

# 细胞分子病理生理学

主 编  
金惠铭 卢 建

云南科技出版社

# 序

近年来,随着细胞生物学及分子生物学的研究进展,许多细胞内重要大分子的基因和分子结构已经阐明,对它们的功能、调节及与疾病关系的认识也逐步深入,因此为了反映这些生命科学及医学前沿的重要研究成果,我们编写了《细胞分子病理生理学》一书。该书重点讨论疾病时细胞内基因表达及重要大分子结构功能的改变以及由此引起的细胞功能、代谢的变化,以期从细胞与分子水平揭示疾病的发生机制,为临床防治疾病提供新思路。

“细胞分子病理生理学”一书是在上海医科大学和第二军医大学为硕士和博士研究生开设的“高级病理生理学”和“病理生理进展”课程的基础上写成的,书中引用了不少国内外的资料,各章编写者已在文末的参考文献中列出,在此我们要特别对这些参考文献的作者致以衷心的感谢!部分章节曾请上海医科大学程立教授审阅,在此一并致谢!

本书是国内第一本细胞分子病理生理学专著,主要供基础医学及临床医学有关专业的硕士生、博士生、教师和研究人員、高年临床医师等参考、使用。作者大多是病理生理工作者,全书是在短短的10个月内利用业余时间写成,成稿较仓促,加上主编及编写者的水平有限,因此错误、缺点在所难免,欢迎读者阅读本书后提出批评、建议,以利再版修正。谢谢!

金惠铭 卢建

1996年7月于上海

# 目 录

<b>第一章 细胞与疾病</b> .....	1
第一节 正常细胞的基本结构和功能 .....	1
第二节 细胞膜与疾病 .....	3
第三节 细胞器与疾病 .....	11
第四节 细胞核与疾病 .....	15
<b>第二章 细胞对损伤的反应</b> .....	17
第一节 细胞损伤的原因 .....	17
第二节 细胞损伤的机制 .....	18
第三节 细胞的抗损伤反应 .....	24
第四节 细胞损伤的超微结构改变 .....	24
第五节 DNA 损伤和修复 .....	25
<b>第三章 细胞的生物膜与疾病</b> .....	32
第一节 生物膜的结构与功能 .....	32
第二节 生物膜的病理生理学 .....	40
<b>第四章 细胞受体与疾病</b> .....	49
第一节 受体的概念、一般特征及分类 .....	49
第二节 受体的结构与功能 .....	51
第三节 受体的调节 .....	61
第四节 受体研究方法简介 .....	63
第五节 受体病 .....	66
<b>第五章 细胞的信号传递与疾病</b> .....	79
第一节 细胞间通讯的类型 .....	79
第二节 跨膜的信号传递 .....	80
第三节 细胞外信号控制的基因表达 .....	93
第四节 细胞内信号传递障碍与疾病 .....	97
<b>第六章 细胞粘附分子与疾病</b> .....	107
第一节 细胞粘附分子概述 .....	107
第二节 几类重要的细胞粘附分子的结构与功能 .....	108
第三节 细胞粘附分子与疾病 .....	118
<b>第七章 细胞内外钙转运障碍在疾病中的作用</b> .....	131
第一节 钙的正常代谢 .....	131
第二节 钙的转运障碍与疾病的关系 .....	134
<b>第八章 细胞增生和分化障碍及诱导分化</b> .....	151
第一节 细胞增生与调控 .....	151
第二节 细胞分化与调控 .....	157
第三节 细胞生长障碍 .....	160
第四节 细胞分化障碍 .....	164

第五节	肿瘤细胞的诱导分化	165
<b>第九章</b>	<b>细胞恶变机制和基因治疗</b>	<b>170</b>
第一节	细胞基因的基本结构与表达调节	170
第二节	病毒癌基因与细胞恶变	171
第三节	细胞癌基因与细胞恶变	174
第四节	细胞癌基因的激活机制	177
第五节	抑癌基因与细胞恶变	180
第六节	癌基因和抑癌基因的协同致恶变作用	185
第七节	细胞恶变的基因治疗	186
<b>第十章</b>	<b>细胞癌基因在非肿瘤性疾病中的作用</b>	<b>189</b>
第一节	癌基因与心肌肥厚	189
第二节	癌基因与动脉粥样硬化	192
第三节	癌基因与高血压	194
第四节	癌基因与心肌缺血	196
第五节	癌基因与脑缺血及缺血再灌注损伤	197
第六节	癌基因与其他非肿瘤性病变的关系	199
<b>第十一章</b>	<b>程序性细胞死亡(凋亡)与疾病</b>	<b>202</b>
第一节	程序性细胞死亡与细胞凋亡的概念	202
第二节	细胞凋亡的生物学特征	202
第三节	细胞凋亡的诱导与抑制	206
第四节	细胞凋亡的基因调控	207
第五节	细胞凋亡与疾病	211
第六节	细胞凋亡的研究方法	214
<b>第十二章</b>	<b>细胞保护的病理生理基础</b>	<b>219</b>
第一节	细胞保护的概念	219
第二节	细胞保护的观察指标	220
第三节	心肌细胞保护	222
第四节	胃肠道损伤的细胞保护	227
第五节	肝细胞保护	229
第六节	其他细胞保护	232

# 第一章 细胞与疾病

地球上存在着形形色色的生物,包括细菌、植物、动物、直至人类,尽管它们在形态、结构上差别很大,但就其物质组成而言,都是由生命物质——原生质(protoplasm)所组成;组织结构都具有共同的特征——细胞。有机体中的代谢过程都以相似的方式在细胞中进行,例如,DNA 的复制、蛋白质的合成以及糖类的代谢等。

本章主要讨论正常细胞的基本结构与功能以及细胞异常与疾病的关系,其中有些内容将在其他章节中详细讨论。

## 第一节 正常细胞的基本结构和功能

细胞起源于微小的单细胞生物,随着地球的变化及有机体通过光合作用从阳光中获得能量,为了生存,细胞相互依赖、相互协调,从单个细胞形成组织,从简单的海绵到复杂的哺乳动物和植物。最小的细胞是细菌,大小不到  $1\mu\text{m}$ ,最大的单细胞机体可达  $8\text{cm}$ ,如鸵鸟蛋。细胞间依靠扩散、载体转运、钠泵等进行小分子物质交换,而大分子物质是通过胞吞、胞吐、胞越作用等耗能的主动运输过程。一般来说,生长最快的单细胞微生物是最小的,这些细胞的表面积与容积之比最大,使细胞得到最大比例的氧供。有些细胞在有氧条件下生长,细胞数每20分钟增加一倍。单细胞的生长速率与它的大小呈反比。

