

激素和代谢控制

——代谢控制学习指南——

[英] D. A. 怀特 B. 米德尔顿 M. 巴克斯特 著

Q591
LYD

科学出版社

激素和代谢控制

——代谢控制学习指南——

[英] D. A. 怀特 B. 米德尔顿 M. 巴克斯特 著

李耀东 王小平 译

全如斌 校

科学出版社

1987

内 容 简 介

一般生物化学教材多为系统性地由纵的方面讲述生物化学的基本原理和物质代谢，本书是从横的方面阐明各项代谢彼此间的联系以及激素对代谢的控制。书中对一些重要的代谢状态，例如饥饿、糖尿病、创伤、运动、肥胖、钙代谢、胆固醇等的代谢控制作了概括的叙述。本书有助于生化工作者、医学院校的学生、研究生、临床医师对激素控制代谢有一清晰概念。

David A. White, Bruce Middleton and Michael Baxter
HORMONES AND METABOLIC CONTROL
*A medical student's guide to control of various
aspects of normal and abnormal metabolism*
Edward Arnold, 1984

激 素 和 代 谢 控 制

——代谢控制学习指南——

[英] D. A. 怀特 B. 米德尔顿 M. 巴克斯特 著

李耀东 王小平 译

全如璜 校

责任编辑 吴铁双

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街137号

中 国 科 学 院 开 封 印 刷 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经营

1987年2月第 一 版 开本：787×1092 1/32

1987年2月第一次印刷 印张：4 3/8

印数：0001—2,300 字数：97,000

统一书号：14031·103

本社书号：4731·14

定价：1.05元

前 言

我们认为，医学院校的学生不仅要牢固地掌握生物化学的基本原理，而且对激素在中间代谢控制过程中复杂的相互作用也应有清楚的认识。目前的医学课程多试图通过各种正常或异常代谢状态来阐明这种控制。但我校许多学生感到要找到一本有关生化调节方面的适用的教科书非常困难，在与他们讨论后使我们萌发了写此书的想法。特别是本书作者之一，M. 巴克斯特教授在诺丁汉市从事医学教学时，对此尤有切身体验。

使用本书时，系假定读者们都学过生物化学和生理学的标准课程，所以对中间代谢的各项步骤未作详细阐述，结构式也未列。第一章和附录属引论性质，内容包括激素在分子和代谢水平上的种种作用，简单地讨论了中间代谢的重要调节部位。以后各章即根据这些资料对一些正常或异常的代谢状态进行描述和分析。通过这些，希望本书能在前期教学和正式临床教学之间搭起一座桥梁，成为高年级前期和刚进入临床的学生的有用教本。

感谢英国诺丁汉市女皇医学中心 (Queen's Medical Center) 的同事们在本书撰写过程中的协助，感谢 Marie Caunt 将本书原稿打字誊清，也感谢 Judith Bradshaw 博士的校对。

D. A. 怀特

B. 米德尔顿

M. 巴克斯特

1984年

目 录

前言	(iii)
第一章 正常能量代谢及其控制	(1)
分解代谢	(2)
合成代谢	(14)
第二章 饥饿	(22)
糖原异生期	(25)
蛋白质保留期	(29)
饥饿时盐和水的代谢	(32)
第三章 糖尿病	(35)
定义	(35)
病原	(35)
新陈代谢的改变	(35)
生理与生化的适应性变化	(39)
治疗	(41)
并发症	(41)
第四章 创伤	(42)
起始休克期	(42)
回升期	(44)
复原期	(46)
第五章 运动	(48)
厌氧运动	(49)
需氧运动	(54)
第六章 肥胖	(61)

热量摄入的控制.....	(62)
热量支出的控制.....	(63)
肥胖的原因.....	(67)
肥胖的临床问题.....	(69)
肥胖病患者的治疗.....	(70)
第七章 钙代谢	(72)
细胞内钙的控制.....	(72)
细胞外钙的控制.....	(76)
进食对钙稳衡的作用.....	(83)
高血钙.....	(83)
低血钙.....	(85)
第八章 胆固醇代谢	(90)
全身胆固醇的稳衡.....	(90)
细胞内胆固醇的稳衡.....	(95)
胆固醇在血循环中的转运.....	(98)
胆石.....	(105)
动脉粥样硬化.....	(107)
第九章 肾和激素	(113)
离子和水平衡.....	(113)
离子.....	(114)
水排泄的调节.....	(120)
肾激素的合成.....	(122)
附录	(125)
索引	(129)

