

彭黎明 王曾礼 主编

细胞凋亡的

基础与临床

人民卫生出版社





细胞凋亡的基础与临床

彭黎明 王曾礼 主编

编委 (以姓氏笔画为序)

邓承祺	尹海林	王兰兰	王 晋
王曾礼	卢一平	甘华田	江 虹
李甘地	李 虹	李 萍	刘春涛
刘 浩	吕晓菊	陈大年	张 平
周 东	郭在培	胥 劲	高炳庆
高家让	康 梅	董碧蓉	彭黎明
樊均明			

人民卫生出版社



细胞凋亡的基础与临床

主 编: 彭黎明 王曾礼

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 37.5

字 数: 848 千字

版 次: 2000 年 7 月第 1 版 2000 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

印 数: 00 001—4 000

标准书号: ISBN 7-117-03729-6/R·3730

定 价: 66.00 元

版权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

细胞凋亡是一种由基因调控的细胞主动死亡过程，是目前世界范围内生物学和医学领域的研究热点。细胞凋亡学说的建立无疑是 20 世纪末医学发展史中的又一里程碑，因细胞凋亡的发生和调控将有助于解释许多生物现象和疾病的原因，并揭示胚胎发育、免疫反应和许多人类重大疾病如肿瘤、免疫缺陷及神经退行性疾病等长期困扰人类难题的原因，还可为细胞凋亡相关疾病的治疗提供依据，启示新途径。

一个基本理论的成长和发展取决于无数科学研究的成果及由之而产生的新发现、新概念和新技术。新的发现、概念和技术反过来又冲击和促进科研的发展和对事物进一步的理解，并对以前所提出的基本理论予以补充、完善和升华。本书绝大部分内容都显示了科学技术进展的这一规律，可以看出近年来，由细胞凋亡学说理论为导航，医学领域各方面的科研汇集到细胞生命信息这一焦点，并已有了惊人的进步与发展。该书各章节的内容都反映出凋亡这一领域的新发现、新概念和新技术。

该书的主编彭黎明、王曾礼教授是中青年学者与资深专家成功结合的范例。他们在广泛汇集国内外资料的基础上，结合各自的领域和实践，使全书从细胞凋亡的基础理论涉及细胞凋亡与各相关系统疾病的关系，内容新颖实用，理论联系实际，具有较高的学术水平，为科研、教学、医疗的中高级人员及研究生学习提供了很有价值的资料。

不可否认，我国医学科学研究虽已取得了巨大成

就，但在许多方面与国际先进水平仍有一定差距。相信本书的出版将有助于我国在细胞凋亡这一医学领域的研究和发展，有助于理解相关疾病的发生机制，并指导治疗，这正是编者和本人对此书作用的厚望。

王振义

于上海第二医科大学，2000年4月15日

细胞凋亡 (apoptosis) 是机体生长发育、细胞分化和病理状态中细胞自主性死亡的过程。由于细胞凋亡在正常胚胎和器官的发育、免疫反应, 机体细胞数量的恒定与调控, 无功能或异常细胞的清除, 以及在多种遗传性与获得性疾病具有举足轻重的作用, 故近几年细胞凋亡的研究已成为生物医学研究领域中的热点之一。随着实验模型和检测方法的完善, 细胞凋亡的研究已在其发生、调控获得重大突破, 细胞凋亡的研究对阐明多种疾病机制及其在诊断和治疗等方面的应用取得了可喜的进展, 使细胞凋亡的研究对生物学、免疫学、神经生物学、分子生物学、肿瘤学的影响倍受重视。与细胞凋亡有关的新学说、新论点日新月异, 以细胞凋亡理论为依据的治疗方案不断涌现。为了对从事细胞凋亡研究的医学工作者有所帮助, 系统学习这方面的知识, 我们编写了这本《细胞凋亡的基础与临床》。

