

肠道菌群失调与功能性消化不良的相关性研究

李娟娟¹, 王凤云², 唐旭东², 吕林²

(¹ 北京中医药大学研究生院, 北京 100029;

² 中国中医科学院西苑医院 脾胃病科, 北京 100091)

关键词: 肠道菌群失调; 肠道菌群; 功能性消化不良; 机制; 综述

doi: 10.3969/j.issn.1671-038X.2019.01.18

中图分类号: R57 **文献标志码:** A

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指具有餐后饱胀不适、早饱感、上腹痛、上腹烧灼感中的一项或多项的症状,而不能用器质性、系统性或代谢性疾病等来解释产生症状原因的疾病^[1]。根据罗马 IV 标准,FD 分为餐后不适综合征(postprandial distress syndrome, PDS)和上腹痛综合征(epigastric pain syndrome, EPS)两个亚型。FD 为临床常见病、多发病,西方国家患病率达 10%~40%,亚洲国家为 5%~30%^[2],女性多于男性^[3],病程长、易反复发作,严重影响患者的生活质量。FD 的发病机制尚不明确,已往的研究多集中在胃肠动力障碍、内脏高敏感性、脑肠轴、遗传免疫机制等方面。随着宏基因组学、生物信息学的发展,肠道微生态的研究进入到了新的阶段,越来越多的研究开始关注肠道菌群失调与 FD 发生发展的相关性,并已取得了部分进展,本文就此作出综述。

1 肠道菌群

肠道菌群(gut microbiota, GM)是指定植在宿主肠道内的所有微生物菌落,数量繁多,种类丰富,被称为“隐藏的器官”。正常情况下,成年人体内约有 100 万亿个细菌,其中 80% 存在于肠道,约为人类细胞的 10 倍;肠道菌群所含基因约有 330 万个,是人类基因数的 150 倍^[4-5]。不同个体间的肠道菌群有明显差异,但相对丰度和分布是稳定的。已发现肠道菌群至少有 50 个门,主要为厚壁菌和拟杆菌,其次为放线菌、变形菌和疣微菌^[6]。肠道菌群通过与宿主共代谢,调控肠道微生态的动态平衡,在维持人类健康中发挥重要的作用,如参与营养代谢,调节机体免疫,拮抗病原微生物定植,维持肠黏膜屏障及胃肠道结构的完整性等^[7]。一旦肠道内环境发生改变,肠道菌群出现失调,则会引发消化系统疾病、内分泌系统疾病、中枢神经系统疾病、代谢性疾病等。

2 FD 患者肠道菌群失调的表现

FD 患者的肠道菌群失调,主要表现为肠道菌群的组成改变和小肠细菌过度生长两个方面。

2.1 肠道菌群的组成改变

肠道菌群有 1000 多种,多为专性厌氧菌和兼性厌氧菌,传统的培养法仅培养出约 10% 的肠道菌群,鉴定微生物非常有限,已不适用^[8]。随着研究技术的进步,分子生物学、16 SrRNA 高通量测序、宏基因组测序以及多组学结合的方法极大地促进了对肠道微生物的研究。目前仅有个别研究报道了 FD 肠道菌群的组成改变,大致表现为菌群种类、相对丰度的改变和益生菌数量(乳酸杆菌、双歧杆菌)的下降。如 Qiu 等^[9]用 16 s rDNA 测序对 FD 肝郁脾虚大鼠模型的粪便进行了研究,在门水平上来分析肠道菌群的多样性改变,发现拟杆菌门相对丰度下降,厚壁菌、变形菌及蓝藻菌门相对丰度升高。Zhong 等^[10]对 9 例 FD 患者十二指肠黏膜的菌群进行 16 s rRNA 测序,发现链球菌、厌氧菌、普氏菌、韦荣球菌及放线菌的相对丰度下降,细菌数量与菌群多样性呈负相关,而与症状严重程度呈正相关。卞慧等^[11]用 RT-PCR 方法表明复合病因造模 FD 大鼠粪便中乳酸杆菌、双歧杆菌 DNA 的表达量明显下降。

