

# 胃饥饿素介导幽门螺杆菌相关消化不良的动物实验研究

田家庚 李熳 王贻煜 赵莹 张志广

**【摘要】目的** 建立慢性幽门螺杆菌感染的动物模型,在此模型中通过加强胃饥饿素的表达,探讨胃饥饿素在幽门螺杆菌相关性消化不良中的影响。**方法** 选取4周龄雌性C57BL/6小鼠24只,随机分为对照组(蒸馏水灌胃+生理盐水腹腔注射)、实验组A(幽门螺杆菌菌液灌胃+生理盐水腹腔注射)和实验组B(幽门螺杆菌菌液灌胃+雷帕霉素腹腔注射)。实验结束后处死小鼠,分别检测3组小鼠胃饥饿素表达水平、胃内容物残留率及小肠推进率及HE染色观察小鼠胃炎的病理变化。采用独立样本 $t$ 检验分析小鼠的胃排空率、小肠推进速度、胃饥饿素分泌水平;多组间数据的整体比较采用ANOVA检验,再应用LSD- $t$ 进行组间两两比较。**结果** 实验组A小鼠胃残留率[(43.6±7.2)%]较对照组小鼠[(61.6±3.8)%]显著下降,差异有统计学意义( $t=4.579$ 、 $P=0.013$ );实验组B小鼠胃残留率[(61.6±3.8)%]较实验组A[(43.6±7.2)%]升高,差异均有统计学意义( $t=5.232$ 、 $P=0.012$ )。对照组、实验组A、实验组B小鼠的小肠推进率经两两比较差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05)。与对照组小鼠的胃饥饿素[(39.6±1.3)%]分泌相比,实验组A小鼠胃饥饿素[(25.4±5.0)%]分泌显著减少( $t=6.104$ 、 $P<0.001$ ),且病理染色发现伴有胃炎发生;实验组B小鼠胃饥饿素[(31.8±4.5)%]较实验组A小鼠分泌显著增多,差异有统计学意义( $t=3.196$ 、 $P=0.041$ ),同时病理染色提示胃炎得到不同程度改善。**结论** 提高胃饥饿素水平可促进幽门螺杆菌相关消化不良症状的改善。

**【关键词】** 幽门螺杆菌;消化不良;胃排空;胃饥饿素;雷帕霉素

**Animal experimental study of *Helicobacter pylori* associated dyspepsia mediated by ghrelin** Tian Jiageng, Li Man, Wang Zeyu, Zhao Ying, Zhang Zhiguang. Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300000, China  
Corresponding author: Zhang Zhiguang, Email: zhiguang\_zh@sina.com.

**【Abstract】Objective** To establish an animal model of chronic *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, and to investigate the effect of ghrelin on *H. pylori* related dyspepsia by increasing ghrelin expression. **Methods** Twenty-four 4-week-old female C57BL/6 mice were randomly divided into control group (water gavage + saline injection), group A (*H. pylori* gavage + saline injection) and group B (*H. pylori* gavage + rapamycin injection). The mice were sacrificed at the end of the experiment, and the expression level of ghrelin, residual rate of gastric contents and small intestine propelling rate of the three groups were detected, and the pathological changes of gastritis in mice were observed by HE staining. Independent sample  $t$  test was used to analyze the gastric emptying mice, intestinal propulsion speed and ghrelin secretion of mice. Overall comparison of data between multiple groups was performed by ANOVA test and pairwise comparisons between the groups were performed by LSD- $t$  test. **Results** The gastric residual rate of group A mice [(43.6±7.2)%] was significantly lower than that of control mice [(61.6±3.8)%], with significant difference ( $t=4.579$ ,  $P=0.013$ ). The gastric residual rate of group B mice [(61.6±3.8)%] was higher than that of group A mice (43.6±7.2%), with significant difference ( $t=5.232$ ,  $P=0.012$ ). There was no significant difference in small intestine propulsion mice between two groups (all  $P>0.05$ ). Compared with

