

目 录

第一章 免疫学概论	(1)
第一节 免疫的基本概念.....	(1)
第二节 免疫学发展简史.....	(2)
第三节 医学免疫学发展近况及展望.....	(5)
第二章 抗原	(8)
第一节 抗原分子免疫原性的条件.....	(8)
第二节 抗原的特异性与交叉反应.....	(9)
第三节 抗原的分类.....	(12)
第四节 医学上重要的抗原.....	(13)
第五节 免疫佐剂.....	(15)
第三章 免疫球蛋白	(16)
第一节 免疫球蛋白的分子结构.....	(16)
第二节 五类免疫球蛋白的特点与功能.....	(19)
第三节 免疫球蛋白的生物学活性.....	(21)
第四节 免疫球蛋白的抗原性.....	(22)
第五节 免疫球蛋白的基因结构与抗体多样性.....	(23)
第六节 抗体的制备.....	(24)
第四章 补体系统	(26)
第一节 概述.....	(26)
第二节 补体系统的激活.....	(27)
第三节 补体受体.....	(32)
第四节 补体系统的生物学作用.....	(33)
第五节 补体系统与疾病.....	(34)
第五章 主要组织相容性复合体	(35)
第一节 概述.....	(35)
第二节 HLA 复合体的基因组成	(36)
第三节 HLA 的结构和分布	(37)
第四节 HLA 的生物学功能	(39)
第五节 HLA 复合体的遗传特点及分型技术	(40)

第六节	HLA 在医学上的意义	(42)
第六章	免疫系统——免疫器官和免疫细胞.....	(45)
第一节	免疫器官.....	(45)
第二节	免疫细胞概述.....	(49)
第三节	T 淋巴细胞.....	(51)
第四节	B 淋巴细胞.....	(57)
第五节	NK 细胞	(60)
第六节	抗原递呈细胞(APC)	(62)
第七节	粒细胞等其他免疫细胞.....	(65)
第七章	细胞因子.....	(67)
第八章	免疫应答.....	(73)
第一节	概述.....	(73)
第二节	B 细胞介导的免疫应答	(74)
第三节	T 细胞介导的免疫应答.....	(79)
第九章	免疫耐受.....	(83)
第一节	免疫耐受现象.....	(83)
第二节	免疫耐受形成的条件和免疫耐受的细胞学基础.....	(83)
第三节	免疫耐受性形成的机制.....	(85)
第四节	研究免疫耐受性的意义.....	(87)
第十章	免疫调节.....	(89)
第一节	免疫应答的遗传控制.....	(89)
第二节	抗原抗体的免疫调节.....	(89)
第三节	免疫细胞的调节和细胞因子的免疫调节.....	(90)
第四节	免疫调节学说.....	(93)
第五节	神经内分泌系统与免疫调节.....	(94)
第十一章	超敏反应.....	(96)
第一节	I 型超敏反应.....	(96)
第二节	II 型超敏反应.....	(101)
第三节	III 型超敏反应.....	(103)
第四节	IV 型超敏反应.....	(105)
第十二章	抗感染免疫.....	(107)
第一节	抗细菌免疫.....	(107)
第二节	抗病毒免疫.....	(110)

第十三章	自身免疫与自身免疫病	(112)
第一节	自身免疫病的分类.....	(112)
第二节	原发性自身免疫病举例.....	(113)
第三节	自身免疫病的诊断和治疗原则.....	(115)
第四节	自身免疫病的发病理论.....	(115)
第十四章	免疫缺陷病	(117)
第一节	免疫缺陷病的分类及一般特征.....	(117)
第二节	常见的免疫缺陷病.....	(118)
第三节	联合免疫缺陷病.....	(119)
第四节	吞噬细胞功能缺陷病和补体系统缺陷病.....	(120)
第五节	获得性免疫缺陷综合症.....	(121)
第十五章	免疫增生病	(123)
第一节	单核细胞增多综合症.....	(123)
第二节	淋巴细胞白血病.....	(124)
第三节	淋巴瘤.....	(126)
第四节	浆细胞恶性增生病.....	(127)
第十六章	移植免疫	(129)
第一节	移植排斥反应的机制和类型.....	(129)
第二节	移植排斥反应的防治.....	(132)
第三节	临床移植举例.....	(133)
第十七章	肿瘤免疫	(135)
第一节	肿瘤抗原.....	(135)
第二节	机体抗肿瘤免疫的机制.....	(137)
第三节	肿瘤的免疫学检查与治疗.....	(138)
第十八章	免疫学检测方法	(141)
第一节	检测抗原抗体的体外方法.....	(141)
第二节	检测免疫细胞的方法.....	(148)
第三节	细胞因子的检测.....	(152)
第四节	分子生物学技术在免疫检测中的应用.....	(153)
第十九章	免疫预防和免疫治疗	(155)
第一节	免疫预防.....	(155)
第二节	免疫治疗.....	(158)
附录 1	CD 分子的主要特征	(163)

附录 2 细胞粘附分子	(169)
附录 3 超抗原	(172)
附录 4 核酸免疫	(174)
附录 5 《医学免疫学》教学大纲	(176)
附录 6 中英文名词对照表	(181)
参考文献	(195)

第一章 免疫学概论

免疫学是一门既古老又年轻的学科,最早是研究抗细菌感染问题,如公元 16 世纪前人们就观察到很多传染病患者康复后,一般不再患同样的传染病,对该病具有终身免疫。长期以来的主要研究是利用免疫学方法防治传染病。随着实验研究的进展,发现许多免疫现象与微生物无关。因此,免疫学在医学中已成为与众多领域相关的边缘学科,也是一门实验生物医学的基础课程。

第一节 免疫的基本概念

一、免疫(性)的含义

免疫(immune)是从拉丁字 immunis 而来,其原意是免税(except from “charges”),引伸为免除疾病。免疫性(immunity)是指机体接触抗原性异物(如各种微生物)后,能产生一种特异性排除这些异物的保护性生理反应,因此长期以来免疫性仅指机体抗感染的防御能力。近代免疫的概念是指机体对“自己”(self)或“非己”(nonself)的识别并排除非己的功能,具体地说:免疫是机体的一种生理反应,当抗原性异物进入机体后,机体能识别“自己”或“非己”,并发生特异性的免疫应答,排除抗原性的非己物质,此称正免疫应答,或被诱导而处于对这种抗原性物质呈不活化状态,此称免疫耐受或负免疫应答。

二、免疫的功能

免疫功能包括:①免疫防御(immunologic defence):是指机体防御病原微生物的感染,但异常情况下可引起超敏反应或免疫缺陷病。②免疫稳定(immunologic homeostasis)或称免疫自身稳定:机体能通过免疫功能经常消除损伤或衰老的细胞,以维护机体的生理平衡,亦即自身稳定功能。若此功能失调可导致自身免疫性疾病。③免疫监视(immunologic surveillance):体内细胞在新陈代谢过程中,总有极少数由于种种原因发生突变(mutation),这种突变的或异常的细胞可能成为肿瘤,机体可通过免疫功能防止或消除这种异常细胞,称为免疫监视。若此功能失调可导致肿瘤的发生(见表 1.1)。

表 1.1 免疫功能的分类及其表现

功 能	正常表现	异常表现
免疫防御	抗病原微生物的侵袭	超敏反应、免疫缺陷病
免疫稳定	消除损伤或衰老的细胞	自身免疫性疾病
免疫监视	防止细胞癌变或持续性感染	肿瘤或持续性感染

三、免疫学的分类

免疫学是一门重要的实验生物科学,来源于微生物学和病理学,以研究抗感染免疫为主。

当前将医学免疫学分为两大部分,一部分为**基础免疫学**(fundamental immunology),主要研究:抗原物质;机体的免疫系统包括免疫器官、免疫细胞、免疫分子;免疫应答过程;及免疫耐受;免疫调节;免疫效应;免疫遗传等生理现象。研究的对象不仅限于人体,大量材料来自被研究的各种动物,从而阐明机体免疫现象的基本问题;另一部分称为**临床免疫学**(clinical immunology),主要研究与人体健康(临床)密切相关的各种免疫现象,用免疫学的理论和方法来阐明发病机理和用于疾病的诊断与防治。医学免疫学已为人类作出了极大的贡献。例如接种牛痘苗预防天花,已取得惊人的效果,1979年10月26日世界卫生组织宣布全世界已消灭天花,并预言脊髓灰质炎将于廿世纪末在全球消灭。免疫学方法在疾病的诊断方面也有重要应用,不仅应用于微生物学领域,其他领域如生物化学、药物测定等亦常采用,因为这些方法简便、特异、快速、灵敏。在疾病的治疗方面,除了应用抗毒素防治白喉、破伤风等以及应用丙种球蛋白防治某些病毒性疾病外,现已发展的**免疫应答调节剂**已广泛应用于临床,发挥了很大作用,现已形成为免疫药理学(immuno-pharmacology)。

临床免疫学根据其结合各专业研究方向的不同,又可分为很多领域,如超敏反应(hypersensitivity)、抗感染免疫、免疫性疾病(如免疫缺陷病、免疫增生病和自身免疫病)、肿瘤免疫、移植免疫、生殖免疫和老年免疫等。

分子生物学是一门从分子水平研究生命现象的科学,主要研究生物大分子的结构和功能,如核酸、蛋白质、酶等。1953年Watson和Crick发现了DNA的双螺旋结构,从而开辟了分子生物学的新纪元。此后,这门学科发展极快,二十多年来已成为生物科学包括医学中的带头学科。免疫应答是机体重要的生命现象,必然要用分子生物学的理论和技术来研究和探讨。当前已成为一门独立学科,称之为**分子免疫学**(molecular immunology),主要研究MHC、B细胞和免疫球蛋白、T细胞和T细胞抗原受体、以及各种细胞因子(cytokine)、蛋白工程等。在此基础上预计免疫学的研究将会有更大的突破。

第二节 免疫学发展简史

为了更好地了解和学习免疫学知识,回顾前人对科学事业的探索、积累、创造和发展的历史是有益的。

根据所用技术和方法,免疫学的发展历史可分为三期,简述如下:

一、免疫学的萌芽时期,即经验时期

公元16世纪前人们就观察到很多传染病患者,在其康复以后,一般不再患同样的传染病。根据这些事实,我国最早创立了预防天花的方法,即用人痘苗接种,是人工地使健康儿童感染人痘而患轻度天花,达到预防天花的目的,这一发明可说是免疫学的开端。

1796年英国乡村医生琴纳(Edward Jenner)创造了接种牛痘预防天花的方法称为牛痘苗接种法或种痘(vaccination)。Vacca在拉丁文中为牛的意思,并在人体上进行了实验,证实有效。

二、免疫学的初盛时期,即整体动物(包括人体)实验和早期免疫学说的兴起

(一)人工主动和被动免疫的研究

Jenner创造牛痘苗之后,免疫的研究几乎近一个世纪没有很大进展,主要由于传染病的病原没有解决,一直到19世纪末法国科学家巴斯德(Louis Pasteur)和德国科学家郭霍(Robert

Koch),解决了传染病的病原主要是细菌,并能将其分离培养,从而奠定了制备疫苗的基础。

1880年巴斯德发现鸡霍乱杆菌的陈旧培养物能预防鸡霍乱的感染,首先创造了减毒疫苗,他为了纪念一个世纪前 Jenner 的功勋而将这种方法称之为预防接种(vaccination),并将这种制剂称之为疫苗(vaccine),相继他又创造了炭疽杆菌减毒疫苗、狂犬病的减毒疫苗,兴起了主动免疫的方法(active immunization)。

1888年 Roux 和 Yersin 发现了白喉的致病机制是由白喉杆菌产生的外毒素所致。培林(von Behring)和北里(Kitasato),用白喉杆菌外毒素免疫马,然后用这种免疫血清,即抗毒素来治疗白喉,首先在人体获得成功,开辟了人工被动免疫的方法(passive immunization)。

(二)免疫应答机制的研究

最早探讨免疫机制的有二派学说:①细胞学说又称细胞免疫性(cellular immunity)。这是俄国科学家梅契尼可夫(Elie Metchnikoff)研究游走细胞即海星幼虫细胞的游走作用时,发现能吞噬外来的异物,并观察到水蚤(daphnia)的血液细胞能杀灭霉菌孢子,后来在兔及人体中用各种细胞进行实验,也发现白细胞有吞噬各种细菌的作用,因此认为机体的免疫机制,主要就是增强了吞噬功能的白细胞所发挥的吞噬作用,称为细胞学说;②体液学说。这是以欧立希(Paul Ehrlich)为首的学者们提出,认为主要是体液中产生了针对各种病原微生物的相应抗体,并发现在试管中这些抗体能与相应的病原微生物发生凝集、沉淀等现象,从而确立了体液免疫学说。此时两派学说有很大争论。1903年 Wright 及 Douglas 仔细观察了 Metchnikoff 提出的吞噬作用(phagocytosis),并证明相应的抗体能增强吞噬细胞对相应细菌的吞噬,这种抗体被称为调理素(opsonin),从此把细胞学说与体液学说统一起来。近代免疫机制的研究仍然可分为细胞免疫和体液免疫两大类,先驱者的理论对后继者的影响是深远的。

(三)抗体形成机制的研究

机体经抗原刺激后,在体液中出现的特异性反应物质,称为抗体(antibody)。关于抗体如何形成的问题,当时有三种假设,即侧链假设(side chain postulate);指令假设或模板假设(instruction postulate);克隆选择假设(clonal selection postulate)。前两种假设,因与事实不符,现已淡化。第三种假设仍为当前研究的热点。

1959年 Burnet 提出体内有很多针对各种抗原的相应细胞系(克隆 clone),抗原进入机体选择相应细胞系与之结合,活化该细胞系,使之增殖并产生特异性抗体,因此称为克隆选择学说。若在胚胎期间由某抗原选择相应细胞系接触后,这些细胞系即被排除或失去活性,处于抑制状态,称此为**禁忌克隆**(forbidden clone),而机体就失去针对这种抗原的反应性,形成耐受(tolerance),从而解释机体对自身抗原的耐受性。此假设不仅能说明抗体形成的机制,而且能解释不少免疫生物学现象,如对抗原的识别、免疫的记忆、免疫耐受性和自身免疫等。此假设对近代免疫学的发展起了很大的推动作用。

(四)免疫病理概念的形成

早在20世纪初 Richet 和 Portier 用海葵(actinia equina)触角的甘油提取液给狗注射的实验中,观察到该液体对狗有毒性,而引起死亡,但也有因种种原因而存活的狗,经3~4周后,若再注射这种提取液时,这些狗却出现反常的现象,即使注射量很少,仅原注射量的1/20也会立即死亡。Richet 和 Portier 称此现象为**无保护作用**(anaphylaxis),中文译为**过敏反应**,后来证明免疫应答的效应是双重的,一种是生理性的保护作用,另一种对机体有损伤,形成了免疫病理现象,如表现为各种超敏反应和多种免疫性疾病。

三、免疫学的飞跃时期,即细胞免疫学和分子免疫学的兴起

第二次世界大战以后,自然科学和各种新技术发展很快,免疫学亦有很大的进展,并从感染的概念中解脱出来,进而发展为机体对“自己”与“非己”的识别,藉以维护机体稳定性的免疫生物学概念。自1971年在美国华盛顿召开了第一次国际免疫学会议以来,至今已召开过很多次国际性学术会议。在第一次会议上,与会者一致认为免疫学的内容已无法包含于微生物学中,势必发展成为一门独立学科。目前国内外已将医学免疫学与医学微生物学分开。1989年我国已编写了独立的教材,各医学院校纷纷成立独立的教研室以承担这门医学中重要的基础课。这个时期因新技术新方法的建立,解决了不少免疫学中的关键问题,举例如下:

(一)免疫系统研究

主要证实了淋巴系统在免疫应答中的主导实体,其中小淋巴细胞按其成熟时的来源可分为T细胞和B细胞两大类。在抗原的作用下,T细胞可转化为淋巴母细胞,最后分化为致敏小淋巴细胞,在转化过程中释放各种生物活性因子即淋巴因子(lymphokine)及表达相应的受体,完成细胞免疫应答。B细胞可转化为浆母细胞,最后成为浆细胞,产生免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig),完成体液免疫应答。目前已证明T细胞和B细胞不是单一的群体,有很大的异质性,在免疫应答和免疫反应中具有不同的功能。1960年Gowans证明外周淋巴细胞不是终末细胞,可以再循环(recirculation),同时在再次接触抗原时,又可以母细胞化,进行增殖及分裂,其中一小部分成为记忆细胞。

在免疫系统研究中,发现胸腺是中枢免疫器官,并证明来自骨髓的干细胞,通过胸腺作用发育成T细胞。T细胞的成熟与胸腺微环境及一系列胸腺激素有关。同时发现胚胎期T淋巴细胞迅速增殖后又迅速凋亡(Apoptosis, 见后),这也许与自身免疫耐受的形成有关。总之免疫系统非常复杂,仍然是当前研究的重要对象。

(二)抗体的研究

自从发现抗体后,除了利用抗原抗体特异性反应作为诊断或用免疫血清作为治疗外,对抗体的本质进行了大量研究。1949年Astrid Fagreus证明了浆细胞产生抗体。Tiselius和Kabat于1938年创建了血清蛋白电泳技术,并证明抗体活性部分主要在丙种球蛋白组分中。20世纪50年代Porter及Edelman等利用多发性骨髓瘤患者的血清及尿液作为材料,用酶切等多种化学方法,阐明了抗体的基本化学结构。1964年世界卫生组织将其统一命名为免疫球蛋白。20世纪70年代S. Tonegawa(利根川进)进一步阐明了免疫球蛋白的基因结构,其重排和突变是抗体多样性的根据。

(三)免疫遗传学的研究

免疫应答的产生与否与遗传因素密切相关。人们早就注意到免疫应答的强弱具有个体差异性和种系特异性,并受遗传基因控制。现已证明人类免疫应答基因(immune response gene, Ir-gene)存在于第六对染色体的短臂上,即**主要组织相容性复合体**(major histocompatibility complex, MHC)中。MHC是由高度多态性基因座位组成的染色体上的一个遗传区域(人在第六对染色体上;小鼠在第十七对染色体上)。其基因产物能在各种细胞表面表达,称为MHC分子或抗原。最早是在研究小鼠肿瘤移植时发现,现已证明是同种异体器官移植排斥反应的主要决定簇。除上述功能外,大量资料证明,MHC在免疫应答中如识别抗原、细胞活化和杀伤靶细胞等均起了重要作用,在许多临床疾病、法医学乃至人类学、古生物学中亦占重要地位。

(四)单克隆抗体技术的发展

每个 B 细胞系表面的抗原受体只能特异地识别一种抗原决定簇,因此产生的抗体非常纯粹,这种从一株细胞系(克隆)产生的抗体称为**单克隆抗体**(monoclonal antibody, McAb)。要获得大量的单克隆抗体,必须借体外繁殖的方法以获得能分化成产生这种抗体的 B 细胞系,但淋巴细胞很难在体外生长繁殖。1975 年 Koehler 及 Milstein 用杂交瘤技术解决了此问题,并能大量制备单克隆抗体,这对免疫学的研究起了很大的推动作用。利用单抗技术检测免疫细胞表面所表达的各种不同的特异性抗原,这些抗原称之为 **CD 抗原**(cluster of differentiation antigen, CD-Ag),相应的抗体以 CD 来编码,如 CD3、CD4、CD8 单抗。在各种白血病中,可用于对各种白血病细胞的鉴定和免疫学诊断。

第三节 医学免疫学发展近况及展望

近十年来由于分子生物学的理论与技术迅猛发展,医学免疫学亦随之很快地发展,几乎在基础免疫学和临床免疫学的各领域中均有明显突破,已成立了独立的分子免疫学学科。

分子生物学技术除了将各种生物大分子提取纯化并测定其沉降系数、分子量和氨基酸序列外,常用 Southern 印迹法(DNA 的固定和结构分析法)、Northern 印迹法(mRNA 的固定和分析法)和 Western 免疫印迹法(蛋白质的固定和分析法)等技术来分析。近年来广泛应用分子克隆技术、转基因技术、蛋白工程和聚合酶链反应(PCR)等对免疫学的研究起了更大的促进作用。上述各种技术虽侧重点各有不同,实质上均属于分子克隆(molecular cloning)的范畴。分子克隆技术已进入商品化,可以购到各种成套的试剂及酶,方便了科学工作者进行研究。

在预防方法上,20 世纪 90 年代发展了核酸免疫的方法,又称为 DNA 免疫或基因免疫,即由一段外源性的目的基因在体外质粒中增殖,作为疫苗,又称之为基因疫苗或 DNA 疫苗,这在疫苗学上又开辟了一种新途径(见附录 4)。

近十年医学免疫学发展的内容很多,结合临床感兴趣的如下:

一、细胞因子的研究

已成为研究的热潮,很多细胞因子(cytokine)被提纯、克隆。重要的包括白细胞介素(interleukine),已达 18 种(IL₁~IL₁₈),集落刺激因子,干扰素及肿瘤坏死因子等,现仍在不断扩大。目前对其继续研究的趋势是①各种细胞因子在体外的功能,已做了大量工作,但对其在体内特异性效应的研究仍不多,现主要采用细胞因子转基因动物,来研究其功能,并用相应的中和抗体进行特异性抑制方法来证实其功能;②在临床上已开辟应用细胞因子治疗某些疾病。

二、细胞粘附分子的研究

细胞粘附分子(cell adhesion molecules, CAMs)的研究是当前免疫学中又一热门课题,它是抗原递呈细胞(APC)与辅助性 T 细胞(T_H)相互接触不可缺少的重要分子,这不仅是细胞膜表面的信号,可以活化免疫细胞,还具有很多其他免疫功能及致病作用。现已将其分为①免疫球蛋白超家族;②整合素家族;③选择素家族;④粘蛋白样家族;⑤钙粘素家族,即钙离子依赖的细胞粘附素家族等等。已制备各种相应的单抗来鉴定,且可用特异性拮抗剂阻断其作用,是临床上有前途的免疫治疗剂(见附录 2)。

三、免疫耐受性的研究

虽然免疫耐受性是免疫学中的一个重要理论性问题,但也与临床免疫密切相关,如自身免

疫性疾病的发病机制,抗器官移植的排斥反应等,因此,仍然是临床感兴趣的问题。目前已进入分子水平的研究,发现 T 细胞所携带的不同表面标志,将导致不同的免疫效果,有的是活化,有的是造成耐受。研究不同的刺激信号可能是解决免疫耐受性的一个方法。

总之免疫应答的过程,有很多因素或因子参与。这些因素或因子在体内的作用均是双重性的,即诱导活化或抑制,使达到生理平衡状态。因此,网络学说(network theory)必然亦适用于说明这些因素或因子的作用机制,相信将来定能从更深的角度彻底解决免疫应答的规律。

四、细胞凋亡的研究

细胞凋亡(Apoptosis)又称细胞程序性死亡(programmed cell death,PCD),是细胞自我结束生命的生理性死亡,与炎症细胞的坏死绝然不同,特点是细胞皱缩、核崩解、细胞膜内陷,将细胞自行分割,形成凋亡小体(Apoptotic body)。近年在研究免疫系统和免疫应答过程中,有大量资料表明与凋亡有密切关系。例如 T 杀伤细胞(即 CTL 或 T_c)杀伤靶细胞时具有凋亡现象;各种依赖细胞因子增殖的免疫细胞,一旦缺乏细胞因子,将造成这些细胞自然消亡,属于 PCD;免疫耐受机制中 T 细胞的消亡也属于凋亡现象;同种异体器官移植时发生慢性排斥反应,可能亦有凋亡的机制;在肿瘤免疫中,若能激活肿瘤抑制基因 p53 基因,可以造成肿瘤细胞的凋亡。总之许多重要的免疫生物现象与凋亡有关。

五、蛋白工程新技术

蛋白工程又称为抗体工程。自 1975 年单抗问世以来,使抗体的制备产生了重大的革命,由于单抗多属鼠源性蛋白,在人体内应用易产生人抗鼠抗体,引起超敏反应,而人杂交瘤抗体的制备,尚存在很多障碍。因此兴起了蛋白工程或抗体工程。1984 年第一次报道人免疫球蛋白恒定区与鼠免疫球蛋白可变区基因连接,并在骨髓瘤细胞中表达人—鼠嵌合体,即将鼠的 CDR 区与人的 FR 区和恒定区连接构建“人源化抗体”,现在已利用抗体库技术获得了全人源化抗体,这一代抗体工程主要应用噬菌体抗体库,又称为噬菌体显示技术(phage display technology)所使用的载体都含有噬菌体的外壳蛋白基因。在构建抗体基因库时,用 PCR 扩增的抗体基因以适当的内切酶消化,克隆入载体中。由于扩增的抗体基因是多样性的,因此有很大的可塑性。这种技术是继杂交瘤技术后,在制备抗体上的又一次革命。

六、转基因动物和基因敲除(knockout)动物模型的应用

这种动物模型近来应用很广,所谓转基因动物(gene transfected animal),即将一个机体的某个基因,用基因工程的方法转入另一个机体,来观察这种基因的功能。所谓基因敲除(knockout)动物模型,就是造成该动物缺失某基因后,观察该动物的免疫功能。例如在不同系大鼠心脏移植的研究中,有人将甲系大鼠的 MHC I 类和 II 类基因转入乙系大鼠 L 细胞,然后将甲系大鼠的心脏移植给乙系大鼠,结果不用免疫抑制剂,远比对照组存活时间长。总之这些技术有广泛的应用前途。

附:免疫学方面获得医学诺贝尔奖的科学家及其成果

年份	姓名(国籍、生卒年份)	成 果
1901	Emil von Behring(德,1854~1917)	1892 年他与 Kitasato 及 Wernicke 生产白喉及破伤风抗毒素,开创了免疫血清治疗法
1905	Robert Koch(德,1843~1910)	他既是免疫学家,又是微生物学家,主要研究结核病,创造了结核菌素反应和 Koch 现象
1908	Elie Metchnikoff(俄,1845~1916)	发现吞噬作用,创立细胞免疫学说
	Paul Ehrlich(德,1854~1916)	创立体液免疫学说,建立检测白喉抗毒素标准化方法,提出抗体形成的侧链学说,化学治疗梅毒
1912	A Carrel(法,1873~1944)	器官移植
1913	Charles Richet(法,1850~1935)	他与 Portier 发现了过敏反应
1919	Jules Bordet(比,1870~1961)	补体结合反应,补体等
1930	Karl Landsteiner(奥地利,美,1868~1943)	ABO 血型系统, MNP 系统,获得诺贝尔奖后,进行了半抗原与抗体的作用等研究
1951	Max Theier(南非,美,1899~1986)	创造黄热病疫苗
1957	Daniel Bovert(意,1907~)	抗组织胺药物治疗超敏反应阐明 SchultzDale 现象
1960	F Macfarlane Burnet(澳,1899~1986) Peter B Medawar(英,1915~)	Burnet 与 Medawar 合作,提出抗体形成的选择学说,获得性免疫耐受
1972	Rodney R Porter(英,1917~1986) Gerald M Edelman(美,1929~)	此二人阐明了免疫球蛋白的结构
1977	R S Yalow(美,1929~)	同年与另两位研究下丘脑激素的放射免疫测定科学家分享
1980	Baruj Benacerraf(美,1920~) Jean Dausset(法,1916~) George Snell(美,1903~)	此三人发现主要组织相容性复合体
1984	G Koehler(德,1946~19) C Milstein(英,阿根廷,1927~)	此二人制备了单克隆抗体
	NK Jerne(丹,1912~)	免疫网络学说,提出一个 B 细胞系产生一种抗体
1987	S Tonegawa(日,利根川进,1939~)	免疫球蛋白基因结构,抗体多样性遗传原理
1990	Joseph E Murray(美,1928~)	1954 年第一个肾移植成功,创立全身照射免疫抑制
	E Donnall Thomas(美,1920~)	1950 年骨髓移植降低移植植物抗宿主反应
1996	Doherty(美,奥地利) Zinkernagel(瑞士)	于 1974 年首先发现在免疫应答中的 MHC 限制性

(刘恭植 吴敏毓)

第二章 抗 原

抗原的概念

抗原(antigen, Ag)是一类能刺激机体免疫系统使之产生特异性免疫应答,并能与相应的免疫应答产物在体内或体外发生特异性结合的物质。抗原具有两种特性:①免疫原性(immunogenicity)即抗原能刺激特定的免疫细胞,使免疫细胞活化、增殖、分化,最终产生免疫效应物质(抗体和致敏淋巴细胞)的特性。②免疫反应性(immunoreactivity)即抗原与相应的免疫效应物质(抗体和致敏淋巴细胞)相遇时,可发生特异性结合而产生免疫反应的特性(又称反应原性)。具有这两种特性的物质称为**完全抗原**(complete antigen),又称**免疫原**(immunogen),大多数蛋白质类抗原属完全抗原。有些简单的有机分子(分子量小于 4.0 kD),单独存在时无免疫原性,当与蛋白质载体(carrier)结合后才有免疫原性,但单独时能与相应的抗体结合而具有免疫反应性,这些小分子物质称**半抗原**(hapten)或**不完全抗原**(incomplete antigen),如多糖、类脂、某些药物均属半抗原。

在某些情况下,抗原也可诱导相应克隆的淋巴细胞对该抗原表现为特异性的负免疫应答,称为**免疫耐受**(immune tolerance)(详见第 9 章)。有时,抗原还可引起病理性的高免疫应答即**超敏反应**(hypersensitivity)(详见第 11 章)。这些抗原分别称为**耐受原**(tolerogen)和**变应原**(allergen)(表 2.1)。

表 2.1 抗原的命名和性能

免疫应答刺激物广义命名	引起免疫应答类型	表现形式	免疫原性	免疫反应性	免疫应答刺激物狭义命名
抗 原	正免疫应答	正常免疫应答	+	-	抗 原
		超敏反应	+	+	变应原
	负免疫应答	免疫耐受	+	-	耐受原

第一节 抗原分子免疫原性的条件

一、异物性

异物性是指抗原与自身成分相异或未与宿主胚胎期免疫细胞接触过的物质。正常情况下,机体的免疫系统具有精确识别“自己”和“非己”物质的能力。抗原是指非己的异种或异物物质。抗原与机体之间的种系关系越远、组织结构差异越大、抗原性越强。例如鸭血清蛋白对鸡的抗原性较弱,而对家兔则是强抗原。各种病原微生物、动物血清等对人也是强抗原。同种异体间,由于遗传类型不同、组织细胞结构也有差异,因而也具有抗原性。例如人体红细胞表面的 ABO 血型抗原、白细胞及一切有核细胞表面的**组织相容性抗原**系统等。

二、理化状态

(一)分子大小

凡具有抗原性的物质,分子量较大,一般在10.0 kD以上,分子量小于4.0 kD者一般无抗原性。在有机物中,蛋白质的抗原性最强,某些复杂的多糖也具有抗原性。大分子物质抗原性较强的原因是:①分子量越大,其表面的化学基团(抗原决定簇)越多,而淋巴细胞要求有一定数量的抗原决定簇才能活化。②大分子的胶体物质,化学结构稳定,在体内不易降解清除,停留时间长,能使淋巴细胞得到持久刺激,有利于免疫应答的发生。大分子物质经降解成小分子后即降低或失去抗原性。分子量小于4.0 kD的物质并非绝对没有抗原性,如胰高血糖素分子量仅为4.6kD,仍具有一定的免疫原性。

(二)化学结构的复杂性

抗原物质表面必须有较复杂的化学结构。抗原表面若含有大量的芳香族氨基酸,尤其是酪氨酸时,抗原性较强;以直链氨基酸为主组成的蛋白质,抗原性较弱。例如明胶蛋白,分子量虽高达100.0 kD但由于其主要成分为直链氨基酸,在体内易被降解,故抗原性很弱,如在明胶分子中加入少量酪氨酸(2%)就可增强其抗原性。某些多糖抗原其抗原性由单糖的数目和类型决定。核酸的抗原性较弱,但与蛋白质载体连接后可具有抗原性。类脂一般无抗原性。

抗原性的强弱还与抗原分子的物理状态有关,一般聚合状态的颗粒性抗原比胶体状态的可溶性抗原免疫原性强,因此,可将抗原性弱的物质吸附于颗粒物质表面以增强其抗原性。

三、分子结构和易接近性

抗原分子中一些特殊化学基团的立体结构(构象 conformation)是决定此分子是否能与相应淋巴细胞表面的抗原受体吻合,从而启动免疫应答的物质基础。当抗原表面分子构象发生轻微变化时,就可导致抗原性发生改变。

易接近性(accessibility)是指抗原表面这些特殊的化学基团与淋巴细胞表面相应的抗原受体相互接触的难易程度。易接近性的难易程度常与这些化学基团在抗原分子中分布的部位有关,如存在于抗原分子表面的化学基团易与淋巴细胞抗原受体结合,免疫原性强;若存在于抗原分子的内部,则不易与淋巴细胞表面的抗原受体接近,而不表现免疫原性。

决定某一物质是否具有免疫原性,除与上述条件有关外,还受机体的遗传、年龄、生理状态、个体差异等诸多因素的影响。此外,抗原进入机体的方式和途径也可影响抗原性的强弱程度。

第二节 抗原的特异性与交叉反应

特异性(specificity)是免疫应答中最重要的特点,也是免疫学诊断和免疫学防治的理论依据。抗原的特异性既表现在免疫原性上,也表现在免疫反应性上。前者是指抗原只能激活具有相应受体的淋巴细胞系,使之发生免疫应答,产生特异性抗体和致敏淋巴细胞;后者是指抗原只能与相应的抗体和致敏淋巴细胞特异性结合而发生免疫反应。

一、抗原决定簇

抗原决定簇(antigenic determinant)存在于抗原分子表面,是决定抗原特异性的特殊化学基团,又称表位(epitope)。决定簇的性质、数目和空间构象决定着抗原的特异性,抗原藉此与相应淋巴细胞表面的抗原受体结合,激活淋巴细胞引起免疫应答;抗原也藉此与相应抗体发生

特异性结合。因此,抗原决定簇是被免疫细胞识别的标志和免疫反应具有特异性的物质基础。研究发现,抗原物质中的决定簇有两类,分别称为**构象决定簇**(conformational determinants)和**顺序决定簇**(sequential determinant)。构象决定簇指序列上不相连而依赖于蛋白质或多糖的天然空间构象形成的决定簇,一般暴露于抗原分子的表面。顺序决定簇指一段序列相连的氨基酸片段所形成的决定簇,又称**线性决定簇**(linear determinant),多存在于抗原分子的内部。一个抗原分子可具有一种或多种不同的抗原决定簇。位于分子表面的决定簇,易被相应的淋巴细胞识别,具有易接近性,可启动免疫应答,称为**功能性抗原决定簇**,其中尚有个别化学基团是关键性的**免疫优势基团**。位于抗原分子内部的决定簇,一般情况下被包绕于分子内部不能引起免疫应答,称为**隐蔽性抗原决定簇**。若因各种理化因素的作用而暴露出内部的决定簇即可使抗原结构发生改变,成为变性抗原。例如因创伤、感染或射线的作用后,可使自身组织变性而成为自身抗原,是导致自身免疫病的原因之一。

抗原的结合价(antigenic valence)是指能和抗体分子结合的功能性决定簇的数目。大多数天然抗原的分子结构十分复杂,由多种、多个抗原决定簇组成,是多价抗原,它们可以和多个抗体分子交互结合。

二、载体决定簇与半抗原决定簇

Ovary 等用半抗原二硝基苯酚(DNP)与载体牛丙球蛋白(BGG)结合,制备成人工复合抗原(DNP-BGG),用 DNP-BGG 免疫 3 组家兔,再次免疫时,对第 1 组仍注射 DNP-BGG(与初次免疫相同);第 2 组将载体换为卵白蛋白(OA),即注射 DNP-OA(半抗原相同,载体不同);第 3 组注射 BGG(载体相同,但无半抗原)。结果发现:仅第一组家兔产生高效价的抗 DNP 抗体。表明再次免疫时半抗原需结合在与初次免疫相同的载体上,才能产生针对半抗原的抗体,称此为**载体效应**(Carrier effect 表 2.2)。说明载体不单纯起运载半抗原的作用,而是具有载体特异性。因此提出:一个完全抗原分子必须具有载体决定簇与半抗原决定簇。其后 Mitchison 等应用载体效应过继转移实验进一步证明在抗体形成过程中,T 细胞是载体反应性细胞,对抗体的产生起辅助作用;B 细胞是半抗原反应细胞,即抗体产生细胞。自此阐明了载体效应的细胞学基础,并解释了低分子物质与体内载体蛋白结合形成完全抗原,从而诱发超敏反应的机制。

表 2.2 载体—半抗原效应

实验组别	初次免疫	再次免疫	抗 DNP 抗体
1	DNP BGG	DNP-BGG	+++
2	DNP BGG	DNP-OA	±
3	DNP-BGG	BGG	+

三、抗原分子的 T 细胞决定簇和 B 细胞决定簇

用牛血清蛋白(BSA)免疫动物后,既可获得抗 BSA 抗体,又可获得对 BSA 的致敏淋巴细胞。天然 BSA 既可以与相应的抗体结合,又能刺激致敏淋巴细胞发生增殖反应。而加热变性的 BSA 则不能与抗 BSA 抗体结合,但仍能刺激 T 细胞发生增殖反应,提示 BSA 中含有两类不同性质的抗原决定簇,分别称为**T 细胞决定簇**和**B 细胞决定簇**。

T、B 细胞表面均存在着特异性抗原受体,能识别相应的抗原决定簇。研究发现 B 细胞决定簇一般存在于抗原分子表面或转折处,呈三级结构的构象决定簇。现认为 B 细胞决定簇可

直接与 B 细胞表面的抗原受体(BCR)结合,无需加工变性,也无需与 MHC 分子(详见第五章)结合。T 细胞决定簇则在抗原分子内部,为一段线性排列的氨基酸序列,即顺序决定簇。T 细胞决定簇需经抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC)加工处理,并与其 MHC 分子结合后,才能被 T 细胞的抗原受体(TCR)识别(图 2.1)。

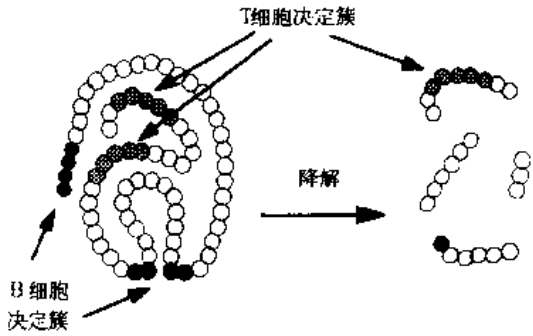


图 2.1 抗原分子中的 T 细胞与 B 细胞决定簇

大量研究证明:T 细胞依赖性抗原(见第四节)分子中必定含有 T、B 细胞两类决定簇,迄今为止尚未有一个抗原决定簇既可与抗体结合,又可与 TCR 结合的报道,因此 T 细胞决定簇与 B 细胞决定簇是两种完全不同的决定簇。对小分子免疫原胰高血糖素(由 29 个氨基酸组成)的分析证明:其分子氨基端(N 端,1~18 个氨基酸残基)为 B 细胞决定簇,羧基端(C 端,19~29 个氨基酸残基)为 T 细胞决定簇。

四、抗原-抗体反应的特性

(一)抗原-抗体反应的特异性

抗原-抗体反应的高度特性能精确区分抗原物质间的微细差异,这种特异性是由抗原分子表面决定簇的化学组成、空间排列和立体构型决定的。用连接有不同化学基团的苯氨衍生物制备成复合抗原,将其分别免疫动物得到相应抗体后与上述抗原分别进行反应,结果证明各种复合抗原均只能与相应抗体发生特异性结合(表 2.3),说明不同的化学基团决定了抗原-抗体反应的特异性。若使用同种化学基团,仅是连接位置不同所获得抗体也只能与相应抗原发生结合。试验表明,同种化学基团如酒石酸仅由于构型不同,所制备出的抗体同样具有特异性。

抗原特异性虽取决于半抗原(即抗原决定簇)的结构,但载体蛋白并非只是半抗原的附加物,它对半抗原在体内导致抗体的产生具有重要的调节作用(详见第八章)。

表 2.3 不同化学基团对抗原特异性的影响

	含有不同化学基团的合成抗原			
	苯 胺 <chem>Nc1ccccc1</chem>	对氨基苯甲酸 <chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)O</chem>	对胺基苯磺酸 <chem>Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)O</chem>	对氨基苯砷酸 <chem>Nc1ccc(cc1)As(=O)(=O)O</chem>
抗 体				
苯胺抗体	+	—	—	—
对胺基苯甲酸抗体	—	+	—	—
对胺基苯磺酸抗体	—	—	+	—
对胺基苯砷酸抗体	—	—	—	+

(二)抗原-抗体分子结合的特性

抗原—抗体分子间的结合不是共价键结合,而是由近距离分子间的四种吸引力结合在一起,它们相互配对的情况和吸引力的相对距离见图 2.2。抗原与抗体两分子间距离稍远时,仍可有氢键作用;疏水作用必须在两分子非常靠近时才能发生;范德华力(Vander waals bond)

是指分子表面电子云相互作用而发生极化,当抗原、抗体分子表面产生相反极化时,才能结合;静电力则是指抗原、抗体表面电荷相反时的相吸作用。

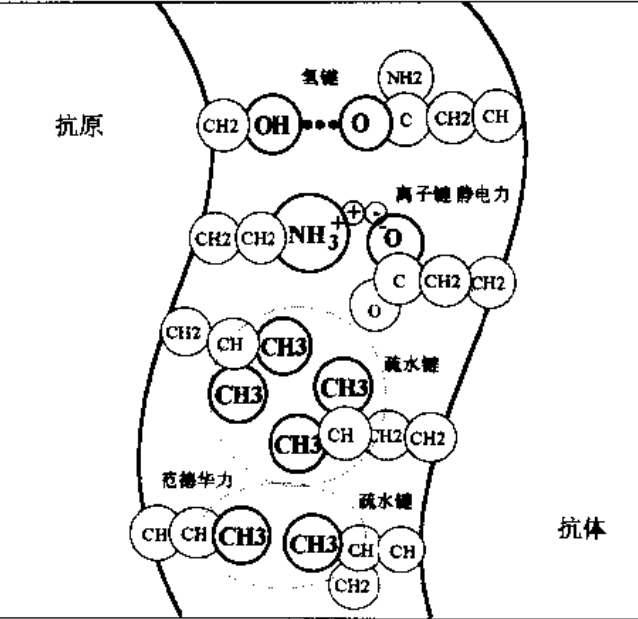


图 2.2 抗原-抗体结合时分子间吸引力

抗原-抗体的结合,不仅要求空间构型互补,也取决于两者的结构、部位和类型。如抗原-抗体空间互补适合,分子间距离接近,吸引力大,则成高亲和力;如空间互补不合适,化学基团与分子间不能很好匹配则吸引力小,排斥力增加,呈低亲和力。高亲和力与特异性反应相关,低亲和力现象常在交叉反应中出现。

五、共同抗原和交叉反应

天然抗原表面常带有多重抗原决定簇,每种决定簇都能刺激机体产生一种特异性抗体,因此,复杂抗原能使机体产生多种抗体。例如一种细菌感染机体后可测到体内有鞭毛抗体、菌体抗体等多种成分的抗体。有时两种不同的微生物间可存在有一种相同或相似的抗原决定簇,称为**共同抗原**。

假如甲、乙两菌间有共同抗原存在,则由甲菌的某一抗原决定簇刺激机体产生的抗体,也可以和乙菌中相同的抗原决定簇结合,产生**交叉反应**(图 2.3)。交叉反应也可在两种抗原决定簇构型相似的情况下发生,但由于两者之间并不完全吻合,故结合力较弱,为低亲和力。由于有共同抗原和交叉反应的存在,作血清学诊断时应予注意,以免造成误诊。

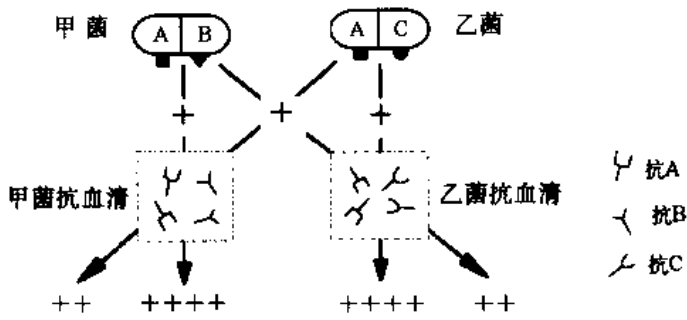


图 2.3 共同抗原和交叉反应

第三节 抗原的分类

抗原的分类方法不一,一般按以下几种方法分类。

一、根据抗原与机体的亲缘关系分为异种抗原(xenoantigen)、同种异型抗原(alloantigen)、自身抗原(autoantigen)

二、根据抗原刺激机体发生免疫应答过程中是否需要 T 细胞的协助分类

(一) 胸腺依赖性抗原(thymus dependent antigen, TD-Ag)

TD-Ag 刺激 B 细胞产生抗体过程中需 T 细胞的协助。绝大多数蛋白质抗原(如细胞、细菌、血清蛋白)属于此类。TD-Ag 刺激机体产生的抗体有 IgM 和 IgG, 同时还可引起细胞免疫应答, 并有免疫记忆。

(二) 胸腺非依赖性抗原(thymus independent antigen, TI-Ag)

TD-Ag, 其特点是抗原分子上有许多相同的决定簇, 重复排列呈长链的多聚物。如细菌脂多糖、荚膜多糖、聚合鞭毛素等。TI-Ag 刺激 B 细胞产生抗体时一般不需要 T 细胞的协助, 且产生的抗体主要为 IgM, 不引起细胞免疫应答, 也无免疫记忆。

三、其他分类方法

根据抗原的化学组成不同可分为**蛋白质抗原**、**脂蛋白抗原**、**糖蛋白抗原**、**多糖**和**核蛋白抗原**等。根据抗原的性质可分为**完全抗原**、**半抗原**。根据抗原获得方式可分为**天然抗原**(natural antigen)、**人工抗原**(artificial antigen)、**合成抗原**(synthetic antigen)和应用分子生物学技术制备的**重组抗原**(疫苗)(参见第十九章)。

第四节 医学上重要的抗原

一、病原微生物及其代谢产物

各种病原微生物如细菌、病毒、螺旋体等对机体均有较强的抗原性。微生物虽结构简单, 但化学组成却相当复杂。各种微生物均含有多种不同的蛋白质及与蛋白质结合的多糖、类脂等, 因此, 微生物是一个含有多种抗原决定簇的天然抗原复合物。以细菌为例, 就具有**表面抗原**、**鞭毛抗原**、**菌毛抗原**、**菌体抗原**等, 这些抗原成分均可作为微生物鉴定、分型的依据。

细菌的代谢产物有些也为良好的抗原,**细菌外毒素**(exotoxin)化学本质为蛋白质, 具有很强的免疫原性, 能刺激机体产生相应的抗体即**抗毒素**(antitoxin)。外毒素经 0.3%~0.4% 甲醛处理后, 可使其失去毒性而保留抗原性, 称为**类毒素**(toxoid)。类毒素可刺激机体产生相应的抗毒素以中和外毒素的毒性作用, 可作为人工自动免疫制剂, 在预防相应疾病中起重要作用, 例如白喉类毒素和破伤风类毒素等。

二、动物免疫血清

用类毒素免疫动物(如马)后, 动物血清中可产生大量的抗毒素, 即动物免疫血清。临床上常用抗毒素作为相应疾病的特异性治疗及紧急预防。这种来源于动物血清的抗毒素, 对人体具有双重性: 一方面可向机体提供特异性抗体(抗毒素), 可中和细菌产生的相应外毒素, 起防治疾病的作用; 另一方面, 对人而言又是异种蛋白质, 可刺激机体产生抗动物血清的抗体, 当机体再次接受此种动物血清时, 有可能发生超敏反应(详见第十一章)。

三、异嗜性抗原

异嗜性抗原(heterophile antigen)是一类与种属特异性无关, 存在于不同种系生物间的共同抗原。异嗜性抗原首先由 Forssman 发现。他用豚鼠脏器悬液免疫家兔后获得抗体, 发现此抗体除能与豚鼠脏器发生特异性凝集反应外, 还能与绵羊红细胞发生交叉凝集反应, 故异嗜性抗原又称为 Forssman 抗原。后又陆续发现了多种异嗜性抗原: 如溶血性链球菌的多糖抗原和蛋白质抗原与人体的心肌、心瓣膜或肾小球基底膜之间可有异嗜性抗原存在, 当机体感染了溶

血性链球菌并产生抗体后,可以与含有异嗜性抗原的上述组织结合,通过免疫反应造成机体的组织损伤,临床表现为风湿病或肾小球肾炎;大肠杆菌 O₁₄型的脂多糖与人体结肠粘膜间也有异嗜性抗原存在,此与溃疡性结肠炎的发病机制有关。

有些异嗜性抗原的存在可以协助疾病的诊断,例如引起非典型性肺炎的支原体与链球菌 MG 株之间有共同抗原存在;引起斑疹伤寒的立克次体与某些变形杆菌之间的异嗜性抗原;EB 病毒所致的传染性单核细胞增多症患者血清中出现能凝集绵羊红细胞的异嗜性抗体等,这些疾病均可用异嗜性抗原所致的交叉凝集反应来协助诊断。

四、同种异型抗原

在同一种属的不同个体间,由于遗传基因不同而存在的不同抗原称为同种异型抗原。例如人类的红细胞、白细胞、免疫球蛋白、血小板等组织上均有同种异型抗原存在。

(一)红细胞抗原(血型抗原)

血型抗原存在于红细胞表面,迄今为止发现的红细胞抗原系统在 40 个以上,其中以 ABO 血型系统最为重要,其次是 Rh 血型系统(详见生理学)。

(二)白细胞抗原

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)存在于白细胞、血小板和一切有核细胞表面,尤以淋巴细胞密度最高。此类抗原参与免疫应答、免疫调节,且与移植排斥反应及某些疾病的发生相关(详见第五章)。

五、自身抗原

能引起自身免疫应答的自身成分称为自身抗原。正常情况下,机体对自身成分不产生免疫应答,即免疫耐受。但在病理情况下,机体对自身抗原可产生强免疫应答,可导致自身免疫病(详见第十三章)。

六、肿瘤抗原

肿瘤抗原是细胞在癌变过程中出现的具有抗原性的一些大分子物质的总称,肿瘤抗原分为**肿瘤特异性抗原**(tumor specific antigen,TSA)和**肿瘤相关抗原**(tumor associated antigen,TAA)两类。TSA 是某一种肿瘤细胞所特有的抗原,在实验动物肿瘤中已经证实。人类肿瘤中是否有 TSA 的存在,尚有争议,近年来应用单克隆抗体技术已在黑色素瘤、结肠癌、乳腺癌等肿瘤细胞表面检测到肿瘤特异性抗原。TAA 是非肿瘤细胞特有的,在正常细胞上也可存在的抗原,但在细胞癌变时,其含量明显增加,胚胎抗原是其中的典型代表(详见第十七章)。

七、超抗原

一般的多肽抗原称为**常规抗原**(conventional antigen),只被极少数具有抗原特异性受体的 T 细胞克隆识别并激活。近年发现某些抗原物质,只需极低浓度(1~10 ng/ml)即可激活大量 T 细胞克隆,产生极强的免疫应答效应,这类抗原称为**超抗原**(superantigen s-Ag 详见附录 3)。它对 T 细胞的激活机制与方式有别于常规抗原与**有丝分裂原**(mitogens)。

近年来还报道了一类应激抗原,能分别广泛刺激 T、B 细胞增殖,称为 T 细胞超抗原和 B 细胞超抗原。如**热休克蛋白**(heat shock protein,HSP)能强烈刺激 $\gamma\delta$ T 细胞(详见第六章)的增殖并增强其杀伤肿瘤细胞的活性;**金黄色葡萄球菌蛋白 A**(staphylococcus protein A,SPA)、**人类免疫缺陷病毒**(human immunodeficiency virus,HIV)表面糖蛋白 gp120 等,能激活某些亚型的 B 细胞增殖。应激抗原在机体的抗肿瘤免疫及自身免疫病的发病机制中有一定意义。

八、其他

除上述抗原外,还有某些蛋白类食物,花粉,激素与药物等抗原或半抗原成分,可作为变应原引起超敏反应(详见第十一章)。

此外,在淋巴细胞活性及功能检测中常使用**有丝分裂原(mitogen)**。由于T、B二类淋巴细胞表面均表达有丝分裂原的受体(M受体),在体外实验中可利用有丝分裂原刺激静止的淋巴细胞转化为淋巴母细胞,刺激多克隆的淋巴细胞活化,临床上常用此种方法进行淋巴细胞活性检测。有丝分裂原多为细菌产物或植物蛋白,常用的有丝分裂原有**植物血凝素(phytohemagglutinin,PHA)**、**刀豆蛋白A(concanavalin,ConA)**、**细菌脂多糖**和**聚合鞭毛素**等。

第五节 免疫佐剂

免疫佐剂(immunoadjuvant)是同抗原一起或预先注射到机体,能增强机体对该抗原的免疫应答或改变免疫应答类型的物质。又称为佐剂(adjuvant)。

一、佐剂的种类

佐剂尚无统一的分类方法,一般可分为以下几类。

1. 无机佐剂 如氢氧化铝、明矾、磷酸铝等。
2. 有机佐剂 如微生物及其代谢产物。主要有**分枝杆菌**(结核杆菌、卡介苗、耻垢杆菌)、**短小棒状杆菌**、**百日咳杆菌**、**革兰阴性菌的内毒素(脂多糖)**等。

3. 合成佐剂 人工合成的双链多聚核苷酸,如**多聚肌苷酸:胞苷酸(poly I:c)**、**多聚腺苷酸:尿苷酸(poly A:U)**等。

4. 油剂 如弗氏佐剂是目前在动物实验中最常用的佐剂,可分为**弗氏不完全佐剂(incomplete Freund's adjuvant,IFA)**和**弗氏完全佐剂(complete Freund's adjuvant,CFA)**二种,前者是将抗原和油剂(石蜡或花生油)混合,再加入乳化剂(羊毛脂或吐温80),使成为油包水乳剂,即为IFA。在IFA中加入分枝杆菌(杀死的结核杆菌或卡介苗)就成为CFA,CFA作用较强,但易在注射局部形成肉芽肿和持久性溃疡,因而不适于人体使用。

近来,人工合成一种卡介苗细胞壁中的有效佐剂成分——**胞壁酰二肽(muramyl dipeptide,MDP)**,分子量小于0.5 kD,并含有D-异谷氨酰胺,对生物学降解作用有抵抗力,易溶于水可口服,无副作用。由于MDP可增强机体的免疫机能,故可提高疫苗接种的效果。

二、佐剂的作用机理

佐剂的作用:①与抗原混合后可改变抗原的物理性状(如油剂等),有利于抗原在体内缓慢地释放,延长存留的时间。②被佐剂吸附的抗原(尤其是可溶性抗原),易被巨噬细胞吞噬,佐剂还可刺激巨噬细胞的吞噬作用及对抗原的处理。③可促进淋巴细胞的增殖、分化从而增强机体的免疫应答。

由于佐剂的综合效应是增强机体的免疫机能,故应用范围很广,例如免疫动物时加用佐剂可获得高效价的抗体;预防接种时加用佐剂可增强疫苗的效果;临床上可作为免疫增强剂用于肿瘤或慢性感染患者的辅助治疗等。

(夏佩莹)

第三章 免疫球蛋白

B 淋巴细胞在抗原刺激下转化为浆细胞,产生能与相应抗原发生特异性结合的免疫球蛋白,这类免疫球蛋白称为抗体。抗体是机体免疫应答的重要产物,主要存在于血清及其他体液或外分泌液中。因此,通常将抗体介导的免疫称为体液免疫,将含有抗体的血清称为抗血清或免疫血清。抗体在电泳时,大部分存在于 γ 区带,故曾有 γ 球蛋白(或丙种球蛋白)之称。

廿世纪五十年代美国学者埃德尔曼(G. M. Edelman)发现多发性骨髓瘤是一种浆细胞瘤,可合成大量结构均一的球蛋白。这种几乎占血清球蛋白 95% 的骨髓瘤蛋白(myeloma protein, M 蛋白)虽没有与抗原结合的功能,却为抗体结构的研究提供了纯度良好的实验材料。

1968 年世界卫生组织决定,将具有抗体活性或化学结构与抗体相似的球蛋白统称为免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)。Ig 是化学结构的概念,它包括了正常的抗体球蛋白和未证实抗体活性的免疫球蛋白,如骨髓瘤病人血液中的 M 蛋白及尿中的本周氏(Bence Jones, BJ)蛋白等(详见第 15 章)。抗体是生物学功能的概念,所有的抗体都是 Ig,但 Ig 并非都有抗体活性。

第一节 免疫球蛋白的分子结构

一、免疫球蛋白的基本结构

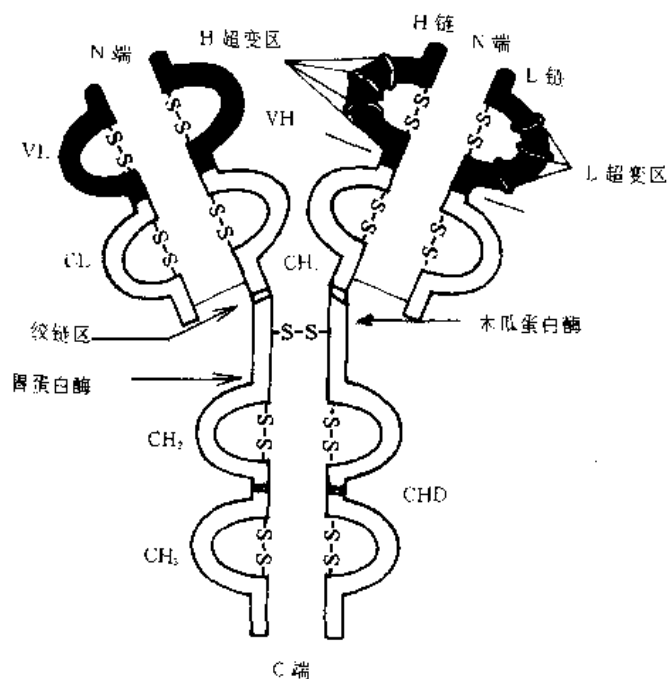


图 3.1 Ig 的基本结构

CIg 的基本结构是由四条对称的多肽链构成的单体。Ig 单体包括两条相同的分子量较大的重链和两条相同的分子量较小的轻链。轻、重链间有二硫键相连。如图 3.1 所示。

(一)重链与轻链

1. 重链(heavy chain, H 链) 重链由 450~550 个氨基酸残基组成,分子量约 55kD~75kD。不同的 Ig 分子由于重链氨基酸组成及序列的差异,其抗原性也不相同。根据重链抗原性的差异,免疫球蛋白可分为五类即 IgM、IgG、IgA、IgD 及 IgE,其相应的重链分别称之为 μ 、 γ 、 α 、 δ 及 ϵ 链。

2. 轻链(light chain, L 链) 轻链约为重链的 1/2,约由 214 个氨基酸组成,分子量约 25kD。根据轻链抗原性的不

同,分为 κ 、 λ 两型。各类Ig的轻链均有 κ 型或 λ 型,正常人血清Ig的 κ : λ 约为2:1。天然的Ig单体结构中,两条重链同类,两条轻链同型。

(二)可变区和恒定区

Ig分子的各条肽链接其结构特点均可分为可变区和恒定区。

1. 可变区(variable region, V区) 在Ig近N端轻链的1/2和重链的1/4(γ 、 α 、 δ)或1/5(μ 、 ϵ)范围内,因氨基酸组成及序列变化较大故称可变区。重链和轻链的V区分别以VH、VL表示。V区内氨基酸组成及排列顺序的变化程度并不均一,其中变化最为剧烈的特定部位称为**超变区**(hypervariable region, HVR)。VL有3个超变区,分别位于第24~34、50~56、89~97氨基酸位置,VH的3个超变区位于第31~35、50~65、95~102位氨基酸。VL与VH的超变区受链内二硫键作用而折叠成特定的空间构型,供抗原决定簇互补结合,故超变区又称**决定簇互补区**(complementarity-determining region, CDR)见图3.2。VH与VL的3个互补区分别称为CDR1、CDR2、CDR3,其中CDR3变异程度最大,是决定与特异抗原结合的重要部位。超变区氨基酸的多种变化是Ig能与数量庞大的不同抗原特异结合的分子基础。由于Ig HVR的结构是该Ig分子所独特具有的遗传标记结构,故此区称为Ig的**独特型决定簇**(idiotypic determinants)。其实,Ig V区的超变区、Ig与抗原结合的CDR区及Ig的独特型决定簇指的是Ig分子V区中的同一结构部分,所不同的是分别按其结构特点、功能及该区抗原性三个不同角度阐述而已。

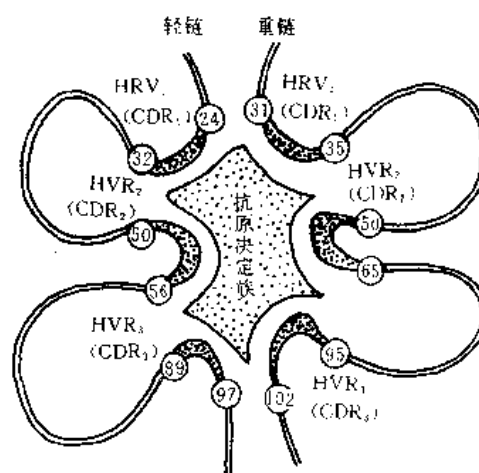


图3.2 Ig决定簇互补区CDR结构

Ig分子V区超变区之外的部位,其氨基酸组成及排列相对保守,通常称为**骨架区**(framework region),骨架区的作用主要是稳定CDR的空间构型,以利Ig CDR与抗原决定簇精细的特异结合。

2. 恒定区(constant region, C区) 在Ig近C端L链的1/2及H链的3/4(或4/5)区域内,氨基酸组成在同一物种的同一类Ig中相对稳定,称为恒定区。

(三)其他结构

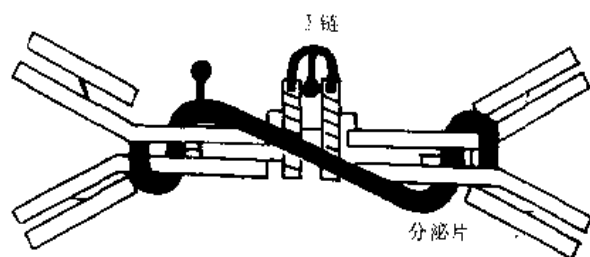


图3.3 SIgA的J链与SP结构

1. J链(joining chain, J) J链是由浆细胞合成的酸性糖蛋白,分子量约15kD。主要作用是在羧基端连接Ig单体成为双体或多聚体,如连接分泌型IgA(secretory IgA, SIgA)成为双体或连接IgM成为五聚体,起稳定多聚体结构及参与体内运转的作用(见图3.3)。

2. 分泌片(secretory piece, SP) SP是SIgA的结构成分,分子量约75kD,由粘膜上皮细胞合成。SP具有保护SIgA抵抗外分泌液中蛋白酶降解的作用。

二、免疫球蛋白的功能区

Ig 的 H 链、L 链每隔 110 个氨基酸残基即由链内二硫键连接成一个能行使特定功能的球形单位,称为 Ig 的**功能区**(domain)。L 链具有 VL、CL 两个功能区。H 链则具有一个 VH 区及 3~4 个 CH 区,其中 IgG、IgA、IgD 的 C 区具有 CH1、CH2、CH3 三个功能区,而 IgM、IgE 尚有 CH4 功能区。现以 IgG 为例介绍 Ig 的功能区及功能。

1. VH、VL 为抗原的特异结合部位。经链内二硫键连接及 β 折叠后,使 VH 及 VL 区的 3 个 CDR 特异序列(每个 CDR 约 10~12 个氨基酸残基)推向 Ig 分子的 N 端,共同构成凹槽状空间结构供抗原决定簇特异性结合。CDR 的结构差异,决定了 Ig 分子与抗原结合的特异性。该区也是 Ig 分子独特型决定簇遗传标记的存在部位。

2. CH1、CL 具有 Ig **同种异型**的遗传标记,即同种异体间的 Ig,在该区存在着结构的差异。

3. CH2 有补体 C1q 的结合点,与补体的活化有关。母体的 IgG 借助 CH2,可主动通过胎盘传递给婴儿,发挥**被动免疫**作用。

4. CH3/CH4 具有与多种细胞 Fc 受体(FcR)结合的功能,不同的 Ig 可结合不同的细胞,产生不同的免疫效应,如 IgG CH3 与巨噬细胞 FcR 结合,起促进吞噬的**免疫调理**作用,而 IgE CH3 与肥大细胞结合能引起 I 型超敏反应(详见 11 章)。

5. 绞链区(hinge region) 位于 CH1 与 CH2 之间的结构,约含 30 个氨基酸残基。该区富含脯氨酸,对蛋白酶敏感,不易形成 α 螺旋,伸展自如。其作用是:①利于 Ig 的 CDR 与抗原决定簇吻合;②当抗原抗体结合时,绞链区可使 Ig 分子发生“T”→“Y”的构型改变,从而使位于 CH2 功能区的补体结合点得以暴露,为补体**经典激活途径**提供条件。Ig 的功能区见图 3.4。

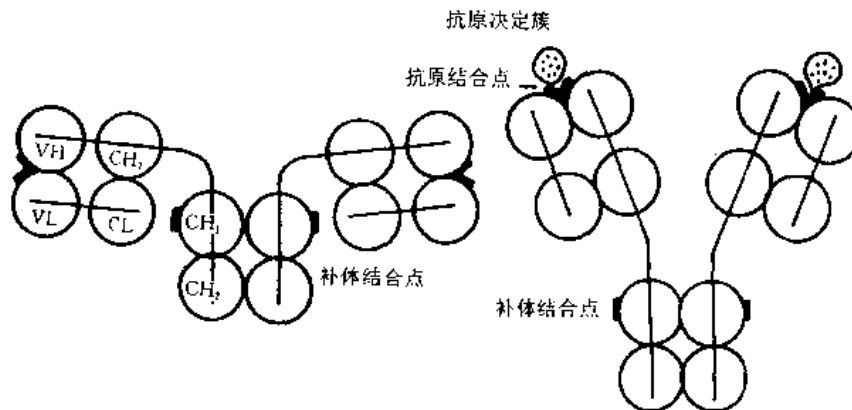


图 3.4 Ig 的功能区及构形变化

三、Ig 的水解片段

用酶将 Ig 水解为小片段是研究 Ig 结构与功能的重要方法之一,以 IgG 为例简述如下:

(一)木瓜蛋白酶的水解作用

木瓜蛋白酶(papain)使 Ig 在重链间二硫键近 N 端处切断,形成 3 个水解片段:两个相同的单价抗原结合片段(fragment of antigen-binding)简称 Fab 段;一个可结晶的片段(crystallizable fragment)简称 Fc 段,如图 3.5 所示。Fab 段由一条轻链和近 N 端的 1/2 重链组成,具有与抗原特异结合的功能。Fc 段由两条重链近 C 端的 1/2 构成,保留有重链的抗原性和相应功能区的生物活性。

(二)胃蛋白酶的水解作用

胃蛋白酶(pepsin)可使 Ig 于重链间二硫键近 C 端处断开,得到一个具有抗体活性的双价 $F(ab')_2$ 片段和无生物活性的小分子多肽碎片(pFc'),见图 3.5。

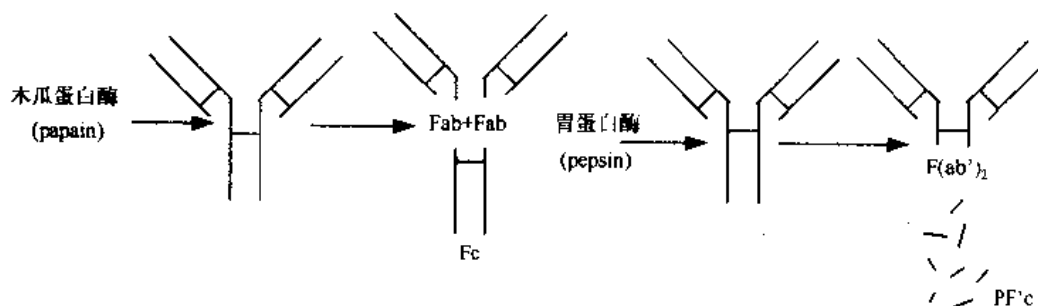


图 3.5 Ig 的水解片段

免疫球蛋白水解片段的研究不仅对阐明 Ig 的结构及生物活性十分重要,而且对临床应用也具有重要意义,经酶水解的免疫球蛋白或抗毒素去除 Fc 段后,不仅可浓缩纯化,提高疗效,而且可明显减少过敏反应的发生。

第二节 五类免疫球蛋白的特点与功能

5 类免疫球蛋白的特点与功能有所不同,在体液免疫中起重要作用。IgG、IgM 浓度相对较高,有强大的抗原结合能力;IgA 在局部粘膜免疫中具有特定作用;IgE 有高度亲细胞性,是参与 I 型超敏反应的重要因素;IgD 与 B 细胞分化或耐受性的形成相关。

一、IgG

IgG 的血清含量最高,约占血清 Ig 总量的 75%。出生后 3 月开始合成,3~5 岁达成人水平。是唯一能主动穿过胎盘的 Ig,对防止新生儿感染具有重要的自然被动免疫作用。IgG 半衰期约 16~24 天,故临床应用以 2~3 周重复给予为宜。IgG 以单体形式存在,分子结构式为 $\gamma_2\kappa_2$ 或 $\gamma_2\lambda_2$ 。根据 γ 链的抗原性,IgG 可分为 4 个亚类,即 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4。各亚类 γ 链氨基酸序列相似,但绞链区二硫键数目、位置及含糖量不同,故各亚类生物活性亦有差异。IgG 通过经典途径激活补体,人 IgG 激活补体的能力依次为 $IgG3 > IgG1 > IgG2$,IgG4 无此活性。IgG 是主要的抗感染抗体,具有抗菌、抗病毒、中和毒素及免疫调节作用。治疗用的丙球蛋白常以成人血清或胎盘血制备(后者称胎盘球蛋白),其主要成分为 IgG。由于成人多曾经有过潜伏感染或感染后恢复的经历,故其血清内常含有抗麻疹等病毒的抗体活性,用于人工被动免疫能有效地预防相应传染病。此外,有些自身抗体如抗甲状腺球蛋白抗体也属于 IgG,乃是造成免疫损伤的重要因素(详见第 13 章)。

二、IgM

IgM 的合成最早(胚胎晚期开始合成)。分子量最大,血清中的 IgM 以 19S 的五聚体形式存在,主要分布在血流内,占血清总 Ig 的 5%~10%。半衰期较短(5 天左右)。具有强大的杀菌、激活补体、免疫调理和凝集作用(较 IgG 高 500~1000 倍)。五聚体的 IgM 是由 J 链将五个单体 IgM 聚合而成的巨球蛋白(见图 3.6),具有较多的抗原结合部位,结构式为 $(\mu_2\kappa_2)_5-J$ 或 $(\mu_2\lambda_2)_5-J$ 。IgM 分子量大,不易透出血管,故对防止菌血症、败血症的发生具有强大的作用。

IgM 是机体受 Ag 刺激后血清中最早出现的抗体。由于 IgM 在感染早期产生,又因其半衰期较短,所以检测 IgM 水平可作为传染病的早期诊断。IgM 不能通过胎盘,脐血中 IgM 异常升高表示胎儿有宫内感染。IgM 因其强大的免疫调理及凝集作用,所以具有重要的抗感染作用。人体天然血型抗体为 IgM,是造成血型不符输血反应的重要因素。IgM 也参与某些自身免疫病及超敏反应的病理过程。(见第 11 章)

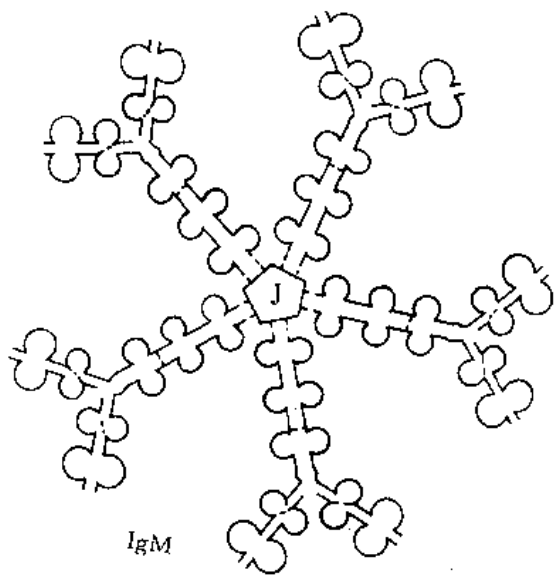


图 3.6 IgM 的结构图示

B 淋巴细胞膜表面存在的单体 IgM,称为膜表面免疫球蛋白(surface membrane immunoglobulin, SmIg)。SmIgM 是 B 细胞最早出现的重要表面标志,承担着 B 细胞表面抗原及抗原受体的双重作用(详见第 6 章)。SmIgM 和分泌型 IgM 结构的不同是在 H 链羧基端有一段带负电荷的疏水性穿膜区和胞内区。穿膜区约 26 个氨基酸,呈 α 螺旋结构与细胞膜磷脂结合,使 SmIgM 被锚定在细胞膜表面不能分泌。

三、IgA

IgA 有血清型及分泌型,血清型 IgA 约占血清总 Ig 的 10%~20%,为单体(7S),结构式为 $\alpha_2\kappa_2$ 或 $\alpha_2\lambda_2$,免疫作用较弱。分泌型 IgA(SIgA)广泛存在于乳汁(初乳中含量较高)、唾液及呼吸道粘膜、胃肠道及泌尿生殖道分泌液中。SIgA 有双体(11S)、三体(16S)及多体结构。分子结构内有连接链(J 链)及分泌片(secretory piece, Sp)。SIgA 双体结构式为 $(\alpha_2\kappa_2)_2$ -J-Sp 或 $(\alpha_2\lambda_2)_2$ -J-Sp。分泌片由粘膜上皮细胞合成,其本质是粘膜上皮细胞的多聚 Ig 受体(poly-Ig-R)的胞外区肽链结构(见图 3.7)。当 IgA 双体从浆细胞分泌后,即与粘膜上皮细胞基底膜的 poly-Ig-R 结合,被细胞吞饮并转运至粘膜上皮细胞的游离面,在酶作用下 poly-Ig-R 于跨膜区与胞外区之间断开,形成带 Sp 的 SIgA。Sp 以二硫键与 SIgA 的 CH₂ 结合,起到保护 SIgA 免受蛋白酶降解的作用。皮肤和粘膜表面的 SIgA 具有局部抗感染作用,粘膜表面的 SIgA 可与入侵的微生物结合,发挥免疫屏障作用,并能中和病毒,抑制病毒复制。IgA 虽不能通过胎盘,但婴儿可从初乳中获得高浓度的 SIgA。SIgA 于出生后 4~6 月开始合成,至青少年时期达成人水平。IgA 能通过替代途径激活补体(见第 4 章)。

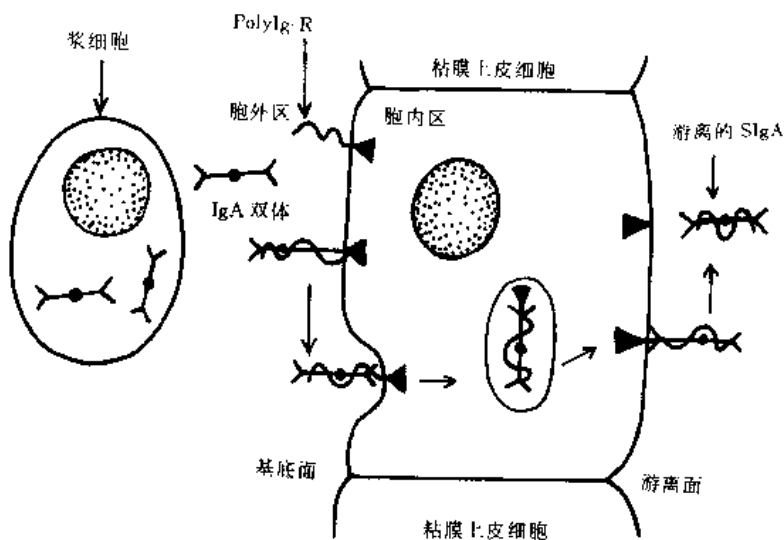


图 3.7 SIgA 的形成及分泌过程

四、IgE

IgE 对肥大细胞及嗜碱性粒细胞具有高度亲和性。正常人血清含量极低,约占 Ig 总量的 0.002%。与 I 型超敏反应的发生密切相关。IgE 的结构式为 $\epsilon_2\kappa_2$ 或 $\epsilon_2\lambda_2$ 。IgE 主要由呼吸道和消化道粘膜固有层的浆细胞产生。IgE 的 Fc 受体有两种:高亲和力受体(Fc ϵ R1),主要分布在肥大细胞与嗜碱性粒细胞膜上,与 I 型超敏反应的发生有关(见第 11 章);低亲和力受体(Fc ϵ R2),主要分布在巨噬细胞(M ϕ)、B 细胞、嗜酸性粒细胞等,与促进吞噬、调节 IgE 产生及抗寄生虫感染等功能相关。

五、IgD

IgD 的血清含量低,约占总 Ig 的 1%。血清中的 IgD 半衰期为 2.5 天,因绞链区长,对蛋白酶非常敏感,极易被降解。IgD 对防止免疫耐受性的发生有一定作用。IgD 为单体,结构式为 $\delta_2\kappa_2$ 或 $\delta_2\lambda_2$ 。IgD 的功能尚不清楚,有些研究提出交联的 IgD 与 CD⁺4T 细胞上 IgD-R 结合能增强 T 细胞对抗体产生的辅助作用及促进抗体产生的回忆反应。SmIgD 也是 B 细胞分化中较早出现的 SmIg。正常情况下 SmIgM 出现最早,但若仅出现 SmIgM,则 B 细胞极易形成耐受。在 B 细胞分化中 SmIgD 一旦出现则意味着该 B 细胞将继续分化、成熟为产生 IgG 或 IgA 等抗体的 B 细胞。

第三节 免疫球蛋白的生物学活性

一、特异性结合抗原

抗体与抗原结合的特异性是由 Ig V 区的氨基酸组成及空间构型所决定。重链及轻链的 CDR 共同构成开阔的环状凹槽供抗原表位互补结合。抗体与抗原的结合是特异的、可逆性的表面结合。抗体本身不能溶解或杀伤带有特异抗原的靶细胞,通常需要补体或吞噬细胞等共同发挥作用。

二、激活补体

IgM、IgG1、IgG2 和 IgG3 可通过经典途径激活补体,当抗体与抗原结合时,其绞链区发生构型变化,使 IgM CH3 或 IgG CH2 的补体结合位点暴露,促进补体激活并发挥对靶细胞的杀伤或溶解作用。凝聚的 IgA、IgG4 和 IgE 可通过替代途径激活补体(详见第 4 章)。

三、与细胞 Fc 受体结合

体内多种细胞具有 Ig 的 Fc 受体。不同类的 Ig 其 Fc 段可与不同细胞的相应 FcR 结合,产生不同的生物效应。

1. 调理吞噬作用 IgG、IgM 的 Fc 段与吞噬细胞表面的 Fc γ R、Fc μ R 结合,通过抗体的“搭桥”使颗粒抗原被固定于吞噬细胞表面,减少了与吞噬细胞间的静电斥力,易被吞入。另外, Ig Fc 段与 FcR 结合可促使 M ϕ 活化,增强其吞噬能力,通常将此功能称为抗体的调理作用(opsonization)。

2. 发挥抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用 当 IgG 与带有相应抗原的靶细胞结合后,其 Fc 段可与 NK 细胞、M ϕ 细胞、单核细胞的 Fc γ R 结合促使细胞毒颗粒的释放,发挥抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC),导致靶细胞的溶解。由 IgE 或 IgA 介导的 ADCC 效应可通过与嗜酸性粒细胞的 Fc ϵ R 或 Fc α R 结合,促使嗜酸性粒细胞脱颗粒,释放碱性蛋白发挥杀伤寄生虫(如蠕虫)的作用。

3. 介导 I 型超敏反应 IgE 为亲细胞抗体,游离状态下其 Fc 段即可与肥大细胞及嗜硷性粒细胞的 FcεR 结合,使之致敏,当变应原再次进入机体时,可立即与上述细胞表面的 IgE 结合,诱发 I 型超敏反应(详见第 11 章)。

4. 人的 IgG Fc 段能非特异地与葡萄球菌 A 蛋白(straphylococcus protein A,SPA)结合。SPA 与 IgG Fc 段结合后,在体内可阻断 IgG 对吞噬细胞的调理作用,在体外可用于 IgG 的纯化及临床检测(详见第 18 章)。

四、选择性传递

人类 IgG 能借助 Fc 段选择性地与胎盘微血管内皮细胞可逆性结合,主动穿过胎盘进入胎儿血循环。此外,SIgA 可经粘膜上皮细胞进入消化道及呼吸道发挥局部免疫作用。IgG 穿过胎盘及 SIgA 经初乳传递给婴儿是构成天然被动免疫的重要因素。

五、具有抗原性

抗体是大分子球蛋白,因此具有抗原性。Ig 分子的不同结构部分(如 V 区、C 区)其抗原性不同。

第四节 免疫球蛋白的抗原性

不同物种或同一物种的不同个体,甚至同一个体为不同的抗体形成细胞,由于遗传性上的差异,导致它们所产生的 Ig 分子在抗原特异性上有所不同,Ig 分子抗原性的差异可采用血清学的方法检测分析,故有时也称为 Ig 的血清型。人类 Ig 的抗原性分为同种型、同种异型及独特型。见表 3.1

表 3.1 免疫球蛋白的抗原性分类

分类	抗原存在部位	血清型
同种型	类	CH
	亚类	CH
	型	CL
	亚型	CL(λ)
同种异型	CH(γ ₁ ~γ ₄)	IgG、IgM、IgA、IgD、IgE
	CH(α ₂)	IgG _{1~4} 、IgA _{1~2}
	CL(κ)	κ、λ
独特型	VH/VL	Kern ⁺ Oz ⁺ ,Kern ⁺ Oz ⁻ ,Kern ⁻ Oz ⁻ ,Mcg
		G _{m1} 、G _{m2} ...G _{m30}
		A _{2m1} 、A _{2m2}
		K _{m1} 、K _{m1.2} 、K _{m3}
		极多>10 ⁸

一、同种型(isotype)

指同一物种内所有个体共同具有的 Ig 的抗原特异性结构。同种型 Ig 的抗原性因种而异。以人为例,所有人类的 IgG 均具有相同的抗原特异性,与其他物种(如羊、兔等)IgG 的抗原性不同。因此,以某人的 IgG 免疫羊,可获得羊抗人 IgG 抗体。该抗体可与所有人类的 IgG 特异结合,而不与其他动物的 IgG 结合。同种型 Ig 的抗原决定簇存在于 CH 与 CL,根据 C 区抗原性的不同,可将人类 Ig 分为类、亚类(CH)、型、亚型(CL)。

不同类 Ig 的抗原性差异存在于 CH 区。按 CH 抗原性的差异,人类 Ig 分为 5 类即 IgG、IgA、IgM、IgD 及 IgE。同一类 Ig CH 抗原性仍有一定的差异,如绞链区氨基酸的组成、二硫键的数目等,借此可分为若干亚类,如 IgG 可分为 IgG1~IgG 4 四个亚类。各亚类因抗原性差异

很小,所以亚类之间有很强的交叉反应。按轻链C区抗原性的差异分为 κ 、 λ 两型。 λ 轻链C区又因个别氨基酸的差异,分为 $\lambda_1 \sim \lambda_4$ 4个亚型,分别为 $\text{Kern}^+ \text{Oz}^+$ 、 $\text{Kern}^- \text{Oz}^-$ 、 $\text{Kern}^- \text{Oz}^+$ 和 Mcg 。

二、同种异型(allotype)

指同一物种内不同个体间的Ig在抗原性上的差异。这种差异主要位于IgCH和CL特定部位的某个或数个氨基酸的结构。如人类IgG1~4已发现有30种左右的同种异型($G_{m1} \sim G_{m30}$)。具有不同Gm的个体,其IgG的抗原性不同。所以,当患者多次输入与自身Gm不同的Ig时,可引起超敏反应。人类Ig的同种异型在IgA₂有两种(A_{2m1} 、 A_{2m2}), κ 轻链有 Km_1 、 Km_2 和 Km_3 3种。Ig的同种异型可作为人类的遗传标志,用于法医检测及人类学研究。

三、独特型(idiotypic)

同一个体内不同B细胞克隆产生的IgV区的抗原特异性各不相同,其超变区各自具备的独特抗原决定簇结构,称为**抗体的独特型**。Ig的独特型结构又称独特位(idiotope),可在异种、同种及自身体内诱导产生相应的抗体称为**抗独特型抗体**。Ig的独特型与抗独特型抗体构成机体重要的**免疫调节网络**(见第10章)。

第五节 免疫球蛋白的基因结构与抗体多样性

人类B淋巴细胞存在三个编码Ig的基因库,即**重链H基因库**及**轻链 κ 、 λ 基因库**,三者分别位于第14、2及22号染色体。人类Ig的基因结构见图3.8。

