

糖尿病胃肠病变动物模型的建立与评估

田佳星, 李敏, 甄仲, 李君玲, 曹洋, 闫韶花, 全小林

田佳星, 李敏, 甄仲, 闫韶花, 全小林, 中国中医科学院广安门医院内分泌科 北京市 100053
田佳星, 李君玲, 曹洋, 北京中医药大学研究生院 北京市 100029

田佳星, 主要从事糖尿病及其并发症中医药防治的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81173259

作者贡献分布: 本文撰写由田佳星完成; 文献检索由李君玲、曹洋及闫韶花完成; 选题、指导由李敏、甄仲及全小林完成。

通讯作者: 全小林, 教授, 主任医师, 100053, 北京市西城区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院内分泌科。

tina_yai@126.com

电话: 010-88001166

收稿日期: 2015-01-31 修回日期: 2015-03-17

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Establishment and evaluation of animal models of diabetic gastroparesis

Jia-Xing Tian, Min Li, Zhong Zhen, Jun-Ling Li, Yang Cao, Shao-Hua Yan, Xiao-Lin Tong

Jia-Xing Tian, Min Li, Zhong Zhen, Shao-Hua Yan, Xiao-Lin Tong, Department of Endocrinology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Jia-Xing Tian, Jun-Ling Li, Yang Cao, Graduate School, Beijing University of TCM, Beijing 100029, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173259

Correspondence to: Xiao-Lin Tong, Professor, Chief Physician, Department of Endocrinology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixiang, Xicheng District, Beijing 100053, China. tina_yai@126.com

Received: 2015-01-31 Revised: 2015-03-17

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

The incidence of diabetic gastrointestinal disease, one of the most common complication of diabetes, is growing in recent years.

Establishing an adequate animal model of diabetic gastrointestinal disease could effectively lay a solid foundation for the exploration of its mechanism and treatment. The rate of gastric emptying in diabetic gastrointestinal disease varies from acceleration to deceleration in different stages, and there is a lack of objective indicators to evaluate it. The establishment and evaluation of animals with diabetic gastrointestinal disease is still in the exploration stage. In this paper we summarize the establishment and evaluation of animal models of diabetic gastrointestinal disease. We compare the advantages and disadvantages of these animal models, in order to provide a reference for further study and treatment of this disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetic gastrointestinal disease; Animal model; Evaluation

Tian JX, Li M, Zhen Z, Li JL, Cao Y, Yan SH, Tong XL. Establishment and evaluation of animal models of diabetic gastroparesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2091-2097 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2091.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2091>

摘要

糖尿病胃肠病变是糖尿病常见的并发症之一, 近年来发病率逐年提高, 引起人们的普遍关注, 成功有效地建立糖尿病胃肠病变动物模型, 对于探索其发病机制及治疗手段是十分必要的, 然而目前糖尿病胃肠病变模型的建立方法及评估手段尚无完善统一的

■背景资料
糖尿病胃肠病变作为糖尿病常见的并发症之一, 近年来发病率逐年提高, 目前对于该病的实验动物模型的造模方法及评估手段尚无完善统一的标准。

■同行评议者
刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所; 于珊, 主任医师, 天津医科大学代谢病医院

■ 研发前沿

近年来, 国内外许多学者通过建立糖尿病胃肠病变动物模型, 进行干预及基础研究, 为探索其发病机制及治疗手段打下坚实基础。

标准, 缺乏系统化的评述及指导。我们通过检索近年来国内外学者在糖尿病胃肠病变方面开展的基础实验研究, 总结概括了实验者所运用的模型建立方法及评估手段。模型建立方法分别从1型糖尿病胃肠病变动物模型、2型糖尿病胃肠病变动物模型、自发性糖尿病胃肠病变动物模型及其他动物模型的应用展开论述; 模型的评估方法具体包括¹³C-辛酸呼气试验、单光子发射计算机断层成像术、酚红液体测定法、小肠推进率测定和胃运动曲线的测定。结合文献报道, 我们将对各方法存在相应的优势与不足作以进一步的论述, 对于该病的基础研究具有一定的启示, 为更深入地干预防治本病提供理论依据。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 糖尿病胃肠病变; 动物模型; 评估

