

医学生物化学 研究进展

(第三集)

主 编

杨同书 侯立中 颜炜群

东北师范大学出版社

医学生物化学研究进展

(第三集)

主编：杨同书 侯立中 颜炜群

东北师范大学出版社

内 容 提 要

本书是应用现代生物化学和分子生物学技术、理论研究疾病发生发展规律的科研工作总结。反映了作者们关于心脏疾病、骨软骨疾病、神经疾病等生物化学和医学生物工程等领域的研究进展，并联系国内外有关科技信息，做出了全面阐述。

本书内容包括五部分 36 篇文章。第一部分介绍医学生物学领域的几个前沿问题（新细胞学、细胞死亡、分子医学和医学生物工程），对于初学者掌握这一领域全局，是一个入门向导。后四部分（心脏疾病生化、骨软骨疾病生化、其他疾病生化和医学生物工程）都是医学的热点问题，集中反映了作者们多年来科研工作的研究轨迹和成果，对于医学研究人员是一本有很好参考价值的专门著作。

本书适合医学生物学界的进修生、研究生和医、教、研人员参考。

(吉) 新登字 12 号

医学生物化学研究进展

YIXUE SHENGWUHUAXUE YANJUI JIZHAN

(第三集)

主编 杨同书 候立中 颜炜群

责任编辑：贾国祥 封面设计：李冰彬 责任校对：苏晓军

东北师范大学出版社出版 吉林省新华书店发行

(长春市人民大街 138 号) 东北师范大学出版社激光照排中心制版

(邮政编码：130024) 长春市人民印刷材料厂印刷

开本：787×1092 毫米 1/16 1998 年 5 月第 1 版

印张：21.5 1998 年 5 月第 7 次印刷

字数：420 千 印数：0 001—1 000 册

ISBN 7-5602-2160-2/Q·31 定价：25.00 元

作者及工作单位(按书中出现次序排列)

杨同书	白求恩医科大学应用基础医学研究所生物化学研究室
侯立中	白求恩医科大学应用基础医学研究所生物化学研究室
颜炜群	白求恩医科大学应用基础医学研究所生物化学研究室
王凡	白求恩医科大学应用基础医学研究所病理研究室
朱育惠	白求恩医科大学应用基础医学研究所生物化学研究室
李绍巍	白求恩医科大学应用基础医学研究所生物化学研究室
杨杰	卫生部北京中日友好医院临床医学研究所
李芳生	辽宁省基础医学研究所生物化学研究室
李光秋	白求恩医科大学应用基础医学研究所生物化学研究室
欧阳一冰	白求恩医科大学应用基础医学研究所生物化学研究室
代工禾	白求恩医科大学应用基础医学研究所生物化学研究室
白秀起	白求恩医科大学应用基础医学研究所生物化学研究室
朱平	中国人民解放军农牧大学兽医研究所细菌研究室
赵建钢	卫生部中国康复中心中心实验室
李荣文	中国人民解放军农牧大学营养卫生教研室
李广生	白求恩医科大学应用基础医学研究所病理研究室
安汝国	白求恩医科大学应用基础医学研究所分析生化研究室
李才	白求恩医科大学应用基础医学研究所病理研究室
罗贵民	吉林大学酶工程国家重点实验室
冯雁	吉林大学酶工程国家重点实验室
袁椿海	白求恩医科大学应用基础医学研究所生物化学研究室
程云育	四川省防疫站
李广元	西安医科大学老年病研究所生物化学研究室
赵铁力	原中共中央防治地方病领导小组办公室
周秋丽	白求恩医科大学应用基础医学研究所生物化学研究室
刘颖	白求恩医科大学应用基础医学研究所生物化学研究室
夏兆奇	白求恩医科大学应用基础医学研究所生物化学研究室
刘铎	航天部中心医院
常淑芳	白求恩医科大学应用基础医学研究所生物化学研究室
杨春伟	白求恩医科大学应用基础医学研究所生物化学研究室
佟明华	白求恩医科大学应用基础医学研究所生物化学研究室
宇莉	白求恩医科大学应用基础医学研究所生物化学研究室
余涛	吉林农业大学兽医系生物化学教研室

