

肾内分泌学

陈孝文 江黎明 叶锋 编著



广东科技出版社

肾内分沁学

陈孝文 江黎明 叶锋 编著

7/15/14



A0278199

广东科技出版社

粤新登字 04 号

图书在版编目(CIP)数据

肾内分泌学/陈孝文等编著. —
广州:广东科技出版社,1994.10.
ISBN 7-5359-1361-X

I. 肾…
II. 陈…
III. 内分泌—肾, 学科
IV. R58

出版发行: 广东科技出版社
(广州市环市东路水荫路 11 号 邮编: 510075)
经 销: 广东省新华书店
印 刷: 广东新华印刷厂
规 格: 850×1168 印张 22.5 字数 700 千
版 次: 1994 年 10 月第 1 版
1994 年 10 月第 1 次印刷
印 数: 1—2200 册
ISBN 7-5359-1361-X
R • 245
定 价: 50.00 元 (平装)
60.00 元 (精装)
新书信息电话: 16826202

如发现因印装质量问题, 请与承印厂联系调换。

**诚挚感谢广东乔士集团公司董事长彭崇先生对
本书出版及发行的大力支持**

序

《肾内分泌学》是一本论述与肾脏相关的内分泌激素和活性细胞因子的学术专著。作者根据国内外这一领域研究的进展势必自然形成一门分支学科的趋势,提出了肾内分泌学这一崭新的学科名称。

《肾内分泌学》是以细胞生物学和分子生物学作为基础,对与肾脏有关的激素和活性细胞因子以及其对肾脏生理、病理的关系作了全面的总结和综合分析,在理论上给予一定程度的探索,并提出独到的见解。书中系统介绍了激素和活性细胞因子的基因结构及调控、表达调节、分泌、释放、受体机制、活化通路、生物活性及其在肾脏生理和病理中的作用;也介绍了某些肾内分泌异常情况下的细胞分子生物学机制。全书涉及了内皮素、心钠素、白细胞介素、胰岛素和胰岛素样生长因子、血小板源生长因子、肿瘤坏死因子、表皮生长因子及肾素-血管紧张素等多种激素和细胞活化因子;也较全面系统地介绍了肾内分泌学的细胞分子生物学近代研究方法。全书内容广泛、深入浅出,对一些肾脏疾病的临床和基础研究作了较系统的介绍和阐述;也提供了进一步研究的方法和手段。《肾内分泌学》的出版必将促进该专业的发展。可以预言:它将是一门有广阔应用前景和十分重要的分支学科。国内目前仍缺乏这种高层次的专著,该书的面世,必然为我国肾脏病学的发展作出应有的推动力。故乐而为之序。

叶任高

于中山医科大学卫生部肾脏病重点实验室

1994年3月18日

前 言

众多研究证明,肾脏有重要的内分泌功能,并和支配肾脏的神经递质和体液因素一起,构成了完整的肾内分泌系统。对该系统进行研究的学科我们称之为肾内分泌学,其研究范围包括:①肾外的内分泌腺分泌的相关激素及其对肾脏的影响;②肾内某些组织细胞分泌产生的局部内分泌激素和活性细胞因子及其对肾脏的影响(即所谓的旁分泌和自分泌);③肾内产生的激素和活性细胞因子对肾外器官、组织的影响。据此框架,我们收集了国内外(国外为主)有关资料,并结合我们自己的一些研究结果,从细胞生物学和分子生物学的角度,对肾内分泌学近年来的进展进行了较为全面和系统的总结和综合。本书分总论和各论两部分。总论主要叙述了与肾内分泌有关的激素和活性细胞因子在细胞生物学和分子生物学方面的共同机制。各论则主要叙述:与肾内分泌有关的激素和活性细胞因子的分子结构和基因结构;激素分泌、代谢调节和基因调控;各个激素和活性细胞因子作用的机制,包括受体特性、受体结合和活化,细胞内信使传递以及效应机制;激素和活性细胞因子对相关细胞、组织、器官和整体水平的效应等。

肾内分泌学是一门新颖的学科,我们期待,本书的出版,将有助于有关科研工作者对该学科的认识,并加以深入探讨和研究;我们也相信,随着研究的不断深入和发展,肾内分泌学将为肾脏及相关疾病的诊断和治疗提供更多新的理论、新的思维和新的方法。

