

“十二五”国家重点图书出版规划项目

| 生 | 命 | 科 | 学 | 前 | 沿 |

免疫的细胞 社会生态学原理

吴克复 主编



科学出版社

“十二五”国家重点图书出版规划项目

《免疫学》系列教材之一

免疫的细胞 社会生态学原理

廖亦军 主编

廖亦军 副主编

廖亦军 副主编

廖亦军 副主编

廖亦军 副主编

廖亦军 副主编

廖亦军 副主编

廖亦军 副主编

廖亦军 副主编

廖亦军 副主编

廖亦军 副主编

廖亦军 副主编

廖亦军 副主编

廖亦军 副主编

“十二五”国家重点图书出版规划项目

生命科学前沿

免疫的细胞社会生态学原理

吴克复 主 编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书从细胞生态学和进化论的观点介绍与免疫相关的一些重要问题的最新进展,探讨它们在 21 世纪的发展方向和研究线索。本书还阐述了进化论的主要现代观点和方法;从超有机体的视角分析细胞社会;讨论免疫系统在细胞社会中的作用;用景观生态学观点探讨局部免疫;不仅有理论探讨和免疫机制的分子生物学、细胞生物学和系统生物学研究,也有紧密结合临床实际的移植免疫和白血病的免疫治疗探讨。

本书适用于从事与免疫和血液学相关的临床、科研、教学、生物工程、药物、畜牧、兽医等领域的科研工作者。本书从生态学和进化论视角考察和思考免疫现象,有助于生命科学和医学相关专业的高年级学生和研究生扩大视野和思路,是别具一格的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

免疫的细胞社会生态学原理/吴克复主编. —北京:科学出版社, 2012
(生命科学前沿)

ISBN 978-7-03-035199-9

I. ①免… II. ①吴… III. ①免疫学-研究 IV. ①R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 171171 号

责任编辑:罗 静 莫结胜 孙 青/责任校对:钟 洋 包志虹

责任印制:钱玉芬/封面设计:耕者设计工作室

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

装 订 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012 年 8 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2012 年 8 月第一次印刷 印张:28 1/2

字数:640 000

定价:98.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

**《免疫的细胞社会生态学原理》
编辑委员会名单**

主 编 吴克复

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

教 平 丛秀丽 范 开 冯四洲

马小彤 秘营昌 饶 青 宋玉华

王 敏 王建祥 吴克复 仇红刚

郑国光

序 一

1957 年政府委托中国人民解放军总后卫生部在天津海光寺建立了我国第一所输血与血液学研究所（以下简称血研所），后隶属中国医学科学院。血研所的成立极大地推动了我国的血液病临床和血液学研究工作的开创和发展。血研所经历了 55 个春秋，历经辉煌、备战搬迁、回迁和科技体制改革发展，形成了当今适应我国目前国情的以血液病医院为主，由实验血液学国家重点实验室承担主要科研任务的科研与临床紧密结合的模式。

血研所自建立以来在血液病的临床和基础研究方面取得了丰硕成果，在国内享有盛誉，在国际血液学界占有一席之地。血研所的创始人邓家栋教授将该所命名为“血液学研究所”而不是“血液病研究所”的初衷，是期望能够从生命科学的视角更全面地理解和阐明血液病的发生、发展，更有效地治疗、预防血液病，从而加深对血液系统的认识。

《免疫的细胞社会生态学原理》一书从进化论和细胞社会生态学的观点探讨血液系统基本功能的重要方面——免疫。血研所的几代科研、医护人员积累了大量的临床和实验资料，多数已经以论文和著作的形式发表，还有许多感性认识和成熟的资料有待深入研究和提高。该书作者是血研所科研人员的代表，他们综合近年来国内外相关研究的进展，表述了他们在血液系统免疫功能方面的一些相关工作和鲜为人知的一些心得、体会，有很强的探索性和新颖性。该书反映了血研所 55 年来科研工作的一个方面，相信对血液学同道、免疫学和相关学科的研究和临床工作者及学生有很高的参考价值。