核心提示: 本文针对目前已有的糖尿病胃肠病变动物模型的建立及评估方法进行系统阐释与比较, 各方法存在相应的优势与不足, 研究者可根据需要酌情选择, 不断完善的技术将为糖尿病胃肠病变干预研究带来新的希望。

田佳星, 李敏, 甄仲, 李君玲, 曹洋, 闫韶花, 仝小林. 糖尿病胃肠病变动物模型的建立与评估. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2091-2097 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2091.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2091>

0 引言

糖尿病胃肠病变是一种以糖尿病患者胃机械梗阻致胃排空延迟的综合征, 这是糖尿病常见的并发症之一, 1958由学者Kassander^[1]首次提出, 其主要症状包括餐后饱胀, 恶心, 呕吐, 腹胀^[2,3]。在一项糖尿病病史超过10年的临床观察中, 5%-12%的患者伴有胃肠病变症状^[4,5], 糖尿病胃肠病变一旦确定, 良好的血糖控制难以逆转其发生发展^[6], 严重地降低了患者的生活质量^[7]。本病的发病机制尚未阐明, 根据目前研究可包括: 自主神经功能紊乱、高血糖、胃肠道激素分泌失常、微小血管病变导致的平滑肌变性等^[8,9]。现有治疗措施虽能部分改善临床症状, 但引起胃肠病变的基本因素仍旧存在, 停药后复发率极高, 不能从根本上逆转胃肠道紊乱, 导致病情进一步发展恶化。因此, 建立理想

的糖尿病胃肠病变动物模型, 深入探讨其发病机制, 将为临床防治本病提供依据。我们将近年来糖尿病胃肠病变相关动物模型的建立以及评估方法作以概述。

1 糖尿病胃肠病变动物模型建立

1.1 1型糖尿病胃肠病变模型 文献报道中多选择大鼠模拟糖尿病胃肠病变模型, 考虑与其评估方法密切相关。对于1型糖尿病大鼠模型的制备, 常用的诱发药物是链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)和四氧嘧啶(alloxan, ALX)。STZ和ALX通过破坏动物胰岛β细胞^[10], 使其丧失分泌功能, 形成不可逆的胰岛素依赖性的糖尿病, 随着病程的进展形成糖尿病胃肠病变。二者相比, STZ对模型动物的损伤轻、死亡率低、成模率较高, 故利用该药诱导造模较多^[11]。STZ腹腔注射剂量为50-100 mg/kg不等, 常用剂量为60 mg/kg^[12], 其造模周期为糖尿病成模后2-24 wk。用于造模的小鼠品系包括C57BL/6昆明小鼠等, STZ注射剂量在100-200 mg/kg之间, 造模周期为成模后4-24 wk^[13], ALX制备模型药物剂量为50-200 mg/kg不等, 造模周期为糖尿病成模后4-12 wk。有学者针对糖尿病胃肠病变特点, 在ALX诱导糖尿病模型基础上进行了方法改进, 联合运用熟地持续灌服2 wk, 检测到胃排空率显著下降^[14]。

在制备1型糖尿病胃肠病变大鼠模型的研究中, 有研究^[15]表明大鼠4、8、12 wk时胃窦致密蛋白95(postsynaptic density protein 95, PSD95)、突出蛋白-I (synapsin-I)及磷酸化状态(p-synapsin-I)的表达降低, 且随着病程进展而递减, 提示在糖尿病进展过程中胃肠道神经系统(enteric nervous system, ENS)突触结构功能的减退致胃动力的减弱。另有研究^[16,17]报道糖尿病大鼠成模后6 wk下丘脑生长激素促分泌素受体(growth-hormone secretagogues, GHSs-R)免疫阳性神经元的表达减少, Ghrelin及中枢神经系统中Ghrelin受体表达水平下降。学者对STZ诱导的糖尿病大鼠成模8 wk后胃底腺的壁细胞和幽门部胃黏膜的G细胞进行立体计量研究^[18], 结果显示壁细胞和G细胞的体积增大而数量显著减少, 考虑是大鼠在胰岛素缺乏的情况下, 胃底腺峡部的干细胞向壁细胞分化成熟的功能及G细胞

