

细胞分子病理生理学

主 编 金惠铭 卢 建 殷莲华

郑州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

细胞分子病理生理学/金惠铭,卢建,殷莲华主编. —郑州:郑州大学出版社,2002.4
ISBN 7-81048-584-9

I. 细… II. ①金… ②卢… ③殷… III. 人体细胞学:分子生物学:病理生理学 IV. R329.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2002)第015459号

郑州大学出版社出版发行

(郑州市大学路40号

邮政编码:450052)

出版人:谷振清

全国新华书店经销

河南第一新华印刷厂印制

开本:787 mm × 1 092 mm

1/16

印张:40

字数:924千字

印数:1~2 620册

版次:2002年5月第1版

印次:2002年5月第1次印刷

书号:ISBN 7-81048-584-9/R·517 定价:68.00元

编者名单

孔宪寿	复旦大学医学院	教授、硕士生导师
王华东	暨南大学医学院	教授、硕士生导师
王迪浔	华中科技大学同济医学院	教授、博士生导师
王晓慧	第二军医大学	讲师、博士研究生
卢建	第二军医大学	教授、博士生导师
孙凤艳	复旦大学医学院	教授、博士生导师
吴立玲	北京大学医学院	教授、博士生导师
李先涛	复旦大学医学院	讲师、留法博士
杨轶群	复旦大学医学院	副教授、硕士
陈愉	复旦大学医学院	留美博士
孟淑美	复旦大学医学院	留美博士
欧阳静萍	武汉大学医学院	教授、博士生导师
苗会	首都医科大学	留美博士
胡惠民	第二军医大学	副教授、硕士生导师
殷莲华	复旦大学医学院	教授、硕士生导师
钱睿哲	复旦大学医学院	副教授
高海鹏	首都医科大学	教授、博士
曹翔	复旦大学医学院	留美博士
董峰	武汉大学医学院	副教授
董传仁	武汉大学医学院	教授、博士生导师
韩德五	山西医科大学	教授、博士生导师
潘真	第二军医大学	教授、硕士生导师
潘景轩	中山医科大学	留美博士
颜亮	暨南大学医学院	教授、硕士生导师
薛全福	协和医科大学	研究员、博士生导师
金惠铭	复旦大学医学院	教授、博士生导师

序

病理生理学是一门临床与基础间的桥梁学科。近年来随着细胞生物学与分子生物学的发展,迫切需要有一本能在细胞与分子水平上阐述疾病发生、发展规律,探讨疾病时细胞内外生物大分子结构、功能改变和基因表达变化的病理生理学方面的专著。最近喜读上海复旦大学医学院金惠铭教授等主编的《细胞分子病理生理学》一书,该书以细胞为起点,联系疾病,在分子水平上探讨疾病时细胞功能、代谢的变化及其与临床疾病的联系。全书结构新颖,是目前国内第一本内容较完整的细胞分子病理生理学专著。全书 35 章,90 余万字,分总论与各论两部分。总论内容包括各种生物大分子与疾病的联系、细胞增殖的调控障碍、细胞恶变机制、细胞凋亡与疾病、基因治疗和细胞保护等当今基础医学与临床医学中的重点和热点课题。各论部分涉及多个重要病理过程和某些重要系统疾病发生、发展的细胞分子机制。全书由国内 10 多所著名医学院校的 20 余位专家编写,老中青结合,而且各章节的编者大多正在从事该方面的工作,部分编者目前尚在国外进行有关内容的学习与研究,使全书各章均有一定的深度。相信对认识疾病和探索新的疾病防治措施会有启发。当然,疾病是一个非常复杂的过程,从细胞分子水平上来看,是网络调控复杂系统改变的结果,仅仅研究个别生物分子与疾病的联系,总有可能陷于片面,这是读者需要时刻注意的。

由于编者较多,各章编写格式、深度略有差异,但我觉得,本书很值得病理生理学教师、高年资临床医师、医学院校从事疾病研究的博士、硕士研究生以及高年资医学研究人员参考阅读。故乐以此为序,并予推荐。

