

胃肠激素检测方法的研究进展与应用展望*

陈羿¹ 王豪² 综述 郝一雄¹ 审校

(1. 同济大学附属东方医院医学检验科, 上海 200123; 2. 陆军军医大学第二附属医院血液病智能诊断中心, 重庆 400037)

【摘要】 胃肠道是体内最大的激素内分泌器官, 胃肠激素广泛参与调控生理代谢, 疾病进展与肿瘤的发生发展。为了准确测量胃肠激素, 本综述首先对其生理学特性进行了系统概述; 其次就当前不同测量方法原理展开了系统讨论, 包括生物测定、放射免疫分析(RIA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)、质谱(LC-MS/MS)和处理独立分析(PIA)。最后, 全面讨论了胃肠激素的转化研究和胃肠道激素测定的诊断价值。综述得出结论, 测定胃肠道相关激素不仅与表征消化系统功能和疾病密切相关, 对于肠外功能监测同样尤为重要。此外, 尽管质谱检测技术具有较好的应用前景, 但目前仍然受制于昂贵的仪器成本和操作复杂性。因此, 现行的免疫测定技术(RIA 和 ELISA)仍是测量生物流体中胃肠激素切实可行的最优方法。

【关键词】 胃肠道; 激素; 质谱; 酶联免疫吸附试验

【中图分类号】 R57 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2026. 05. 026

Research progress and application prospects of gastrointestinal hormone detection methods

CHEN Yi¹, WANG Hao² reviewing HAO Yixiong¹ checking

(1. Department of Laboratory Medicine, East Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200123, China;

2. Medical Center of Hematology, Xinqiao Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037, China)

【Abstract】 The gastrointestinal tract is the largest hormone endocrine organ in the body, and gastrointestinal hormones are widely involved in regulating physiological metabolism, disease progression, and the occurrence and development of tumors. In order to accurately measure gastrointestinal hormones, this review briefly describes the physiological characteristics of gastrointestinal hormones. Secondly, the principles of different measurement methods are discussed, including bioassay, radioimmunoassay (RIA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), mass spectrometry (LC-MS/MS), and process independent analysis (PIA). Finally, the research on the conversion of gastrointestinal hormones and the diagnostic value of gastrointestinal hormone measurement are discussed. The conclusion drawn from the review is that measuring gastrointestinal hormones is not only closely related to checking digestive function and diseases, but also important for monitoring extraintestinal function. In addition, although MS detection technology has good application prospects, it is still limited by expensive instrument costs and operational complexity. Therefore, current immunoassay technologies (RIA and ELISA) are still the most feasible methods for measuring gastrointestinal hormones in biological fluids.

【Key words】 Gastrointestinal tract; Hormones; Mass spectrometry; ELISA

胃肠激素指的是由消化道黏膜中的内分泌细胞、旁分泌细胞以及神经元细胞分泌释放的一群肽类物质^[1]。综合阐述胃肠激素的定量测定方法, 了解此类激素的生物学结构和作用至

关重要。根据胃肠激素的结构同源性可将大多数激素分为九个家族^[2], 分别包括分泌素家族、胃泌素家族、速激肽家族、饥饿素家族、PP 家族、生长抑素家族、胰岛素家族、表皮生长因子家族、阿片肽家族, 见表 1。每个家族都各自起源于一个基因。此外, 胃肠道中还有爱帕琳肽、缓激肽、降钙素基因相关肽、可卡因-苯丙胺调节转录肽、甘丙肽、胃泌素释放肽、神经紧张素、转化生长因子- β 、促甲状腺素释放激素、食欲素(下丘脑泌素)等肽激素和神经肽。

基金项目: 上海市卫生健康委员会科研项目(20214Y0247)

通信作者: 郝一雄, E-mail: hyxiong1221@foxmail.com

引用本文: 陈羿, 王豪, 郝一雄. 胃肠激素检测方法的研究进展与应用展望[J]. 西部医学, 2026, 38(5): 776-封三. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2026. 05. 026