自然界中存在着原核细胞与真核细胞。原核细胞出现于30亿年前,通过漫长的历史长河才进化为真核细胞,并通过电子显微镜了解它们的形态、结构(表1-1,图1-1)。

表 1-1 原核细胞与真核细胞特征的比较

主要特点	原核细胞	真核细胞
细胞大小	较小, $1\sim 10\mu\text{m}$	较大, $10\sim 100\mu\text{m}$
细胞壁	主要由肽聚糖组成,不含纤维素	主要由纤维素组成,不含肽聚糖
细胞质	除核糖核蛋白体外无细胞器,无胞质环流	有各种细胞器,有胞质环流
内膜系统	简单	复杂
细胞骨架	无	有微丝、微管等
细胞核	无核膜包被,无核仁(拟核)	有核膜包被,有核仁(真核)
染色体	为单数,只有一条DNA, DNA裸露 不与组织蛋白和酸性蛋白结合	有若干对染色体,有几条DNA, DNA与组蛋白和酸性蛋白结合
DNA 和 RNA 合成	在DNA分子上	在染色体DNA和线粒体DNA上
蛋白质合成	在细胞质核糖核蛋白体上	在胞质核糖核蛋白体及粗面内质网上
细胞分裂	无丝分裂	有丝分裂和减数分裂

在原核细胞中,有两种不同的谱系:真细菌类和原始细菌类。真细菌类包括绝大多数的细菌,以及以前称之为蓝绿藻的有机体,它实际上是能通过光合作用获得能量的细菌细胞。

原始细菌类生活环境奇特,如甲烷微生物生活在无氧的环境如沼泽中,这些细菌通过还原二氧化碳产生甲烷;另外一些原始细菌类,如嗜盐菌需高浓度的盐才能存活;而嗜热及嗜酸菌则生活在硫磺温泉中,温度高达 80℃,pH 值通常在 2 以下。

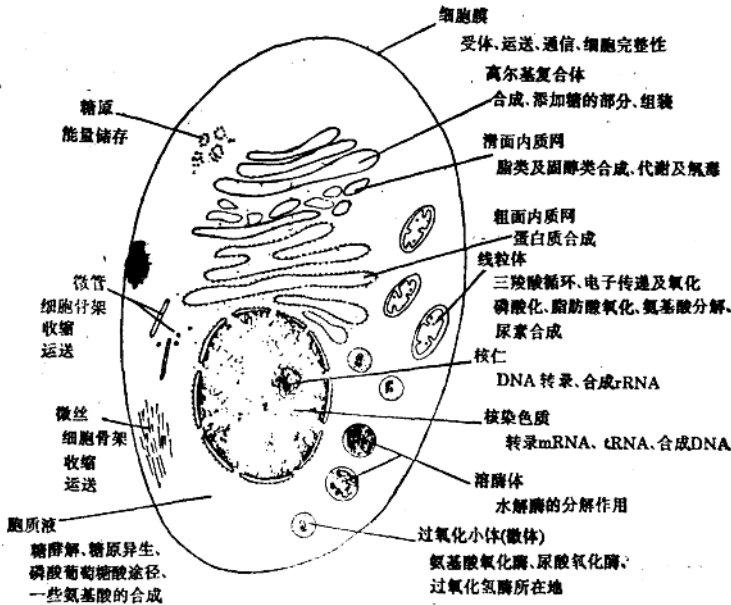
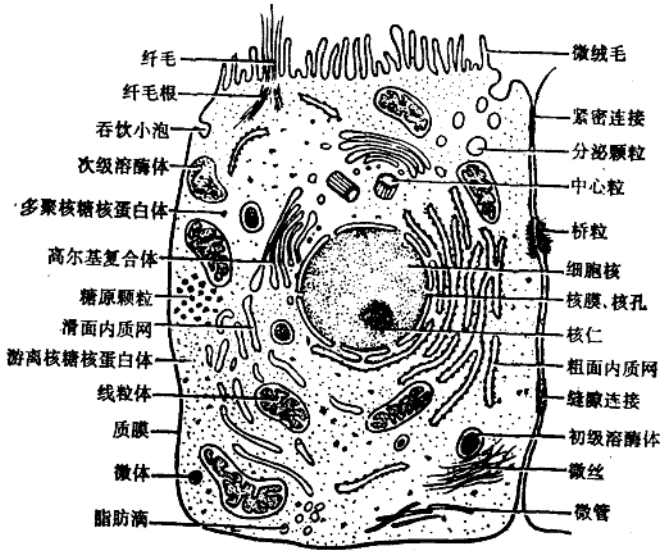


图 1-1 真核细胞结构和功能示意图

真核细胞与原核细胞的主要区别是后者不具有核膜和膜性细胞器,所含物质与原生质混杂在一起,DNA 裸露不与蛋白质结合。真核细胞较原核细胞发展完备,其有核被与胞质

截然分开,形成真正核的结构,并具有一定生理功能的细胞器。真核细胞还具有其他亚细胞结构,闭合的磷脂双层膜将它们连接起来。如线粒体,细胞绝大部分 ATP 在其中合成;粗面和滑面内质网是一种膜的网状结构,糖蛋白和脂类在其中合成;高尔基体将膜成分转运至合适的部位;溶酶体降解多种蛋白质、核酸和脂类;过氧化物酶体与过氧化氢的代谢有关,是一种较小的细胞器。

细胞的细胞浆是细胞核周围的部分,也会有大量的纤维状蛋白,统称为细胞骨架纤维。在这些蛋白质中,有肌动蛋白丝和中心粒。一般来说,原核细胞既不含细胞骨架纤维,又不含内膜系统。但胞浆膜常折叠形成间体。

## 第二节 细胞膜与疾病

细胞由细胞膜包围,细胞膜又称质膜或浆膜。膜内是细胞浆,由许多的细胞器如高尔基体、溶酶体、线粒体、内质网等,细胞核由双层的核膜包着。质膜、细胞器的膜及核膜统称为生物膜,而细胞内膜指细胞器的膜及核膜。

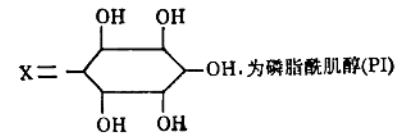
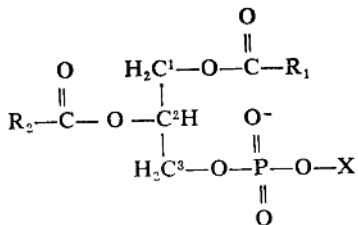
生物膜由膜蛋白、脂类和糖组成。蛋白质约占 30~90%,脂质约占 40~50%,糖约占 5~10%。不同的细胞其组分差异很大,如神经髓鞘的膜大量是脂质,少量是蛋白质,二者重量比为 3~4,而红细胞比值为 0.75。线粒体膜则脂质更少,大量是蛋白质,二者比值是 0.25。

### 一、生物膜的组成

生物膜的结构目前一般均用细胞膜液态镶嵌模式图(图 1-2)表示。

#### (一) 膜脂质的结构

磷脂可分为甘油磷脂和鞘磷脂两大类。体内含量多的磷脂是甘油磷脂,主要由肝、胃和肠合成,所有甘油磷脂均为 Sn-甘油-3-磷酸的衍生物,其化学通式为:



当 X=H 时,磷脂为磷脂酸

X=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,为磷脂酰胆碱(PC)

