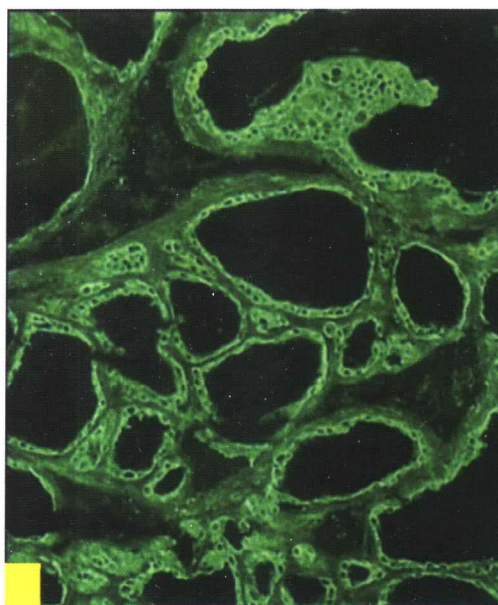


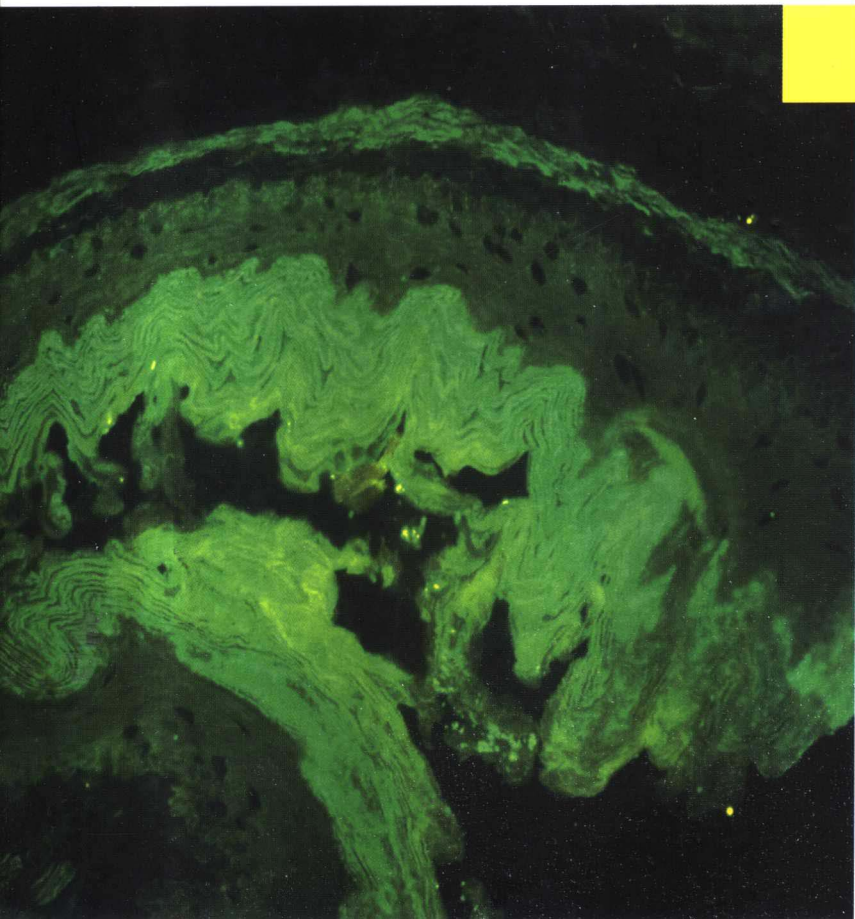
自身抗体 基础与临床

—附自身抗体荧光图谱



BASIC & CLINICAL
AUTOANTIBODIES:
WITH
IMMUNOFLUORESCENT
STAINING

仲人前 范列英 主编



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

自身抗体基础与临床

——附荧光图谱

Basic & Clinical Autoantibodies:
With Immunofluorescent Staining Patterns

主 编 仲人前 范列英



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北 京

图书在版编目(CIP)数据

自身抗体基础与临床/仲人前,范列英主编. —北京:人民军医出版社,2006.5
ISBN 7-80194-889-0

I. 自… II. ①仲…②范… III. 自身抗体—临床应用 IV. R392.11

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 082026 号

策划编辑:焦健姿 文字编辑:陈 鹏 责任审读:周晓洲

出版人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

电话:(010)66882586(发行部)、51927290(总编室)

传真:(010)68222916(发行部)、66882583(办公室)

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:三河市春园印刷有限公司 装订:春园装订厂

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:17.5 彩页 12 面 字数:410 千字

版、印次:2006 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001~3000

定价:58.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

电话:(010)66882585、51927252

内 容 提 要

SUMMARY

免疫学是当今生命科学中较前沿的学科之一,新知识、新理论、新技术层出不穷。为满足相关人员的需求,作者根据免疫学基础和最新免疫理论及长期大量的研究实践,参考国内外最新文献编写了本书。本书系统地阐述了自身抗体在自身免疫性疾病方面的临床应用研究,每章分别从自身抗体的研究简史、自身抗原、自身抗体的致病作用、检测方法与临床意义进行论述,内容新颖,阐述严谨,充分反映了该领域的最新知识和研究进展,适合于临床医师、相关研究人员和医学院校师生阅读参考。

