白干预未破坏脂肪沉积的生理协调性, 仅通过优化能量代谢缓解了体重与脂肪的负向关联, 这一特征进一步支持其干预的安全性及靶向性。

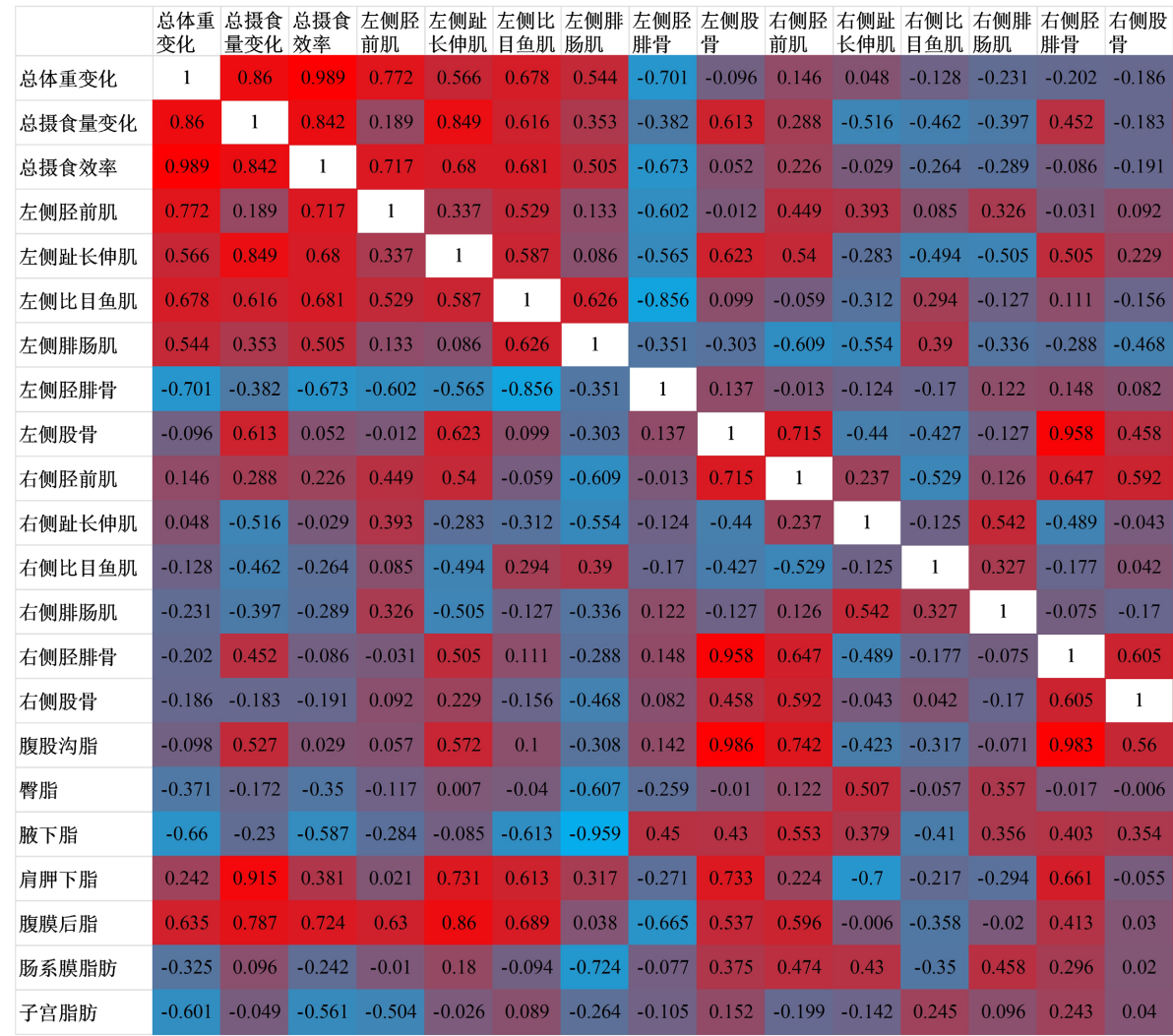


Figure10. Earthworm dry group correlation heat map

图 10. 地龙干组相关性热图

本研究通过动物实验探讨了广地龙蛋白与全地龙对肌肉减少症小鼠肌肉萎缩的干预作用。干预 4 周后, 地龙蛋白与全地龙均展现出一定的靶向性干预效应, 对健康肌肉与骨骼具有促进作用, 但未显著改