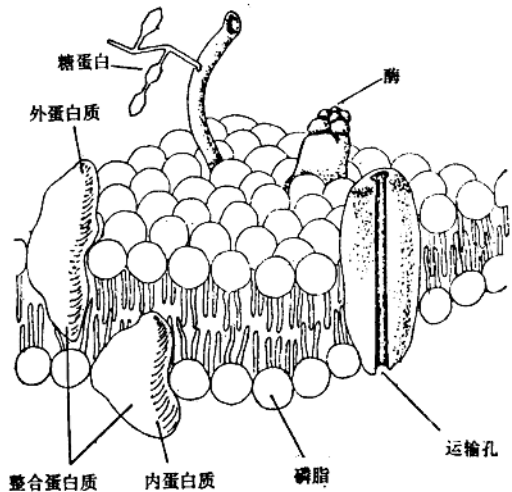


图 1-2 膜结构的液态镶嵌模式

$X = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ , 为磷脂酰乙醇胺(PE)

$X = \text{CH}_2\text{CHNH}_2\text{COOH}$ , 为磷脂酰丝氨酸(PS)

在  $C^1$  位上几乎都是饱和脂酸,但缩醛磷脂此位是烯醚基,  $C^2$  位上大多数是不饱和脂脂肪酸。I 型肺泡上皮细胞可合成由两个软脂酸构成的磷脂酰胆碱——二软脂酸磷脂酰胆碱,占肺泡表面分泌物的 50~60%,它是较强的表面活性物质,能降低肺泡表面的张力,有利于肺泡的伸张。

鞘磷脂除存在于神经鞘中外,也存在于细胞膜中。它的分子中不含三元醇甘油,而含氨基二元醇——鞘胺醇或二氢鞘胺醇。天然存在的鞘脂类总是在其氨基上带一个脂酸残基,这谷氨酰化合物称为神经酰胺,它的末端羟基上为磷酸胆碱。正常细胞及亚细胞器膜磷脂组成相对稳定,很少或几乎不受膳食的影响,但是脂肪酸依膳食及外在环境改变而异。

## (二) 磷脂的降解

1. 甘油磷脂的降解 生物体内有多种磷脂酶类,它们分别作用于甘油磷脂分子汇总不同的脂键。

磷脂酶  $A_1$  存在于动物组织的溶酶体中,水解磷脂产生脂肪酸和溶血性磷脂 2。磷脂酶  $A_2$  存在于动物细胞的质膜和线粒体膜上,  $\text{Ca}^{2+}$  作为激活剂,使甘油磷脂分子的 2 位酯键水解,产物为溶解磷脂 1 和多不饱和脂肪酸,大多为花生四烯酸(AA)。溶血磷脂 1 在细胞内经磷脂酶 B 的作用,使 1 位酯键水解,生成不含脂肪酸的甘油磷脂,它能进一步被磷脂酶 D 水解为磷酸甘油及含氮碱、丝氨酸或肌醇等化合物。各种磷脂释放 AA 的能力不同,PI 可释放的花生四烯酸占其所含 AA 的 30~60%,而 PC、PE 及 PS 的花生四烯酸则很少释放出来。溶血磷脂 1 是一类具有较强表面活性的物质,能使红细胞膜或其他细胞膜破坏引起溶血或细胞坏死。磷脂酶 C 能特异水解 3 位磷酸酯键。

2. 鞘磷脂的降解 脑、肝、脾和肾等细胞的溶酶体中,有神经鞘磷脂酶属于脂酶 C 类,水解磷酸酯键,产物为磷酸胆碱及 N-脂酰鞘氨醇。如先天缺乏此酶,则鞘磷脂不能降解留在细胞内存存,引起肝脾肿大及痴呆等鞘磷脂沉积症,发生 Niemann-Pick 病。

## (三) 具生物活性的重要磷脂代谢产物

磷脂的代谢产物如血小板活化因子(PAF)、花生四烯酸及其代谢产物、二酰基甘油(DG)和三磷酸肌酸( $\text{IP}_3$ )是体内重要生物活性的化合物。

1. 血小板活化因子的生物合成 在肥大细胞、粒细胞和巨噬细胞受到刺激时,它们可以生成 1-氧烷基-2-乙酰-Sn-甘油-3-磷脂酰胆碱。因它对血小板具有强烈激活作用,故命名为血小板活化因子。这个过程包括:①在磷脂酶  $A_2$  作用下,使酯键磷脂转变为溶血-PAF;②在乙酰基转移酶作用下,溶血-PAF 形成 PAF。

2. 花生四烯酸的代谢 目前知道至少有三类酶参与 AA 的代谢,形成有生物活性的二十碳衍生物。环加氧酶催化 AA 产生前列腺素(PG)和血栓素(TX);脂加氧酶产生白三烯(LT)和脂氧素(LX);还有一类酶叫环氧化酶,分解 AA 生成多种环氧化物,如十七碳羟酸(HHT)和十二羟花生四烯酸(12-HETE)。

(1) 前列腺素及血栓素的合成 除红细胞外,全身各组织的细胞膜和细胞网状结构中均有合成 PG 和 TX 的酶系。细胞膜中的磷脂富含花生四烯酸,当细胞受到血管紧张素 I、缓激肽、肾上腺素及凝血酶等刺激,激活细胞中的磷脂酶,使磷脂水解释放出花生四烯酸,然后在一系列酶作用下合成 PG 和 TX(图 1-3)。



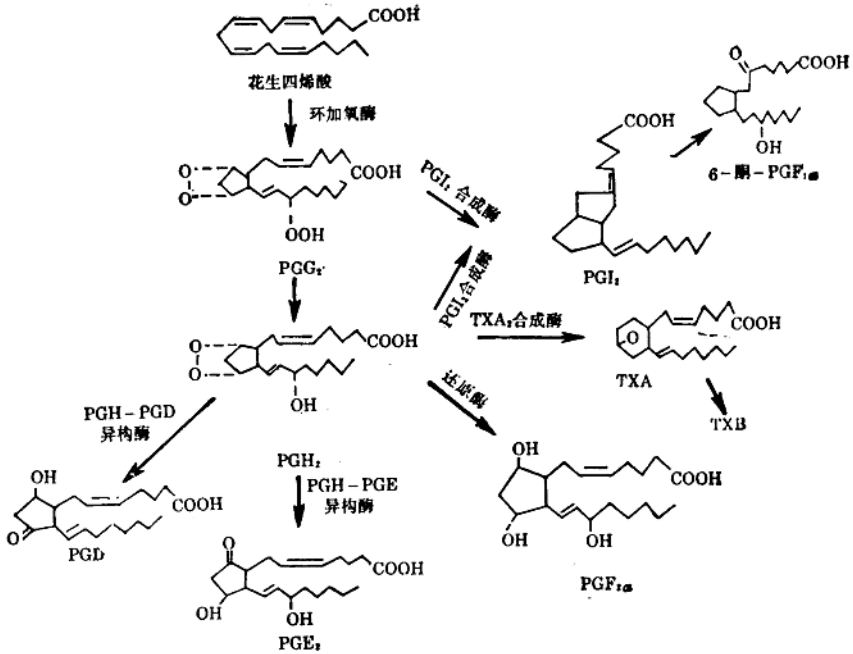


图 1-3 前列腺素及血栓素的合成

PGG<sub>2</sub> 及 PGI<sub>2</sub> 均为 PG 内过氧化物,是 PG 合成酶系最初形成的有活性产物。血小板含丰富的 TXA<sub>2</sub> 合成酶,可将 PGH<sub>2</sub> 转化为 TXA<sub>2</sub>。动、静脉内皮细胞中的主要合成途径是通过 PGI<sub>2</sub> 合成酶使 PG 内过氧化物转变为 PGI<sub>2</sub>,肾脏则主要合成 PGE<sub>2</sub> 及 PGF<sub>2α</sub>。

