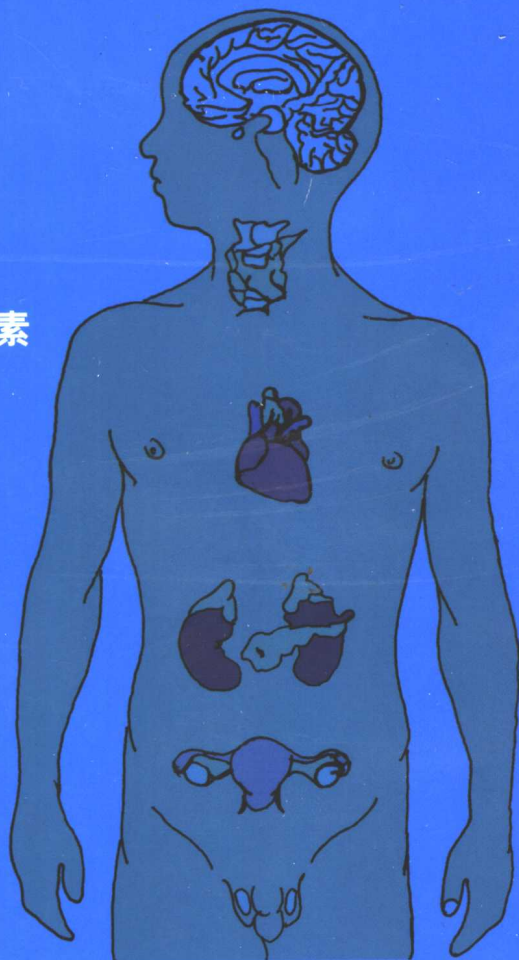


主 编 张秀珍 李 素



内分泌代谢疾病 与肾脏

Neifenmi Daixie Jibing Yu Shenjang

 复旦大学出版社

内分泌代谢疾病与肾脏

主 审 许曼音

主 编 张秀珍 李 素

復旦大學出版社

图书在版编目(CIP)数据

内分泌代谢疾病与肾脏/张秀珍,李素主编. —上海:复旦大学出版社,2004.4
ISBN 7-309-03909-2

I. 内… II. ①张…②李… III. ①内分泌病-诊疗②代谢病-诊疗③肾疾病-诊疗 IV. ①R58②R692

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 009357 号

内分泌代谢疾病与肾脏

张秀珍 李 素 主编

出版发行 复旦大学出版社

上海市国权路 579 号 邮编 200433

86-21-65118853(发行部) 86-21-65109143(邮购)

fupnet@fudanpress.com http://www.fudanpress.com

责任编辑 王龙妹

装帧设计 陈 萍

总 编 辑 高若海

出 品 人 贺圣遂

印 刷 浙江省临安市曙光印务有限公司

开 本 787×1092 1/16

印 张 14.5

字 数 352 千

版 次 2004 年 4 月第一版 2004 年 4 月第一次印刷

印 数 1—2 000

书 号 ISBN 7-309-03909-2/R·835

定 价 28.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

编委 蒋晓峰 马 骏 雷 涛
汪 浩 贺 铭 原爱红

编者(以编著章节先后为序)

原爱红	雷 涛	张秀珍
贺 铭	崔春黎	马 骏
王慧芳	汪 浩	李 素
齐华林	许 晨	朱志刚
钱国锋	赵家胜	李淑梅
蒋晓峰	李江涛	杨黎娟
孟 健	彭文芳	陈 虹
吴毅泰		

序

当今,现代医学各个领域均在飞速发展,内分泌代谢疾病与肾脏病学更为如此。许多研究表明,人体的各系统既有独立性与独特性,同时又处于一个彼此相互影响和制约的复杂状态。

许多内分泌腺体或激素所引起的疾病在病变的过程中,在不同的阶段可能会导致肾脏及其他器官的一些病变。例如,发病率比较高的糖尿病可同时并发不同程度的肾脏病变,轻者有微量蛋白尿,重者可达肾功能衰竭,甚至死亡。因而,从某种意义上来说,对原发病的研究应包含对肾脏病变及其他累及器官或系统的研究。同样,肾脏功能状态的变化也会对内分泌代谢系统产生影响。

本书为临床经验丰富、基础研究实力很强的李素教授和张秀珍教授组织了内分泌代谢和肾脏科的两支学术队伍,结合历年来的临床与基础研究成果,并浏览、查阅了大量的国内外相关文献撰写而成。全书从激素的产生、作用原理及生理与病理变化的机制,结合临床常见和多发内分泌代谢疾病的临床演变及治疗的某些新进展,以及累及肾脏功能的某些疾病对内分泌相应腺体及激素的影响等,进行了由浅入深,从理论到实践的全方位阐述和描绘,给人耳目一新的感觉。

我有幸先睹为快,读完本书后,觉得其内容丰富、新颖、全面、详实,对从事内分泌代谢疾病、肾脏病及内科学各级医师、科研及教学人员来说,是一本难得的好书。

许曼音

2004年2月18日

前 言

随着分子生物学及现代医学的快速发展,内分泌代谢疾病和肾脏病学同样也随之发生日新月异的变化。肾脏作为人体重要的排泄器官,许多内分泌代谢疾病在发病早、中、晚期均可引起肾脏功能性和器质性病变,直至功能衰竭,甚或危及生命。因此,我们编写了这部《内分泌代谢疾病与肾脏》专著。该书对常见的内分泌各腺体疾病、代谢性疾病与肾脏功能的关系及造成其损伤从发病机制到临床表现做了比较全面和深入的分析讨论,是一部基础与临床相结合、内分泌学与肾脏病学相结合的全新专著。本专著可供从事普内科和相关专业的高年资住院医师及以上各级医师临床应用与参考,同时可供攻读硕士的研究生作为指导教材。