表 1 胃肠激素家族分类

Table 1 Classification of the gastrointestinal hormone family

家族	激素名称	生理作用	检测方法	相关临床疾病	参考文献
分泌素家族	促胰液素 (Secretin)	刺激胰腺分泌碳酸氢盐, 调节胃肠活动	ELISA、RIA	胰腺炎、胃动力障碍	[3]
	胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)	刺激胰岛素分泌, 抑制胰高血糖素分泌	质谱、RIA	2 型糖尿病、肥胖	[4-7]
	胰高血糖素样肽-2 (GLP-2)	促进肠道生长和修复	ELISA、RIA	短肠综合征、消化不良	[8-11]
	胰高血糖素样肽-2 (GLP-2)	促进肠道生长和修复	ELISA、RIA	短肠综合征、消化不良	[8-11]
	血管活性肠肽 (VIP)	刺激肠道水和电解质分泌	ELISA、质谱	VIP 瘤、慢性腹泻	[12-15]
	葡萄糖依赖性胰岛素促进肽 (GIP)	刺激胰岛素分泌, 抑制胃酸分泌	ELISA、RIA	2 型糖尿病	[16,17]
	组异肽 (PHI)	促进肠道运动, 调节血糖代谢	ELISA、RIA	肠动力障碍、代谢综合征	[10,18]
	促垂体腺苷酸环化酶活性肽 (PACAP)	参与调节神经内分泌功能, 促进胃肠运动	ELISA、质谱	神经内分泌肿瘤、胃肠运动障碍	[10,17,19]
胃泌素家族	胃泌素 (Gastrin)	刺激胃酸分泌	RIA、PIA	胃泌素瘤、卓-艾综合征	[10,19,20]
	胆囊收缩素 (CCK)	刺激胆囊收缩、胰酶分泌, 调节饱腹感	ELISA、RIA	胆囊疾病、胰腺功能紊乱	[15,18,20]
速激肽家族	P 物质 (Substance P)	参与疼痛传导和炎症反应	ELISA、质谱	疼痛、炎症性疾病	[7,10,21,22]
	神经激肽 A/B (Neurokinin A/B)	调节神经传导、疼痛感知, 参与炎症反应	ELISA、质谱	神经性疾病、疼痛感知障碍	[9,15,15,21,23]
饥饿素家族	胃饥饿素 (Ghrelin)	刺激食欲, 调节能量平衡	ELISA、RIA、质谱	肥胖、糖尿病	[6,11,20,24]
	胃动素 (Motilin)	刺激胃肠蠕动, 促进胃排空	ELISA、质谱	胃排空障碍、消化不良	[10,14,25,25]
PP 家族	胰多肽 (PP)	调节胰腺分泌、胃酸分泌, 调节肠道运动	ELISA、RIA	胰腺功能障碍、糖尿病	[9,10,21,26]
	肽 YY (PYY)	抑制食欲, 延缓胃排空	质谱、RIA	肥胖、体重管理	[19,22,27]
	神经肽 Y (NPY)	促进食欲, 调节能量代谢	ELISA、质谱	肥胖、代谢综合征	[10,20,27,28]
生长抑素家族	生长抑素 (Somatostatin)	抑制胃肠激素分泌, 减缓胃肠运动	RIA、ELISA	胰腺肿瘤、肢端肥大症	[10,14,29]
	皮质抑素 (Corticotatin)	抑制皮质醇分泌, 调节应激反应	ELISA、RIA	应激相关疾病、糖皮质激素异常	[6,20,30]
胰岛素家族	胰岛素 (Insulin)	促进葡萄糖吸收, 调节血糖水平	ELISA、RIA	1 型和 2 型糖尿病、代谢综合征	[31,22,26,32]
	胰岛素样生长因子 (IGF-I/II)	促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡	ELISA、RIA	代谢性疾病、癌症	[30,32-34]
	表皮生长因子 (EGF)	刺激细胞生长、分化和增殖	ELISA、质谱	组织修复、癌症	[3,28,35,36]
表皮生长因子家族	转化生长因子 α (TGF- α)	促进细胞增殖、组织修复, 调节炎症反应	ELISA、质谱	组织修复、癌症	[35-38]
	双调蛋白 (Amylin)	调节血糖, 抑制胃排空, 调控食欲	ELISA、质谱	糖尿病、肥胖	[21,36,38,39]
	β -内啡肽 (β -Endorphin)	镇痛, 调节应激反应	ELISA、质谱	慢性疼痛、抑郁症	[10,38-40]
阿片肽家族	脑啡肽 (Enkephalin)	镇痛, 调节疼痛感知	ELISA、质谱	慢性疼痛、应激相关疾病	[15,38,39]
	强啡肽 (Dynorphin)	调节疼痛感知, 应激反应	ELISA、质谱	疼痛调节、应激相关疾病	[6,38,41]

