

Recent Advances In Pathophy

Recent Advances In Pathop

Recent Advances In Path

Recent Advances In Pa

Recent Advances In P

第五册

病理生理学进展

●主编 孙秉庸 李楚杰 赵修竹 卢 兴

●科学技术文献出版社

病理生理学进展

(五)

孙秉庸 李楚杰
赵修竹 卢 兴 主编

科学技术文献出版社

(京)新登字 130 号

病理生理学进展(五)

孙秉庸 李楚杰 赵修竹 卢兴 主编

科学技术文献出版社

(北京复兴路 15 号 邮政编码: 400038)

达县新华印

新华书店重庆发行所发行



各地新华书店经售

*

787×1092 毫米 32 开本 14.5 印张 306 千字

1993 年 9 月第 1 版 1993 年 9 月第 1 次印刷

印数: 1—1500 册

科技新书目: 296—109

ISBN 7-5023-1968-9/R · 341

定 价: 12.80 元

编写人

(以姓氏拼音字母为序)

- | | |
|--------------|-------------------------------|
| 陈江帆 | 第三军医大学、美国
Pennsylvania 医学院 |
| 陈少如 | 汕头大学医学院 |
| 丁自强 | 第二军医大学 |
| 傅国辉 | 哈尔滨医科大学 |
| 高京生 | 第三军医大学 |
| 高钰琪 | 第三军医大学 |
| 高旭滨 | 第三军医大学 |
| 龚肖崎 | 第二军医大学 |
| 郭 鷗 | 第四军医大学 |
| Halayko A. J | 加拿大 Manitoba 大学
医学院 |
| 韩德五 | 山西医学院 |
| Honda Y. | 日本千叶大学医学院 |
| (本田良行) | |
| 黄善生 | 河北医学院 |
| 金丽娟 | 第一军医大学 |
| 金成瑛 | 同济医科大学 |
| 姜 和 | 第三军医大学、加拿大
Manitoba 大学医学院 |
| 康格非 | 重庆医科大学 |

李楚杰	暨南大学医学院
李德勤	第三军医大学、美国 Pennsylvania 医学院
李麟仙	昆明医学院
李少华	第二军医大学
廖立生	第三军医大学
林悦理	汕头大学医学院
凌亦凌	河北医学院
卢健	第二军医大学
卢兴	西安医科大学
罗德成	第三军医大学
罗正曜	湖南医科大学
刘学良	加拿大 Manitoba 大学 医学院
刘预	重庆医科大学
Masuyama S. (增山茂)	日本千叶大学医学院
饶康	加拿大 Manitoba 大学 医学院
Seow C. Y.	加拿大 Manitoba 大学 医学院
Severinghaus J. W.	美国 California 大学 医学中心
宋玲	第三军医大学
Stephens N. L.	加拿大 Manitoba 大学 医学院

苏静怡
孙秉庸
王迪浔
王培勇
王孝铭
王肇文

王振义
王子灿
王正国
王志荣
王心明
汪策
吴中立
徐也鲁
肖献忠
杨映波
喻明芙

张学亮
张亚霏
赵修竹
周勇敢

北京医科大学
第三军医大学
同济医科大学
第三军医大学
哈尔滨医科大学
第三军医大学、美国
Michigan 州立大学
上海第二医科大学
昆明医学院
第三军医大学
山西医学院
第三军医大学
同济医科大学
第二军医大学
上海第二医科大学
湖南医科大学
第三军医大学
第三军医大学、美国
Michigan 州立大学
第三军医大学
第二军医大学
同济医科大学
第三军医大学

序

《病理生理学进展》为系列丛书,先后已经出版四册。第五册的出版,经过数年酝酿,现在问世,我们深感欣慰。

承我国病理生理学界的专家、教授和有关同志以及美国 Severinghaus 教授、加拿大 Stephens 教授和日本本田良行教授及增山茂博士等为本书撰稿,使本书丰富多彩,谨此一并致谢。

书中收纳的 37 个专题,都是医学和病理生理学的前沿和热点,多为撰稿者多年从事研究领域中的新成就和进展,希望能为读者带来信息和裨益。

本书的出版蒙第三军医大学各级领导关心,《第三军医大学学报》编辑室和科学技术文献出版社编辑的大力支持和第三军医大学病理生理学教研室同志的协助,谨致谢意!

