

钙离子的基础 与临床

Ca^{2+} / CaM IP_3 / DG

主编

赵世民 崔振东
武维恒 张月兴

山东大学出版社

钙离子的基础与临床

主编 赵世民 崔振东
武维恒 张月兴



山东大学出版社

钙离子的基础与临床

赵世民等主编

*

山东大学出版社出版发行

山东省安丘一中印刷厂印刷

*

850×1168 毫米 大 32 16 印张 400 千字
1994 年 12 月第 1 版 1994 年 12 月第 1 次印刷
印数 1 — 5000 册

ISBN7-5607-1374-2

R·131 定价:15.50 元

C0187682



内 容 提 要

本书详细地论述了有关 Ca^{2+} 的基础知识及其在生理、生化、药理以及与临床疾病的发病学、病理生理学和治疗学方面的作用。全书共分十五章五大部分,分别为 Ca^{2+} 的代谢及调节; Ca^{2+} 与机体的生理生化及其它功能;体内 Ca^{2+} 的代谢异常及钙制剂;膜 Ca^{2+} 转运异常与疾病; Ca^{2+} 拮抗剂及临床应用。本书的内容较丰富详细,是一本较系统介绍 Ca^{2+} 的基础知识及其与临床关系的专著,可供广大医药卫生工作人员在数学、临床工作中参考。

主 编

赵世民 崔振东 武维恒 张月兴

副主编 (以姓氏笔画为序)

王兆玉 元仲儒 韦 斌 何广印
李衍森 张厚利 张庆文 张秀华
张秀勤 杨宝林 胡 静 姜智敏
姚 彤 解 建

编 委 (以姓氏笔画为序)

丁元森 于信民 王兆玉 王在峰
韦 斌 田在生 何广印 李衍森
李 斌 张厚利 张继明 张庆文
张秀华 张秀勤 张月兴 张泽春
杨宝林 武维恒 郑斌全 胡 静
侯代祥 赵焕强 赵世民 姜智敏
姚 彤 袁交其 崔振东 解 建

前 言

近年来,基础医学及临床医学的研究均证明了 Ca^{2+} 在生命活动中的重要作用。 Ca^{2+} 在生命体内参与了许多生理及生化过程,并且许多疾病的病理生理亦与 Ca^{2+} 有密切的关系。药理学对 Ca^{2+} 的研究亦取得了可喜的成果, Ca^{2+} 拮抗剂的问世为许多疾病的治疗提供了强有力的武器,因而 Ca^{2+} 对于生命活动的影响是巨大的。为了使广大医药卫生工作者能从整体上对 Ca^{2+} 在生命体内生理、生化、病理及药理等方面有一系统的了解,我们参阅了近年来的大量文献资料,组织有关人员编写此书,以飨读者。

本书包括五部分十五章。第一部分为 Ca^{2+} 的代谢及调节,包括第一章: Ca^{2+} 的代谢;第二章: Ca^{2+} 的代谢及调节;第三章: Ca^{2+} 与骨的代谢。第二部分为 Ca^{2+} 与机体的生理生化及其它功能,包括第四章: Ca^{2+} 与神经内分泌;第五章: Ca^{2+} 与信息传递;第六章: Ca^{2+} 与骨骼肌,平滑肌及心脏;第七章: Ca^{2+} 的转运;第八章:钙调素;第九章: Ca^{2+} 的其他功能及其与有关医学问题。第三部分为 Ca^{2+} 代谢异常及钙制剂,由第十章: Ca^{2+} 代谢异常;第十一章:钙制剂的应用及评价组成。第四部分为膜 Ca^{2+} 转运异常与疾病,即第十二章。第五部分分为 Ca^{2+} 拮抗剂及临床应用,包括第十三章: Ca^{2+} 拮抗剂;第十四章: Ca^{2+} 拮抗剂的临床应用;第十五章: Ca^{2+} 拮抗剂与抗癌药物联合应用及其它等。

由于 Ca^{2+} 的研究进展非常快,加之我们手头的文献资料有限,因此,尽管我们想尽可能的将有关 Ca^{2+} 在生命活动过程中的所有内容写出来,但仍未能如愿以偿,加之本书为多作者共同编写,因此,本书在写作风格,前后内容衔接及其有关问题中肯定