本书共二十六章, 从细胞凋亡的基础理论、实验方法、临床应用的研究等方面对细胞凋亡作了详细介绍。本书上半部分主要概述细胞凋亡的基础研究, 包括细胞凋亡研究概况、形态与生化特征、凋亡细胞的识别与吞噬、细胞凋亡的信号传导、酶学基础, 细胞凋亡的模型系统和调控及其细胞凋亡的检测技术, 下半部分则主要论述细胞凋亡和临床各系统疾病的关系及其研究现状和意义。本书末亦介绍了近年来有关细胞凋亡常见和相关英语词汇。

本书力求反映细胞凋亡基础与临床应用的基本理

论和进展，同时注重细胞凋亡的应用，希望能给大家提供一本有理论和实际应用价值的参考书。由于细胞凋亡研究的进展十分迅速，限于作者的水平恐难跟上各相关学科的最新发展，疏漏不当之处在所难免，恳请读者与同道提出宝贵建议和意见。

本书是在总结近年的科研工作和阅读大量有关细胞凋亡的研究文献资料的基础上编写的，特向本书所引用资料的研究者表示感谢。同时，本书的作者均为华西医科大学对该领域比较熟悉的学术带头人及崭露头角的中青年学者，在编写过程中得到各方面的关心、支持，谨致衷心感谢。

中国工程院院士，上海第二医科大学瑞金医院王振义教授为本书作序，在此表示深深的谢意！

编 者

1999年9月

内 容 提 要

细胞凋亡是一种由基因调控的细胞主动死亡过程，是目前世界范围内生物学和医学领域的研究热点。细胞凋亡的发生和调控将有助于解释许多生物现象和疾病的原因，并揭示胚胎发育、免疫反应和许多人类重大疾病如肿瘤、免疫缺陷及神经退化性疾病等长期困扰人类的难题，还可为细胞凋亡相关疾病的治疗提供依据与途径。本书分别详述细胞凋亡的基础理论及其与各系统疾病的关系，适当介绍研究细胞凋亡的各种方法及与细胞凋亡研究相关的常见英语词汇和缩写。因此，本书是一本兼重理论、实践和应用的专著，是从事生物学、基础医学及临床医学各专业的科研、教学、医疗的中高级人员及研究生学习的参考用书。

第一章 绪论	(1)
一、概述	(1)
二、与细胞凋亡有关的基本概念	(2)
三、细胞凋亡研究历史的回顾	(5)
四、细胞凋亡的生物学意义	(9)
第二章 细胞凋亡的形态学改变、生理病理意义及调控	(16)
一、凋亡的形态改变	(16)
二、凋亡的鉴定方法	(19)
三、凋亡的生理和病理意义	(20)
四、凋亡的机制	(21)
五、凋亡的诱导和肿瘤的治疗	(24)
六、凋亡与其他人类疾病	(26)
第三章 细胞凋亡的识别与吞噬	(29)
一、吞噬细胞识别清除凋亡细胞的一般特征	(29)
二、吞噬细胞识别凋亡细胞的机制	(31)
三、凋亡细胞识别与吞噬的调控	(35)
第四章 细胞凋亡的信号传导	(38)
第一节 细胞凋亡信号传导的一般特征	(38)
一、概述	(38)
二、细胞凋亡信号传导系统与其诱导因素的相互关系	(39)
第二节 调控细胞凋亡的传统信号途径	(40)

