

§ Handling of water

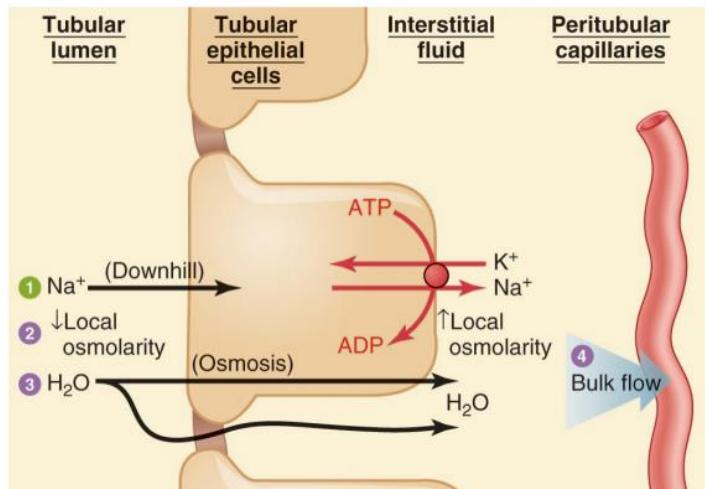
一. 由尿液濃度看腎小管對水的再吸收

- GFR 125 mL/min, 7.5 L/hour, 180 L/day
- Solute excretion - constant 700 mOsm/day
- Urine amount: 1400 mL/day, 500 mOsm/kg of water
500 mL/day, 1400 mOsm/kg of water
23300 mL/day, 30 mOsm/kg of water

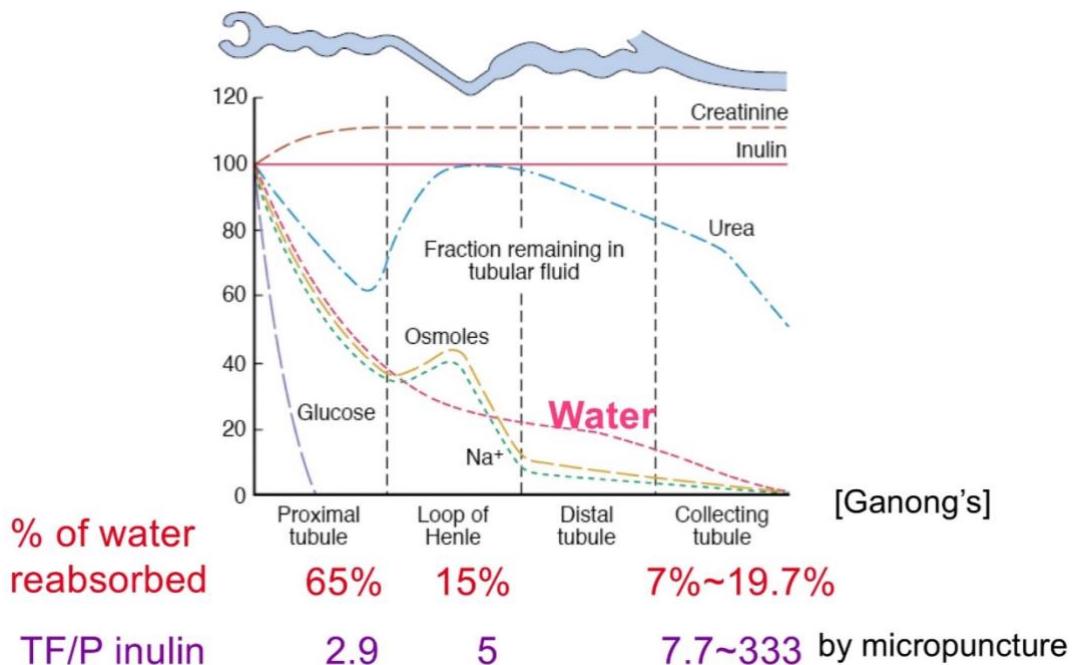
% of water reabsorption in tubule, 99.7-87%

- (一) 維持 285-300 mOsm/L 的滲透壓。
- (二) 腎臟每天從腎小球過濾 180L 的水分，但實際上只有排出約 1 L 的尿液。
→腎小管水再吸收率：99.7%（尿液最濃）~87%（尿液最稀）
- (三) 一般人每天要排出 700 mOsm 的廢物

1. 正常時每天小便約 1400mL，則尿液的濃度為 500 mOsm/kg。
2. 若水喝很少，小便只有 500 mL，則尿液的濃度會變成 1400 mOsm/kg。
 - (1) 上述兩種情況下排泄廢物的效率都相等（相乘都等於 700 mOsm），尿液濃度都在合理範圍。
 - (2) 人類濃縮尿液的上限約為 1400 mOsm/kg（即上述水分再吸收 99.7% 後），超過此數值就無法再濃縮，因此正常人缺水狀態下可容忍的每日最低尿量是 500ml。
 - (3) 小便<500 mL 稱為寡尿（Oliguria），<100 ml 則為無尿（Anuria）
3. 若水喝很多（精神性疾病），尿液排出的最大量為 23300mL/day，則尿液的濃度會變成 30 mOsm/kg
 - (1) 腎臟排出的尿液最低濃度為 30 mOsm/kg，無法排出 0 mOsm/kg。理由在於：proximal convoluted tubule 為等張性再吸收（iso-osmotic reabsorption），水和鈉離子的回收是同步的，腎臟無法在持續排出水分的同時，又一直再吸收鈉離子，故腎臟不會排出 0 mOsm/kg 的尿液。
 - (2) 如果喝的水量高於 23 L，此時水就會無法排出去，使體內電解質不平衡，引起「低血鈉症」，即俗稱的「水中毒（water intoxication）」。
4. 如下圖所示，腎臟不會主動吸收水分，是跟著 Na⁺離子的濃度移動的，因此水與鈉離子移動方向一致。



二. Changes in the % of remaining water along the nephron



(一) 橫軸為腎小管各部位，縱軸為該物質於腎小管的總量，以過濾到腎小管時的初始量當作 100，依照比例去換算。

(二) Water :

1. 於 Proximal tubule 會進行 65% 再吸收，到 collecting tubule 時，已經回收 93~99.3% 的水分。
2. 與 Na^+ 的曲線大約一致。

(三) Inulin : 在腎小管不會再吸收或分泌，故一旦過濾出去後數值不變 (100)。

(四) Creatinine : 在 proximal tubule 會分泌出去，所以百分比提高 (100→120)。

(五) Urea : 在 proximal tubule 會再吸收，到 Henle loop 時又會分泌出去，在集尿管時才會大量的收回回來。

(六) Na^+ :

1. Proximal tubule 會進行 65% 再吸收，水分也會跟著 Na^+ 一起走，因此兩者總量皆下降。
2. 老師認為圖中 Na^+ 在 Henle loop 突然的增加為錯誤的，他覺得線段應該是順著下來，跟水分吸收是一致的，因為找不到證據在 Henle loop 會把 Na^+ 吐回 tubule。

(七) Osmole : 在 Henle loop 會增加

理由：Urea 在 Proximal tubule 回收以後，在 Henle loop 處部分會經過 recycling，Urea 會增加，故使得 Osmole 跟著增加。（後面詳述機制）

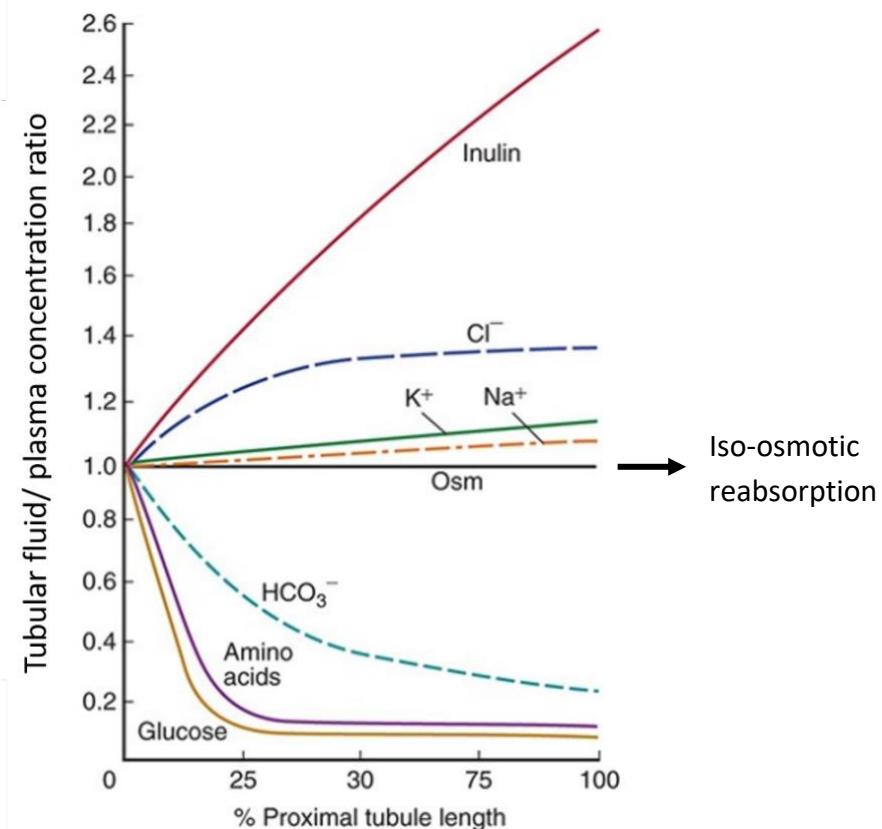
(八) Glucose : 在 proximal tubule 就 reabsorption 得差不多了。

