

糖尿病性胃肠病研究进展

张蕊, 刘婷, 李振玉, 乔成栋

兰州大学第一医院老年病一科, 甘肃 兰州 730000

摘要: 糖尿病患者常患有糖尿病性胃肠病, 存在胃肠道相关的功能障碍和并发症。糖尿病所致的肠神经系统、自主神经系统、中枢神经系统病变在糖尿病性胃肠病发生中起重要作用。糖尿病性胃肠病的临床症状多样且缺乏特异性, 其诊断需要排除器质性病变及食物、药物等因素后, 进行胃肠道功能检查; 其治疗方式主要是控制血糖、饮食管理、对症治疗。本文从糖尿病性胃肠病发病机制、诊断、治疗方面对糖尿病性胃肠病的研究进展进行综述。

关键词: 糖尿病性胃肠病; 发病机制; 胃轻瘫; 胃食管反流; 便秘; 腹泻

中图分类号: R 587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)08-1138-05

国际糖尿病联盟数据表明, 截至 2015 年, 全世界有超过 4.15 亿人患有糖尿病; 2040 年预计将增至 6.42 亿^[1]。且在糖尿病患者中, 三分之二有消化道症状^[2]。糖尿病性胃肠病的临床症状包括反酸、恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻、便秘等, 会影响患者血糖控制、增加营养不良的风险, 引起焦虑、抑郁等心理问题, 还会减低患者生活质量、增加社会经济负担^[3-4]。且糖尿病性胃肠病的临床症状缺乏特异性, 临床诊断比较困难, 会引起误诊、漏诊。因此, 应关注糖尿病患者的胃肠道并发症, 并给予干预。本文从糖尿病性胃肠病发病机制、诊断、治疗方面作一综述, 以期对该病的临床诊治提供参考。

1 糖尿病性胃肠病发病机制

糖尿病性胃肠病的具体发病机制现仍未完全明确, 神经微环境的变化被认为是主要发病机理。下面将分别从肠神经系统、中枢神经系统、自主神经系统叙述该病的发病机制。

1.1 肠神经系统的变化 在糖尿病患者中, 长期高血糖水平使胃肠道神经系统微环境发生变化, 如发生氧化应激、炎症, 神经生长因子、神经递质、局部激素减少, 脂肪酸水平增加等^[5]。其次, 短链脂肪酸可阻止细菌从肠道进入肠系膜脂肪组织和血液而引起的炎症反应, 其减少也参与糖尿病性胃肠病的发生; 短链脂肪酸由肠道内细菌分解纤维产生, 由于肠道菌群改变及摄入纤维减少, 短链脂肪酸生成减少, 使短链脂肪酸的胃肠道抗炎作用减弱^[6]。肠神经系统中肠神经元、Cajal 间质细胞、肠神经胶质细胞和平滑肌细胞可受到上述变化的影响。同外周神经系统一样, 肠神经系统在持续高血糖下, 会产生晚期糖基化终产物, 发生氧化应激、炎症, 最终引起细胞死亡^[7]。肠运动神经元的损伤会影响胃肠道平滑肌收缩功能; Cajal 间质细胞的损伤, 会引起胃肠道肌肉收缩频率减低; 肠神经胶质细胞功能减低, 会减弱其神经营养支持、免疫抑制和抗炎作用^[8]。

1.2 中枢神经系统的变化 高血糖及严重、长期低血糖会损

伤大脑神经元细胞、脑血管等结构, 损伤大脑中与肠道调节相关区域的微观结构, 影响胃肠功能, 而产生胃肠道症状; 但尚不清楚糖尿病胃肠病症状在多大程度上由中枢神经病变引起。恶心、呕吐、腹痛、餐后饱胀感等异常胃肠道症状与大脑岛叶、扣带回等结构改变及神经元活动相关^[9]。中枢神经系统病变可能继发于周围神经病变, 大脑的传入信息减少, 使中枢神经系统发生适应性萎缩; 中枢神经系统的超兴奋性及其对传入信息的异常处理也参与胃肠道症状产生^[3,8]。

