

· 病例报告 ·

鳞状细胞肺癌合并肾病综合征 1 例

赵 雯¹ 余仁欢¹ 王新慧² 张荣融¹

肿瘤相关性肾病(tumor-associated nephropathy)是指由肿瘤导致的肾损害,临床表现以蛋白尿或肾病综合征为主。常发生于肿瘤后或两者同时出现,亦可见于肿瘤前。笔者整理诊断明确且治疗有效病例 1 例,报道如下。

1 病例资料 于某,女,78 岁,2010 年初因咳嗽伴少量白痰 2 月余体检,肺 CT 示:右上肺占位,两肺慢性支气管炎改变。活检病理示:中分化鳞状细胞癌表现,细胞呈巢状,伴局灶坏死及慢性炎细胞浸润。癌细胞分化良好,异型性不明显,可见少量角化珠、细胞间桥及病理性核分裂象。诊为:右上肺鳞状细胞癌(中分化)。因患者年龄及家属意愿未积极治疗。2013 年 9 月,无诱因出现双下肢浮肿,就医后诊断为肾病综合征,予托拉塞米、海昆肾喜及金水宝胶囊,肺癌亦未治疗。服药后水肿未见明显缓解。2014 年 1 月 6 日,无诱因发热(T:38.2℃)伴咳嗽咳痰及心悸,双下肢浮肿加重。就医后诊断为肺部感染,予抗生素治疗后体温维持在 37.6℃左右,咳嗽及双下肢浮肿未见缓解。同月 23 日,为求中西医结合治疗,就诊于我科。刻下:低热,咳嗽,无痰,口苦,严重喘憋,胸闷,不能平卧及站立活动,腹部肿胀,双下肢重度可凹性浮肿,纳眠差,小便量少(约 500 mL/日),大便不成形,舌质淡苔白滑,脉沉滑。查体:T:37.5℃,BP:140/80 mmHg,P:86 次/分,R:23 次/分;双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿性啰音。血常规:CRP:66 mg/L,RBC:3.74×10¹²/L,HGB:10⁸g/L,NEUT:6.3×10⁹/L,LY:1.0×10⁹/L;血生化:ALB:21.48 g/L,TC:7.0 mmol/L,TG:6.1 mmol/L,SCr:55 μmol/L;尿常规:Pro(4+),WBC-M:90/HPF,24 h Pro:6.1 g(600 mL)。肺 CT:两侧胸廓对称,肺纹理粗重紊乱,透过度增高,右上肺上叶见不规则团块影,约 42 mm×35 mm,边界可见分叶及毛刺。左肺下叶见团块高密度影,60 mm×70 mm。双肺下叶见散在小结节。两侧肺门区及纵膈内未见异常增大淋巴结;双侧膈角锐利,膈面光滑两侧胸膜内可见弧形液体影,心影不大。既往:无肿瘤家族史;高血压病史 20 余年;吸烟史 40 余年。

2 诊疗经过 急性期:年迈体衰,水肿腹胀,胸腔积液,

下肢重度浮肿,纳食不馨,小便量少,舌质淡白,辨为阳气不足,气化不及;口苦,且苔略薄黄,是为久病气机不畅,脾虚不运,中焦蕴热所致,辨为肝气不舒,湿热中阻;肿瘤辨为热毒积聚,湿毒阻滞;治以温阳化气,健脾燥湿,利湿行水,透邪解热,散浊化滞。方拟五苓散加小柴胡汤加减,由柴胡 15 g、黄芩 30 g、法半夏 10 g、党参 15 g、桂枝 10 g、茯苓 30 g、泽泻 20 g、猪苓 20 g、炒白术 20 g、蒲公英 30 g、蝉蜕 10 g、白僵蚕 10 g、蜂房 10 g、郁金 20 g、生黄芪 30 g 组成,水煎 200 mL,分 2 次口服,随证加减,3 周后,双下肢浮肿、喘憋及咳嗽明显缓解,精神好转。查体:T:37.2℃,BP:140/80 mmHg,P:80 次/分,R:20 次/分,血生化:SCr:83.1 μmol/L,ALB:31.7 g/L;尿检:24 h Pro:2.33 g(1 000 mL),ERY(-)。

