



面向 21 世纪课程教材
Textbook Series for 21st Century

全国高等医药院校教材 • 供基础、预防、临床、口腔医学类专业用

医学免疫学

第三版 主编 陈慰峰



人民卫生出版社

面向 21 世纪课程教材
全国高等医药院校教材
供基础、预防、临床、口腔医学类专业用

医学免疫学

第三版

主编 陈慰峰

副主编 金伯泉

编者 (以姓氏笔画为序)

丁桂凤 (北京大学医学部)	周光炎 (上海第二医科大学)
于永利 (白求恩医科大学)	金伯泉 (第四军医大学)
韦超凡 (湖南医科大学)	吴厚生 (上海医科大学)
朱立平 (中国协和医科大学)	龚非力 (华中科技大学同济医学院)
朱道银 (重庆医科大学)	曹雪涛 (第二军医大学)
安云庆 (首都医科大学)	曾耀英 (暨南大学医学院)
陈慰峰 (北京大学医学部)	

制图

曾耀英 (暨南大学医学院) 司传平 (济宁医学院)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

医学免疫学/陈慰峰主编. - 3 版. - 北京:人民卫生出版社,
2000

ISBN 7-117-03894-2

I. 医… II. 陈… III. 医药学:免疫学 IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 29985 号

AP 786/03

医 学 免 疫 学
第 三 版

主 编:陈 慰 峰

出版发行:人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址:(100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址:[http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷:北京人卫印刷厂

经 销:新华书店

开 本:850×1168 1/16 印张:20.25

字 数:432 千字

版 次:1989 年 5 月第 1 版 2001 年 1 月第 3 版第 23 次印刷

印 数:426 448—476 462

标准书号:ISBN 7-117-03894-2/R·3895

定 价:24.50 元

著作权所有,请勿擅自用本书制作各类出版物,违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等医药院校临床医学专业 第五轮教材修订说明

为适应我国高等医学教育改革和发展的需要,经卫生部临床医学专业教材评审委员会审议,卫生部教材办公室决定从1998年开始进行临床医学专业规划教材第五轮修订。在总结第四轮教材编写质量、使用情况的基础上,提出第五轮修订要面向21世纪,遵循培养目标,适用于本科五年制教学需要;突出教材三基(基础理论、基本知识和基本技能)、五性(思想性、科学性、先进性、启发性和适用性)的特点,注重教材的整体优化及编写的标准化、规范化。同时决定第五轮教材的修订将分批分期进行。第一批修订18种,其他各种将根据《面向21世纪教学内容和课程体系改革》的要求,于2000年组织修订。

第五轮第一批修订教材

- | | | |
|-------------------|-------|--------|
| 1.《生物化学》第五版 | 周爱儒主编 | 查锡良副主编 |
| 2.《生理学》第五版 | 姚泰主编 | 乔健天副主编 |
| 3.《医学微生物学》第五版 | | 陆德源主编 |
| 4.《医学免疫学》第三版 | | 陈慰峰主编 |
| 5.《病理学》第五版 | | 杨光华主编 |
| 6.《病理生理学》第五版 | | 金惠铭主编 |
| 7.《药理学》第五版 | | 金有豫主编 |
| 8.《诊断学》第五版 | 陈文彬主编 | 王友赤副主编 |
| 9.《医学影像学》第四版 | | 吴恩惠主编 |
| 10.《内科学》第五版 | 叶任高主编 | 陆再英副主编 |
| 11.《外科学》第五版 | 吴在德主编 | 郑树副主编 |
| 12.《妇产科学》第五版 | | 乐杰主编 |
| 13.《儿科学》第五版 | | 王慕逊主编 |
| 14.《传染病学》第五版 | | 彭文伟主编 |
| 15.《预防医学》第三版 | | 叶莘莘主编 |
| 16.《临床流行病学》 | | 王家良主编 |
| 17.《中医学》第五版 | | 郑守曾主编 |
| 18.《临床药理学》第二版(选修) | | 徐叔云主编 |

全国高等医药院校临床医学专业 第四届教材评审委员会

主任委员 裘法祖

副主任委员 杨光华

委 员

(以姓氏笔画为序)

方 圻 (特邀)	卢永德	乐 杰	许积德
朱元珏	朱学骏	乔健天	吴恩惠
陈文彬	陆美芳	武忠弼 (特邀)	郑 树
周 申	周东海	金有豫	金惠铭
南 潮	钟世镇	谈一飞	彭文伟
董永绥			

第三版前言

在《中国教育改革和发展纲要》指导下,按国家教育部对教材修订及卫生部教材办公室“关于临床医学专业规划教材第五轮修订工作的原则和意见”的要求,经编写小组全体成员的共同努力,《医学免疫学》第三版全国规划教材已经面世,开始服务于广大师生。

此教材诞生于 21 世纪伊始,其目的是站在新世纪的高度,培养新世纪的卫生技术人才,以适应新世纪社会进步和人类健康发展的需求。根据教材的主要使用对象是临床医学专业五年制学生,教材的编写力求体现三基(基础理论、基本知识、基本技能)、三特(特定的对象、特定的要求、特定的限制)及五性(思想性、科学性、启发性、先进性、适用性),培养学生开拓性学习与思维精神。

人体免疫系统以其特有的活动规律,执行生理性的免疫防卫功能,及在一定的条件下,导致免疫性疾病,只有具备基本的免疫学知识,才能理解免疫系统的作用。免疫学是生命科学的前沿学科,又是紧密联系实际的应用学科,发展很快,知识更新迅速,初学的大学生难以接受。新世纪的教材必须在内容与安排两个方面均于新的高度进行编写,使能从初学者的认知能力出发,达到理解复杂的免疫系统活动规律的彼岸。这种要求构成改革新版《医学免疫学》编写的基础。

第三版教材以总论为主体,介绍现代免疫学基本的重要内容,并在篇章安排、突出重点、解析难点、内容取舍诸多方面,均作了大幅度变革。

一、第三版教材改革措施

全书共分五篇、26 章,基础免疫占 18 章,临床免疫占 8 章。下述主要改革体现。

1. 按认知过程安排篇章:对一新事物的认知过程是从感性接触整体起始,逐一理解各组成部分,然后经综合,达理性理解整体。第三版教材增添第一章“免疫学的基本内容”,以感性认知免疫学的全貌;进而介绍“免疫分子和免疫细胞”;自第十四章“抗原提呈细胞与抗原的处理及提呈”开始,至第二十六章“免疫预防”为止,从生理、病理及应用三个层次,在理性上全面理解免疫系统的功能及作用。

2. 按由浅入深、前后贯通介绍核心内容:免疫学的中心内容是 T 及 B 淋巴细胞对抗原的特异性免疫应答。第三版教材按由易入难,分段、分章介绍:识别 T/B 细胞的表型、了解 T/B 细胞的功能、T/B 细胞特异识别抗原的基础、T/B 细胞的免疫应答过程及机制、对 T/B 细胞免疫应答的调节。每章一个重点,前章为后章的知识基础,前后逻辑联系,相互呼应,循序渐进,避免“概念堆砌”,“乱而无序”。

3. 重点理论内容辟专章介绍:既往对 T/B 细胞抗原识别受体的多样性及 T/B 细胞的发育,是在免疫球蛋白章及 T/B 细胞节内介绍,因介绍过早及限于篇幅,学生难以理解,现开设专章介绍:“淋巴细胞抗原识别受体的编码基因及多样性的产生”(第十一章)及“造血干细胞与免疫细胞的生成”(第十二章)。

4. 知识更新,介绍现代免疫学基本知识:当今,对固有性免疫、适应性免疫应答及抗原提呈有深入认识,已构成现代免疫学的基本内容。第三版教材专章介绍“非特异性免疫的组成细胞及其功能”(第八章),及“抗原提呈细胞与抗原的处理及提呈”(第十四章)。

5. 重视应用免疫学:医学免疫学必须为社会发展的具体目标服务,增添“免疫诊断”(第二十四章)及“免疫预防”(第二十六章),既与微生物学衔接,又不局限于微生物的免疫学诊断及预防。

6. 深浅适宜,概念统一:第三版教材为本科大学生必读教科书,内容稍有扩展,亦可供七年制大学生使用,但不是参考书。为使本书内容适宜,组织编写领导小组,分片审核,并与编委对话,由编委修改后,交正、副主编审核修改,经定稿会全体编委最终确定。全书概念统一,以 Janeway 主编的“Immunobiology”第四版(1999)为蓝本,使全书各种概念及名词含义前后一致。

7. 各章增加“小结”、“思考题”及“参考文献”,以助学生复习,掌握要点,并在条件允许下,指导课外读物,扩展知识面。

8. 重视辅助教材:全书各章插图,除经典图外,均为编者创作或修饰,再由作图小组曾耀英教授和司传平教授负责,统一修改,使内容确切,规格近似。为降低成本,书内为黑白图,但配套以彩色幻灯片、彩色投影片及软盘。

9. 第三版教材编写主要参考的国外最新教材为:Janeway 主编的“Immunobiology”第四版(1999)、Roitt 主编的“Essential Immunology”第九版(1997)、Roitt 等主编的“Immunology”第五版(1998)、Abbas 等主编的“Cellular and Molecular Immunology”第三版(1997)。

二、第三版教材的使用

目前,全国高等医药院校《医学免疫学》的教学时数介于 36~72 学时之间,很不一致。国家教育部规定为 55~65 学时。三版教材按 65 学时编写,每学时约 4 000~5 000 字。基于全书内容是从基本入手,逐步拓宽,由浅入深,并设专章介绍重点及难点,对应用免疫学亦行扩展。各校可根据学时数,自行取舍内容,不致零乱。前提是要求教师仔细阅读全书,熟悉了解全部内容,才能合理取舍。经一定时间使用实践后,总结学时数与教材使用经验,以期经教材机制基本统一全国医学免疫学教学水平。本教材可供五年制与七年制教学使用。

考虑到医学免疫学发展迅速,及调动更多院校参编规划教材积极性的要求,第三版教材编委共 13 人,尚邀请秦慧莲教授、叶敏教授参编;司传平教授参与作图,并负责排版、打印及校对;尚红生及邵启祥副教授协助主编审校,曾洁铭医师协助作图;高凌医师协助主编操持日常行政与打印工作,在此一并感谢。

尽管我们为教材更适应教学与教改的需要作了很大努力,但效果如何还有待实践检验,恳请广大师生提出宝贵意见,以便于今后修订使之日臻完善。

陈慰峰

2000 年 1 月 4 日

目 录

第一篇 概论 免疫学简介

第一章 免疫学的基本内容	(1)
第一节 免疫应答的类型及作用	(1)
一、固有性免疫应答	(1)
二、适应性免疫应答	(3)
第二节 免疫细胞	(4)
一、吞噬细胞	(4)
二、淋巴细胞	(6)
三、抗原处理及抗原提呈细胞	(7)
四、自然杀伤细胞	(7)
第三节 免疫组织与器官	(8)
一、外周淋巴器官及组织	(8)
二、中枢淋巴器官	(10)
三、淋巴细胞再循环	(12)
第四节 免疫病理与免疫性疾病	(13)
第二章 免疫学发展简史及展望	(15)
第一节 经验免疫学时期	(15)
第二节 科学免疫学时期	(16)
一、病原菌的发现与疫苗使用的推广	(16)
二、抗体的发现、应用及细胞免疫的研究	(17)
第三节 现代免疫学时期	(19)
一、抗原识别受体多样性的产生	(20)
二、信号转导途径的发现	(20)
三、细胞程序性死亡途径的发现	(20)
四、造血与免疫细胞的发育	(20)
五、应用免疫学的发展	(20)

第二篇 免疫分子

第三章 免疫球蛋白	(23)
第一节 免疫球蛋白的结构	(23)
一、免疫球蛋白的基本结构	(23)

二、免疫球蛋白的功能区	(26)
三、免疫球蛋白的水解片段	(26)
四、J链和分泌片	(27)
第二节 免疫球蛋白的功能	(28)
一、V区的功能	(28)
二、C区的功能	(29)
第三节 五类免疫球蛋白的特性与功能	(30)
一、IgG	(30)
二、IgM	(30)
三、IgA	(31)
四、IgD	(32)
五、IgE	(32)
第四节 单克隆抗体	(32)
第四章 补体系统	(35)
第一节 概述	(35)
一、补体系统的组成	(35)
二、补体系统的命名	(35)
第二节 补体的激活	(36)
一、补体活化的经典途径	(36)
二、补体活化的MBL途径	(37)
三、补体活化的旁路途径	(38)
四、补体活化的共同末端效应	(39)
第三节 补体活化的调控	(41)
一、补体的自身调控	(41)
二、补体调节因子的作用	(41)
第四节 补体的生物学作用	(42)
一、补体介导的细胞溶解	(42)
二、补体活性片段介导的生物学效应	(43)
第五章 细胞因子	(45)
第一节 细胞因子的概述	(45)
一、细胞因子的概念	(45)
二、细胞因子的共同特性	(45)
第二节 细胞因子的分类和生物学活性	(46)
第三节 细胞因子的受体	(48)
第四节 细胞因子及其相关制剂的临床应用	(50)

第六章 主要组织相容性复合体及其编码分子	(53)
第一节 MHC 结构及其多基因特性	(53)
一、经典的 MHC I 类和 II 类基因	(53)
二、I 类和 II 类基因的表达产物——HLA 分子	(54)
三、免疫功能相关基因	(55)
第二节 MHC 的多态性	(57)
一、多态性的基本概念	(57)
二、连锁不平衡和单元型	(58)
三、HLA 多态性的产生及其意义	(58)
第三节 MHC 分子和抗原肽的相互作用	(59)
一、抗原肽和 HLA 分子相互作用的分子基础	(60)
二、抗原肽和 MHC 分子相互作用的特点	(61)
第四节 HLA 与临床医学	(62)
一、HLA 与器官移植	(62)
二、HLA 分子的异常表达和临床疾病	(62)
三、HLA 与疾病的关联	(62)
四、HLA 与亲子鉴定和法医学	(64)
第七章 白细胞分化抗原和粘附分子	(66)
第一节 人白细胞分化抗原	(66)
一、人白细胞分化抗原的概念	(66)
二、常用的 CD 分子	(66)
第二节 粘附分子	(71)
一、整合素家族	(71)
二、免疫球蛋白超家族	(73)
三、选择素家族	(73)
四、钙粘蛋白家族	(74)
五、其他粘附分子	(75)
六、粘附分子的功能	(75)
第三节 CD 分子和粘附分子及其单克隆抗体的临床应用	(76)

第三篇 免疫细胞

第八章 非特异性免疫的组成细胞及其功能	(79)
第一节 非特异性抗感染免疫的作用时相	(79)
第二节 参与非特异性免疫作用的细胞	(80)
一、上皮细胞及其附属成分的作用	(80)
二、吞噬细胞及其作用	(80)
三、自然杀伤细胞及其作用	(84)

四、 $\gamma\delta$ T 细胞及其作用	(85)
五、B-1B 细胞及其作用	(86)
六、抗原提呈细胞和特异性免疫应答的诱导	(86)
第九章 特异免疫应答细胞:T 淋巴细胞与特异性细胞免疫	(89)
第一节 T 淋巴细胞表面分子及其作用	(89)
一、TCR-CD3 复合物	(89)
二、CD4 和 CD8 分子	(90)
三、协同(辅助)信号分子	(90)
四、结合丝裂原的膜分子	(91)
第二节 T 细胞亚群	(92)
一、T 细胞重要的表面标志	(92)
二、T 细胞亚群	(92)
第三节 T 细胞功能	(94)
一、CD4 ⁺ 辅助性 T 细胞	(94)
二、CD8 ⁺ 杀伤性 T 细胞	(95)
三、抑制性 T 细胞	(96)
四、迟发型超敏反应性 T 细胞	(96)
五、NK1.1 ⁺ T 细胞	(96)
第十章 特异免疫应答细胞:B 淋巴细胞与特异性体液免疫	(98)
第一节 B 淋巴细胞表面的分子	(98)
一、BCR 复合物的组成成分	(99)
二、替代性 BCR 复合物	(99)
三、参与 B 细胞活化及免疫应答的其他分子	(100)
第二节 B 细胞的亚群	(101)
第三节 B 淋巴细胞的功能	(102)
第十一章 淋巴细胞抗原识别受体的编码基因及多样性的产生	(105)
第一节 BCR、TCR 基因结构和发生重排的一般特点	(105)
一、胚系基因结构	(105)
二、淋巴细胞分化成熟过程中抗原受体基因的重排	(108)
第二节 多样性产生的机制	(109)
一、BCR	(109)
二、TCR	(110)
三、抗原受体互补决定区(CDR)的分布及其意义	(112)
第三节 BCR 基因表达的一些特点	(113)
一、等位排斥和同种型排斥	(113)

二、类别转换	(113)
三、BCR(膜型 Ig)和分泌型 Ig	(113)
第十二章 造血干细胞及免疫细胞的生成	(116)
第一节 造血干细胞的特性	(116)
一、造血干细胞的起源	(116)
二、造血干细胞的表面标志	(116)
第二节 造血干细胞的分化	(117)
一、多能造血干细胞	(117)
二、定向干细胞及其分化	(118)
第四篇 特异性免疫应答	
第十三章 抗原	(123)
第一节 抗原的免疫原性与特异性	(123)
一、异物性	(123)
二、抗原的特异性	(123)
三、共同抗原和交叉反应	(125)
第二节 影响抗原免疫应答的因素	(126)
一、抗原分子的理化特性	(126)
二、宿主方面的因素	(127)
三、免疫方法的影响	(127)
第三节 抗原的种类	(127)
一、根据产生抗体时需否 Th 细胞参与而分类	(127)
二、根据抗原与机体的亲缘关系而分类	(127)
第四节 超抗原和佐剂	(128)
一、超抗原	(128)
二、佐剂	(129)
第十四章 抗原提呈细胞与抗原的处理及提呈	(131)
第一节 抗原提呈细胞的概念、种类和特点	(131)
第二节 单核-巨噬细胞对抗原的处理及提呈	(132)
一、巨噬细胞的来源及组织分布	(132)
二、巨噬细胞的表面标志	(133)
三、巨噬细胞产生的酶及分泌产物	(134)
四、巨噬细胞的抗原处理与提呈功能	(134)
第三节 树突状细胞(DC)对抗原的处理及提呈	(136)
一、树突状细胞的标志	(136)
二、树突状细胞的来源	(136)

三、树突状细胞的组织分布	(136)
四、树突状细胞的分化、发育、成熟及迁移	(137)
五、树突状细胞的抗原处理与提呈功能	(138)
六、树突状细胞与免疫激活和免疫耐受	(140)
第四节 B 细胞对抗原的处理及提呈	(141)
第五节 抗原的处理及提呈	(141)
一、抗原提呈细胞对外源性抗原和内源性抗原的处理	(141)
二、MHC 分子在抗原提呈细胞提呈抗原中的作用	(143)
第十五章 T 淋巴细胞对抗原的识别及应答	(147)
第一节 T 细胞对抗原的识别	(147)
一、TCR 识别抗原的特点	(147)
二、TCR 识别抗原肽的 MHC 限制性	(147)
三、T 细胞进行抗原识别的部位	(147)
第二节 T 细胞活化的信号要求	(148)
一、T 细胞的活化剂	(148)
二、T 细胞活化需双信号刺激	(148)
三、T 细胞活化的表现	(150)
第三节 T 淋巴细胞活化信号的转导过程	(150)
一、受体交联	(150)
二、PTK 活化	(150)
三、TCR 活化信号胞内转导的主要途径	(151)
第四节 转录因子活化及基因表达	(153)
一、转录因子活化	(153)
二、T 细胞基因表达	(154)
第五节 效应 T 细胞的作用	(155)
一、Th1 型 CD4 ⁺ T 细胞的作用	(155)
二、CD8 ⁺ 细胞毒性 T 细胞	(156)
第十六章 B 淋巴细胞对抗原的识别及应答	(160)
第一节 B 细胞对 TD 抗原的免疫应答	(160)
一、B 细胞对 TD 抗原的识别	(160)
二、BCR 交联介导的信号转导途径	(161)
三、Th 细胞在 B 细胞免疫应答中的辅助作用	(162)
四、B 细胞在生发中心的分化成熟	(165)
五、B 细胞的激活、增殖和分化	(168)
第二节 B 细胞对 TI 抗原的免疫应答	(169)
第三节 体液免疫应答的一般规律	(170)

一、初次应答	(170)
二、二次应答	(171)
第四节 粘膜免疫应答	(171)
一、粘膜伴随淋巴组织的结构特点	(171)
二、分泌性 IgA 及其胞吞转运作用	(172)
第十七章 免疫调节	(174)
第一节 抗原、抗体和补体成分的调节	(174)
一、抗原对免疫应答的调节和抗原竞争	(174)
二、抗体和抗原抗体复合物对抗体产生的调节	(174)
三、补体对 B 细胞激活的调节	(175)
第二节 信号转导和分子水平的免疫调节	(175)
一、免疫细胞激活信号转导中的反馈调节	(175)
二、抑制性受体和信号转导的负反馈调节	(176)
第三节 细胞和细胞克隆水平的免疫调节	(179)
一、T 细胞亚群及其相互作用	(179)
二、独特型网络和免疫调节	(180)
三、凋亡对免疫应答的负反馈调节	(181)
第四节 整体和群体水平的免疫调节	(183)
一、神经-内分泌-免疫网络的调节	(183)
二、群体水平的免疫调节	(184)
第十八章 免疫耐受	(186)
第一节 免疫耐受的形成及表现	(186)
一、胚胎期及新生儿期接触抗原所致免疫耐受	(186)
二、后天接触抗原导致的免疫耐受	(187)
第二节 免疫耐受机制	(189)
一、中枢耐受	(189)
二、外周耐受	(189)
第三节 免疫耐受与临床医学	(191)
一、建立免疫耐受	(192)
二、打破免疫耐受	(193)

第五篇 临床免疫

第十九章 超敏反应	(197)
第一节 I 型超敏反应	(197)
一、参与 I 型超敏反应的主要成分和细胞	(197)
二、I 型超敏反应的发生过程和发生机制	(198)

三、临床常见的 I 型超敏反应性疾病	(200)
四、I 型超敏反应防治原则	(201)
第二节 II 型超敏反应	(202)
一、II 型超敏反应的发生机制	(202)
二、临床常见的 II 型超敏反应性疾病	(203)
第三节 III 型超敏反应	(203)
一、III 型超敏反应的发生机制	(204)
二、临床常见的 III 型超敏反应性疾病	(205)
第四节 IV 型超敏反应	(206)
一、IV 型超敏反应的发生机制	(206)
二、临床常见的 IV 型超敏反应性疾病	(207)
第二十章 自身免疫和自身免疫性疾病	(209)
第一节 概述	(209)
第二节 自身免疫性疾病的免疫损伤机制及典型疾病	(209)
第三节 自身免疫性疾病的致病相关因素	(211)
一、自身抗原的出现	(211)
二、免疫调节异常	(212)
三、Fas/FasL 表达异常	(213)
四、遗传因素	(213)
第四节 自身免疫性疾病的治疗原则	(213)
第二十一章 免疫缺陷病	(216)
第一节 原发性免疫缺陷病	(217)
一、原发性 B 细胞缺陷	(218)
二、原发性 T 细胞缺陷	(219)
三、联合免疫缺陷	(219)
四、补体系统缺陷	(220)
五、吞噬细胞缺陷	(221)
第二节 继发性免疫缺陷病	(222)
第三节 免疫缺陷病的治疗原则	(224)
第二十二章 肿瘤免疫	(226)
第一节 肿瘤抗原	(226)
一、根据肿瘤抗原特异性的分类法	(227)
二、根据肿瘤诱发和发生情况的分类法	(228)
第二节 机体的抗肿瘤免疫效应机制	(230)
一、体液免疫机制	(230)

二、细胞免疫机制	(231)
第三节 肿瘤的免疫逃逸机制	(232)
一、与肿瘤细胞有关的因素	(233)
二、与宿主免疫系统有关的因素	(233)
第四节 肿瘤免疫诊断和免疫治疗的原则	(233)
一、肿瘤的免疫诊断	(233)
二、肿瘤的免疫治疗	(234)
第二十三章 移植免疫	(236)
第一节 同种异型抗原识别的细胞及分子基础	(236)
一、同种异基因移植排斥反应的本质	(236)
二、同种异基因移植排斥反应的靶抗原	(237)
三、受者 T 细胞对供者 MHC 分子的直接识别	(237)
四、受者 T 细胞对供者 MHC 分子的间接识别	(239)
五、不同 T 细胞亚群识别不同类型的同种异型 MHC 分子	(240)
第二节 同种异基因移植排斥反应的类型及效应机制	(241)
第三节 同种异基因移植排斥的防治	(242)
一、寻求与受者 MHC 相配的供者组织或器官	(242)
二、使用免疫抑制药物	(242)
三、诱导对移植抗原的特异性耐受	(244)
第四节 骨髓移植的特殊免疫学问题	(244)
第五节 异种移植的特殊免疫学问题	(245)
第二十四章 免疫诊断	(247)
第一节 抗原或抗体的检测	(247)
一、抗原抗体反应的原理	(247)
二、抗原或抗体的检测方法	(248)
第二节 淋巴细胞的测定	(252)
一、淋巴细胞的分离与类型鉴定	(252)
二、淋巴细胞功能测定	(253)
第三节 免疫学检测方法的应用	(255)
一、免疫学检测方法的评估与选择	(255)
二、免疫学检测方法的临床应用	(256)
第二十五章 免疫治疗	(258)
第一节 免疫治疗的概念及分类	(258)
一、免疫治疗的分类	(258)

三、主动免疫治疗和被动免疫治疗	(259)
第二节 抗体为基础的免疫治疗	(259)
一、免疫血清	(259)
二、单克隆抗体	(260)
三、基因工程抗体	(261)
第三节 抗原为基础的免疫治疗	(262)
一、抗原以表位的形式进行免疫治疗	(262)
二、抗原以分子或片段的形式进行免疫治疗	(262)
第四节 细胞因子及其拮抗剂为基础的免疫治疗	(263)
一、细胞因子补充和添加疗法	(263)
二、细胞因子阻断和拮抗疗法	(264)
三、细胞因子基因疗法	(264)
第五节 细胞为基础的免疫治疗	(265)
一、骨髓移植	(265)
二、免疫效应细胞	(265)
三、抗原提呈细胞为基础的免疫治疗	(266)
四、瘤苗	(266)
第六节 免疫增强剂和免疫抑制剂	(266)
一、免疫增强剂	(267)
二、免疫抑制剂	(267)
第二十六章 免疫预防	(270)
第一节 人工免疫	(270)
一、人工主动免疫	(270)
二、人工被动免疫	(271)
三、计划免疫	(272)
第二节 新型疫苗的发展	(272)
一、疫苗的基本要求	(273)
二、新型疫苗的研制	(273)
第三节 疫苗的应用	(275)
附录	(278)
一、白细胞介素(interleukin, IL)	(278)
二、集落刺激因子	(280)
三、人 CD 分子的主要特征	(280)
四、医学免疫学词汇中英文对照	(291)

第一篇 概论 免疫学简介

第一章 免疫学的基本内容

免疫(Immunity)系指机体对感染有抵抗能力,而不患疫病或传染病。宿主体内的免疫系统,能识别并清除从外环境中入侵的病原体及其产生的毒素,和内环境中因基因突变产生的肿瘤细胞,实现免疫防卫功能,保持机体内环境稳定(homeostasis)。

免疫系统是由免疫组织和器官、免疫细胞及免疫活性分子等组成。免疫细胞对病原体或肿瘤细胞的适当应答,使之清除,执行免疫防卫功能。另一方面,免疫细胞的不适当应答,如应答过高,会致过敏性疾病;如应答过低,易致严重的感染,对自身组织发生应答,导致的自身免疫病,均会对机体有害。免疫学(Immunology)即是研究免疫系统的结构与功能,理解其对机体有益的防卫功能和有害的病理作用及其机制,以发展有效的免疫学措施,实现防病、治病的目的。

