

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.19.003

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190624.1705.024.html>(2019-06-26)

## 莫沙必利联合米曲菌胰酶片对功能性消化不良模型 小肠 Cajal 间质细胞的影响及其机制的研究\*

李伟冬,江舒曼<sup>△</sup>,贾林

(广东省广州市第一人民医院消化内科 510180)

**【摘要】**目的 探讨莫沙必利联合米曲菌胰酶片对功能性消化不良(FD)模型小肠 Cajal 间质细胞(ICC)的影响并研究其作用机制。**方法** 原代培养 Balb/c 小鼠 ICC,分为正常细胞组(A组)、FD 细胞模型组(B组)、莫沙必利组(C组)、米曲菌胰酶片组(D组)及莫沙必利组联合米曲菌胰酶片治疗组(E组),并用对应的大鼠血清进行 FD 造模。检测 ICC 上清液中胃肠激素[胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)],神经递质[P 物质(SP)、5-羟色胺(5-HT)]及炎症因子[一氧化氮(NO)、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]表达水平,以及细胞中核因子(NF)- $\kappa$ B 激酶抑制因子(IKK)、NF- $\kappa$ B 抑制因子(I $\kappa$ B)、NF- $\kappa$ B(p65)的 mRNA 表达水平。**结果** 原代培养 ICC 在荧光显微镜下 c-kit 信号阳性;与 A 组比较,B 组 MTL、SP 及 5-HT 的表达明显减低,GAS、NO、IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  表达明显上升( $P < 0.05$ );与 A 组比较,B 组上清液中 I $\kappa$ B 的 mRNA 表达水平明显降低,而 IKK 及 NF- $\kappa$ B 的 mRNA 表达明显上升( $P < 0.05$ );与 B 组比较,C 组 MTL 及 5-HT 的表达明显上升,GAS 表达水平明显减低( $P < 0.05$ ),D 组 SP 及 5-HT 的表达水平明显上升( $P < 0.05$ );与 B 组比较,C 组 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的表达水平明显降低( $P < 0.05$ ),D 组 NO、IL-6、TNF- $\alpha$  的表达水平明显降低( $P < 0.05$ )。**结论** 莫沙必利联合米曲菌胰酶片治疗 FD 的分子机制,可能是通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号途径,下调炎症反应因子的表达,从而恢复相关胃肠道激素和神经递质的表达水平。

**【关键词】**消化不良;莫沙必利;米曲菌胰酶片;Cajal 间质细胞**【中图分类号】** R573.9**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1671-8348(2019)19-3249-04

### Study on the effect and mechanism of Mosapride combining with oryz-aspergillus enzyme and pancreatin tablet on interstitial cells of Cajal in small intestine of functional dyspepsia model\*

LI Weidong,JIANG Shuman<sup>△</sup>,JIA Lin(Department of Gastroenterology,Guangzhou First People's Hospital,  
Guangzhou,Guangdong 510180,China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of the combinative treatment of Mosapride and oryz-aspergillus enzyme and pancreatin tablet on interstitial cells of Cajal (ICC) in functional dyspepsia (FD) rat model and its mechanisms. **Methods** Established ICC which were cultured in Balb/c mice, then divided into the normal cell group (group A), the FD cell model group (group B), the Mosapride group (group C), the oryz-aspergillus enzyme and pancreatin tablet group (group D), and the combinative treatment group (group E), and then established the FD cell model. Detected the levels of gastrointestinal hormones [motilin (MTL), gastrin (GAS)], neurotransmitter [P substance (SP), 5-hydroxytryptamine (5-HT)], inflammatory factors [nitric oxide (NO), interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )], inhibitor of NF- $\kappa$ B kinase (IKK), inhibitor of NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B), NF- $\kappa$ B (p65)mRNA. **Results** ICC were observed positive with c-kit signal by fluorescence microscope. Compared with group A, the expressions of MTL, SP and 5-HT in group B significantly decreased, while the expressions of GAS, NO, IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  significantly increased ( $P < 0.05$ ). Compared with group A, the expression of I $\kappa$ B in group B significantly decreased, while the expressions of IKK and NF- $\kappa$ B significantly increased ( $P < 0.05$ ). Compared with group B, the expressions of MTL and 5-HT in group C obviously increased, while GAS obviously decreased ( $P < 0.05$ ), the expressions of SP and 5-HT in group D obviously increased, while GAS obviously decreased ( $P < 0.05$ ). Compared with group B, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  significantly decreased in group C ( $P < 0.05$ ), meanwhile NO, IL-6 and TNF- $\alpha$  significantly decreased in group

