

微生物感染是否总是有害?

高文娜 综述 朱瑞琳 杨柳 审校

100034 北京大学第一医院眼科

通信作者:杨柳, Email:lucy02114@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.11.019

【摘要】 微生物感染(包括寄生虫感染)可以打破机体自身免疫耐受,导致免疫系统功能紊乱,从而诱发机体出现自身免疫症状。分子模拟作为外来抗原与自身抗原之间的一种常见现象,被认为在自身免疫性疾病的发病中起着至关重要的作用。然而,大量研究表明,许多微生物中的模拟抗原肽非但不会诱导机体出现自身免疫症状,甚至还可以作为一种天然的修饰抗原肽,对再次受到相似抗原入侵的机体从抗体水平或者 T 细胞水平起到一定的保护作用。本文立足于分子模拟的机制,综述了微生物感染后被感染机体可能的预后。

【关键词】 分子模拟; 修饰抗原肽; 天然自身抗体; 非侵袭性交叉反应性 T 细胞

Is microbial infection always harmful? Gao Wenna, Zhu Ruilin, Yang Liu

Department of Ophthalmology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Yang Liu, Email:lucy02114@163.com

【Abstract】 It is possible for microbial infection (including parasitic infection) to disrupt the balance of autoimmune tolerance, result in the dysfunction of immune system, and make the organism encountered with the attack of the autoimmune disease. As one of the common places between foreign antigens and autoantigens, molecular mimicry is believed to play a vital role in the pathogenesis of autoimmune diseases. However, a large number of studies suggest that rather than inducing various symptoms of autoimmune diseases, many infection of microorganisms covered with mimic peptide of the autoantigen may even protect the infected organism from the disease at the level of antibodies or T cells when the analogous antigen invaded again. The present paper reviews the possible prognosis after microbial infection based on molecular mimicry.

【Key words】 Molecular mimicry; Altered peptide ligand; Natural autoantibodies; Nonautoaggressive T cells

通常,人们认为微生物感染(包括寄生虫感染)可使具有基因易感性的人群发生自身免疫应答,导致自身免疫性疾病的发生,而这可能牵涉到一系列的作用机制,如分子模拟、表位扩展、旁路活化以及隐蔽抗原的释放等^[1-3]。本文立足于分子模拟这一机制,从一个全新的角度来分析微生物感染后机体可能的预后。

分子模拟是指由于外来抗原与自身抗原在结构上的相似性,导致该外来抗原侵入机体时,可通过交叉反应对自身抗原发生抗体水平或者 T 细胞水平上免疫应答的一种现象^[2]。其中,抗体可以识别微生物的线性抗原序列以及在结构上与该抗原具有相似性的序列,并通过补体级联反应的激活而触发炎症反应^[3]。在 T 细胞水平则可由于识别能力的下降,即当 T 细胞发生功能上的退化时,对由主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子递呈的抗原肽识别能力下降,从而可能攻击自身抗原而发生交叉反应。尤其引起人们关注的是,只要具备严格的与 MHC 和 T 细胞受体相作用的氨基酸残基位点这一结构上的最低相似度,模拟抗原肽即可被 T 细

胞识别^[4]。通常人们认为,暴露于自身抗原的模拟抗原肽可以诱导机体产生自身反应性抗体或 T 细胞,从而出现自身免疫性疾病^[2,5]。

然而,随着研究的深入,大量研究表明尽管可以诱导机体出现自身反应性抗体或 T 细胞,部分微生物感染的最终结局却并非总是出现自身免疫症状,即自身反应性抗体或 T 细胞不一定导致疾病的发生^[6-7],有时甚至能够保护机体、避免其出现自身免疫性疾病,如 Plot 等^[8]研究发现 Epstein-barr(EB)病毒、巨细胞病毒和风疹病毒的感染可能对乳糜泻易感人群具有保护作用。分析这一现象发生的可能原因为这些微生物中的模拟抗原肽可以作为自身抗原的一种修饰抗原肽(altered peptide ligand, APL)来发挥作用^[9]。Tian 等^[10]提出,对于能够引发自身免疫性疾病的自身抗原,其抗原表位可以被修饰以达到调节其免疫应答性能的目的,这种被修饰过的抗原称为修饰抗原肽。Sloan-Lancaster 等^[11]也曾对其进行过细致的描述:修饰抗原肽在结构上为免疫原性肽的类似物,其 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)的结合位点可以被操纵,从而致使这些抗原肽不