缓解期:2014 年 3 月后,患者下肢浮肿基本缓解,偶咳少痰,纳可,大便不成形,日 1~2 次,舌质苔白黄稍腻,脉沉。久病体弱,便溏,辨以正气不足,脾虚痰盛;肿瘤辨以热毒内蕴,痰瘀互结,治以健脾扶正,化痰散结。方拟四君子汤加升降散加减,由生黄芪 30 g、党参 15 g、炒白术 20 g、茯苓 20 g、泽泻 20 g、猪苓 20 g、桂枝 10 g、蒲公英 30 g、金银花 30 g、贯众 10 g、蝉蜕 10 g、白僵蚕 10 g、郁金 20 g、蜂房 10 g、胆南星 10 g、白花蛇舌草 15 g、浙贝母 15 g、清半夏 10 g 组成水煎 200 mL,随证加减,间断口服至 2016 年 10 月。精神可,无明显浮肿,可自行活动,偶有咳嗽及胸闷憋气,少痰,小便约 1 000 mL,大便调。查体:生化:SCr:86 μmol/L,ALB:33 g/L;尿检:24 h Pro:1.8 g(1 000 mL),ERY(-);肺 CT 阴影大小:右肺:约 58 mm×36 mm;左肺:约 75 mm×65 mm;左侧少量胸腔积液。

3 讨论 患者肺部肿瘤久伤及肾^[1],且年迈体衰,不能承受化疗及肾穿,下肢重度浮肿及胸腔积液所致喘憋症状已严重影响生活状态并危及生命。急则治其标,故以消肿为先,治以温阳化气利水。浮肿缓解后,标本兼治,针对肿瘤治以健脾扶正,解毒化痰散结,以延缓肿瘤进展,减轻肾损伤。通过近 3 年随访,患者在仅口服中药的情况下,疾病进展得到控制,生活质量得到改善。

参 考 文 献

- [1] 周福德,刘玉春.实体肿瘤肾损害[A].王海燕.肾脏病学[M].第 3 版.北京:人民卫生出版社,2008:1608-1612.

(收稿:2016-10-31 在线:2017-07-23)

责任编辑:赵芳芳

基金项目:中国中医科学院名医名家传承项目(No.CM2014GD1030)

作者单位:1.中国中医科学院西苑医院肾内科(北京 100091);

2.北京中医药大学研究生院(北京 100029)

通讯作者:余仁欢,Tel:010-62835369,E-mail:tezhongeyu

@vip.sina.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170706.177

· 综 述 ·

功能性消化不良合并焦虑障碍病理机制及
中医药干预研究进展杨 洋¹ 郭 宇¹ 朱佳杰² 杨俭勤¹ 王庆国² 陈建德³ 魏 玮¹

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)全球发病率为 5%~11%^[1]。脑肠互动异常为包括 FD 在内的功能性胃肠疾病的主要发病机制^[2]。焦虑障碍(anxiety disorder, AD)与 FD 发病密切相关,在我国 FD 住院患者中 54.2% 合并有焦虑和(或)抑郁倾向,较普通人群(9.1%)明显升高^[3]。部分病例中焦虑先于消化系统症状出现^[4]。基于脑肠互动紊乱的 FD 与 AD 共病机制研究已成为目前研究热点。

1 FD 合并 AD 病生理机制 FD 及 AD 的发病机制均尚不明确。目前认为脑肠互动异常引发的内脏高敏感及免疫异常、胃肠微生态、食物过敏及不耐受等为 FD 可能致病机制^[5-7]。既往对于 AD 发病生物机制的研究,主要集中在神经内分泌功能紊乱,近期发现 AD 患者存在肠道微生态的改变。

