

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

精编病理生理学

主 编 王万铁 汪 洋

编 者 (以姓氏笔画为序)

韦 星 (南华大学医学院)

王 谦 (北京中医药大学)

王万铁 (温州医科大学)

邝晓聪 (广西医科大学)

刘恭平 (华中科技大学同济医学院)

孙鲁宁 (中国医科大学)

应 磊 (温州医科大学)

汪 洋 (温州医科大学)

张伟华 (哈尔滨医科大学)

陈莹莹 (浙江大学医学院)

孟凡星 (承德医学院)

金可可 (温州医科大学)

高维嫻 (河北中医学院)

彭均华 (广西医科大学)

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

内 容 简 介

本教材以阐明疾病发生发展规律、机制及探讨疾病的防治基础为主要内容,与临床关系更直接、更密切,肩负着提高研究生及临床医师对疾病的认识水平,普及临床疾病发病和防治基础方面的新知识、新观点的重要使命,试图在整体、细胞、分子水平上为患病时机体内各器官的功能代谢变化及多种疾病的发生机制提供新资料。全书共设14章,既有基础病理生理学内容,如自由基与疾病、钙转运异常与疾病、细胞因子与疾病等;又有细胞分子病理生理学的内容,如细胞信号转导异常与疾病、基因组学与疾病、细胞凋亡与疾病等;此外,还有一些与临床疾病密切相关的进展性章节,如代谢组学与疾病、心肌缺血-再灌注损伤、多器官功能障碍综合征等。

本书可供医药院校研究生使用,也可供住院医师规范化培训使用。

图书在版编目(CIP)数据

精编病理生理学 / 王万铁, 汪洋主编. —北京: 科学出版社, 2015. 1
中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材
ISBN 978-7-03-042747-2

I. ①精… II. ①王… ②汪… III. ①病理生理学-医学院校-教材
IV. ①R363

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 291678 号

责任编辑:王 颖 胡治国 / 责任校对:张怡君

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新科印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015年2月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2015年2月第一次印刷 印张:13

字数:312 000

定价:45.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

病理生理学在医学教育体系中占有特殊、重要的位置,是一门年轻的综合性边缘学科的课程。它的理论和技术不仅对医学专、本科学生的教育很重要,而且对培养有创造性科学思维和自觉实践的研究生及临床医生也十分重要。由于分子生物学和相关前沿生命科学的迅速发展,近年来病理生理学的理论体系和研究技术正在发生重大变革,建立了细胞和分子水平、神经-内分泌-免疫网络揭示疾病本质及其发生发展机制的许多新观点和新理论,为临床诊断、防治、治疗开辟了新思路和新方向。

本教材以阐明疾病发生发展规律、机制及探讨疾病的防治基础为主要内容,与临床关系更直接、更密切,肩负着提高研究生及临床医师对疾病的认识水平,普及临床疾病发病和防治基础方面的新知识、新观点的重要使命,试图在整体、细胞、分子水平上为患病时机体内各器官的功能代谢变化及多种疾病的发生机制提供新资料。全书共设十四章,既有基础病理生理学内容,如自由基与疾病、钙转运异常与疾病、细胞因子与疾病等;又有细胞分子病理生理学的内容,如细胞信号转导异常与疾病、基因组学与疾病、细胞凋亡与疾病等;此外,还有一些与临床疾病密切相关的进展性章节,如代谢组学与疾病、心肌缺血-再灌注损伤、多器官功能障碍综合征等。

本教材在编写过程中主要参考了金惠铭教授主编的高等医学院校临床研究生教材《高级临床病理生理学》(复旦大学出版社,2010)、卢建教授等主编的全国高等医药院校教材《新编病理生理学》第三版(中国协和医科大学出版社,2011)、王万铁教授主编的全国高等医药院校教材《精编病理生理学》(清华大学出版社,2011),在此谨向各位编者表示衷心的感谢。

参加本教材编写的,除主编外,还有北京中医药大学病理学教研室王谦、浙江大学医学院病理生理学教研室陈莹莹、承德医学院病理生理学教研室孟凡星、华中科技大学同济医学院病理生理学教研室刘恭平、河北中医学院病理生理学教研室高维娟、南华大学医学院病理生理学教研室韦星、中国医科大学病理生理学教研室孙鲁宁、哈尔滨医科大学病理生理学教研室张伟华、广西医科大学病理生理学教研室邝晓聪、彭均华及温州医科大学病理生理学教研室金可、应磊。本教材编写过程中得到了温州医科大学研究生院的关怀、指导和支持,在此深表谢意!

本教材虽经全体编写人员反复讨论、修改,但由于我们水平有限,不妥、疏漏之处在所难免,恳请同仁和读者不吝批评指正。

王万铁 汪 洋

2014年10月

目 录

第一章 细胞信号转导异常与疾病	(1)
第一节 细胞信号转导的主要途径	(1)
第二节 细胞信号转导异常与疾病	(5)
第二章 细胞凋亡与疾病	(13)
第一节 概述	(13)
第二节 细胞凋亡的过程与调控	(13)
第三节 细胞凋亡与疾病	(21)
第四节 细胞凋亡在疾病防治中的意义	(25)
第三章 自由基与疾病	(26)
第一节 概述	(26)
第二节 自由基损伤	(30)
第三节 自由基与缺血-再灌注损伤	(32)
第四节 自由基与疾病	(34)
第五节 自由基相关疾病的防治原则	(38)
第四章 细胞因子与疾病	(39)
第一节 概述	(39)
第二节 细胞因子与呼吸系统疾病	(44)
第三节 细胞因子与心脏疾病	(49)
第四节 细胞因子检测方法	(52)
第五节 细胞因子与治疗	(54)
第五章 黏附分子与疾病	(57)
第一节 黏附分子的分类及其特性	(57)
第二节 黏附分子的主要生物学作用	(61)
第三节 黏附分子与疾病	(63)
第六章 受体与疾病	(68)
第一节 受体的概述	(68)
第二节 受体异常的原因	(71)
第三节 受体异常与疾病	(72)
第七章 钙转运异常与心血管疾病	(83)
第一节 钙的正常代谢	(83)
第二节 “钙火花”的病理生理	(86)
第三节 钙的转运异常与心血管疾病的关系	(87)
第八章 基因组学与疾病	(96)
第一节 基因组学与人类基因组计划	(96)
第二节 基因与疾病	(101)
第三节 基因诊断技术与实验方法	(103)