2.2 小肠细菌过度生长

人体肠道内的细菌主要定植于结肠,结肠内的优势菌主要为厌氧菌、大肠埃希菌和克雷伯杆菌等大肠埃希菌样细菌,而近端小肠细菌含量极少,优势菌主要为链球菌和葡萄球菌。小肠细菌过度生长(Small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)指小肠内菌群主要转为结肠样菌群,细菌数量增加。SIBO 最常用的检测方法为葡萄糖或乳果糖氢呼气试验^[12],该方法简单无创、灵敏度特异性高、易于被患者接受,但准确性仍有争议。Costa 等^[13]用乳果糖氢呼气试验检测 23 例 FD 患者发现,与健康人相比,FD 患者 SIBO 发生率较高(56.5%),女性多于男性,PPI 治疗使 SIBO 发生率更高,这与 Lombardo 等^[14]用葡萄糖氢呼气试验的研究结果一致。而

日本学者 Shimura 等^[15]用葡萄糖氢呼气试验对 28 例难治性 FD 患者(其中 17 例与 IBS 重叠)进行研究,发现只有 2 例(7.1%)被评估为 SIBO,出现的频率较低,研究者推测可能与日本的饮食习惯、生活方式、地理环境因素或采用的检测方法、诊断标准有关。目前仅有少数这几个研究来验证 FD 是否存在 SIBO,结果不一致,考虑到这些研究的样本量均较小,加上呼气试验的影响因素众多,故结果的准确性难以判断,有待于深层次的研究用来验证。

3 肠道菌群失调与 FD 发病机制的探讨

3.1 肠道菌群通过胃肠动力影响 FD 的发生发展

胃肠运动异常是 FD 的基本病理机制,包括胃排空延迟、胃容受性舒张受损及消化间期移行性复合运动(interdigestive migrating motor complex, MMC)Ⅲ期异常。调查显示约 50%的 FD 患者存在胃肠运动异常^[16]。MMC 是消化间期胃肠道运动的主要形式,可分为 4 个不同的阶段,Ⅲ期以规则的高幅度收缩为特征,是最活跃的阶段。小肠 MMC 主要起源于胃窦,当蠕动波到达幽门时,便可激发十二指肠 MMC Ⅲ相的启动,然后收缩波继续沿小肠向下扩布^[17]。

研究表明在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性的消化不良患者中 MMC Ⅲ期活动受损多于 *H. pylori* 阴性患者,根除 *H. pylori* 后无明显变化,因此 MMC 运动异常可能是胃黏膜细菌定植的诱发条件而非后果。动态十二指肠空肠测压结果显示^[18],FD 患者经常发生非增殖和逆行增殖的 MMC Ⅲ期活动,这可能诱导或加重近端小肠细菌向胃反流,而胃排空延迟又导致这些肠细菌能长时间保留在胃中,引起胃内菌群失调。有两项研究发现 *H. pylori* 阴性 FD 患者的胃液存在显著菌群失调,如 Nakae 等发现^[19]FD 患者胃液中普氏菌的相对丰度下降,双歧杆菌/梭菌升高,普氏菌相对丰度和 PDS 症状的严重程度呈负相关;garashi 等^[20]发现 FD 患者胃液拟杆菌的相对 I 菌,不存在酸杆菌,胆汁酸所占比例增多;用 LG21 酸奶(含益生菌乳酸杆菌)干预后均能恢复胃液菌群稳态,改善胃排空和 FD 症状。因此研究者推测小肠内容物(包括胆汁酸和肠道细菌)反流到胃中以诱导胃内菌群的组成变化,参与了 FD 的发生发展,其机制可能为小肠有毒菌的细胞成分脂多糖诱导胃肠黏膜通透性增高,激活免疫系统引发轻度炎症,然后作用于 ENS 和平滑肌,从而抑制胃肠动力。综上所述,胃肠动力异常可能诱发 FD 菌群失调,而菌群失调反过来又能影响胃肠动力,进而促进 FD 的发生发展。

