

基于脑肠轴理论探讨针刺治疗功能性消化不良的研究思路

何元琴¹, 杨改琴²

(1. 陕西中医药大学, 咸阳 712046; 2. 陕西省中医医院, 西安 710000)

【摘要】 功能性消化不良(FD)是临床上常见的功能性胃肠病之一, 症状显著的 FD 患者生活质量显著下降。针刺疗法是目前一种治疗 FD 有效的干预措施。随着生物-心理-社会医学模式的出现, 脑肠肽、脑肠互动机制在 FD 的发病过程中起着越来越重要的作用。该文从脑肠轴理论探讨针刺治疗 FD 的研究思路, 并为针刺治疗 FD 提供更确切的临床理论依据和诊断依据。

【关键词】 针刺疗法; 消化不良; 脑肠轴; 脑肠肽; 综述

【中图分类号】 R246.1 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2020.13.1104

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指位于上腹部的一个或一组症状, 主要表现为餐后饱胀不适、早饱感、上腹痛、上腹部烧灼感, 但其临床表现不能用器质性、系统性或代谢性疾病等来解释^[1]。依据罗马 III 诊断标准, FD 分为餐后不适综合征(postprandial distress syndrome, PDS)和上腹痛综合征(epigastric pain syndrome, EPS)。本病发病机制尚未明确, 现代医学研究发现其多与幽门螺杆菌感染、胃肠动力异常、中枢神经系统、肠神经系统及自主神经功能改变、激素紊乱、内脏感觉高敏、社会心理因素及脑肠轴功能失调等多种因素有关。流行病学研究显示, 本病广泛存在, 我国患病率约 20%^[2]。由于病情反复发作, FD 患者生活质量明显下降, 不少患者存在严重的心境障碍。针刺疗法作为 FD 优势治疗方案之一, 具有良好的调节胃肠道效应, 其机制主要表现在改善胃肠免疫和调节胃肠运动。随着生物-心理-社会医学模式的出现, 脑肠互动机制在 FD 的发病过程中起着越来越重要的作用。现代研究发现, 脑肠轴(brain-gut axis, BGA)中脑肠肽激素水平调节异常是 FD 发生的重要因素, 针刺疗法可通过调节脑肠肽及干预相关神经递质传导, 从而调节胃肠功能, 发挥治疗作用。因此, 笔者试从 BGA 理论探讨针刺治疗 FD 的研究思路, 并为针刺治疗 FD 提供更确切的临床理论依据和

诊断依据, 现报道如下。

1 FD 与 BGA

BGA 是中枢神经系统与胃肠道功能相互作用的双向调节轴, 是联络中枢神经系统(central nervous system, CNS)、肠神经系统(enteric nervous system, ENS)和自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)的双向作用通路。大脑的各级中枢接受并整合传入的信息, 通过自主神经系统或神经-内分泌系统将调控信息传送到肠神经系统, 或是直接调控胃肠的效应细胞。这个过程精细而复杂, 只有通过 BGA 的调控作用才能使胃肠道适应内外环境的变化, 实现其生理功能。因此, BGA 对胃肠动力的调节十分重要。

1.1 CNS 与针刺效应

随着功能性磁共振、正电子发射计算机断层扫描、单光子发射计算机断层扫描、脑电图等脑功能成像技术的广泛应用, 众多研究^[3-7]均表明 FD 患者存在 CNS 结构和功能的改变, 而针刺疗法可通过刺激 CNS 来改善 FD 的脑网络, 包括情绪、注意力、认知、控制及默认网络, 从而对胃肠道产生影响, 改善 FD 患者的症状和情绪。此外, 针刺也可通过特异性激活大脑皮质特定功能区域, 从而达到改善 FD 患者症状的作用。胡伟等^[8]发现针刺足三里可明显激活 FD 患者脑部颞叶、下丘

作者简介:何元琴(1997—), 女, 2018 级硕士生, Email:1776932964@qq.com

通信作者:杨改琴(1965—), 女, 教授, 硕士生导师, Email:yanggq-01@163.com

脑、海马回、扣带回等区域,并依据穴位-经络-中枢-胃肠道的互动机制,认为针刺足三里治疗FD的机制为通过针刺足三里激活FD患者的边缘区、下丘脑等脑功能区,从而能达到对FD的治疗作用。众多影像学者^[9-11]亦证实,针刺足阳明胃经穴可协同整合边缘系统-大脑情绪、认知、运动脑区网络,且针刺不同穴位所调控的脑区不同。上述研究均表明,针刺对CNS的调节是其调节脑肠功能从而治疗FD的重要环节。