\* 基金项目:广东省广州市卫生和计划生育委员会科技一般引导项目(20172A011003)。 作者简介:李伟冬(1985-),主治医师,硕士,主要从事消化系统疾病研究。 <sup>△</sup> 通信作者,E-mail:13570999483@163.com。

D ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The molecular mechanism of Mosapride combining with oryz-aspergillus enzyme and pancreatin tablet in the treatment of FD may inhibits NF- $\kappa$ B signaling pathway, down-regulates the expression of inflammatory response factor, so that restores the expression levels of related gastrointestinal hormones and neurotransmitters.

**[Key words]** dyspepsia; mosapride; oryz-aspergillus enzyme and pancreatin tablet; interstitial cells of Cajal

IV 诊断标准将功能性消化不良(FD)定义为起源于胃十二指肠的症状<sup>[1]</sup>,其病因复杂,病程迁延,复发率高,严重影响患者生存质量。国内 FD 的发病率约 20%,其门诊量占消化专科的 60%~70%<sup>[2]</sup>。国内外已有不少研究报道莫沙必利联合米曲菌胰酶片治疗 FD,能够影响患者胃肠激素的表达水平,改善患者胃动力障碍,但关于其内在机制的研究报道极少。有报道认为核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的激活可以促进影响胃肠道损伤的炎性因子的表达水平上调,在 FD 的发病机制中起到了关键性的作用<sup>[3]</sup>。本研究设想莫沙必利联合米曲菌胰酶片可通过影响 NF- $\kappa$ B 的表达,调控一系列促炎细胞因子及胃肠激素的表达水平,从而达到治疗 FD 的效果。本研究构建了 Cajal 间质细胞(ICC)FD 模型<sup>[4]</sup>,并检测了莫沙必利和米曲菌胰酶片单用及联用治疗前后细胞胃肠激素及 NF- $\kappa$ B 等促炎因子的表达变化,初步探索其作用机制,希望能为进一步的临床研究提供实验基础并为 FD 治疗提供新的治疗靶点,现报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** Balb/c 小鼠及 SD 大鼠由南方医科大学实验动物中心提供,生产许可证号:SCXK(粤)2016-004。培养在温度为 22℃、湿度为 60%~70%的环境中,每天 12 h 光照/黑暗交替,自由摄食。

## 1.2 方法

**1.2.1 原代小鼠小肠 ICC 培养、鉴定及分组** 选用 Balb/c 小鼠 5 只,雌雄不限,禁食 24 h 后处死;取出小肠,于显微镜下剥离小肠黏膜层后,将小肠组织剪成碎片;将 II 型胶原酶(批号 1202775,美国 Gibco 公司)加入盛有小肠碎片组织的烧杯中,于 37℃ 消化 30 min,离心,用 Hank's 液(批号 12350039,美国 Gibco 公司)重悬沉淀,过 200 目筛除去大块组织;用 M199 培养基(批号 1302027,美国 Gibco 公司)培养细胞,放入 5% CO<sub>2</sub>, 37℃ 条件下培养,隔天换液,继续培养。将 ICC 放置于显微镜下观察细胞形态学变化;通过免疫荧光的方法检测原代培养 ICCc-kit 的表达来鉴定 ICC<sup>[4-5]</sup>。

**1.2.2 FD 大鼠模型及细胞模型的构建** 40 只 SD 大鼠分成正常动物组,10 只,造模后予生理盐水 2 mL 灌胃,3 次/天;FD 动物模型组,10 只,造模后予生理盐水 2 mL 灌胃,3 次/天;莫沙必利动物组,10 只,造模后予莫沙必利(瑞琪,江苏豪森药业)灌胃,每天剂量 0.27 mg/kg,3 次/天;米曲菌胰酶片动物组,10

