

DOI:10.12113/202105011

# 生命信息安全控制太极经纬图解构

湛南辉\*, 宋德平

(江西农业大学 动物科学技术学院, 南昌 330045)

**摘要:**基于前期危险因子与生命机体机制信息相关互动图,探索危险因子与生命机体机制信息间所属功能位置关系和内在联系,将该互动图从二维形式提升到三维形式,构建出生命信息安全控制太极经纬图。该图由5个太极纬平面和1个垂直贯穿太极纬平面的生命信息安全控制轴组成,控制轴与太极纬平面间构成虚与实、经与纬关系,形成“致虚极,守静笃”的动态平衡局面。5个太极纬平面分别代表模式识别受体识别病原体相关分子模式和损伤相关分子模式、NK细胞活化受体识别机制、特异性识别系统机制、正负反馈性调控机制以及黏膜、皮肤与共生微生物相互联系机制。由太极纬平面间内在功能联系分析:第1、2太极纬平面机制处在整个系统最前沿位置,应对危险原发生第一响应,把危险原信息传递给第3太极纬平面;第3太极纬平面接受危险原信息,发生第二响应,处在“后援位置”;第4太极纬平面针对信息应答过度或不足作适时调整,作正、负反馈性功效,在整体系统中处于极其重要效应作用地位;第5太极纬平面机制是整个系统的基盘,特别是黏膜系统,该安全控制系统重点布局集中在此,体现在功能力量对比中巨量共生微生物客观存在决定其重要作用地位。由太极经纬图显示,NK细胞活化受体-配体关系中的配体归入该系统范畴中。首次提出“危险原”概念,涵盖抗原、病原体相关分子模式、损伤相关分子模式和NK细胞活化受体-配体(变应信息)的配体。还推出NK细胞功能效应机制原理假说:以物种整体遗传信息为背景,构筑决定攻击与否防控性配套受体-配体关系,推测细胞基因组中存在表达代表自身身份信息配体的基因家族和表达报告变应信息配体的基因家族。上述构建的太极经纬图显示出生命信息安全控制机制的整体构象。

**关键词:**生命信息;安全控制;太极经纬图;三维结构;解构;危险原

中图分类号:S852.42 文献标志码:A 文章编号:1672-5565(2023)02-077-10

## Structure analysis of life information security control by Tai Chi mapping of theodolite

CHEN Nanhui\*, SONG Deping

(School of Animal Science and Technology, Jiangxi Agricultural University, Nanchang 330045, China)

**Abstract:**The functional affiliation and inner relationships between the risk factors and the mechanism of living organisms were analyzed based on the relevant interactive diagrams drawn from the analysis of the information characteristics of the risk factors and the mechanism of living organisms. The two-dimensional relevant interactive diagrams were upgraded to a three-dimensional diagram, which constructs the life information security control by Tai Chi mapping of theodolite. The Tai Chi mapping of theodolite is composed of five Tai Chi latitude planes, and a life information security control axis that runs through the center of the five Tai Chi latitude planes. The control axis and the Tai Chi latitude planes form the relationship of abstract and real and the relationship of longitude and latitude, which forms a situation of “attain the utmost in passivity, hold firm to the basis of quietude”, that is, a state of dynamic balance. The five Tai Chi latitude planes represent pattern recognition receptors to recognize pathogen-related molecular patterns and damage-related molecular patterns, NK cell activation receptor recognition mechanism, specific recognition system mechanism, positive and negative feedback regulation mechanism, and the interaction mechanism of mucosa, skin, and symbiotic microorganisms. Intrinsic functional linkage analysis showed that the first and second Tai Chi latitude plane mechanisms were at the forefront of the entire system, which had the

收稿日期:2021-05-01;修回日期:2022-02-20;网络首发日期:2022-03-29.

网络首发地址:<https://kns.cnki.net/kcms/detail/23.1513.Q20220328.1737.002.html>

基金项目:国家自然科学基金项目(No.30560107).

通信作者:湛南辉,男,教授,研究方向:动物免疫学. E-mail:cnanhui4766@163.com.

first response to the dangergen, and the dangergen information was transmitted to the third Tai Chi latitude plane; the third Tai Chi latitude plane accepted the dangergen information and generated a second response, in the “backup position”; the fourth Tai Chi latitude plane made timely adjustments for excessive or insufficient information response, and performed positive and negative feedback functions, which played an extremely important role in the overall system; the fifth Tai Chi latitude plane mechanism was the foundation of the entire safety control system, especially the mucosal system. The key layout of the safety control system was concentrated in the fifth plane. The large amount of symbiotic microorganisms embodied in the layout of functional forces determines its important role. The Tai Chi mapping of theodolite showed that the ligands in the NK cell activation receptor (receptor for answering stress-response information)-ligand (stress-response information) relationships are included in the system. The concept of “dangergen” was firstly proposed, which covers traditional antigens, pathogen-related molecular patterns, damage-related molecular patterns and the ligands in the NK cell activation receptor-ligand. The hypothesis of the principle of NK cell function effect mechanism was also proposed; on the basis of the overall genetic information of the species, the relationship between the supporting receptors and ligands that determines whether to attack or not was constructed, and it was speculated that there were gene families in the cell genome that express ligands representing their own identity information. and those express reporter allergenic information ligands. The constructed Tai Chi mapping of theodolite shows the overall conformation of the life information security control mechanism.

**Keywords:** Life information; Security control; Tai Chi mapping of theodolite; Three-dimensional structure; Structure analysis; Dangergen

作者曾于生命机体危险因子信息特征分析的基础上,绘制出危险因子与生命机体机制信息的相关互动图<sup>[1]</sup>。该互动图在二维平面水平上显示出危险因子(危险原)与机体识别方式丰富的多样性形式,然而所展现的如此多样性形式之间彼此的内在联系以及所属功能位置关系未能展示出来。基于此,本文力图构建能够反映上述多样性形式之间的彼此所属功能位置关系以及体现其中的内在有机联系的三维立体图象,并就构建的图象进行讨论和分析,以揭示生命信息安全控制整体性关系的基本生命活动内在联系和表达,以飨同行读者。

## 1 生命信息安全控制太极经纬图的构建

《周易系辞上传》中说:一阴一阳之谓道。《黄帝内经五运行大论》中有一段话:天地阴阳者,不以数推,以象之谓也。前述危险因子(危险原)与生命机体机制信息的相关互动图属于二维表达,其缺陷是难以展现出多样性形式间彼此内在联系以及所属功能位置关系。如果能够将这二维上升到三维,也只有力图构建三维形式的表达,其所属功能位置关系才能显示表达出来。基于以上思考,本文构建了生命信息安全控制太极经纬图(见图1)。该太极经纬图在前述互动图显示内容的基础上增加了两个更为重要的部分,即①调节性细胞以及相关的细胞因

