

图书在版编目(CIP)数据

生理学/王烈成,梅仁彪,王玉良主编. —北京:中国协和医科大学出版社,2013. 1
二十一世纪创新立体化医学教材

ISBN 978-7-81136-794-2

I. ①生… II. ①王… ②梅… ③王… III. ①人体生理学—医学院校—教材
IV. ①R33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 003999 号

**二十一世纪创新立体化医学教材
生理学**

主 编 王烈成 梅仁彪 王玉良

责任编辑 邓明俊

出版发行 中国协和医科大学出版社

社 址 北京东单三条 9 号

网 址 www.pumcp.com

印 刷 成都市海翔印务有限公司

开 本 1/16 787×1092

印 张 26

字 数 600 千字

版 次 2014 年 8 月第 2 版

印 次 2014 年 8 月第 1 次

书 号 ISBN 978-7-81136-794-2/R·794

定 价 54.00 元

目 录

第一章 绪论	1
第一节 生理学的研究水平和研究方法	1
第二节 生命活动的基本特征	3
第三节 机体的内环境与稳态	5
第四节 生理功能的调节及其控制系统	6
第二章 细胞的生理功能	11
第一节 细胞膜的物质转运功能	11
第二节 细胞膜电位和细胞的兴奋功能	21
第三节 细胞的信号转导功能	31
第四节 肌细胞的收缩功能	36
第三章 血液	49
第一节 血液的组成与理化特性	49
第二节 血细胞生理	51
第三节 生理性止血	59
第四节 血型 and 输血原则	65
第四章 血液循环	70
第一节 心脏的生物电活动和心肌的生理特性	70
第二节 心脏的泵血功能	87
第三节 血管生理	99
第四节 心血管活动的调节	118
第五节 器官循环	133
第五章 呼吸	140
第一节 肺通气	141
第二节 肺换气和组织换气	149
第三节 气体在血液中的运输	152
第四节 呼吸运动的调节	158
第六章 消化和吸收	165
第一节 概述	165
第二节 口腔内消化	170
第三节 胃内消化	172
第四节 小肠内消化	179
第五节 大肠内消化	184

第六节 吸收	186
第七章 能量代谢与体温	191
第一节 能量代谢	191
第二节 体温及其调节	203
第八章 尿的生成与排出	217
第一节 肾的功能解剖和肾血流量	218
第二节 肾小球的滤过功能	223
第三节 肾小管和集合管的物质转运功能	227
第四节 尿液的浓缩与稀释	237
第五节 尿生成的调节	243
第六节 清除率	248
第七节 尿的排放	250
第九章 感觉器官的功能	254
第一节 感受器及其一般生理特性	254
第二节 眼的视觉功能	257
第三节 耳的听觉功能	272
第四节 前庭器官的平衡感觉功能	280
第五节 嗅觉和味觉	285
第十章 神经系统	288
第一节 神经系统功能活动的基本原理	288
第二节 神经系统的感觉分析功能	307
第三节 神经系统对姿势和运动的调节	315
第四节 神经系统对内脏活动、本能行为和情绪的调节	327
第五节 脑电活动与觉醒、睡眠	333
第六节 脑的高级功能	338
第七节 神经、内分泌和免疫系统的相互关系	342
第十一章 内分泌	346
第一节 概述	346
第二节 下丘脑与垂体内分泌	356
第三节 甲状腺内分泌	364
第四节 钙磷代谢的内分泌调节	373
第五节 肾上腺内分泌	376
第六节 胰岛内分泌	382
第七节 其他器官和组织分泌的激素	387
第十二章 生殖	391
第一节 男性生殖	391
第二节 女性生殖	395
第三节 妊娠	401
参考文献	405

第一章 绪论

学习目标:

掌握 内环境和稳态的概念；人体功能调节的三种方式及特点；负反馈、正反馈的概念及原理。

熟悉 生命活动的基本特征、前馈控制系统。

了解 人体生理学的任务、研究内容、研究水平和研究方法。

生理学 (physiology) 是生物科学中的一个分支, 是研究生物体及其各组成部分正常功能活动规律的一门科学。生物体 (organism) 是自然界中有生命的物体的总称, 包括一切动物、植物和微生物。生物体的功能就是整个生物及其各组成部分所表现的各种生命现象或生理作用。大量的研究证明, 生命活动是有规律的, 其中有些规律符合物理学和化学的一般原理, 如气体在肺部和组织的扩散原理; 有些规律则是生命活动所特有的, 如神经和体液的调节等。人体生理学 (human physiology) 是研究人体各系统、器官和细胞的正常活动过程, 特别是各器官、细胞功能活动的机制, 不同细胞、器官、系统间的相互联系和相互作用, 阐明人体作为一个整体, 在复杂多变的环境中各部分的功能活动是如何通过相互协调、相互制约而维持正常的生命活动过程。

生理学的发展与医学的发展是密切联系的。人们在医疗实践和对人体的观察中积累了许多人体生理功能的知识, 并通过对于人体和动物的实验研究, 进一步探索这些生理功能的内在联系及作用机制, 逐渐发展成关于人和动物机体功能的系统性理论科学。医学中关于疾病问题的理论研究是以人体生理学的基本理论为基础的; 同时, 通过医学实践检验生理学理论是否正确, 并不断以新的内容和新的问题丰富生理学理论和推动生理学研究。在现代医学课程体系中, 人体生理学是一门重要的基础医学理论课程, 它以人体解剖学、组织学为基础, 同时又是药理学、病理学等后续课程和临床各课程的基础, 起着承前启后的作用。

第一节 生理学的研究水平和研究方法

一、生理学的研究水平

细胞 (cell) 是组成人体结构和功能的基本单位, 由不同的组织和细胞构成人体的器官和系统。因此要了解正常人体的生理功能, 需要从以下三个不同水平进行研究。

（一）细胞和分子水平的研究

各器官的功能都是由构成该器官的各个细胞特性决定的。例如，心肌细胞的收缩和传导特性，保证心肌不会发生强直性收缩以及心房和心室不会同时发生收缩。细胞水平的研究主要是探索细胞内各超微结构及其功能以及细胞内各种生物分子的特殊的物理化学变化过程，如细胞膜的离子跨膜运动与细胞膜电位的关系；肌丝运动与肌肉收缩的关系等。各种细胞的功能特性取决于何种基因表达，而在不同环境条件下，基因的表达又会发生改变。因此，对于细胞功能的研究需要在细胞和生物大分子的水平上进行，这类研究的对象是细胞和它所含的物质分子，可称为细胞和分子水平的研究。

细胞和分子水平上的研究，一般是将被研究的细胞从整体中分离出来，放在适当的环境中培养，在保持良好状态的前提下再进行研究。然而，正常机体内的细胞并非孤立的，它们相互之间存在密切的联系，故孤立的细胞研究所获得的结果并非完全适用于体内的环境。因此，为了更科学地分析细胞在体内的生理功能，可采用器官和系统水平的研究。

（二）器官和系统水平的研究

这方面的研究着重于阐明某器官和（或）系统对于机体的功能作用，即该器官是怎样进行活动的、它的活动受到哪些因素的控制、该系统内各器官如何协调一致等。例如，关于心脏和血管组成的血液循环系统的生理功能研究，需要阐明在心动周期过程中心脏各部分如何协同活动完成心脏射血；对于维持血压以及组织血液供应，需了解血管内血液流动的动力学特征、心血管活动如何调节等规律。这类研究需要对完整的心脏、血管以及包括相关组织构成的血流动力学进行观察，由于它是以器官和（或）系统作为研究对象，故称为器官和系统水平的研究。

器官和系统水平的研究虽已接近于揭示机体生理功能的发生过程，但是人体作为有机的统一体，生理活动并不等于心、肺、肾等器官生理功能的简单总和，而是在各器官、系统生理功能之间体现着彼此相互联系、相互制约的完整而协调的过程，以服从于整体生理功能的需要。

（三）整体水平的研究

生物体内、外环境无时无刻不在发生变化，机体为适应这些变化，不仅单一器官和系统随之发生相应的调节，而且各器官和系统之间在功能上也不断相互协调，从而使机体在不断变化着的环境中维持正常的生命活动。以完整机体为研究对象，研究其体内各器官、系统之间的相互联系和影响，以及完整机体对环境变化的各种反应规律，称为整体水平的研究，如宇航员在进入太空前需进行失重实验，检测在失重条件下身体心、脑、肺、肾、骨骼肌等各项功能运行指标是否适合机体的生理需求。

上述三个水平的研究既有区别又紧密相关。对细胞和分子水平的研究，有助于揭示生命现象的最为本质的基本规律，并对理解其他水平的生理活动过程具有普遍的指导意义。对器官和系统水平的研究，有利于把复杂的整体生命活动过程化整为零地分别进行研究，从而更加准确地把握机体的生命活动规律。对于细胞和分子水平的研究以及器官和系统水平的研究结果最终需要在整体中进行验证，这样才能全面提示人体功能活动及其规律。

