

[21] Meats JE et al, 1980, *Nature* 286 : 891-892.

[22] 李树清等, 1982, 中华医学杂志 62 : 330-332.

免疫网络学说及其在医学中的应用进展

刘秉慈

(中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所)

一、免疫网络学说简介

1. 第一级免疫反应和第二级免疫反应

自1972年Jerne^[1]提出免疫网络(Immune Network)学说前后,大量的研究表明,正常体内确实存在着一系列复杂的免疫连锁反应,这些反应形成一网络结构,对免疫系统的平衡起重要的调节作用。机体的免疫系统可以产生数以百万计的不同抗体,可以识别并结合入侵的外来物质以消除它们,这是机体的第一级免疫反应,而每一种抗体又可作为抗原被另一抗体所识别和结合,从而诱发机体的第二级免疫反应。抗体之间的这种连锁反应使免疫系统维持动态平衡。

2. 独特型(Idiotype)和抗独特型(Anti-idiotypic)

抗体是由B细胞产生的。它就是免疫球蛋白,通常作为抗原受体存在于B细胞膜上,一旦遇到相应的抗原,该B细胞立即转化成浆细胞分泌大量针对该抗原的抗体,这就是第一级免疫反应中产生的Ab₁。抗体是由可变区和恒定区构成,抗原结合部位就在可变区上。它们都具有抗原性,在恒定区上的抗原决定簇称为同型(Isotype),可变区上的抗原决定簇称为独特型(Idiotype, Id),每个克隆的抗体分子上都具有其独特的Id,因此数以百万计的B细胞克隆的存在,就表明有数以百万计的Id存在,由于每一种特定Id的含量太低,机体

不对它产生免疫耐受。然而一旦某抗原引发了免疫反应,产生了大量特异的Ab₁,相应的Id浓度突然上升,就会刺激细胞表面具有Id受体的B细胞增殖并分泌抗Id抗体(Anti-idiotypic Antibodies, AId),这就是第二级免疫反应中产生的Ab₂。

V区上具有许多不同的Id,可诱发各种不同的AId,若Id的位置远离Ab₁上的抗原结合部位,所产生的AId便不影响抗原与Ab₁的结合,这类AId称为α型AId,或结合部位无关抗体[2]。若Id位于Ab₁的结合部位上,所产生的AId会干扰抗原和Ab₁结合,这类AId称为γ型AId,或结合部位相关抗体。第三类AId称为β型AId,也是理论和实践上非常重要的一类AId,它具有类似抗原的结构,可以“冒充”抗产生与抗原相同的生物效应,被认为是外部抗维在机体免疫系统中的“内在影像”(internal image)。这类具有“内在影像”AId只占AId总数的一小部分,绝大部分AId不能仿效原来抗原的功能。

3. 连锁性的反应网络

免疫系统的反应并未到Ab₂为止。因为AId上同样具有Id,就可以诱发抗AId(Ab₃),进而产生Ab₄、Ab₅等,形成多层次结构的免疫网络(图1),然而实验证明这些连锁反应并非无限的分歧下去,因为发现β型AId产

本文承中国科学院上海细胞生物学研究所叶敏副教授审阅,特此致谢。

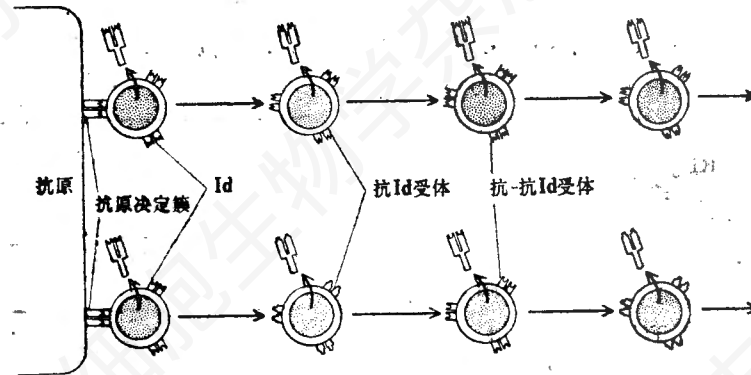


图1 免疫网络对抗原引发的免疫应答反应的调节作用

生的Ab 3, 能够与抗原结合, 被称为Ab 1。而又发现Ab 4的反应类似Ab 2。Bona 在小鼠的实验表明, 60%的Ab 4具有与Ab 1结合的能力。

4. 正常机体内存在自身AId(Auto-AId)

