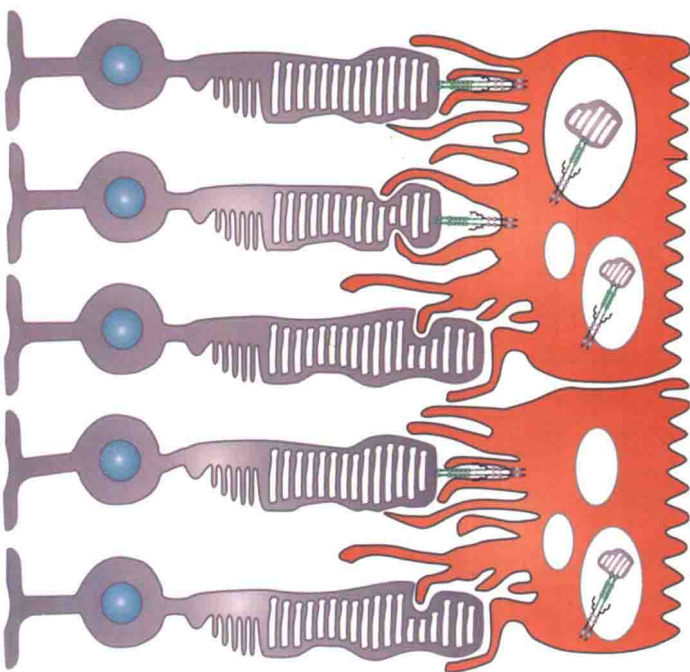


死亡细胞清除与疾病

Dying Cell Clearance and Human Diseases

主 审 叶笃筠

主 编 崔天盆 郑承红 陈红辉



科学出版社

死亡细胞清除与疾病

Dying Cell Clearance and Human Diseases

主 审 叶笃筠

主 编 崔天盆 郑承红 陈红辉

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书是一本介绍死亡细胞清除的专著，内容由“细胞死亡方式”、“吞噬和死亡细胞清除”、“死亡细胞清除主要分子”和“不同细胞死亡清除的病理生理意义”四篇构成。各章重点突出、层次清楚、逻辑性强，文字力求通顺、流畅、简明。书中附上编者精心设计和绘制的 29 幅示意图，以求图文并茂。

本书可以作为生命科学、医学基础研究工作者和临床医生的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

死亡细胞清除与疾病 / 崔天盆, 郑承红, 陈红辉主编. —北京: 科学出版社, 2015.3

ISBN 978-7-03-043736-5

I. 死… II. ①崔… ②郑… ③陈… III. 人体细胞学—研究 IV. R329.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 049765 号

责任编辑: 戚东桂 / 责任校对: 郑金红

责任印制: 肖 兴 / 封面设计: 范璧合

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>

北京通州皇家印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015 年 3 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2015 年 3 月第一次印刷 印张: 24 1/2 插页 8

