

北京工业大学研究生创新教育系列著作



工程生理学

主编 吕岫华



科学出版社

北京工业大学研究生创新教育系列著作

工程生理学

主 编 吕岫华
副 主 编 马雪梅 盛 望

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

工程生理学是随着生物医学工程学科的诞生而形成的一门专业基础课程,它是医学生理学的延伸和拓展,通过学习工程生理学,为后续专业课程的学习和毕业论文等课题的研究,奠定良好的医学知识。

本教材除了细胞组织及各系统的基本生理功能外,还涉及环境与健康、营养与健康、脑科学、运动医学、人工心脏、呼吸机、透析疗法、康复工程等与生物医学工程专业密切相关的医学内容。学生能在学习生理知识的同时,更加明确专业研究的内涵和与健康关系的重要性。

本教材适用于理工科院校生物医学工程专业研究生使用;同时也可以作为本科生的教学参考书及从事临床相关专业的研究生、医务工作者的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

工程生理学 / 吕岫华主编. —北京: 科学出版社, 2017.3

(北京工业大学研究生创新教育系列著作)

ISBN 978-7-03-051814-9

I. ①工… II. ①吕… III. ①人体生理学 IV. ①R33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 030511 号

责任编辑: 王 超 胡治国 / 责任校对: 郭瑞芝

责任印制: 张 伟 / 封面设计: 陈 敬

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>

北京中石油彩色印刷有限责任公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017 年 3 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2017 年 3 月第一次印刷 印张: 20

字数: 480 000

定价: 59.80 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

目 录

第一章 绪论	1
第一节 工程生理学的概念与研究内容	1
第二节 工程生理学研究的方法和意义	3
第三节 工程生理学的实际应用与发展趋势	4
第二章 细胞与组织	7
第一节 细胞的基本知识	7
第二节 细胞的基本功能	17
第三节 细胞的凋亡与衰老	25
第四节 人体的基本组织	39
第三章 神经系统与脑科学	53
第一节 神经系统基础	53
第二节 脑科学的概念及研究范畴	78
第三节 脑疾病的基础知识	87
第四节 生物医学工程在脑科学研究中的应用	102
第四章 运动系统与运动医学	106
第一节 运动对人体生理机能的影响	106
第二节 运动健身生理学基础知识	115
第三节 运动训练中的特殊生理学基础	117
第四节 骨科与生物力学	119
第五章 环境与健康	124
第一节 内环境及稳态	124
第二节 外部环境对机体的影响	125
第三节 血液生理基础	127
第六章 循环系统与人工心脏	135
第一节 循环系统的组成和结构	135
第二节 心脏的生物电活动	143
第三节 心脏的泵血功能	151
第四节 血管生理	157
第五节 心血管活动的调节	166
第六节 器官循环	174
第七节 脉搏波的概念及临床应用	177
第八节 人工心脏	181
第七章 女性生殖系统生理学	188
第一节 女性一生各时期的生理特点	188

第二节 卵巢的功能及其周期性变化	191
第三节 妊娠、分娩与泌乳	198
第四节 妊娠高血压	202
第八章 呼吸系统与人工呼吸机的应用	206
第一节 呼吸系统的形态与结构	206
第二节 呼吸系统的生理功能	208
第三节 缺氧对人体的危害	220
第四节 人工呼吸机的应用	222
第九章 营养与健康	225
第一节 消化系统的基本组成	225
第二节 消化系统的基本生理功能	226
第三节 特殊人群消化系统的特点	233
第四节 营养与健康	235
第十章 肾脏功能与透析疗法	239
第一节 肾的组成结构和肾血流量	239
第二节 肾脏的功能	239
第三节 肾脏功能衰竭与透析疗法	245
第十一章 内分泌系统	260
第一节 概述	260
第二节 甲状腺	261
第三节 脑垂体	262
第四节 肾上腺	263
第五节 胰岛	264
第六节 胸腺	265
第七节 性腺	265
第八节 弥散神经内分泌系统	266
第九节 内分泌系统疾病	267
第十二章 康复医学与康复工程概述	271
第一节 康复工程和辅助技术	272
第二节 辅助技术产品和康复服务	273
第三节 辅助器具及计算机的人-机界面	276
第四节 远程康复概述	278
第十三章 生物医学工程与临床	282
第一节 远程医疗	282
第二节 生物医用材料	287
第三节 人工器官	296
第十四章 附篇 诺贝尔生理学/医学奖简介	306
参考文献	316

第一章 绪 论

人类在长期与疾病做斗争的过程中,观察、体验、总结积累起关于人体正常机能的知识,并形成人体生理学的概念。要认识疾病的病理变化必须首先弄清人体正常生理机能;反过来,认识了人体正常生理机能之后,可以更好地促进临床医学及相关学科的进步。

生物医学工程学是从 20 世纪 50 年代开始,随着电子学、材料学、工程力学、信息科学和电子计算机等多种学科的进步并广泛应用于医学和生物学领域,而形成和迅速发展起来的一门边缘学科。它运用生物科学、医学科学和工程科学的原理、技术和方法研究各种生物的结构等内容。

《工程生理学》是生物医学工程专业研究生的一门必修专业基础课,是学习临床医学概论、生物系统建模与仿真、心血管动力学、医学传感器原理及测量、医学仪器及设备、医学检验分析仪器、生物医学信号处理、医院信息系统、远程医学、医学成像技术、医学图像处理、医学超声学、生物医学材料等课程的基础,也是生物医学工程课程体系的重要组成部分。

第一节 工程生理学的概念与研究内容

一、工程生理学的概念与研究内容

1. 概念 《工程生理学》是随着生物医学工程专业的诞生而逐渐形成的一门专业基础课程,既是医学生理学的一个分支学科,又是医学生理学的进一步延伸,它是结合生物医学工程学的需要来研究人体组织结构、功能活动及其本质、规律、内在联系、相互关系、调节和控制机制的一门学科。