3.2 肠道菌群通过肠屏障功能受损影响 FD 的发

生发展

Vanheel 等^[21]首次发现了 FD 患者十二指肠黏膜屏障功能受损,具体表现在黏膜通透性增高,上皮细胞间黏附蛋白的表达改变,某些细胞间粘附蛋白与低度炎症之间存在相关性,并提出了肠屏障功能受损可能是 FD 的潜在发病机制。随后的几项研究也证实了这个观点。Tanaka 等^[22]用透射电镜观察发现了 FD 患者十二指肠粘附连接处的上皮细胞间隙明显增大,并与 FD 餐后不适、早饱的发生频率呈正相关。Chang 等^[23]研究显示夹尾造模 FD 大鼠的十二指肠黏膜跨上皮电阻(TEER)降低,紧密连接蛋白 occludin 和 claudin-1 的表达下调。

肠屏障系统是肠道抵御病原体入侵的第一道防线,也是维持肠道生态系统稳定的前提条件,从广义上讲,正常的肠道屏障由上皮屏障、免疫屏障、粘液屏障与微生物屏障共同构成^[24]。胃肠道内环境的改变,使小肠细菌过度生长,可直接损伤紧密连接蛋白 claudins,引起肠黏膜通透性明显增高^[25]。另一方面,肠道菌群构成改变,益生菌减少,致病菌增多,其代谢产物如短链脂肪酸激活免疫,引起炎症因子的释放,使黏膜处于低度炎症状态,增加肠通透性。而肠屏障功能受损后,肠黏膜变为“泄漏膜”,肠道菌群或其代谢产物异常渗透,引发免疫激活和低度炎症,从而介导 FD 的发病^[26]。急性胃肠道感染后 FD 发生风险增加,即感染后 FD(postinfectious functional dyspepsia, PI-FD),就与病原体破坏了十二指肠黏膜屏障,清除后免疫细胞仍暴露于腔内,导致持续免疫反应有关^[27]。其中 Th1/Th2 的激活失衡是关键环节^[28],嗜酸细胞及肥大细胞的数量或脱颗粒比例增多为典型特征^[29-30]。总之,肠道菌群失调-肠屏障受损-低度炎症三者可相互影响,共同引起 FD 的发生发展,但当前研究仍不能明确三者之间的相关性及其相互因果关系。

3.3 肠道菌群通过脑肠轴影响 FD 的发生发展

脑肠轴是连接胃肠道和中枢神经系统的传导通路,包括中枢神经系统(CNS),脑和脊髓,自主神经系统(ANS),肠神经系统(ENS)和下丘脑垂体肾上腺(HPA)轴。肠道菌群与脑-肠轴存在双向交互作用,形成了自下而上和自上而下两种信号调节方式:肠道菌群通过神经、内分泌、免疫等至少三种途径与 CNS 相通;CNS 通过 ANS 或 HPA 轴调节肠道的运动、分泌及肠道黏膜通透性来影响肠道菌群,或通过肠腔分泌的激素直接调节菌群的基因表达而影响肠道菌群的组成和功能^[31]。

肠道菌群通过肠-脑轴影响 5-HT、BDNF 等神经递质的合成、释放^[32]和 HPA 轴的发育^[33],调节

中枢神经系统的发育、功能和行为,影响焦虑、抑郁样情绪障碍和应激反应^[34]。研究发现抑郁症患者的肠道菌群与健康人有明显差异,将重度抑郁症患者的肠道菌群移植到无菌(GF)大鼠体内,可以诱导大鼠产生抑郁症的行为和生理特征,如快感缺乏和焦虑样行为^[35]。

