

精编
教材

21世纪医学类精编教材

病理生理学

BINGLISHENGLIXUE

 赠教学课件

王白燕 陈顺吉 郭莹叶 主编



延边大学出版社

21 世纪医学类精编教材

病理生理学

主编 王白燕 陈顺吉 郭莹叶

延边大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

病理生理学 / 王白燕, 陈顺吉, 郭莹叶主编. -- 延吉 : 延边大学出版社, 2017. 7

ISBN 978-7-5688-3261-8

I. ①病… II. ①王… ②陈… ③郭… III. ①病理生理学-医学院校-教材 IV. ①R363

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 185693 号

病理生理学

主编: 王白燕 陈顺吉 郭莹叶

责任编辑: 崔文香

封面设计: 曾宪春

出版发行: 延边大学出版社

社址: 吉林省延吉市公园路 977 号 邮编: 133002

网址: <http://www.ydcbs.com>

E-mail: ydcbs@ydcbs.com

电话: 0433-2732435

传真: 0433-2732434

发行部电话: 0433-2732442

传真: 0433-2733266

印刷: 北京荣玉印刷有限公司

开本: 787×1092 毫米 1/16

印张: 13

字数: 340 千字

版次: 2017 年 11 月第 1 版

印次: 2017 年 11 月第 1 次

ISBN 978-7-5688-3261-8

定价: 38.00 元

前 言

高水平、高质量的医学教育既是办好人民满意教育的重要组成部分，也是医疗卫生事业改革发展的重要支撑。随着我国医药卫生体制改革的不断深入，对医学教育改革也提出了更高的要求。如何培养适应国家需要、人民满意的高质量、高水平医学人才是当前医学教育的首要任务。

医学教育综合改革要求我们深入贯彻落实教育规划纲要和医药卫生体制改革的意见，遵循医学教育规律，以改革创新为动力，着力于医学教育发展与医药卫生事业发展的紧密结合，着力于人才培养模式和体制、机制的重点突破，着力于医学生职业道德和临床实践能力的显著提升，着力于医学教育质量保障体系的明显加强，从而全面提高医学人才培养质量，为发展医药卫生事业和提高人民健康水平提供坚实的人才保障。

本教材在体现“三基”（基本理论、基本知识、基本技能）和“五性”（思想性、科学性、先进性、启发性和适用性）的基础上，力求做到“内容新颖、文字简练、结合临床”，叙述上力求简明扼要，重点突出。使教材为培养具有人文情怀、科学素养、专业精神、临床能力、岗位胜任力的医学人才发挥作用。

由于水平有限，书中的疏漏和不足在所难免，恳请专家学者及读者提出宝贵的意见和建议，以便于我们今后修改完善。

目 录

第一章 细胞信号转导异常与疾病	1
第一节 细胞信号转导的概述	1
第二节 细胞信号转导异常的机制	7
第三节 细胞信号转导异常与疾病	10
第四节 细胞信号转导调控与疾病防治的病理生理基础	13
第二章 细胞增殖和凋亡异常与疾病	14
第一节 细胞增殖异常与疾病	14
第二节 细胞凋亡异常与疾病	19
第三章 自由基与疾病	26
第一节 概述	26
第二节 自由基损伤	30
第三节 自由基与缺血-再灌注损伤	32
第四节 自由基与疾病	34
第五节 自由基相关疾病的防治原则	38
第四章 细胞因子与疾病	39
第一节 概述	39
第二节 细胞因子与呼吸系统疾病	45
第三节 细胞因子与心脏疾病	50
第四节 细胞因子检测方法	54
第五节 细胞因子与治疗	55
第五章 黏附分子与疾病	58
第一节 黏附分子的分类及其特性	58
第二节 黏附分子的主要生物学作用	63
第三节 黏附分子与疾病	65
第六章 受体与疾病	69
第一节 受体的概述	69
第二节 受体异常的原因	72
第三节 受体异常与疾病	74
第七章 钙转运异常与心血管疾病	84
第一节 钙的正常代谢	84
第二节 “钙火花”的病理生理	87
第三节 钙的转运异常与心血管疾病的关系	88
第八章 基因组学与疾病	98
第一节 基因组学与人类基因组计划	98

第二节 基因与疾病	103
第三节 基因诊断技术与实验方法	106
第四节 基因治疗	112
第五节 后基因组学与基因组医学	115
第九章 蛋白质组学与疾病	121
第一节 概述	121
第二节 蛋白质组分析的常用技术	121
第三节 疾病蛋白质组学	122
第十章 代谢组学与疾病	126
第一节 代谢组学概述	126
第二节 代谢组学的研究方法	128
第三节 代谢组学与疾病	132
第十一章 微管相关蛋白 tau 与疾病	135
第一节 tau 蛋白的生理功能	135
第二节 tau 蛋白翻译后修饰	138
第三节 tau 蛋白磷酸化的调控	143
第四节 tau 蛋白介导的神经退行性病变	145
第五节 tau 蛋白与 AD	147
第六节 tau 过磷酸化在神经退行性变中的作用	149
第七节 前景和挑战	154
第十二章 休克	156
第一节 概述	156
第二节 休克的分类与特点	157
第三节 休克的发展过程及微循环变化与机制	162
第四节 休克时细胞的变化与分子机制	167
第五节 多器官功能障碍和衰竭	169
第六节 休克防治的病理生理基础	174
第十三章 缺血-再灌注损伤	176
第一节 缺血—灌注损伤的原因及影响因素	176
第二节 缺血—灌注损伤的发生机制	177
第三节 缺血—灌注损伤时机体的功能、代谢变化	184
第四节 缺血—灌注损伤防治的病理生理基础	187
第十四章 脑功能不全	189
第一节 概述	189
第二节 认知障碍	190
第三节 意识障碍	197
参考文献	202

