



胃肠激素及相关疾病的百年回眸

吴东, 李景南, 杨爱明*, 钱家鸣

中国医学科学院&北京协和医学院, 北京协和医院消化内科, 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730

* 联系人 E-mail: yangaiming@medmail.com.cn

收稿日期: 2021-06-09; 接受日期: 2021-07-04; 网络版发表日期: 2021-08-16

国家重点研发计划(批准号: 2020YFC2002702)、北京市自然科学基金(批准号: 7192162)、北京协和医学院基金(批准号: 2019zlgc0503)和中国医学科学院基金(批准号: 2019XK320036)资助

摘要 消化系统是人体最大的内分泌器官, 胃肠激素广泛参与调控生理代谢, 并不限于营养吸收. 自1902年发现第一个胃肠激素——促胰液素以来, 该领域研究持续深入, 诊疗新技术不断涌现, 极大地丰富了人们对消化生理和人体代谢的认识, 且提升了胃肠激素相关疾病(例如神经内分泌肿瘤)的诊治水平. 胃肠激素及其类似物成为消化和代谢性疾病新的治疗选择. 本文综述了百年来胃肠激素研究的历程, 以期体现基础与临床互相渗透、互相促进的转化医学思想.

关键词 胃肠激素, 神经内分泌肿瘤, 转化医学

消化系统是人体最大的内分泌器官. 胃肠激素及活性肽广泛参与调控消化吸收及全身代谢活动^[1]. 除了经典的内分泌(endocrine)方式外, 胃肠激素的作用方式还包括自分泌(autocrine)、旁分泌(paracrine)、外分泌(exocrine)和神经分泌(neurocrine)等. 已知的胃肠激素和活性肽超过40种, 包括促胰液素(secretin)、胃泌素(gastrin)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、胰高血糖素(glucagon)、生长抑素等. 迄今仍有一些胃肠激素的结构和功能未被完全阐明, 也有新的胃肠激素被陆续发现. 这些胃肠激素主要由消化道神经内分泌细胞合成和释放, 形成了庞大、复杂而又精细的功能网络^[2]. 需要指出的是, 胃肠激素的调控对象并不限于消化系统, 而是遍及全身. 例如, 神经降压素(neurotensin)

不仅抑制胃排空和肠蠕动, 还可舒张血管、降低血压; 转化生长因子- β (transforming growth factor- β)可促进蛋白质合成并抑制免疫细胞活化和增殖; 内皮素(endothelin)是循环系统稳态重要的调节因子等. 深入研究胃肠激素及其受体的调控机制, 有助于为转化研究和新药研发提供思路.

最具代表性的胃肠激素相关疾病是胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm, GEP-NEN). GEP-NEN是消化系统神经内分泌肿瘤的总称, 约占所有NEN的2/3. 受肿瘤来源、部位、恶性潜能及分泌功能的影响, 不同类型的GEP-NEN临床表现差异甚大, 其高度异质性给临床诊治带来挑战^[3]. 功能性消化病与胃肠激素也有密切关联^[1]. 例如, 促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releas-

引用格式: 吴东, 李景南, 杨爱明, 等. 胃肠激素及相关疾病的百年回眸. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 920–926

Wu D, Li J N, Yang A M, et al. A centenary reflection of gastrointestinal endocrinology and its related diseases (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 920–926, doi: 10.1360/SSV-2021-0192

ing factor, CRF)可促进肠道肥大细胞的增生和活化,后者释放组胺等物质以“旁分泌”的方式增加肠道分泌和收缩,从而造成肠易激综合征患者的腹痛、腹泻等症状^[4]. 本文拟回顾胃肠激素研究的百年历程,简述北京协和医院在本领域的工作,并适当展望未来的研究方向.

1 早期研究

第一个被发现的胃肠激素是促胰液素. 19世纪,消化生理学家巴甫洛夫等人认为,胃肠道的吸收和分泌主要由神经支配,这一理论长期为学界所接受. 1902年, Bayliss和Starling^[5]首次报道胰液分泌受血液中某种物质的调节,而该物质由胃肠道产生. 这一发现具有划时代的意义,极大地拓展了人们对消化生理的认识,但受限于当时的研究条件,尚不清楚发现物的具体成分^[6]. 直至1970年, Mutt等人^[7]付出艰苦努力才提纯出该物质,完成了氨基酸序列测定,并将其命名为促胰液素. 促胰液素主要由十二指肠和空肠的S细胞分泌,由27个氨基酸组成,其生理功能包括刺激胰腺分泌大量水和碳酸氢盐,促进少量胰酶、胆汁和胃蛋白酶产生,并抑制胃酸分泌.

