

枳术丸对功能性消化不良大鼠胃平滑肌收缩反应及胃促生长素受体蛋白表达的影响

李晓玲^{1,2} 张声生¹ 杨 成¹ 汪正芳¹ 吴震宇^{1,2} 郁 强¹ 常 洁^{1,2}

摘要 **目的** 研究枳术丸对功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)大鼠的治疗作用机制。**方法** 雄性 10 日龄 SD 幼鼠 30 只,随机分为正常组(10 只)和造模组(20 只)。采用 0.1% 碘乙酰胺(iodoacetamide, IA)灌胃联合夹尾刺激法诱导大鼠 FD 模型。大鼠 8 周龄时进行模型评定,将造模成功的大鼠随机分为模型组(10 只)和枳术丸组(10 只)。正常组与模型组予以 0.9% 氯化钠溶液灌胃,枳术丸组给予枳术丸煎剂(2 mL/100 g)灌胃,持续 7 日。采用 Power Lab 生物信号采集系统记录离体大鼠胃体纵行平滑肌条的收缩活动,采用蛋白免疫印记法(Western blot)和免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)技术检测生长激素促分泌素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHSR)在 FD 大鼠胃体的表达。**结果** 与正常组比较,模型组大鼠胃肌条收缩平均频率和振幅变化率明显降低($P < 0.05$),Western blot 和 IHC 结果显示模型组 GHSR 蛋白表达均降低($P < 0.01$);与模型组比较,枳术丸组大鼠胃肌条收缩平均频率和振幅变化率增高($P < 0.05$),Western blot 和 IHC 结果显示枳术丸组 GHSR 蛋白表达均升高($P < 0.01$)。**结论** 枳术丸对 IA 灌胃联合夹尾刺激法诱导的 FD 大鼠具有促进胃动力作用,其机制可能与上调 GHSR 蛋白表达有关。

关键词 功能性消化不良;枳术丸;生长激素促分泌素受体;胃动力

Effect of Zhizhu Pill on Gastric Smooth Muscle Contractile Response and Protein Expression of Growth Hormone Secretagogue Receptor in Functional Dyspepsia Rats LI Xiao-ling^{1,2}, ZHANG Sheng-sheng¹, YANG Cheng¹, WANG Zheng-fang¹, WU Zhen-yu^{1,2}, YU Qiang¹, and CHANG Jie^{1,2}

1 Center for Digestive Disease, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing (100010); 2 Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100700)

ABSTRACT **Objective** To study the therapeutic mechanism of Zhizhu Pill (ZP) for treating functional dyspepsia (FD) rats. **Methods** Totally 30 ten-day-old male rats were randomly divided into the normal control group ($n=10$) and the model group ($n=20$). The FD rat model was induced using gastric administration of 0.1% iodoacetamide (IA) combined tail clamping. The model was evaluated when rats were 8-week old. Successfully modeled rats were randomly divided into the model group ($n=10$) and the ZP group ($n=10$). Rats in the normal group and the model group were administered with normal saline by gastrogavage, while those in the ZP group were administered with ZP Decoction (2 mL/100 g) by gastrogavage. All medication lasted for 7 successive days. The contractile activity in *in vitro* longitudinal gastric muscle was recorded using Power Lab biological signal collecting system. The expression of growth hormone secretagogue receptor (GHSR) in stomach of FD rats was detected using Western blot and immunohistochemistry (IHC). **Results** Compared with the normal group, average frequencies of gastric contraction and changing rates of amplitude obviously decreased in the model group ($P < 0.05$). Results of Western blot and IHC showed that the expression of GHSR decreased in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, average frequencies of gastric contraction and changing rates of ampli-

基金项目:北京市科委课题:“仁术健脾理气颗粒临床前研究”(No. Z131100002513012);北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助(No. ZY201411);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(No. 2011-2-13);国家中医药管理局“十五”中医药重点学科-中医脾胃病学

作者单位:1. 首都医科大学附属北京中医医院消化中心(北京 100010);2. 北京中医药大学东直门医院(北京 100700)

通讯作者:张声生, Tel:010-52176634, E-mail:zhss2000@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.02.0210

tude obviously increased in the ZP group ($P < 0.05$). Results of Western blot and IHC showed that the expression of GHSR increased in the ZP group ($P < 0.01$). Conclusion ZP could promote the gastric motility in FD rats induced by gastric administration of IA combined tail clamping, and its mechanism might be related to up-regulating GHSR protein level.

