

ANGTI FENZI YU ZHONGLIU

抗体分子与 肿瘤

■ 主编 陈志南 刘民培

 人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PUBLISHER

抗体分子与肿瘤

KANGTI FENZI YU ZHONGLIU

主 编 陈志南 刘民培

编著者 (按姓氏笔画排序)

王贤辉	王春梅	冯 强	边惠洁
米 力	刘民培	刘利兵	刘宏颀
邢金良	李亚雄	李 郁	李 玲
陈志南	陈 伟	陈 琦	姜志明
赵建业	娄 超	黄子才	黄宝成
商 澎			



人民军医出版社

People's Military Medical Publisher

北 京

图书在版编目(CIP)数据

抗体分子与肿瘤/陈志南,刘民培主编. —北京:人民军医出版社,2002.6
ISBN 7-80157-414-1

I. 抗… II. ①陈… ②刘… III. 肿瘤抗体-研究 IV. R730.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 077569 号

人民军医出版社出版
(北京市复兴路 22 号甲 3 号)
(邮政编码:100842 电话:68222916)
人民军医出版社激光照排中心排版
潮河印刷厂印刷
春园装订厂装订
新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm 1/16·印张:38.625·彩页 1 面·字数:889 千字

2002 年 6 月第 1 版 (北京)第 1 次印刷

印数:0001~4000 定价:85.00 元

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

内 容 提 要

抗体是机体免疫应答的关键分子,在生理和病理性的免疫应答中通过免疫网络和多种调节机制发挥重要的免疫效应。肿瘤已成为严重危害人类健康和生命的疾病,而抗体与肿瘤免疫密切相关,在其诊断和治疗中发挥着不可忽视的作用。本书围绕抗体与肿瘤的研究,并结合作者有关的实际工作经验编写而成。

本书重点介绍:①抗体分子的基础理论,各类抗体尤其是一些新型基因工程抗体的研制;②抗体分子在肿瘤研究中的相关实验及临床应用;③工程抗体的产业化策略。全书从理论到应用,从实验到临床,从研究到开发,对抗体分子与肿瘤研究的相关理论和方法进行多层次的论述,反映了当代抗体与肿瘤研究的基本现状和概貌,其内容丰富、系统而实用。

本书可供免疫学、肿瘤学、细胞生物学和分子生物学等专业和相关专业的大学生、研究生、科研人员,以及临床和医药工作者参考。

责任编辑 张建平

前 言

自 19 世纪末发现抗毒素即第一代抗体以来,随着现代免疫学、细胞生物学和分子生物学的不断发展,第二代抗体即单克隆抗体,以及第三代抗体即基因工程抗体分别于 1975 年和 1984 年相继问世。一个多世纪来,抗体作为体内最奇妙的蛋白质分子一直是生命科学,尤其是生物医学领域的研究热点,为人类多种疾病的预防、诊断和治疗做出了巨大贡献。

在人类疾病中,恶性肿瘤是威胁人们健康的常见病和多发病,也是人类生命的主要“杀手”之一。在肿瘤免疫中,抗体分子既是重要的效应分子,也是抗原识别分子。

近 20 多年来,随着单克隆抗体和基因工程抗体的两次重要发展,至今全球已报道的单克隆抗体达 10 万余种,基因工程抗体近千种,人源抗体(human antibodies) 200 多种。目前,国际上已有 500 余种诊断和治疗用的单抗投放市场,100 多种已进入临床研究。虽然我国也有抗体已获准进入临床研究或上市,但品种还不全,规模还不小,未能产生应有的经济效益和社会效益,每年需进口至少 800 克单克隆抗体用于各种放免、酶标及病理诊断等,每克的价格高达 50 万~150 万元人民币。其中与癌症的检测和治疗有关的抗体占大多数。

为了总结和反映国内外在抗体分子与肿瘤研究方面的新理论、新技术和新方法,促进和提高我国在该领域中有关高新技术的研究水平,我们在参阅国内外文献的基础上,并结合从事抗肿瘤抗体研究近 20 年的有关经验和体会,编著成《抗体分子与肿瘤》一书,奉献给广大的读者。

本书共分 3 篇 15 章,分别就抗体分子的基础理论及其三代不同抗体的制备和标记等技术,抗体分子与肿瘤的有关研究和应用,工程抗体产业化的有关问题等作了全面而系统的介绍,并力求新颖实用。全书贯穿“基础研究—应用研究—产业化”的基本思路,尽力把当前国内外有关研究的主要现状和进展显示出来。