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.05.005

基金项目: 天津市卫生健康委员会科技项目 (No. TJWJ2021MS017)

作者单位: 300000 天津, 天津医科大学第二医院消化内科

通信作者: 张志广, Email: zhiguang\_zh@sina.com

ghrelin secretion of control mice  $[(39.6 \pm 1.3)\%]$ , ghrelin secretion of group A mice significantly reduced  $[(25.4 \pm 5.0)\%]$ , ( $t = 6.104$ ,  $P < 0.001$ ), accompanied by gastritis. Compared with ghrelin secretion of group A mice, group B mice secretion ghrelin  $[(31.8 \pm 4.5)\%]$  was significantly increased ( $t = 3.196$ ,  $P = 0.041$ ), and the levels of gastritis were improved. **Conclusions** Increased ghrelin levels could alleviate symptoms of *H. pylori*-related dyspepsia.

**【Key words】** *Helicobacter pylori*; Dyspepsia; Gastric emptying; Ghrelin; Rapamycin

消化不良根据病因分类可以分为功能性消化不良以及器质性消化不良<sup>[1]</sup>。目前大量研究发现幽门螺杆菌感染与消化不良存在明确的相关性<sup>[2]</sup>。幽门螺杆菌本身由于耐药性强的特点备受关注<sup>[3]</sup>。京都共识将幽门螺杆菌相关性消化不良定义为根除幽门螺杆菌后消化不良症状能有效缓解,并提议幽门螺杆菌相关性消化不良归为器质性消化不良<sup>[4]</sup>。

功能性消化不良根据症状分为上腹痛综合征与餐后不适综合征。与餐后不适综合征相比,幽门螺杆菌相关性消化不良在临床中往往与上腹痛综合征关系更为密切。在根除幽门螺杆菌后,多数上腹痛综合征的症状得到有效缓解<sup>[5]</sup>。既往研究中,幽门螺杆菌相关性消化不良往往伴随着胃饥饿素分泌的改变<sup>[6-7]</sup>。胃饥饿素分泌的下降可能导致消化道痛觉超敏、胃动力异常,甚至直接影响中枢的摄食功能<sup>[8]</sup>,可能是导致上腹痛综合症的原因。已有文献报道幽门螺杆菌感染会引起胃黏膜的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路的上调<sup>[9]</sup>。mTOR信号是调节能量平衡的关键通路,可以直接影响胃饥饿素的分泌<sup>[10]</sup>。雷帕霉素是mTOR通路的阻断剂,已有大量研究证实雷帕霉素能诱导胃饥饿素的分泌上调<sup>[11-12]</sup>,故本研究选择雷帕霉素诱导胃饥饿素分泌。

既往研究中,有关幽门螺杆菌感染导致消化不良的机制研究较少。胃饥饿素与幽门螺杆菌感染导致消化不良的相关性尚未见研究,故在建立慢性幽门螺杆菌感染的动物模型基础上,进行胃肠动力、胃部炎症及胃饥饿素等一系列检测,并通过观察上调胃饥饿素后的相关改变,进一步探究幽门螺杆菌感染导致消化不良的靶点,现报道如下。

## 材料与方法

### 一、实验动物与细菌

24只SPF级健康雌性C57BL/6小鼠,体重14~17 g,每笼8只,4周龄。在室温条件下,24 h灭菌饲料和饮用水供应,正常昼夜更替的光照。实验动物由

斯贝福(北京)生物技术有限公司提供(许可证号:SCXK京2019-0010)。标准菌株:幽门螺杆菌(ATCC 43504)购自上海北诺生物科技有限公司。

### 二、主要实验试剂及仪器

多黏菌素B、BCA蛋白浓度测定试剂盒、蛋白提取试剂盒、脱纤维绵羊血(无菌)与脑心浸出液肉汤(BHI)购自北京索莱宝科技有限公司。哥伦比亚琼脂基购自OXOID公司。微需氧产气袋、氧气指示剂与2.5 L圆底立式厌氧培养袋购自北京华威锐科化工有限公司(图1)。尿素、苯酚红、胎牛血清、活性碳与羧甲基纤维素钠购自天津麦兰伯生物技术有限公司。小鼠胃饥饿素ELISA试剂盒购自厦门仑昌硕生物科技有限公司。甲氧苄啶、万古霉素购自上海麦克林生化科技有限公司。两性霉素B购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。生物安全柜HR40-II A2来自青岛海尔特种电器有限公司。分光光度计来自Eppendorf公司。离心机来自Beckman Coulter公司。酶联免疫检测仪来自天津志卓生物科技有限公司。