车玉洁	卫生部长春生物制品研究所生物化学研究室
全爱顺	卫生部长春生物制品研究所生物化学研究室
曲绪华	卫生部长春生物制品研究所生物化学研究室
林秀武	白求恩医科大学预防医学院环境毒理教研室
李艳华	白求恩医科大学预防医学院环境毒理教研室
牟 颖	白求恩医科大学预防医学院环境毒理教研室
李修义	白求恩医科大学预防医学院放射生物教研室
刘晋宇	白求恩医科大学应用基础医学研究所生物化学研究室
张学忠	吉林大学酶工程国家重点实验室
张 今	吉林大学酶工程国家重点实验室
曹淑桂	吉林大学酶工程国家重点实验室
刘 仔	中国人民解放军农牧大学细菌研究室
佟祥山	吉林大学酶工程国家重点实验室
马 林	吉林大学酶工程国家重点实验室
丁 兰	吉林大学酶工程国家重点实验室
朱振奇	吉林大学酶工程国家重点实验室
孙启安	吉林大学酶工程国家重点实验室
沈家骢	吉林大学光谱学开放实验室
高 贵	吉林大学酶工程国家重点实验室
邢 晖	吉林大学酶工程国家重点实验室
陈思耕	吉林大学酶工程国家重点实验室
高姝娟	吉林大学酶工程国家重点实验室
李丹彤	大连市水产学院
申 鸣	白求恩医科大学第一临床学院消化内科
宋国培	白求恩医科大学第一临床学院消化内科
刘多三	白求恩医科大学第一临床学院神经内科

(以上为供稿时工作单位)

前　　言

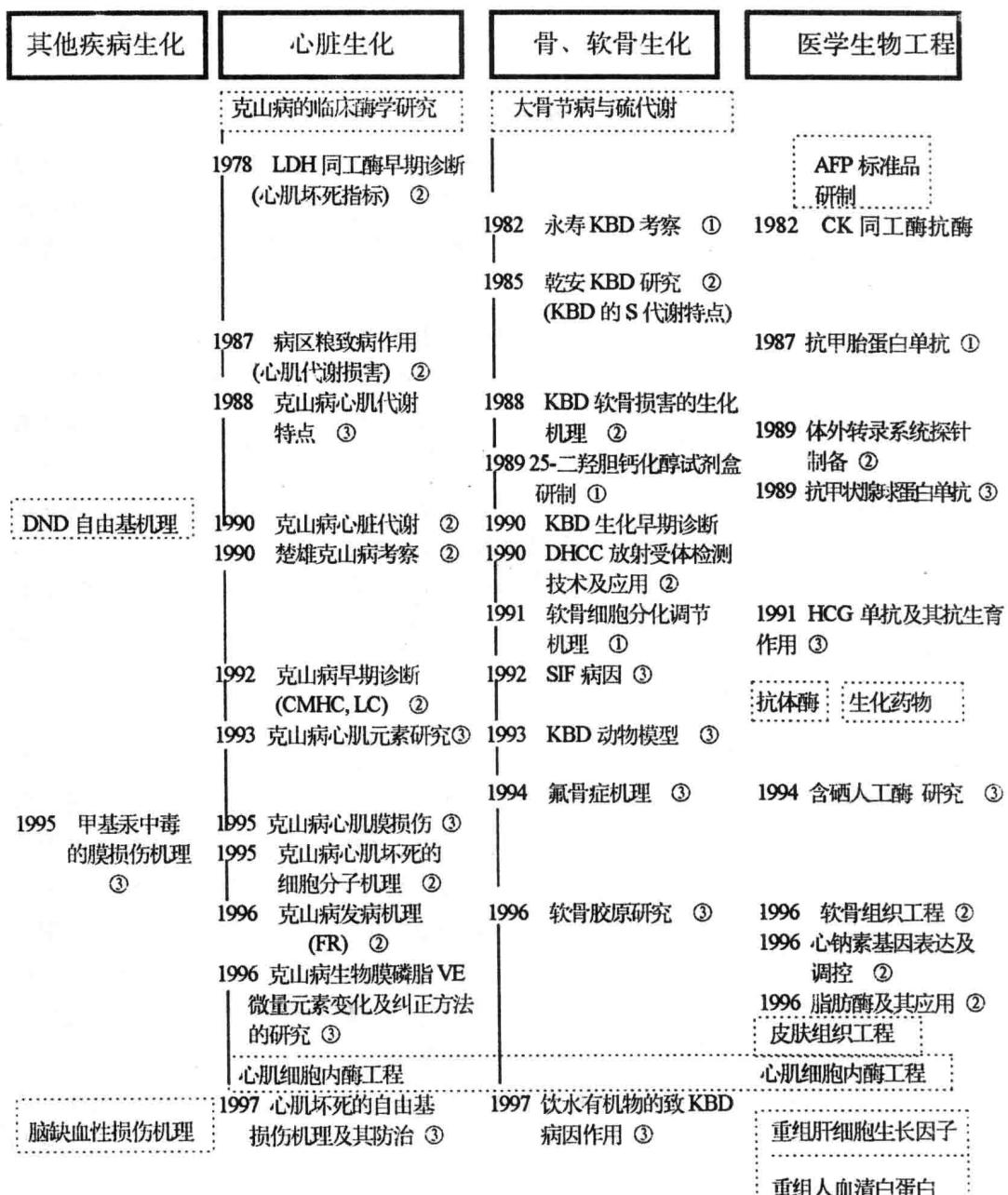
白求恩医科大学应用基础医学研究所(地方病研究所)生物化学学科点自1958年建立以来，已有四十年历史。在历届学术带头人的领导下，该学科的科学的研究和人才培养等方面取得了显著进展。现在已经发展成为我国医学生物化学的科学的研究和高层次人才培养(硕士、博士、博士后)的重要基地之一。

