

医学前沿

夏辉明 徐隆绍 主编

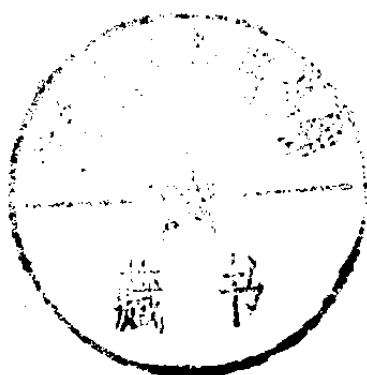
人 民 卫 生 出 版 社

R-53
XHM

医学前沿

夏辉明 徐隆绍 主编

√K41113



A0041674

人民卫生出版社

(京)新登字081号

责任编辑: **佟绛馨**

医 学 前 沿

夏辉明 徐隆绍 主编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版
(北京市崇文区天坛西里10号)

北京市卫顺印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米 32 开本 8 印张 171千字

1993年6月第1版 1993年6月第1版第1次印刷

印数: 00 001—4 500

ISBN 7-117-01918-2/R·1919 定价: 5.70元

〔科技新书目293—135〕

主编 夏辉明 徐隆绍

编写人员(以姓氏笔画为序)

丁自强	于占久	王国军	王树人	王燕如
尤家驲	孔天翰	孔宪寿	尹经正	刘泰棣
刘桂亭	刘汉钧	刘淮生	朱广瑾	朱怀杰
朱玉翠	包娜然	肖殿模	陈保生	陈明哲
陈风荣	张万年	张东升	张启华	张敏香
许澍淮	许秀荣	吴其夏	吴伟康	吴维新
李楚杰	李树浓	李庚山	李志义	舍英
吕新跃	姚立人	徐隆绍	徐宁生	肖殿模
罗正曜	汤特	金惠铭	夏辉明	夏福臻
段芳龄	黄茹	常永昌	杨先军	赵光胜
赵荣瑞	赵克森	赵波	赵明跃	赵雪俭
侯灿	曹心富	蔡海江	董伟华	廉玉淳
秦成德	魏道严	韩德伍		

中国病理生理学会科普委员会

剪得春光入画来(代序)

科学的春天，带来了科学的繁荣，真可谓满园春色，万紫千红。

处于知识爆炸的当今时代，生命科学是其中的佼佼者。且不说细胞工程、基因工程、遗传工程、发酵工程及电子计算机给生物学和医学带来的影响，即使对常见多发病的防治和研究，也涌现出许多新技术和新概念。使得颇有造诣的专家，也会成为相邻学科的“外行”。翻开各种高水平的医学期刊，你会发现，许多文章读起来会使人感到“头脑发胀”，如坠“五里雾中”，惊叹自己的知识落后，满足不了客观的要求。正是这种趋势，迫使许多学有专长的科学工作者，努力去了解相邻学科的发展情况，并迫切需要有自己的“普及性”读物，以介绍当前生物医学各领域的最新进展，它具有“学术味”与“专业味”，又不过于“专业化”与“学院味”，简言之，需要深入浅出地介绍新知识、新概念、新进展的读物。剪一片叶，摘一朵花，这些绿叶和小花结合在一起，不同样可以闪烁出科学的光芒吗？不同样可以使你有获得新知识的喜悦吗？

我赞成本书编者在“征稿启事”中的这种看法。“深入不易，浅出更难，道理讲的要深刻透彻，文字叙述和解释要明白易懂，光深入不浅出使人看不懂，光浅出不深入便是简单化。”收入本书的60多篇文章，范围非常广泛，从基因工程到计算机应用，从受体研究到细胞间通讯，从离子转运到心

脏移植，概念新颖，行文流畅。作者中大部分是对所写专题有造诣的专家教授，许多是本学会的理事和学报编委，不少是学科带头人，文章的科学性与知识性是不言而喻的。但令人感动的是，专家教授们都是“各尽所能”，将专业性很强的科学内容，写得通俗易懂，使“高精尖”与“通俗化”二者尽量协调一致起来。对一般读者，这本书显得略“深”一些，但对具有医学知识的医学院校教师、临床医生和医学生来说，本书的可读性应该说是很好的。

1990年9月，中国病理生理学会科普工作委员会徐隆绍、夏辉明主编的《医学前沿纵横谈》与读者见面，该书出版之际，正值本学会第五届全国代表大会召开之时，它以前沿的崭新内容，通俗易懂的笔法，使人耳目一新，博得与会代表们的一致赞扬，代表们希望出第二集。由于专家教授们的热情支持，使得我们这本《医学前沿》得以出版，相信读者们会珍爱她！

中国病理生理学会理事长 伍贻经

1991. 10.