孙秉庸

于第三军医大学,重庆

1992. 9. 10

目 录

1. 细胞保护的病理生理.....	(1)
2. 微波的生物效应研究进展	(10)
3. 补体溶破的同种限制作用及其失调	(24)
4. 内生致热原研究新进展	(39)
5. 线粒体基因与疾病和衰老	(50)
6. 遗传性受体病研究的一些进展	(60)
7. 脑缺血神经元继发损伤发病机制研究的一些进展 ...	(72)
8. 多巴胺受体分子生物学的研究及其进展	(85)
9. 血管内皮细胞研究的一些进展	(99)
10. 内皮细胞对血管壁通透性的调节	(111)
11. 心肌胶原网架改建与心力衰竭	(125)
12. 心肌局部肾素-血管紧张素系统的研究进展	(140)
13. 心房利钠因子和缺氧	(149)
14. 动脉粥样硬化发病机制的研究进展	(160)
15. 血液稀释治疗缺血性疾病的研究进展	(169)
16. 人在高原及麻醉时呼吸调控改变的机制	(181)
17. 气道平滑肌与支气管哮喘发病机制的一些研究进展	(194)
18. 气道胆碱能神经传导的调节及其在气道高反应性疾病中 的作用	(214)

19. 平滑肌舒张障碍与疾病的关系	(229)
20. 平滑肌“钙锁”状态形成及调节机制	(242)
21. 肺表面活性物质结合蛋白	(254)
22. 肺血管反应性及其有影响的因素	(269)
23. 人在高原的通气适应及缺氧性通气反应	(279)
24. 肺血管内皮细胞在缺氧性肺动脉收缩中的作用 ...	(291)
25. 肺动脉内皮细胞与肺动脉平滑肌细胞相互关系的研究进展	(304)
26. 高原肺水肿的发生机制	(318)
27. 血管活性物质在肺内的代谢及其意义	(329)
28. 支气管肺泡灌洗的研究及临床应用	(342)
29. 血栓形成机制的研究现状	(353)
30. 有关红细胞变形性的病理生理学研究进展	(368)
31. 白细胞与内皮细胞粘附的分子基础	(380)
32. 肠屏障功能衰竭	(390)
33. 肝细胞损伤机制的研究进展	(398)
34. 脂类介质与肝损害	(409)
35. 缺氧引起的肾功能改变	(421)
36. 糖尿病微血管病变发生机制的研究进展	(430)
37. 心肌保护研究的新领域——热休克蛋白与缺血预处理	(441)

1. 细胞保护的病理生理

一、细胞保护的概念

细胞保护(cytoprotection)一词最初是由消化生理学家提出来的。Robert 在大鼠的实验中观察到:若将 1ml 致损伤物质如无水酒精、强酸(0.6N HCl)、强碱(0.2N NaOH)、高渗盐水(25%NaCl)或沸水引入禁食 24 h 的大鼠胃内,可造成大面积粘膜坏死。若在给致损伤物质前数分钟给大鼠口服或皮下或腹腔注射前列腺素(prostaglandin, PG),则可减轻损伤或阻止坏死性损伤的形成。Sacobson 建议将这一现象称为细胞保护。70 年代后期,所谓细胞保护是指某些物质(前列腺素)保护消化道粘膜免受有害物质的损伤,或减轻有害物质所致的损伤而言。消化生理学家对这一现象在胃肠道,尤其在大鼠的胃进行了广泛的研究。后来有学者认为细胞保护现象不仅存在于消化道粘膜,也存在于消化器官,如肝和胰腺等。而且还区分出两类不同的细胞保护,即①直接的细胞保护(direct cytoprotection),保护物质一般为外源性;②适应性细胞保护(adaptive cytoprotection),是指同一个损伤因子,在小剂量(如 20%酒精)作用后,其后的大剂量(100%酒精)作用时,损伤明显较轻。这种适应性细胞保护的基础是小剂量作用引起的内源性 PG 产生。PG 是机体固有的内源性细胞保护剂,在服用大剂量阿斯匹林或消炎痛以阻断组织的 PG 产生时,可引起胃粘膜的损伤,这种损伤是缺乏 PG 的结果。80 年代前期我国学者在研究山莨菪硷(654-2)抗休克作用时发现,山莨菪硷在并不提高局部血流量或全身血压时,可产生明显