中国科学院院士 韩启德
中国病理生理学会理事长

2002 - 02 - 22

前言

近年来,随着细胞生物学以及分子生物学的研究进展,许多细胞内重要大分子的基因和分子结构已经阐明,对它们的功能、调节及其与疾病的关系逐步明确。为了反映这些生命科学及其医学前沿的重要研究成果,为了从细胞分子水平上加深对疾病的认识,探索新的防治方向,我们编写了这本《细胞分子病理生理学》。本书重点讨论疾病时细胞内基因表达及其重要大分子结构的改变以及由此引起的细胞功能、代谢的变化,以期从细胞与分子水平上进一步揭示疾病的本质,深入探讨其发生机制,为临床疾病的防治提供细胞分子病理生理基础。

《细胞分子病理生理学》一书是在原上海医科大学和第二军医大学为硕士和博士研究生开设的“高级病理生理学”和“病理生理学进展”等课程的基础上写成的,初稿经5年试用,深受欢迎。现在初稿的基础上进行大范围的修改补充,并邀请了国内著名医学院校的部分教授参加编写。书中引用了不少国内外的重要资料,在此我们要特别对这些参考文献的作者致以衷心的感谢!

本书是国内第一本细胞分子病理生理学专著,全书由来自全国主要医学院校的20余位专家编写,主要供从事疾病研究的基础及临床医学有关的硕士研究生、博士研究生、教师、研究人员、高年资临床医师等参考、使用。由于编写人员较多,而且分布在国内不同的医学院校,部分作者目前尚在国外,因此,各章成稿时间先后不一,风格、内容也各有特色。全部稿件均是作者业余写成,时间仓促,加上主编及编写者的水平有限,错误、缺点在所难免,欢迎读者阅读本书后提出批评、建议,以利再版修正。

本书编写过程中得到复旦大学医学院、第二军医大学以及各编写者所在单位的大力协助,在出版、编辑过程中郑州大学出版社给予大力支持。特别是吴德才编辑为本书的审定、加工做了大量工作,张国平老师在本书图稿、目录、打印等方面给予大力协助,在此一并致谢!

金惠铭 卢建 殷莲华

2001-12-20

目 录

总 论	(1)
第 1 章 细胞与疾病	(3)
第 1 节 正常细胞的基本结构和功能	(3)
第 2 节 细胞膜与疾病	(6)
第 3 节 细胞器与疾病	(15)
第 4 节 细胞核与疾病	(19)
第 2 章 细胞的生物膜与疾病	(22)
第 1 节 生物膜的结构与功能	(22)
第 2 节 生物膜的病理生理学	(34)
第 3 章 受体与疾病	(44)
第 1 节 受体概述	(44)
第 2 节 受体异常的原因、机制及与疾病的关系	(56)
第 4 章 细胞信号转导与疾病	(64)
第 1 节 细胞信号转导系统概述	(64)
第 2 节 信号转导通路对靶蛋白的调节	(71)
第 3 节 信号转导的抑制和终止	(78)
第 4 节 细胞信号转导的病理学	(80)
第 5 章 细胞周期的调控	(86)
第 1 节 概 述	(86)
第 2 节 细胞周期调控的分子机制及其异常	(96)
第 3 节 细胞周期控制与细胞外部信号	(104)
第 4 节 细胞周期调控与肿瘤	(105)