本书在编写中得到沈倍奋院士的鼓励和指点；人民军医出版社及有关领导给予热情的关注和支持；在编写中，工作在繁重的科研、教学和临床第一线的同事们，牺牲了一个又一个的寒暑假日及空暇时间，废寝忘食，努力撰稿；年轻的同道为书稿的打印等付出了辛劳，充分展示了群体的智慧和才华，在此一并表示衷心的感谢。

在全书的编写过程中，我们深感自己的业务水平和知识有限，虽经尽力工作，但疏漏、不妥和错误之处在所难免，恳望同行专家和各位读者批评指正和不吝赐教。

陈志南 刘民培

2002年5月

目 录

第一篇 抗体分子概论

第一章 抗体分子概述	(3)
第一节 抗体研究简史	(3)
一、抗体的发展	(4)
二、抗体与肿瘤的研究	(9)
三、结语	(12)
第二节 抗体分子的种类	(13)
一、按来源及产生的方式分类	(13)
二、按性能分类	(14)
三、按表达的形式分类	(15)
四、按制备原理和技术分类	(15)
五、按结构和功能分类	(26)
六、结语	(28)
第三节 抗体分子的产生	(30)
一、抗体分子产生的有关细胞	(30)
二、产生抗体分子的过程	(33)
三、与抗体分子产生的有关因素	(36)
四、结语	(39)
第四节 抗体分子的结构	(40)
一、抗体分子的基本结构	(40)
二、功能区结构	(42)
三、立体结构	(43)
四、基因结构	(44)
五、抗体分子超家族	(49)
六、结语	(51)

第五节 抗体分子的生物合成	(52)
一、免疫球蛋白生物合成的过程	(52)
二、免疫球蛋白的组装	(53)
三、免疫球蛋白的糖基化	(54)
四、免疫球蛋白的分泌	(54)
五、免疫球蛋白突变体	(55)
六、分泌型与膜型免疫球蛋白的合成组装再认识	(55)
七、结语	(56)
第六节 抗体分子的表达	(58)
一、在 B 细胞分化中的表达	(58)
二、等位基因排斥	(59)
三、瘤基因易位	(59)
四、抗体分子的多样性	(59)
五、结语	(61)
第七节 抗体分子的代谢	(62)
第八节 抗体分子的调控	(64)
一、抗体分子产生的调控	(64)
二、抗体分子生物合成的调控	(69)
三、抗体基因转录的调控	(69)
四、独特型网络的调控	(70)
五、神经内分泌系统对抗体分子的调控	(72)
六、结语	(73)
第九节 抗体分子遗传学	(73)
一、免疫球蛋白的变体	(74)
二、等位排斥	(77)
三、免疫球蛋白的基因重排	(78)
四、结语	(82)
第十节 抗体分子的生物学效应	(83)
一、与抗原特异性结合	(84)
二、活化补体作用	(84)
三、与 Fc 受体结合及亲细胞性	(85)
四、免疫调节作用	(86)
五、抗体的免疫原性	(88)
六、通过胎盘作用	(88)
七、免疫损伤效应	(89)
八、抗体分子的抗肿瘤作用	(90)
九、结语	(91)
第十一节 抗体分子受体	(92)

一、多聚免疫球蛋白受体·····	(92)
二、IgFcR ·····	(92)
三、Ig Fc R 介导的信号传导 ·····	(96)
四、结语·····	(97)
<hr/>	
第二章 多克隆抗体和单克隆抗体分子的制备 ·····	(98)
第一节 多克隆抗体的制备 ·····	(98)
一、肿瘤抗原的制备·····	(98)
二、免疫动物的选择 ·····	(103)
三、免疫的途径 ·····	(104)
四、佐剂 ·····	(104)
五、免疫方法 ·····	(106)
六、多克隆抗体的采集 ·····	(107)
七、多克隆抗体的质量测定 ·····	(108)
八、结语 ·····	(110)
第二节 小鼠 B 细胞杂交瘤单克隆抗体的制备 ·····	(111)
一、基本原理 ·····	(111)
二、有关的仪器及试剂 ·····	(112)
三、动物的选择 ·····	(114)
四、抗原的准备 ·····	(114)
五、免疫方案 ·····	(115)
六、小鼠骨髓瘤亲本细胞的准备 ·····	(117)
七、细胞的杂交融合步骤 ·····	(119)
八、杂交瘤细胞的选择性培养 ·····	(120)
九、杂交瘤细胞的克隆化培养 ·····	(121)
十、杂交瘤细胞的冻存与复苏 ·····	(122)
十一、杂交瘤细胞及单克隆抗体的鉴定 ·····	(124)
十二、杂交瘤细胞污染的处理 ·····	(130)
第三节 大鼠 B 细胞杂交瘤单克隆抗体的制备 ·····	(133)
一、制备大鼠杂交瘤细胞与小鼠杂交瘤细胞的比较 ·····	(133)
二、大鼠抗体分子的特点 ·····	(133)
三、大鼠杂交瘤的制备 ·····	(134)
四、结语 ·····	(137)
第四节 人单克隆抗体的制备 ·····	(138)
一、人单抗与鼠单抗制备的异同 ·····	(138)
二、人-人杂交瘤 ·····	(139)
三、人-鼠杂交瘤 ·····	(140)

