

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
21世纪全国高等医药院校教材

供医学七年制、八年制、研究生使用

教学

高级病理生理学

(第二版)

杨惠玲
潘景轩 主编
吴伟康



 科学出版社
www.sciencep.com

内 容 简 介

本书精选与临床实践和科学研究关系密切的病理生理学专题,着重对进展较多的热点问题进行了较详细的论述。内容包括疾病概论、基本病理生理过程、各系统病理生理学、肿瘤病理生理学和免疫病理生理学五个大的方面、二十四章内容,最后还介绍了若干相关生物医学专题,包括细胞周期调控与疾病、基因治疗、疾病基因组学和蛋白质组学。在内容上突出启发性、新颖性和务实性。

本书适用于医药、卫生学、生物学等相关专业的研究生及本科生教育和住院医师的继续教育,也可供医药院校、青年教师、科研及临床工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

高级病理生理学/杨惠玲,潘景轩,吴伟康主编.—2版.—北京:科学出版社,2006

(中国科学院教材建设专家委员会规划教材,21世纪全国高等医药院校教材)

ISBN 7-03-016475-X

I. 高… II. ①杨…②潘…③吴… III. 病理生理学—高等学校—教材
IV. R363

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第135404号

责任编辑:李 婷 李 君 / 责任校对:刘小梅

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

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>

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

1998年10月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2006年3月第 二 版 印张:32 1/2

2006年3月第三次印刷 字数:943 000

印数:6 001—9 000

定价:78.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

编者名单

主 编 杨惠玲 潘景轩 吴伟康

主 审 李楚杰

编著者 (以姓氏笔画为序)

- 马志楷 中山大学中山医学院病理生理学教研室
马润泉 中山大学中山医学院生物化学教研室
王华东 暨南大学医学院病理生理学教研室
王建枝 华中科技大学同济医学院病理生理学教研室
王迪浔 华中科技大学同济医学院病理生理学教研室
邓宇斌 中山大学中山医学院病理生理学教研室
朱振宇 中山大学中山医学院生物化学教研室
朱焕章 复旦大学遗传研究所
伍贵富 中山大学附属第一医院心内科
关永源 中山大学中山医学院药理教研室
许瑞龄 山西医科大学病理生理学教研室
杨绍基 中山大学附属第三医院传染科
杨惠玲 中山大学中山医学院病理生理学教研室
李树浓 中山大学中山医学院病理生理学教研室
李楚杰 暨南大学医学院病理生理学教研室
吴伟康 中山大学中山医学院病理生理学教研室
余学清 中山大学附属第一医院肾内科
冷秀玉 中山大学附属第一医院心内科
陈主初 中南大学湘雅医院卫生部肿瘤蛋白质组学重点实验室
陈国伟 中山大学附属第一医院心内科
罗正曜 中南大学湘雅医学院病理生理学教研室
周家国 中山大学中山医学院药理教研室
金丽娟 南方医科大学基础医学院病理生理学教研室
金惠铭 复旦大学上海医学院病理生理学教研室
侯 灿 中山大学中山医学院病理生理学教研室
徐 霖 中山大学中山医学院免疫学教研室
高 进 中国医学科学院基础医学研究所
韩德五 山西医科大学病理生理学教研室
雷俊霞 中山大学中山医学院病理生理学教研室
简志翰 中山大学中山医学院病理生理学教研室
潘景轩 M. D. Anderson Cancer Center
薛京伦 复旦大学遗传研究所

再版序

杨惠玲等教授主编的《高级病理生理学》出版(1998)已达7年,在相当程度上满足了广大读者的需求。几年来,本专业和各相关专业的本科生、硕士生、博士生及博士后,青年教师,临床医务工作者和科技工作者热心阅读或抢购。各种论著、文献综述和专题论著对本书的引用频率逐年增长,而市场上出现供不应求现象。

医学科学尤其病理生理学的发展日新月异,原版的一些专题的若干资料,已稍显滞后,有待更新。为进一步满足广大读者尤其是青年读者的渴望和需求,本书的编者们和出版部门决定再版。在汇集广大读者和各方面建议的基础上,第二版的《高级病理生理学》不仅对各专题及时补充了最新的科学资料(包括新观点和新进展),还增加了一些重要章节(如脑功能不全等)。我有幸被邀再参与审阅新版文稿,发现再版的《高级病理生理学》焕然一新,阅读之余深感收益良多。相信本书的再版将为高层次医学教育事业做出更大贡献,特向广大读者再次热情推荐。

李楚杰

2005年5月12日

第二版前言

医学科学发展日新月异,为满足读者的渴望和要求,在许多前辈和资深教授的鼓励和支持下,全体编委经一年多的努力,《高级病理生理学》第二版教材终于诞生了。此教材较五年制和长学制教材体现更高、更新和更深的特点;在教材的“三基”(基础理论、基本知识、基本技能)、“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性)方面更强调启发性,以培养善于思考、勇于探索、敢于创新的科研型和临床型人才;在选择教材内容和编写体系时,注意素质教育和创新能力与实践能力的培养,为读者知识、能力、素质协调发展创造条件,修订时对第一版教材的内容体系作适当的调整,除了将第一版教材各专题及时补充新观点和新进展外,还增加了第一版没有的新内容,如脑功能不全、疾病基因组学、疾病蛋白质组学等;第一版附录中的相关内容由于已单独编写成书,再版时不再重复。

本书在再版过程中,我国病理生理学前辈李楚杰、侯灿、金惠铭、王迪浔、罗正曜、韩德五及李树浓等教授再次给予热情的鼓励,踊跃赐稿,并对全书提出宝贵意见。尤其是李楚杰教授,在百忙中不辞劳苦,审阅稿件,对教材提出指导性意见,这对于提高教材质量起了重要作用。为了更好地发挥中青年教师的教学才智,第二版教材的编写人员补充了目前正在教学和临床第一线勤奋工作的中青年教师和医生;本书再版时得到高进教授家属的大力支持;在教材编写和定稿过程中,中山大学中山医学院病理生理学教研室所在单位领导给予大力关心和支持;在文稿收集和编辑过程中,雷俊霞讲师和夏洪平硕士做了大量的辅助工作;科学出版社为教材的再版做出巨大努力。在此一并致以衷心的感谢!

