

功能性消化不良与脑肠肽的研究进展

毛兰芳, 汪龙德, 张宏伟, 刘俊宏, 杜晓娟, 彭志恒

■背景资料

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见的功能性胃肠病, FD的患病率在不同的人群中表现不同。FD发病的本质日益被认为是脑肠轴的功能异常, 脑肠轴中脑肠肽(brain-gut peptides, BGP)水平的紊乱导致FD的发生。

毛兰芳, 张宏伟, 杜晓娟, 甘肃中医学院中医临床学院 甘肃省兰州市 730000
汪龙德, 刘俊宏, 甘肃中医学院附属医院脾胃病科 甘肃省兰州市 730000
彭志恒, 兰州大学第二附属医院检验科 甘肃省兰州市 730030
毛兰芳, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病中医药防治的研究。国家自然科学基金地区基金资助项目, No. 81360540。甘肃省中医药管理局基金资助项目, Nos. GZK-2012-31, GZK-2013-29
甘肃省科技厅自然科学基金资助项目, No. 1212RJZA088
甘肃省中药药理与毒理学重点实验室基金资助项目, No. ZDSYS-KJ-2013-003
作者贡献分布: 本文综述由毛兰芳、张宏伟及杜晓娟完成; 汪龙德、刘俊宏及彭志恒审核。
通讯作者: 汪龙德, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 730000, 甘肃省兰州市嘉峪关西路732号, 甘肃中医学院附属医院脾胃病科。sue19890129@163.com
电话: 0931-8635100
收稿日期: 2014-11-22 修回日期: 2014-12-06
接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-08

Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, 732 Jiayuguan West Road, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. sue19890129@163.com
Received: 2014-11-22 Revised: 2014-12-06
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-08

Abstract

Functional dyspepsia (FD) is a frequently occurring gastrointestinal disorder, but its etiology and pathogenesis are still unclear because it is associated with multiple factors. As a typically physical and psychological disease, the role of psychological factors in the pathogenesis of FD involves the brain-gut axis, mainly abnormal stimulation processing by the central nervous system and abnormal levels of brain-gut peptides. Brain-gut peptides are the molecular basis of the action of the brain-gut axis, and the brain-gut axis affects the occurrence of FD by regulating the levels of brain-gut peptides. So far, 15 brain-gut peptides associated with FD have been found, which are predominantly expressed in the hypothalamus, medulla oblongata, spinal cord and gastrointestinal mucosa. The aim of this study is to clarify the relationship between brain-gut peptide levels and the occurrence of FD based on brain-gut peptide in terms of their secretion and mechanisms of action.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Functional dyspepsia; Brain-gut axis; Brain-gut peptide; Research progress

Mao LF, Wang LD, Zhang HW, Liu JH, Du XJ, Peng ZH. Functional dyspepsia and brain-gut peptides. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 570-576 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/570.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.570>

Functional dyspepsia and brain-gut peptides

Lan-Fang Mao, Long-De Wang, Hong-Wei Zhang, Jun-Hong Liu, Xiao-Juan Du, Zhi-Heng Peng

Lan-Fang Mao, Hong-Wei Zhang, Xiao-Juan Du, School of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China
Long-De Wang, Jun-Hong Liu, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China
Zhi-Heng Peng, Clinical Laboratory, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360540; Administration of Traditional Chinese Medicine of Gansu Province, Nos. GZK-2012-31 and GZK-2013-29; Natural Foundation of Gansu Provincial Science and Technology Department, No. 1212RJZA088; Key Laboratory of TCM Pharmacology and Toxicology of Gansu Province, No. ZDSYS-KJ-2013-003
Correspondence to: Long-De Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated

■同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

摘要

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见的胃肠道动力疾病和消化内科多发病, FD的发病机制与多种因素有关, 但目前尚未阐明其确切的病因及发病机制. FD属于典型的身心疾病, FD与精神心理因素相互作用的发病机制与脑肠轴的调节障碍有关, 其主要包括中枢神经系统对异常刺激的处理和脑肠肽(brain-gut peptides, BGP)水平的异常. BGP是脑肠轴靶向作用的分子基础, 脑肠轴通过脑肠互动作用调控相关BGP水平的变化, 从而影响FD的发病. 目前发现与FD相关的BGP有15余种, 相关BGP多在下丘脑、延髓、脊髓、胃肠黏膜表达, 本文从相关BGP的分泌及作用机制来阐明其水平变化与FD发病的关系.

