

大黄素和黄连素对 2 型糖尿病大鼠胃肠动力的影响

杨禄红, 陆付耳, 董 慧, 徐丽君, 王开富

杨禄红, 陆付耳, 董慧, 徐丽君, 王开富, 华中科技大学同济医学院附属
同济医院中西医结合研究所 湖北省武汉市 430030

杨禄红, 女, 1973-6-8 生, 汉族, 1997 年湖北中医学院本科毕业, 2002-
2005 年华中科技大学同济医学院硕士研究生, 主要从事中西医结合治疗内
分泌和代谢性疾病的研究。

国家自然科学基金项目, No. 30371816

项目负责人: 陆付耳, 430030, 湖北省武汉市解放大道 1095 号, 华中科技
大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所. felu@tjh.tjmu.edu.cn

电话: 027-83662577 传真: 027-83646605

收稿日期: 2004-12-07 接受日期: 2004-12-16

Effect of emodin and berberine on gastrointestinal motility in type 2 diabetic rats

Lu-Hong Yang, Fu-Er Lu, Hui Dong, Li-Jun Xu, Kai-Fu Wang

Lu-Hong Yang, Fu-Er Lu, Hui Dong, Li-Jun Xu, Kai-Fu Wang, Institute
of Integrative Traditional Chinese and Western Medicine, Tongji
Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and
Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by Natural Science Foundation of China. No. 30371816

Correspondence to: Dr Fu-Er Lu, Institute of Integrative Traditional
Chinese and Western Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College,
Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei
Province, China. felu@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2004-12-07 Accepted: 2004-12-16

Abstract

AIM: To compare the effects of emodin and berberine on
the gastrointestinal motility of type 2 diabetic rats and to
investigate their mechanisms.

METHODS: Seventy-two male Wistar rats were randomly
divided into six groups, i.e., control, model, emodin,
berberine, emodin plus berberine, and cisapride groups.
Murine type 2 diabetes model was induced by intravenous
injection of a small dose of streptozotocin plus high fat high
caloric laboratory chow. The rats were treated with emodin,
berberine, emodin plus berberine, or cisapride for 10 weeks.
10% mixed fluid of Arabic gum and charcoal powder was
given to the animals by lavage to measure the gastrointes-
tinal propulsive index before sacrifice. The blood glucose
and serum triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high
density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) were determined by
biochemical methods. Plasma and tissue levels of sub-
stance P (SP), somatostatin (SS), vasoactive intestinal
polypeptide (VIP) were determined using radioimmunoassay.

RESULTS: In the mice treated with emodin, berberine, or

emodin plus berberine, blood glucose (8.87 ± 1.3 , 7.9 ± 1.2 ,
 7.7 ± 1.3), serum TG (0.57 ± 0.39 , 0.61 ± 0.22 , 0.59 ± 0.27) and
TC (1.79 ± 0.58 , 1.85 ± 0.42 , 1.70 ± 0.62) were significantly
lower than those in model group (10.3 ± 1.7 , 1.47 ± 0.45 ,
 2.18 ± 0.17 for glucose, TG and TC, respectively, $P < 0.05$
or $P < 0.01$). The murine gastrointestinal propulsive index
in model group was decreased remarkably as compared
with normal group (52.3 ± 7.9 vs 60.7 ± 12.5 , $P < 0.01$), while
those in emodin and emodin plus berberine groups were
significantly elevated in comparison with model group
(63.4 ± 9.9 , 62.7 ± 5.7 vs 52.3 ± 7.9 , $P < 0.01$). In contrast, the
index in berberine group was even lower than that in model
group (46.5 ± 8.7 , $P < 0.05$). Compared with normal group,
plasma and intestine levels of SS and VIP (SS: 18.7 ± 6.5 ,
 47.8 ± 14.8 ; VIP: 26.5 ± 6.5 , 28.8 ± 12.3) in model group were
significantly raised ($P < 0.01$), while plasma SP (35.6 ± 6.5)
was decreased and tissue SP (70.6 ± 20.7) was increased
significantly ($P < 0.01$). In comparison with model group,
plasma and intestine levels of SS and VIP (SS: 15.5 ± 3.6 ,
 14.6 ± 5.6 ; VIP: 26.5 ± 6.5 , 28.8 ± 12.3) in emodin and emodin
plus berberine groups were significantly reduced ($P < 0.01$),
but plasma SP levels in both groups were significantly
increased (44.2 ± 5.9 , 45.2 ± 6.6 , $P < 0.01$).

