

第一章 促甲状腺激素释放激素

促甲状腺激素释放因子(thyrotropin-releasing factor, TRF)是第一个从下丘脑提取和分离的一种能促进脑垂体促甲状腺激素分泌的物质。人们从猪和羊的下丘脑提取物中分离并提纯了这种物质,并确定了其分子结构为焦谷氨酸—组氨酸—脯氨酸三肽化合物,是多肽分子中相对分子质量最小的多肽,从而把促甲状腺激素释放因子称为促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)。促甲状腺激素释放激素及其受体广泛存在于整个中枢神经系统,几乎所有的外周组织同样有促甲状腺激素释放激素受体。在体内,促甲状腺激素释放激素经谷氨酰氨转肽酶和脯氨酰内肽酶的作用,迅速降解灭活,半衰期仅 4~6 分钟。

一、促甲状腺激素释放激素的分子结构

促甲状腺激素释放激素是由谷氨酸、组氨酸和脯氨酸 3 个氨基酸组成的神经肽(即焦谷氨酸—组氨酸—脯氨酸, pGlu-His-Pro)。促甲状腺激素释放激素分子量为 0.3624kD,可溶于水,比较稳定,能口服。N-末端的焦谷氨酸和 C-末端的酰胺基对维持促甲状腺激素释放激素的生物活性很重要,位于中间的组氨酸残基是促甲状腺激素释放激素生物活性的决定性结构。促甲状腺激素释放激素的三环结构对抵御各种胃肠道消化酶(胰蛋白酶、糜蛋白酶及二肽酶等)的消化非常重要。

二、促甲状腺激素释放激素的生物合成、释放和降解

人的促甲状腺激素释放激素前体基因位于第 3 对染色体上,前促甲状腺激素释放激素原含有 6 个促甲状腺激素释放激素拷贝,翻译成 242 个氨基酸。1 个促甲状腺激素释放激素前体可形成 4 个促甲状腺激素释放激素。促甲状腺激素释放激素前体在核周体经酶切等翻译后加工处理转变成具有生物学活性的促甲状腺激素释放激素,合成的促甲状腺激素释放激素被包装在囊泡内运送到末梢,以备释放。

下丘脑合成的促甲状腺激素释放激素经神经末梢释放到垂体门静脉血液中,运到垂体。下丘脑促甲状腺激素释放激素也可与其他肽类激素一起分泌到第三脑室脑脊液中。进入脑脊液的促甲状腺激素释放激素通过室管膜细胞运送到垂体门静脉血管。人血浆中促甲状腺激素释放激素含量为 0~80ng/L,因为促甲状腺激素释放激素分布广泛,循环血中促甲状腺激素释放激素水平不能完全作为衡量下丘脑功能的指标,只有垂体门脉血中

促甲状腺激素释放激素含量才能作为下丘脑功能的指标。尿中促甲状腺激素释放激素含量甚微,不易测出。人脑脊液促甲状腺激素释放激素含量为 64~290ng/L,但因促甲状腺激素释放激素降解很快,很容易失活、不稳定,故测定数值相差较大。

促甲状腺激素释放激素降解能力最高的部位是下丘脑、血液、肝和肾。心脏、骨骼肌等其他一些组织也有降解促甲状腺激素释放激素的能力。脱酰胺酶类是促甲状腺激素释放激素的主要降解酶。促甲状腺激素释放激素经脱酰胺作用形成酸性促甲状腺激素释放激素而失活。在脑和垂体,促甲状腺激素释放激素除去 N-末端的焦谷氨酸,形成不稳定的二肽酰胺极,很容易环化形成具有生物活性的组氨酰-脯氨酸二酮哌嗪(环化组脯)。该环化组脯广泛分布于大鼠下丘脑,可能参与促甲状腺素(TSH)对下丘脑的反馈调节。环化组脯具有催乳素(PRL)抑制因子活性及逆转乙醇诱导的睡眠。血中的吡烷酮羧基肽酶也能催化促甲状腺激素释放激素降解,从羧基端裂解肽链,使其降解。

三、促甲状腺激素释放激素的分布

促甲状腺激素释放激素分布于神经系统和外周器官内。在中枢神经系统内,下丘脑是促甲状腺激素释放激素含量最高的部位,下丘脑内的促甲状腺激素释放激素来自于下丘脑和下丘脑以外的脑区(如丘脑、脑干、隔区、伏隔核、嗅球、皮层、小脑、延髓、脊髓)。而下丘脑中又以正中隆起的含量最高,其次是室旁核、室周区、视前区、视交叉上核、背内侧核、穹隆周区和下丘脑外侧区,再其次是下丘脑背侧区、腹侧区。下丘脑的室旁核和室周核的小细胞区有密集的促甲状腺激素释放激素阳性细胞,其纤维投射到正中隆起外带,使正中隆起内促甲状腺激素释放激素水平升高。脑垂体的促甲状腺激素释放激素含量仅次于下丘脑,脑垂体前叶、后叶的促甲状腺激素释放激素来源于下丘脑。皮层和小脑的促甲状腺激素释放激素含量最低。下丘脑损伤后,神经垂体的促甲状腺激素释放激素含量明显减少。神经垂体的促甲状腺激素释放激素通过血管通路可到达腺垂体,从而影响腺垂体的功能。

促甲状腺激素释放激素还分布于外周的胃肠道和胰腺。刚出生的大鼠胰腺和胃肠道内促甲状腺激素释放激素含量高于下丘脑,以后逐渐降低,而下丘脑和大脑的促甲状腺激素释放激素含量逐渐升高。雄性大鼠前列腺、睾丸、附睾和精囊、甲状腺、肝脏、肾上腺及人的胎盘和动物视网膜内也有促甲状腺激素释放激素存在。

四、促甲状腺激素释放激素受体

(一)促甲状腺激素释放激素受体的分子结构和基因结构

促甲状腺激素释放激素受体属于含有 7 个疏水性跨膜结构的 G 蛋白偶联受体家族,有 5 种分子形式(isoforms),其氨基酸序列为 387~412,有 3 个细胞外环和 3 个细胞内环。N-端相连的 3 个可能的糖基化部位 Asn-Xaa-Thr/Ser,分别位于氨基端的第 3 和第 6 位,以及第 4 和第 5 跨膜结构之间的细胞外环的 167 位。两个半胱氨酸残基(Cys-98 和 Cys-179)分别位于第 2 和第 3 跨膜结构之间的第 1 个细胞外环以及第 4 和第 5 跨膜区之间的第 2 个细胞外环。在第 5 和第 6 跨膜结构之间的第 3 个细胞内环和 C-端,都有若干丝氨酸和苏氨酸残基,这些残基都可能是第二信使依赖性的或受体特异性的蛋白激酶调

节磷酸化部位。

人促甲状腺激素释放激素受体基因有一个外显子编码受体蛋白的第三个细胞内环的氨基酸序列,另一外显子编码受体的 C-端,中间被一内含子分开。人促甲状腺激素释放激素受体基因没有编码 C-端氨基酸的另外的拼接方式,因此,没有发现人促甲状腺激素释放激素受体异构体。

(二)促甲状腺激素释放激素受体介导的信号传递

促甲状腺激素释放激素受体属于 G 蛋白偶联受体家族,与 Gq 和 G12 结合,激活对磷酸肌醇特异的磷脂酶 C(PLC),磷脂酶 C 水解二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)生成两个第二信使物质,即三磷酸肌醇(IP3)和二酰甘油(DAG)。三磷酸肌醇与粗面内质网的特异受体结合,促使粗面内质网的 Ca^{2+} 游出内质网,使细胞质内游离 Ca^{2+} 增加。二酰甘油激活蛋白激酶 C(PKC),蛋白激酶 C 打开 Ca^{2+} 通道,使细胞外 Ca^{2+} 内流至细胞内,使细胞内游离 Ca^{2+} 进一步增加。