FD属于典型的身心疾病,常有焦虑、抑郁的表现,流行病学调查显示FD患者中26.3%有焦虑情绪,31.7%有抑郁情绪。新的证据表明,焦虑通常发生在FD之前。一项为期12年的前瞻性研究也说明FD患者中有1/2-2/3先出现焦虑再有胃肠道症状,提示了FD的中枢发病机制^[36]。有人认为FD患者在精神心理应激的情况下可通过刺激中枢神经系统的情感活动系统(emotional motor system, EMS)参与患者内脏高敏感性的形成,从而对胃肠道产生影响^[37]。功能性神经影像学的发展如功能磁共振(fMRI)及正电子发射扫描(PET),使我们能直接观察到中枢神经系统的改变,证明其与FD症状的相关性。如系统评价显示^[38]FD患者额叶皮层、躯体感觉皮层、脑岛、前扣带皮层、丘脑、海马和杏仁核的改变,与FD内脏超敏反应、消化不良症状、生活质量及焦虑和抑郁有关。Liu等^[39]用静息fMRI检测发现,FD患者中脑导水管周围灰质(PAG)与岛叶的连接增加,与眶额皮质(OFC),背外侧前额叶皮质(dlPFC)和海马/副海马(HIPP/paraHIPP)的连接减少,而具有高度焦虑抑郁的FD患者PAG与前扣带皮层(ACC),前躯体,dlPFC和尾状核的连接改变,证明了FD处理疼痛和情绪的异常与PAG内在网络异常有关。因此,我们推测肠道菌群通过脑肠轴对中枢神经系统的调节,而影响FD伴焦虑抑郁的发生发展。

4 FD的微生态治疗

上述研究表明肠道菌群失调会影响FD的发生发展,因此调节肠道菌群,重建肠道微生态平衡,对治疗FD可能有效。目前报道的FD微生态治疗方法主要为益生菌、抗生素治疗。已有研究显示补充益生菌及使用不可吸收的肠道抗生素利福昔明均能改善FD患者的临床症状。如王玲玲等^[40]观察90例FD重叠IBS的患者,加用双歧杆菌三联活菌胶囊治疗后粪便中双歧杆菌和乳杆菌数量增加,而肠杆菌、肠球菌和酵母菌数量下降,同时患者的临床症状得到了改善。Nakae等^[19]研究发现LG21酸奶(含益生菌乳酸杆菌)干预后能恢复胃液菌群稳态,并改善胃排空和FD症状。Tan等^[41]设计了随机对照双盲试验,用利福昔明治疗FD患者(SIBO阴性)8周后在改善消化不良总体症状及餐后饱胀

不适、暖气两单项症状方面优于安慰剂组。

近年来,中医药在调节肠道菌群失调的研究日益增多,虽然尚无治疗FD的相关研究,但中医注重整体观念、辨证论治,可以从多环节、多靶点调节肠道菌群,必要时仍可以借鉴。中医药的研究主要集中在补益类、清热类单方或复方中药。如大量研究显示,四君子汤、参苓白术散、补中益气汤以及黄芪、白术、茯苓等健脾方药,五味消毒饮、口炎清颗粒及黄芩、黄连、金银花等清热类方药针对各自的证型均具有调节肠道菌群结构变化的作用^[42]。