© 2015年版版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 功能性消化不良; 脑肠轴; 脑肠肽; 研究进展

核心提示: 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见的胃肠道动力疾病和消化内科多发病. FD发病的本质日益被认为是脑肠轴的功能异常, 目前发现与FD相关的脑肠肽(brain-gut peptides, BGP)有15余种, 相关BGP多在下丘脑、延髓、脊髓、胃肠黏膜表达, 本文从相关BGP的分泌及作用机制来阐明其水平变化与FD发病的关系.

毛兰芳, 汪龙德, 张宏伟, 刘俊宏, 杜晓娟, 彭志恒. 功能性消化不良与脑肠肽的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 570-576 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/570.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.570>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见的功能性胃肠病, 具有特异性上腹痛、餐后饱胀、早饱感、上腹烧灼感、恶心、呕吐及嗳气等起源于胃十二指肠区域的一种或多种症状, 并排除能解释上述症状的任何器质性、系统性或代谢性疾病. 依据罗马III标准, 分为餐后不适综合征(post prandial distress syndrome, PDS)和上腹痛综合征(epigastric pain syndrome, EPS)^[1]. FD的患病率在不同的人群中表现不同, 流行病学调查表明, 欧美国家患病率在20%-25%, 亚洲国家发病率约为8%-23%^[2,3]. 我国FD的患病率总体偏高, 调查

上海18岁以上有消化不良症状的782例患者, 发现FD患者占69%^[4].

迄今为止, 有关FD的病因及发病机制尚未完全明确, 现代医学研究表明^[5,6], 其与遗传易感性、内脏高敏感性(visceral hypersensitivity)、胃肠动力障碍、中枢神经系统失调、外周血免疫激活、胃酸分泌增加、精神心理因素、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、炎症、早期生活应激及脑肠轴功能失调等多种因素有关. FD发病的本质日益被认为是脑肠轴的功能异常, 脑肠轴中脑肠肽(brain-gut peptides, BGP)水平的紊乱导致FD的发生.

1 脑肠轴的释义

胃肠道由中枢神经系统(central nervous system, CNS)、肠神经系统(enteric nervous system, ENS)和自主神经(autonomic nervous system, ANS)3个层次共同支配, 脑肠轴(brain-gut axis)是发生在中枢神经系统和胃肠道(肠神经系统和自主神经系统)之间的双向通信系统. 通过内脏传入通路(免疫调解胃肠激素水平、肠道微生物源性信号分子、脊髓的传入神经元和迷走神经), CNS不断接收从肠道传递的传入信号, 并将各种信号整合后通过植物神经系统和神经-内分泌系统传递到胃肠道内的各种靶细胞, 调控胃肠道的运动感觉^[7,8].

2 BGP的功能

BGP是分布于CNS、ENS及胃肠道内分泌细胞之间的小分子多肽类物质, 主要包括胃肠激素、胃肠神经肽、神经肽3类. 目前已发现的BGP有60多种, 其中与FD有关的多达10余种, 这些BGP主要分布在下丘脑、延髓、脊髓及胃肠道系统. BGP能够连接和调控脑肠轴交互作用的各个环节, 直接参与调节胃肠道的运动、感觉和分泌, 并参与情绪的调控, 具有神经递质和激素双重作用, 是联系认知感情中枢和神经内分泌、ENS与免疫系统之间的双向交通通路^[9].

3 相关BGP

3.1 胃动素 胃动素(motilin, MTL)是近端小肠Mo细胞分泌的胃肠道肽激素, 主要分布在十二指肠和上端空肠, 少量存在于下部小肠、胃窦部及神经组织中. MTL能促进胃肠运动及加速胃排空, 参与调控摄食与情绪, 内源性的

■研究前沿

FD属于典型的身心疾病, FD与精神心理因素相互作用的发病机制与脑肠轴的调节障碍有关, FD发病的本质日益被认为是脑肠轴的功能异常, 脑肠轴中BGP水平的紊乱导致FD的发生.