2. 研究内容 人体是一部黑箱式的仪器,而且其复杂程度和精细程度是世界上任何一部人类发明的仪器所无法比拟的。因此《工程生理学》在普通医学生理学的基础上,重点研究人体在特殊情况下的生理学内容,包括细胞生理学的凋亡与肿瘤、神经系统与脑科学、运动系统与运动医学、血液流变与血流动力学、循环系统与人工心脏、女性生殖系统生理学、生理系统建模与仿真、失重生理及康复基础等内容。目的在于为生物医学工程学的应用基础性研究打下坚实的医学基础。

二、工程生理学与医学的关系

工程生理学的形成和发展与医学密切联系,在临床实践中对人体的一般观察,积累了关于人体生理功能的许多知识,更通过对于人体和动物的实验分析研究,进一步深入探索这些生理功能的内在机制和相互关系,逐渐形成关于人体和动物机体功能的系统性理论科学。医学中关于疾病问题的理论研究是以人体生理学的基本理论为基础,同时,通过医学实践又可以检验理论基础是否正确,并不断以新的内容和新的问题丰富生理学理论和推动

生理学研究, 因此, 生理学是医学的一门理论基础科学。

1. 工程生理学对临床医学的影响 工程生理学是以剖析生命现象的机制为目的的一门自然科学, 而临床医学则是以对人类的疾病进行诊断、治疗及预防为目的的应用科学。疾病就是机体在一定条件下受病因作用后, 其维持生命的稳态调节紊乱而发生的异常生命活动过程。人如果是健康的, 即使稳态受各种环境因素的影响有暂时的紊乱, 由于是在自动调节范围之内, 这种紊乱是可以恢复正常的。这种恢复过程是机体维持稳态的表现, 而对疾病来说则为自然治愈。如果致病因素强大, 机体不能通过自身的调节能力维持稳态, 便表现出患病症状。此时, 必须施加干预以帮助机体恢复稳态, 这就是治疗。

工程生理学, 是正常人体的运行状态。它是临床医学的基础。只有了解正常, 才能诊断异常, 并且运用治疗的手段使疾病状态转为生理状态。临床中有许多疾病(冠心病)是可以通过预防的手段, 使其不进入临床治疗阶段的, 运用预防的手段使机体处于正常的生理阶段, 是目前比较倡导的一级预防(一级预防亦称为病因预防, 是针对致病因素的预防措施, 分为针对环境的措施和针对机体的措施。这一阶段疾病并未发生, 但某些危险因素已经存在)。因此坚实的基础医学知识, 对熟悉不同临床专业工作的主要特点及内容, 以及紧紧跟踪临床医学新进展, 具有非常重要的实际意义。

2. 临床医学对工程生理学的影响 工程生理学和临床医学是相辅相成的, 工程生理学是临床医学的基础课程, 也是病理、病理生理的基础, 受电子学与计算机技术等自然科学中发展最迅速的尖端技术驱动, 医学影像设备及诊断技术向数字化方向迅猛发展。与此同时, 在医学影像学发展的各阶段, 都会对与之密切相关的其他临床学科产生重要的甚至是划时代的影响。就在 10 年前, 我国的 X 线摄影还基本处于自动控制摄影技术上。关键点仍在普通 X 线的摄影及相关投照体位的显示、暗室技术、多幅相机及自动洗片机等方面, 如今 CR、DR、旋转 DSA、平板 DSA、数字或干式激光打印等正在得到广泛应用。CT、MRI 技术的每一次进步更是影像医学发展的里程碑。

(1) 心脏成像是 CT 临床应用划时代的突破, 能对运动脏器的解剖细节、冠状树的分支、斑块及内支架结构进行细微观察和病变诊断。

(2) 三维重建: 对创伤性病变的三维重建更便于了解骨折的位置、程度, 尤其是隐匿性骨折和脱位。对肿瘤的三维重建技术可一目了然肿瘤的整体轮廓、形态及与四周组织器官的关系。对血管的三维重建取得了突破性进展。

(3) CT 仿真内镜成像达到类似纤维内镜的效果。

(4) 多期扫描: 可进行平扫、动脉期、平衡期、静脉期四期扫描, 对鉴别诊断非常有利。

3. 影像学的发展对医学的影响

(1) 对医学基本理论的影响: 由于医学影像学的迅速发展, 新技术、新设备不断引进, 猛烈地冲击着临床医学甚至基础医学的理论与实践, 可以说已经是 5 年左右就必须改写教科书的程度。如临床放射学的广泛应用及各种新技术的开发使传统教科书中很多疾病的诊断治疗方法须做重大修改。脑与心肌的灌注成像可直接显示缺血的脑或心肌存活状况, 亦须彻底修改传统的治疗方案。另外, fMRI 皮层功能定位研究已发现了传统的解剖学与生理学不了解, 甚至描述不清的反射路径等。

(2) 对应用领域的影响: ① 中枢神经系统: 对卒中性疾患可提早到 2 小时做出诊断, MRI 检查, 并提出“缺血半暗带”的概念。对脑肿瘤、癫痫的研究亦有突破性进展。② 心

脏检查: CTA 可显示 DSA 及 MRA 均不可直接显示的软斑块, 甚至可以显示小于 0.16mm 的软斑块。有可取代 DSA 作为冠状动脉检查的“金标准”。另外, 对心肌灌注成像、心腔成像, 心脏功能分析等也显示出了前所未有的卓越功能。

总之, 医学影像学正以前所未有的速度向“大”和“小”方向发展着, 即数据量越来越大, 成像速度越来越快; 成像对象越来越小, 由器官到组织, 进而发展到分子水平的纳米分子影像学, 包括数据治理、存储等, 都对我们提出了很多挑战性课题。

第二节 工程生理学研究的方法和意义

随着现代科学技术的进步, 多学科相互渗透、相互交叉, 工程生理学的研究方法有了很大的发展空间, 其研究的方面也深入到不同但相关的三个层面。

1. 整体水平的研究 人体是一个极其复杂的有机整体, 构成这一整体的各器官、组织、系统之间, 不仅互相联系、互相影响、互相依赖, 同时它们又是相互配合、相互制约, 从而保障整个机体生命活动在内外环境的变化过程中, 能够正常、和谐、有序地进行。