这个学科点在学术上，紧密结合中国的医学实际，应用生物化学、分子生物学、细胞生物学等理论和技术开展医学生化研究，致力于我国分子医学的发展。历史上，曾围绕克山病开展心脏生化研究，继而同时研究大骨节病、氟骨症、骨关节炎等骨、软骨疾病的生物化学以及神经生物化学等。1985~1990年以后，随着生物工程的兴起和杨同书教授受命兼职吉林大学酶工程国家重点实验室工作，又开展了细胞工程、组织工程和酶工程等研究，不断拓宽研究范围。迄今，该学科点已经形成了心脏生化、骨软骨生化、其他生化和医学生物工程四个研究方向。为发展我国医学生物化学事业，做出了应有的贡献(见附图)。

1. 这个学科点自六十年代以来相继开创了我国心脏生化研究和软骨生物化学研究。1984年曾出版了我国第一部“心脏生化研究进展”专著和“大骨节病、克山病的生物化学学术讨论会论文集”(即“医学生物化学研究进展”的第一集和第二集)。通过研究克山病和心肌病的心肌代谢规律，发现克山病心脏有心肌线粒体呼吸功能和心肌收缩蛋白质等代谢的明显改变，为确立克山病是一种以心肌线粒体损害为主要特征的原发性代谢性心肌病的本质认识，奠定了生物化学基础。进而从细胞分子水平阐明了克山病、心肌病和心脏病的心肌坏死发生发展规律，并且为克山病高达30%以上病死率解开了生物化学之谜。克山病是世界上最多的和研究得最为透彻的人体心肌病。因此，这些研究进展无疑对于世界心肌病和心脏病的研究及防治都做出应有的贡献。

2. 关于骨、软骨疾病生化研究：在大骨节病研究中，与全国各兄弟单位共同进行了“永寿大骨节病综合科学考察”。首次冲破了骨关节病的生

附图： 本学科点的研究方向和已取得的科研成果



- 注： 1 表示已形成的横向研究网络
 2 表示尚未获奖项目；其它为获奖项目及获奖年度
 3. ①、②、③ 分别为部(省)级一、二、三等奖

化禁区(长期以来，人们一直认为骨组织代谢率极低，不敢问津这一研究领域)，迎来了我国以软骨代谢研究为中心的骨、软骨生化研究新时期。发现了大骨节病人软骨基质蛋白多糖分子等代谢障碍是大骨节病软骨损害的重要代谢基础。另外，还揭示氟骨症有明显的胶原分子结构变化。