前 言

目前学科之间互相渗透，出现了许多边缘学科，且传统的研究内容又引入了许多新技术，使不少专业工作者也成了相邻学科的外行。编写这本医学高级科普读物的目的，就在于及时使他们能够快速获得新知识、新成就、新概念。读者对象除医药院校教师外，也适于临床医生、医学生和具有高中以上文化程度的医学爱好者阅读。

本书说是科普，主要指写作方式而言，即力求内容深入浅出，文字活泼。本书均为很有造诣的教授和专家撰写，并以基础医学为主，密切结合临床，努力做到名符其实——医学前沿。

编 者

1991. 10.

目 录

心肌细胞间通讯·····	1
细胞钙转运的生物学意义·····	4
研究心血管疾病的新途径——转基因和转基因动物··	9
重组 DNA 技术在医学中的应用·····	14
聚合酶链反应的原理和应用前景·····	22
现代生物技术与医学未来·····	27
基因工程单克隆抗体·····	31
细胞融合在医学生物学上的应用·····	35
生长因子与疾病·····	40
白细胞介素和疾病·····	49
肿瘤坏死因子与疾病·····	55
纤维蛋白肽与疾病·····	60
纤溶酶原激活物及其抑制剂与疾病·····	63
脂质体及其在医学中的应用·····	67
日益发展的钠利尿肽族系·····	72
热休克蛋白与应激反应·····	75
艾滋病疫苗有希望吗·····	79
正常细胞转化为癌细胞之谜·····	83
癌基因与肿瘤·····	86
癌症病人的体内战场·····	90
心脏受体的类型与功能研究现状·····	93
血管内皮细胞的内分泌功能·····	98

高血压病研究的新动向·····	102
离子转运与高血压·····	105
冠脉内皮与心绞痛·····	109
修饰脂蛋白与动脉粥样硬化·····	112
血脂随想·····	116
漫话载脂蛋白·····	119
概述脂蛋白受体·····	124
心律失常的介入性治疗——导管消融·····	128
冠状动脉狭窄的旋切及支架治疗·····	131
人工生物膜减轻动脉粥样硬化·····	134
保护缺血心肌的昨天、今天和明天·····	138
心脏移植概况·····	141
白细胞在休克发病中的作用·····	145
发热机制现代观·····	148
内生致冷原·····	152
原发性肺动脉高压发病学新探·····	156
动物界呼吸色素的进化·····	159
肺表面活性物质的激素调控·····	163
高原肺水肿的发生机制·····	167
浅谈成人呼吸窘迫综合征·····	170
心肺脑复苏机制的研究·····	174
肾脏的内分泌功能·····	178
漫谈红细胞变形性·····	181
酸中毒利弊谈——对酸中毒的逆向思维·····	184
枯否细胞与肝功能衰竭·····	188
骨髓移植近况·····	191

再障的希望之星——胚胎肝细胞移植·····	195
水和生命·····	198
元素与人·····	200
输精管结扎对机体的影响·····	203
血液高粘度综合征·····	208
人口拥挤综合征·····	211
21世纪的药物·····	214
老药阿司匹林作用机理的研究·····	217
衰老与抗衰老·····	221
气相色谱法在生物学中的应用·····	225
心肌细胞电活动的计算机模拟·····	228
漫谈电脑医学专家系统·····	234
脑电计算机分析及其应用·····	239

心肌细胞间通讯

心脏是由无数心肌细胞所组成，整个心脏的泵血功能需要心房或心室的协调运动才能将血液泵出心脏。因此心肌细胞之间的功能联系就是整个心房或整个心室协调活动的基础。近20年来的研究证明，心肌细胞间通讯就是实现这种功能联系的基础，而这种通讯是通过细胞间的间隙联系来实现的。

最早在光学显微镜下，不可能看到心肌细胞之间有什么明确的边界，似乎心肌纤维是通过分支连在一起，因而把整个心房或心室看成是由一个大的细胞所构成，因此，心房或心室的协调活动当然很容易就完成了。

电子显微镜的出现，证实心脏并非由一个大细胞所构成。心房或心室均由无数心肌细胞所组成，细胞之间存在着完整的边界。这就产生个问题，即在心脏活动中，心房或心室怎样实现协同活动的呢？