第一章 正常能量代谢及其控制

本章简要介绍人体能量代谢过程（储能分子的分解与合成）及其控制。新陈代谢是活细胞内不断进行着的生化反应的总和，其基本过程有二：合成代谢与分解代谢。前者包括与细胞内大分子合成有关的种种反应，后者则指复杂分子的降解，以便为细胞的功能活动以三磷酸腺苷（ATP）及还原物质的形式提供能量，同时也为合成代谢提供前体物质。由于合成代谢需伴有分解代谢，因此这些分解代谢过程就必须沿着特定的方向进行并且是受控的，以避免新合成的物质再发生降解而造成浪费。同理，由于细胞和组织在分解状态下存活的时间有限，所以合成代谢也是受控制的。人体内合成代谢与分解代谢之间的平衡是通过激素协调和控制组织反应的作用来实现的。这些反应的控制可以是急性的，也可以是慢性的，急性控制于数分钟或更短的时间内即行完成，慢性者则超过数小时乃至数天。慢性控制影响酶的数量，而急性控制则使现存的酶分子活性迅速发生改变。这两种控制方式使组织通过慢性反应，以便改变代谢过程以适应开始时由急性反应引起的变化（见图1.1）。

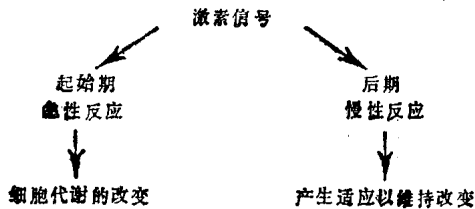


图1.1 组织对激素信号的反应

分解代谢

分解代谢时激素变化的典型表现为：血浆胰岛素浓度降低；而肾上腺素、胰高血糖素、糖皮质类固醇与生长激素的浓度升高（表1.1）。胰岛素的总效应为合成，而上述其他激素的效应则多属分解。两类激素的比值是决定代谢趋向的重要因素，但组织对某一激素的具体反应的强度却取决于该激素的浓度和作用部位上受体的相对数目。

表 1.1 不同代谢状态下激素的改变

合成代谢		分解代谢	
激素变化	代谢效应	激素变化	代谢效应
胰岛素 ↓	蛋白质、糖原和甘油三酯合成加多； 脂肪酸与胆固醇的合成也加多	胰岛素 ↓	葡萄糖、脂肪酸与氨基酸的动员和分解加多（三者分别来自组织内贮存的糖原、甘油三酯和蛋白质）
胰高血糖素 ↓		胰高血糖素 ↑	
肾上腺素 ↓		肾上腺素 ↑	
皮质醇（糖皮质类固醇） ↓		皮质醇 ↑	
生长激素 ↑*		生长激素 ↑	

*胰岛素水平上升时，生长激素增多为合成；胰岛素水平下降而皮质醇水平升高时，生长激素增多则为分解。表中箭头的方向代表增加(↑)或减少(↓)，以后各图表均同。

脂肪的分解代谢

分两阶段：1.脂肪酸的动员，由甘油三酯（TG）释出游离脂肪酸（FFA）；2.形成的脂肪酸酰基进一步发生氧化而产生乙酰辅酶A。

脂肪酸的动员

甘油三酯主要贮存于白脂肪组织中，然而由贮存部位释放的脂肪酸却在肝、心、肾和骨骼肌中进行代谢（图1.2）。这是因为白脂肪组织中氧化FFA的能力有限。棕脂肪组织则不然，它可很快将脂肪酸氧化以产生热量（见第六章）。

在各种脂肪组织中，调节脂解的酶都是甘油三酯脂肪酶。此酶可催化FFA脱去第一个酰基。环腺苷酸（cAMP）的浓度升高和蛋白激酶被激活时，甘油三酯脂肪酶即被磷酸化而快速激活；而生长激素和糖皮质激素则通过增加甘油三酯脂肪酶的数量，产生慢性促进效应。