1.1 下丘脑—垂体—肾上腺轴 下丘脑—垂体—肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA 轴)对应激或精神刺激的高反应性,诱发消化道黏膜低水平的炎症反应和免疫应答,进一步诱发肠神经系统的重塑,引发 FD 患者产生持久的疼痛症状和内脏高动力状态^[8]。功能性胃肠病的发病可能与大脑中促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)的去抑制有关^[9]。广泛性 AD 患者存在着 HPA 轴功能异常,且血浆、唾液皮质醇呈现高水平,CRH 的过度释放是导致精神类疾病患者的 HPA 轴功能亢奋的重要因素^[10, 11]。实验证实促肾上腺皮质激素释放激素 II 受体(CRH-R2)不足可导致 CRH 过剩,使小鼠表现出焦虑样行为^[12]。

1.2 内脏高敏感 胃和近端小肠的高敏感在 FD

基金项目:中医药行业科研专项(No. 201507001-09);功能性胃肠病中医诊治北京市重点实验室(No. BZ0374)

作者单位:1. 中国中医科学院望京医院脾胃病科(北京 100102); 2. 北京中医药大学基础医学院(北京 100029); 3. Johns Hopkins Bayview Medical Center(USA 21201)

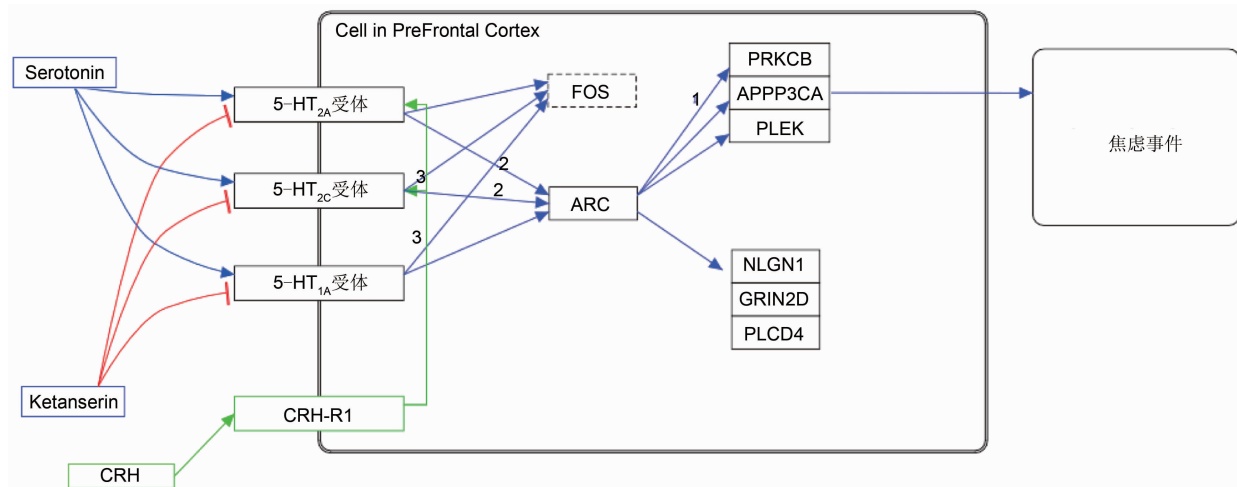
通讯作者:魏 玮, Tel: 010 - 84739719, E-mail: sxxtty@sina.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20170610. 160

患者中十分常见^[13]。近年来发现神经生长因子(neuro growth factor, NGF)、辣椒素受体 1(transient receptor potential ankyrin-1, TRPA1)、P 物质(SP)等是诱发 FD 内脏高敏感的重要递质。

