

新编 临床消化内科疾病 诊疗精要

总主编 刘晓政

NEWLY-COMPILED ESSENTIALS
ABOUT DIAGNOSIS AND
THERAPEUTICS OF
GASTROENTEROLOGICAL
DISEASES



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

新编临床消化内科疾病诊疗精要

总主编 刘晓政



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

新编临床消化内科疾病诊疗精要 / 刘晓政等编
著. —西安: 西安交通大学出版社, 2014. 7 (2015. 5重印)

ISBN 978-7-5605-6461-6

I. ①新… II. ①刘… III. ①消化系统疾病-诊疗
IV. ①R57

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第149667号

书 名 新编临床消化内科疾病诊疗精要

总 主 编 刘晓政

责任编辑 赵文娟 郭泉泉

出版发行 西安交通大学出版社

(西安市兴庆南路10号 邮政编码710049)

网 址 <http://www.xjtpress.com>

电 话 (029) 82668805 82668502 (医学分社)

(029) 82668315 (总编办)

传 真 (029) 82668280

印 刷 北京京华虎彩印刷有限公司

开 本 880mm×1230mm 1/16 **印张** 26.75 **字数** 809千字

版次印次 2014年7月第1版 2015年5月第2次印刷

书 号 ISBN 978-7-5605-6461-6/R·535

定 价 198.00元

读者购书、书店填货、如发现印装质量问题, 请通过以下方式联系、调换。

订购热线: (029) 82668805

读者信箱: medpress@126.com

版权所有 侵权必究

编委会

总主编 刘晓政

主 编 刘晓政 范 里 陈 玲
方向明 黄 强 张桂芳

副主编 (按姓氏笔画排序)

王功流 王朋录 田玉顺 苏庆革
李 斌 杨 彬 陈子娣 赵向东

编 委 (按姓氏笔画排序)

王小平 (甘肃省张掖市人民医院)
王功流 (湖北省阳新县中医院)
王朋录 (山东省莘县第三人民医院)
方向明 (湖北省武汉市普仁医院)
田玉顺 (山东省宁津县人民医院)
刘晓政 (河南省南阳市中心医院)
苏庆革 (山东省莘县人民医院)
李 斌 (湖北省黄梅县中医医院)
杨 彬 (河北省哈励逊国际和平医院)
张桂芳 (湖北省宜昌市中心人民医院)
陈 玲 (山东省莱芜钢铁集团公司医院)
陈子娣 (河南电力医院)
范 里 (济宁医学院附属医院)
赵向东 (甘肃省金川集团公司医院)
黄 强 (湖北省黄石市妇幼保健院)

前 言

随着现代生活节奏的加快,人们吃的越来越杂、越来越精细,随之而来的消化系统疾病越来越普遍。消化内科疾病是临床实践中的常见病、多发病,与遗传、环境、生活方式、社会心理等多种因素有关,严重威胁着人类的健康和生活质量。随着医学科技的迅速发展,知识日新月异,消化病学与其他学科一样发展迅速,使人们对这一学科的认识有了很大的进步。为了更好地开展消化内科疾病的临床诊断、治疗及科研工作,我们总结了自身多年的临床经验,参阅了大量的国内外相关文献资料,特编撰了《新编临床消化内科疾病诊疗精要》一书。

本书前面的章节主要介绍了消化内科疾病基础性的知识,包括消化系统的结构及生理功能、胃肠道的相关分子生物学基础、常见症状及处理、常用诊疗技术、防治及营养等内容;后面的章节则详细介绍了在临床工作中遇到的消化系统常见病和多发病的诊断方法及治疗措施,主要包括食管疾病、胃部疾病、肝脏疾病、胆疾病、胰腺疾病、肠道疾病、肠道寄生虫病、腹膜及肠系膜疾病、消化系统传染性疾病等内容。

本书以临床实用性为主,力求做到内容丰富、资料翔实、重点突出,确保其科学性和先进性。全书思路清晰、层次分明,贯穿了消化系统疾病的基本理论、基本知识,集多年临床诊疗经验于一体,密切结合新理论、新技术,充分反映了现代消化系统疾病的认识和进展,展现了疾病诊断与治疗的规范程序,不失为一本对广大临床工作者大有裨益的参考用书。

由于医学科技发展迅速,一些新的诊断和治疗手段不断涌现,加之我们的知识水平有限、时间紧迫,书中失误与不足之处在所难免,希望同仁及广大读者予以指正。

《新编临床消化内科疾病诊疗精要》编委会

2014年1月

目 录

第一章 消化系统的结构及生理功能	(1)
第二章 胃肠道的相关分子生物学基础	(5)
第一节 正常细胞的稳态(平衡)机制	(5)
第二节 新生物相关基因	(16)
第三节 致突变的环境因素	(23)
第四节 胃肠道肿瘤发生的分子生物学机制	(28)
第三章 消化内科疾病常见症状及处理	(34)
第一节 吞咽困难	(34)
第二节 消化道出血	(37)
第三节 便秘	(41)
第四节 胆囊息肉样病变	(44)
第五节 肝占位性病变	(45)
第六节 肝衰竭	(47)
第七节 急性腹痛	(50)
第八节 腹水	(55)
第九节 腹部包块	(58)
第十节 腹部损伤	(60)
第十一节 急性化脓性腹膜炎	(71)
第四章 消化内科疾病常用诊疗技术	(76)
第一节 消化系统的常规检查	(76)
第二节 胃肠镜	(79)
第三节 ERCP、EST、胆道镜	(85)
第四节 腹腔镜	(91)
第五节 消化血管介入治疗	(93)
第六节 消化系统超声诊治	(95)
第七节 CT 及 MRI 在消化系统疾病诊断中的应用	(97)
第八节 乙肝感染诊断	(99)
第五章 消化内科疾病的防治及营养	(100)
第一节 预防消化道疾病的合理膳食	(100)
第二节 消化道疾病治疗营养的意义与种类	(103)
第三节 消化道常用药物与营养	(107)
第六章 食管疾病	(109)
第一节 反流性食管炎	(109)
第二节 Barrett 食管	(111)
第三节 食管裂孔疝	(113)
第四节 弥漫性食管痉挛	(115)

第五节	食管贲门黏膜撕裂综合征	(116)
第六节	食管贲门失弛缓症	(119)
第七节	食管憩室	(124)
第八节	缺铁性咽下困难	(125)
第九节	食管平滑肌瘤	(126)
第十节	食管癌	(128)
第七章	胃部疾病	(138)
第一节	急性胃炎	(138)
第二节	慢性胃炎	(140)
第三节	胃黏膜巨肥症	(151)
第四节	急性胃扩张	(151)
第五节	胃扭转	(154)
第六节	胃内异物	(156)
第七节	消化性溃疡	(158)
第八节	胃部术后远期并发症	(164)
第九节	胃良性肿瘤	(168)
第十节	胃癌	(172)
第十一节	功能性消化不良	(187)
第八章	肝脏疾病	(190)
第一节	门静脉高压症	(190)
第二节	肝性脑病	(197)
第三节	肝囊肿	(201)
第四节	细菌性肝脓肿	(201)
第五节	阿米巴肝脓肿	(207)
第六节	脂肪肝	(213)
第七节	肝结核	(224)
第八节	肝脏良性肿瘤	(226)
第九节	原发性肝癌	(235)
第十节	继发性肝癌	(250)
第十一节	药物性肝病	(263)
第十二节	酒精性肝病	(270)
第十三节	非酒精性脂肪性肝病	(274)
第十四节	肝硬化	(279)
第九章	胆疾病	(284)
第一节	胆石症	(284)
第二节	急性胆囊炎	(288)
第三节	慢性胆囊炎	(290)
第四节	胆管蛔虫病	(291)
第五节	急性化脓性胆管炎	(293)
第六节	胆系良性肿瘤	(294)
第七节	胆囊癌	(295)
第十章	胰腺疾病	(300)
第一节	急性胰腺炎	(300)

第二节	慢性胰腺炎	(306)
第三节	胰腺囊肿	(313)
第四节	胰岛素瘤	(318)
第五节	胰腺癌	(319)
第十一章	肠道疾病	(320)
第一节	吸收不良综合征	(320)
第二节	十二指肠炎	(324)
第三节	真菌性肠炎	(329)
第四节	小肠肿瘤	(331)
第五节	Whipple 病	(334)
第六节	肠结核	(337)
第七节	克罗恩病	(339)
第八节	蛋白丢失性胃肠病	(344)
第九节	短肠综合征	(345)
第十节	缺血性结肠炎	(350)
第十一节	假膜性肠炎	(353)
第十二节	肠梗阻	(354)
第十三节	小肠憩室	(361)
第十四节	类癌及类癌综合征	(362)
第十五节	大肠癌	(364)
第十二章	肠道寄生虫病	(370)
第一节	蛔虫病	(370)
第二节	蛲虫病	(373)
第三节	钩虫病	(374)
第四节	血吸虫病	(376)
第五节	贾第虫病	(381)
第十三章	腹膜及肠系膜疾病	(384)
第一节	结核性腹膜炎	(384)
第二节	自发性细菌性腹膜炎	(387)
第三节	腹膜间皮瘤	(391)
第四节	腹腔脓肿	(395)
第五节	腹膜后肿瘤	(396)
第十四章	消化系统传染性疾病	(400)
第一节	细菌性痢疾	(400)
第二节	病毒性胃肠炎	(404)
第三节	霍乱	(407)
第四节	伤寒与副伤寒	(411)
第五节	肠阿米巴病	(413)
参考文献		(417)

第一章 消化系统的结构及生理功能

消化系统包括消化管和消化腺两大部分。消化管分为口腔、咽、食管、胃、小肠、大肠和肛门等部分。消化腺有唾液腺、肝脏、胰腺及消化管壁内的小腺体。消化系统的功能是对食物进行消化和吸收。消化的方式包括机械性消化和化学性消化。消化管壁的平滑肌舒缩活动进行机械性消化,消化腺分泌的消化液进行化学性消化。另外,消化管壁黏膜层内还有内分泌细胞,分泌胃肠激素。

一、食管

(一)食管的解剖

食物从口腔进入胃所经过的管道,称为食管。其长约 25 cm。位于气管后面。食管自上而下有三个较狭窄的部位:第一个在食管开始的上段;第二个在食管的中段;第三个在食管的下段。如果吞咽时不小心,吞下大而硬的东西(如骨、纽扣等),往往会梗塞在该三个狭窄的部位。当然此三个狭窄部位也是食管癌的好发部位。食管的组织结构包括三层,即内层(黏膜层)、中层(黏膜下层)和外层(肌层)。

(二)食管的功能

食管是食物由口腔进入胃的管道。食管肌层从上而下的收缩运动可帮助食物很快进入胃内。

二、胃

胃呈袋状,位于上腹部,上接食管,下连十二指肠。

(一)胃的结构

胃分三部分:胃底、胃体和胃窦。食管入口处称贲门,进入十二指肠的出口处称幽门。胃又分小弯和大弯。胃小弯和幽门部是胃溃疡病的好发部位。

胃壁有四层结构:内层是黏膜层,在黏膜层内有大量腺体,称为胃腺。胃腺分泌胃液,对食物进行化学性消化。第二层是黏膜下层,其中有丰富的血管和神经。第三层是肌层,由斜行肌、环形肌和纵行肌组成,其收缩活动对食物进行机械性消化。外层是浆膜层,为腹膜脏层的一部分。如果胃溃疡穿孔,可引起腹膜炎。

胃的神经支配来自植物性神经系统,包括交感神经和副交感神经(迷走神经),前者使胃活动减弱,后者使胃活动加强。

(二)胃的功能

1. 暂时储存食物
2. 消化吸收作用

通过胃的运动。将食物磨碎,使食物与胃液充分混合,并将食物向下推送,进行机械性消化。胃液可分解蛋白质,进行化学性消化。胃也能吸收酒精及少量的水分和葡萄糖。

3. 防御作用

胃液中的盐酸能杀死进入胃内的细菌。胃液中的黏液和胃黏膜分泌的碳酸氢根共同构成“黏液-碳酸氢盐屏障”,发挥表面中和作用,保护胃黏膜,有效地防止胃酸和胃蛋白酶对胃黏膜的侵蚀。有些药物,如酒精、阿斯匹林等能破坏“黏液-碳酸氢盐屏障”,使 H^+ 侵入胃黏膜,破坏黏膜细胞,刺激盐酸和胃蛋白酶的分泌,并引起组织胺的释放,导致胃黏膜肿胀、出血和形成溃疡。

4. 内分泌功能

胃幽门部的 G 细胞可分泌胃泌素。胃泌素可促进胃酸和胃蛋白酶原的分泌,促进胃窦收缩和消化道黏膜生长。

三、小肠

小肠是消化道最重要的部分,是主要的消化和吸收的场所。人若缺少食管、胃或结肠仍可生存,但如果小肠被切除全长的70%以上,就难以保证人体的营养供应和生命的维持。

(一)小肠的结构

成人的小肠全长约5~6米,分为十二指肠、空肠和回肠三部分。

1. 十二指肠

十二指肠是小肠的开始部分,长约25 cm。因大约等于12个指头宽,故得此名。

2. 空肠和回肠

空肠为十二指肠以下小肠的前1/3,回肠为小肠的后2/3。

小肠壁的结构同胃壁,也是由四层构成。但其黏膜层内有许多肠腺,分泌小肠液。对食物进行化学性消化。小肠的最大特点是黏膜有很多皱褶和大量绒毛,为吸收营养物质提供了有利条件。

(二)生理功能

小肠的主要功能是消化食物和吸收营养物质。此外还有内分泌功能。

1. 消化食物

小肠通过紧张性收缩、蠕动和分节运动,将食物与消化液充分混合,并向下推送,进行机械性消化。小肠内有来自胰腺的胰液、来自肝脏的胆汁和来自小肠腺分泌的小肠液,这些消化液中含有大量消化酶,如胰淀粉酶、胰脂肪酶和糜蛋白酶等,将食物中的三大营养素淀粉、脂肪和蛋白质分解成结构简单的可被吸收的小分子物质,即进行化学性消化。

2. 吸收营养物质

食物被消化后,变成了可被吸收的小分子物质,如葡萄糖、氨基酸、脂肪酸、甘油等;还有食物所含的各种维生素、无机盐和水等,大部分在小肠内被吸收。小肠是吸收营养物质的主要部位。

3. 内分泌功能

小肠黏膜内有内分泌细胞,可分泌胃泌素、促胰液素和胆囊收缩素等胃肠激素。

四、大肠

(一)大肠的结构

大肠从回肠末端的回盲瓣开始,到肛门为止,分为盲肠与阑尾、升结肠、横结肠、乙状结肠和直肠等部分。回盲瓣是回肠末端突入盲肠所形成的瓣膜,其作用一方面使回肠内食物残渣间断性进入结肠,另一方面阻止盲肠内容物倒流入回肠。在回肠与盲肠交界处有一蚯蚓样的突起,称为阑尾。如果肠内容物进入阑尾腔内并致成梗阻时,可引起阑尾炎。

(二)大肠的功能

大肠没有消化食物的能力,它的主要功能是吸收食物残渣中的水分,并暂时贮存粪便。另外,在大肠内寄生大量细菌。主要是大肠杆菌,其次是葡萄球菌等,称为“肠道常居菌群”或“共生菌”。细菌中含有酶,能分解食物残渣。糖和脂肪的细菌分解称为发酵。蛋白质的细菌分解称为腐败。分解产物中,有些被吸收后对人体是有害的,但细菌可在肠道内合成维生素B族和维生素K,两者被吸收后,对身体是有益的。当然,大肠内的细菌侵袭身体其他部位,可引起感染性疾病。由于结肠的蠕动,将食物残渣向下推送。当送到直肠并达到一定量时,便引起便意,通过排便反射,将粪便通过肛门排出体外。如果某些原因导致粪便在大肠内停留时间过长,水分过多地被吸收,使大便变得干硬,引起便秘。

五、肝脏

(一)肝脏的解剖

肝脏是体内最大的腺体,也是重要的代谢器官,成人肝脏重量约1200~1500 g。肝脏分为右叶和左叶两部分。位于腹腔上方,大部分在右季肋部和上腹部,小部分在左季肋部。肝上缘达右侧4~5肋间,下缘到肋缘。肝脏上面靠横膈,其他各面分别与腹壁、胃和十二指肠等相连。呼吸时肝脏可随膈肌运动而上

下移动。故医生在触摸肝脏时,嘱被检者做深呼吸运动。正常肝脏表面光滑,边缘薄,质地柔软。在镜下可见肝组织由肝小叶组成,肝小叶又由肝细胞组成。从胃肠吸收的营养物质和有害物质,在进入全身血液循环之前,必须先经过肝脏的处理。

(二) 肝脏的生理

肝脏的生理机能相当复杂。不仅参与食物的消化吸收,对毒物的破坏、排泄等,而且像是一个化工厂,制造和加工各种代谢所需要的和机体许多生理功能活动所需要的物质。如果肝脏有病,可引起机体各种代谢紊乱和生理功能失调,使人难以生存。假如将动物肝脏全部切除,动物在 1~2 天内就死亡,可见肝脏的重要性。

肝脏的主要生理功能,简述如下。

1. 促使消化和吸收作用

肝脏通过分泌胆汁,促进脂肪的消化和吸收(见后)。

2. 对物质代谢作用

(1) 碳水化合物代谢:肝脏能将葡萄糖、果糖、半乳糖等加工成肝糖原。贮存在肝内备用;当人体活动加强而增加葡萄糖的消耗时(如运动、脑力劳动、发热等),肝糖原就分解成葡萄糖,以维持适当的血糖浓度;肝脏通过糖异生作用,将体内过剩脂肪蛋白质转化成肝糖原。

(2) 蛋白质代谢:储存蛋白质;合成血浆蛋白;参与氨基酸的代谢和尿素的合成等。

(3) 脂肪代谢:制造和转化胆固醇、磷脂、酮体等;影响脂肪的合成与贮存。

3. 造血和凝血作用

(1) 肝脏是胚胎期和新生儿时期的造血器官。

(2) 生成参与血液凝固的凝血因子,因此当肝功能受损时,由于凝血因子的减少,凝血时间延长,容易发生出血倾向。

4. 合成某些维生素

主要有维生素 A、维生素 B 族、维生素 D 和维生素 K 等。

5. 解毒作用

体内某些有害物质或药物在肝内被损坏。

6. 排泄作用

胆色素(血红蛋白的代谢产物)通过胆汁由肠道排泄。

肝脏有强大的再生和代偿能力。动物切除肝脏的 3/4 后仍能维持正常代谢,而且肝脏在短期内又可恢复到原来的大小。

六、胆管系统

胆管系统包括胆管、肝管、胆囊管、胆囊和胆总管。

(一) 胆管系统的解剖

胆管可分为肝内和肝外胆管两部分。肝内胆管起自肝内毛细胆管,汇合成较大的胆管出肝门与肝外胆管相接。肝外胆管是由左右肝管、总肝管、胆囊管和胆总管组成。胆总管开口于十二指肠壁。胆囊位于肝下面,是贮藏胆汁的器官,成人可容纳 30~60 mL 胆汁。胆囊可吸收胆汁中的碳酸氢盐,并使胆汁浓缩。胆汁由肝细胞分泌出,经肝管、胆总管直接排入十二指肠,称为肝胆汁;或经胆囊管流入胆囊,然后再经胆总管排入十二指肠,称为胆囊胆汁。

(二) 胆汁的生理作用

成人肝脏 24 小时平均分泌胆汁约 800~1 000 mL。胆汁味苦,肝胆汁为金黄色或枯棕色,胆囊胆汁由于被浓缩,颜色变深。胆汁成分,除水分外,还含有胆盐、胆色素和胆固醇等。正常胆汁中的胆盐和胆固醇的适当比例是维持胆固醇呈溶解状态的必要条件。当胆固醇分泌过多或胆盐减少时,胆固醇可沉积下来。形成胆结石,这是胆石症的机制之一。胆汁有以下重要生理作用。

(1) 胆汁中的胆盐对脂肪有乳化作用,使之增加与脂肪酶的接触面积,促进脂肪的消化;胆盐与脂肪酸

结合成水溶性复合物,促进脂肪的吸收,继而也促进脂溶性维生素 A、维生素 D、维生素 E、维生素 K 的吸收。

(2)排泄胆色素。

(3)利胆作用:被肠道吸收后可刺激肝细胞分泌胆汁。

七、胰腺

(一)胰腺的结构

胰腺位于腹后壁,在胃的后面。长约 12~30 cm,厚 2~3 cm 重约 60~160 g。胰腺分胰头、胰体和胰尾三部分。中央有胰管贯通,胰管开口于十二指肠壁。

(二)胰腺的生理功能

胰腺是最重要的消化腺。成人 24 小时内分泌胰液约 1 000~2 000 mL。

胰液中含有胰淀粉酶、胰脂肪酶、胰蛋白酶和糜蛋白酶等,是对食物中的淀粉、脂肪和蛋白质的主要消化酶。此外。胰液中的碳酸氢盐为酶的作用,提供最适酸碱度。

胰腺除分泌胰液外,还分泌胰岛分泌胰岛素、胰岛血糖素等。

(刘晓政)

第二章 胃肠道的相关分子生物学基础

第一节 正常细胞的稳态(平衡)机制

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

一、细胞周期及其调控机制

细胞增殖是通过细胞周期(cell cycle)来实现的,而细胞周期的有序运行是通过相关基因的严格监视和调控来完成的。

细胞周期指由细胞分裂开始到下一次细胞分裂结束所经历的过程,所需的时间叫细胞周期时间。可分为4个阶段(图2-1):①G₁期(gap1),指从有丝分裂完成到DNA复制之前的间隙时间;②S期(Synthesis phase),指DNA复制的时期;③G₂期(gap2),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(Mitosis or division),细胞分裂开始到结束。

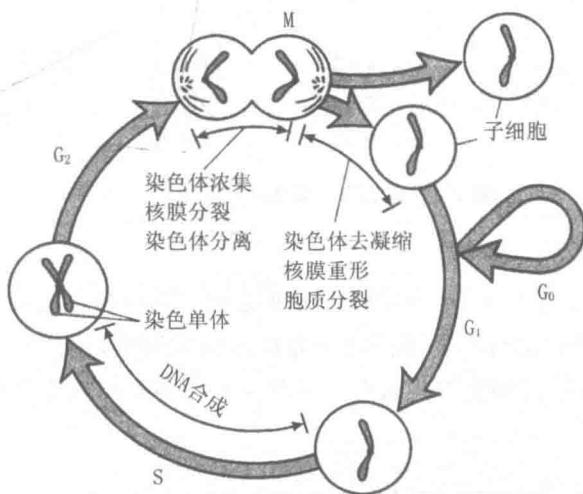


图2-1 细胞周期可划分为4阶段

调控和影响细胞周期有序运行的主要因素有以下几种。

(一)细胞周期蛋白依赖性激酶

研究发现细胞分裂相关基因(cell division cycle gene, CDCG)与细胞周期蛋白结合才具有激酶的活性,称为细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK),激活的CDK可将靶蛋白磷酸化而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H₁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。因此,CDK激酶及其调节因子又被称作细胞周期引擎。

目前发现的 CDK 在动物中有 7 种。各种 CDK 分子均含有一段相似的激酶结构域,这一区域有一段保守序列,即 PSTAIRE,与周期蛋白的结合有关。

(二)细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子

细胞中还具有细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子(CDK inhibitor,CKI)对细胞周期起负调控作用,目前发现的 CKI 分为两大家族。

(1)Ink4(Inhibitor of cdk 4),如 P16^{INK4A}、P15^{INK4B}、P18^{INK4C}、P19^{INK4D},特异性抑制 cdk4 • cyclin D1、cdk6 • cyclin D1 复合物。

(2)Kip(Kinase inhibition protein):包括 P21^{CIP1} (cyclin inhibition protein 1)、P27^{KIP1} (kinaseinhibition protein 1)、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 (proliferating cell nuclear antigen)结合,直接抑制 DNA 的合成(图 2-2)。

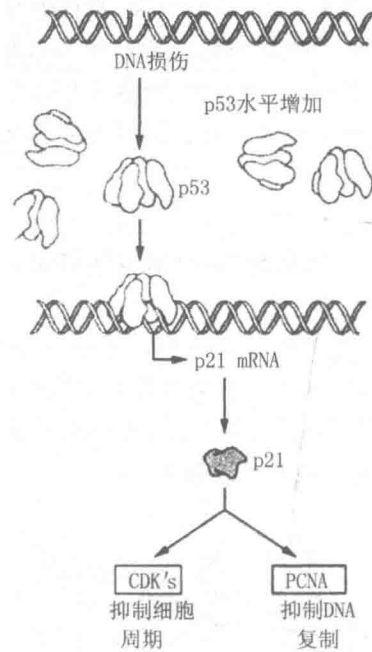


图 2-2 P21^{CIP1} 抑制 CDK 和 PCNA

(三)周期蛋白

周期蛋白(cyclin)不仅仅起激活 CDK 的作用,还决定了 CDK 何时、何处、将何种底物磷酸化,从而推动细胞周期的行进。目前从芽殖酵母和各类动物中分离出的周期蛋白有 30 余种。分为 G₁ 型、G₁/S 型、S 型和 M 型 4 类(表 2-1)。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,介导周期蛋白与 CDK 结合。

表 2-1 不同类型的周期蛋白

激酶复合体	脊椎动物		芽殖酵母	
	Cyclin	CDK	Cyclin	CDK
G1-CDK	Cyclin D	CDK4、CDK6	Cln 3	CDK1(CDC28)
G1/S-CDK	Cyclin E	CDK2	Cln 1、Cln 2	CDK1(CDC28)
S-CDK	Cyclin A	CDK2	Clb 5、Clb 6	CDK1(CDC28)
M-CDK	Cyclin B	CDK1(CDC2)	Clb 1~4	CDK1(CDC28)

G₁ 期 cyclin D 表达,并与 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 cyclinE、A 和 CDK1 的基因(图 2-3)。

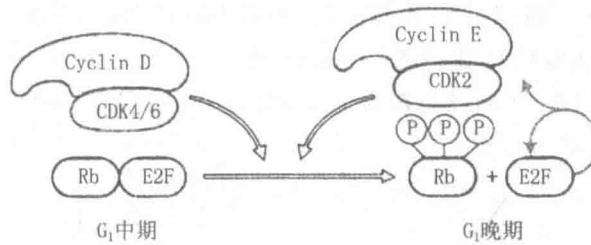


图 2-3 Cyclin D 与 CDK 结合使 Rb 释放结合的转录因子 E2F

在 G₁-S 期, cyclin E 与 CDK2 结合, 促进细胞通过 G₁/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 G₁ 期, 说明细胞进入 S 期需要 Cyclin E 的参与。同样将 Cyclin A 的抗体注射到细胞内, 发现能抑制细胞的 DNA 合成, 推测在 G₂-M 期, cyclin A、cyclin B 与 CDK1 结合, CDK1 使底物蛋白磷酸化、如将组蛋白 H₁ 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 (图 2-4)。

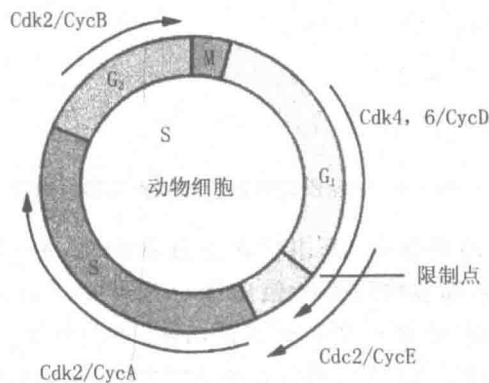


图 2-4 Cyclin 的周期性变化

在中期, 当成熟促进因子 (maturation promoting factor, 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 (anaphase promoting complex, APC), 将泛素连接在 cyclin B 上, 导致 cyclin B 被蛋白酶体 (proteasome) 降解, 完成一个细胞周期 (图 2-5)。

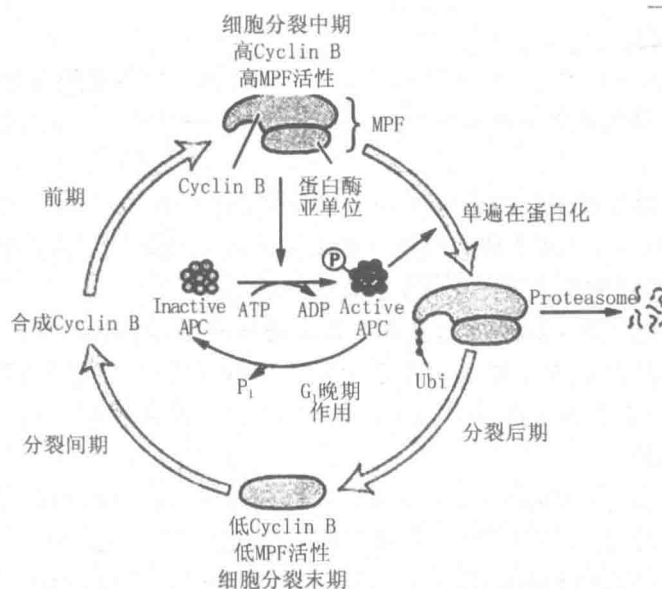


图 2-5 Cyclin B 的降解途径

分裂期周期蛋白 N 端有一段序列与其降解有关,称降解盒(destruction box)(图 2-6)。当 MPF 活性达到最高时,通过泛素连接酶催化泛素与 cyclin 结合,cyclin 被 26 S 蛋白酶体水解。G₁ 周期蛋白也通过类似的途径降解,但其 N 端没有降解盒,C 端有一段 PEST 序列与其降解有关。

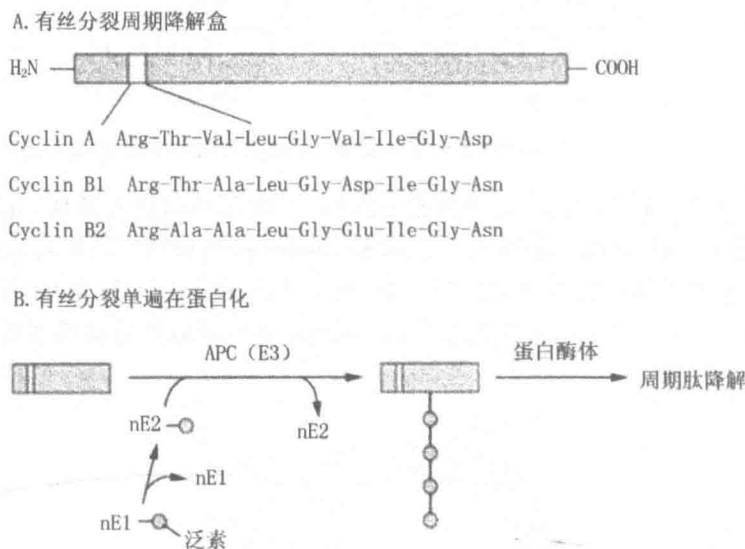


图 2-6 细胞周期蛋白的降解盒与降解途径

泛素由 76 个氨基酸组成,高度保守,普遍存在于真核细胞,故名泛素。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。26 S 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。

在蛋白质的泛素化过程中(图 2-6),E1(ubiquitin-activating enzyme,泛素激活酶)水解 ATP 获取能量,通过其活性位置的半胱氨酸残基与泛素的羧基末端形成高能硫酯键而激活泛素,然后 E1 将泛素交给 E2(ubiquitin-conjugating enzyme,泛素结合酶),最后在 E3(ubiquitin-ligase,泛素连接酶)的作用下将泛素转移到靶蛋白上。参与细胞周期调控的泛素连接酶至少有两类,其中 SCF(skpl-cullin-F-box protein,3 个蛋白构成的复合体)负责将泛素连接到 G₁/S 期周期蛋白和某些 CKI 上,APC 负责将泛素连接到 M 期周期蛋白上。

(四)DNA 复制且仅当 1 次

DNA 的复制是由起始复制点(origins of replication)开始的,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(origin recognition complex,ORC),其作用就像一个停泊点,供其他调节因子停靠。

CDC6 是其中的一个调节因子,在 G₁ 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-replicative complex,pre-RC),MCM 实际上就是 DNA 解旋酶(helicase)。

S-CDK 触发 pre-RC 的启动,同时阻止了 DNA 再次进行复制,因为 S-CDK 将 CDC6 磷酸化,使其脱离 ORC,磷酸化的 CDC6 随后被 SCF 参与的泛素化途径降解,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 的复制且仅当 1 次。

(五)M 期 CDK 的激活

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 Weel 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 可被两种激酶激活,一是 polo 激酶,另一个是 M-CDK 本身。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。因此不难想象只要有少量的 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(CDK activating kinase CAK)的作用下完成的(图 2-7)。

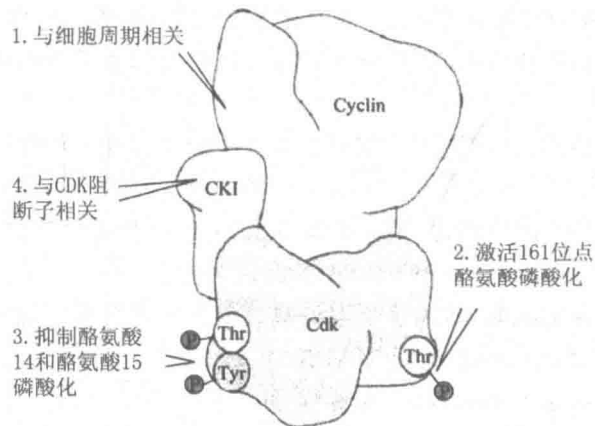


图 2-7 CDK1 的激活需要 Thr14 和 Tyr15 去磷酸化和 Tyr161 的磷酸化

(六) 细胞周期检验点

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。细胞周期的运行是在一系列称为检验点(check point)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。

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(图 2-8):G₁/S 检验点:在哺乳动物中称 R 点(restriction point),控制细胞由静止状态的 G₁ 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;S 期检验点:DNA 复制是否完成;G₂/M 检验点:是决定细胞一分为二的控制点,相关的事件包括 DNA 是否损伤、细胞体积是否足够大;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。

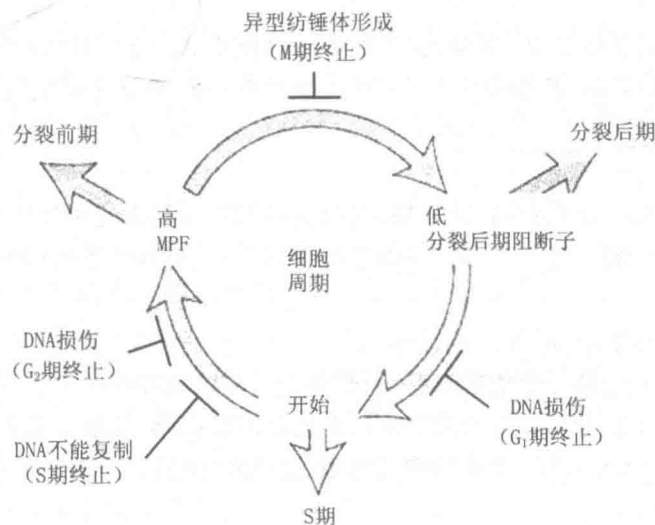


图 2-8 4 个主要检验点

ATM(ataxia telangiectasia-mutated gene)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% 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。