善造模侧肌肉湿重, 仅地龙干组造模侧胫腓骨湿重有增加趋势。这一结果具有重要科学启示: 短期营养干预可能难以逆转废用性萎缩已形成的肌损伤瀑布, 且模型敏感性与干预剂量可能是关键影响因素, 为后续实验设计提供了重要基线参考。值得强调的是, 广地龙蛋白在实验中未引起器官重量与体重异常变化, 初步证实其临床转化的安全性基础。未来研究可进一步细化方向: 一是优化给药策略, 如提高地龙蛋白剂量、探索注射给药方式, 或采用“地龙蛋白 + 抗炎药物”联合干预以突破造模侧炎症微环境的抵抗; 二是结合细胞实验验证地龙蛋白对肌卫星细胞增殖分化的直接调控作用; 三是利用转录组、蛋白组技术解析其调控肌骨代谢的分子网络, 明确 Atrogin-1、MuRF1 等关键基因的调控关系。

## 5. 结论

本研究探究了地龙蛋白与全地龙对肌肉萎缩模型小鼠的干预效应, 核心结果如下: 地龙蛋白在实验中后期通过提升摄食量、维持高饲料效率实现阶段性体重恢复, 且可显著增加非造模侧(健康侧)腓肠肌与胫腓骨重量; 全地龙仅在特定阶段维持体重, 未展现能量代谢优化效应, 但可一定程度改善废用性肌肉萎缩, 增加健康肌肉重量和造模侧胫腓骨湿重。地龙蛋白未改善造模侧肌肉湿重, 可能与干预时间、模型敏感性及相关剂量相关。地龙蛋白(纯化成分)侧重营养代谢调控与肌骨协同保护, 全地龙(复合成分)聚焦骨代谢相关效应, 为肌肉萎缩干预提供了不同思路。本研究为后续深入探讨广地龙及其蛋白对肌肉减少症的作用提供了基础数据与实验参考, 未来需优化干预策略、延长干预时间, 结合多学科技术明确核心机制, 推动临床转化。

## 基金项目

广西中医药大学大学生创新训练计划项目(基于 PI3K/Akt 信号通路探讨广地龙蛋白延缓肌肉减少症小鼠肌肉衰减的机制, S202410600148)。

## 参考文献

- [1] 丛思琪, 张华庆, 彭磊, 等. 中医药治疗肌肉减少症的研究进展[J]. 中医药导报, 2025, 31(8): 133-138.
- [2] Shefflette, A., Patel, N. and Caruso, J. (2023) Mitigating Sarcopenia with Diet and Exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **20**, Article 6652. <https://doi.org/10.3390/ijerph20176652>
- [3] Frontera, W.R. and Ochala, J. (2014) Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function. *Calcified Tissue International*, **96**, 183-195. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9915-y>
- [4] 蔡君香, 楼慧玲, 等. 肌肉减少症[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2019, 6(1): 135-143.
- [5] Ghiotto, L., Muollo, V., Tatangelo, T., Schena, F. and Rossi, A.P. (2022) Exercise and Physical Performance in Older Adults with Sarcopenic Obesity: A Systematic Review. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 913953. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.913953>
- [6] 张彤, 周立红. 烟酰胺单核苷酸对雄性昆明小鼠小腿肌肉萎缩的影响[C]//亚洲营养学会联合会, 中国营养学会. 第十四届亚洲营养大会. 南宁: 广西中医药大学, 2023: 87.
- [7] Jang, J.Y., Kim, D. and Kim, N.D. (2023) Pathogenesis, Intervention, and Current Status of Drug Development for Sarcopenia: A Review. *Biomedicines*, **11**, Article 1635. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061635>
- [8] 袁渊, 沈宏萍. 地龙活性蛋白药理学作用研究进展[J]. 中国现代医药杂志, 2014, 16(3): 107-109.
- [9] 刘凡敏, 殷佳, 吕明月, 等. 地龙炮制方法、药理作用及质量标志物预测分析的研究进展[J]. 药学研究, 2025, 44(3): 275-281.
- [10] 刘巧, 毕启瑞, 谭宁华. 地龙蛋白多肽类成分的研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(1): 252-261.
- [11] 汪海英, 蒋虎刚, 王新强, 等. 地龙的临床应用及药理作用的研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(12): 92-95.
- [12] 韩岚, 秦致文. 地龙活血汤在短暂性脑缺血发作二级预防中的作用及对患者 NSESOD 水平的影响[J]. 四川中医, 2017, 35(2): 88-90.

