

REVIEW ARTICLE

## 기능성 소화불량증과 연관된 중개연구 현황

박재호<sup>1,2</sup>, 김정옥<sup>3</sup>, 박종규<sup>1,4</sup>, 신철민<sup>5</sup>, 정기욱<sup>1,6</sup>

울산대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 울산대학교병원 소화기내과<sup>2</sup>, 인제대학교 의과대학 내과학교실 일산백병원 소화기내과<sup>3</sup>, 강릉아산병원 소화기내과<sup>4</sup>, 분당서울대학교병원 내과<sup>5</sup>, 서울아산병원 소화기내과<sup>6</sup>

### Current Status of Translational Research on Functional Dyspepsia

Jae-Ho Park<sup>1,2</sup>, Jong Wook Kim<sup>3</sup>, Jong Kyu Park<sup>1,4</sup>, Cheol Min Shin<sup>5</sup>, and Kee Wook Jung<sup>1,6</sup>

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan<sup>1</sup>, Department of Gastroenterology, Ulsan University Hospital, Ulsan<sup>2</sup>, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang<sup>3</sup>, Department of Gastroenterology, Gangneung Asan Hospital, Gangneung<sup>4</sup>, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam<sup>5</sup>, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, Seoul<sup>6</sup>, Korea

Functional dyspepsia (FD) has a diverse pathophysiology and treatment is difficult. Translational research to understand its pathophysiology is underway. Hormonal factors, including ghrelin, seem promising, offering an understanding of appetite and eating. Functional MRI brain study can expand our knowledge of the brain-gut axis. Finally, immune systems research, including mast cells, can help with comprehensive understanding of FD. The clinical approaches based on these translational research projects are necessary to improve understanding of FD, leading to more effective treatment. (*Korean J Gastroenterol* 2016;68:132-137)

**Key Words:** Functional dyspepsia; Translational medical research

## 서론

기능성 소화불량증은 기질적, 전신적, 대사성 원인 없이 위 십이지장 기원으로 생각되는 여러 가지 증상을 호소하는 질환이다. 이는 일반 인구의 15-20%까지 차지할 정도로 흔하며,<sup>1</sup> 삶의 질을 저하시키고 많은 의료비용을 발생시킨다.<sup>2</sup> 기능성 소화불량에 대한 치료로 위장운동 촉진제, 신경안정제 등이 사용되고 있으나 제한된 효과만을 보이고 있는데, 이는 기능성 소화불량의 기전에 대한 이해가 아직 부족하기 때문이라고 할 수 있다. 따라서, 좀더 명확한 발병기전에 대한 이해를 바탕으로 한 치료가 시급한 실정이다.

최근 중개연구(translational research)가 각 분야에서 주목을 받고 있는데, 이는 기초과학적 지식이나 다른 분야의 지

식을 특정 질환의 임상에 접목시키는 연구라 할 수 있다. 즉, 실험실에서의 연구결과를 실제 환자의 치료 등에 접목시키거나, 기초과학에서의 질병 모델, 지식을 새로운 약물이나 기구, 치료방법의 개발에 접목시키는 것이다. 이러한 중개연구의 궁극적인 목적은 임상적 혹은 상업적으로 실현 가능한 새로운 치료기법을 만들어내는 것이라 할 수 있다. 기능성 소화불량증은 여러 가지 기전이 복합적으로 작용하고 있으며, 따라서 중개연구를 통한 많은 가능성을 기대해 볼 수 있다. 이에, 기능성 소화불량증의 중개연구 중 대표적인 호르몬, 면역세포, 뇌영상 분야 중개연구의 현 상황을 알아보고자 한다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.  
Copyright © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정기욱, 05505, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 서울아산병원 소화기내과

Correspondence to: Kee Wook Jung, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea. Tel: +82-2-3010-3900, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: jung.keewook30@gmail.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

