

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.09.004

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190301.1813.042.html(2019-03-05)

## 壮医药线灸对糖尿病性胃轻瘫大鼠脑肠肽 Ghrelin、CCK 的影响\*

张勇<sup>1</sup>,李蓓蕾<sup>1</sup>,梁修朗<sup>1</sup>,唐莫玲<sup>1</sup>,黄梓健<sup>1</sup>,范郁山<sup>2△</sup>

(1. 广西中医药大学研究生院, 南宁 530001; 2. 广西中医药大学针灸推拿学院, 南宁 530001)

**[摘要]** **目的** 观察壮医药线灸对糖尿病性胃轻瘫(DGP)大鼠脑肠肽胆囊收缩素(CCK)、促生长素(Ghrelin)水平的影响。**方法** 将80只SD大鼠分为空白组(生理盐水灌胃)、模型组(生理盐水灌胃)、壮医药线灸组(壮医药线灸中脘、内关、足三里、脾俞、胃俞穴)和甲氧氯普胺组(甲氧氯普胺药液灌胃),每组20只。除空白组外,其余3组大鼠均采用链脲佐菌素(STZ)配合高糖高脂饲料诱导造模。各组大鼠分别于相应措施干预15d后,检测血糖、胃排空率、小肠推进率,ELISA法检测血清Ghrelin水平及胃窦CCK水平,Western blot法检测胃窦Ghrelin的蛋白表达。**结果** 与空白组比较,模型组大鼠胃肠排空情况、Ghrelin血清水平及胃窦表达水平明显降低( $P<0.05$ ),而血糖、胃窦CCK水平升高( $P<0.05$ );与模型组比较,壮医药线灸组胃肠排空情况和血清及胃窦Ghrelin表达水平均明显升高( $P<0.05$ ),而血糖、胃窦CCK水平均降低( $P<0.05$ );与甲氧氯普胺组比较,壮医药线灸组胃肠排空情况相似,余各项指标均优于甲氧氯普胺组( $P<0.05$ )。**结论** 壮医药线灸能促进胃肠排空从而改善DGP症状,其作用机制可能与其上调血清Ghrelin水平和下调胃窦CCK水平,并促进Ghrelin在胃窦部蛋白表达相关。

**[关键词]** 糖尿病性胃轻瘫;壮医药线灸;脑肠肽;促生长素;胆囊收缩素;大鼠,Sprague-Dawley

**[中图分类号]** R29 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)09-1457-05

**Effects of medicated thread moxibustion of Zhuang medicine on brain-gut peptide Ghrelin and CCK in diabetic gastroparesis rats\***

ZHANG Yong<sup>1</sup>, LI Beilei<sup>1</sup>, LIANG Xiulang<sup>1</sup>, TANG Moling<sup>1</sup>, HUANG Zijian<sup>1</sup>, FAN Yushan<sup>2△</sup>

(1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530001, China;

2. College of Acupuncture and Massage, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530001, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the effects of medicated thread moxibustion of Zhuang medicine (MTMZ) on the levels of the brain-gut peptides Ghrelin and cholecystokinin (CCK) in rats with diabetic gastroparesis (DGP). **Methods** 80 SD rats were randomly divided into 4 groups: the normal group (intra-gastric gavage with saline), the DGP model group (intra-gastric gavage with saline), the MTMZ group [MTMZ applied at Zhongwan (CV 12), Neiguan (PC 6), Zusanli (ST 36), Pishu (BL 20) and Weishu (BL 21) points], the metoclopramide group (gavage with metoclopramide), with 20 cases in each group. The DGP model was established by intraperitoneal injection of Streptozotocin (STZ) combining with a high-glucose/high-fat diet for 8 weeks. After 15 days, blood glucose, gastric evacuation rate and small intestinal propulsive rate were measured. Ghrelin in serum and CCK in gastric antrum were determined by ELISA. The expression of Ghrelin in gastric antrum was detected by Western Blot. **Results** Compared with the normal group, gastric evacuation rate, Ghrelin expression decreased significantly in the DGP model group, whereas blood glucose and CCK level significantly increased. Meanwhile, compared with the DGP model group, gastric evacuation rate, Ghrelin expression increased and blood glucose, CCK decreased significantly in the MTMZ group ( $P<0.01$ ). The MTMZ group was similar to the metoclopramide group in gastric evacuation rate, while the other indexes were better. **Conclusion** MTMZ can promote gastro-intestinal emptying, and relieve DGP symptoms. Its underlying mechanism may be through raising serum Ghrelin and lowering gastric antrum CCK, promoting the expressions of Ghrelin related proteins in gastric antrum.