字数: 554 000

定价: 128.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《死亡细胞清除与疾病》编写人员

主 审 叶笃筠

主 编 崔天盆 郑承红 陈红辉

副主编 胡 波 张克惠 苏 文 张宏伟 李 妹

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

曹文操 华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院

陈 超 华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院

陈 杰 华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院

陈 馨 华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院

陈国安 武汉血液中心

陈红辉 华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院

陈火英 华中科技大学同济医学院免疫学研究所

陈家逸 华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院

程贵莲 湖北中医药大学

崔天盆 华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院

崔仲宜 广东医学院

韩 杨 华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院

胡 波 中山大学附属第三医院

胡 娜 湖北中医药大学

胡必成 华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院

胡先泳 华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院

胡晓波 上海交通大学医学院附属第三人民医院

胡志敏 华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院

黄 伟 华中科技大学同济医学院

姜 锐 华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院

金 晶 湖北中医药大学附属医院

黎 锦 武汉大学中南医院

李 妹	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院
李金丽	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院
李俊平	华中科技大学同济医学院
李子希	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院
罗光伟	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院
饶亚华	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院
邵 芳	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院
苏 文	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院
苏斌涛	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院
孙 飞	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院
孙汝林	华中科技大学同济医学院
王月芹	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院
吴行飞	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院
伍仕敏	武汉市医疗救治中心
谢 波	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院
谢俊刚	华中科技大学同济医学院附属同济医院
谢志强	黄冈职业技术学院
熊 银	湖北中医药大学
徐升强	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院
严 明	武汉大学中南医院
易 岑	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院
叶笃筠	华中科技大学同济医学院
曾繁钰	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院
詹 涛	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院
张 斌	华中科技大学同济医学院附属同济医院
张 书	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院
张 惜	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院
张宏伟	华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院

张克惠 武汉市临床检验中心

章 爽 华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院

赵 岚 华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院

郑 芳 武汉大学中南医院

郑 义 清华大学深圳研究生院

郑承红 华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院

周剑涛 黄冈职业技术学院

朱建华 华中科技大学同济医学院附属中西医结合医院

Gang Chen Laboratory of Molecular Biology and
Immunology, NIA, National Institutes
of Health, USA

Dongfang Liu Center for Human Immunobiology,
Baylor College of Medicine, USA

Xiaosong Zhong Center for Cancer Research, National
Cancer Institute, National Institutes of
Health, USA

Yufeng Zhou Asthma and Allergy Center, Johns
Hopkins University School of Medicine

绘 图 陈 超

序

近半个世纪来,生命科学的进展突飞猛进,新的生物学现象不断被发现。在细胞生物学领域,自1965年首次提出“程序化细胞死亡”的概念以来,生命科学多学科的研究者们相继发现不同类型的细胞死亡方式,并提出诸多涉及细胞死亡的形态特征、理化性质、发生发展机制及其生物学意义的学说和观点。但是,浩瀚的文献、专著,以及观点各异的理论、假说,常令读者感到茫然。

该书梳理和归纳总结了迄今为止已被提出的细胞死亡相关理论,系统而详尽地阐述细胞死亡的发生、发展及其对机体的影响。全书包括4篇:第一篇,全面介绍目前已发现的15种细胞死亡方式,重点阐述其中已被较深入研究的3种细胞死亡方式(细胞凋亡、坏死、自噬)的特征和发生机制;第二篇,介绍死亡细胞的结局——被吞噬清除,详细阐述死亡细胞与吞噬细胞间相互关系、吞噬作用的机制、死亡细胞被吞噬后的最终结局,进而介绍吞噬细胞(尤其是以巨噬细胞为代表的单核吞噬细胞系统)的生物学作用,以及吞噬作用的病理生理意义(细胞坏死→促炎;细胞凋亡及其被清除→抑炎);第三篇,详细阐述死亡细胞及吞噬细胞表面的相关膜分子,包括它们的分子结构、相互作用、介导死亡细胞被清除的机制及其与临床疾病的关系;第四篇,详尽介绍死亡细胞被吞噬清除对机体生理活动(如精子生成、红细胞生成和衰亡等)和病理过程(如动脉粥样硬化、慢性阻塞性肺疾病、神经变性疾病、系统性红斑狼疮、恶性肿瘤等)的影响及其机制。

生命科学被视为21世纪的支柱学科之一,通过与其他学科交叉,新的研究领域、新理论、新技术层出不穷。目前,“细胞死亡”的研究成为多学科关注的热点领域。已证实,细胞死亡不仅广泛参与机体的基本生命活动,也与炎症发生及转归密切相关,从而介导多种病理过程发生、发展。该书编写人员在广泛查阅国内外文献的基础上,结合自身多年科研实践,围绕细胞死亡及其清除,全面系统地介绍相关领域的最新研究进展。该书将为生命科学领域(包括医学及生物学)的专业人员及研究生提供重要信息及科研线索,也可作为临床医生的参考书,指导临床实践。鉴于此,特为之作序。