常子奎

中国医学科学院血液学研究所

2012 年春节

序 二

免疫是血液系统的主要功能之一，是中国医学科学院血液学研究所（以下简称血研所）的重要研究领域之一。血研所建所早期在血液免疫和微生物免疫方面开展了许多工作，为我国的输血事业提供了许多重要的基础性资料和方法；结合实验白血病的研究，对肿瘤疫苗和基因疫苗进行了探索性研究，取得了不少有价值的实验结果，为白血病和肿瘤的免疫治疗研究提供了重要线索。经过几代人的临床和实验研究，血研所的医护人员对再生障碍性贫血、特发性血小板减少性紫癜等常见的与免疫相关的血液病进行了长期的研究，因而有深刻的体会和独特的见解。血研所是国内最早开展骨髓移植和造血干细胞移植的单位之一，为白血病、再生障碍性贫血等恶性血液病的治疗提供了有效方法，而且正在开展移植免疫的研究。实验血液学国家重点实验室（以下简称重点室）建立初期在造血细胞抗原的单克隆抗体研制方面完成了许多开创性的工作，为后续的开发性研究奠定了基础。

该书主编吴克复教授是我国实验血液学界的前辈，毕业于北京协和医学院医学系，早年从师于著名细胞生物学家薛社普院士，后留学于澳大利亚昆士兰医学研究所，曾担任血研所副所长和中国实验血液学会常委。20 世纪 80 年代，他与万景华、褚建新和尤胜国教授共同组建的实验白血病研究室代表了我国实验白血病研究的一个重要发展时期。当时我有幸在该研究室从事一年的研究生课题研究，几位老师的言传身教，为我后来的研究奠定了基础。吴老师在白血病细胞生物学、肿瘤微环境以及免疫调控因子和细胞等多方面有所建树，并培养了一批优秀科技人才。他主编并出版了《细胞生长调节因子》、《细胞通讯与疾病》、《肿瘤微环境与细胞生态学导论》等多部专著。其中《细胞生长调节因子》是我国在该领域出版的最早一部专著。吴老师几十年如一日，对科学有着无尽追求，对于许多科学问题有独到见解。他严谨而不禁锢、秉承而不随流的学风对在当今社会形势下从事基础研究工作的学者颇有启迪之处。吴老师组织相关研究人员编写的《免疫的细胞社会生态学原理》是他治学风范的又一个很好例证。

该书结合国内外文献和他本人的工作，用进化论、生态学和细胞社会学的观点总结了 21 世纪初免疫学和相关学科的部分最新进展。从基础到临床学科跨度较大，编写者都是该领域的专家；有理论和作用机制的探讨，也有临床诊断、分型的研究和诊疗经验，从不同的视角探讨新的研究线索，根据自己的工作经验提出新的看法。该书介绍免疫和造血系统的普遍原理，而非百科全书式的概括，对进一步研究和理解血液系统的免

疫功能有很高的参考价值；也为生命科学工作者参与生命科学研究揭示了新的研究视角。作为该书的一名读者和从事实验血液学研究和教育的工作者，我强烈推荐该书给血液学、免疫学和肿瘤学等相关领域的研究者、医生和学生。

程 涛

中国医学科学院血液学研究所

实验血液学国家重点实验室

2012 年春节

前 言

19 世纪三大发明（质量守恒定律、进化论、细胞学说）为近代人类认识世界和现代自然科学的发展奠定了基础；20 世纪人类对自然界的认识摆脱了直观感觉的限制，从地球范围内牛顿力学的决定论发展到微观世界量子力学的测不准原理和宏观世界的相对论；从质量守恒定律拓展为质能守恒定律；系统科学导致科技“爆炸”式发展。进入 21 世纪不久，生命科学的一些突破性进展可能对自然的认识带来新的突破。