促甲状腺激素释放激素的效应程度与细胞膜表面表达的受体数量直接相关,促甲状腺激素释放激素受体数量的下调可导致对促甲状腺激素释放激素反应的减低。促甲状腺激素释放激素、甲状腺激素和增加细胞内 cAMP 水平的一些细胞外调节因子,都可影响促甲状腺激素释放激素受体的数量。

(三)促甲状腺激素释放激素受体的分布

中枢神经系统内促甲状腺激素释放激素受体的分布比促甲状腺激素释放激素的分布更为广泛。嗅球、内嗅皮层、海马、齿状回、内侧杏仁核、外侧杏仁核、垂体前叶、小脑皮层、丘脑、基底神经节、脚间核、臂旁核和舌下神经核等脑神经运动核是受体密度最高的部位。下丘脑视前区、外侧区和后区,丘脑室旁核、伏隔核和中央灰质、脊髓胶状质这些部位有中等密度的受体分布。受体密度最低的部位为下丘脑室旁核和内侧隆起、延髓孤束核和脊髓前角,但这些部位促甲状腺激素释放激素含量却很高。大鼠睾丸和心脏,以及人的前列腺存在促甲状腺激素释放激素受体 mRNA。

五、促甲状腺激素释放激素的生理功能

(一)促甲状腺激素释放激素与神经系统

1. 促甲状腺激素释放激素的中枢作用

促甲状腺激素释放激素可能是脑内一种内源性兴奋性物质,既可以作为神经调质调节其他递质,也可以作为神经递质直接起作用。促甲状腺激素释放激素还有兴奋前角运动神经元,促进受损的脊髓和脑组织恢复的作用。

促甲状腺激素释放激素可加速脑内去甲肾上腺素和乙酰胆碱的更新,增强乙酰胆碱诱发的皮层细胞的兴奋性反应,对脊髓运动神经元及与呼吸、心血管和消化等有关的自主性中枢也有兴奋作用。促甲状腺激素释放激素可逆转苯巴比妥、乙醚等麻醉性药物的抑制作用,可引起实验动物的行为改变,如异常兴奋、精神欣快和情绪暴躁等,延长动物清醒时间、减少睡眠时间,促进由电化学刺激引起认识障碍的大鼠的学习和记忆功能恢复。

2. 促甲状腺激素释放激素与神经内分泌

促甲状腺激素释放激素的主要生理作用是促进垂体前叶合成释放促甲状腺激素

(TSH)和催乳素(PRL),同时具有内源性阿片肽的拮抗作用。

静脉注射促甲状腺激素释放激素后 1~2 分钟即可使血清促甲状腺激素升高,在 15~30 分钟达高峰,120 分钟恢复到正常水平。促甲状腺激素释放激素除通过刺激促甲状腺激素释放,间接促使甲状腺素(T_4)分泌增加外,也可直接刺激甲状腺分泌 T_4 。

促甲状腺激素释放激素可促进催乳素细胞分泌催乳素(PRL)。在人类给予促甲状腺激素释放激素后 15~30 分钟,催乳素的分泌可达高峰。在生理条件下,促甲状腺激素释放激素对催乳素分泌的调控不发挥重要作用,但在甲状腺功能低下时,促甲状腺激素释放激素可促进催乳素的释放。因此,原发性甲状腺功能低下病人常伴有高催乳素症。

促甲状腺激素释放激素对正常大鼠的生长激素释放没有影响,但体外实验表明,促甲状腺激素释放激素可促进生长激素的释放。

3. 促甲状腺激素释放激素与摄食

促甲状腺激素释放激素具有抑制水和食物摄取的作用,将促甲状腺激素释放激素注射至腹内侧下丘脑可产生强力的厌食和厌水摄入的作用,注入外侧下丘脑可选择性地产生厌水摄入作用。脑内注射促甲状腺激素释放激素的作用比静脉注射要强。

4. 促甲状腺激素释放激素与颅脑损伤

急性颅脑损伤可致下丘脑—垂体功能异常,颅脑损伤常累及下丘脑,甚至直接损伤垂体及垂体柄,下丘脑损伤使促甲状腺激素释放激素分泌减少,垂体损伤可致血中催乳素和促甲状腺素增高。这种神经内分泌功能的紊乱,常导致一系列代谢异常,从而加重脑损伤,还能引发神经源性多器官功能不全。脑损伤后下丘脑垂体门脉循环障碍使外源性促甲状腺激素释放激素不能到达腺垂体。

由于促甲状腺激素释放激素在中枢神经系统中的活性不高,作为药物不够理想。经过适当化学修饰合成了一系列的类似物,其中编号为 YM14673 的类似物,其半衰期比促甲状腺激素释放激素长 8~36 倍,可明显促进损伤的中枢神经系统功能恢复,改善细胞内的代谢。脑损伤后给予 YM14673 治疗可使平均动脉压升高,供血供氧增加。同时, YM14673 还可以增加脑对葡萄糖的摄取和利用,使线粒体功能得到改善,减少自由基的生成。YM14673 可以明显减轻脑缺氧造成的神经功能缺失,具有增强乙酰胆碱对神经的兴奋作用,并拮抗某些神经肽和白三烯及血小板激活因子的作用。

(二)促甲状腺激素释放激素与消化系统

1. 促甲状腺激素释放激素对胃肠运动的影响

促甲状腺激素释放激素对胃窦、幽门括约肌、回肠和结肠平滑肌有兴奋作用,抑制胃体的运动,对十二指肠平滑肌既有兴奋作用又有抑制作用,促甲状腺激素释放激素对胃肠运动的作用主要是通过中枢神经系统来发挥的。局部应用促甲状腺激素释放激素也有类似作用。

2. 促甲状腺激素释放激素对胃肠分泌的影响

促甲状腺激素释放激素可能是通过迷走神经背核、疑核和孤束核实现对胃肠道运动和分泌的调节作用。脑内注射微量促甲状腺激素释放激素则促进胃液分泌,胃酸和胃蛋白酶分泌量均明显增加。静脉注射促甲状腺激素释放激素可抑制胃液、胃酸、胃蛋白酶的分泌,使胃液总量减少。脑内注射促甲状腺激素释放激素的剂量是静脉注射剂量的

1/500。

3. 促甲状腺激素释放激素对胃黏膜的影响

侧脑室注射促甲状腺激素释放激素可使胃黏膜产生与应激相类似的溃疡。侧脑室注射抗血清明显抑制冷束缚应激引起的大鼠胃黏膜损伤,这种通过免疫中和作用引起应激性溃疡的抑制最直接地证实了脑内促甲状腺激素释放激素合成分泌增多是冷束缚应激时胃黏膜损伤的重要原因。给予不致影响胃酸分泌水平的延髓内源性促甲状腺激素释放激素可发挥黏膜保护作用。

(三)促甲状腺激素释放激素与胰腺

促甲状腺激素释放激素在胰腺是由产生胰岛素的 B-细胞合成的,促甲状腺激素释放激素的分泌与胰岛素的分泌有关,但胰岛素的释放并不影响促甲状腺激素释放激素的分泌。静脉给予促甲状腺激素释放激素可使血糖正常的大鼠产生低血糖,而中枢给予促甲状腺激素释放激素可抑制去甲肾上腺素诱发的血糖升高。

第二章 胆囊收缩素

胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)是从十二指肠发现并提取的一种能使胆囊收缩的物质。1976年,发现羊脑内也有胆囊收缩素分布,从而确立胆囊收缩素是一种脑肠肽。胆囊收缩素和胃泌素(gastrin)是在发现胰泌素(secretin)之后发现的,这三种肽组成了胃激素的一个家族。胆囊收缩素和胃泌素的基因排列相似,可能来自一个共同的前体。

胆囊收缩素是一种广泛分布在消化系统、中枢及外周神经系统的脑肠肽。作为胃肠激素和神经肽,它调节胃肠运动、消化液分泌、摄食、行为、情绪、记忆等多种生理功能。胆囊收缩素作为中枢神经系统神经肽能够增强多巴胺(dopamine, DA)功能,对中枢神经系统的兴奋、焦虑、恐惧、情绪等精神状态,以及记忆、痛觉等生理功能产生重大影响,并且参与癫痫、帕金森病等疾病的发生。

