

高级卫生专业技术资格考试指导用书

消化内科学

高级医师进阶

段志军◎主编

系统梳理学科理论

条分缕析知识要点

活化临床思维模式

全面提升专业技能



中国协和医科大学出版社

高级卫生专业技术资格考试指导用书

消化内科学

高级医师进阶

主 编 段志军

副主编 赵 钢 王英德 王丽霞 杨 冬

编 者

于长平	马小平	孙海涛	曲 爽	朱忠海
闫丽舫	齐秉权	佟 洋	吴兆喜	吴清风
张 彤	张 杰	张 辉	张守忠	李 刚
李 红	李志忠	杨 红	肖 伟	苏 茜
闵远洋	林子超	郑福清	姚洪勇	姜维松
姜耀墀	高建军	程艳芬	董海涛	谢丹丹
解淑娟	路占东	蔡忠志	张智峰	张晓宇
孟 华	潘峻岩	卢书明		



中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

消化内科学·高级医师进阶 / 段志军主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2016. 1
(高级卫生专业技术资格考试指导用书)

ISBN 978-7-5679-0260-2

I. ①消… II. ①段… III. ①消化系统疾病-诊疗-医药卫生人员-资格考试-自学参考资料 IV. ①R57

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 029802 号

高级卫生专业技术资格考试指导用书 消化内科学·高级医师进阶

主 编: 段志军
责任编辑: 吴桂梅

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京佳艺恒彩印刷有限公司

开 本: 787×1092 1/16 开
印 张: 29.5
字 数: 580 千字
版 次: 2016 年 1 月第 1 版 2016 年 1 月第 1 次印刷
定 价: 104.00 元

ISBN 978-7-5679-0260-2

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

前 言

近年来,医学科学飞速发展,新理论、新技术和新方法不断出现。同时,高级技术资格考试制度逐渐完善,但考试用书却极其匮乏。为了加强临床医务人员对学科知识的系统了解和掌握,提高医疗质量,同时也为了满足考生需要,我们组织了从事临床工作多年,在本学科领域内具有较高知名度的专家及教授,共同编写了此书。

消化内科学是研究食管、胃、小肠、大肠、肝、胆及胰腺等疾病为主要内容的临床三级学科。消化内科疾病种类繁多,医学知识面广,操作复杂而精细。本书内容紧扣高级卫生专业技术资格考试要求,根据大纲对专业知识“熟悉”、“掌握”、“熟练掌握”的不同层次要求,详略得当,重点突出。全书共分三篇十五章,具体内容包括消化疾病基础知识、消化系统诊治技术及消化系统疾病。其中,“第一篇 消化疾病基础知识”内容包括胃肠道相关分子生物学基础、消化系统解剖与功能、消化系统疾病患者的临床营养及消化系统疾病的常见症状与体征。“第二篇 消化系统诊治技术”内容包括消化内镜的临床应用、诊断及治疗技术。“第三篇 消化系统疾病”内容包括食管疾病、胃疾病、肠道疾病、肝脏疾病、胆系疾病、胰腺疾病、腹膜及肠系膜疾病。全书内容具有实用性、权威性和先进性,是拟晋升副高级和正高级职称考试人员的复习指导用书,同时也可供高年资医务人员参考,以提高主治医师以上职称医务人员临床诊治、临床会诊、综合分析疑难病例以及开展医疗先进技术的能力。

由于编者经验水平有限,书中难免存在错误与疏漏之处,敬请读者批评指正。

编 者

2015年7月

目 录

第一篇 消化疾病基础知识	1
第一章 胃肠道相关分子生物学基础	1
第一节 正常细胞的稳态（平衡）机制	1
第二节 新生物相关基因	8
第三节 致突变的环境因素	14
第四节 胃肠道肿瘤发生的分子生物学机制	21
第二章 消化系统解剖与功能	26
第一节 食管解剖与功能	26
第二节 胃的解剖与功能	26
第三节 十二指肠的解剖与功能	37
第四节 胰腺的解剖与功能	40
第五节 胆道系统解剖	46
第六节 小肠、结肠的解剖与功能	47
第七节 肝脏的解剖与功能	58
第三章 消化系统疾病患者的临床营养	62
第一节 临床营养评价	62
第二节 临床营养支持	64
第三节 疾病特异性临床营养支持	69
第四章 消化系统疾病的常见症状与体征	79
第一节 吞咽困难	79
第二节 消化不良	81
第三节 恶心与呕吐	85
第四节 呕血与黑粪	92
第五节 便血	95
第六节 低血容量休克	97
第七节 急腹症	99
第八节 慢性腹痛	106
第九节 腹泻	109
第十节 腹胀	115
第十一节 便秘	119