三. Water reabsorbed with Na^+ in the proximal tubule : iso-osmotic reabsorption

(一) 近曲小管 (proximal convoluted tubule) : 有 65% 的水分會在此段被再吸收。

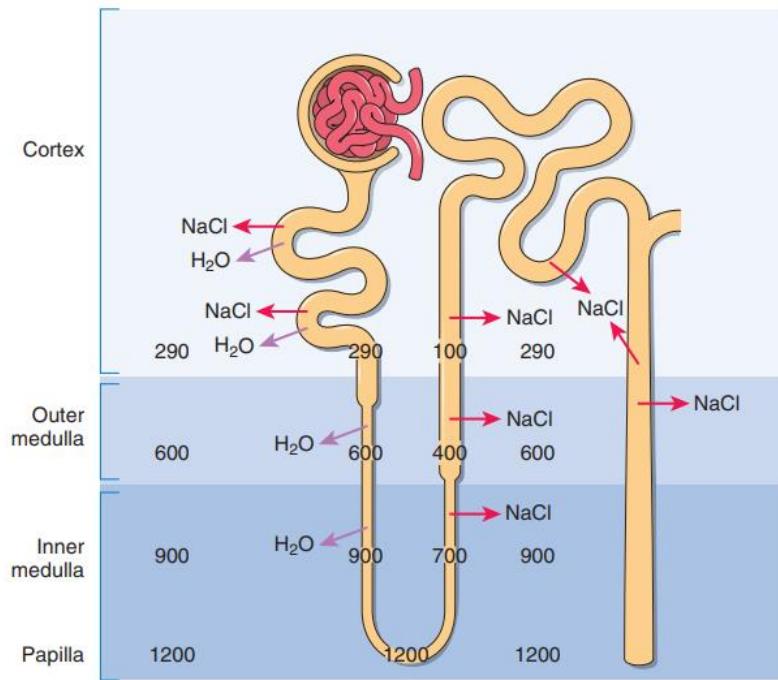
(二) 為強制性 (obligatory) 的等張性再吸收 (iso-osmotic reabsorption) :

- 當 Na^+ 在近曲小管被再吸收時，近曲小管細胞膜上的水通道蛋白 (Aquaporin 1) 會偵測到腎小管滲透壓的改變，促使水分再吸收。
- 故雖然腎小管中鈉的含量沿著近曲小管明顯減少，但鈉的濃度依然不變 (水也減少)，即在近曲小管中的滲透壓 (osmotic pressure, 圖中的 osm) 大致是不變的。



四. Counter-current multiplier (對流性放大器)：亨耳氏套濃縮尿液的機制

(一) 在 loop of Henle 的地方，osmoles 和水的回收會有不同：



1. 下行支：回收水但不回收 Na^+

可藉由 Aquaporin 1 (水通道蛋白) 回收水，因此腎小管內滲透濃度越來越高，從 290 增加至 1200 (人類可以到 1400)。

2. 上行支：回收 Na^+ (NKCC2) 而不回收水

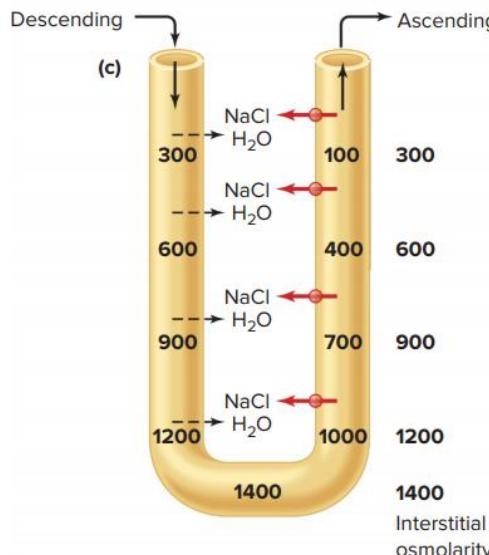
使腎小管滲透壓降低，從 1200 降回 100 (複習：NKCC2 為 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ cotransporter)

(1) 細的上行支：可藉由被動運輸再吸收 Na^+ 。

(2) 粗的上行支：可藉由主動運輸 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ ATPase}$ 再吸收 Na^+ 。

(二) Operation of the loop of Henle as a counter-current multiplier

1. 當水不斷地從下行支被吸收到間質細胞，腎小管內的滲透壓也就越來越高，因此身體內必須有一種機制使得間質的滲透壓也越來越高，才能再吸收水分。
2. 主要是利用 Thick ascending limb 的 NKCC2 ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ cotransporter) 建立 model。



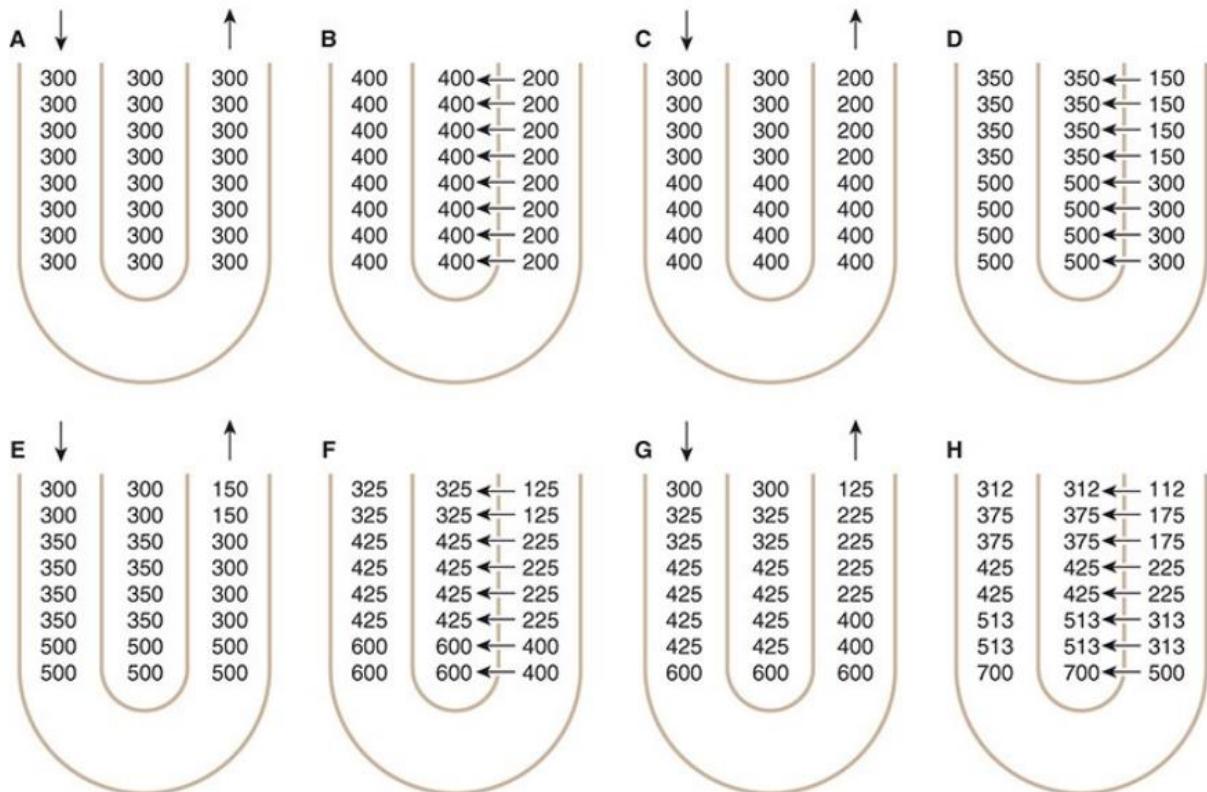
3. 詳細機制：（如下圖）

TDL 是細下行支 (thin descending limb)

MI 是間質 (medullary interstitium)

TAL 是上行支 (thick ascending limb)。

先記得 TDL 通透水不通透 Na^+ ，TAL 則反之。



(1) A：假設 plasma 的滲透壓為 300，且初期三個部分的滲透壓都是 300

(2) B：

TAL 會由 NKCC2 耗能將 Na^+ 再吸收到 MI (這一切的起點)

→ TAL 的滲透壓下降到 200，MI 則上升到 400

→ 因 TDL 可以通透水分子再吸收，滲透壓會跟 MI 一樣變成 400

※ 比較：TAL 與 MI 之間水是不通透的，滲透壓就不同！

(3) C：

新的液體補充進來到 TDL，使其近端（上方）滲透壓較接近 plasma osmolality (300)

→ TDL 把原本 400 的推到下方，故 TAL 較下方的部分也隨之變成 400

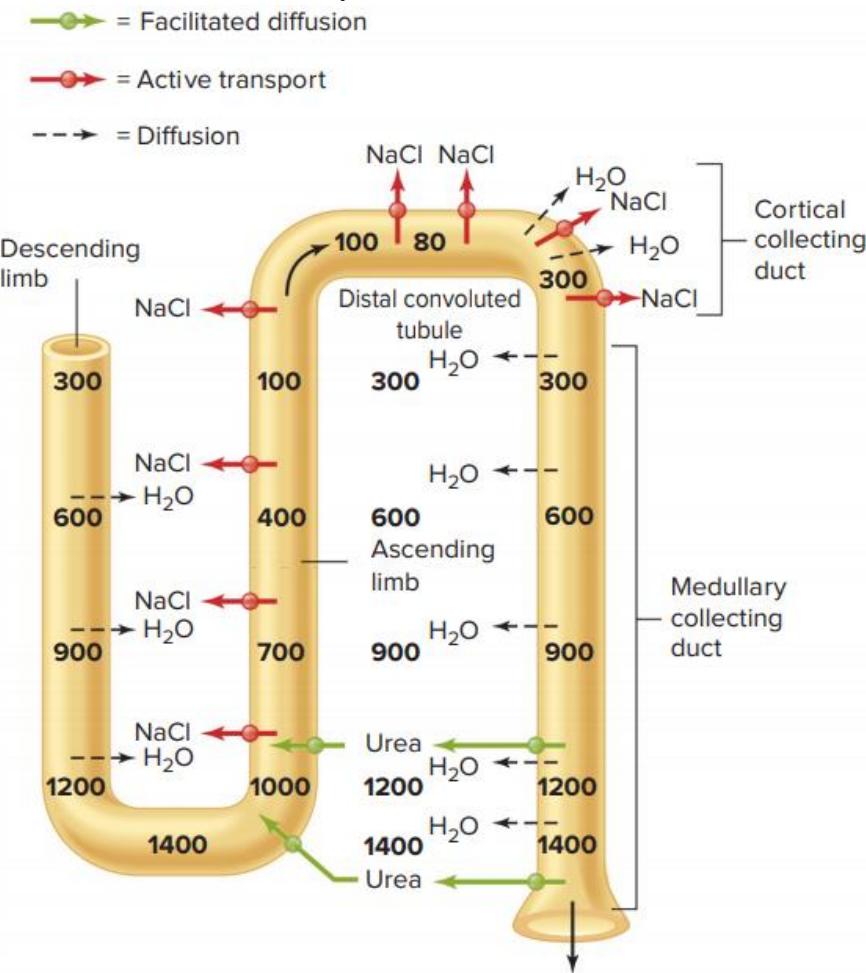
→ TAL 下方藉由 NKCC2 將 Na^+ 再吸收到 MI，MI 下方滲透壓上升