由于从完成组稿到出版时间紧迫,难免有不足之处,欢迎广大读者指正。

编者

2004 年 2 月

目 录

第一章 与肾脏相关的内分泌激素	1
第一节 生长激素	1
第二节 抗利尿激素	5
第三节 甲状旁腺激素	7
第四节 甲状腺激素	10
第五节 肾上腺糖皮质激素	12
第六节 肾上腺盐皮质激素	16
第七节 瘦素	18
第二章 肾脏合成、分泌的激素	27
第一节 肾素与血管紧张素	27
第二节 激肽	34
第三节 前列腺素	35
第四节 促红细胞生成素	36
第五节 活性维生素 D ₃	36
第三章 内分泌疾病与肾脏	43
第一节 下丘脑综合征	43
第二节 神经性厌食	47
第三节 抗利尿激素分泌失调综合征	53
第四节 松果体疾病	58
第五节 垂体瘤	62
第六节 下丘脑-垂体激素不敏感综合征	68
第七节 尿崩症与肾性尿崩症	74
第八节 自身免疫性甲状腺疾病与肾脏疾病	79
第九节 继发性高血压、低血钾、代谢性碱中毒所致的低钾性肾病	81
第十节 甲状旁腺功能亢进症与高钙性肾病	83
第十一节 甲状旁腺功能减退症	86
第十二节 钙受体病与甲状旁腺激素抵抗综合征	100

第四章 代谢性疾病与相关肾脏疾病	114
第一节 糖尿病肾病	114
第二节 痛风及痛风性肾病	119
第三节 肾性糖尿病	129
第四节 脂代谢紊乱与肾病	132
第五节 蛋白质与维生素代谢疾病	141
第六节 糖原累积病	154
第七节 苯丙酮尿症	161
第八节 系统性淀粉样变性	165
第九节 肾小管性酸中毒	169
第十节 水、电解质紊乱	178
第五章 尿毒症时的内分泌代谢紊乱	195
第一节 糖代谢紊乱	195
第二节 脂质代谢紊乱	198
第三节 蛋白质和氨基酸代谢紊乱	203
第四节 内分泌紊乱	208

第一章 与肾脏相关的内分泌激素

第一节 生长激素

一、生长激素的生物化学特性

生长激素(growth hormone, GH)主要是由垂体前叶的嗜酸性细胞分泌的,近来研究表明免疫细胞如淋巴细胞也可分泌 GH。嗜酸性细胞约占垂体前叶腺细胞总数的 35%,胞体呈圆形或卵圆形,胞质中含有大小不等的红色嗜酸性颗粒。兴奋刺激嗜酸性细胞,胞质颗粒经主动胞吐作用而将 GH 释出。GH 是一种具有种属特异性的蛋白激素,水溶性,是一种无靶腺直接产生生理效应的激素。每个垂体储藏 4~8 mg GH。已知人类 GH 是由 191 个氨基酸组成的单链多肽,含有两个双硫键,相对分子质量(M_r)约 21 500,其活性与氨基端(N 端)2/3 氨基酸序列有关,羧基端(C 端)1/3 氨基酸序列无生物活性,但能维持 GH 结构稳定。体内 GH 是由一种 217 个氨基酸残基的前生长激素(pre-somatotropin)经酶裂解后的产物,其基因的核苷酸序列及其相应的氨基酸序列已经清楚,并已克隆了 GH 基因。体内还存在一种 M_r 较小(约 20 000)的 GH,它在第 32~46 位间缺少 15 个氨基酸,其活性类似于全分子结构的 GH,有促进生长作用,但缺乏通常与 GH 有关的类胰岛素功能。这种 GH 在人类垂体前叶中约占 GH 总量的 15%。存在两种类型的人 GH 的原因可能在于基因表达转录后加工过程存在差异或存在分离的基因,因为研究表明,GH 基因中有 3 个内含子编码 GH mRNA,其中 1 个内含子的起始位点(自 31~32 氨基酸残基处)与缺失的氨基酸序列相同,第 46 位氨基酸残基与缺失的氨基酸序列末端相关,其 mRNA 中含 A、G 两个碱基,它们通常见自基因转录出的前体 RNA 中之插入序列的 3'末端。

GH 属作用于膜受体的激素,其膜受体属酪氨酸激酶偶联受体。GH 与其受体结合后,通过兴奋性鸟苷核苷酸结合(G)蛋白作用参与,激活腺苷环化酶,自三磷酸腺苷(ATP)形成环磷酸腺苷(cAMP),cAMP 作为胞内第二信使,从而发挥 GH 的生物效应。cAMP 为胞内变构效应物,与 cAMP 依赖的蛋白激酶结合后,解离蛋白激酶的抑制性调节亚单位,活化催化亚单位,将 ATP 上的 γ -磷酸根转至基质的丝氨酸和苏氨酸残基。此种磷酸化作用导致基质蛋白的构象和活性改变,使激素的信号转导为酶活性变化和生理应答。