只,1 片米曲菌胰酶片(慷彼申,德国 NORDMARK ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG 公司)溶于 6 mL 温开水,造模后分 3 次使用,时间同 III 组;联合治疗动物组,10 只,造模后予莫沙必利及米曲菌胰酶灌胃,剂量与次数同 III、IV 组。除正常组外,其余 4 组大鼠都采用夹尾刺激引发大鼠打斗争进行 FD 造模,造模 7 d 后开始给药,连续 10 d 灌胃后处死并制备相应血清。

用含有 5% 胎牛血清的全成分细胞培养液培养 ICC 24 h,使其同步化。将制备好的对应正常细胞组(A 组)、FD 细胞模型组(B 组)、莫沙必利组(C 组)、米曲菌胰酶片组(D 组)及联合治疗组(E 组)血清,按组别加入 ICC 培养瓶中培养 24 h,收集细胞用于后续实验。

**1.2.3 检测方法** 按说明书利用 ELISA 方法(武汉华美生物)检测各组 ICC 上清液中胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)、P 物质(SP)、5-羟色胺(5-HT)、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和一氧化氮(NO)的水平。利用免疫荧光染色和共聚焦显微镜(德国 Leica 公司)观察 NF- $\kappa$ B 在各组细胞中的表达分布。利用实时荧光定量 PCR(RT-PCR)方法检测各组处理后的 ICC 上清中 NF- $\kappa$ B 激酶抑制因子(IKK)、NF- $\kappa$ B 和 NF- $\kappa$ B 抑制因子(I $\kappa$ B)基因 mRNA 的表达水平。

**1.3 统计学处理** GraphPad Prism 软件被用于数据分析和图表制作。采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用单因素方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 原代 ICC 形态及免疫荧光鉴定结果** 荧光显微镜下见大多数原代 ICC 的胞体呈现纺锤形或星形,细胞核多为圆形且体积较大,约占所有细胞的 2/3,胞体边缘较为清晰,有 3~5 个明显的突起且突起相互间存在联系,形成网状结构。随着细胞培养时间的延长,ICC 形态特征更加突出。原代培养 ICC 在荧光显微镜下可见明显的 c-kit 阳性信号,见图 1。

**2.2 FD 细胞模型** A 组 ICC 整体呈纺锤形,细胞边缘突起较多,且突起间相互连接成网,细胞核较大,细胞边缘清晰可见;B 组 FD 模型 ICC 整体趋向扁平化,细胞突起较少,网状结构受损,细胞间缝隙明显缩小,见图 2。

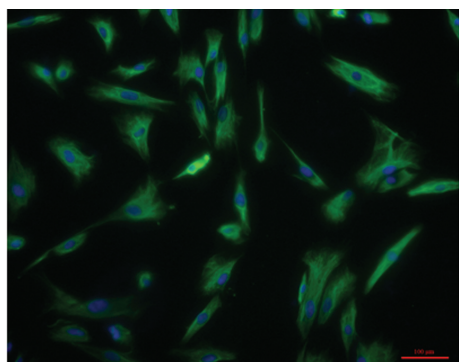
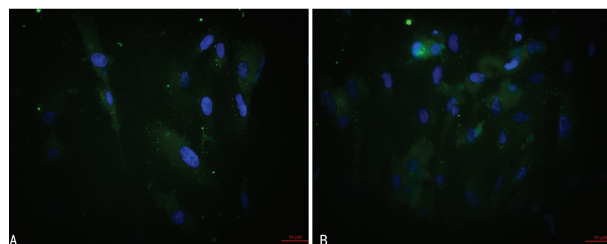


图 1 荧光显微镜下原代 ICC 形态 (免疫荧光染色, ×400)

**2.3 5 组胃肠激素及炎性因子表达水平比较** 与 A 组比较, B 组 MTL、SP、5-HT 的表达水平明显降低, GAS、NO、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达水平明显升高 ( $P < 0.05$ ); 与 B 组比较, C 组 MTL 和 5-HT 表达水平明显上升, GAS、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的表达水平有所下降 ( $P < 0.05$ )。D 组 SP 和 5-HT 表达水平较 B

组明显升高且 NO、IL-6 和 TNF- $\alpha$  表达水平明显下降 ( $P < 0.05$ ); 与 C、D 组比较, E 组 MTL、SP、5-HT 的表达水平均明显升高, GAS、NO、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达水平均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