→ MI 上半隨著 TDL 近端低滲透壓液體的補充，滲透壓下降

→ 建立 MI 上方與下方的滲透壓差。

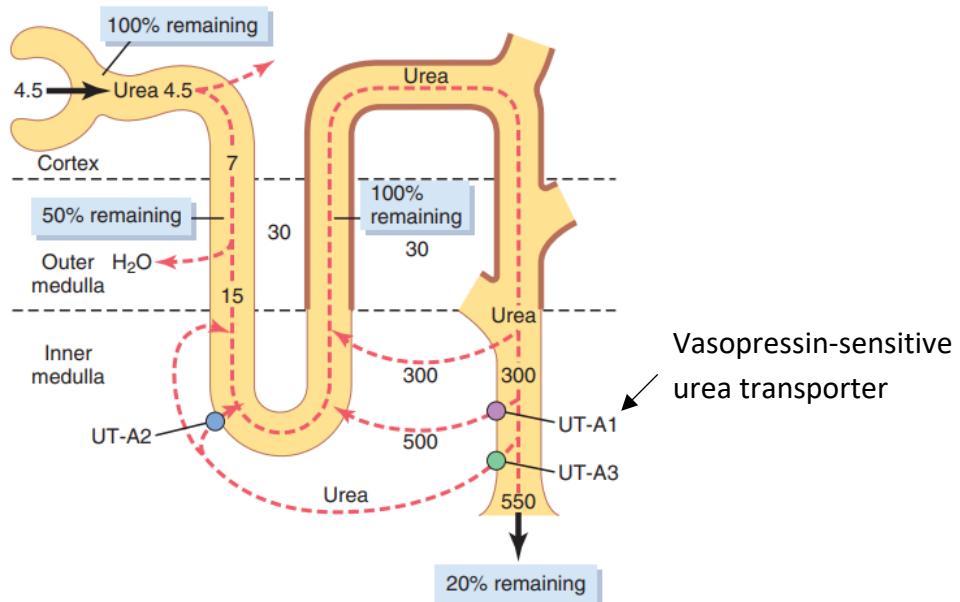
(4) 如此反覆循環：TDL 的新液體進來，TAL 主動運輸 Na^+ ，MI 和 TDL 達到平衡……整個 Henle's loop 內部就形成 countercurrent，也就是近端（上方）滲透壓較低，下降至深處滲透壓漸漸升高，再往上升的時候滲透壓又一直下降。而其外的 MI 也形成 vertical osmotic gradient。

(三) Osmotic Gradient in Kidney



1. 尿液濃縮的過程：
 - (1) 亨耳氏套的下行支只通透水 → 腎小管滲透壓越來越高 ($300 \rightarrow 1400$)
 - (2) 亨耳氏套的上行支只通透 Na^+ → 滲透濃度越來越低 ($1400 \rightarrow 100$) → 腎小管滲透濃度最低處在遠曲小管 (Distal convoluted tubule)。
 - (3) 遠曲小管、集尿管有水通道可再吸收水分，腎小管濾液滲透濃度再次增加，形成尿液。
2. 身體希望收回更多水的時候，會分泌 Vasopressin 刺激 medullary collecting duct 上的 Aquaporin 2，增加水分的再吸收。（之後詳述）
 - (1) Aquaporin 2：位於 medullary collecting duct，須受 Vasopressin 刺激。
 - (2) Aquaporin 1：位於 proximal tubule，平時即可表現。
3. Osmotic gradient
 - (1) Transverse gradient (水平的滲透梯度)：指的是離子跟水在間質以及腎小管之間的水平移動。
 - (2) Vertical gradient (垂直的滲透梯度)：下行支水分再吸收，導致亨耳氏套從 cortex 處的 300mOsm 到 medulla 最深處的 1400mOsm，這個梯度稱為 vertical gradient。
4. Urea cycle 對於尿液濃縮也很重要。

五. Urea recycling



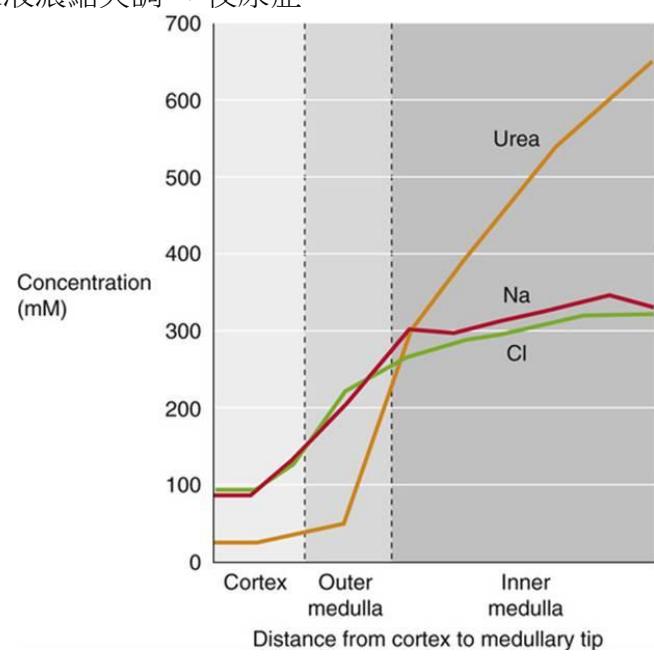
- (一) 尿素不只是個代謝廢物，尿素的循環對於尿液濃縮極為重要。
- (二) 一開始 Glomerulus 區域，尿素過濾 + 分泌總共 100% 進到管中。接著在近曲小管處有約 50% 被再吸收，剩下 50%。
- (三) 在亨耳氏管中，竟然又有另外 50% 尿素進入管中，使尿素又變回 100% 的量，而這 50% 的尿素是來自於集尿管
- (四) Inner MCD (medullary collecting duct) 含有 Vasopressin-sensitive urea transporter 可再吸收尿素至間質 (interstitium) 。

當 Vasopressin (即抗利尿激素 ADH) 量高時這個運輸器的量會增加。
→ ADH 不僅可增加 AQP2，促進水分再吸收，還可增加尿素的運輸器。

 1. 使間質的滲透濃度相當高，促進水分再吸收，可濃縮尿液
→ 同時使 50% 的尿素經由 facilitated diffusion 再次回到亨耳氏套
→ 形成了 urea cycle
→ 對於 **inner medulla 滲透壓的維持** 非常重要。
 2. 低蛋白飲食 → urea 濃度下降 → 尿液濃縮失調 → 夜尿症

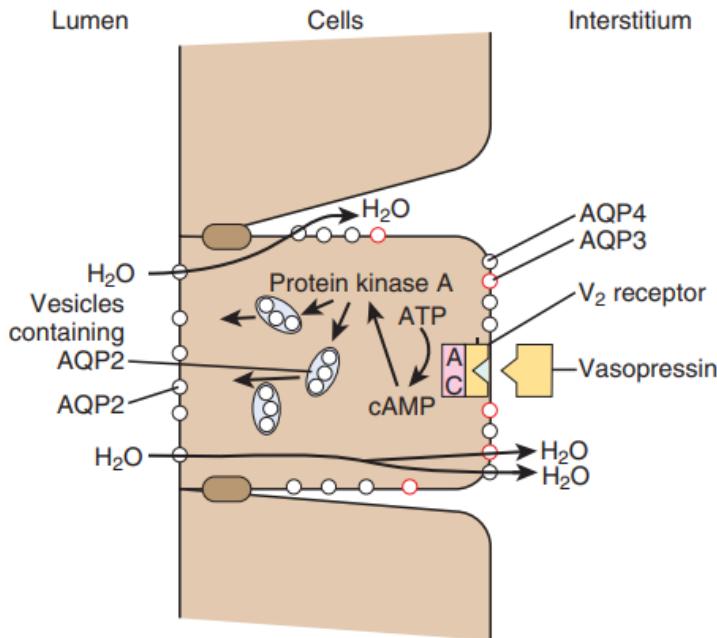
(五) Typical concentration of osmoles in kidney (interstitium)

1. Na^+ 、 Cl^-
從 cortex 進入 outer medulla，因為 thick ascending limb 有 NKCC2，導致 Na^+ 、 Cl^- 快速上升，到 inner medulla 則變化不大。
2. Urea
進入 inner medulla collecting duct 時，因為有 Vasopressin-sensitive urea transporter 回收 Urea，導致 Urea 在 inner medulla interstitium 的濃度最高。



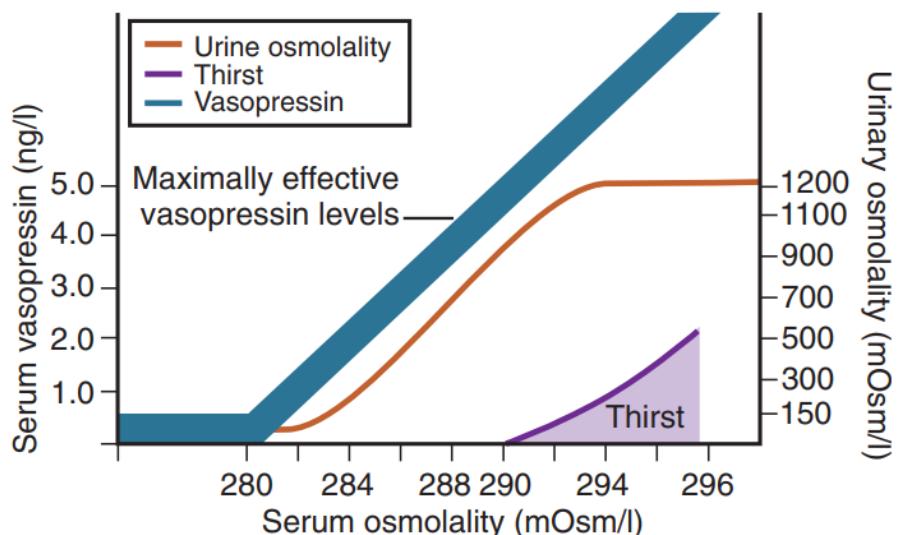
六. Vasopressin regulation

(一) vasopressin action of principal cells of collecting duct



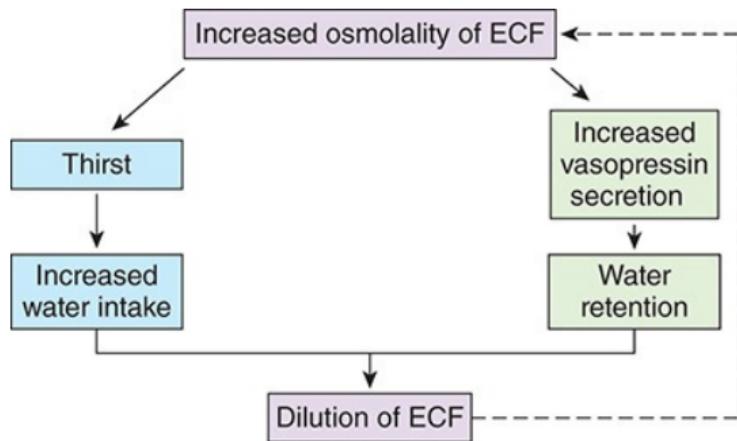
1. **Vasopressin** 由下視丘的 **supraoptic nucleus** 製造並釋放，在 Pituitary gland 的後葉儲存。
2. 在心血管系統中稱作血管加壓素（作用在 V₁ receptor 可使血管平滑肌收縮），在腎臟科中稱為抗利尿激素 ADH（活化 Aquaporin 2）。
3. 在腎臟中主要作用在 collecting duct 的 principal cell (P cell) 上，principal cell 上有 **V₂ receptor** 受到 vasopressin/ADH 的活化後，會活化一系列因子 (Camp、PKA 等)，生成 Aquaporin 2 (AQP2) 送到 cell lumen surface 上，與 cell interstitial surface 上的 AQP3、AQP4 共同將水再吸收至間質。