1. 细胞间通讯的发现 电生理学的研究表明，心肌细胞和神经纤维一样，兴奋时离子经过细胞膜的运动导致电活动的发生。一根神经纤维或骨骼肌细胞的电活动不影响其相邻细胞。人们相信细胞膜是一种起屏障作用的边界，把细胞在结构上及功能上彼此隔开。只有通过某种结构，如神经突触或神经肌肉接点等才有可能传递兴奋信号。然而心肌细胞之间是不存在这类结构的，那么一个心肌细胞的活动是如何快速传到另一个细胞呢？

1952年有人发现单个心脏浦氏（浦倾野氏）细胞的电紧张电位变化时，其相邻细胞的电位也出现相应的改变，也就是说，浦氏纤维和神经纤维一样具有电缆性质；其空间常数

为1.9mm。但是这种纤维与神经纤维不同，一根神经纤维可以很长，但属均一结构，是一个神经细胞的组成部分，而单个浦氏细胞则很短（约100 μ m），一根狗心脏内的伪腱（由浦氏纤维所组成）是由无数浦氏细胞相互连接而成。因此，其空间常数为单个细胞长度的15~20倍，这就远远超出细胞本身的界限，而意味着浦氏细胞之间电阻值极低，好像它们之间是相互沟通的。这就与神经纤维之间相互绝缘性完全不同。

60年代不少学者在平滑肌、神经细胞以及蠕虫唾液腺细胞等上面都发现这类联系，而且向一个细胞内注入水溶性荧光素（分子量为332）可以很快扩散到相邻细胞，尽管相邻的细胞间均有完整的细胞膜。对于细胞间可能存在着亲水性通道，而且较大分子（分子量在1000以下）可以在细胞间传播的这种现象，称之为细胞间通讯。后来在肝细胞上观察到，相邻细胞间，在膜的某些地方存在一种联接，把两个细胞连在一起，每个联接由六个亚单位构成，中间有一个亲水性通道，这种结构称之为间隙联接。到目前为止，已知除少数细胞外（如血细胞，骨骼肌、神经纤维以及某些神经细胞），绝大多数细胞均有这种联接。从低等动物的海绵直到哺乳动物，这种细胞间通讯都广泛存在，它可能是细胞间信息传递的最古老的方式。心肌细胞间正是由于这种间隙联接，才保证了整个心房或心室产生协调的活动。

2. 间隙联接的结构特点 心肌细胞的间隙联接，也是由相邻两个细胞膜上各有六个亚单位组成的颗粒相互结合，中间形成一个亲水性通道，而贯通两个细胞。这个通道的内径约为16~20埃（ $\text{\AA}$ ）。近来已将心肌细胞上间隙联接分离出来，并测得每个亚单位的分子量为44,000到47,000。构成这个亚单位的蛋白质称之为联接蛋白。心肌细胞的间隙联接分布

在间盘以及细胞间纵向接触面上。据不同学者的测定, 间隙联接在一个心肌细胞上约占膜总面积的 $3.0\% \sim 5.7\%$ 。用负染法可以看到心肌的间隙联接也呈六角形, 与其他组织的细胞上所见相似。

3. 间隙联接的通透性 如前所述, 向一个细胞内通入弱电流或注入化学物质, 可以在相邻细胞得到相应的电位变化或出现化学物质。前者称为电偶联, 后者称为化学偶联。

在浦氏纤维上很容易记录到电偶联现象。向一个浦氏细胞中通入微弱电流, 使其静息电位变得略正或略负, 则在其相邻细胞中可以记录到相同的电位变化。这就使得由细胞膜隔开的两个细胞表现得似乎没有隔开一样, 而呈电缆性质。这样就使心肌细胞间的电学传播大为加速。可以设想, 一旦间隙联接发生障碍, 势必产生传导障碍。事实上有人证明, 在房室结中, 当出现脱偶联时 (电偶联中断), 的确可产生房室传导阻滞。

