

胃肠激素 对胰腺外分泌的控制作用

(德) L. 朗塞 著
N. E. 威尔

郭德华 译

3.3

• 人 民 卫 生 出 版 社 •

内 容 提 要

本书首先简要论述了目前已知的胃肠激素及其对胰腺外分泌的控制作用。然后,根据作者自己的许多研究工作分析和评价了促胰液素的生理意义。此外,作者以自己的经验讨论了其它激素,如胰多肽、生长抑素和甾甾素,对胰腺分泌的影响。

本书可供内科医师,胃肠学、生物化学、药物学和临床医学工作者以及实验研究室和图书馆应用。

Die Rolle der gastrointestinalen Hormone in der Steuerung des exokrinen Pankreas

Louy Kayasseh

Niklaus E. Gyr

Verlag Hans Huber

Bern Stuttgart Wien

1980

胃肠激素对胰腺外分泌的控制作用

〔德〕 L·凯塞 N·E·居尔 著

郭德华 译

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 6 $\frac{1}{2}$ 印张 139千字

1984年11月第1版 1984年11月第1版第1次印刷

印数: 00,001—7,600

统一书号: 14048·4825 定价: 1.00元

〔科技新书目 80 — 73 〕

序 言

毫无疑问，本书内容不可能对胃肠激素对胰腺外分泌的控制作用得出最后确切的答案。尽管世界上有许多研究组在努力研究，并且在此领域取得了很大进展，但是关于胃肠激素对胰腺分泌的控制作用仍存在着很多问题。许多重要的知识是近几年中得到的。这本科学著作是医学博士、优秀的医生 L. Kayasseh 在医学博士、讲师 N. Gyr 的帮助下，在亲密的私人合作中根据动物实验模型写成的。当 Kayasseh 先生在 Basel 医科大学门诊部从事助理工作时，于 1970 年证明了其对于胰腺器官病理生理学的深入研究。其研究计划是在教授 G. A. Stalder 博士指导下在 Basel 州立医院有关外科、内分泌科和小儿科范围的实验室的协助下做成的，并且是在 1974 年以来瑞士国家资金的援助下而获得的成果。

本书从一开始就以促胰液素为讨论中心。主要探讨消化时激素的生理学意义：促胰液素是如何释放的，以及释放的程度大小？这个问题的纯实验性工作表明，酸单独置于十二指肠内即可引起促胰液素的释放。pH 值只在低于 4.5 时，促胰液素才释放。因此，它起着一种“救急的激素”（feuerwehr-hormon）或“保护性激素”（protective hormon）的作用。

本书对于目前已知的胃肠激素及其对胰腺外分泌的作用所写的启发性要点，从目前关于胃肠激素流行的混乱认识中可能会给每个读者提供探讨性的帮助。

胃肠学家们选择了这些临床观察和狗的实验结果，并写成所介绍的素材。如果我们想到认识和理解生物学现象是一个缓慢而艰苦的过程，这不只因为教条有恐吓性的威力，而且也因为我们常不敢大胆思维，所以这个成绩是值得注意的。从本书中可看到那些被推翻的结构式，并说明这些结构式是近几年迅速而仓促地建立胃肠激素新结构的重要因素。

Basel 医科大学门诊部
医务主任 Ulrich C. Dubach

目 录

序言	(6)
导论	1
一、历史回顾	1
(一) 首次观察	1
(二) 神经性刺激	1
(三) 激素性刺激	2
(四) 神经激素系统	4
1. 头期	4
2. 胃期	5
3. 肠期	5
二、胃肠激素和胰腺外分泌概论	5
(一) 促胰液素	7
1. 化学特性	7
2. 生成部位和释放	8
3. 对消化系统的作用	12
4. 促胰液素的分解	14
(二) 胆囊收缩素-促胰酶素(CCK-PZ)	15
1. 化学特性	15
2. 生成部位和释放	17
3. 对消化系统的作用	20
4. CCK-PZ 的分解	22
(三) 胃泌素	22
1. 化学特性	22
2. 生成部位和释放	23

