

# 糖尿病胃排空异常与ghrelin的关系

陈瑶, 郑昱, 石海莲, 费晓燕, 袁建业

## ■背景资料

糖尿病患病率在我国快速升高, 糖尿病胃排空异常是糖尿病最常见的并发症之一, 糖尿病胃排空异常可以影响降糖药及其他药物的药代动力学, 使降糖药吸收迟滞, 与餐后血糖高峰的不匹配, 造成血糖控制不良, 增加其他严重并发症的发生机会。糖尿病胃排空异常的发病机制仍不完全清楚, 目前认为ghrelin与糖尿病胃排空异常有密切的关系。

陈瑶, 郑昱, 费晓燕, 袁建业, 上海中医药大学附属龙华医院脾胃病研究所 上海市 200032  
石海莲, 上海中医药大学中药研究所 上海市 201203  
国家自然科学基金资助项目, No. 81102572  
龙华医院国家中医临床研究基地“龙医团队、龙医学者”基金资助项目, No. LYTD-09  
作者贡献分布: 本综述由郑昱、石海莲及费晓燕收集文献; 陈瑶撰写; 袁建业审核。  
通讯作者: 袁建业, 副研究员, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院脾胃病研究所。  
yuanjianye@hotmail.com  
电话: 021-64286261  
收稿日期: 2014-09-28 修回日期: 2014-10-21  
接受日期: 2014-11-04 在线出版日期: 2014-12-08

## Relationship between ghrelin and abnormal gastric emptying in diabetes mellitus

Yao Chen, Yu Zheng, Hai-Lian Shi, Xiao-Yan Fei, Jian-Ye Yuan

Yao Chen, Yu Zheng, Xiao-Yan Fei, Jian-Ye Yuan, Institute of Digestive Disease, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China  
Hai-Lian Shi, Institute of Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China  
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81102572; the National TCM Clinical Research Base "Longhua Hospital Medical Team Dragon, Dragon Medical Aid Fund Project", No. LYTD-09  
Correspondence to: Jian-Ye Yuan, Associate Researcher, Institute of Digestive Disease, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. yuanjianye@hotmail.com  
Received: 2014-09-28 Revised: 2014-10-21  
Accepted: 2014-11-04 Published online: 2014-12-08

## Abstract

In recent years, the morbidity of diabetes mellitus has increased rapidly in the world, and the harm of complications of diabetes mellitus has ranked third after cancer and cardiovascular and cerebrovascular diseases. Abnormal gastric emptying is one of the common complications of diabetic mellitus, which seriously influences the life quality of the patients. Therefore, it is important to investigate the pathogenesis of abnormal gastric emptying in diabetes mellitus. The role of ghrelin in the pathophysiology of abnormal gas-

tric emptying in diabetes mellitus is a hot area of research now. In this paper, we review the relationship between ghrelin and abnormal gastric emptying in diabetes mellitus.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetes mellitus; Gastric emptying; Diabetic gastroparesis; Ghrelin

Chen Y, Zheng Y, Shi HL, Fei XY, Yuan JY. Relationship between ghrelin and abnormal gastric emptying in diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5298-5303 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5298.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5298>

## 摘要

近年来, 糖尿病患病率在全球迅速增长, 其并发症的危害性已经列于肿瘤和心脑血管病之后的第3位。胃排空异常在糖尿病并发症中极为常见, 严重危害糖尿病患者的生活状态和质量。所以, 研究糖尿病胃排空异常的病理机制变得尤为重要。Ghrelin在糖尿病胃排空异常中所起的作用是当前研究的热点。本文就ghrelin与糖尿病胃排空异常的关系研究进展作一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 糖尿病; 胃排空; 胃轻瘫; Ghrelin

**核心提示:** Ghrelin及其受体在机体内有广泛的分布, ghrelin具有多种生物活性, ghrelin在糖尿病胃排空异常的发生发展之间起什么样的作用, ghreline通过哪些作用途径调节糖尿病胃排空是本综述重点总结的内容。

陈瑶, 郑昱, 石海莲, 费晓燕, 袁建业. 糖尿病胃排空异常与ghrelin的关系. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5298-5303  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5298.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5298>

## 0 引言

糖尿病是多种病因引起的以慢性高血糖为特征

## ■同行评议者

宁钧宇, 副研究员, 北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

的代谢紊乱, 对机体多个脏器造成损害, 成为严重危害人们健康的常见疾病。而胃肠道是糖尿病并发症最常累及的器官之一, 糖尿病胃排空异常是常见的糖尿病并发症, 糖尿病胃排空异常可以影响降糖药及其他药物的药代动力学, 使降糖药吸收迟滞, 与餐后血糖高峰的不匹配, 造成血糖控制不良, 使血糖水平大幅度波动, 增加其他严重并发症的发生机会<sup>[1]</sup>。所以如何有效地治疗糖尿病胃排空异常已成为迫在眉睫的问题, 但因其致病机制仍不清楚, 严重阻碍了治疗方案的研究进展。目前认为ghrelin水平与糖尿病胃排空异常有密切的关系, 本文就此作一综述。