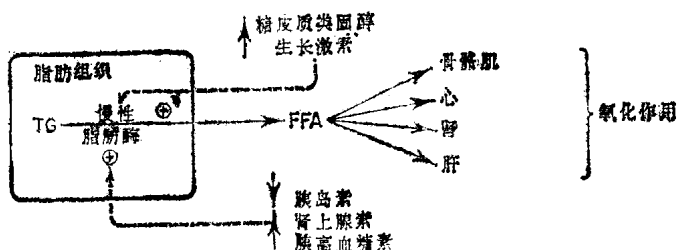


图1.2 脂肪酸的动员（⊕代表激活）

脂肪酸氧化

FFA的组织摄取量及其接踵而来的代谢变化受血中FFA浓度的控制。进入肝脏的脂酰基单位，一部分被氧化，一部分再形成TG（见图1.3）。其分配比例取决于激素代谢的实际状态。在大多数分解代谢情况下， β 氧化作用为主，但当周围组织对胰岛素呈现抗性时（例如外伤），肝内的TG再合成即显得重要。进入其他组织的脂肪酸一般均发生 β 氧化，主要在线粒体间质内进行。此过程中最慢的步骤为

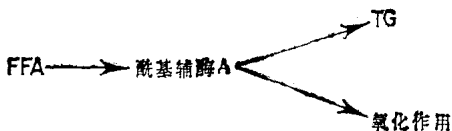


图1.3 肝脏对血浆游离脂肪酸的反应

酰基肉毒碱 (acyl-carnitine) 的形成, 经过此步骤才能进一步转运至间质中 (见图1.4)。

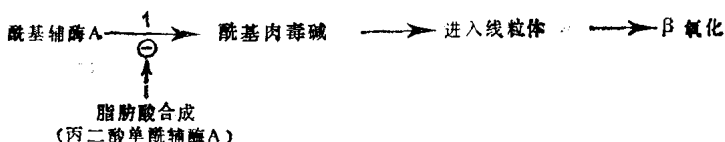


图1.4 β 氧化作用的控制 (⊖代表抑制)

丙二酸单酰辅酶A (malonyl-CoA) 为脂肪酸合成时的中间产物, 当脂肪酸的合成正在进行时, 其浓度足以抑制图1.4中的第一项反应。所以, 脂肪酸合成活跃时 β 氧化作用即被抑制。在合成不活跃的情况下, β 氧化作用可因加入脂肪酰辅酶A (fatty acyl-CoA) 与酰基肉毒碱而受到限制。在肌肉内, 脂肪酸的合成并不重要, 所以, β 氧化的速度可反映组织中脂肪酸的供应情况, 而供应量则反映脂解的速度。

酮体代谢

人体内 β 氧化加快时, 肝内形成酮体, 即乙酰乙酸和3-羟丁酸 (β -羟丁酸), 所以, 脂解作用的加强常伴有酮血症。当 β 氧化作用提供乙酰辅酶A的速度超过柠檬酸循环将其氧化的能力时, 即出现生酮作用。只有肝脏具有生酮作用, 因为肝组织内柠檬酸循环的氧化能力有限, 而且肝内存

在着生酮作用所需的酶途径。根据本途径中各酶的动力学特点和乙酰乙酸合成的化学计算，可以得出：乙酰乙酸的合成速度与 β 氧化速度的平方成正比。而且，肝内快速 β 氧化引起的还原型辅酶I/辅酶I (NADH/NAD^+) 的比值增加（此项增加是柠檬酸循环氧化能力减小的部分原因，见第13页），使相当多的一部分乙酰乙酸被还原为3-羟丁酸。

酮体在肝外很快被利用，例如酮体产生的乙酰辅酶A在心、骨骼肌和肾等组织中不受限制地被氧化。肝组织由于缺乏3-酮酸-辅酶A转移酶 (3-oxo-acid-CoA transferase) 而不能利用酮体；将辅酶A由琥珀酸辅酶A上转移给乙酰乙酸的过程即受此酶催化。在脑组织方面，如果血浆中酮体的浓度升高到能保证组织迅速摄取，则乙酰乙酸与3-羟丁酸均可成为脑组织的重要燃料。所以，凡是能增加脂解及肝内 β -氧化的激素变化，均可引起肝内产生酮体并使它们在肝外组织中氧化。