的抗休克作用。而且将山莨菪硷置在与循环暂时隔离的小肠腔内一定时间,然后将其冲洗出肠腔,即药物并不进入全身循环,也能防止其后复制的休克过程向不可逆发展,与此同时在休克过程中规律地出现的血浆溶酶体酶活性升高也受到抑制,从而提出了 654-2 有稳定溶酶体和稳定细胞的作用,也即具有细胞保护作用。他们认为山莨菪硷的抗休克作用机制主要不是通过扩张血管和增加器官血流量,而在于它在细胞水平上保护细胞,提高细胞对缺血缺氧的耐受性,从而稳定溶酶体和线粒体等亚细胞结构,减少溶酶体酶的释放和休克因子的产生,因而防止了休克过程向不可逆方向发展,提出了山莨菪硷的细胞保护作用这一概念。消化生理学家王志均认为细胞保护这个词代表一个新概念,具有重要的理论和实际意义。他的意见是“凡具有防止或明显地减轻有害物质对机体细胞(不限于胃肠道粘膜)损伤和致坏死作用的物质,都可称为“细胞保护因子”。最近几年 cytoprotection 或 cell protection 的含义已扩大到全身各个器官和组织,而且细胞保护这一概念不仅是指防止组织细胞的坏死等形态学损伤,也指某些物质减轻缺血、缺氧或其他有害因子(如自由基等)作用所产生的机能、代谢或超微结构损伤的作用。在近 15 年的过程中细胞保护这一概念及其含义已明显扩大了,对细胞保护及其机制的研究正在深入,细胞保护剂的临床应用将得到发展。

二、检测细胞保护作用效果的指标

由于细胞保护含义的扩大,在早期观察的形态学指标之外,增添了功能和代谢变化的指标,下面以心肌损伤及其保护为例作一简要的叙述。

(一)组织形态的改变

以前主要观察胃、肠粘膜的损伤、坏死和脱落等。对心肌来说则主要观察心肌的坏死程度、线粒体、溶酶体和内质网完整性的改变等。

(二)细胞质膜的损伤

1. 膜的通透性增高 在离体灌流心脏可见灌流液中蛋白质及酶(GOT, LDH)的漏出增加。其它腹腔内脏器官细胞损伤时亦常显示细胞内酶的漏出,如肝细胞损伤时有谷丙转氨酶(GPT)、硷性磷酸酶的漏出,因此血浆内这类酶含量增高。组织缺氧、缺血时溶酶体酶(组织蛋白酶和酸性磷酸酶等)漏出,细胞保护剂可减少或防止这些酶的漏出。

2. 跨膜离子交换的改变 如Na-K-ATP酶活性降低、 Na^+ - H^+ 交换改变、Na-Ca-交换蛋白功能异常和 Na^+ - Ca^{2+} 交换改变等。

(三)线粒体功能障碍

摄钙能力降低,对细胞内钙稳态的调节能力障碍等。

(四)内质网功能改变

Ca^{2+} -ATP酶活性降低,对胞质中游离钙的摄取及释放功能减弱,维持细胞内钙稳态的能力低下。

(五)膜的脂质过氧化

在受到氧自由基等损伤因子作用时会产生膜的脂质过氧

化。脂质过氧化的终产物丙二醛(malondialdehyde,MDA)增多,预先应用自由基清除剂则使MDA的生成减少。

(六)细胞内钙离子超负荷(calcium overload)

