

枳术颗粒对功能性消化不良大鼠胃动力的改善作用

高仁浩¹, 陈欢¹, 赵开军^{2,3}, 王海丽^{2,3}, 成俊², 黄芳^{1*}

1. 中国药科大学中药学院, 江苏 南京 211198

2. 南京中山制药有限公司 江苏省中药经典名方工程技术研究中心, 江苏 南京 210046

3. 江苏弘典中药产业研究院有限公司 南京市临床经验方现代化工程研究中心, 江苏 南京 210023

摘要: **目的** 研究枳术颗粒对功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 大鼠的药效及作用机制。**方法** 复合因素造模法诱导大鼠 FD 模型, 造模成功后给予枳术颗粒治疗 2 周, 观察枳术颗粒对 FD 大鼠胃残留率、小肠推进率、血清中胃泌素 (gastrin, GAS)、胃饥饿素 (growth hormone releasing peptide, Ghrelin)、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 及生长抑素 (somatostatin, SS) 含量的影响; 苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色法观察胃窦组织、十二指肠组织病理变化; 利用 qRT-PCR 检测下丘脑及胃组织中 *GAS*、*Ghrelin*、*CGRP*、*SS* mRNA 表达和胃及十二指肠组织中肾上腺素能受体 $\beta 1$ ($\beta 1$ -adrenergic receptor, *ADRB1*)、生长抑素受体 (somatostatin receptor, *SSTR*)、胃饥饿素-O-乙酰转移酶 (ghrelin-O-acyltransferase, *GOAT*)、胃饥饿素受体 (growth hormone secreting hormone receptor, *GHSR*)、酪氨酸激酶受体 (c-kit protooncogene protein, *C-kit*)、干细胞因子 (stem cell factor, *SCF*)、钙激活氯离子通道蛋白 Anoctamin-1 (*ANO1*)、肌球蛋白轻链激酶 (myosin light chain kinase, *MLCK*) mRNA 表达; 利用 Western blotting 检测胃及十二指肠组织中 C-kit、SCF 蛋白表达。**结果** 枳术颗粒可以显著降低 FD 大鼠胃残留率 ($P < 0.05$), 提高小肠推进率 ($P < 0.01$); 升高血清中 Ghrelin、GAS 含量 ($P < 0.01$), 降低 CGRP、SS 含量 ($P < 0.05$ 、 0.01); 升高下丘脑及胃窦组织中 *Ghrelin*、*GAS* mRNA 表达水平 ($P < 0.05$ 、 0.01), 降低下丘脑及胃窦组织中 *CGRP*、*SS* mRNA 表达水平 ($P < 0.01$); 显著升高胃及十二指肠组织 SCF、C-kit 蛋白表达水平 ($P < 0.05$ 、 0.01), 升高胃及十二指肠组织 *ADRB1*、*GOAT*、*GHSR*、*SCF*、*C-kit*、*ANO1*、*MLCK* mRNA 表达水平 ($P < 0.05$ 、 0.01), 降低 *SSTR* mRNA 表达水平 ($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 枳术颗粒可以改善 FD 大鼠的胃动力异常, 其作用机制可能与调节脑肠肽水平、激活 SCF/C-kit 通路有关。

关键词: 枳术颗粒; 功能性消化不良; 脑肠肽; Cajal 间质细胞; 胃饥饿素

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)08-2620-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.08.013

Effect of Zhizhu Granules on improving gastric motility in rats with functional dyspepsia

GAO Renhao¹, CHEN Huan¹, ZHAO Kaijun^{2,3}, WANG Haili^{2,3}, CHENG Jun², HUANG Fang¹

1. School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

2. Jiangsu Classical Prescriptions of Traditional Chinese Medicine Engineering Technology Research Center, Nanjing Zhongshan Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 210046, China

3. Nanjing Clinical Experience Prescription Modernization Engineering Research Center, Jiangsu Hongdian Research Institute of Traditional Chinese Medicine Industry Co., Ltd., Nanjing 210023, China

Abstract: Objective To study the efficacy and mechanism of Zhizhu Granules (枳术颗粒) on functional dyspepsia (FD) rats.

Methods A composite factor modeling method was used to induce FD model in rats. After successful modeling, rats were treated with Zhizhu Granules for two weeks. The effects of Zhizhu Granules on gastric residual rate, small intestinal propulsion rate, serum gastrin (GAS), growth hormone releasing peptide (Ghrelin), calcitonin gene related peptide (CGRP) and somatostatin (SS) contents in FD rats were observed; Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes of gastric antrum tissues and

收稿日期: 2023-12-14

基金项目: 企业知识产权战略推进计划项目 (ZT20210180-33)

作者简介: 高仁浩 (1998—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: 812240613@qq.com

*通信作者: 黄芳 (1971—), 女, 博士, 教授, 博士生导师。E-mail: chengtianle007@163.com

duodenal tissues. The mRNA expressions of *GAS*, *Ghrelin*, *CGRP* and *SS* in hypothalamus and gastric tissues, mRNA expressions of β 1-adrenergic receptor (*ADRB1*), somatostatin receptor (*SSTR*), ghrelin-*O*-acetyltransferase (*GOAT*), growth hormone secreting hormone receptor (*GHSR*), c-kit protooncogene protein (*C-kit*), stem cell factor (*SCF*), anoctamin-1 (*ANO1*), myosin light chain kinase (*MLCK*) in gastric tissues and duodenal tissues were detected by qRT-PCR; Western blotting was used to detect the protein expressions of C-kit and SCF in gastric tissues and duodenal tissues. **Results** Zhizhu Granules could significantly reduce the gastric residual rate ($P < 0.05$), increase the small intestine propulsion rate ($P < 0.01$), increase the contents of Ghrelin and GAS in serum ($P < 0.01$), reduce the contents of CGRP and SS ($P < 0.05, 0.01$), increase the expression levels of *Ghrelin* and *GAS* mRNA in hypothalamus and gastric antrum tissues ($P < 0.05, 0.01$), decrease the expression levels of *CGRP* and *SS* mRNA in hypothalamus and gastric antrum tissues ($P < 0.01$), significantly increase the expression levels of SCF and C-kit proteins in gastric tissues and duodenal tissues ($P < 0.05, 0.01$), increase the expression levels of *ADRB1*, *GOAT*, *GHSR*, *SCF*, *C-kit*, *ANO1* and *MLCK* mRNA in gastric tissues and duodenal tissues ($P < 0.05, 0.01$), and reduce *SSTR* mRNA expression level ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Zhizhu Granules can improve gastric motility abnormalities in FD rats, and its mechanism may be related to regulating brain gut peptide level and activating SCF/C-kit pathway.