二、GH 的分泌调节

GH 的分泌调节受多种生理、病理条件的影响,包括睡眠、饥饿、进食、运动、体重、年龄、血糖水平波动、疾病等因素。生理条件下,昼夜间血 GH 有很大波动。在深睡 1 h 后 GH 分泌最高,且呈脉冲性分泌。饥饿、进餐、运动可使分泌增高,肥胖者分泌减少。成人基础值一

般不超过 3 ng/ml, 小儿较高, 育龄妇女一般高于男性。血浆中 GH 半寿期为 20 ~ 50 min。GH 的免疫活性测定是其生物学活性的有效指标。GH 主要在肝中降解并清除, 少量可由肾脏排出。

(一) GH 本身因素对其自身分泌、活性的影响

1. GH 基因突变 由于 GH 基因发生点突变或缺失, 而形成异常的多肽激素, 往往伴有 GH 生物学效应的缺如而导致 GH 缺乏病变。

2. GH 膜受体基因突变 如失活性突变, GH 受体基因突变引起 GH 水平升高, 但缺乏相应的 GH 生物学作用。

(二) GH 分泌的调节

包括神经、体液和免疫调节途径。

1. 神经、内分泌因素对 GH 分泌的调节

(1) 下丘脑激素对 GH 分泌的调节: 中枢神经系统内, 下丘脑与垂体前叶的联系: 一方面下丘脑的释放激素或因子通过门脉血调节垂体前叶激素的释放; 另一方面来自下丘脑腹前区的神经纤维通过突触联系支配垂体前叶嗜酸性细胞。目前已发现这些神经末梢分泌的调质有 P 物质(SP)、降钙素基因相关肽(CGRP)、甘丙肽(galanin)等。

1) 生长激素释放激素和生长激素释放抑制激素: 下丘脑释放的生长激素释放因子(growth hormone releasing factor, GRF; 又名 GH 释放激素, GHRH) 和下丘脑、其余脑部、胰岛 D 细胞、胃肠及松果体分泌的生长激素释放抑制激素(growth hormone releasing inhibitory hormone, GHIH; 又名生长抑素, somatostatin, SS) 是 GH 释放的重要调节因素。激素相互之间既有拮抗作用, 又有协同作用。两者并不影响 GH 的储存和生物合成, 可促进或抑制 GH 的释放, 调节垂体 GH 的基础分泌和各种刺激引起的 GH 释放。GHRH 存在于下丘脑弓状核及腹内侧核, 从神经轴突下达正中隆起后部, 入垂体门脉系统而调节 GH 分泌。垂体分泌 GH 过多致血浆 GH 升高后, 可通过负反馈抑制下丘脑 GHRH 的释放。SS 可抑制垂体前叶分泌 GH。

2) 促甲状腺激素释放激素: 下丘脑、下丘脑外的脑组织、胃肠道、胰岛、胎盘等处释放的促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH) 也影响垂体前叶 GH 的释放。TRH 对正常人没有诱发 GH 释放作用, 但对肢端肥大症, 肝、肾功能不全, 神经性厌食, 癯病及先天性单纯性促甲状腺激素(TSH) 缺乏症等患者, 则可促进 GH 的异常分泌。

3) 抗利尿激素: 抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH) 主要由下丘脑视上核, 少量由室旁核合成。ADH 可刺激 GH 释放。有人认为, ADH 在应激状态下可能起 GHRH 作用而使 GH 释放。

4) 中枢神经递质: 在下丘脑促垂体区和正中隆起处有大量的肽能神经元胞体和(或) 末梢的分布, 同时也存在着大量其他的中枢神经末梢, 可释放神经递质。除上述 GRF 和 SS 外, 尚包括一些神经递质, 如多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)、乙酰胆碱(ACh) 和组胺; 下丘脑和脑组织中还有一些脑-肠肽或神经肽, 如胃动素、SP、神经降压肽和脑啡肽等, 它们对 GH 的释放都有不同程度的影响。如正常人 DA 可促进 GHRH-GH 升高, 但对肢端肥大症却能抑制 GH 的分泌。应激情况下 GH 升高, 可能是通过神经因素。熟睡 1 h 后, GH 分泌明显升高, 可超过 1 860 pmol/L (40 ng/ml), 可能与睡眠后的 5-HT 升高有关。ACh 可抑制 GH 的分泌。胃动素是调节 GH 释放一种生理性的 GH 释放因子, 神经降压肽和

脑啡肽均可促进垂体分泌 GH。

(2) 垂体前叶激素对 GH 分泌的调节

1) 促肾上腺皮质激素: 垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)。24 肽 ACTH 可促进 GH 分泌。

2) 泌乳素: 由垂体前叶泌乳素细胞合成和分泌。由于人 GH、泌乳素和胎盘泌乳素具有相同的氨基酸片段,三者被认为是同源的,即其编码基因具有共同性。这类激素不仅在结构上相似,而且有着广泛的种间同源性,提示在进化过程中基因复制仅有较少改变。GH 和胎盘泌乳素的同源性较大,可达 83%,而 GH 与泌乳素的同源性仅 16%,故在妊娠期垂体 GH 分泌往往受抑。

2. 体液因素对 GH 释放的调节

(1) 低血糖: 低血糖可刺激下丘脑腹内侧核葡萄糖受体使 SS 减少,导致垂体 GH 分泌增加,从而提高血糖水平。

(2) 特定氨基酸: 输入某些氨基酸(如精氨酸)可引起 GH 分泌增加,而有利于机体利用氨基酸合成蛋白质。

3. 免疫因素对 GH 释放的调节 机体受到细菌毒素、病毒等侵犯后,免疫活性细胞释放多种细胞因子,主要有白细胞介素 1(IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等。细胞因子刺激 GH 释放,有助于糖原生成等,对机体起防御作用。