编著者

1994年5月

目 录

第一章 激素作用的受体基础理论	1
第一节 受体的概念	1
一、受体概念与受体理论的形成	1
二、受体的功能	2
三、受体与配基结合的特性	2
第二节 受体作用的基本理论	3
一、受体与配基的相互作用	3
二、受体与效应器的相互作用	7
第三节 受体的分类	7
一、细胞膜上受体	7
二、细胞内受体	8
第四节 受体的调节	8
一、类型	8
二、一般生化机制	9
三、受体内移	9
四、受体亲和力的调节	10
第五节 受体与疾病	10
一、受体数目的变化	10
二、受体亲和力的变化	10
三、受体自身抗体的产生	10
四、受体—效应器偶联机制异常	11
第二章 经膜受体作用的激素生物学	12
第一节 膜受体	12
一、具酪氨酸激酶活性的膜受体	12
二、与颗粒性鸟苷酸环化酶偶联的膜受体	12
三、与 G 蛋白偶联的膜受体	13
第二节 G 蛋白	13
一、G 蛋白亚基的生化特性、分布及功能	13
二、G 蛋白信号转导机制	14
三、G 蛋白结构与功能的关系	15
第三节 离子通道	15
一、配基(受体)控制型离子通道	16
二、电位控制型离子通道	16
三、G 蛋白对离子通道的调节	16
第四节 细胞内第二信使系统之 I : 环单核苷酸系统	17
一、腺苷酸环化酶—cAMP 系统	17
二、鸟苷酸环化酶—cGMP 系统	21
第五节 细胞内第二信使系统之 II : 钙与钙调素系统	21

一、细胞内钙的贮存	21
二、细胞内钙的调节	22
三、钙振荡	22
四、钙及钙调素系统的信息传导作用	24
第六节 细胞内第二信使系统之Ⅲ:肌醇脂质信使系统.....	25
一、肌醇脂质及其代谢	25
二、磷脂酶C的活化	27
三、肌醇磷脂的第二信使功能	27
四、肾脏内PLC的活化和功能	28
第七节 细胞内第二信使系统之Ⅳ:前列腺素及二十烷酸衍生物系统.....	29
一、PLC依赖的PLA ₂ 活化通路	29
二、非PLC依赖的PLA ₂ 活化通路	30
第八节 细胞内信使系统之间的相互联系和调节	30
一、受体-G蛋白-酶:“和门”的概念.....	30
二、酶-第二信使-靶:不同系统间的相互联系	30
三、细胞信息传递的“时钟”机制	31
四、细胞信息传递的终止	31
第三章 经细胞内受体作用的激素生物学	33
第一节 类固醇激素作用原理	33
一、经典学说	33
二、现代进展	34
三、非基因组上的作用	35
第二节 类固醇激素受体	35
一、受体相关蛋白	35
二、受体结构	36
三、受体特异性	37
四、DNA结合活化因子	39
第三节 类固醇激素的转录激活作用	39
一、受体的转录活化功能	40
二、转录中介因子	40
三、受体异构体的转录活化作用	40
四、转录抑制作用	40
第四节 类固醇激素基因网络及诱导蛋白	41
第四章 Na ⁺ 、K ⁺ -ATP酶与肾功能.....	43
第一节 概述	43
第二节 Na ⁺ 、K ⁺ -ATP酶的结构与功能	43
一、Na ⁺ 、K ⁺ -ATP酶分子结构	43
二、Na ⁺ 、K ⁺ -ATP酶的同功酶	44
三、Na ⁺ 、K ⁺ -ATP酶的反应机制	45
第三节 Na ⁺ 、K ⁺ -ATP酶活性与肾功能	46
一、肾脏中Na ⁺ 、K ⁺ -ATP酶的分布	46
二、肾小管Na ⁺ 、K ⁺ -ATP酶的功能	48
三、肾脏组织中Na ⁺ 、K ⁺ -ATP酶活性调节	48
第四节 内源性洋地黄样活性物质	49
一、内源性洋地黄样活性物质概念的形成	49
二、内源性洋地黄样活性物质的活性测定方法	51
三、内源性洋地黄样活性物质的生理作用与临床联系	51