一、胆囊收缩素的分子结构和生物合成

(一)胆囊收缩素的分子结构

天然胆囊收缩素有多种分子形式,胆囊收缩素在体内存在 CCK₅₈、CCK₃₃、CCK₈等多种分子形式,区别在于 N-端不同长度的延伸,以羧基端酰胺化的 CCK₈和 CCK₅₈为主要形式。最早从猪小肠内分离出的胆囊收缩素是 33 肽,分子量 3.918kD,以后陆续发现 CCK₃₉(4.678kD)、CCK₁₂(1.611kD)、CCK₈(1.130kD)、CCK₄(0.599kD)和 CCK₅₈等。胆囊收缩素的生物活性取决于 C-末端的氨基酸片段。C-末端的 5 个氨基酸序列与胃泌素的 C-末端相同。人工合成的 CCK₈和 CCK₁₂具有天然 CCK₃₃的全部活性。胆囊收缩素羧基端第 7 位酪氨酸(Tyr)残基的硫酸化对其全部生物活性起决定性的作用,硫酸化八肽胆囊收缩素(cholecystokinin octapeptide, CCK₈)是具有胆囊收缩素完全功能的最小活性片段,表现全部药理作用最充分。

人类胆囊收缩素基因位于 3 号染色体上,长约 7kb,有 3 个外显子和 2 个内含子,其中由第 2、3 个外显子编码胆囊收缩素前体蛋白质。所有物种中胆囊收缩素基因只有一条人的胆囊收缩素基因。在胆囊收缩素基因的启动子中,有 3 个顺式作用元件控制着它的转录。位于-106~-101bp 的“螺旋-环-螺旋”亮氨酸拉链结构与上游刺激因子结合。-89~-82 bp 的 CRE/TRE 作用元件与调节蛋白结合。第 3 个元件在-48~-43bp 区域,是转录因子 SP1 的结合位点。胆囊收缩素所致生理功能上的差异与其基因多态性密切相关。

胆囊收缩素基因上存在多个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)位点,目前研究最多的是启动子区的-45C/T和-196G/A。-45C变成T影响了转录因子SP1的结合,进而影响其表达水平及功能发挥。-45C/T、-196G/A变异与多种精神状态如精神分裂症、抑郁症、自杀行为、帕金森病等存在一定的相关性。这些单核苷酸多态性可应用于法医物证学的亲子鉴定和个人识别,并且可能成为某些特殊案例,如涉及精神病鉴定、法医病理学的疾病鉴定、异常行为(自杀倾向等)鉴定的辅助指标之一。另外,基因3'-末端非编码区的rs6791019、rs7611677、rs6809785、rs11129946和rs6801844等几个位点分别进行了肥胖症状关联分析的研究。

(二)胆囊收缩素的生物合成

胆囊收缩素主要由十二指肠和空肠黏膜的I细胞合成,以多种形式存在于人体,CCK₃₃形式为主。

胆囊收缩素基因的编码产物为115个氨基酸的前激素原(前体蛋白),是含有由20个氨基酸残基组成的信号肽,后被加工成小片段的活性形式CCK₅₈、CCK₃₉、CCK₃₃、CCK₁₂、CCK₈和CCK₄等。在肠道组织主要加工成CCK₃₃,而在脑内则主要加工成CCK₈。肠内的CCK₈不含硫(dCCK),脑内的CCK₈含有硫(sCCK)。合成后储存于突触前囊泡,以胞裂外排方式释放。

中枢神经系统中以CCK-8最多,占60%~70%,且80%的胆囊收缩素为CCK₅₈的降解产物。其生物学活性残基为羧基末端的7个氨基酸,且绝大多数的羧基末端第7位上的酪氨酸以硫化形式存在,而无硫化的胆囊收缩素对受体的亲和力及其生物活性均下降。另外,羧基末端的α氨基化是胆囊收缩素的活化必不可少的。

二、胆囊收缩素的分布

胆囊收缩素广泛分布于中枢和周围神经系统内。胆囊收缩素在大脑皮层、基底神经节、杏仁核和下丘脑含量最高,海马、脑干、垂体、中脑、小脑和脊髓后角也含有胆囊收缩素。在神经细胞中,胆囊收缩素常与神经递质或多肽共存,如与P物质共存于中脑导水管周围灰质,与多巴胺(DA)共存于中脑边缘系统神经元,与催产素共存于下丘脑垂体的神经元,与脑啡肽共存于垂体后叶等,从而参与对神经递质的调控作用。

脑组织内至少有5种分子形式的胆囊收缩素,其中CCK-8含量最高,占60%~70%,CCK-33在15%以下。胆囊收缩素是中枢神经系统最丰富的一种神经肽,胆囊收缩素mRNA在大脑皮层的水平与十二指肠的水平相似。不同的胆囊收缩素mRNA及其不同的最终产物是由于组织特异性的翻译后加工所致。在回肠、结肠黏膜下有胆囊收缩素神经元,在膀胱肌层和子宫远端肌层也发现有胆囊收缩素神经元存在。胆囊收缩素神经元和纤维在中枢神经系统内的分布很广泛。在皮层、杏仁核、中脑中央灰质、腹侧被盖、下丘脑室旁核、黑质、中缝核群、延髓网状结构旁巨细胞核、脊髓中央灰质及背角均发现有胆囊收缩素样免疫阳性细胞。胆囊收缩素免疫阳性纤维广泛投射到皮层各部、尾壳核、间脑、中脑、脑桥、延髓和脊髓等处。纤维投射途径有:①大脑皮层胆囊收缩素神经元发出纤维主要向皮层投射外,还投射到尾核。②下丘脑室旁核和视上核投射到垂体后叶。③中脑腹侧被盖(A10区)发出纤维投射到杏仁核和尾壳核。④中脑投射到脊髓腰段以上后角。

⑤脑桥臂旁核投射到下丘脑腹内侧核。⑥延髓中缝核群投射到脊髓颈段。

肠道中胆囊收缩素约 98% 存在于黏膜层,肠道黏膜中有散在的分泌胆囊收缩素的内分泌细胞(I 型细胞),以十二指肠浓度最高,肌层很少,胃窦部的胆囊收缩素含量极微。大多数学者认为肠道的以 CCK_{33} 为主, CCK_8 仅占 20% 左右。也有人认为小肠黏膜中的 CCK_8 占 70% 左右, CCK_{33} 占 30% 左右。这些差别可能与所使用的提取方法不同有关。另有人发现黏膜甲醇提取液含有 CCK_{22} 和 CCK_8 ,而在酸提取液中则含有 CCK_{58} 、 CCK_{39} 、 CCK_{33} 和 CCK_{22} 。

三、胆囊收缩素的释放和代谢

(一)胆囊收缩素的代谢

血液内的胆囊收缩素约为 2.3nmol/L (猪),胆囊收缩素在体内的半衰期为 5~7 分钟。肝和肾脏在胆囊收缩素的代谢中起重要的作用,肺和小肠也具有降解胆囊收缩素的作用,但作用较弱。

(二)影响胆囊收缩素释放的因素

1. 蛋白质和脂肪

蛋白质和脂肪是促使胆囊收缩素分泌的因素。摄入肉食以后,血中 CCK_8 和 CCK_{33} 等含量增加。高蛋白饮食动物血中胆囊收缩素含量比低蛋白饮食动物明显增高,但 7 天后无差异。有人用敏感的生物活性测定法观察不同食物对胆囊收缩素释放的作用,发现长链脂肪酸作用最强,餐后 15 分钟血浆胆囊收缩素升至 $(6.3 \pm 1.4)\text{pmol/L}$,120 分钟降至 $(2.8 \pm 0.5)\text{pmol/L}$;蛋白质餐后 30 分钟升至 $(4.7 \pm 1.3)\text{pmol/L}$,120 分钟降至 $(3.5 \pm 0.8)\text{pmol/L}$;而进食葡萄糖作用最弱,餐后 7 分钟升至 $(4.4 \pm 1.5)\text{pmol/L}$,60 分钟后降至正常。

