

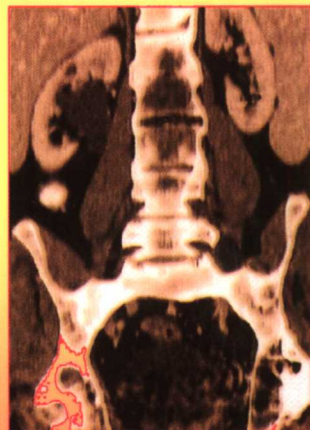
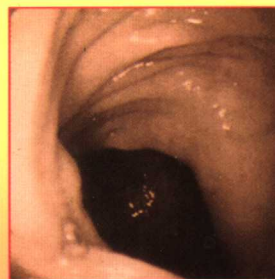
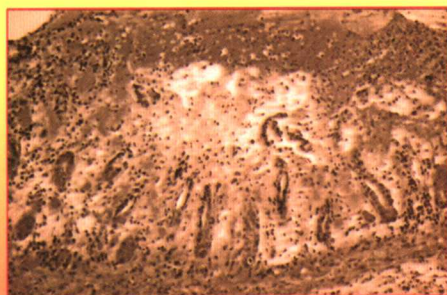
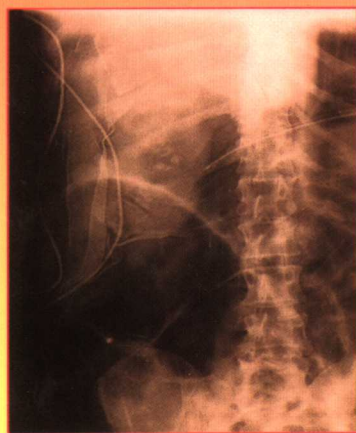
— 结肠疾病 —

Colonic Diseases

原著 Timothy R. Koch

主译 刘希双 姜志荣 刘素嫒

审校 崔益群



结 肠 疾 病

Colonic Diseases

原 著 Timothy R. Koch

主 译 刘希双 姜志荣 刘素嫒

副主译 刘毅杰 李玉军 李子祥

审 校 崔益群

译 者 (按姓氏笔画排序)

丁连安	孔心涓	田字彬	刘 华	刘希双
刘素嫒	刘毅杰	张 琪	李大海	李子祥
李玉军	肖桂珍	武 军	姜志荣	徐 宏
顾晓萌	崔竹梅	薛会光	鞠 辉	

人 民 卫 生 出 版 社

Colonic Diseases

The original English Language work has been published by HUMANA PRESS

Totowa, New Jersey, U. S. A.

© 2003 Humana Press. All rights reserved.

中文版版权归人民卫生出版社所有。本书受版权保护。除可在评论性文章或综述中简短引用外, 未经版权所有人书面同意, 不得以任何形式或方法, 包括电子制作、机械制作、影印、录音及其他方式对本书的任何部分内容进行复制、转载或传送。

敬告: 本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确, 并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展, 药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时, 认真研读药物使用说明书, 尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

图书在版编目 (CIP) 数据

结肠疾病/刘希双等主译. —北京:

人民卫生出版社, 2006. 8

ISBN 7-117-07608-9

I. 结… II. 刘… III. 结肠-肠疾病-诊疗

IV. R574. 62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 044396 号

图字: 01-2006-1480

结 肠 疾 病

主 译: 刘希双 等

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 29.75 插页: 6

字 数: 738 千字

版 次: 2006 年 8 月第 1 版 2006 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-07608-9/R·7609

定 价: 93.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

译者序

当今医学模式的发展方向要求医生不仅是一名全科医生，更应精专于某一领域，在这一领域中具有权威性。所以，无论对疾病的发生、发展，还是对疾病的诊断、治疗和预后的最新观点，都应了如指掌。只有这样，才能在临床工作中得心应手，取得病人的信任，从而更好地服务于病人及其亲属。

由美国威斯康辛（WISCONSIN）医学院 Timothy R. Koch 博士主编的《结肠疾病》一书正是出于此目的而奉献给大家的，旨在把结肠疾病的最新研究成果与分子生物学机制充分结合起来，便于我们更全面、更充分、更透彻地理解结肠疾病的新观念，以提高现今和将来我们对结肠疾病的诊断和治疗水平。

全书共分三部分，图文并茂，纵论了当今有关结肠生理、结肠疾病的病理生理及诊断和治疗方面的最新进展，反映了 21 世纪结肠疾病的最新研究方法和诊治程序，尤其将先进的科学技术融于临床过程中，提出了许多在国内尚未开展或应用的诊断和治疗方法，这对有志于献身结肠疾病的基础研究和防治的同仁们具有重要的指导作用，也是工作中不可或缺的参考书。

为了让同仁们更便捷、更容易地共享《结肠疾病》，青岛大学医学院和附属医院组织了相关学科和领域的中青年学术骨干和研究生翻译了全文，他们在繁忙的工作之余完成了译稿，领悟了许多新观念和新技术，从中获益匪浅。但由于水平和时间所限，难免存在缺陷或不足，敬请同仁们不吝赐教并指正，以便更正补遗。