能刺激致病性 T 细胞的增生,也不能激活 TCR 所介导的一系列作用。之后, Kersh 等^[12]又对该定义进行了进一步的限定:这些抗原肽与 MHC II 类分子具有同等的亲和力,但在诱导 T 细胞的功能时却表现出不同的效力,取代 1 个氨基酸位点时,无论在何种浓度下都无法诱导致病性 T 细胞的增生;取代另 1 个氨基酸位点时,可以在高浓度下诱导少量致病性 T 细胞的增生;这些抗原肽都可以作为 TCR 拮抗剂来发挥作用。

1 天然自身反应性抗体可以对机体发挥保护作用

1.1 自身反应性抗体并不一定对机体造成损害

Cho 等^[13]提出机体内自身反应性抗体的滴度与自身免疫症状并非总具有强相关性,正常个体的血清中也可以检测到天然自身抗体的存在。而这些天然自身抗体多为多反应性 IgM 型抗体,且可与自身抗原及外来抗原相结合^[14]。而 Miescher 等^[15]也发现在慢性特发性荨麻疹中,人类高亲和力 IgE 受体 α 亚基(α -subunit of the human high-affinity IgE receptor, Fc ϵ RI α)的自身反应性 IgM 抗体 LTM α 15 和 LTM α 35 在通常情况下并不能诱导慢性特发性荨麻疹的出现,但当 IgE 缺乏时, LTM α 15 和 LTM α 35 则可以识别人类血液中嗜碱性粒细胞表面的 Fc ϵ RI α 分子,并进而引发组胺的释放。

1.2 天然自身反应性抗体可避免损害,甚至保护机体

天然自身反应性抗体的低亲和力、抗独特型抗体网络等可避免损害,甚至保护机体。Miescher 等^[15]研究认为,由于部分天然自身反应性抗体与机体的保护性抗体具有相同的抗原结合表位而自身亲和力又相对较弱,从而无法与相应的抗原分子有效结合,致使自身免疫性症状被抑制。

Hurez 等^[16]提出这一现象可能还与天然自身反应性抗体在建立抗独特型抗体网络中的作用有关。在一些自身免疫性疾病中, IgM 型天然自身抗体的 V 区与致病性 IgG 型自身反应性抗体的 Fab 片段相结合,从而抑制后者与相应自身抗原的相互作用,防止自身免疫性疾病的发生^[17],且这种阻断效应具有剂量依赖性,表现为只有当患者血清中 IgG 型自身反应性抗体与 IgM 型天然自身抗体为某个特定的摩尔浓度比例时,才能达到最大抑制作用。Chan 等^[18]还提出了一些抗 IgE 的 IgG 自身反应性抗体可以通过抑制 IgE 与相应抗原的结合,抑制表面表达有该抗原特异性 IgE 抗体的嗜碱性粒细胞的激活,从而抑制免疫性疾病的发生。

此外,依据所处条件的不同,天然自身抗体可对机体发挥生理性的保护作用或者致病性的损伤作用。其中对自身抗原呈现非特异性及低亲和力的抗体或许可以通过隐藏相应抗原的抗原表位的方式来防止致病性自身抗体与自身抗原发生强烈作用^[19],而当其转变成高亲和力抗体并且被过度分泌时,天然自身抗体则可参与致病性免疫复合物的形成^[20]。

最后,天然自身抗体还可以通过阻断自身反应性 CD5⁺ 细胞表面的受体、下调其相应的合成抗体来发挥免疫调节作用^[21]。

2 非侵袭性交叉反应性 T 细胞不会导致自身免疫症状的出现

2.1 交叉反应性 T 细胞并不一定会诱导出现自身免疫症状

实验性自身免疫性脑脊髓膜炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)为一种 T 细胞介导的自身免疫性疾病。髓磷脂碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)中一段氨基酸序列为 VHFFKNIVTPRTP(其首尾氨基酸残基分别对应 MBP 氨基酸残基中的第 87 位和第 99 位)的抗原表位(以 MBP 87-99 来表示,以下采用同样的表示方法),作为一种在多发性硬化的脑损伤中对 T 细胞和自身反应性抗体具有免疫显性的抗原表位,它可以诱导 PLSJL/J F1 小鼠出现 EAE,且其被识别的核心氨基酸序列为第 88 位至第 91 位氨基酸残基 HFFK,其中 K91 位为 T 细胞识别的主要位点, H88 为次要位点, F90 为主要的 MHC 分子锚定位点^[22]。

作为 MBP 87-99 的模拟抗原肽,含 VHFFR 抗原表位的人乳头状瘤病毒 40(human papilloma virus type 40, HPV 40),含 VHFFH 抗原表位的 HPV 32 以及含 DFFK 抗原表位的枯草杆菌,却并不能诱导 EAE 的发生。相反,它们还可以作为 MBP 87-99 的 APL,来发挥抑制 EAE 发生和发展的作用^[23]。