三、GH 的生理作用

1. 对人体的影响 GH 直接作用于全身的某些组织细胞,如肝、肌肉、脂肪和造血组织等或通过 GH 介质使之增生肥大,促进机体的生长。研究表明,小剂量 GH 可使儿童时期即发生 GH 不足的年轻患者肾脏和心脏的生长增加,降低的肾小球滤过率恢复正常。

2. 对骨骼的作用 GH 能显著促进骨、软骨和其他组织的生长,对维持骨干延长也有重要作用,但有观点认为此作用不受 GH 的直接影响,而是经血中一些肽类生长因子来维持,这些生长因子称为生长介素(somatomedin, SM)或叫硫酸化因子。目前已纯化出的 SM 有 SM A、B 和 C 3 种,并已明确它们来自肝和肾脏,且在血中可与蛋白质结合形成 M_r 约 5 万的 SM 复合物;多数人认为 SM 有介导 GH 对生长的作用,如 SM C 即胰岛素样生长因子-I(IGF-I)在促生长中有重要作用,SM 及其运载蛋白的含量受 GH 的显著影响,促使骨骼增长和增宽(儿童期若垂体前叶分泌过量的 GH,由于骨骼尚未融合,可发生巨人症)、骨骺部加宽和外生骨疣(如成年期垂体前叶分泌过量的 GH,由于此时骨骼已经融合,可发生肢端肥大症)。若青春期始直至成年后垂体前叶持续分泌过量的 GH,则可形成肢端肥大性巨人症)。垂体分泌 GH 不足,或 GH 受体缺陷,对 GH 不敏感,则可发生 GH 缺乏性矮小症,此矮小症称为拉伦(Laron)侏儒症。研究表明,慢性肾功能不全和肾移植儿童的生长停滞并不是由于 GH 的异常分泌或 IGF-I 水平下降所致,而是由于特定的 IGF 结合蛋白(IGFBP)水平升高抑制了 IGF 的生物利用度,IGFBP-4 抑制了 IGF 对生长的软骨板发挥生物学作用。IGFBP-5 是慢性肾功能衰竭(CRF)儿童的一种刺激性 IGFBP, GH 治疗中 IGFBP-5 水平与身高呈正相关,高水平的 IGFBP-5 使 IGF 与受体结合增强 IGF 活性或通过激活一种特定的 IGFBP-5 受体的机制促进生长。多项研究表明,重组人 GH(rhGH)治疗移植肾功能稳定的肾移植或接受透析的 CRF 儿童的生长停滞或生长迟缓是安全、有效的。推荐 rhGH 的最佳剂

量为 $4 \text{ IU}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, rhGH 的效果与使用时间长短呈正相关,而与透析治疗时间呈负相关。青春期前较青春期使用 rhGH 对身高的增加效果明显。CRF 儿童肾移植前应用 rhGH 治疗,一些儿童可在肾移植时达到标准高度。接受肾移植的青春期前儿童,接受移植后应重新应用 rhGH 治疗,以达到标准身高。rhGH 治疗并不会使青春期提前。rhGH 治疗组在骨龄、排斥反应发作次数、肌酐清除率方面与治疗前相比,均无显著性差异。对儿童时期曾发生 CRF 的年轻患者,应用 rhGH 治疗身高也可增加。

3. GH 可促进蛋白质的合成 体内、外的研究均证明, GH 可加强转运 RNA 的合成或提高已合成 RNA 的活性,并促使氨基酸进入细胞,加快蛋白质的合成,减少尿中尿素、肌酸和氮的排出量,从而出现氮的正平衡。胰岛素虽然也能促进氨基酸进入细胞,但在缺乏 GH 的条件下就无促生长的效应; GH 虽能直接刺激组织合成蛋白质,但在胰岛素的协同作用下能显著加强蛋白质的合成。存在营养不良的急性肾功能衰竭患者,采用 rhGH 治疗 6 d 后血清中白蛋白水平明显升高。

4. GH 影响糖和脂肪的代谢 当 GH 与其在脂肪细胞膜上的受体结合后,可通过促脂解作用使非酯化脂肪酸浓度显著升高,氧耗量及生热增加,血酮增多,在胰岛素分泌不足时可引起酮症;并抑制葡萄糖的氧化,从而减少葡萄糖的消耗。给人注射 GH 1~2 h 后,血中游离脂肪酸可上升 1~2 倍,此效应可被放线菌素抑制。GH 并不通过激活脂肪酶引起脂肪的分解,其机制至今尚不清楚。GH 对糖代谢的影响比较复杂,曾发现垂体功能低下患者的糖代谢明显受干扰,其原因除缺乏 ACTH 外,还可能与 GH 分泌不足有关。研究结果还表明,肾上腺皮质激素可恢复饥饿时血糖和肝糖原的水平,但不消除此效应对胰岛素的敏感性。一般认为, GH 对糖代谢与胰岛素功能具有明显的拮抗作用。GH 有抑制肌细胞葡萄糖磷酸化的作用,减少外周组织对葡萄糖的利用,并使细胞对葡萄糖的摄取减少,加强肝糖原异生致使血糖升高。长期过度的 GH 与高血糖对胰岛 β 细胞的持久刺激,可促使后者功能趋于衰竭,产生糖尿病。