Li Q 等^[14]发现新生期结肠炎模型大鼠表现出的胃高敏感症状,与 NGF 在胃底黏膜表达上调相关,特异性抑制 NGF 抗体可显著缓解大鼠的内脏高敏。NGF 可激活级联式激活免疫系统,导致胃肠道高敏和功能紊乱^[15]。NGF 参与了焦虑症的发病过程,焦虑抑郁患者血浆 NGF 水平明显高于健康人,推测精神因素可影响 NGF 水平导致内脏高敏感^[16]。炎症后内脏高敏模型大鼠的脊髓背角区 TRPA1 较正常组明显上调,阻断海马腹侧 TRPA1 可对高架十字迷宫实验大鼠起到抗焦虑作用^[17, 18]。SP 可能是导致 FD 内脏感觉过敏的机制之一,内脏高敏感性的 FD 患者胃肠黏膜中 SP 的表达增强,神经功能处于致敏状态^[19]。焦虑、紧张等负性情绪促使 SP 从外周神经末梢释放,可使血液中 SP 增高^[20]。可见 FD 患者 NGF、TRPA1、SP 等异常可引发焦虑等负性情绪,而焦虑抑郁同时影响 NGF、TRPA1、SP 等表达,引发内脏高敏感,造成 FD。

1.3 5-羟色胺系统(图 1) FD 的发生与 5-羟色胺(5-HT)的调节密切相关。5-HT 促释放剂与 5-HT 重摄取制剂均可通过兴奋 5-HT 能神经元增强饱食感,减少摄食次数,激活 5-HT_{1B}、5-HT_{2C}、5-HT_{2A} 受体,均可减少或终止动物的摄食行为^[21]。肠嗜铬细胞(enterochromaffin cells, EC)是消化道内 5-HT 的主要储存细胞,EC 可以感知消化道内的各种刺激的变化,分泌 5-HT。Li X 等^[22]发现 FD 患者胃窦黏膜及毗邻神经纤维的 EC 细胞数和黏膜中 5-HT 含量明显高于健康对照,说明 EC 细胞增多,5-HT 释放增加可改变胃肠道分泌运动神经元活性,影响胃肠道运动和分泌功能,引起消化不良症状。5-HT 的前体物质是色氨酸,CRH 分泌增加可引起肝脏色氨酸羟化酶活性增加,导致体内色氨酸含量降低,进而引起 5-HT 等单胺类神经递质的含量及受体结合位点数量的减少^[23]。



注: Serotonin 为血清素,即 5-HT;ketanserin 为酮色林;ARC 为活动调节骨架蛋白 (activity-regulated-cytoskeletal protein);PRKCB 为蛋白激酶 C β (protein kinase C beta);APPP3CA 为蛋白质磷酸酶 3 催化亚基 α (protein phosphatase 3 catalytic subunit alpha);PLEK 为普列克底物蛋白;NLGN-1 为神经酶蛋白-1;GRIN2D 为天氨基酸离子能谷氨酸受体 2D;PLCD4 为磷脂酶 C β -4;参照参考文献[26,27]整理

图 1 5-HT 与焦虑事件的关系

CRH 通过两种受体 CRH-R1 和 CRF-R2 调节中缝背核 5-HT 系统的应激反应^[24]。Richardson-Jones JW 等^[25]发现抑制 5-HT_{1A} 自身受体可致焦虑行为增多。实验证实 CRH-R1 激动,可增加质膜上 5-HT₂受体活性,敏化 5-HT₂信号传导,而 5-HT_{2A}受体可调控 cAMP 信号通路引发焦虑,这为压力造成 CRF-R1 释放增多,引发 5-HT₂受体介导的焦虑行为的生物机制提供了解释^[26]。

1.4 胃肠道微生态 吴文明^[28]发现 FD 人群的胃黏膜菌群和健康人群在门和属水平上有着较高的多样性,FD 和健康人群门和属水平上的细菌丰度和菌群结构相似,但部分菌种含量存在变异性,这可能是引起 FD 症状的原因。现研究发现胃肠微生态改变可以影响抑郁和焦虑等行为^[29]。Tillisch K 等^[30]证实双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌、乳酸乳杆菌 4 种益生菌的联合使用可以改变健康志愿受试者大脑岛叶中后部的脑活性,而岛叶是大脑中调节来自肠的内感受信号非常关键的区域,并且在焦虑症发生中有重要作用。

1.5 微生物—肠—脑轴 上述机制相互影响,形成复杂的调控网络。研究显示 CRH 可通过与分泌 SP 神经元上的 CRH 受体结合促进 SP 的分泌,最终导致胃肠道动力改变及消化道症状的产生^[31]。应激状态下,外周 SP 和神经降压素分泌增多可促进 CRH 激活肥大细胞。肥大细胞激活后可降低肠黏膜上皮紧密连接蛋白的表达量,破坏肠黏膜屏障,导致肠道细菌