**[Key words]** diabetic gastro paresis; medicated thread moxibustion of Zhuang medicine; brain-gut peptides; ghrelin; cholecystokinin; rats, sprague-dawley

\* 基金项目: 中国中医科学院自主选题项目(ZZKF06015); 2017级研究生创新计划资助项目(YJSZ201709, YJSZ201707)。 作者简介:

张勇(1990-), 住院医师, 硕士, 主要从事针灸临床与实验研究。 △ 通信作者, E-mail: fanyushan1116@163.com。

糖尿病性胃轻瘫(diabetic gastro paresis, DGP)是以胃动力障碍、胃排空延迟为主要特征的糖尿病常见慢性并发症之一,超过 50% 的患者出现餐后饱胀感、反流、上腹不适、恶心、呕吐、厌食等,严重影响生活质量<sup>[1-2]</sup>。DGP 发病机制多认为与胃肠激素紊乱、Cajal 间质细胞病变、自主神经病变有关<sup>[3]</sup>。胃肠激素是调控胃肠运动的重要因素,近年来有关胃肠激素研究逐渐增多,有代表意义的是促生长素(Ghrelin)和胆囊收缩素(CCK)<sup>[4]</sup>。脑肠肽是同时存在于胃肠道和大脑的胃肠激素或神经肽,对胃肠道运动、感觉和分泌功能具有调控作用。Ghrelin 又称胃饥饿素,是一种促进食欲的脑肠肽,是生长激素促分泌素受体(GHSR)的内源性配体,能够促进生长激素(GH)分泌、增加食欲、促进摄食及胃肠运动<sup>[5]</sup>。CCK 是由十二指肠 I 细胞分泌的广泛分布于中枢神经系统和胃肠道的胃肠激素,作为经典脑肠肽的一员,可以通过诱发中枢饱感信号、减少摄食行为和胃肠运动而抑制食欲<sup>[6-7]</sup>。目前临床治疗 DGP 常用促胃动力药物以缓解症状,但远期疗效不佳,不良反应较多,且易产生耐药性,寻找安全有效的防治方法具有重要的临床意义<sup>[8]</sup>。近年来开展了大量的针刺治疗 DGP 的研究,证实了针刺能有效治疗 DGP<sup>[9]</sup>,而有关灸法的研究较少报道,壮医药线点灸疗法的研究尚处于起步阶段,缺乏基础研究和机制研究<sup>[10]</sup>。本实验拟从食欲兴奋剂 Ghrelin 和食欲抑制剂 CCK 这一对互相拮抗的脑肠肽作为研究的切入点,观察壮医药线点灸对 DGP 大鼠的影响,探讨壮医药线点灸治疗 DGP 的机制。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

**1.1.1 实验动物** 80 只 6 周龄清洁级 SD 大鼠,体重(231±10)g,雌雄各半,购于长沙天勤生物公司[SCXK(湘)2014-0011],所有大鼠均为同一批次,且一般体检无异常。大鼠自由饮食饮水,分笼饲养于室温(22±2)℃,湿度 50%~60%,12 h 间断光照的动物房。普通饲料和高脂饲料(蔗糖 20%、猪油 15%、奶粉 5%、鸡蛋 2%、鼠维持饲料 58%),由沈阳市前民动物实验饲料厂提供。

**1.1.2 主要试剂和仪器** 链脲佐菌素(STZ,美国 Sigma);甲氧氯普胺片(山西云鹏制药);酚红(天津光复精细化工);大鼠 Ghrelin、CCK ELISA 试剂盒(南京建成生物工程);Ghrelin 兔抗多克隆抗体(英国 Abcam);血糖仪及血糖试纸(美国强生 OneTouch);TGL-18R 台式离心机(珠海黑马);DYY-12 电泳仪、DYCZ-40AZ 转膜仪(北京六一);AX-X 射线摄影暗匣(广东粤华);酶标仪(美国 Thermo);UV-1800 紫外分光光度计(日本岛津)。

