



中文版

Molecular Pathology

The Molecular Basis of Human Disease

分子病理学： 疾病的分子基础

[美] 威廉·B.科尔曼

[黎巴嫩] 格雷戈里·J.聪格拉斯 著

步宏 石毓君 冯莉 主译



原版引进



科学出版社

Molecular Pathology:
The Molecular Basis of Human Disease

分子病理学：疾病的分子基础

[美] 威廉·B. 科尔曼
[黎巴嫩] 格雷戈里·J. 聪格拉斯 著
步 宏 石毓君 冯 莉 主译

科学出版社

北 京

图字：01-2009-7755

This is a translated version of

Molecular Pathology: The Molecular Basis of Human Disease

By Willam B. Coleman, Gregory J. Tsongalis

Copyright © 2009 Elsevier Inc.

ISBN: 978-0-12-374419-7

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P. R. CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

分子病理学：疾病的分子基础 = Molecular Pathology: The Molecular Basis of Human Disease / (美) 科尔曼 (Coleman, W. B.) 等著；步宏，石毓君，冯莉主译. —北京：科学出版社，2012

ISBN 978-7-03-033226-4

I. ①分… II. ①科…②步…③石…④冯… III. ①分子生物学：病理学 IV. ①R36

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 279663 号

责任编辑：孙红梅 刘 晶/责任校对：林青梅 张 琪
责任印制：钱玉芬/封面设计：耕者设计工作室

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>

北京通州皇家印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012年3月第 一 版 开本：787×1092 1/16

2012年3月第一次印刷 印张：49 1/4 插页：12

字数：1 200 000

定价：198.00 元

(如有印装质量问题，我社负责调换)

译者名单

- 第1章 四川大学华西医院 石毓君
第2章 天津医科大学基础医学院 王进京
第3章 天津医科大学基础医学院 王进京
第4章 四川大学华西医院 周萍 步宏
第5章 四川大学华西医院 包骥 步宏
第6章 四川大学华西医院 包骥 步宏
第7章 中国人民解放军三〇七医院 刘毅
第8章 北京大学第一医院 郭华
第9章 四川大学华西医院 石毓君
第10章 四川大学生物治疗国家重点实验室 吴扬
第11章 四川大学生物治疗国家重点实验室 吴扬
第12章 四川大学生物治疗国家重点实验室 吴扬
第13章 四川大学华西第二医院 王巍 孙怀强
第14章 四川大学华西医院 柯琦 步宏
第15章 北京大学人民医院 张璘
第16章 四川大学华西医院 赵莎 梁冬妮 杨群培
第17章 四川大学华西医院 冯莉
第18章 中国医科大学基础医学院 徐洪涛 王恩华
第19章 延安大学医学院 尹香利
第20章 延安大学医学院 尹香利
第21章 四川大学华西医院 陈卉娇 张红英
第22章 四川大学华西医院 陈卉娇 张红英
第23章 四川大学华西第二医院 王巍 孙怀强
第24章 四川大学华西医院 陈钺
第25章 四川大学华西医院 步宏
第26章 四川大学华西医院 张璋 步宏
第27章 第三军医大学西南医院 卞修武
第28章 四川大学华西第二医院 于萍
第29章 四川大学华西第二医院 于萍
第30章 四川大学生物治疗国家重点实验室 吴扬

译者序

受科学出版社之邀，我们组织相关领域从事医疗、教学和科研的第一线人员，翻译了由威廉·B. 科尔曼和格雷戈里·J. 聪格拉斯博士联合编纂的《分子病理学：疾病的分子基础》一书。