生物体是一个完整的有机体, 机体的十大系统都是在神经、内分泌系统的直接或间接的调控之下完成生理功能, 因此以完整的有机体作为研究对象, 进行观察和分析在各种不同生理条件下器官系统之间的相互联系、相互协调的规律, 以及内外环境变化对机体功能活动的影响, 就是整体水平的研究。

2. 器官系统水平的研究 人体是由许多不同的细胞所组成, 而不同的细胞和其间质形成了组织, 结构相似或功能相近的组织就形成了一个器官及一个系统, 不同的器官系统都各司其职, 担负着各自重要的生理功能。要了解某一器官系统水平的功能状态、调节机制、影响因素就是器官系统层面的研究内容。

3. 细胞分子水平的研究 众所周知, 细胞是构成人体最小的结构和功能单位, 而细胞又是由许多的生物大分子所组成, 这些生物大分子又是特定基因转录表达的产物, 因此, 从细胞分子水平上来研究细胞生理功能及构成细胞的生物大分子的理化及生物学特性是现代细胞生物学的内容, 但是从本质上来说, 仍然属于广义生理学的范畴。

工程生理学是一门实验性较强的学科, 虽然将其研究层面在理论上分为三个不同的水平, 但在实际应用过程中它们之间并不是孤立存在, 而是互相联系、互相补充、互相完善。只有将三个不同层次的研究有机结合起来, 才能真正揭示人体生命活动的本质。

实际上工程生理学的研究方法, 在某种程度上来讲, 也为生物医学工程学的研究提供了可以借鉴的重要手段。如果我们要研发一种可供介入治疗用的器械, 必须了解机体整体功能状态, 同时还要知道该器官系统的组织结构特点, 更重要的是还要深入研究对细胞的影响及众多因子的调控机制, 有利于疾病的诊断、治疗和康复。就人工器官对机体而言, 既要考虑生物材料的组织相容性, 又要考虑器官的生物学效应。可以肯定的是, 与分子生物学相结合, 加强细胞和分子水平的研究, 是工程生理学发展的一个重要趋势。

在掌握工程生理学基本内容的前提下, 融汇生理学与其他学科相互交叉、辉映的内容, 变通地应用到分析和解决实际问题中; 同时培养不断获取工程生理学新进展和新研究方法等的自学能力。

第三节 工程生理学的实际应用与发展趋势

一、工程生理学是生物医学工程的基础

工程生理学不仅是生物医学工程的基础,而且二者之间是互相影响、互相促进。利用多学科交叉的优势来揭示人体的奥秘,是 21 世纪生物医学工程的一个主攻方向;同时,微创手术、健康监护、介入学、远程医疗等正在成为新的研究领域,充分说明了现代工程生理学的进步是和生物医学工程学的发展密不可分的。

生物医学工程学的应用基础研究,导致了如 X 线计算机断层扫描(XCT)、磁共振成像(MRI)、超声成像等大量新型临床诊断用的影像学设备的出现和普及;种类繁多的激光和电磁治疗设备提供了新的治疗和外科手术的手段,并推动了家庭保健的开展;人工心脏、人工起搏器、人工心脏瓣膜即将挽救和维持心脏病患者的生命;人工肾、人工晶体、人工关节和功能性假肢等已广泛用于伤残人的康复和功能辅助。这些成果的应用和推广不仅提高了诊断率、降低了误诊率,而且从根本上,降低了死亡率,同时也推动了康复医学的发展,改变了以往的医学模式。

二、生物医学工程的发展趋势

生物医学工程崛起于 20 世纪 60 年代。其内涵为:工程科学的原理和方法与生命科学的原理和方法相结合,认识生命运动的规律,并用以维持、促进人的健康。它的兴起有多方面的原因,其一是医学进步的需要;其二则是医疗器械发展的需要。四十多年来,生物医学工程已经深入于医学,从临床医学到医学基础,并深刻地改变了医学本身,而且预示着医学变革的方向。可以说,没有生物医学工程就没有医学的今天。另一方面,生物医学工程的兴起和发展不仅推动了医疗器械产业的发展,而且使它发生了质的改变,最根本的是,将使用对象和使用者及医疗装置看作是一个系统整体,强调其间的相互作用,进而用系统工程的观念研究发展所需要的医疗装置,实现预定的医疗目的。

生物医学工程学科是一门高度综合的交叉学科,这是它最大的特点。所谓交叉学科是指由不同学科、领域、部门之间相互作用,彼此融合形成的一类学科群。从学科发展的历史长河来看,新学科的产生大都是传统或成熟学科相互交叉作用产生的结果。而且,生物医学工程所指的学科交叉,不是生物医学同哪一个工程学科分支的简单结合,而是多学科、广范围、高层次上的融合。近年来,高分子材料科学、电子学、计算机科学等自然科学的不断发展,极大地推动了生物医学工程学科的发展。此外,生物医学工程学科所涉及的领域非常广泛。可以说,有多少理工科分支,就会产生多少生物医学工程领域,这种多学科的交叉融合涉及所有的理工学科和所有的生物学和医学分支。这样一来,当任何一个学科取得突破进展时都能影响到生物医学工程的发展,使其发展的速度异常迅速。

发达国家生物医学工程的现状:在美国及欧洲等经济发达国家或地区,早在 20 世纪 50 年代就指出生物医学工程的重要性,基于其强大的经济、科技实力,经过近半个世纪的努力均取得了各自的成果。如今,这些国家在生物医学工程方面处于世界前列。但是面对当今科技飞速发展的新形势,他们仍在想尽一切办法努力前进。在美国,许多著名大学根据自身条件和生物医学工程学科的特点及社会需要采用各种方式积极推进“学科交叉计

