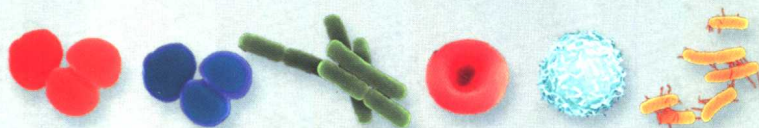


细胞微生物学



[英] Henderson B, Poole S, Vilson M/著

陈复兴 江学成 [等] /主译



***BACTERIA-CYTOKINE
INTERACTIONS
IN HEALTH
AND DISEASE***



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PUBLISHER

细 胞 微 生 物 学

Bacteria-Cytokine Interactions in Health and Disease

原 著 (英)Henderson B, Poole S, Wilson M

主 译 陈复兴 江学成 李 玺 金义生

译校者 (以姓氏笔画为序)

刘军权 江学成 李 柏 李 玺

陈复兴 金义生 钱广洪 曹志章

曹琅琳

人 民 军 医 出 版 社

北 京

图书在版编目(CIP)数据

细胞微生物学/(英)亨德森(Henderson B.)等著;陈复兴等译. —北京:人民军医出版社,
2001.9

ISBN 7-80157-270-X

I. 细… II. ①亨…②陈… III. 细胞学:微生物学 IV. Q932

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 23048 号

总政治部宣传部版权局著作权合同登记章 图字:军—2001—013 号

© Portland Press Ltd, London, 1998. Bacteria-Cytokine Interactions in Health and Disease, first published in(1998) is published by arrangement with Portland Press, London.

人民军医出版社出版

(北京市复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码:100842 电话:68222916)

人民军医出版社激光照排中心排版

潮河印刷厂印刷

春园装订厂装订

新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm 1/16·印张:17.5·字数:403 千字

2001 年 9 月第 1 版 (北京)第 1 次印刷

印数:0001~3500 定价:40.00 元

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

内 容 提 要

人体由 10^{13} 个细胞组成,而人体内所含细菌却有 10^{14} 个,人体如何与数目巨大、种类繁多的细菌共生?细菌又如何引起疾病?本书依据细菌毒力和细胞因子最新资料,对上述问题进行了综合分析和详细论述。包括细菌的致病因子、细胞因子生物学、细胞因子和细胞因子网络与疾病的关系,诱导产生细胞因子的细菌脂多糖和其他分子的生物学特征,以及它们作用于细胞因子网络而对机体产生的影响,如何通过调控细胞因子来治疗疾病等。本书译自 Portland 出版社最新出版的《细胞微生物学》,内容新颖,论点有据,对从事微生物学、生物化学、病理学、免疫学、药理学和细胞因子生物学的人员和临床医师是一本极有价值的参考书。

责任编辑 杨磊石 王春雷

2015/15

前言

超界细菌的原核细胞化石记载年代有 30 亿年。在这一漫长的历史长河中,其他界的生物,包括构成人类的真核细胞均与无处不在的细菌共同进化着。

自抗生素使用以来,迄今只经历了两代人。在撰写本书之际,我们正在临近 2000 年,在展望感染和传染性疾病时,却难以预测其前景如何。在医院内,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的流行,社会上不断暴发埃希大肠杆菌 O157 所致食物中毒,结核病在发达国家中复燃等均充分说明了这一点。细菌除了引起众所周知的公共卫生问题外,它还是新的传染源,这已是人们的一致共识。如在过去的 20 年中,被确认的人类的主要病原体有伯氏疏螺旋体、幽门螺杆菌和侵肺军团菌等细菌,人类免疫缺陷病毒、埃博拉病毒和被称为朊病毒(与牛海绵状脑病有关)的神秘蛋白质等病毒,它们的名字也为大家所熟知。随着对这些疾病研究的不断深入,我们大致了解微生物界与多细胞生物共进化的持续过程。这一过程随着全球人口的流动而正在加快。对微生物性疾病的研究显然已成为微生物学家、病毒学家和病理学家极为关注的工作领域。在过去的十年中,在这些领域内由于细胞生物学和分子生物学的发展开始诞生出一门新的学科——“细胞微生物学”。细胞微生物学是要研究确定微生物与真核细胞,尤其是与人类细胞间的相互作用的规律。

微生物与多细胞性真核细胞界之间的大多数的相互影响是由种类繁多的起局部激素作用的细胞因子所调控。细胞因子是由一些研究人员在试图确定外源细菌致热原如内毒素是怎样引起发热时发现的。在经历许多工作后,最终发现了被称为“白介素-1”的内源性致热原,白介素-1 成了原型细胞因子。在白介素-1 被确定既是一种致热原又是一种免疫介质以后,又有许多其他细胞因子及其受体被分离、测序、克隆和表达。大量的细胞因子及其受体和由细胞因子诱生的其他介质产生了一个新的概念,即多细胞生物中的细胞不是由单个细胞因子调节的,而是由细胞因子网络反应中的许多细胞因子协同作用所调控的。我们现在所知的细胞因子(和细胞因子产生的网络)起着重要的具有双重作用的体内稳定介质。一方面,它们在正常细胞发育和人类对付感染的所有重要的天然和获得性反应中均具有极其重要的作用。另一方面,在组织病理学中,它们同样是极为重要的介质,在各种疾病包括感染状态时如脓毒性休克、麻风病和痢疾等病中,细胞因子又是关键的治疗靶点,世界药品工业已充分认识到这一点。

