

主编

刘玉峰

王刚

天然自身抗体

NATURAL
AUTOANTIBODIES

NATURAL
AUTOANTIBODIES

NATURAL
AUTOANTIBODIES

NATURAL
AUTOANTIBODIES



人民卫生出版社

天然自身抗体

Natural Autoantibodies

主 编 刘玉峰 王 刚

副主编 李承新 李 巍 高天文

编 者 (按姓氏笔画顺序)

万业宏 马翠玲 王 刚 王秋枫 王胜春
卢 宁 卢 涛 付 萌 刘玉峰 李 平
李承新 李春英 李 强 李 巍 孙林潮
张开明 张衍国 张 亮 张海龙 武彩霞
赵小东 姚文柱 高天文 党育平 夏汝山
樊平申

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

天然自身抗体/刘玉峰,王刚主编. —北京:
人民卫生出版社, 2002
ISBN 7-117-04961-8

I. 天… II. ①刘… ②王… III. 自身抗体
IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 029462 号

天然自身抗体

主 编: 刘玉峰 王 刚
出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)
地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
网 址: <http://www.pmph.com>
E - mail: pmph@pmph.com
印 刷: 北京通县永乐印刷厂
经 销: 新华书店
开 本: 850×1168 1/32 印张: 9
字 数: 220 千字
版 次: 2002 年 7 月第 1 版 2002 年 7 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 7-117-04961-8/R·4962
定 价: 16.00 元

著作权所有,请勿擅自用本书制作各类出版物,违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

内 容 提 要

本书是第一本介绍天然自身抗体的专著。从天然自身抗体的发现、属性和种类,到其产生机制、生物学作用以及与天然免疫和自身免疫病的关系等多方面进行系统的论述,力求全面反映这一领域国内外的研究历史、发展概况和现状。对相关的最新实验方法和研究技术也进行了详细的介绍,并展望了天然自身抗体在基础免疫学和临床医学等方面的重要研究价值和良好应用前景。

本书读者对象是免疫学和相关学科的研究人员,也可供高等医药院校师生和研究生参考。

序

天然免疫是近年来基础和临床免疫学研究的热点,而天然自身抗体则是天然免疫的一个重要组成部分。第四军医大学西京医院全军皮肤性病中心刘玉峰教授等人多年从事天然自身抗体的研究,最近又综合国内外文献,结合他们自己的研究工作,撰写了《天然自身抗体》一书,概括性地介绍了天然自身抗体的研究历程及在细胞和分子水平上研究的最新进展,并对今后的研究前景进行了展望。相信这本书能够起到加深对天然自身抗体的认识、促进学术交流的作用,也希望对免疫学和临床医学工作者共同探讨天然免疫现象、深入研究其发生机制、防治自身抗体引起的相关疾病有所裨益。

第四军医大学免疫学教研室 金伯泉

2001年11月

前 言

天然免疫是当今备受关注的课题之一,而天然自身抗体则是天然免疫的重要组成部分,泛指机体在未经主动免疫的情况下天然存在的免疫球蛋白。随着免疫学和相关学科的理论进展与技术进步,人们对天然自身抗体的认识在不断深入,观念在不断更新。从最初把自身抗体一概定义为“有害的自身毒素”,到逐渐发现天然自身抗体具有积极的生理意义,近年在天然自身抗体的存在、产生机制、生理意义、病理作用以及与临床疾病的关系等多个方面都有了较为客观和深入的认识。国外有关天然自身抗体的研究报告越来越多,国内也有针对不同天然自身抗体的研究,学术界对这一领域的重视程度在迅速提高。

天然自身抗体既是基础免疫学的一个重要研究领域,同时也和许多临床学科有着密切的联系。我们西京医院全军皮肤病性病中心自1980年代中期开始了对天然自身抗体之一——抗角蛋白自身抗体的研究。这一课题先后得到4项“国家自然科学基金”以及国家“1035计划”、“863计划”项目和“全军十五重点课题”、陕西省重点科研项目、第四军医大学“创新工程”等科研经费的资助。利用细胞生物学和分子生物学等技术,获得的研究数据已在国内外发表论文数十篇,研究成果先后于1995年和1996年获得陕西省科技进步一等奖和国家科技进步三等奖,在国内外产生了一定的影响。

为了系统介绍国内外在天然自身抗体研究方面的现状和进展,提高人们对天然自身抗体的认识,我们决定编写《天然自身抗体》一书。本书主编、副主编和参与编写的成员都是第四军医

