

程序性细胞死亡

Programmed Cell Death

秦风华

(北京医科大学免疫学系, 博士研究生 北京 100083)

谢蜀生

(北京医科大学免疫学系, 教授 北京 100083)

细胞是生物体的基本单位。正常机体绝大多数细胞处在有规律的更新中, 包括新生细胞的产生和衰老细胞的死亡, 这种更新是以细胞数量上的稳定为前提的, 因此机体细胞总数处于一种动态平衡状态中。显然, 各种细胞数量上的稳定, 不但保证了机体各组织器官具有了形态学上的稳定性, 同时也是机体生理功能和内环境稳定的必要条件。细胞的产生和死亡都是一种自然的生理过程。

传统的生物医学的各学科主要研究细胞产生及其调控的机制, 以及这些机制失调引起的疾病。对细胞死亡的研究则主要集中在机体受多种物理、化学和生物学因素刺激而引起的病理性死亡, 即坏死(necrosis)上。细胞坏死与疾病的关系是传统病理学研究的主要内容。但是, 一个明显的事实是, 在生命过程中更经常进行着的是细胞生理性死亡, 没有这种生理性死亡, 细胞更新就不可能发生。至于这种细胞生理死亡的过程、特点及其生理意义, 长期以来一直都没有引起人们的注意。1972年, 克尔(Kerr)首次对这种生理死亡的细胞在形态学上的特点进行了描述, 提出细胞“凋亡”(apoptosis)的概念。这些对细胞生理性死亡的早期观察和描述并没有引起生物医学界的重视。免疫学研究早已明确, 为了保持自身稳定, T细胞在胸腺内发育过程中产生的大量无功能T细胞或自身反应性T细胞都必须排除, 这形成了胸腺内细胞大批死亡的现象。80年代以来, 人们发现胸腺内大量死亡的细胞具有典型的细胞凋亡的特点。显然, 细胞生理死亡在疾病的发生上具有重要的生理意义。因此, 关于细胞凋亡的概念开始引起人们的重视, 近几年内已成为细胞生物学的研究热点, 并向基础和临床的各个学科渗透, 对传统的关于疾病发生和治疗的观念产生了强烈的冲击。人们认识到, 不但细胞生理性产生障碍会导致疾病, 细胞生理性死亡障碍也是许多疾病产生的重要原因。这就为更全面地认识疾病发生的本质开辟了更广泛的思路, 同时对疾病的治疗和预

防都可能产生深远的影响。

一、程序性细胞死亡的机理及其调控

目前认为, 细胞生理性死亡是机体在进化过程中获得的一种固定的“自杀”程序来启动的, 因此在本质上是一种程序性细胞死亡(Programmed Cell Death, 简称PCD), 而凋亡也是PCD的方式。目前国内文献多将两者混用, 本文也按这种约定俗成的方式, 按上下文的不同情况而将两者通用, 均指细胞生理性死亡。

发生凋亡的细胞有其独特的形态学特征、表现为细胞骨架破坏, 细胞皱缩和膜突起, 细胞核内DNA被降解、核固缩等。凋亡的细胞仍维持浆膜的完整性, 因此其内容物不会外泄, 不会引起周围组织的炎症性变化和组织损伤, 组织切片观察与正常无异。但凋亡细胞浆膜的改变可向邻近的吞噬细胞发出信号, 以便被清除。因此凋亡的细胞与坏死的细胞在形态上有根本的不同。

PCD受细胞内多种基因的调控, 其中包括Bcl-2基因、P⁵³基因、Fas基因及C-myc基因等。这些基因有的抑制PCD的发生, 有的则启动PCD的过程。在此本文不作进一步阐述。

在生理情况下, 机体细胞的存活或死亡是由邻近的细胞及其微环境提供的信号决定的, 其中包括细胞相互接触所提供的信号, 以及周围环境中的生长因子、原癌基因和抑癌基因表达产物、激素等。这些周围刺激信号的增加或减少调节着细胞增殖和凋亡, 维持着细胞数量的稳定。这些因素不可逆的改变, 将导致细胞数量平衡的破坏和疾病的发生。目前已知的外界因素主要有:

1. 辐射诱导PCD。在某些正常组织中, 小到中等剂量的电离辐射可增加细胞的凋亡而不发生坏死。天然状态下, 动物常有可能遭受小剂量辐射, 导致DNA损伤。这些损伤的DNA如不能修复则通过

PCD 死亡,避免了突变细胞的存在和增殖。

2. 肿瘤化疗药物诱导 PCD。已经证明,许多抗肿瘤药物在快速生长的正常组织(如淋巴组织)中可诱导细胞的广泛性凋亡。目前抗肿瘤药物诱导 PCD 的确切机制尚不完全清楚。

3. 体温升高(42℃左右)诱导 PCD。当易感组织加热至 43℃时,30 分钟后可诱导广泛的 PCD;然而当加热到 46℃或更高温度时,30 分钟后则产生坏死。和辐射及化疗药物诱导 PCD 相似,快速生长的正常细胞,如淋巴器官的细胞以及肿瘤细胞更易受体温升高的影响而发生 PCD。体温升高如何诱导 PCD 的机制尚不清楚。

4. 去除或加入激素诱导 PCD。一些内分泌依赖器官如前列腺和肾上腺皮质,在撤掉相应激素时,由于发生 PCD 而萎缩。相反,糖皮质激素升高可诱导淋巴细胞发生凋亡。

5. 抗 Fas 抗体诱导 PCD。Fas 抗原是某些细胞表面的膜分子,是肿瘤坏死因子受体超家族的成员,抗 Fas 的抗体或 Fas 配体(Fas L)与 Fas 结合,可以诱发细胞的“自杀”机制,引起 PCD。目前对 Fas 系统的研究是 PCD 研究的热点之一。

6. 细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)诱导 PCD。体外研究表明,PCD 是 T 细胞、K 细胞和 NK 细胞诱导靶细胞死亡的重要机制之一。CTL 诱导的 PCD 并不能被蛋白合成抑制剂或 Bcl-2 表达产物所抑制。这可能涉及独特的 PCD 激活机制。

二、与 PCD 增加有关的疾病

目前认为下列疾病和细胞凋亡的增加有关。

1. 艾滋病。艾滋病是一种由病毒引起,并以细胞减少为主要特征的疾病的典型例子。 T_H 淋巴细胞膜表面的 CD_4 分子是人免疫缺损病毒(HIV)的受体,HIV 通过和 T 细胞表面的 CD_4 分子结合而感染 T_H 细胞。但在 HIV 感染过程中发现,死亡的多数 T_H 细胞中并没有完整的 HIV 病毒。最近的研究证明, T_H 细胞表面的 CD_4 分子通过与可溶性 HIV 产物 gp^{120} 结合而受到刺激,可引起细胞发生 PCD。这说明 PCD 是艾滋病发病的重要机制之一。

2. 神经退行性疾病。许多神经性疾病都具有特异性神经元逐渐丧失的特点,在这些疾病中细胞的丧失并不引起炎症反应,显然 PCD 是这些疾病中细胞死亡的重要机制。已经表明,氧化过强、钙毒性、线粒体缺陷和生长因子缺乏都和这些疾病的发病机理有关,抑制凋亡基因 Bcl-2 的过量表达可降低 PCD 诱导剂的神经毒性。色素性视网膜炎是一种引起视网膜退化的疾病。研究表明,3 个光感受器特异性基因中的任何一个发生突变都可引起此病。突变蛋白的聚集及突变蛋白的功能特性发生改变

都可诱导 PCD 的发生,导致色素性视网膜炎。此外,肌萎缩边缘硬化症(ALS)等神经退行性疾病都与神经细胞受病理因素刺激而导致过度凋亡有关。

3. 与 PCD 增加有关的血液系统疾病。成熟血细胞不断由骨髓中的造血干细胞补充。造血过程受许多生长因子的调节。在体外培养中,中断生长因子的供应,造血祖细胞很快发生凋亡,Bcl-2 基因的过量表达能抑制这种 PCD 的发生。慢性疾病引起的贫血、慢性中性白细胞减少症、骨髓发育不良综合症以及一些再生障碍性贫血都与血细胞生成减少有关。原来认为,这些血细胞的减少主要是与造血干细胞分化、发育的障碍性疾病有关。现在看来,它与微环境中的一些因素如基质细胞中某些基因缺陷启动了细胞凋亡机制也密切相关。