### 三、实验方法

1. 幽门螺杆菌灌胃液的制备:将冰冻的幽门螺杆菌菌液室温融化后接种于哥伦比亚琼脂基础+脱纤维绵羊血的固体培养基,使用微需氧产气袋于37℃培养箱内培养72 h。通过菌落形态、尿素酶活性和活菌涂片鉴定菌株。使用60 mg甲氧苄啶、40 mg多黏菌素B、40 mg两性霉素B、50 mg万古霉素加入200 ml蒸馏水配置成混合抗菌药物。



图1 使用产气袋培养幽门螺杆菌模式图

将复苏的幽门螺杆菌菌株接种于脑浸心培养液 + 10%胎牛血清 + 1%混合抗菌药物的混合培养液中,于微需氧产气袋37℃培养箱中静置扩增繁殖72 h。扩增结束后使用分光光度计测定440 nm处菌液的吸光度,并使用PBS缓冲液调整菌液的浓度为 $1 \times 10^9$  CFU/ml<sup>[13]</sup>。

2. 分组、造模及给药:SPF级健康C57BL/6小鼠24只,使用随机排序法分为对照组(蒸馏水灌胃 + 腹腔注射盐水),实验组A(幽门螺杆菌菌液灌胃 + 腹腔注射盐水),实验组B(幽门螺杆菌菌液灌胃 + 腹腔注射雷帕霉素),每组8只。培养小鼠1周适应环境后开始实验。小鼠灌胃量均为0.4 ml,灌胃前先禁食水12 h,连续灌胃3次,每次间隔1 d。灌胃结束后第2周处死3组小鼠各2只,分别用尿素酶实验以及HE染色法检测胃黏膜是否存在幽门螺杆菌定植以证实造模是否成功。记录小鼠的一般情况,并继续饲养小鼠16周。第17周对小鼠进行腹腔注射药物,即0.9%生理盐水0.3 ml或雷帕霉素1 mg/kg注射,连续10 d。注射结束后第2天进入各项指标的实验阶段。

### 三、观察指标

1. 测定小鼠胃内容物残留率及小肠推进率:使用10 g羧甲基纤维素钠、16 g奶粉、8 g糖、8 g淀粉和2 g活性炭加入300 ml蒸馏水配置为营养半固体糊<sup>[14]</sup>。实验前禁食水24 h后,使用灌胃针给小鼠灌营养性半固体糊0.6 ml,20 min后颈椎脱臼处死小鼠。剪开小鼠腹部,剥离胃组织并结扎贲门、幽门。结扎后剪断贲门、幽门取胃。用吸水纸吸干水分后称胃全重。使用PBS缓冲液洗去胃内容物后用滤纸吸干水分,称净重,计算胃内残留率。游离小肠,将小肠平铺于白纸上,测量小肠全长(cm)及幽门至半固体糊前沿的距离(cm),计算小肠推进率。按以下公式计算:胃残留率(%) = (胃全重 - 胃净重) / 半固体糊重 × 100%;小肠推进率(%) = 幽门至炭末前沿的距离 / 小肠全长 × 100%。

2. 测定小鼠胃组织快速尿素酶反应及病理染色分析:使用100 ml蒸馏水溶解7 g尿素,10 ml蒸馏水中溶解40 mg酚红。混合上述溶液,使用0.1 N硫酸滴定试剂pH值至6.8。将混合溶液分装至试管中,即尿素酶检测试剂。使用时将组织放入尿素酶试剂中于孵育箱中孵育30 min后颜色变红色即为幽门螺杆菌阳性。使用PBS缓冲液清洗干净小鼠胃组织后,取少许胃组织分别进行快速尿素酶试验、病

