

病理生理学

—— 疾病的机制与防治基础

欧阳静萍 董传仁 主编



全国优秀出版社
武汉大学出版社

病理生理学

——疾病的机制与防治基础

主 编 欧阳静萍 董传仁
副主编 刘金保 董伟华

编委 (按姓氏笔画)

王保华 卢彦珍 刘永明 刘金保 汪长华
余 追 肖庆忠 吴 珂 吴 勇 郑汉巧
陆 丽 杨静薇 欧阳静萍 徐 军 梁仲培
董伟华 董传仁 魏 蕾



全国优秀出版社
武汉大学出版社

内 容 提 要

本书参考国内外最新文献和教材编写而成。全书分上下两篇,共20章。上篇从细胞、分子水平阐述疾病的发生、发展机制上,分别介绍细胞膜、受体、细胞信号转导、细胞骨架、细胞凋亡、细胞因子、细胞黏附分子、干细胞应用前景、基因与疾病、细胞内环境变化与疾病的关系,为认识疾病的本质提供理论知识。下篇较为全面地介绍了循环、呼吸、泌尿、消化、血液、免疫、内分泌和神经系统功能紊乱及多器官功能衰竭,侧重反映疾病时主要器官、系统的变化及其机制。

本书体系完整、内容科学、资料翔实、图表清晰,可作为医学硕士研究生(含7、8年制医科学生)的教材,也可供相关专业教师和临床医务工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

病理生理学:疾病的机制与防治基础/欧阳静萍,董传仁主编. —武汉:武汉大学出版社,2004.3

ISBN 7-307-04125-1

I. 病… II. ①欧… ②董… III. 病理生理学 IV. R363

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 125508 号

责任编辑:杨 华 责任校对:黄添生 版式设计:支 笛

出版发行:武汉大学出版社 (430072 武昌 珞珈山)

(电子邮件:wdp4@whu.edu.cn 网址:www.wdp.whu.edu.cn)

印刷:华中科技大学印刷厂

开本:787×1092 1/16 印张:27 字数:650千字

版次:2004年3月第1版 2004年3月第1次印刷

ISBN 7-307-04125-1/R·94 定价:42.00元

版权所有,不得翻印;凡购我社的图书,如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请与当地图书销售部门联系调换。

前 言

随着循证医学(evidence based edicine)的兴起,要求任何科学决策都应根据现有最可靠的科学成果为依据。因此,病理生理学务必应用当代医学的最新成就,阐明疾病发生、发展的基本机制和本质,为疾病的防治决策提供理论基础。

本教材参考国内外最新文献和教材编写而成。在教材的结构编排上与国外流行的病理生理学教材同步,并结合我国优秀医学教材的特点,形成本教材的体系。本书从整体、器官、细胞、分子水平以及人与环境的相互关系的角度,分析疾病时机体机能、形态、代谢的变化,探讨疾病的本质,起到了使病理生理学在各基础医学学科之间起着横向联系、在基础医学和临床医学之间起着纵向沟通的作用。

全书分上下两篇,共 20 章。上篇从细胞、分子水平阐述疾病的发生、发展机制,分别介绍细胞膜、受体、细胞信号转导、细胞骨架、细胞凋亡、细胞因子、细胞黏附分子、干细胞应用前景、基因与疾病以及细胞内环境变化与疾病的关系,为认识疾病的本质提供理论知识。下篇较为全面地介绍了循环、呼吸、泌尿、消化、血液、免疫、内分泌和神经系统功能紊乱及多器官功能衰竭,侧重反映疾病时主要器官、系统的变化及其机制。本书可作为医学硕士研究生(含 7、8 年制医科学生)的教材,也可供相关专业教师和临床医务工作者参考。

本教材的编写、出版得到了武汉大学出版社、各位编委的大力支持,吴珂博士负责全部插图的绘制工作,在此一并致谢!由于我们的水平和时间所限,难免存在不足之处,恳请读者提出宝贵意见。

欧阳静萍 董传仁

2003.7

目 录

第一章 细胞与疾病	1
第一节 细胞的基本概念	1
第二节 细胞膜与疾病	2
第三节 细胞器与疾病	5
第四节 细胞核与疾病	9
第二章 细胞膜功能异常	11
第一节 质膜的化学组成	11
第二节 质膜的分子结构	15
第三节 质膜的功能	16
第四节 细胞膜功能异常与疾病	21
第三章 细胞受体及其异常	28
第一节 概述	28
第二节 细胞受体异常	34
第四章 细胞信号转导与障碍	40
第一节 细胞信号转导概述	40
第二节 细胞信号转导的主要途径	42
第三节 细胞信号转导障碍与疾病	50
第五章 细胞骨架与疾病	57
第六章 细胞凋亡与疾病	68
第一节 细胞凋亡的基本过程	68
第二节 细胞凋亡的识别	69
第三节 细胞凋亡的机制	71
第四节 细胞凋亡失调性疾病	79
第七章 细胞因子与疾病	82
第八章 黏附分子与疾病	95