Key words: Zhizhu Granules; functional dyspepsia; brain gut peptide; interstitial cell of Cajal; Ghrelin

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是最常见的功能性胃肠道疾病之一, 发病部位主要在胃十二指肠区域, 症状包括上腹部疼痛或灼烧感, 餐后饱胀感、早饱等, 且通常无器质性病变^[1]。FD 的发病机制尚未完全阐明, 一般认为 FD 的发生是由于肠道和大脑之间的交流障碍而导致的胃肠道运动障碍, 并多伴随内脏高敏反应, 胃肠道微生物群、免疫功能以及中枢神经系统功能的失调^[2]。目前西医在药物治疗上常根据个体症状选用促胃动力药、抑酸剂和中枢调节剂等^[3], 但在临床上反应出药物疗效不显著, 且患者症状易复发的现象。

中医将 FD 归属于“胃痞”“胃脘痛”范畴, 认为 FD 病位在胃腑, 与肝、脾密切相关, 肝气郁结, 侮脾犯胃促使机体中焦气机升降失调, 进而导致 FD 发病与复发^[4]。大量临床试验研究表明, 中医对 FD 的治疗有着疗效显著且预后良好的优势^[5-7]。枳术颗粒由枳术丸原方基础上改良剂型制成, 有健脾消食、行气化湿、消积散癖之功效, 多适用于脾胃虚弱、食少不化、脘腹胀满等病症, 临床上枳术颗粒对 FD、消化性溃疡和慢性萎缩性胃炎具有良好的治疗效果^[8], 但其潜在的作用机制还有待进一步的探讨。近年来的研究表明, 中医药可通过改善 Cajal 间质细胞 (interstitial cell of Cajal, ICC) 数量缺失及结构紊乱, 调节脑肠肽的含量及表达发挥促胃肠运动的作用^[9]。因此, 本研究通过碘乙酰胺 ig 法、改良郭氏夹尾刺激联合不规则饮食法构建 FD 大鼠模型, 从脑肠肽和 ICC 2 个角度研究枳术颗粒对 FD 大鼠的治疗作用机制。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 6 日龄 SD 乳鼠 50 只, 体质量 8~12 g,

母鼠 5 只, 用于提供母乳喂养乳鼠, 购自济南朋悦实验动物繁育有限公司, 许可证号 SCXK (鲁) 2022 0006。动物饲养于中国药科大学药学动物实验中心, 温度 18~22 °C, 相对湿度 55%~65%, 自由进食饮水。动物实验经中国药科大学伦理委员会批准 (批准号 2022-09-029)。

1.2 药品与试剂

枳术颗粒 (批号 220201) 由南京中山制药有限公司提供; 多潘立酮 (批号 MCJ7073) 购自西安杨森制药有限公司; 碘乙酰胺 (批号 H2114239) 购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 大鼠胃饥饿素 (growth hormone releasing peptide, Ghrelin) ELISA 试剂盒 (批号 F21284-A)、大鼠胃泌素 (gastrin, GAS) ELISA 试剂盒 (批号 F8501-A)、大鼠生长抑素 (somatostatin, SS) ELISA 试剂盒 (批号 F3369-A)、大鼠降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) ELISA 试剂盒 (批号 F3366-A) 均购自上海泛柯检测技术有限公司; HiScript II QRT SuperMix for qPCR (批号 R223-01)、Taq Pro Universal SYBR qPCR Master Mix (批号 Q712-02)、VeZol Reagent (批号 R411-01) 均购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司; 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体 (批号 60004-1-Ig)、酪氨酸激酶受体 (c-kit protooncogene protein, C-kit) 抗体 (批号 18696-1-AP)、干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 抗体 (批号 26582-1-AP) 均购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.3 仪器

5415R 型高速冷冻离心机 (德国 Eppendorf 公司); PB303-N 型电子天平 (德国 Mettler Toledo 公

司); MULTSKAN Sky 全波长酶标仪、可调式移液器(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); 电泳仪、转膜仪、CFX96 型逆转录仪、实时荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司); 显影仪(上海天能科技有限公司); Direct-Q3 实验室纯水/超纯水一体化系统(美国 Millipore 公司)。

2 方法

2.1 分组、造模与给药

动物适应性喂养后, 将 10 日龄 SD 乳鼠随机分为对照组(10 只)和造模组(40 只), 对照组 ig 2% 蔗糖溶液(0.2 mL/只), 模型组 ig 0.1% 碘乙酰胺蔗糖溶液(0.2 mL/只), 1 次/d, 连续 6 d, 造模期间交由母鼠正常哺乳喂养。正常饲养至大鼠 3 周龄断奶, 分笼。至大鼠 7 周龄, 对造模组大鼠进行改良郭氏夹尾法和不规则喂养造模。夹尾应激法每日实施 2 次, 时间分别为每日 9:00、15:00 时, 每次持续 30 min, 夹尾前使用自制棉布包裹塑料夹, 在靠近大鼠尾端的三等分点处放置塑料夹进行夹尾刺激, 激怒大鼠与笼内其他大鼠打斗。若打斗过程中出现伤口, 则用 0.5% 碘伏进行处理, 造模时间为 14 d, 期间对造模组大鼠实施单日禁食不禁水, 双日给予足量食物及饮水的不规则饮食刺激。对照组大鼠则按照常规方式饲养, 每日予以足量饮食饮水。

造模后将大鼠随机分为模型组及枳术颗粒低、高剂量(1.75、7.00 g/kg)组和多潘立酮(3 mg/kg)组, 每组 10 只。各给药组 ig 相应药物(10 mL/kg), 对照组及模型组 ig 等体积的单蒸水, 1 次/d, 连续给药 2 周。

2.2 大鼠体质量及一般状态观察

改良郭氏夹尾法和不规则喂养造模及给药期间每隔 1 天测定并记录大鼠体质量, 观察记录大鼠的一般状态。

2.3 样本采集

末次给药后, 大鼠更换垫料, 禁食不禁水 16 h。取 10 g 羧甲基纤维素钠溶于 250 mL 蒸馏水中, 分别加入 16 g 奶粉、8 g 糖、8 g 淀粉和 2 g 活性炭粉, 搅拌均匀制成炭墨营养半固体糊^[10]。每只大鼠 ig 半固体糊 3 mL, 30 min 后用巴比妥钠麻醉大鼠, 腹主动脉取血处死大鼠。全血室温静置 30 min 后, 3 000 r/min 离心 15 min, 取上清, 储存于-80 °C 冰箱。取大鼠下丘脑放入液氮快速冷冻后-80 °C 冰箱保存。结扎贲门和幽门, 分离全胃, 用滤纸拭干后称定胃全质量。之后沿胃大弯剪开胃体, 用生理盐水洗去

内容物后拭干称定胃净质量。收集小肠, 测定半固体糊状物的推进距离和小肠全长。量取后每组剪取大鼠少部分胃窦组织及近幽门十二指肠置于 4% 多聚甲醛中固定, 其余胃窦及十二指肠放入液氮快速冷冻后-80 °C 冰箱保存。