### 1.2 方 法

**1.2.1 实验分组** 通过随机数字表法将 80 只 SD 大鼠分为空白组 20 只和造模组 60 只,每组雌雄各半。

将造模成功后的 60 只 DGP 大鼠再次随机分成模型组、甲氧氯普胺组、壮医药线点灸组,每组 20 只。

**1.2.2 DGP 大鼠模型建立** 空白组大鼠给予普通饲料,造模组大鼠给予高脂高糖饲料喂养 8 周;第 9 周,造模组大鼠予 2%STZ 溶液(55 mg/kg)一次性腹腔注射破坏胰岛细胞,并于注射后 12、24、72 h 采集鼠尾静脉血测血糖值,选择空腹血糖(FGB)≥16.65 mmol/L 的成模大鼠纳入实验<sup>[11]</sup>。

**1.2.3 实验方法** 空白组、模型组灌胃同体积 0.9%氯化钠溶液;甲氧氯普胺组灌胃同体积 1.7%甲氧氯普胺溶液,连续 15 d,每次用药体积按 100 g 体质量 1 mL 换算,实验期间各组大鼠予普通饲料自由进食、饮水。壮医药线点灸组:选取直径 0.7 mm 的 2 号线(由广西中医药大学第一附属医院提供)统一采用重手法点灸,点灸方法参考《壮医药线点灸学》<sup>[12]</sup>按持线-点火-施灸步骤操作,每穴点灸 3 壮(线头火星对准穴位,一按火灭即起为 1 壮),连续 15 d。施灸处方:“中脘”“内关”“足三里”“脾俞”“胃俞”均为双侧;取穴方法参考李忠仁<sup>[13]</sup>制订的“动物针灸穴位图谱”及解剖学定位。

**1.2.4 样品制备和指标检测** 各组大鼠治疗 15 d 后,禁食 24 h、禁水 2 h,采集大鼠尾静脉血测 FBG 水平,然后用 2 mL 酚红溶液(0.5 mg/mL)灌胃,30 min 后以 10%水合氯醛麻醉大鼠,打开腹腔经腹主动脉采血,以 3 000 r/min 离心 10 min 后取上清液,ELISA 法检测血清 Ghrelin 水平。采血结束后,结扎贲门和幽门,取出大鼠全胃,冲洗胃内容物,定容 20 mL,加入 0.5 mol/L 氢氧化钠 20 mL 静置取上清液,再加入 20%三氯乙酸去除蛋白,离心取上清液在 560 nm 波长紫外分光光度计下检测吸光度值(OD)。用镊子轻轻取出上至幽门、下至回盲瓣的小肠管并将小肠拉直铺于白纸上,用直尺测量幽门到酚红染成红色末端距离(a)及幽门到回盲瓣全长(A),取二者之比即为小肠推进率。测量结束后,从大鼠全胃中剪取小段胃大弯组织,剪碎加 PBS 制成组织匀浆液,经研磨、离心、取上清液,用 ELISA 法检测胃窦 CCK 水平;另剪取小段胃窦组织置于冻存管,保存在-80℃冰箱备用。胃排空率计算公式如下:

$$\text{胃排空率} = (1 - \text{实测酚红 OD 值} / \text{标准酚红 OD 值}) \times 100\%$$

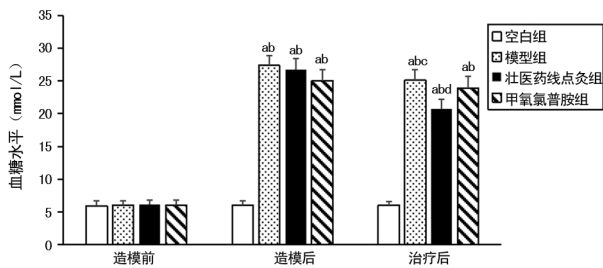
**1.2.5 Western blot 检测胃窦组织 Ghrelin 的表达水平** 取出冻存的胃窦组织,加入 RIPA 裂解液充分裂解、匀浆、离心提取蛋白,并进行电泳、湿转膜,分别加入一抗、二抗,ECL 发光液显色后将膜置于发光体系中检测、显影冲洗保存,以目的条带和  $\beta$ -actin 条带灰度值比值进行相对定量分析。