## 1 糖尿病的现状及其严重危害

最近几十年, 全球糖尿病患者人数以惊人的速度在增长。根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)统计, 2011年全球糖尿病患者人数已达3.7亿, 其中80%在发展中国家, 估计到2030年这一数字将接近5.5亿<sup>[2]</sup>。糖尿病特别是2型糖尿病已经成为严重影响人类身心健康的主要公共卫生问题。仅2011年一年全球就有460万人死于糖尿病, 当年全世界因本病消耗得医疗费用高达4650亿美元<sup>[2]</sup>。我国是糖尿病重灾区, 患病者总人数位居各国首位。在2010-03-26《The New England Journal of Medicine》上刊登的1篇研究论文公布的数据显示, 我国18岁及以上居民糖尿病患病率为9.7%, 据推算, 我国目前已有超过9400万的糖尿病患者, 这还不包括处于糖尿病前期的1.48亿例<sup>[3]</sup>。在我国糖尿病患者中, 1型糖尿病患者的比例不超过5%<sup>[2]</sup>。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估计, 2005-2015年, 中国由于糖尿病及相关疾病导致的经济损失达5577亿美元<sup>[2]</sup>。更为严峻的是, 我国糖尿病患者人数仍在飞速增长, 卫生部的调查结果显示, 我国每天新增糖尿病患者约3000例, 每年大约增加120万例糖尿病患者<sup>[4]</sup>。此外, 糖尿病并发症的高发生率, 导致了高致残率和高致死率, 其危害性已经列于肿瘤和心脑血管病之后第3位<sup>[5]</sup>。

## 2 糖尿病胃排空异常

**2.1 正常胃排空及其调节** 正常胃排空是指食物由胃进入十二指肠的过程, 主要依赖于胃的运动, 其速度由食物种类、形状和胃运动情况来决定。胃的运动是一个复杂的过程, 主要涉及自主神经、Cajal细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)

和平滑肌细胞3个关键环节, 并受神经和体液因素的影响<sup>[6]</sup>。胃的运动形式在餐前和餐后并不相同, 在消化间期, 胃的运动模式表现为周期性的移行性复合运动, 而餐后胃的运动形式主要有紧张性收缩和蠕动两种<sup>[6]</sup>。如果胃的运动出现异常, 就会导致胃排空过快或过慢。

**2.2 糖尿病胃排空** 糖尿病性胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是糖尿病患者最常见的并发症之一。主要表现为消化间期移行性复合III相消失, 餐后胃窦运动功能低下以及幽门痉挛, 胃窦、幽门及十二指肠收缩不协调, 胃排空延迟<sup>[7]</sup>。有文献[8]报道, 是Ferroir在1937年首先观察到糖尿病患者X射线钡餐检查显示胃运动减弱的, 而Rundle于1945年首次清楚地描述了胃排空延迟与糖尿病相关, 并认为自主神经病变是胃运动障碍的主要原因。1958年Kassander<sup>[9]</sup>首先提出了DGP的概念, 并观察到糖尿病胃排空延迟的患者大多无临床症状。另有资料显示, 超过50%的糖尿病患者存在胃排空异常<sup>[10,11]</sup>。在病程较长的晚期糖尿病患者、尤其是在60岁以上的老年患者中, DGP的发病率更是高达75%<sup>[12]</sup>。近二十多年来, 在早期糖尿病患者存在的胃排空加快现象也越来越受到重视<sup>[13,14]</sup>, 因为不管是胃排空加快还是DGP, 都严重影响到患者的生活质量和病情控制。这是由于胃排空异常会导致体内胰岛素水平、降糖药的血药浓度与餐后血糖高峰的不匹配, 引起血糖控制不良, 使血糖水平大幅度波动, 增加其他严重并发症的发生机会<sup>[1]</sup>。所以积极控制糖尿病患者合并的胃排空异常对于整个糖尿病病情的控制都有重要意义, 而控制胃排空异常的前提是要明确他们的发病机制。

**2.3 糖尿病胃排空异常的病理机制** 糖尿病胃排空异常的确切机制尚不完全清楚, 已有的研究<sup>[15,16]</sup>认为可能与高血糖、自主神经神经病变、胃肠激素分泌异常、胃肠平滑肌变性、微血管病变及代谢紊乱、幽门螺杆菌感染等有关。胃肠道可分泌多种与胃排空相关的胃肠激素, 如胃动素、胃泌素、抑胃肽、脑啡肽、生长抑素和ghrelin等。其中, ghrelin与糖尿病胃排空异常的关系是当前研究的一个热点。