理HE染色。参照文献<sup>[15]</sup>中方法,观察小鼠胃炎水平的变化。

3. 小鼠血清中的胃饥饿素水平测定:处死小鼠后打开胸腔心脏取血,将取好的全血注入离心管中放置2 h,待血液凝固后于4℃、3 000 r/min(离心半径 $r = 5$  cm)、离心15 min,取上清为血清待测液。按照ELISA试剂盒操作要求检测血清的胃饥饿素水平。

### 四、统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。小鼠的胃排空率、小肠推进速度、胃饥饿素分泌水平均为正态分布计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 $t$ 检验;多组数据整体比较采用ANOVA检验,采用LSD- $t$ 检验进行组间两两比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、幽门螺杆菌的培养与鉴定

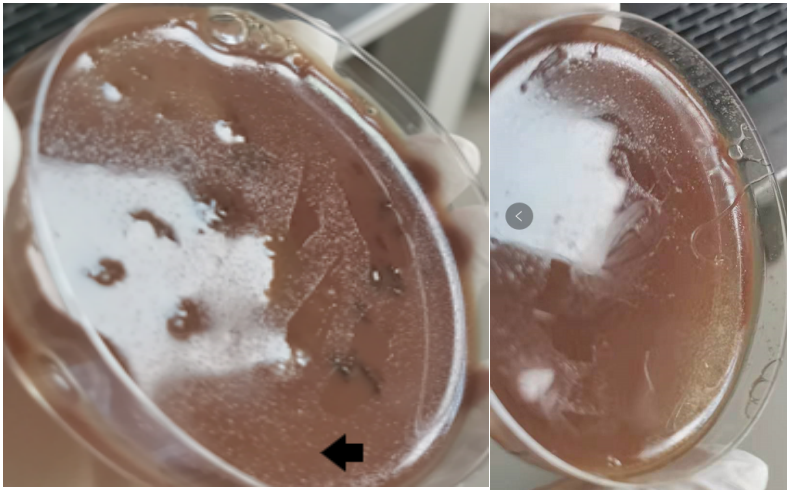
幽门螺杆菌成功复苏,可见固体培养基上白色透明针尖样菌落铺满平板,如图2所示。在液体扩增阶段培养中使用扩增成功的幽门螺杆菌培养液进行直接涂片,于电子显微镜下观察细菌。可见大量幽门螺杆菌在镜下运动,形态正常清晰,运动活跃,见图3。

### 二、小鼠胃残留率及小肠推进率

使用半固体灌胃法计算胃排空和小肠推进率,3组小鼠间胃残留率差异有统计学意义( $F = 14.658$ 、 $P < 0.001$ ),而小肠推进率差异无统计学意义( $F = 2.394$ 、 $P = 0.128$ )。较对照组,实验组A小鼠胃残留率显著下降,差异有统计学意义( $t = 4.579$ 、 $P = 0.013$ );实验组A与实验组B组小鼠胃残留率差异具有统计学意义( $t = 5.232$ 、 $P = 0.012$ )。见图4和表1。

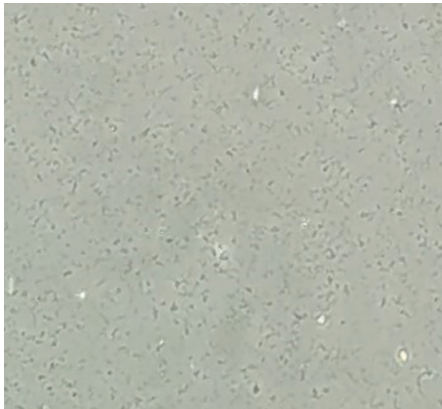
### 三、幽门螺杆菌定植检测与胃炎水平病理分析

使用快速尿素酶试验检测实验组A与实验组B小鼠胃组织均呈阳性,镜下可见幽门螺杆菌定植于胃黏膜中。正常组小鼠显微镜下的胃组织结构完整、胃腺体及黏膜细胞排列均匀、整齐,未见腺体扩张,炎性细胞浸润;实验组A小鼠可见胃黏膜上皮细胞及腺体分布紊乱,腺体间结缔组织增生、腺体萎缩并伴有炎症细胞浸润;实验组B小鼠可见胃黏膜损伤较实验A组明显减轻,炎性细胞浸润和腺