人类细胞微生物学的另一个矛盾是人体由 10^{13} 个细胞组成,而人体内细菌却有 10^{14} 个。人是如何与数量如此巨大的细菌共同生存的呢? 这些细菌除了大家熟知的能诱导细胞因子产生的脂多糖外,还含有各种各样重要的细胞因子诱生分子。最近,已使用转基因剔除鼠来评价单个细胞因子在调控宿主对正常菌群反应的重要性。它们开创了宿主共生微生物区系和细胞参与的由蛋白质信号形成的串语(cross-talk)。主要是细胞因子的宿主信号和由细菌产生的信号可能是这些细胞因子的进化祖先,这些细菌因子也可以称为细胞因子。

本书在有关细菌毒力,细菌结构和功能,正常微生物区系,细胞因子生物学、病理学和药理

学等文献评述基础上,提出细菌与宿主的相互作用,其中特别强调细胞因子网络作用的现代概念。如上所述,这种存在于多细胞生物和正常微生物区系间的相互作用对维持双方稳定的共生可能是极其重要的。

相信微生物学家、细菌学家、病毒学家、免疫学家、病理学家、细胞因子生物学家和药理学家都会对本书产生浓厚的兴趣。

亨德森·布赖恩和威尔逊·迈克尔 伦敦大学学院,伊士曼牙科研究院

普尔·斯蒂芬 国立生物学标准和控制研究院,内分泌科

(陈复兴 钱广洪 译)

目 录

第一章 绪论	(1)	第四节 细菌和疾病	(14)
第一节 背景	(1)	一、宿主-细菌干扰的类型	(14)
第二节 在健康和疾病时细菌与宿主的 相互作用	(3)	二、正常微生物区系成员引起的疾病	(15)
第二章 细菌和感染性疾病	(6)	(一)突破上皮屏障	(15)
第一节 引言	(6)	(二)干扰正常宿主功能的外源性生 物体	(15)
第二节 细菌超微结构	(6)	(三)细菌向不构成正常微生物区系 的部位转移	(15)
一、细菌细胞包膜	(6)	(四)肿瘤的药物或放射治疗所致的 免疫系统抑制	(15)
(一)胞质膜	(6)	(五)外源性病原体感染后导致宿主 防御损害	(16)
(二)细胞壁	(7)	(六)抗生素对正常微生物区系成分 的清除	(16)
(三)分枝杆菌的细胞壁	(9)	(七)未知的促进因素	(16)
二、细胞表面附器	(9)	三、外源性感染	(16)
(一)鞭毛	(9)	第五节 疾病分类	(17)
(二)菌毛	(9)	一、不常伴有组织侵袭的感染	(17)
(三)接合性菌毛	(9)	(一)局限于粘膜表面的感染	(18)
(四)纤丝	(9)	(二)局限于皮肤的感染	(19)
三、细胞表面相关组分	(9)	二、伴有组织侵袭的感染	(19)
(一)荚膜	(9)	(一)与外毒素产生有关的感染	(19)
(二)粘层	(10)	(二)不涉及外毒素产生的感染	(19)
(三)S层	(10)	第六节 小结	(20)
第三节 人体正常菌群	(10)	第三章 细菌毒力因子	(24)
一、皮肤	(11)	第一节 粘附	(24)
二、口腔	(12)	一、细菌粘附素	(24)
三、呼吸道	(12)	(一)凝集素	(24)
(一)前鼻孔	(12)	(二)脂磷壁质	(25)
(二)鼻咽	(12)	(三)蛋白质	(25)
(三)口咽	(13)	(四)疏水蛋白	(25)
(四)下呼吸道	(13)	(五)糖类	(25)
四、胃肠道	(13)	(六)脂多糖	(25)
(一)胃	(13)	二、粘附机制	(26)
(二)小肠	(13)		
(三)大肠	(14)		
五、泌尿生殖道	(14)		
(一)泌尿道	(14)		
(二)阴道	(14)		

