

# 中药单体氢溴酸槟榔碱对糖尿病胃轻瘫大鼠胃动力的影响

张新华, 高峰, 严祥, 陈明, 刘纯

张新华, 甘肃省人民医院超声科 甘肃省兰州市 730000  
高峰, 甘肃省人民医院输血科 甘肃省兰州市 730000  
严祥, 兰州大学第一医院干部病房 甘肃省兰州市 730000  
陈明, 刘纯, 兰州大学第一医院核医学科 甘肃省兰州市 730000  
张新华, 硕士, 主治医师, 主要从事糖尿病并发症研究。  
兰州大学医学科研基金资助项目, No. LZVYX200641  
作者贡献分布: 张新华、高峰及严祥对此文所作贡献均等; 此课题由张新华、高峰及严祥设计; 研究过程由张新华、高峰、严祥、陈明及刘纯操作完成; 研究所用试剂及仪器设备由陈明与刘纯提供; 数据分析由张新华、高峰及严祥完成; 本论文写作由张新华、高峰及严祥完成。  
通讯作者: 高峰, 主管检验师, 730000, 甘肃省兰州市, 甘肃省人民医院输血科. zhx97@yahoo.cn  
电话: 0931-8281737 传真: 0931-8281969  
收稿日期: 2010-01-04 修回日期: 2010-03-06  
接受日期: 2010-03-09 在线出版日期: 2010-04-08

## Traditional Chinese medicine monomer arecoline promotes gastric motility in diabetic gastroparesis rats

Xin-Hua Zhang, Feng Gao, Xiang Yan, Ming Chen, Chun Liu

Xin-Hua Zhang, Department of Diagnostic Ultrasound, Gansu Province People Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China  
Feng Gao, Department of Blood Transfusion, Gansu Province People Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China  
Xiang Yan, Department of Geriatrics, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China  
Ming Chen, Chun Liu, Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China  
Supported by: the Medical Research Foundation of Lanzhou University, No. LZVYX200641  
Correspondence to: Feng-Gao, Department of Blood Transfusion, Gansu Province People Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. zhx97@yahoo.cn  
Received: 2010-01-04 Revised: 2010-03-06  
Accepted: 2010-03-09 Published online: 2010-04-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the effects of traditional Chinese medicine (TCM) monomer arecoline (ARE) on gastric emptying in diabetic gastroparesis (DGP) rats by single-photon emission computed tomography (SPECT).

**METHODS:** Ninety-five specific pathogen-free male Wistar rats were divided randomly into

two groups: control group ( $n = 20$ ) and experimental group ( $n = 75$ ). The control group was fed a normal diet for 20 wk, while the experimental group was fed a fat- and caloric-rich diet for the same duration and injected with small dose of streptozotocin (STZ) at week 6 to induce diabetes. Gastric emptying half-time ( $GET_{1/2}$ ) was measured by SPECT. DGP rats were then subdivided into three groups: model group ( $n = 20$ ), ARE group ( $n = 20$ ) and erythromycin (ERY) group ( $n = 20$ ). These three groups were intravenously injected with normal saline, ARE and erythromycin, respectively.  $GET_{1/2}$  was measured again. Blood glucose (GLU), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were measured using biochemical method.

**RESULTS:** The  $GET_{1/2}$  was significantly longer in the DGP model group than in the normal control group ( $161.90 \text{ min} \pm 10.61 \text{ min}$  vs  $71.96 \text{ min} \pm 14.60 \text{ min}$ ,  $P < 0.05$ ). Treatment with both ARE and ERY significantly shortened  $GET_{1/2}$  ( $99.60 \text{ min} \pm 16.60 \text{ min}$  vs  $165.80 \text{ min} \pm 18.30 \text{ min}$  and  $133.30 \text{ min} \pm 19.70 \text{ min}$  vs  $164.10 \text{ min} \pm 20.71 \text{ min}$ , both  $P < 0.05$ ). The shortened  $GET_{1/2}$  was more significant in the ARE group than in the ERY group ( $P < 0.05$ ). At the end of the experiment, fasting GLU and TG levels were significantly higher in the model group than in the normal control group. In contrast, TG level was significantly lower in the ARE group and ERY group than in the model group ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Both ARE and ERY can promote gastric emptying in DGP rats. ARE is superior to ERY in promoting gastric emptying in DGP rats. Treatment with both ERY and ARE reduces blood TG level.

