

LINGCHUANG YIXUE YANJIU  
ZONGHE YIXUE

# 临床医学研究

综合医学

主 编 孔玉科 任立新



知识产权出版社

全国百佳图书出版单位

LINGCHUANG YIXUE YANJIU

# 临床医学研究

## (综合医学)

孔玉科 任立新 主编



知识产权出版社

全国百佳图书出版单位

本书紧密结合近年来医学发展的新趋势、新进展,详细介绍了细胞的基本功能、消化系统用药、药品不良反应与药物警戒、肾内科学、肾血管疾病、继发性肾病、肿瘤的发生、食管癌以及中医药用器械等内容。在本书的编写过程中,力求文字简明,强调实用性和对临床工作的指导性。本书不仅适合医学科研工作者使用,也可为广大临床医生提供重要参考。

**责任编辑:**于晓菲

**图书在版编目(CIP)数据**

综合医学 / 孔玉科, 任立新主编. — 北京: 知识产权出版社, 2013.6

(临床医学研究 / 鲁小华, 谢艳飞, 孔玉科主编)

ISBN 978-7-5130-2130-2

I. ①综… II. ①孔… ②任… III. ①基础医学  
IV. ①R3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 148776 号

## 临床医学研究

——综合医学

LINGCHUANG YIXUE YANJIU

——ZONGHE YIXUE

孔玉科 任立新 主编

---

出版发行: **知识产权出版社**

社 址:北京市海淀区马甸南村 1 号

网 址:<http://www.ipph.cn>

发行电话:010-82000893 转 8101

责编电话:010-82000860 转 8363

印 刷:知识产权出版社电子制印中心

开 本:720mm×960mm 1/16

版 次:2013 年 6 月第 1 版

字 数:280 千字

邮 编:100088

邮 箱:2873049337@qq.com

传 真:010-82005070/82000893

责编邮箱:1143755758@qq.com

经 销:新华书店及相关销售网点

印 张:13.5

印 次:2013 年 6 月第 1 次印刷

定 价:180.00(全套 3 册)

ISBN 978-7-5130-2130-2

---

**出版权专有 侵权必究**

如有印装质量问题,本社负责调换。

# 《临床医学研究·综合医学》

## 编委会

- 主 编** 孔玉科 兰州大学第二医院  
任立新 辽宁医学院附属第三医院
- 副主编** 任爱红 河南科技大学医学院  
张玉芳 潍坊市坊子区人民医院
- 编 委** 宋龙涛 河南省中医院  
程向东 孝感市中心医院

# 目 录

<b>第一章 细胞的基本功能</b> .....	(1)
第一节 细胞膜的基本结构和物质转运功能 .....	(1)
第二节 细胞的跨膜信号传递功能 .....	(10)
第三节 细胞的兴奋性和生物电现象 .....	(17)
第四节 肌细胞的收缩功能 .....	(32)
<b>第二章 消化系统用药</b> .....	(47)
第一节 助消化药 .....	(47)
第二节 抗消化性溃疡药 .....	(47)
第三节 止吐药 .....	(51)
第四节 泻药 .....	(52)
第五节 止泻药 .....	(54)
第六节 肝胆疾病用药 .....	(54)
<b>第三章 药品不良反应与药物警戒</b> .....	(58)
第一节 药品不良反应概述 .....	(58)
第二节 药品不良反应的原因分析和诊断 .....	(59)
第三节 药品不良反应处理 .....	(62)
第四节 药物警戒 .....	(63)
第五节 药品风险管理的实践与发展趋势 .....	(67)
第六节 药品风险管理的技术标准与规范 .....	(72)
第七节 药物警戒中心的建立 .....	(72)
<b>第四章 肾内科学</b> .....	(74)
<b>第五章 肾血管疾病</b> .....	(94)
第一节 肾动脉狭窄 .....	(94)
第二节 肾动脉栓塞和血栓形成 .....	(101)
第三节 肾静脉血栓形成 .....	(107)
<b>第六章 继发性肾病</b> .....	(115)
第一节 狼疮性肾炎 .....	(115)

第二节	过敏性紫癜性肾炎 .....	(118)
第三节	糖尿病肾病 .....	(122)
第四节	高血压病性肾损害 .....	(126)
第五节	乙型肝炎病毒相关性肾炎 .....	(130)
第六节	肝肾综合征 .....	(136)
第七节	原发性干燥综合征肾损害 .....	(141)
第八节	多发性骨髓瘤肾损害 .....	(146)
第九节	类风湿性关节炎肾损害 .....	(148)
第十节	原发性小血管炎肾损害 .....	(152)
<b>第七章</b>	<b>肿瘤的发生 .....</b>	<b>(157)</b>
第一节	与肿瘤发生有关的几个生物学问题 .....	(157)
第二节	肿瘤的组织发生 .....	(160)
第三节	基因调控与肿瘤的发生 .....	(162)
<b>第八章</b>	<b>食管癌 .....</b>	<b>(172)</b>
<b>第九章</b>	<b>中医药用器械 .....</b>	<b>(201)</b>
第一节	针灸器具 .....	(201)
第二节	火罐 .....	(203)
第三节	颈腰椎牵引床 .....	(205)
第四节	中药熏蒸机 .....	(208)

# 第一章 细胞的基本功能

细胞是人体和其他生物体的基本结构单位。体内所有的生理功能和生化反应,都是在细胞及其产物(如细胞间隙中的胶原蛋白和蛋白聚糖)的物质基础上进行的。一百多年前,光学显微镜的发明促成了细胞的发现。此后对细胞结构和功能的研究,经历了细胞水平、亚细胞水平和分子水平等具有时代特征的研究层次,从细胞这个小小的单位里揭示出众多生命现象的机制,积累了极其丰富的科学资料。可以认为,离开了对细胞及构成细胞的各种细胞器的分子组成和功能的认识,要阐明物种进化、生物遗传、个体的新陈代谢和各种生命活动以及生长、发育、衰老等生物学现象。要阐明整个人体和各系统、器官的功能活动的机制,将是不可能的。事实上,细胞生理学和分子生物学的实验技术和理论,已经迅速地为基础医学和临床医学各部门渗透。因此,学习生理学应由细胞生理开始。