我校为研究生开设的学位课程《分子病理学》已有 16 个年头，是我校首批建设的“研究生精品课程”，在教学过程和长期的临床及科研实践中，我们非常渴望能有一部以医学学生，尤其是医学研究生、生物医学研究人员以及临床医生等为阅读对象的系统性分子病理学专著。该专著能全面描述各种疾病状态下组织细胞在分子水平的异常，架设一道连接临床症状体征、病理学诊断、实验室数据等现行疾病诊断标准与其组织细胞微观分子变化的桥梁，寻找可作为疾病诊断标准或参考的生物标志物，进而通过不同个体患者分子标志物的细微差异，对其发病机制、治疗策略、转归及预后等进行判断，最终实现个性化治疗。

然而，由于分子病理学涉及几乎全身所有疾病的方方面面，参考资料浩如烟海，以我们的学识和精力，难以编纂出一部能让自己满意，更要让读者满意的分子病理学专著。有幸的是，得益于威廉·B. 科尔曼和格雷戈里·J. 聪格拉斯两位教授的艰苦努力，由 Elsevier 出版集团出版了他们联合编纂的 *Molecular Pathology: The Molecular Basis of Human Diseases* 一书，经科学出版社引进版权，委托我们进行全书翻译，这显然比编写一本新书容易很多。我们要感谢所有参与本书翻译的同道，是他们的辛勤劳动，使得本书中文版得以面世。但由于本书各章节所涵盖的学科范围及其达到的深度始难预料，我们只能在翻译过程中力求忠实于原著，少数字句进行了相应润色。尽管竭尽全力，反复审校，但仍感学无止境，原著中不少词汇的中文翻译尚无定论，仅能意译，译文难以尽善尽美，疏漏之处望广大读者批评指正。

步 宏
四川大学

撰 稿 人

Dara L. Aisner, M.D., Ph.D.

Department of Pathology and Laboratory Medicine,
University of Pennsylvania School of Medicine, Hospital of
the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

M. Michael Barnada, Ph.D.

Department of Human Genetics, Graduate School of Public
Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh PA, USA

Philippe Bedard, M.D.

Translational Research Unit, Jules Bordet Institute
Université, Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

David O. Beenhouwer, M.D.

Department of Medicine, David Geffen School of Medicine
at University of California, and Division of Infectious
Diseases, Veterans Affairs Greater Los Angeles Healthcare
System, Los Angeles, CA

Jaideep Behari, M.D., Ph.D.

Department of Medicine, Division of Gastroenterology,
Hepatology, and Nutrition, University of Pittsburgh School of
Medicine, Pittsburgh, PA, USA

Maria Berdasco, M.D.

Cancer Epigenetics and Biology Program, Catalan Institute
of Oncology, Barcelona, Catalonia, Spain

Carlise R. Bethel, Ph.D.

Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Department
of Pathology, and the Brady Urological Research Institute,
Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore,
MD, USA

Joseph R. Biggs, Ph.D.

Departments of Pathology and Biological Sciences,
University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA

Grant C. Bullock, M.D., Ph.D.

Department of Pathology, University of Virginia Health
System, Charlottesville, VA, USA

Sheldon M. Campbell, M.D., Ph.D., F.C.A.P.

Department of Laboratory Medicine, Yale University School
of Medicine Pathology and Laboratory Medicine, VA
Connecticut Healthcare System, West Haven, CT, USA

Wai-Yee Chan, Ph.D.

Laboratory of Clinical Genomics, National Institute of Child
Health and Human Development, NIH, Bethesda, MD, and
Departments of Pediatrics, Biochemistry & Molecular
Biology, Georgetown University School of Medicine,
Washington, D.C., USA

William B. Coleman, Ph.D.

Professor and Director of Graduate Studies,
Department of Pathology and Laboratory Medicine,

Curriculum in Toxicology, Program in Translational
Medicine, UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center,
University of North Carolina School of Medicine,
Chapel Hill, NC, USA

Angelo M. De Marzo, M.D., Ph.D.

Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Department
of Pathology, and the Brady Urological Research Institute,
Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore,
MD, USA

Phuong Dinh, M.D.

Translational Research Unit, Jules Bordet Institute
Université, Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

Vladislav Dolgachev, Ph.D.

