

● 上海市住院医师培养指导丛书

病理生理学 进展讲座

范治全 主编 程立 王振义主审



上海科学技术出版社

上海市住院医师培养指导丛书

上海市住院医师培养指导丛书编辑委员会

上海科学技术出版社

上海市住院医师培养指导丛书

病理生理学进展讲座

主编 范治全

上海科学技术出版社出版、发行

(上海瑞金二路450号)

同济大学印刷厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张7 字数150,000

印数 1-5,000

1991年4月第1版 1991年4月第1次印刷

ISBN 7-5323-2387-O/R · 713

定价: 3.30元

《上海市住院医师培养指导丛书》

编辑委员会名单

主任委员 王道民
副主任委员 吴孟超 施 杞 姚光弼 徐善兴
委 员 (以姓氏笔画为序)
丁训杰 王重沧 王敏生 刘 云
许国光 齐家仪 邬尧清 杨 益
邱蔚六 金中执 周邗隆 周鼎耀
施志经 唐汉钧 钱本余 徐韬元
曹玲仙 嵇训传 楼方岑 蔡 淦

顾问委员会名单

(以姓氏笔画为序)

邝安堃 石美鑫 刘湘云 严世芸 沈自尹
吴学愚 杨国亮 苏祖斐 张镜人 张锡泽
郑怀美 姜春华 郭秉宽 夏镇夷 戴自英

助理编委

李 霞 谢超锋 张爱莉 李敏娟

前 言

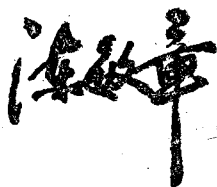
党的十三大提出：“把发展科学技术和教育事业放到首位，使经济建设转到依靠科学技术进步和提高劳动者素质的轨道上来”。要发展我国的医疗卫生事业、提高医学水平和医疗服务工作质量，关键是提高医疗卫生队伍的素质。住院医师是临床医师成长的一个极其重要的基础阶段。因此，加强住院医师的培养是提高他们素质的一个十分重要的任务。

上海市卫生系统成人教育委员会，根据上海的具体情况制订了《上海市住院医师培养制度试行条例》，这是对住院医师进行科学化、规范化和制度化培养的尝试。他们强调，培养以实践为主、能力为主；医学理论学习强调以业余为主、自学为主。他们根据住院医师培养阶段的医学理论学习的要求，编写了这套《上海市住院医师培养指导丛书》。

这套丛书，包括中西医公共必修课、专业必修课和专业选修课。其内容具有针对性强、实用、新颖的特点。其中有与临床密切相关的基础医学知识，也有联系临床各专业的边缘学科，不仅包括了临床医学的基本知识和技能，而且还介绍了临床医学的最新进展和成就等，为临床住院医师学习医学理论提供方便，又为自学辅导指明了方向。上海是我国医学专家

较集中的城市,我们深信,通过他们的努力,这套丛书将成为临床住院医师成长的良师益友。

医学院校毕业后教育及继续教育在我国方兴未艾,有不少理论和实际问题急待解决,希望教育界、医务界的广大有识之士都来关心这个问题,既要吸取国外有益的经验,更要立足中国自身的国情,深入研究,不断改革,总结经验,为建立一套适合我国国情的完整的医学教育制度贡献力量。

A handwritten signature in black ink, reading '陈敏章' (Chen Guozhang). The characters are written in a cursive, calligraphic style. The first character '陈' is on the left, and '敏章' is on the right, with a long vertical stroke extending downwards from the '章'.

1989年10月

上海市住院医师培养指导丛书

病理生理学进展讲座

主编 范治全

主审 程立 王振义

编写者 (以姓氏笔画为序)

丁自强	王海明	石一鸣
李少华	杨义力	宋亮年
张亚霏	陈思锋	范治全
姚定方	徐仁宝	龚肖崎

编者的话

近年来,病理生理学领域内的新理论及新知识进展很快。病理生理学的继续学习对于临床内、外、妇产、儿各科医师都是十分必要的。第二军医大学病理生理教研室受“上海市卫生系统成人教育委员会”的委托编写了本书,其中“微量元素的营养障碍”一章由该校舰艇卫生学教研室协助编写。编写大纲拟定后,经中华医学会上海分会审定。编写内容在选题上力求反映当前医学进展及临床上的重要课题;取材上注意病理生理学与临床医学的结合;文字表达上注意由浅入深、条理清楚及通顺易懂;各章后都列出主要参考文献,供读者查证及深入学习时参考。各章初稿曾提交该校基础及临床有关学科的教师、医师及专家教授审阅,促进了对初稿的修改。本书前9章请上海医科大学病理生理教研室程立教授,后9章请上海第二医科大学内科、病理生理教授王振义最后审定。两位教授认真审阅,提出了很好的意见,然后又作了进一步修改,使此书更加完善。

