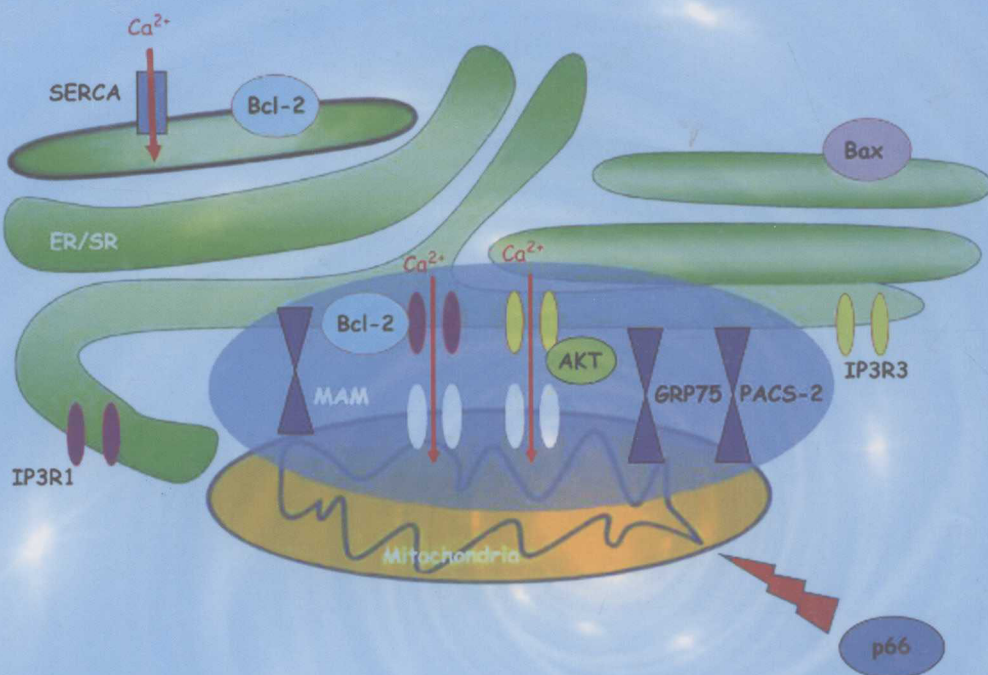


肝炎病毒·分子生物学丛书

现代细胞凋亡分子生物学

(第二版)

成军 主编



细胞凋亡—分子生物学丛书

现代细胞凋亡分子生物学

第二版

陈 灏 主编



科学出版社

肝炎病毒·分子生物学丛书

现代细胞凋亡分子生物学

(第二版)

成 军 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书共 48 章,详细介绍了细胞凋亡的分子生物学、调控机制及其与临床疾病的关系:一方面,对细胞凋亡的形态发生学、酶学基础、发生途径、调控基因、相关细胞因子、钙离子、自由基、Fas 系统、肿瘤坏死因子 α 、丝裂原激活激酶、热休克蛋白等及其与细胞外基质、细胞自噬、细胞周期的关系进行了详细阐述;另一方面,对细胞凋亡与发育生物学、免疫学、衰老、缺血/再灌注损伤、感染性疾病、血液系统疾病、内分泌系统疾病、心血管系统疾病、胃肠道疾病、肝脏疾病、肿瘤及基因治疗等进行了详细论述。

本书内容新颖、翔实、系统、全面,是细胞凋亡研究领域最新进展的权威总结,适合从事医学和生物学研究的科研工作者、研究生等参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

现代细胞凋亡分子生物学/成军主编. —2 版. —北京:科学出版社,2012.6

(肝炎病毒·分子生物学丛书)

ISBN 978-7-03-034985-9

I. 现… II. 成… III. 细胞-死亡-分子生物学-研究 IV. Q255

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 134203 号

责任编辑:肖 锋 沈红芬 / 责任校对:包志虹 钟 洋

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

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>

双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

1997年2月第 一 版 由北京医科大学出版社出版

2012年6月第 二 版 开本:787×1092 1/16

2012年6月第二次印刷 印张:47

字数:1 116 000

定价:198.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)