二、生理学的研究方法

生理学是一门实验性科学，其知识来自对生命现象的客观观察和实验研究即生理学实验（physiological experiment）。早期的一些人体生理知识多来源于对尸体解剖和动物活体解剖，以及对人体器官功能所作的推测。生理学真正成为一门实验性科学是从17世纪开始的。17世纪初，英国医生 Harvey 首先通过活体动物解剖研究了血液循环，证明心脏是循环系统的中心，首次阐明了血液循环的途径和规律。1628年，Harvey 所著的《心与血的运动》一书出版，是历史上第一部基于实验证据的生理学著作。

（一）观察

观察（observation）是指在不损害人体健康的自然生活条件下，实时观察、记录和分析人体功能活动的客观表现，如测量人体运动前后的呼吸频率和幅度、心率、血压、心电图等变化，这一部分生理学实验为人体实验。随着磁共振等影像技术的进步，可观察的指标逐渐增多，但是由于医学伦理限制其机制研究，因此生理学绝大部分的知识来自于动物实验。

（二）动物实验

动物实验是以动物为研究对象，根据结果获得的快与慢将动物实验分为急性实验（acute experiment）和慢性实验（chronic experiment）。

急性实验是在实验的当时或不久能够观察到实验结果。急性实验又可分为在体实验（*in vivo* experiment）和离体实验（*in vitro* experiment）。在体实验是动物在麻醉状态下，用手术的方法将所要研究的部位暴露出来，以便进行观察和记录，也称活体解剖实验方法，如将家兔麻醉后行颈动脉插管术，记录其动脉血压，观察静脉注射某些药物或电刺激某些神经对血压的影响。离体实验是将要研究的器官、组织或细胞从体内分离出来，置于一个类似于体内的人工环境中，观察和研究其生理功能，如分离蛙的坐骨神经-腓肠肌标本，观察骨骼肌收缩特性。急性动物实验的优点是可以较严格地控制实验条件，排除非观察因素的干扰，直接、细致地研究细胞、器官或系统的生理功能。但是实验所获结果与正常条件下完整机体的生理功能相比，仍可能有差别。

慢性实验是对动物进行一定处理后，保持外界环境尽可能接近于自然状态，以便能在较长时间内连续观察完整、清醒动物的某项（些）生理功能。慢性实验一般在无菌条件下将实验动物所需研究的器官暴露或摘除，破坏某组织或器官，待手术创口愈合后，再观察其暴露器官的某些功能或摘除、破坏某一器官后动物整体功能活动产生的一系列变化。例如将狗麻醉后造成食管漏和胃漏用于研究消化液的分泌，又如破坏某一特定脑区或沉默特定脑区的某一功能基因观察动物的生理功能变化。慢性实验的优点是动物处于清醒状态，可较长时间用于实验，所获实验结果较接近于自然整体状态。与急性实验相比，慢性实验的干扰因素较多，实验条件较难控制。

第二节 生命活动的基本特征

生命活动是指生物体在生命过程中所表现的一切功能活动，如呼吸、血液循环、消化、肌肉运动、排泄和生殖等，以及学习与记忆、语言、思维等脑的高级功能活动。

虽然人体的生命活动是多种多样，但其基本特征是新陈代谢、兴奋性、适应性和生殖。

一、新陈代谢

新陈代谢 (metabolism) 是机体与外界环境之间进行的物质和能量的交换，以及机体内部所实现的物质和能量的转变、转移，以实现自我更新的过程，包括合成代谢和分解代谢两个方面。一方面机体从环境中摄取各种营养物质，经过转化来合成自身成分和储存能量，这个过程称之为合成代谢 (同化作用)；另一方面机体又在不断地把自身衰老的组织结构加以破坏和分解，并将废物排出体外，同时释放能量，这个过程称之为分解代谢 (异化作用)。

新陈代谢是生物体生命活动的最基本特征，机体的一切生命活动都是在新陈代谢的基础上实现的，新陈代谢一旦停止，生命活动也就停止，机体随之死亡。

二、兴奋性

机体生活在一定的环境中，当环境发生变化时，机体能主动对环境变化做出相应性的反应，如手被尖锐物刺痛后会立即产生缩手反应，这种反应是兴奋性的一种表现形式。兴奋性 (excitability) 是指可兴奋组织或细胞对刺激产生反应的能力或特性。随着电生理学研究内容的不断深入，现代生理学将兴奋性定义为组织细胞接受刺激后产生动作电位的能力或特性。对于那些能够产生动作电位的组织或细胞称为可兴奋组织或细胞，如肌肉、腺体、神经组织等。

反应 (reaction) 是指机体对刺激所产生的一切变化。反应有两种表现形式，一种是组织或细胞某种功能活动由相对静止变为活跃、或由弱变强，即表现为兴奋 (excitation)；另一种是组织或细胞某种功能活动由活跃变为相对静止、或由强变弱，即表现为抑制 (inhibition)。兴奋与抑制之间相互联系、相互制约，都是活细胞具有兴奋性的表现。

刺激 (stimulus) 是引起机体反应的内外环境变化的总称。刺激的种类很多，有物理性刺激 (如电、声、光、温度等)、化学性刺激 (如药物、酸、碱等) 和生物性刺激 (如细菌、病毒等)。引起组织细胞发生兴奋的刺激必须在下列参数达到某一临界值：刺激的强度、持续时间及强度-时间变化率。这三项参数对于引起某一组织或细胞的兴奋并不是一个固定值，它们之间存在着相互影响的关系。为了便于比较，通常将刺激持续时间及强度-时间变化率固定不变，则刺激强度的大小作为衡量组织或细胞兴奋性高低的指标。能引起组织或细胞产生兴奋的最小刺激强度，即引起组织或细胞去极化达到某个临界值而引发动作电位的最小刺激强度，称为阈强度 (threshold intensity) 或阈值 (threshold)。阈值低的组织或细胞，易于兴奋，则其兴奋性高；反之，其兴奋性低，说明兴奋性与阈值之间存在着反变关系。凡是刺激强度等于阈值的刺激称为阈刺激 (threshold stimulus)；高于阈值的刺激，称为阈上刺激 (suprathreshold stimulus)；低于阈值的刺激，称为阈下刺激 (subthreshold stimulation)。正常组织或细胞只有在阈刺激及阈上刺激情况下才表现兴奋。

三、适应性

生物体长期生存在某一特定的生活环境中，包括大气、气压、温度、湿度等，在

客观环境的影响下逐渐形成一种与环境相适应的、适合自身生存的反应模式，称为适应（adaptation）。生物体所具有的这种适应环境的能力，称之为适应性（adaptability）。适应分为行为性适应和生理性适应两种。行为性适应常有躯体活动的改变，如在低温环境中机体会出现趋热活动，遇到伤害性刺激时会出现躲避活动。行为性适应在生物界普遍存在，属于本能性行为适应。生理性适应是指身体内部的协调性反应。长期在高原低氧环境中生活的人，血液中红细胞数量和血红蛋白含量比居住在平原地区的人要高，以增强运输氧的能力；又如在强光照射下，瞳孔缩小以减少光线进入眼内，使视网膜免遭损伤；再如，运动员经过长期的力量训练可使肌肉收缩力量和体积增加；长期经过耐力训练的运动员肌肉耐力、心肺功能得到改善等，这些都是人体对环境变化产生适应的结果。

四、生殖

任何生物体的生命都是有限的，必须通过生殖（reproduction）过程进行自我复制和繁殖，使种系得以延续，所以生殖也是生命活动的基本特征之一。生物体生长发育到一定阶段后，能够产生与自己相似的子代个体，这种功能称为生殖或自我复制（self-replication）。正常人体生长发育到成熟阶段，通过两性交配实现男性生殖细胞和女性生殖细胞相结合，形成新的子代个体。但是，由于近几年生物技术的发展，可以通过克隆技术使生命得到复制，传统的生殖理论和观念受到挑战。

第三节 机体的内环境与稳态

一、体液和内环境

机体的体外生存环境称为外环境，包括自然环境和社会环境。有生命活动的生物体内含有大量的液体，机体内的液体统称为体液（body fluid）。成人的体液约占体重的60%，其中约2/3（约占体重的40%）的体液分布在细胞内，称为细胞内液；其余约1/3（约占体重的20%）的体液分布在细胞外，称为细胞外液。根据人体细胞外液分布的部位不同，分别被称作血浆、组织液、淋巴液和脑脊液等。

细胞外液是细胞直接赖以生存的环境，即内环境（internal environment）。细胞外液与细胞内液的成分有很大差别，如各种离子浓度和蛋白质成分等都有不同。这种差别是维持细胞正常形态、功能以及新陈代谢活动的重要基础。然而，细胞外液和细胞内液并非是完全隔绝的，可通过细胞膜进行物质交换，细胞从细胞外液摄取氧气以及其他营养物质，将产生的二氧化碳和其他代谢废物排放到细胞外液，并随血液循环带走。