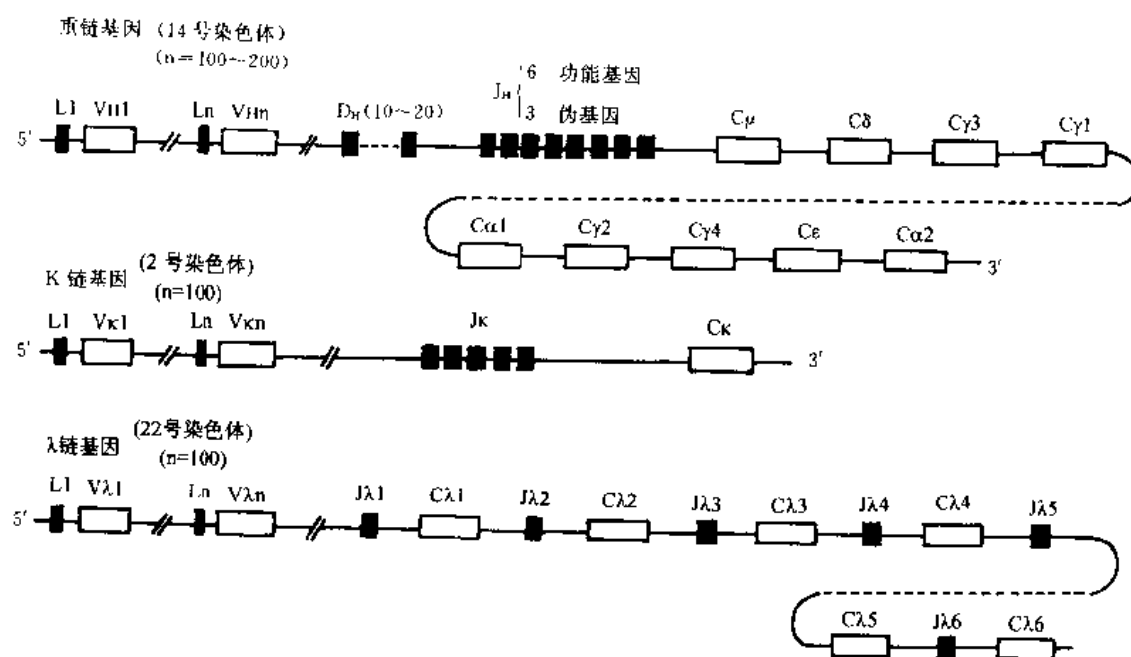


图 3.8 人类Ig的基因结构

一、Ig重链VDJ基因重排及C基因类别转换

人类IgH基因由100多个V基因片段、数个D基因片段、4~6个J基因片段及9个C基因片段组成。V基因位于Ig基因5'端,V基因前尚有编码先导链的L基因,Ig各基因间均有间隔插入序列。VDJ基因重排编码Ig重链的V区,C基因编码Ig的C区。VDJ基因重排后,

再与 C 基因重排形成编码 Ig 重链的 VDJC 全套基因。

1. 重链基因重排 VDJ 基因重排编码包括 3 个超变区(CDR1~CDR3)及骨架区的 VH 肽链部分。其中①V 基因编码 CDR1、CDR2;②D 基因及 V-D 编码大部分 CDR3。由于 V-D 重排连接部位碱基的拼接或整合,导致 CDR3 结构高度多样性变化。③D-J 基因重排编码 CDR3 的其余部分及其骨架区。D-J 连接部位存在 7~10 个碱基突变热点,更增加了 CDR3 的多样性。

2. 重链 C 区基因结构与 Ig 类别转换 编码人类重链 C 区的基因有 9 个外显子,均位于 J 基因下游。由 5'端依次为 μ 、 δ 、 γ_3 、 γ_1 、 α_1 、 γ_2 、 γ_4 、 ϵ 及 α_2 。各 C 区基因前(δ 基因除外)均有一段重复插入序列称转换区(switch region, S 区)。S 区是重组酶结合的位点,在 VDJ 基因与 C 基因重排以及 Ig C 基因类别转换中具有重要作用。C 基因类别转换也称 S-S 转换,可使原来与 VDJ 结合的 C_μ 基因转换为表达其他的 C 基因,使 B 细胞由表达 IgM 转换为表达其他类别的 Ig。由于 S-S 转换中 VDJ 基因保持不变,仅 C 区基因转换,故 S-S 转换后 B 细胞合成的 Ig 分子结合抗原的特异性也不变,仅 Ig 的类或亚类发生转变。Ig 类别转换对促使 B 细胞产生各类高亲和力的 Ig 具有重要意义。

二、Ig 轻链基因结构与 VJ 重排

人类 Ig κ 、 λ 轻链基因分别为 V、J、 C_κ 及 V、J、 C_λ 。L 链基因重排首先在 κ 链发生, κ 链重排产生 κ 蛋白使 λ 链重排受阻。当 κ 链基因重排失效时, λ 链基因才发生重排。这就解释了一个 B 细胞克隆在其一生中仅产生两种轻链中的一种(即 L 链同种型排除)。若 κ/λ 等位基因均无功能,则 B 细胞发生凋亡。人类 Ig V κ 、V λ 约有 100 个 V 基因片段,1~5 个 J 基因片段。与 H 链 V 区基因相比 L 链没有 D 基因,重排过程中首先 V-J 基因随机构成 VL 基因。VL 基因编码 CDR1、CDR2,V-J 重排结构编码 CDR3 区,由于此区存在 4~5 个碱基突变热点,故导致 L 链 CDR3 区的高度多样性。轻链 C_κ 仅 1 个基因片段。 C_λ 至少有 6 个基因片段,且每个 C_λ 与各自的 J 基因片段相连。VJ 与 C_λ 的重排方式尚不明确。

三、抗体多样性机理

Ig 的基因库虽然仅储存了有限数量的抗体基因,却能组合表达出数量庞大的多样性抗体。现代分子生物学技术的应用包括基因重组、转基因技术、基因敲除技术等,为抗体多样性机制提供了有力的证据。在自然界中结构复杂、数目庞大的抗原分子及抗原决定簇是构成抗体多样性的外因。但最重要的是编码 Ig 基因的遗传控制。包括:①Ig 受多基因控制,H、L 各自有特定的编码基因库、存储大量的基因片段。②V-D-J 及 V-J 连接的多样性,这些连接位点的碱基突变、移位及插入等变异使 CDR3 区数目极为繁多。③体细胞的基因突变,尤其 V 基因的突变,使原有胚系众多野生型基因片段重排,更增加了抗体的多样性。④H、L 链的随机组合,使抗体特异性类型倍增。抗体的多样性对机体适应复杂的外环境及调控机体自身稳定的内环境具有重要意义。

第六节 抗体的制备

人工制备的抗体可用于抗体分子结构、理化特性及其功能的研究。同时,在疾病的免疫学诊断和防治中也具有重要的临床意义。根据抗体制备的原理和方法不同可分为多克隆抗体、单克隆抗体和基因工程抗体。

一、多克隆抗体 (polyclonal antibody, PcAb)

多数天然抗原具有多种抗原决定簇,注入机体后,可刺激多个 B 细胞克隆发生免疫应答,产生多种相应的抗体,这种由多个克隆细胞所产生的多种抗体的混合物即多克隆抗体。通常免疫动物制备的抗体均为多克隆抗体,也称**第一代人工抗体**。

二、单克隆抗体 (monoclonal antibody, McAb)

由一个始祖细胞分化、增殖所产生的遗传性状完全相同的细胞群称为克隆(clone)。由一个克隆细胞产生、只作用于某一抗原决定簇的均一抗体称为单克隆抗体。

1975 年 Kohler 和 Milstein 利用杂交瘤技术制备了 McAb。其原理是以免疫小鼠的脾细胞与同系小鼠骨髓瘤细胞融合,形成具有亲本细胞特点的杂交瘤细胞(hybridoma),即,既有脾细胞产生特异性抗体的功能,又有瘤细胞可长期在体外传代培养的特点。经克隆选择,可筛选出能产生针对某一特定抗原决定簇抗体的杂交瘤细胞。在体内或体外大量培养,即可无限地制备单克隆抗体。由杂交瘤技术制备的 McAb 又称**第二代人工抗体**。McAb 具有很多突出的优点,其结构均一,一种 McAb 分子的重链、轻链及独特型结构完全相同,特异性强,避免了血清学的交叉反应。McAb 效价高,检测具有高度可重复性,现已广泛用于:①传染病病原及肿瘤抗原检测;②各种细胞因子及细胞膜分子的检测;③淋巴细胞分类、鉴定、结构与功能的研究;④ McAb 与核素、毒素、药物等结合可用于肿瘤示踪或导向治疗。⑤抗 T 细胞 McAb 对防治器官移植排斥及某些自身免疫病有一定的应用价值。由于目前 McAb 多为鼠源性的,在一定程度上限制了临床应用。

三、基因工程抗体 (gene engineering antibody, GeAb)

由基因重组技术制备的抗体称为基因工程抗体,也称**第三代人工抗体**。其原理是由 B 细胞获得编码抗体的基因,或以**聚合酶链反应**(Polymerase Chain Reaction, PCR)体外扩增抗体基因片段,经体外 DNA 重组后,转化受体细胞,使其表达特定抗体。

目前已成功表达的基因工程抗体有**嵌合抗体**、**重建抗体**、**单链抗体**等,其中嵌合抗体研究较多。另外**重组噬菌体抗体**(recombinant phage antibody)是近年以重组噬菌体展示系统制备的 GeAb。将抗体 VH、VL 基因经体外 PCR 扩增后与噬菌体外壳编码基因连接,重组后可在噬菌体表面表达抗体融合蛋白,经固相抗原吸附技术很容易筛选出表达特异抗体的噬菌体用以大量表达和制备抗体。

(孙汶生 张利宁)

第四章 补 体 系 统

第一节 概 述

补体(complement, C)是存在于正常人或动物血清中的一组与免疫相关并具有酶活性的球蛋白。早在 19 世纪末, Charles Bordet 即证实, 在特异性抗体存在下, 新鲜血清中含有一种能引起细菌或红细胞溶解、对热不稳定的成分, 这种血清蛋白成分能协助和补充特异性抗体介导的免疫溶菌、溶血作用, 故称为补体。目前已知补体是由近 40 种可溶性蛋白和膜结合蛋白组成的多分子系统, 其中包括直接参与补体激活的各种补体固有成分、调控补体激活的各种灭活因子和抑制因子及分布于多种细胞表面的补体受体等, 故称为**补体系统**(complement system)。在正常生理情况下, 多数补体成分以非活化形式存在。在补体系统激活过程中, 可产生多种生物活性物质, 引起一系列生物学效应, 参与机体的抗微生物防御反应, 扩大体液免疫效应, 调节免疫应答。同时, 也可介导炎症反应, 导致组织损伤。

一、补体系统的组成与命名

根据补体系统各成分的生物学功能, 可将其分为三类: ①补体系统的固有成分(表 4.1); ②调控补体系统活化的成分(表 4.3); ③分布于多种细胞膜上的补体受体分子。根据 WHO 命名委员会对补体各成分的命名, 通常把参与**经典途径**的固有成分, 以符号“C”表示, 按其发现的顺序分别称为 C1, C2, …C9, 其中 C1 由 C1q、C1r 和 C1s 三个亚单位组成。**替代途径**的补体成分以因子命名, 用大写英文字母表示, 如 B 因子、D 因子、P 因子等。补体调控蛋白则根据其功能命名, 如 C1 抑制物, C4 结合蛋白等。对于补体受体, 则以其结合对象来命名, 如 C1qR、C5aR, 各种 C3 片段的受体则用 CR1、CR2、…CR5 表示。补体活化的裂解片段一般在该成分的符号后附加小写字母表示, 如 C3a、C3b, 小片段用 a, 大片段用 b, 但 C2 相反, 即 C2a 为大片段, C2b 为小片段。具有酶活性的成分或复合物在其符号上加一横线表示, 如 $\overline{\text{C1}}$ 、 $\overline{\text{C3bBb}}$, 已失活的补体成分则在其符号前冠以“i”(inactivated 的首字母)表示, 如 iC3b。

二、补体成分的理化特性

补体系统各成分的主要理化特性见表 4.1。补体系统各成分的化学组成均为糖蛋白, 多数为 β 球蛋白, 少数几种属 α 或 γ 球蛋白, 分子量在 25~390 kD 之间。补体在血清中的含量约为 4 g/L, 其中 C3 含量最高, 高达 1.2 g/L, 约为补体总量的 1/3, D 因子含量最低, 仅为 0.001~0.002 g/L。不同动物血清的补体含量各有差异, 豚鼠血清中补体含量丰富, 故实验用的补体多取自豚鼠新鲜血清。人类胚胎发育早期即可合成补体各成分, 出生后 3~6 个月达到成人水平。补体系统各固有成分分别由肝细胞、巨噬细胞、小肠上皮细胞及脾细胞等产生(表 4.1)。某些补体成分(如 C1、C2、C5、C8)性质极不稳定, 加热 56℃30 分钟即被灭活, 在室温下会很快失活, 在 0℃~10℃中活性仅能保持 3~4 天, 故补体应保存在 -20℃以下, 冷冻干燥后能较长时

间保存。许多理化因素如机械震荡、紫外线照射、强酸强碱、乙醇及蛋白酶等均可使补体失活。

表 4.1 补体系统固有成分的主要理化性状

补体成分	分子量 (kD)	电泳 位置	肽链 数目	血清含量 (g/L)	合成部位
经典激活途径组分					
C1q	390	γ_2	18	0.07~0.18	* 小肠上皮细胞、脾、巨噬细胞
C1r	85	α	1	0.035~0.11	* 小肠上皮细胞、脾、巨噬细胞
C1s	85	α	1	0.035~0.11	* 小肠上皮细胞、脾、巨噬细胞
C4	180	β_1	3	0.40~0.64	* 巨噬细胞、肝、脾、肺
C2	117	β_1	1	0.025~0.03	* 巨噬细胞、肝、脾、肺、骨髓
C3	190	β_1	2	1.20~1.60	* 肝、淋巴组织、巨噬细胞、骨髓
替代激活途径组分					
B 因子	95	β_2	1	0.225~0.25	肝
D 因子	25	α	1	0.001~0.002	?
P 因子	220	γ_2	4	0.02~0.025	?
攻膜复合体组分					
C5	190	β_1	2	0.075~0.08	骨髓、肝、肾、肺、* 脾
C6	128	β_2	1	0.06~0.075	* 肝、巨噬细胞
C7	120	β_2	1	0.05~0.065	?
C8	153	γ_1	3	0.05~0.08	* 脾、肺、肝、小肠、肾
C9	79	α	1	0.06~0.09	* 肝

* 代表主要合成部位

第二节 补体系统的激活

补体系统各成分多以非活化状态存在于血清和体液内。补体系统的激活是在某些激活物质的作用下,各补体成分按一定顺序,以连锁的酶促反应方式依次活化,并表现出各种生物学活性的过程,故亦称为**补体级联**(complement cascade)反应。补体系统的激活主要有两条途径,从 C1q 开始激活的途径称为**经典途径**(classical pathway)或**传统途径**;从 C3 开始激活的途径称为**替代途径**(alternative pathway)或**旁路途径**。参与两条途径的前段反应过程的补体成分各异,而参与末段反应过程的成分则是相同的。

一、经典激活途径

参与补体经典(传统)激活途径的固有成分包括 C1~C9。按其在激活过程中的作用,可人为地分成三组,即**识别单位**(C1q、C1r、C1s)、**活化单位**(C4、C2、C3)和**膜攻击单位**(C5~C9)。经典途径的主要**激活物质**是特异性抗体(IgG 或 IgM)与相应抗原结合所形成的免疫复合物(immune complex, IC)。除此之外,其他一些非免疫因素如葡萄球菌 A 蛋白(SPA)、C 反应蛋白(CRP)、变性 DNA、某些 RNA 病毒包膜蛋白、胰蛋白酶、纤溶酶等也能直接激活经典途径。经典途径的激活过程按其反应性质可分为下列三个阶段。

(一)识别阶段

即 C1 识别 IC 而活化形成 C1 酯酶的阶段。C1 是由一个 C1q 分子和两个 C1r 和两个 C1s 分子组成的大分子蛋白复合物。其中 C1q 起识别作用, C1r 和 C1s 发挥催化作用。C1q 是最大的补体成分,由 6 个相同的亚单位共价结合成对称的六聚体,每个亚单位又由 A、B、C 三条肽

链盘绕而成,其羧基端为球形结构,呈辐射状排列,构成C1q分子的头部,是C1q与Ig的Fc段结合的部位。C1r和C1s均为单链蛋白质,在 Ca^{2+} 存在下,它们以C1s-C1r-C1r-C1s的顺序连接成四聚体,缠绕于C1q分子辐射状排列的6个头部之间(图4.1)。

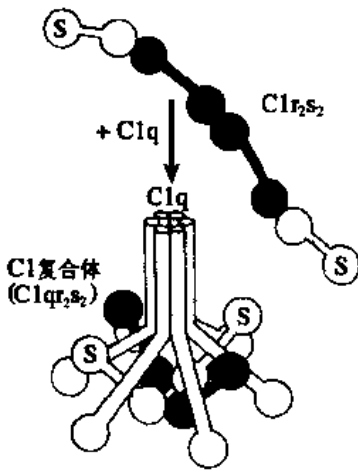


图4.1 C1分子结构模式图

抗体与抗原的结合,导致抗体分子的构型改变,使Fc段上的补体结合部位(IgG的CH2区或IgM的CH3区)暴露出来,C1q分子识别并与之结合后,发生构象改变,使C1r活化成为具有酶活性的 C1r ,后者进而激活C1s,从而形成具有丝氨酸蛋白酶活性的 C1 复合物,即C1酯酶,其天然作用底物为C4和C2。每一个C1q分子必须同时与两个或两个以上Ig的Fc段结合,才能启动补体系统的活化。由于IgM分子为五聚体,至少可同时提供5个Fc段的补体结合点,故一个五聚体的IgM分子与抗原结合即可有效地启动经典途径。IgG分子为单体,与抗原结合则需两个相邻的IgG分子共同与C1q桥联,才能使C1活化。C1q只能与IgM的CH3区、IgG的CH2区结合,而且对IgG亚类的亲和力不同,依次为 $\text{IgG3} > \text{IgG1} > \text{IgG2}$ 。IgG4和IgA、IgE、IgD等不能通过经典途径激活补体。

(二)活化阶段

活化的 C1 依次裂解C4、C2形成具有酶活性的C3转化酶(C4b2a),后者进一步裂解C3并形成C5转化酶(C4b2a3b)。此即经典途径的活化阶段。

C4分子由 α 、 β 、 γ 三条肽链经二硫键连接而成。 C1 裂解C4,产生两个片段,小分子片段为C4a游离于液相,具有过敏毒素活性,大分子片段为C4b,在C4b的 α 链断端面上暴露出一个高度不稳定的膜结合位点,可与邻近细胞表面的蛋白质或多糖共价结合,使补体活化稳定而有效地进行。未能与膜结合的C4b在液相中很快被灭活。

C2为单链多肽,在 Mg^{2+} 存在下,C2与结合在细胞膜上的C4b结合,继而被 C1 裂解为大分子的C2a和小分子的C2b。C2b释放入液相,C2a则与邻近结合在细胞表面的C4b结合,形成稳定的 C4b2a 复合物,此即经典途径的C3转化酶(C3 convertase)。 C4b2a 中的C4b可与C3结合,由C2a裂解C3。

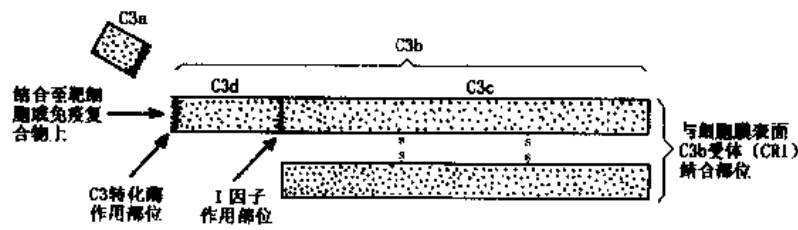


图4.2 C3分子及其裂解产物示意图

C3是C3转化酶的天然底物,在补体系统激活的两条途径中起中心和枢纽作用。C3是由二硫键连接的两条肽链组成, α 链较长,分子量为115 kD; β 链较短,分子量为70 kD。在 α 链上

有两个酶的裂解部位,第一个部位在近N端,可被C3转化酶裂解为C3a和C3b两个片段。第二个裂解部位为C3b灭活因子(I因子)的作用点(图4.2)。C3b在I因子和H因子的作用下可逐级裂解成iC3b、C3c、C3d、C3dg、C3f、C3g等片段。

在激活过程中,小片段C3a游离在液相中,具有过敏毒素作用。大片段C3b与细胞膜上的C4b2a共价结合,形成C4b2a3b三分子复合物,即C5转化酶。

(三)膜攻击阶段

此阶段形成攻膜复合体(membrane attack complex,MAC),导致靶细胞溶解的过程。C5是C4b2a3b的天然底物,受其作用而裂解成C5a、C5b两个片段。C5a游离于液相,具有过敏毒素和趋化作用;C5b首先与C6结合成C5b6复合物,继而与C7结合形成C5b67三分子复合物,并通过C7上的疏水片段插入靶细胞膜脂质双层结构中。膜上的C5b67复合物对C8具有高亲和力,C8结合到此复合物上,并通过其 γ 链插入靶细胞膜中,使C5b678复合物牢固地粘附在靶细胞膜上。C5b678复合物作为C9的受体,能催化C9聚合。C9是一种有聚合倾向的糖蛋白,它与C5b678结合并进行环状聚合,结果共同组成1个大分子量的攻膜复合体(MAC)。

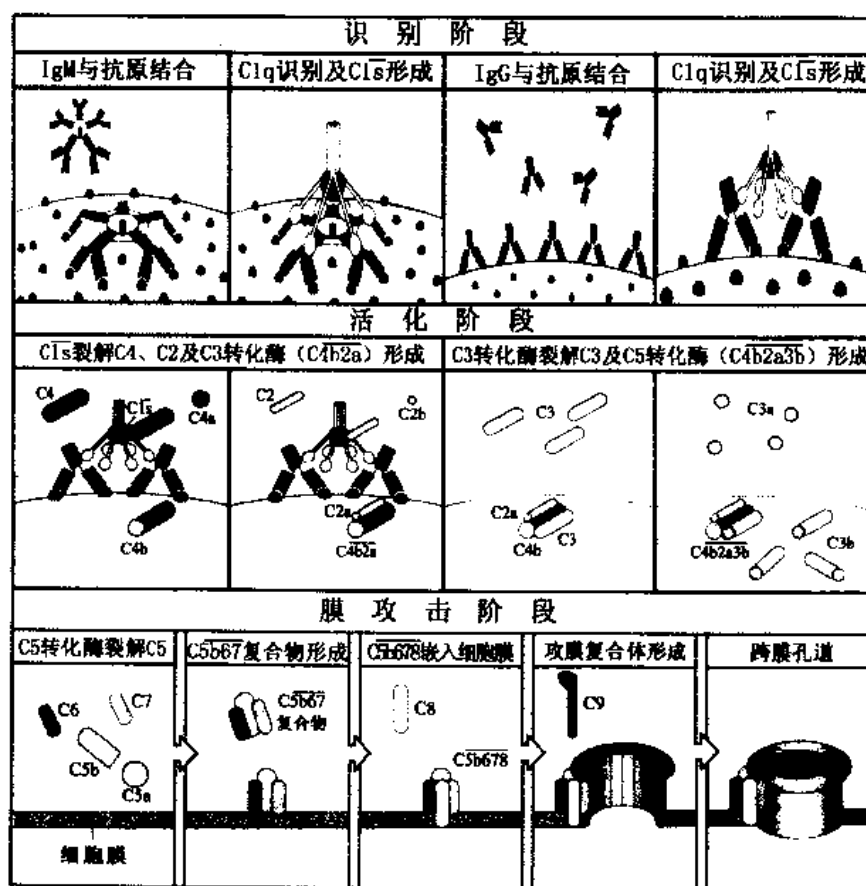


图4.3 补体经典途径激活过程模式图

MAC是由一个C5b678复合物与12~15个C9分子组成的管状复合体,此复合体贯穿整个靶细胞膜,成为内径约11nm的跨膜孔道。MAC的形成使靶细胞膜失去通透屏障作用,电解质从细胞内逸出,水大量内流,细胞膨胀而溶解。此外,MAC嵌入靶细胞膜,亦可因致死量的钙离子被动透入细胞内,而导致不依赖渗透压作用的细胞死亡。补体经典激活途径的全过程见图4.3。

二、替代激活途径

替代途径(alternative pathway)亦称旁路途径,与经典途径的不同之处主要是越过 C1、C4、C2 三种成分,直接激活 C3,然后完成 C5~C9 的激活过程。参与这一激活途径的补体成分除 C3、C5~C9 外,还包括 B、D、P、H、I 等因子。替代途径的激活物质主要是细菌细胞壁成分即脂多糖、肽聚糖、磷壁酸、酵母多糖,尚有凝聚的 IgA 及 IgG4、眼镜蛇毒等物质。这些物质实际上是提供了使补体激活级联反应得以进行的接触表面。

(一) C3b 和 C3 转化酶(C₃BbBb)的形成

在生理条件下,血清中的 C3 可受蛋白酶等作用,缓慢、持续地产生少量的 C3b,释入液相中的 C3b 迅速被 I 因子灭活。在 Mg²⁺ 存在下, B 因子可与 C3b 结合形成 C3bB 复合物。体液中同时存在着无活性的 D 因子和有活性的 $\bar{D}$ 因子(B 因子转化酶)。 $\bar{D}$ 因子作用于 C3bB,可使此复合物中的 B 因子裂解成 Ba 和 Bb 两个片段,前者游离于液相,后者形成 C₃BbBb,即替代途径的液相 C3 转化酶。C₃BbBb 可不断裂解 C3 产生低水平的 C3b,但实际上此酶很不稳定,且效率低。C₃BbBb 可与正常血清中活化的 P 因子(备解素)结合成 C₃BbBbP,而使其趋于稳定,半衰期延长。体液中存在的 H 因子可置换 C₃BbBb 复合物中的 Bb,使 C3b 与 Bb 解离,解离或游离的 C3b 立即被 I 因子灭活(图 4.4,左)。因此,在生理情况下, I 因子和 H 因子控制着液相中的 C₃BbBb,使之保持在很低的水平,避免 C3 大量裂解和后续补体成分的激活。但是,这种 C3 的低速度裂解和低浓度 C₃BbBb 的形成,对补体的激活具有

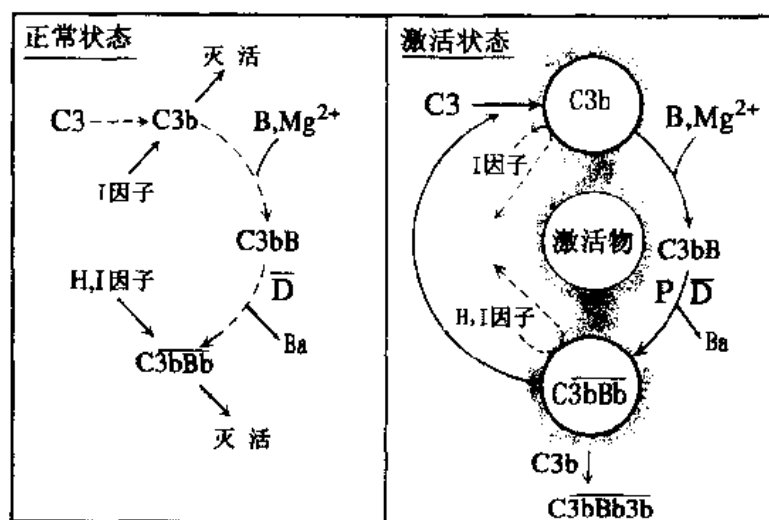


图 4.4 补体旁路途径激活过程示意图

重要意义,可认为是生理情况下的准备阶段。

(二) C5 转化酶的形成

替代途径的激活在于激活物质(细菌脂多糖、酵母多糖等)的出现。目前认为,激活物质的存在为 C3b 或 C₃BbBb 提供了不易被 I 因子、H 因子灭活的保护性微环境,使替代途径从缓和进行的准备阶段过渡到正式激活阶段。结合于细胞表面的 C₃BbBb 或 C₃BbBbP,即固相 C3 转化酶,可使 C3 大量裂解,并与其裂解产物 C3b 结合形成多分子复合物 C₃BbBb3b,此即替代途径的 C5 转化酶(图 4.4,右),其作用类似经典途径的 C₄b2a3b。C5 转化酶一旦形成,其后续激活过程及效应与经典途径完全相同,即进入 C5~C9 的激活阶段,形成 MAC,导致靶细胞溶解。

(三) 补体激活的放大

替代途径的激活过程也是补体系统的一个重要放大机制。因此在有激活物质存在的情况下, C₃BbBb 能不断地裂解 C3,产生更多的 C3b 分子, C3b 又可在 B 因子、D 因子参与作用下合成更多的 C₃BbBb,继而进一步使 C3 裂解产生 C3b。这样, C3b 既是 C3 转化酶的组成成分,又是 C3 转化酶的作用产物,由此形成了替代途径的正反馈放大环路,称为 C3b 正反馈环或称

C3b 正反馈途径。此外,经典途径激活产生的 C3b 也能启动替代途径,替代途径 C3 转化酶对经典途径也起放大作用。

三、两条激活途径的比较

补体的两条激活途径既有共同之处,又有各自的特点。就两者的溶细胞效应和特异性程度而言,替代途径虽然不及经典途径,但是,替代途径有着广泛的激活物质,可直接活化替代途径,并具有自身放大效应,特别是初次感染或感染早期,在没有特异性抗体或量很少的情况下,对机体的自身稳定和防御原发性感染有着重要意义。而经典途径常在疾病的持续过程中发挥作用,一旦被活化,即可通过放大途径进一步激活替代途径。所以,在体内生理条件下,两条途径是密切相连的,两者都以 C3 活化为中心。两条激活途径的主要不同之处参见表 4.2。

表 4.2 两条激活途径的主要不同点

	经典激活途径	替代激活途径
激活物质	抗原、抗体(IgM、IgG1、IgG3、IgG2)形成的免疫复合物	凝聚的 IgA、IgG4, 酵母多糖、脂多糖等(提供广泛的结合表面)
参与的补体成分	C1~C9	C3, C5~C9, P 因子, B 因子, D 因子
所需离子	Ca^{2+} 、 Mg^{2+}	Mg^{2+}
C3 转化酶	$\text{C } 4\text{b}2\text{a}$	$\text{C } 3\text{bBb}$
C5 转化酶	$\text{C } 4\text{b}2\text{a}3\text{b}$	$\text{C } 3\text{bBb}3\text{b}$
作用	参与特异性体液免疫的效应阶段,在疾病的持续过程中起重要作用	参与非特异性免疫,可被直接活化、自身放大,在感染早期起重要作用

四、补体系统激活的调节

补体系统的激活反应在体内受到一系列调节机制的严格控制,以保持补体系统激活与灭活的动态平衡,防止补体成分过度消耗和对自身组织的损伤。这是机体自身稳定功能的主要表现之一。补体系统激活的调控可通过补体自身衰变以及体液中和细胞膜上存在的各种调节因子来实现。当这些调节因子缺陷时,就会引起相应的临床病症。

(一)自身衰变的调节

补体系统活性成分的自身衰变(decay)是补体自身控制的重要机制。补体活化片段 C4b、C3b、C5b 极不稳定,若不与细胞结合,很快就会失去活性;两条激活途径中的 **C3 转化酶**($\text{C } 4\text{b}2\text{a}$ 、 $\text{C } 3\text{bBb}$)和 **C5 转化酶**($\text{C } 4\text{b}2\text{a}3\text{b}$ 、 $\text{C } 3\text{bBb}3\text{b}$)均易衰变失活,从而限制了后续补体成分的连锁反应。

(二)调节因子的作用

体内存在多种可溶性以及膜结合的补体调节因子,它们以特定方式与不同的补体成分相互作用,使补体的激活与抑制处于精细的平衡状态,从而既防止对自身组织造成损害,又能有效地杀灭外来微生物。调节蛋白的缺失有时是某些疾病发生的原因。目前已发现的补体调节蛋白有十余种,按其作用的特点可分为三类:①防止或限制补体在液相中自发激活的抑制剂;②抑制或增强补体对底物正常作用的调节剂;③保护机体组织细胞免遭补体破坏作用的抑制剂。主要的调节蛋白及其功能见表 4.3。

表 4.3 补体调节蛋白

种 类	分 布	作用的靶分子	功 能
可溶性血浆蛋白			
C1 抑制物	血清	C1r, C1s	抑制 C1r, C1s 与无活性 C1 结合
C4 结合蛋白	血清	C4b	加速 C4b2a 衰变, 辅助 I 因子介导的 C4b 裂解
H 因子	血清	C3b	加速 C3bBb 衰变, 辅助 I 因子介导的 C3b 裂解
I 因子	血清	C3b, C4b	裂解 C3 和灭活 C3b, C4b
过敏毒素灭活因子	血清	C3a, C4a, C5a	灭活过敏毒素
S 蛋白	血清	C5b~7	连接 C5b~7 复合物, 防止 MAC 插入细胞膜
SP-40, 40	血清	C5b~9	调节 MAC 的形成
膜结合蛋白			
CR1(CD35)	多数血细胞	C3b, C4b	加速 C3 转化酶解离
	肥大细胞	iC3b	辅助 I 因子介导 C3b, C4b 降解
膜辅助因子蛋白 (MCP, CD45)	血细胞(除红细胞外) 上皮细胞、纤维母细	C3b, C4b	辅助 I 因子介导 C3b, C4b 降解
促衰变因子 (DAF)	大多数血细胞	C4b2a C3bBb	加速 C3 转化酶降解
同源限制因子 (HRF, C8bp)	红细胞, 淋巴细胞 单核细胞, 血小板	C8, C9	抑制旁观细胞溶解 阻止 C9 与 C8 结合 防止 MAC 插入自身血细胞膜和细胞溶解, 作用 限于同种的 C9, C8
膜反应性溶解抑制物 (MIRL, CD59)	红细胞, 淋巴细胞 单核细胞, 血小板 中性粒细胞	C7, C8	抑制旁观细胞溶解 阻断 C7, C8 与 C5b 结合 防止 MAC 形成及其溶细胞作用

第三节 补体受体

补体受体(complement receptor, CR)是表达于细胞表面能与某些补体成分或补体片段特异性结合的糖蛋白分子。补体系统激活后所产生的一系列生物效应大多是通过补体受体介导的。另外,补体受体对补体活化也可产生调节作用。不同类型的细胞可具有不同的补体受体,其表达数量也有所不同。

1. CR1(CD35) 广泛分布于各种血细胞、树突状细胞、肾小球上皮细胞,其配体为 C3b/C4b(高亲和力)及 iC3b 和 C3c(低亲和力)。CR1 的主要功能有:①抑制补体激活:协助 I 因子裂解 C3b 和 C4b;②调理吞噬:中性粒细胞和单核-巨噬细胞上的 CR1,可与结合在细菌或病毒上的 C3b 结合,以促进吞噬细胞的吞噬作用;③促进免疫复合物清除:免疫复合物与红细胞上的 CR1 结合,被携带至肝、脾等处加以清除。

2. CR2(CD21) 主要分布于 B 细胞、树突状细胞和鼻咽部上皮细胞表面,其配体为 iC3b 和 C3dg,CR2 也是 EB 病毒结合部位。CR2 的主要功能是调节 B 细胞增殖、分化、记忆和抗体产生。此外,作为 EB 病毒受体,与传染性单核细胞增多症、Burkitt 淋巴瘤或鼻咽癌的发生密切相关。

3. CR3(CD11b) 主要表达于中性粒细胞、单核吞噬细胞、肥大细胞和 NK 细胞表面,属于粘附分子整合素家族成员(参见附录 2),其配体为 iC3b。主要功能是参与细胞粘附作用,从而介导一系列生理与病理过程,如 CR3 可介导吞噬细胞与 iC3b 包被的微生物或颗粒的粘附,促进吞噬作用,诱导呼吸爆发,促进趋化作用。

4. CR4 (CD_{11c}) CR4 是 iC3b 及 C3dg 受体,其细胞分布及功能均与 CR3 相似。

5. CR5 CR5 是 C3dg 和 C3d 受体,分布于中性粒细胞及血小板表面。主要功能是处理带有 iC3b 的免疫复合物。

第四节 补体系统的生物学作用

在补体系统激活过程中,可产生多种补体成分的复合物和游离的补体裂解片段,其生物学作用如下。

一、溶解靶细胞

补体系统激活后能溶解多种靶细胞,包括红细胞、白细胞、血小板、细菌、支原体、具有包膜的病毒和某些肿瘤细胞等。在经典途径中,靶细胞由特异性抗体选择;在替代途径中,靶细胞由其表面化学组成决定。例如,革兰氏阳性菌对补体溶解的敏感性明显低于革兰氏阴性菌,可能是由于此类细菌细胞壁缺少脂质双层的外膜、无补体受体所致。这种溶解靶细胞的作用,可由抗体协助完成,也可由补体单独产生。补体系统的溶解活性是机体抗感染机制之一。如果靶细胞是自身细胞,则可损伤自身组织,临床上所见的因药物或血型不符的输血引起的免疫性溶血,就是补体溶解红细胞所致。

二、调理作用

补体裂解产物(C3b、C4b)与细胞或其他颗粒性物质结合,可促进吞噬细胞对其吞噬,称为补体的调理作用(opsonization)。C3b 的氨基端可与靶细胞结合,羧基端可与带有 C3b 受体的吞噬细胞结合。这样,C3b 在靶细胞(或免疫复合物)和吞噬细胞间作为桥梁使两者连接起来,从而促进吞噬作用。补体成分 C3b、C4b、iC3b 均有调理作用,这种调理作用在机体的抗感染过程中具有重要意义。

三、免疫粘附与清除免疫复合物

免疫粘附(immune adherence)是指抗原抗体复合物激活补体后,可通过 C3b 或 C4b 粘附于具有 CR1 的红细胞、血小板或某些淋巴细胞上,形成较大的聚合物,易被吞噬细胞吞噬和清除。免疫粘附在抗感染免疫和免疫病理过程中具有重要意义。补体成分的存在,可减少免疫复合物的产生,并能使已生成的复合物溶解,发挥自我稳定作用,借以避免因免疫复合物过度生成和沉积所造成的组织损伤。已经证实,C3b 可嵌入免疫复合物的网格结构,与 Ig 分子结合,致使抗体与抗原之间的亲和力降低,复合物中的一部分抗原与抗体分离,导致复合物变小,易于排出和降解。此外,免疫复合物可通过 C3b 介导的免疫粘附作用结合于红细胞上,随血液进入肝和脾脏,被吞噬细胞吞噬和清除。循环中的红细胞数量大,受体丰富,因此是清除免疫复合物的主要参与者。

四、中和及溶解病毒

病毒与相应抗体结合后,在补体的参与下,可显著增强抗体对病毒的中和作用。其机理可能是直接溶解有包膜的病毒,阻止病毒对易感细胞的吸附和穿入;或干扰病毒在细胞中增殖。近年发现,C 型 RNA 病毒可不依赖抗体的参与,而能被灵长类动物新鲜血清所溶解,这种病毒溶解现象与病毒包膜上存在 C1 特异性受体有关。

五、炎症介质作用

1. 激肽样作用 C2 裂解所产生的小分子片段 C2b 具有激肽样作用,能增加血管通透性,

引起炎症性充血,故称为**补体激肽**。遗传性血管神经性水肿症即因先天缺乏 C1INH,血中 C2b 增高而导致水肿。

2. 过敏毒素作用 C3a、C5a 均具有过敏毒素作用,可使肥大细胞、嗜碱性粒细胞释放组胺、白三烯及前列腺素等介质,有增加毛细血管通透性,引起血管扩张、平滑肌痉挛、局部水肿等作用。它们的过敏毒素作用可被抗组胺药物所阻断。

3. 趋化作用 C3a、C5a 和 C5b67 有趋化因子的活性,能吸引中性粒细胞和单核-巨噬细胞等向炎症部位聚集,发挥吞噬作用,增强炎症反应。

补体系统主要成分及其裂解产物的生物活性见表 4.4。

表 4.4 补体成分及其裂解产物的生物活性

补体成分或裂解产物	生物活性	作用机制
C1~C9	溶菌、杀菌与细胞毒作用	嵌入细胞膜的磷脂双层结构中,使细胞膜穿孔,细胞内容物渗漏
C3b、C4b、iC3b	调理作用	与细菌或细胞结合,使之易被吞噬细胞吞噬
C3b	免疫粘附	与 IC 结合后粘附于红细胞或血小板,使 IC 易被吞噬
C1q、C4	中和、溶解病毒	与某些 RNA 肿瘤病毒直接结合
C2b	补体激肽	增强血管通透性
C3a、C5a、C4a	过敏毒素	与肥大细胞或嗜碱性粒细胞结合,释放组胺等介质,使毛细血管扩张
C3a、C5a、C5b67	趋化因子	借其梯度浓度吸引中性粒细胞及单核巨噬细胞

第五节 补体系统与疾病

一、补体的遗传缺陷

几乎所有补体蛋白成分都可发生遗传缺陷。遗传性血管神经性水肿症是一种较为常见的补体缺陷病,为常染色体显性遗传。本病 85% 患者缺乏 C1INH。由于 C1INH 缺陷,C1 的活化得不到有效的控制,致使 C4 和 C2 消耗增多,C2 的裂解产物 C2b 具有激肽样活性,能使血管扩张,毛细血管通透性增高,从而引起皮肤和粘膜水肿,严重的喉头水肿可导致窒息死亡。

二、血清补体水平与临床疾病

正常人血清中补体的含量相对稳定,但在患某些疾病时,补体蛋白的含量可显著降低,出现低补体血症。主要有以下几方面原因:①消耗增多:主要见于 SLE、冷球蛋白血症、自身免疫性溶血性贫血、类风湿性关节炎、链球菌感染后肾小球肾炎、同种异体移植排斥反应等疾病;②大量丧失:多见于大面积烧伤、大出血及肾病综合征;③合成不足:多见于急、慢性肝炎,肝硬化或肝癌患者。相比而言,补体成分的增高多见于组织损伤和感染性疾病的早期和恢复期。某些肿瘤患者可表现为高补体血症,但其生物学意义不明。

三、补体与 I、II 型超敏反应

补体系统的激活,尚可引起病理性免疫应答而导致机体组织的损伤,这种免疫病理现象属于 II 型或 III 型超敏反应(详见第十一章)。

(司传平)

第五章 主要组织相容性复合体

第一节 概 述

主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)系编码主要组织相容性抗原的基因群,是早期从组织器官移植实验中发现的,也是当今免疫遗传学的主要内容。

已发现,在人群或同种动物不同个体间进行皮肤移植时出现的排斥反应,具有记忆性、特异性和可转移性等免疫反应的基本特征,故从廿世纪 40 年代起就确认移植排斥反应是一种典型的免疫现象。引起排斥反应的抗原称**移植抗原(transplantation antigen)**或**组织相容性抗原(histocompatibility antigen)**。此等抗原存在于细胞表面,无器官特异性,不同个体间其抗原特异性互不相同,但同卵双生及纯系动物不同个体之间,其抗原特异性完全一致。组织相容性抗原包括多种复杂的抗原系统。凡能引起快而强的排斥反应者称为**主要组织相容性抗原系统**,引起慢而弱的排斥反应者称为**次要组织相容性抗原系统**。若供者、受者双方的多个次要组织相容性抗原不匹配,同样会迅速发生明显的排斥反应。现已证明,MHC 不仅控制着同种移植排斥反应,更重要的是与机体免疫应答、免疫调节及某些病理状态的产生均密切相关。因此,MHC 的**完整概念**是指脊椎动物某一染色体上编码主要组织相容性抗原、控制细胞间相互识别、调节免疫应答的一组紧密连锁基因群。

关于 MHC 的发现、基因组成和功能地了解,多基于小鼠实验。因此,从廿世纪 30 年代起已确定小鼠的 MHC 位于第 17 号染色体上,称为 **H-2 复合体**。H-2 复合体由 K 区、I 区、S 区和 D 区组成,其中 I 区又分为 I-A 和 I-E 两个亚区,其基因编码产物称为 **I 区相关抗原(I-region associated antigen, Ia)**,见图 5.1。

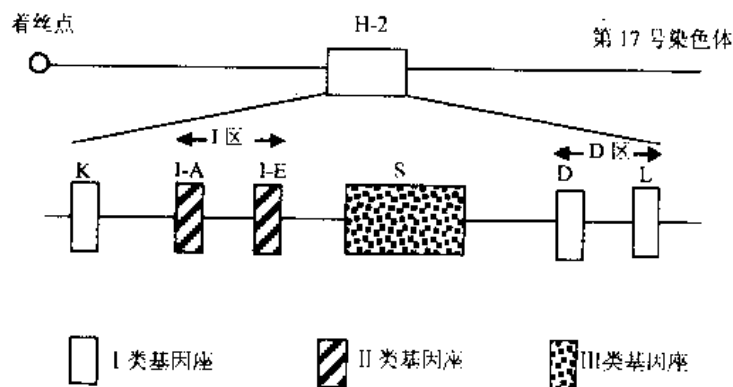


图 5.1 小鼠 H-2 复合体结构示意图

1958 年 Dausset 等发现,多次接受输血的患者、多产妇和用同种白细胞免疫的志愿者血

清中,存在不同特异性的白细胞抗体,用这些抗体鉴定出许多不同特异性的白细胞抗原,称为**人类白细胞抗原**(human leucocyte antigen,HLA)。通过家系和人群遗传分析发现,人类MHC位于第6号染色体上,称为**HLA复合体**。各种脊椎动物都有自己的MHC,除了人的HLA和小鼠的H-2外,恒河猴、黑猩猩、狗、兔、豚鼠、大鼠和鸡的MHC分别称为RhLA、ChLA、DLA、RLA GpLA、Ag-B(H-1)和B。本章主要介绍人类HLA复合体及其编码产物的结构、分布和功能,及HLA抗原检测在医学上的意义等内容。

第二节 HLA复合体的基因组成

HLA复合体位于第6号染色体短臂上大约4000kb范围内,由一群密切连锁的基因组成。HLA复合体是迄今已知的人体最复杂的基因体系。从着丝点一侧起依次为Ⅱ类基因区、Ⅲ类基因区和Ⅰ类基因区域所在(图5.2)

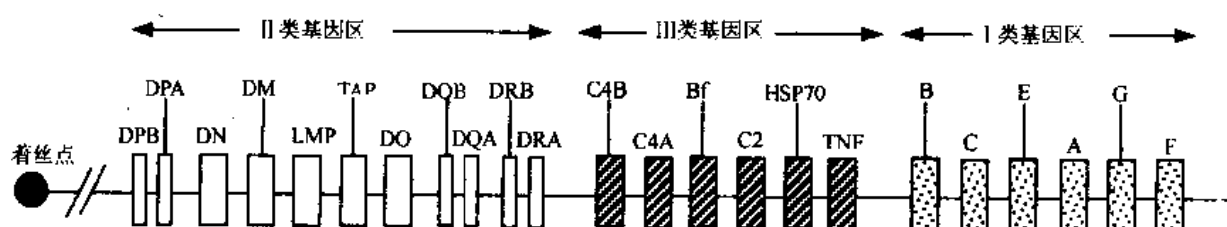


图 5.2 HLA 复合体基因简图

Ⅰ类基因区包括HLA-A、B、C位点的等位基因,编码HLA-A抗原、B抗原和C抗原等经典的Ⅰ类抗原(分子)。近年来相继发现大量与Ⅰ类基因结构相似的基因,已被正式命名的有HLA-E、F、G、H、J、K、L。其中HLA-E、F、G基因可编码非多态性的Ⅰ类样抗原(或非经典Ⅰ类抗原),但它们的确切功能尚未清楚。HLA-H、J、K、L则属于假基因。Ⅱ类基因区十分复杂,主要包括HLA-DP、DQ、DR三个亚区和新近确定的-DN、-DO、-DM等3个亚区。该区的基因是以它们所编码的肽链(α 、 β)直接命名,如DRA、DRB1、DRB2等。已知该区至少存在7个编码 α 链和16个编码 β 链的基因,其中有的基因有表达功能,有的功能不明,有的属于假基因。现在证明,在Ⅱ类基因区内存在与内源性抗原处理和递呈相关的基因,即LMP和TAP。LMP又称**蛋白酶体相关基因**(proteasome-related gene),由LMP2和LMP7两个基因组成,其编码产物LMP(low molecular mass polypeptide or large multifunctional protease)与内源性抗原的处理有关。TAP为**多肽转运体基因**,包括TAP1和TAP2两个基因,其编码产物TAP(transporter of antigenic peptides)与抗原肽的转运有关。HLA复合体Ⅰ类和Ⅱ类区基因名称见表5.1。

Ⅲ类基因区内已定位的至少有36个基因,其中与免疫系统有关的基因有C4B、C4A、C2、Bf、肿瘤坏死因子(TNFA、TNFB)和热休克蛋白70(HSP70),分别编码C4、C2、B因子、TNF- α 、TNF- β 和HSP70分子。在C4B两侧,还有与免疫系统无明显关系的CYP21B和CYP21A两个基因,编码21-羟化酶。大多数Ⅲ类基因产物合成后分泌到体液中去。具体内容见有关章节。HSP70主要在胞浆内,与其他蛋白质肽链的折叠、转位有关,亦可见于M Φ 细胞和B细胞的内体(endosome)和膜表面,其作用为阻止内体中抗原的降解,并使之与Ⅲ类分子联合(详见第八章)。

表 5.1 HLA 复合体 I 类和 II 类基因区内的基因名称

I 类基因区	II 类基因区		
HLA-A	HLA-DRA	HLA-DQA1	HLA-DOB
HLA-B	HLA-DRB1	HLA-DQB1	HLA-DMA
HLA-C	HLA-DRB2	HLA-DQA2	HLA-DMB
HLA-E	HLA-DRB3	HLA-DQB2	HLA-DNA
HLA-F	HLA-DRB4	HLA-DQB3	
HLA-G	HLA-DRB5		TAP1
HLA-H [△]	HLA-DRB6 [△]	HLA-DPA1	TAP2
HLA-J [△]	HLA-DRB7 [△]	HLA-DPB1	LMP2
HLA-K [△]	HLA-DRB8 [△]	HLA-DPA2 [△]	LMP7
HLA-L [△]	HLA-DRB9 [△]	HLA-DPB2 [△]	

注: [△]属于假基因

第三节 HLA 的结构和分布

一、HLA 抗原的分子结构

(一) HLA I 类抗原

HLA-A、B、C 抗原是由第 6 号染色体相应 I 类基因编码的 α 链(44kD)与第 15 号染色体编码的 β_2 微球蛋白(β_2 microglobulin, β_2m , 12kD)非共价结合的糖蛋白。 α 链由胞外区、跨膜区和胞内区组成。胞外区可进一步分为 α_1 、 α_2 和 α_3 3 个功能区。跨膜区含疏水性氨基酸,排列成 α 螺旋,跨越脂质双分子层。胞内的氨基酸被磷酸化后有利于细胞外信息向胞内传递。 β_2m 无同种特异性,与 α_3 功能区连接,其功能为有助于 I 类抗原的表达和稳定性,见图 5.3。

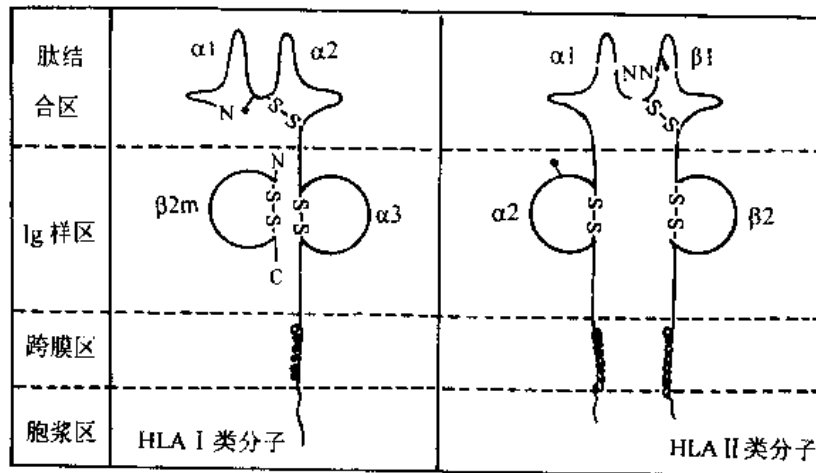


图 5.3 HLA I 类、II 类分子结构示意图

根据 X 线晶体衍射资料表明, I 类抗原分子顶部 α_1 和 α_2 区组成的抗原肽结合区呈沟槽状结构, α_1 和 α_2 区各含 4 股 β 片层和 1 个 α 螺旋,呈对称排列而连接成一个沟槽, β 片层组成槽底,其两侧由 α 螺旋组成。沟槽大小为 $2.5nm \times 1.0nm \times 1.1nm$,可容纳 8~12 个氨基酸残

基组成的短肽(图 5.4A)。沟槽内氨基酸变化大,是 I 类抗原多态性的基础。虽然抗原肽与 I 类分子的结合有一定的选择性,但并不像抗原与抗体那样高度特异地结合,只要被结合的多肽有 2~3 个关键的氨基酸能恰当地连接到沟槽内的多肽结合基序(binding motif)的相应位置上,多肽即可与之结合,并被运送到细胞表面递呈给 T 细胞。所以每个 I 类抗原分子能与一定广度的多肽谱结合。 α_3 与 β_2m 具有 Ig 恒定区样结构。 α_1 为 T 细胞 CD δ 分子的识别部位。

(二)HLA II 类抗原

HLA-DP、DQ、DR 等 II 类抗原是由 II 类基因编码的 α 链(34kD)和 β 链(29kD)非共价连接的糖蛋白。 α 链和 β 链在内质网分别合成后,很快与第 3 条链—— γ 链(或称 li 链)结合成 $\alpha\beta\gamma$ 复合体,当复合体到达 M I C(内体/溶酶体样结构), γ 链解离、降解。 γ 链的存在,使 α 、 β 链不能与其他胞内蛋白结合,并协助 $\alpha\beta$ 复合体转运到 M I C,使之与抗原结合。 α 链和 β 链,均由胞外区、跨膜区和胞内区组成。胞外区各含两个功能区 α_1 、 α_2 和 β_1 、 β_2 (图 5.3)。

X 线晶体衍射图像显示, α_1 和 β_1 区各自盘绕成一个 α 螺旋和 β 片层构成沟槽的一个侧壁和半个底面(图 5.4B)。由于它的末端是开放的,故可容纳较长的多肽(约 12~20 个氨基酸)。该沟槽与多肽结合的特点基本上与 I 类抗原相似,但被结合的多肽一般来自外源性抗原经加工处理降解的产物。 α_2 、 β_2 区靠近细胞膜,具有 Ig 样结构, β_2 为 T 细胞 CD4 分子的识别部位。

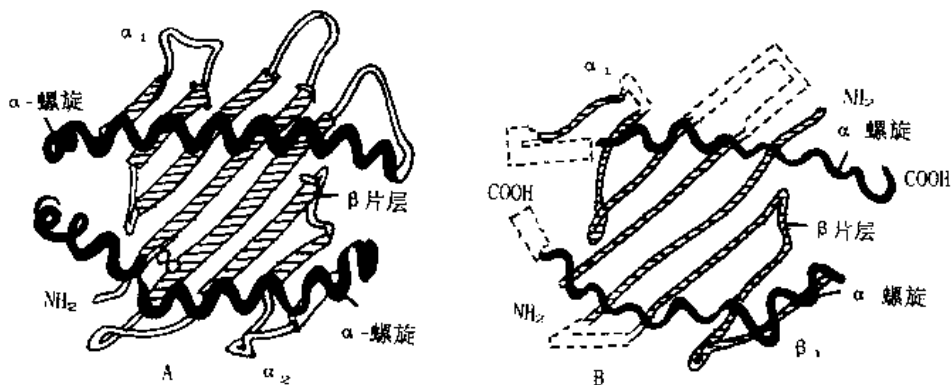


图 5.4 I 类分子构槽(A)和 II 类分子构槽(B)示意图

二、HLA 抗原的分布

经典的 HLA I 类抗原(HLA-A、B、C 系列)广泛分布于人体各种组织的有核细胞表面,包括血小板和网织红细胞。除某些特殊血型外,成熟红细胞一般不表达 I 类抗原,神经细胞和成熟的滋养层细胞也不表达此类抗原。各种组织细胞表达 HLA I 类抗原的数量不同,以外周血白细胞和脾、淋巴结、胸腺细胞的含量最丰富,其次为肺、肝、肾、皮肤、主动脉和肌肉。HLA-E、G、F 抗原多特异地表达于组织发生时期的细胞。研究证明,滋养层细胞虽不表达经典的 HLA-A、B、C 抗原,却表达 HLA-G 抗原,后者可以保护滋养层细胞免受 NK 细胞的杀伤。

II 类抗原(HLA-DR、DP、DQ 系列)的分布面较窄,主要分布于 B 细胞、M Φ 细胞及其他的抗原递呈细胞(APC)、胸腺上皮细胞及血管内皮细胞等,被活化的 T 细胞及精细胞上亦有 II 类抗原表达。有些组织在病理情况下(如病毒感染或 IFN 等细胞因子诱导时)亦可表达 II 类抗原。近年研究表明,HLA-DM 并不表达于细胞表面,而局限于胞质的 M I C 内,它能使 II 类抗原的 γ 链与 $\alpha\beta$ 链解离,从而促进外源性抗原肽与 II 类分子结合。

分布在细胞表面的 HLA I、II 类抗原,也可以可溶性形式出现在血清、尿液、唾液、精液及乳汁中。

第四节 HLA 的生物学功能

HLA 抗原(分子)最初是作为同种抗原诱发移植排斥反应而被发现的,但很快就认识到它在调节免疫应答和某些疾病的易感性中起重要作用。

一、对蛋白质抗原的处理与递呈

HLA 最主要的功能之一是作为抗原递呈分子。已知两类 HLA 分子所递呈的抗原有不同的特点。细菌、蛋白质等非自身细胞产生的外源性抗原由 APC 吞噬或内化后,在内体中降解成肽段后移行到 MⅡC,并与从内质网转运到 MⅡC 中的 HLA Ⅱ 类分子结合成**抗原肽-Ⅱ类分子复合体**,运送到细胞表面供 CD4⁺T 细胞识别(图 5.5)。病毒抗原、肿瘤抗原等内源性抗原,在细胞质内首先经 LMP 降解成肽段,通过 TAP(在内质网膜上)转运到内质网腔中,使之与新合成的 HLA Ⅰ 类分子结合成**抗原肽-Ⅰ类分子复合体**,经高尔基体转运到细胞表面,供 CD8⁺T 细胞识别(图 5.5)。

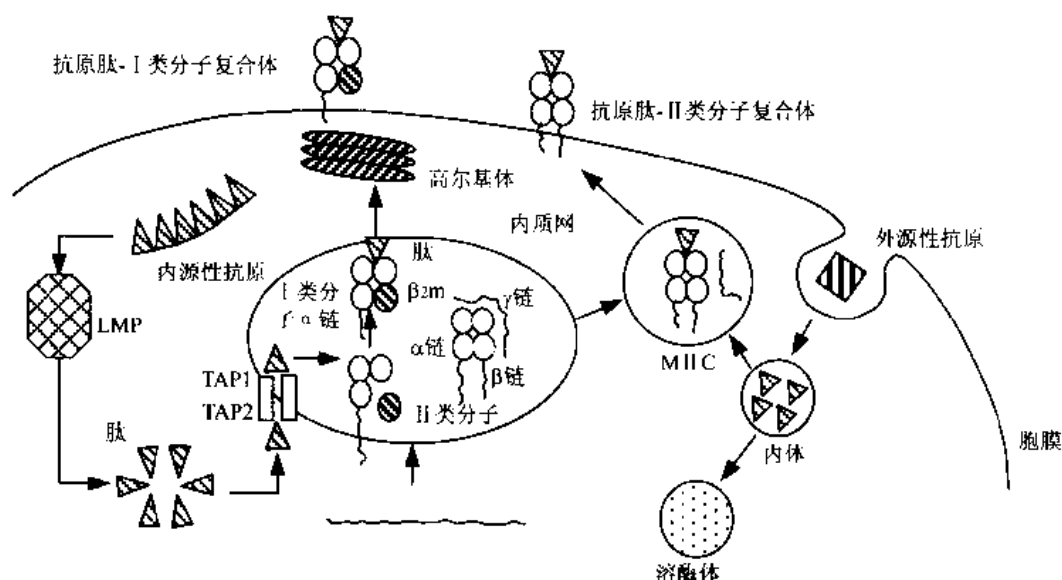


图 5.5 HLA 分子对抗原的处理、转运示意图

最近研究发现,HLA Ⅰ 类分子亦可与那些从吞噬小泡进入胞质中的外源性抗原(经 LMP、TAP 作用)结合,转运至细胞表面,引起 CD8⁺T 细胞应答。同样,在某些情况下,HLA Ⅱ 类分子亦可与内源性抗原结合,引起 CD4⁺T 细胞应答。可见,HLA 对抗原的处理与递呈是十分复杂的过程。

二、调节免疫应答

实验证明 MHC 分子在多方面参与免疫应答的调节。

(一) 抗原肽-MHC-TCR 三分子复合体启动免疫应答

抗原经 APC 处理成肽段后,一方面经配位或抗原限制位(agreptope)与 MHC 的沟槽结合,一方面经表位(epitope)与相应的 T 细胞抗原受体(TCR)结合,组成抗原肽-MHC TCR 三分子复合体,启动免疫应答。

(二) MHC 是协同刺激分子

当抗原肽-MHC 复合体与 TCR 结合的同时,MHC Ⅰ 类分子或 Ⅱ 类分子分别与 T 细胞表

面的 CD8 或 CD4 分子结合,以稳定抗原肽-MHC 分子与 TCR 的特异性结合,并使与 CD4/CD8 相关联的酪氨酸激酶 P_{56}^{lck} 活化。后者是 T 细胞活化的一个重要协同刺激信号,故 MHC 分子是协同刺激分子。

(三)MHC 限制性

无论在免疫应答识别阶段 T 细胞与 APC 之间的作用,还是效应阶段 T 细胞与靶细胞之间的作用,都涉及到 T 细胞对与其作用细胞的自身 MHC 分子的识别,即只有当相互作用细胞双方的 MHC 分子一致时,免疫应答才能发生。这一现象称为 **MHC 限制性**(MHC restriction)。这是 Doherty 和 Zinkernagel 于 1974 年最早从动物实验证明的,两学者因此而荣获 1996 年诺贝尔奖。现已明确,细胞毒性 T 细胞(T_c)与靶细胞之间相互作用受 MHC I 类分子限制,APC 与辅助性 T 细胞(T_H)之间、 T_H 细胞与 B 细胞之间、T 细胞与 T 细胞之间相互作用时受 MHC II 类分子限制。关于 MHC 限制性的本质,目前认为,T 细胞识别抗原时有两种识别,一是 TCR 识别与 MHC 结合的抗原肽,而 MHC 与抗原肽的结合是有一定选择性的,二是 TCR 尚需识别 MHC 分子多态部分的 α 螺旋,因此限制了 TCR 只能识别自身 MHC 分子递呈的抗原。TCR 识别自身 MHC 分子的能力是 T 细胞在胸腺发育中获得的(详见第六章)。

(四)对免疫应答强弱的影响

不同个体所具有的不同 MHC 分子谱,可能控制着对特异性抗原应答的能力。如某个体的 MHC 分子与抗原配位的结合具有高度亲和力,则该个体对此抗原的免疫刺激呈高应答;相反,如与抗原配位呈疏松结合,则该个体对此抗原呈低应答。因此免疫应答的强弱直接决定于 MHC 分子与抗原配位结合的紧密性。此外,细胞表面 MHC 分子的密度亦影响免疫应答的强弱程度。

三、参与 T 细胞分化过程

胸腺上皮细胞表达的 MHC I、II 类分子和胸腺中 APC 表面的 MHC-自身抗原复合物,参与了胸腺细胞的阳性与阴性选择,使胸腺细胞分化发育成具有免疫功能的成熟 T 细胞(详见第六章)。

四、诱导同种免疫应答

在同种移植免疫应答中,HLA 抗原既是激发同种免疫应答的抗原,又是同种免疫应答中效应阶段被攻击的靶抗原。在同种组织器官移植或输血中,它可在受者体内诱导产生相应的抗体和特异的 T_c 细胞,从而攻击移植物细胞而发生排斥反应。HLA 抗原呈现很强的免疫原性,无论是 I 类或 II 类抗原,都能在体外直接诱导出强烈的初次 T 细胞免疫应答,即可导致 $CD4^+$ T 细胞的活化和产生各种细胞因子,并能诱导 $CD8^+$ T 细胞介导的杀伤效应或诱导部分 $CD4^+$ T 细胞对表达 II 类抗原的靶细胞的杀伤效应。这种情况可见于两个不同遗传背景的供者、受者淋巴细胞在体外共同培养的实验中,即**混合淋巴细胞反应**(mixed lymphocyte reaction, MLR)和**特异的杀伤性 T 淋巴细胞**(cytotoxic T lymphocyte, CTL)反应。

第五节 HLA 复合体的遗传特点及分型技术

一、HLA 复合体的遗传特点

(一)单倍型遗传

连锁在一条染色体上的 HLA 各位点的基因组合称为 **HLA 单倍型**(HLA haplotype)。两

个同源单倍型构成 HLA 的基因型(HLA genotype)。由于一条染色体上 HLA 各位点之间距离非常近,很少发生同源染色体间的交换。当亲代的遗传信息传给子代时,HLA 单倍型作为一个单位遗传给下一代。因此,子女的 HLA 基因型中,一个单倍型与父亲相同,另一个与母亲相同。例如父亲的 HLA 单倍型为 a 和 b,母亲的是 c 和 d,则其子女可出现 ac、bc、ad 和 bd 4 种基因型的组合(图 5.6)。这样,亲代与子代间有一个单倍型是相同的。同胞间,HLA 基因型完全相同的机率为 25%,完全不相同的机率亦为 25%,一个单倍型相同的机率为 50%。因此,从家庭内寻找器官移植的供者,其供、受者 HLA 抗原型别相同的机率比在无血缘关系的供、受者中高得多。

(二)共显性遗传

HLA 复合体为共显性遗传,即每对等位基因都能编码抗原,共同表达于细胞膜上,而不形成 ABO 血型系统中的隐性基因及免疫球蛋白基因中的等位基因排斥现象,这就大大增加了 HLA 抗原系统的复杂性和多态性。

(三)高度多态性

高度多态性是 HLA 复合体最显著的遗传特点。多态性是指在随机婚配的群体中,同一基因位点可存在两个或两个以上的基因,有的可多达几十个,甚至百余个基因。由于 HLA 复合体是多位点的共显性复等位基因系统,故具有高度多态性。到 1996 年 WHO 命名委员会公布的 HLA I 类基因中,已发现 HLA-A 位点有 61 个复等位基因,B 位点和 C 位点各有 136 个和 37 个复等位基因,HLA-E 和 G 位点各有 4 个复等位基因。HLA II 类基因多态性更为显著,HLA-DPA1、DPB1、DQA1、DQB1、DRA、DRB1 位点分别有 8、67、16、26、2 和 141 个复等位基因数。因而在远交人群中,有数以百亿计的 HLA 单倍型和基因型。根据共显性遗传规则,在无血缘关系人群中,可检出各不相同的 HLA 表现型,这给同种移植时选择供体造成极大困难,但 HLA 复合体的高度多态性,是赋予机体具有能够适应内外环境多变的巨大潜力,因而具有重要的生物学意义。

(四)连锁不平衡

单倍型基因非随机分布的现象称为连锁不平衡(linkage disequilibrium)。如某些基因(A₁与 B₈)经常在一起出现,其单倍型频率比理论值高,而另一些基因又较少出现。连锁不平衡产生原因尚不清楚。有人认为,连锁不平衡与某些疾病的发生有关。

二、HLA 的分型技术

HLA 分型不仅能应用于临床,更是免疫遗传学研究所必需。传统的血清学分型和细胞学分型技术主要侧重于 HLA 抗原特异性的分型,80 年代建立的 DNA 分型技术则侧重于基因分析。

(一)血清学分型技术

1. HLA I 类抗原的检测 HLA-A、B、C 抗原型别鉴定均使用微量补体依赖细胞毒试验(complement dependent cytotoxicity,CDC)。基本原理是标准分型血清中含有针对某种抗原特异性的细胞毒抗体,可与待测细胞表面相应 HLA 抗原结合、激活随后加入补体,使细胞损伤或死亡。利用染料排斥试验判断受检细胞,受损或死亡细胞被染色为细胞毒阳性。细胞毒阳性细胞的 HLA 抗原型别与标准分型血清所针对的抗原相当。

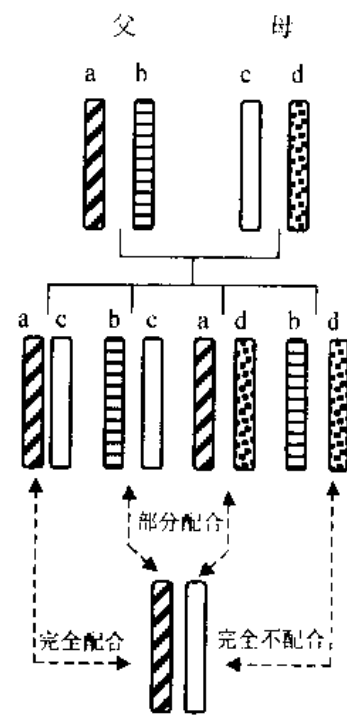


图 5.6 HLA 家系遗传示意图

2. HLA-DQ、DR 抗原的检测 该两抗原的检测方法同 HLA I 类抗原,但所用的抗血清必须经过吸收(通常用多个个体的血小板来吸收)以除去其中的抗 I 类抗原的抗体,待测细胞须用经过纯化的 B 细胞。标准分型血清多取自经产妇、计划免疫志愿者,或制备的 HLA 单克隆抗体。血清学分型是一项古老的技术,尽管近年来已建立许多新的技术,但它仍是目前 HLA 分型的基本方法。

(二)细胞学分型技术

HLA-DP 抗原特异性可应用**纯合子分型细胞**(homozygous typing cell, HTC)和**预致敏淋巴细胞试验**(primed lymphocyte test, PLT)检测。两种方法的原理均是通过单向混合淋巴细胞培养判断淋巴细胞在识别非己 HLA 抗原后发生的增殖反应。由于分型细胞来源困难以及实验方法繁琐,细胞学分型技术正逐渐被淘汰。

(三)DNA 分型技术

近年来,国内外已将 HLA 分型技术从抗原水平发展到基因水平。DNA 分型技术是在分子杂交基础上发展起来的,通过分析受检者细胞基因组 DNA 片段的多态性特点来判断抗原特异性型别。

1. RFLP 技术 即限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP)分析技术,其基本原理是,个体间抗原特异性来自氨基酸顺序的差别,后者由编码基因的碱基顺序不同所决定。此种碱基顺序的差别造成限制性内切酶识别位置及酶切位点数目的不同,从而产生数量和长度不一的 DNA 酶切片段。经电泳、转膜后,用标记的特异 cDNA 探针与之杂交,经放射自显影显示出不同长度的杂交条带。根据杂交条带的格局来判定 HLA 的型别。将聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)与 RFLP 结合起来,可明显提高其灵敏度。由于本法仅能反映某限制性内切酶位点的改变,故有一定的局限性。

2. PCR/SSO 技术 检测细胞 DNA 经 PCR 扩增后,与标记的顺序特异的寡核苷酸(sequence specific oligonucleotide, SSO)探针进行杂交,从出现的杂交条带来判断 HLA 型别。该法能测出等位基因间 1~2 个核苷酸的差异,具有灵敏度高、特异性强和样本用量少等优点。

3. PCR/SSP 技术 该法的特点是设计一组顺序特异性引物(sequence specific primer SSP),经 PCR 扩增获得不同型别的 HLA 特异扩增产物,可通过电泳法直接分析带型来判定 HLA 型别。省去了上述方法中使用特异性探针作杂交的步骤,因而大大减少了实验步骤。

此外,近来又建立了 PCR 指纹图(PCR-fingerprints)和 PCR 单链构象多态性(PCR-single strand conformation polymorphism, PCR-SSCP)分析等技术,使 HLA 型别分析达到了更精细的水平,并因此而发现了更多的 HLA 多态性。目前, DNA 分型法主要用于 HLA II 类基因的分型,并有可能在不久的将来取代血清学方法。

第六节 HLA 在医学上的意义

一、HLA 与疾病的关系

(一)HLA 与疾病的相关性

近年研究发现,某些疾病的发生与一些特殊型别的 HLA 检出率相关。例如,强直性脊柱炎患者中有 90% 以上患者带有 HLA-B27 抗原。与 HLA 有关的疾病,大多是发病机理不明并伴有免疫功能异常和有遗传倾向的疾病。因此,分析 HLA 与疾病的相关性不仅有助于某些疾

病的诊断,而且对了解 HLA 在某些疾病的发病机理中的作用有重要意义。HLA 与疾病的相关性通常运用**关联**(association)进行研究。关联是指两个遗传学性状在群体中的同时出现呈非随机分布,以相对危险率(relative risk,RR)来评估。其计算公式为:

$$RR = \frac{p^+ \times c^-}{p^- \times c^+}$$

式中 p⁺ 为具有某种抗原的病人数,p⁻ 为不带此抗原的病人数;c⁺ 为具有此抗原的对照组人数,c⁻ 为不带此抗原的对照组人数。RR 表示带某种 HLA 抗原的人与无此抗原的人患某种疾病的危险性的比值。RR=1 时,两者无关联;若 RR>4,则认为此病与某种 HLA 抗原肯定有关联;RR 值越大,表示关联越强。在所有研究过与 HLA 关联的疾病中,只有发作性睡眠病与 HLA 有几乎绝对的关联,即所有的此种病人均有 HLA-DR2 抗原(当然,有许多 DR2 阳性的人并未患此病)。此外的其他疾病与 HLA 呈强或弱不同程度的关联,如强直性脊柱炎与 HLA-B27 呈强关联,90%以上的病人可检测到 B27,而正常人群中约 9%含 B27。与 HLA 呈关联的疾病实例见表 5.2。

表 5.2 HLA 与某些疾病的关联

疾 病	HLA	RR
Behcet's 病	B5	6.3
强直性脊柱炎	B27	100~200
Reiter's 病	B27	37.0
沙门氏菌感染后的关节炎	B27	29.7
亚急性甲状腺炎	B35	13.7
先天性肾上腺增生	B47	15.4
寻常性牛皮癣	Cw6	13.3
多发性硬化症	DR2	4.1
突发性阿狄森病	DR3	6.3
疱疹样皮肤病	DR3	56.4
干燥综合征	DR3	9.7
胰岛素依赖型糖尿病	DR3	6.3
	DR4	6.8
	DR3/DR4	14.3
类风湿性关节炎	DR4	5.8

由于近年已检出了众多的 HLA 基因多态性,有可能在 DNA 水平上探讨 HLA 与疾病的相关性,并最终在 HLA 复合体中发现某些疾病的易感基因或保护基因,这将有助于阐明某些疾病的发病机制及制订全新的防治措施。

关于 HLA 与疾病关联的机制,有受体学说、分子模拟学说、连锁不平衡学说及免疫应答基因学说等。一般认为,不同病种与 HLA 的关联可能有不同的机制。

(二)HLA 表达异常与某些疾病的关系

1. HLA I 类抗原表达异常 研究发现,许多肿瘤细胞表面 HLA I 类抗原缺失或密度降低,或 HLA 特异性改变,使 Tc 不能对其识别,从而逃避了 Tc 对肿瘤细胞的杀伤,促进肿瘤的生长与转移。

2. HLA II 类抗原表达异常 裸淋巴细胞综合症(bare lymphocyte syndrome,BLS)患者的淋巴细胞不表达 HLA II 类抗原,或表达很少,而其他体细胞则表达正常。此类病人往往表现为严重的免疫缺陷,常于婴儿期死亡。Graves 病患者的甲状腺上皮细胞,I 型糖尿病患者的胰岛β细胞等均可有 HLA II 类抗原异常表达。其机理可能是局部感染诱生γ干扰素(IFNγ),后者诱导 II 类抗原表达。靶细胞异常表达 II 类抗原,就可能以组织特异性方式将自身抗原递呈给自身反应性 T 细胞,从而启动自身免疫应答。激活的自身反应性 T 细胞又能大量产生 IFNγ,诱导更多的靶细胞表达 II 类抗原,加重和延续自身免疫应答,导致迁延不愈的自身组织损伤。

二、HLA 与器官移植的关系

器官移植是近代医学重要治疗手段之一。被移植的器官或组织的存活率高低,与供、受者间的 HLA 抗原是否匹配及匹配程度密切相关(表 5.3)。近年发现,HLA II 类抗原的配合比 I 类抗原更为重要。骨髓移植时,只有供、受者间两个 HLA 单倍型相同的情况下才容易获得成功。

表 5.3 HLA 匹配程度对皮肤、肾、骨髓移植的影响

供者来源	单倍型		皮肤移植平均存活 (日)	肾移植 1 年存活 (%)	骨髓移植
	供 者	受 者			
同 胞	c/c	a/c	20.0	90	经常成功
	a/d	a/c	13.8	70	失败
	b/d	a/c	12.5	60	失败
无关者	x/y	a/c	12.1	50	失败

三、HLA 与输血反应的关系

临床上发现,多次接受输血的病人可发生非溶血性输血反应,主要表现为发热、白细胞减数与荨麻疹等。这类输血反应的原因大多是由于病人血液存在着抗白细胞和抗血小板 HLA 抗原的抗体所致。供血者血液中如含高效价的此等抗体,亦可引起输血反应。因此,对于多次接受输血者应注意选择 HLA 抗原相同和不含有抗 HLA 抗体的血液,以免发生此类输血反应。

四、HLA 与法医学的关系

由于 HLA 复合体的高度多态性对于每个个体的 HLA 复合体可视为个体特异性的终生遗传标记。在无血缘关系的人群中,HLA 的基因型和表现型完全相同的机率极低,且家庭内 HLA 以单倍型方式遗传,因而,HLA 基因型和/或表现型的检测,已成为法医学上的个体识别(如犯罪血渍鉴定,死亡者的“验明正身”)和亲子鉴定的重要手段。

(祝文娴)

第六章 免疫系统——免疫器官和免疫细胞

机体的免疫功能是在淋巴细胞、单核细胞和其他有关细胞及其产物相互作用下完成的。这些具有免疫作用的细胞及其相关组织和器官构成机体的免疫系统,是执行免疫功能的机构。免疫系统在体内分布广泛,如外周淋巴器官位于全身各个部位。淋巴细胞和其他免疫细胞不仅定居在淋巴器官中,也分布在粘膜和皮肤等组织中。免疫细胞及其产物即免疫分子还可通过血液循环在体内各处巡游,可持续地执行识别和排除抗原性异物的功能。各种免疫细胞和免疫分子既相互协作,又相互制约,使免疫应答既能有效地又能在适度的范围内进行。通常可将免疫系统分为**免疫器官**、**免疫细胞**和**免疫分子**三类。免疫分子包括抗体(第三章)、补体(第四章)和各种细胞因子(第七章)。本章介绍免疫器官和免疫细胞。

第一节 免疫器官

免疫器官根据其功能不同又可分为中枢免疫器官和外周免疫器官两类,也分别称为初级(一级)和次级(二级)淋巴器官。中枢免疫器官是各类免疫细胞发生、分化和成熟的场所,在人类和哺乳类动物包括胸腺和骨髓,在鸟类则还包括腔上囊。外周免疫器官是淋巴细胞和其他免疫细胞定居、增殖以及产生免疫应答的场所,包括淋巴结、脾脏和其他淋巴组织,如粘膜相关淋巴组织和皮肤相关淋巴组织。

一、中枢免疫器官

(一)骨髓(bone marrow)

骨髓是各种血细胞和免疫细胞发生和分化的场所。骨髓中的**造血干细胞**(hematopoietic stem cells)首先分化成髓样干细胞和淋巴干细胞,前者进一步分化成红细胞系,单核细胞系,粒细胞系和巨核细胞系;后者则发育为各种淋巴细胞的前体细胞,其中一部分随血流进入胸腺发育成熟为胸腺依赖性淋巴细胞(thymus dependent lymphocytes),简称**T 细胞**。另一部分前体细胞,在人类和哺乳类动物,仍在骨髓内继续发育成熟为骨髓依赖性淋巴细胞(bone marrow dependent lymphocytes),但在鸟类则进入腔上囊发育成熟为囊依赖性淋巴细胞(bursa dependent lymphocytes),均简称**B 细胞**。另有第三类淋巴细胞即自然杀伤细胞(natural killer cells),简称**NK 细胞**,也在骨髓中分化成熟。骨髓功能缺陷时,不仅严重损害造血功能,也将导致免疫缺陷症的发生。如大剂量放射线可破坏骨髓功能,使机体的造血功能和免疫功能同时丧失,这时只有输入正常骨髓才能重建免疫功能,说明骨髓对免疫功能的重要性。

近年的研究发现,成熟的 B 细胞在外周接受抗原刺激后可返回骨髓内增殖,分化为浆细胞产生抗体,因此,骨髓可能是血清中抗体的重要来源之一。

(二)胸腺(thymus)

1. 胸腺的结构 胸腺的基本结构单位是胸腺小叶,分皮质和髓质两部分。皮质层又分浅皮

质层和深皮质层。胸腺实质由**胸腺细胞**(thymocytes)和**基质细胞**组成,前者绝大多数为处在不同发育阶段的未成熟 T 细胞。后者则包括胸腺上皮细胞,巨噬细胞和树突状细胞等。

胸腺浅皮质层中有从骨髓迁移来的前 T 细胞,体积较大,增殖能力强,称**前胸腺细胞**。深皮质层内密集分布着大量体积较小的皮质胸腺细胞,约占胸腺细胞总数的 80%~85%。髓质中的**髓质胸腺细胞**,已较成熟,输出到外周即为 T 细胞。胸腺上皮细胞有树枝状胞突,在皮质层和髓质均有分布。巨噬细胞多分布在皮质和髓质的交界处,胸腺树突状细胞多分布在髓质。正常胸腺髓质内有一种圆形或椭圆形环状结构,称**胸腺小体**或**哈氏小体**(Hassall's corpuscles),由胸腺上皮细胞,巨噬细胞和细胞碎片组成,功能尚未阐明。胸腺小体在胸腺炎症时可以消失,故在形态学上可将其作为胸腺正常的标志之一。

2. 胸腺的功能 胸腺是 T 细胞的中枢免疫器官,这是 60 年代 Miller 在切除新生期小鼠胸腺的实验中证明的。新生期切除胸腺的小鼠在成年后外周血和淋巴组织中的淋巴细胞显著减少,不能排斥异体移植皮肤,对抗体生成反应也有严重影响。如果动物在出生一周后摘除胸腺,则不易发现免疫功能明显受损的表现。这是因为在出生前后有大量成熟的 T 细胞从胸腺迁移到外周免疫器官,建立了细胞免疫功能。所以,成年期切除胸腺对外周已经存在的成熟 T 细胞及其功能影响较小。

现已明确,胸腺作为中枢免疫器官,其功能主要表现在以下两个方面:

1. 培育和输出成熟的 T 细胞:骨髓中的前 T 细胞随血流经过胸腺时受胸腺上皮细胞产生的趋化因子的作用而进入胸腺,首先在浅皮质层内增殖,随后进入深皮质层增殖和分化,但大部分(>95%)胸腺细胞在皮质内自行凋亡(apoptosis)。只有少数(<5%)胸腺细胞继续向髓质迁移,再分化成熟为具有不同功能的 T 细胞亚群,最后(大约仅 1%)从髓质输出到外周免疫器官,分布在特定的胸腺依赖区。胸腺细胞在胸腺内分化和迁移过程中,与胸腺基质细胞接触而经历阳性和阴性选择过程,经过阳性选择作用,胸腺培育出能识别自身 MHC 分子——抗原多肽的 T 细胞。经过阴性选择作用,使对自身抗原起反应的胸腺细胞不能分化成熟而成为**禁忌细胞株**。胸腺上皮细胞和其他基质细胞所产生的胸腺激素和细胞因子在胸腺细胞的分化成熟过程中,也起着重要的诱导作用。胸腺向外周淋巴器官输送 T 细胞的过程主要发生在出生前后,在成年期 T 细胞输出量较低。外周成熟的 T 细胞极少返回胸腺。由于胸腺也有血管屏障,外来抗原一般难以进入胸腺实质引起免疫应答。

2. 产生胸腺激素:胸腺上皮细胞可以产生多种小分子量(10kD)的肽类胸腺激素,如**胸腺血清因子**(thymulin),**胸腺素**(thymosin),**胸腺生成素**(thymopoietin)和**胸腺体液因子**(thymichumoral factor, THF)等。这些胸腺激素可使前 T 细胞分化为较成熟的胸腺细胞,并使其中一些细胞继续分化为成熟的 T 细胞。胸腺激素对外周成熟 T 细胞也有一定作用,可增强或调节其功能。据临床测定,老年人血清中胸腺激素水平降低,T 细胞数量和功能降低,可能是老年人易患自身免疫性疾病和肿瘤的重要原因之一。临床上已应用胸腺激素制剂作为某些感染性疾病、自身免疫性疾病和肿瘤的免疫辅助治疗。

(三)腔上囊

腔上囊也称**法氏囊**(bursa of Fabricius),是鸟类泄殖腔背侧的囊状组织,结构与胸腺相似。从骨髓来的前 B 细胞在囊内微环境和囊激素作用下分化成熟为 B 细胞,经血流迁移到外周淋巴器官的非胸腺依赖区定居。鸟类如在孵出前后摘除腔上囊可引起 B 细胞介导的体液免疫缺陷,即不能产生抗体。因此,腔上囊是鸟类 B 细胞发育成熟的中枢免疫器官。人类和哺乳

类动物无此结构,骨髓即具有腔上囊功能。

二、外周免疫器官

(一)淋巴结(lymph nodes, LN)

1. 淋巴结的结构 淋巴结实质可分为皮质和髓质两部分,前者分浅皮质区和深皮质区。浅皮质区中含有淋巴小结,也称初级淋巴滤泡,主要由 B 细胞聚集而成。抗原刺激后,此处的 B 细胞分裂增殖形成生发中心,又称次级淋巴滤泡,内含不同分化阶段的 B 细胞和浆细胞。浅皮质区主要由 B 细胞定居,称**非胸腺依赖区**。深皮质区为弥散淋巴组织,主要由 T 细胞定居,称**胸腺依赖区**。在皮质区还有巨噬细胞和树突状细胞,后者又有两种类型,即分布于胸腺依赖区的并指状树突状细胞和分布在淋巴滤泡的滤泡树突状细胞。深皮质区的毛细血管后小静脉由高立方形内皮细胞组成,来自血液的淋巴细胞可通过这种**高内皮小静脉**(high endothelial venule, HEV)进入淋巴实质,与淋巴细胞再循环过程有关。髓质由髓索和髓窦组成。髓索中含有 B 细胞、浆细胞和巨噬细胞等。髓窦内为淋巴液通道,与输出淋巴管相通。髓窦中有许多巨噬细胞,能吞噬和清除细菌等异物。淋巴结在免疫应答过程中生成的致敏 T 细胞和特异性抗体可汇集于髓窦中随淋巴液进入血循环分布到全身发挥作用。