四、内源性洋地黄样活性物质的特征及其鉴别	53
五、肾脏 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的直接抑制剂	54
第五章 细胞癌基因与肾内分泌	59
第一节 细胞癌基因的概念和分类	59
一、细胞癌基因的概念及新的认识	59
二、细胞癌基因及其产物的功能和分类	59
第二节 细胞癌基因与肾内分泌	64
一、细胞癌基因与肾的发育和分化	64
二、细胞癌基因与肾脏代偿性增生和肥大	65
三、细胞癌基因与多囊肾	66
四、细胞癌基因与肾自身免疫性疾病	66
第六章 红细胞生成素	67
第一节 简介	67
第二节 红细胞生成素分子生物学	68
一、活性测定	68
二、分子结构	69
三、基因表达	70
第三节 红细胞生成素代谢	70
一、组织来源	70
二、合成代谢	72
三、降解代谢	72
第四节 合成释放调节	73
一、组织缺氧	73
二、局部介质	75
三、内分泌激素	75
第五节 红细胞生成素的作用机制	76
一、效应细胞	76
二、受体	77
三、信号传导	77
第六节 红细胞生成素病理生理	78
一、合成过多	78
二、生成不足	78
第七节 红细胞生成素的临床应用	79
一、肾功能衰竭取代疗法	79
二、其它贫血	79
第七章 钙磷代谢相关激素	81
第一节 钙、磷代谢简介	81
一、钙、磷的吸收与排泄	81
二、骨骼与钙、磷代谢	82
三、钙、磷代谢平衡	84
第二节 钙、磷吸收与重吸收机制	85
一、钙的吸收与重吸收	85
二、磷的吸收与重吸收	88
第三节 甲状旁腺激素	90
一、合成与分泌	90
二、对钙、磷代谢的调节	91
三、作用机制	92

第四节 1,25-二羟基维生素 D ₃	95
一、合成代谢及其调节	95
二、对钙、磷代谢的调节	95
三、作用机制	96
第五节 降钙素	97
第六节 无机磷饮食对磷重吸收的影响	98
第八章 激肽	101
第一节 激肽释放酶-激肽系统	101
一、激肽释放酶	101
二、激肽转换通路	101
第二节 激肽的效应机制	103
一、激肽受体	103
二、激肽作用的细胞内信使通路	103
第三节 激肽的生理效应	105
一、肾外作用	105
二、肾内作用	106
第九章 肾素-血管紧张素系统	109
第一节 简介	109
第二节 肾内肾素合成及分泌的形态学基础	109
一、肾素的分布	109
二、血管紧张素原、转化酶及血管紧张素的分布	110
三、肾素合成分泌细胞	110
四、肾素合成分泌细胞中分泌颗粒的形成	111
五、肾素分泌颗粒溶酶体属性与肾素活化	111
六、肾素释放的形态学基础	112
第三节 肾素-血管紧张素系统的分子生物学及生物化学	112
一、肾素	112
二、血管紧张素原	113
三、血管紧张素 I 转化酶	113
第四节 肾内肾素分泌的调节	114
一、肾灌注压与调控机制	114
二、致密斑调控机制与管球反馈调控机制	115
三、肾内神经因素	116
四、局部调节因素	116
五、肾素分泌调控的信号转导及细胞内信使分子	117
第五节 肾内血管紧张素 II 受体及其作用机制	118
一、受体分布	118
二、调节因素	119
三、活化机制	119
第六节 肾素-血管紧张素系统与心血管功能	120
一、心血管功能与体液调节	120
二、心血管疾病	121
第七节 肾素-血管紧张素系统与肾生理及病理生理	122
一、肾血流与肾小球滤过率调节	123
二、管球反馈	124
三、肾小球滤过功能与蛋白尿	124
四、肾小球系膜上大分子滤过残余物的清除	124