2 细胞微生物学

三、粘附后事件.....	(27)	三、I 类细胞因子受体.....	(72)
第二节 侵入.....	(28)	四、II 类细胞因子受体.....	(73)
一、整合素结合起始的侵入.....	(28)	五、蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶.....	(73)
二、不通过整合素结合起始的侵入.....	(29)	六、TNF 受体家族.....	(74)
三、侵入和细胞因子的合成.....	(30)	七、G 蛋白偶联细胞因子受体.....	(75)
第三节 体内生长.....	(30)	八、可溶性细胞因子受体.....	(75)
第四节 克服宿主的防御机制.....	(31)	第五节 细胞因子在天然免疫和获得性 免疫中的作用.....	(75)
一、非特异性防御机制.....	(31)	一、在急性期反应中所涉及到的细胞 因子.....	(77)
(一)与皮肤和粘膜表面有关的机制	(31)	二、获得性免疫与天然免疫间的相互 作用.....	(79)
(二)与基础成分有关的一些机制... ..	(32)	(一)T 细胞亚群与感染.....	(80)
二、特异性防御机制.....	(34)	(二)Th1/Th2 淋巴细胞的产生.....	(83)
(一)与皮肤和粘膜表面有关的一些 机制.....	(34)	(三)Th1/Th2 反应平衡的调控.....	(83)
(二)与基础组织有关的一些机制	(34)	三、感染时细胞因子反应的遗传调控	(84)
第五节 细胞和组织损害.....	(35)	第六节 细胞因子网络:一个综合作用 体系.....	(85)
一、直接损害宿主的细菌产物.....	(36)	第七节 小结.....	(88)
(一)外毒素.....	(36)	第五章 脂多糖:结构和功能.....	(97)
(二)细胞外酶.....	(37)	第一节 引言.....	(97)
二、作为自损诱导物的细菌产物.....	(39)	第二节 内毒素和 LPS 研究的历史背景	(98)
(一)非免疫性产物.....	(39)	一、发现和检测.....	(98)
(二)免疫病理性产物.....	(39)	二、内毒素/LPS 的演化.....	(99)
第六节 细菌毒力因子的调节.....	(40)	三、内毒素的结构研究.....	(99)
第七节 小结.....	(42)	四、LPS/内毒素的免疫化学.....	(100)
第四章 细胞因子、体内稳态、网络和 疾病.....	(54)	第三节 LPS 的结构和合成.....	(100)
第一节 引言.....	(54)	一、脂质 A 的合成和结构.....	(101)
第二节 什么是细胞因子.....	(56)	二、LPS 的多糖结构和功能的关系... ..	(104)
一、细胞因子命名.....	(57)	(一)核心区.....	(104)
二、依据细胞因子结构的分类.....	(62)	(二)O-特异性侧链.....	(105)
三、依据受体结合的细胞因子分类... ..	(63)	三、脂质 A 结构和功能的关系.....	(107)
第三节 细胞因子的生物学作用.....	(64)	(一)二糖结构的必要条件.....	(109)
一、细胞因子与细胞间的相互作用—— 生物学因果关系.....	(64)	(二)糖磷酸化.....	(110)
(一)IL-1 对细胞的作用.....	(66)	(三)异头碳的立体化学.....	(110)
(二)细胞因子引发的细胞.....	(67)	(四)酰基链.....	(110)
二、产生细胞因子的细胞群.....	(68)	四、脂质 A 结构和细菌的生活方式... ..	(111)
三、刺激细胞因子合成的因子.....	(69)	第四节 LPS 的大分子结构.....	(111)
第四节 细胞因子受体和细胞因子诱导 的信号发放.....	(69)	第五节 小结.....	(113)
一、免疫球蛋白超家族受体.....	(70)	第六章 脂多糖和细胞因子:错综复 杂的网络.....	(120)
二、受体酪氨酸激酶(RTKs).....	(71)		

第一节 引言	(120)	蛋白质	(180)
第二节 内毒素和细胞因子研究的历史	(120)	第五节 小结	(183)
第三节 LPS 的生物活性	(123)	第八章 细胞因子的药理调控	(204)
第四节 LPS 受体	(124)	第一节 引言	(204)
一、细胞表面 LPS 受体的研究	(124)	第二节 治疗性调节:从何处干预	(205)
二、LPS 受体确实存在吗?	(126)	第三节 细胞因子的药理调控	(207)
三、脂多糖结合蛋白	(126)	一、细胞因子受体拮抗剂的研制	(207)
四、CD14:一个 LPS 受体或一个准受体	(128)	(一)多肽类拮抗剂	(207)
(一)CD14 表达的调节	(129)	(二)IL-1 受体拮抗剂	(208)
(二)可溶性 CD14	(131)	(三)小结	(210)
五、LPS、LBP、CD14 和 CD14 受体间的相互作用	(132)	二、可溶性细胞因子的中和作用	(210)
第五节 LPS 诱导跨膜信号发放	(135)	(一)结合蛋白和可溶性受体	(210)
第六节 小结	(138)	(二)细胞因子中和性单克隆抗体	(211)
第七章 细菌和细胞因子	(153)	第四节 细胞因子合成、加工和释放的抑制	(212)
第一节 引言	(153)	一、细胞因子诱导的抑制	(212)
第二节 病毒对细胞因子网络的控制	(154)	二、抑制细胞因子的合成	(215)
第三节 细胞因子基因剔除和对正常微生物区系的反应	(158)	(一)细胞因子合成的非特异性低分子量抑制物	(215)
一、细胞因子基因剔除和感染	(159)	(二)寡核苷酸类细胞因子抑制剂	(217)
二、细胞因子剔除后肠道炎症反应的解释	(160)	(三)细胞因子加工的抑制	(218)
第四节 与 LPS 不同的其他细菌的细胞因子刺激性分子	(162)	第五节 作为治疗药靶的细胞因子信号传导	(219)
一、通过 CD14 刺激细胞因子合成的细菌分子	(163)	一、磷酸二酯酶抑制剂	(220)
(一)细胞表面多糖	(163)	二、Tk 抑制剂	(220)
(二)肽聚糖	(163)	三、丝氨酸/苏氨酸激酶	(221)
(三)肽聚糖片段	(164)	第六节 拮抗物细胞因子	(221)
(四)磷壁酸	(164)	第七节 细菌因子	(222)
(五)分枝杆菌脂阿拉伯甘露聚糖	(165)	第八节 小结	(223)
(六)CD14 的作用	(166)	第九章 细菌与细胞因子在健康和疾病中的相互作用:一种新的推理	(240)
二、诱发促炎性细胞因子合成的细菌细胞因子诱导分子	(167)	第一节 引言	(240)
(一)脂质	(167)	第二节 细菌-细胞因子相互作用的传统认识	(241)
(二)蛋白质	(167)	第三节 调控素、病毒因子、细菌因子和微生物因子	(244)
(三)作为细胞因子诱导物的细胞外蛋白质	(173)	一、调控素	(244)
三、能抑制促炎性细胞因子网络的细菌		二、病毒因子、细菌因子和微生物因子	(246)
		第四节 细胞因子和正常微生物区系	(248)