KEYWORDS functional dyspepsia; Zhizhu Pill; growth hormone secretagogue receptor; gastric motility

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是指源于胃、十二指肠区域的一组无器质性原因可究的以持续性或反复性发作的上腹部疼痛、胀气、嗝气、早饱等为主要症状的临床症候群^[1], 占国内消化门诊的 20% ~ 50%^[2], 全球患病率为 11.5% ~ 29.2%^[3-6]。FD 的病因和发病机制至今尚不清楚, 目前认为与胃肠运动功能障碍、内脏感觉异常、胃肠激素紊乱和脑肠轴功能障碍、精神心理因素等有关。对于 FD 的治疗, 目前并没有公认的疗效确切的方案, 主要是对症处理, 虽有一定的疗效, 但长期使用不良反应较多^[7-10]。针对 FD 进行的病理生理机制及有效治疗一直是国内外消化病领域的研究热点。根据 FD 临床表现, 将其归属中医学“痞满”范畴^[11], 在前期的临床研究发现, FD 属脾虚气滞型者居多^[12], 且含酸橙枳术丸在改善 FD 脾虚气滞症状方面显著优于含甜橙枳术丸^[13]。然而, 枳术丸治疗 FD 的机制尚未阐明。因此, 探索及研究 FD 的发病机制及中药对 FD 的作用机制对中药的临床应用具有重要的指导意义。

胃促生长素 (Ghrelin) 作为调节胃肠运动功能的主要因素, 对 FD 模型大鼠胃动力的调节作用是否发生改变及其相关的生长激素促分泌素受体 (growth hormone secretagogue receptor, GHSR) 表达是否变化未知, 枳术丸是否通过调节 GHSR 的表达来缓解胃动力障碍从而治疗 FD 未知。本研究以 0.1% 碘乙酰胺 (iodoacetamide, IA) 灌胃联合夹尾刺激诱导模型大鼠为研究对象, 并引入枳术丸进行干预。通过观察 FD 大鼠离体胃体纵行平滑肌的收缩活动及 GHSR 在 FD 模型大鼠胃体的表达水平, 以期阐明 GHSR 在调节胃动力中的作用以及枳术丸治疗 FD 的内在机制。

材料与方法

1 动物 30 只雄性 10 日龄 SD 幼鼠, SPF 级, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 许可证号: SCXK (京) 2012-0001。经实验动物福利委员会许可, 动物饲养于北京中医药大学第一临床医学院屏障级动物实验中心, 动物饲养环境: 室温为 (20 ±

2) °C, 湿度为 (50 ± 10) %, 正常更替光照, 24 h 供应无菌饲料及饮用水。实验开始前所有动物适应性喂养 3 日。

2 药物 枳术丸由枳实 (50 g) 和白术 (100 g) 组成。所有药物由首都医科大学附属北京中医医院药剂科提供, 按照中药常规煎法制备成生药含量为 1.575 g/mL 的中药溶液, 4 °C 冰箱保存备用。

3 试剂及仪器 IA (生产批号: RI0013-5), Trizma base (生产批号: T1503), Glycine (生产批号: G8898), SDS (生产批号: L4390), Sodium deoxycholate (生产批号: D6750), 以上试剂均购自美国 Sigma 公司; Anti-GHSR antibody (生产批号: Ab85104, 购自 Abcam 公司); BSA (生产批号: 0332), PMSF (生产批号: 0754), Acrylamide (生产批号: 0341), Bis-Acrylamide (生产批号: 0172), APS (生产批号: 0486), Tween-20 (生产批号: 0777), TEMED (生产批号: 0761), Ponceau S (生产批号: 0860), Bromphenol Blue (生产批号: 0449), CBB R-250 (生产批号: 0472), CBB G-250 (生产批号: 0615), DTT (生产批号: 0281), NP-40 (生产批号: M158), 以上试剂均购自美国 Amresco 公司; 蛋白酶抑制剂 (生产批号: 11697498001), 磷酸酶抑制剂 (生产批号: 04906837001), 以上试剂均购自瑞士 Roche 公司; ECL (生产批号: WBKLS0500, 购自美国 Millipore 公司); 甲醇 (生产批号: 10014118), 磺基水杨酸 (生产批号: 10021516), TCA (生产批号: 80132618), 以上试剂均购自国药集团化学试剂有限公司; 山羊抗兔 IgG (H + L), HRP (生产批号: S004), 山羊抗小鼠 IgG (H + L), HRP (生产批号: S001), GAPDH 鼠单抗 (生产批号: TDY042), 以上试剂均购自北京天德悦生物科技有限责任公司; PBS (生产批号: ZLI-9062), 缓冲液 (生产批号: ZLI-9064), DAB 底物液 (生产批号: K136907B), DAB 浓缩液 (生产批号: ZIL-9018), EDTA 修复液 (生产批号: 131102) 以上试剂均购自中杉金桥生物技术 (北京) 有限公司; Krebs 液: NaCl 117 mmol/L, NaHCO₃ 24.8 mmol/L, KCl 4.7 mmol/L, KH₂PO₄ 1.2 mmol/L, CaCl₂