1.2 ENS与针刺效应

ENS是指由胃肠壁内的神经元、神经递质、蛋白质以及支持细胞组成的网状系统,其中,肠神经元胶质细胞(enteric glia cells, EGCs)为ENS主要组成成分,在调节胃肠功能、维持肠内稳态中起着主导作用^[12]。此外,ENS可分为肌间神经丛与黏膜下神经丛,前者与胃肠道正常张力和蠕动运动的发生密切相关,后者主要调控胃肠分泌和局部血流。因ENS的神经元成分、分泌的神经递质及其独立完成神经反射的功能与大脑功能很相似,故肠道被称为人体的第二大脑或肠微型脑^[13]。康朝霞^[14]研究发现FD模型大鼠胃窦及十二指肠组织中神经元明显受损,且EGCs表现异常增殖及激活,经电针足三里及内关穴后,受损的肠神经元及EGCs得到有效恢复,说明针刺可促进ENS的恢复。肠神经元会释放不同递质来调节胃肠运动,如乙酰胆碱、P物质、5-HT等兴奋性递质及一氧化氮和血管活性肠肽等抑制性递质。李瑞午等^[15]研究发现,对FD患者足三里和胃俞进行针刺治疗后,其神经元密度下降,灰度值上升,且胃窦及胃底一氧化氮合成酶活性恢复到正常水平,从而胃底张力、胃窦动力得到改善,缓解了FD患者的临床症状。此外,针刺足三里穴能兴奋交感神经,继而影响胃壁神经丛的节细胞,使胃肠道活动发生改变,这也是针刺调节胃肠功能的机制之一。

1.3 ANS与针刺效应

ANS包括发自胸腰髓的交感神经和起源于脑干、骶髓的副交感神经,其通过内在神经丛的局部反射和中枢神经的各级中枢反射实现对胃肠功能的调节作用。其中,副交感神经对胃肠运动的调节起主要作用,当副交感神经过度兴奋时,可引起胃肠活动加强,而交感神经对胃肠活动起抑制作用。部分学者^[16]通过心率变异性分析研究发现,对于伴有胃排空延迟的FD患者,其餐后副交感神经的活动度降低。此外,亦有研究发现,针刺内关、足三里和天枢穴可以调节FD患者迷走神经

和交感神经活动的平衡比,增加迷走神经活动性,降低交感神经兴奋性,从而调节自主神经的功能状态,达到改善胃肠动力的作用^[17-18]。由此可见,针刺调节ANS在改善胃肠功能中具有重要作用。

2 FD与脑肠肽(brain-gut peptide, BGP)

BGP是负责中枢神经系统、肠神经系统和胃肠道效应细胞之间的神经传递的物质,主要包括胃肠激素、胃肠神经肽、神经肽3类。这些神经递质或肽类激素主要存在于下丘脑、延髓、脊髓及胃肠道系统,可直接对胃肠功能和情绪进行调控,负责连接和调控BGA交互作用的各个环节。目前发现同时存在于脑和胃肠道的BGP已超过60种,而与FD相关的BGP有10余种。

2.1 兴奋胃肠动力相关BGP

2.1.1 胃动素(motilin, MTL)

MTL由小肠上段Mo细胞分泌,主要分布在十二指肠和上段空肠,少量存在于胃窦及下段小肠。MTL的变化是FD患者胃动力紊乱的主要原因。MTL的生理功能是促进胃肠运动及加速胃排空,MTL通过影响消化间期复合肌电活动III相发挥促进小肠蠕动,调节胃肠运动的作用,MTL水平降低会导致胃收缩减弱或消化间期肌电活动III相收缩缺乏。Sanger GJ^[19]认为,FD患者出现胃收缩减弱、胃排空延迟或消化间期肌电活动III相收缩缺乏均与MTL分泌不足有关,其研究发现FD患者血清MTL含量低于正常对照组。胡淑娟等^[20]也证实FD胃排空延长与MTL分泌下降有关。任秦有等^[21]针刺FD患者足三里后发现FD患者MTL水平较未针刺前有显著提高,且FD患者胃排空症状较前明显改善,说明针刺可促进FD患者MTL的分泌,从而改善FD患者胃功能。