**1.3 统计学处理** 所有数据采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。本实验的各组计量资料均服从正态分布,方差齐,两样本均数采用  $t$

检验,组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

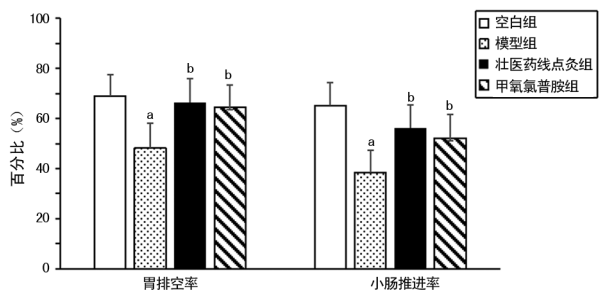
**2.1 各组大鼠血糖水平比较** 造模后与空白组比较,模型组、壮医药线点灸组、甲氧氯普胺组大鼠血糖水平明显升高( $P < 0.01$ );与同组造模前比较,血糖水平也明显升高( $P < 0.01$ )。经 15 d 治疗后,壮医药线点灸组与模型组相比,血糖水平明显下降( $P < 0.01$ ),且与本组造模后相比,血糖水平也明显下降( $P < 0.01$ );而甲氧氯普胺组与模型组血糖水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 1。



$a: P < 0.01$ , 与造模前比较;  $b: P < 0.01$ , 与空白组比较;  $c: P < 0.01$ , 与壮医药线点灸组比较;  $d: P < 0.01$ , 与本组造模后比较

图 1 各组大鼠血糖水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

**2.2 各组大鼠胃排空率与小肠推进率比较** 与空白组比较,模型组大鼠的胃排空率及小肠推进率明显降低( $P < 0.01$ );与模型组比较,壮医药线点灸组、甲氧氯普胺组大鼠胃排空率及小肠推进率明显增强( $P < 0.01$ );而壮医药线点灸组与甲氧氯普胺组大鼠胃排空率及小肠推进率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 2。



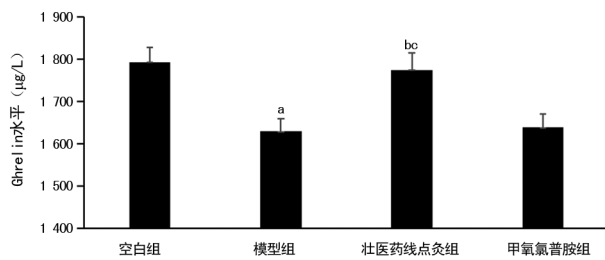
$a: P < 0.01$ , 与空白组比较;  $b: P < 0.01$ , 与模型组比较

图 2 各组大鼠胃排空率及小肠推进率比较( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

**2.3 各组大鼠 Ghrelin、CCK 水平比较** 与空白组比较,模型组大鼠血清 Ghrelin 水平明显减少( $P < 0.01$ ),胃窦 CCK 水平明显增加( $P < 0.01$ );与模型组比较,壮医药线点灸组大鼠血清 Ghrelin 水平明显增加( $P < 0.01$ ),胃窦 CCK 水平明显降低( $P < 0.01$ );与甲氧氯普胺组比较,壮医药线点灸组大鼠血清 Ghrelin 水平增加( $P < 0.05$ ),胃窦 CCK 水平降低( $P < 0.05$ ),见图 3、4。

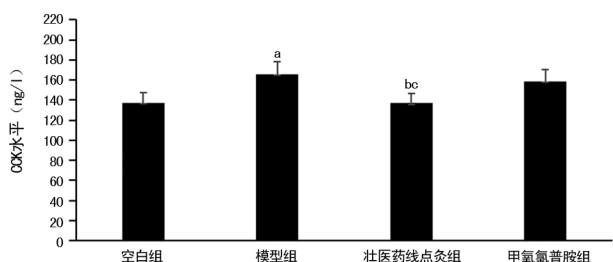
**2.4 各组大鼠胃窦组织 Ghrelin 蛋白表达水平比较** 与空白组比较,模型组大鼠胃窦组织 Ghrelin 蛋

