

普通医药院校创新型系列教材

# 生理学 与病理生理学

PHYSIOLOGY  
AND PATHOPHYSIOLOGY

郁多男·主编



科学出版社

普通医药院校创新型系列教材

# 生理学与病理生理学

郁多男 主编

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

本教材将人体生理学与病理生理学的基本理论与知识融合在一起,简明扼要,主要供有一定生物医药基础的学生使用,旨在使学生进一步理解人体正常生理功能与人体异常状态下的功能改变,为进一步加深临床知识与技能的系统学习提供基础。本教材满足本科教学大纲的相关规定和要求,共分十章,内容包括细胞的基本功能、血液、血液循环、呼吸、消化和吸收生理、能量代谢与体温、尿的生成与排放、体液代谢紊乱、神经生理、内分泌与生殖等。

本教材可供普通医药院校医学及相关专业本、专科学生,继续教育学员,以及从事各层次医学及医学相关专业教学、管理者参考、学习使用。

### 图书在版编目(CIP)数据

生理学与病理生理学 / 郁多男主编. —北京: 科学出版社, 2018.2

普通医药院校创新型系列教材  
ISBN 978-7-03-055461-1

I. ①生… II. ①郁… III. ①人体生理学—医学院校—教材②病理生理学—医学院校—教材 IV. ①R33  
②R363

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 284524 号

责任编辑: 闵捷 朱灵  
责任印制: 谭宏宇 / 封面设计: 殷靓

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>

南京展望文化发展有限公司排版

江苏省句容市排印厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2018年2月第一版 开本: 889×1194 1/16

2018年2月第一次印刷 印张: 13 1/4

字数: 366 000

定价: 49.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

普通医药院校创新型系列教材

# 专家指导委员会

主任委员

龚卫娟

---

委员

(按姓氏笔画排序)

丁玉琴	万小娟	王 艳	王劲松	刘永兵
刘佩健	许正新	李吉萍	李国利	肖炜明
吴洪海	张 菁	张 瑜	陈玉瑛	郁多男
季 坚	郑 英	胡 艺	胡兰英	祝娉婷
贾筱琴	龚卫娟	康美玲	梁景岩	葛晓群
程 宏	谢 萍	赛英茹	廖月霞	

普通医药院校创新型系列教材

# 《生理学与病理生理学》 编辑委员会

主 编

郁多男

副主编

戴 华 张艳青

---

编 委

(按姓氏笔画排名)

王方方 张艳青 陈 琦 郁多男  
房 晓 戴 华

# 前 言

生理学研究的是生命体的正常功能,例如, $\text{Na}^+$ 如何经特定的蛋白通道进出细胞。又例如,当一个人摄取过多食盐后,大脑、心脏及一些腺体如何协调将过多的 $\text{Na}^+$ 经尿液排出体外。这些基于分子水平、细胞水平、组织水平、器官水平,乃至系统和机体整体水平的功能研究,可以让人充分了解整个生命体的各种功能。但必须牢记一点,目前我们对生命的理解仍然相当肤浅。随着表观遗传学(epigenetics)、基因组学(genomics)等新兴学科的兴起及基因编辑(gene editing)、细胞功能重新编程(re-programming)等各种新技术新方法的应用,对生理学的研究越来越深入,生理学正在以崭新的面貌出现在人们的眼前。例如,人类97%左右的RNA不编码氨基酸,被称为非编码RNA,但可以肯定的是这些非编码RNA对机体的各种功能均起着重要的调控作用,大到代谢(metabolism)、兴奋(excitability)、适应(adaptability)及生殖(reproduction)四大生命特征,小到内环境稳定、生命稳态(homeostasis)及生物节律(biorhythm)等基本功能,但目前对绝大部分非编码RNA的功能却知之甚少。因此学习生理学不仅应掌握已有的基本知识,更要拓展到更广泛、更深入的新兴生命科学领域。

生理学是生命科学的一门重要学科,其研究的对象是机体的正常功能。而病理生理学着重研究机体的状态改变,如基因突变或病原体入侵后引起机体在分子、细胞、组织、器官水平乃至系统性的反应,这种反应可能引起病变甚至产生疾病,导致疾病症状的产生。因此,病理生理学不仅与作为基础学科的生理学密切相关,也与临床医学直接相关,与病理解剖学一起被公认为基础医学与临床医学的桥梁学科。另外,即使是生理学,在很多方面也是以异常状态(病理状态)作为正常功能发现的切入点或以异常状态作为对照来加深对生命功能的认识或发现以前未知的生命现象。因此,学习生理学自然就涉及许多病理或疾病状态(病理生理学)的案例,从而进一步说明生理学与病理生理学是两门不同但又密不可分的生物医学课程,如充分了解病变发生的机制将对设计有效的疾病预防及治疗方案起到关键作用。

生理学和病理生理学均是重要的医学基础课程,本书旨在让已有生物医学初步认识的医务工作者通过对正常和异常生理功能的进一步了解,更深入地理解临床医学。各个编委在每一章中将生理学和病理生理学有机地整合在一起,以便医务工作者更系统地学习病变或疾病的发生机制。

主编

2017年10月20日

# 目 录

## 前言

## 第一章 细胞的基本功能 001

第一节 细胞膜的基本结构及其跨膜转运功能	002	二、动作电位及其产生机制	009
一、细胞膜的结构与成分	002	三、局部电位及其产生机制	010
二、物质的跨膜转运	003	第四节 骨骼肌的兴奋和收缩	010
第二节 细胞的跨膜信号转导	005	一、兴奋在神经纤维上的传导	010
一、G 蛋白偶联受体介导的信号转导	005	二、神经—肌接头处的兴奋传递	011
二、酶偶联受体介导的跨膜信号转导	006	三、神经—肌接头处的兴奋传递异常与疾病	012
三、离子通道受体介导的信号转导	007	四、骨骼肌细胞的结构特点	012
四、信号转导障碍与疾病	007	五、骨骼肌细胞的兴奋-收缩偶联及其分子机制	013
第三节 细胞的跨膜电位	008		
一、静息电位及其产生机制	008		