(2) 白三烯与脂氧素的生物合成 白三烯是炎症反应的重要介质,主要由多形核细胞、巨噬细胞和肥大细胞产生,某些种属的上皮细胞也可产生 LT。继前列腺素和白三烯之后,又发现白细胞可合成另一类生物活性的花生四烯酸代谢产物——脂氧素。如图 1-4 所示,它是花生四烯酸在 5-脂氧酶作用下生成 5-氢过氧花生四烯酸(5-HPETE),然后转变成 LTA<sub>4</sub>、LTB<sub>4</sub>、LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub> 和 LTE<sub>4</sub> 等。而经 15 脂氧酶和 5 脂氧酶催化生成的 5, 15-二氢过氧化花生四烯酸则转化成脂氧素 A(LX-A)和脂氧素 B(LX-B)。

### 3. 二脂酰甘油和 1, 4, 5-三磷酸肌醇的生物合成

在内质网合成的 PI 交换蛋白转移到质膜上,然后在 PI 激酶作用下发生磷酸化反应,生成磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸(PIP<sub>2</sub>)。当某些激素与细胞膜表面的受体结合后,激活细胞膜上的磷酸酶 C,水解 PIP<sub>2</sub> 的 1 位磷酸酯键,生成 1, 4, 5-三磷酸肌醇(IP<sub>3</sub>)和二酰基甘油(DG)。

### (四) 固醇和糖脂

除磷脂外,膜脂质成分还有固醇和糖脂。

**固醇:** 质膜中的固醇以胆固醇最重要,胆固醇与磷脂有一定比例,称 C/P 比值,各种细胞的 C/P 比值大致相同。膜上固醇主要来自外源,少量在细胞局部合成。

**糖脂:** 糖脂由糖和脂类组成,包括糖鞘脂及糖甘油脂两类。糖鞘脂是由鞘氨醇、脂

肪酸及糖组成,分布广泛,几乎所有的动物细胞都有。糖甘油酯是甘油代替鞘氨醇,仅在脑、精子、睾丸中可见,肾脏含量极微。糖脂又因脂肪酸的不同和含糖的种类不同而有许多种,如含中性糖称糖鞘氨脂;含唾液酸称神经节苷脂;含硫酸脂的糖称硫酸糖鞘氨脂。

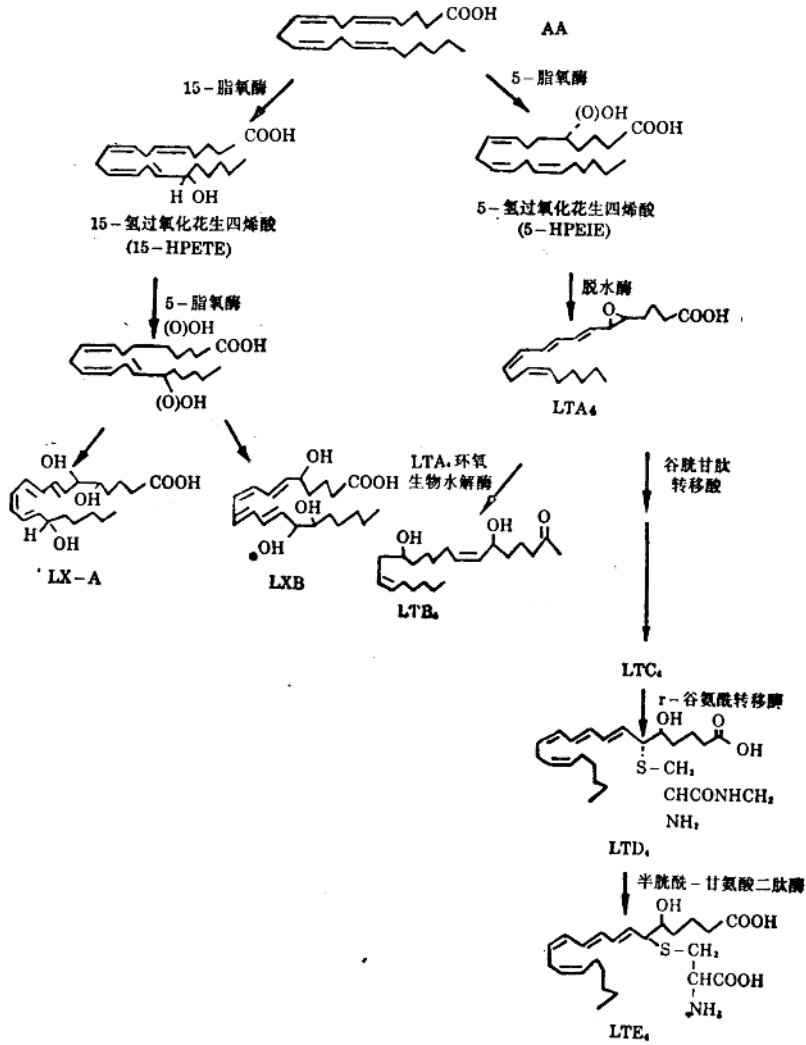


图 1-4 白三烯及脂氧素的生物合成

### (五) 膜蛋白

许多膜功能及代谢均依赖膜蛋白完成。按照蛋白质在膜内的部位可分为内在蛋白及外在蛋白。按膜蛋白的化学组成可分为糖蛋白及非糖蛋白两类,糖蛋白多是膜的内在蛋白,糖基都是暴露在膜的外表面。蛋白质与膜接触有多种方式:可通过与另一个锚蛋白结合;蛋白本身一个短的片段(尾)作为锚蛋白插入膜;单一或多个贯穿膜的片段固定在膜上;通过电子稳定或疏水性或共价方式与膜脂质层结合。

## (六) 膜糖类

膜所含的糖都以糖蛋白或糖脂形式存在。其组成除中性糖(葡萄糖、半乳糖、甘露糖)外,含量较多的是氨基糖类,还有乙酰氨基糖类、岩藻糖、乙酰神经氨酸(唾液酸或涎酸)。糖有D型与L型,D型或L型中又有 $\alpha$ 及 $\beta$ 构象的区别。机体内膜上的糖多是D型,在糖与糖相连时还有 $\alpha$ 及 $\beta$ 两种结合方式。所以结构变异远比氨基酸复杂,有时 $\alpha$ 与 $\beta$ 结合改变,功能就有不同。