2. 淋巴结的功能 淋巴结的免疫功能如下:①过滤和清除异物:侵入机体的致病菌,毒素或其他有害异物,通常随组织淋巴液进入局部引流的淋巴结内,淋巴窦中的巨噬细胞能有效地吞噬和清除细菌等异物,但对病毒和癌细胞的清除能力低。②产生免疫应答:淋巴实质中的巨噬细胞和树突状细胞能摄取和处理外来的异物性抗原,并将抗原递呈给 T 细胞,使其活化增殖,分化成致敏 T 细胞。B 细胞可识别和结合游离的或被树突状细胞捕获的抗原,与 T 细胞相互作用后活化增殖,分化为浆细胞,使生发中心增大。因此,细菌等异物侵入机体后,局部引流区的淋巴结可肿大,这与淋巴细胞受抗原刺激后大量增殖有关。淋巴结是针对来自淋巴液中抗原的免疫应答场所。

(二)脾脏(spleen)

1. 脾脏的结构 脾脏是人体最大的免疫器官。外包被膜,实质分白髓和红髓。红髓量多,位于白髓周围。白髓内沿中央动脉分布的淋巴组织称淋巴鞘,主要由 T 细胞组成,为**胸腺依赖区**。白髓内有淋巴小结和生发中心,含大量 B 细胞,为**非胸腺依赖区**。淋巴小结以外的白髓区仍以 T 细胞分布为主,在白髓与红髓交界的边缘区则以 B 细胞为多。红髓包括脾索和脾窦,脾索为条索状,含大量 B 细胞、浆细胞、巨噬细胞和树突状细胞等。由脾索围成的脾窦内充满血液,脾索和脾窦壁上的巨噬细胞能吞噬和清除血液中的细菌等有害异物和伤残血细胞。

2. 脾脏的功能 脾脏的免疫功能如下:①血液滤过作用:大约 90% 的循环血液要经过脾脏,脾脏的巨噬细胞可吞噬和清除混入血液的细菌等异物和自身衰老伤残的血细胞等废物。②产生免疫应答:脾脏内定居着大量淋巴细胞和其他免疫细胞,血液中的抗原一旦进入脾脏即可发生 T 细胞和 B 细胞的活化和增殖,产生致敏 T 细胞和浆细胞。脾脏是针对来自血液中抗原的免疫应答场所,也是体内产生抗体的主要器官。③产生吞噬细胞增强激素:脾脏能产生一种含苏-赖-脯-精氨酸的四肽激素,称**特夫素**(Tuftsin),能增强巨噬细胞和中性粒细胞的吞噬作用。临床上观察到切除脾脏的病人易发生败血症和其他感染,可能与不能产生特夫素有关。

(三)粘膜相关淋巴组织(MALT)和皮肤相关淋巴组织(SALT)

淋巴细胞和其他免疫细胞除了分布在上述有完整结构的淋巴器官、淋巴结和脾脏外,还广泛分布在粘膜和皮肤组织。由于全身粘膜和皮肤组织的面积很大,这些部位的淋巴细胞和其他

免疫细胞的总数可能多于分布在淋巴器官中的数量。粘膜和皮肤组织是机体接受外来抗原刺激的首要 and 最主要的部位,不仅是免疫防御的第一防线,也是发生免疫应答的主要部位。其中的免疫细胞不仅参与激发全身的免疫应答,更重要的是在局部免疫应答包括最后的效应过程中起着重要的作用。

1. 粘膜相关淋巴组织(mucosal associated lymphoid tissue, MALT),也称**粘膜免疫系统**(mucosal immune system, MIs) 包括消化道,呼吸道,和泌尿生殖道等粘膜的淋巴组织,可分为两种类型:①具有一定结构的**粘膜淋巴滤泡**,包括肠道粘膜集合淋巴结(Peyer's patches),扁桃体,阑尾,消化道、呼吸道和泌尿生殖道粘膜下层的淋巴小结,均有类似淋巴滤泡的结构,其中以B细胞分布为主,且多为产生SIgA的B细胞。在滤泡之间也有T细胞分布。另外,在粘膜滤泡上方的上皮细胞中有一种**M细胞**(membranous cells),专门摄取经粘膜途径进入的外来抗原并转运给粘膜淋巴滤泡中的B细胞。②弥散的粘膜淋巴组织,广泛分布于粘膜组织固有层,其中包括**上皮内淋巴细胞**(Intraepithelial lymphocytes, IEL),和**固有层淋巴细胞**(lamina propria lymphocytes, LPL),前者大多数为T细胞,后者为混合群体,T细胞和B细胞几乎相等,大多为活化型,B细胞多为产生SIgA型。另外也有巨噬细胞,嗜酸性粒细胞和肥大细胞分布在粘膜组织固有层。一般认为,粘膜淋巴滤泡是免疫细胞接受抗原刺激后活化增殖的部位,而弥散淋巴组织是活化的免疫细胞发生免疫效应的部位。

2. 皮肤相关淋巴组织(skin associated lymphoid tissue, SALT),也称**皮肤免疫系统**(cutaneous immune system, CIS) 皮肤的表皮层和真皮层中均有免疫细胞存在。表皮层中的郎格罕氏细胞(Langerhan's cells),简称**L细胞**,属于树突状细胞,是重要的抗原递呈细胞,能摄取和处理经皮肤入侵的抗原,并迁移到淋巴结内变为并指状树突状细胞将抗原递呈给T细胞。表皮层中有少量的表皮内淋巴细胞(intraepidermal lymphocytes),几乎都是T细胞。在真皮层结缔组织中,淋巴细胞位于血管周围,也多是T细胞。真皮层内还有巨噬细胞和肥大细胞散在分布。皮肤相关淋巴组织不仅是机体针对经皮肤入侵抗原的免疫应答激发部位,也是发生免疫效应的部位,如细胞免疫介导的**迟发型超敏反应**常发生在皮肤组织中。

三、淋巴细胞再循环

淋巴细胞再循环有多条途径:在淋巴结,淋巴细胞可随血流进入深皮质区穿过毛细血管后的高内皮小静脉(HEV)进入相应区域内定居,随后再移向髓窦,经输出淋巴管进入胸导管返回血循环;在脾脏,随脾动脉进入脾脏的淋巴细胞穿过血管壁进入白髓区,然后移向脾索,再穿过血管壁进入脾窦内,最后经脾静脉返回血循环。只有少数淋巴细胞从脾淋巴输出管进入胸导管返回血循环;在其他组织,随血流进入毛细血管的淋巴细胞可穿出血管壁进入组织间隙,随淋巴液回流到淋巴结后再经输出淋巴管进入胸导管和血循环。

淋巴细胞的迁移和再循环具有选择性。成熟T细胞和B细胞进入外周淋巴器官后分布在各自特定区域,经过再循环仍能返回到原来的区域。不同功能的淋巴细胞亚群定向地分布到不同的淋巴组织,如产生SIgA的B细胞大多分布在粘膜相关淋巴组织。这种选择性的机制与淋巴细胞表面的**归巢受体**(homing receptor)和淋巴组织中小血管壁内皮细胞表面的**配体**相互作用有关。例如,分布到淋巴结的淋巴细胞表达的归巢受体是**L-选择素**(L-selectin, CD62L),其配体是淋巴结内毛细血管后HEV表面的**聚糖细胞粘附分子-1**(GlyCAM-1),属于粘蛋白样分子,两者发生特异性结合,可促使淋巴细胞穿过HEV进入淋巴结的实质。

淋巴细胞再循环对免疫应答有一定意义,带有各种特异性抗原受体的T细胞和B细胞,

包括记忆细胞,不断在体内各处巡游,增加了与抗原和抗原递呈细胞接触的机会。这些细胞一旦接触相应的抗原,可立即进入淋巴组织发生增殖反应,产生初次或再次免疫应答。

第二节 免疫细胞概述

一、免疫细胞的分类

凡参与免疫应答或与免疫应答相关的细胞均可称为**免疫细胞**(immunocytes)。通常根据免疫细胞的功能特点将其分为以下三类:

1. 淋巴细胞 成人体内的淋巴细胞约有 10^{12} 个,按免疫功能不同,可分为三大类。T 细胞和 B 细胞是最主要的两大类,分别负责细胞免疫和体液免疫。这两类细胞均具有特异性抗原受体,接受抗原刺激后能发生活化、增殖和分化,产生特异性免疫应答,故称**免疫活性细胞**(immunocompetent cells, ICC),也称抗原特异性淋巴细胞。第三类淋巴细胞不需要预先接触抗原,就能杀伤某些被病毒感染的宿主细胞和某些肿瘤细胞,称为自然杀伤细胞(natural killer cells),简称 NK 细胞,在抗病毒感染和抗肿瘤免疫方面有一定作用。

表 6.1 T 细胞和 B 细胞主要分布和特性

	T 细胞	B 细胞
分布(%):		
胸腺/胸导管	100/>95	0/<5
外周血/淋巴结	70~80/75	20/25
脾脏/肠道集合淋巴结	35~50/30	50~65/60
对药物敏感性:		
皮质类固醇	+	+
甲基苄肼	+	-
环磷酰胺	~	+
对放射线的敏感性:	+	++
生存时间:	长,数月~数年(记忆细胞长寿)	短,数天~数周(记忆细胞长寿)
主要功能:	细胞免疫	体液免疫

2. 单核吞噬细胞等抗原递呈细胞 外周血中单核细胞和组织中的巨噬细胞及分布在皮肤、其他非淋巴器官和淋巴器官中的树突状细胞,均能捕获和处理抗原并能把抗原递呈给 T 淋巴细胞,称为**抗原递呈细胞**(antigen presenting cells, APC),简称 APC。B 细胞也是很重要的 APC。因 APC 在免疫应答过程中起重要的辅佐作用,故也称为**辅佐细胞**(accessory cells, A cells),简称 A 细胞。

3. 粒细胞等炎症反应细胞 分布在外周血和多种组织中的各种粒细胞,肥大细胞以及血小板等多在免疫应答的效应阶段发挥作用,参与免疫应答所致的炎症反应,故亦称**炎症细胞**。巨噬细胞不仅是 APC,在细胞免疫所致的炎症反应中也起重要作用。

二、免疫细胞的膜表面分子

淋巴细胞中的 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞在光学显微镜下难以辨别。早先发现人 T 细胞表面具有与绵羊红细胞结合的受体(称 E 受体),B 细胞表面有 SmIg 以及小鼠 T 细胞表面具有能被特异性抗体检测出的 Thy 抗原等。经过对淋巴细胞表面标志的研究发现,免疫细胞膜

表面存在着大量不同种类的蛋白质分子。这些膜分子可用于区别和鉴定不同的免疫细胞及其亚群。但更重要的意义是它们与免疫细胞的分化成熟和免疫功能密切相关,例如 T 细胞和 B 细胞的膜分子与接受抗原刺激后的细胞活化有关,而不同的膜表面分子在免疫应答过程中有各自独特的作用。免疫细胞的膜表面分子大多为具有跨膜结构的糖蛋白,膜外区通常接受或递呈刺激信号,胞质区则多起传递信号的作用。膜表面分子根据其结构,功能及检测方法不同而分类和命名。能与特异性抗原结合的称**抗原受体**,能与 Ig Fc 段结合的称**Fc 受体**,能被特异性抗体所识别的称**表面抗原**,与免疫细胞分化发育有关的称为**分化抗原**,与细胞之间相互接触和粘附作用有关的称**粘附分子**等。一种膜表面分子可有不同的名称,如 E 受体现称 CD2 分子,又称淋巴细胞功能相关抗原-2(LFA-2),也属于粘附分子。习惯上将免疫细胞的膜表面分子归为分化抗原,粘附分子和膜受体三大类,三者之间并无严格界限,且互相有交叉重叠。膜受体则包括抗原受体,Fc 段受体,补体受体以及细胞因子受体等。下面介绍白细胞分化抗原和粘附分子。

1. 白细胞分化抗原-CD 抗原 免疫细胞表面抗原的表达常与分化发育有关,故也称为分化抗原。1983 年国际会议商定以**分化群**(cluster of differentiation, CD),即 CD 加数字序号命名细胞表面抗原或分子,一些重要的 CD 分子见表 6.2。(CD 分子详见附录 1)。

2. 粘附分子 在免疫应答过程中不同免疫细胞间需要相互接触才能导致活化。凡是介导细胞与细胞间或细胞与基质间相互接触和结合的膜表面分子,称为细胞粘附分子(cell adhesion molecules, CAMs),简称粘附分子(adhesion molecules, AMs),大多为细胞表面的糖蛋白分子。粘附分子以配体-受体特异性结合的方式介导细胞的粘附,参与细胞分化、活化和细胞迁移等过程,在胚胎发育、维持正常组织结构,免疫应答、炎症与修复和肿瘤的转移等多种生理和病理过程中均有作用。根据粘附分子结构或基因编码特点,可将其分为 Ig 超家族,选择素家族,整合素家族类,粘蛋白样家族和钙依赖粘附分子(cadhesion)家族等五类,尚有一些未归类的粘附分子(详见附录 2)。与免疫细胞功能较密切的有前四类。钙依赖粘附分子主要分布在上皮组织,神经组织和胎盘组织中,在机体形态发生和维持正常组织结构中有重要作用。①Ig 超家族(Ig superfamily):这类分子均含有一个或几个 Ig 功能区(domains),除了 T 细胞和 B 细胞的抗原受体,MHC I 和 II 类分子外,还有 CD2,CD4,CD8,CD28 和 CD80 等。Ig 超家族粘附分子大多参与 T 细胞和 B 细胞识别和结合抗原以及免疫应答的有关过程。②整合素(integrin)家族:均由 α 链和 β 链组成异二聚体。至少有 8 种整合素($\beta 1 \sim 8$)及其 20 多种亚家族成员。与免疫功能密切相关主要为两种: $\beta 1$ 整合素,也称**迟晚期活化抗原(VLA)**,由 β 链(CD29)和不同的 α 链(CD49a~f)结合成 VLA-1~6,表达在活化后期的 T 细胞表面。 $\beta 2$ 整合素,也称**白细胞整合素**,由 β 链(CD18)与不同的 α 链(CD11a~c)结合,其中表达在 T 细胞表面的称 LFA-1(CD11a/CD18)。这些整合素能促使免疫细胞间的接触,与免疫活性细胞的活化过程有关。该家族成员中其他粘附分子的配体大多是细胞外基质(ECM)成分。③选择素(selectin)家族:原称外源性凝集素细胞粘附分子(lectin cell adhesion molecules, LEC-CAM),单链结构。该家族成员又可分三种:L-选择素主要表达在淋巴细胞等白细胞表面,也称**归巢受体(homing receptor)**。E-选择素表达在淋巴因子激活的内皮细胞上;P-选择素存在于血小板和内皮细胞的分泌颗粒中。选择素的配体多是粘蛋白样分子上的糖基,两者结合使淋巴细胞和其他白细胞能与血管内皮细胞发生粘附,对白细胞的定居,迁移和分布等再循环及炎症反应的发生均有重要影响。④粘蛋白样(mucin-like)分子家族:为一组富含丝氨酸和苏氨酸并有大量糖基

的糖蛋白分子,其中有表达在淋巴结 HEV 内皮细胞上的两种粘蛋白分子,如 CD34 和聚糖细胞粘附分子-1(GlyCAM-1),是 L-选择素识别的配体。另一种粘蛋白样分子(PSGL-1),中性粒细胞上,是表达在活化内皮细胞表面的 E-选择素和 P-选择素的配体。

还有一些未能归类的粘附分子,如 CD44,分布在包括淋巴细胞在内的大多数细胞表面,作用广泛,可参与淋巴细胞的分化发育、迁移归巢和免疫应答,也与某些肿瘤的转移有关。

表 6.2 一些重要的 CD 分子

CD 分子	单抗命名或其他同义名	分布细胞	功能或作用
CD2	T11, LFA-2, E 受体	T 细胞, NK 细胞	粘附分子, 与 LFA-3(CD58)结合信号转导
CD3	T3, Leu-4	T 细胞(独有)	T 细胞抗原受体复合体的成分, 信号转导
CD4	T4, leu3, L3T4(小鼠)	TH, TD 细胞	粘附分子, 与 MHC II 类分子结合 MHC II 分子受体, 信号转导, HIV 受体
CD8	T8, Leu-8	T _C , T _S 细胞	粘附分子, 与 MHC I 类分子结合 MHC I 类分子受体信号转导
CD16	Fc-γR II	NK 细胞, 粒细胞, 巨噬细胞, 活化 NK 细胞	低亲和力的 IgG Fc 受体, ADCC
CD19	B4	B 细胞	活化和调节 B 细胞
CD21	B2, CR2	成熟 B 细胞, 活化 B 细胞	C3d 受体, EBV 受体
CD25	Tac, IL-2 受体的 α 链	活化的 T 细胞和 B 细胞, 活化的巨噬细胞	高亲和力的 IL-2 受体, 使 T 细胞和 B 细胞增殖生长
CD28	Tp44, 协同刺激受体	绝大部分 CD4 ⁺ 的 T 细胞, 部分 CD8 ⁺ T 细胞	协同刺激分子 B7-1, B7-2 的受体, 活化 T 细胞
CD40		B 细胞	协同刺激因子 CD40L 的受体
CD45	T200, 白细胞共同抗原	白细胞	酪氨酸磷酸酶, 信号转导
CD56	Leu-19	NK 细胞	粘附分子
CD80	B7-1	B 细胞	协同刺激因子

第三节 T 淋巴细胞

T 细胞在特异性免疫应答中起关键作用,不仅负责细胞免疫,对 B 细胞参与的体液免疫也起辅助和调节作用。

一、T 细胞的膜表面分子

根据其作用可归成三类,与识别抗原有关的抗原受体复合体,与活化相关的膜辅助分子和其他膜表面分子等。

(一) T 细胞抗原受体(TCR)和 TCR 复合体

所有 T 细胞表面均具有能结合特异性抗原的膜分子,称 T 细胞抗原受体(T cell antigen receptor, TCR)。成熟 T 细胞的 TCR 与细胞膜上的 CD3 分子和 ζ 蛋白分子结合形成 TCR-

R392
LUMY
=3

CD3- ζ 分子复合体,或称 TCR 复合体(见图 6.1)。只有完整的 TCR 复合体才能将 TCR 结合抗原的信息传递到细胞浆内使 T 细胞开始活化。

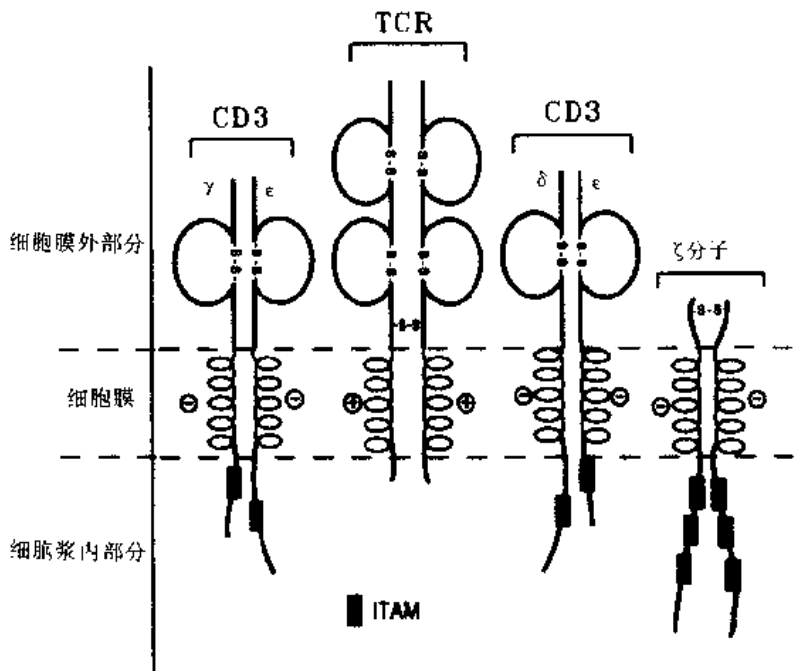


图 6.1 T 细胞抗原受体(TCR)和 TCR 复合体

1. TCR 由 α 链和 β 链经二硫键连接组成异二聚体(heterodimer),每条链又分为 V 区和 C 区。V 区在细胞外侧,是与抗原多肽-MHC 分子复合体结合的部位。V 区内有与抗原决定簇发生结合的决定互补簇区(CDR1~3)或称超变区;C 区与细胞膜相连,其羧基末端约有 5~12 个氨基酸伸入胞浆内(图 6.1)。 α 链和 β 链的基因编码分别由 V、J、C 和 V、D、J、C 基因群控制,各自又由许多基因节段组成,如在人的 α 链 V 区约有 50 个, β 链 V 区 57 个。幼稚 T 细胞的

TCR 基因经重排后可形成几百万种以上的不同基因序列,可编码相应数量的不同特异性的 TCR 分子。每个成熟 T 细胞克隆内的各个细胞具有相同的 TCR,可识别同一种特异性抗原。在同一个体内,则可能存在几百万种以上的 T 细胞克隆及其特异性的 TCR,以适应识别外界各种各样的特异性抗原。可将所有 T 细胞克隆的特异性 TCR 的总和称为 TCR 库(TCR repertoire)。

少数 T 细胞的 TCR 由 γ 链和 δ 链组成,其结构与 TCR α 链和 β 链相似,但 V 区的基因节段数目较少,重排后产生的特异性 TCR 种类的数量有限,即 TCR 库较小。称为 $\gamma\delta$ T 细胞,又称 TCR1;TCR $\alpha\beta$ 称为 $\alpha\beta$ T 细胞,又称 TCR2。

2. CD3 为 T 细胞所特有的膜表面分子,由三种肽链(γ 、 δ 和 ϵ)组成两对异二聚体($\gamma\epsilon$ 和 $\delta\epsilon$),均有类似 Ig 的细胞外区,跨膜区,以及胞浆末端区。胞浆末端区含有**免疫受体酪氨酸活化基序**(immune receptor tyrosine activation motif, ITAM),曾称为**抗原识别活化基序**(ARAM),与传导 TCR 结合抗原的信息有关(这种 ITAM 也存在于 ζ 分子、B 细胞抗原受体复合体的 Ig α 和 Ig β 肽链、NK 细胞的低亲和力 IgG Fc 受体 γ 链以及 IgE Fc 受体的 β 链和 γ 链中)。

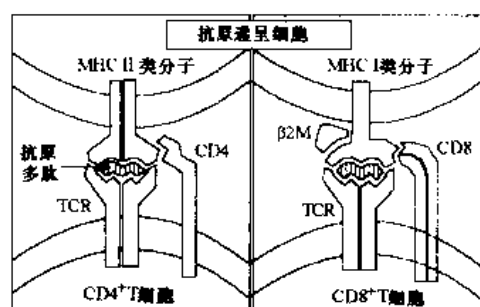
3. ζ 蛋白分子 由两条 ζ 肽链组成同二聚体(少数由 ζ 链与 η 链组成)。 ζ 肽链的结构与 CD3 分子不同,胞外区仅 9 个氨基酸(CD3 分子约 100 个),而胞浆内末端区则长达 113 个,含有三个重复的 ITAM。CD3 分子和 ζ 分子中的 ITAM 均含有酪氨酸,可与蛋白酪氨酸激酶结合,当 TCR 与抗原结合后,该激酶迅速活化作用于酪氨酸使其磷酸化,继而启动细胞内的活化过程。因此,CD3 和 ζ 分子起着传导抗原信息的作用(也有将 ζ 分子作为 CD3 分子的一部分)。

TCR 复合体实际上是四个二聚体组成,包括 TCR α 和 β 链(或 TCR γ 和 δ 链)、CD3 的 γ 和 ϵ 链、 δ 和 ϵ 链、以及 ζ 分子的 ζ 和 ζ 链(或 ζ 和 η 链)。在这四个二聚体中,TCR α 和 β 链的跨膜区带正电荷,而其他二聚体的跨膜区带负电荷,故相互间容易结合形成复合体(参见图 6.1)。

(二) T 细胞的膜辅助分子

是协助 T 细胞与 APC 的相互接触及参与抗原刺激后的活化过程,称为膜辅助分子(accessory membrane molecules),大多属于 Ig 超家族成员,其中有些是 T 细胞特有的标志,可用其相应抗体鉴定和分离 T 细胞。

1. CD4 和 CD8 协同受体 CD4 分子为单体,CD8 分子由 α 链和 β 链组成二聚体,分别出现在不同的成熟 T 细胞表面。因此,T 细胞可分成两大亚群:CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞,前者具有辅助性 T 细胞的功能,后者具有细胞毒性 T 细胞的活性。CD4 和 CD8 分子有粘附分子活性,能与 MHC 分子的非多态部位结合,以协同 TCR 与抗原多肽-MHC 分子复合物的结合,因此称为 TCR 的协同受体(core-



ceptor)。CD4 分子能与 APC 上的 MHC II 类分子结合,称为 MHC II 类分子受体;CD8 分子能与 MHC I 类分子结合,称为 MHC I 类分子受体(见图 6.2)。

CD4 和 CD8 分子的胞浆内末端区(约 25 个氨基酸)在 TCR 结合抗原后迅速发生磷酸化,该末端区又与蛋白酪氨酸激酶发生非共价结合,在 T 细胞的活化过程中有传导抗原刺激信号的重要作用。另外,CD4 是人类免疫缺陷病毒(HIV)的受体,HIV 通常首先侵犯和破坏 CD4⁺ T 细胞,是 AIDS 病人免疫功能缺陷的主要原因之一。

2. CD28-协同刺激受体 属于 Ig 超家族成员,由双硫键连接两条肽链组成二聚体,其胞浆外区含有一个 Ig 的 V 区样结构。CD28 分子可表达在静止和活化的 T 细胞表面,能与 B 细胞或 APC 表面的相应配体 B7(CD80)结合,这种结合为 T 细胞提供协同刺激信号,使已接受抗原刺激开始活化的 T 细胞进入完全活化状态,如产生白细胞介素 2(IL-2)和其他淋巴因子等。如果没有 CD28 和 B7 的结合,则初步活化的 T 细胞将不能充分活化增殖而进入失能(nergy)状态。因此,CD28 与 B7 的结合在 T 细胞(主要是 T_H)接受抗原刺激后的活化过程中是必不可少的第二信号,称为协同刺激信号(costimulatory signal),所以称 CD28 为协同刺激受体(costimulatory receptor)。

3. CD2(E 受体)-LFA-2 是与绵羊红细胞(SRBC)结合的 E 受体,因 B 细胞无此表面受体,曾将其作为人 T 细胞的重要标志。检测方法是取人外周血淋巴细胞与 SRBC 混合后,T 细胞周围结合 SRBC 形成玫瑰花状,称 E 玫瑰花结试验(E rosette test),简称 E 花结试验。曾用此法检测外周血的 T 细胞数。现已命名为 CD2。除 T 细胞外,NK 细胞也表达 CD2。CD2 也称淋巴细胞功能相关抗原-2(lymphocyte function associate antigen-2, LFA-2)。其天然配体是免疫细胞表面分子-淋巴细胞功能相关抗原-3,即 LFA-3(CD58)。两者都是粘附分子。T 细胞的 CD2(LFA-1)与 APC 表面 LFA-3(CD58)结合后,可增强 TCR 与抗原多肽-MHC 分子复合物的结合。另外,CD2 也参与 T 细胞活化过程中的信号传导作用。

4. CD45 和 CD45R CD45 称白细胞共同抗原,存在所有白细胞表面,包括 T 细胞。CD45

为单链糖蛋白,至少有五种异型体。仅表达于某些白细胞表面的异型体,称为 CD45R。如

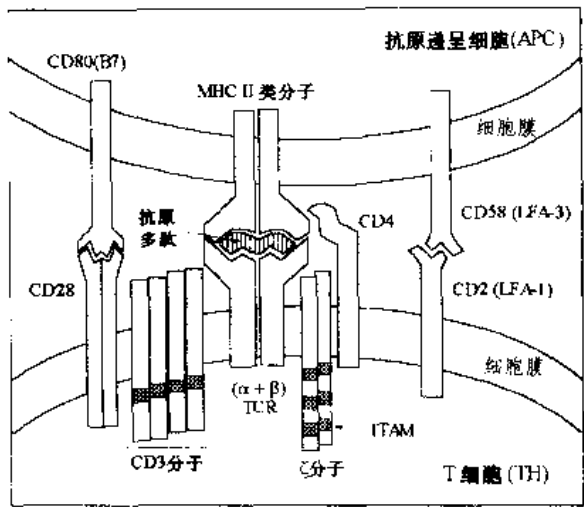


图 6.3 T 细胞和抗原递呈细胞表面的膜分子

CD45RA 表达在静止的 T 细胞(包括未触过抗原的达在活化的 T 细胞(包括记忆 T 细胞)。各异型体的结构差别在胞外区,长度从 391~552 个氨基酸不等。而胞浆内末端区均相同,有 705 个氨基酸,序列较保守,具有蛋白酪氨酸磷酸酶的童贞 T 细胞, naive T cells), CD45RO 表活性,能与胞浆内蛋白激酶相互作用,参与并调节 T 细胞的活化过程。

关于 T 细胞主要的膜表面分子的功能可参见图 6.3 和表 6.3。

表 6.3 T 细胞和 B 细胞的主要膜表面分子

	T 细胞	B 细胞	功 能
抗原受体	TCR($\alpha + \beta$, 或 $\gamma + \delta$)	BCR(SmIgM 和 SmIgD)	结合抗原(多肽)接受第一信号
抗原受体复合体成分	CD3($\gamma + \epsilon, \delta + \epsilon$), ζ 分子($\zeta - \zeta$ 或 $\zeta + \eta$)	Ig $\alpha + \text{Ig}\beta$ 和 Ig $\alpha + \text{Ig}\beta$	传导第一信号
协同受体	CD4 分子, CD8 分子	CD19 和 CD21 复合体	协助结合抗原和传导第一信号
协同刺激受体	CD28	CD40	接受并传导活化的第二信号
协同刺激分子	CD40L(CD40 配体)	CD80(B7)	提供给 B(或 T 细胞)活化的第二信号
其他膜分子	CD2(LFA-2, E 受体)	CR1(CD35), Fc γ I(CD32)	传导信号及其他作用
MHC I 类分子	表达	表达	参与抗原递呈
MHC II 类分子	仅在活化后表达	表达	参与抗原递呈

(三) T 细胞的其他膜表面分子

1. 细胞因子受体 在 T 细胞接受抗原刺激后的活化过程中起重要作用,主要是 IL-1 受体和 IL-2 受体。IL-2 受体包括 α 链(CD25), β 链(CD122)和 γ 链,有三种不同的组合形式:单独 α 链, β 和 γ 链,或 $\alpha\beta\gamma$ 三条肽链结合,对 IL-2 的结合分别为低亲和力,中等亲和力和高亲和力。静止 T 细胞仅表达 IL-2 受体 $\beta\gamma$ 链。活化 T 细胞表达 α 链,与 $\beta\gamma$ 链组成高亲和力 IL-2 受体,可使受抗原刺激活化的 T 细胞对较低水平的 IL-2 也能起增殖反应。

2. CD40L 表达于活化的 CD4⁺ T 细胞及部分 CD8⁺ T 细胞,是 B 细胞表面 CD40 分子(B 细胞的协同刺激受体)的配体,称 CD40L,能促使 B 细胞充分活化。

3. 丝裂原受体 免疫学实验研究中常用有丝分裂原(mitogen),简称丝裂原,代替抗原刺激淋巴细胞。丝裂原刺激淋巴细胞活化过程与抗原所刺激的极其相似,但是某种抗原只能刺激极少数克隆的细胞活化,而丝裂原有多克隆刺激作用,能使某一亚群淋巴细胞多数克隆活化。丝裂原多属于外源性凝集素(lectin),如植物种子中的糖蛋白、细菌成分等。T 细胞和 B 细胞对

不同的丝裂原刺激起反应(见表 6.4),与其细胞表面不同的丝裂原受体有关。植物血凝素(Phytohemagglutinin,PHA)和刀豆蛋白 A(concanavalin A, Con A)可与 T 细胞表面 TCR 和 CD3 等糖蛋白分子上的某些糖基发生结合,能刺激 T 细胞活化。

表 6.4 常用活化人淋巴细胞的有丝分裂原

有丝分裂原	缩 写	淋巴细胞增殖反应	
		T 细胞	B 细胞
植物血凝素	PHA	++	—
刀豆蛋白 A	ConA	++	—
葡萄球菌 A 蛋白	SPA	—	+
美洲商陆有丝分裂原	PWM	++	+

4. MHC 分子 所有 T 细胞均表达 MHC I 类分子,受抗原刺激活化后还能表达 II 类分子。因此,II 类分子也可作为 T 细胞的活化标志。T 细胞活化后也可有一定的抗原递呈作用,即与其表达 MHC II 类分子有关。

5. 激素和介质受体 T 细胞表面也存在各种激素和介质的受体,如肾上腺素,皮质激素,组胺和前列腺素等物质的受体,是外界因素和神经内分泌对免疫系统功能产生影响的交接站。

二、T 细胞的亚群

T 细胞是不均一群体,按 TCR 种类可将 T 细胞分为两大类,即 $\gamma\delta$ T 细胞和 $\alpha\beta$ T 细胞。 $\alpha\beta$ T 细胞根据其细胞表面分子和功能再进一步分为不同亚群。

(一) $\gamma\delta$ T 细胞

也称 TCR1T 细胞。人外周血 T 细胞中 $\gamma\delta$ T 细胞约占 1~5%,在肠道粘膜组织的 T 细胞中约有 10%。但某些动物如小鼠的肠道粘膜组织中 $\gamma\delta$ T 细胞可达 50%以上,皮肤中也有较多 $\gamma\delta$ T 细胞。大部分 $\gamma\delta$ T 细胞为 $CD4^-$ 和 $CD8^-$,少数为 $CD8^+$,只有极少数为 $CD4^+$ 。关于 $\gamma\delta$ T 细胞功能尚不明确。 $\gamma\delta$ T 细胞对抗原的识别和结合可不受 MHC 分子的限制,还可能识别非多肽类抗原。已知人 $\gamma\delta$ T 细胞能对某些细菌如结核杆菌的抗原发生增殖反应,也发现某些炎症性病变部位 $\gamma\delta$ T 细胞数量增多,表明 $\gamma\delta$ T 细胞在抗感染免疫方面可能起一定作用。

(二) $\alpha\beta$ T 细胞

也称 TCR2T 细胞,占外周血 T 细胞 >95%,负责细胞免疫功能的主要部分。根据表面分子再分为两大群: $CD4^+CD8^-$ T 细胞,简称 $CD4^+$ T 细胞, $CD4^-CD8^+$ T 细胞,简称 $CD8^+$ T 细胞。

1. $CD4^+$ T 细胞 其 TCR 所识别的抗原是由 APC 所递呈的抗原多肽-MHC II 类分子复合体,因此 $CD4^+$ T 细胞是 MHC II 类分子限制性 T 细胞,按功能又可为下列亚群:①辅助性 T 细胞(help T cells, T_H cells)简称 T_H 细胞,能协助 B 细胞产生抗体,也能协助其他 T 细胞的分化成熟。研究表明, $CD4^+T_H$ 细胞可根据其产生淋巴因子的种类分为 T_{H1} 和 T_{H2} 两个亚群,其特征见表 6.5。 T_{H1} 细胞主要参与细胞免疫和迟发型超敏反应,协助 B 细胞产生 IgG2,在抗细胞内微生物感染和细胞免疫所引起的炎症反应中发挥作用。 T_{H2} 细胞能协助 B 细胞产生 IgE,在抗细胞外微生物或寄生虫感染免疫以及变态反应的发生中有一定作用。②迟发型超敏反应性 T 细胞(delayed type hypersensitivity T cells, T_{DTH} 或 T_D cells)简称 T_{DTH} 或 T_D 细胞。在免

免疫应答的效应阶段和迟发型超敏反应中能释放多种淋巴因子导致炎症反应,发挥排除抗原的作用(目前多认为 T_H1 细胞即具有 T_D 细胞的功能)。

表 6.5 两个 T_H 细胞亚群主要特性

	T_H1	T_H2
细胞因子产生:		
IL-2	+	-
IFN- γ	++	-
TNF- β	++	-
IL-3	+-	++
IL-4	-	++
IL-5	-	++
IL-10	-	++
免疫相关功能:		
辅助体液抗体的产生	+	++
辅助 IgG2a 的产生	+-	+
辅助 IgE 的产生	-	++
诱导巨噬细胞活化	++	-
诱导迟发型超敏反应	++	-
在抗感染免疫中的作用:	抗细胞内寄生感染	抗细胞外寄生感染

2. $CD8^+$ T 细胞 其 TCR 识别的抗原是靶细胞表面的抗原多肽-MHC I 类分子复合体,是 MHC I 类分子限制性 T 细胞。根据功能可分为两个亚群:①细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cells, T_c cells 或 CTL)简称 T_c 细胞或 CTL。在免疫效应阶段, T_c 细胞识别带有抗原-MHC I 类分子复合体的靶细胞,如被病毒感染的细胞或癌细胞等,与靶细胞接触后,释放胞浆内颗粒,其中有类似补体 C9 作用的穿孔素(perforin)和具有丝氨酸蛋白酶活性的颗粒酶(granzymes),可作用于靶细胞使其溶解和发生凋亡。②抑制性 T 细胞(suppressor T cells, T_s cells)简称 T_s 细胞,能抑制 B 细胞产生抗体和抑制其他 T 细胞的分化和增殖。 T_s 细胞通过其 TCR 识别和结合相应的抗原-MHC I 类分子复合物后发生活化和分化,并能产生可溶性抑制因子作用于其他细胞而发挥抑制作用(由于至今未能分离培养出 T_s 细胞克隆,目前大多数人认为 T_s 细胞是功能上的命名,可能包括某些具有抑制活性的 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞)。

一般认为,上述四个 T 细胞亚群中, T_H 和 T_s 相互协调和制约,对免疫应答起调节作用,可称为调节性 T 细胞; T_c 和 T_D 在免疫应答的效应阶段发挥作用,可称为效应性 T 细胞。

三、T 细胞的分化发育与膜表面分子的表达

刚从骨髓进入胸腺浅皮质层的前 T 细胞不表达 TCR 和 CD3 分子,因为也不表达 CD4 和 CD8 分子,称为双阴性细胞(double negative, DN)。在浅皮质层,极少数胸腺细胞表达 CD3 分子和 TCR γ 链和 δ 链,这群细胞输出到外周即为 $\gamma\delta$ T 细胞,多无 CD4 和 CD8 分子。浅皮质层的绝大部分胸腺细胞不表达 TCR 和 CD3,进入深皮质层分化后可同时表达 CD4 和 CD8 分子,称双阳性细胞,(double positive, DP)也开始表达 CD3。同时,TCR α 和 β 链基因进行重新排列,在细胞表面表达 TCR $\alpha\beta$ 分子。

双阳性细胞继续分化时须经历阳性和阴性选择过程。这是通过胸腺细胞表面的 TCR 分子与基质细胞表面的 MHC 分子相互作用实现的。在选择过程发生前,由于 TCR 基因重排和表达的随机性,可产生许多不同特异性 TCR 的胸腺细胞克隆,可能与各种 MHC 分子-各种多

肽(自身或外来)复合物结合。但胸腺细胞在胸腺内所能遇到的只能是基质细胞表面的自身 MHC 分子-自身多肽。因此,自身 MHC 分子和自身多肽对多种多样 TCR 的胸腺细胞起了选择作用。

1. 阳性选择 如果胸腺细胞的 TCR 分子能与基质细胞的自身 MHC 分子结合(阳性反应),这些细胞就得到刺激、存活、增殖并继续分化,那些 TCR 不能与自身 MHC 分子结合的胸腺细胞就在原处自行凋亡,这一过程称阳性选择,主要发生在皮质层。大部分双阳性细胞在此过程死亡。经过阳性选择,获得了 **MHC 限制性**,即产生了能识别自身 MHC 分子-外来抗原肽复合物的 T 细胞,也产生了能与自身 MHC-自身多肽起反应的 T 细胞。

2. 阴性选择 如胸腺细胞表面的 TCR 分子能与基质细胞表面的自身多肽-自身 MHC 分子复合物呈高亲和力结合,这些细胞也发生凋亡;只有那些 TCR 与基质细胞 MHC 分子上结合的自身多肽无高亲合力(阴性反应)的细胞才能继续存活成熟。这就是阴性选择过程,可除去那些与自身成分起反应的胸腺细胞,获得了对自身成分有耐受性的成熟 T 细胞。

在阳性选择过程以及进一步在髓质分化中,细胞表面的 CD4 和 CD8 分子与基质细胞的 MHC I 类和 II 类分子相互作用、诱导分化为仅表达 CD4 或 CD8 的**单阳性**(Single Positive, SP)髓质胸腺细胞;进入外周即为成熟的 CD4⁺ 和 CD8⁺ 两大亚群 T 细胞(图 6.4)。

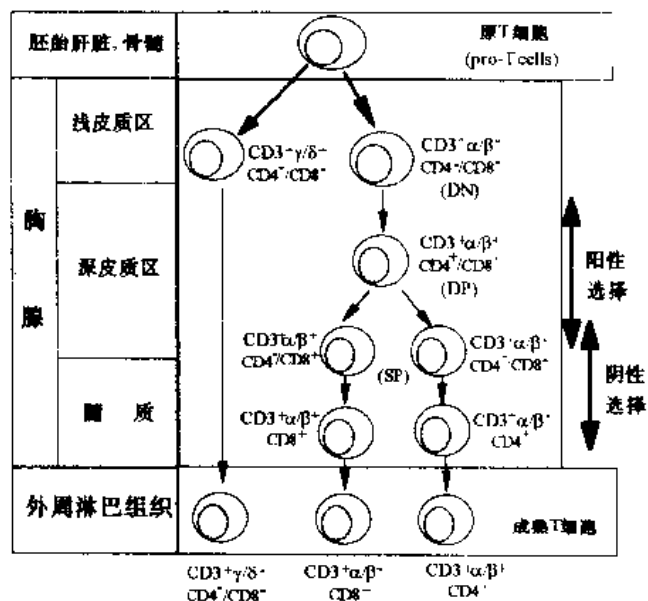


图 6.4 T 细胞分化发育与膜表面分子表达示意图

第四节 B 淋巴细胞

B 细胞的主要功能是产生抗体负责体液免疫。但对 T 细胞的功能也有重要作用,特别在识别时,能将处理的抗原递呈给 T 细胞,并提供**协同刺激因子**使 T 细胞充分活化。

一、B 细胞的膜表面分子

B 细胞的膜分子可分为三类,即与识别抗原有关的抗原受体复合体,与细胞活化有关的辅助分子,以及其他各种受体等膜分子。

(一)B 细胞抗原受体(BCR)和 BCR 复合体

B 细胞抗原受体(B cell antigen receptor, BCR),就是存在于 B 细胞表面的膜免疫球蛋白(surface membrane immunoglobulin, SmIg 或 mIg)。与 T 细胞相同,B 细胞的 BCR 也与另外的膜分子 Igα 和 Igβ 结合形成复合体称为 BCR 复合体。见图 6.5。

1. BCR-SmIgM 和 SmIgD 外周血中多数 B 细胞同时携带 SmIgM 和 SmIgD,少数携带 SmIgG, SmIgA 或 SmIgE。SmIg 均为单体,其 Fab 段可与抗原结合。与血清中 Ig 不同,SmIg 具有跨膜区,各类 Ig 均为 26 个氨基酸残基。但胞浆内末端区的长度因 Ig 种类不同而有差别。

SmIgM 和 SmIgD 的胞浆内末端区仅有三个氨基酸残基,与蛋白酪氨酸激酶相连,后者可启动细胞活化过程的信号传导。SmIg 是 B 细胞的特征性标志,常用荧光素标记抗 Ig 作荧光抗体染色法检测 B 细胞。

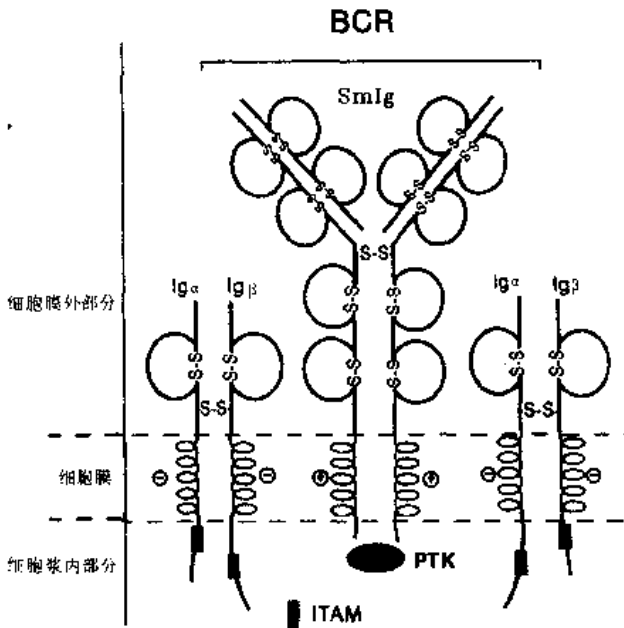


图 6.5 B 细胞抗原受体 BCR 和 BCR 复合体

1. CD19 和 CD21-协同受体复合体 CD19 和 CD21 形成复合体,能加强 BCR 与抗原的结合,称为 B 细胞协同受体复合体(B cell coreceptor complex),因具有信号传导作用,也称为信号传导复合体。其作用类似 T 细胞的 CD4 或 CD8 分子。CD19 胞外区有三个 Ig 样功能区,胞浆内区较长,含酪氨酸残基,有传导信号作用。CD19 在 B 细胞分化早期到浆细胞前均有表达,可作为 B 细胞特异性标志。CD21 也称 CR2,能结合补体的裂解产物 iC3b 和 C3dg。CD21 的胞外区有 60~70 个氨基酸,含有 15~16 个重复同源序列,能与结合在 BCR 的抗原表面的 C3b 结合(见图 6.6),以增强 BCR 与抗原的结合,同时将结合的信号传导给 CD19,为 B 细胞活化提供辅助刺激信号。CD21 仅表达在成熟 B 细胞表面,B 细胞活化后消失。CD21 也是 EB 病毒的受体。

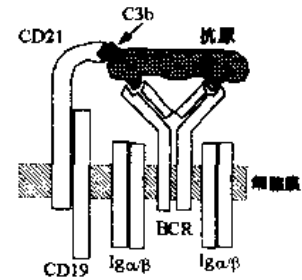


图 6.6 B 细胞的协同受体—CD19/CD21 示意图

2. CD40-协同刺激受体 由两条肽链组成异二聚体的糖蛋白,该分子除了表达在 B 细胞表面外,也表达在单核细胞和树突状细胞等 APC 表面。CD40 的配体是 T 细胞表面的 CD40L。CD40L 与 CD40 发生结合,为 B 细胞提供了协同刺激信号,使 B 细胞能进入充分活化、继而细胞增殖、产生 Ig 等过程。因此,CD40 可称为协同刺激受体,其作用与 T 细胞表面分子 CD28 相同。

3. CD45-蛋白酪氨酸磷酸酶 与 T 细胞相同,B 细胞表面也有 CD45 分子,其胞浆内部分具有蛋白酪氨酸磷酸酶的活性,在 B 细胞的活化过程中参与和调节信号传导过程。

B 细胞还有其他膜分子,如 CD20(一种膜钙离子通道)和 CD23(低亲和力 FcεR II),以及 MHC II 类分子也具有辅助分子的作用,即参与细胞活化过程中的信号传导。

(三)其他膜表面分子

1. B7(CD80) 表达在活化 B 细胞和其他 APC 表面。是 T 细胞表面 CD28 分子的配体,具有协同刺激因子作用。

2. MHC 分子 B 细胞表达 I 和 II 类分子,其中 I 类分子参与 B 细胞处理和递呈抗原的过程。

3. Fc 受体(Fc receptor, FcR) 大多数 B 细胞表面有 FcγR I (CD32),是一种低亲和力 FcγR,可与抗原-抗体复合物中 Ig G 的 Fc 段结合,有利于 B 细胞对抗原的捕获和结合。

4. 补体受体(complement receptor, CR) 大多数 B 细胞表面存在着能与 C3b 和 C3d 发生结合的受体,包括 CR1(CD35)和 CR2(CD21)。CR 与抗原-抗体-补体复合物结合后可辅助 B 细胞捕获已经与 Ig 结合的抗原。正如上述 CD21 在 B 细胞的协同受体中的作用。

5. 丝裂原受体 B 细胞表面的丝裂原受体有脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可刺激小鼠 B 细胞转化,葡萄球菌 A 蛋白(staphylococcus protein A, SPA)可刺激人 B 细胞转化(见表 6.4)。

B 细胞表面还有一些重要的受体,如 IL-1、IL-2 和 IL-4 等多种细胞因子的受体。B 细胞表面也有激素和神经递质的受体等,在调节 B 细胞功能方面有一定作用。

二、B 细胞的亚群

根据 B 细胞的表面标志和功能分为 B1 和 B2 两个亚群,这两个亚群在分化发育和前体细胞来源等方面也有明显的区别。

(一)B1 细胞

该亚群 B 细胞不在骨髓中发育,其前体细胞在胚胎肝脏发生和分化后迁移到腹腔等部位,在外周血和淋巴器官中数量很少,只占 5%~10%。B1 亚群在成年期不像 B2 亚群可由骨髓中前体细胞补充更替,而是由其本身自我更新补充。B1 细胞的 BCR 主要为 SmIgM,因表达 T 细胞的 CD5 分子,也称 CD5⁺B 细胞。B1 或 CD5⁺B 细胞为 T 细胞非依赖性细胞,识别和结合 TI 抗原后即可发生活化和增殖,不需 T 细胞辅助,产生 IgM 类抗体,多为低亲和力、多特异性的自身抗体,或是针对细菌多糖类抗原的天然抗体。B1 细胞可能参与自身免疫性疾病的发生。另外还发现绝大多数的慢性淋巴细胞白血病细胞均属于 B1 或 CD5⁺B 细胞。

(二)B2 细胞或普通 B 细胞

该亚群前体细胞也起源于胚胎肝脏,但以后的分化和发育则在骨髓,在发生上晚于 B1 细胞。成熟后输送到外周淋巴器官,占外周淋巴组织 B 细胞的绝大部分。在成年期仍由骨髓中的 B 细胞不断补充更新。B2 细胞表面同时有 SmIgM 和 SmIgD,无 CD5。该亚群 B 细胞为 T 细胞依赖性细胞,与 TD 抗原结合而发生免疫应答,需要 T 细胞辅助,能产生针对外来抗原的 IgG 等抗体,负责机体体液免疫的主要功能。

两个亚群的特征和区别见表 6.6。

表 6.6 两个 B 细胞亚群的特征

	B1	B2
表面分子 SmIgM	+	+
SmIgD	—	+
CD5	+	—
补充更新	自我更新	由骨髓 B 前体细胞更替
抗体产生	IgM	IgM, IgG
针对抗原	TI 抗原,自身抗原	TD 抗原
再次抗体应答	—	+

三、B 细胞的分化成熟

B2 细胞的分化和成熟可分为两个阶段：第一阶段是不依赖抗原刺激的骨髓内分化阶段。由淋巴干细胞分化而来的前体 B 细胞称为**原 B 细胞**，在骨髓内微环境因素作用下分化成**前 B 细胞**，其标志是胞浆内出现 Ig 的 μ 重链，多数前 B 细胞表面无完整 SmIgM，进一步分化成**幼稚 B 细胞**时表达 SmIgM，最后发育为**成熟 B 细胞**时同时表达 SmIgD。第二阶段是依赖抗原刺激的外周分化阶段，带有 SmIgM 和 SmIgD 的成熟 B 细胞从骨髓输出到外周淋巴组织后，如未遇相应抗原仅存活几天。如受相应抗原刺激后发生活化，则细胞表面的 SmIgD 消失，仍保留 SmIgM，有些可分化为分泌 IgM 的浆细胞；而大多数在活化增殖过程中发生 Ig 类型转换，即由 SmIgM 转换成 SmIgG（或 SmIgA，或 SmIgE）， T_H 细胞产生的 IL-2、4、5、6 和 IFN- γ 在 Ig 类型转换过程中起诱导作用。最后，B 细胞分化成能分泌与 SmIg 相同特异性 IgG（或 IgA，或 IgE）的**浆细胞**。有些 B 细胞在分化过程中停止增殖变成**记忆性 B 细胞**（memory B cells, B_m ）。见图 6.7。

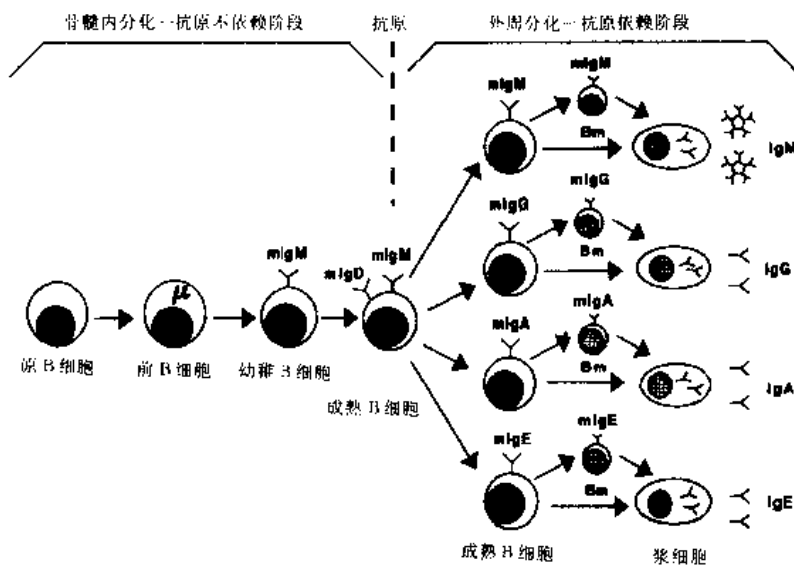


图 6.7 B 细胞的分化与表面标志示意图

第五节 NK 细胞

NK 细胞是第三类淋巴细胞，其表面缺少 T 细胞和 B 细胞的特异性标志如 TCR 和 SmIg，曾称为**裸细胞**（null cell）。这类细胞不依赖于抗原刺激，能自发地溶解多种肿瘤细胞和被病毒感染细胞，称为**自然杀伤细胞**，主要存在于外周血和脾脏中，在人外周血中占淋巴细胞的 5%~10%。

一、NK 细胞的特征

大多数 NK 细胞为胞浆中含有许多嗜天青颗粒的大型淋巴细胞，也称**大颗粒淋巴细胞**（large granular lymphocytes, LGL）。这些颗粒内含有溶解细胞的穿孔素（perforin）和具有丝氨酸蛋白酶活性的颗粒酶（granzymes）等。NK 细胞表面主要有 CD2（即 E 受体），CD16（低亲和力 IgG Fc 受体，Fc γ R II）以及 CD56 等。CD16 和 CD56 分子可视为 NK 细胞**特异性标志**，抗 CD16 和抗 CD56 可用来鉴定和分离 NK 细胞（巨噬细胞和粒细胞也表达 CD16，但 CD56 仅见于 NK 细胞）。NK 细胞表面也有 IL-2 受体（ β 链和 γ 链）和干扰素受体，IL-2 和 IFN- γ 能活化

NK 细胞和增强其细胞毒活性。

二、NK 细胞的生物活性

1. NK 细胞识别靶细胞的机制 多数人相信 NK 细胞表面也存在着识别靶细胞表面分子的受体,而与靶细胞结合发挥杀伤作用,但该受体的结构一直难以确定,近年研究提示,对 NK 细胞敏感的靶细胞,如被病毒感染的细胞和某些肿瘤细胞,其表面 MHC I 类分子的表达水平低于正常细胞。NK 细胞表面有识别 MHC I 类分子—自身多肽的受体,这种受体与正常细胞表面的 MHC I 类分子结合后产生抑制信号,使 NK 细胞对正常细胞不能产生杀伤效应,称为**杀伤细胞抑制受体**(killer cell inhibitory receptors, KIRs)。KIRs 属于 Ig 超家族,胞外区有二至三个 Ig 样功能区,细胞内区也有 ITAM。单个 NK 细胞可表达一种以上的 KIRs 以识别 MHC I 类分子的等位基因表型。NK 细胞与某些靶细胞接触时,因靶细胞上 MHC I 类分子和自身多肽的异常或丢失而不再与 KIRs 发生结合,不传入抑制信号,可使 NK 细胞激活而发挥杀伤效应。因此, NK 细胞是通过 KIRs 识别靶细胞上“自身 MHC I 类分子和自身多肽”的丢失发生活化并产生杀伤效应的。

2. NK 细胞杀伤靶细胞的方式 基本与 CTL 相似,即通过脱颗粒作用或称为颗粒胞外分泌(granule exocytosis)作用损伤细胞膜和裂解 DNA 导致细胞凋亡。NK 细胞与靶细胞接触结合后,胞浆颗粒的内容释放到靶细胞表面,其中有类似补体 C9 结构的**穿孔素**可在靶细胞膜上形成跨膜通道,接着颗粒内容物中具有 NK 细胞毒性因子的**颗粒酶**可进入靶细胞内作用于 DNA 使其裂解成小片段,导致靶细胞的细胞凋亡。而颗粒内容物中存在着蛋白聚糖—硫酸软骨素 A 能保护 NK 细胞本身不受上述毒性物质的作用。IL-2 能促使 NK 细胞产生 IFN- γ 进一步发挥作用。关于 NK 细胞与 Tc 细胞两者特性的区别见表 6.7。

表 6.7 NK 细胞与 Tc 细胞的主要特性比较

	Tc 细胞		NK 细胞
表面分子:	TCR-CD3	+	-
	CD16, CD56	-	+
	识别靶细胞表面分子	多肽-MHC I 类分子复合物	自身多肽-MHC I 类分子复合物的丢失
	MHC 限制性	+	-
	抗原预先刺激	需要	不需要
	免疫回忆反应	+	-

3. NK 细胞的 ADCC 作用 NK 细胞因具有 Fc γ R III (CD16),可以与被 IgG 结合的靶细胞发生结合并杀伤靶细胞,使靶细胞溶解,即 ADCC 作用。(曾将由于 ADCC 作用而杀伤靶细胞的 NK 细胞称为 K 细胞。)

4. LAK 细胞 外周血淋巴细胞在体外用较高浓度的 IL-2 培养刺激后,可使非特异性杀伤肿瘤细胞的活性大大增强,这种具有杀伤活性的淋巴细胞为**淋巴因子激活的杀伤细胞**(lymphokine activated killer cells, LAK cells),简称 LAK 细胞。与 NK 细胞相比, LAK 细胞的细胞毒活性较高,杀伤肿瘤细胞的范围较广。由于 LAK 细胞的前体细胞与 NK 细胞不能区别,目前多认为 LAK 细胞是由 NK 细胞受 IL-2 刺激活化所形成的。也有认为可能还包括部分活化的 Tc 细胞等其他有杀伤活性的免疫细胞。LAK 细胞已在临床上试用于治疗癌症。方法是取出患者外周血淋巴细胞用 IL-2 在体外刺激培养后再输回到患者体内,治疗效果尚待观察

判定。

NK 细胞在机体的抗病毒感染和抗肿瘤免疫方面起着较重要的作用。在病毒感染的早期就能杀伤被病毒感染的靶细胞,在抗原特异性 T_c 细胞尚未形成前就能清除病毒。已发现 T 细胞和 B 细胞正常而 NK 细胞缺陷的个体,对病毒感染特别敏感,易患威胁生命的病毒感染。已知体内无 T 细胞的无胸腺小鼠的肿瘤自然发生率并不比正常小鼠高,检查发现这些无胸腺小鼠的 NK 细胞数量明显增多,表明 NK 细胞在体内抗肿瘤发生上有一定的作用。

T 细胞, B 细胞和 NK 细胞主要特性的比较见表 6.8。

表 6.8 三类淋巴细胞的主要特征

特 性	T 细胞	B 细胞	NK 细胞
抗原受体	TCRCD3	BCR	CD94/NKG2A
CD 分子表达	CD2,CD3,CD4/CD8	CD19,CD21,	CD2,CD16,CD56
Fc γ R	少数有	+	+
C3bR	—	+	—
免疫功能	细胞免疫,免疫调节	体液免疫,递呈抗原	自然杀伤,ADCC

第六节 抗原递呈细胞(APC)

在免疫应答过程中,除 T 细胞和 B 细胞起核心作用外,单核巨噬细胞和树突状细胞也参加发挥作用,主要是处理和递呈抗原,故称**抗原递呈细胞**(antigen presenting cells, APC),亦可称为**辅佐细胞**(accessory cells, A cells)或 A 细胞。

APC 能通过吞噬或胞饮作用摄取和处理抗原,并将经过处理得到的含有抗原决定簇的多肽片段与 MHC II 类分子结合,然后表达于细胞表面递呈给 $CD4^+T_H$ 细胞。具有抗原递呈作用的细胞有单核巨噬细胞,树突状细胞和 B 细胞三类。

虽然有核细胞均表达 MHC I 类分子,也能将胞浆内的蛋白抗原处理降解为多肽片段,与 I 类分子结合后表达在细胞表面递呈给 $CD8^+T_c$ 细胞,有递呈抗原作用,但习惯上不将这些细胞归类于专职 APC,而称其为靶细胞。

一、单核吞噬细胞

血液中的单核细胞(monocytes)和组织中的巨噬细胞(macrophages, $M\phi$)统称为单核吞噬细胞系统(mononuclear phagocyte system)。单核吞噬细胞有较强的粘附玻璃或塑料表面的特性,而淋巴细胞无此能力,可利用该特点分离和获取单核吞噬细胞。

单核细胞和巨噬细胞表面有多种受体。与免疫功能有关的重要受体有 IgG 的 Fc 受体(CD64)和补体 C3b 受体,以及某些淋巴因子受体。巨噬细胞表面有较多的 MHC I 类和 II 类分子,与抗原递呈有关。单核吞噬细胞在免疫应答中的功能如下:

1. 吞噬和杀伤作用 巨噬细胞可吞噬较大的病原微生物和衰老损伤细胞。已被抗体(IgG)和补体(C3b)结合的细菌等抗原异物,更易被巨噬细胞吞噬,称为抗体和补体的调理作用。被巨噬细胞吞噬的细菌等异物在吞噬体内被杀伤或消化降解。也可通过 Fc 受体与被 IgG 抗体结合的靶细胞发生结合,发挥 ADCC 作用杀伤靶细胞。IFN- γ 可激活巨噬细胞,增强其杀伤细胞内寄

生菌和肿瘤细胞的活性。但有时巨噬细胞对伤寒杆菌和结核杆菌等杀伤力有限,特别在未经上述细菌免疫的机体内,这些细菌可能存活并在巨噬细胞内增殖,造成感染的扩散或迁延。

2. 抗原递呈作用 在免疫应答过程中,巨噬细胞首先吞噬、摄取含有蛋白大分子的抗原性异物,经吞噬体内的蛋白水解酶降解处理,产生许多具有抗原决定簇的多肽片段,这些多肽片段与 MHC II 类分子结合形成抗原多肽-MHC II 类分子复合物,并移到细胞表面以利于具有相应抗原受体的 T 细胞识别和结合。巨噬细胞是很重要的 APC。

3. 合成和分泌各种活性因子 巨噬细胞能合成和分泌的生物活性物质至少有 50 种以上。如多种蛋白水解酶(消化已吞噬的病原微生物)和多种补体成分。在免疫应答过程中,巨噬细胞释放的活性因子主要有 IL-1, IFN- α , 肿瘤坏死因子(TNF- α)和前列腺素等,可以发挥免疫调节作用和免疫效应作用。巨噬细胞在细胞介导的免疫应答所引起的炎症反应中也起重要作用。

二、树突状细胞

树突状细胞(dendritic cells, D cells),简称 D 细胞。其细胞膜向外伸出形成许多很长的树状突起,胞浆内无溶酶体及吞噬体,故无吞噬能力。但可通过胞饮作用摄取抗原异物,或利用其树突捕捉和滞留抗原异物。D 细胞的数量虽少,但分布很广,其特性见表 6.9。其中有些不同名称的 D 细胞实际上是同一种细胞处在不同分化期或不同部位而已。D 细胞根据其特征和功能可分为两种:与 T 细胞有关的**并指状 D 细胞**(interdigitating dendritic cells, IDC)和与 B 细胞有关的**滤泡 D 细胞**(follicular dendritic cells, FDC)。

表 6.9 各种树突状(D)细胞的特性

细胞名称	组织或器官分布	MHC I 类分子	FcR	CRI	主要功能
朗格罕氏细胞 Langerhans cells	皮肤的表皮层	+++	+	+	摄取和处理经皮肤进入的抗原
间质 D 细胞 interstitial D cells	心、肺、肾等非淋巴器官	+++	-	-	携带抗原的迁移形式
外周血 D 细胞 peripheral blood D cells	外周血	+++	-	-	迁移形式
隐蔽细胞 veiled cells	输入淋巴管	+++	-	-	迁移形式
并指状 D 细胞 interdigitating D cells	外周淋巴组织的 T 细胞富含区(如淋巴结的深皮质区)	+++	-	-	递呈抗原给 T _H 细胞激发 naive T 细胞的活化
滤泡 D 细胞 follicular D cells	外周淋巴组织的 B 细胞富含区,即淋巴滤的生发中心	-	++	++	滞留抗原,提供给 B 细胞识别和结合,诱导产生 B 记忆细胞
胸腺 D 细胞 thymic D cells	胸腺髓质	+++	-	-	诱导自身耐受

1. 并指状 D 细胞(IDC) 可直接称 D 细胞,来源于骨髓,包括分布在各个器官的间质 D 细胞,皮肤中的**朗格罕氏细胞**(Langerhan's cells, L cells),简称 L 细胞,输入淋巴管中的隐蔽细胞(veiled cells),以及分布在淋巴结,脾脏等淋巴器官 T 细胞富含区的 IDC。分布在皮肤表皮层的 L 细胞为未成熟的 D 细胞, L 细胞摄取和处理经皮肤进入的抗原后迁移进入淋巴管,即为淋巴液中的隐蔽细胞,最后到达引流区淋巴结深皮质区的 T 细胞富含区,即为成熟的 IDC,与周围的许多 T 细胞并指交叉接触形成多细胞聚合体,是将抗原多肽-MHC 分子复合体递呈给 T 细胞的有效方式。因此,淋巴结内 IDC 实际上来自皮肤组织的 L 细胞。有些间质 D 细胞也可能来自 L 细胞。IDC 表面有丰富的 MHC II 类分子,能有效地把抗原决定簇以多肽—

MHC I 类分子复合体的形式递呈给 $CD4^+T_H$ 细胞。另外,该细胞也表达 B7 抗原(CD80),能有效地刺激已活化的 T_H 细胞充分活化。并指状 D 细胞在激发童贞 T 细胞(naive T Cells)的活化中起关键作用。

2. 滤泡 D 细胞(FDC) 与 IDC 来源不同的另一类 D 细胞,大多认为不是来源于骨髓。该细胞仅分布在淋巴结、脾脏和粘膜相关淋巴组织中淋巴滤泡的生发中心,即 B 细胞富含区。FDC 不表达 MHC I 类分子,但细胞表面有丰富的 FcR 和 CRI,可与抗原-抗体复合体结合,能使抗原滞留于该细胞表面长达几周甚至几个月,有利于周围 B 细胞对这些抗原的识别和结合,以及 B 细胞的活化。FDC 与记忆性 B 细胞的产生有关,也是能迅速有效产生抗体二次反应的因素之一。

胸腺 D 细胞主要分布在胸腺髓质,表达丰富的自身抗原,包括 MHC I 类分子。该细胞可能参与对 T 细胞的阴性选择过程,即除去对自身抗原起反应的幼稚 T 细胞,诱导自身耐受。

三、B 细胞

B 细胞是免疫活性细胞,也是很重要的 APC。B 细胞能持续表达 MHC I 类分子,能有效地递呈抗原给 $CD4^+T_H$ 细胞;也能表达 CD80,对活化的 T_H 细胞有协同刺激作用。B 细胞可通过其 BCR 摄入抗原。BCR 与抗原分子表面的抗原决定簇结合后可发生受体介导的内吞作用,使整个抗原分子被吞入胞内,经降解处理后的多肽片段(相当于载体决定簇)与 MHC I 类分子结合,表达在细胞表面递呈给 $CD4^+T$ 细胞。这种摄取和递呈抗原的方式不仅激活 T_H 细胞也同时激活 B 细胞。这在针对 TD-Ag 的抗体反应中起着重要作用。虽然仅少数 B 细胞克隆参与对某种抗原的特异性摄取和递呈,但在局部抗原浓度较低的情况下,这是很有效的抗原递呈方式。在局部抗原浓度很高的情况下 B 细胞也能非特异性地摄取抗原,即通过胞饮将异物性抗原如蛋白质分子摄入胞内,经过降解处理,多肽片段与 MHC I 类分子结合成复合体表达在细胞表面,再递呈给 T_H 细胞,这种摄取抗原方式并不涉及 BCR,故不能使 B 细胞本身激活。

四、其他 APC——非专职 APC

APC 最主要的特征是能处理摄入的蛋白抗原和表达 MHC I 类分子,还表达协同刺激分子(costimulator)如 CD80(B7),以充分活化 T_H 细胞。上述的单核巨噬细胞,树突状细胞和 B 细胞即为典型的 APC,也可称专职 APC。有些细胞在通常情况下并不表达 MHC I 类分子,无抗原递呈能力,但在炎症过程中如受到 $IFN-\gamma$ 的诱导也可表达 MHC I 类分子并能处理和递呈抗原,这些细胞可称为非专职 APC(nonprofessional APC),包括血管内皮细胞,各种上皮细胞和间质细胞,皮肤的成纤维细胞,以及活化的 T 细胞等。这通常与炎症反应的发生和某些自身免疫病的发病机制有关。例如,人的静脉内皮细胞受 $IFN-\gamma$ 诱导可表达 MHC I 类分子并能递呈抗原,在细胞介导的迟发型超敏反应中起一定作用。甲状腺滤泡上皮细胞在某种条件下能表达 I 类分子和递呈甲状腺球蛋白抗原并激活 T_H 细胞,这与自身免疫性 Graves' 甲状腺炎的发病机制有关。

五、APC 处理和递呈抗原的过程

现已明确,T 细胞只能识别经过 APC 处理并与 MHC 分子结合的多肽。APC 处理和递呈抗原与 MHC 分子密切有关,并可分为 I 类分子参与的内源性途径和 II 类分子参与的外源性途径。

1. 内源性抗原—I 类分子途径 内源性抗原通常指病毒基因编码的蛋白分子,病毒蛋白在宿主细胞的胞浆内合成后,可受胞内蛋白水解体或称作小分子聚合多肽体(low molecular-mass polypeptide, LMP)的作用降解成多肽片段(约 8~12 个氨基酸),随后由抗原处理相关转

运体(transporter associated with antigen processing, TAP)转运到粗面内质网中,与该处新合成的 MHC I 类分子结合成多肽片段-I 类分子复合体,并从粗面内质网移入高尔基体,最后移到细胞表面,将多肽-I 类分子复合体递呈给 $CD8^+T_c$ 细胞。因此, $CD8^+T_c$ 细胞识别抗原受 MHC I 类分子的限制。

2. 外源性抗原—II 类分子途径 所谓外源性抗原是指细胞外的细菌等抗原或蛋白质抗原,由 APC 经吞噬或胞饮作用摄入细胞内,分别在吞噬体(Lysosome)或在内体(endosome)内的酸性环境下被蛋白水解酶作用降解为多肽片段(约 12~20 个氨基酸)。同时,在粗面内质网内生成的 MHC II 类分子 α 链和 β 链与 γ 链(即非变异链 invariant chain, Ii chain, Ii 链)结合成复合体(γ 链可防止 II 类分子与内源性多肽结合),进入高尔基体,再转入分泌性小泡中。这种富含 II 类分子- γ 链复合体的分泌性小泡可与含有抗原多肽片段的吞噬体或内体发生融合, γ 链在酸性环境下被水解酶降解,II 类分子变成开放型,抗原多肽片段可与 II 类分子结合形成复合体。最后,多肽片段-II 类分子复合体转移到细胞膜表面,递呈给 $CD4^+T_H$ 细胞。因此, $CD4^+T_H$ 细胞识别抗原受 MHC II 类分子的限制。APC 能同时表达 MHC I 类和 II 类分子,因此可以利用上述两条途径处理抗原和递呈抗原给不同的 T 细胞。由于 MHC I 类和 II 类分子具有多态性,抗原特异性 T 细胞只能识别抗原多肽—自身 MHC I 类(或 II 类)分子复合体,因 T 细胞识别外来抗原的同时还须识别自身 MHC 分子。这种特性是 T 细胞在胸腺内分化发育时通过阳性选择得到的。

另外须指出,在生理情况下,许多自身蛋白成分(或称自身抗原)也是通过上述两条途径与 MHC I 类或 II 类分子结合形成自身多肽-MHC I 类(或 II 类)分子复合体表达于细胞表面,并占细胞表面的多肽-MHC I 类(或 II 类)分子复合体的绝大部分,而真正表达外来抗原多肽—MHC I 类(或 II 类)分子复合体是少数。正常情况下 T 细胞并不对自身多肽-MHC 分子复合体产生应答,而表现为**自身耐受**,因为对自身抗原成分起反应的 T 细胞克隆在胸腺内的发育分化中已被阴性选择过程所淘汰或抑制的缘故。

第七节 粒细胞等其他免疫细胞

几种粒细胞对抗原虽然无特异性反应,但在免疫应答效应阶段的炎症反应中发挥重要作用。

一、嗜中性粒细胞

嗜中性粒细胞的胞浆内有大小两种颗粒。大颗粒数量少,为嗜天青颗粒,是**溶酶体**,含有溶菌酶和各种水解酶。小颗粒数量多,含有乳铁蛋白,丰富的溶菌酶,胶原酶,碱性磷酸酶和阳离子蛋白等。这两种颗粒均可与吞噬体融合,将吞噬体内细菌等异物消化和清除。嗜中性粒细胞比巨噬细胞更能杀伤被吞噬的微生物。嗜中性粒细胞进入组织后不断移行,发现异物即捕捉吞噬。局部发生炎症时,组织内和毛细血管内的嗜中性粒细胞受趋化因子作用可迅速移向炎症部位。血管内皮细胞和巨噬细胞产生的 IL-8 即具有粒细胞趋化因子活性。嗜中性粒细胞常是急性炎症发生后首先到达局部的细胞,在吞噬异物或抗原抗体复合体时,可释放出颗粒中的各种水解酶,阳离子蛋白等,对局部组织造成损伤,是炎症病损的原因之一,在第 II 型超敏反应的炎症过程中起重要作用。

嗜中性粒细胞表面具有 IgG Fc 段受体,补体 C3b 和 C5a 的受体,通过调理作用,易于捕

捉和吞噬被抗体和补体结合的细菌等微生物。另外,也可通过其细胞表面的 IgG Fc 受体发挥 ADCC 作用,杀伤较大的靶细胞。

二、嗜酸性粒细胞

嗜酸性粒细胞在骨髓内生成,进入血液后很快迁移入结缔组织,故血液中数量很少,绝大部分分布在组织中。该细胞也有吞噬能力,但远不如嗜中性粒细胞。胞浆内含有嗜酸性大颗粒,其中有电子密度较高的核心,是**主要碱性蛋白**(major basic protein,MBP)结晶成分,颗粒基质含有**嗜酸性粒细胞阳离子蛋白**(eosinophil cationic protein,ECP),**嗜酸性粒细胞神经毒素**(eosinophil-derived neurotoxin,EDN),**嗜酸性粒细胞过氧化物酶**(eosinophil peroxidase,EPO)等。上述 4 种阳离子蛋白(MBP,ECP,EDN 和 EPO)为毒性蛋白,对病原体和机体细胞均有细胞毒性作用。胞浆内也有小颗粒,为**溶酶体**,含有组胺酶、芳基硫酸酶 B 和磷酸酯酶 D 等,对肥大细胞释放的活性介质有灭活作用。嗜酸性粒细胞表面也具有 IgG 和 IgE Fc 受体以及补体(C4,C3b,C3d)受体。

嗜酸性粒细胞的免疫防御作用表现在抗寄生虫感染方面,蠕虫感染时,该细胞虽不能将其吞噬,但可通过 FcR 或 CR 与被抗体或补体结合的虫体发生结合,继而将颗粒内的毒性阳离子蛋白如 MBP,ECP 等释放到虫体上,损伤虫体的膜,杀伤蠕虫。

嗜酸性粒细胞与某些变态反应性疾病的发病有关。在发生 I 型超敏反应的部位常见嗜酸性粒细胞增多,这与肥大细胞释放的**嗜酸性粒细胞趋化因子**(ECF-A)有关。嗜酸性粒细胞在适当的刺激下可发生脱颗粒,颗粒中的酶如组胺酶和芳基硫酸酶可分别灭活肥大细胞释放的活性介质组胺和白三烯,减低炎症反应。

三、嗜碱性粒细胞和肥大细胞

嗜碱性粒细胞在外周血白细胞中最少(仅 0.5%~1.0%),通常无吞噬能力。其胞浆内有嗜碱性颗粒,含有大量肝素和组织胺,以及各种酶类。细胞表面有高亲和力的 FcεRI,也有 FcγR。嗜碱性粒细胞的 FcεRI 可结合游离的 IgE,当相应的抗原与结合在嗜碱性粒细胞表面的 IgE 结合时,可导致细胞脱颗粒,释放颗粒内的组胺等活性介质,引起血管扩张等,造成 I 型超敏反应的发生。

肥大细胞的前体细胞也在骨髓中生成,经血液进入组织后分化成熟。肥大细胞分布在皮肤组织,呼吸道和消化道等粘膜组织,以及各器官结缔组织中的小血管周围。该细胞在形态和免疫作用方面与嗜碱性粒细胞极相似。胞浆内有大量嗜碱性颗粒,内含肝素和组织胺等。细胞表面也有大量高亲和力的 FcεRI 和 FcγR,可以结合游离的 IgE,当相应抗原与肥大细胞上的 IgE 结合时,也发生脱颗粒和释放活性介质,引起 I 型超敏反应。

四、其他血细胞

血小板的胞浆内也有许多颗粒,内含组织胺等血管活性介质;血小板表面存在 IgG 受体(FcγRI,CD32)和低亲和力 IgE 受体(FcεRI,CD23),以及 C3b 受体。趋化因子和某些粘附分子等可刺激血小板活化发生粘附和聚集,并释出血管活性介质,这与 II 型超敏反应的炎症反应密切相关。在某些情况,血小板的免疫粘附作用,可能有利于清除血循环中的免疫复合物。

红细胞与免疫功能的关系已受到研究者的注意。红细胞膜表面有 C3b 受体(CRI),能吸附抗原抗体复合物,通过免疫粘附作用易被吞噬细胞清除。虽然单个红细胞上的 CRI 数量不多,但由于红细胞在血液中的数量很大,故可能在清除血循环的免疫复合物方面有一定作用。

(李柏青)

第七章 细胞因子

细胞因子(cytokines, CKs)是构成免疫系统的重要介质之一,主要由活化的免疫细胞和某些基质细胞(如骨髓基质细胞)分泌的具有高活性、多功能的小分子蛋白质。细胞因子包括由淋巴细胞分泌的淋巴因子(lymphokine)、单核-巨噬细胞分泌的单核因子(monokine)以及其他细胞分泌的因子等。作为免疫系统中细胞间相互作用的信号分子、与细胞膜上受体结合后发挥多种生物效应,在免疫应答、免疫调节和炎症反应中起重要作用。参与免疫反应的细胞因子主要有干扰素(interferon, IFNs)、白细胞介素(interleukin, ILs)、集落刺激因子(colony stimulating factor, CSFs)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNFs)四类。这种分类法以后还有改进的可能。

许多细胞因子及其受体的基因已被克隆成功,并在原核细胞和真核细胞中获得高效表达,已制备了多种重组细胞因子产品,推动了细胞因子与临床应用的研究。

一、细胞因子的共同特性

1. 均为低分子量($<60\text{kD}$)的多肽或糖蛋白。多以单体形式存在,少数如 IL-5、IL-12、M-CSF 等为二聚体, TNF- α 为三聚体。
2. 大多是细胞受抗原或丝裂原等刺激活化后产生,以自分泌(autocrine)指分泌细胞是靶细胞自身或同类细胞,或旁分泌(paracrine)指分泌细胞与靶细胞属不同类细胞,使细胞因子在局部发挥短暂作用。
3. 一种细胞因子可由多种细胞产生,同一种细胞可产生多种细胞因子。
4. 需通过与靶细胞表面相应受体结合后发挥其生物学效应。
5. 具有高效性、多效性和网络性。微量浓度(pg/ml 或 $10^{-10}\sim 10^{-12}\text{mol/L}$)即可产生效应。一种细胞因子可作用于多种细胞发挥多种生物学效应,多种细胞因子也可有相同或相似的生物学活性。细胞因子相互诱生、相互调节、相互间的叠加、协同或拮抗作用,构成复杂的细胞因子网络(cytokine network)。

二、细胞因子的种类及其主要活性

在免疫应答和免疫调节中起作用的细胞因子主要可分为四类:

(一)干扰素类(IFNs)

干扰素(interferon, IFN)是由病毒或干扰素诱生剂刺激人或动物有核细胞产生的糖蛋白。据其细胞来源、理化性质和抗原性的不同可分为 IFN- α 、IFN- β 和 IFN- γ 三种类型, IFNs 的生物学作用主要有:①抑制病毒在细胞内增殖;②抑制细胞分裂和抗肿瘤作用;③在辅助 M Φ 的功能方面 IFN- γ 的作用强于 IFN- α 、 β ;④增强 NK 细胞、CTL 和 Mo/M ϕ 的活性、增强 MHC I、II 类分子和 Fc 受体的表达(见表 7.1)。

表 7.1 人类 IFN 的种型和性能比较

种型	主要产生细胞	诱生剂	分子量(kD)	亚型	56℃稳定性	pH2 稳定性
IFN- α	白细胞,B 细胞	病毒	18~20	>24	稳定	稳定
IFN- β	纤维细胞	病毒,polyI:C	23	1	稳定	稳定
IFN- γ	T _H 1 细胞	抗原、丝裂原	20~25	1	不稳定	不稳定

(二) 白细胞介素类(ILs)

白细胞介素(interleukin, IL), 简称白介素, 指在白细胞或免疫细胞间相互作用的细胞因子。它在传递信息, 激活与调节免疫细胞, 介导 T、B 细胞活化、增殖与分化及在炎症反应中起重要作用。现已公认的白介素已有 18 种以上, 其主要性能和生物学活性见表 7.2。

表 7.2 ILs 的主要性能与生物学活性

名 称	分子量(kD)	主要产生细胞	主要生物学活性
IL-1	17.5	Mo/M ϕ 、树突状细胞、成纤维细胞等	(1)诱导 T 细胞活化增殖, 表达 IL-2R (2)辅助增强 B 细胞活化分化, 促进 Ab 产生 (3)增强 NK 细胞和单核-巨噬细胞活性 (4)内源性致热原, 炎症介质 (5)诱导其他细胞产生 IL-2, IL-6, IL-8, CSFs 等
IL-2	15~20	T _H 1	(1)刺激 T、B 细胞生长增殖, 是 T 细胞生长因子 (2)刺激活化 T 细胞分泌 IFN- γ 、CSF 等 (3)增强 T _c 、NK、M ϕ 细胞毒活性 (4)诱导 LAK、TIL 的抗癌活性
IL-3 (Multi-CSF)	14~30	T _H 1、T _H 2	(1)多克隆集落刺激因子, 刺激骨髓多能干细胞向多种造血祖细胞定向分化与增殖
IL-4	15~19	T _H 2	(1)刺激 B 细胞生长增殖, 促进和调节 IgE 生成 (2)促进 T 细胞生长增殖, 但抑制 T _H 1 细胞功能 (3)与 IL-3 协同, 促进肥大细胞生长增殖 (4)增强 M ϕ 的抗原递呈和细胞毒功能
IL-5	2×21.5 (双聚体)	T _H 2	(1)促进 B 细胞生长与分化, 诱导 IgA 合成 (2)促进嗜酸性粒细胞生长与分化
IL-6	25	T _H 2、Mo/M ϕ 成纤维细胞等	(1)刺激 B 细胞分化产生 Ig (2)促进 B 细胞杂交瘤/浆细胞瘤生长 (3)促进 T 细胞生长与 CTL 分化成熟 (4)刺激肝细胞产生急性期反应蛋白, 引起发热
IL-7	25	骨髓和胸腺基质细胞	(1)促进原 B 和前 B 细胞生长与分化 (2)促进胸腺细胞与成熟 T 细胞生长分化

