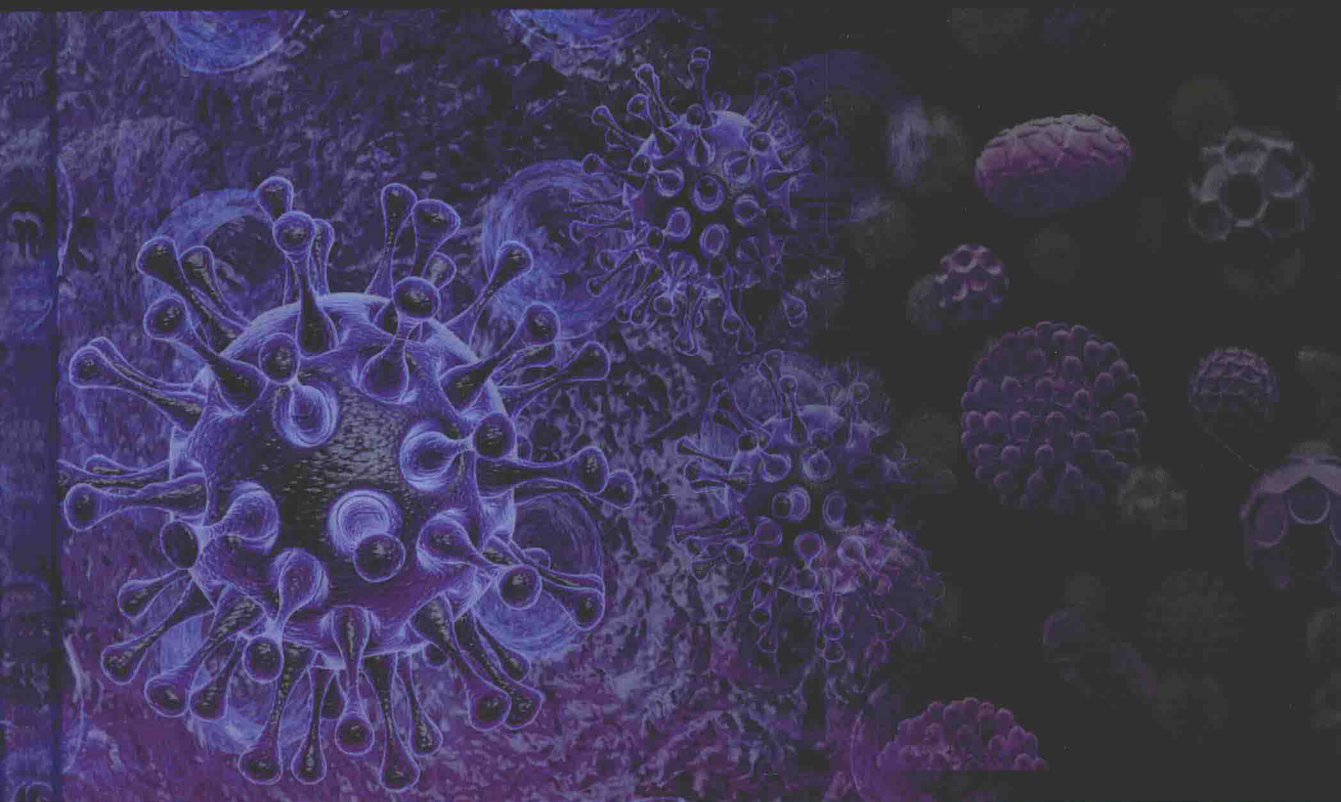


肝炎病毒·分子生物学丛书

现代肝炎病毒 分子免疫学

第2版

成 军/主编



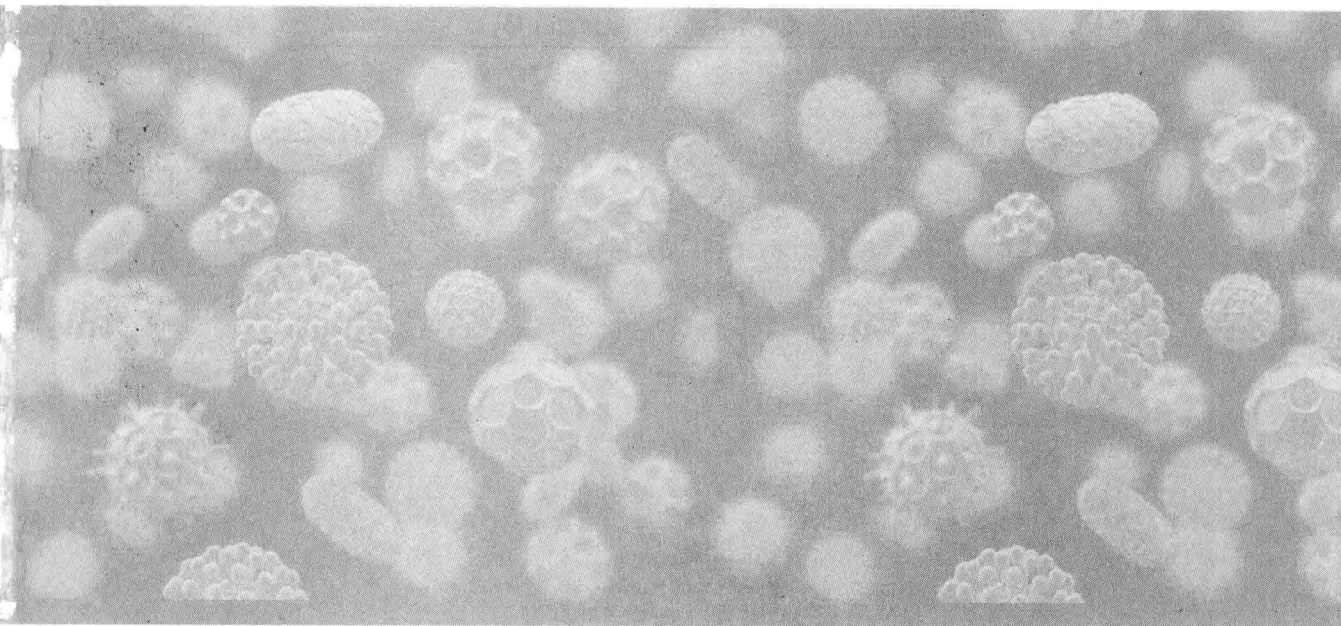
科学出版社

肝炎病毒·分子生物学丛书

现代肝炎病毒 分子免疫学

第2版

成 军/主编



科学出版社
北京

内 容 简 介

本书共 44 章,从肝炎病毒的抗原、分子免疫学基础、肝炎病毒分子免疫学三部分内容,详细介绍了肝炎病毒的抗原及相关细胞因子、肝炎病毒感染固有免疫和细胞免疫及其在免疫应答中的作用;对病毒性肝炎、肝硬化及肝细胞癌的免疫学发病机制进行了详细阐述;同时,对病毒性肝炎的免疫学防治进行了论述。

本书内容翔实、资料新颖,适合从事医学和生物学研究的科研工作者、研究生、本科生等参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

现代肝炎病毒分子免疫学 / 成军主编. —2 版.—北京:科学出版社, 2016.9

(肝炎病毒·分子生物学丛书)

ISBN 978-7-03-049690-4

I. 现… II. 成… III. 肝炎病毒-分子免疫 IV. R373.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 197261 号

责任编辑:沈红芬 刘 晶 / 责任校对:张怡君

责任印制:肖 兴 / 封面设计:黄华斌

