

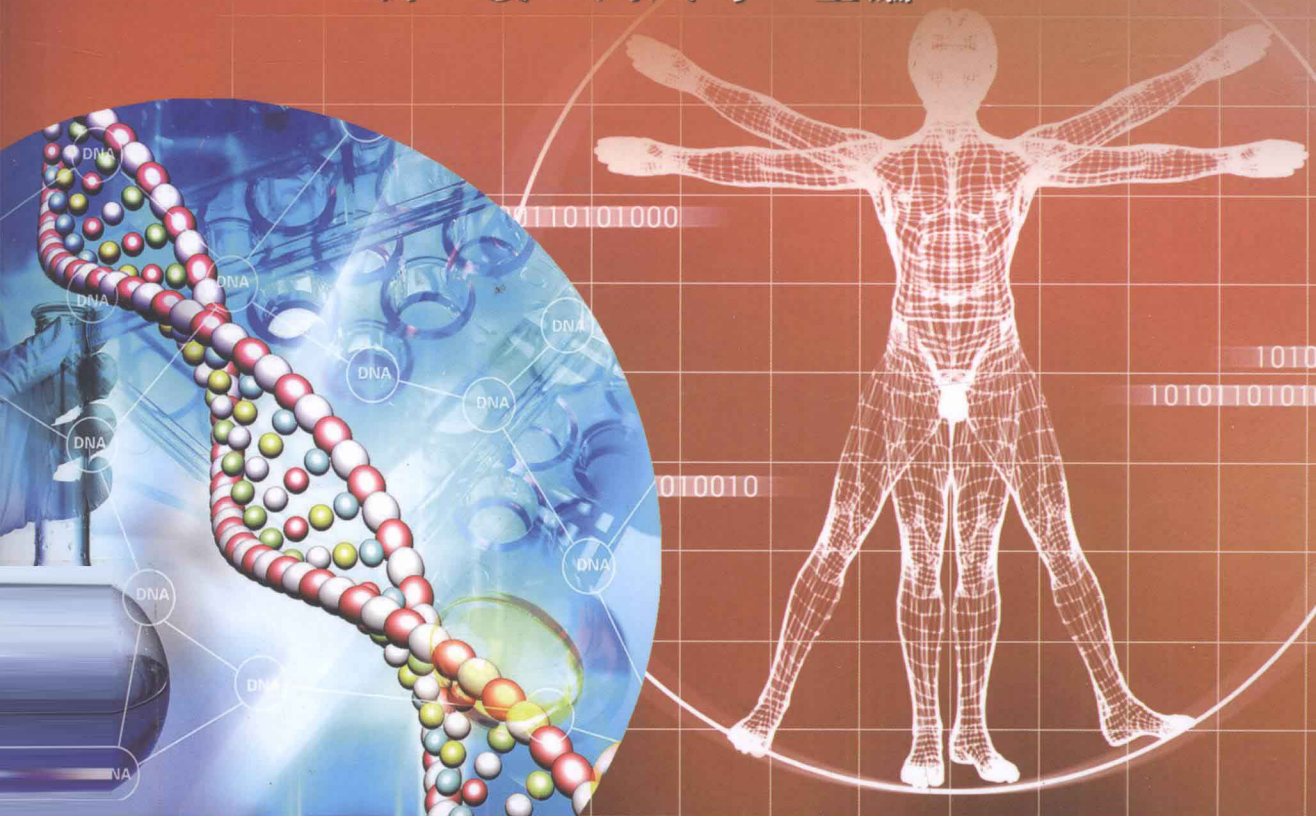


中国科学院教材建设专家委员会规划教材

全国高等医药院校规划教材

临床生理学

杨 凌 周凤鸣 主编



科学出版社

www.sciencep.com

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

临床生理学

主 编 杨 凌 周凤鸣

副主编 田兴亚 周文琪 杨建宇

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 磊	田兴亚	刘 佳	杨 凌
杨建宇	李 芳	李霁伟	张 颖
张敏华	周 平	周凤鸣	周文琪
单 妍	郭 妍	郭 徽	梁 璇
傅映平	魏 妮		

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

内 容 简 介

本教材为全国高等医药院校规划教材,共十四章,包括生物膜与疾病、代谢性疾病、代谢综合征与胰岛素抵抗、血管内皮细胞与疾病、急性肺损伤、全身炎症反应综合征、多器官功能障碍综合征、前列腺素与疾病、基因突变与疾病、衰老、造血干细胞的基础与临床、肿瘤的治疗、高压氧疗与氧中毒、脑死亡等内容。本教材在内容的编写上遵循人体器官系统的生理学教学规律,紧密结合临床变化,理论联系实际,旨在培养学生的医学素养和正确的临床思维;在知识结构方面,尽量做到循序渐进、深入浅出,便于学生学习和理解;在学科领域方面,强化和补充了病理生理学的知识,又增加了近年来医学发展优势学科的内容。

本书可作为高等医学院校基础、临床、口腔、影像、护理、检验等医学专业的教材,也可作为医务人员及医学院校教师的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

临床生理学 / 杨凌,周凤鸣主编. —北京:科学出版社,2010.9

(中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材)

ISBN 978-7-03-028852-3

I. 临… II. ①杨… ②周… III. 人体生理学-医学院校-教材 IV. R33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 170638 号

策划编辑:李国红 / 责任编辑:许贵强 李国红 / 责任校对:鲁素

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>

北京市农林印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010年9月第一版 开本:787×1092 1/16

2010年9月第一次印刷 印张:14 3/4

印数:1—4 000 字数:348 000

定价:29.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

随着医学的快速发展,人类对健康和疾病的探索不断深入,对于医学院校而言,如何跟上医学的发展,更好地将基础理论知识与临床相结合,已经成为医学教学中刻不容缓的任务。

医学本科院校中除临床医学专业系统开设医学课程学习医学知识、培养临床实用型人才外,医学相关专业学生及非医学专业学生(如医学英语专业、劳动与社会保障专业等)也需具备医学素养和正确的临床思维。在四到五年的学习中,医学生一般先学习各基础学科,再学习临床课程。在这个过程中,病理生理学起到承前启后的作用。因为病理生理学是一门联系基础与临床的综合性桥梁学科,其教学目的是引导学生从学习正常人体有关知识逐渐转向对患病机体的认识,为学生进入临床打好理论基础,初步建立起正确的临床思维。