MTL也存在于中枢神经组织中,参与调控摄食与情绪。已有研究表明,MTL可作为中枢神经递质参与摄食、焦虑等行为及情绪的整合作用,这一作用可能与伴心境障碍的FD患者出现胃动力异常有关^[22]。徐派的^[23]发现电针能有效干预肝郁脾虚型FD大鼠的行为学症状,并且可以极大改善FD的症状,促进大鼠消化功能的恢复。杨洋等^[24]研究显示辨证针刺较普通针刺更能显著提高FD患者MTL水平,且辨证针刺组生活质量评分及尼平消化不良指数均明显增高,进一步证明针刺可促进FD患者MTL的分泌,并且可改善FD患者消化不良症状,从而提高FD患者的生活质量。

2.1.2 胃泌素(gastrin, GAS)

GAS 即促胃液素, 主要分泌于十二指肠黏膜及胃窦中的 G 细胞, 其生理功能为促进胃肠动力、延缓胃排空, 具有促进胃酸、胃蛋白酶、胰液的分泌, 收缩幽门括约肌、促进受损胃肠道黏膜的增生修复、增加黏膜血流量及促进胰岛素和降钙素的释放等作用^[25]。大量临床研究发现, FD 患者血清 GAS 水平偏低, 经针刺治疗后 GAS 水平明显升高^[24, 26]。相关动物实验证实, 电针治疗可调节 FD 模型大鼠血清中 GAS 的表达, 加速胃排空, 改善 FD 症状^[27]。蔡玮^[28]采用针刺胃的俞募穴治疗 FD 模型大鼠, 发现胃俞+中脘组 GAS 水平明显升高, 且胃俞+中脘组大鼠进食量及饮水量也显著提高, 说明针刺可促进 FD 大鼠 GAS 的分泌, 能发挥促胃动力的作用。

2.1.3 促生长素(Ghrelin)

Ghrelin 是由胃黏膜内分泌细胞及下丘脑弓状核分泌的一种胃肠激素^[25], 亦称生长激素促分泌素, 具有刺激生长激素的分泌、促进胃排空、改善胃肠动力障碍、保护胃肠黏膜及促进胃酸分泌等作用。Ghrelin 与 FD 有密切关系, Yagi T 等^[29]认为它在调节胃动力和食欲中起重要作用, 并发现 FD 患者血浆 Ghrelin 水平较健康对照组明显下降。羊燕群等^[30]通过针刺 FD 大鼠足三里穴观察血清中 Ghrelin 的变化, 结果发现针刺后 FD 大鼠血清中 Ghrelin 水平明显提高, 确切表明针刺具有改善胃排空的作用。张丹华^[31]研究了针刺胃俞募配穴对 FD 患者 Ghrelin 水平的影响, 结果发现对 FD 患者胃俞募配穴进行常规针刺治疗后, Ghrelin 水平较健康组明显改善, 说明针刺可促进 FD 患者 Ghrelin 激素的分泌, 从而发挥胃肠调节的作用。

2.1.4 P 物质(substance P, SP)

SP 是最先发现的 BGP, 广泛分布于人体中枢、胃肠及脊髓背根神经系统中。SP 在胃肠道的主要作用是加强肠道平滑肌收缩, 促进肠蠕动和胃排空, 是胃肠运动调节中重要的兴奋性神经递质。蔡敏杰^[32]在研究中发现, FD 患者胃窦黏膜内 SP 表达水平高于正常人, 提示 SP 在 FD 发病中起一定作用。实验研究证实, FD 模型大鼠胃窦组织中 SP 的表达明显下降, 针刺足三里后大鼠胃窦组织 SP 含量明显上升, 说明胃窦组织中的 SP 对胃肠运动调节起促进作用, 针刺可促进胃窦组织中 SP 的分泌, 从而起到调节胃运动的作用^[33-34]。

2.1.5 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)