细胞质膜功能障碍,酶活性降低。钙稳态失调往往导致细胞内钙离子超载。钙超载已被公认是细胞死亡的最后通路。细胞保护剂可以减轻细胞钙离子超载,有利于细胞的生存。如在大鼠用大剂量异丙肾上腺素皮下或腹腔注射后引起心肌的片状坏死,细胞内钙含量明显增多,若同时给以钙通道阻断剂异搏定或山莨菪碱,则细胞内钙含量的增多及心肌坏死均明显减轻。说明异搏定和山莨菪碱均有细胞保护作用,而且山莨菪碱的钙拮抗作用是其细胞保护的机理之一。

以上是近年来常用以观察细胞保护作用效果的一些指标,随着细胞保护剂的增多及对其机制研究的深入,观察指标将会有进一步发展。

三、细胞保护剂

实验证明有一些内源性和外源性的具有细胞保护作用的物质,称为细胞保护剂。

(一)山莨菪碱(654-2)

有不少实验说明我国特有的抗休克药山莨菪碱具有细胞保护作用,它通过稳定溶酶体膜,减轻缺血、缺氧时细胞溶酶的漏出;通过钙拮抗作用减轻异丙肾上腺素引起的心肌坏死,和心肌细胞内钙超负荷。预防性应用654-2能明显减轻心肌缺氧(或缺血)和缺氧-复氧(或缺血再灌注)损伤。它有稳定细

胞质膜、稳定溶酶体和线粒体的作用。它的抗休克作用主要通过细胞保护作用而实现。

(二)肾上腺皮质激素类制剂

地塞米松、泼尼松和泼尼松龙(dexamethasone, prednisone, prednisolone)等有效稳膜剂,作为细胞保护剂在稳定溶酶体和抗休克方面与 654-2 有相似作用。但对小肠粘膜细胞的保护作用,不如 654-2,而且有一定副作用。

(三)金属硫蛋白(metallothionein, MT)

金属硫蛋白是机体源性抗损伤物质,是富含半胱氨酸的低分子非酶蛋白,机体在感染、休克、炎症和重金属中毒等情况下,体内 MT 的合成增加,所以也可以说 MT 是一种应激蛋白。实验表明大鼠腹腔注射小剂量 Zn^{2+} 可诱导肝脏和心脏的 MT 含量明显增加。此种大鼠对内毒素休克的耐受性提高,静脉注射内毒素 20mg/kg 时动物血压和心功能处于较好水平。血浆组织蛋白酶活性的升高和脂质过氧化产物 MDA 的增加均不明显,而且存活率提高。MT 与离体大鼠心肌细胞共同孵育可显著减轻细胞的缺氧/复氧损伤,表现为增加细胞存活率、降低细胞内 Ca^{2+} 聚积、抑制膜脂质过氧化。另有实验观察到在大鼠肝脏缺氧灌注时加入 MT,或在分离的大鼠肝脏溶酶体孵育液中加入 MT,均可稳定溶酶体,抑制溶酶体内组织蛋白酶 D 的漏出。稳定溶酶体膜是 MT 细胞保护作用的主要机制。消炎痛可以诱导肝脏 MT 的含量增加,也能显著减轻四氯化碳对肝脏的损伤。MT 的细胞保护作用可能具有临床应用前景。

(四)牛磺酸(taurine)

牛磺酸是含硫 β -氨基酸,是细胞内主要的自由氨基酸,对于维持细胞内渗透压、细胞质膜的稳定性和调节细胞 Ca^{2+} 稳态具有重要意义。在哺乳动物心脏,牛磺酸含量甚为丰富,对心肌组织和细胞有明显保护作用。据报道,在缺血、缺氧情况下心脏牛磺酸含量显著降低,且降低程度与损伤程度密切相关。给予牛磺酸可明显减轻大鼠心脏的缺氧-再灌注损伤,抑制组织蛋白酶漏出和脂质过氧化物 MDA 的生成。牛磺酸对细胞的保护作用在近几年才受到重视,它作为一个内源性细胞保护剂,无毒、无害、无副作用,有较好的临床应用前景。