1.3 自主神经系统的变化 自主神经系统由交感神经系统、副交感神经系统组成, 而内脏运动副交感神经是迷走神经的重要组成部分, 参与腹腔脏器活动的调节。胃肠道自主传入和传出信号通过迷走神经与大脑相连, 形成脑肠轴。糖尿病患者和糖尿病动物模型中, 连接大脑与胃肠道的交感神经节和迷走神经副交感神经节的神经元数量减少, 且其轴突的结构发生改变; 自主神经病变, 影响迷走神经, 降低胃肠道功能^[8]。心率变异性可评估自主神经功能, 糖尿病自主神经病变患者心率变异性与胃肠道症状的程度高度相关, 也说明自主神经病变可能参与胃肠道的症状发病^[10]。内脏痛觉过敏也与自主神经功能相关^[11], 类似的机制可能也存在于糖尿病性胃肠病中。

2 诊断

糖尿病性胃肠病的消化道症状可通过量表评估, 如胃肠道症状结构化评估量表等^[12]。2 型糖尿病患者中, 胆结石、胃食管反流病、消化系统恶性肿瘤的发生率增高^[13], 这些疾病也会引起各种消化道症状。糖尿病性胃肠病可累及整个消化道, 临床症状缺乏特异性, 很难与消化系统器质性病变所致症状区分。此外自身免疫性自主神经病也会引起一些消化道症状^[14]。故在有胃肠道症状的糖尿病患者中, 应采用适当的检验、内镜、影像等方式排除上述病变。若检验、检查结果无异常, 且一些针对胃肠道症状的对症治疗无效时, 可行胃肠道功能检测。胃肠道功能检测不能解释糖尿病性胃肠病在胃肠

道功能障碍的发病中起多大作用,故诊断时也应充分考虑其他导致胃肠道症状原因。

3 胃肠道功能检测方式

闪烁显像通过患者进食^{99m}Tc 等放射性物质标记的食物,在体外采集胃肠道不同时间段放射性物质分布图像,以此来了解胃肠道排空情况;该方法是测量胃排空的参考标准,现已提出胃排空闪烁显像的标准方案及正常参考数值^[15]。¹³C-呼气试验也可用于胃排空检查,摄入¹³C 标记的食物,胃排空后¹³C 经肝脏代谢,最终以¹³CO₂ 由肺排出;餐后多个时间点采集呼气标本中¹³C 和¹²C 的比率可反映胃排空功能;该试验简单易行,可作为闪烁显像替代方法^[14]。无线运动胶囊是一种口服的数据记录胶囊,通过连续监测整个胃肠道的压力、pH 值、温度变化,来估计该胶囊通过不同胃肠道节段的时间,由此了解胃肠道运动功能;然而由于无线运动胶囊体积大、难以消化,不会与进食的食物一起排空,而是通过消化间期的移行性复合运动从胃中排出,其与胃内食物排空的关系不大;评估胃排空是应考虑上述因素^[14]。肠道菌群失衡会影响肠道 pH 值^[16],无线运动胶囊对 pH 值的检测可间接评估肠道微生物菌群情况。美国食品药品监督管理局已经批准该方法用于胃排空延迟的诊断^[17]。但因无法明确无线运动胶囊在胃肠道的具体位置,不能获得该胶囊在胃肠道中的详细信息。3D 传输系统也可评估胃肠运动状态,患者口服 3 个电磁胶囊后,通过体外传感器和分析软件来明确胶囊在肠道节段的具体位置、运输时间、速度、运动方向,根据解剖学信息评估胃肠道的运动状态^[18]。

对于胃肠道功能严重受损,临床症状明显的患者,可通过腔内测压法来明确胃肠道各节段的收缩功能,但该检查是侵入性的,通常为二线检查方法,仅在专业化的中心使用^[14]。糖尿病胃轻瘫患者行胃全层肌肉活检后发现细胞异常^[19],故症状严重的患者可行组织学检查。另外,体表胃电图可协助胃轻瘫诊断;乳果糖 H₂ 呼气试验可用于评估小肠运输功能,但精确度不高;不透射线标记可评估结肠运输时间;恒压器可评估结肠的顺应性、张力和收缩力;球囊排出实验可判断肛门括约肌功能;排便造影可明确直肠、肛管功能;侵入性胃肠道肌电图检查也可协助诊断,但需要麻醉及腹腔镜支持,临床使用受限^[14]。