第 6 章 细胞黏附分子与疾病	(110)
第 1 节 概 述	(110)
第 2 节 几类重要的细胞黏附分子的结构与功能	(112)
第 3 节 细胞黏附分子的病理生理	(118)
第 7 章 细胞应激	(127)
第 1 节 概 述	(127)
第 2 节 常见细胞应激的类型及机制	(130)
第 8 章 钙转运异常与疾病	(139)
第 1 节 钙的正常代谢	(139)
第 2 节 “钙火花”的病理生理	(143)
第 3 节 钙的转运异常与疾病的关系	(144)
第 9 章 细胞因子与疾病	(169)
第 1 节 概 述	(169)
第 2 节 细胞因子与呼吸系统疾病	(177)
第 3 节 细胞因子与心脏疾病	(186)
第 4 节 细胞因子与肝脏疾病	(190)
第 5 节 细胞因子与肾脏疾病	(192)
第 6 节 细胞因子与肿瘤	(194)
第 10 章 前列腺素与疾病	(203)
第 1 节 前列腺素的结构	(203)
第 2 节 前列腺素与心血管疾病	(205)
第 3 节 前列腺素与呼吸系统疾病	(207)
第 4 节 前列腺素与消化系统疾病	(207)
第 5 节 前列腺素与泌尿生殖系统疾病	(209)
第 6 节 前列腺素与神经系统疾病	(209)
第 7 节 前列腺素与肿瘤	(210)
第 11 章 纤维连接蛋白与疾病	(212)
第 1 节 纤维连接蛋白的特性与功能	(212)
第 2 节 纤维连接蛋白与疾病的关系	(215)
第 3 节 纤维连接蛋白临床应用的前景	(223)
第 12 章 一氧化氮、内皮素与疾病	(225)
第 1 节 一氧化氮与疾病	(225)
第 2 节 内皮素与疾病	(230)
第 13 章 自由基与疾病	(236)
第 1 节 概 述	(236)
第 2 节 自由基与心脏疾病	(240)
第 3 节 自由基与神经系统疾病	(249)

第4节	自由基与消化系统疾病	(255)
第5节	自由基与衰老	(257)
第6节	自由基与其他疾病	(259)
第14章	血管新生与疾病	(266)
第1节	概 念	(266)
第2节	血管新生的分期与方式	(266)
第3节	血管新生的调控	(267)
第4节	血管新生与疾病的发生和防治	(273)
第15章	细胞增生和分化障碍与诱导分化	(282)
第1节	细胞增生与调控	(282)
第2节	细胞分化与调控	(290)
第3节	细胞生长障碍	(292)
第4节	细胞分化障碍	(297)
第5节	肿瘤细胞的诱导分化	(298)
第16章	细胞癌变机制和癌变过程	(304)
第1节	癌细胞的特征	(304)
第2节	病毒癌基因及其产物	(305)
第3节	细胞癌基因及其产物	(309)
第4节	细胞癌基因的激活机制	(314)
第5节	抑癌基因及其产物	(318)
第6节	细胞癌变是多基因改变的多阶段过程	(324)
第17章	原癌基因及其在恶性肿瘤发生 中的作用	(328)
第1节	原癌基因	(328)
第2节	原癌基因在恶性肿瘤发生中的作用	(335)
第18章	原癌基因在非肿瘤性疾病中的作用	(338)
第1节	原癌基因与动脉粥样硬化	(338)
第2节	原癌基因与高血压	(341)
第3节	原癌基因与阿尔茨海默病	(342)
第4节	原癌基因与癫痫	(345)
第5节	原癌基因与其他非肿瘤性疾病的关系	(346)
第19章	基因治疗及其临床应用	(352)
第1节	基因治疗的发展简史和概念	(352)
第2节	基因治疗的种类、策略和原则	(353)
第3节	基因转移	(355)
第4节	基因治疗的载体系统	(357)
第5节	基因治疗在临床上的应用	(361)