## 본 론

### 1. Ghrelin

#### 1) Ghrelin의 개요와 분포 및 작용기전

Ghrelin은 1999년 후에 ghrelin receptor (GRNL-R)로 명명된, growth hormone secretagogue receptor의 endogenous ligand로서 발견되었다.<sup>3</sup> Ghrelin은 23개 amino acid signal peptide, 28 amino acid ghreline sequence, obestatin에 대한 66 amino acid C-terminal region coding으로 구성되어 있는 preprohormone으로 합성된 물질이다. Ghrelin은 주로 위의 산분비성 세포에서 분비되는데, 인간에서는 P/D1-like cell, 쥐나 개에서는 X/A-like cell에서 생산된다. 이는 위에서의 전체 내분비세포의 20%를 차지하는 수치이다. Ghrelin은 위에서 대장으로 갈수록 그 양이 감소한다.<sup>4</sup> 위장관 이외에도 시상 하부, 시상엽, 체장, 심장, 갑상선, 신장, 간, 고환, 폐 등에도 소량 존재한다.<sup>5</sup>

혈장 내 ghrelin은 공복 시에 상승하고 식사 후에 가파르게 감소하는데, 이는 식욕촉진 작용 가능성을 시사한다.<sup>6</sup> 공복 시의 ghrelin 분비 조절은 식사의 칼로리 함량과 영양성분에 따라서 다르다.<sup>7</sup> 허에서와 마찬가지로 위장 내에도 맛을 느끼는 수용체가 있는데 이것이 영양소를 감지하는 것으로 추정된다.<sup>8</sup> Ghrelin이 혈액을 통하여, 혹은 vagal afferent의 ghrelin receptor를 통하여 주입되었을 때 식욕을 자극하게 된다.<sup>9</sup> 또한, 식이와 관련된 보상행동과도 연관성이 있는 것으로 보인다.<sup>10</sup>

Ghrelin은 수입 미주신경이나 장관신경에 있는 ghrelin receptor를 활성화시키고, 이는 장관 뉴런의 acetylcholine과 substance P를 분비시켜 muscarinic receptor와 tachykinergic receptor를 통한 평활근의 수축을 유도하게 된다.<sup>11</sup>

#### 2) 인체 내에서의 ghrelin의 작용

건강한 사람에서 정맥 내 ghrelin 주입은 gastric emptying을 증가시킨다고 하였다.<sup>12</sup> 게다가 참가한 실험자들은 공복감 및 식욕을 호소하였으며, 포만감을 잘 느끼지 못하였다. 6시간 동안 지속적으로 정맥 주입을 한 연구에서도 gastric emptying을 증가시키면서, colonic transit time은 영향받지 않았음을 보고하였다.<sup>13</sup>

Ghrelin 수치의 변화가 기능성 소화불량 환자에서 일정 역할을 할 수 있음을 보여준 몇몇 연구들이 있다.<sup>14-18</sup> Shindo 등<sup>14</sup>은 혈장 내 acylated ghrelin과 gastric emptying이 postprandial distress syndrome과 연관성을 보이거나, epigastric pain syndrome과는 연관성이 떨어진다고 보고하였다. 식욕이 저하된 기능성 소화불량 환자에게 ghrelin을 하루 2회씩 2주간 정맥 주사한 연구에서도 식욕이 상승하고 식사량이 늘어났다고 보고하였다. Arai 등<sup>19</sup>은 혈청 ghrelin 수치

를 올려주는 것으로 알려져 있는 Rikkunshito를 복용한 후 상복부 위장관 증상이 현저히 좋아지는 것을 관찰하였다.

#### 3) Ghrelin agonist

위에서 기술한 바와 기능성 소화불량증에 ghrelin의 역할이 상당히 큰 것으로 기대되었으며, 일부 동물모델에서는 ghrelin과 oral ghrelin receptor agonist를 사용하여 gastric emptying의 호전을 관찰할 수 있었다. 그러나, 인간을 대상으로 한 ghrelin receptor agonist인 TZP-101,<sup>20-23</sup> TZP-102<sup>24</sup>는 각각 diabetic gastroparesis와 post-operative ileus 환자를 대상으로 실험을 진행하였으나, gastric emptying의 호전을 보이지 못하였다. 이후 ghrelin보다 100배의 역가를 지닌 RM-131 (relamorelin)이 개발되었으며, 2상 임상연구에서 204명의 diabetic gastroparesis 환자를 대상으로 한 28일간의 이중맹검 위약 대조군 실험에서 gastric emptying을 향상시키고, 구토의 횟수와 강도를 호전시켰다.<sup>25</sup>

그러나, 기능성 소화불량증 환자에서 ghrelin agonist를 사용한 연구는 아직까지 없는 실정이므로 향후 이에 대한 연구가 요구되는 분야이다.