2. 两价阳离子

两价阳离子如锌、钙也是胆囊收缩素释放的刺激物。有研究表明,锌的缩胆和导泻作用可能与胆囊收缩素的释放有关。

3. 胰酶

胆囊收缩素可刺激胰腺分泌,同时胰酶分泌又可反馈抑制胆囊收缩素的释放。

4. 胃酸

胃酸分泌增多和十二指肠酸化刺激胆囊收缩素的释放。

5. 神经体液因素

电刺激麻醉状态猪的迷走神经 10 分钟,可使胆囊收缩素释放,血浆胆囊收缩素浓度由 2.3pmol/L 升至 4.3pmol/L 。此外,若干麻醉剂可抑制胃肠蠕动和胰酶分泌,从而减少对胆囊收缩素的抑制,而使胆囊收缩素释放增多。铃蟾肽可刺激胆囊收缩素的释放。结肠切除后,餐后血中胆囊收缩素含量比正常人增高,提示结肠可能存在一种抑制胆囊收缩素释放的因子。组胺可抑制胆囊收缩素的释放。

四、胆囊收缩素受体

胆囊收缩素是通过与相应的受体结合而发挥其生物学效应的,大量研究发现,在人与

动物体内广泛存在胆囊收缩素受体(cholecystokinin receptor, CCK-R)。胆囊收缩素受体属于 G 蛋白偶联受体的超家族成员,整个受体分子具有 N 端胞外域,含 N-糖基化位点;3 个跨膜域,含 7 个疏水的跨膜片段;C-端胞浆域含蛋白激酶 C 和蛋白激酶 A 的磷酸化位点。根据胆囊收缩素不同的生理、药理作用及与特异性拮抗剂的亲和力,习惯将胆囊收缩素受体分为 CCK-A 受体和 CCK-B 受体。后来根据国际药物联合委员会关于受体和药物命名的方针,分别更名为 CCK₁ 受体和 CCK₂ 受体。在中枢神经系统内存在 CCK-A 和 CCK-B 受体亚型,它们分别由 427 和 428 个氨基酸组成,两种受体对不同片段的胆囊收缩素具有选择性。胆囊收缩素受体的分布与胆囊收缩素神经元基本一致,即大脑皮质、纹状体内受体密度最高,下丘脑、海马次之,而小脑内几乎无此受体。CCK-A 受体局限地分布于中枢神经系统某些部位,而在周围神经系统却有广泛分布。在功能上它主要与进食行为及多巴胺相关行为有关。CCK-B 受体则广泛分布于脑,它主要调控焦虑、疼痛、觉醒等行为。

随着强效、高特异性的受体亚型激动剂和拮抗剂的发现,对胆囊收缩素及其受体方面的研究更加深入。1980 年, Sankaran 首次在胰腺腺泡中发现了 CCK-A 受体,同年又在脑中发现了药理学作用完全不同的第 2 种受体,称为 CCK-B 受体。以前认为胃泌素受体是第 3 类受体,但后来 cDNA 分子克隆证实它属于 CCK-B 受体。CCK-A 受体对硫化胆囊收缩素有较高的亲和力,而对胃泌素的亲和力较弱,主要分布于胃肠、胰腺、胆囊等外周组织,兴奋时引起胰液及胆汁分泌、胆囊收缩和抑制胃排空。CCK-A 受体亦存在于中枢神经系统的部分脑区如孤束核、脚间核、下丘脑视上核和室旁核、漏斗、神经垂体、黑质、腹侧背盖区、杏仁核和海马等部位,参与饱感及与多巴胺有关的行为活动。CCK-B 受体对胃泌素和硫化胆囊收缩素均有较高的亲和力,主要分布于中枢神经系统,如大脑皮层、嗅球、隔外侧核、纹状体、海马、下丘脑、杏仁核、黑质、红核、腹侧背盖区、小脑和迷走神经,参与对焦虑、疼痛、醒觉以及某些神经精神活动的调节;亦存在于特定的胃肠系统和肿瘤细胞中。两种受体 cDNA 已经克隆成功,两者 54% 碱基序列一致,两种受体都存在于迷走神经。研究发现,胰腺腺泡和迷走神经上的 CCK-A 受体存在高、低两种亲和状态,不同的亲和状态介导不同的生理功能。胆囊收缩素通过受体发挥生理作用,胆囊收缩素分别与外周组织细胞、中枢、外周神经上的胆囊收缩素受体结合,通过体液途径及中枢、外周神经内分泌途径实现其对消化功能的调节。胆囊收缩素与不同的受体结合对消化器官分泌发挥不同的作用。胆囊收缩素与受体特异结合,通过与之相偶联的 G 蛋白活化,促使二磷酸磷脂酰肌醇水解为三磷酸肌醇(IP-3)和二酰甘油(DAG)。低浓度三磷酸肌醇通过使细胞内储钙释放及加强二酰甘油激活蛋白激酶 C 的作用诱导胆囊收缩。高浓度三磷酸肌醇和胆囊收缩素可使细胞内储钙大量释放,激活钙调蛋白和肌球蛋白轻链激酶诱导胆囊收缩。

胆囊收缩素的受体在人的多种胰腺癌细胞株,如胃癌、结肠癌及胆道癌细胞株中有表达。其中,CCK-B 型受体在胃泌素的刺激下能极大地促进正常的和瘤性的细胞增殖,且可激活各种有丝分裂的信号途径。

CCK-R 的遗传多态性:人类 CCK-AR 基因位于 4p15.1~15.2,与多巴胺的 D₅ 受体基因(4p15.1~15.3)相邻,由 5 个外显子和 4 个内含子组成,长 21.8kb。Kyoko 等检测

人类 CCK-AR 基因转录起始部位,在启动子处发现了两个多态性位点,即-81A/G、-128G/T。CCK-AR 的-81A/G 位点的多态性,特别是一81G 等位基因,与顽固性酒精依赖有关。CCK-AR 基因的-85 位点与幻觉,特别是与伴有谵妄震颤的幻觉显著相关。精神分裂症患者 CCK-AR 基因启动子部位-286 位点 A 等位基因频率和 AA 基因型频率及-333 位点 GG 基因型频率明显增高。

人类 CCK-BR 基因位于 11p15.4,与多巴胺 D₄ 受体基因相邻。该基因由 5 个外显子和 4 个内含子组成,长 11kb。在自杀人群中,小脑、扣带回、前叶皮质等处的 CCK-BR 基因表达均显著增强。CCK-BR 基因第 5 外显子内存在两个多态性位点 3263G/C 和 3264A/G,第 3 外显子内存在两个多态性位点 1962T/C 和 1985G/A。另外,还发现有 1753G/A、1550G/A、2491C/A 等多态性位点。CCK-BR 基因多态性与精神分裂症及其临床异质性无关。但 Koks 等人通过实验证实,CCK-BR 缺如的小鼠中枢神经系统中突触前和突触后的多巴胺 D₂ 受体敏感性明显增强^[1]。

五、胆囊收缩素的作用

胆囊收缩素是一种广泛分布于消化系统、中枢及外周神经系统的脑肠肽,它通过内分泌、旁分泌和神经末梢释放以及自分泌等多种方式作用于人体胃肠道和脑组织参与机体多种生理功能的调控。

(一)胆囊收缩素与消化系统

胆囊收缩素是一种肠抑胃素。胆囊收缩素对消化道平滑肌的作用因部位而异,可抑制食道下端括约肌和 Oddi 括约肌收缩及近端十二指肠的蠕动,并促进远端十二指肠和空肠的蠕动,引起静息状态下的胃和幽门括约肌收缩。