第 6 节	基因治疗的现状与发展方向	(365)
第 20 章	细胞凋亡与疾病	(369)
第 1 节	细胞凋亡的概念	(369)
第 2 节	细胞凋亡的生物学特征	(370)
第 3 节	细胞凋亡的诱导与抑制	(376)
第 4 节	细胞凋亡的基因调控	(378)
第 5 节	细胞凋亡的信号转导	(382)
第 6 节	细胞凋亡的常用研究方法	(385)
第 7 节	细胞凋亡与疾病	(391)
第 21 章	细胞保护	(397)
第 1 节	细胞保护的概念	(397)
第 2 节	细胞保护的观察指标	(398)
第 3 节	细胞保护的机制	(401)
各 论		(415)
第 22 章	炎症反应	(417)
第 1 节	LPS 激活炎细胞和启动炎症反应的机制	(417)
第 2 节	炎症介质的信号转导及对炎症的放大	(419)
第 3 节	白细胞向炎性部位的浸润和吞噬杀菌作用	(422)
第 4 节	机体对炎症反应的调控	(425)
第 23 章	微血管及其内皮细胞功能障碍	(431)
第 1 节	微血管功能障碍	(434)
第 2 节	微血管内皮细胞的激活与损伤	(442)
第 3 节	微血管通透性升高的分子机制	(445)
第 24 章	发 热	(451)
第 1 节	发热的概念	(451)
第 2 节	内生致热原	(452)
第 3 节	致热耐受性	(455)
第 4 节	内生致热原的作用部位和途径	(456)
第 5 节	与发热体温调节机制相关的中枢结构	(457)
第 6 节	发热的中枢正负调节介质	(458)
第 25 章	衰老与抗衰老	(467)
第 1 节	衰老机制的研究	(467)
第 2 节	抗衰老的探索	(476)
第 26 章	细胞因子在肺损伤与炎症中的作用	(485)
第 1 节	急性肺部炎症与早期反应细胞因子	(486)

第2节	有趋化作用的细胞因子与炎症反应	(488)
第3节	细胞因子与肺部疾病	(490)
第4节	肺部白细胞黏附的机制与特点	(493)
第5节	各类白细胞在肺部蓄积的机制	(500)
第6节	白细胞聚集的信号转导与白细胞的清除	(503)
第27章	肺动脉高压的细胞分子机制	(506)
第1节	肺动脉高压的病因及发病机制	(506)
第2节	内皮素和内皮源性舒张因子在缺氧性和肺血管收缩和改建中的作用	(509)
第3节	钾通道在缺氧性肺血管收缩反应中的作用	(511)
第28章	β受体和黏附分子在哮喘发病中的作用	(515)
第1节	β 肾上腺素受体和哮喘	(515)
第2节	黏附分子及其受体和哮喘	(524)
第29章	心肌肥厚	(531)
第1节	心肌肥厚的特征	(531)
第2节	促心肌肥厚因子——细胞外信号	(535)
第3节	心肌肥厚的细胞内信息转导途径	(539)
第4节	心肌肥厚的基因表达	(543)
第5节	心肌间质网络重建的调控	(545)
第6节	心肌肥厚的意义	(547)
第30章	心肌缺血一再灌注损伤	(549)
第1节	心肌缺血一再灌注损伤发生的条件	(549)
第2节	心肌缺血一再灌注损伤的主要表现	(550)
第3节	心肌缺血一再灌注损伤的机制	(553)
第4节	心肌缺血一再灌注损伤的防治原则	(561)
第31章	心肌缺血预处理	(565)
第1节	预处理的保护作用及特点	(565)
第2节	预处理的保护机制	(568)
第3节	人类心脏的预处理保护作用	(577)
第32章	肝纤维化	(580)
第1节	肝细胞外基质的合成与分泌	(580)
第2节	肝细胞外基质的降解	(591)
第3节	肠源性内毒素血症与肝纤维化	(594)
第33章	缺血性神经元损伤的细胞分子机制	(600)
第1节	脑缺血实验模型	(601)
第2节	缺血致神经细胞膜电位及离子浓度的变化	(601)

第3节	谷氨酸神经毒在缺血致神经元死亡中的作用	(602)
第4节	缺血性损伤神经细胞的内源性保护机制	(606)
第5节	缺血性损伤神经元坏死与凋亡	(606)
第34章	肥胖与肿瘤坏死因子、瘦素、胰岛素抵抗的关系	(612)
第1节	肥胖与胰岛素抵抗及肿瘤坏死因子 α	(612)
第2节	肥胖病与胰岛素抵抗及瘦素	(614)
第35章	老年性痴呆	(618)
第1节	老年性痴呆的发病机制	(618)
第2节	老年性痴呆的诊断及防治	(625)