生命科学从三个层次研究生命现象：直观（介观，mesoscopy）、宏观（macroscopy）和微观（microscopy）。自古以来人类积累了大量的有关生物的知识（包括生态学知识），即直观的生物学观察和研究；达尔文根据他乘“贝格尔”号军舰 5 年环球航行考察到的生物学资料，以及他的地质学和古生物学造诣，开创了生命科学的时间和空间的宏观水平研究，于 1859 年发表了《物种起源》，完成了同时期一些生物学者持有的进化论学说，促进了生命科学的发展。1866 年德国生物学家海克尔（Erst Haeckel）首次提出了生态学一词，开始了现代生态学研究。生态学是研究生物与其环境及生物间相互作用的科学。进化论强调生物进化，海克尔提出生态学概念强调生物与环境的相互作用及生物与环境的协调进化。在自然界生存最久的不是最强壮的生物，而是最能与其他生物共生并能与环境协同进化的生物，即适者生存，两者的观点完全一致，有人认为达尔文实际上是最早的生态学家。20 世纪 50 年代以来生态学吸取了数学、物理学、化学、工程学诸多学科的观点和方法，融入系统论、信息论和控制论，紧密结合实际，已经渗入到生命科学的几乎所有领域，成为家喻户晓的大众科学；不仅有明确的实用性，也有很强的哲理性，对于研究和实践都有指导意义。近百年来随着科技的进步，生命的分子和细胞机制，即微观水平的分子生物学和细胞生物学研究，积累了大量的资料，其中巨额数据储存于计算机或由计算机处理。21 世纪初的一些突破性研究进展表明对于生命奥秘的探索所见尚属冰山一角，还要从更多的角度分析探索、综合研究。本书结合三个水平的研究结果，从进化和生态学角度探讨免疫的分子和细胞机制——细胞社会生态学原理。

细胞生态学从细胞生物学角度研究细胞与其微环境间的相互作用。单细胞生物的生态学，即微生态学；多细胞生物形成了细胞社会，因而是细胞社会生态学。

社会是生物群体在进化过程中形成的生存机制，有竞争优势。多细胞生物是细胞社会构成的有机体，随着细胞间通信机制的发展，细胞社会的运行逐步完善。与其他社会不同，细胞社会有独特的内环境和微环境，所以细胞社会的运行有独特的生态学规律——细胞社会生态学。

免疫是生物进化过程中形成的细胞社会生态的稳定机制，随着进化发展出各种适合于不同细胞社会需求的取决于生物生存方式的免疫机制。动物的免疫机制比植物的免疫

机制复杂,人类的免疫机制高度复杂,但是并不完善,还在进化发展。自从德国病理学家魏尔啸(Rudolf Virchow)提出“机体是细胞王国”这一名言的一个半世纪以来,许多临床医师和生命科学研究者阐述了细胞社会和细胞社会生态学的许多现象。近年来,人类微生物基因组计划的研究进展打破了我们对于细胞社会的传统观念,使我们认识到共生和寄生微生物在细胞社会中的重要作用;引入了“超有机体”(super organism)的概念,对于免疫机制我们也应该以新的概念重新审视。2009年初英国皇家学会会刊《哲学学报》(*Philosophical Transactions of The Royal Society B Biological Sciences*)出版了《生态免疫学专刊》,发表了欧洲各国学者的11篇有关评述和专论,我们将多年来在工作中形成的观点以这些论文为蓝本或线索,收集相关资料编纂了本书,尝试在生物医学的研究中运用生态学和进化论的观点。

我国医学在维护民族的繁衍昌盛中起了重要的作用。中医的许多方剂、成药经受了数千年临床实践的考验,得到了现代医学的验证,说明中医学理论至少反映了某些客观实际,才能取得如此成绩。中医理论强调天地人合一,重视机体与环境的相互关系,有浓厚的生态学观念。近代医学也正在向这个方向发展,中医强调“上医治未病”,现代医学也越来越重视预防、养生。近年来,生物医学的研究将生态学和进化论的观点渗入临床和基础医学的各个领域,从时间、空间上更全面地审视研究对象,从而更全面、更深刻地理解疾病的本质和机制,不仅有理论意义,也将提高疾病的防治水平。