**2.4 5 组 NF- $\kappa$ B(p65) 表达分布情况** 免疫荧光结果显示: 与 A 组比较, B 组 NF- $\kappa$ B 的表达明显上升; 而与 B 组比较, C、D、E 组 NF- $\kappa$ B 的表达均有所降低, 其中 E 组降低最为明显 ( $P < 0.05$ ), 见图 3。



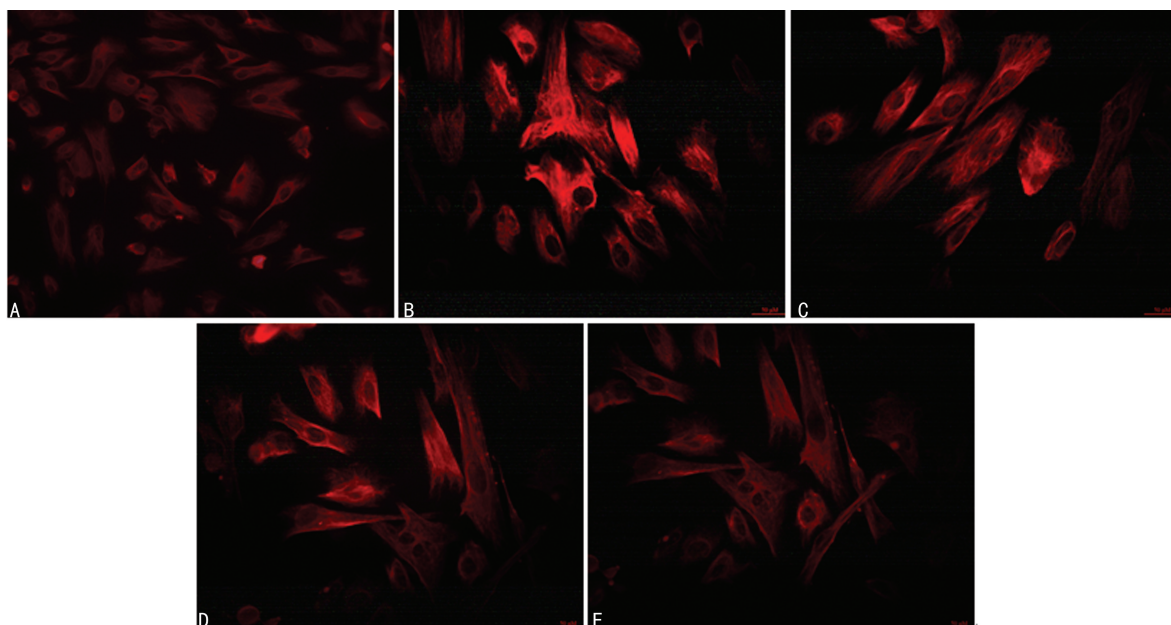
A: A 组; B: B 组

图 2 荧光显微镜下 ICC 形态 (免疫荧光染色, ×400)

