维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报 1992年第17卷第2期

细胞死亡，病理学

17:156~158

细胞死亡机理

病理解剖教研室 管小琴 综述 苗德林 审校

R361.2

中图分类号 R 361.2

细胞死亡是一种很常见的生物现象，除多种损伤因素所致病理性死亡外，亦见于某些生理状态下[1]，如肠上皮吸收细胞更替过程中的细胞死亡，表现为凋落(apoptosis)。有关细胞死亡的机理，至今尚未阐明。为此，不少学者进行了系列研究，涉及细胞的钠泵功能[2]、能量提供[3]、蛋白质合成[4]及溶酶体等作用[5]。目前，其注意力逐渐集中到损伤过程中Ca^{2+}水平改变及膜脂质过氧化等，认为细胞内Ca^{2+}水平增高及自由基(freeradical)等在细胞死亡中起了重要作用[6,7,8,9,10]。

一、细胞内Ca^{2+}水平升高

钙在坏死组织中异常沉积的现象早为人们所熟知，其在细胞坏死中的作用渐为学者们重视[11,12]。实验证明：仅是钠泵受损所致细胞肿胀及K^+耗竭，只要能阻止Ca^{2+}持续进入细胞则可避免死亡或使受损细胞恢复[13,14]。体内、外实验亦显示chloropromazine因可阻止Ca^{2+}内流而防止氨基半乳糖(GalN)所致肝细胞死亡。Francis，A等人用10种不同药品以不同途经损伤细胞质膜，当伴随细胞内Ca^{2+}增加时，大多数细胞死亡；而无细胞内Ca^{2+}增加条件下未见此现象[7]。这些实验结果提示：细胞内Ca^{2+}增加导致细胞死亡。其机理可能与以下几方面因素有关：

1. 细胞骨架受损

大泡(bleb)形成是损伤细胞较普遍的形态学改变之一。大泡破裂崩解可导致细胞死亡[10,15]。有人认为，大泡形成是由于细胞肿胀所致[16]，但更多文献报导肿胀并非大泡形成及细胞死亡必备条件，而是由Ca^{2+}潴集损伤细胞骨架所引起[10,15,16,17,18,]。

细胞骨架主要由微丝、微管、中间丝等组成，参与细胞运动、分泌及受体作用等多种生理功能。微丝、微管对Ca^{2+}水平变化极为敏感，如Ca^{2+}可与细胞骨架的某些蛋白质结合而影响肌动蛋白(actin)，微管蛋白(tubulin)聚合。也可激活某些酶，如Ca^{2+}依赖性蛋白酶，作用于骨架成份使其降解。肌动旦白一结合蛋白(actin-binding proteins)就是其靶子之一。作为肌动蛋白微丝之间结合因子的α-actinin，在Ca^{2+}增加时从肌动蛋白微丝中解离出来，破坏微丝对质膜的支持作用。而gelsolin在Ca^{2+}刺激下则可溶解肌动蛋白微丝成小片状，损伤细胞骨架。正由于Ca^{2+}对细胞骨架损伤，使质膜局部张力降低，不能抵抗细胞内压力而向外突起形成大泡[19,20]。

但也有实验显示受损细胞在大泡形成及死亡过程中并无Ca^{2+}增加现象。Johnj，Lemasters等认为该大泡的产生是由于线粒体受损，细胞骨架能量供应不足所致[21]。

维普资讯 http://www.cqvip.com

2. 激活磷脂酶

生物膜上的磷脂酶可催化膜磷脂溶解，Ca^{2+}为该酶活化的辅助因子。其中，磷脂酶A_2激活作用于膜成份产生花生四烯酸等。花生四烯酸代谢又生成前列腺素及白三烯(Leucotrienes)等炎性介质，引起炎性损伤。由磷脂酶A_2作用还可生成溶血磷脂及羟自由基（Ho·）等，损伤膜结构[10,19,23]。因而磷脂酶活化被认为是细胞死亡的重要环节之一。