白表达明显降低( $P < 0.05$ );与模型组比较,壮医药线点灸组大鼠胃窦组织 Ghrelin 蛋白表达明显上升( $P < 0.05$ );甲氧氯普胺组与模型组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 5。



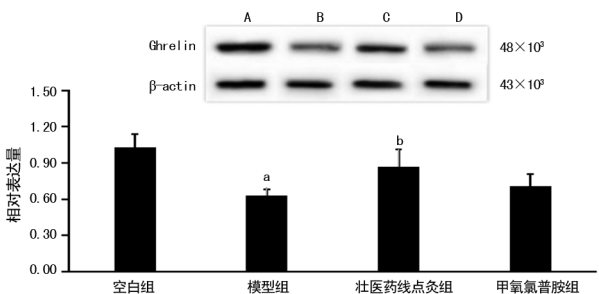
$a: P < 0.01$ , 与空白组比较;  $b: P < 0.01$ , 与模型组比较;  $c: P < 0.05$ , 与甲氧氯普胺组比较

图 3 各组大鼠血清 Ghrelin 水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )



$a: P < 0.01$ , 与空白组比较;  $b: P < 0.01$ , 与模型组比较;  $c: P < 0.05$ , 与甲氧氯普胺组比较

图 4 各组大鼠胃窦 CCK 水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )



A 空白组, B 模型组, C 壮医药线点灸组, D 甲氧氯普胺组。  $a: P < 0.05$ , 与空白组比较;  $b: P < 0.05$ , 与模型组比较

图 5 各组大鼠胃窦 Ghrelin 蛋白表达水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

## 3 讨论

近年来,随着生活水平的提高、饮食结构的改变,糖尿病的发病率在世界范围内快速增长,已成为继心血管疾病和肿瘤之外的第三大非传染性疾病。DGP 是糖尿病最常见的胃肠道并发症,不仅会引起顽固性呕吐、厌食、营养不良,而且影响口服药物吸收变化,造成血糖难以控制,甚至造成餐后低血糖危险、电解质紊乱、难治性糖尿病的发生<sup>[14]</sup>。DGP 归属于壮医学理论的“谷道病”范畴,其病机是谷道虚损、毒邪阻滞“龙路”、“火路”气机、“巧坞”淤滞,其根本治法是调气补虚解毒<sup>[10]</sup>。“足三里”是胃之下合穴,“合治内腑”,擅长治疗胃肠系统疾患;“内关”是止呕要穴,有和降逆,消积导滞之效;“脾俞、胃俞”是脾胃二脏的背俞穴,可外散水湿于膀胱经,内调脾胃之气,与胃俞募

穴、“腑会”中脘穴“俞募配穴”，一阴一阳，可使清阳上升、浊阴下降，恢复脾胃气机升降。有研究表明，使用上述 5 穴均能增强胃动力，改善胃肠功能<sup>[15-16]</sup>。通过独特壮药浸泡的壮医药线灸以上诸穴，既能发挥针灸疏通经络、健脾和胃的作用，又能调气补虚、化食解毒，使“壮医三气”复归同步。

DGP 发生的本质是胃肠功能的紊乱，表现在消化间期推进性复合波(MMC)Ⅲ期消失，餐后胃、十二指肠收缩不协调，幽门括约肌痉挛，胃排空异常<sup>[3]</sup>；而脑肠肽通过迷走神经介导，可以在中枢和外周途径上对胃运动和胃排空进行精细调节，对胃肠功能的调节起重要调控作用<sup>[4,17]</sup>。Ghrelin 是第一种被证明能刺激进食的循环激素，具有诱发 MMCⅢ期收缩、提高胃窦幽门协调运动、促进胃肠蠕动的的作用，通过与其受体 GHSR 结合后在中枢和外周途径发挥作用<sup>[18]</sup>。在大脑中，Ghrelin 与受体 GHSR 结合后激活下丘脑弓状核(Arc)-外侧隔核 Ghrelin 神经通路<sup>[19]</sup>、海马 CA1 区-下丘脑 Arc Ghrelin 神经通路<sup>[20]</sup>，下丘脑外侧区-延髓迷走神经复合体-迷走神经轴等多个中枢神经核团，并最终激活神经肽 Y/刺鼠色蛋白相关蛋白神经元(NPY/AGRP)<sup>[21]</sup>，上调胃牵张敏感神经元放电活动<sup>[22]</sup>，从而介导胃肠运动和多食行为；并且 Ghrelin 受体阻滞剂(D-Lys3-GHRP-6)可完全阻断上述神经通路的激活及胃牵张敏感神经元放电效应<sup>[23]</sup>。在外周途径中，Ghrelin 通过与分布在肌间神经丛、黏膜下神经丛、迷走神经传入纤维上的 GHSR 受体结合促进胃酸分泌和胃肠蠕动，协调胃窦、幽门与十二指肠运动，此过程可被阿托品和迷走神经切断术所阻断<sup>[24]</sup>。