第四节 基因治疗	(109)
第五节 后基因组学与基因组医学	(112)
第九章 蛋白质组学与疾病	(118)
第一节 概述	(118)
第二节 蛋白质组分析的常用技术	(118)
第三节 疾病蛋白质组学	(119)
第十章 代谢组学与疾病	(122)
第一节 代谢组学概述	(122)
第二节 代谢组学的研究方法	(124)
第三节 代谢组学与疾病	(128)
第十一章 微管相关蛋白 tau 与疾病	(130)
第一节 tau 蛋白的生理功能	(130)
第二节 tau 蛋白翻译后修饰	(133)
第三节 tau 蛋白磷酸化的调控	(138)
第四节 tau 蛋白介导的神经退行性病变	(140)
第五节 tau 蛋白与 AD	(142)
第六节 tau 过磷酸化在神经退行性变中的作用	(144)
第七节 前景和挑战	(148)
第十二章 心肌缺血-再灌注损伤	(150)
第一节 概述	(150)
第二节 心肌缺血-再灌注损伤的发生条件	(150)
第三节 心肌缺血-再灌注损伤的发生机制	(151)
第四节 心肌缺血-再灌注损伤时机体的功能、代谢变化	(162)
第五节 心肌缺血-再灌注损伤的防治原则	(165)
第十三章 心肌缺血预适应	(169)
第一节 预适应的概述	(169)
第二节 预适应的保护作用	(171)
第三节 预适应的保护机制	(172)
第四节 预适应的临床应用	(185)
第十四章 多器官功能障碍综合征	(187)
第一节 概述	(187)
第二节 发病机制	(188)
第三节 主要器官系统的功能障碍	(195)
第四节 防治的病理生理学基础	(199)
第五节 问题和展望	(201)

第一章 细胞信号转导异常与疾病

机体所有生命活动都与细胞信号转导 (cellular signal transduction) 有关, 细胞信号转导系统具有调节细胞增殖、分化、代谢、适应、防御和凋亡等多方面的作用, 它们的异常与肿瘤、心血管病、糖尿病、某些神经精神性疾病等及多种遗传病的发生发展密切相关。细胞信号转导是指细胞外信号通过与细胞表面或细胞内受体的结合, 引发胞内级联反应, 进而调节胞内特定蛋白质的活性或诱导特定基因的表达, 使细胞发生应答反应的过程。细胞信号转导一般经过以下步骤: ①外界刺激激活受体, 这种刺激包括化学信号和物理信号, 化学信号如激素、神经递质、细胞因子、药物等, 又被称为配体 (ligand); 各种射线、光信号、电信号、机械信号等属于物理信号。②被激活的受体在细胞内将该刺激转导为一个化学信号, 通常体现为一种信号分子的浓度 (如 cAMP 和 Ca^{2+}) 或一种信号蛋白 (如钙调蛋白) 的活性变化; 生物体通过将一种信号 (刺激) 转变为另一种信号, 可以将刺激信号不断放大。③细胞内化学信使对效应器系统起作用, 导致细胞的行为发生改变。

配体是生物体内能特异结合并激活受体的小分子化合物或多肽, 也称为第一信使, 包括激素、神经递质、细胞因子、淋巴因子、生长因子和化学诱导剂等物质。受体是指能识别和特异结合特定的信号 (配体) 并引起生物效应的蛋白质, 根据其亚细胞定位可分为 3 种: ①膜受体, 这类受体位于细胞膜上, 如胰高血糖素、生长激素和生长激素释放激素等多肽类激素受体及儿茶酚胺类的受体; ②胞质受体, 存在于细胞质内, 如肾上腺皮质激素的受体; ③核受体, 存在于细胞核内, 如甲状腺素的受体。当细胞信号转导途径中任何环节出现异常时, 都可以导致细胞代谢及功能紊乱或生长发育异常等。

第一节 细胞信号转导的主要途径

近年来的研究发现, 细胞受体介导的细胞内信号转导通路很多, 其中较常见的有: G 蛋白介导的细胞信号转导途径、受体及非受体酪氨酸蛋白激酶介导的信号转导途径、丝/苏氨酸蛋白激酶介导的信号转导途径、死亡受体介导的信号转导途径、鸟苷酸环化酶介导的信号转导途径, 黏附分子介导的信号转导途径、离子通道型受体介导的信号转导途径、Wnt 蛋白介导的信号转导途径、Hedgehog 蛋白介导的信号转导途径、糖皮质激素受体介导的信号转导途径、甲状腺激素受体介导的信号转导途径等。以下介绍其中几条常见的细胞信号转导途径。

一、G 蛋白介导的细胞信号转导途径

20 世纪 80 年代, Rodbell 等发现跨膜信号转导需要 GTP 的存在, 后来, Gilman 等发现激动型 G 蛋白 (G_s) 在细胞信号转导途径中的作用及其功能。Rodbell 和 Gilman 因此获得 1994 年诺贝尔医学或生理学奖。G 蛋白是指可与鸟嘌呤核苷酸可逆性结合的蛋白质家族, 包括异源三聚体和小 G 蛋白两类: ①由 α 、 β 和 γ 亚单位组成的异源三聚体, $G\alpha$ 亚基可分为 G_s 、 G_i 、 G_q 、 G_{12} 四个亚家族, 其中 $G\alpha$ 能与 GTP 或 GDP 结合, 并具有内在的 GTP 酶活性。G 蛋白通过与 GTP 结合

(激活态)和GDP结合(失活态)状态的转换导致信号的转导或终止。G蛋白是信号跨膜转导过程中的“分子开关”,而操纵这个分子开关的就是受体。目前发现的G蛋白耦联受体(G protein coupling receptors, GPCR)已达2000多种,它们在结构上的共同特征是单一肽链7次穿越细胞膜,称为7次跨膜受体。GPCR的配体包括多种激素(去甲肾上腺素、抗利尿激素、促甲状腺激素释放激素等)、神经递质、神经肽、趋化因子及光、气味等,它们在细胞生长、分化、代谢和组织器官的功能调控中发挥重要作用。此外,GPCR还介导多种药物,如 β 肾上腺素受体阻断剂、组胺拮抗剂、抗胆碱能药物、阿片制剂等的作用。当受体被配体激活后, $G\alpha$ 上的GDP为GTP所取代,这是G蛋白激活的关键步骤。此时G蛋白解离成GTP- $G\alpha$ 和 $G\beta\gamma$ 两部分,它们可分别与效应蛋白作用,直接改变其功能,如离子通道的开闭;或通过产生第二信使影响细胞的反应。 $G\alpha$ 上的GTP酶水解GTP,终止G蛋白介导的信号转导。此时, $G\alpha$ 与 $G\beta\gamma$ 又结合成无活性的三聚体(图1-1)。②小G蛋白,只具有G蛋白 α 亚基的功能,参与细胞内信号转导。G蛋白耦联的信号转导系统由G蛋白耦联受体、G蛋白和效应器(如腺苷酸环化酶和磷脂酶C)等组成。

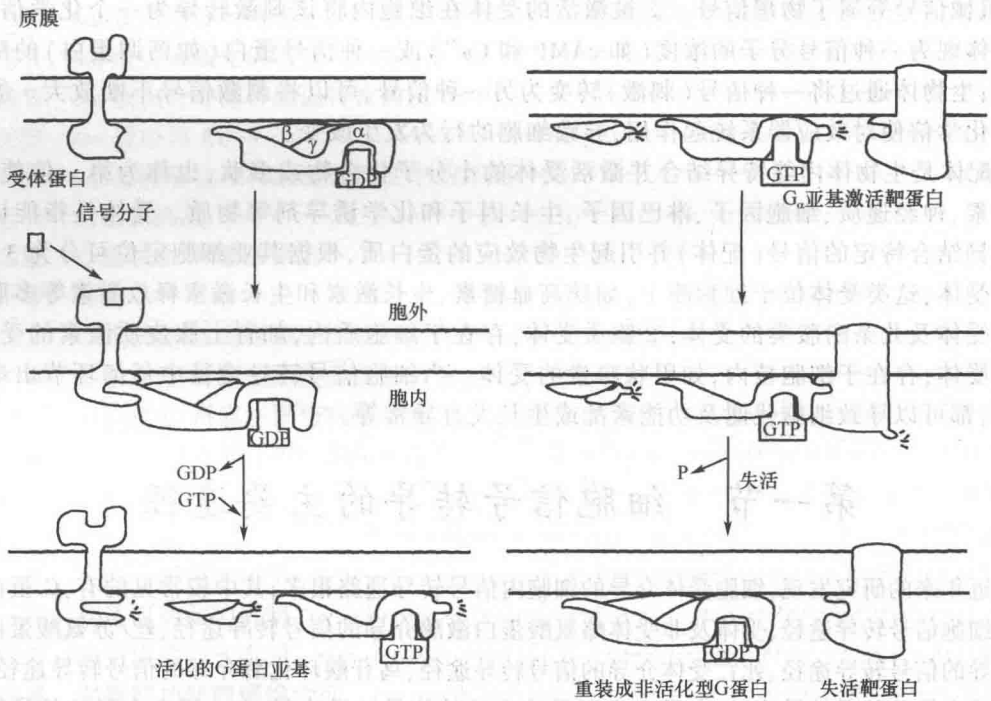


图1-1 G蛋白循环示意图

(一) 腺苷酸环化酶途径

在腺苷酸环化酶(AC)信号转导途径中存在着两种作用相反的G蛋白:刺激型G蛋白(G_s)与抑制型G蛋白(G_i)。 G_s 可激活AC,产生第二信使cAMP,而 G_i 抑制AC活性,导致cAMP水平降低。 β 肾上腺素受体、胰高血糖素受体等激活后与 G_s 耦联,活化的 $G_s\alpha$ 增加AC活性,促进cAMP生成。而 α_2 肾上腺素受体、 M_2 胆碱受体及血管紧张素II(Ang II)受体等激活则与 G_i 耦联,抑制cAMP的生成。cAMP可激活蛋白激酶A(PKA),引起多种靶蛋白磷酸化,调节其功能。例如,肾上腺素引起肝细胞内cAMP增加,通过PKA促进磷酸化酶激酶活化,增加糖原分解;如心肌细胞膜上的L型 Ca^{2+} 通道磷酸化,促进心肌钙转运,提

高心肌收缩力;进入核内的 PKA 还能磷酸化作为转录因子的 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB),促进该蛋白与靶基因中的 cAMP 反应元件 (CRE) 结合,激活靶基因转录(图 1-2)。

(二) 磷脂酶 C 途径

α_1 肾上腺素受体、内皮素受体和 Ang II 受体等激活可与 Gq 结合,激活细胞膜磷脂酶 C (PLC) β 亚型,催化质膜磷脂酰肌醇二磷酸(PIP₂)水解,生成三磷酸肌醇(IP₃)和甘油二酯(DAG)。IP₃促进肌质网或内质网储存的 Ca²⁺释放, Ca²⁺可作为第二信使启动多种细胞反应。例如,激发胰岛 β 细胞的胞吐作用,促进胰岛素释放;与心肌和骨骼肌的肌钙蛋白结合,触发肌肉收缩。Ca²⁺还可与钙调蛋白(calmodulin, CaM)结合,激活 Ca²⁺-CaM 依赖性蛋白激酶,经磷酸化靶蛋白或转录因子产生生物学作用。DAG 与 Ca²⁺协调活化蛋白激酶 C(PKC),激活的 PKC 催化靶蛋白磷酸化,改变其生物活性。例如,PKC 促进细胞膜 Na⁺-H⁺ 交换蛋白磷酸化,增加 H⁺ 外流;促进表皮生长因子受体磷酸化,参与受体的下调。激活的 PKC 也可通过磷酸化转录因子 AP-1、NF- κ B 等,促进靶基因转录和细胞的增殖与肥大(图 1-2)。

除上述外,G 蛋白调控的信号分子还有磷脂酶 A₂(PLA₂)、磷脂酶 D(PLD)、鸟苷酸环化酶(GC)、MAKP 家族成员、核因子- κ B(NF- κ B)、磷脂酰肌醇-3 激酶(PI-3K)及直接或间接地调控某些离子通道活性等,产生广泛复杂的生物学效应。

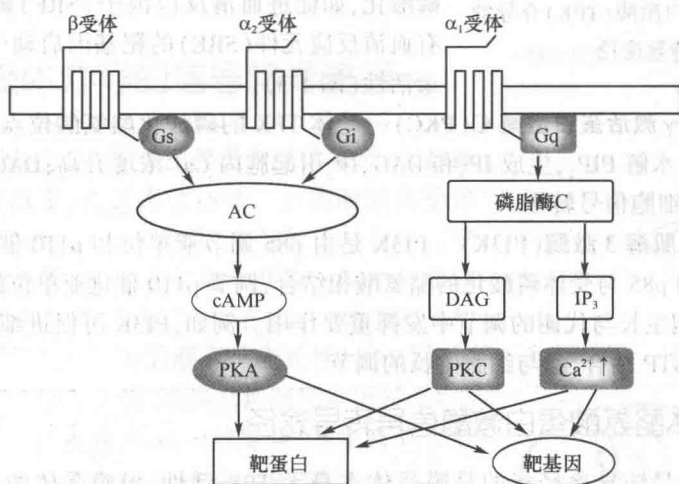


图 1-2 G 蛋白介导的细胞信号转导途径

二、酪氨酸蛋白激酶介导的信号转导途径

酪氨酸蛋白激酶(tyrosine protein kinase, TPK)是一类能催化蛋白质酪氨酸磷酸化的蛋白激酶,其共同结构特征是羧基端有典型的 TPK 结构和自身磷酸化位点。该酶可催化自身或底物的酪氨酸磷酸化。通过蛋白质磷酸化的级联反应传递信息,导致生物效应。TPK 介导的信号转导分受体途径和非受体途径两大类。

(一) 受体酪氨酸蛋白激酶(RTPK)信号转导途径

RTPK 是由 50 多种受体组成的超家族,其共同的结构特征是单次跨膜受体,胞内区含有 TPK。配体以生长因子为代表,主要有表皮生长因子(EGF)、血小板源生长因子(PDGF)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)等,与生长发育、分化、免疫、肿瘤等有密切关系。生长因子与受体结合,使受体发生二聚化后 TPK 激活,激活后可自身磷酸化,磷酸化的酪氨酸可被一类含有 SH₂ 区的蛋白质识别,通过级联反应向细胞内进行信号转导。

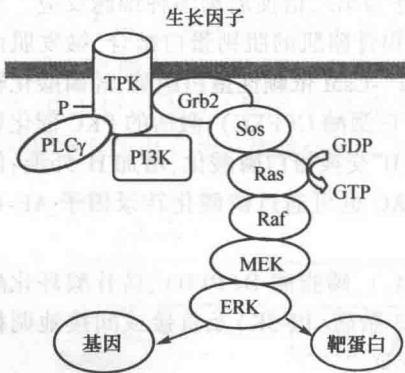


图 1-3 酪氨酸蛋白激酶(TPK)介导的信号转导途径

1. 经 Ras 蛋白激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) MAPK 家族是与细胞生长、分化、凋亡等密切相关的信号转导途径中的关键物质,可由多种方式激活,其中研究较多的是 Ras-Raf-MEK-ERK 途径。如 EGF 与其受体结合激活 TPK 后,进一步级联活化 Ras、Raf (又称 MAPKKK)、MEK (又称 MAPKK),最终导致 MAPK 家族中的细胞外信号调节激酶(ERK)激活。激活的 ERK 可促进胞质靶蛋白磷酸化或调节其他蛋白激酶的活性,如激活磷脂酶 A₂;激活调节蛋白质翻译的激酶等。ERK 入核可使多种转录因子磷酸化,如促进血清反应因子(SRF)磷酸化,使其与含有血清反应元件(SRE)的靶基因启动子相结合,增强转录活性(图 1-3)。

2. 经磷脂酶 C_γ 激活蛋白激酶 C(PKC) 受体 TPK 的磷酸化酪氨酸位点可与 PLC γ 亚型结合,经激活 PLC_γ 水解 PIP₂,生成 IP₃和 DAG,IP₃引起胞内 Ca²⁺浓度升高;DAG 则激活 PKC,进而引发相应的下游细胞信号转导。

3. 激活磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K) PI3K 是由 p85 调节亚单位和 p110 催化亚单位组成的异二聚体。PI3K 的 p85 与受体磷酸化的酪氨酸相结合,调节 p110 催化亚单位的活性,促进底物蛋白磷酸化,在细胞生长与代谢的调节中发挥重要作用。例如,PI3K 可促进细胞由 G₁期进入 S 期;p110 能与 Ras-GTP 结合,参与细胞生长的调节。

(二) 非受体酪氨酸蛋白激酶信号转导途径

非受体 TPK 信号转导途径指的是膜受体本身无 TPK 活性,但膜受体的胞内区有与胞内 TPK 结合的位点。此途径配体以细胞因子为代表,包括白介素(IL)、干扰素(INF)、红细胞生成素(EPO)及生长激素(GH)等,主要参与免疫、造血和生长的调节。非受体 TPK 的调节机制差异较大,JAK 激酶是起重要作用的非受体酪氨酸蛋白激酶之一,JAK 激酶家族包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。以下以生长激素为例说明其信号转导途径(图 1-4)。生长激素与受体结合并使受体发生二聚化,激活受体的胞内区与胞质 JAK 家族结合,并使 JAK2 和生长激素受体上的酪氨酸磷酸化。GH 受体/JAK2 复合体进而催化信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)中的酪氨酸磷酸化,并形成 STAT 二聚体转移入核,与靶基因 DNA 上游的相应序列结合,诱导 c-fos、c-myc、c-jun、胰岛素和细胞色素 p450 等基因的表达,促进多种蛋白质和激素的合成,进而促进机体的生长和发育。

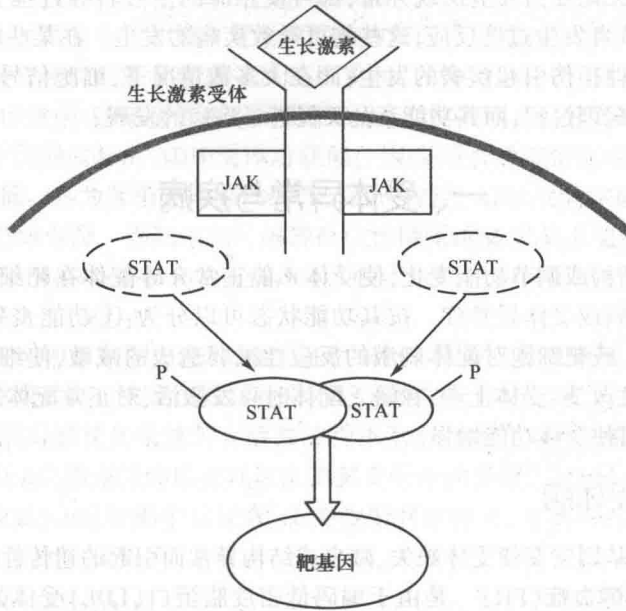


图 1-4 生长激素受体信号转导通路

三、核受体介导的信号转导途径

按其结构与功能分为：①类固醇激素受体家族，包括糖皮质激素、盐皮质激素、性激素受体等。类固醇激素受体（除雌激素受体位于核内）位于胞质，未与配体结合前与热休克蛋白（HSP）结合存在，处于非活化状态。配体与受体的结合使 HSP 与受体解离，暴露 DNA 结合区。激活的受体二聚化并转入核，与 DNA 上的激素反应元件（HRE）相结合或与其他转录因子相互作用，增强或抑制靶基因转录（图 1-5）。②甲状腺素受体家族，包括甲状腺素、维生素 D 和维生素 A 酸受体等。此类受体位于核内，不与 HSP 结合，多以同源或异源二聚体的形式与 DNA 或其他蛋白质结合，配体入核与受体结合后，激活受体并经 HRE 调节基因转录。

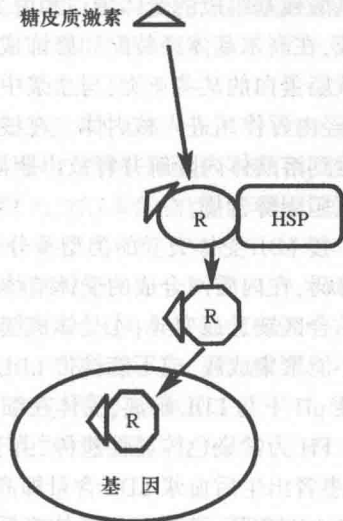


图 1-5 核受体介导的信号转导途径

近年来的研究表明，不同信息分子、不同信号转导途径之间还存在交叉对话（cross-talk），即相互调节，从而构成复杂的信号转导网络。例如， $G_i\beta\gamma$ 可通过激活 $PLC\beta$ ，引起腺苷酸环化酶及 PLC 介导的信号转导途径之间的交互调节。某些 GPCRs 也可激活 ERK。因此，在细胞信号转导的研究中，不但要注意单个信号转导途径中的信号传递，更要注意众多信号转导途径之间的网络调节。

第二节 细胞信号转导异常与疾病

细胞信号转导异常与疾病的关系十分复杂，涉及受体、信号转导蛋白、效应蛋白、转录因子

等多个水平的变化。无论任何环节出现异常,都可使相应的信号转导过程受阻,导致细胞的应答反应减弱或丧失,或者发生过度反应,这些均可导致疾病的发生。在某些疾病,可因信号转导系统的单个环节原发性损伤引起疾病的发生;而在大多数情况下,细胞信号转导系统的改变可以继发于某种疾病或病理过程,而其功能紊乱又促进了疾病的发展。

一、受体异常与疾病

因受体的数量、结构或调节功能变化,使受体不能正常介导配体在靶细胞中应有的效应所引起的疾病称为受体病或受体异常症。按其功能状态可以分为:①功能丧失性改变;由于受体数量减少引起的下调,或靶细胞对配体刺激的反应性减弱造成的减敏,使细胞的应答反应减弱或丧失;②功能增强性改变:受体上调、在缺乏配体时自发激活、对正常配体发生增敏,以及对其他配体发生反应,均可使受体功能增强。

(一) 遗传性受体病

由于编码受体的基因突变使受体缺失、减少或结构异常而引起的遗传性疾病。

1. 家族性高胆固醇血症(FH) 是由于编码低密度脂蛋白(LDL)受体的基因突变,使细胞表面 LDL 受体减少或缺失,引起的脂质代谢紊乱和动脉粥样硬化。

人编码 LDL 受体的基因位于 19 号染色体短臂,含 18 个外显子和 17 个内含子,编码 839 个氨基酸残基组成的受体蛋白和由 21 个氨基酸残基组成的信号肽。LDL 受体前体由粗面内质网合成,在高尔基体经装配和修饰成为成熟的受体,再转移到细胞膜表面。LDL 受体能特异性识别载脂蛋白的某些亚类,与血浆中富含胆固醇的 LDL 颗粒相结合。与 LDL 结合的受体聚集成簇,经内吞作用进入核内体。在核内体内,受体与 LDL 解离,经再循环回到细胞膜表面。LDL 被转运到溶酶体内降解并释放出胆固醇,用于合成细胞膜和参与含胆固醇物质的代谢,从而降低血浆胆固醇含量。

按 LDL 受体突变的类型及分子机制可分为:①受体合成障碍,最常见,约占 50%;②受体转运障碍,在内质网合成的受体前体不能正常转运至高尔基体;③受体与配体结合障碍,受体的配体结合区缺乏或变异;④受体成簇和内吞缺陷,因编码受体胞质区的基因突变,与 LDL 结合的受体不能聚集成簇,或不能携带 LDL 进入细胞;⑤受体再循环障碍,基因突变使内吞的受体不能在酸性 pH 下与 LDL 解离,受体在细胞内降解,不能参与再循环。

FH 为常染色体显性遗传,由于 LDL 受体数量减少或功能异常,对血浆 LDL 的清除能力降低,患者出生后血浆 LDL 含量即高于正常,发生动脉粥样硬化的危险也显著升高。纯合子发病率为 1/100 万,患者 LDL 受体极低甚至完全缺失,血浆 LDL 水平明显升高,有早发的动脉粥样硬化,在儿童期即可出现冠状动脉狭窄和心肌梗死。杂合子发病率为 1/500,患者 LDL 受体约为正常人的一半,血浆 LDL 含量升高和症状比纯合子轻微,患者多于 40~50 岁发生冠心病。

2. 家族性肾性尿崩症 因遗传性 ADH 受体及受体后信号转导异常造成肾小管对 ADH 反应性降低引起的尿崩症称为家族性肾性尿崩症。

ADH_{V2}受体位于远曲小管和集合管上皮细胞膜。当 ADH 与 V₂受体结合后,经激活 G_s 增加 AC 活性,在 PKA 的催化下,促进位于胞质内的水通道蛋白向细胞管腔侧膜移动并插入膜内,远曲小管和集合管上皮细胞膜对水的通透性增加,管腔内水进入细胞,并按渗透梯度转移到肾间质,使肾小管腔内尿液浓缩。

编码人 ADH 受体的基因位于 X 染色体长臂,绝大多数家族性肾性尿崩症系性连锁隐性遗

传,其发病机制是由于基因突变使 ADH V_2 受体合成减少或受体结构异常,造成受体数量减少或亲和力降低,使 ADH 对远曲小管和集合管上皮细胞的刺激作用减弱,cAMP 生成减少,对水的重吸收降低。家族性肾性尿崩症患者多在 1 岁以内发病,男性显示症状,具有口渴、多饮、多尿等尿崩症的临床特征,但血中 ADH 水平在正常水平以上,女性携带者一般无症状。

部分家族性肾性尿崩症是由 ADH 受体后缺陷。因编码水通道蛋白-2 的基因突变,使肾小管对 ADH 敏感性降低。其为常染色体隐性遗传,临床表现与 ADH 受体缺陷很难区分。

3. 甲状腺素抵抗综合征 因靶细胞对激素反应性降低或丧失而引起的一系列病理过程称为激素抵抗综合征(hormone resistance syndrome)。临床表现以相应激素的作用减弱为特征,但血中该激素水平升高。

甲状腺素受体有 α 和 β 两型,分别由独立基因编码。目前已发现编码 β 型受体的基因突变使外周组织对甲状腺素抵抗。突变主要影响受体 C-末端的配体结合域,有缺陷的甲状腺素受体不能与 T_3 结合,或无转录活性的受体与有活性的受体竞争性结合到甲状腺素反应元件序列上,但难以调节靶基因转录。患者的临床表现取决于突变受体的数量,可从轻微的甲状腺素不足到严重的甲状腺功能减退,甚至影响生长发育,主要为甲状腺肿大、发育不良、智力低下及自主神经紊乱等,血中 T_3 和 T_4 水平升高。

(二) 自身免疫性受体病

因体内免疫功能紊乱产生抗受体的自身抗体而引起的疾病,称为自身免疫性受体病。

1. 重症肌无力 是一种神经肌肉间传递功能障碍的自身免疫病,主要特征为受累横纹肌稍行活动后即迅速疲乏无力,经休息后肌力有程度不同的恢复。轻者仅累及眼肌,重者可波及全身肌肉,甚至因呼吸肌受累而危及生命。

正常情况下,当神经冲动抵达运动神经末梢时,后者释放乙酰胆碱(Ach),Ach 与骨骼肌的运动终板膜表面的烟碱型乙酰胆碱(N-Ach)受体结合,使受体构型改变,离子通道开放, Na^+ 内流形成动作电位,肌纤维收缩。在实验性重症肌无力动物或重症肌无力患者的血清中可检测到抗 N-Ach 受体的抗体,其含量与疾病的严重程度呈平行关系。抗 N-Ach 受体抗体通过干扰 Ach 与受体的结合;或是加速受体的内吞与破坏,最终导致运动神经末梢释放的 Ach 不能充分与运动终板上的 N-Ach 受体结合,使兴奋从神经传递到肌肉的过程发生障碍,从而影响肌肉的收缩。

2. 自身免疫性甲状腺病 自身免疫性甲状腺病是最常见的自身免疫病之一,因患者体内生成多种自身抗体引起甲状腺功能紊乱而得名。促甲状腺激素(TSH)受体抗体是主要的自身抗体之一。临床上常见的表现形式为毒性甲状腺肿(Graves 病,表现为甲状腺功能亢进)及慢性淋巴细胞性甲状腺炎(桥本病,表现为甲状腺功能低下)。

TSH 是腺垂体合成和释放的糖蛋白激素,由 747 个氨基酸组成,作用于甲状腺滤泡上皮细胞膜上的 TSH 受体,主要经 G_s 激活腺苷酸环化酶,增加 cAMP 生成;亦经 G_q 介导的 PLC 增加 PKC 活性和 IP_3 生成,其生物学效应是调节甲状腺细胞生长和甲状腺素分泌。

TSH 受体抗体可分为两种。①刺激性抗体(TSH receptor stimulating antibody):抗体与 TSH 受体结合后能模拟 TSH 的作用,通过激活 G 蛋白,增加 cAMP 含量,促进甲状腺素分泌和甲状腺腺体生长,称为 Graves 病。多发于女性,患者甲状腺弥漫性肿大,甲状腺功能亢进,代谢率增加,约 90% 的患者有突眼。②阻断性抗体(TSH receptor-blocking antibody):阻断性抗体可存在于桥本病和特发性黏液性水肿患者血中,其与 TSH 受体的结合减弱或消除了 TSH 的作用,抑制甲状腺素分泌,造成甲状腺功能减退。近年来的研究表明,刺激性和阻断性抗体都可与 TSH 受体的胞外区结合,但刺激性抗体与 TSH 受体 N-末端结合,而阻断性抗体则与受体 C-末端结合,这种

与 TSH 受体结合部位的不同为解释 Graves 病和桥本病临床特征的差异提供了分子基础。

(三) 继发性受体异常

许多疾病过程中, 可因配体的含量、pH、磷脂膜环境及细胞合成与分解蛋白质的能力等变化引起受体数量及亲和力的继发性改变。其中有的是损伤性变化, 如膜磷脂分解引起受体功能降低; 有的是代偿性调节, 如配体含量增高引起的受体减敏, 以减轻配体对细胞的过度刺激。继发性受体异常又可进一步影响疾病的进程。

例如, 肾上腺素受体及其细胞内信号转导是介导正常及心力衰竭时心功能调控的重要途径。正常人心肌细胞膜含 β_1 、 β_2 和 α_1 肾上腺素受体, 其中 β_1 受体占 70%~80%, 是调节正常心功能的主要的肾上腺素受体亚型。已有大量研究表明, 心力衰竭患者及动物的心脏对异丙肾肾上腺素引起的正性肌力反应明显减弱, 即 β 受体对儿茶酚胺刺激发生了减敏。心力衰竭时, β 受体下调, 特别是 β_1 受体数量减少, 可降至 50% 以下; β_2 受体数量变化不明显, 但对配体的敏感性亦有降低。 β 受体减敏是对过量儿茶酚胺刺激的代偿反应, 可抑制心肌收缩力, 减轻心肌的损伤, 但也是促进心力衰竭发展的原因之一。此外, 受体后信号转导异常, 如 G_i/G_s 比例升高, 亦在心力功能障碍中起作用。

二、G 蛋白异常与疾病

(一) 霍乱

霍乱是由霍乱弧菌引起的烈性肠道传染病。患者起病急骤, 剧烈腹泻, 常有严重脱水、电解质紊乱和代谢性酸中毒, 如无适当治疗可因循环衰竭而死亡。霍乱弧菌通过分泌毒性极强的霍乱毒素干扰细胞内信号转导过程。霍乱毒素选择性催化 $G_{s\alpha}$ 亚基的精氨酸²⁰¹核糖化, 使 GTP 酶活性丧失, 不能将结合的 GTP 水解成 GDP, 从而使 $G_{s\alpha}$ 处于不可逆性激活状态, 不断刺激 AC 生成 cAMP, 胞质中的 cAMP 含量可增加至正常的 100 倍以上, 小肠上皮细胞内 Cl^- 、 Na^+ 和水持续转运入肠腔, 引起严重的腹泻和脱水。

(二) 肢端肥大症和巨人症

生长激素 (GH) 是腺垂体分泌的多肽激素, 其功能是促进机体生长。GH 的分泌受丘脑下部 GH 释放激素 (GHRH) 和生长抑素的调节, GHRH 与垂体细胞上的受体结合后经激活 G_s , 导致 AC 活性升高和 cAMP 积聚, 促进腺垂体分泌 GH。在分泌 GH 过多的垂体腺瘤中, 有 30%~40% 是由于编码 $G_{s\alpha}$ 的基因点突变, 其特征是 $G_{s\alpha}$ 的精氨酸²⁰¹为半胱氨酸或组氨酸所取代, 或谷氨酰胺²²⁷为精氨酸或亮氨酸所取代, 这些突变抑制了 GTP 酶活性, 使 $G_{s\alpha}$ 处于持续激活状态, AC 活性升高, cAMP 含量增加, 垂体细胞生长和分泌功能活跃。GH 分泌增多可刺激骨骼过度生长, 在成人引起肢端肥大症, 在儿童引起巨人症。

(三) 假性甲状旁腺功能减退症

假性甲状旁腺功能减退症 (PHP) 是由于靶器官对甲状旁腺激素 (PTH) 反应性降低而引起的遗传性疾病。PTH 与受体结合后激活 G_s , 经 AC 催化 cAMP 生成, 其生理作用为: ①促进远曲小管重吸收钙; ②抑制近曲小管重吸收磷酸盐; ③促进肾小管产生 $1,25(OH)_2D_3$, 后者作用于肠黏膜细胞, 增加钙的吸收; ④促进骨钙和骨磷酸盐释放, 维持细胞外液钙浓度。

根据发病机制,PHP可分为I型和II型。I型指外源性PTH刺激后肾源性cAMP和磷酸盐尿的反应迟钝。II型是指肾源性cAMP对PTH的反应正常,但对磷酸盐尿的反应降低。I型中又分为a、b、c三型,与G蛋白有关的是Ia亚型。其发病机制是由于编码Gs α 的基因突变,患者靶细胞膜Gs α mRNA可比正常人低50%,导致PTH受体与腺苷酸环化酶之间的信号转导脱耦联。Gs基因突变还可合并先天性生长和骨骼发育缺陷,称为奥尔布赖特遗传性骨营养不良(Albright's hereditary osteodystrophy,AHO),患者表现为身材矮小、肥胖、短颈、圆脸和短指畸形等。由于近曲小管对磷重吸收增加,血磷升高。远曲小管及肠道对钙重吸收减少使血钙降低,尿钙升高,患者血浆PTH继发性升高。

三、多个环节细胞信号转导障碍与疾病

在许多疾病过程中,细胞信号转导异常不仅可发生在某一信息分子或单一信号转导途径,亦可先后或同时涉及多个信息分子并影响多个信号转导过程,导致复杂的网络调节失衡,促进疾病的发生与发展。

(一) 非胰岛素依赖型糖尿病

非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)又称2型糖尿病,占糖尿病患者总数的90%以上。患者胰岛 β 细胞能分泌一定量的胰岛素,由于胰岛素受体和受体后信号转导异常造成靶细胞对胰岛素抵抗。除血糖升高外,血中胰岛素含量可增高、正常或轻度降低。2型糖尿病的发病机制尚不清楚,但已知涉及多个信号转导障碍。

1. 胰岛素受体异常 胰岛素受体属于受体TPK家族,由 α 、 β 亚单位组成。根据胰岛素受体异常的原因可分为:①遗传性胰岛素受体异常,因基因突变导致受体合成减少、与配体的亲和力降低或受体TPK活性降低,如受体精氨酸⁷³⁵突变为丝氨酸、受体肽链不能正确折叠、与胰岛素亲和力下降;②自身免疫性胰岛素受体异常,血液中存在抗胰岛素受体的自身抗体;③继发性胰岛素受体异常,任何原因引起的高胰岛素血症均可使胰岛素受体继发性下调,引起胰岛素抵抗综合征。

2. 受体后信号转导异常 目前认为PI3K作为一个传递受体TPK活性到调节丝/苏氨酸蛋白激酶的级联反应的分子开关,在胰岛素上游信号转导中具有重要作用。2型糖尿病患者的肌肉和脂肪组织也可见胰岛素对PI3K的激活作用减弱。PI3K基因突变可产生胰岛素抵抗,目前已发现在p85基因有突变,但尚未发现p110的改变。此外还有IRS-1和IRS-2的下调使胰岛素引起的经PI3K介导的信号转导过程受阻。

(二) 高血压心肌肥厚

信号转导异常不仅参与了疾病的发生,还参与疾病的发展,以下以高血压导致心肌肥厚为例,说明信号转导在疾病发展中的作用。

高血压血管的改变主要为血管收缩、血管平滑肌细胞的增殖及肥大、结缔组织含量增加所致的血管阻力增加。长期的血管阻力增加可使左心压力负荷过重,导致左心肌细胞基因表达增强、RNA和蛋白质合成增加,使心肌细胞肥大。在心肌细胞肥大的同时还可有细胞外基质成分及血管的结构改变,称为心肌重建或重塑(remodeling),它们的发生都与高血压时促进细胞增殖的信号转导异常有关。

高血压时心肌肥厚的发生和发展涉及多种促心肌肥厚的信号。①牵拉刺激:由于左心长期压力超负荷,可使心肌细胞受到过多的牵拉,这种机械性的牵拉刺激不仅可直接导致信号转导和基因表达的改变,造成心肌细胞增殖,还能促进全身或局部分泌血管活性物质、生长因子和细胞因子等。②激素信号:高血压时由于神经内分泌系统激活,可使儿茶酚胺、血管紧张素 II (Ang II)、内皮素 I (ET-1) 等分泌增多,它们能通过 GPCR,发挥很强的促进心肌细胞增殖的作用。③局部体液因子:牵拉刺激和一些激素信号可导致心肌组织中生长因子和细胞因子,如 TGF β 、FGF 等合成分泌增多。这些信号可激活以下信号转导通路:

1. 激活 PLC-PKC 通路 心肌组织中有多种亚型的 PKC 存在,它们参与了化学信号和压力负荷所致的心肌肥厚的信号传递。如将自发性高血压大鼠 (SHR) 腹主动脉缩窄 8h 后,心肌的 PKC 活性及 IP₃ 明显增高。将心肌细胞培养在硅胶膜上,牵拉膜使心肌细胞伸展,早期即出现磷脂酶 C 的活性增高,并通过其产物 DAG 导致 PKC 的激活。PKC 还是上述多种激素如 Ang II 等和生长因子信号传递途径中的一个重要的蛋白激酶。激活的 PKC 可通过多种机制促进基因表达,刺激细胞的增殖,故在高血压心肌肥厚的形成中发挥重要作用。该酶激活后还可造成心肌细胞基因表达模式的改变,使心肌细胞呈现胚胎期心肌细胞的特点,如 PKC 可使 β -肌球蛋白重链 (β -MHC) 基因转录增加 8 倍,使原在成熟心肌中存在的 α -MHC 转为胚胎期的 β -MHC,而 β -MHC 比 α -MHC 的收缩力低。

2. 激活 MAPK 家族的信号通路 肾上腺素、血管紧张素 II 和内皮素等化学信号及心肌细胞的牵拉刺激还能激活 MAPK 家族的 ERK、JNK 和 p38。激活的 MAPK 家族成员能转入核中,通过使转录因子磷酸化调节基因表达。促进心肌细胞的增殖,参与心肌肥大的形成。