划”。这样一来,生物医学工程在这一有利条件下迅速发展,朝向以整合生物、医学、物理、化学及工程科学等高度交叉跨领域方向发展。这种发展方向既促进了传统性专业的提升,又为逐步形成新专业创造了条件。另外,美国政府因认识到 21 世纪生物医学工程对促进卫生保障事业发展具有极大的重要性,急需扭转美国生物医学工程领域研发工作群龙无首的分散局面,美国第 106 届国会于 2000 年 1 月 24 日通过立法,在国立卫生研究院内设立了国家生物医学成像和生物工程研究所,规定由该所负责对美国生物医学工程领域的科研创新、开发应用、教育培训和信息传播等进行统一协调和管理,促进生物学、医学、物理学、工程学和计算机科学之间的基本了解、合作研究及跨学科的创新。这也大大推动了美国的生物医学工程学科的发展。

我国生物医学工程发展潮流将以以下三个方面作为重点。

1. 面向大多数 生物医学工程技术的发展应以大多数人的卫生保健需要为目标。我国人口众多,大多数分布在缺医少药的农村地区。发展我国的生物医学工程必须从这一基本事实出发。例如,目前国内外人工心瓣均以机械瓣为主,主要原因是生物瓣在人体内会钙化,平均寿命约为 8 年。然而,装上机械瓣以后需要长期服抗凝药,且需经常接受医生的指导和监督。这对于发达国家来说可能问题不大,但对于我国广大农村来说,问题却不小。一是对农村患者的药物供应和医学指导很难保证,二是长期服用抗凝药将是一大经济负担,三是农村患者心理状态和生活习惯的障碍。鉴于此,对于我国的生物医学材料学来说,生物材料抗钙化问题的研究和具有抗钙化能力的新型生物瓣的研制应当是我国人工心瓣发展的主要方向。

2. “自力更生”是发展我国生物医学工程的指导思想 改革开放以来,出现了一股引进热和仿造热,生物医学工程领域也不例外。对外开放,是为了发展我国经济,引进和仿造,是为了壮大我们自己,更好地自力更生。这一原则,对于中国的生物医学工程事业来说,至为重要。

从自力更生出发,引进国外生物医学工程的先进技术应当:①谨慎选择,选择适合我国国情的项目,或者是研究工作之必需,而不是越先进越好,更不能追求短期经济效益;②在消化国外先进技术的基础上,通过自己的研究工作,把它和我国已有的技术和产业基础相结合,变成我国条件下可以实现生产的新技术。在这方面,我国人工心瓣从无到有的发展即为一例。国产人工心瓣(机械瓣)是从引进、仿制开始的,经过我国生物医学工程工作者和医学工作者的共同研究,在设计上做了改进,并与工厂相结合,形成了相当规模的生产能力。到目前为止,国产机械瓣应用于临床已超过 5000 例,1000 例以上做了长期随访。结果表明在早期死亡率、心功能恢复等方面均已达到国际水平。我国超声医学工程技术的进步则是这一方面的又一例证,目前国产 B 超装置的技术性能已经不亚于国外同类产品。这些成果都是立足于自力更生而取得的。

3. 把握现代科学技术发展的趋向,充分发挥综合的优势 在各分支领域不断深化的同时,各学科分支日趋综合。现代高技术大多是多种技术综合的结果。据此,则发展我国生物医学工程的技术路线应该、也只能是充分发挥多学科、多种技术的综合作用,以先进的系统设计弥补我国基础工业和基本技术的不足,发展既符合我国医疗卫生事业急需,又适合我国现有工业和技术基础的生物医学工程技术和装备。在这方面,我们有不少成功的先例。例如,清华大学生物医学工程研究所运用生物力学原理,综合光、机、电和现代计算机技术,在人工心瓣流体力学功能和疲劳寿命检测技术方面取得了突破性的进展,并发展

了具有国际先进水平的成套检测装备,推动了我国人工心瓣技术的进展。又如北京新兴生物医学工程研究发展中心针对我国医学界对长时间动态心电图记录分析系统的急需,充分利用现代计算机技术,借助于先进的系统设计,避开了我国精密机械加工落后这一薄弱环节,在一年多的时间里研制成功了 24 小时全信息动态心电图记录分析系统,其技术性能已达到 20 世纪 80 年代中后期的国际水平。这些成果雄辩地证明,只要选准目标并能确立一条正确的技术路线,尽管我国的技术和工业基础相对的薄弱,但中国生物医学工程跻身于世界先进行列是完全有可能的。应该指出,实现这一技术路线,发挥综合优势的前提是工程科学、医学、生物学的密切结合,是以临床实践为出发点和归宿的研究、设计和产业部门的密切结合。这不仅需要有关学术界的有机合作,更需要有关部门打破部门和行业的界限,进行跨行业的合作。

生物医学工程的发展趋势,纵观生物医学工程的历史和目前人类对其的要求可以看出,生物医学工程作为一门交叉学科,整体的发展趋势十分广泛。①纳米材料的出现将使 21 世纪初期奠定的物理、化学理论基础面临重大的挑战。与此同时,纳米材料本身也将进而取得突飞猛进的发展和应用;此外,材料科学中的分子设计可望实现,与生物组织相结合的组织工程学研究将进入实用阶段。而且,将会有更多的人工器官研制成功并将在临床上投入使用。例如,采用组织工程学方法研制人工胰和人工肝。②电子技术与生物技术的融合可望研制更多、更为新颖的传感器。例如,目前硅半导体集成度可达 10^9 位,而人工合成蛋白质的分子器件可使存储器集成度高达 10^{12} 位。③随着计算机网络和通信的发展,生物医学工程将使临床医学从住院治疗向着门诊治疗乃至家庭医疗保健方向发展。④虚拟现实技术的发展将为医学基础研究与临床医疗提供更为先进的技术手段。⑤光子技术将取得突破性进展,如各种激光器件的开发及光参量放大、光纤、非线性光学、光数据存储、集成光等技术的发展,半导体激光器在生物医学中的应用将有更为诱人的前景。⑥各种物理因子生物效应的深入研究,如生物磁、低强度毫米波的研究,将使人们对人体生命现象有进一步的认识,开发出新的技术装置。⑦中医工程及各种高技术的应用,将使传统医学在现代科技基础上更加光大。