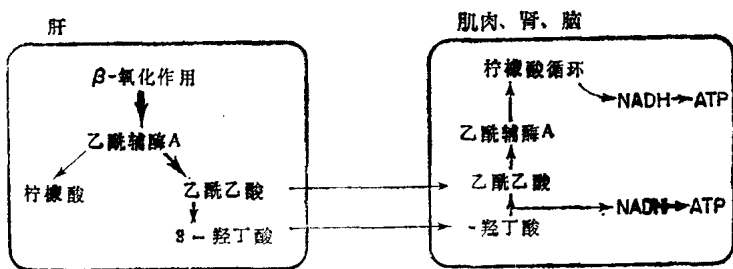


图1.5 酮体的动员

糖的分解代谢

与脂肪酸分解代谢相同，糖的分解代谢亦可分为两个阶段：1.糖原分解，即体内所贮备的糖单位被动员；2.糖酵

解，即葡萄糖分子的降解。

糖原分解

糖原是葡萄糖在体内最主要的贮存形式，以肝和肌肉中最多，其动员受糖原磷酸化酶活性的控制。肾上腺素浓度增加、胰岛素浓度降低或胰高血糖素增多，均可使肝和肌肉内糖单位很快被动员（胰高血糖素对肌肉无作用）（见表 1.2）。

表 1.2 肝和肌肉糖原分解的后果

激素变化	组织	糖原转变为葡萄糖	糖原转变为丙酮酸
胰岛素 ↓	肝	+++	-(受胰高血糖素作用)
肾上腺素 ↑			
胰高血糖素 ↑			
胰岛素 ↓	肌肉	不发生	+++
肾上腺素 ↑			

胰岛素所引起的各项反应中分子改变的详情尚不明，但关于血浆肾上腺素水平升高对肌肉内糖原磷酸化酶活性的影响，则已有详尽的报道，胰高血糖素作用于肝时也发生类似变化。在上述两种情况下，血浆激素水平的轻度升高即可使其与组织细胞膜受体的结合量增加，从而促进 cAMP 的合成。这一细胞内信使的浓度增加可激活蛋白激酶，进而引起一系列酶反应，牵涉到多种特异性激酶和磷酸酶，最后出现的磷酸化作用则使磷酸化酶 b 型转变为有活性的 a 型（见图 1.6）。在肝内，肾上腺素的作用不是通过 cAMP 介导，而是通过游离 Ca^{2+} 浓度的增高所介导。游离 Ca^{2+} 浓度可直接激活磷酸化酶 b 激酶（phosphorylase b kinase）。同样，

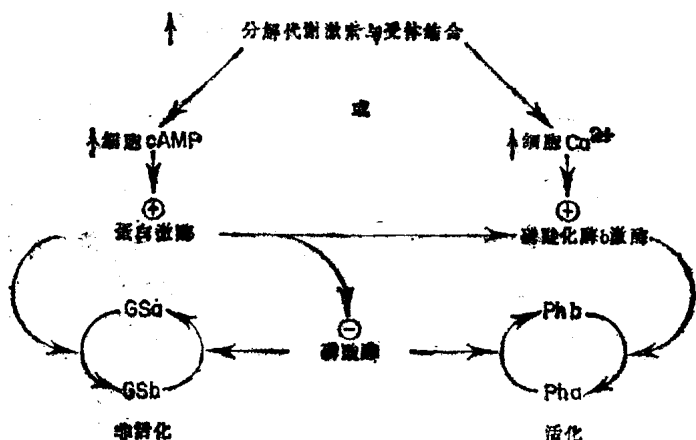


图1.6 磷酸化酶 (Ph) 的激活与糖原合成酶 (GS) 的抑制

在肌肉内，游离钙浓度的增高（神经作用的结果）也可独立地引起一系列酶变化，引起糖原的降解。此外，在上述两种组织中，糖原合成作用也同时受到抑制，这就大大减少了糖单位的无谓循环。