一、G 结合蛋白信号途径与细胞凋亡	(40)
二、酶蛋白信号途径与细胞凋亡	(44)
第三节 调控细胞凋亡的死亡信号途径	(47)
一、死亡因子及其受体	(47)
二、FasL/TNF 介导的信号传导途径	(48)
三、两型 TNF 和两种 TNFR 的相互关系	(55)
第四节 参与细胞凋亡调控的其他信号传导系统	(57)
一、T 细胞受体信号传导途径与细胞凋亡	(57)
二、粘附分子与细胞凋亡	(58)
三、活性氧与细胞凋亡	(63)
四、细胞色素 C 与细胞凋亡	(65)
五、线粒体与细胞凋亡	(66)
六、细胞周期蛋白依赖性激酶与细胞凋亡	(68)
七、细胞内 pH 与细胞凋亡	(68)
第五章 细胞凋亡的酶学基础	(72)
第一节 内切核酸酶	(72)
一、内切核酸酶的种类	(73)
二、内切核酸酶的同工酶	(75)
三、内切核酸酶的激活机制	(75)
第二节 ICE 家族蛋白酶	(76)
一、ICE 家族蛋白酶的一般特征、功能、调控及其在细胞凋亡中的作用	(76)
二、重要的 ICE 家族蛋白酶-caspase-3	(87)
第三节 其他蛋白酶	(90)
一、丝氨酸蛋白酶	(90)
二、calpains	(91)
三、纤溶酶原激活物	(91)
四、泛素-蛋白水解酶	(92)
第四节 蛋白激酶	(92)
一、蛋白激酶 C	(93)
二、DNA 依赖性蛋白激酶	(95)
第五节 其他与细胞凋亡相关的酶	(97)
一、聚(腺苷二磷酸-核糖)多聚酶	(97)
二、转谷氨酰胺酶	(99)
三、一氧化氮合成酶	(101)
第六章 细胞凋亡调控研究的模型	(104)
一、线虫系统	(104)

二、果蝇系统	(107)
第七章 细胞凋亡的调控	(112)
第一节 基因的调控作用	(112)
一、线虫中控制细胞凋亡的基因简述	(112)
二、ICE 酶系家族	(112)
三、TNF 受体家族	(114)
四、Myc	(117)
五、p53	(118)
六、Bcl-2 家族	(125)
第二节 细胞周期调节与细胞凋亡	(132)
一、细胞周期检查点	(132)
二、G1 期检查点	(133)
三、S 期和 G2/M 期检查点和细胞凋亡	(136)
第三节 病毒与细胞凋亡	(137)
一、病毒中 Bcl-2 同源物	(138)
二、病毒中 p53 途径的修改因子	(140)
三、编码 ICE 抑制剂的病毒	(140)
四、病毒蛋白和 TNF 受体途径	(141)
五、HIV 病毒和细胞凋亡	(141)
第四节 细胞凋亡控制的分子机制	(142)
第八章 细胞凋亡与微生物感染	(146)
第一节 细胞凋亡与细菌、真菌感染	(146)
一、细菌诱导宿主细胞凋亡	(146)
二、细胞感染引起的凋亡激发机体炎症反应	(147)
三、细胞凋亡作为机体的一种防御细菌感染的机制	(148)
四、真菌毒素引发细胞凋亡	(148)
第二节 病毒感染与细胞凋亡	(148)
一、抑制宿主细胞凋亡的病毒	(149)
二、引发宿主细胞凋亡的病毒	(151)
第九章 细胞凋亡的检测	(153)
第一节 细胞凋亡的形态学检测	(153)
一、概述	(153)
二、常见细胞凋亡形态学观察方法	(157)
第二节 流式细胞分析	(162)
一、概述	(162)

二、FCM 测定原理	(162)
三、FCM 分析细胞凋亡的方法	(164)
四、分析细胞凋亡的 FCM 方法选择	(170)
五、常见 FCM 分析细胞凋亡的方法	(171)
六、FCM 注意事项	(176)
第三节 DNA 降解分析	(177)
一、电泳	(177)
二、DNA 降解产物的标记	(179)
三、多聚酶链反应	(181)
四、DNA 降解常见分析方法	(181)
第四节 凋亡细胞膜改变分析	(198)
第五节 细胞凋亡的相关蛋白分析	(200)
一、Fas 抗原的检测	(200)
二、Bcl-2 原癌基因蛋白的检测 (间接法)	(201)
三、p53 蛋白检测	(202)
第六节 细胞凋亡的酶学分析	(203)
一、概述	(203)
二、caspase 3 活性测定 (FIENA 法)	(203)
三、蛋白酶 PARP 的测定	(205)
第七节 其他细胞凋亡的检测方法	(205)
一、电化学分析细胞凋亡	(205)
二、质子磁共振光谱分析	(206)
三、细胞内钙浓度的检测	(206)
第八节 细胞凋亡检测方法小结	(208)
一、分析细胞群体中的细胞凋亡方法	(209)
二、分析单个细胞凋亡	(214)
 第十章 细胞凋亡研究的临床应用导论	 (219)
一、细胞凋亡与坏死	(220)
二、细胞凋亡与临床联系导论	(221)
三、细胞凋亡与疾病	(223)
四、细胞凋亡的调节与疾病的治疗	(231)
 第十一章 细胞凋亡与衰老	 (235)
一、体内有丝分裂细胞的衰老与凋亡	(236)
二、衰老个体中有丝分裂后细胞的凋亡	(236)
三、衰老个体中肝细胞的凋亡	(237)
四、衰老个体中干细胞的凋亡	(237)