### 2. 기능적 뇌영상 연구(functional neuroimaging studies)

#### 1) 개요

기능성 소화불량증의 원인은 여러 가지가 있으나, 1900년대 이후 brain-gut axis의 비정상 소견이 그 기전 중 하나로 제시되었다.<sup>26</sup> 이러한 기전이 나오게 된 배경에는 뇌영상 연구의 발전을 들 수 있다.

시상(thalamus), 이차 몸감각결절(secondary somatosensory cortex), 이마앞엽 결절(prefrontal cortex), 대뇌섬(insula) 그리고 앞피고랑(anterior cingulate cortex)들이 척주나 미주신경을 통하여 위장관에서부터 신호 및 내장감각에 대한 인지정보를 전달받고 그 정보를 처리한다.<sup>27</sup> 시상에서는 말단으로부터 신호를 받아 소위 내장통증망이라고 불리는 대뇌섬, 이마앞엽 결절, 몸감각결절로 연계를 해준다.<sup>28</sup> 내장감각은 모호하게 국한되거나 미만성으로 오는 특징이 있는데 이는 이차 몸감각결절과 좀더 강한 연관성이 있다.<sup>29</sup> 게다가, 내장감각은 특히 대뇌섬과 밀접한 연관성이 있는데, 이는 내수성 기능(interoceptive function)을 담당하는 중요지점이라 할 수 있다.<sup>30,31</sup> 대뇌섬은 또한 인지, 정동, 항상성을 모니터링하는 기관으로, 앞피고랑과 함께 salience network (여러 자극 중에서 행동으로 옮길 것을 판별해 내는 대뇌망)에 있어 핵심기관이다.<sup>32</sup> 앞피고랑은 내장감각의 운동 부분과 동기화 부분을 주로 담당하고, 대뇌섬은 내장감각의 감각부분을 담당한다.<sup>33</sup> 이마앞엽 결절은 자극에 대한 주의집중과 평가를 담당한다.<sup>27</sup> 위를 요약하면, 시상과 일차 및 이차 몸감각결절은 감각정보의 처음 처리 부분에 주로 관여하는 반면, 이마앞엽 결절, 앞피

고랑, 대뇌섬은 인지평가, 주의, 감각-운동 연계 및 정동반응의 고차원적 처리를 담당한다고 볼 수 있다.

## 2) 뇌영상 자료

뇌영상 자료는 크게 휴지기 활성도와 위 팽창 후의 활성도 및 침술에 따른 활성도로 나뉘게 된다. 위 팽창 및 침술 후 활성도는 각각 모의 자극과 실지 자극을 비교하여 분석을 하게 된다.<sup>34</sup> 영상은 주로 PET-CT 혹은 기능적 자기공명영상(functional MRI)을 사용하게 된다.

휴지기에서의 뇌영상 자료에서 대뇌섬, 이마앞엽 겹질, 몸 감각겹질 및 시상이 대조군에 비하여 기능성 소화불량증 환자에서 활성도가 증가하였으나, 앞띠고랑에서는 일관된 차이를 보이지 않았다.<sup>35</sup> 그리고, 같은 기능성 소화불량증 환자 중에서도 증상이 심한 환자들에서 앞띠고랑, 대뇌섬, 시상에서의 활성도가 경증의 환자에 비해 활성도가 높게 나타난 것으로 보고되었다.<sup>36</sup> 기능성 소화불량증 환자에서는 반구간 연결도(interhemispheric connectivity, 대뇌반구의 반대편의 같은 부위에서 동일한 활성도를 보이는 현상)가 대조군에 비해 높게 나타나는 현상이 보이는데, 대뇌섬, 시상, 소뇌, 그리고 앞띠고랑에서 이러한 현상이 보고되었다.<sup>37</sup> 일부 연구에서는 휴지기 뇌활성도와 기능성 소화불량증의 증상 점수 사이에 연관성이 있다고 보고하였다. 앞띠고랑의 활성도와 증상 점수와의 연관성을 보고한 연구들이 존재하는 반면,<sup>36,38-40</sup> 불안증상 점수와의 연관성은 일부 연구에서만 보고되었으며,<sup>41</sup> 우울 지수와 질병 유병기간은 뇌활성도와와의 연관성이 떨어짐이 보고되