3. 关于软骨组织的增殖、分化调节机制的研究：在实验室条件下，首次实现了由分离的软骨细胞培养出具有天然软骨组织代谢功能和结构的人工骺板软骨组织。打破了历史上只能由细胞培养出细胞，而不能培养成组织的传统观念，取得了细胞生物学的突破性进展。同时还为开辟我国组织工程新技术研究奠定了实验室基础。

4. 在酶工程研究中，紧紧抓住研制抗体酶这一酶学新问题，充分发挥长春地区各兄弟单位的学科互补优势，组织了联合攻关。在短短的五年中预期地研制出含卟啉辅基抗体酶和谷胱甘肽过氧化物酶抗体酶等我国第一批抗体酶。其中谷胱甘肽过氧化物酶抗体酶还是世界上第一个含硒抗体酶，其生物活性已经达到和超过了天然酶活性水平。在应用抗体酶对于心肌线粒体自由基损伤防治研究中，提出了细胞内酶工程的新理论，为抗体酶的应用开拓了新方向。

由于以上这些科研工作成绩，自 1978 年我国设立科学技术奖励制度以来，这个学科点曾获国家教委、卫生部和省级科技进步奖 32 项，在国内外学术刊物发表科学论文 543 篇。这个学科点的同志们曾因此而多次受到各级政府和国内外学术界表彰，赢得了多项荣誉。在学术上，这个学科点在心脏生化、骨软骨生化和医学生物工程的某些研究领域分别取得了国内领先和在国际同行中享有盛誉的成绩。

在迎来这个学科点建立 40 周年和研究室学术带头人杨同书教授 70 寿辰之际，研究室同志们都将这些工作内容进行了系统总结，并将其部分内容印行出版“医学生物化学研究进展”第三集。总结是个好办法，它能帮助人们回顾过去，展望未来，总结经验，找出不足；总结可以更加准确地认识自我和准确地认识客观事物，实现科学的真实价值，从而坚定了人们为科学献身的信心。

目前，我国科学家们的工作条件虽然还不尽人意，但是中国人的智慧

和献身精神并不差。因此，从总体来看，通过努力是完全可以有所作为的。在这 20 世纪即将结束、21 世纪就要到来的时候，一个以分子医学为中心的新医学正在兴起，在这一革命性的发展中，我们应当站在世界科学前沿的高度，紧密结合中国实际，为发展我国的医学生物化学事业做出应有的贡献。

在本书出版之际，谨向热情献身于这些医学生物化学研究事业的同事们、同学们和朋友们致以崇高的敬意！向支持和领导这些科研工作的有关机构、单位和领导们致以诚挚的谢意！

编者识于长春·白求恩医科大学

1997 年 10 月

目 录

前 言

第一部分 医学生物学领域中的几个前沿问题

1 新的细胞学(细胞生物学)的进展	5
2 细胞死亡研究的进展	18
3 分子医学	34
4 生物工程学展望	46

第二部分 心脏疾病的生物化学

5 分子心脏病学导论	67
6 细胞及分子心脏病学研究进展	77
7 克山病心肌线粒体的代谢障碍	86
8 克山病(地方性心肌病)心肌坏死的自由基损害机理	104
9 非冠性心肌损害的新陈代谢特征 —— 克山病是一种原发性代谢性心肌病	117
10 心肌坏死的细胞分子机理及防治研究	122
11 克山病新陈代谢偏移的流行病学研究	137

第三部分 骨、软骨疾病的生物化学

12 永寿大骨节病的生物化学研究	149
13 大骨节病的生物化学研究进展	162
14 大骨节病、克山病的生化研究	172
15 氟中毒发生机理的生物化学研究进展	176
16 骨、软骨疾病的基质代谢研究	187
17 软骨细胞分化调节的分子机制研究进展	190
18 从培养软骨细胞再形成生长板样软骨组织	195
19 骨形成蛋白(BMP)的研究及其应用	203