肝炎病毒·分子生物学丛书



学术委员会

- | | |
|-----|--------------------|
| 庄 辉 | 中国工程院院士,北京大学医学部 |
| 田 波 | 中国科学院院士,中国科学院微生物所 |
| 斯崇文 | 教授,北京大学第一医院 |
| 徐道振 | 教授,首都医科大学附属北京地坛医院 |
| 陈菊梅 | 教授,中国人民解放军第 302 医院 |
| 翁心华 | 教授,复旦大学附属华山医院 |

《现代细胞凋亡分子生物学》

(第二版)

编写人员

主 编 成 军
编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

陈 志 海	成 军	程 丹 颖	董 金 玲	董 庆 华
段 雪 飞	房 高 丽	冯 胜 虎	付 丽 华	高 萍
高 学 松	郭 江	郭 利 民	郭 志 琴	胡 红 英
胡 玉 红	李 贵	李 敏	李 文 东	李 晓 光
李 蕴 铷	梁 金 秋	刘 凤	刘 景 院	刘 丽 辉
刘 顺 爱	伦 文 辉	穆 毅	全 敏	宋 豪
宋 蕊	孙 挥 宇	王 琳	王 琦	王 艳 斌
王 玉 洁	魏 红 山	肖 江	肖 琳	谢 雯
谢 尧	邢 卉 春	闫 杰	伊 诺	易 为
曾 辉	曾 慧 慧	张 斌	张 珂	张 强
张 婷	张 锦 前	张 黎 颖	张 梦 然	赵 红 心
朱 向 高				

肝炎病毒·分子生物学丛书

前 言

由甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)和戊型肝炎病毒(HEV)等五种肝炎病毒感染引起的急性和慢性肝脏疾病在全球流行,严重影响人类健康,给世界各国带来了沉重的医疗和经济负担,影响深远。最终控制由肝炎病毒感染造成的疾病流行,必须通过综合的防治措施。事实上,作为一类流行病和传染病,通过公共卫生体系和临床医疗体系的共同努力,在一定程度上做出了尝试,并取得了一系列卓有成效的业绩。但是,我们还必须清醒地看到,在世界范围内,肝炎病毒感染引起的肝脏疾病的防治仍然是医学界一项长期的重要任务。

研究肝炎病毒感染引起的急、慢性病毒性肝炎,以及肝硬化(LC)、肝衰竭(LF)和肝细胞癌(HCC),可以有很多可能的切入角度。事实上,近三十年来现代生物学和医学理论与技术的不断发展,也的确为肝炎病毒感染相关性肝病的研究提供了全新的思路。特别是20世纪70年代以来,分子生物学的理论和技术迅猛发展,为肝炎病毒及其相关的肝脏疾病研究,提供了前所未有的推动和支持。因此,在肝炎病毒及其相关的肝脏疾病研究领域,分子生物学理论和技术的应用,显著促进了肝炎病毒及其相关肝脏疾病的研究进展;同时,这些研究的成果,也进一步丰富了分子生物学理论和技术。因此,利用分子生物学理论和技术研究肝炎病毒及其相关肝脏疾病,始终是近三十年来最为活跃的领域之一。经过三十年的不断探索,肝炎病毒及其相关肝脏疾病领域积累了丰富的研究结果,同时为肝炎病毒感染相关肝脏疾病的治疗和预防提供了新的理论和技术手段,促进了肝炎病毒感染相关肝脏疾病的治疗和预防的进步。有鉴于此,为了更好地总结和利用已经取得的成就,促进这一领域的不断进步,我们与科学出版社一起策划了由八个分册组成的“肝炎病毒·分子生物学丛书”,将陆续出版。