子针对过度或不足信息应答的调节机制;②黏膜、皮肤与共生微生物的彼此之间互动机制,由此构建成5个太极纬平面。贯穿5个太极纬平面中心部位的是生命信息安全控制轴,以能量本质客观存在,有机贯通联系着该5个太极纬平面,其存在属不可见,因而是形而上的。太极纬平面彼此绝不是孤立割裂存在,而是相互渗透、相互制约、相互协调和相互影响,形成“混沌”的状态。控制轴与太极纬平面之间构成虚与实,经与纬的关系,形成一种“致虚极,守静笃”的局面。因为生命信息的发生是无时无刻不间断性的,而安全调控机能是坚守动态平衡,显示出有度有节、有始有终,表现“有序”性的特质。

## 2 不同太极纬平面机制性质分析

首先将太极经纬图5个太极纬平面自上而下分别命名为第1、2、3、4、5太极纬平面。

### 2.1 第1太极纬平面

该平面显示的是,以模式识别受体(Pattern Recognition Receptor, PRR)进行识别,识别病原体相关分子模式(Pathogen Associated Molecule Patterns, PAMPs)和损伤相关分子模式(Damage Associated Molecule Patterns, DAMPs)。其识别性质属于阳性识别。此类识别监控机制遍布全身,可以说无处不在,其识别监控作用涵盖细胞内外。根据PRR存在的形式可分为膜型、分泌型和胞质型3种

形式<sup>[2]</sup>。膜型,包括 TLR 家族中多数成员,甘露糖受体(MR)和清道夫受体(SR)等;分泌型,包括甘露糖结合凝集素(MBL)、C 反应蛋白(CRP)和脂多糖结合蛋白(LBP)等;胞质型,包括 TLR 家族中 TLR3、TLR7/TLR8 和 TLR9,以及 NLR 家族中所有的成员。

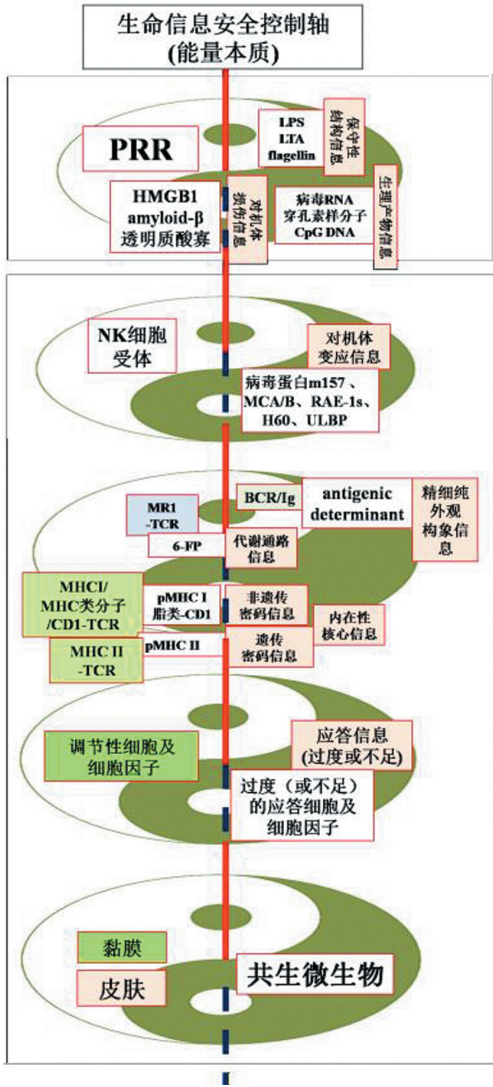


图 1 生命信息安全控制太极经纬图

Fig. 1 Life information security control by Tai Chi mapping of theodolite

2.2 第 2 太极纬平面

该平面展示的是 NK 细胞受体识别机制。NK 细胞受体信息识别是以物种整体遗传信息为背景,作为出发点,由此构筑防控性配套受体-配体关系,即设定表达代表自己身份信息的受体-配体形式和设定表达报告变应信息的受体-配体形式(见图 2<sup>[2]</sup>),前者属于阴性识别,后者属于阳性识别。确立在机体静息情况下(表达代表自身身份配体、活化配体未表达),受制于抑制信号,保障对机体实施包容(Tolerant)机制,细胞免受攻击;而在变应状

态情况下(由于感染、转化及应激导致活化配体表达或下调其表面代表自身身份配体),受制于活化信号,更广泛、快速和直接的方式对体内应激事件作出反应,对靶细胞实施杀伤。其实质是属于审核细胞“身份”的排查机制。自己身份信息的受体-配体形式就是审核“自身”信息的过程,报告变应信息的受体-配体形式就是 NK 细胞受体接受“警报”信号的过程。

2.3 第 3 太极纬平面

该平面展示的是精准产生对危险原的识别攻击机制。第 1 太极纬平面显示的是以模式识别,而该太极纬平面展示的则是以“个性化特异识别”,因此前者属于泛特异性共性识别,后者属于特异性共性识别,甚至具有高度特异性,例如精准识别到 3 个及以上氨基酸残基组成的小肽<sup>[3]</sup>,属于阳性识别。特异性受体包含 T 细胞( $\alpha\beta$ T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞)受体与 B 细胞(B1 细胞和 B2 细胞等)受体,还有如 NKT 细胞识别受体等。B2 细胞受体需要在生发中心内经过亲和性成熟的步骤,从而达到(高度)精准识别的能力水平。

2.4 第 4 太极纬平面

该平面展示的是赋予正、负反馈性功效,其宗旨针对信息应答力度的强弱,即过度或不足的情况进行适时调整,也就是通过调节性细胞及其相关细胞因子等调节以达到动态平衡,因而在整体系统中处于极为重要的效应作用位置。

研究表明<sup>[4]</sup>,M 细胞随着与细菌的接触迅速被诱导增加在 FAE 中的比例。例如,无菌小鼠以鼠伤寒沙门氏菌处理后,引起 M 细胞数量的两倍增加。家兔以鼠伤寒沙门氏菌处理后,其 M 细胞数量沿 PP 的两侧区域似乎随同滤泡递呈能力一起加倍,导致单个 M 细胞转运能力增加。细菌处理可以增加 FAE 中的采样 M 细胞(Sampling M cell)的数量,或者促进前导 M 细胞(Predetermined M cell)的进一步分化。由此可知,M 细胞适应危险原刺激强度以不同的机制,或者增加其数量及分化,或者增加转运能力,显示出正反馈机制。