二、稳态

细胞正常生命活动的维持需要一个相对稳定的环境条件。机体内的细胞绝大多数生活在内环境中，因此内环境中的各种理化因素，包括水、电解质、渗透压、温度和营养成分等，都必须保持在一个适宜的、相对稳定的水平。这种内环境的理化性质保

持相对稳定的状态称为稳态 (homeostasis)，也称自稳态。美国生理学家 Cannon 于 1929 年首次提出稳态的概念。

内环境的稳态并不是一种固定不变的状态，而是处于一种相对的动态平衡状态，表现为内环境的理化性质随机体的功能活动在一定的范围内发生波动，如人体口腔平均温度维持在 $36.7\sim 37.7^{\circ}\text{C}$ ，血浆 pH 值维持在 $7.35\sim 7.45$ 之间等。机体稳态的维持需要全身各系统的共同参与和相互协调来实现，如血液循环给细胞运送营养物质的同时还将代谢废物运送到相应的排泄器官，机体内的营养物质主要通过消化器官摄入，神经和内分泌系统协调各系统间的功能活动等。

随着控制论和其他生命科学的发展，稳态概念现已被扩展。稳态不仅指内环境理化性质的相对稳定，而且扩展至机体体内分子、细胞、器官和系统乃至整体各个水平上的生理活动功能在各种调节机制的作用下保持相对的稳定状态。它对控制论、遗传学（基因的稳态调节）、心理学（情绪稳态等）、病理学、临床医学等多种学科都有重要意义。

内环境的稳态是细胞维持正常生理功能的必要条件，也是机体维持正常生命活动的必要条件。如果内环境稳态失衡将会导致疾病，甚至危及生命，临床治疗疾病的目的就是维持和恢复机体内环境的稳态。维持机体内环境的稳态主要依靠机体内的反馈控制系统。

第四节 生理功能的调节及其控制系统

人体是由多系统、器官、组织和细胞以一定形式组织起来的，并且各组成部分之间相互协调、密切配合，形成一个有序的统一体。机体作为一个整体，通过体内的调节系统和控制系统对体内、外环境变化做出适应性反应，以应对外界环境所发生的改变和维持内环境的稳态。

一、生理功能的调节方式

当机体所处的外界环境发生改变，以及由此导致内环境发生变化时，体内一些器官、组织和细胞的功能活动会相应地发生改变，使机体适应外界环境的变化，并使被扰乱的内环境维持稳定。这种使内环境维持稳定的过程称为生理功能的调节。人体生理功能的调节方式主要有神经调节 (neuro regulation)、体液调节 (humoral regulation) 和自身调节 (auto regulation)。

(一) 神经调节

机体的许多生理功能是通过神经系统的活动来进行调节的，神经系统活动的基本形式是反射 (reflex)。反射是指在中枢神经系统的参与下，机体对内、外环境变化产生的规律性应答，如手被尖锐物刺伤后会立即产生缩手反应，就是通过反射来完成的。反射的结构基础是反射弧 (reflex arc)。反射弧由五个基本成分组成，即感受器、传入神经、神经中枢、传出神经和效应器。感受器能将所感受的各种刺激转变为一定形式的神经电活动，然后通过传入神经纤维传至相应的神经中枢；神经中枢对传入信息进行分析 and 综合，并发出信息（指令），通过传出神经纤维将中枢的指令传达到相应的效

应器，发动或改变效应器官的活动。上述是反射的一个基本过程，在以后的各章节中将会介绍神经系统对某种生理功能的具体调节过程。例如，在生理状态下机体的体温始终保持相对稳定，当某种原因使机体产热多于散热时，体温升高，感受温度变化的温度感觉器可通过有关传导通路把温度信息传达到体温调节中枢，经过中枢整合后，再通过自主神经系统调节皮肤血流量、竖毛肌和汗腺活动等，将多余的热量散发出去；反之，当机体散热量超过产热量时，体温调节中枢通过躯体神经调节骨骼肌的活动如寒战等，以及通过内分泌系统改变机体的代谢率，来增加产热。

反射弧在结构和功能上的完整性对于完成反射活动至关重要，反射弧结构上任何一个环节被阻断，都将使该反射不能进行。一般地说，神经反射的特点是反应发生较快，持续时间相对较短，作用局限而精确。

反射可分为非条件反射和条件反射两大类。非条件反射是先天遗传的，是一种初级神经活动，其反射弧比较固定，多与维持生命的本能活动有关，如婴儿的吸吮反射。条件反射是建立在非条件反射基础上，通过后天学习获得的，是一种高级的神经活动。条件反射是在非条件反射的基础上建立起来。条件反射比非条件反射更具有适应性意义。

（二）体液调节

体液调节是指体内某些细胞合成并分泌的特殊化学物质，借助于体液运输至全身组织细胞或某些特殊的组织细胞，通过作用于组织细胞上相应的受体，对组织细胞的功能活动进行调节。人体内的体液调节主要由内分泌细胞分泌各种激素来实现的。激素（hormone）是由内分泌腺或内分泌细胞分泌的高效能生物活性物质，它是由血液或组织液携带，并在细胞之间传递信息。

腺垂体分泌的生长激素通过血液循环作用于全身组织细胞上的生长激素受体，促进机体的物质代谢和生长发育过程，这种作用方式称为全身性体液调节，也称为远距分泌调节。有些细胞分泌的生物活性物质或代谢产物，如腺苷、组胺、激肽、前列腺素、 H^+ 、 CO 和 CO_2 等，通过组织液扩散至邻近的细胞，调节邻近细胞的功能活动，这种作用方式称为局部性体液调节，也称为旁分泌调节。

人体内有相当一部分内分泌腺或内分泌细胞直接或间接地受神经系统的调节。在这种情况下，体液调节成为神经调节反射弧上传出神经纤维的一个延长部分，这种调节称为神经-体液调节（neurohumoral regulation），如寒冷刺激通过神经系统引起甲状腺激素的分泌，从而使神经与体液因素共同参与机体体温的调节。

体液调节是一种较为原始的调节方式，其特点是作用缓慢、持久，作用范围较广泛。体液调节对机体生命活动的调节和内环境稳态的维持起重要作用。

（三）自身调节

自身调节是指组织、细胞不依赖于神经或体液因素，自身对刺激发生的一种适应性反应。例如，正常心肌细胞的初长度增加可增强心肌细胞的收缩力，进而增加心脏每搏量；肾动脉血压在一定范围内变动时，肾血流量基本保持稳定。一般来说，自身调节的幅度较小，也不十分灵敏。

机体的自身调节、体液调节和神经调节三种方式既有各自特点，又密切联系，它们相互配合、共同协调来维持内环境的稳态，保证机体生理功能活动得以正常进行。

二、机体生理功能的自动控制系统

人体内存在许多不同类型的控制系统，精密地对机体各种活动进行调节，甚至在一个细胞内也存在许多精细复杂的控制系统，调节细胞各种功能活动。按传统学科分工，有关细胞、分子水平上的各种控制系统知识在生物化学、分子生物学和细胞生物学等课程中进行讨论，器官水平和整体水平上的各种控制论则主要在生理学课程中讨论。例如神经系统和体液因素对肌肉活动、心血管、呼吸、泌尿、消化，以及能量代谢等功能活动的调控等。

控制系统主要由控制部分和受控部分组成。控制系统可分为非自动控制系统、反馈控制系统和前馈控制系统。非自动控制系统中的控制部分的活动不受控制部分活动的影响，是一个“开环系统”，在人体内极少见。

(一) 反馈控制系统

反馈控制系统是一种“闭环控制系统”，即由控制部分发出信号（指令），指示受控部分活动，而受控部分活动的信息可被感受器（监测装置）感受，感受器再将受控部分的活动情况作为反馈信号回输到比较器（有稳态值调定点），经比较器比较后，及时改变控制部分的活动，即调整控制部分对受控部分的指令，因而达到对受控部分的精细调控（图 1-1）。由此可见，这种反馈控制系统中的控制部分和受控部分之间形成一个闭环系统，受控部分回输的反馈信号对控制部分的活动可发生不同影响，从而实现受对受控部分活动的调节。若经过反馈调节，受控部分的活动向它原先活动相反的方向发生改变，这种调节方式称为负反馈调节；若经过反馈调节，受控部分活动被进一步加强，这种调节方式称为正反馈调节。