从肝炎病毒感染以后引起的急、慢性肝病,以及迁延不愈造成的肝硬化、肝衰竭、肝细胞癌的发生、发展整个连续的过程,可以人为地分成几个不同的层次和阶段。从病原学角度来看,用分子生物学研究肝炎病毒取得了很大成就;肝炎病毒直接的致病作用不是主要的致病机制,主要是通过免疫学机制;在细胞水平上,细胞凋亡(apoptosis)、细胞自噬(autophagy)和细胞周期(cell cycle)都参与了肝脏疾病的发病机制;肝脏炎症迁延不愈,产生过量的炎症细胞因子引起肝脏中胶原和非胶原糖蛋白代谢紊乱,逐步形成了肝脏纤维化;在诸多因素长期、相互作用的基础上,最终发展为肝细胞癌。这就是肝炎病毒相关的肝脏疾病发展的一个比较完整的过程。分子生物学理论和技术,同时也为分子生物学水平的治疗提供了前所未有的机遇,这就是基因治疗(gene therapy)。因此,为了从病原学、发病机制、细胞学变化、肝脏纤维化、肝细胞癌和分子生物学水平的治疗等阶段全面反映分子生物学理论和技术在肝炎病毒相关性肝脏疾病中的应用和进展,我们为“肝炎病毒·分子生物学丛书”设计了八个分册,即《现代肝炎病毒分子生物学》、《现代肝炎病毒分子免疫学》、《现代细胞凋亡分子生物学》、《现代细胞自噬分子生物学》、《现代细胞周期分子生物学》、《现代细胞外基质分子生物

学》、《现代肿瘤基因分子生物学》、《现代基因治疗分子生物学》。事实上,我们为实现在这一计划已努力了18年之久。1993年,我们出版了这一系列的第一部专著《基因治疗》(学苑出版社),之后陆续出版了《现代肝炎病毒分子生物学》(人民军医出版社,1997)、《程序性细胞死亡与疾病》(北京医科大学出版社,1997)、《细胞外基质的分子生物学与临床疾病》(北京医科大学、协和医科大学联合出版社,1999)、《肿瘤相关基因》(北京医科大学、协和医科大学联合出版社,2000)。这些专著的顺利出版,为“肝炎病毒·分子生物学丛书”奠定了坚实基础。2009年,在科学出版社领导的关怀下,我们计划将八个分册陆续出齐,以形成“肝炎病毒·分子生物学丛书”的完整体系。2009年安排了《现代肝炎病毒分子生物学》(第二版)出版,2010年出版《现代细胞周期分子生物学》,2011年出版《现代肝炎病毒分子免疫学》和《现代细胞自噬分子生物学》,2012年出版《现代细胞凋亡分子生物学》(第二版)和《现代细胞外基质分子生物学》(第二版),2013年出版《现代肿瘤基因分子生物学》(第二版)和《现代基因治疗分子生物学》(第二版),从而最终完成“肝炎病毒·分子生物学丛书”八个分册的出版。在时机适当的时候,对每个分册陆续再版更新,以维持这套丛书不断更新的活力状态。

这一丛书的策划和出版,有幸得到了该领域内知名专家的肯定和鼓励。中国工程院院士庄辉教授、田波教授,肝病领域的资深专家斯崇文教授、徐道振教授、陈菊梅教授、翁心华教授欣然担任这套丛书的学术委员会委员,对这一套丛书的出版进行学术指导,从而保证了这一套丛书的学术质量。科学出版社也已将“肝炎病毒·分子生物学丛书”列为出版社的重点出版计划。相信这一计划将会取得圆满成功,丛书的出版也将会促进这一领域的进展。

这套丛书能够顺利出版,首先要感谢我的三位恩师:陈菊梅教授、斯崇文教授、Peter C. Melby教授,他们在我攻读硕士、博士学位以及进行博士后研究阶段给予了我无私帮助和悉心教育,他们的品德和修养、他们的胸怀和学识,永远是我学习的榜样。1997年我从美国得克萨斯大学完成博士后研究回国以来,在肝炎病毒与肝细胞相互作用的分子生物学机制研究方向上,共指导了120名硕士生、博士生及博士后研究人员。十几年的无数个日日夜夜,我们研究肝炎病毒与肝细胞相互作用的分子生物学机制,为之奋斗,为之痴狂,无怨无悔。感谢我的学生们的勤奋探索,使我有机会系统研究肝炎病毒与肝细胞相互作用的分子生物学机制。感谢无数个曾经在我人生的各个阶段给予我重要帮助的领导、师长、朋友和同事。没有他们的帮助,我就不能很好地学习和理解肝炎病毒的分子生物学致病机制,就不能很好地研究我将会为之奋斗一生的肝炎病毒和病毒性肝炎相关的课题。

