

编著 孟济明 邹和建 叶 霜

抗原驱动论

——抗原驱动下的自身免疫疾病



人民卫生出版社

抗原驱动论

——抗原驱动下的自身免疫疾病

The antigen driven theory

in autoimmune disease

孟济明 邹和建 叶 霜 编著

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

抗原驱动论——抗原驱动下的自身免疫疾病/孟济明等
编著. —北京:人民卫生出版社, 2006. 12

ISBN 7-117-08098-1

I. 抗... II. 孟... III. 抗原—免疫性疾病—研究
IV. R593

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 142996 号

抗原驱动论

——抗原驱动下的自身免疫疾病

编 著: 孟济明 邹和建 叶 霜

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京市燕鑫印刷有限公司(万通)

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 12.375 插页: 4

字 数: 315 千字

版 次: 2006 年 12 月第 1 版 2006 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-08098-1/R·8099

定 价: 29.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

科学是一种历史的长期努力,它力图用系统的思维把这个世界中可感知的现象尽可能彻底地联系起来。说的大胆一点,它是一种企图通过构思过程后验地重现存在。

提出一个问题往往比解决一个问题更重要,提出新的问题,新的可能性,从新的角度去看旧问题,需要有创造性的想像力,而且标志着科学的真正进步。

爱因斯坦

(Albert Einstein 1879-1955,)

内 容 简 介

《抗原驱动论》是一本理论专著,并首次提出的自身免疫疾病因与发病机制的创新学说。全书共分为20章22万字。绪论概述自身免疫病学发展简史;第1~3章分述抗原、抗原加工与递呈的新概念;第4~5章分述抗原对T、B细胞的活化作用;第6章专论白细胞抗原系统;第7~9章分述免疫耐受、细胞凋亡、病毒感染与自身免疫疾病的关系;第10章简述自身免疫与自身免疫疾病新概念;第11章为抗原驱动论概述;第12~15章分述常见4种系统性自身免疫疾病相关抗原;第16~19章分述常见4种器官特异性自身免疫疾病相关抗原,作为自身免疫疾病抗原驱动论的例证;第20章专述自身免疫疾病抗原特异性治疗研究现状。本书可供基础免疫学、临床免疫学及各科临床医师和研究生研究、阅读、参考。

孟济明教授简介



孟济明教授 1961 年毕业于第四军医大学医疗系本科。1962 年进入第二军医大学附属长海医院内科工作。历任助教、讲师、副教授、教授等职。长期从事教学、医疗和科研工作。对风湿病学和临床免疫学有浓厚兴趣和深入研究。先后在国内外国医学杂志发表论文 40 余篇；参加 8 部医学专著的翻译与编写工作。代表作有：《现代风湿病学》副主编（1995）、《风湿病临床指南》主编（1996）；《现代风湿病药物治疗学》主审（2005）；《2005 结缔组织病新进展》主编等。曾编导大型临床教学录像片两部，获总参谋部全军电化教材评比一等奖；主持两项临床科研项目，获军队级科技进步奖两项。历任上海市风湿病学学会委员、《中华风湿病学杂志》第一届副总编、美国《Arthritis & Rheumatism》杂志中文版编审等职。为我国风湿病学和临床免疫学的普及、提高与创新作出了一定贡献。

邹和建教授简介



邹和建,教授、主任医师、博士研究生导师。1987年毕业于上海医科大学医学系六年制本科。1992年毕业于上海医科大学研究生院,获内科学临床医学博士学位。现任复旦大学附属华山医院风湿科主任,复旦大学风湿、免疫、过敏性疾病研究中心主任。兼任:国家卫生标准委员会委员、中华风湿病学会常委、上海风湿病学会副主任委员、《中华风湿病学杂志》编审组成员。主要从事风湿病的临床诊治、科研及教学工作。自工作以来,在国内外学术刊物上发表第一作者研究论文近20篇,撰写科普作品20余篇。曾主编《类风湿关节炎与痛风》、共同主编《2005 结缔组织病新进展》,参编《实用内科学》、《内科新理论新技术》等学术专著12部。