刘希双 姜志荣 刘素嫒

青岛大学医学院附属医院

2006 年 6 月于青岛

序

科学通过三种方式促进医学的发展：其一是提供大量相对安全的信息；其二，部分信息已被广泛应用于技术发展，这些技术已经对医学的实践和疗效产生了不可估量的影响；其三，科学为医学的发展提供了一种思维方式。

J. McCormick

人们对消化系统的认识起源于人类文明的开始。当时，人们观察了动物的喂养方式后，用食物（可食用的、不可食用的）进行实验。直到 16 世纪和 17 世纪，人们才开始认识消化器官。在 18 世纪和 19 世纪，人们通过对消化、吸收、分泌、代谢生理的研究，以及对胃肠动力的研究，消化系统的功能才被揭示出来。随着 20 世纪科学技术的进步，诊断方法也得以提高。在 20 世纪后半期，随着基础科学和胃肠病学技术方面的进步，对胃肠道（gastrointestinal, GI）疾病的认识有了进一步提高。

20 世纪初期，由于缺乏临床和科学的指导原则，胃肠病学也很不规范，对消化道疾病的诊断方法很少，也缺乏恰当的概念。内脏下垂、畏食和“结肠自身中毒”成为很常见的“诊断”结论，治疗方面的知识就更匮乏。

19 世纪后半叶，随着细菌性疾病的发现，当时的信条逐渐为精细的观察和研究取代，从而促进了医学科学的萌生。1910 年 A. Flexner 在关于医学教育的报告中阐明了科学基础对医学的重要性，也促进了医学进步。虽然胃肠病学方面的研究资金仍然很少，但在医学研究中心的生理实验室中，研究取得了很大进展。

20 世纪 20 年代，在几所院校中，由杰出的内科医生领导开展了临床胃肠病学的研究计划。20 世纪 30、40 年代，年轻的内科医生投身于胃肠病学的研究，加强了实验室和临床研究力量。在美国，医学专科化正在实施中。20 世纪 40 年代，胃肠病学被列为医学专科和学术专科。但第二次世界大战（1941~1945）阻碍了胃肠病学的发展。

二战后的一段时期是基础科学和生物医学研究的高产期。战时的许多发现证明了研究的无限潜力，促使公众、慈善团体和政府支持“基础研究”，这种趋势到二战结束（1945 年 8 月）后得以加速。当时，科学研究和发展办公室（美国陆军部）把 44 项与大学合作的军事研究项目转交给国立卫生研究院（National Institution of Health, NIH）。成立于 1955 年的国立风湿与代谢疾病研究院的综合医学研究所主要支持医学和胃肠病学的研究和培训工作。20 世纪 60~80 年代，大学医学中心委员会不断扩充，培训计划不断增加，研究活动持续增多，新的技术不断创造，新的学科不断创建。由于科学代表了知识和威望，胃肠病学不断把基础科学融入临床研究，从而使其更加具有“科学性”。

至 1980 年，在胃肠道发病机制方面的研究取得了重大进展。结肠性疾病主要研究结肠，进一步选择性观察与之相关的胃肠道区域。关于中枢神经系统-神经元介质、胃肠道神经免疫间的相互作用的研究，激发了结肠动力和内脏敏感性研究理论的创新，取代了肠

激惹的精神心理性假说。生理性研究不断修正结肠憩室的形成模式理论，从腔内气体的膨压至维持结肠肌肉的收缩性，使结肠产生一高压部分，并且促使粘膜穿过肠壁的脆弱区。胃肠道免疫学的研究，包括肠道粘膜免疫系统和炎症发生的分子机制，产生了新的病因学概念和炎性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）治疗的措施。先进的纤维光学方法学扩大了对包括结肠在内的胃肠道的研究范围；激光扫描共聚焦显微镜使人们能够研究上皮细胞和细胞间蛋白的作用过程；对肠道菌群的微生物学和色谱学分析使得诊断抗生素治疗后所致的细菌过度生长变得容易；气相色谱分析技术、 H_2 呼出试验、结肠内 CH_4 和 CO_2 的监测，使对肠道内气体的科学性研究成为一门独立的学科。

胃肠内血流的流量检测（包括激光多普勒速度测量法和血流速度计法），使得对结肠血管损伤的认识越来越容易；神经胃肠病学将电生理学和细胞神经生理学的方法结合起来，提出了肠内的神经系统作为“智能循环通路微型脑”的观点，同时提供了对“生理性”胃肠功能紊乱研究的新理论；转基因方法创造出许多新的动物模型，加强了对肠道内炎症的多学科研究；分子遗传学为结直肠癌的研究提供了基因学基础，在 Ashkenazi Jews 综合征中鉴定出一种结直肠癌的标志物，并且还证明，通过调节 APC 基因功能可以预防结直肠癌。