胆囊收缩素在中枢神经系统内可通过作用于胃肠相关神经元发挥其调节作用。延髓孤束核内有胃活动相关神经元。孤束核(the nucleus of tractus solitarius,NTS)是内脏感觉传入的接替站,与其他部位存在复杂的结构和功能联系。迷走神经传入冲动在脑内有很广泛的投射。在延髓,孤束核是迷走神经传入投射的主要核团。迷走神经可将胃肠道传入信息传到孤束核,而后再与脑内的其他结构联系,调节胃肠道的分泌和运动功能。

1. 胆囊收缩素可抑制食管下括约肌

胆囊收缩素对食管下括约肌(LES)的松弛作用可能与促进局部神经释放血管活性肠肽(VIP)和一氧化氮有关。左旋精氨酸甲酯(L-NAME)能使胆囊收缩素诱发的一过性食管下括约肌松弛(TLESR)速率增加,一氧化氮可能是胆囊收缩素神经作用的一种介质。胆囊收缩素在活体通过内源性胆囊收缩素降低餐后食管下括约肌压力(LESP)和增加一过性食管下括约肌松弛频率来加强餐后胃食管返流,从而导致返流性食管炎(RE)。胆囊收缩素拮抗剂通过外周 CCK-A 受体途径减少一过性食管下括约肌松弛。在犬胃膨胀之前静脉注入胆囊收缩素拮抗剂 devazepide,则可明显减少一过性食管下段括约肌松弛(TLESR)。

2. 胆囊收缩素抑制胃排空,调节胃酸分泌

(1)胆囊收缩素抑制胃排空

对狗、鼠、兔、猴等多种物种的实验研究发现,无论生理剂量还是药理剂量的胆囊收缩

素都能抑制进食后的胃排空活动,且浓度与胃的排空率呈反比关系。使用强效高选择性的 CCK-A 受体激动剂 SR146131 可完全抑制胃排空,并且血浆胆囊收缩素浓度与胃排空率呈现反比关系。生理剂量的胆囊收缩素引起胃体、胃底松弛,胃壁顺应性增加,幽门括约肌、十二指肠平滑肌收缩而导致胃排空延长。胆囊收缩素可能通过 CCK-A 受体发挥生理性的胃排空延迟作用。CCK-A 受体拮抗剂 devazepide 能翻转胆囊收缩素的作用,明显加快胃排空。口服强效 CCK-A 受体拮抗剂 lintitript 后,受试者胃排空明显加快,胃收缩延迟期缩短。

胆囊收缩素通过外周及中枢两种途径调节胃肠运动。胆囊收缩素作为一种脑肠肽,在中枢神经系统可直接作用于孤束核内的胃肠相关神经元,在延髓水平调节胃肠道的传入信息。电泳法向孤束核内注入微量胆囊收缩素,可以通过与神经元上相应的位点结合引起抑制性中间神经元的兴奋,从而抑制孤束核中其他神经元的单位放电,以改变由扩张胃引起的迷走神经背核的电活动。大鼠大脑边缘系统杏仁核内注入 CCK₈ 可以降低胃内压,减慢胃排空。其作用可能是通过激活杏仁核(BMA)内 CCK-A 受体而非 CCK-B 受体实现的。在杏仁核抑制胃运动传出途径中,下丘脑腹内侧核(VMH)是必需的中间环节。

此外,下丘脑腹内侧区或侧脑室微量注入胆囊收缩素也可以明显抑制胃运动。迷走神经切断可消除其作用,提示中枢内胆囊收缩素对胃运动的调控需要迷走神经的参与。胆囊收缩素通过迷走反射途径减慢胃运动,延缓胃排空。迷走神经离断或使用迷走神经传入纤维毒性剂 capsaincin 可以消除胆囊收缩素引起的胃运动减慢、胃排空延迟。胆囊收缩素通过与迷走神经上低亲和状态的 CCK-A 受体结合发挥作用。CCK-JMV-180 是低亲和状态的 CCK-A 受体的拮抗剂,同时又是高亲和状态的 CCK-A 受体的激动剂。静脉注射 CCK-JMV-180 完全阻断了 CCK-8 引起的胃运动抑制。

研究发现,在胃扩张性机械刺激作用下,皮层、海马内胆囊收缩素 mRNA 表达增加,中枢神经系统高级部位的胆囊收缩素合成参与中枢对胃内压及胃运动的调控。胃扩张刺激可引起延髓迷走复合体神经元电活动和 *c-fos* 表达的增强,胃扩张程度与核团内神经元 *c-fos* 表达强度呈线性关系,CCK-A 受体在迷走神经向中枢神经系统的信息传递过程中发挥了重要作用。外周的胆囊收缩素可通过作用于相应部位的 CCK-A 受体引起迷走神经传入放电的增加。胃扩张也可以通过刺激胃的机械感受器引起迷走传入的增加。大多数的迷走传入神经都向孤束核投射,迷走神经与孤束核神经元之间存在单突触联系。有学者以中枢内 *c-fos* 蛋白的表达来反映神经元的活动,发现 CCK-A 受体的激动剂可以引起孤束核以及最后区(area postrema, AP)神经元的活动。而阻断 CCK-A 受体后,*c-fos* 在孤束核、最后区的表达受到了抑制。胆囊收缩素对孤束核神经元活动的影响并不是通过单一途径而实现的。

(2) 胆囊收缩素调节胃酸分泌

胆囊收缩素抑制胃酸分泌的机制是通过神经与体液途径实现的。胆囊收缩素与不同的受体结合对胃酸分泌发挥完全不同的作用。胆囊收缩素可抑制胃酸分泌。该作用是由 CCK-A 受体介导的,通过内源性生长抑素起作用。胆囊收缩素与 CCK-A 受体结合,呈剂量依赖性的抑制胃酸分泌,在各种不同的物种中均存在此效应。胆囊收缩素刺激胃酸分泌与壁细胞的 CCK-B 受体即胃泌素受体有关。

胆囊收缩素对胃酸分泌的调节是通过胆囊收缩素、生长抑素、胃泌素之间复杂的相互作用实现的。胆囊收缩素抑制胃酸分泌与生长抑素关系十分密切。分泌生长抑素的 D 细胞上存在 CCK-A 受体,胆囊收缩素与 CCK-A 受体结合可刺激生长抑素的释放。静脉注射 CCK₈ 促进生长抑素释放,血浆中生长抑素水平增高,胃酸分泌减少。使用强效、高特异性的 CCK-A 拮抗剂 loxiglumide 抑制胃 D 细胞与十二指肠内分泌细胞释放生长抑素,可以消除最大剂量的胆囊收缩素产生的抑制胃酸分泌效应,明显增加进食后胃酸分泌。使用单克隆抗体免疫中和生长抑素可以消除胆囊收缩素的抑制胃酸分泌作用。生长抑素可能通过旁分泌形式与 G 细胞、肠嗜铬样细胞(ECL 细胞)表面的生长抑素 II 型受体结合,抑制胃泌素与组胺释放。胆囊收缩素亦通过迷走神经途径抑制胃酸分泌。选择性迷走神经离断术后,胆囊收缩素抑制胃酸分泌的阈剂量明显升高,最大抑酸量降低。胆囊收缩素可以通过增加生长抑素释放、刺激感觉神经等途径加快溃疡愈合。而使用 CCK-A 受体拮抗剂后,胆囊收缩素加速溃疡愈合的作用消失。

胆囊收缩素与 CCK-B 受体结合,在一定程度上可以刺激胃酸分泌。但胆囊收缩素抑制胃酸分泌比刺激胃酸分泌功能强大,胆囊收缩素达到最高生理剂量时,可以抑制胃酸分泌。

在体内,胆囊收缩素主要表现为抑制效应,该效应由迷走神经介导。豚鼠脑内注射胆囊收缩素,血浆胆囊收缩素浓度无明显改变,但胃酸和胃酶的分泌增加,这种作用可能是通过迷走神经来实现的。