病理生理学内容进展很快,知识更新迅速,这就要求病理生理学的教学改革要不断深入,教材内容也应更好更全面地面向 21 世纪新型医学人才的需要。我校除开设《病理生理学》理论教学以及通过机能实验将病理生理学实验与生理、药理内容进行有机综合以外,还开设了《临床病理生理学》课程,选取了一些人民卫生出版社第七版教材中没有重点讲授但又与临床密切相关的病理生理学知识进行讲授,以扩充学生的知识面。我校的《临床病理生理学》课程开设以来,学生踊跃参加,反映良好。为满足教学要求,进一步深化教学改革,我校开展了科研项目“医科院校学生医学素养及临床思维的培养探索与实践”,并由病理生理学教研室牵头,协同生理、生化、药理、临床医学概论等教研室共同参与,探讨培养医学生医学素养和临床思维的方法,编写出了教材《临床生理学》。

本教材针对的是医学本科所有专业的学生,本着充实理论教学、深入浅出、贴近临床、反映新进展的原则,在原教学内容的基础上,选取了一些常见的病理生理过程,如“脑死亡概念及其临床判定”、“衰老”等,以及一些目前研究的新进展、新趋势,如“血管内皮细胞与疾病”、“造血干细胞的基础与临床”等,丰富了知识内容。

编写过程中得到了昆明医学院领导和王子灿、李麟仙等多位专家教授的大力支持,在此表示感谢!由于时间仓促,编写水平有限,望得到广大师生的指正。

编委会

二〇一〇年七月于昆明医学院海源学院

目 录

前言

第一章 生物膜与疾病	(1)
第一节 生物膜的组成	(1)
第二节 生物膜的结构	(5)
第三节 细胞膜功能	(9)
第四节 红细胞膜与溶血	(13)
第五节 基膜与基膜疾病	(16)
第六节 受体与受体疾病	(18)
第七节 自由基与生物膜疾病	(19)
第二章 代谢性疾病	(22)
第一节 遗传代谢病	(22)
第二节 糖尿病	(25)
第三节 痛风及高尿酸血症	(28)
第四节 甲状腺功能亢进	(29)
第五节 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	(34)
第六节 高脂蛋白血症	(37)
第七节 苯丙酮酸尿症	(40)
第三章 代谢综合征与胰岛素抵抗	(44)
第一节 代谢综合征概念及其诊断标准	(44)
第二节 代谢综合征与肥胖	(45)
第三节 胰岛素抵抗	(48)
第四节 胰岛素抵抗与糖尿病、高血压及血栓性疾病的发生机制	(52)
第五节 代谢综合征发病机制和防治	(54)
第四章 血管内皮细胞与疾病	(57)
第一节 血管内皮细胞的功能	(57)
第二节 血管内皮细胞的病理生理	(65)
第三节 血管内皮细胞的药理学	(67)
第五章 急性肺损伤	(69)
第一节 急性肺损伤的发病机制	(69)
第二节 急性肺损伤的临床表现和诊断	(74)
第三节 急性肺损伤对于其他器官的影响	(75)
第四节 急性肺损伤的治疗	(75)
第六章 全身炎症反应综合征	(80)
第一节 全身炎症反应综合征概述和病因	(80)
第二节 全身炎症反应综合征始动环节	(81)
第三节 全身炎症反应综合征诊断标准和分期	(82)
第四节 全身炎症反应综合征发病机制	(83)
第七章 多器官功能障碍综合征	(89)
第一节 多器官功能障碍综合征概述及分型	(89)
第二节 多器官功能障碍综合征的临床表现及分期	(90)
第三节 机体主要器官的功能和代谢障碍	(92)

第四节	多器官功能障碍综合征的诊断标准	(96)
第五节	多器官功能障碍综合征的防治	(99)
第八章	前列腺素与疾病	(112)
第一节	概述	(112)
第二节	前列腺素类物质在基本病理过程中的作用	(114)
第三节	前列腺素类物质与疾病的关系	(116)
第四节	前列腺素系统药物在临床上的应用	(122)
第九章	基因突变与疾病	(124)
第一节	基因突变的概念和原因	(124)
第二节	基因突变的特征、类型和意义	(129)
第三节	基因突变与基因病	(133)
第四节	基因病的发病机制	(135)
第五节	基因突变与肿瘤	(143)
第六节	基因诊断与治疗的病理生理基础	(146)
第十章	衰老	(149)
第一节	衰老机制	(149)
第二节	衰老的生理及病理变化	(151)
第三节	抗衰老	(154)
第四节	衰老相关性疾病	(157)
第五节	衰老与抗衰老研究策略与展望	(162)
第十一章	造血干细胞的基础与临床	(165)
第一节	造血干细胞的相关基础	(165)
第二节	造血干细胞移植技术	(168)
第三节	造血干细胞移植的临床应用	(169)
第四节	造血干细胞移植后患者生存质量及展望	(174)
第十二章	肿瘤的治疗	(175)
第一节	概述	(175)
第二节	肿瘤的外科治疗	(178)
第三节	肿瘤的放射治疗	(179)
第四节	肿瘤的化学治疗	(180)
第五节	肿瘤的生物治疗	(182)
第十三章	高压氧疗与氧中毒	(188)
第一节	高压氧治疗的物理学基础	(188)
第二节	呼吸生理	(192)
第三节	氧疗与高压氧治疗的基本原理	(194)
第四节	高压氧对机体生理功能的影响	(197)
第五节	高压氧的副作用	(201)
第十四章	脑死亡	(206)
第一节	脑死亡的概念和原因	(206)
第二节	脑死亡时的病理、病理生理变化	(208)
第三节	脑死亡的临床表现	(209)
第四节	脑死亡的临床判定标准与鉴别诊断	(214)
第五节	关于脑死亡立法问题	(220)
参考文献		(221)
中英文名词对照		(223)

第一章 生物膜与疾病

在细胞生命形成的早期,正是由于细胞膜的出现,才使得生命的化学反应从周围的环境体系中脱离出来,成为独立的反应体系。生物膜在分割细胞内外的界限时,也划分出了生命的基本单位——细胞。细胞通过生物膜与外界分割,又要通过生物膜与外界接触,进行物质能量交换和信号传导等。人体作为一个复杂的多细胞生物,其疾病的发生很少仅仅局限于单个细胞内,而是要涉及多细胞之间的关系,也就是要涉及生物膜。可以毫不夸张地说,几乎所有人类疾病都要与生物膜的改变发生或多或少的联系。

生物膜基础研究的进展极大地激发了人们对疾病状态下生物膜的改变、生物膜在疾病的预防与治疗等实际医学问题的研究兴趣。许多疾病可出现膜的异常变化,这些改变可能是某些疾病的发病环节或后果。目前对于生物膜与疾病等方面的研究是当前分子生物学、细胞生物学中一个十分活跃的研究领域。

第一节 生物膜的组成

细胞是人体和其他生物体一切生命活动的结构与功能的基本单位,包括细胞膜、细胞质、细胞核三部分。细胞膜又称质膜,除此之外,细胞中还含有内膜系统,如核膜、线粒体膜、叶绿体膜、滑面内质网膜及溶酶体膜等细胞器膜。细胞膜和细胞器膜统称为生物膜。