Department of Pathology, University of Michigan Medical
School, Ann Arbor, MI, USA

Virginia Espina, M.S., M.T.

George Mason University, Center for Applied Proteomics
and Molecular Medicine Manassas, VA, USA

Manel Esteller, Ph.D.

Cancer Epigenetics and Biology Program, Catalan Institute
of Oncology, Barcelona, Catalonia, Spain

Carol Farver, M.D.

Director, Pulmonary Pathology, Vice-Chair for Education,
Pathology and Laboratory Medicine Institute, Department of
Anatomic Pathology, Cleveland Clinic Foundation,
Cleveland, OH, USA

Claudia Fredolini, Ph.D.

George Mason University, Center for Applied Proteomics
and Molecular Medicine Manassas, VA, USA

William K. Funkhouser, M.D., Ph.D.

Department of Pathology and Laboratory Medicine,
University of North Carolina School of Medicine,
Chapel Hill, NC, USA

Matthias E. Futschik, Ph.D.

Institute for Theoretical Biology, Charité, Humboldt-
Universität, Berlin, Germany, Centre for Molecular and
Structural Biomedicine, University of Algarve, Faro, Portugal

Avrum I. Gotlieb, M.D.C.M.

Department of Pathology, Toronto General Research
Institute, University Health Network, Department of
Laboratory Medicine and Pathobiology, University of
Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Robert Hevner, Ph.D., M.D.

Professor, Neurological Surgery/Neuropathology, University
of Washington School of Medicine, USA

W. Edward Highsmith, Ph.D.

Molecular Genetics Laboratory, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

C. Dirk Keene, M.D., Ph.D.

Associate Professor, Neurological Surgery/Neuropathology, University of Washington School of Medicine, USA

Wolfgang Kemmner, Ph.D.

Department of Surgery and Surgical Oncology, Robert-Rössle-Klinik Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Nigel S. Key, M.D.

Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA

Hong Kee Lee, Ph.D.

Department of Pathology, Dartmouth Medical School, Dartmouth Hitchcock Medical Center and Norris Cotton Cancer Center, Lebanon, NH, USA

Joel A. Lefferts, Ph.D.

Department of Pathology, Dartmouth Medical School, Dartmouth Hitchcock Medical Center and Norris Cotton Cancer Center, Lebanon, NH, USA

John J. Lemasters, M.D., Ph.D.

Center for Cell Death, Injury and Regeneration, Departments of Pharmaceutical & Biomedical Sciences and Biochemistry & Molecular Biology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA

Markus M. Lerch, M.D.

Department of Internal Medicine A, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Greifswald, Germany

Lance Liotta, Ph.D.

George Mason University, Center for Applied Proteomics and Molecular Medicine, Manassas, VA, USA

Amber Chang Liu, M.Sc.

Department of Pathology, Toronto General Research Institute, University Health Network, Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Karen Lu, M.D.

Department of Gynecologic Oncology, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Nicholas W. Lukacs, Ph.D.

Professor of Pathology, Director Molecular and Cellular Pathology Graduate Program University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI, USA

Alice Ma, M.D.

Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA

Arlene Martin, M.D.

Department of Pediatrics, Georgetown University School of Medicine, Washington, DC, USA

Malcolm M. Martin, M.D.

Department of Pediatrics, Georgetown University School of Medicine, Washington, DC, USA

Julia Mayerle

Department of Internal Medicine A, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Greifswald, Germany

John A. McGrath, M.D. FRCP

Genetic Skin Disease Group, St John's Institute of Dermatology, King's College London, Guy's Campus, London, UK

Kara A. Mensink, M.S.

Molecular Genetics Laboratory, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Samuel Chi-ho Mok, Ph.D.

Department of Gynecologic Oncology, University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Satdarshan (Paul) Singh Monga, M.D.