第四部分 其它疾病的生物化学

20	迟发性神经元损伤(DND)发病机理.....	211
21	迟发性神经元损伤模型动物脑海马 CA ₁ 区线粒体 呼吸功能的改变.....	216
22	卡介苗的抗肿瘤作用研究.....	220
23	甲基汞毒害作用的细胞分子机理.....	228
24	生物活性物质研究.....	237

第五部分 医学生物工程

25	酶工程的现状及发展.....	249
26	人工模拟酶的研究.....	258
27	抗体酶的研究的进展.....	264
28	具有谷胱甘肽过氧化物酶活力的催化抗体 的制备及其动力学性质研究.....	268
29	具有 GPX 活性的含硒模拟物 II 及抗体酶 对心肌的保护作用.....	274
30	心肌线粒体的自由基损伤及抗氧化剂的保护作用.....	277
31	辣根过氧化物酶对心肌线粒体过氧化损伤的保护作用.....	281
32	磷脂对自由基损伤的心肌线粒体的保护作用.....	286
33	受损心肌线粒体中细胞色素氧化酶的复活研究.....	291
34	软骨组织工程研究进展.....	296
35	肝细胞生长因子的研究进展.....	303
36	重组人肝细胞生长因子的克隆和表达.....	314

第一部分

医学生物学领域中的几个前沿问题

- 新的细胞学(细胞生物学)的进展
- 细胞死亡研究的进展
- 分子医学
- 生物工程学展望

第一部分 医学生物学领域中的几个前沿问题

内 容 简 介

20世纪后半期，生命科学的发展非常之快，大量科技资料几乎以指数比例与日俱增。为了使读者在较短时间内掌握医学生物学的发展全局，特意从当代医学生物学文献的浩瀚书海之中，选择出以下几个带有关键性的前沿问题，作出综述。

1. “新的细胞学(细胞生物学)的进展”

在本世纪后半期，生物化学和分子生物学发生了划时代的变化。人们对于生命现象已经能够用分子或者原子的相互作用水平加以认识，它反映了新细胞学的分析特征。与此同时，人们也认识到生命现象虽然来源于组成细胞的生命分子和与生命分子相关联的生物化学反应，但是生命并不是这些成千上万基本因素的简单堆积。在一个正常细胞和机体，之所以能够有条不紊地新陈代谢和进行生命活动，还必须有精细的有机组合，它才表现为生命的综合特征。因此，关于细胞生命过程的分析特征和综合特征是互相联系、互相渗透的。两者都是新细胞学必不可少的内涵。正因如此，本文所指的新细胞学一词，有些学者还称之为“分子细胞生物学”。

现代分子生物学和综合生物学正在强力地冲击着生命科学和古典细胞论的观点，对于细胞生命本质的全局了解，则显得尤其重要。

2. “细胞死亡研究进展”

细胞是生物体的基本单位，生命现象的产生和疾病的形成过程，包含着许多分子变化和复杂的代谢过程，这些过程在细胞水平上得到整合之后，生命现象和疾病才得以发生的。正因如此，细胞死亡一直是医学中的关键问题。

很早以来，人们就提出程序性细胞死亡(PCD)问题，1972年Kerr等又提出“细胞凋亡”概念，它们都指出了生理性细胞死亡的重要意义。随着人们关于细胞死亡本质认识的深入，它们扩大了人们的生死观的思维空间。与此同时，关于疾病的认识也不断发生变化。历史上，人们一直认为肿瘤是一种由于细胞增殖失控所造成的疾病。最近研究表明，一些人类肿瘤的细胞增殖率并不比正常细胞高，而其生理性细胞凋亡的能力却严重受阻，从而使肿瘤细胞呈无限制性增加。与此相反，在严重威胁人类健康的心脑神经变质性疾病或爱滋病等受损靶细胞的丧失都与细胞凋亡的增加有密切联系。从这些例子可以看出，随着细胞死亡机制的深入了解，人们关于疾病的观念正在经历一场重大变革。它强烈地冲击着传统的疾病概念，推动着医学科学的全面发展。