本书是一本内容新颖、比较深入而又简明扼要的教材,不仅对于医学院校毕业后及临床上取得一定经验的医师,从理论上进一步提高有指导和参考价值,也可作为高年级医学生、临床及病理生理研究生的参考用书。

由于篇幅及水平的限制,加之新知识还在日新月异地发展,本书不足之处在所难免,恳请读者、专家批评指正。

编者

1990年10月

目 录

第 一 章 分子病概论	1
一、 分子病发生的基础——基因突变	1
二、 分子病的类型	5
三、 分子病的检测、诊断和防治原则	12
第 二 章 癌基因与细胞癌变	16
一、 癌基因的概念、分类和命名	16
二、 原癌基因的生理功能	19
三、 原癌基因的激活与肿瘤的发生	23
四、 肿瘤抑制基因	26
五、 癌基因与肿瘤的诊断和治疗	27
第 三 章 受体与疾病	29
一、 受体的基本知识	29
二、 激素抵抗	32
三、 受体病	34
四、 受体抗体病	35
五、 继发性受体异常	36
六、 受体和恶性肿瘤	38

第 四 章	微量元素营养障碍	41
一、	微量元素概论	41
二、	锌	46
三、	其他微量元素缺乏对机体的影响	49
第 五 章	炎症介质	54
一、	血管活性胺类—组胺	55
二、	脂质介质	56
三、	肽类介质	59
第 六 章	致热原性发热	65
一、	致热原的来源	65
二、	致热原的作用部位	68
三、	致热原的作用原理	68
四、	致热原与各类发热的关系	72
五、	致热原性发热的生物学意义	73
第 七 章	缺氧和氧利用障碍	76
一、	缺氧	76
二、	氧利用障碍	80
第 八 章	氧自由基的病理生理	86
一、	自由基的基本知识	86
二、	体内氧自由基的产生、清除及对组织细胞的损伤作用	87
三、	氧自由基在某些疾病中的作用	92

第九章 应激与疾病	100
一、概述	100
二、应激时的神经内分泌反应	101
三、应激时基因转录和翻译水平的改变	102
四、应激时功能、代谢和免疫反应的改变	102
五、应激和疾病	105
第十章 混合型酸碱平衡紊乱	111
一、反映酸碱平衡紊乱的指标及其意义	111
二、混合型酸碱平衡紊乱及判断依据	115
三、混合型酸碱平衡紊乱的治疗原则	121
第十一章 血液流变性障碍	124
一、血液流变性	124
二、高粘度综合征	129
三、血液稀释疗法的生理学基础与临床应用	132
第十二章 止血与凝血功能障碍	135
一、正常止血、凝血与抗凝血、纤溶功能	135
二、出血的原因和发病机制	139
三、血栓形成的原因和发病机制	145
第十三章 心脏的舒张功能异常	149
一、心室舒张期各时相变化的特点	149
二、心室舒张功能的检测	150
三、舒张功能异常的原因和机制	156

四、较早出现舒张异常的疾病	159
五、了解舒张功能异常的临床意义	161
第十四章 肺的代谢功能与肺疾患	163
一、肺表面活性物质与呼吸窘迫综合征	163
二、肺内花生四烯酸代谢与肺炎症性疾患	166
三、肺对血源性生物活性物质的代谢	170
第十五章 肝性脑病	174
一、氨中毒及短链脂肪酸的毒性作用	174
二、氨基酸失衡	175
三、高血氨—氨基酸失衡统一学说	179
第十六章 尿毒症	183
一、尿毒症的发病机制	183
二、尿毒症的防治措施	189
第十七章 内毒素血症的病理生理	191
一、革兰阴性细菌和内毒素的结构特点	191
二、内毒素的生物学活性及引起的病理生理变化	192
第十八章 多器官功能衰竭	201
一、概念	201
二、多器官功能衰竭的发病机制	202
三、多器官功能衰竭时各系统器官的病理生理变化	207

