

Les lipides, protéines et glucides stimulent la sécrétion de cholécystokinine intestinale chez le porc

JC Cuber^{1,2*}, C Bernard², F Levenez¹, JA Chayvialle²

avec la collaboration technique de T Gibard, G Brachet, F Cointepas

¹ INRA, Station de physiologie de la nutrition, Centre de recherches de Jouy-en-Josas, 78350 Jouy-en-Josas;

² INSERM U 45, hôpital Edouard -Herriot, pavillon H bis, 69437 Lyon Cedex 3

(Reçu le 12 octobre 1989; accepté le 30 janvier 1990)

Résumé — La prise alimentaire stimule la libération de cholécystokinine (CCK) chez le porc, mais la contribution de chaque classe de nutriments à la réponse de CCK n'a pas encore été établie dans cette espèce. Six porcs mâles castrés, d'un poids moyen de 50 kg, ont été munis d'une fistule duodénale pour perfuser les nutriments, de cathéters dans la veine porte (VP) et dans une artère carotide (AC) pour prélever les échantillons sanguins. Après un jeûne de 24 heures, 1 000 ml de solutions isotoniques contenant 440 kcal de glucides (hydrolysat d'amidon) ou de protéines (hydrolysat de caséine) ou de lipides (Intralipide) étaient perfusés pendant 60 min après une période basale de 60 min pendant laquelle du sérum physiologique était perfusé. Des échantillons de sang porte et périphérique étaient prélevés à intervalles de 15 min en vue du dosage radioimmunologique de CCK. Les graisses ont provoqué une augmentation importante de l'immunoréactivité CCK dans la veine porte (pic à $76,6 \pm 12,2$ pM avec un taux basal de $10,8 \pm 1,2$ pM) et dans le sang périphérique (pic à $46,7 \pm 8,4$ pM avec une valeur basale de $9,1 \pm 1,0$ pM). L'hydrolysat protéique n'a induit qu'une augmentation transitoire du taux de CCK plasmatique durant la première demi-heure (VP : pic à $40,1 \pm 5,0$ pM avec un taux basal de $11,9 \pm 1,4$ pM; AC : $31,8 \pm 4,0$ pM avec un basal de $8,5 \pm 0,8$ pM). Le caractère transitoire de la réponse de CCK aux protéines pourrait représenter la conséquence de la libération de somatostatine intestinale. L'hydrolysat d'amidon a eu un effet brusque sur la concentration de CCK plasmatique qui, rapidement, a atteint une valeur plateau dans la veine porte ($52,5 \pm 13,1$ pM à partir d'un basal de $11,9 \pm 1,4$ pM) et dans le sang artériel ($35,4 \pm 8,0$ pM avec une valeur basale de $8,5 \pm 0,8$ pM). L'administration dans la lumière intestinale de glucose (280 mM) a également produit une sécrétion soutenue de CCK. Il est conclu que, chez le porc, les lipides, les glucides et à un moindre degré les protéines stimulent la sécrétion de CCK intestinale.

cholécystokinine / porc / lipide / protéine / glucide

Summary — Intraduodenal infusion of fats, proteins and carbohydrates stimulates the release of intestinal cholecystokinin in the pig. Food intake enhances the release of intestinal cholecystokinin (CCK) in the pig but the contribution of individual nutrients to the CCK response has not yet been established in this species. Six hogs (mean weight 50 kg) were fitted with a duodenal fistu-

* Correspondance et tirés à part

la for instillation of nutrients and with portal (PV) and carotid (CA) catheters for blood sampling. After a 24-h fast, the animals received 1 000 ml of isotonic solution containing 440 kcal of carbohydrate (starch hydrolysate), or of protein (casein hydrolysate) or fat (Intralipid) or a control saline solution by 60-min intraduodenal perfusion after a 60-min control period during which the animals received saline. Portal and peripheral blood samples were collected at 15-min intervals for CCK radioimmunoassay. Intraduodenal perfusion of fat provoked a sharp increase in CCK-Like immunoreactivity (CCK-LI) in PV (peak 76.6 ± 12.2 pM from basal 10.8 ± 1.2 pM) and in peripheral blood (peak 46.7 ± 8.4 pM from basal 9.1 ± 1.0 pM). The protein hydrolysate induced a transient increase in plasma CCK-LI during the first 30 min of intestinal perfusion (PV: peak 40.1 ± 5.0 pM from basal 11.9 ± 1.4 pM; CA: 31.8 ± 4.0 pM from basal 8.5 ± 0.8 pM). The transient effect of proteins on CCK release might reflect the consequence of somatostatin release from intestinal stores. Starch hydrolysate promptly raised plasma CCK-LI level to a plateau value (PV: 52.5 ± 13.1 pM from basal 11.9 ± 1.4 pM; CA: 35.4 ± 8.0 from basal 8.5 ± 0.8 pM). Luminal administration of glucose (280 mM) also elicited a well-sustained CCK release. It is concluded that in the pig, fats, carbohydrates and, to a lesser extent, proteins stimulate the release of intestinal CCK.