1 胃肠激素的多样性与定量检测

每个胃肠激素的祖先基因由于选择性剪接、细胞特定的转录后加工等原因从而具有多种不同的表型, 这就导致肠道中可以分泌释放超过 100 种不同的激素活性肽物质^[42]。同时, 这些胃肠激素基因也在消化道以外的其它内分泌细胞、大脑和周围神经元、肌细胞、免疫细胞和其它体细胞中广泛表达^[43]。这些肠外细胞由于成熟路径不同, 从而可能释放相同前体激素的不同生物活性片段。此外, 包括肿瘤细胞在内的细胞可能会以不同方式分泌活性肽类物质, 使得相同的肽不仅可以作为经典的血液激素存在, 还可以作为神经递质、局部生长因子(对正常细胞和癌细胞均有作用)存在。因此, 胃肠激素在整个有机体中甚至在有机体之间都具有重要的调节性作用^[25]。

各种类型的胃肠激素由于其结构同源性、表达形式特异性(转录本的选择性剪接、带有一个活性位点的前体激素的多种产物、含有两个或更多活性序列的前体激素的差异化加工)和组织细胞分泌差异性(内分泌、神经分泌、旁分泌、自分泌、精子分泌等五种分泌方式)等特点^[44], 导致其生物活性肽结构不能依靠 cDNA 和蛋白前体序列进行预测, 需要对氨基酸序列和释放肽衍生物进行精确测算以及对其活性的研究。因此, 用于测定此类激素方法的特异性要求非常高。

2 胃肠激素的检测方法

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等 8 种胃肠激素的放射免疫测定方法(其中 6 种为国内首创)。陈元方等^[30-31]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。

胃肠激素在血浆中测量的突破始于 1950 年代末的纽约布朗克斯。Solomon Berson 和 Rosalyn Yalow^[45]根据对蛋白质代谢的研究, 开发了后来被称为放射免疫分析 (RIA) 的技术, 并首次用于胰岛素测定。

放射免疫分析由于技术成熟、高灵敏度、且能检测极低浓度的生物分子(如激素、酶和药物), 检测限通常达到皮摩尔或更低范围, 而且高特异性。另外, 由于抗体与抗原的特异性结合, RIA 在复杂样本(如血浆或组织液)中能准确检测目标分子。自 20 世纪 50 年代开发以来, RIA 技术已被广泛应用于内分泌学、药物分析和医学诊断, 积累了丰富的经验和标准化流程。其定量精确性高通过放射性同位素发出的信号, RIA 在定量分析中具有较高的重复性和可靠性。

早在 1960 年, 多个实验室开始为胰腺、垂体、甲状腺、甲状

旁腺和胃肠道的肽类分泌激素开发 RIA。

RIA 的检测原理主要是基于样品中待测的激素与示踪剂(同一肽被放射性碘标记)竞争结合到一种定量的抗体上。使用的抗体表位对于确保测量的特异性至关重要。在许多情况下,用于免疫分析的待测激素的完整长度序列可能因为激素不同而以不同的分子形式出现,从而出现问题。因此,常用合成的激素半抗原,这些激素半抗原由 6 至 10 个氨基酸残基序列共价结合到载体蛋白上,用来标记抗体以确保抗体的精确特异性。当区分同一胃肠激素系统下属的生物活性肽时,这一点至关重要。因为如上所述,胃肠激素以不同的分子形式存在。表位图谱是评估所用抗体特异性的另一种方式,但由于成本原因并不常用。然后是关于示踪剂(放射标记的激素)的问题。碘化标志肽有多种方法,常用的方法是逐步的氯胺氧化法。

但是放射免疫分析也有一定的缺陷,比如放射性安全问题,放射性同位素(如碘-125、氚)具有潜在的安全隐患。实验操作需要特殊设施和严格的辐射防护措施。另外,试剂稳定性差,放射性标记物的半衰期有限,导致试剂有效期较短,需定期更换。因此,RIA 技术逐渐被一些新技术替代。

酶联免疫吸附试验(ELISA)的发展在临床生化和免疫检验中起到了重要作用。ELISA 的检测原理多种多样,包括直接、间接、夹心和竞争性 ELISA。ELISA 的检测系统灵活,从显色(吸光度)到激光(Luminex 技术)各种各样。另一个方面是 ELISAs 的多功能设计方式。从直接竞争性 ELISA 到夹心 ELISA,每种都有不同的优势和限制^[46]。例如,夹心 ELISA 的原理是使用两种抗体(因此称为夹心),这样可以提高待测激素的特异性。用夹心 ELISA 方法测量激素的经典例子是生物检测完整的甲状旁腺激素(PTH)和胰高血糖素。