**Key Words:** Traditional Chinese medicine monomer arecoline; Erythromycin; Diabetic gastroparesis; Single-photon emission computed tomography; Rat

Zhang XH, Gao F, Yan X, Chen M, Liu C. Traditional Chinese medicine monomer arecoline promotes gastric motility in diabetic gastroparesis rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(10): 975-980

## ■背景资料

随着糖尿病发病率逐年增加, 糖尿病胃轻瘫的诊断与治疗水平一直徘徊不前, 远期疗效不理想, 临床应用促进胃排空的药物缓解症状, 疗效欠佳, 因对心血管的不良反应使其应用受限。而中医中药是祖国传统医学的瑰宝, 有许多研究证实中药方剂及其单体对胃肠运动具有较强的促进作用, 其中槟榔是具有开发前景的促胃肠动力中药, 本研究应用胃排空测定金标准SPECT技术观察氢溴酸槟榔碱促胃肠动力作用, 旨在探索治疗DGP胃肠功能障碍的新途径。

## ■同行评议者

任超世, 研究员, 中国医学科学院生物医学工程研究所

## ■研究前沿

目前促胃排空药物治疗糖尿病轻瘫,疗效欠佳,长期以来诊断与治疗水平一直徘徊不前,远期疗效亦不理想,故探讨其发病机制,探索其有效治疗具有重要意义。

## 摘要

**目的:**应用放射性核素单光子发射断层显像技术胃排空测定法(SPECT)观察中药单体氢溴酸槟榔碱(ARE)对糖尿病胃轻瘫(DGP)大鼠胃动力的影响及可能的作用机制。

**方法:**清洁级(SPF)♂Wistar大鼠95只,随机分为正常对照组( $n=20$ )、实验组( $n=75$ )。正常对照组以普通饲料喂养20 wk,实验组以高脂高糖饲料喂养6 wk后,小剂量链脲佐菌素(STZ)腹腔注射建立糖尿病模型,以高糖高脂饲料及饮食失节法继续诱导20 wk后,应用SPECT筛选出DGP大鼠模型,随机分为模型组、氢溴酸槟榔碱组(ARE)及红霉素组(ERY),而后进行药物尾静脉注射,前后再次测定胃排空。实验结束时各组大鼠空腹12 h(禁食不禁水)后采血用生物化学方法测定血脂、血糖。

**结果:**正常对照组、DGP模型组胃半排空时间( $GET_{1/2}$ )分别为 $71.96 \text{ min} \pm 14.60 \text{ min}$ 、 $161.9 \text{ min} \pm 10.61 \text{ min}$ ,模型组 $GET_{1/2}$ 显著高于正常对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ARE组大鼠治疗后 $GET_{1/2}$ ( $165.8 \text{ min} \pm 18.30 \text{ min}$ )缩短为 $99.6 \text{ min} \pm 16.60 \text{ min}$ ,ERY组大鼠治疗后 $GET_{1/2}$ ( $164.1 \text{ min} \pm 20.71 \text{ min}$ )缩短为 $133.3 \text{ min} \pm 19.70 \text{ min}$ ,与本组治疗前比较均显著缩短,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ARE组 $GET_{1/2}$ 较ERY组缩短显著,组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。模型组治疗前后比较差异无统计学意义。实验结束时模型组大鼠空腹血糖(GLU)、三酰甘油(TC)较正常对照组明显升高,ARE组及ERY组治疗后TG较模型组下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。GLU、TC、LDL-C均有下降趋势,差异无统计学意义。

**结论:**ARE及ERY均可促进DGP大鼠的 $GET_{1/2}$ ,其中ARE的治疗效果优于ERY;给予ARE及ERY治疗后TG水平下降。

**关键词:**中药单体氢溴酸槟榔碱;红霉素;糖尿病胃轻瘫;放射性核素胃排空测定法;大鼠

张新华,高峰,严祥,陈明,刘纯.中药单体氢溴酸槟榔碱对糖尿病胃轻瘫大鼠胃动力的影响.世界华人消化杂志.2010;18(10):975-980

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/975.asp>

## 0 引言

随着人们生活水平的提高,生活方式的改变及社会的老龄化,糖尿病患病率逐年增加,其中各种慢性并发症是导致患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。临床上出现上腹胀、早饱、嗝气、恶心、呕吐等胃肠