4 细胞微生物学

一、正常微生物区系与宿主上皮间的 相互作用	(250)	二、细胞因子能否控制细菌过度生长	(255)
二、CD14 与细菌因子/调控素间的 相互作用	(253)	三、抗生素肽和正常微生物区系	(256)
第五节 细胞因子、其他宿主因子和 细菌间的相互作用	(254)	第六节 微生物自身免疫	(258)
一、细菌生长的调控	(254)	第七节 小结	(259)
		附:本书常用英文缩写汉译	(267)

第一章 绪 论

第一节 背 景

在 14 世纪中叶,克里米亚半岛的 Caffa 港遭到鞑靼可汗重兵的围攻。自 1330 年起,鼠疫已开始从中亚向周边蔓延,大约在 1346 年传播到克里米亚半岛,围攻的鞑靼人也开始染上鼠疫,军队中死于这场瘟疫的人越来越多,迫使可汗弃尸撤离。撤离前可汗使用石弩将病尸投向城堡,封住城门,这可能是第一次细菌战的记录。

此事可能不足为凭,但它反映了人们对传染病的恐惧心理。最近暴发的化脓链球菌(所谓的吃肉菌)感染就是一个恰当的例子。到了 1990 年,在有史以来传染病最为明显减少之际,我们发现又回到了可汗时代。从二次世界大战结束到 1970 年,世界上发达国家的生活水平和生命质量有了显著的提高。在 1950 年至 1970 年间,抗生素的不断研制和使用,明显地改善了西方国家生命的质量,尤其是人们不再为细菌感染性疾病而担忧。确实,Mims 将发达国家的人们比作无特殊病原体的动物,意指在这些国家病原微生物已被消除。然而,到了 20 世纪 80 年代后期,一些感染性疾病的流行使人们再度恐惧起来。在 20 世纪 80 年代早期,发现了人类免疫缺陷病毒(HIV)感染后发生的获得性免疫缺陷综合征(AIDS,艾滋病),它的发现很快引起人们的极度恐慌。然而,随着艾滋病移向第三世界并开始流行,令人惊奇的是人们的这

种恐惧有所减轻。预计到 2000 年时,全球 AIDS 患者将达到 1 千万。

正当 HIV 和艾滋病扰得人们忧心忡忡之际,二战以来许多其他的传染微生物接连不断地出现(表 1-1)。其中有些众所周知的疾病如嗜肺军团菌病、埃波拉热和中毒性休克综合征,也有些鲜为人知的疾病如旁提亚克热和汉坦病毒肺综合征。在英国,所有人(包括本书的作者)都有可能染上海绵状脑病,这是由一种极为神奇而又对其知之甚少的传染因子——朊病毒所致的疾病。我们希望在写完本书之前,新的变种 Creutzfeldt-Jakob 疾病不会再造成人们的死亡。

甚至是已得到充分认识的感染微生物也会以新的方式出现。普通的大肠埃希菌能通过掺入各种所谓毒力因子基因具有致病性,一些此类菌株能引起许多综合征。在 1993 年,西雅图有许多儿童因急性肾衰而发生疼痛性血样腹泻而住院,其中有些患儿最终死亡。在美国的其他地区也发现类似的病例,所有患者均是吃了一家快餐店的汉堡包。引起该病的微生物是一株被称为 O157:H7 的大肠埃希菌。该菌引起的症状主要为肾衰,现在认为该病可发生于世界各地。在撰写本书期间,苏格兰又有该病发生,并有 16 人死亡。该菌株具有被称为志贺样的特殊毒素,从而产生一系列的病理改变,在此毒素的其