人类进食脂肪餐后胃酸分泌减少,动物实验证实,小肠内的脂肪能抑制进食引起的胃酸分泌。肠道内的脂肪对胃功能的抑制是通过小肠内释放出的胆囊收缩素、酪酪肽、促胰液素、血管活性肠肽、肠高血糖素等称为肠抑胃素的物质实现的。脂肪是强大的内源性刺激胆囊收缩素释放的物质,肠道内脂肪可使血浆胆囊收缩素浓度升高。使用 CCK-A 受体拮抗剂 MK-329、devazepide 能翻转脂肪的胃酸分泌抑制作用。脑室注射 CCK₈ 可明显降低血浆游离脂肪酸,注射 CCK₈ 抗血清使血浆游离脂肪酸明显升高,提示脑内 CCK₈ 可能参与脂肪代谢过程。给人应用 CCKA-R 拮抗剂可抵消高脂饮食引起的进食量降低和饱腹感。

3. 胆囊收缩素促进肠运动,刺激消化液分泌

静脉注射胆囊收缩素能使餐后小肠运动方式发生变化,即呈剂量依赖性的干扰消化间期移行性复合运动,主要是消化间期移行性复合运动Ⅲ相传播速度减慢,提示胆囊收缩素是餐后肠运动模式的一种调控介质。胆囊收缩素能促进肠运动,其发生机理可能与胆囊收缩素刺激肌间神经丛胆碱能神经释放乙酰胆碱和非肾上腺素能非胆碱能(NANC)神经释放 P 物质增加有关。在肠道,神经元性胆囊收缩素受体对胆囊收缩素的敏感性高于平滑肌细胞受体。胆囊收缩素促进十二指肠腺分泌肠液,增加肠系膜上动脉血流。

4. 胆囊收缩素收缩胆囊,促进胆汁排出

胆囊收缩素是促进胆囊收缩的主要激素。胆道测压发现胆囊收缩素不仅可以使胆囊收缩,而且可以使 Oddi 括约肌(sphincter of Oddi, OS)松弛,维持胆囊和 Oddi 括约肌的协调运动。在胆道系统存在 4 种类型的胆囊收缩素受体:①2 种位于胆囊,包括位于胆囊肌层和黏膜内的胆碱能节后神经元的兴奋型受体。②2 种位于 Oddi 括约肌:一种位于黏

膜内的非肾上腺素能非胆碱能神经元(nonadrenergic noncholinergic neurons),介导 Oddi 括约肌的抑制效应;另一种位于 Oddi 括约肌的环形肌,介导 Oddi 括约肌的兴奋效应。

胆囊收缩素可以通过神经机制来调节胆囊收缩,其作用于突触前神经元,增加乙酰胆碱的释放,影响平滑肌的收缩。胆囊收缩素还可直接收缩胆囊平滑肌,其信号通路主要为与胆囊平滑肌上的 CCK-A 受体特异性结合,通过 G-蛋白偶联激活磷脂酶 C,磷脂酶 C 水解二磷酸磷脂酰肌醇(PIP_2)为三磷酸肌醇和二酰甘油,三磷酸肌醇能引起细胞内钙的释放并活化钙调蛋白,二酰甘油能激活蛋白激酶 C,最终均引起胆囊平滑肌收缩。

Cajal 间质细胞(interstitial cell of Cajal, ICC)是胃肠运动的起搏细胞,是胃肠道平滑肌慢波电位的起搏者和传导者,并最终调节平滑肌的收缩活动。Cajal 间质细胞也存在于胆囊中。^[2,3] 胆囊有类似肠道慢波电位的节律性变化,电活动与机械活动一致,并略先于机械活动。胆囊平滑肌具有自发性动作电位。胆囊的节律性兴奋是多位点的,能被兴奋性激动剂同步。胆囊 Cajal 间质细胞在胆囊自发性节律的产生和传播中可能具有重要的作用。Cajal 间质细胞在胃肠电及动力障碍机制上具有重要的作用。缝隙连接阻断剂和 *c-kit* 抑制剂能减少 Cajal 间质细胞的钙锋和动作电位。Cajal 间质细胞可能是胆囊收缩素对胆囊平滑肌的兴奋途径中的一个中间环节,在能通过 Cajal 间质细胞来影响胆囊的收缩功能。胆囊收缩素在 Cajal 间质细胞遭特异性破坏的豚鼠离体胆囊肌条,胆囊收缩素的兴奋作用几乎消失。

胆囊收缩素能引起胆囊收缩,胆囊收缩对胆囊收缩素的分泌无反馈性抑制。进食或者给十二指肠内灌注脂类溶液,均能使血浆胆囊收缩素浓度急剧升高及胆囊收缩。人在进食后血浆胆囊收缩素可升高到 $(5.0 \pm 0.8) \text{ nmol/L}$,在 15 分钟时胆囊收缩一半,60 分钟时收缩最完全。静脉内连续注射胆囊收缩素,血浆胆囊收缩素浓度可达 3 nmol/L ,胆囊最大收缩亦在 60 分钟。豚鼠注射胆囊收缩素后,胆囊中的乙酰胆碱含量显著增加,提示胆囊收缩素收缩胆囊的功能可能是通过迷走神经实现的。

Oddi 括约肌运动受外部神经和胃肠激素的共同调节,胆囊收缩素是调节 Oddi 括约肌运动最主要的激素。胆囊收缩素有松弛 Oddi 括约肌的作用。Oddi 括约肌调节胆汁流入十二指肠。在消化间期,括约肌一直保持收缩状态,它的舒张与胆囊收缩相一致,导致胆汁流入十二指肠。胆囊体积在进食或注射外源性胆囊收缩素后缩小,反映了胆囊收缩素对 Oddi 括约肌的舒张与胆囊收缩效应的协同作用。不同剂量的胆囊收缩素对 Oddi 括约肌肌电活动产生的效应不同。胆道动力学的研究发现胆囊收缩素因剂量的不同而表现,出两种完全不同的效应。Oddi 括约肌肌电活动是 Oddi 括约肌压力的基础。生理剂量的胆囊收缩素对 Oddi 括约肌肌电活动具有抑制作用,而增大剂量的胆囊收缩素对 Oddi 括约肌肌电的作用表现为兴奋作用,其机制可能是 Oddi 括约肌上的胆囊收缩素受体与胆囊收缩素的结合力不同。Oddi 括约肌上抑制性非肾上腺素能非胆碱能神经元的胆囊收缩素受体与胆囊收缩素亲和力高,而环形肌的兴奋性胆囊收缩素受体与胆囊收缩素亲和力低。低浓度的胆囊收缩素主要与非肾上腺素能非胆碱能神经元作用,后者激活使一氧化氮合成酶的活性增加,一氧化氮合成增多,肌细胞的钙离子内流减少,Oddi 括约肌运动受抑制。高浓度时的胆囊收缩素主要作用于 Oddi 括约肌环形肌的兴奋性受体,使 Oddi 括约肌的肌电活动增强。因此,临床上在将 Oddi 括约肌对胆囊收缩素的矛盾运动作为

Oddi 括约肌功能障碍(SOD)的诊断标准时,需要排除与胆囊收缩素异常分泌有关的疾病。

脂肪餐进入十二指肠后引起胆囊收缩素释放,胆囊收缩素与胆囊及 Oddi 括约肌上的 Oddi 括约肌受体结合或经胆碱能神经作用产生排空效应。静注 CCK-8 可使胆总管压力明显升高,Oddi 括约肌活动增强,压力减低。胆囊及 Oddi 括约肌对含肽数量不同的胆囊收缩素反应有差异。胆囊对同样剂量的 CCK₃(10~80nmol/kg)和 CCK₂(10~160 nmol/kg)无反应,而 Oddi 括约肌则可完全松弛。用于阻滞胆囊收缩素对 Oddi 括约肌作用的药物剂量要比对胆囊的剂量大得多。除循环胆囊收缩素调节胆囊排空外,将 CCK₈、CCK₅ 和胃泌素置于胆囊腔内,可引起由神经介导的胆囊收缩,并呈剂量相关性。其机制可能是通过 CCK-B 型受体,经内脏神经介导的。血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)与胆囊收缩素联用时,可拮抗 CCK₈ 对 Oddi 括约肌的作用,但单独输注血管活性肠肽则对 Oddi 括约肌活动无明显影响。静注 P 物质对 Oddi 括约肌的作用与 CCK-8 相似,但作用稍弱。