- [13] 马艳春, 周波, 宋立群, 等. 地龙有效成分对糖尿病肾脏疾病患者血脂、脂质过氧化反应的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2012, 15(1): 53-54.
- [14] 田林华, 姚琳, 冯丽娜, 等. 广地龙纯化蛋白促进创伤修复作用机制研究[J]. 世界中医药, 2023, 18(9): 1236-1239.
- [15] Caron, A.Z., Drouin, G., Desrosiers, J., Trens, F. and Grenier, G. (2009) A Novel Hindlimb Immobilization Procedure for Studying Skeletal Muscle Atrophy and Recovery in Mouse. *Journal of Applied Physiology*, **106**, 2049-2059. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91505.2008>
- [16] 崔宇擎, 刘依山, 潘兴亮, 等. 地龙发酵物对免疫抑制小鼠免疫功能和肠道菌群的改善作用[J]. 中国兽医学报, 2025, 45(8): 1713-1719.
- [17] 杨丰云, 付廷明, 郭立玮, 等. 地龙湿法超微粉碎提取物在模拟胃肠环境中的降解研究[J]. 药学学报, 2012, 47(1): 110-115.
- [18] Sartori, R., Romanello, V. and Sandri, M. (2021) Mechanisms of Muscle Atrophy and Hypertrophy: Implications in Health and Disease. *Nature Communications*, **12**, Article No. 330. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20123-1>
- [19] 孟思进, 余龙江. 肌萎缩时的蛋白质降解通路[J]. 生命的化学, 2006(1): 44-46.
- [20] 柯义兵, 阿布都克热木·达吾提, 郭浩然, 等. 骨骼肌萎缩相关分子机制及信号通路研究进展[J]. 生理学报, 2024, 76(6): 1056-1068.
- [21] Yan, Y., Li, M., Lin, J., Ji, Y., Wang, K., Yan, D., *et al.* (2022) Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase Contributes to Skeletal Muscle Health through the Control of Mitochondrial Function. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 947387. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.947387>
- [22] 王一彤, 王海军, 马睿鑫, 等. 地龙研究进展[J]. 神经药理学报, 2022, 12(1): 48-56.
- [23] 边淑云. 中药地龙的活性成分与药理作用探讨[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(88): 101, 106.
- [24] 宋军, 林曹瑞, 贾璐璐, 等. B族维生素对肌肉萎缩小鼠 PMO 运输效率的影响[J]. 天津医科大学学报, 2021, 27(5): 482-486.
- [25] Zanchi, N.E., Nicastro, H. and Lancha, A.H. (2008) Potential Antiproteolytic Effects of L-Leucine: Observations of *in Vitro* and *in Vivo* Studies. *Nutrition & Metabolism*, **5**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-5-20>
- [26] Sugawara, T., Ito, Y., Nishizawa, N. and Nagasawa, T. (2008) Regulation of Muscle Protein Degradation, Not Synthesis, by Dietary Leucine in Rats Fed a Protein-Deficient Diet. *Amino Acids*, **37**, 609-616. <https://doi.org/10.1007/s00726-008-0180-0>
- [27] 林政立. 地龙 ACE 抑制肽的制备、结构鉴定与作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 华南理工大学, 2024.
- [28] 郑晓彤, 刘悦. 毫火针针刺井穴治疗脑卒中后偏身肢体麻木临床研究[J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43(4): 373-376.
- [29] 梅艳飞, 王晖. 药材地龙鉴别及其有效活性成分鉴定的相关研究进展[J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2024, 40(8): 56-59, 64.
- [30] 丁恺志, 汪楚楚, 唐崇茂, 等. 骨骼肌萎缩机制的研究进展[J]. 江西科技师范大学学报, 2023(6): 103-108.
- [31] 杨丰云, 郭立玮, 唐志书, 等. 基于湿法超微提取技术的“膜-凝胶耦合”纯化地龙纤溶活性蛋白的研究——动物类中药提取分离关键技术研究(I) [C]//中国膜工业协会, 欧盟膜学会, 山东省科技厅, 山东省威海市政府, 中国科学院过程工程研究所. 2016 年中国-欧盟医药生物膜科学与技术研讨会论文集. 2016: 206-216.
- [32] Bellanti, F., Romano, A.D., Lo Buglio, A., Castriotta, V., Guglielmi, G., Greco, A., *et al.* (2018) Oxidative Stress Is Increased in Sarcopenia and Associated with Cardiovascular Disease Risk in Sarcopenic Obesity. *Maturitas*, **109**, 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.12.002>
- [33] 赵香生, 郑定容. 复方地龙胶囊对急性脑梗死患者血 IL-6、IL-8、IL-10 及 TNF- $\alpha$  水平的影响[J]. 中国医药导报, 2011, 8(9): 31-32, 63.
- [34] Chen, X., Ji, Y., Liu, R., Zhu, X., Wang, K., Yang, X., *et al.* (2023) Mitochondrial Dysfunction: Roles in Skeletal Muscle Atrophy. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 503. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04369-z>
- [35] 张兴宇, 吴斗, 赵恩哲, 等. 肌骨交互机制视域下肌骨退行性疾病及损伤的治疗与修复[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(24): 5179-5186.
- [36] Prado, C.M., Batsis, J.A., Donini, L.M., Gonzalez, M.C. and Siervo, M. (2024) Sarcopenic Obesity in Older Adults: A Clinical Overview. *Nature Reviews Endocrinology*, **20**, 261-277. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00943-z>