续表

名 称	分子量(kD)	主要产生细胞	主要生物学活性
IL-8	8~10	Mo/Mφ、T 细胞血、管内皮细胞等	(1) 是中性粒细胞、嗜碱性粒细胞的趋化因子, 诱导脱颗粒, 释放杀菌物质或介质, 增强炎症和过敏反应。 (2) 也是 T 细胞趋化因子, 调节淋巴细胞再循环
IL-9	30~40	T _H 2、肥大细胞	(1) 促进和维持 T 细胞生长, 上调体液免疫 (2) 增强肥大细胞对 IL-3 的反应性, 促进其生长
IL-10 (CSIF)	19	T _H 2	(1) 抑制 T _H 1 合成的细胞因子 (IFN-γ 等), 介导 T _H 1 与 T _H 2 之间的相互调节 (2) 促进 T _H 2 细胞辅助活化 B 细胞增殖分化, 产生 Ig (3) 促进胸腺细胞和肥大细胞生长增殖 (4) 抑制 Mo/Mφ 抗原传递功能, 下调 Mo/Mφ 表面 MHC I 类分子的表达与细胞因子的产生
IL-11	23	骨髓基质细胞	(1) 刺激骨髓干细胞增殖与分化 (2) 协同 IL-3 促进巨核细胞生长增殖, 促进血小板生成 (3) 刺激 B 细胞产生 Ig
IL-12 (NKSF)	35, 40 (异二聚体)	Mo/Mφ、B 细胞等	(1) 是 NK 细胞刺激因子, 协同 IL-2 诱导 LAK 活化 (2) 促进由丝裂原激活的 CTL 和 NK 细胞的增殖, 增强细胞毒活性并诱导 IFN-γ
IL-13	10	T _H 2	(1) 抑制单核细胞产生炎性细胞因子 (如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α 等), 下调 FcγR1 表达, 抑制 ADCC 活性, 但上调 Mo/Mφ MHC I 类分子表达和抗原递呈 (2) 诱导 B 细胞生长增殖和表达 CD23, 促进 IgE 合成
IL-14	53.1	T _H 2	(1) 促进 B 细胞增殖分化
IL-15	14~15	Mo/Mφ、T 细胞等	(1) 刺激 T 细胞增殖, 诱导 CTL 产生细胞毒效应 (2) 诱导 NK 细胞活性, 增强 LAK 活性
IL-16	14	T 细胞	(1) 是 CD4 ⁺ T 细胞趋化因子, 通过上调 T 细胞 IL-2R 及 MHC I 类分子受体活化休止期 CD4 ⁺ T 细胞 (2) 是 CD4 ⁺ 单核细胞和嗜酸性粒细胞趋化因子
IL-17	20	T 细胞	(1) 诱导 IL-6 和 IL-8 的产生
IL-18	18~19	T 细胞	(1) 诱导 T 细胞、NK 细胞的活性, 上调 IFN-γ 的产生

(三)集落刺激因子(CSFs)

集落刺激因子(colony-stimulating factor,CSF)是刺激骨髓前体细胞的生长与分化,也称造血生长因子。主要的集落刺激因子见表 7.3。

表 7.3 四种 CSF 的名称与性能

名 称	分子量(kD)	产生细胞	生物学活性
多系集落刺激因子 (Multi-CSF, IL-3)	14~30	T 细胞	(1)刺激多能造血干细胞和各种祖细胞的分化与增殖 (2)促进前 B 细胞、T 细胞分化成熟 (3)刺激肥大细胞生长增殖
粒细胞-巨噬细胞 集落刺激因子 (GM-CSF)	22	T 细胞、Mo/Mφ 内皮细胞、 成纤维细胞	(1)作用于骨髓造血干细胞,促进各种前体细胞分化成熟 (2)刺激增强成熟的嗜中性、嗜酸性粒细胞、Mφ 吞噬和细胞毒活性 (3)促进 Mo/Mφ 增殖和 IL-1、TNF 等产生
巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)	18~26 35~45 (双聚体)	Mo/Mφ 内皮细胞 成纤维细胞	(1)诱导单核前体细胞分化成熟 (2)促进 Mφ 吞噬、ADCC 活性 (3)促进 Mφ 分泌 IL-1、TNF-α、IFN 等
粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)	18~22	Mo/Mφ 成纤维细胞	(1)促进骨髓细胞定向分化为成熟的粒细胞 (2)增强嗜中性粒细胞吞噬、ADCC 功能

此外,干细胞生成因子(SCF)、红细胞生成素(EPO)、血小板生成素(TPO)、白血病抑制因子(LIF)等也是重要的 CSF。

(四)肿瘤坏死因子(TNFs)

TNF-α 是由 BCG、LPS 激活 Mo/Mφ 产生;TNF-β 主要由活化 T_H1 细胞产生,又称淋巴毒素。主要性状见表 7.4。

表 7.4 两种肿瘤坏死因子的主要性状

名 称	TNF-α	TNF-β
产生细胞	单核-巨噬细胞	T 细胞
诱生剂	LPS,BCG 等	抗原、丝裂原等
分子量(kD)	3×17=51(三聚体)	20~25
基因定位	MHC Ⅲ类基因区内	MHC Ⅲ类基因区内

两种 TNF 生物学功能相似。其生物学活性包括:①对肿瘤细胞和病毒感染细胞有生长抑制或细胞毒作用。②激活中性粒细胞、Mo/Mφ,增强吞噬杀菌功能,刺激 Mo/Mφ 合成 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF,促进炎症反应。③增强 T、B 细胞对抗原和丝裂原刺激的增殖反应。④刺激血管内皮细胞、纤维母细胞合成 IL-1、CSFs 等,增加血管内皮细胞对白细胞的粘附性。⑤内源性致热原,参与败血性或内毒素性休克、弥漫性血管内凝血、多器官功能衰竭,形成恶液质(cachexia)。TNF 能抑制脂蛋白脂肪酶的活性,使脂肪不断消耗,故 TNF 可称恶液素(cachectin)。

此外,从廿世纪 80 年代中期以来,发现并鉴定了一类具有趋化活性的小分子蛋白质,称为趋化因子(chemokine)家族。根据其一级结构中 N 端 2 个半胱氨酸(C)是否有其他任一氨基酸

相间,该族成员可分为C-X-C和C-C两个亚族。IL-8是C-X-C亚族的主要代表,对中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞具有趋化作用。C-C亚族主要有巨噬细胞趋化蛋白(MCP)等,对单核-巨噬细胞有趋化作用。由于该家族成员与炎症密切相关,故亦称前炎症因子。

三、细胞因子的生物学功能

1. 介导自然免疫、参与抗肿瘤和抗感染 如IFN,TNF等有抑制病毒增殖和瘤细胞分裂增生的作用。IFN、IL-2/LAK,TNF已用于治疗某些肿瘤。

2. 调节T、B细胞活化、生长和分化,介导细胞免疫和体液免疫 IL-2、IL-1、IFN- γ 主要起上调细胞免疫作用,IL-4起下调细胞免疫作用。上调体液免疫的细胞因子主要为IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13。

3. 刺激造血生成 刺激骨髓祖细胞生长和分化为各种成熟血细胞的细胞因子有IL-3、GM-CSF、M-CSF、G-CSF、S-CSF、EPO、TPO。IL-7可促进原B细胞和前B细胞的生长与分化以及胸腺中不成熟T细胞的生长与分化。

4. 在炎症、感染和内毒素血症中的作用 参与炎症反应的细胞因子有IFN- γ 、GM-CSF、TNF、IL-5等,IL-1、IL-6、TNF为内源性致热原。IL-8为粒细胞趋化因子,吸引中性粒细胞浸润。胞内菌、真菌、某些有包膜病毒、原虫感染时,T_H1细胞产生的IFN- γ 、TNF常升高、活化M Φ 引起迟发型超敏反应炎症。瘤型麻风、中毒性细菌感染、无包膜病毒、蠕虫病感染时,T_H2细胞产的IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13等介导体液免疫效应为主。在严重的细菌感染引起的内毒素血症和内毒素休克中,TNF、IL-1、IL-6、IFN- γ 等常明显升高。TNF是细菌感染引起组织损伤、发热、休克、恶液质的重要介质。

5. 在超敏反应和自身免疫病中的作用 IL-4诱导IgE的产生,IL-5刺激嗜酸性粒细胞成熟,IL-3、IL-4、IL-10促进肥大细胞增殖;IFN- γ 抑制IL-4诱生IgE作用,二者调节IgE生成和Fc ϵ R的表达,参与I型变态反应。TNF、IL-1、IL-6、IFN- γ 等参与某些自身免疫病的发生和发展。

四、细胞因子受体(cytokine receptor,CKR)的作用

细胞因子生物作用的发挥是通过激活其相应受体,导致细胞的增殖与分化或分泌某种蛋白质。CKR也起免疫调节作用,当CKR表达异常或亲和性增强或受体表达有缺陷,均可导致一些疾病的发生。

除细胞膜上有CKR外,在体液中自然存在某些可溶性细胞因子受体(sCKR),如sIL-1R、sIL-2R、sIL-6R、sTNFR等。其产生有二种方式:膜受体脱落型与分泌型,以前者较多。大多数可溶性受体常为相应受体的抑制物,有干扰和中和相应细胞因子的作用,如sTNFR、IL-2R等,但也有少数例外。正常人血清或尿中sCKR量低,但患某些疾病时可增高,与病情严重程度密切相关。如HTLV-1型病毒所致的T细胞白血病,艾滋病,活动期SLE,肝炎以及器官移植发生排斥反应和GVHR时,血清中sIL-2R均有明显升高。因此测定患者血清中可溶性CKR对某些疾病的辅助诊断、病情观察和预后判断具有一定的意义。

五、细胞因子及其受体检测原则举例

(一)生物学活性检测法(详见第18章)

常用细胞增殖法(IL-1、IL-2),集落形成法(CSFs),直接杀伤靶细胞法(TNF)和病毒所致的细胞病变抑制法(IFNs)等。此法优点为敏感性高,但操作较繁琐。

(二)免疫学检测法

选择具有特异的单克隆抗体,用双抗体夹心 ELISA 法或 RIA 法检测细胞因子或其受体。此法操作较简便,但敏感性较低。

(三)分子生物学方法

常用核酸探针技术,用同位素(或非同位素)标记的 cDNA 探针,用斑点杂交法、Southern 或 Northern 印迹杂交法或聚合酶链(式)反应(polymerase chain reaction ,PCR)检测细胞内细胞因子 DNA 或 mRNA。此法操作较繁,但特异性、敏感性较高。

细胞因子及其受体的测定在临床上可作为疾病诊断、病情和疗效观察、预后判断的指标。

(孙路虹 尤丽芬)

第八章 免疫应答

第一节 概述

一、免疫应答的概念

免疫应答(immune response, Ir)是指免疫活性细胞对抗原分子的识别、自身活化(或失去活化潜能)、增殖、分化及产生效应的全过程。在此过程中,抗原对淋巴细胞起了选择与触发作用,因此,抗原是启发免疫应答的始动因素。广义的免疫应答可包括**非特异性免疫**,这是机体在进化过程中逐渐建立起来的一系列天然防御功能,对抗原无特异性和针对性,故不属于特异性免疫应答,如NK细胞的自然杀伤功能、补体的溶菌作用、吞噬细胞可通过非抗原受体(FCR, CR等)识别和吞噬多种病原体及异物,在感染初期发挥作用。当**特异性免疫应答**发生后,即可明显增强非特异性免疫的能力并促进和参与免疫效应的全过程。

二、免疫应答的类型

根据免疫活性细胞对抗原刺激的反应状态,免疫应答可表现为两种类型(表8.1),即**正免疫应答**:指正常情况下对非己抗原的排异效应,如抗感染免疫或抗肿瘤免疫等;**负免疫应答**(失能:anergy)指正常情况下,机体对自身成分的耐受状态。无论正应答还是负应答,两者都是正常机体维持内环境稳定的重要保护机制。在异常情况下,机体可产生过高的免疫应答而造成损伤如超敏反应(详见第十一章),若对非己抗原发生负应答,则失去抗感染和抗肿瘤能力,形成免疫耐受(详见第十六章);若对自身成分的耐受性遭破坏,可引起自身免疫,甚至造成自身免疫病(详见第十五章)。

表 8.1 免疫应答的类型

免疫应答抗原	正常免疫应答		异常免疫应答	
	应答	效应	应答	效应
非己抗原	正应答	抗感染 抗肿瘤	正应答过强 负应答	超敏反应 免疫耐受,肿瘤发生
自身抗原	负应答	免疫耐受	正应答	自身免疫(病)

三、免疫应答发生的场所

淋巴结、脾脏等外周免疫器官是发生免疫应答的主要场所。抗原无论经血流进入脾脏或经淋巴循环到达相应引流区的淋巴结,通常均被相应区域的抗原递呈细胞摄取、滞留于细胞表面,使抗原性明显增强,提供给B细胞直接识别和结合。或者经加工处理后,与MHC分子结合而表达于细胞表面,递呈给T细胞识别和结合。免疫活性细胞受抗原刺激而活化,增殖,分化,B细胞最终分化为浆细胞,产生抗体,T细胞分化为效应性T细胞发挥细胞免疫作用。在免疫应答过程中所形成的记忆性T、B细胞,多数游出淋巴组织参加再循环、扩大免疫效应。活跃的

免疫应答常伴有局部淋巴结肿大,约在抗原刺激后 4~5 天起,可保持相当长的时间,这不仅是特异性淋巴细胞的增殖所致,更是由于活化的 T、B 细胞所释放的多种细胞因子(如趋化因子、炎症因子等)造成炎性细胞的集聚、浸润,血管渗出物的增加,组织水肿等多因素作用的结果。当免疫应答逐渐减弱时,肿大的淋巴结也将恢复正常。免疫应答的效应可表现于局部,也可为全身性反应。

四、免疫应答的过程

免疫应答是由多细胞、多因子参加并受到严格调控和制约的复杂生理过程,无论是 T 细胞介导的免疫应答,或 B 细胞介导的免疫应答都存在着共同的特点主要有:

①特异性,表现在对相应抗原的识别及记忆,其基础是由 T 细胞表面的 TCR 结构及 B 细胞表面的 BCR(SmIg)结构决定的。②细胞间相互作用受 MHC 限制。③遵循再次应答规律 即在第二次受相同抗原刺激时出现比第一次快而强的再次应答。为便于理解,一般将特异免疫应答分为紧密相关的三个阶段,即**抗原识别和递呈**(antigen recognition and presenting)阶段,指对抗原的摄取加工、递呈的一系列过程;其次是**活化、增殖和分化**(activation, proliferation and differentiation)阶段,指 T、B 细胞接受相应抗原刺激后活化、增殖的阶段;最后是**效应阶段**(effective stage)指产生特异性抗体或致敏淋巴细胞发挥免疫效应阶段(图 8.1)。

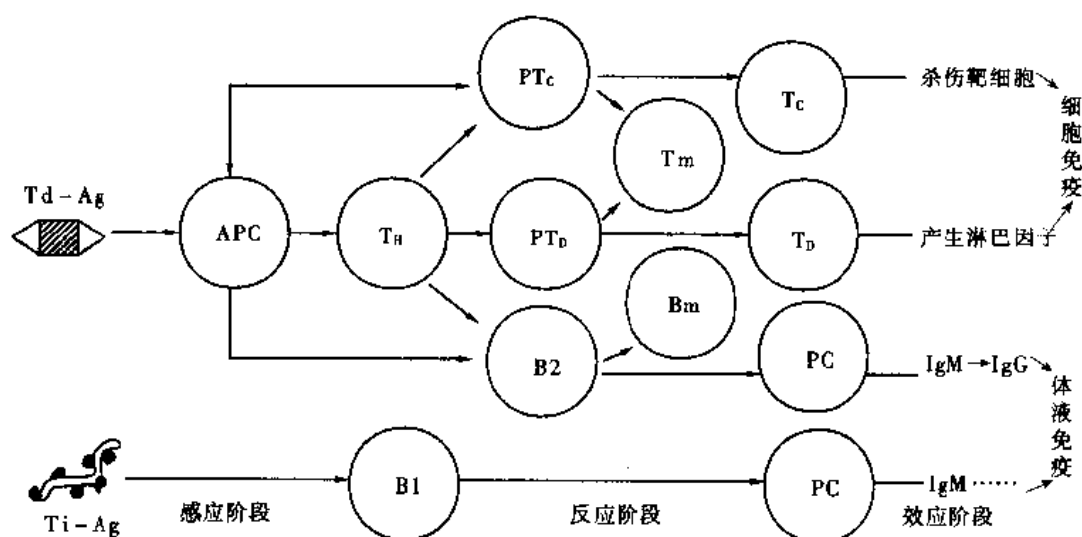


图 8.1 免疫应答过程示意图

根据参与免疫应答的细胞类型和效应不同,可分为由 B 细胞介导的体液免疫应答和 T 细胞介导的细胞免疫应答。

第二节 B 细胞介导的免疫应答

B 细胞介导的免疫应答也称体液免疫(humoral immunity, HI)。引起体液免疫应答的 B 细胞有 B1 及 B2 两个亚群。两者在免疫应答过程中的不同点如下:

B1 细胞对 TI-Ag 的应答 B1 细胞一般不需 T_H 细胞协助即可直接接受 TI-Ag 激活。由于 TI-Ag 的分子结构中具有大量相同抗原决定簇的重复排列,因此, TI-Ag 能同时与 B1 细胞表面的许多 BCR 发生高亲和性的持续稳定结合,使膜受体交联及膜构型改变,是触发 B1 细胞活化的**第一信号**, TI-Ag 的有丝分裂原可同时激活 B1 细胞的有丝分裂原受体或由活化巨噬

细胞释放的 IL-1 等细胞因子是形成活化的**第二信号**，在双信号作用下，B1 细胞增殖并分化为浆细胞，产生 IgM 类抗体（图 8.2）。由于 B1 细胞对 TI-Ag 的应答过程中不形成记忆细胞，故无再次应答反应。

B2 细胞对 TD-Ag 的应答 B2 细胞即普通 B 淋巴细胞，需要 MΦ 及 T_H 细胞的辅助才能接受 TD-Ag 的激活。TD-Ag 分子结构复杂，含有多种抗原决定簇，但抗原分子表面的某一类相同抗原决定簇的数目却很少，且呈分散状态，因此，自然情况下 B 细胞虽然能直接识别和结合抗原分子表面的决定簇后开始活化，但还需 T_H 和 MΦ 的协同辅助作用使其充分活化，并增殖分化为浆细胞，产生 IgG 类抗体。B 细胞对 TD-Ag 的应答过程中有记忆细胞形成，能发生再次应答反应。

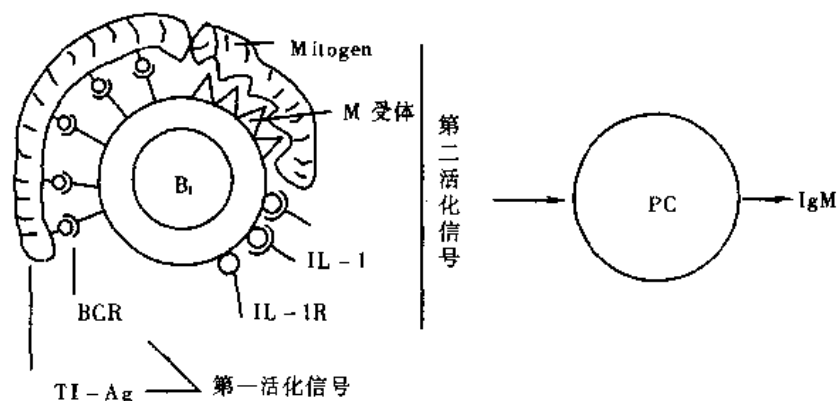


图 8.2 TI-Ag 与 B1 细胞的活化示意图

簇，但抗原分子表面的某一类相同抗原决定簇的数目却很少，且呈分散状态，因此，自然情况下 B 细胞虽然能直接识别和结合抗原分子表面的决定簇后开始活化，但还需 T_H 和 MΦ 的协同辅助作用使其充分活化，并增殖分化为浆细胞，产生 IgG 类抗体。B 细胞对 TD-Ag 的应答过程中有记忆细胞形成，能发生再次应答反应。

一、抗原识别和递呈阶段(感应阶段)

是指抗原递呈细胞(APC)对抗原的摄取、加工、递呈及淋巴细胞对特异性抗原的识别过程。根据 APC 的特点可将其分为有吞噬能力的，其中 MΦ 是典型的代表；无吞噬能力的，包括脾脏和淋巴结中的树突状细胞、并指状细胞和皮肤中的郎格罕氏细胞等，该类细胞膜上的 FcγR 可吸附以免疫复合物(IC)形式存在的抗原，递呈给淋巴细胞，并可持久保留在该类细胞表面，对维持免疫记忆有重要作用。活化的 B 细胞也可发挥 APC 作用。现以 MΦ 为例说明 APC 处理和递呈抗原的过程。

MΦ 能表达丰富的 MHC I 类和 II 类分子，MΦ 处理和递呈抗原可分为以下两条途径(图 8.3)。

(一)内源性抗原递呈

指细胞内合成的抗原，如病毒编码的蛋白分子、肿瘤抗原等在细胞浆内可受 LMP 的作用而降解成相当于 8~10 个氨基酸残基的肽段，再由 TAP 转运到粗面内质网中，并与该处新合成的 MHC I 类分子结合成抗多肽-I 类分子复合物，从粗面内质网移入高尔基体，最后移到细胞表面递呈给 CD8⁺T 细胞，因此 CD8⁺细胞识别抗原受 MHC I 类分子限制。体内的一切有核细胞均可表达 I 类分子，都有可能以这种途径向 CD8⁺T 细胞递呈抗原，但通常并不把这些细胞称为 APC，而称为靶细胞。

(二)外源性抗原递呈

外源性抗原指细胞外感染的微生物或其他蛋白抗原，经 APC 吞噬或胞饮摄入细胞内，形成吞噬体(phagosome)并与溶酶体融合成吞噬溶酶体(phagolysosome)，在酸性环境下受蛋白水解酶降解为多肽片段。同时在粗面内质网中有新生成的 MHC II 类分子 α、β、γ 链结合的复合物，此复合物中的 γ 链可促进 II 类分子的形成和防止 II 类分子与粗面内质网中的其他内源性多肽结合，并能促进胞内转运。MHC II 类分子仅与降解成相当于 12~20 的多肽抗原分子结合，当 II 类分子与抗原多肽在吞噬溶酶体内接触后，γ 链即在酸性环境下降解。II 类分子成为

开放型沟槽,使与抗原多肽结合成复合体,通过连续的膜系统而转运到细胞膜表面,递呈给 $CD4^+T$ 细胞。因此 $CD4^+T$ 细胞识别抗原受 MHC II 类分子限制。关于 MHC I 类和 II 类分子对内源性和外源性抗原的递呈是个复杂过程,许多环节尚未完全阐明。

B 细胞通过 BCR 结合抗原后,以内吞作用将抗原摄入胞内,经降解后与胞内 MHC II 类分子结合转运到细胞膜上,能更有效地刺激 $CD4^+T$ 细胞。在再次免疫时,即便抗原浓度极低,也因记忆性 B 细胞能浓集特异性抗原,又有高亲和力的 BCR 和丰富的 MHC II 类分子而使抗原递呈能力显著高于巨噬细胞。经 APC 加工后的抗原,其免疫原性比加工前可加强约 1000 倍。

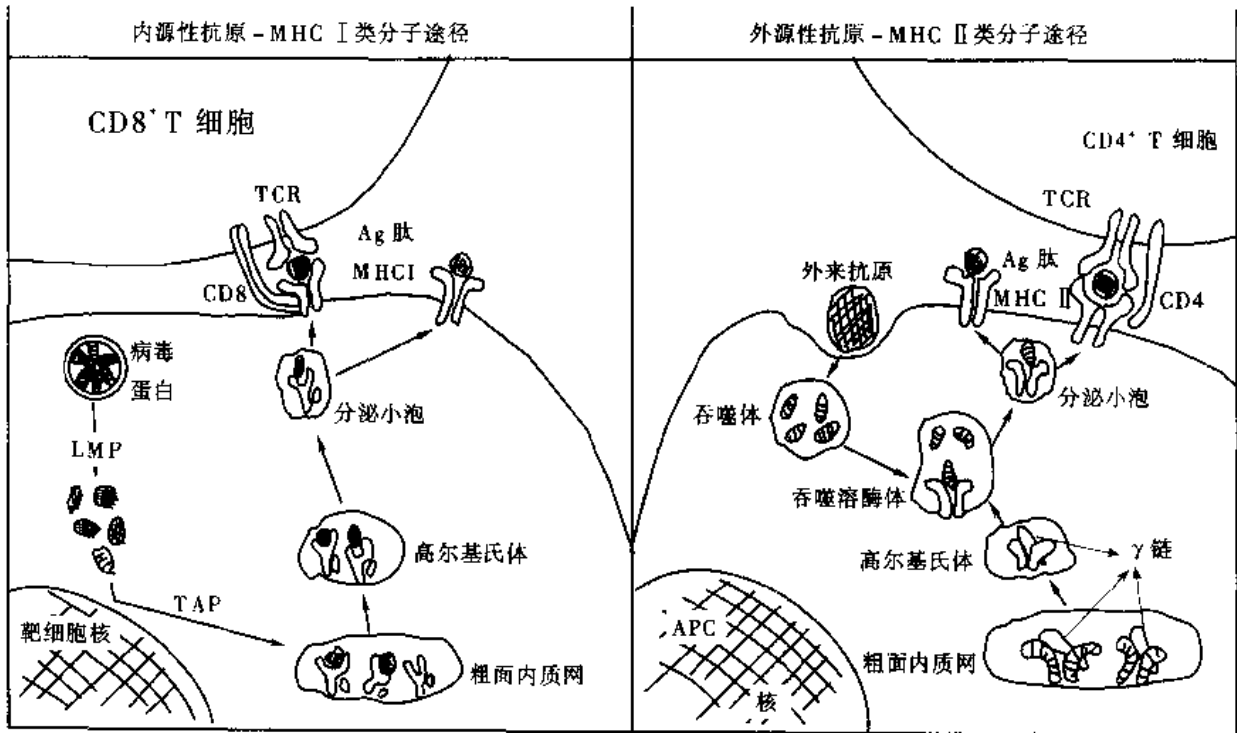


图 8.3 MHC 分子与内、外源性抗原结合及递呈途径示意图

二、活化、增殖和分化阶段(反应阶段)

B 细胞的活化,必须有 T_H 细胞的辅助。下面先介绍 T_H 细胞的活化过程。

(一) T_H 细胞的活化、增殖与分化

静止 T_H 细胞在接受 APC 递呈的 Ag-MHC I 类分子复合体时,细胞膜开始表达 IL-IR,并与 $M\Phi$ 释放的 IL-1 分子结合,细胞被诱导活化,开始增殖、分化和表达 IL-2R。IL-2R 即可与体液中旁分泌或自分泌的 IL-2 分子结合后大量增殖、分化并出现形态和代谢的一系列变化,进一步分化为效应 T_H 细胞而分泌多种细胞因子。除 IL-2 外,还可分泌 IFN- γ 、IL-4,5,6、TNF 等诱导 B 细胞和其他 T 细胞亚群的活化、增殖、分化而迅速扩大免疫效应。在此过程中,部分 T_H 细胞恢复静止状态,但保留对特异性抗原的长期记忆即成为 T_m 细胞,当再次接触相同抗原时,不需经上述诱导过程可直接活化,产生效应。

T 细胞识别抗原时的 MHC 限制性,实质上包括了 T 细胞的双识别(double recognition)现象,即 T 细胞在识别 MHC 沟槽中抗原肽的同时,还必须识别自身 MHC 的同种异型表位(α 链螺旋结构),而不能识别非己 MHC 沟槽中所结合的不同抗原肽。双识别构成免疫活性细胞活化的第一信号。而激活时众多的协同刺激分子(costimulatory molecules)和相应受体(costimulatory molecules receptor, CMR)配对的作用是构成活化的第二信号,例如 CD4 与 MHC

Ⅱ类分子配对;CD8与MHCⅠ类分子配对;CD28与B7(CD80)配对;LFA-2(CD2)与LFA-3(CD58)配对;LFA-1与ICAM-1配对等均作为第二信号。细胞因子及其受体的作用可作为活化的**第三信号**。如果只有第一信号的刺激,T细胞虽然也能产生IL-2R的表达等变化,但不进入增殖反应,也不合成细胞因子,而进入特异性无应答,即**耐受状态**。构成第二信号的许多协同刺激分子对B细胞的分化和合成特异性抗体也是必不可少的。因此提出了:淋巴细胞活化的**双信号**(duable signals)假说。对其中的B7分子与CD28分子的配对被认为是产生协同刺激信号的重要分子。因此,若加强第二信号效应,可能有利于肿瘤的免疫性杀伤作用。若阻断第二信号,使T细胞处于特异性耐受状态,可能有利于治疗自身免疫性疾病或超敏反应性疾病,也可能有利于防止异体移植排斥反应等。

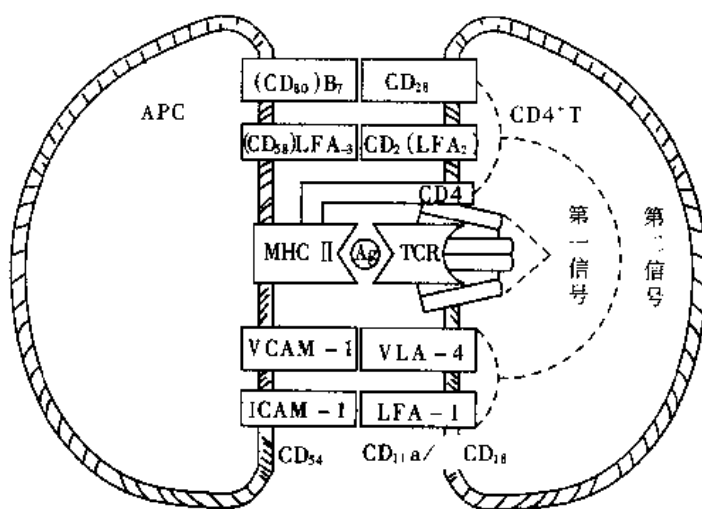


图 8.4 抗原递呈中 APC 与 T_H 细胞间的相互作用关系示意图

刺激信号的重要分子。因此,若加强第二信号效应,可能有利于肿瘤的免疫性杀伤作用。若阻断第二信号,使T细胞处于特异性耐受状态,可能有利于治疗自身免疫性疾病或超敏反应性疾病,也可能有利于防止异体移植排斥反应等。

(二) B 细胞的活化、增殖与分化

1. B 细胞的活化 B细胞与TD抗原特异性结合后,向胞内传递刺激信息而活化的方式与 T_H 细胞类似。BCR需要相邻的穿膜蛋白 $Ig\alpha$ 和 $Ig\beta$ (与T细胞CD3- ζ 分子相当)相结合,传递活化的第一信号,从而激活蛋白酪氨酸激酶(PTK),促使B细胞活化。TD-Ag也可与C3dg(补体C3b裂解产物)结合后,通过B细胞上的CD21(CR2)-CD19复合物而激活PTK,促使B细胞活化。现已证明B细胞表面的CD40分子可与活化T细胞表面的CD40L(gp39)结合产生活化的第二信号。

2. B 细胞的增殖与分化 由抗原激活的双信号促使B细胞膜上众多的受体发生交联,即能有效地触发B细胞膜上磷酸酯酶的活化,使胞内蛋白磷酸化,胞内 Ca^{2+} 浓度升高,几种能进入细胞核的转录因子(如DNA激活蛋白等)促进基因转录,从而加速DNA复制、新的蛋白合成和B细胞进一步分化增殖,使静止期B细胞从G0期~G1期。此时,细胞表面依次出现一系列新的分化受体,以接受相应细胞因子的刺激。在IL-2、IL-4、IL-5作用下从G1~S期,在IL-2、4、5,和IL-6及干扰素等作用下,B细胞分化为**抗体形成细胞**(antibody forming cell, AFC)即**浆细胞**。此时,失去分化受体和继续分裂的能力,成为合成和分泌抗体的效应细胞。部分B细胞在分化中成为记忆B细胞。

过去认为: T_H 细胞识别TD-Ag的载体决定簇,B细胞则以其BCR复合体识别半抗原决定簇,使T、B细胞间通过“抗原桥”相互联系发挥效应。现已证明B细胞在对TD Ag的刺激反应中需要与T细胞相互接触,相互刺激才能发生活化,首先B细胞与TD-Ag接触时以其BCR与位于抗原表面的**构象决定簇**结合,将抗原内化后,加工处理,使其降解成小片段,即**顺序决定簇**与自身的Ⅱ类分子结合表达于细胞膜表面,递呈给 T_H 细胞。因TCR只能识别抗原载体部分经加工后的顺序决定簇。T细胞与B细胞通过载体的连接而使T细胞表达膜分子和分泌多种必须的淋巴因子,也使B细胞表达高亲和力的BCR和丰富的MHCⅡ类分子,前者能结合

足够的 TD-Ag 使之内吞,后者可结合大量载体决定簇递呈给更多的致敏 T 细胞以加强免疫

应答。同时 CD40 分子与 CD40L 的结合,对 B 细胞合成 IgG、IgA 的转换和 Bm 细胞的形成具有重要作用。若阻断 CD40 和 CD40L 间的相互作用也可导致外周血 B 细胞产生免疫耐受性(图 8.5)。

三、效应阶段

浆细胞产生 Ig 的类别与 B 细胞分化中受不同 IL 的影响有关。近年 Ab-base 氏证实 IL-2、4、5 促进 IgM 的合成;IL-2、4、6IFN- γ 激发 IgG 的产生;IL-5 和 TGF- β 可诱导 IgA 合成;IgE 的合成与 IL-4 有关(见图 8.6)。

四、体液免疫效应

体液免疫主要是通过抗体发挥效应,包括:①中和作用:抗体与病毒或外

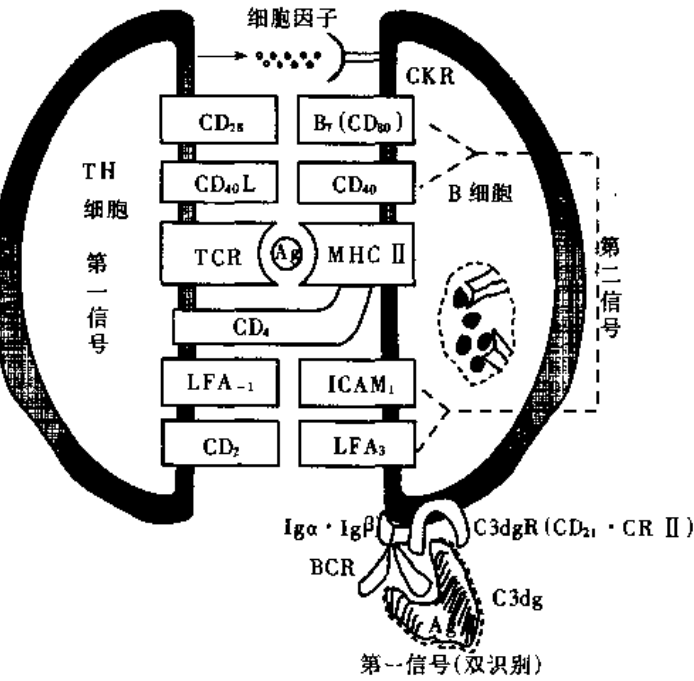


图 8.5 抗原递呈中 T_H 细胞与 B 细胞的相互作用示意图

毒素结合,具有重要的抗感染作用,但抗体只具有特异性识别作用,不具有杀伤作用,还需借助免疫细胞或免疫分子的协同,才能发挥排异功效。②通过激活补体引起溶菌、溶细胞等效应(见第 4 章)。③通过发挥 ADCC 效应,有助于杀伤肿瘤细胞及被病毒感染的靶细胞。④通过免疫调理作用增强吞噬细胞的活性。⑤在

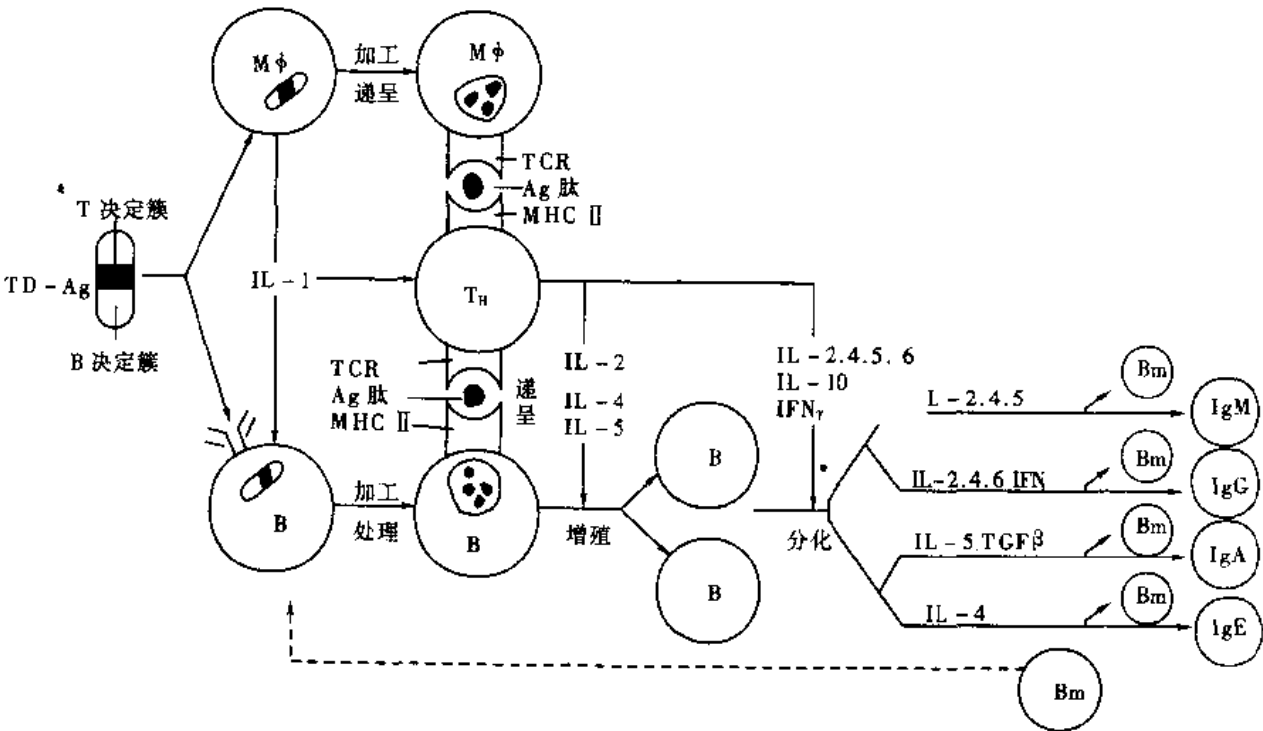


图 8.6 体液免疫应答的过程和 IL 的作用示意图

某些情况下,抗体还可参与超敏反应,引起病理性损伤(见第十一章)。

五、抗体产生的一般规律

(一)初次应答(primary response)

指抗原第一次进入机体时引起的应答。特点是:潜伏期长,需 1~2 周后才能产生抗体;抗体效价低;维持时间较短;最初出现 IgM,随后出现 IgG,在一定时间内 IgG 能保持稍高的水平。亲和力低;因为初次应答过程中大都是带低亲和力受体的 B 细胞与抗原结合,故抗体的平均亲和力较低。

(二)再次应答(secondary response)

或回忆应答(reminiscences response)是机体再次接触相同抗原时的应答。其特点与初次应答不同:潜伏期较短,一般 1~2 天,甚至数小时即可有抗体产生。抗体含量高;约为初次应答的几倍到几十倍。维持时间很长;以高亲和力的 IgG 为主,而 IgM 的含量与留存时间与初次应答相似,因为特异性免疫记忆细胞再次接触抗原后,能很快增殖、分化并产生高亲和力抗体。

再次应答的规律有利于指导临床诊断及预防接种:当进行疫苗接种或制备免疫血清时,应采用再次或多次加强免疫,目的是产生高效价、高亲和力的抗体,以维持长久的免疫力;在应答过程中 IgM 是最先出现的抗体,因此可检测 IgM 作为早期诊断的指标之一;当检测抗体的效价比前次增高 4 倍以上者可作为感染的证据。掌握再次应答的规律,有利于排除抗体效价非特异性增长的影响,因为非特异性抗体的增长一般在短时间内可很快下降(图 8.7)

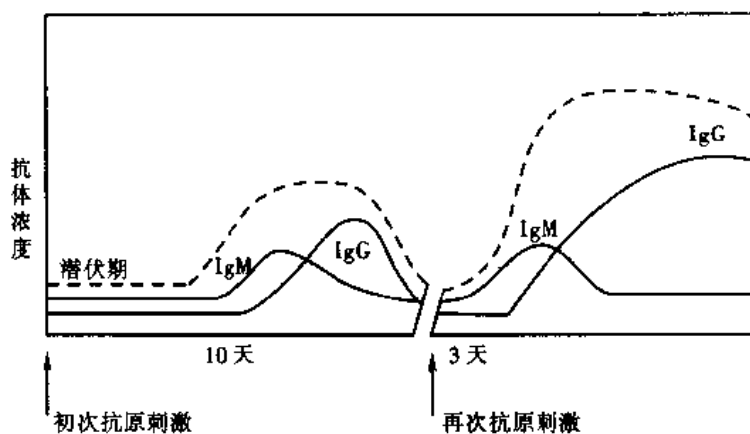


图 8.7 初次与再次免疫应答示意图

第三节 T 细胞介导的免疫应答

T 细胞介导的免疫(cell mediated immunity, CMI)也称细胞免疫应答(cellular immuneresponse) 其应答过程所述及的三个密切相关阶段的机制与 B 细胞介导的免疫应答过程基本相同(见图 8.1)。此处主要说明细胞免疫应答的效应阶段。当致敏 T 细胞再次接触相同抗原时即可成为效应性 T 细胞,分别由 T_D 、 T_C 两类 T 细胞亚群完成,即: T_D 细胞亚群可通过释放多种淋巴因子引起以单核-巨噬细胞和淋巴细胞浸润为主的炎症反应; T_C 细胞亚群释放穿孔素和颗粒酶等因子可直接发挥特异性杀伤靶细胞的作用。

一、 T_D 细胞介导的炎症反应

T_D 细胞为 $CD4^+$ T 细胞,再次与抗原接触后 24~48 小时发生反应,72 小时达高峰。由于 T_D 细胞所介导的免疫应答发生较慢,且能造成局部组织学变化,这种变化与迟发型超敏反应类似,因此 T_D 细胞也称为迟发型超敏反应 T 细胞 T_{DTH} 。 T_D 细胞释放的淋巴因子可引起局部

以单核—巨噬细胞和淋巴细胞浸润为主的炎症反应而发挥效应。

淋巴因子(lymphokine)由激活的淋巴细胞产生,产量虽低,而活性极强,其作用多为非特异性,可作用于不同细胞产生多种不同的生物效应(表 8.2)。

表 8.2 主要的淋巴因子及其作用

淋巴因子	作用
INF- γ	活化 M Φ , 活化血管内皮细胞, 使 MHC I 类分子表达量增加、血管活性加强。
IL-2	促进更多的 T 细胞增殖; 释放更多的 IFN- γ 、TNF 等, 而具有放大效应。
LT(TNF- β)	产生炎症作用和杀伤靶细胞。活化的 M Φ 还可释放 IL-1, IL-8, TNF α 等, 促使炎症加剧。

在整个应答过程中由抗原诱发的 T_H 细胞活化、增殖、分化等作用是具有明确特异性的, 但在效应阶段中所释放淋巴因子的作用, 均表现为扩大的非特异性效应。其中作用于巨噬细胞的淋巴因子更重要, 因巨噬细胞在免疫应答的全过程中均发挥重要作用。各类淋巴因子间的作用相互交织, 共同发挥着复杂的免疫调节功能。

二、T_C 细胞(CTL)介导的细胞毒作用

已致敏的 CD8⁺T_C 细胞与带有特异性抗原的靶细胞直接接触, 激发和释放细胞毒并杀伤靶细胞的效应即为 T_C 细胞介导的细胞毒作用。T_C 细胞主要识别与自身 MHC-I 类分子结合的内源性抗原肽。当内源性抗原在胞内直接被 LMP 降解, 迅速被 TAP 转运至内质网腔与其中新合成的 MHC I 类分子结合后, 再转运至细胞膜表面(见图 8.3), T_C 细胞的 TCR-CD3 复合体即可识别并与之结合, 将抗原信息传递到胞内, 成为 T 细胞活化的**第一信号**。一系列协同刺激分子作为活化的**第二信号**, 在双信号作用下 T_C 细胞活化, 发挥细胞毒作用。

T_C 细胞对靶细胞的杀伤机制可分为三个阶段:

(一) 特异性识别与结合阶段

T_C 细胞以 TCR-CD3 ζ 抗原受体识别靶细胞膜上的 Ag-MHC I 类分子复合体, 在 CTL 与靶细胞的膜辅助分子配对结合(CD8 与 MHC I 类分子, CD2 与 LFA-3)可促进两细胞的紧密结合; 该结合过程在 37℃、Mg²⁺ 存在时数分钟内即可完成。

(二) 致死性打击段

当 T_C 细胞通过 TCR 及膜辅助分子与靶细胞结合后, 则激活 CTL 的活化信号传导系统, 使细胞内 Ca²⁺ 升高, 促使胞浆内颗粒外排(exocytosis), 穿孔素释放并迅速嵌入靶细胞膜, 在 Ca²⁺ 和 ATP 依赖下, 多个穿孔素单体聚合成跨膜孔道, 引起靶细胞膜的不可逆损伤及微管、微丝收缩。颗粒中的**颗粒酶**也进入靶细胞, 对 DNA 造成损伤。而 T_C 细胞具有保护性蛋白, 能防止穿孔素等物质对自身的裂解, 其结构无损, 仍可与新的靶细胞结合, 发挥连续杀伤作用。

(三) 靶细胞的裂解

经致死性打击后的靶细胞膜上形成很多跨膜孔道, 大量 Ca²⁺、Na⁺ 及水份进入靶细胞, 靶细胞内部的电解质及大分子代谢产物不断流失。由于穿孔素能使靶细胞膜形成类似于补体 C9 样聚集的孔道, 使颗粒酶等经孔道进入细胞内, 激活 DNA 内切酶(endonuclease)的活化, 使核小体裂解成由膜包围的**凋亡小体**。T_C 介导靶细胞的死亡常表现出坏死与凋亡两种形态特征。因此进一步阐明 T_C 介导的靶细胞死亡机制是很有意义的。

总之, T_C 细胞的细胞毒杀伤作用特点是: 具有明显的特异性杀伤作用; 对靶细胞的杀伤受

MHC I 类分子限制；在短时期内具有连续杀伤靶细胞的功能(见图 8.8)。

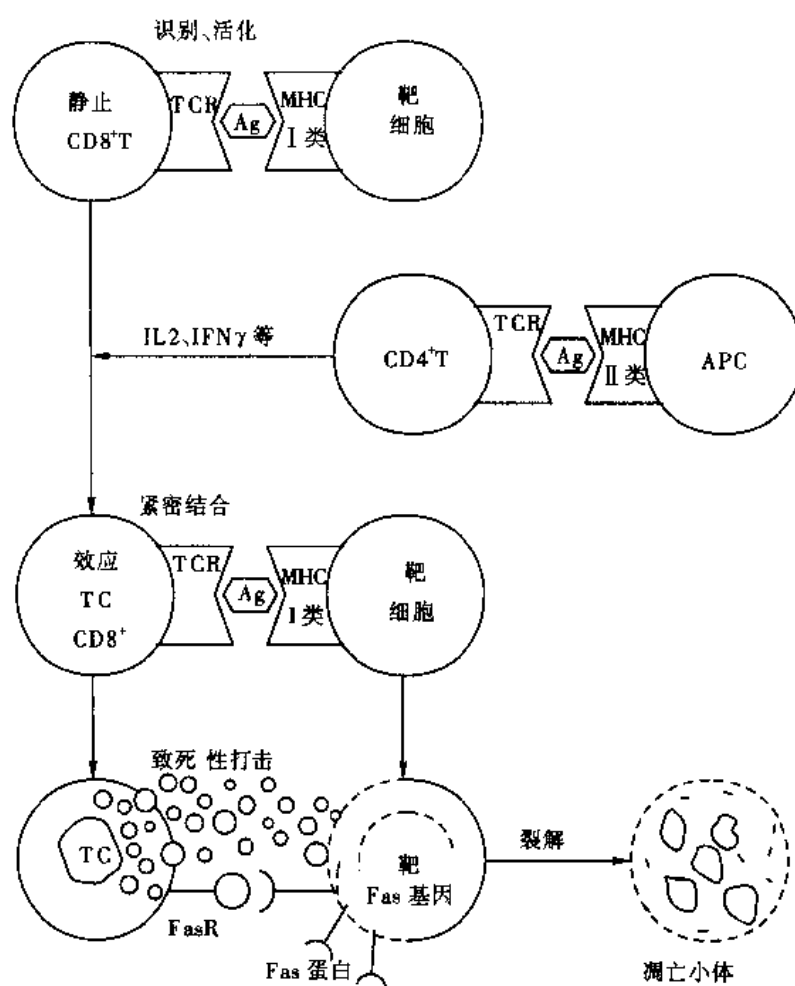


图 8.8 T_c 细胞的活化和杀伤靶细胞机制示意图

三、细胞免疫的生物学效应

1. 对胞内寄生性病原体的抗感染作用 细胞免疫主要针对胞内寄生菌(如结核杆菌、伤寒杆菌、麻风杆菌等)、病毒、真菌及某些寄生虫感染。在未经特异性免疫的机体内,对胞内寄生菌多形成不完全吞噬,经免疫后若单独依靠体液免疫难以排除胞内菌,故主要应通过细胞免疫发挥作用。

2. 抗肿瘤免疫 T_c 细胞可直接杀伤带有相应抗原的肿瘤细胞,该过程受 MHC- I 类分子的限制。有些淋巴因子如肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素等在抗肿瘤免疫中也具有一定作用。

3. 免疫损伤 细胞介导的免疫可参与迟发型超敏反应(详见第十一章)或造成自身免疫病(详见第十三章)而形成免疫性损伤。

4. 参与移植排斥反应 包括宿主抗移植物反应(host versus graft reaction, HVGR)及移植物抗宿主反应(GVHR)(详见第十六章)。

在免疫应答的中期或后期常显示 T_s 功能逐步上升以调节免疫应答在一定限度内,不致伤及正常功能。

现将机体产生免疫应答的主要过程概括如下:

一、免疫应答的感应阶段

是指外来抗原与成熟淋巴细胞表面的抗原受体发生特异性结合的过程。由于抗原的出现,体内执行体液免疫功能的 B 细胞,以其 BCR 结合外来蛋白质、多糖、脂类。执行细胞免疫功能的 T 细胞(TCR)只能识别蛋白质抗原中的短肽序列,即表达于其他细胞表面与 MHC 分子结合的肽类抗原而起作用。

二、免疫应答的反应阶段

是指识别抗原后诱发淋巴细胞的一系列反应,并经历两大重要变化的过程。首先,识别抗原特异性淋巴细胞的克隆迅速扩增,对机体的保护性功能起放大效应,并有效地再循环和归巢到抗原入侵和留存的部位。其次,经抗原刺激后的淋巴细胞后代细胞,分化为效应细胞以清除抗原;或分化为记忆细胞针对再次接触抗原时立即起反应;或经抗原刺激后其后代发生细胞凋亡,并从反应池中消失。淋巴细胞活化的共性是要求有两种信号,第一信号由抗原提供;第二信号由其他细胞(辅佐细胞等)提供。在此活化过程中有多种细胞及其分子参与反应和产生一系列清除抗原的重要机制。

三、免疫应答的效应阶段

是指抗原特异性激活的淋巴细胞行使效应以清除抗原的过程。发挥清除抗原的细胞均可称为**效应细胞**。不同类型的淋巴细胞经抗原刺激后可分化为各种不同的效应细胞,即 B 细胞分化为分泌抗体的浆细胞,并发挥抗体对抗原的清除功能;T 细胞可直接溶解正在合成外来抗原(如病毒蛋白)等的靶细胞,也可激活吞噬细胞以杀伤胞内病原生物。**效应阶段的功能**还包括许多非淋巴细胞和天然防御机制参加,如抗体结合抗原可增强中性粒细胞、单核细胞等的吞噬细胞功能,也可激活补体等血浆蛋白系统参与溶解和吞噬病原生物。活化 T 细胞所分泌的多种细胞因子能增强吞噬作用,刺激炎症反应。介导**天然免疫**的各种防御成分包括吞噬细胞、补体、肥大细胞、红细胞、血小板、细胞因子和炎症性白细胞等。这些成分并无特异性识别外来抗原的能力,在无淋巴细胞活化时也发挥作用。但在淋巴细胞活化后则可加强其防御作用。因此,特异性免疫的效应阶段是与天然免疫共同发挥作用,即特异性免疫应答可扩大并强化针对外来抗原的各类效应机制,以发挥对抗原的清除功能。

(吴敏毓 曲卫敏)

第九章 免 疫 耐 受

免疫耐受(Immune Tolerance)是机体免疫系统接触某种抗原后形成的**特异性无应答**状态,此时机体对其他抗原仍可作出正常的免疫应答。免疫耐受同正常的免疫应答一样,需抗原诱发,经过诱导期,具有特异性和记忆性,因此免疫耐受也称为**负免疫应答**。免疫耐受不同于免疫缺陷和免疫抑制。**免疫缺陷**是由于遗传或疾病等因素造成机体免疫系统缺陷和功能障碍,导致对多种抗原物质的不应答或应答低下,可表现为体液免疫功能缺陷、细胞免疫功能缺陷或联合免疫缺陷。**免疫抑制**主要由免疫抑制剂使免疫系统的功能受抑制,导致对多种抗原物质不应答或应答低下,停用抑制剂后,可使免疫应答恢复正常。免疫缺陷和免疫抑制均无抗原特异性。诱导免疫耐受性形成的抗原称为**耐受原(Tolerogen)**。

第一节 免疫耐受现象

按免疫耐受形成的特点,可分为天然免疫耐受现象和获得性免疫耐受现象。

一、天然免疫耐受现象

最常见的天然免疫耐受现象是机体对自身组织成分不发生免疫应答,也即**自身耐受性**。在一定条件下免疫系统也可对“非己”抗原产生免疫耐受性。1945年Owen观察到一对异卵双生小牛,由于在胚胎期共用一个胎盘,彼此血流相通,出生后双方成为含有两种不同血型红细胞的血型嵌合体,相互间进行皮肤移植也不发生移植排斥反应。1949年Burnet提出的“克隆选择”学说对此现象作出解释,认为由于胚胎期免疫细胞尚未发育成熟,异型血细胞进入胎牛体内,引起具有相应特异性抗原受体的淋巴细胞克隆消除或抑制,从而表现对该抗原的特异性负应答状态。

二、获得性免疫耐受现象

获得性免疫耐受现象可采用实验方法诱导产生。1953年Medawar等成功建立了胚胎期诱导耐受的动物模型。他们将CBA系黑鼠的脾细胞注入A系白鼠的胚胎内,子代A系白鼠8周龄后可接受CBA系黑鼠的皮肤移植而不排斥,但对其他品系小鼠的皮肤移植则产生排斥反应。1962年Dresser用去凝聚的可溶性蛋白在成年动物诱导免疫耐受获得成功。1968年Mirchison给成年小鼠反复注射各种剂量的牛血清白蛋白(BSA),然后再以BSA加弗氏完全佐剂进行攻击,并不出现对BSA的抗体应答。这些实验证明,成年鼠也可诱导免疫耐受,但较胚胎期和新生期明显困难。

第二节 免疫耐受形成的条件和免疫耐受的细胞学基础

一、免疫耐受形成的条件

免疫耐受能否诱导成功,主要取决于抗原和机体两方面因素。

(一) 抗原

抗原的性质、剂量、免疫途径和是否加佐剂等都是决定能否建立免疫耐受的重要因素。

1. 性质 一般而言,抗原的异源性远,分子结构差异大,免疫原性强;反之,则易诱发免疫耐受。大分子、颗粒性及蛋白质聚合物如血细胞、细菌及血清蛋白的聚合物等免疫原性较强;反之,小分子、可溶性、非聚合的单体蛋白质常为耐受原。如分子量为 10^4 kD 的多聚鞭毛素、分子量为 40.0 kD 的单体鞭毛素和从后者所提取分子量为 18.0 kD 的分子“A”,三者的免疫原性递减,而耐受原性递增。

2. 剂量 无一定标准,随抗原性质、动物种类而异。通常 TI-Ag 需高剂量才能诱导耐受,TD-Ag 低剂量和高剂量均可诱导耐受。低剂量引起者称为**低区带耐受**(low zone tolerance),仅使 T 细胞致耐受,高剂量引起者称**高区带耐受**(high zone tolerance),能使 T、B 细胞均致耐受。

成年鼠的耐受性产生后,维持时间长短也与抗原剂量有关。剂量大者抗原在体内存留时间长,免疫耐受较持久,随耐受原的排除,免疫耐受可自行消退。

3. 入体途径 抗原经门静脉注入最易致耐受,可能与肝脏使抗原解聚有关,腹腔注射次之,皮下注射最难。有些半抗原经皮下注入,可引起免疫应答或超敏反应,若经口服则可致耐受。注入抗原的同时加免疫佐剂不易引起耐受。

(二) 机体

1. 种系 灵长类、有蹄类动物只在胚胎期可诱导建立耐受性,而小鼠和大鼠在胚胎期和新生期都能诱导成功。此外,同种不同品系动物诱导耐受性所需的剂量也不同,有的甚至可以相差千倍。

2. 免疫系统状态 机体在胚胎期最易诱导免疫耐受,新生期次之,成年期较难。这主要由于胚胎期免疫细胞发育不够成熟。刚离开胸腺的 T 细胞对耐受原的诱导较敏感,成熟 T 细胞致耐受所需的抗原量大约是未成熟 T 细胞的 30 倍。因此多采用幼龄动物进行免疫耐受性的诱导试验。

免疫系统的抑制状态有利于诱导免疫耐受。成年机体单独应用抗原难以诱导耐受性,若联合应用抗原和免疫抑制剂等则成功机率大大增加。常用的方法有全身淋巴组织照射、以及应用抗淋巴细胞球蛋白、特异性单克隆抗体如抗 $CD4^+$ 抗体以及环孢霉素 A、FK-506、环磷酰胺和糖皮质激素等免疫抑制剂。

二、免疫耐受的细胞学基础

免疫耐受的细胞学基础是 T 细胞和/或 B 细胞对某种抗原物质产生了免疫耐受性。而且只要 T、B 细胞两者之一产生了免疫耐受性,均可导致免疫系统对该抗原处于负应答状态。Chiller 等将新生小鼠摘除胸腺,再用亚致死剂量的 X 射线照射以杀灭一切具有免疫功能的淋巴细胞,使之成为无免疫功能小鼠,也称“活试管”。另用大剂量单体人丙种球蛋白(HGG)注入另一同品系小鼠,造成高区带免疫耐受,处死后取其胸腺细胞(Tt)和骨髓细胞(Bt);再取同系正常小鼠的胸腺细胞(Tn)和骨髓细胞配成四组:Tt+Bt, Tt+Bn, Tn+Bt 和 Tn+Bn,分别注入四只活试管小鼠。然后用适量多聚 HGG 免疫接种,结果除 Tn+Bn 组能产生相应抗体外,其余 3 组均不产生。若改用适量多聚火鸡丙种球蛋白(TGG)进行免疫刺激,四组均能产生相应抗体。此实验除证明免疫耐受有特异性外,也说明 T、B 细胞在形成免疫耐受中的作用。实验还发现 T 细胞在注入耐受原后,即形成免疫耐受性,持续 150 天,而且大小剂量的耐受原均可使其耐受。而 B 细胞在注入耐受原后 10 天才形成免疫耐受性。持续 50 天即消退,只在注入高

剂量耐受原时才形成免疫耐受性。从而说明 T 细胞比 B 细胞更易致免疫耐受。T 细胞与 B 细胞免疫耐受性比较见表 9.1。

表 9.1 T、B 细胞免疫耐受性比较

	T 细胞	B 细胞
耐受形成	较易	较难
抗原	TD(低、高剂量)	TD-Ag(高剂量)
		TI-Ag(高剂量)
诱导期	较短(1—2 天)	较长(数十天)
维持时间	较长(数月)	较短(数周)

第三节 免疫耐受性形成的机制

关于免疫耐受性形成的机制,至今尚不能用单一机制来解释所有的免疫耐受现象,故多数学者认为是多种机制并存。

一、克隆排除学说

克隆排除又称**克隆丢失**(clonal deletion)是指在具有不同特异性 TCR 的淋巴细胞群体中,对某一种特定抗原起反应的淋巴细胞克隆被排除或丢失,这在自身免疫耐受的形成中可能是最重要的机制。Burnet 最先提出,在胚胎期,某些淋巴细胞克隆的受体接触相应抗原(包括自身抗原和外来抗原)时即被消除或“禁忌”。以后的研究证实了 Burnet 的这一学说,同时又对该学说作了许多新的补充。淋巴细胞的克隆排除主要发生在中枢免疫器官,但在外周免疫器官也可发生成熟淋巴细胞的克隆排除。

T 细胞的克隆排除主要发生在胸腺。从骨髓到达胸腺的前体 T 细胞(CD4⁺CD8⁻)在接触胸腺皮质上皮细胞的 MHC I 类和 II 类分子后获得**阳性选择**,即只有和 MHC I 类和 II 类分子结合的前体 T 细胞才能存活增殖,并发育成 CD4⁺CD8⁺ 双阳性细胞,而其他细胞则进入程序性死亡。在胸腺中还存在**阴性选择**,即当胸腺 T 细胞同胸腺基质细胞表面 MHC 分子-抗原肽复合物识别时,两者呈高亲和力结合者,该 T 细胞克隆即凋亡而丢失。

B 细胞的克隆排除(特别是自身抗原特异性 B 细胞克隆)主要发生在骨髓。近来有证据表明,在外周免疫器官的生发中心也可发生 B 细胞克隆的排除和丢失。Nossal 等用 NP-HSA(4-羟基-3-硝基乙酰苯和人血清白蛋白的复合物)给小鼠免疫之前或之后,注入解聚的可溶性 NP-HSA,均可导致抗体的减少,尤其是高亲和性 IgG1 的减少更为明显。研究表明,抗体产生的减少既通过 T 细胞的间接介导,也通过对 B 细胞的直接作用。而在对 B 细胞的直接作用中, B 细胞克隆排除可能是最重要的机制。因为发现,给小鼠注入可溶性抗原后其脾脏白髓生发中心的凋亡细胞明显增加。而且细胞凋亡的发生具有抗原特异性,当用无关蛋白质如转铁蛋白给小鼠注射时则不能诱导细胞凋亡。当采用具有抗凋亡功能的 Bcl-2 转基因小鼠(该小鼠的所有 B 细胞均可表达 Bcl-2 基因)进行该种实验时,由可溶性抗原诱导的 B 细胞凋亡只是受到部分抑制。表明除抗原特异性 B 细胞克隆排除外,尚有其他机制参与可溶性抗原诱导的免疫耐受性。

二、克隆无能学说

克隆无能也称为**克隆失活**(clonal anergy)。淋巴细胞的活化需要两种或两种以上的信号,除 T、B 细胞膜上的抗原受体同抗原多肽-MHC 分子复合物结合作为第一信号外,还需要包括

细胞表面粘附分子相互作用的协同刺激信号和细胞因子信号。否则 T、B 细胞仍不能被激活，而是处于无应答状态，即克隆无能状态。

有一部分自身反应性 T 细胞可以在胸腺逃避阴性选择而进入外周。但由于某些器官特异性自身抗原表达于不携带 MHC II 类分子的细胞表面，不能形成 T 细胞可识别的抗原-MHC 分子复合物，T 细胞就不被激活而呈现无能状态。此外，某些自身抗原虽然已同 MHC 分子结合成复合物，但处于无协同刺激因子的环境中而仍使 T 细胞处于克隆无能状态。有资料表明，当口服高剂量抗原时，可出现克隆无能（亦能出现克隆排除），但当免疫无能的克隆与重组 IL-2 一起培养，可以逆转其无应答状态。

克隆无能状态有的是功能性的，有的同 T、B 细胞表面膜蛋白分子的表达受阻有关。在 B 细胞发育早期，膜表面只表达 SmIgM，此时若与抗原接触，可对 B 细胞发生抑制信号，阻断 SmIg 的进一步表达，从而对抗原物质不能应答；但此时仍可被 LPS 等多克隆刺激剂激活（因多克隆刺激剂的受体与 SmIg 无关）。B 细胞抗原受体表达的抑制机制也称为**克隆流产**（clonal abortion）。

三、B 细胞抗原受体的交联作用

适量抗原与 B 细胞的抗原受体结合并使之交联，可激活 B 细胞产生免疫应答，但当大剂量具有重复排列相同决定簇的 TI-Ag 与 B 细胞表面的抗原受体广泛交联时，可封锁其受体，使细胞处于“冻结”状态，导致 B 细胞产生免疫耐受性。

四、抑制性 T 细胞的作用

Ts 细胞在形成和维持免疫耐受性中的作用已得到实验证实。新生期小鼠在抗原刺激后不产生抗体，如加用 LPS 等 B 细胞有丝分裂原后，可使该动物产生抗体，表明 B 细胞的功能是正常的。若将正常成年鼠体内有

免疫应答能力的 T 细胞转输给同系新生鼠，此时对抗原刺激仍不产生抗体，说明并非 T 细胞功能不全。若用抗小鼠 T 细胞的抗 Thy-1 血清加补体处理去除新生鼠原有的 T 细胞，再转输成年鼠 T 细胞时，即能对抗原刺激产生抗体。表明新生鼠体内存在着**非特异性 Ts 细胞**，抑制了新生鼠的免疫应答。

Gerson 等的实验能说明在免疫耐受性形成中，特异性 Ts 细胞的作用（见图 9.1）。①首先用大剂量 SRBC 攻击小鼠甲，使其产生高区带耐受后。将同系正常小鼠脾细胞（含正常 T、B 细胞）注入小鼠

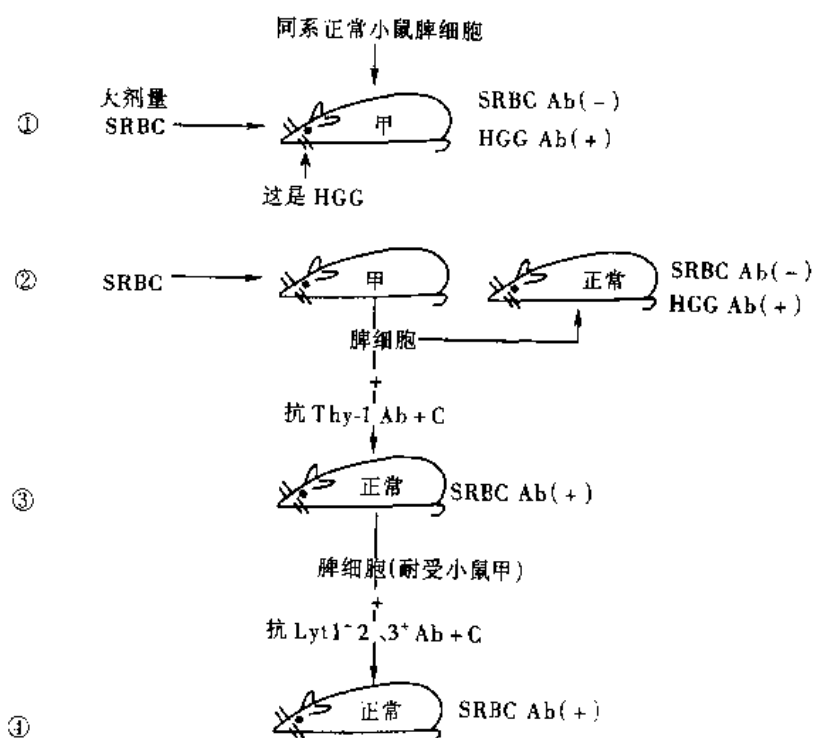


图 9.1 证明特异性 Ts 存在的细胞转移实验

甲,再以适量 SRBC 免疫,仍无相应抗体产生。换注入适量多聚 HGG,则可产生相应抗体。说明正常脾细胞产生抗 SRBC 抗体的能力被特异性抑制。②将小鼠甲的脾细胞注入同系另一正常小鼠体内,再以适量 SRBC 免疫此小鼠,也不产生相应抗体。若换注入适当多聚 HGG 则可产生相应抗体。说明特异性免疫耐受可由细胞转移。③小鼠甲脾细胞加抗 Thy1-抗体,再加补体破坏其中的 T 细胞后,再重复作试验②,则可产生抗 SRBC 的抗体。说明特异性免疫耐受的转移成功与 T 细胞有关。④小鼠甲脾细胞加抗 Lyl-1、2⁺、3⁻ 抗体再加补体,破坏其中的 Ts 细胞后再重复作试验②,结果与试验③相同。说明 Ts 细胞是特异性免疫耐受转移成功的细胞学基础。

五、独特型网络的作用

独特型与抗独特型免疫调节网络在免疫耐受性的形成和维持上也起重要作用。抗独特型抗体与淋巴细胞表面具有独特型标志的抗原受体特异性结合后,可能通过使该细胞“克隆无能”或激活细胞介导的溶细胞作用破坏细胞,此外大量抗独特型抗体的存在也可经诱导 Ts 活化等途径使机体对某种抗原形成免疫耐受。

第四节 研究免疫耐受性的意义

对免疫耐受性进行深入的研究,无论对于免疫学基础理论的发展,或是对临床医学的实践都具有十分重要的意义。

一、促进免疫学基础理论研究的发展

免疫学理论的核心问题是免疫系统如何识别“自己”和“非己”,也即对自身成分形成免疫耐受,而对外来抗原视为异物加以清除。免疫耐受是机体免疫系统对抗原应答的一种方式,是机体正常的生理功能。因此对免疫耐受进行深入研究必然有助于进一步认识免疫应答的本质问题。目前已明确,免疫耐受的形成机制,涉及免疫细胞的分子识别,信号传递,基因表达以及免疫细胞相互作用等多方面、多层次的调节。因此有关免疫耐受形成机制的深入研究,必将有力地促进免疫学基础理论研究的发展。

二、临床意义

(一)防止器官移植的排斥反应

目前防止器官移植排斥反应主要是采取组织配型和免疫抑制的方法。虽然这些方法也有效地提高了器官移植的存活率,但由于 MHC 抗原的多态性,寻找组织相容性合适类型的供者是非常困难的,另外,免疫抑制剂的毒副作用也十分明显。因此诱导受者产生对供者器官特异性免疫耐受,是防止器官移植排斥反应最理想的方法。此外由于同种异体移植器官的短缺,因此,除了要开展同种异体移植耐受的研究外,更有必要开展异种移植耐受的研究。

(二)自身免疫病和超敏反应的防治

机体免疫系统针对自身组织成分的抗体和致敏淋巴细胞在机体正常情况下可以有限度的存在,特别在老年人体内更为明显,多数属于生理现象。当自身免疫引起相应组织器官的功能障碍并出现临床症状者,称为**自身免疫病**。当自身组织抗原性发生改变,病原微生物交叉抗原的出现,免疫系统发育异常或免疫调节功能紊乱时,可导致自身耐受的终止,从而引起自身免疫病的发生。因此提高机体对自身成分的免疫耐受性是防治自身免疫病的根本方法。同样诱导机体对变应原产生耐受性,可消除超敏反应的发生。用口服抗原诱导免疫耐受性,已在动物

试验中证明了对多种自身免疫病如糖尿病、类风湿关节炎有明显疗效,并在临床治疗糖尿病,防止I型超敏反应等疾病上也获得初步成功。

(三)肿瘤及感染性疾病的治疗

肿瘤的发生是由于机体对突变细胞不能及时识别和清除,也即对其产生免疫耐受的结果。乙型肝炎病毒(HBV)之所以能在体内持续存在,其主要原因之一也是免疫系统对它们产生了免疫耐受。研究这种耐受产生的原因和条件,就可以设法终止机体对某些特定抗原的耐受性,从而增强机体的主动免疫监视和免疫防御的功能。

(四)控制生殖过程

胎儿是一种特殊的“异物移植物”,但母体对异己的子代胚胎组织具有免疫耐受性而不进行排斥,研究母-胎耐受的机理,并控制这一过程,可以通过重建母胎耐受而防止自然流产的发生,同时也可以利用免疫干预手段,打破母胎耐受进行早期人工流产以达到计划生育的目的。

(刘钟滨)

第十章 免疫调节

免疫调节(immunoregulation)是指在免疫应答过程中免疫系统内部各细胞间、免疫细胞与免疫分子间以及免疫系统与神经内分泌系统间的相互作用,从而构成一个相互协助又相互制约的网络结构,使免疫应答维持合适的强度以保证机体内环境的稳定。

第一节 免疫应答的遗传控制

机体对某种抗原物质是否产生免疫应答以及应答的强弱程度是受遗传控制的,控制免疫应答的基因主要有两类:一是编码直接识别抗原分子的基因,如免疫球蛋白基因和 T 细胞抗原受体基因等;二是编码调控免疫应答分子的基因,存在于 MHC 基因群中,主要包括控制免疫细胞间相互作用的基因和控制机体对特定抗原发生免疫应答能力的基因,后者又称为免疫应答基因(immune response gene, Ir gene)。小鼠 Ir 基因位于 H-2 I 区内,人的 Ir 基因位于 HLA-Ⅱ类基因区内,由于 HLA-Ⅱ类基因编码分子的多肽结合部位构型各异,故与不同抗原多肽结合并刺激 T_H 细胞的能力也不相同,由此实现 Ir 基因对免疫应答的遗传控制,即具有不同 MHC-Ⅱ类等位基因的个体,对特定抗原的免疫应答能力各不相同。调整免疫细胞或靶细胞表面 MHC 抗原的表达,就能对机体免疫应答能力产生一定的影响。例如 IFN- γ 可明显增强一系列细胞包括:巨噬细胞、朗格罕氏细胞和肿瘤细胞表面 MHC-I、Ⅱ类分子的表达,因而可大大提高 APC 的抗原递呈能力和促进 T_C 细胞对靶细胞的杀伤作用;前列腺素 E2 能抑制 MHC-Ⅱ类分子的表达,因而呈现免疫抑制作用。

在免疫应答过程中 MHC 限制性普遍存在于 T-M Φ 、T-B、 T_H - T_S 、 T_C -靶细胞之间。如致敏的 T_C 细胞必须识别与 MHC I 类分子结合的抗原肽才能发挥杀伤靶细胞的作用; T_H 细胞必须以其 TCR 识别 APC 上与 MHC II 类分子结合的抗原肽才能活化,继而完成对 B 细胞及其他细胞的辅助作用,因此,MHC I 类和 II 类分子与机体免疫应答的发生和调节密切相关。

第二节 抗原抗体的免疫调节

一、抗原的调节作用

抗原是引起免疫应答的始动因素,在一定数量范围内,增加抗原浓度可增强免疫应答。随着抗原在体内不断分解、清除而浓度降低,可使免疫应答逐渐减弱。低剂量或高剂量抗原在一定条件下可诱导机体的免疫耐受状态。当两种抗原先后进入同一机体时,先进入的抗原可抑制机体对后进入抗原的免疫应答,这种抗原之间的竞争抑制作用对维护机体的免疫平衡有重要调节作用。

二、抗体的反馈调节

由特异性抗原刺激而产生的相应抗体,可对体液免疫应答产生抑制作用,称为**抗体的反馈性抑制**(antibody feedback inhibition)。其机制可能有,一是免疫应答产生的抗体与抗原结合

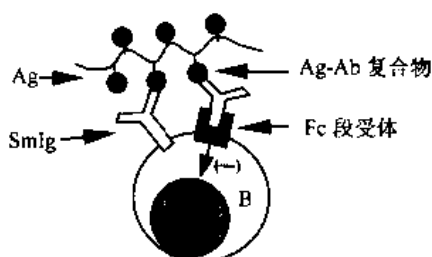


图 10.1 抗体反馈调节示意图

后促进吞噬细胞对抗原的吞噬,加速对抗原的清除,从而减少抗原对免疫活性细胞或记忆细胞的刺激,由此可抑制抗体的进一步产生;二是抗体与抗原特异性结合形成 IC 后,其中的抗原与 B 细胞上的 BCR(SmIg)结合,抗体(IgG)凭借 Fc 段与 B 细胞上 Fc 受体(FcR I)发生交叉联接,向 B 细胞传入抑制信号,使 B 细胞不被活化,从而抑制抗体的产生(图 10.1)。三是抗体的封闭功能,被动给予的抗体可与 BCR 竞争结合抗原,IgG 抗体的封闭功能取决于抗体的浓度和亲和力,与 IgG 抗体的 Fc 段无关。

第三节 免疫细胞的调节和细胞因子的免疫调节

一、T 细胞的免疫调节

在免疫应答过程中, T_H 、 T_S 等多类 T 细胞亚群参与免疫应答的调节,控制免疫应答的发生与强度。 T_H 、 T_S 在免疫应答调节中具有核心作用,分别发挥正、负调节作用,因而称为**调节性 T 细胞**。

(一) T_H 细胞的免疫调节

T_H 细胞是免疫应答中的主要反应细胞,因分泌细胞因子种类不同而分成 T_{H1} 、 T_{H2} 两类,它们在免疫调节中发挥不同的作用。 T_{H1} 细胞分泌 IL-2、IFN- γ 和 TNF- β ,与 T_C 、 T_D 细胞增殖、分化、成熟有关,因此 T_{H1} 细胞可促进细胞介导的免疫应答;而 T_{H2} 细胞分泌的细胞因子与 B 细胞增殖、分化、成熟(IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13)和促抗体生成(特别是 IL-4 与 IgE 生成)有关,故可增强抗体介导的体液免疫应答。清除 T_{H2} 细胞可导致免疫系统功能失调,说明 T_{H2} 细胞对免疫应答的调节是一种正常生理现象。

T_{H1} 细胞和 T_{H2} 细胞间也可相互调节。 T_{H1} 细胞分泌的 IFN- γ 能抑制 T_{H2} 细胞的功能;而 T_{H2} 细胞分泌的 IL-10 可抑制 APC B7 分子的表达和 IL-12 的合成,因而间接抑制 T_{H1} 细胞的活化(图 10.2)。 T_{H1} 细胞或 T_{H2} 细胞的优先活化常导致不同类型的免疫应答,即所谓的**免疫偏离现象**(immune deviation)。这种选择性效应的应答现象在变态反应的治疗中可能有重要意义。

(二) T_S 细胞的免疫调节

T_S 细胞对免疫应答起负调节效应。按其功能可分为 T_{S1} 、 T_{S2} 、 T_{S3} 三个亚群,分别起着诱导、转导和抑制效应,均通过分泌可溶性介质而相互作用,其中仅有 T_{S3} 及其所分泌的抑制性 T 细胞因子(T suppressor factor, TSF)有抑制性效

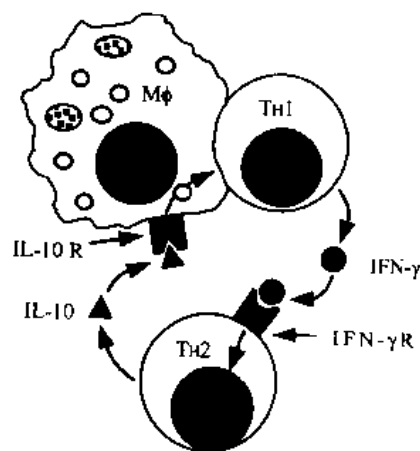


图 10.2 T_H1 细胞和 T_H2 细胞相互调节示意图

应。 T_s 细胞的作用具有MHC限制性,只有当 T_s 细胞与靶细胞的MHC I类基因相同时才显示抑制作用。 T_s 细胞在发挥功能时的复杂性和多步性,是保证 T_s 细胞对免疫应答调节的精确性,因而具有十分重要的生物学意义。

二、B细胞的免疫调节

已知B细胞也有功能不同的亚群,可通过递呈抗原和分泌细胞因子两种方式调节免疫应答。B细胞递呈抗原的范围很广,包括大分子蛋白、微生物抗原、自身抗原等。B细胞摄取和处理抗原后,由MHC II类分子将经过处理的抗原多肽片段递呈给T细胞以引起免疫应答,即使抗原浓度极低(0.01 μ g/ml),B细胞也有高效递呈作用。B细胞能产生多种促进加强B细胞发育功能的淋巴因子,还可通过递呈抗原,分泌IL-1等激活T细胞,从而构成一个单独由T、B细胞组成的环形免疫调节网。

三、巨噬细胞的免疫调节

吞噬消化能力强的巨噬细胞(M Φ),尤其是不表达MHC II类分子的M Φ 能将抗原物质完全降解,消除或削弱抗原的刺激作用,从而抑制免疫应答。表达MHC II类分子的M Φ 对所吞入的抗原,在加工处理中既可消化过多的抗原避免引起过高的免疫应答或高剂量免疫耐受性,又可浓集有效抗原决定簇使免疫应答恰如其分;机体对抗原产生的特异性免疫应答强度,在一定程度上取决于MHC II类分子阳性M Φ 存在的数量和比例。同时,M Φ 能分泌至少有50种以上的活性分子,包括各种生长因子、前列腺素、白细胞介素、干扰素、补体、水解酶、TNF、毒性氧代谢物等,这些分子各自对免疫应答实施正、负调节效应。例如,M Φ 与T细胞相互作用后,大量分泌IL-1等细胞因子,在抗原刺激和IL-1共同作用下,T细胞活化,进而介导免疫应答的发生。

四、NK细胞的免疫调节

NK细胞除了抗肿瘤、抗病毒感染外,还具有广泛的免疫调节作用。早期可清除与抗原接触的APC,以维持适宜的特异性免疫应答。某些B细胞增生性自身免疫病,常伴NK细胞数量下降,可能由于NK细胞的活性低下时,B细胞等失去调控而过度增生,故NK细胞对B细胞的功能有负调节作用。NK细胞还可通过其产生的淋巴因子实现免疫调节作用,在致瘤病毒、肿瘤细胞、丝裂原等刺激下,NK细胞可产生IL-1、IL-2、IFN- γ 等细胞因子,既能调节T、B细胞的功能,又能增强NK活性。在IL-2存在时,NK细胞自身也分泌IFN- γ ,进而激活更多的NK细胞,构成调节环路,调节免疫监视功能。

细胞凋亡,即细胞程序化死亡(programmed cell death,PCD),是指细胞在基因严格调控下的自我消亡过程,细胞凋亡的正常进行对于维持体内平衡、免疫系统的正常功能具有很重要的意义。“活化诱导的细胞死亡”(activation induced cell death,AICD)从淋巴细胞功能和数量两方面揭示了免疫调节机理,是近年来免疫调节研究的重要进展;在免疫应答过程中,受抗原刺激活化的免疫细胞不仅增殖分化发挥效应功能,同时,表达的新膜蛋白分子(CD95L,CTLA-4等)或分泌的一些细胞因子(TNF,LT,TGF- β 等)反能诱导活化的免疫细胞凋亡即AICD作用或功能抑制,进而对免疫应答进行负调节,以维持机体的生理平衡和内环境的稳定,否则,就可能发生免疫应答异常和自身免疫现象。

五、细胞因子的免疫调节作用

在免疫应答过程中,免疫细胞间的相互作用除通过直接接触外,更多地需要在相互作用过程中所释放的细胞因子(参见附录3)参与。细胞因子具有多功能性,其相互间的作用关系复

杂,它们之间通过合成分泌的相互调节、受体表达的相互调控、生物学效应的相互影响而组成**细胞因子网络(cytokine network)**,这一网络是免疫细胞间相互影响与调节的重要方式。例如在 T-B 细胞之间,T 细胞产生 IL-2、4、5、6、10、13、IFN- γ 等细胞因子刺激 B 细胞的分化、增殖和抗体产生;而 B 细胞又可产生 IL-12 调节 T_H1 细胞活性和 T_C 细胞活性。在单核巨噬细胞与淋巴细胞之间,前者产生 IL-1、6、8、10、12、IFN- α 、TNF- α 等细胞因子促进或抑制 T、B、NK 细胞功能,而淋巴细胞又产生 IL-2、6、10、IFN- γ 、GM-CSF 等细胞因子调节单核巨噬细胞的功能。许多免疫细胞还可通过分泌细胞因子产生自身调节作用,例如 T 细胞产生的 IL-2 可刺激 T 细胞的 IL-2 受体表达和进一步分泌 IL-2,T_H1 细胞通过产生 IFN- γ 抑制 T_H2 细胞的细胞因子产生,T_H2 细胞又通过 IL-10、IL-4 和 IL-13 抑制 T_H1 细胞的细胞因子产生。

通过研究细胞因子的免疫网络调节,可以更好地理解完整免疫系统的调节机制,并且有助于指导细胞因子作为生物应答调节剂(biological response modifier, BRM)应用于临床治疗免疫性疾病。图 10.3 表示在感染性存在的微环境条件下,M Φ 与其他细胞间通过细胞因子介导相互作用而构成的细胞因子网络。M Φ 在 LPS 刺激后产生 IL-1、IL-6、TNF、CSF、IFN- α 等多种细胞因子,作用于微环境中的 T 细胞、B 细胞、成纤维细胞、中性粒细胞和骨髓等;受 M Φ 作用后的细胞又分泌多种细胞因子,介导各自与其他细胞间的相互作用,或从不同途径作用于骨髓,刺激多能干细胞的产生和更新免疫细胞及其他细胞,形成多种细胞因子互相作用的网络,调节抗感染免疫应答的顺利进行。