Director-Division of Experimental Pathology, Associate Professor of Pathology and Medicine, University of Pittsburgh, School of Medicine Pittsburgh, PA, USA

Thomas J. Montine, M.D., Ph.D.

Division of Neuropathology, Department of Pathology, University of Washington, Harborview Medical center, Seattle, WA, USA

Jason H. Moore, Ph.D.

Computational Genetics Laboratory, Norris-Cotton Cancer Center, Departments of Genetics and Community and Family Medicine, Dartmouth Medical School, Lebanon, NH

Karl Münger, Ph.D.

Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Zoltan Nagymanyoki, M.D., Ph.D.

Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

William G. Nelson, M.D., Ph.D.

Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Department of Oncology, and the Brady Urological Research Institute, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

Margret Oethinger, M.D., Ph.D.

Department of Clinical Pathology, Clinical Microbiology Section, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

Alan LP Pang, Ph.D.

Laboratory of Clinical Genomics, National Institute of Child Health and Human Development, NIH, Bethesda, MD, USA

Emanuel Petricoin, Ph.D.

George Mason University, Center for Applied Proteomics and Molecular Medicine, Manassas, VA, USA

Ashley Rivenbark, Ph.D.

UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center, Department of Biochemistry and Biophysics, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA

C. Harker Rhodes, M.D., Ph.D.

Norris-Cotton Cancer Center, Department of Pathology, Dartmouth Medical School, Lebanon, NH

Tara Rubinas, M.D.

Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA

Reinhold Schafer, Ph.D.

Laboratory of Molecular Tumor Pathology, Charité –
Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Matthias Sessler

Department of Internal Medicine A, Ernst-Moritz-Arndt-
Universität Greifswald, Greifswald, Germany

Antonia Sepúlveda, M.D., Ph.D.

Department of Pathology and Laboratory Medicine,
University of Pennsylvania School of Medicine, Hospital
of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

Christine Sers, Ph.D.

Laboratory of Molecular Tumor Pathology, Charité –
Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Lawrence M. Silverman, Ph.D.

Department of Pathology, University of Virginia Health
System, Charlottesville, VA, USA

Natasha Snøj, M.D.

Translational Research Unit, Jules Bordet Institute
Université, Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

Joshua A. Sonnen, Ph.D.

Department of Pathology, Neuropathology Division,
University of Washington, USA

Christos Sotiriou, M.D., Ph.D.

Translational Research Unit, Jules Bordet Institute
Université, Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

Gregory J. Tsongalis, Ph.D.

Department of Pathology, Dartmouth Medical School,
Dartmouth Hitchcock Medical Center and Norris Cotton
Cancer Center, Lebanon, NH, USA

Vesarat Wessagowit, M.D., Ph.D.

The Institute of Dermatology, Rajvithi Phyathai, Bangkok,
Thailand

David C. Whitcomb, Ph.D.

Department of Human Genetics, Graduate School of Public
Health, University of Pittsburgh,
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition,
Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical
Center, Pittsburgh, PA, USA

Kwong-kiwok Wong, Ph.D.

Department of Gynecologic Oncology, University of Texas
M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Dani S. Zander, M.D.

Professor and Chair of Pathology, University Chair in
Pathology, Penn State Milton S. Hershey Medical Center/
Penn State University College of Medicine, Department of
Pathology, Hershey, PA, USA

Dong-Er Zhang, Ph.D.

Departments of Pathology and Biological Sciences,
University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA

Weidong Zhou, M.D., Ph.D.