## 3 Ghrelin与糖尿病胃排空异常的关系

**3.1 Ghrelin概述** Ghrelin是1999年由日本科学家Kojima等<sup>[17]</sup>发现的、主要由胃底部黏膜X/A样细胞分泌的内源性脑肠肽。他含有28个氨基酸, 在结构上与胃动素有36%的相同序列。Ghrelin有

**■研发前沿**  
糖尿病胃排空异常的发病机制、预防和治疗是本研究领域研究重点。近年来, ghrelin和糖尿病的关系成为研究的热点, ghrelin在糖尿病发病过程中所起的作用、ghrelin与糖尿病并发症-胃排空异常的有何关系, ghrelin的作用机制等都是亟待研究明确的问题。

### ■相关报道

Ghrelin与糖尿病及胃排空异常关系的研究多数集中在对外周器官的研究上,徐路等的研究重点从中枢入手。另外,ghrelin的分泌受到多种因素的调节,与血糖、胰岛素水平的均有关,胰岛素是促进ghrelin的分泌还是抑制ghrelin的分泌尚无定论,徐路等在研究报道中指出胰岛素对ghrelin分泌的影响可能与胰岛素水平有关。这些亮点都为相关研究提供了新思路。

两种结构形式:ghrelin和des-Gln-14-ghrelin,后者只是在14位上比前者少一个谷氨酰胺<sup>[18]</sup>,二者生物活性相同<sup>[19]</sup>。Ghrelin的分子量为3314,其结构在不同种属间高度保守。人的ghrelin氨基酸序列为G-S-S-F-L-S-P-E-H-Q-R-V-Q-Q-R-K-E-S-K-K-P-P-A-K-L-Q-P-R,和大鼠的ghrelin具有89%的同源性,二者只有第11和第12位氨基酸不同:人的ghrelin为精氨酸和氨基酸,而大鼠是赖氨酸和丙氨酸<sup>[20]</sup>。Ghrelin N端第3位丝氨酸残基上的n-辛酰基(n-octanoyl group)对其生物学活性至关重要。Ghrelin除了主要由胃黏膜产生外,在下丘脑、垂体、肠、肾、心、胎盘、性腺等也有分泌<sup>[19]</sup>。Ghrelin的分泌具有一定的昼夜节律,在凌晨2:00时分泌水平最高,之后逐渐下降,上午9:00降到最低水平。大鼠生理状态下血浆ghrelin浓度为500-2000 pmol/L<sup>[21]</sup>,人类ghrelin血浆浓度在餐前升高近2倍,而在餐后20 min开始下降,餐后2 h下降最多<sup>[20]</sup>。Ghrelin是第一个被发现的生长激素促分泌素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHSR)的内源性配体。GHSR是一种典型的G蛋白耦联受体(G protein-coupled receptor, GPCR),即具有7个跨膜结构域。其cDNA有两个亚型:GHSR1a和GHSR1b。一般来说, GHSR1a主要与ghrelin结合传递信息,而GHSR1b的主要作用是调控GHSR1a与ghrelin的结合能力<sup>[22]</sup>。人类的ghrelin受体与胃动素受体极为相似,氨基酸的同源性高达52%<sup>[23]</sup>。GHSR mRNA在大脑的弓状核(arcuate nucleus, ARC)、腹正中核(median abdominal, VMN)、海马、多个下丘脑核团、垂体、齿状回、外周的心、肺、肝、肾、胰腺、胃以及免疫细胞均有表达<sup>[23]</sup>。Ghrelin及其受体的广泛分布,表明ghrelin具有多种生物活性,其中已被证明的生物活性包括调节生长激素分泌、加快胃运动<sup>[24,25]</sup>、保护胃黏膜<sup>[23]</sup>、调节胃酸分泌<sup>[26]</sup>、增强食欲<sup>[19]</sup>、促进摄食<sup>[19]</sup>、调节能量代谢<sup>[27,28]</sup>、调节学习和记忆力<sup>[29]</sup>和保护心血管等<sup>[19]</sup>。近几年,研究人员还发现ghrelin可以通过激活位于下丘脑边缘部位的GHSR1a受体,并在杏仁核中央核(central nucleus of the amygdala, CeA)的γ-氨基丁酸能(GABAergic)神经突触上与酒精发生复杂的交互作用,调节GABAergic神经的传输,从而参与饮酒和戒酒反应<sup>[30]</sup>。此外,Zhang等<sup>[31]</sup>发现血浆ghrelin水平降低与我国急性冠脉综合征和稳定性心绞痛患者冠状动脉造影所发现的病变严重程度密切相关,推测血浆ghrelin水平可以作为评价冠脉粥样硬化病变