同样地,有研究将光感受器间维生素 A 类结合蛋白(interphotoreceptor retinoid-binding protein, IRBP)中的一段肽段 IRBP 201-216 作为靶抗原,从多种微生物中筛选新型模拟抗原肽,发现在犬埃立克体(ehrlichia canis, EHC)中的一段肽段 EHC 44-59 可以诱导 A/J 小鼠产生 IRBP 201-216 反应性 T 细胞^[9]。然而,值得注意的是,尽管能够诱导产生 Th1 和 Th17 类细胞因子, EHC 44-59 却并不能够诱导小鼠出现实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)的相应症状。相反,它还可以作为一种天然的 APL,抑制 IRBP 201-216 诱导 EAU 的出现,从而表现出一种保护作用。

2.2 模拟抗原肽抑制自身免疫症状

2.2.1 模拟抗原肽可诱导出现不同的 T 细胞克隆与活化状态

针对这一现象,人们进行了大量的研究,从而从不同的角度提出了可能的作用机制。首先,微生物的不同抗原表位可以诱导机体产生不同的 T 细胞克隆。比如,假设机体自身抗原的抗原表位为 A,外来抗原具有 A 和 B 抗原表位,那么当该外来抗原侵入时,机体可以分别产生 A 抗原表位特异反应性 T 细胞克隆、B 抗原表位特异反应性 T 细胞克隆,而只有 A 抗原表位特异反应性 T 细胞克隆才具备诱导出现自身免疫性疾病的潜能。但由于微生物抗原表位的复杂性,微生物感染后,在机体内产生的多 T 细胞克隆中,只有一小部分的 T 细胞克隆能够诱导自身免疫状态,这一部分 T 细胞称为驱动克隆^[24],同时由于驱动克隆性 T 细胞在数量上很少,所以在机体对微生物的应答过程中处于竞争劣势,从而难以诱导出现自身免疫性症状^[25]。

其次, Pontes-de-Carvalho 等^[26]和 Houman 等^[27]也提出,当携带有模拟抗原表位的微生物入侵后,在被 T 细胞识别的过程中,还可能诱导机体产生调节性 T 细胞,而调节性 T 细胞对自身反应性 T 细胞的增生具有抑制作用。

最后, Sloan-Lancaster 等^[11]认为修饰抗原肽还可以通过影响 T 细胞活化过程中的关键信号分子,如 CD3 ζ 、CD3 ϵ 、ZAP-70、src 激酶以及 p56^{lck} 和 p59^{fyn} 的磷酸化来抑制 T 细胞的激活,从而抑制自身免疫症状的出现。

2.2.2 抗原递呈细胞对不同的抗原肽表现出不同的递呈效率

Carrizosa 等^[28] 研究认为,对于 1 种模拟抗原肽来说,仅具备与自身抗原的交叉反应性以及诱导产生 Th1 类细胞因子的能力并不足以诱导自身免疫性疾病的发生,该抗原肽的模拟抗原表位还需易于处理以保证其可以被抗原递呈细胞递呈,暴露于免疫系统的监控网络中,刺激机体产生自身反应性 T 细胞,最终导致自身免疫性疾病的发生,从而抑制交叉反应性免疫应答的发生。

2.2.3 最初受侵袭的细胞类型与是否发生自身免疫性疾病相关 Olson 等^[29] 提出能够编码自身模拟抗原肽的病毒侵入机体后能否发生自身免疫性疾病可能与其最初侵袭的细胞类型相关。Barnett 等^[30] 研究发现,用构建表达蛋白脂质蛋白 (proteolipid protein, PLP) 基因整个编码区的牛痘病毒感染 SJL 小鼠并不能够诱导中枢神经系统疾病的发生,但却使小鼠对由模拟抗原肽 PLP 139-151 诱导的 EAE 具有易感性。牛痘病毒可以侵染多种细胞类型,包括协同共刺激分子 B7 缺乏型的 B 细胞,而后者可能正是导致 PLP 139-151 特异性 T 细胞出现无效致敏的原因。

2.2.4 模拟抗原肽与 MHC 分子的亲和力、锚定位点影响自身免疫性疾病的发生 MHC 分子在自身免疫性疾病的发病中同样扮演着重要的角色。一方面,关于模拟抗原肽与 MHC 分子的亲和力大小与其致病性的关系,不同的研究中得出了不同的结论。Guyver 等^[31] 研究认为,模拟抗原肽与 MHC 分子的亲和力大小可以影响其致病性,亲和力较强更容易致病。而 Carrizosa 等^[28] 研究认为,模拟抗原肽与 MHC 分子的亲和力大小与其致病性并无强相关性。

