

降钙素、甲状腺素和甲状旁腺素 在钙代谢调节中的相互作用

李 建 民

(南开大学生物系生物化学教研组)

降钙素 (Thyrocalcitonin) 的发现, 给钙代谢调节的研究带来了新的课题^[1]。本文的目的, 是研究降钙素在钙代谢的调节中与其它有关激素的相互作用。探讨这一问题, 对认识一些生命现象的规律有一定的意义, 对于寻找一些疾病的新的治疗途径更有现实的意义。目前, 降钙素在治疗骨质疏松症、高血钙、甲状旁腺机能亢进等疾病和用于骨骼愈合方面, 都显示了良好的疗效。这都涉及到降钙素、甲状腺素和甲状旁腺素三者之间的相互作用问题。

1966年 Milhaud, G. 等人曾研究了降钙素和甲状腺素两者间的相互作用。1969年 Bilyk, I. 研究了降钙素单因子对于钙代谢的调节作用。1970年 Collignon, G. 进一步研究了甲状腺素和降钙素的相互作用。

我们认为, 只有同时研究甲状腺和甲状旁腺所分泌的三种激素, 即甲状腺素、降钙素和甲状旁腺素, 才能更客观地探讨它们在钙代谢调节中的相互作用规律。

材 料 和 方 法

1. 材料

使用雄性大白鼠(出生后一个月), 体重 100—110 克。

2. 操作方法

(1) 甲状腺和甲状旁腺摘除术 将经乙醚麻醉的大白鼠缚于手术台上, 剖开喉部, 使两种腺体均外露, 用一特制的玻璃管(与水泵相接, 具有一定吸力)剥离腺体, 术后缝合。

(2) 分组激素处理 手术后 24 小时将鼠随机分组, 每组 30 只, 共分 8 组, 分别用不同的激素或不同配合的激素进行处理(见表 1)。三种激素的注射方式和用量如下:

甲状腺素: 皮下注射, 20 微克/日, 连续五日。

甲状旁腺素: 在取血前五小时皮下注射, 20 单位。

降钙素: 在取血前一小时静脉注射, 40 单位^[1]。

(3) 取血 注射降钙素一小时后, 从眼角取血; 离

表 1 分组激素处理表

组 别	使 用 激 素
1	对照组
2	降钙素
3	甲状腺素
4	甲状旁腺素
5	降钙素+甲状腺素
6	降钙素+甲状旁腺素
7	甲状腺素+甲状旁腺素
8	降钙素+甲状腺素+甲状旁腺素

心, 分别测定血钙。

(4) 鼠尿收集 激素处理后用滤纸收集鼠尿, 以测定尿中的羟脯氨酸。

(5) 测量方法 测定血钙采用 Munson 的方法^[2]; 测定羟脯氨酸使用 Prockop 等的分析法^[3]。

实 验 结 果

经激素处理后, 血钙发生很大的变化, 同时尿中羟脯氨酸的量也相应发生变化。它们的测定结果如图 1 所示。

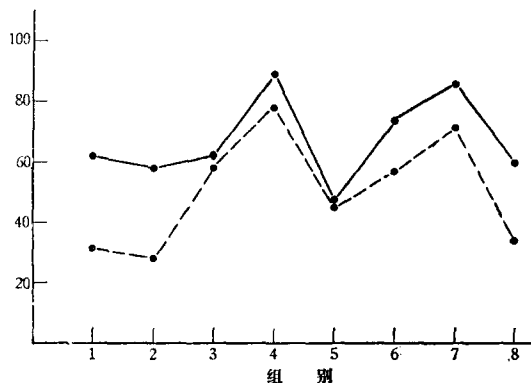


图 1 各组血钙和尿中羟脯氨酸的量变

●——● 血钙(毫克/升血液)
●---● 羟脯氨酸(微克/2 小时)

1. 血钙

据图 1 所示的实验结果,在摘除甲状腺和甲状旁腺的鼠体内,三种激素对于钙代谢调节的相互作用,分述如下:

(1) 降钙素和甲状腺素的相互作用 在实验中发现,单独使用甲状腺素,对血钙没有明显的作用。单独使用降钙素时,有降钙作用($0.05 < P < 0.1$),但不像在正常鼠体内那么显著。

降钙素和甲状腺素配合使用时,降钙作用表现出非常显著的效果($P < 0.001$)。这一事实非常重要,说明甲状腺素可强化降钙素的降钙作用,对于在临床实践中应用降钙素有一定指导意义。

(2) 降钙素和甲状旁腺素的相互作用 单独使用甲状旁腺素,可使血钙非常显著地升高($P < 0.05$)。

降钙素与甲状旁腺素配合使用时,降钙素可以缓和甲状旁腺素的升血钙作用,表现出相互消长的现象。这说明在钙代谢调节中两者存在着极显著的拮抗作用,维持着机体的正常代谢活动。

(3) 甲状腺素和甲状旁腺素的相互作用 两者配合使用,表现出甲状腺素对于甲状旁腺素的升钙作用似乎有缓和的现象,但数据经统计方法处理后并不十分显著($P > 0.05$)。