George Mason University, Center for Applied Proteomics
and Molecular Medicine, Manassas, VA, USA

题 记

本书的价值在于，它所涵盖的内容是所有在人类疾病实验病理学领域孜孜不倦辛勤耕耘的病理学家们每一个微小成就的积累。他们的天赋和艰苦工作，使得分子病理学得到了长足的发展，尤其是在过去 20 年中更是取得了令人瞩目的成就。许多人为阐明人类疾病的分子基础奉献了劳动、勤勉以及毅力，尤其是那些研究生们、实验室技师们和博士后们，他们的贡献有目共睹，但也很容易被人遗忘，本书是送给这些人的一个礼物。

《分子病理学：疾病的分子基础》一书，也是为了纪念两位聪明好学、工作勤奋却不幸英年早逝的青年分子病理学家，他们是 Rhonda Simper Ronan 博士（2007 年 3 月逝世）和 Sharon Ricketts Betz 博士（2008 年 4 月逝世）。他们两人都是分子病理学领域的杰出专家，并且在他们各自的研究机构里都是同事们挚爱的朋友与亲密的伙伴。我们与他们的家人、朋友以及同事一道，为他们的离去感到悲痛。凭借此书，让我们缅怀他们的勇气以及他们所提供的灵感，以他们为榜样，这也时刻提醒我们，即使取得了一定的成就，仍然还有大量的工作等着我们去做。

我们还将《分子病理学：疾病的分子基础》一书献给在我们成功背后做出了重要贡献的人们。感谢我们过去与现在的所有科学同道，为他们的情意、协作以及支持。尤其要感谢我们的导师们，他们为我们做出了完美榜样。真心地感谢与我们并肩工作的同事们，他们与我们保持着积极的协作精神和友谊。感谢我们的学生们，他们实际上教会了我们更多。感谢我们的父母，让我们接受高等教育，并且不断鼓励我们前进，使我们梦想成真。感谢我们的兄弟姐妹和亲朋好友，多年来给予我们的爱、友谊和容忍。感谢我们的妻子，她们是 Monty 和 Nancy，她们给了我们无法言语的爱、无私的支持和帮助，以及对我们的工作给予的理解和欣赏。最后，要把最特别的感谢给我们的孩子们，他们是 Tess, Sophie, Pete 以及 Zoe，他们永不枯竭的热情和能量，给我们的生活带来了无数闪光点，也使我们总是能找到理由可以暂时放下工作与他们一道嬉笑打闹。

威廉·B. 科尔曼
格雷戈里·J. 聪格拉斯

序 言

病理学是研究疾病的科学。病理学起源于用科学的方法来研究人类疾病。因此，病理学是一门联系医学与基础科学的交叉学科。早期的病理学家基本上都是临床医生，他们对治疗的各种疾病进行描述，对各种与疾病发生发展相关的因素进行了观察。随着时间的推移，对于疾病的描述从肉眼观察发展到在显微镜下对病变组织进行观察，进一步发展到了用电镜对超微结构进行观察。随着对疾病的医院和社区登记制度的建立，研究人员能更容易分析致病因素和暴露风险，以丰富某种疾病的流行病学资料。描述病理学出现在最早期的医学文字记录上，而现代诊断病理学实践也许可以追溯到 200 年前，但阐明疾病的发病机制，即疾病与具体的致病因素之间的联系，则仅仅是在实验病理学出现后才开始的。实验病理学领域体现的早期病理的概念基础——用科学方法来研究疾病——用细胞和分子生物学的现代研究手段来研究高级的动物模型和人类标本。尽管生物科学的分子学时代早在 50 年前已经开始，但正是我们对疾病分子机制认知的最新进展推动了分子病理学领域的发展。这些新进展得益于飞速发展的新技术和方法学，从而提出了与分子生物学相关的正常及病变状态对细胞、组织和器官的影响。今天，分子病理学包含了疾病分子机制的研究及其转化医学。而这种转化使得新的基础研究发现能够为新的疾病预防策略、治疗和靶向治疗，以及疾病诊断预后的新的诊疗工具发展提供基础。