细胞死亡研究进展，不仅揭示出细胞的死亡规律，还为拯救细胞死亡和机体的死亡带来新的启示。于是，一个针对细胞死亡机制的防治疾病新策略正在形成和发展。它对于医疗实践已经产生了明显和深远影响。我们深信，这个既古老而又取得

澎湃发展的医学生物学研究热点——细胞死亡，必将在医学生物学发展中创造出新的奇迹。

3. “分子医学”

医学发展的历史，不断地受自然科学，尤其是生命科学的发展所左右。与此同时，医学也不断向生命科学提出新的挑战。在历史上，两者总是互相促进、相辅相承。近年来，随着生物化学与分子生物学的发展，人们对于生命本质的认识不断深入。与此同时，一个以生物化学与分子生物学为背景的新医学，即分子医学应运而生。

分子医学一文，首先列出了最近 20 年，即 1977-1996 年间诺贝尔医学及生理学奖得主及其主要研究内容。这些内容直接与生物化学和分子生物学有关，已占据了获奖项目总数的近 $2/3$ ，充分反映了生物化学与分子生物学在当代医学生物学发展中的带动作用。同时，也反映了当代分子医学发展的必然趋势。

分子医学的发展，已使医学界的一些重大疑难病症的研究取得重要进展，如肿瘤、动脉粥样硬化、老年性痴呆的代谢紊乱，Prusiner 最近更证明 Prion 蛋白是疯牛病和人类海绵状脑病的直接病原分子。所有这些都似乎说明一切疾病都应当有其相应生化分子或新陈代谢紊乱基础。人们已经能够在分子水平上认识疾病的本质。这些分子医学理论的进展，为人们从分子水平上设计更有成效的新药物，为疾病诊断、治疗和预防指出了新方向。

当然，分子医学的兴起是在传统医学和细胞病理学的基础上发展起来的。前者是后者的深入发展，而后者又是前者的坚实基础，两者相互依赖，才能共同发展。

4. “生物工程学展望”

生物工程是生命科学与技术工程学相结合的产物。因此，世界各国对于生物工程都给予高度重视和投入。

以基因重组和细胞融合等生物技术为核心的医药生物工程，是现代生物工程研究和开发中最为活跃的领域。在一些工业发达国家，医药生物工程产业的产值已占整个生物工程产业产值的 60% 以上。医药生物工程已是生物工程产业的核心。

医药生物工程产业在不断创新。从蛋白质、多肽类药物开始，目前，已能针对疾病受损靶器官、靶反应乃至靶分子而设计新药物。随着“人类基因组研究计划”的进展，一个新兴的 DNA 产业已经进入医药市场。细胞工程、组织工程和发育工程也是医学生物工程的重要组成部分。1997 年，Wilmut 等生物学家关于克隆动物的成功，给这一领域带来了巨大的推动力。人们预测，如果把这项技术应用于人类器官组织的生产，在不久的将来，临幊上将迎来一个以更换组织器官构件为治疗手段的新时代。

生物工程是生命科学、生物技术发展的产物。生物工程对于人类健康和生物相关产业的发展具有极大诱惑力，已经应用于医药卫生、农林牧鱼、轻工、食品、能源、化工和环保等各个领域，并取得了明显的经济效益和社会效益。预期它对人类健康和国民经济的发展将带来更大的益处。

1

新的细胞学(细胞生物学)的进展

杨同书

一、新的细胞学的产生

I. 从生物化学看生物学革命

研究工作中的方法学改进，常常会引起概念产生根本性变革。化学、物理学技术的进展，使人们有可能了解生物界更复杂现象。

18世纪末和19世纪，生物学家以描述生物的形态、生物体的生活方式为主要工作内容，这是生物科学发展中不可缺少的历史阶段。

19世纪末和20世纪初，在生物界发现许多种有机物，尤其是蛋白质、维生素、激素和酶类等重要有机物，创立了生物科学的分析生物化学。继而建立起生物体的催化理论，发现生物体的许多种化学反应都与特异催化剂—酶的直接参与有关。