本教材内容虽经多次审校和修改,但由于水平和时间有限,缺点和错误在所难免,敬请读者不吝赐教和指正。

编 者

2005年10月于广州

第一版前言

病理生理学的任务在于研究疾病发生的原因、条件及发生机制,从而揭示疾病发生、发展与转归的规律,阐明疾病的本质,为疾病的诊断和防治提供指导性理论基础。作为基础医学过渡到临床医学的桥梁学科,病理生理学在整个医学教育体系中的重要作用和地位已获广大基础与临床工作者的公认。病理学权威 Virchow 曾称,“病理生理学是医学的真正科学”。随着分子生物学向各学科渗透,许多疾病的发生机制在分子水平得到阐明或取得突破性进展,基因转移的研究和基因治疗在临床上的谨慎试验等等,成为传统病理生理学中产生分子病理生理学的契机,使病理生理学这门年轻的边缘学科更加焕发出勃勃生机。

自 1978 年恢复正规研究生培养制度至今已整整 20 年。在此期间,各种版本的本科、大专等层次的病理生理学教材纷纷出版,并屡加修订;而正规出版的适合研究生教育的本学科教材尚付阙如,这与日益壮大的研究生队伍和国家极力倡导的住院医师继续教育的需求极不协调。为加强高层次人才教育的教材建设,我们在中山医科大学为硕士研究生和住院医师继续教育培训班开设的“高级病理生理学”课程的基础上,精选专题,博采众长,邀请 8 所兄弟院校及本校 15 位知名专家教授撰写有关章节,编纂成册。本书主要供医学、卫生学、生物学等专业的研究生(包括七年制学生)水平教育,住院医师继续教育使用,也可供医药院校博士后、青年教师、科研及临床工作者参考。

本书的特点是:①启发性。因本书系针对已学过本科病理生理学的读者而写,故着重通过阐述科学规律的揭示历程和探索思路,使学生知道如何得出科学结论。如何从知其然到知其所以然,以培养其创造性思维能力。②新颖性。所选素材和内容尽量反映各领域的最新进展,有的章节特别反映了编著者本人的科研成果与工作经验。③务实性和灵活性。本书仅精选与临床实践和科学研究关系较密切的专题,且对进展较多的热点问题进行了较详细的论述,而进展不太多的专题篇幅较短。在编写过程中,给了编著者以较大的写作灵活性,故对写作风格、各章间的衔接未作过多要求。此外,为方便青年读者尽早掌握科研基本知识及技巧,本书特附录医学科研论文撰写、科研基金申请技巧等专题。

本书分六篇。在内容编排上进行了尝试。如钙信号转导和细胞凋亡均是从细胞与分子水平探索疾病的规律,是“细胞的疾病”,因此将其列入总论篇。细胞周期、基因治疗等专题对研究生的课题研究和日后工作会有很大帮助,因这部分内容进展较快、变化较大,故仅将其列于末篇。若经试用反应较好,则再版时可将这部分内容进一步充实。

在本书编写过程中,我国病理生理学前辈侯灿、李楚杰、金惠铭、王迪浔、罗正曜及韩德五教授给予热情鼓励,踊跃赐稿,并对全书提出宝贵意见。尤其应指出李楚杰教授在患病住院期间坚持审改全部稿件并欣然作序;科学出版社的同志给予热情支持、指导并为本书的早日出版付出巨大努力;中山医科大学研究生处和教材建设委员会给予经济上的一定支持;伍新尧教授对基因治疗和 PCR 应用两专题提出建设性修改意见;马志楷副教授参与了编务工作;郑芹、乔春平及梁天文等同志参与了部分书稿的打印与复印工作,在此一并表示深切敬意与谢忱。

经全体编著者两年的努力,书终于问世了。因系第一本此类教材,加之编著者水平有限,错误、疏漏、不尽人意之处在所难免,欢迎批评指正。今后将吸收各方面的意见,不断修改补充,希望能使本书真正成为一部对医学研究生、进修生及住院医师继续教育有用的教材和参考书。

编者

1998 年 5 月于广州

目 录

第一篇 疾病概论

第一章 绪论	3
第二章 疾病概论	5
第三章 细胞 Ca^{2+} 信号转导与疾病	23
第四章 细胞凋亡与疾病	36

第二篇 基本病理生理过程

第五章 发热	65
第六章 弥散性血管内凝血	85
第七章 休克	106
第八章 应激与疾病	130
第九章 心肌缺血	139
第十章 造血及其病理生理学	156

第三篇 各系统病理生理学

第十一章 心力衰竭	179
第十二章 肝功能衰竭	194
第十三章 肾功能衰竭	209
第十四章 呼吸衰竭	224
第十五章 脑功能不全	236
第十六章 多器官功能不全综合征	259