相关报道

现代医学研究表明, 其与遗传易感性、内脏高敏感性(visceral hypersensitivity)、胃肠动力障碍、中枢神经系统失调、外周血免疫激活、胃酸分泌增加、精神心理因素、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、炎症、早期生活应激及脑肠轴功能失调等多种因素有关。

MTL参与调节消化间期移行复合的运动, 外源性的MTL增加胃窦部收缩, 降低胃底和胃体的收缩。通过放射免疫分析法对兔和人脑组织中提取的MTL前体进行组织序列分析, 证明了MTL是一种BGP^[10]。MTL的调节机能紊乱可能在FD的发病机制中发挥作用, MTL和MTL受体能够诱导血管平滑肌收缩, 这是由于MTL受体在胃黏膜上的平滑肌细胞和神经细胞内存在直接发生的相互作用, 且MTL受体激动剂能诱导FD患者的症状恶化^[11]。研究^[12,13]表明MTL分泌下降会导致FD胃排空延长、收缩减弱或III期收缩缺乏, 这是因为MTL含量的减少必然会引起胃肠动力的障碍。

3.2 胃促生长素 胃促生长素(ghrelin)主要由胃黏膜内分泌细胞及下丘脑弓状核分泌的一种BGP激素, 在大脑皮层、杏仁核、垂体、十二指肠及空肠也有表达, 能够刺激生长激素的分泌和调节能量平衡, 具有保护胃肠黏膜、促进胃肠蠕动及胃酸分泌、改善胃肠动力障碍的作用; ghrelin能够与生长激素释放激素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHSR)结合, 是GHSR的内源性配体^[14]。有研究报告表明, ghrelin及其受体生长激素促泌素受体1a能对中枢神经系统中特殊种群的神经元产生非常广泛复杂的生物学效应^[15]。研究^[13,16]表明ghrelin与FD有密切关系, FD患者血清ghrelin激素水平较正常组发生了明显改变, Arai等^[17]发现FD患者血浆ghrelin水平较健康对照组明显下降, 并延长胃排空。

3.3 胃泌素 胃泌素(gastrin, GAS)主要由胃窦及十二指肠黏膜的G细胞分泌的多肽类激素, 在胰岛D细胞、延髓迷走神经背核、CNS中也少量表达, 具有促进胃肠动力并延缓胃排空, 收缩胃窦和幽门括约肌, 增生修复胃肠道黏膜及增加血流量, 促进胃酸、胃蛋白酶、胰液的分泌及胰岛素、降钙素的释放等作用。Singh等^[18]发现正常水平的GAS可能在调节自发活动和焦虑样行为中发挥直接或间接的作用。大量临床研究提示, FD患者较健康对照组GAS水平明显降低, 经治疗后明显升高, 说明这些药物能提高GAS水平, 促进胃排空^[19]。有关动物实验研究也充分证明^[20,21], FD模型组GAS的含量较正常对照组降低, 经治疗后明显改善, 从而表明这些药物可以促进GAS含量的升高。

3.4 血管活性肠肽 血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)^[22]是一类对胃肠运动有

抑制, 具有神经递质和神经调质双重作用的神经肽, 在CNS、胃肠道中大量表达, 具有抑制胃肠运动及胃排空、减慢小肠运动、降低消化系括约肌的紧张性、扩血管、减少胃酸和GAS分泌、促胰液分泌及抑制胆囊收缩等作用。研究发现^[21]VIP神经松弛反应可能参与了正常人群ENS调控, FD患者血浆VIP水平明显升高, 并伴有胃排空减慢、胃电节律失常等胃肠动力减弱的表现。动物实验中, 模型组大鼠或者小鼠的VIP含量高于正常对照组^[23]。有研究^[24]表明, 多种功能性胃肠病与VIP与相关, 下食管括约肌VIP神经纤维在贲门失弛缓症中低于正常水平。

3.5 瘦素 瘦素(leptin, LP)是与胃肠运动功能联系紧密的一种广泛表达的BGP, 不仅通过成熟的脂肪细胞、下丘脑和胃肠黏膜主细胞产生LP, 在巨噬细胞、T细胞等免疫细胞及胃上皮细胞中也表达^[25]。Cardinal等^[26]研究证实了下丘脑腹内侧核(ventromedial nucleus, VMN)神经元是代谢相关激素LP的作用靶点, 其参与了能量的平衡代谢。LP具有调节胃肠激素、延迟胃排空、保护胃肠黏膜、保护肝脏、平衡能量代谢、免疫炎症反应、抑制摄食、生长生殖发育等作用; 空腹血清LP的含量很低, 而进食后明显改善。大量研究结果也表明, LP在FD等多种胃肠道疾病中表达异常, 餐后胃肠动力明显减弱, 产生早饱感、餐后饱腹不适等胃动力障碍症状^[27]。