大学从事皮肤科学或免疫学工作的教授、副教授、博士或硕士,也都是天然自身抗体研究的直接参与者。书的内容既概括了国内外的最新理论和进展,也有作者自己的研究资料和数据,以求客观全面地反映当前在天然自身抗体方面的最新研究成果。第四军医大学免疫学教研室朱勇教授审阅了书稿并提出了宝贵的意见,特致谢忱。

目前国内外尚没有介绍天然自身抗体的专著可做借鉴,编写本书所采用的资料来自大量散在的论著文献,所以资料的整理、归纳和综合的难度很大,而且还容易遗漏重要的研究成果和学术观点。为此,我们进行了比较充分的文献调研,除了中文和英文资料之外还由专人系统查阅了日文和俄文期刊。尽管如此,本书内容仍然难免挂一漏万,加之我们对天然自身抗体认识深度和掌握水平有限,书中定会有错误和不妥之处,敬请读者不吝批评指正。

第四军医大学西京医院全军皮肤性病中心 刘玉峰 王 刚

2001年10月

Preface

Natural autoantibodies (NAAs) refer to immunoglobulins that are present in the serum of healthy individuals in the absence of deliberate immunization with the target antigen. They have been proved to be important composings of the congenital immune system. Along with the development of immunology and related subjects in theory and technology, scientists understand the NAAs more deeply and comprehensively. From the traditional viewpoint that all the autoantibodies were "horror autotoxicus" to the recent recognition that autoreactivity is an essential element of the normal immune system, many conceptions have been changed. NAAs have been clarified gradually in many aspects such as their natural presence, production mechanisms, physiological functions, pathogenic significance and the relationship with clinical diseases. The academia is now paying unprecedented attention to the NAAs study field. More and more papers have been published overseas, and the investigations on different autoantibodies are being carried through in China.

As an important subject in basic immunology, NAAs are also closely related with clinical science. We, almost all the members from the dermatologic department of Xijing hospital, started a series investigations on anti-keratin autoantibody (AK auto Ab), which is one kind of NAAs, in middle 1980s.

These works were supported by the Natural Science Foundation of China (1988~2000, as four successive projects), "863" project and "1035" project from National Science and Technology Ministry (1996~2000) and the "tenth" five project of PLA medical science(2001~2003) as a main task. By modern cellular and molecular experiments, many impersonal facts have been found. We published more than 40 influential scientific articles in domestic and abroad journals. The achievement was awarded 1st degree prize by Shan Xi Province in 1995 and 3rd degree national prize in 1996.

In order to introduce the actuality and recent progress of the studies on NAAs and deepen the understanding to the autoimmunity, we decided to compile this book named "Natural autoantibodies". The editor-in-chief, associate editors-in-chief and all the writers are professors or associate professors and dermatologists or immunologists who have gained M. D. , Ph. D. or Master degree and participated in the NAAs studies in Fourth Military Medical University. The contents of the book include the investigation results of ourselves as well as the published evidence about NAAs by other authors. The purpose to do so is to reflect the panorama of NAAs as roundly as possible.

During the compiling of the book, there is not any published monograph concerning with NAAs could be used for reference. All the data and materials are from numerous scattered original articles. It would be certainly difficult to collect. We searched and reviewed the literatures not only in English but also in Japanese and in Russian. Even though, it is hard to avoid missing out important materials. In addition, because of

the limited knowledge on immunology, We are afraid that there must be some inaccuracy in this book. Readers' comments and criticisms would be helpful for us to perfect the book, we greet it with sincerity.

Yufeng Liu M. D, Gang Wang M. D, Ph. D

Oct. 2001

目 录

第一章 概述	李承新 万业宏	(1)
第一节 免疫、自身免疫与天然自身免疫		(1)
第二节 天然自身抗体的一般特性		(6)
第三节 天然自身抗体的功能及意义		(13)
第二章 人体内的天然自身抗体		
张衍国 李强 付萌 卢宁		(20)
第一节 人体内存在的天然自身抗体的种类		(20)
第二节 天然自身抗体与病理性自身抗体的关系		(30)
第三章 天然自身抗体的产生机制		
张亮 付萌 夏汝山		(42)
第一节 天然自身抗体产生的细胞学依据		(42)
第二节 天然自身抗体可变区基因的研究		(49)
第四章 天然自身抗体的生物学作用		
赵小东 党育平 卢涛 张海龙 姚文柱		(59)
第一节 维持内环境的稳定		(60)
第二节 抗感染及抗炎作用		(61)
第三节 免疫应答的调节		(65)
第四节 肿瘤监视作用		(80)
第五节 调节过敏反应		(81)
第六节 细胞群自身稳定作用		(86)

