



细胞凋亡的 分子医学

胡 野 凌志强 单小云 编著

军事医学科学出版社

细胞凋亡的分子医学

编 著 胡 野 凌志强 单小云

主 审 罗海波

军事医学科学出版社

·北 京·

内容简介

本书是一部全面系统介绍细胞凋亡的专著。全书分四篇。第一篇着重阐述细胞凋亡的基础理论,包括基本概念、生物学特性、调控基因及因子、信号传导途径、酶学基础及其与整合素、活性氧、细胞因子、免疫学的关系,同时探讨了细胞凋亡的诱导因素及凋亡细胞清除机理。第二篇重点论述了细胞凋亡与脑血管、心血管、肝脏、肾脏、皮肤、神经、生殖、消化等系统疾病,以及创伤、血液病、艾滋病、肿瘤、自身免疫病、感染性疾病在发生发展机制上的相互关系。第三篇介绍了细胞凋亡的临床应用,主要阐述了细胞凋亡在疾病诊疗中的应用,包括新药研制、生物制品开发、肿瘤放化疗、以及从促凋亡角度探索肿瘤的基因治疗等。第四篇详细介绍了一些细胞凋亡研究常用的技术方法,包括实验原理、操作方法、试剂配制及操作注意事项等,因此特别具有实用性。

本书适用于从事生命科学各学科的研究生和科研人员,特别是医学科研人员及临床医生参考使用。

* * *

图书在版编目(CIP)数据

细胞凋亡的分子医学/胡野,凌志强,单小云编著. - 北京:军事医学科学出版社,2002.7

ISBN 7-80121-273-8

I.细… II.①胡… ②凌… ③单… III.①细胞-死亡-研究 ②细胞-死亡-关系-疾病 IV.R329.2 ②Q25

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 024085 号

* *

军事医学科学出版社出版

(北京市太平路 27 号 邮政编码:100850)

新华书店总店北京发行所发行

潮河印刷厂印刷 春园装订厂装订

*

开本:787mm×1092mm 1/16 彩插:4 印张:36.75 字数:891 千字

2002 年 8 月第 1 版 2002 年 8 月第 1 次印刷

印数:1-3000 册 定价:88.00 元

(购买本社图书,凡有缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换)

作者简介



胡野,1958年10月生,浙江省永康市人,副教授,全国优秀教师,金华市有突出贡献的中青年专业技术拔尖人才。现任浙江金华卫生学校校长,金华大学(筹)医学院常务院长,兼任全国医学高职高专相关医学类专业委员会常务理事,《中国高等医学教育》编委,《中国康复理论与实践》杂志副主编。编著、协编《现代医学细菌学》等论著、教材19部,撰写并发表《人结肠粘膜 Mr40KD 蛋白的提取、纯化及免疫学特性鉴定》等论文19篇。成果曾获金华市科技进步一等奖,浙江省高校教学成果二等奖。



凌志强,医学博士,生于1968年8月。1996年毕业于北华大学医学院,同年赴日本 Shiga 医科大学留学。近几年来一直从事肿瘤细胞凋亡及其生物治疗的实验研究,并承担多项科研课题,已在国内外专业刊物上发表数篇科研论文。



单小云,温州医学院毕业,主管技师,近几年在国家级、省级专业期刊发表数篇专业论文,并承担多项科研课题。

7A12105

序

首先,我为《细胞凋亡的分子医学》这部专著问世表示衷心的祝贺。

细胞凋亡(apoptosis)是在基因严格调控下发生的一种生理性细胞自杀过程,是宿主细胞抵御有害物体的重要机制,为生物体中一种普遍存在的现象,与胚胎形成、衰老和损伤细胞的清除、自身反应性T淋巴细胞的清除以及肿瘤的发生、发展和转归等密切相关。早在上世纪60年代末已提出细胞凋亡的概念,但未引起应有的重视。对其本质的揭示是伴随着分子生物学技术的成熟和一系列细胞凋亡调控基因的克隆和发现以及其调控机制的阐明而深化的,这些发现对重新认识疾病的发生发展机制都具有划时代的意义。如今,细胞凋亡已是生命科学研究最前沿、最活跃的领域之一,在这一领域中每一个重要进展都可能导致生物医学相关领域的重要变化。更为重要的是,这一领域目前正处在孕育着重大突破的阶段,一旦获得突破性进展,将不仅仅是理论上对生命现象的进一步揭示,还必将影响到社会生活的各个方面,并构成当今知识型经济的重要部分。正因为如此,目前世界各国对此都十分重视。