一套信息量庞大的丛书的出版是一件十分艰难的事情,也是一项遗憾的艺术。面对陆续出版的分册,我们百感交集。一方面为我们取得的一点成绩而沾沾自喜,同时也为各个分册中存在的缺点乃至错误而惶恐不安。我们恳切期望本丛书的热心读者,能够直率地指出我们每一个分册中存在的问题和谬误,以便在再版时不断加以改进,共同促进分子生物学理论和技术在肝炎病毒和病毒性肝炎领域中的应用,为最终控制肝炎病毒感染及其相关的肝脏疾病而不断奋斗。



博士、教授

首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所

2010年6月于北京

第二版前言

细胞凋亡(apoptosis)的概念出现较早。1965年,澳大利亚专家结扎鼠门静脉后,用电镜观察到肝实质组织中有一些散在的细胞死亡,但这些细胞的溶酶体并未被破坏,与细胞坏死(necrosis)显然不同,于是提出了这种细胞死亡方式是一种新的细胞死亡形式。这种细胞死亡的研究一开始是从死亡细胞的形态学特点研究发端的。这些正在死亡的细胞体积缩小、染色质凝集并被吞噬,但不伴炎症反应。1972年,Kerr等正式将这种类型的细胞死亡称为细胞凋亡,从而开启了细胞凋亡研究的序幕。随后发现了参与细胞凋亡的生物化学机制及酶学反应,特别是分子生物学理论和技术的发展,极大地推动了细胞凋亡的研究进展。目前的细胞凋亡研究涉及生命科学的方方面面,与临床医学有着密切的关系,从而成为生物医学领域中具有广泛意义的生命学现象和研究热点。

1991~1994年,我在北京医科大学(现北京大学医学部)攻读博士研究生的时候,第一次接触到细胞凋亡的概念,随即被这一生物学理论所吸引。期间与一些志同道合的同学们对这一领域的最新进展进行了系统检索和学习,并形成了《程序性细胞死亡与疾病》一书,在原北京医科大学出版社出版。这本书的出版,对于当时国内学术界对细胞凋亡的认识和研究,起到了一定的促进作用。在过去近20年的时间里,国内出版了大量的有关细胞凋亡的专著,引起了国内学术界的广泛关注。近年来,细胞凋亡的研究进展很快,有了更为广泛、深入、系统的研究进展。为了推动生物医学领域研究者对细胞凋亡更深刻的认识,我们又对近年来细胞凋亡的最新进展进行了系统分析和总结,形成了《现代细胞凋亡分子生物学》(第二版),作为“肝炎病毒·分子生物学”丛书的八册之一,由科学出版社作为重点出版项目正式出版,以飨读者。

《现代细胞凋亡分子生物学》(第二版)的大部分作者是我的同事和学生们,知识范围大都在内科学传染病专业的领域内。为了系统反映细胞凋亡研究进展,本书内容安排具有相当的系统性和广泛性,除了细胞凋亡的普遍理论和传染病相关的细胞凋亡的研究内容之外,还包括了相当多的其他领域的内容和进展。因此,《现代细胞凋亡分子生物学》(第二版)的系统性在一定程度上超出了我们的知识和能力范围。在本书出版之日,我们深切地认识到本书可能存在缺陷,甚至是谬误。因此,本书作者热切盼望使用本书的各位专家不吝赐教,指出本书中存在的不足,以利于我们深入学习,并在本书第三版时进一步修订。



教授、MD、PhD、EMBA

首都医科大学附属北京地坛医院副院长、
传染病研究所所长、肝病中心主任

2012年5月于北京崔各庄

第一版前言

程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD), 或称细胞凋亡(apoptosis), 是有机体在自身基因控制下的细胞有序死亡的方式。由于它在胚胎发育、免疫耐受、肿瘤发生、炎症转归及正常组织更新等生理、病理过程中起重要的调节作用, 故近些年来已成为医学科学研究领域中的热点之一。目前, 国内外许多有关程序性细胞死亡的基础研究, 以及在疾病诊疗中的应用研究正在蓬勃开展, 但国内尚缺少就程序性细胞死亡的理论、方法和技术作较完整、系统介绍的专著。为此, 编者在大量阅读近几年有关程序性细胞死亡研究的文献资料的基础上, 编写了本书, 希望能对从事这方面研究的科研工作者、临床工作者加深理解疾病诊疗机制有一定的帮助。

