

内 容 简 介

本书着重阐述了胃肠激素的作用及机制，对激素与消化系疾病的关系作了详尽的叙述，并对近年来该研究领域，尤其是肿瘤内分泌学这门新兴学科的研究新进展作了重点综述。该书可供基础医学、消化系病、内分泌学和肿瘤学工作者作为进修和参考资料。

名誉主编	段芳龄			
主 编	刘益清	崔广林	李振峰	王三宝
副 主 编	唐芙爱	王 迪	张连峰	田晨光
编 委	万 平	李俊玲	刘学勤	
	尚战民	秦向阳	徐 峰	
特邀编写	丁明杰	李天晓	程计林	

序

从 60 年代中期至今，虽然只有短短的近 30 年的时间，但胃肠激素的研究呈现了突飞猛进的发展，以内分泌细胞在胃肠道粘膜中的分布及种类，到胃肠激素的提纯、阐明化学结构和作用方式及途径等诸多基础研究方面，都获取了前所未有的进步。这些成就应主要归结于蛋白质化学的进展和新的实验室技术、新器械的发展。

随着基础研究的突破，胃肠激素与疾病的关系，尤其是与消化系疾病的密切关系逐渐得到了临床工作者及科研人员的重视，并随之进行了大量的研究工作；最典型的例子莫过于胃肠激素对壁细胞泌酸的调控及与消化性溃疡的关系了。除了与消化系良性疾病外，近年来颇受关注、且发展迅速的另一门新兴学肿瘤内分泌学，已成为一个重要的研究领域。许多研究结果表明激素参与了消化道肿瘤生长、增殖的调控，进一步研究，有可能为肿瘤学引出新理论，并为肿瘤的控制与治疗开辟新的途径和方法。

本书对近年来胃肠激素基础研究的新进展，以及激素与胃、肠、胰、肝等脏器良恶性疾病关系临床研究进展，作了较为详尽、全面的综述，并结合作者研究工作，提出了一些新的资料和论点。以为临床工作者及研究者提供一本较新的参考书。

当今消化病学的发展是十分迅速的，新的理论，新的研究手段层出不穷；在胃肠激素研究方面已深入到受体、

激素原及基因的研究，并且借助分子生物学的手段，已进入分子、细胞水平。所以，作者不可能穷尽所有的研究资料及顾及所有的研究领域，加上作者的水平所限，谬误之处在所难免，恳切希望广大读者批评指正。

河南医科大学消化疾病研究所所长段芳龄教授、刘占举医师、河南医科大学第一附属医院牛正先、李继昌两位教授对本书的编写给予了热情指导和帮助，河南美术出版社刘耀中编辑对本书的出版鼎力相助，在此一并表示衷心的感谢。

主编 刘益清等

1995.5 于郑州河南医
科大学第二附属医院

目 录

第一章 胃肠激素研究现状与进展	(1)
第一节 几种主要胃肠激素概述	(3)
第二节 生成和分泌消化道激素的细胞	(18)
第三节 神经内分泌学研究进展和脑肠肽 ...	(34)
第四节 胃肠激素研究现状及展望	(48)
第二章 激素作用及其机制	(58)
第一节 激素受体	(58)
第二节 细胞内信使	(63)
第三节 激素的生物学效应	(66)
第四节 胃肠激素受体的研究内容和意义 ...	(70)
第五节 胃肠激素受体研究的现状与展望 ...	(73)
第三章 胃肠激素的临床应用现状	(78)
第一节 胃肠激素的新概念	(78)
第二节 胃肠激素的临床应用	(80)
第三节 胃肠激素国内研究情况	(87)
第四章 激素及激素受体的放射 免疫测定	(90)
第一节 放射免疫测定法的基本原理	(92)
第二节 胃肠激素的含量测定	(94)