运动障碍及胃排空功能受损。1958年Kassander等<sup>[2]</sup>将其命名为糖尿病性胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)。临床治疗主要以控制血糖,应用促进胃排空的药物缓解上消化系症状,疗效欠佳。而DGP在晚期糖尿病患者中高达75%,由于胃肠运动障碍及胃排空功能受损影响降糖药及其他药物的药代动力学,使降糖药的吸收迟滞,与进食后血糖的高峰不匹配,造成血糖控制不良,与此同时由于血药浓度高峰的迟滞又可能引起低血糖,造成血糖不稳定,影响降糖药的疗效。DGP不仅影响糖尿病患者的生存质量,更影响糖尿病的有效控制,长期以来诊断与治疗水平一直徘徊不前,远期疗效亦不理想。所以对DGP胃肠动力障碍的研究显得十分重要。放射性核素单光子发射断层显像技术胃排空测定(single photon emission computer tomography, SPECT)技术由于不影响基本生理、无需插管、试餐应用不受限制、测定间期患者可正常活动,是一种灵敏的、无创的、符合生理过程的检测方法,在目前被认为是测定胃排空的金标准<sup>[3]</sup>。氢溴酸槟榔碱(arecaline, ARE)对生理状态下胃排空功能的影响,尤其是应用胃排空测定金标准SPECT技术对DGP大鼠胃排空运动的影响尚未见报道。本研究应用SPECT技术观察ARE及红霉素(erythromycin, ERY)对DGP大鼠胃动力的影响及其作用机制,旨在探索治疗DGP胃肠功能障碍的新途径。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** SPF级Wistar大鼠95只,♂,体质量 $225 \text{ g} \pm 15 \text{ g}$ ,由甘肃中医学院SPF动物实验中心提供,动物实验在甘肃中医学院SPF动物实验中心实验室进行,合格证编号:SCXK(甘)2004-007-0001555。实验用STZ购自美国Sigma公司;氢胆固醇和胆酸钠,淮北市创凯生化原料厂。ARE购自中国药品生物制品检定所;ERY购自上海新先锋药业有限公司。血糖测定仪及试纸由强生公司提供;核素 $^{99m}\text{Tc}$ 2-二亚乙三胺五醋酸(DTPA),中国医学科学院提供。MK-2酶标仪JZW-I-20,荷兰;以色列Elscint Helix公司的双探头单光子发射计算机断层照相仪;台式离心机,北京医用离心机厂;超低温冰箱,日本三洋;LX20型全自动生化分析仪,美国Beckman;2510变频振荡器,上海新波生物技术有限公司;全自动微孔洗涤机,上海新波生物技术有限公司。

## 1.2 方法

**1.2.1 分组及造模:**实验大鼠95只随机分为正常

对照组( $n = 20$ )、实验组( $n = 75$ )。正常对照组以标准大鼠饲料喂养, 实验组大鼠每天以高脂高糖饲料喂养, 连续6 wk, 每周定时称质量1次。喂养6 wk后, 正常对照组经腹腔注射等量枸橼酸钠缓冲液, 实验组经腹腔注射枸橼酸钠缓冲液配制的链脲佐菌素(STZ), 剂量为30 mg/kg体重, 72 h后尾静脉采血测定空腹血糖, 以空腹血糖高于16.7 mmol/L确定为糖尿病模型建立成功<sup>[4,5]</sup>, 有65只达标, 8只不达标, 造模过程中死亡2只。3 d后补注STZ(以15 mg/kg体重剂量腹腔补注), 测定血糖2只达标, 6只不达标剔除实验。67只糖尿病大鼠造模成功后, 不用胰岛素和任何降糖药物控制血糖, 以高脂高糖饲料以及饮食失节法<sup>[6]</sup>继续饲养20 wk, 每周检测血糖和体质量, 20 wk后应用SPECT技术, 以正常对照组为正常范围<sup>[7]</sup>, 筛选出DGP大鼠60只, 而后DGP大鼠再随机分为模型组( $n = 20$ 只)、ERY组( $n = 20$ 只)及ARE( $n = 20$ 只)进行药物治疗后再次测定GET<sub>1/2</sub>, 实验结束时各组大鼠空腹12 h(禁食不禁水)后采血用生物化学方法测定血脂、血糖。

**1.2.2 药物干预:** 正常对照组及模型组均给予等量注射用水尾静脉注射, ERY组经尾静脉给予注射用水配制的ERY 0.5 mg/kg治疗, ARE治疗组经尾静脉给予ARE 1 mg/kg治疗, 每天1次, 连续5 d, 在第5天各组再次以SPECT测定GET<sub>1/2</sub>, 进行治疗前后及各组间比较。

**1.2.3 核素胃排空功能测定:** 大鼠禁食12 h, 禁水6 h后, 应用含有核素锝(99mTc-DTPA 0.5 mCi)标记的蒙牛纯牛奶1.5 mL, 通过灌胃器缓慢注入胃内之后立即将大鼠仰卧束缚于特制固定架上, 用Elscent Helix公司的双探头单光子发射计算机断层照相仪, 以大鼠腹部为目标区(窗宽20%, 矩阵128×128, 放大倍数30)行放射性活性采集。各组分别于药物治疗前后采用SPECT技术检测GET<sub>1/2</sub>。前半小时每5 min采集1次, 然后每30 min采集1次, 每次30 s, 共采集240 min, 通过随机软件, 计算出各项指标的校正值及胃的排空曲线。

