

饮食失节对SD大鼠胃肠激素水平及肠道菌群的影响

李雁^{1,2}, 王晓喜^{1,2}, 陈琦^{1,2}, 杜玉枝¹, 毕宏涛¹, 魏立新¹, 尚靖^{1,3}

(1. 中国科学院西北高原生物研究所, 青海省藏药药理学与安全性评价研究重点实验室, 青海 西宁 810000;
2. 中国科学院大学, 北京 100049; 3. 中国药科大学中药学院, 江苏 南京 210000)

摘要:【目的】观察饥饿失常法对SD大鼠胃肠激素水平以及肠道菌群的影响, 初步探讨饮食失节在功能性消化不良发生中的作用及意义。【方法】将24只SD大鼠随机分为2组, 正常饮食组(A)和饥饿失常组(B)各12只, B组单日进食, 双日禁食, 15 d后测定大鼠体质量、进食量、胃内甲基橙残留率、血浆胃动素(MTL)、胃促生长素(Ghrelin)、一氧化氮(NO)含量以及肠道菌群多样性。【结果】15 d后, B组大鼠体质量小于A组($P < 0.05$), 进食量($P < 0.01$)以及内甲基橙残留率($P < 0.01$)均高于A组; B组大鼠NO水平显著低于A组($P < 0.01$), Ghrelin水平显著高于A组($P < 0.05$), MTL含量低于A组, 但无显著性差异($P > 0.05$); B组大鼠 *Lactobacillaceae* ($P < 0.01$), *Bifidobacteriaceae* ($P < 0.05$), *Enterobacteriaceae* ($P < 0.05$) 菌群的相对丰度都显著高于A组, 而 *Bacteroidales_S24-7_group* ($P < 0.01$), *Ruminococcaceae* ($P < 0.001$), *Verrucomicrobiaceae* ($P < 0.05$) 菌群的相对丰度则显著低于A组。【结论】饮食失节能使SD大鼠胃肠激素水平以及肠道菌群多样性发生显著性变化, 从而导致大鼠发生功能性消化不良病症。

关键词: 饮食失节; 胃动素; 胃促生长素; 肠道菌群

中图分类号: Q48

文献标志码: A

文章编号: 1003-4315(2019)06-0008-07

DOI: 10.13432/j.cnki.jgsau.2019.06.002

Effects of irregular diet on gastrointestinal peptide hormones and intestinal flora in SD rats

LI Yan^{1,2}, WANG Xiao-xi^{1,2}, CHEN Qi^{1,2}, DU Yu-zhi¹, BI Hong-tao¹, WEI Li-xin¹, SHANG Jing^{1,3}

(1. Qinghai Key Laboratory of Tibetan Medicine Pharmacology and Safety Evaluation, Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810008, China; 2. University of Chinese Academic of Sciences, Beijing 100049, China; 3. College of Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 210000, China)

Abstract:【Objective】To explore the effect of irregular diet on gastrointestinal peptide hormones and intestinal flora in SD rats. 【Method】Rats were divided into two groups randomly, the control group (A) and the irregular diet group (B), give on the single day and ban on eating on the double day. The weight, the food intake and the Gastric methyl orange residue rate, the level of motilin (MTL), ghrelin in plasma and NO were measured in the antrum tissue and intestinal flora after 15 days. 【Result】After experiments, the weight of rats in group B was lower than that in group A ($P < 0.05$), the food intake ($P < 0.001$) and the gastric methyl orange residue rate ($P < 0.001$) were higher than group A. In addition the level of NO is lower in group B than A ($P < 0.01$), Ghrelin in group B is higher than A ($P < 0.05$). The abundance of in-

第一作者: 李雁, 硕士研究生. E-mail: liyan1602@mails.ucas.ac.cn

通信作者: 尚靖, 教授, 主要从事药理学研究. E-mail: shangjing21cn@163.com

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1708006); 青海省重点实验室专项(2017-ZJ-Y08).