## 第二章 血液 016

第一节 血液的组成和特性	016	五、血小板	024
一、血液成分	016	第三节 生理性止血	027
二、血量	017	一、生理性止血的基本过程	027
三、血液的理化特性	017	二、血液凝固	027
第二节 血细胞	018	三、体内的抗凝血系统	030
一、血细胞的生成	018	四、纤维蛋白溶解与抗纤维蛋白溶解	031
二、造血微环境	019	第四节 血型与输血	033
三、红细胞	019	一、血型与红细胞凝集	033
四、白细胞	022	二、输血	036

## 第三章 血液循环 038

第一节 心脏的泵血功能	038	一、心率和心动周期	038
-------------	-----	-----------	-----

二、心脏的泵血过程和机制	039	八、水肿	056
三、心脏泵血功能的评价	040	九、休克	057
四、心脏泵血功能的储备	041	第四节 心血管活动的调节	060
五、心脏泵血功能的调节	041	一、心脏和血管的神经支配——自主神经支配	060
第二节 心肌细胞的电活动和生理特性	042	二、体液调节	062
一、心肌细胞的生物电活动	043	三、自身调节	063
二、心肌细胞的生理特性	047	四、动脉血压的长期调节	064
第三节 血管生理与病理生理	050	第五节 心力衰竭	064
一、各类血管的功能特点	051	一、心力衰竭的原因和分类	064
二、血管系统中的血流动力学	051	二、心力衰竭时机体的代偿反应	064
三、动脉血压和动脉脉搏	052	三、心力衰竭的发生机制	065
四、微循环	053	四、心力衰竭临床表现的病理生理基础	066
五、组织液的生成与回流	054	五、心力衰竭的防治原则	067
六、淋巴液的生成与回流	055		
七、静脉血压和静脉回心血量	056		

## 第四章 呼吸 068

第一节 肺通气	069	一、氧的运输	074
一、肺通气的原理	069	二、二氧化碳的运输	075
二、肺通气功能的测定	071	第四节 呼吸运动的调节	076
第二节 呼吸气体的交换	072	一、呼吸中枢与呼吸节律	076
一、气体的交换的基本原理	072	二、呼吸的反射性调节	077
二、肺换气	072	第五节 呼吸系统病理生理	078
三、组织换气	073	一、呼吸衰竭	078
第三节 气体在血液中的运输	074	二、缺氧	080

## 第五章 消化和吸收生理 084

第一节 概述	084	三、小肠液的分泌	095
一、胃肠道平滑肌的生理特性	084	四、小肠的运动	096
二、消化腺的分泌功能	085	第五节 大肠的功能	097
三、胃肠道的神经支配及其作用	085	一、大肠液的分泌及大肠内细菌的活动	097
四、胃肠道的内分泌功能	087	二、大肠的运动和排便	097
五、胃肠道血液循环的特点	087	第六节 胃肠道的吸收	098
第二节 口腔内消化	088	一、胃肠道的吸收过程概述	098
一、唾液及其分泌	088	二、小肠对各种主要物质的吸收	099
二、咀嚼和吞咽	088	第七节 肝脏生理及肝功能不全	100
第三节 胃内消化	089	一、肝脏的主要生理功能	100
一、胃液及其分泌	089	二、肝功能不全的常见原因	101
二、胃的运动	092	三、肝功能不全时机体的功能、代谢变化	102
第四节 小肠内的消化	093	四、肝功能衰竭	102
一、胰液的分泌	093	五、肝性脑病	103
二、胆汁的分泌和排出	095		



<b>第六章 能量代谢与体温</b>			106
第一节 能量代谢	106	一、体温及其生理波动	109
一、机体能量的来源与利用	106	二、体温的维持	110
二、影响机体能量代谢的因素	108	三、体温的调节	111
三、基础代谢	108	四、发热	112
第二节 体温及其调节生理与病理生理	109		
<b>第七章 尿的生成与排放</b>			116
第一节 概述	116	一、尿液浓缩和稀释的概念及其意义	128
一、排泄的概念和途径	116	二、尿液浓缩和稀释的过程及其机制	128
二、肾脏的功能概述	116	三、影响尿液浓缩与稀释的因素	130
三、肾脏的功能解剖和血液循环特征	117	第五节 肾脏泌尿功能的调节	131
第二节 肾小球的滤过功能	120	一、肾脏泌尿功能的神经调节	131
一、肾小球滤过膜的通透性	120	二、肾脏泌尿功能的体液调节	131
二、肾小球的有效滤过压	121	第六节 血浆清除率	133
三、肾小球滤过率和滤过分数	121	一、血浆清除率的概念和计算方法	133
四、影响肾小球滤过的因素	122	二、测定血浆清除率的意义	134
第三节 肾小管和集合管的物质转运功能	123	第七节 尿的排放	134
一、肾小管和集合管的重吸收功能	123	一、膀胱与尿道的神经支配	134
二、肾小管和集合管的分泌和排泄功能	126	二、排尿反射	135
三、影响肾小管和集合管转运功能的因素	128	第八节 肾衰竭	135
第四节 尿液的浓缩和稀释	128	一、急性肾衰竭	136
		二、慢性肾衰竭	138
<b>第八章 体液代谢紊乱</b>			141
第一节 机体的内环境	141	二、低钾血症	145
一、体液	141	三、高钾血症	147
二、内环境	142	第四节 酸碱平衡和酸碱平衡紊乱	149
三、内环境稳态	142	一、酸和碱的概念及酸碱物质的来源	149
第二节 水、钠代谢紊乱	142	二、酸碱平衡的调节	149
一、水、钠平衡及调节	142	三、酸碱平衡常用指标及其意义	150
二、水、钠代谢紊乱	143	四、单纯性酸碱平衡紊乱	152
第三节 钾代谢紊乱	145	五、分析判断酸碱平衡紊乱的方法	156
一、钾的正常代谢	145		
<b>第九章 神经生理</b>			158
第一节 神经系统功能活动概述	158	二、突触传递	159
一、神经元与神经胶质细胞	158	三、反射活动一般规律	163