三、与 PCD 抑制有关的疾病

如果机体某组织、器官的细胞总数超过正常水平则可发生细胞数量上的不平衡,最终导致相应的疾病。这种不平衡可以是细胞过度增殖的结果,也可以是细胞生理性死亡过程受阻的结果。过去人们的兴趣主要集中在细胞增殖在这些疾病中的作用,而现在细胞生理死亡在这些疾病中的作用越来越受到人们的重视。目前认为与 PCD 相关的细胞增生性疾病主要有:

1. 肿瘤。长期以来,肿瘤被认为是一种细胞失控增殖的结果,现在研究表明许多人类恶性肿瘤细胞凋亡的能力降低。有些肿瘤(如淋巴瘤),其增殖率并不比正常细胞高,但其生理性死亡的过程却严重受阻,使淋巴细胞在数量上无限制增加。细胞癌变机制很复杂,在肿瘤实验研究中常用一些化学致癌物诱导肿瘤。现在的研究证明大多数这些致癌物并不能诱导肿瘤增殖,而主要通过抑制细胞凋亡致癌。各种致癌因子,包括化学、物理和生物因素通过不同的途径诱导细胞癌变。在这个过程中,癌基因的活化和抑癌基因的失活起重要作用。 P^{53} 基因是研究得最多的抑癌基因。现在知道,多种因素引起细胞 DNA 损伤时,细胞可以将其修复,这个过程由 P^{53} 基因控制。如果 DNA 损伤不能正常修复,则 P^{53} 基因可诱导该细胞进入 PCD 过程而被排除。现在大量的研究已证明,许多肿瘤的 P^{53} 基因发生突变,这些突变的 P^{53} 基因失去了诱导细胞凋亡的能力,致使 DNA 损伤细胞的“不死”,因而形成肿瘤。此外,Bcl-2 或其相关基因 BCL-X 等是抑制凋亡的基因,其过量表达会导致正常细胞生理性死亡的抑制,从而导致肿瘤的产生。进一步研究还证明,一些肿瘤化疗药物和放射治疗对某些肿瘤不仅通过对肿瘤的杀伤而起作用,而且还通过诱导肿瘤细胞恢复正常的凋亡过程来达到治疗肿瘤的目的。这就从根本上改

变了人们对肿瘤发生过程及其机制的认识,即细胞失调生长是肿瘤产生的原因,细胞失控性的“不死”也是肿瘤发生的原因。目前对凋亡与肿瘤发生、发展关系的研究是肿瘤生物学的热点之一。

2. 自身免疫病。机体免疫系统对抗原应答的一个重要特点就是伴随着淋巴细胞的活化和大量增生。这些增生的活化细胞对有效地排除抗原是非常必要的。在正常情况下,这些活化增生的淋巴细胞有可能通过突变产生自身反应性淋巴细胞;但这些增生的细胞在正常情况下都是短命的。在完成免疫效应功能以后就通过启动凋亡程序而死亡,使免疫细胞恢复数量上的平衡,同时避免了自身免疫病的发生。在某种情况下,某些增殖的自身反应性淋巴细胞可能发生凋亡受阻而长期存在,从而导致机体发生自身免疫病。目前研究表明Fas系统在这种活化诱导的淋巴细胞凋亡上起重要作用。MRL-lpr小鼠是一种Fas基因发生突变的小鼠,这种小鼠的主要病理表现是淋巴细胞增生,小鼠在出生后6个月内就会发生致死性系统性红斑狼疮(SLE,一种自身免疫病)和多种自身免疫现象。GLD小鼠是Fas配体(Fas L)基因突变小鼠,它也同样产生包括SLE在内的多种自身免疫反应性疾病,其形态学上的显著特点也是淋巴细胞增殖性表现。转基因动物实验表明凋亡抑制基因Bcl-2的过量表达可以产生狼疮样自身免疫病。细胞凋亡在类风湿性关节炎、牛皮癣、炎症性肠疾病及自身免疫性糖尿病的发病机制中的作用目前也在研究之中。