CONCLUSION: Berberine inhibits, while emodin promotes
the gastrointestinal motility in type 2 diabetic rats. The
combined application of both drugs not only reduces blood
glucose and adjusts lipid profile, but also improves the
gastrointestinal motility. The enhancement of the gas-
trointestinal motility by emodin might be partially explained
by its rectification of the aberrant expression of gastrointes-
tinal hormones.

Key Words: Emodin; Berberine; Gastrointestinal motility;
Type 2 diabetes

Yang LH, Lu FE, Dong H, Xu LJ, Wang KF. Effect of emodin and
berberine on gastrointestinal motility in type 2 diabetic rats. *Shijie
Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(5):608-611

摘要

目的: 探讨大黄素和黄连素对 2 型糖尿病大鼠模型胃肠
动力的影响及其机制。

方法: ♂ Wistar 大鼠 72 只随机分为正常组、模型组、
大黄素组、黄连素组、大黄素加黄连素组以及西沙比利

组. 以小剂量链脲佐菌素(STZ)加高糖高脂饲料诱导大鼠2型糖尿病模型, 并分别以大黄素、黄连素、大黄素加黄连素、西沙比利灌胃干预治疗10 wk. 处死动物前用100 g/L活性炭及阿拉伯树胶混悬液灌胃检测大鼠的胃肠推进指数(GPI); 常规检测血糖以及血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C), 并用放免法检测大鼠血浆和肠组织生长抑素(SS)、血管活性肠肽(VIP)、P物质(SP)含量.

结果: 大黄素组、黄连素组以及大黄素加黄连素组的血糖(8.87 ± 1.3 , 7.9 ± 1.2 , 7.7 ± 1.3)、血清TG(0.57 ± 0.39 , 0.61 ± 0.22 , 0.59 ± 0.27)、TC(1.79 ± 0.58 , 1.85 ± 0.42 , 1.70 ± 0.62)均较模型组(分别为 10.3 ± 1.7 , 1.47 ± 0.45 , 2.18 ± 0.17)显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$). 模型组与正常组比较胃肠推进指数显著降低(52.3 ± 7.9 vs 60.7 ± 12.5 , $P < 0.01$), 大黄素组和大黄素加黄连素组的胃肠推进指数较模型组显著提高(63.4 ± 9.9 , 62.7 ± 5.7 vs 52.3 ± 7.9 , $P < 0.01$), 而黄连素组胃肠推进指数较之则显著下降(46.5 ± 8.7 , $P < 0.05$). 模型组血浆和肠组织SS(18.7 ± 6.5 , 47.8 ± 14.8), VIP(40.8 ± 11.4 , 2.84 ± 1.34)较正常组显著升高, 血浆SP(35.6 ± 6.5)显著降低, 组织SP(70.6 ± 20.7)显著升高($P < 0.01$); 而大黄素组以及大黄素加黄连素组SS(15.5 ± 3.6 , 14.6 ± 5.6), VIP(26.5 ± 6.5 , 28.8 ± 12.3)较模型组(18.7 ± 6.5 , 40.8 ± 11.4)显著降低($P < 0.01$), 血浆SP(44.2 ± 5.9 , 45.2 ± 6.6)显著上升, 组织SP(57.6 ± 12.6 , 60.5 ± 12.8)显著下降($P < 0.01$).

结论: 黄连素抑制2型糖尿病大鼠的胃肠动力, 而大黄素则能提高其胃肠动力; 二药合用不仅更加有效降糖和调脂, 仍显示出较强的促进胃肠运动的作用. 大黄素能纠正部分胃肠激素的异常表达, 并可能是其促进2型糖尿病大鼠胃肠动力的机制之一.