었다.<sup>41-43</sup>

풍선을 이용한 위 팽창 시에는 주로 이마앞엽 겹질, 감각겹질, 측두엽의 활성도가 증가하는 것으로 보이며, 위 팽창 시 상복부증상이 같이 발현되는 것으로 보고되었다.<sup>44</sup> 반면, 등쪽 이마앞엽 겹질, 앞띠고랑, 해마(hippocampus), 편도(amygdala)와 일부 후두엽, 측두엽에서는 오히려 활성도가 감소되는 것으로 보고되었다.<sup>45</sup> 그리고, 학대 과거력이 있는 기능성 소화불량증 환자에서는 학대가 없었던 환자에 비하여 해마, 편도가 크게 활성화되는 반면, 등쪽 이마앞엽 겹질, 대뇌섬, 소뇌, 꼬리엽에서는 오히려 활성도가 떨어지는 것으로 보고되었다.<sup>46</sup> 기능성 소화불량증 환자에서의 모의팽창과 휴지기를 비교하였을 때는 의미있는 차이는 보이지 않았다. 그러나, 정상인군과 비교하면 환자군이 해마, 편도에서 좀더 높은 활성도를 보인다.<sup>45</sup>

침술 이후의 활성도 비교 연구를 살펴보면, 5회차의 수지침술 이후에 이마앞엽 겹질과 췌기앞소엽(precuneus) 부위는 활성도가 증가한 반면, 몸감각겹질, 다리뇌(pons), 소뇌편도에서는 감소하였다.<sup>34</sup> 전기 침술을 20회차 시행한 다른 연구에서는 몸감각겹질과 췌기앞소엽 부위가 증가하고, 띠고랑, 대뇌섬, 시상, 해마, 소뇌에서 감소하였다.<sup>47</sup> 앞띠고랑, 대뇌섬, 시상, 시상하부에서의 변화는 증상 점수와 변화와 연관성이 있는 것으로 보였으나, 삶의 질 점수에서는 활성도 변화와의 연관성이 발견되지 않았다. 수지침술의 효과를 기능성 소화불량증과 건강한 대조군과 비교한 연구에서는 대뇌섬과 몸감각겹질에서는 더 높은 활성도를 보이는 반면, 전뇌피질 및

**Table 1.** Brain Imaging Data in Functional Dyspepsia (FD) Literature

	FD vs. HC			FD subgroups	
	Resting	Sham distension	Others	Resting	Distension > baseline
SI/SII	↑ <sup>35,41</sup> Interhemi FC ↑ <sup>37</sup>	↓ <sup>45</sup>			
PFC	↑ <sup>35,38,41</sup> Interhemi FC ↑ <sup>37</sup>	↓ <sup>45</sup>	Acupuncture ↓ <sup>48</sup>	Abused ↑ <sup>46</sup> Severe ↑ <sup>35</sup> AD ↑ <sup>36</sup>	Non-abused ↑ <sup>4</sup>
OFC	↑ <sup>35,41</sup> ↓ <sup>34,38</sup>	↓ <sup>45</sup>	Acupuncture ↓ <sup>48</sup>	-	
Insula	↑ <sup>35,38,41</sup> Interhemi FC ↑ <sup>37</sup>	↓ <sup>45</sup>	Acupuncture ↓ <sup>48</sup>	Severe ↑ <sup>35</sup> AD ↑ <sup>36</sup>	
ACC	↑ <sup>35,38,41</sup> ↓ <sup>2</sup>		Acupuncture ↓ <sup>48</sup>	Severe ↑ <sup>5</sup>	
Thalamus	Interhemi FC ↑ <sup>37</sup> FC with insula, PFC ↓ <sup>40</sup> ↑ <sup>35,38,41</sup>			Severe ↑ <sup>35</sup> AD ↑ <sup>36</sup>	
Hippo/amygdala	Interhemi FC ↑ <sup>37</sup> PFC ↑ <sup>40</sup> FC with insula, PFC ↓ <sup>40</sup> ↑ <sup>41</sup>			Non-abused ↑ <sup>46</sup>	Abused ↑ <sup>46</sup>

HC, healthy controls; sham, sham distention; SI (II), primary (secondary) somatosensory cortex; FC, functional connectivity; PFC, prefrontal cortex; AD, anxiety and depression; OFC, orbitofrontal cortex; ACC, anterior cingulate cortex; Hippo, hippocampus; Interhemi, interhemispheric.  
↑, greater than healthy controls; ↓, lower than healthy controls.