《细胞凋亡的分子医学》一书是作者参考了近年来有关文献约两千篇,并结合自身科研实践和成果撰写而成的。全书约100万字,计51章,详尽介绍了细胞凋亡的有关内容,并附图表数十幅,图文并茂,文笔流畅,因此是一本具有较高学术水平且实用的专著,特予推荐。我深信,本书的出版定能获得广大读者的厚爱,对从事该领域工作的临床医师、科研工作者及教师均能获益匪浅。

当今在市场经济大潮汹涌澎湃席卷全国之际,作者等尚在精心准备、刻苦钻研编著了这部综合性、实用性较强的医学专著,是令人敬佩和赞赏的。特别是胡野同志素来以学习勤奋、善于钻研著称,是浙江省校际学科带头人,曾获“全国优秀教师”、“市中青年专业技术拔尖人才”等称号。我殷切希望有更多的人努力献身我国的医学事业,并取得更大的成就与贡献,特为之序。

浙江大学医学院教授 罗海波
2001年国庆节于杭州西子湖畔

前 言

(探寻死亡的奥秘)

细胞凋亡(apoptosis)源于希波哥拉得词语,指秋叶凋落而言,其语源是“apo = 脱离”与“ptosis = 落下”。直到1972年爱丁堡大学病理学者F.H. Kerr和A.H. Wyllie提出了它在形态上不同于坏死(necrosis)的细胞死亡,而称之为细胞凋亡。Apoptosis如此恰当地与希波哥拉得敏锐观察到的秋叶凋落现象相符,但其实际深远意义远不止于此,随着研究不断地深入已日渐清楚。秋天落叶完全是一种自然现象,但这对树木来说则是“预定了的”生命环节的一环。再者,对树木这个个体来说,落叶(让树叶脱落)是防止冬天水分过多蒸发以备来春生长,这就是凋亡所具有的积极意义。在日常生活中,人们经常用“朽木疙瘩”来描述那些脑子不开壳之人,言下之意此人像那树木一样,大冬天还掉树叶。其实,从科学角度而言,树木冬天掉叶才是明智之举。细胞凋亡实乃为“为生而死”,是生命体适应环境而生存的一种重要机制。

我们有理由认为,对细胞凋亡的研究正向揭开生命奥秘的深层次推进。不仅仅是细胞,而且地球上的每一种物种,包括人类,在亿万年的进化过程中,都已经获得了自己固定的死亡程序。因此,每个物种都有自己的生命期,时限一到,立即启动自杀程度。这个机体死亡的过程应当像凋亡的细胞那样是安详的、无痛苦的、静悄悄地来到的生理性死亡,体现了大自然铁定的法则的完美与和谐。在生命世界里,从宏观到微观,从群体到个体,从个体到细胞,从细胞到分子,每个层次既有质的区别,又有相互依存、互相制约的联系,但都遵循着死亡的规律。

由此可见,细胞凋亡是细胞内在的决定生物体发育和组织平衡的一个重要机制,如果这个受到严密调控的细胞自杀机制发生功能障碍或失去控制将导致肿瘤、神经退行性疾病或是许多其他的病理性改变。最近分子生物学与遗传学的研究成果极大地加深了我们对死亡机理的理解。这些发现对重新认识疾病的发生发展机制都具有重要价值。基于此,我们通过阅读大量文献的方式,并结合自己一些细胞凋亡的研究成果及实验经验,编写了这本《细胞凋亡的分子医学》,旨在进一步推动细胞凋亡的研究工作,为临床疾病的诊疗服务。