注：幽门螺杆菌菌落颜色透明色泽很浅为半透明色，在强光下观察结果不明显。因此使用侧位观察，可见透明大量透明针尖样菌落铺满平板

图2 幽门螺杆菌固体培养图



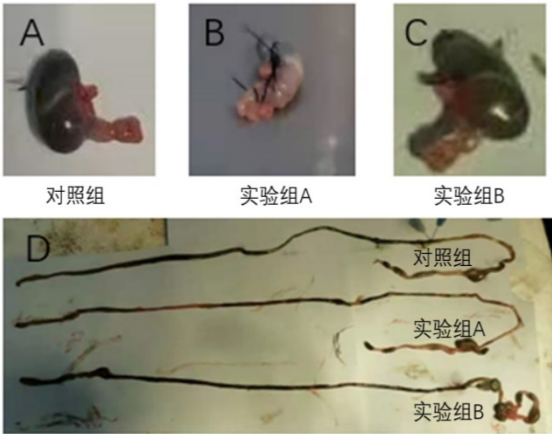
注：幽门螺杆菌液体培养后未染色直接于电子显微镜下图片，可见图中存在大量形态各异的棒状细菌，呈海鸥形，弯曲状，直棒状等多种形态

图3 幽门螺杆菌液体培养显微镜下图

表 1 三组小鼠胃残留率和小肠推进率 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	只数	胃残留率	小肠推进率
对照组	6	61.6 ± 3.8	55.9 ± 3.9
实验组A	6	43.6 ± 7.2	53.4 ± 6.8
实验组B	6	61.2 ± 6.6	62.4 ± 4.4
F值		14.658	2.394
P值		< 0.001	0.128
<sup>a</sup> t值		4.579	0.646
<sup>a</sup> P值		0.013	0.539
<sup>b</sup> t值		5.232	0.754
<sup>b</sup> P值		0.012	0.468
<sup>c</sup> t值		0.114	2.411
<sup>c</sup> P值		0.912	0.037

注：<sup>a</sup>：实验组 A vs. 对照组；<sup>b</sup>：实验组 A vs. 实验组 B；<sup>c</sup>：实验组 B vs. 对照组



注：A、B、C分别为3组小鼠灌胃结扎后胃组织的图像，可见A、C中的胃内仍留存有较多的半固体营养液，B中的胃内半固体营养液含量明显减少；D为小鼠灌胃后游离小肠的图像

图4 小鼠胃肠蠕动功能模式解剖图



体破坏有所改善（图5）。

四、小鼠血清胃饥饿素水平检测

应用ELISA检测小鼠血清中的胃饥饿素水平，3组小鼠血清胃饥饿素分泌值整体差异有统计学意义（ $F = 19.222$ 、 $P < 0.001$ ）。与对照组比较，实验组A（ $t = 6.104$ 、 $P < 0.001$ ）和实验组B小鼠（ $t = 4.018$ 、 $P = 0.002$ ）胃饥饿素水平均较对照组显著下降；实验组B小鼠血清胃饥饿素水平较实验组A显著上升，差异有统计学意义（ $t = 3.196$ 、 $P = 0.041$ ），见表2。