现代科技的发展给生物医学提供了许多测定生理参数的方法和技术(如芯片技术、流式细胞术)。面对大量的数据,研究者、医务工作者感到茫然,有的免疫学家无奈地说免疫学就是测高高、低低。现代生命科学缺乏能够将数据转变为知识的理论。进化论是理论生物学的核心,150年前进化论的确立推动了生物学的发展,达尔文对于未能用数学表述物种起源感到遗憾,后续的进化生物学家逐步弥补了他的遗憾,近年来由于生态学与系统论的融合以及进化博弈论等相关学科的发展,理论生物学的研究比较活跃,可能推动生命科学和生物工程及临床医学向定量精确科学的方向发展,出现更多能将数据转变为知识的定量生物学理论。希望本书能提醒读者对这种趋势的关注和投入。本书叙述了一些方兴未艾的领域或研究方向,难免有不妥之处,敬请读者指正!

2012年中国医学科学院血液学研究所(以下简称血研所)建所55周年。本书的编者或是血研所的工作人员或曾在血研所工作、学习多年(除敖平教授外)。我们作为“血研所人”衷心祝愿它兴旺昌盛,为血液学事业,为生命科学做出更多、更大的贡献!免疫是造血系统的主要功能之一,血研所在免疫学方面做过不少工作,取得了不少成绩。本书探索免疫系统的作用原理和造血系统功能的内涵,是我们在血研所长期工作的心得和体会,作为汇报和祝福奉献给血研所55周年庆。

致谢:本书出版由实验血液学国家重点实验室资助;本书编写得到下列基金项目资助:国家自然科学基金(30971111,30971290,81070389,81070426,81170511),天津市应用基础重点项目(11JCZDJC18000),天津市自然科学基金(11JCZDJC18200,

10JCYBJC13100), 教育部新世纪优秀人才支持计划 (NCET-08-0329), 教育部博士点新教师基金 (200800231133), 重大血液病诊断规范化 and 治疗策略优化的研究 (201202017)。

吴克复

中国医学科学院血液学研究所

实验血液学国家重点实验室

2012 年春节 天津海光寺

目 录

序一

序二

前言

第一章 进化论的现代观	1
第一节 达尔文进化论的数学物理表述	2
第二节 达尔文进化动力学的热力学/统计力学分析	3
第三节 生态反馈在宿主防御进化中的作用	4
一、位点模型	5
二、数量遗传模型	6
三、博弈论方法（适应动力学）	6
第四节 展望	9
参考文献	10
第二章 细胞社会的进化和超有机体	11
第一节 细胞社会的进化和发展	11
一、细菌生物被膜的提示——细胞社会的生存优势	11
二、多细胞生物与细胞社会的进化	13
三、细胞间通信与细胞社会的进化	14
第二节 细胞社会的性质和特征	16
一、基因组是细胞社会的基本法规	16
二、细胞凋亡与细胞死亡——细胞社会的执法手段	17
三、细胞社会的空间结构和 n 维生态位	17
四、细胞社会正常运行对温度的依赖性	18
五、细胞社会内环境恒定的重要性——细胞社会生态学	19
六、细胞社会发展的阶段性	19
七、细胞的分化和社会分工	20
八、人类细胞社会“自我”的形成和免疫系统的形成	20
九、细胞社会的“集体主义”	21
十、细胞社会状态	21
第三节 人体细胞社会是人类细胞与微生物的共进化产物	22
一、超有机体的含义	22
二、微生物的进化及与人类的共进化	23
三、与人类共进化的其他生物及其对人体细胞社会的影响	38