许多实验提供了正常机体分泌自身AId的证据。Reilly^[3]用胰高血糖素、抗利尿素及胰岛素分别免疫正常Balb/c小鼠, 发现小鼠血清中有抗激素抗体(Ab 1)及AId抗体(Ab 2), 而且胰岛素免疫后产生的AId还具有胰岛素的同样作用, 能刺激大鼠脂肪细胞的葡萄糖运输。

5. 调节作用

AId(Ab 2)对Ab 1的调节作用可以是直接的, 也可以是间接的; 可以是刺激性调节, 也可以是抑制性调节。AId与Id结合, 可以直接抑制具有该Id的细胞的免疫反应, 具有“内在影像”的β型AId可以在抗原不存在情况下, 持续刺激B细胞增殖并产生抗体。AId还可以与调节T细胞抗原受体的Id结合, 发挥其加强作用(通过T辅助细胞)或抑制作用(通过T抑制细胞)。网络学说提出的初期, 只涉及B细胞表面的Id, 而后逐步扩大到T细胞和T细胞的一些因子, 但是对这方面了解还有待于进一步研究。

从上所述可以认为Id是免疫系统中各免疫细胞进行对话的一种“语言”, 通过Id彼此识别, 并通过Id细胞发生联系。

二、免疫网络和医学的关系

按照免疫网络学说, 每一种Id都可作为自身抗原诱发互补的AId, AId能识别细胞表面Id并调节其表达。由此推断, AId在建立自身耐受, 防止自身免疫中应起关键作用。一旦Id-AId免疫网络平衡失调, 就会导致自身反应性细胞克隆的异常表达和增殖, 产生自身免疫病。AId有时可以在某些自身免疫病中起调节和缓解病情作用, 有时也可作为致病因素导致生理反应失调。

1. AId可以调节和缓解某些自身免疫病

(1) 系统性红斑狼疮(SLE) 抗核抗体的存在是SLE的血清学和诊断学标志。现发现稳定期患者的血清中有着抗DNA抗体的AId^[4,6]。对大量SLE患者六年长期的随访调查进一步证实^(6,7), 抗Id可以调整SLE患者的Id表达, 减轻患者症状并维持病情平稳。患者血清中的AId和抗核抗体之间存在负相关关系。

研究还表明患者血清的IgG的F(ab')₂片断能阻断DNA结合性B细胞和DNA的反应, 并能在体外抑制病人的B细胞分泌抗DNA抗体, 而不抑制多克隆IgG的分泌。Nasu^[8]用亲和层析法分离患者血中的抗IgG的F(ab')₂的抗体; 该抗体能抑制¹²⁵I-ss-DNA与多种来源的抗-ss-DNA抗体结合。表明SLE患者血清中存在抗DNA抗体的AId并具有交叉反应性。

(2) 类风湿性关节炎(RA) 在患者的血清中存在类风湿因子(RF)。Pasquali^[9]等从一个血清阳性的 RA 患者血清检出抗 RF 的 AId。AId 的 F(ab')₂ 片断能在体外抑制血清阳性患者的淋巴细胞产生 RF。这类抑制无需 T 细胞参预^[10]。以上结果提示 AId 可使血清类风湿因子转阴。

(3) 甲状腺炎患者血清中存在抗甲状腺球蛋白(TG)的抗体。抗 TG 抗体的 AId 在动物实验中证明能减少循环抗 TG 抗体的产生, 提示有可能应用 AId 来治疗疾病。