本书共分二十二章, 主要介绍有关程序性细胞死亡的概念、生物化学和细胞分子生物学基础知识、程序性细胞死亡在临床各个系统疾病中的应用研究现状及意义, 同时还简要介绍了一些程序性细胞死亡研究常用的技术方法。

在本书的完成过程中, 本人始终得到了北京医科大学第一附属医院传染科主任斯崇文教授的热心关怀和支持, 在此表示衷心感谢。

由于水平有限, 资料不全, 时间仓促, 书中错误之处在所难免, 恳请同道及广大热心读者指正。

中国人民解放军三〇二医院传染病研究所 成 军

一九九六年十月

目 录

第一章 细胞凋亡概论	(1)
第一节 细胞凋亡的概念.....	(1)
第二节 细胞凋亡的研究历史.....	(3)
第三节 细胞凋亡与生物医学.....	(9)
第四节 本书内容的安排	(12)

上篇 细胞凋亡的分子生物学基础

第二章 细胞凋亡的形态发生学	(17)
第一节 细胞凋亡表面糖型特征及其分子机制	(17)
第二节 细胞凋亡的形态学检查方法	(19)
第三章 细胞凋亡的酶学基础	(24)
第一节 半胱天冬酶与细胞凋亡	(24)
第二节 线粒体酶与细胞凋亡	(30)
第三节 溶酶体及溶酶体酶与细胞凋亡	(31)
第四章 细胞凋亡的发生途径	(40)
第一节 死亡受体信号发生途径	(41)
第二节 线粒体信号途径	(44)
第三节 内质网信号途径	(47)

中篇 细胞凋亡的调控机制

第五章 细胞凋亡调控基因	(53)
第一节 细胞生存基因	(58)
第二节 细胞死亡基因	(67)
第六章 细胞因子与细胞凋亡	(76)
第一节 干扰素与细胞凋亡	(76)
第二节 白细胞介素与细胞凋亡	(80)
第三节 其他细胞因子与细胞凋亡	(88)
第七章 钙离子与细胞凋亡	(93)
第一节 钙代谢及调节总论	(93)
第二节 钙代谢及细胞凋亡	(99)
第三节 钙代谢、细胞凋亡与临床疾病及治疗	(105)

第四节	细胞内外钙的检测技术	(109)
第八章	自由基与细胞凋亡	(116)
第一节	活性氧自由基与细胞凋亡	(116)
第二节	活性氮自由基与细胞凋亡	(126)
第九章	Bcl-2 家族与细胞凋亡	(135)
第一节	Bcl-2 抑制细胞凋亡作用机制	(136)
第二节	Bcl-2 基因的转录调控	(140)
第十章	Fas 系统与细胞凋亡	(145)
第一节	Fas 系统的组成	(145)
第二节	Fas 系统的生物学作用	(149)
第三节	其他分子对 Fas 途径的影响	(152)
第四节	Fas 系统与疾病	(155)
第十一章	肿瘤坏死因子 α 与细胞凋亡	(161)
第一节	肿瘤坏死因子 α 概述	(161)
第二节	肿瘤坏死因子 α 与细胞凋亡	(166)
第三节	肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体	(169)
第十二章	p53 与细胞凋亡	(176)
第一节	p53 基因与编码产物	(177)
第二节	p53 基因突变与肿瘤	(177)
第三节	p53 在细胞凋亡中的作用	(179)
第十三章	丝裂原激活激酶与细胞凋亡	(186)
第一节	MAPK 信号转导通路及其家族	(186)
第二节	MAPK 信号转导通路与 MK	(190)
第三节	MAPK 信号转导通路与细胞凋亡	(193)
第四节	结语	(197)
第十四章	热休克蛋白与细胞凋亡	(201)
第一节	热休克蛋白	(201)
第二节	热休克蛋白与细胞凋亡	(208)
第十五章	整合素与细胞凋亡	(214)
第一节	整合素的概述	(214)
第二节	整合素的功能	(215)
第三节	问题与展望	(221)
第十六章	选择素与细胞凋亡	(223)
第一节	选择素的分子结构及表达	(223)
第二节	选择素与细胞凋亡	(225)
第十七章	趋化因子与细胞凋亡	(240)
第一节	趋化因子及其受体	(240)
第二节	趋化因子与细胞凋亡的关系	(244)
第十八章	癌基因与细胞凋亡	(250)