5 小结

目前肠道菌群与FD的相关性及作用机制仍处于探索阶段,有报道了FD中肠道菌群多样性的改变和小肠细菌过度生长,两者可能存在相关,但文献数量少,纳入样本量小,研究方法有局限性,也没有发现FD特定菌群结构或专属优势菌,因此研究结果需谨慎对待。其具体机制比较复杂,笔者主要从胃肠动力、脑肠轴、肠粘膜屏障受损与免疫反应三个方面着手讨论,但尚无具体通路及靶点的直接证据,仍需进一步研究证实。当前FD的治疗主要分为促动力和PPI抑酸,已有研究发现长期使用PPI可能导致SIBO产生,加重消化不良症状,而使用益生菌或不可吸收的肠道抗生素利福昔明能改善消化不良症状,因此若以肠道菌群作为新的研究切入点,将有助于探索FD新的防治方法。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Mahadeva S, Ford A C. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West[J]. Neurogastroenterol Motil, 2016, 28(2):167—174.
- [3] Naphthali K, Koloski N, Walker M M, et al. Women and functional dyspepsia [J]. Womens Health (Lond), 2016, 12(2):241—250.
- [4] Alander M, Satokari R, Korpela R, et al. Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus rhamnosus* GG, after oral consumption[J]. Appl Environ Microbiol, 1999, 65(1):351—354.
- [5] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464(7285):59—65.
- [6] Lozupone C A, Stombaugh J I, Gordon J I, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota[J]. Nature, 2012, 489(7415):220—230.
- [7] Jandhyala S M, Talukdar R, Subramanyam C, et al.

- Role of the normal gut microbiota[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29): 8787—8803.
- [8] Wang W L, Xu S Y, Ren Z G, et al. Application of metagenomics in the human gut microbiome[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(3): 803—814.
- [9] Qiu J J, Liu Z, Zhao P, et al. Gut microbial diversity analysis using Illumina sequencing for functional dyspepsia with liver depression-spleen deficiency syndrome and the interventional Xiaoyaosan in a rat model[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(5): 810—816.
- [10] Zhong L, Shanahan E R, Raj A, et al. Dyspepsia and the microbiome; time to focus on the small intestine[J]. *Gut*, 2017, 66(6): 1168—1169.
- [11] 卞慧, 谢建群, 唐志鹏, 等. 胃祺饮对功能性消化不良大鼠胃排空功能及双歧杆菌、乳酸杆菌的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2015, 23(12): 851—855.
- [12] Saad R J, Chey W D. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: maximizing test accuracy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(12): 1964—1972, e119—e120.
- [13] Costa M B, Azeredo I J, Marciano R D, et al. Evaluation of small intestine bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia through H₂ breath test[J]. *Arq Gastroenterol*, 2012, 49(4): 279—283.
- [14] Lombardo L, Foti M, Ruggia O, et al. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(6): 504—508.
- [15] Shimura S, Ishimura N, Mikami H, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Refractory Functional Gastrointestinal Disorders[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(1): 60—68.
- [16] Takahashi T. Interdigestive migrating motor complex: its mechanism and clinical importance[J]. *J Smooth Muscle Res*, 2013, 49: 99—111.
- [17] Chai N L, Dong L, Li Z F, et al. Effects of neurotrophins on gastrointestinal myoelectric activities of rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(8): 1874—1877.
- [18] Jebbink H J, VanBerge-Henegouwen G P, Akkermans L M, et al. Small intestinal motor abnormalities in patients with functional dyspepsia demonstrated by ambulatory manometry[J]. *Gut*, 1996, 38(5): 694—700.
- [19] Nakae H, Tsuda A, Matsuoka T, et al. Gastric microbiota in the functional dyspepsia patients treated with probiotic yogurt[J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2016, 3(1): e109.
- [20] Igarashi M, Nakae H, Matsuoka T, et al. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia[J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2017, 4(1): e144.
- [21] Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia[J]. *Gut*, 2014, 63(2): 262—271.
- [22] Tanaka F, Tominaga K, Fujikawa Y, et al. Concentration of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Positively Correlates with Symptoms in Functional Dyspepsia[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(12): 3478—3485.
- [23] Chang X, Zhao L, Wang J, et al. Sini-san improves duodenal tight junction integrity in a rat model of functional dyspepsia[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 432—432.
- [24] 郭士浩, 陈善稳, 潘义生, 等. 大肠杆菌 Nissle 1917 与肠屏障功能的研究进展[J]. *肠外与肠内营养*, 2018, 25(3): 184—187.
- [25] Lauritano E C, Valenza V, Sparano L, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and intestinal permeability[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(9): 1131—1132.
- [26] Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal U C, et al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1305—1318.
- [27] 黄燕妮, 王承党. 小肠细菌过度生长与功能性消化不良的关系[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2016, 25(3): 241—244.
- [28] Kindt S, Tertychnyy A, de Hertogh G, et al. Intestinal immune activation in presumed post-infectious functional dyspepsia[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(8): 832—856.
- [29] Du L, Shen J, Kim J J, et al. Increased Duodenal Eosinophil Degranulation in Patients with Functional Dyspepsia: A Prospective Study[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34305.
- [30] Vanheel H, Vicario M, Boesmans W, et al. Activation of Eosinophils and Mast Cells in Functional Dyspepsia: an Ultrastructural Evaluation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5383.
- [31] Martin C R, Osadchiy V, Kalani A, et al. The Brain-Gut-Microbiome Axis[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2018, 6(2): 133—148.
- [32] O'Mahony S M, Clarke G, Borre Y E, et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis[J]. *Behav Brain Res*, 2015, 277: 32—48.
- [33] Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice[J]. *J Physiol*, 2004, 558(Pt 1): 263—275.
- [34] Carabotti M, Scirocco A, Maselli M A, et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems[J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28(2): 203—209.