第一章 细胞信号转导异常与疾病

细胞信号转导(cell signal transduction)是指细胞通过位于胞膜或胞内的受体,接受细胞外信号,通过细胞内复杂的级联信号转导,进而调节胞内蛋白质的活性或基因表达,使细胞发生相应生物学效应的过程。它们对于维持正常的细胞生物学功能如增殖、分化及凋亡等至关重要,任何环节异常都可能引起细胞功能改变,严重的可导致疾病的发生如肿瘤、糖尿病及多种遗传病等。细胞信号转导与疾病关系的研究不仅有助于阐明疾病的发生发展机制,而且进一步提供新的治疗药物靶点和治疗思路。

第一节 细胞信号转导的概述

细胞信号转导系统(cell signaling system)由细胞信号、接受信号的受体或类似于受体的物质、细胞内信号转导通路及细胞内的效应器组成。

一、细胞信号转导的过程

(一)细胞信号的分类

细胞信号主要包括化学信号和物理信号。

1.化学信号一般通过细胞受体起作用,故又被称为配体(ligand),它包括:①可溶性的化学分子,如激素、神经递质和神经肽、细胞生长因子和细胞因子、细胞的代谢产物(如ATP、活性氧、进入体内病原体产物)以及药物和毒物等;②气体分子;③细胞外基质成分和与质膜结合的分子(如细胞黏附分子等)。化学信号的作用方式包括:内分泌(endocrine)、旁分泌(paracrine)、自分泌(autocrine)及内在分泌(intracrine)等。

2.物理信号种类很多,主要包括各种射线、光信号、电信号、机械信号(摩擦力、压力、张力及切应力等)以及冷热刺激等。已证明物理信号能激活细胞内的信号转导通路,如视网膜细胞中的光受体,可以感受光信号并使相应的细胞信号系统激活。但目前多数物理信号是如何被细胞接受、如何启动细胞内信号转导的尚不完全清楚。

(二)细胞信号的接受和转导

细胞信号由受体或类似于受体的物质接受,然后将信息转发到细胞内,启动细胞信号转导过程。

1.细胞受体 受体是指细胞或细胞内一些能与细胞外信号分子相互作用的分子(蛋白质,糖脂等)。根据分布部位可分为膜受体与细胞内受体。膜受体占受体的大多数,细胞内受体主要是核受体超家族。

(1)膜受体(membrane receptor):膜受体一般为跨膜糖蛋白,具有膜外区、跨膜区和细胞内区。根据它们不同的分子结构,可分为:G 蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR)家族、酪氨酸蛋白激酶(protein tyrosine kinase, PTK)型受体或受体酪氨酸激酶(RTK)家族、丝/苏氨酸蛋白激酶(PTSK)型受体家族、死亡受体家族(如 TNFR、Fas 等)、离子通道型受体家族(N-乙酰胆碱受体、N-甲基-D-门冬氨酸受体、环核苷酸受体、三磷酸肌醇受体、ryanodine 受体等)、细胞黏附分子(如钙黏素、整合素等)等。

(2)核受体(nuclear receptor, NR):核受体本质上为一类配体依赖的转录调节因子。其配体为脂溶性分子,受体与配体结合后,主要通过调节靶基因的表达产生生物学效应。主要包括:糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)、性激素受体(SHR)、甲状腺激素受体(thymid hormone receptor, TR)、 $1,25(\text{OH})_2\text{VD}_3$ 受体(VDR)、维甲酸受体(RAR)、代谢性受体、小分子气体受体、孤儿受体(orphan receptor)等。

2.细胞信号转导的基本过程 细胞信号转导过程是将细胞信号通过受体或类似物质将信号导入细胞内并引起细胞内一系列信号转导蛋白的构象、活性或功能变化,从而实现调控细胞结构和功能的作用。细胞信号转导的过程十分复杂,而且存在广泛的细胞通路间的交叉调控,其基本转导过程如(图 1-1)。

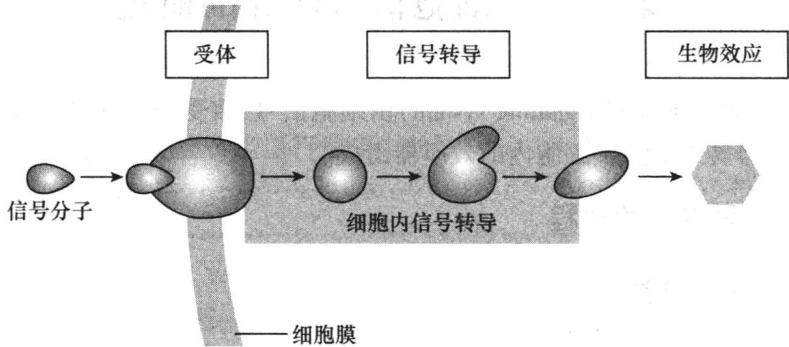


图 1-1 细胞信号转导基本过程示意图

(三)常见的细胞信号转导通路

近年来的研究发现,细胞受体介导的细胞内信号转导通路很多,较常见的有:G 蛋白偶联受体介导的信号转导途径、受体及非受体酪氨酸蛋白激酶介导的信号转导途径、丝/苏氨酸蛋白激酶介导的信号转导途径、死亡受体介导的信号转导途径、鸟苷酸环化酶介导的信号转导途径、黏附分子介导的信号转导途径、离子通道型受体介导的信号转导途径、Wnt 蛋白介导的信号转导途径、Hedgehog 蛋白介导的信号转导途径、糖皮质激素受体介导的信号转导途径、甲状腺激素受体介导的信号转导途径等。以下主要介绍其中几条常见的细胞信号转导途径。