앞피고랑에서는 대조군에 비해 뇌활성도가 낮게 나타났다.<sup>48</sup> 두 연구 간의 불일치는 침술의 종류와 환자의 임상양상이 다르고 환자군이 적었기 때문으로 풀이된다.

### 3) 요약

상기 결과는 Table 1에 요약하여 정리하였으며, 기능성 소화불량 환자에서 몸감각결절, 이마앞엽 결절, 대뇌섬, 앞피고랑, 해마, 편도체에서 주로 비정상적인 뇌활성화가 보고됨을 알 수 있다. 그러나, 연구 결과의 일관성이 다소 떨어지며, 연구의 개수나 질적인 측면에서 상기 결과의 근거는 아직 약하다고 볼 수 있다. 따라서 이 결과를 토대로 한 치료방향으로의 접근은 아직 요원하다고 볼 수 있다.

## 3. 비반세포(mast cell)

### 1) 개요

비반세포는 골수성 전구세포(myeloid-cell progenitor, CD34<sup>+</sup>)에서 나온 세포이다. 전구세포가 혈액 내에서 적은 양으로 순환하다가 근처의 혈액이나 림프관, 분비선, 평활근이나 신경으로 옮겨가게 된다. 옮겨간 후에 성숙한 비반세포로의 분화과정을 거치게 된다.<sup>49</sup>

비반세포는 알러지와 아나필락시스의 작용인자로 잘 알려져 있고, 천식 같은 질환과 연관성이 있다고 알려져 있다. 그러나 위장관에서는 혈관 및 상피의 투과성을 조절하고, 이온 분비, 혈관 생성, 연동운동과 조직 복구, 면역체계에 관여하며, 세균 방어 등에도 관여한다.<sup>50</sup> 그러므로, 조절되지 않은 비반세포의 증식은 음식 알러지, 염증성 장질환, 수술 후 장 마비, 자가면역 질환, 암, 기능성 위장관 질환 등을 유발할 수도 있다.

### 2) 위장관질환과 비반세포의 침윤

기능성 소화불량증을 포함한 기능성 위장관 환자에서는 비반세포의 침윤이 관찰되며, 정상 성인군과 비교하였을 때 비반세포의 숫자가 증가된 것을 관찰할 수 있다.<sup>51,52</sup> 그러나 일부 연구에서는 비반세포의 숫자에 차이가 없었다고 보고하였으며, 비반세포의 침윤과 위장관질환 증상과의 연관성에 대한 언급이 없거나, 연관성이 없다고 한 경우가 대부분이었다.<sup>53</sup>

### 3) 위장관질환 치료에의 적용

비반세포의 안정제인 disodium cromoglycate (DSCG)는 인간 소장에서의 투과성에 의한 급성 스트레스를 호전시킬 수 있다는 근거에 따라,<sup>54</sup> 기능성 소화불량증을 포함한 다양한 질환에 적용되어 임상연구를 진행하였다. Friesen 등<sup>55</sup>은 59명의 소화불량증을 가진 소아 중 H1/H2 blocker에 반응하지 않는 21명의 소아에서 십이지장 생검상 호산구증을 보이는 환아를 대상으로 경구용 DSCG를 투여하였으며, 이중 17명이 임상적 호전을 보였다고 보고하였다. 그러나, 상기 연구는 연구 디자인의 결함이나, 적은 피험자 수, 선택 비틀림 등의 문제가 있다. 그외 항염증제인 mesalazine을 과민성 장증후군

에 사용하여 일부 효과가 있었다는 보고는 있었으나, 기능성 소화불량증에서 적용한 연구는 아직 없다.

## 결론

그동안 기능성 소화불량증에서 호르몬, 면역세포, 그리고 뇌영상을 이용한 중개연구가 진행되었으나, 아직 소화불량증의 기전을 충분히 설명하거나 획기적인 치료 방침을 제시하기에는 부족한 것으로 생각된다. 따라서, 임상에서 바로 쓰일 수 있는 단계로 진행하기 위해서는 후속 연구가 필요할 것으로 판단된다. 특히, 본문에서 언급한 분야뿐 아니라, 다른 기초의학이나 타 분야의 지식을 융합하여 기능성 소화불량증에 대한 좀 더 유용한 평가 혹은 치료방법의 개발이 기대된다.