华中科技大学同济医学院免疫学研究所 龚非力

2014年9月于武汉

FOREWORD

It is an honor and a privilege to write this foreword for *Dying Cell Clearance and Human Diseases*. I had the distinct pleasure of working with Professor Tianpen Cui at the Feinstein Institute for Medical Research in New York several years ago. When Dr. Cui joined us as a visiting scholar, we were working on an interesting opsonizing glycoprotein called milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8). Our primary project was to determine the effect of lowering apoptotic cell clearance on various acute inflammatory diseases. We hypothesized that decreased biosynthesis of MFG-E8 would have a profound detrimental effect on the outcome of various diseases. Conversely, administration of MFG-E8 should improve organ function. During his time at the Feinstein Institute, Dr. Cui demonstrated that MFG-E8 attenuated acute lung injury in an animal model of ischemia and reperfusion, and in 2010 Dr. Cui's seminal work was published in the best critical care medicine journal *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. As a mentor and a colleague, I am extremely pleased to see that Dr. Cui has continued to make major strides in the field of apoptotic clearance and diseases after the completion of his research fellowship at our institute.

Before studies with MFG-E8, a great deal of work had been carried out to dissect the important role of apoptosis in the pathobiology of inflammation, but no attempt had been made to determine whether modulation of apoptotic cell clearance in inflammatory diseases could have an impact on organ dysfunction. The innovative approach to improve cell and organ function by enhancing dying cell clearance via administration of MFG-E8 became a novel and promising strategy to treat inflammatory diseases such as sepsis and ischemic injury. Moreover, further insights into the mechanisms by which dying cell clearance improvement leads to better outcomes will have a significant scientific impact.

This book is a timely collection of updated information on the various types of cell death, phagocytosis and cell clearance, mediators and signaling, and the effects of dying cell clearance on human diseases. The authors' significant effort locating, summarizing, and consolidating data from cutting-edge publications in this emerging area of knowledge resulted in a comprehensive book that should serve as an excellent reference for scientists, physicians, and graduate students interested in cell biology and inflammation. Through this book, Professor Tianpen Cui and his co-workers make an important contribution to organizing and widening our understanding of dying cell clearance pathobiology and its impact in human disease.

Ping Wang, MD, New York, 2014

前 言

生机勃勃的机体通常由不同形式的具有生命的细胞构成，但是在其发育和后续的生命中也伴随着生理性和病理性的细胞死亡。由于发生的机制不同，细胞呈现出不同的死亡方式。死亡的细胞通常会发生异于活细胞的理化变化，被机体的吞噬细胞识别后吞噬清除。这一过程发生在机体不同的生理和病理生理过程中，对机体的生长发育、疾病的发生发展产生重要影响。这些年来，很多研究者对细胞死亡的形态特征、理化性质、其发生的机制，以及对机体的影响展开了深入研究。本书的编者在阅读了大量相关的国内外书籍和文献的基础上根据自己的理解对此做出精炼的总结和具体的阐述。

本书的主要读者群是对生命科学尤其是细胞死亡清除和炎症消退方面感兴趣的研究者。因此，本书在阐述细胞死亡、吞噬、死亡细胞清除相关分子等基本概念和基础理论的同时也介绍了细胞死亡及其吞噬清除相关的机制，以及临床应用的研究进展。

由于本书不同章节的内容存在交叉，一般在文内均已注明与之相关的章节，但必要的重复在所难免。全书章节的划分和排列根据编者对细胞死亡及其吞噬清除的循序渐进的过程，以及对死亡细胞清除相关分子在这一过程中发挥的作用的重要性的理解而定。本书编者力求更形象、生动地展现某些章节的内容，根据自己的理解精心设计并绘制出了相应的示意图。

由于编者知识和能力水平有限，编写过程中，在内容、文字、编排、图表等方面可能存在不足之处，恳请各位同道与读者批评指正(tianpencui@hotmail.com)。