1.2 mmol/L, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 1.2 mmol/L, 葡萄糖 11.1 mmol/L (配制 Krebs 液所需试剂均购自国药集团化学试剂有限公司), 现配现用。

仪器: ML 0146/25-220 Powerlab 放大器, PL 3508-0028 四通道高效记录仪, MLT 02021D 张力换能器, PowerLab/4SP 数据处理分析系统 (以上仪器均购自澳大利亚 ADI 公司); 水平脱色摇床 (海门市其林贝尔仪器制造有限公司); Centrifuge 5415D 离心机 (购自 Eppendorf AG 公司); NANODROP 2 000 分光光度计、MultiSkan3 酶标仪 (购自 Thermo scientific 公司); ABI 7 500 荧光定量 PCR 仪 (购自 Applied Biosystems 公司); Mini P-4 电泳槽、湿转电泳槽、电泳仪、半干槽 (购自美国 Bio-Rad 公司); 酸度计 pH211 (购自意大利 Hanna 公司); 电动组织匀浆器 (购自美国 Fluka 公司)。

4 动物模型制备 随机抽取 10 只幼鼠作为正常组, 给予 2% 蔗糖溶液 0.2 mL 灌胃, 每日 1 次; 20 只 10 日龄幼鼠作为造模组, 给予 0.1% IA 和 2% 蔗糖混合液 0.2 mL 灌胃, 每日 1 次, 两组均持续造模 6 日^[14]。待大鼠 7 周龄时, 采用夹尾刺激法制备 FD 脾虚气滞型模型^[15], 将造模组大鼠进行分笼, 每笼 5 只, 每日用长海绵钳夹大鼠尾巴末端 1/3 处, 以不破皮为度, 令其尖叫挣扎, 以激怒同笼其余大鼠, 每次持续刺激 30 min, 每间隔 3 h 1 次, 每日刺激 4 次, 连续 7 日。如果大鼠被抓伤, 可用 0.5% 碘伏消毒抓伤部位, 以防感染。

5 动物分组和给药 大鼠 8 周龄时进行模型评定, 大鼠无死亡^[16]。将造模组的大鼠随机分为模型组 (10 只)、枳术丸组 (10 只) 和正常组 (10 只)。枳术丸组给予枳术丸煎剂 2 mL/100 g 灌胃, 模型组和正常组给予等量 0.9% 氯化钠灌胃, 每日 1 次, 连续灌胃 7 日。

6 检测指标及检测方法

6.1 离体胃纵行平滑肌条收缩记录 实验前大鼠禁食 24 h, 不禁水。将大鼠头部猛击致昏后, 取胃并分离出胃体, 放入盛有 4℃ Krebs 液中洗净。沿纵行肌纤维走向将胃体制作成 2 mm × 8 mm 的肌条标本^[17,18]。然后将肌条两端分别用 5~0 号医用丝线扎牢, 移入盛有 10 mL Krebs 液且连续通以 95% O_2 和 5% CO_2 混合气体的 37℃ 恒温浴槽中。给肌条施加 1 g 初始负荷^[19], 肌条于水浴槽中平衡 60 min, 待基线稳定后加入 Ghrelin, Ghrelin 的 EC_{50} 浓度为 10^{-5} mol/L。为避免浴槽内胃肌条代谢产物蓄积对实验造成影响, 需在平衡过程中每 15 min 更换一次