生物膜是指镶有蛋白质和糖类的磷脂双分子层,蛋白质约占 30%~40%,脂质约占 40%~50%,糖类约占 5%。生物膜具有纸片样结构,厚度约为 5~8nm。虽然不同细胞的膜蛋白质和脂类的比例差异很大,但是都具有蛋白质、脂类、糖类等成分(表 1-1)。例如,神经髓鞘的生物膜中脂质占 80%,蛋白质占 20%,而线粒体膜中蛋白质占 80%,脂质仅占 20%。这种组成上的差异与其功能有关。另外,从一个细胞的膜组分上来看,也并非是一成不变的,其可随细胞的生长、分化、外界病毒感染等条件改变而改变。

表 1-1 不同生物膜中的蛋白、脂和糖类的比例(%)

膜	蛋白质	脂	糖类
质膜			
红细胞	49	43	8
神经鞘	18	79	3
肝细胞	54	36	10
核膜	66	32	2
高尔基体	64	26	10
内质网	62	28	10
线粒体			
外膜	55	45	痕迹量
内膜	78	22	
叶绿体	70	30	

一、膜 蛋 白

动物细胞质膜上包含各种酶蛋白、载体和通道蛋白、受体蛋白等。膜蛋白(membrane protein)的存在赋予生物膜特殊的功能。这些膜蛋白镶嵌在膜脂质双层中,可以在脂质双层中流动,从而使得膜蛋白功能的实现具备了一定的环境条件。

根据膜蛋白在膜内的定位以及使膜蛋白与膜分离的条件不同,可将膜蛋白分为内嵌蛋白(intrinsic protein)、外周蛋白(extrinsic protein)、脂锚定蛋白(lipid-anchored protein)三种。

(一) 内嵌蛋白

内嵌蛋白又称整合蛋白(integral protein)或跨膜蛋白(transmembrane protein),指部分或全部镶嵌在细胞膜中或内外两侧。内嵌蛋白一般不溶于水,依靠与膜脂类间疏水作用与脂双层紧密结合。要使内嵌蛋白与膜分离开,必须使用可破坏疏水作用的试剂,如有机溶剂、变性剂、去污剂等。

大多数内嵌蛋白含有一个或多个富含疏水性氨基酸残基的跨膜区段,因为这些肽段的周围是脂类分子,又缺乏水和它们之间形成氢键,这些肽段趋向于折叠成 α 螺旋、 β 折叠结构。如红细胞膜表面血型糖蛋白,有131个氨基酸残基组成,靠近N端的结构域,位于膜的外表面上,可以被胰蛋白酶断裂,分子中的所有糖残基都位于该结构域中,而靠近C端的结构域则伸进膜的内侧。无论是N端还是C端的结构域都含有许多极性的或带电荷的氨基酸残基,但是靠近肽段中部约19个氨基酸残基组成的片段(Leu75-Tyr93)主要含有疏水的氨基酸残基,形成一跨膜的 α 螺旋片段,陷入(贯入)脂双层(图1-1)。

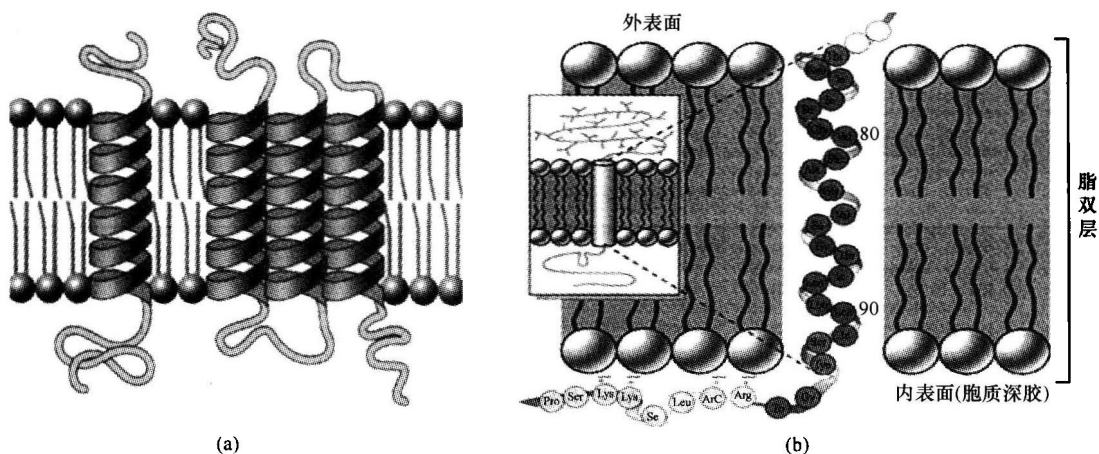


图1-1 内嵌蛋白(a)和红细胞膜表面血型糖蛋白(b)

(二) 外周蛋白

外周蛋白又称附着蛋白(protein-attached),位于脂双层的表面。主要是通过非共价键附着在脂的极性头部,或内嵌蛋白亲水区的一侧,从而间接与膜结合。一般通过离子键或与磷脂的极性头部与膜内嵌蛋白亲水结构域之间的氢键等与膜疏松结合。因而可通过改

变 pH、离子强度、加入螯合剂除去钙离子等,使大多数的外周蛋白与膜分离(图 1-2)。

(三) 脂锚定蛋白

脂锚定蛋白又称脂连接蛋白(lipid-linked protein),通过共价键的方式同脂分子结合,位于脂双层的外侧。同脂的结合有两种方式,一种是蛋白质直接结合于脂双分子层,另一种方式是蛋白质并不直接同脂结合,而是通过一个糖分子间接同脂结合(图 1-3)。

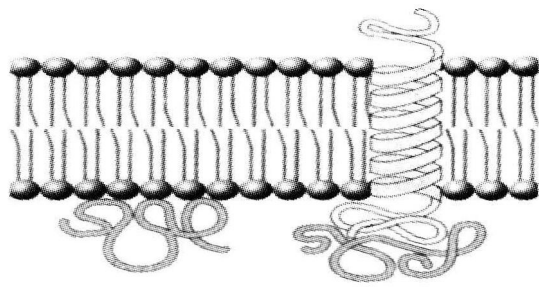


图 1-2 外周蛋白

另外,还存在一类与蛋白质、脂质和聚糖共价连接的糖缀合物,由于所含的脂质为磷脂酰肌醇,所以称为糖基磷脂酰肌醇锚合蛋白(GPI-pr)。

20 世纪 80 年代末期发现的 GPI 锚合蛋白,是由一分子磷脂酰肌醇(PI)、一个聚糖核心和一分子乙醇胺构成。在细胞表面结合蛋白的 PI 段插入质膜的脂双层中,其中乙醇胺端通过一个酰胺键与蛋白质分子的羧基端相连,蛋白质分子通过这种形式被锚定在细胞膜上。GPI 蛋白的分布极广,大多数原核生物和真核生物,如酵母、无脊椎动物以及哺乳动物的血液、肝、肾等组织都有。糖基磷脂酰肌醇锚合蛋白参与信息传递等许多功能。