4 治疗

4.1 血糖管理 加强糖尿病患者的血糖控制可阻止周围神经病变进展^[20],其他神经组织可能也存在相似机制,积极控制血糖可能对肠神经、自主神经、中枢神经系统起保护作用,能减缓糖尿病性胃肠病进展。血糖浓度急剧变化会影响胃肠道运动功能和肠道感觉,减少血糖的波动也有神经保护作用^[21]。糖尿病性胃肠病患者应控制饮食、改善生活方式,严格控制血糖。连续血糖监测及给予胰岛素依赖患者胰岛素泵治疗有利于严格的血糖管理^[22]。

4.2 饮食管理 糖尿病性胃肠病患者存在脱水、营养不良的风险^[23],且不合理饮食也会引胃肠道症状,故患者应合理膳

食,口服为首选方式,但若症状严重,可给予肠内或肠外营养。食物颗粒的直径影响胃排空,为了加速胃排空,糖尿病胃轻瘫病人建议小颗粒饮食,且使用胰岛素的糖尿病胃轻瘫患者,由于胃排空缓慢,易发生餐后低血糖,小颗粒饮食可以避免低血糖发生^[24]。脂肪可减慢胃排空,纤维可增加腹胀及饱食感,胃轻瘫建议低脂肪、低纤维饮食;另外还建议胃轻瘫患者分餐、进食液体含量较多食物^[25]。

4.3 糖尿病性胃肠病治疗 糖尿病性胃肠病无法治愈,治疗的目的是缓解症状,延缓疾病进展;可给予药物等进行对症治疗。该病可能会影响口服药物的吸收^[26],其原因有以下几种:胃肠道运动障碍影响药物运输时间,肠道微生物群改变影响肠道 pH 值及药物代谢,肠道分泌功能障碍影响肠道水分含量,胃肠道壁结构重塑影响肠道转运蛋白和胃肠道壁的代谢,微血管血流量减少影响药物吸收和全身循环等^[8]。故药物治疗时,应考虑因药物吸收障碍引起的疗效欠佳。

4.3.1 胃轻瘫治疗 胃轻瘫患者胃排空延迟,出现饱胀、恶心、呕吐等不适,其治疗主要是增加胃动力、促进胃排空。甲氧氯普胺及多潘立酮是多巴胺受体拮抗剂,可促进胃排空,缓解恶心、呕吐、腹胀等症状,但甲氧氯普胺有中枢神经系统副作用,多潘立酮会引起长期 QT 综合征及心律失常,使用时应谨慎^[27]。红霉素是胃动素受体及胆碱能受体激动剂,可改善胃排空,但由于胃动素受体的下调,治疗 2 周后会产生快速耐受,且许多药物会干扰红霉素代谢,增加红霉素血浆浓度,而增加室性心律失常和猝死的风险^[17]。三环类抗抑郁药对改善胃轻瘫症状存在争议,在功能性消化不良患者中,阿米替林虽不能改善胃排空,但能改善腹痛、饱胀等症状^[28],但多中心临床试验表明去甲替林不能改善胃轻瘫患者的症状^[29]。胃饥饿素是胃促动力激素,能促进胃排空^[30],还能刺激小肠释放 GLP-1 而促进消化^[31],Relamorelin 是一种胃饥饿素受体激动剂,能加速胃排空、小肠及结肠转运^[32],但还需进一步研究胃饥饿素及胃饥饿素受体激动剂的促胃肠动力作用。5-羟色胺 4 受体激动剂也有促胃蠕动作用,西沙必利对该受体缺乏选择性,有延长 QT 间期、增加致死性心律失常的风险,普卢卡必利是高选择性 5-羟色胺 4 受体激动剂,与主要不良心血管事件的增加无关,通过增加胃动力治疗糖尿病胃轻瘫^[17,33]。胃电刺激可改善胃轻瘫的恶心、呕吐等症状,改善胃排空;其机制是通过调节迷走神经功能来降低胃对容量扩张的敏感性,或通过激活迷走神经传入通路而影响中枢神经系统对恶心及呕吐的控制^[34]。但该治疗方式是侵入性的,会发生感染等并发症。另外,胃轻瘫的治疗还包括腹腔内注射肉毒杆菌毒素、内镜下植入幽门支架、幽门成型术等^[17]。