五、肾小管物质转运功能	125
六、细胞生长与肥大	126
七、细胞间质合成与肾小球硬化	126
第十章 血管加压素	128
第一节 简介	128
第二节 血管加压素分子生物学	128
一、分子结构	128
二、基因结构	129
三、基因表达	129
四、分泌调节	130
五、受体及其作用机制	131
六、受体拮抗剂	132
第三节 血管加压素与心血管系统功能	133
一、升压作用与减压反射	133
二、心血管中枢的功能活动	133
三、血管加压素、去甲肾上腺素和血管紧张素Ⅱ在血压调节中的相互作用	134
第四节 血管加压素与肾集合管的水通透特性	134
一、cAMP 生成	134
二、磷酸二酯酶	135
三、蛋白激酶 A	135
四、腔面膜的改变	136
五、钙及钙依赖性蛋白激酶	137
六、血管加压素与二十烷酸类化合物	138
第五节 血管加压素对钠离子转运的调节作用	138
第六节 血管加压素对尿素吸收的调节作用	139
第十一章 内皮素	141
第一节 简介	141
第二节 内皮素的分子生物学	142
一、分子结构	142
二、合成与分泌	143
三、基因分子生物学	145
第三节 内皮素的作用机制	146
一、作用方式	146
二、跨膜信号传递	147
三、核内信号传导	149
四、内皮素拮抗剂	149
第四节 肾内皮素基因的表达及分泌	150
一、前内皮素原基因表达	150
二、培养肾细胞中内皮素的分泌	150
第五节 肾内的内皮素受体	151
一、分布与调节	151
二、分子特性	151
第六节 内皮素对肾血流动力学的调节	151
一、系统输注内皮素	152
二、肾内输注内皮素	152
三、内皮素与肾脏血流动力学的局部调节	153
第七节 内皮素对肾小球滤过率及肾功能的作用	153

一、内皮素与肾小球滤过率	153
二、内皮素与系膜细胞生物学	153
三、内皮素与尿钠排泄	154
四、内皮素与水的重吸收	154
第八节 内皮素与肾脏病理	155
一、环孢菌素肾中毒	155
二、缺氧	156
三、肾小球肾炎及进行性肾功能衰竭	156
第十二章 心钠素	158
第一节 简介	158
第二节 心钠素分子生物学及生物化学	158
一、分子结构	158
二、生物合成	160
三、分泌调节	160
四、降解清除	161
第三节 心钠素作用机制	162
一、受体	162
二、cGMP	163
三、腺苷酸环化酶	163
四、肌醇磷脂代谢及细胞内钙动员	164
第四节 心钠素对心血管系统的作用	164
一、对心脏输出量的作用	165
二、对心功能的直接作用	166
三、对外周血管阻力的影响	166
第五节 心钠素对肾脏的作用	166
一、对肾脏血流动力学的影响	167
二、对肾小管水和电解质转运的影响	167
第六节 心钠素对肾素分泌的影响调节	168
第七节 对其它内分泌激素的作用	169
第八节 心钠素的病理生理作用	169
一、心功能衰竭	169
二、高血压	170
三、肝脏病变	170
第九节 心钠素与肾脏疾病	171
一、急性肾功能衰竭	171
二、慢性肾功能衰竭	172
三、肾病综合征	172
四、输尿管阻塞	173
第十三章 醛固酮	174
第一节 醛固酮受体及靶组织细胞	174
一、受体	174
二、靶组织细胞	176
第二节 醛固酮与钠的转运和吸收	177
一、钠吸收	177
二、腔内钠离子的进入	179
三、 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶	180
第三节 醛固酮与其它激素的相互作用	181

一、抗利尿激素	181
二、心钠肽	182
三、甲状腺激素	182
四、精氨酸血管加压素	182
第四节 醛固酮与钾离子排泄	183
一、钾离子分泌	183
二、钾离子耐受性	184
三、钾离子吸收	185
第五节 氢离子分泌	185
第六节 醛固酮诱导蛋白	186
第十四章 多巴胺	187
第一节 简介	187
第二节 肾内多巴胺的代谢	188
一、L-型芳香族氨基酸脱羧酶在肾单位中的分布	189
二、左旋多巴的来源及摄取	189
三、多巴胺分泌	189
四、饮食对多巴胺生成的影响	190
第三节 肾内多巴胺的作用机制	190
一、受体分型	190
二、受体分子结构	191
三、受体在肾内的组织分布	191
四、DARPP-32	191
五、旁分泌及自分泌调节	192
第四节 多巴胺对肾小管钠离子转运的调节	192
一、 Na^+ 、 K^+ -ATP酶活性调节	193
二、 Na^+ / H^+ 交换活性调节	194
第五节 肾内多巴胺的生理及病理生理功能	194
一、肾脏血流动力学调节	194
二、高血压	194
第十五章 花生四烯酸代谢产物与肾功能	196
第一节 简介	196
第二节 前列腺素和血栓素	196
一、合成途径	196
二、分布与调节	197
三、对肾脏血流动力学的影响	198
四、对肾小球和肾小球系膜细胞功能的影响	199
五、前列腺素与肾素释放	199
六、肾髓质血流和肾内物质转运	199
七、细胞增殖及免疫学活性	200
八、前列腺素与肾病	200
第三节 脂氧酶代谢产物	201
一、合成途径	201
二、肾脏组织中的合成	202
三、肾脏组织中的代谢	203
四、对肾小球血流动力学的影响	203
五、脂氧酶代谢产物与肾小球功能	204
六、脂氧酶代谢产物与肾小球损伤	204