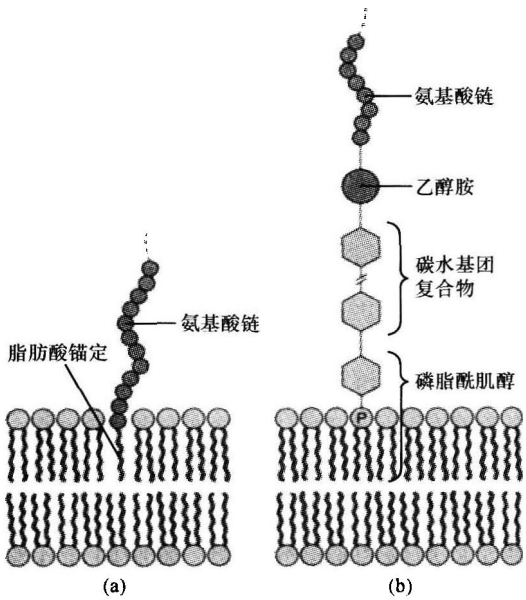


图 1-3 脂锚定蛋白

膜蛋白充当了特殊的泵(pump)、通道(channel)、受体(receptor)、能量转化器(energy transducer)和酶(enzyme)。膜蛋白承担和执行着生物膜的各种功能,不同功能的细胞的膜蛋白的含量差别极大(图 1-4)。

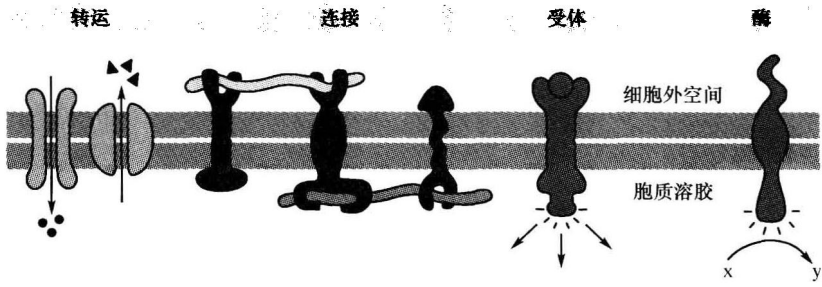


图 1-4 膜蛋白的某些功能

二、膜 脂

脂质不同于蛋白质及糖,它不溶于水,极易溶于脂溶剂,有其自身的特性。膜脂(membrane lipid)主要分磷脂、胆固醇和糖脂三类。不同细胞其脂质的组成差异很大。

由于这三种膜脂都是兼性分子(同时具有疏水和亲水两部),而膜结构的基础就是建立在膜脂主要成分——磷脂的兼性特性上。磷脂兼性分子能够自组装成各种膜样微结构,包括微团、膜泡、脂质体、微管状和脂双层等,其构成具有油样区和较大界面的微相。这些二维分子聚集体把暴露于水并与水不溶的烃链面积减少到最小。在生物膜参与的许多生物过程都利用了膜脂兼性分子的特性。

(一) 磷脂

磷脂分为甘油磷脂(phosphoglyceride, PG)和鞘磷脂(sphingomyelin, SM)。磷脂和糖脂中的脂肪酸链通常含有偶数碳原子,以 16 或 18 个碳原子的脂肪酸最多。在动物体内,膜磷脂、糖脂中的脂肪酸一般是不饱和脂肪酸,且双键构型是顺式的。

1. 甘油磷脂 分子中,甘油骨架的第一、第二位碳原子上分别结合一分子脂肪酸,第三位碳原子上结合一分子磷酸基,这种结构的化合物称为磷酸脂(phosphatidic acid, PA),是磷脂类化合物的基本结构。当磷脂酸分子中的磷酸基与丝氨酸、乙醇胺、胆碱或肌醇结合可以分别生成磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)、磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE, 又称脑磷脂)、磷脂酰胆碱(phosphatidyl choline, PC, 又称卵磷脂)和磷脂酰肌醇(phosphatidyl inositol, PI),其中以卵磷脂在细胞膜中含量最高。它们对生物膜起着支撑作用。此外磷脂酰肌醇(PI)的衍生物——PIP、IP₂、IP₃ 以及二酰甘油(DG)等还是信号分子。

2. 鞘磷脂 生物膜上鞘磷脂的含量低于甘油磷脂,是鞘氨醇的衍生物,鞘氨醇氨基上的一个氢原子被一长链的不饱和脂肪酸取代,而鞘氨醇的羟基被磷酸胆碱酯化。

甘油磷脂占膜脂大多数,包括甘油骨架、两个脂肪酸和磷酸化的醇。磷脂因含有磷酸基团而具有一个亲水头部,又因含有两条长脂肪酸链而具有两条疏水尾部,故称之为双亲性分子(amphipathic molecule)或兼性分子。膜磷脂的极性头部排列在外与水溶性环境相邻,而它的非极性“尾巴”互相聚集排列在内部以避免与水接触。这使得膜脂质呈双分子层排列,进而组成了细胞骨架结构的理化基础。

磷脂在膜脂质双层两侧的分布是不对称的,有些磷脂主要存在于膜脂质双层一侧而不存在于另一侧。PC 及鞘磷脂主要分布在膜的外侧,而 PE、PS 主要分布在膜的内侧。其中神经酰胺、鞘氨醇-1-磷酸等是信号分子,鞘脂还参与膜的运输、离子通道的调节、膜的粘连等。

(二) 胆固醇

质膜中的固醇,以胆固醇为最重要,胆固醇酯较少。胆固醇与其他脂分子的结构差别很大,分子质量比其他膜脂小,没有长的脂肪酰链。其多分布在脂质双层的中心区域呈液晶状态,可以流动,具有双向调节流动性的作用。

胆固醇的量与磷脂常有一定的比例,因此可以通过测定胆固醇/磷脂的比例(C/P 比值),来鉴定膜结构是否有异常改变。

(三) 糖脂

糖脂即含糖的脂质。糖脂种类很多,不同糖脂分子中,不仅脂肪酸碳氢链的长短不一,饱和程度不同,而且所含的糖的种类也相差较大,有单糖、多糖等。它分为糖鞘氨脂及糖甘油脂。