许多有益的条件把胃肠病学带入先进科学思想的主流：

1. 基础科学知识的不断开拓及其应用于临床。
2. 技术的发展让人类进行更安全、更精密的研究成为可能。
3. 公众、医药企业和政府对研究的支持。
4. 采用对照研究。
5. 慈善机构的捐助。
6. 医学研究中心的发展和影响。
7. NIH 所支持的研究和培训。
8. 以研究为中心的社会团体的推动，如美国胃肠病学会（AGA）和胃肠病学组（Gastroenterology Group）。
9. 发展中的全球科学通信网络（期刊、数据库和电子计算机系统）。
10. 人们对消化系统疾病方面重要卫生问题认识的不断提高。

Karl Popper 说：“我们了解得越多……，了解得越深，就越能清楚地意识到我们还没有掌握的知识”。虽然胃肠病学在科技上取得了一定的进步，但是结肠性疾病的病因学和发病机制仍未完全明了，在 21 世纪仍然面临着挑战。现在，胃肠病学研究的最前沿包括肠上皮细胞的免疫遗传生物学和分子生物学（微生物学、细胞生物学、免疫学、遗传学）介导的结肠生理和疾病的表达，正如 Timothy Koch 所精心编辑的具有权威性的书中所反映的那样。上述种种引人瞩目的现况让我们对未来充满了非常乐观的期望。

Joseph B. Kirsner

美国芝加哥大学 Pritzker 医学院

前言

结直肠疾病是一类常见的疾病，多表现为慢性。随着人口逐渐老龄化，患结直肠肿瘤、炎性肠病、憩室病和便秘等疾病的趋势也大大增加。因此，编写一本关于结直肠疾病的新书尤为必要。

《结肠疾病》一书的目的就在于为结直肠疾病的基础和临床研究以及现代临床治疗之间架设一座桥梁。《结肠疾病》论述了常见结直肠疾病的发生和治疗；把新的研究成果和流行病学研究与疾病的分子生物学机制充分结合起来，以提高现今和将来我们对结肠疾病的理解和治疗水平。

《结肠疾病》分三部分：结直肠生理学、疾病发生过程的研究和结直肠疾病。第一部分全面地介绍了结直肠生理学；第二部分总结了研究者在结肠疾病的病理生理机制方面的实验研究，介绍了一系列用于调查和研究结肠疾病的方法，以增强对疾病的发生机制的理解，为将来的治疗提供重要的线索；第三部分综述常见结直肠疾病的症状、病理学、放射学、鉴别诊断、目前所建议的评估和治疗以及未来的治疗。

《结肠疾病》旨在服务于把胃肠病学基础和临床研究与疾病的发展过程联系在一起的胃肠病学的同道、专家和学者；对从事于慢性结肠病初级保健的内科医师来说也是一本很有益的参考书；也可以供从事于结直肠疾病的外科医师参考，尽管它不是一本关于结直肠疾病的外科手术参考书。

我希望把此书献给芝加哥大学的 Joseph B. Kirsner 博士，他激发我们对结肠性疾病产生了浓厚的兴趣；同时也献给 May 医院的 Joseph Szurszewski 博士，他鼓励我们用一种定量的方法来进行基础的结肠生理研究。

在此，我衷心感谢我的妻子和女儿在完成此书编写过程中所给予的理解和支持。

Timothy R. Koch

目录

第一部分 结直肠生理

第一章 吸收-分泌和上皮细胞功能	3
第二章 正常动力和平滑肌功能	21
第三章 结肠运动功能的神经调节	30
第四章 粘蛋白和杯状细胞的功能	46
第五章 结肠的内分泌细胞	63
第六章 微量营养素	74
第七章 老化	82
第八章 胃肠道的免疫功能	90
第九章 结肠的淋巴系统	107
第十章 原生物和结肠：治疗和预防应用	124
第十一章 结肠直肠感觉过程的生理和病理生理机制	142

第二部分 疾病发生过程的研究

第十二章 氧化应激	155
第十三章 结肠癌的基因检测	164
第十四章 炎症	182
第十五章 结肠性疾病的流行病学调查及研究结果	195
第十六章 结肠镜检查	209
第十七章 腹泻患者结肠活检的诠释	237
第十八章 肛管直肠测压	256
第十九章 肛管和直肠的超声检查	274
第二十章 结肠传输和动力	286
第二十一章 排便造影和相关的放射显像技术	294
第二十二章 大肠的横断层面成像	303

第三部分 结直肠疾病

第二十三章 先天性巨结肠病和新生儿病症	327
第二十四章 急性巨结肠、获得性巨结肠和肠扭转	336

第二十五章	憩室病·····	347
第二十六章	结直肠肿瘤的最新观点·····	358
第二十七章	便秘·····	372
第二十八章	克罗恩病·····	386
第二十九章	溃疡性结肠炎·····	406
第三十章	肠易激综合征·····	416
第三十一章	缺血性结肠炎·····	428
第三十二章	结肠疾病的外科治疗·····	444
第三十三章	肛门直肠疾病·····	454
索引·····		462