目前已发现有几种因素可引起脱偶联, 即间隙联接通透性下降。细胞内钙浓度增高时可引起脱偶联; 细胞内二氧化碳增多或 pH 降低也可导致脱偶联, 另外钠-钾泵的抑制剂如哇巴因也可产生同样作用。脱偶联现象具有重要生理学意义, 因为细胞间中等大小的分子可以自由通过, 一旦一个细胞受损伤或破坏, 则与之有直接或间接联接的细胞迟早会将细胞内这些成份流失。实际上, 在心肌上人为地损伤后, 损伤处的电位很快就消失, 这是由于损伤区细胞在细胞外高钙作用下, 很快产生脱偶联, 损伤细胞与正常细胞即不再“相通”, 从而保护了正常细胞。另一方面, 若在某些情况下产生了脱偶联, 则可引起传导阻滞, 而成为某种心律失常发生的基础。近年有人认为电偶联的障碍可能是产生折返的基础。

化学偶联的生理学意义是明显的，至少可有以下两方面作用：① 营养物质与代谢产物的转运及② 传递信息。电偶联在兴奋传播中有重要作用，而化学偶联在某些活性物质，特别是第二信使的传播中起着重要作用。

正是由于细胞间通讯在心肌细胞间的兴奋传播及化学传播中的重要作用，目前已成为一个独立的研究领域，受到许多学者的重视。这一工作的进一步开展，必将得到更重要的发现，从而推动心脏科学的发展。

(北京大学生物系 刘泰捷)

细胞钙转运的生物学意义

高等动物体内的钙大多数是以羟磷灰石的形式存在于骨骼和牙齿中。人体总钙量约 1250 克，其中只有几克的钙存在于细胞内外液中。细胞内胞浆钙离子浓度约为 $0.1\mu\text{mol/L}$ ，细胞外液钙离子浓度为 $1\sim 3\text{mmol/L}$ 。其中血浆钙离子浓度为 2.5mmol/L ，这是靠进出骨贮备的钙移动来控制，甲状旁腺在调节中起重要作用。血浆钙离子浓度与骨骼代谢和神经肌肉兴奋性有关，而细胞内胞浆钙离子浓度低是细胞正常活动所必需的。

1. 维持胞浆低钙的机制 近年来的研究表明，钙在所有细胞的运动、分泌、代谢和分化等过程中起信使作用。细胞内外钙相差一万倍，使钙具有很强的电化学力，当细胞受到刺激时，细胞质膜对钙的通透性发生微小的变化都会使胞浆钙产生明显的波动。应指出细胞钙总含量可以达到或超过 1mmol/kg ，主要差别是细胞外总钙中一半为离子，而细胞内钙离子仅为细胞总钙的 0.1% 或更低。维持胞浆低钙的机制包括细胞膜对钙的低通透性；钙与特殊的配基形成可逆性复

合物；钙泵逆电化学梯度差将钙主动转运到细胞外；通过细胞器内膜的钙泵和钠钙交换也可使胞浆钙贮存到细胞器内。

2. 钙结合蛋白与钙调蛋白 钙在细胞内有三个贮池：即与膜蛋白或非膜蛋白结合、内质网或肌浆网、线粒体。目前已发现上百种钙结合蛋白，其中具有生理活性者被列入钙调蛋白。1986年提出钙调蛋白的定义为与疏水亲和基质或与细胞成分之间结合而表现钙依赖性的生物蛋白。可分为溶解的（非膜性）和嵌入膜的两类蛋白质，二者皆可调节和转运钙。

1965年发现第一个钙调蛋白是肌钙蛋白C，仅见于高等动物的骨骼肌和心肌，主要作用是在钙和镁存在下启动横纹肌的收缩。第二个钙调蛋白是1978年定名的钙调素，为单链多肽，广泛存在于各组织器官中。它与钙有高亲和力，每个分子有4个钙结合位点，以特殊的顺序结合钙，每次结合都引起它本身构型的改变，不同的酶可以识别不同的构型，这样钙调素就把不同的钙的定量信息以不同的反应表现出来。当钙下降时，复合体脱节，钙调素失活。目前已知有十几种依赖于钙调素的酶。

3. 钙是调节细胞功能的信使 尽管各种不同类型细胞通过刺激—反应偶联完成各自特殊功能，但作为信使的钙总是参与的。它既是一活跃的信使又是一协同信使，即与其他细胞内信使协同调节细胞功能。但它是一种威胁性信使，大量钙进入细胞内可对细胞产生一系列危害：激活某些ATP酶，导致细胞高能磷酸盐水解，释出大量氢离子，使细胞内pH值下降；也可激活蛋白酶及磷脂酶，使细胞质膜上的蛋白及磷脂成分被水解，质膜完整性遭到破坏，膜外物质进入膜内；进入细胞内的大量钙聚积在线粒体，干扰了线粒体产生高能磷酸盐的正常功能，造成细胞能量缺乏。

