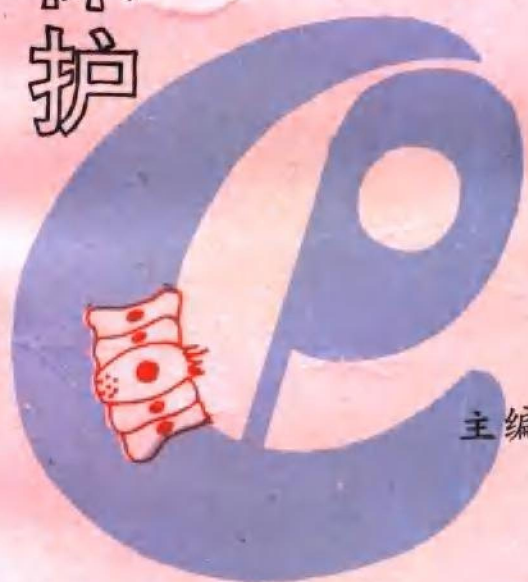


SECTION

CYTOPROTECTION

CYTOPROTE

细胞保护



主编

王志均
朱文玉

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

细胞保护

主编 王志均 朱文玉

北京医科大学 联合出版社
中国协和医科大学

(京) 新登字147号

图书在版编目(CIP)数据

细胞保护/王志均, 朱文玉主编. —北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1995.2

ISBN 7-81034-415-3

I. 细… II. ①王…②朱… III. 人体细胞学-保护
IV. R 329.2

中国版本图书馆CIP数据核字(94)第11822号

北 京 医 科 大 学 联合出版社出版发行
中国协和医科大学
(100083 北京学院路38号 北京医科大学院内)
北京密云华都印刷厂印刷 新华书店经销

* * *

开本850×1168 1/32 印张18.5625 字数480.7千字
1995年2月第1版1995年2月北京第1次印刷 印数1—2000册
定价: 25.00元

编写者名单

(以姓氏笔划为序)

- 于吉人. 北京100083, 北京医科大学生理学系
- 于志文. 瑞典Uppsala大学医学院附属医院
- 王伟阳 (Wei-Yang Wang). 3423 Oldfield Lane, Columbus, IN 47203, USA
- 王志均. 北京100083, 北京医科大学生理学系
- 朱文玉. 北京100083, 北京医科大学生理学系
- 伍 忍. 河南郑州450052, 河南医科大学生理学系
- 刘均利 (Jun-Li Liu). Room M3-15, Royal Victoria Hospital, McGill University, Montreal, PQ, Canada H3A 1A1.
- 孙秀泓. 湖南长沙410078, 湖南医科大学生理学系
- 杨 红 (Hong Yang). CURE, VA Wadsworth Center, Los Angeles, CA90073, USA
- 张伟荣 (Wei-Rong Zhang). Drug Safety Research, The Upjohn Co, Kalamazoo, MI 49001-0199, USA
- 李在璇. 吉林延吉市133000, 延边医学院生理学系
- 陈寿波. 北京100730, 北京协和医院内科
- 沈 杰 (Jie Shen). 72 Herne Hill, London SE5 9PJ, UK
- 汪建英 (J.Y.Wang). Dept. of Physiology and Biophysics, University of TN College of Medicine, Memphis, TN 38163, USA
- 张建福. 江苏徐州221002, 徐州医学院生理学系
- 杨英魁 (Ying-Kui Yang). Dept. of Medicine, University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, MI 48109, USA
- 李栋生. 南京210005, 南京医学院生理学系
- 李 铁. 北京100083, 北京医科大学生理学系
- 李继尧. 北京100083, 北京医科大学生理学系