责任编辑 焦健姿 陈 鹏

第1章 总论	(1)
第一节 自身免疫和自身免疫性疾病	(1)
一、免疫耐受与自身免疫反应	(1)
二、自身免疫性疾病损伤	(4)
三、自身免疫性疾病的分类	(8)
四、自身免疫性疾病的实验诊断	(8)
第二节 自身抗体的分类及检测	(9)
一、自身抗体的分类	(9)
二、间接免疫荧光法检测的实际操作	(9)
三、蛋白印迹法检测 ENA(IgG)	(10)
第2章 抗细胞核抗体	(12)
第一节 抗核浆自身抗体	(12)
一、抗双链 DNA 抗体	(12)
二、组蛋白(H2A-H2B)-DNA 抗体	(16)
三、抗组蛋白抗体	(19)
四、SS-A(Ro)抗体	(23)
五、SS-B(La)抗体	(24)
六、抗小核糖体核蛋白抗体	(27)
七、抗增殖细胞核抗原抗体	(30)
八、着丝点抗体	(31)
九、染色质抗体	(34)
十、Ku 及 Ki 抗体	(36)
十一、Mi-2 抗体	(38)
十二、56kD 核蛋白抗体	(39)
第二节 抗核仁成分抗体	(41)
一、抗原纤维蛋白抗体	(41)

CONTENTS

二、PM-Scl	(42)
三、RNA 聚合酶 I ~ III 抗体	(44)
四、Scl-70 抗体	(47)
第三节 抗核膜抗体	(49)
第四节 其他抗核抗体	(52)
第 3 章 抗细胞浆成分抗体	(59)
一、Jo-1 抗体	(59)
二、抗氨基酰(RNA 合成酶抗体)	(61)
三、抗核糖体抗体	(63)
四、核糖体 P 蛋白自身抗体	(66)
五、抗线粒体自身抗体	(68)
六、抗纺锤体抗体	(72)
七、抗中心粒/中心体抗体	(73)
八、抗高尔基体抗体	(74)
九、抗肌动蛋白抗体	(75)
十、细胞骨架抗体	(76)
十一、抗信号识别颗粒自身抗体	(81)
第 4 章 抗血细胞抗体	(85)
第一节 抗中性粒细胞胞浆抗体	(85)
一、髓过氧化物酶特异性抗中性	(85)
二、蛋酶 3 特异性抗中性粒细胞胞质抗体	(88)
三、非 PR3 和 MPO 特异性抗中性粒细胞胞浆抗体	(91)
四、炎性肠病中的抗中性粒细胞胞浆抗体	(94)
五、中性粒细胞抗体	(96)
六、粒细胞特异性抗核抗体	(98)

CONTENTS

第二节 抗红细胞抗体.....	(100)
第三节 抗血小板抗体.....	(102)
第四节 淋巴细胞毒自身抗体.....	(104)
第5章 抗组织抗体.....	(107)
第一节 抗肝组织抗体.....	(107)
一、肝细胞浆型抗原(LC-1)自身抗体	(107)
二、抗肝/肾微粒体抗体.....	(110)
三、抗可溶性肝抗原抗体	(112)
四、抗肝细胞膜抗体	(113)
第二节 抗胃组织抗体.....	(116)
一、抗胃壁细胞抗体	(116)
二、抗内因子抗体子	(118)
第三节 抗肾组织抗体.....	(119)
一、抗肾小球基底膜抗体	(119)
二、抗肾小管基底膜抗体	(121)
三、抗刷状缘抗体	(124)
第四节 抗肠组织抗体.....	(124)
一、抗肌内膜抗体	(124)
二、抗麦胶蛋白抗体	(127)
三、抗网硬蛋白抗体	(129)
第五节 皮肤疾病的自身抗体.....	(131)
一、抗桥粒自身抗体	(132)
二、落叶状天疱疮自身抗体	(135)
三、副肿瘤性天疱疮(PNP)自身抗体	(137)
四、大疱性类天疱疮、妊娠疱疹和瘢痕性类天疱疮的自身抗体.....	(139)
第六节 抗神经组织抗体.....	(141)