总 论

细胞与疾病

● 正常细胞的基本结构和功能

● 细胞膜与疾病

● 细胞器与疾病

● 细胞核与疾病

第1章

殷莲华·金惠铭

地球上存在着形形色色的生物,包括细菌、植物、动物直至人类,尽管它们在形态、结构上差别很大,但就其物质组成而言,都是由生命物质——原生质(protooplasm)所组成;组织结构多具有共同的特征细胞。有机体中的代谢过程都以相似的方式在细胞中进行,例如,DNA的复制、蛋白质的合成以及糖类的代谢等。

本章主要讨论正常细胞的基本结构与功能以及细胞异常与疾病的关系,其中有些内容将在其他章节详细讨论。

第1节 正常细胞的基本结构和功能

细胞起源于微小的单细胞生物,随着地球的变化及机体通过光合作用从阳光中获得能量,为了生存,细胞相互依赖、相互协调,从单个细胞形成组织,从简单的海绵到复杂的哺乳动物和植物。最小的细胞是细菌,大小不到 $1\ \mu\text{m}$,最大的单细胞机体可达 $8\ \text{cm}$,如鸵鸟蛋。细胞间依靠扩散、载体转运、钠泵等进行小分子物质交换,而大分子物质是通过胞吞、胞吐、胞越等作用消耗能量的主动运输过程进行物质交换。一般来说,生长最快的单细胞微生物是最小的,这些细胞的表面积与容积之比最大,使细胞得到最大比例的氧供。有些细胞在有氧条件下生长,细胞数每 $20\ \text{min}$ 增加1倍。单细胞的生长速率与它的大小呈反比。

自然界中存在着原核细胞。原核细胞出现于30亿年前,通过漫长的历史长河才进化为真核细胞,并通过显微镜了解它们的形态、结构,在光镜下可观察到细胞在结构上分为三部分,即细胞膜、细胞质和细胞核。随着电镜的出现,人们根据细胞各部分结构的性质,彼此间的相互关系以及各种结构来源等方面,把真核细胞结构分为膜性结构和非膜性结构两大类。膜性结构包括细胞膜、内质网、高尔基复合体、线粒体、核膜、溶酶体和过氧化物酶体等;非膜性结构包括核糖体、中心体、微管、微粒、核心和染色质等(表1-1,图1-1)。

在原核细胞中,有2种不同的谱系:真细菌类和原始细菌类。真细菌类包括绝大多数的细菌,以及以前称之为蓝绿藻的有机体,实际上是能通过光合作用获得能量的细菌

胞。原始细菌生活环境奇特,如甲烷生物生活在无氧的环境如沼泽中,这些细菌通过还原二氧化碳产生甲烷;另一些原始细菌类,如嗜盐菌需高浓度的盐才能存活,而嗜热及嗜酸菌则生活在硫磺温泉中,温度高达 80 ℃,pH 值通常在 2 以下。

表 1-1 原核细胞与真核细胞特征的比较

主要特点	原核细胞	真核细胞
细胞大小	较小,1~10 μm	较大,10~100 μm
细胞壁	主要由肽聚糖组成,不含纤维素	主要有纤维素组成,不含肽聚糖
细胞质	除核糖核蛋白体外无细胞器,无胞质环流	有各种细胞器,有胞质环流
内膜系统	简单	复杂
细胞骨架	无	有微丝、微管等
细胞核	无核膜包被,无核仁(拟核)	有核膜包被,有核仁(真核)
染色体	为单数,只有一条 DNA,DNA 裸露,不与组织蛋白和酸性蛋白结合	有若干对,有几条 DNA,DNA 与组蛋白和酸性蛋白结合
蛋白质合成	在细胞质核糖核蛋白体上	在胞质核糖核蛋白体及粗面内质网上
DNA 和 RNA 合成	在 DNA 分子上	在染色体 DNA 和线粒体 DNA 上
细胞分裂	无丝分裂	有丝分裂和减数分裂