编 者

2014年9月

目 录

第一篇 细胞死亡方式

第一章 细胞死亡的主要方式	1
第一节 细胞凋亡	2
第二节 坏死	3
第三节 自噬	4
第四节 细胞其他的死亡方式	5
第五节 结束语	9
第二章 细胞凋亡	11
第一节 细胞凋亡的特征	11
第二节 细胞凋亡发生途径	12
第三节 凋亡细胞的清除	17
第三章 细胞坏死	19
第一节 细胞坏死与细胞凋亡的比较	19
第二节 程序化坏死的生物化学机制	19
第三节 坏死细胞和细胞碎片的清除	21
第四节 与坏死细胞清除有关的细胞外机制	22
第四章 细胞自噬	23
第一节 细胞自噬的分类	23
第二节 自噬发生过程	25
第三节 自噬体的成熟和清除	27
第四节 细胞自噬的功能	28
第五章 胞外诱捕网致死	30
第一节 ETs 的形成	30
第二节 细胞释放胞外诱捕网死亡途径	33
第三节 NETs 在抵抗病原体中的作用	35
第四节 NETs 与临床疾病	37
第五节 临床应用和前景展望	37

第二篇 吞噬和死亡细胞清除

第六章 吞噬细胞	39
第一节 巨噬细胞	39
第二节 树突状细胞	45
第三节 非专职吞噬细胞	48
第七章 吞噬的机制和信号转导	54
第一节 吞噬受体	54
第二节 吞噬信号通路	57
第三节 吞噬体的成熟	62
第四节 吞噬相关的细胞反应的调节	67
第八章 吞噬物的结局和抗原提呈	70
第一节 溶酶体途径	70
第二节 抗原的处理及提呈途径	73
第九章 死亡趋化与危险信号	79
第一节 凋亡细胞的“找我”信号	79
第二节 坏死细胞相关的危险信号	82
第十章 病原微生物的吞噬	89
第一节 吞噬病原微生物的基本过程	89
第二节 吞噬病原微生物的相关细胞	90
第三节 吞噬功能相关受体及表面分子标志	91
第四节 补体系统在微生物吞噬中发挥的作用	98
第五节 吞噬病原微生物后细胞的处理	98
第六节 病原微生物逃避免疫识别及杀伤的机制	99

第三篇 死亡细胞清除主要分子

第十一章 整合素受体	103
第一节 整合素的结构特征	103
第二节 整合素的功能	104
第十二章 乳脂球表皮生长因子 8	109
第一节 MFG-E8 的分子结构和表达	109
第二节 MFG-E8 的功能	111
第三节 MFG-E8 与疾病的关系	115
第四节 MFG-E8 的应用前景	116

第十三章 Tim 家族	120
第一节 Tim 基因及 Tim 蛋白结构	120
第二节 Tim 家族的功能	123
第三节 Tim 与疾病的关系	125
第四节 Tim 与凋亡细胞清除的关系	127
第十四章 蛋白 S	130
第一节 蛋白 S 的基因和蛋白质结构	130
第二节 蛋白 S 的功能	131
第三节 遗传性蛋白 S 缺陷症	133
第四节 蛋白 S 的检测和临床应用	134
第十五章 生长停滞特异性基因产物 6	137
第一节 Gas6 及其受体的结构与分布	137
第二节 Gas6 的功能	138
第三节 Gas6 与疾病病理的关系	139
第十六章 TAM 受体	142
第一节 TAM 受体的结构与表达	142
第二节 TAM 受体的配体与信号转导	144
第三节 TAM 受体生物学功能	145
第十七章 血小板反应蛋白-1	150
第一节 TSP-1 的基因和结构	150
第二节 TSP-1 的分布与表达	152
第三节 TSP-1 的生物学功能	152
第四节 与疾病的联系	154
第十八章 清道夫受体家族	158
第一节 清道夫受体 A	159
第二节 清道夫受体 B	160
第三节 其他清道夫受体	163
第四节 清道夫受体的相关药物治疗前景	164
第十九章 载脂蛋白 E	167
第一节 ApoE 的基因和蛋白质结构	167
第二节 ApoE 的功能	169
第三节 ApoE 与临床	171
第二十章 $\beta 2$ 糖蛋白 I	175
第一节 $\beta 2$ 糖蛋白 I 基因和结构特征	175
第二节 $\beta 2$ 糖蛋白 I 的生理功能	176
第三节 $\beta 2$ 糖蛋白 I 与疾病的关系	177