第四篇 肿瘤病理生理学

第十七章 癌基因与肿瘤发生	285
第十八章 癌的侵袭与转移	307
第十九章 肿瘤生物疗法的病理生理学基础	320
第二十章 自由基与肿瘤	353

第五篇 免疫病理生理学

第二十一章 移植免疫	371
第二十二章 肿瘤免疫	389
第二十三章 艾滋病	403
第二十四章 自身免疫性疾病	419

第六篇 若干相关物医学专题

第二十五章 细胞周期调控与疾病	437
第二十六章 基因治疗	453
第二十七章 疾病基因组学	479
第二十八章 疾病蛋白质组学	494
中英文对照表	503

第一篇

疾病概论

第一章 绪 论

细胞病理学奠基人 Virchow(1821~1902)有句名言:“疾病是变异条件下的生命”(disease is life under altered condition)。生命包含有形态(form)和功能,因此以研究疾病本质为己任的病理学可借助形态或功能方法进行研究,从而形成病理解剖学和病理生理学两个分支,两者的任务均为阐明疾病的本质。但 Virchow 认为,“最终目标应是将两者整合成一门科学——病理生理学——真正的医学科学(the true science of medicine)”。而我国现有学科体系中分别设置的是病理学和病理生理学。前者着重从形态学,后者着重从功能与代谢角度研究疾病的本质。

病理生理学(pathophysiology)作为一门独立的学科,是医学发展的必然结果。它的历史比起其他传统学科显得很短。它的前身是普通病理学(general pathology)。由于病理学中机能研究新方向的开拓及有关科研资料的大量累积,病理生理学首先在 19 世纪的欧洲作为一门独立学科从普通病理学中分化出来。实际上它是研究工作从生理学走向临床或从临床走向病理学基本理论而产生的一个学科。美国医学教育原先没有独立的病理生理学课程,有关病理生理学的内容分散在其他各门课程中讲授,但近年已在一些医学院校开设本课程,并出版了若干本大中型病理生理教科书及专著。原西德很多医学院也在医学生修读临床课之前开设专门的病理生理课。

1983 年,美国出版的 Groer 等编著的病理生理学教科书中论述到,病理生理学的任务和内容应该是:研究生命有机体发生疾病的机制、机体对疾病过程反应的机制以及有关机制对正常机能活动的影响;寻找疾病症状体征与疾病过程各层次(分子、细胞、组织等等)生物学基础研究的联系,包括临床所见症状体征与实验室研究材料的联系。根据以上任务和内容,Groer 认为病理生理学相对地说是一门新科学。该书是国外试图全面运用系统论观点方法阐述病理生理学问题的教科书。

同年美国出版的 Miller 主编的病理生理学强调疾病的原理以及症状体征的内在本质,与基础科学密切联系以加强读者对疾病的理解。

1985 年,美国 Sodeman 主编的教科书将病理生理学等同于疾病的机制学。

同年美国内科教授 Smith 主编的病理生理学由众多内科教授合编(其他病理生理学教科书大多为护理学副教授主编),综合多学科研究成果以合理解释临床疾病状态。

1990 年,美国 McCance 主编的病理生理学结合疾病的分子生物学研究进展阐述疾病过程的共同规律。

1995 年,美国还有 Copstead 编著的展望病理生理学发展的专著(perspectives on pathophysiology)。

1998 年,美国出版了 Hansen 主编和 Porth 主编的两部病理生理学专著,前者强调病理生理学是疾病临床干预的基础;后者 2002 年为第 6 版,也颇强调系统论观点。

2000 年,美国出版 Mcphee 等主编的病理生理学专著强调病理生理学是临床医学的入门。

截止到 2004 年 10 月 PubMed 收录的以病理生理学为主题词的文献已达 872 080 篇。由上可见病理生理学在医学中所占的地位。

我国病理生理学学科的兴起以 1955 年苏联学者 ФЕДОРОВ 为我国卫生部开办首届高级病理生理学师资班为契机。1961 年我国成立病理生理专业委员会筹备会。1984 年创办病理生理学报(1986 年改为中国病理生理杂志)。1985 年成立中国病理生理学会及若干专业委员会,大大推动学科发展。我国病理生理学专家多年来在科研取得成果的基础上整理多部有关专著,大大促进专业教学科研及国内外学术交流。中西医结合是我国医学特色之一,相应的中西医结合病理生理学教科书也于 2003 年面世。

欧美病理生理学教科书的编写框架大多强调实证材料(具体知识)的阐述。东欧及前苏联教科书较重视哲学方法,如强调讲授疾病概念、疾病发生发展中的一般规律。这对培养医学生与疾病做斗争的战略思考能力很有裨益。因此我们采用前苏联的编写框架(教学体系),给病理生理学的总论部分特别是疾病学概论较足够的篇幅。其框架如下:

(1) 疾病概论:包括疾病概念(关于疾病的本质或根本规律)、病因学总论、发病学总论、机体反应性(包括遗传与免疫)和疾病诊断防治原则。这部分着重阐述疾病的发生、发展和转归的一般规律(包括机制),为正确理解和掌握具体疾病的特殊规律提供基本概念和思维方法。

(2) 典型(基本)病理过程:包括物质代谢障碍、水肿和失水、饥饿、缺氧、发热、变态反应、休克、炎症和肿瘤。这部分着重阐述某些疾病共有的、具有代表性(典型性)的病理过程的规律。弥散性血管内凝血(DIC)是不少疾病均可见到的一种病理生理过程,因此也可看做是一种典型病理生理过程(临床看做是一种出血综合征)。

(3) 器官系统病理生理学:包括各器官系统的

病理生理学。这部分着重阐述各器官系统疾病的病因发病学规律。

为研究生开设的病理生理学公共课根据学生已在医学本科学过病理生理学课的实际情况,只从上述体系中择要深入阐述或讲授。

(侯 灿)