四、人 B 细胞的 EBV 转化及融合技术	(141)
五、人单克隆抗体存在的主要障碍	(145)
六、制备人单克隆抗体的新对策	(146)
七、结语	(153)
第五节 抗独特型单克隆抗体的制备	(155)
一、抗体的独特型	(155)
二、抗独特型抗体	(155)
三、抗独特型单克隆抗体的制备与检测	(156)
四、结语	(157)

第三章 基因工程抗体的研制..... (159)

第一节 鼠单克隆抗体的人源化..... (160)

一、人-鼠嵌合抗体	(160)
二、改型抗体	(163)
三、结语	(167)

第二节 单价小分子抗体..... (170)

一、Fab 抗体	(170)
二、单链抗体	(172)
三、单域抗体	(176)
四、高变区多肽	(176)
五、结语	(177)

第三节 多价微型抗体..... (179)

一、多价单特异性微型抗体	(179)
二、多价微抗的表达及稳定性	(183)
三、多价微抗的一般特征	(184)
四、多价微抗的亲合力及柔韧性	(185)
五、多价多特异性微型抗体	(186)
六、结语	(186)

第四节 双特异性抗体..... (188)

一、双特异性抗体的发展	(188)
二、双特异性抗体的制备与构建	(189)
三、双特异性抗体的表达	(192)
四、双特异性抗体的作用机制及应用	(192)
五、结语	(198)

第五节 细胞内抗体..... (201)

一、细胞内抗体的构建策略	(201)
二、细胞内抗体的医学应用	(201)

三、结语	(203)
第六节 抗原化抗体	(204)
一、抗原化抗体的分子生物学基础	(205)
二、抗原化抗体的性质	(205)
三、抗原化抗体的构建	(206)
四、抗原化抗体的应用	(206)
五、结语	(207)
第七节 抗体融合蛋白	(209)
一、免疫粘附素	(210)
二、免疫毒素	(212)
三、催化抗体	(214)
第八节 免疫脂质体	(221)
一、免疫脂质体的种类	(221)
二、免疫脂质体用于肿瘤导向治疗的优越性	(222)
三、免疫脂质体在应用中的问题	(223)
四、结语	(224)
第九节 噬菌体抗体	(225)
一、基本原理	(225)
二、噬菌体抗体库的分类	(226)
三、噬菌体抗体的克隆和表达	(228)
四、噬菌体抗体的应用	(235)
五、结语	(238)

第四章 抗体分子的标记	(241)
第一节 荧光素标记抗体	(241)
一、基本原理	(241)
二、荧光抗体的制备	(241)
三、荧光标记抗体的应用	(249)
四、结语	(252)
第二节 酶标记抗体	(253)
一、基本原理	(253)
二、酶标抗体的制备	(254)
三、酶标抗体的纯化	(255)
四、结语	(256)
第三节 放射性核素标记抗体	(256)
一、常用的放射性核素	(256)
二、放射性核素与抗体分子的标记	(256)