另一方面, MHC 分子与模拟抗原肽相结合的锚定位点在自身免疫性疾病的发生和发展中也具有重要意义。比如,对小鼠进行腹腔内注射鼠类模拟抗原肽维生素 A 类结合蛋白-3 (murine retinoid-binding protein-3, mRBP-3) 1-16, 可以诱导小鼠出现 EAU, 但分离出 mRBP-3 1-16 反应性 T 细胞进行培养后, 再将其注入野生型小鼠体内, 并不能诱导出现 EAU^[31]。

为此, 研究者们提出了若干假说。Guyver 等^[31] 认为自身抗原主要以一种方式与 MHC 分子相结合, 而外来抗原则以多种方式与 MHC 分子相结合。假定自身抗原与模拟抗原肽之间的共同抗原表位为 X, 外来抗原以 R1、R2 2 种方式与 MHC 分子相锚定, 从而在抗原被递呈后, 可分别经由 M1 或 M2 方式与 T1 或 T2 克隆型 T 细胞相结合, 介导机体对外来抗原的排斥反应。假设自身抗原的抗原表位 X 主要以 R1 的方式与 MHC 分子相结合, 由于自身抗原与 MHC 分子的亲和力较低^[32], 以 R2 方式与外来抗原进行结合的 T2 克隆型 T 细胞就会更具生长优势。故在体外培养 X 抗原表位特异性 T 细胞克隆的过程中, 可能就会出现一种 T 细胞的选择现象, 即 T1 克隆型 T 细胞被淘汰, T2 型 T 细胞持续增生。鉴于此, 培养的自身反应性 T 细胞在免疫刺激正常个体时就不一定能够诱导出现自身免疫性症状。这种机制在另一篇以 MBP 诱导出现 EAE 的研究中也有论述^[33]。

3 部分寄生虫既往感染可通过调节性细胞和 IL-2 的作用保护机体

3.1 部分寄生虫既往感染可对机体起保护作用

流行病学研究发现, 一些肠道寄生性蠕虫的感染率与自身免疫性疾病的发生率呈负相关, 如毛首鞭形线虫感染率与多发性硬化的发生率^[34], 埃及血吸虫的感染与抗核抗体 (anti-nuclear antibodies, ANA) 的水平^[35] (目前发现的所有自身免疫性疾病都与循环血液中的自身反应性抗体, 如 ANA 相关^[36])。在小鼠的实验中, 曼氏血吸虫的感染可以保护机体免于一些自身免疫性疾病, 如 1 型糖尿病^[37] 和实验性结肠炎^[38]。

3.2 既往寄生虫感染通过调节性细胞和白细胞介素-2 对机体发挥保护作用

3.2.1 调节性细胞分泌白细胞介素-10、肿瘤坏死因子- α 调节自身免疫 关于该现象发生的原因, Strachan^[39] 提出了卫生假说来进行解释。感染的过程中, 肠道蠕虫对宿主产生强烈的免疫调节作用^[40-41], 而卫生假说提出了传染性病原体, 如寄生性蠕虫, 可以引发免疫偏离或者免疫削弱, 依此可降低自身免疫性疾病的发病率^[42]。然而, 免疫调节作用的强度可能会因病原体的持续存在而得到增强。例如, 只有反复注射克氏锥虫提取物, 才能成功预防非肥胖型糖尿病 (non-obesity diabetes, NOD) 小鼠出现糖尿病^[26]。据此, 可推测不同疾病的调控可能需要不同的免疫调节强度。

既往感染可以下调免疫介导的炎症反应强度, 并反过来调节感染个体体内的免疫状态^[26]。对此, 研究者们进行了不同的研究加以诠释。这些机制包括在对复杂微生物的免疫应答中, 须发生对自身反应性 FoxP3⁺ 或 FoxP3⁻ 调节性 T 细胞或者分泌白细胞介素 (interleukin, IL)-10 的 B 细胞 (B10) 的激活反应^[43-44]。

调节性细胞主要通过分泌 IL-10 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 来发挥所用, 而这些细胞因子都与自身免疫的调控相关^[35], 通过促使初始 T 细胞向可诱导性 CD25⁺ 调节性 T 细胞或 I 型调节性 T 细胞分化的偏离来直接抑制效应性淋巴细胞的增生^[45-46], 并且还可以抑制其细胞因子的合成^[47-48]。除此之外, 这些细胞因子还可以通过赋予树突状细胞以致耐受性表型, 形成致耐受性树突状细胞 (tolerogenic dendritic cells, tolDCs) 来发挥作用^[49]。反之, tolDCs 又可以促进 I 型调节性 T 细胞和 B10 细胞的发育, 从而进一步增强环境因素的免疫调节作用^[50]。另外一种可能的机制是 IL-10 和 TNF- α 可以诱导具有潜在自身反应性的 B 细胞从分泌具有更强致病性的 IgE 和 IgG 型抗体向分泌具有较弱致病性的 IgA 型抗体转化^[51], 从而减轻自身免疫性疾病的症状。