的分裂增殖活动受到一定程度的抑制, 而易出现胃黏膜萎缩、胃酸分泌减少和胃肠病变. 有研究^[19]发现糖尿病大鼠12 wk时, 胃窦与结肠的5-羟色胺受体显著增多, 黏膜内分泌细胞的 $\beta 2$ -肾上腺素能受体在肠道均有减少; Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)与其他细胞之间的缝隙连接显著减少, 细胞器数量减少, 线粒体肿胀、空泡样变^[20], 引致胃肠道节律减慢或紊乱, 出现胃部症状. 有关糖尿病胃肠排空变化的实验中, 国外已有多篇文献报道了糖尿病胃肠病变的排空变化是由加速转为延迟的趋势^[21,22], 国内学者卢静等^[23]通过观察糖尿病成模后1 wk和4 wk胃排空的对比亦证实了这一过程.

1.2 2型糖尿病胃肠病变模型 制备过程通过饲喂2-16 wk高能饮食, 包括高糖、高脂及高糖高脂饮食, 可诱发胰岛素抵抗, 联合小剂量STZ(25-40 mg/kg)破坏胰岛 β 细胞的部分功能, 减少胰岛素分泌, 从而形成非胰岛素依赖性糖尿病, 随病程进展为糖尿病胃肠病变. 造模动物以大鼠应用最为广泛, 品系以Wistar和SD为主, 给药途径为腹腔和尾静脉注射, 造模周期为糖尿病成模后10-24 wk. 在进食与禁食中, 有学者运用STZ联合单日进食, 双日禁食的不规律高热量饮食(高糖高脂)模拟糖尿病胃肠病变模型^[24]; 另有报道^[25]在此造模方法基础上, 考虑长时间禁食易致动物低血糖休克甚至致死, 改进进食方式, 即单日上午进食, 双日下午禁食, 增加了动物的成模率.

在制备2型糖尿病胃肠病变大鼠模型的研究中, 有报道检测胃壁组织干细胞因子(stem cell factor, SCF)表达水平降低, 可致胃ICC网络损害和功能紊乱, 从而使胃动力失调^[26]. 另有研究^[27]观察4、24 wk血内皮素、血栓调节蛋白和血管性假性血友病因子, 结果显示4 wk轻度升高, 24 wk时指标显著增高; 并在显微镜下观察胃血管的病理变化, 早期血管内皮轻度损害, 微血管代偿性增加, 胃动力加快, 随病程进展, 血管内皮损害加重, 胃黏膜微血管减少, 毛细血管扩张, 管壁增厚管腔狭窄, 胃动力延缓. 血浆孤啡肽为胃肠道内的活性肽类物质和胃肠功能的内源性神经调节剂, 有学者研究发现2型糖尿病成模后20 wk其表达水平与胃肠病变之间呈负相关关系, 致胃动力减弱^[28,29].

1.3 自发性糖尿病胃肠病变动物模型 该类动物模型是指动物未经任何人工处置, 在自然情况下发生糖尿病, 进而发展成为糖尿病胃肠病变的动物模型, 文献中该类动物模型的成模周期为8-24 wk^[30-32]. 在已用于研究的自发性糖尿病动物中大致可分为两类: 一类为缺乏胰岛素, 起病快、症状明显, 并伴有酮症酸中毒, 这些动物无肥胖, 发病之初呈现胰腺炎的症状, 可作为1型糖尿病胃肠病变的动物模型; 另一类为胰岛素抵抗性高血糖症, 其特点是病程长, 不合并酮症, 为2型糖尿病胃肠病变的动物模型. 以NOD小鼠(non obese diabetes mouse)为代表, 是自发性1型糖尿病胃肠病变很好的模型, 该类小鼠为JCL-ICR品系小鼠衍生的CTS(白内障易感亚系)糖尿病小鼠近亲杂交而来, 其发病多突然, 表现明显多饮、多尿、消瘦, 血糖显著升高, 不用胰岛素治疗, 动物存活不足1 mo, 通常死于酮血症, 实验操作时需根据造模周期定时注射相应剂量的胰岛素以保证胃肠病变的产生^[33]. db/db小鼠(diabetes mouse)可用于制备2型糖尿病胃肠病变模型, 由C57BL/KsJ近亲交配株常染色体隐性遗传衍化而来, 动物在1 mo时开始贪食及发胖, 继而产生高血糖、高血胰岛素, 胰高血糖素也升高, 通常在10 mo内死亡^[32]. ob/ob小鼠同样可作为糖尿病胃排空延迟的模型, 其发生机制是由于 $leptin$ 基因变异, 发生肝糖原异生, 引起血糖升高, 同时刺激胰岛素分泌而产生胰岛素抵抗, 有学者利用ob/ob小鼠模拟糖尿病胃肠病变模型发现22-27 wk的胃排空率显著低于10-11周龄^[34].