收稿日期: 2019-03-08; 修回日期: 2019-06-03

testinal flora in family level also changed significantly, including *Lactobacillaceae* ($P < 0.01$), *Bifidobacteriaceae* ($P < 0.05$), *Enterobacteriaceae* ($P < 0.05$), *Bacteroidales_S24-7_group* ($P < 0.01$), *Ruminococcaceae* ($P < 0.01$), *Verrucomicrobiaceae* ($P < 0.05$). 【Conclusion】 Irregular diet can change the level of gastrointestinal peptide hormones and intestinal flora in rats, leading to functional dyspepsia in rats, which indicates that dietary factors are important cause of FD occurrence and development, and the impact is greater.

Key words: irregular diet; motilin; Gastrin; intestinal flora

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是最常见的功能性胃肠疾病之一。据报道,在西方国家成年人中,其患病率达到15%^[1],而在我国,其患病率达到23.5%^[2]。该病发病机制复杂多样,且其诱发因素庞大繁杂,其中不良饮食就是导致该病产生不可忽略的一个因素,例如营养成分不均、饮食模式单一、饮食不规律等都会直接或者间接的引起机体出现胃肠动力障碍,导致胃排空速度减慢,胃排空延迟,从而出现消化不良症状^[3],基于二者之间的联系,大量通过饮食失节建立功能性消化不良动物模型的研究由此展开^[4-5],并且都证明饮食失节在功能性消化不良发生发展过程中具有重要作用。而现代人生活水平提高,生活方式改变,不均衡饮食、暴饮暴食、饮食不规律等饮食失节现象随即大量出现,使得功能性消化不良发病率急剧上升,为了探究二者更精准的联系,本研究旨在利用饥饱失常刺激SD大鼠^[6],从胃肠激素水平以及肠道菌群多样性方面,探究该法对SD大鼠胃肠激素以及肠道菌群的影响,进而初步评价饮食失节在功能性消化不良产生过程中的作用。

1 材料与方法

1.1 试验材料

SPF级SD大鼠,雄性,体质量(220±50)g,由甘肃中医药大学提供,试验动物质量合格证编号:SYXK(甘)2015-0005,饲养温度20~25℃,湿度40%~60%,光照时间12h;动物试验经中国科学院西北高原生物研究所试验动物伦理委员会批准。

胃动素、胃促生长素素ELISA试剂盒(上海将来实业股份有限公司,批号:201808);NO含量测定试剂盒(南京建成生物科技有限责任公司,批号:20180823);甲基橙(国药集团化学试剂有限公司,批

号:20140102);碳酸氢钠(分析纯,天津市永大化学试剂有限公司,批号:20130320);水合氯醛(分析纯,天津市大茂化学试剂厂,批号:20180518);生理盐水(国药准字H61020014,批号:1708146B,西安京西双鹤药业有限公司);PBS(博士德生物工程有限公司,批号:09B16B30)。

酶标仪(Enspire SJZX-40, Singapore Perkin-Elmer);离心机(3-18ks, Germany Sigma);高通量组织匀浆研磨器(Scientz-48, 宁波新芝);电子天平(AL104, METTLER TOLEDO);722分光光度计(上海精密科学仪器有限公司);紫外-可见分光光度计(UV-1801, 北京瑞利分析仪器公司);超声波清洗器(SB-5200 DTD, 宁波新芝);数显恒温水浴锅(HH-4, 常州智博瑞仪器制造有限公司);电热恒温干燥箱(DHG-9140A, 上海一恒科学仪器有限公司);自动纯水机(UPH-1-40L, 四川优普超纯仪器有限公司)。

1.2 试验方法

1.2.1 造模及分组 SD雄性大鼠24只,体质量(220±50)g,称重后随机分为2组,正常饮食组(A)与饥饱失常组(B),A组大鼠正常饲养,B组大鼠单日正常饮食,双日禁食,连续试验15d。

1.2.2 体质量及进食量的测定 每日上午9:30给予2组大鼠一定的鼠食(固体,天平称量),至次日上午9:30测定剩余量,2者差值即为该组大鼠每日进食量,饥饱失常组大鼠测定单日进食量即可。分别于试验前,试验7d后,试验15d后称得大鼠体质量,得到试验期间2组大鼠体质量变化情况。

1.2.3 胃排空测定(胃内甲基橙残留率) 胃排空测定方法参照文献报道^[7-8],2组大鼠于试验结束后禁食不禁水12h,并给每只大鼠灌胃3mL 0.1%甲基橙溶液,45min后测定大鼠胃内甲基橙残留量,计算得到大鼠胃内甲基橙残留率。