CONTENTS

一、抗浦肯野细胞抗体, I 型(Yo)	(141)
二、抗神经元细胞核抗体	(143)
三、抗髓磷脂相关糖蛋白自身抗体	(145)
四、抗神经节苷脂抗体	(148)
五、抗糖脂自身抗体(不包括神经节苷酯)	(151)
六、抗髓磷脂碱性蛋白抗体	(154)
七、钙离子通道和副癌相关性自身抗体	(158)
第七节 抗肌肉组织抗体	(162)
一、抗心肌抗体	(162)
二、抗骨骼肌抗体	(165)
三、抗乙酰胆碱受体抗体	(167)
四、抗平滑肌抗体	(171)
五、钙离子通道自身抗体和肌萎缩侧索硬化	(172)
第八节 抗内分泌组织自身抗体	(174)
一、促甲状腺激素受体抗体	(174)
二、甲状腺非肽激素自身抗体	(179)
三、甲状腺过氧化物酶自身抗体	(180)
四、抗甲状腺球蛋白抗体	(183)
五、抗胰岛细胞抗体	(185)
六、抗谷氨酸脱羧酶自身抗体	(188)
七、谷氨酸脱羧酶自身抗体-1 型糖尿病	(190)
八、胰岛素抗体	(195)
九、抗肾上腺皮质抗体	(196)
十、 β_1 肾上腺素能受体抗体	(197)
十一、抗类固醇细胞自身抗体	(198)
十二、抗精子抗体	(199)
十三、抗卵巢抗体	(201)

CONTENTS

十四、抗透明带抗体	(202)
十五、抗子宫内膜抗体	(203)
十六、抗唾液腺导管组织抗体	(203)
第九节 抗眼组织自身抗体	(204)
抗视网膜抗体	(204)
第 6 章 风湿性疾病相关的自身抗体	(207)
一、类风湿因子	(207)
二、RA33 抗体	(210)
三、抗核周因子抗体	(215)
四、抗丝集蛋白(角蛋白)抗体	(216)
五、抗环胬氨酸肽抗体	(220)
六、抗 Sa 抗体	(221)
七、抗胶原蛋白抗体	(222)
八、抗心磷脂抗体	(224)
九、抗磷脂酰丝氨酸抗体	(226)
十、抗 β 2-糖蛋白 I 抗体	(227)
十一、狼疮性抗凝剂	(228)
第 7 章 其他自身抗体	(230)
第一节 抗内皮细胞抗体	(230)
第二节 抗 P53 抗体	(233)
第三节 抗细胞因子抗体	(235)
第四节 抗其他血蛋白成分抗体	(238)
一、抗凝血因子 VII 抗体	(238)
二、抗 α -半乳糖基抗体	(240)
三、抗 IgA 自身抗体	(242)

CONTENTS

四、抗 IgE 受体自身抗体	(243)
五、C1 抑制物抗体	(245)
六、抗酪氨酸酶抗体	(247)
七、抗 C1q 抗体	(249)
八、抗热休克蛋白抗体	(251)
九、肝素-相关自身抗体	(253)
十、抗治疗用人 IgG 抗体	(255)
十一、抗干扰素-诱导蛋白 IFI16 自身抗体	(256)
十二、抗纤维连接蛋白的抗体	(257)
十三、冷球蛋白	(259)
十四、HCV 冷球蛋白	(262)
十五、独特型及抗独特型自身抗体	(264)
十六、人抗鼠抗体	(265)
十七、抗硅酸盐和抗硅树脂抗体	(267)
十八、先天性自身抗体	(268)
十九、活细胞穿透性自身抗体	(269)

第
1
章

总 论
Pandect

第一节 自身免疫和自身免疫性疾病.....	(1)
第二节 自身抗体的分类及检测.....	(9)

第一节 自身免疫与自身免疫性疾病

(Autoimmunity and autoimmune diseases)

一、免疫耐受与自身免疫反应
(immunological tolerance and
autoimmune reactivity)

免疫耐受 (immunological tolerance) 是指机体对抗原刺激表现为“免疫不应答”的现象,即抗原不能激活 T、B 细胞,产生相应特异性免疫效应细胞和抗体。免疫耐受具有免疫特异性,只对特定的抗原不应答,对不引起耐受的抗原仍能进行免疫应答。因而免疫耐受的概念不同于免疫缺陷或药物引起的对免疫系统普遍的抑制作用。自身免疫是指机体免疫系统对自身抗原发生反应,产生自身抗体和自身应答性 T 细胞。自身免疫可以是

正常生理性的,起到维持体内环境稳定,及时清除衰老、死亡的自体细胞的作用。

在内因与外因的共同作用下,包括遗传因素,机体的自我耐受失控、自身免疫应答过高,产生直接或间接破坏自身组织的自身应答性 T 细胞和自身抗体,并引起相应器官组织的病变和功能障碍,称为自身免疫性疾病 (autoimmune disease)。自身免疫性疾病的特征是:①患者血液可测到高效价的自身抗体和(或)自身应答性 T 细胞;②自身抗体和(或)自身应答性 T 细胞作用于表达相应抗原的组织细胞,造成其损伤或功能障碍;③在动物实验中可复制出与自身免疫性疾病相似的动物模型,用患者的血清或致敏淋巴细胞可使疾病被动转移,某些自身抗体可通