糖鞘氨脂分子中含有鞘氨醇、脂肪酸和糖;糖甘油脂中以甘油代替了鞘氨醇,植物及细菌细胞膜中含有较多的甘油糖脂。鞘糖脂分布广泛,几乎所有的动物细胞膜中都含有它。在鞘糖脂分子中,鞘氨醇氨基中的一个氢被脂酰基取代,一个或多个糖分子与鞘氨醇的羟基连接。

生物膜基本上是脂双层结构,即磷脂双分子层,但是各种生物膜的相结构成分并不是单一形式,任何给定的膜也不都是仅以脂双层结构存在。某一膜内有可能同时存在几种相结构。膜脂分子可以存在于脂双层、非脂双层构象和混合相。脂双层构象包括液晶或流体相、固相或凝胶相。非脂双层构象包括六角形相、倒六角形相、立方体相或倒立方体相。此外生物膜存在一种特殊的微区结构,即脂筏和质膜微囊(图 1-5)。

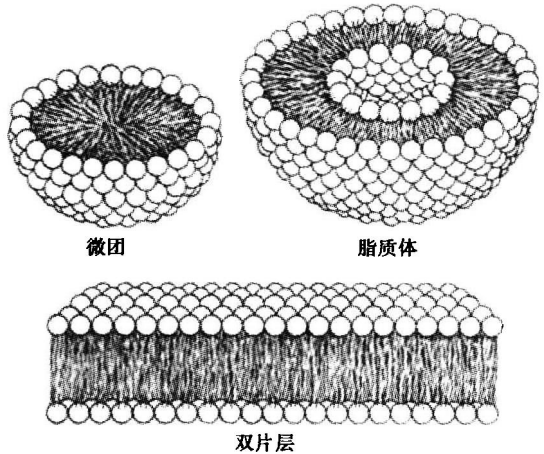


图 1-5 脂质存在形式

三、膜 糖

膜糖约占膜重量的 1%~5%,糖含量的多少依细胞的不同而不同。细胞质膜上所有的膜糖都位于质膜的外表面,内膜系统中的膜糖则位于内表面。自然界存在的单糖及其衍生物有 200 多种,而在动物细胞膜上的主要是 N-乙酰葡萄糖胺、甘露糖等 7 种单糖及其衍生物,它们共价连接于膜脂或膜蛋白上。

糖链具有高极性甚至负电性,膜表面糖链的存在使与之连接的膜蛋白不易从脂双层中滑出或翻跟斗,有利于膜蛋白三维结构的稳定和有效正确的定向、定位与抛锚。从而提高膜的稳定性,增强膜蛋白对细胞外基质中蛋白酶的抗性。同时膜糖也参与细胞的信号识别、细胞的黏着,如同某些糖脂一样,膜蛋白中的糖基是细菌和病毒感染时的识别和结合位点。另外,糖蛋白中的糖基还帮助新合成蛋白质进行正确的运输和定位。因而,膜糖在细胞的生命活动中具有重要作用。

ABO 血型决定子(determinant),即 ABO 血型抗原,它是一种糖脂,其寡糖部分具有决定抗原特异性的作用。人的血型是由红细胞膜脂或膜蛋白中的糖基决定的。A 血型的人红细胞膜脂寡糖链的末端是 N-乙酰半乳糖胺(GalNAc),B 血型的人红细胞膜脂寡糖链的末端是半乳糖(Gal),O 型则没有这两种糖基,而 AB 型的人则在末端同时具有这两种糖。

第二节 生物膜的结构

历史上出现过四种生物模型:①三明治结构模型(Sandwich model);②单位膜模型

(unit membrane model);③流动镶嵌模型 (fluid mosaic model);④脂筏模型 (lipid rafts model)。其中前两种是人们对生物膜结构的早期认识,目前比较流行的是后面两种模型。

一、流动镶嵌模型

“流动镶嵌模型”在 1972 年由 Singer 和 Nicolson 提出。流体镶嵌模型首先强调膜结构的流动性。它认为脂类双分子层(脂双层)构成膜的连续骨架,但它不是固定不动的,而是一种具有流动性特点的结构,即脂类分子和蛋白质分子在膜中总是处于流动变化之中。其次,该模型强调了脂类分子与蛋白质分子之间的镶嵌关系,即蛋白质分子以不同程度的镶嵌方式与脂类双分子层结合,它们可以完全穿过脂双层,也可以部分插入脂双层。此外,该模型还指出生物膜中各种化学成分的分布是高度不对称的,具有“流动性”和“不对称性”(图 1-6)。

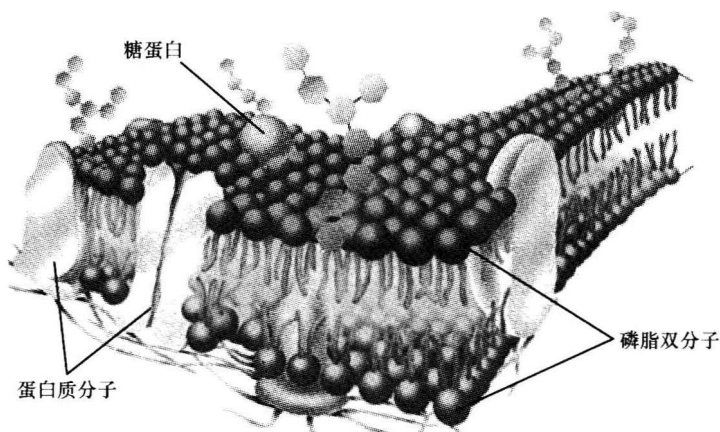


图 1-6 流动镶嵌模型

脂双层中的蛋白质仿佛在脂质的大海中游泳,脂质有流动,同样蛋白质也可以运动。和脂质的扩散相似,蛋白质可沿脂双层平面扩散,最直接的证明就是 Erye 的细胞融合实验。用荧光素标记小鼠 C11D 细胞,使细胞在光照下产生绿色荧光,用四甲基碱性蕊香红标记人 V_A-2 细胞,使在光照下产生红色荧光。然后将这两种细胞融合,初期杂交的细胞一半红色,一半绿色。37℃保温 40 分钟后两种荧光完全交织(图 1-7)。