表2 ELISA 法检测3组小鼠血清胃饥饿素水平（ $\bar{x} \pm s$ , pg/ml）

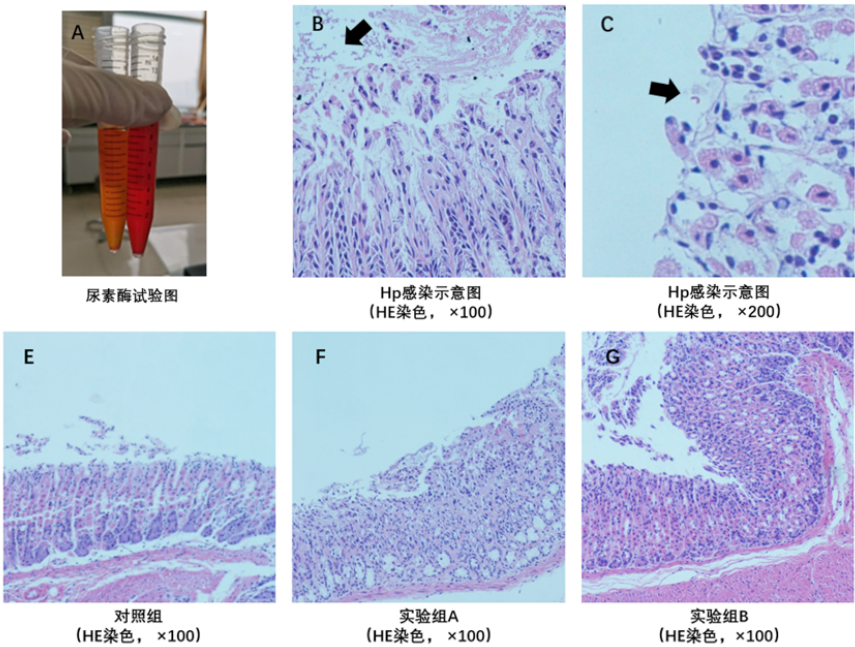
组别	数量	血清胃饥饿素
对照组	6	$39.6 \pm 1.3$
实验组A	6	$25.4 \pm 5.0$
实验组B	6	$31.8 \pm 4.5$
$F$ 值		19.222
$P$ 值		$< 0.001$
$^a t$ 值		6.104
$^a P$ 值		$< 0.001$
$^b t$ 值		3.196
$^b P$ 值		0.041
$^c t$ 值		4.018
$^c P$ 值		0.002

注： $^a$ ：实验组A vs. 对照组； $^b$ ：实验组A vs. 实验组B； $^c$ ：实验组B vs. 对照组

讨 论

功能性消化不良可分为餐后不适综合征和上腹痛综合征两种类型。当胃肠运动功能下降时，胃内蠕动减慢，胃排空延迟，会出现早饱、餐后饱胀不适感，被称为餐后不适综合征。而内脏敏感度增加时会出现酸超敏和内脏超敏反应，对疼痛的耐受力下降，同时出现胃肠运动节律紊乱失调时，会出现上腹部疼痛等症状，统称为上腹痛综合征<sup>[16-17]</sup>。消化不良是幽门螺杆菌感染最常见的症状之一<sup>[18]</sup>。文献报道幽门螺杆菌感相关性消化不良在临床中多以上腹痛综合征为主要表现<sup>[4]</sup>。

目前国际上对于慢性幽门螺杆菌感染动物模型的胃排空尚存在争议。国内一项研究将灌胃6周后的幽门螺杆菌感染小鼠模型用树脂珠灌胃检测胃排空，发现该模型的胃排空延迟<sup>[19]</sup>。Duval-Araujo等<sup>[20]</sup>却在其研究中得到慢性幽门螺杆菌感感染小鼠的胃排空加速的结论。日本一项实验测试感染幽门螺杆菌40周小鼠的胃排空，期间间断检测胃排空情况，并得到了胃排空在感染早期延迟，而后逐渐加速的结论<sup>[21]</sup>。本研究认为不同实验组小鼠胃排空的差异性是因幽门螺杆菌感染时间的长短不同所导致，并且这种胃排空的加速可以随着幽门螺杆菌的根除而改善<sup>[22]</sup>。通常认为胃排空的异常