1.4 糖尿病胃肠病变其他动物模型的应用 Onoma等^[35]联合静脉注射STZ(30 mg/kg)、ALX(50 mg/kg)进行糖尿病胃肠病变犬模型的建立, 实验发现血糖出现升高5年后出现胃排空延迟, 且模型组犬的背部迷走神经和膈神经较正常犬神经纤维数目少. 另有研究^[36]联合运用双侧迷走神经干切断术并小隐静脉注射胰高血糖素建立犬的胃动力紊乱的模型. Takeda等^[37]观察在注射STZ(30 mg/kg)诱导成糖尿病犬后15 mo, 约有2/5的犬出现了胃排空延迟. 张玉等^[38]运用家兔模拟糖尿病胃肠病变模型, 每日以300 μ g/kg剂量腹腔注射ALX 3次, 联合不规律高糖高脂进食2 wk可成功制备模型. 此外, Ozaki等^[39]选择5周龄minipig, 以300 mg/kg剂

应用要点
本文总结了学者们对糖尿病胃肠病变相关动物模型的建立以及评估方法, 对于该病的基础研究具有一定的指导作用, 并为进一步研究防治本病提供理论依据.

□ 同行评价

本文选题有一定的新颖性, 结合临床的实际情况, 从基础研究领域寻找相关研究重点, 较全面的复习相关国内外文献, 进行提炼总结, 展示糖尿病胃肠病变动物模型研究现状。

量静脉注射STZ诱导血糖升高超过80 wk制备minipig糖尿病胃肠病变模型。考虑到成模率、资金投入及推广应用等因素, 目前实验研究中依然多使用大鼠及小鼠制备糖尿病胃肠病变模型。

2 糖尿病胃肠病变动物模型评估

2.1 ^{13}C -辛酸呼气试验 自20世纪80年代, ^{13}C -辛酸呼气试验开始广泛应用于检测胃排空, 运用于临床中具有无放射性和操作简便的特点, 运用于动物实验中具有可重复、无侵入性的特点, 并可以避免显像实验过程中固定动物产生压力的影响。该呼气实验中将碳同位素富集的辛酸作为标记, 辛酸在胃中不会被吸收, 而会迅速通过小肠在肝脏中代谢释放 $^{13}\text{CO}_2$ ^[40,41], 这个过程的限速步骤是胃排空阶段, 从 $^{13}\text{CO}_2$ 水平变化来反映胃的排空速度^[42]。具体操作多选择小鼠, 试验前将隔夜禁食不禁水的小鼠置于chamber中适应腔室中较狭小的环境, 将含 ^{13}C -辛酸熟蛋黄喂予小鼠, 利用红外线同位素分析仪收集给药前0时相及给药后的呼出气样, 得到各时相的 $^{13}\text{CO}_2$ 值, 与0时相的 $^{13}\text{CO}_2$ 值之差即为该时相 $^{13}\text{CO}_2$ 变化值, 绘制 $^{13}\text{CO}_2$ 变化值和时间关系的曲线, 计算曲线下面积达到总面积一半所用的时间, 即为半排空时间, 比较小鼠 $^{13}\text{CO}_2$ 变化峰值和半排空时间^[43]。

2.2 单光子发射计算机断层成像术(single photon emission-computer tomography, SPE-CT) SPE-CT目前被认为是测定胃排空的金标准, 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, 具有灵敏方便、安全无创、重复性好、符合生理过程等特点^[44]。具体操作多选择大鼠, 隔夜禁食不禁水, 将含 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA的固体/液体灌入胃内后, 立即将大鼠仰卧绑缚于特制固定架上, 用单光子发射计算机断层照相仪, 以大鼠腹部为目标区行放射性活性采集, 通过软件计算出胃的排空曲线及全胃半排时间(GET1/2)^[45]。