胃泌素的生理功能由Edkins^[8]于1905年首次报道,是第2个被发现的胃肠激素. 胃泌素主要由胃窦G细胞分泌,小肠也有少量G细胞. 生理状态下进食可刺激胃泌素释放. 能够分泌胃泌素的神经内分泌肿瘤被称为胃泌素瘤(gastrinoma),又称Zollinger-Ellison综合征,是发病率相对较高的胃肠胰神经内分泌肿瘤. 在功能性GEP-NEN中,其发病率仅低于胰岛素瘤和类癌综合征. 该肿瘤多位于十二指肠降段和胰腺,临床表现为高胃泌素血症、胃酸分泌过多、腹泻和顽固性消化性溃疡. 钱家鸣团队^[9]分析了23例胃泌素瘤的临床特点发现, (i) 本病患者血清胃泌素浓度为100~15310 ng/L, 平均(1161.67±473.53) ng/L, 45.5%的患者血清胃泌素大于1000 ng/L. (ii) 胃液分析和胃泌素测定的诊断敏感性分别为76.9%和45.5%, 生长抑素受体显像诊断率达90.0%. (iii) 腹泻(78.3%)是胃泌素瘤的常见症状,其特点是水样泻且对质子泵抑制剂有效,临床应予重视. 朱预等人^[10]总结了28例胃泌素瘤的诊治经验,提出: (i) 胃泌素瘤的早期诊断及根治性切除是改善预后的关键; (ii) 切除靶器官及

内科治疗(质子泵抑制剂、生长抑素等)亦有效; (iii) 胃泌素瘤如为多发性内分泌腺瘤病1型(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN-1)的组成部分,预后远好于散发的胃泌素瘤.

促胰液素刺激实验可用于胃泌素瘤的诊断,其机制在于促胰液素的主要释放因素是进入十二指肠的胃酸,十二指肠肠腔内pH值4.5是其释放阈值. 胃泌素瘤患者由于胃酸分泌过多,十二指肠pH值下降,通常伴有血清促胰液素升高,且注射外源性促胰液素抑制胃酸后,患者胃泌素释放会明显增加,可作为诊断本病的重要依据. 北京协和医院的资料表明,71.4%的胃泌素瘤患者注射促胰液素后血清胃泌素增高200 ng/L以上,对于基础胃泌素水平相对较低的胃泌素瘤患者,该方法诊断价值更大^[9].

2 胃肠激素被不断发现

20世纪初的促胰液素和胃泌素被发现后,在相当长的时间本领域进展不大,主要原因是检测和提纯技术不能满足要求. 1950年代,生物化学提纯和放射免疫技术开始兴起,越来越多的胃肠激素得以发现和鉴定. 即便如此, Mutt等人^[7]从长达10 km的猪小肠中才提纯出1 mg的促胰液素,可以想象这一工作难度之大. 1960年代,美国生物物理学家Yalow利用同位素标记抗原-抗体竞争性抑制的方法,将血液中含量极微的物质检测出来,灵敏度可达百万分之一摩尔,这种方法被称为放射免疫分析法^[11]. 由于这一贡献,她获得了1977年的诺贝尔生理学或医学奖.

胆囊收缩素是第3个被发现的胃肠激素. 1928年, Ivy和Oldberg^[12]发现一种胃肠激素可促进胆囊排空,故将其命名为胆囊收缩素. 1943年, Harper和Raper^[13]从小肠提取物中分离出一种可增加胰酶分泌的激素,将其命名为促胰酶素(pancreozymin). 同一时期,我国著名生理学家王志均^[14]创造性地将狗的部分胰腺移植至皮下,并将主胰管与第二乳头吻合,这样胰液可从乳头流出以供研究. 应用这一新颖的实验模型,王志均从小肠黏膜分泌物中也提取出促胰酶素. 1966年,得益于放射免疫测定技术的发展, Jorpes和Mutt^[15]证实CCK和促胰酶素系同一种物质,故将其统一命名为CCK.