由于水平所限,书中错误难免,敬请广大读者批评指正,并提宝贵意见。同时特向本书所引用资料的研究者、作者致以深深的谢意。

编 者

2001年8月10日

目 录

第一篇 细胞凋亡研究的基础理论

第一章 细胞凋亡概论	(3)
第一节 细胞凋亡的概念.....	(4)
第二节 细胞凋亡研究简史	(10)
第三节 细胞凋亡与其他学科的关系	(18)
第四节 细胞凋亡的生物学意义	(21)
第五节 细胞凋亡的应用前景	(22)
第二章 细胞凋亡的生物学特性	(24)
第一节 光学显微镜下的细胞凋亡形态学特征	(24)
第二节 细胞凋亡的超微结构变化	(27)
第三节 生物化学特征	(28)
第四节 细胞凋亡的代谢变化	(33)
第三章 细胞凋亡的分子生态学	(35)
第一节 细胞凋亡的遗传调控	(35)
第二节 细胞凋亡与癌基因表达	(36)
第三节 细胞凋亡与细胞毒 T 细胞(CTL)杀伤机制的关系	(37)
第四节 细胞凋亡与自身免疫病的发病机理	(38)
第五节 细胞凋亡与正负调节的基因产物的分子生态学	(39)
第六节 细胞生存与死亡的控制	(39)
第七节 细胞凋亡与机体稳态	(43)
第八节 细胞凋亡与机体疾病	(43)
第九节 细胞凋亡与机体死亡	(46)
第四章 细胞凋亡的酶学基础	(48)
第一节 核酸内切酶	(48)
第二节 蛋白激酶 C	(54)
第三节 转谷氨酰胺酶	(55)
第四节 半胱天冬酶	(56)
第五章 调控细胞凋亡的主要基因与因子	(60)
第一节 ced 基因家族(线虫细胞凋亡的基因调控).....	(60)
第二节 bcl-2 基因家族	(62)
第三节 白细胞介素-1 β 转化酶基因家族	(69)
第四节 p53	(71)
第五节 Fas 和 FasL	(76)
第六节 与细胞凋亡相关的其他基因	(83)
第七节 与凋亡基因表达调控相关的蛋白	(90)

第八节 其他分子事件	(91)
第六章 细胞凋亡与信息传递	(93)
第一节 细胞凋亡信号的转导通路	(93)
第二节 细胞凋亡常见的第二信使	(102)
第三节 丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路及其作用	(107)
第四节 展望	(121)
第七章 整合素与细胞凋亡	(122)
第八章 细胞凋亡与氧化应激	(125)
第一节 氧自由基与细胞凋亡	(125)
第二节 细胞凋亡与一氧化氮(NO)	(129)
第三节 氧化应激导致细胞凋亡的生物学意义	(143)
第九章 细胞凋亡与免疫学	(145)
第一节 胸腺淋巴细胞的发育与细胞凋亡	(145)
第二节 胸腺细胞凋亡的分子生物学研究	(148)
第三节 bcl-2 与淋巴细胞凋亡	(151)
第四节 T 细胞主动凋亡	(153)
第五节 成熟外周 T 淋巴细胞激活诱导细胞凋亡	(156)
第六节 B 细胞的被动凋亡	(158)
第十章 细胞因子与细胞凋亡	(160)
第一节 干扰素与细胞凋亡	(160)
第二节 白细胞介素类与细胞凋亡	(160)
第三节 其他细胞因子与细胞凋亡	(167)
第四节 细胞因子和细胞凋亡抑制	(169)
第十一章 细胞凋亡的发生及其常见的诱导因素	(172)
第一节 正常组织中的细胞凋亡	(172)
第二节 肿瘤组织内自发性细胞凋亡	(172)
第三节 疾病治疗过程引起的细胞凋亡	(173)
第四节 生理性诱导因子引发的细胞凋亡	(177)
第五节 损伤相关诱导因子	(181)
第十二章 凋亡细胞的吞噬识别	(189)

第二篇 细胞凋亡与临床疾病

第十三章 细胞凋亡与血液病	(195)
第一节 细胞凋亡基础理论	(195)
第二节 细胞凋亡与白血病	(200)
第三节 成人 T 细胞白血病(ATL)的细胞凋亡	(201)
第四节 慢性粒细胞白血病	(201)
第五节 急性粒细胞白血病	(203)
第六节 恶性淋巴瘤和 B 细胞慢性淋巴细胞白血病	(206)