3. 对消化系统的作用	24
(四) 胰高血糖素	26
1. 化学特性	26
2. 生成部位和释放	26
3. 胰高血糖素对消化系统的作用	26
(五) 肠高血糖素 (高血糖素样免疫反应性, GLI)	28
1. 化学特性和生成部位	28
2. GLI 的释放	29
3. GLI 对消化系统的作用	29
(六) 血管活性肠肽 (VIP)	30
1. 化学特性和生成部位	30
2. VIP 的释放	31
3. VIP 对消化系统的作用	31
(七) 抑胃多肽 (GIP)	33
1. 化学特性	33
2. 生成部位和释放	33
3. GIP 对消化系统的作用	34
(八) 胃动素	35
1. 化学特性	35
2. 生成部位和释放	36
3. 胃动素对消化系统的作用	36
(九) 两栖动物皮肤提取的多肽——蛙皮素	38
1. 化学特性	39
2. 生成部位和释放	39
3. 对消化系统的作用	39
(十) 胰多肽 (PP)	41
1. 化学特性	41
2. 生成部位和释放	41

3. PP 对消化系统的作用	43
(十一) 生长抑素 (SST, GIF, GH-RIH, SRIF)	44
1. 化学特性	44
2. 生成部位和释放	44
3. SST 对消化系统的作用	46
(十二) 糜蛋白酶素	47
(十三) 降钙素	48
1. 化学特性	48
2. 生成部位和释放	48
3. 降钙素对消化系统的作用	50
(十四) 脑啡肽	51
1. 化学特性和生成部位	51
2. 脑啡肽对消化系统的作用	53

激素对胰腺外分泌调节的研究

——探讨促胰液素的生理意义

一、作者用狗做实验的方法

(一) 狗的模型

1. 一般情况
2. 解剖学特点概要
3. 研究狗胰腺分泌的方法
4. 手术过程
5. 实验安排

(二) 激素的放射免疫测定方法

1. 放射免疫测定方法的一般原理
2. 促胰液素的放射免疫测定法
3. 作者对促胰液素放射免疫测定法的描述
4. PP 的放射免疫测定法

(三) 化学验证方法

1. 重碳酸盐的测定	67
2. 酶的测定	68
3. 蛋白的测定	68
(四) 统计学评价	69
二、作者用狗做实验的结果和说明	69
(一) 胰腺外分泌的外源性刺激	69
1. 促胰液素 Boots	69
2. 合成促胰液素 Roche	74
3. 雨蛙素 (西洛素, Caerulein)	83
(二) 生长抑素 (SST) 对促胰酶素-促胰液素 外源性刺激的胰腺分泌的抑制	88
(三) 试餐的内源性刺激	90
(四) 对试餐刺激引起胰腺外分泌的抑制作用	107
1. 高血糖素	107
2. 生长抑素 (SST)	111
3. SST 对试餐刺激后的促胰液素和 PP 的内源性 释放的影响	112
(五) 酸 (HCl) 的内源性刺激	114
1. 胰腺外分泌的刺激	114
2. 促胰液素的释放	118
3. PP 的释放	120
(六) SST对酸 (HCl) 的内源性刺激的抑制 作用	123
1. 胰腺外分泌的抑制	123
2. 促胰液素释放的抑制	124
3. PP 释放的抑制	124
(七) 促胰液素抗体对于酸和试餐刺激的胰腺 外分泌的影响	125

三、作者对人的观察	129
(一) 研究人胰腺分泌的方法	129
(二) Lundh 氏试验及其诊断学意义	130
(三) 健康人用酸和试餐刺激后的血浆促胰液素的变动	131
1. 十二指肠内注入盐酸的刺激作用	131
2. Lundh 氏试餐的刺激作用	132
(四) 急性或慢性胰腺炎病人用 Lundh 氏试餐刺激后的血浆促胰液素变动	134
(五) 健康人和急性或慢性胰腺炎病人, 以 Lundh 氏试餐刺激后的血浆 PP 变动	134
总结	139
结论	145
促胰液素的生理意义	145
附录 促胰液素测定	147
参考文献	152

导 论

一、历史回顾

(一) 首次观察

Graaf (1663) 首次报告了关于收集胰液的方法。1870 年 Magendie 氏首先收集了狗的胰液。在此之前, 1825 年 Leuret 和 Lassaigne 氏将醋酸滴入十二指肠内能刺激胰腺外分泌。饶有兴趣的是 Claude Bernard 1856 年在其著作《胰腺论文》(Mémoire sur le pancréas) 中报导了进餐刺激胰腺分泌。在胰腺生理学上这一首次观察到的现象全属偶然, 实非有意进行的研究内容。

