

胃肠肽类激素

基础与临床

名誉主编 陈敏章

主 编 陈元方

TADATAKA YAMADA

北京医科大学中国协和医科大学联合出版社

Q577.2
245

胃肠肽类激素 基础与临床

名誉主编 陈敏章

主 编

陈 元 方

TADATAKA YAMADA

副主编 钱家鸣

1980.12

北京医科大学中国协和医科大学联合出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

胃肠肽类激素基础与临床/陈元方, Tadataka Yamada 主编. —北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1997

ISBN 7-81034-771-3

I. 胃… II. 陈… III. ①胃肠道激素: 多肽激素-研究②多肽激素-药物-临床应用 IV. R333

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (97) 第 19389 号

胃肠肽类激素基础与临床

主编 陈元方, Tadataka Yamada

责任编辑: 陈永生

*

北京医科大学 联合出版社出版
中国协和医科大学

昌平精工印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

787×1092 毫米 1/16 印张 61.25 千字 1524

1997 年 10 月第一版 1997 年 10 月北京第一次印刷

印数: 1—1500

ISBN 7-81034-771-3/R · 769

定 价: 130.00 元

TEXTBOOK OF
Gastrointestinal Peptide Hormones
Basic and Clinical Aspects

Honorary Editor
MIN-ZHANG CHEN

Editors
YUAN-FANG CHEN
TADATAKA YAMADA

Associate Editor
JIA-MING QIAN

Peking Union Medical College
and Beijing Medical University Joint Press

谨将此书献给
我国胃肠内分泌学的先驱
王 志 均 教 授

Dedicated to
Prof. C. C. Wang,
Pioneer in Gut Endocrinology
in China

主 编 助 理 陈原稼

编 辑 秘 书

顾爱珍 李晓波 刘 挺

秘 书 组

李景南 侯 敏 孔燕国

孙 涛 王纯巍

Assistant to the Editor

YUAN-JIA CHEN

Editing Secretaries

Ai-Zhen Gu Xiao-Po Li Ting Liu

Secretariat

Jing-Nan Li Min Hou Yan-Guo Kong

Tao Sun Chun-Wei Wang

序

自从本世纪初 Bayliss 和 Starling 发现第一个胃肠激素(也是第一个激素)胰泌素以来,人们开始认识到除了神经系统以外,体内有一类通过循环和体液系统起调节作用的物质,由此逐渐诞生和发展了一门新的学科—内分泌学。60 年代以后,由于生物化学技术的进步,所发现的激素迅速增多,人们认识到有一部分激素产生于胃肠道并对胃肠胰腺功能起着重要的调节作用。70 年代以后,胃肠激素已作为胃肠学中一个新的分支学科脱颖而出。80 年代以来,在肽类合成、肽类和受体视像技术的发展以及肽类和受体基因克隆等新技术的推动下,迄今已从胃肠道内分泌细胞和肠神经系统中分离出 50 余种胃肠肽,胃肠道因而成为体内最大的内分泌器官。这些肽类起着激素和调节肽的作用,不仅涉及胃肠道分泌、运动、吸收、水电解质转运、血流等几乎所有胃肠功能调节,而且对于神经系统和许多其他系统的功能也有调节作用,其中许多肽的生长因子样效应对生长发育和肿瘤的影响已成为近年来研究兴趣的焦点。因此,胃肠肽类激素作为调节肽的主要成员,其意义已远超过胃肠学的范围。

我国的王志均教授在 50 年代初期对于胃肠内分泌学作出了至今仍为国内外学者所称颂的经典性贡献。80 年代以来,改革开放政策大大促进了国内外的学术交流,也促进了我国胃肠内分泌学的发展。为了进一步提高我国胃肠激素领域的水平,当前很需要一本能反映学科最新进展、既有广度又有高度和深度、基础与临床并重的专著。本书内容广博,从胃肠肽类激素的分子生物学、生物化学、生理学到胃肠肽类激素与多种疾病的关系,以及激素激动剂、拮抗剂的临床应用等方面,都作了精辟而又详实的介绍,对于学科交叉点的问题也作了融通的说明。它的出版,将为我国广大医学和生物学工作者提供一本颇有参考价值的专业著作,也是很好的专业教学参考书。