## REFERENCES

1. El-Serag HB, Talley NJ. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:387-393.
2. Agréus L, Borgquist L. The cost of gastro-oesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease in Sweden. *Pharmacoeconomics* 2002;20:347-355.
3. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-660.
4. 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. *Endocrinology* 2000;141:4255-4261.
5. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;279:909-913.
6. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1714-1719.
7. Foster-Schubert KE, Overduin J, Prudom CE, et al. Acyl and total ghrelin are suppressed strongly by ingested proteins, weakly by lipids, and biphasically by carbohydrates. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1971-1979.
8. Janssen S, Depoortere I. Nutrient sensing in the gut: new roads to therapeutics? *Trends Endocrinol Metab* 2013;24:92-100.
9. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-198.
10. Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab* 2008;7:400-409.
11. Avau B, Carbone F, Tack J, Depoortere I. Ghrelin signaling in the gut, its physiological properties, and therapeutic potential. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:720-732.
12. Levin F, Edholm T, Schmidt PT, et al. Ghrelin stimulates gastric

- emptying and hunger in normal-weight humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3296-3302.
13. Falkén Y, Hellström PM, Sanger GJ, et al. Actions of prolonged ghrelin infusion on gastrointestinal transit and glucose homeostasis in humans. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:e192-e200.
  14. Shindo T, Futagami S, Hiratsuka T, et al. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease. *Digestion* 2009;79:65-72.
  15. Shinomiya T, Fukunaga M, Akamizu T, et al. Plasma acylated ghrelin levels correlate with subjective symptoms of functional dyspepsia in female patients. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:648-653.
  16. Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, et al. Repeated administration of ghrelin to patients with functional dyspepsia: its effects on food intake and appetite. *Eur J Endocrinol* 2008;158:491-498.
  17. Takamori K, Mizuta Y, Takeshima F, et al. Relation among plasma ghrelin level, gastric emptying, and psychologic condition in patients with functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:477-483.
  18. Lee KJ, Cha DY, Cheon SJ, Yeo M, Cho SW. Plasma ghrelin levels and their relationship with gastric emptying in patients with dysmotility-like functional dyspepsia. *Digestion* 2009;80:58-63.
  19. Arai M, Matsumura T, Tsuchiya N, et al. Rikkunshito improves the symptoms in patients with functional dyspepsia, accompanied by an increase in the level of plasma ghrelin. *Hepatogastroenterology* 2012;59:62-66.
  20. Ejlskjaer N, Dimcevski G, Wo J, et al. Safety and efficacy of ghrelin agonist TZIP-101 in relieving symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:1069-e281.
  21. Ejlskjaer N, Vestergaard ET, Hellström PM, et al. Ghrelin receptor agonist (TZIP-101) accelerates gastric emptying in adults with diabetes and symptomatic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1179-1187.
  22. Popescu I, Fleshner PR, Pezzullo JC, Charlton PA, Kosutic G, Senagore AJ. The Ghrelin agonist TZIP-101 for management of postoperative ileus after partial colectomy: a randomized, dose-ranging, placebo-controlled clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2010;53:126-134.
  23. Bochicchio G, Charlton P, Pezzullo JC, Kosutic G, Senagore A. Ghrelin agonist TZIP-101/ulimorelin accelerates gastrointestinal recovery independently of opioid use and surgery type: covariate analysis of phase 2 data. *World J Surg* 2012;36:39-45.
  24. Ejlskjaer N, Wo JM, Esfandyari T, et al. A phase 2a, randomized, double-blind 28-day study of TZIP-102 a ghrelin receptor agonist for diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:e140-e150.
  25. Jaradeh SS, Prieto TE. Evaluation of the autonomic nervous system. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003;14:287-305.
  26. Mearin F, Cucala M, Azpiroz F, Malagelada JR. The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1991;101:999-1006.
  27. Aziz Q, Schnitzler A, Enck P. Functional neuroimaging of visceral sensation. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:604-612.
  28. Moisset X, Bouhassira D, Denis D, Dominique G, Benoit C, Sabaté JM. Anatomical connections between brain areas activated during rectal distension in healthy volunteers: a visceral pain network. *Eur J Pain* 2010;14:142-148.
  29. McMahon SB. Are there fundamental differences in the peripheral mechanisms of visceral and somatic pain? *Behav Brain Sci* 1997;20:381-391; discussion 435-513.
  30. Duncley P, Wise RG, Aziz Q, et al. Cortical processing of visceral and somatic stimulation: differentiating pain intensity from unpleasantness. *Neuroscience* 2005;133:533-542.
  31. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:655-666.
  32. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 2010;214:655-667.
  33. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, et al. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 2001;293:311-315.
  34. Lee IS, Wang H, Chae Y, Preissl H, Enck P. Functional neuroimaging studies in functional dyspepsia patients: a systematic review. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:793-805.
  35. Zeng F, Song WZ, Liu XG, et al. Brain areas involved in acupuncture treatment on functional dyspepsia patients: a PET-CT study. *Neurosci Lett* 2009;456:6-10.
  36. Zeng F, Qin W, Liang F, et al. Abnormal resting brain activity in patients with functional dyspepsia is related to symptom severity. *Gastroenterology* 2011;141:499-506.
  37. Zhou G, Liu P, Zeng F, et al. Increased interhemispheric resting-state functional connectivity in functional dyspepsia: a pilot study. *NMR Biomed* 2013;26:410-415.
  38. Liu P, Zeng F, Zhou G, et al. Alterations of the default mode network in functional dyspepsia patients: a resting-state fmri study. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:e382-e388.
  39. Liu P, Qin W, Wang J, et al. Identifying neural patterns of functional dyspepsia using multivariate pattern analysis: a resting-state FMRI study. *PLoS One* 2013;8:e68205.
  40. Nan J, Liu J, Zhang D, et al. Altered intrinsic regional activity and corresponding brain pathways reflect the symptom severity of functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:660-669.
  41. Nan J, Liu J, Mu J, et al. Brain-based correlations between psychological factors and functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:103-110.
  42. Zhou G, Liu P, Wang J, et al. Fractional amplitude of low-frequency fluctuation changes in functional dyspepsia: a resting-state fMRI study. *Magn Reson Imaging* 2013;31:996-1000.
  43. Nan J, Liu J, Li G, et al. Whole-brain functional connectivity identification of functional dyspepsia. *PLoS One* 2013;8:e65870.
  44. Vandenberghe J, Dupont P, Van Oudenhove L, et al. Regional cerebral blood flow during gastric balloon distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2007;132:1684-1693.
  45. Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Dupont P, et al. Abnormal regional brain activity during rest and (anticipated) gastric distension in functional dyspepsia and the role of anxiety: a H(2)(15)O-PET study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:913-924.
  46. Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Dupont P, et al. Regional

