

微环境生理概论

张甫同 张文惠著



天马图书有限公司

微环境生理概论

张甫同 张文惠著

香港·天马

翻
印
必
究



版
权
所
有

微环境生理概论

著 者:张甫同 张文惠

出版发行:天马图书有限公司

香港上水新成路 123 号三楼

电话:(852)26706633

传真:(852)26701382

自费印刷交流

2003 年 6 月 初版

ISBN 962 - 450 - 293 - 5/D. 46070

内 容 简 介

作者根据自己的工作,尤其是在实验中发现的去甲肾上腺素、乙酰胆碱、氯化钙和氯化钾等,于一定条件下对蟾蜍心脏产生兴奋和抑制的双相作用,并进而通过大量相关实验探索其产生机理的基础上,提出微环境概念,以及后者与细胞活动调节整合的关系;同时参考热力学原理和酶学等最新研究成果,对激动剂和颀颀剂的传统概念及其与受体通道的相互关系,提出新的设想。本书适用于细胞生物学、基础医学各专业的教学和科研人员参考,也可供攻读神经分子生物学、生理学、生物化学和药理学等研究生作课外阅读材料。

代序

祝微環境生理概論付梓

見微而知著
釋異以衆同

癸未年秋齊易詳題



前 言

机体机能的调节,历来是生理学领域的重要课题。

Сеченов(1863)在《脑的反射》一书中,首先提出中枢抑制的概念,并将反射概念应用于人脑。因此反射就成为机体机能调节的重要方式。Bayliss 和 Starling(1905)根据促胰液素的发现,提出内分泌和激素的概念,开创了体液调节的新领域。从此,随着神经递质的发现,受体学说的推广应用,离子通道和“第二信使”概念的提出,对神经调节和体液调节机理的认识越来越深入。到如今已报道的各类各型受体和各种各样离子通道,不完全统计其总和近百种,而且大有上升之势。

问题是,为数相对少得多的神经递质和激素,与如此众多的受体和通道之间,究竟如何发挥作用从而对细胞的兴奋和抑制进行调控的?细胞、组织和器官自身产生的适应性反应又是如何整合的?换言之,作用不一的神经、体液和自身调节诸因素,同时作用于被控细胞的情况下,该细胞此时将如何反应?是什么规律在起作用?

卅多年来,作者利用经典的神经递质去甲肾上腺

素和乙酰胆碱,在离体蟾蜍心脏、离体小鼠输精管和十二指肠段、以及清醒家兔虹膜平滑肌上,对两者的作用以及相互关系,进行了一系列量-效分析,根据不断观察、逐步探索获得的实验结果,从而提出微环境概念(第一和第二章)。近年来,在系统总结上述结果和讨论、反复思考和逻辑推理、以及进一步学习相关理论进展的基础上,对传统的激动剂和颞颥剂概念及其作用原理,提出我们的设想;为了进一步寻求更多的实验旁证,以支持上述概念和设想,有针对性地查阅最新的有关文献资料,作了适当和必要的补充(第三章)。最后根据微环境与细胞活动调节和整合的关系,用以解释细胞适时发生兴奋或抑制的规律,同时说明其生理意义(第四章)。只因作者才疏学浅,片面或错误的内容在所难免,望有关专家、同道和读者给予批评指正。

本书(1998年)初稿,承王志钧教授和齐易详教授审阅和提出修改意见。2002年修改稿和2003年修改二稿,又承齐易详教授再次审阅和修改,并以题字代序。在此深表感谢。

作 者

2003年6月

作者简介

张甫同,男,江苏昆山张浦人,1933年12月19日生。1954年结业于上海第一医学院生理生化中师专科班。毕生从事生理学教学和研究工作。61~62学年在上一医生理学教研室进修。皖南医学院生理学副教授,发表论文30余篇,94年7月退休。

张文惠,女,河北天津人,1934年9月26日生。1953年9月参加工作,62年毕业于安徽医学院医疗系。皖南医学院生理学副教授,发表论文20余篇,95年4月退休。

目 录

第一章 什么是微环境？	1
第一节 微环境问题的提出	1
一、内环境概念及其历史意义	
二、细胞局部功能障碍可导致病态	
三、细胞局部环境变化与细胞活动改变	
第二节 微环境的基本概念	12
一、微环境一词的由来	
二、综合浓度效应的含义	
1、激动剂、拮抗剂对相应受体作用的相对性	
2、神经递质在受体水平的交互抑制作用	
3、神经营养性物质的重要作用	
三、微环境(microenvironment)概念	
第三节 微环境的一般特征	46
第二章 微环境的物质基础	52
第一节 综合浓度效应的物质基础	52
一、乙酰胆碱的多能激动作用	
1、乙酰胆碱低浓度时的强心效应	
2、乙酰胆碱对心脏的典型抑制作用及其分析	
3、高浓度乙酰胆碱对心脏的双相作用	