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011 年 7 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2016 年 9 月第 二 版 印张:50 1/2

2016 年 9 月第二次印刷 字数:1 180 000

定价:248.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)



肝炎病毒·分子生物学丛书



学术委员会

- 庄 辉 中国工程院院士，北京大学医学部
田 波 中国科学院院士，中国科学院微生物所
斯崇文 教授，北京大学第一医院
徐道振 教授，首都医科大学附属北京地坛医院
陈菊梅 教授，中国人民解放军第 302 医院
翁心华 教授，复旦大学附属华山医院

《现代肝炎病毒分子免疫学》

第2版

编写人员

主 编 成 军

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

陈京龙	陈天艳	陈云茹	成 军	程丹颖
程勇前	党双锁	董 菁	冯胜虎	高学松
郭 江	韩聚强	郝彦琴	洪 源	皇甫竞坤
鞠 威	李 贵	李 康	李 克	李 炜
李 玥	李 越	李国力	李亚茹	李蕴铀
李志群	蔺淑梅	刘景院	刘顺爱	陆荫英
欧蔚妮	邱 爽	任 娜	邵凤娟	石 磊
宋 蕊	田梅梅	王 琳	王 琦	王 宇
王殿丽	王艳斌	王燕颖	王玉洁	魏红山
魏丽荣	肖 凡	肖 江	谢 雯	谢 尧
邢卉春	闫 杰	闫伟伟	杨 松	杨 瑗
张 磊	张锦前	张跃新	赵 红	赵 鸿
郑嵘灵	郑铁龙			