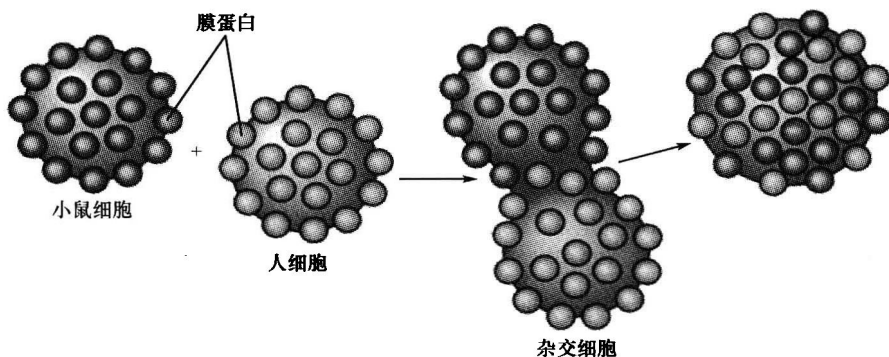


图 1-7 Erye 的细胞融合实验

1977 年, Jain 和 White 提出了膜的“板块镶嵌模型”是对流体镶嵌模型的补充。这一模

型主张膜中具有高度流动性的区域和非随机分布的区域同时存在,生物膜是由具有不同流动性的“板块”镶嵌而成的动态结构。

二、脂筏模型

“脂筏模型”主要观点是在生物膜脂双分子层的外层,鞘磷脂与胆固醇富集而成有序的微功能域,这些微功能域是鞘磷脂与胆固醇的动态集合,如同“脂筏”一样,脂筏上载有蛋白质。该模型强调质膜的流动性并非是绝对的,而是有相对静止的“筏子”。细胞的许多生命活动都与脂筏结构相关。

20 世纪 50 年代,Yamada 在美国华盛顿大学用电镜观察上皮细胞时发现在上皮细胞的表面存在着小孔结构,它们内陷如瓶状,为生物膜的一种微区,内含膜脂以鞘脂和胆固醇为主。20 世纪 90 年代从质膜微囊中分离得到一种分子质量为 25kD 的微囊素,这使得在离体条件下,形成有特征外膜的质膜微囊结构,因而将微囊素称为质膜微囊的标志蛋白。

1997 年,Simon 提出在绝大多数哺乳动物细胞脂膜和部分内膜系统(如高尔基体、胞内体等)分布着含有特殊脂质和蛋白质的微区,脂筏的组分和结构特点有利于蛋白质之间相互作用和构象转化,可以参与信号转导和细胞蛋白质的转运。脂筏是生物膜的一种微区,内含一定量的蛋白质与脂,后者也以鞘脂和胆固醇为主,但与质膜微囊不同,不像质膜微囊那样具有可被电镜观察到的形态结构,即是不含微囊素的脂质微区,一般大小为 250~300nm。与脂质微囊相似,所含脂类以鞘脂和胆固醇为主,前者包括鞘磷脂和鞘糖脂。从生化特征来考虑,脂筏与质膜微囊都是生物膜在低温(4℃)条件下不被去污剂溶解的部分,又称为去污剂不溶的富含糖脂区。膜脂一般具有液晶相和凝胶相,而脂筏或质膜微囊由于主要含有鞘脂与胆固醇而呈现介于液晶相和凝胶相之间的液态有序相。换言之,这些脂质微区的脂质分子既呈现液态相但又是有序的,这是内含鞘脂分子本身结构以及与胆固醇相互作用的结果。但是与生物膜相比,无论是脂筏还是质膜微囊的脂质微区都要小得多。因此,可以将生物膜视为许多脂质微区组成的体系,以液态有序相为特征的脂质微区四周被流动的、液态无序相的脂质分子包围,犹如很多小筏漂浮在流动的脂质海洋中,脂筏的命名也是由此而来的。

脂筏与质膜微囊既有很多共同点也存在着一定的差异。由于脂筏分布较广,含义也更广泛一些,因此一般认为质膜微囊可视为脂筏的一种。

(一) 脂筏与质膜微囊的功能

经研究表明,脂筏与质膜微囊具有信号转导、膜的运送(包括内吞和外排)、胆固醇的运送、维持胞内 Ca^{2+} 的稳态平衡、蛋白质分选等。

1. 信号转导 脂筏或质膜微囊含有大量信号分子,这包括脂的信号分子和许多与信号转导有关的蛋白质,因此一般认为脂筏或质膜微囊是信号转导的中心。依据推测,它们在信号转导中可能具有如下的作用:①集中较多的信号分子为有效地进行转导提供平台;②如果存在一种以上的信号转导途径,脂筏或质膜微囊无疑会利于它们之间的“串话”;③信号分子在一定条件下可以进入或逸出脂筏或质膜微囊,这可能是调节信号转导的一种方式。

2. 膜的运送 大量实验结果显示,不论物质通过细胞膜的内吞还是从胞内外排或分泌过程,大多是以囊泡形式来运送的。进一步的研究表明,这些囊泡富含脂筏结构。

(二) 脂筏与其相关疾病

1. 脂筏与阿尔茨海默病 阿尔茨海默病是一种大脑神经退行性疾病,其病理学特征有细胞外的淀粉样斑,细胞内的非正常蛋白螺旋丝形成的神经纤维缠结,导致神经元的缺失和多种神经递质系统的改变。

研究发现可溶性的非毒性的 $A\beta$ 转换为聚集的毒性的富含 β -片层蛋白结构是阿尔茨海默病发生的关键步骤。APP 经过两个连续的蛋白酶切过程产生 $A\beta$,涉及两个酶: β -分泌酶和 γ -分泌酶。 β -分泌酶将 APP 剪切为可溶的 sAPP β 和 C 端片段 CTF β ,然后 CTF β 被 γ -分泌酶酶切掉形成 $A\beta$ 。因为 APP、 β -分泌酶和 γ -分泌酶都是存在于脂筏中,而且 β -分泌酶又是该过程的限速酶,因此 $A\beta$ 的产生和聚集主要发生在脂筏中。

当脂筏特别是质膜外层的脂筏与 $A\beta$ 多肽发生相互作用,导致可溶性的非毒性的 $A\beta$ 转换为富含 β -片层结构,后者具有毒性,这便是阿尔茨海默病发生细胞功能紊乱和神经退化发生的原因之一。

2. 脂筏与朊病毒病 朊病毒病是一种由朊病毒引起的神经退行性疾病,可在人和动物间传播,如人克雅综合征、羊瘙痒症、牛海绵样脑病、猫海绵状脑病等,临床表现为与痴呆相关的神经系统退行性疾病。朊病毒蛋白(prion protein C, PrPc) 是正常表达蛋白,在基因突变或环境变化或感染等条件下,它的空间结构可发生变化, α 螺旋结构减少, β 片层结构增加,称之为 PrPSc,其性质也随之发生变化,有细胞毒作用,可引起神经变性、胶质细胞增生和细胞外淀粉样沉积等病变。测定可知 PrPc 包含 40% 的 α 螺旋组分,很少或没有 β 片层,而 PrPSc 包含 50% 的 β 片层,只有 20% 的 α 螺旋。