随着分子病理学领域的科学发现以惊人的速度涌现，基础研究人员、临床研究人员和医生需要获得有关人类疾病分子机制的最新进展的信息来源。更重要的是，对今天的研究生、医学专业学生、博士后以及其他人类疾病治疗与研究相关的工作者进行完善而有效的训练需要一本包含疾病发病分子机制的最新知识和新出现的转化医学相关概念的教材。大部分的病理学教材从描述的层面讲解了关于疾病和发病过程（它是什么样的、它的特征如何），危险因素，发病原因和一些分子机制。但是，这些教材大部分未能深入地介绍疾病的分子机制。这其中主要是历史原因——大部分疾病的形式早就为人所知，但这些疾病的分子基础可能尚不清楚，也可能最近才被阐释。然而，随着对人类疾病分子机制认识的提高以及在这方面取得的快速进展，以分子机制为主题的分子病理学教材必不可少。

在这本《分子病理学：疾病的分子基础》中，我们集合了一群专家共同探讨在传统病理学的环境中，人类主要疾病和疾病发生过程中的分子基础及机制，并涉及转化分子医学。我们希望这本书可以作为医学专业学生、生物医学研究生、医学相关专业学生以及其他人员（如高年级本科生）的课堂教材。并且，这本教材对病理学住院医师和其他希望在医学院/研究院学习的基础上加深对疾病分子机制理解的博士后也会有帮助。此外，对于那些从事疾病相关的基础研究和转化研究的基础研究人员和临床研究人员，如果需要关于各种人类疾病和疾病状态的分子基础的现成的信息资源，此书也可作为参考。当

然，我们对掌控人类疾病发展的各种原因和分子机制的理解是远远不够的。但近年来，关于这些分子机制的信息数量剧增，同时，专题和概念达成共识的领域已经出现。我们努力用更广泛的理论概念来整合已被认可的规律，以试图提供对人类疾病分子基础前沿而全面的综述。我们希望《分子病理学：疾病的分子基础》这本书能够达到为学生和研究人员深入地介绍在传统病理环境中，主要人类疾病分子基础的目的；并希望以此促进一系列旨在深化我们对人类疾病分子机制的理解，利于分子医学的理论与实践发展的新研究。

前 言

通常，病理学家跟临床医生一样，需要培养应用形态学及临床实验技术来对疾病做出诊断的能力。病理学家同时担当其他医生的顾问，也是医学专业学生、专职医疗的学生、研究生、住院医生及低年资医生的老师。基础科学，如细胞生物学、遗传学以及分子生物学的最新进展，为分子病理学的临床实践开启了一个新时代。

近年来发展起来的图像定量分析、人类组织分子分析等强大的新技术，结合传统的形态学、临床资料、放射影像学，使分子病理学的临床实践成为可能。图像定量技术可以实现三维组织中（激光扫描共聚焦显微镜技术）、组织切片中或细胞样本中（激光扫描细胞仪）任一单个细胞的多参数成像。运用激光显微切割捕获技术，可精确地获取同质性细胞用于后续的分子和蛋白质组学分析。新的微芯片技术，与分子遗传学结合，可以对正常或病变细胞组织进行基因及染色体异常的检测。同时，特异性组织靶基因技术在鉴定疾病早期阶段，评估新的预防、干预及治疗手段方面发挥着越来越重要的作用。病理学家在解释转基因动物解剖学异常及其临床病理联系方面发挥着关键作用。

过去 20 年飞速的科技进步使人们对疾病的分子和遗传学机制的认识得到极大的提高。这些基础研究的成果已经开始向发展新的疾病干预、诊断及治疗手段进行转化，这些疾病包括心血管疾病、遗传和代谢性疾病以及肿瘤。本书架设了一道连接传统形态学和临床病理学与分子病理学的桥梁。本书的读者，包括医学生、生物医学领域的研究生、专职医疗的学生、住院医生以及低年资医生，将受益于现代病理学的最新科技进展。本书最大特点在于运用“系统生物学”的方法，将传统临床和病理学关于疾病的描述与现代分子和遗传病理学有机整合。本书以某些疾病为例，通过描述其分子信号途径的异常是如何使正常细胞变为异常，来阐明疾病的“分子病理学”这一概念。本书将当前和今后疾病分子诊断的策略与形态学和临床实验室诊断结合起来讲述。本书介绍了分子诊断在治疗策略的制定和临床个性化治疗的实践中的作用，也描述了将分子和遗传病理学的基础研究成果向临床实践转化的前景。本书为医学生、生物医学研究人员，以及立志于为实现这些目标而努力工作的医生和科学家们提供了一本有价值的参考书。

Agnes B. Kane, M. D., Ph. D.