注：A：对照组（左）与实验组（右）的小鼠胃组织尿素酶实验结果对比；B和C中➡所指为Hp在胃黏膜中定植；E、F、G分别为对照组、实验组A和实验组B胃组织

图5 幽门螺杆菌鉴定与小鼠胃组织染色图

变化是导致上腹痛综合征的重要原因<sup>[23-25]</sup>。为模拟人在幽门螺杆菌感染过程中的特点,本研究应用为期约18周的慢性感染模型。本研究发现幽门螺杆菌感染小鼠胃残留率显著减少,即预示着胃排空加快,但是对小肠蠕动的的影响并不显著,提示慢性幽门螺杆菌感染加速了胃排空,并出现了胃肠运动节律的紊乱,导致消化不良。

胃饥饿素是由胃分泌的重要的胃肠激素,其作用包括控制食欲、刺激生长激素释放、影响胃蠕动以及抑制炎症。血浆胃饥饿素水平异常可直接影响消化不良患者的胃肠运动的稳态<sup>[26]</sup>。另有文献报道幽门螺杆菌阳性患者的胃饥饿素水平显著低于健康对照组,在根除幽门螺杆菌后胃饥饿素表达显著增加<sup>[27]</sup>。而胃饥饿素可以通过调节先天性和适应性免疫系统抑制炎症<sup>[28]</sup>。同时有研究报道mTOR通路是控制胃饥饿素分泌的主要靶点<sup>[11-12]</sup>,幽门螺杆菌感染会下调mTOR通路<sup>[29]</sup>。本研究给予小鼠注射雷帕霉素后,小鼠胃饥饿素的分泌水平显著增加,雷帕霉素诱导胃饥饿素下调在幽门螺杆菌感染的动物模型中得到证实。幽门螺杆菌感染小鼠在胃饥饿素分泌水平上升后,胃内炎症水平也得到缓解,提示胃饥饿素对幽门螺杆菌相关胃炎的发生发展有着重要影响。小鼠在胃饥饿素分泌水平上升后胃排空加快的表现也有所改善,这可能是由于炎症水平的改善使胃内超敏反应下降,从而起到调节胃排空的作用。

综上,本研究发现慢性幽门螺杆菌感染后的小鼠出现胃饥饿素减少现象,同时伴有胃排空的加快及胃肠运动节律的紊乱。在给予雷帕霉素上调胃饥饿素后,胃排空加快和胃炎水平均得以改善,这为今后进一步研究胃饥饿素与幽门螺杆菌相关消化不良的靶点提供了一定的理论依据。

### 参 考 文 献

- [1] Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal disorders[J]. Gastroenterology,2016,150(6):1380-1392.
- [2] 刘文忠. 幽门螺杆菌感染,慢性胃炎和功能性消化不良[J]. 中华消化杂志,2002,22(10):1-2.
- [3] 史萍慧,刘丽.加味柴胡疏肝散联合幽门螺杆菌根除方案治疗幽门螺杆菌感染相关慢性胃炎的临床研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,11(5):496-499.
- [4] Sugano K, Tack J, Kuipers E J, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis [J]. Gut,2015,64(9):1353-1367.
- [5] Koletzko L, Macke L, Schulz C, et al. *Helicobacter pylori* eradication