**1.2.4 标本采集与保存检测:** 各组大鼠分别于药物干预前(禁食不禁水)在吸入乙醚麻醉后, 心脏采血, 分离血清。干预后12 h(禁食不禁水)在吸入乙醚麻醉后, 上腔静脉采血, 其中1 mL在4 h内测定生化指标, 其余血浆-80 °C冰箱保存。GLU、TC、TG、LDL-C、HDL-C采用美国Beckman公司LX20型全自动生化分析仪测定。

**统计学处理** 各组指标用mean±SD表示, 采用单因素方差分析和 $q$ 检验, 以 $P < 0.05$ 为有

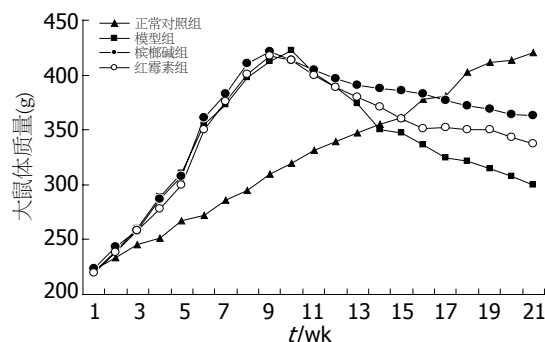


图1 各组大鼠体质量变化。

表1 DGP各组治疗前后GET<sub>1/2</sub>比较 ( $n = 20$ , mean ± SD, min)

分组	治疗前	治疗后
MOD组	161.9 ± 10.61	159.7 ± 18.21
ARE组	165.8 ± 18.30	99.6 ± 16.60 <sup>a</sup>
ERY组	164.1 ± 20.71	133.3 ± 19.70 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 模型组、治疗前。

统计学意义。应用SPSS11.5软件进行数据处理, Sigmaplot10.0软件作图。

## 2 结果

**2.1 各组大鼠体质量** 正常对照组大鼠体质量在实验期间由223.0 g ± 16.4 g增至420.0 g ± 18.2 g, 实验组大鼠初始体质量为221.0 g ± 28.9 g, 与正常对照组大鼠体质量差异无统计学意义。造模前6 wk实验组大鼠体质量增长迅速, 经STZ诱导为糖尿病模型20 wk后, 实验组大鼠体质量较成模前明显下降( $P < 0.05$ ), 正常对照组大鼠体质量的增长显著高于DGP组( $P < 0.05$ )。药物干预后三组大鼠体质量较干预前有下降趋势, 但前后比较差异无统计学意义(图1)。

**2.2 各组DGP大鼠干预前后核素GET<sub>1/2</sub>及胃排空显像** 正常对照组大鼠胃半排空时间(GET<sub>1/2</sub>)为71.96 min ± 14.60 min, 以正常对照组为正常范围<sup>[7]</sup>, 筛选出DGP大鼠GET<sub>1/2</sub>为161.9 min ± 10.61 min, 显著高于正常对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), ARE组大鼠治疗后GET<sub>1/2</sub> 165.8 min ± 18.30 min缩短为99.6 min ± 16.60 min, ERY组大鼠治疗后GET<sub>1/2</sub> 164.1 min ± 20.71 min缩短为133.3 min ± 19.70 min, 与本组治疗前比较均显著缩短, 治疗前后差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), ARE组GET<sub>1/2</sub>较ERY组缩短明显, 组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 模型组治疗前后比较差异无统计学意义(表1, 图2, 3)。