三、结语	(264)
第四节 免疫毒素	(265)
一、毒素及其衍生物	(265)
二、毒素与抗体的标记	(267)
三、结语	(268)
第五节 化疗药物标记抗体	(269)
一、导向化疗药物	(269)
二、化疗药物与抗体的标记	(269)
三、结语	(272)
第六节 化学发光物标记抗体	(273)
一、化学发光物	(273)
二、化学发光物与抗体的标记	(275)
三、结语	(280)
第七节 脂质体标记抗体	(281)
一、脂质体概述	(281)
二、免疫脂质体的制备	(283)
三、结语	(286)
第八节 胶体金银标记抗体	(287)
一、原理和优点	(287)
二、胶体金的制备	(288)
三、免疫金银法	(292)
四、结语	(294)
第九节 铁蛋白标记抗体	(294)
一、铁蛋白的特性	(294)
二、探针的制备	(295)
三、结语	(296)

第二篇 抗体分子与肿瘤免疫

第一章 肿瘤的发生和发展	(299)
第一节 肿瘤相关抗原的识别	(300)
一、肿瘤抗原的分类	(301)
二、抗体分子与肿瘤相关抗原的识别机制	(303)
三、结语	(303)
第二节 肿瘤抗原的纯化及生物化学的基本特性	(304)
一、基本原理	(304)
二、肿瘤相关抗原纯化的有关技术	(305)
三、肿瘤抗原的生化性质	(311)

四、结语	(312)
第三节 肿瘤的生物行为	(313)
一、肿瘤相关抗原的检测分析	(313)
二、对肿瘤抗原调变的监测	(314)
三、对肿瘤转移与扩散生物学行为的认识	(314)
四、结语	(315)
第四节 肿瘤治疗及预后	(316)
一、抗体检测对肿瘤治疗及预后的意义	(316)
二、抗肿瘤单抗的临床应用	(317)
三、结语	(318)
<hr/>	
第二章 抗体分子的肿瘤免疫学诊断	(320)
第一节 肿瘤的免疫组织化学检测	(320)
一、上皮源性肿瘤标志物	(321)
二、间叶源性肿瘤标志物	(328)
三、神经源性肿瘤标志物	(333)
四、淋巴造血系统肿瘤标志物	(336)
五、肿瘤免疫组织化学染色的有关问题	(337)
六、结语	(339)
第二节 肿瘤可溶性蛋白抗原的测定	(340)
一、检测方法	(340)
二、肿瘤相关抗原的检测	(344)
三、结语	(344)
第三节 免疫电镜的应用	(345)
一、抗原定位的方法	(345)
二、铁蛋白标记抗体的免疫电镜	(347)
三、酶标记抗体的免疫电镜	(348)
四、胶体金标记抗体的免疫电镜	(348)
五、结语	(349)
第四节 在流式细胞仪中的应用	(350)
一、基本原理	(350)
二、检测技术	(351)
三、在肿瘤研究中的应用	(351)
四、结语	(353)
第五节 在激光扫描共聚焦显微技术中的应用	(354)
一、基本原理	(354)
二、在抗体检测中的应用	(360)

三、结语	(361)
第六节 肿瘤的放射免疫显像及预定位	(362)
一、肿瘤的放射免疫显像	(362)
二、预定位技术	(364)
三、结语	(366)
第七节 抗体芯片	(367)
一、概述	(367)
二、抗体芯片技术	(367)
三、抗体芯片在肿瘤研究中的应用	(368)
四、结语	(368)
第八节 有关肿瘤的免疫学诊断	(370)
一、肝癌	(370)
二、胃癌	(373)
三、肺癌	(378)
四、大肠癌	(383)
五、白血病	(393)
六、妇科肿瘤	(399)
七、乳腺癌	(403)
八、胰腺癌	(405)
九、其他肿瘤	(408)
<hr/>	
第三章 抗体分子的肿瘤免疫靶向治疗	(425)
第一节 在肿瘤免疫治疗中的地位	(425)
一、肿瘤的免疫治疗	(425)
二、抗体在肿瘤免疫治疗中的作用	(426)
三、结语	(427)
第二节 免疫靶向治疗的作用机制	(428)
一、直接作用	(429)
二、间接作用	(429)
三、结语	(429)
第三节 运载的效应物质种类	(430)
一、放射性核素	(431)
二、毒素	(431)
三、化疗药物	(432)
四、激素	(433)
五、酶	(433)
六、生物反应调节剂	(434)