本书由中国协和医科大学教授陈元方和美国著名胃肠学教授 Tadataka Yamada 共同主编,并邀请了 40 余位国外学者撰稿,其中许多人是本课题领域的权威性作者。这对提高本书的学术水平起了很好的作用,也是国际学术合作的良好形式。衷心希望它能对同道们有所裨益和启示。



1997 年 8 月 10 日

前 言

近二十余年来，胃肠激素的发展确实激发了一大批学者的兴趣，大家注视着这一领域的潜能和动向，观察它如何渗透在各个学科之间，思考着它在临床应用中放射光芒的可能性。然而不能否认，在这个领域中，我国和发达国家之间还存在着相当不小的差距。差距不仅表现在技术和物质条件上，更重要的是表现在对这一分支学科的理解、洞察和思考上。因此，很久以来，我就萌发了要把这方面的进展介绍给国内同道的念头。

感谢本书的共同主编 Tadataka Yamada 教授，他的热心参与，使我们有机会邀请众多著名的胃肠激素和相关领域的专家专门为中国读者撰稿。他们中有一些人在自己所涉及的领域中享有世界性的声誉，是若干权威性专著的撰稿人。他们对本书的贡献将会使我们开阔眼界，启迪思维，提高学术水平。

我们中华民族是富有智慧的伟大民族。早在本世纪 30 年代，北平协和医学院生理系的林可胜教授就首先发现小肠中存在着肠抑胃素，这是我国对胃肠内分泌学的重要贡献。40 年代末和 50 年代初，我国的王志均教授以其极富创造性的工作揭示了胰腺分泌的内分泌调节机制，这项工作是世界科学文献中的瑰宝，至今还经常被引用和受到称颂。我相信我们的年轻人一定能沿着先辈的足迹前进，也希望这本书能促使一些年轻人决心跻身于并献身于这一领域。

本书编者愿在此再次诚挚地感谢我们的国外同道对中国医学事业的关切和帮助。本书编辑工作中得到了北京协和医院顾爱珍女士和美国密执安大学 Lori Ennis 女士的大力帮助；出版工作得到北京诺华制药有限公司的资助；特致谢忱。