5-HT 是重要的脑肠轴神经递质, 广泛存在于胃肠

道和中枢神经系统中, 其中 95%由胃肠道嗜铬细胞分泌。5-HT 既可调节胃肠道动力, 又可调控内脏感觉, 具有促进胃肠道运动和调节胃肠蠕动及调节情绪、认知、睡眠等作用。目前研究^[35]报道发现, 5-HT 受体共分为 7 种亚型(5-HTR1~5-HTR7)及 15 种亚亚型, 在不同种属之间, 5-HT 通过与不同的受体结合, 发挥着对胃动力的不同影响。有学者^[36]研究发现, FD 患者血清 5-HT 阳性表达显著高于正常人, FD 患者十二指肠黏膜组织中 5-HT3 受体的表达明显增加^[37], 均说明 5-HT 与 FD 发病密切相关。陈海军^[38]发现, FD 模型大鼠十二指肠 5-HT 表达低于正常组, 电针治疗能促进 FD 模型大鼠十二指肠 5-HT 表达, 并达到正常大鼠水平, 说明电针治疗可通过调节 5-HT 水平起到改善胃肠功能的作用。

2.2 抑制胃肠动力相关 BGP

2.2.1 胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)

CCK 是由小肠 I 型细胞及神经元进食脂质、蛋白质类食物后分泌的一种胃肠肽, 主要存在于中枢神经系统和肠道中。CCK 具有延缓胃排空、抑制摄食、促进胆囊收缩及胰腺分泌并诱发饱胀感等作用。有学者^[39]研究发现 FD 患者血浆 CCK 浓度升高, 可增加胃肠道黏膜的敏感性, 而 CCK 拮抗剂可显著缓解进食脂质饮食后出现的消化不良症状。杨宇等^[40]发现老年 FD 患者血浆 CCK 浓度明显升高, 并且会引起胃电节律异常, 从而导致胃动力障碍, 说明 CCK 与 FD 发病密切相关。盛建文等^[41]通过大量临床研究发现, FD 患者血浆 CCK 含量明显高于正常人, 经针刺治疗后血浆 CCK 水平显著下降, 说明针刺具有抑制 CCK 分泌及促进胃肠功能活动的作用。

2.2.2 血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)

VIP 是胃肠道抑制性运动神经元的核心递质之一, 具有神经递质和神经调质双重作用, 主要分布在中枢神经系统及胃肠道中, 具有抑制胃肠运动、延缓胃排空、减少胃酸分泌、促进胰液分泌、抑制胆囊收缩及扩张血管等多种作用。大量研究发现^[36, 42-43], FD 模型大鼠血清及胃窦组织中 VIP 含量明显升高, 提示 VIP 水平分泌升高可能导致 FD 发病。相关临床研究发现, FD 患者血浆 VIP 水平明显高于正常人, 并伴有胃排空延迟、胃电节律失常等表现, 说明 VIP 在 FD 胃动力障碍的发病机制中有一定作用^[44]。实验研究证实, FD 模型大鼠外周和中枢 VIP 及相应受体水平明显升高, 经电针治

疗后大鼠 VIP 及其相应受体水平显著下降,说明针刺治疗可通过调节神经内分泌网络下调 VIP 分泌,达到恢复胃肠动力和改善胃肠功能的作用^[23]。

2.2.3 生长抑素(somatostatin, SS)

SS 广泛分布在中枢和肠神经系统中,主要见于下丘脑、胰腺和胃体及胃窦黏膜的 D 细胞内^[25]。SS 是一种抑制性 BGP,能抑制 MTL、GAS、CCK 等多种胃肠激素的分泌及释放,抑制唾液、胆汁、胃液、胰液、肠液等消化液的合成,抑制胃肠运动及胆囊收缩,还具有抑制多种消化酶的合成与释放。临床研究发现,FD 患者胃窦黏膜及血浆 SS 含量明显高于健康人,提示 SS 含量增高与 FD 发病相关^[45-46]。马培宏^[46]研究发现,单用胃下合穴针刺可显著改善 FD 患者血浆 SS 水平。实验研究证实,FD 模型大鼠血清 SS 分泌显著升高,经针刺治疗后 SS 含量明显下降,说明针刺能调节 FD 大鼠 SS 表达,具有加速胃排空,改善胃功能的作用^[27]。

