

【实验研究】

当药对功能性消化不良型 Wistar 大鼠胃肠激素表达的影响*

张小倩¹, 王方¹, 魏汉林¹, 王春丽^{1△}, 韩向东^{2△}

(1. 华东理工大学, 上海 200237; 2. 上海中医药大学, 上海 201203)

摘要: 目的: 探讨当药提取物对功能性消化不良(FD)型 Wistar 大鼠胃肠激素水平的影响。方法: 慢性束缚应激法、过度疲劳法、饮食失节法和饮用盐酸水溶液 4 种方法复合应用复制 FD 大鼠模型, 将造模成功的 FD 大鼠按随机数字表法分为模型对照组、多潘立酮组、当药高剂量组、当药中剂量组、当药低剂量组 5 组各 10 只, 分别灌胃给药 14 d, 每日 1 次, 并于 14 d 后用 ELISA 法检测大鼠血浆胃动素、胃泌素和血清生长抑素的含量变化。结果: 阳性对照组、当药高、中、低剂量组血浆 MOT 比模型组分别提高 73.6%、69.6%、62.8% 和 45.8%, 阳性对照组、当药高、中、低剂量组血浆 GAS 比模型组分别提高 56.8%、44.8%、43.3% 和 27.8%; 阳性对照组、当药高、中、低剂量血清生长抑素比模型组分别降低 30.7%、41.9%、36.4% 和 18.7%。结论: 当药提取物能明显提高大鼠血浆胃动素及胃泌素水平, 降低大鼠的血清生长抑素水平, 改善 FD 症状。

关键词: 当药提取物; FD 型 Wistar 大鼠; 胃动素; 胃泌素; 生长抑素

中图分类号: R285.5 文献标志码: B 文章编号: 1006-3250(2016) 07-0912-03

Effect of Dang Medicine on the Expression of Gastrointestinal Hormones in Functional Dyspepsia of Wistar Rats

ZHANG Xiao-qian¹, WANG Fang¹, WEI Han-lin¹, WANG Chun-li^{1△}, HAN Xiang-dong^{2△}

(1. East China University of Science and Technology, Shanghai 200237;

2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203)

Abstract: Objective: To investigate the effect of swertiae herba extract on gastrointestinal hormone levels of wistar rats with Functional Dyspepsia FD. Methods: The method of chronic restraint stress, fatigue law, law and drinking diet disloyal aqueous hydrochloric acid was used to establish the model of FD rats, and then the model of FD rats were randomly divided into five groups, namely model control group, domperidone group, high-dose swertiae herba group, swertiae herba dose group and low-dose swertiae herba group, these groups were orally 14 consecutive days of administration, and detect the content changes of motilin, gastrin and somatostatin by ELISA after 14 days. Results: The domperidone group, high-dose swertiae herba group, medium and low dose group than in plasma MOT model group increased by 73.6%, 69.6%, 62.8% and 45.8%, the domperidone group, high-dose swertiae herba group, medium and low-dose plasma GAS than the model group were increased by 56.8%; 44.8%, 43.3% and 27.8%; the domperidone group, high-dose swertiae herba group, medium and low-dose serum somatostatin than the model group decreased by 30.7%, 41.9%, 36.4% and 18.7%. Conclusion: Swertiae herba extract can significantly improve the levels of motilin and gastrin in plasma and gastric antrum, reduced the somatostatin levels of rats, improved FD symptoms.

Key words: Swertiae herba extract; FD type Wistar rats; Motilin; Gastrin; Somatostatin

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床最常见的一种功能性胃肠病,其反复性和多样性严重影响了患者的工作和生活,研究发现功能性消化不良的致病因素与胃肠道功能障碍密切相关^[1-2]。当药为龙胆科植物瘤毛獐牙菜(*Swertia pseudochinensis* Hara)的干燥全草,具有清湿热、健胃的作用^[3],目前国内对当药的药理学研究主要集中在