第一部分

结直肠生理

第一章 吸收-分泌和上皮细胞功能

内容

引言

吸收机制

分泌机制

参考文献

1. 引言

正常生理条件下，哺乳类动物的结肠吸收 Na^+ 、 Cl^- 和水，并分泌 K^+ 和 HCO_3^- ；腹泻时，离子转运失调导致水和电解质的过度分泌。近年来，大量文献致力于阐明哺乳动物肠道内离子转运的机制；对几种电解质转运体的分子克隆，也极大地推动了我们对于哺乳动物肠道内电解质转运的分子机制的认识。本章主要讲述各种吸收和分泌过程在人体结肠生理中所发挥的作用，将讨论 Na^+ 、 Cl^- 、短链脂肪酸（short chain fatty acids, SCFA）、水、硫酸盐、草酸盐和细菌生成的水溶性维生素吸收的分子机制，以及 Cl^- 、 HCO_3^- 、 K^+ 分泌机制的现代研究进展。最后，我们还将讨论这些转运体在生理和病理生理状态下的调节，以及这些转运机制对结肠细胞完整性和功能的意义所在。

1.1. 电解质的转运途径

肠道内电解质在肠腔和血液之间的转运过程有两种主要途径：跨细胞途径和细胞旁途径^[1,2]。在生物体内，跨细胞途径大多数是主动转运过程，离子需跨过极化的上皮细胞的相邻细胞膜及细胞质；而细胞旁途径一般是被动转运，离子需通过细胞间的紧密连接。位于极化上皮细胞顶膜和基侧膜上的转运体决定了这些上皮细胞对特殊离子的选择性的载体运输。离子的运输都是主动转运和被动转运相结合来实现的。在所有的离子主动转运过程中，位于上皮细胞基侧膜上的 Na^+ - K^+ ATP 酶发挥着决定性的作用。由 Na^+ - K^+ ATP 酶作用所产生的离子梯度，是其他离子和营养物质跨膜转运的驱动力，因此，这一过程被称为继发性主动转运。而且，离子的跨膜转运过程既可以是电中性（没有电荷的跨膜净移动，如 Na^+ - H^+ 交换体、 Cl^- - HCO_3^- 交换体），也可以是产电性的（存在跨膜电荷的净移动，如 Na^+ 通道、 K^+ 通道和 Cl^- 通道， Na^+ -葡萄糖同向转运体（sodium-glucose co-transporters, SGLTs）或 Na^+ - HCO_3^- 同向转运体（sodium bicarbonate co-transporters, NBCs）。

1.2. 转运类型

转运途径可大体分为扩散和载体介导两种转运方式。扩散是指分子顺着浓度梯度（由

高浓度一侧向低浓度一侧移动)的被动转运过程,直至膜两侧该分子浓度达到动态平衡。扩散既可以直接透过脂质双分子层(如 O_2 、 CO_2 、 N_2 等脂溶性物质和小的离子),也可以通过离子特异性蛋白质通道(如 Na^+ 通道、 K^+ 通道、 Cl^- 通道和 Ca^{2+} 通道)的介导,由这些蛋白质通道介导离子顺着其电化学梯度进行被动转运。水也可以通过渗透作用顺着其浓度梯度被动扩散。细胞膜中的脂质核心对多种极性溶质和离子是不通透的,因此,这些极性物质的跨膜转运需要特异性的载体蛋白,由这些镶嵌在细胞膜中的特异性转运蛋白介导和调节物质的跨膜转运。这些由载体介导的物质转运过程称为载体介导运输。载体介导运输对所转运物质具有特异性和饱和性。这种转运方式可进一步分为三种类型:①原发性主动转运;②继发性主动转运;③易化扩散。原发性主动转运是在消耗高能分子如三磷酸腺苷(ATP)的基础上,驱动离子和底物逆着浓度梯度(由低浓度向高浓度)的跨膜转运。位于上皮细胞基侧膜(basolateral membrane, BLM)上的 Na^+-K^+ ATP酶就是这种转运体的典型例子,它每水解1个ATP分子所产生的能量,可将3个 Na^+ 移出胞外,同时将2个 K^+ 移入细胞内。对于极性上皮细胞来说,继发性主动转运是一种更常见的转运方式,是驱动底物逆浓度梯度的转运(上向运输),这种转运体所需要的动力来源于原发性主动转运体,例如由 Na^+-K^+ ATP酶作用所产生的离子梯度。大量营养物质和离子是通过协同转运体或交换体的继发性主动转运实现的。与原发性和继发性主动转运相比,易化扩散(如肠细胞摄取果糖)也是一种载体介导运输,是一种物质顺着浓度梯度进行转运的过程,亦表现为载体对底物的特异性和饱和性。物质转运方式还有囊泡运输,如入胞或出胞,这些过程都需要ATP。入胞分为吞饮(小体积液体和蛋白质的转运)和吞噬(摄取颗粒物如细菌或细胞碎片)两种。最近,细胞膜上的小凹(胞浆膜上的穴样内陷)在物质入胞和信号转导中的作用已为人们所了解^[3]。这种经小凹进行的物质转运又称胞饮作用,是细胞选择性摄取小分子物质和离子的机制。例如,某些细胞摄取叶酸就是通过小凹进行的^[3]。