CCK主要由分布在十二指肠和近段空肠的内分

泌细胞(I细胞)产生,也大量分布于中枢和周围神经系统,通过神经分泌(神经递质)和旁分泌发挥作用,因此CCK既是胃肠激素也是脑肠肽。肠腔内蛋白质、脂肪及其消化产物可刺激小肠I细胞大量分泌CCK,而碳水化合物刺激作用较弱。正常状态下人血浆CCK浓度约为1 pmol/L,进食后可在20 min内升高至3~5 pmol/L,随后缓慢回落,恰好与胆囊收缩和胆汁排泄过程平行^[16]。能够分泌CCK的神经内分泌肿瘤(CCKoma)极为罕见,迄今全世界仅有2例患者确诊。北京协和医院陈元方等人^[17]于1986年报道了世界首例CCKoma,发表于美国胰腺病学学会官方杂志《胰腺》(*Pancreas*)的创刊号。该患者系中年男性,表现为严重且顽固的分泌性腹泻、十二指肠球溃疡、胰头占位伴肝脏和腹腔转移,测定血浆CCK原产物、CCK及VIP均明显增高,但胃泌素、胃泌素原产物正常,据此确诊为CCK/VIP瘤。

北京协和医院是国内最早开展胃肠激素基础和临床研究的单位之一。1979~1988年,消化内科陈寿坡、潘国宗、陈元方、周志超、孙钢、钱家鸣等多名医师先后到美国从事胃肠激素及其受体的研究,回国后积极开展工作。1980~1992年,消化内科逐步建立了促胰液素、胃泌素、血管活性肠肽、胰多肽、生长抑素、神经降压素、表皮生长因子和胃动素共8种胃肠激素的放射免疫测定法(其中6种为国内首先建立)。陈元方等人^[18,19]完成了血管活性肠肽、促胰液素等激素的测定,研究了多种胃肠激素对大鼠肠道吸收功能的影响,还探讨了胃肠激素对胆石形成的影响。潘国宗和鲁立^[20]建立了离体胰腺腺泡细胞对实验模型,据此开展胃肠激素受体的相关研究。钱家鸣等人^[21,22]对胃泌素和CCK的调控机制进行了深入探索,还发现了一种新的P物质类似物。孙钢等人^[23]建立了一种难度较高的CCK检测方法,比较了3种不同的受体拮抗剂对CCK测定的影响,为后续研究打下了基础。

1983~1991年,北京协和医院消化内科向16个省市的33个兄弟单位提供了胃肠激素检测试剂,并传授了经验和技能,从而在国内普及了胃肠激素放射免疫分析法。1987年,受世界卫生组织资助和原卫生部委托,北京协和医院消化内科举办了第一届全国胃肠激素和受体学习班。学习班还邀请了国外著名专家授课,全面介绍了该领域的最新进展。

3 胃肠激素研究走向深入

分子生物学和生物化学技术的快速发展,促进了胃肠激素研究不断深入。1970年,Said和Mutt^[24]首次从猪的小肠中分离出一种对周围和内脏血管具有强烈舒张作用的肽,即VIP。VIP是由28个氨基酸组成的多肽,其生物活性基团在N末端,主要分布在消化和神经系统。消化系统的VIP主要由肠道D1细胞分泌,其生理作用包括促进胰腺分泌水和碳酸氢盐,增加胆酸非依赖性胆汁分泌等。过量产生的VIP通过激活细胞内cAMP通路强烈刺激肠上皮细胞分泌水和电解质(主要是氯离子),可造成严重的分泌性腹泻^[25,26]。VIP既是胃肠激素也是神经肽,其生物学活性广泛,包括扩张心、脑、肺血管,降低肺动脉压和体循环血压,松弛支气管平滑肌,调节大脑血流量等。中枢神经系统的VIP还参与调节体温和睡眠,刺激催乳素释放。