最近对抗 TG 抗体上的 Id 进行了研究。Kojima^[11]用患者 Yo 及患者 Uc 的抗 TG 抗体免疫家兔, 获得了能对多种抗 TG 抗体进行反应的交叉反应性 AId—兔抗 Uc—Id, 和只能和一种 TG 抗体起反应的非交叉反应性 AId—兔抗 Yo—Id。作者并用 EB 病毒转化患者 Yo 的外周淋巴细胞得到两株细胞系: Yo 3 细胞系是分泌抗 TG 抗体的, Yo 与细胞系是分泌无关 Ig 的。他观察到上述的两个 AId 都能抑制 Yo 3 细胞分泌抗 TG 抗体, 但不能抑制 Yo 5 细胞分泌无关 IgG, 说明 AId 能调节抗 TG 抗体的产生, 同时也提示抗 TG 抗体上同时存在交叉反应性 Id 和非交叉反应性的独有 Id。

2. AId 与受体病的关系

在 AId 引起病理变化的疾病中, 对受体病的作用尤为明显。抗受体抗体是许多受体病的直接病因。由于受体抗体与配体(如激素和神经介质)竞争与受体的结合, 在细胞的表面受体上占位, 却不能行使配体的生物功能, 或冒充配体过度激活受体, 使正常生理过程失调。业已阐明, 在某些情况下受体抗体的本质竟然是 AId(图 2), 也就是说, 机体为了对抗 Ab 1 (抗配体抗体)产生了抗 Ab 1 的 Ab 2(AId), 这 Ab 2 不但可以和 Ab 1 作用, 也能和受体作用成为受体抗体。

(1) 受体病

例如在 Grave's 病患者体内, 最初产生对促甲状腺素激素(TSH)的自身免疫反应, 分泌

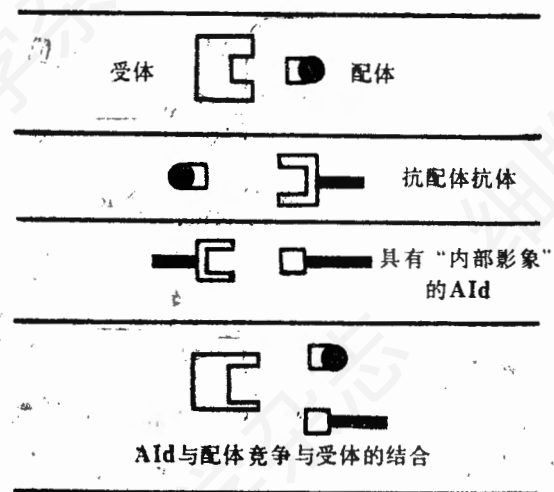


图 2. 抗受体抗体的产生过程 1. 天然配体与受体的结合 2. 配体刺激产生抗配体抗体 3. 抗配体抗体分子的 Id 进一步刺激产生具有“内部影像”的 AId 4. 由此产生的 AId 能与天然配体竞争与受体的结合

抗 TSH 抗体, 而后继发免疫网络的第二级反应, 产生抗-抗 TSH 抗体的抗体(AId), 它虽然可以起到对抗抗 TSH 抗体的作用, 但具有“内在影像”的 AId 又可冒充 TSH 和 TSH 受体结合, 导致甲状腺机能亢进。此外重症肌无力患者血清中也发现有抗乙酰胆碱受体(AChR)的抗体, 对受体具有封闭作用。一种少见的胰岛素不相关型糖尿病^[12], 其病因是由于患者血清中存在着抗胰岛素受体的抗体。Venter^[13]等报道了过敏性鼻炎和哮喘患者血清中存在抗 β -肾上腺素能受体的抗体。该抗体与此类过敏性疾病的发病有关。

(2) 研究抗受体抗体、抗独特型抗体和受体之间关系的动物实验

为了验证抗受体抗体的本质就是 AId 的设想, 许多实验室成功地建立了有关的动物实验系统阐明了其间的关系。

Wassermann^[14]用 BisQ (乙酰胆碱类似物)免疫家兔, 所产生的抗体具有抗乙酰胆碱受体 AChR 的性质, 可以和大鼠、电鳗等的 AChR 结合, 这种结合可被游离的 BisQ 所抑制。免疫的三只家兔中有二只具有肌无力症状, 其表现