教授，首席科学家

布朗大学 Warren Alpert 医学院

病理学和实验医学部主任

NIEHS 环境病理学计划首席科学家

致 谢

感谢为了《分子病理学：疾病的分子基础》一书做出杰出贡献的所有人员。

我们要感谢为本书内容做出贡献的每一个人。没有 67 位作者的艰苦努力和杰出奉献，本书是不可能问世的。这些作者中不少是我们共事多年的同事、合作者以及朋友，他们在我们牵头的其他项目中同样贡献突出。当我们觉得写这本书是一件有意义的事情时，他们义无反顾参与进来，对此我们向他们表示衷心的感谢。尤其要感谢的是第一次与我们合作的作者们。作者中包括我们的老朋友和合作伙伴，还有许多的新朋友。我们期待着与这些作者们的下次合作。每一个作者都严肃对待他们所编写的章节，我们希望他们能为其所做出的贡献而感到自豪。此外，我们还要对每个章节中的共同作者们表示特别的感谢，他们的作用是无可替代的。总之，我们可以骄傲地认为，本书的整体是优于其涵盖的任何一个章节的。

我们要感谢 Elsevier Academic 出版社的工作人员，是他们让这本书得以面世。他们中的多数人我们素未谋面，但我们要感谢他们的努力。在此，我们需要特别感谢 3 个人。Mara Conner 女士（Academic 出版社，圣迭戈，加利福尼亚州），她在我们还没有完全确定是否编写此书时就对本书给予极大鼓励和关怀。她接受了我们对本书的设想，并与我们亲密合作，使本书得以成形。感谢她对本书的严格把关（以及体现出的巨大耐心）。感谢 Megan Wickline 女士（Academic 出版社），本书编写过程得到了她巨大的支持。在我们联系参编作者，收集和编写章节以及最后成书的全过程中，Megan 女士随时敦促我们的工作进展，协调编委们的工作，事无巨细，都给予了巨大帮助。Christie Jozwiak 女士（Elsevier 出版社，博灵顿）直接负责了本书的制作。她与我们亲密合作，使各个章节最后整理成书，哪怕最小的细节，她都做到精益求精，为此付出了大量时间和精力。我们感谢她及她的出版团队的杰出贡献。与这 3 位女士的合作是愉快的，我们也希望她们感到愉快，并期待尽快与她们再次合作。

威廉·B. 科尔曼
格雷戈里·J. 聪格拉斯

目 录

译者名单	i
译者序	iii
撰稿人	v
题记	ix
序言	xi
前言	xiii
致谢	xv

第一部分 基础病理学——疾病机制

1 细胞死亡的分子机制	3
引言	3
细胞死亡的模式	3
坏死和凋亡的结构特点	4
坏死的细胞机制及分子机制	6
细胞凋亡途径	15
线粒体	18
细胞核	21
内质网	21
溶酶体	22
结语	24
参考文献	24
2 急慢性炎症所致疾病的发病机制	29
引言	29
白细胞黏附、迁移和活化	29
急性炎症和疾病发病机制	32
模式识别受体和炎症反应	33
慢性炎症和获得性免疫应答	38
急、慢性炎症性疾病过程中的组织改建	41
参考文献	45
3 感染和宿主反应	49
微生物和宿主——力量的平衡?	49
免疫应答的构成	49
免疫调节	51