参 考 文 献

- 唐朝枢. 2003. 病理生理学. 北京:北京大学医学出版社
 吴伟康,徐志伟. 2003. 中西医结合病理生理学. 北京:科学出版社
 Porth CM, Kunert MP. 2002. Pathophysiology: Concepts of Altered Health States. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins

第二章 疾病概论

第一节 疾病概念

- 一、疾病概念的历史演变
- 二、疾病新概念——基因病及分子医学
- 三、“现代性的局限性”——基因决定论疾病观面临的困惑和挑战
- 四、系统论疾病观
- 五、中医对健康与疾病本质的认识
- 六、从科学方法论看中西医疾病观的统一

第二节 病因学总论

- 一、关于疾病的根本原因

- 二、病因的分类

- 三、疾病的单因性和多因性

第三节 发病学总论

- 一、疾病发生的一般机制
- 二、疾病发展的一般机制
- 三、疾病转归的一般机制

第四节 预防、诊断和治疗疾病的基本原则

- 一、预防疾病的基本原则
- 二、诊断疾病的基本原则
- 三、治疗疾病的基本原则

第一节 疾病概念

疾病概念(concept of disease)是关于疾病本质的概括。它随人类对疾病认识水平的不断提高以及疾病本身的发展变化而有所变化。不同的疾病概念反映不同的认识水平和方向,决定不同的医学模式,从而决定不同的防治疾病原则和措施。因此学习和探讨疾病概念不是在玩文字游戏,而是为了尽量正确、深刻理解疾病本质,为了反映医学发展的主流,制定尽可能正确的诊断和防治疾病的战略和战术,明确我们与疾病做斗争的行动方向。

一、疾病概念的历史演变

关于疾病概念的发展和变化,我们可以从历史和方法论角度做一些回顾和评价。

从历史角度看,人类对疾病的认识从无知到知,从知之不多到知之较多,从深度和广度不断发展。

原始社会人类把疾病归之于鬼神的惩罚,故盛行巫医、宗教医以解决防治疾病问题。当时有几种具有代表性的认识:一种认为疾病是灵魂的丧失;一种认为是机体受外来的敌对的精神所侵入;另一种则认为是机体受外来物体的入侵。根据前两种认识,防治疾病要靠宗教医;根据后一种认识,要从人体确认致病物并将其排出体外谈何容易,因此大都用神学和巫术来应对病人。在西方古希腊“医圣”希波克拉底(Hippocrates)第一次使医学与神学脱离而形成一门科学技术。在我国则早在《内经》这一古典医书中即提出“拘于鬼神者,不可与言至

德”,使医学走上唯物主义道路。

较后历史阶段,特别是17世纪以来,随着文艺复兴以后自然科学的迅速发展,疾病概念先后或同时出现了下述的方向和变化。

1. 生物学方向

(1) 疾病的解剖学概念:如病理解剖学奠基人Morgagni的器官病理学认为疾病的本质是器官的病变;Virchow的细胞病理学认为疾病的本质是细胞的病变;超微结构或亚细胞病理学认为疾病的本质是细胞超微结构的改变,等等。

(2) 疾病的生理学概念:如Claud Bernard的体内环境恒定学说(stability of the milieu interne)和Cannon的机体内稳态(homeostasis)学说,认为健康是体内环境的恒定或稳定,疾病是这种恒定稳态的破坏。当今内稳态破坏的疾病概念已大大扩展,不仅可用于整体,也可用于系统、器官、组织、细胞以至分子层次,截止到2004年10月PubMed收录的有关医学文献就达13万余篇。另外,Selye应激学说认为疾病的本质是机体对紧张性刺激(stressor)的应激(stress)的概念也被广泛接受。

(3) 疾病的生化遗传学概念:如Garrod通过研究人类尿酸尿症、白化病、半胱氨酸尿症和戊糖尿症,认为若干终身疾病可由某一代谢环节如酶活性降低或缺失所致,从而提出疾病由于“先天性(遗传性)代谢差错”(inborn error of metabolism)所致的概念,成为现代医学思想的基石之一。较后Beadle和

Tatum 通过果蝇眼颜色的研究,提出“一个基因一种酶”的假设,为 Garrod 的先天性代谢差错提供支持。该假设后来被改为“一个顺反子一种多肽”的概念(one cistron one polypeptide concept)。又如 Pauling 等通过发现镰形细胞贫血的异常血红蛋白 HbS,认为蛋白质分子的遗传变异可产生一类疾病,提出了分子病(molecular disease)的概念。

(4) 疾病的病原学概念:如 Pasteur 发现很多疾病由微生物引起以后,“疾病是特殊‘病原’(pathogen)引起的异常生命过程”的概念就被广泛接受,寻找原始病因一度成为防治疾病的主攻方向。以后由于发现有病因(病原)不一定引起疾病,或有些疾病至今找不到单一的原因,因此它不再成为防治疾病的惟一主攻方向。

(5) 疾病的生态学概念:注意到人类与生存环境的关系及其在疾病发生发展中的意义,出现诸如地理病理学等,认为疾病的本质与生态环境包括环境污染有关。1988 年,我国学者向近敏等在《微生物生态学》一书中提出“分子生态学”(molecular ecology)的新概念,认为生态学应分为宏观生态学和微观生态学。后者应包括细胞内外生物分子及其微环境的作用。Burke 等关于分子生态学的概念于 1992 年英国 Nature 周刊上被报道,同年 Burke 等还创办了 Molecular Ecology 杂志。疾病的生态学概念反映个体在进化中获得的适应灵活性(adaptive flexibility)不能顺应改变了的内外环境。

(6) 疾病新概念——基因病(genetic disease)和分子医学(molecular medicine):以基因病为核心的分子医学是现代医学的主流,后面再作介绍。