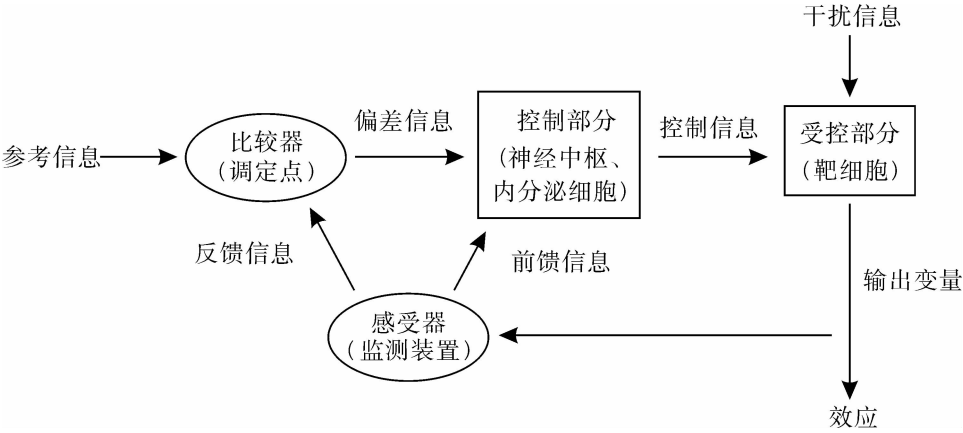


图 1-1 生理功能的自动控制系统示意图

1. 负反馈控制系统 当一个系统的活动处于某种平衡或稳定状态时，若外界或体内某种因素使该系统的受控部分活动减弱或增强，则该系统原先的平衡或稳定状态遭受破坏。由于机体存在有负反馈控制系统，当受控部分的活动减弱时，此信息可通过相应的感受装置反馈给控制部分，控制部分经分析后，发生指令使受控部分的活动增强，从而使原先的平衡状态得以恢复。反之，若受控部分的活动过强，则通过负反馈机制使其活动减弱，其结果也是向原先平衡状态的方向恢复。因此，负反馈控制系统

的作用是使系统的功能活动保持稳定。

在正常生理情况下，体内的控制系统绝大多数是负反馈控制系统，它们对内环境稳态的维持起重要作用。例如，生理情况下，当人体动脉血压由于某种原因高出正常时，分布在主动脉弓和颈动脉窦等部位的压力感受器就能感受到这一变化，将这一信息通过传入神经反馈到心血管中枢，经分析比较后，心血管中枢发出指令调节心脏和血管的活动，使血压回降，从而维持血压的相对稳定。在人体生理活动中有很多这样的例子，在后面的章节中会提及许多负反馈调节的例子。

2. 正反馈控制系统 在正反馈的情况下，控制部分与受控部分是相互促进的，即受控部分活动如果增强，通过感受装置将此信息反馈至控制部分，控制部分经分析后，发出指令使受控部分的活动进一步加强，从而使某一生理过程发挥最大效益或加速完成。与负反馈不同，正反馈不可能维持系统的平衡或稳态，而是失去原先的稳态。在正常人体内，正反馈系统很少。比较典型的正反馈调控有排尿过程、排便过程、分娩过程和血液凝固等。当膀胱内尿液充盈到一定程度时，感受器将此信息通过传入神经传到排尿中枢，排尿中枢经分析后，将指令信息经传出神经传到相应的效应器，引起逼尿肌收缩、内括约肌舒张，尿液进入后尿道；尿液对尿道的刺激可进一步加强排尿中枢的活动，加强排尿反射活动，直至尿液排完为止。再如，当血管某处破裂后，各种凝血因子被相继激活，形成血凝块，使血液凝固，将血管破裂口封住。在病理情况下的恶性循环是通过正反馈调控产生的。例如，在大量失血时，回心血量减少，心脏射出的血量也随之减少，血压明显降低，冠状动脉的血流量减少，这样心肌收缩力减弱，心脏射出的血量就进一步降低，如此反复，最后可导致死亡。

（二）前馈控制系统

前馈控制系统是前馈控制的一种形式，是控制部分发出指令信息使受控部分进行某种活动，同时又通过另一快捷途径向受控部分发出前馈信号（图 1-1），即受控部分在接受控制部分的指令进行活动时，又及时地受到前馈信号的调控，使活动具有预见性和更加准确性，更具有适应性意义。机体的条件反射就是前馈调节。例如，运动员在跑道上听到裁判员喊“预备”时，全身肌肉开始轻度收缩，呼吸加深，心肌收缩力增强和心率加快等。所有的这些活动为即将进行的跑步运动提前做好准备，使机体能够尽快进入剧烈运动状态。再如，在进食前的食物感官刺激（食物的外观和气味等），使食物在未进入口腔之前就可以引起消化液的分泌和消化管的运动加强等消化活动。

与负反馈控制相比，前馈控制需要的时间较短，因为控制部分可以在受控部分活动明显偏离正常之前就发出前馈信号，及时调整受控部分的活动。但前馈控制引起的反应，有可能失误。例如动物见到食物后并没有吃到食物，则唾液分泌就是一种失误。在机体的调控过程中，前馈控制和反馈控制常常是相互配合的，如体操运动员在学习某项动作过程中，大脑运动中枢给相应肌肉发出指令信息，而肌肉在运动过程中，可通过其感受器将肌肉活动的信息反馈到脑，脑对肌肉的实际运动情况与原先设计的动作要求之间的偏差进行分析，再通过前馈信号进行调整；如此经过多次训练后，使中枢发出的前馈信号就更加准确。这实际上就是训练和学习的过程。

（王烈成 梅仁彪）

思考题

1. 机体生理功能的研究一般包括哪些研究水平？
2. 机体基本生命活动有哪些？各有何生理意义？
3. 机体功能活动的调节方式有哪些？各有何特点？
4. 机体内环境稳态是如何维持的？

第二章 细胞的生理功能

学习目标:

掌握 细胞膜的物质转运方式和影响因素；静息电位和动作电位的概念、特点及其产生的离子机制；阈强度；阈电位；骨骼肌兴奋-收缩耦联。

熟悉 局部电位；细胞兴奋后兴奋性的周期性改变；骨骼肌细胞收缩的机制；肌肉收缩的外部表现和力学分析；影响肌肉收缩的因素。

了解 细胞膜的基本结构；钠、钾、钙离子通道对静息电位和动作电位的影响；细胞的跨膜信号转导功能；心肌的兴奋-收缩耦联；平滑肌的收缩功能。

细胞（cell）是组成人体和其他生物体的基本结构和功能单位。体内所有的生理功能和生化反应都是在细胞及其产物的物质基础上进行的。只有了解细胞的结构组成和功能，才能阐明各器官、系统以及整个人体的功能活动机制。

体内的细胞种类繁多，数量巨大，都是受精卵经过分裂、分化而来的，如上皮细胞、神经细胞、肌细胞、内分泌细胞、血细胞等。不同的细胞发挥不同的生理功能。人体内除了成熟的红细胞没有细胞核外，体内的其他细胞结构大致相同，都是由细胞膜、细胞质和细胞核三部分构成，细胞质中还含有大量的细胞器，如线粒体、内质网、溶酶体、高尔基体、核糖体等。活的细胞具有多种生理功能，每种功能都是与细胞的生理结构密切相关，如细胞膜具有跨膜转运物质的功能，溶酶体可以消化部分从细胞外进入细胞内的物质，线粒体是完成能量代谢的场所，还有细胞内的微丝、微管系统参与细胞的运动、游走、变形等功能。

第一节 细胞膜的物质转运功能

细胞内是完成物质代谢和能量代谢的主要场所，而细胞膜则是把细胞生活的外部环境与细胞内成分分隔开的一道天然屏障，因此，了解细胞膜的基本结构，对于掌握细胞膜的物质转运功能具有重要的作用。

一、细胞膜的结构

细胞膜（cell membrane）又称质膜（plasma membrane）或浆膜，包被整个细胞，厚度为 7.5~10nm，主要由脂质、蛋白质和少量糖类组成，其中蛋白质含量约为 55%，磷脂 25%，胆固醇 13%，糖类的含量为 2%~10%。膜中脂质的分子数超过蛋白质分子数 100 倍以上，主要是磷脂（phospholipid）、胆固醇（cholesterol）和少量糖脂

(glycolipid)。糖类主要是一些寡糖和多糖链，它们以共价键的形式与膜脂质或膜蛋白结合，糖链仅存于细胞的外侧，作为特异性“标志”具有抗原或受体的特性。1972年，Singer SJ 和 Nicolson GL 提出的液态镶嵌模型（fluid mosaic model）学说认为，细胞膜是以液态的脂质双分子层为基架，其中镶嵌着具有不同分子结构和生理功能的蛋白质（图 2-1）。膜蛋白分子以各种镶嵌形式与脂质双分子层相结合，有的附着在膜的内表面或外表面，如红细胞膜内表面的骨架蛋白；有的全部或部分嵌入膜中，有的贯穿膜的全层，它们大多数是功能蛋白质，如载体（carrier）、通道（channel）、离子泵（ion pump）和受体（receptor）等。