细胞生理学的主要内容包括:细胞膜和组成其他细胞器的膜性结构的基本化学组成和分子结构;不同物质分子或离子的跨膜转运功能;作为细胞接受外界影响或细胞间相互影响基础的跨膜信号转换功能;以不同带电离子跨膜运动为基础的细胞生物电和有关现象,以及肌细胞如何在细胞膜电变化的触发下出现机械性收缩活动。

## 第一节 细胞膜的基本结构和物质转运功能

一切动物细胞都被一层薄膜所包被,称为细胞膜或质膜(plasma membrane),它把细胞内容物细胞周围环境(主要是细胞外液)分隔开来,使细胞能相对地独立于环境而存在。很明显,细胞要维持正常的生命活动,不仅细胞的内容物不能流失,而且其化学组成必须保持相对稳定,这就需要在细胞和它所处的环境之间起屏障作用的结构;但细胞在不断进行新陈代谢的过程中,又需要经常由外界得到氧气和营养物质。排出细胞的代谢产物,而这些物质的进入和排出,都必须经过细胞膜,这就涉及到物质的跨膜转运过程。因此,细胞膜必然是一个具有特殊结构和功能的半透性膜,它允许某些物质或离子有选择的通过,但又能严格地限制其他一些物质的进出,保持了细胞内物质成分的稳定。细胞内部也存在着类似细胞膜的膜性结构。组成各种细胞器如线粒体、内质网等的膜性部分,使它们与一般胞浆之间既存在某种屏障,也进行着某些物质转运。

膜除了有物质转运功能外,还有跨膜信息传递和能量转换功能,这些功能的机制是由膜的分子组成和结构决定的。膜成分中的脂质分子层主要起了屏障作用,而膜中的特殊蛋白质则与物质、能量和信息的跨膜转运和转换有关。

### 一、膜的化学组成和分子结构

从低等生物草履虫以至高等哺乳动物的各种细胞,都具有类似的细胞膜结构。在电镜下可分为三层,即在膜的靠内外两侧各有一条厚约 2.5nm 的电子致密带,中间夹有一条厚 2.5nm 的透明带,总厚度 7.0~7.5nm 这种结构不仅见于各种细胞的细胞膜,亦见于各种细胞器

的膜性结构,如线粒体膜、内质网膜、溶酶体膜等,因而它被认为是一种细胞中普遍存在的基本结构形式。

各种膜性结构主要由脂质、蛋白质和糖类等物质组成;尽管不同来源的膜中各种物质的比例和组成有所不同,但一般是以蛋白质和脂质为主,糖类只占极少量。如以重量计算,膜中蛋白质约为脂质的 1~4 倍不等,但蛋白质的分子量比脂质大得多,故膜中脂质的分子数反较蛋白质分子数多得多,至少也超过蛋白质分子数 100 倍以上。

各种物质分子在膜中的排列形式和存在,是决定膜的基本生物学特性的关键因素。分子生物学的研究成果表明,各种物质特别是生物大分子在各种生物结构中的特殊有序排列,是各种生命现象得以实现的基础。尽管目前还没有一种能够直接观察膜的分子结构的较方便技术和方法,但根据对生物膜以及一些人工模拟膜特性的分析研究,从 30 年代以来就提出了各种有关膜的分子结构的假说,其中得到较多实验事实支持,而目前仍为大多数人所接受的则 70 年代初期(Singer 和 Nicholson,1972)提出的液态镶嵌模型(fluid mosaic model)。这一假设模型的基本内容是:膜的共同结构特点是以液态的脂质双分子层为基架,其中镶嵌着具有不同分子结构,因而也具有不同生理功能的蛋白质,后者主要以  $\alpha$ -螺旋或球形蛋白质的形式存在(图 1-1)。

(一)脂质双分子层

膜的脂质中以磷脂类为主,约占脂质总量的 70%以上;其次是胆固醇,一般低于 30%;还有少量属鞘脂类的脂质。磷脂的基本结构是:一分子甘油的两个羟基同两分子脂酸相结合,另一个羟基则与一分子磷酸结合,后者再同一个碱基结合。根据这个碱基的不同,动物细胞膜中的磷脂主要有四种(图 1-1):磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸和磷脂酰肌醇。鞘脂类的基本结构和磷脂类似,但不含甘油。胆固醇结构很特殊,它含有一个甾体结构(环戊烷多氢菲)和一个 8 碳支链。

最初提示膜中脂质呈双分子层形式存在的,是对红细胞膜所作的化学测定和计算。Gortert 和 Grendel(1925)提取出红细胞膜中所含的脂质,并测定将这些脂质以单分子层在水溶液表面平铺时所占的面积,结果发现一个红细胞膜中脂质所占的面积,差不多是该细胞表面积的 2 倍。因此导致以下结论:脂质可能是以双分子层的形式包被在细胞表面的。以后提出的双分子层模型中,每个磷脂分子中由磷酸和碱基构成的基团,都朝向膜的外表面或内表面,而磷脂分子中两条较长的脂酸烃链则在膜的内部两两相对(图 1-2)。脂质分子的这种定