2. 吸收机制

2.1. Na^+ 的吸收

虽然哺乳动物的肠道各处都可以有效的吸收 Na^+ ,但其转运机制具有局部和种属特异性^[4]。一般来说,哺乳动物小肠内 Na^+ 的吸收机制有:溶质(糖和氨基酸)依赖性协同转运和经 Na^+-H^+ 交换体转运(在空肠)或通过 Na^+-H^+ 和 $Cl^-HCO_3^-$ 耦联交换体转运(在回肠)。在哺乳动物的近端结肠, $NaCl$ 的吸收是通过电中性的 Na^+-H^+ 和 $Cl^-HCO_3^-$ 耦联交换体实现的,而在远端结肠,既有电中性的 Na^+ 转运,也有依靠阿米洛利敏感的 Na^+ 通道进行的产电性的转运^[4]。

虽然大鼠、豚鼠和家兔小肠内电解质的转运机制已为人们所广泛研究^[1,4],但在能够直接观察人类肠道电解质转运前,其研究都非常有限。近些年来,从作为人类器官供体的小肠和结肠粘膜组织中分离和纯化细胞膜对映体技术的发展,以及对人类特有电解质转运体的分子表达和克隆研究都极大地推动了我们这一领域的认识^[5~11]。大量研究表明,因为人类和其他动物的肠道物质转运机制和部位以及激素调节不同,在动物体内所观察到

的现象不能简单地用于推断人类肠道内电解质转运的机制,而必须直接观察和研究人类的肠道^[6~8,12]。

2.1.1. Na^+ 在人结肠内的吸收

以往对人结肠进行的研究,人们应用了在体稳态灌流技术^[13~16]或体外以短路电流法^[17~21]制备完整的粘膜组织的技术,获得了以下几个方面的发现:①在体的人类结肠能吸收 Na^+ 、 Cl^- 和水,分泌 K^+ 和 HCO_3^- ; ②应用短路电流法^[12,17~21]和在体灌流技术^[22],检测了阿米洛利抑制和/或自发动作电位,并报告了有关 Na^+ 在人类近端和远端结肠吸收机制的不同的结果,这些结果尚有争议^[12,17~22]。例如,许多研究表明, Na^+ 在人类近端结肠的吸收以电中性的转运为主^[12,20,21],而在远端结肠,主要是依靠阿米洛利 (10^{-6}M) 敏感性的短路电流进行产电性的转运^[17~21]。与此不同,应用在体稳态灌流技术^[22]及 Sellin 和 Desoigne^[12]应用的体外短路电流技术研究表明,不管是人类近端结肠还是远端结肠的 Na^+ 吸收,产电性和电中性转运的成分基本上是相等的。关于电中性转运过程和 Na^+ 耦联机制的深入研究尚未见报道。同样, Na^+ 穿出结肠细胞基侧膜处的机制也不清楚。

上述 Na^+ 在人类结肠内的转移方式与大鼠的不同,但与家兔的有些类似^[4]。例如,在大鼠的近端和远端结肠, Na^+ 转运都是通过非 Cl^- 依赖的 Na^+-H^+ 的电中性交换实现的^[4]。而产电性的 Na^+ 吸收,只存在于大鼠近端结肠,远端结肠没有^[4]。家兔结肠^[23,24]内的 Na^+ 吸收与人类的离体研究结果相似^[17~21]。在体外实验中,家兔近端结肠以电中性的 NaCl 吸收为主,而在远端结肠,以产电性的 Na^+ 吸收为主^[23,24]。但是,最近对纯化的人结肠细胞顶膜囊泡的研究结果表明,电中性及产电性的 Na^+ 吸收在近端和远端结肠内的比例是相等的^[6,7]。在人的近端和远端结肠,电中性的 Na^+ 吸收是通过耦联的 Na^+-H^+ 、 $\text{Cl}^--\text{HCO}_3^-$ 交换体实现的^[25,26]。同样,两个节段的结肠都存在传导性或产电性的 Na^+ 的转运^[6,7]。

2.1.2. Na^+-H^+ 交换体的分子生物学

直到最近,人们才比较清楚的了解到 Na^+-H^+ 交换体的分子本质及其调节。人们对大量不同类型的极性上皮细胞进行了研究,如大鼠的远端结肠细胞^[27]、家兔的回肠绒毛细胞^[28]、LLC-PK1 细胞(一个猪肾细胞系)^[29]、人的结肠上皮细胞^[6,7,30]。结果表明在细胞的顶端和基侧膜区存在着不同形式的 Na^+-H^+ 交换体,在对阿米洛利敏感性和调节方面都不同^[31~35]。以往的研究提示:在大多数的上皮细胞基侧膜上的 Na^+-H^+ 反向转运体就像是一个管家,它负责稳定细胞内的 pH 环境、调节细胞容积和细胞增殖;而顶膜上的 Na^+-H^+ 反向转运体可能用于 Na^+ 的跨上皮细胞转运^[31,32]。