4.3.2 胃食管反流病治疗 糖尿病患者中食管运动障碍比胃轻瘫更常见^[35]。质子泵抑制剂常用于治疗胃食管反流病,但长时间服用二甲双胍的 2 型糖尿病患者,同时服用质子泵抑制剂,发生维生素 B12 缺乏的机会增高^[36]。胃食管反流病的促食管动力治疗与胃轻瘫促动力治疗相似,可给予甲氧氯普胺、多潘立酮等多多巴胺受体拮抗剂;莫沙必利等选择性 5-羟色胺受体激动剂,会增加食管蠕动,还对食管下括约肌松弛有影响;红霉素也可改善糖尿病患者食管运动能力^[37-38]。

4.3.3 便秘治疗 糖尿病性胃肠病患者便秘可先给予乳果糖、硫酸镁、聚乙二醇等渗透性药物;若效果不佳,可给予刺激性药物,如番泻叶等,另外鲁比前列酮是一种氯离子通道活化剂,可增加结肠分泌,增加糖尿病相关性便秘患者自发排便^[39]。还可给予促肠动力药物;普卢卡必利可改善结肠运动、缩短结肠转运时间、增加自发排便^[33]。吡斯的明和新斯的明是胆碱酯酶抑制剂,能改善糖尿病便秘患者结肠功能^[40],作用机理是通过减少乙酰胆碱降解,改善肌间神经丛和神经肌肉接头处的神经传递来增加胃肠动力。但若神经病变致乙酰胆碱释放受阻,其疗效减弱,糖尿病性胃肠病存在神经系统病变,乙酰胆碱酯酶抑制剂的疗效可能受限^[41]。转葡萄糖苷酶通过改善改变肠道微生物群,增加粪便乙酸水平,改善 2 型糖尿病患者排便障碍^[42]。亚麻籽和洋车前草能改善 2 型糖尿病患者的便秘症状、减轻体重、降低血糖和血脂,且亚麻籽疗效更好^[43]。震动胶囊通过与肠道壁碰撞,增加肠蠕动,增加功能性便秘患者的结肠运输;但该治疗方式仍需优化^[44]。

4.3.4 腹泻及大便失禁治疗 糖尿病患者慢性腹泻患病率较高^[45]。达格列净、阿卡波糖、二甲双胍等降糖药物会引起腹泻,若是降糖药物引起,可调整降糖方案,若排除药物因素,治疗方式包括饮食评估、止泻治疗。阿片受体激动剂洛哌丁胺可减少肠蠕动,常用于慢性腹泻,但在糖尿病人群中的疗效不明^[46]。另外腹泻与小肠细菌过度生长、胆汁酸异常、胰腺功能不全等相关,可给予利福昔明等抗生素,胆汁酸螯合剂,酶补充剂等治疗^[8,47]。 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂可乐定通过抑制肠道分泌、抑制肠道蠕动来治疗糖尿病患者的腹泻;但有低血压等心血管副作用^[48]。糖尿病患者大便失禁风险增高,可由腹泻恶化、糖尿病神经病变引起;急性高血糖也会抑制肛门括约肌功能,降低直肠顺应性,增加大便失禁的风险^[49]。可给予患者饮食干预及洛哌丁胺止泻治疗,另外骶神经刺激、经皮神经刺激可用于治疗大便失禁^[50]。

4.3.5 腹痛治疗 内脏神经元弥漫性终止进入脊髓,且内脏神经元和躯体神经元的融合,内脏疼痛定位不明确,故糖尿病性胃肠病病人腹痛定位不明;且疼痛常与胃肠道功能障碍引起的恶心、呕吐、便秘相关^[51]。功能性胃肠病患者及慢性疼痛可引起抑郁、焦虑等精神疾病,故也应给予心理干预^[51]。抗抑郁药可用于镇痛治疗,如三环类抗抑郁药有镇痛和神经调节的功能^[52];选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂也用于慢性内脏疼痛治疗,尤其是在功能性胃肠病中,但选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂会引起腹泻^[51,53];腹痛合并抑郁的患者可给予抗抑郁药。另外,加巴喷丁等抗惊厥药也可治疗腹痛^[51]。若患者腹痛明显,可使用更强效的阿片类药物,但该药与肠神经系统阿片受体结合会干扰肠道功能,引起呕吐、腹胀、腹痛、便秘等肠功能障碍症状,可能导致疼痛加剧^[54]。