程度的指标。

**3.2 Ghrelin的分泌调节及ghrelin在正常胃排空生理活动中的作用** 生理状态下,ghrelin的分泌受多种因素的影响。当机体处于能量负平衡时,即机体处于低血糖或饥饿状态时,ghrelin的分泌增加<sup>[32]</sup>;而进食后及高血糖时ghrelin分泌减少<sup>[33]</sup>。实验证明,正常大鼠外周血中的ghrelin水平在进食前升高,在进食后迅速下降<sup>[34]</sup>。有研究<sup>[35]</sup>发现,健康人在高胰岛素夹钳术期间血浆ghrelin减少,提示胰岛素可以减少血液循环中的ghrelin。但也有报道称,胰岛素可剂量依赖性的提高血浆中ghrelin的含量<sup>[35]</sup>,这可能与胰岛素抵抗有关。还有报道<sup>[36]</sup>称,胰岛素可以增加鼠类血中ghrelin含量却不影响人类血中ghrelin的含量。另有研究<sup>[37]</sup>称在健康人群,当胰岛素<600 ppmol时,胰岛素的上升对ghrelin没有影响,但当>600 ppmol时,无论是否伴有高血糖,胰岛素上升都可使循环ghrelin的浓度下降。由此可见,胰岛素是否可以直接影响及如何影响ghrelin的释放和胃排空异常尚未明确。ghrelin的分泌不仅受血糖和胰岛素影响,还可能与一些调节消化功能的胃肠道激素有关。有学者发现,在小鼠禁食和进食状态ghrelin含量变化的同时,腺苷水平也出现波动,推测腺苷可能通过A<sub>1</sub>受体直接作用于胃黏膜上的内分泌细胞来控制小鼠胃内ghrelin的释放<sup>[38]</sup>。还有研究发现,苦味受体兴奋剂可以通过刺激α-味转导素加快ghrelin的分泌<sup>[39]</sup>,说明苦味受体和α-味转导素参与ghrelin分泌的调控。另据报道,腹腔注射瘦素能提高ghrelin mRNA在胃底的表达,说明瘦素可能通过一个集中介导的机制刺激ghrelin的产生和分泌<sup>[40]</sup>。Ghrelin在血浆中以非酰化型和酰化型(第3位丝氨酸残基N端辛酰基)两种功能形式存在,其中酰化型ghrelin可通过血脑屏障,并与位于下丘脑-垂体区域内的GHSR1a结合而发挥其神经内分泌效应。非酰化型ghrelin是血中ghrelin存在的主要形式,可能通过胃内的ghrelin O-acyltransferase(GOAT)酰基化为酰化型ghrelin而发挥作用<sup>[41]</sup>。两种形式的ghrelin对胃排空的调节呈现截然相反的效应:酰化型的ghrelin增加胃排空,增加摄食量;而非酰化型的ghrelin抑制胃排空,抑制摄食量<sup>[24]</sup>。研究<sup>[42]</sup>发现,ghrelin对瘦人和肥胖者摄食的调节没有差异。对下丘脑脂肪酸代谢的调节是ghrelin调节摄食的生理机制之一<sup>[43]</sup>。

**3.3 Ghrelin与糖尿病胃排空异常的关系** 病理状态下,Ghrelin的分泌出现紊乱。有文献报道,在糖

尿病早期,胃中ghrelin大量分泌入血,幽门的收缩频率和胃排空速度增快<sup>[41]</sup>,可能与多食和胃肠运动加速有关;糖尿病晚期,血浆中ghrelin减少,可能与厌食、肌肉萎缩、体质量下降、胃肠道转运延迟,甚至胃轻瘫有关<sup>[41]</sup>。进一步对是否伴有胃排空异常的糖尿病患者血中ghrelin的含量之间也存在差异的研究发现:伴有DGP的糖尿病患者血浆中ghrelin水平明显低于单纯糖尿病的患者<sup>[33,44]</sup>。不同类型糖尿病胃组织中ghrelin的含量和ghrelin mRNA的表达及血中ghrelin的含量也不尽相同。伴有胃排空延迟的2型糖尿病大鼠胃组织ghrelin的含量、ghrelin mRNA表达及血清ghrelin浓度均下降<sup>[45]</sup>。推测这些变化可能参与了2型糖尿病胃排空的延迟。而1型糖尿病大鼠胃黏膜腺体内ghrelin含量虽然也明显减少,腺体染色呈空泡状,但ghrelin mRNA的表达却代偿性增加,提示1型糖尿病大鼠ghrelin与胃排空可能没有关系,其主要作用为增加摄食、维持能量平衡<sup>[46]</sup>。闫长虹等<sup>[47]</sup>应用荧光免疫组织化学和real-time PCR检测发现糖尿病大鼠隔核内GHSR1a表达显著下降,伴有胃运动功能减弱,提示糖尿病大鼠胃轻瘫可能与隔核中GHSR1a表达减少有关。侯滕菲等<sup>[48]</sup>的研究则发现DGP大鼠ARC中GHSR免疫阳性神经元的表达明显减少。另外,腹腔注射ghrelin可以促进四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠的液体胃排空延迟<sup>[49]</sup>,隔核中微量注射ghrelin可以增强链尿佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病大鼠的胃运动,但反应性比正常大鼠弱;同时,正常大鼠隔核内注射ghrelin受体抑制剂对电刺激弓状核引起的胃运动变化无明显作用,而糖尿病大鼠则会出现明显减弱<sup>[47]</sup>。