陈元方

1997 年 8 月 12 日

作者

按字母和拼音排列

Stephan K. Bohm, M.D. 美国加州大学旧金山分校外科学系

Nigel Bunnett, Ph.D. 美国加州大学旧金山分校外科及生理学系

陈 杰 中国协和医科大学北京协和医院病理科, 博士, 教授, 主任

陈寿坡 中国协和医科大学北京协和医院消化内科, 教授

陈元方 中国协和医科大学北京协和医院消化内科, 教授

陈原稼 中国协和医科大学北京协和医院消化内科, 副教授

Ta-Min Chang, Ph.D. 美国罗彻斯特大学医学中心 Konar 消化与肝病中心

William Y. Chey, M.D., D.Sc. 美国罗彻斯特大学医学中心 Konar 消化与肝病中心, 教授, 主任

Tsutoma Chiba, M.D., Ph.D. 日本京都大学内科学系, 老年与肝病学科, 教授

Helen J. Cooke, Ph.D. 美国俄亥俄州立大学生理学系, 教授

Werner Creutzfeldt, M.D., FRCP. 德国 Gottingen Georg-Angust 大学内科学系, 荣誉教授

戴为信 中国协和医科大学北京协和医院内分泌科, 教授

John DelValle, M.D. 美国密执安大学医学中心内科学系胃肠科, 副教授

I. Depoorter, Ph.D. 比利时鲁文天主教大学胃肠研究中心病理生理系

Chris J. Dickinson, M.D. 美国密执安大学医学中心小儿胃肠科

Graham J. Dockray, Ph.D. 英国利物浦大学生理学系, 教授

John B. Furness, Ph.D., FAA. 澳大利亚墨尔本大学解剖与细胞生物系, 教授, 院士

J. R. Grider, M.D. 美国弗吉尼亚医学院内科学系, 生理学系

谷成明 中国协和医科大学北京协和医院消化内科

William L. Hasler, M.D. 美国密执安大学医学中心内科学系胃肠科, 副教授

A. Higham, Ph.D. 英国利物浦大学生理学系

Jens Juul Holst, Ph.D. 丹麦 Panum 研究所医学生理系, 教授

侯 敏 中国协和医科大学北京协和医院消化内科, 博士

黄家清 中国协和医科大学北京协和医院消化内科, 副教授

黄象谦 天津医科大学总医院内科, 教授

Zen Itoh, M.D., Ph.D. 日本群馬大学分子与细胞调节研究所胃肠研究室, 教授

J. Janssens, M.D. 比利时鲁文天主教大学胃肠研究中心病理生理系

Robert T. Jensen, M.D. 美国国立卫生研究院糖尿病消化病肾病研究所消化科, 主任

姜若兰 中国医科大学第一医院消化内科, 教授

Haiou Jin, M.D., M.Sc. 美国罗彻斯特大学医学中心 Konar 消化与肝病中心

柯美云 中国协和医科大学北京协和医院消化内科, 教授

孔燕国 中国协和医科大学北京协和医院消化内科

Marc Laburthe, Ph.D. 法国国立卫生研究院消化系神经内分泌学及细胞生物学研究所

K. Y. Lee, M.D., D.Sc. 美国罗彻斯特大学医学中心 Konar 消化与肝病中心

李景南 中国协和医科大学北京协和医院消化内科

Ping Li, M.D., M.Sc. 美国罗彻斯特大学医学中心 Konar 消化与肝病中心

李 铁 北京医科大学生理学系, 副教授

李晓波 中国协和医科大学北京协和医院消化内科

Ying Li, M.D., Research Investigator. 美国密执安大学医学中心内科学系胃肠科

刘彤华 中国协和医科大学北京协和医院病理科, 教授

Craig D. Logsdon, Ph.D. 美国密执安大学生理学系, 教授

陆国钧 中国协和医科大学北京协和医院消化内科, 副主任技师

陆星华 中国协和医科大学北京协和医院消化内科, 教授, 主任

Gabriel M. Makhlouf, M.D., Ph.D. 美国弗吉尼亚医学院内科学系, 生理学系, 教授

Karen McConalogue, Ph.D. 美国加州大学旧金山分校外科学系

J. T. McLaughlin, M.D. 英国曼彻斯特大学内科学系

Adiyoshi Mizumoto, M.D., Ph.D. 日本群馬大学分子和细胞调节研究所胃肠研究室

Chung Owyang, M.D. 美国密执安大学医学中心内科学系胃肠科, 教授, 主任

Raymond A. Pederson, Ph.D. 加拿大不列颠哥伦比亚大学生理系, 教授

Theo L. Peeters, M.D. 比利时鲁文天主教大学胃肠研究中心病理生理系, 教授