第一章 分子病概论

分子病(molecular disease)是指由于遗传上的原因而造成的蛋白质分子结构或合成量异常所引起的疾病。狭义的分子病常指某种蛋白质分子一级结构的氨基酸顺序与正常有所不同的遗传病。由于生物大分子(特别是核酸、蛋白质和酶)遗传的分子基础和生物膜的研究都属于分子生物学的传统领域,因此广义的分子病应该包括遗传性蛋白质病、遗传性酶病、膜病及受体病等内容。分子病属于单基因病,是由于单个基因突变所引起的一类疾病。其特点是病种多,但每一病种发病率大多数不高,遗传方式符合一般显性、隐性及伴性遗传规律。分子病绝大多数属于常染色体隐性遗传(AR),其次是X连锁隐性遗传(XR),其他遗传方式较少见。目前已发现的分子病在3500种以上,新的病种每年还在不断地被发现,因此分子病就其群体来说,也是较常见的一类疾病。加强对分子病的研究、检测、诊断和防治是医学界极其重要的一项任务。

一、分子病发生的基础——基因突变

基因是一切生物遗传的功能单位,是具有遗传效应的

DNA 分子中一定的核苷酸顺序,也是遗传信息传递、表达、性状分化和发育的基础。DNA 分子一定片段中的碱基排列顺序,通过碱基配对原则(A-U、T-A、G-C),首先完整地传给 mRNA, mRNA 再按它的碱基顺序指导蛋白质分子中氨基酸的排列顺序,合成特定的蛋白质。由于 DNA 分子结构的改变,经过转录和翻译可能形成结构改变的多肽链,这就是基因突变的分子基础。真核生物的结构基因,大多为不连续基因,表达的外显子(exon)被插入的不表达的内含子(intron)所隔开,内含子与外显子一样,也被转录。在表达过程中,在核中先按整个 DNA 片段的顺序转录出一个 mRNA 前体,再经加工切除不表达的内含子,并使含有遗传信息的部分拼接成一个连续的 mRNA,在 5'端的非翻译区加帽和 3'端的非翻译区添尾,形成特殊的结构以及分子内部的修饰等才能转变成胞质 mRNA。mRNA 进入细胞质后,在核蛋白体上进行翻译,形成一定的多肽链。mRNA 分子中每三个相邻核苷酸碱基组成的三联密码(密码子)代表某一种氨基酸的信息。mRNA 分子中的四种核苷酸(U、C、G、A)有 64 种编码。64 个密码子中,61 个密码子分别代表 20 种氨基酸。每一种氨基酸少的只有一个密码子(如色氨酸和蛋氨酸),多的可有 6 个密码子(如亮氨酸、丝氨酸和精氨酸),但以 2 个或 4 个的居多数。许多氨基酸的对应密码子不止一种的现象称为“简并”。有三个密码子(UAA、UAG、UGA)为肽链的终止信号(终止密码子),不代表任何氨基酸,当肽链合成至一定程度,出现这三组密码子中的任何一种时,肽链的延长即告终止。AUG 除作为蛋氨酸的密码子外,当它存在于 mRNA 的启动部位时,又兼作肽链合成的启动信号(起始密码子)。遗传密码从固定点开始阅读,每三个碱基阅读一

次,因此密码是不重叠连续的。不论病毒、原核生物、真核生物,相同密码子具有相同氨基酸的信息。

在 DNA 分子中,不仅存在着含有转录 mRNA 的“信息区”,而且在其邻近部位同时存在着控制这一信息区能否转录的“控制区”,两者共同组成一个转录单位。信息区包含一个或多个具有规定蛋白质结构作用的结构基因,控制区则包含启动基因和操纵基因。从基因到表型要经过很多步骤,转录前、转录、翻译及翻译后的每一步都要经过许多因素调节。基因定位于一定染色体长臂(q)或短臂(p)的区带上。采用基因步行法可迅速地定位出一条染色体上的多数基因,其原理是分离出一条染色体,用射线将其断裂成若干片断,然后用限制性内切酶消化各片段,如能确定某片段中含有某一基因顺序,将它分离出来经运载体转入细菌中进行分子克隆,加入放射性核素标记形成探针,再加入细胞中进行染色体原位杂交,就能定出此基因在某号染色体上的位置。将此有分子杂交的染色体再次断裂,并重复上述过程……,只要获得合适的探针,配合应用电子计算机进行分析,就能很快地把一条染色体上的基因全部定位搞清楚。基因突变的原因和过程,迄今尚未全面了解,可能由于电离辐射、化学诱变剂的作用、病毒感染及细胞代谢产物等内外环境因素引起,还可能与 DNA 在复制、转录、修复或交换过程中发生的“配对”误差有关。