另外, 在感染引发的免疫调节链中还有一种特殊的调节性 T 细胞, 即分泌 IL-10 的 Th1 细胞^[52-54], 与其他调节性细胞相比, 该细胞无变异性^[53], 因此也更容易扩增。已有研究表明, 当机体发生感染后, 该细胞会发生增生, 且与自身免疫性疾病的调控相关^[52-53]。人们认为这种细胞是由于效应性 T 细胞中细胞因子合成的变化而产生的^[54]。因此, 与其他调节性 T 细

胞不同,该细胞是在一种前炎症环境中形成的,而这种环境也必然会导致感染动物体内该细胞的大量增生。事实上,这种细胞可在被克氏锥虫感染的小鼠肌肉组织中大量渗出,并且可以合成、分泌 IL-10 和 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)。

3.2.2 IL-2 维持感染后机体的免疫调节状态 维持免疫调节还需要 IL-2 的作用,而其却来源于 Th1 细胞。当缺乏 IL-2 时,免疫调节细胞会发生衰退,而此时自身抗原或感染原却可以激活 Th1 细胞^[26]。因此,可以想象,一种功能性的免疫调节状态可因具有潜在致病性的自身反应性 Th1 细胞再次而短暂的激活而得以维持。在引起显著的临床症状之前,这些 Th1 细胞可以通过免疫调节细胞的增生而得到快速调控。由此,短暂的潜在致病性免疫应答与长期的免疫应答调节交互发生。一些自身免疫性疾病,如胶原病、多发性硬化,可呈现出临床活动期与缓解期的交替^[26]。或许至少一定程度上,这可以反映出机体免疫调节状态的紊乱,即其调节能力可在疾病活动期后期,由于 IL-2 表达水平的上升而得到增强。

4 微生物感染有益机体的先决条件

若要维持机体在感染原感染后的免疫调节作用,那么首先该病原体能与自身抗原或被感染者经常接触的一种外来抗原发生交叉反应。这种现象更易在感染复杂病原体时出现,毫无疑问,寄生虫是其最好的代表。这是因为复杂的病原体能够合成种类更丰富的蛋白质,而病原体表面不同抗原表位的数目又与其合成的蛋白质类型的数目相关。比如,即便在简单的单细胞生物布氏锥虫体内,预计也可以有 8 960 种 mRNA^[55],因此,在布氏锥虫表面便可能表达相应数目的抗原表位类型。已知在 1 个个体中,每个多肽中至少有 1~4 个抗原表位被抗原递呈细胞呈递给 CD4⁺T 细胞^[56-58],在一种有机体数以万计的抗原表位中很可能有一小部分在结构上类似于另一个有机体数以万计的抗原表位中的一小部分。而当 CD4⁺T 细胞的识别出现衰退时,即可发生 2 种有机体之间的交叉反应。例如,根据人类白细胞抗原等位基因的不同,结核分枝杆菌中的不同多肽可与人类不同的自身抗原发生交叉反应^[59]。

另外,不难理解,为了维持感染后的免疫调节状态,病原体还需处于一种免疫应答缺陷的环境中,以使其可以通过连锁抑制或旁位抑制作用来刺激免疫调节细胞^[43-44]。除此之外,感染原还需要能够诱导调节性细胞因子的产生,因为这些调节性细胞因子常与所谓的修饰的 Th2 细胞应答相关,从而使得病原体可以对其宿主发挥相应的免疫调节作用^[60]。

本文从一个不同的视角阐述了微生物感染(包括寄生虫感染)后机体内可能存在的另一种结局——自身免疫性疾病的发生发展受到抑制,并探讨了其在抗体水平和 T 细胞水平上的可能发生机制。这些研究丰富了人们对于微生物感染后机体内炎症反应和免疫反应网络的认识,使人们能够从不同的层面上了解病原体得以逃避宿主免疫系统侵袭的机制,同时也为人们治疗自身免疫性疾病提供了新的可能方法,如通过人工诱导免疫耐受以预防某些自身免疫性疾病的发生^[61]。