Daniel K. Podolsky, M.D. 美国哈佛大学医学院麻省总医院胃肠科, 教授

钱家鸣 中国协和医科大学北京协和医院消化内科, 博士, 教授

Jens F. Rehfeld, M.D., D.M.Sc. 丹麦哥本哈根大学临床生物化学系, 教授, 主任

Minoru Satoh, M.D., Ph.D. 日本群馬大学分子和细胞调节研究所胃肠研究室

Keiko Shiratori, M.D. 日本东京女子医科大学消化科, 副教授

Koichi Sonobe, M.D., Ph.D. 日本群馬大学分子和细胞调节研究所胃肠研究室

Bridget R. Southwell, Ph.D. 澳大利亚墨尔本大学解剖与细胞生物系

孙 钢 中国协和医科大学北京协和医院消化内科, 副教授

孙 涛 中国协和医科大学北京协和医院消化内科, 博士

Tadashi Takeuchi, M.D. 日本东京女子医科大学消化科荣誉教授

Ian L. Taylor, M.D. 美国南卡罗来纳大学内科学系, 教授, 主任

D. G. Thompson, M.D. 英国曼彻斯特大学内科学系, 教授

田 牛 中国人民解放军总医院基础医学研究所微循环研究室, 研究员

Andrea Todisco, M.D. 美国密执安大学医学中心内科学系, 副教授

王会信 军事医学科学院基础医学研究所, 研究员

王 亮 北京医科大学第三医院血管医学研究所, 教授, 研究员

王晓民 北京医科大学生理学系, 副教授

Zhi-Hong Wang, M.D., M.Sc. 澳大利亚墨尔本大学解剖与细胞生物系

吴胜前 北京医科大学生理学系, 讲师

Tadataka Yamada, M.D. 美国密执安大学医学中心内科学系, 教授

Noboru Yanaihara, Ph.D. 日本矢内原研究所, 教授

曾正陪 中国协和医科大学北京协和医院内分泌科, 教授

张万岱 中国人民解放军第一军医大学南方医院消化内科, 教授

钟守先 中国协和医科大学北京协和医院外科, 教授

周 吕 中国协和医科大学生理教研室, 教授

朱文玉 北京医科大学生理学系, 教授

祝学光 北京医科大学人民医院外科, 教授

Ellen Zimmermann, M.D. 美国密执安大学医学中心内科学系胃肠科, 助教授

译 者

田新平 韩 英 方秀才 李景南 孙 钢 朱畴文 李建国 于小兵

刘晓红 谷成明 张秀兰 钟 旭 李晓波 侯 敏 朱 峰 杜 斌

管远志 马 欣 荣 石 王良录 赵 晶 赵 钰

目 录

第一篇 总 论

第1章	导论	T. Yamada (3)
第2章	消化系的内分泌细胞	刘彤华 (8)
第3章	肠神经系统与胃肠肽	J. B. Furness, Z-H Wang B. R. Southwell (20)
第4章	中枢神经系统与胃肠肽	G. J. Dockray, A. Higham J. T. McLaughlin, D. G. Thompson (29)
第5章	胃肠肽类激素的翻译后加工	C. J. Dickinson (38)
第6章	G 蛋白偶联受体的结构和功能	C. D. Logsdon (71)
第7章	胃肠肽类激素受体后信息传导	钱家鸣 (101)
第8章	胃肠肽类激素受体的研究策略和方法	钱家鸣 (113)

第二篇 胃肠肽类激素和受体各论

第9章	胃泌素-胆囊收缩素族	J. F. Rehfeld (129)
第10章	胰泌素	W. Y. Chey, P. Li, T-M Chang (169)
第11章	血管活性肠肽及相关肽	M. Laburthe, 陈元方 (202)
第12章	肠道的胰高糖素肽类家族	J. J. Holst (226)
第13章	抑胃肽/葡萄糖依赖性促胰岛素多肽	R. A. Pederson (237)
第14章	生长抑素及其受体	T. Chiba 陈原稼 (257)
第15章	速激肽族和蛙皮素/胃泌素释放肽	K. McConalogue S. K. Bohm, N. Bunnett (273)
第16章	表皮生长因子族及受体	D. K. Podolsky (304)
第17章	胃动素	Z. Itoh, M. Satoh, K. Sonobe A. Mizumoto (317)
第18章	阿片肽族	朱文玉 王晓民 (346)
第19章	胰多肽族	I. L. Taylor (357)
第20章	神经降压素族	姜若兰 (373)
第21章	胰岛素/胰岛素样生长因子族	王会信 (384)
第22章	降钙素/降钙素基因相关肽族	王 宪 (396)
第23章	甘丙素	N. Yanaihara (407)
第24章	内皮素	曾正陪 (419)
第25章	胰岛淀粉样多肽	朱文玉 吴胜前 (427)
第26章	转化生长因子 β	李景南 陈元方 (434)