第一节	各类型的黏附分子	95
第二节	黏附分子在生理、病理过程中的作用	104
第九章	干细胞及其应用前景	111
第一节	干细胞的分类和特点	111
第二节	人胚胎干细胞及其应用前景	113
第三节	间充质干细胞及其应用前景	121
第四节	成体干细胞及其应用前景	128
第十章	基因异常与疾病	133
第一节	基因的结构与功能	133
第二节	基因突变的分子机制	139
第三节	基因变异与疾病的病理生理基础	142
第十一章	细胞内环境紊乱	155
第一节	水、钠代谢及其调节机制	155
第二节	水、钠代谢紊乱	158
第三节	钾代谢及钾代谢障碍	164
第四节	正常镁代谢及镁代谢障碍	172
第五节	正常酸碱平衡	174
第六节	酸中毒	182
第七节	碱中毒	188
第八节	混合性酸碱平衡紊乱	192
第十二章	循环系统功能紊乱	199
第一节	循环系统基本结构和功能	199
第二节	休克	212
第三节	心肌肥厚	221
第四节	心力衰竭	230
第五节	高血压	244
第六节	心肌缺血-再灌注损伤	254
第十三章	呼吸系统功能紊乱	266
第一节	肺脏的正常功能	266
第二节	呼吸衰竭	269
第三节	急性呼吸窘迫综合征	278
第十四章	肾脏病理生理	286
第一节	肾功能不全的基本发病环节	286

第二节	急性肾功能衰竭·····	289
第三节	慢性肾功能衰竭·····	295
第四节	尿毒症·····	302
第十五章	消化系统功能紊乱·····	307
第一节	消化系统的基本结构和功能·····	307
第二节	肝性脑病·····	309
第十六章	血液系统功能紊乱·····	318
第一节	血细胞生理学特点·····	318
第二节	贫血·····	324
第三节	急性白血病·····	330
第四节	弥散性血管内凝血·····	334
第十七章	免疫系统功能紊乱·····	346
第一节	免疫系统的基本结构和功能·····	346
第二节	超敏反应·····	359
第三节	自身免疫性疾病·····	363
第四节	免疫缺陷病·····	368
第十八章	神经系统功能紊乱·····	373
第一节	神经系统的基本结构和功能·····	373
第二节	脑梗塞与脑出血·····	379
第三节	神经递质·····	387
第四节	疼痛·····	393
第十九章	糖尿病·····	404
第一节	分类与病因·····	404
第二节	发生机制·····	405
第三节	对机体的影响·····	409
第四节	防治的病理生理基础·····	413
第二十章	多器官功能不全·····	415
第一节	概述·····	415
第二节	病因及发病经过·····	416
第三节	发病机制·····	417
第四节	主要器官功能改变的特点·····	421
第五节	防治的病理生理学基础·····	422

第一章 细胞与疾病

细胞是生物体的基本组成单位，是生命活动的基本单位。在多细胞生物中，各种特化的细胞密切合作，共同完成一系列复杂的生命活动。细胞是一个独立有序、能够进行自我调控的结构与功能体系，每个细胞都具有一整套满足自身生命代谢需要的装置。不同组织细胞之间存在广泛的联系和信号联络，表现出精细的分工和巧妙的合作。细胞还会对环境变化及时作出反应，表现为适应或进化。细胞也是生物体生长和发育的基础，是遗传的基本单位。因此，许多疾病的发生都是细胞病变的结果。本章主要讨论正常细胞的基本结构、功能以及细胞异常与疾病的关系。

第一节 细胞的基本概念

细胞是生物体的基本结构单位，一切有机体均由细胞构成（病毒除外），单细胞生物体仅由一个细胞构成，多细胞生物体由数以万计的细胞组成。成人机体约含有 6×10^{13} 个细胞，新生婴儿体约含有 2×10^{12} 个细胞。

组成生物体的细胞形状千姿百态，大小悬殊，其大小是以微米（micrometer, μm ）为测量单位。目前发现最小的和最简单的细胞是支原体，其直径为 $0.1 \sim 0.3 \mu\text{m}$ ，比病毒约大 10 倍。绝大多数细菌直径为 $1 \sim 2 \mu\text{m}$ ，多数高等动植物细胞直径在 $10 \sim 30 \mu\text{m}$ 之间。但也有些例外，如动物神经细胞直径可长达 $100 \mu\text{m}$ 以上，鸟类卵细胞直径可达数厘米。

因细胞大小不同，所以细胞外形和功能也有显著差异。例如，神经细胞呈树枝状，主要功能是传递信息，其神经纤维长度达 1m 以上，可由脊髓延伸至足部肌肉，能将兴奋传至全身。同一个细胞处于不同功能状态时，其形态也发生变化，如巨噬细胞做吞噬运动时，形态会发生很大改变。

