

外分泌腺

曾汉英 译

WAI FEN MI XIAN

青岛出版社



青岛优秀图书出版基金资助出版

2011/18

青岛优秀图书出版基金

顾问、评审委员会

顾 问 刘 镇 秦家浩 孔心田

程友新

主 任 刘笃义

副主任 刘 涛 周振业 徐 诚

殷树明

秘书长 徐 诚(兼)

委 员 (以姓氏笔画为序)

王心国 王永乐 王桂浑 祁庆阁

孙怀禄 刘 涛 刘 琦 刘永庆

刘笃义 李珏声 李新堂 宋进义

宋宪民 辛鸿波 肖作贤 张志红

张季林 陈 铭 周振业 赵风英

姜华山 姜树茂 徐 诚 徐海伦

翁文庆 殷树明 崔西璐 曾呈奎

鲁新登字08号

特约编辑：尹 良

封面设计：杨 蕾

外 分 泌 腺

曾汉英 译

*

青岛出版社出版
(青岛市徐州路77号)

新华书店北京发行所发行

青岛胶南印刷厂印刷

*

1991年11月第1版 1991年11月第1次印刷
32开(787×1092毫米) 12.375印张 2插页 200千字
印数 1—2000

ISBN 7-5436-0576-7/R·34

定价： 5.00 元

前 言

过去半个世纪，内分泌学取得了长足的发展，可说经历了它的第一个黄金时代。内分泌学家常常自豪地说，内分泌学渊源流长，是一门相当古老的学问，谁能说阉鸡、阉猪不是内分泌知识呢？这自然是言之成理的。但是，从这点来说，外分泌学应该是一门更加古老的学问，可说自有人类以来，人们首先认识的，就是外分泌现象：眼泪和口水（流涎），当然是生而即有的，岂不是最典型、最直接了当的外分泌现象么？

然而相形之下，外分泌腺的研究，似乎远不及内分泌腺，它没有像内分泌学那样经历过五光十色的发展道路，有过像四十年代末发现ACTH和七十年代中发现下丘脑释放激素那样举世瞩目的轰动事件。但是过去半个世纪以来，外分泌腺研究上的进展，也是有目共睹的，不乏自己的光辉的篇章。而像Zollinger-Ellison氏综合征的阐明，则是对外分泌和内分泌学都有很大启迪的课题。

但是很多研究外分泌腺的学者们，似乎只是致力于各自的工作，而不大或无暇注意到对本学科的全面、综合性译述，因此，尽管内分泌学论著林林总总，有关外分泌腺的论著却很难见到，以致当学生们要我介绍一两本论述外分泌的参考书时，我竟很难回答。因此，当我突然从颇有令誉的《日本临床》上见到《外分泌》专集时，真是又惊又喜，爱不释

手。

问题不在于这是一部难得的有关外分泌腺的专著，重要的是虽然篇幅不大，却是由近80位学者共同执笔的，各人对自己分担的课题，都有相当研究，而不是那种“从文献中来，到文献中去”的泛泛之作。就是像“无汗性外胚叶发育不全症”、“先天性无汗无痛觉症”、“先天性胰脂酶缺乏症”、“先天性鳄鱼泪综合征”这样一些堪称稀世珍疾，作者们也都是以自己亲身经历的第一手资料为主论述的。《绪论》是著名生理学家西山明德写的，主要讨论外分泌腺的细胞生理学、外分泌机制和异常；《基础篇》以外分泌机制和各种调节因子为中心，讨论外分泌腺生理活动；《证候篇》论述外分泌腺异常的意义、分类和诊断途径，最后在《疾病篇》中，分别讨论临床所见各种外分泌腺病变。每章所附参考文献，都是经过精心挑选的，可供读者进一步检索、钻研之用，在外分泌腺文献来之不易的情况下，保留这些文献编目可能是有益的。总之，希望这本小册子能对我们的生理学和生物学工作者、临床医师以及广大医学学校学生们有些帮助。