第三篇 胃肠肽类激素和受体的生理调节功能

- 第 27 章 胃酸分泌的调节..... 周 吕 (449)
- 第 28 章 胰液分泌的调节..... Y. Li, C. Owyang (463)
- 第 29 章 肽类, 神经回路与肠道分泌..... H. J. Cooke (477)
- 第 30 章 激素和神经肽对肠平滑肌功能的调节作用
..... G. M. Makhoul, J. R. Grider (483)
- 第 31 章 胃肠激素与胃肠道平滑肌细胞..... 谷成明 陈元方 (498)
- 第 32 章 食管运动功能的调控..... 柯美云 (505)
- 第 33 章 胃和小肠运动的调节..... W. L. Hasler, C. Owyang (513)
- 第 34 章 胆道和 Oddi 括约肌运动的调节..... 黄家清 陆星华 (534)
- 第 35 章 胃肠道血流的调节..... 田 牛 (544)
- 第 36 章 胃肠激素与粘膜防御及细胞保护..... 朱文玉 (560)
- 第 37 章 胃肠肽类激素与胃肠道粘膜免疫学..... E. Zimmermann 陈元方 (570)
- 第 38 章 肠-胰岛轴..... W. Creutzfeldt (597)
- 第 39 章 胰岛-腺泡轴..... K. Y. Lee, W. Y. Chey (612)
- 第 40 章 摄食的调节..... 孙 钢 (632)
- 第 41 章 细胞增殖和分化的调控..... A. Todisco (641)

第四篇 胃肠肽类激素与疾病

- 第 42 章 胰腺内分泌肿瘤总论..... 陈元方 (665)
- 第 43 章 卓-艾综合征..... J. DelValle (678)
- 第 44 章 胰岛素瘤..... 钟守先 (701)
- 第 45 章 血管活性肠肽瘤综合征..... H-O Jin, W. Y. Chey (717)
- 第 46 章 生长抑素瘤..... 刘彤华 (729)
- 第 47 章 胰高糖素瘤..... 戴为信 (736)
- 第 48 章 其它胰腺内分泌肿瘤和类癌..... 孙 涛 侯 敏 陈元方 (743)
- 第 49 章 胃肠肽类激素, 生长因子与消化系统非内分
泌性恶性肿瘤..... 陈元方 张万岱 (750)
- 第 50 章 胃肠肽类激素和消化性溃疡及幽门螺杆菌感染..... 陈寿坡 (766)
- 第 51 章 胃肠激素与胃肠动力性疾病..... 谷成明 陈元方 (782)
- 第 52 章 肽能神经元病..... 陈 杰 (790)
- 第 53 章 胃肠肽类激素与胆石症..... 祝学光 (799)
- 第 54 章 胃肠肽类激素与肝纤维化..... 陈原稼 (808)
- 第 55 章 胰腺炎与胃肠肽类激素..... T. Takeuchi, K. Shiratori (817)
- 第 56 章 胃肠肽类激素与其他有关疾病..... 李晓波 钱家鸣 (826)

第五篇 胃肠肽类激素激动剂和拮抗剂的临床应用

- 第 57 章 胃肠肽类激素在消化系疾病诊断中的应用..... 黄象谦 (839)

第 58 章	生长抑素和其他肽类受体激动剂与拮抗剂在 诊断和治疗中的应用	R. T. Jensen (845)
第 59 章	胃动素及其非肽类激动剂的临床应用	T. L. Peeters, I. Depoorter J. Janssens (902)

