

胃肠胰系统激素及其综合征

杜宝恒编著 朱宪彝审阅

学技术出版社

胃肠胰系统激素及其综合征

黄象谦、杜宝恒 编著

朱宪彝 审阅

天津科学技术出版社

胃肠胰系统激素及其综合征

黄象谦、杜宝恒 编著

朱宪彝 审阅

天津科学技术出版社出版

天津市赤峰道124号

天津市蓟县印刷厂印刷

天津市新华书店发行

开本 787×1092毫米 1/32 印张 4 1/2 字数 94,000

一九八一年九月第一版

一九八一年九月第一次印刷

印数：1-8,000

统一书号：14212·39 定价：0.45元

序 言

胃肠胰系统激素是近20年来研究进展极为迅速的一个专业，有形成胃肠道内分泌学的趋势。有关这方面的文献，除主要见于胃肠病学和内分泌学杂志外，也见于内科、外科、妇产科等临床各科杂志和生物、生化、生理基础科学杂志。据我们所知，仅1979年国外英文杂志集中讨论的专号有：Clinics in Endocrinology and Metabolism 8(2)，1979；World Journal of Surgery 3(4~5)，1979；Federation proceedings 38(9)，1979。

这样多的资料，从不同的方面迅速出现，使医药科学和生物科学工作者有难于应付之感。本书仅就本专业的基础概念和临床知识编写而成，希望能对初学者提供一个简明扼要的轮廓，以便于进一步阅读这方面的文献。这仅仅是一个初步学习的体会，它不能概括当前胃肠道内分泌学的全貌。

限于水平，书中缺点错误一定存在，敬希指正。

本书承蒙我的老师朱宪彝教授在百忙中予以审阅，并亲笔修改，提高了原稿的质量，谨此致谢。

黄象谦

1981年4月于天津医学院附属医院内科消化组

目 录

第一章	胃肠胰系统激素概述	(1)
第二章	胃肠胰系统激素放射免疫测定原理	(5)
第三章	胃肠胰系统内分泌细胞	(9)
第四章	胃肠胰系统激素各论	(12)
第一节	胃泌素	(12)
第二节	胰泌素	(21)
第三节	肠抑胃肽 (GIP)	(25)
第四节	胆囊收缩素 (CCK)	(27)
第五节	胰多肽 (PP)	(30)
第六节	舒血管肠肽 (VIP)	(34)
第七节	生长抑素 (SS)	(36)
第八节	肠高糖素 (EG)	(38)
第九节	胃动素	(40)
第十节	P 物质	(42)
第十一节	蛙皮素	(43)
第十二节	神经降压素 (NT)	(45)
第十三节	脑啡肽	(48)
第十四节	胰高糖素	(49)
第十五节	胰岛素	(53)
第十六节	尿抑胃素	(56)
第十七节	5-羟色胺 (5-HT)	(58)
第五章	脑和胃肠胰系统都有肽类激素	(61)
第一节	弥漫神经内分泌系统	(61)

第二节	脑和胃肠道都有的肽类激素分述	(65)
一、P物质	(65)	
二、神经降压素	(66)	
三、生长抑素	(66)	
四、舒血管肠肽	(67)	
五、蛙皮素	(68)	
六、ACTH和内啡肽	(69)	
七、5-羟色胺	(70)	
八、抗黑变激素	(71)	
九、胃泌素和胆囊收缩素	(71)	
十、可能成为神经细胞和内分泌细胞二重分布的激素	(72)	
第三节	弥漫神经内分泌系统概念的初步结论	(72)
第六章	胃肠胰系统内分泌瘤综合征	(76)
第一节	概述	(76)
第二节	胃泌素瘤	(78)
第三节	胰岛素瘤	(85)
第四节	胰高糖素瘤	(89)
第五节	生长抑素瘤综合征	(96)
第六节	舒血管肠肽瘤	(101)
第七节	类癌综合征	(104)
第八节	多发内分泌腺肿瘤	(113)
第七章	关于胃肠胰系统激素的几点结语和展望	(122)

第一章 胃肠胰系统激素概述

远在1902年, Bayliss和Starling用稀盐酸灌注一段除去神经的小肠, 引起胰液分泌, 当时推测这是通过一种激素引起胰液分泌。这种激素即后来发现的胰泌素 (Secretin)。这件事被认为内分泌学的开始。所以, 内分泌学最早是始于消化系统的。消化系统一度被认为是身体最大的内分泌器官。

胃肠内分泌激素的研究是在本世纪五十年代之后才开始发展起来, 即现代的胃肠内分泌学应从1955年提出的Zollinger-Ellison综合征和1964年分离出的胃泌素为开端。