1.G 蛋白偶联受体介导的信号转导途径 该信号转导途径通过配体作用于 G 蛋白偶联受体(GPCR)实现。GPCR 的类型达 2000 多种,由一条 7 次穿膜肽链构成,称为 7 次跨膜受体,受体分子的胞外侧和跨膜螺旋内部有配体的结合部位,膜内侧部分有结合 G 蛋白的部位。GPCR 配体包括多种激素(去甲肾上腺素、抗利尿激素、促甲状腺激素释放激素等)、神经递质和神经肽、趋化因子以及光、气味等,它们在细胞生长、分化、代谢和组织器官的功能调控中发挥重要作用。此外,GPCR 还介导多种药物,如 β 肾上腺素受体阻断剂、组胺拮抗

剂、抗胆碱能药物、阿片制剂等的作用。

G 蛋白是指可与鸟嘌呤核苷酸可逆性结合的蛋白质家族,包括由 α 、 β 和 γ 亚单位组成的异源三聚体和小 G 蛋白,通过与 GTP 结合(激活态)和 GDP 结合(失活态)状态的转换导致信号的转导或终止。当 GPCR 被配体激活后, $G\alpha$ 上的 GDP 为 GTP 所取代,这是 G 蛋白激活的关键步骤。此时 G 蛋白解离成 GTP- $G\alpha$ 和 $G\beta\gamma$ 两部分,它们可分别与效应蛋白作用,直接改变其功能,如离子通道的开闭;或通过产生第二信使影响细胞的反应。 $G\alpha$ 上的 GTP 酶水解 GTP,终止 G 蛋白介导的信号转导。此时, $G\alpha$ 与 $G\beta\gamma$ 又结合成无活性的三聚体。

$G\alpha$ 亚基分为 G_s 、 G_i 、 $G_q/11$ 、 $G_{12/13}$ 四个亚家族,通过 G_s 蛋白可激活腺苷酸环化酶 (AC),引发 cAMP-PKA 通路,引起多种靶蛋白磷酸化,调节细胞功能;通过 G_i 蛋白抑制 AC 的活性,产生与 G_s 蛋白相反的效应;通过 G_q 蛋白可激活磷脂酶 C_β (PLC_β),催化质膜磷脂酰肌醇二磷酸 (PIP_2) 水解,生成三磷酸肌醇 (IP_3) 和甘油二酯 (DAG)。一方面, IP_3 激活肌浆网/内质网上的 IP_3 受体,促进肌浆网/内质网储存的 Ca^{2+} 释放,而 Ca^{2+} 可作为第二信使启动多种细胞反应。 Ca^{2+} 与钙调蛋白结合,激活钙调蛋白依赖性蛋白激酶 (CaMK),产生多种生物学效应。另一方面,DAG 与 Ca^{2+} 能协调活化蛋白激酶 C (PKC),促进相应基因表达和细胞增殖(图 1-2)。

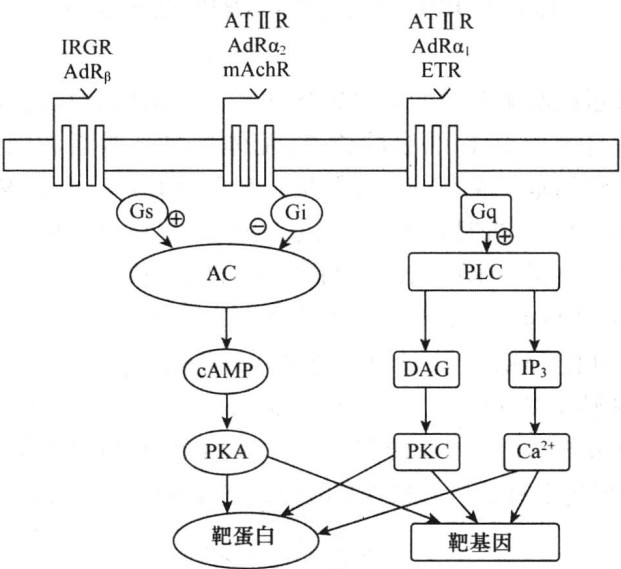


图 1-2 GPCR 介导的细胞信号转导途径示意图

当然,G 蛋白调控的信号分子还有磷脂酶 A_2 (PLA_2)、磷脂酶 D (PLD)、鸟苷酸环化酶 (GC)、MAKP 家族成员、核因子- κ B (NF- κ B)、磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI-3K) 以及直接或间接地调控某些离子通道活性等,产生广泛复杂的生物学效应。

2. 受体酪氨酸蛋白激酶介导的信号转导途径 受体酪氨酸蛋白激酶 (RPTK) 是由 50 多种受体组成的超家族,其共同的结构特征是单次跨膜受体,胞内区含有 PTK,配体以生长因子为代表,主要有表皮生长因子 (EGF)、血小板源生长因子 (PDGF)、血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 等,与生长、分化、免疫、肿瘤等有密切关系。配体与受体胞外区结合后,受体发生二聚化使自身具备 PTK 活性并催化胞内区酪氨酸残基自身磷酸化,磷酸化的酪氨酸可被一类含有 SH_2 区的蛋白质识别,通过级联反应向细胞内进行信号转导:①经 Ras 蛋白激活丝裂原

活化蛋白激酶(RasMAPK 途径);②经 PLC γ 激活蛋白激酶 C(PLC γ -PKC 途径);③经磷脂酰肌醇-3 激酶激活蛋白激酶 B(PI-3K-PKB 途径),从而引发相应的生物学效应(图 1—3)。