由图 3<sup>[5]</sup>观察,CX3CR1<sup>+</sup>DC 穿越上皮伸出伪足接触、捕获肠腔内的微生物(危险原),表达 CD70,驱使 Th17 细胞分化,其机制依赖 ATP 和(或)鞭毛蛋白。CD103<sup>+</sup>DCs 迁移到引流肠系膜淋巴结,促进叉头盒蛋白 3(Forkheadbox protein 3, Foxp3)<sup>+</sup>Treg 转化,转化机制依赖 TGF- $\beta$  和 RA。Treg 细胞也上调肠道归巢标志  $\alpha 4\beta 7$  的表达,以稳定 Treg 细胞的数量。IECs(Intestinal Epithelial Cell)释放胸腺基质生成素(Thymic Stromal Lymphopoietin, TSLP)决定

CD103<sup>+</sup>LP DC 表型分化,由此抑制 IL-12 产生,抑制 Th0 向 Th1 和 Th17 的分化,使之向 Th2 极化。巨噬细胞也通过激活 Treg 细胞和抑制 CX3CR1<sup>+</sup> DC 的功能而限制炎症。

DCs 分泌的多种细胞因子或膜分子促进不同的 T 细胞分化。多种病原微生物刺激不成熟的 DCs 产生 IL-12,从而促进初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化成为 Th1 细胞,IL-12 还可以促进初始 Th 细胞产生 IFN- $\gamma$ ,进一步刺激 Th1 细胞介导的抗性应答。DCs 分泌的 IL-6 和 IL-23 可以诱导 Th17 分化,促进 Th17 细胞分泌 IL-17 和 IL-22。DCs 被 IECs 产生的 TSLP 激活

后,将分泌大量 RA、TGF- $\beta$  和 IL-10,这些因子促进初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Foxp3<sup>+</sup>Treg,发挥抑制作用,诱导包容机制(见图3)。正常生理条件下,DCs 通过对肠道共生菌,如梭状芽胞杆菌和脆弱类杆菌的包容,进而持续活化 Treg 细胞,促进 Treg 细胞分化。RA 促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞表达归巢受体  $\alpha 4\beta 7$  和 CCR9,促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞归巢。DCs 还可以释放 IDO,它诱导 Foxp3<sup>+</sup>Treg 发育,抑制 T 细胞增生和 Th17 细胞的生成以及炎性细胞因子 IL-17、IFN- $\gamma$ 、IL-10 和 IL-4 释放<sup>[6-8]</sup>。

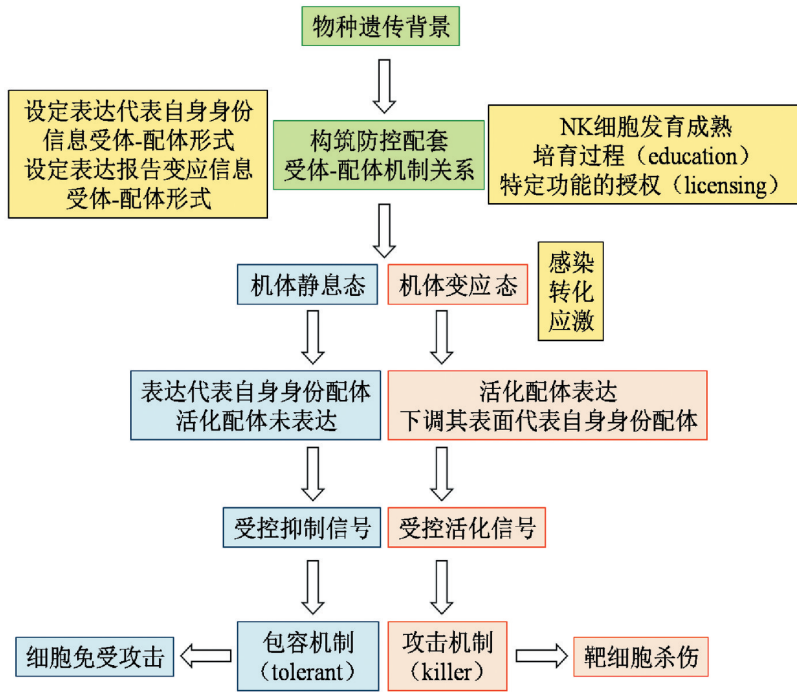


图2 NK 细胞功能效应机制原理图(假说)

Fig. 2 Schematic diagram of effector mechanism of NK cell function (hypothesis)

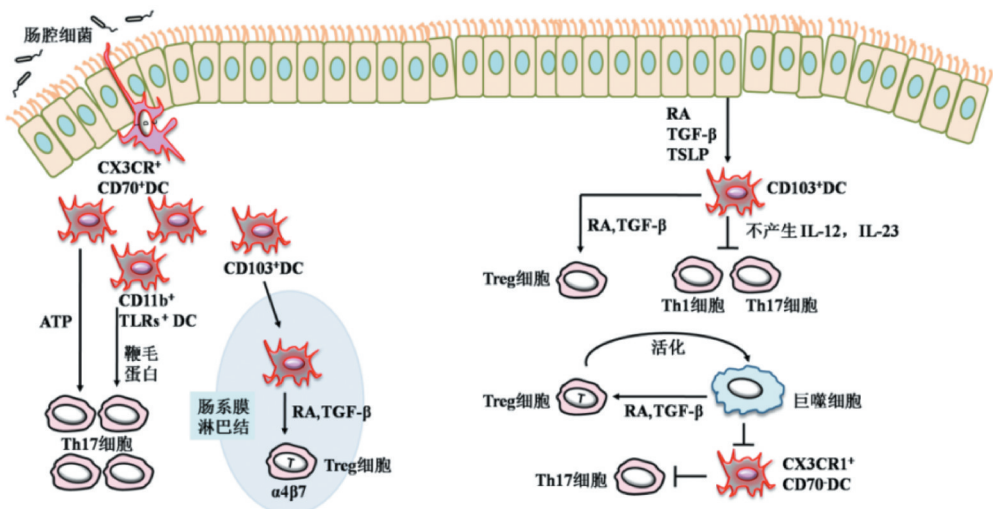


图3 肠壁固有层中树突状细胞的分布和功能

Fig. 3 Distribution and function of dendritic cells in intestinal lamina propria

以上事实表明,肠固有层中细胞的活动倾向于调控限制炎症(负反馈效应),以保持一种低反应性的安全控制监视状态,或是调动包容机制;而对于危险信号,GALT则及时反应将其清除(正反馈效应),从而维持肠道内环境的稳定。

Treg表达多种趋化因子受体,实现向局部组织和二级淋巴器官进行迁移,以利于与效应T细胞相遇,发挥抑制效应功能,防止局部组织或淋巴器官发生过强的应答效应。来自派氏集合淋巴结和肠系膜淋巴结的CD103<sup>+</sup>DC通过产生RA参与上调Treg细胞表达肠归巢受体 $\alpha 4\beta 7$ 整合素和CCR9,CCR9可与小肠上皮细胞表达的CCL25结合,而 $\alpha 4\beta 7$ 整合素则与胃肠道血管内皮细胞表达的黏膜血管地址素黏附分子1相结合。慢性炎症和恶性肿瘤微环境中过表达的前列腺素E2(PGE2)刺激产生调节性DC,该DC产生趋化因子CCL22以吸引表达CCR7的Foxp3<sup>+</sup>Treg。这些证据表明调节性DC可改变Treg的趋化能力,有助于其迁移至相应的组织或淋巴器官以有效地发挥抑制作用<sup>[9]</sup>。