**3.4 Ghrelin调节胃排空的途径及相关药物研发**  
Ghrelin可以通过神经肽Y(nerve peptide Y, NPY)及迷走神经等多种途径调节胃的排空以及胃动力<sup>[50]</sup>。具体来说,ghrelin通过激活下丘脑食欲中枢的NPY/刺鼠基因相关蛋白(NPY/AGRP)神经元,增加AGRP基因的表达,参与调节胃肠运动及摄食行为<sup>[51]</sup>。徐珞等<sup>[37]</sup>的研究还提示ghrelin可能通过激活其受体,调节ARC神经元放电,下行调控胃肠运动。另外,ghrelin还可以通过作用于迷走神经肌间神经丛和黏膜下神经丛上分布的ghrelin受体,促进胃肠蠕动,增加胃的排空率<sup>[52]</sup>。所以,ghrelin可能是下丘脑、垂体和胃之间内分泌调节的联系纽带。有报道称,ghrelin可通过诱导NO释放对胃黏膜起到中枢性和

外周性的保护作用<sup>[53]</sup>;新近还有研究发现中枢中的ghrelin可以通过GHSR1a-PLC-PKC信号通路抑制Kv7/KCNQ/M通道,增加黑质致密部多巴胺能神经元放电,进而调节黑质纹状体系统的功能,改善机体运动的协调性<sup>[54]</sup>;此外,如前面所述胃血管病变可能参与胃排空异常<sup>[16]</sup>,且ghrelin具有血管保护作用<sup>[19]</sup>,但ghrelin是否通过这些途径调节胃排空尚未见报道。

鉴于ghrelin可能参与糖尿病胃排空异常的形成,有研究<sup>[55]</sup>应用ghrelin受体的激动剂如TZP-101、TZP-102和RM-131治疗糖尿病胃轻瘫。发现TZP-101能加速胃排空,改善糖尿病性胃轻瘫患者的恶心、呕吐等症状<sup>[56]</sup>;RM-131可加速2型糖尿病患者的固体胃排空<sup>[57]</sup>。提示ghrelin受体激动剂或抑制剂在治疗糖尿病胃排空异常方面可能有很好的发展前景。

## 4 结论

Ghrelin的释放不仅仅受血糖和胰岛素等因素影响,还与其他一些调节消化功能、摄食与机体能量代谢相关的激素如:生长激素、胰多肽、瘦素、胰高血糖素等有关。他们共同作用影响胃动力以及胃排空。因此,ghrelin与糖尿病胃排空异常发生发展之间的关系较为复杂。而且在整个糖尿病发病过程中,胃排空速度、ghrelin释放、血糖和胰岛素水平及一些与胃排空相关的胃肠激素发生怎样的动态变化尚不清楚,ghrelin调节糖尿病胃排空的作用机制也未完全明确。另外,不能准确的知道出现胃排空改变的特定时间段就不能在相应的时间点摘取动物组织以进行相关的细胞和分子机制研究<sup>[58]</sup>。所以,相关研究还需要进一步深入。

## 5 参考文献

- 1 Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care* 2001; 24: 371-381 [PMID: 11213895 DOI: 10.2337/diacare.24.2.371]
- 2 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版). 中华糖尿病杂志 2014; 6: 447-498
- 3 Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, Shan Z, Liu J, Tian H, Ji Q, Zhu D, Ge J, Lin L, Chen L, Guo X, Zhao Z, Li Q, Zhou Z, Shan G, He J. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010; 362: 1090-1101 [PMID: 20335585 DOI: 10.1056/NEJMoa0908292]
- 4 张凯, 陈亚娟, 刘晓姗, 田玉丰, 刘继同. 2型糖尿病社区综合干预效果评价. 中国民康医学 2011; 23: 136-138, 142
- 5 许曼音. 糖尿病学. 上海: 科学技术出版社, 2003: 90-96
- 6 吴恋, 刘纯伦. 糖尿病胃轻瘫发病机制研究进展. 现代