胰高血糖素是由胰岛α细胞分泌的一种激素,由29个氨基酸组成,其主要生理功能并非调节消化吸收,而是拮抗胰岛素的作用,升高血糖并促进分解代谢。首先描述胰高血糖素过量分泌临床后果的是Becker^[27],他于1942年报道了一例合并皮肤红斑、糖尿病和体重减轻的胰腺肿瘤患者。1966年,McGavran等人^[28]报道了一例血浆胰高血糖素显著升高伴糖尿病和皮疹的患者,该患者也存在胰腺肿瘤。1974年,Mallinson等人^[29]证明了皮肤损害、糖尿病、体重减轻与肿瘤过量分泌胰高血糖素相关,并将该病正式命名为“胰高血糖素瘤”(glucagonoma)。该病以坏死松解性游走性皮肤红斑、糖尿病或糖耐量减低、舌炎、腹泻、消瘦和胰腺占位为特征性临床表现。患者血浆胰高血糖素浓度往往显著升高,大于1000 ng/L(正常70~160 ng/L)。胰高血糖素瘤较为罕见。马东来等人^[30]报告了4例该病,血浆胰高血糖素的水平在433~1758 ng/L之间。

1988年,北京协和医院消化内科与原北京医科大学消化生理教研室共同举办了“北京国际脑肠肽学术会议”,会议主席是王志均教授,副主席是潘国宗和张席锦。近300名国内学者和120名国外学者与会。国际上本学科的奠基人及权威学者20余人出席会议并作了学术报告。会议共收到论文150余篇,其中国内论文占60%。北京协和医院消化内科论文共20篇,为国内首位。这次国际会议对推动我国胃肠激素研究事业起了很大的作用。同年,在北京协和医院消化内科的倡议

下, 中华医学会消化病学分会成立了胃肠激素学组, 潘国宗任首届组长, 陈元方任秘书. 1990年, 受中华医学会消化病学分会胃肠激素学组委托, 北京协和医院消化内科和华西医院消化内科共同举办了第二届全国胃肠激素和受体学习班. 这两次学习班积极推动了我国本领域的研究, 对学科发展意义深远.

在胃肠激素研究领域, 20世纪80年代至90年代, 北京协和医院以消化内科为主体的学科群主要贡献包括: (i) 率先在国内建立胃肠激素的测定方法和研究体系; (ii) 开展了胃肠激素相关病理生理机制的研究; (iii) 深入进行了胃肠激素相关临床研究; (iv) 研究了胃肠激素及其受体生理和药理作用, 包括对肿瘤细胞生长的调控作用; (v) 推动了国内学科发展和国际交流. 由于上述工作, 北京协和医院“胃肠激素及其受体的基础和临床研究”项目于1992年获原卫生部科技进步二等奖, 1993年获国家科技进步二等奖.

4 胃肠激素的转化研究

随着胃肠激素的基础研究向临床转化, 医生也有了更多的诊疗武器. 1973年, Guillemin团队^[31]首次从下丘脑分离14肽生长抑素(somatostatin, SS), 并证实SS能够抑制下丘脑分泌生长激素. 体内生长抑素包括28肽(SS-28)和14肽(SS-14)两种分子形式. SS-14是大部分组织合成和贮存SS的分子形式, 但由于SS-28的降解速度明显低于SS-14, 故血浆中主要的SS分子形式是SS-28. SS既是胃肠激素, 又是旁分泌活性物质和神经肽, 对消化道有广泛的、非特异性的抑制作用, 包括: (i) 抑制胃肠道运动和胆囊收缩; (ii) 抑制胃酸、胃蛋白酶原、胆汁、胰酶和碳酸氢盐分泌; (iii) 抑制多数胃肠激素释放, 包括促胃泌素、血管活性肠肽、胰高血糖素、肠高血糖素、胆囊收缩素、抑胃肽、胃动素、胰多肽、降钙素等; (iv) 减少内脏和肝门静脉血流量. 因此SS及其类似物投入临床使用后, 迅速成为消化道出血和神经内分泌肿瘤的重要治疗用药^[32,33]. 不仅如此, 由于多种NEN生长抑素受体表达增加, 核医学检查项目生长抑素受体显像(somatostatin receptor scintigraphy, SRS)可用于NEN定位. 其中, 胃泌素瘤、胰高血糖素瘤和无功能性胰腺NEN的阳性率较高(70%~80%)^[34]. SRS除提供NEN的定位信息外, 放射性示踪剂的摄取水平还有助于预测生长抑素类似

物的治疗反应, 并为肽受体介导的放射性核素靶向治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)提供依据^[35]. 山西医科大学第一医院联合西南医科大学附属医院、北京协和医院等国内8家单位, 共同制定了⁶⁸Ga-DOTA生长抑素受体PET/CT定位诊断NEN的操作规范, 反映出本领域我国与世界先进水平的差距已大大缩小^[36].