丛书前言

我们刚刚庆祝了《肝炎病毒·分子生物学丛书》8本独立又相互联系的专著出齐，就迎来了《肝炎病毒·分子生物学丛书》新版的面世，《现代肝炎病毒分子生物学》第3版是这套丛书再版的首本，这是一个标志。

由8本专著组成的《肝炎病毒·分子生物学丛书》，与我们课题组发现并长期坚持的100条新基因的研究相互联系、密不可分。自1997年底回国，白手起家，用了两年时间建立研究团队，又用了两年时间利用过去掌握的分子生物学技术平台，我们课题组共发现了100条与乙型肝炎病毒（HBV）和丙型肝炎病毒（HCV）致病机制有关的新基因，最终在美国核苷酸数据库 GenBank 中注册，并获得登录号。面对这些新基因序列，在公开文献和核苷酸序列数据库的资料中，除了知道一些零碎的信息之外，对于其功能几乎一无所知，后续的研究计划如入云里雾里，伸手不见五指。因此，为阐明这些新基因的结构与功能、表达与调控、生物学及医学意义，尤其是与肝脏疾病有关的功能学研究，必须首先在理论上有所储备。结合先前总结的部分 HBV 和 HCV 相关的专著，便产生了出版《肝炎病毒·分子生物学丛书》的想法，并得到了科学出版社沈红芬编辑的鼓励和支持。仔细算来，从1993年出版第一本专著《基因治疗》，到2014年在科学出版社出齐《肝炎病毒·分子生物学丛书》，花了20多年的时间。

新基因的研究同样也是一项费时费力的工程。自2002年发现100条新基因之后，我们课题组一直紧紧围绕这个领域进行不懈的耕耘。在这一过程中，除了艰苦探索与辛苦操劳之外，更为令人苦恼的是科学体系评价的问题。我们也经常被“做这么基础的研究有什么用”的质疑所困惑，甚至课题组的骨干对这样的研究也没有多大信心。但我深信坚持就会有所收获，因而在摸索中踉踉跄跄、踟蹰而行。我深信自然科学的研究，但因为不知道所研究的未知领域是否有意义，因此目前的状态就是研究内容较杂。如事先知道研究方向，怎会出现目前百花齐放的局面呢？目前全世界的现代医学都仰仗着文艺复兴后的研究和发展，这没有捷径。如果大家都不屑于进行基础研究，科研创新思路从何而来？如果只是读读文献，就能发现研究者所未能发现的新思路，或仅做一点点工作，就追求“有用”，这相当幼稚、不现实。但能坚持下来也相当不易。在美国的博士后科研训练不仅让我学习到了先进的理论和技术，更让我感受到了

现代科学发展的必然规律。因此，虽然科学的探索非常困难、痛苦，但是我始终食之甘饴。

在《肝炎病毒·分子生物学丛书》理论的指导下，100 条新基因的研究推动很慢，但也略有心得。同时，对 100 条新基因的研究也进一步使我们深刻认识了一系列的学术理论问题，相得益彰，其绝大部分与肝炎、肝纤维化、肝细胞癌有关，从而为其实用性开辟了新的思路，套用最时髦的一句话，走上了“转化医学”的道路。

无论是《肝炎病毒·分子生物学丛书》的出版，还是 100 条新基因的研究，在我回国后 18 年里，共计超过 200 位硕士生、博士生、博士后曾经参与我们的研究，有的甚至是远渡重洋来到课题组。我真诚地感谢他们对我的信任和帮助，是他们的一系列创新性探索，一直鼓舞我探寻这一不寻常的道路。我的导师陈菊梅教授、斯崇文教授、Norman Talal 教授、Peter C. Melby 教授对我的教育和培养，始终是我前进的动力。科学出版社编辑的鼓励，同样是我完成本丛书并推进版本更新的重要动力。新版的面世标志着本丛书的不断成熟，但书中仍会有很多不足、甚至谬误，敬请各位同行不吝批评指正，以便再版时不断修改，在此一并表示感谢。