3. 病毒感染性疾病。病毒是一种只能在宿主细胞内生存的微生物。机体免疫系统必须通过杀死感染了病毒的细胞才能排除病毒。这个功能通常由细胞毒T细胞(Tc)完成。Tc细胞通过与靶细胞的接触发出“死亡信号”,使细胞进入PCD过程。但一些病毒具有破坏细胞凋亡的能力,从而保护了自身的

存活。如腺病毒的E₁B是一种19 KD的蛋白,它可以直接阻断受腺病毒感染的细胞的凋亡程序。此外发现从杆状病毒中分离的P⁵³基因具有抑制多种刺激引起的细胞凋亡功能。其他一些病毒中也找到了可以抑制细胞凋亡的因子。因此,病毒抑制被感染的宿主细胞发生PCD可能是许多持续性病毒感染性疾病持续和病毒潜伏感染的重要原因。

四、PCD 研究对疾病治疗的意义

PCD的研究不但使我们对疾病的发生有了全新的认识,而且可以通过控制PCD的过程对疾病进行治疗。近年来PCD在肿瘤发生及治疗上的作用越来越引起人的重视,并成为PCD研究的热点。自身免疫病的特征是针对自身抗原反应的淋巴细胞增殖。研究选择性诱导自身反应性细胞发生PCD的方法,可特异性地去除自身反应的淋巴细胞。实验动物研究已证明,这种方法能有效地治疗小鼠实验性自身免疫性脑炎。

· 增加细胞抵抗凋亡的能力可能有益于退行性疾病的治疗,如使用生长因子促进肿瘤化疗后造血细胞的恢复;用神经生长因子促进神经退行性疾病或神经损伤后神经元的存活;用抗氧化剂n-乙酰半胱氨酸阻止HIV感染时CD₄⁺的T细胞凋亡对治疗艾滋病等可能有一定作用。

程序性细胞死亡研究对现代医学的最大推动是扩大了人的思维空间,明白了“生”与“死”都是细胞的生理特征;它们对机体正常生理功能的表达和内环境的稳定都有同等重要意义;细胞“生”和“活”的过程的紊乱会导致疾病,细胞正常死亡过程发生紊乱同样也是疾病产生的原因。因此PCD的研究大大地扩展了医学的视野。它在理论和实践上都对医学具有革命性的意义。(责任编辑 肖庆山)

(上接第25页)

同时满足学校规模效益和专业规模效益是这类学校提高效益的主要手段。因此,拓宽专业面、大幅度提高规模效益,是这类高校发展的战略选择,主要面向本省市经济发展的需要。

4. 大量的专科和高等职业学校。同样,适应多样化高层次职业岗位需要、满足规模效益是这类学校管理战略的基本选择。这类学校的主要面向是为当地经济建设服务。

具体到哪所大学归属于哪一类别,则应依据自身实际状况及所处环境而定,盲目跨越并不利于学校的发展。在此基础上,最终实现国家高等教育资源的优化配置,实现高等教育规模经济与范围经济的协同提高。

主要参考资料

- [1]张春霖,企业组织与市场体制,上海三联书店、上海人民出版社,1994年版
- [2]马建堂主笔,结构与行为——中国产业组织研究,中国人民大学出版社,1993年版
- [3]厉以宁主编,教育的社会效益,贵州人民出版社,1995年版
- [4]解培才、许二明,西方企业战略,中国人民大学出版社,1992年版
- [5]朱开轩,关于委属高校发展与改革的若干问题,中国高等教育,1996.5
- [6]费方域、李耀生,关于企业集团的几个理论问题,财经研究,1995.7
- [7]王义遒、闵维方、史守旭,美国高等教育现状与发展趋势,比较教育研究,1996.1(责任编辑 王宏章)