第一节	INK4A-Rb-E2F 和 ARF-MDM2-p53 信号转导通路与细胞凋亡	(250)
第二节	变异失活的 p53 蛋白的激活策略	(253)
第三节	sirt 蛋白与凋亡	(255)
第四节	survivin 与凋亡	(256)
第十九章	病毒蛋白与细胞凋亡	(259)
第一节	腺病毒蛋白与细胞凋亡	(259)
第二节	肝炎病毒蛋白与细胞凋亡	(264)
第三节	HIV 蛋白与细胞凋亡	(267)
第四节	流感病毒蛋白与细胞凋亡	(269)
第五节	日本脑炎病毒蛋白与细胞凋亡	(270)
第二十章	miRNA 与细胞凋亡	(274)
第一节	miRNA 简介	(274)
第二节	参与细胞凋亡的 miRNA	(278)
第三节	结语	(281)
第二十一章	细胞外基质与细胞凋亡	(284)
第一节	细胞外基质	(284)
第二节	细胞凋亡	(286)
第三节	细胞外基质与细胞凋亡——维持稳态	(293)
第四节	相关研究趋势	(293)
第二十二章	细胞凋亡与细胞自噬	(296)
第一节	凋亡与自噬的概述	(296)
第二节	细胞凋亡与细胞自噬的异同	(298)
第三节	细胞凋亡与细胞自噬的相互关系	(307)
第二十三章	细胞周期与细胞凋亡	(313)
第一节	细胞周期的概念与过程	(313)
第二节	细胞凋亡的机制	(316)
第三节	细胞周期与细胞凋亡的关系	(322)

下篇 细胞凋亡与临床疾病

第二十四章	细胞凋亡与发育生物学	(333)
第一节	细胞凋亡与线虫的发育	(333)
第二节	胸腺细胞发育中的细胞凋亡	(337)
第三节	其他细胞发育过程中的细胞凋亡	(341)
第四节	细胞凋亡的功能	(343)
第二十五章	细胞凋亡与免疫学	(352)
第一节	细胞凋亡与免疫发育	(352)
第二节	细胞凋亡与免疫激活	(355)
第三节	细胞凋亡与免疫耐受	(359)
第二十六章	细胞凋亡与衰老	(365)

第二十七章 细胞凋亡与缺血/再灌注损伤	(376)
第一节 概述	(376)
第二节 细胞凋亡与重要器官缺血/再灌注	(377)
第三节 缺血/再灌注时发生细胞凋亡的机制	(381)
第四节 缺血/再灌注中细胞凋亡防治进展	(395)
第二十八章 细胞凋亡与感染性疾病	(400)
第一节 细胞凋亡与病毒感染	(401)
第二节 细胞凋亡与细菌感染	(408)
第三节 细胞凋亡与肺炎支原体感染	(412)
第四节 细胞凋亡与寄生虫感染	(412)
第二十九章 细胞凋亡与艾滋病	(419)
第一节 HIV-1 的结构	(419)
第二节 HIV-1 与免疫	(420)
第三节 HIV 与免疫细胞凋亡	(421)
第四节 凋亡蛋白在 HIV 感染中的作用	(424)
第五节 凋亡与 HIV 蛋白	(425)
第六节 免疫细胞凋亡与免疫损伤	(426)
第七节 T 细胞凋亡与艾滋病病情进展	(427)
第八节 凋亡的病毒学逃避	(428)
第三十章 细胞凋亡与血液系统疾病	(430)
第一节 细胞凋亡的核心机制	(430)
第二节 细胞凋亡与造血干细胞分化	(431)
第三节 细胞凋亡与造血系统疾病	(432)
第四节 白血病和淋巴瘤中细胞凋亡调节的诊断意义	(437)
第五节 肿瘤治疗的新靶点——凋亡通路	(438)
第六节 结语	(439)
第三十一章 细胞凋亡与内分泌疾病	(442)
第一节 B 细胞凋亡与糖尿病	(442)
第二节 糖尿病心肌细胞的凋亡	(448)
第三节 细胞凋亡与自身免疫性甲状腺疾病	(451)
第三十二章 细胞凋亡与心血管疾病	(456)
第一节 细胞凋亡与动脉粥样硬化	(456)
第二节 动脉粥样硬化和再狭窄中的细胞凋亡	(460)
第三节 细胞凋亡与心肌缺血/再灌注	(462)
第四节 细胞凋亡与心力衰竭	(465)
第五节 细胞凋亡与其他心血管疾病	(470)
第三十三章 细胞凋亡与胃肠道疾病	(474)
第一节 细胞凋亡与幽门螺杆菌相关性消化性溃疡	(474)
第二节 细胞凋亡与胃癌	(476)