5. GH 和(或)其局部效应物 IGF-I 对肾脏功能与肾脏生长的影响

(1) 对肾小球滤过率和肾血浆流量的作用: GH 可增加肾小球滤过率和肾血浆流量。对正常成人研究表明, $6 \text{ IU}/\text{d}$ 的垂体 GH 使用 7 d 后,肾小球滤过率和肾血浆流量均增加。其中的肾血浆流量增加是主要的,它决定了肾小球滤过率的增加,而肾体积大小没有明显变化, IGF-I 介导此作用。肾小球系膜细胞表达 IGF-I 受体,主动参与入球与出球小动脉血流的调节。IGF-I 可能通过降低入球小动脉的阻力来增加肾血浆流量。GH 缺乏时,垂体功能减退患者可出现肾小球滤过率和肾血浆流量降低。对终末期肾功能衰竭成人患者短期使用 rhGH ($9 \text{ IU}/\text{d}$),并不能增加肾小球滤过率,但使用 IGF-I 仍可提高肾小球滤过率。

(2) 对水、盐代谢的影响: GH 可使尿中钠、钾、镁、氮和无机磷排出减少,使钙、磷代谢趋于平衡。尤其在活动性肢端肥大症中,肾小管通过再吸收磷增加而使血磷轻度增高,有一定临床意义。其余电解质浓度一般正常。GH 对正常人体肾小管钠、水调控作用表现为, GH 能诱导肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活及前列腺素的合成。因两者的作用相反,故 GH 的诱导效应最终被抵消。GH 对肾小管的作用包括增加远端肾单位对钠和水的重吸收。

(3) 介导残余肾代偿性肥大的作用: 实验表明,在单侧肾切除术后,保留肾组织的肾小球代偿性肥大与 IGF-I 关系密切,无论是正常抑或 GH 缺乏的大鼠,在代偿性增长的保留肾组织中的 IGF-I 及 IGF-1mRNA 水平均有明显增加;且保留肾代偿性肥大是通过自分泌/旁

分泌的 IGF-I 介导产生的,并不依赖于 GH 的调控。

(4) 参与急性肾小管坏死的修复:肾脏缺血后再灌注可导致肾小管的变性、坏死而引起急性肾功能不全。局部肾脏 GH-IGF-I 系统在损伤性肾小管上皮的再生中起着重要作用。实验表明,大鼠在缺血性急性肾小管坏死时,肾脏 GH 受体 mRNA 水平是降低的,可以解释 GH 治疗大鼠急性缺血性肾功能衰竭失败的原因。有研究发现,IGF-I 或其类似剂可以减轻急性缺血性肾小管坏死的病情,缩短疗程,且 IGF-I 能增加肾小球滤过率和肾血浆流量,刺激肾小管细胞的增生和分化;同时 IGF-I 可有效促进合成代谢,从而有利于肾小管细胞的修复。但在急性肾功能衰竭的过程中,IGF-I 介导的方式及其有关的治疗机制比较复杂,目前尚未完全明了。

(5) GH 严重缺乏的成人进行 GH 替代治疗对肾功能的影响

- 1) GH 可刺激远端肾单位钠的重吸收。
- 2) 动脉利钠多肽和脑利钠多肽不变或减少,细胞外容积不增加。
- 3) 血压不变或降低,预防了压力利钠作用。
- 4) GH 对近端肾单位钠的重吸收没有影响。

(6) 减弱皮质类固醇激素抑制骨生长的不良反应:在某些肾脏疾病中,常需长期用皮质类固醇激素治疗。近来的研究认为,皮质类固醇激素可降低成骨细胞活性,减弱成骨细胞对 IGF-I 的反应,降低血清 IGF-I 和 GH 水平,从而导致接受皮质类固醇激素治疗的儿童骨质减少和生长缓慢。而 GH 则可刺激成骨细胞增生和分化,提高大鼠纵向骨生长,预防生长迟缓。这些发现提示,rhGH 至少可部分抵消皮质类固醇激素对于骨生长和骨代谢的不良反应。

(原爱红)

第二节 抗利尿激素

抗利尿激素(ADH)是下丘脑分泌的一种内分泌激素,其主要功能是调节水、电解质平衡,维持体液的相对平衡与稳定。ADH 的分泌不足或肾脏对其反应缺陷可引起尿崩症,表现为多尿、烦渴、低比重尿等,而 ADH 分泌过多则可引起少尿等症状。

一、ADH 的合成与释放

人 ADH 也叫垂体精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP),之所以如此命名,是由于 1982 年 Kann 等发现垂体提取液有升压作用。1953 年,du Vigneaud 从动物垂体后叶纯化 ADH,并加以人工合成。现已明确 ADH 的化学结构为 9 肽激素,其第 1 位与第 6 位碳原子由二硫键连接两个半胱氨酸形成氨基酸环,并在第 6 位碳原子上连接一个由脯氨酸-精氨酸-甘氨酸组成的侧链。

缩宫素(催产素)与 AVP 同为垂体后叶激素,尽管结构上仅有两个氨基酸位置的不同,但作用完全不一。前者以促进子宫收缩为主,后者以抗利尿作用为主。

AVP 由下丘脑的视上核与室旁核合成,以视上核为主。关于 AVP 的合成,目前认为先在神经元细胞体的核蛋白上形成 AVP 前体,并与同时合成的神经运载蛋白以及蛋白水解酶一起在高尔基复合体以致密的形式被包裹在膜性囊泡里,这些囊泡沿神经轴突随轴浆流向