DCs与B细胞的活化、增殖和发挥生物学作用密切相关。DCs可以通过分泌细胞因子和RA激活B细胞产生IgA和促进IgA类型转换;还可以通过TLR5与肠道细菌鞭毛蛋白结合,刺激DCs分泌BAFF、APRIL和细胞因子激活B细胞,促进B细胞分化和生存,产生IgA。并且DCs与B细胞产生的sIgA密不可分:sIgA结合微生物后被DCs识别,有利于病原微生物清除;sIgA通过与黏膜DCs的相互作用介导抗炎功能,通过调节DCs的活化调节黏膜应答,诱导DCs在肠道的迁移以便发挥其生物学作用。DCs产生的RA,还诱导B细胞产生肠道归巢受体CCR9和 $\alpha 4\beta 7$ ,促进B细胞的归巢,并促进B细胞转化为调节性B细胞(Regulatory B cells, Bregs)<sup>[10]</sup>。

覆盖黏膜表面的IECs作为非专职APC,正常情况下IECs不表达共刺激分子B7.1和B7.2或细胞间黏附分子(ICAM-1),只表达gp180分子(T细胞表面分子CD8的重要配体),这样当IECs摄入可溶性肽抗原递呈给CD8<sup>+</sup>T细胞时,由于缺乏共刺激信号导致应答抑制(即包容机制)。当发生病原感染时,IECs作为非专职性抗原递呈细胞随即表达MICA(MHC Ib类分子,该分子与相应受体结合后能激活NK细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞的细胞毒作用)这种非经典的MHC分子及共刺激分子ICAM-1,胞内抗原进而被MICA递呈给上皮内 $\gamma\delta$ T淋巴细胞,诱导其细胞毒性作用,从而攻击感染的上皮细胞,阻止病毒和细菌在机体内继续扩散。IECs能表达共刺激分子,

将抗原递呈给CD4<sup>+</sup>T细胞,触发黏膜应答效应。IECs表达各种不同的、非传统的MHC I分子,在一些情况下IECs利用表达的分子作为非专职APC直接递呈细菌性抗原,另外情况下IECs表达的非传统MHC I分子降低黏膜应答效应,这些分子在IECs的表达能产生从包容机制到炎症效应的一系列反应<sup>[11]</sup>。由此IECs通过非传统MHC I分子的表达,成为肠腔“危险原”与黏膜应答系统机制持续“对话”的关键“仲裁者”。

## 2.5 第5太极纬平面

该平面展示黏膜、皮肤与共生微生物彼此之间的自然联系机制。研究表明<sup>[12]</sup>,机体50%以上的淋巴组织和80%以上的安全控制细胞集中于黏膜系统,肠道固有层含机体80%的免疫球蛋白分泌细胞;机体产生抗体80%是由肠道固有层浆细胞分泌的,主要以二聚体IgA由pIgR介导进入肠道,肠道是生成抗体最多的器官。另据估计,人身体由30万亿个细胞组成,人体内容纳了超过100万亿个细菌和真菌细胞,大约有1000种不同的微生物定植于人体的肠道中,这些微生物与人类协同演化。这样身体内70%~90%的细胞都不是人类自身细胞,而是微生物细胞。皮肤是人体最大的器官,皮肤被认为拥有一个复杂的微生物生态系统,包括路过菌和定植菌<sup>[13]</sup>。人体的皮肤共生微生物数量级在 $10^{12}$ ,种类大约有1000种,包括细菌、真菌、病毒与寄生虫等。这些微生物与人体细胞的互作对于皮肤安全控制系统稳态的维持不可或缺,应该被看作皮肤安全控制系统的重要组成部分。

胃肠道微生物生态系统是人和动物体内最复杂和最大的微生态系统。肠道菌群的建立和生命信息安全系统的发育密切相关,菌群建立的过程几乎和生命信息安全系统的完善同时进行,生命信息安全系统的成熟依赖于肠道微生物群同步发育。一般认为正常健康新生动物出生前胃肠道是无菌的,生命信息安全系统发育不完善,完善的菌群结构对生命信息安全系统的建立及功能的正常发挥重要作用<sup>[14]</sup>。随着细菌的定植,肠道菌群的建立,刺激机体产生大量的淋巴细胞,促进全身安全控制系统和黏膜安全控制系统的正常发育并逐步成熟,这其中也包括肠相关淋巴组织(Gut-associated Lymphoid Tissues, GALT)的发育和成熟。GALT发育成熟的结果导致对肠道原籍菌群(共生微生物)的包容和对病原菌的免疫反应。

如前述,肠道内有大量的微生物定居,肠道生态系统的长期进化最终导致GALTs下调针对正常存在的共生菌群的炎症反应,有人把它称之为“生理

性炎症”。GALT 对共生菌的低反应性主要是由共生菌自身的特点、小肠上皮细胞表面的特性及肠道黏膜固有层 (LP) 内安全控制细胞的特点等三个方面的因素所决定<sup>[15]</sup>：①共生菌与致病菌不同，共生菌不能表达黏蛋白酶及黏附、定居和侵入因子，因此不能分解肠道内保护性的黏液层，小肠蠕动形成的黏液层流可以将共生菌冲离肠道表面，使其不能黏附 IECs，破坏上皮屏障；②IECs 表面缺乏识别共生菌病原相关分子模式 (PAMPs) 的 TLR，如 TLR2、4、MD2 和 CD14，对 TLR 配体的刺激不敏感，因此不能有效地识别共生菌的 PAMPs。细胞质基质的模式识别受体不能直接和共生菌接触，表达在上皮细胞基底外侧高表达的 TLR5 与上皮细胞顶侧的共生菌不能直接接触。鞭毛病原菌穿越肠上皮细胞，侵入黏膜固有层，基底膜侧存在的 TLR5 识别鞭毛蛋白，导致上皮细胞活化，诱导趋化因子 IL-8，使巨噬细胞和 DC 游走到炎症部位，引起抗感染反应。由此可见，肠腔侧不存在 TLR5，因此不能与肠内常在菌的鞭毛蛋白发生反应，用以避免炎症反应（见图 4<sup>[16]</sup>）。研究发现，诱导活化细胞核受体过氧化物酶体增殖物受体 (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, PPAR- $\gamma$ ) 可抑制 TLR 诱导的 NF- $\kappa$ B 信号传导通路，从而抑制了炎症反应的发生；③从肠道黏膜固有层的特点来看，固有层内含有特殊的调节性 DC、Treg 和巨噬细胞。例如，固有层 CD11<sup>+</sup> 细胞不表达 TLR4，无法引起对共生菌的炎症反应，其识别病原菌主要是通过 TLR5 和细胞因子的分泌。这些免疫细胞可以产生许多抗炎症的细胞因子（如 IL-10 和 TGF- $\beta$ ）抑制对共生菌的炎症反应，维持肠道内环境的稳定。同时，共生菌可以促进肠系膜淋巴结和 PP 中 CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞的增殖和功能发挥，导致机体对共生菌的包容机制。