存在不少这样或那样的缺点和不足,敬请广大读者多提宝贵意见。

编著者

1994 年 12 月 1 日

目 录

第一章 Ca^{2+} 的代谢	1
第一节 Ca^{2+} 的吸收与排泄	1
第二节 钙与磷、镁的关系	3
第三节 Ca^{2+} 的来源与需要量	7
第二章 Ca^{2+} 代谢的调节	10
第一节 细胞外液钙及骨质钙的内稳定性	10
第二节 甲状旁腺激素(PTH)	17
第三节 降钙素(CT)	24
第四节 维生素 D	26
第五节 血清钙和调钙激素的测定	31
第三章 Ca^{2+} 与骨的代谢	41
第一节 骨盐的组成	41
第二节 骨的生成	43
第三节 骨的吸收	45
第四章 Ca^{2+} 与神经内分泌	50
第一节 概 述	50
第二节 Ca^{2+} 与神经递质、内分泌激素	53
第五章 Ca^{2+} 与信息传递	60
第一节 概 述	60
第二节 细胞内信息传递系统	64
第三节 Ca^{2+} 与 cAMP	67
第四节 Ca^{2+} 与肌醇脂质系统	69
第五节 肌醇脂质信使系统与其他胞内信使的关系	81

第六章 Ca^{2+} 与骨骼肌、平滑肌及心脏	86
第一节 兴奋—收缩偶联的普遍性	86
第二节 骨骼肌	87
第三节 平滑肌	102
第四节 Ca^{2+} 与心脏	110
第七章 Ca^{2+} 的转运	127
第一节 概 述	127
第二节 钙通道	128
第三节 钙 泵 (Ca^{2+} — Mg^{2+} —ATP 酶)	137
第四节 Na^{+} — Ca^{2+} 交换体系	139
第五节 亚细胞器膜 Ca^{2+} 的转运	141
第六节 肌浆网	147
第七节 钙波动	151
附:细胞钙动力学的研究方法	159
第八章 钙调素	161
第一节 关于钙调节蛋白译名的建议	161
第二节 CaM 作用的分子基础及有关研究进展	163
第三节 CaM 的生理调节作用	181
第九章 Ca^{2+} 的其他功能及其与有关医学问题	196
第一节 Ca^{2+} 与凝血过程	196
第二节 Ca^{2+} 与光感受器适应	198
第三节 Ca^{2+} 与内耳毛细胞功能	201
第四节 Ca^{2+} 与蛋白激酶 C	207
第五节 Ca^{2+} 与血小板	212
第六节 Ca^{2+} 与心钠素	218
第七节 Ca^{2+} 与血管内皮细胞	222
第八节 Ca^{2+} 与强心药物	227
第九节 Ca^{2+} 与阿片类物质	233

第十节 其 他.....	240
第十章 钙代谢异常.....	246
第一节 高血钙症.....	246
第二节 低血钙症.....	259
第三节 佝偻病或骨质软化症.....	268
第四节 肾性骨营养不良症.....	273
第五节 代谢性骨质病.....	280
第六节 尿钙增多.....	316
第十一章 钙制剂的应用及评价.....	321
第一节 概 述.....	321
第二节 临床应用.....	324
第三节 临床评价与展望.....	326
第十二章 膜 Ca^{2+} 转运异常与疾病	331
第一节 动脉硬化.....	331
第二节 原发性高血压.....	333
第三节 心肌缺血一再灌注损伤.....	345
第四节 心肌顿抑.....	352
第五节 缺血性心律失常.....	356
第六节 心力衰竭.....	360
第七节 脑缺血.....	365
第八节 肝毒剂致肝损伤.....	367
第九节 肝细胞损伤.....	370
第十节 内分泌疾病.....	372
第十一节 肾脏疾病.....	374
第十二节 其他疾病.....	377
第十三章 Ca^{2+} 拮抗剂	383
第一节 概 述.....	383
第二节 分类.....	386