易位,激活肠道免疫系统^[32]。Bravo JA 等^[33]的研究发现,益生菌可通过迷走神经调节大脑皮质中枢神经 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 受体表达,从而减轻焦虑、抑郁行为。

2 诊断与治疗 心理社会因素在 FD 发病中的作用已被重视,早在罗马 III 就提出功能性胃肠病伴有心理障碍的诊断及处理流程^[34]。抗焦虑抑郁药物被推荐为 FD 治疗的二线用药,用于症状严重的且一线药物治疗失败 FD 患者的补救疗法^[13]。

研究证实,米氮平治疗 FD 伴有体重下降患者,患者的生活质量明显优于安慰剂^[35]。但另一项文法拉辛治疗 FD 的研究显示,文法拉辛组的疗效 (37%) 与安慰剂组 (39%) 比较差异无统计学意义^[36]。南美洲的一项多中心、双盲、安慰剂对照研究显示,阿米替林可使以疼痛为主症的 FD 患者受益,而艾司西酞普兰的作用并不优于安慰剂,对于胃排空延迟的 FD 患者,二者均无明显作用^[37]。可见抗焦虑抑郁药治疗 FD 的疗效尚未肯定,针对于 FD 的哪些人群使用,具体适应症及治疗疗程均无定论。

3 中医药治疗 FD 合并 AD 根据病因病机辨证论治是中医治疗 FD 合并 AD 的特色与优势。FD 合并 AD 患者往往因为过度关注自身症状,就诊时症状叙述混乱,诉求较多。关注主症,根据主要病机辨证论治,是取得疗效的关键。

目前 FD 根据患者主症,多归属中医学“痞满”、“胃脘痛”、“嘈杂”等。AD 多表现为精神紧张、心神

不宁、失眠、惊恐不安等,中医学归于情志病,多诊断为郁证或惊悸。FD 合并 AD 主要责之脾、胃、肝三脏,但病因较复杂,广泛涉及心、肾、胆等其他脏腑。关于 FD 合并 AD 的证型调查显示,本虚以脾虚为主,标实以肝气郁结、湿阻气滞和胃气失降为主,病位以肝、胃和脾为主^[38]。治疗方面,中药复方、中成药等通过调节机体阴阳平衡、标本兼治对于本病疗效显著^[39]。许卫华等^[40]采用随机、双盲、多中心、安慰剂对照临床研究,证实香砂六君子汤合枳术丸加减可改善患者消化不良症状,同时可改善患者的焦虑、抑郁状态。秦燕鸿等^[41]认为肝脾失调是贯穿 FD 全病程最基础的病机,并以肝郁气滞、肝胃失和为核心,与现代医学心理精神因素致病相吻合。本病的治法多选用疏肝解郁、消食导滞、清热利湿、辛开苦降、健脾益气、和胃降气等,疗效显著。同时针灸亦可有效缓解症状,改善焦虑、抑郁状态^[42,43]。

4 小结 脑肠互动异常已被认为 FD 发病的主要机制。这为 FD 合并 AD 的并病提出合理假说。其病生理机制复杂,涉及神经调节、免疫调节、胃肠微生态等多方面。单靶点治疗很难取得满意疗效。同时对于临床应用抗焦虑抑郁药物治疗本病时面临适应症、具体疗程、停药指征不明确等困境。目前 FD 合并 AD 仍是临床的治疗难点。中医治疗 FD 合并 AD 针对患者复杂症状,辨明主要病机,辨证施治临床取得确切疗效。

中医药治疗本病虽临床疗效满意,目前科研仍存在诸多问题。现今临床研究较多,但多为小样本观察,服药疗程随意;无随访或随访时间较短,缺乏对治疗方法中长期疗效的评估;疗效评价指标不统一,多以自创量表评价疗效。在今后的工作中,尚需逐步开展基础研究及严谨的临床疗效观察,发挥及推广中医药治疗 FD 合并 AD 的优势。