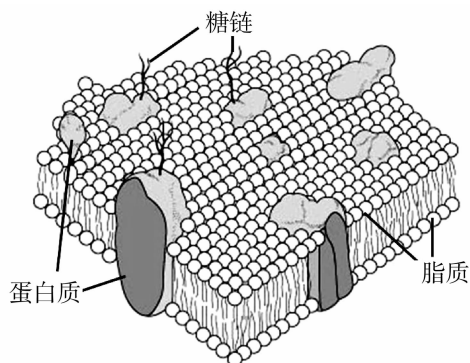


图 2-1 细胞膜液态镶嵌模型

以往认为磷脂的功能只是维持细胞膜的完整性，然而，越来越多的研究表明，磷脂除参与构成细胞膜外，还经磷脂酶水解，产生多种磷脂降解产物，在细胞的信号转导过程中发挥重要作用。磷脂酶（phospholipase）是胞外信号跨膜进入胞内所必需的，它们在信号转导途径中起着信号的协调和整合作用。现已发现磷脂酶有 4 种，即磷脂酶 A₁（PLA₁）、磷脂酶 A₂（PLA₂）、磷脂酶 C（PLC）和磷脂酶 D（PLD）。PLA₁ 和 PLA₂ 是乙酰水解酶，水解磷脂生成脂肪酸和溶血磷脂。PLC 和 PLD 为磷酸二酯酶，水解磷酸二酯键，根据水解的磷脂不同可产生三磷酸肌醇（inositol triphosphate, IP₃）、二酰甘油（diacylglycerol, DG）、花生四烯酸（arachidonic acid, AA）和乙酰胆碱等。IP₃、DG 和 AA 等都是第二信使，通过影响细胞内的某些蛋白激酶活性或 Ca²⁺ 水平，引发与信号跨膜传递及细胞增殖调控密切相关的一系列级联反应，进而影响细胞的结构和生理功能。

细胞膜具有流动性是细胞膜表现其正常功能的必要条件。膜的流动性是指膜结构分子的运动性，它包括膜脂质的运动和膜蛋白的运动。在正常生理状况下，膜脂质分子处于运动状态。温度、胆固醇的含量、膜脂质与膜蛋白的结合程度、环境中的离子浓度、pH 值等都会影响膜脂质分子的流动性。细胞膜中的蛋白质也能以侧向扩散等方式运动并影响膜的流动性。

二、细胞膜的物质转运功能

细胞膜内外的物质浓度并不相同，一般来说，细胞外具有较高的钠离子（sodium ion, Na⁺）、氯离子（chloride ion, Cl⁻）、钙离子（calcium ion, Ca²⁺），而细胞内具有较高的钾离子（potassium ion, K⁺）、磷酸根离子、蛋白质，这种差异对于细胞维持

正常的生理功能非常重要。物质浓度差的形成和维持与细胞膜的物质转运功能密切相关。除了脂溶性物质和少数小分子水溶性物质可以直接跨过细胞膜，大部分水溶性溶质分子和所有离子的跨膜转运都需要膜蛋白介导完成，而大分子的物质或物质团块则以复杂的入胞和出胞的方式进行。

（一）单纯扩散

单纯扩散（simple diffusion）指物质从高浓度一侧向低浓度一侧进行单纯的物理扩散，没有生物学转运机制参与。体内依靠单纯扩散通过细胞膜的物质有脂溶性物质和少数小分子水溶性物质，如 O_2 、 CO_2 、乙醇、尿素等。细胞膜两侧脂溶性物质的浓度梯度和细胞膜对该物质的通透性（permeability）是影响单纯扩散的主要因素。单纯扩散不需要消耗能量。

（二）膜蛋白介导的跨膜转运

由膜蛋白介导的跨膜转运可以分为两类，即被动转运（passive transport）和主动转运（active transport）。被动转运本身不需要消耗能量，主动转运是消耗能量的。

1. 由膜蛋白介导的被动转运 由膜蛋白介导的被动转运又称易化扩散（facilitated diffusion），指在膜蛋白的帮助下，物质顺浓度梯度和（或）电位梯度进行的跨膜转运。根据介导易化扩散的物质和膜蛋白种类不同，又分为经通道易化扩散和经载体易化扩散。

（1）经通道易化扩散（facilitated diffusion via ion channel）：细胞膜上存在着一些跨膜蛋白，在这些蛋白的中央有离子穿过的孔道，称为离子通道（ion channel），这些蛋白往往被称作通道蛋白（channel protein）。以通道为中介的易化扩散中，通道蛋白有一定特异性，但没有载体严格，可以处于开放或关闭的不同功能状态，其通透性变化快。

细胞膜上离子通道的活动是通过膜片钳（patch clamp）技术研究得知的。1976年，德国的两位细胞生物学家 Erwin Neher 和 Bert Sakmann 建立了一种以记录通过离子通道的离子电流来反映细胞膜上单一或多数离子通道分子活动的技术，称为膜片钳技术。这一技术使人们对细胞电活动的研究精度提高到 1pA 的电流分辨率、 $1\mu\text{m}$ 的空间分辨率和 $10\mu\text{s}$ 的时间分辨率水平，是细胞和分子水平生理学研究领域的一次革命性突破。它与基因克隆技术（gene cloning）并驾齐驱，推动了生命科学研究的迅速发展。为此，1991年的诺贝尔生理学及医学奖授予了这两位学者，以表彰他们的突出贡献。膜片钳技术能精确描述离子通道的特征，生物学研究领域显示出了非常重要的意义和广阔的应用前景。

膜片钳技术运用玻璃管电极接触细胞膜，形成千兆欧姆（giga ohm, $G\Omega$ ）以上的封接，在此基础上钳制电位，对细胞膜上 pA 级别的离子通道电流进行检测。

研究发现离子通道具有下列特性：

1) 离子选择性（ion selectivity）：细胞膜上的离子通道中，除少数非选择性离子通道允许多种离子通透外，大多数都对离子具有选择性，即一种离子通道往往只允许一种或者少数几种离子通透，从而根据其主要选择通透的离子而命名，如钙通道、钾通道等。离子通道的选择性是由通道内部的空间结构和带电基团的分布情况决定的，如钾通道内部存在 K^+ 结合位点，这些位点的空间结构与 K^+ 空间结构能够很好地吻合。此外，离子通道的选择性与其孔径也有一定关系，一定孔径的通道只能够允许特定大小的离子通透，如钙通道除了允许 Ca^{2+} 通透，也允许 Na^+ 、 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} 和 Ba^{2+} 通

透，钾通道除了允许 K^+ 通透，还允许少量 Na^+ 通透。细胞外离子种类很多，浓度变化也不规律，而细胞内离子浓度和比例则需要维持在相对平稳状态，因此细胞膜上的离子通道选择性转运必需的离子，对维持细胞内正常的代谢具有重要的生理意义。

2) 门控 (gating) 特性：大多数离子通道大部分时间是关闭的，只有受到刺激时才引起开放，通道短时开放，然后迅速关闭。离子通道的开放和关闭，称为门控。通道蛋白质构象变化是门控的基础。一般情况下，大多数离子通道都处于关闭状态，细胞膜上离子交换数量很少，在受到某种刺激之后，通道短时开放，然后迅速关闭。这种精细准确的开关控制能够保持细胞内离子浓度的相对稳定。

离子通道的开放和关闭受到多种因素的控制，根据引起通道蛋白开放和关闭的刺激敏感性不同，通道可分为三大类：①电压门控性 (voltage gated) 离子通道，又称电压依赖性 (voltage dependent) 或电压敏感性 (voltage sensitive) 离子通道。细胞膜上通常存在着跨膜电压，称为膜电压或膜电位。某些刺激可以引起膜电位的变化，导致膜电位的增强或减弱，电压门控离子通道空间结构迅速变化而打开；刺激过后，膜电位迅速恢复正常，通道随之关闭。电压门控性离子通道的门控机制因膜电位变化而开启和关闭，以最容易通过的离子命名，如 K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 通道等类型，各型又分若干亚型。②配体门控性 (ligand gated) 离子通道，又称化学门控性 (chemical gated) 离子通道。化学门控性离子通道的门控是由递质与通道蛋白结合而开启，因而通道以递质受体命名，如乙酰胆碱受体通道、门冬氨酸受体通道等。激活离子通道的配体也可以来自于胞内，如三磷酸腺苷敏感性钾通道 (ATP-sensitive potassium channel, K_{ATP}) 与 ATP 结合后，通道关闭。③机械门控性 (mechanogated) 离子通道，又称机械敏感性 (mechanosensitive) 离子通道或牵张激活的离子通道 (stretch activated ion channel)。机械门控性离子通道是一类感受细胞膜表面应力变化，实现胞外机械信号向胞内转导的通道。根据通透性分为离子选择性和非离子选择性通道，根据功能作用分为牵张激活性离子通道 (stretch-activated channels, SAC) 和牵张失活性离子通道 (stretch-inactivated channels, SIC)。生物体生存的自然环境中，机械刺激包括身体位置改变、重力刺激、振动、渗透压的变化、静水压和液体的剪切力等，都可以引起细胞膜的振动或变形，从而激活牵张激活的离子通道，刺激消失后通道关闭。生物体对机械刺激产生反应和适应的能力在许多生理现象中起重要作用，如听觉和平衡感觉的产生、体液平衡、血压维持、调控细胞体积和形状等。