(二) 神经性刺激

Heidenhain 1875 年指出, 电刺激延髓可引起胰腺分泌增多。Pavlov 的经典实验又获得了重要的进展, 1888 年 Pavlov 为了获得未麻醉的狗的胰液发明了一个新方法, 他用此法证明刺激迷走神经引起胰腺分泌增多。1898 年他又观察到, 一定的迷走神经性刺激对胰腺分泌有抑制效应。但未为其他作者所证实 (Guillaumie 1933)。此后, Pavlov-研究室及其他作者的研究表明, 刺激迷走神经主要使胰腺分泌酶, 而水的分泌则较少 (Babkin 和 Savich 1908, Savich 1909, Sergeyeva 1938, Harper 和 Vass 1941, Harper 和 McKay 1948)。

交感神经系统的兴奋可引起胰酶分泌增多 (Babkin 和 Savich 1908, Babkin 等 1909, Sergeyeva 1938)。Babkin 等 1939 年认为交感神经冲动由胆硷能机制传递, 因为他们在刺激内脏神经后自胰腺回流的静脉血中有乙酰胆硷样物质。进一步揭示, 交感神经冲动对胰腺的分泌作用可被阿托品所抑制 (Savich, 1909), 而重复静脉注射肾上腺素却不引起分泌 (Sergeyeva, 1938)。两方面的观察都支持胆硷能传递学说。此外, Baxter (1931) 报告多次静脉注射肾上腺素有刺激胰腺酶分泌作用。

其他一些作者曾主张, 交感神经冲动能抑制胰腺分泌。Edmunds (1909)、Mann 和 McLachlin (1917) 将此抑制归因于继发性血管收缩, 而 Barlow 等 (1965), Harper 和 Vass (1941) 却认为此抑制作用并不依赖于血管收缩。新近体外实验证实了此点 (Hubel 1970, Hickson 1970, Lenniger 和 Ohlin 1971, Barlow 等 1974)。因此, 交感神经系统的作用仍未完全清楚。可能是交感神经冲动同时产生胆硷能的刺激作用和肾上腺素能的抑制。至于哪一个作用表现出来, 可能取决于刺激的种类和动物的种属。

(三) 激素性刺激

Leuret 和 Lassaigue (1825) 将酸滴注到十二指肠内刺激胰腺分泌。此现象先后也被 Becker (1893) 和 Dollinsky (1895) 所证实。他们将此酸效应归因于十二指肠和胰腺之间的局部反射机理。而 Wertheimer 和 Lepage (1901), 未能用阿托品抑制这个假定的反射机理。另外他们发现, 将酸灌注空肠或回肠未能使胰腺分泌。

Bayliss 和 Starling (1902) 有决定性的实验对此

点取得了重要的认识。他们肯定了酸滴注于十二指肠内，可引起小肠粘膜释放出一个内源性化学物质“促胰液素”(Sekretin)，此物能借助血液循环而刺激胰腺分泌。这是首次采用“激素”(Hormon)这一概念。Ferrell 和 Ivy (1926) 的研究工作也证实了 Bayliss 和 Starling 的轰动一时的体液性因子。他们揭示，把酸注入十二指肠内也可使被移植的胰腺分泌增加。

经过了六十多年以后，Jorpes 和 Mutt (1961) 才分离出此肽，Bodansky (1966) 并将之合成。人工合成的促胰液素与天然的促胰液素有同样的效用 (Henriksen 1968, Vagne 等 1968)。据 Farrell 和 Ivy (1926) 的研究表明，促胰液素主要刺激胰分泌水和重碳酸盐，刺激迷走神经主要促使酶分泌。

C 氏 (1933) 注意到了食物中含有能量的成分，即蛋白、脂肪、糖，可刺激胰酶的分泌。而其它如盐、水、维生素则不能刺激 Crider 和 Thomas (1944) 发现氨基酸 (胺) 有这种特性，而且他们推测此过程受迷走神经的控制。他们发现阻断全部十二指肠的神经支配单纯摄食也可使酶分泌增加。这一重要的发现导致 Harper 和 Raper (1943) 在十二指肠浸出物中发现了一个新的激素——“促胰酶素”(Pancreozymin)。静脉内注射促胰酶素与迷走神经刺激有同样的作用。Wang (王志均) 和 Grossman (1951) 以移植的胰腺作实验，证实促胰酶素的体液性特征。

Ivy 和 Oldberg 1928 年又报告了一个激素“胆囊收缩素”(cholecystokinin)，它可刺激胆囊收缩。经 Jorpes 和 Mutt (1966) 的详细研究，说明胆囊收缩素与促胰酶素是同一物质，因此我们常称之为“胆囊收缩素-促胰酶