4. 钙跨膜转运 典型的细胞质膜含有三个跨膜转运系统：钙通道、钠钙交换和特异的 ATP 酶（钙泵）。这些转运系统具有不同的动力学特性，以保持胞浆钙的平衡和满足细胞功能的需要。

(1) 钙通道 1958 年首先在小龙虾的肌纤维膜上发现特异的钙通道。可兴奋组织和非兴奋细胞皆存在钙通道，每个通道每秒允许通过约 3×10^6 个钙离子，在不同的可兴奋组织钙通道的密度不同。钙通道属于电压门控性离子通道，但与钠通道不同，它通常受激素和递质调控。由于不同的细胞膜钙通道的特性不同，激活速率不同，提示钙通道可能是一个族，存在若干类型，其分子结构略有不同。钙通道可能是糖蛋白或外侧糖基化的蛋白，由三个亚单位组成。钙通道的激活是指它的开放，膜去极化可激活钙通道。许多内源或外源物质通过多种途径，特别是改变开放的机率调节细胞钙水平。任何一种钙通道阻断剂都可能结合到通道大分子的不同部位而干扰钙的跨膜运动。

神经细胞的 L 型与 N 型钙通道参与递质的释放和树突峰电位的形成，而 T 型钙通道可能与神经节律放电的阈值有关。L、N、T 三型钙通道对钙拮抗剂的反应性亦不相同。心肌细胞的钙通道为 L 型，还发现一种与 T 型相似的钙通道，但在心肌膜上不存在 N 型通道。血管平滑肌钙通道有两种：电位敏感性钙通道和受体活化钙通道。血小板不存在电位敏感性钙通道。

(2) 钠钙交换体 钠钙交换体是催化钠离子从膜的一侧转运到另一侧，以交换钙离子的相反方向的运动，不直接利用 ATP。膜内外钠梯度是钙离子内流的必要条件。钠钙交换是产电的，一般认为三个钠离子交换一个钙离子。一般推论，

在动作电位的平台相,钙离子内流包括两个成分,经钙通道内流和经钠钙交换内流。钠钙交换转运 Ca^{2+} 的速率高,约为钙泵的几十倍,钙大于 $2\mu\text{mol/L}$ 时,钠钙交换机制转运了大部分的钙。当钙小于 $1\mu\text{mol/L}$ 时,钙泵担负了绝大部分钙离子的转运。目前尚未发现特异的抑制钠钙交换的因子和抑制剂。

(3) 钙泵 钙泵为特异的钙镁 ATP 酶,是位于细胞膜的跨膜蛋白,在体内以二聚体形式存在,其活化需钙、镁、ATP。钙镁 ATP 酶有低亲和力的 A 状态 ($10\sim 300\mu\text{mol/L}$ Ca^{2+} 使之激活) 和高亲和力的 B 状态 ($0.1\sim 10\mu\text{mol/L}$ Ca^{2+} 使之激活)。在激活剂作用下细胞内钙增高,钙泵构型发生变化,从 A 状态转向 B 状态,与钙离子结合、水解 ATP,酶磷酸化,从而将钙离子转运到细胞外。钙泵对一价离子无转运作用,二价离子中仅转运钙离子和锶离子。

(4) 钙调素对钙泵的调节 钙调素使酶由 A 状态转向 B 状态,从而增强钙泵对钙离子的转运,主要表现为增加最大反应速度和增加钙泵对钙离子的敏感性。钙泵的激活速率也与细胞内钙有关,低钙情况下钙泵的激活明显延缓,当钙升高时促使钙调素有效地调节钙泵,从而维持细胞内低钙水平。钙离子与酶结合才使之具有磷酸酶的活性,但钙大于 $30\mu\text{mol/L}$ 则对酶有抑制作用。钙调素增强此抑制作用,而 ATP 保护酶免受钙的抑制。镁对酶的调节作用与酶的活性状态有关,即镁使活化状态的酶与钙亲和力降低,对处于钙抑制状态的酶,镁拮抗钙的抑制作用。

5. 钙在细胞器的蓄积 肌浆网和内质网皆积蓄钙,是通过特异的 ATP 酶,肌浆网含有丰富的 ATP 酶,而内质网含量较少。平均每水解 1 个 ATP 使 2 个钙离子集聚。肌醇磷脂分解产物三磷酸肌醇与内质网膜受体结合,使钙释放到胞