1.2.4 胃动素(MTL)、胃促生长素(Ghrelin)含量

的测定 选择乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)作为抗凝剂,将血液置于含有抗凝剂的采血管中混匀,并在 4℃下,以 3 000 r/min 离心 20 min,收集上清即为待测血浆。MTL、Ghrelin 含量测定采用 Elisa 法,按试剂盒说明书进行试验。

1.2.5 胃窦 NO 含量的测定 自大鼠胃幽门括约肌处取得适量胃窦部组织,并用蒸馏水冲洗干净后用滤纸吸干多余水分后准确称质量,按 1:9(M/V)的比例,加入 PBS,冰水浴条件下破碎组织得到匀浆液,4 000 r/min离心 15 min,取上清液,以硝酸还原酶法测定组织匀浆上清液的 NO 含量,试验操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.6 肠道菌群的测定 取 2 组大鼠新鲜粪便,送样至上海美吉生物医药科技有限公司进行测序。

1.3 数据处理

通过 SPSS 21.0 进行数据处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组数据比较采用独立样本 *t* 检验。文章作图使

用 Graphpad prism 6.0 软件实现。

2 结果与分析

2.1 动物健康状态的变化

试验之前,2 组大鼠活泼好动、毛发整洁有光泽,精神状态上佳;试验 7 d 后,A 组大鼠未见异常,B 组大鼠打斗剧烈,易怒易惊,粪便增多且湿软;试验 15 d 后,A 组大鼠状态仍未见异常,B 组大鼠从刚开始的打斗剧烈容易暴怒逐渐转变为打斗减弱,对环境变化敏感,抱团蜷缩,消极对待打斗甚至停止挣扎,粪便增多导致便塘,肛周污秽,与文献报道一致^[9]。

2.2 大鼠体质量的增长

2 组大鼠体质量变化如表 1 所示,试验 7 d 后,B 组大鼠体质量小于 A 组,且差异显著($P < 0.05$);试验 15 d 后,B 组大鼠体质量仍显著小于 A 组($P < 0.01$),但 2 者差值明显增加。

表 1 大鼠体质量的变化($n=12, \bar{x} \pm s$)

Table 1 The weight changes of rats ($n=12, \bar{x} \pm s$)

组别 Group	试验时间/d The experimental time		
	0	7	15
正常饮食组(A) Normal diet group	243.5±14.94	269.1±16.60	279.7±21.05
饥饿失常组(B) Hungry disorder group	235.3±18.21	251.8±19.86*	254.4±23.41**

*表示差异显著($P < 0.05$);**表示差异极显著($P < 0.01$)。

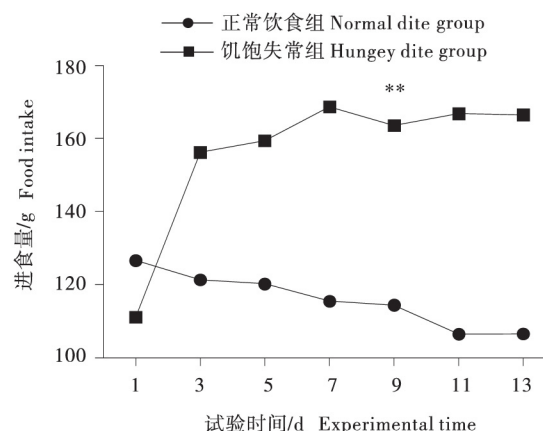
* indicates significant difference($P < 0.05$);** indicates extremely significant difference($P < 0.01$)。

2.3 单日进食量的变化

2 组大鼠单日进食量具有极显著差异,结果如图 1 所示,A 组大鼠单日进食量逐渐减少,减少幅度较小;B 组大鼠单日进食量大幅增加后保持较小幅度的增加;试验期间,与 A 组相比,B 组大鼠进食量显著增加($P < 0.01$)。