叶霜博士简介



叶霜, 35 岁, 上海第二医科大学附属仁济医院风湿科主治医师。2003 年获上海第二医科大学内科学博士学位(风湿病专业), 并获上海市优秀博士论文奖。入选上海市卫生局“优秀青年人才”百人计划(2005)。负责承担国家自然科学基金(青年基金资助项目)1 项, 第一作者在《Rheumatology》、《Journal of Clinical Rheumatology》、《Clinical Rheumatology》等 SCI 杂志发表论文 3 篇, 国内核心期刊发表论文 10 余篇。

前 言

1963年澳大利亚免疫学家 Burnet 和 Mackay 总结出版了《Autoimmune Disease》一书,被视为自身免疫病学新纪元。此后 40 余年间,生物学与免疫学得到了迅速发展;免疫系统、免疫细胞、免疫分子、免疫基因等领域都积累了极为丰富的新知识,对自身免疫疾病的认识也有了一定的提高。期间提出了多种自身免疫疾病病因与发病机制的新理论如“隐蔽抗原理论”、“禁忌克隆理论”、“修饰抗原理论”、“交叉反应理论”、“病毒感染理论”和“多克隆 B 细胞活化理论”等。然而随着研究的深入问题却显得复杂起来。2000 年人类染色体 DNA 测序工程发现,在 30 万基因中有产物表达的有 3 万之多;自身免疫疾病相关基因涉及多个染色体,几乎每一症状,每一体征,每一种蛋白质甚至每一肽分子都与某个或某些基因的综合效应相关联;各种免疫细胞、分化抗原、细胞因子不断被发现,就如同进入了万花筒使人目不暇接,甚至一时失却了方向。以致使人们对自身免疫疾病病因与发病机制讳莫如深,或一言以蔽之曰:病因未明,发病机制不详。正如自身免疫病学奠基人之一 Mackay 教授在 2002 年自身免疫病学 40 周年纪念论文中感叹,自身免疫病学仍处于‘困窘的富有’(embarrass de riches)状态。

这种状态深深地困扰着基础和临床免疫学家,长期地阻碍和影响临床免疫学的发展。2000 年当我们读到周光炎教授主编《免疫学原理》‘抗原驱动下的淋巴细胞克隆扩增’一节时骤然受到触动;2001 年当读到著名免疫学家 Ivan Roitt, Jonathan Brostoff, David Male 等合著的《Immunology》(6th)“抗原识别是整个适应性免疫的基础”一节时,深受启发。学者们指出,必

须牢记一个基本点:抗原是所有适应性免疫反应的启始者和驱动力(the initiator and driving force)。这些精辟的论述引发我们极大兴趣,于是积极地投入收集和整理相关资料,参考国内外文献 500 余篇,结合多年临床实践,进行系统科学的整理、总结与概括。从新的角度去看旧问题,试图后验地重现自身免疫疾病的发病过程。认识到生命活动的本质是生物活性分子之间复杂而有序的协同运动状态;就免疫活动而论,抗原、抗原受体及抗体分子之间的协同有序运动是最重要的免疫活动。整个免疫活动都是围绕着祛除内、外抗原的侵袭,维持整体功能完整而进行的。抗原-抗体反应是免疫学的总纲,抓住了这个总纲,纷繁复杂的免疫现象就豁然开朗,一目了然。上世纪提出的各种自身免疫理论也无不与抗原相关,均可统一在‘抗原驱动’的框架内。经过几年的努力,终于 2004 年底整理出‘抗原驱动论概要’初稿摘要发表在《第九届全国风湿病学术会议论文汇编》上;2005 年又将概要全文收录在《2005 结缔组织病新进展》中。文章发表后受到同道们的热情鼓励、认同与好评,建议进一步深入研究、增加内容、扩大篇幅完成了《抗原驱动论》全文初稿。

《抗原驱动论》初稿是在我国著名免疫学家陈顺乐教授和周光炎教授和同道们热情鼓励与支持下完成的。由于是初稿,肯定会有不够完善、疏漏和不妥之处。其中某一些细节一时未能明确的则特别注明‘推测’或‘可能’,有待进一步研究。读者肯定会有不同意见,欢迎指出。“抗原驱动论”仍需要接受实践的检验,并在实践中不断充实和完善。作者企望这个论述能对自身免疫病学研究有所裨益,能对自身免疫疾病的临床研究和诊治工作有所启发。