第二十一章 脑特异性血管生成抑制分子蛋白家族	181
第一节 BAI _s 蛋白的分子结构和表达	181
第二节 BAI _s 家族的作用机制	182
第三节 BAI _s 家族的功能	183
第四节 BAI _s 家族与疾病的关系	186
第五节 BAI _s 家族的应用前景	187
第二十二章 CD91	189
第一节 CD91 的分子结构和相关配体识别模式	189
第二节 CD91 的功能	190
第二十三章 CD47	195
第一节 CD47 的分子结构及表达	195
第二节 CD47 的功能	197
第三节 CD47 与疾病的关系	199
第四节 CD47 的应用前景	201
第二十四章 钙网蛋白	203
第一节 CRT 的基因和蛋白质结构	203
第二节 CRT 的生物学功能	204
第三节 CRT 与临床疾病	207
第二十五章 C 反应蛋白	210
第一节 CRP 的结构	210
第二节 CRP 的配体	211
第三节 CRP 合成调控	211
第四节 CRP 的功能	212
第五节 CRP 的临床应用	215
第二十六章 肺表面活性蛋白 A 和 D	219
第一节 SP-A、SP-D 的分子结构和表达调控	219
第二节 SP-A、SP-D 的作用机制	220
第三节 SP-A、SP-D 的功能	220
第四节 SP-A、SP-D 与疾病的关系	223
第五节 肺表面活性蛋白的应用前景	225
第二十七章 Toll 样受体	228
第一节 TLRs 的结构与分类	230
第二节 TLRs 的配体	230
第三节 TLRs 的病原体识别及信号转导	232
第四节 TLRs 在吞噬和自噬中的作用	236
第二十八章 免疫球蛋白 Fc 受体	241
第一节 FcγRs	241
第二节 FcαR	244

第三节	FcεR	246
第四节	FcμR	247
第五节	天然自身抗体	250
第二十九章	补体受体	254
第一节	补体第一型受体	255
第二节	补体第二型受体	258
第三节	补体第三型受体	260
第四节	补体第四型受体	263
第五节	Clq 受体	264
 第四篇 不同细胞死亡清除的病理生理意义		
第三十章	精子生成中的凋亡清除	268
第一节	睾丸解剖、组织、细胞学	268
第二节	睾丸的生精作用	269
第三节	生精过程中的凋亡	270
第四节	生精过程中的凋亡清除	270
第三十一章	红细胞生成和衰亡中的吞噬清除	273
第一节	造血器官和造血微环境	273
第二节	红细胞的生成及清除	274
第三节	红细胞衰亡及其清除	277
第三十二章	免疫细胞发育中的凋亡清除	282
第一节	胸腺器官及功能	282
第二节	T 细胞发育	284
第三节	淋巴细胞发育过程中的细胞凋亡	285
第三十三章	病毒的凋亡模拟	288
第一节	内吞作用及病毒入侵	288
第二节	凋亡模拟	288
第三节	乙型肝炎病毒的凋亡模拟	289
第四节	痘病毒的凋亡模拟	291
第五节	人类免疫缺陷病毒的凋亡模拟	292
第六节	登革热病毒的凋亡模拟	293
第七节	研究展望	295
第三十四章	视网膜色素上皮细胞特异性吞噬	298
第一节	RPE 细胞的结构和功能	298
第二节	RPE 细胞特异性吞噬	300
第三节	RPE 细胞与疾病的关系	302