在当药的保肝作用^[4-6]和日本当药的降血糖作用^[7-8]。周大成等^[9]研究了当药提取物对 CCl₄ 所致大鼠肝损伤的保护作用,结果显示当药提取物能明显减轻大鼠的肝脏病变和坏死,增加胆汁流量,对肝脏具有保护作用。难波恒雄等^[10]研究发现,日本当药作为胃肠道用药时,药材中的黄嘌呤成分对链脲菌素型大鼠糖尿病具有明显的降血糖作用,其降血糖作用为一般降血糖药的 1.5 倍,且植物提取制剂安全无毒性,能广泛用于各种高血糖疾病的治疗。然而国内对当药胃肠道作用的研究较少报道,国外也鲜有报道,基于此笔者采用动物实验考察当药提取物对功能性消化不良大鼠胃肠激素表达的影响,从而评价其对胃肠道系统的作用,对开发新的胃肠道用药具有重要意义。

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81273657) 活络效灵丹对心肌缺血再灌注的研究

作者简介:张小倩(1989-),女,在读硕士,从事中药药理学及质量标准的研究。

△通讯作者:王春丽 硕士研究生导师,从事中药药理学研究, E-mail: wangchunli@ecust.edu.cn; 韩向东 硕士研究生导师,从事中药药理学研究, E-mail: hanxd555@163.com。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 健康的清洁级雄性 Wistar 大鼠 100 只, 体重 180 ~ 200 g, 由北京维通利华公司提供(动物许可证号 SCXK 京 2012-0001)。

1.1.2 药物与试剂 当药浸膏由上海雷允上药房提供, 上海龙华医院制备; 潘立酮(Sigma, 批号 11111003); 胃动素鼠抗体(Abcam, 批号 ab2799); 胃泌素兔抗体(博奥森个, 批号 BS-4189R); 生长抑素兔抗体(Abcam, 批号 ab183855); 水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司, 批号 20140304); 胃泌素试剂盒(RapidBio(RB)公司, 批号 09U5080); 生长抑素试剂盒(RapidBio(RB)公司, 批号 09U6090)。

1.1.3 主要仪器 低温冷冻离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司, 型号 TG-46M); 涡旋振荡器(上海医大仪器厂, 型号 XW-80A); 正置显微镜(OLYMPUS 公司, 型号 CX41); 酶标仪(芬兰雷勃科技有限公司, 型号 MK3)。

1.2 方法

1.2.1 造模与分组 采用慢性束缚应激法、过度疲劳法、饮食失节法和饮用盐酸水溶液 4 种方法复合应用复制 FD 大鼠模型^[11]。预游泳测试的筛选: 造模前将全部 100 只雄性 Wistar 大鼠(200 ± 20 g) 进行预游泳测试, 剔除游泳时间少于 10 min 但大于 20 min 的大鼠; 造模: 随机选取 11 只预游泳测试筛选合格的 Wistar 大鼠作为空白对照组给予正常的饮食饮水之外, 另选取 55 只 Wistar 大鼠于每天上午 8:00 置于束缚盒中限制 3 h, 下午 2:00 放于盛有水深 30 cm、水温(20 °C ± °C) 的塑料大桶中游泳 10 min。用隔日喂食法, 每天的饮水为 0.1 mol/L 的盐酸水溶液, 连续喂养 3 周, 大鼠会出现活动减少、倦卧少动、饮食及饮水量减少等情况, 除空白对照组外随机选取的造模雄性 Wistar 大鼠 5 只, 经麻醉处死后取胃观察胃黏膜, 胃黏膜表面无黏膜损害或溃疡表现说明造模成功。

FD 大鼠造模成功以后, 按随机数字表法分为模型对照组、多潘立酮组、当药高剂量组、当药中剂量组、当药低剂量组 5 组各 10 只, 每组分装于同一大鼠笼中。

1.2.2 动物给药 给药剂量按人和鼠换算公式: $dB = dARB/RA(WA/WB) 1/3^{[12]}$ 换算, 计算出当药高、中、低剂量组分别给予相当于含生药 1.875 kg/L、1.25 kg/L、0.625 kg/L。取当药干膏用蒸馏水配制成浓度为 21.48×10^{-3} g/mL 的高剂量受试药, 再用蒸馏水梯度等比稀释高浓度药液, 制得 10.74×10^{-3} g/mL 中剂量受试药 50 mL, 5.37×10^{-3} g/mL 的低剂量受试药 50 mL, 多潘立酮组为 0.3 g/L 的水溶液。造模结束后开始按其质量灌胃给药, 同时造模仍然继续。各组大鼠每天早上 7:00