生物细胞根据进化程度与结构的复杂程度，可分为两大类，即原核细胞（prokaryotic cell）和真核细胞（eukaryotic cell）。前者结构简单，如各种致病细菌、放线菌、立克氏体、衣原体等；后者结构复杂，人体细胞及各种动植物细胞均属此类。

从基本构造上来讲，细胞都是由最外围的细胞膜（cell membrane）、半透明的液体——细胞质（cytoplasm）和细胞核（nucleus）所组成的（见图 1-1）。此三种构造在细胞中各担负不同的任务，彼此密切合作。

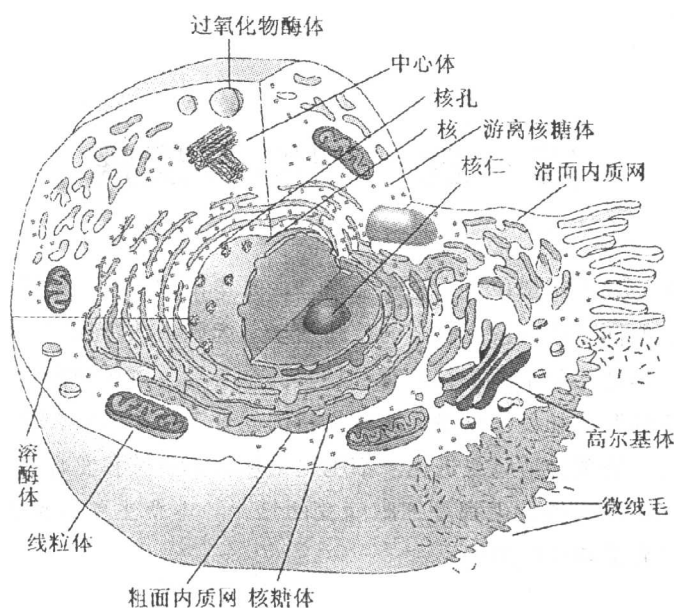


图 1-1 细胞基本结构模式

第二节 细胞膜与疾病

细胞膜是围绕细胞外表面、主要由脂类和蛋白质构成的一层膜性结构，其基本作用是维持细胞形状，保持细胞相对独立和稳定的内环境。此外，细胞膜还参与细胞的物质运输、信息传递、能量转换等多种功能，与细胞的新陈代谢、生长繁殖等重要生命活动密切相关。

一、细胞膜的组成

细胞膜的主要化学成分是脂类、蛋白质和糖类，此外还含有水、无机盐、少量的核酸和微量的金属离子等。

(一) 细胞膜脂类

生物膜上的脂类称膜脂，为连续的双分子层，构成膜的基本骨架。在细胞膜上可有 200 多种脂类，主要有磷脂 (phospholipid)、胆固醇 (cholesterol) 和糖脂 (glycolipid) 三种。

磷脂是膜脂的主体，是一种双亲性分子 (amphipathic molecules)，其一端亲水，一端疏水。亲水端是各种磷脂酰碱基，叫做头部，它们多数通过甘油基团与疏水端相连。疏水端是两条长短不一的烃链，叫做尾部，其中的一条烃链常含有一个或数个双键。不同细胞，膜磷脂所含碳氢链的长短、饱和度可有所不同。

细胞膜上的胆固醇为中性脂质，也含亲水头端和疏水尾端，但不如磷脂分子排列得整

齐有序,其极性头部以亲水羟基与磷脂分子的头部紧靠,尾部呈游离状插在磷脂分子尾部中间。通过这种影响,胆固醇对膜的稳定性发挥着重要作用。

糖脂是细胞膜上含量较少的一种脂类,位于细胞的外表层,约占脂双分子层的外层脂质分子的5%,为磷脂的衍生物,也是双亲性分子,由糖基取代磷脂头部的磷酸胆碱而成。糖脂的功能与细胞同外环境的相互作用有关。

(二) 细胞膜蛋白质

生物膜所含的蛋白质叫膜蛋白。膜脂质双分子层构成膜的基本骨架,而膜蛋白的含量、种类及分布决定了膜的主要功能,不同细胞的膜蛋白各有其特点。

膜蛋白具有多方面的功能,它们中有些是具有催化作用的酶,催化与膜相关的代谢反应;有些是运输蛋白,转运特殊的分子和离子出入细胞;有些是受体,接收和转导细胞外的化学信号;有些是连接蛋白,连接细胞骨架与相邻细胞或细胞外基质;有些则与细胞的运动、支持和保护有关。可见膜的大部分功能是由膜蛋白完成的,多种细胞膜功能的差异,关键在于所含蛋白质种类的不同。一般来说,功能愈复杂的膜,其上蛋白质的含量愈高。