4.3.6 抗糖尿病药物的潜在影响 大脑中的胰岛素信号对大脑活动的微调至关重要,糖尿病患者胰岛素功能改变可能引起中枢神经系统退行性病变^[55],而糖尿病性胃肠病可由中枢神经系统病变引起,可进一步研究胰岛素在中枢神经系统

的作用。GLP-1 在中枢神经系统中不仅通过刺激葡萄糖依赖性胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌起降糖作用;还可作为一种神经肽,直接影响迷走神经活动的调节,调节肠道的稳态,且 GLP-1 在参与自主反射的神经元中有表达^[3];可进一步探究其潜在神经保护作用对糖尿病性胃肠病的影响。

5 结 语

糖尿病性胃肠病的患病率及其对患者生活质量的影响不容小觑,应重视糖尿病患者的胃肠道症状,并积极干预。该病不能彻底治愈,在治疗上,现主要是通过严格控制血糖、饮食管理、对症治疗等来缓解症状、延缓疾病进展。需进一步研究来完善糖尿病性胃肠病的诊疗措施,改善患者的生活质量。

参考文献

- [1] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128: 40-50.
- [2] Oh JH, Choi MG, Kang MI, et al. The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus [J]. *Korean J Intern Med*, 2009, 24(4): 309-317.
- [3] Drewes AM, Søfteland E, Dimcevski G, et al. Brain changes in diabetes mellitus patients with gastrointestinal symptoms[J]. *World J Diabetes*, 2016, 7(2): 14-26.
- [4] Lacy BE, Crowell MD, Mathis C, et al. Gastroparesis: quality of life and health care utilization[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 52(1): 20-24.
- [5] Yarandi SS, Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(5): 611-624.
- [6] Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(1): 5-12.
- [7] Meldgaard T, Olesen SS, Farmer AD, et al. Diabetic enteropathy: from molecule to mechanism-based treatment[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 3827301.
- [8] Meldgaard T, Keller J, Olesen AE, et al. Pathophysiology and management of diabetic gastroenteropathy[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2019, 12: 1756284819852047.
- [9] Brock C, Søfteland E, Gunterberg V, et al. Diabetic autonomic neuropathy affects symptom generation and brain-gut Axis[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11): 3698-3705.
- [10] Brock C, Graversen C, Frøkjær JB, et al. Peripheral and central nervous contribution to gastrointestinal symptoms in diabetic patients with autonomic neuropathy[J]. *Eur J Pain*, 2013, 17(6): 820-831.
- [11] Botha C, Farmer AD, Nilsson M, et al. Preliminary report: modulation of parasympathetic nervous system tone influences oesophageal pain hypersensitivity[J]. *Gut*, 2015, 64(4): 611-617.
- [12] Koloski NA, Jones M, Hammer J, et al. Erratum to: the validity of a new structured assessment of gastrointestinal symptoms scale (SAGIS) for evaluating symptoms in the clinical setting[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(9): 2607.
- [13] de Jong RG, Peeters PJ, Burden AM, et al. Gastrointestinal