目前已发现了六种在功能和结构上相关的 Na^+-H^+ 交换体(NHEs)同工型,分别被命名为 NHE1~NHE6^[32,34,36]。这些 NHEs 分为 N-末端区和 C-末端区。N-末端区含有 10~12 个跨膜区,是 Na^+-H^+ 交换和阿米洛利抑制区所在,还包含有 H^+ 修饰位点。不同种属来源和不同类型的 NHEs,其 N-末端区具有高度的同源性。C 末端区位于细胞内,不同类型间具有很大的差异。此区的重要意义在于,它是许多细胞信号转导机制调节 NHEs 的作用点;C 末端区的许多部位在介导 Ca^{2+} 、钙调蛋白、环磷酸腺苷(cAMP)和各种生长因子的效应方面起着重要作用。细胞质调节因子和细胞骨架蛋白也作为第二信使参与这些转运体的调节^[33,35,37~40]。

哺乳动物肠道(小肠和大肠)表达 NHE1、2 和 3 同工型^[8,31,32],这三种类型的分子

生物学特点和调节已被基本阐明。NHE4 表达于胃内, NHE1 的表达比较广泛, 其蛋白产物定位于极性上皮细胞的基侧膜上^[31,32]。NHE3 是位于肠上皮细胞和肾上皮细胞的顶膜上的反向转运体, 主要参与载体式的 Na^+ 吸收^[31,32]。家兔肠道的组织分布研究表明, NHE3 mRNA 在回肠和升结肠表达最强, 在十二指肠和降结肠表达缺失, 且在这两处肠段没有中性 NaCl 的吸收^[41]。然而, 在大鼠 NHE3 的组织分布与中性 NaCl 的吸收并无平行关系。例如, NHE3 mRNA 在近端结肠和胃大量表达, 而在大鼠十二指肠和回肠几乎没有表达^[42]。这些研究结果提示, NHE 同工型的表达具有种属及肠道节段特异性。人类肠道 NHE 同工型的组织分布研究表明, NHE1、NHE2 和 NHE3 在肠道各处均有表达^[8]。NHE1 mRNA 的表达量在整个胃肠道并无差异, 相比之下, NHE3 mRNA 在回肠表达最强, NHE2 在结肠表达最强。人类结肠表面-腺管轴的表达研究显示, NHE3 定位于上皮细胞表面, NHE2 的表达纵贯表面-腺管轴^[8]。和人类肠道一样, 在大鼠和家兔 NHE2 和 NHE3 定位于肠上皮细胞的腔侧膜上^[43,44], 而 NHE1 位于基侧膜上^[30,43,45]。在基础状态下, NHE2、NHE3 在家兔肠道基础 Na^+ 的吸收中所起的作用是相同的^[46]。人们通过对由器官供体纯化的空肠、回肠、近端结肠和远端结肠顶膜, 以及应用 NHE2 和 NHE3 的抑制剂 (HOE694 和 EIPA) 来分辨 NHE2 和 NHE3 的活性的初步研究发现: 在人类肠道, NHE3 主要参与空肠和回肠内的 Na^+ 吸收, NHE2 主要参与结肠内 Na^+ 的吸收 (Dudeja、Tyagi、Gill 和 Ramaswamy, 未发表的研究)。基于上述研究, 图 1.1 描绘了 Na^+ 在人类结肠内的可能吸收模式。

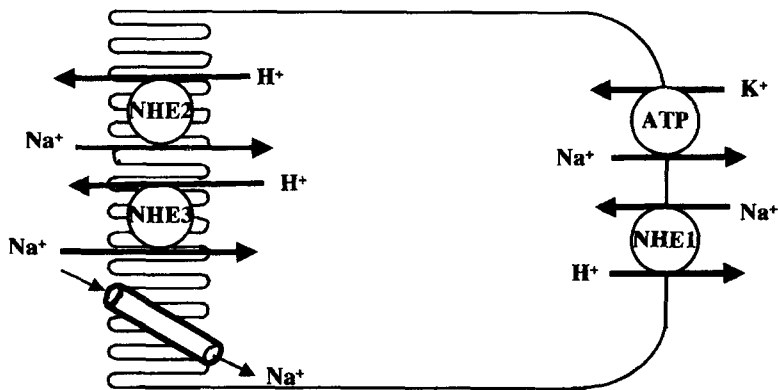


图 1.1 Na^+ 在人结肠内的吸收模式 (NHE: Na^+ - H^+ 交换体)。

2.1.3. 肠道 NHEs 的调节

由 NHE 介导的肠腔内 Na^+ 吸收, 可因细胞内 cAMP 和 Ca^{2+} 水平的升高而受到抑制^[47,48], NHEs 的活性受到多种第二信使级联的调节, 细胞内的 Ca^{2+} 、cAMP、细胞骨架蛋白、膜的物理状态、NO 以及多种蛋白激酶可通过多种机制调节 NHE 活性^[33,35,37,49~51]。其中一个重要机制, 是通过改变转运体分子在细胞膜内嵌入和折回比率实现的^[52]。最近, 人们对这些调节级联的信号转导途径进行了更深入的研究。例如, 许多调节因子 (如 NHERF, E3KARP) 和细胞骨架蛋白都参与了 cAMP 介导的 NHE3 活性调节^[33,37]。而我们对 NHE3 的转录调节还知之甚少。为此, 人们克隆并部分鉴定了大鼠^[53]、小鼠^[54]、猪^[55]及家兔的 NHE1 的启动子^[56]、大鼠的 NHE2^[57]和 NHE3^[58]、人类