第七节	骨髓增生异常综合征·····	(207)
第八节	多发性骨髓瘤·····	(208)
第九节	细胞凋亡与血液病治疗·····	(208)
第十四章	艾滋病与细胞凋亡·····	(210)
第一节	HIV 感染与艾滋病·····	(210)
第二节	艾滋病形成的细胞凋亡理论·····	(211)
第三节	HIV 感染与细胞凋亡·····	(213)
第四节	HIV 感染对免疫系统的影响·····	(216)
第五节	HIV 感染过程中细胞凋亡产生的可能机制·····	(218)
第六节	研究细胞凋亡与艾滋病关系的意义·····	(219)
第十五章	细胞凋亡与肿瘤·····	(221)
第一节	肿瘤的发生、发展与细胞凋亡·····	(221)
第二节	肿瘤细胞凋亡的调节·····	(225)
第三节	细胞凋亡与细胞周期·····	(236)
第四节	肿瘤诱导分化中的细胞凋亡·····	(237)
第五节	细胞凋亡与肿瘤治疗·····	(239)
第六节	细胞凋亡与抗药性·····	(240)
第七节	肿瘤浸润和转移中的细胞凋亡·····	(241)
第十六章	细胞凋亡与自身免疫性疾病·····	(242)
第一节	自身反应性 T 细胞和细胞凋亡·····	(242)
第二节	自身反应性 B 细胞与细胞凋亡·····	(243)
第三节	自身抗原·····	(244)
第四节	自身基因·····	(244)
第五节	自身抗体·····	(245)
第六节	自身免疫性疾病与细胞凋亡·····	(248)
第七节	Fas/FasL 细胞凋亡途径与自身免疫病·····	(250)
第八节	细胞因子影响自身免疫病中的细胞凋亡·····	(253)
第十七章	胶原病与细胞凋亡·····	(255)
第十八章	细胞凋亡与系统性红斑狼疮·····	(258)
第一节	核小体的释放与抗核抗体的形成·····	(258)
第二节	SLE 淋巴细胞凋亡及其调控障碍·····	(259)
第三节	细胞凋亡与狼疮肾炎·····	(262)
第四节	纠正自身基因对淋巴细胞凋亡的调控障碍在 SLE 治疗中的意义·····	(262)
第十九章	脑血管障碍与神经细胞凋亡·····	(264)
第二十章	细胞凋亡与心血管疾病·····	(273)
第一节	心血管细胞凋亡的基础研究·····	(273)
第二节	细胞凋亡与缺血性心脏病·····	(277)
第三节	细胞凋亡与非缺血性心脏病·····	(281)
第四节	心肌细胞凋亡的有关发生机制及其调控因素·····	(284)

第五节 细胞凋亡与原发性高血压病	(285)
第六节 细胞凋亡与血管动脉粥样硬化症	(287)
第二十一章 细胞凋亡与肝脏疾病	(289)
第一节 肝细胞凋亡的生物学基础	(289)
第二节 肝细胞损伤时的细胞凋亡	(297)
第三节 病毒感染与肝细胞凋亡	(299)
第四节 肝炎病毒蛋白对肝细胞凋亡的调控	(306)
第五节 肝细胞凋亡与疾病	(308)
第二十二章 MODS 与细胞凋亡	(315)
第二十三章 细胞凋亡和炎症	(323)
第二十四章 细胞凋亡与 IDDM 并发症	(325)
第二十五章 细胞凋亡与皮肤病	(328)
第二十六章 细胞凋亡与微生物感染	(333)
第一节 细胞凋亡的机理及其与宿主防御的关系	(333)
第二节 细胞凋亡与病毒感染	(335)
第三节 细胞凋亡与细菌感染	(352)
第四节 寄生虫感染与细胞凋亡	(355)
第五节 微生物诱发细胞凋亡的生物学意义	(356)
第二十七章 眼内细胞凋亡	(358)
第二十八章 细胞凋亡与泌尿生殖系统疾病	(360)
第一节 前列腺与细胞凋亡	(360)
第二节 女性生殖与细胞凋亡	(363)
第三节 妇科恶性肿瘤与细胞凋亡	(365)
第二十九章 破骨细胞凋亡与骨质疏松	(371)
第三十章 细胞凋亡与消化系统疾病	(373)
第一节 细胞凋亡与肠道疾病	(373)
第二节 细胞凋亡与胃疾病	(377)
第三节 胃肠道肿瘤与细胞凋亡失调	(379)
第四节 展望与问题	(380)
第三十一章 细胞凋亡与肝胆肿瘤	(382)
第三十二章 细胞凋亡与神经系统疾病	(386)
第三十三章 Fas/FasL 与免疫相关性疾病	(390)

第三篇 细胞凋亡与临床应用

第三十四章 细胞凋亡与新药研制开发	(405)
第三十五章 细胞凋亡与生物制品生产	(408)
第三十六章 干扰素诱导或抑制细胞凋亡及其临床应用	(412)
第三十七章 药物诱导的肿瘤细胞凋亡	(418)
第一节 抗癌剂诱导癌细胞凋亡	(418)

第二节 药物诱导肿瘤细胞凋亡过程中的形态和生化事件	(421)
第三节 抗癌剂诱导细胞凋亡的分子机制	(422)
第四节 细胞凋亡的抑制和肿瘤细胞耐药	(424)
第三十八章 中医药诱导肿瘤细胞凋亡	(430)
第三十九章 细胞凋亡在疾病发生及治疗中的作用	(433)
第四十章 肿瘤放射治疗与细胞凋亡	(438)
第四十一章 细胞自杀机制的设计与促肿瘤细胞凋亡疗法	(449)