2.4 胃残留率与小肠推进率的检测

根据公式计算胃残留率及小肠推进率。

胃残留率=(胃全质量-胃净质量)/灌胃量

小肠推进率=固体糊推进距离/小肠全长

2.5 ELISA 法检测大鼠血清脑肠肽含量

按照试剂盒说明书分别检测大鼠血清中 GAS、Ghrelin、CGRP、SS 的含量。

2.6 苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色观察胃窦及十二指肠组织病理变化

将固定在 4% 多聚甲醛溶液中的胃窦及十二指肠组织按照常规 HE 染色法进行脱水、包埋、切片、染色, 中性树胶封片后置于倒置显微镜下观察组织病理变化并拍照。

2.7 qRT-PCR 检测胃窦及下丘脑组织中 GAS、Ghrelin、CGRP、SS、肾上腺素能受体 $\beta 1$ ($\beta 1$ -adrenergic receptor, *ADRB1*)、生长抑素受体(somatostatin receptor, *SSTR*)、胃饥饿素-O-乙酰转移酶(ghrelin-O-acyltransferase, *GOAT*)、胃饥饿素受体(growth hormone secreting hormone receptor, *GHSR*)、*C-kit*、*SCF*、钙激活氯离子通道蛋白 Anoctamin-1 (*ANO1*) 和肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, *MLCK*) mRNA 表达

取出-80 °C 保存的胃窦及下丘脑组织, 按照试剂盒说明书提取总 RNA 并合成 cDNA, 进行 qRT-PCR 分析。引物由南京擎科生物科技有限公司合成, 引物序列见表 1。

2.8 Western blotting 检测胃窦及十二指肠组织 C-kit、SCF 蛋白表达

分别称取适量胃窦及十二指肠组织, 剪碎并按照 1:10 的比例加入 RIPA 强裂解液(含 0.01% 蛋白酶抑制剂), 匀浆后静置 30 min, 待充分裂解后于 4 °C、12 000 r/min 离心 15 min, 收集上清液。BCA 法测定蛋白浓度, 随后加入 Loading Buffer, 沸水浴 15 min 使蛋白变性。蛋白样品经 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转至 PVDF 膜, 加入 5% 脱脂牛奶, 室温封闭 2 h, 分别加入一抗, 4 °C 孵育过夜; 次日 TBST 漂洗, 加入二抗孵育, ECL 显影, 采用 Image J 软件分析目的蛋白条带灰度值。

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequences

基因	序列 (5'-3')
<i>GAPDH</i>	F: ACAGCAACAGGGTCGTGGAC R: TTTGAGGGTGCAGCGAACTT
<i>GAS</i>	F: CCCAAGGTCCGCAACACTTCATAG R: CCATCCATCCGTATGCTTCCTCTTC
<i>Ghrelin</i>	F: ATGTTGGCATCAAGCTGTCAGGAG R: AGGAGGAAAGTACAGGGACCAGTC
<i>CGRP</i>	F: CTCAGTGAAGAAGAAGCTCGCCTAC R: CCTCAGCCTCCTGTTCTCTCTC
<i>SS</i>	F: CCAACCAGACAGAGAACGATGCC R: TGCAGCTCCAGCCTCATCTCG
<i>ADRB1</i>	F: GAGAGTGTGGCTTAGTGTGGCTTAC R: CTCGGGTCCTTGCAGAAAGTGTC
<i>SSTR</i>	F: CGTGGTGGCTGTCTTCATCTTCTG R: GCTGTGGCGTAGGTGAGGATAAC
<i>GOAT</i>	F: GGCCGGAGCTTTTCCTCTCT R: AAAGGCAGTACGTTACAGGGAAG
<i>GHSR</i>	F: GGGTGTCCAGCGTCTTCTTCTTTC R: TCTTCACTGTCTGCTTGTGGTTCTG
<i>C-kit</i>	F: TCAAGGAAGGTTTCCGAATG R: TCTCTGGGTTGGGGTTACAG
<i>SCF</i>	F: AAAGTGGTGGCGAATCTTCC R: TCTTCCATACATGCCACGAG
<i>ANO1</i>	F: GTTCGTTGCGTCCTTCCCTCTG R: TGGCTCTGATGGCTACTGGTCTC
<i>MLCK</i>	F: TGTCTGGTATGGCTCCTCGTATG R: TGGCTCTGATGGCTACTGGTCTC

2.9 统计学分析

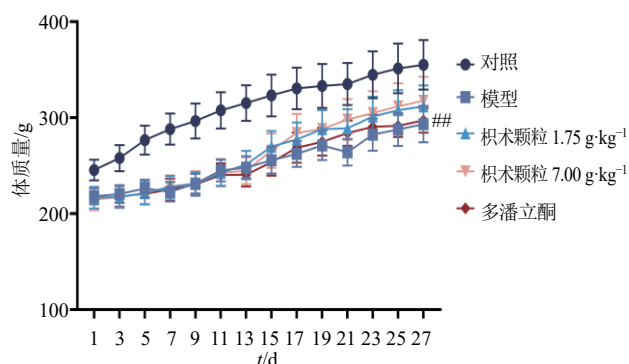
所有数据用 GraphPad Prism 7 软件进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异用单因素方差分析 (One-way ANOVA) 及 LSD-*t* 检验。

3 结果

3.1 枳术颗粒对 FD 大鼠一般状况的影响

与对照组比较, 模型组大鼠活动减少, 反应迟

钝, 毛发枯燥, 粪便稀软; 与模型组比较, 各给药组大鼠活动量增加, 反应相对较快, 毛发润泽度有所改善, 粪便正常。如图 1 所示, 对照组大鼠体质量正常升高, 而造模大鼠体质量增长速度明显低于对照组 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 枳术颗粒治疗后大鼠体质量略有升高, 但无显著性差异。



与对照组比较: ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$, 图 2 同。

$P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group, same as below fig. 2.

图 1 枳术颗粒对 FD 大鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 1 Effect of Zhizhu Granules on body weight of FD rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

3.2 枳术颗粒对 FD 大鼠胃残留率和小肠推进率的影响

如图 2 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠胃残留率显著升高 ($P < 0.01$), 小肠推进率显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 各给药组大鼠胃残留率显著降低 ($P < 0.05, 0.01$), 小肠推进率显著升高 ($P < 0.01$)。表明枳术颗粒可以有效促进胃排空及小肠蠕动, 改善 FD 大鼠的胃肠动力。

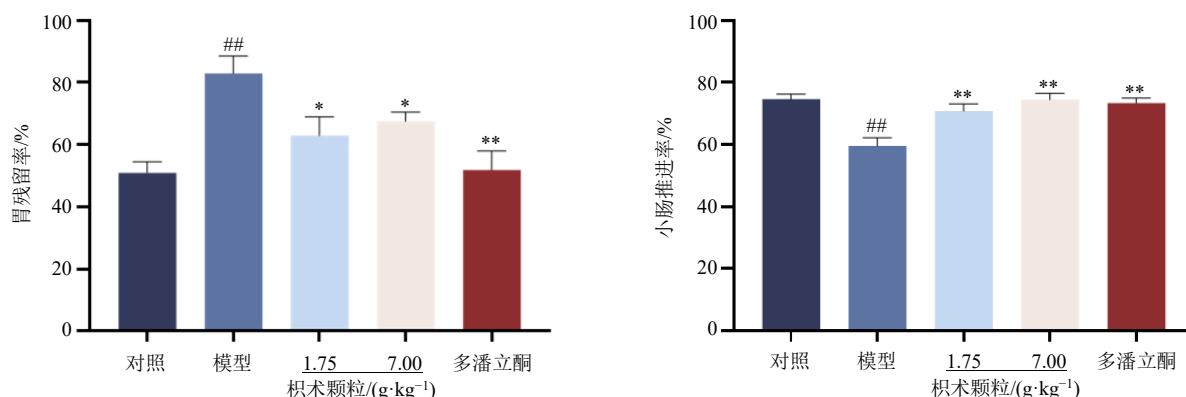


图 2 枳术颗粒对 FD 大鼠胃动力的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8 \sim 10$)