第三节 药理作用	387
第四节 Ca^{2+} 拮抗剂的作用机制	391
第五节 常用 Ca^{2+} 拮抗剂的特点	393
第十四章 Ca^{2+}拮抗剂的临床应用	402
第一节 动脉硬化症	402
第二节 原发性高血压	404
第三节 心肌缺血—再灌注损伤	411
第四节 心律失常	415
第五节 充血性心力衰竭	421
第六节 心绞痛	425
第七节 原发性心肌病	430
第八节 急性心肌梗塞和心脏手术	434
第九节 急性脑血管疾病	438
第十节 颅脑及脊髓损伤	442
第十一节 雷诺氏综合征	445
第十二节 原发性肺动脉高压	447
第十三节 支气管哮喘	449
第十四节 消化系统疾病	452
第十五节 泌尿系统疾病	466
第十六节 内分泌疾病	473
第十七节 其他疾病	476
第十五章 Ca^{2+}拮抗剂与抗癌药物联合应用及其他	478
第一节 与抗癌药物联合应用	478
第二节 Ca^{2+} 拮抗剂的副作用	483
第三节 Ca^{2+} 拮抗剂与其他药物的相互作用及应用 注意事项	488
参考文献	492

第一章 Ca^{2+} 的代谢

第一节 Ca^{2+} 的吸收与排泄

一、 Ca^{2+} 的吸收

(一) 钙的含量及分布

正常成年人体内钙的总含量约为 700~1400g。约 99.7% 以上的钙存在于骨骼和牙齿中,其余的钙存在于体液及软组织中。

每 100ml 的血浆钙浓度为 9~11mg (2.25~2.75mmol·L⁻¹)。其中约 46% 与血浆蛋白结合,因不能透过毛细血管壁而称为不扩散钙。另约 47.5% 则为离子钙(Ca^{2+}),此具重要生理作用。不扩散钙的含量与血浆蛋白含量呈正相关,如血浆蛋白减少,则血钙下降,但血浆 Ca^{2+} 浓度可无改变,所以有时可见虽有血钙降低而无发生搐搦者。与柠檬酸、磷酸结合成盐的钙称为结合钙,约占 6.5%,虽可扩散但不易电离。

为方便起见,临床上多用血清测定血钙。

(二) Ca^{2+} 来源

Ca^{2+} 主要来源于食物中的碳酸钙。碳酸钙在中性和碱性溶液中不易溶解而在酸性溶液中较易溶解。在消化道中只有溶解时才能被吸收,因而食物中的钙主要在酸度较大的小肠上段,特别是十二指肠被吸收,仅有小部分食物中的钙由肠道其他部位吸收。详见本章第三节。

(三)吸收机制

肠道吸收 Ca^{2+} 的机制十分复杂。首先是 Ca^{2+} 在肠腔通过刷状缘膜进入肠粘膜细胞,因为是顺电化学梯度所致,故为促进扩散方式。其次是在肠粘膜细胞内的转运,此时 Ca^{2+} 可与钙结合蛋白 (calcium-binding protein) 结合,其间共有四个结合钙的部位,钙结合蛋白可促进 Ca^{2+} 的吸收,其机理可能是结合 Ca^{2+} 使之贮存,避免细胞内 Ca^{2+} 升高而影响肠腔内 Ca^{2+} 的顺电化学梯度的扩散,同时 Ca^{2+} 还向高尔基复合体膜浓集而转向囊胞内间隙,以及 Ca^{2+} 被线粒体内膜泵入线粒体内从而降低细胞液内 Ca^{2+} 浓度。最后是 Ca^{2+} 通过钙泵从基质膜转运出肠粘膜细胞。钙泵的转运是逆电化学梯度的扩散,故需要氧、葡萄糖及其他能量来源。

(四)影响吸收的因素

1. 维生素 D: 缺乏维生素 D, 即便进食量较多的钙也不能得到充分的吸收。其作用机理见第二章中第四节。

2. 肠内酸碱度: 食物中的钙大多以复合物形式存在, 溶解度较低。凡能增加肠内酸度的因素皆有利于钙的吸收, 反之不利于吸收。所以临床上补钙常用乳酸钙、葡萄糖酸钙。

3. 食物因素: 食物中的草酸、植酸可与钙结合成不溶解的钙盐而阻碍钙的吸收。草酸主要来自菠菜, 植酸来自谷物。在其他条件相同的情况下, 可溶性钙盐浓度越高则被吸收的 Ca^{2+} 越多。