张席锦. 北京100083, 北京医科大学生理学系
汪锦林 (J. L. Wang). Dept. of Pathology, Washington
University School of Medicine, St. Louis, Miss.
63110, USA
苏静怡. 北京100083, 北京医科大学心血管研究所
李 蕾. 河南郑州450052, 河南医科大学生理学系
林坤伟. 大连116023, 大连医科大学生理学系
罗自强. 湖南长沙410078, 湖南医科大学生理学系
金桂芳 (G. F. Jin). Dept. of Microbiology, University of
Texas Medical Branch, Galveston, TX 77555, USA
赵 文. 河南郑州450052, 河南医科大学生理学系
姚运伟. 河南郑州450052, 河南医科大学生理学系
祝学光. 北京100034, 北京医科大学人民医院外科
钱家鸣. 北京100730, 北京协和医院内科
唐朝枢. 北京100083, 北京医科大学心血管研究所
郭燕世 (Y. S. Guo). Dept. of Surgery, University of
Texas Medical Branch, Galveston, TX 77555, USA
屠亚红 (Ya-Hong Tu). BIK 916, Jurong West St. 91,
#04-166, Singapore 2264, Rep. of Singapore
梅懋华. 大连116023, 大连医科大学生理学系
程 时. 北京100083, 北京医科大学生物物理学系
董秀云. 北京100083, 北京医科大学第三医院消化科
谭曾鲁. 北京100083, 北京医科大学细胞学系
潘国宗. 北京100730, 北京协和医院内科

前 言

自从70年代中期“细胞保护”这个新概念在国际上提出以来,“心有灵犀一点通”,很快就得到了广泛的重视和响应,对生命科学的研究与保护人类健康事业的发展,起了巨大的推动作用。二十年来,细胞保护的研究已逐渐由消化器官扩展到了机体的其他系统和器官,如心血管、肺、神经系统等。被发现的具有细胞保护作用的物质,也由前列腺素扩展到调节肽、微量元素等数十种。对细胞保护机制的研究,从宏观的整体、器官水平,扩展到微观的细胞、分子水平,从而对机体稳态的维持,有了更加深入的认识。

我们的消化生理研究室近十余年来也从事这个课题的研究,获得了一些创新成果。为了使人们更多地了解细胞保护研究的现状,并推动这一研究工作的进一步深化,我们收集、整理了国内外关于细胞保护方面的文献资料,编写成这本书。许多曾经和我们一起工作,并现在仍从事细胞保护研究的同仁,有的虽远在国外,均在百忙中挤出时间应约撰稿。对于他们这种为我国科学事业热忱支持的精神,我们表示衷心的感谢。

由于我们的业务水平和实际经验有限,这本书的内容肯定会有许多不足之处,恳切希望读者给予批评指正。

王志均 朱文玉

1994年6月于北京医科大学
消化生理研究室



André Robert 博士

(1926—1991)

细胞保护概念的奠基人

深切怀念细胞保护先驱

André Robert 博士

张伟荣

1991年5月20日，正在美国新奥尔良 (New Orleans) 召开的第92届美国胃肠病学协会 (American Gastroenterological Association) 年会上，传来一个不幸的消息：André Robert 博士因胰腺癌医治无效在家中病逝，年仅64岁。与会的专家学者为这位国际著名学者、杰出的胃肠病学家、细胞保护奠基人的早逝，深感惊愕与惋惜，我更为失去了最尊敬的老师和最亲密的朋友而万分悲痛。

Robert 于1926年出生于加拿大蒙特利尔 (Montreal)，1950年获蒙特利尔大学医学院医学博士学位，随后师从于在该校任教的著名实验医学家、应激学说创始人 Hans Selye，深造内分泌学，并从事固醇类激素作用的研究，同时兼任内分泌学副教授，1957年获哲学博士学位。1955年承 Selye 推荐，应聘于固醇类药物研究和生产的国际权威机构——美国普强 (Upjohn) 公司任研究员，直至去世。

在40余年的科研生涯中，Robert 的工作先后涉及两个不同领域。1958年以前主要从事发炎 (inflammation) 及固醇 (steroids) 抗炎作用的研究。在一次实验中偶然观察到，给大鼠注射大剂量考的松 (cortisone) 可造成胃溃疡。被这一新发现所吸引，从1958年开始，他的研究兴趣由发炎转向了胃溃疡，并在此领域内贡献了大半生的精力，取得了举世瞩目的成就。

在60年代末，远在第一代 H_2 受体阻断剂抗溃疡药研究开始

之前，胃肠道前列腺素的研究刚刚起步，Robert就先后发现E类和I类前列腺素具有抑制胃酸分泌和抗溃疡作用，并在国际上率先开始了前列腺素抗溃疡药的研究与开发，取得了一系列重要成果。当时胃肠病学界普遍认为，包括前列腺素在内的许多抗溃疡药的作用是抑制胃酸分泌的结果。为了探讨前列腺素的抗溃疡机制，Robert于70年代设计了无水酒精、强酸、强碱、沸水等一系列新的急性胃粘膜损伤动物模型，排除了内源性胃酸的增减在胃粘膜损伤和保护中的作用，并结合胃酸分泌实验，首次令人信服地证实，前列腺素的抗胃粘膜损伤作用不依赖于抑制胃酸分泌，而是一种新颖独特的现象，由此，他提出了“细胞保护”(cytoprotection)概念。随后他又发现，低强度损伤因素作用于胃粘膜，可减轻随后给予的高强度损伤因素造成的粘膜损伤，并推测这一作用与内源性前列腺素有关，从而又提出了“适应性细胞保护”(adaptive cytoprotection)概念。