Fig. 2 Effect of Zhizhu Granules on gastric motility of FD rats ($\bar{x} \pm s, n = 8 \sim 10$)

3.3 枳术颗粒对 FD 大鼠血清中脑肠肽含量的影响

如表 2 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠血清中 Ghrelin 和 GAS 含量均显著降低 ($P<0.01$), CGRP 和 SS 含量均显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01); 与

模型组比较, 各给药组 Ghrelin 和 GAS 含量显著升高 ($P<0.01$), CGRP 和 SS 含量显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01)。表明枳术颗粒可以调节大鼠血清中脑肠肽的含量, 从而调节大鼠脑肠之间的交流。

表 2 枳术颗粒对 FD 大鼠血清中 Ghrelin、GAS、CGRP 和 SS 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 2 Effect of Zhizhu Granules on Ghrelin, GAS, CGRP and SS levels in serum of FD rats ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	Ghrelin/(ng·L ⁻¹)	GAS/(ng·L ⁻¹)	CGRP/(ng·L ⁻¹)	SS/(ng·L ⁻¹)
对照	—	1 117.40±37.50	131.33±7.13	65.38±2.54	116.16±3.97
模型	—	611.15±16.33 ^{##}	63.28±2.51 ^{##}	79.97±3.90 ^{##}	135.77±7.75 [#]
枳术颗粒	1.75	979.90±34.13 ^{**}	95.53±2.65 ^{**}	66.26±3.37 [*]	112.32±2.71 [*]
	7.00	907.79±31.49 ^{**}	98.18±5.81 ^{**}	63.95±2.86 ^{**}	99.93±2.69 ^{**}
多潘立酮	0.003	910.19±42.91 ^{**}	93.93±2.65 ^{**}	64.37±2.80 ^{**}	114.84±6.18 ^{**}

与对照组比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$, 下表同。

[#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ vs model group, same as below tables.

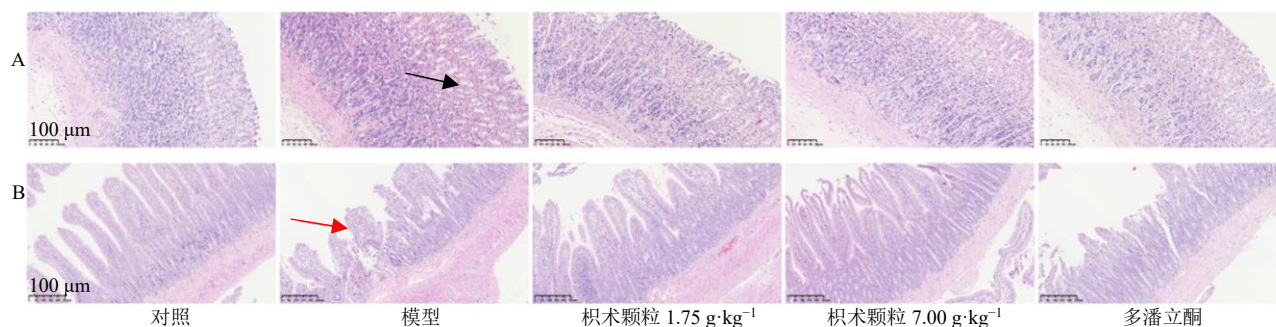
3.4 枳术颗粒对 FD 大鼠胃窦及十二指肠组织病理变化的影响

如图 3 所示, 对照组和各给药组大鼠胃窦组织结构和形态均完整, 黏膜层、黏膜下层、肌层及浆膜层 4 层次清楚; 模型组黏膜层排列疏松, 可见极少量炎症细胞散在。对照组大鼠十二指肠组织绒毛及腺体结构完整正常; 各给药组大鼠十二指肠组织少部分绒毛表面黏膜上皮脱落, 腺体结构完整正

常; 模型组大鼠十二指肠部分区域绒毛长度缩短, 黏膜上皮扭曲呈锯齿状。结果显示, 各组大鼠胃窦和十二指肠组织结构无器质性病变, 符合 FD 造模标准。

3.5 枳术颗粒对 FD 大鼠下丘脑及胃窦组织中 Ghrelin、GAS、CGRP 和 SS mRNA 表达的影响

如表 3 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠下丘脑组织中 Ghrelin、GAS mRNA 表达水平显著降低



黑色箭头表示黏膜层排列疏松, 红色箭头表示绒毛缩短。

Black arrow indicates loose arrangement of mucosal layer, red arrow indicates shortened villi.

图 3 枳术颗粒对 FD 大鼠胃窦 (A) 及十二指肠组织 (B) 病理变化的影响 (HE, $\times 200$)

Fig. 3 Effect of Zhizhu Granules on pathological changes of gastric antrum (A) and duodenal tissue (B) in FD rats (HE, $\times 200$)

表 3 枳术颗粒对 FD 大鼠下丘脑组织中 Ghrelin、GAS、CGRP 和 SS mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Table 3 Effect of Zhizhu Granules on Ghrelin, GAS, CGRP and SS mRNA expressions in hypothalamic tissue of FD rats ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	mRNA 相对表达量			
		Ghrelin	GAS	CGRP	SS
对照	—	1.01±0.07	1.02±0.08	1.01±0.06	1.01±0.05
模型	—	0.61±0.04 ^{##}	0.38±0.06 ^{##}	1.71±0.22 ^{##}	1.76±0.19 ^{##}
枳术颗粒	1.75	0.90±0.08 [*]	0.62±0.04 [*]	1.25±0.16	1.16±0.08 ^{**}
	7.00	0.93±0.08 ^{**}	0.91±0.04 ^{**}	0.78±0.08 ^{**}	0.85±0.09 ^{**}
多潘立酮	0.003	0.79±0.06	0.79±0.09 ^{**}	0.81±0.07 ^{**}	1.06±0.04 ^{**}

($P<0.01$), *CGRP*、*SS* mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 枳术颗粒各剂量组 *Ghrelin* 和 *GAS* mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01), *SS* mRNA 表达水平显著降低 ($P<0.01$); 枳术颗粒高剂量组 *CGRP* mRNA 表达水平显著降低 ($P<0.01$); 多潘立酮组 *GAS* mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.01$), *CGRP*、*SS* mRNA 表达水平显著降低 ($P<0.01$)。