孟济明 邹和建 叶 霜 敬识

2006 年 10 月

目 录

绪论.....	1
第一章 抗原与抗原肽	12
第二章 抗原递呈细胞	31
第三章 抗原加工与递呈	41
第四章 B 细胞与 B 细胞抗原激活	57
第五章 T 细胞与 T 细胞抗原激活	72
第六章 白细胞抗原系统	92
第七章 细胞凋亡与自身免疫.....	113
第八章 免疫耐受与自身免疫.....	127
第九章 病毒感染与自身免疫疾病.....	145
第十章 自身免疫与自身免疫性疾病.....	166
第十一章 抗原驱动论概述——抗原驱动下的自身 免疫疾病.....	189
第十二章 系统性红斑狼疮相关抗原.....	215
第十三章 类风湿关节炎相关抗原.....	244
第十四章 干燥综合征相关抗原.....	269
第十五章 多发性肌炎相关抗原.....	288
第十六章 自身免疫性肝炎相关抗原.....	303
第十七章 1 型糖尿病相关抗原	319
第十八章 甲状腺功能亢进症相关抗原.....	335
第十九章 溃疡性结肠炎相关抗原.....	349
第二十章 自身免疫疾病抗原特异性治疗研究现状.....	360



绪 论

抗原与免疫应答一直是免疫学的核心问题。深入研究抗原的特性,抗原在启动体液与细胞免疫反应中的作用,抗原在自身免疫疾病中的作用,寻求遏止致病性抗原的产生及其致病途径等,是基础与临床免疫学的重要课题之一。

【自身免疫病学发展概况】

自身免疫病学是一门年轻的学科,其内容涉及临床各学科,是免疫学重要分支。

17 世纪法国微生物学家巴斯德(Louis Pasteur)第一个建立了免疫实验室,并提出了 Immunity 和 Immunization 两个概念,把对抗微生物感染作为免疫学唯一的功能,把能引起抗体产生的物质称作抗原^[1]。19 世纪德国细菌学家柯赫(Koch)提出了“特异性病因”概念,认为病原体感染是疾病的主要或唯一的病因,把确定病原体作为诊断疾病的基本原则(柯赫原则)。这就是影响深远的“单因论”病因学说。单因论肯定了某些病因与疾病的因果关系,对疾病防治和医药学发展起了巨大推动作用。但疾病病因是复杂的,并不是由病原体单方面决定的。

1945 年 Owen 发现了异卵小牛不同血型细胞的镶嵌现象,并把这种现象称为“天然耐受”。1951 年 Young 等人第一次使

用自身免疫(autoimmune)一词解释溶血性贫血;1959年澳大利亚免疫学家 F. M. Burnet 等人在 Ehrlich 提出的侧链学说及人工诱导耐受实验的启发下,提出了著名的抗体生成克隆选择学说(The clonal selection theory of acquired immunity),突破了“免疫反应为单纯化学反应”的观点,认识到免疫是建立在系统生物学基础上的。并率先提出了“自身抗原”、“自身免疫耐受”和“自身免疫反应”等概念,为自身免疫病学发展奠定了基础。

免疫学发展到 20 世纪 60 年代,弄清了免疫系统组织结构,明确了各种免疫细胞的来源、分化、增殖与凋亡程序,比较深入地研究了各种免疫细胞的功能及相互之间的作用,抗体的结构与功能,免疫系统与其他各系统的网络调节和机体自稳态生物学概念等。使免疫学从细胞水平发展到分子水平,彻底地从抗感染免疫概念中解脱出来,取得了划时代的进展。这些成就,对进一步研究自身免疫与自身免疫性疾病提供了前所未有的有利条件。

1963 年 Burnet 与 Mackay 联合出版了《Autoimmune Disease》一书,总结了免疫系统的三大功能:免疫防御(immune defence);免疫监视(immune surveillance)和免疫自稳(immune homeostasis)。将自身免疫疾病的发生界定在免疫自稳失调范畴内。同时提出了自身免疫疾病发生的四维克隆学说(The 4-dimensional clone)。指出任何一株细胞克隆都是由单细胞无限分化而来,并保持着该克隆固有的三维构象。但在克隆发育中任何特定时间点上,环境因素可能引致克隆内部分细胞变异(体突变 somatic mutation)而成为病态克隆。如果免疫自稳或免疫监视功能紊乱,这种病态克隆就有可能导致自身免疫疾病或肿瘤。至此,自身免疫病发展成了一个独立的学科。