Krebs 液。采用 Labchart Pro 8.0 数据记录分析软件计算胃肌条收缩的平均振幅 (g) 和平均频率 (BPM), 给药前 5 min 肌条收缩平均振幅和平均频率为对照值, 给药后 5 min 肌条收缩平均值为效应值。分别计算胃肌条收缩的平均振幅和平均频率的变化率 (%) = (效应值 - 对照值) / 对照值 × 100%。

6.2 采用 Western blot 法检测胃组织 GHSR 蛋白表达 称取胃组织重量以重量: 裂解液体积 = 1:9 比例加入裂解液, Fluka 电动组织匀浆器 15 000 r/min 转速进行匀浆, 冰浴中静置 20 min, 4℃ 离心, 13 000 r/min, 20 min, 离心完成后取上清, 分装保存, 待测。BCA 方法蛋白定量。参照《分子克隆》中的标准程序灌制 12% 分离胶和 5% 浓缩胶, 取样品置于凝胶加样缓冲液中, 沸水煮 5 min, 加入 20 μg 蛋白样品后连接电源, 电泳条件为: 浓缩胶 90 V, 20 min, 分离胶 160 V 40 min, 通过预染蛋白 Marker 来确定电泳停止时间。取出凝胶, 采用湿转法进行转膜, 转膜条件为 300 mA 恒流, 0.45 μm 孔径 NC 膜, 转膜时间 1 h。转膜结束后将膜完全浸没 3% BSA-TBST 中室温轻摇 3 min, 用 3% BSA-TBST 稀释 GHSR 一抗 (1:1 000), 用 5% 奶粉稀释 GAPDH 鼠单抗 (1:20 000), 室温孵育 10 min, 放 4℃ 过夜。弃掉一抗, 用 TBST 洗膜, 用 5% 脱脂奶粉-TBST 稀释 GHSR 二抗山羊抗兔 IgG (H + L) HRP (1:20 000) 和 GAPDH 二抗山羊抗小鼠 IgG (H + L) HRP (1:10 000), 室温轻摇 40 min, 37℃ 孵育 45 min。弃掉二抗, TBST 洗膜。将膜正面朝上平放, 均匀滴加 DAB 显色液, 避光显色, 条带出现时, 将膜放入去离子水中漂洗, 终止显色。将胶片进行扫描, 用 Quantity One 图像分析系统分析目标带的净光密度值。

6.3 IHC 法检测胃组织 GHSR 蛋白表达 取胃组织, 石蜡切片, 常规脱蜡至水, 3% H_2O_2 氧化 10 min, 加入第一抗体, 37℃ 2 h, 加入第二抗体, 37℃ 50 min, 二氨基联苯胺显色 5 min, 水洗、烘干、封片。参照试剂说明书, 按要求稀释抗体, 并进行预试验, 一抗显色最佳浓度为 1:100。图像定量分析: 应用 Image pro plus 6.0 数码医学图像分析系统, 在 40 倍放大倍数下, 每实验组计数 10 张切片, 每张切片随机选取 5 个视野, 测定 GHSR 棕黄色阳性表达颗粒的累积光密度值。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析, 各组数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠离体胃体纵行平滑肌收缩比较(表 1) 与正常组比较,模型组胃纵行平滑肌平均频率和振幅变化率明显降低 ($P < 0.05$);与模型组比较,枳术丸组胃肌条收缩平均频率和振幅变化率增高 ($P < 0.05$)。

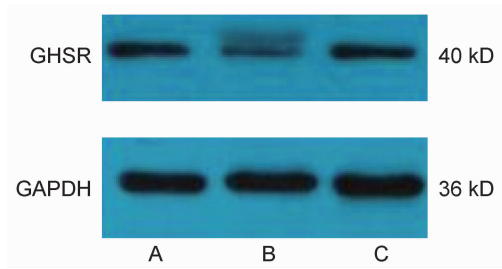
表 1 各组大鼠离体胃纵行平滑肌条收缩反应水平比较 (%, $\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	平均频率	振幅变化率
正常	10	0.98 ± 0.05	3.72 ± 0.10
模型	10	$0.59 \pm 0.04^*$	$1.87 \pm 0.08^*$
枳术丸	10	$0.97 \pm 0.06^\Delta$	$3.67 \pm 0.81^\Delta$

注:与正常组比较, * $P < 0.05$;与模型组比较, $^\Delta P < 0.05$

2 Western blot 检测各组大鼠胃体 GHSR 蛋白表达水平比较(表 2, 图 1) 与正常组比较,模型组大鼠 GHSR 蛋白表达明显降低 ($P < 0.01$);与模型组比较,枳术丸组 GHSR 蛋白表达升高($P < 0.01$)。