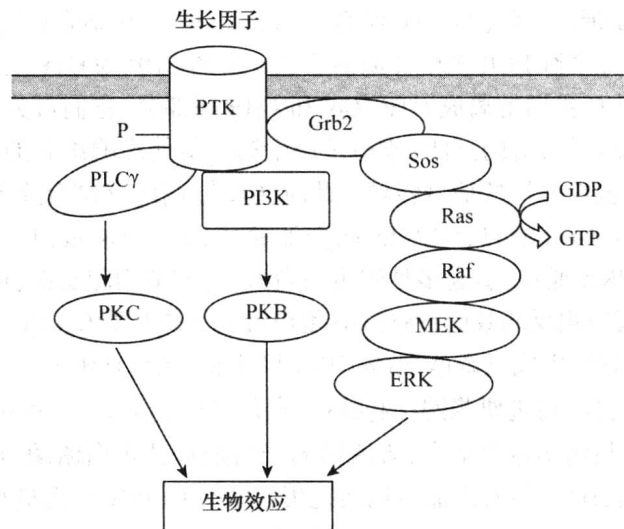


图 1-3 RPTK 介导的细胞信号转导途径示意图

3.非受体酪氨酸蛋白激酶介导的信号转导途径 其共同特征是膜受体本身无 PTK 活性,但其胞内区含有与胞内 PTK 结合的位点,配体主要是激素和细胞因子,包括白介素(IL)、干扰素(INF)、红细胞生成素(EPO)及生长激素(GH)等,主要参与免疫、造血和生长的调节。非受体 PTK 的调节机制差异较大,JAK 激酶是起重要作用的非受体酪氨酸蛋白激酶之一,JAK 激酶家族包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。以下以生长激素为例说明 JAK-STAT 信号转导途径(图 1-4)。GH 与受体结合并使受体发生二聚化,激活受体的胞内区与胞质 JAK 家族结合,并使 JAK2 和生长激素受体上的酪氨酸磷酸化。GH 受体/JAK2 复合体进而催化信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription,STAT)中的酪氨酸磷酸化,并形成 STAT 二聚体转移入核,与靶基因 DNA 上游的相应序列结合,诱导 *c-fos* 等基因的表达,促进多种蛋白质和激素的合成,进而促进机体的生长和发育。

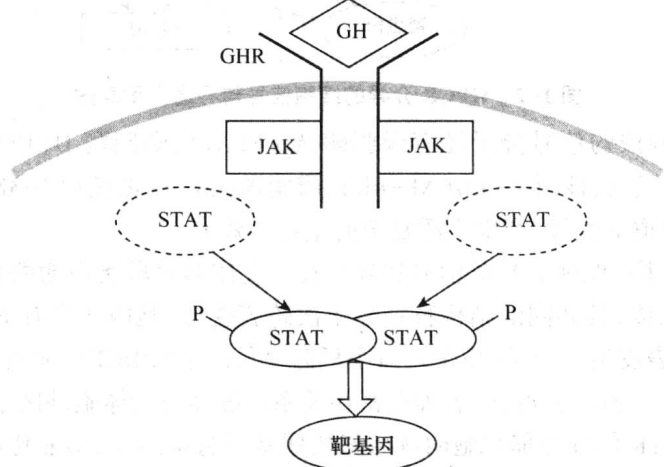


图 1-4 GHR 介导的细胞信号转导途径示意图

4.核受体介导的信号转导途径 核受体中的甾体激素受体和非甾体激素受体介导的细胞信号转导途径,分别以糖皮质激素受体(GR)和甲状腺激素受体(TR)为代表,叙述如下。

(1)糖皮质激素受体:位于胞质,与热休克蛋白(HSP)结合存在,处于非活化状态。配体与受体的结合使 HSP 与受体解离,激活的受体二聚化并移入核内,与 DNA 上的激素反应元件(hormone response element,HRE)相结合或与其他转录因子相互作用,增强或抑制基因的转录(图 1-5)。

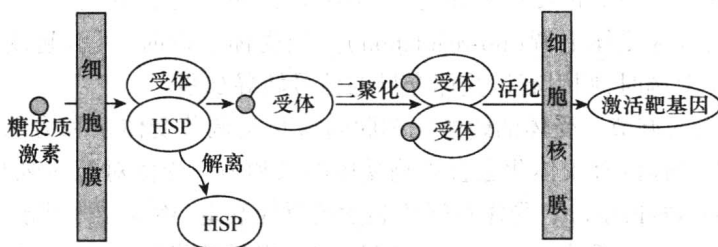


图 1-5 GR 介导的细胞信号转导途径示意图

(2)甲状腺激素受体:位于核内,不与 HSP 结合,多以同源或异源二聚体的形式与 DNA 或其他蛋白质结合,配体入核与受体结合后,激活受体并通过 HRE 调节基因转录(图 1-6)。

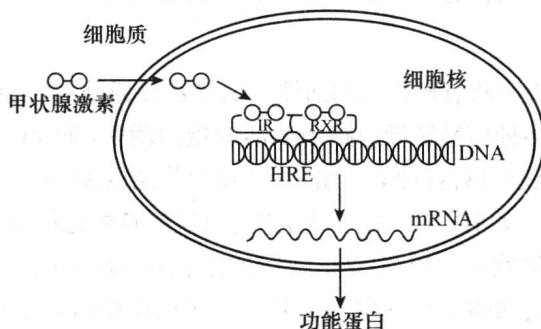


图 1-6 TR 介导的信号转导途径示意图

二、细胞信号转导的调节

细胞信号转导系统参与调节细胞的几乎所有生命活动,而信号转导蛋白的数量和功能也受到严格的调控。

(一)信号调节

如前所述,很多因素都可以作为细胞信号引起一定细胞的信号转导系统活化,从而调节细胞结构和功能。目前对化学信号(即配体)的认识较多,因此本文以配体为例解释信号分子如何调控相应的信号转导通路。根据配体引发细胞反应的结果不同,将其分为两大类:激动剂与拮抗剂。前者与受体结合可激活受体的内在活性,后者与受体结合可阻抑激动剂与受体结合,从而抑制激动剂的作用。