第一节 免疫应答的类型及作用

在体内有两种免疫应答类型,一种是遇病原体后,首先并迅速起防卫作用的,称为固有性免疫应答(innate immune response)。执行固有免疫功能的有皮肤、粘膜的物理阻挡作用及局部细胞分泌的抑菌、杀菌物质的化学作用;有吞噬细胞的吞噬病原体作用;自然杀伤(natural killer, NK)细胞对病毒感染靶细胞的杀伤作用,及血液和体液中存在的抗菌分子,如补体(complement)。固有免疫在感染早期(数分钟至 96 小时内)执行防卫功能。

另一种是适应性免疫应答(adaptive immune response),其执行者是 T 及 B 淋巴细胞。T 及 B 细胞识别病原体成分后被活化,活化后并不即刻表现防卫功能,而是经免疫应答过程,约 4~5 天后,才生成效应细胞,对已被识别的病原体施加杀伤清除作用。适应性免疫应答是继固有性免疫应答之后发挥效应的,在最终清除病原体,促进疾病治愈,及在防止再感染中,起主导作用(图 1-1)。

一、固有性免疫应答

当病原体如细菌、真菌及胞内寄生的寄生虫等穿越皮肤、粘膜,入侵体内,免疫系统

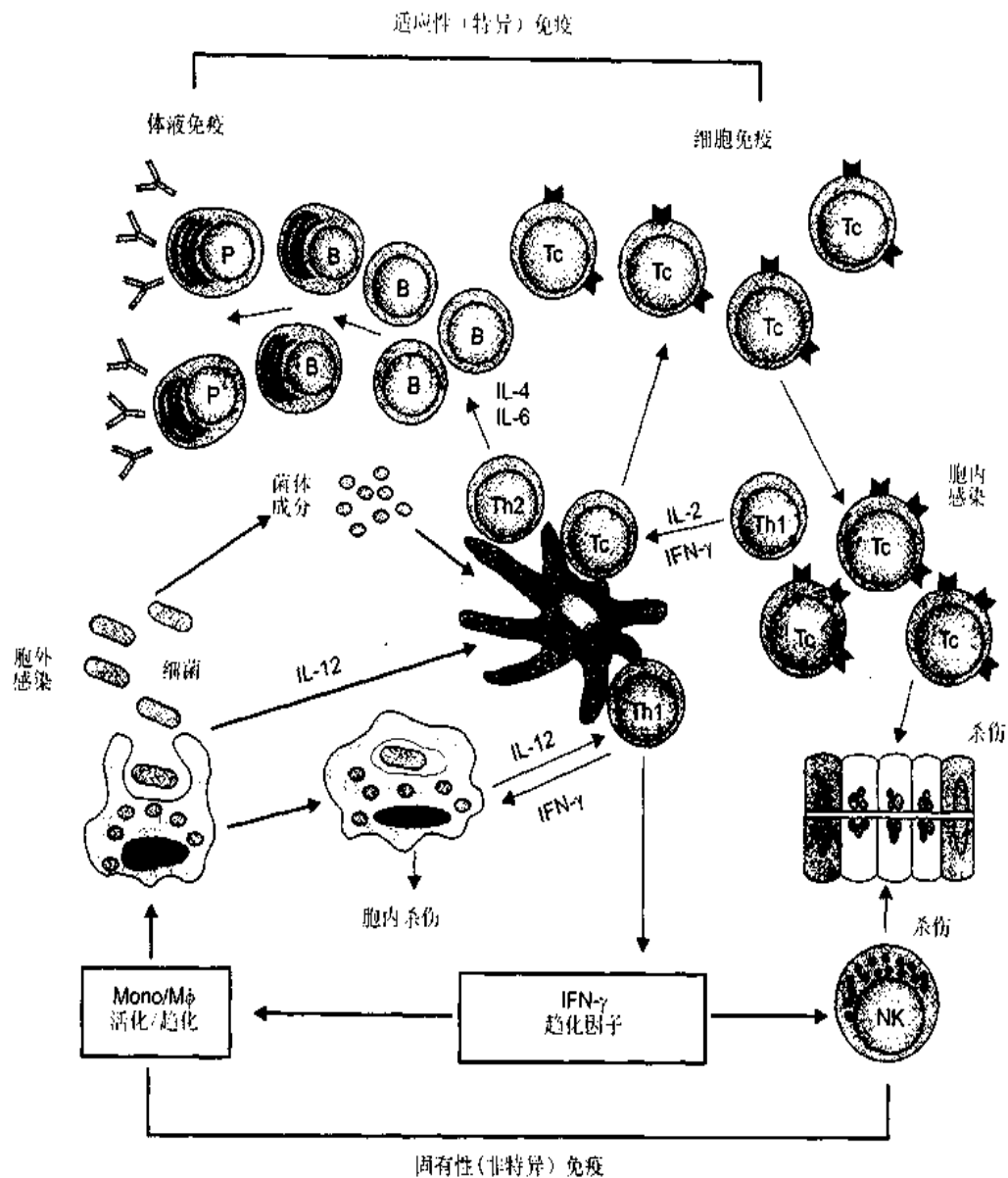


图 1-1 固有性免疫与适应性免疫的关联及作用

中的吞噬细胞即刻动员至病原体入侵处,迅速吞噬并消除病原体。对病原体感染的细胞或肿瘤细胞,尚有NK细胞识别,施加杀伤作用。吞噬细胞及NK细胞的免疫特点是:能识别多种病原体的共有成分,如脂多糖或多糖,识别后在数分钟至数小时内,执行效应功能,吞噬杀伤病原体或病原体感染的细胞;巨噬细胞及NK细胞的这种功能,在遇病原体以前已经存在,但在执行功能后,不产生免疫记忆,再遇病原体后,吞噬杀伤功能并不增强。这类免疫被称为固有(性)免疫(innate immunity)。吞噬细胞与NK细胞对病原体无严格选择性,对多种病原体均有吞噬、杀伤作用,故又被称为非特异免疫(non-specific immunity)。固有免疫起始于吞噬细胞对病原体的吞噬,随后吞噬细胞产生并释放细胞因子(cytokine),而致血管扩张,血管内容物渗出,引发局部红、肿、热、痛,即炎症(inflammation)。细胞因子还致血管内皮细胞活化,血管内的巨噬细胞

(macrophages, M ϕ) 及多形核嗜中性粒细胞渗出。这些细胞被称为炎症细胞 (inflammatory cells)。

二、适应性免疫应答

如在感染早期,病原体不能被完全清除,炎症发展,M ϕ 分泌的细胞因子,使淋巴细胞向炎症部位聚集,并被病原体成分活化,启动特异性免疫应答,故在时相上,特异性免疫应答在后(图 1-2)。病原体的成分能被 T 及 B 细胞识别、并刺激 T 及 B 细胞进行特异性免疫应答者,被称为抗原(antigen, Ag)。

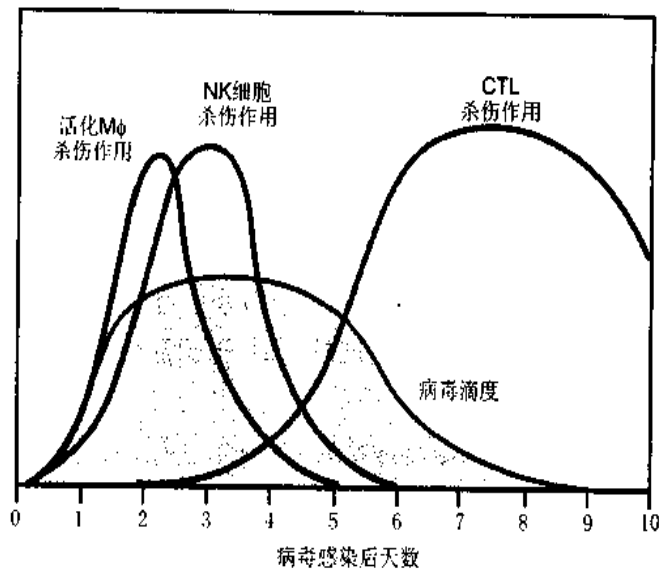


图 1-2 病毒感染过程中固有性免疫与适应性免疫应答的时相

(一) T 及 B 淋巴细胞被抗原活化

抗原是指一组能被 T 或 B 细胞识别的有机物质,包括多肽、寡糖及脂质酸等小分子,其化学成分常不同于宿主细胞自身的化学组成,而能被 T 及 B 细胞识别。T 及 B 细胞经其细胞表面表达的抗原识别受体(T 细胞者,称 T 细胞受体, T cell receptor, TCR; B 细胞者,称 B 细胞受体, B cell receptor, BCR)识别 Ag。病原体成分如蛋白质、多糖及类脂等大分子是由多个不同的多肽、寡糖及脂质酸等小分子组成的,因而有不同的抗原性。一个 T 及 B 细胞只表达一种 TCR 或 BCR,只能特异地识别并结合一种 Ag 分子,所以, T 及 B 细胞对抗原的识别具有严格的特异性,而在 T 及 B 细胞的整个群体中,则能识别各种各样的抗原分子。T 及 B 细胞与 Ag 结合后,则开始活化。

(二) T 及 B 细胞的克隆扩增及分化

B 细胞表达的 BCR 可直接识别并特异结合 Ag 分子而活化,在 B 细胞生长因子,如白细胞介素 4(interleukin 4, IL-4)的提供下,细胞由 G₁ 期进入 S 期及 G₂/M 期,进行增

殖,致克隆(clone)扩增,即由表达一种 BCR 的一个 B 细胞增殖,产生很多后代 B 细胞,它们均表达同一种 BCR。

T 细胞表达的 TCR 识别的是抗原肽,蛋白质性抗原分子必须经抗原提呈细胞(antigen presenting cells,APC)处理,蛋白质性抗原降解为多肽,并与 APC 细胞本身主要组织相容性复合分子(major histocompatibility complex molecules,MHC 分子)相结合后,转运并表达于 APC 表面,才能被 TCR 识别,产生 TCR 活化信号。T 细胞活化尚需第二种信号(亦称协同刺激信号,co-stimulatory signal),它是由活化的 APC 与 T 细胞表面的另一类分子相互作用而介导的。故 T 细胞需要双信号才能充分活化。T 细胞活化后,在 T 细胞生长因子,如 IL-2 的提供下,进行增殖,即克隆扩增。

T 及 B 细胞克隆扩增后,需经历分化阶段,才生成效应细胞。此分化阶段,亦须细胞因子作用,如 IL-2、IL-4、IL-6、干扰素 γ (IFN γ)等等。

(三) T 及 B 细胞的效应细胞及效应功能

B 细胞分化为浆细胞(plasma cells),分泌抗体(antibody,Ab),执行功能。T 细胞中的效应细胞毒性 T 细胞,其效应是杀伤表达特异 Ag 的靶细胞,如病毒感染的靶细胞或肿瘤细胞。

(四) 免疫记忆细胞的产生

在 T 及 B 细胞进行克隆扩增后,有一部分细胞分化为记忆细胞(memory cells),它们不直接执行效应功能,而是在再次遇相同抗原后,迅速活化、增殖、分化为效应细胞,执行高效而持久的特异免疫功能。

适应性免疫应答是 T 及 B 细胞对特异抗原的应答过程,故又称为抗原特异性免疫应答(antigen-specific immune response)。鉴于 T 及 B 细胞在遇 Ag 前并不表达功能,只是在被 Ag 活化后,经增殖、分化、发育为效应细胞后,才具免疫功能的,因而又称为特异获得性免疫(specific acquired immunity)。获得性免疫在感染的后期,及在防止再感染中发挥关键作用。

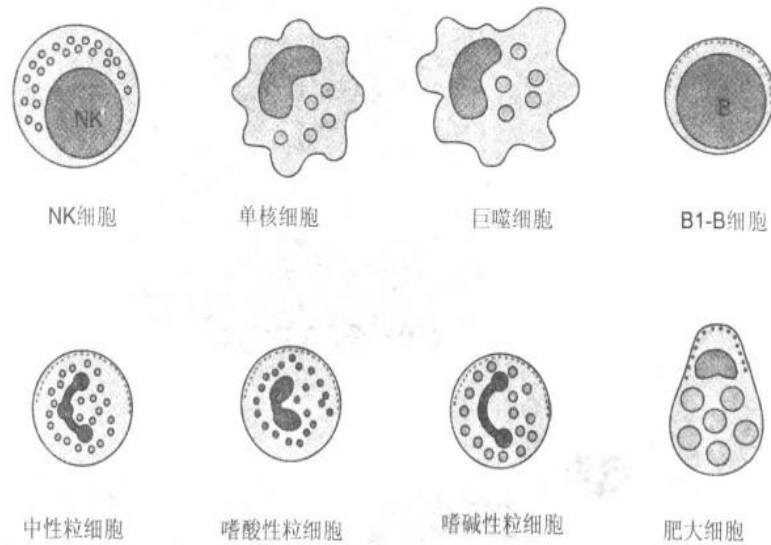
第二节 免疫细胞

在免疫细胞中,执行固有免疫功能的细胞有吞噬细胞、NK 细胞、B1-B 细胞等等(详见第八章);执行适应性免疫功能的是 T 及 B 淋巴细胞,并有抗原提呈细胞参与作用,各种免疫细胞均源于多能造血干细胞(multiple hematopoietic stem cells,HSC)。HSC 分化为髓系祖细胞(myeloid progenitor)、淋巴系祖细胞(lymphoid progenitor)。髓系祖细胞分化产生粒细胞(中性、嗜酸性、嗜碱性)、单核-巨噬细胞、巨核细胞、树突状细胞及红细胞的母细胞;淋巴系祖细胞分化产生 T 细胞、B 细胞、NK 细胞及部分树突状细胞(图 1-3)。

一、吞噬细胞

具有吞噬功能的细胞称吞噬细胞(phagocytic cells),包括单核-巨噬细胞及中性粒细胞。

固有性（非特异）免疫应答细胞



适应性（特异）免疫应答参与细胞



图 1-3 免疫细胞种类

(一)单核-巨噬细胞

单核细胞(monocytes)存在于血液中,随血液循环迁移至组织中定位,并分化成熟为巨噬细胞($M\phi$)。 $M\phi$ 具有强吞噬功能,胞内富含溶酶体及线粒体,能杀伤胞内病原体(细菌、真菌、寄生虫、病毒)(图 1-4)。 $M\phi$ 亦能吞噬、清除体内凋亡的细胞及异物。 $M\phi$ 分布于全身结缔组织中及小血管周围的基底膜,在肺(肺泡 $M\phi$)、肝(Kupffer cells)、脾血窦、淋巴结髓窦(medullary sinuses)及肾小球(间质细胞)处尤为丰富。 $M\phi$ 的这种分布特点及吞噬功能,使其具有过滤清除体外入侵及体内产生的有害物(病原体、肿瘤细胞)及无用物质(尘埃颗粒、蛋白复合分子)的作用。 $M\phi$ 寿命较长。

(二)中性粒细胞

中性粒细胞(neutrophils)又称为多形核中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMN)。PMN胞内富含溶酶体,过氧化物酶及杀菌物质。PMN对化脓菌有很强的吞噬及杀灭清除作用,结合其大量数目的存在,且随血流迅速动员至病原体入侵部位,在固有免疫中承担重要作用。PMN寿命短,但生成快。

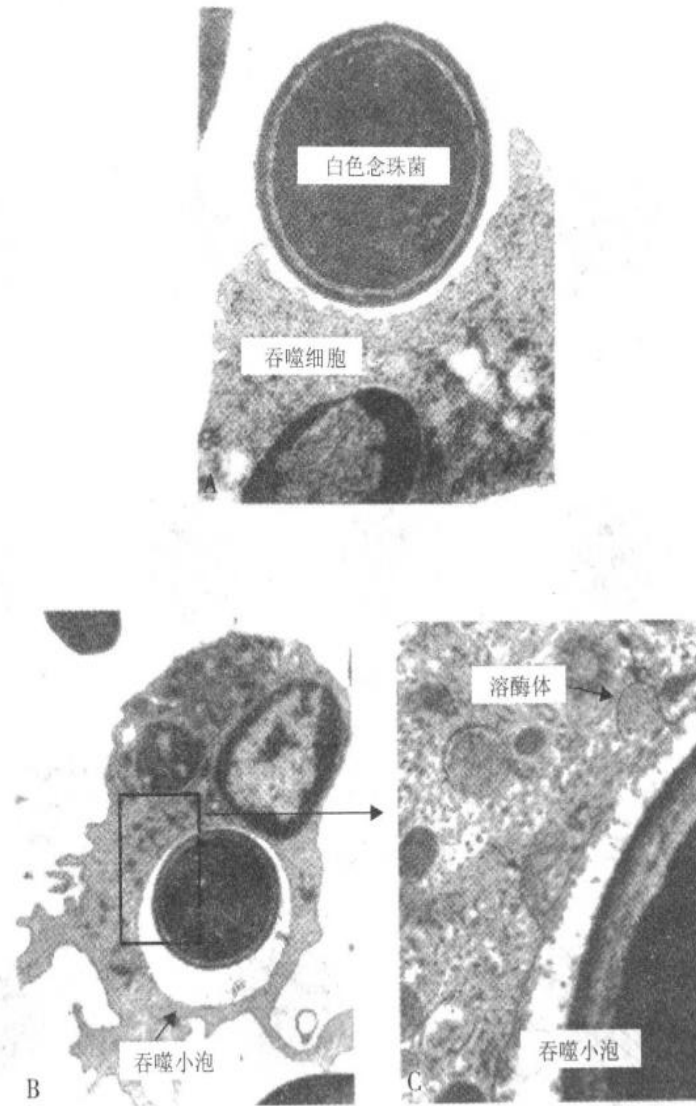


图 1-4 吞噬细胞的吞噬杀菌作用

图示粒细胞吞噬白色念珠菌的过程:A. 两者结合;B. 形成吞噬小体,吞噬 30 分钟后,溶酶体与吞噬小泡融合;C. 高倍放大($\times 33\ 000$)示溶酶体向吞噬小泡内释入内含物

二、淋巴细胞

淋巴细胞分为 B 细胞及 T 细胞,成熟 B 细胞来源于骨髓,成熟 T 细胞来源于胸腺。B 及 T 细胞经抗原活化后,胞体变大,进行增殖、分化,表达功能。

(一) B 淋巴细胞

B 细胞表面的 BCR 及其分泌的 Ab 均为免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig),由同样基因编码,特异识别并结合相同的 Ag,其不同处是 BCR 的 Ig 具有跨膜区,锚定于细胞膜表面,Ab 的 Ig 不具跨膜区,而分泌至细胞外。

B 细胞分泌的 Ab,可执行多种免疫功能。Ab 与 Ag 特异结合,可直接中和具有毒性的 Ag 分子,如细菌的外毒素,使之失去毒性作用;Ab 结合 Ag 后形成的复合物,易被吞噬细胞吞噬清除;Ab 又可与 Ag 结合后,再结合补体,使补体活化,杀伤病原体(详见第四章)。基于 B 细胞是经分泌 Ab 这一可溶性蛋白分子而执行免疫功能的,故由 B 细胞介导的免疫称体液免疫(humoral immunity)。

(二) T 淋巴细胞

T 细胞表达的 TCR 是双肽链分子,按肽链编码基因不同,分为 $TCR\alpha\beta$ 及 $TCR\gamma\delta$ 两类。在外周中,绝大部分 T 细胞表达 $TCR\alpha\beta$,只有 1%~5% 的 T 细胞为 $\gamma\delta^+$ 。但在表皮及小肠粘膜下, $\gamma\delta^+$ T 细胞占明显优势。T 细胞经 $TCR\alpha\beta$ 识别表达在 APC 表面的抗原肽:MHC 复合分子而被活化。 $\gamma\delta^+$ T 细胞可直接识别并结合 Ag 分子,包括多肽及类脂分子,不需与 MHC 分子结合,不需 APC 提呈,因而在 Ag 识别方面 $TCR\gamma\delta$ 与 BCR 相似。T 细胞的特异免疫应答主要是由 $\alpha\beta^+$ T 细胞完成。位于表皮及肠粘膜下的 $\gamma\delta^+$ T 细胞,只能识别多种病原体表达的共同 Ag 成分,增殖、分化为效应细胞后,能杀伤病原体感染细胞及肿瘤细胞,故 $\gamma\delta^+$ T 细胞执行的是固有免疫功能。

T 细胞按功能不同分为两类,即细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cells, CTL),其效应 CTL 对靶细胞(病毒感染细胞及肿瘤细胞)施加杀伤作用(图 1-5);调节 T 细胞(regulatory T cells),按调节功能不同,又分为辅助性 T 细胞(helper T cells, Th)和抑制性 T 细胞(suppressor T cells, Ts),前者经其分泌的细胞因子,正反馈调节各种免疫细胞功能;后者抑制其他免疫细胞功能,负反馈调节免疫应答。

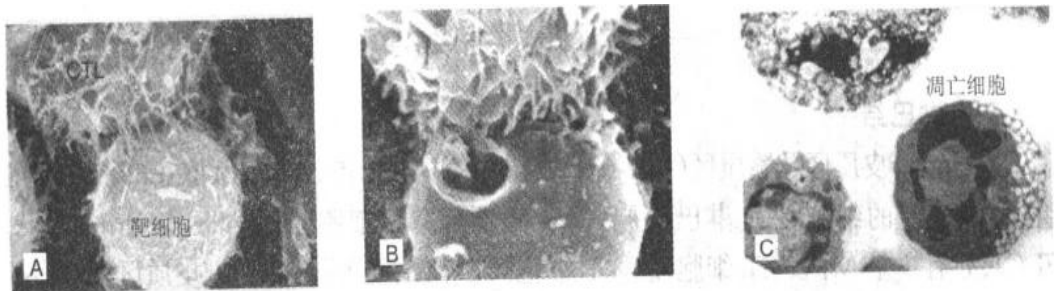


图 1-5 杀伤性 T 细胞(CTL)对靶细胞的杀伤作用

A. CTL 与靶细胞结合 B. 靶细胞表面被打孔 C. 靶细胞凋亡及坏死

T 细胞是经其自身分化为效应细胞后直接执行免疫功能的,故由 T 细胞介导的免疫称细胞介导免疫(cell mediated immunity, CMI)。

三、抗原处理及抗原提呈细胞

T 及 B 细胞不能吞噬细菌及寄生虫等病原体,只有巨噬细胞(M ϕ)有此功能,将病原体吞噬,病原体成分被水解,形成抗原(Ag)分子,释出胞外,成为可溶性分子,活化 B 细胞;或与 MHC 分子结合,经 APC 提呈给 T 细胞,使 T 细胞活化。M ϕ 具有很强的 Ag 处理(antigen processing)能力和较弱的 Ag 提呈(antigen presenting)能力。身体各处表皮部位的朗格汉斯细胞(Langerhans cell)有吞噬处理 Ag 能力,并迁移至局部引流淋巴结,分化为成熟的树突状细胞(dendritic cells, DC),失去吞噬能力,但具有很强的 Ag 提呈能力,因而被称为专职性抗原提呈细胞(professional APC)。

四、自然杀伤细胞

形似大淋巴细胞,经细胞表面的受体,识别病毒感染细胞表面表达的相应配体,这种分子表达于多种病毒感染细胞表面,因而 NK 细胞受体,不同于 B 及 T 细胞的 BCR

及 TCR, BCR 和 TCR 识别的是病原体表达的特异的抗原分子。NK 细胞一经识别病毒感染细胞后,即对之施加杀伤作用,因而属固有免疫。

第三节 免疫组织与器官

在解剖学上,免疫系统(immune system)是由淋巴器官及淋巴组织组成;在功能上,是由各种免疫细胞的协同作用完成的。淋巴组织及免疫细胞分布于全身各处,以完成适宜的免疫防卫功能。淋巴器官,按功能不同,分为:中枢淋巴器官,由骨髓及胸腺组成,多能造血干细胞在这些部位发育成熟为免疫细胞,即执行生成免疫细胞的功能;外周淋巴器官,由淋巴结、脾及扁桃体等组成,成熟免疫细胞在这些部位执行应答功能。单核细胞和淋巴细胞经血液循环及淋巴循环,进出外周淋巴组织及淋巴器官,构成免疫系统的完整网络,既能及时将免疫细胞动员,聚集于体表及内脏各处病原体入侵部位,又能及时地将这些部位的抗原成分经吞噬细胞携带至相应淋巴组织及淋巴器官,活化 T 及 B 细胞,执行特异免疫应答及功能。

一、外周淋巴器官及组织

(一)淋巴结

淋巴结分皮质区及髓质区(图 1-6)。皮质区的浅层由淋巴滤泡及散在的淋巴细胞组成,其主要的细胞是 B 淋巴细胞,富含滤泡树突状细胞(follicular dendritic cells, FDC),亦有少量 M ϕ 及 Th 细胞,故称 B 细胞区。皮质区的深层称为副皮质区(paracortex),主要由 T 细胞组成,富含树突状细胞及少量 M ϕ ,故副皮质区为 T 细胞区。先天性低免疫球蛋白血症遗传病患者,B 细胞区缺陷;先天性胸腺不发育患者,T 细胞区缺陷。当 B 细胞对抗原应答时,细胞增殖,B 细胞区扩大;当 T 细胞对抗原应答时,细胞增殖,T 细胞区扩大。淋巴结内的髓质区由淋巴索及淋巴窦组成。淋巴索即为致密聚集的淋巴细胞,主要为 B 细胞、浆细胞、一些 T 细胞及 M ϕ 。在髓质区的门处为血管进出口处

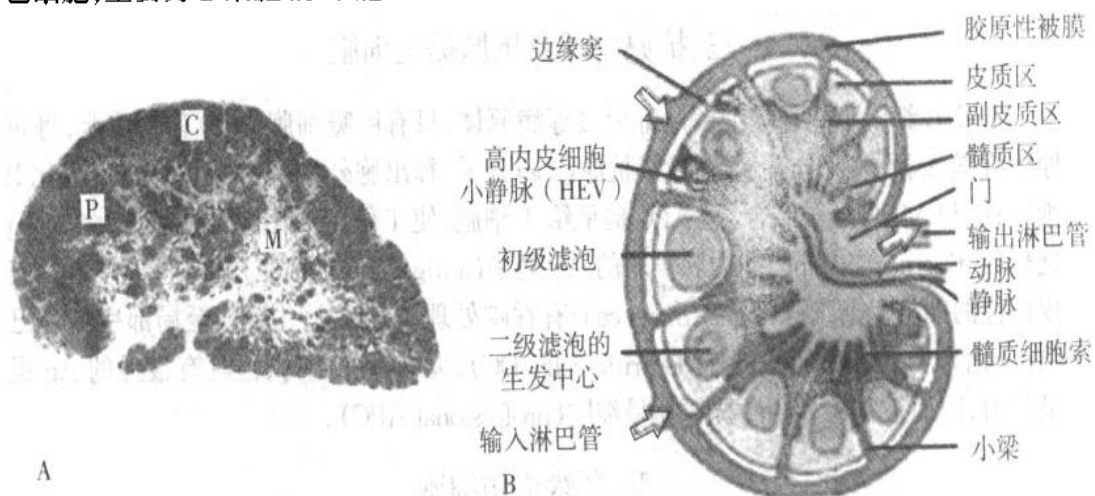


图 1-6 淋巴结的结构

A. 淋巴结切面:C,皮质区(B细胞区);P,副皮质区(T细胞区);M,髓质区

B. 淋巴结的结构(模式图)

及输出淋巴管的出口处。淋巴结内 T 细胞约占 75%, B 细胞约占 25%。淋巴结内有淋巴循环及血液循环双重系统。输入淋巴管从被膜下进入淋巴结,分支交织成淋巴窦。淋巴窦深入至皮质区的 B 及 T 细胞区,延展至髓质区,构成髓窦,再汇集成输出淋巴管,离开淋巴结。淋巴结内尚有小动脉及小静脉,但不构成血窦,不同于脾。经淋巴结内的淋巴循环,将体表或内脏的病原体及异物引流至局部淋巴结,淋巴液在淋巴窦内流动缓慢,使其中的 M ϕ 有足够时间吞噬清除病原体及异物,再将“清洁”的淋巴液由输出淋巴管输出,从而在淋巴结内完成过滤作用。在局部体表吞噬有病原体的细胞如朗格汉斯细胞,随淋巴液流入淋巴结后,迁移定位至副皮质区,成熟为抗原提呈细胞,向 T 细胞提呈 Ag,使之活化。淋巴窦内的 M ϕ ,在吞噬病原体及降解病原体成分后,向 B 及 T 细胞区迁移,使具有 Ag 性的病原体成分活化 B 细胞,或以 Ag 肽:MHC 分子形式,将 Ag 肽提呈给 T 细胞,使之活化。B 细胞及 T 细胞原本定位于不同的区域,未受 Ag 刺激时,静止的 B 细胞聚集成初级滤泡。当受 Ag 活化后, T 细胞数增加, Th 细胞向 B 细胞区迁移,进行 T-B 协同,促进 B 细胞增殖,形成生发中心(germinal center),内含众多的中心母细胞(centroblasts)及由其生成的中心细胞(centrocytes),形成二级滤泡。中心细胞进一步分化为浆细胞,迁移至髓质,因而在髓质区才有分泌的 Ab。部分中心 B 细胞,在 FDC 及 Th 细胞作用下,分化为记忆 B 细胞。T 细胞区的 T 细胞在 Ag 活化后,克隆扩增,分化为效应 T 细胞。浆细胞分泌的 Ab 随淋巴流及血流,分布于全身各处。效应 T 细胞不仅在淋巴结内的局部起作用,更与 T 及 B 免疫记忆细胞一起,随输出淋巴管,经胸导管入血流,再分布全身,在全身起作用。