如表 4 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠胃窦组织 *Ghrelin*、*GAS* mRNA 表达水平显著降低 ($P<0.01$), *CGRP*、*SS* mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 各给药组 *Ghrelin* mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01), *CGRP* mRNA 表达水平显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01); 枳术颗粒高剂量组和多潘立酮组 *GAS* mRNA 表达水平显著降低 ($P<0.01$), *SS* mRNA 表达水平显著降低 ($P<0.01$)。表

明枳术颗粒可以调节 FD 大鼠下丘脑及胃窦组织中脑肠肽基因的表达, 提示枳术颗粒可能通过改善脑肠之间的交流障碍以增强大鼠胃肠道动力。

3.6 枳术颗粒对 FD 大鼠胃窦及十二指肠组织中 *ADRB1*、*SSTR*、*GOAT* 和 *GHSR* mRNA 表达的影响

如表 5 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠胃窦组织中 *ADRB1*、*GOAT*、*GHSR* mRNA 表达水平显著降低 ($P<0.01$), *SSTR* mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 枳术颗粒低剂量组 *ADRB1* mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.05$); 枳术颗粒各剂量组 *GHSR*、*GOAT* mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01), *SSTR* mRNA 表达水平显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01); 多潘立酮组 *GOAT* mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.05$)。

如表 6 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠十二指肠中 *ADRB1*、*GOAT*、*GHSR* mRNA 表达水平显

表 4 枳术颗粒对 FD 大鼠胃窦组织中 *Ghrelin*、*GAS*、*CGRP* 和 *SS* mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Effect of Zhizhu Granules on *Ghrelin*, *GAS*, *CGRP* and *SS* mRNA expressions in gastric antrum tissue of FD rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	mRNA 相对表达量			
		<i>Ghrelin</i>	<i>GAS</i>	<i>CGRP</i>	<i>SS</i>
对照	—	1.01±0.06	1.01±0.07	1.02±0.09	1.03±0.11
模型	—	0.18±0.03 ^{##}	0.42±0.06 ^{##}	2.25±0.19 ^{##}	3.06±0.27 ^{##}
枳术颗粒	1.75	0.44±0.05 [*]	0.52±0.03	1.40±0.16 ^{**}	2.31±0.25
	7.00	0.96±0.05 ^{**}	0.84±0.07 ^{**}	1.34±0.16 ^{**}	1.42±0.20 ^{**}
多潘立酮	0.003	0.35±0.03 [*]	0.97±0.07 ^{**}	1.59±0.15 [*]	1.78±0.28 ^{**}

表 5 枳术颗粒对 FD 大鼠胃窦组织中 *ADRB1*、*SSTR*、*GOAT* 和 *GHSR* mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 5 Effect of Zhizhu Granules on *ADRB1*, *SSTR*, *GOAT* and *GHSR* mRNA expressions in gastric antrum tissue of FD rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	mRNA 相对表达量			
		<i>ADRB1</i>	<i>SSTR</i>	<i>GOAT</i>	<i>GHSR</i>
对照	—	1.02±0.09	1.02±0.09	1.02±0.09	1.01±0.06
模型	—	0.41±0.06 ^{##}	2.18±0.22 ^{##}	0.56±0.02 ^{##}	0.47±0.07 ^{##}
枳术颗粒	1.75	0.75±0.12 [*]	1.31±0.06 ^{**}	0.87±0.08 [*]	0.75±0.03 ^{**}
	7.00	0.51±0.04	1.62±0.16 [*]	1.09±0.11 ^{**}	0.72±0.06 [*]
多潘立酮	0.003	0.44±0.09	1.81±0.12	0.89±0.08 [*]	0.66±0.05

表 6 枳术颗粒对 FD 大鼠十二指肠组织中 *ADRB1*、*SSTR*、*GOAT* 和 *GHSR* mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 6 Effect of Zhizhu Granules on *ADRB1*, *SSTR*, *GOAT* and *GHSR* mRNA expressions in duodenum tissue of FD rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	mRNA 相对表达量			
		<i>ADRB1</i>	<i>SSTR</i>	<i>GOAT</i>	<i>GHSR</i>
对照	—	1.00±0.04	1.00±0.04	1.01±0.06	1.01±0.08
模型	—	0.44±0.05 ^{##}	1.30±0.07 ^{##}	0.41±0.05 ^{##}	0.47±0.04 ^{##}
枳术颗粒	1.75	0.90±0.03 ^{**}	1.05±0.07 [*]	0.80±0.08 ^{**}	0.92±0.09 ^{**}
	7.00	0.77±0.05 [*]	0.87±0.04 ^{**}	0.73±0.06 [*]	0.70±0.06
多潘立酮	0.003	0.88±0.12 ^{**}	1.03±0.08 [*]	0.74±0.09 ^{**}	0.74±0.12

著降低 ($P<0.01$), *SSTR* mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 各给药组 *ADRB1*、*GOAT* mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01), *SSTR* mRNA 表达水平显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01); 枳术颗粒低剂量组 *GHSR* mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.01$)。表明枳术颗粒可以促进胃及十二指肠中 Ghrelin 的产生和作用, 进而刺激 ICC 产生慢波, 以增强大鼠胃肠动力。

3.7 枳术颗粒对 FD 大鼠胃窦和十二指肠组织中 C-kit 及 SCF 蛋白表达的影响

如图 4 和表 7 所示, 模型组大鼠胃窦和十二指肠组织中 SCF、C-kit 蛋白表达水平均显著降低 ($P<0.01$); 与模型组比较, 各给药组胃窦组织中 SCF、C-kit 蛋白表达水平均显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01);

枳术颗粒各剂量组十二指肠组织中 C-kit 蛋白表达水平均显著升高 ($P<0.05$), 枳术颗粒高剂量组和多潘立酮组十二指肠组织中 SCF 蛋白表达水平均显著升高 ($P<0.01$)。表明枳术颗粒可以促进 FD 大鼠胃及十二指肠中 ICC 的增殖分化以增强大鼠胃肠动力。

3.8 枳术颗粒对 FD 大鼠胃窦及十二指肠组织中 C-kit、SCF、ANO1 和 MLCK mRNA 表达的影响

如表 8 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠胃窦组织中 C-kit、SCF、ANO1、MLCK mRNA 表达水平显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01); 与模型组比较, 枳术颗粒各剂量组 C-kit、SCF、ANO1、MLCK mRNA 表达水平均显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01), 多潘立酮组 SCF、ANO1、MLCK mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.05$)。