七、重组融合蛋白	(434)
八、脂质体	(435)
九、结语	(435)
第四节 免疫靶向治疗的途径	(436)
一、体内法	(436)
二、体外法	(436)
三、局部给予法	(436)
四、放射免疫导向手术	(437)
五、结语	(438)
第五节 抗体分子在肿瘤治疗中的作用	(439)
一、主动免疫治疗	(439)
二、被动免疫治疗	(440)
三、结语	(441)
第六节 抗体分子在肿瘤靶向治疗中的应用	(442)
一、抗肿瘤相关抗原的抗体分子治疗	(442)
二、抗细胞因子受体的抗体分子治疗	(442)
三、抗人白细胞分化抗原的抗体分子治疗	(442)
四、抗肿瘤多耐药基因抗体分子的治疗	(443)
五、抗瘤基因产物等的抗体分子治疗	(444)
六、结语	(444)
第七节 抗独特型抗体在肿瘤免疫治疗中的应用	(445)
一、独特型抗体与肿瘤疫苗	(445)
二、抗独特型抗体在抗肿瘤效应中的实验研究	(446)
三、抗独特型抗体在临床中的抗肿瘤效应研究	(448)
四、结语	(449)
第八节 抗体分子在肿瘤病人骨髓移植免疫中的应用	(452)
一、移植物抗宿主病及其发病机制	(452)
二、移植物抗宿主病的预防和治疗	(453)
三、结语	(455)
第九节 免疫脂质体在靶向治疗中的应用	(457)
一、脂质体的结构和作用特点	(457)
二、免疫脂质体及其在靶向治疗恶性肿瘤中的应用	(457)
三、结语	(459)
第十节 抗体分子生物半寿期的延长	(460)
一、延长抗体片段半寿期的意义	(460)
二、延长抗体分子半寿期的方法	(461)
三、展望	(463)
四、结语	(463)

第四章 抗体分子与肿瘤相关基因	(465)
第一节 抗体分子与瘤基因	(466)
一、瘤基因的分类	(466)
二、瘤基因的活化与癌	(468)
三、瘤基因产物的免疫学作用	(470)
四、抗瘤基因抗体的应用	(470)
五、结语	(470)
第二节 抗体分子与抑瘤基因	(471)
一、抑瘤基因的分类	(472)
二、抑瘤基因的生物学活性	(472)
三、抑瘤基因灭活的机制	(475)
四、抑瘤基因在细胞癌变中的作用	(475)
五、抑瘤基因产物的免疫学作用	(476)
六、结语	(476)
第三节 抗体分子与肿瘤转移	(477)
一、肿瘤转移的相关基因	(477)
二、肿瘤转移抑制基因	(479)
三、抗体分子的作用	(481)
四、结语	(481)
第四节 抗体分子与免疫共刺激因子	(483)
一、免疫共刺激分子的基因概念	(483)
二、抗体分子对免疫共刺激分子的研究	(483)
三、结语	(484)

第三篇 工程抗体产业化

第一章 工程抗体产业化概述	(487)
第一节 工程抗体产业化的基本概念	(487)
一、工程抗体的基本概念	(487)
二、工程抗体产业化的基本概念及其目的	(487)
三、工程抗体产业化的实施过程	(488)
第二节 工程抗体产业化发展	(488)

第二章 工程抗体的中试研究	(493)
第一节 中试研究的基本条件	(493)

一、中试研究室的设计要求	(494)
二、中试研究室的管理规程	(495)
三、中试研究室的安全规程	(495)
四、中试实验室的无菌操作规程	(496)
第二节 中试研究的仪器设备	(496)
一、中试研究的一般仪器	(497)
二、生物反应器	(497)
第三节 中试生产工艺的研究	(503)
一、中试生产工艺的设计	(503)
二、中试生产工艺的优化	(503)
<hr/>	
第三章 哺乳动物细胞的大规模培养	(505)
第一节 细胞培养过程的放大	(505)
一、筛选细胞系	(506)
二、确定培养条件	(506)
三、产物表达的优化	(506)
四、中试放大	(506)
五、放大生产	(506)
第二节 动物细胞培养的环境	(507)
一、培养用物品的无菌处理	(507)
二、培养条件	(508)
第三节 动物细胞培养基	(509)
一、天然培养基	(509)
二、合成培养基	(510)
第四节 常用培养方法	(512)
一、悬浮培养	(512)
二、贴壁培养	(513)
第五节 动物细胞培养的操作方式	(515)
一、分批式操作	(515)
二、流加式操作	(515)
三、半连续式操作	(516)
四、连续灌流式操作	(516)
<hr/>	
第四章 细胞工程抗体产业化	(518)
第一节 单克隆抗体的生产方法	(518)
一、小鼠腹腔体内生产法	(518)