(三) 细胞膜糖类

细胞膜糖类含量很少,只占膜重量的1%~10%。这些糖类物质覆盖在细胞外表面,以糖基的形式共价结合于膜脂和膜蛋白分子上。

糖脂和糖蛋白的糖基游离于细胞膜的外表,形成一层覆盖性的糖被,称为细胞被(cell coat)。细胞被在细胞膜表面具有保护作用,可防止细胞的机械性损伤,保护细胞免受消化酶的作用和细菌的侵袭。同时,它还与细胞的许多重要功能有关,例如,参与细胞与环境的物质交换、细胞识别、细胞增殖的接触抑制、细胞通信等。

二、细胞膜的功能

细胞膜具有多方面的功能,是细胞生命活动得以进行的重要基础,主要表现在物质运输、细胞识别与信息传递、细胞膜抗原与细胞免疫三个方面。

(一) 物质运输功能

细胞进行各种生命活动,就必须与外环境发生一定的物质交换关系,即细胞新陈代谢所需的各种物质不断地摄入细胞内,细胞内的新陈代谢产物及时地分泌或排出细胞外。这些物质交换过程都是通过细胞膜来实现的。

细胞膜的物质运输有多种机制,根据物质进出细胞的形式,可分为跨膜运输和膜泡运输两种方式。

跨膜运输是指物质直接通过膜的运输,是一些离子和小分子物质进出细胞膜的主要方式,包括被动运输(passive transport)和主动运输(active transport)。被动运输指物质通过细胞膜时,不需消耗细胞的代谢能量,顺其浓度梯度将物质从浓度高的一侧经细胞膜转向浓度低的一侧。它又可分为简单扩散(simple diffusion)、协助扩散(facilitated diffusion)和闸门通道扩散(gate channel diffusion)三种。主动运输指物质由低浓度一侧向高

浓度一侧逆浓度梯度和电化学梯度进行跨膜运输的方式,此过程要有能量供应,因此需要与某种释放能量的过程相偶联。主动运输过程所需的能量来源可由 ATP 直接供能,也可由离子梯度驱动力间接供能。

膜泡运输是某些特定的大分子,如蛋白质、多聚核苷酸和多糖等进入细胞的主要方式。这些大分子和颗粒物质不能直接通过跨膜而运输,而必须通过膜的一系列膜泡的形成、融合来完成,因此称为膜泡运输。相对而言,物质经过膜泡进入细胞称为入胞作用(endocytosis),反之物质从胞内出来称出胞作用(exocytosis)。

(二) 细胞识别与信息传递功能

细胞识别就是细胞通过膜受体对同种或异种细胞以及各种化学信号分子的认识和鉴别。

膜受体是镶嵌在细胞膜脂双分子层中的各种特异性的蛋白质,多为糖蛋白,也有脂蛋白和糖脂蛋白。膜受体有很强的特异性,能够选择性地与胞外的化学信号分子(如激素、生长因子、神经介质、药物及抗原)结合,从而产生相应的细胞效应。

细胞信息的跨膜传递是细胞间通信联系的主要方式,细胞分泌的化学信号分子,如大部分激素(除脂溶性的甾醇类激素外)和神经递质本身,并不进入细胞,只是将一种信号传递给相应的膜受体,膜受体通过信号转换使之成为细胞内的代谢调节信号,以诱发细胞对外界信号作出相应的生物学反应或调节细胞的活动。

就绝大多数组织的细胞来说,信号跨膜传递的分子机构可分为:cAMP 信号体系、甘油二酯、三磷酸肌醇和 Ca^{2+} 信号体系等。

(三) 细胞膜抗原与细胞免疫功能

细胞膜上除了上述的载体蛋白分子、受体分子外,还有一种作为细胞自身标志的蛋白类分子,它们多为镶嵌在细胞膜上的糖蛋白和糖脂,具有特定的抗原性,故称为细胞膜抗原(cell membrane antigen)。

细胞膜上有多种细胞膜抗原,其显著特征是它能刺激机体免疫细胞产生相应的抗体,如红细胞膜上的 ABO 血型抗原、人类白细胞膜上的 HLA 抗原等。它们在输血、器官移植和肿瘤研究中都有重要的意义。

三、细胞膜功能异常与疾病

细胞膜结构与功能的损伤将导致细胞乃至整个机体功能和结构紊乱,从而引起各种疾病。

(一) 细胞膜与肿瘤

各种肿瘤细胞都有细胞膜上黏连蛋白的缺失,失去了原来正常细胞与细胞之间的黏着作用,导致肿瘤细胞彼此之间的黏附性和亲和力降低,使肿瘤细胞易于脱落,浸润病灶周围组织或者通过血液、淋巴液转移到其他部位;而且,肿瘤细胞还可以合成新的糖蛋白。肿瘤细胞膜上的糖脂也会发生改变,主要是糖链缩短,糖基缺失。一些肿瘤细胞表面出现特异性抗原。另外,某些肿瘤细胞膜表面出现原有抗原的消失或异型抗原的产生。