附 录 胃肠肽类激素研究有关的实验技术

第 1 节	胃肠肽类激素的放射免疫分析	陆国钧 (914)
第 2 节	胃肠肽类激素的放射受体分析	孔燕国 (920)
第 3 节	离体胰腺泡的制备方法	孙 钢 (922)
第 4 节	离体壁细胞与主细胞制备方法	李晓波 (925)
第 5 节	离体肝实质细胞的制备及原代培养	陈原稼 (930)
第 6 节	离体胃肠道单个平滑肌细胞的制备及其运动记录方法	周 吕 (931)
第 7 节	胰腺导管上皮细胞的原代培养	侯 敏 (934)
第 8 节	实验性胰腺炎动物模型的制备方法	朱文玉 (936)
第 9 节	实验性胃、十二指肠溃疡动物模型的制备方法	李 铁 朱文玉 (939)
缩略语		(945)
中英文名词对照		(947)
索 引		(952)

第一篇 总 论

第1章 导 论

美国密执安大学医学中心内科学系 Tadataka Yamada

胃肠内分泌学的发展

放射免疫分析

先进的生物化学纯化技术

重组 DNA 技术

胃肠肽类激素的作用

胃肠肽类激素的临床意义

发病机制

诊断

治疗

近年来,胃肠激素的研究取得了前所未有的进展,特别是基础研究的发现向实际临床应用方面转化。本书全面阐述了关于胃肠肽类激素基础研究和临床应用的最新进展及肽类激素领域在中国的研究及应用现状,希望这些进展可使成千上万各种胃肠疾病患者获益。

一、胃肠内分泌学的发展

胃肠肽类激素最初是以它们的功能来命名的,尽管当时对其结构还不甚了解。例如, Bayliss 和 Starling 描述的第一个激素——胰泌素,就是当小肠酸化时可引起胰腺分泌的一种循环物质。而这一物质的结构在其命名后 70 年才得以了解。然而,由这些实验衍生的关于化学信使的概念,却为以后发现越来越多的肽类激素奠定了基础。一些科学技术的进展也为肽类激素生物化学的快速发展做出了贡献。

(一)放射免疫分析法 放射免疫分析法是一种已证明对检测微量肽类激素(如血液内的肽类激素)行之有效的方法。这是一种竞争结合分析的方法,即放射性标记的抗原(如激素)和分析样本中未标记的抗原与能识别该抗原的抗体进行的竞争性结合,如图 1-1 所示,分析样本中特异性抗原的量可以由标记抗原自抗体被置换的程度测量和计算出来。

(二)先进的生物化学纯化技术 这些技术使从小量组织纯化肽类激素的程序简单化。例如,刚开始纯化生长抑素时,需要很多有经验的科学家从 500,000 只绵羊的下丘脑花费多年的时间并进行艰苦的生化操作程序才能完成;与之对比,应用凝胶过滤、免疫亲和色谱,高压液相色谱以及快速蛋白液相色谱等技术,并结合放射免疫分析和肽类微量测序技术,可使纯化过程大大简化,故一个大学生只要花 5 天时间即可从切除的胃窦标本中纯化出人生长抑素。

(三)重组 DNA 技术 在阐明肽类激素和其前体蛋白的结构方面,重组 DNA 技术拓展了先进的生物化学纯化技术的用途。利用遗传密码,有可能合成互补于编码某种肽类激素 mRNA 的寡脱氧核苷酸序列,并由此获取关于结构的信息。以该寡脱氧核苷酸序列为探针,可对含有与组织中某种肽类激素 mRNA 互补的 cDNA 的重组细菌或病毒克隆“文库”进行筛选。这样便可分离出编码这种肽的互补 DNA (cDNA),从 cDNA 的核苷酸序列即可推论出这种肽类激素及其前体的结构。应用同样的方法也可阐明肽类激素受体的结构。

二、胃肠肽类激素的作用

随着现代生物化学技术的有效应用,增加了大量新的肽类激素,由此引出了新的问题。目