2.3 酚红液体测定法 该方法具体操作为予禁食不禁水的模型动物定量的酚红溶液灌胃, 15 min后处死, 剖腹并结扎贲门和幽门, 取出整个模型动物的胃, 沿胃大弯切开, 以蒸馏水冲洗胃内容物, 将冲洗液一并转移至离心管中定容, 加入定量NaOH搅拌混匀静置, 取定量上清液加入三氯乙酸去蛋白, 离心后取上清液, 以分

光光度计测定实测酚红吸光度值。另取定量的酚红溶液并加入相应比例的蒸馏水、NaOH和三氯乙酸搅拌混匀, 测定吸光度值作为标准酚红吸光度值。模型动物的胃排空率为 $(1 - \text{实测酚红吸光度值} / \text{标准酚红吸光度值}) \times 100\%$ ^[18,46]。酚红液体测定法不适于重复测定, 故在评估模型建立具有相当的局限性。

2.4 小肠推进率测定 给予模型动物炭粉混悬液/墨粉/墨水灌胃, 15 min后处死, 剖腹取出全部小肠并计算无张力下小肠推进指数 = 碳粉前端至幽门括约肌距离(cm)/幽门括约肌至小肠末端距离(cm) $\times 100\%$ ^[47]。小肠推进率同酚红液体测定法不适于重复测定。

2.5 胃运动曲线测定 该方法运用范围较少, 具体操作为实验前将模型动物置于特制笼内适应环境, 用胃运动记录仪连续描记胃运动曲线, 以模型前测定胃运动幅度或频率值为正常值, 造模后不同时间点测定胃运动幅度和频率的效应值, 据此换算成不同时间点的变化率, 变化率 = $(\text{效应值} - \text{正常值}) / \text{正常值} \times 100\%$ 。可用于计算不同时间点胃运动频率^[13]。

3 结论

Choung等^[48]临床观察病史超过10年的1型和2型糖尿病患者, 发现糖尿病胃肠病变的发病比例分别为1.0%和0.2%, 提示发生胃肠病变的风险1型高于2型糖尿病患者; 另有针对糖尿病患者存在上消化道症状而进行胃扫描检测的三级转诊研究中, 1型和2型糖尿病比例基本一致^[5]。目前研究报道中模拟糖尿病胃肠病变动物模型1型多于2型, 符合临床流行病学的报道, 但临床中2型糖尿病胃肠病变发病率会随着患者人群持续升高, 在糖尿病并发症中占有非常重要的地位。在模型制备中, 2型糖尿病动物模型因饮食诱导平均造模周期较1型糖尿病动物模型延长, 具体可依据不同的干预措施及机制研究的方向进行选择; 二者的并发症成模的稳定性不及自发性糖尿病动物模型, 该类模型造模周期与1型糖尿病大致相同, 资金投入较前两者大, 但成模稳定性最佳; 其他类型的糖尿病动物模型周期长, 投入大, 成模率低, 目前处于探索阶段, 尚未广泛应用。在未来基础研究中, 一方面应加强糖尿病胃肠病变病理机制的深入挖掘; 另一方面不能忽视不同类型糖尿病引起胃肠病变的本质区别, 从而引起可能

的治疗策略的差异, 对进一步针对性的靶点用药具有重要意义。

在动物模型建立过程中, 相对于ALX对胰岛分泌功能破坏程度较为严重, STZ对模型动物的损伤轻、死亡率低、成模率较高, 出于安全性与成模率的考虑, 故现多用STZ作为造模剂。现对动物模型建立的血糖定义尚无统一标准, 文献报道11.1-16.9 mmol/L不等, 但实际操作中, 动物模型的胰岛功能具有较强的自愈性, 且需要动物在高血糖状态下保持稳定的周期进而出现并发症症状, 故建议制备模型时可适当提高成模血糖的定义标准。目前对于造模周期的描述依然存在较大的异议, 在检索范围中糖尿病胃肠病变成模周期为糖尿病模型建立后的2-24 wk, 分布差异较大, 值得关注的是, 相关报道已验证糖尿病胃肠病变模型是一个由胃排空加快至减慢的变化过程^[18,19], 从已有文献研究在2-6 wk胃肠病变以排空加快为主, 8 wk以上胃排空逐渐延迟较为确定, 故建议根据实验研究的模型需要定义成模后观察时间, 以防建立模型不符合相应的干预研究, 由此有效的评估与更为细化的造模周期对糖尿病胃肠病变模型确立是极其必要的。