3.6 胆囊收缩素 胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)是由小肠I型细胞及神经元进食后分泌的一种胃肠肽, 主要存在于CNS、十二指肠、空肠及结肠中。CCK能延缓胃排空、抑制摄食、引起胃电节律紊乱、促进胆囊收缩、增加胰腺分泌及诱发饱胀感等作用。临床研究^[23]发现, 空腹或进食脂类、蛋白质食物FD患者血浆CCK含量明显升高, 大量实验也充分证实了这一点。研究发现^[28]感觉神经、迷走神经和胰反射共同刺激胰腺分泌CCK, 肠道和胰腺的ENS也参与了胰液的分泌调节。FD患者使用CCK-1拮抗剂后可缓解饱胀不适、恶心呕吐等胃动力障碍的症状^[29], 同时验证了CCK能够延缓胃排空, 且有研究表明CCK是与FD患者PDS关系密切的BGP物质^[30]。

3.7 P物质 P物质(substance P, SP)是首先被确认的、多重分布的BGP, 主要分布在CNS、脊髓背根及ENS(近端小肠和结肠中分泌最多, 肠

嗜铬细胞少量分泌)中, 具有收缩胃肠道平滑肌纤维进而促进胃肠蠕动、保护胃肠道上皮从而修复愈合受损的胃肠道黏膜、产生胃肠道机械感觉过敏、引起肠道痛觉等作用. 研究表明^[22]SP能神经收缩反应也可能参与了正常人群ENS调控, 有学者研究发现FD患者胃黏膜SP含量较健康对照组明显增高; 实验研究证实, FD模型组大鼠血浆SP的浓度升高, 并伴有明显的内脏感觉过敏, 降低FD模型组大鼠血浆SP浓度, 可有效提高胃肠感知痛阈, 消除胃肠道过敏^[31-33].

3.8 5-羟色胺 5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)是一种具有多重生物学效应的BGP, 主要存在于CNS、ENS中, 以肠嗜铬细胞的分泌最多, 具有促进胃肠道运动、调节十二指肠胃反射、调控胃蛋白酶、胃酸的分泌等作用, 并参与调节情感、认知、情绪、睡眠等生理活动. 5-HT^[34]是脑-肠轴上连接CNS和ENS之间关键的神经递质, 有结果显示, FD患者胃黏膜5-HT阳性表达显著增高, 目前已发现5-HT有5-HT1、5-HT2、5-HT3、5-HT4、5-HT7 5种不同的亚型, 所以不仅能够兴奋胆碱能神经、还可以激活非胆碱能神经^[35]. Nakata-Fukuda等^[36]发现低剂量的5-HT3受体拮抗剂雷莫司琼能够改善解FD的不适反应.

3.9 降钙素基因相关肽 降钙素基因相关肽(calcitonin gene related protein, CGRP)是一种多肽, 主要存在于CNS(感觉神经元胞体及末梢)、ENS中(壁内神经丛), 具有调节内脏疼痛、局部胃黏膜血流、胃肠道平滑肌收缩、免疫及炎症反应、胃肠蠕动及保护胃黏膜、扩血管等作用, CGRP参与了迷走神经调控轻度胃肠黏膜刺激的保护作用过程^[37], 主要分为 α -CGRP和 β -CGRP两个亚型^[38]. 研究结果发现CGRP能延迟胃排空, 抑制胃肠道运动, 抑制MTL、CCK、GAS等胃肠道激素分泌, 促进SS等激素的分泌, 结果显示FD大鼠模型组胃窦黏膜CGRP的表达增加^[32,33].

3.10 生长抑素 生长抑素(somatostatin, SS)广泛分布在CNS、ENS中, 主要见于下丘脑、胰腺及胃体和胃窦黏膜的D细胞内, 具有减弱胃肠运动、延迟胃排空、抑制胆囊收缩等作用. SS是一种抑制性的BGP, 可以抑制CCK、MLT、GAS等胃肠激素的分泌及释放, 同时可以抑制唾液、胃液、肠液、胰液、胆汁等消化液的分泌, 还能够抑制多种消化酶的合成与

分泌^[39]. 实验表明FD模型组胃窦及下丘脑SS表达均高于正常对照组, 由此推断推SS与FD密切相关^[40].

3.11 促肾上腺皮质激素释放激素 促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)在人类肥大细胞中的表达, 是一种参与炎症反应和调节内分泌的神经肽. CRH主要在下丘脑的室旁核(paraventricular nucleus of hypothalamus, PVN)、胃肠、胰腺中分泌, 在肾上腺、肝脏、肿瘤中也有分布, CRH及其相关肽主要通过激活G-蛋白偶联的CRH受体在人体系统中发挥功效, 主要促进促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)的分泌及释放, 从而调节胃肠功能抑制胃排空, 促进结肠运动. CRH通过迷走中枢及外周途径参与了胃肠道应激反应过程^[41], 其应激反应中起着举足轻重的作用, 是调解下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统的关键, 在慢性应激小鼠中含量增高, FD患者经治疗后浓度降低, 促进胃排空, 以减弱内脏敏感性^[42,43].