(二) 血液滲透壓濃度影響 vasopressin (ADH) 與其作用總結：(見下圖)



1. 當血液的滲透壓（橫軸）降低，可能代表身體內水分太多，此時 ADH 的分泌就會下降，減少水份再吸收。

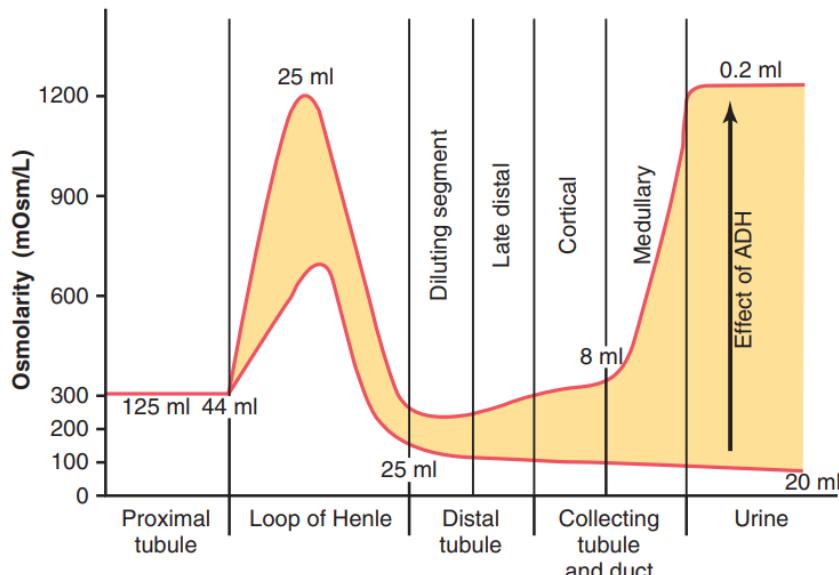
2. 當血液滲透壓增加時，會有兩種反應機制：



- (1) 第一是節流：體液量減少、血管壓降低時會刺激腦下垂體，使 vasopressin 釋放，回收水分，減少水分離開身體。
- (2) 第二是開源：人體開始感到口渴以增加水分吸收。
3. 但 vasopressin 的尿液濃縮作用有其極限（上頁圖黃線，約 1200 ~ 1400，由 medulla 內滲透壓決定），因為 vasopressin 還需要 secondary messenger 協助 AQP2 表現，不是分泌多少 vasopressin 就表現多少，加上 loop of Henle 的對流放大系統創造的最高濃度梯度只有到 1400，因此有一個限制。
4. (11 未提) 糖尿病患者可能有尿糖性利尿，此時 ADH 的作用就會增強，但因其已經病重而神智不清了，病患可能就會忘記要喝水，導致體內滲透壓就越來越高。

(三) Effect of ADH

1. 上面的線為有 ADH 作用；下面則是沒有 ADH 作用。
2. Proximal tubule 處 osmolarity 約為 300，為等張水分吸收。
3. Collecting duct 處有 ADH 作用時，水分會透過 principal cell lumen surface 上的 Aquaporin 2，以及 cell interstitial surface 上的 AQP3、AQP4 被再吸收至間質，因此 osmolarity 升高。
4. Loop of Henle 處雖然沒有 ADH 直接作用，但 ADH 會刺激 urea cycle，在腎臟隨質造成相當高的滲透壓梯度，進而影響 loop of Henle。



課程主題	Renal Physiology (4)		
上課時間	2024/11/18	授課教師	林水龍老師
製作者	何詩柔、林祐任	審稿者	鄭子捷
簡介			
介紹 Vasa recta 、各溶質的分泌或再吸收途徑，最後提到酸鹼值恆定			
大綱			
<p>§ 維持腎臟 medulla osmotic gradient 的方法</p> <ul style="list-style-type: none"> 一. Countercurrent Mechanism 二. Vasa recta : Peritubular capillaries 三. Diuresis (利尿) 			
<p>§ 鉀離子的再吸收與分泌</p> <ul style="list-style-type: none"> 一. 鉀離子的特性 二. Regulation of K^+ excretion 鉀離子分泌調控 三. Transtubular Potassium Gradient (TTKG) 			
<p>§ Calcium homeostasis (08新增)</p> <ul style="list-style-type: none"> 一. Calcium metabolism in an adult human 二. Distribution of calcium in normal human plasma 三. Renal regulation of calcium 			
<p>§ Phosphate Homeostasis</p> <ul style="list-style-type: none"> 一. Phosphate Metabolism and Distribution in an Adult Human 二. Renal regulation of phosphate 三. Key players in Ca^{2+} and Pi homeostasis : 維持正常鈣化 四. CKD 的分期與激素濃度變化 			
<p>§ 葡萄糖的再吸收 (Glucose reabsorption) 與糖尿病 (diabetes mellitus)</p> <ul style="list-style-type: none"> 一. Filtered load (08未提) 二. Glucose reabsorption (08未提) 三. 葡萄糖位於近曲小管的再吸收 (與鈉離子共同運輸) 四. Hyperglycemia (高血糖) effect 五. 糖尿病 (第一型) 的病情演進 六. SGLT2 inhibitor (抑制劑) in diabetes mellitus (糖尿病) 			
<p>§ 腎臟與人體內酸鹼值的恆定</p> <ul style="list-style-type: none"> 一. 人體內的酸鹼值 二. Kidney in Acid-Base Balance 三. Changes in Net Acid Excretion in response to chronic metabolic acidosis 			

四. 總結：Conserve or generate new HCO_3^- after H^+ secretion into lumen

五. 影響 H^+ 的 Secretion 及 HCO_3^- 的 reabsorption 之因素

六. Changes in the arterial concentrations of H^+ , HCO_3^- , and CO_2 in acid-base disorders

同棟樓有個鄰居很討厭狗狗

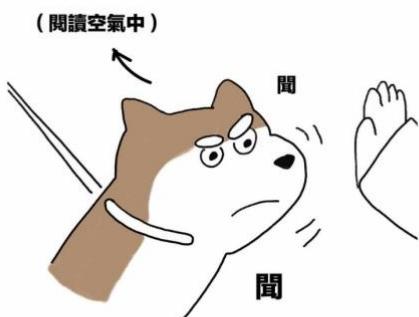


©1G

每次見到我們都會先出聲威嚇



現在狗狗都知道她很討厭他



©1G

所以也只對她叫



©1G

§ 維持腎臟 medulla osmotic gradient 的方法

前面學到 countercurrent multiplier 製造出了 osmotic gradient，但當血液流入供給養分時，如何能維持其 osmotic pressure？

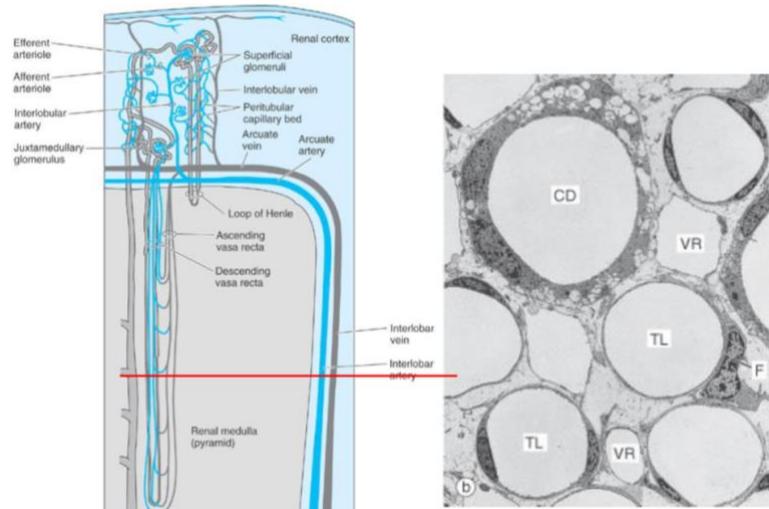
一. Countercurrent Mechanism 共兩種：

(一) Countercurrent multiplier：放大器，製造出濃度差異，在 Henle's loop。

1. 濃縮 urine 的部位在 collecting duct (包括水、urea 的再吸收)
2. 創造離子濃度差異是在 Henle's loop (active pump)

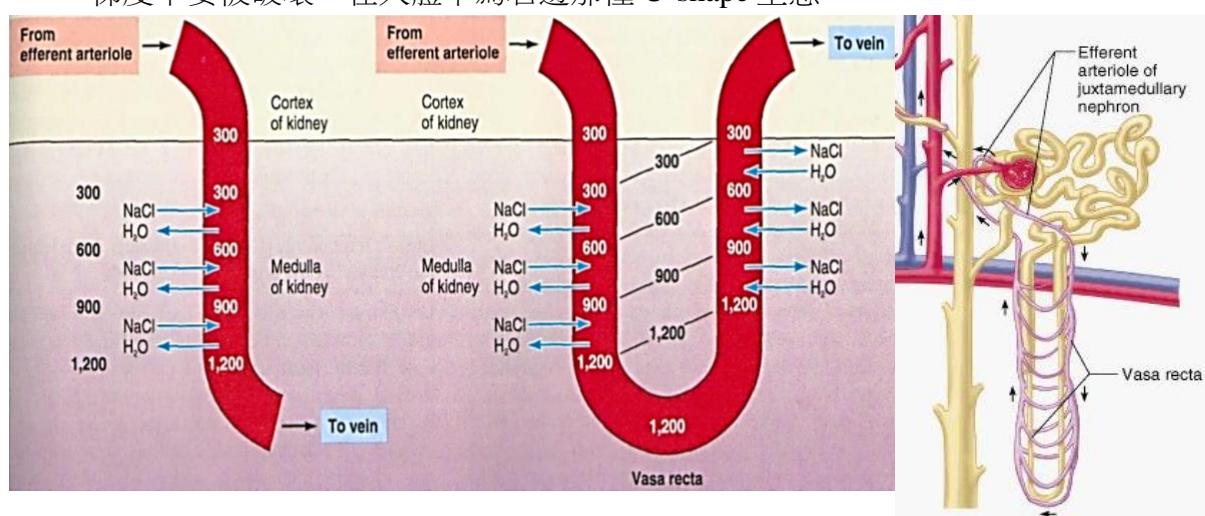
(二) Countercurrent exchanger：維持濃度梯度，在 vasa recta (微血管)。