第四篇 细胞凋亡的研究方法

第四十二章 细胞凋亡研究方法的选择	(459)
第四十三章 富集或分离凋亡细胞	(461)
第四十四章 凋亡细胞的形态学检测	(463)
第一节 普通光学显微镜观察方法	(463)
第二节 透射电子显微镜观察方法	(468)
第三节 荧光显微镜观察方法	(471)
第四十五章 凋亡细胞生化特征检测方法	(476)
第一节 超速离心法	(476)
第二节 琼脂糖凝胶电泳法	(477)
第三节 原位末端标记技术	(489)
第四节 细胞凋亡的酶联免疫分析	(493)
第四十六章 流式细胞术在细胞凋亡研究中的应用	(497)
第一节 流式细胞仪检测细胞凋亡的原理	(497)
第二节 流式细胞术鉴别凋亡细胞与坏死细胞	(501)
第三节 流式细胞术检测细胞凋亡的细胞周期特异性	(501)
第四节 流式细胞术定量测定细胞凋亡时蛋白质的表达情况	(502)
第五节 流式细胞仪的影响因素	(502)
第六节 细胞凋亡检测常用流式细胞仪染色方法	(504)
第四十七章 细胞内 Ca^{2+} 浓度的检测技术	(511)
第四十八章 原位 PCR 技术	(516)
第四十九章 DNA 链断裂检测技术	(519)
第五十章 抗单链 DNA 单克隆抗体(anti - ssDNAMoAb)的制备及其在细胞凋亡检测中的应用	(525)
第一节 抗单链 DNA 单克隆抗体(anti - ssDNA, MoAb)的制备	(525)
第二节 抗 ssDNA 单抗(anti - ssDNAMoAb)的生物学特性	(532)
第三节 抗单链 ssDNA 单克隆抗体(anti - ssDNAMoAb)的应用	(532)
第四节 anti - ssDNAMoAb 的应用前景	(534)
第五十一章 细胞凋亡模型的制备	(535)
参考文献	(538)
附 录	(545)

第一篇

细胞凋亡研究的基础理论

第一章 细胞凋亡概论

细胞死亡是生物界的普遍现象,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。迄今为止,细胞死亡分为两类,坏死(necrosis)和凋亡(apoptosis)或称程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)。细胞坏死是细胞突发性病理性的死亡或生理环境急骤变化(如高热、缺氧等)所致。由于细胞膜的直接破坏而引起大量胞外水、电解质进入细胞内,致使细胞稳态失衡,造成细胞器特别是线粒体肿胀进而细胞破裂。如能及时去除引起细胞损伤的因素,上述早期反应尚可逆转。细胞坏死的早期反应包括三个阶段:(1)线粒体外膜肿胀而密度增加;(2)核染色质呈絮状;(3)蛋白质合成减慢。如刺激持续存在,则会发生不可逆转的细胞变性,最后细胞解体,释放细胞内容物包括溶酶体酶,诱发毗邻组织炎症反应。在细胞坏死全过程中,细胞核结构未发生改变。细胞凋亡是个体发育过程中基因调控下的细胞自杀活动,是多细胞有机体为调控机体发育、维护内环境稳定,由基因编码程序的细胞主动死亡过程。细胞首先接收、识别某些特殊的生理或病理性刺激信号,然后启动细胞特有的基因或基因群,通过 mRNA 转录,合成一组致死效应的蛋白质,从而导致细胞解体、死亡,是机体对外界刺激进行主动应答的过程。它可见于胚胎发育、正常组织代谢和某些病理情况。凋亡细胞有其独特的形态和生物化学特征:细胞核染色质固缩, DNA 广泛降解断裂;细胞全面皱缩,细胞膜皱缩外突(membrane blebbing)、包裹细胞器(如线粒体、核糖体)和核片段形成凋亡小体(apoptotic body)。凋亡细胞不仅维持完整的细胞膜结构和功能,而且细胞器结构完整,这是与细胞坏死重要的区别之一。凋亡小体可以从上皮表面脱落或被巨噬细胞吞噬而清除,也可以被周围上皮细胞或邻近细胞吞噬。因凋亡细胞和凋亡小体均为膜所包裹,胞内物质不释放出来,所以就不会诱发周围组织炎症反应。

细胞凋亡对机体的许多正常生理功能具有重要意义。细胞凋亡不仅参与正常成年组织细胞更新(如血细胞更新、老化细胞清除)、成年生理器官的内分泌调控(如子宫等器官产后复旧)等重要的生理过程,而且是胚胎发育、神经及免疫系统发育成熟的重要调控机制。