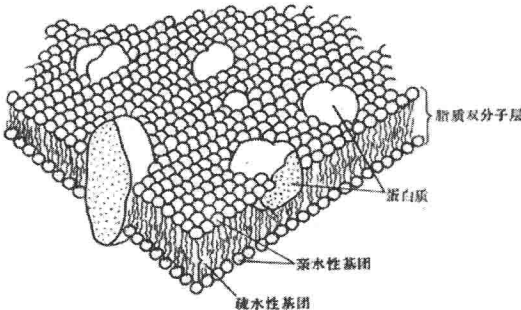


图 1-1 膜的液态镶嵌式模型

膜外侧蛋白质和脂质分子上可能存在的糖链未画出

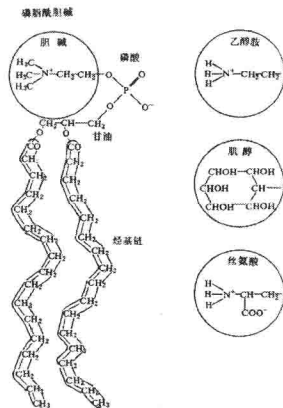


图 1-2 磷脂的分子组成



向而整齐的排列,是由脂质分子本身的理化特性和热力学定律所决定。所有的膜脂质都是一些双嗜性分子,磷脂的一端的磷酸和碱基是亲水性极性基团,另一端的长烃链则属疏水性非极性基团。当脂质分子位于水表面时,由于水分子是极性分子,脂质的亲水性基团将和表面水分子相吸引,疏水性基团则受到排斥,于是脂质会在水表面形成一层亲水性基团朝向水面而疏水性基团朝向空气的整齐排列的单分子层。从热力学角度分析,这样组成的系统包含的自由能最低,因而最为稳定,可以自动形成和维持。根据同样的原理,如果让脂质分子在水溶液中受到激烈扰动时,脂质有可能形成含水的小囊,但这囊只能是由脂质双分子层形成,外层脂质的极性基团和囊外水分子相吸引,内层脂质的极性基团则和囊内水分子相吸引,而两层脂质的疏水性烃链将两两相对,排斥水分子在囊膜中的存在,其结构正和天然生物膜一致。这种人工形成的人工膜囊,称为脂质小体(liposome),似人造细胞空壳,有很大的理论研究和实用价值。由此可见,脂质分子在细胞膜中以双分子层的形式存在,是由脂质分子本身的理化特性所决定的。设想进化过程中最初有生物学功能的膜在原始的海洋中出现时(也可能包括新的膜性结构在细胞内部的水溶液中的生成),这些基本的理化原理也在起作用。

脂质的熔点较低,这决定了膜中脂质分子在一般体温条件下是呈液态的,即膜具有某种程度的流动性。脂质双分子层在热力学上的稳定性和它的流动性,能够说明何以细胞可以承受相当大的张力和外形改变而不致破裂,而且即使膜结构有时发生一些较小的断裂,也可以自动融合而修复,仍保持连续的双分子层的形式。观察一下体内某些吞噬细胞,通过毛细血管壁内皮细胞间隙时的变形运动和红细胞通过纤细的毛细血管管腔时被扭曲而不破裂的情况,当会对细胞膜的可变性和稳定性有深刻的印象。当然,膜的这些特性还同膜中蛋白质和膜内侧某些特殊结构(称为细胞架)的作用有关。应该指出的是,膜的流动性一般只允许脂质分子在同一分子层内作横向运动;由于分子的双嗜性,要脂质分子在同一分子层内作“掉头”运动;或由一侧脂质层移到另一侧脂质层,这意味着有极性的磷酸和碱基的一端要穿越膜内部的疏水性部分,这是不容易或要耗能的。

不同细胞或同一细胞而所在部位不同的膜结构中,脂质的成分和含量各有不同;双分子层的内外两层所含的脂质也不尽相同,例如,靠外侧的一层主要含磷脂酰胆碱和含胆碱的鞘脂,而靠胞浆侧的一层则有较多的磷脂酰乙醇胺和磷脂酰丝氨酸。胆固醇含量在两层脂质中无大差别;但它们含量的多少和膜的流动性大小有一定关系,一般是胆固醇含量愈多,流动性愈小。近年来发现,膜结构中含量相当少的磷脂酰肌醇,几乎全部分布在膜的靠胞浆侧;这种脂质与细胞接受外界影响,并把信息传递到细胞内的过程有关。

## (二)细胞膜蛋白质

膜结构中含有蛋白质早已证实,但有兴趣的问题是膜中蛋白质究以何种形式存在。70年代以前,多数人主张蛋白质是平铺在脂质双分子层的内外两侧,后来证明,蛋白质分子是以 $\alpha$ -螺旋或球形结构分散镶嵌在膜的脂质双分子层中。

膜蛋白质主要以两种形式同膜脂质相结合:有些蛋白质以其肽链中带电的氨基酸或基团,与两侧的脂质极性基团相互吸引,使蛋白质分子像是附着在膜的表面。这称为表面蛋白质;有些蛋白质分子的肽链则可以一次或反复多次贯穿整个脂质双分子层,两端露出在膜的两侧,这称为结合蛋白质。在用分子生物学技术确定了一个蛋白质分子或其中亚单位的一级结构、即肽链中不同氨基酸的排列顺序后,发现所有结合蛋白质的肽链中都有一个或数个主要由20~30个疏水性氨基酸组成的片段。这些氨基酸又由于所含基团之间的吸引而形成 $\alpha$ -

螺旋,即这段肽链沿一条轴线盘旋,形成每一圈约含 3.6 个氨基酸残基的螺旋,螺旋的长度大致相当于膜的厚度,因而推测这些疏水的  $\alpha$ -螺旋可能就是肽链贯穿膜的部分,它的疏水性正好同膜内疏水性烃基相吸引。这样,肽链中有几个疏水性  $\alpha$ -螺旋,就可能几次贯穿膜结构;相邻的  $\alpha$ -螺旋则以位于膜外侧和内侧的不同长度的直肽链连接。

膜结构中的蛋白质,具有不同的分子结构和功能。生物膜所具有的各种功能,在很大程度上决定于膜所含的蛋白质;细胞和周围环境之间的物质、能量和信息交换,大都与细胞膜上的蛋白质分子有关。

由于脂质分子层是液态的,镶嵌在脂质层中的蛋白质是可移动的,即蛋白质分子可以在膜脂分子间横向漂浮移位;不同细胞膜中的不同蛋白质分子的移动和所在位置,存在着精细的调控机制。例如,骨骼肌细胞膜中与神经肌肉间信息传递有关的通道蛋白质分子,通常都集中在肌细胞膜与神经末梢分布相对应的那些部分;而在肾小管和消化管上皮细胞,与管腔相对的膜和其余部分的膜中所含的蛋白质种类大不相同,说明各种功能蛋白质分子并不都能在所在的细胞膜中自由移动和随机分布,而实际存在着的有区域特性的分布,显然同蛋白质完成其特殊功能有关。膜内侧的细胞骨架可能对某种蛋白质分子局限在膜的某一特殊部分起着重要作用。

### (三)细胞膜糖类

细胞膜所含糖类甚少,主要是一些寡糖和多糖链,它们都以共价键的形式和膜脂质或蛋白质结合,形成糖脂和糖蛋白;这些糖链绝大多数是裸露在膜的外面一侧的。这些糖链的意义之一在于以其单糖排列顺序上的特异性,可以作为它们所结合的蛋白质的特异性的“标志”。例如,有些糖链可以作为抗原决定簇,表示某种免疫信息;有些是作为膜受体的“可识别性”部分,能特异地与某种递质、激素或其他化学信号分子相结合。如人的红细胞 ABO 血型系统中,红细胞的不同抗原特性就是由结合在膜脂质的鞘氨醇分子上的寡糖链所决定的,A 型抗原和 B 型抗原的差别仅在于此糖链中一个糖基的不同。由此可见,生物体内不仅是多聚糖核苷酸中的碱基排列和肽链中氨基酸的排列可以起“分子语言”的作用,而且有些糖类物质中所含糖基序列的不同也可起类似的作用。

## 二、细胞膜的跨膜物质转运功能

既然膜主要是由脂质双分子层构成的,那么理论上只有脂溶性的物质才有可能通过它。但事实上,一个进行着新陈代谢的细胞,不断有各种各样的物质(从离子和小分子物质到蛋白质等大分子以及团块性固形物或液滴)进出细胞,包括各种供能物质、合成细胞新物质的原料、中间代谢产物和终产物、维生素、氧和二氧化碳以及  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  等。它们理化性质各异,且多数不溶于脂质或其水溶性大于其脂溶性。这些物质中除极少数能够通过脂质层进出细胞外,大多数物质分子或离子的跨膜转运,都与镶嵌在膜上的各种特殊的蛋白质分子有关;至于一些团块性固态或液态物质的进出细胞(如细胞对异物的吞噬或分泌物的排出),则与膜的更复杂的生物学过程有关。

现将几种常见的跨膜物质转运形式分述如下。

### (一)单纯扩散

溶液中的一切分子都处于不断的热运动中。这种分子运动的平均动能,与溶液的绝对温度成正比。在温度恒定的情况下,分子因运动而离开某一小区的量,与此物质在该区域中的

浓度(以 mol/L 计算)成正比。因此,如设想两种不同浓度的同种物质的溶液相邻地放在一起,则高浓度区域中的溶质分子将有向低浓度区域的净移动,这种现象称为扩散。物质分子移动量的大小,可用通量表示,它指某种物质在每秒内通过每平方厘米的假想平面的摩尔或毫尔数。在一般条件下,扩散通量与所观察平面两侧的浓度差成正比;如果所涉及的溶液是含有多种溶质的混合溶液,那么每一种物质的移动方向和通量,都只决定于该物质的浓度差,而与别的物质的浓度或移动方向无关。但要注意的是,在电解质溶液的情况下,离子的移动不仅取决于该离子的浓度也取决于离子所受的电场力。

在生物体系中,细胞外液和细胞内液都是水溶液,溶于其中的各种溶质分子,只要是脂溶性的,就可能按扩散原理作跨膜运动或转运,称为单纯扩散。这是一种单纯的物理过程,区别于体内其他复杂的物质转运机制。但单纯扩散不同于上述物理系统的情况是,在细胞外液和细胞内液之间存在一个主要由脂质分子构成的屏障,因此某一物质跨膜通量的大小,除了取决于它们在膜两侧的浓度外,还要看这些物质脂溶性的大小以及其他因素造成的该物质通过膜的难易程度,这统称为膜对该物质的通透性。

人体体液中存在的脂溶性物质的数量并不很多,因而靠单纯扩散方式进出细胞膜的物质也不很多。比较肯定的是氧和二氧化碳等气体分子,它们能溶于水,也溶于脂质,因而可以靠各自的浓度差通过细胞膜甚或肺泡中的呼吸膜。体内一些甾体(类固醇)类激素也是脂溶性的,理论上它们也能够靠单纯扩散由细胞外液进入胞浆,但由于分子量较大,近来认为也需要膜上某种特殊蛋白质的“协作”,才能使它们的转运过程加快。

## (二)易化扩散

有很多物质虽然不溶于脂质,或溶解度甚上,但它们也能由膜的高浓度一侧向低浓度一侧较容易地移动。这种有悖于单纯扩散基本原则的物质转运,是在膜结构中一些特殊蛋白质分子的“协助”下完成的,因而被称为易化扩散(facilitated diffusion)。例如,糖不溶于脂质,但细胞外液中的葡萄糖可以不断地进入一般细胞,适应代谢的需要;Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Ca<sup>+</sup>等离子,虽然由于带有电荷而不能通过脂质双分子层的内部疏水区,但在某些情况下可以顺着它们各自的浓度差快速地进入或移出细胞。这些都是易化扩散的例子。易化扩散的特点是:物质分子或离子移动的动力仍同单纯扩散时一样,来自物质自身的热运动,所以易化扩散时物质的净移动只能是由它们的高浓度区移向低浓度区,但特点是它们不是通过膜的脂质分子间的间隙通过膜屏障,而是依靠膜上一些具有特殊结构的蛋白质分子的功能活动,完成它们的跨膜转运。由于蛋白质分子结构上的易变性(包括其构型和构象的改变)和随之出现的蛋白质功能的改变,因而使易化扩散得以进行,并使它处于细胞各种环境因素改变的调控之下。

1.由载体介导的易化扩散 这种易化扩散的特点是膜结构中具有可称为载体(carrier)的蛋白质分子,它们有一个或数个能与某种被转物相结合的位点或结构域(指蛋白质肽链中的某一段功能性氨基酸残基序列),后者先同膜一侧的某种物质分子选择性地结合,并因此而引起载体蛋白质的变构作用,使被结合的底物移向膜的另一侧,如果该侧底物的浓度较低,底物就和载体分离,完成了转运,而载体也恢复了原有的构型,进行新一轮的转运,其终止点是最后使膜两侧底物浓度变得相等。上面提到的葡萄糖进入一般细胞,以及其他营养性物质如氨基酸和中间代谢产物的进出细胞,就属于这种类型的易化扩散。以葡萄糖为例,由于血糖和细胞外液中的糖浓度经常保持在相对恒定的水平,而细胞内部的代谢活动不断消耗葡萄糖而使其胞浆浓度低于细胞外液,于是依靠膜上葡萄糖载体蛋白的活动,使葡萄糖不断进

入细胞，且其进入通量可同细胞消耗葡萄糖的速度相一致不同物质通过易化扩散进出细胞膜，都需要膜具有特殊的载体蛋白。

以载体为中介的易化扩散都具有如下的共同特性：①载体蛋白质有较高的结构特异性，以葡萄糖为例，在同样浓度差的情况下，右旋葡萄糖的跨膜通量大大超过左旋葡萄糖（人体内可利用的糖类都是右旋的）；木糖则几乎不能被载运。②饱和现象，即这种易化扩散的扩散通量一般与膜两侧被转运物质的浓度差成正比，但这只是当膜两侧浓度差较小时是如此；如果膜一侧的浓度增加超过一定限度时，再增加底物浓度并不能使转运通量增加。饱和现象的合理解释是：膜结构中与该物质易化扩散有关的载体蛋白质分子的数目或每一载体分子上能与该物质结合的位点的数目是固定的，这就构成了对该物质的量并不能使载运量增加，于是出现了饱和。③竞争性抑制，即如果某一载体对结构类似的 A、B 两种物质都有转运能力，那么在环境中加入 B 物质将会减弱它对 A 物质的转运能力，这是因为有一定数量的载体或其结合位点竞争性地被 B 所占据的结果。目前已经有多种载体从不同动物的各类细胞膜提纯或克隆(clone)。与葡萄糖易化扩散有关的蛋白质的一级结构由一条含近 500 个氨基酸的肽链组成，而且此肽链有 12 个疏水性跨膜  $\alpha$ -螺旋(二级结构)，多次贯穿膜内外，并互相吸引靠拢，形成球形蛋白质分子(三级结构)，但其转运葡萄糖时的具体变构过程尚不完全清楚。

2. 由通道介导的易化扩散 它们常与一些带电的离子如  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Cl}^-$  等由膜的高浓度一侧向膜的低浓度一侧的快速移动有关。对于不同的离子的转运，膜上都有结构特异的通道蛋白质参与，可分别称为  $\text{Na}^+$  通道、 $\text{K}^+$  通道、 $\text{Ca}^{2+}$  通道等；甚至对于同一种离子，在不同细胞或同一细胞可存在结构和功能上不同的通道蛋白质，如体内至少已发现有三种以上的  $\text{Ca}^{2+}$  通道和 7 种以上的  $\text{K}^+$  通道等，这种情况与细胞在功能活动和调控方面的复杂化和精密化相一致。通道蛋白质有别于载体重要特点之一，是它们的结构和功能状态可以因细胞内外各种理化因素的影响而迅速改变；当它们处于开放状态时，有关的离子可以快速地由膜的高浓度一侧移向低浓度一侧；其离子移动的速度是如此之大，因而在关于通道蛋白的分子结构还知之甚少时，就推测是在这种蛋白质的内部出现了一条贯通膜内外的水相孔道使离子能够顺着浓度差(可能还存在着电场力的作用)通过这一孔道，因而其速度远非载体蛋白质的运作速度所能比拟。这是称为通道(channel)的原因。通道对离子的选择性，决定于通道开放时它的水相孔道的几何大小和孔道壁的带电情况，因而对离子的选择性没有载体蛋白那样严格。大多数通道的开放时间都十分短促，一般以数个或数十个 ms 计算，然后进入失活或关闭状态。于是又推测在通道蛋白质结构中可能存在着类似闸门(gate)一类的基团，由它决定通道的功能状态。许多的离子通道蛋白质已经用分子生物学的技术被克隆，对其结构的研究已证实了上述推测。

通道的开放造成了带电离子的跨膜移动，这固然是一种物质转运形式；但通道的开放是有条件的、短暂的，离子本身并不像葡萄糖等是一些代谢物，从生理意义上看，载体和通道活动的功能不尽相同。当通道的开放引起带电离子跨膜移动时(如  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  进入膜内或  $\text{K}^+$  移出膜外)，移动本身形成跨膜电流(即离子电流)；而移位的带电离子在不导电的脂质双分子层(具有电容器的性质)两侧的集聚，将会造成膜两侧电流即跨膜电位的改变，而跨膜电位的改变以及进入膜内的离子特别是  $\text{Ca}^{2+}$ ，将会引起该通道所在细胞一系列的功能改变。由此可见，通道的开放并不是起转运代谢的作用，而离子的进出细胞，只是把引起通道开放的那些

外来信号,转换为通道所在细胞自身跨膜电位的变化或其他变化,因而是细胞环境因素影响细胞功能活动的一种方式。

### (三)主动转运

主动转运指细胞通过本身的某种耗能过程,将某种物质的分子或离子由膜的低浓度一侧移向高浓度一侧的过程。按照热力学定律,溶液中的分子由低浓度区域向高浓度区域移动,就像举起重物或推物体沿斜坡上移,或使电荷逆电场方向移动一样,必须由外部供给能量。在膜的主动转运中,这能量只能由膜或膜所属的细胞来供给,这就是主动的含义。前述的单纯扩散和易化扩散都属于被动转运,其特点是在这样的物质转运过程中,物质分子只能作顺浓度差,即由膜的高浓度一侧向低浓度一侧的净移动,而它所通过的膜并未对该过程提供能量。被动转运时物质移动所需的能量来自高浓度所含的势能(图 1-3 左),因而不需要另外供能(图 1-3 右)。被动转运最终可能达到的平衡点是膜两侧该物质的浓度差为零的情况;如果被动转运的是某种离子,则离子移动除受浓度差的影响外,还受当时电场力的影响,亦即当最终的平衡点达到时,膜两侧的电-化学势能的差应为零。主动转运与此不同,由于膜以某种方式提供了能量,物质分子或离子可以逆浓度或逆电-化学势差而移动。体内某种物质分子或离子由膜的低浓度一侧向高浓度一侧移动,结果是高浓度一侧浓度进一步升高,而另一侧该物质愈来愈少,甚至可以全部被转运到另一侧。如小肠上皮细胞吸收某些已消化的营养物质;肾小管上皮细胞对小管液中某些“有用”物质进行重吸收,均属此现象。由于此过程在热力学上为耗能过程,不可能在无供能的情况下自动进行,因此如果在生物体内出现这种情况,说明有主动的跨膜转运在进行,必定伴随了能源物质(常常是 ATP)的消耗。