过胎盘引起新生儿自身免疫性疾病;④病情的转归与自身免疫应答密切相关;⑤疾病反复发作和慢性迁延;⑥有遗传倾向;⑦多数自身免疫性疾病易发于女性。

免疫耐受按其形成的时期不同,分为中枢耐受及外周耐受。中枢耐受是指在胚胎期及在 T、B 细胞发育过程中,遇到自身抗原所形成的耐受,即克隆选择学说。当 T、B 细胞分别在胸腺、骨髓中发育至表达功能性抗原识别受体[T 细胞为 TCR(T 细胞抗原识别受体)-CD₃;B 细胞为 BCR(B 细胞抗原识别受体)]。TCR、BCR 分别与微环境中细胞表面表达的自身抗原肽主要组织相容性复合体(MHC)分子呈高亲和力结合时,引发阴性选择,启动细胞程序性死亡,导致克隆消除。T、B 细胞经过阴性选择,避免人出生后发生自身免疫病。人出生后,T、B 细胞发育仍在进行,对自身抗原应答的不成熟 T、B 细胞克隆的消除仍在进行。诱导胸腺及骨髓中克隆消除的自身抗原是体内各组织普遍表达的共同抗原,组织特异性抗原并不在胸腺和骨髓中表达,对这些抗原特异性 T、B 细胞克隆没有被消除,它们发育成熟,并运输至外周循环中。这类淋巴细胞在外周处于克隆失能状态,在某些情况下,其中的少数克隆可激活,导致自身免疫病。

所谓外周耐受是指 T、B 细胞遇内源性或外源性抗原,不产生免疫应答。两类抗原形成耐受的机制不完全相同,本文仅介绍前者。

(一)机体对自身抗原形成外周耐受的机制

1. 克隆无能及免疫忽视 外周组织特异性自身抗原应答的 T 及 B 细胞克隆,存在于外周淋巴器官及组织中,有机会接触自身抗原。但绝大多数组织特异自身抗原浓度太低,不足以活化相应的 T 及 B 细胞。如外周组织特异抗原浓度适宜,则 TCR-CD₃ 活化,产生第一信号。由于组织细胞不表达生物

素,维生素 H(B₇)及 CD₄₀ 等协同刺激分子,在无炎症情况下抗原呈递细胞(APC)不活化,不能产生第二信号。只有第一信号,而无第二信号时,细胞内的信号转导途径在早期即被中断,细胞不能充分活化,呈克隆无能状态(clonal anergy)。多数无能细胞易发生凋亡,而被克隆消除。有一些克隆无能淋巴细胞,因不明原因,仍能长期存活。在白细胞介素-2(IL-2)作用下,可进行克隆扩增,产生免疫应答,导致自身免疫病。体内有一类组织特异性抗原,其浓度不足以诱导初始 T 细胞发生耐受,即不能导致应答克隆的消除或无能,但其浓度足以活化效应 T 细胞而有致自身免疫病的危险。但在正常情况下,不致自身免疫病,称为免疫忽视(immunological ignorance)。免疫忽视现象在动物实验中已得到证明。这些免疫忽视的自身应答性 T 细胞,会因感染的病原体与自身抗原的分子模拟作用,使 APC 活化,进行免疫应答,产生效应 T 细胞损害相应自身组织细胞。

外周组织特异抗原浓度适宜时,虽能活化自身应答性 B 细胞,但辅助性 T 淋巴细胞(Th)不活化,不能提供 B 细胞扩增及分化所需细胞因子,B 细胞呈免疫无能状态。自身应答性 B 细胞亦可产生免疫忽视。在感染时,Th 细胞被旁路活化,提供所需细胞因子时则发生应答,产生相应的 G 免疫球蛋白(IgG)型自身抗体导致自身免疫病。

2. 免疫抑制细胞的作用 抑制性 T 细胞(suppressor T cell, Ts)经产生 TGF- β ,抑制 Th 及细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)功能。抑制性细胞因子如 TGF- β 、及 Th2 类细胞因子,如白细胞介素-4(IL-4)及 IL-10,抑制 Th1 类细胞功能。

3. 免疫隔离部位的抗原在生理条件下不致免疫应答 某些特殊部位,如脑及眼的前房部位,由于存在生理屏障使该部位细胞不能随意穿越屏障,进入淋巴循环及血液循

环;反之,免疫效应细胞亦不能随意进入这些免疫隔离部位,产生免疫侵袭。在免疫隔离部位表达组织特异抗原的细胞,几乎无机会活化自身抗原应答 T 细胞克隆,即 T 细胞克隆处于免疫忽视状态。然而,在某些情况下(例如交感性眼炎),一只眼受外伤,其眼内蛋白成分释出至局部淋巴结,活化自身应答性 T 细胞进行应答,产生效应 T 细胞。这些激活的效应 T 细胞以及其产生的致炎因子随血液循环进入健康眼导致免疫损害,引发自身免疫性交感性眼炎。