研究表明,小鼠神经瘤母细胞的 PrPc 聚集在质膜微囊样结构域中,经感染羊瘙痒因子的小鼠神经瘤母细胞 PrPSc 也聚集在相应的结构中。细胞胆固醇水平的降低可以抑制 PrPc 向 PrPSc 转化,这提示人们,富含胆固醇的质膜微囊样结构域很可能就是朊病毒传播繁殖的场所。

3. 脂筏与人类免疫缺陷综合征(HIV) HIV 是一个有外套的病毒,感染宿主细胞时,先与宿主细胞质膜融合,再释放基因组 RNA 到宿主细胞。由于病毒外套有两个蛋白质,通过宿主 CD4 细胞上的脂筏稳定病毒在细胞表面,促使病毒外套外的蛋白质变构,使得融合肽暴露出病毒外套,从而使病毒与宿主 CD4 细胞融合。

4. 脂筏与肌营养不良 杜氏肌营养不良症(DMD)是一种严重的肌肉功能紊乱疾病,其特征是缺乏肌养蛋白。肌养蛋白是一种细胞内的蛋白质,可以联系细胞内的细胞骨架和细胞外基质,这一作用对于保持正常肌肉功能和肌肉纤维的完整性是极为必要的。在免疫电镜下观察到肌养蛋白局限在肌肉细胞的质膜微囊上。通过形态学和生物化学的观察,发现在杜氏肌营养不良症患者的发病过程中有质膜微囊和微囊素-3 的参与。

5. 脂筏与心血管疾病 内皮来源的一氧化氮的生物利用率较低,在动脉粥样硬化症发生过程中起着关键作用。内皮型一氧化氮合酶直接受到微囊素的调节,与质膜微囊关系密切。实验证明微囊素-1 对内皮型一氧化氮合酶的信号通路起着首要的作用,一旦内皮型一氧化氮合酶的通路出现抑制,则会消除由一氧化氮介导的血管渗透和收缩反应。

6. 脂筏与肿瘤 许多原癌基因和抑癌基因表达的产物在信号转导通路中起着重要的作用,一旦它们的生理结构发生改变或缺失就会促使肿瘤的发生。脂筏也可参与信号转导的过程,因此当脂筏的结构和功能发生变化可能导致肿瘤的发生。

微囊素-1 基因被作为一种候选的抑癌基因,当小鼠细胞的微囊素-1 基因被敲除,可发现细胞内出现细胞周期整体活性增加,主要出现合成期的增加。反之,利用腺病毒载体介导微囊素-1 启动子对原位前列腺癌动物模型进行基因治疗,结果出现新生物的坏死。

肿瘤抗药性是导致癌症患者化疗失败的原因,而多药耐药性的癌细胞可以表达高水平和高密度的质膜微囊,这给人们了解多药耐药性细胞的产生机制及针对性用药起了指导作用。

第三节 细胞膜功能

一、界膜和区室化

细胞膜最重要的作用就是勾画了细胞的边界,并且在细胞质中划分了许多以膜包被的区室。

二、功能区室化

细胞膜通过形成膜结合细胞器,使细胞内的功能区室化。例如,细胞质中的内质网、高尔基体等细胞器的基本功能是参与蛋白质的合成、加工和运输;而溶酶体的功能是起消化作用,酸性水解酶主要集中在溶酶体。

三、物质的运输

物质的跨膜转运是生物膜的主要功能之一。许多重要的生命过程都直接或间接地与物质的跨膜转运密切相关。

(一) 离子通道

离子通道蛋白可在多种构象之间转换,但从对离子的通透上讲,无外乎开放与关闭两种状态。这两种状态的转换是由其微孔道的闸门控制的,这一机制称为门控。少数离子通道是始终处于开放状态,在不受外界信号的影响时离子可随时进出细胞,这种通道称为非门控通道。多数离子通道大部分时间处在关闭状态,只是在有特殊信号的刺激下,通道蛋白构象发生了变化,开放的几率才会倍增,称为门控离子通道。

1. 离子通道分类 依据离子通道的控制信号的不同,可将其分为三大类。

(1) 配体门控通道:在神经肌肉接头处,当神经冲动到达运动神经末梢时,末梢释放的乙酰胆碱分子(ACh)与肌细胞膜上称为终板处的“受体”结合,使得终板上的配体门控通道发生构象改变,结果使“孔”打开,对离子通透性增加,从而产生局部电位变化,引起整个肌细胞的兴奋和收缩。

除此之外,还有其他神经递质受体,如 γ -氨基丁酸受体、甘氨酸受体、5-羟色胺受体以及谷氨酸门控阴离子通道等。

综上所述,这些胞外配体门控通道实际上是离子通道型受体,是通过与胞外相应的配体结合后使得通道打开,离子通透后产生电位变化。另有一些受胞内化学物质调节的配体门控通道,如 ATP 敏感的钾通道等,其分子结构特征与上述胞外配体门控通道迥然不同,却与电压门控通道有着较高的分子结构相似性。另外,大多配体门控通道通常会在与配体

结合后趋向开放状态,但钾 ATP 通道是个例外,胞内与 ATP 结合作用却可以关闭钾 ATP 通道。

(2) 电压门控通道:电压门控通道均由几个亚基组成,一个具有门控特性的功能性亚基,一个或多个非功能性辅助亚基,后者参与调节通道的功能或者微调通道的门控特性。一般情况下,通道存在着开放、关闭和失活三种主要状态。电压门控通道包括钾通道、钠通道、钙通道、氯通道等,膜两侧的跨膜电位的改变是控制此类通道开放与关闭的直接因素。由于细胞膜厚度很薄,虽然跨膜电位的改变幅度很小,但是通道感受到的电场强度却很大($>100\ 000\text{V/cm}$)。

当跨膜电位达到通道一定值时,使电压门控通道或离子通道分子结构中存在一些对跨膜电位改变的敏感性基团或亚单位发生构象改变,从而诱导整个通道分子功能状态的改变,将“孔”打开,对离子通透,从而使得细胞膜内外的电位发生变化。

• (3) 机械门控通道:由于外界机械性信号通过某种结构内的过程,引起细胞跨膜电位变化,如内耳毛细胞顶部的听毛在受到切合力的作用可产生弯曲,毛细胞会出现短暂的感受器电位,这种感受器电位也是一种局部电位。

2. 离子通道病

(1) 钙通道病:肌质网兰诺定受体(ryanodine receptor, RyR),是由 4 个分子质量为 560kD 的相同亚单位组成的膜蛋白,是肌质网上的钙离子通道之一。根据 RyR 最初纯化的时间和组织来源不同,分为 RyR₁(骨骼肌型)、RyR₂(心肌型)、RyR₃(脑型)。进一步的研究发现,这三种类型的 RyR 并非完全是组织特异性表达的。