五、衰老相关疾病中的细胞凋亡·····	(238)
六、细胞凋亡与老年痴呆·····	(238)
七、细胞凋亡与自由基·····	(239)
八、细胞凋亡的调控基因·····	(240)

第十二章 细胞凋亡与肿瘤····· (245)

第一节 细胞凋亡在肿瘤细胞中的存在形式····· (245)

第二节 细胞凋亡与肿瘤的发生····· (246)

一、Bcl-2 家族在细胞凋亡与肿瘤发生中的作用 ····· (246)

二、c-myc 在细胞凋亡与肿瘤发生中的作用 ····· (247)

三、p53 在细胞凋亡与肿瘤发生中的作用 ····· (247)

四、Rb 基因在细胞凋亡与肿瘤发生中的作用 ····· (248)

第三节 细胞凋亡与肿瘤耐药····· (250)

一、突变 p53 与肿瘤细胞耐药····· (251)

二、Bcl-2 基因的过度表达与肿瘤细胞耐药的关系 ····· (251)

三、Ras 基因突变与肿瘤细胞耐药的关系 ····· (252)

四、PKC 激活与肿瘤细胞耐药 ····· (253)

五、DNA 拓扑异构酶与肿瘤细胞耐药 ····· (254)

第四节 诱导细胞凋亡——肿瘤治疗的新策略····· (255)

一、放射线诱导细胞凋亡····· (255)

二、抗癌药物诱导肿瘤细胞凋亡····· (258)

三、激素应用或撤退诱导肿瘤细胞凋亡····· (260)

四、基因及其产物诱导肿瘤细胞凋亡····· (263)

五、免疫细胞、单克隆抗体及细胞因子诱导肿瘤细胞凋亡····· (268)

六、中药诱导肿瘤细胞凋亡····· (272)

七、高浓度氧、高热诱导肿瘤细胞凋亡····· (274)

八、光动力治疗诱导肿瘤细胞凋亡的分子作用机制····· (275)

九、电化学疗法诱导肿瘤细胞凋亡····· (278)

十、肿瘤细胞凋亡的诱导阈值····· (282)

第十三章 细胞凋亡与感染····· (286)

第一节 细胞凋亡与病毒感染性疾病····· (286)

一、人类免疫缺陷病毒感染与细胞凋亡····· (287)

二、EB 病毒感染与细胞凋亡 ····· (288)

三、巨细胞病毒感染与细胞凋亡····· (288)

四、其他病毒感染与细胞凋亡····· (289)

第二节 细胞凋亡与细菌性感染····· (289)

一、革兰阳性菌感染与细胞凋亡····· (290)