目前已报告的胃肠胰系统激素有40多种, 有的化学结构已经知道, 氨基酸次序完全清楚的肽类有胃泌素等12种。另外有些胃肠道激素的化学结构并不完全清楚, 有的甚至还是生理概念的物质 (见表1-1)。本文主要叙述化学结构已经清楚的胃肠道激素及其所引起的综合征。

胃肠胰系统激素不仅存在于胃肠道和胰, 有的同时存在于神经系统内。它的作用方式有三种。

(一) Paracrine (旁分泌、邻近分泌、局部作用): 激素通过接触其附近的靶细胞而起作用。

(二) Endocrine (内分泌、远处作用): 激素通过血液循环作用于远处的靶细胞而起作用。

(三) Neurocrine (神经传递作用): 作为神经介质

表1-1 胃肠胰肽类激素

氨基酸次序已经完全清楚的肽类

胆囊收缩素	胰岛素	胰泌素
胃泌素	胃动素	P物质
肠抑胃肽	神经降压素	尿抑胃素
胰高糖素	胰多肽	舒血管肠肽

氨基酸部分清楚的肽类

Chymodenin

肠促胃蛋白酶分泌素(Intestinal pepsinogen)

Glicentin

PI-HIA-27(猪小肠中提取的27肽Histidine Isoleucine Amide)

免疫反应性肽类

蛙皮素样物质	生长抑素样物质
脑啡肽样物质	促甲状腺激素释放素样物质

粗提取物或生理概念的物质

胃窦抑素	肠抑胃素	Pancreotone
球抑胃素	肠泌酸素	迷走抑胃素
促胰液素	胃抑素	绒毛激素
促十二指肠液素	促胰岛素分泌素	

而起作用。

胃肠胰系统激素属于化学信使系统，具有以下四个特点：

(一) 调节靶细胞。

(二) 为胺类或肽类物质(目前已知除5-羟色胺外，余均为肽类)。

(三) 将化学信使递给靶细胞。

(四) 在神经分泌、内分泌或旁分泌系统的细胞内皆有同样的激素。

根据当前已知资料，认为胃肠胰系统激素可能有以下共同的概念（虽然并未完全证实）：

（一）激素作用的生化基础并不因组织不同而有差异。

（二）全部胃肠胰系统激素（可能全部肽类激素）以多种分子形式存在：①小的，活性较强；②大的，活性较差，但抵抗分解代谢的能力较强；③小的包含在大的当中。

（三）不同的激素可因其含有共同的肽群（几个共同的氨基酸排列顺序）而分为不同的族，例如：胰泌素-胰高糖素族，胃泌素-胆囊收缩素族等。这种分类可能有助于确定它们是否由同一根源进化而来。

（四）所有激素的基础含量均很低微，通常小于100微微克/毫升，主要由较大的分子所组成。刺激后比基础水平可升高1~4倍。

（五）局部作用的激素影响胃肠道激素的释放。例如：蛙皮素刺激胃泌素、胆囊收缩素、胰多肽及胰高糖素的释放，生长抑素可能抑制全部消化道激素的释放。

（六）胃肠胰系统内分泌细胞可向血液及肠腔分泌。其向肠腔分泌的作用不详，可能调节粘膜的生长。

（七）胃肠胰系统激素与迷走神经（或局部神经）和局部物质相互作用，从而获得其对靶组织的联合效应。靶组织的反应可因抑制任一因素而减弱，例如组织胺、乙酰胆碱及胃泌素共同相互作用于壁细胞，当用 H_2 受体拮抗剂（或以切断迷走神经而去除乙酰胆碱时），则抑制此三种物质对壁细胞所产生的分泌作用。

胃肠胰系统激素的生理作用是维持胃肠道生理功能的重要因素之一。如果某一激素的质或量有了改变，就可能引起

疾病,目前已知有许多产生胃肠道激素的细胞能发展成肿瘤,从而产生相应激素过多的综合征,计有胃泌素瘤、舒血管肠肽瘤、胰岛素瘤、胰高糖素瘤、生长抑素瘤等。这些疾病构成医学上一项新的内容。由于有的胃肠胰系统激素在测定上尚有困难,有的尚未发现,上述疾病仅是通过能够测定的激素才发现的,这很可能是一小部分。随着对胃肠胰系统激素的研究,测定方法的简化,胃肠道激素在病理学上的意义必将日益扩大。目前有许多胃肠道症状,经现有方法检查未见异常,而将来有可能证实是胃肠胰系统激素失调所引起的。这类疾病将会通过胃肠胰系统激素的调整,获得痊愈。所以,胃肠胰系统激素的研究和应用将是今后医学领域的一个重要方面。