与 RIA 相比,ELISA 的可扩展性对普通的实验室更具吸引力。传统的 ELISA 通常在 96 孔板格式中进行,与 RIA 相比优点是只需要较少的样本量(5-50 μ L)完成检测。但是,它的缺点也很明显,比如手工操作多且复杂,无法进行大批量标本的检测,结果的重复性和一致性存在差异。

临床检测通常使用的自动化仪器是将化学发光分析法与酶联免疫吸附试验有机结合起来。化学发光法的检测主要基于一种电激发化学反应,通过光电倍增管或光电探测器捕获光信号。通常,检测信号与目标分子的浓度成比例。化学发光法与免疫学方法结合使用,不仅保留了 ELISA 方法的特异性优点,还提高了检测的灵敏度,且更容易实现自动化,应对大批量标本的检测。目前临床使用最广泛的主要是基于鲁米诺和三联吡啶钨等化学发光底物的电化学发光法进行样本检测。

但对于胃肠激素而言,上述方法都只能检测其在血液中的含量水平,比如胃蛋白酶原、胃泌素等的检测^[47]。而胃肠激素的分子异质性对解释或诊断疾病至关重要,必须仔细评估分析特性,许多免疫测定由于缺乏特异性抗体而存在缺陷。因此,在考虑测量胃肠激素的方法时,必须仔细考虑它们的分析可靠性和缺点^[48-49]。不幸的是,市场上许多对用于胃肠激素的商业化免疫测定试剂盒评估不足,因此经常不够准确。这种缺陷可能会导致严重的临床后果质谱分析是一种不同于抗原抗体的方法。质谱方法可以大大消除交叉反应和血浆干扰,并且能够

区分分子量至 1 道尔顿的差异,质谱检测胃肠激素在原理上优于基于抗体的测定方法^[50]。当前基于质谱的方法通常可以分为“基于无偏质谱的多肽组学”和“基于质谱的靶向检测”^[51]。对于后者,已经发表了几种方法,包括在 Bottom up 自下而上的组学中,蛋白质或激素在进入质谱分析之前需要先消化成肽段;Top down 自上而下的组学则通过分离技术(例如液相色谱或 2-D 凝胶电泳)从复杂的生物样品中分离完整的蛋白质或激素,然后进行质谱分析,这种串联质谱技术可以有效分离肽类分子的结构异质体,单独进行检测。另外,质谱分析还涉及是否使用预富集和分级步骤。富集策略包括使用磁珠偶联的抗体,而分级步骤通常包括尺寸排除色谱,但一定程度限制了灵敏度。基于抗体的富集很有效,但免疫反应特异性问题和 RIA 以及 ELISA 中描述的一样存在。值得注意的是,富集的误差可能高达 50%,从而引入了相当大的不确定性^[52]。

对于无偏质谱的多肽组学方法,一个主要问题是“搜索空间”^[53]。搜索空间指的是氨基酸序列可能出现的组合数,鉴于胃肠激素不仅在细胞特异性加工中表现出较大的异质性,还包括翻译后修饰和蛋白酶诱导的剪切位点搜索空间急剧增加,因此分析时间也随之增加。此外,考虑到许多胃肠激素在体外血浆中被剪切,样本收集时使用蛋白酶抑制剂变得同样重要,但这也因此导致多肽组学的改变^[53]。总的来说,尽管理论上质谱方法优于 RIA 和 ELISA,但在分析可靠性、成本和实用性方面仍存在一些问題。此外,对于那些在血浆浓度处于飞摩尔范围的胃肠激素系统,目前的质谱技术还不够敏感。

3 胃肠激素的转化研究与临床应用

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仪器。Guillemin 团队^[54]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。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^[55],反映出本领域我国与世界先进水平的差距已大大缩小如前所述,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,来源于肠道的则是肠高血糖素族,包括肠升糖素(Glycetin)、胰高血糖素样肽(Glucagon-like peptide, GLP-1 和 GLP-2)和胃酸调节素(Oxytonmodulin, 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。GLP-1 受体在胰岛 β 细胞表达丰富,这一生物学特性可用于胰岛素瘤的定位,成为该病诊疗技术的新亮点。李方团队^[56]总结 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

的新一代药物。例如, GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽有助于降低 2 型糖尿病患者心血管事件发生率和病死率。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患者的肝损害, 促进肝功恢复。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。