组成膜蛋白的糖一般有6种: D-半乳糖、D-甘露糖、 $\alpha$ -岩藻糖、N-乙酰氨基葡萄糖、N-乙酰氨基半乳糖及唾液酸。糖与多肽结合有两种类型:一类为N-糖苷型,另一类为O-糖苷型。

## 二、细胞膜的生理功能

为避免与其他章节的重复,我们在此着重讨论细胞膜磷脂代谢产物的生理功能。

### (一) 磷脂代谢的生理功能

1.  $IP_3$ 和DG的生理功能 膜磷脂降解产生的 $IP_3$ 为水溶性化合物,可进入胞液作用于内质网,迅速使内质网内储存的 $Ca^{2+}$ 大量释放到胞液中,细胞内钙迅速上升(第一阶段),数秒钟内达最高值,接着大部分 $Ca^{2+}$ 被泵出细胞,使细胞内 $[Ca^{2+}]$ 衰减到静息水平。第一阶段不久,又一次出现细胞内 $[Ca^{2+}]$ 上升,这是由于细胞外钙的进入引起的(第二阶段)。1,4,5- $IP_3$ 的代谢产物1,3,4,5- $IP_4$ 和1,3,4- $IP_3$ 可能参与调节第二阶段中细胞内的钙浓度波动。 $Ca^{2+}$ 在肌肉收缩-舒张和神经递质释放、传递及激素分泌的调节中均起重要作用。

DG存在于细胞膜上,与磷脂,特别是与丝氨酸磷脂共同作用,提高蛋白激酶C(PKC)被 $Ca^{2+}$ 激活的敏感性,PKC被激活后,使细胞内一些功能蛋白质和酶类磷酸化,从而改变它们的生物活性,调控细胞的代谢、分泌、增殖甚至癌变。蛋白激酶C也可反馈抑制细胞钙浓度上升。

2. 血小板活化因子的生理功能 PAF是一种活性很强的内源性介质,在白细胞、血小板、内皮细胞及平滑肌细胞的细胞膜上有PAF受体。PAF与其受体结合后通过抑制性G蛋白( $G_i$ )和腺苷酸环化酶系统相连,亦可激活磷脂酶C和PI循环,其产物DG和 $IP_3$ 分别通过激活PKC,引起蛋白磷酸化和 $Ca^{2+}$ 内流而发生生物学效应。PAF对机体的多系统具生物调控作用和病理生理意义:

(1) 参与血压调节 皮下注射PAF可引起血压下降,血管内皮通透性增高,冠状动脉血流量减少,心输出量降低,增加心率,增高肺动脉压,降低肾血流量。

(2) 是血小板聚集诱导剂 PAF是迄今发现的最强的血小板聚集诱导剂,在 $nmol/L$ 水平就能使血小板强烈聚集。这种作用与肾上腺素有协同作用。PAF还可促使血液中的中性粒细胞粘附到内皮细胞并引起内皮损伤。

(3) 参与急性炎症反应 皮下注射PAF引起局部水肿、血管损伤、血小板粘附和血栓形成、中性粒细胞游走和活化等急性炎症反应。

(4) 是哮喘的重要介质之一 PAF引起肺收缩,呼吸道张力增高。PAF是炎症细胞的强趋化剂,造成粘膜下炎症细胞浸润并释放大量蛋白水解酶,损伤肺上皮细胞。肺血管通透性增加常伴有肺水肿。PAF可诱发支气管哮喘。

(5) 感染性休克时血中PAF显著增高 给予大剂量PAF可引起休克样反应,即动脉

血压下降,肺动脉压上升,血管内皮细胞功能受损,循环紊乱。

### 3. AA 及其代谢产物的生理功能

(1) PG 和 TX 的生理功能 AA 的环加氧酶产物作用于机体的多个器官,其主要功能为:

血小板的聚集和抗聚集作用:  $\text{TXA}_2$ 、 $\text{PGG}_2$ 、 $\text{PGH}_2$ 、 $\text{PGE}_2$  和  $\text{PGF}_{2\alpha}$  可促进血小板聚集,以  $\text{TXA}_2$  的作用最强。 $\text{PGI}_2$ 、 $\text{PGE}_1$  和  $\text{PGD}_2$  则能抗血小板聚集,其中以  $\text{PGI}_2$  的作用最强,这三种物质还能激活血小板的腺苷酸环化酶,使细胞内的 cAMP 的浓度增加从而抑制血小板的聚集。 $\text{PGG}_2$ 、 $\text{PGH}_2$  和  $\text{TXA}_2$  可使血小板内的钙自结合态转变为游离态,细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加可抑制腺苷酸环化酶,造成血小板内 cAMP 浓度下降,引起血小板聚集。 $\text{PGE}_2$  调节血小板聚集呈双相反应,当浓度大于  $2\text{nmol/L}$  时,可提高血小板内 cAMP 浓度,抑制  $\text{TXA}_2$  合成;当浓度低于  $2\text{nmol/L}$  时,则降低血小板内 cAMP 的浓度,刺激  $\text{TXA}_2$  的合成;当浓度为  $0.1\text{nmol/L}$  时,则主要通过抑制  $\text{PGI}_2$  的合成而促进血小板聚集。

PG 与肾脏: ①  $\text{PGA}_1$ 、 $\text{PGE}_1$ 、 $\text{PGE}_2$  和 AA 增加狗和兔的肾血流量。② PG 能抑制腺苷酸环化酶,拮抗 ADH,增加尿量。外源性 PG 增加肾循环血量,一方面使肾小管周围毛细血管及肾间质静脉压上升,一方面又促进髓质溶质排出,使髓质的渗透压下降,前者又可引起钠的回漏,后者降低  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP 酶的活性,使排  $\text{Na}^+$  增加,引起钠利尿。③ 实验证明血管紧张素 I 可直接刺激肾髓质间质细胞及培养的人血管内皮细胞和平滑肌细胞产生释放  $\text{PGE}_2$ 。 $\text{PGE}_2$  又可能直接作用于肾小球旁装置引起肾素释放。肾内 PG 与肾素-血管紧张素系统的相互作用对于肾血液循环和钠平衡的调节是重要的。④ 肾单位的远侧含有激肽释放酶,它可将血浆的或肾脏产生的激肽原转化为激肽。激肽的浓度上升可刺激集合管细胞、髓间质细胞和血管内皮细胞合成  $\text{PGE}_2$ ,引起肾血管舒张及利钠利尿作用。PG 反过来又促进释放激肽释放酶。PG 与激肽释放酶-激肽系统在调节水、钠排泄及对抗肾上腺素能神经刺激引起的血管收缩过程中起重要作用。

PG 和心血管系统:  $\text{PGE}_2$ 、 $\text{PGA}_2$  和  $\text{PGI}_2$  可使血管平滑肌舒张,引起血压下降,加上它们对肾脏的作用,使  $\text{Na}^+$  和  $\text{H}_2\text{O}$  回吸收减少,循环血量减少,更促使血压下降。但  $\text{PGH}_2$ 、 $\text{PGG}_2$  和  $\text{TXA}_2$  可引起血管收缩,与  $\text{PGF}_2$  等相拮抗。 $\text{PGF}_2$  可舒张冠状动脉,增加血流量和心肌收缩,兴奋窦房结。AA、 $\text{PGF}_2$ 、 $\text{PGE}_2$ 、 $\text{PGA}_2$  和  $\text{PGE}_1$  可抗心率不齐。