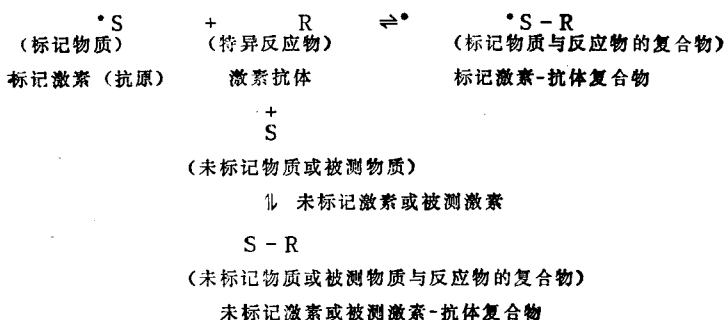
第二章 胃肠胰系统激素放射 免疫测定原理

胃肠胰系统激素的研究工作，是近20年来才发展的，这主要是由于放射免疫测定法的广泛应用，因而有可能利用较简单的方法准确测定各种激素在不同生理状态时的动态变化及病理意义，加深了对各种激素的认识。

体液中胃肠胰系统激素的浓度极低，一般为 $10^{-9} \sim 10^{-12}$ M/L或 $10^{-9} \sim 10^{-12}$ 克/毫升。尽管自40年代起，就企图用生物测定法或各种物理化学的方法来测定，但其敏感性和特异性较差，仅能测出毫克/毫升的浓度，所以达不到目的。

1959年Yalow和Berson首次成功地用放射免疫分析技术(Radioimmunoassay, 简称RIA)，测定了血浆胰岛素含量。随后很多学者用同样方法建立了各种激素的测定法，使胃肠胰系统激素的研究有了飞速的发展。

放射免疫分析法的原理



在上述反应中, 当 *S 与R的量保持恒定时, 则 $^*S-R$ 复合物的形成是受S含量所制约的。如被测物质S含量高, 则S对特异反应物R的竞争能力强, $S-R$ 复合物的形成量就多, $^*S-R$ 复合物形成量就相对减少; 反之, 如被测物S的含量低, 则S对特异反应物R的竞争能力弱, $S-R$ 复合物形成量就减少, $^*S-R$ 复合物的形成量就相对增多; 也就是说, $^*S-R$ 复合物的形成量与S的含量呈一定的函数关系。因而, 用各种已知浓度的标记物质与一定量未标记物质及一定量特异反应物, 则可测得各种浓度该物质的标记抗原抗体复合物的结合率, 绘成曲线, 即得所谓标准曲线。也就是说, 标准曲线是以 $^*S-R$ 的量为纵坐标, 已知S量为横坐标所绘制成的(见图2-1)。只要将被测物质的结合率(即 $^*S-R$ 的量)与标准曲线相比较, 即可推算出该物质的含量(即横坐标上相应的数值)。

放射免疫定量测定的原理可用图2-2作进一步说明, 即在较少的R量(不足以与全部的 *S 或S相结合), *S 、S和R作竞争性结合时, 其 $^*S-R$ 与 $S-R$ 的量, 与 *S 和S的量成正比例的关系, 故本法又称竞争性放射分析法。

总之, 放射免疫测定的原理有二:

1. 抗原-抗体反应的高度特异性。
2. 通过测定放射性同位素标记的抗原(激素)-抗体复合物的放射性来间接推测抗原-抗体复合物的量, 因而有高度的灵敏性。

放射免疫测定的灵敏度可高达毫微克/毫升(ng/ml , 即 $10^{-9}g/ml$), 微微克/毫升(pg/ml , 即 $10^{-12}g/ml$), 毫微微克/毫升(fg/ml , 即 $10^{-15}g/ml$), 较化学分析法的灵敏