3.12 神经肽Y 神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)是一种广泛分布的神经递质^[7], 主要存在于大脑基底神经节, 在下丘脑、胃肠道、心脏、胰腺、肾上腺中也可以表达, 具有减弱胃肠运动, 减少胃酸分泌, 抑制胃蠕动, 促进十二指肠、空肠和结肠的逆蠕动, 降低食管下括约肌压力的功能^[44], NPY及其受体还参与大脑中的记忆、情绪及调节食物的摄入^[45]. 实验发现FD模型组大鼠体内NPY水平低于正常对照组, FD患者血浆中NPY含量明显降低^[46].

3.13 一氧化氮 一氧化氮(nitric oxide, NO)是BGP中的一种抑制性的神经递质, 主要分布在胃窦肌层ENS和肠道中, 在人类的肠道中以酶、非酶及细菌产生的方式存在. NO能够引起平滑肌(主要包括食管下段括约肌、幽门括约肌、Oddis括约肌和肛门括约肌)舒张, 减弱胃窦收缩从而延迟胃排空, 还可以双向调节胃底容受性反射弧、肠蠕动反射弧的强度. 研究发现胆碱能神经功能异常与FD的发病有关, 而NO属于非肾上腺素能非胆碱能抑制性介质, 其合成及释放NO可以引起早饱及餐后饱胀等症状. Park等^[47]发现一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)基因多态性在FD的发病中具有重要性, 影响遗传易感性的FD患者引起上腹部不适等症状. 研究证实了FD胃液中的NO代谢产物浓度显著高于正常对照组^[48].

创新盘点

BGP是分布于CNS、ENS及胃肠道内分泌细胞之间的小分子多肽类物质, 其中与FD有关的多达10余种, 这些BGP主要分布在下丘脑、延髓、脊髓及胃肠道系统.

应用要点

FD是临床常见的功能性胃肠病, CNS、ENS及ANS相关BGP所组成的脑肠轴在FD发病机制发挥了重要的作用, BGP的合成分泌失调引起胃肠道功能失衡。各个BGP的作用机制不同, 但能够协同作用于FD。迄今为止, FD的防治未有疗效的措施, 这造成了临床诊治的困难, 降低了FD患者的生活质量, 明确FD的发病本质是近年来众多学者关注的重点, 所以本文从相关BGP研究与FD的关系, 提高临床治疗FD的疗效。

3.14 褪黑激素 褪黑激素(melatonin, MT)是松果腺和外周血细胞分泌的一种激素, 也在肠嗜铬细胞中合成分泌, 药理活性广泛, 可以预防CNS和内脏器官受损FD患者的MT分泌相较健康对照人群明显增高^[49]。MT参与FD相关的多个神经递质的代谢分泌, Walecka-Kapica等^[48]的实验发现经MT治疗后, 胃液中NO代谢物的浓度下降, 显著出现在PDS和EPS中, 这说明了MT可以适用于联合治疗FD。

3.15 神经降压素 神经降压素(neurotensin, NT)是一种广泛分布的神经递质, 主要分布在CNS、ENS中, 主要包括垂体、下丘脑、胃窦和十二指肠黏膜, 也可以调制心脑血管、呼吸、内分泌、免疫等多种外周功能系统。NT可抑制胃肠动力, 从而延缓胃排空, 由此推测NT分泌紊乱与FD患者胃排空障碍密切相关, 研究发现胃排空延缓的FD患者空腹和餐后血浆、胃及十二指肠黏膜的NT水平浓度显著高于胃排空正常的FD患者和正常人, 这说明NT在FD的胃动力障碍中发挥了重要的作用^[50]。

4 结论

CNS、ENS及ANS相关BGP所组成的脑肠轴在FD发病机制发挥了重要的作用, BGP的合成分泌失调引起胃肠道功能失衡。各个BGP的作用机制不同, 但能够协同作用于FD。迄今为止, FD的防治未有疗效的措施, 这造成了临床诊治的困难, 降低了FD患者的生活质量, 明确FD的发病本质是近年来众多学者关注的重点, 随着脑肠轴研究的不断深入, BGP参与FD发病已引起了高度重视, 为进一步FD的诊疗研究提供了参考。