参考文献

- [1] Caspi RR. Experimental autoimmune uveoretinitis in the rat and mouse [J/OL]. *Curr Protoc Immunol*, 2003, Chapter 15 : Unit 15. 6 [2016-10-12]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471142735.im1506s53/abstract>; jsession = 7A8FD7D4558BF210E1765681D9B84A01.f02i04. DOI:10.1002/0471142735.im1506s53.
- [2] Fujinami RS, von HMG, Christen U, et al. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19(1): 80-94. DOI:10.1128/CMR.19.1.80-94.2006.
- [3] Oldstone MB. Molecular mimicry, microbial infection, and autoimmune disease: evolution of the concept [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2005, 296: 1-17. DOI:10.1089/mab.2013.0090.
- [4] Massilamany C, Huber SA, Cunningham MW, et al. Relevance of molecular mimicry in the mediation of infectious myocarditis [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2014, 7(2): 165-171. DOI:10.1007/s12265-013-9519-3.
- [5] Massilamany C, Gangaplara A, Steffen D, et al. Identification of novel mimicry epitopes for cardiac myosin heavy chain- α that induce autoimmune myocarditis in A/J mice [J]. *Cell Immunol*, 2011, 271(2): 438-449. DOI:10.1016/j.cellimm.2011.08.013.
- [6] Massilamany C, Koenig A, Reddy J, et al. Autoimmunity in picornavirus infections [J]. *Curr Opin Virol*, 2016, 16: 8-14. DOI:10.1016/j.coviro.2015.10.004.
- [7] Massilamany C, Gangaplara A, Reddy J. Environmental microbes and uveitis: is microbial exposure always bad? [J]. *Scand J Immunol*, 2015, 81(6): 469-475. DOI:10.1111/sji.12297.
- [8] Plot L, Amital H, Barzilai O, et al. Infections may have a protective role in the etiopathogenesis of celiac disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1173: 670-674. DOI:10.1111/j.1749-6632.2009.04814.x.
- [9] Gangaplara A, Massilamany C, Steffen D, et al. Mimicry epitope from *Ehrlichia canis* for interphotoreceptor retinoid-binding protein 201-216 prevents autoimmune uveoretinitis by acting as altered peptide ligand [J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 263(1-2): 98-107. DOI:10.1016/j.jneuroim.2013.08.006.
- [10] Tian DH, Perera CJ, Apostolopoulos V, et al. Effects of vaccination with altered Peptide ligand on chronic pain in experimental autoimmune encephalomyelitis, an animal model of multiple sclerosis [J/OL]. *Front Neurol*, 2013, 4: 168 [2016-10-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3810649/>. DOI:10.3389/fneur.2013.00168.
- [11] Sloan-Lancaster J, Allen PM. Altered peptide ligand-induced partial T cell activation: molecular mechanisms and role in T cell biology [J]. *Annu Rev Immunol*, 1996, 14: 1-27. DOI:10.1146/annurev.immunol.14.1.1.
- [12] Kersh EN, Shaw AS, Allen PM. Fidelity of T cell activation through multistep T cell receptor zeta phosphorylation [J]. *Science*, 1998, 281(5376): 572-575.
- [13] Cho CB, Stutes SA, Altrich ML, et al. Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, 110(1): 29-33. DOI:10.1016/j.anai.2012.10.020.
- [14] Shoenfeld Y, Toubi E. Protective autoantibodies: role in homeostasis, clinical importance, and therapeutic potential [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(9): 2599-2606. DOI:10.1002/art.21252.
- [15] Miescher SM, Horn MP, Pachlopnik JM, et al. Natural anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies isolated from healthy donors and chronic idiopathic urticaria patients reveal a restricted repertoire and autoreactivity on human basophils [J]. *Hum Antibodies*, 2001, 10(3-4): 119-126.
- [16] Hurez V, Kazatchkine MD, Vassilev T, et al. Pooled normal human polyspecific IgM contains neutralizing anti-idiotypes to IgG autoantibodies of autoimmune patients and protects from experimental autoimmune disease [J]. *Blood*, 1997, 90(10): 4004-4013.
- [17] Melero J, Tarragó D, Núñez-Roldán A, et al. Human polyreactive IgM monoclonal antibodies with blocking activity against self-reactive IgG [J]. *Scand J Immunol*, 1997, 45(4): 393-400.
- [18] Chan YC, Ramadani F, Santos AF, et al. "Auto-anti-IgE": naturally occurring IgG anti-IgE antibodies may inhibit allergen-induced basophil activation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(6): 1394-1401. DOI:10.1016/j.jaci.2014.06.029.
- [19] Oppezzo P, Dighiero G. Autoantibodies, tolerance and autoimmunity [J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2003, 51(5): 297-304.