此外，也有些通道始终是持续开放的，这类通道称为非门控通道，如细胞膜上的漏钾通道、缝隙连接通道等。

离子在生物体内具有复杂而重要的生理功能，如组成生物体结构物质、维持电荷平衡、调节生物大分子活性等。除此之外，很多离子还参与细胞信号转导过程，担负着将外部刺激转化为细胞可识别的信号，进而调控细胞内生理反应的功能。离子通道作为离子进入细胞的重要途径，在生命活动中扮演着重要的角色。因此，离子通道除了调控离子的跨膜转运，还参与了细胞的跨膜信号转导和生物电活动。

(2) 经载体易化扩散 (facilitated diffusion via carrier)：载体介导的易化扩散是指物质分子在特殊转运蛋白 (载体) 的帮助下顺浓度梯度或电位梯度进行的被动跨膜转运。例如葡萄糖、氨基酸、核苷酸不能溶解于脂质并且不能穿过细胞膜，它们首先与

特异性载体蛋白相结合，然后进行转运。载体介导的易化扩散有下列特性：

1) 特异性：与离子通道的选择性相似，每种载体也只能特异性地转运某些物质，这是由于被转运物质首先要与载体上特异性的结合位点结合后，才能引起载体的构象改变，使被转运物从膜的一侧转运到膜的另一侧（图 2-2a）。

2) 竞争性抑制（competitive inhibition）：如果有两种结构相似的物质能被同一载体转运，则将发生竞争性抑制。载体促进物质跨膜转运的过程中，跨膜扩散速率与被转运底物浓度之间的关系曲线见图 2-2b，其中 $V_{\max}$ 为最大扩散速率，反映某种载体蛋白构象转换的最大速率。 K_m 为达到 $V_{\max}$ 一半时需要的底物浓度，反映载体对被转运物分子的亲和力和转运效率。 K_m 越小，表示亲和力和转运效率越高。 K_m 较大或浓度较低的物质，其跨膜转运将被竞争性抑制。

3) 饱和（saturation）现象：当被转运物浓度达到一定数值时，转运速度不再随着底物浓度的增加而增大，此时转运速度达最大值（ $V_{\max}$ ），出现饱和现象。

易化扩散是顺浓度梯度和（或）电位梯度进行的，本身不需要消耗能量。影响易化扩散的因素与膜两侧的电位差、该物质的浓度差以及膜对该物质的通透性有关。

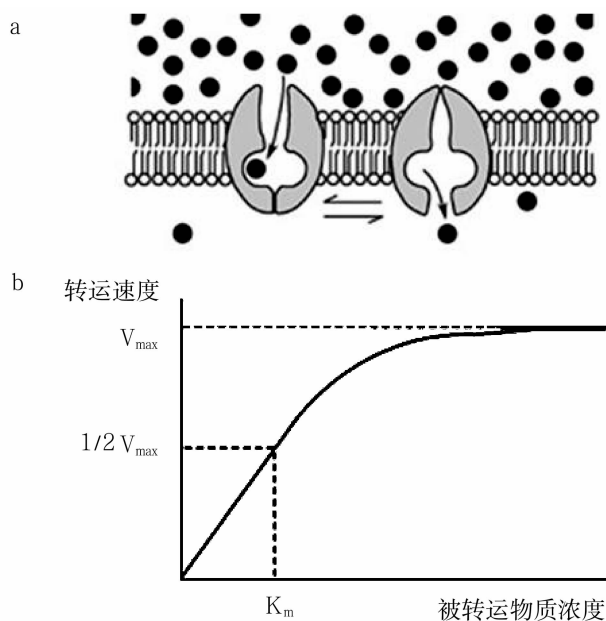


图 2-2 经载体易化扩散的特性

a: 经载体易化扩散示意图; b: 经载体易化扩散的物质扩散速率与底物浓度之间的关系曲线

氨基酸是机体内重要的小分子极性物质，不能自由通过细胞膜。需要细胞膜上相应转运蛋白的协助才能完成转运。根据转运载体的底物特异性和动力学特性，目前已经确定的氨基酸转运系统有 15 种以上。氨基酸转运载体是氨基酸作为营养物质从细胞外进入细胞内，参与胞内氨基酸代谢，发挥生理功能的重要方式。氨基酸的转运异常会导致氨基酸吸收和代谢障碍性疾病，如胱氨酸尿症等。氨基酸转运系统可以根据转运底物氨基酸的酸碱性分为酸性、中性、碱性氨基酸转运载体；不同的氨基酸转运载体，其转运的氨基酸种类也不相同。例如，氨基酸转运载体 A 和载体 Gly 同属于中性氨基酸转运载体，载体 A 能够广泛转运全部中性氨基酸，而载体 Gly 仅能够转运甘氨酸。此外，有的

氨基酸转运载体能够同时转运两类或两类以上的氨基酸。例如，分布在上皮细胞刷状缘膜上的氨基酸载体能够同时转运中性氨基酸和碱性氨基酸。

葡萄糖跨膜进入骨骼肌细胞需要细胞膜上的葡萄糖转运体（glucose transporter, GluT）协助扩散。GluT有多种亚型，如骨骼肌、脂肪组织中帮助葡萄糖转运的葡萄糖转运体为葡萄糖转运体4（GluT4）亚型。

2. 由膜蛋白介导的主动转运（active transport） 由膜蛋白介导的主动转运是通过细胞本身的耗能将物质从低浓度一侧向高浓度一侧跨膜转运。这些膜蛋白是细胞膜上的离子泵或载体。与被动转运不同的是，主动转运将物质逆浓度梯度和（或）电位梯度进行转运，是消耗能量的。主动转运所需的能量来源于ATP水解释放的能量。主动转运可分为原发性主动转运（primary active transport）和继发性主动转运（secondary active transport）两种形式。

（1）原发性主动转运：指离子泵利用分解ATP产生的能量将离子逆浓度梯度和（或）电位梯度进行跨膜转运的过程。

1950年，丹麦科学家Jens Skou发现了钠-钾泵（sodium-potassium pump, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵，钠泵）。细胞膜上的钠-钾泵具有ATP酶的活性，每分解1分子ATP，提供的能量可以泵出3个 Na^+ ，泵入2个 K^+ （图2-3）。细胞内各种离子的浓度在正常情况下是相对稳定的。外界刺激可引起细胞膜内、外离子浓度发生变化，长时间细胞膜内外离子浓度偏离稳态会对细胞产生不利影响。此时，细胞膜上的离子泵发挥作用，从而维持细胞膜内、外离子的平衡状态。钠-钾泵活动的生理意义在于保持胞内低 Na^+ ，维持细胞体积；保持胞内高 K^+ ，利于细胞内酶活性的维持，保证新陈代谢正常进行；同时，通过钠-钾泵的活动，维持细胞内高钾低钠的状态，使细胞可以维持正常静息电位水平，也是细胞产生兴奋性的基础。如果钠-钾泵功能异常，会导致一些疾病的发生，如脑水肿、白内障、癫痫、偏头痛、高血压、肥胖等。

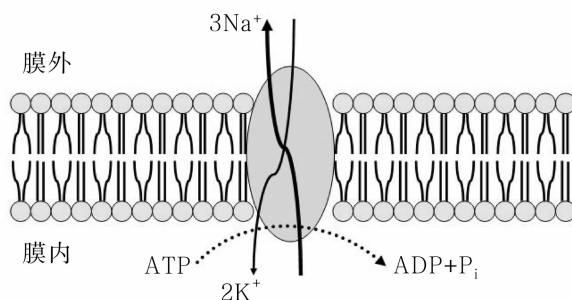


图 2-3 细胞膜上钠-钾泵示意图

除了钠-钾泵，体内还有钙泵、质子泵。几乎所有的细胞膜上都有钙泵，钙泵是 Ca^{2+} 激活的ATP酶，每水解一分子ATP，释放的能量用于转运2个 Ca^{2+} 到细胞外，形成 Ca^{2+} 梯度。由于 Ca^{2+} 进入细胞后，使细胞内 Ca^{2+} 浓度增加，为了维持细胞内 Ca^{2+} 浓度的稳态，钙泵可以将 Ca^{2+} 泵出细胞或者泵入内质网，维持细胞膜内 Ca^{2+} 浓度为 10^{-4}mmol/L ，而细胞外 Ca^{2+} 浓度为 2.5mmol/L 左右。研究表明心衰和衰老的过程就是由于各种原因导致机体钙泵失调，引起细胞内 Ca^{2+} 含量增加，细胞内、外 Ca^{2+} 浓度差缩小所致。