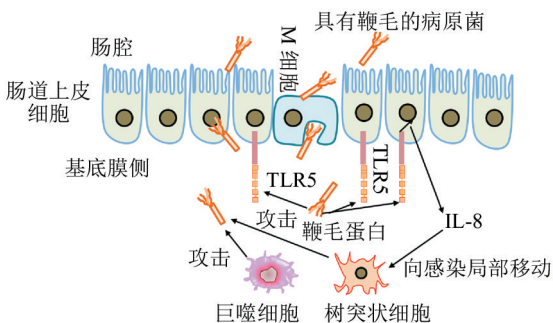


图 4 肠道上皮细胞鞭毛素识别模式

Fig. 4 Patterns recognition of flagellin in intestinal epithelial cells

以 LPS 作为各种 TLR 配体的代表，LPS 不仅为病原菌菌体成分，而且也是肠道中大量存在的常在

微生物的菌体成分，所以必须有一个与之相适应的特殊机制系统，以面对大量存在的常在微生物，需要实现维持黏膜系统通常性正常稳定的状态。为此上皮细胞方面所呈现的是，显著降低以 LPS 等为配体的 TLR 的表达，从而形成一种包容机制状态。另一方面，上皮细胞还表达负调控 TLR 信号分子，如 Tollip (Toll-interacting protein)，以此抑制肠道应答的过度活化。不仅在上皮细胞，而且肠管存在的树突状细胞几乎不表达 TLR4 (LPS 受体)，而代之高表达识别鞭毛的 TLR5。这样可以避免由常在菌所产生的 LPS 引起的树突状细胞的过度活化，同时增强识别具有鞭毛的病原菌的防御机制，以调控维护常规性稳定与机体防御两者间的平衡<sup>[2]</sup>。

黏膜“包容”共生微生物，以 sIgA 担任非常重要的角色。sIgA 从根本上，是针对共生微生物的，但又不生成对共生微生物“伤害”效应。sIgA 可促进抗原的摄取和免疫反应的诱导，但它不能激活补体，也不能介导调理性作用，其生物学活性主要在于其免疫清除作用，并且可保护肠黏膜免受病原体的侵袭。sIgA 最大限度地限制共生微生物活动场所（限制在肠腔内），sIgA 与肠道菌的活动范围控制在肠腔到肠系膜淋巴结之间。也就是说，生命安全控制的底线是：肠道菌不能进一步越过肠系膜淋巴结，否则平衡会被打破，导致动员“更高层”的响应。研究表明<sup>[17]</sup>，土著共生菌在肠道内生存依靠 DCs 选择性诱导 IgA 生成，由于 PP IDC 的诱导，产生了对共栖菌的特异性分泌型 sIgA，形成了阻止共栖菌渗入黏膜的效应。正是由于这种特异性分泌性 sIgA 产生机制，形成了一个常态效应，即肠腔中潜在的病原体或者共栖菌难以对机体造成危害，侵袭者被 sIgA 阻止不能穿越上皮组织。分泌型抗体的生成是在机体与共栖菌共存生物进化过程中形成的，sIgA——包被机体黏膜抗体的持续产生形成的抵御作用，实现了保护黏膜、维持内环境稳态效应，由此 sIgA 构成了体内最大的非炎症性防御系统。

大部分机体活化的 B 细胞能够转换为 sIgA 的多聚 sIgA，这种外分泌型 Ig 是黏液和其他分泌液（如唾液、泪液等）中的重要成分，其功效在黏膜表面发挥针对试图侵袭或毒害上皮细胞的病原体或毒素的中和作用。另外其还有一些重要性质：sIgA 分子中的糖类成分能够与病原体表面表达的黏附分子相结合，因而成为能捕获侵袭者的一种方式，或由于这种“非特异性”结合形成包被而受到排斥；基于 sIgA 不能激活补体系统，因而限制了补体系统级联反应的损伤性炎症效应；存在于黏液中的 sIgA 对蛋白酶类不敏感，因而其表现出常态的稳定性<sup>[18]</sup>。

B1 细胞分泌 IgA 不依赖 Th,这一特性显示出,在抵御肠道细菌或病毒的侵袭的前线中发挥重要作用,表现在与 B2 细胞合成的 IgA 相比,共生菌群更多的是与 B1 细胞合成的 IgA 相结合。另外,动物实验表明,B1 细胞合成共生菌群特异性肠道 IgA 的常规小鼠,其血清中没有检出共生菌群特异性 IgG 或 IgA。由此表明,对共生菌群的 B1 细胞的 IgA 应答仅限于肠道黏膜,而不涉及肠道黏膜以外的其他部分,并不激发全身性系统应答<sup>[19]</sup>。DC 所胞吞的共生菌只在肠系膜淋巴结激活特异性免疫应答,而不会扩散至全身<sup>[20]</sup>。DC 作为肠道黏膜 PP 中主要抗原递呈细胞(APC)能积极转运活的共生菌从肠腔到肠系膜淋巴结,DC 保持共生菌数天,用以选择诱导产生特异性 IgA,该特异性抗体能形成阻止共生菌渗入黏膜效应。肠系膜淋巴结将载有共生菌的 DC 限制在黏膜淋巴组织内,以确保针对共生菌特异性的 IgA 反应局限在肠黏膜。

### 3 体系及各太极纬平面间相互联系机制分析

如图 5,第 1、2 太极纬平面机制处在整个系统最前沿位置,第 3 太极纬平面机制处在“后援位置”。因为第 1、2 太极纬平面机制直面危险原,应对危险原呈现第一响应,然后把危险原的信息传递给第 3 太极纬平面,第 3 太极纬平面机制接受危险原信息,然后发生第二响应。基于事件的响应顺序,第 1、2 太极纬平面机制行为在前,于是第 3 太极纬平面机制行为在后。第 3 太极纬平面机制由前述属于精准个性化,这样由模式识别到个性特异性识别,共同的靶是危险原,所以第三太极纬平面机制承担“后援”效应作用,其机制是提高识别和攻击的精准度。第 4 太极纬平面机制通过正、负反馈效应,对安全系统在整体性意义上调控,达到“守静笃”的系统稳定功效。第 5 太极纬平面机制是整个安全控制系统的基盘。其中重点的又在黏膜系统,从机体的组织到细胞,安全控制系统力量的布局大部分集中于此,体现在两个“80%”、一个“50%”,即指负责安全控制细胞和免疫球蛋白分泌细胞及淋巴组织,如此功能力量布局的大数据决定了该太极纬平面基盘作用地位。