## ■ 相关报道

目前, 胃肠动力的研究多为有创腔内压测定、胃电图和胃张力测定等, 应用ARE多为观察离体大小肠平滑肌条、平滑肌细胞收缩功能。

### 应用要点

本研究应用SPECT技术观察中药单体ARE促胃肠动力的作用,其疗效、安全性及其治疗DGP可能的作用机制,旨在探索治疗DGP胃肠功能障碍的新途径。

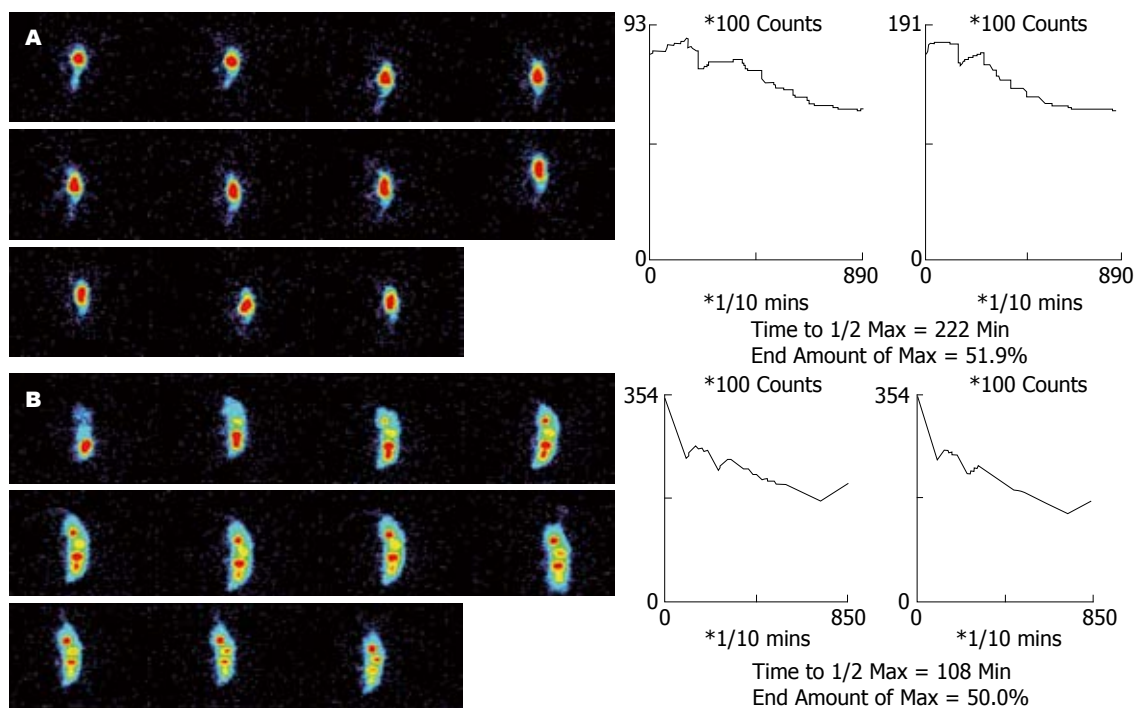


图2 ARE组治疗前后胃排空显像及排空曲线. A: 治疗前; B: 治疗后.

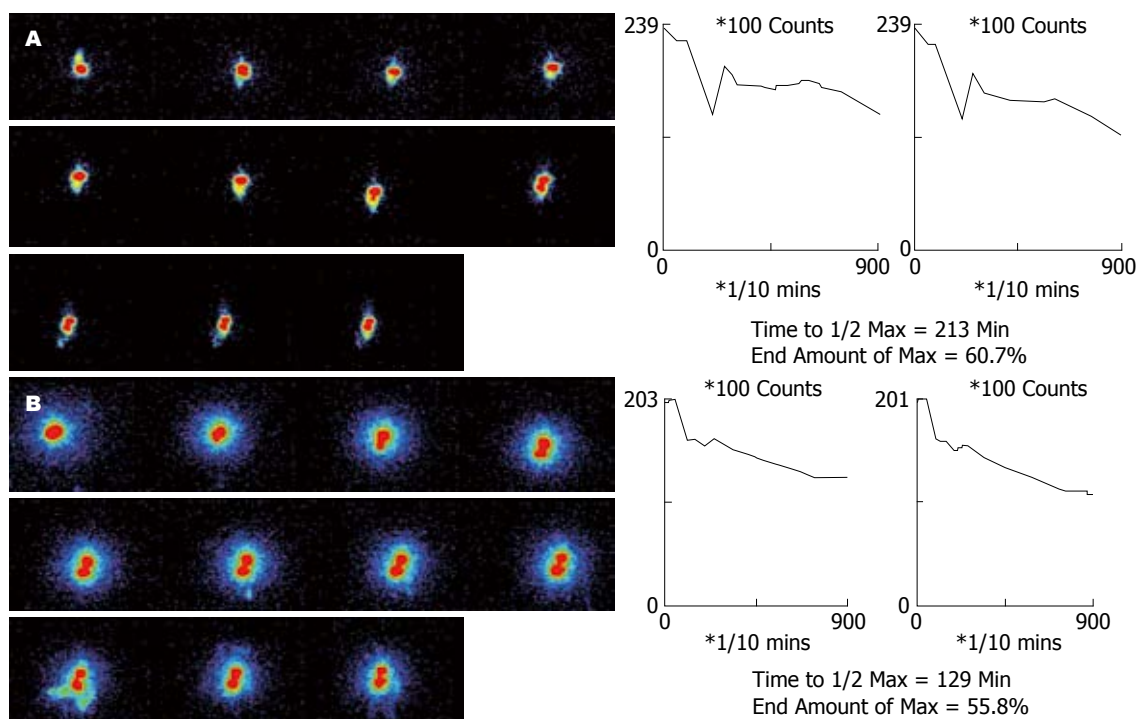


图3 ERY组治疗前后胃排空显像及排空曲线. A: 干预前; B: 干预后.