成 军

2015 年 8 月 26 日

北京·北皋

第2版前言

《现代肝炎病毒分子免疫学》第1版的书稿出版于2011年。近年来，肝炎病毒的免疫学研究又有了新进展，现在《现代肝炎病毒分子免疫学》第2版即将出版，感到十分喜悦。

肝炎病毒作为一类致病因子，为最重要的病原学原因。但多年研究结果提示肝炎病毒感染肝细胞后，即使存在肝炎病毒复制引起的肝细胞损伤，也是微乎其微的。病毒性肝炎的发病机制，最主要的还是免疫学机制。也就是说，肝炎病毒感染机体以后，通过其生活周期表达出肝炎病毒的抗原，激发了机体的免疫学应答。肝炎病毒感染机体产生针对肝炎病毒抗原的免疫学应答，其结局有两个：一个是完全清除病毒，疾病痊愈，机体产生免疫学保护和免疫学记忆；另一个就是病毒清除不完全，造成病毒的持续感染，形成肝脏的慢性炎症。即使是肝硬化、肝癌等终末期的肝脏疾病，也是免疫病理学反应的最终结果。

本书在第1版基础上对肝炎病毒免疫学进展进行了更为系统的总结，从肝炎病毒的抗原、分子免疫学基础、肝炎病毒分子免疫学三部分内容全面阐述肝炎病毒感染以后的重要免疫学应答。书中肯定会存在不足之处，恳请使用本书的各位专家同行给予批评指正。

成 军

2016年8月6日

北京·北皋

第1版前言

免疫学的研究是从感染与免疫的研究发端的，感染性疾病的发病机制与针对微生物的免疫学应答密切相关。尽管免疫学研究的范畴早已远远超出感染与免疫学，但感染病免疫学发病机制仍然是目前主要的发病机制。病毒性肝炎属于感染性疾病的一种，其发病机制也毫不例外，主要是针对肝炎病毒的免疫病理学应答的致病机制。从病毒性肝炎的研究和临床抗病毒治疗的研究历史来看，肝炎病毒的免疫学是非常重要的内容。本专著系“肝炎病毒·分子生物学丛书”之一，主要总结和描述肝炎病毒免疫学研究的最新结果和意义。

肝炎病毒的免疫学研究进展很快，直接渗透到病毒性肝炎诊断、治疗和预防的各个领域中。到目前为止，除了肝炎病毒的核酸定量检测技术之外，针对肝炎病毒抗原、抗体的检测，仍然是病毒性肝炎实验诊断的重要检测技术。例如，抗-HAV-IgG、抗-HAV-IgM 和抗-HEV-IgG、抗-HEV-IgM 的实验室检测，在 HAV、HEV 感染的诊断中具有重要的价值。由于患者血液循环中 HCV 各种抗原的水平较低，目前的免疫学检测技术敏感度不够，抗-HCV 的检测是唯一的免疫学诊断技术。抗-HDV-IgG、抗-HDV-IgM 的检测，在 HDV 感染的诊断中也具有十分重要的意义。HBV 的发现是 Blumberg 首先利用电泳技术发现了乙型肝炎病毒的表面抗原（HBsAg）蛋白，即澳抗。此后随着单克隆抗体杂交瘤技术的出现和不断发展，HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 的检测在 HBV 感染的实验室诊断中仍然具有十分重要的地位和作用。根据 HBeAg 检测结果，将慢性乙型肝炎（CHB）患者分成 HBeAg（+）和 HBeAg（-）两种，成为国际上众多慢性乙型肝炎防治指南的主要依据。随着 HBsAg、HBeAg 定量免疫分析技术的不断成熟，在临床抗病毒治疗的评价中，可以通过 HBsAg、HBeAg 定量免疫分析技术判定抗病毒治疗的效果，以优化抗病毒治疗的策略，取得更好的疗效。在 CHB 抗病毒治疗的临床实践中，以干扰素 α （IFN- α ）/聚乙二醇化干扰素（PEG-IFN）为主的免疫介导的抗病毒治疗策略发挥着十分重要的作用。在 2009 年美国、欧洲发布的慢性乙型肝炎防治指南文件中，PEG-IFN 与恩替卡韦（ETV）、替诺福韦酯（TFV）都被推荐为抗病毒治疗的一线药物。可见即使在口服抗病毒药物大行其道的今天，北美和欧洲的肝病学家都还是将 PEG-IFN 列为一线的治疗药物之一，抗 HBV 治疗药物 PEG-IFN 的重要性，由此可见一斑。特别是对于年龄较小、女性、血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）水