该 5 个太极纬平面属于抽象提炼的概念,同时又是可以“触摸”的客观存在,彼此相互依存、相互影响,贯穿于 5 个太极纬平面系有机联系 5 个太极纬平面的生命信息安全控制轴,为不可“触摸”的客观存在,5 个太极纬平面所反映的生命活动,平衡调节相互配合,其最终目标,以实现机体的正常健康稳

定,其本质是受制于生命能量的支配调控。

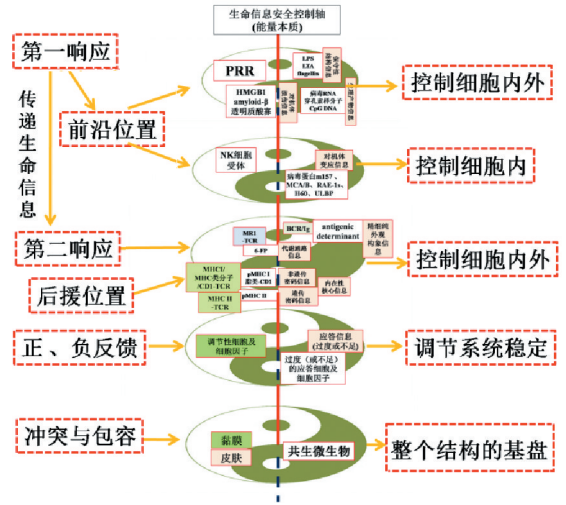


图 5 体系及各太极纬平面间相互联系机制  
Fig. 5 The system and the interconnection mechanism between tai chi latitude planes

由图 5 可见,生命信息安全控制通过第 1、2、3 太极纬平面机制所赋予的作用效能,可以说是,对机体的全方位、无一遗漏地控制着机体每一个细胞的内外,由此确保机体的安全稳定。黏膜、皮肤与共生微生物彼此之间无时无刻充满着“冲突”,这是显而易见的事实,然而事实又同样证明,它们以“包容”的姿态彼此“和睦相处”,这是“自然生成逻辑”的生动例证。

### 4 讨论

在经典传统免疫学中很早提出“抗原”的概念,其后才有病原体相关分子模式的概念,为此 2007 年由熊思东等<sup>[21]</sup>学者提出以“免疫原”替代“抗原”。以“免疫原”的概念涵盖“抗原”及病原体相关分子模式。然而在损伤相关分子模式概念产生之后,“免疫原”的提出便发生认知的困惑,因为“免疫原”难以涵盖损伤相关分子模式。作者在提出危险因子(因素)概念的基础上<sup>[1]</sup>,借鉴“免疫原”的提法,提出“危险原”概念。以“危险原”概念能够涵盖传统的“抗原”及病原体相关分子模式,而且可以用于涵盖损伤相关分子模式。另外,NK 细胞的报告变应信息的受体-配体关系中的配体也可以纳入“危险原”范畴。与损伤相关分子模式类比,DAMP 属于机体自身受损或坏死的细胞释放的内源性分子,而 NK 细胞活化受体识别的配体是,靶细胞因各种应激,如热休克、病毒或细菌感染、恶性转化或高剂量照射等诱导表达的。两者只是表现方式的不同,即

前者属于“释放”的,后者属于“表达”的,但生物学性质都是给出危险信号,即“危险原”性质。这样“危险原”的概念具备更宽泛的容纳涵盖力。基于此概念的提出,期待引起同行广泛讨论。

生命信息本质上是能量作用过程,生命信息/危险因子(危险原)的能量本质作用于生命信息安全控制系统,激起了与之相关的不同层面的应答;这种能量本质发育、成熟了与之匹配的相关生命结构层面。生命信息存在表现出内外贯通、无边无际、无时无刻的属性。由于其能量本质而无形(虚)客观存在,形成混沌状态,属于形而上的,“形而上者谓之道”。安全控制系统在应答过程中表现出有度有节、有始有终的特点,因而呈显有序过程。“形而下者谓之器”,信息感受器(实)的识别活动引发系列性调控动作,最终行为反馈到搭载生命信息的物质本身(危险原),由此形成了一个封闭循环的生命活动过程。无穷无尽的生命信息构成了生命的宇宙。生命信息无边无际,这不只是指生命个体本身,更有指生命个体所处的外部空间环境世界,其中包括:外源性病原因子、气候、天气、地理、环境湿度、季节、大气温度、地形地貌等因素,甚至宇宙星球,由此构成了“天人合一”的大局面。

由图4所显示的肠腔侧不表达TLR5,这是一种“理性的回避”,也是一种生命底线的体现,是一个特别生动的案例。鞭毛病原菌一旦穿越肠上皮细胞,侵入黏膜固有层,基底膜侧表达的TLR5便识别鞭毛蛋白,导致上皮细胞活化,引起抗感染应答。这就是生命的安全底线。也就是说,在这“底线”之内,机体对肠腔内的带有鞭毛的微生物采取“包容”的姿态。

研究证实<sup>[22]</sup>,脆弱拟杆菌能产生多聚糖A(Polysacchride A, PSA),通过其外膜囊泡释放,PSA经级联反应激活Foxp3<sup>+</sup>调节性T(Treg)细胞分泌IL-10(调节炎症反应的因子)。PSA生物学性质是存在于人体微生物组TLR2的配体。脆弱拟杆菌通过TLR信号促进机体调节炎症反应,这表明,基于“分子对话”,宿主和微生物群之间建立了深度的共同进化的共生关系。PSA首先通过刺激CD4<sup>+</sup>T细胞上的TLR2,继而达到增强Treg的抑制炎症功能,其效应抑制具有杀菌作用的促炎症因子IL-17的表达,最终有利于实现肠道菌群的长期定殖。脆弱拟杆菌通过PSA与TLR2(其机制<sup>[6]</sup>脆弱拟杆菌分泌的PSA与T细胞表面的TLR2结合,促使肠道中的初始CD4<sup>+</sup>T细胞分化为pTreg细胞,并促进Treg细胞分泌IL-10、TGF- $\beta$ 等细胞调节因子),建立在宿主黏膜组织上的共生事实表明,并非一定是宿主本