配体一般通过两种方式控制信号转导蛋白的活性:

- 1.配体与信号蛋白结合直接改变信号蛋白活性 如细胞内信使分子 cAMP 与二酰甘油(DAG)能分别激活蛋白激酶 A(PKA)和蛋白激酶 C(PKC)。
- 2.配体通过激活受体型蛋白激酶控制信号转导 如细胞外信号(如胰岛素)可激动酪氨

酸蛋白激酶型受体——胰岛素受体,通过激活多条信号转导通路控制糖、蛋白质代谢及细胞增殖等功能。

(二)受体调节

1.受体数量的调节 当体内配体持续升高时,配体—受体复合物可被细胞内化,内化后配体及部分受体被降解,部分受体返回胞膜重新利用,可致自身受体数量减少,称为受体下调(downregulation);持续高浓度的配体与受体结合,除可引起自身受体下调外,还可引起其他受体明显增多,称为受体上调(up-regulation)。当受体下调时,可引起该受体介导的信号转导抑制;当受体上调时,则引起该受体介导的信号转导加强。

2.受体亲和力的调节 受体的磷酸化和脱磷酸化是调节受体亲和力的最重要方式。当然,受体的变构及受体的寡聚体化也会影响受体的亲和力。受体对配体刺激的反应增强,称为受体增敏(hypersensitivity)。受体对配体刺激的反应衰退,称为受体减敏(hyposensitivity)。当受体减敏时,可引起该受体介导的信号转导抑制;当受体增敏时,则引起该受体介导的信号转导加强。

一般来说,受体上调与受体增敏相联系,受体下调与受体减敏相关联。此外,受体的调控还可通过受体扣押和内陷、受体的信号转导脱偶联及闲置受体(即贮备受体)来实施。

(三)受体后调节

1.通过可逆磷酸化快速调节靶蛋白的活性 信号转导通路对靶蛋白调节的最重要方式是可逆性的磷酸化调节。多种信号转导通路中激活的蛋白激酶(如PKA、PKB、PKC、MAPK家族中的成员等)和磷酸酶能通过对各种效应蛋白(如调节代谢的酶、离子通道、离子泵、运输蛋白、骨架蛋白等)及转录因子(如HF- κ B、AP-1等)进行可逆的磷酸化修饰,快速调节它们的活性和功能,产生相应的生物学效应。以丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族为例,该家族的酶包括细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular-signal regulated kinase, ERK)、c-jun N端激酶(c-jun N-terminal kinase, JNK)/应激激活的蛋白激酶(stress activated protein kinase, SAPK)和p38MAPK。MAPK家族酶的激活机制相似,都是通过磷酸化的三步酶促级联反应进行的,即MAPK激酶的激酶(MAPKKK)磷酸化激活MAPK激酶(MAPKK),后者磷酸化后再激活MAPK。但参与不同通路的磷酸化级联反应的酶的组成不同。

以往研究证实,生长因子等相关刺激可作用于ERK通路;物理、化学因素引起的细胞外环境变化以及致炎细胞因子可调节JNK/SAPK通路;紫外线照射、细胞外高渗、促炎细胞因子以及细菌病原体等都能激活p38MAPK通路。通过ERK通路,调节生长、发育和分化;通过JNK/SAPK通路和p38MAPK通路,共同调节炎症反应、凋亡及生长、分化(图1-7)。

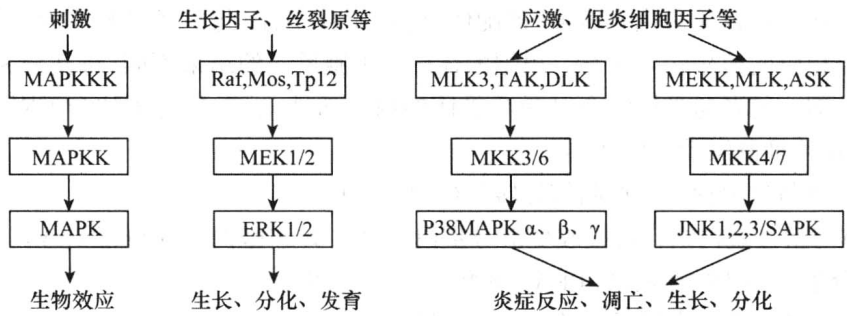


图 1-7 MAPK 家族信号转导途径示意图

2.通过调控基因表达产生较为缓慢的生物效应 胞外信号调节基因转录有两种方式:一是胞外信号启动细胞的信号转导,在信号通路中激活的蛋白激酶首先通过磷酸化细胞中现存的转录因子,使其激活并转入胞核,启动相应基因的转录过程;二是某些信号可直接进入细胞(如甾体激素),与核受体结合,调节靶基因的表达而产生较为缓慢的生物学效应。