表 1 各组胃肠道激素和炎性因子的表达 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

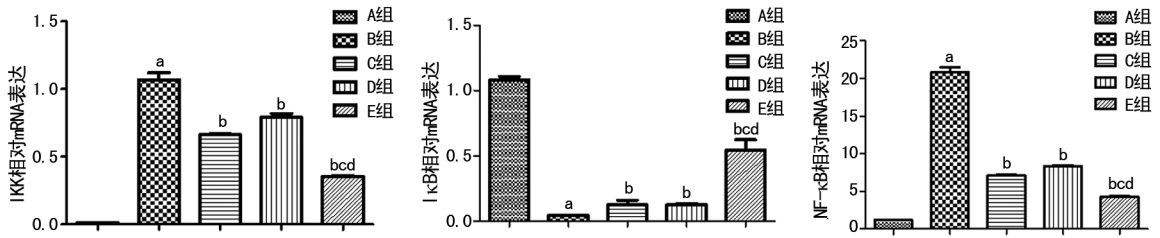
项目	A 组	B 组	C 组	D 组	E 组
GAS(pg/mL)	43.26 ± 0.39	60.90 ± 0.71 <sup>a</sup>	50.18 ± 1.17 <sup>ab</sup>	62.48 ± 1.30 <sup>ac</sup>	41.39 ± 0.61 <sup>bcd</sup>
MTL(pg/mL)	60.39 ± 0.69	25.11 ± 0.31 <sup>a</sup>	37.39 ± 0.67 <sup>ab</sup>	24.30 ± 1.41 <sup>ac</sup>	49.17 ± 1.23 <sup>abcd</sup>
SP(pg/mL)	60.52 ± 0.44	15.15 ± 0.30 <sup>a</sup>	19.85 ± 0.45 <sup>a</sup>	30.12 ± 0.74 <sup>abc</sup>	45.92 ± 1.01 <sup>abcd</sup>
5-HT(pg/mL)	39.96 ± 0.20	14.69 ± 0.21 <sup>a</sup>	27.53 ± 0.17 <sup>ab</sup>	20.92 ± 0.08 <sup>abc</sup>	35.01 ± 0.22 <sup>bcd</sup>
NO(pg/mL)	21.20 ± 0.38	49.47 ± 0.49 <sup>a</sup>	46.16 ± 0.61 <sup>a</sup>	38.78 ± 0.16 <sup>abc</sup>	30.22 ± 0.74 <sup>abcd</sup>
IL-1 $\beta$ (pg/mL)	15.18 ± 0.28	60.61 ± 0.50 <sup>a</sup>	42.27 ± 0.47 <sup>ab</sup>	57.78 ± 0.48 <sup>ac</sup>	30.60 ± 0.24 <sup>abcd</sup>
IL-6(pg/mL)	44.40 ± 0.29	69.41 ± 0.79 <sup>a</sup>	65.75 ± 0.85 <sup>a</sup>	50.42 ± 1.20 <sup>abc</sup>	48.01 ± 0.28 <sup>abcd</sup>
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	36.20 ± 0.54	82.92 ± 0.89 <sup>a</sup>	62.95 ± 0.42 <sup>ab</sup>	60.99 ± 0.53 <sup>ab</sup>	49.72 ± 0.51 <sup>abcd</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 A 组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 B 组比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.05$ , 与 C 组比较; <sup>d</sup>:  $P < 0.05$ , 与 D 组比较



A~E: A~E 组

图 3 5 组 NF- $\kappa$ B(p65) 表达分布情况 (免疫荧光染色, ×400)



<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 A 组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 B 组比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.05$ , 与 C 组比较; <sup>d</sup>:  $P < 0.05$ , 与 D 组比较

图 4 5 组 IKK、IκB、NF-κB(p65)mRNA 表达

**2.5 5 组 IKK、IκB、NF-κB(p65)mRNA 表达水平比较** 与 A 组比较, B 组血清中的 IκB mRNA 的表达水平较低, 而 IKK、NF-κB mRNA 的表达水平较高 ( $P < 0.05$ )。与 B 组比较, C、D 组 IκB mRNA 表达水平较高, 而 IKK、NF-κB mRNA 的表达水平较低 ( $P < 0.05$ ); E 组 IκB mRNA 的表达水平较高, 而 IKK、NF-κB mRNA 的表达水平较低, 且较 C、D 组差异更为明显 ( $P < 0.05$ ), 见图 4。

### 3 讨论

FD 的发病因素众多, 包括上消化道运动障碍、内脏高敏感性、胃酸分泌过多、幽门螺旋杆菌感染、社会、心理、饮食等诸多因素, 其中胃肠道动力障碍和内脏高敏感性被认为是其主要病理基础<sup>[6]</sup>, 也有多项研究及罗马 IV 标准强调幽门螺旋杆菌感染因素的重要性<sup>[1,7-8]</sup>。