2. 心理学方向

19 世纪初期发现精神与肉体有密切关系的某些疾患如恐怖症、强迫观念和失眠症,从而提出了心身医学(psychosomatic medicine)的概念,认为某些疾病的本质是心身关系的失常。随着大量有关心身关系(body-mind relation)以及疾病与社会关系的材料的积累,Engel 在 1977 年指出单纯从生物学角度出发的医学模式(生物医学模式,biomedical model)的明显不足之处,倡议另外建立新的医学模式——生物心理社会医学模式(biopsychosocial model of medicine),认为疾病的本质是生物、心理和社会因素综合的产物。如, Hippisley-Cox 等发现抑郁的男性其患缺血性心脏病的概率是对照组的 3 倍;Greer 等发现乳腺癌预后不佳与极端克制情绪发泄的行为模式显著相关。

3. 社会学方向

近年来注意到诸如吸毒、酗酒等病态行为是社会病态的一种反映,出现了社会病理学概念。它注意到很多疾病与社会经济条件有关,出现了疾病的社会经济学概念,如“文明病”(disease of civilization)以及“情境病”(situational disease)等。还注意到疾病与文化背景有关,出现了疾病的“生物文化”(biocultural concept of disease)。

4. 系统论方向

这是新近出现的一种方向。它把当代理论前沿的系统论(systems theory)和控制论(cybernetics)的概念和原理移植到病理生理学中进行类比,说明健康的本质是机体通过复杂的调控代偿机制对稳态遭受威胁做出反应能力的保持,疾病是这种调控代偿机制的破坏从而机体定态的丧失(loss of the steady state)。

系统论的疾病观是当今理论医学的重要新方向,后面另作介绍。

二、疾病新概念——基因病及分子医学

20 世纪后半叶是分子生物学的时代,医学科学各个领域受其渗透,以至出现“分子医学”,构成了现代医学进展的主旋律。

从科学方法论看,复杂事物往往给人以现象(如临床表现),只有通过分析、还原才能逐步认识其不同层次的本质(如揭示临床表现的物质基础和发生机制),因此还原论方法是认识其不同层次的本质的一种科学方法。现代医学就是用这种方法将它的前身古希腊医学从整体直观认识疾病发展为从器官、细胞以至目前分子(未来量子)水平深入认识人体及其疾病的本质。

分子医学的疾病观认为,疾病是某一层或各层次形态和功能(包括其物质基础——代谢)的异常,归根结底是某些特定蛋白质结构或功能的变异,而这些蛋白质又是细胞核或细胞器(如线粒体)中相应基因借助细胞受体和胞中信号转导通路接收信号后作出应答(表达)的产物。变异的产物可能是由于相应基因突变或缺失,或基因调控失常,因此基因及其调控正常与否实质上是决定身体健康或疾病的基础。

要想了解人的基因是否正常(有无突变、缺失等等)首先需要弄清人类正常基因组中有哪些基因,这是一项非常巨大的工程(当今认为人类细胞含有约 3 万个基因),美国曾投巨资进行这一人类

基因组计划(Human Genome Project),即编绘人类基因组图谱和测序(我国也参加这方面的工作)。一经完成,人们就有望“对号入座”检测致病基因(disease-causing gene)。近年来慢性肉芽肿、杜氏肌萎缩症、囊性纤维化、家族性视网膜母细胞瘤等一批重要遗传病的致病基因已被发现而克隆。糖尿病、高血压等多基因遗传病的相关基因(disease-associated gene)或易感基因(susceptibility gene)也已被找到,因此形成疾病新概念——基因病。

基因是否正常表达(转录→翻译→基因产物:蛋白质)还决定于调控是否正常。基因调控包括基因的“开关”,如转录的选择性顺式作用元件(cis-acting elements,包括启动子、增强子以及负调控的沉默子)以及各种各样的反式作用因子(trans-acting factor),包括基础转录因子、转录调控因子、诱导基因表达的转录因子,等等。这些因子与基因的相互作用以及因子(蛋白质)之间的相互作用,是调控基因表达的重要方面,因此是目前被关注的热点。基因在有序调控机制下的正常表达是人类健康的前提,人体细胞应答异常以及很多人类疾病的重要分子基础是该机制的失调。纠正这种失调是“第二代”基因治疗的目标(第一代是什么基因有缺陷就转给该基因)。

因此,基因病除基因本身突变、缺失外,还可能包括其他表达调控机制的障碍(其他影响基因表达的基因外因素如 microRNA 等,详后)。

主要由于单个基因座上存在有缺陷的等位基因,即由一个致病基因所引起的基因病称单基因病(mono-gene disease 或 single gene disorder)。如人类常染色体显性多囊肾病(ADPKD)主要由于染色体 16p13.3 处存在有缺陷的等位基因 PKD1 所致。

单基因病的表型也可以较复杂,如 Bucher-Neuhauser 综合征的表型有脉络膜视网膜营养不良、性腺功能减退和小脑性共济失调,是由多效性单一基因(即单一基因制约多种性状,pleiotropic single gene)障碍所致。

多基因病(polygenic disease 或 multigene disease)是由多个基因共同控制其表型性状的疾病。各个基因对性状的影响可以相加、协同或相互抑制。由于这些基因的致病作用也受环境因素的影响,因此多基因病也叫多因子疾病(multifactorial disease)。人类许多常见病如高血压、冠心病、脑血管病、糖尿病、系统性自身免疫病等,均属这类病。新近发现子宫内膜异位也属这类病[Semin Reprod