表 2 各组大鼠胃体 GHSR 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)		
组别	<i>n</i>	GHSR 蛋白相对表达量(GHSR/GAPDH)
正常	10	0.77 ± 0.07
模型	10	$0.36 \pm 0.07^*$
枳术丸	10	$0.65 \pm 0.12^\Delta$

注:与正常组比较, * $P < 0.01$;与模型组比较, $^\Delta P < 0.01$



注:A 为正常组;B 为模型组;C 为枳术丸组

图 1 各组大鼠胃体 GHSR 蛋白表达水平比较

3 IHC 检测各组大鼠胃体 GHSR 蛋白表达水平比较(表 3, 图 2) 与正常组比较,模型组 GHSR 棕黄色阳性表达量降低($P < 0.01$)。与模型组比较,枳术丸组 GHSR 表达量增加($P < 0.01$)。

表 3 各组大鼠胃体 GHSR 蛋白表达水平 ($\bar{x} \pm s$)		
组别	<i>n</i>	GHSR 蛋白阳性表达量($\times 10^4$)
正常	10	12.89 ± 1.70
模型	10	$7.42 \pm 1.35^*$
枳术丸	10	$11.55 \pm 1.64^\Delta$

注:与正常组比较, * $P < 0.01$;与模型组比较, $^\Delta P < 0.01$

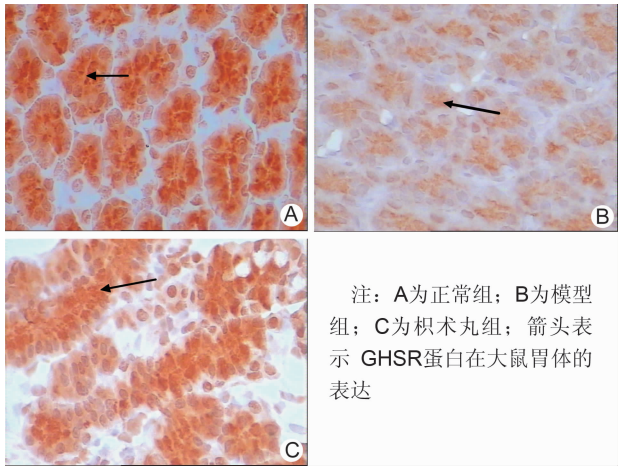


图 2 各组大鼠胃体 GHSR 蛋白表达水平 (光学显微镜, $\times 40$)

讨 论

FD 是一种临床上常见的功能性胃肠病,近年来诸多研究表明,FD 的病因和发病机制尚不清楚,目前认为与胃肠运动功能障碍、内脏感觉异常、胃肠激素紊乱和脑肠轴功能障碍、精神心理因素等有关^[20]。Fu-jimiya M 等^[21]研究发现,脑肠肽水平的变化是引起 FD 患者胃肠动力改变的主要因素,临床上主要表现为胃排空障碍。Ghrelin 作为一种新的脑肠肽,是迄今发现的 GHSR 的唯一天然配体。Ghrelin 是参与调节胃肠道运动调控的重要神经递质和旁分泌信号分子,可能通过与中枢和/或外周 GHSR 结合兴奋胆碱能迷走神经,促进乙酰胆碱的释放,进而发挥调节胃肠道动力和胃酸分泌的作用。Takamori K 等^[22]研究发现,在 FD 患者血浆中 Ghrelin 水平明显低于健康人群,提示 Ghrelin 可能与 FD 患者的胃动力异常有关。在腹腔内、静脉或者侧脑室注射 Ghrelin,可剂量依赖性增强大鼠或小鼠的摄食量,加速胃排空^[23]。

本研究严格参照文献建立 FD 动物模型^[14,15],前期的研究发现,从大鼠胃组织病理学水平来看,模型组大鼠无论是胃黏膜形态还是胃组织髓过氧化物酶活性均未见异常改变;从大鼠的胃排空功能水平来看,模型组大鼠的胃排空功能和正常组相比显著降低,提示造模成功^[16]。枳术丸可提高 FD 大鼠的 3 h 摄食量和胃排空率,减少 3 h 胃内残余物,并且显著提高 FD 大鼠血清 Ghrelin 含量,证实 Ghrelin 是参与调节胃肠运动功能的重要神经递质^[16]。本研究基于前期枳术丸对 FD 大鼠胃排空和脑肠肽 Ghrelin 水平调节的良好基础,从离体胃体纵行平滑肌的收缩活动以及 GHSR 在胃组织的蛋白表达进一步探讨其作用机制是否与对