cholecystokinin / pig / fat / protein / carbohydrate

INTRODUCTION

La cholécystokinine (CCK) est un peptide qui a été purifié initialement à partir de la muqueuse duodénale porcine sous une forme contenant 33 acides aminés (Mutt et Jorpes, 1968). Par la suite, d'autres formes de CCK ont été identifiées dans la muqueuse intestinale et le cerveau (CCK83, CCK58, CCK22, CCK8) chez le porc mais également chez l'homme, le chien et le rat (Eng *et al*, 1984; Reeve *et al*, 1984; Tatemoto *et al*, 1984; Eberlein *et al*, 1989). Ces peptides ont comme caractéristique une partie C-terminale commune comprenant une tyrosine sulfatée en position 7 (à partir de l'extrémité C-terminale) et une phénylalanine amidée C-terminale. Toute l'activité biologique de la CCK est retenue dans l'heptapeptide C-terminal (Ondetti *et al*, 1970). A l'image de la CCK intestinale, la CCK circulante est également hétérogène chez le porc (Cantor et Rehfeld, 1989; Cuber *et al*, 1989b) et d'autres espèces (Eysselein *et al*, 1984; Liddle *et al*, 1985; Fölsch *et al*, 1987). L'immunoréactivité CCK augmente dans le plasma après l'ingestion d'un repas chez l'homme (Liddle *et al*, 1985), chez le chien

(Chang et Chey, 1983), chez le rat (Liddle *et al*, 1984) et chez le porc (Cuber *et al*, 1989b) avec des conséquences variables selon l'espèce sur diverses fonctions digestives : inhibition de l'évacuation gastrique, stimulation de la sécrétion de pepsinogène, stimulation de la motricité intestinale et des contractions de la vésicule biliaire, ainsi qu'une stimulation du pancréas endocrine et exocrine (Walsh, 1987). D'une manière générale, les différentes formes moléculaires de la CCK biologiquement active exercent, sur une base molaire, des effets comparables sur les tissus cibles (Walsh, 1987). La CCK est donc l'une des hormones intestinales les plus importantes du tube digestif.

Cependant, les mécanismes de contrôle de la libération de ce peptide sont assez mal connus bien qu'un faisceau d'informations commence à émerger au moins chez le rat (Louie *et al*, 1986; Cuber *et al*, 1989d). La cellule endocrine I est, par son pôle basal, au contact d'un riche réseau neuropeptidergique, tandis qu'au pôle apical, elle reçoit des informations provenant du chyme intestinal dont les nutriments constituent une part importante. Les lipides, les protéines ainsi que leurs pro-

duits d'hydrolyse sont de puissants stimulants de la sécrétion de CCK chez l'homme (Liddle *et al*, 1985; Miazza *et al*, 1985), tandis que seuls la caséine et l'inhibiteur trypsique du soja (Liddle *et al*, 1986) ou les hydrolysats protéiques (Cuber *et al*, 1989e) induisent une sécrétion de CCK chez le rat. Ces résultats suggèrent d'importantes variations interspécies eu égard à la capacité des différents nutriments à stimuler la sécrétion de CCK. Le présent travail a été entrepris afin d'identifier les nutriments susceptibles de stimuler la sécrétion de CCK chez le porc en croissance.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Préparation chirurgicale

Sous anesthésie générale au fluothane, 6 porcs mâles castrés de race Large White d'un poids vif moyen de 55 ± 3 kg et provenant de l'élevage du département de nutrition, INRA (La Minière) ont été équipés d'une fistule duodénale permanente (tube silastic® de diamètre intérieur 2,64 mm et de diamètre extérieur 4,88 mm) placée 15 cm en aval du pylore. Un cathéter en polyéthylène (di 1,77 mm, de 2,88 mm) et un autre en silastic (di 1,86 mm, de 3,15 mm) ont été placés dans la veine porte et dans une artère carotide, respectivement. Les cathéters sanguins étaient entretenus journalièrement par rinçage avec du sérum physiologique contenant de l'héparine. La période expérimentale débutait après une période de récupération postopératoire d'environ 10 jours.