表 1-1 自 1950 年以来被确认的疾病和传染物

传染性病原体	疾 病
汉坦病毒	朝鲜出血热
黄热病毒	登革出血热
沙粒病毒	基萨那森林病
基孔肯雅病毒	基孔肯雅热
奥农农病毒	奥农农热
出血热病毒	奥洛泼契出血热
脑炎病毒	拉克罗期脑炎
马尔堡病毒	马尔堡病
麦氏军团菌	旁提亚克热
沙粒病毒	拉沙热
鼠弓形体	人弓形体病
伯氏疏螺旋体	莱姆病
埃波拉病毒	埃波拉病
空肠弯曲菌	肠炎
梭状芽胞杆菌	假膜性结肠炎
微小隐孢子虫	腹泻
金黄色葡萄球菌	中毒休克综合征
阴道加德纳菌	细菌性阴道炎
幽门螺杆菌	胃炎(癌?)
侵肺军团菌	军团杆菌病
动弯杆菌	细菌性阴道炎
大肠埃希菌 O157:H7	食物中毒
丙型肝炎病毒	肝炎
人疱疹病毒 6	婴儿蔷薇疹
人类免疫缺陷病毒	艾滋病
细小病毒	第 5 号病
轮状病毒	婴儿腹泻
“小圆”病毒	胃肠炎
朊病毒	牛海绵状脑炎

它作用中还有诱导细胞因子产生的功能。这种毒素的作用机制在第八章将进行更为详细的论述。

另一个引人注目的微生物是幽门螺杆菌。在 1983 年以前,人们一直认为胃内不会有细菌。后来人们发现,至少有 25% 的成年人胃中有此菌寄生。现在认为它在消化性溃疡和胃粘膜的炎症疾病的发病机制中是一个重要因子。此外,幽门螺杆菌还可能是胃癌的一个危险因素,因而拓宽了细菌致病的病理学基础。

难道是这些新疾病的出现引起了大家的关注吗? 诺贝尔奖获得者,微生物学家 Toshua Lederberg 对此作一概括,他写道:“我们正生活在与微生物、细菌和病毒进化竞争之中,而人类未必是赢家。”大约在 35 亿年前微生物第一次出现在这个地球上,自那时起,微生物相互之间可能就一直存在着进化竞争。从土壤细菌中分离出许多次要的代谢产物,这些产物具有重要的药理学作用(此类微生物也是许多抗生素的来源),这在一定程度上表明了生存的进化斗争。大约在 10 亿年前,多细胞生物的出现为原核细胞的生存和竞争提供了另外的栖息处。近来出现的一些新的疾病可能是栖息处和资源的达尔文进化竞争的继续反映。自 1950 年以来,已报道的许多新的感染性疾病均是由宿主人感染特殊的微生物,这些微生物患者以前没有接触过。在非洲和南美洲,一些人患致死性疾病麻疹,他们在此之前从未感染过这种病毒就是一个好的例子。一个现代的疾病是莱姆病,它是由伯氏疏螺旋体引起全身多系统损害,鹿身上的蜱是这种螺旋体的传播媒介。在欧洲,发现莱姆病已有 10 年,但本病很少发生。只是在 20 世纪 70 年代中期在老莱姆和康涅狄格地区发生流行。现在,从新英格兰到加利福尼亚本病的发病率有持续增长的趋势。在美国本病的高发病率可能与人和鹿的密切接触有关。当然,进化竞争具有两重性。有些疾病如腹股沟鼠疫(本病为流行性疾病),除了 1994 年在印度偶有流行外,现在已很少见,似乎只在野生动物中发病。有趣的是某些感染性疾病是由于常规治疗所致。假膜性结肠炎就是一个典型的例子,本病在 20 世纪 70 年代很少见。由于使用特殊抗生素(如氟林可霉素)抑制了大多数结肠内细菌的生长,因而造成革兰阳性菌艰难梭菌的过度生长。继而,该菌释放的毒素引起结肠粘膜的损害,导致大量脱落的细胞碎片产生而形成假膜。

进化改变对生物多样性是一种驱动力。进化改变通常是缓慢的,但它能对环境作出恰当的迅速地反应。在 20 世纪 50 年代,抗生素已普遍应用于临床。此后,抗生素的使用一直有增无减。在农业生产中,也在广泛地使用抗生素,这对细菌也是重要的进化压力,然而令人感到惊奇的是细菌基因组却能很快地作出反应。抗微生物的化学治疗可以追溯到 1935 年的磺胺药和 1941 年青霉素的使用。在 1938 年,实际上所有的淋病奈氏菌株对磺胺都敏感。然而,10 年后从临床分离到对该药敏感的菌株还不到 20%,青霉素的使用也与其相类似,当时在所有药物中,此药抗菌效果最好,对青霉素耐药的菌株还不到

1%。而到了 1946 年,医院中的耐药菌株为 14%,1 年以后就到了 38%,现在耐药菌株在 90% 以上,在欧洲和北美还有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染流行。的确,在过去的 20 年间,在临床中使用的许多抗生素导致一些耐药菌株的产生,一些疾病如结核病,曾一度被认为已经得到控制,而现在发达国家本病的发病有上升趋势。在世界范围内,由于认识到细菌最终能“战胜”任何新的化合物,因此对新抗生素的研制已经明显减缓下来。取而代之的是,人们越来越觉得应该运用最根本的方法来治疗细菌感染,例如定向破坏毒力因子(如用蛋白酶),或选择性阻断宿主对感染反应造成的损害。