细胞保护概念的产生，向胃肠病治疗的传统方法提出了挑战，也为胃肠病研究开辟了一个崭新的领域，引起了广泛的兴趣，成为过去十几年来国际胃肠病学研究中空前活跃的一个方面。在此之前，溃疡病治疗的主要手段是减少胃酸，而忽略了胃粘膜自我保护能力的减弱是产生溃疡的重要原因之一。Robert认为，通过细胞保护作用可以增强溃疡病人胃粘膜抵抗力，从而达到治疗溃疡的作用。目前，细胞保护概念不仅已被胃肠病学界广泛接受，也被引入心血管、呼吸和泌尿等其他医学领域内。

Robert在科研领域奋斗一生，取得了累累硕果。80年代末世界上治疗胃肠病的第一个前列腺素类药的问世，正是以Robert为首的普强公司科学家十几年心血的结晶，其药名“细胞保护素”(cytotec)即取自“细胞保护”(cytoprotection)一词。他曾在各种公开学术刊物上共发表论文270余篇，获专利16项，并频频应邀在世界各地举行的学术会议上作特邀报告。他曾任美国国家卫生研究院(National Institutes of Health)客座研究员

(guest scientist)和溃疡研究及教育中心 (Center for Ulcer Research and Education)附属研究员 (affiliated investigator),组织创办了《实验与临床胃肠病学》(Experimental & Clinical Gastroenterology) 国际杂志,并任编辑顾问(consulting editor)。他于1970年获普强公司“杰出研究员”(distinguished scientist)最高学术职称;1990年因对胃肠病学的卓越贡献获匈牙利一所大学荣誉医学博士学位;他的名字已被列入1994年版Marquis《世界名人录》(“Who's Who in the World”)中。

怀着崇敬与仰慕之心,笔者于1988年作为访问科学家(visiting scientist)来到Robert实验室工作,到他去世为止在此度过了终生难忘的三年。在与Robert朝夕相处、并肩工作的日子里,不仅使我有机会对这位学术大师的学术成就有了深切的了解,我们之间也建立了深厚的情谊,由素不相识变成了亲密无间的挚友。

Robert是一位执着追求勤奋工作的科学家,对科学研究锲而不舍、如醉如痴。他还是一位意志坚韧的生活中的强者,面对病魔的挑战,为所热爱的科学研究奋斗到生命的最后一息。他每天至少工作12小时,除病休之外,几十年如一日风雨无阻。他于1987年初,因患胰腺癌行胰腺全切除术(Whipple手术),加之随后的化疗和放疗,研究工作被迫中断。然而手术后仅8个月,身体尚未恢复,他就迫不及待地返回实验室。在以后的几年中,他以惊人的毅力克服常人难以想象的因胰腺切除带来的生理障碍和生活困难,每天靠餐前口服胰酶、早晚两次自我注射胰岛素来维持基本的消化功能和血糖水平,照常工作在实验台旁和出席各种学术会议。

胰腺全切除为一种罕见的手术,医学界对术后病人补充胰酶的剂量缺乏系统研究资料,针对术后自己所经历的各种不良症状,Robert以一位优秀胃肠病学家特有的探索精神,以自身为实

验对象，探讨各种症状产生的原因和口服胰酶的合适量，并在杂志上撰文，向医学界介绍自己的研究结果和建议。后来因癌细胞转移累及下肢，行走困难，他就乘坐轮椅进出实验室，继续进行研究。即使在病危住院期间，从昏迷中醒来，他仍强忍巨痛，躺在病床上听助手汇报实验进展，指导下一步工作。甚至在去世前两天，一息仅存，还听笔者介绍提交美国胃肠病协会年会的论文和以后的研究计划。