在模型评估方面, 相比另一常见的糖尿病并发症糖尿病性肾病可结合明确的蛋白尿及血糖水平明确模型是否建立, 糖尿病胃肠病变缺乏类似精确的评估标准。目前使用较为广泛的方法包括酚红法及小肠推进率的测定, 两种方法皆为处死动物后体外检测, 操作简便, 用于胃肠排空的粗略检测, 不可重复。诊断糖尿病胃肠病变人群金标准尽管逐渐运用在动物实验中的SPE-CT方法, 该方法即成为糖尿病胃肠病变动物模型成模检测的金标准, 具有精确性好、安全无创、可重复、符合生理过程的特点, 但在操作过程中存在一定的局限性, 即检测中为保证模型动物胃肠蠕动的准确性不注射麻药, 然而检测时间内为保证动物的相对静止状态, 通常予动物适当的压力以固定, 这种行为势必会对实验结果产生误差, 故该方法的广泛运用仍需要进一步的完善。相对于以上几种检测方法, ¹³C-辛酸呼气试验可避免上述检测的不足, 无放射性、无侵入性、操作简便及可重复, 国外已多有应用, 国内文献报道不多, 今后研究中可尝试运用呼气试验进行确

定动物成模的检测。

糖尿病胃肠病变的动物模型相对于制备糖尿病及其他糖尿病并发症模型, 造模周期评估手段仍需进一步的完善统一, 随着糖尿病胃肠病变发病率的增高, 其发病基础、药理机制亟需制备成熟的动物模型阐释。另外, 糖尿病胃肠病变发病受多因素影响, 单纯动物模型模拟人类糖尿病胃肠病变的结构功能改变尚存在着一定的差距, 因此, 可尽量选择自发性糖尿病动物模型, 以更符合糖尿病胃肠病变发病的自然规律, 进一步完善模型制备技术, 为不断深入地研究防治糖尿病胃肠病变提供依据和参考。

4 参考文献

- 1 Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabetorum). *Ann Intern Med* 1958; 48: 797-812 [PMID: 13521605 DOI: 10.7326/0003-4819-48-4-797]
- 2 Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley NJ, Tack J. Development and validation of a patient-assessed gastroparesis symptom severity measure: the Gastroparesis Cardinal Symptom Index. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 141-150 [PMID: 12848636 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01612.x]
- 3 Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association medical position statement: diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1589-1591 [PMID: 15521025 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.054]
- 4 Maleki D, Locke GR, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C, Melton LJ. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2808-2816 [PMID: 11025791 DOI: 10.1001/archinte.160.18.2808]
- 5 Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1989-1996 [PMID: 11525701 DOI: 10.1001/archinte.161.16.1989]
- 6 Jones KL, Russo A, Berry MK, Stevens JE, Wishart JM, Horowitz M. A longitudinal study of gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2002; 113: 449-455 [PMID: 12427492 DOI: 10.1016/S0002-9343(02)01228-7]
- 7 Punkkinen J, Färkkilä M, Mätzke S, Korppi-Tommola T, Sane T, Piirilä P, Koskenpato J. Upper abdominal symptoms in patients with Type 1 diabetes: unrelated to impairment in gastric emptying caused by autonomic neuropathy. *Diabet Med* 2008; 25: 570-577 [PMID: 18445170 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02428.x]
- 8 Kashyap P, Farrugia G. Oxidative stress: key player in gastrointestinal complications of