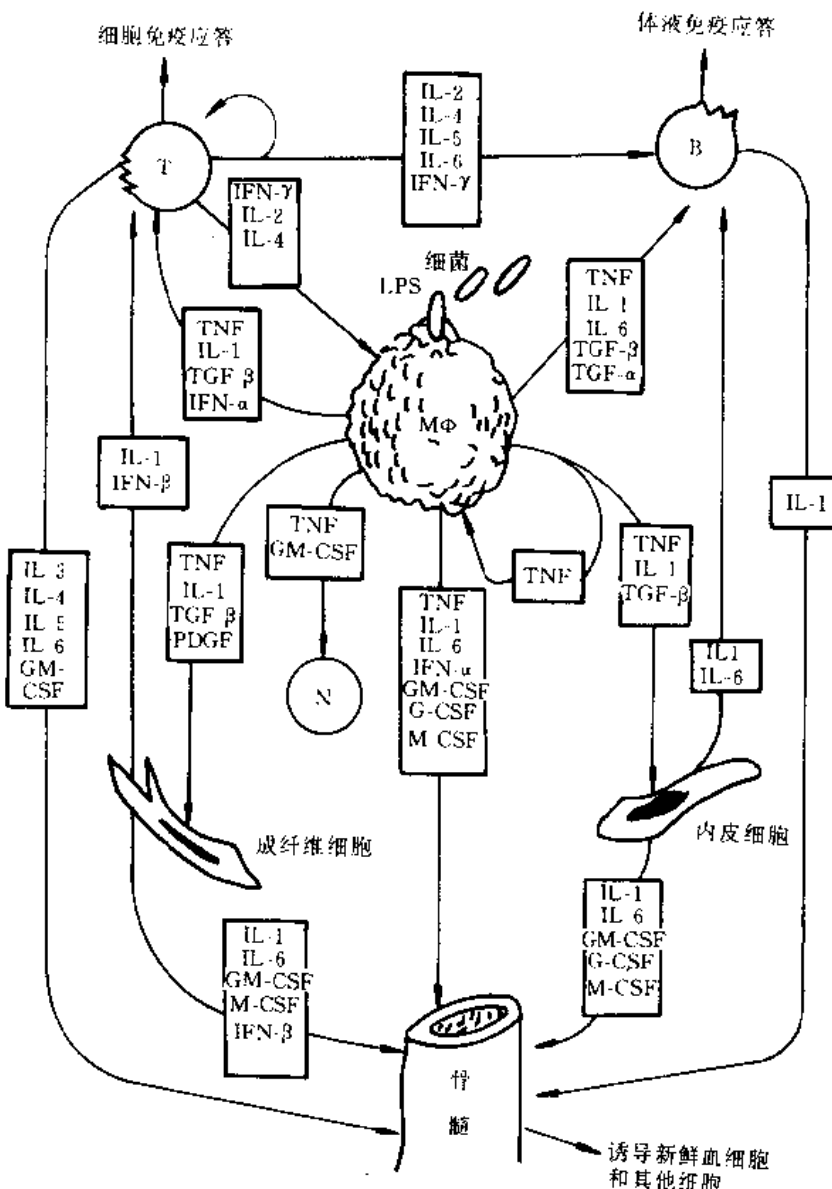


图 10.3 细胞因子网络示意图

第四节 免疫调节学说

随着免疫学的发展,出现了许多有关免疫调节的学说,最有代表性的就是免疫网络学说。

一、独特型免疫网络学说

1974年,Jerne 根据现代免疫学对抗体分子独特型的认识,在克隆选择学说的基础上提出了著名的独特型网络学说(idiotype network theory),以阐明免疫系统内部对免疫应答的自我调节。该学说认为,任何抗体分子或淋巴细胞(T、B细胞)的抗原受体上都存在着**独特型**(idiotypic, Id)**决定簇**,它们能被体内另一些淋巴细胞所识别并产生**抗独特型抗体**(Anti idiotypic, AId)。以独特型同抗独特型的相互识别为基础,免疫系统内部构成“网络”联系,通过 Id 和 AId 相互识别、相互刺激和相互制约对免疫应答进行调节。

Jerne 认为构成免疫网络结构的淋巴细胞有四种类型(图 10.4):①ARC(抗原反应细胞):外来抗原与 ARC 表面的抗原识别受体结合,刺激该细胞增殖,产生抗体,并以该细胞为主体,与另外三种淋巴细胞构成网络。②ARC 抑制细胞(抗独特型组):该细胞带有能识别 ARC 的 Id 受体,起抑制 ARC 反应的作用。③ARC 激活细胞(内影像组):其抗原受体上的 Id 与外来抗原决定簇相同,故能被 ARC 识别,刺激 ARC 增殖。④Id 与 ARC 相同的细胞(非特异平行组):该细胞 Id 的结构可被 ARC 抑制细胞识别,可刺激 ARC 抑制细胞增殖,间接抑制 ARC 反应,从而加强了网络的抑制作用。后三组细胞也各自通过独特型又与另三组细胞形成各自的上述网络,如此发展下去就形成一个较大的网络反应系统,通过连续不断的识别过程,使正和负作用相互制约,最终使免疫应答保持在正常生理状态。

二、独特型-抗独特型网络学说

1975年,Richter 在 Jerne 上述学说的基础上提出独特型-抗独特型网络学说(idiotype-anti-idiotypic network theory),认为 B 细胞在抗原刺激下产生特异性 Ab1,Ab1 的 Id 被另一 B 细胞克隆识别产生抗 Id 的 Ab2,继而 Ab2 的 Id 又可活化另一 B 细胞克隆产生具有抗-抗 Id 作用的 Ab3,Ab3 的 Id 又可激发 Ab4 的产生,以此类推将发生一系列连锁反应,从而构成了 Id-抗 Id 的网络系统。Ab2 可抑制 Ab1 的产生,免疫反应被抑制;Ab3 可抑制 Ab2 有利于 Ab1 的产生,Ab4 可抑制 Ab3,于是 Ab2 产生从而抑制 Ab1 的产生。由此看出,该网络系统有二个作用:一是针对抗原产生相应抗体,如 Ab1、Ab3...;二是抑制抗体产生,如 Ab2、Ab4...。这两种不同的作用,通过相互平衡,使免疫应答倾向于抑制性平衡状态,以恢复正常的免疫稳定。

三、免疫网络理论的应用意义

免疫网络理论不仅对于免疫应答调节的理论研究具有重要意义,而且在传染性疾病的预

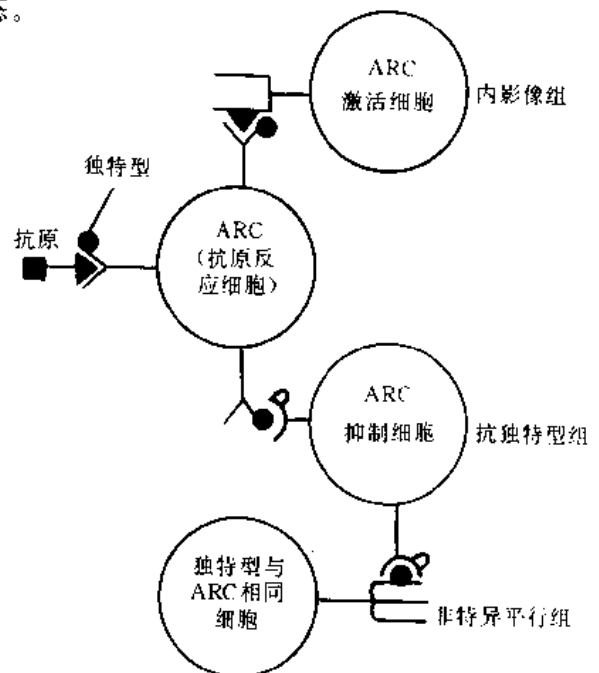


图 10.4 独特型免疫网络学说示意图

防、自身免疫性疾病发病机理研究和恶性肿瘤的治疗等应用研究中也具有重要的价值。如应用抗原内影像,即 AId 可模拟抗原构象的性质代替抗原刺激产生抗体,开发出新型的人工疫苗-抗独特型疫苗(anti-idiotypic vaccine),具有安全性好、易于大量制备等优点。

第五节 神经内分泌系统与免疫调节

正常机体的免疫系统并非孤立存在,在表达免疫功能的过程中也受到神经、内分泌系统的调节,三者间相互作用、相互影响,构成复杂的**神经-内分泌-免疫调节网络**,共同维持机体内环境的平衡。

一、神经内分泌系统对免疫的调节

早已证明,胸腺、骨髓、脾、淋巴结等免疫组织和器官有交感神经、副交感神经和肽能神经纤维的分布并受其支配,从形态上体现出神经系统对免疫系统的直接影响。一般认为交感神经兴奋可减弱免疫机能,而副交感神经兴奋则作用相反。膜受体研究发现,免疫细胞膜上或胞内有众多激素、神经肽和神经递质的特异性受体,如 ACTH 受体, β -内啡肽受体、脑啡肽受体、血管活性肠肽受体、促生长激素受体、P 物质受体、糖皮质激素受体、 β -肾上腺素能和胆碱能受体、胰岛素受体等。不同免疫细胞的受体表达水平及对相应激素、神经递质和神经肽的应答在不同场合有所不同,表明神经内分泌系统通过这些神经内分泌信息分子与免疫细胞膜表面受体结合介导免疫系统的调节。体外实验证明,糖皮质激素、性激素、PGE 等可抑制免疫应答,生长激素、甲状腺激素和胰岛素等能促进免疫应答,乙酰胆碱、肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、内啡肽以及 5-羟色胺等神经递质对免疫应答的影响因免疫细胞的种类不同而作用各异。

近年来,对 ACTH 和内啡肽(End)研究较多,认为它们是神经内分泌系统与免疫系统相联系的信使和渠道。ACTH 和 End 既由垂体产生,又可由淋巴细胞产生。ACTH 既可刺激肾上腺皮质产生和释放糖皮质类固醇激素,又可作用于免疫系统,抑制免疫功能;End 既可与神经细胞的相应受体结合发挥镇痛作用,又可与淋巴细胞的相应受体结合,增强淋巴细胞的有丝分裂和 NK 细胞活性,促进单核细胞和中性粒细胞的趋化性,抑制抗体的产生。研究证实,下丘脑肽类激素促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)不仅作用于脑垂体细胞,调节 ACTH 及 End 的分泌,也作用于免疫细胞,调节免疫活性 ACTH(irACTH)及免疫活性内啡肽(irEnd)的分泌,进而影响肾上腺皮质功能和免疫功能。

此外,神经细胞尚能产生许多细胞因子,如 IL-1、3、6、TNF、IFN、GM-CSF 等,作用于免疫系统和神经内分泌系统;某些神经细胞如星形细胞、小胶质细胞等还能通过递呈抗原参与免疫应答。

二、免疫系统对神经内分泌系统的影响

免疫系统在接受神经内分泌系统调节的同时,亦有反向调节作用,两者互相影响。个体发生学研究证实,无菌动物因未接受抗原刺激而免疫系统发育较差,其内分泌腺体(如甲状腺、肾上腺等)及神经组织的发育也明显延缓;先天性无胸腺小鼠在表现严重细胞免疫功能低下时,亦有严重的内分泌功能紊乱。受病毒感染的淋巴细胞在产生干扰素时,可同时产生 irACTH 和 irEnd,淋巴细胞产生的这两种递质在结构和功能上都与垂体产生的相似。由此可见,免疫系统与神经内分泌系统之间在系统发育、功能表达上具有协调一致性。

近来发现,神经内分泌细胞膜上有免疫反应产物如白细胞介素(IL-1、IL-2、IL-3、IL-6

等)、IFN- γ 、胸腺肽等细胞因子的受体。免疫系统可通过细胞因子对神经内分泌系统的功能产生影响。例如,在下丘脑神经元上有 IL-1 特异的结合受体,IL-1 通过受体作用于下丘脑的 CRF 合成神经元,促进 CRF 的分泌,同时,IL-1 具有与 41 肽 CRF 同样的生物学效应,可以直接

或协同 CRF 作用于垂体前叶腺细胞,促进 ACTH 分泌与合成;IL-1 还可诱导下丘脑前部 PGE₂ 的合成而介导发热反应,将 IL-1 注入大脑侧室可增强动物慢波睡眠,抑制动物摄食活动。因此,有人认为 IL-1 可能作为神经递质而介导神经元之间、神经元与胶质细胞之间、胶质细胞与胶质细胞之间或免疫细胞间的信息传递过程。随着大剂量 IL-2 的临床应用,对 IL-2 的副作用有了更多了解,如厌食、消瘦及钠水潴留,这些与其对神经、内分泌系统的影响有关。

总之,免疫系统与神经内分泌系统之间通过共同的多肽因子如 ACTH、End、IL-1 等相互联系、相互作用,形成复杂的调节网络(如图 10.5)。免疫系统中的淋巴细胞犹如巡逻的“神经细胞”,可接受不被神经系统识别的抗原性异物的刺激,产生免疫应答,并释放多肽因子,使神经内分泌系统出现生理或病理反应,同时,神经内分泌系统则通过多肽因子反馈调节免疫应答的进行;同样,神经内分泌系统接受可识别的刺激

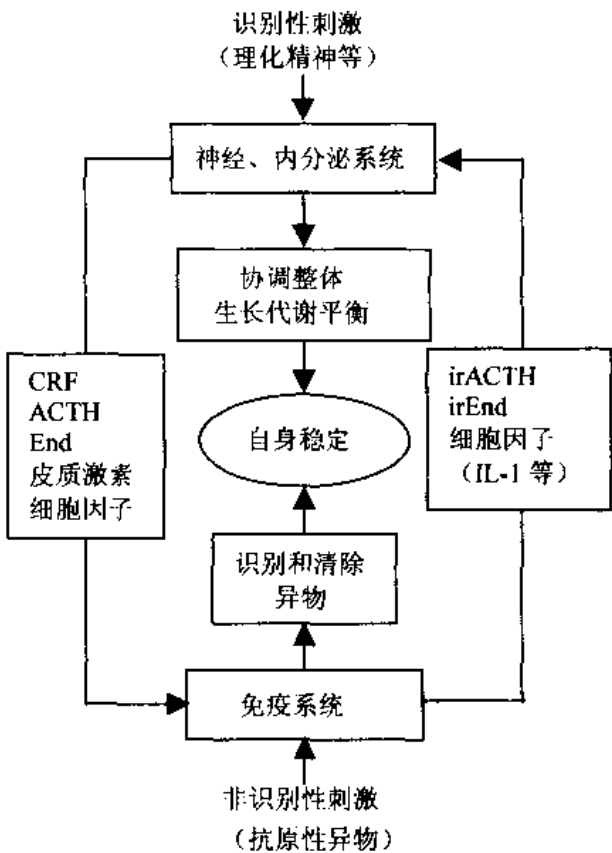


图 10.5 神经-内分泌-免疫调节网络示意图

激(如应激反应)后,通过多肽因子引起免疫系统的功能改变,免疫系统随之产生多肽因子对神经内分泌系统反应产生影响。

(徐新曲迅)

第十一章 超 敏 反 应

超敏反应(hypersensitivity)又称**变态反应**(allergy),指已致敏机体接触相同抗原时,所引起的组织损伤和/或生理功能紊乱。超敏反应也是机体对抗原物质的特异性免疫应答,只是表现为异常的或病理性的免疫应答。

超敏反应的分类,最早曾按变应原引起组织损伤发生的快和慢分为速发型和迟发型。以后 Gell 和 Coombs(1963 年)按变态反应的发生机制及临床特点,将其分为 I、II、III 和 IV 四型。I 型称**过敏反应型**,II 型称**细胞毒型**,III 型称**免疫复合物型**,I、II、III 型为抗体介导,可经血清被动转移。IV 型称**迟发型**,由 T 细胞介导,可经细胞被动转移。1974 年 Roitt 在此基础上提出了第 V 型(刺激型),同年 Irvine 提出第 VI 型(ADCC 型),但这两型的发生机制基本类似于 II 型,故将其归入第 II 型的特殊方式。本章仍按 Gell-Coombs 分类法论述。

表 11.1 超敏反应的分型

型 别	参加成分	发病机理	临床举例
I 型 (过敏反应)	IgE (IgG4)	IgE 粘附于肥大细胞或嗜碱粒细胞表面的 FcεR 上,变应原与细胞表面的 IgE 结合,细胞脱颗粒,释放生物活性介质,作用于效应器官。	药物过敏性休克、支气管哮喘、变应性鼻炎、荨麻疹、食物过敏症等
II 型 (细胞毒型)	IgG、IgM、IgA、补体、巨噬细胞、NK 细胞	抗体作用于细胞表面的抗原或吸附的半抗原,在补体、巨噬细胞、NK 细胞等协同作用下溶解靶细胞。	ABO 血型不合的输血反应、新生儿溶血症、免疫性血细胞减少症、移植
例外:细胞刺激型	IgG	抗体使细胞功能活化,表现为分泌增加或细胞增殖等	物超急排斥反应、抗膜性肾小球肾炎等
III 型 (免疫复合物型)	IgG、IgM 补体、中性粒细胞	中等大小的免疫复合物沉积于血管壁基底膜或其他细胞间隙、激活补体,吸引中性粒细胞、释放溶酶体酶,引起炎症反应	甲状腺功能亢进(Grave 病)
IV 型 (迟发型)	T 细胞	抗原使 T 细胞致敏,致敏 T 细胞再次与抗原相遇,直接杀伤靶细胞或产生各种淋巴因子,引起炎症	血清病、免疫复合物型肾小球肾炎、系统性红斑狼疮等
			传染性变态反应、接触性皮炎等

第一节 I 型超敏反应

I 型超敏反应(type I hypersensitivity)亦称**过敏反应**(anaphylaxis),是由致敏机体再次

接触相同抗原(变应原)时所引起的反应。该型变态反应主要由血清中 IgE 介导,可以是局部性的,也可以是全身性的。按照发生的迅速程度而分为“即刻相”反应和“延缓相”反应。前者在再次接触变应原后几秒钟、几分钟或十几分钟后发作,能迅速消退;后者的发生需要 2~4 小时,并持续 24 小时后逐渐消退。有明显的个体差异和遗传倾向。

一、发生机制

I 型超敏反应的发生机制见图 11.1。

变应原通过各种途径进入机体,刺激抗原特异性 B 细胞分化成熟为浆细胞,产生 IgE 抗体。IgE 抗体可通过其 Fc 段与肥大细胞或嗜碱性粒细胞表面的 Fc_εR 结合,使机体处于致敏状态(致敏阶段)。当相同的变应原再次进入致敏机体时,即可与吸附在上述细胞表面的 IgE 结合,引起一系列反应,使细胞膜的稳定性下降,通透性增强,细胞内颗粒脱出,许多生物活性介质释放,引起过敏反应的发作(发敏阶段)。

(一)变应原

引起 I 型超敏反应的变应原种类很多,大致可分为以下二类。

1. 接触或吸入性变应原 广泛存在于大自然中,防止接触或吸入此类变应原很不容易。①植物花粉 法国梧桐、杨树、枫树是春季花粉病的主要原因,也是我国长江流域引起过敏性哮喘病的常见变应原。在我国东北秋季花粉病则以蒿属为主。杂草花粉也是过敏的常见原因。②室尘是引起吸入型哮喘、变应性鼻炎的变应原。包括某些霉菌孢子、蟑螂及动物气味、螨类、家庭起居中的生活垃圾等。③异种动物蛋白质成分如猫、狗的唾液、皮屑等可溶性成分内所含有的某些蛋白成分;由动物血清制备的抗毒素等均可诱发过敏反应。

2. 食物变应原 常见的过敏性食物有蛋白质含量较高的牛奶和鸡蛋;海产类食物,如无鳞鱼、海蟹、虾、海贝等;蛋白质含量高且不易消化的食物如蛤蜊类、鱿鱼;含有真菌的食物如蘑菇等。目前由于保鲜食品,冷藏食品及人工合成饮料的日益增高,其中所含的食物添加剂,防腐剂,保鲜剂和调味剂就成了一类新的变应原。

药物可经口服、注射或吸入等途径引起过敏症。常见的药物有青霉素、链霉素、普鲁卡因和有机碘等。

(二)IgE 抗体

1. IgE 的产生 是由鼻咽、扁桃体、气管及胃肠道粘膜等处固有层淋巴组织中的浆细胞合成。这些部位是变应原入侵的部位也是 I 型变态反应的好发部位。正常人血清中 IgE 含量极微,0.1~9mg/L(0.01~0.9mg/dl),而某些过敏性体质的人,血清 IgE 可高于正常人 1000~10000 倍。目前已知 MHC II 类基因复合体中的某些特殊位点与 I 型超敏反应的发生相关,如具有 HLA B8 分子的人群体内具有高滴度的 IgE。因此过敏反应常有遗传倾向,易发生在特应症(过敏性体质)的个体或家族中。

已知鼠和人的 T_H 细胞可根据分泌细胞因子种类的不同而分为 T_H1 和 T_H2 两个亚群,

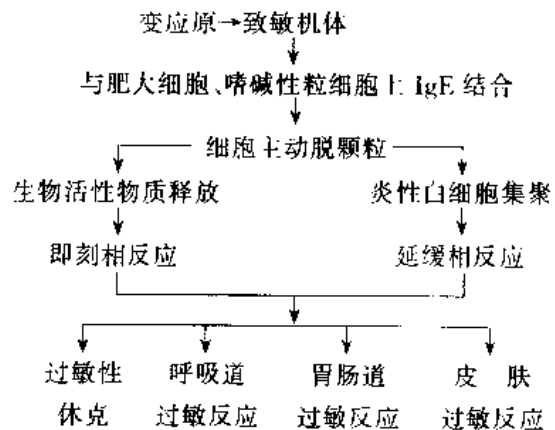


图 11.1 I 型超敏反应的发生机制

T_H1 细胞分泌 IL-2、IFN- γ 和淋巴毒素(LT),但不分泌 IL-4、IL-5 和 IL-6;相反, T_H2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10,但不分泌 IFN- γ 和 LT。 T_H1 和 T_H2 之间通过细胞因子而互相调节。体外研究表明, T_H2 细胞接受抗原刺激后活化、释放 IL-4 促进相应的 B 细胞转换合成 IgE。 T_H1 细胞同时产生 IFN- γ 拮抗 IL-4、抑制 IL-4 所诱导的 IgE 合成。说明二类 T_H 细胞亚群均可调节 IgE 的合成。特应症患者可能有较多的抗原特异性 T_H2 细胞与分泌较多的 IL-4 相关。此外,IL-12 是 IgE 抗体生成的强烈抑制剂,小剂量即能发挥强效应。可能在过敏反应的防治中有潜在的应用前景。

2. IgE 生物学特性 IgE 具有牢固的亲细胞性。与细胞接合后可停留数月或数年后逐渐消失,此时过敏性也随之消失。IgE 的亲细胞性具有明显的种族特异性,只能在同种或亲缘关系很近的异种间转移。

(三)肥大细胞及相关细胞

1. IgE 的 Fc 受体(Fc ϵ R) Fc ϵ R 有两类,即 Fc ϵ R I 和 Fc ϵ R II。①Fc ϵ R I 是存在于肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的高亲和力受体,可与 IgE 的 ϵ 链结合。每个肥大细胞表面约有 4 万~10 万个 Fc ϵ R I。尽管正常人血清中 IgE 浓度很低,但对结合 Fc ϵ R I 也足够高了。Fc ϵ R I 由 α 、 β 、 γ 、 γ' 4 条多肽链组成。 α 链介导结合 IgE, β 链可能起连接 α 链和 γ 链的作用, γ 链将 Fc ϵ R I 的信号传递至细胞内。②Fc ϵ R II (CD23)存在于 B 细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、NK 细胞、树突状细胞、郎格罕细胞和血小板表面,是一种低亲和力的受体。活化 T 细胞上也有 Fc ϵ R II。1987 年有两个研究组均证实,Fc ϵ R II 就是人 B 细胞表面分化抗原 CD23,是 B 细胞早期表达的 surface 标志,能促进 B 细胞分化和合成 IgE。Fc ϵ R II 的 C 端暴露于细胞外,可被裂解形成可溶性 CD23 (sCD23)即 IgE 结合因子(IgE binding factor, IgE-F)。当 IgE 与 Fc ϵ R II 结合后能防止 Fc ϵ R II 降解成 sCD23,而 IL-4 能增加 B 细胞的 Fc ϵ R II 表达并促使其降解成 sCD23。IFN- α 、IFN- γ 和前列腺素 E2 能抑制 IL-4 所诱导的 CD23 表达和 sCD23 的释放。Fc ϵ R I 和 IgE-BF(sCD23)对 IgE 合成具有正调节作用。也能诱导正常人外周血单个核细胞合成 IgE。还能诱导肥大细胞释放组胺而加重临床症状。

2. 肥大细胞及相关细胞的生物学活性 肥大细胞主要存在于血管、神经的周围及皮下。胞浆中含多量膜结合颗粒及脂质小体。活化的肥大细胞能产生细胞因子,如 IL-5、TNF 等能引起内皮细胞表达内皮细胞粘附分子-1(ELAM-1),吸引嗜酸性粒细胞参与延缓相反应。活化肥大细胞合成的 IL-5 是嗜酸性粒细胞活化因子,能使嗜酸性粒细胞增殖、活化、发挥更大的 AD-CC 效应。嗜碱性粒细胞与肥大细胞一样,能合成许多介质,表达高亲和力的 Fc ϵ R I,可与 IgE 结合,引起即刻相反应。能合成 IL-5 的 T_H2 细胞也产生 IL-4 和 IgE 转换因子等,提示 T_H2 细胞也参与过敏反应的调节。

3. 肥大细胞的活化过程 当多价抗原与吸附在肥大细胞上的 IgE 交叉结合后,激活 G 蛋白并活化膜磷脂酶 C,催化二磷酸磷脂酰肌醇(PIP $_2$)分解成三磷酸肌醇(IP $_3$)和甘油二酯(DAG)。DAG 可使蛋白激酶 C 活化,使肌球蛋白与肌动蛋白复合体于胞浆膜下分离,再加上细胞活化过程中产生的溶血磷脂酸等物质的共同作用,促进颗粒与胞浆膜融合,使颗粒内容物(生物活性介质)排出。IP $_3$ 可引起胞浆中 Ca $^{2+}$ 通道开放,大量 Ca $^{2+}$ 进入细胞内,与钙调蛋白结合,作用于微管,促进脱颗粒。Fc ϵ R I 还可使膜甲基转移酶和磷脂酶 A $_2$ 活化。甲基转移酶能将磷脂酰乙醇胺转变成磷脂酰胆碱,而促进 Ca $^{2+}$ 的细胞内流入及其相应代谢过程的增强。磷脂酶 A $_2$ 活化,则可促进胞内新的生物活性介质的合成。

(四)生物活性介质

活化的肥大细胞和嗜碱性粒细胞可释放多种生物活性介质。大致可分为两类：一是预先存在于颗粒内的介质，如生物活性胺类和嗜酸性粒细胞趋化因子等；二是新合成的介质，如前列腺素、白三烯和血小板活化因子等。

1. 预先存在的介质 ①**组胺**(histamin)是肥大细胞和嗜碱性粒细胞颗粒中的小分子胺类(分子量为 0.111kD)，具有多种生物学活性：一是扩张小血管和增加毛细血管通透性；二是刺激平滑肌收缩；三是促进粘膜腺体分泌增加。当摄入食物变应原时，可促进肠蠕动加速，哮喘时，刺激支气管痉挛，当上述症状出现时，尤其是哮喘时，仅用抗组胺药并不能消除症状，说明其他源于肥大细胞的介质在过敏反应中也起着重要的作用。②**激肽原酶**(kinnogenase)从颗粒中释出的激肽原酶可将血浆中的激肽原转变成缓激肽和其他激肽类物质。缓激肽仅有 9 个氨基酸组成，致平滑肌特别是支气管平滑肌的缓慢收缩作用和较强的血管扩张作用，还可增加局部毛细血管的通透性，引起疼痛等。③**类胰蛋白酶**(tryptase)分子量 130kD，是蛋白水解酶，具有 C3a 转化酶的活性，可分解 C3 产生过敏毒素。可能主要参与 I 型超敏反应的延缓相反应。④**嗜酸性粒细胞趋化因子**(eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis, ECF-A)是低分子量多肽，有吸引嗜酸性粒细胞向局部聚集的趋化作用。嗜酸性粒细胞能吞噬肥大细胞释出的颗粒，还可释放多种酶类，如组胺酶、芳基硫酸酯酶、磷脂酶-D 等，破坏相应的生物活性介质，起重要的调节作用。

2. 新合成的介质 ①**白三烯**(leucotrienes, LTs)分子量 0.3~0.4kD，曾称为慢反应物质(SRS-A)，是在细胞活化过程中由细胞膜磷脂代谢产生的花生四烯酸衍化而来的三种白三烯(LTC₄、LTD₄和LTE₄)的混合物(图 11.2)。LTs 引起支气管平滑肌收缩的能力要比组胺强 100~1000 倍，效应持续时间长，是哮喘时支气管持续性痉挛的主要原因。②**前列腺素 D₂**(PGD₂)也是细胞活化过程中来自花生四烯酸的代谢产物(图 11.2)。PGD₂与平滑肌细胞上

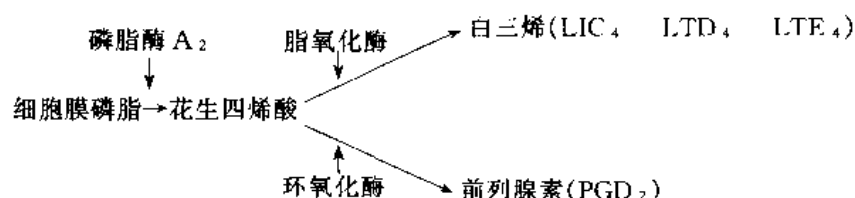


图 11.2 花生四烯酸代谢的主要产物

的受体结合使血管扩张、支气管收缩。③**血小板活化因子**(platelet activating factor, PAF)分子量 0.7kD，也是细胞膜磷脂降解而产生的。PAF 能聚集和活化血小板，使其释放活性胺类，引起毛细血管扩张和通透性增加。PAF 还可以活化炎症性白细胞，在延缓相反应中起重要作用。④**细胞因子**。近年证明，肥大细胞经 IgE 抗体桥联激活后还可释放多种细胞因子，浸润的淋巴细胞、单核巨噬细胞及多核细胞也能释放多种细胞因子，如 TNF、IL-1、IL-6 等可参与 I 型超敏反应的延缓相反应。

二、临床常见疾病

(一)过敏性休克

临床上较多发生在再次注射抗毒素血清或青霉素后数秒至数分钟内发生胸闷、气急及呼吸困难，甚至由于喉头水肿、支气管平滑肌痉挛，而导致呼吸道阻塞、脉细、血压下降等一系列

严重症状。常见的有两类:

1. 药物过敏性休克 以青霉素引起的过敏性休克为最常见。此外,普鲁卡因、头孢菌素等也可引起。青霉素分子量低,本身无抗原性,但其降解产物青霉噻唑醛酸、青霉烯酸、青霉酮酸盐等与体内组蛋白结合后,可构成完全抗原、青霉素制剂中的大分子杂质也可能成为抗原。刺激体内产生 IgE,再次接触时可发生过敏性休克。有时初次注射青霉素也会发病,可能该个体曾以其他方式接触过此类物质,如使用被青霉素污染的医疗器械或吸入空气中的青霉素孢子等所致。

2. 血清过敏性休克 临床上应用动物免疫血清如破伤风抗毒素、白喉抗毒素治疗或紧急预防时可能发生过敏性休克。因为这些个体曾注射过相同的制剂而被致敏。近年来由于异种免疫血清的纯化,临床上此类过敏反应已较少见。

(二)呼吸道过敏反应

1. 支气管哮喘 好发于儿童和青壮年,有明显的家族史。多为吸入或食入变应原后发生的支气管平滑肌痉挛、气道变应性炎症,出现胸闷、哮喘、呼吸困难等症状。过去认为其发病机理是 IgE 介导的 I 型变态反应性疾病,近年来已相继证明哮喘急性发作 48 小时后进入延缓相反应阶段才有典型的气道炎症特征。该阶段中嗜酸性粒细胞释放的碱性蛋白、神经毒素和过氧化酶等,以及由其他炎症细胞在白介素等细胞因子,如 IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、MCP-1、MCP-3 和粘附分子(AMS)的调控下,释放的炎症介质对呼吸道上皮有很强的损伤作用,引起相应的临床症状。

2. 变应性鼻炎 主要因吸入植物花粉致敏引起,具有明显的季节性和地区性特点。患者表现为分泌物增加,流涕、喷嚏等。检查可见鼻粘膜苍白水肿、眼结膜充血等。

(三)胃肠道过敏反应

主要表现为过敏性胃肠炎。少数人吃鱼、虾、蛋等食物及某些药物后,可出现荨麻疹、肠蠕动加速致腹痛、腹泻等症状。此类患者胃肠道 SIgA 明显低下和蛋白水解酶缺乏,局部粘膜防御功能下降,不能将食物中的异种蛋白完全分解而通过粘膜吸收诱发过敏症。

(四)皮肤过敏反应

摄入或接触某些变应原或肠道内有寄生虫感染等引起皮肤出现风团、红斑或全身性荨麻疹等,可在 15~20 分钟或数小时后消退。

三、防治原则

防治原则应从变应原和机体的免疫状态两个方面考虑。一方面要尽可能找出变应原,避免再接触;另一方面应针对发生发展的过程,切断或干扰某个环节,中止其发病。

(一)找出变应原,避免接触

应详细询问过敏史及家族中有无过敏史者,避免接触变应原。

(二)皮肤试验

使用青霉素或免疫血清前,必须进行皮肤试验。对皮肤试验阳性者,切忌再用该变应原。若必须使用,要人工脱敏。

(三)特异性脱敏疗法

1. 异种免疫血清脱敏疗法 对异种免疫血清可采用短期内小剂量多次注射方法脱敏。这种脱敏是暂时的,很快会重建致敏状态,以后再用异种免疫血清时,仍需做皮肤试验。

2. 特异性变应原脱敏疗法 已通过测试而确定的变应原可多次小量给患者皮下注射,以

达到脱敏的目的。机理可能是：①引起 IgG 类循环抗体的产生，从而阻断 IgE 与变应原在肥大细胞表面结合，阻止脱颗粒。这种 IgG 称为封闭抗体或阻断抗体。②诱发特异性 Ts 细胞。如注射经尿素轻度变性的变应原，能引起特异性 Ts 细胞的增多，抑制 IgE 的合成。

(四) 药物防治

1. 抑制生物活性介质的释放 色苷酸二钠可稳定肥大细胞膜，抑制活性介质释放；肾上腺素、异丙肾上腺素等儿茶酚类、前列腺素类药物可通过激活腺苷酸环化酶，以增加 cAMP 的含量；甲基黄嘌呤和氨茶碱等则是抑制磷酸二酯酶，阻止 cAMP 分解，而提高 cAMP 的浓度，以稳定肥大细胞膜。

2. 竞争靶细胞受体的药物及生物活性物质拮抗药 苯海拉明、扑尔敏、异丙嗪等通过与组胺竞争效应器官细胞上的组胺受体，从而影响组胺的作用。多根皮苷町磷酸盐有拮抗白三烯的作用。

3. 改善靶器官的反应性 常用的肾上腺素、麻黄素不仅可解除支气管痉挛，而且可减少腺体分泌，葡萄糖酸钙、维生素 C 等除可解痉外，尚能降低毛细血管通透性与减少渗出。

第二节 II 型超敏反应

一、概念

血清中的抗体(IgG、IgM)与组织细胞上的相应抗原或半抗原结合，活化补体、激活吞噬细胞和 NK 细胞等，引起靶细胞损伤。故又称为**细胞溶解型**(cytolytic type)或**细胞毒型**(cytotoxic type)超敏反应。

二、发生机制

II 型超敏反应的发生是由于患者血清中产生了针对细胞或组织抗原的 IgG 和 IgM 抗体，并能结合补体溶解靶细胞或激活吞噬细胞对靶细胞的破坏，也可通过 ADCC 使 MΦ、NK 等细胞发挥非吞噬性杀伤作用而导致靶细胞的溶解(图 11.3)。

(一) 抗原根据来源不同，可以分为两类

1. 细胞固有的抗原 如红细胞的血型抗原、白细胞的 HLA 抗原、血小板、肺基底膜及肾小球基底膜的抗原。

2. 外来抗原或半抗原吸附在细胞上 如某些化学制剂、药物及病原微生物的抗原或半抗原成分与体内的细胞或蛋白质成分结合成完全抗原。

(二) 抗体及所致的溶细胞作用

1. 抗体 介导 II 型超敏反应的抗体主要是 IgG、IgM 类。

2. 溶细胞作用 ①固定并激活补体裂解靶细胞。血清中的抗体与细胞抗原结合，激活补体的经典途径，形成溶细胞的攻膜复合物，使细胞渗透性溶解；另外在补体活化过程中的裂解产

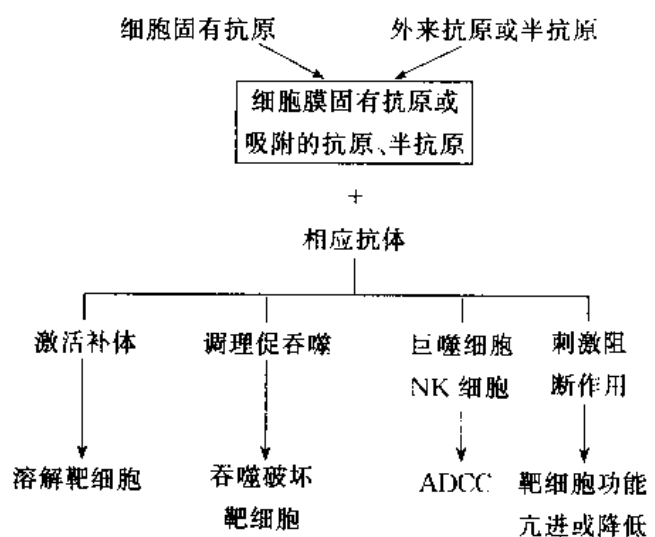


图 11.3 II 型超敏反应的发生机制

物如 C3a、C5a,可吸引白细胞集聚到反应部位来,释放溶酶体酶等,而使靶细胞溶解。②促进吞噬细胞的吞噬作用。当抗体与细胞上的抗原结合后,可降低靶细胞表面电荷的排斥力,使抗体 Fc 段易与吞噬细胞表面的 Fc 受体结合,发挥调理吞噬作用,也可通过吞噬细胞膜上 C3b 受体发挥免疫粘附作用杀伤靶细胞。③ADCC 作用。抗体 IgG 的 Fab 段与靶细胞抗原结合后,其 Fc 段与 NK 细胞上的 FcR 结合,发挥非吞噬性杀伤作用。

三、临床常见疾病

(一)输血反应

输血反应是指血型不合的输血所引起的血细胞破坏,有溶血性和非溶血性两类。如 ABO 血型不合的输血,可导致红细胞大量破坏,即溶血性输血反应。非溶血性输血反应是由于反复输入异型 HLA 的血液,在受者体内诱发抗白细胞、抗血小板抗体或抗血浆蛋白抗体,导致白细胞和血小板破坏(表 11.2)。

表 11.2 输血反应类型及出现情况

输血反应类型	供者抗原	受者抗体	出现情况
红细胞	A,B,AB,Rh ⁺	抗 A,抗 B,抗 Rh	初次、再次输血
白细胞	某型 HLA	无该型者产生抗体	多次、经产妇输血
血小板	某型血小板	无该型者产生抗体	多次、经产妇输血
血 浆	某型血浆蛋白	无该型者产生抗体	多次输血、血浆

(二)新生儿溶血症

多发生于孕妇为 Rh⁻,胎儿 Rh⁺,尤其是再次妊娠的胎儿。当第一胎分娩时,胎盘剥离出血,极少量胎儿 Rh⁺的红细胞进入母体,刺激母体产生后天获得性抗 Rh 抗体(IgG)。若该母亲怀第二胎,胎儿仍为 Rh⁺时,母体的 Rh 抗体可通过胎盘进入胎儿体内,并与 Rh⁺红细胞结合,激活补体及相关细胞,导致红细胞破坏,引起新生儿溶血症。预防的方法可在初产妇分娩后 72h 内给予注射抗 Rh 抗体,以阻断 Rh⁺红细胞对母体的致敏。新生儿溶血症也可由母胎 ABO 血型不符合引起。多发生于母亲是 O 型、胎儿是 A 型、B 型或 AB 型。因为天然血型抗体属 IgM 类,不能通过胎盘,而少量进入母体的胎儿红细胞能诱发后天获得性 IgG 类抗体,虽可通过胎盘进入血流,但胎儿血清及其他组织中也存在有 A、B 型抗原物质,有吸附抗体的作用,所以抗体并不全部集中于胎儿红细胞。故其发病率虽高,症状却较轻。

(三)免疫性血细胞减少症

某些具有半抗原性质的药物与体内血细胞膜结合或因病原微生物感染,均可改变血细胞膜的抗原性质并诱生相应的抗体而致病。其发病机理主要有:①半抗原型。常见于药物过敏性血细胞减少症。是药物半抗原先与体内蛋白质或血细胞结合,刺激产生相应的抗体。当再次使用同样药物时,血细胞上的药物与相应抗体结合,激活补体、调理吞噬细胞,导致靶细胞溶解。至于何种靶细胞受损,取决于药物吸附在何种血细胞上。如青霉素易吸附于红细胞上,导致溶血性贫血;匹拉米洞易吸附于粒细胞上,导致粒细胞减少症;奎宁等药物易吸附于血小板上,导致血小板减少性紫癜。②膜抗原改变型。用甲基多巴治疗高血压等病时可导致血细胞膜上的抗原性发生改变,诱发自身抗体而导致自身免疫性溶血反应。此类症状在停药后,症状多数能自行消失。

(四) 抗体针对交叉反应性抗原所致的疾病

已发现 A 群 12 型乙型溶血性链球菌与人类肾小球基底膜具有共同抗原,故链球菌感染后产生的抗体可结合于肾小球基底膜,激活补体而导致肾小球病变。此类肾炎又称为肾毒性肾炎或抗膜性肾小球肾炎。还发现 A 族链球菌蛋白质抗原与心肌细胞有共同抗原,因而链球菌感染机体后产生的抗体可结合于心肌细胞上,引起风湿病。

(五) 甲状腺功能亢进症(Grave 病)

是刺激型的一个例子。发现甲亢症病人血清中**长效甲状腺刺激素**(long thyroid-stimulator, LATS)属 IgG 类自身抗体,半衰期比 TSH 长,刺激作用更强,能与甲状腺细胞上的 TSH 受体结合引起胞内 cAMP 增高,促使甲状腺细胞分泌大量甲状腺素,此作用不受甲状腺素的生理性反馈抑制,从而发生甲状腺功能亢进的各种临床症状。

同种器官移植时所发生的超急排斥反应,是受者体内有预存的抗体所致(详见第十六章)。有些疾病如 Good pasture's 综合症,也是由于机体产生了 IgM、IgG 型抗体所致的免疫性疾病。有些抗体是针对自身细胞上的相应受体,导致细胞功能紊乱,如胰岛素抗性糖尿病等可称为自身免疫性受体病。由于这些抗体都是针对自身成分的,应属于自身免疫病(详见第十三章)。

第三节 Ⅲ型超敏反应

一、概念

抗原与血清中的抗体组成**免疫复合物**(immune complex, IC),在一定条件下,可以沉积于全身或局部血管壁基底膜或组织间隙,激活补体和白细胞,引起组织损伤或出现临床疾病。称**免疫复合物病(ICD)**或第Ⅲ型超敏反应。

二、发生机制

在正常情况下,机体受抗原刺激产生免疫应答,其中包括产生特异性抗体,能与抗原形成 IC,这种复合物可迅速被吞噬细胞吞噬、消化和清除,或由肾小球基底膜排出。只有在特定的条件下,IC 才不能被清除,而沉积到特定的部位致病。

(一) 免疫复合物沉积的条件

1. 抗原物质持续存在 抗原成分长期在体内留存,可不断形成大量的 IC。当 IC 超过一定限度时,不易被彻底清除。如类风湿性关节炎病人的变性 IgG、系统性红斑狼疮(SLE)病人的核抗原及肿瘤抗原等内源性抗原;又如由细菌、病毒、寄生虫、药物等外源性抗原成分,长期刺激机体产生抗体所形成的循环 IC 易沉积到特定的组织和器官而致病。

2. 形成 IC 的大小 细菌、细胞等颗粒性大体积抗原与相应抗体结合后,可加强吞噬细胞的吞噬作用,使抗原易于消毁和清除。可溶性小体积抗原如微生物的降解成分或代谢产物、机体组织释放的少量自身抗原等,与相应抗体结合时,形成较小的 IC,易通过肾小球基底膜滤出。但中等大小体积的 IC,其分子量约 1000kD,沉降系数为 19S 者,不易被吞噬细胞吞噬,易于随血流播散到特定部位沉积下来,形成 ICD(表 11.3)。由于沉积部位不同,使 ICD 有多部位发病的特点。

3. 抗原抗体的比例 抗原抗体结合时,由于二者比例不同,所形成的 IC 大小亦不同。当抗原高度过剩时,形成小于 19S 的 IC,不易致病;当抗原略多于抗体时,易形成中等体积的 IC,是

引起 ICD 的重要原因;当抗原抗体比例适合时,形成大体积 IC,也不致病(表 11.3)。

表 11.3 不同大小的 IC 的特性

比较项目	小分子 IC	中等分子 IC	大分子 IC
抗原、抗体比例	比例适合	抗原略多	抗原过多
免疫复合物的大小	<19S	~19S	>19S
固定补体能力	--	+++	++
被清除途径	肾小球滤过排出	沉积局部不易清除	吞噬细胞吞噬、降解
危害性	一般无	易引起 ICD	一般无

4. 抗原抗体的理化特性 抗原抗体的带电性、结合价、相互作用的亲和力、免疫球蛋白的抗原特异性等都可影响 IC 的形成和沉积。如带正电荷抗原所形成的 IC 特别易和带负电荷的肾小球基底膜结合,引起严重和持久的组织损伤。

5. 解剖和血液动力学因素 这对决定 IC 的沉积位置是重要的。肾小球和滑膜中的毛细血管是在高流体静压下通过毛细血管壁而起超过滤作用的,因此这些部位常成为 IC 最易沉积的地方。

另外,已发现肾小球的内皮细胞具有 C3b 受体,易与含有补体的 IC 结合。IC 的沉积还易发生在抗原进入部位,因大体积抗原在输入局部尚未清除,再与略少于抗原量的抗体结合,形成中等体积的 IC,引起局部 ICD。

6. 其他因素 当 IC 结合至炎症细胞上,刺激了细胞因子和血管活性介质的分泌,引起毛细血管通透性增强,内皮细胞间隙加大,以利 IC 的沉积而致病。

(二)IC 引起的组织损伤和致病机制

IC 并非引起组织损伤的直接原因,仅是引起损伤的始动因素,由于 IC 可以活化补体,吸引白细胞集聚、浸润,在血小板参与下引起炎症反应,这才是组织损伤的直接原因。

1. 补体的作用 沉积的 IC 激活补体系统,产生过敏毒素和趋化因子(C3a、C5a、C567等)招引肥大细胞、嗜碱性粒细胞释放生物活性介质如组胺、血小板活化因子等,使局部血管通透性增高,引起渗出反应;并使中性粒细胞在复合物沉积部位聚集。

2. 中性粒细胞的作用 聚集的中性粒细胞在吞噬沉积的 IC 过程中,释放溶酶体酶,使邻近组织损伤。中性粒细胞所含的蛋白水解酶、胶原酶和弹力纤维酶可水解血管基底膜、内弹力膜和结缔组织,增加血管通透性;激肽原酶可水解激肽原产生血管活性肽;前凝固物质可激活血小板促使产生纤维蛋白等。

3. 血小板的作用 在局部凝聚和激活的血小板,可释放血管活性胺类加剧局部渗出反应,并激活凝血过程,形成微血栓,引起局部缺血和出血。

三、临床常见疾病

有局部和全身二类,前者发生在抗原进入部位,后者因 IC 在血流中播散,而产生多部位沉积的全身 ICD。

(一)局部免疫复合物病

1. Arthus 反应 Arthurs 氏曾在家兔皮下多次注射无毒性的马血清,约 4 次后,局部出现细胞浸润;若再次注射,可发生水肿、出血、坏死等剧烈炎症反应。这是抗原在入侵局部与相应抗体结合形成免疫复合物所致。

2. 人类局部免疫复合物病 可见于胰岛素依赖型糖尿病患者。由于反复注射胰岛素后体内产生过多的抗胰岛素抗体,此时再注射胰岛素时,可在注射局部出现类似 Arthus 反应,数日后逐渐恢复。此外,长期大量吸入粉尘中所含的植物性或动物性蛋白质及霉菌孢子所引起的变应性肺泡炎或间质性肺泡炎,也属此类。

(二)全身免疫复合物病

1. 血清病 某些机体在初次注射大剂量异种抗毒素血清 7~14 天后,局部出现红肿、全身皮疹、发热、关节肿痛、淋巴结肿大及一过性蛋白尿等症状。一般病程较短,停止注射后自行康复。其原因可能是一次输入较多量抗原(异种血清),刺激机体产生抗体。抗体与逐渐被吸收而尚未排除的抗原结合,形成中等分子 IC,随血流运行至全身各处,引起一系列临床症状。现在应用精制抗毒素,此病极为罕见。

2. 急性免疫复合物型肾小球肾炎或感染后肾小球肾炎 占急性肾小球肾炎的 80%。常发生于 A 族链球菌感染 2~3 周后。其他如葡萄球菌、肺炎球菌、某些病毒或寄生虫(疟原虫)等的感染也可引起。链球菌抗原与相应抗体结合形成的 IC 沉积在肾小球基底膜,引起急性肾小球肾炎。

(三)结节性多动脉炎

是全身性血管炎。常发生在乙肝病毒感染后。由机体产生的乙肝病毒表面抗体与该抗原结合形成 IC,广泛地沉积在全身动脉血管壁引起病变。

(四)复合物在身体其他部位的沉积

脉络膜丛是一个主要的过滤场所,有利于 IC 的沉积,这是 SLE 病人出现中枢神经系统症状的原因。在亚急性硬化性泛脑炎病人的神经组织中有麻疹抗原和相应抗体的复合物沉积。在血清病和 SLE 的皮疹中,其表皮与真皮连接的基底膜上有 Ig 和 C3 沉积。

第四节 IV 型超敏反应

一、概念

IV 型超敏反应是由致敏 T 细胞再次接触相同抗原 24 小时后产生 T 细胞介导的,以单核细胞、淋巴细胞浸润为主的病理性损伤,48~72 小时达高峰。由于反应发生迟缓,故又称**迟发型超敏反应**(delayed type hypersensitivity, DTH)。可通过致敏的 T 细胞将致敏状态转移给正常机体,与抗体和补体无关。T 细胞免疫功能缺陷的个体,不发生 IV 型超敏反应。

二、发生机制

IV 型超敏反应的发生机制如图 11.4。引起 IV 型超敏反应的抗原包括病毒、胞内寄生菌(如结核杆菌、麻风杆菌)、寄生虫、真菌、细胞抗原(如肿瘤细胞、移植细胞)等,经抗原致敏后,机体产生特异性的致敏 T 细胞。

参与本型超敏反应的 T 细胞包括 CD4⁺ 和 CD8⁺ 的两个亚群,T 细胞在识别由 APC 表面 MHC 分子及其递呈的抗原肽复合物后,被激活并产生一系列反应,可在局部释放促炎症性细胞因子如 IFN- γ 、TNF、LT 及 IL-3、GM-CSF、IL-2 等。能激活 M Φ 产生 IL-12 可加强 T_H1 细胞产生更多的细胞因子,作用于炎症局部的血管内皮细胞促使其表达粘附分子,使各种单个核细胞和白细胞进入局部扩大炎症反应。其中 IFN- γ 可诱导血管内皮细胞活化,粘附分子表达增加和其他细胞(通常不表达 MHC II 类分子)表达 MHC I 类分子,这种 MHC II 类分子的异

常表达,不仅表示周围环境中 T 细胞的活化,也表示可以递呈抗原的细胞增多,而使更多的 T 细胞活化。总之,CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞在局部扩增,直接或通过细胞因子间接损伤带有抗原的靶细胞,导致细胞的变性和破坏。

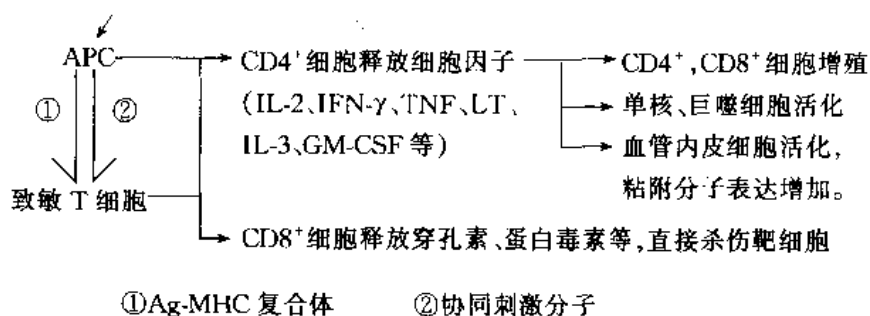


图 11.4 IV 型超敏反应的发生机制

三、临床常见疾病

(一) 传染性变态反应(胞内微生物感染)

胞内寄生菌(如结核杆菌等)和某些病毒、寄生虫、真菌感染机体后,可诱导巨噬细胞活化和 T 细胞产生免疫应答,释放细胞因子等作用于内皮细胞和白细胞,一方面促进白细胞集聚到感染部位发挥作用,另一方面也诱导内皮细胞分泌血小板源性的生长因子,刺激纤维母细胞增生和胶原合成,形成纤维化病变和肉芽肿,导致组织受损和疤痕形成,影响器官的功能。临床上由感染诱发的 IV 型超敏反应性组织损伤,可见于结核病形成的肺空洞、干酪样坏死和全身毒血症,麻风患者的皮肤肉芽肿等均与 T 细胞大量释放淋巴因子导致 M₀ 大量聚集而产生病理变化有关。麻疹的皮疹、单纯疱疹的皮肤损伤也是因广泛的病毒感染引起 T 细胞活化,介导 IV 型超敏反应有关。另外,念珠菌病、皮肤丝状菌病、球孢子病等真菌感染以及血吸虫病等,也已证明有 IV 型超敏反应存在引起的病理变化。

(二) 接触性皮炎

某些个体在皮肤接触某些化学物质如药物、化妆品、染料、油漆、塑料、农药等时,这些小分子半抗原与皮肤角质细胞表面的蛋白结合形成新的完全抗原,刺激 T 细胞分泌细胞因子(如 IFN-γ),发生 DTH 反应。一般在再次接触相同抗原后数小时或数天内,局部皮肤出现红肿、硬结、水泡等病变。重症者可有剥脱性皮炎。

(三) 其他

如移植排斥反应、变态反应性脑脊髓炎、甲状腺炎、多发性神经炎等与自身免疫有关的疾病,也有 DTH 参与作用。

从理论而言,超敏反应可以分为 I、II、III、IV 型,但在临床表现上并非如此界限分明。往往同一抗原在不同机体可引起不同的反应。而某些相似的临床表现也可由不同机制所引起。所以临床实践中,遇到的免疫性疾病往往不是单一型表现,而是以某一型损伤为主的混合形表现。在对这类疾病的防治手段上都应注意避免接触变应原、和/或应用免疫抑制措施。

(董 群 吴敏毓)

第十二章 抗感染免疫

抗感染免疫(anti-infectious immunity)是机体抵抗病原生物及其有害产物,以维持生理稳定的功能。抗感染能力的强弱,除与遗传因素、年龄、机体的营养状态等有关外决定于机体的免疫功能。

抗感染免疫包括先天性和获得性免疫两大类。先天性免疫:是机体在种系发育进化过程中逐渐建立起来的一系列天然防御功能,是经遗传获得,能传给下一代,其作用并非针对某种病原体故称非特异性免疫,由屏障结构,吞噬细胞及正常体液和组织免疫成分构成。获得性免疫:是出生后经主动或被动免疫方式而获得的,是在生活过程中接触某种病原体及其产物而产生的特异性免疫,故称获得性免疫。在抗感染中,非特异性免疫发生在前,当特异性免疫产生后,即可明显增强非特异性免疫的能力。抗感染免疫包括抗细菌免疫、抗病毒免疫、抗真菌免疫、抗寄生虫免疫等。本章着重讨论抗细菌和抗病毒免疫。

第一节 抗细菌免疫

一、非特异性免疫

(一)屏障结构

皮肤粘膜屏障:健康完整的皮肤和粘膜是阻止病原菌侵入的强有力屏障。汗腺分泌的乳酸,皮脂腺分泌的脂肪酸有一定抗菌作用。呼吸道和消化道粘膜有丰富的粘膜相关淋巴样组织和腺体,能分泌溶菌酶以及在胃酸、唾液、泪液等体液内均有 SIgA 等抗菌物质,表明粘膜屏障的重要性,已提出“粘膜免疫系统”的概念。血脑屏障:一般由软脑膜、脉络丛的毛细血管壁及其壁外的星状胶质细胞所构成的胶质膜组成。能阻止病原微生物及其他有害物质从血液进入脑组织或脑脊液,对中枢神经系统有保护作用。胎盘屏障:由母体子宫内膜的基蜕膜和胎儿绒毛膜、部分羊膜组成。正常情况下,母体感染时的病原生物及其有害产物不易通过胎盘屏障进入胎儿。

(二)吞噬细胞

病原微生物穿过体表屏障向机体内部入侵、扩散时,机体的吞噬细胞及体液中的抗微生物因子会发挥抗感染作用。人体内专职吞噬细胞分为两类:一类是小吞噬细胞,主要是中性粒细胞,还有嗜酸性粒细胞;另一类是大吞噬细胞即单核吞噬细胞系统,包括末梢血液中的单核细胞和淋巴结、脾、肝、肺以及浆膜腔内的巨噬细胞、神经系统内的小胶质细胞等。

1. 吞噬过程 当病原体通过皮肤或粘膜侵入组织后,中性粒细胞先从毛细血管游出并集聚到病原菌侵入部位。其杀菌过程的主要步骤:①趋化与粘附。吞噬细胞在发挥其功能时,首先粘附于血管内皮细胞,并穿过细胞间隙到达血管外,由趋化因子的作用使其作定向运动,到达病原体所在部位。趋化因子的种类很多,如补体来源的 C5a;细菌来源的甲硫氨酸-亮氨酸-

苯基丙氨酸 (formylmerthionyl-leucyl-phenylalanine, FMLP); 脂质来源的白三烯 β (leukotriene β); 细胞来源的中性粒细胞活化肽-1 (neutrophil-activating peptide-1, NAP-1), 即 IL-8、血小板活化因子等。吞噬细胞的粘附与细胞膜上的三种粘附分子即 CD11a/CD18、CD11b/CD18 和 CD11c/CD18 有关。CD11a/CD18 存在于所有白细胞膜上, CD11b/CD18 存在于单核细胞、中性粒细胞和 NK 细胞膜上, CD11c/CD18 仅存在于单核细胞和中性粒细胞膜上。若吞噬细胞缺乏此类分子, 会影响其对异物表面及血管内皮细胞的粘附, 从而影响吞噬细胞功能的发挥, 临床上容易发生细菌或真菌的反复感染、牙周炎白细胞增多症等。②调理与吞入。体液中的某些蛋白质覆盖于细菌表面有利于细胞的吞噬, 此称为调理作用。具有调理作用的物质包括抗体 IgG₁、IgG₂ 和补体 C3。经调理的病原菌易被吞噬细胞吞噬进入吞噬体 (phagosome), 随后, 与溶酶体融合形成吞噬溶酶体, 溶酶体内的多种酶类起杀灭和消化细菌作用。③杀菌和消化。吞噬细胞的杀菌因素分氧化性杀菌和非氧化性杀菌两类。前者指有分子氧参与的杀菌过程, 其机制是通过某些氧化酶的作用, 使分子氧活化成为各种活性氧或氯化物, 直接作用于微生物, 或通过髓过氧化物酶 (MPO) 和卤化物的协同而杀灭微生物。后者不需要分子氧参与, 主要由酸性环境和杀菌性蛋白构成。

2. 吞噬作用的后果 病原菌被吞噬后经杀死、消化而排出者为完全吞噬。由于机体的免疫力和病原体种类及毒力不同, 有些细菌如结核杆菌, 麻风杆菌等虽被吞噬却不被杀死, 甚至在细胞内生长繁殖并随吞噬细胞游走, 扩散到全身称为不完全吞噬。

(三) 组织和体液中的抗微生物物质

正常人体的组织和体液中有多种抗菌物质 (表 12.1)。在实验条件下, 这些物质对某种细菌可分别表现出抑菌、杀菌或溶菌等作用。一般在体内这些物质的直接作用不大, 常是配合其他杀菌因素发挥作用。

表 12.1 正常体液和组织中的抗菌物质

名 称	来源或存在部位	化学性质	抗菌范围
补体	血清	球蛋白	革兰氏阴性菌
溶菌酶	吞噬细胞溶酶体、泪液、唾液、乳汁	碱性多肽	革兰氏阳性菌
乙型溶素	中性粒细胞	碱性多肽	革兰氏阳性菌
吞噬细胞杀菌素	中性粒细胞	碱性多肽	革兰氏阴性菌、少数革兰氏阳性菌
白细胞素	中性粒细胞	碱性多肽	革兰氏阳性菌
乳素	乳汁	蛋白质	革兰氏阳性菌 (主要链球菌)

二、特异性免疫

机体经病原微生物抗原作用后, 可产生特异性体液免疫和细胞免疫, 在感染中, 以何者为主, 则因病原菌种类不同而异。抗体主要作用于细胞外生长的细菌, 对胞内菌的感染要靠细胞免疫发挥作用。

(一) 体液免疫

胞外菌感染的致病机制, 主要是引起感染部位的组织破坏 (炎症) 和产生毒素。因此抗胞外菌感染的免疫应答在于排除细菌及中和其毒素。表现在以下几方面:

1. 抑制细菌的吸附 病原菌对粘膜上皮细胞的吸附是感染的先决条件。这种吸附作用可被正常菌群阻挡,也可由某些局部因素如糖蛋白或酸碱度等抑制,尤其是分布在粘膜表面的 SIgA 对阻止病原菌的吸附具有更明显的作用,例如 SIgA 能阻止致病性大肠杆菌、霍乱弧菌、链球菌、淋球菌、百日咳杆菌等对粘膜表面的吸附。SIgA 能阻碍细菌具吸附作用的表面部位与宿主细胞相应受体间的相互作用。缺乏 SIgA 者易反复发生副鼻窦炎、支气管炎、肺炎和胃肠道感染。但淋球菌和脑膜炎双球菌能产生 SIgA 蛋白酶,使 SIgA 分解或失活,所以有些人生殖道分泌物中虽然 SIgA 含量很高,却不能阻止淋球菌感染。

2. 调理吞噬作用 中性粒细胞是杀灭和清除胞外菌的主要力量,抗体和补体具有免疫调理作用,能显著增强吞噬细胞的吞噬效应,对化脓性细菌的清除尤为重要。调理吞噬作用的机制见(图 12.1)。①IgG 的调理作用:人中性粒细胞和单核细胞表面具有 IgG₁ 和 IgG₃ 的 Fc 受体, Ig 以其 Fab 段与细菌表面抗原结合,其 Fc 段可与吞噬细胞 Fc 受体结合,两细胞间形

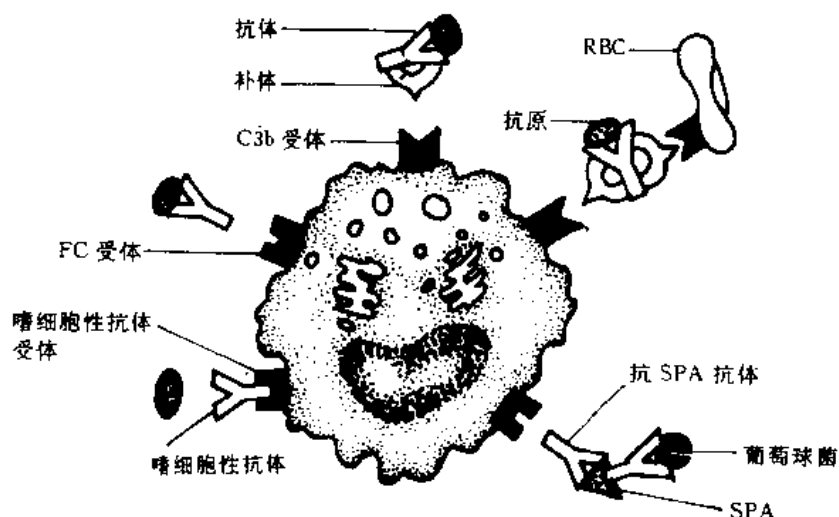


图 12.1 抗体和补体调理作用示意图

成桥梁,促进吞噬细胞对细菌的吞噬。②C3b 的调理作用:中性粒细胞和单核细胞表面还有 C3b 受体,细菌与相应 IgG、IgM 形成复合物,在补体存在下,吞噬细胞表面的 C3b 受体可与 C3b 结合而起调理作用,这在抗细菌感染的早期尤为重要,此时产生的抗体主要是 IgM,其调理作用强于 IgG。此外,细菌细胞壁中的 LPS 及粘肽也可由旁路途径激活补体而起调理作用。③红细胞的免疫粘连作用:红细胞表面也有 C3b 受体,细菌与相应抗体形成复合物后激活补体产生 C3b 附着于细菌表面,可借助免疫粘连作用而吸附到红细胞表面,随后和红细胞一起被吞噬。

3. 溶菌作用 细菌与特异性抗体(IgG 或 IgM)结合后,能激活补体的经典途径,最终导致细菌的裂解死亡。

4. 中和毒素作用 由细菌外毒素或由类毒素刺激机体产生的抗毒素,主要为 IgG 类,可与相应毒素结合,中和其毒性,能阻止外毒素与易感细胞上的特异性受体结合,使外毒素不表现毒性作用。抗毒素与外毒素结合形成的免疫复合物随血循环最终被吞噬细胞吞噬。

(二)细胞免疫

病原菌侵入机体后主要停留在宿主细胞内者,称为胞内菌感染。例如结核杆菌、麻风杆菌、布氏杆菌、沙门氏菌、李斯特菌、军团菌等,这些细菌可抵抗吞噬细胞的杀菌作用,宿主对胞内菌主要靠细胞免疫发挥防御功能。参与细胞免疫的 T 细胞主要是 T_H(CD4⁺)细胞和 T_C(CD8⁺)细胞。T_H 细胞能通过释放多种淋巴因子,加强和扩大非特异性免疫和特异性免疫作用,其中 IFN- γ 、TNF、巨噬细胞趋化因子等可使巨噬细胞趋化、聚集、激活并在炎症区发挥强

大的吞噬杀伤能力。Tc(CTL)细胞能直接杀伤被病原体感染的靶细胞,主要在抗病毒感染中发挥明显作用。此外,分布在粘膜、皮下组织和小肠绒毛上皮间数量众多的淋巴细胞称为上皮细胞间淋巴细胞(intra-epithelial lymphocyte, IEL), IEL 中 95% 为 T 细胞。经计算 IEL 中 T 细胞的数量与脾脏、胸腺和淋巴结等部位存在的 T 细胞总量相近。这意味着机体 T 细胞总库的一半在皮肤粘膜组织内。经研究表明小鼠 IEL 中的 $\alpha\beta$ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞各占 50%, 在人类小肠和大肠 IEL 中 $\gamma\delta$ T 细胞可分别达 10%~18% 和 25%~37%, 现已经证明 $\gamma\delta$ T 细胞的活化早于 $\alpha\beta$ T 细胞, 在抗结核杆菌、李斯特菌、利什曼原虫、疟原虫、血吸虫、流感病毒、HIV 和疱疹病毒等胞内微生物感染中发挥主要的粘膜免疫作用。

在特定条件下感染机体发生的特异性免疫应答亦可造成免疫性病理损伤。如某些细菌抗原引起的过敏性鼻炎、支气管哮喘等, 其机制可能是个别过敏性体质机体中有 IgE 抗体形成, 当再次遇到相应过敏原后, 导致 I 型超敏反应。某些 A 族溶血性链球菌感染后, 少数病人可继发风湿病或急性肾小球肾炎。业已发现葡萄球菌肠毒素和毒性休克综合症毒素-1(TSST-1) 等外毒素具有超抗原特性, 在极低浓度下就可刺激大部分带有相同 TCR-V β (或 TCR-V γ) 序列的 T 细胞增殖, 过量增殖的 T 细胞释放大量细胞因子, 造成类似于内毒素休克的严重后果。若超抗原激活了与宿主组织起反应的 T 细胞亚群, 就可能导致自身免疫病的发生。

第二节 抗病毒免疫

病毒为专性胞内寄生、某些病毒易发生抗原变异, 因此, 抗病毒感染的方式多种多样, 有些病毒感染难以产生满意的免疫效果。

一、非特异性免疫

抗病毒和抗细菌的非特异性免疫有许多相同之处, 现将其特点给予补充。

巨噬细胞对阻止病毒感染和促进感染的恢复具有重要作用。血流中的单核细胞也能吞噬和清除病毒, 中性粒细胞只能吞噬病毒, 不能将其消灭, 如果被吞噬的病毒不能消灭则可将病毒带到全身, 引起播散。正常人血清中含有能抑制病毒感染的物质, 称为病毒抑制物(virus inhibitor)。如补体 C1、C4、C2 和 C3 等具有中和病毒作用。发热是多种病毒感染后普遍存在的症状, 发热是一种非特异性防御机能可抑制病毒增殖, 并能全面增强机体免疫反应, 有利病毒的清除。NK 细胞不需抗体参与, 即可直接破坏病毒感染的靶细胞。NK 细胞缺陷者在疱疹病毒感染的初期病情明显加重, 如不使用抗病毒药物, 可发生致命性感染。提示, NK 细胞在病毒感染早期发挥重要作用, 干扰素的抗病毒作用属于获得性的非特异性免疫。干扰素是由病毒或其他诱生剂刺激网状内皮细胞、巨噬细胞、淋巴细胞及体细胞等多种细胞产生的糖蛋白, 具有广谱抗病毒作用, 在控制病毒感染、阻止病毒在体内扩散以及促进病毒性疾病的痊愈等方面起重要作用。

二、特异性免疫

抗病毒的特异性免疫因有包膜病毒和无包膜病毒而异(表 12.2)。有些病毒能迅速引起细胞破坏, 释放病毒颗粒, 称为细胞破坏型感染, 有些病毒感染不引起细胞破坏称为细胞非破坏型感染, 根据病毒感染类型的不同, 在特异性体液免疫和细胞免疫的侧重性也不相同(表 12.3)。

表 12.2 对两类病毒感染的保护力来源比较

分 类	体液免疫	细胞免疫	干扰素
无包膜病毒	++++	+	+
有包膜病毒	+	++++	+

表 12.3 病毒不同感染类型免疫反应的比较

病毒感染类型	病毒与细胞的相互作用		免疫功能的相对重性	
	细胞破坏	病毒释放	体液免疫	细胞免疫
细胞破坏型	+++	+++	+++	+
细胞非破坏型	-+	-+	+	+++

(一) 体液免疫

1. 中和病毒作用 病毒的表面抗原刺激机体产生特异性抗体(IgG、IgM、IgA),其中有些抗体能与病毒结合而清除其感染者称为中和抗体(neutralizing antibody)。IgG 为主要的中和抗体,能通过胎盘由母体输给胎儿,对新生儿有防御病毒感染的作用。SIgA 产生于受病毒感染的局部粘膜表面,是中和局部病毒的重要抗体。中和抗体与病毒结合,可阻止病毒吸附于易感细胞或穿入细胞内,对于抑制病毒血症、限制病毒扩散及抵抗再感染起重要作用。中和抗体的作用机理可能是阻断病毒表位与宿主细胞受体的结合有关。以前认为抗体只能中和细胞外的病毒,现已有资料证明 IgA 的中和作用可清除胞内病毒。

2. ADCC 作用和补体依赖的细胞毒(CDC)作用 抗体与效应细胞协同所发挥的 ADCC 作用,可破坏病毒感染的靶细胞。抗体与病毒感染的细胞结合后可激活补体,使病毒感染细胞溶解。ADCC 作用所需要的抗体量比 CDC 所需的抗体量少,因而是病毒感染初期的重要防御机制。

(二) 抗病毒的细胞免疫

参与抗病毒细胞免疫的效应细胞主要是 T_c 细胞和 T_b 细胞。病毒特异的 T_c 细胞必须与靶细胞接触才能发生杀伤作用。T_c 细胞分泌两种分子:一为穿孔素,使靶细胞膜形成孔道,导致胶体渗透,杀死感染的靶细胞;另一为蛋白毒素,能降解靶细胞的细胞核。T_c 细胞的杀伤效率高,可连续杀伤多个细胞。病毒特异的 T_c 细胞有 CD4⁺和 CD8⁺两种表型。CD8⁺T_c 细胞受 MHC I 类分子限制,是发挥细胞毒作用的主要细胞。病毒特异性 T_b 细胞,能释放多种淋巴因子。如,淋巴毒素可直接破坏病毒;作用于巨噬细胞的因子使巨噬细胞聚集于病毒感染部位;γ-干扰素,能增强细胞免疫,限制病毒的扩散和增殖。

此外,γ_HT 细胞在病毒感染中可能也有作用,如 1992 年 Johnson 报道从感染单纯疱疹的小鼠中分离到 CD4⁺CD8⁺γ_HT 细胞能特异性识别该病毒的糖蛋白,这类 T 细胞在口腔、生殖道等上皮组织中发挥重要作用成为单纯疱疹病毒感染的第一道防线。

(宋春华 吴敏毓)

第十三章 自身免疫与自身免疫病

自身免疫(autoimmunity)是指机体产生针对自身成分的抗体或细胞性免疫效应的现象。由此而引起自身组织的损伤并出现临床症状者,称为**自身免疫病**(autoimmune disease,AID)。自身免疫病大都为原发性,少数为继发性。前者与遗传因素密切相关,预后多数不良,常呈慢性迁延。后者与三种情况有关:用药、外伤、感染,预后一般良好。

第一节 自身免疫病的分类

一、原发性自身免疫病

原发性自身免疫病常为特发性,原因不明,与遗传因素密切相关,分为器官特异性和非器官特异性两大类。器官特异性 AID 的靶抗原和病变常局限于某一特定器官,非器官特异性 AID 的靶抗原和病变常呈全身分布,见表 13.1。

表 3.1 原发性自身免疫病种类

病 名	靶抗原	相关 HLA
桥本氏甲状腺炎	甲状腺细胞微粒体 甲状腺球蛋白	DR3,DR5,B8 DR3,B8
甲状腺亢进症	甲状腺细胞 TSH 受体	DR3,B8
重症肌无力	乙酰胆碱受体	DR3,B8,A1
胰岛素依赖性糖尿病	胰腺胰岛细胞	DR3,DR4
特发性 Addison 氏病	肾上腺细胞	DR3
原发性胆汁性肝硬化	非特异细胞的线粒体	DR3,B8
自身免疫溶血性贫血	红细胞	B8
特发性血小板减少性紫癜	血小板	DR2,B8
Goodpasture 氏肺肾综合症	肺泡和肾小球基底膜	DR2,B7
常见天疱疮	皮肤粘膜鳞状上皮	DR4
类天疱疮	皮肤粘膜基底膜	?
Sjogren 干燥综合症	唾液腺和泪腺细胞	DR3,B8,A1
硬皮病	DNA 异构酶	DR5,B8
类风湿关节炎	IgG 的 Fc 端	DR4,DR1
系统性红斑狼疮	细胞核、组蛋白、DNA、RNA	DR3,DR2,B8

二、继发性 AID

无性别年龄差别,与遗传无关,当诱因除去后常能治愈,一般预后良好,举例如下:

(一)药物引起可逆性红斑狼疮样反应

长期使用降压药肼苯哒嗪者 8%~13%引起红斑狼疮样综合征,停药后临床症状逐渐消失,血清抗核因子仍可持续数月,甚至数年。

(二)外伤引起交感性眼炎

穿刺眼球的外伤常引起眼葡萄膜炎。受伤眼发病在先,经半到一月后另一眼亦发病,此称交感性眼炎。刺伤引起葡萄膜释放色素抗原,从而致敏 T 细胞,经增殖扩散,对另一眼的葡萄膜发生免疫攻击,引起细胞性免疫应答,最后导致双目失明。60 年代前,为了防止交感性眼炎,受穿刺伤后,需将受伤的眼球尽早外科摘除,以阻止色素抗原致敏 T 细胞。60 年代后,只须控制感染,并使用适量的免疫抑制剂,如可的松或环孢霉素 A 等药物,即能达到防止交感性眼炎的发生。眼球摘除的外科手术,现已很少采用。

(三)病毒感染后自身免疫性心肌炎

幼龄小白鼠接种 Cocksackie B3 病毒后 5~7 天,心肌和肢体肌肉发生肌炎,15 天后病毒被完全清除,肢体肌肉病变逐渐消失,而心肌炎反而加重,并持续数周到数月。疾病早期出现针对病毒的抗体和 Tc 细胞。这一实验模型提示病毒侵犯心肌,导致自身抗心肌的免疫应答,持续数周至数月。心肌炎发生的免疫病理机制为细胞性免疫反应,而非抗体(Rose,1988)。后来证明人类 Cocksackie B 病毒感染后亦常发生心肌炎于病毒清除后的恢复期,其免疫病理机制与上述小鼠模型相似。

第二节 原发性自身免疫病举例

原发性自身免疫病的共性:①体内能检出自身抗体或自身反应性 T 细胞;②与遗传因素密切相关,家族成员发生类似的一种或几种自身免疫病;③免疫病理过程类似第Ⅰ、Ⅱ、Ⅳ型超敏反应;④肾上腺皮质激素或其他免疫抑制剂常能使病情缓解但不能根治,预后一般不良;⑤血清免疫球蛋白水平略高于正常,病灶局部常能检出淋巴细胞聚集或免疫复合物沉积。以下为自身免疫病举例,重点是免疫异常表现和免疫病理机制。

一、系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是常见的自身免疫病之一,男女发病比例为 1:3,育龄妇女发病率为 0.1%~0.2%。病变累及皮肤、关节、浆膜、肾、肺、血管、脑、血细胞等。常见的免疫学异常为病人血清中出现抗核抗体(antinuclear antibody, ANA),亦称抗核因子(antinuclear factor, ANF),是抗各种核酸和核蛋白抗体的总称。ANA 作用于各种正常细胞核的成分,故一般无组织特异性,亦无种属特异性,也可出现于胸水、腹水和尿中。此种自身抗体可通过胎盘,但对婴儿一般无害。SLE 病人活动期血清中针对双链 DNA,单链 DNA、组蛋白以及 RNP、Sm、Ku、Ro、La 等 RNA 蛋白复合体的自身抗体检出率分别为 60%、90%、70%、23%、30%、10%、35%、15%。病人血清中抗核抗体的种类和 HLA 型别两者联合检查,其结果和临床过程有密切相关性,这是临床免疫学的重大新发现(Mills,1994)。见表 13.2。

表 13.2 抗核抗体种类、HLA 型别和 SLE 临床表现的相关性

自身抗体针对	相关 HLA	临床表现和病理
ds DNA	DR2	肾 炎
	DQB1	血管炎
Srn	DR2	肾 炎
	DQW6	中枢神经系病变
RNP	DR4	血管炎
	DQW8	肌 炎
Ro	DR3	光敏性皮炎
	D1W2.1	Sjogren 氏干燥综合症

SLE 中最主要的免疫病理因素是免疫复合物,急性活动期病人血清中常能检出免疫复合物,同时能检出血清 C3 水平下降,小血管内皮细胞粘附分子, FcR 及 C3bR 高表达也是复合物沉积的原因(Mohan,1995)。SLE 中还有其他自身抗体,如类风湿因子、红细胞抗体、血小板抗体、神经细胞抗体、淋巴细胞抗体等,因此常导致贫血、紫癜、中枢神经系病、T 淋巴细胞减数,迟发型皮试减弱。抗核抗体是 SLE 诊断指标之一,但其他疾病中亦可出现,如类风湿关节炎组约为 40%、Sjogren 氏干燥综合症组约为 30%、硬皮病组约为 55%、皮炎组约为 25%、盘样红斑狼疮组约为 50%、混合结缔组织病(MCTD)组约为 50%。正常人组中 4%阳性,但滴度很低。

二、类风湿关节炎

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是常见病,正常人群中约 1%患此病,六十岁以上老年人中约 5%患此病。病人血清中自身抗体称类风湿因子(rheumatoid factor, RF),是针对 IgG 的 Fc 片段。RF 主要属 IgM,是诊断类风湿关节炎的重要参考指标,但特异性不高,其他结缔组织病中亦常出现此种自身抗体。RA 最常见的病变在关节。发病之初,RF 及其 IC 沉积于关节囊滑膜,引起滑膜增厚、充血、水肿、淋巴细胞和巨噬细胞浸润。在关节滑液中可检出高水平的 RF 和 IgG,此二者都是病变局部 B 细胞所产生,并非来自血循环。血循环中的 RF 免疫复合物亦有致病作用,见于少数后期活动性病人。病变可累及关节外的器官,如淋巴结、胸膜、心包膜、肺等。极少数病人由于免疫复合物的长期刺激,导致肾、肝、脾等器官发生淀粉样变性(amyloidosis),这是本病严重的合并症,可危及生命。局部病灶关节滑液中含有多种细胞因子,如 IL-1、2、6、8、TNF- α 、GM-CSF、IFN- γ 等,引起慢性炎症最终导致软骨和骨破坏,其中 TNF- α 和 IL-6 是与关节滑膜病变关系最密切的细胞因子。

三、重症肌无力

重症肌无力(myasthenia gravis, MA)是神经肌肉系疾病,由于自身抗体与神经肌肉接头处的乙酰胆碱受体(AchR)结合,对此受体起封闭和破坏作用。由于此种受体的大量破坏,而使神经的冲动不传至肌肉,主要临床表现为肢体肌软弱无力,故属抗受体病。检测乙酰胆碱受体的抗体通常用放射免疫法。87%病人能检出此种抗体(anti-AchR),其滴度大致与病情的严重性相平行,属 IgG,可通过胎盘,病妇的新生婴儿在初生 1~3 月内,可有轻度症状。病灶活检材料切片,用免疫组化法能检出在运动终板,即神经肌肉接头处突触后膜(AchR 所在处)有 IgG 和 C3 存在。

四、甲状腺机能亢进症

甲状腺机能亢进症(thyrotoxicosis)又称 Grave 氏病。本病亦属抗受体病,但自身抗体吸附于甲状腺上皮细胞表面,对甲状腺分泌功能起促进作用,故这种抗体称为长效甲状腺刺激因

f (long acting thyroid stimulator, LATS), 其特点如下: ①针对甲状腺上皮细胞表面 TSH 受体; ②属 IgG, 存在于病人血清中, 亦存在于甲状腺组织中, 起作用的活性部分为 Fab 段, 而非 Fc 段; ③能通过胎盘, 病妇的新生婴儿有轻度甲状腺功能亢进症状, 持续数周, 方逐渐消退。

五、桥本氏甲状腺炎

桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis) 常见的症状为甲状腺功能不足。病人血清中有两种自身抗体, 针对两种抗原: 甲状腺球蛋白和甲状腺过氧化物酶 (thyroid peroxidase), 此酶旧称甲状腺微粒体 (thyroid Microsome)。这两种自身抗体滴度均很高, 有诊断价值, 而无免疫病理作用, 已在动物实验和人体志愿者移植该自身抗体研究观察所证实。其免疫病理因素是针对甲状腺细胞表面过氧化物酶的自身致敏 T 细胞介导的免疫反应, 大量甲状腺细胞被杀伤, 血清 T₃ 和 T₄ 水平下降而发生甲状腺功能不足, 局部甲状腺肿大和硬变则为 T 淋巴细胞浸润和纤维化所致。

同样, 特发性爱狄森氏病和胰岛素依赖性糖尿病, 两者病理性免疫特点与上述桥本氏甲状腺炎相似: 特异的自身抗体并无免疫病理作用, 但有诊断价值。针对肾上腺上皮细胞和胰岛细胞的自身反应性 T 细胞, 具有对上述两种腺上皮的杀伤力, 是免疫病理的主要因素。早期病灶中上述两种腺上皮细胞 HLA I 类分子的表达异常增强, 致使免疫病理过程进一步发展。

六、自身免疫溶血性贫血和特发性血小板减少性紫癜

以上两病的病人血清中有针对红细胞和血小板的自身抗体, 即使在有补体的情况下, 并不一定起溶细胞反应, 而是被抗体包被后的红细胞和血小板易被脾脏中的巨噬细胞吞噬, 使上述两种血细胞的寿命 (半衰期) 缩短。

第三节 自身免疫病的诊断和治疗原则

自身免疫病的诊断除个人史、家族史和临床表现外, 主要检测血清中的抗体和针对特定抗原的致敏 T 细胞。前者用于一般实验室, 后者操作较难, 只用于研究性实验室。自身抗体检测方法常用的有: ELISA、放射免疫试验、间接免疫荧光试验。对聚合酶链式反应 (PCR)、核酸探针杂交和内切酶片段多态性分析已广泛用于自身免疫病研究工作, 尚不属一般实验室检验范围。

自身免疫病常用的治疗剂多数为免疫抑制剂, 如可的松、环孢霉素 A、FK-506、氨甲喋呤、中药雷公藤多甙等。IFN- γ 和白细胞介素 10 (IL-10) 在动物试验治疗时有疗效, 临床试验刚开始, 尚待总结。

第四节 自身免疫病的发病理论

自身免疫病的原始动因, 众说纷纭, 虽有一些进展, 但至今仍是假设多, 推论多、证据少、普遍性少。本节略提几种主要论点。

一、隐蔽抗原的释放

胚胎期淋巴细胞接触自身成分导致对该抗原的免疫耐受性, 但体内有少数组织成分从未与淋巴细胞接触, 出生后, 因特定原因而释出, 就可引发自身免疫应答, 如中枢神经的某些蛋白、精子、晶状体、眼葡萄膜色素等均属这类组织成分。外伤后引起白内障、交感性眼炎、某些男性不育也属这类典型例子。

二、禁忌细胞的突变

原来对自身成分不起免疫反应的机体,后来经细胞突变自发地对若干自身成分发生免疫应答。突变克隆的出现,受机体遗传控制。同卵双生之一发生 SLE,另一孪生同胞多数也发病,时间相差在 3~5 年内。桥本氏甲状腺炎,胰岛素依赖的糖尿病,甲状腺机能亢进症、特发性爱狄森氏病,有类似的情况,见表 13.3。

表 13.3 一卵双生和二卵双生发生同样疾病的机率(ollier,1992)

自身免疫病名称	一卵双生	二卵双生
类风湿关节炎	32%	11%
系统性红斑狼疮	57%	?
胰岛素依赖性糖尿病	50%	5%
甲状腺机能亢进症	47%	3%
多发性硬化症	25%	2%

三、MHC 的异常表达

MHC II 类分子(偶尔亦有 MHC I 类分子)的异常表达包括异位表达,前者为正常情况下不表达,病理情况下表达;后者为正常情况下表达极微,病理情况下异常的高表达,正常情况下心肌细胞、胆管上皮细胞、唾液腺上皮细胞、胰岛细胞、肾上腺细胞、甲状腺上皮细胞、脑细胞等表面几乎查不出 HLA II 类分子,但在特发性心肌扩张病、原发性胆汁性肝硬变,Sjogren 氏干燥综合症,胰岛素依赖性糖尿病,特发性爱狄森氏病、桥本氏甲状腺炎、多发性硬化症等相应的病灶中各种相应细胞表面 HLA II 类分子呈现高水平表达。有许多学者认为这可能会影响细胞表面抗原性的改变,并视之为发病的原因。上述诸病的发生有家族遗传倾向,与遗传性密切相关。