如前所述, 胃肠激素不仅调控消化吸收, 还广泛参与全身代谢活动. 例如, 胰高血糖素前体(proglucagon)经蛋白酶水解可产生一系列多肽, 这些多肽产物不仅见于胰腺的胰岛细胞, 在具有内分泌功能的小肠L细胞也有丰富的表达. 其中来源于胰岛的主要是胰高血糖素和肠升糖素相关性胰多肽(glycylated related pancreatic polypeptide), 来源于肠道的则是肠高血糖素族(enteroglucagon), 包括肠升糖素(glycylated), 胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide, GLP-1和GLP-2)和胃泌酸调节素(oxyntomodulin, OXM)等. 个体摄入营养物质(尤其是碳水化合物)后刺激GLP-1释放, GLP-1促进胰岛素分泌, 降低餐后血糖的作用较强^[37]. GLP-1受体(glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R)在胰岛β细胞表达丰富, 这一生物学特性可用于胰岛素瘤的定位, 成为该病诊断技术的新亮点. 李方团队^[38]总结了GLP-1R显像在胰岛素瘤中的应用, 并以⁶⁸Ga-exendin-4 GLP-1R PET/CT为基础, 提出了该诊断技术的操作规范. GLP-1的生理效应呈葡萄糖浓度依赖性, 当血糖浓度较低时终止刺激胰岛素分泌, 从而防止低血糖的发生. GLP-1对血糖的调节更符合人体生理规律, 其受体激动剂用于治疗2型糖尿病有独特优势, 特别是对心血管和其他器官有保护作用, 已成为治疗该病的新一代“明星药物”^[39]. 例如, GLP-1受体激动剂利拉鲁肽(liraglutide)有助于降低2型糖尿病患者心血管事件发生率和病死率^[40]. 新一代GLP-1类似物索马鲁肽(semaglutide)有助于减轻非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis)患者的肝损害, 促进肝功恢复^[41]. OXM由小肠L细胞产生, 主要生理功能是调节食欲, 其透过血脑屏障到达下丘脑弓状核, 与特异性受体结合后发出饱感信号, 从而避免个体过度进食. 依据这一调控机制研发肥胖治疗用药, 有助于控制全球肥胖流行.

胃肠胰神经内分泌肿瘤是起源于胰腺、胃、小肠和结直肠胚胎神经内分泌细胞, 具有相似组织学表现

和肿瘤标志物的一大类异质性肿瘤, 约占全身NEN的55%~70%^[3,34]。由于诊断技术的进步, 近年来NEN检出率迅速增高。西方国家GEP-NEN的发病率从1973年的1.09/10万增至2004年的5.25/10万, 在美国甚至成为排名第二位的消化道肿瘤, 仅次于结直肠癌^[42]。GEP-NEN的症状和体征多不典型, 易与其他疾病混淆而延误诊断, 失去最佳治疗时机^[3]。GEP-NEN诊断包括三个方面: 定性诊断、定位诊断和组织学诊断。钱家鸣团队^[43]发现, 血浆嗜铬粒蛋白A在多种GEP-NEN中的水平显著升高, 适合GEP-NEN的定性诊断, 尤其对胃泌素瘤具有较高的敏感性, 还可作为评估疗效和预后的指标。杨爱明团队^[44,45]报道, 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)对胰腺NEN的诊断有着不可替代的重要作用, 不仅如此, 对部分GEP-NEN还可在EUS引导下注射无水乙醇, 从而实现治疗目的。GEP-NEN的治疗是在个体化基础上的多学科协作治疗(multidisciplinary team, MDT), 包括手术、介入、放疗、化疗、分子靶向治疗等。李景南、陈洁等人牵头制定的《胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识》指