有人说 21 世纪是生物学时代或生命科学时代;也有人说是信息时代,是光电子时代等。无论从哪个角度,也无论未来时代打上何种标记,生物医学工程都将会在其中占有重要的一席之地,生物医学工程学科的前景不可估量。

第二章 细胞与组织

在分子水平上探索细胞的基本生命规律,把细胞看成是物质、能量、信息过程的结合,并在分子水平上深入探索其生命活动规律。细胞生理学(cytophysiology),主要是研究细胞对其周围环境的反应,细胞生长和繁殖的机制,细胞从周围环境中摄取营养的能力,机体代谢功能与其复制方法,细胞的兴奋性、收缩性、分泌和细胞活动的其他功能机制,生物膜的跨膜转运和能量传递与细胞的生物电等现象,从广义上来讲,这些内容仍然属于生理学的范畴。

第一节 细胞的基本知识

由于分子生物的飞速发展,细胞生理的研究越来越受到重视,已经成为生命科学的重要内容,现在人们正在运用近代物理学和化学的技术成就及分子生物学的概念与方法,从显微水平、亚显微水平和分子水平三个层次上,研究细胞的结构、功能及各种生命活动的规律,进一步研究探讨生命的奥秘和本质。

一、细胞的概念及其形态结构

1925年,生物学大师 E.B.Wilson 说:“许久以来,大家就明确,一切生物学问题的答案最终都要到细胞中去寻找。因为所有生物体都是,或曾经是一个细胞。”可以认为,细胞是人体形态结构、生理功能和生长发育的基本单位,它不同于非生命界的任何结构单位,细胞最独特的属性就是它是一个能独立生存,进行自我调节的开放体系,它在同外界进行物质、能量、信息交换的条件下,始终处于一定的动态平衡之中。

因此,生命实质上即是细胞属性的体现。①一切有机体都由细胞构成,细胞是构成有机体的基本单位;②细胞具有独立的、有序的自控代谢体系,细胞是代谢与功能的基本单位;③细胞是有机体生长与发育的基础;④细胞是遗传的基本单位,细胞具有遗传的全能性;⑤没有细胞就没有完整的生命。

由于细胞的种类繁多、功能各异,所处的环境不同,所以,人体细胞的大小、形态也是不完全一样的。就大小而言:最大细胞是卵细胞,直径 $120\mu\text{m}$,最小的细胞是小淋巴细胞,直径只有 $6\mu\text{m}$,相差 20 倍;形态也有多种,如肌细胞是梭形的或长圆柱形,神经细胞是多种形态,而血液中的血细胞大都是球形的,这也是人们称血细胞为血球的原因。

虽然最大的细胞是 $120\mu\text{m}$,但是用肉眼也是观察不到的,必须借助于显微镜来观察。尽管电子显微镜发明以后,发现细胞内部有很多重要结构,并将其分为膜相结构和非膜相结构两大类;但我们仍然需要大家掌握的是,在光学显微镜下所观察到的细胞三大组成部分:细胞膜、细胞质、细胞核。

（一）细胞膜

人和动物细胞的最外层结构是细胞膜（cell membrane），也称单位膜（unit membrane）。因其由原生质特化而成，故又称质膜（plasma membrane）。细胞内一些在结构及功能上具有密切联系的膜性细胞器，称为内膜系统（endomembrane system）。质膜与内膜系统具有相似的结构，通常将两者总称为生物膜（biological membrane）。

细胞膜的化学成分及结构：化学分析表明，细胞膜的成分主要有脂类、蛋白质及糖类三种物质组成，其中以脂类、蛋白质为主，糖类只占少量。但是各种膜中，这些物质的比例和组成有所不同，这些物质分子是怎样组装成膜结构的，有很多关于膜分子结构的假说，目前比较公认的是液态镶嵌模型（fluid mosaic model）（图 2-1）。这个假说的基本内容是：生物膜是以脂质双分子层作为细胞膜的基本骨架，其中镶嵌着具有不同分子结构，从而具有不同生理功能的蛋白质。

1. 细胞膜的脂质 生物膜上的脂类统称膜脂（membrane lipid），主要有磷脂、糖脂和胆固醇。由于脂质分子都是双嗜性分子，即分子结构中包括亲水性的头部和疏水性的尾部，这些膜脂分子按照特定的方式排列，构成细胞膜脂质双分子层的基本骨架（图 2-2），其中膜脂分子疏水的尾部两两相对位于双分子层的中间，而亲水的头部则排列在脂质双分子层的内、外两侧，分别与细胞内液与细胞外液接触。脂质的熔点比较低，在体温条件下，呈现液态，这种特性是细胞膜具有流动性的一个前提条件。