(二) 受体蛋白缺损与功能不全

受体蛋白缺损与功能不全多数是遗传性疾病,由于基因突变导致膜受体的结构和数量改变。如丙种球蛋白缺乏患者的B淋巴细胞膜上,缺少作为抗原受体的免疫球蛋白,因此,B淋巴细胞不能接受抗原刺激分化成浆细胞,也不能产生相应的抗体,致使机体抗感染功能严重受损,患者常反复出现肺部感染。某些1型糖尿病患者由于细胞膜表面胰岛素受体数目减少,使胰岛素不能与细胞膜受体结合产生生物学效应,导致糖尿病的发生。重症肌无力症是由于体内产生了乙酰胆碱受体的抗体,占据了乙酰胆碱受体,封闭了乙酰胆碱的作用。该抗体还可以促使乙酰胆碱受体分解,使患者的受体大大减少,导致重症肌无力症。家族性高胆固醇血症患者是由于低密度脂蛋白(low-density lipid, LDL)受体缺陷,或因受体对LDL连接部位的缺失,或因受体有被小窝(caveolae)的缺失,影响LDL受体与LDL在细胞膜表面的有被小窝处结合,导致细胞对LDL的摄取障碍,结果导致血液中胆固醇含量比正常人高1倍,患者出现持续高胆固醇血症,未成年便发生动脉粥样硬化,患者多死于冠心病。

(三) 物质运输紊乱

物质运输紊乱也多是遗传性疾病,如胱氨酸尿症患者因细胞膜上相应的载体蛋白缺陷,造成转运功能降低,导致尿液中含有大量的胱氨酸,当尿液的pH值下降时,胱氨酸沉淀形成结石。肾性糖尿病是由于肾小管上皮细胞膜中转运糖类的载体蛋白缺失而致。

第三节 细胞器与疾病

细胞器是分布于细胞质内,具有一定形态,在细胞生理活动中起重要作用的结构。它包括:内质网、线粒体、高尔基复合体、溶酶体、微丝、微管、中心粒等。下面主要对细胞质中几种主要细胞器的基本结构和功能及其异常与疾病的关系作一介绍。

一、内 质 网

(一) 内质网的基本结构和功能

内质网(endoplasmic reticulum)广泛分布于各种细胞中,由单层膜围绕封闭呈囊状、管状和小泡状,在细胞质内形成一个三维的网状结构,多位于细胞核周围的细胞内质区域,其靠近核的一端常与核膜相连接。内质网有粗面内质网(rough endoplasmic reticulum)和滑面内质网(smooth endoplasmic reticulum)两种。前者有许多核糖体附着在其外膜上,后者表面缺乏核糖体附着,呈平滑状。

粗面内质网的功能主要是为负责蛋白质合成的核糖体提供支架,同时也进行新合成蛋白质的粗加工和蛋白质的转运。滑面内质网膜表面无核糖体附着,光滑平整,所以与蛋白质合成无关。其功能比较复杂,是一种多功能性结构。在滑面内质网膜上有合成脂质分子的酶,可合成磷脂和其他脂类。在肝细胞中,滑面内质网膜上的葡萄糖-6-磷酸酶可把肝糖原降解产生的葡萄糖-6-磷酸分解为磷酸和葡萄糖,然后将葡萄糖释放到血液中。肝细

胞的滑面内质网还含有与催化药物及有害代谢产物解毒的一系列反应有关的酶,如细胞色素 P450、NADH-细胞色素 C 还原酶等,能使一些脂溶性药物如巴比妥盐、致癌剂等,在肝细胞中经过氧化、还原、水解和结合等方式作用后毒性降低,易溶于水而排出体外。此外,滑面内质网还有许多其他功能。如哺乳动物的胃肠分泌细胞、胃壁细胞的滑面内质网丰富,可通过吸收 Cl^- 与 H^+ 结合生成 HCl 并排除胞外,从而调节细胞的渗透压。肝细胞的滑面内质网还参与胆汁的生成及促进胆汁分泌等。

(二) 内质网与疾病

内质网是细胞内重要的细胞器,其功能改变将对细胞产生深刻的影响,而且随着细胞的类型和细胞所处的生理状态的不同,内质网的数量、形态以及内含物等均可发生某些变化。

1. 遗传性外周神经疾病

许多与蛋白质构象有关的疾病都和内质网功能改变有关。正常情况下,总有少数蛋白质分子突变而导致蛋白质折叠缺陷,这些缺陷蛋白质分子通过降解而被清除。如果缺陷蛋白质分子未能被降解而在内质网中积累,以至于引起内质网的应激反应,就会引起疾病。某些遗传性外周神经疾病,如脱髓鞘病、海绵样脑病、克雅氏病和 Alzheimer 病等淀粉样沉积病,都与此有关。