Protocole expérimental

Après une période de jeûne de 24 h pendant laquelle les animaux n'ont reçu que de l'eau à volonté, divers nutriments ont été perfusés par voie duodénale en quantités isocaloriques (440 kcal) à un débit de 1 000 ml/h, pendant 1 h après une période basale de même durée lors

de laquelle seul du sérum physiologique était introduit dans la lumière intestinale. Une seule substance était perfusée par test, la nature de chacune d'elles étant choisie par tirage au sort. Chaque journée expérimentale était suivie d'une période de récupération de 2 jours. Le pH et l'osmolarité des solutions test étaient ajustés à 7,0 et 300 mOsm/l, respectivement, immédiatement avant leur introduction dans la lumière intestinale. La solution de glucides consistait en (i) un hydrolysate d'amidon (Caloreen, Laboratoires Sopharga, Puteaux) contenant des polymères ne renfermant pas plus de 7 unités glucose ou (ii) une solution de glucose à 5% (Laboratoire Aguetant, Lyon). La source protéique était un hydrolysate de protéines du lait (Laboratoires Sopharga) contenant 50% de peptides de poids moléculaire inférieur à 600, 30% de peptides de poids moléculaire compris entre 600 et 1 500. Les 20% de peptides résiduels avaient un poids moléculaire supérieur à 1 500 mais inférieur à 6 000 (Rérat *et al*, 1988). Les lipides étaient composés d'huile de soja et de lécithine d'œuf (Intralipide®, Laboratoires Kabivitrum, Noisy-le-Grand). Cinq ml de sang portal et périphérique collectés pendant les périodes basale et de stimulation étaient recueillis toutes les 15 min dans des tubes maintenus dans la glace et contenant 10 U d'héparine et 500 kU de Trasylol®/ml de sang. Après centrifugation à 2 000 g pendant 15 min, le plasma était prélevé et maintenu à -20 °C en vue du dosage radioimmunologique de la CCK.

Dosage radioimmunologique de la cholécystokinine

La description complète de la méthode de dosage de la CCK plasmatique a été rapportée précédemment (Miazza *et al*, 1985). Brièvement, l'antisérum 67 H a été obtenu chez un lapin immunisé avec la CCK33 (don du Pr V Mutt, Karolinska Institute, Stockholm) couplé à l'albumine avec du 1-éthyl-3-(3-diméthyl-amino-propyl)-carbodiimide (Sigma chemical Ltd, Saint Louis, Etats-Unis). Cet antisérum reconnaît à équivalence CCK33, CCK39 et les formes moléculaires carboxy-terminales sulfatées de 9 amino acides ou plus. La réactivité de l'octapeptide C-terminal sulfaté était de 30%, celle du peptide désulfaté et celle de la gastrine étant inférieures à 3%. Le traceur, préparé par cou-

plage du décapeptide C-terminal sulfaté (don du Pr Wünsch) au réactif de Bolton et Hunter monoïodé (Nex 120, New England Nuclear, Dupont de Nemours, Paris), a été purifié par chromatographie liquide à haute performance en phase inverse (Bondapak, C18) selon Fourmy *et al* (1982). Les plasmas ont été testés contre une courbe standard préparée avec du plasma provenant de chaque animal et épuré au charbon Norit A. La récupération de la CCK33 et celle de la CCK8 ont varié entre 62 et 80%. La variation intradosage était de 9%, la variation inter-dosages de 13,5%.

Expression des résultats

Toutes les valeurs des taux plasmatiques de CCK sont exprimées en pM accompagnées de leurs écarts types réduits. Toutes les données ont été exploitées en utilisant le test t de Student pour mesures appariées.