第二节 在健康和疾病时细菌与宿主的相互作用

抗生素的研制和应用对感染性疾病研究具有明显的消极作用,它妨碍了对细菌和宿主组织间相互作用的研究。在 20 世纪 50 年代由于认为细菌是简单的细胞系统,缺乏有意义的细胞-细胞间相互作用,因此对做此类研究缺乏足够的信心,这一状况一直持续到 20 世纪 80 年代。现在愈加明确了在细菌感染中,细菌与细菌、细菌与真核细胞间的相互作用均与病理性变化和维持有关。最近在《科学》杂志上发表的两篇论文已明确地提供了这方面的证据。第一篇论文证实了耶尔森菌的致病性,该菌含有的一个 70kb 质粒编码一组高度调节的分泌性毒力蛋白,该蛋白名为 Yops,当细菌与宿主的真核细胞接触时才上调这些蛋白的合成和分泌。第二篇报告证实,尿路致病性大肠埃希菌株与真核细胞的结合是通过上调 P-pili 基因来适应环境的改变(旨在减低环境的铁离子水平)。细菌诱导一些蛋白质的转录与这些蛋白质和一些低分子量的铁结合性、铁载体化合物及其受体

的合成有关,这样才能确保这些重要金属的正常供给。此外,在本书的讨论中,作者提出,在人体的正常微生物区系和体内的真核细胞间的这种细胞与细胞的相互作用,对一个健康机体的维持是必不可少的。

很显然,耐药细菌越来越多,细菌在细胞和分子水平如何引起病理性改变的知识将有助于研究有效的治疗手段。我们对于细菌毒力机制方面的大多数知识主要集中在细菌产生的外毒素上。这些外毒素包括霍乱毒素、炭疽毒素和志贺样毒素,这些蛋白质为我们提供了极为有用的探针。例如,用它们来研究真核细胞信号发放和细胞内转运的分子机制。实际上,细菌与哺乳动物细胞间相互作用的研究现在被称为“细胞微生物学”,这也是本书的主题。这一新形成的学科表明在原核和真核界之间存在着密切的相互作用。这一紧密关系的一个有趣的例子是溶菌酶。这种酶是由 Alexander Fleming 最先于泪液中发现的,并证实它能降解细菌的肽聚糖,因此

认为此酶有抗菌作用。然而,最近发现一些细菌含有一个保守的基因家族,它编码一些与溶菌酶有关的蛋白,且这些蛋白具有酶活性,它们有助于某些细菌的毒力作用。

对天然和获得性免疫的宿主防御系统的研究均与所有多细胞生物产生的许许多多的蛋白质有关;这些蛋白现被分类为“细胞因子”。这些细胞因子现在被认为:①作为一个整体来说对细胞、组织和生物的稳态调控是必不可少的局部激素;②抗感染的宿主防御系统的关键介质;③在通常的细菌感染和炎症性疾病中的主要介质。细胞因子是由一些研究者于20世纪50年代研究细胞提取物所致的发热时首次发现的。在20世纪60年代,免疫学家在评估获得性免疫细胞主要成分时再次发现了细胞因子。在过去的20年中,人们对细胞因子的研究极为关注。从哮喘到人畜共患病中,细胞因子被认为是治疗药,这样又极大地推动了此类研究。虽然从以上论述可清楚地看出细胞因子有着双重作用,既能使宿主免于感染,又能产生一系列的感染症状。例如,在美国,每年大约有30万患者死于感染所致的脓毒性休克。当细菌感染时,释放出的一些特殊成分能诱导机体迅速产生细胞因子如IL-1、IL-6和TNF- α 。这些细胞因子导致血管系统的激活和心脏抑制作用,继而引起器官和循环衰竭而死亡。现在,正是这些细胞因子每天都在保护我们免受环境中存在的大量感染性细菌的伤害。一个典型的例证就是近来发现的一些低分子量细胞因子家族,即趋化性细胞因子,它们在控制HIV-1感染中具有重要作用。

以上我们集中讨论了疾病和细菌的作用。当然,我们所生活的这个世界,确实实实在在的在承受着无处不在的细菌的影响。在这些细菌中多数并未引起我们的注意,实际上,只有大约400种微生物(包括病毒、细菌和其他寄生物)能引起人类感染性疾病。与其相比,

在我们每个人的身体上大约有1000种不同的细菌,它们建群于皮肤、口腔、呼吸道和胃肠道以及泌尿生殖道的上皮表面。平均每个人体的细菌计数结果是令人惊奇的。平均人体真核细胞数大约为 10^{13} ,而人体的细菌总数在 10^{14} 左右。因此,在任何时候细菌与人体细胞都是以10:1生存于人体之中。

当然,这些细菌只是存在于粘膜表面,细菌与上皮细胞的局部比例要比10:1大得多。有关我们机体的细菌数量的知识产生一个极为有趣的悖理:为何我们对这些细菌不发生反应?毕竟,从它们的炎症产生成分——补体来看,关于这种所谓的正常或共栖微生物区系并无特殊之处。由革兰阴性和革兰阳性菌组成的正常微生物区系构成细菌群体,所有这些细菌均含促炎物质,当与细胞接触时便对其产生作用。然而,这些情况并未发生。作者提出下述革命性的假说:共栖细菌不能引起炎症是由于这些细菌产生的蛋白质像宿主细胞因子那样作用于抑制任何不适当的宿主组织免疫和炎症反应。我们称这些蛋白质为“细菌因子”,并提出它们可能是细胞因子的进化祖先,是它们在真核细胞性多细胞生物体内建立稳态性的相互作用。