2. 内质网与感染

在某些情况下,内质网可以把一些物质包封起来形成包含体。这些包含体可含有感染因子如病毒、细菌、蛋白质、糖类、脂类、色素或这些物质的不同组合,它们在内质网的囊腔内形成各种小泡。浆细胞中的罗氏小体 (Russell's body) 即为粗面内质网内储存的免疫球蛋白或糖蛋白的聚集体。

3. 内质网与肿瘤

粗面内质网的发达程度,可作为判断细胞分化程度和功能状态的一种形态指标。这一点在不同分化程度的肿瘤细胞中表现特别显著,如实验性大鼠肝癌,凡分化高、生长慢的癌细胞中,粗面内质网很发达;反之,在分化低、生长快的癌细胞中,粗面内质网很少。在人体肝癌细胞中也见到类似情况。可见肿瘤细胞粗面内质网的数量与肿瘤生长速度以及恶性程度之间存在着反比关系。

4. 内质网与肌肉的舒缩功能

肌细胞中滑面内质网以肌质网 (sarcoplasmic reticulum) 的形式存在,通过释放和摄取 Ca^{2+} 参与肌肉的运动, Ca^{2+} -ATP 酶为肌质网上存在的主要膜蛋白。肌质网释放 Ca^{2+} 于肌纤维丝之间,通过肌钙蛋白等一系列相关蛋白的构象改变和位置变化引起肌肉收缩。当肌肉松弛时,肌质网上的 Ca^{2+} 泵将 Ca^{2+} 摄入肌质网。在心力衰竭的心肌细胞和超负荷等引起心肌肥大的心肌细胞中都能观察到肌质网蛋白表达异常。

二、溶 酶 体

(一) 溶酶体的基本结构和功能

溶酶体 (lysosome) 是由单层生物膜包围、内含多种酸性水解酶类的囊泡状结构。溶

酶体所含的酶能催化、降解所有生物大分子,被视为细胞内的“消化系统”。目前已发现溶酶体内约含有 60 多种酶,其中主要包括蛋白酶、核酸酶、糖苷酶、脂肪酶、磷酸酶、磷脂酶及硫酸脂酶等,均属于酸性水解酶,这些酶在 pH 值为 5 左右的条件下处于最佳活性状态。在正常情况下溶酶体的膜对这些酶没有通透性,某些原因发生渗漏时,也由于酶在酸性环境才呈现最佳活性,可使细胞免受损害。

溶酶体的主要功能之一就是消化作用,通过其所含多种酶类来消除细胞中无用的生物大分子、衰老的细胞器以及衰老损伤和死亡的细胞,获得的降解产物提供细胞营养再利用。细胞的自溶作用 (autolysis) 是溶酶体的又一功能活动。细胞的自溶作用指在一定的调节机制下,细胞内溶酶体的膜自行破裂,释放出其中的水解酶,进而引起细胞自身的溶解、死亡,即整个细胞被释放的酶所消化。在某些正常机体的个体发育过程中,在器官和组织的重建和形成以及某些特殊生理活动中,溶酶体的自溶作用具有重要意义。例如,无尾两栖类在变态时蝌蚪尾巴退化,即是由溶酶体中组织蛋白酶的消化作用破坏尾部细胞而成。

(二) 溶酶体功能异常与疾病

1. 先天性溶酶体病 (inborn lysosomal disease)

先天性溶酶体病是由于基因缺陷使酶蛋白合成障碍,导致溶酶体缺乏某些水解酶,相应的作用底物不能降解而蓄积在溶酶体中,造成细胞代谢障碍而引起的疾病,也称蓄积性疾病 (deposition disease)。现已发现 40 多种先天性溶酶体病。例如,Ⅱ型糖原蓄积病 (glycogen storage disease type Ⅱ) 是最早发现的先天性代谢病。它是由于基因缺陷,肝细胞溶酶体内缺乏 α -葡萄糖苷酶,导致糖原无法被降解而大量蓄积在肝细胞和肌细胞的溶酶体内,使溶酶体越来越大,以致大部分细胞质被溶酶体所占据,导致细胞变性,器官功能受损。此病多见于婴儿,主要表现为肌无力、心脏增大、进行性心力衰竭等,患儿一般于两岁内死亡。

泰-萨氏病 (Tay-Sachs disease, 又称黑朦性先天愚型),也是由于基因缺陷使脑细胞溶酶体中己糖胺酶缺乏,不能降解糖脂分子,导致脑组织中蓄积了大量的神经节苷脂,超过正常人的 100~300 倍。此病多发生于儿童,在出生后 6~8 个月出现临床症状,一般在 2~6 岁内死亡。

此外,还有溶酶体内黏多糖降解酶缺乏而导致的黏多糖蓄积病 (mucopolysaccharidosis),其特征是黏多糖类在各种组织大量沉积,造成患者面容粗犷、骨骼变形、智能发育不全、内脏(肝、脾、心等)损害、角膜混浊等多种损害。

2. 矽肺 (silicosis)