素”(cholecystokinin-pancreozymin, 简写为CCK-PZ)。

Edkins (1905) 与 Bayliss 和 Starling (1902) 的发现类似, 指出, 当幽门窦粘膜与食物接触时能释放一种物质, 此物质通过血行到达胃底并刺激该处的泌酸细胞。Edkins 1906 年用幽门窦粘膜提制物进行的实验中证明此因子确实存在。此物质名为“胃泌素”(gastrin)。由 Gregory 和 Tracy (1961) 的研究确认, 胃泌素是第三个刺激胰腺的激素, 它主要使胰腺分泌酶。以后, 许多作者都证实了这个发现 (Henriksen 和 Worniny 1969, Preshaw 和 Grossman 1965), 而且肯定了内源性胃泌素对移植胰腺的刺激效应 (Preshaw 等 1965)。

(四) 神经激素系统

胰腺分泌的刺激是由一系列复杂的神经激素系统的很多因子所调节的。按刺激作用的部位可区分为头期、胃期和肠期。

1. 头期 想到、看到、尝到食物以及咀嚼或进食都能引起胰腺兴奋。在实验动物可借助于假饲技术而模拟头期的刺激作用。Pavlov (1910) 第一次在狗身上示明了这个现象。当假饲开始后 1~2 分钟在胃液分泌之前, 胰腺即开始分泌, 并且持续三十分钟以上。当时认为此纯属迷走神经的作用。新近的实验证实, 有胰瘘的狗在假饲时胰腺分泌增高 (Preshaw 等 1966)。与 Pavlov 不同, 他们将此效应归之于迷走神经促使释放胃泌素。Villaret 和 Justin-Besancon (1936) 以及 Sinclair (1956) 使人看到有滋味的菜肴并不能呈现刺激效应。与此相反, Sarles 等

(1968) 研究发现, 给人以心理性刺激 (看到或咀嚼有滋味的菜肴) 在胃液分泌之前就能刺激胰腺外分泌。因此, 他们支持头期的分泌是直接由迷走神经所致, 而不是由于迷走神经促使胃泌素释放而发生的理论。

2. 胃期 Bizard 和 Boulet 1934 年已经认定, 在胃和胰腺之间存在着反射机制。他们指出, 扩张胃可抑制促胰液素诱发的胰腺分泌, 这可能是通过交感神经纤维引起的。此后, White 等 (1960) 发现, 扩张胃能引起胰腺分泌的增加。然在这些实验中未阻断酸性胃内容物流入十二指肠。若引导出胃液并同时切除交感神经, 则胃体和胃窦的扩张可刺激胰腺分泌。胃体与胰腺之间的机制可能是通过 Harper 等 (1959) 描述的迷走-迷走神经长反射所引起的。

3. 肠期 摄食后胰腺的反应主要依赖于胃内的酸性 (HCl) 的脂肪、蛋白、碳水化合物的分解产物通过小肠。肠期主要受由肠粘膜释放的激素的调节, 神经性机制也参与此作用。

下面主要讨论目前已知的有胰腺外分泌作用的胃肠激素。

二、胃肠激素和胰腺外分泌概论

来源于胃和小肠粘膜的各种组织激素, 都影响着消化道腺体的分泌活动、平滑肌组织的收缩性和吸收活动。

除了前面提到已肯定的激素, 促胰液素、胃泌素和胆囊收缩素-促胰酶素等激素之外, 近几年来还发现或推测有其他一些激素。因为这些激素的某些生理机能和激素性质尚未确定, 所以, Grossman (1974, 1975) 称它们为“候补激素” (candidate hormones)。表 1 汇集了目前已知的胃

表 1 胃肠激素

促进=↑; 抑制=↓

A. 可作用于胰腺的胃肠多肽激素:

促胰液素 (Sekretin)
 胆囊收缩素-促胰酶素
 (Cholecystokinin-Pancreozymin, CCK-PZ)
 胃泌素 (Gastrin)
 胰高血糖素 (Glukagon)
 肠高血糖素 (Enteroglukagon, GLI)
 抑胃多肽 (Gastric Inhibitory Polypeptide, GIP)
 血管活性肠肽 (Vasoactive Intestinal Polypeptide, VIP)
 胃动素 (Motilin)
 蛙皮素 (Bombesin)
 胰多肽 (Pancreatic Polypeptide, PP)
 生长抑素 (Somatostatin)
 降钙素 (Calcitonin)
 糜蛋白酶素 (Chymodenin)
 脑啡肽 (Enkephaline)