因此,本书的内容主要集中在细菌(感染性细菌和正常微生物区系二者)和宿主间的相互作用上以及细胞因子在这些细胞与细胞间相互作用中所起的作用。下面两章中心内容是细菌及其毒力;第四章评述细胞因子生物学;第五章和第六章着重介绍脂多糖的化学、生物化学、分子生物学和生理学;在第七章中将评述细胞产生的许多细胞因子调控分子,调控性细胞因子的治疗作用将在第八章介绍。在最后一章中,尝试将有关细菌-宿主-细胞因子相互作用的新信息进行综合分析,以便探究在健康和疾病时宿主-微生物间相互作用的生物学的一些新方法。

(曹志章 陈复兴 译)

参 考 文 献

- 1 Ziegler, P. (1970) The Black Death. Penguin Books, London
- 2 Franklin, T. J. and Snow, G. A. (1991) Biochemistry of Antimicrobial Action, Chapman and Hall, London
- 3 Mims, C. , Dimmock, N. , Nash, A. and Stephen, J. (1995) Mims' Pathogenesis of Infectious diseases, 4th edn. , Academic Press, London
- 4 Blaser, M. J. (1997) Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. J. clin. Invest. 100, 567—570
- 5 Parsonnet, J. , Friedman, G. , Vadndersteen, D. P. , Chang, Y. , Vogelmam, J. H. , Orentreich, N. and Sibley, R. K. (1991) *Helicobacter pylori* infections and the risk of gastric carcinoma. N. Engl. J. Med. 325, 1127—1131
- 6 Knoop, F. , Owens, M. and Crocker, I. (1993) *Clostridium difficile* : clinical disease and diagnosis. Clin. Microbiol. Rev. 6, 251—265
- 7 Greenwood, D. (1995) Antimicrobial Chemotherapy, 3rd edn. , Oxford University Press, Oxford
- 8 Pettersson, J. , Nordfelth, R. , Dubinina, E. , Bergman, T. , Gustafsson, M. , Magnusson, K. E. and Wolf-Watz, H. (1996) Modulation of virulence factor expression by pathogen target cell contact. Science 273, 1231—1233
- 9 Zhang, J. P. and Normark, S. (1996) Induction of gene expression in *Escherichia coli* after pilus-mediated adhesion. Science 273, 1234—1236
- 10 Cossart, P. , Boquet, P. , Normark, S. and Rappuoli, R. (1996) Cellular microbiology emerging. Science 271. 315—316
- 11 Mushegian, A. R. , Fullner, K. J. , Koonin, E. V. and Nester, E. W. (1996) A family of lysozyme-like virulence factors in bacterial pathogens of plants and animals. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93, 7321—7326
- 12 Cocchi, F. , DeVico, A. L. , Garzino-Demo, A. , Arya, S. K. , Gallo, R. C. and Lusso, P. (1995) Identification of RANTES, MIP-1 α and MIP-1 β as the major HIV-suppressive factors produced by CD8⁺ T cells. Science 270. 1811—1815
- 13 Bates, P. (1996) Chemokine receptors and HIV-1; an attractive pair. Cell 86, 1—3
- 14 Tannock, G. W. (1995) Normal Microflora, Chapman and Hall. London

第二章 细菌和感染性疾病

第一节 引言

细菌是能够独立生存的最小生物,直径约 $1.0\mu\text{m}$ 。除了它们的整体形态[球形(球菌)、杆状(杆菌)或螺形]和它们的细胞排列(成对、簇状、链状等)外,光学显微镜下难以看清它们的结构。用电子显微镜检查这些原核微生物的内部结构,一般只能显示一个含DNA区和一些核糖体。不过,在一些菌种可以看到另外的特征——贮存颗粒以及被称作中体的胞质膜内陷。所有细菌明显缺乏膜结合细胞器和核膜。相反,细菌的细胞包膜却远较真核细胞复杂,它由一层胞质膜和一层刚性的细胞壁组成,在某些菌(革兰阴性细菌)的细胞壁为多层。很多细菌(如果不是大多数的话)的细胞壁之外还有一层具有一种或多种表面附器。这种对细菌细胞的一般性

描述的惟一例外是支原体,它没有细胞壁。对习惯于生活在别的生物体内或表面的细菌来说,其细胞包膜构成细菌和宿主之间的界面。这是一种宿主可能或不能辨认为“异己”的结构,如果被认为是“外源性的”,宿主可能会试图清除入侵者来作出反应。另一方面,这一结构被细菌用来粘附于宿主并躲避其防御机制以及可能以某种方式损伤它。我们相信细胞因子是细菌与宿主之间相互作用的关键介质,这一概念将在以后的章节里详细地讨论。细菌影响宿主细胞合成细胞因子能力的研究几乎涉及到全部的细菌-细胞-表面成分,对细菌的分泌产物也有一定的研究。因此,对细菌超微结构的进一步讨论将限于细胞包膜和有关的表面成分。