1. Vasa recta 是提供 Henle's loop 養分的微血管，也提供水分和 Na^+ 的交換，緊鄰 renal tubule，TL、VR 形成兩個 U 型構造協作（如下右圖）
2. vasa recta 特殊的構型可維持濃度梯度



二. Vasa recta : Peritubular capillaries

為亨耳氏套周圍的微血管，可再吸收水分與離子，同時維持腎小管及其周圍濃度梯度不要被破壞。在人體中為右邊那種 U-shape 型態。



(一) Vasa recta 的構造

1. Vasa recta 不像 Henle's loop 具特化構造，對水及 sodium 通透性均很高，因此濃度梯度由上而下增加，為配合 medulla 濃度（上圖左）。
2. 如果 Vasa recta 不是 U-shape，而是在 medulla 處就進入 vein，離子就會順著濃度梯度進入 Vasa recta 而被帶走（沒有帶走水，因為此時濃度是比較高的），濃度梯度就會被破壞。

3. Vasa recta 的實際構造（上頁左圖是微血管，不是腎小管喔！）。
 - (1) 呈 U-shape，和 Henle's loop 靠在一起，下行血流（From efferent arteriole）靠 Henle's loop 上升支，上行血流（To vein）靠下降支。（上課僅提到 Vasa recta 呈 U-shape 有上、下行血流，並未提到分別跟亨耳氏套上、下降支的關係）
 - (2) Vasa recta 很靠近 Henle's loop，既利於供應此區域組織的營養，也使水分的移入移出更加容易。（上頁右圖）

(二) Vasa recta 維持 medulla osmotic gradient 的方法

1. 下行血流（靠上升支）：由於濃度較環境低，水會往外滲，NaCl (Na⁺) 和 urea 滲進來。
2. 上行血流（靠下降支）：濃度較環境高，故和下行血流的情況相反，水是滲進血管內的，血管中的 NaCl 和 urea 移出到組織中，構成類似 exchanger 性質的機制。並且利用此時的水壓把回收的部分水和電解質送回 vein、體循環。

(三) 上頁左圖中可見，同樣高度下，上行血流的滲透壓會比下行血流稍高，因為 vasa recta 作為微血管，其外圍的內皮細胞對水分的通透控制較弱，故仍會帶走一些離子，如：尿素（前面提到的 5%），但透過集尿管的 urea transporter，仍可維持 osmotic gradient。

(四) 結論：

1. 整體而言，進入的血流和流出的血流濃度變化不會有很大的改變 (300mOsm)，所以不會劇烈影響到 Henle's loop 所建立的濃度梯度及間質的高滲透濃度。而其中的差異要靠 urea 的再吸收來作調整。
2. 整個逆流交換的機制、Vasa recta 形成 U 型結構、尿素循環...都是為了維持腎小管周圍間質的高滲透壓，以利再吸收的進行。

三. Diuresis (利尿)

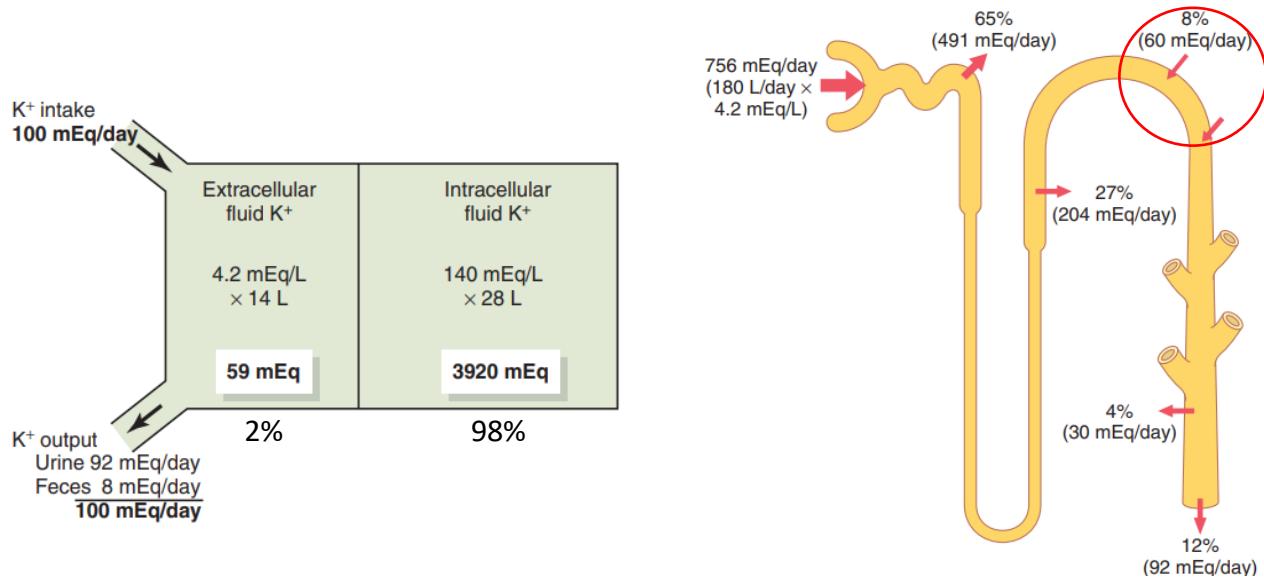
(一) Water diuresis :

1. Diabetes insipidus (尿崩症)：因中風等因素造成 pituitary gland 受影響，使 ADH 分泌不足；或是腎小管的 vasopressin receptor 受損，使遠曲小管水分再吸收功能降低而引起的一系列症狀。
2. 強烈口渴造成大量水分攝取（通常為精神性疾病造成），或受神經外科手術影響而無法製造 ADH，造成體內滲透壓下降，ADH 減少而頻尿。
3. Vasopressin 被抑制造成 urea 回收、AQP2 表現不好。
4. 因為近曲小管、亨耳氏管作用正常，所以最大排出量約 40%（遠曲小管負責 60%），不過臨床上一般來說都是只有集尿管受到影響，因此排出約 13% 濾液，約 16 ml/min（換算成一天約 23 公升），超過這個量的水攝取就會產生水中毒（water intoxication）

(二) Osmotic diuresis :

1. 糖尿病造成近端小管有糖分，改變 osmolarity，造成在功能最強的近端小管 (60%) 水分不易回收，尿液量增加。也可能因高滲透壓而昏迷。
2. 攝取過量鹽分也會有和第一點一樣的效果，可能產生大量尿液
3. 流汗與排尿道理類似，能調節身體機能，但 urea、sodium 排出量少很多，同時因沒辦法回收，要注意水分補充。

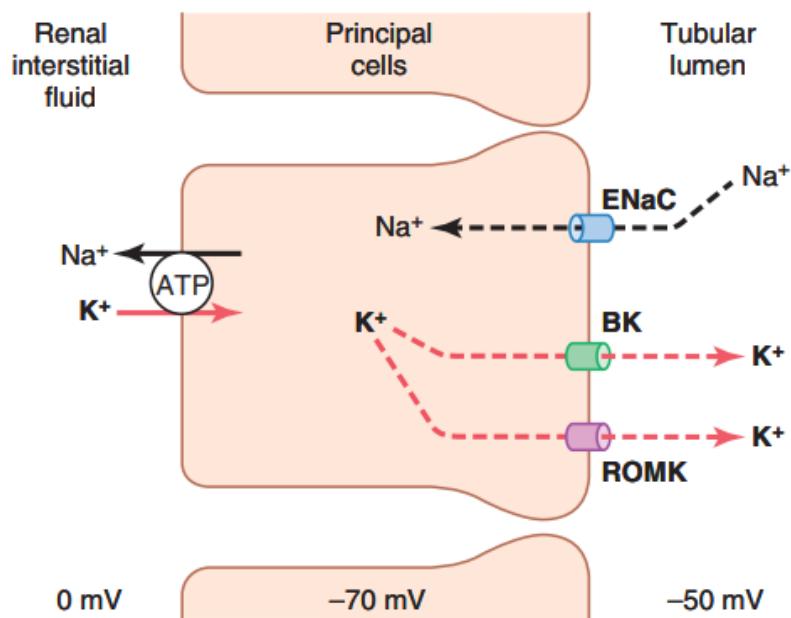
§ 鉀離子的再吸收與分泌



一. 鉀離子的特性

- 細胞內最多的離子 98%，胞外 2%，主要由尿液排除。
- 可維持細胞膜的靜止膜電位。
- 可自由地由腎臟過濾（free filtration）。
- 大部分鉀離子可被再吸收（如上右圖），回收方式與 Na^+ 相近，皆於近端小管大部分回收。不同的是，於皮質集尿管裡，是回收 Na^+ 排出 K^+ 。

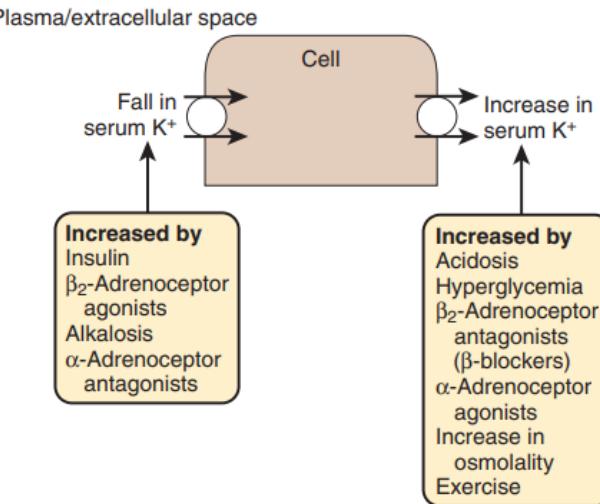
二. Regulation of K^+ excretion 鉀離子分泌調控



- 皮質集尿管的 principal cells 可調控 K^+ 的分泌，而 K^+ 分泌基本上只在這裡被調控，其餘地方大致恆定，身體內濃度高排多，反之則排少，在血液端（左端）會有 Na^+-K^+ pump 將 K^+ 帶入細胞內，再分泌至腎小管管腔中（右端）。因此 K^+ 的分泌會跟腎小管內流速及 Na^+ 有關。
- 當攝取過多 K^+ 時， K^+ 透過腸腔吸收進血液，會刺激 adrenal gland 釋放 aldosterone 作用在 principal cells，促使更多的 ENaC (epithelial sodium channel) 活化，留鈉排鉀，因此 K^+ 的分泌是 aldosterone- dependent。