同理，当细胞内Ca^{2+}升高时，激活的磷脂酶也作用于线粒体膜，损伤线粒体结构和功能，ATP生成减少，加重细胞损伤，并释放大量Ca^{2+}入胞浆，使胞浆Ca^{2+}进一步升高，促进细胞死亡[10,19,23,34]。

3. 激活蛋白酶

除磷脂酶外，Ca^{2+}升高也可激活某些中性蛋白酶，如ATP依赖性酶及Ca^{2+}依赖性酶[10,19]。Pierlurgi Nicotera等用乌洛托品(cystamin)或A23187使肝细胞内Ca^{2+}增加导致胞质溶解，大泡形成甚至细胞死亡。但加用antipain或Leupeptin等Ca^{2+}依赖性蛋白酶抑制剂则无上述现象发生，改用溶酶体蛋白酶抑制剂却无此保护作用。因此作者认为，细胞的胞质溶解，大泡形成直至死亡主要是Ca^{2+}激活中性蛋白酶而触发的细胞结构非溶酶体性溶解所致[18]。

4. 激活核酸内切酶

常发生在生理状况下的凋落也见于肿瘤组织及某些病理条件下[1,25]。其形态学特征为核染色质聚集成团块状，细胞失去相互间接触并变得致密甚至成为碎片，称为凋落小体[12]。其发生机理多认为是核酸内切酶活化，作用于DNA，破坏DNA完整性引起细胞死亡[18,26]。而核酸内切酶的活化亦是由Ca^{2+}所介导的[10,12]。

实验证明，糖皮质激素及TCDD(2,3,7,8-tetrach Lorodibenzop-dioxin)可激活细胞受体，合成Ca^{2+}内流蛋白质，促使Ca^{2+}内流增加，进而活化核酸内切酶致细胞凋落[2]。此外，细胞内Ca^{2+}增加也可作用于其它酶致DNA损伤。

5. 细胞内Ca^{2+}增加的可能途径

正常情况下，相对于细胞外高浓度的Ca^{2+}(10^{-3}M)，细胞内Ca^{2+}水平很低(10^{-7}-10^{-6}M)[8,9]。如此大的这样一个浓度差及电离梯度的维持是靠细胞膜钙通道、钙泵及多方面因素的协同作用。任何一方功能状况改变及结构损伤均可使Ca^{2+}内流增加[29]。如缺血、低氧致钙通道开放；或毒物直接损伤膜泵功能或ATP不足，Ca^{2+}外出减少；也可由于钠泵功能减弱，细胞内Na^{2+}潴留刺激Na^{+}-Ca^{2+}交换使细胞内Ca^{2+}增加[10,29,30]。细胞内Ca^{2+}增加也引起线粒体内Ca^{2+}含量增多及分布异常，影响其结构和功能，ATP减少伴大量Ca^{2+}释放，加重细胞损伤[9,30,31]。而内质网损害也将释放Ca^{2+}入胞浆，并且影响胆汁代谢造成淤胆，后者又可使胞浆中Ca^{2+}增加[32]并增强Ca^{2+}的损伤作用[33]。如此等等均使细胞浆中Ca^{2+}水平提高激活磷脂酶等损伤细胞结构和功能，终致细胞死亡。

二、膜脂质过氧化作用

近年来，膜脂质过氧化在细胞损伤中的作用倍受重视。其中，自由基起着重要作用[10,15,34,35]。

由于生物膜的高度不饱和脂肪酸的亚甲基氢原子较活泼，可被自由基夺取，本身形成脂质自由基，引起脂质过氧化反应，脂质过氧化一旦发生，则可触发系列瀑布式反应，产生脂质过氧自由基(Loo·)等。Loo·再攻击其它脂质分子，又形成脂质自由基(L·)，并产生脂质氢过氧化物（LOOH）。以上反应反复进行，导致膜脂质不断消耗和脂质过氧化物大量产生[18,16]。

维普资讯 http://www.cqvip.com

脂质过氧化过程中产生的多种自由基可攻击细胞中的酶及其它成份造成细胞损伤。也可激活某些酶，如羟自由基（OH·）激活磷脂酶A_2，导致花生四烯酸释放及多种过氧化物形成。脂质过氧化产物中的醛类化合物，如丙二醛可使蛋白质、核酸等结构改变，丧失其功能[10]。