第十二节 黄疸	123
第十三节 腹水	128
第十四节 腹腔肿块	133
第十五节 肝功能异常与检查程序	137
第二篇 消化系统诊治技术	142
第五章 消化内镜的临床应用	142
第一节 消化内镜诊断应用进展	142
第二节 消化内镜治疗应用进展	146
第六章 诊断技术	151
第七章 治疗技术	170
第一节 管饲术	170
第二节 胃肠减压术	173
第三节 灌肠术	174
第四节 自身腹水浓缩回输术	176
第五节 三腔二囊管压迫止血术	177
第六节 食管狭窄扩张术	180
第七节 消化道异物内镜取出术	181
第八节 消化道息肉高频电切除术	185
第九节 食管-胃底静脉曲张的内镜治疗	188
第十节 消化道癌内镜下治疗	190
第十一节 经内镜十二指肠乳头括约肌切开术	192
第十二节 介入放射治疗	194
第三篇 消化系统疾病	203
第八章 食管疾病	203
第一节 胃食管反流病 (GERD)	203
第二节 真菌性食管炎	210
第三节 腐蚀性食管炎	213
第四节 贲门失弛缓症	215
第五节 食管贲门黏膜撕裂综合征 (MWS)	219
第六节 Barrett 食管	222
第七节 食管癌	224
第八节 食管裂孔疝	231
第九章 胃疾病	234
第一节 急性胃炎	234
第二节 慢性胃炎	236
第三节 功能性消化不良	242

第四节	消化性溃疡	244
第五节	急性胃扩张	254
第六节	胃息肉	256
第七节	胃癌	260
第八节	胃肠道淋巴瘤	266
第九节	胃异物	270
第十章	肠道疾病	272
第一节	克罗恩病	272
第二节	溃疡性结肠炎	278
第三节	缺血性结肠炎	284
第四节	真菌性肠炎	289
第五节	抗生素相关性腹泻	291
第六节	假膜性肠炎	293
第七节	急性出血性坏死性肠炎	296
第八节	小肠肿瘤	298
第九节	肠结核	301
第十节	吸收不良综合征	306
第十一节	嗜酸性粒细胞性胃肠炎	310
第十二节	间质瘤及其他胃肠道肿瘤	312
第十三节	消化道类癌及类癌综合征	320
第十一节	肠系膜上动脉压迫综合征	322
第十二节	消化道息肉及息肉病	323
第十三节	大肠癌	329
第十四节	肠易激综合征 (IBS)	332
第十一章	肝脏疾病	337
第一节	肝硬化	337
第二节	肝性脑病	349
第三节	酒精性肝病	357
第四节	非酒精性脂肪性肝病	365
第五节	肝脓肿	370
第六节	肝结核	379
第七节	药物性肝病	383
第八节	自身免疫性肝炎	388
第九节	原发性胆汁性肝硬化	395
第十节	肝豆状核变性 (Wilson 病)	400
第十一节	布-加综合征 (Budd-Chiari 综合征)	403
第十二节	肝癌	410

第十二章	胆系疾病	419
第一节	原发性硬化性胆管炎	419
第二节	胆道蛔虫病	422
第三节	急性胆囊炎	425
第四节	慢性胆囊炎	428
第十三章	胰腺疾病	431
第一节	急性胰腺炎	431
第二节	慢性胰腺炎	441
第三节	胰腺癌	445
第十四章	腹膜及肠系膜疾病	450
第一节	结核性腹膜炎	450
第二节	腹膜间皮瘤	452
第三节	肠系膜肿瘤	455
附录一	高级卫生专业技术资格考试大纲（消化内科专业——副高级）	458
附录二	高级卫生专业技术资格考试大纲（消化内科专业——正高级）	460
附录三	全国高级卫生专业技术资格考试介绍	462