第四节 环加氧酶代谢产物	205
一、合成场所与途径	205
二、对物质转运及血管反应性的影响	206
第五节 小结	207
第十六章 腺苷与肾功能	209
第一节 概述	209
第二节 腺苷的生成释放与摄取	210
第三节 腺苷受体及其信号传递	212
一、腺苷受体的理化性质和结构	213
二、与腺苷受体偶联的非腺苷酸环化酶效应器	214
第四节 腺苷对肾脏血流动力学的影响	215
一、体内实验	215
二、离体实验	216
三、腺苷与其它血管活性物质的相互作用	217
四、腺苷对肾脏血管作用的分子机制	217
五、腺苷对肾脏血流动力学的调节作用	218
第五节 腺苷对肾素分泌释放的调节作用	220
一、近小球旁器	220
二、外源性腺苷及其类似物对肾素分泌的影响调节	221
三、腺苷影响肾素分泌释放的作用机制	222
四、体内腺苷对肾素分泌释放的生理调节	223
第六节 腺苷对肾小管物质转运的调节作用	224
第七节 腺苷对肾脏神经调节的影响	225
第十七章 白细胞介素	226
第一节 生物学简介	226
一、白细胞介素 1	226
二、白细胞介素 2	227
三、白细胞介素 3	228
四、白细胞介素 4	228
五、白细胞介素 5	229
六、白细胞介素 6	229
七、白细胞介素 7	229
八、其它白细胞介素	230
第二节 基因调节	230
一、基因结构及染色体定位	230
二、T 细胞中白细胞介素基因活化	230
三、2 种辅助 T 细胞中淋巴因子的表达	230
四、病毒反式活化因子的作用	231
五、基因顺式作用调节	232
第三节 受体及信号传递	232
一、受体结构	232
二、受体一级结构的同源性	233
三、酪氨酸蛋白磷酸化	234
四、信号传递途径	234
第四节 免疫系统调节	234
第五节 血液细胞生成调节	235
第六节 白细胞介素与肾小球系膜细胞	236

一、白细胞介素 1	236
二、白细胞介素 6	238
三、白细胞介素 8	239
第十八章 胰岛素和胰岛素样生长因子	241
第一节 简介	241
第二节 胰岛素及胰岛素样生长因子分子结构	241
一、种间差异	242
二、基因特性	242
第三节 胰岛素及胰岛素样生长因子受体	243
第四节 信号转导途径	245
一、胰岛素及胰岛素样生长因子 I	245
二、胰岛素样生长因子 II	246
第五节 胰岛素及胰岛素样生长因子的合成与分泌	246
一、胰岛素及胰岛素样生长因子的分泌	246
二、肾内胰岛素样生长因子的生成	246
第六节 胰岛素样生长因子结合蛋白质	247
一、分类及组成	247
二、对胰岛素样生长因子的调节作用	248
三、胰岛素样生长因子及其结合蛋白质生物合成的调控	249
第七节 肾内受体分布	250
一、肾小球	250
二、肾小管	250
第八节 生物活性与肾功能	251
一、胰岛素对肾脏血流动力学的影响	251
二、糖尿病中胰岛素的血流动力学作用	251
三、胰岛素样生长因子对肾脏血流动力学的影响	252
四、对肾脏离子转运的调节	252
五、对肾脏物质代谢的影响	253
六、对组织培养细胞生长的调节	254
七、胰岛素及胰岛素样生长因子 I 与肾脏肥大	254
第十九章 血小板源生长因子	255
第一节 简介	255
第二节 合成、分泌及其调节	255
一、合成与分泌	256
二、合成与分泌的调节	259
三、分泌后的活性调节	260
第三节 受体及作用机制	260
一、受体	260
二、受体活化及其信号传导	261
三、胞内的信号传递与作用机制	262
第四节 生物学功能	263
一、细胞生长增殖	263
二、细胞迁移与细胞活化	264
三、细胞间质修饰	264
四、磷脂酶活化与前列腺素代谢	264
五、血管收缩	264
第五节 生理功能及病理生理机制	264