PG 与胃肠: 胃粘膜能结合大量 PG,它与胃肠激素相互作用抑制胃肠分泌。脑内的 PG 也有中枢性抗胃酸分泌的生理功能。PG 还有强烈的胃粘膜保护作用。

PG 对自然杀伤细胞的作用: PG 尤其是  $\text{PGE}_2$  能抑制自然杀伤细胞 (NKC) 与靶细胞结合,增加靶细胞内 cAMP 浓度,从而增加靶细胞膜的稳定性,使靶细胞溶解减少。

(2) LT 的生理功能 体内 LT 水平的增高常与变态反应的发生发展有关。

$\text{LTB}_4$  是白细胞的强力激活剂,主要激活中性白细胞和嗜酸性白细胞的  $\text{C3b}$  受体。低浓度时,迅速提高中性粒细胞内的 cAMP 水平,加强中性粒细胞和嗜酸性细胞的游走运动,高浓度时,引起白细胞的趋化作用,使其产生超氧阴离子,释放溶酶体酶,促使白细胞粘附。 $\text{LTB}_4$  也参与调节免疫应答中淋巴细胞亚类,抑制辅助诱导 T 细胞的增殖,刺激抑制细胞毒性 T 细胞的增殖。 $\text{LTB}_4$  还可引起支气管收缩。

$\text{LTB}_4$ 、 $\text{LTD}_4$  和  $\text{LTE}_4$  因分子内含 1~3 个氨基酸,故又称肽三烯。它们是 I 型过敏反应的慢反应物质 (SRS-A)。上述三种 AA 代谢物能引起支气管粘膜水肿,分泌增加,粘液运

送速度降低,降低肺的顺应性, $LTC_4$ 和 $LTD_4$ 引起肺动脉和肺静脉收缩,肺灌流量降低,诱发哮喘。 $LTC_4$ 和 $LTD_4$ 造成冠状动脉收缩,血流量下降,左心功能不全和血压下降。 $LTC_4$ 、 $LTD_4$ 和 $LTE_4$ 可增加胃蛋白酶及胃液分泌,其中以 $LTD_4$ 的作用最强。 $LTC_4$ 引起胃粘膜下血管收缩,尤以小静脉为甚,出现血流变慢或停滞现象。

### (3) LX的生物活性

可抑制自然杀伤细胞,但它既不影响自然杀伤细胞与靶细胞的结合,又不影响靶细胞内cAMP水平,作用机制尚不明确。

对中性粒细胞的作用: $LXA_4$ 可介导中性粒细胞的游走和其在内皮细胞上的粘附。但LX的强度约为 $LTB_4$ 的百分之一。目前认为 $LTB_4$ 为化学趋化因子,通过与特异性受体结合使中性粒细胞游走,而 $LXA_4$ 为化学激活因子,它对中性粒细胞的作用是以 $Ca^{2+}$ 为中介质实现的。 $LXA_4$ 能使中性粒白细胞形成 $O_2^-$ 而使 $O_2^-$ 增加,促使白细胞脱颗粒。释放溶酶体酶促进炎症反应,但 $LXA_4$ 并不引起白细胞聚集。

对人体蛋白激活酶的激活作用:LX尤其是 $LXA_4$ 是蛋白激酶C的激活剂。但作用机制尚不明了。

对肺组织的影响: $LXA_4$ 和 $LXB_4$ 可缓慢收缩家兔、豚鼠和大鼠的肺组织,这是由于LX激活了支气管平滑肌细胞膜的 $LTD_4$ 受体所致。

对血管的作用:当血管内皮层完整时,LX能使血管平滑肌舒张, $LXA_4$ 的扩血管作用还依赖于内皮细胞源性血管舒张因子的释放所致。

细胞膜不仅能屏障、分割和维持细胞的一定形态,还与物质转移、能量转换、细胞运动、分化以及细胞表面识别和信息传递等功能有关。在细胞对异物的识别及细胞与细胞间的识别中起主要作用的是质膜上糖蛋白及糖脂。生物活性物质,包括神经递质、激素、各种体液因素、一些致病因子以及药物与细胞膜相互作用,通过细胞信号传递系统才能产生代谢变化和功能效应,这与质膜上的受体、酶、磷脂代谢物密切相关。

## 三、细胞膜与疾病

1. 膜流动性异常 已有大量事实证明,有些疾病与膜的流动性异常有关。例如,婴儿早产常出现呼吸窘迫综合征(Respiratory distress syndrome)。这是由于肺泡内侧表面活性物质中的卵磷脂/鞘磷脂之比值过低,影响肺泡内侧表面膜的流动性,从而使 $CO_2-O_2$ 的交换不能正常进行引起的;有些病人红细胞膜的流动性也出现异常,如 $\beta$ -脂蛋白缺乏症( $\beta$ lipoproteinemia)和遗传性球形红细胞贫血(Hereditary spherocytosis),患者红细胞膜的流动性都明显低于正常人。此外,动脉粥样硬化患者红细胞膜中胆固醇含量高,流动性也低于正常人。

2. 载体蛋白先天缺陷造成遗传性疾病 胱氨酸尿症病人尿液含有大量胱氨酸。当尿的pH值下降时,胱氨酸沉淀成结石,这是一种遗传性疾病。其原因是细胞膜上存在相应载体的先天性缺陷,从而造成先天性转运功能降低所致;肾性糖尿病也是遗传性疾病,是由于肾小管上皮细胞膜中吸收糖类的载体蛋白先天性缺陷而发生的。

3. G蛋白持续激活造成霍乱毒素引起急性腹泻 霍乱(Cholera)是由于霍乱弧菌附于小肠粘膜进行繁殖并产生霍乱毒素(Cholera toxin)所致。后者的主要作用是引起急性腹泻。其机制如下:霍乱毒素由A、B两个亚基组成;其中的B亚基与细胞膜上的受体结合;A亚

基是酶,能穿过细胞膜进入细胞质,催化细胞内的  $\text{NAD}^+$  的 ADP 核糖基不可逆地结合于GS的  $\alpha$  亚基上,使  $\alpha$  亚基与  $\beta, \gamma$  亚基分离并与 GTP 结合,但此时  $\alpha$  亚基丧失了GTP酶的能力,因而不能把 GTP 水解为 GDP,所以 G 蛋白处于持续的激活状态,从而使细胞中的 cAMP 大量增加,可高达正常值的 100 倍以上,促使大量的  $\text{Cl}^-$  和  $\text{HCO}_3^-$  从细胞内进入肠腔,细胞内外渗透压失去平衡,引起大量水进入肠腔,造成急性腹泻。

4. 红细胞膜异常的有关疾病 一些与遗传有关的疾病,如遗传性球形红细胞症、遗传性椭圆形红细胞症、镰型红细胞贫血、遗传性  $\beta$ -脂蛋白缺损症、遗传性有口红细胞症 等都与红细胞膜的异常有关。如红细胞膜蛋白缺陷,膜收缩蛋白不能正常磷酸化或膜骨架不稳、磷脂的含量异常等。