RÉSULTATS

À l'état basal, la concentration plasmatique de CCK était faible et stable avec des valeurs à 8 pM dans le sang périphérique et à 10 pM dans le sang portal. L'administration de sérum physiologique dans le duodénum n'a pas modifié les taux basaux de CCK. En revanche, l'instillation de lipides a eu pour conséquence une augmentation progressive de la concentration de CCK dans le sang porte atteignant un maximum de $76,6 \pm 12,2$ pM ($P < 0,05$) à l'arrêt de la perfusion, une décroissance régulière du taux de CCK étant observée par la suite sans qu'un retour aux valeurs basales ne soit observé à la fin de la période expérimentale (taux de CCK à $26,5 \pm 4,6$ pM, $P < 0,05$). Un profil similaire mais moins marqué est observé pour la concentration de CCK périphérique (pic à $46,7 \pm 8,4$ pM à l'arrêt de la stimulation et retour à une valeur de $21,8 \pm 2,8$ pM à la fin du test) (fig 1).

Une augmentation transitoire des taux de CCK portale et périphérique est observée au cours des 15 premières minutes de perfusion de l'hydrolysate protéique avec un pic de CCK à $40,1 \pm 5,0$ pM possédant une valeur basale de $11,9 \pm 1,4$ pM dans le sang portal ($P < 0,05$) et un pic de CCK à $31,8 \pm 4,0$ pM avec un taux basal à $8,5 \pm 0,8$ pM dans le sang artériel ($P < 0,05$). Un retour rapide à des valeurs proches du taux basal est observé par la suite en dépit du fait que la perfusion de l'hydrolysate protéique est poursuivie (fig 2).

En revanche, l'administration luminale d'un hydrolysate d'amidon a provoqué une augmentation immédiate du taux de CCK portale (pic significatif à $65,1 \pm 15,5$ pM avec un basal à $11,9 \pm 1,4$ pM) reflétée dans le sang périphérique avec un pic à $36,9 \pm 10,2$ pM à partir d'un taux basal à $8,5 \pm 0,8$ pM ($P < 0,05$). Les taux de CCK portale et périphérique se sont maintenus à des niveaux stationnaires pendant toute la période de stimulation avec des valeurs moyennes de 45 pM et 35 pM, respectivement. L'interruption de la perfusion de l'hy-

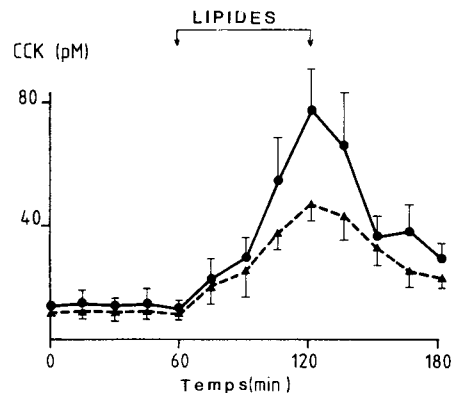


Fig 1. Effet de l'instillation duodénale de lipides (intra-lipide) sur les concentrations plasmatiques de CCK (pM) dans la veine porte (●-●) et dans le sang artériel (▲-▲). Chaque point représente la moyenne \pm écart-type réduit des valeurs obtenues chez 6 porcs.

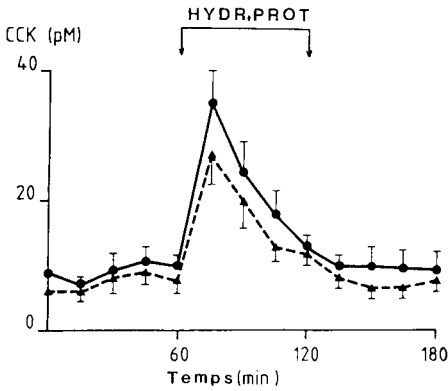


Fig 2. Evolutions en fonction du temps des concentrations plasmatiques de CCK chez 6 porcs ayant reçu une perfusion luminale d'un hydrolysat protéique. Les sigles sont identiques à ceux de la figure 1.