四、抗原分子模拟和免疫交叉反应

免疫交叉反应常来自两种抗原的相似性,即所谓抗原分子模拟(molecular mimicry of antigen)。如链球菌某些株与人心肌有共同抗原,溶血性链球菌感染后某些人常发生风湿性心脏病。Coxsackie B 病毒感染后出现针对心肌的 Tc 细胞,提示感染的心肌细胞表面抗原发生了轻微的改变,而呈“分子模拟”,从而机体产生了针对心肌的 Tc 细胞,导致发生数周到数月的心肌炎。现已发现,热休克蛋白(heat shock protein,HSP)是存在于一切生物细胞的高度保守蛋白,其他物种来源(各种病原体)的 HSP 与人类的 HSP 有很大的相似性,亦即分子模拟,感染诱导自身免疫病。重要原因之一是与 HSP 的参加有关。

五、T_H 细胞旁路激活

机体对某些自身抗原的耐受性,仅是由于 T_H 细胞处于耐受状态,B 细胞缺乏活化信号。改变的自身抗原,交叉抗原可能提供新的载体,激活相应的新的 T_H 克隆,取代已耐受的 T_H 克隆,为 B 细胞提供活化信号,产生有效的自身免疫应答。近年来的研究对解释自身免疫病发病机制还提出了一些新的观点。①T 细胞调节功能紊乱,T_{H1} 与 T_{H2}、T_H 与 T_s 间平衡失调,如对 SLE 的研究发现,T_{H2} 功能活跃,IL-10 表达增强,而 T_{H1}、T_s 则受抑。②独特型-抗独特型网络平衡失调。如有人发现胰岛素抵抗型糖尿病人的抗胰岛素受体抗体即是胰岛素抗体的抗独特型抗体,重症肌无力的抗 Ach 受体的抗体是 Ach 抗体的抗独特型抗体。也有人认为 Graves 病的抗 TSH 受体的抗体可能是由抗 TSH 抗体所引起的抗独特型抗体。

总之,以上各种自身免疫病的发病理论并无普遍意义,也许各种自身免疫病发病机理确实是多元性的,目前尚不能圆满解释各种自身免疫病的发生机制。 (季晓辉 周瑶玺)

第十四章 免疫缺陷病

免疫缺陷病(Immunodeficiency disease)是由先天性免疫系统发育不良或后天损伤因素而引起免疫细胞的发生、分化增殖、调节和代谢异常,并导致机体免疫功能降低或缺陷,临床上表现为易发生反复感染的一组综合征。

第一节 免疫缺陷病的分类及一般特征

一、免疫缺陷病的分类

一般将免疫缺陷病分为原发性免疫缺陷病和继发性免疫缺陷病两大类。根据世界卫生组织(WHO,1991)的推荐,将原发性免疫缺陷病分为五类(表 14.1)。

表 14.1 原发性免疫缺陷病分类

分 类	代表性疾病
1. 抗体(B细胞)免疫缺陷病:	性联无免疫球蛋白血症、获得性无丙球蛋白血症、选择性 IgA、IgM、IgG 亚类缺陷病、性联淋巴细胞增殖缺陷病
2. 细胞(T细胞)免疫缺陷病:	先天性胸腺发育不全(DiGeorge 综合征)、慢性粘膜皮肤念珠菌病、T 细胞缺陷伴有嘌呤核苷磷酸化酶缺陷、T 细胞缺陷伴有膜糖蛋白缺陷、T 细胞缺陷伴有 MHC I 类和/或 II 类分子缺陷
3. 联合免疫缺陷病:	严重联合免疫缺陷病(SCID)、Nezelof 综合征、腺苷酸脱氢酶缺陷、Wiskott-Aldrich 综合征、移植物抗宿主病(GVHD)、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)
4. 吞噬细胞功能缺陷病:	慢性肉芽肿病、G-6-PG 缺陷症、髓过氧化物酶缺乏症 Chediak-Higashi 综合征、Job's 综合征、Tufsin 缺陷病、性迟钝白细胞综合征
5. 补体缺陷病:	单个补体成分缺乏、补体调控蛋白缺乏、补体受体缺陷

继发性免疫缺陷病主要指发生在其他疾病基础上或因某些理化因素所致的免疫功能障碍,常见的病因有各种类型感染、恶性肿瘤、消耗性疾病、长期使用免疫抑制剂和某些抗生素所导致的免疫功能障碍。

二、免疫缺陷病的一般特征

①对外源性病原体的易感性明显增加,多反复发作,难以治愈,是患者死亡的主要原因。患者易感染的外源性病原体种类主要取决于免疫缺陷的类型,如体液免疫、吞噬细胞、补体缺陷时,患者易发生细菌性感染,以化脓性细菌感染为主,而细胞免疫缺陷患者则易发生病毒或其他细胞内寄生物的感染。②易发生恶性肿瘤和自身免疫病,尤以 T 细胞免疫缺陷者为甚。③临床表现复杂多样,易为表象所迷惑。免疫系统不同成分的缺陷可引起不同的疾病,并可同时累及多系统多器官,出现相应的功能障碍和症状,而同一疾病的不同患者亦可有不同的临床表现。

第二节 常见的免疫缺陷病

一、抗体(B细胞)免疫缺陷病

抗体免疫缺陷病以免疫球蛋白水平的降低或缺失为主要特征,Ig 缺陷可以是某一类或亚类,或是全部五种 Ig 的缺乏。由于血清 Ig 测定的常规化,这类疾病诊断较容易。

(一)性联婴幼儿无丙种球蛋白血症

性联无丙种球蛋白血症又称 Bruton 综合症,1952 年由 Bruton 首次报道而得名。多见于男性婴幼儿,以血循环中缺乏 B 细胞及 γ 球蛋白为主要特征,是最常见的先天性 B 细胞免疫缺陷病。在 B 细胞活化的早期,B 细胞胞浆中所特有的 Bruton 酪氨酸蛋白激酶(Bruton's tyrosine Kinase, BtK)被磷酸化,与 G 蛋白、Src 家族成员结合,参与细胞内活化信号的传递。BtK 基因定位于 Xq22 染色体上。BtK 基因发生突变将影响前 B 细胞的分化成熟。在性联无丙种球蛋白血症患者中发现的 BtK 基因突变种类超过 118 种。该病属 X-连锁隐性遗传,多发生于男性,该病由一条染色体上携带有缺陷基因,经表型正常的母亲传给其儿子。患儿在出生后 6~8 月起发病,临床表现为反复持久的化脓性细菌(如肺炎球菌、链球菌、嗜血杆菌等)感染。因为患者机体内的前 B 细胞不能分化为 SIgM 阳性的 B 细胞,所以血清中缺乏 IgG($<2\text{g/L}$)、IgM、IgA、IgD 和 IgE,患者血循环和组织中没有成熟的 B 细胞,淋巴结中没有生发中心,组织中无浆细胞。患者接种抗原后不产生抗体应答,但因 T 细胞功能和数量正常,对病毒、真菌等细胞内寄生物有一定抵抗力。该病的治疗主要依赖免疫球蛋白的替代治疗和抗生素的运用。

(二)选择性 IgA 缺陷病

选择性 IgA 缺陷病亦是常见的免疫缺陷病,主要的免疫学特征表现为:①IgA 水平低于 5mg/dl ,其余 Ig 水平正常,SIgA 含量很低。②细胞介导的免疫功能正常。该病的确切发病机制尚不清楚。大多数患者无明显症状,或仅表现为反复呼吸道、消化道、泌尿道感染,少数患者出现反复严重感染,伴有类风湿性关节炎、SLE 等自身免疫病和哮喘、过敏性鼻炎等超敏反应。该病预后良好,少数病人可自行恢复合成 IgA 的功能。一般不采用丙种球蛋白注射治疗,不仅因其中所含 IgA 很低,而且有可能导致抗 IgA 抗体产生,诱发严重甚至致死性的过敏反应。

二、T 细胞免疫缺陷病

单独的 T 细胞免疫缺陷病较为少见。在大多数病人中,缺陷的 T 细胞免疫常伴随有 B 细胞免疫异常,因为在抗体形成过程中,T、B 细胞之间存在相互调节作用。虽然有些 T 细胞缺陷的病人 Ig 水平正常,但对抗原的刺激却不产生特异性抗体,这种病人对胞内菌的易感性增高。

(一)先天性胸腺发育不良(DiGeorge 综合征)

本病为典型的纯 T 细胞缺陷性疾病,起因于胚龄 6~8 周时第三和第四对咽囊管发生障碍,导致胸腺及甲状旁腺的发育不全。本综合征属非遗传性疾病,主要临床特征有心脏和大血管畸形、新生儿 24 小时内可出现手足抽搐和反复发作的感染。免疫学特征表现为:先天性胸腺发育不良,T 细胞数目降低,外周血中缺少 T 细胞,而 B 细胞数量正常,但抗体水平可能减少。用胚胎胸腺移植对治疗该病有一定效果。

(二)T 细胞活化及功能的缺陷

某些病人外周血 T 细胞数目虽然正常,但细胞活化及功能障碍,因为 T 细胞上的某些受体及膜蛋白表达异常或缺失所致。机制可能有:①TCR:CD3⁺ 分子的表达缺失;②TCR:CD3⁺

复合物信号传导的异常;③协同刺激信号表达缺失,如 B7 分子家族;④细胞因子产生缺失,如 IL-2、IFN- γ 等;⑤细胞因子受体表达缺乏,如 IL-1R、IL-2R 等。

第三节 联合免疫缺陷病

联合免疫缺陷是指 T 细胞和 B 细胞均缺乏或功能缺陷,可由于原发性淋巴细胞发育异常,或与其他先天性疾病伴随发生。临床表现和发病机制较为复杂,一般免疫治疗很难有效。**严重联合免疫缺陷病**(severe combined immunodeficiency disease, SCID)是一组胸腺体积小,淋巴组织发育不全及免疫球蛋白缺乏的遗传性疾病。这类疾病可以是常染色体隐性遗传或 X 连锁隐性遗传。患者出生六个月即出现发育障碍,易患严重感染而死亡。引起 SCID 的原因很多,主要有四种:①SCID 伴有酶缺乏:腺苷酸脱氨酶缺乏、嘌呤核苷磷酸化酶缺乏。②SCID 伴有 MHC 表达缺乏:赤裸淋巴细胞综合症。③SCID 伴有 T 细胞缺乏:IL-2 缺陷、TCR/CD3⁻ 缺陷;④性联 SCID(XSCID):IL-2R γ 缺陷。

一、性联 SCID(XSCID)

在上述各种形成的 SCID 中,最常见的是性染色体连锁遗传的严重联合免疫缺陷病,约占整个 SCID 病例的 50%。骨髓移植可治愈本病。XSCID 病人的主要免疫学特征表现为:T 细胞缺乏或数目的显著下降;B 细胞数目正常而功能却异常,如 Ig 水平降低,对特异性抗原应答能力下降。在 XSCID 病人的 B 细胞上发现有 Pre-B 的特异性标志 P120 抗原,表明患者的 B 细胞亦存在成熟障碍。

根据 IL-2R 的亲合力大小可将其分为三类,低亲合力 IL-2R 含有 IL-2R α 链,中等亲合力 IL-2R 含有 IL-2R β 链和 γ 链,高亲合力 IL-2R 则含有 α 、 β 、 γ 三条链。研究表明 IL-2R γ 链是构成核心信号受体重要组分,涉及到配体的内在化及信号的转导。通过遗传学分析及分子克隆技术已证实人 IL-2R γ 链基因定位于 Xq13。IL-2R γ 链不仅参与 IL-2R 的组成,而且是 IL-4R、IL-7R 的组成部分,所以又将其命名为共同 γ 链(common γ chain, γ_c)。IL-4 是 B 细胞生长因子、IL-7 是前 B 细胞和胸腺细胞的生长因子。它们均通过和其相应的受体结合而发挥作用,所以 XSCID 病人的 X 染色体上 IL-2R γ 链基因的突变,使得共同 γ 链不能正常表达,IL-2R、IL-4R、IL-7R 缺陷,导致 T、B 细胞的成熟受阻,从而形成 XSCID。

二、MHC II 类分子表达缺陷病

MHC II 类分子表达缺陷病又称**赤裸淋巴细胞综合症**(bare lymphocyte syndrom, BLS),是极为罕见的原发性严重免疫缺陷病,属常染色体隐性遗传病,主要特征表现为 MHC II 类基因的表达缺失,其机制是控制 MHC II 类基因表达的因子缺陷。此病实质上是一种基因调节缺陷病。实验发现这类病人的任何组织细胞上均不表达 MHC II 类分子,细胞内没有任何类型的 MHC II 类 mRNA,然而 MHC II 类分子的基因却并不缺失,提示 MHC II 类基因的表达异常与其表达调控异常有关。现已证实有两种分子在 MHC II 类基因表达中起重要作用,一种是 II 类转化活化因子(class II gene transactivator, CII TA),另一种是促进子结合蛋白复合物,此复合物含有三类分子:X box binding complex, protein binding to the X₂ box 和 protein binding to the Y box。这些分子缺陷将导致 MHC II 类基因转录障碍,使 APC 表面缺乏 MHC II 类分子,导致 APC 向 CD4⁺ T 细胞提呈抗原的功能发生障碍,从而形成严重的免疫缺陷。病人表现为迟发型超敏反应能力低下,对 TD 抗原的抗体应答反应缺失,对各种微生物的易感性增高。

三、伴有酶缺陷的联合免疫缺陷

伴有酶缺陷的联合免疫缺陷均为常染色体隐性遗传病,包括腺苷酸脱氨酶缺乏和嘌呤核苷磷酸化酶缺乏所致联合免疫缺陷,后者较少见。腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)基因定位于第20对染色体,该基因的缺失或突变,导致ADA缺乏。ADA分布广泛,在淋巴细胞内特别丰富,活性最高。ADA缺陷将导致腺苷、脱氧腺苷、dATP在细胞内聚积。这些代谢产物进一步抑制核苷酸还原酶活性和S-腺苷同型半胱氨酸水解酶,使S-腺苷同型半胱氨酸增多,抑制甲基转移反应,影响RNA、DNA、蛋白质和磷脂的合成。腺苷的积聚导致细胞内cAMP增加,抑制淋巴细胞功能,特别是影响T细胞。部分病人成熟T细胞数减少,或数量接近正常,但对抗原刺激不起反应。本病患者的T、B细胞均受损,但对B细胞的影响较轻。

第四节 吞噬细胞功能缺陷病和补体系统缺陷病

一、吞噬细胞功能缺陷病

主要的原发性吞噬细胞功能缺陷病见表14.2。

表14.2 原发性吞噬细胞功能缺陷病

名 称	功能缺陷	受损细胞	缺损机制	遗传及其他
慢性肉芽肿病(CGD)	杀菌力↓	中性粒细胞 单核吞噬细胞	过氧化酶、超氧化物产生障碍	X 性联隐性常染色体隐性
髓过氧化酶缺乏症	杀菌力↓	中性粒细胞	同上	常染色体隐性
G-6-PD 缺乏症	杀菌力↓	中性粒细胞	同上	性联隐性
Chediak-Higashi 综合症	移动性↓杀菌力↓	中性粒细胞 单核吞噬细胞 巨噬细胞	膜流动性异常?	常染色体隐性毛发和皮肤色素变化,NK 细胞缺陷
肌动结合蛋白缺乏症	移动性↓	中性粒细胞	肌动蛋白缺乏	常染色体隐性
性迟钝白细胞综合征	移动性↓	中性粒细胞	细胞膜缺陷?	外周粒细胞减少

慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease, CGD):本病绝大多数是性联隐性遗传病,表现为中性粒细胞功能不全,主要临床特征为反复发作的化脓性感染。感染的细菌大多为过氧化氢酶阳性菌,如表皮葡萄球菌、沙雷氏菌等。患者的中性粒细胞缺乏NADH或NADPH氧化酶,使细胞内不能生成足够的过氧化氢、单线态氧、超氧阴离子等,导致氧依赖性杀菌功能减弱。细菌虽然被中性粒细胞吞噬,却不能杀死,反而得到细胞的保护,不受抗体、补体、抗生素的影响,而获得在细胞内繁殖,并随吞噬细胞的游走引起感染播散,形成反复发作的化脓性感染,在淋巴结、肝、脾、肺、骨髓内形成肉芽肿性病灶。本病可利用定量四氮唑蓝(NBT)试验和吞噬细胞杀菌试验进行确诊。

二、补体系统缺陷病

在补体系统中几乎所有的补体成分和调控蛋白均可发生遗传性缺陷。大多数补体缺陷属常染色体隐性遗传,少数为常染色体显性遗传。在补体调节因子中,以C1INH缺陷最常见,C1INH缺陷引起遗传性血管神经性水肿。患者表现为反复发作的局部皮肤、粘膜水肿。已知C1INH可抑制体内C1、凝血因子Ⅺ、激肽和纤溶系统,因而当C1INH缺乏时,上述系统过度

激活并消耗增多,在此过程中生成的许多产物都有使血管扩张和毛细血管通透性增高的作用。病人可表现为皮肤和粘膜水肿,当水肿波及喉头时可因窒息而致死。应用纤溶抑制剂降低缓激肽生成或用雄激素刺激 C1INH 生成以及输入新鲜血清对治疗该病有一定疗效。

第五节 获得性免疫缺陷综合症

获得性免疫缺陷综合症(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)首次报道于 1981 年。1984 年证实引起 AIDS 的病因是由于人类免疫缺损病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染所致。HIV 的感染将导致免疫缺陷,特别是细胞免疫的缺陷。病人以 CD4⁺细胞的减少为主要特征,同时伴随反复机会感染、恶性肿瘤以及中枢神经系统的退化。本病流行广泛,病死率很高,至今尚无有效的治疗措施,因而受到高度重视。

一、病原学

1983 年法国 Montagnier 等从 AIDS 病人体内首次分离到一种 RNA 逆转录病毒。WHO 于 1987 年将该病毒正式命名为人类免疫缺损病毒。HIV 可分为 HIV-1 和 HIV-2,两型结构及致病性相似。由 HIV-1 感染导致 AIDS 者更为常见。HIV 主要通过外壳膜上的糖蛋白 gp120 与靶细胞膜表面的受体 CD4⁺分子结合而感染宿主细胞。除 T_H 细胞外,单核/巨噬细胞、B 细胞、神经胶质细胞等也可表达少量的 CD4⁺分子,因而 HIV 也会感染这些细胞,引起相应的组织损害。HIV 侵入细胞后,其 RNA 经逆转录酶作用转录成 DNA,并整合到宿主细胞的 DNA 中,即前病毒。前病毒可长期处于静止状态,在某些因素的刺激如 TNF、IL-6 和某些抗原等,即可进入活动期,合成大量病毒体,释放到细胞外,感染新的靶细胞。

二、免疫学异常

AIDS 的免疫学异常主要是由 CD4⁺T 细胞数量显著降低和细胞免疫功能下降所致。HIV 感染 CD4⁺细胞后,在细胞内大量复制、聚集导致细胞凋亡,加上 HIV 感染细胞表面表达的 gp120 分子与未感染细胞表达的 CD4⁺分子结合,导致细胞融合形成多核巨细胞,以及特异性 CTL 对 HIV 感染靶细胞的攻击,导致 CD4⁺细胞进行性减少,CD4⁺/CD8⁺细胞比例下降(正常 2:1),甚至倒置。HIV 病毒感染不仅使 CD4⁺T 细胞数量明显下降,还抑制 T 细胞的激活和应答能力,使患者淋巴细胞转化率下降,迟发型皮肤超敏反应消失。AIDS 病人的 B 细胞常被多克隆性激活,血清 Ig 水平明显增高,自身抗体水平增高。这可能是因为 HIVgp120 本身属超抗原,加上 HIV 感染者易合并感染 EB 病毒,造成多克隆 B 细胞激活。由于 B 细胞功能紊乱和缺乏 T_H 细胞的辅助功能,患者对抗原的特异性应答能力降低。HIV 感染单核-巨噬细胞,将损伤其趋化、杀菌能力,同时引起细胞表面 MHC I 类抗原表达减少,抗原提呈能力下降。HIV 感染巨噬细胞,能诱导细胞分泌大量 IL-1 和 TNF α ,导致患者长期低热,进而引起恶液质。AIDS 患者的 NK 细胞功能也降低,从而更加降低了机体抵抗病毒感染和抗肿瘤免疫能力。

三、临床特点

临床表现较为复杂。感染早期,多数无症状或仅表现为流感样症状,此时病毒在体内大量复制,并经血液向全身播散,随后病毒在 CD4⁺细胞内潜伏。抗 HIV 抗体通常在病毒感染后 3~20 周出现,是重要的诊断指标,但由于中和 HIV 的能力较低而缺少保护作用。AIDS 的潜伏期可长达 2~10 年以上。许多患者在此期间出现全身淋巴结肿大,但免疫系统功能尚正常。部分病人接着出现 AIDS 相关症状群(AIDS-related complex, ARC),即发热、体重减轻、腹泻、白

细胞减少等症状,此时患者的免疫功能已受到明显损害。许多 ARC 患者发展为典型的 AIDS 病。90%的患者血清中可测出 HIV 抗体,而晚期病人抗体应答能力极度低下,致使 HIV 抗体阴性或效价不高。典型的 AIDS 有机会感染、肿瘤、神经系统异常等三大症状。机会感染是 AIDS 患者死亡的重要原因之一。引起机会感染的病原体包括细菌、真菌和寄生虫,其中以卡氏肺囊虫、白色念珠菌、单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、EB 病毒、乙型肝炎病毒、隐球菌、鼠弓形体最为常见。患者常并发各种肿瘤,约 30%发生 Kaposi 肉瘤,恶性淋巴瘤的发生率也明显高于正常人。中枢神经系统是 HIV 感染的重要靶器官,巨噬细胞是脑组织中受感染的主要细胞,脑血管内皮细胞和神经元也可直接被感染,导致病人出现神经系统异常表现。60%以上的病人患有 AIDS 脑病性痴呆,表现为记忆力衰退或丧失、偏瘫等精神神经症状。

四、流行病学及防治

AIDS 的危险人群有男性同性恋者、静脉吸毒者、接受污染血制品治疗者、患 AIDS 病的母亲所生的孩子、感染 HIV 的异性恋伴侣。AIDS 的传播方式有三种途径,性接触传播、血源性传播、母婴传播。

目前对 AIDS 尚缺少有效的治疗方法,主要预防措施是开展社会宣传教育,严禁吸毒,加强性教育,以控制性传播。对血及血制品进行严格的检查管理,减少医源性的传播机会。加强对高危人群和献血员的 HIV 抗原抗体检测。HIV 疫苗正在研制中,但由于对 HIV 的致病机制和宿主对 HIV 的免疫应答了解仍不多,加上 HIV 抗原变异性很大,给疫苗研究带来较大困难。目前还没有特效的抗 HIV 药物。用逆转录酶抑制剂叠氮胸腺嘧啶(azidothymidine, AZT)仅可延长病人的无症状期,用可溶性 CD4⁺干扰病毒的扩散只取得了有限的疗效。AIDS 的防治仍存在许多问题有待解决,需要科学工作者的共同努力。

(李明春 严俊)

第十五章 免疫增生病

正常情况下,淋巴细胞接受特异性抗原刺激后增殖分化,扩增的淋巴细胞克隆是受机体一系列反馈机制控制的。然而淋巴细胞有很强的有丝分裂活性,易发生恶性突变,突变的淋巴细胞克隆可能逃脱正常的反馈控制机制而异常增殖。一旦增殖失控出现异常增生时则表现为免疫病理状态,这种状态统称为**免疫增生病**(immuno proliferative disease)。免疫增生病包括良性增生和恶性增生两类,以恶性增生性疾病多见。

恶性免疫增生病的发生与病毒感染、辐射、化学致癌物质等外界因素的影响,以及遗传、激素、免疫功能等个体内在因素关系密切。恶性淋巴细胞异常增生病发生后,细胞绝对数量和分泌产物增多,但缺乏正常的免疫功能,并抑制或干扰正常造血功能,因此患者有肝、脾、淋巴结肿大,出血、贫血、常伴有不同程度的继发性免疫缺陷,易发生各种机会感染。目前人类对免疫系统的大量知识来源于对恶性免疫增生病的研究,而恶性免疫增生病的准确诊断乃至治疗亦有赖于免疫学技术的发展,有赖于对恶性免疫增生细胞及相应正常细胞特征及生物学功能的认识。

免疫细胞的恶性增生可发生在细胞分化的不同阶段。人类淋巴细胞分化与恶性免疫增生病的关系见图 15.1。

表 15.1 重要免疫增生性疾病的分类

1. 感染性单核细胞增多综合征 传染性单核细胞增多综合征 其他病毒性单核细胞增多症 百日咳淋巴细胞增多症 弓形体单核细胞增多症	2. 淋巴细胞恶性增生病 急性淋巴细胞性白血病 慢性淋巴细胞性白血病 成人 T 淋巴细胞白血病 毛细胞白血病 何杰金病 非何杰金病	3. 浆细胞恶性增生病 骨髓瘤 巨球蛋白血症 重链病
---	---	-------------------------------------

第一节 单核细胞增多综合征

单核细胞增多综合征(mononucleosis syndrome)是一类自限性急性传染病。许多病毒和细菌、寄生虫感染均可导致单核细胞增多综合征,其中以 EB 病毒(EBV)引起的传染性单核细胞增多综合征(infectious mononucleosis, IM)为代表。IM 可发生于任何年龄,但以幼儿和青少年为主,有发热、咽痛、疲倦、淋巴结肿痛、肝脾肿大、皮疹等临床症状,外周血中粒细胞减少,淋巴细胞增多,其中异型淋巴细胞超过 20%。有 95%IM 患者的异嗜性抗体阳性。

EBV 经呼吸道入侵后,由于 B 细胞表面具有 EBV 受体,EBV 侵入 B 细胞并在细胞内复制,继而 B 细胞表面出现 EBV 抗原。同时,EBV 刺激 B 细胞,导致 B 细胞发生多克隆性增生,

并产生异嗜性抗体和自身抗体。表达 EBV 抗原的 B 细胞刺激 T 细胞多克隆反应性持续增殖, 其中 EBV 特异性的 Tc 细胞将 EBV 感染的 B 细胞作为靶细胞直接发挥细胞毒杀伤作用, 抑制 B 细胞的异常增生并产生一系列症状。外周血中的异型淋巴细胞主要为 T 细胞, 当表达 EBV 抗原的 B 细胞被大量消灭后, 刺激 T 细胞增生的因素减少, T 细胞数量亦随之减少, 症状逐步改善。一般认为预后良好, 但患者发生淋巴瘤等恶性增生性疾病的机率亦大大增加。

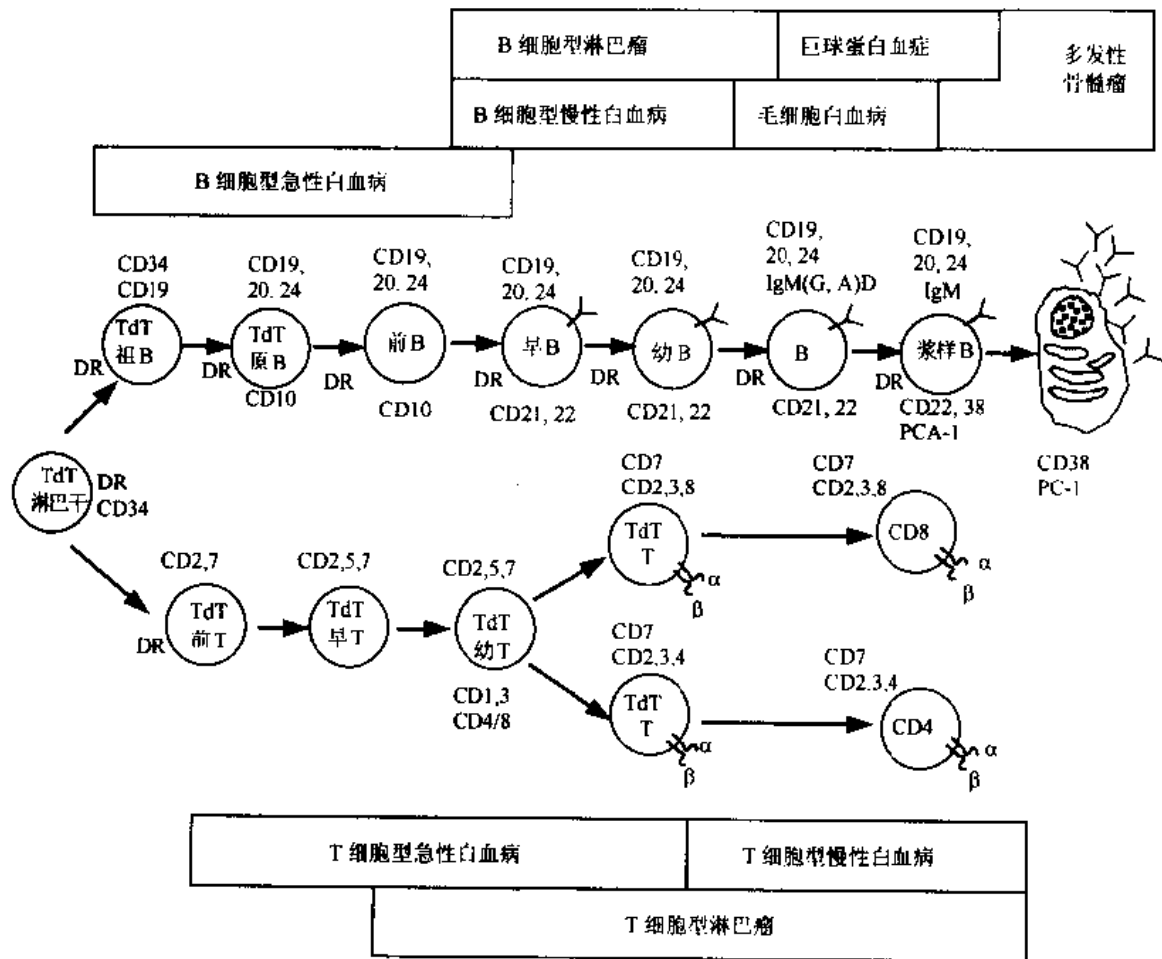


图 15.1 人类淋巴细胞分化与淋巴细胞恶性增生的关系

第二节 淋巴细胞白血病

淋巴细胞白血病(lymphocytic leukemia)是一类处于不同分化阶段的淋巴细胞单克隆恶性增生性疾病, 是淋巴细胞某一克隆被阻滞于某一分化发育阶段而异常增殖的结果, 因此淋巴细胞白血病细胞可表现淋巴细胞各分化阶段的表型特征。采用白血病的免疫学分型分析恶性细胞的表现型, 推动了本病的临床分型, 并可用于判断预后, 指导临床治疗。依据临床病程和细胞形态学特征可将本病分为急性淋巴细胞白血病和慢性淋巴细胞白血病两大类。

一、急性淋巴细胞白血病

急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)以早期分化阶段的淋巴细胞恶性增生为主要特征。幼稚淋巴细胞在骨髓和外周血中迅速增生, 浸润淋巴结、肝、脾, 甚至波及

中枢神经系统。幼稚淋巴细胞的异常增生抑制正常造血功能,导致正常造血细胞和免疫活性细胞减少,出现进行性贫血、出血和严重感染。

根据白血病细胞的表面标志可对 ALL 作免疫分型。

1. T 细胞型急性淋巴细胞白血病(T-ALL) 约占全部 ALL 的 15%~25%。CD7 分子为 T-ALL 细胞的共同表面标志,处于不同分化阶段的 T-ALL 细胞可分别表达 CD5、CD2、CD3、CD1、CD4、CD8 等 T 细胞所表达的抗原。根据 T-ALL 细胞表型和不同分化阶段 T 细胞免疫标志的对应关系,将 T-ALL 分为幼稚胸腺细胞型、普通胸腺细胞型、成熟胸腺细胞型三个亚型。各亚型免疫表型见表 15.2。

表 15.2 急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)细胞表型

组别	免疫亚型	表 型 特 征							
		CD7	CD5	CD2	CD1	CyCD3	SmCD3	CD4	CD8
1	幼稚胸腺细胞型	+	-/+	-/+	-	-/+	-	-	-
2	普通胸腺细胞型	+	+	+	+	+	-/+	+	+
3	成熟胸腺细胞型	+	+	+	-	+/-	+	+/-	-/+

2. 非 T 细胞型急性淋巴细胞白血病(nonT-ALL) 约占全部 ALL 的 75%~85%,所有 nonT-ALL 细胞内部都有重排的 Ig 基因,因此 nonT-ALL 大多属于 B 细胞系白血病,极少数起源于淋巴干细胞。根据 T-ALL 细胞表型与不同分化阶段 B 细胞系表面标志的对应关系,将非 T 淋巴细胞白血病进一步划分为无标志型、普通型、前 B 细胞型和 B 细胞型 ALL 等四个亚型,分别对应于 B 细胞系的祖细胞、原 B 细胞、前 B 细胞和成熟 B 细胞的表型特征,其表面标志见表 15.3。

表 15.3 急性非 T 淋巴细胞型白血病(T-ALL)细胞表型

组别	免疫亚型	表 型 特 征						
		HLA-DR	CD19	CD10	CD22	CD20	CyIgM	SmIg
1	无标志型	+	-/+	-	-	-	-	-
2	普通型	+	+	-	-/+	-/+	-	-
3	前 B 细胞型	+	+	-	+	+	+	-
4	B 细胞型	+	+	+/-	+	+	-	+

二、慢性淋巴细胞白血病

慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia,CLL),这是一种老年性疾病,以免疫功能不全的高分化淋巴细胞克隆性增殖为主要特征。CLL 细胞多侵犯淋巴结、脾脏,骨髓增生明显活跃,以小淋巴细胞为主,占 50%~90%,外周血淋巴细胞数明显增多,并具有较成熟的淋巴细胞表面标志。CLL 分为 B 和 T 两型。90%患者为 B 细胞型(B-CLL),10%患者为 T 细胞型(T-CLL)。B-CLL 细胞主要表达 CD20、CD19、SmIg 和 CD21 等 B 细胞特异性抗原,以及 HLA-DR、CD24 这些 B 细胞相关抗原。T-CLL 表型比较复杂,细胞表现成熟 T 细胞标志 CD3、CD2、CD5、CD6,既有 CD4⁺型,又有 CD8⁻型,以及 CD4⁻CD8⁺双表型。T-CLL 细胞表型与患者预后关系明显,CD8⁺型患者病情呈良性经过,预后良好;CD8⁻型病情进展迅速,大多在短时间内死亡。淋巴组织肿大是 CLL 患者最主要的临床症状。这些病人常发生病毒和真菌感

染,其预后由重症感染的频率所决定。

三、成人 T 淋巴细胞白血病

成人 T 淋巴细胞白血病(adult T cell leukemia, ATL)是与 I 型嗜人 T 细胞病毒(human T lymphotropic virus type 1, HTLV-1)相关的疾病,患者血清中可检查出 HTLV-1 抗体。ATL 细胞形态非常特殊,细胞核扭曲、折叠呈花瓣状,细胞显示 CD2、CD3、CD4、CD8 等成熟 T 细胞标志和激活 T 细胞标志-CD25(IL-2 受体)。HTLV-1 主要侵袭 CD4⁺细胞,病毒首先与 CD4⁺细胞表面的 CD4 抗原结合,因此 CD4 是 HTLV-1 的受体。由于受损害的是 CD4⁺细胞,患者的 T_H 细胞功能受抑制,易患严重感染。

四、毛细胞白血病

毛细胞白血病(hairy cell leukemia, HCL)是一种特殊类型的慢性白血病,比较少见。这种病的诊断基于检出带有许多指状突起的非典型淋巴细胞,被称之为毛细胞。HCL 细胞在形态上与慢性淋巴细胞白血病细胞难以区别,免疫学分型已成为两者鉴别诊断的重要手段。HCL 细胞具有 B 细胞系抗原 CD22、CD19、CD20、SmIg 和浆细胞早期分化抗原 PCA-1,而缺少浆细胞晚期分化抗原 PC-1,表明其为分化中的晚期 B 细胞或前浆细胞。CD22 是 HCL 较特异的标志。1980 年首次从 HCL 细胞中分离到 2 型嗜人 T 细胞病毒(human T lymphotropic virus type 2, HTLV-2),因此 HCL 和人类逆转录肿瘤病毒 HTLV-2 感染相关联。患者常有明显的脾肿大,外周血单核细胞减少、骨髓抑制和免疫缺陷症状。干扰素 α 用于毛细胞白血病治疗有肯定疗效,干扰素可下调 HCL 细胞的增殖,部分患者可经治疗导致永久性缓解。

目前,对白血病细胞的治疗仍然是采取全部杀灭的对策。骨髓移植是当前治疗白血病最有效的方法,但实践证明,即使是先大剂量化疗、放疗,随后进行骨髓移植,也不能将全部白血病细胞清除。由于大剂量化疗药物对非免疫造血器官(如肺、胃肠等)的毒性作用,再加大化疗药物的治疗剂量是不可取的,因此白血病的复发仍是其治疗的主要障碍。复发的根源是体内残留白血病细胞的增殖和新的白血病细胞克隆的产生。当前受到人们普遍重视的肿瘤生物反应调节疗法(BRMT),包括免疫治疗,对病人经化疗或骨髓移植治疗后残留白血病细胞的消灭具有很大潜力。

第三节 淋巴瘤

淋巴瘤(lymphoma)是指一组原发于淋巴组织的恶性实体瘤。目前把淋巴瘤分为何杰金氏病和非何杰金氏淋巴瘤。

一、何杰金氏病

何杰金氏病(hodgkin's disease, HD)亦称何杰金氏淋巴瘤(hodgkin's lymphoma),常起始于体表一组淋巴结,而后逐渐扩散侵犯全身淋巴组织。肿大的淋巴结中出现特征性肿瘤细胞,即 R-S 细胞(reed-sternburg cell)。R-S 细胞直径约 35~50 μ m,细胞核分叶状或出现多个核、多个核仁。用 DNA 杂交方法在 R-S 细胞中发现 EBV 基因组。R-S 细胞是起源于 T 辅助细胞的淋巴母细胞,因此何杰金氏病患者细胞免疫功能缺陷十分明显,并随病程的发展而加重。大部分病人对各种变应原失去迟发型超敏反应能力,外周血淋巴细胞绝对数减少,尤以 T 辅助细胞为甚,而且对 PHA 反应减弱,细胞因子的产生能力降低,晚期患者体液免疫应答能力也下降,抗感染能力明显低下,易合并各种感染和自身免疫性疾病或发生其他恶性肿瘤。本病瘤

组织中肿瘤细胞增生常与反应性淋巴细胞增生同时出现,可能是机体对肿瘤细胞的免疫应答。淋巴细胞浸润多者,其临床症状往往轻微,预后较好,若肿瘤细胞占优势,患者通常预后不良。

二、非何杰金淋巴瘤

非何杰金淋巴瘤(non-hodgkin's lymphoma, NHL)是一组淋巴细胞恶性增生疾病,可原发于淋巴结,或淋巴结外的淋巴组织,如胃肠道、扁桃体等多处组织。NHL 细胞多为分化中期不同阶段的淋巴细胞。根据对肿瘤细胞表面标志和基因重排的分析,证实大多数非何杰金淋巴瘤为 B 细胞型,少数为 T 细胞型,来自组织细胞者极少。B 细胞型非何杰金淋巴瘤为多克隆性 B 细胞恶性增生所致,多发生在免疫系统遭受严重抑制的人群,如器官移植、AIDS、先天性免疫缺陷病。非何杰金淋巴瘤和 EBV 感染关系甚密,患者 EBV 抗体检出率高,部分瘤组织内可检出 EBV 基因组。NHL 最初以局部淋巴组织进行性肿大为特征,随肿瘤组织增生,淋巴瘤细胞在淋巴系统内广泛扩散或侵犯周围组织器官,亦可侵犯骨髓进入血流。NHL 患者多伴有免疫功能异常,常见有高丙种球蛋白血症,疾病晚期常出现明显的细胞和体液免疫缺陷,导致多种严重的机会感染和自身免疫病。

第四节 浆细胞恶性增生病

浆细胞恶性增生病(plasmocyte dyscrasias)是由于浆细胞异常增殖或单克隆的浆细胞株异常增殖,导致高免疫球蛋白血症的一类恶性疾病。产生具有相同轻链、重链和遗传标志的免疫球蛋白,患者血液和/或尿中出现大量结构均一的免疫球蛋白,即单克隆免疫球蛋白(monoclonal immunoglobulin),简称 M 蛋白,这种病理状态称为单克隆免疫球蛋白血症。M 蛋白血症有原发性和继发性两类。前者为浆细胞恶性增生所致,见于多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症和重链病等;后者见于非何杰金淋巴瘤、某些感染性疾病和自身免疫疾病。

一、多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤(multiple myeloma),主要病变为骨髓内多发性浆细胞恶性增生引起进行性骨质破坏。目前认为骨髓瘤细胞起源于前 B 细胞或更早阶段,而表现为成熟阶段的 B 细胞。癌基因(c-myc、H-ras)的激活与本病发病有关。淋巴因子与多发性骨髓瘤的关系近年来亦受到重视,已发现 IL-6 水平在某些进行性骨髓瘤患者骨髓中显著增高,IL-6 来自骨髓中的单核细胞和基质细胞的旁分泌,以及骨髓细胞的自分泌,有人试用抗 IL-6 单克隆抗体治疗本病,其疗效尚待证实。由于骨髓内浆细胞过度增生,引起一定程度的骨髓抑制,影响正常造血功能。浆细胞瘤发生于骨髓以外的淋巴组织称为骨髓外浆细胞瘤。恶性增生的浆细胞产生单克隆免疫球蛋白仅具有一种重链(γ 、 α 、 μ 、 δ 或 ϵ)与一种轻链(κ 或 λ),即 M 蛋白。大部分患者血清和尿中出现 M 蛋白,部分患者血中同时含有一种本-周氏蛋白(bence-joncs protein, BJ 蛋白)。本-周氏蛋白为过量合成的单克隆免疫球蛋白的轻链(κ 或 λ),可经肾小球滤过,从尿中排出。约有 20% 的多发性骨髓瘤患者血中本-周氏蛋白是唯一的 M 蛋白,所以又称为轻链病。但是约 1% 的患者血清和尿中均无 M 蛋白检出,称为非分泌性骨髓瘤。多发性骨髓瘤细胞所产生的免疫球蛋白数量虽然很多,但缺乏抗体活性。在疾病晚期骨髓瘤细胞过度增生,抑制其他 B 细胞的生长,正常免疫球蛋白水平明显降低,表现为对细菌、病毒、寄生虫的易感性增高。

二、巨球蛋白血症

巨球蛋白血症(macroglobulinemia)亦称 waldenstrom 巨球蛋白血症,是产生 IgM 的浆细

胞样 B 细胞恶性增生所致。患者血清中出现大量单克隆性 IgM 类免疫球蛋白,患者常伴有疲劳、体重减轻、贫血、出血、反复感染、淋巴结肿大、肝脾肿大。由于 IgM 分子量大,血中 IgM 大量增加,引起血液高粘性综合症(hyperviscosity syndrom),导致患者血液粘滞度增高,血流缓慢,血管堵塞,进一步出现肾及神经系统并发症,单克隆 IgM 易粘聚在血小板表面,影响凝血功能,造成出血倾向。

三、重链病

重链病(heavy chain disease)是浆细胞恶性增生病的一种少见类型,其特征是浆细胞异常增生,血清中出现大量异常的免疫球蛋白重链。这种游离的重链分子结构常不完整,有 Fd 缺损或铰链区缺损,但血清中无游离的轻链,表明恶性增生的浆细胞其轻链和重链合成功能均存在缺陷。根据患者恶性浆细胞所合成的不同重链,可将重链病分为 γ 链病、 α 链病、 μ 链病三种。

(李明春 童 鲲)

第十六章 移 植 免 疫

用正常的细胞、组织或器官替换受损伤或失去功能的组织或器官的方法称为移植。移植的组织或器官称移植物(graft),提供移植物的个体,称供者(donor),接受移植物的个体,称受者(recipient)。移植免疫(transplantation immunity)就是研究受者接受异种或同种异体移植物后产生的免疫应答和由此引起的移植排斥反应(transplantation rejection),以及延长移植物存活的方法和原理等问题。

移植的类型可根据供、受者间的相互关系分为四类。

一、自体移植 autograft)

移植物取自自身的组织或细胞。移植后不会发生免疫应答,移植物可长期存活。

二、同基因移植(syngenic graft, isograft)

移植物取自遗传背景完全相同的同卵双生的个体或纯系动物。移植后不会发生免疫应答,移植物可长期存活。

三、同种异体移植(allograft)

移植物取自遗传背景不同的个体。移植后受者对移植抗原发生免疫应答,产生移植排斥反应。只有降低或抑制宿主的免疫应答方可延长移植物存活的时间。

四、异种移植(xenograft)

这是不同种之间的移植,如将猩猩或猪的器官移植给人。由于遗传背景完全不同,发生强烈移植排斥反应,移植物不能存活。近来,科学家们探索转基因动物等方法,以延长移植物存活时间,降低排斥反应。虽尚无临床应用的报道,但近年来,研究非常迅速,将会作出成绩,解决供体不足的问题。

第一节 移植排斥反应的机制和类型

一、移植排斥反应的机制

20世纪40年代 Medawar 及其他学者用纯系小鼠进行皮肤移植试验发现:①将遗传背景一致的A系小鼠的皮肤移植给另一A系小鼠,不发生排斥反应。②将A系小鼠的皮肤移植给B系小鼠,移植后第一周有血管生长,未见病理改变。一周后移植皮肤褪色、发炎、最后脱落。即发生初次排斥反应(first-set rejection)。③曾经接受过A系小鼠皮肤移植的B系小鼠,再次接受A系鼠皮肤移植后,排斥反应发生得更快,更强烈,称为再次排斥反应(second-set rejection)将C系鼠的皮肤移植给接受过A系鼠皮肤移植的B系鼠,仍产生初次排斥反应。④将接受过A系鼠皮肤移植的B系鼠淋巴细胞输给经X射线照射过而未接受过移植的B系鼠,再给该鼠移植A系鼠的皮肤,同样发生再次移植排斥反应。⑤A系鼠和B系鼠交配产下的子代鼠F1,用A系鼠皮肤移植,不发生排斥。但若将F1的皮肤移植给A或B系亲代鼠,移植物

则被排斥。以上实验表明:同种移植排斥反应是由免疫应答所致。有特异性、记忆性,淋巴细胞可转移排斥反应,不同种或同种不同个体的组织或细胞抗原的差异受遗传因素控制。

(一)移植抗原(transplantation antigen)

能引起受者发生免疫应答,导致移植排斥反应的抗原统称移植抗原。同种异体移植抗原主要有:①MHC 抗原:引起快而强的移植排斥反应。人类主要有 HLA-A、B 和 DR 抗原。如供受者间 MHC 抗原一致程度越高,移植成功的机会就越大,反之排斥反应越强。②mHC 抗原:这种抗原引起弱而慢的排斥反应。③内皮细胞抗原:主要是血管内皮细胞表面的抗原,引起超急性排斥反应。④血型抗原:主要是表达在血管壁上的血型抗原。

(二)同种异体移植排斥反应

在同种异体移植中,由于供者与受者间组织相容性抗原的差异,可激发免疫应答,出现排斥反应,其反应过程大致如下:

1. 同种异型识别作用(allorecognition) 移植物细胞表面完整的 MHC 分子,无需 APC 降解。也不需与受者 MHC 分子结合即可直接被受者 T 细胞识别,此称**直接识别**(direct recognition),往往在移植初期引起快速排斥反应。由受者 T 细胞识别自己 APC 递呈的 MHC-供者蛋白肽,或识别供者 APC 递呈的 MHC-供者蛋白肽者,称为**间接识别**(indirect recognition),常引起较迟发生的排斥反应。在激发移植排斥过程中,除供者细胞表达 MHC I 类抗原与受者 Tc 细胞和 B 细胞相互作用外,更重要的是供者带有 MHC I 类抗原的 APC(M_φ, DC 等)可启动受者 CD4⁺T 细胞的识别、激活、增殖产生 IL-2、IFN- γ ,随后促进 Tc 细胞的杀伤与 B 细胞分化为浆细胞产生抗体,是在排斥反应的效应阶段中起主要作用。实验证明:应用抗 MHC I 类分子的抗血清加补体处理供者移植细胞后,再与受者淋巴细胞在体外培养时的 MLR 反应明显减弱。APC 不仅能通过 I 类分子向 T 细胞提供活化的第一信号,还可表达协同刺激分子提供 T 细胞活化的第二信号。因此清除移植物中的 APC 或使用抗粘附分子抗体可减轻排斥反应和延长移植物的存活。

一般而言,CD4⁺T_H 细胞对同种异型 MHC II 类抗原应答,CD8⁺的 Tc 细胞对同种异型 MHC I 类抗原应答。然而,有些 CD8⁺T 细胞在对 MHC I 类抗原应答中,也能识别同种异型 MHC II 类分子。同样,某些 CD4⁺T 细胞,也能对表达同种异型 MHC I 类抗原的细胞产生细胞毒应答。这类 T 细胞称为双功能细胞。可能是由于同种异型 MHC 抗原的刺激特别强所致。

2. 细胞间的信息联络 在激发移植排斥反应中,免疫细胞之间的信息联络,部分是由细胞因子介导,更重要的是由细胞与细胞之间的直接紧密接触(粘附分子介导等),才能有效地发挥作用。在移植免疫中,供者 APC 直接递呈其完整的同种异型 MHC 抗原到 B 细胞受体上,同时,又将 MHC II 类分子结合的蛋白肽递呈给 CD4⁺T 细胞。于是由供者 APC 递呈的两类不同决定簇,就将 CD4⁺T 细胞、B 细胞和 APC 三者带到一起,结合成**第三细胞群**(three-cell cluster)。也可由供者 APC 递呈完整的同种异型 MHC 抗原给 B 细胞,B 细胞又作为抗原递呈细胞,将 MHC II 类分子结合的供者蛋白肽递呈给 T_H 细胞,这样也可形成紧密结合的第三细胞群。在细胞免疫应答中,APC 必须递呈辅助性决定簇给 CD4⁺T 细胞,同时又递呈细胞毒决定簇给 CD8⁺T 细胞,这样就可使 CD8⁺和 CD4⁺细胞与 APC 结合成第三细胞群。在 MHC 不匹配的移植中,供者 APC 递呈表达在移植物细胞上的抗原决定簇给 CD8⁺Tc 细胞。受者 APC 则递呈与其 MHC II 类分子结合的供者蛋白肽给 CD4⁺T_H 细胞,使 APC、T_H 和 Tc 三种细胞结合在一起,T_H 就可对 Tc 发挥有效的辅助作用。

3. 其他细胞 NK 细胞是人类肾脏、心脏和大鼠肾脏移植后,移植物中出现最早的细胞。早期 NK 细胞的活性就达到高峰。但排斥发生时, T_c 细胞活性达到高峰。

急性移植排斥时,浸润细胞中 M_0 占 20%~60%。 M_0 除可递呈抗原,分泌 IL-1 等细胞因子外,也可能对供者细胞发挥细胞毒作用。

二、移植排斥反应的类型

根据组织学变化和免疫学机理不同,可将移植排斥反应分为四类。

(一)超急性排斥反应(Hyperacute rejection, HR)

在移植器官与宿主血管接通后 24 小时内发生的排斥反应,称超急性排斥。多数由体液免疫介导。抗体可以是预先存在的“天然抗体”,如 ABO 血型抗体。另一类是由于多次输血或妊娠,产生了抗同种异型抗原的抗体,如抗 MHC 抗原、抗内皮细胞和单核细胞抗原(E-M 抗原)的抗体。这些抗体在补体或 NK 细胞等参与下通过溶细胞作用和 ADCC 效应可造成血管内皮细胞损伤。HR 的发生率,在同种异体肾移植后约为 0.1%~1%。表现在血流重灌注后数分钟内,移植器官的血管呈斑块状,青紫色,移植物水肿,血流骤减,数分钟至数小时内移植器官功能停止。组织学表现为血小板聚集、水肿、间质出血、纤维素栓塞,中性粒细胞浸润和血管内皮细胞受损。预防 HR,应选择 ABO 血型配合的供受者,还应检查受者血清中是否有抗供者同种异型抗原的抗体。

(二)急性排斥反应(acute rejection)

血管化器官移植后数日至数月内可发生急性排斥反应。由于主要病变是毛细血管和动脉内皮细胞坏死所引起的脉管炎,因而,也称急性脉管排斥反应(acute vascular rejection)。按发病机制不同,可分为急性体液排斥和急性细胞排斥。

急性体液排斥,是由受者循环中抗同种异型 MHC 等抗原的抗体所致。组织学检查,沿血管内皮细胞表面,有抗体和补体沉积,内皮细胞水肿,血管壁有中性粒细胞浸润,血栓形成,血管周围有大量的纤维素沉积。

急性细胞排斥反应,是由同种异型反应性 $CD8^+$ CTL 介导。血管壁有单核细胞浸润,用受者体内 $CD8^+$ CTL 能过继转移急性排斥反应。多数脉管和细胞都表达 MHC I 类分子,而且对 $CD8^+$ T_c 敏感。在脉管周围,有 M_0 、B 细胞和 NK 细胞,它们在急性排斥中也发挥作用。亲属供者器官,急性排斥率为 75%。尸体器官移植,急性排斥率达 93%以上,这是同种异体移植最常见的排斥反应。

(三)慢性排斥反应(chronic rejection)

这种反应可在移植术后数月或数年内发生,可引起移植器官功能不可逆转地减退或丧失。可以发生在急性排斥反应后,也可无急性排斥反应史。损伤部位有单核、多形核细胞和血小板粘附。血管内皮细胞、血小板和纤维覆盖。随后纤维母细胞增生,并逐渐纤维化。慢性迟发型超敏反应也可引起这类排斥反应。浸润的淋巴细胞释放 IL-1、PDGF 使 M_0 活化,纤维母细胞增生。活化的 M_0 分泌平滑肌生长因子,引起肌动脉血管平滑肌增生,加速动脉硬化和脉管阻塞,其确切机制尚待研究。

(四)移植物抗宿主反应(graft versus host reaction, GVHR)

和移植物抗宿主病(GVHD)发生于骨髓和胸腺移植后。移植的 T 细胞对宿主 MHC 抗原发生免疫应答,造成宿主的损伤,称为 GVHR。先发生在受者淋巴组织和器官。在受者淋巴组织中,供者的淋巴细胞克隆增生,扩大,开始出现淋巴组织炎症反应,随后修复,对宿主不造成

太大影响。急性 GVHD 发生在移植后 3~4 周,主要表现为皮疹,小肠结肠炎,肝功能紊乱,严重者肠粘膜脱落,间质性肺炎,对深部真菌传染的易感性增高,最终可因感染死亡。慢性 GVHD,可发生在急性 GVHD 后,也可无急性 GVHD 病史,一般在 3 个月内发病,也可在 6~12 个月才发病。诱因可以是光照,创伤或病毒感染(如水痘病毒等),临床表现包括硬皮样病变,慢性肝病,干燥综合征等。病人血清中可检出低滴度的抗核抗体、线粒体抗体及类风湿因子。Coomb's 试验阳性。

第二节 移植排斥反应的防治

由于在人群中很难找到 HLA 完全一致的供受者,因此,除同卵双生的器官移植外,其他同种异体组织或器官移植都会发生排斥反应。为提高移植成功率,减轻或延缓移植排斥反应,除了提高外科手术水平,防止感染外,主要措施是移植前组织配型和移植前、后免疫抑制疗法及各项免疫学与组织学指标的监测。

一、组织配型及交叉配合试验(crossmatching)

组织配型包括 ABO 血型配合和 HLA 配型筛选适宜的供受者。①ABO 血型配合可防止超急性排斥反应。②HLA 配型, I、II 类抗原匹配数越多移植后存活时间越长。HLA II 类抗原的检测,近年来采用 PCR 的方法直接检测 HLA-DR、DQ、DP 等位抗原可以更仔细地提供分子组织分型。

检测受者血清中是否有抗供者 MHC 抗原或 E-M 抗原的抗体。应阴性才能移植,否则有发生超急性排斥反应的危险。这是常规必须进行检测的方法。

二、免疫抑制疗法

主要是使用 X 线照射,免疫抑制剂、抗 T 细胞血清等降低受者 T 细胞活性或除去一些 T 细胞,从而减弱受者移植物的免疫应答,延缓或减轻移植排斥反应。

(一)全身淋巴组织照射(total lymphoid irradiation, TLI)

将非淋巴组织和骨髓用防辐射材料遮蔽,用 X 线反复照射淋巴结、脾脏及胸腺。结果不仅可以清除 T 细胞,而且可使免疫状态与胎儿或新生儿相似,并易于诱导免疫耐受。骨髓移植后可产生基因嵌合体细胞,这类细胞不仅不被排斥,而且也不发生 GVHR。动物实验证明可抑制细胞和体液免疫应答。

(二)免疫抑制剂

1. 抗体 抗 CD3 单抗或抗 T 细胞表面抗原或胸腺细胞多克隆抗体,在补体和吞噬细胞的参与下,溶解和清除 T 细胞。在同种异体骨髓移植前,处理供者骨髓细胞,清除成熟的 T 细胞,对防止 GVHR 非常必要。近来也用于防止肾移植急性排斥反应和逆转急性排斥有显著效果。另外用抗 IL-2R P55 亚单位的抗体,阻止 IL-2 与 IL-2R 结合,从而抑制了 T 细胞的活化,但并不溶解和消除 T 细胞。由于所用抗体均系动物来源,可使受者致敏。同时初次使用抗 CD3,开始也可引起 T 细胞活化释放 IL-2、TNF 和 IFN 等细胞因子,引起寒战,发热、重者可出现支气管痉挛,甚至肺水肿。

2. 免疫抑制药物 近年研究发展很快,有皮质类固醇、硫唑嘌呤、环孢素 A、FK-506、雷帕霉素(rapamycin)等。

环孢霉素 A(cyclosporine A, CsA)是真菌多孢木霉菌(*Trichoderma ployporum*)产生的

含 11 个氨基酸残基的环状肽。主要抑制包括 IL-2 在内的细胞因子和对 T_H-Ag 的初次应答。CsA 对嗜环素(cyclophilin)有特别的亲和力,后者是一种异构酶,它催化活化的转录因子适当折叠。当 CsA 与嗜环素结合后,阻断嗜环素的酶活性,因而抑制某些基因的转录,特别是 IL-2 基因转录被抑制使 IL-2 缺乏,影响 T 细胞的克隆扩大、其他细胞因子的产生及 B 细胞生长等也受到影响。CsA 是当前常用的免疫抑制药。

FK-506 是从土壤中的“筑链霉菌”(streptomyces tsukubaeensis)培养物中分离的免疫抑制剂。结构与 CsA 不同,但免疫抑制作用相似,效力更强。主要是抑制 T_H 细胞释放 IL-2、IL-4 和 IFN 的作用比 CsA 强 100 倍。能抑制同种异型反应性 T 细胞表达 IL-2 受体,还可抑制抗体生成。FK506 有亲肝作用可促进肝脏再生与修复。因此,是肝脏移植最佳免疫抑制剂。其他如雷帕霉素(rapamycin)作用机制与 CsA 相同,但抑制抗体产生的能力比 CsA 强 1000 倍;在祖国医学中,亦有人报道雷公藤和雷公藤多甙。常用雷公藤根水-氯仿提取物 T II,它可抑制 PHA 诱导的 T 细胞转化,抑制 IL-2 分泌和早期 IL-2R 表达。使用 T II 代替硫唑嘌呤初步获得满意的效果。

关于移植排斥反应免疫学监测,虽然方法很多,但均无特异性,因此,目前仍用细针穿刺活检等方法。

第三节 临床移植举例

由于外科学、免疫学和免疫抑制药等的发展,移植物存活率不断提高,生存时间延长。绝大多数的器官、组织及细胞可进行移植。现仅将肾移植及骨髓移植简述如下。

一、肾移植

在临床上已作为常规治疗肾衰等疾病的重要手段之一。至今已超过 10 万例肾移植的报道。一年存活率可达 90%以上。但存在的主要问题仍然是免疫排斥反应。虽然肾的同种异基因抗原可引起受者免疫应答,但由于离体肾的保存已得到解决,加上受者可作肾透析以等待移植,因此移植前有时间去选择 HLA 抗原相对一致的供者,减少以后的排斥反应。受者血清中也不应有供者红细胞或 MHC I、II 类分子的抗体,否则可能发生超急性排斥反应。肾移植后排斥反应的监测,主要包括肾功能的测定及细针穿刺活检后病理或免疫组化检查。要注意与感染的鉴别,CMV 是常见的病毒感染。有人报道,如果肾小管细胞表达 HLA-DR 抗原,可能是发生了免疫应答。免疫抑制药,除使用硫唑嘌呤及强的松龙等常规药物外,加用环孢素 A 可提高肾移植的存活率。

二、骨髓移植

人类骨髓移植自 1968 年 E. D. R. Good 首次成功以来,进展很快,国际上已有 200 多个骨髓移植中心,已成为治疗血液系统恶性肿瘤最有效的方法。Thomas 在研究中肯定骨髓静脉输注对机体并无损害作用,且可以防治由于照射引起的损伤。

骨髓移植可分为自体骨髓移植和同种异基因骨髓移植。前者主要用于无骨髓转移的肿瘤病人即急性白血病的初次缓解期,进行彻底化疗或放疗前,取出部分骨髓贮存,在抗癌治疗后,重新回输,以恢复患者造血功能和免疫功能。这类骨髓移植不发生 GVHR。同种异基因骨髓移植可用于治疗急性淋巴母细胞白血病、急性髓样白血病、慢性髓样白血病、淋巴瘤、Hodgkin 氏病、免疫缺陷病及再障等。1990 年 Thomas 在其诺贝尔讲演中指出,治疗这些病的疗效,其 5

年存活率可达 90%。1994 年 J. O. Armitage 在其综述中指出治疗上述疾病均有较好的效果。这种同种异基因骨髓中主要是 B 细胞和其他生血细胞,但必然有污染 T 细胞,造成移植物抗宿主反应。为此可以使用 CD3 抗体加补体清除 T 细胞后,再行输注,同时亦可使用造血生长因子,如 G-CSF、GM-CSF 及 IL-3 等,近年有人报道 IL-2、IL-6 及 γ 干扰素等也可以加速骨髓的恢复。1993 年严文伟认为血液系统恶性肿瘤的骨髓移植治疗效果与合理剂量放疗和低毒化疗的预处理相关,是提高骨髓移植成功率的关键。预处理的目的在于杀死受者体内的淋巴细胞,以保证供体骨髓不受排斥,同时杀死全部肿瘤细胞。

骨髓移植虽然进展很快,但进一步研究人类组织相容性系统、免疫抑制药的研究、输血技术的改进,尤其是血小板的输注、广谱抗生素的创新以及抗癌化疗的发展将会促进骨髓移植的成效。

(唐俊杰 凌天翼)

第十七章 肿 瘤 免 疫

肿瘤免疫学(tumor immunology)是研究肿瘤的抗原性,机体对肿瘤的免疫应答,机体的免疫状态与肿瘤发生、发展的相互关系以及肿瘤的免疫诊断、预防和治疗等的学科。早在1909年 Ehrlich 就指出机体具有保护自己,抵抗癌变细胞的能力,并建立了肿瘤免疫的概念。1959年 Thomas 提出了免疫监视的机制,1970年 Burnet 对此加以精辟的分析并提出肿瘤的免疫监视学说,为肿瘤免疫学理论的建立打下了基础。随着单克隆抗体的问世,细胞因子的发现和研究,特别是廿世纪80年代中后期,分子生物学和免疫学迅速发展并交叉渗透,进一步推动了肿瘤免疫学的发展,同时也促进了肿瘤免疫技术在临床诊断、治疗肿瘤上的应用。

第一节 肿瘤抗原

肿瘤抗原是指细胞癌变过程中出现的新抗原物质的总称。关于肿瘤抗原的分类和命名,目前尚无统一标准,下面介绍两种分类方法。

一、根据肿瘤抗原特异性分类

(一)肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TSA)

TSA 仅存在于肿瘤细胞表面而不存在于正常细胞或其他种类的肿瘤细胞。这类抗原是通过近交系小鼠间进行肿瘤移植排斥的方法得到证实的。实验过程,先用化学致癌剂甲基胆蒎(methyl-cholanthrene, MCA)诱导小鼠皮肤发生肉瘤,当肉瘤生长至一定大小时,予以手术切除。将此切除的肿瘤组织移植给正常同系小鼠后可生长出肿瘤。若将此肿瘤植回原来的肿瘤小鼠,则移植的肿瘤被排斥,表现该肿瘤具有诱导机体产生特异性免疫排斥反应的抗原。此类抗原是由动物肿瘤移植排斥实验所证实,又称**肿瘤特异性移植抗原**(tumor specific transplantation antigen, TSTA)。实际上, TSTA 是 TSA 的一种表现形式。人类是否存有 TSA, 争论已久,但最近已在人黑色素瘤细胞表面证实 TSA 的存在。它是“沉默基因”活化表达的产物,称为 MAGE-1(已被克隆的黑色素瘤抗原)。它与 HLA-A1 分子共表达于某些黑色素瘤细胞表面。TSA 主要诱发 T 细胞免疫应答。

(二)肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)

TAA 是指非肿瘤细胞所特有,在正常细胞上也有微量表达,只是在细胞发生癌变时表达明显增加。此类抗原只表现出量的变化而无肿瘤特异性。TAA 一般可活化 B 细胞产生相应抗体。

二、根据编码肿瘤抗原基因分类

(一)正常细胞基因编码的肿瘤抗原

1. “沉默基因”表达的肿瘤抗原 沉默基因(silent genes)指正常细胞不表达,当细胞发生恶变时表达的宿主基因。如:黑色素瘤抗原--MAGE,肥大细胞瘤抗原--P₈₁₅A。

2. 胚胎抗原 是胚胎发育期由胚胎组织产生的正常成分,出生后可能控制编码该抗原的基因受阻遏而逐渐消失,或表达量很低。当细胞癌变时,受抑制的基因脱阻遏,胚胎抗原重新合成,大量表达于肿瘤细胞表面,也可分泌到血清中,成为诊断肿瘤的一个重要辅助指标。人类肿瘤中已发现多种胚胎抗原,其中对甲胎蛋白和癌胚抗原的研究最为深入。①甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)是一种分泌性胚胎抗原,主要由胎肝和卵黄囊产生的 70 kD 分子量的糖蛋白。正常成人血清中含量极微($<20\text{ng/ml}$)用常规免疫方法不能检出。肝细胞发生癌变时,AFP 在血清中的含量急剧增加,常超过 500ng/ml ,在癌组织提取液、腹水中也可检测出。虽然少数其他肿瘤(如胃癌、肺癌等)、肝炎、肝硬化患者以及孕妇血清中也可检出 AFP,但其含量明显低于肝癌患者血清中的水平。肝癌患者血清 AFP 升高比其临床症状早出现 3~8 个月,因此 AFP 可作为肝癌早期普查、诊断,判断疗效,监视复发的一项重要免疫学指标。②癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是一种膜结合性胚胎抗原,分子量为 180 kD 的糖蛋白。最初在结肠癌和直肠癌组织中检出,由于高水平 CEA 出现于 2~6 月胎儿肠、胰和肝脏等组织,故称为癌胚抗原。正常机体由消化道分泌的 CEA 大多进入肠腔,血清中水平极低($<2\sim5\text{ng/ml}$)。细胞癌变时所分泌的 CEA,其极性可发生改变,并进入血液,使血清中水平增高。CEA 除在结肠癌、直肠癌患者外,在内胚层来源的恶性肿瘤(如食管癌、胃癌、肝癌和胰腺癌)以及其他一些非肿瘤性疾病(如肾病、肝硬化、肠息肉和消化道炎症等)患者的血清也可见增高,故它不是消化道特异性的肿瘤抗原。由于早期结肠癌 CEA 的检测率低,一般不用于诊断。但在临床上,观察 CEA 动态水平,有助于疗效的判断及复发、转移的观察。

(二)突变细胞基因编码的肿瘤抗原

基因突变并非都对细胞生长产生不利影响,只有少数调控细胞生长的基因突变后才会导致细胞恶性转变。由这些突变基因编码的新的肿瘤特异性蛋白常被认为是肿瘤特异性抗原。Ras 原癌基因(proto-oncogene)和 P_{53} 肿瘤抑制基因(tumor suppressor gene)是恶性肿瘤中最常见的基因突变,属点突变。野生型 P_{53} 肿瘤抑制基因及其编码的正常 P_{53} 蛋白在维持细胞正常生长、抑制恶性增殖中起重要作用。 P_{53} 基因突变后导致 P_{53} 空间构型发生改变,使之失去抑制细胞生长的功能,从而引起恶性肿瘤增殖,而其本身成为肿瘤特异性抗原。Ras 基因家族包括 H-ras、K-ras、N-ras,均能编码合成 P^{21-ras} 蛋白,Ras 基因突变参与多种肿瘤的发生,其中 90% 胰腺癌发现有 K-ras 基因突变。突变的 P^{21-ras} 蛋白可诱导特异性 $CD3^+T$ 细胞的产生,而被认为是一个真正的 TSA。因此,了解肿瘤突变基因,及其编码的肿瘤抗原,对研究肿瘤的发生机制、肿瘤的诊断、预后判断以及肿瘤基因治疗等方面都具有重要意义。

(三)病毒基因编码的肿瘤抗原

实验动物和人类肿瘤的研究都证实,某些肿瘤可由病毒诱发。由病毒诱发的肿瘤抗原可归纳为两类:一类是由病毒基因编码的肿瘤抗原;另一类是病毒诱发宿主细胞产生的肿瘤抗原。病毒基因编码的肿瘤抗原与物理、化学致癌物诱发的肿瘤抗原有明显不同,前者的特点是同一株病毒在不同品系动物甚至异种动物所诱发的肿瘤都表达相同的病毒特异性抗原,多属于 TAA;而后者有明显的个体特异性,即同一致癌剂对不同品系、甚至同一个体的不同部位所诱发的肿瘤都具有不同特异性,属于 TSA。已知诱发人类肿瘤的 DNA 病毒有:EB 病毒与 B 细胞淋巴瘤、鼻咽癌的发生有关;人乳头状瘤病毒(HPV)与人宫颈癌的发生有关;乙型肝炎病毒(HEV)与肝细胞癌有关。而属于 RNA 病毒的人嗜 T 淋巴细胞白血病病毒(HTLV-I)与 T 细胞白血病有关。

第二节 机体抗肿瘤免疫的机制

正常人体每天约有 10^{11} 个细胞处于分裂中,其中有 $10^{-7} \sim 10^{-9}$ 的细胞可能发生突变。一般不会发展成肿瘤。据 Burnet 提出的“免疫监视”学说认为,机体免疫系统能识别并及时清除突变细胞,从而防止肿瘤的发生。临床上大量资料也支持这一观点,如恶性黑色素瘤、神经母细胞瘤、肾上腺瘤等肿瘤有自发消退现象。但另一方面,临床上肿瘤病人日趋增多,我国每年大约有 100 万人以上死于癌症,已成为严重危害健康的重大疾病之一。这说明机体的免疫监视功能有一定限度,当免疫监视功能不能清除突变细胞,或突变细胞逃避宿主的监视能力,则突变细胞可发展成为肿瘤。有资料表明免疫功能缺陷或长期使用免疫抑制剂的人群肿瘤发病率增高,临床上肿瘤病人以老人和儿童多见等也说明这一点。因此,肿瘤的发生、发展与机体免疫功能状态存在着非常复杂的关系。

机体对肿瘤的免疫应答包括细胞免疫和体液免疫,两者相互协作共同杀伤肿瘤细胞,但以细胞免疫为主。

一、体液免疫应答

抗肿瘤抗体可通过以下几种方式发挥作用:

1. 补体依赖的细胞毒作用(CDC) 细胞毒性抗体(IgM)和某些 IgG 亚类与肿瘤细胞结合后,可在补体参与下,溶解肿瘤细胞。
2. ADCC 作用 IgG 抗体通过 Fab 段与肿瘤细胞结合,通过 Fc 段与表达 Fc γ R 的效应细胞(包括 NK 细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等)结合发挥 ADCC 效应,使肿瘤细胞溶解。
3. 抗体的调理作用 吞噬细胞可通过其表面 Fc 受体的调理作用,增强对肿瘤细胞的吞噬或杀伤。

此外,抗体还能封闭肿瘤细胞上的某些受体(如转铁蛋白受体等),或干扰肿瘤细胞的粘附特性而抑制肿瘤细胞的增殖。B 细胞也可通过递呈肿瘤抗原,增加 T 细胞免疫应答。

二、细胞免疫应答

在抗肿瘤免疫应答中,细胞免疫比体液免疫发挥更为重要的作用。

(一) T 细胞

1. $\alpha\beta$ T 细胞 $\alpha\beta$ T 细胞包括 MHC I 类抗原限制的 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞(CTL)和 MHC II 类抗原限制的 CD4⁺ 辅助性 T 细胞(T_H),两者活化都需要双重信号刺激。①第一信号(抗原刺激信号):从肿瘤细胞脱落下的肿瘤抗原,经 APC 摄取,加工成多肽分子,并由细胞表面 MHC I 类分子呈递给 CD4⁺ T_H 细胞。肿瘤抗原在肿瘤细胞内加工成肿瘤肽,与 MHC I 类分子结合后共同表达于细胞表面,而被 CD8⁺ CTL 细胞识别。②第二信号(协同刺激信号):T 细胞除通过 TCR-Ag-MHC 分子复合体接受抗原信号外,还通过 APC 或肿瘤细胞表面某些分子如细胞间粘附分子(ICAMs),LFA-3,VCAM-1,B7 等与 T 细胞表面相应受体结合,提供 T 细胞协同刺激信号,才能使 T 细胞有效活化。活化的 CD4⁺ T 细胞可产生大量淋巴因子,促进 CD8⁺ T 细胞活化,激活巨噬细胞,参与抗肿瘤作用。CD8⁺ CTL 细胞活化后,既可以特异性识别肿瘤抗原,直接杀伤肿瘤细胞,也可分泌淋巴因子(如 γ -干扰素、淋巴毒素),间接杀伤肿瘤细胞。

2. $\gamma\delta$ T 细胞 $\gamma\delta$ T 细胞分化发展早于 $\alpha\beta$ T 细胞,多分布在全身各处上皮组织内,所发挥的细胞毒作用可能不受经典 MHC 分子限制,且能杀伤对 NK 细胞不敏感的靶细胞,因此 $\gamma\delta$ T 细

胞与 NK 细胞一样也认为是抗肿瘤免疫监视功能的第一道防线。

(二)NK 细胞

NK 细胞是细胞免疫中非特异性成分,是一群广谱的杀伤细胞。其杀伤作用无须预先致敏,不依赖于胸腺,也不依赖抗体和补体,无肿瘤特异性,也不受 MHC 限制,而且能选择地杀伤 MHC I 类分子表达低下或缺如的肿瘤细胞。因此,NK 细胞是在肿瘤早期起作用的效应细胞,是机体抵抗肿瘤发生及转移的第一道防线。

(三)巨噬细胞

巨噬细胞在抗肿瘤免疫中具有重要意义。体内注射巨噬细胞抑制剂(抗巨噬细胞血清、硅粉等),能加速肿瘤生长;若使用卡介苗或短小棒状杆菌等使巨噬细胞激活,则肿瘤生长受到抑制,肿瘤转移也减少。病理活检资料显示,肿瘤组织周围有明显巨噬细胞浸润者,肿瘤转移发生率低,预后较好,反之则较差。巨噬细胞可通过多种途径发挥抗肿瘤作用:①处理和递呈肿瘤抗原,激活 T 细胞以产生特异性抗肿瘤免疫应答;②活化巨噬细胞(通过释放溶酶体酶和氧化代谢产物,如 NO 等)直接杀伤肿瘤细胞;③巨噬细胞表面有 FC 受体,通过 ADCC 作用杀伤肿瘤细胞;④活化的巨噬细胞可释放 TNF,IL-2,IFN- γ ,CSF 等直接作用于肿瘤细胞或调节抗肿瘤免疫应答。巨噬细胞只有被激活后才具有抗肿瘤活性,具有选择性,即只杀伤肿瘤源性的细胞,对正常组织细胞无作用。此外,抗肿瘤活性与肿瘤抗原结构、增殖周期和肿瘤的恶性程度无关;激活的巨噬细胞对于抵抗化疗药物与抵抗放射治疗的肿瘤细胞仍然有效。不足之处,巨噬细胞体外扩增能力差,且极易在培养过程中丢失。

上述各种免疫功能如能充分发挥,应该能排斥肿瘤。但临床实践表明并非完全如此,多数患者的肿瘤能逃逸机体的免疫排斥,其机制尚未完全明了。已有学者提出了**肿瘤微环境**(Tumor Microenvironment)的概念,比较合理地解释了肿瘤逃逸机体免疫排斥的机制,即认为肿瘤微环境中存在着多种抑制肿瘤免疫应答的因素,诸如肿瘤抗原性弱、肿瘤细胞表面 MHC I 类分子表达低下或缺失改变、T 细胞外周耐受、巨噬细胞抗原递呈功能低下、局部细胞因子缺乏、肿瘤细胞释放抑制因子及免疫抑制细胞的活化等。此等因素不一定导致全身免疫功能低下,却能使肿瘤局部形成深度免疫抑制的“黑洞区”。不但在该区内的免疫细胞功能严重抑制,即使功能正常甚至活化的细胞一旦进入该区,其功能也将受到抑制。因此,只有设法解除肿瘤微环境的各种免疫抑制因素,机体的抗肿瘤免疫及生物学治疗才能奏效。

第三节 肿瘤的免疫学检查与治疗

一、肿瘤的免疫学检查

肿瘤的免疫学检查目前主要用于临床肿瘤的辅助诊断,以及评估机体的免疫功能状态,这对分析肿瘤的发生、判断肿瘤患者的疗效都有重要意义。

(一)检测肿瘤抗原

由于肿瘤特异性抗原尚未彻底解决,目前临床上常进行胚胎抗原及其他肿瘤相关抗原的检测。例如:AFP 检测对原发性肝细胞肝癌有诊断价值,检测 CEA 有助于消化道肿瘤(如:结肠癌、胰腺癌等)的辅助诊断,以及预后、复发或转移的判断。

(二)检测肿瘤抗体

例如在黑色素瘤患者血清中可查到抗黑色素瘤抗体,在鼻咽癌和 Burkitt 淋巴瘤患者血

清中能检出 EB 病毒的抗体,因此,检测这些抗体不仅可辅助诊断疾病,且在判断病情发展和恢复有一定价值。

(三)放射免疫显像诊断

将放射性核素如¹³¹I 与抗肿瘤单克隆抗体结合,并从静脉注入体内或腔内注射均可将放射性核素导向肿瘤的发生部位,用 γ 照相机就可以清晰地显示肿瘤影像。该技术现已用于临床肿瘤的诊断,随着肿瘤单克隆抗体的深入研究,将显示良好的应用前景。

二、肿瘤的免疫学治疗

肿瘤免疫学治疗的目的是激发或调动机体的免疫系统,增强肿瘤微环境抗肿瘤免疫力,从而控制和杀伤肿瘤细胞。肿瘤免疫学治疗的方法种类繁多,已与现代生物高科技技术结合,发展成为继手术、化疗和放疗之后的第四种肿瘤治疗模式——肿瘤生物学治疗方法。但这些方法大多还处于探索阶段,对临床上已生长的肿瘤或实体瘤的消除能力也十分有限,对大量的肿瘤细胞也难以奏效,因此,临床上先用常规疗法清除大量肿瘤细胞,再使用生物学治疗方式清除、杀伤少量的残留或扩散的肿瘤细胞,以提高、巩固肿瘤治疗的效果,减少肿瘤的复发。常用的肿瘤免疫学治疗方法有如下:

(一)主动免疫疗法(肿瘤疫苗)

肿瘤的主动免疫疗法与传统免疫疫苗的概念不同,主要不是用于肿瘤的预防,而是给机体输入具有抗原性的肿瘤疫苗,刺激机体产生特异性抗肿瘤免疫,以达到治疗肿瘤、预防肿瘤转移和复发的目的。常用肿瘤疫苗有以下几类:

1. 肿瘤细胞疫苗 将自身或异体同种肿瘤细胞,经过物理因素(照射、高温)、化学因素(酶解)以及生物因素(病毒感染、基因转移等)的处理,改变或消除其致癌性,保留其免疫原性,常与佐剂(卡介苗等)联合应用,对肿瘤治疗有一定疗效。

2. 肿瘤抗原疫苗 包括 TAA/TSA 疫苗、MHC 抗原多肽复合疫苗、HSP-肽复合疫苗,以及人工合成肿瘤肽疫苗等。热休克蛋白(HSP)是在生物进化中高度保守、广泛分布的蛋白质,具有“分子伴侣”(molecule chaperone)作用,参与多种胞内蛋白的折叠、装配及转运。从肿瘤组织中提取的 HSP-肽复合体含有多种肿瘤相关肽,可诱导多个肿瘤特异性 CTL 克隆,发挥特异性杀伤作用,而且不受 MHC I 类抗原限制,因此,HSP-肽复合疫苗展示一定的应用前景。人工合成肿瘤肽疫苗是人工合成 8~12 个氨基酸的特异性多肽,能直接与 MHC I 类分子结合诱导特异性 CTL,并能在体内外特异杀伤其表达的天然肽序列与人工合成肽相同的肿瘤细胞,目前正在研究的有黑色素瘤相关抗原(MAGE),HPV 16E7 抗原,以及 P^{21-k ras}、P⁵³ 蛋白中特定序列多肽等。

3. 病毒疫苗 病毒疫苗不仅可以预防病毒性疾病,更重要的可以预防或治疗人类许多与病毒感染密切相关的肿瘤,如乙型肝炎病毒疫苗。目前,以病毒为载体与其他肿瘤抗原或多肽组成的**重组病毒疫苗**(如重组痘苗病毒)正在研制和 I 期临床试验之中。

4. 抗独特性疫苗 抗独特型抗体作为抗原的内影像,可模拟抗原的结构并代替肿瘤抗原成为疫苗,诱发机体产生特异性抗肿瘤免疫应答。制备简便,只需以肿瘤特异性单克隆抗体作为免疫原,制备抗体并筛选具有内影像作用的抗独特型抗体,不需要分离或鉴别肿瘤抗原。

5. DNA 疫苗 DNA 疫苗是指人工克隆一段编码肿瘤特异性抗原的 DNA,并通过质粒等方式注入机体,使其在体内细胞中有效表达蛋白而成为肿瘤特异性抗原。这种抗原模仿了病毒蛋白等内源性抗原的递呈方式,解除了免疫耐受,诱导机体产生特异性抗肿瘤免疫应答。

DNA 疫苗虽有许多问题有待研究,但显示了诱人的前景。

(二)免疫导向疗法

免疫导向疗法是将具有细胞毒作用的杀伤因子与单克隆抗体偶联制成“生物导弹”,并利用单抗能特异性结合肿瘤抗原的特性使杀伤因子“导向”集中到肿瘤病灶,杀伤肿瘤细胞。常用杀伤因子有:放射性核素(^{131}I)、抗肿瘤药物(氮甲蝶呤、阿霉素)、毒素(蓖麻毒素、白喉毒素、绿脓杆菌外毒素等)。其中放射性核素应用方便、标记简便,易显像及定位定量检测,并能破坏邻近未被单抗结合的肿瘤细胞,因此应用最多。今后应设法研制人源性单克隆抗体,或使鼠源性单抗“人源化”,以减少或避免因反复使用鼠源性单抗引起的副作用。

(三)过继免疫疗法

肿瘤过继免疫疗法是将自身或异体的抗肿瘤效应细胞的前体细胞,在体外采用 IL-2、抗 CD3 单抗,特异性多肽等激活剂进行诱导、激活和扩增,然后转输给肿瘤患者,提高患者抗肿瘤免疫力,以达到治疗和预防复发的目的。常见的免疫效应细胞有:①LAK 细胞:用高浓度 IL-2 激活病人自体或正常供者的外周血单个核细胞;②TIL 细胞:从切除的瘤组织或癌性胸腹水中分离淋巴细胞,体外经 IL-2 诱导激活和扩增;③CD3AK 细胞:用抗 CD3 单抗辅以小剂量 IL-2 激活外周血单个核细胞;④CTL 细胞:用特异性多肽抗原体外诱导 CTL 克隆。

(四)细胞因子疗法

该疗法是近期随着高纯化或重组细胞因子的生产得以实现。细胞因子疗法的原理是某些细胞因子注射体内后可调节、增强一种或多种免疫细胞的功能,发挥更强的抗肿瘤免疫功能。目前临床常用的细胞因子有 IL-2、TNF、IFN 及 CSF 等。

(五)基因疗法

肿瘤的基因疗法不同于其他治疗方法,其原理是克隆某些可用于肿瘤治疗的目的基因,将目的基因在体外转染受体细胞,然后回输体内,或直接将目的基因体内注射,使目的基因在体内有效表达,增强体内抗肿瘤作用或改善肿瘤微环境增强抗肿瘤免疫力。目前常用的抗肿瘤基因治疗目的基因有:细胞因子基因(如编码 IL-2~12、IFN、TNF、CSF 等细胞因子基因),肿瘤抗原基因(如编码 MAGE、CEA 等的基因),MHC 基因,协同刺激分子基因(如编码 B7、CD54、LFA-3 等的基因),肿瘤自杀基因(如 TK、CD 基因等),肿瘤抑癌基因(如 RB 基因、P₅₃ 基因等)。

常采用的受体细胞有:

1. 体外培养细胞 淋巴细胞(以 T 淋巴细胞为主、LAK、TIL 细胞等),巨噬细胞,造血干细胞,成纤维细胞,肿瘤细胞,其他细胞。
2. 体内细胞。

常采用的转导基因方法:

1. 离体法(ex vivo) 将目的基因转染或转导体外培养受体细胞,离然后回输体内。离体的转导基因方法包括:①非病毒转导法:DNA—磷酸钙共沉淀法、显微注射等。②病毒介导法:常用逆转录病毒、腺病毒、疱疹病毒、痘苗病毒等作为基因载体。
2. 直接体内法(in vivo) 将目的基因表达载体(如质粒等),直接注射体内(如基因枪、DNA 直接体内注射),使之在体内细胞中有效表达。肿瘤基因疗法正从实验进入临床阶段。