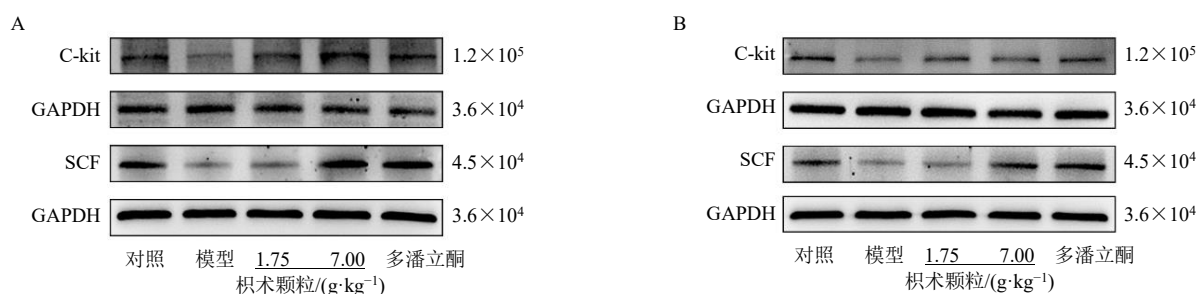


图 4 枳术颗粒对 FD 大鼠胃窦 (A) 和十二指肠组织 (B) 中 SCF、C-kit 蛋白表达的影响

Fig. 4 Effect of Zhizhu Granules on SCF and C-kit protein expression in gastric antrum (A) and duodenal tissue (B) of FD rats

表 7 枳术颗粒对 FD 大鼠胃窦和十二指肠组织中 SCF、C-kit 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 7 Effect of Zhizhu Granules on SCF and C-kit protein expression in gastric antrum and duodenal tissue of FD rats ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	胃窦蛋白相对表达量		十二指肠蛋白相对表达量	
		SCF	C-kit	SCF	C-kit
对照	—	1.15±0.06	0.98±0.01	1.00±0.10	0.90±0.07
模型	—	0.69±0.03 ^{##}	0.52±0.03 ^{##}	0.40±0.03 ^{##}	0.55±0.08 ^{##}
枳术颗粒	1.75	0.99±0.06 [*]	0.72±0.01 [*]	0.60±0.07	0.81±0.03 [*]
	7.00	1.26±0.05 ^{**}	0.86±0.03 ^{**}	0.86±0.09 ^{**}	0.84±0.04 [*]
多潘立酮	0.003	1.28±0.08 ^{**}	0.74±0.06 [*]	0.93±0.07 ^{**}	0.63±0.06

表 8 枳术颗粒对 FD 大鼠胃窦组织中 C-kit、SCF、ANO1 和 MLCK mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Table 8 Effect of Zhizhu Granules on C-kit, SCF, ANO1 and MLCK mRNA expression in gastric antrum tissue of FD rats ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	mRNA 相对表达量			
		C-kit	SCF	ANO1	MLCK
对照	—	1.03±0.10	1.02±0.08	1.01±0.07	1.01±0.08
模型	—	0.24±0.02 ^{##}	0.64±0.04 [#]	0.40±0.09 [#]	0.40±0.04 ^{##}
枳术颗粒	1.75	0.48±0.06 [*]	1.05±0.09 [*]	1.10±0.17 [*]	0.67±0.04 [*]
	7.00	0.63±0.06 ^{**}	1.39±0.12 ^{**}	1.80±0.24 ^{**}	0.80±0.05 ^{**}
多潘立酮	0.003	0.46±0.02	0.94±0.06 [*]	1.08±0.19 [*]	0.64±0.08 [*]

如表 9 所示,与对照组比较,模型组大鼠十二指肠中 *C-kit*、*SCF*、*ANO1*、*MLCK* mRNA 表达水平显著降低 ($P<0.01$);与模型组比较,枳术颗粒各组 *C-kit*、*SCF*、*ANO1* mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.05$ 、

0.01),枳术颗粒高剂量组 *MLCK* mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.05$),多潘立酮组 *SCF* mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.05$)。表明枳术颗粒可能通过改善 ICC 的功能受损以治疗 FD 大鼠胃肠运动延迟。

表 9 枳术颗粒对 FD 大鼠十二指肠组织中 *C-kit*、*SCF*、*ANO1* 和 *MLCK* mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 9 Effect of Zhizhu Granules on *C-kit*, *SCF*, *ANO1* and *MLCK* mRNA expressions in duodenum tissue of FD rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	mRNA 相对表达量			
		<i>C-kit</i>	<i>SCF</i>	<i>ANO1</i>	<i>MLCK</i>
对照	—	1.01±0.06	1.00±0.04	1.02±0.09	1.01±0.06
模型	—	0.51±0.04 ^{##}	0.45±0.06 ^{##}	0.47±0.04 ^{##}	0.45±0.06 ^{##}
枳术颗粒	1.75	0.93±0.05 ^{**}	1.07±0.07 ^{**}	0.81±0.10 ^{**}	0.66±0.07
	7.00	0.97±0.05 ^{**}	1.13±0.07 ^{**}	0.78±0.06 [*]	0.78±0.08 [*]
多潘立酮	0.003	0.69±0.09	0.81±0.08 [*]	0.59±0.05	0.69±0.10

4 讨论

FD 的发病机制复杂,目前普遍认为胃肠动力障碍及内脏高敏感性是 FD 发生的主要病理机制。近年来,有关 FD 动物模型的造模方法也逐渐成熟,临床上 FD 多见肝郁脾虚证型,该证型的动物模型构建方法各异,但普遍认为多因素叠加刺激的造模方法能更好地模拟 FD 复杂的发病过程^[11]。研究发现,碘乙酰胺 ig 法可轻度刺激新生儿时期大鼠的胃肠道,导致大鼠成年期的慢性胃过敏和运动紊乱^[12],该方法联合夹尾刺激法能模拟 FD 大鼠内脏高敏感、胃顺应性降低、胃排空延迟症状^[13]。夹尾刺激法和不规则喂食法双因素刺激可导致大鼠出现饮食不佳、大便糖稀、暴躁易怒等症状,常用于构建中医学中的肝郁脾虚证模型^[14]。因此,本研究采用碘乙酰胺 ig 乳鼠,正常饲喂到大鼠成年再采用改良夹尾刺激法和饮食不节法继续造模,以复制大鼠 FD 模型。结果显示,与对照组比较,造模后大鼠精神萎靡,倦怠,毛发干枯呈暗黄色,大便稀溏呈黄绿色,活动减少,反应迟钝且烦躁易怒。通过观察大鼠胃残留率、小肠推进率及胃肠组织结构,发现造模后大鼠胃肠动力显著降低,组织结构均无明显病变,证明 FD 大鼠造模成功。经过枳术颗粒治疗后,大鼠胃残留率显著降低、小肠推进率显著升高,提示大鼠胃肠道动力得到了明显改善。