Endocrinol. 1997. 15(3):309]。乳腺癌多耐药性的研究发现多种耐药性相关基因的表达(上调)受蛋白激酶 C 的调控。

还有一类所谓获得性基因病,即由于病原微生物的感染而导致宿主细胞原有基因表型性状如功能的改变以至丧失。如艾滋病毒 HIV 感染导致宿主 CD₄ 细胞丧失。

新近发现,影响人与人之间差异的分子背景有基因序列中的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs, 读作 snips)、核苷酸被新碱基插入(insertion, 缩写 I)或原有碱基的缺失(deletion, 缩写 D)。SNPs 就是在不同人的基因序列中某单个核苷酸的一个碱基有所不同,从而造成不同人之间对疾病易感性或对药物反应性的差异。目前已完成含有 142 万个 SNPs 的人类基因组序列差异的图谱,可供研究者免费使用。但有学者认为 SNPs 并不等同于疾病易感等位基因,认为从疾病表型预测相应的危险基因型是有条件的,因为表型与基因型之间存在着“一对众多”的关系(one-to-many relationship)。

随着基因组技术和计算机科学进展引发的信息革命,西方学者设想未来医学应是“个性化医学”(personalized medicine)。这种医学主张一个人出生时就给他记录下他的基因型(基因定型,genotyping),并送往安全的数据库,以后他的医生即可根据他是否有某病的疾病基因或易感基因以及与药物反应性有关的基因,通过计算机分析(如用机器人分析 DNA 芯片检测的结果)为他制定有针对性的合理措施,建立计算机诊断学和计算机预测学(computational diagnostics and computational prognostics)。

1997 年,美国马里兰大学举办“基因组医学”(genomic medicine)的专题讨论会,会后不久美国人类遗传学会主席做了“让基因组医学成为现实”的报告,从此基因组医学的文献猛增,1997~1999 年仅 7 篇,截止到 2004 年 10 月据 PubMed 已增至 867 篇。

基因组医学的内容与个性化医学基本相同,都以病人基因谱或分子谱(molecular profile)为基础。但由于当时(2001 年 2 月)人类基因组计划中的测序及作图已完成 94%(据 2003 年 4 月 16 日英国 Nature 的 Science Update 称,人类基因组计划已及时完成以纪念 DNA 双螺旋发现 50 周年),加上基因组技术如微阵列(microarray)芯片及高通量

(high-throughput)测序技术的广泛应用,人们对它抱有更大希望,对它做出更高评价。如2001年JAMA的文章认为,下一个10年基因组医学将在预测某人患病危险性及其对药物反应性方面成为医学主流,它将是实现诊断治疗革命的最后希望。

药物安全性一直是西方国家政府特别关注的问题。新近国外出现的毒理基因组学(toxicogenomics)用含有人类基因组的DNA芯片检测有毒化合物对哪些基因起作用。

基因病概念的形成促进基因病理的发展和基因诊断治疗和预防等新技术的出现,基因治疗就是其中之一。

基于“基因决定论”(genetic determinism)和“基因中心论”(genocentric view)的基因治疗有望对癌症及心血管病的治疗作出贡献[Science, 2004, 303(5665):1754~1755], [Atheroscler Suppl. 2004, 5(2):33~42]。新近还出现不是针对有关基因本身而是通过能下调该基因的RNAi使该有关基因“沉寂”的基因治疗[Gene Ther, 2004, 11(16):1241~1248]。

三、“现代性的局限性”——基因决定论疾病观面临的困惑和挑战

如上所述,基于还原论方法的基因组学疾病概念导致的现代成就毋庸置疑。目前大多数遗传学家仍相信所有人类疾病的本质与DNA变异有关(Nature, 2003, 421: 686~688)。基因决定论或DNA决定论模式(DNA deterministic model)仍继续在现代分子生物学中占统治地位[The Scientist, 2004, 18(10):32~38]。然而现代性也有其局限性,对基因决定论疾病观必须加以反思。

首先,疾病是生命的特定状态。如李政道教授1998年就指出:“仅是基因并不能解开生命之谜,生命是宏观的。”

其次,遗传学早有定论:基因产物必须在细胞内环境中发挥功能,细胞必须与其他细胞相互作用,机体必须在多变化的环境中生存,因此基因表达及作为结果产生的表型常是通过个体基因型与内外环境相互作用而被修饰和改变。新近文献也认为,很多人类常见病代表着我们的基因组与环境毕生相互作用的一种积累,预测基因在复杂疾病过程中与环境的相互作用是一种令人气馁的任务(Science, 2001, 291: 1224~1229)。由上可见,基因型与表型不总是一一对应。例如:①不同基因突

变可导致相同的临床表现(临床表型)。如Alzheimer病的APP基因、presenil-1基因或presenil-2基因的突变可导致临床无法区分的Alzheimer病。

②基因外改变(epigenetic change),即影响表型而不影响基因型(DNA序列)的变化,也即不改变遗传信息而导致细胞遗传性质改变的变化。如抑癌基因的启动子区域(不是该基因本身)的异常甲基化可导致该基因不能表达而发生癌肿,而抑癌基因本身的序列没有改变。基因外遗传学(epigenetics)以至基因组外遗传学(epigenomics)研究特别是它在肿瘤发生及转移中的作用已成为热门课题[Nature, 2004, 429(6990): 457~463] [J Epidemiol, 2004, 33(5):929~935]。不改变基因本身序列而改变疾病表型的可能性还可包括同一基因通过其转录物的不同剪接及转录起始和终止部位的变化而产生多种不同功能的蛋白质(Science, 2001, 291: 304~351), (Science, 2003, 302: 2141~2144)。还可包括微小RNA (micro RNA, miRNA)或小干涉RNA (small interfering RNA, siRNA) [Cell, 2004, 117(1):1~3]对该基因的干涉(RNA interference, RNAi)使其沉寂(Nature, 2002, 418: 244~245),等等。③转入同一基因在不同个体表达可不相同。如两姐妹同患缺乏腺苷脱氨酶(ADA)基因所致严重联合免疫缺陷病(SCID),给她俩转入ADA基因,一人表达为0.1%,另一人为60%。另外,肿瘤DNA疫苗对动物有效而人无效;经低剂量腺病毒载体给囊性纤维化(CF)患者导入该病的特异跨膜转运调节蛋白基因(CFTR),除仅有5%表达外还可出现局部和全身炎性综合征,而该剂量的1000倍给啮齿动物和非人灵长类却无任何可见的症状,可见“人不是简单的大老鼠”(“Humans are not simply large mice”)(Science, 1995, 270: 404)。