质子泵是一种逆着膜两侧 H^+ 的电-化学梯度而主动地运输 H^+ 的膜蛋白。有两种较为重要的质子泵，一种是主要分布于胃腺壁细胞膜和肾小管闰细胞膜上的 H^+-K^+-ATP 酶，主要功能是分泌 H^+ ；另一种是分布于各种细胞器上的 H^+-ATP 酶，可以将 H^+ 由胞质内转运到突触囊泡、内质网、溶酶体等细胞器内，使细胞内的局部环境处于 pH 值稳态水平，同时也建立细胞膜内外的 H^+ 浓度梯度，为依靠质子泵的继发性主动转运提供能量。

(2) 继发性主动转运：某种物质能够逆浓度差进行跨膜转运，但其能量不是直接来自于 ATP 分解，而是由主动转运其他物质时造成的高势能提供，这种转运方式称为继发性主动转运。

完整的在体肾小管和肠黏膜上皮细胞的基底外侧膜或基侧膜（靠近毛细血管和相邻上皮细胞侧的膜）上有钠泵存在，因而造成细胞内 Na^+ 浓度经常低于小管液和肠腔液中 Na^+ 浓度的情况，于是 Na^+ 不断由小管液和肠腔液顺浓度差进入上皮细胞，由此释放的势能则用于葡萄糖分子的逆浓度梯度进入上皮细胞。因此，肾小管上皮细胞和小肠上皮细胞对葡萄糖主动转运所需的能量不是直接来自 ATP 的分解，而是来自细胞膜外 Na^+ 具有的较高势能（图 2-4）；但造成这种高势能的钠泵活动是需要分解 ATP

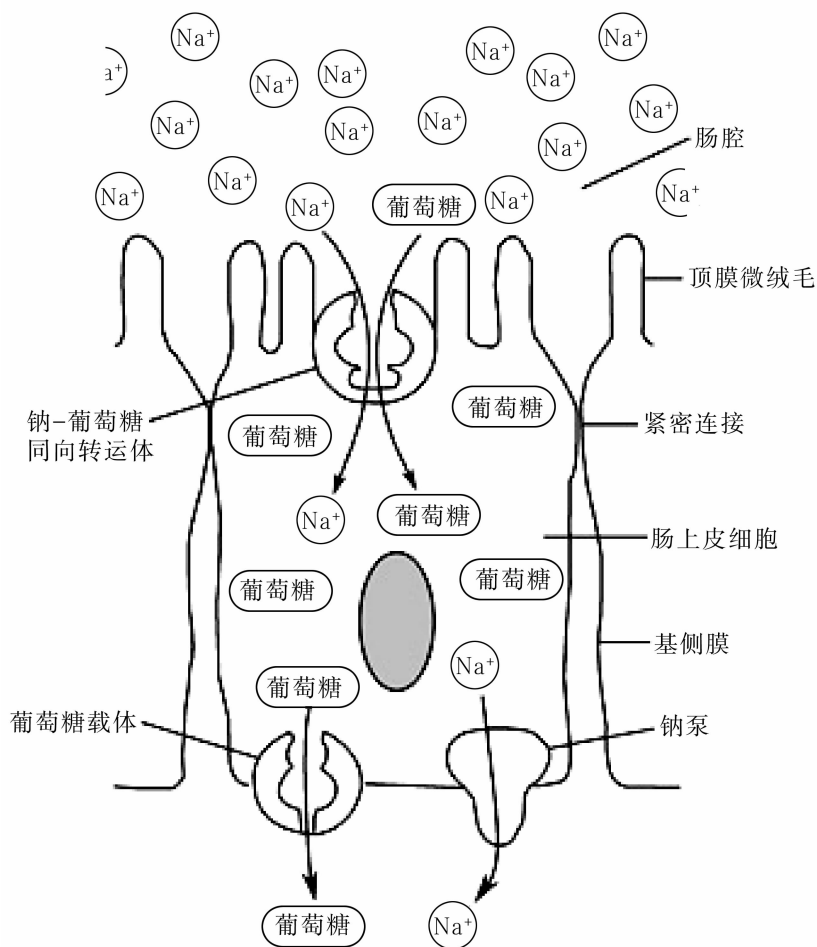


图 2-4 肠黏膜上皮细胞膜上葡萄糖的继发性主动转运

的,所以肾小管上皮细胞和小肠上皮细胞对葡萄糖的主动转运所需的能量是间接地来自于 ATP 的分解,因此属于继发性主动转运。如果继发性主动转运的物质分子与 Na^+ 移动的方向相同,则称为同向转运 (cotransport),若方向相反,则称为逆向转运 (countertransport)。例如, $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ 同向转运, Na^+-H^+ 逆向转运。

根据氨基酸转运蛋白在转运氨基酸时是否需要 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 H^+ 等的协同作用,也可分为 Na^+ 依赖性和非 Na^+ 依赖性氨基酸转运系统。 Na^+ 依赖性转运系统利用质膜上以 Na^+ 电-化学势能梯度储存的自由能逆浓度梯度从胞外转运氨基酸底物进入胞内。

在绝大多数情况下,溶质跨细胞膜转运的动力来自钠泵活动建立的 Na^+ 浓度梯度,但是溶质如果跨细胞器膜转运,所需的能量则来自于质子泵 (H^+-ATP 酶)。如去甲肾上腺素被神经纤维轴突末梢重摄取后,从胞内再进入突触囊泡的过程就需要利用 H^+ 的跨膜梯度,经位于突触囊泡膜上的去甲肾上腺素转运体与 H^+ 反向转运,每进入囊泡 1 个去甲肾上腺素分子,同时排出 2 个 H^+ 。

(三) 胞吞和胞吐

1. 胞吞 (endocytosis) 又称入胞,是指细胞外某些物质团块 (如细菌、病毒、异物、大分子营养物质等) 进入细胞的过程。入胞进行时,这些物质与细胞膜接触,引起质膜内陷,包被这些物质,形成吞噬泡或吞饮泡,最后进入细胞质中。以吞噬泡和吞饮泡方式进入细胞的过程分别称为吞噬 (phagocytosis) 和吞饮 (pinocytosis)。吞噬仅发生于一些特殊的细胞,如单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等。吞饮可发生于体内几乎所有的细胞,又可分为液相入胞 (fluid phase endocytosis) 和受体介导式入胞 (receptor mediated endocytosis) 两种形式。

液相入胞是指细胞外液及其所含的溶质以吞饮泡的形式连续不断地进入胞内,是细胞本身固有的活动,进入细胞的溶质量和溶质的浓度成正比。由于一部分细胞膜在入胞时形成吞饮泡,会使细胞膜表面积减小。一些特殊物质进入细胞,是通过被转运物质与膜表面的特殊受体 (receptor) 相互作用而引起的,称为受体介导式入胞。受体介导式入胞是一种与细胞膜受体有关的入胞过程 (图 2-5)。在受体介导式入胞过程中,

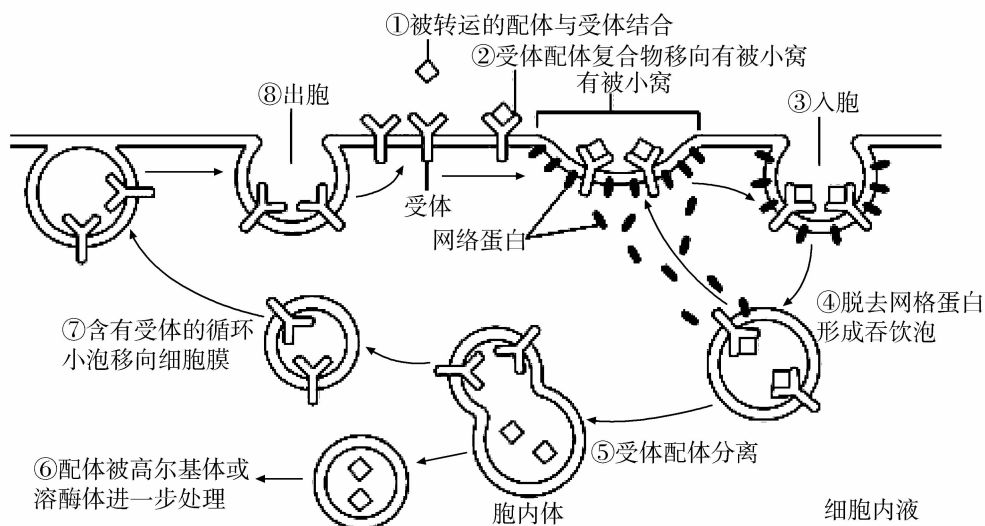


图 2-5 受体介导式入胞

首先是膜受体识别介质中的特异性配体并与之结合形成受体-配体复合物；膜受体存在于细胞膜上一些特殊的凹陷区，称为有被小窝（coated pit）。有被小窝是细胞膜上一个特殊的区域，其胞质侧富含网格蛋白（clathrin）。当转运物质-受体复合物聚积到一定量时，该复合物在细胞膜中横向移动，逐渐向有被小窝处集中。有被小窝进一步向胞质侧凹入，并最终与细胞膜脱离，在胞内形成一个吞饮囊泡。吞饮囊泡的形成过程称内移（internalization）。然后，胞质中的溶酶体与吞饮囊泡融合，并将酸性水解酶释放入囊泡，水解囊泡中的内容物。不能被降解的囊泡内容物会以出胞的方式被排出细胞。许多大分子物质以这种受体介导式入胞方式入胞，如低密度脂蛋白、肽类激素等。该过程是个耗能过程。