(三) K^+ 還會受到某些因素的影響，如下左圖：(老師僅提以下 3 點)

1. 臨牀上會使用胰島素來降低血鉀，可以促使鉀離子 shift 到細胞內。
2. β_2 的 agonist 也能讓鉀離子進入細胞，臨牀上使用的是支氣管擴張劑。
3. 酸血症患者血液 pH 值低，會促使 I cell 排放 H^+ 到濾液中以維持體液恆定，不過此途徑會造成 K^+ 再吸收，造成血鉀過高。



三. Transtubular Potassium Gradient (TTKG)

(一) 前言：

Principal cells 會對於 aldosterone 進行反應，臨牀上如果發現病人的 K^+ 濃度異常，而腎臟功能正常，便會進行 Transtubular Potassium Gradient 的測定，看是否 aldosterone 的 regulation 出現問題。

(二) 計算：

1. 公式：
$$TTKG = (U_K / S_K) / (U_{Osm} / S_{Osm})$$

- (1) U_{Osm} ：尿液中 Osmotic pressure
- (2) U_K ：尿液中 K^+ 濃度
- (3) S_{Osm} ：血液中 Osmotic pressure
- (4) S_K ：血液中 K^+ 濃度

2. 為何需要 Osmotic pressure？

K^+ 的分泌需要 ENaC 的協助，而 ENaC 正常運作需要體液中有足夠的 Na^+ ，當 Na^+ 濃度過低時，ENaC 就不會有作用，故公式中需進行滲透壓的修正。

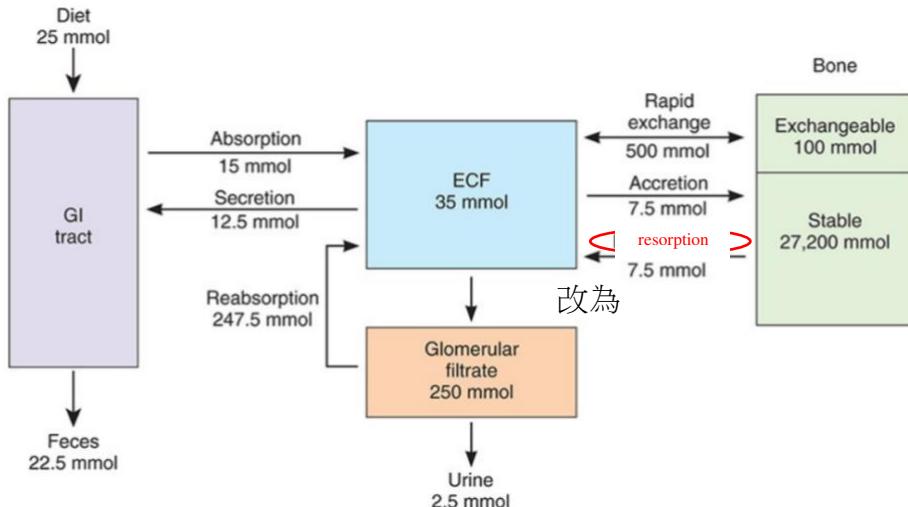
(三) 結論：(老師說記以下結論較重要)

1. 鉀離子濃度異常時若測得 TTKG 過高 (>10) 則此時 aldosterone 正加強作用。
2. 鉀離子濃度異常時若測得 TTKG 在 6~12 則此時 aldosterone 正常作用。
3. 當鉀離子濃度異常時，測得 TTKG 過低，此時 aldosterone 可能有異常。

TTKG Value	Indication
6-12	Normal
>10	Normal aldosterone action and an extrarenal cause of hyperkalemia
<5-7	Aldosterone deficiency or resistance

§ Calcium homeostasis (08新增)

一. Calcium metabolism in an adult human



二. Distribution of calcium in normal human plasma

Total diffusible	(mg/dL)	5.36
Ionized (Ca^{2+})	4.72	
Complexed to HCO_3^- , citrate, etc	0.64	
Total nondiffusible (protein-bound)		4.64
Bound to albumin	3.68	
Bound to globulin	0.96	
Total plasma calcium		10.00

(一) 體液中的鈣以兩種型態存在：

1. Diffusible：其中又以 ionized (老師說 free form) 為主。
2. Protein-bound form

(二) 然而具有生理意義的鈣為 diffusible ionized calcium，這種 form 才能被腎小球處理，也會影響許多生理功能。

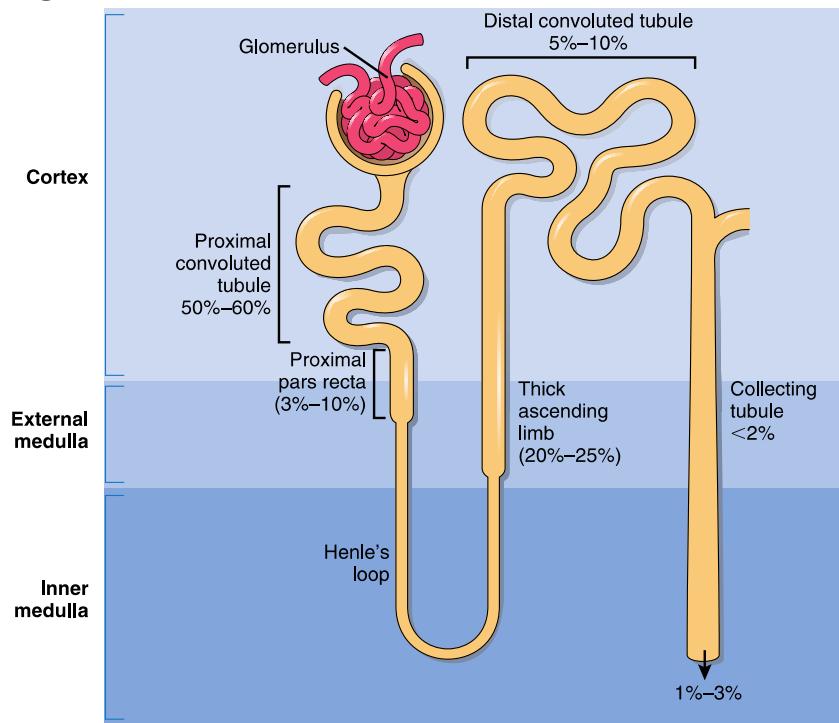
(三) 但通常臨床上會測的是 Total plasma calcium，其中 diffusible 和 protein-bound 兩個 type 的量會差不多。

(四) 例如，有一個人發生 hyperventilation 時， CO_2 會 wash out，血液就會偏鹼，鹼性的環境會讓 calcium 的 free form 減少、bound form 增加。此時儘管 total calcium 沒有變化，但病人可能會產生 muscle spasm。

為什麼要說這裡說



三. Renal regulation of calcium



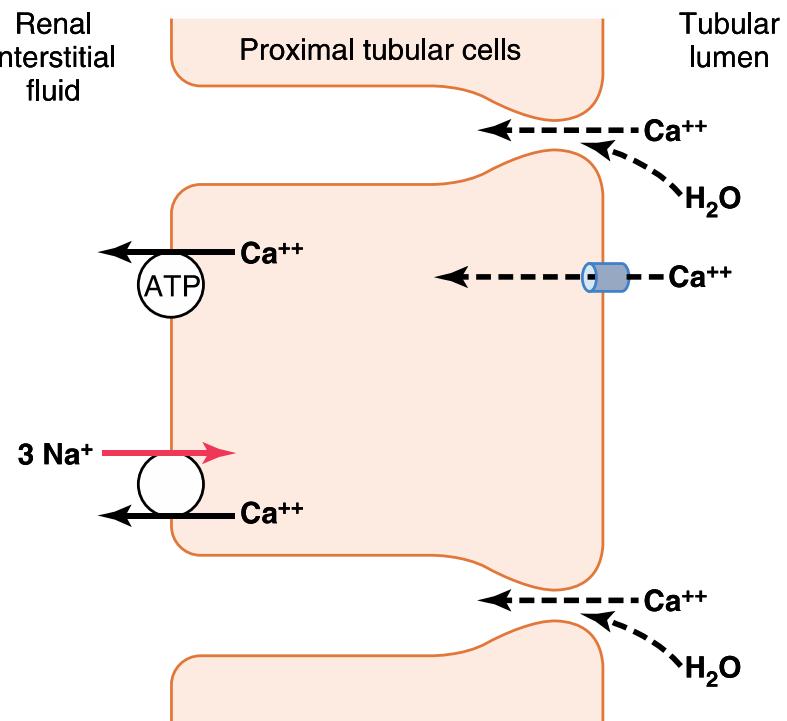
(一) Filtration : 250 mmol/day (最主要是 ionized form)

(補充) Calcium 會被腎臟過濾出來，也會被再吸收，但不會被分泌。因此，renal calcium excretion = calcium filtered – calcium reabsorbed。