(二)自身免疫反应发生机制

前已述及机体受到内因与外因的共同作用,打破了机体对自身抗原耐受状态,造成自身免疫性疾病。合并内因与外因常见于以下几种情况。

1. 自身抗原的改变

(1)隐蔽抗原的释放:在手术、外伤或感染等情况下,隐蔽抗原释放入血流或淋巴液,得以与免疫系统接触,从而引发针对隐蔽抗原的自身免疫应答和自身免疫性疾病。精子、眼内容物通常被视为隐蔽抗原。

(2)自身抗原发生改变:生物、物理、化学以及药物等因素可以使自身抗原发生改变,改变的自身抗原可引起自身免疫病。如变性的自身 IgG 可刺激机体产生抗自身变性 IgG 的 M 免疫球蛋白(IgM)或 IgG,这类抗 IgG 的抗体称为类风湿因子(RF)。RF 和自身变性 IgG 形成的免疫复合物可造成包括关节炎在内的多种疾病。又如多种药物可改变血细胞或其他组织细胞的抗原性引起自身免疫性疾病。

(3)分子模拟(molecular mimicry):多种病毒、细菌(克萨奇病毒、EB 病毒、单纯疱疹病毒、多瘤病毒、流感病毒和巨细胞病毒;链球菌、大肠杆菌等)与正常宿主细胞有相似的抗原表位,针对这些病毒、细菌的免疫应答可引起自身免疫性疾病。克萨奇病毒感染激发

的免疫应答可攻击胰岛的 β 细胞,引发糖尿病。链球菌菌体多种抗原蛋白与人体肾基底膜和心肌内膜有交叉抗原,链球菌感染可引发急性肾小球肾炎和风湿性心脏病。多种微生物因其热休克蛋白(HSP)与人的热休克蛋白以及多种组织有交叉的抗原性也可引起自身免疫性疾病。

(4)表位扩展(epitope spreading):一个抗原的抗原表位可以被分成两种类型:一种是优势表位(dominant epitope),另一种是隐蔽表位(cryptic epitope)。前者是指在初始接触时刺激免疫应答的表位,后者是指在后续免疫应答中刺激免疫应答的表位。针对某一病原体的优势表位发生的免疫应答,在很多情况下不足以清除该病原体。机体的免疫系统在对病原体进行持续性免疫应答的过程中,不断增加识别的抗原表位的数量,对隐蔽表位相继发生免疫应答,这种现象被称为表位扩展。针对隐蔽表位的细胞克隆可能逃逸胸腺的阴性选择,存在于正常 T 细胞库中。在自身免疫性疾病发生的过程中,机体的免疫系统不断扩大所识别的自身抗原的表位,因而使自身抗原不断受到新的免疫攻击,使疾病迁延不愈、并不断加重。表位扩展与系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、多发性硬化和胰岛素依赖型糖尿病的发病相关。

2. 免疫调节异常 在正常情况下,机体对自身抗原处于耐受状态。但有些情况,如 Th1/Th2 细胞功能失衡、抗原呈递细胞表面辅助刺激因子,包括 B7、细胞毒性 T 细胞相关抗原 4(CTLA-4)等异常表达均可以激活自身应答 T 细胞,引起自身免疫性疾病。Fas/FasL 表达异常与自身免疫性疾病的发生有关。如在 Fas/FasL 基因缺陷者,因为激活诱导的自身应答性淋巴细胞的凋亡机制受损,易发生多种自身免疫性疾病。凋亡调节蛋白的过度表达,也与自身免疫性疾病的发生有关。

3. 遗传因素 多种自身免疫性疾病的发

二、自身免疫性疾病损伤 (autoimmune diseases damages)

有关自身抗原与自身抗体的结合,要明确三点:①与抗体结合的自身抗原分子,不一定是能诱导产生这一抗体的抗原分子;②自身抗原与自身抗体的结合不一定会引起自身免疫性疾病,在正常个体中天然的自身抗体可与自身蛋白结合,可有效地清除循环中的自身分子;③机体受外伤或感染引起组织损伤会导致自身抗体的形成,但这些抗体通常半衰期短,且在自身免疫性疾病形成中的作用还不明确。如当心脏在受到各种不同创伤后产生抗心肌抗体。

鉴于上述情况,在评价自身抗体的致病作用时应加以注意,而真正确定自身抗体的致病作用,必须符合严格标准:①在实验体系中,该抗体能明确引起损伤;②通过适当免疫作用能产生类似的自身抗体并导致类似的病理过程;③在受损的组织位点可能的靶抗原上有自身抗体的沉积;④抗体滴度与病情相关;⑤去除自身抗体可改善病情。

(一)自身抗体介导的组织损伤的病理机制

某些自身抗体不具致病性,如天然的自身抗体以及由组织损伤引起的自身抗体。而其余致病性自身抗体的致病机制还未完全阐明,如抗磷脂抗体和抗内皮细胞抗体。关于不同自身抗体介导的组织损伤机制可能类似,现归纳如下:

1. 补体介导的细胞毒性 自身抗体与胞膜抗原结合可激活补体级联反应导致细胞溶解。典型代表有桥本甲状腺炎的某些抗甲

状腺自身抗体。自身免疫性溶血性贫血(AHA)的抗红细胞抗体,抗体与红细胞结合,激活补体系统引起血管外溶血,随后循环中破碎的红细胞被巨噬细胞吞噬所清除。

2. 抗体依赖性的细胞毒性(ADCC) 当结合在靶细胞上的自身抗体攻击自然杀伤细胞(K细胞)IgG Fc受体后,杀伤细胞便释放过氧化氢(H₂O₂)和羟基根等细胞毒性物质。其杀伤特异性是由IgG抗体特异性而非单核细胞决定(图1-1)。

系统性红斑狼疮(SLE)等自身免疫性疾病中,针对不同靶细胞的ADCC作用在体内活性很强。例如,抗淋巴细胞抗体(antilymphocyte antibodies)通过免疫球蛋白抗原结合片段[F(ab')₂]与淋巴细胞结合,并与杀伤细胞Fc段结合继而引起淋巴细胞减少,因此在SLE患者抗淋巴细胞抗体的检测中,常见到淋巴细胞减少。

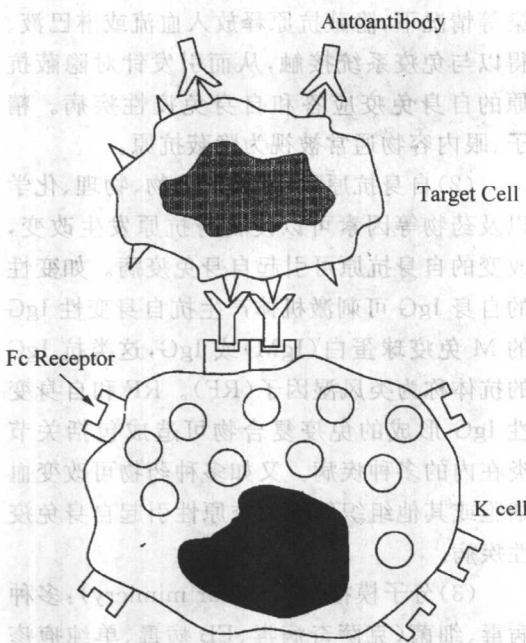


图1-1 抗体依赖性的细胞毒性(模式图)

3. 单核巨噬细胞系统的吞噬作用 单核巨噬细胞系统(mononuclear phagocyte

system, MPS)(以前称之为网状内皮系统包括内皮细胞和吞噬细胞)是由遍布人体内的巨噬细胞(macrophage, $M\Phi$)组成。由骨髓原核细胞衍生分化后形成血液中单核细胞,最后以成熟的巨噬细胞定居在不同组织中。

巨噬细胞是一长寿命的细胞群,通过吞噬作用及胞内消化抵御外界入侵的病原体而构成机体的防御系统。首先外来物质通过类似于糖类成分的原始识别机制黏附到巨噬细胞表面,引起肌动蛋白-肌球蛋白收缩系统伸出伪足包绕外来物质,形成液泡称之为吞噬体(phagosome),然后巨噬细胞的胞质颗粒与吞噬体融合后释放颗粒成分,杀伤或破坏内吞物。

在某些自身免疫条件下,活化的巨噬细胞表面 Fc 受体吸附与自身抗体结合的靶细胞如红细胞,从而导致吞噬作用及靶细胞的破坏。如在 SLE 及自身免疫性溶血性贫血(AHA)中抗红细胞抗体引起红细胞破坏机制已得到广泛的研究。被热反应性 IgG 抗体致敏的红细胞通过脾窦中的巨噬细胞吞噬作用而在循环中被清除。巨噬细胞 Fc 受体与红细胞上固定的抗红细胞抗体结合,造成红细胞膜损伤,部分红细胞被吞噬溶解,球形红细胞增多,由于细胞刚性及渗透性的增加造成球形红细胞寿命较短。随着细胞表层结合的抗体数量的增加,脾脏的捕获效率也增高,红细胞存活时间缩短。当细胞表层结合的 IgG 自身抗体密度足够大时,补体激活同样会发生,从而导致血管外溶血。

吸附有自身抗体和补体的红细胞可通过两种不同的巨噬细胞受体被清除,即 C_3b 受体和 Fc 受体。另外,抗体 IgG 的不同亚型也起重要作用,因为脾脏内巨噬细胞 IgG Fc 受体只有 IgG₁, IgG₃ 两种类型。因此只有表面含有 IgG₁, IgG₃ 的自身抗体亚型的红细胞才被破坏。据推算,只有当红细胞表面吸附 IgG₁ 型抗体或附加 IgG₂ 和 IgG₄ 抗体分子