罗马 IV 研究共识中强调,脑-肠轴 (brain-gut axis, BGA) 功能障碍为功能性胃肠病 (functional gastrointestinal disorders, FGID) 的生物学基础^[15]。BGA 包括中枢神经内分泌系统 (central nervous system, CNS)、自主神经系统 (autonomic nervous

system, ANS)、肠神经系统 (enteric nervous system, ENS)、下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 等结构。BGA 的调节功能主要表现在 ANS 将肠道内的信息 (如化学、机械和疼痛等) 通过 ENS、脊髓神经和迷走神经传递到 CNS;同时, CNS 也通过 ANS 调控胃肠道的运动、感觉和分泌功能^[16]。BGA 正常的调控作用有赖于兼有神经递质和激素双重作用的脑肠肽。脑肠肽作为脑和胃肠道中双重分布的小分子多肽类物质,调节着胃肠运动、分泌、吸收等功能^[17]。GAS 是由胃和十二指肠中胃泌素细胞分泌的脑肠肽,可刺激胃壁细胞促进胃酸分泌,增强胃肠动力^[18]。Ghrelin 主要由胃底 X/A 细胞产生,可与 GHSR 结合刺激机体对食物的摄入,促进胃酸分泌及胃肠蠕动,加快胃排空及小肠转运速度^[19]。CGRP 参与胃肠生理功能的调节及疼痛的传递,被推测可能与 FD 患者的腹痛和嗳气症状相关^[20]。SS 可以抑制胃肠道激素的释放,抑制胃肠道蠕动,并减少平滑肌收缩^[21]。本研究结果显示,模型组大鼠血清中 Ghrelin、GAS 含量下降, CGRP、SS 含量升高,下丘脑及胃窦组织中 *Ghrelin*、*GAS* 基因表达水平下降, *CGRP*、*SS* 基因表达水平升高,提示模型大鼠胃肠道运动障碍可能与胃肠道和大脑之间的交流障碍有关。给予枳术颗粒治疗后,FD 大鼠血清中 Ghrelin、GAS 含量及组织中 *Ghrelin*、*GAS* 基因表达水平均显著升高, *CGRP*、*SS* 的含量及基因表达水平则出现显著降低。结果表明枳术颗粒可以通过调节 FD 大鼠的脑肠肽水平,改善 BGA 紊乱而达到增强 FD 大鼠胃肠动力的治疗作用。

ICC 位于胃肠道的神经末梢和平滑肌细胞之间, 作为胃肠道运动的起搏细胞发挥关键作用。ICC 可以产生电慢波, 慢波去极化传导到平滑肌细胞, 从而使胃肠正常蠕动收缩, 而 FD 是 ICC 功能障碍相关的代表性疾病之一^[22]。ICC 通过神经递质和激素的多种受体刺激而发挥作用, 如毒蕈碱乙酰胆碱 M_3 受体、血清素 5-HT₃ 受体以及 G 蛋白偶联受体^[23-24]。肾上腺素和生长抑素已被证实能够影响生长素释放肽的产生和分泌, 其中 ADRB1 的激活能够促进 Ghrelin 的释放, 而激活 SSTR 能抑制 Ghrelin 的释放^[25]。释放出的 Ghrelin 可经 GOAT 催化, 转化为活性形式与 ICC 上的 GHSR 结合^[26]。GHSR 是一种 G 蛋白偶联受体, 可激活细胞膜上的磷脂酶 C, 诱导产生肌醇三磷酸 (inositol 1,4,5-triphosphate, IP₃), IP₃ 刺激内质网释放 Ca^{2+} ^[27], 进而激活 ICC 衍生电慢波。本研究结果显示, 模型组大鼠胃窦及十二指肠组织中 ADRB1、GOAT 和 GHSR 基因表达显著下降, SSTR 基因表达显著升高, 而枳术颗粒可以显著改善这一现象, 提示枳术颗粒可能促进了脑肠肽 Ghrelin 的分泌和乙酰化, 使其作用于 ICC 上的 GHSR, 进而刺激了 ICC 产生电慢波而达到增强胃肠动力的作用。

C-kit 是一种酪氨酸激酶受体, 常用作 ICC 的生物标记物, 通过与其配体 SCF 结合, 促进 ICC 的发育和表型分化^[28]。邓静等^[29]研究发现, 经过枳实的治疗后 FD 大鼠胃窦组织中 ICC 数量增多, SCF 和 C-kit 表达上调, 提示枳实促胃动力可能与激活 SCF/C-kit 信号通路、促进 ICC 的增殖有关。结果显示, 模型组大鼠胃窦、十二指肠组织中的 SCF、C-kit 蛋白及基因表达水平显著下降, 在高剂量枳术颗粒治疗下, 组织中蛋白及基因表达水平均得到显著改善, 提示枳术颗粒可能是通过激活 SCF/C-kit 通路, 促进 ICC 细胞的增殖分化进而增强大鼠的胃肠道动力。ANO1 是一种钙离子激活氯离子通道, 细胞内局部钙离子浓度升高可激活该氯离子通道, 驱动胞内氯离子外流, 从而产生大量内向电流, 在 ICC 的起搏活动中发挥关键作用^[30]。MLCK 广泛分布于肌肉组织中, 通过催化肌球蛋白轻链的磷酸化, 促使肌动蛋白沿着肌动蛋白丝滑动, 从而使肠道平滑肌收缩^[31]。结果显示, 模型组大鼠胃窦及十二指肠组织中的 ANO1、MLCK 基因表达水平显著下降, 而枳术颗粒可以明显改善这一现象, 提示枳术颗粒促进了 ICC 的起搏活动和平滑肌的收缩 (图 5)。