- [20] Stahl D, Sibrowski W. Regulation of the immune response by natural IgM: lessons from warm autoimmune hemolytic anemia [J]. *Curr Pharm Des*, 2003, 9(23): 1871-1880.
- [21] Kohler H, Bayry J, Nicoletti A, et al. Natural autoantibodies as tools to predict the outcome of immune response? [J]. *Scand J Immunol*, 2003, 58(3): 285-289.
- [22] Smith KJ, Pyrdol J, Gauthier L, et al. Crystal structure of HLA-DR2 (DRA * 0101, DRB1 * 1501) complexed with a peptide from human myelin basic protein [J]. *J Exp Med*, 1998, 188(8): 1511-1520.
- [23] Ruiz PJ, Garren H, Hirschberg DL, et al. Microbial epitopes act as altered peptide ligands to prevent experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Exp Med*, 1999, 189(8): 1275-1284.
- [24] Menezes JS, van den Elzen P, Thorne J, et al. A public T cell clonotype within a heterogeneous autoreactive repertoire is dominant in driving EAE [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(8): 2176-2185. DOI: 10.1172/JCI28277.
- [25] Mavarakis E, Menezes JS, Ametani A, et al. Molecular mimics can induce a nonautoaggressive repertoire that preempts induction of autoimmunity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(6): 2550-2555. DOI: 10.1073/pnas.0914508107.
- [26] Pontes-de-Carvalho L, Mengel J, Figueiredo CA, et al. Antigen Mimicry between Infectious Agents and Self or Environmental Antigens May Lead to Long-Term Regulation of Inflammation [J/OL]. *Front Immunol*, 2013, 4: 314 [2016-10-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3792553/>. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00314.
- [27] Houman MH, Bel FN. Pathophysiology of Behçet's disease [J]. *Rev Med Interne*, 2014, 35(2): 90-96. DOI: 10.1016/j.revmed.2013.10.012.
- [28] Carrizosa AM, Nicholson LB, Farzan M, et al. Expansion by self antigen is necessary for the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis by T cells primed with a cross-reactive environmental antigen [J]. *J Immunol*, 1998, 161(7): 3307-3314.
- [29] Olson JK, Croxford JL, Calenoff MA, et al. A virus-induced molecular mimicry model of multiple sclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(2): 311-318. DOI: 10.1172/JCI13032.
- [30] Barnett LA, Whitton JL, Wada Y, et al. Enhancement of autoimmune disease using recombinant vaccinia virus encoding myelin proteolipid protein [J]. *J Neuroimmunol*, 1993, 44(1): 15-25. DOI: 10.1016/0165-5728(93)90066-8.
- [31] Guyver CJ, Copland DA, Calder CJ, et al. Mapping immune responses to mRBP-3 1-16 peptide with altered peptide ligands [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(5): 2027-2035. DOI: 10.1167/iovs.05-0984.
- [32] Nicholson MJ, Hahn M, Wucherpfennig KW. Unusual features of self-peptide/MHC binding by autoimmune T cell receptors [J]. *Immunity*, 2005, 23(4): 351-360. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.09.009.
- [33] Seamans A, Sutton J, Bai D, et al. Competition between two MHC binding registers in a single peptide processed from myelin basic protein influences tolerance and susceptibility to autoimmunity [J]. *J Exp Med*, 2003, 197(10): 1391-1397. DOI: 10.1084/jem.20022226.
- [34] Fleming JO, Cook TD. Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis [J]. *Neurology*, 2006, 67(11): 2085-2086. DOI: 10.1212/01.wnl.0000247663.40297.2d.
- [35] Mutapi F, Imai N, Nausch N, et al. Schistosome infection intensity is inversely related to auto-reactive antibody levels [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e19149 [2016-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC21573157/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0019149.
- [36] Scofield RH. Autoantibodies as predictors of disease [J]. *Lancet*, 2004, 363(9420): 1544-1546. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16154-0.
- [37] Liu Z, Liu Q, Bleich D, et al. Regulation of type 1 diabetes, tuberculosis, and asthma by parasites [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2010, 88(1): 27-38. DOI: 10.1007/s00109-009-0546-0.
- [38] Smith P, Mangan NE, Walsh CM, et al. Infection with a helminth parasite prevents experimental colitis via a macrophage-mediated mechanism [J]. *J Immunol*, 2007, 178(7): 4557-4566.
- [39] Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size [J]. *BMJ*, 1989, 299(6710): 1259-1260.
- [40] Maizels RM, Balic A, Gomez-Escobar N, et al. Helminth parasites—masters of regulation [J]. *Immunol Rev*, 2004, 201: 89-116. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2004.00191.x.