- [35] Kelly J R, Borre Y, O' B C, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat[J]. J Psychiatr Res, 2016, 82: 109–118.
- [36] Koloski N A, Jones M, Kalantar J, et al. The brain–gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional; a 12-year prospective population-based study [J]. Gut, 2012, 61(9): 1284–1290.
- [37] 杜晓娟, 汪龙德, 刘俊宏, 等. 功能性消化不良与脑肠轴机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(7): 116–118.
- [38] Lee I S, Wang H, Chae Y, et al. Functional neuroimaging studies in functional dyspepsia patients: a systematic review[J]. Neurogastroenterol Motil, 2016, 28(6): 793–805.
- [39] Liu P, Wang G, Liu Y, et al. Disrupted intrinsic connectivity of the periaqueductal gray in patients with functional dyspepsia: A resting-state fMRI study[J]. Neurogastroenterol Motil, 2017, 29(8): e13060.
- [40] 王玲玲, 吴金明, 黄美君. 曲美布汀联合双歧杆菌三联活菌胶囊对功能性消化不良重叠 IBS-D 患者肠道的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(1): 59–62.
- [41] Tan V P, Liu K S, Lam F Y, et al. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(6): 767–776.
- [42] 陈亚琳, 余丹丹, 潘研, 等. 肠道菌群失调的中医药治疗[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(6): 879–882.

《中国中西医结合消化杂志》编辑部严正声明

近日,本刊编辑部频繁接到作者举报,有机构冒充本刊采编部的名义进行论文代写及快速发表业务。严重侵犯本刊的合法权益,损害本刊的名誉。本刊特严正声明如下:

1. 本刊严格遵守和执行新闻出版的有关法律、法规和管理规定,从未在全国任何地方设立过分支机构、分部和代办点;从未委托任何人或组织进行组稿、征稿、代发论文及快速发表活动。

2. 中国标准连续出版物号 CN 42-1612/R, 国际标准连续出版物号 ISSN 1671-038X 为本刊出版物和编辑部设在湖北武汉的特定登记号,凡在湖北武汉以外出现的 CN 42-1612/R 刊号的出版物和编辑出版机构都是非法冒充的。

3. 本刊唯一联系地址:湖北省武汉市解放大道 1277 号 协和医院杂志社,邮编:430022;官方网站: www.whuhzss.com;联系电话:027-85726342-8821;E-mail: zxyjhxhzz@qq.com。

4. 敬请广大作者、读者务必认准本刊刊号和编辑部地址及电话,谨防上当受骗。

《中国中西医结合消化杂志》编辑部