第二节	神经系统的感觉功能	163	第四节	神经系统对内脏活动的调节	177
	一、感受器	163		一、自主神经系统对内脏活动的调节	177
	二、躯体和内脏感觉	164		二、中枢对内脏活动的调节	179
	三、视觉	167	第五节	脑的高级功能	180
	四、听觉	171		一、学习与记忆	180
	五、平衡感觉	173		二、语言	180
第三节	神经系统对躯体运动的调节	174	第六节	脑的生物电活动与觉醒和睡眠	181
	一、中枢对躯体姿势的调节	174		一、脑电图	181
	二、中枢对躯体运动的调节	175		二、觉醒和睡眠	181

## 第十章 内分泌与生殖

183

第一节	内分泌与激素	183		一、甲状旁腺激素	189
	一、激素的种类及其化学本质	183		二、维生素 D <sub>3</sub>	189
	二、激素作用及其一般特征	183		三、降钙素	189
	三、激素作用原理	184	第五节	肾上腺内分泌	189
第二节	下丘脑与垂体	184		一、肾上腺皮质激素	189
	一、下丘脑-腺垂体系内分泌	185		二、肾上腺髓质激素	191
	二、下丘脑-神经垂体内分泌	186	第六节	胰岛	191
第三节	甲状腺内分泌	186		一、胰岛素	191
	一、甲状腺激素生物合成	186		二、胰高血糖素	192
	二、甲状腺激素的生理作用	187	第七节	生殖生理	192
	三、甲状腺功能的调节	188		一、男性生殖	192
第四节	调节钙、磷代谢的激素	189		二、女性生殖	193

## 主要参考文献

197

## 第一章

# 细胞的基本功能

### 学习要点

● **掌握:** ① 细胞膜的液态镶嵌模型。② 细胞的跨膜物质转运方式,如单纯扩散、易化扩散、主动转运、出胞和入胞。③ 细胞跨膜信号转导方式,如 G 蛋白偶联型受体介导的信号转导(腺苷酸环化酶及磷脂酶 C 途径)、离子通道型受体介导的信号转导、酶偶联型受体介导的信号转导。④ 细胞的跨膜电位,如静息电位、动作电位、阈电位、局部电流。⑤ 骨骼肌的兴奋和收缩,如神经—肌接头的兴奋传递、肌细胞的兴奋—收缩偶联。

● **熟悉:** ① 兴奋性经历的绝对不应期和相对不应期;兴奋在神经纤维上的传导。② 骨骼肌细胞的结构。③  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  泵;第二信使; $\text{Ca}^{2+}$  的在肌肉收缩中的作用。

● **了解:** ① 兴奋性经历的超常期和低常期。② 膜的通透性。③ 等张收缩;等长收缩;强直收缩。

细胞是构成生命体的基本结构和功能单位。人体共有 200 多种细胞,约 100 万亿个。几乎所有的人体细胞(成熟红细胞除外)都由细胞膜(cell membrane)、细胞质(cytoplasm)、细胞核(nucleus)和各种细胞器(cellular organelle)构成(图 1-1)。本章主要讨论细胞的基本结构及基本功能,包括物质的跨膜转运、细胞信号转导、细胞兴奋性和骨骼肌的收缩等。

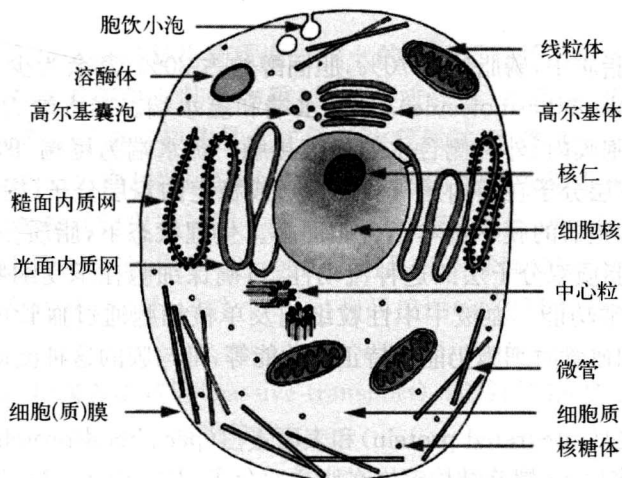


图 1-1 细胞的结构

笔记栏



## 第一节 细胞膜的基本结构及其跨膜转运功能

### 一、细胞膜的结构与成分

细胞膜,又称质膜(plasma membrane),厚度为7~10 nm。它的主要功能是:①保护细胞,将细胞内含物与细胞外环境分隔开来,起到机械性的屏障作用。②有效控制特定物质进出细胞。虽然氧气和二氧化碳等小分子物质能够自由通过细胞膜,但一些离子和大分子物质只能通过特定的转运方式才能进出细胞,即起到选择性(理化功能)的屏障作用。③维持细胞与细胞之间及细胞与细胞外基质之间的信息交流,主要是利用生物电(膜电位)及膜中成分如蛋白质受体、通道等作为生物信号传导物,调节细胞的收缩、分泌、增殖或凋亡等重要功能。任何细胞膜结构或成分的改变都有可能引起细胞功能发生改变而引发疾病。细胞内的各种细胞器,如线粒体、内质网和溶酶体等外层均有类似的膜性结构。尽管不同来源的膜结构中各种物质的组成和比例有所不同,但细胞膜的化学组分都主要是脂质(lipid)、蛋白(protein)及少量的糖类(carbohydrates)。一般认为,质膜是以磷脂双分子层为基架,镶嵌具有不同结构和功能的蛋白质分子(图1-2),这些磷脂分子和蛋白质分子具有流动性,这就是所谓的液态镶嵌模型(fluid mosaic model)学说。