还可举出更多事例,但归根结底,就像分子生物学家Mauron博士在近日《科学》杂志上撰文批评人类基因组序列检测完成后出现的“基因组形而上学”(指将基因组片面看做是决定人的个体性的核心,而把外部的影响当成偶然事件)一样,我们的对象是人,人是钱学森教授指出的“开放的复杂巨系统”。人包括可还原和不可还原、随机和确定、线性和非线性、有序和混沌……不能单纯用还原方法,应同时使用复杂系统和系统论的研究方法。

针对基因决定论疾病观的局限性,美国《科学》杂志1999年4月2日出版复杂系统专刊,其编辑部导言“超越还原论”(Beyond Reductionism)

就直截了当指出现代基因组学还原论方法的不足,指出:“还原的缺点越来越明显,主要是信息过载和过分简单化,从而可能需要把整合性提上议事日程(integrative agenda)以补充占支配地位的还原论方法”(Science, 1999, 284: 79)。复杂性科学家 Cilliers 也撰文指出现代还原论分析方法的局限性,认为“更仔细考察复杂系统的特性可显示分析方法在处理复杂性时的局限性……对复杂系统的分析即将部分从系统分割出来永远会造成严重的歪曲”。

2000年,英国《自然》杂志功能基因组学专刊中“扩展基因组空间”的作者强调功能基因组学的长远目标是要了解各部件放回去是如何一起工作而构成一个有功能的整体(from function to integration)而不能只看到基因组功能(Nature, 2000, 405: 820~822)。

英国《自然·生物技术》杂志社2001年12月在美国圣地亚哥举办“实现基因组医学”(Realizing Genomic Medicine)会议的通告中指出:虽然基因组学将为药物发明者提供一大堆靶点,但从基因到医学的道路远非坦途而是充满障碍。又如另一篇文献质疑基因组医学是否像巫师新扫帚(sorcerer's new broom)那么灵,明确指出它的局限性和不确定性,如仅有10%的乳腺癌患者可检测到相关基因。该文还认为基因组医学的诱惑将诱导人们关心的是基因而不是人[West J Med, 2001, 175(16): 424~426]。

看来基因组医学的障碍不单是技术,更重要的恐怕是思想观念问题。从系统科学角度看,它实际上无视系统科学的一条原理,即复杂系统不可能一次完成从元素性质到系统整体性质的涌现(emergence),而需要通过一系列中间等级的整合而逐步涌现出来。基因是遗传信息的“元素”,它的性质要达到整体性质(整体涌现性)需要“一系列中间等级的涌现”,基因组医学在某种程度上恰恰忽视这个中间等级的可能影响(包括内外环境的影响),从而试图以“元素”(基因型)决定整体性质(表型),这实际上又是一种基因决定论的观点。

2002年4月,美国《科学》杂志发行“复杂疾病的难题”(The Puzzle of Complex Diseases)专刊,其导言“不仅仅是基因”(It's Not Just the Genes)指出,复杂疾病(如心血管病等)难题的解决要靠整合方法(integrated approaches)和不同学科的协调研究,而不能光靠基因(Science, 2002, 296: 685)。新近兴起的再生医学(regenerative medicine)也表明,

拥有个体全套基因组的干细胞其多能性(可分化为不同细胞、组织的特性)要靠调控其有关基因开关的各种微环境和因子,而不光靠基因本身[Wound Repair Regen, 2001, 9(6): 460~466]。这都是对基因中心论的个性化医学和基因组医学的一种提醒。

四、系统论疾病观

系统论(或普通系统论, general systems theory)是1928年奥地利生物学家 Bertalanffy 提出的。该理论强调生命机体是一个在热力学上特殊的与外环境保持动态平衡(或称定态, steady state)的开放系统(open system)。

根据热力学第二定律(功热转换不可逆性定律),任何封闭式热力学系统(closed thermodynamic system)中,功转变为热的过程,表现为外力作用下宏观系统的有序运动(规则的定向运动)转变为微观分子无序运动(无规则的无定向运动)的概率大;而由热转变为功的过程表现为由分子的无序运动转变为宏观系统的有序运动,这种转变的概率小。换句话说,在封闭的系统中有序转变为无序是运动的总趋势,即无序的概率大于有序的概率。

在热力学中用“熵”(entropy)这个概念作为对热力学系统中无序程度的一种量度。熵是热力学系统从周围吸取的热 dQ 除以该系统的绝对温度 T 所得的商 dQ/T , 原来是用来量度热力学系统中不能利用的热能的一种物理量。因系统吸取的热量越多,分子无序运动的概率越大,因此广义的熵就被用以量度系统的无序程度。