多年来, 胃肠激素的测量在检查病理生理学和诊断严重和常见的肿瘤性和代谢性疾病方面至关重要。因此, 主要的胃肠癌(食管癌、胃癌、胰腺癌、小肠癌和结直肠癌)在不同程度上表达调节生长的胃肠激素, 这些激素被认为有助于自分泌方式的癌变。此外, 常见的肠外癌症(脑瘤、肺癌、乳腺癌和卵巢癌)以及肉瘤通常表达一个或多个胃肠激素。此外, 2 型糖尿病和肥胖症也是胃肠内分泌学关注的主要代谢性疾病。特别值得注意的是, 肠激素 GLP-1 和 DPP-4 抑制剂衍生物已成为一种重要的药物, 由于 GLP-1 的肠促素效应, 它们在 2 型糖尿病的治疗中也变得尤为重要^[57]。除此之外, 胃肠激素也在神经内分泌肿瘤的常规诊断中常规作为检测指标。事实上, 通过胃肠激素测量揭示了某些特定肿瘤的部分临床综合指征。尽管每年患者发病率为每百万人 1-2 例^[58], 他们在国家神经内分泌肿瘤中心很常见, 因为大多数肿瘤尽管生长缓慢但是恶性的, 需要定期随访, 测量实际特定胃肠激素的血浆浓度, 甚至偶尔还需测量其前体。例如, 丹麦神经内分泌肿瘤中心(服务于 580 万居民)每年需要进行大约 1 000 次胃泌素及其前体的血浆浓度测量^[58]。

肠激素与肿瘤复杂变化的病理生物变化过程可由胰高血糖素瘤类比说明: 临床上, 胰高血糖素瘤的症状可能是高血糖和游走性坏死性红斑, 与胰高血糖素对糖原分解、糖异生和尿素生成的生物作用一致^[59]。然而, 免疫组化诊断为胰高血糖素瘤的患者也可能表现为低血糖和高胰岛素血症(尽管肿瘤不产生胰岛素)。准确测量胰高血糖素衍生肽(如胰高血糖素和 GLP-1)后表明这确实是由于这些患者的胰高血糖素剪接不同所致。具有胰腺表型的患者表现为高胰高血糖素血症, 导致高血糖和氨基酸分解加剧, 而具有低血糖的患者为肠表型, 表现为 GLP-1 浓度增加和胰岛素促进, 从而导致低血糖^[60]。

4 胃肠激素研究的展望

随着对胃肠激素的分子和细胞生物学复杂性的认识, 测量方法也得到了进一步的发展。虽然在最初的纯化和鉴定中生物测定是必要的, 但它们通常对如今在血浆和组织提取物中的检测激素水平来说不敏感和非特异性。因此, 我们转向使用免疫分析技术, 如 RIA 和 ELISA, 它们提供了更高的敏感性和特异性。最近, 质谱技术的进步使得我们可以通过分子质量直接测定和区分肽激素的不同分子形式, 这在理论上可以提供强大的分析精确性和测量范围。然而, 尽管质谱技术存在的较强理论优势, 它在实际应用中仍面临诸多挑战, 包括成本高、操作复杂和样本处理要求严格。此外, 现有的质谱设备通常无法达到检测低丰度胃肠激素所需的灵敏度, 特别是当这些激素的浓度低至飞摩尔级别时。

因此, 尽管这些先进技术的前景光明, 但在未来一段时间内, RIA 和 ELISA 仍将是临床和研究实验室检测胃肠激素的主要手段。对于那些需要高度精确和细致的胃肠激素测量的情况, 例如在临床诊断或药物开发中, 我们现在可以通过结合使用多种技术来实现。例如, 可以使用 RIA 或 ELISA 进行初步筛选, 然后对可疑的样本或关键样本应用质谱加以确认和详细分析。此外, 随着生物技术和计算生物学的发展, 我们可能会看到新的分析方法的出现, 这些方法可能会进一步提高我们测量和解释胃肠激素水平的能力。

综上所述, 胃肠激素的测量技术从其诞生之初便经历了从基本的生物测定到高度精细的免疫分析和质谱技术的发展。在未来, 我们可以预见到对于这些测量方法的进一步优化和改进, 尤其是在提高灵敏度和减少成本方面。此外, 随着人工智能和机器学习等计算工具的发展, 我们将能够更好地分析和解释大量的数据, 从而深入理解胃肠激素的复杂调控网络及其在健康和疾病中的作用。随着研究的进展, 我们也期待新的生物标志物的发现, 这将帮助我们更精确地诊断和治疗胃肠道以及相关疾病。同时, 随着科学技术的不断发展, 未来可能会出现全新的测量和治疗技术, 使我们能够以前所未有的精确度进行干预和治疗, 从而提高患者的生活质量并减少医疗成本。