2.3 各组大鼠血清生化指标组间比较 实验结束时模型组大鼠GLU、TG较正常对照组明显升高, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), ARE组和ERY组治疗后, TG较模型组及治疗前明显下降, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); GLU、TC、LDL-C较模型组及治疗前有下降趋势, 但差异无统计学意义, HDL-C较模型组及治疗后有升高趋势, 但差异

无统计学意义(表2).

### 3 讨论

中医中药是祖国传统医学的瑰宝, 许多研究证实中药方剂及其单体对胃肠运动具有较强的促进作用. 其中槟榔是具有开发前景的促胃肠动力中药<sup>[8,9]</sup>. 槟榔有杀虫、消积、行气化湿、利



表 2 各组大鼠血清生化指标组间比较 ( $n = 20$ , mean  $\pm$  SD)

血糖、血脂 (mmol/L)	对照组	模型组	ARE组		ERY组	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
GLU	5.70 $\pm$ 0.80	21.50 $\pm$ 4.70	19.08 $\pm$ 0.42	17.02 $\pm$ 0.98	18.08 $\pm$ 0.22	15.02 $\pm$ 0.98
TG	0.64 $\pm$ 0.24	2.21 $\pm$ 0.35	1.29 $\pm$ 0.54	0.79 $\pm$ 0.25 <sup>a</sup>	2.29 $\pm$ 0.58	1.09 $\pm$ 0.57 <sup>a</sup>
TC	2.56 $\pm$ 0.31	3.07 $\pm$ 2.07	2.20 $\pm$ 0.59	2.10 $\pm$ 0.67	2.82 $\pm$ 0.59	2.68 $\pm$ 0.24
LDL-C	0.96 $\pm$ 0.16	2.02 $\pm$ 1.08	1.23 $\pm$ 0.15	1.21 $\pm$ 0.80	1.23 $\pm$ 0.26	1.16 $\pm$ 0.60
HDL-C	0.98 $\pm$ 0.18	0.89 $\pm$ 0.39	1.11 $\pm$ 0.33	0.99 $\pm$ 0.69	1.01 $\pm$ 0.23	0.94 $\pm$ 0.26

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 模型组、治疗前。

湿通便的功用, 主要治疗食积气滞, 腹痛胀满, 腹水, 痢疾, 虫证等病症<sup>[10,11]</sup>。槟榔系棕榈科植物干燥成熟种子, 历代本草多有记载。如《新修本草》认为其“治腹胀, 生捣末服, 利水谷道”。《明医别录》说其“消谷除水, 除痰癖”。《本草明言》认为“槟榔入胸腹破滞气而不停”。《用药心法》认为槟榔“苦以破滞, 辛以散邪, 专破滞气下行”。槟榔的主要有效成分槟榔碱为M受体激动剂<sup>[12,13]</sup>, 化学名为N-甲基-1, 2, 5, 6-四氢烟酸甲酯。近年来的研究已证实, ARE是一种M受体激动剂, 通过激动M2受体, 槟榔碱可兴奋神经元<sup>[8]</sup>, 有较强的促胃肠运动作用, 可作为合成其他M受体激动剂的原料<sup>[14,15]</sup>。可引起胃肠道平滑肌蠕动增加, 并促进胃肠腺体分泌, 促胃肠动力效应以增强胃排空最为显著<sup>[16,17]</sup>。有报道<sup>[18]</sup>, 可引起结肠平滑肌细胞收缩, 增加细胞内钙离子浓度<sup>[19]</sup>, 其收缩效应可以被M受体阻断剂阿托品所抑制<sup>[20,21]</sup>。还可兴奋大小鼠离体小肠平滑肌条<sup>[22]</sup>, 促进小鼠胃肠推进率<sup>[23,24]</sup>, 促进家兔十二指肠肠管的运动, 增高肠管张力, 减小收缩波平均振幅<sup>[25]</sup>。

SPECT是一种灵敏的、无创、符合生理过程的检测技术, 其用于GET<sub>1/2</sub>测量被认为是胃排空定量分析的金标准。可采取液体胃排空、固体胃排空以及液体-固体胃排空联合测定, 方法简单、安全、重复性好。