(二)脾

脾是体内最大的外周淋巴器官(图 1-7)。脾按解剖结构分为白髓及红髓,白髓由密集的淋巴细胞组成,红髓由脾索及血窦组成。脾内有血液循环,但无淋巴循环。血液中的病原体及异物经血液循环带至脾,被 M ϕ 过滤清除;或降解为 Ag 分子后,活化 T 及 B 细胞,进行特异免疫应答。脾中有小淋巴管,它与中央小动脉平行,脾内的淋巴细胞进入小淋巴管,它们汇集成输出淋巴管,输出脾。脾内的淋巴细胞输出脾的另一途径是经脾索至小静脉输出。

在脾, B 细胞与 T 细胞亦分隔定位于不同区域。包绕中央小动脉的淋巴鞘为 T 细胞区,主要由 T 细胞、树突状细胞及少量 M ϕ 组成,此区相当于淋巴结内的副皮质区。在小动脉淋巴鞘的外周有淋巴滤泡,它主要由 B 细胞及少量 M ϕ 组成,为 B 细胞区。在 T 及 B 细胞区之间有冠状带(mantle zone),内含 T、B 细胞及 M ϕ 。被 Ag 活化过的 Th 细胞,经冠状带进入淋巴滤泡,进行 T-B 细胞相互协同作用。

在脾中,抗原(病原体、异物)来源于血液循环,中央小动脉分支形成边缘窦,在此,淋巴细胞及病原体等进入白髓淋巴组织,这与淋巴结中抗原来源于淋巴循环不同。在脾的脾索中有丰富的 M ϕ ,血窦中亦有 M ϕ ,能有效直接清除病原体及衰老的红细胞,而起重要的“过滤作用”。

脾中 T 细胞约占 35%, B 细胞约占 55%,约 10%为 M ϕ 。当被血流来源的 Ag 刺激后, T 及 B 细胞经克隆扩增,数目明显增加,致 T 及 B 细胞区体积扩大,脾体积亦相应地扩大。

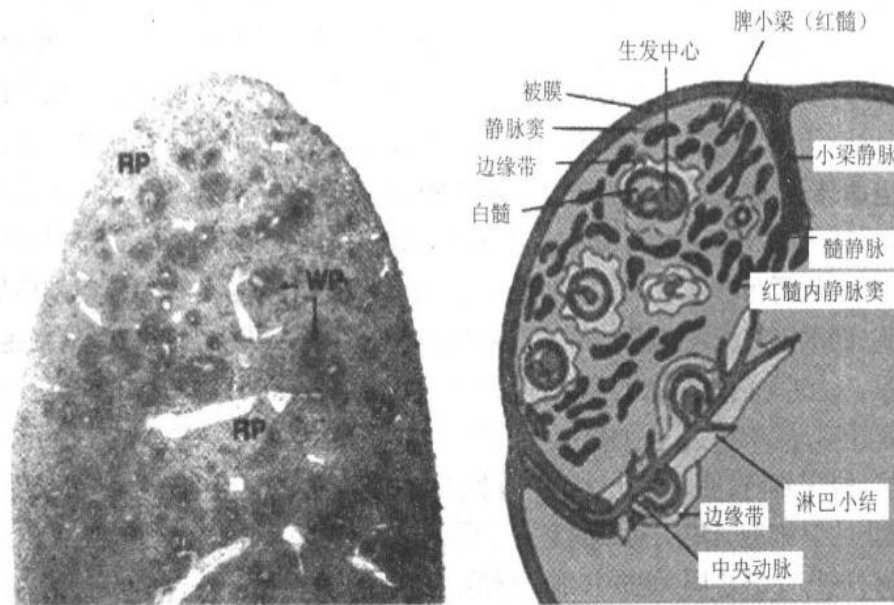


图 1-7 脾的结构
 A. 脾纵切面:WP,白髓;RP,红髓 B. 脾内淋巴组织
 结构示意图:白髓由小动脉周围淋巴鞘(PALS)、
 淋巴滤泡和生发中心及冠状带组成

(三) 粘膜伴随的淋巴组织(mucosal-associated lymphoid tissue, MALT)

在呼吸道、肠道及泌尿生殖道的粘膜上皮细胞下,均聚集有无包膜的淋巴组织。这些淋巴组织或较为弥散地分布于肺及小肠粘膜固有层,或形成完整的淋巴滤泡,如扁桃体、小肠的派氏集合淋巴结(Peyer's patches)及阑尾。这些淋巴组织内有 B 细胞、浆细胞、M ϕ 及 T 细胞,受局部入侵病原体的激活,除执行固有免疫外,还活化 B 细胞分化为浆细胞,分泌 IgA 型 Ab,输至局部腔道,执行局部特异免疫作用。

在小肠粘膜上皮细胞间存在一类 T 细胞称上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IEL),其中除 $\alpha\beta^+$ T 细胞外, $\gamma\delta^+$ T 细胞较多,占 10%~40%。局部肠道细菌的胞壁多糖或类脂 Ag,可直接活化 $\gamma\delta^+$ T 细胞,执行固有免疫应答;亦经与抗原提呈细胞表达的 CD1 分子结合,活化 $\alpha\beta^+$ T 细胞,执行特异免疫应答。

二、中枢淋巴器官

中枢淋巴器官是免疫细胞由不成熟发育为成熟的免疫功能细胞的场所。

(一) 骨髓

由骨髓基质细胞(stromal cells)构成微环境,多能造血干细胞(HSC)在骨髓中增殖,生成更多的 HSC。HSC 分化、发育,成熟为粒细胞、单核细胞、红细胞、血小板及 B 细胞。骨髓是 B 细胞生成的部位,从胚胎发育后期开始,直至出生后所有时期,骨髓是从 HSC 分化发育为功能性 B 细胞的唯一器官。

在骨髓中,HSC 分化为淋巴干细胞(lymphoid stem cells, LSC),或稍后期的淋巴样祖细胞(lymphoid progenitor),他们可随血流,迁入胸腺,发育为功能性 T 细胞。

(二)胸腺

胸腺是由胸腺基质细胞(thymic stromal cells, TSC)与胸腺细胞(thymocytes)组成(图 1-8)。TSC 主要来源于胚胎期的第三咽囊及咽裂的上皮细胞组成,胸腺上皮细胞(thymus epithelial cells, TEC)的突起相互连接,构成网络,在网眼间充满胸腺细胞。TSC 中尚有由骨髓来源的单核-巨噬细胞、胸腺树突状细胞(thymus dendritic cells, TDC),及从结缔组织来源的成纤维细胞。按胸腺细胞分布的密度不同,分为:皮质区,其中胸腺细胞致密,且为不成熟细胞;髓质区,其中胸腺细胞较疏散,且为较成熟细胞。 $M\phi$ 分布于皮质区及髓质区内, TDC 较集中于皮质与髓质交界处,亦分布于髓质区。

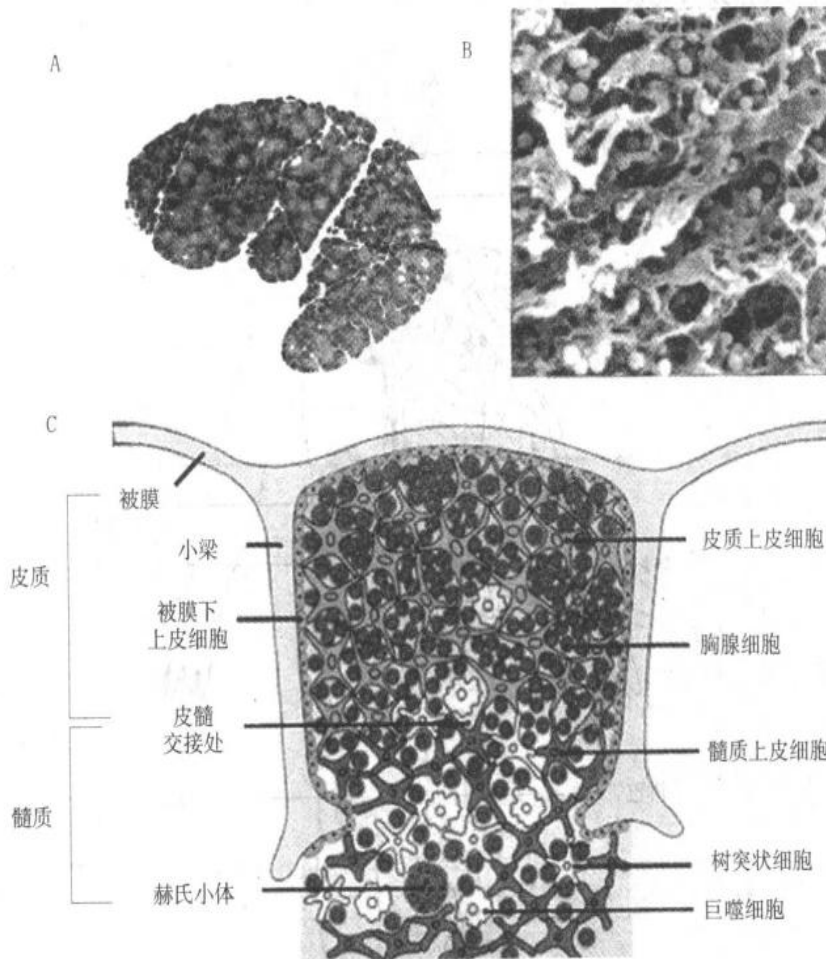


图 1-8 胸腺的结构

- A. 胸腺切面示小叶结构:结缔组织构成小梁,包绕胸腺细胞,形成小叶
B. 胸腺扫描电镜图:上皮细胞构成网络,包绕胸腺细胞
C. 胸腺的细胞结构模式图

胸腺是 T 细胞,尤其是 $\alpha\beta^+$ T 细胞发育的场所。LSC 迁入胸腺,进行分化,分化为 $\alpha\beta^+$ 及 $\gamma\delta^+$ T 细胞。胸腺内 95% 以上的胸腺细胞为 $\alpha\beta^+$ 。在胸腺内,约 95% 以上的胸腺细胞死亡,只有不足 5% 的细胞存活,分化成熟为 Th 及 CTL 细胞,输出胸腺,定位至外周淋巴器官及组织。

胸腺微环境 TSC 与胸腺细胞相互作用,在导致功能性 T 细胞的生成中至关重要。

在裸鼠(nude mice), TSC 缺陷, 无胸腺, 则无 T 细胞生成。TSC 致 95% 以上 $TCR\alpha\beta^+$ 胸腺细胞死亡, 可显著消除自身抗原应答性 T 细胞, 减少自身免疫病的发生。

三、淋巴细胞再循环

淋巴细胞经淋巴循环及血液循环, 运行并再分布于全身各处淋巴器官及淋巴组织中。淋巴循环汇集于胸导管, 再入上腔静脉, 进入血液循环。血液循环中的淋巴细胞及各类免疫细胞在毛细血管后微静脉处, 穿越高壁内皮细胞 (high-walled endothelium of the post-capillary venules), 进入淋巴组织及淋巴器官, 再由此入淋巴循环, 从而使淋巴循环和血液循环互相沟通, 免疫细胞得以畅流全身 (图 1-9)。

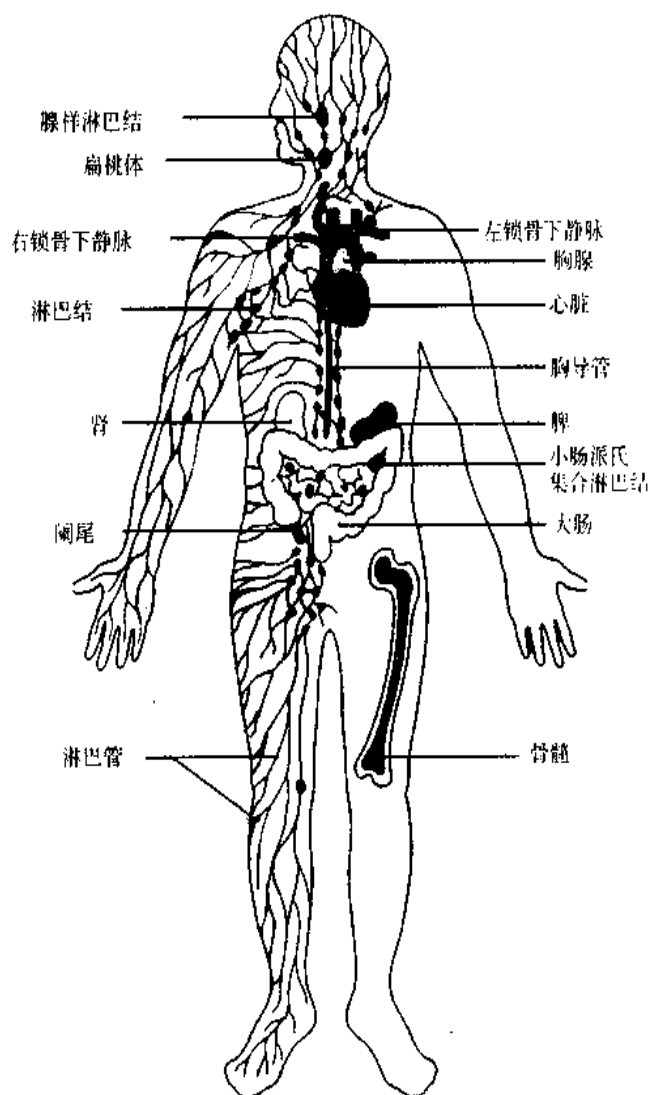


图1-9 淋巴组织在全身的分布

淋巴细胞在各淋巴组织和淋巴器官中的定位有一定特异分布性。这决定于淋巴细胞表面表达的粘附分子种类及 HEV 表达的相应粘附分子受体, 因粘附分子种类及其受体种类不同, 淋巴细胞分布部位会有区别。

全身的淋巴细胞与淋巴结内的淋巴细胞不断进行动态更换。淋巴细胞通过淋巴循

环,进出淋巴结;淋巴细胞亦经毛细血管后微静脉处进入淋巴结,从而保持淋巴细胞在周身的循环。淋巴细胞的再循环,使淋巴细胞能在体内各淋巴组织及器官处合理分布,能动员淋巴细胞至病原体入侵处,并将抗原活化的淋巴细胞引流入局部淋巴组织及器官。在该处,T、B、APC细胞间进行协同的免疫应答作用,产生效应淋巴细胞,再定向地相对集中地迁移定位于炎症部位,发挥免疫作用。

第四节 免疫病理与免疫性疾病

免疫系统对抗原不适当的应答,即过高或过低的应答,或对自身组织抗原的应答,均会导致免疫病理过程,发展为免疫性疾病。按发病机制不同,免疫性疾病分为三大类:即超敏反应病,免疫缺陷病及自身免疫病。

超敏反应病:由抗原特异应答的效应 T 及 B 细胞激发的过高的反应过程,导致疾病。按超敏发作时间及机制不同,分为:①速发型超敏反应,是由抗体介导的,发作快,如荨麻疹、哮喘及过敏性休克。②迟发型超敏反应,是由细胞免疫介导的,发作慢,见于结核病、接触性皮炎等。

免疫缺陷病:免疫系统的先天性遗传性缺陷及后天因素所致缺陷,均致免疫功能低下或缺失,易发生严重感染及肿瘤。先天性免疫缺陷,可因缺陷发生部位不同致不同程度的免疫功能低下,如发生在淋巴干细胞阶段,致 T 及 B 细胞严重缺失,形成重症联合免疫缺陷症(severe combined immunodeficiency, SCID);如发生在 B 细胞的祖细胞阶段,则 B 细胞不能分化发育为成熟 B 细胞,不能生成 Ab,称为低丙种球蛋白血症(gammaglobulinemia),易发生细菌感染。后天继发的免疫缺陷症,常发生于慢性感染、放射线照射,及免疫抑制药物长期使用之后,最突出的例子是艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS),艾滋病毒感染并破坏 CD4⁺ Th 细胞,导致严重免疫缺陷。

自身免疫病:在正常情况下,对自身抗原应答的 T 及 B 细胞,不活化,不能致自身免疫病。在长期感染,物理、化学因素刺激下,这些自身应答 T 及 B 细胞被活化,则致自身免疫病。

小 结

机体免疫系统的功能,是识别并消除外环境入侵的病原体和内环境产生的衰老细胞及突变产生的肿瘤细胞,执行免疫防卫,保持机体健康。免疫功能是由免疫细胞执行的。巨噬细胞及 NK 细胞等执行固有免疫(或非特异免疫),能杀灭各种病原体(及瘤细胞),在感染早期起防卫作用;如病原体未被消灭,则病原体表达的抗原(Ag)会活化 T 及 B 淋巴细胞,进行特异的克隆扩增,并分化为效应细胞, B 细胞经产生 Ab 发挥效应; T 细胞中的效应 CTL,识别并直接杀伤表达有特异 Ag 的靶细胞(病毒感染细胞及肿瘤细胞),执行适应性特异免疫。各类免疫细胞均由共同的多能造血干细胞(HSC)分化产生。HSC 分化产生淋巴样干细胞(LSC),再分化为成熟 B 细胞的过程,是在骨髓中进行的;而 LSC 分化为成熟的 T 细胞,则是在胸腺中进行的。成熟的 T 及 B 细胞定位于外周淋巴器官(脾、淋巴结)及淋巴组织中。淋巴细胞经淋巴循环及血液循环,运行并分

布全身,随时动员并聚集于病原体入侵处,进行免疫应答。

不适宜的免疫应答能致免疫性疾病,如超敏感反应病、免疫缺陷病及自身免疫病。

按 Ag 及 Ab 的特异结合及特异免疫保护作用,免疫学方法及措施被广泛用于疾病诊断和经疫苗接种预防传染病。Ab、细胞因子及效应杀伤细胞等免疫制品亦广泛用于疾病治疗。

思考题

1. 固有性免疫和适应性免疫的含义及作用。
2. T 及 B 淋巴细胞执行特异性免疫的原理。
3. 淋巴细胞再循环的方式及作用。
4. 免疫系统具有双重性功能(防卫、致病)的理论基础。

参考文献

1. Janeway, CA. Basic Concepts in Immunology. In: Janeway CA et al, ed. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 4th ed., Chapter 1. New York: Current Biology Publications, 1999. 1-31
2. Roitt, I : The Anatomy of the Immunology Response. In: Roitt I , ed. Essential Immunology. 9th ed. Chapter 8. Oxford: Blackwell Science LTD, 1996. 151-167

(陈慰峰)

第二章 免疫学发展简史及展望

免疫学是研究宿主免疫系统识别并消除有害生物及其成分(体外入侵,体内产生)的应答过程及机制的科学。免疫学是人类在与传染病斗争过程中发展起来的。从中国人接种“人痘”预防天花的正式记载算起,及其后的 Jenner 接种牛痘苗,预防天花,直至今日,免疫学的发展已有三个半世纪。前后走过经验免疫学时期,科学免疫学时期及现代免疫学时期。在后两个时期中,随着科学发展,免疫学经历了四个迅速发展阶段,即:①1876年后,多种病原菌被发现,用已灭活及减毒的病原体制成疫苗,预防多种传染病,从而疫苗得以广泛发展和使用;②1900年前后,抗原(Ag)与抗体(Ab)的发现,揭示出“抗原诱导特异抗体产生”这一免疫学的根本问题,促进了免疫化学的发展及 Ab 的临床应用;③1957年后,细胞免疫学的兴起,人类理解到特异免疫是 T 及 B 淋巴细胞对抗原刺激所进行的主动免疫应答过程的结果,理解到细胞免疫和体液免疫的不同效应与协同功能;④1977年后分子免疫学的发展,得以从基因活化的分子水平,理解 Ag 刺激与淋巴细胞应答类型的内在联系与机制。

以分子、细胞、器官及整体调节为基础,发展起来的现代免疫学,是生命科学中的前沿学科之一,推动着医学和生命科学的全面发展。

免疫学发展的另一特色,是其理论与应用的紧密联系。免疫学的应用,为治疗和预防人类的疾病作出了卓越的贡献。从 Jenner 发明牛痘苗,到 1980 年世界卫生组织宣布“天花已在全世界被消灭”这一事实,被认为是有史以来,人类征服疾病的最为辉煌的成绩。

第一节 经验免疫学时期

我国早在宋朝(公元 11 世纪)已有吸入天花痂粉预防天花的传说。到明代,即公元 17 世纪 70 年代左右,则有正式记载接种“人痘”,预防天花。从经验观察,将沾有疱浆的患者的衣服给正常儿童穿戴,或将天花愈合后的局部痂皮磨碎成细粉,经鼻给正常儿童吸入,可预防天花(图 2-1A)。这些方法在北京地区较为流行,且经陆上丝绸之路西传至欧亚各国,18 世纪传至英国;经海上丝绸之路,东传至朝鲜、日本及东南亚国家。种“人痘”,预防天花,带有危险性,有可能得天花。这一方法未能非常广泛地应用。然而,其传播至世界各国,对人类寻求预防天花的方法有重要的影响。

公元 18 世纪后叶,英国乡村医生 Jenner 观察到牛患有牛痘,局部痘疹酷似人类天花,挤奶姑娘为患有牛痘的病牛挤奶,其手臂部亦得“牛痘”,但却不得天花。于是他意识到种“牛痘”可预防天花。为证实这一设想,他将牛痘接种于一 8 岁男孩手臂,两个月



A. 中国古代种人痘

B. Edward Jenner种牛痘

图 2-1 种痘图

(图 A 由北京大学医学部医学史教研室程子范教授提供)

后,再接种从天花患者来源的痘液,只致局部手臂疱疹,未引起全身天花(图 2-1B)。他把接种牛痘称为“Vaccination”,于 1798 年公布了他的论文。在 Jenner 年代,全然不知天花是由天花病毒感染所致。他从实践观察中,总结发现的种牛痘预防天花,既安全又有效,是一划时代的发明。然而,由于当时人类对生物学认识的局限性,以为种“牛痘”会在人体不同部位长出牛头、牛角,成为怪物,使之推广缓慢。

第二节 科学免疫学时期

19 世纪中叶开始,病原体被发现,微生物学的发展推动了抗感染免疫的发展。19 世纪末,抗体的发现,导致 20 世纪初对抗原的研究,以实验生物学为基础,研究宿主在受抗原刺激后所致的免疫应答,从而使免疫学发展至科学免疫学时期,成为一门独立的学科。在此期间,对抗原与抗体特性的详细研究,创立了免疫化学,发展了体液免疫;以无毒或减毒的病原体自身制成的菌苗得以广泛使用;在抗体的应用中,发现了免疫应答所致的超敏感反应性疾病,认识到适宜的免疫应答,有免疫防卫作用;不适宜的免疫应答,则有致病作用。1957 年, Burnet 提出克隆选择学说,全面总结了当时免疫学的成就,推动了细胞免疫学时期的到来,认识到体液免疫和细胞免疫的双重作用。

一、病原菌的发现与疫苗使用的推广

19 世纪中叶,显微镜的改进,放大倍率提高,在镜下,可直接观察到细菌,导致病原菌的发现。1850 年,首先在感染羊的血液中看到了炭疽杆菌。随后, Pasteur 证明实验室培养的炭疽杆菌能使动物感染致病。Pasteur 发明了液体培养基,以培养细菌。继而 Koch 发明了固体培养基,分离培养结核杆菌成功。Koch 提出病原菌致病的概念。病原菌致病的概念被确认后,人们进而认识到病原体感染恢复后的患者能获得免疫的现

象。为此, Pasteur 将病原菌(炭疽杆菌)经高温灭活,制成死菌苗,将鸡霍乱病原培养物在室温长期放置而减毒,以及将当时尚不知的病原体——狂犬病病毒,经兔脑传代,亦能获减毒株,制成减毒活疫苗,进行预防接种。不仅预防了牲畜间的严重传染病,使畜牧业得到发展,且预防了人的多种传染病。病原体致病及病后免疫现象,使人类认识到病原体感染能使动物及人产生免疫力,防止再感染。从而,正式认识到 Jenner 的接种牛痘苗、预防天花的科学性和重大意义,推动了疫苗的研制和广泛使用,成为以免疫接种方法,使人类主动产生免疫,征服传染病的强有力工具。时至今日,预防接种仍是人类控制并消灭传染病的主要手段。为纪念 Jenner 的贡献, Pasteur 将疫苗称为“Vaccine”(拉丁语中,牛写为 Vacca)。

二、抗体的发现、应用及细胞免疫的研究

(一) 抗体的发现

19 世纪 80 年代后期,在研究病原菌的过程中,发现白喉杆菌经其分泌的白喉外毒素致病,进而发现再感染者的血清中有“杀菌素”(bactericidins),即为首例发现的抗体。于 1890 年, von Behring 和 Kitasato 正式用白喉抗毒素治疗白喉病人。稍后,他们又研制成功将白喉及破伤风外毒素减毒成类毒素,进行预防接种。鉴于细菌分泌的无生命的蛋白质性毒素亦可致抗体产生,当时的科学家们把能刺激宿主产生抗体的物质称为抗原。

(二) 抗原的结构与抗原特异性

20 世纪初开始, Landsteiner 以芳香族有机化学分子偶联到蛋白质分子上,免疫动物,研究芳香族分子的结构与活性基团的部位对产生的抗体特异性的影响,认识到决定抗原特异性的是很小的分子,它们的结构不同,使其抗原性不同。据此, Landsteiner 发现人红细胞表面表达的糖蛋白中,其末端寡糖特点决定了它的抗原性,从而发现了 ABO 血型,避免了输血导致严重超敏反应的问题。Landsteiner 的工作开拓了免疫化学的领域,并使以抗体为中心的体液免疫,在 20 世纪上半叶占据免疫学研究的主导地位。

(三) 抗体是免疫球蛋白

在 20 世纪 30 年代, Tiselius 和 Kabat 用电泳鉴定,证明 Ab 是 γ -球蛋白。动物在免疫后,血清中 γ -球蛋白显著增高,此部分有 Ab 活性,从而可将 Ab 从血清中分离出来, Ab 主要存在于 γ -球蛋白。

(四) 抗体是四肽链结构

1959 年, Porter 和 Edelman 对 Ab 结构进行了研究,证明它是由四肽链组成,藉二硫键连接在一起。Ab 的氨基端结合 Ag, 决定 Ag 结合特异性,称 $F(ab')_2$ 段; Ab 羧基端不能结合 Ag, 而具 Ab 的其他功能,此段易产生结晶,称 Fc 段。从而,在分子水平阐明了 Ab 的结构,不仅在应用上,经酶解获 Ab 的 $F(ab')_2$ 段,可减少使用中的超敏反应,且在理论上,将 Ab 特异性的研究集中于分析 $F(ab')_2$ 段的氨基酸组成特点,导致以后的 Ab 可变区及其抗原结合部位的发现。