2.4 胃排空速度及胃窦 NO 含量的变化

本研究中,以大鼠胃内甲基橙残留率反应胃排空速度,结果如表 2 所示,与 A 组相比,B 组大鼠胃内甲基橙残留率增加 41.96%,该差异极显著($P < 0.01$);大鼠胃窦组织 NO 含量则与胃内甲基橙残留率呈相反趋势,B 组大鼠胃窦组织中 NO 含量较 A 组降低 57.48%,具有极显著性差异($P < 0.01$)。



**表示差异极显著($P < 0.01$)。

** indicates extremely significant difference ($P < 0.01$)。

图 1 试验期间大鼠单日进食量($n=7$)

Figure 1 The food intake of rats during the experiment ($n=7$)

表 2 大鼠胃内甲基橙残留率及胃窦 NO 的含量 ($n=12, \bar{x} \pm s$)

Table 2 The residual rate of methyl orange in the stomach and NO contents in the gastric antrum of rats ($n=12, \bar{x} \pm s$)

组别 Group	甲基橙残留率/% The residual rate of methyl orange	胃窦 NO 含量/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{gprot}^{-1})$ NO contents
正常饮食组(A) Normal diet group	19.45±5.65	31.75±17.02
饥饱失常组(B) Hungry disorder group	33.51±9.68**	13.50±8.17**

**表示差异极显著 ($P < 0.01$).

**indicates extremely significant difference ($P < 0.01$).

表 3 大鼠血浆胃动素、胃促生长素含量 ($n=12, \bar{x} \pm s$)

Table 3 The contents of motilin and ghrelin in plasma of rats ($n=12, \bar{x} \pm s$)

组别 Group	血浆胃动素、胃促生长素含量/ $(\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$ The contents of motilin and ghrelin in plasma	
	胃动素 MTL	胃促生长素 Ghrelin
正常饮食组(A) Normal diet group	687.49±81.78	1 059.36±119.43
饥饱失常组(B) Hungry disorder group	675.17±60.37	1 173.92±141.34*

**表示差异极显著 ($P < 0.01$).

**indicates extremely significant difference ($P < 0.01$).

2.5 血浆胃动素 (MTL)、胃促生长素 (Ghrelin) 含量的变化

如表 3 所示, 试验 15 d 后, 相比 A 组, B 组大鼠血浆 MTL 含量较低, 但无显著性差异; B 组大鼠血浆 Ghrelin 含量相比 A 组增加 9.76%, 差异显著 ($P < 0.05$).

2.6 肠道菌群多样性的变化

2.6.1 OUT 水平肠道菌群的变化 胃肠道作为人体最重要的消化吸收器官, 内含数量庞大的肠道菌群, 与胃肠道功能及疾病的发生具有紧密的联系. 计算 2 组共有的 OUT 数量, 并通过 Veen 图直观呈现 2 组大鼠共有和独有 OUT 数量, 结果如图 2 所示, 在 OUT 水平, A 组与 B 组共有的 OUT 种类具有 538 种, A 组大鼠单独含有的 OTU 有 104 种, B 组大鼠单独含有的 OTU 有 57 种, 2 组大鼠菌群 OUT 数目不同, 说明饥饱失常刺激会导致大鼠肠道菌群出现变化, 使其紊乱, 但上述差异并不具有显著性, 说明大鼠在受到饥饱失常刺激后, 大鼠菌群虽然发生变化, 但是菌群主体维持相对稳定.

2.6.2 科水平肠道菌群的变化 如图 3 所示, 在科水平比较 2 组大鼠菌群相对丰度, 结果显示 B 组大鼠 *Lactobacillaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Enterobacteriaceae* 3 科菌群相对丰度较 A 组分别增加

44.26% ($P < 0.001$)、1.33% ($P < 0.05$)、1.16% ($P < 0.05$), 而与 A 组相比, B 组大鼠 *Bacteroidales_S24-7_group*, *Ruminococcaceae*, *Verrucomicrobiaceae* 3 科菌群相对丰度分别降低 14.65% ($P < 0.01$)、13.17% ($P < 0.001$) 和 1.74% ($P < 0.05$), 以上差异均具有显著性.