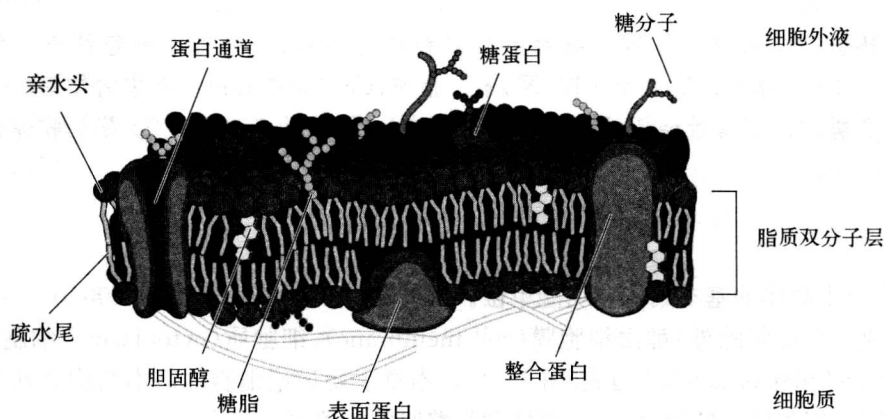


图1-2 细胞膜结构与液态镶嵌模型

#### (一) 膜脂质分子

构成膜的双分子层脂质中,磷脂约占70%,胆固醇约占30%,其余为少量鞘脂类物质。膜磷脂分子为双嗜性分子(amphiphilic molecule),分亲水端和疏水端。亲水端为极性基团,位于细胞膜内、外两侧表面,易与细胞膜内、外两侧含水的体液接触。疏水端为尾端,即非极性基团,朝向细胞膜的中间。这样,磷脂双层分子在膜内尾-尾相对,形成稳定的双层分子(图1-2)。胆固醇的双嗜性比磷脂分子弱,且亚细胞器的膜中基本不含胆固醇。生理状态下,脂质分子具有流动性,因而膜也具有一定的流动性。脂质双分子层的这种流动性,可确保细胞在承受细胞内外压力或剪力时不致破裂且仍然能发挥正常功能。血液中中性粒细胞及单核细胞通过血管内皮细胞层时的变形运动,红细胞扭曲通过毛细血管时细胞仍能维持正常功能等,都与膜的这种流动特性有关。

#### (二) 膜蛋白

膜蛋白分为整合蛋白(integrated protein)和表面蛋白(peripheral protein)两类。整合蛋白含量约占总膜蛋白的70%,多以 $\alpha$ -螺旋结构镶嵌在脂质双分子层中(图1-2),如本章会提到的G蛋白偶联受体(G protein-linked receptor)。整合蛋白与膜磷脂分子一样也为双嗜性分子,亲水、疏水方向也与磷脂分子一样。蛋白质分子两端有极性,与胞内、外极性水分子结合,中间非极性部分与膜



内磷脂分子的非极性端结合。许多跨膜通道(channel)、离子泵(ion pump)及载体(carrier)都为整合蛋白。表面蛋白含量约占膜蛋白的30%,无双嗜性,主要与整合蛋白结合散在分布在细胞膜的内侧(图1-2),绝大多数表面蛋白具有蛋白酶的活性,对细胞功能调节起重要作用。

膜蛋白有多种功能:①跨膜物质转运,主要经载体、通道和离子泵等方式。如钠-钾泵(sodium-potassium pump,  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  pump)可以逆浓度梯度跨膜转运  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$ 。②跨膜信号转导,主要以配体-受体方式将信号传入细胞内甚至核内。如酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptor, TKR)在生长因子与受体结合后可激活胞内 RAS 分子通路,调节细胞的增殖与分化。③催化作用,主要以酶的形式催化细胞的生物化学反应。如磷脂酶 C(phospholipase C, PLC)可将膜脂质中的磷脂酰二磷酸肌醇(phosphatidylinositol 4, 5 - biphosphate,  $\text{PIP}_2$ )水解为三磷酸肌醇(inositol triphosphate,  $\text{IP}_3$ )和二酰甘油(diacylglycerol, DG)。后两者均可作为第二信使,在信号转导中发挥重要作用。④标记作用,如 CD19 作为 B 淋巴细胞表面标记,可用于嵌合抗原受体-T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T - cell immunotherapy, CAR - T)免疫治疗急性 B 淋巴细胞性白血病时让 T 细胞准确识别并杀伤肿瘤性 B 细胞。

### (三) 细胞膜的糖类

细胞膜所含糖类分子主要位于细胞膜外侧,结合在部分膜蛋白或膜脂质分子上形成各种糖蛋白(glycoprotein)或糖脂(glycolipid)(图1-2)。糖类分子高度亲水,所以无法存在于脂质双层分子内。膜糖类分子有长有短,小的可以是单糖分子,但大部分以多糖链形式存在。其主要作用是与细胞外环境相互作用,如能特异地与细胞外神经递质、激素或其他信号分子相结合,调节细胞功能;也可以作为抗原决定簇,如红细胞膜脂质上的寡糖链不同决定人的 ABO 血型。糖分子的异常可以导致疾病发生,如神经鞘磷脂(sphingolipid)的代谢异常可以引起 50 种左右致死性的溶酶体贮积病(lysosomal storage disease)。