二、革兰阴性菌感染与细胞凋亡·····	(290)
三、特殊细菌感染与细胞凋亡·····	(292)
第三节 细胞凋亡与寄生虫感染·····	(293)
一、疟原虫感染与细胞凋亡·····	(293)
二、阿米巴原虫感染与细胞凋亡·····	(294)
三、利什曼原虫与细胞凋亡·····	(294)
四、弓形虫感染与细胞凋亡·····	(294)
第十四章 细胞凋亡与神经系统及其疾病·····	(298)
一、凋亡的定义·····	(299)
二、调节神经元凋亡的基因·····	(300)
三、凋亡在神经疾患中的作用·····	(303)
四、细胞凋亡与阿尔茨海默病·····	(305)
五、细胞凋亡与神经变性疾病·····	(308)
六、神经细胞凋亡在神经系统中的作用·····	(309)
七、细胞凋亡与神经系统疾病的治疗·····	(310)
第十五章 细胞凋亡与免疫系统及其疾病·····	(312)
第一节 细胞凋亡与 T、B 淋巴细胞的发育·····	(313)
一、T 细胞的发育和凋亡·····	(313)
二、B 细胞的发育和凋亡·····	(318)
三、淋巴细胞的克隆选择·····	(320)
第二节 凋亡与免疫应答·····	(323)
一、免疫应答的过程·····	(323)
二、抗原递呈细胞的抗原递呈和凋亡·····	(323)
三、抗原活化 T 细胞的凋亡·····	(324)
四、细胞毒性 T 细胞诱导的细胞凋亡·····	(325)
五、组织微环境对活化 T 细胞凋亡的影响·····	(326)
六、外周活化 B 细胞的凋亡及其调节·····	(327)
七、免疫记忆与细胞凋亡·····	(329)
八、凋亡与免疫调节·····	(332)
第三节 凋亡与免疫耐受·····	(332)
一、免疫耐受的含义·····	(332)
二、免疫耐受的形成机制·····	(333)
三、免疫耐受形成中的细胞凋亡·····	(333)
四、成熟淋巴细胞的凋亡与外周耐受的形成·····	(335)
五、凋亡与免疫豁免区的形成·····	(336)
第四节 免疫细胞凋亡异常的有关疾病·····	(337)

一、胸腺细胞凋亡异常与疾病	(338)
二、B 细胞凋亡发育异常性疾病	(338)
三、艾滋病时的免疫细胞凋亡	(338)
四、系统性红斑狼疮 (SLE)	(339)
五、类风湿性关节炎	(341)
六、严重免疫缺陷综合征	(341)
第十六章 细胞凋亡与血液系统疾病	(344)
第一节 血细胞凋亡及其调控	(344)
一、人骨髓 CD34 ⁺ 造血细胞调控凋亡蛋白的表达	(344)
二、淋巴细胞发育与凋亡	(345)
三、红系造血干细胞的凋亡	(346)
四、单核细胞、中性粒细胞凋亡的调控	(346)
第二节 细胞凋亡相关基因与血液系统肿瘤	(347)
一、Bcl-2	(347)
二、p53 基因	(347)
三、c-myc 基因	(348)
四、APO-1/Fas (CD95)	(348)
五、ICE 家族	(348)
六、PML-RAR α 和 PLZF-RAR α 融合基因	(348)
七、bcr-abl 融合基因	(349)
八、WT1 基因	(350)
第三节 细胞凋亡与血液疾病	(350)
一、细胞凋亡与急性早幼粒细胞白血病 (APL)	(350)
二、慢性粒细胞白血病 (CML) 与细胞凋亡	(351)
三、慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 与细胞凋亡	(352)
四、细胞凋亡与骨髓增生异常综合征 (MDS)	(353)
五、淋巴瘤与细胞凋亡	(354)
六、细胞凋亡与多发性骨髓瘤	(355)
第四节 细胞凋亡在血液疾病治疗中的意义	(356)
一、一些抗肿瘤药物引起细胞凋亡是杀灭肿瘤细胞的主要机制	(356)
二、细胞因子与细胞凋亡	(357)
三、反义寡核苷酸在治疗中的意义	(357)
四、细胞凋亡相关基因与白血病耐药	(358)
第十七章 细胞凋亡与心血管系统疾病	(363)
一、细胞凋亡与心脏发育和衰老	(364)
二、细胞凋亡与动脉粥样硬化 (AS)	(365)