胃肠激素是参与消化道机械运动、消化液分泌等生理活动的肽类激素, 主要包括 MTL、GAS、CGRP、Ghrelin 等, 其与相对应受体结合后可通过调控神经递质的合成与释放参与到胃肠机械运动的调节作用中, 其表达水平与 FD 的发生、发展密切相关<sup>[9-11]</sup>。研究证实 NF-κB 信号途径可能参与胃肠激素的合成与分泌, 其激活可以上调胃肠道损伤的炎症因子水平, 在 FD 的发病机制中起关键作用<sup>[2,12-14]</sup>。莫沙必利及米曲菌胰酶片在临床上已被广泛用于治疗包括 FD 在内的一系列功能性胃肠病<sup>[15-17]</sup>。国内外已有不少文献报道莫沙必利联合米曲菌胰酶片治疗 FD, 能够影响患者胃肠激素的表达水平, 有效改善患者胃动力障碍, 从而缓解 FD 症状。本研究检测了 FD 细胞模型中部分胃肠激素 (MTL、GAS) 及神经递质 (SP、5-HT) 的表达情况, 并研究了莫沙必利、米曲菌胰酶片单独治疗及联合治疗前后 MTL、GAS、SP、5-HT 的表达变化。结果显示, 经莫沙必利或米曲菌胰酶片单独处理后, MTL、SP、5-HT 的表达水平均得到一定程度的恢复, 而在莫沙必利和米曲菌胰酶片两者联合处理之后 MTL、SP、5-HT 得到更大程度的恢复。表明两者联合治疗的治疗效果强于各自单独治疗, 可以起到协同作用, 且两者很可能通过改善胃肠激素的表达来发挥其治疗作用。核转录因子 NF-κB 的激活可以促进影响胃肠道损伤的炎症因子表达水平上调, 被认

为在 FD 的发病机制中起到了关键性的作用。因此, 本研究猜测莫沙必利联合米曲菌胰酶片是否是通过影响 NF-κB 的表达, 进一步调控一系列促炎细胞因子的表达水平, 改善胃肠激素的失衡, 从而达到治疗 FD 的效果。本研究在 ICC 上建立了 FD 细胞模型, 发现 NF-κB 信号通路被激活, 经莫沙必利或米曲菌胰酶片单独处理后, NF-κB 信号通路得到一定程度的抑制, 而在莫沙必利和米曲菌胰酶片联合处理之后, NF-κB 信号通路被抑制的程度更大。由此可以推测莫沙必利联合米曲菌胰酶片治疗 FD 的分子机制, 可能是通过抑制 NF-κB 信号通路, 下调炎症反应因子的表达, 从而恢复相关胃肠道激素和神经递质的表达水平。

综上所述, 莫沙必利和米曲菌胰酶片联合治疗对 FD 模型大鼠中失调的胃肠激素及炎症因子具有明显调节作用, 联用效果较单药治疗更为明显。本实验从细胞水平对莫沙必利联合米曲菌胰酶片治疗 FD 的机制进行研究, 试验结果与众多临床试验相印证; 从 NF-κB 信号通路与胃肠激素合成释放的关系切入, 充分探讨了联合治疗的作用机制, 为进一步临床研究提供条件。

### 参考文献

- [1] DOUDAS A, DORSSMAN M D. 罗马 IV 功能性胃肠病 [M]. 方秀才, 侯晓华, 译. 4 版. 北京: 科学出版社, 2016.
- [2] 吴柏瑶, 张法灿, 梁列新. 功能性消化不良的流行病学 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2013, 22(1): 85-90.
- [3] DATTADE D, DATTA A, BHATTACHARJYA S, et al. NF-kappaB mediated transcriptional repression of acid modifying hormone gastrin [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e73409.
- [4] ZHANG G, XIE S, HU W, et al. Effects of electroacupuncture on interstitial cells of Cajal (ICC) ultrastructure and connexin 43 protein expression in the gastrointestinal tract of functional dyspepsia (FD) rats [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 2021-2027.
- [5] DOMINO M, PAWLINSKI B, ZABIELSKI R, et al. C-kit receptor immunopositive interstitial cells (Cajal-type) in the porcine reproductive tract [J]. Acta Vet Scand, 2017, 59(1): 32.
- [6] TALLEY N J. Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy [J]. Korean J Intern Med, 2016, 31(3): 444-456.

综上所述,本研究显示神经妥乐平联合普瑞巴林安全性符合临床治疗需要,也可以部分缓解血液透析患者的慢性疼痛及抑郁,对于血液透析合并带状疱疹后遗神经痛的患者治疗有效安全。但因样本量不足、随访时间短、单中心限制,所得结论还需进一步大规模临床随机对照试验的确定。