- cancer incidence in type 2 diabetes mellitus; results from a large population-based cohort study in the UK [J]. *Cancer Epidemiol*, 2018, 54:104 – 111.
- [14] Keller J, Bassotti G, Clarke J, et al. Expert consensus document: advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15 (5) :291 – 308.
- [15] Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103 (3) :753 – 763.
- [16] Farmer AD, Pedersen AG, Brock B, et al. Type 1 diabetic patients with peripheral neuropathy have Pan-enteric prolongation of gastrointestinal transit times and an altered caecal pH profile [J]. *Diabetologia*, 2017, 60 (4) :709 – 718.
- [17] Camilleri M. Novel diet, drugs, and gastric interventions for gastroparesis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14 (8) :1072 – 1080.
- [18] Haase AM, Gregersen T, Schlageter V, et al. Pilot study trialling a new ambulatory method for the clinical assessment of regional gastrointestinal transit using multiple electromagnetic capsules [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26 (12) :1783 – 1791.
- [19] Grover M, Farrugia G, Lurken MS, et al. Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140 (5) :1575 – 1585.
- [20] Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 (6) :CD007543.
- [21] Du YT, Rayner CK, Jones KL, et al. Gastrointestinal symptoms in diabetes: prevalence, assessment, pathogenesis, and management [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (3) :627 – 637.
- [22] Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (12) :1631 – 1640.
- [23] Parkman HP, Yates KP, Hasler WL, et al. Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141 (2) :486 – 498.
- [24] Olausson EA, Alpsten M, Larsson A, et al. Small particle size of a solid meal increases gastric emptying and late postprandial glycaemic response in diabetic subjects with gastroparesis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 80 (2) :231 – 237.
- [25] Homko CJ, Duffy F, Friedenber FK, et al. Effect of dietary fat and food consistency on gastroparesis symptoms in patients with gastroparesis [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27 (4) :501 – 508.
- [26] Hatton GB, Madla CM, Rabbie SC, et al. All disease begins in the gut: Influence of gastrointestinal disorders and surgery on oral drug performance [J]. *Int J Pharm*, 2018, 548 (1) :408 – 422.
- [27] Bor S, Demir M, Ozdemir O, et al. A meta-analysis on the cardiac safety profile of domperidone compared to metoclopramide [J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6 (9) :1331 – 1346.
- [28] Talley NJ, Locke GR, Saito YA, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149 (2) :340 – 349.
- [29] Parkman HP, van Natta ML, Abell TL, et al. Effect of nortriptyline on symptoms of idiopathic gastroparesis: the NORIG randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2013, 310 (24) :2640 – 2649.
- [30] Tack J, Deloose E, Ang D, et al. Motilin-induced gastric contractions signal hunger in man [J]. *Gut*, 2016, 65 (2) :214 – 224.
- [31] Gagnon J, Baggio LL, Drucker DJ, et al. Ghrelin is a novel regulator of GLP-1 secretion [J]. *Diabetes*, 2015, 64 (5) :1513 – 1521.
- [32] Acosta A, Camilleri M, Kolar G, et al. Relamorelin relieves constipation and accelerates colonic transit in a phase 2, placebo-controlled, randomized trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13 (13) :2312 – 2319.
- [33] Vijayvargiya P, Camilleri M. Use of prucalopride in adults with chronic idiopathic constipation [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12 (7) :579 – 589.
- [34] Wo JM, Nowak TV, Waseem S, et al. Gastric electrical stimulation for gastroparesis and chronic unexplained nausea and vomiting [J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2016, 14 (4) :386 – 400.
- [35] Gustafsson RJ, Littorin B, Berntorp K, et al. Esophageal dysmotility is more common than gastroparesis in diabetes mellitus and is associated with retinopathy [J]. *Rev Diabet Stud*, 2011, 8 (2) :268 – 275.
- [36] Damião CP, Rodrigues AO, Pinheiro MF, et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study [J]. *Revista Paulista De Med*, 2016, 134 (6) :473 – 479.
- [37] Chang CT, Shiau YC, Lin CC, et al. Improvement of esophageal and gastric motility after 2-week treatment of oral erythromycin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Complicat*, 2003, 17 (3) :141 – 144.
- [38] Monreal-Robles R, Remes-Troche JM. Diabetes and the esophagus [J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2017, 15 (4) :475 – 489.
- [39] Christie J, Shroff S, Shahnavaz N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to examine the effectiveness of lubiprostone on constipation symptoms and colon transit time in diabetic patients [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112 (2) :356 – 364.
- [40] Bharucha AE, Low P, Camilleri M, et al. A randomised controlled study of the effect of cholinesterase inhibition on colon function in patients with diabetes mellitus and constipation [J]. *Gut*, 2013, 62 (5) :708 – 715.
- [41] Parthasarathy G, Ravi K, Camilleri M, et al. Effect of neostigmine on gastroduodenal motility in patients with suspected gastrointestinal motility disorders [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27 (12) :1736 – 1746.
- [42] Shimozato A, Sasaki M, Ogasawara N, et al. Transglucosidase improves the bowel movements in type 2 diabetes mellitus patients: a preliminary randomized double-blind, placebo-controlled study [J]. *United European Gastroenterol J*, 2017, 5 (6) :898 – 907.
- [43] Soltanian N, Janghorbani M. Effect of flaxseed or Psyllium vs. placebo on management of constipation, weight, glycemia, and lipids: a randomized trial in constipated patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2019, 29:41 – 48.
- [44] Nelson AD, Camilleri M, Acosta A, et al. A single-center, prospective, double-blind, sham-controlled, randomized study of the effect of a vibrating capsule on colonic transit in patients with chronic constipation [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29 (7) :e13034.