关键词: 大黄素; 黄连素; 胃肠动力; 2型糖尿病

杨禄红, 陆付耳, 董慧, 徐丽君, 王开富. 大黄素和黄连素对2型糖尿病大鼠胃肠动力的影响. 世界华人消化杂志. 2005;13(5):608-611
http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/608.asp

0 引言

糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis)以及肠功能紊乱是糖尿病常见的慢性并发症, 在晚期糖尿病患者中高达75%, 并且以胃肠动力不足为其主要特征^[1-2]. 目前, 对本病的治疗主要以西药为主, 如西沙必利、多潘立酮(吗叮啉)、红霉素等^[3-8]. 近年来, 中药治疗糖尿病及其并发症在临床及基础研究方面均取得了很大进展, 黄连素和大黄素降糖降脂以及改善胰岛素抵抗和糖尿病微血管病变的作用已获得较多实验研究^[9-12]的支持. 传统医学认为小剂量大黄具有“推陈致新, 通利水谷, 调中化食, 安和五脏”(本经)的功效. 我们

在以往对黄连素治疗2型糖尿病大鼠的实验研究中观察到治疗组的大鼠出现进食减少、大便秘结的现象. 现将黄连素和大黄素分别应用以及合用于2型糖尿病大鼠模型来进一步研究其对糖尿病大鼠胃肠动力的影响, 并同时测定胃肠激素生长抑素(SS)、血管活性肠肽(VIP)、P物质(SP)在血浆和组织的表达情况, 初步探讨其机制.

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂清洁级Wistar大鼠72只, 质量 200 ± 20 g, 购自华中科技大学同济医学院实验动物中心. 链脲佐菌素(STZ)购自美国Sigma公司; 血糖测定仪及试纸由强生公司提供; SS, SP, VIP放射免疫检测试剂盒由北京海科锐生物试剂公司提供. 血糖、血脂试剂盒为浙江东瓯生物制品有限公司生产. 大黄素纯度为84%, 由广州炬展公司提供; 西沙必利片为西安杨森公司生产; 黄连素片为成都亨达制药厂生产.

1.2 方法 随机选取10只大鼠作为正常组(NOR), 其余大鼠均以30 mg/kg剂量iv 0.01 mmol/L枸橼酸缓冲液配制的STZ溶液, 并在1 wk之后给予高糖高脂饲料(按大鼠普通饲料: 猪油: 白糖: 奶粉: 鸡蛋 = 63:20:30:4:2比例制成). 2 wk后经口服葡萄糖耐量试验(OGTT)选取糖耐量异常大鼠53只随机分为模型组(MOD)、大黄素组(EMO)、黄连素组(BER)、黄连素加大黄素组(B&E)、西沙必利组(CIS). 模型组以PBS 5 mL/kg灌胃; 大黄素配制成8 g/L混悬液, 黄连素配制成20 g/L混悬液, 黄连素和大黄素混合溶液按每升8 g大黄素加20 g黄连素配制, 西沙必利配制成3 g/L混悬液. 每组均按5 g/L容积灌胃. 处死大鼠前禁食12 h. 大鼠处死前30 min用含有100 g/L活性炭和100 g/L阿拉伯树胶的混悬液灌胃(10 mL/kg). 以30 g/L戊巴比妥钠(2 mL/kg)ip麻醉, 将大鼠小肠全段剪取, 平铺于滤纸上量取小肠长度和墨粉经过的长度, 依照公式^[13]计算胃肠通过指数.

$$\text{大鼠胃肠推进指数} = \frac{\text{碳粉前端至幽门括约肌距离 (cm)}}{\text{幽门括约肌至小肠末端距离 (cm)}} \times 100\%$$

腹主动脉取血4 mL注入以肝素钠处理的采血管, 2 000 r/min离心15 min, 并迅速分离血清, 以半自动生化分析仪检测血糖、甘油三脂、总胆固醇和高密度脂蛋白. 腹主动脉取血6 mL, 注入放有100 g/L EDTA- Na_2 90 μL 以及抑肽酶25 MU的一次性试管内, 1 500 r/min低温离心15 min, 取血浆储存于 -20°C 冰箱保存待测. 肠组织标本胃肠激素的检测: 剪取大鼠胃幽门后2 cm处肠管一段, 约0.3 g, 称质量后

表1 大鼠胃肠推进指数, 血糖和血脂水平(mean±SD, mmol/L)