数至少达 2 000 个/红细胞时才能激活巨噬细胞吞噬作用,同时每个红细胞表面 IgG₃ 型抗红细胞抗体分子只有超过 230 个时才可与巨噬细胞相结合。

(二)与细胞表面受体结合而无细胞溶解

自身抗体与细胞表面受体结合通过对受体的修饰、封闭或刺激而调控细胞生物活性,但不发生细胞的溶解作用是自身抗体另一致病机制。

1. 修饰作用(modulation) 自身抗体与细胞表面受体结合后发生聚集和重新分布,随后受体细胞外层部分脱落,从而引起受体表达减少。在重症肌无力(MG)患者中,抗乙酰胆碱受体抗体(anti-acetylcholine receptor antibodies)损害神经肌肉功能。乙酰胆碱受体(ACR)位于骨髓肌纤维突触后膜顶部折叠部分,与神经末梢释放的乙酰胆碱结合,造成阳离子特异性通道开放,引起突触后膜局部去极化而产生肌肉动作电位。与抗体结合造成受体变性退化增多而使离子通道功能发生紊乱。另外,当补体结合到抗体时还可导致细胞膜溶解。

2. 封闭作用(blockage) 受体与抗体结合会阻断受体与生理性配体的结合,而抑制细胞活性。见于 I 型抗内因子抗体(type I anti-intrinsic factor antibodies)。内因子(IF)是胃壁细胞分泌的一种糖蛋白,可与维生素 B₁₂ 结合,该抗体会竞争阻断二者的结合而引起恶性贫血。甲状腺功能减退症的小部分患者也是由于甲状腺刺激激素(TSH)受体抗体(TRAb)阻断甲状腺体 TSH 受体与 TSH 结合引起 TSH 活性降低。

3. 刺激作用(stimulation) 自身抗体与膜表面受体结合后,通过腺苷酸环化酶系统促进了细胞活性增加。这是 TSH 受体抗体(TRAb)作用的主要机制,主要见于甲状腺功能亢进(Graves 病)中,甲状腺受体抗体(TRAb)直接与受体结合,发生类似于垂体

激素(TSH)的作用。由于不受甲状腺激素的反馈调节,引起甲状腺激素过度分泌且腺体增生。TRAb与Graves'病具有很强的相关性,但也可出现在桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis)患者中,其甲状腺功能常为甲状腺功能减退症,但也可正常,自身抗体的这种精密调节机制还不甚清楚。起初认为该病是由于腺体的T淋巴细胞浸润造成的,但TRAb通常很少会通过阻断TSH对腺体的作用而引起甲状腺功能减退症。

(三)免疫复合物介导的损伤

免疫复合物(immune complex, IC)的形成及运动是宿主防御外源性病原体入侵的基本生理过程。循环中IC可迅速被单核巨噬细胞系统清除,因此其形成有利于机体的免疫应答。然而在自身免疫环境下,这种正常的保护作用失调后就会引起组织损伤。

调节IC生理特征及生物特性(与补体结合能力、单核巨噬细胞系统对其清除效率及在组织沉积特性)的因素包括复合物中抗体的性质(如类型、亚型、数量、亲和力、电荷)、抗原性质(如抗原结合价、大小、电荷、组织营养性)及抗原抗体相互作用性质(克分子比例)。

1. 抗体的性质 是影响IC的根本因素,IgG、IgM型抗体复合物通过经典途径激活补体,IgA型复合物通过旁路途径激活补体,而IgD、IgE型复合物则不能激活补体。进一步研究发现IgG型IC中IgG₁、IgG₂和IgG₃亚型较IgG₄亚型IC能更好地与补体结合,抗体浓度决定IC的形成量,也影响抗原与抗体克分子比。抗体与抗原的亲和力也影响IC的性质,总体上亲和力低的抗体更易形成分子小的IC。最后,抗体或抗原所带净电荷影响IC与特异性组织结合,例如带有正电荷的抗原或抗体的IC较电中性的IC与肾小球结合程度大。

2. 抗原性质 抗原结合价(antigenic valence)是指一个抗原分子上能与抗体结合

的抗原决定簇总数。抗原结合价低的小分子抗原形成小分子IC,而大分子抗原能与多个抗体分子结合,而形成大分子IC,而IC中抗原与抗体的数目构成IC的点阵(lattice),具有高度点阵的IC会更有效地与补体结合,在循环中通过与细胞受体结合而迅速被清除,不易诱发炎症发生;而低度点阵结构的IC在循环中滞留时间较长,相对地容易诱发炎症。

3. 抗原抗体克分子比例 在克分子等价时,抗原与抗体交联概率最大可形成大的点阵结构沉淀物;在抗原中等量过剩时,形成可溶的点阵结构较大的复合物,可激活补体并促进与细胞受体的结合;抗原或抗体极度过剩时,形成小分子复合物,并不易引起炎症。

IC的生物效应依赖于通过经典或旁路途径激活补体能力及通过Fc和C3b受体与细胞结合的能力。IC主要的致病效应是由于炎性介质的产生,在自身免疫性疾病中,IC是在诱导和效应水平上调控免疫应答而起作用。现总结IC的生物活性(表1-1)。