## ■创新盘点

集中总结糖尿病胃排空异常与ghrelin关系的综述还未见报道,而且本综述不仅着眼于糖尿病胃轻瘫等胃排空延迟与ghrelin关系的研究,同时还关注了糖尿病胃排空加快与ghrelin的关系。

## ■应用要点

通过本综述,可以对目前糖尿病胃排空异常与ghrelin关系的相关研究有个较为系统的了解,有助于指导糖尿病胃排空异常发病机制、糖尿病胃排空异常治疗、ghrelin相关药物研发等研究工作的开展。

- 7 Rodrigues ML, Motta ME. Mechanisms and factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)* 2012; 88: 17-24 [PMID: 22344626 DOI: 10.2223/JPED.2153]
- 8 陈立波, 赵海燕. 糖尿病胃轻瘫的诊治进展. *中国实用内科杂志* 2006; 26: 188-189
- 9 Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabeticorum). *Ann Intern Med* 1958; 48: 797-812 [PMID: 13521605]
- 10 Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 82-88 [PMID: 22085818 DOI: 10.1038/ajg.2011.310]
- 11 Enck P, Rathmann W, Spiekermann M, Czermer D, Tschöpe D, Ziegler D, Strohmeier G, Gries FA. Prevalence of gastrointestinal symptoms in diabetic patients and non-diabetic subjects. *Z Gastroenterol* 1994; 32: 637-641 [PMID: 7886972]
- 12 Kong MF, Horowitz M, Jones KL, Wishart JM, Harding PE. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1999; 22: 503-507 [PMID: 10097936]
- 13 Nowak TV, Johnson CP, Kalbfleisch JH, Roza AM, Wood CM, Weisbruch JP, Soergel KH. Highly variable gastric emptying in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Gut* 1995; 37: 23-29 [PMID: 7672674]
- 14 Schwartz JG, Green GM, Guan D, McMahan CA, Phillips WT. Rapid gastric emptying of a solid pancake meal in type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 468-471 [PMID: 8732711]
- 15 周晓颖, 苏静, 张国新. 糖尿病胃肠动力障碍机制研究进展. *国际消化病杂志* 2013; 33: 373-375
- 16 程亚男, 严祥, 孙洁, 刘世雄, 李璐. 糖尿病大鼠胃血管病变和平滑肌收缩功能与胃动变化的研究. *国际消化病杂志* 2013; 33: 350-352, 356
- 17 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 [PMID: 10604470]
- 18 刘金波, 邓华聪. Ghrelin和糖尿病. *国外医学内分泌分册* 2005; 25: 404-406
- 19 马国光, 郭鸿, 李斌. 脑肠肽ghrelin在胃肠功能中的研究进展. *肠外与肠内营养* 2011; 18: 377-379
- 20 吕林, 黄穗平, 唐旭东. 生长激素释放肽在功能性消化不良中的研究进展. *医学研究生学报* 2014; 27: 755-759
- 21 王燕, 董蕾, 邹百仓, 李慧鹏. Ghrelin对大鼠十二指肠肌电活动的影响及作用机制. *中南大学学报(医学版)* 2008; 33: 93-98
- 22 Laviano A, Molfino A, Rianda S, Rossi Fanelli F. The growth hormone secretagogue receptor (Ghs-R). *Curr Pharm Des* 2012; 18: 4749-4754 [PMID: 22632856]
- 23 袁光. Ghrelin的胃黏膜保护作用. *临床消化病杂志* 2010; 22: 59-61
- 24 Taniguchi H, Ariga H, Zheng J, Ludwig K, Takahashi T. Effects of ghrelin on interdigestive contractions of the rat gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6299-6302 [PMID: 19009642 DOI: 10.3748/wjg.14.6299]
- 25 郝国强, 张建生, 费乃昕, 薛承锐. Ghrelin对大鼠胃肠动力的影响. *天津医科大学学报* 2008; 14: 58-60, 67
- 26 杜改梅, 刘茂军, 陈钟鸣. Ghrelin对大鼠胃黏膜上皮细胞胃酸分泌的调节作用. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3489-3490
- 27 梁昂, 高宏凯. Ghrelin与能量代谢的关系. *中国医药科学* 2012; 2: 42-43, 46
- 28 Huda MS, Dovey T, Wong SP, English PJ, Halford J, McCulloch P, Cleator J, Martin B, Cashen J, Hayden K, Wilding JP, Pinkney J. Ghrelin restores 'lean-type' hunger and energy expenditure profiles in morbidly obese subjects but has no effect on postgastrectomy subjects. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 317-325 [PMID: 19188925 DOI: 10.1038/ijo.2008.270]