第三节	细胞凋亡与肠道疾病·····	(482)
第四节	细胞凋亡与急性胰腺炎·····	(485)
第三十四章	细胞凋亡与肝脏疾病·····	(490)
第一节	概述·····	(490)
第二节	细胞凋亡与病毒性肝炎·····	(492)
第三节	细胞凋亡与肝细胞癌·····	(496)
第四节	细胞凋亡与肝纤维化·····	(498)
第五节	细胞凋亡与酒精性肝病·····	(500)
第六节	细胞凋亡与非酒精性脂肪性肝病·····	(501)
第七节	细胞凋亡与其他肝脏疾病·····	(503)
第三十五章	细胞凋亡与呼吸系统疾病·····	(507)
第一节	细胞凋亡与肺部感染·····	(507)
第二节	细胞凋亡与急性肺损伤·····	(510)
第三节	细胞凋亡与慢性阻塞性肺疾病·····	(511)
第四节	细胞凋亡与肺间质疾病·····	(512)
第五节	细胞凋亡与肺动脉高压·····	(513)
第六节	细胞凋亡与肺癌·····	(514)
第三十六章	细胞凋亡与神经系统疾病·····	(516)
第一节	概述·····	(516)
第二节	凋亡与神经系统·····	(516)
第三节	凋亡与神经元·····	(521)
第四节	凋亡诱导因子与神经系统疾病·····	(523)
第五节	Bcl-2 基因家族与中枢神经系统·····	(524)
第六节	T 细胞凋亡与中枢神经系统病变·····	(526)
第七节	NF- κ B 对神经系统发育和调节的作用·····	(527)
第八节	凋亡与常见神经系统疾病·····	(529)
第九节	凋亡与神经系统病变的治疗·····	(532)
第三十七章	细胞凋亡与自身免疫性疾病·····	(535)
第一节	自身免疫性疾病发病机制·····	(535)
第二节	细胞凋亡与自身免疫·····	(539)
第三节	细胞凋亡与几种常见自身免疫性疾病的关系·····	(541)
第三十八章	细胞凋亡与泌尿系统疾病·····	(547)
第一节	细胞凋亡与肾脏细胞·····	(547)
第二节	细胞凋亡与急性肾损伤·····	(552)
第三节	细胞凋亡与肾移植排斥·····	(559)
第四节	细胞凋亡与多囊肾·····	(562)
第三十九章	细胞凋亡与女性生殖系统疾病·····	(569)
第一节	细胞凋亡与产科相关疾病·····	(569)
第二节	细胞凋亡与妇科相关疾病·····	(573)