【参考文献】

- [1] MAKHLOUF G M, RAUNER B B. Neural and Endocrine Biology[M]. Bethesda, Md.: American Physiological Society, 1989.
- [2] BELFIORE A, LEROITH D. Principles of Endocrinology and Hormone Action[M]. Cham: Springer International Publishing, 2016.
- [3] KIM H H, JEON T Y, KIM Y J, *et al.* Adjustment of gut hormones release pattern following a fixed mealtime change in human[J]. Clin Chim Acta, 2012, 414: 101-104.
- [4] 汪章平, 周晓丽, 郑国荣, 等. 肝胃不和型功能性消化不良与精神心理因素和胃肠激素的相关性[J]. 医学综述, 2017, 23(11): 2106-2110.
- [5] MITCHELL S J, BLOOM S R. Measurement of fasting and postprandial plasma VIP in man[J]. Gut, 1978, 19(11): 1043-1048.
- [6] KAIRUPAN T S, AMITANI H, CHENG K C, *et al.* Role of gastrointestinal hormones in feeding behavior and obesity treatment[J]. J Gastroenterol, 2016, 51(2): 93-103.
- [7] BOUVARD B, MABILLEAU G. Gut hormones and bone homeostasis: potential therapeutic implications[J]. Nat Rev Endocrinol, 2024, 20(9): 553-564.
- [8] 辛勇, 王青梅. 上消化道出血患者肠道菌群失调与胃肠激素变化的相关性[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(2): 411-414, 443.
- [9] NIELSEN F C, REHFELD J F. 2 Measurement of gut hormone gene expression: mRNA and peptides[J]. Baillière's Clin Endocrinol Metab, 1994, 8(1): 25-49.
- [10] ALBRECHTSEN N J W, REHFELD J F. On premises and principles for measurement of gastrointestinal peptide hormones[J]. Peptides, 2021, 141: 170545.
- [11] Hormone Assays in Biological Fluids[M]. WHEELER M J. Totowa, NJ: Humana Press, 2013[2024-11-13].