(五) 超敏反应

早在 20 世纪初即发现:应用动物来源的 Ab 作临床治疗,能引起患者的血清病,严

重者致休克。后来 von Pirquet 证明在结核病患者,进行结核菌素的皮肤划痕试验,能致局部显著的病理改变。他总结这类由免疫应答而致的疾病,称之为变态反应(allergy)。从而,揭示超敏的不适宜的免疫应答对机体有害的一面。

(六)免疫耐受的发现

1945年,Owen 观察到异卵双生的小牛,其体内并存有两种血型不同的红细胞,互不排斥。1953年 Medawar 等进一步用实验证实了此一免疫耐受现象。他们在新生鼠时期,移植以另一品系小鼠的骨髓,至小鼠长至4周后,移植以该骨髓来源品系小鼠的皮肤,此皮肤不被排斥,长期存活。但对移植自无关小鼠的皮肤,仍发生排斥。Medawar 等发现了对抗原特异不应答的免疫耐受,并指出在动物胚胎发育期或新生儿期接触抗原,可对之发生免疫耐受,使其到成年期,对该抗原不发生免疫应答。从而指出,动物在成年期,对抗原进行特异免疫应答;动物在发育期,对抗原的接触,则致特异免疫耐受。

(七)Burnet 学说及其对免疫学发展的推动作用

20世纪前半叶,对 Ab 的分子结构及其功能的研究非常详尽。免疫化学占主导地位,对 Ab 的形成有不少学说。1930年 Breinl 和 Haurowitz 提出模板(templates)学说,认为 Ag 分子是模板,Ab 是直接按 Ag 分子的特点形成的。1940年,Pauling 根据 Ab 是 γ -球蛋白的知识,提出:可变折叠(variable folding)学说,即 Ab 是 γ -球蛋白多肽按 Ag 分子特点进行结构互补折叠形成。至 1955年,Jerne 根据 Ag 刺激后,特异 Ab 迅速形成的事实,提出自然选择(natural selection)学说,认为 γ -球蛋白是随机形成的多样性的分子(randomly diversified molecules),入侵的 Ag 分子与相应 Ab 分子结合,致该 Ab 的复制增加。这些学说均以 Ag 及 Ab 化学分子为中心,忽视免疫细胞的作用。实际上,于 1941年 Coons 等用免疫荧光法,证明免疫细胞内存在 Ag 及 Ab,而免疫细胞表面则有 Ab 分子;1942年 Chase 和 Landsteiner 等证明对结核菌的迟发型超敏反应,只能由免疫细胞引起,而不能由血清 Ab 引起,证实了 Metchnikoff 早年提出的细胞免疫的概念。1948年,Fagraeus 证明 Ab 是抗原刺激后,淋巴细胞转化成浆细胞后产生的。这些成就均启示免疫细胞在 Ab 合成及细胞介导免疫作用中的主导作用。1953年,Watson 和 Crick 发现 DNA 的双螺旋结构,阐明细胞核内 DNA 结构具有的遗传信息决定了生物活性分子的产生。

Burnet 十分重视当时细胞生物学及遗传学的发现,全面总结了免疫学的成就,于 1957年,提出克隆选择(clonal selection)学说。他以免疫细胞为核心,认为免疫细胞是随机形成的多样性的细胞克隆,每一克隆的细胞表达同一特异性的受体,即胞膜 Ab 分子。当受 Ag 刺激,细胞表面受体特异识别并结合 Ag,致细胞进行克隆扩增,产生大量后代细胞,合成大量相同特异性 Ab。不同 Ag 结合不同特异性的细胞表面受体,选择活化不同的细胞克隆,致不同的特异 Ab 产生。因而 Burnet 学说发展了 Ehrlich 的侧链(side chain)学说,修正了 Jerne 的自然选择学说。

Burnet 的一个细胞克隆产生一种特异性 Ab 的预见,在 1975年被 Köhler 和 Milstein 所发明的单克隆 Ab 技术所证明。Burnet 将以 Ab 为中心的免疫化学发展至以细胞应答为中心的细胞生物学阶段,全面推动了细胞的免疫应答及免疫耐受的形成及其

机制的研究。

(八)细胞免疫学的发展

Burnet 学说提出后, T 及 B 淋巴细胞迅速被发现。1957 年 Glick 发现切除鸡的腔上囊(由淋巴细胞组成), 则致 Ab 产生缺陷, 提出鸡的腔上囊是 Ab 生成细胞的中心, 他将这类细胞称为 B 细胞(bursa 的第一字母)。1961 年 Miller 及 Good 等分析发现小鼠新生期切除胸腺或新生儿先天性胸腺缺陷, 均致严重细胞免疫缺陷, 且 Ab 产生亦严重下降, 从而发现了执行细胞免疫的细胞, 他们称为 T 细胞(源于 thymus 的第一字母), 并证明胸腺是 T 细胞发育成熟的器官。1962 年及 1964 年 Warner 和 Szenberg 发现切除鸡腔上囊, 只影响 Ab 产生, 不影响移植排斥, 从而证明 T 及 B 细胞分别负责细胞免疫及体液免疫。1967 年 Claman 和 Mitchell 等证明了 T 细胞及 B 细胞的协同作用, 诱导 B 细胞产生 IgG 类 Ab, 从而解释了胸腺切除后 Ab 产生缺陷的原因。随后, Mitchison 等证明 T-B 细胞协同的原因是: T 及 B 细胞分别对同一抗原分子的不同抗原决定基应答, T 细胞向 B 细胞提供辅助后, B 细胞才能产生 Ab。

1975 年单克隆抗体(monoclonal Ab, mAb)技术的建立, mAb 的普遍使用, 得以鉴定细胞表面不同的蛋白分子, 并以特征性分子为标记, Cantor 和 Reinherz 等分别将小鼠及人的 T 细胞分为细胞毒性 T 细胞、辅助性 T 细胞等不同功能亚群。Gershon 等还证明了抑制性 T 细胞的存在。1976 年, T 细胞生长因子(T cell growth factor, TCGF, 即现知的 IL-2)的发现, 使 T 细胞体外培养增殖成功。更多种类的细胞因子(cytokine)的发现, 揭示了在免疫应答中, 细胞因子具有介导和调节 T-B 细胞间、T 细胞各亚群间的相互作用。

综观之, 从 1960 年起至 1982 年间, 是细胞免疫学迅速发展时期, 对 T 及 B 淋巴细胞的特异免疫应答过程及对此过程的免疫调节, 积累了丰富的知识。

第三节 现代免疫学时期

细胞免疫学的发展, 明确了 T 及 B 淋巴细胞经表面受体识别抗原分子, 受体与抗原结合的信号, 由细胞表面传至细胞核内, 致基因活化, 使细胞进行克隆扩增, 并分化为

一、抗原识别受体多样性的产生

基因重排现象被发现后,1978年 Tonegawa 应用基因重排技术,发现了免疫球蛋白编码基因的重排。重排后,形成由不同基因节段组成的功能基因,编码不同氨基酸序列的蛋白,从而产生了不同特异性的抗体,抗体的膜结合形式即为 B 细胞的抗原识别受体。

1984年 M. Davis 及 T. Mak 实验室分别克隆出小鼠及人的 T 细胞抗原识别受体 (TCR) 的编码基因,证明其与 Ig 基因相似,亦是经基因重排,编码不同特异性的受体。

二、信号转导途径的发现

在研究 T 细胞活化需要双信号作用(即:TCR 与抗原肽:MHC 分子结合,产生信号 1;CD28 等协同刺激分子与其配基 B7 等结合后,产生信号 2)的机制时,发现了信号转导途径,即系激酶间的级联活化,致转录因子活化,转位至核内,结合于基因的调控区,使基因活化,其编码产物如细胞因子,促使细胞增殖及分化,成为效应细胞。

三、细胞程序性死亡途径的发现

在研究细胞毒性 T 细胞(CTL)对靶细胞的杀伤机制中,发现 CTL 表达 FasL(为配基),靶细胞表达其受体 Fas,当 CTL 与靶细胞结合,Fas 结合 FasL,活化一组半胱天冬(氨酸)蛋白酶(caspase),caspase 呈级联活化,致 DNA 断裂,细胞死亡。这种细胞死亡的程序在正常细胞内已经存在,此程序被活化后,则致细胞死亡。正常时,当细胞进入衰老,亦活化此过程,细胞死亡,迅速被吞噬细胞清除,不致炎症,故又称凋亡(apoptosis)。病理条件下,细胞凋亡可加剧。

四、造血与免疫细胞的发育

对人类细胞生成研究最为清楚的是免疫细胞,鉴定出多能造血干细胞(HSC),证明它能分化为不同类型的血细胞及免疫细胞。这项研究的推广,导致神经干细胞的发现,并证明它能分化为各类神经细胞和免疫细胞。

五、应用免疫学的发展

应用基因工程开发免疫学制品,使之得以大规模廉价生产。新型细胞因子的发现及应用,使多种免疫细胞在体外扩增培养成功,用于临床;分子生物学技术的发展,使来源抗体问世;对免疫途径及效应识别的了解,提供了预防自身免疫病的新途径。免疫学应用已在更广阔、更高水平上开拓。

(一)DNA 疫苗

在鉴定出病原体引起免疫应答的蛋白抗原及其编码基因后,已发展起 DNA 疫苗,如乙型病毒性肝炎(HBV)DNA 疫苗,在使用中效果显著。DNA 疫苗造价低,活性稳定,运输容易。甚至用基因转染食物细胞,如西红柿细胞,口服长成的西红柿即可,不需纯化。DNA 疫苗亦可用于治疗基因缺陷所导致的免疫缺陷病,如转染腺苷脱氨酶

(ADA)基因,治疗联合免疫缺陷病,是当今基因治疗中效果最为显著的典型。当今不少肿瘤特异抗原编码基因已被克隆,其DNA疫苗治疗亦指日可待。

(二)基因工程制备重组细胞因子

应用大肠杆菌、酵母及昆虫细胞等生产人类基因重组细胞因子,已广泛开展,并已发展成为高生物科技的新型药物工业。人重组红细胞生成素(EPO)及粒细胞集落刺激因子(G-CSF)临床使用,效果显著,经济效应巨大。更多的重组细胞因子正在临床试用中。

(三)免疫细胞治疗

造血干细胞及效应细胞毒性T细胞在适宜细胞因子的提供下,已能体外培养扩增,用于临床治疗。DC细胞的体外分化成熟,用以提呈抗原,使T细胞活化效果显著提高,已用于肿瘤治疗。

(四)完全人源抗体

抗体(Ab)的动物来源,在应用中有致过敏危险,且多次使用会失效。现已能用小鼠制备人的Ab,即将小鼠免疫球蛋白(Ig)基因全部敲除,转入人Ig基因,培育成的小鼠,在Ag刺激下,能产生完全人源的Ab,其效果提高,且因无小鼠成分不会被排斥。

(五)口服自身抗原,预防自身免疫病

口服抗原,会致肠道局部免疫,但致全身免疫耐受。在动物试验中,已证明能预防一些自身免疫病;在人,正进行临床试用中。

现代免疫学综合现代科学发展的各项成就,深入理解细胞及整体的生命活动的规律及机制,征服人类疾病,不仅在预防传染病中,已消灭了天花,不久将消灭脊髓灰质炎(小儿麻痹)及麻疹,且用预防接种方法,为攻克艾滋病给予新的希望。

生物在不断进化,新的病原体不断涌现,如艾滋病病毒所致艾滋病。控制并消灭新出现的传染病,其根本出路仍是有效疫苗的发明和预防接种。免疫学充满生机,任重道远。

小 结

免疫学是人类与传染病作斗争过程中发展起来的。经验免疫学时期的杰出成就是,受中国人接种人痘影响,18世纪末Jenner发明牛痘苗预防天花。免疫(Immunity)被正式提出。19世纪后半期,病原菌的发现,从抗感染免疫研究,开始了科学免疫学时期,经历100年时间,免疫学才建立成为一门独立的学科,揭示了免疫系统及免疫细胞的存在,揭示了免疫细胞的免疫应答过程及其生物学功能;阐明了免疫防卫及免疫病理作用;认识经免疫应答及免疫耐受的两种不同效应,免疫系统执行协调统一的生理功能等免疫学的基本问题。20世纪70年代后期,借助于各学科,尤其是分子生物学发展的成就,使免疫学发展到现代免疫学阶段,即以基因、分子、细胞、整体的不同的、互为基础的层次上,研究免疫细胞生命活动基本规律的机制,使细胞活化,信号转导,细胞凋亡,细胞活动的生物活性调节分子,细胞分化发育等根本问题,得以深入理解。从而,开拓了认识生命奥秘的诸多重要途径,推动了生命科学的发展,免疫学自身也发展成为生命科学的前沿科学。

现代免疫学的应用,开创了更多更有效的方法,以提高人类健康水平,防治人类的疾病。

思 考 题

1. Jenner 发明接种牛痘苗预防天花的重大意义。
2. 科学免疫学时期的特点及此时期的重要贡献。
3. 现代免疫学的含义及其前景。

参 考 文 献

1. Talmage DW. History of Immunology. In: Stites DP, and Terr AI, ed. Basic and Clinical Immunology. Seventh Edition. Chapter 1. Prentice-Hall International Inc, 1991. 1-8
2. Bellanti JA. Introduction to Immunology. In: Bellanti JA, ed. Immunology. Chapter 1. W. B. Saunders Company, 1978. 3-25
3. Klein J. History of Immunology. In: Klein J. ed. Immunology, The science of self-nonsel Discrimination. Chapter 2. John Wiley Sons, Inc, 1982. 3-37
4. 陈慰峰. 免疫学: 一门为人类健康进行重要贡献的前沿生命科学. 见: 迎接二十一世纪的生命科学——专家研讨论文集. 国家自然科学基金委员会生命科学部. 中国科学院上海文献情报中心出版. 1998. 25-35

(陈慰峰)

第二篇 免疫分子

第三章 免疫球蛋白

抗体(antibody, Ab)是B细胞识别抗原后增殖分化为浆细胞所产生的一种蛋白质,主要存在于血清等体液中,能与相应抗原特异性地结合,具有免疫功能。1937年Tiselius用电泳方法将血清蛋白分为白蛋白、 α_1 、 α_2 、 β 及 γ 球蛋白等组分,其后又证明抗体的活性部分是在 γ 球蛋白部分。因此,相当长一段时间内,抗体又被称为 γ 球蛋白(丙种球蛋白)。实际上,抗体的活性除 γ 球蛋白外,还存在于 α 和 β 球蛋白处(图3-1)。1968年和1972年的两次国际会议上,将具有抗体活性或化学结构与抗体相似的球蛋白统一命名为免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)。免疫球蛋白可分为分泌型(secreted Ig, sIg)和膜型(membrane Ig, mIg)。前者主要存在于体液中,具有抗体的各种功能;后者是B细胞膜上的抗原受体。

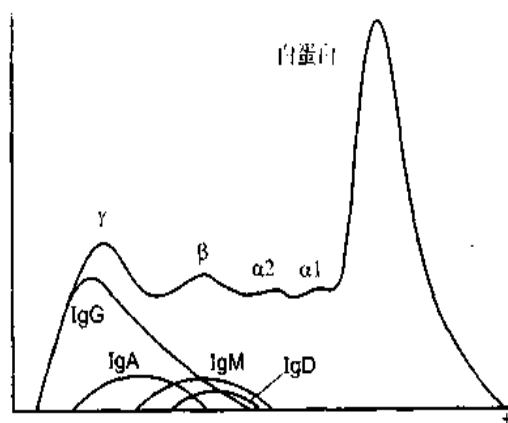


图3-1 正常人血清电泳分离图
(IgE量极少,不能定量表示)

第一节 免疫球蛋白的结构

一、免疫球蛋白的基本结构

免疫球蛋白分子是由两条相同的重链(heavy chain, H链)和两条相同的轻链(light

chain,L 链)通过链间二硫键连接而成的四肽链结构。X 射线晶体结构分析发现,IgG 分子由 3 个相同大小的节段组成,位于上端的两个臂由易弯曲的铰链区(hinge region) 连接到主干上,形成一个“Y”形分子,称为 Ig 分子的单体,是构成免疫球蛋白分子的基本单位(图 3-2)。

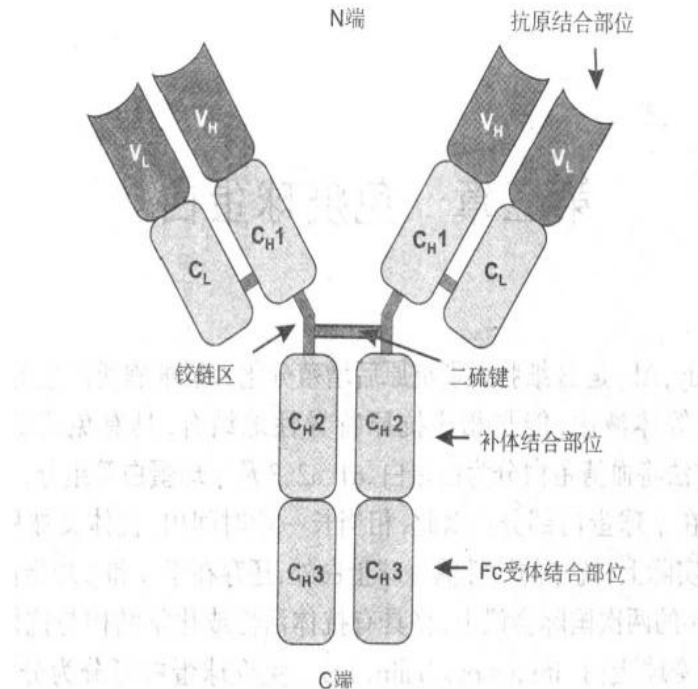


图 3-2 IgG 分子结构示意图

(一)重链和轻链

免疫球蛋白重链的分子量约为 50~75kD,由 450~550 个氨基酸残基组成。免疫球蛋白重链恒定区由于氨基酸的组成和排列顺序不同,故其抗原性也不同。据此,可将免疫球蛋白分为五类,或称为免疫球蛋白的同种型(isotype),即 IgM、IgD、IgG、IgA 和 IgE,其相应的重链分别为 μ 链、 δ 链、 γ 链、 α 链和 ϵ 链。不同的同种型具有不同的特征,包括链内二硫键的数目和位置、连接寡糖的数量、功能区(functional domain)的数目以及铰链区的长度等。同一类 Ig 根据其铰链区氨基酸组成和重链二硫键的数目和位置的差别,又可分为不同的亚类。如 IgG 可分为 IgG1~IgG4;IgA 可分为 IgA1 和 IgA2。IgM、IgD 和 IgE 尚未发现有亚类。

免疫球蛋白轻链的分子量约 25 kD,由 214 个氨基酸残基构成。轻链可分为两型,即 κ (kappa)型和 λ (lambda)型,一个天然 Ig 分子上两条轻链的型别总是相同的。五类 Ig 中每类 Ig 都可以有 κ 链或 λ 链,两型轻链的功能无差异。不同种属中,两型轻链的比例不同,正常人血清免疫球蛋白 κ : λ 约为 2:1,而在小鼠则为 20:1。 κ : λ 比例的异常可能反映免疫系统的异常,例如人类免疫球蛋白 λ 链过多,提示可能有产生 λ 链的 B 细胞肿瘤。根据 λ 链恒定区个别氨基酸的差异,又可分为 λ_1 、 λ_2 、 λ_3 和 λ_4 四个亚型。

(二)可变区和恒定区

通过分析不同免疫球蛋白重链和轻链的氨基酸序列,发现重链和轻链靠近 N 端的约 110 个氨基酸的序列变化很大,称为可变区(variable region, V 区),而靠近 C 端的其余氨基酸序列相对稳定,称为恒定区(constant region, C 区)(图 3-2)。

1. 可变区 重链和轻链的 V 区分别称为 V_H 和 V_L 。比较许多不同抗体 V 区的氨基酸序列,发现 V_H 和 V_L 各有 3 个区域的氨基酸组成和排列顺序特别易变化,这些区域称为高变区(hypervariable region, HVR),分别用 HVR1、HVR2 和 HVR3 表示,一般 HVR3 变化程度更高。 V_L 的三个高变区分别位于 28~35、49~56 和 91~98 位氨基酸; V_H 的三个高变区分别位于 29~31、49~58 和 95~102 位氨基酸。高变区之外区域的氨基酸组成和排列顺序相对不易变化,称为骨架区/framework region, FR), V_H 或 V_L 各有四个骨架区,分别用 FR1、FR2、FR3 和 FR4 表示。

V_H 和 V_L 的三个高变区共同组成 Ig 的抗原结合部位(antigen-binding site),该部位形成一个与抗原决定基互补的表面,故高变区又被称为互补性决定区(complementarity-determining region, CDR),分别用 CDR1、CDR2 和 CDR3 表示。不同的抗体其 CDR 序列不相同,并因此决定抗体的特异性(图 3-3)。

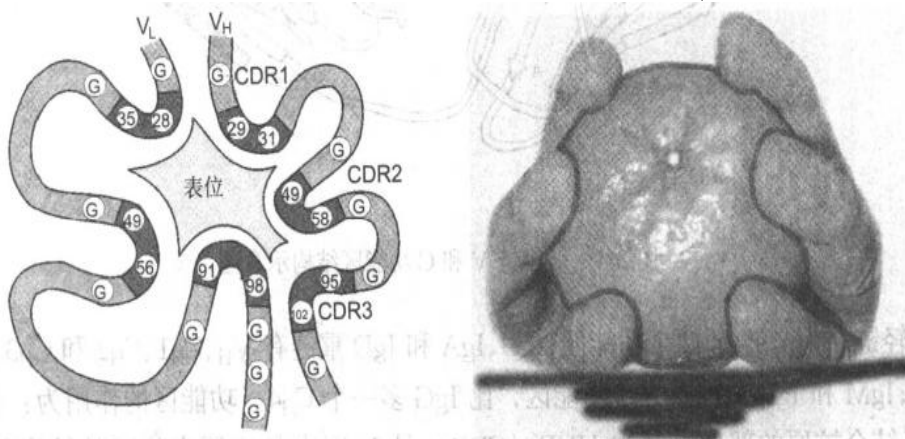


图 3-3 抗体的互补性决定区与抗原表位结合示意图

2. 恒定区 重链和轻链的 C 区分别称为 C_H 和 C_L 。不同类 Ig 重链 C_H 长度不一,有的包括 C_{H1} 、 C_{H2} 和 C_{H3} ;有的更长,包括 C_{H1} 、 C_{H2} 、 C_{H3} 和 C_{H4} 。同一种属动物中,同一类别 Ig 分子其 C 区氨基酸的组成和排列顺序比较恒定。例如:针对不同抗原的人 IgG 抗体,它们的 V 区不相同,只能与相应的抗原发生特异性结合,但其 C 区的抗原性是相同的,应用抗人 IgG 抗体(第二抗体),均能与不同人的 IgG 结合。

(三) 铰链区

铰链区位于 C_{H1} 与 C_{H2} 之间,含有丰富的脯氨酸,因此易伸展弯曲,而且易被木瓜蛋白酶、胃蛋白酶等水解。铰链区连接抗体的 Fab 段和 Fc 段,使两个 Fab 段易于移动和弯曲,从而可与不同距离的抗原表位结合。

五类 Ig 或亚类的铰链区不尽相同,例如 IgG1、IgG2、IgG4 和 IgA 的铰链区较短,而 IgG3 和 IgD 的铰链区较长。IgM 和 IgE 无铰链区。

二、免疫球蛋白的功能区

Ig 分子的每条肽链可折叠为几个球形的功能区,或称结构域,这些功能区的功能虽不同,但其结构相似。每个功能区约由 110 个氨基酸组成,其氨基酸的序列具有相似性或同源性。免疫球蛋白的每个功能区的二级结构是由几股多肽链折叠一起形成的两个反向平行的 β 片层(anti-parallel β sheet),两个 β 片层中心的两个半胱氨酸残基由一个链内二硫键垂直连接,具有稳定功能区的作用,因而形成一个“ β 桶状(β barrel)”或“ β 三明治(β sandwich)”的结构(图 3-4)。免疫球蛋白肽链的这种折叠方式称为免疫球蛋白折叠(immunoglobulin folding)。

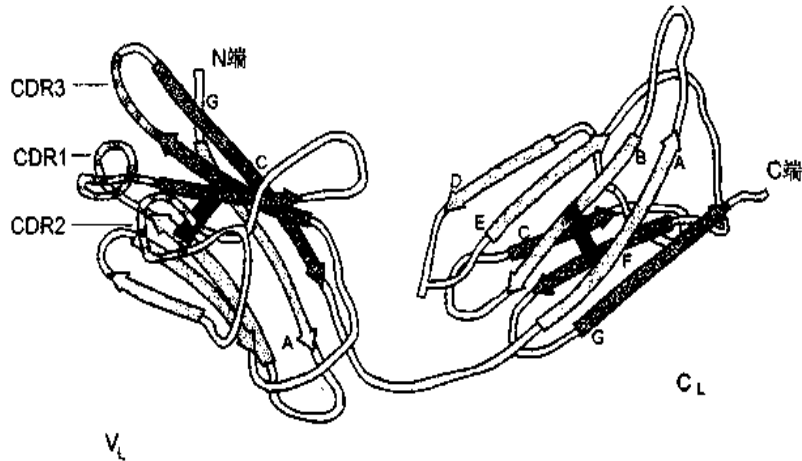


图 3-4 Ig 轻链 V 和 C 功能区结构示意图

轻链有 V_L 和 C_L 两个功能区;IgG、IgA 和 IgD 重链有 V_H 、 C_{H1} 、 C_{H2} 和 C_{H3} 四个功能区;IgM 和 IgE 重链有五个功能区,比 IgG 多一个 C_{H4} 。功能区的作用为:① V_H 和 V_L 是结合抗原的部位,其中 HVR (CDR) 是 V 区中与抗原表位互补结合的部位;② C_H 和 C_L 上具有部分同种异型(allotype)的遗传标志;③IgG 的 C_{H2} 和 IgM 的 C_{H3} 具有补体 C1q 结合位点,可启动补体活化经典途径;④IgG 可通过胎盘;⑤IgG 的 C_{H3} 可与单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、B 细胞和 NK 细胞表面的 IgG Fc 受体(Fc γ R)结合,IgE 的 C_{H2} 和 C_{H3} 可与肥大细胞和嗜碱性粒细胞的 IgE Fc 受体(Fc ϵ R)结合。

三、免疫球蛋白的水解片段

(一)木瓜蛋白酶水解片段

木瓜蛋白酶(papain)水解 IgG 的部位是在铰链区二硫键连接的 2 条重链的近 N 端,裂解后可得到三个片段:①2 个相同的 Fab 段即抗原结合片段(fragment antigen binding, Fab),相当于抗体分子的两个臂,每个 Fab 段由一条完整的轻链和重链的 V_H 和 C_{H1} 功能区组成。Fab 段为单价,与抗原结合后,不能形成凝集反应或沉淀反应;②1 个 Fc 段(fragment crystallizable, Fc),即可结晶片段。Fc 段相当于 IgG 的 C_{H2} 和 C_{H3} 功能区,无抗原结合活性,是抗体分子与效应分子和细胞相互作用的部位。Ig 同种

型的抗原性主要存在于 Fc 段。

(二)胃蛋白酶水解片段

胃蛋白酶(pepsin)在铰链区连接重链的二硫键近 C 端水解 IgG, 获得一个 $F(ab')_2$ 片段, 由于抗体分子的两个臂仍由二硫键连接, 因此 $F(ab')_2$ 片段为双价, 与抗原结合可发生凝集反应和沉淀反应。Ig 的 Fc 段被胃蛋白酶裂解为若干小分子片段, 被称为 pFc' , 失去生物学活性(图 3-5)。