第一篇

消化疾病基础知识

第一章 胃肠道相关分子生物学基础

第一节 正常细胞的稳态（平衡）机制

知识点 1：细胞增殖的概念及意义

副高：了解 正高：熟悉

种族的繁衍、个体的发育、机体的修复都离不开细胞增殖，细胞增殖是生命的基本特征。但细胞增殖是有限的，细胞无限增殖对个体来说意味着癌症。衰老和死亡是生命的基本现象，衰老直至死亡的过程发生在生物界的整体水平、个体水平、细胞水平、种群水平以及分子水平等不同的层次，至少从细胞水平来看，死亡是不可避免。

知识点 2：正常细胞达成稳态的主要机制

副高：了解 正高：熟悉

细胞增殖和衰老死亡两者构成的动态平衡是正常细胞达成稳态的主要机制。

知识点 3：细胞周期的概念及划分阶段

副高：了解 正高：熟悉

细胞周期是指由细胞分裂开始到下一次细胞分裂结束所经历的过程所需要的时间。细胞周期可分为 4 个阶段，分别为：①G₁ 期：是指从有丝分裂完成到 DNA 复制之前的间隙时间；②S 期：是指 DNA 复制的时期；③G₂ 期：是指 DNA 复制完成到有丝分裂开始之前的一段时间；④M 期，又称 D 期，是指有丝分裂开始到结束的时间。

知识点 4：调位和影响细胞周期有序运行的主要因素

副高：了解 正高：熟悉

调位和影响细胞周期有序运行的主要因素有：①细胞周期蛋白依赖性激酶（CDK）；②细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子；③周期蛋白；④DNA 当且仅当复制 1 次 [S-CDK 触发

前复制复合体 (pre-RC) 启动, 同时阻止 DNA 再次复制]; ⑤M 期 CDK 的激活; ⑥细胞周期检验点; ⑦生长因子。

知识点 5: 细胞周期蛋白依赖性激酶的概念

副高: 了解 正高: 熟悉

细胞分裂相关基因 (CDC) 与细胞周期蛋白结合后具有激酶的活性, 此激酶称为细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK)。激活的 CDK 可将靶蛋白磷酸化产生相应的生理效应, 如将核纤层蛋白磷酸化导致核纤层解体、核膜消失, 将 H_1 磷酸化导致染色体的凝缩等。这些效应的最终结果是细胞周期的不断运行。所以, CDK 激酶及其调节因子又称为细胞周期引擎。各种 CDK 分子均含有一段相似的激酶结构域, 这一区域有段保守序列, 即 PSTAIRE, 与周期蛋白的结合有关。

知识点 6: 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子的种类

副高: 了解 正高: 熟悉

细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 (CKI) 对细胞周期起负调控作用。目前发现的 CKI 有以下两种。①Ink4: 如 $p16^{INK4a}$ 、 $p15^{INK4B}$ 、 $p18^{INK4C}$ 、 $p19^{INK4D}$, 特异性抑制 $cdk4 \cdot cyclin D1$ 、 $cdk6 \cdot cyclin D1$ 复合物。②Kip: 包括 $p21^{CIP1}$ 、 $p27^{KIP1}$ 、 $p57^{KIP2}$ 等, 能抑制大多数 CDK 的激酶活性, $p21^{CIP1}$ 还能与 DNA 聚合酶 δ 的辅助因子 PCNA 结合, 直接抑制 DNA 的合成。

知识点 7: 周期蛋白的作用与种类

副高: 了解 正高: 熟悉

周期蛋白 (cyclin) 起到激活 CDK 的作用, 此外, 它还可以决定 CDK 何时何处将何种底物磷酸化, 从而推动细胞周期的行进。目前发现的周期蛋白是从芽殖酵母和各类动物中分离出来的, 有 30 余种, 分为 G_1 型、 G_1/S 型、S 型和 M 型 4 类。各类周期蛋白均含有一段约 100 个氨基酸的保守序列, 称为周期蛋白框。

知识点 8: 周期蛋白在 G_1 期与 CDK 的结合

副高: 了解 正高: 熟悉

在 G_1 期, cyclin D 与 CDK4、CDK6 结合, 使下游的蛋白质如 Rb 磷酸化, 磷酸化的 Rb 释放出转录因子 E2F, 促进许多基因的转录, 如编码 cyclin E、cyclin A 和 CDK1 的基因。

知识点 9: 周期蛋白在 G_1 -S 期与 CDK 的结合

副高: 了解 正高: 熟悉

在 G_1 -S 期, cyclin E 与 CDK2 结合, 促进细胞通过 G_1/S 限制点而进入 S 期。向细胞内注射 cyclin E 的抗体能使细胞停滞于 G_1 期, 说明细胞进入 S 期需要 cyclin E 的参与。将 cyclin A 的抗体注射到细胞内, 发现能抑制细胞的 DNA 合成, 推测 cyclin A 是 DNA 复制所必需的。

知识点 10: 周期蛋白在 G_2 -M 期与 CDK 的结合

副高: 了解 正高: 熟悉

在 G_2 -M 期, cyclin A、cyclin B 与 CDK1 结合, CDK1 使底物蛋白磷酸化, 如将组蛋白 H_1 磷酸化导致染色体凝缩, 核纤层蛋白磷酸化使核膜解体等下游细胞周期事件。

知识点 11: 细胞周期的完成阶段

副高: 了解 正高: 熟悉

在中期, 当成熟促进因子 (MPF) 活性达到最高时, 通过一种未知的途径, 激活后期促进因子 (APC) 将泛素连续在 cyclin B 上, 导致 cyclin B 被蛋白酶体降解, 完成一个细胞周期。

知识点 12: 泛素的作用

副高: 了解 正高: 熟悉

泛素由 76 个氨基酸组成, 高度保守, 普遍存在于真核细胞。共价结合泛素的蛋白质能被蛋白酶体识别和降解, 这是细胞内短寿命蛋白和一些异常蛋白降解的普遍途径, 泛素相当于蛋白质被摧毁的标签。26S 蛋白酶体是一个大型的蛋白酶, 可将泛素化的蛋白质分解成短肽。

知识点 13: DNA 复制且仅有 1 次

副高: 了解 正高: 熟悉

DNA 的复制在起始复制点开始, 散布在染色体上。在整个细胞周期中, 起始复制点上结合有起始识别复合体 (ORC), 其作用就像个停泊点, 供其他调节因子停靠。CDC6 是其中的一个调节因子, 在 G_1 期 CDC6 含量瞬间提高, CDC6 结合在 ORC 上, 在 ATP 供能下, 促进 6 个亚单位构成的 MCM 复合体和其他一些蛋白结合到 ORC 上, 形成前复制复合体 (pre-RC), MCM 实际上就是 DNA 解旋酶。S-CDK 触发 pre-RC 的启动, 同时阻止了 DNA 再次进行复制, 此外, S-CDK 还可以将某些 MCM 磷酸化, 使其被输出细胞核。其他一些 CDK 也参与阻止 pre-RC 的再次形成, 从而保证了 DNA 的复制且仅有 1 次。

知识点 14: M 期 CDK 的激活

副高: 了解 正高: 熟悉

M 期 CDK 的激活起始于分裂期 cyclin 的积累, 随着 M-cyclin 的积累, 结合周期蛋白的 M-CDK (CDK1) 增加, 但是没有活性, 这是因为 Wee1 激酶时候突然释放。在 M 期, CDC25 使 CDK 去磷酸化, 去除了 CDK 活化的障碍。CDC25 可被 Polo 激酶和 M-CDK 本身两种激酶激活。激活的 M-CDK 还可以抑制它的抑制因子的活性, 形成一个反馈环。所以只要有少量的 CDK 被 CDC25 或 Polo 激活, 立即就会有大量的 CDK 被活化。CDK 的激活还需要 Thr¹⁶¹ 的磷酸化。它是在 CDK 激酶 (CAK) 的作用下完成的。

知识点 15: 细胞分裂的前提

副高: 了解 正高: 熟悉

细胞要分裂,必须正确复制 DNA 和达到一定的体积,在获得足够物质支持分裂以前,细胞不可能进行分裂。

知识点 16: 细胞周期的运行条件

副高: 了解 正高: 熟悉

细胞周期的运行是在一系列称为检验点的严格检控下进行的,当 DNA 发生损伤,复制不完全或纺锤体形成不正常,周期将被阻断。

知识点 17: 细胞周期检验点的构成及种类

副高: 了解 正高: 熟悉

细胞周期检验点由感受异常事件的感受器、信号传导通路和效应器构成,主要检验点包括 4 个。分别为: ① G_1/S 检验点: 哺乳动物中称 R 点,控制细胞由静止状态的 G_1 进入 DNA 合成期,相关的事件包括 DNA 是否损伤、细胞外环境是否适宜、细胞体积是否足够大; ②S 期检验点: DNA 复制是否完成; ③ G_2/M 检验点: 决定细胞是否一分为二,相关的事件包括 DNA 是否损伤、细胞体积是否足够大; ④中-后期检验点: 任何一个着丝点没有正确连接到纺锤体上,都会抑制 APC 的活性,引起细胞周期中断。

知识点 18: ATM 在 DNA 损伤检验中的作用

副高: 了解 正高: 熟悉

毛细血管扩张-共济失调突变(ATM)基因是与 DNA 损伤检验有关的一个重要基因。最早发现于毛细血管扩张性共济失调症患者,人类中约有 1% 的人是 ATM 缺失的杂合子,表现出对电离辐射敏感和易患癌症。正常细胞经放射处理后 DNA 损伤会激活修复机制,如 DNA 不能修复则诱导细胞凋亡,这样不会形成变异的细胞。

知识点 19: ATM 的信号通路

副高: 了解 正高: 熟悉

ATM 编码一个蛋白激酶,结合在损伤的 DNA 上,能将某些蛋白磷酸化,中断细胞周期。其信号通路有两条。一条是激活 Chk1, Chk1 引起 CDC25 的 Ser216 磷酸化,通过抑制 CDC25 的活性,抑制 M-CDK 的活性,使细胞周期中断,另一条是激活 Chk2,使 p53 被磷酸化而激活,然后 p53 作为转录因子,导致 p21 的表达, p21 抑制 G_1-S 期 CDK 的活性,从而使细胞周期阻断。

知识点 20: 生长因子的概念和作用

副高: 了解 正高: 熟悉

生长因子是与细胞增殖有关的信号物质。目前发现的生长因子多数有促进细胞增殖的功能,如表皮生长因子(EGF)、神经生长因子(NGF),少数具有抑制作用,如抑素、肿瘤坏死因子(TNF),个别如转化生长因子 β (TGF- β) 具有双重调节作用,能促进一类细胞的增殖,而抑制另一类细胞。生长因子主要通过旁分泌的机制,作用于邻近细胞。

知识点 21: 生长因子的信号通路

副高: 了解 正高: 熟悉

生长因子的信号通路主要有 ras 途径、cAMP 途径和磷脂酰肌醇途径。如通过 ras 途径, 激活 MAPK, MAPK 进入细胞核内, 促进细胞增殖相关基因的表达。如通过一种未知的途径激活 cmyc, myc 作为转录因子促进 cyclin D 等 G₁-S 期有关的多个基因表达, 使细胞进入 G₁ 期。

知识点 22: 细胞衰老机制的学派

副高: 了解 正高: 熟悉

衰老的机制有许多不同的学说, 概括起来主要有遗传学派和差错学派两大类, 前者强调衰老是遗传决定的自然演变过程, 后者强调衰老是由于细胞中的各种错误积累引起的。

知识点 23: 自由基的概念及种类

副高: 了解 正高: 熟悉

自由基是一类瞬时形成的含不成对电子的原子或功能基团, 普遍存在于生物系统。主要包括氧自由基、氢自由基、碳自由基和脂自由基等。其中, 氧自由基的化学性质最活泼。

自由基含有未配对电子, 具有高度反应活性, 可引发链式自由基反应, 引起 DNA、蛋白质和脂类, 尤其是多不饱和脂肪酸等大分子物质变性和交联, 损伤 DNA、生物膜、重要的结构蛋白和功能蛋白, 从而引起衰老各种现象的发生。

知识点 24: 自由基的产生途径

副高: 了解 正高: 熟悉

人体内自由基的产生有两方面, 一是环境中的高温、辐射、光解和化学物质等引起的外源性自由基; 二是体内各种代谢反应产生的内源性自由基。内源性自由基是人体自由基的主要来源, 其产生的主要途径有: ①由线粒体呼吸链电子泄漏产生; ②由经过氧化物酶体的多功能氧化酶 (MFO) 等催化底物羟化产生。此外, 机体血红蛋白、肌红蛋白中还可通过非酶促反应产生自由基。