- [12] 刘志杰, 潘磊磊, 毛宇奇, 等. 外周血胃肠激素对晕动症易感性的预测效能[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(8): 929-934.
- [13] WHEELER M J, MORLEY HUTCHINSON J S, SPRINGER-LINK. Hormone Assays in Biological Fluids[M]. Totowa, NJ: Humana Press, 2006.
- [14] FOREMAN R E, BANNON C A, KAY R G, *et al.* Motilin fluctuations in healthy volunteers determined by liquid chromatography mass spectrometry [J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1348146.
- [15] LINDÉN A, CARLQUIST M, HANSEN S, *et al.* Plasma concentrations of cholecystokinin, CCK-8, and CCK-33, 39 in rats, determined by a method based on enzyme digestion of gastrin before HPLC and RIA detection of CCK[J]. *Gut*, 1989, 30(2): 213-222.
- [16] 安输, 白娅, 徐天瑞. 胃肠激素对肥胖的影响及抗肥胖药物研究进展[J]. 昆明理工大学学报(自然科学版), 2024, 49(3): 218-228.
- [17] PERAKAKIS N, KALRA B, ANGELIDI A M, *et al.* Methods paper: performance characteristics of novel assays for circulating levels of proglucagon-derived peptides and validation in a placebo controlled cross-over randomized clinical trial[J]. *Metabolism*, 2022, 129: 155157.
- [18] REHFELD J F. Measurement of cholecystokinin in plasma with reference to nutrition related obesity studies[J]. *Nutr Res*, 2020, 76: 1-8.
- [19] 吴东, 李景南, 杨爱明, 等. 胃肠激素及相关疾病的百年回眸[J]. 中国科学: 生命科学, 2021, 51(8): 920-926.
- [20] BANY BAKAR R, REIMANN F, GRIBBLE F M. The intestine as an endocrine organ and the role of gut hormones in metabolic regulation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(12): 784-796.
- [21] AHLMAN H, NILSSON. The gut as the largest endocrine organ in the body[J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(Suppl 2): S63-S68.
- [22] 方萍, 苏洁, 梁凯伦, 等. 胃肠激素与代谢性高血压相关性研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(8): 661-666.
- [23] 徐婷, 褚江洪, 丁萍英. 胃肠激素与糖尿病肾病相关性分析[J]. 中华全科医学, 2015, 13(11): 1807-1808, 1817.
- [24] 王欢, 黄永坤, 刘梅. 胃肠激素与胃肠道功能及疾病的关系[J]. 医学综述, 2013, 19(15): 2735-2738.
- [25] 陈文康, 张祎静, 邹和德, 等. 胃肠激素在睾丸生殖中的研究现状及应用展望[J]. 中国男科学杂志, 2023, 37(5): 120-125, 132.
- [26] 姚扬, 杨佳佳, 汪志云. 胃肠激素在记忆调节中的作用研究进展[J]. 医学信息, 2018, 31(14): 46-48.
- [27] 陆宗海, 路亮, 庞桃红, 等. 消化性溃疡幽门螺杆菌不同菌型感染 T 细胞亚群和胃肠激素及炎症因子水平[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(9): 1322-1325.
- [28] FARHADIPOUR M, DEPOORTERE I. The function of gastrointestinal hormones in obesity-implications for the regulation of energy intake[J]. *Nutrients*, 2021, 13(6): 1839.
- [29] 马东来, 曾建英, 王玺, 等. 胰高血糖素瘤综合征临床分析(附 4 例病例报告)[J]. 中国医学科学院学报, 2003, 25(2): 210-213.
- [30] 梁俊霞, 郝锦丽. 婴幼儿功能性胃肠病与胃肠激素的表达[J]. 中国现代医生, 2017, 55(3): 165-168.
- [31] 刘媛, 赵妍妍, 任晓莹, 等. 游离脂肪酸受体 4 对胃肠激素分泌的调节作用及其生理意义研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(33): 105-108.
- [32] 徐建明, 梁后杰, 秦叔逵, 等. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(10): 927-946.
- [33] SARSON D L, BRYANT M G, BLOOM S R. A radioimmunoassay of gastric inhibitory polypeptide in human plasma[J]. *J Endocrinol*, 1980, 85(3): 487-496.
- [34] MANDAL A, PRABHAVALKAR K S, BHATT L K. Gastrointestinal hormones in regulation of memory[J]. *Peptides*, 2018, 102: 16-25.
- [35] FOURNEL A, DROUGARD A, DUPARC T, *et al.* Apelin targets gut contraction to control glucose metabolism via the brain[J]. *Gut*, 2017, 66(2): 258-269.
- [36] CHAUDHRI O, SMALL C, BLOOM S. Gastrointestinal hormones regulating appetite[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2006, 361(1471): 1187-1209.
- [37] GRIBBLE F M, REIMANN F. Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(4): 226-237.
- [38] DOCKRAY G J. Gastrointestinal hormones and the dialogue between gut and brain[J]. *J Physiol*, 2014, 592(14): 2927-2941.
- [39] GIANNOULIS E L, BARRY R E. Bioassay of cholecystokinin[J]. *Gut*, 1982, 23(2): 146-149.
- [40] STRADER A D, WOODS S C. Gastrointestinal hormones and food intake[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(1): 175-191.
- [41] REHFELD J F, SENNELS H P, JØRGENSEN H L, *et al.* Circadian variations in plasma concentrations of cholecystokinin and gastrin in man[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2020, 80(7): 546-551.
- [42] KOPIN A S, WHEELER M B, NISHITANI J, *et al.* The secretin gene: evolutionary history, alternative splicing, and developmental regulation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(12): 5335-5339.
- [43] SCHUBERT M L, REHFELD J F. Gastric peptides: gastrin and somatostatin[J]. *Compr Physiol*, 2020, 10(1): 197-228.
- [44] LI M, MBIKAY M, NAKAYAMA K, *et al.* Prohormone convertase PC4 processes the precursor of PACAP in the testis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 921(1): 333-339.
- [45] YALOW R S, BERSON S A. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man[J]. *J Clin Invest*, 1960, 39(7): 1157-1175.
- [46] BAK M J, ALBRECHTSEN N W, PEDERSEN J, *et al.* Specificity and sensitivity of commercially available assays for glucagon and oxyntomodulin measurement in humans[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(4): 529-538.
- [47] YU J, STANKOVIC D, VIDIC J, *et al.* Recent advances in electrochemiluminescence immunosensing [J]. *Sens Diagn*, 2024, 3(12): 1887-1898.
- [48] REHFELD J F, GINGRAS M H, BARDRAM L, *et al.* The Zollinger-Ellison syndrome and mismeasurement of gastrin[J].