磷酸化酶本身是一种变构酶，对很多生理效应物都很敏感。即使无异构激活因子存在，通过磷酸化作用也可使本酶的活性构型得以保持稳定而呈现活性，其产物葡萄糖则是磷酸化型的重要抑制因子。

表 1.3 磷酸化酶的生理效应物

磷酸化酶类型和活性	抑制因子	激活因子	发生显效的组织
b 无AMP时无活性	ATP 葡萄糖-6-磷酸	AMP	肌肉
a 无AMP时也具活性	葡萄糖		肝

糖原酵解

各种组织中均有将葡萄糖单位分解为丙酮酸的途径存在，通过此途径即可产生能量（例如在运动中的肌肉），或由葡萄糖合成脂质（例如在肝或脂肪组织内）。当分解代谢占优势时，肌肉、脑、红细胞（不包括肝）等组织中的糖原酵解作用进行活跃，它们所需能量的大部分由葡萄糖产生。此时的底物（葡萄糖）可来自内源糖原，或来自肝糖原分解到血液中的葡萄糖。在脂肪组织和静止的肌肉中，葡萄糖如进入细胞内必须有胰岛素的存在（表1.4）；但运动中的肌肉则较少依赖胰岛素，所以即使在分解代谢情况下，运动锻炼时糖原酵解仍能藉外源葡萄糖进行。

表 1.4 胰岛素对葡萄糖跨质膜转运过程的影响

组 织	胰 岛 素 的 作 用
肝	无
脑	无
肌 肉	+++，但剧烈运动后较低
脂 肪	+++

肌肉、脑和血细胞内的糖原酵解作用受能量需求的控制；通过磷酸果糖激酶（PFK）的变构效应物介导（见图1.7）。能量供应充分时，ATP比AMP相对增多，ATP可抑制PFK的活性。另外，ATP浓度增高时，还引起柠檬酸循环变慢，而使胞液柠檬酸增多。这些变化均抑制PFK活性，所引起的效应又通过增多的葡萄糖-6-磷酸（G-6-P）反馈作用于己糖激酶，从而降低了葡萄糖进入此代谢途径的速度。

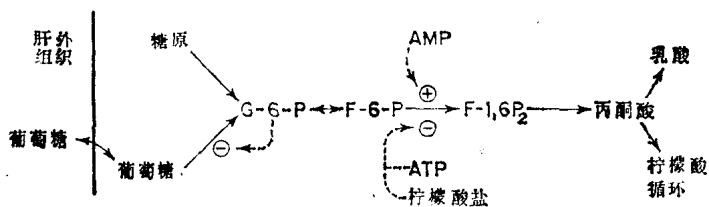


图1.7 肝外组织的糖原酵解

cAMP浓度增高可激活蛋白激酶，而胰高血糖素作用于肝，促使cAMP浓度升高，乃至抑制肝内糖酵解作用，然后出现以下两种现象：

1. 丙酮酸激酶被磷酸化，而本酶的磷酸化形式又被此时的高浓度的PEP所抑制。
2. 果糖-2,6-二磷酸 (F-2,6-P₂) 浓度降低。

肝糖原酵解受F-2,6-P₂调节，后者是磷酸果糖激酶的强有力激活剂，F-2,6-P₂减少时，此酶的活性即降低。此酶能对抗ATP和柠檬酸的抑制作用。总之，肝糖原酵解在两点上为增多的胰高血糖素所抑制（见图1.8）。