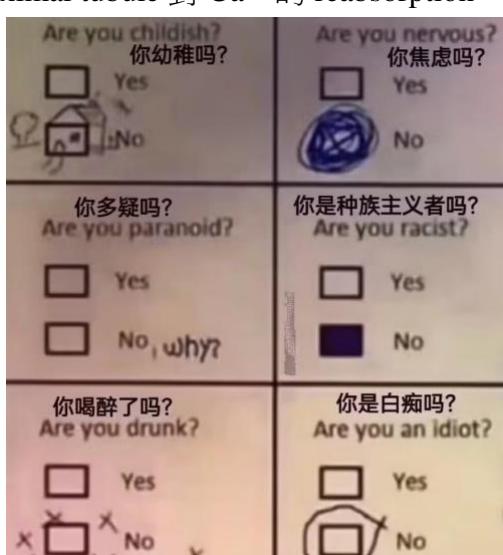
(二) Calcium reabsorption 的部位

1. Proximal tubule (80% paracellular+20% transcellular) : Ca²⁺ 與 K⁺、Na⁺ 等電解質類似，主要在 proximal tubule 進行再吸收。
受體液量影響：體液缺乏時，proximal tubule 會增加 Na⁺ 和水的再吸收，同時也增加 Ca²⁺ 的再吸收（下面詳述機制）。
2. Thick ascending limb of the Henle's loop (50% paracellular+50% transcellular) :
 - (1) Claudin-16 (50%) : 為一種 transporter，存在於 tight junction 之中。主要功能為負責 Ca²⁺ 與 Mg²⁺ 的再吸收 (paracellular pathway)，受 PTH 調控。
 - (2) Parathyroid hormones (PTH) 與 Vitamin D 會促進 Ca²⁺ 再吸收，且與 phosphate 再吸收也有關。
3. Distal convoluted tubule (幾乎 100% transcellular)
 - (1) TRPV5 (transient receptor potential vanilloid 5)，會受到 PTH、vitamin D、klotho (在 renal tubule 表現最多) 甚至 estrogen 等影響。為主要的調控發生部位。
 - (2) 複習：Gitelman's syndrome 為 NCC loss-of-function mutation，患者會有 hypocalciuria (低尿鈣)，此時血液的 Ca²⁺ 可能比較高。有一派理論認為是因為患者體液流失造成 TRPV5 upregulation 所致。但老師說接下來會講另一個理論。

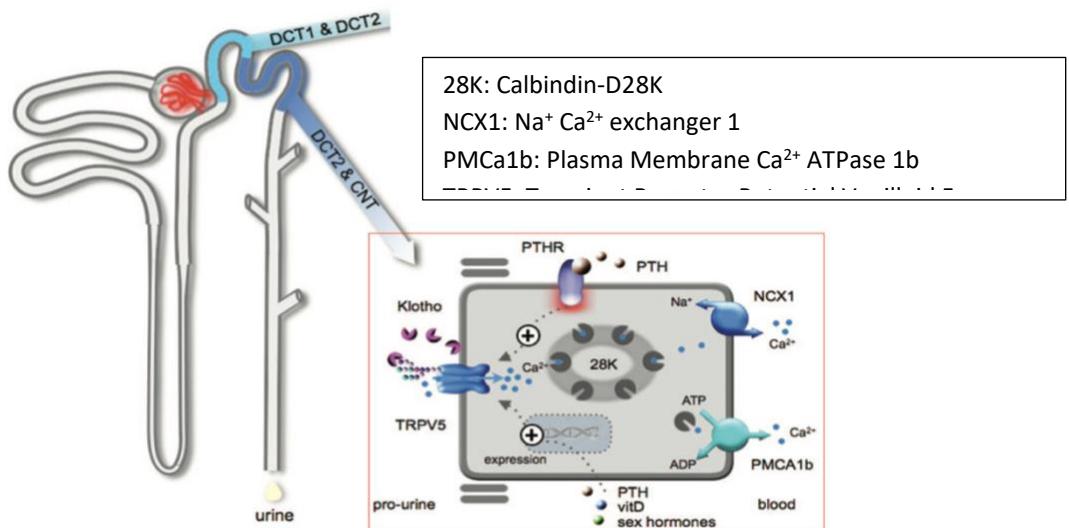
(三) Calcium reabsorption in the proximal tubule cells



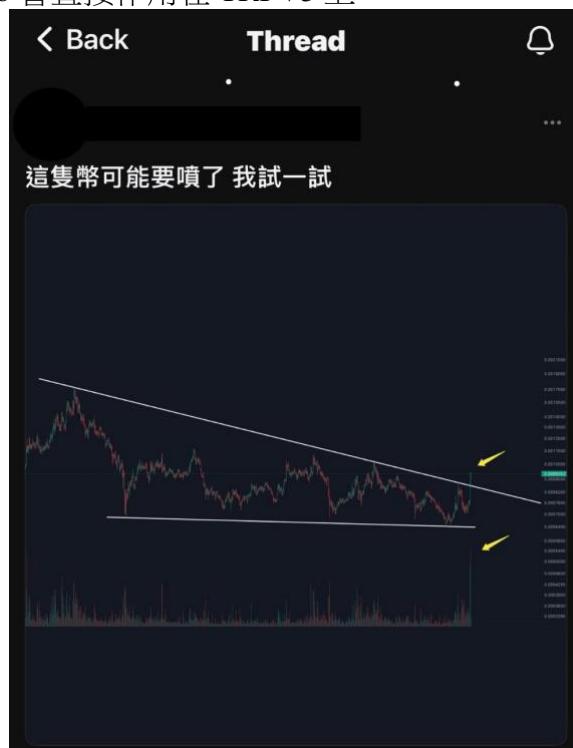
- 約佔總 calcium reabsorption 的 60%，其中 80% 走的是 paracellular pathway，另外 20% 走 transcellular pathway。
(107 補充) Paracellular pathway 是當 proximal tubule 再吸收 Na^{+} 並藉此再吸收水分時， Ca^{2+} 隨著水分一起流入細胞間質。而 transcellular pathway 主要是靠電化學梯度進行，因為 tubular lumen 中的 Ca^{2+} 濃度比細胞內還要高很多，因此會藉由 diffusion 進入細胞質，然後再靠 calcium-ATPase 及 sodium-calcium counter-transporter 送入細胞間液。
- 當身體發生 dehydration 時，身體會增加 Na^{+} 、 K^{+} 以及水的再吸收，這會導致 tubular lumen 中 Ca^{2+} 濃度更高，進而促進再吸收（機制如上述）。
- 病人發生 hypercalcemia (高血鈣) 時，應注意是否有 dehydration。若是 dehydration 造成 volume depletion 而導致 hypercalcemia 的話，此時恢復 intravascular volume 就是一件重要的事情，可藉由注射 normal saline，降低 proximal tubule 對 Ca^{2+} 的 reabsorption。



(四) Distal convoluted tubule 中對 Ca^{2+} 再吸收的細胞調控

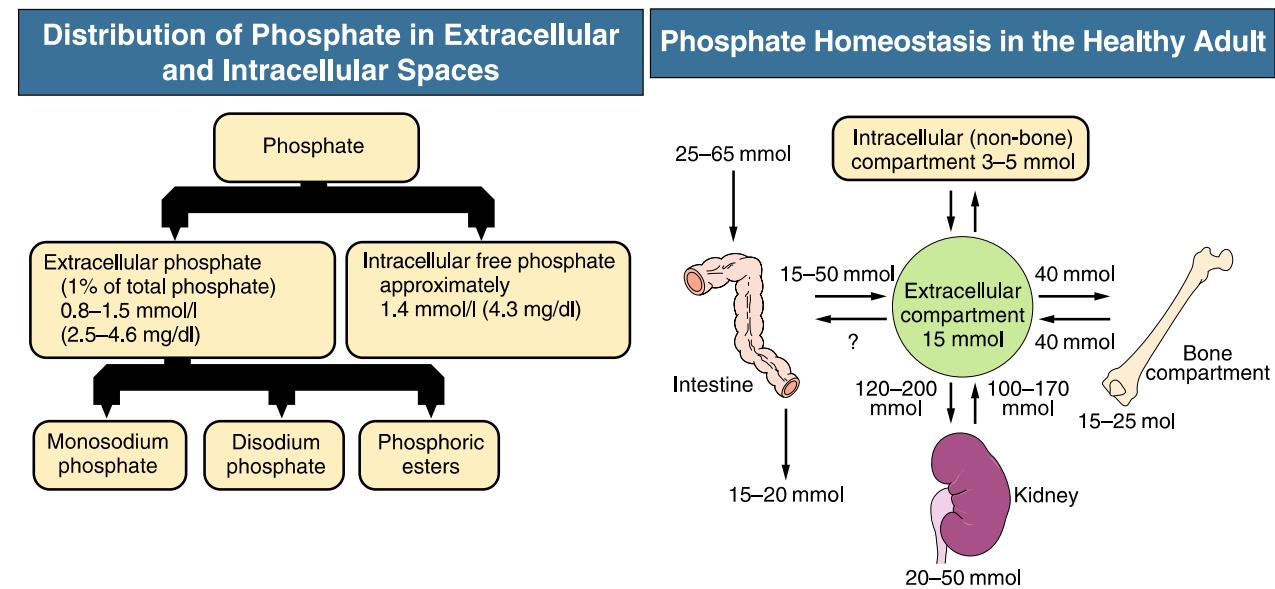


1. Distal convoluted tubule 中，TRPV5 會表現在 brush border 處，其基因表現、蛋白質穩定會受到 PTH、vitamin D、sex hormone 與 klotho 的影響，增加 Ca^{2+} 流入、回收。
2. PTH 會作用在 distal convoluted tubule 的 receptor 上。
3. Vitamin D、sex hormone 進入細胞核，促進 TRPV5 基因表現。
 - (1) Vitamin D 活化：經 proximal tubule 的 1α -hydroxylase 活化，產生 1,25-dihydroxyvitamin D₃（活化態）
 - (2) Estrogen 發生問題或不足：發生在停經後婦女，若不足會造成 Ca^{2+} reabsorption 不足，進而造成 Ca^{2+} 減少或骨質疏鬆。
4. (老師上課後面提到) Klotho 又稱不老蛋白，因為在 1997 年日本黑尾誠等人發現如果把 klotho 的基因 knock out 掉，老鼠會老得非常快。Klotho 主要表現在腎臟，因此許多腎臟不好的人看起來會顯得蒼老。Klotho 會直接作用在 TRPV5 上。

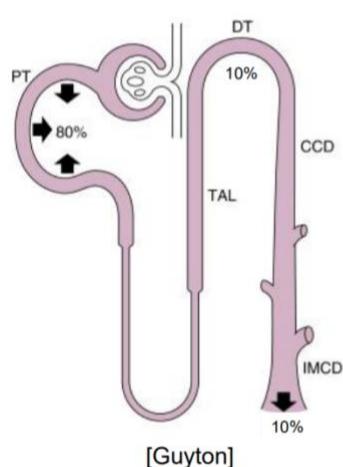


§ Phosphate Homeostasis

一. Phosphate Metabolism and Distribution in an Adult Human



- (一) Calcium 跟 phosphate 都是骨骼重要成份，再吸收時常相伴。
- (二) 磷酸鹽類 (phosphate, Pi) 同樣從飲食攝取，由消化道、腎臟排出。
- (三) 細胞外液的 phosphate 用以維持骨骼骨化、鈣化之平衡。