神经垂体,并储存在位于垂体后叶神经末梢的膨大部分。近年来发现,室旁核分泌 AVP 的神经纤维也出现在正中隆起的外侧带,并进入垂体前叶等处。视上核与室旁核是神经内分泌细胞,既有分泌激素能力,又有神经传导的作用。在血浆渗透压升高等生理刺激下,神经冲动沿下丘脑-垂体束传导到神经垂体的神经末梢,使神经末梢囊泡以胞吐方式将 AVP 释放入血循环,从而发挥抗利尿作用。

二、AVP 的作用机制

AVP 在体内有多种功能,如作用于血管平滑肌引起血管收缩,起升压作用;作用于心脏引起心律减慢;作用于肝脏引起肝糖原的分解;作用于肾脏引起肾素分泌。此外,AVP 还有促进大脑增强记忆,作用于垂体前叶引起 ACTH 分泌增加而发挥等多种作用。但 AVP 主要的生理作用还是促进肾集合管和远曲小管后段对水分子的重吸收,使肾小管管腔液水分通过远曲小管后段和集合管的细胞进入肾髓质间隙,从而保留水分、浓缩尿液,以对尿量与渗透压进行调节,维持机体体液与渗透压的恒定。

AVP 的抗利尿作用受到达远曲小管滤液量的影响,当有较多溶质(如甘露醇、尿素、葡萄糖等)从肾小管滤出不易被近曲小管重吸收时,到达远曲小管的滤液将会明显增加,如超过远曲小管和集合管对水和溶质重吸收的限度则可导致尿量增加,即出现所谓的渗透性利尿。这种作用即使当血浆 AVP 浓度明显高于正常时仍然存在。

AVP 的抗利尿作用还受到肾髓质浓度的影响,某些破坏肾髓质浓度梯度的因素如肾髓质血流量减少、低蛋白血症等均可抑制 AVP 的抗利尿作用。

AVP 作为一种激素,与其他激素一样,也是通过 AVP 与其受体结合而发挥生理效应的。以利尿作用为例,首先 AVP 与肾脏集合管细胞膜上的受体结合,激活 cAMP 酶,使 cAMP 产生增加;cAMP 作为第二信使,进一步激活蛋白激酶,使集合管管腔侧的细胞膜蛋白磷酸化,膜蛋白磷酸化后构型改变,水分子通道被打开,管腔侧对水的通透性增加,从而促进水重吸收。

近年来进一步研究发现,AVP 上述作用与水孔蛋白 2(aquaporin 2, AQP 2)有关。AQP 2 是一种蛋白质,存在于集合管上皮细胞胞质的囊泡中。当 AVP 兴奋被释放时,AQP 2 管腔侧细胞膜移动,水分子通道开放;AVP 释放之后,AQP 2 又重新回到胞质的囊泡中。血浆 AQP 2 水平与尿 AVP 浓度密切相关。据报道,AVP 的抗利尿作用由 AQP 2 介导,而尿 AQP 2 浓度反映了 AVP 在肾脏的抗利尿作用,故其测定可用于尿崩症的诊断。

三、AVP 代谢

人血浆 AVP 几乎全部以非结合的形式存在。由于其 M_r 小,易透过周围毛细血管及肾小球毛细血管。研究表明,当注射 AVP 后,血浆 AVP 半寿期为 0.5 min,而血浆 AVP 总的清除时间为 30~40 min。AVP 重要分解代谢途径是在肝内芬解灭活,然后通过肾清除并经尿排泄。在脑等其他组织也能降解灭活一小部分。AVP 的释放是在 AVP 受到刺激时由神经垂体的膨大部分释放入血,因此,随渗透压的波动,AVP 释放入血也有一定的波动。正常人血浆 AVP 水平波动在 0.5~5.0 pg/ml,24 h 尿 AVP 水平能反映血浆 AVP 的水平。

四、AVP 调节与控制

AVP 分泌和释放受多种因素的调节,主要表现在下列几方面。

1. 渗透压调节 正常生理下,血浆渗透压是 AVP 分泌释放的最主要因素,其中 Na^+ 起主要作用。当血浆 Na^+ 增加引起血浆渗透压增加时,水分由细胞内移向细胞外以维持细胞内外渗透压平衡;而细胞内失水使视上核与室旁核附近的渗透压感受器受到刺激,进而刺激 AVP 的合成与释放;反之,当血浆渗透压下降时,水分由细胞外移向细胞内,引起细胞内渗透压下降,抑制 AVP 释放。这种通过渗透压与 AVP 释放的反馈机制保证了血浆渗透压维持在正常范围。

2. 血容量和血压调节 除了渗透压感受器外,人体内存在容量感受器。它主要存在于右心房及腔静脉和肺静脉处以感受血容量的变化,并加以调节。当血容量减少时,静脉回流减少,刺激容量感受器,进而引起 AVP 分泌与释放,以减少尿量恢复血容量,从而达到代偿目的。容量感受器通过迷走神经到达网状结构与间脑,再传导至视上核与室旁核。当血容量减少 10% 时,这种反射可促发 AVP 释放。正压呼吸、站立时间过长以及温热环境使血管扩张均可刺激这种反射机制。相反,血容量增加时则可造成对容量感受器的抑制,从而抑制 AVP 的释放,导致多尿以纠正血容量的过多或增加。负压呼吸、卧位与寒冷环境下可通过上述机制抑制 AVP 释放以引起多尿。

血压过低时,颈动脉与主动脉处的压力感受器被激活引起 AVP 释放,导致血管收缩,从而升高血压以达到纠正低血压的目的。此外,动脉血压下降时还可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统并刺激 AVP 的释放。