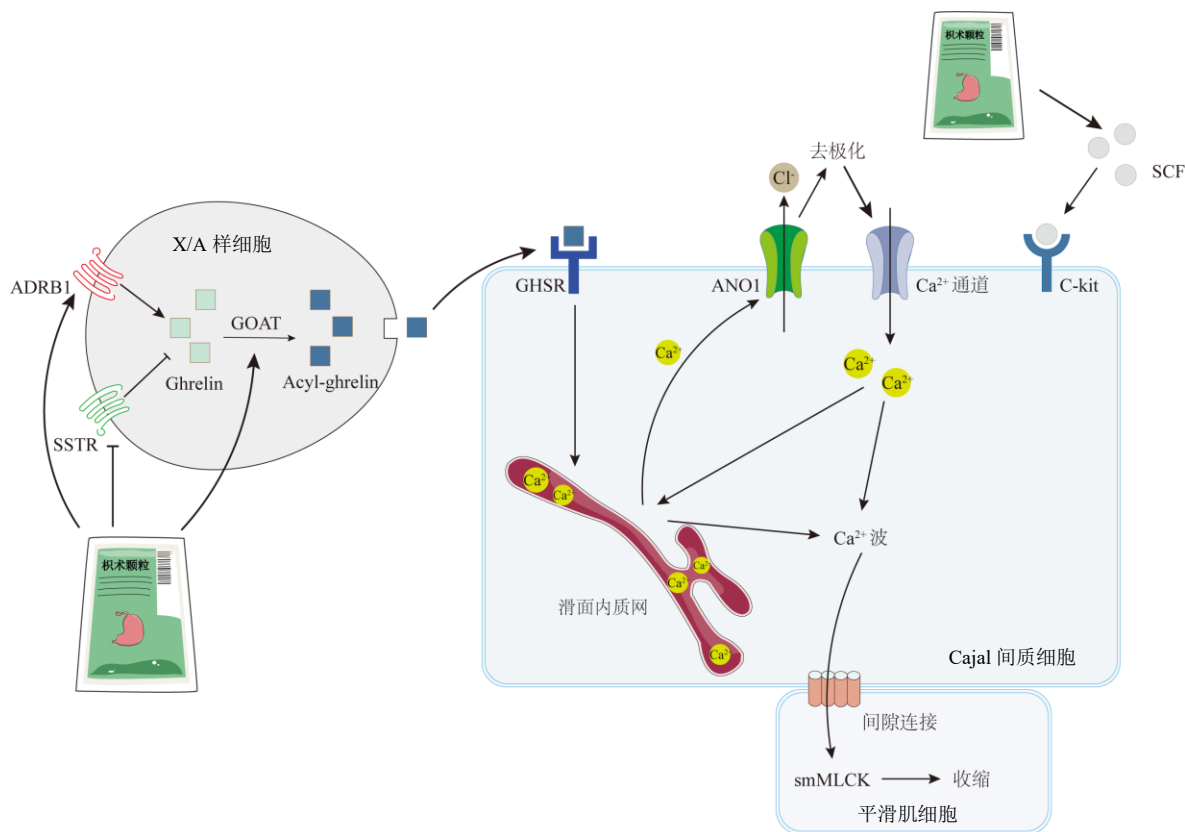


图 5 枳术颗粒改善胃肠道功能异常机制图

Fig. 5 Mechanism diagram of Zhizhu Granules in improving gastrointestinal dysfunction

综上, 枳术颗粒可以调节 FD 大鼠的脑肠肽水平, 增强 FD 大鼠的胃肠动力。枳术颗粒的治疗作用可能是通过增强 Ghrelin 对 ICC 的刺激作用、激活 SCF/C-kit 通路促进 ICC 增殖分化 2 方面实现的。本研究为枳术颗粒在改善胃肠道动力障碍方面提供了实验依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Talley N J, Ford A C. Functional dyspepsia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1853-1863.
- [2] Ford A C, Mahadeva S, Carbone M F, et al. Functional gastrointestinal disorders 3: Functional dyspepsia [J]. *Lancet*, 2020, 396(10263):1689-1702.
- [3] Sayuk G S, Gyawali C P. Functional dyspepsia: Diagnostic and therapeutic approaches [J]. *Drugs*, 2020, 80(13): 1319-1336.
- [4] 张声生, 赵鲁卿. 功能性消化不良中医诊疗专家共识意见 (2017) [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(6): 2595-2598.
- [5] 王佳, 吕冠华. 中医药治疗功能性消化不良临床研究概况 [J]. *实用中医内科杂志*, 2022, 36(4): 69-72.
- [6] Liu B, Kou Z X, Chen B G. Effects and mechanisms of traditional Chinese medicines on functional dyspepsia: A review [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(4): 516-525.
- [7] 林绿萍, 陈思月, 高旭, 等. 健胃消食口服液联合多潘立酮治疗儿童功能性消化不良的系统评价 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(7): 1399-1406.
- [8] 赵凡, 唐德才, 张硕, 等. 枳术颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠胃粘膜的保护作用及机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(6): 183-186.
- [9] 王煜姣, 王香香, 蒋凯林, 等. 中医药治疗功能性消化不良研究进展 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(9): 187-191.
- [10] Zhang J Q, Wang X, Wang F Y, et al. Xiangsha Liujunzi Decoction improves gastrointestinal motility in functional dyspepsia with spleen deficiency syndrome by restoring mitochondrial quality control homeostasis [J]. *Phytomedicine*, 2022, 105: 154374.
- [11] 邓娟, 谭瑾轩, 陈映西, 等. 功能性消化不良病证结合动物模型研究进展 [J/OL]. *海南医学院学报*, 2023, 1-11 (2023-08-29) [2023-12-14]. <https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20230828.002>.
- [12] 李建锋, 谢胜, 陈广文, 等. 碘乙酰胺在消化系统疾病动物模型研究中的应用概况 [J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(4): 533-539.
- [13] 吴震宇, 张声生, 李培彩, 等. 碘乙酰胺灌胃联合夹尾应激诱导大鼠 FD 模型的建立及评价 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2015, 23(7): 462-466.
- [14] 范明明, 张嘉裕, 张湘龙, 等. 功能性消化不良造模方法的述评 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(7): 1080-1083.
- [15] Drossman D A. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV [J]. *Gastroenterology*, 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
- [16] Gaman A, Kuo B. Neuromodulatory processes of the brain-gut axis [J]. *Neuromodulation*, 2008, 11(4): 249-259.
- [17] 范明明, 张湘龙, 刘佳鑫, 等. 基于脑-肠轴理论探讨功能性消化不良的中医研究进展 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2019, 44(11): 1300-1305.
- [18] Liu C, Chen K, Wang H X, et al. Gastrin attenuates renal ischemia/reperfusion injury by a PI3K/Akt/Bad-mediated anti-apoptosis signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 540479.
- [19] Koutouratsas T, Kalli T, Karamanolis G, et al. Contribution of ghrelin to functional gastrointestinal disorders' pathogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(5): 539-551.
- [20] 王东伟, 叶晓琳, 吴捷. 儿童功能性消化不良与血清脑-肠肽水平的关系 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(4): 387-391.
- [21] Gonkowski S, Rytel L. Somatostatin as an active substance in the mammalian enteric nervous system [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4461.
- [22] Zhang L M, Zeng L J, Deng J, et al. Investigation of autophagy and differentiation of myenteric interstitial cells of Cajal in the pathogenesis of gastric motility disorders in rats with functional dyspepsia [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2018, 65(4): 533-539.
- [23] Kim H, Kim H J, Yang D, et al. Depolarizing effects of Daikenchuto on interstitial cells of Cajal from mouse small intestine [J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(49): 141-147.
- [24] Kim J N, Nam J H, Lee J R, et al. Rikkunshito depolarizes pacemaker potentials of cultured interstitial cells of Cajal through ghrelin receptors in murine small intestine [J]. *Digestion*, 2020, 101(3): 227-238.
- [25] Engelstoft M S, Park W M, Sakata I, et al. Seven transmembrane G protein-coupled receptor repertoire of gastric ghrelin cells [J]. *Mol Metab*, 2013, 2(4): 376-392.
- [26] Hwang S J, Wang J H, Lee J S, et al. Yeokwisan, a standardized herbal formula, enhances gastric emptying via modulation of the ghrelin pathway in a loperamide-induced functional dyspepsia mouse model [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 753153.
- [27] Yanagi S, Sato T, Kangawa K, et al. The homeostatic force of Ghrelin [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(4): 786-804.
- [28] Feng J L, Gao J, Zhou S, et al. Role of stem cell factor in the regulation of ICC proliferation and detrusor contraction in rats with an underactive bladder [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1516-1522.
- [29] 邓静, 凌江红, 上官鑫超, 等. 枳实对功能性消化不良大鼠胃 Cajal 间质细胞及其 SCF/c-Kit 信号通路的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(6): 2304-2309.
- [30] 陈健海, 仲婕, 王凡, 等. 胃肠道 Cajal 间质细胞起搏功能的研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(1): 184-188.
- [31] Alvarez-Santos M D, Alvarez-González M, Estrada-Soto S, et al. Regulation of myosin light-chain phosphatase activity to generate airway smooth muscle hypercontractility [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 753153.

[责任编辑 李亚楠]