(王立新 蔡仙德)

第十八章 免疫学检测方法

免疫学检测方法是应用免疫学理论设计的一系列测定抗原、抗体、免疫细胞及其分泌的细胞因子的实验方法。随着学科间的相互渗透,免疫学涉及的范围不断扩大,新的免疫学检测方法层出不穷。免疫学方法的应用范围亦在日益扩大,不仅成为多种临床疾病诊断的重要方法,也为众多学科的研究提供了方便。本章将从抗原、抗体、免疫细胞和细胞因子检测等方面概括介绍试验的基本类型、原理和主要用途,并对分子生物学技术(分子杂交、转基因、多聚酶链反应)在免疫学领域的应用作一简要介绍。

第一节 检测抗原抗体的体外方法

抗原与相应抗体相遇可发生特异性结合,并在外界条件的影响下呈现某种反应现象,如凝集或沉淀,藉此可用已知抗原(或抗体)检测未知抗体(或抗原)。试验所采用的抗体常存在于血清中,因此又称之为血清学反应(serological reaction)。

一、抗原抗体反应的特点

(一)抗原抗体结合的特异性

抗原借助表面的抗原决定簇与抗体分子超变区在空间构型上的互补,发生特异性结合。同一抗原分子可具有多种不同的抗原决定簇,若两种不同的抗原分子具有一个或多个相同的抗原决定簇,则与抗体反应时可出现交叉反应(cross reaction)。

(二)抗原抗体结合的可逆性

抗原抗体结合除以空间构型互补外,主要以氢键、静电引力、范德华力和疏水键等分子表面的非共价方式结合,结合后形成的复合物在一定条件下可发生解离,回复抗原抗体的游离状态。解离后的抗原和抗体仍保持原有的性质。抗原抗体复合物解离度在很大程度上取决于特异性抗体超变区与相应抗原决定簇三维空间构型的互补程度,互补程度越高,分子间距越小,作用力越大,两者结合越牢固,不易解离;反之,则容易发生解离。

(三)抗原抗体结合的比例性与结合物的可见性

抗原与抗体的结合能否出现肉眼可见的反应,取决于两者的比例。若比例合适,则可形成大的抗原抗体结合物,出现肉眼可见反应现象;反之,虽能形成结合物,但体积小,肉眼不可见。由于这种分子比例的差异,分别形成了三种区带现象。等价带表示抗原与抗体比例最合适,形成大而多的结合物,此时在反应体系中测不出或有极少游离的抗原或抗体;抗体过剩带(前带)和抗原过剩带(后带)皆表示抗原与抗体的比例不合适,所形成的结合物少且小,其反应体系中存在着游离的抗原或抗体。抗原抗体分子的比例与结合物大小的关系如图 18.1 所示。小分子可溶性抗原,因其表面积大,容易导致后带现象;而细胞等颗粒性抗原,在与抗体反应时则易出

现前带现象。因此在抗原抗体检测中,为能得到肉眼可见的反应,在了解抗原的物理性状之后,对抗原或抗体进行稀释,以调整二者的比例。

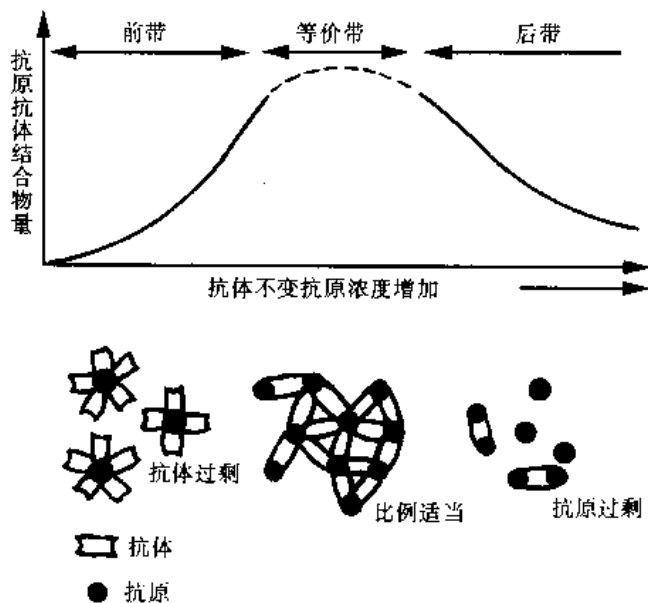


图 18.1 抗原-抗体反应模式图

质影响而失去,复合物间的排斥力下降,导致第一阶段已形成的可溶性结合物能进一步联结,出现明显的凝集或沉淀现象。试验中常用 0.85% 的 NaCl 溶液作为稀释液,以提供适当浓度的电解质。

(三)温度

适当的温度可增加抗原与抗体分子碰撞的机会,加速结合物体积的增大,一般而言温度越高,形成可见反应的速度越快,但过高则会使抗原或抗体变性失活,影响试验结果。一般在 37℃ 下进行试验,但也有些抗原抗体在 4℃ 下进行反应较好。

(四)酸碱度

pH 过高或过低都将直接影响抗原或抗体的理化性质。例如,当 pH 降至 3.0 左右时,因接近细菌抗原的等电点,细菌表面蛋白或其他基团所带的电荷消失,其相互间的排斥力丧失而导致非特异性酸凝集,影响试验的可靠性。

三、抗原与抗体的制备

抗原与抗体是血清学反应的物质基础。抗原的制备与纯化是获得特异性抗体的先决条件,所得到的抗体又可反过来纯化和检测抗原。

(一)抗原的制备

抗原种类繁多,按其物理性状可分颗粒性和可溶性两类。前者指细胞性抗原(包括细菌抗原),其制备较为简便,一般用新鲜细胞以无菌生理盐水或磷酸缓冲液洗涤后配成一定浓度。若系细菌抗原,则取新鲜培养物,经集菌作如下处理,H 抗原因不耐热用 0.3%~0.5% 甲醛处理,O 抗原耐热可加热 100℃ 2h 去除 H 抗原后应用。可溶性抗原可以是细胞膜、细胞浆、细胞核及核膜等细胞组成部分,也可能是经细胞分泌至体液中的一些可溶性因子。细胞组成部分常需经过机械或酶解法等破碎、离心获得粗制抗原,并通过选择性沉淀或层析等方法进一步纯化。而体液中(如血清等)的可溶性抗原则可直接用生化手段获得所需成分。有些可溶性抗原

(四)抗原抗体反应的阶段性

抗原抗体反应可分为两个阶段。第一阶段是抗原抗体的特异结合阶段,此阶段仅需几秒到几分钟,尚无可见反应;第二阶段为可见反应阶段,需数分钟、数小时乃至数日,受各种因素影响。

二、抗原抗体反应的主要影响因素

(一)抗原和抗体浓度、比例

抗原和抗体浓度、比例对抗原抗体反应影响最大,是决定性因素,如前所述。

(二)电解质

抗原与抗体特异性结合后,其亲水性减弱,分子表面所带的电荷易受电解质影响而失去,复合物间的排斥力下降,导致第一阶段已形成的可溶性结合物能进一步联结,

仅具有免疫反应性,而无免疫原性,此类抗原尚需与载体偶联方可成为完全抗原。

(二)抗体的制备

单克隆抗体和多克隆抗体:单克隆抗体(McAb)用杂交瘤技术制备(详见第三章),其特点:特异性好,亲和力高,只识别一个表位。多克隆抗体(polyclonal antibodies)存在于免疫动物的血清中,可通过直接分离血清获得,主要应用于免疫学诊断。也可经中性盐析和层析法进一步提出单一类别的免疫球蛋白(多为IgG),使诊断及各种研究在更精确的水平上进行。优点:可识别多个表位,缺点:特异性差,易出现交叉反应,亲和力低,通过其他抗原的吸收可获得针对单个抗原决定簇的单价因子血清。嵌合抗体和噬菌体抗体等基因工程抗体制备详见第三章。

四、血清学反应的种类

抗原抗体反应种类甚多,为叙述方便按反应现象分类介绍于下。

(一)凝集反应(agglutination)

指颗粒性抗原(细菌、细胞等)与相应的抗体,或可溶性抗原(亦可用抗体)吸附于与免疫无关的载体形成**致敏颗粒**(免疫微球)与相应的抗体(或抗原),在有适量电解质存在下,形成肉眼可见的凝集小块。

1. 直接凝集反应(direct agglutination) 是颗粒性抗原又称**凝集原**与相应抗体直接结合所呈现的凝集现象,如红细胞和细菌凝集试验。主要有玻片法、试管法及微量凝集法。**玻片法**为定性试验,方法简便快速,常用已知抗体检测未知抗原,应用于菌种鉴定、分型及人红细胞ABO血型测定等;**试管法**通常为半定量试验,常用已知抗原检测待检血清中有无相应抗体及其相对含量,以帮助临床诊断和分析病情。例如临床实验室常用的诊断伤寒或副伤寒的肥达氏试验(Widal test);诊断布鲁氏菌病的瑞特氏实验(Wright test)及诊断斑疹伤寒及恙虫病的外斐二氏试验(Weil felix test)等。

2. 间接凝集反应(indirect passive agglutination) 是可溶性抗原或抗体吸附于与免疫无关的微球载体上,形成**致敏载体**(免疫微球),与相应的抗体或抗原在电解质存在的条件下进行反应,产生凝集,称为间接凝集或被动凝集;实验室常用的载体微球有人O型血红细胞、绵羊或家兔红细胞、聚苯乙烯乳胶、活性炭等,根据应用的载体种类不同,分别称为间接血凝、间接乳胶凝集及间接炭凝试验等。本试验主要用于某些传染病如钩端螺旋体抗原和原发性肝癌的早期诊断。间接凝集反应扩大了凝集反应的应用范围,其发展取决于载体,修饰载体使其带有化学活性基团,或选用吸附力强、稳定性高和带有色素的载体,必将演化出新的方法。

3. 间接凝集抑制试验(indirect agglutination inhibition test) 将可溶性抗原与相应抗体预先混合并充分作用后,再加入抗原致敏的载体,此时因抗体已被可溶性抗原结合,阻断了抗体与致敏载体上的抗原结合,不再出现凝集现象,称为间接凝集抑制试验。临床常用的免疫妊娠试验(immune pregnancy test)即属此类。若以红细胞作为载体则称为间接血凝抑制试验。

所有上述凝集试验均可划分为正向和反向凝集试验,以已知抗原测抗体的凝集试验为正向凝集试验,通常“正向”两字省略,反之,为反向凝集试验。

4. 协同凝集试验(co-agglutination) 以金黄色葡萄球菌为载体,利用其细胞壁中的A蛋白(SPA)具有结合人及多种哺乳动物IgG Fc段的特性。将特异性抗体结合至金黄色葡萄球菌菌体,其Fab段暴露于菌体表面,遇到相应抗原时与之结合,即可导致金黄色葡萄球菌凝集(图18.2)。称为协同凝集试验。常用于早期诊断流脑、伤寒、菌痢及布鲁氏菌病。

5. 抗人球蛋白试验(anti-human globulin reaction) 机体受抗原刺激后,除可产生完全抗

体外,在某些病人(先天性溶血性贫血)也可产生不完全抗体(IgG),后者虽能与抗原结合,但

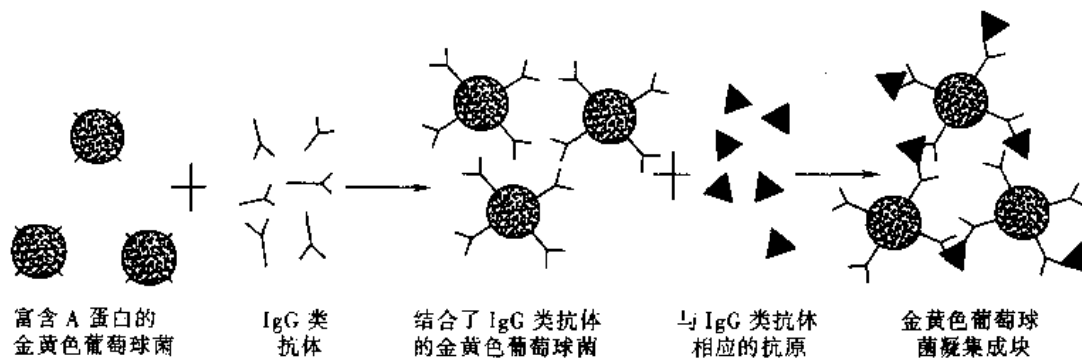


图 18.2 协同凝集试验示意图

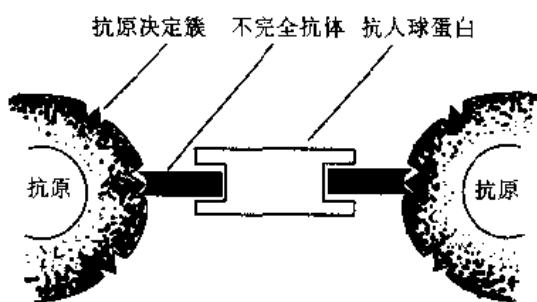


图 18.3 抗人球蛋白试验示意图

不出现肉眼可见反应现象。Coomb 等把含有不完全抗体血清球蛋白注射到异种动物体内,使其产生抗人球蛋白抗体,将该抗人球蛋白抗体加入到颗粒性抗原与相应的不完全抗体复合物中,就能出现肉眼可见的凝集现象,称为抗人球蛋白试验,又称 Coomb's 试验。主要用于检测 Rh 抗体及布鲁氏菌抗体(图 18.3)。

(二)沉淀反应(precipitation)

可溶性抗原与相应抗体在有适量电解质存在下,出现肉眼可见的沉淀现象,称为沉淀反应。参与反应的抗原称**沉淀原**(precipitinogen),抗体称**沉淀素**(precipitin)。沉淀原可以是多糖、蛋白质、类脂等,由于其体积小,相对反应面积大,故试验时需对抗原进行稀释,以避免后带现象。应用较早的沉淀反应是环状沉淀反应(ring precipitation)和絮状沉淀反应(flocculation precipitation),因其敏感性不高,已被淘汰。目前应用最多的沉淀反应是 Oudin 建立的凝胶(琼脂)沉淀反应及其派生方法。

1. 单向琼脂扩散(simple agar diffusion) 简称单扩,将特异性抗体与熔化的琼脂混合均匀,使抗体均匀分布于琼脂,然后浇制成琼脂板,再按一定要求打孔并加入抗原,使抗原向孔周自由扩散,与板中的抗体形成沉淀圈。本法为定量试验,沉淀圈的直径与抗原浓度成正比。单扩常用于血清中免疫球蛋白、AFP 等的定量测定。

2. 火箭电泳(rocket electrophoresis) 若在单向琼脂扩散基础上,加入抗原后,将琼脂板置电场中,使抗原置于负极即向正极定向扩散,在与板中的抗体结合而形成锥形沉淀峰,形似火箭,故名火箭电泳。沉淀峰的高度与抗原浓度成正比。由于在电场作用下,促使带负电荷多的抗原泳动,故火箭电泳需时短,可用于快速测定抗原含量,如在标本中加入少量同位素标记的抗原后,可作放射免疫自显影,能检出微量抗原。应用范围与单扩相似。

3. 双向琼脂扩散(double agar diffusion) 简称双扩,先制备琼脂板,再按要求打孔并分别加入抗原和抗体,使两者同时在琼脂板上扩散,若两者对应且比例合适,则在抗原和抗体两孔之间形成白色沉淀线。一对相应的抗原抗体只形成一条沉淀线,因此可根据沉淀线的数目推断待测抗原液中有多种抗原成分;根据沉淀线的吻合、相切或交叉形状,可鉴定两种抗原是完全相同、部分相同还是完全不同(图 18.4)。本法常用于定性测定抗原抗体,亦可用于判断免疫

血清的效价。

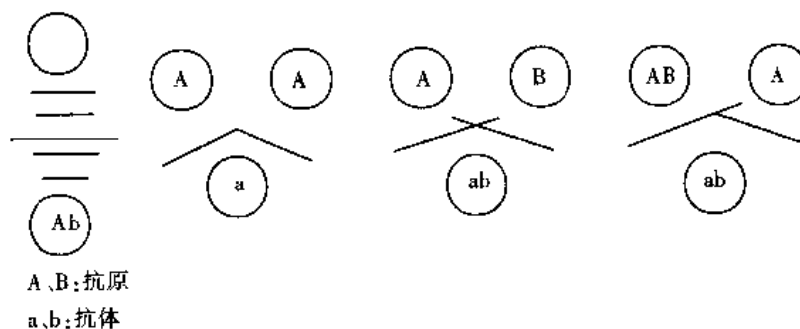


图 18.4 双向琼脂扩散试验

4. 对流免疫电泳(counter immunoelectrophoresis) 若在双扩基础上加电泳,将抗原孔置负极端,抗体孔置正极端。由于抗原所带的负电荷较抗体多,且抗原分子小于抗体,在电场中能够克服电渗的作用而由负极泳向正极;抗体却克服不了电渗作用,从正极向负极移动,二者形成对流,并在比例适宜处形成白色沉淀线,称为对流电泳。因抗原抗体皆作定向运动,所以敏感性较双扩为高。

除上述方法外还有多种免疫沉淀分析技术,如区带电泳和双扩相结合的**免疫电泳**(immunoelectrophoresis)、区带电泳与火箭电泳联用的**交叉免疫电泳**(cross immunoelectrophoresis),及免疫选择电泳、免疫固定电泳等,分别应用于复杂抗原成分的分析 and 骨髓瘤、冷球蛋白血症等临床疾病的辅助诊断。随着精密仪器的研制成功,最近又建立了**散射比浊**、**速率散射比浊**等方法,使沉淀反应技术更加敏感、精确和自动化。

(三)补体结合试验(complement fixation test, CFT)

该试验是在补体参与下,以绵羊红细胞和溶血素作为指示系统,来检测未知的抗原或抗体的血清学试验。有五种成分参与,分为**指示系统**和**待检系统**(已知抗原和未知抗体或已知抗体和未知抗原)。补体用新鲜豚鼠血清。方法是将已知的抗原或抗体与未知标本(可能含相应抗体或抗原)充分混合,再加入补体作用一段时间,最后加入指示系统。若待检系统有相应抗体或抗原,则能形成抗原抗体复合物,从而消耗了补体不出现溶血现象,此为阳性;相反,出现溶血则为阴性。补体结合试验的影响因素较多,正式试验前需对已知成分作一系列滴定,尤其是补体,应选择适宜的量参与反应,避免假性结果。每次试验尚需同时设立多种对照,以作为判断结果可靠性的依据。该法对颗粒性或可溶性抗原均适用,临床上常用于检测某些病毒、立克次氏体和螺旋体感染者血清内的中的抗体,亦可用于某些病毒的分型。

(四)中和反应(neutralization)

毒素、酶、激素或病毒等与其相应的抗体结合后,导致生物活性的丧失,称为中和反应。常用的中和试验有病毒中和试验和毒素中和试验。

1. 病毒中和试验(virus neutralization) 是检测抗病毒抗体(中和抗体)的中和试验。当机体感染病毒后,能产生特异性的抗病毒中和抗体,可使相应的病毒失去毒力。将待检血清与病毒悬液混合,接种于细胞培养,根据对细胞的保护效果判断病毒是否已被中和,并计算出“中和指数”,即代表中和抗体效价。该试验可将已知免疫血清用于病毒鉴定,或用已知病毒检测患者血清内的中和抗体,用于流行病学调查及病毒性疾病的诊断。

2. 毒素中和试验(toxin neutralization) 抗链球菌溶血素 O 试验(antistreptolysin O test),简称抗“O”试验,是体外的毒素抗毒素中和试验。乙型溶血性链球菌能产生溶解人或免

红细胞的溶血素 O，具有抗原性，能刺激机体产生相应的抗体。当该毒素与相应抗体作用时，毒性被中和而失去溶血活性。试验时，病人血清先与溶血素 O 混合，作用一定时间后加入人红细胞，若不出现溶血表明待测血清中有相应抗体（抗 O），即为阳性。本试验可根据抗体的含量并结合临床，帮助风湿病等免疫相关性疾病活动期的诊断。由于健康人血清中也有一定量的抗体，其含量与地区、季节、年龄等因素有关，因此检测到抗体并不一定表明疾病处于活动期。而当效价高达 500 单位以上时，才有临床意义。

(五) 免疫标记技术

为提高抗原和抗体检测的敏感性，将已知抗体或抗原标记上易显示的物质，通过检测标记物，反映有无抗原抗体反应，从而间接测出微量的抗原或抗体。常用的标记物有酶、荧光素、放射性同位素、胶体金及电子致密物质等。这种抗原或抗体标记上显示物所进行的特异性反应称为免疫标记技术 (immunolabelling technique)。

免疫标记不仅大大提高了试验敏感性，若与光镜或电镜技术相结合，能对组织或细胞内的待测物质作精确定位，从而为基础与临床医学研究及诊断提供方便。免疫标记技术大致分为两大类：一类属于免疫组织化学技术 (immunohistochemical technique)，用于组织切片或其他标本中抗原的定位。另一类称为免疫测定 (immunoassay)，用于液体标本中抗原或抗体的测定。

1. 免疫酶技术 (immunoenzymatic technique)

最早应用的免疫酶技术是免疫酶组织化学染色，即用标记的抗体与标本中的抗原发生特异性结合，当加入酶的底物时，在酶的作用下经一系列生化反应产生有色物质，借助光镜作出定位判断。目前，应用最广泛的是酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)。该法特异性强，敏感性高，既可检测抗体，又能测定可溶性抗原。主要方法及操作要领见图 18.5，除了图示的两种方法外，还有抗原竞争法，现较少应用。ELISA 常采用的酶为辣根过氧化物酶 (horradish peroxidase, HRP)，其底物是二氨基苯胺 (DAB)，底物被分解则呈棕褐色，可目测或借助酶标仪比色。ELISA 为非均相免疫测定，另外还有均相法，在此不作介绍。

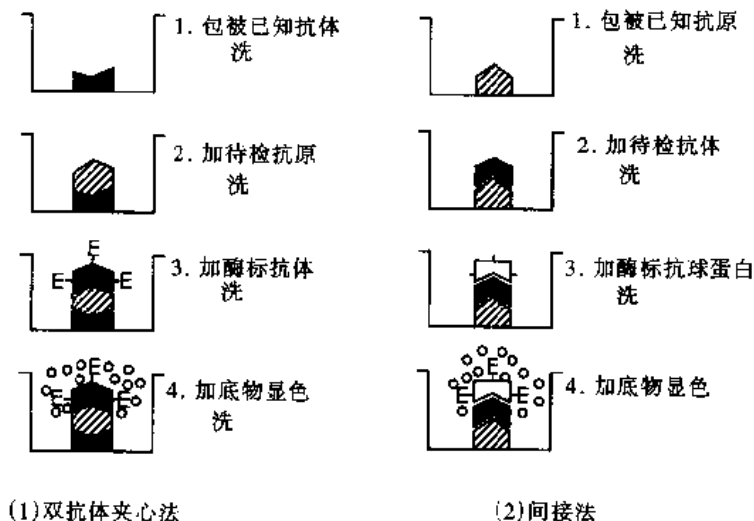


图 18.5 ELISA 示意图

由于酶免疫测定无需特殊仪器和试剂，且操作简便，利于普及。因此，在免疫标记技术中，该法应用最为广泛，并在原有方法基础上加以改良，使得众多新的，更敏感的方法应运而生。①生物素-亲和放大系统 (biotin-avidin system, BAS)，建立于 70 年代后期，通过将酶标记在生物素或亲和素上，借助生物素与亲和素的高度亲力和生物素能与抗体结合的特点应用于 ELISA，显著提高了检测的敏感性。②双表位 ELISA (two-site ELISA)，其方法同双抗体夹心法，只是将包被的抗体和酶标抗体换成针对两个不同抗原决定簇的单抗，用于检测单抗的亲及表位特异性，亦可用于标本中抗原的快速检测，即在试验时可将待测抗原与酶标单抗同时

加入反应体系,减少检测步骤。③斑点免疫渗滤试验(dot immunofiltration assay, DIFA),其原理与 ELISA 相同,但以微孔膜(如硝酸纤维素膜、尼龙膜等)代替聚苯乙烯板作载体。试验时,将包被有抗原或抗体的微孔滤膜贴置于吸水材料上,依次滴加的标本、酶结合物、底物,分别进行洗涤,多余的标本和酶标抗体及洗涤液等可渗滤入吸水材料中,最后阳性标本在膜上呈现着色斑点。④酶联免疫电转移印渍法(enzyme linked immunoelectrotransfer blot, ELIB),该法将免疫转印技术与酶标技术相结合,有利于分析和检测更加复杂的抗原成分。ELIB 分三阶段进行。第一阶段为 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳,先将抗原分成不同的区带(肉眼不可见);第二阶段为转移电泳,即将凝胶上的电泳区带经电泳转移至硝酸纤维素膜上;第三阶段为酶免疫定位,用特异性抗体和酶标抗体作间接 ELISA,结果阳性区带呈显色反应。

2. 免疫荧光技术(immunofluorescence techniques) 该法是以荧光素,如异硫氰酸荧光素(fluorescence isothiocyanate, FITC)、罗丹明等标记抗体或抗原,以检测标本中抗原或抗体的方法。免疫荧光技术也包括两种基本类型,即荧光抗体染色(fluorescent antibody technique)和荧光免疫测定(fluorescein immunoassay)。①荧光抗体染色:是用荧光抗体浸染可能含有抗原的细胞或组织切片,若有相应抗原存在,则抗原与荧光抗体结合而使荧光素不被洗脱,在荧光显微镜下可见发光的物体,从而达到定位检测目的,在基础与临床医学的研究及疾病的诊断等方面有着广泛用途。根据荧光抗体的不同可分直接法和间接法,前者即用荧光标记的第一抗体直接检测标本片上的抗原,如病毒及某些蛋白质成分等;后者则在未标记的相应抗体(第一抗体)处理标本片后,覆以荧光标记的抗球蛋白抗体(第二抗体),借此可检测多种抗原与抗体。与直接法相比,间接法仅需标记一种第二抗体即可适应多种抗原抗体系统的检测,且敏感性较高。②荧光免疫测定:本法与酶免疫测定一样,可分均相和非均相法。均相法常利用荧光的某些特性,如荧光的激发、吸收、猝灭等设计试验,无需作结合的与游离的标记物分离。双标记法即为均相荧光免疫测定的一种类型,检测试剂为 FITC 标记的抗原和罗丹明标记的抗体,当两种标记物标记的抗原和抗体特异性结合后使两种荧光素靠近,由于 FITC 的发射光谱能被罗丹明吸收,从而使 FITC 的荧光明显减弱。试验时将可能含有抗原的标本与两种标记物一起反应,则能与 FITC 标记的抗原竞争结合罗丹明标记的抗体,从而减少罗丹明对 FITC 发射光谱的吸收。通过 FITC 荧光测定可推算出标本中抗原的量,其与荧光强度成正比。非均相法限于实验室条件、试剂和容器或载体的非特异性荧光干扰等,应用不及 ELISA 广泛。近年建立的时间分辨荧光免疫测定(time resolved fluorescence immunoassay, TR-FIA)有很大改进,该法利用稀土金属(铕、铽等)的螯合物具有特长的荧光寿命,将其标记抗体并延长测定时间,以使短命的非特异性荧光衰退,从而测得均一的长寿命稀土螯合物荧光。此外稀土螯合物的激发光吸收峰(340nm)与荧光发射峰(613nm)之间的差别显著,也利于排除非特异荧光的干扰。目前已用于 IgE 等微量血清成分及激素和某些药物水平的测定。

3. 放射免疫测定(radioimmunoassay, RIA) RIA 是最敏感的免疫标记技术,精确度高且易规格化和自动化。但由于放射性同位素有一定的危害性,使其临床应用受到一定限制。目前主要应用于激素(如 HCG、胰岛素)和药物浓度的检测。①液相放射免疫分析:为经典的放射性同位素标记技术(radio-isotope labelling technique),简称放射免疫分析。其原理是用已知的标记抗原与标本中可能存在的抗原竞争一定量的已知抗体,分别形成标记的和无标记的抗原抗体结合物。再经某些途径分离结合的(B)与游离的(F)标记物,并根据测得的放射性强度,算出结合率 $[B/(B+F)]$,此与标本中抗原的量成反比。试验时除作标本检测外,还要以不同浓度的已

知抗原参与反应得到的数据绘制出竞争抑制曲线,作为定量分析的依据。液相放射免疫测定的另一类型是免疫放射测定(immunoradionmetric assay, IRMA),试验时受检抗原与过量的标记抗体反应,然后加入固相的抗原免疫吸附剂,以结合游离的标记抗体,经离心后测定上清液中放射性强度,从而推算出标本中抗原的含量。②固相放射免疫测定(solidphase radioimmunoassay, SPRIA):其原理、方法和应用与 ELISA 基本相同,区别在于标记物和检测仪。SPRIA 的敏感性略高于 ELISA。与 RIA 相比,该法既可用已知的标记抗原测抗体,也可用已知的标记抗体测抗原。主要应用于特异性 IgE 的检测。

4. 免疫胶体金标记技术(immunologic colloidal gold signature, ICS) 胶体金是分散相粒子的金溶液,经凝聚法制成的金溶胶颗粒表面带有较多电荷,能吸附抗体形成金标记的抗体。用这种金标记抗体与组织或细胞标本中的抗原反应,借助显微镜观察颜色分布即可定位、定性测定组织或细胞中的抗原。该法最早用于免疫胶体金标记电镜技术,利用胶体金颗粒高电子密度,经衬染后对超薄切片中的抗原作定量或定位研究。继后又应用于光镜并根据金催化还原银离子的原理,结合摄影技术以银增强金标抗体的可见性,建立了免疫金银法(IGSS)。此外,若将荧光素吸附于胶体金,在荧光显微镜下作定向性分布及定位观察荧光染色标本,可增强荧光效果。胶体金标记技术发展较快,如胶体金斑点渗滤试验和胶体金斑点免疫层析试验,尤其是后者检测敏感度高,操作简单,时间短,1~2 分钟即可出现结果,已应用于 HCG 和 HBV 和两对半的检测。方法简述如下(图 18.6),试验用的均为干试剂,多个试剂被组合在一狭长的试剂条上,条上端(A)和下端(B)分别为吸水性材料,胶体金标记的特异性抗体干片粘贴在 B 的近下端 D 处,紧接着为硝酸纤维素膜,其上有两个反应区域,测试区(T)包被有与待检抗原相应的特异性抗体,对照区(C)包被有对应的抗 IgG 抗体(二抗)。测试时将试纸下端浸入液体标本中,通过吸水材料虹吸作用吸引标本液向上移动,经过 D 处时如标本中有与金标抗体相应的抗原,两者即结合,胶体金颗粒发生聚集变为红色。反之则不发生变化。过剩胶体金标记的抗体继续向前,与对照区的二抗结合,出现红色质控条带。

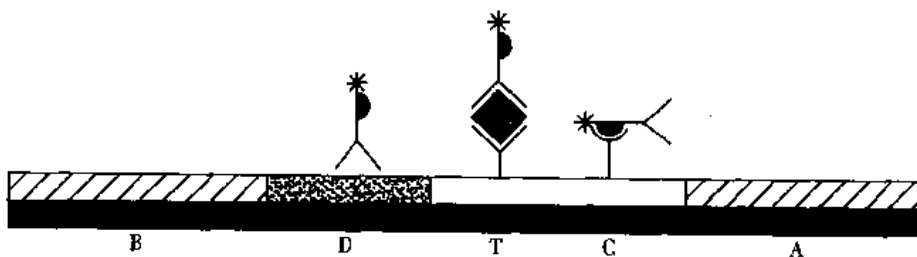


图 18.6 免疫胶体金层析法原理示意图

第二节 检测免疫细胞的方法

是用体外或体内试验对机体的各种参与免疫应答的细胞进行鉴定、计数和功能测定,藉以了解机体的免疫状态,并对某些临床疾病的诊断,预后及疗效观察等也有一定意义。

一、免疫细胞的分离

体外测定免疫细胞首先要从外周血或淋巴组织中分离所需的细胞。其主要方法是根据细胞的表面标记、理化性状及功能等方面的差别进行设计。常用的方法有密度梯度离心法辅以花

环沉降或亲合板粘附法(panning)等。目前最先进的方法是用荧光激活细胞分离仪(fluorescenceactivated cell sorter, FACS)可自动、快速和大量地分出各类纯度高、活性强的细胞。

(一)外周血单个核细胞的分离

主要方法为聚蔗糖泛影葡胺分层液(ficoll hy-paque)密度梯度离心法。分离人外周血单个核细胞时,通常将分层液的比重配成 1.077,肝素抗凝血置分层液上,于水平离心机 2000r/min 离心 20 分钟,血液中各种细胞因比重不同而被分开(见图 18.7)。此外,分层剂还可选用 Percoll、Metrizamid 及牛血清白蛋白(BSA)等。分离不同动物血中单个核细胞时,对分离液比重的要求各不相同,如小鼠为 1.088,大鼠为 1.084,马为 1.090 等。

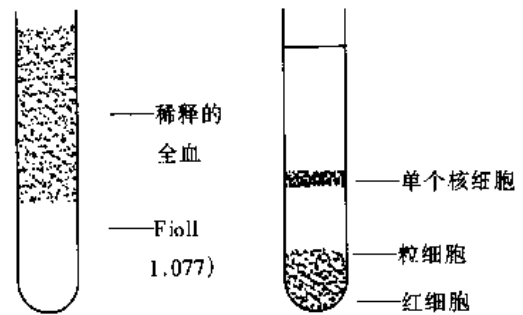


图 18.7 淋巴细胞分离(Ficoll 密度梯度法)

(二)T、B 及其他免疫细胞的纯化

经密度梯度离心法获得的单个核细胞是不均一的细胞群,还可根据各种细胞的生物学特性、表面标记等进一步纯化。例如单核细胞等具有粘附和吞噬作用,可用玻璃或塑料容器的粘壁法和吞噬羧基铁颗粒的磁铁吸引法除去或获得。绵羊红细胞能与 T 细胞形成 E 花环,藉此可通过花环沉降法分离 T 与 B 淋巴细胞。此外,利用 B 细胞具有易粘附于尼龙纤维表面的特性,也可将 T 和 B 细胞分开。为了进一步除去细胞悬液中个别细胞群,尚可将相应的单抗结合于塑料板上,利用亲和层析的原理作亲和板粘附法,或在细胞悬液中加入单抗和补体,以特异性地破坏相应细胞,使获得的细胞悬液更加均一。

(三)免疫磁珠分离法

近年来免疫磁珠法应用较多,基本方法是将特异性抗体标记在磁性珠上,当细胞与标记了特异性抗体的磁珠混合后,两者发生结合,置于磁铁上,吸取上清中的细胞,即可将所需的细胞分离出来。

(四)荧光激活细胞分离仪分离法

是将荧光标记的抗体与细胞悬液混合后装入样品管内,经荧光染色后通过高速流动系统使细胞排成单行,一个个地流经检测区进行测定。当细胞从流动室喷嘴处流出时,经超声系统振荡搅动液流,使液流断裂成一连串均匀小滴,每小滴最多含一个细胞,在激光束照射下产生荧光和散射光,经光电倍增管接收,转换成脉冲信号,经电脑处理分辨细胞类型。借助光电效应,当小滴通过电场时可出现不同偏向,即可收集到所需类型的细胞。该仪器能以 5000 个细胞/秒的速度高效分离细胞。FACS 是集多项功能于一体的细胞分析仪器,除计数细胞外,还可通过荧光染色检测细胞表面标记、细胞增殖周期、区分细胞活性、分选细胞等。

二、免疫细胞的计数

(一)荧光抗体染色

应用范围广泛,可分别使用于 B 细胞、T 细胞及其亚类、M₀ 及 NK 细胞的计数及表面标记的测定,多选用间接荧光抗体染色,即活细胞与其特异性单抗作用后再与荧光抗球蛋白抗体反应,经荧光显微镜观察可见膜荧光。

(二)花环形成试验

T 细胞与 B 细胞皆可应用该试验进行计数。计数 T 细胞的方法称 E 花环形成试验(ery-

thocyte rosette forming cell test, ERFC-T), 即取外周血淋巴细胞与绵羊红细胞(SRBC)混合, 在一定温度下作用一定时间, 使 SRBC 与 T 细胞表面的 E 受体结合, 形成以 T 细胞为中心, 绕有 SRBC 的花环样细胞集团。B 细胞计数的方法有 EA 花环形成试验 EAC 花环形成试验, 前者将红细胞(E)与相应抗体(A)结合成 EA 悬液, 再与受试者的淋巴细胞混合, 经制片染色后镜检, 计数花环形成率; EAC 花环试验仅在 EA 花环基础上加上补体, 使先形成 EAC, 再与受试淋巴细胞混合。EA 和 EAC 花环试验分别根据 B 细胞表面存在着 FcγR 和补体受体。主要应用于淋巴细胞的分离。

三、免疫细胞功能的测定

(一) T 细胞功能测定

1. 淋巴细胞转化试验(lymphocyte blastogenesis test) T 细胞在体外受特异性抗原(旧结核菌素等)或有丝分裂原(pHA、ConA 等)刺激后, 能转化为淋巴母细胞。试验时取外周血或分离的淋巴细胞, 加入有丝分裂原或特异性抗原, 在培养液中培养 72 小时, 经涂片染色后镜检计算转化百分率。正常人为 70% 左右, 转化率低表明细胞免疫功能下降。若在培养终止前 6 小时加入 ^3H -TdR, 经 β 液体闪烁仪检测淋巴细胞内 ^3H -TdR 的掺入量, 亦可算出转化率。由于活的增殖细胞具有吸收四甲基偶氮唑盐(MTT)的能力, 活化的线粒体能裂解四氮唑环而产生颜色反应, 并借助酶标仪于波长 570nm 下测吸光值作为判断指标。MTT 法简单易行, 常被一般实验室采用。该试验可检测细胞的增殖和细胞毒活性。

2. 淋巴细胞参与的细胞毒性试验(lymphocyte mediated cytotoxicity test, LMC-T) 系检测 CTL 的方法。当 CTL 再次接触靶抗原时, 即表现出破坏、溶解靶细胞的特性。这种特性称为 LMC, 检测时将受试者外周血单个核细胞(效应细胞)与传代的 ^{51}Cr 标记的肿瘤细胞(靶细胞)按一定的效靶比例混合, 于 37℃ 孵育一定时间, 离心后用 γ 计数器测定上清同位素强度, 其强度与效应细胞的细胞毒性成正比。按下式计算溶解百分率作为判断指标。

$$\text{溶解百分率} = \frac{\text{实验组 cpm} - \text{自发释放组 cpm}}{\text{最大释放组 cpm} - \text{自发释放组 cpm}} \times 100\%$$

可通过测定肿瘤患者 CTL 对肿瘤细胞的杀伤力, 判断患者的预后和观察其疗效。

3. T 细胞功能的体内测定法 在临床上常用的方法是体内皮试法, 细胞免疫功能正常者可出现硬结、红斑等阳性反应, 细胞免疫功能低下者常呈弱阳性或阴性反应。临床上常作为某些病原微生物感染的诊断和观察肿瘤患者的细胞免疫状态、疗效、及其预后的指标。①生物性抗原皮肤试验: 分为特异性与非特异性两类, 前者包括以结核菌素(OT)、纯蛋白衍生物(PPD)及链激酶-链道酶(SK-SD)等为抗原的皮肤试验, 其中以旧结核菌素皮肤试验应用最为普遍。定量注射上述抗原于前臂屈侧皮内, 24~48 小时观察结果, 局部出现红肿, 硬结者(>0.5cm)为阳性。后者多用有丝分裂原如植物血凝素(PHA)作皮肤试验, 一般在注射后 6~12 小时局部出现红斑、硬结, 24~48 小时可达高峰, 硬结大于 1.5cm 为阳性。在特异性抗原皮试中, 若受试者从未接触过所试抗原, 则多不出现阳性反应, 因而往往作两种以上抗原皮试, 以对受试者的细胞免疫功能作出综合评价。②化学性半抗原皮试: 此类半抗原常用二硝基氯苯(DNCB)和二硝基氟苯(DNFB), 皆系小分子物质, 进入皮肤后即与组织蛋白结合, 构成完全抗原并引起迟发型超敏反应。试验时先将受试者致敏, 即将 1% DNCB 或 DNFB 丙酮溶液涂于前臂皮肤, 24 小时后洗去并于 2~3 周后再以小剂量 DNCB 或 DNFB 涂于同侧或对侧皮肤, 以 24~48 小时后发生红肿、硬结、水泡或溃疡为阳性。细胞免疫功能低下或缺陷者, 常呈弱阳性或阴性反

应。但由于局部反应较大,病人难以接受。

(二) B 细胞功能的检测

1. 空斑形成细胞(plaque forming cell, PFC)检测 是体外检测 B 细胞功能的一种方法。该法最早用于实验动物的 PFC 测定。是以 SRBC 作为抗原免疫小鼠,从免疫小鼠脾脏分离淋巴细胞或直接用脾细胞,将其与高浓度 SRBC 混合于琼脂中,经 37°C , $5\%\text{CO}_2$ 温育后,在补体参与下抗体形成细胞周围的 SRBC 溶解而形成溶血小区,即溶血空斑(plaque)。一个空斑代表一个抗体形成细胞,空斑的数量表示抗体形成细胞的多少。IgM 参与本反应,固定补体能力强,可直接激活传统途径,导致 SRBC 溶解,称直接法。若检测其他类别免疫球蛋白的抗体形成细胞,需在试验系统中加入相应的第二抗体才能使 SRBC 溶解形成空斑,称间接空斑形成试验。近年来,已应用 SPA 致敏的 SRBC 结合抗人球蛋白来检测人的抗体形成细胞,此法称 SPA-SRBC 溶血空斑试验。在此检测系统中加入抗人 Ig,能与受检细胞产生的 Ig 结合成复合物,并通过复合物中抗人 IgFc 段与致敏 SRBC 上的 SPA 结合,激活补体而使 SRBC 溶解。空斑形成细胞的检测,有助于免疫应答动力学的研究和探讨药物对机体免疫状态的影响。是目前研究 B 细胞抗体产生功能的重要手段。

2. 定量溶血分光光度法(quantitative hemolysis spectrophotometry, QHS) 该法又称 B 细胞介导的红细胞定量溶血分光光度法,是根据溶血空斑试验的原理衍化而来,可用以测定由 B 细胞产生和分泌的抗体裂解红细胞所释放的血红蛋白(以吸光值表示),从而反映机体的体液免疫功能。试验时,将免疫的脾细胞与 SRBC 及新鲜豚鼠血清等体积混合,于 37°C 水浴 1 小时,离心后测上清吸光值,其与产生抗体的量成正比。

3. ELISA-空斑试验(ELISA-plaque assay) 又称酶联免疫斑点试验(enzyme linked immunospot, ELISPOT)。该法与 ELISA 不同之处是,加入的待检标本是细胞,而非可溶性物质;所使用的底物可形成不溶性终产物。原理和步骤参见图 18.8。ELISPOT 不仅可应用于 B 细胞分泌抗体功能的测定,也能检测分泌细胞因子的 T 细胞和巨噬细胞。现已有应用该技术于计数类风湿因子分泌细胞的报道,但尚未在临床推广。

(三) 其他淋巴细胞功能的检测

1. NK 细胞活性测定 包括两个方面:一是 NK 细胞的自然杀伤活性,另一是 ADCC 活性。①NK 细胞的自然杀伤功能的

检测。NK 细胞的功能无需抗原或有丝分裂原的刺激,亦不依赖抗体或补体。其测定方法主要是体外同位素释放法。试验时将分离的淋巴细胞与 ^{51}Cr 标记的敏感靶细胞(K562)共育于 37°C 4 小时,离心取上清用 γ 计数器测放射性强度,其与 NK 细胞活性成正比。②ADCC 试验。有以下两种方法。第一空斑形成法:是将鸡红细胞在经多聚 L-赖氨酸处理过的玻片上形成单层细胞,加入一定量的抗鸡红细胞抗体及人淋巴细胞,作用一定时间后,由于杀伤性细胞的 ADCC

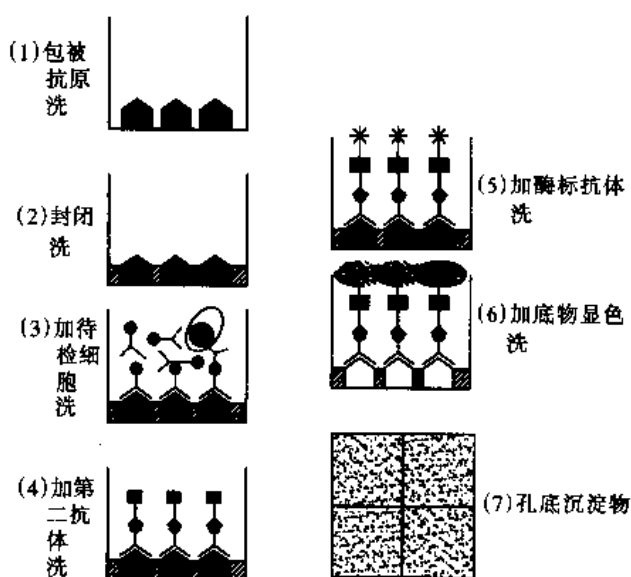


图 18.8 ELISPOT 原理示意图

效应,使其周围的鸡红细胞被溶解,于低倍镜下可见空斑。计数空斑可算出NK细胞的百分率。第二 ^{51}Cr 释放试验:与空斑形成法的主要区别是观察指标不同。所用的靶细胞除需用相应的抗体处理外,还要用 ^{51}Cr 标记。当靶细胞破损后,标记的 ^{51}Cr 放出胞外,不能再被其他细胞吸收。用 γ 计数器测量上清中的放射性强度可反映靶细胞破坏程度,从而得知NK细胞的相对水平。

2. LAK细胞活性测定 LAK细胞直接杀伤多种肿瘤细胞的作用依赖于IL-2的存在。若将受检细胞(效应细胞)与瘤细胞(靶细胞)按一定的效/靶比例混合,再加入一定浓度的IL-2,37℃孵育一定时间后即可影响瘤细胞的代谢,进而杀伤瘤细胞。目前多采用同位素标记法,根据加入同位素先后次序的不同,可分为前标记法(试验前先用 ^{51}Cr 标记靶细胞)和后标记法(即在效靶反应后掺入 ^3H -TdR)。前者通过测定上清液的放射性强度判断LAK细胞活性;后者则在培养结束后收集细胞,测其放射性强度,此与LAK活性成反比。

(四)吞噬细胞功能检测

1. 中性粒细胞吞噬功能的测定 较早应用的方法为NBT试验,即中性粒细胞在杀菌过程中能量消耗剧增、耗氧量增加、糖代谢增强,致使糖代谢的中间产物6-磷酸葡萄糖增多,并在己糖途径中氧化脱氢,脱下的氢可被胞浆中的硝基蓝四氮唑(nitroblue tetrazolium, NBT)所接受,使原来淡黄色的NBT还原成蓝黑色的沉淀物,沉积在胞浆内。试验时取抗凝血与等体积NBT混合,37℃温育一定时间后推片,经瑞氏染色后镜下计数百分率,正常人为10%左右,全身性细菌感染患者可见升高。此外,根据细胞的吞噬作用,将抗凝血与等量 $5\times 10^7/\text{ml}$ 的菌液混合,经37℃温育一定时间后推片、染色,于油镜下观察细胞吞噬细菌的情况并计算吞噬率和吞噬指数。

$$\text{吞噬率} = \frac{\text{吞噬细菌的细胞数}}{\text{中性粒细胞总数(200个)}}$$

$$\text{吞噬指数} = \frac{200\text{个粒细胞吞菌总数}}{200\text{个中性粒细胞}}$$

2. 大吞噬细胞的检测 ①巨噬细胞吞噬功能的检测:巨噬细胞具有吞噬大颗粒异物的特性,因此常选用鸡红细胞、白色念珠菌、酵母菌等作为吞噬颗粒。将通过斑蝥发泡法获得的细胞与鸡红细胞悬液于体外37℃温育一定时间,离心后取细胞涂片染色,镜检计算吞噬百分率和吞噬指数即可估计病人巨噬细胞的吞噬功能。②巨噬细胞其他功能的测定:巨噬细胞具有多种胞内和胞外酶,也可分泌一些可溶性因子,这些物质在一定程度上可反映该细胞的功能状态。胞内酶通过细胞化学染色法检测,例如最常用的酸性磷酸酶及特异性酯酶的测定。溶菌酶是巨噬细胞的一种胞外酶,其可在体外溶解细菌,若将血清与一定量细菌悬液混匀于比色杯内,经光电比色后记录每分钟光密度变化百分率,与标准曲线相比即可得出标本中血清溶菌酶的含量。

第三节 细胞因子的检测

随着免疫学理论研究的深入,发现的细胞因子日益增多,并在免疫应答的调节和效应中起着重要作用,其在体内水平的高低直接反映机体的免疫状况。因而细胞因子的检测受到重视。检测的方法主要分三类:①细胞生物学活性检测法。②免疫学标记技术,常用ELISA。③分子生物学方法,常用逆转录PCR检测细胞因子的mRNA转录的情况。免疫标记法和分子生物学

方法参见本章相关内容,现以生物活性法为例选择性地介绍几种细胞因子的检测。

一、人类干扰素的检测

人类干扰素(humaninterferon, HuIFN)有 α 、 β 和 γ 三种,其中HuIFN- γ 由T细胞产生,三种HuIFN都有抗病毒作用,因此可利用病毒的各种生物学特性建立相应的检测方法,如血凝素生成抑制试验,是以人肺癌细胞株A549作为小鼠脑脊髓心肌炎病毒的敏感细胞,将此病毒接种于A549的单层细胞培养中,可产生使人“O”型红细胞凝集的血凝素。若在此培养中加入可能含有IFN的血清标本,由于IFN能抑制病毒在细胞中的生长,而使血凝素产生降低,借助“O”型红细胞的凝集反应判断IFN的活性。本方法既可定性又可定量。

二、白细胞介素-1(IL-1)的检测

取肝素抗凝血经分层液(比重1.077)离心分离单个核细胞,配成一定的浓度加入塑料培养板孔中温育1~3小时,洗去未粘附细胞,然后每孔加入含一定浓度LPS的细胞培养液,继续温育一定时间,收集上清液检测IL-1活性。IL-1活性最常用的检测法是小鼠胸腺细胞增殖反应。该法原理:IL-1可辅助ConA或PHA等刺激小鼠胸腺细胞的增殖,增殖细胞的DNA合成增加。在细胞培养结束前6小时加入 ^3H -TdR,待培养结束时收集细胞,检测放射性强度,即可判断IL-1活性。

由于IL-1能促进小鼠T细胞传代株LBRM-33和EL-4分泌IL-2,当含IL-1待检样品加入上述细胞培养液,则培养上清IL-2增加,再用IL-2依赖细胞株测定分泌IL-2的多少,可间接推测样品中IL-1含量。其他IL的生物学检测方法大致相同,增殖反应细胞常采用IL的依赖株。

三、肿瘤坏死因子(TNF)的检测

TNF的主要生物学功能是对某些肿瘤细胞具有细胞毒作用。常用于TNF检测的敏感细胞系为L929细胞,基本方法如下:收集处于对数生长期的L929细胞,经洗涤、计数后调节到适宜浓度,加入至96细胞培养板中,37℃、5%CO₂培养16~24小时,换液后在各孔内加入不同稀释浓度的待检样本,再加入适量的放线菌素D和培养液,继续培养16小时左右,加入100 μl MTT,培养6小时后,轻轻吸去上清,加入酸化异丙醇,再在570nm波长下测定光密度,其光密度值与TNF细胞毒功能成反比,据此推测样本中TNF含量。TNF的检测在某些炎症、自身免疫性疾病、移植排斥反应、重症肝炎等疾病的诊断、监测中有一定意义。

第四节 分子生物学技术在免疫检测中的应用

已有许多新生物学技术应用于免疫学研究,促进了免疫学的发展,丰富了免疫学检测的内容,使免疫学研究及相关疾病的诊断建立在基因水平,提高了检测的敏感性和可靠性。

一、分子杂交技术

分子杂交的基本原理是根据双链DNA经高温解链成两条互补的单链,降温后又可恢复原来的双链。两条不同的单链分子可根据碱基配对的原则,只要它们的碱基序列同源或部分同源,即可全部或部分复性,此称核酸杂交。用来探测DNA的已知互补片段称为DNA探针,通常是应用已预先经放射性标记或非放射性标记的DNA单链来识别另一核酸分子中与其同源的部分,其特异性和敏感性极高。实验方法有印迹杂交(southern blot)、斑点杂交和原位杂交。目前分子杂交技术已应用于免疫球蛋白分子、T细胞受体、补体、细胞因子以及MHC分子的

基因结构、功能及表达等方面的研究。

二、转基因技术

转基因技术是近年来生物技术中的一项重大突破。其建立使得动物可不必通过有性杂交即能获得新的基因。其基本原理是通过显微注射或逆转录病毒,将外源性基因导入哺乳动物的受精卵或其早期胚胎,并经分子杂交分析胚胎或其后代组织中是否有外源性基因存在及其在体内的表达情况。目前通过转基因技术建立的转基因鼠,已应用于研究多种免疫分子的基因表达、自身反应性 T 细胞的负选择作用及自身耐受机制、MHC 的表达与糖尿病的关系等。此外也可将分离的目的基因与载体(质粒或噬菌体)通过粘性末端结合后,转移至原核或真核细胞,使其整合到宿主细胞 DNA 上,藉以生产重组细胞因子等,为进一步研究免疫分子的结构与功能及临床疾病的诊断提供理想的制剂。

三、多聚酶链反应

多聚酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)又称体外核酸扩增技术,即对特定 DNA 片段进行非细胞依赖性扩增,其基本过程是将已提取的待测 DNA 在一对寡核苷酸引物、三磷酸核苷及耐热 DNA 多聚酶存在的情况下,分别于 90℃、55℃和 72℃下经变性、退火和核苷酸链的延伸,如此循环数十次以扩增 DNA。扩增物经溴乙锭染色后作凝胶电泳,再于紫外灯下观察特定碱基对数的 DNA 片段,以出现橙红色的电泳带为阳性。若需进一步鉴定,可将凝胶分离的 DNA 回收再用特异性探针进行杂交分析。

PCR 在免疫学中通常应用于癌基因、凋亡相关基因的表达、HLA 的定型与基因分析、免疫球蛋白和 T 细胞受体多样性研究以及细胞因子、粘附分子的检测。PCR 的方法有 30 余种,如多重 PCR、巢式 PCR、二次 PCR、共享引物 PCR、逆转录 PCR、锚定 PCR 等等。现临床研究最常用的是逆转录 PCR,现简介如下:首先提取细胞总 RNA,然后在逆转录酶的作用下,以 mRNA 为模板合成 cDNA,随后加入特异性引物进行扩增,再经琼脂糖电泳检测特异性的 DNA,从而反映出某种基因的转录状况。

(许化溪 邵启祥)

第十九章 免疫预防和免疫治疗

应用各类生物或非生物制剂来建立、增强或抑制机体的免疫应答,调节免疫功能,达到预防或治疗某些疾病的目的,称为免疫预防和治疗。随着免疫学理论和生物学技术的不断发展与完善,免疫预防和治疗的范围日益扩大,现已可特异性或非特异性地建立、增强或抑制机体的免疫功能,以不断适应人类生存需要。

第一节 免疫预防

免疫预防(immunoprophylaxis)是根据特异性免疫原理,采用人工方法将抗原(疫苗、类毒素等)或抗体(免疫血清、丙种球蛋白等)制成各种制剂,接种于人体,使其获得特异性免疫能力,达到预防某些疾病。前者称人工自动免疫(artificial active immunity),主要用于预防;后者称人工被动免疫(artificial passive immunity),主要用于治疗和紧急预防。有关人工自动和被动免疫特点见表 19.1。

表 19.1 人工自动免疫和人工被动免疫特点

项 目	人工自动免疫	人工被动免疫
接种物质	抗原	抗体
接种次数	1~3 次	1 次
生效时间	2~3 周	立即
维持时间	数月~数年	2~3 周
主要用途	预防	治疗和紧急预防

一、人工自动免疫

自英国医生 Jenner 首创接种牛痘预防天花以来,已制备出多种疫苗用于免疫预防接种。回顾疫苗研制历史,大致分三个阶段:即 Pasteur 及其后继者制备减毒和灭活疫苗;从病原生物提取、人工合成制备或采用基因重组技术制备有效抗原组分疫苗;现阶段是核酸疫苗的研究。分述如下。

(一)人工自动免疫生物制剂

1. 死疫苗 用物理或化学方法将病原微生物杀死而制成的制剂,称死疫苗(dead vaccine),或灭活疫苗(inactivated vaccine)。死疫苗在机体内不能生长繁殖,对人体免疫作用弱,为获得强而持久的免疫力,必须多次注射(2~3)次,用量较大,接种后反应亦大。但死疫苗稳定,易保存,无毒力回复突变危险。如乙型脑炎疫苗、狂犬疫苗等。

2. 活疫苗 用人工变异或直接从自然界筛选出来的毒力高度减弱、或由基本无毒的活病原微生物制成,称活疫苗(Live Vaccine),或减毒活疫苗(attenuated vaccine)。活疫苗在机体可生长繁殖,如同轻型感染,故只需接种一次,用量较小,接种后不良反应亦小。另外,某些活疫苗

经自然途径接种后,除了产生循环抗体外,还可产生 sIgA,发挥粘膜免疫保护作用,活疫苗的缺点是稳定性较差,不易保存,有毒力回复突变可能,故制备和鉴定必须严格。如卡介苗、脊髓灰质炎疫苗等。

3. 类毒素 用 0.3%~0.4% 甲醛处理外毒素,使其失去毒性,保留抗原性,即成类毒素(toxoid)。如白喉类毒素、破伤风类毒素等。若在类毒素中加入适量氢氧化铝或明矾等吸附剂,则制成精制吸附类毒素。该制剂在体内吸收较慢,能增强免疫效果,类毒素常与死疫苗混合使用,制成白喉类毒素、破伤风类毒素及百日咳杆菌联合疫苗。

4. 亚单位疫苗 提取病原生物有效抗原组分制成的制剂,称亚单位疫苗(Subunit Vaccine)。为提高亚单位疫苗的免疫原性,常加入适当佐剂。如口服幽门螺杆菌亚单位疫苗,就是用该菌表面蛋白脲酶与粘膜佐剂混合口服,诱导粘膜免疫应答,可产生免疫保护作用。另外,亚单位疫苗可减少无效抗原组分所致不良反应,毒性显著低于全菌疫苗。又因其不含核酸,排除了病毒核酸致癌的可能性。我国目前使用的乙型肝炎血源性疫苗,就是分离纯化乙型肝炎病毒小球型颗粒 HBsAg 制成的亚单位疫苗,接种后人群免疫保护力超过 80%。

5. 合成疫苗 将具有免疫保护作用的人工合成抗原肽结合到载体上,再加入佐剂制成的制剂,称为合成疫苗(Synthetic Vaccine)。研制合成疫苗,首先需要获得病原生物中具有免疫保护作用有效组分的氨基酸序列,然后以此序列进行人工合成多肽组分。如乙型肝炎病毒多肽疫苗。合成疫苗的优点是:①可以大量生产,解决某些病原生物因难以培养而造成原料缺乏的困境。②既无病毒核酸疫苗传播感染的危险性,亦无减毒活疫苗返祖的危险性。③可制备多价合成疫苗,如在同一载体上连接多种人工合成免疫保护有效组分的氨基酸序列,即具有多价疫苗的作用。

6. 基因工程疫苗 将编码病原生物有效抗原组分的 DNA 片段(目的基因)插入载体,形成重组 DNA,再导入宿主细胞(如酵母菌),目的基因随重组 DNA 的复制而复制,随宿主细胞的分裂而扩增,使目的基因表达大量有效抗原组分,由此制备的制剂,称为基因工程疫苗,即重组疫苗(recombinant vaccine)。现已成功地将编码多种病原生物特定抗原组分 DNA 片段(如 HBsAg 的 DNA、HBcAg 的 DNA、HBeAg 的 DNA、流感病毒血凝素的 DNA、单纯疱疹病毒的 DNA)导入牛痘病毒或酵母菌中,制备了多种高纯度的基因工程疫苗。其中,接种 HBsAg 基因工程疫苗后,使 95% 以上婴儿体内抗 HBs 滴度达到保护水平,成人接种后有效率达 85%~95%。另外,有人将细胞因子,如 IL-2、IL-4、IFN- γ 、TNF、IL-7、GM-CSF、G-CSF 等基因直接导入肿瘤细胞,制备出所谓细胞因子基因转导的肿瘤疫苗,再接种动物,以观察所分泌的细胞因子能否激发免疫应答而抑制肿瘤生长。实验表明,该疫苗能使肿瘤组织周围产生极高浓度的细胞因子,这种“旁分泌”生理学特征同正常情况下细胞因子作用非常相似。据报道,许多细胞因子基因导入肿瘤细胞后,诱发产生了依赖白细胞浸润的炎症反应、或 T 细胞介导的免疫应答,发挥很好的抗癌作用。但该疫苗转导基因类型、表达能力、免疫途径及肿瘤细胞被攻击部位,均对免疫效果起关键性作用。

7. 核酸疫苗 将编码病原生物有效的蛋白抗原基因插入到质粒 DNA 中,建成基因重组质粒,再将其导入机体组织细胞,达到免疫接种效果。将这种既是载体,又是有效蛋白抗原来源的重组质粒,称为核酸疫苗(nucleic acid vaccine)。核酸疫苗包括 DNA 疫苗和 RNA 疫苗,目前研究最多的是 DNA 疫苗(参附录 4)。已发现核酸疫苗接种到肌肉组织后产生的免疫效果较好。因为,肌细胞中 T 管结构对吸收注入核酸疫苗起重要作用。另外,为了核酸疫苗在体细胞

中高效表达,必须选择有高表达力质粒。应用特殊启动子和增强子均可明显增强外源性基因的表达。核酸疫苗是近年来受到关注的新型疫苗,它避免了蛋白抗原繁琐的纯化过程,注入机体后可直接表达有效蛋白抗原,引起类似病原体轻度自然感染,诱发体液免疫和细胞免疫应答。该疫苗只需接种一次,即可获得持久有效的免疫保护。亦没有减毒活疫苗回复突变的潜在危险性。因为核酸疫苗直接在肌组织中表达病毒蛋白抗原,并提供型别交叉保护细胞免疫应答,特别适合于制备表面蛋白抗原易变的某些病毒疫苗。(如流感病毒表面血凝素抗原等)。未来的核酸疫苗,可望将多个编码病原生物有效蛋白抗原基因插入质粒,制备多价核酸疫苗,发挥广谱的抗感染免疫效应。

8. 转基因植物口服疫苗 将编码病原生物有效蛋白抗原基因和高表达力质粒一同植入植物(如番茄、黄瓜、马铃薯、烟草、香蕉等)的基因组中,由此产生一种经过基因改造的转基因植物。该植物根、茎、叶和果实出现大量特异性免疫原,经食用即完成一次预防接种。将这种供人食用的转基因植物,称为转基因植物口服疫苗(Oral vaccine in transgenic plants)。由于转基因植物能保留天然免疫原形式,模拟自然感染方式接种,故能有效地激发体液和粘膜免疫应答。在 Norwalk 病毒、大肠杆菌不耐热 B 亚单位(LT-B)、变异链球菌表面蛋白(SPQA)和 HBsAg 转基因植物的研究中,均取得突破性进展。另外,转基因植物替代昂贵的重组细胞培养,避开了复杂的纯化蛋白抗原过程,可低成本生产大量免疫原;加上该疫苗方便的接种法,对幼儿和需多次接种时,有独特的优势。

(二)人工自动免疫注意事项

1. 接种对象 凡是免疫防御能力差、与某些病原生物接触机会多、疾病及并发症危害大、流行地区易感者均应免疫接种。

2. 接种剂量、次数和间隔时间 在一定范围内,免疫力的产生与接种剂量成正相关,但一次接种量不宜过大。通常死疫苗接种量大,要种 2~3 次,每次间隔 7~10 天。类毒素接种 2 次,因其吸收缓慢,产生免疫力需时稍长,间隔 4~6 周。活疫苗能在体内繁殖,一般只接种一次。婴儿出生后,体内 IgG 水平与母体相等,大约每三周递减 50%,直至婴儿免疫系统发育成熟。4~12 周前婴儿还不能很好地产生抗体,故一般三月龄婴儿开始预防接种。目前,我国计划免疫程序见表 19.2。

表 19.2 我国目前计划免疫程序表

出生后时间	接种疫苗	出生后时间	接种疫苗
1 天	乙型肝炎疫苗	6 个月	乙型肝炎疫苗
2~3 天	卡介苗	8 个月	麻疹疫苗
1 个月	乙型肝炎疫苗	1.5~2 岁	百白破混合制剂
2 个月	脊髓灰质炎三价混合疫苗	4 岁	脊髓灰质炎三价混合疫苗
3 个月	脊髓灰质炎三价混合疫苗 百白破混合制剂	7 岁	卡介苗、麻疹疫苗、精制吸附白喉、破伤风三联类毒素
4 个月	脊髓灰质炎三价混合疫苗 百白破混合制剂	12 岁	卡介苗
5 个月	百白破混合制剂		

3. 接种途径 死疫苗用皮下注射,活疫苗可皮内注射、皮上划痕和自然感染途径接种,脊髓灰质炎疫苗以口服为佳,麻疹、流感、腮腺炎疫苗雾化吸入为好。

4. 接种后反应 常在接种后 24 小时发生,表现为局部红肿、疼痛、淋巴结肿大;全身发

热、头痛、恶心等,数天后即恢复正常。引起这些反应的主要原因是,疫苗中带有异种蛋白、培养基成分或防腐剂等因素造成。一般无需处理。少数人接种后,可引起严重的超敏反应及全身进行性疾病。如接种后过敏性休克,接种后脑炎等。预防措施:严格掌握各疫苗使用范围。制备疫苗时,要尽量减少异种蛋白和有害成分。

5. 禁忌症 凡高热、严重心血管疾病、急性传染病、恶性肿瘤、肾病、活动性结核、活动性风湿病、甲亢、糖尿病和免疫缺陷病等患者,均不直接接种疫苗,以免引起病情恶化。为防止流产或早产,孕妇应暂缓接种。

二、人工被动免疫

(一)人工被动免疫生物制剂

1. 抗毒素 抗毒素(antitoxin)是将类毒素免疫马,取其血清分离纯化而成,主要用于治疗和紧急预防外毒素所致疾病。如白喉、破伤风、气性坏疽、以及肉毒杆菌引起的食物中毒等。

2. 正常人丙种球蛋白和胎盘丙种球蛋白 正常人丙种球蛋白(plasma gammaglobulin)是正常人血浆提取物,含IgG和IgM;而胎盘丙种球蛋白(placental gammaglobulin)则是从健康孕妇胎盘血液中提取物,主要含IgG。由于多数成人已隐性或显性感染过麻疹、脊髓灰质炎和甲型肝炎等传染病,血清中含有相应抗体。因此,这两种丙种球蛋白可用于上述疾病潜伏期治疗或紧急预防,以达到防止发病、减轻症状或缩短病程目的。

3. 人特异性免疫球蛋白 来源于恢复期病人及含高效价特异性抗体供血者血浆、以及接受类毒素和疫苗免疫者血浆。与丙种球蛋白相比,人特异性免疫球蛋白含高效价特异性抗体;与动物免疫血清比较,人特异性免疫球蛋白在体内滞留时间长,超敏反应发生率低。常用于过敏性体质、及丙种球蛋白治疗不佳病例。

(二)人工被动免疫注意事项

1. 注意防止超敏反应 动物免疫血清使用前,应询问病史,做皮试,如阳性可使用脱敏方法。在注射丙种球蛋白时亦应注意观察。

2. 注意早期和足量 只有在毒素尚未结合组织细胞前使用抗毒素,才能发挥其中和毒素作用;若毒素已与组织细胞结合,抗毒素就不再发挥中和毒素作用。

3. 不滥用丙种球蛋白 多次注射丙种球蛋白,易引起超敏反应。如给无麻疹接触史者注射丙种球蛋白,使其不易隐性感染,反而使易感人群增多。给儿童注射丙种球蛋白预防麻疹,虽能推迟发病年龄,但大年龄发病时症状较重,并发症亦多。鉴于以上情况,应严格控制丙种球蛋白的使用。

第二节 免疫治疗

免疫功能异常和缺陷可引起机体多种疾病。免疫治疗(immunotherapy)是应用某些生物制剂或药物来改变机体的免疫状态,达到治疗疾病的目的。免疫治疗包括两个方面:一是免疫调节。即用物理、化学或生物学手段调节机体免疫功能。二是免疫重建。将正常个体的造血干细胞或淋巴细胞转移给免疫缺陷个体,以恢复其免疫功能。由于细胞生物学和分子生物学的迅速发展,对机体免疫功能的认识日趋完善,现已将免疫治疗推向一个新阶段。

Oldham提出生物应答调节剂(biological response modifier, BRM)的概念:主要指来自生物体自身的一些分子和细胞,它们既是机体对内外环境刺激应答的效应机制,又是维持内环境

稳定的重要因素。但许多非生物制剂亦有同样功效,现已研制出多种新型生物和非生物制剂,用于某些传染病、自身免疫病、抗移植排斥和恶性肿瘤的治疗。现分述如下。

一、生物应答调节剂

(一)重组细胞因子

细胞因子是机体免疫系统内部、及免疫系统与其他系统间进行信息传递的工具。目前,已有多种细胞因子被重组成功,为临床应用奠定了基础。

1. 干扰素 干扰素(IFN)是一组具有特殊功能的糖蛋白。能与细胞表面相应受体结合,诱导细胞产生抗病毒蛋白,抑制病毒复制。可用于带状疱疹、乳头瘤病毒感染及各种疣等局部治疗。IFN α 亦可降低患者血清中HBeAg滴度和病毒DNA水平,减轻肝脏受损程度,降低肝硬化发生率。另外,IFN α 和IFN β 可增强单核/巨噬细胞活性,促进FcR表达,通过ADCC杀伤肿瘤细胞;亦能激活NK细胞发挥杀瘤效应。实验证明,造血系统肿瘤对IFN α 和IFN β 敏感,而治疗实体瘤疗效较差,且毒副作用严重。若与某些化疗药物联合使用,可减少用量。IFN- γ 则具有免疫调节作用。是单核/巨噬细胞强有力的激活剂;能促进多种细胞表达MHC II类分子;促进T、B细胞分化和T_C细胞成熟。但某些情况下,又能抑制T_{H2}细胞;抑制Fc ϵ R表达,从而阻止I型超敏反应发生。

2. 白细胞介素 研究较多的是IL-2。它是T细胞最主要的生长因子,而T细胞在机体免疫应答及调节中均起重要作用,因此IL-2是保障机体正常免疫功能的关键。IL-2能促进活化T、B细胞的增殖和分化;诱导T_C细胞分化为效应细胞;促使T_C细胞产生IFN- γ ;激活NK细胞,增强其杀伤肿瘤细胞活性等。业已证明,当T_C细胞介导的抗瘤效应强烈时,低剂量IL-2即可激发机体抗癌作用。鉴于IL-2单独注射时全身副作用大,临床上已试用IL-2体外激活患者外周血淋巴细胞,制成LAK细胞后再与小剂量IL-2联合应用,用于肿瘤治疗。亦可将IL-2基因导入肿瘤细胞,待扩增后再输入肿瘤病人。其疗效有待进一步观察。

3. 集落刺激因子 集落刺激因子(CSFs)包括GM-CSF、G-CSF、M-CSF、IL-3、EPO等。不同的CSFs有不同的集落刺激作用。实验和临床观察表明,CSFs能明显促进造血过程,促进各类髓系白细胞的分化和成熟,并对成熟白细胞和白血病细胞亦有促生长作用。临床应用最多的是GM-CSF和G-CSF,对再生障碍性贫血有短期缓解作用;对化疗和放疗后机体造血系统功能之恢复,有明显治疗效果。近来又将CSFs与细胞周期特异性药物联用,以促进幼稚白血病向终末细胞分化,促使白血病细胞逆转。目前,CSFs已被认为是血液病和肿瘤治疗中一个令人振奋的新领域。

4. 肿瘤坏死因子 肿瘤坏死因子(TNF)直接造成肿瘤细胞死亡的细胞因子。分TNF α 和TNF β ,但两者生物活性相似。适当剂量的TNF表现为抗感染和炎症反应作用,如TNF促使白细胞粘附于血管内皮细胞,导致白细胞在炎症部位积聚,并可激活炎症白细胞发挥杀伤微生物作用;刺激免疫细胞释放细胞因子,包括CSF、IL-1、IL-6、IL-8、TNF和加强MHC I、II类分子表达;但TNF单独应用人体毒性很大。TNF若与IFN、环磷酰胺联用,可产生协同效应,可望在肿瘤治疗方面,取得更好疗效。

(二)化学合成制剂

1. AS-101 AS-101的化学名为三氯(二氧乙烯-O,O')合碲酸铵,是新合成的BRM。体外实验,AS-101能刺激淋巴细胞增殖,产生IL-2和CSFs;体内用药,可提高淋巴细胞对丝裂原的敏感性。其机理是:AS-101加速Ca²⁺经钙通道回流。临床研究表明,艾滋病患者静注AS-

101,可使 P^{2+} 抗原转阴, $CD4^+$ T 细胞明显增多。一些晚期癌症患者静脉用药后,体质增强(提高一个等级), $CD4^+$ T 细胞、 $CD4/CD8$ 比值、TNF 和 IFN 含量均有提高。研究者将 AS-101 的抗肿瘤作用,归因于 AS 101 的免疫促进作用。另外,由于 AS-101 与抗肿瘤药顺氯氨铂化学结构类似,故 AS-101 也有直接杀瘤作用。

2. 胞壁酰二肽 胞壁酰二肽(muramyl dipeptide,MDP)是分枝杆菌胞壁中最小免疫活性单位,具有非特异性抗感染和抗肿瘤作用。能直接刺激单核-巨噬细胞,使其活性增强 10 倍以至数百倍,促使 IL-1、IL-6、IFN、CSFs 和超氧离子释放;诱导内源性 TNF 生成,直接增强 NK 细胞杀伤力。临床发现 MDP 用于晚期肿瘤病人治疗时能恢复免疫功能,增强机体抵抗力。另外,MDP 有弗氏完全佐剂的辅助活性。若将人工合成的 MDP 衍生物 B_{30} -MDP 与经 x 线照射的肿瘤细胞混合免疫动物,可激发 T_c 细胞介导细胞毒效应,发挥特异性抗瘤作用,现已制成肿瘤疫苗用于临床。

3. 异丙肌苷 异丙肌苷(isoprinosine,ISO)由 N-二甲基氨基-2-丙醇和肌酐组成的复合物。ISO 原是抗病毒药,其机理是干扰和抑制病毒 RNA 的复制。后来发现,ISO 有类似胸腺素样活性,能诱导 T 细胞成熟;增强其对丝裂原(PHA)的敏感性,促进 T、B 细胞的活化、增殖和分化;激发体内 M_0 和 NK 细胞的生物活性。临床研究表明,ISO 的免疫增强作用,有利于艾滋病及肿瘤患者免疫功能的修复。

(三)微生物制剂

1. OK-432 是用溶血性链球菌弱毒株 Su 制备的细菌制剂,具有多种复杂的免疫作用。在体外能激活中性粒细胞、 M_0 和 NK 细胞,发挥非特异性吞噬杀伤作用和抗肿瘤效应。在体内,可增强 NK 细胞活性。另外,OK-432 能改善肿瘤患者淋巴细胞对丝裂原的敏感性;促进多种免疫细胞产生 CSFs,刺激骨髓造血干细胞和各种祖细胞增殖和分化,使患者免疫状况明显改善。在临床上,已将 OK-432 单独或与化疗、放疗联合应用,以改善多种癌症患者免疫状况,修复和增强细胞免疫功能,达到延长生存期目的。

2. 卡介苗 卡介苗(BCG)是免疫佐剂,具有良好的非特异性免疫增强作用。如能增强 M_0 吞噬作用和溶菌酶活力;刺激 M_0 释放 IL-1;促进 T、B 细胞增殖和分化;增加 NK 细胞活性;促进造血干细胞成熟。还可引起某些肿瘤细胞坏死,阻止肿瘤细胞转移,消除机体对肿瘤抗原的耐受性,目前已用于某些肿瘤疾病的辅助治疗。

(四)单克隆抗体及其交联物

用杂交瘤技术制备针对多种抗原决定簇的单抗,如抗 TCR-CD3 单抗、抗 CD4 单抗、抗 IL 及其受体单抗等。其中 CD4 分子主要存在于具有免疫调节作用的 T_H 细胞表面,当抗 CD4 单抗与 $CD4^+$ T 细胞结合后,可阻断 CD4 分子与 MHC II 类分子的结合,经补体作用或 ADCC 效应清除部分 $CD4^+$ T 细胞,引起免疫抑制。已在动物实验中,治疗移植物排斥反应和自身免疫病,取得较好效果。类风湿关节炎患者关节滑液中有较高 IL-1 含量,若注入抗 IL-1 单抗,局部症状明显缓解。用单抗作导向载体,与毒素、化疗药物或放射性同位素交联,制成针对肿瘤细胞、具有高度特异性和高杀伤力的交联制剂称生物导向制剂或生物导弹。其中,单抗与细胞毒性物质(如蓖麻毒素、白喉毒素等)的交联物,称免疫毒素(immunotoxin)。该制剂在骨髓移植时应用较多:它一方面清除骨髓中肿瘤细胞,使白血病患者自体骨髓移植复发率下降;另一方面,用抗 T 细胞免疫毒素处理骨髓,可预防 GVHR。若将单抗与放射性同位素(如 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{111}I 等)交联,经单抗导向和同位素辐射,其交联物无需进入细胞,即能杀伤靶细胞。且所用放射性

同位素比普通放疗剂量小得多,能较好地保护周围正常组织。

(五)过继免疫细胞

输注过继免疫细胞,为肿瘤的生物治疗开创了新的领域,尤其在消除肿瘤转移病灶方面,有明显优势。目前已有多种免疫细胞被应用于这一疗法。

1. 淋巴因子活化杀伤细胞 即 LAK 细胞,是由 IL-2 刺激后产生的免疫效应细胞,具有广泛杀伤肿瘤细胞能力,对正常细胞无毒性。直接杀伤肿瘤细胞或分泌 TNF、IFN α 等细胞因子间接杀伤。目前认为,LAK 细胞无需抗原致敏,就能杀伤 NK 细胞所不能杀伤的体外传代细胞和新分离的肿瘤细胞,而且无 MHC 限制性。被认为是很有潜力的抗肿瘤效应细胞。

2. 肿瘤浸润淋巴细胞 肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating Lymphocyte,TIL)是将肿瘤组织中浸润的淋巴细胞分离出来,用 IL-2 在体外激活增殖后,再回输体内,其杀瘤效应较 LAK 细胞强 50~100 倍。由于 TIL 有特异性杀瘤活性,对 IL-2 的刺激比 LAK 细胞敏感,活化 TIL 在体内应用时对 IL-2 依赖性较小。若与环磷酸胺联合应用,可取得更好杀瘤效果。

3. 细胞因子基因重组免疫细胞 利用基因工程技术,将有关细胞因子基因导入免疫效应细胞(如 TIL),使细胞因子(如 TNF)基因随回输的 TIL 导向肿瘤灶,细胞因子则以自分泌或旁分泌方式在局部集聚,从而协同 TIL 发挥抗瘤效应。其设想令人鼓舞。

二、免疫抑制剂

(一)微生物制剂

1. 环孢霉素 A 环孢霉素 A(CyclosporinA,CsA)是真菌代谢产物的提取物,由 11 个氨基酸组成的环形多肽。对 T 细胞有较高的选择性抑制作用。CsA 通常作用于 T_H 细胞激活的早期阶段。如阻止其 IL-1R 的形成,抑制 IL-2 的合成和释放等。对 T_S 细胞有中等程度的激活作用。并可阻止 T_C 细胞前体分化为成熟 T_C 细胞,导致 T_C 细胞介导的细胞毒作用受阻。大剂量 CsA 可抑制 B 细胞,影响抗体生成。CsA 在抗移植排斥和抑制自身免疫反应的几个重要环节上起针对性的作用。因 CsA 选择性高,对骨髓造血干细胞毒性远较其他免疫抑制剂低,CsA 对 NK 细胞无抑制作用。目前,CsA 已作为抗排斥反应首选药物。

2. FK-506 是继 CsA 后发现的又一高效免疫抑制剂。FK-506 为大环内脂类药物,分子式与 CsA 相同,但结构却不同。现已明确,FK-506 是 T 细胞特异性免疫抑制剂,通过与胞浆内特异性结合蛋白作用,干扰或抑制 T 细胞内依赖钙信号转导,从而阻止细胞因子基因的转录。在体外,FK-506 可抑制抗原和有丝分裂原激活 T 细胞,阻止细胞因子(如 IL-2、IFN- γ 、TNF α 、GM-CSF 等)释放和有关受体(如 IL-2R、TF-R)的表达、阻止 T_C 细胞前体分化。FK-506 的这种抑制能力比 CsA 强 10~100 倍。在体内,FK-506 对移植排斥反应和迟发型超敏反应的抑制活性比 CsA 强 10 倍以上。另外,FK-506 有亲肝性,可刺激术后肝细胞再生,并对因缺血或灌注损伤的肝肾有保护作用,现已用于肝移植患者。

(二)化学合成制剂

1. 肾上腺皮质类固醇 可抑制 M ϕ 趋化作用、阻止 M ϕ 摄取和处理抗原、阻止 IL-1 释放。在一定浓度下,可控制淋巴细胞 DNA 复制、阻止 IL-2 释放、并能溶解破坏的 B 细胞、干扰 T_C 细胞攻击杀伤靶细胞。因此,肾上腺皮质类固醇对免疫应答具有多方面的抑制作用。另外,还能稳定肥大细胞和嗜碱性粒细胞膜,使 C-AMP 浓度升高,阻止血管活性物质释放,减轻炎症反应和某些超敏反应发生。已广泛用于预防和治理超敏反应性疾病,自身免疫病的治疗以及预防和治理移植排斥反应。

2. 环磷酰胺 环磷酰胺(Cyclophosphamide, CY)属烷化剂。主要作用是破坏 DNA 结构与功能,抑制 DNA 复制和蛋白质合成,阻止细胞分裂。对体液免疫有较强的抑制作用,亦可抑制细胞免疫,故应用广泛。实验发现,各种淋巴细胞及其亚群对 CY 敏感性不一致:Ts 细胞和 B 细胞对 CY 敏感性高,而 TH 细胞较低,控制给药方式,可使 CY 选择性地杀伤 Ts 细胞,导致细胞免疫应答增强。另外, CY 又可诱发免疫耐受,产生特异性免疫抑制作用。临床上, CY 多用于治疗肿瘤和多种自身免疫病,若与皮质激素联合应用,可减弱移植物排斥反应程度。

(三)生物制剂

1. 抗淋巴细胞丙种球蛋白 抗淋巴细胞丙种球蛋白(antilymphocyte globulin, ALG)是将人外周血或胸导管淋巴细胞作抗原,免疫动物而获得的丙种球蛋白。ALG 有较强的免疫抑制作用。进入机体后与淋巴细胞结合,经补体作用使淋巴细胞溶解,直接影响机体的特异性免疫应答。ALG 主要用于移植排斥反应的治疗。

2. 免疫脂质体 脂质体(Liposome)是由类似胞膜的双层磷脂包裹毒性物质、或其他生物活性物质而形成的脂质微粒。若将抗体嵌入脂质体,即成为免疫脂质体(immunoliposome)。免疫脂质体可经抗体与靶细胞特异性结合,通过吞噬或胞饮方式进入靶细胞,并在胞内释放包裹物,杀伤靶细胞。

三、免疫重建

免疫重建(immune reconstruction)是将免疫功能正常个体的造血干细胞或淋巴细胞,移植给免疫缺陷个体,使后者免疫功能全部或部分得到恢复。由于造血干细胞来自骨髓或胚胎肝脏,故免疫重建疗法包括骨髓移植和胚胎肝移植。

(一)骨髓移植

1. 同种异体骨髓移植 由于供受者组织相容性差异和受者处于免疫缺陷状态,骨髓移植后常发生 GVHR,使移植失败。若在术前行抗 T 细胞及其亚群单抗、或免疫毒素除去供者骨髓中成熟 T 细胞,即可避免 GVHR。另外,由于 T 细胞分泌 IL-3 和 GM-CSF,促进造血干细胞再生和其他细胞成熟,故临床上在除去供者骨髓 T 细胞的同时,常给予 IL-3 和 GM-CSF,以提高骨髓移植成功率。异体骨髓移植长期存活的两种遗传基因细胞同时在受者体内存活和增殖;而受者体内的骨髓细胞、淋巴细胞和单核-巨噬细胞又完全来自供者,对于这种免疫重建后,受者能对供者组织相容性抗原产生耐受的机理尚不清楚。

2. 自体骨髓移植 在肿瘤患者接受放疗或化疗前,常予先将患者骨髓取出,低温保存,待放疗或化疗结束后,再将低温保存的骨髓回输,以恢复其造血和免疫功能。目前该方法在多种肿瘤治疗中应用。

(二)胚胎肝移植

胚胎肝含有大量造血多能干细胞,可作为免疫重建细胞来源。由于胚胎期免疫细胞遭受抗原刺激后易诱发免疫耐受,而胚胎肝组织中 T 细胞数含量极少,故移植后不易引起 GVHR。

过去,人们习惯于手术和服药来治疗疾病。自从首次应用疫苗,调动机体自身抗病能力后,在传染病预防领域取得辉煌成就。随着免疫学理论重大进展和生物学技术的飞速发展,使免疫治疗用药,从天然的细菌和真菌制剂,过渡到化学结构稳定和更有选择性制剂。大批针对免疫细胞膜受体、具有免疫应答调节作用的 BRM 被研制开发,并已用于血液、移植物排斥、肿瘤和自身免疫等疾病的治疗。未来的免疫治疗,有望达到免疫定位修复、特异或高选择性免疫抑制、并免除复发。

(肖彭年)