(五)钙拮抗剂

许多研究说明钙拮抗剂(calcium antagonist)或钙通道阻断剂(calcium channel blocker)除可用于缺血性心脏病,防治心绞痛和心律失常外,还有一定的细胞保护作用。如钙通道阻断剂异搏定(verapamil)可保护过量 β -交感兴奋剂引起的心肌损伤。钙拮抗剂可减轻心肌缺氧-复氧和缺血-再灌注损伤。此外还有一定的抗休克效应。其保护细胞的机制主要是减轻细胞受损时的细胞 Ca^{2+} 超负荷和维持细胞的钙稳态。

(六)自由基清除剂(free radical scavenger)

及抗氧化剂(antioxidants)

大量实验资料证实,氧自由基(oxygen free radical, OFR)的生成和膜脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)所造成的细胞损伤在组织缺氧、缺血、缺血-再灌注损伤、炎症和休

克等许多病理过程中都具有重要的发病学意义。因此近年来对氧自由基清除剂及抗氧化剂作为细胞保护剂的实验治疗研究报道很多。

1. 氧自由基清除剂 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD), 触酶(catalase)为机体内源性 OFR 清除剂, 正常情况下其量较少。在病理情况下, 产生大量 OFR, 内源性清除剂不足以对抗, 需有外源性补充。SOD、触酶等能在 OFR 产生时立即将其清除, 从而保护细胞免受损伤。

别嘌呤醇(allopurinol)是黄嘌呤氧化酶抑制剂, 在正常代谢过程中 ATP 的分解产物黄嘌呤(xanthine)通过黄嘌呤脱氢酶, 经无氧代谢形成尿酸, 并不产生氧自由基。而在缺血-再灌注过程中, 由于黄嘌呤脱氢酶转化成黄嘌呤氧化酶, 黄嘌呤通过有氧代谢而产生大量氧自由基。别嘌呤醇可通过抑制黄嘌呤氧化酶而减少氧自由基的产生, 对细胞起保护作用。

2. 辅酶 Q10(CoQ10) CoQ10 具有抗氧化作用。在大鼠心肌细胞及人工生物膜质体上均证实它有清除自由基作用。

3. 维生素 E 维生素 E(Vit E)是心肌不可缺少的要素, 心肌损伤时常伴有心肌内 Vit E 的缺乏。Vit E 可对抗缺氧引起的心肌损伤, 对抗阿霉素对心肌的脂质过氧化作用, 减轻其毒性。Vit E 也可明显减轻异丙肾上腺素所造成的心肌损伤以及心肌的缺血-再灌注损伤。其心肌保护作用的机制可能是抗自由基和稳定生物膜。

4. 其他抗氧化剂 已知还原型谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)等抗氧化剂均有细胞保护作用。

有实验证实抗氧化剂胱氨酸(cystine $30\sim 1000\mu\text{M}$)或谷胱甘肽(GSH $10\sim 1000\mu\text{M}$)可以保护神经细胞免受谷氨酸盐(glutamate 20mM)所致的细胞毒性作用。Vit E 对此种细胞毒性也有对抗作用。

四、细胞保护的机制

目前对细胞保护的机制还不清楚,可能与以下几方面有关:

(一)抑制细胞内钙离子积聚、保护细胞内钙稳态

钙通道阻断剂、 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换抑制剂(Mn^{2+})、 Na^+-H^+ 交换抑制剂 amiloride 等均能抑制细胞内 Ca^{2+} 积聚。前述的一些细胞保护剂也大多有此作用。

(二)自由基清除作用

有些细胞保护剂本身就是自由基清除剂,如 SOD、触酶、还原型谷胱甘肽、CoQ10 等。有的不属于自由基清除剂,但是有清除自由基的作用,如 Vit E 等。

(三)稳膜作用

有些细胞保护剂是通过稳定细胞及亚细胞结构的膜起保护作用的。稳膜现象肯定存在,但稳膜的机制目前尚未阐明。

(四)激发机体自身的抗损伤作用

牛磺酸、金属硫蛋白等均为机体的内源性抗损伤物质。有些细胞保护作用可能是通过诱导或激发机体的内源性抗损伤