举 NaCl 晶体溶于水为例。晶体状态的 NaCl 是最有序的状态,因此熵最小。为了维持这种状态,需要较多的能量,因此内能最大。将 NaCl 晶体放入水中,晶体即离解为 Na^+ 和 Cl^- 而进行无序的运动,直至均匀弥散于全部水中而达平衡状态。此时因运动最无序故熵最大,维持溶解和弥散状态的能量也远较维持晶体状态的能量为小。 Na^+ 、 Cl^- 系统不与环境进行交换,因此是封闭系统。在此系统中有序的 NaCl 晶体转变为无序的 Na^+ 与 Cl^- 是运动的总趋势;无序的 Na^+ Cl^- 重新结合而转变为有序的 NaCl 晶体的可能性极小,概率无限小。换句话说,在封闭系统中熵增加是运动的总趋势,平衡状态或定态就意味着有序性的破坏。

生命机体按普通系统论观点看应是有序的系统稳定结构。这与上述传统热力学的定态(即平衡态)意味着有序性破坏的思想相矛盾。这个矛盾问题由于比利时理论物理学家 Prigogine 提出的非平衡态热力学和耗散结构理论而得到解决,他因此还获得了 1977 年的诺贝尔化学奖。

Prigogine 等发现,在远离热力学平衡态的非线性区也能够形成有序的稳定结构,叫做“耗散结构”(dissipative structure),并认为它就是普通系统论中寻找的有序的系统稳定结构。按他们的观点,人体不像晶体那样的封闭的有序结构,而是一种只有与外界不断进行能量或物质交换(新陈代谢)才能维持其稳定的有序结构。因为这种结构需要从外界吸取和消耗能量,同时又将代谢产物(例如热)发散到外界去,因此该结构叫做“耗散结构”(消耗和发散的机构)。从系统论角度看它是一个开放系统。

这个系统如何保持有序而又稳定? Prigogine 的答案是可通过负熵(negentropy)流来保持。他把系统内部产生的熵 diS 叫做“熵增加”,把系统与外界相互作用而产生的熵 deS 叫“熵流”,把系统本身熵的总变化 dS 叫“总熵”,认为总熵等于熵流与熵增加之和($dS=deS+diS$)。当 $diS=-deS$, $dS=0$, 则系统可维持一个低熵的平衡状态(定态),故 $-deS$ 就叫做负熵流。公式中 S 为熵, d 为其变化, i 为系统内部 interior, e 为系统与外界 exterior 相互作用。负熵流靠摄取食物(其中有能量)和排出代谢产物(其中有系统内部产生的熵)来实现。换句话说,开放系统如人体之所以能维持有序的定态,就是因为他具有维持能量输入与熵输出之间的平衡的能力。

从以上观点看,健康就是能量输入与熵输出的平衡,从而机体处于低熵的有序稳态;疾病就是上述平衡能力的丧失,从而机体处于熵不断增加的无序状态。

能量和熵都是可以量度的物理量。它们之间的关系式如下:

$$\Delta F = \Delta H - T\Delta S$$

其中 ΔF 表示机体自由能(free energy)即内能的变化; ΔH 表示焓(heat content, enthalpy)即单位质量物质所含热量的变化; T 表示温度; ΔS 表示熵变化。

由于 ΔH 在给定温度条件下是常数,故上式反映如下规律:熵越增加,自由能越变负值。

疾病是低熵(有序)稳态的破坏从而是熵的增加和机体自由能的减少(负值)。因此,为了恢复健康(恢复熵与自由能的平衡),必须通过能使机体有序(熵减少)而增加自由能的代偿适应机制。如果这些机制无能为力,熵将不断增加,机体的有序性将会受损而终归要死亡。

以上是系统论健康和疾病观的一种。

当代系统科学有两个基本概念叫“涌现性”和“层次性”(如基因层次,蛋白质层次……)。涌现性指在由不同层次组成的系统中,较高层次的某些新特性是由较低层次事物的相互作用激发、提升而“涌现”(或突现)出来,一旦较高层次还原为较低层次,这些在较高层次涌现出来的新特性就不复存在。这种现象也叫“涌现现象”(emergent phenomena)。例如单个神经元没有意识,但多个神经元组成网络相互作用就可以涌现出意识。意识就是网络层次从神经元层次涌现出来的新功能。复杂系统整体性质的涌现需由一系列低层次到高层次的逐步整合和发展而成,最终产生出的整体才具有孤立的部分(元素、组成部分、子系统、元系统)及其总和不具有的特性(如整体的状态、形态、功能、行为……),系统科学将其称为“整体涌现性”(holistic emergence)。整体涌现性具有非还原性或非加和性,即整体具有但还原为部分便不复存在的特性,或把部分的特性加和起来无法得到的特性。

由于人及其疾病的高度复杂性及其层次涌现性,人们认识到单靠基于还原论的研究方法不能全面揭示事物的本质,从而出现一些“由下往上”,即由低层次往高层次结构功能(实质上是不同层次涌现性)的研究。如有从分子层次到功能组件(functional module,由众多分子组成,其功能不易从其分割开来的孤立的组分预测出来)层次的研究;有从蛋白质-蛋白质相互作用层次构筑相互作用组件(interactome)的研究;有从蛋白质到器官的整合:合并细胞、组织和器官诸层次的生物化学、生物物理和解剖学信息的生理功能实体组计划(The Physiome Project)的研究等。

目前出现的“组学”(-omics)就是这种由下而上“成组”研究的产物。例如“基因组学”(genomics)就是成组研究全基因包括其功能及网状相互作用(基因网络)的学科;“转录组学”(transcriptomics)是研究基因“以上”的一个层次全部转录物(包括原始 RNA 如何经剪接成为成熟 RNA 以及 RNA 如何编辑等)的学科;蛋白质组学(pro-