- [45] Sommers T, Mitsuhashi S, Singh P, et al. Prevalence of chronic constipation and chronic diarrhea in diabetic individuals in the United States[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(1):135-142.
- [46] Gotfried J, Priest S, Schey R. Diabetes and the small intestine[J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2017, 15(4):490-507.
- [47] Shah SC, Day LW, Somsouk M, et al. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(8):925-934.
- [48] Fragkos KC, Zúrate-Lopez N, Frangos CC. What about clonidine for diarrhoea? A systematic review and meta-analysis of its effect in humans[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2016, 9(3):282-301.
- [49] Russo A, Botten R, Kong MF, et al. Effects of acute hyperglycaemia on anorectal motor and sensory function in diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*, 2004, 21(2):176-182.
- [50] Thaha MA, Abukar AA, Thin NN, et al. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(8):CD004464.
- [51] Olesen AE, Farmer AD, Olesen SS, et al. Management of chronic visceral pain[J]. *Pain Manag*, 2016, 6(5):469-486.
- [52] Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis[J]. *Gut*, 2017, 66(3):411-420.
- [53] Tömbblom H, Drossman DA. Centrally targeted pharmacotherapy for chronic abdominal pain[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27(4):455-467.
- [54] Poulsen JL, Brock C, Olesen AE, et al. Evolving paradigms in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2015, 8(6):360-372.
- [55] Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, et al. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function[J]. *Diabetes*, 2014, 63(7):2232-2243.

收稿日期:2019-11-14 修回日期:2019-12-18 编辑:石嘉莹

(上接第 1137 页)

- [33] Wen CJ, Wu LX, Fu LJ, et al. Berberine enhances the anti-tumor activity of tamoxifen in drug-sensitive MCF-7 and drug-resistant MCF-7/TAM cells[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3):2250-2256.
- [34] 温纯洁. 盐酸小檗碱对乳腺癌细胞的生长抑制作用及其机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2014.
- [35] 王静. 小檗碱对乳腺癌细胞的放射增敏作用及其机制研究[D]. 济南:山东大学, 2013.
- [36] 张晓亮, 邵磊. 扶正祛毒方联合盐酸小檗碱对乳腺癌细胞生长抑制作用的临床观察[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(9):2289-2291.
- [37] 刘秀珍, 朱中木, 张崇建. 人参茎叶皂苷联合盐酸小檗碱在抑制乳腺癌术后复发及转移中的临床疗效分析[J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(4):125-128.
- [38] 吴焱, 李想, 石海莲. 盐酸小檗碱与吴茱萸碱联用抑制乳腺癌转移的作用机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(12):1165-1168.
- [39] Hashemi-Niasari F, Rabbani-Chadegani A, Razmi M, et al. Synergy of theophylline reduces necrotic effect of berberine, induces cell cycle arrest and PARP, HMGB1, Bcl-2 family mediated apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 106:858-867.
- [40] Du J, Sun Y, Lu YY, et al. Berberine and evodiamine act synergistically against human breast cancer MCF-7 cells by inducing cell cycle arrest and apoptosis[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(11):6141-6151.
- [41] Wang K, Zhang C, Bao JL, et al. Synergistic chemopreventive effects of curcumin and berberine on human breast cancer cells through induction of apoptosis and autophagic cell death[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26064.
- [42] Zhao Y, Gao JL, Ji JW, et al. Cytotoxicity enhancement in MDA-MB-231 cells by the combination treatment of tetrahydropalmatine and berberine derived from *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang[J]. *J Inter-cult Ethnopharmacol*, 2014, 3(2):68-72.

收稿日期:2020-01-15 修回日期:2020-02-02 编辑:王宇