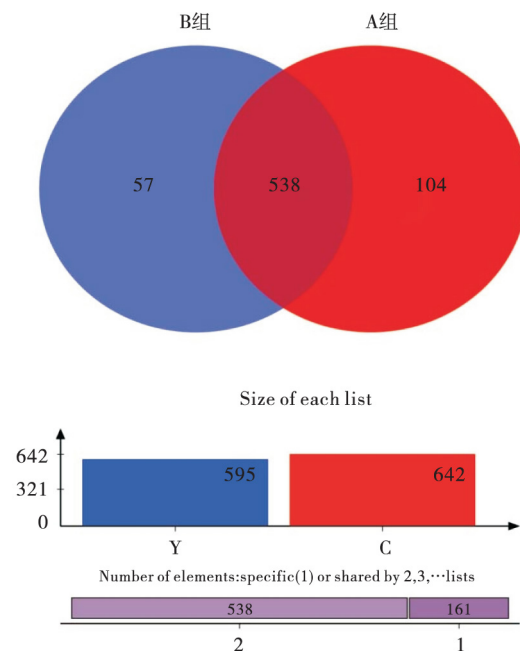
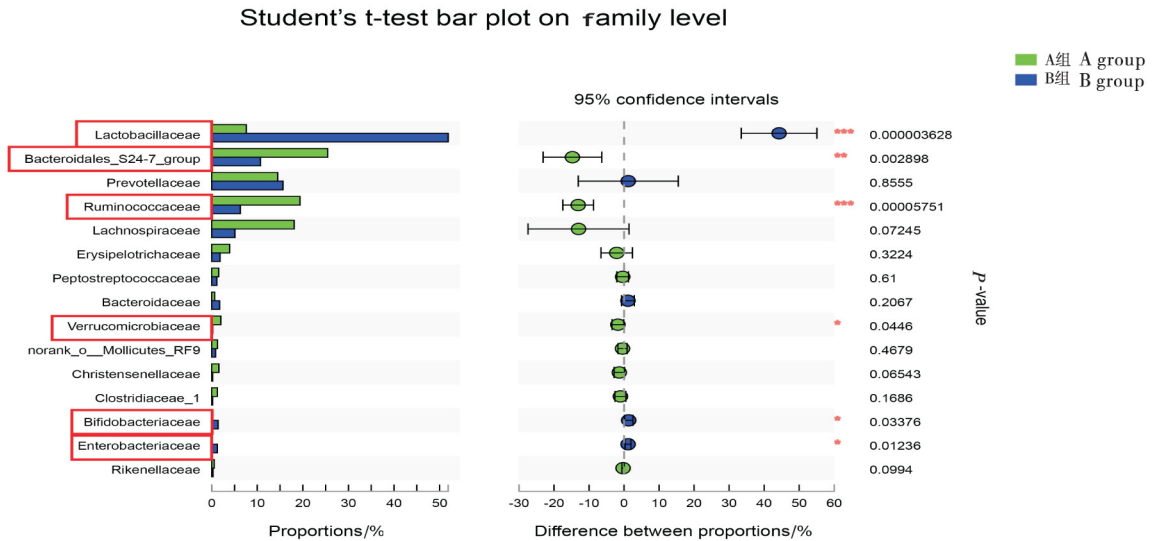


图 2 OTU 水平的肠道菌群 Veen 图

Figure 2 Veen diagram of intestinal flora at OUT level

2.6.3 MTL/Ghrelin 含量与肠道菌群丰度关联分析 为了探究胃肠激素与肠道菌群之间的关联,本研究在门水平做了 RDA 分析,结果如图 4 所示,在门水平, *Bacteroidetes*(拟杆菌门)细菌相对丰度与

MTL 含量呈正相关,且相关性较强,而与 Ghrelin 含量呈现负相关; *Firmittues*(厚壁菌门)则相反,其相对丰度与 MTL 含量呈负相关,与 Ghrelin 含量呈现正相关。



* 表示差异显著 ($P < 0.05$); **表示差异极显著 ($P < 0.01$); ***表示差异极显著 ($P < 0.01$).

* indicates significant difference ($P < 0.05$); ** indicates extremely significant difference ($P < 0.01$); *** indicates extremely significant difference ($P < 0.001$).