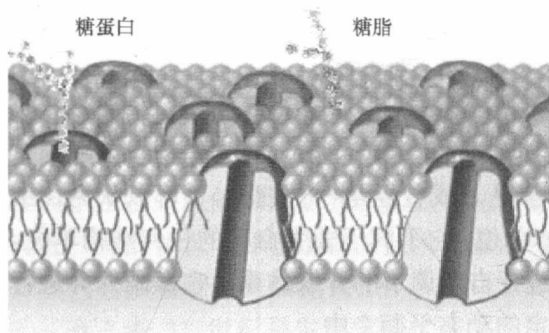


图 2-1 细胞膜液态镶嵌模型

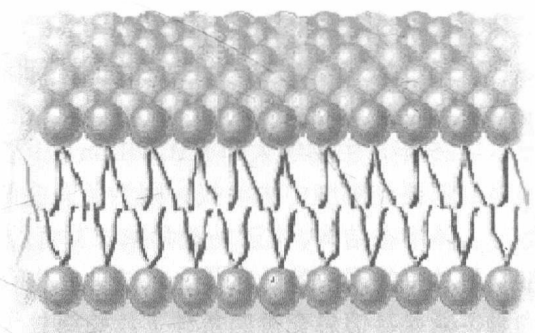


图 2-2 脂质双分子层

2. 细胞膜的蛋白质 是镶嵌在脂质双分子层之间的蛋白质（图 2-3），根据膜蛋白与磷脂的结合方式不同，分为嵌入蛋白和附着蛋白两类。嵌入蛋白（mosaic protein）又称内在蛋白或整合蛋白（integral protein）占膜蛋白总量的 70%~80%。此类蛋白是两性分子，含有亲水性和疏水性氨基酸。有的贯穿膜的全层，两端露出于膜两侧；有的深埋于膜内；有的一端嵌入膜内，另一端暴露在膜外。附着蛋白（peripheral protein）又称外在蛋白，占膜蛋白总量的 20%~30%，主要分布在细胞膜的内表面与外表面。由于细胞膜是液态的，那么蛋白质在脂质双分子层之间是可以移动的，但这种移动是有一定条件约束的，也就是说，这种蛋白质的移动，必须在一定的范围内，而且只能是横向移动。这些膜上的蛋白质分子具有非常特殊的生理功能，往往充当受体、载体、通道及酶的作用，在细胞间的识别、物质的跨膜转运及跨膜信号转导等方面起着重要作用。

3. 细胞膜的糖类 细胞膜所含的糖类较少，主要是一些寡糖和多糖。膜的糖类大多与膜蛋白或膜脂结合形成糖蛋白或糖脂等糖链（图 2-4），主要分布在细胞膜的外表面，是各

种细胞具有抗原性的分子基础。并且, 由于其与外来刺激首先接触, 因此与细胞间的识别、信息交换、细胞免疫、细胞黏着及对药物和激素的反应等密切相关。

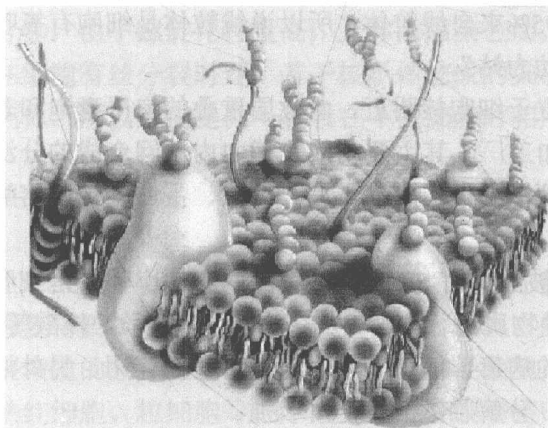


图 2-3 细胞膜的蛋白质

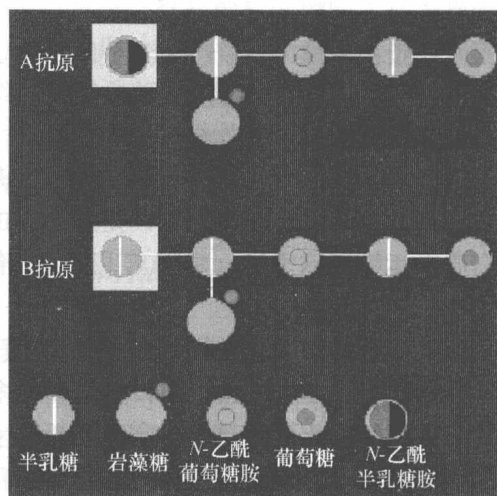


图 2-4 细胞膜的糖类

(二) 细胞质

细胞质位于细胞膜和细胞核之间的由基质、细胞器、包含物三部分组成。

1. 基质 是细胞质的基本成分, 呈均质的胶状。主要由水、无机盐、蛋白质、糖、脂类等物质组成, 并且基质内含有多种酶类。基质实际上是细胞质内有形成分的生存环境, 同时它又是细胞进行多种物质代谢的场所。

2. 细胞器 细胞器 (organelle) 是细胞质内有一定形态结构, 又有相对独立功能的有形成分, 包括膜性细胞器和非膜性细胞器两类。

(1) **核糖体**: 是细胞内最小的细胞器, 由核糖体核糖核酸 (rRNA) 和蛋白质构成的椭圆形颗粒状小体。它在蛋白质合成过程中, 具有将氨基酸合成蛋白质的作用, 是蛋白质合成的场所。核糖体按其存在的部位可以区分为游离核糖体和膜旁核糖体两种, 前者是指核糖体散在于细胞质中, 主要合成结构蛋白; 后者主要附着于内质网及核膜的表面, 参与分泌蛋白的合成。

(2) **内质网 (endoplasmic reticulum, ER)**: 是存在于细胞质中由内膜构成的大小不同的小管、小泡、扁囊连接成的连续性网状膜性结构, 是蛋白质、脂类合成的场所, 也是细胞内膜结构的来源。内质网可以分为粗面内质网、滑面内质网, 它们的划分标准就是其表面是否有核糖体附着。有核糖体附着的, 称粗面内质网 (rough endoplasmic reticulum, RER), 粗面内质网有一个特殊作用, 就是把膜旁核糖体合成的蛋白质转运到一定的部位; 无核糖体附着的, 称滑面内质网 (smooth endoplasmic reticulum, SER), 膜上含有多种酶系, 可以参与多种代谢活动, 主要参与糖、蛋白质、脂类的合成和类固醇激素的合成与分泌等。另外骨骼肌细胞和心肌细胞的滑面内质网, 我们称它为肌质网, 与兴奋-收缩耦联机制有关。肝细胞的滑面内质网, 内含丰富的酶系等, 对某些代谢产物、药物等有害于人体的物质, 通过氧化、还原、水解、结合等转化过程, 降低其毒性或转变为易溶于水的物质, 有利于经排泄系统排出体外。