平较高 (>5 ULN)、病毒载量较低、没有肝纤维化基础、对 PEG-IFN 药物不良反应有深切了解并能耐受的患者来说,选择 PEG-IFN 治疗可以在短期内取得较高的 HBeAg 血清学转换的比率。这也是在深切认识到 PEG-IFN 具有那么多药物不良反应的情况下的选择,尤能提示 PEG-IFN 的重要地位。不仅诊断和治疗如此,肝炎病毒的免疫学研究最终推出的甲肝疫苗、乙肝疫苗和即将推出的戊肝疫苗,都是控制肝炎病毒感染的重要技术策略。中国从 1992 年将乙肝疫苗纳入免疫规划,近 20 年的实践表明,最终控制乙型肝炎在中国的流行,主要依靠乙肝疫苗的免疫预防接种。

虽然肝炎病毒的免疫发展迅速,积累了丰富的资料,但是肝炎病毒的免疫学还有许多问题没有得到很好的解决。例如,丙肝疫苗的研究虽然进行了多方面的尝试,包括重组的蛋白疫苗和 DNA 疫苗,但是进展缓慢。对于慢性 HBV、HCV 应答的免疫学机制,还有很多环节没有阐明。例如,在我国 HBV 感染者中,相当部分年龄较小的 HBV 感染者,ALT 水平正常、HBV DNA 水平较高,如果进行肝组织活检检查,肝脏的炎症、纤维化程度较轻,这种状态临床上称之为免疫耐受期 (immune tolerance phase)。就是这么一个简单的情况,如何去界定其免疫学的特征,什么样的免疫学因素达到了什么样的程度才算免疫耐受期,目前还没有公认的免疫学指标。在抗病毒治疗中,IFN- α 、PEG-IFN 及核苷(酸)类似物 (NUC) 等的抗病毒治疗,其最终要依靠机体针对肝炎病毒的免疫学应答。虽然进行了多方面的研究,究竟哪些免疫学指标的变化可以代表针对肝炎病毒的特异性免疫应答水平,并与抗病毒治疗应答状态相关?这样的指标还偏少,我们还不能仅仅根据少数几种免疫应答的指标来判断、预测最终抗病毒治疗的效果。这些都是肝炎病毒免疫学研究所遇到的困难,都需要进一步深入、系统的研究加以阐明。如果肝炎病毒免疫学研究不能取得突破性的进展,要想大幅度地提高其抗病毒治疗的效果是十分困难的。为了促进肝炎病毒免疫学研究的快速进展,我们组织编写了这本专著,作为“肝炎病毒·分子生物学丛书”的一部分,希望对这一领域的进展起到一点推动作用。但是由于我们水平有限,书中的不足甚至错误在所难免,请阅读本书的各位专家不吝赐教,以便将来再版时加以修订。

成军 博士、教授

首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所

2011 年 5 月于北京

目 录

第一篇 概 论

第一章 现代肝炎病毒分子免疫学概论	3
第一节 肝炎病毒感染的自然史	4
第二节 肝炎病毒感染的免疫致病机制	6
第三节 肝炎病毒感染的分子免疫学内容	9

第二篇 肝炎病毒的抗原

第二章 甲型肝炎病毒抗原	15
第一节 甲型肝炎病毒形态学和生物学特性	15
第二节 甲型肝炎病毒的基因组和编码产物	16
第三节 甲型肝炎病毒的复制	19
第四节 甲型肝炎病毒的变异和分型	21
第五节 甲型肝炎病毒的抗原	23
第三章 乙型肝炎病毒包膜蛋白抗原	29
第一节 乙型肝炎病毒主蛋白	29
第二节 乙型肝炎病毒前-S ₂ 抗原及中蛋白	39
第三节 乙型肝炎病毒前-S ₁ 抗原及大蛋白	41
第四节 乙型肝炎病毒前前-S 抗原	43
第五节 乙型肝炎病毒包膜蛋白变异的临床意义	45
第四章 乙型肝炎病毒核心基因编码的抗原	47
第一节 乙型肝炎病毒核心抗原	47
第二节 乙型肝炎病毒 e 抗原	51
第五章 乙型肝炎病毒聚合酶基因编码的抗原	56
第一节 乙型肝炎病毒聚合酶基因编码蛋白	56
第二节 乙型肝炎病毒聚合酶基因编码蛋白上的抗原表位	57
第三节 乙型肝炎病毒聚合酶变异对 HBsAg 相关免疫的影响	60
第六章 乙型肝炎病毒 X 基因编码的抗原	65
第一节 前-X 开放读码框	65
第二节 X 区开放读码框	69
第七章 丙型肝炎病毒结构蛋白抗原	77
第八章 丙型肝炎病毒非结构蛋白抗原	95
第一节 丙型肝炎病毒 NS2 抗原	95
第二节 丙型肝炎病毒 NS3 抗原	98