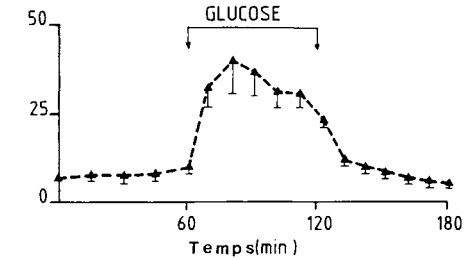
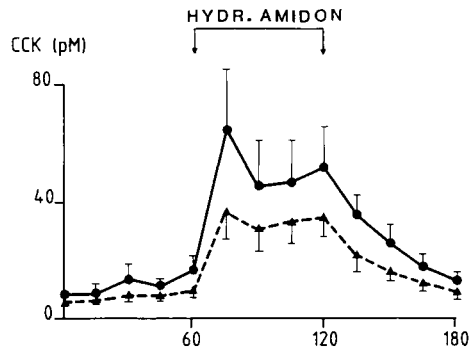


Fig 3. Effet de l'administration duodénale d'un hydrolysat d'amidon (tracé du haut) ou de glucose (tracé du bas) sur le taux plasmatique de CCK dans la veine porte et dans l'artère carotide (moyenne en pM \pm écart type réduit, n = 6). Le taux plasmatique de CCK dans la veine porte n'a pas été déterminé lors des manipulations avec le glucose.

droylat d'amidon a eu pour conséquence un retour progressif des taux plasmatiques de CCK à des niveaux proches des concentrations basales dans l'intervalle d'1 heure (fig 3). La perfusion luminale d'une solution de glucose à 5% a provoqué une élévation immédiate de la concentration de CCK dans le sang carotidien à une valeur de $28,1 \pm 4,7$ pM, au temps 15 min, avec un taux basal de $8,1 \pm 1,2$ pM, et atteignant au temps 30 min une valeur maximale de $36,1 \pm 8,5$ pM. Un plateau de sécrétion de l'ordre de 30 pM était ensuite enregistré jusqu'à la fin de la période de stimulation. L'interruption de la perfusion de glucose s'est traduite par un retour rapide du taux de CCK circulante à une valeur proche de celle observée en période basale (figure 3).

DISCUSSION

Dans le travail présent, en périodes basale et de stimulation, les taux de CCK portale

étaient systématiquement supérieurs d'environ 30% aux valeurs correspondantes de la CCK périphérique mettant ainsi en évidence une libération de peptide depuis l'aire splanchnique. Cependant, le gradient porto-artériel est modeste, ce qui suggère que le foie ne joue pas un rôle majeur dans la dégradation de la CCK immunoréactive. Ce résultat est en accord avec un travail récent réalisé chez le porc anesthésié qui montrait que le rein était le site préférentiel de dégradation de la CCK plasmatique alors que le rôle du foie était moindre (Cuber *et al*, 1989a).

Les triglycérides contenant des acides gras à chaîne longue sont de puissants stimulants de la sécrétion de CCK chez l'homme (Hopman *et al*, 1985; Liddle *et al*, 1985; Miazza *et al*, 1985) et chez le chien (Fried *et al*, 1983; Shiratori *et al*, 1986) alors que seul un acide gras à chaîne courte (acide octanoïque) est capable d'induire une sécrétion transitoire de CCK chez le rat (Cuber *et al*, 1989e). Le travail présent montre que l'augmentation du taux de CCK est tardive, la valeur maximale étant atteinte à la fin de la perfusion. Cette latence pourrait correspondre au temps nécessaire à l'hydrolyse des triglycérides par la lipase pancréatique, les acides gras libérés exerçant alors leur effet sécrétagogue. Un travail récent réalisé chez le chien soumis à une ligature du canal pancréatique (Watanabe *et al*, 1984) montre que, dans ces conditions, les triglycérides ne stimulent pas la libération de CCK, alors que l'acide oléique a un effet très marqué. Au total, il semble donc bien que l'élévation du taux plasmatique de CCK résultant de la perfusion de triglycérides est la conséquence de l'apparition des produits d'hydrolyse dont la nature reste à préciser. Ce même mécanisme semble également s'appliquer chez le porc à 2 autres hormones intestinales, la neurotensine (Cuber *et al*, 1989c) et le gastric inhibitory polypeptide (Cuber *et al*, communication personnelle).