近年来的研究表明,不同信息分子、不同信号转导途径之间还存在交叉对话(cross-talk),即相互调节,从而构成复杂的信号转导网络。例如, $G_i\beta\gamma$ 可通过激活PLCB,引起腺苷酸环化酶及PLC介导的信号转导途径之间的交互调节。某些GPCRs也可激活ERK。因此,在细胞信号转导的研究中,不但要注意单个信号转导途径中的信号传递,更要注意众多信号转导途径之间的网络调节。

第二节 细胞信号转导异常的机制

细胞信号转导异常的发生机制总体上包括三方面:信号异常、受体异常和受体后信号转导成分异常。

一、信号异常

信号的异常一般是信号的产生异常增多或减少,也可能是信号的拮抗因素产生增多或产生了抗信号的自身抗体;当然,外源性的刺激或损伤也可以导致细胞信号异常。

(一)体内细胞信号异常

体内神经递质、内分泌激素、生长因子等的生成和释放根据机体的状况而处于一定的变动之中,这种变化有利于维持内环境的稳定。若变化过于剧烈或持续时间过长,则会导致代谢紊乱或器官功能的变化,从而促进疾病的发生发展。如糖代谢信号异常,可以由多种不同的途径引起,如信号分子——胰岛素减少、体内产生抗胰岛素抗体和应激时产生的影响或对抗胰岛素作用的激素过多,导致糖代谢障碍,血糖升高。再如嗜铬细胞瘤患者,由于肿瘤细胞大量分泌儿茶酚胺,激动 β 受体,通过 G_s 蛋白激活AC,引发cAMP-PKA通路,引起多种靶蛋白磷酸化,如膜上的L型 Ca^{2+} 通道、受磷蛋白等磷酸化,结果促进细胞外 Ca^{2+} 内流及肌浆网释放 Ca^{2+} ,引起心肌收缩力和速率增加。儿茶酚胺激动血管壁平滑肌细胞膜上的 α_1 受体,经 G_q -PLC-DAG-PKC通路,激活PKC促进基因表达和细胞的增殖(图1-2)。最后造成心肌收缩力加强、外周阻力加大,血压升高。

(二)体外细胞信号异常

1.生物损伤性刺激 各种病原体及其相关物如病原微生物的菌体蛋白、脂多糖、核酸等均可作为配体干扰细胞的信号转导过程。1994年,Nomuria等发现哺乳动物有一种与果蝇Toll蛋白相似的蛋白,至今已发现共有10多种Toll蛋白的同源物,被命名为Toll样受体(Toll like receptor,TLR)。Toll样受体为I型膜蛋白,其胞内部分与IL-1受体(IL-1R)明显同源,在信号转导方面亦相似,被归于TLR/IL-1R超家族。TLR可以在一定程度上识别并区分不同类型的病原体,以及由介导生物因素引起的细胞信号转导。

2.理化损伤性刺激 环境中很多化学物质可引起细胞信号异常而导致信号转导异常。

化学致癌物如多环芳烃类化合物,能诱导小鼠小 G 蛋白 K-Ras 基因突变,使 Ras 的 GTP 酶活性降低,引起 Ras 处于与 GTP 结合的持续激活状态,通过激活 Ras-Raf-MEK-ERK 通路,导致细胞异常增殖,从而诱发肿瘤。各种物理刺激同样可以引起细胞信号异常,如心肌的牵拉刺激、血管中流体的切应力对血管的刺激等可通过特定的信号转导通路,激活 PKC、ERK 等,促进细胞的增殖,导致心肌肥厚、动脉硬化等病变。

二、受体异常

受体的异常可由编码受体的基因突变、免疫学因素和继发性改变所致。基因突变分为失活性突变和激活性突变,可引起受体数量改变或功能(如受体与配体结合功能、受体激酶的活性、核受体的转录调节功能等)异常。还有一种情况是受体本身没有异常,但受体功能所需的相关因子或辅助因子缺陷,也可导致受体功能异常。基因突变发生在生殖细胞中可导致遗传性受体病,而发生在体细胞的突变与肿瘤的发生发展有关。

(一)遗传性受体病

由于编码受体的基因缺失、突变使受体缺失、减少或结构异常而引起的遗传性疾病,被称为遗传性受体病。

1.受体数量改变引发的疾病 受体合成数量减少、组装或定位障碍,使受体生成减少或受体降解增加,最终导致受体数量减少或缺失,出现受体功能丧失导致靶细胞对相应配体不敏感。这类疾病的特点是:患者体内的相应激素水平并无明显降低,但由于细胞受体缺失,使患者表现出该激素减少的症状和体征。如家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是由于基因突变引起低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)受体数量减少或功能异常,对血浆 LDL 的清除能力降低,患者出生后血浆 LDL 含量即高于正常,发生动脉粥样硬化的危险也显著升高;雄激素抵抗征/雄激素不敏感综合征(androgen insensitivity syndrome, AIS),也是由于遗传性的雄激素受体(androgen receptor, AR)数目减少或功能低下而导致的性分化发育障碍。相反,受体数量异常增多引起的受体过度激活,也可诱发一系列疾病如肿瘤。

2.受体结构异常引发的疾病 基因突变导致受体结构改变,引起其功能降低或缺失,如受体与配体结合障碍、受体酶活性降低及受体—G 蛋白偶联障碍、受体与 DNA 结合障碍、受体的调节异常等。基因突变也可使受体处于异常的不受控制的激活状态,又称组成型激活(constitutive activation)状态;或者受体的抑制性成分缺陷,均可使细胞内特定的信号转导通路过度激活。促甲状腺激素受体(TSHR)激活型突变导致的甲状腺功能亢进和 TSHR 失活性突变导致甲状腺功能减退是其典型的临床病例。