二、多种化学物质对 α 受体的激动与颤颤

1、去甲肾上腺素双相作用的再分析

2、激动 α 受体的多种化学物质

3、多种有机物对 α 受体的颤颤

第二节 细胞敏感部位的物质基础…………… 94

一、骨骼肌运动终板 N 受体结构的启示

二、关于受体 - 通道分类的建议

1、门控类通道受体

2、整合类受体 - 通道

3、营养类酶耦联受体

三、植物性神经系统功能的整合意义

1、兴奋型和抑制型胆碱能受体 - 通道

2、兴奋型和抑制型肾上腺素能受体 - 通道

第三章 微环境物质作用原理的探讨 … 140

第一节 激活与失活的基本概念 …………… 142

一、激活机制的进展和运用

二、失活的基本概念

第二节 能量来源和转化的基本规律 …… 149

一、细胞活动的能量来源

二、反应能和内在活性

第三节 设想的旁证 …………… 153

一、设想的演变

二、有力的旁证

1、神经活性物质对 N_2 受体敏感性的影响

2、电压门控通道的细胞内调控

3、甘氨酸和胃泌素分别作用的受体

4、激动剂与颉颃剂作用的位点

第四章 微环境与细胞活动的调整 171

第一节 微环境调整的类型 171

一、互动促进式微环境调整

1、腺垂体细胞的发育和分泌

2、卵细胞的生长、分裂与成熟

3、乳腺的发育和分泌

4、甲状腺细胞的自身调节与整合

二、升降启止式微环境调整

1、心室肌细胞活动的调整

2、平滑肌细胞活动的调整

3、骨骼肌细胞活动的调整

4、胰岛素细胞活动的调整

第二节 神经细胞活动的微环境调整 206

一、神经细胞反应性微环境的基本构成与调整方

式

二、神经细胞微环境的可塑性

- 1、可塑性与营养性微环境
- 2、神经生长因子与突触的进行性更新
- 3、长时程增强

三、神经细胞微环境的复杂性

- 1、突触前膜受体与相应物质构成的微环境
- 2、神经胶质细胞对神经细胞微环境的作用
- 3、神经细胞与激素和免疫调节物构成的微环境

展望 225

第一章 什么是微环境？

第一节 微环境问题的提出

一、内环境概念及其历史意义

人体和其他机体的体内细胞，浸浴于组织间隙液和体腔液之中，即细胞外液是体内细胞的生存环境，Bernard(1865)称细胞外液为机体内环境，简称内环境。内环境为细胞进行正常新陈代谢和各种生理活动的必要条件，也是机体进行正常生命活动的基础。因此，细胞外液的理化因素，如渗透压、酸碱度、离子浓度和比例、营养成分和氧分压，以及恒温动物的温度等，必须保持稳定。但是，这种稳定是相对的，是在不断转换过程中维持的动态平衡，Cannon(1929)称这种动态平衡的状态为内环境稳态，简称稳态。稳态的维持，是依靠机体各种功能系统，如血液、循环、呼吸、消化和排泄等系统的正常活动，在神经系统等调节下相互配合，相互协调而共同实现的。例如当大量饮水(或出汗)后，血浆晶体渗透压因水的吸收(或排出)而较正常降低(或升高)1~2%时，虽然尚未超过其正常范围，就可使位于视上核附近的进化产生的对其特别

★微环境生理概论★

敏感的渗透压感受器产生抑制(或兴奋),进而使视上核神经细胞合成和释放入血的抗利尿素减少(或增加),因此血液循环中的该激素可促进远曲小管和集合管对水的通透性这一作用相应的减弱(或增强),结果肾对水的重吸收减少(或增多)而形成的尿量增多(或减少),以排出多余(或保留较多)的水份,使血浆晶体渗透压升高(或降低)至原来的水平。