2.2.4 降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)

CGRP 广泛分布于中枢及肠神经系统中,主要存在于感觉神经元胞体及末梢和壁内神经丛中,具有调节胃肠运动、增加胃肠道黏膜的血流、调节胃肠道平滑肌的收缩、调节内脏疼痛和扩血管等保护胃肠功能的作用。徐勇等^[47]认为 FD 患者存在胃机械感觉过敏,且 CGRP 与 FD 患者胃机械感觉阈值相关,存在胃机械感觉过敏的 FD 患者胃黏膜 α CGRP-mRNA 表达异常增高,且其含量与胃机械感觉阈值呈负相关。强黎明等^[48]研究发现 FD 患者血浆 CGRP 表达水平明显下降,进一步提示 CGRP 表达异常是 FD 发病机制之一,且通过临床观察发现,电针可有效降低 FD 患者 CGRP 水平,并可显著改善 FD 患者临床症状。有动物实验证实,电针可显著降低 FD 大鼠中枢与外周的 CGRP 及其受体 RAMP1 的含量,从而降低 FD 大鼠胃肠道的敏感性^[23],说明电针可通过调节 CGRP 的分泌达到调节胃肠道功能的作用。

2.2.5 神经降压素(neurotensin, NT)

NT 广泛分布于中枢及胃肠神经系统中,主要见于垂体、下丘脑、胃窦和十二指肠黏膜,是一种抑制性神经递质,具有抑制胃酸分泌、减慢胃蠕动、增加小肠逆蠕动、控制脂质摄入等抑制胃肠运动、延缓胃排空的作用。何美蓉等^[49]发现,胃排空延缓的 FD 患者血浆、胃及十二指肠黏膜的 NT 水平均显著高于胃排空正常的 FD 患者和正常人,说明 NT 与 FD 的胃动力障碍密切

相关。有动物实验发现,FD 模型大鼠血浆 NT 含量明显增加,电针可有效降低 FD 大鼠下丘脑、胃窦、回肠及血浆中 NT 的表达,加快胃排空及小肠推进^[50],提示电针可有效调节 FD 大鼠 NT 的表达,达到改善胃肠动力障碍的作用。

2.2.6 神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)

NPY 在中枢和肠道交感神经丛中广泛分布,主要存在于大脑基底神经节,是重要的抑制性神经递质,具有抑制胃酸分泌、减弱胃肠运动、促进肠道逆蠕动、减小食管下括约肌压力等功能。有临床研究发现,FD 患者血浆中 NPY 含量明显低于健康人,针刺足三里及内关穴可提高 FD 患者血浆 NPY 水平^[17,36,41,50],说明针刺可通过促进 NPY 的分泌来改善胃肠功能,促进胃肠排空。

2.2.7 瘦素(leptin, LP)

LP 是一种广泛分布的 BGP,主要由下丘脑和胃肠黏膜组织细胞分泌,受中枢及外周神经的调配,LP 通过自身及与其他脑肠肽协同作用参与抑制胃排空、产生饱腹感的作用,在 FD 的发病机制中起重要作用。张婷婷^[51]发现 FD 患者血清 LP 水平低于正常人,通过胃合募配穴针刺治疗后,FD 患者血浆 LP 水平显著升高,且 FD 患者消化不良症状得到明显改善,说明针刺可调节 FD 患者 LP 水平,改善胃肠动力。但有研究^[43]发现,FD 大鼠胃窦组织及血清 LP 水平均明显增高,LP 水平异常导致胃动力障碍,从而引起 FD 发病。因此,对于 FD 患者 LP 水平的变化暂无统一结果,可能是与 LP 本身作用机制尚未明确有关,亦有可能跟 FD 两种亚型的临床症状不同有关。

2.2.8 一氧化氮(nitric oxide, NO)