- in dyspepsia: New evidence for symptomatic benefit[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol,2019,40-41:101637.
- [6] Calam J. *Helicobacter pylori*, acid and gastrin[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,1995,7(4):310-317.
- [7] Osawa H. Ghrelin and *Helicobacter pylori* infection[J]. World J Gastroenterol,2008,14(41):6327-6333.
- [8] Yanagi S, Sato T, Kangawa K, et al. The homeostatic force of ghrelin[J]. Cell Metabolism,2018,27(4):786-804.
- [9] Feng GJ, Chen Y, Li K. *Helicobacter pylori* promote inflammation and host defense through the cagA-dependent activation of mTORC1 [J]. J Cell Physiol,2020,235(12):10094-108.
- [10] Pena-Leon V, Perez-Lois R, Seoane LM. mTOR pathway is involved in energy homeostasis regulation as a part of the gut-brain axis[J]. Int J Mol Sci,2020,21(16):5715.
- [11] Hong X, Zhang H, Liang H, et al. Exendin-4 decreases ghrelin levels through mTOR signaling[J]. Mol Cell Endocrinol,2016,437:201-212.
- [12] Tang L, Zeng Y, Li L, et al. Electroacupuncture upregulated ghrelin in rats with functional dyspepsia via AMPK/TSC2/Rheb-mediated mTOR inhibition[J]. Dig Dis Sci,2020,65(6):1689-1699.
- [13] 李梦俊,张晓荣,王婧,等. 幽门螺杆菌感染介导IL-1 $\beta$ 升高导致C57BL小鼠骨骼肌衰减[J]. 中国免疫学杂志,2021,37(17):2065-2069.
- [14] 苏丹,唐飞,张善明,等. 不同嫩度青砖茶改善小鼠胃肠道功能研究[J]. 湖北农业科学,2021,60(14):103-108.
- [15] Kim SE, Memon A, Kim BY, et al. Gastroprotective effect of phytoncide extract from *Pinus koraiensis* pinecone in *Helicobacter pylori* infection [J]. Sci Rep,2020,10(1):9547.
- [16] 罗欣,王玉珍. 功能性消化不良发病机制研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(76):91-92, 107.
- [17] 柳红良,白宇宁. 基于罗马IV标准探讨功能性消化不良中西医心身诊疗思路[J]. 中国临床医生杂志,2021,49(10):1138-1141.
- [18] 谢琼,卢月月,易宏锋. 上消化道症状与幽门螺杆菌感染及胃癌前疾病的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2016,10(3):319-322.
- [19] Liu B, Dong J, Wang S, et al. *Helicobacter pylori* causes delayed gastric emptying by decreasing interstitial cells of Cajal[J]. Exp Ther Med,2021,22(1):663.
- [20] Duval-Araujo I, Queiroz DMM, Magnago AGP, et al. Increased gastric emptying induced by *Helicobacter heilmannii* type 1 infection in rats[J]. J Med Microbiol,2000,49(7):627-634.
- [21] Saito Y, Suzuki H, Tsugawa H, et al. Dysfunctional gastric emptying with down-regulation of muscle-specific microRNAs in *Helicobacter pylori*-infected mice[J]. Gastroenterology,2011,140(1):189-198.
- [22] Verdu EF, Bercik P, Huang XX, et al. The role of luminal factors in the recovery of gastric function and behavioral changes after chronic *Helicobacter pylori* infection[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2008,295(4):G664-G670.
- [23] Russo F, Chimienti G, Clemente C, et al. Gastric activity and gut peptides in patients with functional dyspepsia: postprandial distress syndrome versus epigastric pain syndrome[J]. J Clin Gastroenterol, 2017,51(2):136-144.

- [24] Lunding JA, Tefera S, Gilja OH, et al. Rapid initial gastric emptying and hypersensitivity to gastric filling in functional dyspepsia: effects of duodenal lipids[J]. Scand J Gastroenterol, 2006, 41(9):1028-1036.
  - [25] Kusano M, Zai H, Shimoyama Y, et al. Rapid gastric emptying, rather than delayed gastric emptying, might provoke functional dyspepsia[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(Suppl 3):75-78.
  - [26] 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.
  - [27] Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, et al. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*[J]. Gut, 2003, 52(5):637-640.
  - [28] Akalu Y, Molla MD, Dessie G, et al. Physiological effect of ghrelin on body systems[J]. Int J Endocrinol, 2020, 2020:1385138.
  - [29] Mantero P, Matus GS, Corti RE, et al. *Helicobacter pylori* and corpus gastric pathology are associated with lower serum ghrelin[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(3):397-407.
- (收稿日期: 2021-10-27)  
(本文编辑: 孙荣华)

田家庚, 李熾, 王贻煜, 等. 胃饥饿素介导幽门螺杆菌相关消化不良的动物实验研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2022, 16(5):313-319.