CCK 作为一种经典的脑肠肽，不仅参与胃肠功能的调节，同时对中枢神经系统饱感信号产生、食欲调节方面有着重要作用<sup>[25]</sup>。在大脑中，CCK 作为一种饱感信号，通过激活“下丘脑背内侧核(DMH)CCK-NPY”信号通路，上调下丘脑室旁核(PVN)促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)基因表达，抑制 Arc NPY 表达，激活外周饱感传入枢纽阿片黑色神经元(POMC)，发挥控制摄食和能量代谢平衡作用<sup>[26-27]</sup>；而对 CCK 受体基因先天缺失(OLETF)大鼠的研究也表明，CCK 受体缺失引起 DMH NPY 高度表达促进了 OLETF 大鼠肥胖和糖尿病形成<sup>[28]</sup>。外周途径中，CCK 一方面与分布在胃窦、幽门、小肠黏膜上及肠道分支迷走传入神经上的受体结合，松弛近端胃窦、增加胃的顺应性，提高幽门括约肌紧张度，抑制胃窦和近端十二指肠蠕动，从而延缓胃排空；另一方面，通过促进胆囊收缩和胰腺分泌，提高胰酶活性，有助于脂肪和蛋白的消化吸收，从而抑制进食；并且生理或药物剂量的 CCK 均能抑制进食后的胃排空<sup>[7,29]</sup>。

有临床实验发现，DGP 患者往往伴随着脑肠肽 Ghrelin 和 CCK 紊乱，而静脉注射 Ghrelin 激动剂能明显改善 DGP 患者食欲缺乏，对于结肠部分切除术

后肠梗阻也有良好的治疗效果<sup>[30]</sup>；此外，静脉注射 CCK 能减少肥胖患者摄食量，基于 CCK 的方法可治疗肥胖<sup>[31]</sup>。相关实验证明，电针足三里等穴可上调胃窦部 Ghrelin、GHSR mRNA 表达，降低胃窦 CCK 水平<sup>[3,32]</sup>。本研究结果显示，胃肠运动功能下降与胃窦部 Ghrelin 和 CCK 分泌紊乱、Ghrelin 蛋白表达下降相关，与上述研究结果一致。并且，经壮医药线灸干预后，壮医药线灸组大鼠胃排空率和小肠推进率提高，胃窦 Ghrelin 水平及蛋白表达水平增加，胃窦 CCK 水平下降，提示壮医药线灸“中脘”等穴改善胃运动的机制可能是上调血清 Ghrelin 水平并下调胃窦 CCK 水平，促进 Ghrelin 在胃窦部蛋白表达，通过中枢和外周途径调节脑肠肽分泌紊乱状态。然而，这一过程涉及到的机制十分复杂，尚有待后续进一步研究。