正常组织中，脂质过氧化物被超氧化物歧化酶(SOD)，谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-PX)及还原型谷胱甘肽（GSH）等作用而不断被消除。但在病理条件下，由于自由基生成过多或GSH等减少，不足以清除其毒性产物，致使脂质过氧化损伤细胞。如炎症时吞噬细胞聚集，释放大量氧自由基如超氧阴离子由自基（O_2^-），羟自由基（OH·）以及单线态氧（$^1O_2$）和过氧化氢（H_2O_2）等，破坏靶细胞膜结构及细胞成份，或使蛋白水解酶抑制剂失活，蛋白水解酶溶解细胞自身成份而死亡[37]。又如四氯化碳（CCl_4）可在肝细胞代谢生成CCl_2O等自由基，CCl_2O使膜脂质过氧化而消耗膜成份，导致细胞死亡。临床上，不少药物性肝损害的发生与自由基作用有关[38]。而心肌缺血时，因能量不足不能维持适应的跨膜离子梯度，细胞内Ca^{2+}增加，使黄嘌呤脱氢酶转变为氧化酶，作用于次黄嘌呤生成O_2^-和OH·，损伤膜磷脂致心肌坏死。况且，缺血等因素可使GSH等减少，削弱细胞对自由基的消除作用[39]。正是基于自由基的损伤作用，目前临床上用某些自由基清除剂以减轻细胞损伤[40]。

三、巯基蛋白质被修饰

巯基蛋白质的巯基是一极其敏感的基团，很易被修饰而发生可逆或不可逆改变。前述自由基对细胞的损伤就包含对其的修饰作用。例活性氧可使巯基蛋白质与其它物质发生交叉连接或形成混合硫化物而丧失其功能。在细胞大泡形成过程中也有细胞骨架的巯基蛋白质被修饰的因素参与。有实验[10]用甲萘醌消耗GSH或与巯基蛋白质结合而丧失其功能，因GSH减少使细胞解毒能力减弱，促使脂质过氧化反应。另有报导[18]乌洛托品可与质膜巯基蛋白质结合而影响巯基依赖性Ca^{2+}外流，而用巯基还原剂可防止或减轻细胞致死性损伤[41]。由这些实验可推测，巯基蛋白质的修饰在细胞坏死中起了一定作用。

综上所述，细胞死亡的发生可能与细胞内Ca^{2+}增加及巯基蛋白质失活，自由基等作用导致膜结构损伤等有关。细胞内Ca^{2+}增加，巯基蛋白质被修饰及膜脂质过氧化等又互为因果，促使细胞死亡。

参考文献

[1] Rerr JFR, et al. Br. J. Cancer 1972: 26:239

[2] Ginn FL, Am. J. Pathol 1968; 53: 1041

[3] Magee PN, Lab. Invest 1966; 15:111

[4] Magee PN, Biochem. J 1958: 70:606

[5] Ghadially FN, In:Ultrastractural pathology of the cell London 1978; 291

[6] Trump BF, et al. Am. J. Clin. Pathol 1976 65 suppl:828

[7] Francis AX, Science 1979; 206:700

[8] Farbe JL, Life Sci 1981; 29:1289

[9] Nicotera P, et al. FASEB 1989; 3:59

[10] Boobis RA, et al. Trends Pharma Sci 1989 10:275

[11] Gallagher GH, et al. J. path. Bact 1956; 72:193

[12] Wyllie AH, In:Cell ageing and cell death ed by Davies I, et al. New york 1984; p269

[13] Sjine KI, Am. J. Pathol 1981; 102: 256

[14] Mim SH, Mol Immunol 1989; 26:323

[15] Gores GJ, et al. Am. J. Physiology 1989:257Part1:c247

[16] Herman B, et al. FASEB 1988; 2:146

[17] Samir K,et al. Am. J. Pathol 1976; 79:579

[18] Sage MD,et al. Am. J. Pathol 1988;