参 考 文 献

- [1] Ford AC, Marwaha A, Sood R, et al. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis [J]. *Gut*, 2015, 64 (7): 1049–1057.
- [2] Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150 (6): 1257–1261.
- [3] 叶佳媚, 陈道荣. 精神心理因素与功能性胃肠病的关系 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2010, 19 (5): 475–477.
- [4] Aro P, Talley NJ, Johansson SE, et al. Anxiety is linked to New-Onset Dyspepsia in the Swedish Population: A 10-year follow-up study [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148 (5): 928–937.
- [5] Walker MM, Powell N, Talley NJ. Atopy and the gastrointestinal tract—a review of a common association in unexplained gastrointestinal disease [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 8 (3): 289–299.
- [6] Zuo XL, Li YQ, Li WJ, et al. Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia [J]. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37 (6): 823–830.
- [7] Khodarahmi M, Azadbakht L. Dietary fat intake and functional dyspepsia [J]. *Adv Biomed Res*, 2016, 5: 76.
- [8] 韩麦, 段丽萍. 功能性胃肠病与精神障碍共病的研究进展 [J]. *中华医学杂志*, 2010, 90 (22): 1580–1582.
- [9] Böhmelt AH, Nater UM, Franke S, et al. Basal and stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with functional gastrointestinal disorders and healthy controls [J]. *Psychosom Med*, 2005, 67 (2): 288–294.
- [10] Faravelli C, Lo Sauro C, Lelli L, et al. The role of life events and HPA axis in anxiety disorders: a review [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18 (35): 5663–5674.
- [11] Flandreau EI, Ressler KJ, Owens MJ, et al. Chronic overexpression of corticotropin-releasing factor from the central amygdala produces HPA axis hyperactivity and behavioral anxiety associated with gene-expression changes in the hippocampus and paraventricular nucleus of the hypothalamus [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37 (1): 27–38.
- [12] Gammie SC, Hasen NS, Stevenson SA, et al. Elevated stress sensitivity in corticotropin-releasing factor receptor 2 deficient mice decreases maternal, but not intermale aggression [J]. *Behav Brain Res*, 2005, 160 (1): 169–177.
- [13] Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150 (6): 1380–1392.
- [14] Li Q, Winston JH, Sarna SK. Noninflammatory upregulation of nerve growth factor underlies gastric hypersensitivity induced by neonatal colon inflammation [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 310 (3): 235–242.
- [15] Barreau F, Cartier C, Ferrier L, et al. Nerve growth factor mediates alterations of colonic sensitivity and mucosal barrier induced by neonatal stress in rats [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127 (2): 524–534.
- [16] 赵小林, 于锡香, 刘在治, 等. 抑郁伴焦虑症患者血浆中 NGF 水平的研究 [J]. *放射免疫学杂志*, 2006, 19 (2): 81–82.
- [17] Li Q, Guo CH, Chowdhury MA, et al. TRPA1 in the spinal dorsal horn is involved in post-inflam-