(一)基因突变的分子基础

DNA 分子结构改变是基因突变的分子基础,其改变的方式主要有以下几种类型:

1. 碱基置换 组成 DNA 的一个碱基为另一个碱基所置换。嘌呤被嘌呤所取代(如 A→G)或嘧啶被嘧啶所取代(如 T→C)称为转换;嘌呤被嘧啶所取代(如 G→T)或嘧啶被

嘌呤所取代(如 C→A)称为颠换。

2. 移码突变 在 DNA 分子中插入或缺失一个或几个核苷酸(但不是 3 个或 3 的倍数),造成这一位置以后的一系列编码发生移位,从而形成错误的密码,并转译成为不正常的氨基酸。

3. 密码子插入或丢失 在 DNA 分子的一段核苷酸顺序中插入或缺失一个或几个密码子。

4. 染色体的错误配对和不等交换 减数分裂期间,同源染色体间的同源部分发生联会和交换,如果联会时配对不精确,会发生不等交换,造成一部分基因缺失和一部分基因重复。

(二)基因突变对遗传信息表达的影响

1. 基因突变不影响蛋白质肽链氨基酸顺序和数量 例如某一氨基酸密码(UCU,丝氨酸)变为同一氨基酸另一密码(UCC,丝氨酸),终止密码(UGA)变为另一终止密码(UAA),这种突变称为同义突变或中性突变。

2. 基因突变造成蛋白质遗传学的差异或产生功能缺陷可有以下几种类型:

(1)错义突变:碱基置换致编码某一氨基酸密码变为另一氨基酸密码。例如正常 Hb β 链第 6 位密码子 GAA(谷氨酸)变为 GUA(缬氨酸),正常 Hb 就变为 HbS。

(2)无义突变:当碱基置换或移码导致 mRNA 上出现三个无义(终止)密码子(UAA、UAG、UGA)中的任何一个时,多肽链的合成提前终止,肽链缩短,所产生的蛋白质在多数情况下失去活性或丧失正常功能。

(3)终止密码突变:当 DNA 分子中的一个终止密码发生突变,成为氨基酸编码的密码子时,多肽链的合成将继续进行

下去,肽链延长,直至遇到下一个终止密码时方停止,因而形成了异常延长的肽链,例如人的 Hb α 链突变型 Hb constant spring 比正常的 α 链多 31 个氨基酸。

(4)抑制基因突变:当基因内部不同位置上的不同碱基发生了两次突变,其中一次抑制了另一次突变的遗传效应。例如 Hb Harlem 是 β 链第 6 位谷氨酸变成缬氨酸,第 73 位天冬氨酸变成天冬酰胺。如果单纯 $\beta 6$ 谷氨酸 $\rightarrow$ 缬氨酸,则可产生 HbS 病,往往造成死亡,但 $\beta 73$ 的突变抑制 $\beta 6$ 突变的有害效应,结果临床表现较轻。

DNA 分子结构基因突变除引起编码改变外,还可能干扰 mRNA 的剪切、拼接等过程,因为编码改变,可影响剪切及拼接的部位,以致形成的 mRNA 不稳定或不正常。起始密码突变或起动基因突变都可使转录不能起始,使肽链合成减少。

基因突变使蛋白质或酶分子减少或缺乏,功能或活性通常是降低的,但也有活性增高的报道。许多蛋白质和酶需和脂类、糖类或其他蛋白质结合后才发挥作用,这些结合部位的改变也影响蛋白质或酶的功能。蛋白质或酶分子的减少,以及功能或活性的改变可引起机体发生一系列病理变化。

二、分子病的类型

由于基因突变导致蛋白质或酶异常所引起的分子病,大致可分为遗传性蛋白质病、遗传性酶病、膜病及受体病。

(一)遗传性蛋白质病

遗传性蛋白质病是由于基因突变引起的某些蛋白质缺乏或结构异常所致的疾病。包括血红蛋白病、免疫球蛋白病、补