矽肺是一种职业病,其形成原因与溶酶体膜破裂有关。当人吸入大量矽尘颗粒(二氧化矽, SiO_2)后,矽尘颗粒即被肺部的巨噬细胞吞噬,而巨噬细胞内的溶酶体不能分解消化这些颗粒,而是在溶酶体内形成矽酸。矽酸中的羧基与溶酶体膜上的受体分子形成氢键,影响溶酶体膜的稳定性,使大量水解酶和矽酸漏到细胞质中,使巨噬细胞自溶。由自溶细胞释放的矽尘颗粒再被健康的巨噬细胞吞噬,如此反复。巨噬细胞的不断自溶刺激肺成纤维细胞分泌大量胶原,形成大小不等的纤维结节,使肺组织弹性减弱、功能受损而形成矽肺。

3. 痛风 (gout)

痛风患者由于代谢障碍使大量尿酸在滑液腔和其他结缔组织间隙中沉积。这些尿酸可被中性粒细胞吞噬,并破坏溶酶体膜的稳定性,使溶酶体酶释放。释放到组织中的胶原酶腐蚀关节、软骨组织而产生炎症变化。

4. 类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis)

类风湿性关节炎的病因目前尚未完全阐明,但溶酶体与该病的发生有一定关系。某种类风湿因子(如抗 IgG)被巨噬细胞、中性粒细胞等吞入,引起溶酶体膜脆性增加,使溶酶体酶外逸而引起关节骨膜组织的炎症变化以及关节软骨细胞的侵蚀。

5. 肿瘤

溶酶体与肿瘤的发生有关。一些致癌物质可造成溶酶体膜损伤,使溶酶体酶外逸,损伤 DNA 的结构,导致细胞癌变。

6. 休克

在休克发展的过程中,由于组织缺血、缺氧、ATP 产生减少,而致溶酶体膜通透性增高,溶酶体酶外逸;同时,缺血、缺氧还引起细胞 pH 值下降,酸性水解酶(也包括磷脂酶、组织蛋白酶)活化,溶酶体膜裂解。溶酶体酶释放引起细胞和组织自溶,导致组织、器官功能障碍。因此,测定淋巴液和血液中溶酶体酶的含量,可作为休克时细胞损伤严重程度的定量指标。一般常以酸性磷酸酶、 β -葡萄糖醛酸酶和组织蛋白酶为测定指标。在休克的治疗中,用大剂量的皮质类固醇来稳定溶酶体膜可以提高休克患者的存活率。

三、线粒体

(一) 线粒体的基本结构和功能

线粒体 (mitochondria) 普遍存在于除成熟的红细胞以外的所有真核细胞内。细胞生命活动所需能量的 80% 由线粒体提供。电镜下,线粒体是由双层生物膜套叠而成的封闭性膜结构,两层膜将线粒体与细胞质隔离,并使线粒体内部空间分隔成两个内膜和外膜构成的线粒体支架。

线粒体是细胞的能量转换系统,能将食物中所含的能量经过氧化磷酸化方式转变成含高能磷酸键的 ATP,由此而释放的能量用于分子逆梯度的运转、纤毛颤动、肌肉收缩、核酸和蛋白质合成等。动物细胞中产生 ATP 的最主要原料是葡萄糖、脂肪酸和氨基酸等,能量转换生成中的三羧酸循环、电子传递及氧化磷酸化均在线粒体进行。没有线粒体的细胞(如成熟的红细胞)依赖无氧糖酵解提供 ATP。1 个葡萄糖分子通过无氧糖酵解只能产生 2 个 ATP,而经过线粒体有氧氧化却可产生 36 个 ATP,所以线粒体是细胞的高效产能细胞器。

(二) 线粒体功能异常与疾病

细胞内外环境的变化均可引起线粒体形态结构、大小、数目以及酶活性的改变,从而影响整个细胞的正常功能而导致病变。

1. 线粒体肌病 (mitochondrial myopathy)

线粒体肌病是肌细胞线粒体异常的疾病,由 Luft 于 1962 年最先报道,属于遗传性线

粒体缺陷所引起的疾病。其发生机制是由于骨骼肌线粒体缺少某种酶，引起线粒体基质的跨膜转运障碍、氧化磷酸化障碍或呼吸链障碍。

2. 克山病

克山病是一种心肌线粒体病，以心肌损伤为主要病变，曾对我国东北、西北、西南地区居民的健康造成很大危害。急性克山病患者的主要症状是心力衰竭，突然缺氧引起死亡。患者因缺硒导致心肌线粒体肿胀、嵴稀少和不完整，并伴有琥珀酸脱氢酶、ATP 合成酶和细胞色素氧化酶活性降低，从而影响电子传递和氧化磷酸化。