## 参考文献

- [1] VANORMELINGEN C, TACK J, ANDREWS C N. Diabetic gastroparesis[J]. Br Med Bull, 2013, 105(1): 213-218.
- [2] HORVÁTH V J, IZBÉKI F, LENGYEL C, et al. Diabetic gastroparesis: functional/morphologic background, diagnosis, and treatment options[J]. Curr Diab Rep, 2014, 14(9): 527-528.
- [3] 高炎, 卢刚, 王雅媛, 等. 针刺治疗糖尿病胃轻瘫机制研究进展和思考[J]. 针刺研究, 2017, 42(4): 367-371.
- [4] 刘晓娜, 吴兴全, 王富春. 胃肠激素与糖尿病胃轻瘫发病机制的关系研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(1): 209-212.
- [5] 唐健, 林江. Ghrelin 与胃肠道疾病关系的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(35): 5447-5453.
- [6] Rehfeld J F. Cholecystokinin-from local gut hormone to ubiquitous messenger[J]. Front Endocrinol, 2017, 8(1): 47-57.
- [7] 王鑫, 陈京, 白波. 胆囊收缩素及受体调节食欲研究进展[J]. 济宁医学院学报, 2015, 38(4): 278-280, 285.
- [8] LIU H, YU B, ZHANG M, et al. Treatment of diabetic gastroparesis by complementary and alternative medicines[J]. Medicines, 2015, 2(3): 212-219.
- [9] 吴雪芬, 岳增辉, 郑雪娜. 中医外治法治疗糖尿病胃轻瘫的临床研究进展[J]. 针灸临床杂志, 2017, 33(6): 65-67.
- [10] 张卉, 苗芙蓉, 罗钰莹, 等. 壮医药线灸疗法对糖尿病性胃轻瘫大鼠胃窦 Cajal 间质细胞的影响[J]. 针刺研究, 2015, 40(2): 104-107.
- [11] 吴雪芬, 陈小丽, 郑雪娜, 等. 不同刺激强度电针对糖尿病胃轻瘫大鼠胃肠运动功能及胃窦平滑肌 Ras 同源物基因组成员 A/相关卷曲螺旋蛋白激酶信号表达的影响[J]. 针刺研究, 2018, 43(3): 169-174.
- [12] 黄瑾明, 林辰. 壮医药线灸学[M]. 南宁: 广西民族出版社, 2006: 19-21.
- [13] 李忠仁. 实验针灸学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 255-257.

- [14] 冯日露,麻静. 糖尿病胃轻瘫的发病机制、诊断和治疗研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版),2016,36(5):761-766.
- [15] 殷茵. 不同次序电针足三里、中脘调节小鼠胃运动的效应特征及其自主神经机制[D]. 南京:南京中医药大学,2017.
- [16] 孟醒,齐淑兰. 针灸治疗消化性溃疡病的选穴规律研究[J]. 中国针灸,2016,36(4):437-441.
- [17] 孙晓芬,程卫东,段永强. 脾虚大鼠血清及胃组织中胃肠激素 SS、GAS 和 CCK 的变化及中药干预研究[J]. 时珍国医国药,2014,25(3):756-758.
- [18] 朱建森,成志锋,李雨泽,等. Ghrelin, CGRP, NT 对胃肠作用的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2014,14(16):3191-3193.
- [19] YAN C H, LUO X U, GAO S L, et al. Effect of ghrelin in septal nucleus on gastric motility of diabetic gastroparesis rats and its potential mechanism regulated by hypothalamic arcuate nucleus[J]. Chin J Pathophysiol, 2014, 30(3):486-493.
- [20] 高海霞. 海马-下丘脑弓状核 Ghrelin 神经通路构成及对胃运动的影响研究[D]. 青岛:青岛大学,2012.
- [21] ANDREWS Z B, LIU Z W, WALLINGFORD N, et al. UCP2 mediates ghrelin's action on NPY/AgRP neurons by lowering free radicals. [J]. Nature, 2008, 454(7206):846-851.
- [22] XU L, QU Z, GUO F, et al. Effects of ghrelin on gastric distention sensitive neurons in the arcuate nucleus of hypothalamus and gastric motility in diabetic rats[J]. Peptides, 2013, 48(5):137-146.
- [23] KHAZALI H, MAHMOUDI F. The anti-obesity effect of D-Lys3- GHRP-6 peptide, GHSR receptor antagonist in rats[J]. Int J Endocrinol Metab, 2013, 14(5):484-491.
- [24] 杨成广,袁青领,于嵩,等. ghrelin/ghrelin 受体途径参与大鼠小肠动力的外周作用[J]. 中华实验外科杂志,2012,29(3):446-448.
- [25] 薛亚楠,曲怡,王建波,等. 针刺“足三里”穴对脾气虚模型大鼠下丘脑及小肠组织 CCK、CCK-AR 表达的影响[J]. 针灸临床杂志,2017,33(1):46-49.
- [26] KIM Y J, SCHROEDER M, LIANG N C, et al. Effects of early postnatal environment on hypothalamic gene expression in OLETF rats[J]. PLoS one, 2017, 12(6):e0178428.
- [27] 陈洁. 中枢注射 CCK 对大鼠摄食行为以及相关神经元功能的影响[D]. 杭州:浙江大学,2007.
- [28] NAKAMURA H, ISHIGAMI T, KAWASE Y, et al. Effects of acupuncture stimulation on blood glucose concentration in the otsuka long-evans tokushima fatty (OLETF) rat, an animal model for type-2 diabetes mellitus[J]. Med Sci Monit Basic Res, 2014, 20(5):70-75.
- [29] 魏立民,任路平,李海英. 八肽胆囊收缩素对肥胖大鼠血脂、胰岛素抵抗及腹内脂肪的影响[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(26):33-36.
- [30] 马国光,郭鸿,李斌. 脑肠肽 ghrelin 在胃肠功能中的研究进展[J]. 肠外与肠内营养,2011,18(6):377-379.
- [31] 孙晓宇,郭汝涛,张洪涛. 胃肠激素与肥胖关系的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2015,15(14):2786-2789.
- [32] 林亚平,万全荃,彭艳. 电针对糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦促生长素 mRNA、生长激素促分泌素受体 mRNA 表达的影响[J]. 针刺研究,2015,40(4):290-295.