细胞凋亡的分子机制迄今尚未完全阐明,在分子水平上,业已证明癌基因如 bcl-2、c-myc 及抑癌基因 p53、Rb 等参与细胞凋亡的精密调控,这些基因突变或表达异常通常构成细胞癌变的前奏。不仅如此,许多疑难顽症包括老年性痴呆(Alzheimer disease)、帕金森综合征(Parkinson's syndrome)、艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),以及多种血液病如骨髓发育不良综合征、再生障碍性贫血等都被证实,其发病机制与病变组织细胞的凋亡活跃增强有关。而肿瘤(如滤泡状淋巴瘤、乳腺癌)、自身免疫病(如系统性红斑狼疮、免疫性肾小球肾炎)和病毒感染(如疱疹病毒感染)则与相应组织细胞的凋亡抑制有关。因此,研究细胞凋亡的生物学机制将可能揭示许多疾病的致病机制,提供许多疾病治疗途径特别是肿瘤治疗如放疗、激素治疗、热敏治疗以及药物治疗的药理学机制之一,为人类最终征服肿瘤、老年性痴呆、艾滋病、帕金森综合征等顽疾揭示新契机和新靶点,为人类最终战胜疾病、延年益寿开辟了一条新的途径。

第一节 细胞凋亡的概念

一、细胞死亡概念的变迁及细胞凋亡的命名

细胞生物学有三大研究课题:细胞增殖、细胞分化和细胞死亡。这也是多细胞生物的个体发育过程中三项最基本的生命活动,三者似为细胞生命周期的运行轨道的驿站、分岔口,是个体发育过程中缺一不可的组成部分。它们围绕着细胞生命周期,彼此相关,又在岔口上分离出来,走上分化或程序化死亡(细胞凋亡)的途径。细胞凋亡或称细胞程序性死亡和细胞增殖、细胞分化贯穿了生物个体发育全过程,是同等重要的生命活动。人们早已认识到细胞增殖和细胞分化在个体发育中的重要性,通过细胞分裂增加细胞数目,通过细胞分化增加细胞的种类,而对细胞死亡的意义认识较晚,总是从消极的角度去对待它。时至今日,人们才逐渐认识到如无细胞的死亡也就无个体的发育。例如眼结构的发育,当神经胚形成后,神经管前端伸出视泡,形成视杯,诱导外胚层细胞形成晶状体,这是一个细胞发生自然凋亡的过程,而后又进一步诱导表皮细胞自然死亡,形成角膜。这样,眼球的基本结构:视网膜、晶状体、角膜等就形成了。显然,视觉系统的发育过程中细胞的凋亡是必不可少的重要的生命活动。因此,它如同细胞增殖、细胞分化一样是形成生物体重要器官所必需的。诸如此类的例子在生物界已屡见不鲜。

细胞凋亡贯穿在整个个体发育的各个阶段,有的细胞寿命很长,伴随人的一生,有的则较短,不断地更新。生存和死亡均为自然选择的结果,生物的各系统、器官组织的细胞生存与死亡,完全取决于独立的生命个体的整体生命活动的需要。自然选择使细胞增殖、细胞死亡彼此通过胞间胞内通讯系统,配合得天衣无缝,造就了生物个体发育的完善性。

长期以来,生命科学研究的重点是细胞增殖、活细胞的功能及其调节。建立在现代生命科学基础上的医学,也主要通过认识活细胞的产生及存活状态,或其调节障碍来理解疾病发生发展的机制,设计疾病的预防和治疗方案。例如,肿瘤早已被认为是一种细胞恶性增殖的疾病。肿瘤生物学研究了许多致使细胞癌变的因素,并从信号传导、基因突变及表达的调控等各方面研究了细胞癌变的机制,取得了很大的进展。这些研究的指向都是癌细胞无限增殖的机理,基于这些认识,在临床上长期以来也主要从杀死活跃增生的癌细胞的角度来治疗肿瘤。