(二)自身免疫性受体病

自身免疫性受体病是由机体通过免疫应答反应产生针对自身受体的抗体所引起的疾病。抗受体抗体根据其相应受体结合所产生的效应可分为阻断型和刺激型。前者与受体结合后,可阻断受体与配体的结合,从而阻断受体的信号转导通路和效应,导致靶细胞功能低下。后者可模拟信号分子或配体的作用,激活特定的信号转导通路,使靶细胞功能亢进。如自身免疫性甲状腺病分为 Graves 病(又称 Basedow 病或毒性甲状腺肿)和桥本病(慢性淋巴细胞性甲状腺炎)两种。前者表现为甲状腺功能亢进,后者表现为甲状腺功能低下。此

外,在重症肌无力患者体内发现有抗 N 型乙酰胆碱受体(nAChR)的抗体,该抗体能阻断运动终板上的 nAChR 与乙酰胆碱结合,导致肌肉收缩障碍。

(三)继发性受体异常病

大量的研究证实,很多内环境因素可以调节或改变受体的数量及与配体亲和力,从而引起继发性受体的调节性改变。机体在缺血、缺氧、炎症、创伤等内环境紊乱时可出现神经内分泌的改变,使神经递质、激素、细胞因子、炎症介质等释放异常(持续增多或减少),导致特定受体的数量、亲和力及受体后信号转导系统发生改变,引起细胞对特定信号的反应性增强或减弱。例如,肾上腺素受体及其细胞内信号转导是介导正常及心力衰竭时心功能调控的重要途径。正常人心肌细胞膜含 β_1 、 β_2 和 α_1 肾上腺素受体,其中 β_1 受体占 70%~80%,是调节正常心功能的主要的肾上腺素受体亚型。而心力衰竭患者心肌细胞膜的 β 受体下调,特别是 β_1 受体数量减少,可降至 50% 以下; β_2 受体数量变化不明显,但对配体的敏感性亦有降低。 β 受体减敏是对过量儿茶酚胺刺激的代偿反应,可抑制心肌收缩力,减轻心肌的损伤,但也是促进心力衰竭发展的原因之一。

三、受体后信号转导通路异常

受体后信号转导通路异常多由基因突变所致的信号转导蛋白失活或异常激活引起,主要见于遗传病和肿瘤。如 Ras 基因突变,突变率较高的甘氨酸 12、甘氨酸 13 或谷氨酰胺 61 被其他氨基酸残基所取代,使 Ras 处于与 GTP 结合的持续激活状态而引起细胞增殖,因此,该通路的异常激活与多种肿瘤的发病有关。如人膀胱癌细胞 Ras 基因编码序列第 35 位核苷酸由正常 G 突变为 C,相应的 Ras 蛋白甘氨酸 12 突变为缬氨酸,使其处于持续激活状态。另外,非胰岛素依赖型糖尿病(non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM, 即 2 型糖尿病),其发生除了与胰岛素受体(insulin receptor, IR)异常有关外,尚与受体后信号转导成分如 PI-3K 和胰岛素受体底物(IRS)的基因突变密切相关。基因突变使 PI-3K、IRS-1 和 IRS-2 的表达不同程度地下调,导致胰岛素受体后信号转导障碍而引发 NIDDM。

此外,受体后信号转导通路异常也可由配体异常或病理性刺激所致,如霍乱(cholera)。其发生机制是:霍乱弧菌通过分泌活性极强的外毒素——霍乱毒素(cholera toxin, CT)选择性催化小肠黏膜上皮细胞中的 G_s 亚基的精氨酸 201 核糖化,导致 G_s 的 GTP 酶活性丧失,不能将结合的 GTP 水解成 GDP,从而使 G_s 处于不可逆性激活状态,不断刺激 AC 生成 cAMP,胞质中的 cAMP 含量可增加至正常的 100 倍以上,导致小肠上皮细胞膜蛋白构型改变,大量氯离子、钠离子和水分子持续转运入肠腔,引起严重的腹泻和脱水,患者可因循环衰竭而死亡。

需要指出的是,细胞信号系统是一个网络系统,信号转导通路之间存在交互通话和作用。某种信号蛋白的作用丧失后,可由别的信号蛋白来替代,或者功能相近的信号转导通路间发生了功能上的互补,使细胞的功能代谢不受明显影响。因此,并非所有的信号转导蛋白异常都能导致疾病发生。

第三节 细胞信号转导异常与疾病

细胞信号转导障碍、增强均会导致细胞功能代谢的紊乱而引起疾病或促进疾病的发生发展。细胞信号转导异常可以局限于单个信号或信号转导成分,如家族性肾性尿崩症、家族性高胆固醇血症、自身免疫性甲状腺病、重症肌无力、雄激素不敏感综合征、Laron 型侏儒症、巨人症、霍乱等;亦可同时或先后累及多个环节甚至多条信号转导途径,造成调节信号转导的网络失衡,使细胞增殖、分化、凋亡、代谢及功能调控失常而引发疾病,如肿瘤、炎症、2 型糖尿病、高血压病、心肌肥大等。下面举例说明几个具有代表性的由细胞信号转导过弱或过强(包括单环节和多环节)引发的疾病。

一、家族性肾性尿崩症

家族性肾性尿崩症(familial nephrogenic diabetes insipidus, FNDI)系遗传性肾集合管上皮细胞膜上的Ⅱ型抗利尿激素(ADH)受体(V_2R)数目减少或功能缺陷,使其对 ADH 的反应性降低,导致对水的重吸收减弱而引起的尿崩症。