Les protéines entières, les hydrolysats protéiques et les acides aminés sont de puissants stimulants de la sécrétion de CCK chez l'homme (Liddle *et al*, 1985; Miazza *et al*, 1985). Parmi les acides aminés, le tryptophane et la phénylalanine sont les meilleurs sécrétagogues au moins chez le chien (Chang et Chey, 1983). Chez le rat, les protéines (Liddle *et al*, 1986) et les hydrolysats protéiques (Cuber *et al*, 1989e) induisent une sécrétion soutenue de CCK alors que les acides aminés sont sans effet. Les mécanismes qui sous-

tendent les réponses sécrétoires aux protéines et aux hydrolysats protéiques semblent être différents. Les protéines comme la caséine qui offrent la particularité d'être de bons substrats de la trypsine, stimuleraient la libération de CCK en levant l'inhibition de la sécrétion de peptide imposée par la trypsine lorsque celle-ci est présente seule (c'est-à-dire en l'absence du substrat) à l'état basal. Cette théorie, proposée par Green *et al* (1973), n'est pas complètement admise. Il a été démontré par exemple que certaines protéines comme l'albumine bovine sont de bons substrats de la trypsine, alors que l'administration orale de cette protéine ne conduit à aucune variation significative des taux plasmatiques de CCK. Par ailleurs, à l'aide d'un modèle de duodéno-jéjunum isolé vascularisé de rat, la perfusion luminale d'une solution mixte de nutriments ou d'hydrolysats protéiques divers dans un segment ne contenant plus de trypsine déclenche une sécrétion soutenue de CCK dans le sang portal (Cuber *et al*, 1989d, 1989e).

Il apparaît donc que la trypsine luminale mais également les nutriments par eux-mêmes sont capables de moduler la sécrétion de CCK chez le rat. Une situation analogue semble également prévaloir chez l'homme (Owyang *et al*, 1986). Chez le porc, la trypsine luminale ne semble pas jouer un rôle majeur dans le contrôle de la sécrétion de CCK. La dérivation du suc pancréatique chez l'animal muni d'une fistule pancréatique chronique n'est, en effet, accompagnée que d'une augmentation modeste et transitoire du taux de CCK portale, variation non reflétée dans le sang périphérique (Corring *et al*, 1985). Au total, la sécrétion de CCK induite par les aliments résulterait d'une interaction directe des nutriments avec la cellule endocrine dans cette espèce. Le travail présent montre qu'un hydrolysats protéique ne pro-

voque qu'une libération brève de CCK malgré la persistance de la perfusion du nutriment. Ce résultat exclut donc un effet majeur des acides aminés une fois libérés des chaînes polypeptidiques sur la sécrétion de CCK. Le caractère transitoire de la libération de CCK consécutive à l'instillation duodénale d'hydrolysats protéiques n'a pas trouvé d'explication satisfaisante. Cependant, l'observation que la perfusion de ce nutriment provoque une sécrétion soutenue de somatostatine (Cuber *et al*, communication personnelle) suggère que la sécrétion de CCK pourrait être inhibée par la somatostatine, soit par une voie hormonale, soit par un effet paracrine. La démonstration d'un puissant effet inhibiteur de la somatostatine sur la libération de CCK a été faite chez l'homme et chez le chien (Schlegel *et al*, 1977; Konturek *et al*, 1987).

Les glucides ont, tout au plus, un effet très modeste sur la sécrétion de CCK chez le rat (Liddle *et al*, 1986; Douglas *et al*, 1988) alors que les résultats obtenus chez l'homme sont divergents. L'administration orale de glucose provoque une élévation nette de la concentration plasmatique de CCK (Liddle *et al*, 1985) alors que la perfusion luminale d'un hydrolysat d'amidon contenant des chaînes glucidiques à faible degré de polymérisation est sans effet sur la CCK (Miazza *et al*, 1985). L'étude présente menée avec cette même source glucidique montre une élévation rapide et de grande amplitude des taux de CCK portale et périphérique qui restent à des valeurs élevées jusqu'à la fin de la perfusion. Un profil de libération de CCK similaire est observé lorsque le glucose est administré par voie duodénale. On peut en conclure que le glucose, produit terminal de l'hydrolyse de l'amidon, est un puissant stimulant de la sécrétion de CCK mais un effet direct des chaînes glucidiques sur les cellules I ne peut être exclu.