食物中钙磷比例也影响 Ca^{2+} 的吸收, 因为磷酸钙盐不易溶解。

4. 年龄因素: 正常乳儿每日吸收的钙量约占食物中总钙量的 60%, 儿童约占 40%, 成人约占 20%, 老年人更少。这使老年人易因缺钙而为发生骨质疏松的原因之一。

5. 肠道蠕动: 食物在肠道停留时间长可有利于 Ca^{2+} 的吸收, 反之亦然。肠道蠕动过快如小儿腹泻时由于本身需要钙量相对较大, 就容易发生缺钙。

6. PTH 与 CT 的影响:见第二章。

二、 Ca^{2+} 的排泄

钙的排泄途径有肾脏、胆道、消化腺、汗腺和乳腺(哺乳期妇女)。

进食于消化道的钙大约只有 25~70% 的钙被吸收。成人每日由小肠分泌的钙约 200mg, 其中约 50mg 被肠道重吸收, 其余则与进食中未被吸收的钙一同随粪便排出。成人每日从粪便中排出的钙大约 850mg 占钙排出量的 80%, 肾脏排出的钙量约占 20%。

由肾脏排出的钙有很大的重吸收率。因为肾小球滤液中的钙浓度与血浆相同, 若滤过率以 $110\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 计算, 则 24 小时经肾小球滤过的钙即达 15g 左右, 实际由尿中每日排出的钙仅约 150mg, 可见其中 99% 的肾小球滤液中的钙在肾小管被重吸收。

钙的肾阈值为 6.5~8mg% (约 $1.8\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 当血钙高于该值才能从尿中排出钙, 如低于此值尿钙即减少或消失。

正常成人粪钙与尿钙之和大致相当于钙的进量, 使钙处于总平衡状态。当维生素 D 缺乏时, 因钙吸收不良致粪钙增加而尿钙减少或消失, 由于后者保留的钙量不能抵消前者的大量丢失, 故而产生钙的负平衡, 可导致佝偻病和骨软化病。

如果体内溶骨作用增强, 则尿中排出的钙量增多, 谓之高血钙症。此为导致泌尿系统结石的重要因素。

(李衍森)

第二节 钙与磷、镁的关系

一、磷的吸收

正常成年人体内磷的总含量约为 400~800g, 其中 87.6% 的

磷分布在骨骼和牙齿,其余在体液及软组织中。

磷普遍存在于一切动植物组织内,主要来自磷脂、磷蛋白和一些磷酸酯,较易吸收,故不易缺乏。人体可能利用的磷都是磷酸化合物。磷的吸收形式主要为酸性磷酸盐(H_2PO_4^-),其吸收部位亦主要在小肠上段。影响磷的吸收因素大致与钙相似。每人每日由食物供给的磷不足 1g。

血磷一般是指血浆中的无机磷,约 80% 的无机磷为 HPO_3^{2-} , 20% 为 $\text{H}_2\text{PO}_3^{2-}$, 比值为 4 : 1, 此为体液调节的重要缓冲组之一。

血磷的测定是指 100ml 血清中无机磷酸盐所含磷的 mg 数,成人正常值为 3~5mg% ($1.0\sim1.6\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$), 儿童较高为 4.5~6.5mg% ($1.3\sim1.9\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。

食物中钙磷比例过高或食物中加入大量的锰和镉即不利于磷的吸收。

二、磷的排泄

磷主要由肾及肠排泄,与钙的排泄相反,随尿排出的磷较粪便排出的磷为多。尿磷占总排出量的 80%。血液流经肾脏通过肾小球滤过的磷每日约 5g, 约 90% 被近曲小管重吸收。当肾小管发生病变重吸收功能降低时,可发生血磷过低症,反之如肾小球滤过率减低到小于 20% 而肾小管重吸收正常则可形成血磷过高症。