出, GEP-NEN治疗的选择需考虑肿瘤大小、组织学分级、病变部位、转移情况和激素分泌等因素, 应结合研究证据进行个体化决策, 注重MDT是提高医疗质量的关键^[3]。

一个多世纪以来的胃肠激素研究历程充分证明, 基础研究有助于提升临床诊疗水平, 而临床工作又为基础研究提出新的问题和要求, 基础和临床互相渗透、互相促进的模式代表了未来医学研究的方向^[46]。GEP-NEN等消化疾病患者众多, 深入研究胃肠激素及其病理生理机制, 有望为这类疾病提供新的治疗方案。更重要的是, 当今世界肥胖、糖尿病等代谢性疾病发病率持续增高, 严重威胁人民健康并造成巨大的社会经济损失。由于对机体代谢具有广泛的调控功能, 胃肠激素类似物已成为这类疾病新药研发的热点, 成果显著且前景光明。北京协和医院以消化内科为代表的学科群为我国胃肠激素事业作出了历史性的贡献。我们将学习前辈们筚路蓝缕, 开拓进取的精神, 发挥多学科协作的优势, 不断将这一领域的研究推向更高层次, 为“健康中国”作出应有的贡献。

致谢 感谢北京协和医院消化内科费贵军教授和李骥副教授对本文提出修改建议。

参考文献

- 1 Chen Y F, Yamada T. Textbook of Gastrointestinal Peptide Hormones: Basic and Clinical Aspects (in Chinese). Beijing: Peking Union Medical College and Beijing Medical University Joint Press, 1997. 3-7 [陈元方, Tadataka Yamada. 胃肠肽类激素基础与临床. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997. 3-7]
- 2 Rehfeld J F. Beginnings: A reflection on the history of gastrointestinal endocrinology. *Regul Pept*, 2012, 177: S1-S5
- 3 Gastrointestinal Hormone and Neuroendocrinal Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm (2020, Guangzhou) (in Chinese). *Chin J Dig*, 2021, 41: 76-87 [中华医学会消化病学分会胃肠激素与神经内分泌肿瘤学组. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识(2020·广州). 中华消化杂志, 2021, 41: 76-87]
- 4 Guilarte M, Vicario M, Martínez C, et al. Peripheral corticotropin-releasing factor triggers jejunal mast cell activation and abdominal pain in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115: 2047-2059
- 5 Bayliss W M, Starling E H. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol*, 1902, 28: 325-353
- 6 Starling E H. The Croonian lecture on the chemical correlation of the function of the body. *Lancet*, 1905, 166: 399-341
- 7 Mutt V, Jorpes J E, Magnusson S. Structure of porcine secretin. The amino acid sequence. *Eur J Biochem*, 1970, 15: 513-519
- 8 Edkins J S. The chemical mechanism of gastric secretion1. *J Physiol*, 1906, 34: 133-144
- 9 Shi Y H, Li J N, Qian J M. Clinical features and comparison of diagnostic methods of gastrinoma (in Chinese). *Chin J Gastroenterol*, 2008, 13: 220-222 [石益海, 李景南, 钱家鸣. 胃泌素瘤的临床特点分析和诊断方法比较. 胃肠病学, 2008, 13: 220-222]
- 10 Zhu Y, Zhao Y P, Zhang T P, et al. The experience of clinical diagnosis and treatment of gastrinoma: 28 cases of PUMC Hospital series (in