第四十章 细胞凋亡与妇科肿瘤	(583)
第一节 细胞凋亡与卵巢癌	(583)
第二节 细胞凋亡与宫颈癌	(589)
第三节 细胞凋亡与子宫内膜癌	(593)
第四十一章 细胞凋亡与皮肤病	(600)
第一节 皮肤的基本结构	(600)
第二节 皮肤组织细胞凋亡及其机制	(601)
第三节 皮肤细胞凋亡及其相关皮肤疾病	(606)
第四十二章 细胞凋亡与骨代谢紊乱疾病	(613)
第四十三章 细胞凋亡与口腔疾病	(626)
第一节 细胞凋亡在口腔组织器官形成中的作用	(626)
第二节 细胞凋亡与口腔疾病	(632)
第四十四章 细胞凋亡与眼科疾病	(643)
第四十五章 细胞凋亡与耳鼻咽喉科疾病	(657)
第一节 细胞凋亡与耳科学	(657)
第二节 细胞凋亡与鼻科学	(667)
第三节 EB病毒与鼻咽癌细胞凋亡	(670)
第四十六章 细胞凋亡与创伤	(674)
第一节 概述	(674)
第二节 细胞凋亡与烧伤	(676)
第三节 细胞凋亡与颅脑创伤	(678)
第四节 细胞凋亡与脊髓损伤	(682)
第五节 细胞凋亡与创伤后急性肺损伤	(685)
第六节 细胞凋亡与电离辐射损伤	(687)
第四十七章 细胞凋亡与肿瘤	(691)
第一节 肿瘤细胞凋亡的分子生物学	(691)
第二节 细胞凋亡与肿瘤治疗	(705)
第四十八章 细胞凋亡与基因治疗	(714)
第一节 促细胞凋亡基因与基因治疗	(714)
第二节 抑制细胞凋亡基因与基因治疗	(721)
第三节 其他细胞凋亡有关调节基因与基因治疗	(726)
第四节 结语	(727)
索引	(730)

第一章 细胞凋亡概论

人体内的细胞注定是要死亡的,有些死亡是生理性的,有些死亡则是病理性的。近年来,有关细胞死亡过程的研究已成为生物学、医学研究的一个热点。到目前为止,人们知道细胞的死亡除了坏死(necrosis)以外,还有另外多种类型的死亡,其中一种即程序性细胞死亡(programmed cell death,PCD),又称为细胞凋亡(apoptosis)。虽然早期阶段的文献认为PCD与细胞凋亡间可能存在一定的差别,但近年的研究多将两个概念等同,且细胞凋亡使用较多。因此,如果不加特殊说明,本书中主要使用细胞凋亡。细胞凋亡与细胞自噬(auto-phagy)之间存在显著差别。细胞凋亡不仅是一种特殊的细胞死亡类型,而且具有重要的生物学意义及复杂的分子生物学机制。研究细胞凋亡不仅有助于对疾病过程中细胞死亡及其机制进行研究,而且必然导致疾病新疗法的问世。

第一节 细胞凋亡的概念

一、细胞凋亡

细胞凋亡是指为维持内环境稳定,由基因控制的细胞自主、有序性的细胞死亡形式。

与细胞坏死不同,细胞凋亡不是一种被动的过程,而是一种主动的过程,涉及一系列基因的激活、表达及调控等作用。它并不是病理条件下自体损伤的一种现象,而是更好地适应生存环境主动采取的一种死亡过程。

与有丝分裂的细胞增殖活动相对,细胞凋亡发生时,就像树叶或花的自然凋落一样,对于这种生物学现象,借用希腊词“apoptosis”来表示,意思是树叶或花的自然凋落,可译为“细胞凋亡”。

发生凋亡的细胞,细胞膜发生皱缩、凹陷,染色质变得致密,最后断裂成小碎片。进一步发展,细胞膜将细胞质分割包围,有些包围了染色质的片段,形成了多个膜结构尚完整的泡状小体,称为凋亡小体(apoptosis body)。其特点是具有完整的膜状结构,胞膜表面微绒毛消失,内容除了胞质以外,还含有降解的染色质片段。

对细胞凋亡的分子生物学机制已进行了系统研究。基因激活和表达对细胞凋亡过程的影响千差万别,因此,为了叙述方便,根据其功能进行了分类。能促进细胞凋亡的基因称为死亡基因,或称为自杀基因(suicidal gene);能抑制细胞凋亡的基因则称为生存基因(survival gene)。前者可分为增殖抑制基因(proliferation-suppressing gene)和凋亡促进基因(apoptosis-promoting gene);后者也可分为增殖促进基因(proliferation-promoting gene)和凋亡抑制基因(apoptosis-suppressing gene)。随着对细胞凋亡分子机制的进一步研究,人们发现,对一种基因的分类产生相互矛盾的结果,说明基因的表达在细胞凋亡中的作用模式极为复杂,绝不像上述分类那样简单。