另外,严重的肝病也有红细胞的病变,如有的酒精中毒性肝硬化病人的红细胞呈刺状,寿命缩短,主要是胆固醇增加。有的病人由于肝产生一种不正常的低密度脂蛋白可运载较多的胆固醇转给红细胞,使红细胞膜内胆固醇增加,膜脂质流动性减低,同时影响膜脂质和膜蛋白的关系、膜蛋白的排列组合和膜收缩蛋白的磷酸化。

#### 四、受体变化与疾病

1. 乙酰胆碱受体减少导致重症肌无力 重症肌无力 (Myasthenia gravis) 的病因是由于体内产生了乙酰胆碱受体的抗体,占据了乙酰胆碱受体,封闭了乙酰胆碱的作用。这种抗体还能促进乙酰胆碱受体的分解,可使患者的受体减少到一半以下,因而出现重症肌无力。

2. 甲状腺激素受体的抗体生成引起自身免疫性甲状腺病 Graves 病 (又称 Basedow 病及毒性甲状腺肿)是体内产生促甲状腺刺激抗体,该抗体能模拟甲状腺激素的作用,刺激甲状腺功能,并与甲状腺细胞膜的促甲状腺激素受体结合,激活腺苷酸环化酶,使 cAMP 生成增加,甲状腺素释放增多而致甲状腺功能亢进。

桥本病 (慢性淋巴细胞性甲状腺炎)以产生阻断型抗体为主,主要表现为甲状腺功能低下。

3. 多巴胺受体增多与帕金森氏病 帕金森氏病患者多巴胺受体密度明显增加,可超过正常人的 50~100%,由于受体密度增多使突触后对多巴胺的敏感性增强,病人出现运动不能、肌肉僵硬及震颤等症状。

4. 其他与受体有关的疾病 现已发现肥胖者可能是摄入过多使血糖增高,从而引起血中胰岛素浓度增多,并通过胰岛素对胰岛素受体的反向调节使胰岛素受体减少。另外,血胰岛素增多性糖尿、生长素过量、尿毒症、胰岛瘤、A型黑棘皮瘤等均与胰岛素受体数目减少有关。相反,血胰岛素减少性糖尿病、垂体切除、神经性食欲缺乏等情况下,胰岛素受体数目增加。

心衰与交感活动加强、血浆去甲肾上腺素浓度升高,使心肌  $\beta$  受体减少有关。

哮喘时由于肺组织及周围淋巴细胞受体失衡,使平滑肌舒张受体减少,收缩受体增多。同时伴有受体亲和力减弱。

#### 五、花生四烯酸及其代谢物与疾病

花生四烯酸(AA)及其代谢物广泛地存在于人和哺乳动物组织和体液中,与机体生理功

能调节的关系非常密切,有极广泛的生理功能,必然也有重要的临床意义,现简介一些与AA代谢物有关的临床问题。

1. AA及其代谢物与冠心病 AA可抑制小肠吸收胆固醇,促使胆固醇从血浆移向组织,有利于胆固醇在肝脏转变为胆汁酸,促进胆固醇的降解和排出。AA可调节极低密度脂蛋白内外层脂质的组成,促使其降解,使 $\beta$ 脂蛋白含量减少。AA的代谢物PG可降低 $\beta$ -羟- $\beta$ -甲基戊二酸单酰CoA还原酶和腺苷酸环化酶的活性,从而抑制胆固醇的合成和甘油三脂的水解。AA可促进磷脂的合成,使C/P值降低,增加胆固醇的稳定性,使其不易在血管沉着。总之,AA可降血脂,对动脉粥样硬化的预防起一定作用。

PGA和PGE<sub>2</sub>可直接扩张冠状动脉,降低张力,增加心脏对钙的摄取,有洋地黄类药物的作用,可治疗冠脉供血不足和治疗心力衰竭。

冠状动脉痉挛和血小板聚集是心绞痛和心肌梗塞的重要发病机理。血管壁内层合成的PGI<sub>2</sub>是抗血小板聚集和扩张血管的物质。而血小板内合成的TXA<sub>2</sub>是一种强的使血小板聚集和使血管收缩的物质,引起冠状动脉收缩。正常情况下,PGI<sub>2</sub>和TXA<sub>2</sub>维持平衡状态,当冠状动脉被粥样硬化的血凝块阻塞,聚集于冠状动脉血管内层损伤部位的血小板可释放TXA<sub>2</sub>,造成小动脉平滑肌收缩,降低血流量,引起心肌缺血缺氧,是心绞痛和心肌梗塞的重要原因。

2. AA代谢物与呼吸系统疾病 肺是体内PG合成代谢的重要器官之一,其中包括PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 、TXB<sub>2</sub>和6-酮PGF<sub>1 $\alpha$</sub> 等,生理状态的改变可引起AA代谢物由肺组织释放。肺是合成PGI<sub>2</sub>的重要脏器之一,它不断释放PGI<sub>2</sub>进入血循环,维持血管正常张力状态,抑制血小板聚集。肺内有丰富的PG-15羟化酶,它不仅分解肺内局部产生的PG,还能分解循环血中的PG。PG被肺分解之前,必须先被肺摄取,这种摄取系统对PG的立体结构有选择性,肺能摄取E和F型PG,而不能摄取PGI<sub>2</sub>,因此肺通过改变PG转运和分解调节进入动脉血中PG的数量和类型。在病理条件下,肺摄取和分解PG的能力改变,可导致肺和全身反应。肺细胞中的某种抗体与外来抗原发生反应释放出LTA<sub>4</sub>,LTA<sub>4</sub>与谷胱甘肽结合产生的LTC<sub>4</sub>有强烈的支气管痉挛作用,与哮喘的发病有关。

3. 前列腺素与肾功能 肾脏是PG合成的活跃场所。实验显示,PG在肾血流量、肾小球滤过率、肾素释放及水电解质平衡等方面起调节作用,但不同的PG显示对立的调节效应。PGI<sub>2</sub>和PGE<sub>2</sub>可舒张肾脏小动脉,使肾皮质血流量增加,而TXA<sub>2</sub>和PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 则对肾血管起收缩作用,使肾血流量减少。此外PGI<sub>2</sub>及其代谢产物6-酮-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> 和PGE<sub>2</sub>可刺激肾脏释放肾素。肾神经受刺激以及输尿管阻塞所至的肾血量减少、血管紧张素Ⅰ、儿茶酚胺以及缓激肽均能刺激PG合成。

此外AA及其代谢产物还能调节消化、生殖及神经等系统的功能,由此可见对AA及其代谢产物的深入研究,将对现代医学的发展产生重要影响。

### 第三节 细胞器与疾病

细胞器确切地说应属于内膜系统,所谓内膜系统主要是指细胞基质中有界膜的细胞器,包括内质网、高尔基复合体、溶酶体、微体以及核膜的外层。各细胞器之间,或细胞器与间质之间相互依存、高度协调地进行细胞内代谢过程和生命活动。