女性发生胆囊结石的几率是男性的两倍。内源性雌激素可延长胃排空,使食物到达十二指肠的速度减慢,进而经胆囊收缩素使胆囊排空延缓,导致胆囊收缩减弱。孕激素可减弱胆囊平滑肌对胆碱能或胆囊收缩素刺激的收缩反应,还减弱空腹胆囊运动。妊娠期高水平孕激素可能是引起胆囊平滑肌内 G 蛋白异常的主要原因,用此可部分解释女性胆囊结石发生率高的原因。内源性前列腺素(PGE)系统可能参与胆囊收缩素引起的胆囊收缩的调节。内源性前列腺素刺激胆囊黏液分泌,抑制胆囊排空,其拮抗剂消炎痛可消除此作用,防止胆固醇核的形成,促进胆囊排空。前列腺素(PGI₂)在基础状态下使无结石的胆囊产生收缩,而对结石胆囊则表现为舒张。因含过饱和胆固醇胆汁的胆囊可产生过量的前列腺素,故前列腺素诱导的舒张可能是结石损伤胆囊运动功能的决定性因素。

5. 胆囊收缩素与胰腺

(1) 胆囊收缩素能促进胰腺的生长

Rothman 和 Well(1967 年)首次发现对家兔使用胆囊收缩素能促进胰腺腺泡增大,胰腺质量增加。随后 Folish(1973 年)证实了这个发现,并发现胰腺 DNA 合成率增加。Fukvmits 等(2001 年)用胰蛋白酶抑制剂增加内源性胆囊收缩素释放,能使胰腺质量及 DNA 含量增加。胆囊收缩素促进胰腺生长是通过胰腺腺泡上高亲和力的 CCK-A 受体介导的,使用 CCK-A 受体拮抗剂可翻转胆囊收缩素促进胰腺生长的效应。使用 CCK-A 受体拮抗剂 FK-480 可使新生牛犊胰腺泡体积变小,数量减少。胆囊收缩素与胰腺腺泡上高亲和状态 CCK-A 受体结合后,酪氨酸酶、磷脂酶 D 同步激活。胆囊收缩素与低亲和状态 CCK-A 受体结合后激活磷脂酶 C,磷酸肌醇失活增加。这提示胆囊收缩素必须与高亲和状态的 CCK-A 受体结合才有营养效应。给 CCK-B 受体基因型不同的大鼠使用胆囊收缩素,它们的胰腺质量、DNA 合成增加程度均无明显差异。分别给予 CCK 受体激动剂和拮抗剂可以增强或抑制胰腺的增生。

(2) 胆囊收缩素能刺激胰酶合成和分泌

胆囊收缩素可以促进胰淀粉酶、胰蛋白酶和胰蛋白酶原的合成。胆囊收缩素是胰酶合成和释放的强效刺激剂,且能够增强胰酶的活性。胆囊收缩素通过神经与体液途径调

人,受试者易饥饿。CCK-A受体基因敲除大鼠(OLETF)表现为肥胖、易饥、饮食过多。

胆囊收缩素是一种激素和神经递质,广泛存在于外周和中枢神经系统。胆囊收缩素是一种内源性生理饱感信号,在调控摄食的生理过程中起着关键作用。1973年,Gibbs等首次报道胆囊收缩素可以抑制大鼠采食。胆囊收缩素作为饱感信号起着抑制食欲的作用,是外周摄食调节的主要生理因子。作为中枢神经递质,它与其他摄食相关递质相互作用,共同参与中枢的摄食调节。

(1) 外周途径

胆囊收缩素一方面可以直接作用抑制胃的排空,产生饱腹感抑制摄食行为。另外,摄食后十二指肠分泌内源性胆囊收缩素刺激迷走传入神经,此初级传入神经终止于脑干孤束核,再进一步将信息传递至下丘脑,刺激下丘脑内的胆囊收缩素与其受体结合,使机体增加耗能,产生饱感。通过促进胆囊收缩和胰酶分泌,有助于脂肪的消化吸收从而抑制进食。

(2) 中枢途径

胆囊收缩素通过中枢系统抑制胃的排空。胆囊收缩素神经元集中于孤束核、脑桥中部、下丘脑等处,向这些部位注射 CCK₈ 能够引起明显的食欲抑制作用。腹内侧核(ventromedial hypothalamic nucleus, VMH)是下丘脑基底部最大的核团,是调控摄食的饱中枢。研究显示,胆囊收缩素可通过 CCK-B 受体来调节腹内侧核神经元的兴奋性。胆囊收缩素对腹内侧核神经元兴奋性的调节具有选择性,并通过提高大多数神经元的兴奋性使饱中枢兴奋抑制食欲。^[4] 向侧脑室注射 CCK₈ 能够抑制食欲,抑制动物的进食活动。向孤束核和下丘脑中下部注射 CCK₈ 时可抑制进食量。

腹腔或静脉注射胆囊收缩素,可使动物食欲下降。研究显示,胆囊收缩素除了作用于迷走神经上的 CCK-A 受体影响中枢神经元的活动,还可以通过其他的途径实现其效应。给予较小剂量胆囊收缩素时,迷走神经切断可以完全消除胆囊收缩素对摄食的抑制。而给予较大剂量胆囊收缩素时,切断迷走神经并不能完全消除胆囊收缩素的作用。外源性静脉注射胆囊收缩素能够抑制食欲。由于胆囊收缩素不能穿透血—脑屏障,静脉注射的胆囊收缩素必然作用于外周部位引起饱感。低亲和力的 CCK-A 受体存在于迷走传入纤维和幽门括约肌的环形肌细胞膜上。低剂量时胆囊收缩素通过激活迷走传入纤维上的 CCK-A 受体,直接把外周饱感信号传入摄食中枢而抑制进食。高剂量时胆囊收缩素刺激幽门括约肌收缩,抑制胃排空,间接地刺激胃部迷走传入神经而抑制进食。胆囊收缩素的饱感效应是通过这两种组织上的 CCK-A 受体所介导的。电生理学实验也证实,腹腔注射 CCK₈ 可以激活孤束核内阿片—促黑素细胞皮质素原(proopiomelanocortin, POMC)神经元,阿片—促黑素细胞皮质素原神经元是外周饱腹感传入中枢的枢纽,因此,破坏此神经元可引起食欲旺盛和肥胖。

随着特异性的 CCK-A 受体阻滞剂 devazepide 的发明,才开始了真正意义上的内源性胆囊收缩素摄食作用的研究。不仅预先负载 devazepide 可以完全消除外源性静脉注射 CCK₈ 所引起的抑制效果,更为重要的是单独静脉注射 devazepide 可以使许多动物摄食量增加。这充分说明内源性的胆囊收缩素通过与 CCK-A 受体相互作用,以一种负反馈的方式调节摄食行为。当这种信号减弱或消失时,生物体由于饱感障碍而导致进食量

增加。

胆囊收缩素不仅能直接调节摄食及能量平衡,还与某些激素相互作用,共同影响摄食。胆囊收缩素能促进瘦素的分泌,和瘦素(leptin)共同作用产生饱感。Samir 等于 1999 年发现,在鼠脂肪细胞上存在 CCK-B 受体,CCK₈ 能特异性地与脂肪细胞上的 CCK-B 受体结合,从而长期调节鼠脂肪组织瘦素的表达与分泌。胆囊收缩素与瘦素通过 CCK-A 受体介导协同调节动物的摄食量。在瘦型鼠的腹膜内注射瘦素和胆囊收缩素,1 小时内可限制摄食量 47%~83%。然而,分别使用相同浓度的瘦素和胆囊收缩素则不能在 1 小时内产生这个效果^[5]。因此,胆囊收缩素和瘦素之间有协同作用。胆囊收缩素和瘦素及其受体中的任何一个因素的改变都会影响对方的限食功能。胆囊收缩素和雌二醇(estradiol)共同作用也可产生饱感。胆囊收缩素还能抑制具有增强摄食功能的神经肽 Y 的表达。CCK-A 受体缺失时出现神经肽 Y 过度表达,导致摄食失控及肥胖。^[6]