- matory visceral hypersensitivity: in vivo study using TNBS-treated rat model [J]. *J Pain Res*, 2016, 9:1153 – 1160.
- [18] Santos CJ, Stern CA, Bertoglio LJ. Attenuation of anxiety-related behaviour after the antagonism of transient receptor potential vanilloid type 1 channels in the rat ventral hippocampus [J]. *Behav Pharmacol*, 2008, 19(4): 357 – 360.
 - [19] Mönnikes H1, van der Voort IR, Wollenberg B, et al. Gastric perception thresholds are low and sensory neuropeptide levels high in helicobacter pylori-positive functional dyspepsia [J]. *Digestion*, 2005, 71(2): 111 – 123.
 - [20] 王冬梅, 马丽俐, 祝永强, 等. 肝郁血虚型慢性荨麻疹患者负性情绪对神经生长因子和 P 物质水平的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(6): 1425 – 1427.
 - [21] Fricker AD, Rios C, Devi LA, et al. Serotonin receptor activation leads to neurite outgrowth and neuronal survival [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005, 138(2): 228 – 235.
 - [22] Li X, Chen H, Lu H, et al. The study on the role of inflammatory cells and mediators in post-infectious functional dyspepsia [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(5): 573 – 581.
 - [23] 王倩, 付文玉, 庄文欣, 等. 血管活性肠肽对帕金森病大鼠中缝背核 5-HT、SP、CRF 及 CRFR2 表达的影响 [J]. *神经解剖学杂志*, 2015, 31(5): 611 – 616.
 - [24] Valentino RJ, Lucki I, Van Bockstaele E. Corticotropin-releasing factor in the dorsal raphe nucleus: Linking stress coping and addiction [J]. *Brain Res*, 2010, 1314: 29 – 37.
 - [25] Richardson-Jones JW, Craige CP, Nguyen TH, et al. Serotonin-1A autoreceptors are necessary and sufficient for the normal formation of circuits underlying innate anxiety [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(16): 6008 – 6018.
 - [26] Magalhaes AC, Holmes KD, Dale LB, et al. CRF receptor 1 regulates anxiety behavior via sensitization of 5-HT₂ receptor signaling [J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(5): 622 – 629.
 - [27] Benekareddy M, Goodfellow NM, Lambe EK, et al. Enhanced function of prefrontal serotonin 5-HT₂ receptors in a rat model of psychiatric vulnerability [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(36): 12138 – 12150.
 - [28] 吴文明. 功能性消化不良患者与健康人群胃内细菌基因组的分析研究 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2014.
 - [29] Luna RA, Foster JA. Gut brain axis: diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2015, 32: 35 – 41.
 - [30] Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1394 – 1401.
 - [31] 晁冠群, 吕宾. CRF 及其受体与 IBS 的相关性研究 [J]. *国际消化病杂志*, 2008, 28(5): 371 – 373.
 - [32] Wilcz-Villega EM, McClean S, O'Sullivan MA. Mast cell tryptase reduces junctional adhesion molecule-A (JAM-A) expression in intestinal epithelial cells: implications for the mechanisms of barrier dysfunction in irritable bowel syndrome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(7): 1140 – 1151.
 - [33] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(38): 16050 – 16055.
 - [34] 柯美云, 方秀才. 功能性胃肠病研究进展与罗马Ⅲ [J]. *胃肠病学*, 2006, 11(12): 709 – 712.
 - [35] Ly HG, Carbone F, Holvoet L, et al. Mirtazapine improves early satiation, nutrient intake, weight recovery and quality of life in functional dyspepsia with weight loss: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(5): 37.
 - [36] van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Aparicio N, et al. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(7): 746 – 752, 718.
 - [37] Talley NJ, Locke GR, Saito YA, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(2): 340 – 349.
 - [38] 林平, 黄铭涵, 黄小燕. 伴抑郁焦虑状态的功能性消化不良中医证型研究 [J]. *中医药通报*, 2009, 8(6): 42 – 44.
 - [39] 周凤霞, 袁成业. 中医治疗肝郁脾虚型功能性消化不良伴焦虑抑郁研究进展 [J]. *中医学报*, 2016, 31(4): 584 – 587.
 - [40] 许卫华, 姚树坤, 李妮娇, 等. 中医辨证论治对功能性消化不良患者焦虑、抑郁状态影响的研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2013, 36(9): 640 – 644.
 - [41] 秦燕鸿, 王垂杰. 从肝论治功能性消化不良经验概述 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15(3): 160 – 161.
 - [42] 彭坤明, 罗鹏. 针灸治疗功能性消化不良伴情绪障碍疗效观察 [J]. *针灸临床杂志*, 2016, 32(6): 1 – 4.
 - [43] 牛爱原, 邓世雄, 白凤鸣. 黛力新联合中医针灸在心因相关功能性消化不良中的应用价值 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(19): 2080 – 2081.

(收稿: 2016-09-19 在线: 2017-07-27)

责任编辑: 赵芳芳

英文责编: 张晶晶