(4) 降钙素、甲状腺素和甲状旁腺素三者间的相互作用 如上所述,降钙素和甲状旁腺素在血钙调节中存在着显著的拮抗作用,甲状腺素可显著地强化这种拮抗作用。这主要是因为甲状腺素加强了降钙素的降钙作用,同时它对甲状旁腺素的升钙作用也略有缓解的现象。这就十分清楚地说明了三种激素在钙代谢调节中相互依存、相互制约的辩证关系。

2. 尿中羟脯氨酸

取血测钙的同时,测定尿中的羟脯氨酸,所得实验结果已在图 1 中示出。由图 1 可见,单独使用降钙素有减少尿中羟脯氨酸的作用($0.05 < P < 0.1$)。特别是降钙素和甲状腺素配合使用时,可使尿中羟脯氨酸显著减少($P < 0.05$)。

分别单独使用甲状腺素和甲状旁腺素,都可使尿中羟脯氨酸增多,后者的作用尤甚。

讨 论

1. 降钙素对于骨质分解代谢的抑制作用

由图 1 明显可见,血钙和尿中羟脯氨酸两者量变的相关联系:血钙降低的同时,伴随着尿中羟脯氨酸的减少。

因为羟脯氨酸是骨胶原的重要成份,所以一般把羟脯氨酸作为骨质分解时骨胶原破坏的指标(Langness, U., 1970)。那么,在降钙素的作用下,尿中羟脯氨酸的减少,就说明了降钙素对于骨质分解代谢有抑制作用。在这样的情况下,就不能再依赖骨质的分解

产生大量的钙,而是促使钙的代谢库供钙予骨质的合成,因此血钙下降。

这一实验结果说明的现象,和 Wase, A. W. 在 1966 年用同位素方法所得到的结果是一致的,在降钙素的作用下, ^{45}Ca 向骨内的渗入增加。

降钙素抑制骨质分解的作用,不仅有重要的理论意义,而且可应用于医疗实践。尤其是对于骨质疏松症、甲状旁腺机能亢进以及其他高血钙患者,使用降钙素均有显著疗效。在骨折治疗中,它可加速骨质合成,促进骨骼癒合。1969 年 Delling, G. 曾证明降钙素可加速胫骨骨折的癒合。

2. 降钙素和甲状旁腺素在血钙调节中的拮抗作用

这已由图 1 示出的实验结果所证明。

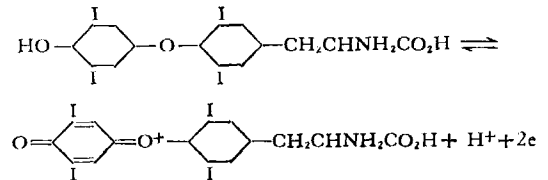
在正常情况下,甲状旁腺素和降钙素与血钙浓度之间存在着反馈控制关系(Rasmussen, H. 等, 1969):当血钙过低时,可促进甲状旁腺素的分泌,同时抑制降钙素的释放,导致血钙升高;反之当血钙浓度上升到一定程度,则可抑制甲状旁腺素的分泌,并刺激降钙素的释放,使血钙由于向骨骼转移而降低。这说明了降钙素和甲状旁腺素在血钙调节中拮抗作用的原理。

在这种拮抗中,甲状旁腺素的升钙作用主要是由于它可激活靶细胞膜中的腺苷环化酶,从而产生环化 AMP 所致(Wells, H., 1968; Sutherland, E. W., 1973);后者可刺激溶骨性溶体酶系的合成及活动(Vaes, G., 1968),从而促进破骨细胞的形成及活动,增加骨质分解,导致血钙升高。

3. 甲状腺素可以加强降钙素的降钙作用

这已由图 1 示出的实验结果所证明。

关于甲状腺素在体内的分子状态,1941 年 Niemann, C. 提出,甲状腺素只有形成类醌结构的化合物才能具备其应有的活力。在体内环境条件下,甲状腺素是以酚式和醌式的动态平衡而存在的,即:



因此,在醌式状态,是经酚式脱去一个 H^+ 和两个电子之后,形成带正电的离子。

从另一方面来看,降钙素的多肽分子表面的游离基上,也带有多余的电性(Riniker, B., 1968)。

所以,根据这两种激素分子带电的情况,两者在体内可能是以络合物状态存在的。这种络合状态,有利于使甲状腺素分子的酚式和醌式的动态平衡向醌式方向偏移,因而促进具有甲状腺素活力的醌式结构增多;

(下转第 24 页)

以 0.001N HCl 洗脱胞二磷胆碱,以 0.002N HCl 洗脱 CMP; 而 Shirota 等和宫内谦吉等用同一规格树脂但以 0.01 N HCl 洗脱胞二磷胆碱,与前者相差达 10 倍之多。我们曾试用上述两种浓度盐酸溶液来洗脱,未能取得分离效果。我们采用国产 711 交联度为 4 的 20—50 目氯型阴离子树脂,以 0.005 M NaCl—0.0004 N HCl 混合液和 0.002 N HCl 溶液分别洗脱胞二磷胆碱和 CMP, 获得较好的效果。分离后收集到的胞二磷胆碱溶液,据有关报道和我们的结果来看,往往体积甚大,浓度较低,给冰冻干燥或减压浓缩造成困难。为了便于浓缩,我们把收集液再通过氯型阴离子树脂浓缩柱,用 0.01 N 甲酸洗脱,一般浓缩效果可达 4—5 倍,浓缩液再经减压浓缩和酒精反复沉淀,可除去残余甲酸及少量盐酸,获得白色固体产品。但由于通过浓缩柱,仅能回收产物的 80% 左右,因此产量相应减少,这一点有待进一步改进提高。