第三节	丙型肝炎病毒 NS4A 抗原	101
第四节	丙型肝炎病毒 NS4B 抗原	103
第五节	丙型肝炎病毒 NS5A 抗原	106
第六节	丙型肝炎病毒 NS5B 抗原	111
第七节	丙型肝炎病毒 p7 抗原	114
第九章	丁型肝炎病毒抗原	120
第一节	概述	120
第二节	丁型肝炎病毒抗原的结构和功能	120
第三节	丁型肝炎病毒抗原和乙型肝炎病毒的相互关系	123
第四节	丁型肝炎病毒抗原与丁型肝炎病毒致病机制	124
第五节	丁型肝炎病毒抗原研究的新发现	125
第十章	戊型肝炎病毒抗原	128
第一节	概述	128
第二节	抗原表达	129
第三节	戊型肝炎病毒 ORF1 编码蛋白	130
第四节	戊型肝炎病毒 ORF2 编码蛋白	132
第五节	戊型肝炎病毒 ORF3 编码蛋白	134
第六节	戊型肝炎病毒的治疗及相关疫苗	136

第三篇 分子免疫学基础

第十一章	细胞因子	143
第一节	干扰素	143
第二节	白细胞介素	164
第三节	肿瘤坏死因子	199
第四节	集落刺激因子	212
第五节	趋化因子	220
第六节	生长因子	226
第十二章	免疫球蛋白	264
第一节	免疫球蛋白分子结构与生物合成	264
第二节	免疫球蛋白的异质性	270
第三节	抗独特型抗体和独特型网络及其应用	271
第四节	免疫球蛋白基因超家族	276
第十三章	补体	284
第一节	补体固有成分的结构及功能	284
第二节	补体调节分子的结构及功能	294
第三节	补体受体的结构及功能	300
第四节	补体激活途径	303
第十四章	抗原	307
第一节	抗原反应	307

第二节	抗原的性质	309
第三节	抗原的特异性	310
第四节	抗原的分类	312
第十五章	白细胞分化抗原	317
第一节	CD 分子的分类	317
第二节	CD 分子的生物学功能	318
第三节	CD 分子与疾病	327
第十六章	黏附分子	338
第一节	黏附分子的分类	338
第二节	黏附分子的生物学功能	347
第三节	黏附分子与疾病	354
第十七章	主要组织相容性复合体	360
第一节	HLA 分类	360
第二节	HLA 的生物学功能	363
第三节	HLA 与疾病	368
第十八章	新型免疫相关分子	381
第一节	Foxp3	381
第二节	RIG- I	384
第三节	PD-1 及其配体	385
第十九章	免疫细胞	390
第一节	B 和 T 淋巴细胞	390
第二节	天然免疫细胞	400
第三节	其他免疫相关细胞	404
第二十章	免疫相关的信号转导	406
第一节	模式识别受体介导的信号转导	406
第二节	细胞因子的信号转导途径	413
第三节	T 细胞抗原受体 CD3 介导的信号转导	417
第四节	B 细胞抗原受体介导的信号转导	423
第五节	免疫细胞激活的共刺激信号	426
第六节	Fc 受体介导的信号转导	430

第四篇 肝炎病毒的固有免疫

第二十一章	肝炎病毒感染与固有免疫分子	439
第一节	促炎性细胞因子和趋化因子与肝炎病毒感染	439
第二节	补体与肝炎病毒感染	444
第三节	其他固有免疫分子与肝炎病毒感染	448
第二十二章	肝炎病毒感染与固有免疫细胞	451
第一节	自然杀伤 T 细胞与肝炎病毒感染	451
第二节	γ/δ T 细胞与肝炎病毒感染	454