和用纯化的 AChR 免疫兔后所观察到的症状一致。非常有趣的是在一只兔中观察到机体对 BioQ 的反应是一过性的。随着 AId 滴度迅速下降,肌无力的症状很快消失。最高滴度和重症肌无力症状发生于第一次加强免疫之后,并持续到第二次加强,此后 AId 滴度骤减 3—4 倍,肌无力症状也同时消失。

Shechter^[15]等发现,用胰岛素免疫小鼠后,体内产生了抗胰岛素抗体和抗胰岛素受体的抗体。这受体抗体可将胰岛素从胰岛素受体上置换下来,并能模拟胰岛素的作用刺激葡萄糖氧化和脂肪生成。

这些动物实验阐明了抗受体抗体就是 AId。抗受体抗体的作用可能是兴奋性的,也可能是抑制性的,因此 Grave's 病的甲状腺机能亢进可解释为模拟甲状腺素的 AId 长期刺激受体所致,而甲状腺毒病的机能减退可能是由于 AId 阻断了受体,抗儿茶酚胺的 AId 可以激活腺苷酸环化酶的活性,也可以抑制它的活性,说明 AId 作用的双重性。

3. 在治疗 B 细胞淋巴瘤上的应用

根据临床观察表明,在 B 细胞淋巴瘤中 Id 阳性细胞计数的高低与患者临床症状的起伏直接相关。Id 阳性细胞计数高时,症状恶化,反之则缓解。Miller^[16]等将 AId 用于 B 细胞淋巴瘤的临床治疗,收到明显效果。他们将非分泌型的人的淋巴瘤细胞和小鼠骨髓瘤细胞杂交,得到了 B 细胞的表面 Ig,以此免疫小鼠,通过杂交瘤技术获得了单克隆的 AId,该抗体可与淋巴瘤细胞的表面 Ig 起反应。用该 AId 治疗该淋巴瘤患者,发现瘤体缩小,血液学指标趋向正常,得到了缓解。在没有接受任何其它处理的情况下,患者的临床症状持续好转六个月。

4. 用 AId 来制作疫苗

由于 β 型的 AId 具有外部抗原在机体免疫系统中的“内在影像”,它可以产生和抗原相同的免疫效应。因此设想应用 AId 来取代一些难以分离的或有害的抗原来制作疫苗,例如肿

瘤、寄生虫和病毒的疫苗。事实上在这几方面都已开始了这样的尝试。值得提出的是抗乙型肝炎的 AId 疫苗已在黑猩猩试验上获得结果。Kennedy^[17]等人以人的抗 HBsAg 的抗体免疫兔,获得抗 HBsAg 抗体的 AId,以 AId 免疫两只黑猩猩。经过免疫的黑猩猩在抵抗病毒攻击时,比起对照组明显地表现了 AId 疫苗的保护作用。

三、展 望

从上述内容来看,尽管目前对免疫网络了解得还很不够,但将免疫网络理论用于基础医学和临床医学的研究和应用中是完全有可能的。例如下列几个方面:

1. AId 可用于研究细胞受体。通过产生 AId 来获得抗受体抗体,可以不必提取和纯化受体,而可直接用抗配体抗体免疫的方法获得。

2. AId 可用以补偿异常激素或异常的激素受体功能。例如,有些激素活性不全,有些激素易被降解,以致在达到受体之前已失活。或者有些受体本身有缺陷,不能与激素结合,却能被受体抗体所识别并发生作用。在这些情况下, AId 就成为纠正“激素-受体”障碍的有力工具。

3. 由于 AId 可以仿效一些药物的药理作用,具有特殊的意义。目前有些拮抗类药物尚未研制出来,有些则具有明显的毒副作用,合理使用拮抗类 AId,可以产生拮抗类药物的作用,而无毒副作用。