GHSR 的调控有关。

本研究采用 IA 诱导 FD 大鼠,用外源性 Ghrelin 刺激各组大鼠胃肌条后发现,Ghrelin 可增高胃离体纵行平滑肌条张力,模型组大鼠离体胃肌条的收缩平均频率和振幅变化率显著低于正常组,而枳术丸能够显著增高 FD 大鼠胃肌条的收缩平均频率和振幅变化率。Western blot 结果提示枳术丸可上调 FD 大鼠胃体 GHSR 蛋白的表达,免疫组化结果更进一步验证了枳术丸可有效促进 GHSR 蛋白的表达。

综合实验结果可以看出,无论是从离体胃平滑肌舒缩反应水平、还是从蛋白定性、定量分析,FD 大鼠均表现出 GHSR 表达的显著下调,进一步验证了 Ghrelin 信号通路异常是 FD 胃运动功能障碍发生的重要机制^[24,25]。枳术丸干预后,FD 大鼠胃肌条的收缩平均频率和振幅变化率明显升高,胃体组织 GHSR 蛋白表达具有不同程度的上调,进一步推测中药枳术丸对 FD 的治疗作用是通过上调 GHSR 的表达而实现的。然而影响胃肠平滑肌收缩的因素很多,包括胆碱能系统释放的兴奋性神经递质、GHSR 拮抗剂、GHSR 激动剂、药物等。本研究虽然发现枳术丸的干预可以影响 FD 大鼠 GHSR 蛋白的表达,但是枳术丸是直接增强了 FD 大鼠胃平滑肌 GHSR 蛋白的表达,还是通过激发胆碱能系统兴奋性神经递质如乙酰胆碱释放,进而促进 GHSR 激动剂的释放,间接提高了 GHSR 蛋白的表达、或抑制了 GHSR 拮抗剂的释放等诸多问题仍需进一步深入研究。前期的临床研究表明 FD 的基本病机为脾虚气滞。枳术丸具有健脾和胃,行气消胀的功效,在动物实验中表现出提高离体胃肌条的收缩平均频率和振幅变化率,上调 FD 大鼠胃体 GHSR 蛋白表达水平,推测枳术丸对 IA 诱导的 FD 大鼠的促进胃动力作用可能与上调 GHSR 蛋白表达有关。

参 考 文 献

- [1] Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1466–1479.
- [2] 陈灏珠,林果为,王吉耀主编.实用内科学[M].第14版.北京:人民卫生出版社,2013:1938.
- [3] Shaib Y, El-Serag HB. The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(11): 2210–2216.
- [4] Bernersen B, Johnsen R, Straume B. Non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer: the distribution in a population and their relation to risk factors [J].

Gut, 1996, 38(6): 822–825.

- [5] Hirakawa K, Adachi K, Amano K, et al. Prevalence of non-ulcer dyspepsia in the Japanese population [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 14(11): 1083–1087.
- [6] Lu CL, Lang HC, Chang FY, et al. Prevalence and health/social impacts of functional dyspepsia in Taiwan: a study based on the Rome criteria questionnaire survey assisted by endoscopic exclusion among a physical check-up population [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40(4): 402–411.
- [7] Oshima T, Miwa H. Treatment of functional dyspepsia: where to go and what to do [J]. *J Gastroenterol*, 2006, 41(7): 647–653.
- [8] Mönkemüller K, Malfertheiner P. Drug treatment of functional dyspepsia [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(17): 2694–2700.
- [9] Hojo M, Miwa H, Yokoyama T, et al. Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or antidepressive agents: systematic review [J]. *J Gastroenterol*, 2005, 40(11): 1036–1042.
- [10] Brook RA, Kleinman NL, Choung RS, et al. Functional dyspepsia impacts absenteeism, direct and indirect costs [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(6): 498–503.
- [11] Zheng XY. Guiding principle of clinical research on new drugs of Chinese medicine (trial implementation) [M]. Beijing: Chinese Medical Science and Technology Press, 2002: 134–137.
- [12] Zhang S, Zhao L, Wang H, et al. Efficacy of Modified Liujunzi Decoction on functional dyspepsia of spleen-deficiency and qi-stagnation syndrome: a randomized controlled trial [J]. *BMC Complement Alternat Med*, 2013, 13: 54.
- [13] Wu H, Jing Z, Tang X, et al. To compare the efficacy of two kinds of Zhizhu Pills in the treatment of functional dyspepsia of spleen-deficiency and qi-stagnation syndrome: a randomized group sequential comparative trial [J]. *BMC Gastroenterol*, 2011, 11: 81.
- [14] Liu LS, Winston JH, Shenoy MM, et al. A rat model of chronic gastric sensorimotor dysfunction resulting from transient neonatal gastric irritation [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(7): 2070–2079.
- [15] 郭海军,林洁,李国成.功能性消化不良的动物模型研究 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2001, 9(3): 141–142.
- [16] 李晓玲,张声生,杨成,等.枳术丸对功能性消化不良大鼠胃排空功能及 Ghrelin、5-HT、CGRP 的影响 [J]. *北京*