他是一位品格高尚的学者，后生学人的良师益友，虽已堪称为细胞保护研究的一代宗师，学识渊博，名声显赫，但他却仍虚怀若谷，谦逊质朴，平易近人，从不炫耀自己，更不以专家权威自居。他获匈牙利“荣誉医学博士”之事，是在他去世之后，同事们整理其办公室遗物时，偶然发现了学位证书和有关文件才始被人知。在过去十几年中，他收到索求前列腺素药品用于细胞保护研究的信函不计其数，他总是有求必应，慷慨相赠。对年轻科学工作者，他总是信赖、鼓励、爱护和无私帮助。他的设想和建议，常被别人采纳并取得重要结果，但他从不因此而同意在文章上挂名。曾有数位年轻有为的胃肠研究工作者，得益于他的鼎力推荐而得以晋升或获得科研基金。

Robert又是一位异乎寻常的人。他兴趣广泛，性情开朗，风度潇洒，风趣幽默。他有惊人的记忆力，杰出的演讲才能和有条不紊、干净利落的工作作风，倍受同事们称道。由于他的独特的个人品质和卓越的社交才能，使他广受欢迎，朋友遍天下。

Robert博士去世了，但由他所开拓的细胞保护这个研究领域却方兴未艾，他对胃肠病学的重要贡献将载入世界医学史册，永垂不朽。

1993年12月写于美国 UPJOHN 公司

目 录

●深切怀念细胞保护先驱André Robert博士.....	(1)
●第 1 章 细胞保护概念的由来及其发展.....	(1)
一 细胞保护概念的提出.....	(2)
二 由细胞保护一词引起的争议.....	(4)
三 细胞保护概念的发展.....	(5)
●第 2 章 细胞与损伤.....	(16)
一 细胞的结构与功能.....	(17)
二 细胞的损伤.....	(24)
三 细胞对损伤的反应.....	(30)
●第 3 章 前列腺素类现状概述.....	(35)
一 前列腺素的生物合成.....	(35)
二 前列腺素合成抑制剂.....	(38)
三 前列腺素作用机制.....	(39)
四 前列腺素缺乏与消化性溃疡.....	(41)
五 前列腺素抗溃疡药的研究开发.....	(42)
六 前列腺素抗溃疡药的临床效果.....	(44)
七 结语.....	(46)
●第 4 章 脑-肠肽现状概述	(55)
一 脑-肠肽的化学特征	(55)

二	脑-肠肽分泌细胞的组织学特征	(56)
三	脑-肠肽的一般生物学作用	(59)
四	脑-肠肽的作用途径	(62)
五	脑-肠肽受体及受体后机制的研究	(64)
六	脑-肠肽与临床	(66)

●第5章 胃粘膜的损伤、防御与修复.....(69)

一	实验性胃溃疡模型的制备.....	(69)
二	胃粘膜的损伤.....	(78)
三	胃粘膜的防御机制.....	(82)
四	胃粘膜的修复机制.....	(86)

●第6章 前列腺素和胃肠肽对实验性胃粘膜损伤的保护.....(93)

一	前列腺素对胃粘膜的细胞保护.....	(93)
二	胃肠肽对实验性胃粘膜损伤的保护作用.....	(96)
三	生长因子与胃肠细胞保护.....	(105)

●第7章 其他因素对胃粘膜损伤的保护.....(129)

一	H ₂ 受体阻断剂对胃粘膜的保护作用.....	(129)
二	微量元素对胃粘膜的保护作用.....	(134)
三	辣椒素的胃粘膜保护作用.....	(137)
四	多巴胺与胃粘膜保护.....	(140)
五	儿茶酚胺类物质与胃粘膜的细胞保护.....	(143)
六	神经与胃粘膜细胞的保护.....	(146)
七	钙拮抗剂对缺血再灌注胃肠道损伤的保护.....	(153)
八	胃运动在胃粘膜损伤中的作用.....	(157)