- Gastroenterology, 2011, 140(5): 1444-1453.
- [49] REHFELD J F, BROEDBAEK K, GOETZE J P, *et al.* True Chromogranin A concentrations in plasma from patients with small intestinal neuroendocrine tumours[J]. Scand J Gastroenterol, 2020, 55(5): 565-573.
- [50] WEWER ALBRECHTSEN N J, HORNBURG D, ALBRECHTSEN R, *et al.* Oxyntomodulin identified as a marker of type 2 diabetes and gastric bypass surgery by mass-spectrometry based profiling of human plasma[J]. EBioMedicine, 2016, 7: 112-120.
- [51] SINHA A, MANN M. A beginner's guide to mass spectrometry-based proteomics[J]. Biochemist, 2020, 42(5): 64-69.
- [52] WEWER ALBRECHTSEN N J. Measurement of gastrointestinal hormones[J]. Dan Med J, 2017, 64 11
- [53] KAY R G, CHALLIS B G, CASEY R T, *et al.* Peptidomic analysis of endogenous plasma peptides from patients with pancreatic neuroendocrine tumours[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2018, 32(16): 1414-1424.
- [54] BRAZEAU P, VALE W, BURGUS R, *et al.* Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone[J]. Science, 1973, 179(4068): 77-79.
- [55] 陈跃, 霍力, 兰晓莉, 等. 68Ga-DOTA-生长抑素受体 PET/CT 神经内分泌肿瘤显像操作指南[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(9): 1281-1284.
- [56] 罗亚平, 李方, 于森, 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[J]. 协和医学杂志, 2020, 11(4): 486-491.
- [57] DEACON C F. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(11): 642-653.
- [58] JACOBSEN O, BARDRAM L, REHFELD J F. The requirement for gastrin measurements[J]. Scand J Clin Lab Investig, 1986, 46(5): 423-426.
- [59] WEWER ALBRECHTSEN N J. Glucagon receptor signaling in metabolic diseases[J]. Peptides, 2018, 100: 42-47.
- [60] CHALLIS B G, ALBRECHTSEN N J W, BANSIYA V, *et al.* Heterogeneity of glucagonomas due to differential processing of proglucagon-derived peptides[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2015, 2015: 150105.
- (收稿日期:2024-12-20; 修回日期:2026-01-12; 编辑:张翰林)

(上接第 775 页)

- [51] KO C W, QU J, BLACK D D, *et al.* Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(3): 169-183.
- [52] WONG C C, YU J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(7): 429-452.
- [53] JIA W, XIE G X, JIA W P. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(2): 111-128.
- [54] JIAN Z H, ZENG L, XU T J, *et al.* The intestinal microbiome associated with lipid metabolism and obesity in humans and animals[J]. J Appl Microbiol, 2022, 133(5): 2915-2930.
- [55] LI Z, KANG Y B. Lipid metabolism fuels cancer's spread[J]. Cell Metab, 2017, 25(2): 228-230.
- [56] PASCUAL G, AVGUSTINOVA A, MEJETTA S, *et al.* Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36[J]. Nature, 2017, 541(7635): 41-45.
- [57] CHEN J Y, YU X Y, YANG G, *et al.* Combined blockade of lipid uptake and synthesis by CD36 inhibitor and SCD1 siRNA is beneficial for the treatment of refractory prostate cancer[J]. Adv Sci, 2025, 12(8): 2412244.
- [58] FALCHOOK G, INFANTE J, ARKENAU H T, *et al.* First-in-human study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of first-in-class fatty acid synthase inhibitor TVB-2640 alone and with a taxane in advanced tumors[J]. EclinicalMedicine, 2021, 34: 100797.
- [59] YE M J, HU C H, CHEN T T, *et al.* FABP5 suppresses colorectal cancer progression via mTOR-mediated autophagy by decreasing FASN expression[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(10): 3115-3127.
- [60] BATCHULUUN B, PINKOSKY S L, STEINBERG G R. Lipogenesis inhibitors: therapeutic opportunities and challenges[J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(4): 283-305.
- [61] SVENSSON R U, PARKER S J, EICHNER L J, *et al.* Inhibition of acetyl-CoA carboxylase suppresses fatty acid synthesis and tumor growth of non-small-cell lung cancer in preclinical models[J]. Nat Med, 2016, 22(10): 1108-1119.
- [62] IWAMOTO H, ABE M, YANG Y L, *et al.* Cancer lipid metabolism confers antiangiogenic drug resistance[J]. Cell Metab, 2018, 28(1): 104-117. e5.
- [63] LEE C K, JEONG S H, JANG C, *et al.* Tumor metastasis to lymph nodes requires YAP-dependent metabolic adaptation[J]. Science, 2019, 363(6427): 644-649.
- (收稿日期:2025-02-05; 修回日期:2025-12-29; 编辑:刘灵敏)