分组	n	GPI(%)	TG	TC	HDL-C	FBG
BER	12	46.5 ± 8.7 ^c	0.61 ± 0.22 ^d	1.85 ± 0.42 ^d	1.46 ± 0.23 ^d	7.90 ± 1.2 ^d
EMO	10	63.4 ± 9.9 ^d	0.57 ± 0.39 ^d	1.79 ± 0.58 ^d	1.45 ± 0.37 ^d	8.87 ± 1.3 ^c
B&E	10	62.7 ± 5.7 ^d	0.59 ± 0.27 ^d	1.70 ± 0.62 ^d	1.51 ± 0.41 ^d	7.70 ± 1.3 ^d
CIS	11	65.7 ± 7.3 ^d	1.39 ± 0.33	2.14 ± 0.74	1.07 ± 0.32	9.59 ± 1.5
MOD	10	52.3 ± 7.9 ^b	1.47 ± 0.45 ^b	2.18 ± 0.17 ^b	1.09 ± 0.37	10.3 ± 1.7
NOR	10	60.7 ± 12.5	0.49 ± 0.23	1.62 ± 0.23	1.48 ± 0.14 ^d	6.20 ± 0.7 ^d

^b*P*<0.01 vs 正常组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 模型组.

立即投入煮沸的生理盐水中继续煮沸 3 min, 再加 1 mol/L 冰醋酸 1.5 mL 于 4℃ 制成匀浆, 静置 1 h, 再用 1 mol/L NaOH 1.5 mL 中和, 3 000 r/min 低温离心 30 min, 取上清储存于 -20℃ 冰箱保存待测. 用 γ 计数器同批测定血浆和组织中的 SP, SS 和 VIP 含量.

统计学处理 所有数据采用 SPSS10.0 软件处理, 计量资料用 mean±SD 表示. 组间比较采用 *t* 检验. 显著性水平为 *P*<0.05.

2 结果

2.1 胃肠推进指数 与正常组比较, 模型组大鼠胃肠推进指数显著降低 (*P*<0.01). 黄连素组该指标甚则尚显著低于模型组 (*P*<0.01). 大黄素组、大黄素加黄连素组、西沙必利组均显著高于模型组 (*P*<0.01). 大黄素组、大黄素加黄连素组与西沙必利组各组间比较无显著差异. (表 1)

2.2 血糖和血脂水平 模型组大鼠血糖、血清 TG、TC 均较正常组显著升高 (*P*<0.01), 而其血清 HDL-C 则显著下降 (*P*<0.01), 说明糖尿病模型复制成功. 黄连素组和大黄素组、大黄素加黄连素组大鼠血糖, TG, TC, HDL-C 均较模型组显著改善 (*P*<0.05 或 *P*<0.01). (表 1)

2.3 各组胃肠激素水平 与正常组比较, 模型组大鼠血浆和肠组织 SS、VIP 水平均显著升高 (*P*<0.01), 血浆 SP 水平显著降低 (*P*<0.01). 黄连素组大鼠各胃肠

激素与模型组比较无明显差异. 大黄素组、大黄素加黄连素组、西沙比利组血浆和肠组织 SS, SP 水平和模型组比较差异有显著性 (*P*<0.01). (表 2)

3 讨论

大多数糖尿病患者伴有胃肠功能障碍, 如食管动力异常、胃轻瘫、便秘、腹泻和胆囊收缩障碍等, 患病率 7~76%^[14]. 发生糖尿病胃肠功能紊乱的原因尚不十分明确, 与自主神经病变、高血糖的抑制作用、胃肠激素的失调、病理结构的改变均有一定关系^[15-18]. 胃肠道的运动受两方面的调节, 即肠神经系统和体液因素. 胃肠激素对二者均有调节作用, 其调节动力改变主要有两个途径: (1) 通过血液循环以内分泌的形式作用于平滑肌细胞相应的受体; (2) 经肽能神经释放神经递质以调节胃肠运动^[19]. 肽能神经是肠道神经系统 (ENS) 的重要组成部分, 为主要的非胆碱能、非肾上腺能神经, 对胃肠运动的调节起着重要的作用. 已知 ENS 最主要的兴奋性递质是 SP, 而最主要的抑制性递质是 VIP, SS. SS 刺激早期胃排空, 抑制晚期胃排空. 抑制结肠细胞的收缩和胃细胞的松弛. 用 SS 灌流大鼠离体胃发现, SS 抑制胃窦自发性和胃动素介导的胃运动^[20], 其作用机制除直接作用于 SS 受体外, 还可能部分通过胃窦局部的前列腺素介导. 另外 SS 还可抑制多种胃肠道激素的分泌以及胃肠道吸收功能^[21].