(3) 线粒体 (mitochondria): 为椭圆形或圆形的小体, 是由两层膜构成的膜性细胞器, 外膜光滑无皱; 内膜向线立体腔内折叠形成线粒体嵴, 并围成内室。线粒体内含有多与生物氧化有关的酶和辅酶, 它能把蛋白质、脂肪、糖类等物质分解氧化从而释放出能量, 同时并能将这些能量储存起来, 即生成更多的高能磷酸化合物 ATP, 以备细胞其他生命活动需要。实际上, 细胞生命活动所需能量约 95% 来自线粒体, 所以说线粒体是细胞有氧呼吸和供能的场所, 被视为细胞氧化中心和“动力站”。

(4) 高尔基复合体 (golgi complex): 是位于细胞核附近, 由数层重叠的扁平囊泡和若干大、小泡构成, 又叫内网器, 是细胞内的加工厂。其主要功能是把由内质网合成的分泌蛋白质被运输到这里进一步加工、浓缩、包装修饰, 形成糖蛋白、糖脂、蛋白多糖和溶酶体酶等。

(5) 溶酶体 (lysosome): 是由单位膜包被的含有 50 多种水解酶的囊性小体, 是细胞内的消化器官。在酸性条件下, 它可以对多种物质进行水解, 如蛋白质、糖、肽、核酸等。同时在处理细胞内的衰老、破损结构及内吞的病毒、细菌等方面也起着重要作用。另外溶酶体还可以出胞作用, 向细胞外释放水解酶, 分解临近的细胞外物质。

(6) 中心体: 由两个中心粒组成, 位于细胞核附近, 因靠近细胞中心而得名。两个中心粒互相垂直, 在细胞进行分裂时可复制成二对, 并分别借纺锤丝与染色体相连, 使染色体移向两极, 最后形成两个细胞, 所以中心体参与细胞的分裂活动。

(7) 细胞骨架 (cytoskeleton) 结构: 是细胞质内丝状物的总称, 包括微丝 (microfilaments)、微管 (microtubule) 及中间纤维 (intermediate filaments)。主要作用是支持细胞和依附细胞内有形成分的作用。

(8) 包含物: 是指细胞内一些不恒定的成分, 如脂滴、糖原、吞噬体、吞饮物等, 它们或者是细胞的代谢产物, 或者是细胞的猎获物, 或者是细胞储存的营养物质, 所以包含物的种类和数量是随着细胞的生理状况而变化着的。

(三) 细胞核

细胞核 (nucleus), 在形态上它只是核物质的集中区域, 一般靠近细胞中央部分, 人体细胞除了成熟的红细胞和血小板没有细胞核以外, 其他细胞都有细胞核, 而且大都是一个细胞核, 少数细胞有两个或多个细胞核。细胞核的形态、大小和位置都与细胞的种类及功能状态有关。细胞核是遗传信息传递的中枢, 它控制细胞内蛋白质合成的数量和质量, 所以能调节细胞的各种生命活动。细胞核的组成包括三个部分, 核膜、核仁和染色质。

1. 核被膜 (nuclear envelope) 位于细胞核表面的薄膜, 也称核膜, 由内、外两层单位膜构成, 两层膜间的空隙, 称为核周隙, 在核周隙中也含有各种酶类。在细胞核的核膜上有许多散在的孔, 称为核孔, 是细胞核与细胞质之间进行物质交换的通道。核孔数目随细胞分化程度、功能状况及细胞类型而异。核孔内有一层电子致密物质及一些外膜性的结构, 称核孔复合体。分子质量较大的物质, 必须通过核孔复合体转运。核膜外面的胞质面附有核糖体, 并且与内质网相延续; 核膜内侧有一层致密的纤维网络, 称核纤层。

2. 核仁 是没有外膜包绕的圆形结构, 一般是 1~2 个, 位置不定, 但常偏于核的一侧, 核仁的主要成分为蛋白质、DNA 和 RNA, 所以核仁与蛋白质的合成有密切关系。

3. 染色质 (chromatin) 与染色体 (chromosome) 细胞增殖周期有两个时期, 一个是间期, 一个是分裂期。染色质是指间期细胞核内易被碱性染料染色的物质, 也称染色质

纤维,其主要化学成分是脱氧核糖核酸(DNA)、组蛋白、非组蛋白及少量RNA,它们结合形成染色质。可根据染色质的形态和功能将其分为常染色质(euchromatin)和异染色质(heterochromatin)。常染色质螺旋化程度小,分散度大,又称伸展性染色质,代表有活性的DNA分子部分,能活跃地进行复制和转录;异染色质为凝集状态的DNA与组蛋白的复合物,由于螺旋化程度高,又称浓缩染色质,一般位于核内膜的边缘,亦称周围染色质。在细胞有丝分裂时期,若干核小体构成的染色质纤维反复螺旋、折叠、最后组装成中期染色体。所以它们是同一物质在不同细胞时相所表现的不同形态。

二、细胞的增殖与调控

细胞是以分裂形式进行增殖的,这样才能适应细胞的生长发育、细胞的更新和细胞的修复需要。而细胞增殖(cell proliferation)是生命体的基本特征之一。不同的细胞它的分裂增殖的频率相差非常大。例如,神经细胞,它的增殖频率低,甚至不分裂;血液中的成熟红细胞、粒细胞等根本就不具备分裂增殖的能力;造血干细胞,增殖频率非常高。实际上细胞分裂有三种形式:无丝分裂、有丝分裂和减数分裂。无丝分裂人体基本不存在,减数分裂,是生殖细胞的分裂方式,所以人体细胞的增殖方式主要是有丝分裂,也是我们学习的主要内容。

1. 细胞增殖周期和有丝分裂 细胞经过生长和分裂完成增殖的全过程,称细胞增殖周期,简称细胞周期(cell cycle),或细胞从上一次分裂结束开始生长,到下一次分裂終了所经历的全过程。细胞增殖周期可分为两个时期,就是间期和分裂期。