2. 胆囊收缩素拮抗镇痛的作用

胆囊收缩素是迄今为止体内最强的抗阿片肽类物质。中枢胆囊收缩素不仅能对抗阿片肽类物质的镇痛作用,而且还能对抗阿片肽的降低血压、减缓心率的作用。外源性和内源性阿片物质均可促进中枢胆囊收缩素基因表达和生物合成。连续注射吗啡 6 天,胆囊收缩素 mRNA 含量显著升高,表达合成加速,使大鼠多数脑区胆囊收缩素含量升高。当体内阿片物质过多时,将引起抗阿片肽胆囊收缩素的生成和释放增多,引起负反馈调节作用,而阿片与抗阿片之间的相对平衡在决定机体对疼痛的反应中起着重要作用。

(1) 胆囊收缩素通过激活 CCK-B 受体来下调阿片的镇痛作用

应用中枢微量注射方法明确了胆囊收缩素拮抗吗啡镇痛和电针镇痛的作用部位在中脑导水管周围灰质、杏仁核、伏核等核团,而这些核团也正是吗啡引起镇痛的主要作用部位。在这些核团中,胆囊收缩素主要是通过 CCK-B 受体发挥抗阿片效应。CCK-B 受体基因敲除的大鼠,吗啡的镇痛作用增强。将¹²⁵I 标记的胆囊收缩素与脑片共同孵育,使碘标记的胆囊收缩素和胆囊收缩素受体相结合,同时分别用 CCK-A 受体特异拮抗剂地伐西匹或 CCK-B 受体拮抗剂 L365、L260 与碘标物竞争与受体的结合。自显影结果表明,CCK-B 受体拮抗剂可以有效地在中脑导水管周围灰质、伏核、杏仁核、大脑、脊髓等部位将标记配体逐出,而 CCK-A 拮抗剂要用 1000 倍的剂量才能产生相似的效果。

微量的胆囊收缩素作用于脑和脊髓的特定部位激活 CCK-B 型受体,对抗 μ 和 κ 阿片受体介导的镇痛作用,但不能对抗 δ 激动剂的镇痛作用。胆囊收缩素可降低 μ 受体数目和 κ 受体亲和力,但不影响 δ 受体的结合。胆囊收缩素可减弱 μ 型阿片肽受体激动剂的镇痛效应以及参与吗啡耐受的形式。内源性胆囊收缩素可能是吗啡镇痛的生理性拮抗剂,可降低吗啡的镇痛作用。在不同的情况下,胆囊收缩素对吗啡镇痛的调节作用有所不同。例如,在炎性疼痛模型中胆囊收缩素仍可减弱吗啡的镇痛作用,但 CCK-B 受体拮抗剂不能改变此时吗啡的镇痛效应,而神经损伤模型中 CCK-B 受体拮抗剂可恢复吗啡镇痛作用。经由脊髓蛛网膜下腔注射 CCK₈ 对痛阈虽无明显影响,但能对抗吗啡和电针镇痛、促进吗啡耐受和电针耐受的发生。CCK₈ 能对抗 μ 受体激动剂(PL017)和 κ 受体激动剂(66A-078)的镇痛作用,而不影响 δ 受体激动剂(D-丙-2-D-亮-5-脑啡肽,DPDPE)的镇痛作用,这一抗阿片肽镇痛作用是通过 CCK-A 和 CCK-B 两种受体介导的,并以 CCK-A 受

体作用为主。降低脑内 CCK₈ 的含量或阻断 CCK-A 受体的介导均能防止吗啡和针刺耐受的产生,从而提高吗啡和针刺的镇痛作用。降低小肠内 CCK₈ 的含量或阻断 CCK-A 与 CCK-B 受体的介导均能提高吗啡缓解肠痉挛的镇痛效果。CCK₈ 对抗电针镇痛的作用可被催产素(OT)所阻断。

胆囊收缩素在调节吗啡耐受中起着关键性的作用。对吗啡的耐受与胆囊收缩素的上调有关。^[7] 延长吗啡的作用时间导致胆囊收缩素表达加速,减弱了吗啡的抗伤害性感受作用,导致了对吗啡的耐受性。注射吗啡可使胆囊收缩素的基因表达加速,下丘脑和脊髓内产生的胆囊收缩素 mRNA 的含量增加。对吗啡耐受性的发生还伴随着杏仁核内胆囊收缩素的升高。连续注射 6 天吗啡引起的吗啡耐受可被脑室或脊髓内注射胆囊收缩素抗体部分翻转。胆囊收缩素拮抗剂和吗啡共同给药可以防止吗啡耐受性的发生。^[8] 在延髓头端腹内侧给予胆囊收缩素可引起吗啡耐受,而阻断脑干的 CCK-B 受体则抑制了耐受的,可见这些效应是通过 CCK-B 受体调节的。^[9]

(2) 胆囊收缩素的镇痛作用

Itoh 报道胆囊收缩素具有抗吗啡镇痛作用的同一年,Jurna 等发现胆囊收缩素本身具有镇痛作用。将胆囊收缩素注入大鼠皮下,用测痛法发现,动物对热板刺激试验的敏感程度下降,这表明胆囊收缩素确有镇痛作用。由于胆囊收缩素的镇痛作用可被纳洛酮(阿片受体阻滞剂)翻转,而且在脊髓片的离体实验中已发现胆囊收缩素可引起脊髓甲硫脑啡肽免疫活性物质的释放,因此推测胆囊收缩素的镇痛作用是通过释放阿片肽完成的。胆囊收缩素的镇痛作用是通过 CCK-A 和 CCK-B 受体介导的。选择性的 CCK-A 拮抗剂 MK-329 和 CCK-B 受体的拮抗剂 L-365、L-260 降低了胆囊收缩素的抗伤害性感受作用。研究表明,胆囊收缩素的阿片样作用主要是刺激 CCK-A 受体实现的。对胆囊收缩素的抗阿片(吗啡)镇痛和本身镇痛作用这种矛盾现象,有学者认为,小剂量使用可对抗阿片镇痛,属生理效应;大剂量使用则产生镇痛效应,属药理效应。

(3) CCK-A 和 CCK-B 受体拮抗剂增强吗啡的镇痛作用

CCK-A 受体拮抗剂丙谷胺使吗啡、 β -内啡肽、脑啡肽的镇痛效果增强。丙谷胺在人类可以增强吗啡的镇痛效果。在大鼠的病理性神经痛模型上,联合应用阿片和选择性的 CCK-B 受体拮抗剂如 L-365、L-260 和 CI-988 提高了吗啡的镇痛效果,抑制了自残行为的发生,并且有效地缓解了脊髓损伤大鼠的异常性疼痛的症状,但是并没有发现 L-365、L-260 对人类有如此作用。行为学研究表明,胆囊收缩素受体拮抗剂可以有效地抑制吗啡成瘾和纳洛酮催促戒断症状。胆囊收缩素两个受体亚型在调节成瘾和复吸等方面具有不同的作用,CCK-B 受体起主要作用。有研究表明,CCK-B 受体拮抗剂在抑制纳洛酮催促戒断中起主要作用,CCK-A 受体拮抗剂也有一定的作用,但两者的作用机制不同。CCK-B 受体对调节阿片系统的内稳态起关键作用。

(4) 胆囊收缩素参与调节疼痛的作用机制

胆囊收缩素的作用与阿片拮抗剂不同,它不是直接阻断阿片受体,而是激活胆囊收缩素受体,从而通过多种机制减弱阿片受体激动剂的作用。胆囊收缩素受体的信号转导通路是激活百日咳毒素非敏感性 G 蛋白,G 蛋白偶联使三磷酸肌醇(IP3)和二酰甘油生成增加。三磷酸肌醇的主要功能之一是从钙库中动员出游离钙,升高细胞内钙,因而逆转了