如果某一系统的主要器官,由于种种原因引起功能障碍而发病,当其未能及时治疗或有效控制而逐渐加重时,将导致内环境失衡而进一步恶化,甚至危及生命。例如肺炎患者,当其发生肺功能不全,不能及时充分地吸进氧和排出二氧化碳时,可导致低氧血症和呼吸性酸中毒;肾病患者,当其发生排泄功能不全,不能相应有效地排酸保碱、及时排出尿素等代谢产物时,则可导致代谢性酸中毒和高氮质血症……均可使病人出现昏迷,甚至死亡。所以长期以来,内环境理论对医学实践和医学基础理论研究,均有促进和指导意义。众所周知,水、电解质和酸碱平衡紊乱,是内、外、妇、儿等临床各科经常遇到的问题,尤其是处理危重和急救病人时,能否及时发现和正确判断往往是治疗成败的关键。对组织学和胚胎学、生理学、生物化

学、药理学、病理生理学,以及微生物学和寄生虫学等各基础医学学科而言,离体标本的灌注和灌流,以及组织和细胞的培养等,常用的实验研究方法,其关键的步骤是必须采用各种适应其生存和活动的生理盐溶液或培养液,并给予恒温和通氧等相当于内环境稳态的条件,以维持其正常新陈代谢和功能活动,才能供较长时间的观察、分析和记录等。

二、细胞局部功能障碍可导致病态

问题是对机体局部组织的细胞而言,从分化和特化了的各种感受细胞,到具有调节功能的神经细胞和内分泌细胞,以及骨骼肌、心肌、其他各类功能的腺体和平滑肌等效应细胞,传统概念的内环境相对稳定,对维持其正常新陈代谢、兴奋性和功能特性是非常重要的,而对其兴奋或抑制的产生则影响不大。因为一方面在内环境相对稳定时,上述细胞在相对静息状态和原来活动水平的基础上,转变为活动状态和活动增强的反应称兴奋,或者转变为相反的反应称抑制,除感受细胞与相应刺激的触发或撤除有关外,其他细胞的兴奋或抑制,主要是受神经、体液和自身调节等多种因素相互作用于细胞的结果;另一方面,在机体正常安静时,细胞兴奋或抑制活动过程发生的某些离子

进出细胞、气体代谢和能量等微量变化,既不影响细胞自身的后继活动,亦不对整体而言的内环境稳态产生明显的影响。反言之,若局部细胞的功能变化、甚至受损,或细胞局部调节机制的改变、甚至障碍,均可导致机体有关功能异常而出现病态,但此时传统概念的内环境活跃部分——血浆,其理化因素可以尚无明显改变的迹像。例如:

常见的心脏早搏,至今其发生的机制仍不十分肯定,可能因为心脏局部受冠心病、心肌炎和高血压等各种病变,对心肌的机械、化学和电刺激,诱发激动返折和触发活动所致,但也可见于无心脏病和完全健康的人;除了在身体缺钾时,可因心肌局部低钾导致异位起搏点兴奋性升高,从而易发早搏的患者外,相当多频发早搏的患者,在发作时其血钾浓度一般仍在正常范围之内。

少见的重症肌无力患者,在眼肌型或没有涉及呼吸肌而影响呼吸功能时,对内环境稳态并无影响,不仅一般的生化项目检查如血清钙和磷酸盐等浓度正常,而且与本病有密切关系的特别检测,如血中乙酰胆碱含量和胆碱酯酶活性等的测定,都在正常范围以内;研究发现,其病变位于神经-肌接头的接头后膜

受体,因自体免疫机制使该受体降解速度增加,合成速度降低而减少所致。

还有,以黑质与纹状体通路中多巴胺能神经元的退变和消失为主而发生的帕金森氏病,当早期以轻度震颤为主而肌强直不甚明显时,血液的常规检查和一般生化项目检查,通常难于发现有何异常,就是与病因有关的其尿中所排出的多巴胺代谢产物高香草酸,与正常也无明显差异;肌强直加重时,虽然其血清中 Mg^{2+} 含量常比对照组低,但仍在正常值低限内,同时以痉挛为主的疾病如扭转性痉挛等也如此,故无特异性诊断价值。

三、细胞局部环境变化与细胞活动改变

作者和同事们的一系列实验,均在相当于实验标本细胞的内环境相对稳定状态的条件下,微量改变某一激动剂时,可在同一标本上产生兴奋或抑制两种反应,其最低起效浓度称阈浓度相差 $10^{-n}(\geq 2)$ 倍;为作用功能相反之受体产生的生理作用,而非毒性作用。例如:

肾上腺素和去甲肾上腺素在一定条件下,对蟾蜍心脏可产生抑制作用。蟾蜍心脏为按照 Straub 氏法制备的蟾蜍离体心脏标本的简称,以两栖类用 Ringer