Au plan de la physiologie digestive du porc, ce résultat est particulièrement intéressant eu égard aux habitudes alimentaires de cet animal. La ration journalière d'un porc en croissance est constituée à 80% de glucides totalement digestibles (amidon), à 14% de protéines et à 2% de lipides. Compte tenu de l'effet modeste des protéines sur la sécrétion de CCK et de l'apport faible en lipides de la ration qui ne peuvent donc pas avoir une incidence majeure sur la sécrétion de CCK, les glucides de la ration sont largement responsables de la libération de CCK observée après l'ingestion d'un repas standard (Cuber *et al*, 1989b). L'incrément de CCK dans le sang périphérique lors de la perfusion de lipides ou de glucides est de l'ordre de 30 pM alors que l'ingestion d'un repas standard provoque une augmentation de la concentration de CCK plasmatique d'environ 10 pM (Cuber *et al*, 1989b). Le taux plasmatique seuil de CCK induisant un effet stimulant significatif sur le pancréas exocrine est de 100 pM (Cuber *et al*, 1989b). On peut en conclure que, chez le porc, la variation du taux de CCK induite soit par un repas standard, soit par une perfusion luminale de nutriments, n'est pas suffisante pour stimuler le pancréas exocrine à moins que l'effet de la CCK soit potentialisé par d'autres hormones comme la neurotensine qui stimule la sécrétion du pancréas exocrine (Cuber *et al*, 1989c).

RÉFÉRENCES

- Cantor P, Rehfeld JF (1989) Cholecystokinin in pig plasma: release of components devoid of a bioactive COOH-terminus. *Am J Physiol* 256, G53-G61
- Chang TM, Chey WY (1983) Radioimmunoassay of cholecystokinin. *Dig Dis Sci* 28, 456-468
- Corring T, Chayvialle JA, Simoes-Nunes C, Abello J (1985) Régulation de la sécrétion

- pancréatique par rétroaction négative et hormones gastro-intestinales plasmatiques chez le porc. *Reprod Nutr Dév* 25, 439-450
- Cuber JC, Bernard C, Gibard T, Chayvialle JA (1989a) Pharmacokinetics and organ catabolism of cholecystokinin octapeptide in pigs. *Regul Pept* 26, 203-213
- Cuber JC, Corring T, Levenez F, Bernard C, Chayvialle JA (1989b) Effects of cholecystokinin octapeptide on the pancreatic exocrine secretion in the pig. *Can J Physiol Pharmacol* 67, 1391-1397
- Cuber JC, Philippe C, Abello J, Corring T, Levenez F, Chayvialle JA (1989c) Plasma neurotensin in the conscious pig: release by individual food components and effects on the exocrine pancreas secretion. *Pancreas* (sous presse)
- Cuber JC, Vilas F, Charles N, Bernard C, Chayvialle JA (1989d) Bombesin and nutrients stimulate release of CCK through distinct pathways in the rat. *Am J Physiol* 256, G989-G996
- Cuber JC, Bernard G, Fushiki T, Bernard C, Yamamishi R, Sugimoto E, Chayvialle JA (1989e) Luminal CCK-releasing factors in the isolated vascularly perfused rat duodeno-jejenum. *Am J Physiol* (sous-pressé)
- Douglas BR, Woutersen RA, Jansen JBMJ, de Jong AJL, Lamers CBHW (1988) The influence of different nutrients on plasma cholecystokinin levels in the rat. *Experientia* (Basel) 44, 21-23
- Eberlein GA, Eysselein VE, Lee TD, Shively JE, Davis M, Schaeffer M, Niebel W, Zeeh J, Moessner A, Meyer HE, Grandt D, Goebell H, Reeve JR (1989) Processing of human preprocholecystokinin by signal peptidase: formation of cholecystokinin-83. *Gastroenterology* 96, A134
- Eng J, Du BH, Pan YCE, Chang M, Hulmes JD, Yalow RS (1984) Purification and sequencing of a rat intestinal 22 amino acid C-terminal CCK fragment. *Peptides* 5, 1203-1206
- Eysselein VE, Böttcher W, Kauffman GL, Walsh JH (1984) Molecular heterogeneity of canine cholecystokinin in portal and peripheral plasma. *Regul Pept* 9, 173-185
- Fölsch UR, Cantor P, Wilms HM, Schafmayer A, Becker HD, Creutzfeldt W (1987) Role of cholecystokinin in the negative feedback control of pancreatic enzyme secretion in conscious rats. *Gastroenterology* 92, 449-458
- Fourmy D, Pradayrol L, Antoniotti H, Esteve JP, Ribet A (1982) Purification of radio-iodinated cholecystokinin peptides by reverse phase HPLC. *J Liq Chromatogr* 5, 755-766
- Fried GM, Ogden WD, Swierczek J, Greeley GH, Rayford PL, Thompson JC (1983) Release of cholecystokinin in conscious dogs: correlation with simultaneous measurements of gallbladder pressure and pancreatic protein secretion. *Gastroenterology* 85, 1113-1119
- Green GM, Olds BA, Mathews G, Lyman RL (1973) Protein as a regulator of pancreatic enzyme secretion in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 142, 1162-1167
- Hopman WPM, Jansen JBMJ, Lamers CBHW (1985) Comparative study of the effects of equal amounts of fat, protein, and starch on plasma cholecystokinin in man. *Scand J Gastroenterol* 20, 843-847
- Konturek SJ, Konturek JW, Lamers CB, Tasler J, Biłski J (1987) Role of secretion and CCK in the stimulation of pancreatic secretion in conscious dogs: effects of atropine and somatostatin. *Int J Pancreatol* 2, 223-235
- Liddle R, Goldfine I, Williams J (1984) Bioassay of plasma cholecystokinin in rats: effects of food, trypsin inhibitor, and alcohol. *Gastroenterology* 87, 542-549
- Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz RA, Williams JA (1985) Cholecystokinin bioactivity in human plasma. *J Clin Invest* 75, 1144-1152
- Liddle RA, Green GM, Conrad CK, Williams JA (1986) Proteins but no amino acids, carbohydrates, or fats stimulate cholecystokinin secretion in the rat. *Am J Physiol* 251, G243-G248
- Louie DS, May D, Miller P, Owyang C (1986) Cholecystokinin mediates feedback regulation of pancreatic enzyme secretion in rats. *Am J Physiol* 250, G252-G259
- Miazza B, Palma R, Lachance JR, Chayvialle JA, Jonard PP, Modigliani R (1985) Jejunal secretory effect of intraduodenal food in humans. *Gastroenterology* 88, 1215-1222
- Mutt V, Jorpes JE (1968) Structure of porcine cholecystokinin pancreozymin 1-cleavage with thrombin and with trypsin. *Eur J Biochem* 6, 156-162