一、损伤修复	265
二、生长发育	266
三、动脉粥样硬化	266
四、肿瘤形成	266
五、结缔组织对肿瘤间质效应	266
六、骨髓纤维化样变	267
第六节 肾小球生理及病理生理	267
一、肾小球系膜细胞	267
二、增殖性肾小球肾炎	268
第二十章 表皮生长因子与 α 转化生长因子	270
第一节 简介	270
第二节 受体及其作用机制	270
一、受体	270
二、信号传导及作用机制	271
第三节 α -转化生长因子	272
第四节 来源	272
一、组织	272
二、尿	273
第五节 肾中表皮生长因子的分布及释放	273
一、分布	273
二、表皮生长因子前体分子	275
三、释放	275
第六节 对肾的影响和调节	276
一、对肾小管的作用	276
二、肾脏局部缺血损伤及再生	277
三、肾脏肥大	278
四、糖尿病	278
五、多囊肾	278
六、肾脏肿瘤	278
七、对肾小球的作用	279
第二十一章 β 转化生长因子与肿瘤坏死因子	281
第一节 简介	281
第二节 β 转化生长因子分子及其基因	282
一、分子类型与基因结构	282
二、隐性分子	283
三、 β 转化生长因子的分布	284
第三节 β 转化生长因子的功能和作用	284
一、 β 转化生长因子受体	284
二、作用机制	285
三、细胞增殖与分化	285
四、细胞间质合成	286
五、蛋白水解酶分泌调节	287
第四节 β 转化生长因子与肾脏疾病	288
一、纤维化硬变	288
二、肾脏疾病实验模型与 β 转化生长因子	289
三、 β 转化生长因子抑制与细胞间质增生性肾病的防治	290
第五节 肿瘤坏死因子	290

第六节 α 肿瘤坏死因子与肾功能	291
一、肾内细胞来源	291
二、对肾小球系膜细胞的作用	291
第二十二章 肾内分泌细胞分子生物学研究方法	293
第一节 简介	293
第二节 细胞培养技术	293
一、培养液的组成和制备	293
二、细胞原代培养	295
三、细胞系与细胞克隆	297
四、培养细胞生物学特性	298
五、细胞生长指标测定	298
六、细胞同步化生长	299
七、细胞系的鉴定与特征	300
八、无血清培养	302
九、培养细胞的保存、贮藏和运输	303
第三节 细胞化学方法技术	304
一、细胞化学方法简介	304
二、纯化学或类化学显色法的应用	305
三、免疫细胞化学染色法的应用	307
第四节 细胞分子生物学研究方法	311
一、培养细胞显微注射法	311
二、基因转染技术	312
三、原位杂交技术	314
四、放射自显影技术	316
第五节 激素测定	317
一、激素测定方法简介	317
二、激素放射免疫分析法基本原理	318
三、肾内分泌相关激素放射免疫分析测定举例	319
第六节 受体及其细胞内信号传导分析	323
一、受体研究常用技术简介	323
二、环磷酸腺苷浓度测定	325
三、环磷酸鸟苷浓度测定	326
四、腺苷酸环化酶活性测定	327
五、环磷酸腺苷磷酸二酯酶活性测定	328
六、cAMP 依赖性蛋白激酶(PKA)活性测定	329
七、钙调素依赖性蛋白激酶活性测定	330
八、蛋白激酶 C 活性测定	330
九、肌醇磷脂释放测定	331
第七节 分子克隆技术	331
一、真核细胞总 RNA 的提取制备	332
二、mRNA 分离	334
三、RNA 分析鉴定	335
四、mRNA 体外翻译	335
五、cDNA 文库构建	336
六、目的 cDNA 克隆的鉴定	337
七、cDNA 克隆的应用	337