## 二、物质的跨膜转运

物质的跨膜转运是指各种物质进出细胞膜的方式,主要有四种常见方式:①单纯扩散;②易化扩散;③主动转运;④膜泡运输。

### (一) 单纯扩散

单纯扩散(simple diffusion)是指物质分子(离子)顺浓度梯度或电位梯度,即由生物膜的高浓度或高电位一侧向膜的较低浓度或低电位一侧跨膜转运的过程,不需要膜上其他物质(如通道或载体)的帮助,也不需要能量消耗。 $\text{O}_2$ 、 $\text{CO}_2$ 、 $\text{N}_2$ 、 $\text{NH}_3$ 、尿素、脂肪酸、酒精及甾体(类固醇)激素等均为无极性分子,均可依靠单纯扩散方式快速通过细胞膜(图1-3)。

### (二) 易化扩散

易化扩散(facilitated diffusion)是指物质通过膜上的特殊蛋白质介导、顺浓度梯度或电位梯度跨膜转运的过程。易化扩散需要膜上其他物质(如通道或载体)的帮助,但仍然不需要能量消耗。葡萄糖、氨基酸和核苷酸等分子通过载体易化扩散称为载体转运(图1-3),载体转运具有特异性(特定载体只能转运特定物质)、饱和性(膜两侧物质浓度达到相对平衡时,转运量无法再明显增加)和竞争性(两种结构类似的物质可以通过同一载体转运)。带电离子,如  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Cl}^-$  等则通过离子通道易化扩散称为通道转运(图1-3),通道转运具有选择性( $\text{Na}^+$ 通道、 $\text{K}^+$ 通道、 $\text{Ca}^{2+}$ 通道、 $\text{Cl}^-$ 通道等)、快速性(每秒可转运  $10^8 \sim 10^9$  个离子)和门控性(通道可以受电压、化学或机械因素调控而随时开放或关闭)。

单纯扩散与易化扩散均属被动转运(passive transport),即转运物质跨膜时不需要消耗能量,物质是在从高浓度或高电位一侧向另一侧顺势转运。

### (三) 主动转运

主动转运(active transport)是指在特定膜蛋白及能量分子 ATP 的协助下,将物质逆浓度梯度或电位梯度(up-hill)进行跨膜转运的过程。参与主动转运的载体蛋白多是 ATP 酶,能水解 ATP 提



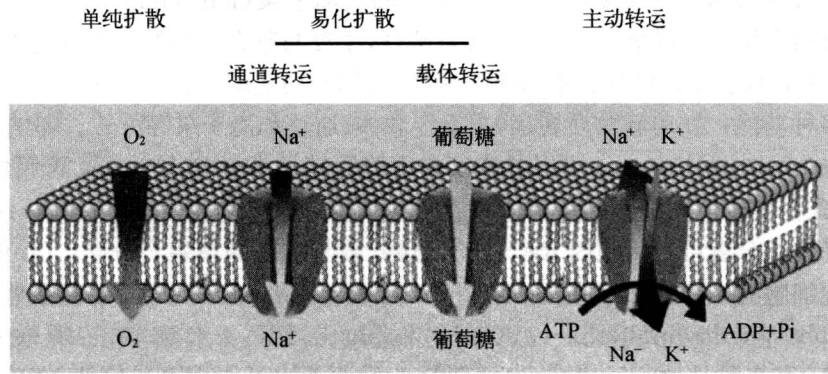


图 1-3 物质的跨膜转运方式

供能量,完成特定分子或离子从膜的低浓度或低电位一侧向高浓度或高电位一侧的跨膜转运。

主动转运又分为原发性主动转运(primary active transport)和继发性主动转运(secondary active transport)。原发性主动转运是指细胞直接利用 ATP 分解为 ADP 时释放的能量完成逆浓度梯度或电位梯度的跨膜转运。 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  泵又称  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶或钠泵(sodium pump),是目前人类了解最充分的原发性主动转运的例子。能进行原发性主动转运功能的尚有钙泵(calcium pump)或称  $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$  酶( $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$ )、 $\text{H}^+$  泵( $\text{H}^+$  pump)或称质子泵及碘泵等。继发性主动转运是指物质逆浓度梯度或电位梯度转运时,所需的能量来自  $\text{Na}^+$  泵活动所造成的膜外  $\text{Na}^+$  顺浓度梯度差进入细胞时所释放出来的势能,而不是直接来自 ATP 的分解,通常由膜上存在的、被称为转运体(transporter)的膜蛋白完成。如果被转运的物质与  $\text{Na}^+$  转运的方向相同,称为同向转运(symport);如果被转运的物质与  $\text{Na}^+$  转运的方向相反,称为反向转运(antiport)。