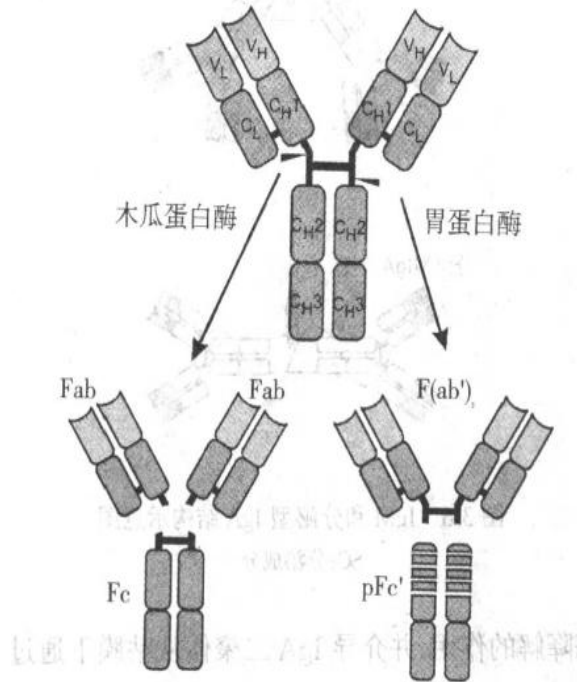


图 3-5 免疫球蛋白水解片段示意图

胃蛋白酶水解 IgG 后的 $F(ab')_2$ 片段, 保留了结合相应抗原的生物学活性, 又避免了 Fc 段抗原性可能引起的副作用, 因而作为生物制品有较大的实际应用价值, 例如白喉抗毒素、破伤风抗毒素经胃蛋白酶消化后精制提纯的制品, 因去掉 Fc 段而减缓发生超敏反应。

四、J 链和分泌片

(一)J 链

J 链(joining chain)是一条多肽链, 富含半胱氨酸, 由浆细胞合成。J 链可连接 Ig 单体形成二聚体、五聚体或多聚体。2 个单体 IgA 由 J 链连接形成二聚体, 5 个单体 IgM 由二硫键相互连接, 并通过二硫键与 J 链连接形成五聚体。IgG、IgD、IgE 为单体, 无 J 链(图 3-6)。

(二)分泌片

分泌片(secretory piece, SP)又称为分泌成分(secretory component, SC), 是分泌型 IgA 分子上的一个辅助成分, 为一种含糖的肽链, 由粘膜上皮细胞合成和分泌, 以非共价形式结合到二聚体上, 并一起被分泌到粘膜表面。分泌片具有保护分泌型 IgA 的铰

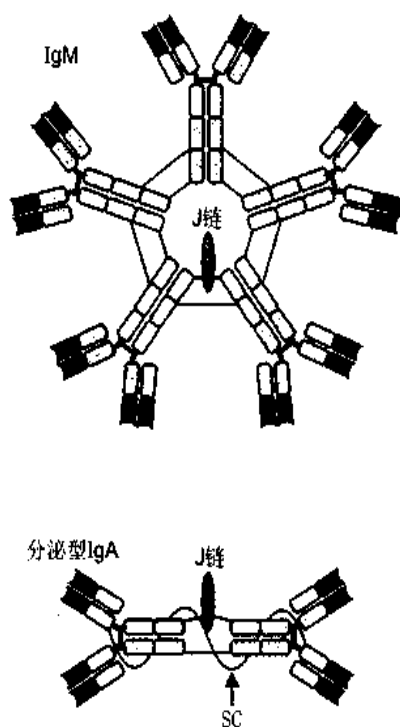


图 3-6 IgM 和分泌型 IgA 结构示意图
SC:分泌成分

链区免受蛋白水解酶降解的作用,并介导 IgA 二聚体从粘膜下通过粘膜等细胞到粘膜表面的转运。

第二节 免疫球蛋白的功能

一、V 区的功能

识别并特异性结合抗原是免疫球蛋白分子的主要功能,这种特异性是由免疫球蛋白 V 区,特别是 HVR(CDR)的空间构型所决定。免疫球蛋白分子有单体、二聚体和五聚体,因此结合抗原表位的数目也不相同。Ig 单体可结合 2 个抗原表位,为双价;分泌型 IgA 为 4 价;五聚体 IgM 理论上为 10 价,但由于立体构型的空间位阻,一般只能结合 5 个抗原表位,故为 5 价。

抗体在体内与相应抗原特异结合,发挥免疫效应,清除病原微生物或导致免疫病理损伤。例如,抗毒素可中和外毒素,保护细胞免受毒素作用,IgG 和 IgA 都具有这种中和作用;病毒的中和抗体可阻止病毒吸附和穿入细胞从而阻止感染相应的靶细胞;分泌型 IgA 可抑制细菌粘附到宿主细胞。抗体在体外与抗原结合引起各种抗原抗体反应。

B 细胞膜表面的 IgM 和 IgD 是 B 细胞识别抗原的受体,能特异性识别抗原分子。

二、C 区的功能

(一) 激活补体

IgM、IgG(IgG1、IgG2 和 IgG3)与抗原结合后,可通过经典途径激活补体系统,产生多种效应功能,其中 IgM、IgG1 和 IgG3 激活补体系统的能力较强,IgG2 较弱。IgD、IgE 和 IgG4 不能激活补体;聚合的 IgA 可通过旁路途径激活补体系统。

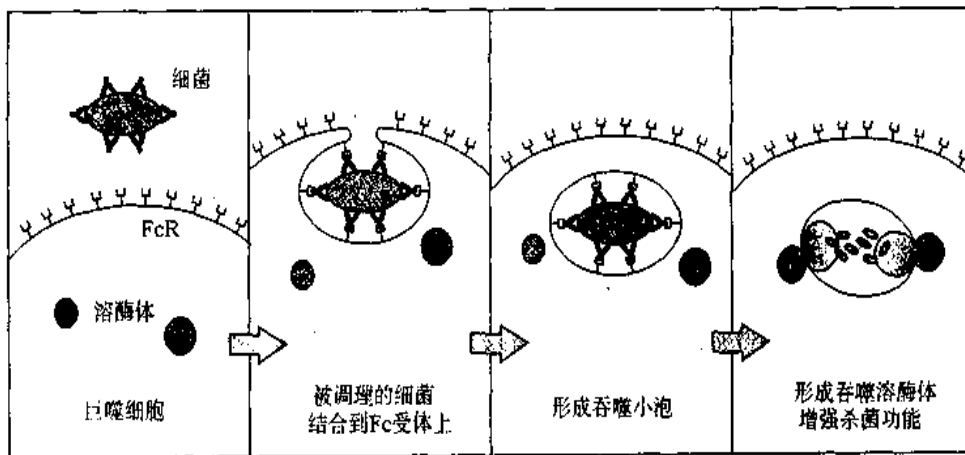
(二) 结合细胞表面的 Fc 受体

Ig 的 Fc 段经与细胞表面的 Fc 受体(FcR)结合,表现各种功能。

1. 调理作用 调理作用(opsonization)是指抗体、补体促进吞噬细胞吞噬细菌等颗粒性抗原的作用。抗体的调理作用是指 IgG 抗体(特别是 IgG1 和 IgG3)的 Fc 段与中性粒细胞、巨噬细胞上的 IgG Fc 受体结合,从而增强吞噬细胞的吞噬作用。IgA 也具有调理作用(图 3-7 A)。

2. 抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用 抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)是指表达 Fc 受体的细胞通过识别抗

A. 调理作用



B. NK细胞介导的ADCC

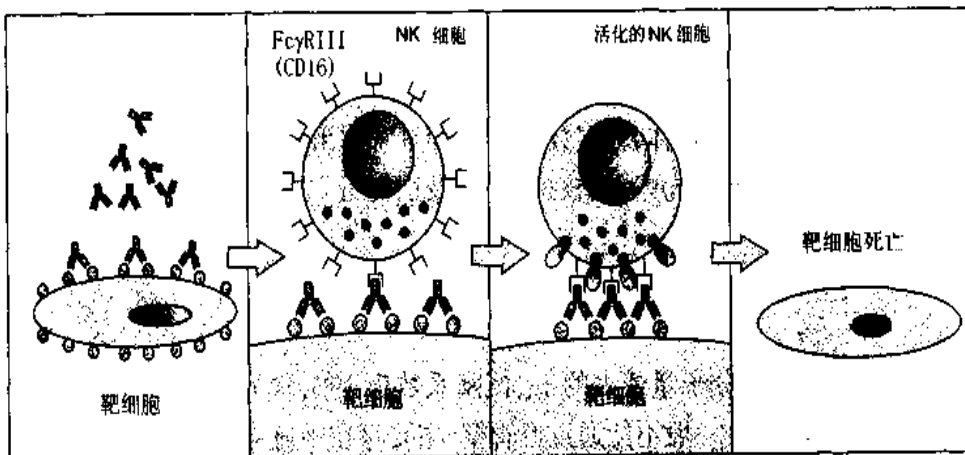


图 3-7 Ig 结合细胞表面 FcR 及其介导的功能示意图

体的 Fc 段直接杀伤被抗体包被的靶细胞。例如 IgG 抗体与带有相应抗原的靶细胞结合后,表达 Fc γ R 的 NK 细胞、巨噬细胞和中性粒细胞,可通过与 IgG Fc 段的结合,而直接杀伤被 IgG 抗体包被的靶细胞。NK 细胞是介导 ADCC 的主要细胞(详见第八章)。抗体与靶细胞上的抗原结合是特异性的,而表达 FcR 的细胞其杀伤作用是非特异性的(图 3-7B)。

3. 介导 I 型超敏反应 IgE 的 Fc 段可与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的高亲和力 IgE Fc 受体(Fc ϵ RI)结合,促使这些细胞合成和释放生物活性物质,引起 I 型超敏反应(详见第十九章)。

(三)穿过胎盘和粘膜

在人类,IgG 是唯一能通过胎盘的免疫球蛋白。胎盘母体一侧的滋养层细胞表达一种特异性 IgG 输送蛋白,称为 FcRn。IgG 可选择性地与 FcRn 结合,从而转移到滋养层细胞内,并主动进入胎儿血循环中。IgG 穿过胎盘的作用是一种重要的自然被动免疫机制,对于新生儿抗感染具有重要意义。另外,分泌型 IgA 可通过呼吸道和消化道的粘膜,是粘膜局部免疫的最主要因素。

此外,抗体对免疫应答有正调节和负调节作用。例如,IgG 的反馈调节作用,独特型网络的调节作用(详见第十七章)。

第三节 五类免疫球蛋白的特性与功能

一、IgG

IgG 于出生后 3 个月开始合成,3~5 岁接近成人水平,是血清中含量最高的 Ig,占血清总 Ig 的 75%~80%,其中 IgG1 含量最多(表 3-1)。IgG 半寿期约 20~23 天,为再次免疫应答的主要抗体,通常为高亲和力抗体。

IgG 是血液和胞外液中的主要抗体成分,发挥重要免疫学效应,如调理作用,ADCC 作用,IgG1、IgG2 和 IgG3 的 C μ 2 能通过经典途径活化补体,IgG 是唯一能通过胎盘的抗体,在新生儿抗感染中起重要作用。人 IgG1、IgG2 和 IgG4 的 Fc 段还能与葡萄球菌蛋白 A(staphylococcus protein A, SPA)结合,应用 SPA 可纯化 IgG 抗体,SPA 与已知 IgG 抗体结合可用于免疫诊断。

IgG 是抗感染的主要抗体,大多数抗菌、抗病毒抗体和抗毒素都为 IgG 类。某些自身抗体如抗甲状腺球蛋白抗体、抗核抗体,以及引起 II、III 型超敏反应的抗体也属于 IgG。

二、IgM

IgM 为五聚体,是分子量最大的 Ig,沉降系数为 19S,称为巨球蛋白(macroglobulin),五聚体结构使 IgM 一般不能通过血管壁,主要存在于血液中,也使其激活补体的能力比 IgG 强。天然的血型抗体为 IgM,血型不符的输血,会发生严重的溶血反应。IgM 是个体发育过程中最早合成和分泌的抗体,在胚胎发育晚期的胎儿即能产生 IgM,

故脐带血 IgM 增高提示胎儿有宫内感染(如风疹病毒或巨细胞病毒等感染)。在抗原刺激诱导的体液免疫应答中, IgM 也是最先产生的抗体。感染过程中血清 IgM 水平升高, 说明有近期感染, 该指标有助于早期诊断。IgM 在早期免疫防御中具有重要作用, 是血管内抗感染的主要抗体。类风湿因子亦属 IgM。

膜表面 IgM 是 B 细胞抗原受体(BCR)的主要成分。只表达 mIgM 是未成熟 B 细胞的标志, 记忆 B 细胞表面的 mIgM 逐渐消失。

表 3-1 人类免疫球蛋白同种型主要的理化特性和生物学特性

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	IgD	IgE
重链	$\gamma 1$	$\gamma 2$	$\gamma 3$	$\gamma 4$	μ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	δ	ϵ

腺。因此主要存在于胃肠道和气管分泌液、初乳、唾液和泪液中。分泌型IgA且参与

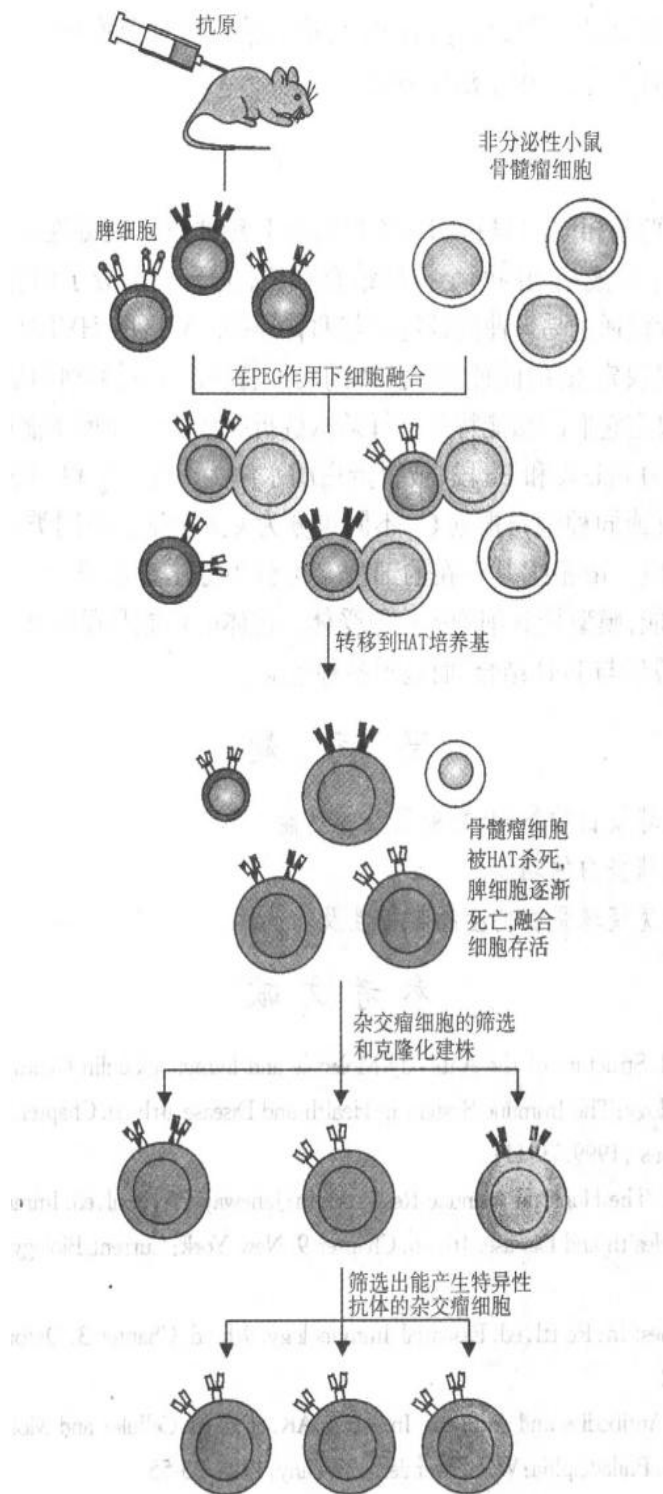


图 3-8 单克隆抗体的制备示意图

殖的特性,又具有免疫 B 细胞合成和分泌抗体的能力;每个杂交瘤是用一个 B 细胞融合而产生的克隆,因此,由一个识别一种抗原表位的 B 细胞克隆产生的同源抗体,称为单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)。单克隆抗体结构高度均一,其抗原结合部位

和同种型都相同,而且单克隆抗体具有纯度高、特异性强、效价高、少或无血清交叉反应等特点,已广泛应用于生命科学的各个领域。例如,作为诊断试剂用于许多血清学检测,临床上,已用于抑制同种异体移植排斥反应或治疗自身免疫病,或与核素、毒素、化学药物偶联成导向药物,可用于治疗肿瘤。

小 结

Ig 分子是由两条相同的 H 链和两条相同的 L 链通过二硫键连接而成的四肽链结构,一对 V_H 和 V_L 构成相同的两个抗原结合部位,位于 Y 形分子两臂的顶端, Y 形分子的主干或 Fc 片段通过易弯曲的铰链区与两臂连接。V 区的 HVR(CDR)是抗原结合部位,重链的 C 区决定 Ig 的同种型和抗体的功能特性。不同类别的抗体其 Fc 段和铰链区不同,从而决定它们的功能特征。每条肽链折叠成若干球形功能区。Ig 分子可被木瓜蛋白酶水解为 Fab 段和 Fc 段,被胃蛋白酶水解为 $F(ab')_2$ 和 pFc' 。Ig 根据其 C_H 不同可分为五类(或同种型);根据 C_L 不同可分为 κ 、 λ 两型。不同类别的 Ig 在体内发挥不同的免疫效应。Ig 根据其存在的部位又可分为分泌型和膜型。分泌型具有免疫球蛋白的各种功能,膜型是 B 细胞的抗原受体。抗体的功能是通过其 V 区结合抗原分子与 C 区的 Fc 段经与 FcR 结合,而显示各种效应。

思 考 题

1. 试述免疫球蛋白的结构、功能区及其功能。
2. 简述免疫球蛋白的功能。
3. 试述各类免疫球蛋白的生物学特性及功能。

参 考 文 献

1. Janeway CA, et al. Structure of the Antibody Molecule and Immunoglobulin Genes. In: Janeway CA, et al, ed. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 4th ed. Chapter 3. New York: Current Biology Publications, 1999. 79-111
2. Janeway CA, et al. The Humoral Immune Response. In: Janeway CA, et al, ed. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 4th ed. Chapter 9. New York: Current Biology Publications, 1999. 307-361
3. Roitt I. Antibodies. In: Roitt I, ed. Essential Immunology. 9th ed. Chapter 3. Oxford: Blackwell science LTD, 1997. 43-62
4. Abass AK et al. ,Antibodies and Antigens. In: Abass AK. et al, ed. Cellular and Molecular Immunology. 2nd ed. Chapter 3. Philadelphia: W. B. Saunders company, 1994. 33-55

(韦超凡)

第四章 补体系统

第一节 概 述

19世纪末,在发现体液免疫后不久,Bordet即证明,新鲜血清中存在一种不耐热的成分,可辅助特异性抗体介导的溶菌作用。由于这种成分是抗体发挥溶细胞作用的必要补充条件,故被称为补体(complement,C)。补体并非单一分子,而是存在于人和脊椎动物血清与组织液中一组经活化后具有酶活性的蛋白质,包括30余种可溶性蛋白和膜结合蛋白,故被称为补体系统。补体广泛参与机体抗微生物防御反应以及免疫调节,也可介导免疫病理的损伤性反应,是体内具有重要生物学作用的效应系统和效应放大系统。

近十余年来,随着分子生物学技术的飞跃发展,几乎所有补体成分的cDNA及部分补体成分的基因组DNA已克隆成功,并已获得多种补体成分的基因工程产物。这些成果有力地促进了在分子和基因水平上对补体结构与功能的研究。

一、补体系统的组成

构成补体系统的30余种成分按其生物学功能可以分为三类。

1. 补体的固有成分 指存在于体液中、参与补体激活(活化)级联反应的补体成分,包括经典激活途径的C1q、C1r、C1s、C4、C2;甘露聚糖结合凝集素(mannan-binding lectin,MBL)激活途径的MBL、丝氨酸蛋白酶(serine protease);旁路激活途径的B因子、D因子;上述三条途径的共同末端通路的C3、C5、C6、C7、C8和C9。

2. 以可溶性或膜结合形式存在的补体调节蛋白 包括备解素、C1抑制物、I因子、C4结合蛋白、H因子、S蛋白、Sp40/40、促衰变因子、膜辅助因子蛋白、同种限制因子、膜反应溶解抑制因子等。

3. 介导补体活性片段或调节蛋白生物学效应的受体 补体受体(CR)包括CR1~CR5、C3aR、C2aR、C4aR等。

体内多种组织细胞均能合成补体蛋白,其中肝细胞和巨噬细胞是补体的主要产生细胞。

二、补体系统的命名

由于补体系统组成和功能的复杂性,其命名较为复杂,一般有以下规律可循:参与补体经典激活途径的固有成分,按其被发现的先后分别命名为C1(q,r,s)、C2、……C9;补体系统的其他成分以英文大写字母表示,如B因子、D因子、P因子、H因子;补体调

节蛋白多以其功能命名,如 C1 抑制物、C4 结合蛋白、促衰变因子等;补体活化后的裂解片段,以该成分的符号后面附加小写英文字母表示,如 C3a、C3b 等;具有酶活性的成分或复合物,在其符号上划一横线表示,如 $\overline{C1}$ 、 $\overline{C3bBb}$;灭活的补体片段,在其符号前加英文字母 i 表示,如 iC3b。

第二节 补体的激活

在生理情况下,血清中大多数补体成分均以无活性的酶前体形式存在。只有在某些活化物的作用下,或在特定的固相表面上,补体各成分才依次被激活。每当前一组分被激活,即具备了裂解下一组分的活性,由此形成一系列放大的级联反应,最终导致溶细胞效应。同时,在补体活化过程中产生的多种水解片段,它们具有不同的生物学效应,广泛参与机体的免疫调节与炎症反应。

补体的激活过程依据其起始顺序的不同,可分为三条途径:①由抗原-抗体复合物结合 C1q 启动激活的途径,最先被人们所认识,故称为经典途径(classical pathway);②由 MBL 结合至细菌启动激活的途径,为 MBL 途径;③由病原微生物等提供接触表面,而从 C3 开始激活的途径,称为旁路途径(alternative pathway)。上述三条激活途径具有共同的末端通路(terminal pathway),即膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)的形成及其溶解细胞效应。

在进化和发挥抗感染作用的过程中,最先出现或发挥作用的依次是不依赖抗体的旁路途径和 MBL 途径,最后才是依赖抗体的经典途径。

一、补体活化的经典途径

经典途径又称第一途径,它是抗体介导的体液免疫应答的主要效应方式。

(一) 激活物与激活条件

免疫复合物(immune complex, IC)是经典途径的主要激活物。C1 与 IC 中抗体分子的 Fc 段结合是经典途径的始动环节,其触发 C1 活化的条件为:①C1 仅与 IgM 的 C_H3 区或某些 IgG 亚类(IgG1、IgG2、IgG3)的 C_H2 区结合才能活化。②每一个 C1 分子必须同时与两个以上 Ig 分子的 Fc 段结合。由于 IgM 分子为五聚体,含 5 个 Fc 段,故单个 IgM 分子即可结合 C1q,并有效地启动经典途径。但 IgG 是单体,需要两个或两个以上 IgG 分子凝聚后,才能与 C1q 结合。③游离或可溶性抗体不能激活补体,只有在抗体与抗原或细胞表面结合后,Fc 段发生构象改变,C1q 才可与抗体 Fc 段的补体结合点接近,从而触发补体激活过程。

(二) 固有成分及激活顺序

参与经典途径的固有成分包括 C1(C1q、C1r、C1s)、C2、C4、C3,整个激活过程可分

一亚单位的头部是 C1q 与 Ig 结合的部位。C1r 和 C1s 与 C1q 相连(图 4-1)。当两个以上的 C1q 头部被 IC 中 IgM 或 IgG Fc 段结合固定后, C1q 6 个亚单位的构象即发生改变, 导致 C1r 被裂解, 所形成的小片段即为激活的 C1r, 它可裂解 C1s 成为两个片段, 其中小分子片段(C1s)也具有蛋白酶活性, 它依次裂解 C4 与 C2。

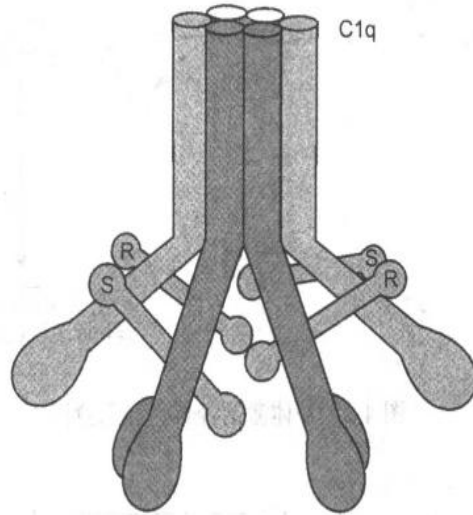


图 4-1 C1 分子结构示意图

2. 活化阶段 活化的 C1s 依次酶解 C4、C2, 形成具有酶活性的 C3 转化酶, 后者进一步酶解 C3 并形成 C5 转化酶。此即经典途径的活化阶段。

C1s 作用于 C4, 所产生的小片段 C4a 释放入液相; 大片段 C4b 可与胞膜或抗原-抗体复合物结合。在 Mg^{2+} 存在的情况下, C2 可与附着有 C4b 的细胞表面结合, 继而 C1s 裂解, 所产生的小片段 C2a 被释放入液相, 而大片段 C2b 可与 C4b 形成 $C4b2b$ 复合物, 后者即经典途径 C3 转化酶。

$C4b2b$ 中的 C4b 可与 C3 结合, C2b 可水解 C3, 所产生的小片段 C3a 释放入液相, 大片段为 C3b。大部分 C3b 与水分子作用, 不再参与补体级联反应; 10% 左右的 C3b 分子可与细胞表面的 $C4b2b$ 结合, 形成 $C4b2b3b$ 复合物, 后者即是经典途径的 C5 转化酶。经典激活途径的全过程见图 4-2。

二、补体活化的 MBL 途径

补体活化的 MBL 途径与经典途径的过程基本类似, 但其激活起始于炎症期产生的蛋白与病原体结合之后, 而并非依赖于抗原-抗体复合物的形成(图 4-3)。

在病原微生物感染的早期, 体内巨噬细胞和中性粒细胞可产生 $TNF-\alpha$ 、IL-1 和 IL-6, 从而导致机体发生急性期反应(acute phase response), 并诱导肝细胞合成与分泌急性期蛋白, 其中参与补体激活的有甘露聚糖结合凝集素(MBL)和 C 反应蛋白。

MBL 是一种钙依赖性糖结合蛋白, 属于凝集素家族, 可与甘露糖残基结合。正常血清中 MBL 水平极低, 在急性期反应时, 其水平明显升高。MBL 与 C1q 并不具有氨基酸序列上的同源性, 但二者的分子结构类似。MBL 首先与细菌的甘露糖残基结合, 然