B. 其他胃肠多肽激素:

激素	作 用
尿抑胃素 (Urogastron)	胃分泌 ↓
球抑胃素 (Bulbogastron)	
肠抑胃素 (Enterogastron)	
迷走抑胃素 (Vagogastron)	
胃抑胃素 (Antrales Chalon)	
神经降压素 (Neurotensin)	胃分泌 ↓, 胃运动 ↓
肠泌酸素 (Enterooxyntin)	胃分泌 ↑
肠促胰岛素 (Inkretin)	胰岛素分泌 ↑

十二指肠泌素 (Duokrinin)	十二指肠腺分泌↑
肠激肽 (Enterokinin)	肠分泌↑
绒毛收缩素 (Villikinin)	绒毛运动↑
Coherin	胃肠运动↑
P 物质	胃肠运动↓

肠多肽激素。然而本章节应该只讨论那些以任一方式作用于胰腺外分泌的胃肠激素。

(一) 促胰液素

1. 化学特性 促胰液素是 Bayliss 和 Starling 1902 年发现的, 1961 年由 Jorpes 和 Mutt 提纯。Jorpes 等 (1962) 以及 Mutt 和 Jorpes 1966 年阐明了它的结构。每头猪的十二指肠有 1 米长, 需要 1000 头猪的十二指肠浸出物才能得到 1mg 促胰液素。Bodanszky 等 1966 年由短链多肽断片逐步缩合而成功地合成了促胰液素。Wunsch (1972) 介绍了断片缩合合成法。促胰液素是由 27 个氨基酸组成的多肽, 分子量 3055 (图 1)。Straus 等 (1975) 和 Boden 等 (1975) 报告, 与其他胃肠激素相似, 促胰液素也有“大促胰液素”。促胰液素的特点在于其三级结构中在 5 和 13 氨基酸之间有一个 α -螺旋结构 (Bodanszky 等 1969, Wunsch 1974)。促胰液素的全部 27 个氨基酸对于其生理效能可能有同样的意义。

促胰液素、胰高血糖素、抑胃多肽和血管活性肠肽均属于“促胰液素组”多肽激素 (图 1)。“胃泌素-CCK-PZ 组”的相似性是局限于有活性的羧基端基团, 而促胰液素组的多肽激素与之不同, 其作用近似性是建筑在其分子的相似性上。

促胰液素 (27个氨基酸, 分子量 3055)

组-丝-门冬-甘-苏-苯丙-苏-丝-谷-亮-丝-精-亮-精-门冬-丝-丙-精-亮-谷酰-精-亮-亮-谷酰-甘-亮-缬-NH₂

胰高血糖素 (29个氨基酸, 分子量 3484)

组-丝-谷酰-甘-苏-苯丙-苏-丝-门冬-酪-丝-赖-酪-亮-门冬-丝-精-精-丙-谷酰-门冬-苯丙-缬-谷酰-色-亮-蛋-门冬-苏

血管活性肠肽 (28个氨基酸, 分子量 3326)

组-丝-门冬-丙-缬-苯丙-苏-门冬-门冬酰-酪-苏-精-亮-精-赖-谷酰-蛋-丙-缬-赖-赖-酪-亮-门冬酰-丝-异亮-亮-门冬酰-NH₂

抑胃多肽 (43个氨基酸, 分子量 5104)

酪-丙-谷-甘-苏-苯丙-异亮-丝-门冬-酪-丝-异亮-丙-蛋-门冬-赖-异亮-精-谷酰-谷酰-门冬-苯丙-缬-门冬酰-色-亮-亮-丙-谷酰-谷酰-赖-甘-赖-赖-丝-门冬-色-赖-组-门冬酰-异亮-苏-谷酰

图1 促胰液素组多肽激素的氨基酸排列

(按 Rayford 等 1976a)

2. 生成部位和释放 Bayliss 和 Starling (1902) 已经指出十二指肠肠粘膜的浸出物与空肠粘膜浸出物相比, 前者有较大的促胰液素活性, 而回肠粘膜浸出物则无此作用。其后, Weaver (1927) 以酸灌注小肠的不同节段, 看到以生物测定法测定其释放的促胰液素是随着距离幽门越远, 其含量越低。这在狗、猫、猪和山羊都可证实 (Mellandby 1926, Mellandby和Huggett 1926, Ramirez 1966)。Meyer 等 (1970) 和 Konturek 等 (1971) 研究了以酸灌注狗的各段小肠后的胰液和重碳酸盐的分泌。当