- 29 Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, Horvath B, Gaskin FS, Nonaka N, Jaeger LB, Banks WA, Morley JE, Pinto S, Sherwin RS, Xu L, Yamada KA, Sleeman MW, Tschöp MH, Horvath TL. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat Neurosci* 2006; 9: 381-388 [PMID: 16491079 DOI: 10.1038/nn1656]
- 30 Cruz MT, Herman MA, Cote DM, Ryabinin AE, Roberto M. Ghrelin increases GABAergic transmission and interacts with ethanol actions in the rat central nucleus of the amygdala. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 364-375 [PMID: 22968812 DOI: 10.1038/npp.2012.190]
- 31 Zhang M, Fang WY, Yuan F, Qu XK, Liu H, Xu YJ, Chen H, Yu YF, Shen Y, Zheng ZC. Plasma ghrelin levels are closely associated with severity and morphology of angiographically-detected coronary atherosclerosis in Chinese patients with diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin* 2012; 33: 452-458 [PMID: 22367281 DOI: 10.1038/aps.2011.196]
- 32 Sato M, Nakahara K, Goto S, Kaiya H, Miyazato M, Date Y, Nakazato M, Kangawa K, Murakami N. Effects of ghrelin and des-acyl ghrelin on neurogenesis of the rat fetal spinal cord. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 350: 598-603 [PMID: 17026962]
- 33 洪兵, 王旭. 糖尿病胃轻瘫患者血浆Ghrelin水平的变化. *实用医学杂志* 2010; 26: 3170-3172
- 34 Ariga H, Imai K, Chen C, Mantyh C, Pappas TN, Takahashi T. Does ghrelin explain accelerated gastric emptying in the early stages of diabetes mellitus? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294: R1807-R1812 [PMID: 18385464 DOI: 10.1152/ajpregu.00785]
- 35 Anderwald C, Brabant G, Bernroider E, Horn R, Brehm A, Waldhäusl W, Roden M. Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2003; 52: 1792-1798 [PMID: 12829648 DOI: 10.2337/diabetes.52.7.1792]
- 36 Ishii S, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Sugihara H, Oikawa S. Role of ghrelin in streptozotocin-induced diabetic hyperphagia. *Endocrinology* 2002; 143: 4934-4937 [PMID: 12446621 DOI: 10.1210/en.2002-220612]
- 37 徐珞, 郭菲菲, 孙向荣, 高胜利, 公衍玲, 邱贝贝. Ghrelin对糖尿病大鼠下丘脑弓状核胃牵张敏感神经元放电活动及胃运动的调控. *中国病理生理杂志* 2013; 29: 28-35
- 38 Yang GK, Yip L, Fredholm BB, Kieffer TJ, Kwok YN. Involvement of adenosine signaling in controlling the release of ghrelin from the mouse stomach. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336: 77-86 [PMID: 20876230 DOI: 10.1124/jpet.110.171280]
- 39 Janssen S, Laermans J, Verhulst PJ, Thijs T, Tack J, Depoortere I. Bitter taste receptors and  $\alpha$ -gustducin regulate the secretion of ghrelin with functional effects on food intake and gastric emptying. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 2094-2099 [PMID: 21411111 DOI: 10.1073/pnas.1019111108]