的 NHE1^[59] 和 NHE2^[11] 启动子,但对人类的 NHE3 的启动子序列还不甚了解^[10]。糖皮质激素^[60] 和甲状腺激素^[61] 都可以在转录水平上激活 NHE3;刺激有丝分裂可以增强 NHE1 启动子的活性^[62]。最近,大鼠 NHE2 渗透激活的 cis 反应元件已获鉴定^[63]。NHEs 的转录调节在其组织特异性表达和发育调节中具有重要作用^[64]。对人类 NHEs 转录调节机制的进一步研究,将为我们了解人类肠道内 Na^+ 吸收的分子调节机制提供重要的信息。

2.1.4. Na^+ 通道

在许多远端结肠上皮细胞,产电性的 Na^+ 转运是通过上皮 Na^+ 通道 (ENaCs)^[4] 介导实现的。产电性 Na^+ 跨上皮细胞的吸收率取决于在其顶膜区的入胞量 (通过 ENaC) 和基侧膜上的出胞量 (通过 Na^+ - K^+ ATP 酶泵) (图 1.1)。家兔、猪、乌龟、蟾蜍和人的远端结肠都存在产电性的 Na^+ 转运^[4],而正常大鼠远端结肠内这种产电性的 Na^+ 转运却很少见^[4]。近来应用电压钳技术以及应用阿米洛利类似物 benzamil 和 phenamil 抑制试验对膜囊泡进行了研究,结果显示在人类回肠、近端结肠和远端结肠, Na^+ 的摄取同时存在传导性 (可能由 ENaC 介导) 和电中性 (由 NHE 介导) 两种吸收机制^[5~7] (图 1.1)。

上皮细胞 Na^+ 通道对 Na^+ 的吸收具有高度选择性,可以被微摩尔浓度的阿米洛利及其类似物如 benzamil 和 phenamil 所抑制^[65,66]。与此不同,对 Na^+ - H^+ 交换体的抑制往往需要较高浓度的阿米洛利。这些通道都属于内向性整流通道,如它们将 Na^+ 运入上皮细胞内的效应远远高于将 Na^+ 排出细胞外^[65,66]。上皮细胞 Na^+ 通道由 α 、 β 和 γ 三个亚单位组成^[65,66],它们有 35% 的同源性,每个亚单位都是一个完整的膜蛋白。 α 亚单位的表达主要产生与阿米洛利或电压-电流关系对通道的抑制有关的裸蛋白,当然,所有亚单位的表达对于通道的功能和定位都是必需的^[65,66]。

这些通道对 Na^+ 的通透性受许多因素的调节^[4]。例如,粘膜中 Na^+ 浓度、细胞内 Na^+ 浓度、低钠所致的高醛固酮血症或外源性醛固酮治疗所致反应等,都可以通过顶膜调节 Na^+ 的入胞 (主要由 ENaC 介导)。粘膜内 Na^+ 浓度升高可致 Na^+ 通透性下降,相反,粘膜内 Na^+ 降低, Na^+ 通透性将增加。与此相似,细胞内 Na^+ 浓度与顶膜 Na^+ 通透性呈负相关。醛固酮通过增加顶膜上 ENaC 和 BLM 上 Na^+ - K^+ ATP 酶的表达,增加结肠产电性的 Na^+ 吸收^[4]。

2.2. Cl^- 的吸收

哺乳动物结肠内 Cl^- 的吸收主要通过两种途径:被动和主动。 Cl^- 的被动吸收继发于产电性 Na^+ 吸收所建立的电势。 Cl^- 的主动吸收是通过与 HCO_3^- 的交换实现的,分泌入肠腔内的 HCO_3^- 量与肠腔内 Cl^- 浓度的降低呈平行关系^[4]。有研究显示 Cl^- 的主动吸收是由位于顶膜上的非 Na^+ 依赖性 Cl^- - HCO_3^- 交换过程介导的。回肠和结肠内这种 Cl^- 的主动转运方式是与电中性的 Na^+ - H^+ 交换过程相耦联的,是这部分肠道电中性 NaCl 吸收的有效途径^[4]。

2.2.1. 人类结肠内 Cl^- 的转运

通过对在体的人类结肠灌注以及先天性氯性腹泻患者的研究,已经证实了电中性 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换体活动是 Cl^- 吸收的重要机制之一。最近,人们利用器官捐赠者的粘膜组织,进行了纯化的人类小肠和结肠之对映体质膜囊泡的研究,已经直接阐明在回肠^[5]、近端结肠^[25] 和远端结肠^[26] 顶膜和人类结肠 BLMs 上存在 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换体^[67]。与人结