表2 大鼠血浆和肠组织 SS、SP 和 VIP 水平(mean±SD, ng/g)

组别	n	SP		SS		VIP	
		血浆	肠组织	血浆	肠组织	血浆	肠组织
BER	12	36.4±8.7	68.7±15.4	18.7±3.5	47.6±8.7	35.6±6.8	2.87±1.66
EMO	10	44.2±5.9 ^d	57.6±12.6 ^d	15.5±3.6 ^d	38.5±10.6 ^d	26.5±6.5 ^d	2.31±1.42 ^d
B&E	10	45.2±6.6 ^d	60.5±12.8 ^d	14.6±5.6 ^d	40.81±9.7 ^d	28.8±12.3 ^d	2.29±1.54 ^d
CIS	11	44.3±5.6 ^d	55.4±15.7 ^d	15.4±3.2 ^c	42.5±10.4 ^c	38.3±15.6	2.74±1.74
MOD	10	35.6±6.5 ^b	70.6±20.7 ^b	18.7±6.5 ^b	47.8±14.8 ^b	40.8±11.4 ^b	2.84±1.34 ^b
NOR	10	48.7±8.7	54.9±12.4	12.3±5.3	35.9±7.9	20.5±15.6	1.97±1.13

^b*P*<0.01 vs 正常组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 模型组.

而SP对肠道是一种兴奋性神经递质,在生理状况下,他可以刺激胃幽门的平滑肌,引起胃排空增强;同时可以刺激小肠、大肠的纵行、环行肌引起收缩,加快通过时间^[22].VIP是肠神经系统的抑制性递质,是近端胃容受性舒张所必需的生理调节素^[21, 23].其能抑制胃肠电活动,对胃体部节段性收缩及自发性的或乙酰胆碱诱发的幽门收缩均有抑制作用.

降糖降脂中药对于糖尿病动物模型的胃肠动力影响以往研究报道甚少.我们的结果表明,黄连素和大黄素均能显著降低2型糖尿病大鼠血清TG、TC水平,提高HDL-C水平;其中黄连素的降糖作用优于大黄素.二者合用则血糖、血脂各项指标均较模型组有极显著性改善($P<0.01$).在胃肠动力的影响方面,黄连素抑制糖尿病大鼠的胃肠动力,这一结果能解释我们以往实验中大鼠进食减少大便秘结的现象.而大黄素能明显改善糖尿病大鼠的胃肠推进功能的减退,其程度与阳性对照的西沙必利组无明显差异.二者合用仍能显著提高糖尿病大鼠的胃肠推进指数.此外,本结果还显示,糖尿病大鼠血浆和肠组织SS, VIP水平显著上升,而血浆SP水平显著下降,肠组织SP水平显著上升,这与国内外报道相一致^[24-27].大黄素能显著提高糖尿病大鼠血浆的SP水平,降低血浆和肠组织的SS和VIP水平.这可能是大黄素改善糖尿病大鼠胃肠推进功能减退的机制之一.黄连素对于三种胃肠激素的影响无显著性意义.

总之,大黄素和黄连素均可以有效地降低2型糖尿病大鼠血糖和调节血脂,大黄素能有效改善糖尿病大鼠胃肠功能障碍.黄连素对糖尿病大鼠的胃肠运动具抑制作用,而合用大黄素则不仅降糖调脂作用更为显著,尚能抵消黄连素对胃肠运动的抑制作用.大黄素和黄连素对2型糖尿病大鼠胃肠动力影响的可能机制与其分别对胃肠激素分泌的不同调节作用有关.