第三节	组织中激素受体的放射免疫测定 ...	(96)
第四节	细胞培养液中的激素测定和培养 细胞上的激素受体测定	(97)
第五章	免疫组织化学方法在激素与 消化道肿瘤研究中的应用	(99)
第一节	免疫组织化学的基本原理	(99)
第二节	组织准备	(103)
第三节	常用的几种方法	(105)
第四节	免疫组织化学研究中应注意的 几个问题	(110)
第六章	胃肠激素与幽门螺杆菌 的关系	(112)
第一节	胃肠激素的基础理论	(113)
第二节	胃泌素与幽门螺杆菌的关系	(117)
第三节	胃肠激素与幽门螺杆菌关系的 研究展望	(123)
第七章	胃肠激素与消化系 肿瘤的关系	(124)
第一节	胃肠激素对消化系肿瘤 发生的影响	(124)
第二节	胃肠激素对消化系肿瘤生长 的影响	(129)
第三节	胃肠激素对肿瘤作用的机制	(132)
第四节	胃肠激素受体和消化系肿瘤	(133)

第五节	胃肠激素拮抗剂对消化系肿瘤的作用	(135)
第六节	研究胃肠激素与消化系肿瘤关系的意义	(136)
第八章	消化道肿瘤的激素分泌	(137)
第一节	肿瘤产生激素的生物学基础	(137)
第二节	消化道肿瘤产生激素的特点	(139)
第三节	消化道肿瘤产生激素的意义	(144)
第九章	胃肠肿瘤组织中的内分泌细胞及意义	(148)
第一节	胃肠肿瘤组织中内分泌细胞的可能来源及学说	(149)
第二节	胃肠肿瘤内分泌细胞的病理特征 ...	(150)
第三节	胃肠肿瘤组织中内分泌细胞的意义	(154)
第十章	胃泌素与消化系统肿瘤	(165)
第一节	胃泌素的营养效应	(165)
第二节	胃泌素对肿瘤的促增殖作用	(167)
第三节	胃泌素的来源及促增殖机制	(169)
第四节	胃泌素拮抗剂及其对肿瘤细胞增殖的影响	(172)
第十一章	内分泌肿瘤的生长抑素受体显像	(175)
第一节	生长抑素及其衍生物	(175)

第二节	生长抑素受体体显像的方法	(176)
第三节	临床应用现状	(177)
第十二章	表皮生长因子及受体 与肿瘤	(179)
第一节	表皮生长因子 (EGF)	(179)
第二节	EGF 受体	(180)
第三节	EGF 和 EGF 受体的作用机制	(181)
第四节	受体的调节	(182)
第五节	受体的核受体	(182)
第六节	EGF 与瘤基因	(183)
第七节	EGF 与肿瘤	(184)
第十三章	肝脏与内分泌	(196)
第一节	性激素	(197)
第二节	皮质激素	(201)
第三节	甲状腺素	(202)
第四节	肽类激素	(205)
第十四章	激素与肝病及肝癌的关系 ...	(209)
第一节	激素对肝脏的生理作用	(209)
第二节	激素与慢性肝病	(213)
第三节	激素与肝癌	(217)
第十五章	激素与胰腺疾病研究进展 ...	(223)
第一节	胰腺癌的激素控制	(223)
第二节	胰腺肿瘤的内分泌治疗	(231)
第三节	激素与胰腺炎	(234)

第十六章	胰腺内分泌肿瘤的诊断和 内科治疗进展	(239)
第一节	胰腺内分泌肿瘤的诊断	(239)
第二节	胰腺内分泌肿瘤的内科治疗进展 ..	(248)
第十七章	性激素及受体的检测在消化道 肿瘤临床研究中的应用	(252)
第一节	概述	(252)
第二节	性激素受体的理化特性及 作用原理	(254)
第三节	性激素受体的检测方法	(257)
第四节	消化道肿瘤与性激素及其 受体的关系	(261)
第十八章	表皮生长因子和性激素及其受 体与胃癌关系的研究近况 ..	(277)
第一节	概述	(277)
第二节	表皮生长因子、性激素及其受体 与胃癌	(285)
第十九章	胃肠激素与胃肠 运动的关系	(292)
第一节	肠胃激素对食道下括约肌 (LES)运动的调节	(292)
第二节	胃肠激素对胃运动的调节	(294)
第三节	胃肠激素对小肠运动的调节	(296)
第四节	胃肠激素对结肠运动的调节	(297)

第五节	胃肠激素对胆囊运动的调节	(299)
第六节	胃肠激素对 Oddi 括约肌 运动的调节	(300)
第七节	胃肠激素与胃肠运动性疾病	(301)

第一章 胃肠激素研究现状与进展

60年代以前，胃肠生理和临床研究工作进展缓慢，直到60年代随着电子显微技术、放射免疫分析和免疫细胞化学技术、蛋白质化学技术的迅速发展，终于在1964年分离、提纯、合成出第一个胃肠激素——胃泌素。由于放射免疫分析测定方法的巨大突破，使有可能测量血和组织中胃肠激素的微量变化，这种方法比生物测定法灵敏1000倍以上。R.S.Yalow因此创建获得1977年诺贝尔生理学或医学奖。胃肠激素的研究自60年代有了惊人的突破。因此，推动了胃肠生理学和临床医学研究的迅速发展，并成为现代胃肠生理学发展时期的标志。丹麦的Rehfeld称现代胃肠生理学发展期为胃肠激素研究的化学期。

在科学史上，最早被发现的激素是胰液素 (Secretin)。这是由英国两个著名的生理学家 Bayliss 和 Starling 于1902年发现的第一个胃肠激素。此后，他们很快意识到，他们发现的不仅是一个传递化学信息的新物质，而是一个关于机体活动的体液调节的新领域。随后不久，即1905年，他们就创造了一个新名词——激素 (hormone)，来称呼这一类传递信息的化学物质。从此产生了内分泌学这个新领域、新学科。

胃肠激素的研究发展，是由英国利物浦大学的消化生理学家 R.A.Gregory 和瑞典卡罗林卡大学的化学家 V.Mutt 所开创。Gregory 和他的助手 Tracy 于 1964 年首先提纯和鉴定了 17 肽胃泌素的化学结构。他们对这一激素的突破，彻底解决了多年来关于究竟有没有胃泌素以及胃泌素是不是组织胺的热烈争论。Gregory 的工作不仅是对胃泌素的生化生理和临床研究的贡献，更深远的意义在于胃泌素是第一个已知化学结构的胃肠激素，为以后许多胃肠激素或调节肽的研究创造提供了一个好模式。

70 年代起，放射免疫学方法应用于胃肠激素的测定。放射免疫方法的发明人是美国的 S.A.Berson (1918—1972) 和 R.S.Yalow，他们首先将其应用于测定血中胰岛素 (1959)。后来 (1968)，美国的 James McGuigan 第一次把放射免疫测定方法应用于血中胃泌素测定。目前这种方法已应用于测定几乎所有的胃肠激素和肽类。

此外，由于有了纯的肽类激素制品，不仅使测定血液和组织中的胃肠激素含量成为可能，而且还应用纯激素建立了免疫荧光方法、免疫细胞化学方法。应用这些免疫细胞技术、胃肠内分泌细胞的形态及分布情况被逐渐阐明，英国的 Pearse 把这些散处于粘膜中的内分泌细胞归属为 APUD 细胞系统。

近年来，由于 DNA、RNA 研究技术的进步，人们已能对真核生物的基因进行分离并鉴定其结构顺序，目前应用重组 DNA 技术在研究胃肠肽基因结构中日益发挥重要的作

用，这方面的研究趋势包括：①分离在治疗上有用的多肽基因，并使之能进行大规模的工业化生产；②应用免疫技术，分离胃肠多肽基因，进行不同水平的基因表达的研究；③通过基因顺序去研究生物合成中最初前体的结构，这要比应用传统的繁重的蛋白质分离、顺序分析技术先进、简便得多；④研究胃肠肽基因的进化；⑤肿瘤内分泌特点及其基因调控。

第一节 几种主要胃肠激素概述

自 1902 年发现促胰液素以来，在胃肠道包括胰腺已发现 40 多种生物活性肽，同时发现其中至少有 20 种胃肠肽也存在于大脑组织中。其中胃泌素、促胰液素、胆囊收缩素、胃动素等已证实为激素，另一些尚未确定激素只能称之为多肽。这一些肽类激素已经能用高特异性放射免疫方法在体液或组织中测出。

确定一个胃肠激素应具备 3 个条件：①给予生理性刺激后，体内该物质水平提高。②若静脉给予生物剂量的外源性该物质注入，可刺激靶器官或靶组织细胞发生相应的效应。③应用特异性受体阻断剂或免疫中和法可消除该物质的作用。以促胰素为例，动物和人的实验证明，进餐后血中促胰液素水平升高，胰液分泌增加，因此符合激素的第一个标准。若给以生理剂量 $0.03 \sim 0.125 \text{ U (Kg} \cdot \text{h)}$ ，促胰液素做静脉灌注，则发现血中促胰液素水平升高，胰液分泌增加，

此符合激素的第二个标准。若进餐后静脉注入促胰液素抗血清，则可消除餐后血中促胰液素升高和碳酸氢盐增加，此符合激素第三个标准。

胃肠激素调控着消化道的分泌、运动、吸收、血流和细胞营养等功能，它们的分泌异常必然会影响消化道的功能，引起各种临床症状和综合征。因此，胃肠激素的研究对于进一步了解胃肠内分泌对消化系统功能的调节，认识某些疾病发病的机制并进而提高诊断和治疗水平将有重要意义。

一、胃泌素

胃泌素 (gastrin) 于 1905 年为伦敦大学 Edkins 首次发现并命名。他用盐酸处理过的猫狗胃窦的提取物，能引起胃酸的分泌。接着 Komarov 证实其为多肽。

1. 化学结构: 1964 年初, Gregory 和 Tracy 从猪胃窦分离出 2 种具有相同氨基酸顺序的 17 肽, 两者的区别仅在第 12 位酪氨酸有不同的基团, 有硫酸酯基团的称为胃泌素 II, 无此基团的称为胃泌素 I。随着 RIA 技术的发展, 在血浆和组织中证明胃泌素有多种分子形式。目前已知有三种具有生物活性的胃泌素分子: 一种含 14 个氨基酸 (G14), 另一种含 17 个氨基酸 (G17), 第三种含 34 个氨基酸 (G34), 分别被称为小小胃泌素、小胃泌素及大胃泌素。它们的 C 端的 14 个氨基酸残基相同, 而且排列顺序也相同。G34 含有全部 G17 的氨基酸序列。每种胃泌素都有 2 种类型, 即在 C 端第 6 位的酪氨酸上有或没有硫酸酯基团。但两者的生物活性相同。另外, 还有一种胃泌素, 比大胃泌素

还要大，称为成分I。成分I的分子结构尚未弄清，但在胰蛋白酶作用下，同G34一样，均可消化水解产生G17，被认为是胃泌素的前体，但是目前尚未能直接用生物合成来证明这些肽与前体的关系。曾有用胃泌素 mRNA 证明胃泌素的前体大于成分I。Valow 等从 Sephadex G50 的洗脱液无效区 (Void Volume) 提出了高分子量的胃泌素，称为大大胃泌素 (big big gastrin)，但是尚无足够证据说明这一成分为单一的蛋白质。这种高分子量类胃泌素物质在 Zollinger—Ellison 瘤提取物中也被发现过。最近从胃肠道和脑分离出一种类似胃泌素和 CCK 的 C 端 4 肽，它与胃泌素和 CCK 生物作用不同，推测它可能是一种神经递质。

2. 分布与代谢：以前的研究证实，胃泌素主要存在于胃肠道特别是胃窦粘膜中，少量存在于十二指肠粘膜，分泌胃泌素的 G 细胞主要分布在胃窦和十二指肠粘膜，用 RIA 法测量胃和十二指肠粘膜胃泌素的含量：胃底部为 112 ± 19 ；胃窦部为 19900 ± 380 ；十二指肠近端为 188 ± 68 ，远端为 41 ± 4 (ng/g 组织)。因此 80% 胃泌素存在于胃粘膜，并以胃窦粘膜的胃泌素活性最高。胃窦粘膜中所含的胃泌素有 95% 为 G17。用特异性抗胃泌素血清已证实在脑中有胃泌素存在。并在中枢神经系统发现有胃泌素神经细胞和神经纤维。

用 RIA 测定空腹基础血浆胃泌素水平约为 30~80pg/ml，我国人胃泌素正常值为 60~130pg/ml。在病理情况下，空腹基础胃泌素浓度在正常人、胃和十二指肠溃

疡病人是相同的，区别在于，消化性溃疡病人的餐后血清胃泌素浓度高于正常人。

虽然产生胃泌素的主要部位胃窦粘膜中的胃泌素的主要形式是 G17，但在血中以 G34 为主，因为它的半衰期较长。

研究各种形式的胃泌素在循环中的消失率和排除部位比研究其失活机制多。狗 G17 的半衰期约为 3min，G34 的半衰期为 9~15min，人 G17 和 G34 的清除率约为狗的一半。狗 G14 从循环中清除率与 G17 相同。硫酸化、非硫酸化胃泌素的清除率是相同的。

人体循环在正常状态下，肝脏在清除胃泌素中不起主要作用，但它可以清除一些短的胃泌素片断，诸如四肽和五肽胃泌素。G17 不被人的肝脏所吸收。肾脏在胃泌素代谢中有特殊作用，尤其是 G34。体内许多毛细血管床清除 G17 的量是相同的，导致在静脉胃泌素浓度比动脉胃泌素浓度低 20-25%，因而认为，胃泌素是在全身的毛细血管床进行代谢的。

3. 释放及调节：正常情况下，血清胃泌素浓度的范围为 60~130pg/ml，饭后 30~60min，血清胃泌素浓度增加 40~90pg/ml（以 G17 为标准品）。在胃窦部，部位消化的蛋白质、肽及氨基酸可使胃泌素释放增加，但脂肪和碳水化合物无此作用。胃窦扩张也促使胃泌素分泌。胃窦部酸度增加可抑制胃泌素分泌，pH=2.5 时抑制作用相当显著，pH=1 时，胃泌素分泌停止。胰泌素、胰升糖素、VIP、GIP、降

钙素及 SS 均抑制饮食刺激的胃泌素释放，但这些反应是否有生理意义，尚不清楚。蛙皮素 (bombesin) 及胃泌素释放肽 (GRP) 也可增加胃泌素的释放。

胆碱能机制对胃泌素有兴奋及抑制双重作用。电刺激迷走神经、胰岛素低血糖或注射 2-脱氧葡萄糖都可以促使胃泌素释放。而阿托品都加强饮食刺激引起的胃泌素释放，这种释放不依赖于 pH，提示胆碱能（即迷走神经纤维）机制也能抑制胃泌素分泌。对这种现象有人作以下解释：G 细胞受邻近分泌 SS 的细胞及含蛙皮素的节后神经元的影响。SS 为旁分泌激素之一，它可以抑制胃泌素分泌，而蛙皮素刺激胃泌素分泌，阿托品能抑制饮食刺激的 SS 释放，但不影响蛙皮素的释放。因此，阿托品可增强进食后的胃泌素分泌反应。另有人发现，迷走神经内既含有兴奋性神经纤维，也含有抑制胃泌素释放的神经纤维。从高选择性胃窦和壁细胞迷走神经切断术表明，迷走神经兴奋胃泌素释放是由胃窦迷走神经释放乙酰胆碱纤维所调节，而迷走神经的抑制作用则是存在于胃底部的迷走神经纤维中。

高血钙能刺激胃泌素的释放。

4. 生物作用:

(1) 刺激胃酸分泌: 胃泌素的作用广泛，其主要作用是刺激胃酸分泌。过去认为 G17 刺激胃酸分泌较 G34 强，但 Eysselein 等比较了外源性 G34 和 G17 对胃酸分泌的刺激能力，所用剂量与内源性血浆胃泌素浓度一样，结果发现，G34 和 G17 对刺激胃酸分泌的作用是相同的。现在认为，