在自身免疫条件下,IC的形成及组织沉积的形成机制有3点:①抗体与特异性组织中结构抗原反应,如Goodpasture综合征(肺出血-肾炎综合征);②局部形成,见于农民肺;③循环复合物的沉积,如某些类型的肾小球肾炎。

(四)胞内抗原易位于细胞膜

研究发现细胞内蛋白抗原的自身抗体能与细胞表面包膜成分结合,其发生机制如下。

1. 胞内和膜抗原的交叉反应 针对胞内抗原的自身抗体与细胞膜结合,表明这些抗体的致病机制是通过与细胞外膜蛋白的交叉反应引起。如SLE特异性的抗核糖体P蛋白抗体(antiribosomal P protein antibodies)与抑郁症和精神病相关。荧光或电子显微镜研究显示核糖体P蛋白抗体可与完整细胞表面结合。另外,通过与胞质膜成分进行蛋白质印迹(免疫印迹)检测发现,该抗体

表 1-1 免疫复合物主要生物活性

生物活性物	生物效应
激活补体	免疫黏附(C3b~C4b 受体) 趋化效应(C5a) 过敏反应(C3a~C5a) 细胞溶解作用(C56789) 巨噬细胞活化(Bb) 免疫复合物溶解作用(旁途径) 抑制复合物沉淀形成(经典途径)
与细胞相互作用	吞噬作用与溶酶体酶释放
[Fc 受体和(或) C3b 受体]	聚集作用及血管胺类物质作用 吞噬作用与细胞毒性 I 型介质的形成及释放
调控免疫应答	抑制效应 激活效应 诱导抗独特型形成 抑制效应器作用

同样与来源于核糖体大小相同的蛋白特异性结合。该抗体是由核糖体蛋白驱动产生,但其致病性却是与细胞表面蛋白交叉反应而引起。

另一例证是狼疮相关性膜蛋白(Lupus-associated membrane protein, LAMP)抗原和肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)糖脂或葡萄糖胺类硫酸盐与抗 DNA 抗体发生交叉反应。

类似现象主要出现于 SLE 和干燥综合征(SS)中的抗细胞内小核糖体核蛋白颗粒 Ro(SS-A)和 La(SS-B)抗体,含有这些抗体母亲所生的小孩部分会发生明显的经胎盘介导狼疮综合征,如新生儿红斑狼疮(NLE)和先天性心脏传导阻滞。最近研究显示含有抗抗体阳性 Ro(SS-A)母亲所生的小孩如没有发生幼儿相关性心脏传导阻滞,但是成年后其心肌组织会发生异常的跨膜动作电位。

2. 细胞受损后胞内抗原的易位 此假说认为细胞内成分的自身抗体致病作用为细

胞受损或激活后,胞内成分释放到胞外并在局部形成免疫复合物。但得出该结论的其不足之处在于体外试验中坏死细胞会释放胞内物质并黏附于肝细胞表面,且采用的是多克隆患者血清,因此结合在细胞膜表面的抗体可能是膜上一些未被鉴定的抗原成分。

有研究证实受损或激活的细胞通常会使胞内抗原成分易位至循环中,在原发性系统性血管炎,尤其是韦格纳肉芽肿(WG)中的抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)。其中最为特异的是胞质型 ANCA(C-ANCA),其抗原成分蛋白酶 3(proteinase 3)是中性粒细胞和单核细胞初级溶酶体酶,存在于中性粒细胞激活后释放的嗜苯胺蓝颗粒中。体外实验表明,被各种细胞因子,尤其是肿瘤坏死因子(TNF)致敏的中性粒细胞,当加入 IgG 型 C-ANCA 后,细胞被激活,造成过氧化物基团合成增加、蛋白激酶 C 和其他第二信使途径产物的改变,并发生脱颗粒,显然是由于细胞因子致敏后引起胞内颗粒成分易位至细胞表面。抗体与最初暴露的靶抗原结合后,细胞由致敏状态进入激发状态,并释放更多的颗粒,在局部形成免疫复合物结合补体后引起炎症级联放大效应。

(五)抗体渗透入活细胞

抗体渗透入活细胞证据有 SLE 患者皮肤活检发现上皮细胞内 IgG 阳性,含高滴度抗核糖核蛋白(RNP)抗体患者 T 细胞内 IgG 阳性,但胞内摄取自身抗体意义目前尚有争议。

(六)抗体与胞外分子结合

自身抗体与胞外分子结合,且不与任何细胞抗原(包括膜表面受体及胞内分子)结合,尤其引起复杂的胞外级联效应,可能是某些自身抗体的作用机制。抗磷脂抗体(anti-phospholipid antibody, APLA)被认为是以这种机制发生作用的,在 SLE 及其他自身免疫条件下,此抗体与动静脉血栓形成及多发