3. 线粒体 DNA 突变与疾病

由于线粒体 DNA 是裸露的，缺少组蛋白的保护，所以比核 DNA 更容易发生突变，并且不容易修复。突变可能发生在所有组织细胞中，包括体细胞和生殖细胞。由于线粒体 DNA 异常（突变、缺失、重排）引起的人类疾病有 100 余种，如 Leber 遗传性视神经病、帕金森病、非胰岛素依赖型糖尿病等，表现为呼吸链的电子传递酶系和氧化磷酸化酶系异常。

4. 线粒体与肿瘤

肿瘤组织中肿瘤细胞呼吸能力减弱，细胞内的线粒体数量相对减少，内膜嵴也减少，电子传递链酶系及 ATP 酶含量减少。对 Rous 肉瘤病毒的研究提示，线粒体的核酸和蛋白质合成系统对病毒的复制可能起重要作用，而且线粒体 DNA 突变也可能是细胞癌变的原因之一。

5. 线粒体与疾病治疗

线粒体上的一些组分，如细胞色素 C、辅酶 Q 和辅酶 I 等，可以用来治疗某些疾病。细胞色素 C 是生物氧化的一个重要的电子传递体，可作为组织缺氧的急救和辅助用药，如一氧化碳中毒、新生儿窒息、高山缺氧、肺功能不全、心肌炎及心绞痛等。辅酶 Q 用于治疗肌肉萎缩症、牙周病和高血压等，也是治疗急性黄疸型肝炎的辅助药物。辅酶 I 可用于治疗进行性肌肉萎缩症和肝脏疾病等。

第四节 细胞核与疾病

一、细胞核的基本结构和功能

细胞核 (nucleus) 是细胞进化的产物，原核细胞不具备完整的细胞核，真核细胞的遗传物质由核膜包裹才形成真正的核。细胞核的主要内含物是核酸和蛋白质，核外周有核被膜，核内还有一个蛋白质纤维组成的核骨架，它们共同维持核的形状、核内外物质交换、染色质以及染色体的空间位置。在分裂期，核被膜溶解，核骨架解聚，染色体浓聚固缩，然后每条染色体纵向分裂，此时核消失。当分裂完成，两个子细胞出现时，核又重新形成。

细胞核膜 (nuclear membrane) 是由脂类和蛋白质构成的膜性结构，它作为界膜将细胞内区分为核与质两个相对独立又有联系的功能区。染色质 (chromatin) 和染色体 (chromosome) 是细胞遗传信息的贮存形式，因此是细胞核中最重要的部分。染色质和染色体的化学本质同样是核酸和蛋白质，分别代表了细胞分裂间期和分裂期的典型存在形

式。在真核细胞的细胞周期中,遗传物质大部分时间是以染色质的形态而存在的。

细胞核是遗传信息储存、复制和转录的地方,是细胞功能及细胞代谢、生长、增殖、分化的控制中心。整套的遗传信息储存在细胞核内。在细胞分裂周期中,这些遗传信息可通过复制传递给下一代细胞;而且遗传信息表达时,带有指导蛋白质合成信息的 mRNA 以及在蛋白质合成中起重要作用的 rRNA 和 tRNA 都来自于细胞核。

二、细胞核与疾病

细胞核各结构间的协调关系以及细胞核在整个生命活动中起重要作用。如果细胞核的结构或功能受损,将导致严重的后果。

(一) 恶性肿瘤

肿瘤细胞核通常较大、不规则,表现为多形性和染色质增多。核被膜增厚并可出现小泡、小星状突起等,核仁数目增多。常规染色的肿瘤细胞中核仁深染并且增大,这反映了肿瘤细胞中活跃的 RNA 代谢。银染核仁形成区 (AgNOR) 染色技术是近几年发展的一项肿瘤研究新技术,AgNOR 可作为肿瘤研究的一种新指标,在良性或恶性肿瘤的鉴别,肿瘤的分型、分级,癌前病变的检测及预后等方面有重要应用价值。

(二) 遗传性疾病

由核内的遗传物质发生异常而导致的疾病称遗传性疾病,可分为基因病 (genetic disease) 和染色体病 (chromosomal disease) 两大类。基因病是由于基因变异而引起的疾病,可分为单基因病和多基因病。染色体病是指因先天性染色体数目异常或结构畸变而引起的疾病,可按常染色体和性染色体异常分为常染色体病和性染色体病,这些都是医学遗传学研究的主要内容。

(王保华)

参 考 文 献

1. 杨建一主编. 医学细胞生物学. 北京: 科学出版社, 2000: 58~193
2. 高文和主编. 医学细胞生物学. 天津: 天津大学出版社, 2000: 44~139
3. 唐康, 张均田. 内质网与阿尔采末病. 生理科学进展, 2001, 32 (4): 347~349
4. Kaprielian R, del Monte F, Hajjar R J. Targeting Ca^{2+} cycling proteins and the action potential in heart failure by gene transfer. Basic Res Cardiol 2002, 97 Suppl 1: 1136~1145
5. Graff C, Bui T H, Larsson N G. Mitochondrial diseases. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2002, 16 (5): 715~728