- diabetes. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 111-114 [PMID: 21226884 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01659.x]
- 9 Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R, Shahnavaz N, Kooby D, Staley C, Mwangi S, Jones DP, Sitaraman SV, Srinivasan S. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 131-138, e26 [PMID: 20939847 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01611.x]
- 10 Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res* 2001; 50: 537-546 [PMID: 11829314]
- 11 杨润军, 李青旺, 赵蕊. 四氧嘧啶与链脲佐菌素诱导小鼠糖尿病模型的效果比较. 西北农林科技大学学报(自然科学版) 2006; 34: 17-20
- 12 李伟, 张红, 殷松楼, 褚璇. 不同剂量链脲佐菌素诱导SD大鼠糖尿病肾病模型的研究. 徐州医学院学报 2006; 26: 52-55
- 13 Watkins CC, Sawa A, Jaffrey S, Blackshaw S, Barrow RK, Snyder SH, Ferris CD. Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression and function that is lost in diabetic gastropathy. *J Clin Invest* 2000; 106: 803 [PMID: 10995791 DOI: 10.1172/JCI8273C1]
- 14 孙泽庭, 吴光炯, 隋艳华. 四氧嘧啶和熟地诱导糖尿病胃轻瘫大鼠模型初探. 中国中医基础医学杂志 2003; 9: 37-39
- 15 田爱霞, 钱伟, 刘诗. 糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦PSD95和Synapsin- 的表达和意义. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1417-1421
- 16 侯滕菲, 徐珞. 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
- 17 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
- 18 赵超, 叶光福, 王庆堂, 秦光明, 李肇春, 张敏海, 张亦农, 汪薇曦. 对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠壁细胞和G细胞的体视学研究. 中国糖尿病杂志 1997; 5: 156-159
- 19 张亚萍, 石德红, 张宽学, 罗金燕. 糖尿病大鼠胃肠功能紊乱时 β 2-肾上腺素能受体与5-羟色胺受体表达的变化. 中国糖尿病杂志 2004; 12: 297-299
- 20 张亚萍, 张宽学, 罗金燕, 石德红. 糖尿病大鼠胃部Cajal间质细胞超微结构变化的研究. 中华消化杂志 2003; 23: 116-117
- 21 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.00785.2007]
- 22 Ariga H, Nakade Y, Tsukamoto K, Imai K, Chen C, Mantyh C, Pappas TN, Takahashi T. Ghrelin accelerates gastric emptying via early manifestation of antro-pyloric coordination in conscious rats. *Regul Pept* 2008; 146: 112-116 [PMID: 17913258 DOI: 10.1016/j.regpep.2007.08.022]
- 23 卢静, 魏良洲, 于卫星, 孔心涓, 李新华. 糖尿病大鼠胃排空功能与胃组织瘦素的关系. 胃肠病学 2008; 13: 35-38
- 24 肖万泽, 付伟, 叶松, 周毅, 毕会民, 涂晋文. 糖胃康对糖尿病胃轻瘫大鼠胃肽能神经的影响. 中国中西医结合杂志 2004; 24: 98-100
- 25 张琴, 刘文全. 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
- 26 商文静, 王继红, 陈辉, 程大林. SCF在糖尿病胃轻瘫大鼠胃壁中表达的研究. 重庆医科大学学报 2006; 31: 824-891
- 27 张喜娟, 严祥, 孙少华, 陈明, 尹红, 王薇. 糖尿病大鼠胃动力变化与胃血管变化的关系. 中国老年学杂志 2011; 31: 2260-2262
- 28 Osinski MA, Brown DR. Orphanin FQ/nociceptin: a novel neuromodulator of gastrointestinal function? *Peptides* 2000; 21: 999-1005 [PMID: 10998534 DOI: 10.1016/S0196-9781(00)00240-0]
- 29 张新华, 严祥, 赵丽, 陈明, 刘纯, 李艳芬. 孤啡肽对DGP胃动力的影响. 第四军医大学学报 2008; 29: 822-825
- 30 Choi KM, Kashyap PC, Dutta N, Stoltz GJ, Ordog T, Shea Donohue T, Bauer AJ, Linden DR, Szurszewski JH, Gibbons SJ, Farrugia G. CD206-positive M2 macrophages that express heme oxygenase-1 protect against diabetic gastroparesis in mice. *Gastroenterology* 2010; 138: 2399-2409, 2409.e1 [PMID: 20178793 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.02.014]
- 31 Ordög T, Takayama I, Cheung WK, Ward SM, Sanders KM. Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis. *Diabetes* 2000; 49: 1731-1739 [PMID: 11016458 DOI: 10.2337/diabetes.49.10.1731]
- 32 Crowell MD, Mathis C, Schettler VA, Yunus T, Lacy BE. The effects of tegaserod, a 5-HT receptor agonist, on gastric emptying in a murine model of diabetes mellitus. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 738-743 [PMID: 16185313 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00681.x]
- 33 Choi KM, Gibbons SJ, Nguyen TV, Stoltz GJ, Lurken MS, Ordog T, Szurszewski JH, Farrugia G. Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2008; 135: 2055-2064, 2064.e1-e2 [PMID: 18926825 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.003]
- 34 Asakawa A, Inui A, Ueno N, Makino S, Uemoto M, Fujino MA, Kasuga M. Ob/ob mice as a model of delayed gastric emptying. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 27-28 [PMID: 12505753 DOI: 10.1016/S1056-8727(02)00198-8]
- 35 Onoma M, Ozaki K, Yogo K, Monnai M, Muramatsu H, Kamei K, Kawabe Y, Hayashi S, Shiga T, Matsuo S, Suzuki M, Itoh Z, Omura S, Takanashi H. Mitomycin (GM-611), an orally active motilin receptor agonist, improves delayed gastric emptying in a canine model of diabetic gastroparesis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 788-796 [PMID: 18346169 DOI: 10.1111/j.1440-1681.2008.04924.x]
- 36 杨敏, 房殿春, 龙庆林, 隋建峰, 李前伟, 孙念绪, 甘露. 胃起搏对胃动力紊乱犬胃排空及胃肌电活动的影响. 中华消化杂志 2003; 23: 267-270
- 37 Takeda M, Mizutani Y, Yamano M, Tsukamoto K, Suzuki T. Gastric emptying in diabetic gastroparetic dogs: effects of SK-951, a novel prokinetic agent. *Pharmacology* 2001; 62: 23-28