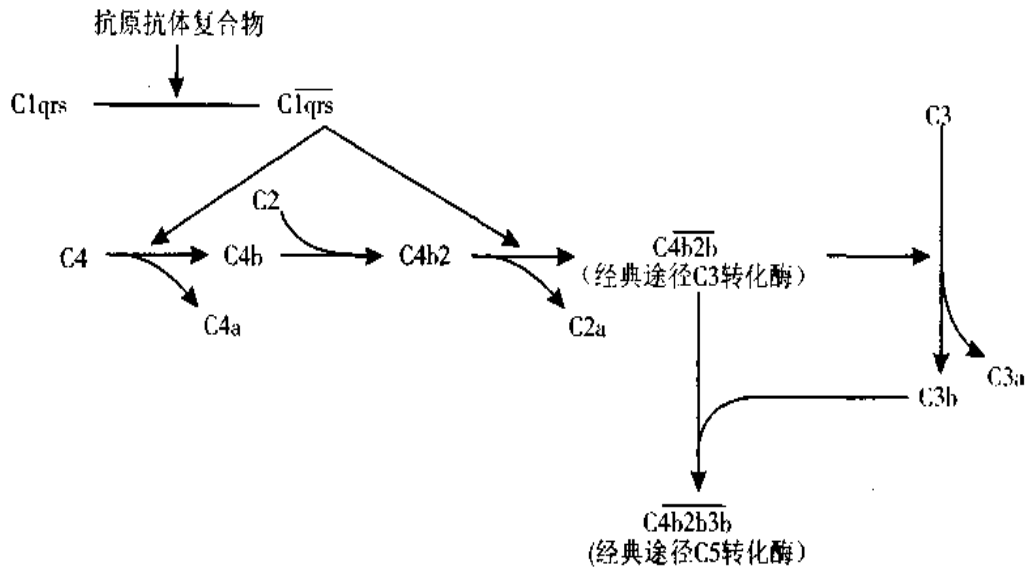


图 4.2 补体激活经典途径示意图

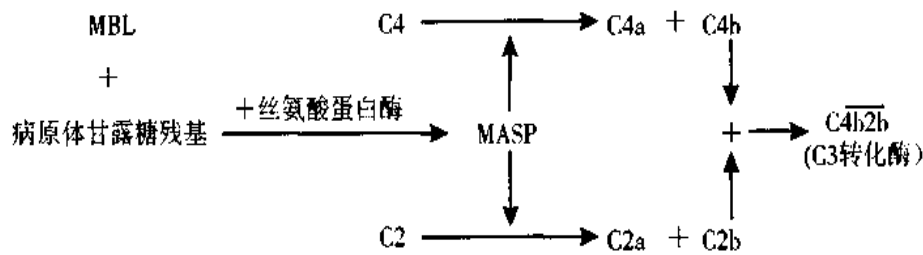


图 4.3 补体激活的 MBL 途径

后与丝氨酸蛋白酶结合,形成 MBL 相关的丝氨酸蛋白酶(MBL-associated serine protease, MASP-1、MASP-2)。MASP 具有与活化的 C1q 同样的生物学活性,可水解 C4 和 C2 分子,继而形成 C3 转化酶,其后的反应过程与经典途径相同。这种补体激活途径被称为 MBL 途径(MBL pathway)。

此外,C 反应蛋白也可与 C1q 结合并使之激活,然后依次激活补体其他成分。

三、补体活化的旁路途径

不经 C1、C4、C2 途径,而由 C3、B 因子、D 因子参与的激活过程,称为补体活化的旁路途径,又称第二途径。

某些细菌、革兰氏阴性菌的内毒素、酵母多糖、葡聚糖、凝聚的 IgA 和 IgG4 以及其他哺乳动物细胞,均可不通过 C1q 的活化,而直接“激活”旁路途径。上述成分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。这种激活方式可不依赖于特异性抗体的形成,从而在感染早期为机体提供有效的防御机制。

C3 是启动旁路途径并参与其后续级联反应的关键分子。在经典途径中产生或自发产生的 C3b 可与 B 因子结合;血清中 D 因子继而将结合状态的 B 因子裂解成小片段

Ba 和大片段 Bb。Ba 释放入液相, Bb 仍附着于 C3b, 所形成的 $C3bBb$ 复合物即是旁路途径的 C3 转化酶, 其中的 Bb 片段具有蛋白酶活性, 可裂解 C3。C3bBb 极不稳定, 可被迅速降解。血清中的备解素 (properdin, P 因子) 可与 C3bBb 结合, 并使之稳定。

旁路途径 C3 转化酶水解 C3 生成 C3a 和 C3b, 后者沉积在颗粒表面并与 C3bBb 结合形成 $C3bBb3b$ (或称 $C3bnBb$), 该复合物即旁路途径的 C5 转化酶, 其功能与经典途径的 C5 转化酶 $C4b2b3b$ 类似, 能够裂解 C5 引起相同的末端效应。旁路途径的激活过

MAC。电镜下可见这种 C9 多聚体的特征性结构,为中空的 C9 多聚体(poly-C9)插入靶细胞的脂质双层膜,形成一个内径为 11nm 的小孔(图 4-5)

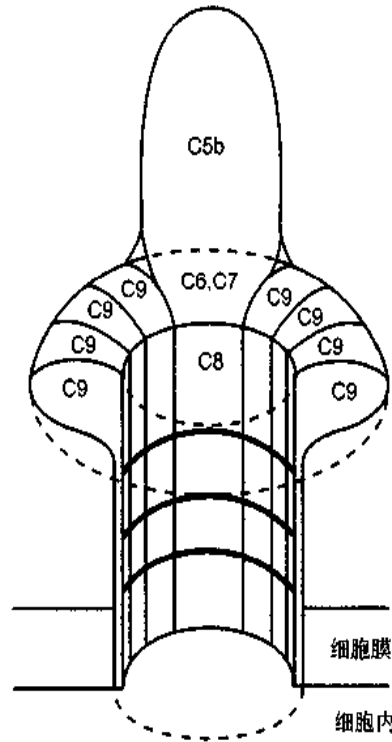


图 4-5 膜攻击复合物结构示意图

补体三条激活途径及它们的共同末端效应全过程见图 4-6。

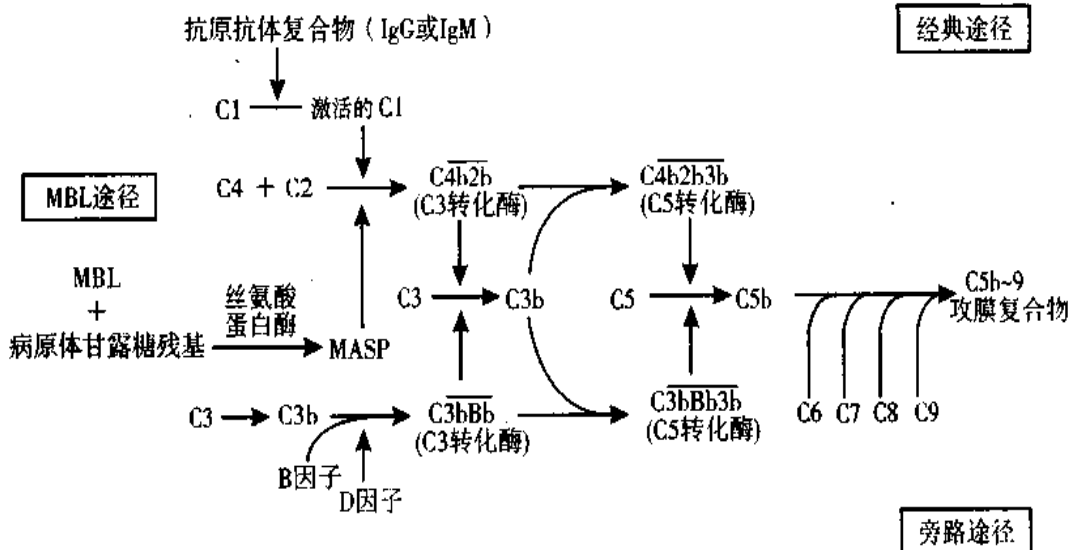


图 4-6 补体三条激活途径全过程示意图

(二)MAC 的效应机制

MAC 在胞膜上形成的小孔使得小的可溶性分子、离子以及水分子可以自由透过胞膜,但蛋白质之类的大分子却难以从胞浆中逸出,最终导致胞内渗透压降低,细胞溶解。

此外,末端补体成分插入胞膜,可能使致死量钙离子被动地向胞内弥散,并最终导致细胞死亡。

第三节 补体活化的调控

补体的激活是一种高度有序的级联反应,从而发挥广泛的生物学效应。但是,不受控制的补体激活也会对自身组织细胞造成损伤。正常情况下,补体的激活及其末端效应均处于严密的调控之下,包括补体的自身调控以及补体调节因子的作用,从而有效地维持机体的自稳功能。

一、补体的自身调控

补体激活过程中生成的某些中间产物极不稳定,成为级联反应的重要自限因素。例如:不同激活途径的 C3 转化酶(C_{4b}2b和 C_{3b}Bb)均极易衰变,从而限制 C3 裂解及其后的酶促反应;与细胞膜结合的 C_{4b}、C_{3b} 及 C_{5b} 也易衰变,可阻断补体级联反应。此外,只有结合于固相的 C_{4b}、C_{3b} 及 C_{5b} 才能触发经典途径,而旁路途径的 C3 转化酶则仅在特定的细胞或颗粒表面才具有稳定性,故人体血循环中一般不会发生过强的自发性补体激活反应。

二、补体调节因子的作用

体内的补体调节因子可与不同补体成分相互作用,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。目前已发现的可溶性或膜结合性补体调节蛋白有十余种,按其作用特点可分为三类: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。

(一)经典途径的调节

1. C1 抑制分子(C1 inhibitor, C1INH) C1INH 可与活化的 C1r 和 C1s 以共价键结合成稳定的复合物,使 C1r 和 C1s 失去酶解正常底物的能力。其次,C1INH 还可有效地将与 IC 结合的 C1 大分子解聚,并可明显缩短 C1 的半寿期。

2. 抑制经典途径 C3 转化酶形成 多种调节蛋白可抑制经典途径 C3 转化酶形成。

(1)C4 结合蛋白(C4 binding protein, C4bp)与补体受体 1(complement receptor 1, CR1);C4bp 是可溶性蛋白,CR1 属膜蛋白,二者均可与 C4b 结合,并完全抑制 C4b 与 C2 结合,从而防止经典途径 C3 转化酶即 C_{4b}2b的组装,并加速其分解。此外,C4bp 和 CR1 还可作为辅助因子,促进 I 因子对 C4b 的蛋白水解作用。

(2) I 因子: I 因子具有丝氨酸蛋白酶活性,可将 C4b 裂解为 C4c 与 C4d。前者释放入液相,后者仍结合在细胞表面,但无 C3 转化酶活性。I 因子亦降解 C3b。

(3)膜辅助蛋白(membrane cofactor protein, MCP):MCP 表达于白细胞、上皮细胞和成纤维细胞表面,可作为辅助因子,促进 I 因子介导的 C4b 裂解,但其并不直接促进 C_{4b}2b的分解。

(4)衰变加速因子(decay-accelerating factor, DAF):DAF(即 CD55)表达于所有外周血细胞、内皮细胞和各种粘膜上皮细胞表面,可同 C2 竞争与 C4b 的结合,从而抑制 C3 转化酶形成并促进其分解。

(二)旁路途径的调节

1. 抑制旁路途径 C3 转化酶的组装 H 因子可与 B 因子或 Bb 竞争结合 C3b,进而使 C3b 被 I 因子酶解失活。此外,CR1 和 DAF 也可竞争性抑制 B 因子与 C3b 结合。上述作用均干扰旁路途径 C3 转化酶的组装。

2. 抑制旁路途径 C3 转化酶形成 I 因子可将 C3b 水解为无活性的 iC3b;H 因子、CR1 和 MCP 均可作为辅助因子,促进 I 因子裂解 C3b 的作用;MCP 和 CR1 还可增强膜结合 C3b 与 H 因子的亲和力。上述调节机制均能降低 C $\overline{3bBb}$ 复合物形成。

机体大多数正常细胞表达高水平的 MCP 和(或)CR1,可保护细胞免遭补体介导的损害。反之,许多外来颗粒和病原微生物缺乏 MCP 和 CR1,有利于 C $\overline{3bBb}$ 复合物形成,导致补体的激活。

3. 促进已形成的 C3 转化酶解离 CR1 和 DAF 可促进 Bb 从已形成的旁路途径 C3 转化酶中解离。

4. 对旁路途径的正性调节作用 备解素(properdin, P 因子)与 C $\overline{3bBb}$ 结合后发生构象改变,可使 C $\overline{3bBb}$ 半寿期延长 10 倍,从而加强 C3 转化酶裂解 C3 的作用。另外,某些疾病(如膜增生型肾小球肾炎)患者血清中存在一种 C3 肾炎因子(C3 nephritic factor, C3Nef),它实际上是抗 C3 转化酶的自身抗体,与 C $\overline{3bBb}$ 特异结合后,可直接稳定 C $\overline{3bBb}$,并使其半寿期延长 10~30 倍。

(三)膜攻击复合物形成的调节

同源限制因子(homologous restriction factor, HRF)也称为 C8 结合蛋白(C8-binding protein, C8bp),可干扰 C9 与 C8 结合;膜反应性溶解抑制物(membrane inhibitor of reactive lysis, MIRL)即 CD59,可阻碍 C7、C8 与 C5b~6 复合物结合,从而抑制 MAC 形成。这两种调节蛋白可能是抑制 MAC 形成并保护正常细胞免遭补体溶细胞作用的最重要因子。

第四节 补体的生物学作用

例如,针对细胞表面自身抗原的抗体可以固定补体,形成膜攻击复合物,引起自身细胞的溶解。

补体的溶细胞效应不仅可以抗细菌,也可以抗其他致病微生物及寄生虫感染。在补体缺陷时,机体易受病原微生物的感染。

二、补体活性片段介导的生物学效应

补体激活产生一系列活性片段,它们通过与表达在不同细胞表面的相应补体受体(complement receptor, CR)结合而发挥作用。

(一)调理作用

血清内含有的调理素(opsonin),与细菌及其他颗粒物质结合,可促进吞噬细胞的吞噬作用。补体激活过程中产生的 C3b、C4b 和 iC3b 均是重要的调理素,它们可结合中性粒细胞或巨噬细胞表面相应受体,如 CR1 (C3b/C4bR)、CR3 (iC3bR, Mac-1, CD11b/CD18)和 CR4(CD11c/CD18)。因此,在微生物细胞表面发生的补体激活,可促进微生物与吞噬细胞粘附,并被吞噬及杀伤。这种依赖 C3b、C4b 和 iC3b 的吞噬作用,可能是机体抵抗全身性细菌或真菌感染的主要防御机制。

(二)引起炎症反应

在补体活化过程中产生多种具有炎症介质作用的活性片段,如 C3a、C4a 和 C5a 等。C3a/C4a 受体表达于肥大细胞、嗜碱性粒细胞、平滑肌细胞和淋巴细胞表面。C5a 受体则表达于肥大细胞、嗜碱性粒细胞、中性粒细胞、单核-巨噬细胞和内皮细胞表面。

C3a、C4a 和 C5a 又被称为过敏毒素,它们作为配体与细胞表面相应受体结合后,激发细胞脱颗粒,释放组胺之类的血管活性介质,从而增强血管通透性并刺激内脏平滑肌收缩。过敏毒素也可与平滑肌结合并刺激其收缩。三种过敏毒素中,以 C5a 的作用最强。C5a 还是一种有效的中性粒细胞趋化因子。

上述由补体介导的急性炎症反应既可针对抗原,也可能对自身组织成分造成损害(如Ⅲ型超敏反应)。

(三)清除免疫复合物

体内中等分子量的循环免疫复合物(IC)可沉积在血管壁,通过激活补体而造成周围组织损伤。补体成分可参与清除循环免疫复合物,其机制为:①补体与 Ig 的结合可在空间上干扰 Fc 段之间的相互作用,从而抑制新的 IC 形成,或使已形成的 IC 中的抗原和抗体发生解离;②循环 IC 可激活补体,所产生的 C3b 与抗体共价结合。藉此,IC 借助 C3b 与表达 CR1 和 CR3 的血细胞结合,并通过血流运送到肝而被清除。由于表达 CR1 的红细胞数量巨大,因此是清除 IC 的主要参与者。

(四)免疫调节作用

补体可对免疫应答的各个环节发挥调节作用:①C3 可参与捕捉、固定抗原,使抗原易被 APC 处理与提呈。②补体成分可与多种免疫细胞相互作用,调节细胞的增殖分化,例如 C3b 与 B 细胞表面 CR1 结合,可使 B 细胞增殖分化为浆细胞。CR2 能结合 C3d, iC3b 及 C3dg,助 B 细胞活化。③补体参与调节多种免疫细胞效应功能,如杀伤细胞结合 C3b 后可增强对靶细胞的 ADCC 作用。

小 结

补体系统包括 30 余种可溶性蛋白和膜蛋白,是体内一个重要的效应系统和效应放大系统。补体的各种固有成分在不同激活物作用下,分别循经典途径、MBL 途径或旁路途径被顺序活化,然后通过共同的末端通路,最终形成具有溶细胞作用的膜攻击复合物,参与机体的特异性和非特异性免疫效应机制。补体活化过程中还产生多种活性片段,可参与调节特异性免疫应答,并发挥广泛的生物学作用。此外,补体活化也可能导致对机体组织的损伤。补体的激活处于严格的调控之下,体内多种可溶性蛋白和膜蛋白参与对补体激活的调节。补体成分或补体调节蛋白的遗传性缺陷,均可导致补体功能的紊乱,并引发严重的病理后果。

思 考 题

1. 补体系统的概念及其组成。
2. 比较补体三条激活途径的异同。
3. 试述补体激活的调节机制。
4. 补体系统具有哪些生物学作用?

参 考 文 献

1. 赵修竹. 补体学. 武汉:湖北科学技术出版社,1998
2. Abbas AK, et al. Cellular and Molecular Immunology, 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co, 1997
3. Walport M. Complement. In: Roitt I, et al, ed. Immunology, 4th ed. London: Mosby, 1998. 13:1-17
4. Janeway CA, et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 4th ed. New York: Current Biology Publications, 1999. 339-361
5. Liszewski M, Farries TC, Lublin DM, et al. Control of complement system. Adv Immunol 1996(61): 201-283

(龚非力)

第五章 细胞因子

第一节 细胞因子的概述

一、细胞因子的概念

细胞因子(cytokine)是由细胞分泌的具有生物活性的小分子蛋白物质的统称。在很多情况下,多种免疫细胞间的相互作用是通过细胞因子介导的。从不同的角度,细胞因子有多种其他的名称:如由单核-巨噬细胞产生的细胞因子称为单核因子(monokine);由淋巴细胞产生的细胞因子称为淋巴因子(lymphokine);可刺激骨髓干细胞或祖细胞分化成熟的细胞因子称为集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)。在固有性免疫应答及适应性免疫应答过程中,细胞因子表现出重要的功能。由于重组细胞因子的问世,已开始应用细胞因子调节机体的免疫应答以治疗某些疾病,成为生物应答调节剂(biological response modifier, BRM)中的一类重要的治疗制剂。在国外, EPO、IFN、G-CSF、GM-CSF、IL-2 及 IL-11 等细胞因子的基因工程产品,已获准生产并用于疾病的治疗。

二、细胞因子的共同特性

细胞因子的种类繁多,生物学作用各异,但具有以下共同的特征。

1. 绝大多数细胞因子是低分子量(15~30kD)的蛋白或糖蛋白。天然的细胞因子由抗原、丝裂原或其他刺激物活化的细胞分泌。多数细胞因子以单体形式存在,少数细胞因子如 IL-10、IL-12、M-CSF、TGF- β 、PDGF 等以双体形式存在, TNF 可形成三聚体。细胞因子通常以非特异方式发挥作用,即细胞因子对靶细胞作用无抗原特异性,也不受 MHC 限制。大多数细胞因子都以较高的亲和力和其受体结合,因此,很微量(pM)的细胞因子就可对靶细胞产生显著的生物学作用。细胞因子的分泌是一个短时自限的过程。这是因为,细胞因子的基因多在细胞受到刺激后开始转录,转录出的 mRNA 在短时工作后即被降解。

2. 细胞因子可以旁分泌(paracrine)、自分泌(autocrine)或内分泌(endocrine)的方式发挥作用。若某种细胞因子的靶细胞(细胞因子作用的细胞)也是其产生细胞,则该因子对靶细胞表现出的生物学作用称为自分泌效应;若某种细胞因子的产生细胞和靶细胞非同一细胞,且二者邻近,则该因子对靶细胞表现出的生物学作用称为旁分泌效应;少数细胞因子如 TGF- β 、IL-1 和 M-CSF 在高剂量时也作用于远处的靶细胞,表现为内分泌效应。

3. 一种细胞可产生多种细胞因子,不同类型的细胞也可产生一种或几种相同的细胞因子。一种细胞因子可对多种靶细胞发生作用,产生多种不同的生物学效应,这种性质称为多效性;几种不同的细胞因子也可对同一种靶细胞发生作用,产生相同或相似的生物学效应,这种性质称为重叠性。一种细胞因子可以抑制另外一种细胞因子的某种生物学作用,表现为拮抗效应;可以增强另一种细胞因子的某种生物学作用,表现为协同效应。众多细胞因子在机体内存在,相互促进或相互抑制,形成十分复杂的细胞因子网络。

第二节 细胞因子的分类和生物学活性

(一)细胞因子的种类

细胞因子可被分为白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子、生长因子和趋化性细胞因子六类。

白细胞介素(interleukin, IL)最初是指由白细胞产生又在白细胞间发挥作用的细胞因子,虽然后来发现白细胞介素可由其他细胞产生,也可作用于其他细胞,这一名称仍被广泛使用着。目前报道的白细胞介素已有 18(IL-1~18)种,详见附录一。

干扰素(interferon, IFN)是最先发现的细胞因子,因其具有干扰病毒感染和复制的能力故称干扰素。根据来源和理化性质,可将干扰素分为 α 、 β 和 γ 三种类型。IFN- α / β 主要由白细胞、成纤维细胞和病毒感染的组织细胞产生,也称为 I 型干扰素。IFN- γ 主要由活化 T 细胞和 NK 细胞产生,也称为 II 型干扰素。

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)是 Garwell 等在 1975 年发现的一种能使肿瘤发生出血坏死的物质。肿瘤坏死因子分为 TNF- α 和 TNF- β 两种,前者主要由活化的单核-巨噬细胞产生,抗原刺激的 T 细胞、活化的 NK 细胞和肥大细胞也分泌 TNF- α 。TNF- β 主要由活化的 T 细胞产生,又称淋巴毒素(lymphotoxin, LT)。具有生物学活性的 TNF- α / β 为同源三聚体分子。

集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)是指能够刺激多能造血干细胞和不同发育分化阶段的造血干细胞进行增殖分化,并在半固体培养基中形成相应细胞集落的细胞因子。目前发现的集落刺激因子有粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、单核-巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。此外,红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、干细胞生长因子(stem cell factor, SCF)和血小板生成素,也是重要的造血刺激因子。(详见附录二)

生长因子(growth factor, GF)是具有刺激细胞生长作用的细胞因子,包括转化生长因子- β (TGF- β)、表皮细胞生长因子(EGF)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、神经生长因子(NGF)、血小板衍生的生长因子(PDGF)等。多种未以生长因子命名的细胞因子也具有刺激细胞生长的作用,从这个意义上讲,它们也是生长因子,如 IL-2 是 T 细胞的生长因子, TNF 是成纤维细胞的生长因子。有些生长因子在一定条件下也可表现对免疫应答的抑制活性,如 TGF β 可抑制细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的成熟及巨噬细胞的激活。

趋化性细胞因子(chemokine)是一个蛋白质家族,由十余种结构有较大同源性、分子量为10-15kDa的蛋白质组成。这些蛋白质在炎症反应中起着重要的作用,能够吸引白细胞向炎症部位迁移。

胞的激活。

在免疫应答的过程中,有多种细胞因子可刺激免疫活性细胞的增殖,如 IL-2 和 IL-4 是 T 细胞的自分泌生长因子,也是 B 细胞的旁分泌生长因子;IL-4 和 IL-3 协同刺激肥大细胞的增殖;IL-5 刺激嗜酸性粒细胞的生长。

在免疫应答的过程中,也有多种细胞因子刺激免疫活性细胞的分化。IL-12 促进初始 CD4⁺ T 细胞分化成 Th1 细胞,IL-4 促进初始 CD4⁺ T 细胞分化成 Th2 细胞。B 细胞在分化过程中发生的类别转换,也是在细胞因子的作用下实现的,如,IL-4 刺激 B 细胞产生 IgE;IFN- γ 刺激 B 细胞产生 IgG2a;TGF β 刺激 B 细胞产生 IgA。从这个意义上讲,细胞因子决定了 B 细胞产生的免疫球蛋白的类别,使其介导不同的效应功能。

在免疫应答的效应阶段,多种细胞因子刺激免疫细胞对抗原性物质进行清除。Th1 细胞分泌 IFN- γ 和 IL-2。IFN- γ 是一种重要的巨噬细胞激活因子(MAFs),它激活单核-巨噬细胞杀灭微生物。IFN- γ 和 IL-2 都可增强 NK 细胞的细胞毒活性。IFN- γ 促进 CTL 成熟,IL-2 刺激 CTL 的增殖与分化并杀灭微生物,尤其是胞内寄生物。Th2 细胞分泌的 IL-4 和 IL-5 刺激嗜酸性粒细胞分化,使其能够杀伤蠕虫。

有些细胞因子如 TGF- β 在一定条件下也可表现免疫抑制活性。它除可抑制巨噬细胞的激活外,还可抑制 CTL 的成熟。分泌 TGF- β 的 T 细胞表现抑制性 T 细胞的功能。某些肿瘤细胞因分泌大量的 TGF- β 而逃避机体免疫系统的攻击。

3. 诱导凋亡 激活诱导的细胞凋亡是一种重要的免疫应答负调节机制。IL-2 可诱导抗原活化的 T 细胞发生凋亡,进而限制免疫应答的强度,避免免疫损伤的发生。这种 IL-2 依赖性诱导活化细胞凋亡的机制如果受损则易发生自身免疫性疾病。此外,TNF 可诱导肿瘤细胞的凋亡。

4. 刺激造血 在免疫应答和炎症反应过程中,白细胞、红细胞和血小板不断被消耗,因此机体需不断从骨髓造血干细胞补充这些血细胞。由骨髓基质细胞和 T 细胞等产生刺激造血的细胞因子,在血细胞的生成方面起重要作用。SCF 作用于造血干细胞后,使其对多种集落刺激因子具有应答性。GM-CSF、M-CSF 和 G-CSF 刺激粒细胞与单核细胞的产生。IL-4 加 GM-CSF 刺激朗格汉斯细胞分化为树突状细胞。IL-7 刺激未成熟 T 细胞前体细胞的生长与分化。EPO 刺激骨髓红细胞前体使之分化为成熟红细胞。IL-11 和血小板生成素(thrombopoietin, TPO)均具可刺激骨髓巨核细胞的分化、成熟和血小板的产生。

第三节 细胞因子的受体

大多数细胞因子的作用依赖于靶细胞某些基因的转录。从细胞因子结合其受体开始,到某些基因转录的启动,要经历复杂的细胞内分子间的相互作用,这样的作用过程称为细胞因子的信号转导。细胞因子和其受体的结合介导细胞信号转导的启动。已知的细胞因子受体都是跨膜蛋白,由胞膜外区、跨膜区和胞浆区组成。