什么是  $\text{Na}^+$  泵? 正常情况下,细胞外液中的  $\text{Na}^+$  明显比细胞内液中的高;相反,细胞内液中  $\text{K}^+$  浓度较高,维持膜外高  $\text{Na}^+$  和膜内高  $\text{K}^+$  这种不均衡的分布完全依赖于膜上的钠泵,它能逆着浓度梯度或电位梯度把细胞内的  $\text{Na}^+$  移到细胞外,同时把细胞外的  $\text{K}^+$  移入细胞内。这一过程依赖 ATP 能量供应。钠泵是一种糖蛋白,由  $\alpha$  和  $\beta$  两个亚基组成,有 3 个  $\text{Na}^+$  结合点和 2 个  $\text{K}^+$  结合点,钠泵泵出  $\text{Na}^+$  和泵入  $\text{K}^+$  的过程是偶联的,每水解 1 个 ATP 分子,可泵出 3 个  $\text{Na}^+$ 、泵入 2 个  $\text{K}^+$ 。 $\text{Na}^+$  泵用来维持膜内外  $\text{K}^+$  和  $\text{Na}^+$  的不均衡分布,这是细胞具有兴奋性或发生动作电位的离子基础。钠泵对维持细胞正常的形态也是必需的,离子的浓度决定渗透压的高低,胞内渗透压的改变可改变胞内水分子的含量,过多水分使细胞膨胀,过少水分使细胞皱缩,两者均可引起细胞结构破坏。另外, $\text{Na}^+$  泵建立的  $\text{Na}^+$  浓度势能储备,也可以给肠黏膜和肾小管上皮细胞对一些营养物质(如葡萄糖、氨基酸)继发性主动转运提供能量来源。一些药物可以用来调节  $\text{Na}^+$  泵的活动,如哇巴因(ouabain)可抑制钠泵的活性。

离子通道结构或者功能异常可导致离子通道病,一般是由于编码相关离子通道的基因发生突变所致,主要累及神经、肌肉、肾以及心等脏器。以电压门控钠通道为例,基因 *Nav1.4* 突变可以导致多种神经肌肉疾病,基因 *Nav1.8* 和 *Nav1.9* 突变与炎性疼痛的关系密切。电压门控钾通道( $\text{Kv}$ )基因突变也会导致严重疾病,如 *KCNQ1* 突变导致复极化电流大幅下降,进而导致心脏长 Q-T 综合征(long Q-T syndrome);L 型钙通道基因的突变也会造成心脏长 Q-T 综合征。

#### (四) 膜泡运输

一些大分子或颗粒(如食物颗粒)不能直接穿过细胞膜进出细胞,而是通过出胞(exocytosis)和入胞(endocytosis)以囊泡形式完成物质跨膜转运称膜泡运输(vesicular transport),这种方式可同时转运大量物质,但必须以 ATP 形式提供能量。

出胞是指细胞把大分子内容物排出细胞。例如,一些神经递质或激素合成后被一层膜性物质包裹,形成囊泡。需要时,囊泡膜与细胞膜融合,进而在膜上产生小孔,释放出囊泡中的神经递质或激素。如乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)从神经轴突释放至神经-肌接头处就是以这种方式进行



的。另外,一些细胞内容物如小分子 RNA (microRNA), 信使 RNA 及蛋白质分子可以外泌体(exosome)形式释放到细胞外,与神经递质和激素一样可远程调控机体功能。

入胞是指细胞膜发生内陷或伸出伪足将胞外物质团块(如蛋白质、脂肪颗粒、细胞碎片、细菌或异物等)包裹并吞入细胞形成吞噬泡或吞饮泡的过程。吞入固体物质时称吞噬(phagocytosis);吞入液体时称吞饮(pinocytosis)。吞噬泡或吞饮泡随后与溶酶体融合,其内容物被溶酶体内所含的各种酶消化分解。体内吞噬能力较强的细胞为巨噬细胞和中性白细胞。

## 第二节 细胞的跨膜信号转导

机体功能如细胞的增殖、分化和凋亡都是受到精密调控的。这些调控取决于细胞相互之间的信息交换,尤其是远程的信息交换,而这些信息交换通常是经化学因子介导的,包括激素、神经递质、细胞因子等。细胞的信号转导(signal transduction)就是指激素等化学因子(可以是远程来的也可以是自分泌的)通过与细胞特定的分子结合将生物信号从细胞外向细胞内传递,并调节细胞功能的过程。因此,在这一信号转导过程中,有配体和受体两类分子参与。受体(receptor)是指细胞膜上或细胞内具有接受和转导信息功能的蛋白质,有膜受体、胞质受体和核受体之分。而配体(ligand)就是指激素、神经递质、细胞因子等能与受体发生特异性结合的生物活性物质。信号转导主要以两类方式进行:一类是脂溶性配体,如雌激素可以直接进入细胞与胞质受体或核受体结合而发挥作用。另一类为水溶性配体,与膜受体结合将外界信号传入细胞内,这种信号转导称为跨膜信号转导(transmembrane signal transduction)。跨膜信号转导主要由三类受体介导:G 蛋白偶联受体、酶偶联受体和离子通道受体。本节主要介绍细胞的跨膜信号转导。

### 一、G 蛋白偶联受体介导的信号转导

G 蛋白偶联受体是一类膜受体,包括肾上腺素能  $\alpha$ 、肾上腺素能  $\beta$  受体、ACh 受体以及 5 羟色胺受体,总数至少达 20 种。这是一类跨膜受体,特点是每个受体都有一条跨膜共 7 次的呈  $\alpha$ -螺旋的肽链,因而也称为 7 次跨膜受体(图 1-4)。这类受体分子的膜外端和跨膜螺旋可与配体结合,而膜内端可与 G 蛋白结合。这些受体与配体结合后构象发生改变,从而结合并激活 G 蛋白,之后通过进一步激活 G-蛋白效应器进行信号转导。

G 蛋白(G protein)是鸟苷酸结合蛋白(guanine nucleoside binding protein)的简称,位于细胞膜的内侧,由  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  三个亚单位组成。 $\alpha$  亚单位是 G 蛋白主要的功能亚单位,具有三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)酶的活性。当 G 蛋白与 GTP 结合时,称为激活型 G 蛋白,当 G 蛋白与二磷酸鸟苷(guanosine diphosphate, GDP)结合时,称为失活型 G 蛋白。激活型与失活型 G 蛋白的相互转换,在信号转导的级联反应中起着分子开关的作用。