PTH 对肾小管重吸收磷有显著的抑制作用。

三、镁的吸收

正常成人体内镁的总含量约为 24g, 其中约 55% 在骨中, 25% 在肌肉, 约 20% 在其他组织中。

Mg^{2+} 主要在细胞内, Mg^{2+} 是人体内第四位的阳离子, 位于 Ca^{2+} 、 Na^+ 、 K^+ 之后。

一般饮食含镁较丰富, 只要能正常进食人体就不致缺镁。有人

用口服 ^{28}Mg 研究结果,1h 内即开始吸收,第 2 至第 8h 以固定速率吸收。食物中含镁量的大约 30% 被吸收,每日摄入镁为 300mg,吸收镁的量与食物含镁量呈反比,越高镁膳食吸收率越低,反之亦然。

如果长期经静脉补充营养或者厌食、营养不良等等,未注意镁的补充,均可导致镁吸收不足而机体仍不断排出少量的镁,从而发生低镁血症。

PTH 和维生素 D 也可促进镁的吸收,后者还可促进 Mg^{2+} 从细胞外转运至细胞内。

血镁中约 2/3 是可扩散镁,这其中的 80% 为 Mg^{2+} ,20% 的与磷酸根、柠檬酸根结合成为不离解的复合物。另约 1/3 与蛋白质,主要为白蛋白结合。

Mg^{2+} 占血清镁的 55%,血清镁水平在 $0.7\sim 1.0\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 之间,相当恒定。由于机体缺镁时血清镁不降低,所以血清镁不能反映机体内镁的不足与否。

饮食中的镁约 1/3 在小肠中被吸收。

四、镁的排泄

镁的排泄途径主要是肠道和肾脏。前者是饮食中未被吸收的镁随粪便排出,后者是调节血镁的主要器官。

与白蛋白结合的镁不能通过肾小球,正常肾小球滤过的镁约有 20~30% 在近曲小管被吸收,大部在髓袢升支和远曲小管被重吸收。每日由尿排出的镁约为 120~140mg,约占摄入量的 1/3。当食物中镁含量低时,肾脏能减少镁的排出。

其他如在用利尿药及洋地黄类药、高血钙症、醛固酮增多、酒精中毒及肾小管受损的情况下,可使肾脏排镁增多。

镁缺乏是导致高血压、动脉粥样硬化、室上性和室性心律失常的发病因素之一。

五、钙与磷、镁的关系

(一) 钙与磷的关系

钙与磷是建造骨骼和牙齿的重要成分,钙磷被大部分以羟磷灰石形式沉积在骨骼的有机母质(主要是胶原蛋白)上,使骨骼成为一种坚硬的对身体起着支撑作用的组织。

总含量约 0.5% 的 Ca^{2+} 和占 20% 的磷酸盐在其中起着非常重要的作用。

血浆中钙与磷的浓度有密切的关系,受到 CaHPO_4 溶度积的制约, Ca^{2+} 与 HPO_4^{2-} 浓度的乘积是一个常数,称为溶度积。

$$[\text{Ca}^{2+}] \cdot [\text{HPO}_4^{2-}] = K (K = 10^{-5.4})$$

临床上为方便起见,多用浓度积代替上式。

$$[\text{Ca}] \cdot [\text{P}] = 36 \sim 40$$

($[\text{Ca}]$ 和 $[\text{P}]$ 表示血清中 Ca 和 P 的 mg% 数)。

其实浓度积是不确切的,因为血钙包括与血浆蛋白结合的非离子钙(不扩散钙)。

当浓度积大于 40 时,钙和磷即以骨盐形式沉积于骨组织上,使骨质钙化。如果浓度积小于 35 则不易发生沉积而影响钙化,并且由于血浆钙磷浓度降低而使原有的骨盐溶解进入体液。此为佝偻病骨质病变的原因之一。

如食物中钙及其他金属离子过多则因与磷酸结合成不溶性盐而妨碍磷的吸收。

如钙在体内利用不佳,经肠道排出过多,则极易在碱性的小肠下段与磷酸基结合成为不溶解的磷酸钙,也妨碍磷的吸收。

钙和磷代谢的主要调节因素均为维生素 D、PTH 和 CT。

(二) 钙与镁的关系

体液中的 Na^+ 、 K^+ 有兴奋骨骼肌和平滑肌的作用,而 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 与 Na^+ 、 K^+ 相反,使其兴奋性降低。其机制较为复杂, Ca^{2+} 对