NO 是一种重要的抑制性神经递质,主要由氮能神经元中一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)分泌,多分布在胃窦肌层神经丛和肠道中,主要以酶、非酶或细菌产生的方式存在,具有抑制胃肠肌肉收缩、抑制胃肠蠕动、延迟胃排空的作用,此外,还可以双向调节胃底容受性反射弧、肠蠕动反射弧的强度。NOS 可分为原生型 NOS(c NOS)和诱生型 NOS(i NOS),其中 c NOS 包括神经型 NOS(n NOS)和内皮型 NOS(e NOS)。c NOS 可以产生低水平的 NO 以维持生理活性;i NOS 可产生大量 NO,调节胃肠道的舒张,同时黏膜的炎症和免疫应激可增加 i NOS 的表达。还有学者^[52]研究发现,n NOS 基因多态性与 FD 易感性相关,并影响 FD 患

者的饱腹感,说明 NOS 基因多态性在 FD 发病机理中具有重要作用。亦有学者^[53]研究发现,PDS 患者十二指肠黏膜中 i NOS 水平明显高于正常对照组,且其表达与上腹胀呈正相关,进一步说明 NOS 参与 FD 发病。王柳等^[54]实验发现,FD 模型大鼠胃窦运动幅度及迷走神经背核区 NR1 表达明显低于空白对照组,血清 NO 含量高于空白对照组,经针刺胃俞募穴治疗后,FD 模型大鼠胃窦运动幅度增加,迷走神经背核区 NR1 表达增高,且血清 NO 含量降低,说明电针胃俞募穴具有调节血清 NO 含量,促进 FD 模型大鼠胃运动的作用。

3 讨论

综上所述,CNS、ENS、ANS 及 BGP 在 FD 的发生发展中起着十分重要的作用,在一定程度上损伤这些神经系统或受各种因素影响导致 BGP 调节异常,会引起 FD 的发生。目前西医对本病的治疗以促胃动力、精神调节等对症治疗为主,疗效不显著、药物不良反应、病情反复等问题普遍存在,而针刺疗法因其疗效显著、无不良反应及中医学个体化治疗的特点成为临床治疗 FD 的优势方案之一。针刺通过调节各神经系统功能活动,影响 BGP 代谢,进而调节 BGA 的功能活动,是其治疗 FD 的重要机制之一,这为针刺治疗 FD 进一步提供了科学的实验依据和深入研究的思路。但目前各神经系统及 BGP 在 FD 发病中的具体作用机制尚不明确,BGP 分泌的具体信号通路和对应靶点尚未阐明,针刺治疗 FD 实验研究存在样本量相对不足及实验设计欠合理等问题,针刺治疗所选穴位对 BGP 的调节是否具有特异性,不同亚型 FD BGP 分泌变化及针刺效应是否具有一致性等还不能确定,仍需进一步的探索和研究。因此,依据脑功能成像技术,从 BGA 角度深入探讨 FD 发病机制,开展更多大样本多中心研究,进一步探讨研究针刺治疗 FD 神经效应机制和作用靶点及针刺调节 BGP 的具体作用机制,是针刺治疗 FD 研究的新方向。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组. 中国功能性专家共识意见(2015 年,上海)[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(4): 217-229.
- [2] 刘立芬,李稳,杨冬林,等. 功能性消化不良与心理、生活事件及生活质量的关联性研究[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44(1): 102-105.
- [3] Liu P, Zeng F, Zhou G. Alterations of the default mode network in functional dyspepsia patients: a resting-state fmri study[J]. *Neuro-Oncology*, 2013, 25(6): e382-e388.
- [4] Nan JF, Zhang L, Zhu FB, et al. Topological alterations of the intrinsic brain network in patients with functional dyspepsia[J]. *Neuro-Oncology*, 2016, 22(1): 118-128.
- [5] Nan JF, Liu JX, Mu JY. Brain-based correlations between psychological factors and functional dyspepsia[J]. *Neuro-Oncology*, 2015, 21(1): 103-110.
- [6] 杨昌妮,刘纯伦. 精神心理因素与功能性消化不良的相关性研究进展[J]. 重庆医学, 2015, 44(15): 2129-2131.
- [7] Liu P, Wang GL, Zeng F, et al. Abnormal brain structure implicated in patients with functional dyspepsia[J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(2): 459-466.
- [8] 胡伟,张蔚,杨健,等. 针刺足三里对功能性消化不良患者脑功能成像与胃泌素的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2014, 35(5): 740-743.
- [9] Liang F. Acupuncture treatment of functional dyspepsia evidence-based evaluation of, and research into, the biological mechanisms of acupuncture point specificity[J]. *Chinesische Medizin*, 2019, 34(3): 170-181.
- [10] 管媛媛,蔡荣林,武红利,等. 胃俞募配穴针刺治疗对功能性消化不良患者静息态脑功能磁共振低频振幅的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 1993-1997.
- [11] 陈媛. 胃俞募配穴治疗功能性消化不良的边缘系统整合机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2012.
- [12] Neunlist M, Rolli-Derkinderen M, Latorre R, et al. Enteric glial cells: Recent developments and future directions(Review)[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(6): 1230-1237.
- [13] 覃佩兰,成泽东. 基于脑肠轴学说探讨针灸对肠道菌群调节的思考[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(11): 2712-2714.
- [14] 康朝霞. 电针对功能性消化不良大鼠肠神经系统的影响及机制研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2019.
- [15] 李瑞午,李翠红,郭莹,等. 针刺对大鼠胃肠肌间神经丛 NO 能神经元的影响[J]. 上海针灸杂志, 2002, 21(4): 40-42.