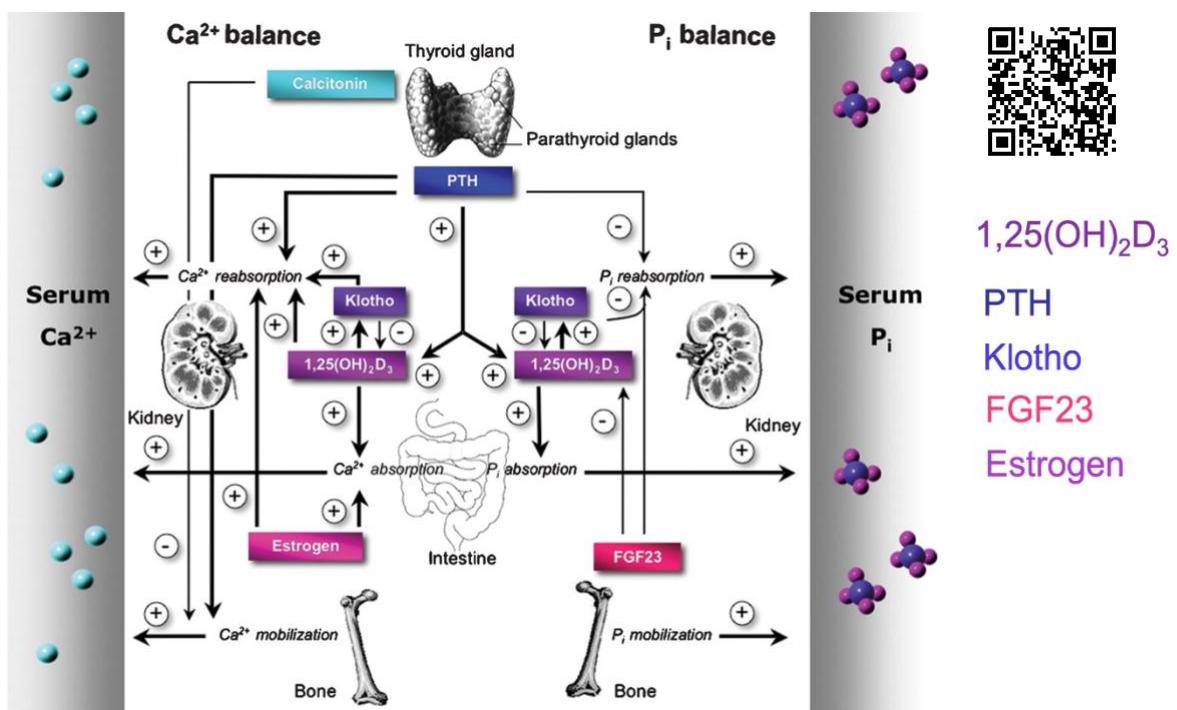
- 1/3 of plasma phosphate as inorganic phosphate (P_i)
 - PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} , $H_2PO_4^-$
 - Freely filtered in glomeruli
- ~90% of filtered P_i is reabsorbed
 - Proximal tubule 80%
 - Transcellular by NaPi-2a and NaPi-2c
 - Inhibited by parathyroid hormone
- Tubular reabsorption of phosphate (TRP, %)

$$= 1 - [(U_{PO_4}/S_{PO_4}) / (U_{Cr}/S_{Cr})]$$

二. Renal regulation of phosphate

- (一) 鈣與磷都是構成骨頭的重要物質，若缺少容易造成骨質疏鬆。和 Ca^{2+} 類似， P_i 在血漿中大部分會和蛋白質結合，三分之一左右則是 free form，可以過濾通過腎小球，而濾液中有約 90% 的 P_i 會再吸收。
- (二) 80% 的 P_i reabsorption 發生在 proximal tubule。細胞上有兩種 sodium-dependent phosphate transporter : NaPi-2c、NaPi-2a (=NPT-2a; NPT-IIa)。其中 NaPi-2a 會被 PTH 抑制。
- (三) 重要比較：PTH (parathyroid hormone)
 1. 作用在 thick ascending limb、distal convoluted tubule 上 (和 PTH receptor 結合)，促進 Ca^{2+} 再吸收。
 2. 作用在 proximal tubule 上 (如 NaPi-2a)，抑制 P_i 再吸收，使 TRP 下降。

三. Key players in Ca^{2+} and Pi homeostasis : 維持正常鈣化



(一) 要點 (補充以方便理解)

- 維持正常 Pi 及 Ca^{2+} 的恆定，對許多生理功能是至關重要的，例如細胞訊號傳遞、DNA 結構、骨骼維持、肌肉收縮、凝血及神經作用等等。
- 主要調節鈣磷恆定的 regulators 包括 FGF23、klotho、PTH、維生素 D (及雌激素)。近年發現的許多 pathways 顯示，在這些 regulators 共同作用之下，可以調節腸道、腎及骨骼對鈣磷的吸收或再吸收。
- Klotho 與 FGF23 的協同作用會深深影響腎臟對 Pi 的處理。這也許是未來藥物的目標，用以治療與腎功能不良有關的高血磷症或其他的磷失調。

(二) PTH

- 作用在腎臟，促進 Ca^{2+} 再吸收 (Claudin 16、TRPV5)。
- 抑制 Pi 再吸收，即有利於排出 Pi 。
(注意 PTH 在腎臟對鈣與磷的作用相反)
- 使 Ca^{2+} 、 Pi 自骨質中釋出到血液，即 mobilization 或 resorption。
(注意 PTH 在骨骼對鈣與磷的作用相同)
- 正常的情況下，PTH 對骨骼的重要性在於維持一定的 turnover rate，就是從骨骼釋放一些鈣磷出去，然後再由營養吸收的鈣磷沉積到骨骼裡。如果副甲狀腺機能亢進，骨骼的 turnover rate 就會太快，會產生一些疾病如：腎結石、骨鬆。

(三) Vitamin D ($1,25\text{-}(\text{OH})_2\text{-D}_3$) :

1. Vitamin D 又稱 calciferols，會在腎臟被羥基化成為有生物活性的 calcitriol，即 $1,25\text{-dihydroxycholecalciferol}$ ($1,25\text{-}(\text{OH})_2\text{-D}_3$) 。
2. **Ca^{2+} 系統**：促進腎中 Ca^{2+} 再吸收回血液 (TRPV5)，也促進腸胃道中 Ca^{2+} 的吸收。
3. **Pi 系統**：Vitamin D 不會直接影響 Pi reabsorption，但會利用 Klotho 間接影響，抑制 Pi reabsorption，但促進腸胃道中 Pi 的吸收。
4. 對 Ca^{2+} 而言，腸道吸收或是腎再吸收都是促進；對 Pi 而言，則兩者相反。

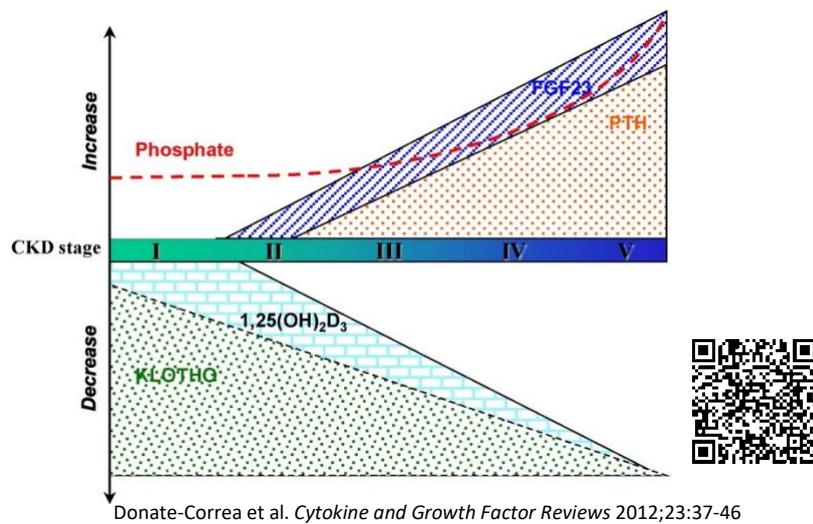
(四) Estrogen：促進腎中 Ca^{2+} 再吸收回血液 (TRPV5)，也促進腸胃道中 Ca^{2+} 吸收。停經之後婦女容易有 Ca^{2+} 吸收不良或是回收不足，造成骨質疏鬆 (osteoporosis)。

(五) Klotho：刺激 Ca^{2+} 再吸收，但抑制 Pi 再吸收 (似 PTH)。

(六) Fibroblast growth factor 23 (FGF23)：由 osteoblast 所釋放，對於腎臟作用與 PTH 類似，刺激 Ca^{2+} 再吸收，抑制 Pi 再吸收 (機制如前述，與 NaPi-2a 有關)。



四. CKD (chronic kidney disease) 的分期與激素濃度變化 (11 未提)



- (一) 上圖為 chronic kidney disease (CKD) 的病人，在病情不同階段時，所觀察到的激素的變化量。分期分成五個階段，數字越大代表腎功能越差，詳細情形等接觸臨床時再學。
- (二) 早、中期：Klotho 最早降低，因為基因表現量下降。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 也開始降低，因為腎臟合成 vitamin D 的功能出現問題。
- (三) 腎功能跟排泄 phosphate 能力有關，早期 CKD 時 klotho 即減少，phosphate 却仍能維持不變，中後期才會開始上升，原因如下：
 1. Vitamin D 下降，使腸道吸收 phosphate 下降。
 2. FGF23、PTH 表現代償性升高（早於 phosphate 升高），抑制 proximal tubule 的 phosphate reabsorption，以免軟組織、血管鈣化，使 Pi 尚能維持正常值。
- (四) Ca^{2+} 和 phosphate 的濃度改變
 1. Vitamin D 降低，造成 Ca^{2+} 降低，而 phosphate 則有升高趨勢，兩者都會刺激 PTH 分泌來促進 Ca^{2+} 再吸收並抑制 phosphate 再吸收。因為代償作用所以 phosphate 在早期不會明顯上升。
 2. Phosphate 與諸多疾病都有關，例如血管鈣化等。
- (五) Phosphate 與老化的相關性：腎臟功能下降，klotho 會降低，而 phosphate 上升，為全身加速老化的徵兆。

(106 補充) FGF23 升高會早於 PTH，跟腎臟疾病引發心血管疾病有關，被認為會對血管壁產生作用。已知 FGF23 會作用在腎的 FGFR，對心血管的直接作用仍未知。
- (六) 日常物的加工食品裡頭，磷酸的用量很多，可能影響腎功能。