灌胃给药, 每次 2 mL。模型组和空白对照组均给予生理盐水 2 mL 灌胃, 每日 1 次共 14 d。并记录每组大鼠每天的饮食量、饮水量和每只大鼠的体质量。

1.2.3 指标的检测方法 分别采用 ELISA 检测大鼠血浆和血清中的胃动素、胃泌素和生长抑素的含量变化, 以评价当药对 FD 型大鼠胃肠道系统的影响, 从而评价其治疗功能性消化不良症状的可能性及其相关机理。

1.2.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析, 多样本均数两两比较, 采用单因素方差分析 LSD 法, 检验水准 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 为有统计学意义, 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 多样本平均数间比较采用单因素方差分析, 数据两两比较采用 SNK 法。

2 结果

2.1 当药提取物对大鼠血浆胃动素含量影响

表 1 显示, 与正常组比较, 模型组 Wistar 大鼠的血浆胃动素(MOT) 含量显著性降低($P < 0.01$); 与模型组比较, 多潘立酮组、当药高剂量组、当药中剂量组和当药低剂量组的血浆胃动素含量均显著性升高($P < 0.01$); 与多潘立酮组比较, 当药高剂量组和当药中剂量组血浆胃动素含量均无明显变化($P > 0.05$), 当药低剂量组血浆胃动素含量显著性降低($P < 0.01$); 与当药高剂量组比较, 当药中剂量组血浆胃动素含量无明显变化($P > 0.05$), 当药低剂量组血浆胃动素含量显著性降低($P < 0.01$)。

2.2 当药提取物对大鼠血浆胃泌素含量影响

表 1 显示, 与正常组比较, 模型组 Wistar 大鼠的血浆胃泌素(GAS) 含量显著性降低($P < 0.01$); 与模型组比较, 多潘立酮组、当药高剂量组、当药中剂量组和当药低剂量组的血浆胃泌素含量均显著性升高($P < 0.01$); 与多潘立酮组比较, 当药高剂量组血浆胃泌素含量无明显变化($P > 0.05$), 当药中剂量组和当药低剂量组血浆胃泌素含量均显著性降低($P < 0.01$); 与当药高剂量组比较, 当药中剂量组血浆胃泌素含量无明显变化($P > 0.05$), 当药低剂量组血浆胃泌素含量显著性降低($P < 0.05$)。

2.3 当药提取物对大鼠血清生长抑素含量影响

表 1 显示, 与正常组比较, 模型组 Wistar 大鼠的血清生长抑素(SS) 含量显著性升高($P < 0.01$); 与模型组比较, 多潘立酮组、当药高剂量组、当药中剂量组和当药低剂量组的血清生长抑素含量均显著性降低($P < 0.01$); 与多潘立酮组比较, 当药高剂量组、当药低剂量组血清生长抑素含量均显著性降低($P < 0.01$), 当药中剂量组血清生长抑素含量无明显变化($P > 0.05$); 与当药高剂量组比较, 当药中剂量组的血清生长抑素含量无明显变化($P > 0.05$), 当药低剂量组血清生长抑素含量显著性降低($P < 0.01$)。

表1 当药提取物对FD Wistar大鼠血浆胃动素、胃泌素和血清生长抑素含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	剂量 g/kg	胃动素(MOT) pg/L	胃泌素(GAS) ng/L	生长抑素(SS) μ g/L
正常组	10	—	719.89 \pm 68.89	72.99 \pm 5.77	5.65 \pm 0.75
模型组	10	—	304.81 \pm 38.50 ^{1,3,4)}	37.69 \pm 3.82 ^{1,3,4)}	14.42 \pm 0.93 ^{1,3,4)}
多潘立酮组	10	0.3	529.29 \pm 51.71 ^{1,2)}	59.10 \pm 7.01 ^{1,2)}	10.00 \pm 1.08 ^{1,2,4)}
当药高剂量组	10	21.48 \times 10 ⁻³	516.88 \pm 34.63 ^{1,2)}	54.57 \pm 4.56 ^{1,2)}	8.38 \pm 0.88 ^{1,2,3)}
当药中剂量组	10	10.74 \times 10 ⁻³	496.34 \pm 37.16 ^{1,2)}	54.01 \pm 9.86 ^{1,2,3)}	9.17 \pm 0.91 ^{1,2)}
当药低剂量组	10	10.74 \times 10 ⁻³	444.35 \pm 47.48 ^{1,2,4)}	48.17 \pm 7.83 ^{1,2,3,5)}	11.70 \pm 1.32 ^{1,2,3,4)}