身辨别共生菌和病原菌,而可能是“共生菌”微生物通过进化出特异TLR2配体以促进微生物与宿主的互利共生。

众所周知,TLR4识别G<sup>-</sup>细菌细胞壁的脂多糖,而斑马鱼肠道的碱性磷酸酶能够将来源肠道微生物的脂多糖去磷酸化,从而调节肠道针对共生微生物的炎症反应。G<sup>-</sup>菌定殖时,脂多糖通过MyD88依赖信号通路诱导肠道表达产生碱性磷酸酶。共生菌脂多糖通过TLR4-MyD88信号通路上调肠道碱性磷酸酶的表达,以使脂多糖去磷酸化,从而降低机体由于识别脂多糖引起对寄居微生物的免疫反应。碱性磷酸酶上述功能显示,PRRs可以通过另外一种机制控制针对共生菌的炎症反应,进而促进微生物共生定殖<sup>[23]</sup>。其机制:共生菌的病原体相关分子模式调节机体的代谢,而宿主代谢产物反过来作用于共生菌的病原体相关分子模式,从而改变病原体相关分子模式的化学性质,结果弱化肠道针对共生微生物的炎症反应,以获得对共生微生物的“包容”。如此“包容”不是单一方面的,是机体与共生微生物共同相互完成实现的。

在传统免疫学中论述的免疫系统,主要是指相关的免疫器官、组织和细胞。也就说由相关的免疫器官、组织和细胞组成免疫系统。由此认知,免疫系统偏向局限于淋巴器官、组织及其细胞等。纵观生命信息安全控制太极经纬图所涉及的,生命信息安全控制体系具有广泛的意义,就第1太极纬平面的内涵特性显示出无处不在,属性是机体整体性存在的,并非于整体中独立分离出来的。离开了整体没有系统的独立性存在。应该指出,这是经典免疫学理论的缺陷和误区,是理论的病态,是西方文化化约割裂的僵化结果。另外,经典的免疫学论及调节性细胞偏向于指特定性的细胞群类,比如Treg、Breg、调节性DC等。在本文中,调节性细胞具有更广泛的所指,其核心意义在于应对危险原的应答的过强或不足,凡能参与调控的细胞均认定属于调节性细胞,比如本文中提到的M细胞、IECs、杯状细胞(Intestinal Goblet cell)以及其他非特定调节性细胞等。另一方面,调节也并非专指负反馈调节,对于过度的应答是负反馈调节,而对应答不足,则是正反馈调节。另外,应答调节基于危险原的性质和数量的变化而调整。比如基于危险原性质,IECs将可溶性肽抗原递呈给CD8<sup>+</sup>T细胞,缺乏共刺激信号形成应答抑制;病原感染,IECs表达MICA及ICAM-1,胞内病原性抗原由MICA递呈 $\gamma\delta$ T细胞,诱导细胞毒,攻击感染上皮细胞。肠道杯状细胞分泌黏蛋白类对维持肠黏膜动态平衡、调控微生物-宿主应答反应



起着重要作用,杯状细胞数从十二指肠尾端的 4% 增至末端结肠的 16%,这与共生微生物有机体数目从近端肠段到结肠逐渐增加的情势呈正相关,这是基于危险原数量的例证<sup>[24]</sup>。

研究表明<sup>[8]</sup>,NK 细胞被视为连接泛特异性识别系统与特异性识别系统的桥梁。NK 细胞对 DC 的调控被认为是 NK 细胞调节特异性识别系统的基础。表现在 NK 细胞通过分泌 TNF $\alpha$  和 IFN $\gamma$  促进 DC 表达共刺激分子与 MHC 分子,以诱使单核细胞转变为成熟 DC,通过杀伤靶细胞提供抗原供 DC 加工递呈;另一方面,NK 细胞通过 NKp30、NKp46 等活化受体杀伤未成熟 DC,发挥包容机制效能,在成熟 DC 通过高表达 MHC I 类分子免受杀伤。NK 细胞还通过夺取 DC 表面 MHC II 类分子,转而表达至其膜表面,于后续抗原递呈识别中抑制 CD4<sup>+</sup>T 细胞的活化。NK 细胞通过分泌 IFN $\gamma$  促进 Th1 细胞极化,而另一面表现在病毒感染、抗自身应答反应及移植排斥中发挥重要的限制 T 细胞应答的功能。NK 细胞还可分泌 IL-10 抑制 T 细胞应答。由上表明,NK 细胞对特异性识别系统应答的调控赋予更宽泛的功能内容。

关于第 5 太极纬平面是整个安全控制系统的基盘,很有必要进行更多的讨论。正如前述,肠道存在有集合淋巴结等全身约 50% 以上的淋巴组织,可以说肠道是机体生命信息安全控制系统的中心。研究表明<sup>[17]</sup>,无菌动物的发育缺陷主要在肠道相关淋巴组织、脾脏、胸腺,其派尔淋巴结和肠系膜淋巴结更小。共生菌的定植有助于黏膜免疫系统的发育、扩张和调教,从而直接或间接影响免疫系统的成熟。无菌小鼠不具备共生菌,其淋巴组织器官及其功能在不同部分都有各种缺陷,而让无菌小鼠植入共生菌,上述缺陷随着菌群的定植而消失。这就是说,离开了共生微生物,生命信息安全控制系统无从建立,也无从谈起。共生微生物对于机体生命信息安全控制系统的建立,本质上是动力,是动能。老子在《道德经》里说:朴散则为器。朴,本义其一是未加工的木材。在这里理解为“原始点”,即原动力,有如阳光的散射,大地万物生发。微生物动力本质上是能量,是这种“能量”推动系统的发生。没有这种“能量”作为基础,安全控制系统便成为无根之水。共生微生物与机体的黏膜、皮肤自然的连接,自始至终决定机体的健康与疾病与否。也可以说,整个生命信息安全控制系统就是以第 5 太极纬平面所涵盖的内容为基盘,此话怎样说都不为过。机体与共生微生物之间的调控事件是生命现象永恒的探索命题。