附录 1 CD 分子的主要特征

CD	Mr($\times 10^3$)	家 族	配体/底物	主要表达细胞
CD1a	gp49 伴 β_{2m}	Ig-SF	递呈肽/脂	T
CD1b	gp45 伴 β_{2m}	Ig-SF	递呈肽/脂	T
CD1c	gp43 伴 β_{2m}	Ig-SF	递呈肽/脂	T
CD1d		Ig-SF	递呈肽/脂	T
CD2	gp50	I 型外源凝集素	LFA-3, CD59, CD48	T, NK
CD3	$\gamma, \delta, \epsilon, \zeta, \eta$ 链分别为 gp26, 20, 19, 16, 21	Ig-SF	TCR 复合体组分 MHC-肽	T
CD4	gp55	Ig-SF	MHC II 类分子	T, M, Mac
CD5	gp67	SRCR-SF	CD72	T, B
CD6	gp100	SRCR-SF	ALCAM(CD166)	T
CD7	gp40	Ig-SF	未知	T
CD8	gp34	Ig-SF	MHC II 类分子	T
CD9	gp24	TM4-SF	CD41/CD61	EO, Ba, M
CD10	gp100	金属蛋白酶	肽酶	T, B, N
CD11a	(LFA-1 α 链)gp180	α -整合素	作为 LFA-1 组分与 ICAM-1-3 结合	T, B, N, EO, Ba, M, Mac
CD11b	gp165	α -整合素	作为 Mac-1 组分与 ICAM-1 (CD54) 结合	NK, N, EO, Ba, M, Mac
CD11c	gp150	α -整合素	作为 CR4 组分与纤维蛋白原, iC3b/ICAM-1(CD54) 结合	T, B, NK, N, EO, Ba, M, Mac
CDw12	gp90~120	未分	未知	NK, N, EO, Ba, M, Mac
CD13	gp150	金属蛋白酶	外肽酶	N, EO, Ba, M
CD14	gp55	富亮氨酸重复序列	Lps/Lps 结合蛋白复合物	N, EO, Ba, M
CD15	缺	未分	E-选择素(CD62E)	N, EO, Ba, M
CD16	(FcR γ)gp50~70	Ig-SF	IgG, Fc γ	T, NK, N, EO, Ba, Mac
CDw17	缺	乳糖基酰基鞘氨醇	GM3 神经节苷脂	N, EO, Ba, M
CD18	(LFA-1 β 链)gp95	β -整合素	ICAM-1-3, 纤维蛋白原, iC3b	所有白细胞
CD19	gp90	Ig-SF	与 CD21/CD81/Leu13 结合	B
CD20	异二聚体 gp135, gp37	未分	与 CD53, CD81, CD82, MHC 结合	B
CD21	gp145	RCA	C3d, CD23, EBV	B
CD22	gp130/140, 另 gp135	Ig-SF	CD22	B
CD23	gp45~50	C 型外源凝集素	IgE, Fc ϵ , CD2J	活化 B, DC, EO, Ba, M, Mac
CD24	异二聚体 gp38, gp41	未分	p-选择素(CD62P)	T, B, N, EO, Ba

CD	Mr(1×10^3)	家 族	配体/底物	主要表达细胞
CD25	(低亲和力 IL-2 受体) gp55	CCP 样	IL-2	活化 T, B, NK, M, Mac
CD26	gp120	二肽基肽酶	胶原	活化 T, NK, Mac
CD27	gp55	TNFR-SF	CD70	T
CD28	gp44	Ig-SF	CD86	T
CD29	(VLA 抗原 β 链)gp13	β -整合素	胶原, 层粘连蛋白, 纤连蛋白	T, B, NK, N, Eo, Ba, M
CD30	gp105	TNFR-SF	CD153	T, B, NK, M
CD31	(血小板 gp IIb)gp140	Ig-SF	CD51/CD61	NK, N, M
CD32	gp40	Ig-SF	IgG Fc γ	B, N, Eo, Ba, M, Mac
CD33	gp67	唾液粘附素	唾液酸化糖肽	N, Eo, Ba, M, Mac
CD34	gp105~120	唾液粘蛋白	CD62L	造血祖细胞
CD35	多型 gp100-280	RCA	C3b, C4b	B, N, Eo, M
CD36	gp90	未分	血小板反应素, 胶原, LDL	DC, M, Mac
CD37	2~3 个 gp40~50 组成	TM4-SF	与 CD53, CD81, CD82, MHC I 类分子结合	B, N, M
CD38	gp45	未分	未知	T, B
CD39	gp70~100	未分	同型粘附?	T, B, NK
CD40	异二聚体 gp44 和 gp48	TNFR-SF	CD40L	B, DC, Mac
CD41	gp IIb 异二聚体 (gp120 和 gp23)	α -整合素	vWF, 纤维蛋白原, 纤连蛋白, 玻璃体结合蛋白血小板反应素; 与 CD61 结合	血小板巨核细胞
CD42a	gp23	富亮氨酸重复序列	vWF, 血小板反应素	血小板, 巨核细胞
CD42b	异二聚体 gp135, gp25	富亮氨酸重复序列	vWF, 血小板反应素	血小板, 巨核细胞
CD42c	gp22	富亮氨酸重复序列	vWF, 血小板反应素	血小板, 巨核细胞
CD42d	gp85	富亮氨酸重复序列	vWF, 血小板反应素	血小板, 巨核细胞
CD43	gp95	唾液粘蛋白	ICAM-1	大多数白细胞
CD44	gp80~215	核心/链环蛋白聚糖	透明质酸	大多数白细胞
CD45	四种异构体 gp180~220	RPTP		所有白细胞
CD46	(膜辅助因子蛋白 MCP)gp45~70	RCA	C3b, C4b	T, B, NK, DC, N, Eo, Ba, M, Mac
CD47	gp47~52	Ig-SF	与 β 2 整合素结合	所有白细胞
CD48	gp41	Ig-SF	CD2	T, B, NK, DC, Eo, M, Mac
CD49a	(VLAa 链)gp210	α -整合素	层粘连蛋白, 胶原纤连蛋白, VCAM-1, MAdCAM-1; 与 VLA-1-6 中的 CD29 结合	所有白细胞
CD49b	(VLAa2 链)gp170	α -整合素	层粘连蛋白, 胶原纤连蛋白, VCAM-1, MAdCAM-1; 与 VLA-1-6 中的 CD29 结合	所有白细胞

CD	Mr(1×10^3)	家 族	配体/底物	主要表达细胞
CD49c	异二聚体 gp130, gp25	α -整合素	层粘连蛋白, 胶原纤连蛋白, VCAM-1, MAdCAM-1; 与 VLA-1-6 中的 CD29 结合	所有白细胞
CD49d	gp150	α -整合素	层粘连蛋白, 胶原纤连蛋白, VCAM-1, MAdCAM-1; 与 VLA-1-6 中的 CD29 结合	所有白细胞
CD49e	异二聚体 gp135, gp25	α -整合素	层粘连蛋白, 胶原纤连蛋白, VCAM-1, MAdCAM-1; 与 VLA-1-6 中的 CD29 结合	所有白细胞
CD49f	gp150	α -整合素	层粘连蛋白, 胶原纤连蛋白, VCAM-1, MAdCAM-1; 与 VLA-1-6 中的 CD29 结合	所有白细胞
CD50	gp108~140	Ig-SF	LFA-1, α d β 2 整合素	T, B, NK, N, M
CD51	异二聚体 gp140	α -整合素	见 CD61	M, Mac
CD52	? gp21~28	未分	未知	T, B, M, Mac
CD53	? gp32~40	TM4-SF	与 VLA-4, HLA-DR 结合	所有白细胞
CD54	(ICAM-1)gp80~114	Ig-SF	LFA-1, Mac-1	B, DC, M
CD55	(衰变加速因子)gp70	RCA	CD97, C3b/C3bB, C4b/C4b2a 转化酶	所有白细胞
CD56	异二聚体 gp135, gp220	Ig-SF		T, NK
CD57	gp110	未分	L 和 P-选择素, 层粘连蛋白	T, NK
CD58	(LFA-3)gp40~65	Ig-SF	CD2	所有白细胞
CD59	gp18~20	Ly6-SF	CD2	T
CDw60	缺	糖脂	未知	T
CD61	gp110	β -整合素	CD31, vWF 纤维蛋白原, 纤连蛋白, 玻璃体结合蛋白血小板反应素; 与 CD41 或 CD51 结合	M, Mac
CD62E	(选择素 E)gp115	C 型外源凝集素	E 选择素配体 1	血管内皮
CD62L	(选择素 L)gp75~80	C 型外源凝集素	GlyCAM-1, CD34, sLe ^x	所有白细胞
CD62P	(选择素 P)gp150	C 型外源凝集素	PSGL-1(CD162)	激活的内皮
CD63	gp53	TM4-SF	与 CD9, CD81, VLA-3, -4, -6 结合	N, M, Mac
CD64	gp75	Ig-SF	IgGFc γ	DC, N, M, Mac
CD65	缺	多聚-N-乙酰乳糖胺	未知	N, Eo, Ba, M
CD66a	gp180~200	Ig-SF	N, Eo, Ba	
CD66b	gp95~100	Ig-SF		N, Eo, Ba
CD66c	gp90~95	Ig-SF		N, Eo, Ba
CD66d	gp30	Ig-SF		N, Eo, Ba
CD66e	gp180~200	Ig-SF		N, Eo, Ba
CD67	缺	划分为 CD66b		

CD	Mr(1×10^3)	家 族	配体/底物	主要表达细胞
CD63	gp110	唾液粘蛋白	氧化的 LDL(?)	DC, N, Ba, M, Mac
CD69	同二聚体 gp28~34	C 型外源凝集素	未知	所有活化白细胞
CD70	?	TNF-SF	CD27	B
CD71	同二聚体 gp95	未分	运铁蛋白	Mac
CD72	异二聚体 gp39~43	C 型外源凝集素	CD5	B, Mac
CD73	gp69	未分	未知	T, B
CD74	MHC II 类 γ 链 gp35, 41, 53	未分	MHC II 类分子	B, DC, M, Mac
CD75	gp53		CD22	B
CDw76	异二聚体		未知	T, B
CD77	缺	鞘糖脂	CD1(可能)	B
CDw78	?	未分	未知	B, Mac
CD79a	gp33~40	Ig-SF	BCR 组分	B
CD79b	gp33~40	Ig-SF	BCR 组分	B
CD80	gp60	Ig-SF	CD28, CD152	B, Mac
CD81	gp22	TM4-SF	与 Leu13, CD19, CD21 结合	T, B, NK, Eo
CD82	gp50~53	TM4-SF	未知	T, B, NK, Mac
CD83	gp43	Ig-SG	未知	B
CD84	gp73	未分	未知	B, M, Mac
CD85	gp12~83	未分	未知	B
CD86	gp80	Ig-SF	CD28, CD152	B, M
CD87	gp50~65	未分	uPA, 玻璃体结合蛋白	T, NK, N, M
CD88	(C5aR)gp42	结合的 G 蛋白	C5a, C5a(desArg)	DC, N, Eo, Ba, M
CD89	(Fc α R)gp55~75	Ig-SF	IgA/Fc α	N, Eo, M, Mac
CD90	gp25~35	Ig-SF	与 CD45 结合	T
CD91	(α 2 巨球蛋白受体) gp60	LDLR	LDL	M, Mac
CDw92	gp70	未分	未知	T, B, M, Mac
CD93	gp120	未分	未知	N, Eo, Ba, M
CD94	gp43	C 型外源集素	与 NKG2-A 结合	NK
CD95	gp42	TNFR-SF	Fas 配体	T, B
CD96	gp160	Ig-SF, 富 Ser/Thr/ Pro	未知	T, NK
CD97	三种蛋白 gp74, gp80, gp89	EGF-TM7	CD55(?)	N, Eo, Ba, M
CD98	gp40~80	未分	与肌动蛋白结合	T, B
CD99	gp32	未分	同型粘附(?)	所有造血细胞
CD100	gp150	同型粘附(?)	T, B, NK	
CD101	gp140	Ig-SF	未知	T, N, Eo, Ba, M

CD	Mr(1×10^3)	家 族	配体/底物	主要表达细胞
CD102	gp60	Ig-SF	LFA-1	T, B, NK, M
CD103	gp35~150	α -整合素	E-钙粘连素	T
CD104	gp220	β -整合素	层粘连蛋白	T, M
CD105	gp95	TGFR	TGF- β	B, M, Mac
CD106	gp100~110	Ig-SF	VLA-4, $\alpha 4 \beta 7$ 整合素	DC, Mac
CD107a	gp110	未分	结合的溶酶体	T, N
CD107b	gp120	未分	结合的溶酶体	T, N
CDw108	gp80	未分	未知	T
CD109	gp150/170	未分	未知	T
CD110		未分	未知	不确定
CD111		未分	未知	不确定
CD112		未分	未知	不确定
CD113		未分	未知	不确定
CD114		CKR-SF	G-CSF	N, Eo, Ba, M
CD115	gp150	RTK	M-CSF	M, Mac
CD116	gp75~85	CKR-SF	GM-CSF	DC, N, Eo, Mac
CD117	gp145	Ig-SF, RTK	C-kit 配体(SCF)	T
CD118		CKR-SF	IFN- α , - β	T, B, NK, DC, N, Eo, Ba, M, Mac
CD119	gp90	CKR-SF	IFN- γ	T, NK, Mac
CD120a	gp55	TNFR-SF	TNF, 淋巴毒素	M, Mac
CD120b	gp75	TNFR-SF	TNF, 淋巴毒素	M, Mac
CD121	IL-1R I gp80 IL-1R II gp68	Ig-SF	IL-1	T, M, Mac
CD122	gp75	CKR-SF	IL-2, IL-15	T, B, NK, M, Mac
CD123		CKR-SF	IL-3	大多数骨髓细胞
CD124	gp140	CKR-SF	IL-4	T, B
CDw125		CKR-SF	IL-5	B, Eo, Ba
CD126	gp80	CKR-SF	IL-6	T, B, M
CD127	gp75	CKR-SF	IL-7	T, B, M
CDw128	gp58~67		IL-8	NK, N, M
CD129		CKR-SF	IL-9	T, B, Mac
CD130	gp130	CKR-SF		所有造血细胞
CDw131		CKR-SF	IL-3, IL-5, GM-CSF	大多数骨髓细胞
CD132		CKR-SF	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15	T, B, NK, N, M, Mac
CD133		未分	未知	不确定
CD134		TNFR-SF	结合 OX40 配体	T, Mac
CD135		Ig-SF, RTK	结合 FLT3 配体	所有的造血干细胞

CD	Mr(1×10^3)	家 族	配体/底物	主要表达细胞
CDw136		RTK	MSP	Mac
CDw137		TNFR-SF	4-1BBL	T, B, Mac
CD138		糖胺聚糖	纤连蛋白, 胶原, 血小板反应素	B
CD139		未分	未知	B, N, Eo, Ba, M, Mac
CD140		CKR-SF	PDGF	N, M
CD141		C型外源凝集素	凝血酶	N, M
CD142		丝氨酸蛋白酶辅因子	因子 VIIa, Xa	M
CD143		肽基肽酶	血管紧张肽	内皮细胞
CD144		钙粘附素	内皮细胞	
CDw145		未分	未知	内皮细胞(?)
CD146		Ig-SF	未知	T
CD147		Ig-SF	未知	T, B, NK, DC, N, Eo, Ba, M, Mac
CD148		FN III, PTP	未知	T, DC, N, Eo, Ba, M, Mac
CDw149		未分	未知	T, B, N, Eo, M
CDw50		Ig-SF	未知	T, B
CD151		TM4-SF	未知	Mac
CD152		Ig-SF	CD80, CD86	T
CD153		TNF-SF	CD30	T, B, N, Mac
CD154		TNF-SF	CD40	T, NK, Ba, M
CD155		Ig-SF	脊髓灰质炎病毒	M
CD156		金属蛋白酶	肽酶	N, M
CD157		ADP-核糖基环化酶	NAD, 环 ADP-核糖	T, B, M, Mac
CD158a, b		Ig-SF	HLA-Cw4(及相关)	NK
CD159		未分	未知	不确定
CD160		未分	未知	不确定
CD161		C型外源凝集素	结合 NK 细胞	T, NK
CD162		唾液粘蛋白	P-选择素(CD62P)	T, B, N, Eo, Ba, M
CD163		SRCF-SF	未知	M, Mac
CD164		未分	未知	M
CD165		未分	未知	T
CD166		Ig-SF	CD6	T, M

摘自 Immunology today 1997, 10

附录 2 细胞粘附分子

细胞粘附分子(cell adhesion molecules, CAMs)简称粘附分子(adhesion molecules, AMs),是一类介导细胞与细胞间、细胞与细胞外基质间相互接触和结合的膜表面糖蛋白。它们在胚胎的发育和分化、正常组织结构的维持、炎症反应与免疫应答、凝血与血栓形成、创伤的愈合、肿瘤浸润与转移等许多生理和病理过程中发挥着重要的生物学功能。

一、粘附分子的种类及其生物学特性

至今,已发现的粘附分子有几十种,根据粘附分子的结构和功能特点,一般将其划分为以下 5 类:

(一)免疫球蛋白超家族(immunoglobulin super family, IgSF)

某些粘附分子具有与免疫球蛋白可变区或恒定区类似的结构,且氨基酸组成也有一定的同源性,这类粘附分子称为免疫球蛋白超家族。如 CD2、CD4、CD8、LFA-2、LFA-3、MHC I 类和 II 类分子、ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3 和 B7 均属于该家族。均以受体或配体的方式表达于细胞表面,介导细胞间粘附和信号传递,参与淋巴细胞分化、炎症反应和免疫应答及淋巴细胞归巢和再循环。

(二)整合素(integrin)家族

整合素又称白细胞整合素,是一群由 α 、 β 两条多肽链经非共价键连接的异二聚体, α 、 β 链均为 I 类穿膜蛋白,分子量分别为 120~210kD 和 90~130kD,不同的 α 链和 β 链的氨基酸序列有不同程度的同源性,在结构上有共同的特点。 α 链(α 亚单位)和 β 链(β 亚单位)均由胞外区、跨膜区和胞浆区组成。已知至少有 14 种 α 和 8 种 β 亚单位,根据 β 亚单位的不同将整合素分为 $\beta_1 \sim \beta_8$ 个组,其中 β_1 组、 β_2 组和 β_3 组分别称为 VLA 组、LFA-1 组和血小板糖蛋白组。整合素家族除介导细胞与细胞间相互作用外,相当一部分是与细胞外基质结合,如纤维粘连蛋白(FN)、血浆纤维蛋白原(FB)、组织胶原蛋白(CA)、基底膜的层粘连蛋白(LM)、玻璃粘连蛋白(VN)、Ⅷ因子和补体 C3b 灭活因子等,常将这些粘附分子看作是细胞外基质受体(ECMR)。

(三)选择素(selectin)家族

选择素家族又称选择凝集素家族,包括 P-选择素(P-selectin)、E-选择素(E-selectin)和 L-选择素(L-selectin)成员,最初在 platelet、endothelium 和 leukocyte 中被发现而得名。结构特点是均为完整的跨膜糖蛋白,细胞外从 N 末端起依次含有 3 个类似的功能区,即钙依赖的凝集素样功能区、上皮细胞生长因子样功能区和数个补体调节蛋白样功能区。主要功能是介导白细胞与内皮细胞结合,参与白细胞越过血管进入炎症区组织以及淋巴细胞归巢和再循环的过程。选择素识别的配体多为粘蛋白样分子。

(四)粘蛋白样(mucin-like)家族

为一组富含丝氨酸和苏氨酸的糖蛋白分子,其中一类是 L-选择素的配体,如 CD34 和 Gly-CAM-1,另一类是作为 E-选择素和 P-选择素的配体,如 PSGL-1。

(五)钙粘附素(cadherin)家族

钙粘附素家族又称钙依赖性细胞粘附分子,现已发现至少有 3 个成员,包括 E-cadherin(分布于人上皮细胞)、N-cadherin(分布于神经和肌肉组织)和 P-cadherin(分布于胎盘和上皮

组织及发育阶段的其他组织)。三者均为单链跨膜糖蛋白,分子量差别不大,在 118~127 kD 间,其配体是与自身相同的钙粘附素,主要介导同型细胞间的粘附作用,在调节细胞器官组织形态发育和维持组织结构的完整性中有重要作用。

除上述 5 类粘附分子以外,还有一些粘附分子目前尚未归类,包括 CD44、CD22、CD45、Mad-CAM-1、PNAd 等。

二、粘附分子的免疫学功能

(一)参与调节免疫细胞的分化和发育

胸腺细胞发育为成熟淋巴细胞取决于胸腺基质细胞及其分泌的细胞因子所构成的胸腺微环境。如 CD4 和 CD8 分子对基质细胞自身 MHC 分子的识别,在胸腺细胞经历阳性选择过程中发挥关键作用;CD2 与 LFA-3、LFA-1 与 ICAM-1/VCAM-1、VLA 与 ECM 中不同成分的结合,在胸腺细胞发育成熟过程中具有重要意义。胸腺细胞在整个发育阶段可不同程度的表达 CD44 和 VLA-6,分别与透明质酸和层粘连蛋白结合,有助于胸腺细胞在胸腺内移行。在外周 T 细胞上,LFA-1/ICAM-1、VLA-4/FN、VLA-5/FN、VLA-6/LM、CD44 等粘附分子及其配体的相互作用不仅为 T 细胞活化提供协同刺激信号,也参与 T 细胞的功能分化。

(二)参与调节免疫应答

TCR/CD3、SmIg、CD2/LFA-3、CD4、CD8、MHC I、II 分子等均属于 Ig 超家族成员,广泛参与免疫应答的调节过程。在免疫应答的感应阶段,T 细胞的活化不仅取决于 TCR/CD3 复合体对 APC 或靶细胞上 MHC 分子-抗原肽复合物的识别,还需要其他多种粘附分子对的参与,如 CD2/LFA-3、LFA-1/ICAM-1、LFA-1/ICAM-3、CD28/CTLA-4、CD80/CD86 等,除能促进 T 细胞与其他细胞的相互作用外,还能增强协同刺激信号促进 T 细胞的活化。活化的 T 细胞或记忆性 T 细胞不仅对上述粘附分子的表达水平增高,还表达一些标记性的粘附分子如 CD44 和 CD45 对抗原敏感性增高,使 T 细胞发生免疫应答加速和增强。此外,活化 T 细胞通过 CD2/LFA-3、LFA-1/ICAM-1、CD40L/CD40、CD28/B7、VLA-4 等介导 T-B 细胞间的相互作用,促进 B 细胞的增殖和分化。在效应阶段,LFA-1/ICAM-1 可参与 CTL 对靶细胞的杀伤作用。

(三)参与调节炎症反应

白细胞的粘附、穿越血管内皮向炎症部位移行是炎症过程的重要特征,其分子基础在于白细胞与血管内皮细胞表面粘附分子的相互作用以及细胞因子等对粘附分子表达的调节。白细胞游出血管移向组织大致经历以下阶段:①起始阶段:白细胞的 L-选择素与炎症部位内皮细胞的寡聚糖配体相互作用,介导白细胞与内皮细胞的起始粘附即聚合作用;②激发阶段:聚合的白细胞受内皮细胞和 ECM 产生的细胞因子和内皮细胞表面分子的刺激而活化,诱导白细胞表达 LFA-1,LFA-1 与内皮细胞的 ICAM-1/ICAM-2、VCAM-1 结合,使白细胞停留于局部;③牢固粘附:白细胞的进一步活化,使 LFA-1 表达水平和亲和力增高,与内皮细胞的配体分子聚合力增高,使白细胞牢固粘附于内皮细胞;④白细胞穿越内皮细胞向炎症部位移行:此时白细胞与内皮细胞的粘附减弱,并在炎症细胞因子和趋化因子的作用下,穿越内皮细胞与基底膜接触,并表达新的粘附分子和释放各种蛋白水解酶以降低基底膜的胶原蛋白和其他成分,使白细胞逐渐向炎症组织聚集。参与后一阶段的粘附分子主要是细胞外基质的受体蛋白 VLA 和 CD44 分子等。

(四)参与淋巴细胞归巢和再循环

成熟淋巴细胞归巢和再循环依赖于淋巴组织中毛细血管后静脉的一些特殊化的高内皮小静脉(HEVs),这些血管的HEV内皮细胞表达大量粘附分子,包括ICAM-1、ICAM-2、VCAM-1和选择素家族的E-和P-选择素,它们作为配体与淋巴细胞归巢受体如L-选择素、LFA-1、CLA-4、CD44等结合,引导淋巴细胞定向地进入淋巴组织。不同类型淋巴组织HEV内皮细胞表达的多糖配体有一定特异性,能选择性地移动表达相应归巢受体的淋巴细胞进入不同的外周淋巴组织。例如外周淋巴结HEV表达含有O糖链称为外周淋巴结标志素(PNAd)或gly-CAM-1的配体,能与L-选择素结合,引导淋巴细胞定向移行至外周淋巴结。而粘膜淋巴组织HEV表达粘膜标志素粘附分子-1(Mad-CAM-1),能选择性地与CD44、 $\alpha\beta 7$ 、L-选择素结合,引导淋巴细胞定向移行至肠道固有层的Peyer's集合淋巴组织。在慢性炎症中,一些组织内皮细胞可演变成高立方上皮细胞,能选择性地引导某些特异性T细胞亚群归位到相应的炎症部位。

三、粘附分子与临床疾病

白细胞粘附缺陷症(Leukocyte adhesion deficiency, LAD)是一种遗传性疾病,其中LAD-1型临床表现为反复性、难治性的多部位感染,这是由于患者白细胞的 $\beta 2$ 亚单位基因发生突变,不能与 α 亚单位组装为完整的LFA-1,使白细胞不表达LFA-1,从而不能进入炎症区域发挥抗感染作用。同时患者T、B细胞的功能均有不同程度的降低。近年还发现另一型LAD,称为LAD-2。LAD-2患者的白细胞不能表达唾液酸化的路易斯寡糖(Sialyl-lewis^x)、CD15和CLA,同样也影响白细胞移向炎症局部。粘附分子与某些免疫性疾病的发生发展有关,如类风湿性关节炎、支气管哮喘、移植物抗宿主反应。由于局部组织中抗原或炎症因子的刺激,血管内皮细胞活化,使细胞表达的粘附分子如ICAM-1数量增加,淋巴细胞和白细胞粘附分子受体表达也明显增加,刺激血液中的白细胞向炎症疾病组织浸润,加重病变损伤。另外,一些粘附分子还具有病毒受体的作用,如90%的鼻病毒变种能与ICAM-1结合。HIV感染则主要通过病毒胞膜蛋白gp120与T细胞上CD4分子结合,CD11a/CD18也参与HIV的感染和合胞体的形成。近年发现,HIV感染者外周循环中sL-selctin升高。粘附分子在肿瘤的浸润和转移过程中也具有重要作用,已知肿瘤浸润与转移与其粘附分子的表达改变有关。如包括大肠癌、乳腺癌等在内的多种肿瘤细胞E-cadherin分子表达明显减少或缺乏,且其表达水平降低与肿瘤细胞的恶性程度显著相关;多数人类结肠癌细胞表达丰富的Sialyl-Lewis^x,E-选择素可通过与其结合参与肿瘤细胞的血道转移,此外许多恶性肿瘤的生长和转移与整合素的表达异常和结构改变有关。

四、粘附分子的检测

粘附分子具有广泛的生物学活性,与多种疾病的发生发展有关,因此粘附分子的检测对于研究某些疾病的发病机制、监测疾病进程以及指导临床肿瘤等均具有重要意义。粘附分子的检测包括细胞膜上粘附分子和体液(血液和血清)中的可溶性粘附分子的检测,其主要方法有ELISA、免疫荧光法、免疫印迹法、放射免疫法以及发光免疫法等,目前已有试剂盒市售。

(陈建忠)

附录3 超抗原

一般的多肽抗原称为常规抗原,只能被极少数抗原特异性 T 细胞所识别并激活相应的 T 细胞。但某些抗原物质,只需极低浓度(1~10ng/ml)即可激活大量的 T 细胞克隆,产生极强的应答效应。但又不全同于有丝分裂原的作用,这类抗原称为超抗原(superantigen,SAg)。

一、超抗原与普通抗原的区别

普通的外源性多肽抗原首先被抗原递呈细胞(APC)摄取,然后结合于 MHC II 类分子 α 链和 β 链组成的沟槽中,在 APC 的表面形成 Ag-MHC II 类分子复合体。相应的 T 细胞通过 TCR 与 APC 表面的这种复合体作用而被激活,被激活的比例在百万分之一到万分之一。超抗原则不需经过 APC 的处理,可在沟槽的外侧与多种 MHC II 类分子结合,形成超抗原-MHC II 类复合体。这种复合体与 TCR 的相互作用也在沟槽的外侧。因此超抗原与 T 细胞的相互作用是非特异性,非 MHC 限制性,即不论结合有超抗原的 MHC II 类分子与应答 T 细胞是同型还是异型,T 细胞都能接受刺激而增殖,被活化的比例为 5%~20%。有人认为,MHC II 类分子的作用在于协助超抗原使其与 TCR 有高度亲和力,以便传递结合信息。超抗原之所以能比一般肽类抗原激活更多的 T 细胞,是因为 TCR 与通常的 Ag-MHC 复合体结合,其特异性识别涉及所有 5 种可变成成分($V\alpha$ 、 $J\alpha$ 、 $V\beta$ 、 $D\beta$ 、 $J\beta$),而超抗原与 TCR 结合仅通过 $V\beta$ 。小鼠和人 TCR- $V\beta$ 约有 20 种左右的不同片段,故超抗原如与 $V\beta$ 的某种片段结合,则受刺激的 T 细胞数必然比一般抗原刺激有关特异性 T 细胞数量多。超抗原与有丝分裂原也不一样,有丝分裂原无需提供 MHC II 类分子的 APC 存在,即能使某一群淋巴细胞(T 细胞或 B 细胞)的所有克隆都被激活,所以是一种非特异性的多克隆激活剂。

二、超抗原的类型

超抗原可分为 T 细胞超抗原和 B 细胞超抗原

(一) T 细胞超抗原

可分为 TCR $\alpha\beta$ 型和 TCR $\gamma\delta$ 型超抗原。前者又可分为两类:即内源性(病毒性)超抗原和外源性(细菌性)超抗原。内源性超抗原是指由感染机体的病毒所产生的抗原,主要是逆转录病毒,如小鼠乳腺肿瘤病毒(MMTV),该病毒侵犯淋巴细胞后通过逆转录将病毒整合到宿主细胞的 DNA 中,表达的蛋白质产物称为内源性超抗原,即小鼠的次要淋巴细胞刺激抗原(minor lymphocyte-stimulating antigen, Mls),其他病毒如狂犬病毒、EBV、CMV 感染细胞后也能产生内源性超抗原。人类是否具有内源性超抗原尚不清楚,有人认为 HIV 的病毒产物是一种内源性超抗原。外源性超抗原多半是由革兰氏阳性菌产生的外毒素。最有代表性的是葡萄球菌肠毒素(SE),按血清型不同可分为 SEA、SEB、SEC、SED、SEE 5 种,还有毒性休克综合征毒素(TSST1)、表皮剥脱毒素(EXT)A 与 D、A 族链球菌 M 蛋白和致热外毒素(SPE)A-C、小肠结肠耶氏菌膜蛋白等。一般而言,毒素类超抗原与 HLA-DR 抗原结合最好,而与 HLA-DQ 结合较差,另外它们与不同的 TCR $V\beta$ 家族相结合,如 TSST 与 $V\beta 2$ 结合后导致约 10% 的外周血 T 细胞激活。热休克蛋白、分枝杆菌抗原和某些肿瘤细胞株的表面分子能刺激 $\gamma\delta$ T 细胞增殖分化,属于 $\gamma\delta$ T 型超抗原。

(二) B 细胞超抗原

指一些具有非常规的 Ig 结合能力的蛋白质。最具 B 细胞超抗原特征的是金黄色葡萄球菌

A 蛋白(SPA)。SPA 分子量为 42kD 的膜蛋白,含有 2 个或 2 个以上的能与 VH3 家族(根据 VH 基因节段而分的一个家族)Ig 的 Fab 结合的功能区。此类 Ig 在 FR1、FR3 和 CDR3 的 C 末端的恒定序列,是 VH3 基因的特异性产物。正常人外周 B 淋巴细胞库中 25%~60% 的 B 细胞能通过 Fab 介导结合 SPA。其他 B 细胞超抗原包括 HIV-1 的 gp120、称为蛋白 Fv(pFv)的人类肠相关唾液蛋白和大消化链球菌的蛋白 L 等,它们均能结合 VH3 亚型的 B 细胞,并刺激其增殖和活化。

三、超抗原的生物学意义

(一)免疫激活作用

超抗原能激活 T 细胞和抗原递呈细胞。超抗原刺激 T 细胞和 APC 引起的最早反应是刺激这些细胞释放大量的细胞因子。细菌毒素如 SEB 可以诱导 TNF- β 产生,并选择性地诱导 Th1 细胞活化。此外 SEB 超抗原还可以诱导 IL-2 受体表达,而对 L 选择素的表达具有下调作用。超抗原还可以明显诱导 CD8⁺T 细胞的杀伤作用。

(二)免疫抑制作用

超抗原也可诱导免疫抑制。如 SEA 和 SEB 可以抑制机体对绵羊红细胞、同种皮肤移植反应的初次免疫应答。在一定条件下,如微生物感染后超抗原大量释放,受超抗原刺激的 T 细胞被大量清除,造成微生物感染后的免疫抑制。

(三)诱导免疫耐受

超抗原诱导免疫耐受主要有两种情况:其一是 T 细胞消除,见于胚胎期和新生儿期。MMTV 基因整合于小鼠的基因组并表达内源性超抗原,此等超抗原作用于胸腺细胞并通过克隆选择,消除对超抗原反应的 T 细胞,从而建立免疫耐受。其二是免疫无反应性。将 Mls-1 内源性超抗原或可溶性 SEB 超抗原直接注射到小鼠体内可以诱导有力的免疫应答,之后便是免疫无反应性,其形成机制尚不明确。

四、超抗原与疾病的关系

超抗原的生物学特性决定了超抗原在机体抵抗病原微生物感染时具有双重性,少量超抗原激活一定数量的 T 细胞使之产生生理量的细胞因子,有利于机体的防御。若大量超抗原进入体内,就会激活大量 T 细胞产生过量的细胞因子,导致机体的多系统疾病。如细菌毒素 SE 能刺激 T 细胞,使 T 细胞本身或其产物所激活的巨噬细胞等产生多种细胞因子如 TNF、IL-1、IL-2 等,这些细胞因子在量少时对机体有利,量多时却有害,可引起机体发热、血压降低、体重减轻、渗透压平衡失调等不良反应,严重时出现中毒性休克综合征、多器官衰竭甚至引起死亡。超抗原的发现,使许多疾病的发病机理得到了新的解释。近来研究表明超抗原与自身免疫病的发生有关。机体在正常情况下存在少量的自身反应性 T 细胞,不足以引起自身免疫病,当超抗原刺激其相应的 TCR-V β 时,使此类 T 细胞大量增殖,就可能产生自身免疫病。如在链球菌感染引起类风湿性关节炎患者中观察到外周 V β 14CD4⁺T 细胞减少,而在关节滑液中这种 T 细胞亚群增高。某些川崎病病人的鼻咽拭子中分离到产 TSST、SEA、SEB、SEC 和 SED 的葡萄球菌,说明有超抗原的作用。另一方面,超抗原可在 T 细胞的 TCR-V β 与 B 细胞上 MHC II 类分子间建立起连接桥,从而激活多克隆 B 细胞,产生自身抗体,导致风湿热、关节炎、皮炎、川崎综合征等慢性疾病的产生。此外,超抗原促进产生的细胞因子能引起非特异性的组织损伤,如有人认为 IDDM 的发病与超抗原激活 T 细胞后释放大量的 IL-1、TNF、IFN- γ 有关。

(陈建忠)

附录4 核 酸 免 疫

一、核酸免疫的概念

核酸免疫(nuclear acid immunization)又称基因免疫(genetic immunization),是指将含有编码抗原蛋白目的基因的质粒载体直接注入体内,通过宿主细胞的转译系统表达目的抗原,并诱导机体产生免疫应答的一项新技术。曾有多种不同名称,如DNA免疫,DNA介导的免疫、裸DNA免疫等。由于此种免疫可在机体内选择性表达目的产物,引起类似于疫苗接种的免疫应答,因而又有基因疫苗,DNA疫苗,核酸疫苗(nuclear acid vaccine)之称。不久前,WHO已正式命名这种方法为核酸免疫法(nuclear acid vaccination)。

二、核酸免疫发展简史

核酸免疫是九十年代从基因治疗研究中衍生而发展的一个全新生物科学研究领域。1990年,Wolff等于基因治疗的实验中意外地发现,含有外源基因的质粒DNA不经任何处理直接注入骨骼肌,也能在体内表达外源蛋白。同年Nabel等将重组 β 半乳糖苷酶外源基因直接转染动物动脉管壁后,在血管内皮细胞和平滑肌细胞也表达了外源基因产物。1992年Tang等将人生长激素基因的质粒DNA导入小鼠表皮细胞,几周后小鼠产生了抗人生长激素抗体,并发现加强免疫后,抗体水平明显升高。1993年Wang、Ulmer等多个研究小组先后报道,将含编码人类免疫缺陷病毒-1型(HIV-1)包膜蛋白基因和编码流感病毒核壳蛋白基因的质粒DNA分别注入不同动物体内,均可诱导特异性免疫应答,并在部分研究中证实,核酸免疫诱导的免疫应答对野生型病毒的攻击具有一定保护作用。因此核酸免疫很快引起了国内外学者极大关注,现已成为传染病防治的研究热点。1994年5月,WHO在日内瓦召开了核酸免疫会议,并对其应用前景予以充分肯定。1995年4月美国纽约科学院亦召开会议专门讨论了核酸免疫,称之为疫苗学研究史上的新纪元。

三、核酸免疫机制及特点

核酸免疫的确切机制目前尚不十分清楚。该技术是将编码外源蛋白的基因片段插入带有真核启动子的不复制载体上,以构建好的重组质粒作为核酸疫苗直接注入动物骨骼肌内。现认为,肌细胞可形成多核细胞,含肌质网利于外源质粒DNA的吸收。骨骼肌中T小管系统有细胞外液并能伸入到细胞内,通过T小管和细胞膜穴样凹陷,可将外源质粒DNA摄入肌细胞。同时肌细胞可能存在抗原递呈细胞功能,外源基因在质粒DNA启动子作用下,表达的抗原蛋白被蛋白水解酶降解为含不同抗原表位(大约8—10个氨基酸残基)的短肽分子,再分别与细胞内的MHC-1类分子和MHC-2类分子结合,转移到细胞表面,递呈于 $CD8^+$ 、 $CD4^+$ 胞,从而诱导机体产生抗体和细胞免疫应答。在核酸免疫中,外源质粒起到疫苗作用,并能模拟病原体的胞内自然感染过程,使表达的外源蛋白以自然加工形式递呈给免疫识别系统,从而有效地诱导免疫应答。因此核酸疫苗与传统的疫苗相比,具有以下特点:

1. 免疫原性良好、效果持久及交叉免疫防护 核酸疫苗兼有重组亚单位疫苗的安全性和减毒活疫苗诱导机体产生体液免疫、细胞免疫的双重性,特别能有效地激活CTL的杀伤活性,这对清除病毒等胞内感染病原体起着重要作用。外源基因直接注入宿主细胞后,可使机体获得持久的免疫力。此外,用针对编码病毒保守区的核酸序列作为目的基因,其变异可能性小,可对

多型别病毒株产生交叉免疫防护,所以核酸疫苗特别适用于流感病毒、HIV、丙型肝炎病毒(HCV)等多基因型、易变异病毒的免疫防护。

2. 可精细设计、便于操作、制备简便 利用基因工程方法对某个特异基因进行修饰,甚至简化到编码某个单一抗原决定簇的基因,或将抗原位点不同的基因装配在一起;也可在含有核酸疫苗的质粒载体上再连接特定的细胞因子基因,同时注入机体,加强免疫效果。核酸疫苗可在工程菌(大肠杆菌等)内快速增殖,提纯方法简便,并可制成粉剂,不需低温保存,大大降低了疫苗成本。

3. 能制备联合疫苗,重复使用 核酸疫苗的载体具有共同理化性质,在同一载体上能携带多种病原体 DNA 序列,为联合疫苗研制提供了可能性。同时,质粒载体没有免疫原性,核酸疫苗接种后不会诱发针对载体的免疫反应。同一载体能运载不同的靶基因,可重复使用。

4. 可用于免疫治疗 核酸疫苗诱导机体产生的 CTL,不仅可预防病原体的感染,还可对已感染病原体的靶细胞产生免疫攻击,发挥免疫治疗作用。在抗肿瘤方面,如能找到逆转细胞在恶变转化过程中的相关蛋白,可将编码此蛋白的基因作为靶基因研制成抗肿瘤的核酸疫苗,同样能起到免疫治疗作用。此外在遗传疾病、心血管疾病等领域,核酸疫苗的免疫治疗作用均有其独特效用。

四、核酸免疫实验研究及应用前景

迄今,核酸免疫的动物实验模型已从小鼠扩展到兔、鸡和猴,人体试验也已经开始。主要有病毒性疾病,如流感病毒、HIV、HCV、HBV、HEV、狂犬病毒、单纯疱疹病毒、牛疱疹病毒、轮状病毒、巨细胞病毒、麻疹病毒、牛癌瘤病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒;细菌寄生虫感染性疾病,如结核病、疟疾、利什曼原虫病和血吸虫病等;遗传性疾病,如先天性腺苷脱氨酶缺乏、无白蛋白血症、遗传性心肌营养不良等;肿瘤疾病,如前列腺癌、肺癌、乳腺癌等;心血管疾病,如梗塞性血管病、心功能不全、高胆固醇血症等以及单克隆抗体等方面的实验研究。有的核酸疫苗(如 HIV、T 细胞淋巴瘤)已进入到临床前试验阶段,有的已显示出具有交叉免疫防护作用(如流感病毒等),因此核酸免疫技术已显示出巨大潜力和应用前景。核酸免疫的出现对免疫学基础理论带来了新的挑战,如核酸免疫的机理究竟怎样?肌细胞如何将抗原递呈给 CD⁺T 细胞?不同质粒载体,不同免疫动物,不同免疫途径所引起的免疫应答有何不同等诸多问题均有待深入探讨。

尽管核酸免疫有许多长处,但也有其不足。其一是瞬间表达的抗原蛋白量不足,对某些较微弱的抗原,如 HCV 等),需要一次以上的免疫,或需等待一个较长时间才能引起较高的免疫应答,而有的被免疫动物甚至不产生免疫应答。为克服此缺陷,核酸疫苗可联合亚单位疫苗依次协同使用或加用佐剂联合使用。其二是担心核酸免疫的安全性问题。主要涉及三方面:①外源 DNA 可能导致细胞转化和癌变。②可能产生抗 DNA 抗体。③可能导致免疫功能紊乱。

核酸免疫是免疫学和相关学科发展的一个新领域,虽然近年的研究有较快进展,但核酸免疫的生理学、生物化学、免疫学和安全性等,还需谨慎、耐心、持续、深入的研究。只要坚持不懈的努力,核酸免疫技术将会在各相关研究领域发挥重大作用。

(姜 骏)

附录 5 《医学免疫学》教学大纲

本大纲参照国家教委高教司(1990)125 文件中关于《医学免疫学》课程要求(试行)为基础,随学科的发展作出增删。使学生能按照大纲的要求进行预习和复习而划出三级要求如下:

对掌握内容(_____)要求深刻理解、记忆、融汇贯通并能举一反三。

对熟悉内容(_____)要求记忆和理解。

对了解内容(不作记号)要求理解。

第一章 免疫学概论

1. 免疫的基本概念:免疫的含义,免疫的功能,免疫学分类。

2. 免疫学发展简史:经验时期、初盛时期、飞跃时期(免疫系统的研究、抗体的研究、免疫遗传学的研究、单克隆抗体技术的发展)。

3. 医学免疫学发展近况及展望:细胞因子的研究,细胞粘附分子的研究,免疫耐受性的研究,细胞凋亡的研究,蛋白工程新技术,转基因动物和基因敲除动物模型的应用。

第二章 抗原

1. 抗原的概念:抗原分子免疫性的条件:异物性,理化状态,分子结构和易接近性。

2. 抗原的特异性和交叉反应:抗原决定簇,载体决定簇与半抗原决定簇,抗原分子的 T 细胞决定簇与 B 细胞决定簇,抗原抗体反应的特异性,共同抗原和交叉反应。

3. 抗原的分类:根据与机体的亲缘关系分类、根据免疫应答过程中是否需要 T 细胞协助分类(TI-Ag,TD-Ag),其他分类。

4. 医学上重要的抗原:病原微生物及其代谢产物、动物免疫血清、异嗜性抗原、同种异型抗原,自身抗原,肿瘤抗原,超抗原,其他。

5. 免疫佐剂:

第三章 免疫球蛋白

1. 免疫球蛋白与抗体的基本概念:Ig 的基本结构、Ig 的功能区,Ig 的水解片段。

2. 五类 Ig 的特点与功能:IgG、IgM、IgA、IgE、IgD。

3. Ig 的生物学活性:特异性结合抗原、激活补体,与 Fc 受体结合,选择性传递,具有抗原性。

4. Ig 的抗原性:同种型、同种异型、独特型。

5. Ig 的基因结构与抗体多样性:Ig 重链 VDJ 基因重排及 C 基因类别转换,Ig 轻链基因结构与 VJ 重排。

6. 抗体的制备:多克隆抗体、单克隆抗体、基因工程抗体。

第四章 补体系统

1. 概念:补体的定义和基本特征,补体系统的组成与命名,补体的理化特征。

2. 补体系统的激活:经典激活途径(识别、活化、膜攻击),替代激活途径(C_3 转化酶的形成、 C_3 转化酶的形成、补体激活的放大),两条激活途径的比较,补体系统激活的调节(自身衰变、调节因子的作用)。

3. 补体受体: CR_1 、 CR_2 、 CR_3 、 CR_4 、 CR_5 等。

4. 补体系统的生物学作用:溶解靶细胞、调理作用、免疫粘附与清除免疫复合物、中和及溶介病毒、炎症介质作用。

5. 补体系统与疾病:补体的遗传缺陷,血清补体水平与临床疾病,补体与Ⅰ、Ⅲ型超敏反应。

第五章 主要组织相容性复合体

1. 概述:MHC的完整概念,H-2复合体,HLA复合体。

2. HLA复合体的基因组成:I类基因,Ⅱ类基因,Ⅲ类基因。

3. HLA的结构与分布:HLA抗原的分子结构(I、Ⅱ类),HLA抗原的分布(I、Ⅱ类)。

4. HLA的生物学功能:对蛋白质抗原的处理与递呈,调节免疫应答(Ag-MHC-TcR复合体启动免疫应答,MHC是协同刺激分子,MHC限制性),参与T细胞分化过程,诱导同种免疫应答。

5. HLA复合体的遗传特点及分型技术:遗传特点(单倍型遗传,共显性遗传,高度多态性,连锁不平衡),HLA的分型技术(血清学分型技术、细胞学分型技术、DNA分型技术)。

6. HLA在医学上的意义:与疾病的关系,与器官移植的关系,与输血反应的关系。

第六章 免疫系统——免疫器官与免疫细胞

1. 免疫器官:中枢免疫器官(骨髓,胸腺,腔上囊),外周免疫器官(淋巴结、脾脏、粘膜相关淋巴组织和皮肤相关淋巴组织)淋巴细胞再循环。

2. 免疫细胞概述:免疫细胞分类(淋巴细胞、单核吞噬细胞等抗原递呈细胞,粒细胞等炎症反应细胞),免疫细胞的膜表面分子(CD抗原,粘附分子)。

3. T淋巴细胞:T细胞的膜表面分子(T细胞抗原受体,T细胞的膜辅助分子,T细胞的其他膜表面分子),T细胞亚群, $\gamma\delta$ T细胞, $\alpha\beta$ T细胞($CD4^+$ T细胞, $CD8^+$ T细胞),T细胞的分化发育与膜表面分子的表达。

4. B淋巴细胞:B细胞的膜表面分子(BCR和BCR复合体,B细胞的膜辅助分子,其他膜表面分子)B细胞的亚群(B1B细胞,B2B细胞)B细胞的分化成熟。

5. NK细胞:NK细胞的特征,NK细胞的生物活性(识别机制,杀伤方式,ADCC作用,ILAK)。

6. 抗原递呈细胞:单核吞噬细胞,树突状细胞,B细胞,非专职APC。

7. 粒细胞等其他免疫细胞:嗜中性粒细胞,嗜酸性粒细胞,嗜碱性粒细胞和肥大细胞,其他血细胞(血小板、红细胞)。

第七章 细胞因子

1. 细胞因子的概念,细胞因子的共同特性。

2. 细胞因子的种类及其主要活性:干扰素,白细胞介素,集落刺激因子,肿瘤坏死因子等。

3. 细胞因子的生物学功能:介导自然免疫,调节 T、B 细胞活化,刺激造血生成,在炎症、感染和内毒素血症中的作用,在超敏反应和自身免疫病中的作用。
4. 细胞因子受体的作用。
5. 细胞因子及其受体检测原则举例。

第八章 免疫应答

1. 概述:免疫应答的概念、类型、发生场所,免疫应答的过程。
2. B 细胞介导的免疫应答:B1 细胞对 TI-Ag 的应答,B2 细胞对 TD-Ag 的应答,抗原识别和递呈阶段(内、外源性抗原的递呈),活化增殖与分化阶段(T 细胞的活化增殖与分化、B 细胞的活化、增殖与分化),效应阶段,体液免疫效应,抗体产生的一般规律(初次与再次免疫应答)。
3. T 细胞介导的免疫应答:T_H 细胞介导的炎症反应(介导炎症反应的主要淋巴因子),T_C 细胞介导的细胞毒作用(T_C 细胞对靶细胞杀伤的机理),细胞免疫的生物学效应。

第九章 免疫耐受

1. 免疫耐受的概念:免疫耐受现象(天然与获得性免疫耐受现象)。
2. 免疫耐受形成的条件和免疫耐受的细胞学基础:抗原(性质、剂量、入体途径),机体(种系、免疫系统状态),免疫耐受的细胞学基础。
3. 免疫耐受形成机制:克隆排除(T、B 细胞的克隆排除),克隆无能,B 细胞抗原受体的交联。
4. 研究免疫耐受的意义:促进免疫学基础理论研究的发展,临床意义(防止移植排斥反应,自身免疫病和超敏反应的防治,肿瘤及感染性疾病的防治)。

第十章 免疫调节

1. 免疫应答的遗传控制。
2. 抗原抗体的免疫调节:抗原的调节作用,抗体的反馈调节。
3. 免疫细胞的调节和细胞因子的免疫调节,T 细胞的调节(T_H 与 T_S 细胞的免疫调节),B 细胞的免疫调节,巨噬细胞的免疫调节,NK 细胞的免疫调节,细胞因子的免疫调节。
4. 免疫调节学说:独特型网络学说,抗独特型网络学说,免疫网络应用的理论意义。
5. 神经内分泌系统的免疫调节:神经内分泌系统与免疫调节,免疫对神经内分泌系统的影响。

第十一章 超敏反应

1. 超敏反应的含义及主要型别,第 I 型超敏反应概念,发生机制(变应原,IgE 抗体,肥大细胞及相关细胞,生物活性介质),临床常见疾病(过敏性休克,呼吸道过敏反应,胃肠道过敏反应,皮肤过敏反应),防治原则(寻找过敏原,皮肤试验,特异性脱敏疗法,药物防治)。
2. 第 I 型超敏反应:概念,发生机制(抗原的分类,抗体及所致的溶细胞作用),临床疾病(输血反应,新生儿溶血症,免疫性血细胞减少症,抗体针对交叉反应性抗原所致的疾病,甲状腺功能亢进症)。

3. 第Ⅱ型超敏反应:概念,发生机制(IC沉积的条件,IC引起的组织损伤及致病机制),临床常见疾病(局部免疫复合物病,全身免疫复合物病,结节性多动脉炎,IC在身体其他部位沉积)。

4. 第Ⅳ型超敏反应:概念,发生机制临床常见疾病(传染性变态反应,接触性皮炎,其他)

第十二章 抗感染免疫

1. 抗细菌免疫:非特异性免疫(屏障结构,吞噬细胞),特异性免疫(体液免疫,细胞免疫)。

2. 抗病毒免疫:非特异性免疫,特异性免疫(体液免疫,抗病毒的细胞免疫)。

第十三章 自身免疫与自身免疫病

1. 自身免疫与自身免疫病的概念:自身免疫病的分类,原发性自身免疫病,继发性自身免疫病(药物引起可逆性红斑狼疮样反应,外物引起的交感性眼炎,病毒感染后自身免疫性心肌炎)。

2. 原发性自身免疫病举例:SLE,类风湿性关节炎,重症肌无力,甲状腺机能亢进症,桥本氏甲状腺炎,自身免疫溶血性贫血和特发性血小板减少性紫癜。

3. 自身免疫病的诊断和治疗原则。

4. 自身免疫病的发病理论:隐蔽抗原的释放,禁忌细胞的突变,MHC的异常表达,抗原分子模拟和免疫交叉反应, T_H 细胞旁路激活。

第十四章 免疫缺陷病

1. 免疫缺陷的概念、分类及一般特征。

2. 常见的免疫缺陷病:抗体(B细胞)免疫缺陷病(性联婴幼儿无丙种球蛋白血症,选择性IgA缺陷症)、T细胞免疫缺陷病(先天性胸腺发育不良,T细胞活化及功能的缺陷)。

3. 联合免疫缺陷病:性联SCID,MHCⅠ类分子表达缺陷病,伴有酶缺陷的联合免疫缺陷。

4. 吞噬细胞功能缺陷病和补体系统缺陷病。

5. 获得性免疫缺陷综合症。

第十五章 免疫增生病

1. 免疫增生病的概念,单核细胞增多综合症。

2. 淋巴细胞白血病,急性淋巴细胞白血病(T细胞型,非T细胞型)慢性淋巴细胞白血病,成人T细胞白血病。

3. 淋巴瘤:何杰金氏病,非何杰金氏淋巴瘤。

4. 浆细胞恶性增生病:多发性骨髓瘤,巨球蛋白血症,重链病。

第十六章 移植免疫

1. 移植的类型,移植排斥反应的机制和类型:移植排斥反应的机制—移植抗原,同种异体移植排斥反应,(同种异型识别作用,细胞间的信息联络,其他细胞),移植排斥的类型(超急排斥反应,急性排斥反应,慢性排斥反应,移植物抗宿主反应)。

2. 移植排斥反应的防治:组织配型及交叉配合试验,免疫抑制疗法(全身淋巴组织照射,免疫抑制疗法)。

3. 临床移植举例:肾移植,骨髓移植。

第十七章 肿瘤免疫

1. 肿瘤免疫的概念:肿瘤抗原;根据肿瘤抗原特异性分类(TSA、TAA),根据编码肿瘤抗原基因分类(正常细胞基因编码的肿瘤抗原,突变细胞基因编码的肿瘤抗原,病毒基因编码的肿瘤抗原)。

2. 机体抗肿瘤免疫的机制:体液免疫应答,细胞免疫应答(T细胞,NK细胞,巨噬细胞)。

3. 肿瘤的免疫学检查和治疗:肿瘤的免疫学检查(检测肿瘤抗原、抗体、放免显像诊断),肿瘤的免疫学治疗(主动免疫疗法,免疫导向疗法,过继免疫法,细胞因子疗法,基因疗法)。

第十八章 免疫学检测方法

1. 检测抗原抗体的体外方法:抗原抗体反应的特点,主要影响因素,抗原抗体的制备,血清学反应的种类——凝集反应(直接、间接、间接凝集抑制,协同凝集,抗人球蛋白试验),沉淀反应(单向琼扩,火箭电泳,双向琼扩,对流免疫电泳等),补体结合试验,中和反应(病毒中和试验,毒素中和试验),免疫标记技术(免疫酶标技术-ELISA),免疫荧光技术,放射免疫测定,免疫胶体金标记技术。

2. 检测免疫细胞的方法:免疫细胞的分离,计数,免疫细胞功能的测定——T细胞功能测定(淋巴细胞转化测定,淋巴细胞参与的细胞毒性试验,T细胞功能的体内测定),B细胞功能的检测(空斑形成细胞检测,定量溶血分光光度法,ELISA-空斑试验)其他淋巴细胞功能的检测(NK细胞活性检测,吞噬细胞功能检测)。

3. 细胞因子的检测:人类干扰素的检测,IL-1的检测,TNF的检测。

4. 分子生物学技术在免疫检测中的应用:分子杂交技术,转基因技术,PCR技术。

第十九章 免疫预防与免疫治疗

1. 免疫防治:人工自动免疫——人工自动免疫生物制剂(死疫苗、活疫苗、类毒素,亚单位疫苗,合成疫苗,基因工程疫苗,核酸疫苗,转基因植物口服疫苗)人工自动免疫注意事项(接种对象,剂量,途径,接种后反应,禁忌症)人工被动免疫——人工被动免疫生物制剂(抗毒素,正常人丙球和胎球,人特异性Ig)人工被动免疫注意事项(防止超敏反应,注意早期足量,不滥用丙球)。

2. 免疫治疗:生物应答调节剂①重组细胞因子(IFN,ILs,CSFs,TNF);②化学合成剂(AS-1014,MDP,ISO);③微生物制剂(OK-432,卡介苗);④单克隆抗体及其交联物;⑤过继免疫细胞(LAK,TIL,细胞因子基因重组免疫细胞)。免疫抑制剂①微生物制剂(CsA,FK-506),②化学合成制剂(肾上腺皮质类固醇,Cy),③生物制剂(ALG,酯质体)。免疫重建①骨髓移植(同种异体骨髓移植,自体骨髓移植);②胚胎肝移植。

(吴敏毓 卞国武)

附录 6 中英文名词对照表

英文名	缩 写	中文名
accessibility		易接近性
accessory cells		辅佐细胞, A 细胞
accessory membrane molecules		膜辅助分子
acquired immunodeficiency syndrome	AIDS	获得性免疫缺陷综合症
activation induced cell death	AICD	活化诱导的细胞死亡
active immunization		主动免疫
acute cellular rejection		急性细胞排斥反应
acute lymphocytic leukemia	ALL	急性淋巴细胞白血病
acute rejection reaction		急性排斥反应
adenosine deaminase	ADA	腺苷脱氨酶
adhesion molecule	AM	粘附分子
adjuvant		佐剂
adoptive immunity		过继免疫
adult T cell leukemia	ATL	成人 T 细胞白血病
afferent suppressor factor	ASF	传入相抑制因子
affinity		亲和性
agar diffusion test		琼脂扩散试验
agglutination		凝集
agretope		配位或抗原限制值
AIDS-related complex	ARC	AIDS 相关症状群
alexin		防御素
allelic exclusion		等位基因排斥
allergen		变应原
alloantigen		同种异体抗原
allograft		同种异体移植
allotype		同种异型
alternative pathway		替代途径
anaphylaxis		过敏反应
anergy		失能
antibody dependent cell-mediated cytotoxicity	ADCC	抗体依赖的细胞介导的细胞毒性
antibody forming cells	AFC	抗体形成细胞
antibody engineering		抗体工程
antibody feedback inhibition		抗体的反馈性抑制

英文名	缩 写	中文名
antigen presenting cells	APC	抗原递呈细胞
antigenic determinant		抗原决定簇
antigen reactive cell	ARC	抗原反应细胞
anti-idiotypic antibody		抗独特型抗体
antitoxin		抗毒素
antigen recognition activation motif	ARAM	抗原识别活化构型
antilymphocyte γ -globulin	ALG	抗淋巴细胞丙种球蛋白
apoptosis		凋亡
artificial antigen		人工抗原
attenuated vaccine		减毒活疫苗
autoantibody		自身抗体
autoantigen		自身抗原
autograft		自身移植物
autoimmune hemolytic anemia	AIHA	自身免疫性溶血性贫血
autoimmunity		自身免疫
autoradiography		放射自显影法
autovaccine		自身疫苗
avidin-biotin complex technic	ABC	亲和素-生物素复合技术
avidity		亲和力
bare lymphocyte syndrome	BLS	裸淋巴细胞综合征
B cell antigen receptor	BCR	B 细胞抗原受体
B cell differentiation factor	BCDF	B 细胞分化因子
B cell growth factor	BCGF	B 细胞生长因子
B memory cell	Bm	记忆 B 细胞
Bacille Calmette-Guerin	BCG	卡介苗
Bence Jones's protein		本周氏蛋白
beta-lysin		β -溶素
β_2 microglobulin	β_2 m	β_2 微球蛋白
binding motif		结合基序
biological response modifier	BRM	生物应答调节剂
bispecific monoclonal antibody	bsMcAb	双功能特异性单抗
biotin-avidin system	BAS	生物素-亲和素系统
blastogenic factor	BF	母细胞形成因子
blocking antibody		封闭抗体, 阻断抗体
bone marrow		骨髓
bridged avidin-biotin technic	BAB	桥联亲和素-生物素技术
bursa of Fabricius		法氏囊

英文名	缩写	中文名
Bruton syndrom		Bruton 综合症
Bruton's tyrosine kinase	Btk	Bruton 酪氨酸蛋白激酶
C1 esterase inhibitor	C1 INH	C1 脂酶抑制物
C4 binding protein		C4 结合蛋白
C3 inactivator	C3b INA	C3b 灭活因子
Cachexia		恶病质
Cadherin		钙粘附素
carcinoembryonic antigen	CEA	癌胚抗原
carrier		载体
cell adhesion molecule	CAM	细胞粘附分子
cell mediated immunity	CMI	细胞介导的免疫
cellular immunity		细胞免疫(性)
centers for disease control	CDC	疾病控制中心
centimorgan	CM	分摩
chemiluminescence		化学发光
chemokine		趋化因子
chemotaxis		趋化作用
chimera		嵌合体
chronic lymphocytic leukemia	CLL	慢性淋巴细胞白血病
chronic granulomatous disease	CGD	慢性肉芽肿病
chronic rejection		慢性排斥反应
classical pathway		经典途径
class II gene transactivator	C I TA	Ⅱ类基因转化活化因子
clonal anergy		克隆无能
colony stimulating factor	CSF	集落形成因子
cluster of differentiation	CD	分化群
collagen	CA	胶原蛋白
common γ chain	γ C	共同 γ 链
coagglutination		协同凝集反应
Comb's test		科姆氏试验抗人球蛋白试验
common antigen		共同抗原
complement		补体
complement dependent cytotoxicity	CDC	补体依赖的细胞毒性
complement receptor	CR	补体受体
complete Freund's adjuvant	CFA	弗氏完全佐剂
Concanvalin A	Con A	刀豆蛋白 A
conformation determinant		构象决定簇

英文名	缩写	中文名
congenic mice		同类系小鼠
constant region		恒定区
coreceptor		协同受体
corynebacterium parvum	CP	短小棒状杆菌
costimulatory signal		协同刺激信号
counter immunoelectrophoresis	CIE	对流免疫电泳
cross immunoelectrophoresis		交叉免疫电泳
cross reaction		交叉反应
crossmatching		交叉配合
cutaneous lymphocyte antigen	CLA	皮肤淋巴细胞抗原
cutaneous immune system	CIS	皮肤免疫系统
cyclosporin A	Cy A	环孢霉素 A, 环孢菌素 A
cytotoxic lymphocyte	CTL	细胞毒(型)淋巴细胞
cytokine network		细胞因子网络
cytokines	CKS	细胞因子
cytokine receptor	CKR	细胞因子受体
cytokine synthesis inhibitory factor	CSIF	细胞因子合成抑制因子
cytolytic type		细胞溶解型
cytomegalovirus	CMV	巨细胞病毒
cytotoxic T lymphocyte	CTL/Tc	细胞毒性 T 淋巴细胞
decay		衰变
decay acceleration factor	DAF	衰变促进因子
delayed type hypersensitivity	DTH	迟发型超敏反应
dendritic cells		树突状细胞, D 细胞
deoxyspergualin	DAS	脱氧精肌菌素
differentiation stage		分化阶段
DiGeorge syndrom		DiGeroge 综合症
diversity		多样性
dizygotic twin		异卵双生
donor		供者
dot immunofiltration assay	DIFA	免疫斑点渗滤试验
double agar diffusion		双向琼脂扩散
early pregnancy factor	EPF	早孕因子
endorphin	End	内啡肽
endosome		内体
enkephalin	EnK	脑啡肽
enzyme linked immunoelectrotransfer blot	ELIB	酶联免疫转移印渍法

英文名	缩 写	中文名
enzyme linked immunospot	ELISPOT	酶联免疫斑点试验
enzyme linked immunosorbent assay	ELISA	酶联免疫吸附试验
enzyme modulator mediated immunoassay	EMMIA	酶辅基标记的酶免疫分析
eosinophil cationic protein	ECP	嗜酸粒细胞阳离子蛋白
eosinophil chemotactic factor of abaphylaxis	ECF-A	过敏反应性嗜酸细胞趋化因子
eosinophil-derived neurotoxin	EDN	嗜酸粒细胞神经毒素
eosinophil peroxidase	EPO	嗜酸粒细胞过氧化物酶
epitope		表位
Epstein-Barr virus	EBV	EB 病毒
equivalence zone		等价带
erythropoietin	EPO	细胞生成素
E-selectin		E-选择素
E-selectin ligand-1	ESL-1	E-选择素配体 1
erythrocyte rosette	E rosette	红细胞玫瑰花结, E 花结
exotoxin		外毒素
fatal sulfoglycoprotein antigen	FSA	胚胎硫糖蛋白
fibrinogen	FB	纤维蛋白原
fibronectin	FN	纤粘连蛋白
first-set rejection		初次排斥反应
flocculation precipitation		絮状沉淀试验
flow cytometry	FCM	流式细胞计数
fluorescein immunoassay		荧光免疫测定
fluorescein isothiocyanate	FITC	异硫氰酸荧光素
fluorescence-activated cell sorter	FACS	荧光激活细胞分离器
fluorescent antibody technic	FAT	荧光抗体技术
follicular dendritic cells	FDC	滤泡树突状细胞
forbidden clone		禁忌细胞株
forssman's antibody		异嗜性抗体
fragment antigen binding	Fab	抗原结合晶片段
fragment crystalizable	Fc	可结晶片段
Freund adjuvant		弗氏佐剂
gene immunization		基因免疫
gene knockout		基因敲除
gene transfected animal		转基因动物
genotype		基因型
glycosylation dependent cell adhesion molecule-1	Gly-CAM-1	糖酰化依赖的细胞粘附分子

英文名	缩 写	中文名
genetic engineering antibody		基因工程抗体
Godpasture syndrome		戈氏综合征,肺出血肾炎综合征
graft versus host reaction	GVHR	移植物抗宿主反应
granule exocytosis		颗粒胞外分泌
granule membrane protein	GMP	颗粒膜蛋白
granzymes		颗粒酶
Graves' disease		突眼性甲状腺肿(甲亢症)
hairy cell leukemia	HCL	毛细胞白血病
haplotype		单倍型
hapten		半抗原
Hassall's corpuscles		哈氏小体,胸腺小体
heat shock protein	HSP	热休克蛋白
heavy chain disease		重链病
help T cell	TH	辅助性 T 细胞
hematopoietic stem cells		造血干细胞
hemolytic plaque test		溶血性空斑试验
hemopoietin receptor	HPR	造血因子受体
hepatitis B virus	HBV	乙型肝炎病毒
hepatitis C virus	HCV	丙型肝炎病毒
hepatitis E virus	HEV	戊型肝炎病毒
heterodimer		异二聚体
heterogenous		非均相
heterophile antigen		异嗜性抗原
high endothelial venule	HEV	高内皮小静脉
high zone tolerance		高区带耐受
hinge region		绞链区
histocompatibility antigen		组织相容性抗原
homing receptor		归巢受体
homogeneous		均相
homozygous typing cell	HTC	纯合子分型细胞
horror autotoxicus		自身中毒禁忌
horseradish peroxidase	HRP	辣根过氧化物酶
host versus graft reaction	HVGR	宿主抗移植物反应
human T lymphotropic virus type- I	HTLV-I	I 型人类嗜 T 细胞病毒
human T lymphotropic retrovirus Ⅱ	HTLV-Ⅱ	人类嗜 T 细胞逆转录病毒
human immunodeficiency virus	HIV	人类免疫缺陷病毒
human leucocyte antigen	HLA	人类白细胞抗原

英文名	缩 写	中文名
hypersensitivity		超敏反应
hypervariable region	HVR	高变区
hyperviscosity syndrome		高粘性综合征
idiotype network theory		独特型网络学说
idiotype	Id	独特型
idiotype-anti-idiotpe network theory		独特型-抗独特型网络学说
immune		免疫
immune RNA	iRNA	免疫核糖核酸
immune adherence hemagglutination		免疫粘附血凝试验
immune associated antigen	Ia Ag	免疫相关抗原
immune complex disease	ICD	免疫复合物病
immune deviation		免疫偏离现象
immune deficiency disease	ID	免疫缺陷病
immune network theory		免疫网络学说
immune paralysis		免疫麻痹
immune reconstruction		免疫重建
immune response gene	Ir gene	免疫应答基因
immune response		免疫应答
immune tolerance		免疫耐受
immune unresponsiveness		免疫无应答性
immunity		免疫性
immunoassay		免疫测定
immunoadjuvant		免疫佐剂
immunocompetent cell	ICC	免疫活性细胞
immunodiffusion		免疫扩散
immunoelectromicroscopy	IEM	免疫电子显微镜
immunoelectrophoresis		免疫电泳
immunoenzymatic technic		免疫酶技术
immunofluorescence technic		免疫荧光技术
immunogen		免疫原
immunoglobulin super family	IgsF	免疫球蛋白超家族
immunogenicity		免疫原性
immunohistochemical technic		免疫组织化学技术
immunologic colloidal gold signature	ICS	免疫胶体金标记技术
immunolabelling technic		免疫标记技术
immunologic defence		免疫防御
immunologic homestasis		免疫稳定

英文名	缩 写	中文名
immunologic surveillance		免疫监视
immunological infertility		免疫性不孕
immunopotential agents	IPA	免疫增强剂
immunoprophylaxis		免疫预防
immunoproliferative disease		免疫增生病
immunoreactivity		免疫反应性
immunoregulation		免疫调节
immunoradiometric assay	IRMA	免疫放射测定
immunosuppressive agents	ISA	免疫抑制剂
immunotoxin		免疫毒素
inactivated vaccine		灭活疫苗
incomplete antigen		不完全抗原
incomplete Freund's adjuvant	IFA	弗氏不完全佐剂
indirect agglutination inhibition		间接凝集抑制
infective mononucleosis	IM	传染性单核细胞增多症
inflammatory factor		发炎因子
inflammatory factor of anaphylaxis	If-A	过敏反应性炎症因子
initial C3 convertase		原始 C3 转化酶
inositol triphosphate	IP ₃	三磷酸肌醇
instruction theory		模板学说
insulin-dependent diabetes mellitus	IDDM	胰岛素依赖型糖尿病
integrin		整合素
interdigital dendritic cells	IDC	并指状树突状细胞
interferon	IFN	干扰素
interleukin	IL	白细胞介素
intracellular adhesion molecule 1	ICAM 1	细胞间粘附因子 1
irACTH		免疫活性 ACTH
irEnd		免疫活性内啡肽
isoelectric point		等电点
isograft		同种移植
isograft or syngenic graft		同系移植
isotope labelling technic		同位素标记技术
isotype		同种型
invariant chain Ii chain		非变异链
joining chain		连结链
Kupffle's cell		枯否氏细胞
lactate dehydrogenase-C4	LDH-C4	乳酸脱氢酶

英文名	缩 写	中文名
lamin	LM	层粘连蛋白
langerhan's cell	L cell	郎格罕氏细胞, L 细胞
lamina propria lymphocytes	LPI.	固有层淋巴细胞
large granular lymphocyte	LGL	大颗粒细胞
large size suppressor cell		大抑制细胞
latex pregnancy test		乳胶妊娠反应
lattice theory		格子学说
lectin		外源性凝集素
leukin		白细胞素
leukocyte adhesion deficiency	LAD	白细胞粘附缺陷症
leukocyte function associated antigen	LFA	白细胞功能相关抗原
leukocyte migration inhibition test		白细胞移动抑制试验
leukotrienes	LT	白三烯
light chain		轻链, L 链
linkage disequilibrium		连锁不平衡
lipopolysaccharide	LPS	脂多糖
liposome		脂质体, 微脂体
lipoteichoic acid	LTA	脂磷壁酸
long acting thyroid stimulator	LATS	长效甲状腺刺激激素
low molecular weight peptide	LMP	低分子量多肽
low zone tolerance		低区带耐受
L-selectin		L 选择素
lucigenin		光泽精
luminescent immunoassay	LIA	发光免疫测定法
lymphocyte blastogenesis test		淋巴细胞转化试验
lymphocyte function associate antigen-2	LFA-2	淋巴细胞功能相关抗原-2
lymphocyte function associate antigen-3	LFA-3	淋巴细胞功能相关抗原-3
lymphocyte mediated cytotoxicity test	LMC-T	淋巴细胞参与的细胞毒性试验
lymphocyte recirculation		淋巴细胞再循环
lymphocyte transformation		淋巴细胞转化
lymphocytic leukemia		淋巴细胞白血病
lymphokine		淋巴因子
lymphokine activated killer cell	LAK	淋巴因子活化的杀伤细胞
lymphokine induced cytotoxic cell	LICC	淋巴因子诱导的细胞毒细胞
lyso lecithin		溶血卵磷脂
lysosome		吞噬体
macrophage activating factor	MAF	巨噬细胞活化因子

英文名	缩 写	中文名
macrophage chemotactic factor	MCF	巨噬细胞趋化因子
macrophage migration inhibition factor	MIF	巨噬细胞移动抑制因子
membrane attack complex	MAC	攻膜复合体
membrane cofactor protein	MCP	膜辅助蛋白
MHC class II Compartment	M I C	(内体/溶酶体样结构)
MHC restriction		MHC 约束性
migration inhibition test	MIT	移动抑制试验
minor histocompatibility complex	mHC	次要组织相容性复合体
mitogenic factor	MF	有丝分裂原因子
mitogens		有丝分裂原
mitomycin		丝裂霉素
mixed lymphocyte culture	MLC	混合淋巴细胞培养
mixed lymphocyte reaction	MLR	混合淋巴细胞反应
monoclonal antibody	McAb	单克隆抗体
monokine		单核因子
mucosal addressin cell adhesion molecule	Mad-CAM-1	粘膜居住素细胞粘附分子
mucin-like		粘蛋白样
multiple myeloma		多发性骨髓瘤
muramyl dipeptide	MDP	胞壁酰二肽
mutation		突变
mycoplasma arthritidis mitogen	MAM	关节炎支原体丝裂原
myelin basic protein	MBP	髓磷脂基质蛋白质
naive T cell		未接触抗原的成熟 T 细胞
natural cytotoxic cell	NC	自然细胞毒细胞, NK 细胞
natural suppressor cell	NS cell	自然抑制细胞
natural thymocytotoxic autoantibody	NTA	自然胸腺细胞毒性自身抗体
network of cytokines		细胞因子网络
nonself		非己
Northern blot		Northern 印迹, RNA 的固定与检测技术
neutralization		中和反应
nitroblue tetrazolium	NB	硝基蓝四氮唑
nucleic acid immunization		核酸免疫
nucleic acid vaccine		核酸疫苗
nucleoside phosphorylase	NP	核苷磷酸化酶
null cells		裸细胞
old tuberculin	OT	(旧)结核菌素
one-way MLR		单向混合淋巴细胞培养

英文名	缩写	中文名
opsonin		调理素
oral vaccine in transgenic plants		转基因植物口服疫苗
paracrine		旁分泌
PCR-fingerprints		PCR-指纹图
perforin		穿孔素
peripheral lymphonode addressin	PNAd	外周淋巴结居住素
phage antibody library		噬菌体抗体库
phage display technology		噬菌体显示技术
phagocytin		吞噬细胞素
phagocytosis		吞噬作用
phagolysosome		吞噬溶酶体
phagosome		吞噬体
phosphatidyl inositol bisphosphate	PIP2	二磷酸磷脂酰肌醇
phytohemagglutinin	PHA	植物血凝素
plaque forming cell assay	PFCA	空斑形成细胞测定法
plasmacyte dyscrasis		浆细胞恶性增生
platelet-derived growing factor		血小板源性生长因子
pleiotropism		亲多细胞性
polyethylene glycol	PEG	聚乙二醇
polymerase chain reaction	PCR	多聚酶链反应
postzone		后带
primed lymphocyte test	PLT	预致敏淋巴细胞试验
programmed cell death		程序化细胞死亡
prosthetic group labeled enzyme immunoassay	PGLEIA	辅基标记的酶免疫分析
prostaglandin D2	PGD2	前列腺素 D2
proteasome-related gene		蛋白酶体相关基因
protein binding to the X ₂ box	X ₂ BP	X ₂ 盒结合蛋白
protein binding to the Y box		Y盒结合蛋白
P-selectin		P-选择素
P-selectin glycoprotein ligand-1	PSGL-1	P-选择素糖蛋白配体 1
precipitation		沉淀反应
quantitative hemolysis spectrophotometry	QHS	定量溶血分光光度测定法
radioallergisorbent test	RAST	放射变应原吸附试验
radioimmunoassay	RIA	放射免疫分析
radio-isotype labeling technic		放射性同位素标记技术
recombinant vaccine		基因工程疫苗

英文名	缩写	中文名
recombinated human clony stimulating factor	rhCSF	重组人集落刺激因子
reed-sternburg cell	R-S 细胞	雷-斯氏细胞
I-region associated antigen	Ia	I 区相关抗原
relative risk	RR	相对危险率
reminiscences response		回忆反应
restriction fragment length polymorphism	RFLP	限制性片段长度多态性
rheumatoid factor	RF	类风湿因子
rocket electrophoresis		火箭电泳
sandwich technic		夹心技术
second-set rejection		再次排斥反应
secondary immunodeficiency	SID	继发性免疫缺陷
secondary rejection reaction		继发性排斥反应
secondary response		再次应答
secretory piece	Sp	分泌片
selectin		选择素
self tolerance		自身耐受
sequence specific oligonucleotide	SSO	顺序特异核苷酸
sequence specific primer	SSP	顺序特异性引物
sequestered antigen		隐蔽抗原
serological reaction		血清学反应
severe combined immunodeficiency disease	SCID	严重联合免疫缺陷病
sheep red blood cell	SRBC	绵羊红细胞
sialyl-Lewis	s-le	Lewis 唾液酸寡糖
sigle agar diffusion		单向琼脂扩散
skin associated lymphoid tissue	SALT	皮肤相关淋巴组织
skin-reactive factor	SRF	皮肤反应因子
single strand conformational polymorphism	SSCP	单链构象多态性
slow reaction substance of anaphylaxis	SRS-A	过敏反应性慢反应物质
soluble cytokine receptor	SCK-P	可溶性细胞因子受体
solid phase radioimmunoassay	SPRIA	固相放射免疫测定
specificity		特异性
stem cell stimutated factor	SCF	干细胞刺激因子
staphylococcal enterotoxin	SE	金黄色葡萄球菌肠毒素
stimulation index	SI	刺激指数
streptococcal pyrogenic exotoxin	SPF	链球菌致热外毒素
subunit vaccine		亚单位疫苗

英文名	缩 写	中文名
superantigen	SAg	超抗原
suppressor B cell	Bs	抑制性 B 细胞
supressor T cell	Ts	抑制性 T 细胞
surface membrane immunoglobulin	SmIg	膜表面免疫蛋白
switch region		转换区
syngenic graft		同基因移植
systemic lupus erythematosus	SLE	系统性红斑性狼疮
synthetic vaccine		合成疫苗
T cell antigen receptor	TCR	T 细胞抗原受体
T cell growth factor	TCGF	T 细胞生长因子
terminal protein		终末蛋白
total lymphoid irradiation		全身淋巴细胞照射
thrombopoietin	TPO	血小板生成素
thymic humoral factor	THF	胸腺体液因子
thymic nurse cell	TNC	胸腺哺育细胞
thymocytes		胸腺细胞
thymopoietin		胸腺生长素
thymosin		胸腺素
thymulin		胸腺血清因子
thymus		胸腺
thymus dependent antigen	TD-Ag	胸腺依赖性抗原
thymus independent antigen	TI-Ag	胸腺非依赖性抗原
time resolved flurescence immunoassay	TR-FIA	时间分辨荧光免疫测定
tolerance		耐受
toxin neutralizotion		毒素中和试验
tolerogen		耐受原
toxic shock syndrome toxin 1	TSST1	毒素休克综合征毒素 1
toxoid		类毒素
transforming growth factor- β	TCF- β	转化生长因子- β
trangenic mice		转基因小鼠
transplantation artigen		移植抗原
transplantation rejection		移植排斥
transporter of antigenic peptide	TAP	抗原肽转运体
Tuftsia		特夫素,促吞噬素
T supressor factor	TsF	抑制性 T 细胞因子
tumor associated antigen		肿瘤相关抗原
tumor necrosis factor	TNF	肿瘤坏死因子

英文名	缩 写	中文名
tumor specific antigen	TSA	肿瘤特异性抗原
tumor-infiltrating lymphocyte	TIL	肿瘤浸润性淋巴细胞
two-site ELISA		双表位 ELISA
variable region		易变区
vascular addressin		血管居素
vascular cell adhesion molecule	VCAM	血管粘附分子
very late antigen	VLA	较晚期抗原
vitronectin	VN	玻璃粘连蛋白
veiled cells		隐蔽细胞
virus neutralization		病毒中和试验
Western blot		Western 印迹,蛋白质的固定 与检测技术
X box binding complex		X 盒结合复合物
xenoantigen		异种抗原
xenograft		异种移植物

(袁栋整理,米娜校)



A1C01191320

主要参考书目

- [1] 扬贵贞主编《医学免疫学》(第三版)吉林科技出版社(长春),1995
- [2] 龙振洲主编《医学免疫学》(第二版)人民卫生出版社(北京),1996
- [3] 何球藻,吴厚生主编《医学免疫学》上海医科大学出版社(上海),1997
- [4] 毕爱华主编《医学免疫学》人民军医出版社,(北京),1995
- [5] 陆德源主编《现代免疫学》上海科技出版社(上海),1995
- [6] I. M. Roit, Essential Immunology, 9th ed. Oxford; Blackwell Sci. Pub. 1997
- [7] A. K. Abbas, A. H. Lichtman and J. S. Pober. Cellular and Molecular Immunology, 3rd. ed. Philadelphia; W. B. Saunders Company, 1997
- [8] J. Kuby, Immunology, 3rd ed. New York; W. H. Freeman and Company, 1997

主要参考书目

- [1] 扬贵贞主编《医学免疫学》(第三版)吉林科技出版社(长春),1995
- [2] 龙振洲主编《医学免疫学》(第二版)人民卫生出版社(北京),1996
- [3] 何球藻,吴厚生主编《医学免疫学》上海医科大学出版社(上海),1997
- [4] 毕爱华主编《医学免疫学》人民军医出版社,(北京),1995
- [5] 陆德源主编《现代免疫学》上海科技出版社(上海),1995
- [6] I. M. Roit, Essential Immunology, 9th ed. Oxford; Blackwell Sci. Pub. 1997
- [7] A. K. Abbas, A. H. Lichtman and J. S. Pober. Cellular and Molecular Immunology, 3rd. ed. Philadelphia; W. B. Saunders Company, 1997
- [8] J. Kuby, Immunology, 3rd ed. New York; W. H. Freeman and Company, 1997

主要参考书目

- [1] 扬贵贞主编《医学免疫学》(第三版)吉林科技出版社(长春),1995
- [2] 龙振洲主编《医学免疫学》(第二版)人民卫生出版社(北京),1996
- [3] 何球藻,吴厚生主编《医学免疫学》上海医科大学出版社(上海),1997
- [4] 毕爱华主编《医学免疫学》人民军医出版社,(北京),1995
- [5] 陆德源主编《现代免疫学》上海科技出版社(上海),1995
- [6] I. M. Roit, Essential Immunology, 9th ed. Oxford; Blackwell Sci. Pub. 1997
- [7] A. K. Abbas, A. H. Lichtman and J. S. Pober. Cellular and Molecular Immunology, 3rd. ed. Philadelphia; W. B. Saunders Company, 1997
- [8] J. Kuby, Immunology, 3rd ed. New York; W. H. Freeman and Company, 1997

主要参考书目

- [1] 扬贵贞主编《医学免疫学》(第三版)吉林科技出版社(长春),1995
- [2] 龙振洲主编《医学免疫学》(第二版)人民卫生出版社(北京),1996
- [3] 何球藻,吴厚生主编《医学免疫学》上海医科大学出版社(上海),1997
- [4] 毕爱华主编《医学免疫学》人民军医出版社,(北京),1995
- [5] 陆德源主编《现代免疫学》上海科技出版社(上海),1995
- [6] I. M. Roit, Essential Immunology, 9th ed. Oxford; Blackwell Sci. Pub. 1997
- [7] A. K. Abbas, A. H. Lichtman and J. S. Pober. Cellular and Molecular Immunology, 3rd. ed. Philadelphia; W. B. Saunders Company, 1997
- [8] J. Kuby, Immunology, 3rd ed. New York; W. H. Freeman and Company, 1997

主要参考书目

- [1] 扬贵贞主编《医学免疫学》(第三版)吉林科技出版社(长春),1995
- [2] 龙振洲主编《医学免疫学》(第二版)人民卫生出版社(北京),1996
- [3] 何球藻,吴厚生主编《医学免疫学》上海医科大学出版社(上海),1997
- [4] 毕爱华主编《医学免疫学》人民军医出版社,(北京),1995
- [5] 陆德源主编《现代免疫学》上海科技出版社(上海),1995
- [6] I. M. Roit, Essential Immunology, 9th ed. Oxford; Blackwell Sci. Pub. 1997
- [7] A. K. Abbas, A. H. Lichtman and J. S. Pober. Cellular and Molecular Immunology, 3rd. ed. Philadelphia; W. B. Saunders Company, 1997
- [8] J. Kuby, Immunology, 3rd ed. New York; W. H. Freeman and Company, 1997



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE