

普通高等教育“十二五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

精编 病理生理学

Jingbian Bingli Shenglixue

主编 王万铁
主审 黄启福

清华大学出版社

普通高等教育“十二五”规划教材
教育部普通高等教育医学类教材

精编 病理生理学

第五版

主编 王健
副主编 王健 王健

清华大学出版社

普通高等教育“十二五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

精编 病理生理学

Jingbian Bingli Shenglixue

主编 王万铁
主审 黄启福

清华大学出版社
北京

内 容 简 介

本教材共分 13 章,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,包括基础病理生理学相关知识,如自由基与疾病、钙转运异常与疾病、细胞因子与疾病等;以及细胞分子病理生理学的内容,如细胞信号转导异常与疾病、基因异常与疾病、细胞凋亡与疾病等。

版权所有,侵权必究。侵权举报电话:010-62782989 13701121933

图书在版编目(CIP)数据

精编病理生理学/王万铁主编. —北京:清华大学出版社,2011.3
(普通高等教育“十二五”规划教材·全国高等医药院校规划教材)
ISBN 978-7-302-24858-3

I. ①精… II. ①王… 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(2011)第 020729 号

责任编辑:工 华

封面设计:嘉玮伟业

责任校对:赵丽敏

责任印制:孟凡玉

出版发行:清华大学出版社

地 址:北京清华大学学研大厦 A 座

<http://www.tup.com.cn>

邮 编:100084

社 总 机:010 62770175

邮 购:010 62786544

投稿与读者服务:010-62776969, c_service@tup.tsinghua.edu.cn

质 量 反 馈:010 62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印 装 者:北京鑫海金澳胶印有限公司

经 销:全国新华书店

开 本:185×260 印 张:12.25 字 数:318 千字

版 次:2011 年 3 月第 1 版 印 次:2011 年 3 月第 1 次印刷

印 数:1~3000

定 价:29.80 元

产品编号:038656 01

编者名单

主 编 王万铁

主 审 黄启福

副主编 汪 洋 王 谦 戚仁斌

编 者(以姓氏拼音为序)

陈莹莹 (浙江大学医学院)

高维娟 (承德医学院)

郝 钰 (北京中医药大学)

金可可 (温州医学院)

邝晓聪 (广西医科大学)

林丽娜 (温州医学院)

孟凡星 (承德医学院)

戚仁斌 (暨南大学医学院)

汪晨净 (西北民族大学医学院)

汪 洋 (温州医学院)

王 谦 (北京中医药大学)

王万铁 (温州医学院)

郑绿珍 (温州医学院)

病理生理学在医学教育体系中占有特殊重要位置，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是对医学本专科学术生的教育需要，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师也十分重要。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，建立了从细胞水平到分子水平以及神经-内分泌-免疫系统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、预防、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 13 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、基因异常与疾病、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，如心肌缺血-再灌注损伤、围手术期急性肺损伤、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》、吴其夏教授等主编的全国高等医药院校教材《新编病理生理学》、陈主初教授主编的全国高等医药院校教材《病理生理学》，在此谨向他们和各位编者表示衷心的感谢。

参加本教材编写的除主编、副主编外，还有北京中医药大学微生物与免疫学教研室郝钰、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、西北民族大学医学院病理生理学教研室汪晨净、承德医学院高维娟、广西医科大学病理生理学教研室邝晓聪、温州医学院第一临床医学院麻醉学

教研室林丽娜及温州医学院病理生理学教研室金可可、郑绿珍。本教材编写过程中得到了温州医学院研究生部的关怀、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，但由于我们的水平有限，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

2010年10月

目 录

第1章 细胞信号转导异常与疾病	7
第1节 细胞信号转导的主要途径	1
第2节 细胞信号转导异常与疾病	5
第2章 细胞凋亡与疾病	12
第1节 概述	12
第2节 细胞凋亡的过程与调控	13
第3节 细胞凋亡与疾病	21
第4节 细胞凋亡在疾病防治中的意义	26
第3章 自由基与疾病	27
第1节 概述	27
第2节 自由基与疾病	31
第3节 防治自由基相关疾病的措施	41
第4章 细胞因子与疾病	43
第1节 细胞因子的种类、特性和功能	43
第2节 细胞因子与肺部疾病	48
第3节 细胞因子与心血管疾病	53
第4节 防治细胞因子相关疾病的措施	56
第5章 黏附分子与疾病	58
第1节 黏附分子的分类及其特性	58
第2节 黏附分子的主要生物学作用	62
第3节 黏附分子与疾病	64
第6章 受体与疾病	68
第1节 概述	68
第2节 受体异常的原因	71
第3节 受体异常与疾病	72
第7章 钙转运异常与疾病	82
第1节 钙的正常代谢	82

第2节	“钙火花”的病理生理	84
第3节	钙的转运异常与疾病的关系	85
第8章	基因组学与疾病 106	
第1节	基因组学与人类基因组计划	106
第2节	基因与疾病	110
第3节	基因诊断技术与实验方法	112
第4节	基因治疗	116
第5节	后基因组学与基因组医学	118
第9章	蛋白质组学与疾病 122	
第1节	蛋白质组和蛋白质组学的概念	122
第2节	蛋白质组研究的主要技术	122
第3节	疾病蛋白质组学	124
第10章	心肌缺血-再灌注损伤 132	
第1节	概述	132
第2节	心肌缺血-再灌注损伤的发生条件	132
第3节	心肌缺血-再灌注损伤的发生机制	133
第4节	心肌缺血-再灌注损伤时机体的功能、代谢变化	142
第5节	心肌缺血-再灌注损伤的防治原则	144
第11章	心肌缺血预处理 146	
第1节	概述	146
第2节	预处理的保护作用	148
第3节	预处理的保护机制	149
第4节	预处理的临床应用前景	160
第12章	围手术期急性肺损伤 162	
第1节	呼吸机相关性肺损伤	162
第2节	肢体缺血-再灌注性肺损伤	164
第3节	体外循环性肺损伤	171
第4节	输血相关性肺损伤	178
第13章	多器官功能障碍综合征 180	
第1节	病因和发病经过	180
第2节	发病机制	181
第3节	各系统器官的功能变化	183
第4节	防治原则	185
参考文献	186	

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以及多种遗传病的发生发展密切相关。细胞信号转导指细胞外信号通过与细胞表面或细胞内受体 (receptor) 的结合, 引发胞内级联反应, 进而调节胞内特定蛋白酶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, 这种刺激一般是一个能与受体结合的配体 (ligand)。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+}) 或者一种信号蛋白 (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都是膜受体; 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 1 个或多个环节出现异常时, 则可以导致细胞代谢及功能紊乱或生长发育异常。

第1节 细胞信号转导的主要途径

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 等人发现激动型 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} 4 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 蛋白偶联受体 (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 基因家族是迄今发现的最大受体超家族, GPCR 的配体包括多种激素 (去甲肾上腺素、血管升压素、促甲状腺激素释放激素等)、神经递质和神经肽、趋化因子以及光、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 肾上腺素受体阻滞剂、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）。

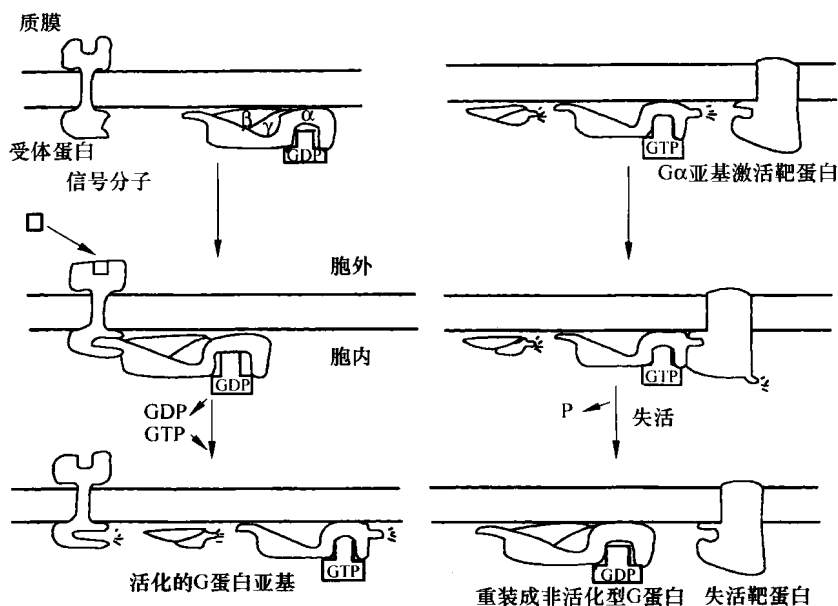


图 1-1 G 蛋白循环示意图

(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 蛋白偶联的信号转导系统由 G 蛋白偶联受体、G 蛋白和效应器（如腺苷酸环化酶和磷脂酶 C）等组成。

(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 偶联，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 偶联，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, CREBP)，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 G_q 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 和二酰甘油 (DG)。IP₃ 促进肌浆网或内质网储存的 Ca^{2+} 释放， Ca^{2+} 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。 Ca^{2+} 还可与钙调蛋白 (calmodulin, CaM) 结合，激活 Ca^{2+} -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。DG 与 Ca^{2+} 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 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 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- κB 等，促进靶基因转录和细胞的增殖与肥大 (图 1-2)。

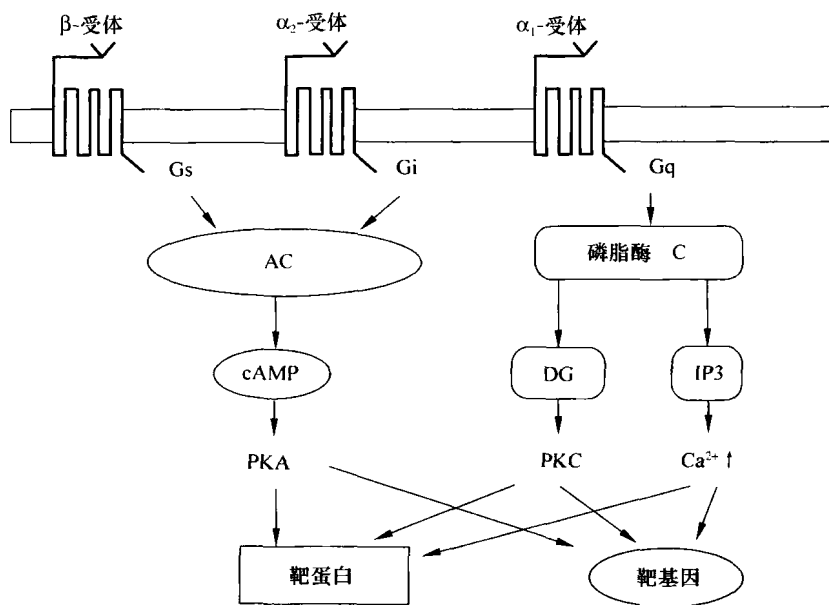


图 1-2 G 蛋白介导的细胞信号转导途径

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 SH_2 区的蛋白质识别，通过级联反应向细胞内进行信号转导。

1. 经 Ras 蛋白激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK)

MAPK 家族与细胞生长、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 A_2 ；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)。

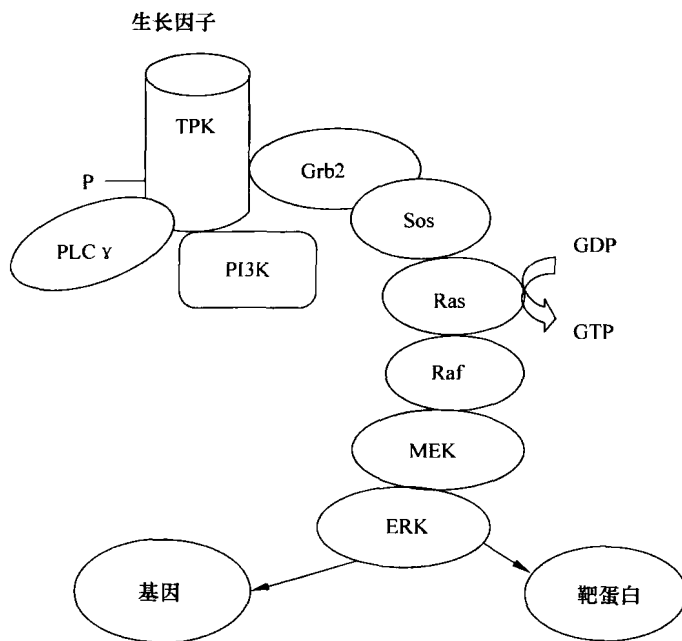


图 1-3 酪氨酸蛋白激酶 (TPK) 介导的信号转导途径

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 信号转导途径指膜受体本身无 TPK 活性, 但膜受体的胞内区有与胞内 TPK

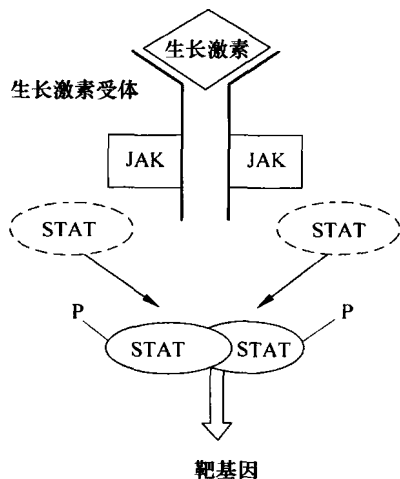


图 1-4 生长激素受体信号转导通路

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。

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。类固醇激素受体位于胞质(除雌激素受体位于核内),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移入核,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。

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, $G\beta\gamma$ 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。

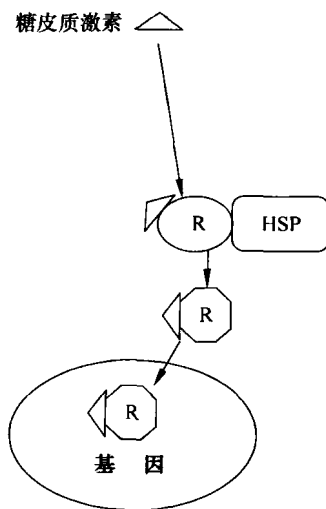


图1-5 核受体介导的信号转导途径

第2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: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) 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: 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条件下与 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, 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 因遗传性血管升压素 (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。

ADHV₂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 Gs 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 ADV₂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。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 T₃ 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 T₃ 和 T₄ 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 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Gs激活腺苷酸环化酶,增加cAMP生成;亦可经Gq介导的PLC增加PKC活性和IP₃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:①TSH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。②TSH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Gi/Gs比例升高,亦在心功能障碍中起作用。

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Gs α 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Gs α 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的分泌受下丘脑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Gs,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Gs α 的基因点突变,其特征是Gs α 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Gs α 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Gs,经AC催化cAMP生成,其生理作用: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)₂D₃,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、c3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偶联。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。