病原体策略	51
非洲锥虫和抗体多样性：与基因组的决斗	52
金黄色葡萄球菌：细胞外的战场	58
结核分枝杆菌和巨噬细胞	64
单纯疱疹病毒：取代	67
HIV：游击队员	70
展望	75
参考文献	76
4 肿瘤形成	77
引言	77
肿瘤的统计学与流行病学	77
肿瘤性疾病的分类	85
良性肿瘤与恶性肿瘤的特征	95
肿瘤的临床表现	99
参考文献	101

第二部分 分子生物学与遗传学的概念

5 人类分子遗传学的基本概念	107
引言	107
DNA 分子结构、DNA 转录和蛋白质翻译	107
分子病理学和 DNA 修复机制	112
遗传方式	116
中心法则和遗传学测试原理	124
选择基因测试方法的注意事项	127
总结	132
参考文献	132
6 人类基因组：对人类疾病认识的影响	133
引言	133
人类基因组的结构和组织形式	133
人类基因组概述	136
人类基因组计划对疾病相关基因鉴定的影响	139
人类基因组中变异的来源	141
遗传疾病的类型	142
遗传疾病和癌症	144
展望	146
参考文献	147
7 转录组在理解人类疾病中的意义	150
引言	150

基因表达谱：寻找致病基因·····	150
基于基因芯片的转录组分析：技术前提·····	154
基因芯片：生物信息学分析·····	159
基因芯片：基础研究和转化医学中的应用·····	169
前景·····	180
参考文献·····	183
8 人类表观遗传学全基因组对了解人类疾病的启示 ·····	184
引言·····	184
基因组的表观遗传调控·····	184
基因组印记·····	185
癌症表观遗传学·····	188
表观遗传学相关的人类疾病·····	192
环境和表观遗传基因组·····	196
参考文献·····	197
9 临床蛋白质组学和分子病理学 ·····	200
在分子水平理解肿瘤：不断发展的前沿·····	200
显微切割技术使分子分析进入组织层面·····	201
血清蛋白质组学：肿瘤早期发现的新途径·····	210
参考文献·····	218
10 整合系统生物学：理解人类疾病的意义 ·····	220
引言·····	220
数据生成·····	221
数据整合·····	225
建模体系·····	226
理解疾病的启示·····	227
讨论·····	231
参考文献·····	231

第三部分 分子病理学的原则与实践

11 病理：人类疾病的临床描述 ·····	235
引言·····	235
术语、定义和概念·····	235
人类疾病治疗史的简要回顾·····	236
病理学的现行方法·····	243
将来的诊断病理学·····	247
结论·····	249
参考文献·····	249

12 理解分子发病机制：人类疾病的生物学基础和改进疾病治疗的启示 ·····	251
引言·····	251
C型肝炎病毒感染·····	251
急性粒细胞性白血病·····	255
囊性纤维化·····	257
参考文献·····	261
13 分子与细胞发病学的整合：生物信息学的到来 ·····	264
引言·····	264
生物信息学的概述·····	265
数据库资源·····	266
数据分析·····	268
生物信息学展望·····	270
参考文献·····	271

第四部分 人类疾病分子病理学

14 心血管疾病的分子基础 ·····	275
引言·····	275
心血管疾病的分子总论·····	275
心血管器官的细胞·····	276
动脉粥样硬化·····	282
缺血性心脏病·····	287
动脉瘤·····	287
血管炎·····	288
瓣膜性心脏病·····	289
心肌病·····	293
参考文献·····	299
15 血栓与出血性疾病的分子基础 ·····	301
凝血系统简介·····	301
可溶性凝血因子病·····	304
纤溶系统紊乱·····	313
血小板数量或功能紊乱·····	313
易栓症·····	319
参考文献·····	321
16 淋巴和髓系疾病的分子基础 ·····	324
造血和淋巴器官的发育·····	324
髓系疾病·····	331
淋巴细胞疾病·····	343
参考文献·····	353