4 参考文献

- 张亚萍, 罗金燕, 张宽学. 糖尿病胃肠功能紊乱发病机制及其治疗进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2003;12:91-93
- Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL, Feinle C, Rayner CK, Samsom M. Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment. *Diabet Med* 2002;19:177-194
- Evans AJ, Krentz AJ. Should cisapride be avoided in patients with diabetic gastroparesis. *J Diabetes Complications* 1999;13:314-315
- Asakawa H, Hayashi I, Fukui T, Tokunaga K. Effect of mosapride on glycemic control and gastric emptying in type 2 diabetes mellitus patients with gastropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:175-182
- Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Current pharmacological treatment of gastroparesis. *J Expert Opin Pharmacother* 2004;5:2251-2254
- 陆广华, 滕香宇, 任颖, 范吴强, 周恒, 刘伟. 糖尿病胃动力障碍和促胃动力药的作用. 中华内分泌代谢杂志 2002;3:212-215
- Smith DS, Ferris CD. Current concepts in diabetic gastroparesis. *Drugs* 2003;63:1339-1358
- Chang CT, Shiau YC, Lin CC, Li TC, Lee CC, Kao CH. Improvement of esophageal and gastric motility after 2-week treatment of oral erythromycin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2003;17:141-144
- Gu L, Wan Y, Wan M. Advances in the study on molecular mechanism of diabetic nephropathy treated with Rheum officinale. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2003;28:703-705
- Ye F, Shen Z, Xie M. Alpha-glucosidase inhibition from a Chinese medical herb (*Ramulus mori*) in normal and diabetic rats and mice. *Phytomedicine* 2002;9:161-166
- Li WL, Zheng HC, Bukuru J, De Kimpe N. Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol* 2004;92:1-21
- 陆付耳, 冷三华, 屠庆年, 徐丽君, 杨明伟, 王开富. 黄连解毒汤与黄连素对2型糖尿病大鼠葡萄糖和脂质代谢影响的比较研究. 华中科技大学学报(医学版) 2002;31:662-665
- 乔娴, 刘劲松, 吴汉妮, 侯晓华. 糖尿病大鼠胃肠运动障碍的实验研究. 胃肠病学和肝病学杂志 1998;9:242-244
- Perusicova J. Gastrointestinal complications in diabetes mellitus. *Vnitř Lek* 2004;50:338-343
- 柯美云, 蓝宇. 糖尿病胃肠并发症的动力障碍及其机制. 中华内分泌代谢杂志 2003;19:164-165
- Nakahara M, Isozaki K, Hirota S, Vanderwinden JM, Takakura R, Kinoshita K, Miyagawa J, Chen H, Miyazaki Y, Kiyohara T, Shinomura Y, Matsuzawa Y. Deficiency of KIT-positive cells in the colon of patients with diabetes mellitus. *Gastroenterol Hepatol* 2002;17:666-670
- Tomi S, Plazinska M, Zagorowicz E, Ziolkowski B, Muszynski J. Gastric emptying disorders in diabetes mellitus. *Pol Arch Med Wewn* 2002;108:879-886
- Tripathi BK. Diabetic gastroparesis. *J Assoc Physicians India* 1999;47:1176-1180
- 姜若兰. 几种胃肠激素与胃肠运动的相关性. 胃肠病学 1998;3:156-158
- Farthing MJ. The role of somatostatin analogues in the treatment of refractory diarrhea. *J Digestion* 1996;57(Suppl 1):107-113
- 周吕, 柯美云. 胃肠动力学基础与临床. 第1版. 北京: 科学出版社, 1999:137-139
- Peng Y, Lin KW. Inhibition of gastric myoelectric activity and gastric motility by microinjection of substance P into dorsal vagal nucleus in rats. *Shengli Xuebao* 1999;51:557-563
- Evangelista S. Involvement of tachykinin in intestinal inflammation. *Curr Pharm Des* 2001;7:19-30
- Lysy J, Karmeli F, Sestieri M, Yatzkan Y, Goldin E. Decreased substance P content in the rectal mucosa of diabetics with diarrhea and constipation. *Metabolism* 1997;46:730-734
- 吴波, 郑长青, 林连捷, 周卓. 糖尿病性胃肠病变患者血浆P物质和胃动素的水平及意义. 世界华人消化杂志 2003;11:367-368
- El-Salhy M, Spangeus A. Gastric emptying in animal models of human diabetes: correlation to blood glucose level and gut neuroendocrine peptide content. *Ups J Med Sci* 2002;107:89-99
- Kunt T, Forst T, Schmidt S, Pflutzner A, Schneider S, Harzer O, Lobig M, Engelbach M, Goitom K, Pohlmann T, Beyer J. Serum levels of substance P are decreased in patients with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:164-167