注:与正常组比较:¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较:²⁾ $P < 0.01$;与多潘立酮组比较:³⁾ $P < 0.01$;与当药高剂量组比较:⁴⁾ $P < 0.01$ 、⁵⁾ $P < 0.05$

3 讨论

FD是一种反复、慢性的上腹部症状综合症,其致病因素和发病机制目前尚不完全清楚,但大多数学者通过多方面的研究,提出了有关FD的发病机制,这些机制主要包括^[13-18]胃排空延迟、胃肠激素异常、饮食损伤、幽门螺杆菌感染、内脏敏感性增高、患者心理素质以及中枢神经系统功能紊乱等;虽然对FD的发病机制进行了一系列的研究,但目前治疗FD症状的特效药较少,而西药的副作用大,且对混合型FD症状的治疗药物个体差异性大。当药具有健胃的功效,能在一定程度上改善胃肠道系统,从而能改善FD患者的胃肠道不良症状,因此对当药健胃功效的药理研究具有重要的意义。

胃动素是参与调节胃肠运动且具有兴奋性的脑肠肽,对胃运动和胃电活动均具有明显的促进作用,且作用时间持久。胃动素能够引起平滑肌的收缩,进而调节胃肠的推进运动。

胃泌素的主要药理作用为刺激肠嗜铬样细胞(ECL细胞是胃体黏膜内的主要内分泌细胞,与胃内的酸度和血浆胃泌素的浓度有密切的关系)分泌组胺,进而间接刺激壁细胞分泌盐酸进而改善胃黏膜的营养和血供,促进胃黏膜和壁细胞的增殖从而促进胃肠肌的收缩,增加LES的张力,并能增强幽门括约肌的收缩,延缓胃排空从而促进胃肠的运动。

生长抑素主要对胃肠道运动、消化道激素和胃蛋白酶的分泌具有一定的抑制作用,能够抑制胃泌素和胃动素的释放,即会阻碍胃肠的运动。

本文通过ELISA法测定各组Wistar大鼠的血浆胃动素(MOT)、胃泌素(GAS)和血清生长抑素(SS)的含量。结果显示,与模型组比较,多潘立酮组、当药高剂量组、当药中剂量组和当药低剂量组的血浆胃动素、胃泌素含量均显著性升高,说明多潘立酮组、当药组具有增强FD Wistar大鼠血浆胃动素、胃泌素含量的作用,而提高含量效果为多潘立酮组 > 当药高剂量组 > 当药中剂量组 > 当药低剂量组。结果表明,多潘立酮和当药均具有调节胃肠推进运动的作用,且潘立酮组、当药组也具有降低血清生长抑素(SS)含量的作用,其降低作用效果为潘立酮组 > 当药高剂量组 > 当药中剂量组 > 当药低剂量组,进一步说明多潘立酮和当药具有促进胃肠运动的作用。

综上所述,当药能明显改变动物的胃肠激素水平,不仅能提高胃动素和胃泌素水平,还能降低血清生长抑素水平,从而充分说明当药具有健胃的功效,对功能性消化不良症状的改善起到促进作用,其机制可能是改善大鼠胃肠激素水平^[19],从而改善患者对食物的消化功能,进而改善与消化功能密切相关的胃排空延迟^[20],以达到对功能性消化不良症状的改善。而对其他FD患者是否能起到较好的疗效,还有待于临床的进一步验证。

参考文献:

- [1] Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia[J]. American Journal of Gastroenterology, 2003, 98(4): 783-788.
- [2] Kusano M, Zai H, Shimoyama Y, et al. Rapid gastric emptying, rather than delayed gastric emptying, might provoke functional dyspepsia[J]. Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2011, 26 Suppl 3(s3): 75-78.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京: 化学工业出版社, 2010: 63.
- [4] 周大成, 朴惠善, 张思玉, 等. 当药提取物对鼠试验性肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 125-128.
- [5] 毛志敏, 宋海燕, 杨丽丽, 等. 当药和水飞蓟提取混合物对毒性物质诱导的脂肪肝大鼠肝损伤的防治作用[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(2): 193-199.
- [6] 段火生, 李远勤, 朱芳成, 等. 当飞利肝宁预防抗结核药物肝损伤的价值[J]. 中西医结合肝病杂志, 2006, 4: 24.
- [7] 张志军. 日本当药的降血糖作用[J]. 国外医学·中医中药分册, 1995, 1: 3.
- [8] 李宗友. 日本当药提取物对链脲菌素诱发的大鼠高血糖的降血糖作用[J]. 国外医学·中医中药分册, 1994, 6: 71.
- [9] 周大成, 朴惠善, 秦文杰, 等. 当药的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(2): 462-465.
- [10] 難波恒雄. 伝統医薬のフィールドワークと民族薬学の確立(<特集> 日本生薬学会設立50周年記念)[J]. 生薬学雑誌, 2000, 53(2): 69-75.
- [11] 郝莹莹, 李强, 陈少丽, 等. 补中益气汤“要药”配伍的关键性增效作用对脾虚小鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 6: 150-154.
- [12] 刘未艾. 从脑肠轴途径探讨隔药饼灸对FGIDs肝郁脾虚模型大鼠胃肠动力障碍和感觉异常影响的作用机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013.
- [13] Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia[J]. Gastroenterology, 1996, 110(4): 1036-1042.

(下转第948页)

视 则经脉之虚实 补泻之多寡 病症之死生 懵然皆无所知矣”^{[3] 32} 是故临床当“审经与络,分血与气,病随经所在,穴随经而取,庶得随机应变之理”^{[3] 23}。而针时诊则可以通过针灸刺激后的反应来审定诊断和判别疗效及评估预后,在《灵枢·九针十二原》即已提出“刺之要,气至而有效”,且在《灵枢·终始》中对“气至”有明确的解释,认为“气至”与否可以通过针时诊特别是脉象所反映的情况来判定,再根据相应的脉象来精确控制针刺“剂量”,这已经成后世针灸学的特色之一。

4 刺本治神

《素问·宝命全形论》曰:“凡刺之真,必先治神。”治即治理、调理之意,神是指针刺过程中医患双方的精神状态。其义有二,一是《灵枢·邪客》中所说的“持针之道,欲端以正,安以静”,要求医师精神专注,神识内守,方可实施针刺;二是《素问·针解》所云:“神无营于众物者,静志观病人,无左右视也。义无邪下者,欲端以正也。必正其神者,欲瞻病人目制其神,令气易行也。”在针刺时,医师要有大医风范,淡定从容,不疾不徐,取得病人信任,以语言行为引导患者,令其振奋精神,以积极的心态和情绪活动迎接配合针灸治疗,让病人精气神随着医师的操作而运行,切不可为一时的得失而乱了方寸,最大限度地发挥主观能动性,使主客体达到心理、生理上的和谐统一,在针刺过程中使医患双方处于最佳的精神状态,从而收到最好的针灸效果。

5 补虚泻实

“实则泻之,虚则补之”是针灸临床必须遵循的主要治则之一,正如《灵枢·胀论》所说“当泻则泻,当补则补,如鼓应桴。”反之,不知虚实补泻,虚而泻之,实而补之,补泻反则病益笃。此外,王鸿度指出“虚则补之”在针灸临床中需要特别慎重,过虚之人不可刺。《灵枢·根结》主张阴阳形气俱不足者不可刺,如勉强使用针刺会损伤正气,使其进一步虚弱。后世朱丹溪提出“针法浑是泻而无补”之说,汪机亦赞同此说,认为阳不足则温之以气,阴不足则补之以味。但针为砭石所制,既无气又无味,且破皮损肉发