ERY是临床常用的一种大环内酯类抗生素, 因用药后常见腹部不适、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道刺激症状, 使某些患者不能耐受, 影响了其在临床的广泛应用。近来的研究<sup>[26,27]</sup>表明ERY及其衍生物是胃动素受体激动剂, ERY分子电荷及空间结构与胃动素完全相同, 直接与平滑肌细胞膜胃动素受体结合后, 可阻断细胞外钙离子内流, 同时细胞内钙离子外流增加, 使胃窦收缩, 促进胃排空。ERY表现为全胃肠道促

动力作用, 这一作用呈量效关系, 小剂量诱发消化间期移行性复合运动, 大剂量使胃肠平滑肌强烈收缩, 引起恶心、呕吐、腹痛等<sup>[27]</sup>。

本研究采用高糖高脂饲料、饮食失节法及腹腔注射STZ成功复制DGP模型, 应用SPECT技术观察, 实验结果表明ARE有显著的促大鼠胃排空的作用, 研究结果与文献提示结果一致, 进一步证实了ARE的药效, 表明其促胃排空作用强于ERY, 是一种较强的胃肠动力中药单体。本研究结果说明ARE及ERY可以不同程度降低高脂、高糖饮食诱发的高TC、GLU、TG、LDL-C, 机制可能与其促进DGP胃肠动力, 加速胃排空, 降低肠腔pH值, 促进胆汁酸代谢, 降低胆固醇, 提高胰岛细胞外周敏感性等有关<sup>[28,29]</sup>。ARE促胃排空作用强于ERY, 可用于DGP的治疗及进一步研究开发, 但其可产生肌震颤、共济失调和肌强直等增强副交感活动的不良反应<sup>[30]</sup>。ARE对胃肠动力的影响也引起了人们的重视, 安全实验结果表明, ARE是较为安全的药物<sup>[31]</sup>。近来国内外学者研究显示, 长期大量食用槟榔有导致口腔癌和口腔黏膜纤维化等不良反应<sup>[32-36]</sup>, 槟榔促胃肠运动的量效关系、作用机制、药效成分与不良反应的关系仍有待于进一步研究。

#### 4 参考文献

- 1 Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1: S21-S24
- 2 Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabetorum). *Ann Intern Med* 1958; 48: 797-812
- 3 Parkman HP, Harris AD, Krevsky B, Urbain JL, Maurer AH, Fisher RS. Gastrointestinal motility and dysmotility: an update on techniques available for evaluation. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 869-892
- 4 于德民, 吴锐, 尹淮, 袁咏. 实验性链脲佐菌素糖尿病动物模型的研究. *中国糖尿病杂志* 1995; 39: 105-109
- 5 刘学政, 羊惠君, 李瑞祥. 实验性链脲佐菌素糖尿病动物模型的建立与研究. *四川解剖学杂志* 1996; 4:

#### 同行评价

本实验设计合理, 方法得当, 具有一定的学术价值。

- 169-174
- 6 张琴, 刘文全. STZ联合饮食失节法诱导糖尿病胃轻瘫大鼠模型方法探讨. 中国中医急症 2005; 14: 672-673
- 7 严祥, 刘纯, 刘永铭, 陈大安, 王晶, 刘维英, 何津祥, 杨鹏. 应用ECT技术对功能性消化不良胃排空影响因素的研究. 中华消化杂志 2000; 20: 416-417
- 8 朱金照, 冷恩仁, 陈东风, 史洪涛, 桂先勇. 15味中药促胃肠动力作用的筛选研究. 第三军医大学学报 2000; 22: 436
- 9 邹百仓, 魏兰福, 魏睦新. 槟榔对功能性消化不良模型大鼠胃运动的影响. 中国中西医结合消化杂志 2003; 11: 6-8
- 10 丁兆梦. 中药药效与临床. 北京: 中国医药科技出版社, 1999: 276-276
- 11 梁宁霞. 槟榔药理作用研究进展. 江苏中医药 2004; 25: 55-57
- 12 Soncrant TT, Holloway HW, Greig NH, Rapoport SI. Regional brain metabolic responsivity to the muscarinic cholinergic agonist arecoline is similar in young and aged Fischer-344 rats. *Brain Res* 1989; 487: 255-266
- 13 Vanderheyden P, Gies JP, Ebinger G, De Keyser J, Landry Y, Vauquelin G. Human M1-, M2- and M3-muscarinic cholinergic receptors: binding characteristics of agonists and antagonists. *J Neurol Sci* 1990; 97: 67-80
- 14 Yang YR, Chang KC, Chen CL, Chiu TH. Arecoline excites rat locus coeruleus neurons by activating the M2-muscarinic receptor. *Chin J Physiol* 2000; 43: 23-28
- 15 Xie DP, Chen LB, Liu CY, Zhang CL, Liu KJ, Wang PS. Arecoline excites the colonic smooth muscle motility via M3 receptor in rabbits. *Chin J Physiol* 2004; 47: 89-94
- 16 黄海霞, 王伟, 曲瑞瑶, 李利生, 曾祖平, 何薇, 危北海. “木香-槟榔”制剂对大鼠胃肠运动的影响. 深圳中西医结合杂志 2003; 13: 80
- 17 陈潮燕. 槟榔碱的提取分离及其对胃肠道平滑肌收缩作用的影响. 广东药学 2000; 10: 48-50
- 18 倪依东, 王建华, 王汝俊. 槟榔水提液对胃肠运动的影响. 中药药理与临床 2003; 19: 27-29
- 19 Leonard A, Cuq P, Magous R, Bali JP. M3-subtype muscarinic receptor that controls intracellular calcium release and inositol phosphate accumulation in gastric parietal cells. *Biochem Pharmacol* 1991; 42: 839-845
- 20 梁宁霞, 衣兰娟, 田琳, 胡凡, 刘翠萍, 魏睦新. 槟榔碱促结肠平滑肌细胞收缩及对胞内钙离子浓度的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 676-681
- 21 周吕, 柯美云. 胃肠动力学-基础与临床. 北京: 科学出版社, 1999: 773-774
- 22 姚伟星, 夏国瑾, 李洪, 傅丽英, 邓静萍, 吴世玉, 王少林. 槟榔碱对大鼠门静脉和钙通道电流的剂量与效应关系. 中国寄生虫病防治杂志 2001; 14: 139-141
- 23 杨颖丽, 郑天珍, 瞿颂义. 槟榔对大鼠小肠纵行肌条运动的影响. 兰州大学学报(自然科学版) 2000; 36: 43-46
- 24 杜志敏, 万新祥, 伍爱婵. 槟榔碱对小鼠小肠运动的影响. 广州医高专学报 1999; 22: 27-28
- 25 杜志敏, 万新祥, 伍爱婵. 槟榔碱对离体肠自发性蠕动的的影响. 解放军医学高等专科学校学报 1999; 27: 87-89
- 26 Lu G, Sarr MG, Szurszewski JH. Effect of motilin and erythromycin on calcium-activated potassium channels in rabbit colonic myocytes. *Gastroenterology* 1998; 114: 748-754
- 27 Koenig JB, Sawhney S, Cote N, LaMarre J. Effect of intraluminal distension or ischemic strangulation obstruction of the equine jejunum on jejunal motilin receptors and binding of erythromycin lactobionate. *Am J Vet Res* 2006; 67: 815-820
- 28 Moller DE. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature* 2001; 414: 821-827
- 29 Zhao WH, Xiao JZ, Yang WY, Wang N, Wang X, Chen XP, Bu S. [Relationship between hepatic insulin resistance and the expression of genes involved in hepatic glucose output] *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2006; 14: 45-48
- 30 Feng Q, Li G, Yang Y, Gao J. [Studies on the increasing-effect components for molluscicides in nut of Areca catech] *Zhongyao* 1999; 22: 572-574
- 31 Parkman HP, Pagano AP, Vozzelli MA, Ryan JP. Gastrokinetic effects of erythromycin: myogenic and neurogenic mechanisms of action in rabbit stomach. *Am J Physiol* 1995; 269: G418-G426
- 32 Chang BE, Liao MH, Kuo MY, Chen CH. Developmental toxicity of arecoline, the major alkaloid in betel nuts, in zebrafish embryos. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 28-36
- 33 冯云枝, 凌天膺. 槟榔提取物对口腔粘膜成纤维细胞表达细胞间粘附分子-1的影响. 华西口腔医学杂志 2002; 20: 241
- 34 Yang SF, Hsieh YS, Tsai CH, Chou MY, Chang YC. The upregulation of type I plasminogen activator inhibitor in oral submucous fibrosis. *Oral Oncol* 2003; 39: 367-372
- 35 Jeng JH, Wang YJ, Chiang BL, Lee PH, Chan CP, Ho YS, Wang TM, Lee JJ, Hahn LJ, Chang MC. Roles of keratinocyte inflammation in oral cancer: regulating the prostaglandin E2, interleukin-6 and TNF-alpha production of oral epithelial cells by areca nut extract and arecoline. *Carcinogenesis* 2003; 24: 1301-1315
- 36 翦新春, 刘蜀蕃, 沈子华. 口腔黏膜下纤维性变的临床研究. 中华口腔医学杂志 1989; 15: 299

编辑 李军亮 电编 何基才