- [16] Guo WJ, Yao SK, Zhang YL, *et al.* Impaired vagal activity to meal in patients with functional dyspepsia and delayed gastric emptying(Article)[J]. *J International Medical Res*, 2018, 46(2):792-801.
- [17] 彭随风, 杨家耀, 时昭红. 电针改善功能性消化不良胃动力、自主神经功能及心理状态[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(36):4105-4109.
- [18] 姚筱梅, 姚树坤, 张瑞星, 等. 针刺对功能性消化不良患者内脏敏感性的影响[J]. 针刺研究, 2006, 31(4):228-231.
- [19] Sanger GJ. Motilin, ghrelin and related neuropeptides as targets for the treatment of GI diseases(Review)[J]. *Drug Discovery Today*, 2008, 13(5-6):234-239.
- [20] 胡淑娟, 王小娟, 郭璇, 等. 舒胃汤对功能性消化不良大鼠 Cajal 间质细胞、胃动素表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(3):170-173.
- [21] 任秦有, 张超, 黄裕新, 等. 针刺功能性消化不良患者足三里穴对其胃排空及相关激素水平影响的临床研究[J]. 山西医科大学学报, 2010, 41(9):819-821.
- [22] 薛峰, 徐璐. 胃动素在下丘脑-垂体轴对消化间期胃运动的调控作用[J]. 青岛大学医学院学报, 2011, 47(6):471-473, 476.
- [23] 徐派的. 电针通过脑肠轴途径对功能性消化不良肝郁脾虚型大鼠作用机制的研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2016.
- [24] 杨洋, 艾芬, 马朝阳, 等. 辨证针刺治疗功能性消化不良的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(4):411-414.
- [25] 毛兰芳, 汪龙德, 张宏伟, 等. 功能性消化不良与脑肠肽的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(4):570-576.
- [26] 黄琪. 辨证针刺对功能性消化不良患者生活质量及血浆 GAS、MTL 的影响[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2014.
- [27] 罗晓琴. 电针对功能性消化不良大鼠 GAS 和 SS 的影响[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2016.
- [28] 蔡玮. 胃俞募配穴对功能性消化不良模型大鼠血浆小分子代谢产物及胃泌素的影响[D]. 成都:成都中医药大学, 2010.
- [29] Yagi T, Asakawa A, Ueda H, *et al.* The role of ghrelin in patients with functional dyspepsia and its potential clinical relevance (Review)[J]. *International J Molecular Medicine*, 2013, 32(3):523-531.
- [30] 羊燕群, 候陈凤, 彭丹, 等. 针刺足三里对 FD 胃排空及血清 Motilin 和 Ghrelin 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(4):881-883.
- [31] 张丹华. 俞募配穴对功能性消化不良患者血浆 GAS 和 GHR 的影响研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2013.
- [32] 蔡敏杰. SP 和 CBS 在功能性消化不良患者胃粘膜的表达研究[D]. 苏州:苏州大学, 2017.
- [33] Peng HH, Ma B, Qi QH. Morphological changes in the enteric nervous system of rats with functional dyspepsia and the therapeutic effects of electroacupuncture at zusanli (ST36)[J]. *International J Clinical Experimental Pathology*, 2017, 10(2):2363-2369.
- [34] 颜纯钊, 彭艳, 林亚平, 等. 针刺“足三里”对不同状态大鼠胃运动及中缝大核 P 物质、胃动素的影响[J]. 针刺研究, 2013, 38(5):345-351.
- [35] 古巧燕, 张军. 5 羟色胺与功能性消化不良相关性研究进展[J]. 西部医学, 2015, 27(1):155-158.
- [36] 林柳兵, 沈艳婷, 阙任焯, 等. 疏肝健脾养心法对功能性消化不良伴焦虑抑郁状态患者血清 5-HT、SP、VIP、NPY 的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(7):966-969.
- [37] Witte AB, D'Amato M, Poulsen SS, *et al.* Duodenal epithelial transport in functional dyspepsia: Role of serotonin[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2013, 4(2):28-36.
- [38] 陈海军. 辨证针刺治疗功能性消化不良的临床观察及对肝胃不和型 FD 大鼠 5-HT 的影响[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2015.
- [39] Chua AS, Keeling PW. Cholecystokinin hyperresponsiveness in functional dyspepsia[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(17):2688-2693.
- [40] 杨宇, 刘丹, 谭志胜, 等. 老年功能性消化不良患者胆囊收缩素与胃电节律的关系[J]. 中国老年保健医学, 2009, 7(4):23-24.
- [41] 盛建文, 范惠珍, 尹卫华, 等. 电针治疗功能性消化不良疗效及对血浆 CCK、神经肽 Y 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(11):1336-1338.
- [42] 田亚欣. 基于胃肠动力探讨健脾方剂对 FD 脾虚证病证结合大鼠模型的作用研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2017.