(1) 间期:新的细胞一经产生,就开始生长发育,并且执行其功能,这就是细胞间期。间期的有丝分裂过程短,绝大部分是细胞生长期,也称分裂间期。细胞在此期,进行着结构上和生物合成上复杂的变化。间期又分为DNA合成前期(G_1 期)、DNA合成期(S期)和DNA合成后期(G_2 期)。

1) DNA合成前期(G_1 期):是从细胞分裂完成到DNA开始复制的时期,细胞在此期,主要进行DNA复制所需要的核苷酸、蛋白质和酶类的合成及储备,为DNA的合成做准备。进入 G_1 期的细胞有三种情况,①不再继续增殖,有些细胞进入 G_1 期后,就永远停留在 G_1 期,一直到死亡,也不会进入到下一个期。②暂时不增殖,如肝脏、肾脏细胞,它们平时保持分化状态,执行肝肾功能,停留在 G_1 期;当肝脏、肾脏受到损伤,细胞大量死亡需要补充时,这些细胞又进入增殖周期的轨道,继续增殖。③继续进行增殖,如骨髓造血干细胞,增殖比较活跃,在 G_1 期持续一定时间后,就进入下一期。

2) DNA合成期(S期):S期是DNA进行复制阶段。主要包括DNA的半保留复制和组蛋白合成,使体细胞DNA含量加倍,为细胞进入分裂期做好了重要准备。如果在DNA合成期受到一些因素的干扰,就会影响DNA的复制,可以出现细胞分裂的抑制现象,或者细胞出现变异,导致异常细胞的出现或者畸形。

3) DNA合成后期(G_2 期):细胞在这一期,虽然DNA复制已经结束,但在这一期,细胞还合成一些核糖核酸、组蛋白、微管蛋白和细胞膜上的蛋白质等,为分裂期做准备。如果阻断这些合成,细胞就不能进入有丝分裂。在临床上用放射治疗某些肿瘤就是破坏了癌细胞DNA的结构和合成,从而达到治疗效果。

(2) 分裂期(M期):是细胞分裂为两个新细胞的过程,此期时程最短,但细胞形态

结构变化最大,生化活动极为复杂。这一期的任务主要是确保染色体能精确均等地分配到两个新细胞内,保持遗传上的一致性。M期包括前、中、后、末4个期。

1) 前期:染色质浓缩、螺旋化并形成染色体,每条染色体,再发展为两条染色单体,并在着丝粒处相连;核仁缩小并解体,有丝分裂器开始形成。

2) 中期:染色体移向中央,形成赤道板,着丝点附着在纺锤丝上。

3) 后期:染色体在着丝点处完全分离,各自成为染色单体,两组染色单体在纺锤丝的牵引下,分别移向细胞两极,成为数目相等的两组染色体。与此同时,细胞向两级伸长,中部的细胞质缩窄,细胞膜内陷。

4) 末期:两组染色单体移至细胞的两极、松解。破碎的核被膜又开始集聚,核纤层去磷酸化,核膜重组,形成两个子核。核仁出现,纺锤丝消失。染色体解旋为染色质。细胞中部继续缩窄变细,最后断裂形成两个子细胞,完成有丝分裂,子细胞也就是两个新的细胞,立即进入下一个周期的间期。

2. 细胞周期的调控 在整个细胞周期中虽然有复杂的功能活动,但最主要的还是遗传信息载体DNA在“DNA复制期”进行复制,DNA复制的起始,标志着细胞周期的启动。因此,对DNA复制起始的调控是控制细胞周期的重要环节。

2001年诺贝尔生理学/医学奖获得者美国西雅图Fred Hutchinson癌症研究中心的利兰·哈特韦尔(Leland Hartwell)、英国伦敦皇家癌症研究基金的保罗·纳斯(Paul Nurse)和提莫西·亨特(Timothy Hunt),他们“发现了细胞周期的关键调节因子”。即组成这个机构的关键蛋白组分——细胞周期依赖性蛋白激酶(CDK)和周期蛋白(cyclin)。细胞周期的准确调控对生物的生存、繁殖、发育和遗传均是十分重要的。对简单生物而言,调控细胞周期主要是为了适应自然环境,以便根据环境状况调节繁殖速度,以保证物种的繁衍。复杂生物的细胞则需面对来自自然环境和细胞、组织的信号,并做出正确的应答,以保证组织、器官和个体的形成、生长及创伤愈合等过程能正常进行,因而需要更为精细的细胞周期调控机制。

自1882年发现细胞分裂以来,许多生物学家进行了大量的相关研究。但直到20世纪50年代,随着DNA是遗传物质这一观念的形成及DNA双螺旋结构的确立,细胞周期的概念才逐渐成形。早期的研究集中在细胞周期的特性上,主要发现了细胞周期的有序性,并发现在G₁晚期内有一个关键的限制点,也称“R点”,通过R点的细胞将不可逆地进入S期直至完成细胞分裂,否则可因环境或内部的不利变化而继续留在G₁期。为认识细胞周期调控的分子机制,科学家研究了各种实验材料,包括微生物、软体动物、昆虫、两栖动物和哺乳类等。哈特韦尔博士在20世纪70年代初以单细胞生物面包酵母(也称芽殖酵母)为材料,利用遗传学方法,先后发现了上百个突变后会导致细胞周期异常的基因。其中一个被称作CDC28的基因,对细胞周期的启动,即细胞能否通过R点(在酵母中被称为“启动点”)很关键,因此也被称作“启动”基因。纳斯博士则以另一种酵母,即裂殖酵母为实验材料,发现了功能及编码蛋白均与CDC28非常相似的基因CDC2,并从高等生物中也克隆到了类似的基因,从而说明细胞周期的基本调节机制在进化过程中是保守的:从酵母到人,其细胞周期的进行都由CDC2这类基因控制。后来这类基因被统称作“CDK”基因,为“周期蛋白依赖性蛋白激酶”的英文缩写。有趣的是,尽管酵母细胞中只有一个CDK基因,高等生物中却有多,体现了进化程度不同的物种对调控系统的复杂性和精确性的不同需求。