- Ondetti MA, Rubin B, Engel SL, Pluscec J, Scheehan JT (1970) Cholecystokinin-pancreozymin: recent developments. *Am J Dig Dis* 15, 149-156
- Owyang C, Louie DS, Tatum D (1986) Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion. *J Clin Invest* 77, 2042-2047
- Reeve JR, Eysselein VE, Walsh JH, Sankaran H, Deveney CW, Tourtellotte WW, Miller C, Shively JE (1984) Isolation and characterization of biologically active and inactive cholecystokinin-octapeptides from human brain. *Peptides* 5, 959-966
- Rérat A, Simoes Nunes C, Mendy F, Roger L (1988) Amino acid absorption and production of pancreatic hormones in non-anesthetized pigs after duodenal infusions of a milk enzymic hydrolysate of free amino acids. *Br J Nutr* 60, 121-136
- Schlegel W, Raptis S, Harvey F, Oliver JM, Pfeiffer F (1977) Inhibition of cholecystokinin-pancreozymin release by somatostatin. *Lancet* 2 (8030), 166-168
- Shiratori K, Watanabe S, Chey WY, Lee KY, Chang TM (1986) Endogenous cholecystokinin drives gallbladder emptying in dogs. *Am J Physiol* 251, G553-G558
- Tatemoto K, Jörnvall H, Siimesmaa S, Hallden G, Mutt V (1984) Isolation and characterization of cholecystokinin-58 (CCK-58) from porcine brain. *Febs Lett* 174, 289-293
- Walsh JH (1987) Gastrointestinal hormones. In: *Physiology of the gastrointestinal tract* (Johnson LR, ed), Raven Press, New York, 181-253
- Watanabe S, Chey WY, Lee KY, Chang TM (1984) Importance of pancreatic enzyme on release of endogenous CCK and exocrine pancreatic secretion in response to fat in dog. *Gastroenterology* 86, 1293