图3 科水平两组大鼠肠道菌群的比较分析

Figure 3 Comparative analysis of intestinal flora between two groups on family level

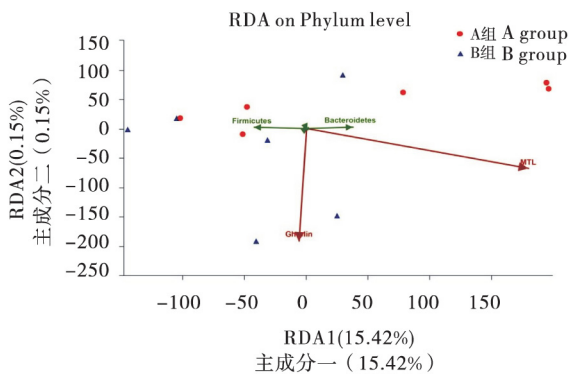


图4 MTL/Ghrelin 含量与肠道菌群丰度关联分析

Figure 4 Correlation analysis of MTL/Ghrelin contents and intestinal flora abundance

3 讨论

饮食因素与机体健康紧密相关,例如,高脂饮食会使正常 SD 大鼠肠道菌群结构发生改变,引起肥胖与高胆固醇症的形成^[10-11],研究发现饮食失节与功能性消化不良的发生具有密切的联系,它会使机体胃肠动力出现障碍,引起早饱、上腹疼痛、恶心、体质量下降、倦怠懒动等消化不良症状^[12-13],但其 FD 发生过程中对大鼠胃肠激素与肠道菌群的影响有待

研究.本研究中,通过对 SD 大鼠进行饥饱失常刺激后测定大鼠体质量、进食量、胃排空速度、胃肠激素水平以及肠道菌群变化来初步评估饮食失节在功能性消化不良发生中的作用.结果显示,B组大鼠活动明显减少,反应迟钝,易受惊,扎堆蜷缩,粪便增多且湿软,进食量明显增加而体质量则增加缓慢甚至出现负增长^[14-15],测定 2 组大鼠胃排空速度,结果显示 B 组大鼠胃排空速度明显减慢 ($P < 0.01$),即说明饮食失节会导致大鼠胃肠蠕动障碍,使其功能减弱.

FD 作为一种临床上最为常见的功能性胃肠疾病,其准确发病机制目前为止尚不明确.近年来,大量研究表明,胃肠动力障碍是 FD 发病的主要原因,而广泛存在于消化系统的胃肠激素参与了胃肠道的运动调节作用,有研究者发现,胃肠激素水平变化引起患者胃肠功能障碍,其临床表现以胃排空延迟,胃排空速度减慢为主. MTL 是参与调节胃肠道运动的重要神经递质,主要由十二指肠、空肠上段粘膜内的 M 细胞分泌,在大多数哺乳动物上消化道均有表达,在消化期间呈周期性释放,作用于消化道平滑肌上的 MTL 受体,具有增强平滑肌收缩,加速胃内容

物排空速度,缩短小肠传输时间,从而发挥调节胃肠动力的作用^[16],有研究者认为,FD 患者存在胃排空延长、胃收缩减弱及Ⅲ期收缩缺乏的症状均与 MTL 含量下降有关,FD 患者胃排空功能障碍与 MTL 含量紧密相关^[17]. Ghrelin 是由胃体 X/A 样内分泌细胞分泌,存在于胃肠道,主要是在胃中合成,能够增强胃肠动力及腺体分泌,具有保护胃粘膜的作用^[18]. 研究发现,Ghrelin 可通过刺激迷走神经实现促进胃酸分泌的作用,同时,Ghrelin 可通过调节胃肠激素水平变化来实现调节胃肠功能运动的作用. Date 等^[19]研究发现,给小鼠注射 Ghrelin 后,小鼠体内 NO 含量增加,而采用 NOS 抑制剂可以阻断感觉神经传导,进而阻断 Ghrelin 对胃粘膜的保护作用. 另外,也有研究显示,Ghrelin 可引起胃部不成熟的 MMCⅢ相发生,并诱发胃强烈的收缩运动,从而引起 MTL 分泌的紊乱. NO 是广泛存在于胃肠道的非胆碱能非肾上腺素能神经递质,是对胃肠道运动具有抑制作用,主要介导胃容受性舒张的反射活动,还具有对抗乙酰胆碱和 MTL 对胃的收缩作用,影响胃的缩张,蠕动和排空,其水平过高过低都会导致胃肠动力障碍^[20-21]. 本研究中,B 组大鼠血浆 MTL 含量与 A 组无差异,但 Ghrelin 含量上升 9.76%,差异显著($P < 0.05$),胃窦 NO 含量较 A 组减少 57.48%,差异极显著($P < 0.01$),以上结果说明饮食失节对 FD 大鼠 MTL 含量变化并无影响,而能明显增加大鼠 Ghrelin 含量,以增强胃肠动力,改善胃肠功能紊乱状态. 而在本研究中,B 组大鼠胃窦组织 NO 水平显著低于 A 组,这与之前报道 FD 大鼠体内 NO 含量增加不符,推测可能是由于该组大鼠胃肠动力过弱,机体不再产生抑制性神经递质减弱胃肠运动引起的.