第三十五章 死亡细胞清除与系统性红斑狼疮	305
第一节 人体的细胞死亡及其免疫反应	305
第二节 SLE 细胞死亡增加与清除缺陷	307
第三十六章 死亡细胞清除与动脉粥样硬化	313
第一节 动脉粥样硬化与炎症	313
第二节 动脉粥样硬化中泡沫细胞形成	314
第三节 动脉粥样硬化中的细胞死亡	315
第四节 动脉粥样硬化中的巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬作用	316
第五节 动脉粥样硬化中凋亡细胞清除缺陷	317
第三十七章 死亡细胞清除与慢性呼吸系统疾病	320
第一节 慢性阻塞性肺疾病	320
第二节 哮喘	326
第三十八章 死亡细胞清除与肿瘤微环境	330
第一节 肿瘤微环境中的吞噬细胞	330
第二节 细胞凋亡微环境促进肿瘤的发生发展	332
第三节 肿瘤细胞免疫原性死亡相关的信号	335
第四节 死亡细胞清除和放疗诱导的抗肿瘤免疫反应	338
第三十九章 吞噬清除与神经变性疾病	341
第一节 中枢神经系统的吞噬细胞及其吞噬受体	341
第二节 神经变性疾病	342
第三节 吞噬细胞介导的吞噬清除在神经变性疾病中的作用	344
第四十章 凋亡细胞用于治疗移植排斥反应	350
第一节 移植排斥反应	350
第二节 凋亡细胞和免疫系统	352
第三节 以凋亡细胞为基础的疗法用于器官移植排斥反应	356
第四节 凋亡细胞下调超敏反应和自身免疫反应	357
第五节 凋亡细胞的临床应用	357
中英文缩略词对照表	360

彩图

第一篇 细胞死亡方式

第一章 细胞死亡的主要方式

细胞 (cell) 是生物体基本的结构和功能单位。迄今为止, 除病毒 (virus) 之外的所有生物均由细胞所组成, 而病毒的生命活动只有在细胞中才能得以实现。总体而言, 生物体可分为单细胞和多细胞两大类, 前者包括细菌等绝大部分微生物和原生动植物; 后者则包括高等动物与高等植物等。细胞又可分为原核细胞 (procaryotic cell) 和真核细胞 (eucaryotic cell)。

生命 (life) 是由核酸和蛋白质等组成的分子体系, 它包括出生、存续和消亡 3 个基本阶段。给生命赋予一个完整、科学的定义仍是一个困难的问题, 但目前将一切具有稳定的物质和能量代谢现象, 能回应刺激, 并能进行繁殖的半开放物质系统泛指为生命。生命的基本单位是细胞。换言之, 生命是由单个细胞发育而来, 它需要分化成不同形式的细胞, 进而形成一个复杂的有机体。在发育和后续生命中, 伴随着数亿个细胞的死亡, 有些细胞死亡是生理性的, 有些是病理性的。很多科学家描述了自然发生的细胞死亡, 然而大部分生物学家对细胞的生命而不是细胞死亡更感兴趣。1965 年, Lockshin 和 Williams 首次提出程序化细胞死亡 (programmed cell death, PCD) 的概念, 它描述了细胞在胚胎发育中在特定空间和特定时间程序化死去的一种过程。1972 年, Kerr 根据这种在发育和组织稳态中发生的细胞死亡的形态学特征, 提出了凋亡 (apoptosis) 一词 (来源于希腊文, 意思是落下, 好像叶子从树上落下), 将它与坏死 (necrosis) ——一种由物理化学等因素导致的细胞死亡区分开来。

近年来, 很多研究者对细胞死亡的形态特征、理化性质、其发生的机制及对机体的影响展开了深入研究, 先后发现了多种不同类型的细胞死亡方式。细胞死亡可根据其形态分类 (细胞凋亡、坏死、细胞自噬或有丝分裂灾难等); 可根据有无核酸酶或不同蛋白酶的酶学标准 (半胱天冬酶、钙激活中性蛋白酶、组织蛋白酶和谷氨酰胺转氨酶) 分类; 还可以根据功能 (程序性或意外, 生理或病理) 分类; 或根据免疫学特性 (有或无免疫原性) 分类。2009 年和 2012 年细胞死亡命名委员会 (Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD) 建议根据形态的标准统一对细胞死亡进行分类, 发现细胞死亡有凋亡 (apoptosis)、坏死 (necrosis)、自噬性细胞死亡 (autophagic cell death)、角化性细胞死