## 一、内质网

内质网是一个非常复杂的膜系统,它以其自身的管网结构将细胞基质分隔为许多小区,使细胞内一些物质代谢能在特定环境中进行,而且由于自身形态结构在有限的空间扩大了膜的表面积,据估计 1ml 肝细胞的内质网膜展开后大约有  $11\text{m}^2$ ,这种结构安排有利于酶的分布和各种反应高效地进行。

内质网受损伤时,主要出现以下变化:肿胀、破裂和解体、肥大、萎缩以及包涵物形成。在细胞受到低氧刺激时引起内质网扩张、肿胀和脱颗粒。现以感染为例简述此时内质网的变化:

1. 细菌感染可致内质网发生浑浊肿胀和水样变性,而病毒感染可引起内质网的凝固性坏死。上述变化均构成了感染引起的中毒反应的一部分。
2. 感染时可在内质网囊腔和溶酶体内出现病原体。
3. 干扰宿主蛋白的合成,主要表现为从宿主蛋白合成转向病毒合成。某些细菌毒素如白喉毒素还可阻断宿主蛋白合成。

病毒性肝炎时,内质网呈进行性肿胀和解聚,并见到脱落的核蛋白体,肝细胞中扩张的内质网囊腔有大量水分,出现浑浊肿胀,进一步发展,内质网肿胀破裂,线粒体肿胀,形成水样变性。但是有时肝细胞也可出现进行性水分丢失,呈脱水状态,内质网发生脱颗粒、萎缩,内质网与其他细胞成分一起浓缩成致密的、嗜酸性蛋白质状,这种皱缩的肝细胞称为嗜酸性小体。

此外,激素如胰岛素、氢化考的松等可刺激细胞内质网增生,激素的结合位置在内质网膜上。

## 二、高尔基体

高尔基体参加分泌物的贮存、浓缩、聚集和运输作用。在高尔基体内也进行糖蛋白、糖脂、多糖、糖链的合成以及氨基酸的硫化。

细胞受射线照射后高尔基体肥大、功能活动增加,其中酸性磷酸酶活性增高,还可发生扩张和碎裂。在大鼠实验性肾上腺皮质再生过程中,垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素的细胞内,高尔基体显著增大;再生结束时,ACTH 下降,高尔基体又恢复正常大小。在中毒或其他疾病时高尔基体也可萎缩、破坏和消失。在肿瘤研究中发现,在生长迅速,发源于间质的肿瘤细胞中,高尔基体很不发达,对某一种类型的肿瘤细胞来说,其分化程度与高尔基体的发达与否有一定关系,分化程度越低,高尔基体越不发达,如人的低分化胃腺癌。分化较好的恶性肿瘤细胞,高尔基体比较发达,有时也可见到高尔基体显著肥大、扩张和变形,如在人和大鼠的肝肿瘤细胞中。

## 三、溶酶体

溶酶体是由单层膜包着的高浓度的各种酸性水解酶,并具有很强反应的细胞器,溶酶体中含有较高的酸性磷酸酶、组蛋白酶、 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶和其他活性物质(表 1-2)。溶酶体对细胞的生理病理过程以及细胞的分化与衰老都起重要作用。



表 1-2 溶酶体中所含的酶及其他活性物质

酸性磷酸酶	透明质酸酶
酸性核糖核酸酶	溶菌酶
酸性脱氧核糖核酸酶	胶原酶
组织蛋白酶 B、C、D	芳基硫酸酯酶
磷酸蛋白磷酸酶	磷酸酯酶
磷脂酸磷酸酶	酸性酯酶
耐有机磷酸酯酶	吞噬素
$\beta$ -葡萄糖苷酸酶	内源性致热原
$\beta$ -半乳糖苷酶	趋化性因子
$\beta$ -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶	未鉴定碱性蛋白
$\alpha$ -D-旋岩藻糖苷酶	阳离子炎性蛋白
$\alpha$ -1,4-葡萄糖苷酶	致通透性升高的蛋白酶
$\alpha$ -甘露糖苷酶	纤溶酶原活化素, 尿激酶
$\alpha$ -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶	溶血素
$\alpha$ -N-乙酰氨基半乳糖苷酶	粘多糖及糖蛋白

溶酶体与疾病的关系可表现为溶酶体酶的合成障碍、酶的转运异常或酶入胞浆和血液。现将与其有关的常见疾病叙述如下:

1. 先天性溶酶体病 由于基因缺陷使溶酶体中缺乏某种水解酶,致使相应作用物不能降解而积蓄在溶酶体中,造成细胞代谢障碍,这种病称为先天性溶酶体病或溶酶体累积病。Ⅰ型糖原累积病(Glycogen storage disease type I)就是一例。它是由于在肝细胞常染色体上的一个隐性基因缺陷,使溶酶体中缺乏 $\alpha$ -葡萄糖苷酶,导致糖原无法降解为葡萄糖,而在肝脏和肌肉中大量积蓄。该病多发生在婴儿,表现为肌无力、心脏增大、进行性心力衰竭。

2. 矽肺 肺内的巨噬细胞能吞噬硅颗粒,吞入的颗粒聚集于溶酶体,然后由于硅酸与膜之间的氢键反应,破坏了溶酶体膜,大量溶酶体酶进入细胞浆与血液,引起细胞自溶与细胞死亡。这些被释放出来的颗粒再次被其他巨噬细胞吞噬等过程反复循环,最后使大量巨噬细胞死亡。而且这些颗粒能刺激成纤维细胞分泌大量胶原,出现胶原纤维大量沉积,使肺组织弹性降低,肺功能受损。

3. 类风湿性关节炎 该病因不明,但有人认为,类风湿性关节炎的发病是由于类风湿因子被巨噬细胞或中性粒细胞吞入,使细胞内溶酶体酶全部释放,其中胶原酶侵蚀软骨,导致关节各部分损伤。软骨被消化后的代谢产物,如硫酸软骨素又能导致致炎肽产生,后者参与了关节炎性病变,因而临床上应用膜稳定剂消炎痛、肾上腺皮质激素等治疗该病。

4. 休克 休克时溶酶体膜通透性升高,完整性破坏,溶酶体酶释出。对于溶酶体膜通透性升高,溶酶体破裂的机理尚未完全阐明,可能与以下因素有关:

(1) 溶酶体膜脆性增加 这是由于休克病因或缺氧、酸中毒等因素作用于膜后直接引起或通过 $PO_2$ 下降, $PCO_2$ 上升,pH下降,溶酶体内的磷酸酯酶被激活(激活此酶的最适pH是5.0),溶酶体膜的磷脂类物质被水解,所以通透性升高,膜漏现象出现,最后造成膜破裂。

(2) 溶酶体释放因子的作用(LRF) 研究发现内毒素血症时伴有血清水解酶增多,但体外实验中内毒素并没有增加溶酶体的溶解,因而支持内毒素进入体内后可通过补体激活的经典途径或旁路途径造成溶酶体释放因子(LRF)形成。在新鲜血清中,补体可以产生LRF,LRF刺激人的多型核白细胞释放溶酶体。