5 参考文献

- 1 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553]
- 2 Kumar A, Pate J, Sawant P. Epidemiology of functional dyspepsia. *J Assoc Physicians India* 2012; 60 Suppl: 9-12 [PMID: 23155797]
- 3 Ghoshal UC, Singh R, Chang FY, Hou X, Wong BC, Kachintorn U. Epidemiology of uninvestigated and functional dyspepsia in Asia: facts and fiction. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 235-244 [PMID: 21860815 DOI: 10.5056/jnm.2011.17.3.235]
- 4 Li XB, Liu WZ, Ge ZZ, Zhang DR, Zhao YJ, Dai J, Xue HB, Xiao SD. Analysis of clinical characteristics of dyspeptic symptoms in Shanghai patients. *Chin J Dig Dis* 2005; 6: 62-67 [PMID: 15904423]
- 5 Tack J, Masaoka T, Janssen P. Functional dyspepsia.

- Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 549-557 [PMID: 21934617 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834b7ca8]
- 6 Oshima T, Toyoshima F, Nakajima S, Fukui H, Watari J, Miwa H. Genetic factors for functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 83-87 [PMID: 21443717 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06639.x]
- 7 Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med* 2011; 62: 381-396 [PMID: 21090962 DOI: 10.1146/annurev-med-012309-103958]
- 8 Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides* 2012; 46: 261-274 [PMID: 22979996 DOI: 10.1016/j.npep.2012.08.005]
- 9 Huang W, Jiang SM, Jia L, You LQ, Huang YX, Gong YM, Wang GQ. Effect of amitriptyline on gastrointestinal function and brain-gut peptides: a double-blind trial. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4214-4220 [PMID: 23864786 DOI: 10.3748/wjg.v19.i26.4214]
- 10 Depoortere I. Motilin and motilin receptors: characterization and functional significance. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2001; 63: 511-529 [PMID: 11813507]
- 11 Kamerling IM, Van Haarst AD, Burggraaf J, Schoemaker RC, Biemond I, Heinzerling H, Jones R, Cohen AF, Masclee AA. Motilin effects on the proximal stomach in patients with functional dyspepsia and healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G776-G781 [PMID: 12519743]
- 12 Hu ML, Rayner CK, Wu KL, Chuah SK, Tai WC, Chou YP, Chiu YC, Chiu KW, Hu TH. Effect of ginger on gastric motility and symptoms of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 105-110 [PMID: 21218090 DOI: 10.3748/wjg.v17.i1.105]
- 13 Sanger GJ. Motilin, ghrelin and related neuropeptides as targets for the treatment of GI diseases. *Drug Discov Today* 2008; 13: 234-239 [PMID: 18342799 DOI: 10.1016/j.drudis.2007.10.024]
- 14 Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Inui A. Ghrelin: a gut hormonal basis of motility regulation and functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 67-72 [PMID: 21443713 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06630.x]
- 15 Song L, Zhu Q, Liu T, Yu M, Xiao K, Kong Q, Zhao R, Li GD, Zhou Y. Ghrelin modulates lateral amygdala neuronal firing and blocks acquisition for conditioned taste aversion. *PLoS One* 2013; 8: e65422 [PMID: 23762368 DOI: 10.1371/journal.pone.0065422]
- 16 Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K. Ghrelin and functional dyspepsia. *Int J Pept* 2010; 2010: pii: 548457 [PMID: 20721353 DOI: 10.1155/2010/548457]
- 17 Arai M, Matsumura T, Tsuchiya N, Sadakane C, Inami R, Suzuki T, Yoshikawa M, Imazeki F, Yokosuka O. Rikkunshito improves the symptoms in patients with functional dyspepsia, accompanied by an increase in the level of plasma ghrelin. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 62-66 [PMID: 22260823 DOI: 10.5754/hge11246]
- 18 Singh P, Cobb S, Rengifo-Cam W, Deng X, Willis W, Li Q. Locomotor activity and behavior of mutant mice deleted for gastrin gene expression.