- [PMID: 11150919 DOI: 10.1159/000056068]
- 38 张玉, 李昌祁, 冯佳庆, 戴红双, 张东友, 潘飒, 李秀莉, 黄晓玲, 王华, 张海梅, 刘春英. 四氧嘧啶联合饮食失节法诱导家兔糖尿病胃轻瘫模型探讨. *中国现代医生* 2008; 46: 36-37
 - 39 Ozaki K, Monnai M, Onoma M, Muramatsu H, Yogo K, Watanabe T, Oda Y, Katagiri K, Arakawa H, Itoh Z, Omura S, Takanashi H. Effects of mitemcinal (GM-611), an orally active erythromycin-derived prokinetic agent, on delayed gastric emptying and postprandial glucose in a new minipig model of diabetes. *J Diabetes Complications* 2008; 22: 339-347 [PMID: 18413164 DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2007.03.005]
 - 40 Bennink RJ, De Jonge WJ, Symonds EL, van den Wijngaard RM, Spijkerboer AL, Benninga MA, Boeckstaens GE. Validation of gastric-emptying scintigraphy of solids and liquids in mice using dedicated animal pinhole scintigraphy. *J Nucl Med* 2003; 44: 1099-1104 [PMID: 12843228]
 - 41 Symonds E, Butler R, Omari T. Noninvasive breath tests can detect alterations in gastric emptying in the mouse. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 341-344 [PMID: 12027874 DOI: 10.1046/j.1365-2362.2002.00991.x]
 - 42 Schoonjans R, Van Vlem B, Van Heddeghem N, Vandamme W, Vanholder R, Lameire N, Lefebvre R, De Vos M. The ¹³C-octanoic acid breath test: validation of a new noninvasive method of measuring gastric emptying in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 287-293 [PMID: 12061914 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2002.00334.x]
 - 43 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]
 - 44 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 [PMID: 7771415]
 - 45 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: 975-980
 - 46 Ando K, Takagi K. Solid gastric emptying mediated by the serotonin (5-HT)₃ receptor in mice is a simple marker to predict emesis. *J Toxicol Sci* 2011; 36: 23-29 [PMID: 21297338 DOI: 10.2131/jts.36.23]
 - 47 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; 7: 242-244
 - 48 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]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