●第8章	实验性肠损伤的细胞保护·····	(164)
一	肠溃疡模型的制备·····	(164)
二	肠损伤的保护·····	(166)
三	半胱胺诱发大鼠十二指肠溃疡发病机制的研究···	(168)
四	小肠粘膜损伤修复的调节·····	(176)
●第9章	细胞保护与应激性溃疡·····	(191)
一	应激性溃疡的实验模型·····	(191)
二	实验性应激性溃疡的发病机制·····	(193)
三	对实验性应激性胃粘膜损伤具有细胞保护作用的 因素·····	(200)
四	细胞保护作用及其在外科应激性溃疡防治中的应 用·····	(209)
●第10章	细胞保护与消化性溃疡·····	(222)
一	细胞保护因素与消化性溃疡病的联系·····	(222)
二	前列腺素E ₁ 类似物——米索前列醇对胃肠道细胞 保护的临床应用·····	(238)
●第11章	胰腺的细胞保护·····	(247)
一	几种实验性胰腺损伤动物模型的介绍·····	(247)
二	前列腺素对胰腺的细胞保护作用·····	(249)
三	胃肠肽对胰腺的保护作用·····	(250)
●第12章	肝的细胞保护·····	(259)
一	几种常用的急性实验性肝损伤模型及其损伤机制 简介·····	(259)
二	脑-肠肽对肝脏的细胞保护作用·····	(266)

三	前列腺素的肝细胞保护作用.....	(277)
四	消炎痛对实验性肝损伤的保护作用.....	(286)
五	肝的自身保护作用及其机制.....	(302)
●第13章	适应性细胞保护.....	(331)
一	适应性细胞保护的发现及其特征.....	(331)
二	适应性细胞保护的机制.....	(335)
三	胃粘膜对生理性弱刺激的适应性细胞保护.....	(353)
四	胰和肝的适应性细胞保护.....	(366)
●第14章	脑缺血性皮质神经元损伤及其保护.....	(370)
一	Ca^{2+} 增多对神经细胞的损伤及其保护.....	(370)
二	自由基对神经细胞的损伤.....	(379)
三	兴奋性氨基酸大量释放对神经细胞的损伤.....	(381)
●第15章	胰岛B细胞的保护	(387)
一	实验性糖尿病中胰岛B细胞损伤机理	(387)
二	免疫抑制剂对胰岛B细胞的保护	(389)
三	生长抑素等胃肠激素对胰岛B细胞的 保护及其机制.....	(391)
四	多聚ADP核糖合成酶抑制剂和自由基 清除剂对B细胞的保护	(399)
五	前列腺素对胰岛B细胞的保护	(413)
六	细胞因子对胰岛B细胞的损伤及其预防	(423)
●第16章	心血管系统的细胞保护.....	(437)
一	心血管系统细胞保护概念的提出.....	(437)
二	心血管系统细胞保护剂举例.....	(438)

●第17章 呼吸器官损伤的细胞保护.....(456)

- 一 肺内生理性抗损伤因子.....(457)
- 二 气道内衬的保护作用.....(471)
- 三 肺的适应性细胞保护.....(473)
- 四 肺巨噬细胞与肺的细胞保护.....(476)

●第18章 胃肠粘膜免疫系统与细胞保护.....(487)

- 一 胃肠免疫系统的淋巴细胞.....(487)
- 二 肠粘膜的免疫球蛋白.....(489)
- 三 肥大细胞.....(492)
- 四 胃肠粘膜的吞噬细胞.....(494)
- 五 免疫系统对胃肠和其他器官的影响.....(496)
- 六 小结.....(500)

●第19章 金属硫蛋白的细胞保护作用.....(508)

- 一 重金属中毒解毒功能.....(509)
- 二 MT的抗氧自由基作用.....(510)
- 三 MT抗心肌细胞的缺血-再灌注损伤.....(514)
- 四 诱发肝脏MT合成与抗四氯化碳损伤.....(520)
- 五 应激反应中的金属硫蛋白与细胞保护.....(524)

●第20章 细胞保护的机制 (一):

 巯基物质在胃粘膜保护中的作用.....(530)

- 一 胃粘膜内的巯基物质.....(530)
- 二 巯基物质参与胃粘膜的自身保护.....(532)
- 三 关于巯基物质对胃粘膜保护的机制.....(537)

●第21章 细胞保护的机制（二）：

 胃粘膜血流与胃粘膜保护.....(548)

 一 胃粘膜的脉管系统.....(548)

 二 胃粘膜血流的生理调节.....(552)

 三 胃粘膜血流与胃粘膜屏障.....(553)

 四 胃粘膜血流量与胃粘膜损害.....(555)

 五 传入神经对胃粘膜血流量的调控及其保护作用... (557)

 六 传入信息引起胃粘膜血流增加的途径.....(565)

 七 结语.....(567)