在细胞膜的主动转运中研究得最充分,而且对细胞的生存和活动可能是最重要的,是膜对于钠和钾离子的主动转运过程。所有活细胞的细胞内液和细胞外液中  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  的浓度有很大的不同。以神经和肌细胞为例,正常时膜内  $\text{K}^+$  浓度约为膜外的 30 倍,膜外的  $\text{Na}^+$  浓度约为膜内的 12 倍;这种明显的离子浓度差的形成和维持,要依靠新陈代谢的进行,提示这是一种耗能的过程;例如,低温、缺氧或应用一些代谢抑制剂可引起细胞内外  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  的浓度差减小,而在细胞恢复正常代谢活动后,巨大的浓度差又可恢复。由此认为各种细胞的细胞膜上普遍存在着一种钠-钾泵(sodium-potassium pump)的结构,简称钠泵,其作用是在消耗代谢能的情况下逆着浓度差将细胞内的  $\text{Na}^+$  移出膜外,同时把细胞外的  $\text{K}^+$  移入膜内,因而保持了

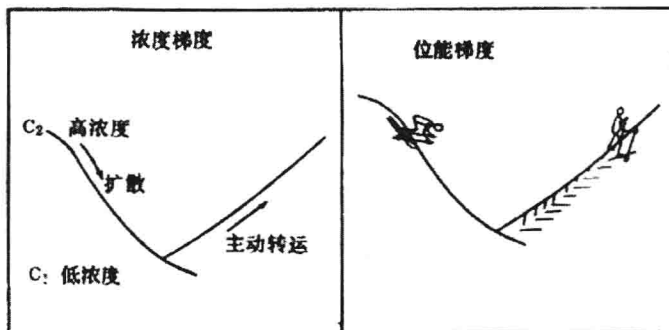


图 1-3 物质的主动转运和被动转运原理示意图

物质分子可由高浓度处自动向低浓度处扩散,而分子由低浓度处移向高浓度处则需另行供能,正如滑雪者可由高坡自动下滑,而上坡却需要由人体费力一样。被动转运和主动转运的根本区别即在于此



膜内高  $K^+$  和膜外高  $Na^+$  的不均衡离子分布。

钠泵是镶嵌在膜的脂质双分子层中的一种特殊蛋白质，它除了有对  $Na^+$ 、 $K^+$  的转运功能外，还具有 ATP 酶的活性，可以分解 ATP 使之释放能量，并能利用此能量进行  $Na^+$  和  $K^+$  的主动转运；因此，钠泵就是  $Na^+$ - $K^+$  依赖式 ATP 酶的蛋白质。钠泵蛋白质已用近代分子生物学方法克隆出来，它们是由  $\alpha$ -和  $\beta$ -亚单位组成的二聚体蛋白质，肽链多次穿越脂质双分子层，是一种结合蛋白质。 $\alpha$ -亚单位的分子量约为 100kd，转运  $Na^+$ 、 $K^+$  和促使 ATP 分解的功能主要由这一亚单位来完成； $\beta$ -亚单位的分子量约为 50kd，作用还不很清楚。钠泵蛋白质转运  $Na^+$ 、 $K^+$  的具体机制尚不十分清楚，但它的启动和活动强度与膜内出现较多的  $Na^+$  和膜外出现较多的  $K^+$  有关。钠泵活动时，它泵出  $Na^+$  和泵入  $K^+$  这两个过程是同时进行或“耦联”在一起的；根据在体内或离体情况下的计算，在一般生理情况下，每分解一个 ATP 分子，可以使 3 个  $Na^+$  移到膜外同时有 2 个  $K^+$  移入膜内，但这种化学定比关系在不同情况下可以改变。

细胞膜上的钠泵活动的意义是：①由钠泵活动造成的细胞内高  $K^+$ ，是许多代谢反应进行的必需条件；②如果细胞允许大量细胞外  $Na^+$  进入膜内，由于渗透压的关系，必然会导致过多水分进入了膜内，这将引起细胞的肿胀，进而破坏细胞的结构；③它能够建立起一种势能贮备。如所周知，能量只能转换而不能消灭，细胞由物质代谢所获得的能量，先以化学能的形式贮存在 ATP 的高能磷酸键之中；当钠泵蛋白质分解 ATP 时，此能量用于使离子作逆电-化学势跨膜移动，于是能量又发生转换，以膜两侧出现了具有高电-化学势的离子（分别为  $K^+$  和  $Na^+$ ）而以势能的形式贮存起来；换句话说，泵出膜外的  $Na^+$  由于其高浓度而有再进入膜内的趋势，膜内高浓度的  $K^+$  则有再向膜内的趋势，这就是一种势能贮备。由钠泵造成的离子势能贮备，可用于细胞的其他耗能过程。如下节将详细讨论的  $Na^+$ 、 $K^+$  等离子在膜两侧的不均衡分布，是神经和肌肉等组织具有兴奋性的基础；由  $K^+$ 、 $Na^+$  等离子在特定条件下通过各自的离子通道进行的顺电-化学势的被动转运，使这些细胞表现出各种形式的生物电现象。

继发性主动转运钠泵活动形成的势能贮备，还可用来完成一些其他物质的逆浓度差的跨膜转运，这主要见于前面提到的肠上皮和肾小管上皮细胞对葡萄糖、氨基酸等营养物质的较为安全吸收现象，这显然有主动转运过程的参与。但据观察，这种理论上要耗能的过程并不直接伴随 ATP 或其他供能物质的消耗。这些物质的跨膜转运经常要伴有  $Na^+$  由上皮细胞的管腔侧同时进入细胞；后者是葡萄糖等进入细胞的必要条件，没有  $Na^+$  由高浓度的膜外顺浓度差进入膜内，就不会出现葡萄糖等分子逆浓度差进入膜内。在完整的在体肾小管和肠粘膜上皮细胞，由于在细胞的基底-外侧膜（或基侧膜，即靠近毛细血管和相邻上皮细胞侧的膜）上有钠泵存在（图 1-4），因而能造成细胞内  $Na^+$  浓度经常低于小管液和肠腔液中  $Na^+$  浓度的情况，于是  $Na^+$  不断由小管液和肠腔液顺浓度差进入细胞，由此释放的势能则用于葡萄糖分子的逆浓度进入细胞。葡萄糖主动转运所需的能量不是直接来自 ATP 的分解，而是来自膜外  $Na^+$  的高势能；但造成这种高势能的钠泵活动是需要分解 ATP 的，因而糖的主动转运所需的能量还是间接地来自 ATP，为此把这种类型的转运称为继发性主动转运，或称为联合转运（cotransport）。每一种联合转运也都与膜中存在的特殊蛋白质有关，称为转运体（transporter）；而且在不同的情况下，被转运的物质分子有的与  $Na^+$  移动的方向相同，有时两者方向相反。甲状腺细胞特有的聚碘作用，也属于继发性主动转运。