四、“卫生假设”的启示	40
五、人体细胞社会的运行	40
第四节 超有机体中的共进化博弈	41
一、共进化的普遍性及其意义	42
二、人体超有机体中的共进化	42
三、共进化博弈规律的研究	44
四、疾病的进化观	45
第五节 医学中的适合度及其意义	46
一、医学中适合度的含义和测量方法	47
二、医学中适合度的应用	47
第六节 结语和展望——微观进化论	48
参考文献	50
第三章 免疫的细胞社会作用	52
第一节 免疫的进化	52
第二节 微生物与免疫	53
一、细菌持续性感染的博弈分析	54
二、内源性逆转录病毒	56
三、朊病毒蛋白	58
四、载脂蛋白 B 编辑酶 (APOBEC)	60
第三节 肿瘤与免疫	63
一、病毒与肿瘤	64
二、肿瘤细胞的细胞内调控异常	69
三、肿瘤干细胞研究的启示	72
四、肿瘤微环境中的免疫反应	74
五、机体抗肿瘤机制的研究	80
第四节 妊娠与免疫	82
一、妊娠的免疫学蕴涵	82
二、妊娠期间细胞因子产生的 Th2 型转换	85
三、妊娠期间表达的免疫调节分子	87
四、对父本异基因抗原的获得性免疫反应	88
五、微小嵌合体的作用和意义	89
第五节 哺乳类动物个体免疫与昆虫社会免疫的相似性	89
一、对入侵者的防范——边界防御	90
二、躯体防御	90
三、种系防御	91
四、寄生物的和自我/非我的鉴别	91
第六节 免疫系统中的权衡与平衡	92

一、寄生物对宿主的作用	93
二、宿主免疫系统失调是发病的基础	93
三、生活史特性间的权衡	95
四、免疫衰退中的旺盛和虚弱	97
五、Toll 样受体在代谢中的作用	97
六、葡萄糖在免疫细胞中的作用	99
七、进食量权衡不当导致的疾病——肥胖症、糖尿病和免疫紊乱	100
八、免疫的性别差异	101
第七节 机体和病原体博弈的策略	103
一、机体与病原体的时间差——“快感染”和“慢感染”	103
二、免疫逃逸的新策略——慢病原异步	105
第八节 造血系统分化的细胞社会生态观	106
一、红细胞免疫功能的启示	107
二、吞噬专业化细胞——粒细胞和单核/巨噬细胞	107
三、淋巴样细胞与造血干细胞	109
第九节 结语和展望	111
参考文献	112
第四章 局部免疫——景观生态学和微生物学	114
第一节 黏膜免疫	115
一、分泌免疫	115
二、黏膜上皮	118
三、树突细胞在肠道黏膜免疫中的作用	120
四、黏膜疫苗	124
第二节 内皮免疫	127
第三节 皮肤的免疫作用	130
一、作为神经免疫内分泌器官的皮肤	131
二、细胞因子和趋化因子可作为皮肤感觉神经的配体	135
三、汗腺的微生态和免疫作用	136
第四节 抗菌肽的免疫作用	138
一、抗菌蛋白结构和功能结构域	139
二、hCAP-18/LL-37	143
三、局部免疫中的防御素和 LL-37 与疾病	145
四、抗菌肽的调节	147
五、黏膜表面机体细胞与微生物间的生态关系	149
六、人类抗菌肽的应用前景	150
第五节 细胞外基质的作用和意义	151
一、细胞-细胞外基质黏附的机制	151

二、细胞外基质的蛋白酶	152
三、细胞外基质蛋白的跨膜受体	154
四、透明质酸的作用	154
五、细胞外基质的功能和意义	155
六、间充质干细胞的免疫调节作用	156
第六节 结语和展望	158
参考文献	159
第五章 淋巴循环与免疫	162
第一节 淋巴循环的组成	162
一、组织液和淋巴液	162
二、淋巴内皮细胞生物学和淋巴管网的形成	163
三、淋巴循环	166
第二节 淋巴循环在维护机体稳态和内环境平衡中的作用	167
一、淋巴循环的生理意义	167
二、淋巴管新生和淋巴微循环障碍	167
三、病理性淋巴管和人类遗传性淋巴水肿综合征	169
参考文献	171
第六章 固有免疫及其调控	173
第一节 固有免疫系统的受体间对话	174
一、模式识别受体与微生物毒力蛋白	175
二、宿主抑制性受体的选择	176
三、免疫抑制介质的诱导	177
四、“内向外”和“外向内”信号转导	177
五、TLR-TLR 间的相互影响	177
第二节 自噬的固有免疫作用和调控	178
一、作为自噬接头的新固有免疫受体——SLR	179
二、自噬效应的调节	179
三、免疫相关 GTP 酶	180
第三节 参与 Th2 细胞因子反应的新型固有免疫细胞	180
参考文献	182
第七章 巨噬细胞生物学	183
第一节 单核细胞和巨噬细胞的异质性	183
一、两类单核细胞	183
二、不同部位的巨噬细胞性质不同	185
三、巨噬细胞的免疫功能分型	186
第二节 单核细胞和巨噬细胞的功能调控	190
一、单核细胞分化为巨噬细胞的调控	190