- 21245306 DOI: 10.1073/pnas.1011508108]
- 40 Kim MS, Namkoong C, Kim HS, Jang PG, Kim Pak YM, Katakami H, Park JY, Lee KU. Chronic central administration of ghrelin reverses the effects of leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1264-1271 [PMID: 15278100]
  - 41 Chen CY, Fujimiya M, Laviano A, Chang FY, Lin HC, Lee SD. Modulation of ingestive behavior and gastrointestinal motility by ghrelin in diabetic animals and humans. *J Chin Med Assoc* 2010; 73: 225-229 [PMID: 20685586 DOI: 10.1016/S1726-4901(10)70048-4]
  - 42 Druce MR, Wren AM, Park AJ, Milton JE, Patterson M, Frost G, Ghatei MA, Small C, Bloom SR. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 1130-1136 [PMID: 15917842]
  - 43 López M, Lage R, Saha AK, Pérez-Tilve D, Vázquez MJ, Varela L, Sangiao-Alvarellos S, Tovar S, Raghay K, Rodríguez-Cuenca S, Deoliveira RM, Castañeda T, Datta R, Dong JZ, Culler M, Sleeman MW, Alvarez CV, Gallego R, Lelliott CJ, Carling D, Tschöp MH, Diéguez C, Vidal-Puig A. Hypothalamic fatty acid metabolism mediates the orexigenic action of ghrelin. *Cell Metab* 2008; 7: 389-399 [PMID: 18460330 DOI: 10.1016/j.cmet.2008.03.006]
  - 44 Ejlskjær N, Vestergaard ET, Hellström PM, Gormsen LC, Madsbad S, Madsen JL, Jensen TA, Pezzullo JC, Christiansen JS, Shaughnessy L, Kosutic G. Ghrelin receptor agonist (TZP-101) accelerates gastric emptying in adults with diabetes and symptomatic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1179-1187 [PMID: 19298585 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03986.x]
  - 45 张兆然, 魏良洲, 杨林, 孔心涓, 田字彬. 2型糖尿病大鼠Ghrelin表达及与胃排空关系. *青岛大学医学院学报* 2009; 45: 365-367, 370
  - 46 Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Wuyts WA, Verbeken EK, Meyts I, Bullens DM, Dilissen E, Luyts L, Van Raemdonck DE, Verleden GM. The role of interleukin-17 during acute rejection after lung transplantation. *Eur Respir J* 2006; 27: 779-787 [PMID: 16585086 DOI: 10.1183/09031936.06.00019405]
  - 47 闫长虹, 徐璐, 高胜利, 郭菲菲, 孙向荣, 公衍玲. 隔核ghrelin对糖尿病胃动力障碍大鼠胃运动影响及下丘脑弓状核的潜在调控机制. *中国病理生理杂志* 2014; 30: 486-493
  - 48 侯滕菲, 徐璐. 下丘脑弓状核Ghrelin对糖尿病大鼠胃运动的影响. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2665-2671
  - 49 邱文才, 王维刚, 王志刚, 郑起. Ghrelin对糖尿病小鼠胃排空的影响及机制. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3617-3620
  - 50 Bassil AK, Dass NB, Sanger GJ. The prokinetic-like activity of ghrelin in rat isolated stomach is mediated via cholinergic and tachykininergic motor neurones. *Eur J Pharmacol* 2006; 544: 146-152 [PMID: 16859671 DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.06.039]
  - 51 Qiu WC, Wang ZG, Wang WG, Yan J, Zheng Q. Therapeutic effects of ghrelin and growth hormone releasing peptide 6 on gastroparesis in streptozotocin-induced diabetic guinea pigs in vivo and in vitro. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 1183-1188 [PMID: 18710636]
  - 52 Tack J, Depoortere I, Bisschops R, Verbeke K, Janssens J, Peeters T. Influence of ghrelin on gastric emptying and meal-related symptoms in idiopathic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 847-853 [PMID: 16225494 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02658.x]
  - 53 徐璐, 孙向荣, 韩晓华, 钟凤, Depoortere I, Peeters T. Ghrelin在大鼠神经系统中的表达对胃黏膜的保护作用. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 752-757
  - 54 Shi L, Bian X, Qu Z, Ma Z, Zhou Y, Wang K, Jiang H, Xie J. Peptide hormone ghrelin enhances neuronal excitability by inhibition of Kv7/KCNQ channels. *Nat Commun* 2013; 4: 1435 [PMID: 23385580 DOI: 10.1038/ncomms2439]
  - 55 Vanormelingen C, Tack J, Andrews CN. Diabetic gastroparesis. *Br Med Bull* 2013; 105: 213-230 [PMID: 23363458 DOI: 10.1093/bmb/ldt003]
  - 56 Wo JM, Ejlskjær N, Hellström PM, Malik RA, Pezzullo JC, Shaughnessy L, Charlton P, Kosutic G, McCallum RW. Randomised clinical trial: ghrelin agonist TZP-101 relieves gastroparesis associated with severe nausea and vomiting--randomised clinical study subset data. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 679-688 [PMID: 21214610 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04567.x]
  - 57 Shin A, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Stoner E, Noonan P, Gottesdiener K, Smith SA, Vella A, Zinsmeister AR. Randomized controlled phase Ib study of ghrelin agonist, RM-131, in type 2 diabetic women with delayed gastric emptying: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Diabetes Care* 2013; 36: 41-48 [PMID: 22961573 DOI: 10.2337/dc12-1128]
  - 58 Choi KM, Zhu J, Stoltz GJ, Vernino S, Camilleri M, Szurszewski JH, Gibbons SJ, Farrugia G. Determination of gastric emptying in nonobese diabetic mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G1039-G1045 [PMID: 17884976 DOI: 10.1152/ajpgi.00317.2007]

## 同行评价

糖尿病并发的胃功能障碍, 是糖尿病研究中的热点问题, 对ghrelin在其中所起的作用及机制进行综述, 具有一定的科学价值。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