主动转运是人体最重要的物质转运形式，除上述的钠泵外，目前了解较多的还有钙泵（ $Ca^{2+}$ - $Mg^{2+}$  依赖式 ATP 酶）、 $H^+$ - $K^+$  泵（ $H^+$ - $K^+$  依赖式 ATP 酶）等。这些泵蛋白在分子结构上和

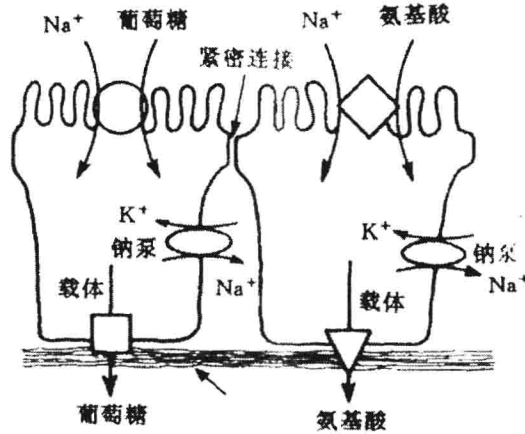


图 1-4 葡萄糖和一些氨基酸的继发性主动转运模式图

上方弯曲的管腔侧膜上的圆和方块,分别表示同葡萄糖和某些氨基酸的继发性转运有关的转运蛋白质

钠泵有很大类似,都以直接分解 ATP 为能量来源,将有关离子进行逆浓度的转运。钙泵主要分布在骨骼肌和心肌细胞内部的肌浆网上,激活时可将胞浆中的  $\text{Ca}^{2+}$  迅速集聚到肌浆网内部,使胞浆中  $\text{Ca}^{2+}$  浓度在短时期内下降达成 100 倍以上;这是诱发肌肉舒张的关键因素。 $\text{H}^{+}$ - $\text{K}^{+}$  泵主要分布在胃粘膜壁细胞表面,与胃酸的分泌有关。

#### (四) 出胞与入胞式物质转运

细胞对一些大分子物质或固态、液态的物质团块,可通过出胞和入胞进行转运。

出胞主要见于细胞的分泌活动,如内分泌腺把激素分泌到细胞外液中,外分泌腺把酶株颗粒和粘液等分泌到腺管的管腔中,以及神经细胞的轴突末梢把神经递质分泌到突触间隙中。根据在多种细胞进行观察,细胞的各种蛋白性分泌物先是在粗面内质网生物合成;在它们由内质网到高尔基复合体的输送过程中,逐渐被一层膜性结构所包被,形成分泌囊泡;后者再逐渐移向特定部位的质膜内侧,准备分泌或暂时贮存。有些细胞的分泌过程是持续进行的,有些则有明显的间断性。分泌过程或一般的出胞作用的最后阶段是:囊泡逐渐向质膜内侧移动,最后囊泡膜和质膜在某点接触和相互融合,并在融合处出现裂口,将囊泡一次性的排空,而囊泡的膜也就变成了细胞膜的组成部分(图 1-5)。这个过程主要是由膜外的特殊化学信号或膜两侧电位改变,引起了局部膜中的  $\text{Ca}^{2+}$  通道的开放,由内流的  $\text{Ca}^{2+}$  (内流的  $\text{Ca}^{2+}$  也有的进而引发细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  贮存库释放  $\text{Ca}^{2+}$ ) 触发囊泡的移动、融合和排放。最近对肥大细胞的研究表明,囊泡与质膜的融合,可能与预先“装配”在两侧膜上的类似形成细胞间通道的那种蛋白质分子有关(见下节),当两者“对接”时,囊泡内容与细胞外液相沟通;以后由于组成通道的蛋白质各亚单位分散开来,造成原孔洞的扩大,完成囊泡内容的快速排出,囊泡膜也伸展开来,成为细胞膜的一部分。

入胞和出胞相反,指细胞外某些物质团块(如侵入体内的细菌、病毒、异物或血浆中脂蛋白颗粒、大分子营养物质等)进入细胞的过程。入胞进行时,首先是细胞环境中的某些物质与细胞膜接触,引起该处的质膜发生内陷,以至包被吞食物,再出现膜结构的断离,最后是异物连同包被它的那一部分膜整个地进入细胞浆中。

一种通过被转运物质与膜表面的特殊受体蛋白质相互作用而引起的入胞现象,称为受

体介导式入胞。通过这种方式进入细胞的物质已不下 50 余种,包括以胆固醇为主要成分的血浆低密度脂蛋白颗粒,结合了铁离子的运铁蛋白,结合了维生素 B<sub>12</sub> 的运输蛋白,多种生长调节因子和胰岛素等一部分多肽类激素,抗体和某些细菌毒素,以及一些病毒(流感和小儿麻痹病毒)等(图 1-6)。首先是细胞环境中的某物质为细胞膜上的相应受体所“辨认”,发生特异性结合;结合后形成的复合物通过它们在膜结构中的横向移动,逐渐向膜表面一些称为衣被凹陷(coated pit)的特殊部位集中。衣被陷处的膜与一般膜结构无明显差异,只是向细胞内部呈轻度下凹,而且在膜的胞浆侧有一层高电子密度的覆盖物,后者经分析是由多种蛋白质组成的有序结构;当受体复合物的聚集使衣被凹陷成为直径约 0.3 $\mu$ m 的斑片时(可以在约 1 分钟的时间内完成),该处出现膜向胞浆侧的进一步凹入,最后与细胞膜脱离,在胞浆内形成一个分离的吞食泡,这称为内移(internalization);原来附在衣被凹陷内侧的蛋白性结构,现在正好位于吞食泡膜的外侧,仍面向胞浆;但在吞食泡形成后不久,这种蛋白结构就消失,可能是溶解在胞浆中,大概还可以再用于在细胞膜上形成新的衣被凹陷。这类蛋白质的功能,据认为是为吞食泡的形成提供所需的能量。失去了这种特殊的附膜蛋白结构的吞食泡,进而再与胞浆中称为胞内体(endosome)的球状或管状膜性结构相融合,此胞内体的特点是内部具有较低的 PH 值环境,有助于受体同与它结合的物质分离;以后的过程是这些物质(如进入细胞的低密度脂蛋白颗粒和铁离子等)再被转运到能利用它们的细胞器,而保留在胞内体膜上的受体,则与一部分膜结构形成较小的循环小泡,移回到细胞膜并与之融合,再成为细胞的组成部分,使受体和膜结构可以重复使用(图 1-6)。据测算,在人工培养液中的吞噬细胞 1 小时内通过形成吞食泡而进入胞浆的细胞膜面积,大约相当于原细胞膜总面积的 50%~200%,而实际细胞膜的总面积并未明显改变,可见通过上述以胞内体为转站的膜的再循环,不仅维持了细胞膜的总面积的相对恒定,而且使相应的受体可以反复使用。