肌肉的兴奋-收缩偶联(EC 偶联)过程中,依赖细胞膜二氢吡啶受体(DHPR)/L 型电压门控 Ca^{2+} 通道和肌质网兰诺定受体(RyR)/ Ca^{2+} 释放通道的相互作用。RyR 介导了肌质网(SR)内 Ca^{2+} 的快速释放,故又称为钙释放通道。细胞内 Ca^{2+} 的浓度对于细胞行使各自的功能非常重要,而 RyR 又是调节细胞内钙离子浓度的重要蛋白之一。因此,维持 RyR 正常的结构和功能,是细胞不可缺少的方面。由于编码 RyR 的基因发生突变或者其他病理因素,引起该蛋白的功能或结构发生改变,往往导致严重的疾病发生。

在骨骼肌细胞中,DHPR 与 RyR₁ 在结构上二机械偶联,不依赖细胞外 Ca^{2+} 即可激活 RyR₁;在心肌细胞中,去极化激活 DHPR,细胞外 Ca^{2+} 内流,内流的 Ca^{2+} 通过钙诱导钙释放机制(CICR)激活 RyR₂。最近的研究表明,DHPR 与 RyR 之间的信号转导通常是双向的。DHPR 与 RyR 机械和化学的双向偶联机制调节这两种 Ca^{2+} 通道的效率、精确度和活性。老年人心肌细胞内 Ca^{2+} 的变化,导致细胞兴奋-收缩偶联和心肌收缩-舒张功能障碍,使得心脏收缩、舒张功能进行性下降,心功能不全。与骨骼肌的兴奋收缩偶联机制不同,在心肌组织中,心肌肌质网膜上的钙离子释放通道(RyR₂)直接参与 Ca^{2+} 的释放和心肌的兴奋收缩偶联过程。

(2) 钠通道病:钠通道的主要功能部分 α 亚单位,为一个多肽它包括 4 个跨膜结构域,每个结构域又有 6 个跨膜 α -螺旋($\text{S}_1 \sim \text{S}_6$)。现在认为,一般由于钠通道基因突变所引起的疾病主要与 α 亚单位基因突变有关。

例如,第 3 型先天性 QT 间期延长综合征(LQT₃),即构成钠通道失活门控部件的 III 和 IV 结构域之间连接环上的赖氨酸、脯氨酸和谷氨酰胺三个氨基酸缺失,III 和 IV 各结构域中 S_4 和 S_5 跨膜 α -螺旋之间的连接环上 N1325S 和 R1644H 点突变,或 IV 结构域中的 S_4 中 R1623Q 点突变。突变后,钠电流成分激活过程正常,但失活过程慢,通道时间开放延长,表

现为持续内向钠电流、动作电位延长、Q—T 间期延长、心律失常、心肌细胞复极化异常。此外,高血钾性周期性麻痹(hyper PP)、先天性肌强直病(PC)也与钠通道的点突变有关。

(3) 钾通道病:

1) 先天性心肌复极延长综合征:基因突变,使得钾通道功能低下,心脏复极化过程过度延长。

2) 发作性共济失调伴肌阵挛:由细胞染色体 12p13 上的 KCNA1 基因缺陷所导致,使得 kv1.1(一种电压依赖性钾通道)功能低下或者丧失,膜复极电流减弱,细胞容易出现反复放电现象,从而造成神经-肌肉运动失调。

(4) 氯通道病:细胞囊性纤维化、高钙肾结石与氯通道病变也有着一定的联系。

(二) 水孔蛋白

水通道蛋白或水孔蛋白(aquaporin, AQP)是一族广泛存在于原核与真核生物细胞膜、高效选择转运水分子的特异孔道,达 10 种之多。它的基本结构是一个单肽链,有两个同向重复部分组成,前后两部分在氨基酸序列上有同源性,包括两个高度保守的天冬氨酸-脯氨酸-丙氨酸(NPA)序列,整个分子形成含有 6 个跨膜域的疏水性膜内在蛋白。

水通道蛋白家族中以 AQP₁ 的结构研究的比较清楚,其四级结构是由 4 个对称排列、长 5nm、直径 3nm 的圆筒状亚基包绕而成的四聚体,每个单体肽链跨越细胞膜 6 次,并围绕形成腔型,中间可能就是水分子穿越的孔道,直接大约为 6nm。

一般认为,水通道是出于持续开放状态的膜通道蛋白,水分子的转运不需消耗能量,也不受门控机制影响。水分子通过水通道的移动方向完全由膜两侧的渗透压差决定,水分子从渗透压低的一侧向渗透压高的一侧移动,直到两侧的渗透压达到平衡。水通道在体内各系统组织中分布很广,例如在尿浓缩机制中的作用,至少有 7 种水通道蛋白在肾脏的不同部位表达,并在泌尿功能中起主要作用。

AQP₂ 水通道蛋白存在于集合管主细胞管腔膜与胞质 AQP₂ 小泡膜上,它是一种对 ADH 敏感的水通道蛋白,或称 ADH 依赖式水通道蛋白。当血浆 ADH 水平升高后,肾集合管主细胞胞质内 AQP₂ 水通道蛋白小泡向管腔膜迁移并与之融合。通过出胞作用小泡膜上的 AQP₂ 水通道蛋白嵌入管腔膜,使管腔膜 AQP₂ 水通道蛋白的数量增加,从而使水渗透通透性相应地升高,增高的幅度与血浆 ADH 升高的浓度成正比。当血浆 ADH 水平降低时,集合管主细胞管腔膜出现胞吞作用,又形成 AQP₂ 水通道蛋白小泡迁移到管腔膜下的胞质内。此时主细胞管腔膜上的 AQP₂ 水通道蛋白数量相应地减少,管腔膜水渗透通透性也相应地降低。

ADH 对主细胞管腔膜 AQP₂ 水通道蛋白的调节是通过细胞内介导物质环腺苷酸(cAMP)进行的。当 ADH 作用于集合管主细胞基底外侧膜的 V₂ 受体 G_s 蛋白时,可刺激腺苷酸环化酶,使三磷酸腺苷(ATP)转变为环腺苷酸(cAMP),并使细胞内 cAMP 水平升高。cAMP 能够激活胞质内蛋白激酶释放出各种蛋白酶物质,并转而作用于胞质与管腔膜上的磷酸蛋白,通过细胞骨骼微管与微丝的功能活动使胞质内 AQP₂ 水通道蛋白小泡与管腔膜融合。由于小泡膜上 AQP₂ 水通道蛋白嵌入管腔膜,极大地提高了管腔膜水通道蛋白数量和管腔膜水渗透通透性,当肾髓质集合管内外存在显著渗透浓度差时,则极大地提高了集合管的重吸收。

目前,研究表明肾原性尿崩症丧失对 ADH 的敏感性是与遗传性 AQP₂ 水通道蛋白基