3. 神经调节 神经递质和神经肽也可调节 AVP 的分泌,组胺、缓激肽、血管紧张素均可刺激 AVP 释放, ACh 对视上核神经元具有尼古丁样亲和作用,并能刺激 AVP 的释放。此外, NE、前列腺素和 DA 也可刺激 AVP 释放,应激、呕吐和疼痛均可通过高级神经中枢刺激 AVP 释放。

4. 激素和药物对 AVP 释放的影响 糖皮质激素对 AVP 释放有一定的影响,皮质醇增高可增加 AVP 释放渗透阈值。此外,糖皮质激素可预防水中毒和纠正在肾上腺皮质功能不全时对水负荷的损害反应。

刺激 AVP 释放的药物有尼古丁、吗啡、长春新碱、环磷酰胺、氯贝丁酯(安妥明)、氯磺丙脲及一些抗惊厥药物和抗抑郁药物。抑制 AVP 释放的药物有苯妥英钠、氯丙嗪、阿托品、可乐定、乙醇和一些麻醉拮抗剂。

此外,口渴也可刺激 AVP 的释放。一方面,口渴时刺激口腔内感觉神经末梢,神经冲动传导到下丘脑的口渴中枢,再传导到激发饮水的高级皮质中枢而发生饮水行为;另一方面,口渴时常伴渗透压升高,刺激 AVP 释放。

(雷 涛)

第三节 甲状旁腺激素

一、钙、磷、镁代谢及其调节

1. 人体的钙 正常成人含钙总量为 700 ~ 1 400 g,占体重的 1.5% ~ 2.3%。大多数(98%)以骨灰盐结晶形式分布在骨骼和牙齿,其中 1% 的钙盐可以与细胞外液相交换。它是人体不可缺少的无机离子,对保持细胞膜的稳定性和通透性、神经肌肉的兴奋性、介质的释放、内分泌腺体生理的调节,以及细胞内信使作用等有重要功能。

血钙主要由 47% 的离子钙、40% 蛋白结合钙、13% 的小分子阴离子结合钙这 3 种形式组成。正常的血钙浓度为 $2.2 \sim 2.6 \text{ mmol/L}$ ($8.8 \sim 10.4 \text{ mg/dl}$)。血 pH 下降时,离子钙浓度增加,结合钙减少;反之 pH 上升时,结合钙增加,游离钙减少。血 pH 上升 0.1,游离钙下降 0.025 mmol/L (0.1 mg/dl)。血清白蛋白以 40 g/L 为基数,每减少或上升 10 g/L ,血清钙加或减 0.2 mmol/L 。

正常成人由消化道吸收钙为 $0.5 \sim 1.2 \text{ g/d}$,随后与骨骼中释放的钙一起经肠道 ($100 \sim 400 \text{ mg/d}$) 及肾脏 ($50 \sim 300 \text{ mg/d}$) 排出,少量的钙 ($50 \sim 100 \text{ mg/d}$) 也可经汗腺排出。骨骼与血钙每天交换大约 500 mg/d 。

钙主要在十二指肠和空肠吸收,少部分在回肠和结肠吸收。钙在肠腔中依浓度差被动地经肠黏膜细胞膜透入细胞,经 Ca^{2+} -ATP 泵转运入血。这一过程受饮食中钙含量、维生素 D、甲状旁腺激素 (PTH) 等因素调节和影响。

钙的排泄除肠道外,主要由肾脏完成,每日大约排泄 110 g 。结合钙从肾小球滤过,其中 $50\% \sim 60\%$ 经近端肾小管重吸收。钙进入近曲小管细胞后, Ca^{2+} -ATP 泵将其泵出到细胞外液中,余 $20\% \sim 30\%$ 滤过的钙可在髓袢粗段重吸收,最后 15% 的滤过钙在远端肾小管和集合管重吸收。一些利尿剂、激素可起调节作用。

2. 人体的磷 磷占成人的体重 1% 左右,其中 85% 分布在骨骼和牙齿,以羟磷灰石盐的形式存在。在软组织和体液中的 15% 以磷脂的形式存在。磷是细胞膜保持稳定和保证生物功能的主要成分,同时也是提供能量 ATP 及核苷酸的主要元素。因此,磷对生长、发育、能量提供和遗传等方面都有重要的作用。

正常血磷浓度为 $0.89 \sim 1.45 \text{ mmol/L}$ ($2.9 \sim 4.5 \text{ mg/dl}$),其中蛋白结合磷占 10%,可滤过磷占 90%。血清磷的浓度受饮食影响明显,如高糖类饮食降低血磷,高蛋白饮食提高血磷。而且钙、磷浓度呈相互消长状态。在 100 ml 血浆中钙、磷浓度 (以毫克计) 乘积为 $35 \sim 40$, <35 或 >40 都会引起磷酸钙盐沉积异常。

所有动、植物细胞中均含有磷。人类饮食中摄入的磷在肠腔中转变成无机磷,吸收入血后呈被动弥散和主动转运过程。

磷主要经肾脏排泄。肾小球把血浆磷滤出到肾小管腔中, $80\% \sim 90\%$ 由肾近曲小管和远曲小管重吸收进入血循环。当肾小球滤过功能降低时,血清磷升高。