真核细胞与原核细胞的主要区别是后者不具有核膜和膜性细胞器,所含物质与原生质混杂在一起,DNA 裸露不与蛋白质结合。真核细胞较原核细胞发展完备,其核被与胞质截然分开,形成真正核的结构,并具有一定生理功能的细胞器;另外还具有其他亚细胞结构,闭合的磷脂双层膜将它们连接起来。如线粒体,细胞绝大部分 ATP 在其中合成;粗面和滑面内质网是一种膜的网状结构,糖蛋白和脂类在其中合成;高尔基体将膜成分转运至合适的部位;溶酶体降解多种蛋白质、核酸和脂类;过氧化物酶体与过氧化物的代谢有关,是一种较小的细胞器。

胞质是细胞核周围的部分,也会有大量的纤维状蛋白,统称为细胞骨架。在这些蛋白质中,有肌动蛋白丝和中心粒。一般来说,原核细胞既不含细胞骨架,又不含内膜系统,但胞质膜常折叠形成间体。细胞骨架(cytoskeleton)是细胞内蛋白质组成的一个复合网架系统,包括微管(microtubule)、微丝(microfilament)和中间丝(intermediatd filament)。与其他细胞结构相比,细胞骨架在形态结构上具有弥散性、整体性和变动性等特点,这些都是与其功能相适应的。细胞骨架为真核细胞所特有,它不仅是活细胞的支撑结构,决定了细胞的形状,赋予其强度,而且在细胞多种多样的生理活动(如细胞运动、膜泡运输和细胞分裂等)中发挥作用。