肠道菌群是指生活在肠道中的大量微生物,二者仅仅相依,维持机体肠道及其他各器官功能正常,肠易激综合症(IBS)^[22]、克罗恩病^[23]以及各种肠道疾病中^[24-26],肠道菌群平衡都会被打破,菌群紊乱,引起肠道菌群平衡紊乱的诱因复杂多样,其中饮食是最容易接触肠道菌群的因素. 在本研究中,SD 大鼠在受到饥饿失常刺激后,肠道菌群发生改变,在 OTU 水平,B 组大鼠肠道菌群种类明显不同于 A 组. 双歧杆菌在胃肠道中具有改善胃肠道功能的作

用,缓解肠道炎症和肠易激综合症症状等^[27],本研究中 B 组大鼠肠道中双歧杆菌相对丰度提高 1.33%,推测 B 组大鼠胃肠功能出现障碍. 丁酸盐在机体内能够通过肠-脑神经回路降低食欲,并且激活棕色脂肪细胞发挥功能使机体体质量减轻^[28],本研究中 B 组大鼠两种与丁酸盐产生相关的菌 *Bacteroidales_S24-7_group* 和 *Ruminococcaceae* 相对丰度较 A 组分别降低 14.65%、13.17%,推测这 2 种菌丰度下降导致该组大鼠体内丁酸盐产生减少,引起大鼠食欲增加,进食量与体质量增加,与上述研究结果一致. 另外,B 组大鼠肠道内两种与机体糖代谢相关的菌 *Lactobacillaceae*,*Enterobacteriaceae* 相对丰度也增加. 基于胃肠激素水平与肠道菌群多样性的变化,本研究在门水平对 2 者之间的关联进行分析,结果发现,与肥胖关系紧密的厚壁菌门细菌相对丰度与 Ghrelin 含量呈正相关,而与 MTL 含量呈负相关,而拟杆菌门则正好相反. 根据以上结果可得饮食失节能导致机体肠道菌群发生明显变化,其原因可能是胃肠激素水平变化引起胃肠动力减弱甚至消失,导致肠内容物大量滞留,导致细菌过度繁殖,进而出现肠道菌群失调现象,这种改变可能进一步促进功能性消化不良的形成.

4 结论

综上,饮食失节在一定时间内能够导致大鼠体质量减轻,进食量增加,且出现胃肠道功能障碍,胃排空速度减慢,Ghrelin 含量上升,NO 含量下降,并使其大鼠肠道菌群多样性发生变化,这可能是不良饮食导致功能性消化不良的原因之一,具体研究有待深入探索.

参考文献

- [1] Elserag H B, Talley N J. The prevalence and clinical course of functional dyspepsia[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 19(6): 643-654.
- [2] Li Y Y, Nie Y Q, Sha W H, et al. The link between psychosocial factors and functional dyspepsia: an epidemiological study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115(7): 1082-1084.
- [3] 刘艳阳. 功能性消化不良脾虚证动物模型制作及评价方法研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2015.