一些老资格的日文专家都感到：现在译日文专业书大非易事，除了日文和专业知识外，还须对英文有相当了解。我个人在这三方面的学习都很不足，勉力以赴，困难可知。在繁忙的教学和家务劳动之余，译成此书；全稿既竟，即请阎席丰教授、陶天庆医师校阅；整理后，又经郭累甫先生审读、指正，方予付梓。虽然如此，错谬之处恐仍难免，衷心期待读者的批评、指导。

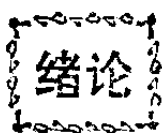
曾 汉 英

1991年2月于南昌

外分泌腺 目 录

绪论	1
基础篇	7
1. 外分泌腺细胞的离子分泌机制	7
2. 外分泌腺的细胞生理	16
3. 发汗的生理学	28
4. 泪液分泌	41
5. 涎腺的形态学	52
6. 涎液分泌的调节和受体	62
7. 涎液分泌的神经生理学	75
8. 胃酸分泌的 H^+ 泵	85
9. 胃酸分泌	93
10. 胆汁分泌	103
11. 胰腺外分泌	112
12. 肠液分泌	127
13. 乳汁分泌	141
证候篇	151
14. 发汗异常	151
15. 泪液分泌异常	161
16. 涎液分泌异常	171
17. 胃液分泌异常	183
18. 胰腺外分泌异常	195
19. 肠液分泌异常	207

疾病篇	221
20. SJÖGREN 氏综合征.....	221
21. 口腔干燥症	243
22. FABRY 氏病	256
23. 无汗性外胚叶发育不全症	265
24. 先天性无汗无痛觉症	274
25. 自主神经机能减退性外分泌异常	282
26. ZOLLINGER-ELLISON 氏综合征.....	292
27. 水泻、低钾、无酸综合征	302
28. WERMER 氏综合征	313
29. 胰腺囊状纤维化	326
30. 先天性胰脂酶缺乏症	333
31. 先天性鳄鱼泪综合征	347
32. 涎病	355
33. JOHANSON-BLIZZARD 氏综合征	368
34. FREY 氏综合征 (味觉发汗症)	380



外分泌腺细胞的生理

——外分泌结构及其异常——

西山明德*

刺激-分泌偶联

从分泌细胞接受刺激到发生分泌反应的一连串过程，称为刺激-分泌偶联 (Stimulus-secretion coupling)。外分泌腺细胞在分泌刺激下，分泌颗粒浓缩，储存的高分子物质如蛋白质、粘蛋白等，通过胞吐作用 (exocytosis) 从腺腔内释出，并分泌无机电解质。分泌到腺腔内的电解质组成，视分泌细胞的种类而异。胰外分泌腺、涎腺、泪腺等腺细胞分泌的是与血浆组成大致相同的等渗电解质溶液。胃粘膜的壁细胞分泌的是等渗HCl溶液，胰腺管细胞则分泌等渗NaHCO₃溶液。哺乳动物的外分泌腺细胞属非兴奋性细胞，电刺激不能直接使之分泌，而是由自主神经的化学递质及激素来促使分泌。分泌刺激与位于基膜和细胞邻面的细胞膜即基底外侧膜 (basolateral membrane) 的受体相互作用，细胞内调节分泌的第二信使浓度增高，引起分泌。促其分泌的第二信使就是钙离子和环腺苷酸 (cAMP)。

本文将就生理学上已有充分研究的胰腺、涎腺等外分泌腺细胞的第二信使钙离子在分泌刺激时的电解质分泌机制问

* 东北大学医部第一生理科。

题进行阐述。涎腺腺泡细胞有第二信使环腺苷酸 β 受体存在,通过儿茶酚胺刺激,分泌含大量高分子物质和少量电解质的溶液。有关电解质分泌机制的研究还很不足,对小肠粘膜和支气管粘膜虽已有充分研究,但不拟在此赘述。