ADH V_2R 位于远曲小管和集合管上皮细胞膜。当 ADH 与 V_2R 结合后,经激活 G_s 增加 Ac 活性,在 PKA 的催化下,促使位于胞质内的水通道蛋白(aquaporin, AQP)发生磷酸化, AQP2 向细胞管腔侧膜移动并插入膜内,远曲小管和集合管上皮细胞膜对水的通透性增加,管腔内水进入细胞,并按渗透梯度转移到肾间质,使肾小管腔内尿液浓缩。

编码 ADH 受体的基因位于 X 染色体长臂,绝大多数 FNDI 系性连锁隐性遗传病,其发病机制是由于基因突变使 ADH V_2R 合成减少或受体结构异常,造成受体数量减少或亲和力降低,使 ADH 对远曲小管和集合管上皮细胞的刺激作用减弱, cAMP 生成减少, PKA 的活性抑制,远曲小管和集合管上皮细胞对水的重吸收降低,出现口渴、多饮、多尿等临床表现,但血中 ADH 水平在正常水平以上(图 1-8)。FNDI 患者多在 1 岁以内发病,男性显示症状,女性携带者一般无症状。此外,部分 FNDI 是因编码水通道蛋白-2(AQP2)的基因突变,使肾小管上皮细胞对 ADH 敏感性降低,为常染色体隐性遗传病,临床表现上与 ADH 受体缺陷很难区分。

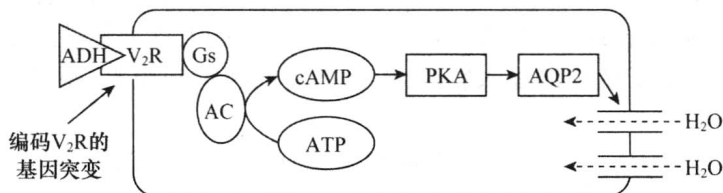


图 1-8 家族性肾性尿崩症的发生机制示意图

二、肢端肥大症和巨人症

生长激素(growth hormone, GH)是腺垂体分泌的多肽激素,其功能是促进机体生长。GH 的分泌受下丘脑的生长素释放激素(GHRH)和生长素释放抑制激素(GHRIH,生长抑素)的调节, GHRH 经激活 G_s , 导致 AC 活性升高和 cAMP 积聚, cAMP 可促进分泌 GH 的细胞增殖

和分泌;生长抑素则通过减少 cAMP 水平抑制 GH 分泌。在分泌 GH 过多的垂体腺瘤中,有 30%~40%是由于编码 Gs 的基因点突变,其特征是 Gs 的精氨酸 201 为半胱氨酸或组氨酸所取代,或谷氨酰胺 227 为精氨酸或亮氨酸所取代,这些突变抑制了 GTP 酶活性,使 Gs 处于持续激活状态,Ac 活性升高,cAMP 含量增加,垂体细胞生长和分泌功能活跃。故在这些垂体腺瘤中,信号转导障碍的关键环节是 Gs 过度激活导致的 GHRH 和生长抑素对 GH 分泌的调节失衡。GH 的过度分泌,可刺激骨骼过度生长,在成人身上会引起肢端肥大症 (acromegaly),在儿童身上会引起巨人症 (gigantism) (图 1-9)。

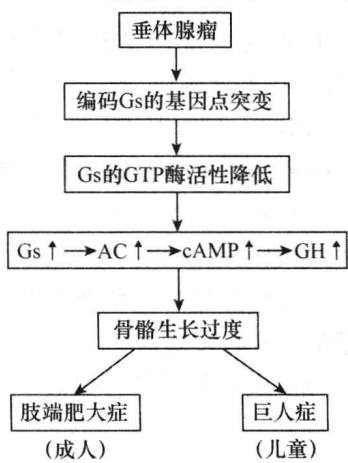


图 1-9 肢端肥大症和巨人症的发生机制示意图

三、肿瘤

正常细胞的生长、分化及凋亡受到精细的网络调节,细胞癌变最基本的特征是增殖失控分化障碍及凋亡异常。近年来,人们认识到绝大多数的癌基因表达产物都是细胞信号转导系统中的重要分子,调控细胞的生存和死亡,从多个环节干扰细胞信号转导过程,导致细胞过度增殖、异常分化和凋亡减少,从而导致肿瘤发生(图 1-10)。

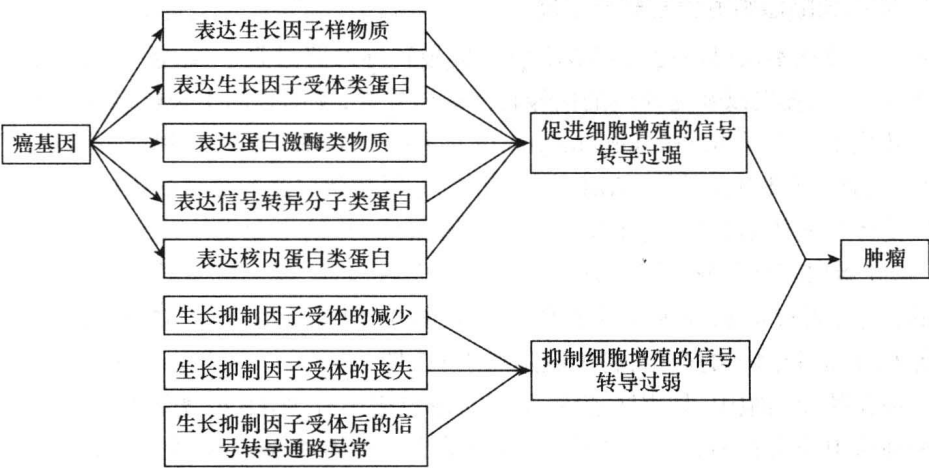


图 1-10 肿瘤的发生机制示意图