- [43] 梁乾坤. 基于脑肠轴探讨功能性消化不良大鼠胃肠动力及脑肠肽水平[D]. 兰州:兰州大学, 2016.
- [44] Tomita R. Regulation of vasoactive intestinal peptide and substance P in the human pyloric sphincter[J]. *Lifetime Data Analysis*, 2009, 56(94-95):1403-1406.
- [45] 刘红玉, 李志婷. 功能性消化不良患者焦虑、抑郁状态与胃窦黏膜 GAS 及 SS 表达的关系[J]. *山东医药*, 2016, 56(18):57-58.
- [46] 马培宏. 合募配穴针刺对功能性消化不良患者症状改善及血浆 SS 水平影响的研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2018.
- [47] 徐勇, 朱良如, 钱伟, 等. 功能性消化不良胃机械感觉过敏和降钙素基因相关肽的关系[J]. *中华消化杂志*, 2003, 23(5):285-288.
- [48] 强黎明, 江园. 电针治疗功能性消化不良及对患者血清 Ghrelin、CGRP 和 GLP-1 水平的影响[J]. *世界针灸杂志*, 2018, 28(2):86-90, 151-152.
- [49] 何美蓉, 宋于刚, 智发朝, 等. 功能性消化不良患者胃动力障碍与胃肠激素及 G、D 细胞的关系[J]. *中华消化杂志*, 2004, (1):56-57.
- [50] 饶珈琦, 布小玲, 陈浩, 等. 功能性消化不良患者外周血胃动素、神经肽 Y 和瘦素水平研究[J]. *胃肠病学*, 2015, 20(8):486-488.
- [51] 张婷婷. 合募配穴针刺对功能性消化不良患者血浆 LP、SLR 的影响[D]. 成都:成都中医药大学, 2017.
- [52] Park JM, Baeg MK, Lim CH, *et al.* Nitric oxide synthase gene polymorphisms in functional dyspepsia[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 59(1):72-77.
- [53] Yuan HP, Li XP, Yang WR, *et al.* Inducible nitric oxide synthase in the duodenal mucosa is associated with mast cell degranulation in patients with functional dyspepsia[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2015, 45(5):522-527.
- [54] 王柳, 申国明, 王浩, 等. 电针胃俞募穴对功能性消化不良大鼠胃运动及迷走神经背核 N-甲基-D-天冬氨酸和血清一氧化氮表达的影响[J]. *中国针灸*, 2018, 38(3):285-290.

收稿日期2020-09-12