(一)细胞因子受体的分类

根据细胞因子受体的结构可将其分为五个家族(图 5-1)。

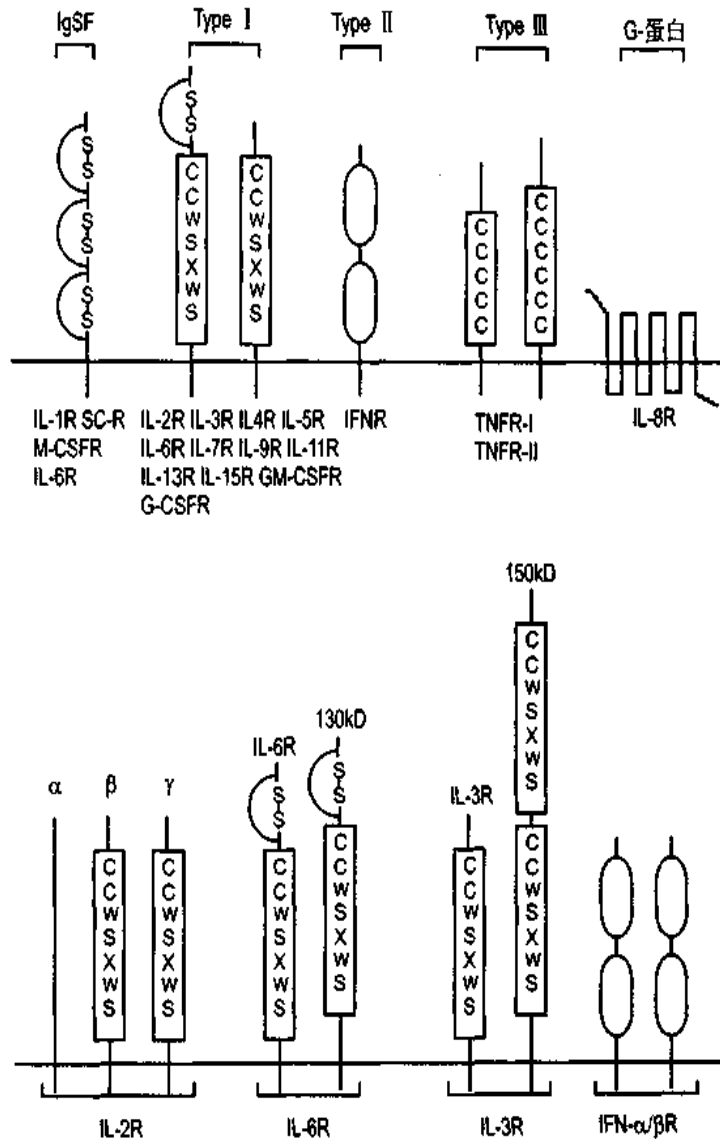


图 5-1 细胞因子受体的结构特征示意图

上图:细胞因子受体家族

下图:细胞因子多链受体复合物

IgSF:免疫球蛋白基因超家族受体

Type I : I型细胞因子受体家族

Type II : II型细胞因子受体家族

Type III : III型细胞因子受体家族

G-protein:G 蛋白受体家族

130kD:IL-6 受体复合物 130kD 亚基

150kD:IL-3 受体复合物 150kD 亚基

1. 免疫球蛋白基因超家族 这类受体的细胞膜外区有一或多个免疫球蛋白(Ig)样结构域。IL-1、IL-6、M-CSF、SCF、PDGF 和 FGF 受体都属此类。

2. I型细胞因子受体家族 这类受体又称红细胞生成素(EPO)受体家族或造血因子受体家族(hematopoietin receptor family),其胞膜外区有两个不连续的半胱氨酸残

基和 WSXWS 基序(W 代表色氨酸,S 代表丝氨酸,X 代表任一个氨基酸)。IL-2~7、IL-9、IL-11、IL-13、IL-15、GM-CSF 和 G-CSF 受体属此类。IL-6 受体既含 Ig 样结构域,又含半胱氨酸残基和 WSXWS 基序,因此它既可以归类于免疫球蛋白基因超家族,又可归类于 I 型细胞因子受体家族。

3. II 型细胞因子受体家族 这类受体是干扰素的受体,其胞膜外区有四个不连续的半胱氨酸残基。

4. III 型细胞因子受体家族 这类受体又称肿瘤坏死因子受体家族,有富含半胱氨酸的基序。TNF 受体、神经生长因子受体、CD40 和 Fas 分子属此类受体。

5. 趋化性细胞因子受体(chemokine receptor,CKR)家族 这一家族的受体是 G-蛋白偶联受体,由 7 个疏水性的跨膜区组成,和相应的配体结合后,经偶联 GTP 结合蛋白而发挥生物学效应。趋化性细胞因子如 IL-8 和 MCP 受体属此类。趋化性细胞因子受体可分为 CC-CKR 和 CXC-CKR 等类别,CC-CKR 是 CC 亚家族趋化性细胞因子的受体,CXC-CKR 是 CXC 亚家族趋化性细胞因子的受体。

(二)多亚单位受体和细胞因子受体共用亚单位

I 型细胞因子受体家族的多数成员属多亚单位受体,其中一种亚单位是细胞因子结合亚单位,另一种是信号传递亚单位。多种 I 型细胞因子受体有共用的相同的信号传递亚单位。如人 IL-3、IL-5 和 GM-CSF 受体均由 α 和 β 亚单位组成,其中 α 亚单位是细胞因子结合亚单位,结构各异, β 亚单位是 150kD 的同一种信号传递亚单位。因此,IL-3、IL-5 和 GM-CSF 在功能上有很大的重叠性,如均可作用于造血干细胞。IL-6 受体由 α 和 β 亚单位组成,其信号传递亚单位是一种 130kD 的跨膜糖蛋白(gp130),IL-11 和 IL-6 受体有相同的 gp130 信号传递亚单位。IL-2 受体由 α 、 β 、 γ 三个亚单位组成, β 链和 γ 链为信号传递亚单位。IL-2、IL-4、IL-7、IL-9 和 IL-15 受体都有相同的 γ 链。位于 X-染色体上的 γ 链基因缺陷,是 X-性连锁重症联合免疫缺陷病的一种病因,这类患者由上述受体介导的细胞信号传递发生严重的障碍,细胞免疫和体液免疫都有严重的缺陷。

(三)可溶性细胞因子受体

大部分细胞因子的受体除细胞膜结合的形式外,还存在着分泌游离的形式即可溶性(soluble, s)细胞因子受体(receptor, R),如 sIL-1R、sIL-2R、sIL-4R、sIL-5R、sIL-6R、sIL-7R、sIL-8R、sG-CSFR、sGM-CSFR、sIFN- γ 和 sTNFR 等。可溶性的细胞因子受体可作为相应细胞因子的运载体,也可与相应的膜受体竞争配体而起到抑制作用。此外,检测可溶性细胞因子受体的水平,有助于某些疾病的诊断及病程的发展和转归的监测。

此外,一些细胞因子的受体存在天然拮抗剂,如 IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)是一种由单核-巨噬细胞产生 170kD 的多肽,它可以结合 IL-1 受体,从而抑制 IL-1 α 和 IL-1 β 的生物学活性。有些病毒产生细胞因子结合蛋白也是细胞因子的拮抗剂,如痘病毒产生的 TNF 和 IL-1 结合蛋白,可抑制或消除 TNF 和 IL-1 的致炎症作用。

第四节 细胞因子及其相关制剂的临床应用

细胞因子及其相关制剂对下述疾病有治疗或预防价值。

(一) 感染性疾病

细菌性脓毒血症休克(bacterial septic shock, BSS)可在感染细菌后数小时发生。细菌细胞壁内毒素刺激巨噬细胞产生过量的 IL-1 和 TNF- α 是 BSS 发生的重要原因。给 BSS 患者注射重组 IL-1 受体拮抗剂或有中和活性的抗 TNF- α 单克隆抗体可明显降低其死亡率。干扰素已被用于病毒性感染如病毒性肝炎、角膜炎和感染性生殖器疣的治疗。IFN- γ 对利什曼原虫和弓形虫感染也有疗效。此外, IL-5 可被用于寄生虫感染; IL-12 可被用于纠正艾滋病(AIDS)病人 Th1 细胞的进行性减少。

(二) 肿瘤

由 IL-2 活化的 NK 细胞被称为淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)。LAK 细胞具有广谱的肿瘤杀伤活性。根据这一性质,人们进行了在体外用 IL-2 诱生自体 LAK 细胞,然后回输到患者体内治疗恶性肿瘤的尝试,这一疗法在某些肿瘤患者取得了使肿瘤缩小的效果。近年发现用组合细胞因子(IL-1、IL-2、IFN)加抗 CD3 mAb 诱导的杀伤细胞,称 CIK(cytokine induced killers),其杀瘤作用强于 LAK。将 IL-2 和肿瘤疫苗一起使用,能明显增强 CTL/NK 细胞的活性,提高机体的抗肿瘤功能。给人体反复应用重组 IL-2 可产生多种副作用,轻者表现为发热、寒战、腹泻、体重减轻,重者表现为贫血、血小板减少、呼吸窘迫、休克和昏迷等。拮抗 IL-2 或 IL-2 受体的制剂也可用于 T 细胞性白血病的治疗。

IL-6 是浆细胞瘤细胞的自分泌生长因子,促进多发性骨髓瘤的形成和发展。高水平表达 IL-6 的 IL-6 转基因小鼠表现广泛的、致死性的浆细胞增殖。应用抗 IL-6 的单克隆抗体,可抑制体外培养的浆细胞的增殖和多发性骨髓瘤的发展。IFN- α 因可抑制细胞的增殖对毛细胞白血病和艾滋病相关的 Kaposi 肉瘤有疗效。

(三) 移植物的排斥

抗 IL-2 或 IL-2 受体的制剂可抑制同种移植物的排斥。在动物实验中,用偶联白喉毒素的 IL-2 选择性杀伤活化的 T 细胞,可抑制肾及心脏移植后的排斥反应。注射重组 IL-1 受体拮抗剂可明显延长动物心脏移植物的存活。

(四) 血细胞减少症

多种细胞因子可被应用于血细胞减少症的治疗。可用 GM-CSF、M-CSF 和 G-CSF 治疗白细胞减少症, EPO 治疗红细胞减少症, IL-11 治疗血小板减少症。

(五) 超敏反应

IL-4 和 IL-13 可诱导 B 细胞发生免疫球蛋白重链的类别转换而分泌 IgE。因此,抑制 IL-4 和 IL-13 可能预防、治疗 I 型超敏反应。

(六) 治疗自身免疫性疾病

IL-10 可能治疗由 Th1 细胞引起的自身免疫性疾病。中和 IL-2 或抑制 IL-2 受体的制剂可用于某些自身免疫性疾病的治疗。抗 TNF 的中和抗体可以减轻类风湿关节炎患者的关节损伤。

小 结

细胞因子是由细胞产生的具有生物活性的蛋白类物质的统称。从不同的角度,细

胞因子有多种其他的名称。绝大多数细胞因子是低分子量(15~30kD)的蛋白或糖蛋白,可以旁分泌、自分泌等方式发挥作用。一种细胞可产生多种细胞因子,不同类型的细胞也可产生一种或几种相同的细胞因子。细胞因子的生物学活性可表现为多效性、重叠性、拮抗效应和协同效应。细胞因子通过作用于靶细胞的特异性受体而表现生物学活性。细胞因子可被分为白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子、生长因子和趋化性细胞因子六类,发挥介导天然免疫、调节特异性的免疫反应、诱导凋亡和刺激造血等生物学活性。细胞因子受体分为五个家族,免疫球蛋白基因超家族、I型细胞因子受体家族、II型细胞因子受体家族、III型细胞因子受体家族和趋化性细胞因子受体家族。大部分细胞因子的受体还存在着分泌游离的形式即可溶性细胞因子受体,一些细胞因子的受体具有天然拮抗剂作用。细胞因子在感染性疾病、肿瘤、移植物排斥、血细胞减少症、超敏反应、自身免疫性疾病的治疗等方面有广泛的临床应用前景。

思考题

1. 细胞因子的分类及生物学活性有哪些?
2. 细胞因子有哪些临床应用及应用前景?

参考文献

1. Abbas AK, Pober. Cellular and Molecular Immunology. 3rd ed. Chapter 12. 1997. 250~276 Philadelphia: W. B. Saunders Company
2. Janeway CA, et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. Chapter 8. 4th ed. New York: Current Biology Publications, 1999, 263-305

(于永利)

第六章 主要组织相容性复合体及其编码分子

早在 20 世纪 40 年代已经确定,小鼠近交系之间皮肤移植物的排斥由分布在不同染色体上的多个基因决定,分别称为 H-1、H-2、H-3……。很快发现,定位在第 17 染色体上的 H-2 基因有两个特点,一是在排斥(组织是否相容)中起主要作用,二是本身又包含多个功能相近的基因座位,而形成一个复合体。由此把小鼠的 H-2 称为主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex),简称 MHC。

人的 MHC 通常称为 HLA。但是 HLA 在字面上指的是人类白细胞抗原(human leukocyte antigen),属基因产物。为避免混淆,本章称人体 MHC 为 HLA 基因或 HLA 基因复合体;称其产物为 HLA 分子或 HLA 抗原。需要指出的是,各种哺乳动物都拥有 MHC。这表明该基因系统具有重要的生物学功能,然而这一功能又并非专司移植物排斥,因为在自然界不存在异体间组织和器官的交换和移植,用“组织相容性”来为这一基因系统定名显然是不确切的,仅由于习惯或尊重历史而沿用至今。现知 MHC 的主要功能,是以其产物提呈抗原肽进而激活 T 淋巴细胞,由此形成 T 细胞对抗原和 MHC 分子的双重识别,因而 MHC 在启动特异性免疫应答中起重要作用。

本章侧重阐述 MHC 基因及其产物的结构与功能。

第一节 MHC 结构及其多基因特性

MHC 结构十分复杂,其多样性由多基因性和多态性两方面构成。多基因性(polygenic)指 MHC 由一组位置相邻的基因座位组成,各自的产物具有相同或相似的功能。

组成 MHC 的基因传统上分为 I 类、II 类和 III 类。本章将其归并成两种类型加以阐述:一是经典的 MHC I 类和 II 类基因,它们的产物具有抗原提呈功能,并显示极为丰富的多态性,直接涉及 T 细胞的激活和分化,参与和调控特异性免疫应答,是本章介绍的重点。二是其他的基因,包括传统的 III 类基因,以及新近确认的多种免疫功能相关基因,它们一般不具备上述激活 T 细胞的功能。

一、经典的 MHC I 类和 II 类基因

图 6-1 显示,H-2 定位于小鼠第 17 号染色体,长约 1 500 kb。其中的 I 类基因包括 K、D、L 三个座位。II 类基因由 4 个座位组成,分别编码 A β 、A α 、E β 和 E α 四条肽链。肽链 A β 和 A α 形成异二聚体,称 I-A 分子;E β 和 E α 形成异二聚体,称 I-E 分子。在 A 和 E 前面均加字母 I,代表其编码基因皆坐落在 H-2 复合体的免疫应答区(immune response region)即 I 区中。III 类基因编码血清补体成分等。

HLA 基因复合体位于人第 6 号染色体短臂 6p21.31, 全长 3 600 kb, 共有 224 个基因座位, 其中 128 个为功能性基因(有产物表达), 96 个为假基因。经典的 HLA I 类基因集中在远离着丝点的一端, 包括 B、C、A 三个座位(图 6-1), 其产物称 HLA I 类分子。实际上, I 类基因仅编码 I 类分子异二聚体中的重链, 轻链为 β_2 微球蛋白(β_{2m}), 编码基因位于第 15 号染色体。HLA II 类基因在复合体中位于近着丝点一端, 结构最为复杂, 由 DP、DQ 和 DR 三个亚区组成。每一亚区又包括两个或两个以上的功能基因座位, 它们分别编码分子量相近的 α 链和 β 链, 形成 DR α -DR β (对应于小鼠的 E β -E α)、DQ α -DQ β (对应于小鼠的 A β -A α)和 DP α -DP β (小鼠中无对应物)三种异二聚体。需要指出的是, DR 亚区实际上有 5 个功能性基因, 1 个为 DRA(编码 DR α 链), 4 个为 DRB(编码 DR β 链), 即 DRB1、DRB3~DRB5(参见图 6-3 右下方), 它们和 DRA 构成不同的单元型(单元型定义见本章第二节), 其产物显示不同的 DR 抗原特异性, 包括 DR1(DR8)、DR51、DR52 和 DR53。

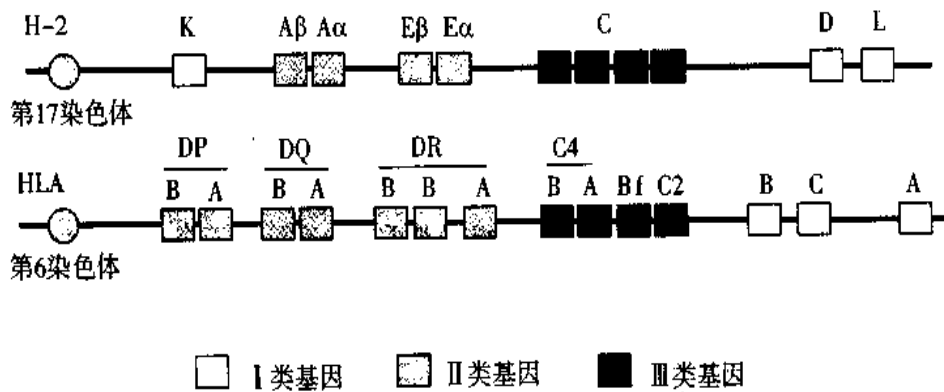


图 6-1 H-2 和 HLA 结构简图

二、I 类和 II 类基因的表达产物——HLA 分子

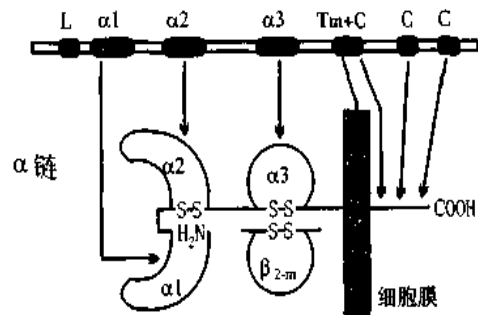
HLA I 类和 II 类分子在结构、组织分布和功能上各有特点(表 6-1)。I 类分子由重链(α 链)和 β_{2m} 组成, 分布于所有有核细胞表面; II 类分子由 α 链和 β 链组成, 仅表达于淋巴样组织中的各种细胞表面, 如专职抗原提呈细胞(包括 B 细胞、巨噬细胞、树突状细胞)、胸腺上皮细胞和人的活化 T 细胞等。HLA I 类和 II 类等位基因产物的表达具有共显性(co-dominance)特点, 即同源染色体对应座位上的两个等位基因皆能得到表达。

表 6-1 HLA I 类和 II 类抗原的结构、组织分布和功能特点

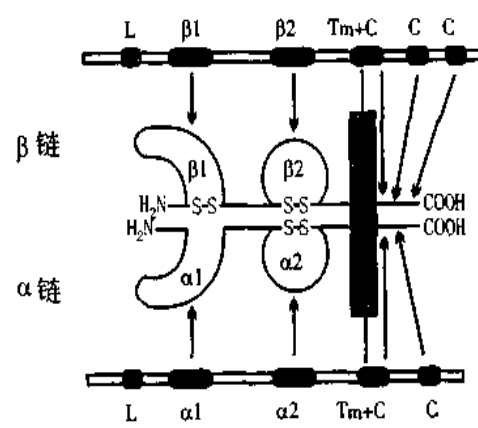
HLA 抗原类别	分子结构	肽结合结构域	表达特点	组织分布	功能
I 类 A, B, C	α 链 45kD (β_{2m} 12kD) *	$\alpha 1 + \alpha 2$	共显性	所有有核细胞表面	识别和提呈内源性抗原肽, 与辅助受体 CD8 结合, 对 CTL 的识别起限制作用
II 类 DR, DQ, DP	α 链 35kD β 链 28kD	$\alpha 1 + \beta 1$	共显性	APC, 活化的 T 细胞	识别和提呈外源性抗原肽, 与辅助受体 CD4 结合, 对 Th 的识别起限制作用

* β_{2m} 编码基因在 15 号染色体。

I类分子重链胞外段有三个结构域($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$),远膜端的两个结构域 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 构成抗原结合槽(图 6-2 上方),而 $\alpha 3$ 及 β_{2-m} 属免疫球蛋白超家族(IgSF)结构域。II类分子的 α 、 β 链各有两个胞外结构域($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$; $\beta 1$ 、 $\beta 2$),其中 $\alpha 1$ 和 $\beta 1$ 共同形成抗原结合槽(图 6-2 下方), $\alpha 2$ 和 $\beta 2$ 为 IgSF 结构域。这些结构域和 HLA 基因外显子之间的对应关系亦在图中标出。



MHC I 类分子



MHC II 类分子

图 6-2 MHC I 类和 II 类分子及其编码基因的结构

L:前导序列 Tm:跨膜序列 C:胞浆序列

三、免疫功能相关基因

构成 MHC 复合体的另一类基因称为免疫功能相关基因(图 6-3),它们可以有各种变异体,但通常不显示或仅显示有限的多态性。此类基因的产物一般不能和抗原肽形成复合物,故不能直接提呈抗原,但它们在免疫应答和免疫调节中发挥重要作用。

(一)血清补体成分编码基因

此类基因属经典的 III 类基因,在 HLA 复合体中,它们位于中部(图 6-1 和 6-3)。所表达的产物为 C4B、C4A、Bf 和 C2。

(二)抗原加工提呈相关基因

1. 低分子量多肽基因 低分子量多肽(low molecular-weight polypeptide, LMP)基

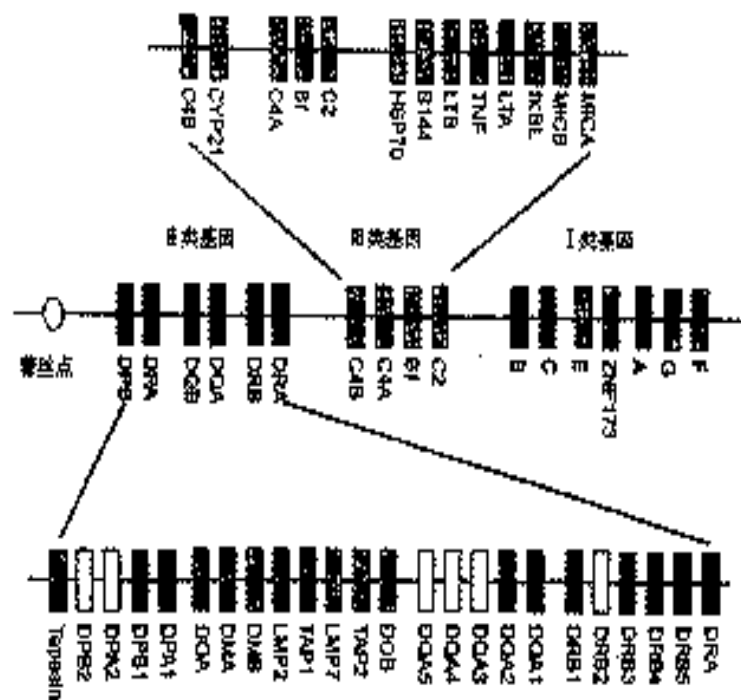


图 6-3 人类 MHC(HLA) 区系基因图

■ 经典的 I 类和 II 类基因 ▨ 免疫功能相关基因 □ 非基因

因包括 LMP2 和 LMP7 两个座位, 编码胞质溶胶中蛋白酶体(proteasome)相关成分, 蛋白酶体在抗原提呈细胞中参与对内源性抗原的降解。

2. 抗原加工相关转运体基因 抗原加工相关转运体(transporter associated with antigen processing, TAP)是内质网膜上的一个异二聚体分子, 双链分别由 TAP1 和 TAP2 两个座位的基因编码。TAP 参与对内源性抗原肽的转运, 使其从胞质溶胶进入内质网腔, 并与 MHC I 类分子结合。

3. HLA-DM 基因 包括 DMA 和 DMB 座位, 其产物参与 APC 对外源性抗原的加工提呈, 帮助溶酶体中的抗原片段进入 MHC II 类分子的抗原结合槽。

4. HLA-DO 基因 包括 DOA(旧称 DNA)和 DOB 两个座位, 分别编码 DO 分子的 α 链和 β 链。DO 分子是 DM 功能的负向调节蛋白。

5. TAP 相关蛋白基因 其产物称 tapasin, 即 TAP 相关蛋白(TAP-associated protein), 对 I 类分子在内质网中的装配起关键作用, 参与内源性抗原的加工和提呈。

上述免疫功能相关基因全部坐落在 HLA 系统的 II 类基因区。其作用机制见第十四章。

(三) 非经典 I 类基因

非经典 I 类基因又称 HLA I b, 即 b 型 I 类基因, 包括 HLA-E、HLA-F、HLA-G 等, 与之相对应, 经典的 I 类基因则称为 a 型 I 类基因, 简称 HLA I a。HLA I b 中目前研究得比较多的有下列两个基因。

1. HLA-E 其产物向 NK 细胞的凝集素型抑制性受体 CD94/NKG2 提呈自身抗

原肽(HLA I a分子和 HLA-G分子先导序列),抑制 NK 等杀伤细胞的活性,因而 HLA-E 属于具有抗原提呈能力的免疫功能相关基因产物。

2. HLA-G 其产物作为一种配体分子,可与 NK 等杀伤细胞抑制性受体结合,发挥抑制活性。

以 HLA-E、HLA-G 为代表的非经典 HLA I 类分子在免疫应答的负调节中十分活跃。

(四)炎症相关基因

在 HLA III 类基因区靠 I 类基因一侧,新近检出多个免疫功能相关基因座位(参见图 6-3 上方),多数涉及炎症反应,分属以下四个家族:

1. 肿瘤坏死因子基因家族 包括 TNF(TNF α)、LTA(TNF β)和 LTB 三个座位。其产物参与炎症、抗病毒和抗肿瘤免疫应答。

2. 转录调节基因或类转录因子基因家族 包括类 I- κ B(I κ BL)基因,可参与调节 DNA 结合蛋白 NF- κ B 的活性。属于这一基因家族的还有 B144 基因、锌指基因 ZNF173 和 ZNF178(锌指基因 ZNF173 定位于 I 类基因区)。

3. MHC I 类相关基因(MIC)家族 包括 MIC A 和 MIC B 基因等,主要表达于小肠粘膜,与热休克蛋白的作用密切相关。

4. 热休克蛋白基因家族 如 HSP70 基因,其产物参与炎症和应激反应,并作为分子伴侣在内源性抗原的加工提呈中发挥作用。

此外,HLA 复合体中还有一些免疫无关基因,如位于 III 类基因区、参与类固醇合成的 21 羟化酶基因(CYP21),以及一批无产物表达的假基因(图 6-3 下方以白框表示)。这些集中反映了 HLA 基因复合体构成上的多基因特性。

第二节 MHC 的多态性

一、多态性的基本概念

多态性(polymorphism)指一个基因座位上存在多个等位基因(allele)。对某一个基因座位,一个个体最多只能有两个等位基因,分别出现在来自父母方的同源染色体上。因而 MHC 的多态性是一个群体概念,指群体中不同个体在等位基因拥有状态上存在差别。多态性和前面提到的多基因现象,是从不同水平对 MHC 的多样性进行描述:多基因性着重于同一个个体中 MHC 基因座位的变化;而多态性指群体中各座位等位基因的变化。

现知,HLA 是人体多态性最丰富的基因系统。据 1999 年的统计,整个 HLA 复合体等位基因总数已达到 1 031 个,其中等位基因数量最多的座位是 HLA-B(301 个)和 HLA-DRB1(227 个)(表 6-2)。

对 HLA 系统的不同基因座位,和同一座位不同等位基因的命名原则是,星号(*)前为基因座位,星号后为等位基因。例如 HLA-A*0103 代表 HLA I 类基因 A 座位的第 103 号等位基因;HLA-DRB1*1102 代表 II 类基因 DRB1 座位第 1102 号等位基因。

1102 并不表明 DRB1 座位已发现一千一百多个等位基因,而是根据等位基因的结构,通常再分成若干主型(generic type),1102 是 DRB1 座位第 11 主型第 2 号等位基因。同理,HLAA*0103 是 A 座位第 1 主型第 3 号等位基因。这一命名系统为有待发现的基因座位和等位基因空出了位置。

表 6-2 HLA I、II 类基因的等位基因数及抗原特异性数(1999 年 8 月)

	I 类基因					II 类基因					合计	
	A	B	C	DRA	DRB1	DQA1	DQB1	DPA1	DPB1	Dw		其他*
等位基因数	151	301	83	2	227	20	43	18	87	/	97	1031
抗原特异性数	27	59	10	24		9		6		26	/	161