知识点 25: 线粒体 DNA (mtDNA) 突变

副高: 了解 正高: 熟悉

在线粒体氧化磷酸化生成 ATP 的过程中, 有 1%~4% 氧转化为氧自由基, 线粒体是自由基浓度最高的细胞器。mtDNA 裸露于基质, 缺乏结合蛋白的保护, 最易受自由基伤害, 而催化 mtDNA 复制的 DNA 聚合酶 γ 不具有校正功能, 复制错误频率高, 同时缺乏有效的修复酶, 因此 mtDNA 最容易发生突变。mtDNA 突变使呼吸链的功能受损, 进一步引起自由基堆积, 如此反复循环。衰老个体细胞中 mtDNA 缺失表现明显, 并随着年龄的增长而增加。

知识点 26：体细胞突变与 DNA 修复

副高：了解 正高：熟悉

内源的自由基和外源的理化因子均可损伤 DNA，导致体细胞突变。正常机体内存在 DNA 的修复机制，可以修复损伤的 DNA，但是随着年龄的增长，这种修复能力下降，DNA 的错误累积增多，最终导致细胞衰老死亡。DNA 的修复并不均一，转录活跃基因被优先修复，而在同一基因中转录区被优先修复，而彻底的修复仅发生在细胞分裂的 DNA 复制时期。

知识点 27：遗传学派的程序性衰老理论

副高：了解 正高：熟悉

程序性衰老理论认为，细胞的生长、发育、衰老和死亡都是由基因程序控制的，衰老实际上是某些基因依次开启或关闭的结果。该学派还认为衰老还与神经内分泌系统退行性变化以及免疫系统的程序性衰老有关。

知识点 28：遗传学派的复制性衰老理论

副高：了解 正高：熟悉

细胞增殖次数与端粒 DNA 的长度有关。体细胞染色体的端粒 DNA 会随细胞分裂次数增加而不断缩短。细胞 DNA 每复制一次，端粒就缩短一段，当缩短到一定程度至 Hayflick 点时可能会启动 DNA 损伤检验点，激活 p53，引起 P21 蛋白表达，导致不可逆地退出细胞周期，走向衰亡。

知识点 29：细胞死亡的方式

副高：了解 正高：熟悉

细胞死亡的方式通常有 3 种，即：①细胞坏死。坏死是细胞受到强酸、强碱、有毒物质等化学因素，热、辐射等物理因素和病原体等生物因素的伤害，引起细胞死亡的现象，坏死不属于维持正常细胞稳态调解机制范畴；②细胞凋亡。细胞凋亡是维持体内细胞数量动态平衡的基本措施，与细胞增殖一样都是生命的基本现象，在胚胎发育阶段通过细胞凋亡清除多余和丧失功能的细胞，保证了胚胎的正常发育，在成年阶段通过细胞凋亡清除衰老和病变的细胞保证了机体的健康；③细胞程序性死亡（PCD）。细胞凋亡是细胞死亡方式中维持正常细胞稳态的主要机制。

知识点 30：细胞程序性死亡与细胞凋亡的区别

副高：了解 正高：熟悉

首先，细胞程序性死亡（PCD）是一个功能性概念，描述在一个多细胞生物体中，某些细胞的死亡是个体发育中一个预定的，并受到严格控制的正常组成部分，凋亡是一个形态学概念，指与细胞坏死不同的受到基因控制的细胞死亡形式；其次，PCD 的最终结果是细胞凋亡，但细胞凋亡并非都是程序化的。

知识点 31: 细胞凋亡的途径

副高: 了解 正高: 熟悉

细胞凋亡的途径主要有两条: 一条是通过胞外信号激活细胞内的凋亡酶 (caspase), 一条是通过线粒体释放凋亡酶激活因子激活 caspase。这些活化的 caspase 可将细胞内的重要蛋白降解, 引起细胞凋亡。

知识点 32: 凋亡相关的基因和蛋白——Caspase 家族

副高: 了解 正高: 熟悉

Caspase 属于半胱氨酸蛋白酶家族, 在细胞凋亡过程中起着关键性的作用。这些蛋白酶一旦被信号途径激活, 能将细胞内的蛋白质降解, 使细胞不可逆的走向死亡。它们均有以下特点: ①酶活性依赖于半胱氨酸残基的亲核性; ②在天冬氨酸之后切断底物; ③都是由两大、两小亚基组成的异四聚体, 大、小亚基由同一基因编码, 前体被切割后产生两个活性亚基。