- Chinese). *J Clin Res*, 2005, 22: 1363–1365 [朱预, 赵玉沛, 张太平, 等. 胃泌素瘤的诊治经验. 医学临床研究, 2005, 22: 1363–1365]
- 11 Glick S. Rosalyn Sussman Yalow (1921–2011). *Nature*, 2011, 474: 580
 - 12 Ivy A C, Oldberg E. A hormone mechanism for gall-bladder contraction and evacuation. *Am J Physiol*, 1928, 86: 599–613
 - 13 Harper A A, Raper H S. Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in extracts of the small intestine. *J Physiol*, 1943, 102: 115–125
 - 14 Wang C C, Grossman M I. Physiological determination of release of secretin and pancreozymin from intestine of dogs with transplanted pancreas. *Am J Physiol*, 1951, 164: 527–545
 - 15 Jorpes E, Mutt V. Cholecystokinin and pancreozymin, one single hormone? *Acta Physiol Scand*, 1966, 66: 196–202
 - 16 Rehfeld J F. Accurate measurement of cholecystokinin in plasma. *Clin Chem*, 1998, 44: 991–1001
 - 17 Chen Y F, Liu T H, Chen S P, et al. Watery diarrhea syndrome caused by multihormonal malignant pancreatic islet cell tumor secreting somatostatin, vasoactive intestinal peptide, serotonin, and prostaglandin E—A clinicopathological, biochemical, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Pancreas*, 1986, 1: 80–89
 - 18 Chen Y F, Chen Y J, Deng B A, et al. Effects of gastrointestinal peptides on formation of gallstone in guinea pigs. *Chin Med J (Engl)*, 1991, 104: 277–280
 - 19 Chen Y F, Feng Z T, Wen S H, et al. Effect of vasoactive intestinal peptide, somatostatin, neurotensin, cholecystokinin octapeptide, and secretin on intestinal absorption of amino acid in rat. *Digest Dis Sci*, 1987, 32: 1125–1129
 - 20 Pan G Z, Lu L. Bovine pancreatic polypeptide does not affect amylase secretion of *in vitro* pancreatic cells induced by CCK or secretin in rats (in Chinese). *Acta Acad Med Sin*, 1987, 9: 84–88 [潘国宗, 鲁立. 牛胰多肽不影响胆囊收缩素或促胰液素等诱导的大鼠离体胰腺泡淀粉酶分泌. 中国医学科学院学报, 1987, 9: 84–88]
 - 21 Qian J M, Rowley W H, Jensen R T. Gastrin and CCK activate phospholipase C and stimulate pepsinogen release by interacting with two distinct receptors. *Am J Physiol*, 1993, 264: G718–G727
 - 22 Qian J M, Coy D H, Jiang N Y, et al. Reduced peptide bond pseudopeptide analogues of substance P. *J Biol Chem*, 1989, 264: 16667–16671
 - 23 Sun G, Pan G Z, Ma F, et al. Effect of CCK receptor antagonists on plasma CCK bioassay (in Chinese). *Acta Physiol Sin*, 1992, 44: 609–613 [孙钢, 潘国宗, 马方, 等. 缩胆囊素受体拮抗剂对血浆缩胆囊素生物测定的影响. 生理学报, 1992, 44: 609–613]
 - 24 Said S I, Mutt V. Polypeptide with broad biological activity: isolation from small intestine. *Science*, 1970, 169: 1217–1218
 - 25 Fabian E, Kump P, Krejs G J. Diarrhea caused by circulating agents. *Gastroenterology Clinics North Am*, 2012, 41: 603–610
 - 26 Dimitriadis G K, Weickert M O, Randeve H S, et al. Medical management of secretory syndromes related to gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23: R423–R436
 - 27 Becker S W. Cutaneous manifestations of internal malignant tumors. *Arch Dermatol*, 1942, 45: 1069
 - 28 McGavran M H, Unger R H, Recant L, et al. A glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas. *N Engl J Med*, 1966, 274: 1408–1413
 - 29 Mallinson C N, Bloom S R, Warin A P, et al. A glucagonoma syndrome. *Lancet*, 1974, 304: 1–5
 - 30 Ma D L, Zeng J Y, Wang B X, et al. A clinical analysis of glucagonoma syndrome (four cases reported) (in Chinese). *Acta Acad Med Sin*, 2003, 25: 210–213 [马东来, 曾建英, 王宝玺, 等. 胰高血糖素瘤综合征临床分析(附4例病例报告). 中国医学科学院学报, 2003, 25: 210–213]
 - 31 Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*, 1973, 179: 77–79
 - 32 Mohanty A. Peptide-based therapy in portal hypertension. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2020, 27: 22–27
 - 33 de Herder W W, Rehfeld J F, Kidd M, et al. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2016, 30: 3–17
 - 34 Qian J M, Li J N. Promote the diagnosis rate of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: advances in clinical study of gut hormones (in Chinese). *Chin J Gastroenterol*, 2008, 13: 193–194 [钱家鸣, 李景南. 提高胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的诊断率—胃肠激素临床研究进展. 胃肠病学, 2008, 13: 193–194]
 - 35 Liu Q X, Zang J, Ren J K, et al. Radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine neoplasm by targeting the somatostatin receptor (in Chinese). *Med J PUMCH*, 2020, 11: 370–376 [刘清杏, 臧洁, 任家坤, 等. 靶向生长抑素受体的神经内分泌肿瘤核素诊断与治疗. 协和医学杂志, 2020, 11: 370–376]
 - 36 Chen Y, Huo L, Lan X L, et al. Guideline of ^{68}Ga -DOTA-conjugated somatostatin receptor PET/CT imaging in neuroendocrine neoplasms (in Chinese). *Chin J Med Imaging Technol*, 2019, 35: 1281–1284 [陈跃, 霍力, 兰晓莉, 等. ^{68}Ga -DOTA-生长抑素受体PET/CT神经内分泌肿瘤显