窍于身,气皆从窍出,何得为补。所以临证应以诊视为务,视其虚实,针、灸、药因病而施,当用针时用针,当用药时用药,或针药并用,或内外合治,俾使邪去病愈。

6 气调而止

《内经》中确定针刺剂量标准是“气调而止”。《灵枢·九针十二原》强调“刺之而气不至,无问其数。刺之而气至,乃去之,勿复针。”这是因为“用针之类,在于调气”(《灵枢·刺节真邪》)。王鸿度认为此之“气调”“气至”并非现代针灸临床所言之“得气”或“针感”。《灵枢·九针十二原》曰“刺之要,气至而有效,效之信,若风之吹云,明乎若见苍天”,这显然不是“得气”所能达到的。在《灵枢·终始》中对“气至”有明确的说明“所谓气至而有效者,泻则益虚,虚者脉大如其故而不可坚也,坚如其故者,适虽言快,病未去也。补则益实,实者脉大如其故而益坚也,夫如其故而不可坚者,适虽言快,病未去也。故补则实,泻则虚,痛虽不随针,病必衰去。”正如前文所言,应以针前诊及针时诊所得脉象之变化作为“气调”及“止”与否的依据。

总之,在针刺临床中“气”至关重要,它不仅是人体之根本,亦是针灸治病的关键,效与不效全在于“气调”与否,正如《灵枢·官能》所云“是故工之用针也,知气之所在,而守其门户,明于调气,补泻所在,徐疾之意,所取之处……用针之要,无忘其神。”因而在临床针灸治疗活动中,需要注意针前病情的诊察,不略“三因”,体察“人情”,注重“治神”,结合针前、针时诊断,仔细体悟“气”之变动,将“气”之变化情况作为施行针刺补泻剂量的依据,待气调后而谨慎守护,以期邪气去、正气复而病愈。

参考文献:

- [1] 王鸿度,张丰正,游惠.论“随变而调气”是针灸治疗学最基本的原则[J].中国针灸,2007(8):630.
- [2] 王鸿度.汪机及其《针灸问对》——兼论汪氏针灸学术思想[J].泸州医学院学报,1990(2):124-126.
- [3] 汪机.针灸问对[M].南京:江苏科技出版社,1985.

收稿日期:2016-01-08

(上接第914页)

- [14] Janssen P, Van Oudenhove L, Bisschops R, et al. Idiopathic gastroparesis or functional dyspepsia with delayed gastric emptying: where is the difference? [J]. Gastroenterology, 2011, 140(7): 2145-2146.
- [15] Tack J, Piessevaux H, Coulie B, et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia [J]. Gastroenterology, 1998, 115(6): 1346-1352.
- [16] Kupcinskas L, Lafolie P, Lignell Å, et al. Efficacy of the natural antioxidant astaxanthin in the treatment of functional dyspepsia in patients with or without Helicobacter pylori infection: A prospective, randomized, double blind, and placebo-controlled study [J]. Phytomedicine, 2008, 15(6): 391-399.
- [17] Oudenhove L V, Jones M, Vos R, et al. How Do Gastric Sensitivity, Abuse History, Psychological Factors, Somatic

Symptom Reporting and Quality of Life Interact in Functional Dyspepsia? [J]. Gastroenterology, 2011, 140(5): S94-S95.

- [18] Tomimaga K, Higuchi K, Kadouchi K, et al. Disorder of circadian rhythm of autonomic nervous system activity and its correlation with abdominal symptoms in functional dyspepsia [J]. Gastroenterology, 2003, 124(124): A225.
- [19] Camilleri M, Coulie B, Tack J F. Visceral hypersensitivity: facts, speculations, and challenges. [J]. Gut, 2001, 48(1): 125-31.
- [20] Janssen P, Van Oudenhove L, Bisschops R, et al. Idiopathic gastroparesis or functional dyspepsia with delayed gastric emptying: where is the difference? [J]. Gastroenterology, 2011, 140(7): 2145-2146.

收稿日期:2015-11-19