第七节	其它作用	(89)
第五章	天然自身抗体和天然免疫	李春英 孙林潮(101)
第一节	天然免疫	(101)
第二节	天然自身抗体与天然免疫	(107)
第三节	免疫网络学说及其在医学中的应用	(108)
第四节	天然自身抗体与独特型网络	(120)
第六章	天然自身抗体与疾病	
.....	李 巍 马翠玲 武彩霞 王秋枫	(133)
第一节	天然自身抗体与自身免疫性疾病	(133)
第二节	天然自身抗体与感染性疾病	(152)
第三节	天然自身抗体与肿瘤	(157)
第四节	其它疾病	(163)
第七章	抗角蛋白自身抗体	
.....	王 刚 樊平申 张开明 刘玉峰	(171)
第一节	角蛋白概述	(171)
第二节	抗角蛋白自身抗体的特性	(183)
第三节	抗角蛋白自身抗体的生物学作用	(186)
第四节	抗角蛋白自身抗体与疾病	(189)
第五节	问题与展望	(194)
第八章	研究天然自身抗体的主要实验技术	
.....	李 巍 付 萌 李 平 王 刚	(201)
第一节	定量免疫印迹技术	(201)
第二节	杂交瘤技术	(205)
第三节	基因工程抗体与抗体库技术	(213)
第四节	转基因动物技术	(217)

第五节	抗体的纯化技术·····	(221)
第六节	免疫标记及免疫组织化学技术·····	(226)
第九章	天然自身抗体研究展望·····	刘玉峰 李 巍(242)
附录 1	中文名词术语索引·····	卢 宁(252)
附录 2	英文名词术语索引·····	卢 宁(262)

第一章

概述

免疫学作为一门自然科学,仅有一百年左右的历史。免疫学最初是作为细菌学的一部分,随后作为微生物学的一个分支,从研究抗微生物感染而发展起来的。随着研究的深入和扩展,人们发现免疫现象不仅见于感染,而且有些与感染并无直接关系。20世纪40年代中期,由于细胞生物学、生物化学和遗传学的发展及渗透,免疫学飞跃发展成为一门独立的学科。在最近的30年,我们对免疫系统及其功能的认识有了显著的转变,尤其是近10年,发现了许多新的免疫现象,出现了一些新的免疫学概念,如天然自身抗体、自身反应性T淋巴细胞等。本章概要地介绍现代免疫学中有关免疫、天然免疫、自身免疫、天然自身免疫以及自身抗体、天然自身抗体等基本概念,并简要地介绍有关天然自身抗体的一般特性、作用及意义。

第一节 免疫、自身免疫与天然自身免疫

一、免疫与自身免疫

免疫(immunity)一词来源于拉丁文 immunis,原意为罗马元老院议员们,在他们任职期间可免除服役、课税等各种公民的义务和法律起诉。历史上,免疫是指保护机体不得疾病。人们早就注意到传染病患者病愈后,对该病就具有不同程度的抵抗

力(免疫力)。因此,在相当长的时间内,“免疫”在微生物学和医学中是指“免除瘟疫”之意。在很长一段时间内,免疫仅仅是指机体抗感染的抵抗力,并且对机体都是有利的。在 20 世纪初,免疫学家发现了一些与抗感染无关的免疫现象,免疫应答不一定必由病原因子引起,免疫功能也不仅限于抗感染,而且,免疫应答的后果并不都对机体有利。现在我们知道许多针对传染性疾病的防御机制也参与了机体对非感染性外源物质的应答。

综合各种免疫现象而言,目前认为免疫是指机体接触“抗原性异物”或“异己成分”的一种特异性生理反应,其作用是识别和排除抗原性异物,以此维持机体的生理平衡。这些维持机体稳定性的反应,通常对机体是有利的;但在某些条件下也可能是有害的。因此,免疫的现代概念可以概括地指机体识别和排除抗原性异物的功能,即机体区分自身与异己的功能。