G 蛋白效应器(G protein effector),激活型 G 蛋白能够激活腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)及 PLC 等酶的活性,而这些酶能进一步催化生成第二信使,将信号扩大并继续将信号向细胞内转导。此外,某些离子通道也可以接受 G 蛋白直接或间接的调控。

第二信使(second messenger),如果将配体(激素、神经递质、细胞因子等信号分子)看作是第一信使,那么经 G-蛋白激活的 AC 或 PLC 酶可以进一步催化一些化学分子形成第二信使。重要的第

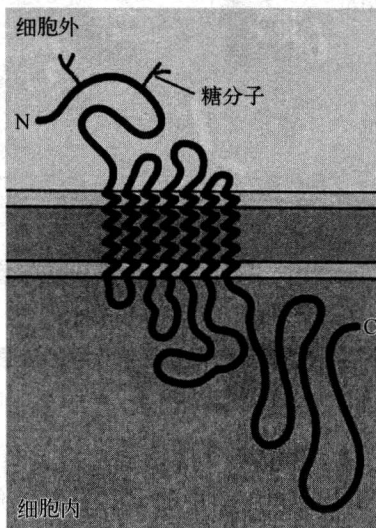


图 1-4 G 蛋白偶联受体跨膜螺旋结构



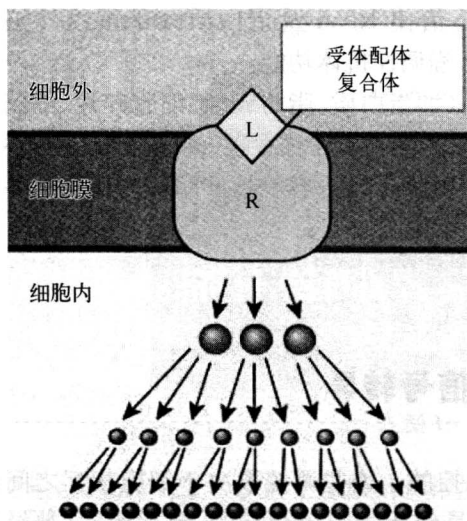


图 1-5 G 第二信使的信号扩增作用

二信使包括环-磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、 $IP_3$ 、DG、环-磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 和  $Ca^{2+}$  等。它们将胞外的信号明显扩大,并通过胞内各种蛋白激酶和离子通道进一步转导信号(图 1-5)。

蛋白激酶 (protein kinase) 是一大类能将 ATP 分子上的磷酸基团添加至其他蛋白质而产生磷酸化蛋白的酶类。第二信使可激活蛋白激酶,如蛋白激酶 A (PKA) 和蛋白激酶 C (PKC)。被这些蛋白激酶磷酸化后的靶蛋白构象发生改变,具有各种不同的生物学功能。

参与 G 蛋白偶联受体介导的信号转导的主要途径有以下几种。

1. 腺苷酸环化酶途径 配体如某些肽类激素和儿茶酚胺类物质与细胞膜受体结合后,G 蛋白可以激活或抑制膜上的 AC 活性,促进或抑制细胞质内的 ATP

生成第二信使 cAMP。cAMP 的水平急剧增加可以激活 PKA,而 PKA 可磷酸化其底物蛋白(如酶、离子通道、转录因子等),完成信号转导功能;cAMP 水平的降低则减弱 PKA 的磷酸化功能,抑制信号转导,最终目的是调节细胞功能(图 1-6)。如 PKA 的激活可促进胃黏膜壁细胞的胃酸分泌;PKA 可使心肌细胞的  $Ca^{2+}$  通道磷酸化,增加膜上有效  $Ca^{2+}$  通道的数目,使心肌收缩力增加。AC-cAMP 途径也可不经蛋白激酶,直接结合并改变离子通道的活性。

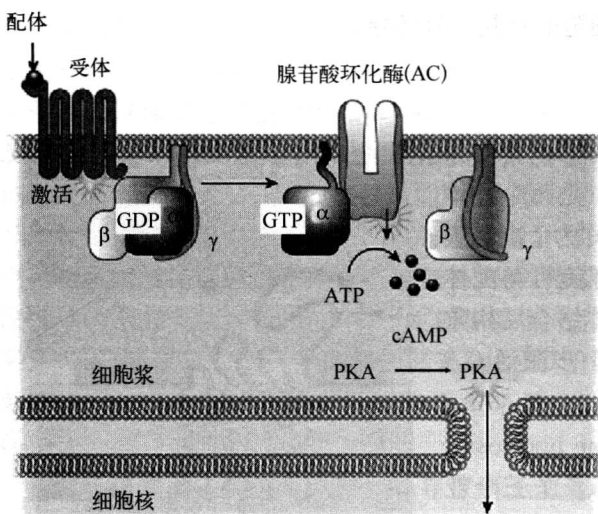


图 1-6 G 蛋白偶联受体介导的信号转导-腺苷酸环化酶 (AC) 途径

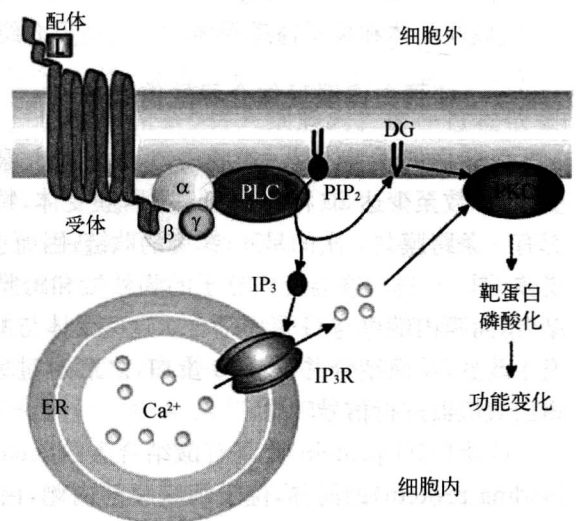


图 1-7 G 蛋白偶联受体介导的信号转导-磷脂酶 C

2. 磷脂酶 C 途径 许多配体与受体结合后,可激活不同类型的 G 蛋白,继而激活 PLC。PLC 可将膜脂质中的  $PIP_2$  快速水解为  $IP_3$  和 DG。 $IP_3$  被激活后导致肌质网释放  $Ca^{2+}$ ,在信号转导中发挥重要作用;DG 可激活  $Ca^{2+}$  和 PKC。 $IP_3$ 、DG 和  $Ca^{2+}$  均为第二信使,而 PKC 可进一步使下游靶蛋白磷酸化,产生生物学效应(图 1-7)。