- [4] 黄柄山. 饮食失节所致的脾虚动物模型及中药治疗观察[J]. 中西医结合杂志, 1983, 3(5): 295-296.
- [5] 张俊杰, 李亮, 柯斌. 从肉碱稳态系统探讨饮食失节致脾虚的作用机制[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(5): 1257-1259.
- [6] 郭宇, 杨俭勤, 李依洁, 等. 功能性消化不良动物模型在我国的应用概况[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(8): 1182-1184.
- [7] Qiu X J, Huang X, Chen Z Q, et al. Pharmacokinetic study of the prokinetic compounds meranzin hydrate and ferulic acid following oral administration of Chaihu-Shugan-San to patients with functional dyspepsia[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2011, 137(1): 200-213.
- [8] 曹峰, 傅延龄. 茯苓甘草汤对功能性消化不良大鼠胃液体排空及胃窦一氧化氮及乙酰胆碱酯酶的影响[J]. 中国中医急症, 2009, 18(2): 256-257.
- [9] 陈晨, 全俊, 李曼蓉, 等. 功能性消化不良重叠肠易激综合征动物模型的建立[J]. 实验动物科学, 2013, 30(4): 22-25.
- [10] 任婷婷, 卢放根, 张尤历, 等. 高脂饮食对 SD 大鼠肠道菌群的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(25): 2694-2697.
- [11] 王志凡, 马慧, 陈旺盛, 等. 高脂饮食对 SD 大鼠排便状况和粪便菌群的影响及其意义[J]. 吉林大学学报(医学版), 2014, 40(4): 734-738.
- [12] Keshteli A H, Feizi A, Esmailzadeh A, et al. Patterns of dietary behaviours identified by latent class analysis are associated with chronic uninvestigated dyspepsia[J]. British Journal of Nutrition, 2015, 113(5): 803-812.
- [13] Feinle B C, Horowitz M. Dietary factors in functional dyspepsia[J]. Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of The European Gastrointestinal Motility Society, 2006, 18(8): 608-618.
- [14] 陈海娟, 李岑, 夏振江, 等. 含与不含佐太的安置精华散对 FD 大鼠胃粘膜损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(3): 133-136.
- [15] 张明智, 随海娟, 张玲玲, 等. 橙皮苷对功能性消化不良大鼠胃肠运动及 Ghrelin 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2): 30-34.
- [16] Mosiienko H P. Role of gastrointestinal hormones in pathogenesis of functional diseases of the digestive system in adolescent[J]. Lik Sprave, 2008, 7(8): 47-50.
- [17] Sanger G J. Motilin, ghrelin and related neuropeptides as targets for the treatment of GI diseases[J]. Drug Discov Today, 2008, 13(6): 234-239.
- [18] Fukumoto K, Nakahara K, Katayama T, et al. Synergistic action of gastrin and ghrelin on gastric acid secretion in rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 374(1): 60-63.
- [19] Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans[J]. Endocrinology, 2000, 141(11): 4255-4261.
- [20] 黄文, 林白增, 李东涛, 等. 功能性消化不良患者胃排空障碍与血浆胃动素和生长抑素的关系[J]. 实用医药杂志, 2007(7): 809-810.
- [21] Jiang S M, Jia L, Liu J, et al. Beneficial effects of antidepressant mirtazapine in functional dyspepsia patients with weight loss[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(22): 5260-5266.
- [22] 翟齐啸, 田丰伟, 王刚, 等. 肠道微生物与人体健康的研究进展[J]. 食品科学, 2013, 34(15): 337-341.
- [23] Kaakoush N O, Day A S, Huinao K D, et al. Microbial dysbiosis in pediatric patients with Crohn's disease[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2012, 50(10): 3258-3266.
- [24] Zhang J W, Du P, Gao J, et al. Preoperative probiotics decrease postoperative infectious complications of colorectal cancer[J]. Am J Med Sci, 2012, 43(3): 199-205.
- [25] Frank D N, Amand A L S, Feldman R A, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(34): 13780-13785.
- [26] 杨泽冉, 辛毅, 侯洁, 等. 肠道菌群失调及其相关疾病研究进展[J]. 山东医药, 2016(1): 99-101.
- [27] 徐营, 李霞, 杨利国. 双歧杆菌的生物学特性及对人体的生理功能[J]. 微生物学通报, 2001(6): 94-96.
- [28] Li Z, Yi C X, Katiraei S, et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit[J]. Gut, 2017, 67(7): 1269-1297.

(责任编辑 汪丹丹)