能够识别自身抗原和非自身抗原是免疫系统的一个特征。成熟的有功能的淋巴细胞能够识别外来抗原并与之反应,这是特异性免疫系统所特有的。免疫学家在认识到免疫系统对外来抗原具有特异性识别的同时,也了解到个体免疫系统能够与自身抗原反应,并导致病理性损伤的可能性。早在 20 世纪初期 Ehrlich 就创立了著名的“自身中毒禁忌”理论(horror autoxicus),以表达抗自身的免疫力。50 年后 Burnet 又提出“克隆选择学说”(clone select theory),他增加了一个推论,即自身反应的淋巴细胞克隆在发育过程中被消除,以防止自身免疫反应的发生。因此,“克隆选择学说”认为机体不能形成对自身抗原成分的免疫应答。但后来发现机体的免疫识别可针对自身成分,但免疫应答的后果可能对机体不利,因而又出现了超敏反应、自身免疫、自身免疫病、免疫病理等概念。由此,我们可以看出,既往所谓的自身免疫(autoimmunity)概念是指机体抗原特异性淋巴细胞发生异常,对正常组织发生的免疫应答状态;或抗原特异性淋巴细胞正常,而自身组织成分发生改变而引起的免疫应答状态。

自身免疫是由于维持正常自身耐受的正常反应机制受到损害或发生障碍引起的,每个个体均存在发生自身免疫的可能性,因为所有个体编码淋巴细胞受体的遗传基因均可识别自身抗原。在正常情况下,发育中淋巴细胞的选择过程使得所有成熟淋巴细胞均是自身耐受的,并使成熟的自身反应性淋巴细胞灭活。自身反应克隆的异常选择,正常情况下对自身抗原无反应性的淋巴细胞的异常刺激,或与免疫系统隔离的自身抗原的释放等均可引起自身耐受的丧失。

自身免疫的机制一直是免疫学家重点研究的领域之一。最近 20 年关于自身免疫的研究取得了一些重要进展,得出了一些重要概念,如自身免疫病(autoimmune disease)的发生与各种相互作用的因子有关,自身免疫病可以是全身性的或器官特异的等等。除此之外,还发现了许多与现代免疫学的经典理论相矛盾的现象,如正常情况下机体免疫系统存在自身反应性,即自身免疫不一定就引起自身免疫病。大量事实表明,几乎所有脊椎动物体内,在未经任何抗原免疫的情况下,都广泛存在针对种类繁多的自身成分的抗体,即天然自身抗体(natural autoantibody, NAA)。同样,正常机体内也存在大量的自身反应性 T 淋巴细胞,而且,自身免疫在一定程度上有利于自身稳定的维持。70 年代 Jerne 所提出的著名的“免疫网络学说”中的抗独特型抗体,就是针对自身免疫球蛋白可变区的抗体,也属于天然自身抗体。因此,自身免疫的正确概念应理解为抗体接触、识别自身抗原所引起的一种免疫应答状态,它可以存在于正常情况下,并不完全是异常的免疫反应。它有可能不但不损伤机体的组织和器官,还可能具有协助机体清除衰老退变的细胞、维持机体内环境稳定的作用。

二、天然免疫与天然自身免疫

人体抗微生物的抵抗力,有的是天生具有的,即在种系发育

进化过程中形成的,经遗传而获得,称为先天性免疫或天然免疫。健康的机体能够通过许多不同的机制保护自己防御微生物和有害物质的侵袭,这些机制包括物理屏障、血液和组织中的吞噬细胞、自然杀伤(NK)细胞以及各种细胞因子等,所有这些都参与到有潜在微生物或有害物质的环境中保护机体。个体在生活过程中,因受病原微生物感染或接种疫苗而获得的免疫称为获得性免疫,由于这种免疫一般仅针对所感染的病原微生物或该疫苗所能预防的疾病,故又称为特异性免疫。天然免疫与特异性免疫的特点见表 1-1。

表 1-1 天然免疫和特异性免疫的特点

	天然免疫	特异性免疫
理化屏障	皮肤、粘膜	皮肤粘膜免疫系统,粘膜分泌的抗体
循环因子	补体、NAA 等	抗体
细胞	吞噬细胞(巨噬细胞、自然杀伤细胞、中性粒细胞)	淋巴细胞
其它细胞分泌的可溶性介质	巨噬细胞衍生的细胞因子,如 α 和 β 干扰素,肿瘤坏死因子(TNF)	淋巴细胞衍生的细胞因子,如 γ 干扰素

由表 1-1 可以看出,特异性免疫反应是机体防御系统的一个重要组成部分。特异性免疫由淋巴细胞及其分泌产物所组成,如抗体。淋巴细胞和抗体具有高度的特异性,它们能够区分己和自我,并能因外源性抗原的刺激而产生和增强。尽管天然免疫系统也是由体液和细胞免疫两部分组成,但是吞噬细胞和补体却不能区分不同抗原,传统概念上的天然免疫缺乏区分