- J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 269-278 [PMID: 15082883]
- 19 Walecka-Kapica E, Klupińska G, Stec-Michalska K, Olszowiec K, Pawłowicz M, Chojnacki C. [Gastrin secretion in patients with functional dyspepsia]. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 26: 362-365 [PMID: 19606674]
 - 20 Keto Y, Hirata T, Takemoto Y, Yamano M, Yokoyama T. Influence of gastric acid on gastric emptying and gastric distension-induced pain response in rats--effects of famotidine and mosapride. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 147-153, e88 [PMID: 22066725 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01809.x]
 - 21 Tomita R. Regulation of vasoactive intestinal peptide and substance P in the human pyloric sphincter. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 1403-1406 [PMID: 19950799]
 - 22 Ivanova M, Belcheva S, Belcheva I, Stoyanov Z, Tashev R. Modulatory effect of VIP injected into hippocampal CA1 area on anxiety in olfactory bulbectomized rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2014; 74: 317-327 [PMID: 25231851]
 - 23 Zhang ZH, Qin CK, Wu SD, Xu J, Cui XP, Wang ZY, Xian GZ. Roles of sphincter of Oddi motility and serum vasoactive intestinal peptide, gastrin and cholecystokinin octapeptide. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4730-4736 [PMID: 24782626 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4730]
 - 24 Villanacci V, Annese V, Cuttitta A, Fisogni S, Scaramuzzi G, De Santo E, Corazzi N, Bassotti G. An immunohistochemical study of the myenteric plexus in idiopathic achalasia. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 407-410 [PMID: 19834336 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181bc9ebf]
 - 25 Mackey-Lawrence NM, Petri WA. Leptin and mucosal immunity. *Mucosal Immunol* 2012; 5: 472-479 [PMID: 22692456 DOI: 10.1038/mi.2012.40]
 - 26 Cardinal P, André C, Quarta C, Bellocchio L, Clark S, Elie M, Leste-Lasserre T, Maitre M, Gonzales D, Cannich A, Pagotto U, Marsicano G, Cota D. CB1 cannabinoid receptor in SF1-expressing neurons of the ventromedial hypothalamus determines metabolic responses to diet and leptin. *Mol Metab* 2014; 3: 705-716 [PMID: 25352999 DOI: 10.1016/j.molmet.2014.07.004]
 - 27 Yarandi SS, Hebbard G, Sauer CG, Cole CR, Ziegler TR. Diverse roles of leptin in the gastrointestinal tract: modulation of motility, absorption, growth, and inflammation. *Nutrition* 2011; 27: 269-275 [PMID: 20947298 DOI: 10.1016/j.nut.2010.07.004]
 - 28 Konturek SJ, Pepera J, Zabielski K, Konturek PC, Pawlik T, Szlachcic A, Hahn EG. Brain-gut axis in pancreatic secretion and appetite control. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 293-317 [PMID: 14566070]
 - 29 Parkman HP, Camilleri M, Farrugia G, McCallum RW, Bharucha AE, Mayer EA, Tack JF, Spiller R, Horowitz M, Vinik AL, Galligan JJ, Pasricha PJ, Kuo B, Szarka LA, Marciani L, Jones K, Parrish CR, Sandroni P, Abell T, Ordog T, Hasler W, Koch KL, Sanders K, Norton NJ, Hamilton F. Gastroparesis and functional dyspepsia: excerpts from the AGA/ANMS meeting. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 113-133 [PMID: 20003077 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01434.x]
 - 30 Dizdar V, Spiller R, Singh G, Hanevik K, Gilja OH, El-Salhy M, Hausken T. Relative importance of abnormalities of CCK and 5-HT (serotonin) in Giardia-induced post-infectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 883-891 [PMID: 20132151 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04251.x]
 - 31 Ang D, Pauwels A, Akyuz F, Vos R, Tack J. Influence of a neurokinin-1 receptor antagonist (aprepitant) on gastric sensorimotor function in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e830-e838 [PMID: 23991829 DOI: 10.1111/nmo.12210]
 - 32 Dömötör A, Peidl Z, Vincze A, Hunyady B, Szolcsányi J, Kereskay L, Szekeres G, Mózsik G. Immunohistochemical distribution of vanilloid receptor, calcitonin-gene related peptide and substance P in gastrointestinal mucosa of patients with different gastrointestinal disorders. *Inflammopharmacology* 2005; 13: 161-177 [PMID: 16259736]
 - 33 Dömötör A, Kereskay L, Szekeres G, Hunyady B, Szolcsányi J, Mózsik G. Participation of capsaicin-sensitive afferent nerves in the gastric mucosa of patients with Helicobacter pylori-positive or-negative chronic gastritis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 411-417 [PMID: 17195120]
 - 34 O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2015; 277: 32-48 [PMID: 25078296 DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027]
 - 35 Witte AB, D'Amato M, Poulsen SS, Laurent A, Knuhtsen S, Bindslev N, Hansen MB, Schmidt PT. Duodenal epithelial transport in functional dyspepsia: Role of serotonin. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2013; 4: 28-36 [PMID: 23755368 DOI: 10.4291/wjgp.v4.i2.28]
 - 36 Nakata-Fukuda M, Hirata T, Keto Y, Yamano M, Yokoyama T, Uchiyama Y. Inhibitory effect of the selective serotonin 5-HT₃ receptor antagonist ramosetron on duodenal acidification-induced gastric hypersensitivity in rats. *Eur J Pharmacol* 2014; 731: 88-92 [PMID: 24632457 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.02.040]
 - 37 Ko JK, Cho CH. Adaptive cytoprotection and the brain-gut axis. *Digestion* 2011; 83 Suppl 1: 19-24 [PMID: 21389724 DOI: 10.1159/000323400]
 - 38 Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2014; 94: 1099-1142 [PMID: 25287861 DOI: 10.1152/physrev.00034.2013]
 - 39 Svensson E, Kim O, Parker D. Altered GABA and somatostatin modulation of proprioceptive feedback after spinal cord injury in lamprey. *Neuroscience* 2013; 235: 109-118 [PMID: 23333673 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.01.017]
 - 40 Ling J, Wei L, Zhang Y, Liang G, Wang D, Liu Y, Li Y. [Effect of method of soothing liver and regulating qi on expression of gastrin and somatostatin in hypothalamus, castric antrum of functional dyspepsia rats]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2010; 35: 3069-3073 [PMID: 21355285]
 - 41 Paschos KA, Kolios G, Chatzaki E. The corticotropin-releasing factor system in inflammatory bowel disease: prospects for new therapeutic approaches. *Drug Discov Today* 2009; 14: 713-720 [PMID: 19379831 DOI: 10.1016/j.drudis.2009.04.002]
 - 42 Böhmelt AH, Nater UM, Franke S, Hellhammer