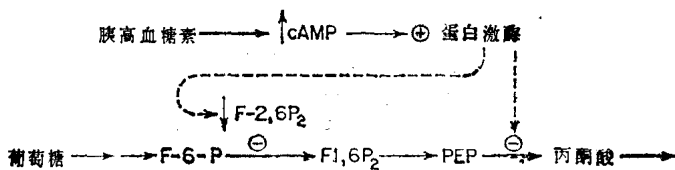


图1.8 肝糖原酵解

丙酮酸氧化

丙酮酸氧化为乙酰辅酶A的反应是不可逆的，而且表示体内糖贮备的丢失，因为动物细胞缺乏由乙酰辅酶A合成葡

葡萄糖的能力，所以这个步骤的调节至关重要。丙酮酸脱氢酶存在两种形式，即磷酸化型（无活性型）和去磷酸化型（活性型），两型可藉磷酸酶和激酶而相互转化（见图1.9）。

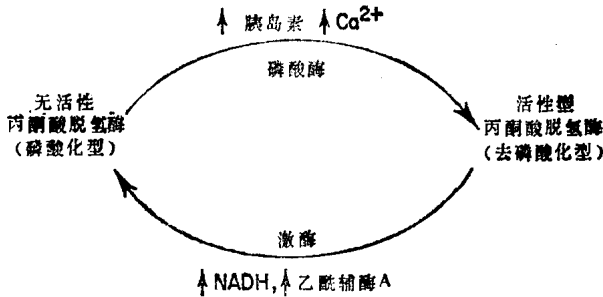


图1.9 丙酮酸脱氢酶 (PDH) 的控制

本体系对 cAMP 的变化无反应，但曾发现胰岛素可刺激磷酸酶，而使活性型 PDH 增多。另外，细胞 Ca^{2+} 浓度增高也会激活磷酸酶而导致 PDH 活性的增高。NADH 与乙酰辅酶 A 浓度的增高可以激活激酶，因而可抑制丙酮酸的氧化。所以，除了运动着的肌肉外（该处 Ca^{2+} 增高），丙酮酸的氧化可因分解代谢时胰岛素的降低而抑制，也可因乙酰辅酶 A 另有来源（例如 β -氧化作用）而被抑制，或细胞氧化还原状态变化而受到抑制。

糖原异生

此作用只发生在肝和肾，虽然常被视为合成代谢，但实际上是应激反应之一，即通过蛋白质分解代谢而产生葡萄糖过程的一部分（见下节）。血浆胰高血糖素与糖皮质激素浓度升高，以及胰岛素浓度降低，均可刺激本过程。前者的作用是通过移除果糖-2,6-二磷酸进行的，它是果糖-1,6-二磷酸酶的抑制因子和 PDH 的激活因子。因此，上述化合物被

清除后，就可激活糖原异生作用，并抑制糖原酵解。另外，胰岛素水平降低可抑制丙酮酸的氧化，使乳酸、丙酮酸和丙氨酸得以被用作糖原异生的底物（图1.10）。另一重要底物为脂解中产生的甘油。胰高血糖素与糖皮质类固醇引起的慢性变化，包括图1.10中第1、2、3三种酶的数量增多。最后，这条途径的进行可由于底物供给而受到限制，这是由于所有底物的利用全因NADH/NAD⁺比例的增高而受到抑制之故。大量饮酒后即可出现此状态，因为乙醇的代谢可使NADH/NAD⁺增高，糖原异生乃被抑制。

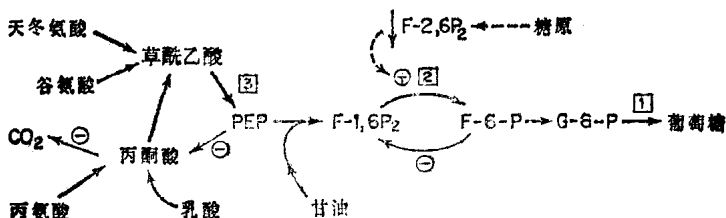


图1.10 糖原异生 ①代表葡萄糖-6-磷酸酶，②果糖-1,6-二磷酸酶，③磷酸烯醇丙酮酸羧基酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase)

蛋白质与氨基酸的分解代谢

体重70kg中等身材的成年男性，体内的蛋白质每天约有400g被分解。这是体内蛋白质更新过程的一部分，由等速的蛋白质合成所平衡。即使在分解代谢情况下，蛋白质分解所生成的氨基酸被用来提供能量的也只是一小部分。控制蛋白质降解的机制尚不明，不过已知，血浆胰高血糖素浓度升高时，可激活肝内的降解过程；而糖皮质类固醇浓度增多时，则激活肝和肌肉两者的降解过程。但当血浆胰岛素水平升高时，蛋白质的降解即被抑制，可以抵销前两者的效应。所以，这些激素间的平衡便决定了蛋白质降解为氨基酸的净速