三、细胞凋亡与急性心肌梗塞 (AMI) 和缺血-再灌注损伤 (IRI)	(367)
四、细胞凋亡与心肌炎和心肌病	(371)
五、凋亡与心力衰竭	(372)
六、细胞凋亡与高血压	(373)
七、细胞凋亡与心律失常	(374)
八、细胞凋亡与心脏移植-排斥反应	(375)
第十八章 细胞凋亡与肾脏疾病	(378)
第一节 肾小球疾病与凋亡	(378)
一、中性粒细胞在肾小球疾病中的转归	(378)
二、系膜细胞的凋亡	(379)
三、凋亡与肾小球硬化	(382)
第二节 肾小管间质疾病与凋亡	(382)
一、急性肾小管损伤与凋亡	(383)
二、多囊肾与凋亡	(384)
三、梗阻性肾病	(386)
四、肾动脉狭窄与凋亡	(386)
五、肾间质纤维化与凋亡	(386)
六、药物所致肾小管间质损伤与凋亡	(387)
第三节 慢性肾衰和透析治疗与凋亡	(388)
第四节 继发性肾脏病与凋亡	(389)
一、狼疮性肾炎与凋亡	(389)
二、TTP、HUS 与凋亡	(389)
三、HIV 相关肾脏病与凋亡	(391)
第十九章 细胞凋亡与消化系统疾病	(394)
第一节 消化系统细胞凋亡概述	(394)
一、正常消化系统的凋亡现象及意义	(394)
二、消化系统凋亡的形态特征	(395)
三、消化系统凋亡的生化特征	(396)
四、消化系统凋亡的受体信号通路	(397)
五、消化系统凋亡的基因调控	(398)
六、诱导或抑制消化系统凋亡的因素	(399)
第二节 与凋亡有关的消化系统疾病	(400)
一、凋亡与病毒性肝炎	(400)
二、凋亡与肝癌	(405)
三、凋亡与乙醇性肝病	(410)
四、凋亡与慢性胆汁淤积性疾病	(411)

五、凋亡与胰腺炎·····	(411)
六、凋亡与胃癌·····	(412)
七、凋亡与幽门螺杆菌·····	(413)
八、凋亡与肠道肿瘤·····	(417)
九、凋亡与溃疡性结肠炎·····	(419)
十、凋亡与食管癌·····	(420)
第二十章 细胞凋亡与呼吸系统疾病·····	(424)
第一节 常见呼吸系统疾病与细胞凋亡·····	(424)
一、急性肺损伤与细胞凋亡·····	(424)
二、嗜酸粒细胞凋亡与哮喘·····	(432)
三、慢性阻塞性肺病 (COPD) 与细胞凋亡·····	(440)
第二节 肺癌与细胞凋亡·····	(441)
一、肺癌的癌基因与抑癌基因·····	(442)
二、细胞凋亡相关基因在肺癌中的作用·····	(443)
三、细胞凋亡在肺癌中的应用与展望·····	(444)
第二十一章 细胞凋亡与骨代谢紊乱疾病·····	(448)
一、概述·····	(448)
二、破骨细胞凋亡·····	(449)
三、软骨内成骨细胞的凋亡现象·····	(451)
四、骨、关节生长发育和功能改建中的细胞凋亡及其基因调控·····	(452)
五、骨、关节炎症损伤的细胞凋亡·····	(453)
六、细胞凋亡与骨质疏松·····	(454)
第二十二章 细胞凋亡与泌尿、男生殖系统疾病·····	(458)
第一节 细胞凋亡在肾脏发育及肾脏疾病的产生和治疗中的作用·····	(459)
一、细胞凋亡在肾脏发生、发育和成熟中的作用·····	(459)
二、细胞凋亡与肾脏疾病·····	(461)
第二节 细胞凋亡与正常膀胱和膀胱移行细胞癌·····	(473)
一、正常膀胱组织中细胞凋亡状况·····	(474)
二、细胞凋亡与膀胱移行细胞癌·····	(474)
三、细胞凋亡调节因子表达的抗 BTCC 效应·····	(477)
第三节 细胞凋亡与前列腺生长发育及前列腺良、恶性疾病的关系·····	(478)
一、细胞凋亡与前列腺的发生和成熟·····	(478)
二、细胞凋亡与良性前列腺增生症·····	(481)
三、细胞凋亡与前列腺癌的关系·····	(483)
四、细胞凋亡及其调节基因与前列腺癌细胞对放、化疗产生抵抗的关系·····	(486)