- 像操作指南. 中国医学影像技术, 2019, 35: 1281–1284]
- 37 Mojsos S, Weir G C, Habener J F. Insulinotropin: glucagon-like peptide I (7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *J Clin Invest*, 1987, 79: 616–619
- 38 Luo Y P, Li F, Yu M, et al. Procedure guideline of glucagon-like peptide-1 receptor positron emission tomography/computed tomography in localizing insulinoma (in Chinese). *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2020, 11: 486–491 [罗亚平, 李方, 于淼, 等. 胰高血糖素样肽-1受体 PET/CT定位诊断胰岛素瘤的技术规范. 协和医学杂志, 2020, 11: 486–491]
- 39 Meier J J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8: 728–742
- 40 Marso S P, Daniels G H, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, 375: 311–322
- 41 Newsome P N, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 2021, 384: 1113–1124
- 42 Fraenkel M, Kim M K, Faggiano A, et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26: 691–703
- 43 Yang X O, Li J N, Qian J M, et al. The diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumors (in Chinese). *Chin J Intern Med*, 2011, 50: 124–127 [杨晓鸥, 李景南, 钱家鸣, 等. 血浆嗜铬粒蛋白A对多种神经内分泌肿瘤的诊断价值. 中华内科杂志, 2011, 50: 124–127]
- 44 Shu H J, Yang A M, Qian J M, et al. Localization of non-insulinoma gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors by endoscopic ultrasonography (in Chinese). *Chin J Gastroenterol*, 2008, 13: 213–216 [舒慧君, 杨爱明, 钱家鸣, 等. 内镜超声在非胰岛素瘤胃肠胰腺神经内分泌肿瘤定位诊断中的作用. 胃肠病学, 2008, 13: 213–216]
- 45 Chen G R, Yang H B, Luo Y P, et al. Repeatedly confusion and palpitation for ten years (in Chinese). *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2021, 12: 275–281 [陈国榕, 阳洪波, 罗亚平, 等. 发作性意识模糊, 心悸10余年. 协和医学杂志, 2021, 12: 275–281]
- 46 Dong M, Deganutti G, Piper S J, et al. Structure and dynamics of the active Gs-coupled human secretin receptor. *Nat Commun*, 2020, 11: 4137

A centenary reflection of gastrointestinal endocrinology and its related diseases

WU Dong, LI JingNan, YANG AiMing & QIAN JiaMing

State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

The gut is the largest endocrine organ of the body. Gut hormones extensively modulate metabolic activities beyond digestion and absorption of nutrients. The first gut hormone, secretin, was discovered in 1902. Ever since, this area has witnessed a series of in-depth studies leading to novel diagnostic and therapeutic methods. Studies in this area have greatly enriched our understanding of gastrointestinal physiology and metabolic functions, and have improved the management of gut hormone-related diseases such as neuroendocrine neoplasm. Gut hormones and their analogs are becoming new therapy of choice for digestive and metabolic diseases. This article reviews a centenary progression of gut endocrinology to reflect the essence of translational research, e.g., the mutual interplay and promotion between clinical and basic medicine.

gut hormone, neuroendocrine neoplasm, translational medicine

doi: [10.1360/SSV-2021-0192](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0192)