## 二、酶偶联受体介导的跨膜信号转导

酶偶联受体都是跨膜受体,膜外部分与配体结合,膜内部分具有酶的活性,或者直接与胞质中的酶结合并激活胞质中的酶,但不需要 G 蛋白的参与。目前研究并认识最深入的酶偶联受体是酪





氨酸激酶受体(TKR),又称受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK),另一重要的酶偶联受体是鸟苷酸环化酶受体。

酪氨酸激酶受体是细胞表面的一大类受体家族,包括胰岛素和多种肽类生长因子的受体。细胞外配体与受体的结合,可以改变受体的空间构象,使其胞内具有酶功能的部分激活,激活的受体具有酪氨酸蛋白激酶活性,使受体自身的酪氨酸发生磷酸化(auto-phosphorylation),也可以引起下游蛋白的酪氨酸发生磷酸化,随即引起一系列蛋白激酶(如 RAF、MEK、MAPK)参与的磷酸化级联反应。也可以激活 PLC,促进  $\text{PIP}_2$  水解成  $\text{IP}_3$  和 DAG(图 1-8)。但这条通路不需要 G 蛋白的参与,而是通过受体本身的酪氨酸蛋白激酶的激活,来完成跨膜信号转导。细胞的增殖和分化与酪氨酸激酶受体介导的信号通路密切相关。

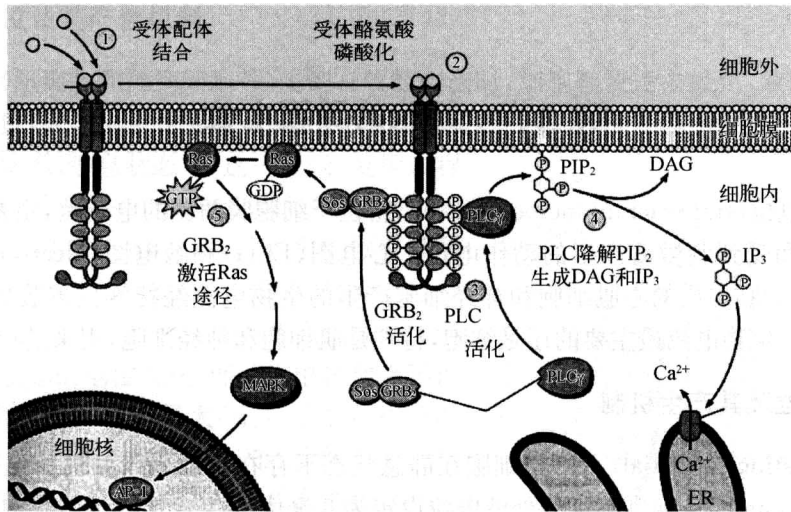


图 1-8 酶偶联受体介导的信号转导——酪氨酸激酶受体途径

鸟苷酸环化酶受体(guanylyl cyclase receptor, GCR)与酪氨酸激酶受体一样,既可与配体(如心钠肽)结合,本身又具有酶的活性。配体与膜外侧受体结合后,可激活受体膜内侧的鸟苷酸环化酶的活性,后者催化胞质内的 GTP 生成 cGMP,而 cGMP 作为第二信使可激活蛋白激酶 G(protein kinase G, PKG, 一种依赖于 cGMP 的蛋白激酶),PKG 可进一步使靶蛋白磷酸化,从而影响细胞功能。与酪氨酸激酶受体不一样的是,鸟苷酸环化酶受体不一定要嵌合在细胞膜上,也可以存在于细胞质内,如一氧化氮(NO)即结合于鸟苷酸环化酶受体而促进 cGMP 的形成。

### 三、离子通道受体介导的信号转导

离子通道受体(ionotropic receptor)是一种膜受体,受体本身也是离子通道。这类通道可分为电压门控通道、化学门控通道和机械门控通道三种类型。

电压门控通道(voltage-gated ion channel)蛋白以电信号作为“第一信使”,引发通道的开放、关闭或离子的跨膜流动。这类通道的活动主要与动作电位的形成有关,如神经轴突、骨骼肌细胞膜、心肌细胞膜上的  $\text{Na}^+$  通道、 $\text{K}^+$  通道和  $\text{Ca}^{2+}$  通道等。化学门控离子通道(chemically-gated ion channel)主要存在于肌细胞的终板膜、神经的突触后膜以及某些嗅觉、味觉细胞的细胞膜上。如运动神经末梢释放 ACh,与对应的肌细胞终板膜上的 N 型受体相结合,引起终板膜电位改变。除 ACh 外,谷氨酸、甘氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺(5-HT)等也可通过离子通道偶联受体传递跨膜信号。机械门控离子通道(mechanically-gated ion channel)是以机械刺激作为“配体”。这些通道感受机械性刺激后可引起细胞功能改变,内耳耳蜗的毛细胞即具有这种感受机械的门控通道。

### 四、信号转导障碍与疾病

许多疾病的发生与细胞信号转导的异常有关,这些异常可涉及多个层面,如配体、受体、胞内信