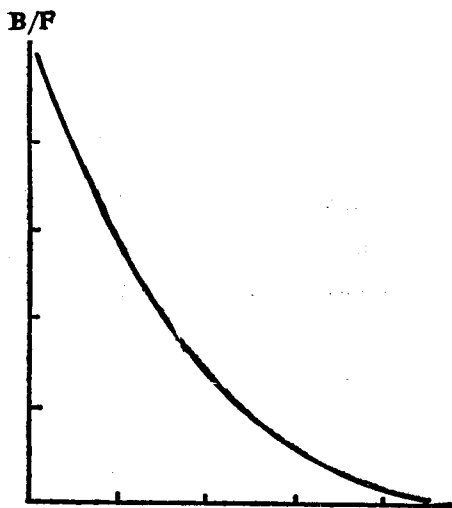


图 2-1 放射免疫测定的标准曲线

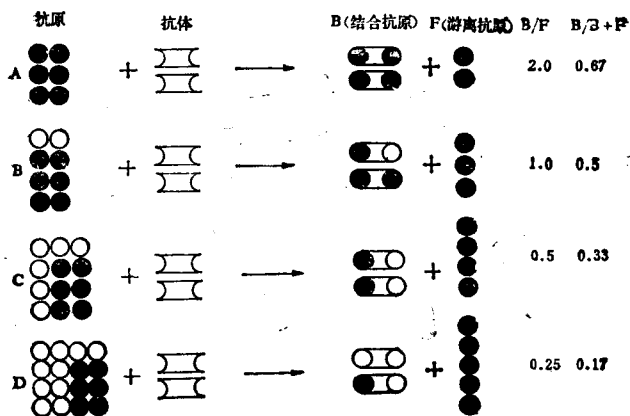


图 2-2 放射免疫测定原理的定量示意图

度高一万倍至一百万倍，所以是测定微量物质（包括胃肠胰系统激素）的有效方法。

综上所述，可见要建立放射免疫分析法，需具备下列条件：

- 1.高纯度，适宜放射性比度的标记激素或标记抗原。
- 2.制备特异性很强的有关激素的抗体或特异抗血清。
- 3.反应完成后抗原抗体复合物的分离技术。

第三章 胃肠胰系统内分泌细胞

胃肠道产生内分泌激素的细胞在组织化学、电镜检查方面具有类似的共同特点，能够合成多肽和具有生物活性的胺类物质，称之为APUD细胞（Amine and/or Amine Precursor Uptake and Decarboxylation Cell，含胺和/或摄取胺前体，并能进行脱羧反应的细胞）。它们在胚胎期发源于神经嵴，以后移向前肠及其衍生物，发育后深埋于胃、肠和胰腺的组织中。除了胃肠胰系统以外，肾上腺髓质（N和NA细胞）、甲状腺（C细胞）、垂体前叶（C和M细胞）等组织也含有APUD细胞，分别产生肾上腺素、去甲肾上腺素、降钙素、ACTH和促黑色细胞素等。

胃肠胰系统内分泌细胞除胰岛几种细胞外和其它内分泌腺不同，前者是个别地散布于胃肠道粘膜上皮细胞之间，后者是由许多细胞聚和在一起的内分泌腺。但由于胃肠道粘膜的面积很大，胃肠道内分泌细胞的总数超过所有其它内分泌腺细胞的总和，因此，消化道粘膜被认为是身体内最大、最复杂的内分泌器官。

胃肠胰系统内分泌细胞可分为两大类：

1. 开放型细胞：稍呈锥形或长形，其顶端有微绒毛伸入胃肠腔中，能感受胃肠道内容物的刺激而分泌，也能感受血液成分或神经刺激而分泌。

2. 闭合型细胞：多呈圆形，无微绒毛，与胃肠腔无直接

**表3-1 分泌胃肠激素和肽类的内分泌
细胞类型及其主要分泌地点**

激素或肽类名称	细 胞 类 型	主要分布地点
循环着的激素		
胃泌素	G, 胃泌素细胞 (Gastrin Cell)	胃窦、小肠上部
胆囊收缩素	I, 中间细胞 (Intermediate Cell)	十二指肠、小肠上部
胰泌素	S, 胰泌素细胞 (Secretin Cell)	胃、十二指肠、小肠上部
肠抑胃肽	K,	十二指肠、小肠上部
胃动素	EC ₂ ,	全部小肠
肠高糖素	L, 肠高糖素细胞	小肠下部
胰多肽	PP, 胰多肽细胞 (Pancreatic Polypeptide Cell)	胰、回肠
非循环着的激素		
P物质	EC ₁ ,	全部胃肠道
胰高糖素	A,	胃底、胃体、胰
舒血管肠肽	D ₁ , 小类D细胞	全部胃肠道
生长抑素	DL, 类胰D细胞	胃、小肠上部
脑啡肽	G,	胃窦、小肠上部
蛙皮素	P, 蛙皮素细胞 (Bombesin Cell)	胃、小肠上部
神经降压素	N, 神经降压素细胞 (Neurotensin Cell)	小肠下部

联系, 可能是感受局部组织内环境变化的刺激而分泌, 与胃肠腔中食物成分关系不大。

它们都具有发达的光面内质网、高尔基复合体、线粒体、

大量核蛋白体和分泌颗粒。

1977年在瑞士洛桑(Lausanne)召开了国际胃肠激素讨论会，根据细胞的超微结构、组织化学及生化资料，对胃肠道内分泌细胞的分类和命名进行了修订（见表3-1）。

胃肠胰系统内分泌细胞可总称为基底颗粒细胞，从功能上讲，它是感受分泌细胞，也是肠道内分泌细胞。这些细胞遇到适当刺激后，细胞兴奋，释放出含激素的基底颗粒。它们内含：①肽激素；②生物单胺；③ATP及其它腺嘌呤核苷；④载体复合蛋白。以胞吐方式定量释放。

基底颗粒细胞的寿命为4天。