二、细胞表面分子与巨噬细胞功能	191
三、单核细胞和巨噬细胞的命运调控	193
第三节 结语和展望	194
参考文献	195
第八章 免疫系统发育及机体免疫中的细胞运动与细胞极化	196
第一节 细胞运动的概念、模式及分子机制	196
一、细胞迁移的概念、机制及生理意义	196
二、细胞迁移的模式、机制及分子开关	197
第二节 细胞运动及极化在免疫系统功能及发育中的作用	199
一、细胞迁移及黏附在免疫系统中的作用	199
二、细胞迁移及极化相关分子在免疫系统中的作用	204
参考文献	206
第九章 非编码 RNA (ncRNA) 对造血和免疫的调节	209
第一节 miRNA 的生物合成及作用原理	209
一、成熟 miRNA 的生物合成	210
二、miRNA 生物合成的调控	211
三、miRNA 的作用原理	212
第二节 miRNA 对造血和免疫细胞的调控作用	212
一、miRNA 对造血干细胞的调控作用	212
二、miRNA 对固有免疫细胞的调控作用	215
三、miRNA 对获得性免疫细胞的调控作用	219
第三节 miRNA 在血液免疫细胞肿瘤发生中的作用	222
一、miRNA 在白血病发生中的作用	222
二、miRNA 在淋巴瘤发生中的作用	224
参考文献	226
第十章 免疫调控网络与免疫失衡	228
第一节 适应性 (共进化) 网络	228
一、适应性 (共进化) 网络及其性质	228
二、免疫网络的适应性 (共进化) 网络特点探讨	229
第二节 白细胞的免疫突触	230
一、免疫学突触	230
二、病毒学突触	232
第三节 白细胞的功能性极化	234
一、淋巴细胞的功能多极化	234
二、巨噬细胞的功能多极化	236
三、树突细胞的多生成途径	238
四、白细胞多极化的作用和意义	240

第四节 免疫失衡与自身免疫性疾病	241
一、自身炎症性疾病	242
二、经典的自身免疫性疾病	247
第五节 炎症性疾病中的糖皮质激素耐受	253
一、糖皮质激素的抗炎症机制	253
二、糖皮质激素耐受的分子机制	255
三、糖皮质激素耐受的治疗策略	258
第六节 多向调节因子与免疫功能多向性	259
一、TGF- β 信号转导的多途径性	259
二、TGF- β 与肿瘤	260
第七节 展望	262
参考文献	263
第十一章 细胞的免疫机制与机体免疫的细胞机制	267
第一节 细胞凋亡——作为细胞免疫机制的分解代谢	267
一、细胞凋亡	269
二、坏死样凋亡	269
三、角质化	270
四、非典型细胞死亡方式	271
第二节 炎症中的宿主细胞死亡	272
一、炎亡	274
二、胀亡	275
三、细胞的程序性坏死	275
四、内亡	275
第三节 凋亡蛋白抑制物家族	277
一、凋亡蛋白抑制物家族成员的结构和功能	277
二、cIAP2 的作用	279
三、生存素的作用	280
四、Livin 的作用	280
五、IAP 及其内源性拮抗物的临床意义	281
第四节 Bcl-2 家族与凋亡调控	282
一、线粒体在凋亡中的作用	283
二、Bcl-2 家族的亲缘关系	283
三、作为治疗靶标的“仅有 BH3 蛋白”	284
第五节 炎症体——细胞的守护者	285
一、炎症体	286
二、NLRP3: 细胞应激和感染的免疫感受器	287
第六节 免疫记忆	289