二、调节钙、磷代谢相关激素与肾脏功能

PTH 为单链蛋白,由甲状旁腺主细胞合成和分泌。含有 84 个氨基酸残基, M_r 为 9 500, N 端为活性端, M_r 为 2 000 $\sim$ 3 000; 1 $\sim$ 34 氨基酸残基片段,即 N-PTH (1 $\sim$ 34),人血液循环中,包含多种 PTH 肽段,如 PTH (1 $\sim$ 84), N-PTH (1 $\sim$ 34), C-PTH M_r 为 600 $\sim$ 7 000, PTH 原 (pro-PTH), PTH 前原 (prepro-PTH)。除 N-PTH、PTH (1 $\sim$ 84) 外,其余基本无生物活性。

1. PTH 的分泌调节

(1) 血 Ca^{2+} 浓度: PTH 的分泌主要由细胞外液 Ca^{2+} 浓度调节。 Ca^{2+} 浓度下降刺激 PTH 分泌与合成增高,同时使降钙素 (CT) 合成受到抑制;相反,血 Ca^{2+} 浓度升高时,PTH 合成分泌减少,CT 的合成与分泌增加。

(2) 血清维生素 D: 具有生物活性的血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 升高时,PTH 被抑制;同时 PTH 在与靶细胞结合产生 cAMP,发挥生物效应时,必须有一定量的活性维生素 D 为前提。

(3) CT: 甲状腺 C 细胞所分泌的 CT 可抑制骨吸收, 促进成骨细胞的活性, 降低血钙, 刺激 PTH 的分泌。

2. PTH 的生理作用 PTH 通过靶细胞调节体内钙、磷代谢, 维持血清钙在 $2.1 \sim 2.62 \text{ mmol/L}$, 血清无机磷 $0.87 \sim 1.45 \text{ mmol/L}$ 的范围。PTH 在靶细胞上发挥作用的机制是: PTH 与细胞膜上的受体结合, 被激活的受体 (R) 与膜内的鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 (GNBP) 结合, R-GNBP 使胞内的 GDP 转化为 GTP, 两者催化腺苷环化酶, 在 Mg^{2+} 参与下, 使 ATP 形成第二信使 cAMP, 后者激活胞质内蛋白激酶使胞质内底物磷酸化, 产生生理效应。同时 cAMP 使胞质内线粒体储存的 Ca^{2+} 释放至胞质中, 胞质中焦磷酸盐浓度升高, 胞质通透性增强, 促使细胞外 Ca^{2+} 内流。两者均可使胞质 Ca^{2+} 浓度提高。最近研究报道, PTH 可直接使细胞内磷脂酰肌醇降解, 产生二乙酰基甘油, 激活蛋白激酶, 产生三磷酸肌醇 (inositol triphosphate), 提高胞质内 Ca^{2+} 的浓度, 产生生理效应。

细胞内 Ca^{2+} 浓度增高后, 激活磷酸二酯酶, 后者使 cAMP 水解、失活, 终止细胞内 Ca^{2+} 上升而停止 PTH 作用 (图 1-1)。

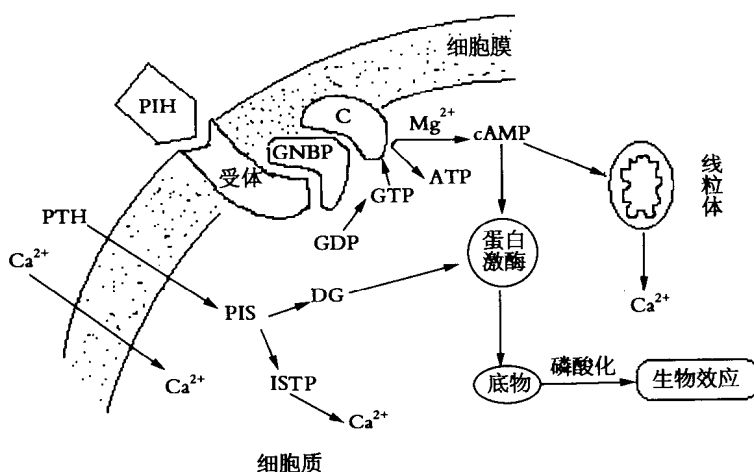


图 1-1 PTH 对靶细胞的作用机制

注: GNBP: 鸟嘌呤核苷酸结合蛋白; PIS: 磷脂酰肌醇; DG: 二乙酰基甘油;
ISTP: 三磷酸肌醇; C: 腺苷环化酶

(1) 促进骨质吸收与再造

1) 骨源细胞: 骨膜内层的间充质细胞加速细胞的分裂与形成, 产生成骨细胞和成纤维细胞, 促进新骨的形成。

2) 骨细胞: PTH 促进静止的骨细胞恢复活性, 吸收其周围间隙的 Ca^{2+} 及线粒体 Ca^{2+} 进入胞质中, 通过胞体的突起伸长和基膜的 Ca^{2+} 泵, 把 Ca^{2+} 送出骨基质, 入血循环, 使血 Ca^{2+} 升高。

3) 成骨细胞: PTH 与成骨细胞膜受体结合通过 R-GNBP-cAMP 等系列环节, 使成骨细胞数量增加, 新骨形成。

4) 破骨细胞: 目前尚未证实破骨细胞膜有 PTH 受体, 但 PTH 体外研究证实可以使其数目增加, 功能增强。骨吸收作用加快, 这一反应可能通过成骨细胞摄取 PTH 后释放出的物质刺激了破骨细胞活性, 使其糖原无氧降解, 乳酸产生, 异构柠檬酸的氧化和被抑制, 枸橼酸