第三节 B1 细胞与肝炎病毒感染	456
第四节 肥大细胞、粒细胞与肝炎病毒感染	459
第二十三章 固有免疫对肝炎病毒的分子模式识别机制	467
第一节 Toll 样受体信号通路与肝炎病毒感染	467
第二节 RIG 样受体信号通路与肝炎病毒感染	475
第三节 NOD 样受体信号通路与肝炎病毒感染	481
第二十四章 影响肝炎病毒感染的宿主限制因子	490
第一节 APOBEC3G: 攻击病毒反转录过程中形成的单链 DNA	490
第二节 TRIM28: 抑制 MLV 的转录	497
第三节 ZAP: 特异性降解病毒 mRNA	498
第四节 Tetherin: 阻断病毒的释放	499

第五篇 肝炎病毒的适应性免疫

第二十五章 固有免疫在病毒性肝炎中的生物学意义	505
第一节 NK 细胞和 NKT 细胞与病毒性肝炎	505
第二节 库普弗细胞、树突状细胞与病毒性肝炎	509
第三节 中性粒细胞在肝炎损伤中的作用	514
第二十六章 肝炎病毒抗原加工和提呈	518
第一节 肝炎病毒抗原加工	518
第二节 肝炎病毒抗原提呈	524
第二十七章 肝炎病毒感染的获得性体液免疫	537
第一节 B 细胞对肝炎病毒抗原的识别及产生特异性抗体	537
第二节 Th 细胞和细胞因子与抗肝炎病毒抗体产生	542
第三节 抗体依赖性抗肝炎病毒感染的效应机制	548
第四节 肝炎病毒的自身抗体	552
第二十八章 肝炎病毒感染的细胞免疫	558
第一节 概述	558
第二节 肝脏内免疫系统的特性	559
第三节 乙型肝炎病毒的细胞免疫	561
第四节 丙型肝炎病毒的细胞免疫	567
第二十九章 肝炎病毒的免疫清除分子机制	574
第一节 急性肝炎的病毒免疫清除机制	574
第二节 慢性肝炎的病毒免疫清除机制	578
第三十章 肝炎病毒感染的免疫损伤分子机制	586
第一节 乙型肝炎病毒感染的免疫损伤分子机制	586
第二节 丙型肝炎病毒感染的免疫损伤分子机制	593
第三节 急性和亚急性肝衰竭的免疫学应答	600
第三十一章 丙型肝炎病毒的体外研究模型	605
第三十二章 肝炎病毒持续感染的分子免疫机制	615
第一节 肝炎病毒的异质性与免疫逃逸	615

第二节 肝炎病毒免疫耐受的分子机制	616
第三节 肝炎病毒蛋白的免疫抑制作用	620
第四节 慢性乙型肝炎病毒携带者的免疫学特点	623
第三十三章 肝硬化和肝癌的免疫学	627
第一节 肝硬化的免疫学特点	627
第二节 肝癌的免疫学特点	634
第三十四章 肝炎病毒和自身免疫	650
第一节 肝炎病毒和肝外自身免疫现象	650
第二节 肝炎病毒和自身抗体	658
第三节 肝炎病毒并发自身免疫性疾病的机制	661

第六篇 病毒性肝炎的免疫预防和免疫治疗

第三十五章 甲肝疫苗	669
第一节 概述	669
第二节 甲肝减毒活疫苗	670
第三节 甲肝灭活疫苗	674
第四节 甲肝-乙肝联合疫苗	676
第五节 甲肝疫苗研究进展	677
第六节 甲肝疫苗在中国的使用情况	678
第七节 甲肝疫苗预防策略	678
第三十六章 乙肝疫苗及免疫球蛋白	682
第一节 乙肝疫苗	682
第二节 乙肝免疫球蛋白	692
第三十七章 丙肝疫苗	696
第三十八章 戊肝疫苗	713
第一节 戊型肝炎病毒基因型	713
第二节 戊型肝炎病毒基因组结构	714
第三节 戊型肝炎病毒抗原表位研究	714
第四节 戊肝疫苗研究进展	716
第三十九章 干扰素治疗病毒性肝炎及其分子机制	723
第四十章 胸腺素治疗病毒性肝炎及其分子机制	738
第四十一章 治疗性乙肝疫苗	749
第四十二章 基因工程抗体及其应用	754
第一节 基因工程抗体的发展历史	754
第二节 基因工程抗体的种类	755
第三节 基因工程抗体的制备技术	758
第四节 基因工程抗体的应用	762
第四十三章 CIK 与病毒性肝炎	769
第四十四章 肝细胞癌的免疫治疗	779

第一篇

概 论