关于用微生物合成制备胞二磷胆碱, Shirota 等、Tochikura 等、宫内谦吉等报道,用从土壤中筛选的 *Candida S. P. N-25-2*, 或 *Saccharomyces rouxii* IAM 4309 等酵母经空气干燥或冷冻干燥,在磷酸缓冲液中,以葡萄糖供给能源, 5'-CMP 及磷酸胆碱作底物,可合成胞二磷胆碱,得到较好的结果。但是这一方法,对酵母的品种有一定的要求,同时也需先合成磷酸胆碱;虽然作者曾试图用胆碱或氯化胆碱代替磷酸胆碱,但效果远差于磷酸胆碱。Shirota 等用 *Candida S. P. N-25-2* 菌种,在升高氯化胆碱量 4 倍时所合成的胞二磷

胆碱量,仍低于以磷酸胆碱为底物时的水平。在反应过程中,温度需维持在 28—30℃,反应时间要 10 小时,也过长。反应液中产物较复杂,有大量的蛋白质和无机盐存在,必须经过处理除去,造成分离工序繁多不便。利用微生物发酵制备胞二磷胆碱是一种新途径,但由于上述因素的限制,其工艺尚有待进一步改进。

关于胞二磷胆碱的毫克分子消光系数的报道不一,在 pH 2, 波长 280 毫微米时,1956 年 Kennedy 报道为 13.7, 同年 Lieberman 等报道为 13.0; 1960 年 Kennedy 及同工又报道以 13.7 作为胞二磷胆碱的毫克分子消光系数。本文中胞二磷胆碱的分析和纯度测定,均采用 Kennedy 报道的数值 13.7 来计算。

胞二磷胆碱早已被阐明是磷脂代谢的重要中间体。除胞二磷胆碱外,用有机合成方法也制备了其它核苷酸的胆碱衍生物,如腺二磷胆碱、鸟二磷胆碱、尿二磷胆碱等等,但是都不能代替胞二磷胆碱作为生物体内合成磷脂的前身物。Korzybski (1967) 阐明在合成磷脂过程中,胞二磷胆碱所起的辅酶作用要求具有胞嘧啶环,并且环上的 5 位氢和 4, 5 位的双键不能为其它基团所取代,因此有其专一性。近年来报道应用这一代谢中间体治疗脑外伤、脑震荡、神经官能症、脂肪肝等疾病取得良好效果;在与 ATP, B₁ 等药物协同使用时,可获得更满意的疗效,因此胞二磷胆碱是一种较好的生化药物。

[本文于 1974 年 6 月 29 日收到]

(上接第 18 页)

同时,也给出较多的氢离子和电子。这些都直接影响生物氧化体系,加强氧化磷酸化,提高能量代谢水平,促进骨质合成代谢,使钙向骨骼渗入,导致血钙下降。这或许是甲状腺素强化降钙素降钙作用的原因之一,有待进一步研究证实。

4. 甲状腺素对尿中羟脯氨酸的作用

由实验结果可见,单独使用甲状腺素可使尿中的羟脯氨酸增多。

单独注射甲状腺素于摘除甲状腺和甲状旁腺的鼠体内,由于降钙素和甲状旁腺素缺如,所以甲状腺素浓度相对地形成优势。甲状腺素的作用随浓度而转移的双相反应是比较突出的,1958 年 Lehninger 报告,当甲状腺素的浓度增加到一定程度时,可促使心、脑线粒体的氧化磷酸化解除偶联。这样,甲状腺素的浓度高时,实际上促进蛋白质的分解代谢,引起羟脯氨酸在尿中的排出量增多。

* * *

综上所述,甲状腺所分泌的两种激素——甲状腺素和降钙素,在钙代谢调节中有协同的降钙作用;降钙素有直接的降钙作用,甲状腺素则通过加强降钙素的降钙作用而影响钙代谢的调节。因此,过去认为甲状腺素与钙代谢调节无关的传统观念需要重新认识。

甲状旁腺素有显著的升钙作用,而降钙素是其拮抗者;甲状腺素是甲状旁腺素的间接的拮抗因子。当甲状腺素存在的情况下,甲状旁腺素和降钙素之间的拮抗作用更为加强。这体现出三种激素之间相互依存、相互制约的辩证关系。

参 考 资 料

- [1] 李建民,科学通报,1974,3,136.
- [2] Munson, P. L.: *J. Dent. Res.*, **34**,714,1955.
- [3] Prockop, D. J., Udenfriend, S.: *Anal. Biochem.*, **1**, 228, 1960.

[本文于 1974 年 6 月 16 日收到]