知识点 33: 凋亡相关的基因和蛋白——凋亡酶激活因子-1 (Apaf-1)

副高: 了解 正高: 熟悉

Apaf-1 在线粒体参与的凋亡途径中具有重要作用。Apaf-1 含有 3 个不同的结构域: ① CARD 结构域, 能召集 caspase-9; ② ced-4 同源结构域, 能结合 ATP/dATP; ③ C 端结构域, 含有色氨酸/天冬氨酸重复序列, 当细胞色素 C 结合到这一区域后, 能引起 Apaf-1 多聚化而激活。Apaf-1 具有激活 caspase-3 的作用, 而这一过程又需要细胞色素 C (Apaf-2) 和 caspase-9 (Apaf-3) 参与。Apaf-1/细胞色素 C 复合体与 ATP/dATP 结合后, Apaf-1 就可以通过其 CARD 结构域汇集 caspase-9, 形成凋亡体, 激活 caspase-3, 启动 caspase 级联反应。

知识点 34: Fas 介导的细胞凋亡

副高: 了解 正高: 熟悉

Fas 具有三个富含半胱氨酸的胞外区和一个称为死亡结构域 (DD) 的胞内区。Fas 的配体 FasL 与 Fas 结合后, Fas 三聚化使胞内的 DD 区构象改变, 再与接头蛋白 FADD 的 DD 区结合, 而后 FADD 的 N 端 DED 区就能与 Caspase-8 (或 10) 前体蛋白结合, 形成 DISC, 引起 caspase-8、10 通过自身被激活, 再启动 caspase 的级联反应, 使 caspase-3、6、7 激活, 这几种 Caspase 可降解胞内结构蛋白和功能蛋白, 最终导致细胞凋亡。

知识点 35: 线粒体与细胞凋亡

副高: 了解 正高: 熟悉

细胞凋亡信号或应激反应能引起线粒体细胞色素 C 释放, 细胞色素 C 作为凋亡诱导因子, 能与 Apaf-1、caspase-9 前体、ATP/dATP 形成凋亡体, 然后汇集并激活 caspase-3, 从而引发 caspases 级联反应, 导致细胞凋亡。

知识点 36: 细胞色素 C 释放到细胞质中的途径

副高: 了解 正高: 熟悉

细胞色素是通过线粒体 PT 孔或 Bcl-2 家族成员形成的线粒体跨膜通道释放到细胞质中的。

线粒体 PT 孔主要由位于内膜的腺苷转位因子 (ANT) 和位于外膜的电压依赖性阴离子通道 (VDAC) 等蛋白组成, PT 孔开放会引起线粒体跨膜电位下降和细胞色素 C 释放。Bcl-2 家族蛋白对于 PT 孔的开放和关闭起关键的调节作用, 促凋亡蛋白 Bax 等可以通过与 ANT 或 VDAC 的结合介导 PT 孔的开放, 而抗凋亡类蛋白如 Bcl-2、Bcl-xL 等则可通过与 Bax 竞争与 ANT 结合, 或者直接阻止 Bax 与 ANT、VDAC 的结合来发挥其抗凋亡效应。

Bcl-2 家族的结构与形成离子通道的一些毒素 (如大肠埃希菌毒素) 非常相似。插入膜结构中形成较大的通道, 允许细胞色素 C 等蛋白质通过, 这可能是细胞色素 C 释放的另一个途径。

第二节 新生物相关基因

知识点 1: 原癌基因的概念

副高: 了解 正高: 熟悉

原癌基因是维持机体正常生命活动所必需的基因, 是细胞内与细胞增殖相关的基因, 它在进化上高度保守。当基因产物增多或活性增强, 原癌基因的结构或调控区发生变异时, 细胞过度增殖, 从而形成肿瘤。