此后, Mackay 又用三角型勾画了遗传(包括性别、种族、HLA 系统、靶器官特异性等)、环境因子(包括致病微生物、物理、化学、营养、社会等)及免疫调节障碍(主要指 T 细胞调节障

碍)之间的相互关系。使自身免疫疾病的病因理论逐渐摆脱了单因论的束缚,转向了‘多因素复合病因论’。这是一个关键性转变。

1970年代,免疫学进入以研究T细胞为中心的免疫生物学时期,对T细胞的发生、分化、亚群分类及T细胞抗原受体等领域进行了深入研究,取得了较大进展。1972年Jerne提出了免疫网络学说,对免疫应答的相对稳定提供了理论支持;Pernis等用免疫荧光技术证明了淋巴细胞膜Ig受体的存在;Feldman等用半抗原载体效应证明了T、B淋巴细胞在抗体产生中的协同作用;Mitchison等证明了辅助性T细胞的存在;Gershon等证明了抑制性T细胞的存在;Rosenthal等证明了巨噬细胞与淋巴细胞间的有效协同作用与主要组织相容性复体(MHC)间的一致性,并证明细胞免疫过程中全部T细胞参与的反应均受MHC的限制,指出T细胞抗原受体必须同时识别异种抗原分子和自身MHC分子才能被激活;1974年Zinkernagel和Doherty证明了杀伤性T细胞对病毒感染细胞的杀伤作用等。

1980年代是分子生物学取得巨大进展的时代。首先是抗体多样性遗传控制研究方面,日本学者利根川进与Leder等用分子杂交技术克隆出编码Ig分子V区和C区基因,同时以克隆cDNA片段为探针,证明了B细胞在分化发育过程中编码Ig基因的结构,证明了Ig结合部位多样性起源以及遗传和体细胞突变在抗体多样性形成中的作用等。1980年代免疫学另一个重要进展是T细胞抗原受体的证明。Meur与另外几位学者几乎同时证明了小鼠和人T细胞表面抗原受体的存在,并阐明了T细胞受体的分子结构。1984年Davis首先分离出了小鼠T细胞受体基因,并获得了一个cDNA克隆。同时Yanagi等人也获得了人T细胞白血病株cDNA克隆,并证明是人T细胞受体 β 链基因。此后相继弄清了T细胞基因的完整结构及基因

定位等。1980 年代另一个突出成果是细胞因子研究。自 1979 年干扰素 cDNA 克隆以后,相继有数十种细胞因子 cDNA 相继被克隆成功,并进行了氨基酸测序和基因重组。细胞因子的生物学功能研究和临床应用也已广泛开展起来。

1990 年人类基因组计划启动,至 2000 年 6 月宣布基本完成了人类染色体 DNA 测序工程。目前已确定的人类基因约 30 万个,编码特定蛋白质的基因近 3 万个。已确定染色体病近万种。原则上说,各种疾病都是在基因参与下发生和发展的。虽然某一个碱基的改变不一定直接导致疾病,但一个碱基的改变却会不同程度地影响某个或某些基因的功能表达^[5]。

上述这些成果为进一步阐明抗原与自身免疫反应的本质提供了可能。逐渐认识到自身免疫是免疫系统对自身抗原的应答异常,是自身耐受被打破的结果。并相继提出了多种理论来解释自身免疫反应如:隐蔽抗原理论(The sequestered antigen theory);禁忌克隆理论(The forbidden clone theory);修饰抗原理论(The altered antigen theory);交叉反应理论(The crossreaction theory);病毒感染理论(The viral infection theory)和多克隆 B 细胞活化理论(The polyclonal activation Theory)等。1987 年世界上一批著名的自身免疫学家会集伦敦,对自身免疫学发展和重大学术问题进行了专题讨论,并相继出版了自身免疫学术期刊如《Autoimmunity》与《Journal Aotoimmunity》等,以促进自身免疫病学迅速发展。