在20世纪20年代~40年代，已经罗列了上千种生物化学反应，在大量分析结果的基础上，逐渐地形成了有关中间代谢的系统理论。现在，人们已经有了一幅相当详细的中间代谢图。从而，使“新陈代谢是生命的基础”这一哲学概念，向前推动了一大步。但是，如何直接证明生命的本质，那还是很晚以后的事情。

恩格斯在19世纪末，根据当时的生物科学发展，从自然辩证法提出“生命是蛋白体的存在形式”的哲学论断，这一论断，直到我国科学家第一个人工合成胰岛素—有生命活性的蛋白质以后，才被证实。

大约在半世纪以前，生物学家就提出生命现象都是物质和物质之间的力的反映。但是，直到1953年以前，缺少直接证据，也只能是一个概念而已。

同样，遗传和基因的概念，也是很早就提出来的。但是，围绕着遗传基因是否存在？在40年代末和50年代初曾经展开了激烈的争论。至于基因是怎样从亲代传给子代的呢？也就是说，生物体是怎样准确地复制自己呢？则是直到Watson-Crick(1953)的DNA双股螺旋结构问世以后，才打开了这个秘密。初步论证了DNA双股螺旋结构的嘌呤和嘧啶碱基对之间的物质间力是保证生物体自身复制的重要基础。

从此以后，现代生物学发生了划时代的变化，对于生命现象已经能够用分子或者原子的相互作用水平加以认识，开创了一个“分子生物学”的新时期。20年来已经取得了很大进展。因此，从生物科学的历史看来，分子生物学的出现，无疑地代表了生物学的一个新的历史时期，并且大大地推动了新的生物学革命。

II. 新的细胞学—细胞生物学

细胞学本来是一门形态学。但是，近年来，随同化学、物理学技术的引入，使这个领域的内涵不断扩大，功能学和形态学的研究逐渐混淆一起，相互渗透，已经形成了一个新的细胞学概念，也称为细胞生物学。

概括来说：新细胞学是指“研究细胞的构造和功能的科学”。也可以说是研究细胞生命现象本质的科学。它具有以下几个特点：

1. 研究对象

新细胞学的研究对象是细胞，另外也包括与细胞有关的一些问题。它包括从细菌细胞直到高级动物细胞，病毒虽然不是细胞，但是病毒和细胞之间的相互作用属于细胞生物学的研究对象。此外，细胞之间的相互作用、免疫现象、激素作用、遗传作用、遗传和发生等现象，因为它们都是以细胞功能为基础的，也被列入新细胞学的研究对象。这一点，它和古典的细胞学不同，古典细胞学是专门以细胞为研究对象。

2. 细胞学的分析特征

新细胞学将现代物理学和化学的方法，现代已有的计量、放大和计算技术尽量用于研究生命现象。它的重点在于细胞内的微细结构和构成生命基础的那些高分子物质，如蛋白质、核酸、酶，或者它们的聚合物。也就是从分子水平研究细胞的生命过程，表现为新细胞学的分子性格。

分析方法就是辩证的方法。它能帮助人们深入地认识细胞和生命和本质，这是新细胞学的一个重要特点。

新细胞学与魏尔啸的细胞生物学不同，它不是细胞水平的生物学，而是建立在分子水平基础上的有关细胞的一门科学。要注意不要把新细胞学与细胞水平的生物学等同起来。

3. 新的细胞学的综合特征

在研究方法上，新细胞学的研究是综合性的。它包括形态学、生化学、生理学以及组织化学、细胞化学和电子显微镜下的形态学等许多方面的研究。

新细胞学的综合性特征，不仅表现在方法学上，还反映在对于细胞生命本质的认识上。它是通过多方面的研究结果，对于细胞生命本质进行综合性的理解和阐述。因而它是在分析观察基础上，还更多地注意生命的综合特征。在一个正常细胞，之所以能够有条不紊地新陈代谢和进行生命活动，是具有严密和精细的组织性和综合性格的。细胞功能和结构形态的辩证统一关系是新细胞学综合特征的一个重要表现。

总之，对于细胞生命过程的分子水平的分析观点和功能结构辩证统一的综合观点是互相联系、互相渗透的。两者都是认识生命的重要手段，又都是新细胞学必不可少的。