不同的 G 蛋白耦联受体（G protein coupling receptor, GPCR）在进行胞吞作用的能力上存在显著差别。在 GPCRs 内吞作用机制中存在着受体特异性和细胞类型特异性的差别。例如，胆囊收缩素受体在多种类型细胞中经由有被小窝被胞吞入胞，而在部分细胞中此受体被胞吞的部位并不在有被小窝处，而是通过类似小窝（caveolae）的膜结构处发生胞吞作用，提示该受体胞吞作用可经网格蛋白依赖途径及非网格蛋白依赖途径。

丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）主要的靶细胞是肝细胞，病毒颗粒首先要通过肝细胞膜进入胞质才能开始其生命周期。HCV 感染细胞的初始步骤即是病毒外膜与靶细胞膜相互作用的过程，包膜病毒完成与宿主表面特异性受体的结合后，接下来就是病毒外膜与细胞膜的融合过程。包膜病毒进入宿主细胞一般通过两种途径，一种是病毒包膜直接融合于细胞膜，这种融合不受 pH 值影响，属于受体介导式入胞。另一种是通过吞噬作用进入细胞，即病毒颗粒先进入由网格蛋白介导细胞膜内陷所形成的小凹，之后包绕病毒颗粒的膜成分完全与细胞膜脱离，形成内涵体进入细胞。

2. 胞吐（exocytosis）又称出胞，是指胞质内的大分子物质以分泌囊泡的形式排出细胞的过程。出胞过程主要见于细胞的分泌活动，如轴突末梢释放神经递质、胰岛 B 细胞分泌胰岛素、垂体细胞分泌肽类激素、外分泌腺分泌酶原颗粒和黏液、肥大细胞脱颗粒等。各种蛋白类大分子物质首先在粗面内质网合成，在由内质网到高尔基复合体的输送过程中，这些物质逐渐被一层膜性结构包被，形成分泌囊泡。当分泌活动开始时，囊泡逐渐向质膜内侧移动，最后囊泡膜和质膜相互接触和融合，进而融合处破裂，将囊泡内容物排出。出胞过程由膜外的特殊化学信号或膜两侧电位改变触发，使膜上 Ca^{2+} 通道开放， Ca^{2+} 内流，进而触发囊泡的移动、融合和囊泡内容物的分泌排出。近年来，采用膜片钳为主要手段的电生理研究，通过测量囊泡膜与细胞膜融合时的瞬间电位变化，以及膜电容的改变，表明细胞膜可形成融合孔（fusion pore），而且足以使离子和小分子物质通过。某些情况下，在融合孔关闭之前，囊泡内的物质不一定完全被释放出细胞，囊泡膜可以与细胞膜形成多次融合，每次只释放出部分内容物，称为胞吐的接触-分离（kiss and run）分泌方式，这种瞬变式膜融合也可能是普遍存在的一种胞吐形式。用原子力显微镜技术对胰腺腺泡细胞的观察发现细胞膜上有一种复杂而又规则排列的凹陷，这些凹陷分布在腺泡细胞顶部，那里正是胞吐分泌的部位，根据凹陷形态大小变化的分析，说明胰腺腺泡细胞的胞吐作用只有瞬变式的膜融合。

触发胞吐作用的外部信号或胞内信使因细胞类型不同而异。在所有真核细胞中，胞吐作用有结构性和调节性两类。结构性胞吐途径是连续不断进行的过程，小泡从高尔基网芽生出来并与质膜融

合,向质膜提供新合成的脂质和蛋白,这也是分裂前细胞增大时质膜生长的一个途径;另外,一些释放出来的蛋白可扩散到细胞外液中,去营养其他细胞或给其他细胞以信号。调节性胞吐途径是细胞内产生大量的分泌小泡,它们包含一些特定物质如激素、黏液或消化酶等,小泡由高尔基网上芽生出来然后在质膜处积累,当细胞受到刺激时,可以释放小泡的内含物,如血糖增加可以刺激B细胞分泌胰岛素。

对于分泌颗粒被膜与细胞膜融合的形态学研究,光学显微镜的分辨率有限,电子显微镜观察虽然能够接近纳米水平,但需要样品固定、脱水、重金属染色等步骤,常导致细胞出现不同程度的形态学改变,而且,也对活细胞观察的分辨率有一定限制。近年来,新开发的原子力学显微镜(ATM),克服了光学显微镜和电子显微镜的不足,可以在生理缓冲溶液中,观察活细胞和单个生物分子的三维结构及其动态变化,成为研究胞吐分泌机制的有力工具。应用原子力学显微镜观察活细胞,在很多外分泌细胞、内分泌细胞、神经内分泌细胞甚至普通神经元的细胞膜上,观察到一种特殊性结构,称为孔体(porosome)或融合孔;含分泌颗粒的囊泡在通过此结构时,先是在细胞膜上短暂停泊,随之出现质膜融合并释放出内容物。融合孔的形状呈杯形,在胰腺腺泡细胞、胰岛B细胞、垂体生长激素细胞、嗜铬细胞等,其融合孔的口径约为100~150nm,孔深为15~30nm;然而,在神经末梢的突触前膜上,其融合孔直径仅有10~12nm。通常是有3~4个融合孔,位于直径约400~1200nm的圆形细胞膜小凹(pit)中。融合孔在促进分泌活动时增大,当分泌活动结束后,则恢复到静息状态时的大小。

近年来有关神经递质释放的胞吐分子机制已取得一些重要研究进展。例如SNARE学说的提出使得神经递质释放及细胞分泌作用机制的研究有了突破点。SNARE是SNAP受体的简写,而SNAP(synatosome associated protein)则是NSF附着蛋白(NSF-attachment protein)。NSF(NEM Sensitine Factor, NSF)为一种细胞膜融合机器(fusion machine)。它含有ATP结合区,并具有ATP酶活性,NSF只有与SNAP相结合才发挥作用。但是,SNAP首先与膜上的SNARE结合以后才与NSF相结合,SNARE相当于识别分子。SNARE学说认为:突触囊泡与细胞膜的融合过程与SNARE有关,在囊泡膜上有v-SNARE,如SB蛋白(synaptobrevin, SB),即突触小泡连接膜蛋白,在神经末梢质膜上有t-SNARE,如Syntaxin, Syntaxin与SNAP-25紧密结合,形成与SB有着高亲和力的结合位点,随后三者形成稳定的核心复合物,介导囊泡膜与细胞膜的融合过程。SNARE蛋白核心复合体与突触结合蛋白(synaptotagmin, Syt)形成的复合物是膜融合的基本分子构件。

囊泡转运和分泌过程是真核细胞生命活动的基本事件之一,是神经冲动传导、内分泌激素释放的基础,细胞内大多数重要的信号蛋白或膜蛋白需要借助囊泡的转运和分泌来实现上膜或出膜,完成特定的生理功能。神经递质和激素的释放是通过 Ca^{2+} 依赖的囊泡胞吐过程来实现的。囊泡转运和分泌是一个复杂的循环过程,包括分泌囊泡的生物合成、转位(translocation)、定向(targeting)、拴系(tethering)、锚定(docking)、启动(priming)、触发(triggering)、膜融合(fusion)、融合孔开放、囊泡内容物经过融合孔释放到细胞外,随后伴随着囊泡的胞吞(endocytosis)和循环利用等步骤,如胰岛素通过分泌囊泡的胞吐过程释放,在胰岛素分泌的过程中,含有胰岛素的囊泡的胞吐要经过转运、锚定、启动、与质膜融合等过程,这些过程的每个环节都受到严格调控。 Ca^{2+} 可激活蛋白激酶或磷酸化酶,引起与分泌相关的蛋白的磷酸化或去磷酸化,从而改变它们的活性。 Ca^{2+} 也可与某些分泌有关的蛋白直接结合,并对它们的活性进行调节。根据分泌动力学可在功能上将胰岛素分泌囊泡分为储存囊泡库(reserve pool, RP)、准备释放囊泡库(readily releasable pool, RRP)、立即可释放囊泡库(immediately releasable pool, IRP)三种。正常情况下,分泌细胞很少进行分泌活动,但当细胞受到外界刺激,细胞内 Ca^{2+} 达到一定浓度时,在几秒甚至几毫秒的时间内就能迅速引起大量的分泌,可见 Ca^{2+} 对分泌起着关键的触发作用。胞内钙库释放同样可引起胞内 Ca^{2+} 浓度升高,胞