## 第二节 细胞的跨膜信号传递功能

不论是单细胞生物或组成多细胞有机体的每一个细胞,在它们的生命过程中,都会不断

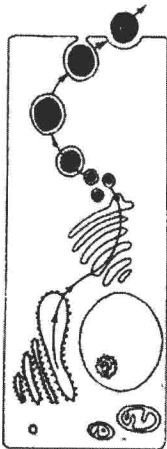


图 1-5 分泌物的出胞过程

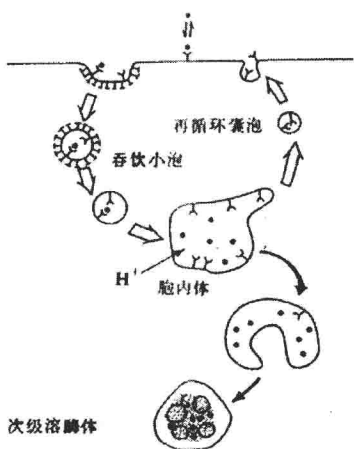


图 1-6 受体介导式入胞过程示意图

分泌囊泡逐渐向细胞膜内侧面靠近,两者的膜相互融合,融合处膜膜断裂,分泌物排出,而后囊泡膜成为细胞膜的组成部分



受到来自外部环境的各种理化因素的影响。在多细胞动物,由于绝大多数细胞是生活在直接浸浴它们的细胞外液、即内环境之中,因此出现在内环境中的各种化学分子,是它们最常能感受到的外来刺激;这不仅是指存在于细胞外液中的激素或其他体液性调节因子;而且就是在神经调节过程中,当神经信息由一个神经元向其他神经元传递或由神经元传给它的效应器细胞时,在绝大多数情况下,也都要通过一种或多种神经递质和调质为中介,通过这些化学分子在距离极小的突触间隙液中的扩散,才能作用到下一级神经元或效应器细胞。尽管激素和递质(或调质)等分子作为化学信号在细胞外液中播散的距离和范围有所不同,但对接受它们影响的靶细胞并不存在本质的差别。

细胞外液中的各种化学分子,并不需要自身进入它们的靶细胞后才能起作用(一些脂溶性的小分子类固醇激素和甲状腺激素例外)它们大多数是选择性地同靶细胞膜上具有特异的受体性结构相结合,再通过跨膜信号传递(transmembrane signaling)或跨膜信号转换(transmembrane signal transduction)过程,最后才间接地引起靶细胞膜的电变化或其他细胞内功能的改变。

机体和细胞也可能受到化学信号以外的其他性质的刺激,如机械的、电的和一定波长电磁波等来自外界环境的刺激的影响;但在动物进化的过程中,这些刺激信号大都由一些在结构和功能上高度分化了的特殊的感受器细胞来感受,引起相应的感受器细胞出现某种电反应。仔细分析各种感受器细胞接受它们所能感受的某种特异刺激信号的过程时发现(如耳蜗毛细胞接受声波振动和视网膜光感受细胞接受光刺激等),它们也涉及到外来刺激信号的跨膜传递,即刺激信号也要先作用于膜结构中的感受性结构,才能引起感受器细胞的电变化和随后的传入神经冲动。

不论是化学信号中的激素分子和递质(包括数十种可能起调质作用神经肽类物质)分子,以及非化学性的外界刺激信号,当它们作用于相应的靶细胞时,都是通过为数不多、作用形式也较为类似的途径来完成跨膜信号传递的;这些过程所涉及的膜蛋白质也为数不多,在生物合成上由几类特定基因家族所编码;正因为如此,由每个特定基因家族所表达生成的蛋白质分子,在肽链的氨基酸排列顺序上有较大的相同性(或同源性, homogeneity),功能上也较为类似。因此,关于跨膜信号传递的研究,早已超出了递质或激素作用机制的范畴,成为细胞生理学中一个有普遍意义的新篇章。试想,人体细胞都具有相同的遗传基因,因而一个感光细胞或一个普通体细胞,通过细胞膜上类似的蛋白质,以类似的方式接受它们所受到的外来刺激,可引起细胞本身功能的改变;而且各种不同的细胞通过少数几类膜蛋白质和几种作用方式,就能接受多种多样可能遇到的外界刺激信号的影响,显然符合“生物经济”的原则。

## 一、由具有特异感受结构的通道蛋白质完成的跨膜信号传递

### (一)化学门控通道

对这种跨膜信号的传递方式的研究,最早是从对运动神经纤维末梢释放的乙酰胆碱(Ach)如何引起它所支配的骨骼肌细胞兴奋的研究开始的。早已知道,当神经冲动到达神经末梢处时,先是由末梢释放一定数量的Ach分子,后者再同肌细胞膜上称为终板(指有细胞膜上同神经末相对的那部分膜,其中所含膜蛋白与一般肌细胞膜不同)处的“受体”相结合,引起终板膜产生电变化,最后引起整个肌细胞的兴奋和收缩。由于神经-肌接头处的“受体”也可同烟碱相结合,因而过去在药理学分类中称它为N-型Ach受体。80年代后期,我国学者李镇源发现 $\alpha$ -银环蛇毒同N-型受体有极高的特异性结合能力,又有人发现一些电鱼的