细胞死亡的研究历史悠久,但主要是探讨各种致病因子引起的细胞“意外”死亡即坏死(accidental cell death 或 necrosis)。显然,细胞坏死将引起机体功能的紊乱和疾病的发生。但是,一个更为明显的事实是,在生命过程中,更经常进行着的是细胞生理性死亡。细胞死亡的命名沿用了古希腊时 Galen 提出的名词 necrosis,这一古老的术语,大约已有 2000 多年的历史,至今仍广泛使用。坏死这种细胞死亡方式,当时所指病变却相当于今日坏疽(gangrene)范畴。其概念随着生命科学的发展而逐渐转化。1877 年 Cohnheim 提出了凝固性坏死(coagulation necrosis)的概念,并提出了蛋白质变性和凝固性坏死的联系。1879 年另有学者提出核溶解(karyolysis)和核碎裂(karyorrhexis)概念;1890 年出现核固缩(karyopyknosis)一词;1900 年提出自溶(autolysis)观点。细胞凋亡早在 1885 年已被观察到,但并未被命名为凋亡,学者 Flemming 将自发性细胞死亡作为生理过程定名为染色质溶解(chromatolysis)。1914 年 Graper 对这种现象进行了描述,并提出了细胞丢失的新观点,他认为机体内必然存在与有丝分裂相对的平衡机制,染色质溶解则起到了这样的作用。20 世纪 50 年代研究人员着重研究了细胞死亡与蛋白质变性

的关系。50年代后期由于阐明了溶酶体作用机制,随之提出了“自杀囊(suicide bag)”和细胞“自杀”概念。60年代又出现自由基病理理论,提出另一种细胞“自杀”机制的假说:自由基释放可导致细胞器的损伤,最终诱导细胞自杀死亡。1965年澳大利亚昆士兰大学医学院学者Kerr在对肝组织溶酶体的细胞组织化学研究中,发现了两种形态完全不同的细胞死亡。Kerr结扎肝静脉一个大分支后引起肝脏萎缩,肝的左叶和右叶中的终末静脉周围形成大量坏死小块。外周的肝实质不断退化、萎缩。在此过程中,散在的个别的肝细胞不断变成圆形的原生质小团,其中一些还含有高度凝集的染色质颗粒,这就是细胞死亡的征兆。用酸性磷酸酶的组织化学染色显示:这些小团块中溶酶体并没有被破坏。利用电镜技术观察,发现这类死亡细胞先发生固缩,尔后出现许多突起,并形成胞质碎片。Kerr认为这是一种独特的死亡形式,称之为固缩坏死(shrinkage necrosis)。其后,Kerr和苏格兰爱丁堡大学医学院的Wyllie教授等进一步研究了这种死亡形式的特点,并发现这种现象在调节组织的细胞数量中与有丝分裂的作用恰恰相反。为突出其与坏死的不同,Kerr等修正了原来的概念,于1971年提出第3种细胞“自杀”形式,一年后的1972年才正式提出了细胞凋亡(apoptosis)的概念。Apoptosis是apo(off离去之意)和ptosis(falling凋落之意)的合成词,来源于希腊词,描述树叶及花瓣散落之意。发音时,将第2个“p”音可略去有与细胞分裂mitosis相对应的意味。细胞凋亡概念的建立是近代生物学最有意义的进展之一。

虽然细胞凋亡概念只是近二、三十年间的事件,但对其研究历史也不短。早在1907年Collin在研究神经细胞发育过程中,描述过一种细胞死亡形态,与现在公认的细胞凋亡形态一致。20世纪50年代,Glücksmann等再次描述了细胞的这种死亡形态特点,但当时未意识到这是一种完全不同于传统细胞坏死的另一种细胞死亡类型。在Kerr等确定细胞凋亡概念之后的一段时间内,人们对细胞凋亡现象并没有引起重视,也未对其在生理和病理上的重要性作进一步的探索。直到80年代后期,免疫学的研究证明,在胸腺中细胞大量死亡是一种选择性地去除自身反应T细胞的过程,因此细胞凋亡在自身免疫耐受的形成和防止自身免疫疾病的发生上具有重要作用。组织形态学检查也证实,这些自身反应T细胞排除的过程具有典型的细胞凋亡的特点。显然,如果这种细胞凋亡过程受阻,自身反应T细胞的排除就不完全,其结果就是产生自身免疫病。这样,细胞生理性死亡即细胞凋亡就被赋予了特别重要的意义。人们忽然意识到,以前生命科学只重视了细胞如何“活”,而忽略了细胞如何自然地“死”,因而似乎丢失了生命的“另一半”的研究。因为生命本身就是生与死的对立统一。20世纪90年代以来,细胞凋亡的研究一下子被推到了生命科学的前沿,形成了一个几乎涉及生物医学各个领域的研究高潮。其结果是在短短的几年内,就对细胞凋亡的形态学特征、细胞内生物化学变化、调控凋亡的基因,以及引起细胞凋亡的各种因素及其与一些疾病的关系等都积累了大量的资料。所有这些都强烈地冲击了对疾病的发生与治疗的传统观念。1993年6月9~11日,在意大利召开了关于Apoptosis专题国际学术研讨会,Cancer Research杂志在1994年第1期作了会议报道。近几年国际权威性生命科学期刊如自然(Nature)、科学(Science)、细胞(Cell)、实验医学杂志(J Exp Med)及美国科学院学报(Proc Natl Acad Sci USA)都先后发表了大量有关细胞凋亡的论文和综述,可见其研究的热门和被重视程度。