- [41] Radovic I, Gruden-Movsesijan A, Ilic N, et al. Trichinella spiralis shares epitopes with human autoantigens [J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2012, 107(4): 503-509.
- [42] Bach JF. Infections and autoimmune diseases [J]. *J Autoimmun*, 2005, 25(Suppl): 74-80. DOI: 10.1016/j.jaut.2005.09.024.
- [43] Honey K, Cobbold SP, Waldmann H. Dominant tolerance and linked suppression induced by therapeutic antibodies do not depend on Fas-FasL interactions [J]. *Transplantation*, 2000, 69(8): 1683-1689.
- [44] Apostolou I, Verginis P, Kretschmer K, et al. Peripherally induced Treg: mode, stability, and role in specific tolerance [J]. *J Clin Immunol*, 2008, 28(6): 619-624. DOI: 10.1007/s10875-008-9254-8.
- [45] Gorelik L, Constant S, Flavell RA. Mechanism of transforming growth factor beta-induced inhibition of T helper type 1 differentiation [J]. *J Exp Med*, 2002, 195(11): 1499-1505.
- [46] Groux H. Type 1 T-regulatory cells: their role in the control of immune responses [J]. *Transplantation*, 2003, 75(9 Suppl): 8S-12S. DOI: 10.1097/01.TP.0000067944.90241.BD.
- [47] Del PG, De Carli M, Almerigogna F, et al. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production [J]. *J Immunol*, 1993, 150(2): 353-360.
- [48] Gorelik L, Flavell RA. Abrogation of TGFbeta signaling in T cells leads to spontaneous T cell differentiation and autoimmune disease [J]. *Immunity*, 2000, 12(2): 171-181. DOI: 10.1016/S1074-7613(00)80170-3.
- [49] Nabe T, Ikedo A, Hosokawa F, et al. Regulatory role of antigen-induced interleukin-10, produced by CD4(+) T cells, in airway neutrophilia in a murine model for asthma [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 677(1-3): 154-162. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.12.020.
- [50] Volchenkov R, Karlson M, Jonsson R, et al. Type 1 regulatory T cells and regulatory B cells induced by tolerogenic dendritic cells [J]. *Scand J Immunol*, 2013, 77(4): 246-254. DOI: 10.1111/sji.12039.
- [51] Fayette J, Dubois B, Vandenabeele S, et al. Human dendritic cells skew isotype switching of CD40-activated naive B cells towards IgA1 and IgA2 [J]. *J Exp Med*, 1997, 185(11): 1909-1918.
- [52] Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, et al. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(12): 2887-2898. DOI: 10.1084/jem.20080193.
- [53] Cardone J, Le FG, Vantourout P, et al. Complement regulator CD46 temporally regulates cytokine production by conventional and unconventional T cells [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(9): 862-871. DOI: 10.1038/ni.1917.
- [54] Cope A, Le FG, Cardone J, et al. The Th1 life cycle: molecular control of IFN-gamma to IL-10 switching [J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(6): 278-286. DOI: 10.1016/j.it.2011.03.010.
- [55] Kolev NG, Franklin JB, Carmi S, et al. The transcriptome of the human pathogen *Trypanosoma brucei* at single-nucleotide resolution [J/OL]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(9): e1001090 [2016-09-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC20838601/>. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001090.
- [56] Cole GA, Tao T, Hogg TL, et al. Binding motifs predict major histocompatibility complex class II-restricted epitopes in the Sendai virus M protein [J]. *J Virol*, 1995, 69(12): 8057-8060.
- [57] Novak EJ, Liu AW, Gebe JA, et al. Tetramer-guided epitope mapping: rapid identification and characterization of immunodominant CD4+ T cell epitopes from complex antigens [J]. *J Immunol*, 2001, 166(11): 6665-6670.
- [58] Iwai LK, Juliano MA, Juliano L, et al. T-cell molecular mimicry in Chagas disease: identification and partial structural analysis of multiple cross-reactive epitopes between *Trypanosoma cruzi* B13 and cardiac myosin heavy chain [J]. *J Autoimmun*, 2005, 24(2): 111-117. DOI: 10.1016/j.jaut.2005.01.006.
- [59] Chodisetti SB, Rai PK, Gowthaman U, et al. Potential T cell epitopes of *Mycobacterium tuberculosis* that can instigate molecular mimicry against host: implications in autoimmune pathogenesis [J/OL]. *BMC Immunol*, 2012, 13: 13 [2016-10-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC22435930/>. DOI: 10.1186/1471-2172-13-13.
- [60] Maizels RM, Yazdanbakhsh M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms [J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(9): 733-744. DOI: 10.1038/nri1183.
- [61] Wang M, Zhang Y, Du T, et al. Bacterial expression and characterization of a novel human anti-IgE scFv fragment [J]. *MAbs*, 2011, 3(5): 495-499. DOI: 10.4161/mabs.3.5.16087.

(收稿日期: 2016-11-01 修回日期: 2017-07-28)

(本文编辑: 张菡)