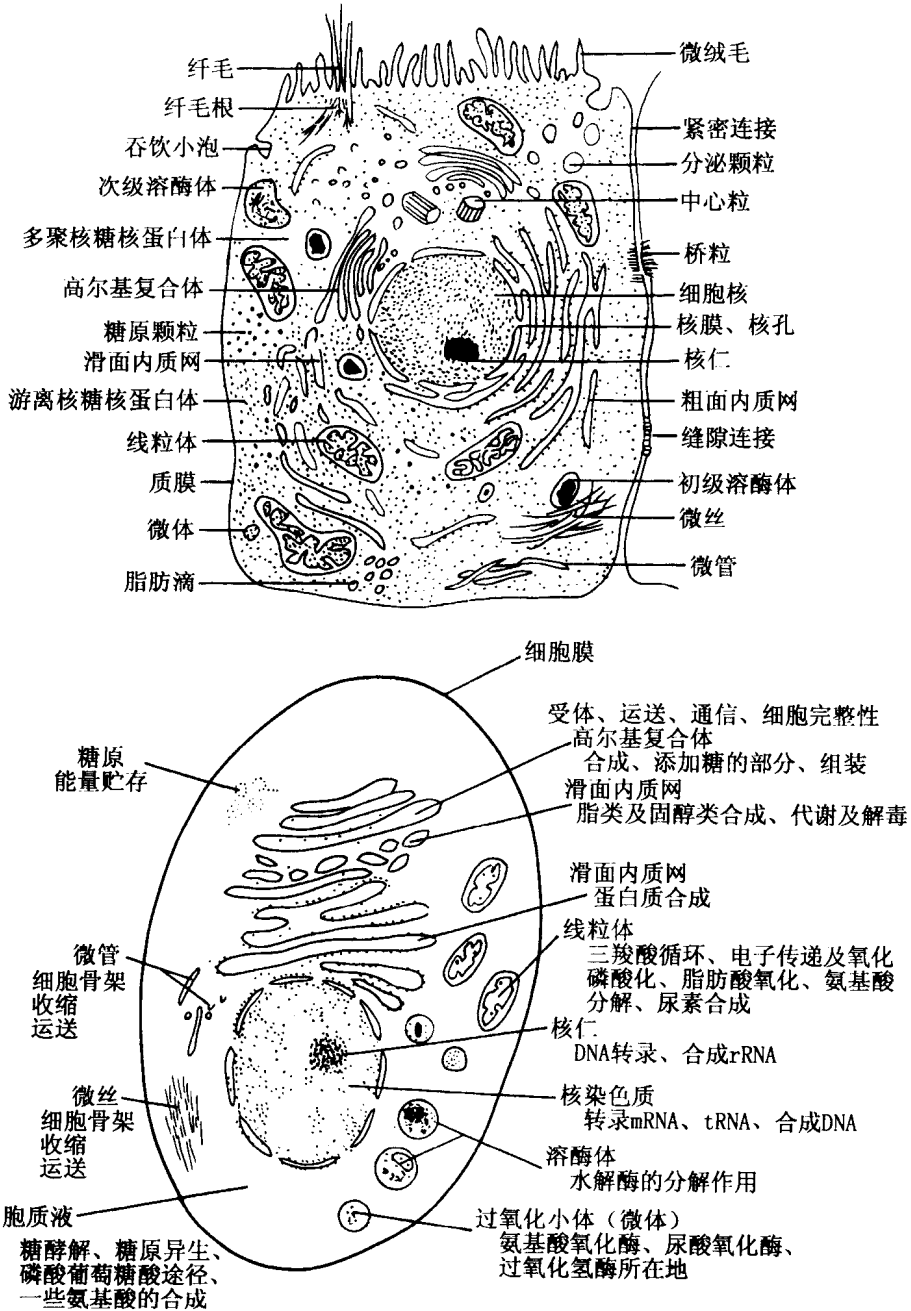


图 1-1 真核细胞结构和功能

第 2 节 细胞膜与疾病

细胞由细胞膜包围,细胞膜又称质膜或浆膜。膜内是胞质,有许多的细胞器如高尔基体、溶酶体、线粒体、内质网等,细胞核由双层的核膜包着。质膜、细胞器的膜及核膜统称为生物膜,而细胞内膜指细胞器的膜及核膜。

生物膜由膜蛋白、脂类和糖组成。蛋白质占 30%~90%,脂质占 40%~50%,糖占 5%~10%。不同的细胞其组分差异很大,如神经髓鞘的膜大量是脂质,少量是蛋白质,两者重量比值为 3~4,而红细胞为 0.75。线粒体膜则脂质更少,大量是蛋白质,两者比值是 0.25。

一、生物膜的组成

生物膜的结构目前一般均用细胞膜液态镶嵌式图(图 1-2)表示。

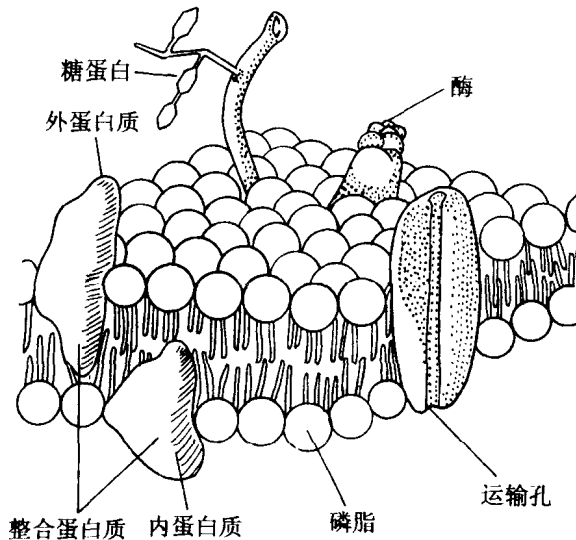


图 1-2 膜结构的液态镶嵌模式

(一) 膜脂质的结构

磷脂可分为甘油磷脂和鞘磷脂两大类。体内含量多的磷脂是甘油磷脂,主要由肝、胃和肠合成,所有甘油磷脂均为 Sn-甘油-3-磷酸的衍生物,其化学通式为:

当 X = H 时,磷脂为磷脂酸;当 X = CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃ 时,为磷脂酰胆碱(PC);当 X = CH₂CH₂NH₃⁺ 时,为磷脂酰乙醇胺(PE);当 X = CH₂CHNH₂COOH 时,为磷脂酰丝氨酸(PS)。

在 C¹ 位上几乎都是饱和脂肪酸,但缩醛磷脂此位是烯醚基,C² 位上大多数是不饱和脂肪酸。II 型肺泡上皮细胞可合成由 2 个软脂酸构成的磷脂酰胆碱和二软脂酸磷脂酰胆碱,占肺泡表面分泌物的 50%~60%,它是较强的表面活性物质,能降低肺泡表面的张力,