二、细胞凋亡的一些实例

细胞凋亡(apoptosis)极其恰当地与希波哥拉得敏锐观察到的秋叶凋落现象相符,但其实际

深远意义远非如此而已。秋天落叶完全是自然现象,但这对树木来说则是“预定了的”生命环节的一环。再者,对树这个个体来说,树叶脱落是防止冬天水分过多蒸发以备来春生长,这就是凋亡所具有的积极意义。自此以后,生物学家进而了解到诸如蝌蚪和蝴蝶的“变态”也是一种凋亡,因而凋亡实乃细胞为生而死,是与发生、分化、稳态等密切相关的生物学中的一大课题。

在生物界,细胞凋亡的例子随笔可举。在植物界,为了液体的运送,形成木质部(xylem)的细胞必须死亡。在植物的过敏反应中,还有一种令人惊异的现象。一个细胞能查知一个单一细菌的感染,不但本身归于死亡,也引起邻近细胞的警惕而归于死亡。这种植物细胞的所谓利他性死亡(alluistic cell death)能保护整个宿主机体,并能使细胞死亡基因(cell death genes)在生殖细胞中代代相传以保持植物物种的延续性和进化性。蝌蚪尾部也必须脱落,才能发育成长,神经元细胞(neuron)如果同其他细胞之间的适当联系(intercellular connection)失败,也必须死亡。蠕虫变成蝶时具有蠕动功能的肌肉及神经系统消失。特定部位细胞群体在特定时期会发生凋亡(此即发育过程中的细胞程序化死亡,PCD)。手指形成时指间细胞的死亡如同浮雕那样,指的形状即形成了。尤其是在神经网络形成的过程中,后备的细胞未形成突触的,都要发生凋亡。

成熟个体中亦有细胞凋亡的发生。血液细胞、皮肤表皮细胞、小肠、胃上皮细胞、肝细胞,以正常细胞更新衰老细胞的过程是通过细胞凋亡来完成的。糖皮质激素促进肠腺萎缩及去势后前列腺萎缩,均由细胞凋亡来进行;自体免疫细胞的消除、缺失神经营养因子导致神经细胞的死亡均提示是通过细胞凋亡方能发生。此外,放射线作用及病毒感染细胞的死亡,也通过细胞凋亡才能进行;当机体受到病毒等感染时,机体以凋亡的形式牺牲个别细胞来消除外来物,保持自身整体的稳定,起到宿主防御作用;在病毒一方,可能活化细胞死亡基因;在细胞一方,也可能激活本身自杀机制以消除病毒继续繁殖的基础。现已证实,T细胞减少与AIDS的发生的关系也是通过细胞凋亡建立起来的。各种药物、有毒物质、热化学、物理因素等均有诱发细胞凋亡的作用。此外,癌灶中癌细胞的自然消失、抗癌剂的抗癌作用、阿尔茨海默病等都与细胞凋亡有密切关系。

三、细胞凋亡与细胞坏死

细胞凋亡和细胞坏死是两种截然不同的过程和生物学现象,在形态学、生物化学代谢改变、分子机制、结局和意义等方面都有本质区别。细胞坏死(necrosis)或说是细胞意外性死亡(accidental cell death)是由于某些外界因素的影响,诸如物理、化学损伤和生物的侵袭以及高温、低温或营养供应的阻断等造成细胞急速死亡。而细胞凋亡不是一种被动过程,而是一种主动过程,并涉及一系列基因的激活、表达以及调控等的作用,细胞凋亡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而主动采取的一种死亡过程。细胞凋亡在细胞数量和调控方面起到与有丝分裂相对和互补的作用,这也是一种主动的、受遗传控制的程序化现象,并受各种生理或病理性因素诱发或抑制。以细胞的固缩、染色质浓集、凋亡小体的形成及细胞核DNA特征性降解为细胞凋亡的主要形态及生化特征。

在形态方面,坏死最早期的变化显示细胞膜和细胞器(尤其是线粒体)的膨胀,而细胞核仅有轻微的变化。这些变化导致细胞器的溶解,细胞膜的崩溃,使细胞内成分漏至细胞间隙引起炎症反应。这主要是由于细胞内能量耗竭,细胞膜功能破坏,使选择性渗透作用丧失,从而引