肠相比,大鼠远端结肠^[68]存在 Cl^- - HCO_3^- 和 Cl^- - OH^- 交换过程。

2.2.2. 肠内 Cl^- - HCO_3^- (阴离子) 交换体的分子生物学

最近,人们已经阐明了一个 HCO_3^- 转运体的超家族 (SLC4 家族)^[69,70],包括电中性 Cl^- - HCO_3^- 交换体和产电性的 Na^+ - HCO_3^- 同向转运体。AE 基因家族包括在结构和功能上相关的同工型 AE1、AE2、AE3 和 AE4^[71,72]。AE 蛋白可以分为两个功能区:独立的 NH_2 末端和 COOH 末端。其 C 末端区形成 12~14 个跨膜区,此区负责电中性 Cl^- 和 HCO_3^- 1:1 的交换,并可为 4-乙酰胺-4'-异硫氰二苯乙烯-2,2'-双磺酸 (SITS) 和 4,4'-异硫氰二苯乙烯-2,2'-双磺酸 (DIDS)^[71] 所抑制。 NH_2 末端暴露于细胞质中,其重要意义在于与特定的胞质蛋白及细胞骨架蛋白^[71] 间的相互作用。不同种属及不同同工型的 AE,其结构区是保守的,同源性最高的是 C 末端的跨膜区,可达 80%~98%,同源性最低的位于 N 末端,为 59%~84%^[73]。每一 AE 基因都可以转录出多种形式的 mRNA,其中的某些 mRNA 指导产生的多肽产物可能仅有 N 末端氨基酸序列的差异^[74,76]。

最新研究显示,AE2 和 bAE3 在人类全部肠段均有表达,而 AE1 和 cAE3 却未被检测到^[77]。除了 Chow 等^[78] 的研究指出家兔 AE2 蛋白位于回肠细胞膜的刷状缘 (brush-border membrane, BBM) 外,其他大部分研究结果都显示 AE2 蛋白定位于细胞 BLM 上,而非 BBM。这些研究涉及了多种组织类型,包括肾^[79]、小鼠肠道上皮细胞^[80]、肺泡上皮细胞^[81]、胃的壁细胞^[82],以及 Rossman 等^[83] 对家兔回肠的研究。应用 AE2 和 bAE3 抗多肽抗体的最新研究结果显示,AE2 和 bAE3 的多肽均主要分布在人类回肠和结肠细胞的 BLM 而非顶膜上^[77]。也许,人类 AE2 和 bAE3 (基侧膜型) 的表达和调节机制不同,它们共同完成重要的细胞功能,如调节细胞内 pH 和细胞容积及维持细胞内 Cl^- 浓度的稳定。

目前,人们对哺乳动物肠腔侧细胞膜上电中性 Cl^- - HCO_3^- 交换体的认识尚未完全统一。为此,人们对先天性氯性腹泻 (congenital chloride diarrhea, CLD) 进行了研究。CLD 是一种罕见的常染色体病,表现为高氯浓度的水样便和代谢性碱中毒^[84,85]。结果发现,这些患者的根本问题就是回肠和结肠腔侧细胞膜上的 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换过程存在缺陷^[86]。此外,新近研究发现 CLD 患者存在腺瘤下调基因 (down-regulated in adenoma, DRA),但通过对 CLD 患者的基因图谱和物理图谱分析发现并不是任何一种 AE 的同工型 DRA 都会患 CLD^[84,85],而是 CLD 病人存在 DRA 的基因突变。这些研究发现提示 DRA 可能直接参与肠内 Cl^- 的转运^[84,85]。DRA 的 cDNA 序列与两种硫酸盐转运体具有高度同源性,包括畸形发育不良性硫酸盐转运体 (diastrophic dysplasia sulfate transporter, DTDST) 和大鼠肝脏硫酸盐阴离子转运体 (Sat-1),而与 AE 家族都不具有同源性^[84,85]。早期的体外研究显示,DRA 可以转运硫酸盐和草酸盐^[87];而最新研究表明,人和小鼠的 DRA 还可以转运 Cl^- ^[85,88]。大鼠结肠表面和腺管细胞存在两种不同的 Cl^- 转运体^[68,89,90]。这些研究表明,介导表面细胞顶膜 Cl^- 转运的 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 转运体是由 AE1 编码的;而腺管细胞顶膜的 Cl^- 转运体 (另外一种 Cl^-/OH^- 交换体) 是由 DRA 编码的^[89,90]。但是,最近人们在对纯化的人结肠顶膜及结肠癌细胞系 Caco-2 的研究中发现,顶膜上的 Cl^-/OH^- 交换体可能源于 DRA,并由此对 DRA 在 Cl^- 转运中的作用更加关注^[91]。DRA 的作用可能是作为一个 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 转运体的调节剂,或者是 Cl^- 转运所需的多种蛋白质复合体中的一员。要明确人类肠腔侧细胞膜 Cl^-/OH^- 交换体的分子本质还需要更多的研究。