- 中医药, 2014, 3(11): 854-858.
- [17] Parkman HP, Harris AD, Krevsky B, et al. Gastrointestinal motility and dysmotility: an update on techniques available for evaluation [J]. Am J Gastroenterol, 1995, 90(6): 869-892.
- [18] Milenov K, Golenhofen K. Differentiated contractile responses of gastric smooth muscle to substance P [J]. Pflügers Arch, 1983, 397(1): 29-34.
- [19] Matharu MS, Hollingsworth M. Purinoceptors mediating relaxation and spasm in the rat gastric fundus [J]. Br J Pharmacol, 1992, 106(2): 395-403.
- [20] Brook RA, Kleinman NL, Choung RS, et al. Functional dyspepsia impacts absenteeism and direct and indirect costs [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(6): 498-503.
- [21] Fujimiya M, Inui A. Peptidergic regulation of gastrointestinal motility in rodents [J]. Peptides, 2000, 21(10): 1565-1582.
- [22] Takamori K, Mizuta Y, Takeshima F, et al. Relation among plasma ghrelin level, gastric emptying, and psychologic condition in patients with functional dyspepsia [J]. J Clin Gastroenterol, 2007, 41(5): 477-483.
- [23] Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding [J]. Nature, 2001, 409(6817): 194-198.
- [24] Shindo T, Futagami S, Hiratsuka T, et al. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease [J]. Digestion, 2009, 79(2): 65-72.
- [25] Arai M, Matsumura T, Tsuchiya N, et al. Rikkunshito improves the symptoms in patients with functional dyspepsia, accompanied by an increase in the level of plasma ghrelin [J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(113): 62-66.

(收稿:2014-04-25; 修回:2015-05-25)

《中国中西医结合杂志》获 2015“百强报刊”荣誉称号

2015 年中国“百强报刊”入选名单日前揭晓,99 种报纸、100 种社科期刊、100 种科技期刊入选。《中国中西医结合杂志》获得“百强科技期刊”荣誉称号。此次百强报刊评选活动,经各省(区、市)新闻出版广电局、各中央报刊主管单位组织推荐,共上报 694 种报刊参评 2015 年中国“百强报刊”,其中报纸 213 种、社科期刊 292 种、科技期刊 189 种。为保证推荐工作公平公正,国家新闻出版广电总局专门成立了领导小组及工作机构,制定了严谨科学的评审规则、程序和标准,组织专家进行了三轮严格评审,并将推荐名单在网上进行公示。

中西医结合医学,是我国经历了半个多世纪的自主创新研究,在世界上首创的一门新兴交叉学科,是我国为数不多的在世界上独创的新学科之一。《中国中西医结合杂志》是我国中西医结合学术交流的重要园地,是中西医结合事业和学术发展的重要载体,促进着我国中西医结合的进程,培养了一大批优秀的专业技术人才,具有良好的社会影响。刊登文章反映了中西医结合学科的最高学术水平、研究前沿和研究热点;具有创新性、实用性、导向性;具有重要思想价值、科学价值和学术价值。在医学领域具有较大的影响,具有较强的国际影响力,荣获了重大众多奖项或荣誉。

我刊在未来将继续秉持“实事求是,诚信第一”的原则,力争为广大读者刊登科学性及其可读性更强的文章。同时,希望广大作者积极投稿,共同推动中西医结合事业不断发展。