## 参考文献

- [1] 王家双,魏星,包佳巾,等.牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物及连续星状神经节注药治疗头面部疱疹后神经痛临床研究[J].中国疼痛医学杂志,2015,21(3):194-196.
- [2] 王支琼,王晓川,曹萍,等.带状疱疹后遗神经痛 154 例危险因素分析[J].中国皮肤性病学杂志,2014,28(11):1189.
- [3] 张琥,何晓峰.综合治疗维持性血液透析患者并发带状疱疹的临床研究[J].医学综述,2012,18(1):154-155.
- [4] BELL R B, VERSCHUEREN D S, DIERKS E J. Management of laryngeal trauma[J]. Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2008, 20(3): 415.
- [5] 胡玉清,梁萌,许树根,等.肾脏病并发带状疱疹发病特点的临床研究[J].临床军医杂志,2008,26(1):33-34.
- [6] MALLICK-SEARLE T, SNODGRASS B, BRANT J M. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology [J]. J Multidiscip Healthc, 2016, 9(4): 447-454.
- [7] LI Q, CHEN N, YANG J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, 15(2): CD006866.
- [8] 周世荣.带状疱疹后遗神经痛的发病机制及治疗进展[J].皮肤病与性病,2011,33(4):204-206.
- [9] JOHNSON R W, BOUHASSIRA D, KASSIANOS G A, et al. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life [J]. BMC Med, 2010, 8(8): 37.
- [10] 乔丽,李菲,田蓉.普瑞巴林联合伐昔洛韦治疗带状疱疹的临床研究[J].中国医药,2013,8(4):543-544.
- [11] 徐武生,于建斌,罗杨,等.50岁以上带状疱疹患者后遗神经痛的影响因素及其防治[J].中国皮肤性病学杂志,2014,28(12):1260-1261,1272.
- [12] 刘波,刘青.神经妥乐平对血液透析患者慢性疼痛的治疗作用[J].中国临床康复,2004,8(23):4838.
- [13] NISHIYAMA T, MATSUKAWA T, YAMASHITA K. Comparison between neurotrophin and mepivacaine for stellate ganglion injection [J]. J Anesth, 2006, 20(3): 240-242.
- [14] YONEDA R, HIROSHI M, YOSHIKAZU I, et al. SART stress induced pathophysiological functions and effects of neurotrophin [M]. New York: Gordon and Breach Science, 1992: 767-773.

(收稿日期:2019-01-09 修回日期:2019-05-29)

(上接第 3252 页)

- [7] YAZDANBOD A, SALIMIAN S, HABIBZADEH S, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication in Iranian patients with functional dyspepsia: a prospective, randomized, placebo-controlled trial [J]. Arch Med Sci, 2015, 11(5): 964-969.
- [8] PRIBADI R R, SYAM A F, KRISNUHONI E. Functional Dyspepsia with Helicobacter pylori Infection [J]. Acta Med Indones, 2017, 49(2): 173-174.
- [9] YAKABI K, YAMAGUCHI N, HOSOMI E. Appetite-regulating gut peptides and functional dyspepsia [J]. Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi, 2016, 113(10): 1672-1681.
- [10] RUSSO F, CHIMIANTI G, CLEMENTE C, et al. Gastric activity and gut peptides in patients with functional dyspepsia: postprandial distress syndrome versus epigastric pain syndrome [J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(2): 136-144.
- [11] KAZEMI M, ESHRAGHIAN A, HAMIDPOUR L, et al. Changes in serum ghrelin level in relation to meal-time in patients with functional dyspepsia [J]. United European Gastroenterol J, 2015, 3(1): 11-16.
- [12] YAGI T, ASAKAWA A, UEDA H, et al. The role of ghrelin in patients with functional dyspepsia and its potential clinical relevance (Review) [J]. Int J Mol Med, 2013, 32(3): 523-31.
- [13] ADDULA M, WILSON V E D, REDDYMASU S, et al. Immunopathological and molecular basis of functional dyspepsia and current therapeutic approaches [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2018, 14(10): 831-840.
- [14] TOMITA T, OSHIMA T, MIWA H. New approaches to diagnosis and treatment of functional dyspepsia [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2018, 20(12): 55.
- [15] QUIGLEY E M M. Prokinetics in the management of functional gastrointestinal disorders [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2017, 19(10): 53.
- [16] YAMAWAKI H, FUTAGAMI S, WAKABAYASHI M, et al. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies [J]. Ther Adv Chronic Dis, 2018, 9(1): 23-32.
- [17] BANG C S, Kim J H, Baik G H, et al. Mosapride treatment for functional dyspepsia: a meta-analysis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(1): 28-42.

(收稿日期:2019-02-02 修回日期:2019-05-23)