## 参考文献(References)

- [1] 谌南辉,宋德平. 生命机体危险因子信息特征分析[J]. 生物信息学,2017, 15 (2): 69-77. DOI:10.3969/j.issn.1672-5565.20160907001.  
CHEN Nanhui, SONG Deping. Analyses on the information characteristics of risk factors in living organisms[J]. Chinese Journal of Bioinformatics, 2017, 15 (2): 69-77. DOI:10.3969/j.issn.1672-5565.20160907001.
- [2] 谌南辉. 生命信息安全控制导论[M]. 南昌:江西科学技术出版社,2019.  
CHEN Nanhui. Introduction to security control of life information[M]. Nanchang: Jiangxi Science and Technology Press,2019.
- [3] 谌南辉,王萍,王亚鸣. 法氏囊三肽囊素(Bursin)的研究 I. 抗 Bursin 单克隆抗体杂交瘤细胞株的建立[J]. 江西农业大学学报,1997,19(3):40-45.  
CHEN Nanhui, WANG Ping, WANG Yaming. Studies on bursin of bursa of fabricius I. Establishment of hybridoma cell strains producing monoclonal antibodies to bursin[J]. Acta Agriculturae Universitatis Jiangxiensis, 1997, 19(3): 40-45.
- [4] 庞广昌. 食品免疫学[M]. 北京:科学出版社,2008.  
PANG Guangchang. The theory of food immunity[M]. Beijing: Science Press, 2008.
- [5] 吴克复. 免疫的细胞社会生态学原理[M]. 北京:科学出版社,2012.  
WU Kefu. The principle of cellular social ecology of immunity[M]. Beijing: Science Press, 2012.
- [6] MATTEOLI G, MAZZINI E, ILIEV I D. Gut CD103<sup>+</sup> dendritic cells expressing indoleamine 2,3-dioxygenase which in uences T regulatory/T effector cell balance and oral tolerance induction[J]. Gut, 2008, 59: 595-604.
- [7] 左增妍,张彩. 肠道黏膜免疫耐受机制研究进展[J]. 现代免疫学,2015,35(1):68-71.  
ZUO Zengyan, ZHANG Cai. Research progress on the mechanism of intestinal mucosal immune tolerance[J]. Current Immunology, 35(1): 68-71.
- [8] 曹雪涛. 免疫学前沿进展[M]. 3 版. 北京:人民出版社,2014.  
CAO Xuetao. Advances in immunology[M]. 3rd ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2014.
- [9] 何浩,宋文刚. 调节性 DC 与调节性 T 细胞的相互作用[J]. 免疫学杂志,2010,26(6):551-554,556. DOI:10.13431/j.cnki.immunol.j.20100129.  
HE Hao, SONG Wengang. The cross talk between regulatory dendritic cells and regulatory T cells[J]. Immunological Journal, 2010, 26(6): 551-554, 556. DOI:10.13431/j.cnki.

- immunol.j.20100129.
- [10]刘美,赵敏,王鹏. 树突状细胞在肠道黏膜免疫稳态中的作用[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32: 1870-1873. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2016.12.033.  
LIU Mei, ZHAO Min, WANG Peng. Role of dendritic cells in intestinal mucosal immune homeostasis [J]. Chinese Journal of Immunology, 2016, 32: 1870-1873. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2016.12.033.
- [11]范骏. 肠道黏膜免疫[J]. 国际免疫学杂志, 2006, 29(2): 111-115.  
FAN Jun. Intestinal mucosal immunity [J]. International Journal of Immunology, 2006, 29(2): 111-115.
- [12]李国平,杨恬. 黏膜免疫系统研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2001, 17(6): 594-596. DOI:10.13423/j.cnki.cjmi.003011.  
LI Guoping, YANG Tian. Research progress of mucosal immune system [J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2001, 17(6): 594-596. DOI: 10.13423/j.cnki.cjmi.003011.
- [13]楼方舟,王宏林. 皮肤免疫系统功能性研究进展[J]. 生命科学, 2016, 28(2): 268-274. DOI: 10.13376/j.cbls/2016035.  
LOU Fangzhou, WANG Honglin. Functional research progression in skin immune system [J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2016, 28(2): 268-274. DOI: 10.13376/j.cbls/2016035.
- [14]孙冬岩,王文娟,孙笑非. 肠道菌群的建立及其与免疫系统发育和成熟的关系[J]. 饲料研究, 2018, 1: 37-39, 43. DOI:10.13557/j.cnki.issn1002-2813.2018.01.010.  
SUN Dongyan, WANG Wenjuan, SUN Xiaofei. Establishment of intestinal flora and its relationship with immune system development and maturation [J]. Feed Research, 2018, 1: 37-39, 43. DOI: 10.13557/j.cnki.issn1002-2813.2018.01.010.
- [15]王爱,武庆斌,孙庆林. 肠道菌群与肠道黏膜免疫系统的相互作用机制[J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(4): 382-384.  
WANG Ai, WU Qingbin, SUN Qinglin. Interaction mechanism between intestinal flora and intestinal mucosal immune system [J]. Chinese Journal of Microecology, 2009, 21(4): 382-384.
- [16]谷口維紹,山本一彦. 免疫答と免疫病態の統合的分子理解[M]. 東京都:南山堂, 2007.  
TANIGUCHI TADATSUGU, YAMAMOTO. Immune response and immune pathological comprehensive molecular understanding [M]. Tokyo: Minamiyamato, 2007.
- [17]杜蕾,孙静,葛良鹏. 肠道菌群对动物免疫系统早期发育的影响[J]. 中国畜牧杂志, 2017, 53(6): 10-14. DOI:10.19556/j.0258-7033.2017-06-010.  
DU Lei, SUN Jing, GE Liangpeng. Effect of intestinal on animal early development of immune system [J]. Chinese Journal of Animal Science, 2017, 53(6): 10-14. DOI: 10.19556/0258-7033.2017-06-010.
- [18]周光炎. 免疫学原理[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2013.  
ZHOU Guangyan. Principles of immunology [M]. 3rd ed. Beijing: Science Press, 2013.
- [19]TYRING S K. 黏膜免疫学与病毒学[M]. 国泰,王军志,译. 北京: 科学出版社, 2013.  
TYRINGEDITOR S K. Mucosal immunology and virology [M]. GUO Tai, WANG Junzhi Translate. Beijing: Science Press, 2013.
- [20]赵雪,张辉,刘禹. 分泌型 IgA 对肠道黏膜免疫的研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2013, 40(6): 96-99.  
ZHAO Xue, ZHANG Hui, LIU Yu. Research advances on secretory IgA roles in intestinal mucosal immunity [J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2013, 40(6): 96-99.
- [21]熊思东,周光炎,金伯泉. 道亦道,非故道——试论固有免疫中的抗原和免疫原的定义[J]. 现代免疫学, 2007, 37(6): 441-443.  
XIONG Sidong, ZHOU Guangyan, JIN Boquan. Tao is also Tao, not the old way——On the definition of antigen and immunogenin innate immunity [J]. Current Immunology, 2007, 37(6): 441-443.
- [22]何峰,周晓莹,张哲. 细菌及代谢产物影响 Treg 细胞的研究进展[J]. 重庆医学, 2016, 15(20): 2858-2860, 2875. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.20.042.  
HE Feng, ZHOU Xiaoying, ZHANG Zhe. Research progress on the effect of bacteria and metabolites on treg cells [J]. Chongqing Medicine, 2016, 15(20): 2858-2860, 2875. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.20.042.
- [23]张金花,桂芳,司婧. 斑马鱼肠道微生物的研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(6): 637-642. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2017.06.009.  
ZHANG Jinhua, GUI Fang, SI Jing. Research progress on intestinal tract microorganisms in zebrafish [J]. Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 2017, 25(6): 637-642. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2017.06.009.
- [24]KARAM S M. Lineage commitment and maturation of epithelial cells in the gut [J]. Frontiers in Bioscience, 1999, 4: D286-D298.