(收稿日期:2018-09-12 修回日期:2019-01-26)

(上接第 1456 页)

- [6] TAVERNA S, FLUGY A, SAIEVA L, et al. Role of exosomes released by chronic myelogenous leukemia cells in angiogenesis[J]. Int J Cancer, 2012, 130(9):2033-2043.
- [7] YAN Y M, FU G Z, YE Y F, et al. Exosomes participate in the carcinogenesis and the malignant behavior of gastric cancer[J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 52(5):499-504.
- [8] 骆阳,孟民杰,刁志宏. Liquid biopsies in cancer[J/CD]. 转化医学电子杂志,2017,4(9):48-54.
- [9] ZHANG H G, GRIZZLE W E. Exosomes: a novel pathway of local and distant intercellular communication that facilitates the growth and metastasis of neoplastic lesions[J]. Am J Pathol, 2014, 184(1):28-41.
- [10] WHITESIDE T L. Tumor-derived exosomes and their role in cancer progression[J]. Adv Clin Chem, 2016, 74(1):103-141.
- [11] SUNG B H, WEAVER A M. Exosome secretion promotes chemotaxis of cancer cells[J]. Cell Adh Migr, 2017, 11(2):187-195.
- [12] 卜宁,孙秉中,李奇灵,等. Exosomes 对 L1210 肿瘤细胞攻击的免疫保护作用研究[J]. 临床血液学杂志,2006(6):358-361.
- [13] 王东关,孙善珍,王振光,等. 肿瘤 exosome 诱导的细胞毒性 T 细胞的特异性杀伤作用[J]. 山东大学学报(医学版),2006,44(2):213-216.
- [14] GREENING D W, GOPAL S K, XU R, et al. Exosomes and their roles in immune regulation and cancer[J]. Semin Cell Dev Biol, 2015, 40(1):72-81.
- [15] MAHMOODZADEH HOSSEINI H, HALABIAN R, AMIN M, et al. Exosome-based drug delivery system for cancer therapy: from past to present[J]. Cancer Biol Med, 2015, 12(3):150-162.
- [16] AL-HAZMI N, ALHAZZAZI T, WILLIAMS G, et al. DNA replication licensing factor MCM2, geminin, and Ki67 define proliferative state and are linked with survival in oral squamous cell carcinoma[J]. Eur J Oral Sci, 2018, 126(3):186-196.
- [17] VALENTINO A, RECLUSA P, SIRERA R, et al. Exosomal microRNAs in liquid biopsies: future biomarkers for prostate cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2017, 19(6):651-657.
- [18] 朱磊,李响,刘朋飞. Exosomes 在肿瘤免疫方面的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志,2010,23(4):441-444.

(收稿日期:2018-07-28 修回日期:2018-12-08)