3. 使细胞内 Na⁺、Ca²⁺ 等阳离子浓度增高 高血压时上述胞外信号可通过不同机制使心肌细胞内 Na⁺、Ca²⁺ 浓度升高。如心肌细胞被拉长,细胞膜变形,可使离子通道异常、Na⁺ 内流增多;机械性刺激、血管紧张素 II 和生长因子等分泌增多,还可通过 PLC-IP₃ 途径使细胞内 Ca²⁺ 浓度升高。实验还表明,高血压心肌肥厚时心肌细胞上的 Ca²⁺ 受体密度升高,其增加幅度与心肌细胞的肥厚程度呈正相关;细胞外信号还可通过 PLC-PKC 途径激活细胞膜上的 Na⁺/H⁺ 交换蛋白-1 (NHE-1),该蛋白能以等分子的比例进行细胞内外的 Na⁺/H⁺ 交换,使细胞内 Na⁺ 浓度增高和细胞内碱化。细胞内 Na⁺、Ca²⁺ 浓度增高和碱化的同时,心肌细胞内的 RNA、蛋白质合成增多。

此外,牵拉刺激和化学信号(如生长因子和细胞因子)还能激活心肌细胞中 PI3K 通路和 JAK-STAT 通路。它们能促进细胞周期的运行,导致心肌细胞的增殖。

综上所述,引发高血压心肌肥厚的信号转导是非常复杂的,上述激活的信号转导通路可导致基因表达的改变,诱导心肌细胞 RNA 和蛋白质的合成,最终导致细胞的增生肥大。

心肌肥大能增加心肌的收缩力,有代偿作用。但如心肌过度肥大,可使心肌组织发生不同程度的缺血缺氧,能量生成障碍;而心肌基质成分(如胶原纤维)的增多和沉积则可造成心室重建,降低心肌的收缩性和顺应性。

(三) 肿瘤

正常细胞的生长与分化受到精细的网络调节,细胞癌变最基本的特征是生长失控及分化异常。近年来人们认识到绝大多数的癌基因表达产物都是细胞信号转导系统的组成成分,它们可以从多个环节干扰细胞信号转导过程,导致肿瘤细胞增殖与分化异常。

1. 促细胞增殖的信号转导过强

(1) 生长因子产生增多:自分泌机制在肿瘤发生发展过程中发挥重要作用。已证明多种肿瘤组织能分泌生长因子,如转化生长因子 α (TGF- α)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、PDGF 等。而

肿瘤细胞通常具有上述生长因子的受体。因此,肿瘤细胞可通过自分泌机制导致自身的增殖。

(2) 受体的改变:①某些生长因子受体表达异常增多。大量实验表明,恶性肿瘤常伴有某些生长因子受体表达的异常增多,且其表达量与肿瘤的生长速度密切相关。已在多种人的肿瘤细胞,如前列腺癌、乳腺癌、胃肠道肿瘤、卵巢癌中发现有编码表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的原癌基因 *c-erb-B* 的扩增及 EGFR 的过度表达。EGFR 既是表皮生长因子(EGF)的受体,也是 TGF- α 的受体。EGFR 增多使肿瘤细胞对 TGFG- α 和 EGF 的反应性增强,促增殖效应更为明显。还有报道神经胶质细胞瘤中神经生长因子受体(NGFR)明显增多,人多发性骨髓瘤细胞及成人 T 细胞白血病(ATL)细胞膜上的 IL-2 受体及 IL-6 受体表达异常增高,且增高值与病情的严重程度呈正相关。此外,已在脑胶质瘤、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌等多种肿瘤组织中证实有 VEGF 受体、FGF 受体及 PDGF 受体的高表达。这些生长因子受体能介导相应生长因子促进血管生成的作用,在肿瘤的进展过程中也起着重要作用。②突变使受体组成型激活。已在多种肿瘤组织中证实有 RTK 的组成型激活突变,如在肺癌、乳腺癌、卵巢癌中发现一种缺失了 N 端配体结合区的头部截短的 EGFR,这种受体处于配体非依赖性的持续激活状态,能持续刺激细胞的增殖转化。

(3) 细胞内信号转导蛋白的改变:在人类肿瘤中发生频率最高的突变是小 G 蛋白 Ras 的 12 位甘氨酸、13 位甘氨酸或 61 位谷氨酰胺为其他氨基酸残基所取代。导致 Ras 自身 GTP 酶活性下降,而且能抵抗 GTPase 活化蛋白(GTPase activating protein, GAP)的作用,使 RasGTP 不能转变成 RasGDP 而始终处于 GTP 结合的活性态,造成 Ras-Raf-MEK-ERK 通路的过度激活,从而导致细胞的过度增殖与肿瘤的发生。

在肿瘤组织中还发现有某些编码蛋白激酶的癌基因(如 *src* 癌基因)的表达增加,*src* 的产物具有较高的 PTK 活性,可催化下游信号转导蛋白的酪氨酸残基磷酸化,促进细胞异常增殖。

2. 抑制细胞增殖的信号转导过弱 细胞癌变过程不仅可由促进细胞增殖的信号转导通路过强所致,还可能是生长抑制因子受体的减少、丧失及受体后的信号转导通路异常,使细胞的生长负调控机制减弱或丧失。转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)对多种肿瘤细胞具有抑制增殖及激活凋亡的作用,TGF- β 受体(T β R)是具有丝/苏氨酸蛋白激酶(PSTK)活性的受体,分为 I 型和 II 型。II 型受体与配体结合后,与 I 型受体形成寡聚体,并使 I 型受体磷酸化,激活的 I 型受体能使 Smad 蛋白家族的丝/苏氨酸残基磷酸化,之后 Smad 以二聚体的形式转入核内,调节靶基因的转录,通过抑制细胞周期素依赖性激酶 4(CDK4)的表达,诱导 P21^{waf}、P27^{kip}和 P15^{ink4b}等 CDK 抑制因子的产生,将细胞阻滞于 G₁ 期。

已发现在肿瘤细胞中,如胃肠道癌、肝癌及淋巴瘤中有 TGF- β II 型受体(T β R II)的突变,并在多种肿瘤中证实有 Smad4 的失活、突变或缺失。受体和 Smad 的突变可使 TGF- β 的信号转导障碍,使细胞逃脱 TGF- β 的增殖负调控从而发生肿瘤。

综上所述,细胞信号转导障碍对疾病的发生发展具有多方面的影响。引起细胞信号转导障碍的原因很多,基因突变、细菌毒素、细胞因子、自身抗体和应激等均可以造成细胞信号转导过程的原发性或继发性损伤。细胞信号转导障碍可以局限于单一环节,亦可同时或先后累及多个环节甚至多条信号转导途径,造成调节信号转导的网络失衡,引起复杂多变的表现。细胞信号转导障碍既可以作为疾病的直接原因,引起特定疾病的发生;亦可干扰疾病的某个环节,导致特异性症状或体征的产生。细胞信号转导障碍还可介导某些非特异性反应,出现在不同的疾病过程中。至今人类对于细胞信号转导机制的认识还很不完整,一些重要的调控机制仍然不为人知,因此,目前信号转导异常与疾病的关系是生命科学研究的热点和重点。随着研究的不断深入,已经发现越来越多的疾病或病理过程中存在着信号转导异常,认识其变化规律及其在疾病