总之,目前对免疫网络的研究是一个非常活跃的领域,其理论及实际应用都具有十分重要的意义,不但为免疫学的发展增添了新的内容,并会对人类的健康作出巨大贡献。

摘 要

本文综述了免疫网络学说的基本要点,说明对自身独特型免疫产生抗独特型是体内的正常现象。然而一旦免疫网络的平衡失调就可能导致自身免疫病的发生,着重介绍了独特型网

络和受体病的关系,阐明抗受体抗体就是抗独特型抗体的观点。并联系了抗独特型在医学上的应用,主要是有可能代替病毒、肿瘤抗原作为疫苗,并有可能用于淋巴瘤的治疗。

参 考 文 献

- [1] Jerne, N. K., 1972, In *Ontogeny of Acquired Immunity*. ed. by Porter, R. and Knight, J., Ciba Foundation Symposium New Series 5, 1. Associated Scientific Publishers, Amsterdam.
- [2] Jerne, N. K. et al, 1982, *EMBO J.*, 1: 243.
- [3] Reilly, T. M. and Root, R. T., 1986, *J. Immunol.*, 137: 597.
- [4] Abdou, N. I. et al., 1981, *J. Clin. Invest.*, 67: 1297.
- [5] Abdou, N. I. et al., 1981, *J. Clin. Immunol.*, 1: 243.
- [6] Abdou, N. I., 1985, *J. Clin. Immunol.*, 5: 365.
- [7] Taniguchi, O., et al., 1984, *J. Rheumatol* 11: 291.
- [8] Nasu, H. et al., 1982, *Clin Immunol. Immunopath.*, 25: 80.
- [9] Pasquali, J. L. et al., 1984 *Clin. Exp. Immunol.* 55: 281.
- [10] Koopman, W. J. et al, 1983, *J. Clin. Invest.* 72: 1410.
- [11] Kojima, K. et al., 1986, *Clin. Immunol. Immunopath.*, 39: 337.
- [12] Kahn C. R. et al., 1981, *Recent Prog. Horm. Res.*, 37: 477.
- [13] Venter, C. et al., *Science*, 207: 1361.
- [14] Wassermann, N. H. et al., 1982, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79: 4810.
- [15] Shecter et al., 1983 *J. Cell Biochem*, 21: 179.
- [16] Miller, R. A. et al., 1982, *New Engl. J. Med.*, 306: 517.
- [17] Kennedy, R. C. et al., 1986, *Science*, 232: 220.

中间纤维的分子生物学

P. M. Steinert, A. C. Steven 和 D. R. Roop

从头到脚,我们的身体是由富含称为中间纤维(IF)的胞内纤维蛋白的细胞组成的。免疫学和生物化学的证据表明在各种组织中组成IF的蛋白有五种:上皮内30种左右、分子量40—70 kd的角蛋白复合物;肌肉内单一的52 kd的结蛋白(desmin);间充质起源的细胞内单一的53 kd的波形蛋白(vimentin),星形胶质细胞内单一的50 kd的胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和神经细胞内神经纤维蛋白三联体:NF-L(约65 kd)、NF-M(约105 kd)和NF-H(约135 kd)。最近许多氨基酸序列资料已允许将这些蛋白质更加严格地分为三种(或三种以上)不同的序列型(见下面)。日益增多的证据表明连无脊椎动物及其所有的近亲也含有大多数的IF种类和序列型。

早期描述现象的时代已经过去,现在IF研究领域已经成熟到用各种通常称为“分子生物学”的方法来研究的时候。这项工作旨在寻找有关IF结构、复杂性、来源、表达和功能等基本问题的答案。目前,虽

已取得许多进展,但对上述问题还没有完整的答案。在这个简短的综述中,我们查考了与这些问题紧密相关的最新资料。

IF亚基结构原则

现可利用大量有关IF亚基氨基酸顺序的基础知识,各种二级结构的分析已弄清楚,所有IF亚基都是按共同的方案构建的:每一种都有一个311—314个氨基酸的中央 α -螺旋的杆状区,它有一个高度保守的二级结构,两侧是大小和化学特性可变的端区。这样,IF亚基的大小和性质的差别几乎完全归因于端区的多样性。另一方面,多种多样的IF的结构同一性看来在于杆状区的保守结构。

杆状区的结构

几年前就已知道所有的IF都是 α -型的纤维蛋白:即含有最早由Crick(1953)提出的卷曲螺旋形式。设想这种结构的氨基酸顺序含有一个连续的七个残基(a-b-c-d-e-f-g)_n的肽(七肽),其中a和d通常是非