■名词解释

脑肠肽(BGP): 分布于CNS、ENS及胃肠道内分泌细胞之间的小分子多肽类物质, 主要包括胃肠激素、胃肠神经肽、神经肽三类。

■同行评价

本文的科学性、
可读性尚可。

- DH, Ehlert U. Basal and stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with functional gastrointestinal disorders and healthy controls. *Psychosom Med* 2005; 67: 288-294 [PMID: 15784796]
- 43 Kritas SK, Saggini A, Cerulli G, Caraffa A, Antinolfi P, Pantalone A, Rosati M, Tei M, Speziali A, Saggini R, Conti P. Corticotropin-releasing hormone, microglia and mental disorders. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014; 27: 163-167 [PMID: 25004828]
- 44 Śliwińska-Mossoń M, Borowiecka K, Milnerowicz H. [Neuropeptides Y, YY, PP and their clinical significance]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2013; 67: 631-636 [PMID: 24018426]
- 45 Díaz-Cabiale Z, Flores-Burgess A, Parrado C, Narváez M, Millón C, Puigcerver A, Coveñas R, Fuxe K, Narváez JA. Galanin receptor/neuropeptide y receptor interactions in the central nervous system. *Curr Protein Pept Sci* 2014; 15: 666-672 [PMID: 25175455]
- 46 Jonsson BH, Hellström PM. Motilin- and neuropeptide Y-like immunoreactivity in a psychophysiological stress experiment on patients with functional dyspepsia. *Integr Physiol Behav Sci* 2000; 35: 256-265 [PMID: 11330489]
- 47 Park JM, Baeg MK, Lim CH, Cho YK, Choi MG. Nitric oxide synthase gene polymorphisms in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 72-77 [PMID: 24114042 DOI: 10.1007/s10620-013-2886-4]
- 48 Walecka-Kapica E, Klupińska G, Harasiuk A, Felicka E, Foryś S, Chojnacki C. [The influence of melatonin on concentration of nitric oxide metabolites in gastric juice in subjects with functional dyspepsia]. *Pol Merkur Lekarski* 2007; 22: 332-335 [PMID: 17679361]
- 49 Arushanian ÉB. [Melatonin as a drug: present status and perspectives]. *Eksp Klin Farmakol* 2014; 77: 39-44 [PMID: 25102735]
- 50 He MR, Song YG, Zhi FC. Gastrointestinal hormone abnormalities and G and D cells in functional dyspepsia patients with gastric dysmotility. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 443-446 [PMID: 15637765]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