胰腺、涎腺和泪腺腺泡细胞 的刺激-分泌偶联

分泌刺激促使细胞质中钙离子浓度增高的机理

乙酰胆碱(Ach)和缩胆囊素-促胰酶素(CCK-PZ)对胰腺腺泡细胞, Ach与 α 受体兴奋剂儿茶酚胺(CA)对涎腺腺泡细胞,以及Ach对泪腺腺泡细胞,都能使其作为第二信使的钙离子浓度增高。分泌刺激作用于各受体,通过细胞质钙离子浓度的增高而促使高分子物质及无机电解质溶液的分泌。这种细胞质钙离子浓度是通过以下两种途径增高的:一是由于内质网(endoplasmic reticulum)中结合的钙离子游离而使其浓度增高^{①②}(图1-(A))。即分泌刺激与受体相互作用而改变膜内GTP结合蛋白亲和性,促使 PIP_2 -磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)活性增高。 PIP_2 -PDE促使膜磷脂成分之一的磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP_2)水解,生成肌醇三磷酸(IP_3)。产生的 IP_3 到达内质网,使与其结合的Ca离子游离出来。可使细胞质钙离子浓度增高的另一途径是:通过细胞膜上的离子通道从细胞外液流入(图1-(B))。

但Ca离子电流尚未得到证实。外分泌腺细胞的基底外侧膜上,有由钙离子激活的对阳离子无选择性的离子通道存在,通过该通道,在钠离子流入的同时,也有钙离子随同流入^③。

电解质分泌的细胞机制

应用固定生物膜微小区域的膜电位以记录其单相电流的方法，可以对分泌生理开展新的研究。根据基底外侧膜上存在的阳离子通道种类，可把外分泌细胞分为两类。估计它们的电解质分泌机制也是不同的。

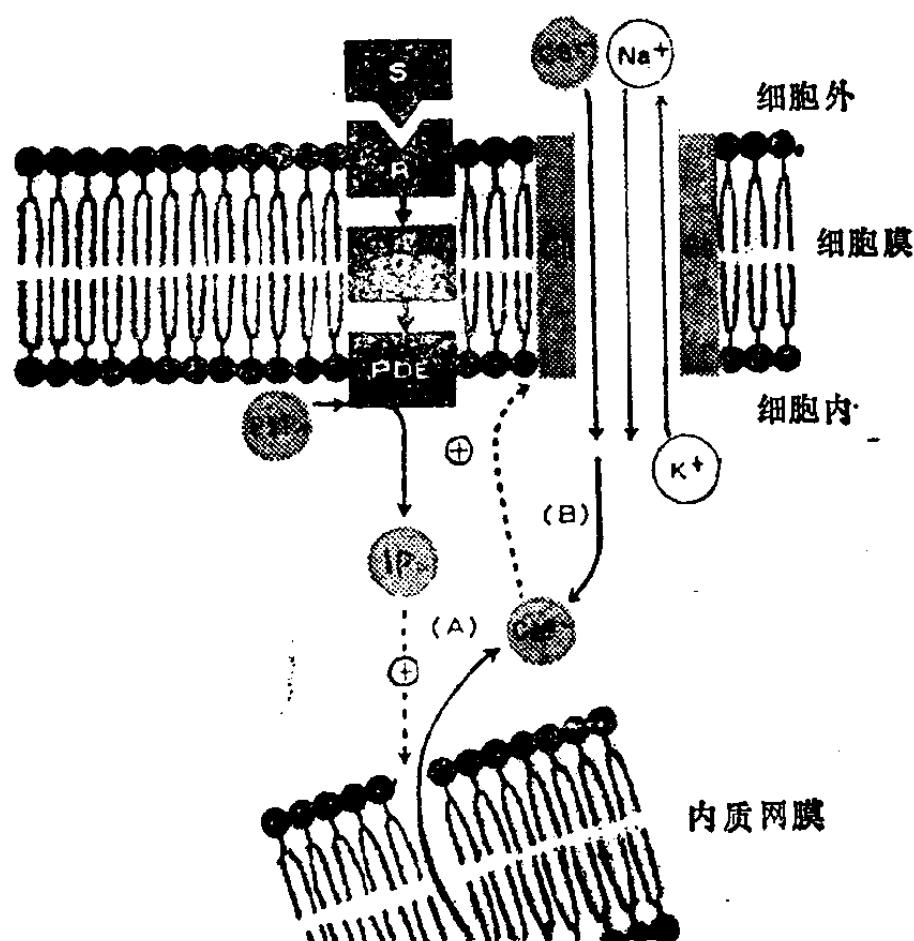


图1 分泌刺激下细胞质中 Ca^{2+} 离子浓度的增高机制。(A) 内质网结合钙的游离。图中S：分泌刺激；R：受体；G：G结合蛋白；PDE： PIP_2 磷酸二酯酶； PIP_2 ：磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸。(B) 细胞外液经阳离子非选择性通道的流入。图中Ch：阳离子非选择性通道。

有K离子选择性通道的细胞

人和猪的胰腺以及迄今为止研究过的哺乳动物的所有涎

腺和泪腺腺泡细胞的基底外侧膜上，都有由Ca离子激活的K离子通道存在。Petersen和Maruyama④提出的电解质分泌模式如图2所示。在这种细胞的基底外侧膜上，除K离子通道外，还有 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 协同输送体及 Na^+-K^+ 泵存在。静止时也由于这三种输送体系的协同作用，使Cl离子得以在细胞内主动蓄积。加予分泌刺激时，即按前述机制，首先使细胞质中Ca离子浓度增高，并由此而使K离子通道的闸门开启，细胞内K离子即在其电化学能梯度作用下进入细胞外液，并使膜电位过极化。由细胞内流出

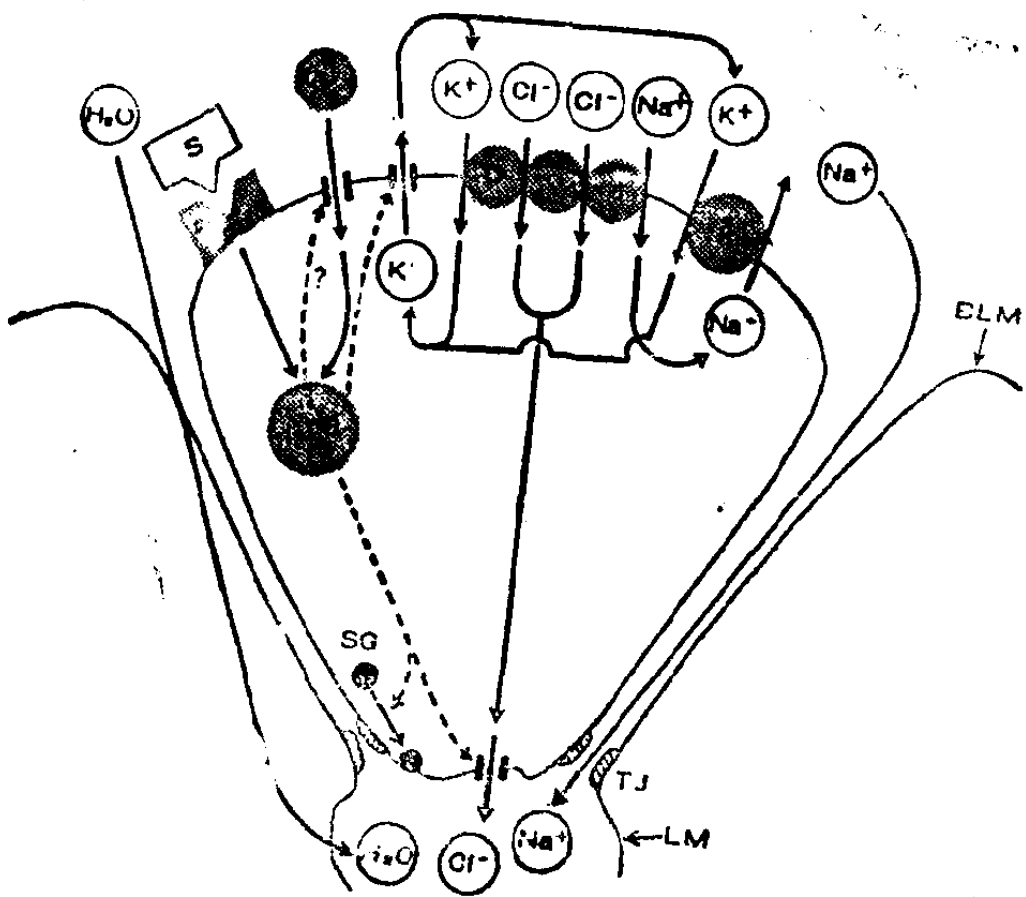


图2 涎腺、泪腺以及人和猪的胰腺腺泡细胞的电解质分泌模式。图中BLM：基底外侧膜；LM：腺腔侧细胞膜； GOT ： $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 协同输送； P ： Na^+-K^+ 泵；SG：分泌颗粒；TJ：致密结合。

的K离子，使细胞外液中K离子浓度增高，刺激 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 协同输送体系，促使Cl离子在细胞内蓄积。

另一方面，细胞质Ca离子增高时，腺腔侧膜 (luminal membrane) 的Cl离子通道开放，Cl离子分泌入腺腔。此时由于K离子通道的活化，细胞呈过极化反应，Cl离子流出即起到增加电化学能梯度的作用，最终促进Cl分泌的效果。由于Cl离子分泌而形成的膜电位，使腺腔侧变负。细胞间液中的Na离子在腺腔内负电荷吸引下，通过相邻细胞间的致密结合 (tight junction) 向腺腔转移。据信致密结合处对阳离子为选择性通透作用。在电解质分泌产生的渗透压梯度作用下，水分也由细胞间液向腺腔转移。

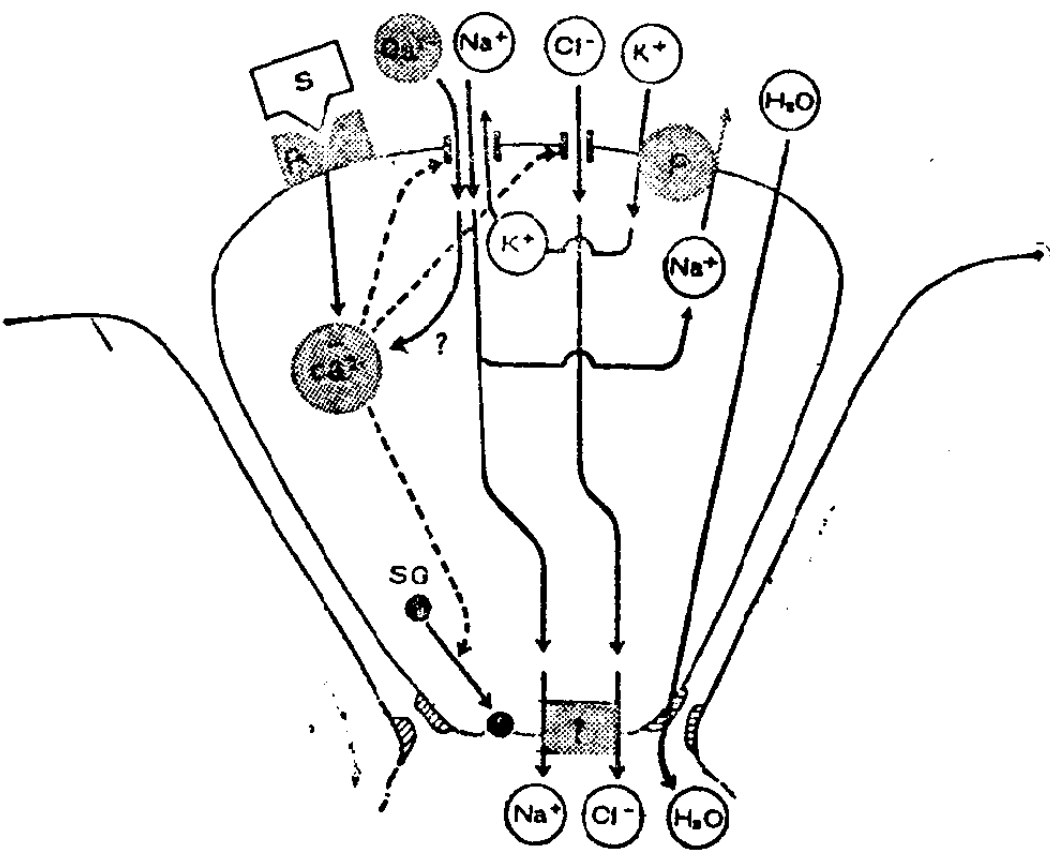


图 3 大鼠和豚鼠胰腺腺泡细胞的电解质分泌模式。

有阳离子非选择性通道的细胞

即使是生理学研究开展极为活跃的细胞, 在其电解质分泌机制上, 须待阐明之处也很多。本文将介绍 Petersen 和 Singh^⑤ 最近提出的模式(图3)。大鼠和鼯鼠的胰腺腺泡细胞基底外侧膜上没有K离子选择性通道, 而是代之以阳离子非选择性通道和Cl离子通道。细胞质Ca离子浓度增高, 促使这些离子通道开启, 细胞除极化, Na和Cl离子进入细胞, 并在基底外侧膜上的 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 协同输送体系作用下, 释入腺腔。但是腺腔侧细胞膜上是否确有这种协同输送体系存在, 尚无充分根据。

文 献

- | | |
|---|--|
| ①Streb, H. et al.: Nature 396: 82-84, 1983. | |
| 306: 67-69, 1983. | ④Petersen, O. H. & Maruyama, Y.: Nature 307: 693—696, 1984. |
| ②Berridge, M.J. & Irvine, R F: Nature 312: 315-321, 1984. | ⑤Petersen, O.H. & Singh, J.: J. Physiol, 365: 319—329, 1985. |
| ③Petersen, O. H. & Maruyama, Y.: Pflugers Archiv | |

1. 外分泌腺细胞的离子分泌机制

丸山芳夫* 西山明德**

引 言

外分泌腺细胞分泌离子液，并非无机离子和水分自细胞的血管侧向腺腔侧输送，而是以横贯细胞自身的经细胞性通路和细胞间隙及致密结合的傍细胞性通路为其输送途径。经细胞性通路又可分为基底外侧膜（basolateral membrane）、细胞内部和腺腔侧膜（luminal membrane）等部分。

人体的形形色色的机能和机构中，离子液分泌机制是引人注目的，这里只能就其必要的基本要素加以扼述，即自主神经的化学递质，激素等分泌刺激剂及其受体、细胞内信使系统、离子通道（ion channel）、离子协同输送体、离子泵等，正是它们的协同作用，离子溶液才得以分泌和排入腺腔。其中离子通道由于近年来电生理学的进步，对其主要情况已有所了解，与分泌现象的关系也得以澄清。

对 象

有关人类、鼯鼠、大鼠等的涎腺腺泡，以及人类和猪的胰

* 东京大学医学部第二生理学科

** 东北大学医学部第一生理学科

腺腺泡的离子液分泌机制，业已阐明。如图 4 所示，这些腺泡与血浆、细胞间液的离子组成大致相同，即分泌等渗性 NaCl 溶液。NaCl 的输送（分泌），有赖于血管侧 Na^+ 与 Cl^- 的存在，去除任何一方离子，都会使离子液的分泌极度减少①。

分泌刺激及受体相互作用致
使细胞内信使的增多

基底外侧膜上有对各种分泌刺激（胰腺的肠促胰酶素和乙酰胆碱、涎腺的乙酰胆碱、去甲肾上腺素、P 物质等）的受体存在，分泌刺激可使细胞内有关信使的浓度增高，它们是 Ca^{2+} 、环腺苷酸（cAMP）、臆想物质二酰基甘油（diacylglycerol）、环鸟苷酸（cGMP）等。 Ca^{2+} 动员机制估计是：在细胞膜构成要素磷脂酰肌醇（phosphatidylinosi-

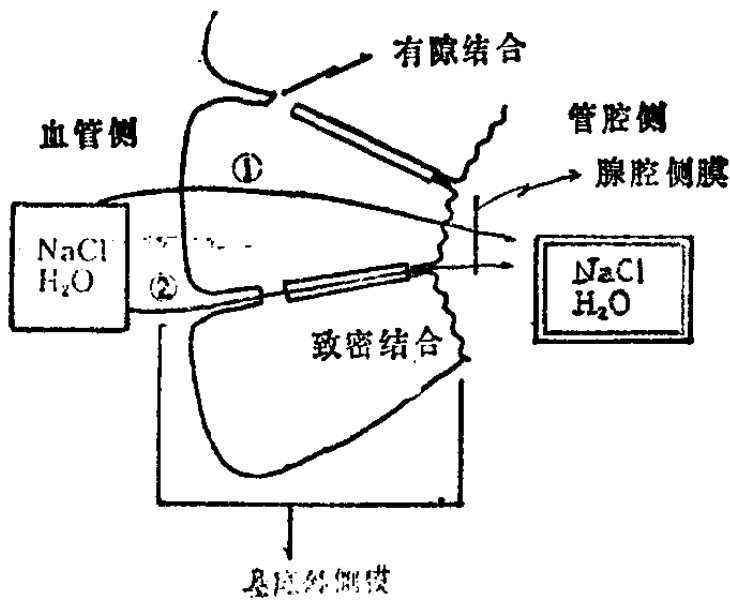


图 4 腺泡对离子液的分泌（输送）。等渗性 NaCl 溶液由血管侧向腺腔侧输送，输送途径考虑为①经细胞性通路，②傍细胞性通路。

tol) 的代谢循环中出现的肌醇三磷酸, 经内质网膜作用, 促使 Ca^{2+} 由内质网释出的②。

基底外侧膜: K^+ 通道, $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$
协同输送体, Na^+/K^+ 泵的细胞内 Cl^-
离子蓄积作用

以单相电流测定法③应用于外分泌腺细胞④, 得以阐明其膜电位及细胞内控制 Ca^{2+} 的 K^+ 通道的存在⑤⑥。图5为单相 K^+ 选择性通道的活动情况。选用可以随机开、关的通道, 在某一时间里保留在开或关的状态中。通路开启时, K^+ 离子即按其电化学的电位梯度从细胞内向细胞外释出。如图所示, 如以人工方法, 使膜电位向除极方面移动, 增加开启状态停留时间的比率(开启机率, P), 可使细胞内 Ca^{2+} 浓度从 10^{-8}M (图5 A)增加至 10^{-7}M (B), 与同一电位比较, 开启机率 P 是增加的。确切情况如图6A所示, 细胞内 Ca^{2+} 浓度增高, 可使开启机率-电位曲线向过极化侧偏移。这样通道开启机率是接受膜电位和细胞内 Ca^{2+} 的双重调控的。以上关系以单相电流(i)-电压曲线共同表示如图6。

这样的 K^+ 通道, 每个细胞的基底外侧膜上约有80个⑥⑦。80个通道同时作用时, 整个电流(I)是:

$$I = 80 \cdot i \cdot P$$

细胞内 Ca^{2+} 浓度在分泌刺激下由 10^{-7} 增加到 10^{-6} 时, 在电位为-60毫伏附近时的各参数为 $i = 0.5 \times 10^{-12}\text{A}$, $P = 0.2$, 即每分钟约有 $4 \times 10^{-15}\text{M}$ 的 K^+ 离子向细胞外附近释出。假定细胞为一立方体(每边10微米), 周围的细胞间隙

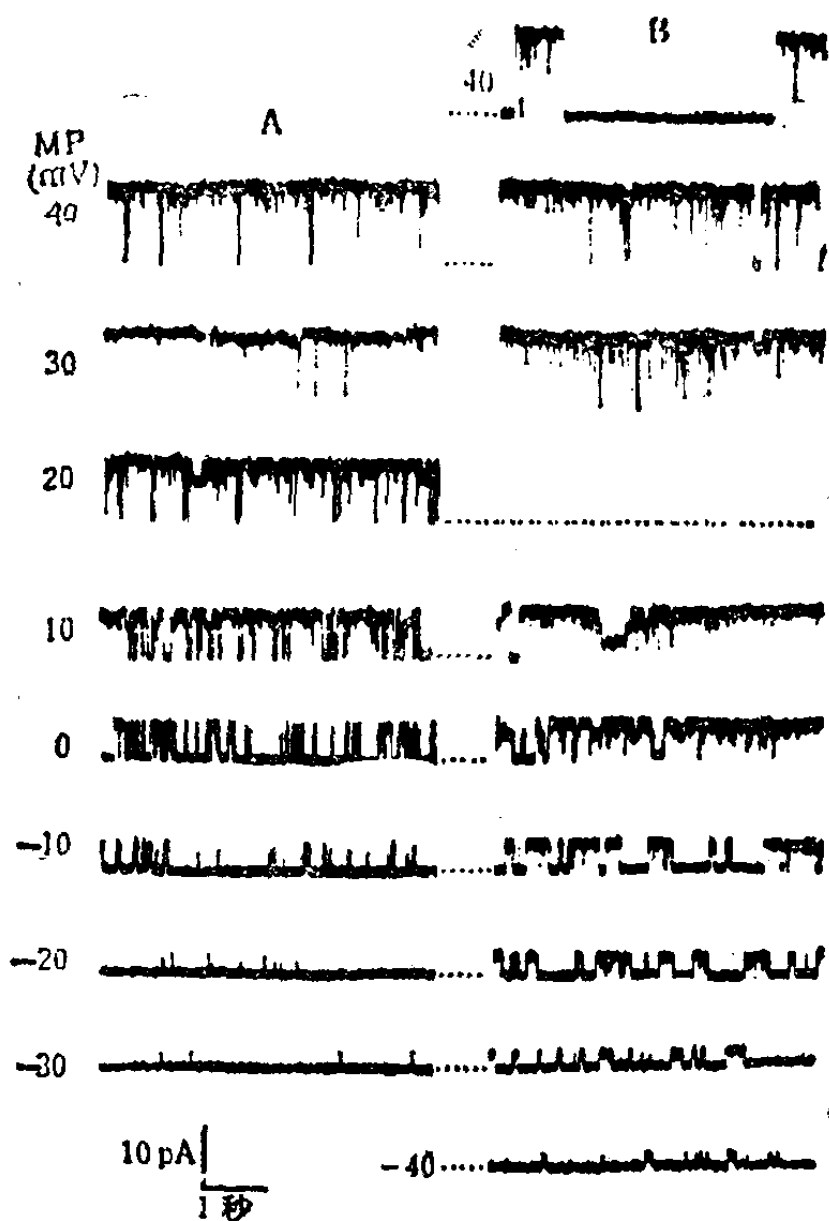


图 5 由膜电位和细胞内 Ca^{2+} 浓度调控的 K^{+} 选择性通道，单相电流，细胞内 Ca^{2+} 浓度：A， 10^{-8}M ；B， 10^{-7}M ，MP，膜电位。

2 微米，细胞间隙中再分布的 K 离子浓度根据计算最高可达 10mM 以上。实际上，以 K 离子电极在细胞外附近测得分泌刺激时的 K 离子有效量，可由静止时的 2mM 增至 20mM ®。