第二节 细菌超微结构

一、细菌细胞包膜

(一)胞质膜

所有细菌包膜的最内层是胞质膜,具有经典的单位膜结构,但它不同于真核生物的胞质膜,后者不含胆固醇。与较高等生物的

细胞一样,它主要行使渗透屏障、运输营养和废物的功能。然而在细菌,它还涉及ATP的产生(因为它含有电子传递链的成分)和细胞壁成分的合成及外运。有关细菌胞质膜成分是怎样与宿主细胞相互作用的,比如在被溶解释放时,研究极少,有关这些细胞影响细胞因子合成的能力的研究则完全缺乏。不

过,已经对支原体的细胞膜进行了这种研究。这种无细胞壁的细菌被一层胞质膜包绕着,其成分不同于其他含胆固醇的原核生物的胞质膜,许多研究(参见第七章)已经显示支原体细胞膜脂蛋白能够刺激单核细胞释放 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6。

(二)细胞壁

不同于高级生物细胞的稳态调控环境,自生的细菌易受外部环境的控制。细胞壁提供了针对环境变化的保护作用,它可以防止渗透性溶解并具有分子筛的功能。根据 100 多年前出现的简单染色方法,细菌可被分为两大类,即革兰阳性和革兰阴性,这一分类反映了两大类细菌细胞壁结构的主要差异。事实上,细菌细胞壁的每一成分在细菌与其宿主相互作用中都发挥一定作用,已经发现许多细胞壁成分影响宿主细胞细胞因子的合成和(或)释放。

1. 革兰阳性细菌细胞壁 革兰阳性细菌细胞壁的电镜检查显示,其厚度为 20~50nm 的单层简单结构,但是化学和免疫学分析所揭示的则要复杂得多(图 2-1a)。革兰阳性细菌细胞壁的主要结构成分是一种杂聚体(称为肽聚糖),由 N-乙酰葡萄糖胺和 N-乙酰胞壁酸残基交替形成的链组成,这些链又与短肽链交叉相连。这些肽的组成是种属依赖性的,且 D-氨基酸是少见的。交叉连接存在于所有三个平面,形成包绕整个细菌细胞的大分子(20~40 层厚)。肽聚糖是革兰阳性细菌细胞壁的主要成分(构成其质量的至少 40%),它与细菌的机械强度有关,并作为其渗透屏障。有数个种类细菌的肽聚糖及其降解产物能够刺激单核细胞和其他宿主细胞释放多种细胞因子,这将在第七章讨论。

细胞壁的其他主要成分是阴离子聚合物,如磷壁酸和脂磷壁酸。磷壁酸由磷酸二酯键连接的甘油、核糖醇、甘露醇或糖链构成,并在肽聚糖中连接于 2-葡萄糖胺-3-乳酸醚残基上。D-丙氨酸或 L-赖氨酸是该链的常

见替代基,一般含有 40 个残基。脂磷壁酸(LTAs)及连接于胞质膜上的糖酯(或甘油二酯)由含有 D-丙氨酸和糖替代基的磷酸甘油链组成。磷壁酸和 LTAs 都具有抗原性,并常组成革兰阳性菌的主要菌体抗原。LTAs 是具有多种生物活性的两亲性分子,这些生物活性包括刺激单核细胞释放细胞因子的能力(虽然是在相对高的浓度时)。在某种程度上,LTAs 可被认为是脂多糖(LPS)在革兰阳性菌中的等同物,尽管 LPS 具有极为重要的作用和更广泛的生物活性(将在第六章和第七章详细讨论)。

尽管直到最近才受到重视,现认为以共价键连接于肽聚糖的蛋白质是重要的细胞壁成分,尤其是金黄色葡萄球菌的 A 蛋白和链球菌的 M 蛋白。在有些链球菌,蛋白占细胞壁干重的 16%。许多这些蛋白质发挥粘附素的功能,并与逃避宿主的防御系统有关,是宿主组织破坏的重要介质,已知能诱导宿主细胞释放细胞因子。

2. 革兰阴性细菌细胞壁 在革兰阴性细菌,细胞壁是一个更为复杂的多层结构,它由一个薄的肽聚糖层(可能仅有一层肽聚糖)和一个在此之外形成外膜的脂质双层构成层。外膜借跨于胶质区(含蛋白质、酶和高度水化低度交联的肽聚糖)的脂蛋白连接于肽聚糖,称为周质(图 2-1b)。

外膜的最内叶主要由磷脂和一些蛋白质共同组成,而外叶由 LPS 分子组成,大肠埃希菌每个细胞大约有 3.5×10^6 个 LPS 分子。LPS 是一个两亲性分子,由三个部分组成:①包埋在膜外层中的糖脂(脂质 A),与 LPS 的大部分生物学活性特征有关;②含有特征糖酸寡糖,2-酮基-3-脱氧辛酸(KDO)和一个庚糖的核心;③一个由重复寡糖单位的链构成的抗原性多糖(O-抗原侧链),它从细胞内突出,使细菌表面具有极大的亲水性。LPS 是革兰阴性细菌的主要菌体抗原,其结构具有极为明显的菌株依赖性。LPS 能够激发