但是到目前为止,对自身免疫疾病病因与发病机制的认识仍很肤浅。近年出版的自身免疫疾病权威专著仍以“病因未明,发病机制不清”一言以蔽之。甚至至今还没有一个严格的、公认的自身免疫疾病的定义。正如自身免疫病学奠基人之一的 Mackay 教授在 2002 年自身免疫病学 40 周年纪念论文中感叹的那样:自身免疫病学正处于一种“困窘-富有(embarrass de richesse)”的尴尬状态^[2]。

【自身免疫疾病易感基因】

现已明确,所有生物的生命活动都直接或间接地在基因控制之下。基因结构或功能异常可分别在个体、细胞或分子层面上表达出来。现在分子生物学已能从单一分子相互作用的水平来讲述遗传学^[5]。生命活动的本质是生物活性分子或活性颗粒之间的复杂有序的协同运动状态。

自身免疫疾病几乎都是复杂基因病。就目前认识水平,与自身免疫疾病关系最为密切的基因当属主要组织相容复合物基因(MHC)。MHC 基因是免疫相关基因最集中的区域,其主要表达产物是人类白细胞抗原(Human Leukocyte Antigen, HLA)。HLA 是最重要的免疫活性分子,在免疫反应中起中心作用。现已对 HLA 分子的基因结构、生物学功能等进行了细致的研究(参第 6 章)。概括地说 HLA 分子在免疫反应中至少有以下四方面作用:①在胸腺内与自身抗原结合进行 T 细胞选择;②提呈抗原给成熟 T、B 细胞;③决定抗原免疫反应表型,反映不同个体免疫应答的差别;④刺激自身或同种异体混合淋巴细胞反应,参与移植物排斥反应等。近年来用全基因扫描研究表明,除 MHC 基因之外,还存在着另一些与自身免疫疾病密切相关的疾病特异性基因,如 RA 与促皮质释放激素(CRH)基因;I 型糖尿病与多个非 MHC 基因;多发性硬化大约与 12 个基因区域相关;而 SLE 所涉及的基因几乎分布于所有染色体。除基因之外,自身免疫疾病还与大量非基因序列,即编码蛋白质和 RNA 之外的序列密切相关^[6]。所谓“自身免疫易感基因”仍是一个远未了解清楚的问题。

虽然基因是自身免疫疾病发病的基础,但外因也是重要的不可缺少的致病因素。自身免疫疾病病因是多因子复合因素综合致病的结果。根据近代科学系统论的观点,人体是一个极为

复杂的、多层次等级系统,不仅包括体内多系统、多层次,而且包括体外多系统、多层次,包括人类社会和生物圈。在生物圈内有多种致病因子可以作用于机体。这些系统或层次之间虽各有其相对独立的结构与功能,但均可从整体中通过反馈而发生的相互作用中显示出来,并具有协同作用。因此,不能简单地认定基因是自身免疫疾病的唯一因素;当然也不能单一地认定某一环境因素或某一致病微生物感染为独立病因因素;更不能见到某种免疫细胞或细胞因子失衡就断定自身免疫疾病是某种免疫细胞失衡的结果。只有用系统科学实证的辨证方法进行综合与分析,才能正确地认识这个问题。

概括地说,自身免疫疾病是易感基因个体,在外源性致病因素(病毒、胞内菌、放射、化学毒物等)作用下而引起的自身免疫功能紊乱及自身免疫损伤,是多种内外因素协同作用的结果。

【抗原的现代概念】

经典免疫学时期只把致病微生物和“能引起抗体产生的物质”称作抗原,对抗原在体内的生物过程并不了解。近代免疫学时期 Haurowitz 等提出了抗体生成的模板学说(template theory),推测抗原可能是通过干扰细胞核 DNA 而间接影响抗体分子构型的,但并不了解细胞膜抗原受体对抗原的识别作用。直到 20 世纪 40 年代集中研究了抗体分子结构,60 年代后半期对 Ig 分子的氨基酸序列进行了分析之后,才提出了肽链可变区和稳定区概念和 Ig 分子同源区功能学说。对抗原在体内生物学过程有了初步了解,并提出了新的侧链理论,认为抗原是作为一个选择因素,在已经存在的、结构多样的抗体分子中,把能够与之互补的抗原‘挑选’出来成为特异性抗原,仍把抗原作为抗体选择的被动之物。

现代抗原定义为:抗原性(antigenicity)是能与特异免疫应