- brain activity in functional dyspepsia: a H(2)(15)O-PET study on the role of gastric sensitivity and abuse history. *Gastroenterology* 2010;139:36-47.
47. Zeng F, Qin W, Ma T, et al. Influence of acupuncture treatment on cerebral activity in functional dyspepsia patients and its relationship with efficacy. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1236-1247.
  48. Li Z, Zeng F, Yang Y, et al. Different cerebral responses to puncturing at ST36 among patients with functional dyspepsia and healthy subjects. *Forsch Komplementmed* 2014;21:99-104.
  49. Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut* 2016;65:155-168.
  50. Bischoff SC. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. *Nat Rev Immunol* 2007;7:93-104.
  51. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut* 2014;63:262-271.
  52. Wang X, Li X, Ge W, et al. Quantitative evaluation of duodenal eosinophils and mast cells in adult patients with functional dyspepsia. *Ann Diagn Pathol* 2015;19:50-56.
  53. Neilan NA, Garg UC, Schurman JV, Friesen CA. Intestinal permeability in children/adolescents with functional dyspepsia. *BMC Res Notes* 2014;7:275.
  54. Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* 2014;63:1293-1299.
  55. Friesen CA, Sandridge L, Andre L, Roberts CC, Abdel-Rahman SM. Mucosal eosinophilia and response to H1/H2 antagonist and cromolyn therapy in pediatric dyspepsia. *Clin Pediatr (Phila)* 2006;45:143-147.