知识点 2: 原癌基因的生理功能

副高: 了解 正高: 熟悉

(1) 调节细胞的生长和增殖: 许多细胞原癌基因产物为生长因子和生长因子受体, 对细胞的生长和增殖起调控作用。sis 原癌基因编码血小板衍生生长因子 (PDGF) 的 B 链, fms、erb B 原癌基因分别编码集落刺激因子 1 (CSF-1) 受体和表皮生长因子 (EGF) 受体相关蛋白, erb A 原癌基因编码甲状腺囊受体相关蛋白, 均参与细胞生长调控。raf 原癌基因家族编码的 p74 具有丝 (苏) 氨酸蛋白激酶活性, src 原癌基因家族编码的磷酸化蛋白 pp60 具有酪氨酸蛋白激酶活性, 通过促进细胞内蛋白质的氨基酸残基磷酸化从而调节细胞的生长和增殖。ras 原癌基因家族编码的 p21 在胞质内起信号传递作用, fos 和 myc 原癌基因编码的核磷蛋白起转录因子作用, 参与 DNA 复制, 促进细胞增殖。细胞内各种原癌基因编码产物之间相互协作、调控细胞的生长和增殖。

(2) 调节细胞的发育和分化: 原癌基因具有调控细胞分化的功能, 作用包括以下几个方面: ①在卵母细胞的成熟期作为母体转录的模板; ②影响卵母细胞的减数分裂; ③调控细胞分化和器官形成过程; ④原癌基因中 raf 和 int-1 对胚胎发育中的基因转录表达有调控作用。

知识点 3: 原癌基因编码的产物

副高: 了解 正高: 熟悉

原癌基因编码的蛋白是维持细胞正常生长、增殖和分化的调节剂, 原癌基因一旦被激活, 其编码的蛋白发生了量和(或)质的改变, 称其为癌蛋白, 它主要作用于细胞。使细胞增殖分化失常导致细胞癌变。主要包括: ①生长因子, 如 *sis*; ②生长因子受体, 如 *fms*、*erbB*; ③蛋白激酶及其他信号转导组分, 如 *src*、*ras*、*raf*; ④细胞周期蛋白, 如 *bcl-1*; ⑤细胞凋亡调控因子, 如 *bcl-2*; ⑥转录因子, 如 *myc*、*fos*、*jun*。

知识点 4: 生长因子相关的癌蛋白的生物学作用

副高: 了解 正高: 熟悉

生长因子是通过与细胞表面相应受体结合, 刺激细胞生长和分化的一类多肽。如基因 *c-sis* 的编码产物为 p28, 含有 258 个氨基酸, 此蛋白与人 PDGF 的 β 链蛋白高度同源, 可与细胞表面的 PDGF 受体相结合, 产生与 PDGF 相同的效应, 刺激细胞生长和繁殖。

知识点 5: 与酪氨酸蛋白激酶有关的癌蛋白

副高: 了解 正高: 熟悉

蛋白质磷酸化是调节真核细胞增殖和分化的重要环节, 大部分磷酸化是在蛋白激酶催化下进行的。酪氨酸蛋白激酶 (TPK) 催化酪氨酸残基磷酸化。编码 TPK 的癌基因有两类: ①受体酪氨酸蛋白激酶癌基因: 该基因编码具有 TPK 活性的受体蛋白; ②非受体酪氨酸蛋白激酶癌基因: 该基因编码的蛋白不是受体, 但具有 TPK 活性。

知识点 6: 人表皮生长因子受体 (EGFR) 的结构

副高: 了解 正高: 熟悉

正常 EGFR 呈跨膜分布, 可分为 3 个结构域。第一结构域为细胞外配体结合区, 突出在细胞膜外, 识别 EGF 并与之结合; 第二结构域为跨膜区, 位于细胞膜中, 连接细胞外区与细胞内区; 第三结构域为细胞内酪氨酸蛋白激酶区, 具有 TPK 活性的结构区。

知识点 7: *src* 基因编码的磷酸化蛋白 pp60 的生物学作用

副高: 了解 正高: 熟悉

src 基因编码的磷酸化蛋白 pp60, 含有 250 个氨基酸的 TPK 结构区, 通过脂类和细胞膜呈共价键结合, 锚着于细胞膜内侧面。pp60 具有 TPK 活性, 可催化蛋白质中酪氨酸残基磷酸化, 此外还具有脂激酶活性, 催化磷脂酰肌醇 (PI) 的磷酸化, 再通过蛋白激酶 C (PKC) 促进细胞增殖。

知识点 8: G 蛋白的形式和作用

副高: 了解 正高: 熟悉

G 蛋白有两种形式: ①刺激性 G 蛋白 (G_s), 具有刺激腺苷酸环化酶的作用; ②抑制