* 包括 HLA-G、DRB3、TAP 和 MICA 等基因

表 6-2 最后一行为已检出的抗原特异性数。通常,HLA-A、B、C、DR、DQ 抗原特异性用血清学技术检测,HLA-Dw 特异性采用混合淋巴细胞培养技术检测。Dw 代表了激发同种异体淋巴细胞增殖的淋巴细胞激活决定基(LAD),是 DR、DQ 等 II 类基因产物效应的总和,因而没有单独的 Dw 等位基因座位。

二、连锁不平衡和单元型

HLA 不同基因座位的各等位基因在人群中以一定的频率出现。例如,HLA-DRB1*0901 和 DQB1*0701 在北方汉族人中的频率分别是 15.6% 和 21.9%。按随机分配的规律,这两个等位基因同时出现在一条染色体上的几率应是两个频率的乘积($0.156 \times 0.219 = 0.034$),即 3.4%,然而实际上两者同时出现的频率是 11.3%,为理论值的 3.3 倍。此现象称为连锁不平衡(linkage disequilibrium),意指分属两个或两个以上基因座位的等位基因,同时出现在一条染色体上的几率高于随机出现的频率。这表明,处于连锁不平衡状态中的等位基因往往经常地连在一起,由此引入单元型的概念。单元型(haplotype)指的是染色体上 MHC 不同座位等位基因的特定组合。

由于存在连锁不平衡,某些单元型在群体中可呈现较高的频率,并较之单一 HLA 基因型别更能显示人种和地理族(ethnic group)的特点。例如,中国汉族人中具有特征性的 HLA 单元型主要有 A2-B46-Cw3-DR9-DQ9-Dw23 和 A33-B17-Cw2-DR3-DQ2-Dw3。

检测单元型比分析单一的等位基因频率,更有助于从无血缘关系人群中搜寻 HLA 相匹配的器官移植供者。然而,连锁不平衡却不利于分析和寻找调控免疫应答或决定疾病易感性的关键性基因成分。举例说,如果 DQ 座位的等位基因 HLA-DQB1*0301 对某一疾病的发生起决定性作用,但此 0301 又和 DR 座位的 DRB1*0901 及 B 座位的 B*4601 呈现连锁不平衡,可能使人误认为 DRB1*0901 或 B*4601 与疾病关联。实际上只有 DQB1*0301 属于该病的原发关联(primary association)成分,其余两个位于 DR 和 B 座位上的等位基因产物属于次级关联。

三、HLA 多态性的产生及其意义

HLA 基因结构的变异为进化中的选择提供了基础。变异的发生涉及基因突变、基因重组(同源染色体之间的交换)和基因转换等多种机制。基因转换(gene conversion)

指两条染色体非同源部分发生 DNA 片段的转移。基因转换可产生新的等位基因。其他真核细胞的基因较少发生基因转换,但在 MHC 多态性产生中却十分常见。

MHC 变异的产生属于一组偶发事件,这些偶发的变异能否以新等位基因的形式被一代一代地保存下来,取决于自然选择。如果新出现的等位基因,在提呈病原体的关键性抗原肽方面有独到之处,则相应个体较易启动有效的免疫应答,显示较强的抗病能力和较低的死亡率。换言之,这一新等位基因的拥有者,会有较多的机会把该等位基因传递给后代。于是在群体水平,新等位基因投向该物种基因库的比例将大于其他的基因,两者之差构成选择压力 (selection pressure)。选择压力使新基因频率逐渐上升。结果是,新等位基因在群体中得到积累,形成多态性。

多态性主要为经典的 I 类基因和 II 类基因所有,这与 I、II 类基因产物参与提呈抗原肽有关。由于不同的 MHC 等位基因产物可以提呈结构不同的抗原肽,并诱发出特异性和强度不同的免疫应答 (详见后),而这种 MHC 分子在结构和抗原提呈能力上的不同,往往表现在带有不同 MHC 等位基因的个体水平,这意味着,MHC 多态性从基因的储备上,造就了对抗原(病原体)入侵的反应性和易感性不同的个体。这一现象的群体效应,是赋予物种极大的应变能力,使之能对付多变的环境条件及各种病原体的侵袭。应该说,这是 MHC 高度多态性具有强大生命力的体现,是长期自然选择的结果 (详见第十七章)。

第三节 MHC 分子和抗原肽的相互作用

MHC 以其产物结合并提呈抗原肽供 TCR 识别,必然涉及 MHC 分子和抗原肽的结合。MHC I、II 类分子接纳抗原肽的结构,皆为远膜端的抗原结合槽(图 6-4)。不同点是, I 类分子凹槽两端封闭,接纳的抗原肽长度有限,为 8~10 个氨基酸残基; II 类分子凹槽两端开放,进入槽内的抗原肽长度变化较大,为 13~17 个氨基酸残基甚至更多(图 6-5)。

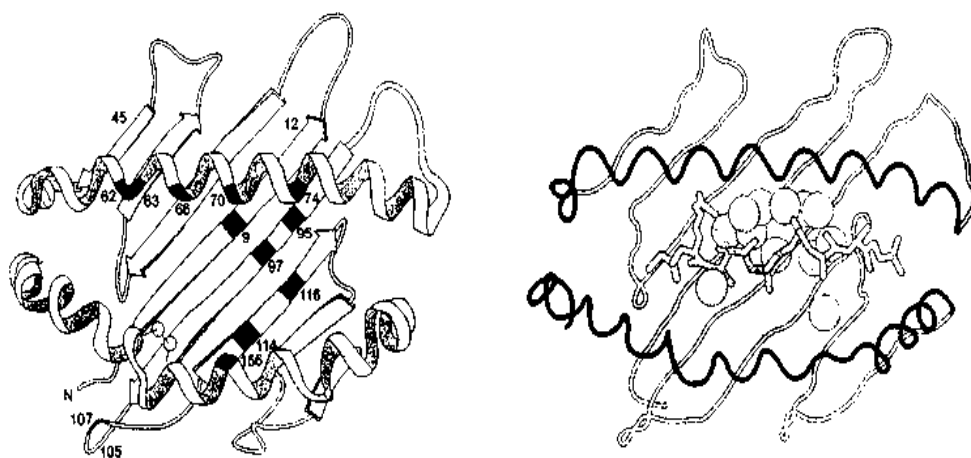


图 6-4 HLA I 类分子抗原结合凹槽极面观

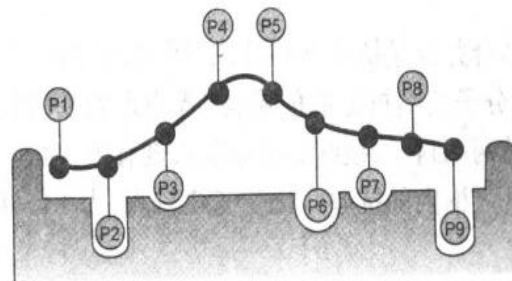
左图黑色部分为 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 抗原肽结合区中多变氨基酸残基所在部位

右图为 HLA-B27 分子抗原结合凹槽接纳的抗原肽,其中 12 个小圈为水分子

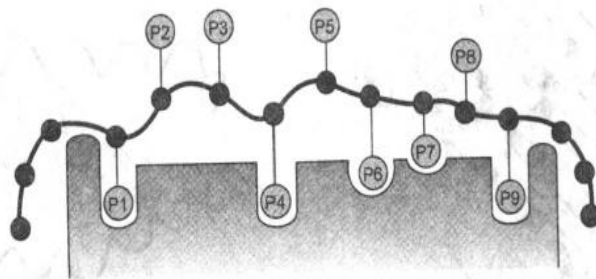
一、抗原肽和 HLA 分子相互作用的分子基础

MHC 不同座位或同一座位的不同等位基因之间结构上的差异,可改变 HLA 分子抗原结合槽的结构。由此造成不同 HLA 等位基因编码分子对各种抗原肽的结合具有选择性。

分析从 HLA 分子抗原结合槽中洗脱下来的各种天然抗原肽的一级结构,发现这些抗原肽往往带有两个或两个以上和 MHC 分子凹槽相结合的特定部位,称锚定位,该位置的氨基酸残基称为锚定残基(anchor residue)。而且,能够和同一类 MHC 分子结合的抗原肽,其锚定位和锚定残基往往相同或相似。从表 6-3 可见,进入 HLA-A*0201 分子凹槽中的九肽(或十肽)有两个锚定位:第 2 位(P2)皆为亮氨酸(L)或甲硫氨酸(M);而第九位(P9)皆为亮氨酸或缬氨酸(V)。因此,HLA*0201 分子所接纳的抗原肽有一个显示特征的共同基序(consensus motif),即表 6-3 第一行所列的 $x-L/M-x-x-x-x-x-x-L/V$ (x 代表任意氨基酸残基)。该处锚定位是 P2 和 P9,锚定残基分别是 L/M 和 L/V,而中间 P3~P8 的残基组成带有较大的任意性。同样情况见于表中 HLA-B*2705 所结合的九肽。其锚定位也是 P2 和 P9,只是锚定残基的组成有变:P2 皆为精氨酸(R),而 P9 为亮氨酸或苯丙氨酸(F)。由此显示,B*2705 分子接纳抗原肽所要求的共同基序是 $x-R-x-x-x-x-x-L/F$ (表 6-3)。这表明,MHC 分子通过特定的共同基序显示和抗原肽结合的专一性。图 6-5A 画出了 P2 和 P9 作为锚定位和 I 类分子的结合情况。



A. HLA I类分子



B. HLA II类分子

图 6-5 抗原肽与 HLA I 类分子(A)和 II 类分子(B)的结合及相应的锚定点

表 6-3 不同 HLA 等位基因产物以特定的共同基序选择性地结合抗原肽

等位基因产物	共同基序								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
I 类分子 A*0201	x	L	x	x	x	x	x	x	L
		M							V
B*2705	x	R	x	x	x	x	x	x	L
									F
II 类分子 DRB1*0405	I	x	x	I	x	N	x	x	E
	F			L		S			D
	Y			E		T			
	V			V		Q			
				Y		V			

II 类分子情况比较复杂。表 6-3 下方列出进入 HLA-DRB1*0405 分子抗原结合槽的几种抗原肽,其长度虽变化于 14~17 个氨基酸之间,但中段仍有对应于 I 类分子的九肽结构,称为核心序列。从表 6-3 下方给出的核心序列中可以看出,其锚定位为 P1、P4、P6 和 P9 (图 6-5B)。除 P9 的氨基酸组成 (E 和 D) 相对单一外,其他位置的氨基酸种类变化很大,包括了多种氨基酸残基。显然,适于 DRB1*0405 分子所接纳的抗原肽,其共同性基序远比 I 类分子复杂。

二、抗原肽和 MHC 分子相互作用的特点

以上结果表明,特定的 MHC 分子可凭借所需要的共同性基序选择性地结合抗原肽,在这个意义上,两者的结合具有一定的专一性。MHC 分子甚至可以被视为抗原肽的“受体”,其作用就是在细胞内捕捉相应抗原肽,将它转送到细胞表面,以肽:MHC 分子复合物形式供 TCR 识别。虽然这一“受体”(MHC 分子)对配体(抗原肽)的识别和结合,是在细胞内的溶酶体样结构(对 II 类分子)和内质网腔(对 I 类分子)中完成(详见第十四章),然而它和细胞表面受体-配体的结合有相似性。需要注意的是,不同 MHC 分子可选择性地结合具有不同锚定位和锚定残基的肽段,故不同 MHC 等位基因产物有可能提呈同一抗原分子的不同表位,造成不同个体(带有相异的 MHC 等位基因)对同一抗原的应答在强度上出现差异。这实际上是 MHC 以其多态性参与和调控免疫应答的一种重要机制。

深入研究还发现,MHC 分子对抗原肽的识别并非呈现严格的一对一关系,而是一类 MHC 分子识别一群带有特定共同基序的肽段,由此构成两者相互作用中的包容性 (flexibility)。这一包容性可表现在不同层次:首先,组成共同性基序的“x”氨基酸,其顺序和结构可变;其次,同一 MHC 分子(特别是 II 类分子)所要求的锚定残基往往不止一种氨基酸,结果是,“符合”某特定共同基序的肽链数量可以相当多,造成一种 MHC 分子可结合多种抗原肽,活化多个抗原特异 T 细胞克隆;最后,不同 MHC 分子接纳的抗原肽,可拥有相似的共同基序。例如,在 HLA I 类分子中至少已经确认了 A2、A3、B4、B44 四个家族,这些家族中的成员(各种等位基因产物)可选择性地共同识别拥有相

同或相似锚定残基的抗原肽。这意味着能够被某一 HLA 分子所识别和提呈的抗原肽,也可被其所属家族中的其他分子所提呈。这对应用肽疫苗或 T 细胞疫苗进行免疫预防和免疫治疗提供了便利。

第四节 HLA 与临床医学

一、HLA 与器官移植

长期的临床实践已证明,器官移植的成败主要取决于供、受者间的组织相容性,其中 HLA 等位基因的匹配程度起关键作用。

器官移植需确定供受者间的组织相容性,涉及 HLA 分型(typing)和交叉配型(cross-match)。DNA 分型技术的普及、计算机网络的应用、无亲缘关系个体骨髓库和脐血库的建立,皆有力地推进了 HLA 相匹配的供受者选择,提高了准确性和效率。另外,测定血清中可溶性 HLA 分子的含量,有助于监测移植物的排斥危象(见第二十二章)。

二、HLA 分子的异常表达和临床疾病

所有有核细胞表面表达 HLA I 类分子,但恶变细胞 I 类分子的表达往往减弱甚至缺如,以致不能有效地激活特异性 $CD8^+$ CTL,造成肿瘤逃脱免疫监视。与此相反,某些自身免疫病中,原先不表达 HLA II 类分子的上皮细胞,可被诱导表达 II 类分子,如胰岛素依赖型糖尿病中的胰岛 β 细胞、乳糜泻中的肠道细胞、萎缩性胃炎中的胃壁细胞等。上述异常表达的机制及其免疫病理学意义未明,可能和它们促进免疫细胞的过度活化有关。

三、HLA 与疾病的关联

(一)HLA 是机体对疾病易感的主要遗传成分

HLA 与疾病关联,是指带有某些特定 HLA 型别的个体易患某一疾病(阳性关联)或对该疾病有较强的抵抗力(阴性关联)。这一关联,是通过患病人群和健康人群作 HLA 分型后,用统计学方法加以判别的。典型例子是强直性脊柱炎(AS),全球不同民族和人种的统计结果高度一致:患者中 HLA-B27 抗原阳性率高达 58%~97%,而在健康对照人群中仅为 1%~8%,由此确定强直性脊柱炎和 HLA-B27 属阳性关联。换言之,带有 B27 等位基因的个体易于患强直性脊柱炎。经计算,其相对风险(RR)为 55~376,即表达 B27 抗原的个体较之 B27 阴性者患 AS 的机会要大 55 倍到 376 倍。表明 HLA-B27 是决定强直性脊柱炎易感性的关键遗传因素,或原发关联成分。

迄今,记录在案与 HLA 关联的疾病达 500 余种,大部分为自身免疫病(表 6-4)。

(二)与疾病关联的原发成分

B27 和 AS 的关联只是一种十分特殊的情况,即已确定其中的原发关联成分,对其他疾病则并非如此。因而深入研究 HLA 与疾病的关联主要包括两个方面:一是寻找

关联的原发成分,包括从分子水平确定起核心作用的 HLA 等位基因,排除因连锁不平衡而出现的次级关联成分,以及确定相应致病性自身抗原的关键性表位;二是分析和阐明关联机制。迄今已获重要进展的,主要有以下几种疾病。

表 6-4 与 HLA 呈现强关联的一些自身免疫病

疾病	HLA 抗原	相对风险 (%)
强直性脊柱炎	B27	89.8
急性前葡萄膜炎	B27	10.0
肾小球性肾炎咯血综合征	DR2	15.9
多发性硬化症	DR2	4.8
乳糜泻	DR3	10.8
突眼性甲状腺肿	DR3	3.7
重症肌无力	DR3	2.5
系统性红斑狼疮	DR3	5.8
胰岛素依赖型糖尿病	DR3/DR4	25.0
类风湿性关节炎	DR4	4.2
寻常天疱疮	DR4	14.4
淋巴瘤性甲状腺肿	DR5	3.2

1. 类风湿性关节炎(RA) 这是一种以 DR4 为主要关联成分的疾病。现已确定,不同的 DR4 等位基因分子分别与 RA 的易感性和抵抗性关联,且发现易感性 DR4 分子中均存在一个相同的序列。换言之,凡是结构上带有这一序列的 DR4 分子及相应等位基因(如中国人群中的 DRB1*0405)皆为易感成分。

2. 乳糜泻(CD) 是由面粉麸质引起的小肠粘膜吸收不良综合征。已阐明乳糜泻的原发关联成分是和 DR3 呈现连锁不平衡的 HLA-DQA1*0501 及 DQB1*0201。有意义的是,这两个等位基因可以以顺式互补(在同一条染色体上)或反式互补(在两条同源染色体上)两种形式决定个体对 CD 的易感性。如果两个等位基因的顺、反两种互补形式均显示疾病易感性,则该基因可视为原发关联成分。

3. 胰岛素依赖型糖尿病(IDDM) 连锁不平衡分析已揭示,易感性原发关联成分可能不是 DR,而是 DQA1*0301 和 DQB1*0201。而且,中国汉族人群 IDDM 的次级关联成分并非 DR3/DR4,而是 DR3/DR9。和乳糜泻中的情况相似,IDDM 中的两个 DQ 等位基因关联成分也呈现顺、反两种互补形式。在此基础上,还找到一些易感程度较低的单元型组合以及“抵抗性的”等位基因,后者如单元型 DR2。这意味着 DR2 阳性个体不容易患 I 型糖尿病。

4. 多发性硬化症(MS) 多发性硬化症为一种神经系统脱髓鞘性疾病,相关联的成分已确定为 DR2 中的 DRB1*1501,并有 DRB3*0101 参与。

(三)HLA 与疾病关联的机制

同一 HLA 座位上的等位基因,在结构上可能仅有几个核苷酸之差,却可引起完全不同的结果:对疾病易感或对疾病抵抗。分析何以这些差异造成个体免疫应答能力的不同,无疑为阐明该疾病发生的分子免疫学基础,提供了有价值的研究思路和有效的切入途径。

有关 HLA 与疾病关联机制的研究主要集中在三个方面。

1. 分析特定 HLA 等位基因产物提呈疾病相关自身抗原肽的机制。
2. 寻找疾病相关性自身抗原的 T 细胞表位和 B 细胞表位,分析携带这些表位的抗原肽和特定 HLA 分子结合的共同基序。
3. 分析不同 MHC 等位基因产物(易感的和抵抗的)在 TCR 库(TCR repertoire)的发育和中枢耐受中的作用;寻找识别特定抗原肽:MHC 分子复合物的 T 细胞克隆,确定其特性。

例如,在多发硬化症的研究中,了解到关联性 HLA-DRB1*0501 分子所结合并提呈的自身抗原肽,是髓鞘碱性蛋白(MBP,共 170 个氨基酸)中的 84~102 位和 143~278 位抗原片段,现已开始着手分析相应 T 细胞克隆 TCR 的 CDR3 结构域,用于制备肽疫苗和进行免疫干预。

四、HLA 与亲子鉴定和法医学

HLA 系统所显示的多基因性和多态性,意味着两个无亲缘关系个体间,在所有 HLA 基因座位上拥有完全相同等位基因的机会几乎等于零。再者,每个人所拥有的 HLA 等位基因型别一般终身不变,因而特定等位基因及其以共显性形式表达的产物,可以成为个体性(individuality)的一种遗传标志。由此,HLA 分型已在法医学上被广泛地用于亲子鉴定和确定死亡者的身份。

小 结

人体主要组织相容性复合体 HLA 的结构显示多样性。这一多样性首先表现在多基因性,即由经典的 HLA 基因和免疫功能相关基因两群基因组成。前者主要包括 HLA I 类、II 类基因,其产物的结构、组织分布和功能行使各有特点,在特异性免疫应答中发挥重要作用;后者主要包括血清补体成分编码基因、抗原加工提呈相关基因、非经典 I 类基因和炎症相关基因。

HLA 基因的多样性同时表现在具有极为丰富的多态性。多态性反映群体中不同个体 HLA 等位基因拥有状态的不同,是导致个体间免疫应答能力和对疾病易感性出现差异的主要遗传学原因。确定不同个体所拥有的等位基因及其产物的特异性称为 HLA 分型。

MHC 的主要生物学功能,是以其产物结合并提呈抗原肽,供 T 细胞识别,启动特异性免疫应答。HLA 与器官移植的成败以及临床疾病的发生关系十分密切。

思 考 题

1. 何谓 HLA 基因复合体的多基因性和多态性?

2. 比较 HLA I 类和 II 类分子在结构、组织分布和与抗原肽相互作用等方面的特点。

3. 为什么 MHC 的主要生物学功能体现在结合与提呈抗原肽? HLA 与临床医学有什么关系?

参 考 文 献

1. Browning M & McMichael A Ed. HLA and MHC: Genes, Molecules and Function. Oxford: Bios Sci Publ, 1996
2. Gruen JR & Weissman SM. Evolving view of the major histocompatibility complex, *Blood*, 1997. 90: 4252
3. Anon. The MHC Sequencing Consortium; Complete sequence and the gene map of a human major histocompatibility complex, *Nature*. 1999. 401:921
4. Rammensee HG. Allele specific peptide motifs of HLA molecules, in: Charron D ed Genetic Diversity of HLA: Functional and Medical Implication, vol 1, Paris:EDK, 1997. 25-27
5. Thorsby E. HLA-associated diseases. *Human Immunol*, 1997. 53:1

(周光炎)

第七章 白细胞分化抗原和粘附分子

免疫应答过程有赖于免疫系统中细胞间的相互作用,包括细胞间直接接触和通过分泌细胞因子或其他活性分子介导的作用。免疫细胞之间相互识别的物质基础是细胞膜分子,包括细胞表面的多种抗原、受体和其他分子。有些细胞膜分子通常也称为细胞表面标记(cell surface marker)。白细胞分化抗原和粘附分子是两类重要的免疫细胞膜分子。

第一节 人白细胞分化抗原

一、人白细胞分化抗原的概念

1. 白细胞分化抗原的概念 白细胞分化抗原(leukocyte differentiation antigen)是指血细胞在分化成熟为不同谱系(lineage)、分化的不同阶段及细胞活化过程中,出现或消失的细胞表面标记分子。显然,白细胞分化抗原除表达在白细胞之外,还表达在红系和巨核细胞/血小板谱系。白细胞分化抗原还广泛分布于非造血细胞如血管内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞、神经内分泌细胞等。白细胞分化抗原大都是跨膜的蛋白或糖蛋白,含胞膜外区、跨膜区和胞浆区;有些白细胞分化抗原是以糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)连接方式,锚定在细胞膜上。少数白细胞分化抗原是碳水化合物。

根据人白细胞分化抗原胞膜外区结构特点,可分为不同的家族(family)或超家族(superfamily),常见的有免疫球蛋白超家族(IgSF)、细胞因子受体家族、C型凝集素超家族、整合素家族、肿瘤坏死因子超家族(TNFSF)和肿瘤坏死因子受体超家族(TNFRSF)等。

2. CD的概念 应用以单克隆抗体鉴定为主的方法,将来自不同实验室的单克隆抗体所识别的同一分化抗原称CD(cluster of differentiation)。人CD的编号已从CD1命名至CD166,可大致划分为T细胞、B细胞、髓系细胞、NK细胞、血小板、粘附分子、内皮细胞、细胞因子受体和非谱系等九个组,有关CD分子的主要特征参见本书附录三。

二、常用的CD分子

CD分子广泛参与多种功能,本节仅介绍最为常见的与T、B细胞识别、粘附、活化有关的CD分子,以及有CD编号的免疫球蛋白Fc段受体。

(一)与 T 细胞识别、粘附、活化有关的 CD 分子

参与 T 细胞识别、粘附和活化过程的 CD 分子主要有 CD3、CD4、CD8、CD2、CD58、CD28/CTLA-4 和 CD40L 等(图 7-1)。

1. CD3 CD3 分子与 T 细胞受体组成 TCR/CD3 复合物,分布于 T 细胞和部分胸腺细胞表面,在 TCR 信号转导过程中起着关键作用。CD3 分子由 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 和 η 五种链组成。CD3 γ 、 δ 和 ϵ 链均属免疫球蛋白超家族(IgSF)成员,跨膜区通过带负电的氨基酸与 TCR $\alpha\beta$ 或 TCR $\gamma\delta$ 链跨膜区带正电氨基酸形成盐桥,使之稳定形成 TCR-CD3 复合物。CD3 ζ 和 η 链结构相似,胞膜外区很短,由半胱氨酸形成链间二硫键,组成 $\zeta\zeta$ 同源二聚体或 $\zeta\eta$ 异源二聚体。胞浆区有“免疫受体酪氨酸活化基序”(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)结构,其中的酪氨酸磷酸化后,可活化有关激酶,转导 TCR-CD3 介导的活化途径的信号(详见第十五章)。

2. CD4 CD4 为单链跨膜糖蛋白,胞膜外区结构属 IgSF 成员,共有 4 个 IgSF 结构域,CD4 分子的第一、二个结构域可与 MHC II 类分子的非多态区结合。第一个 V 样结构域是引起艾滋病的人类免疫缺陷病毒(HIV)的受体,与 HIV gp120 相结合。在外周血和外周淋巴器官中,CD4⁺ T 细胞为辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)。CD4 是 T 细胞 TCR-CD3 识别抗原的辅助受体,通过胞膜外区与抗原提呈细胞(APC)表达的 MHC II 类分子的结合,其胞浆区与 p56^{lck} 激酶的结合,参与信号转导。

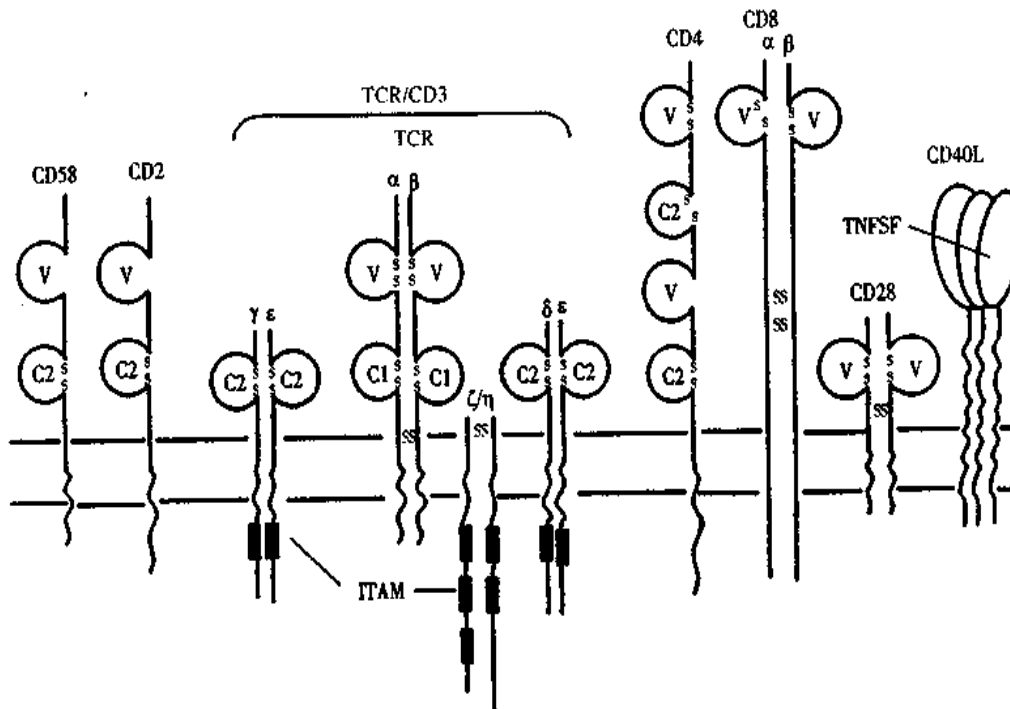


图 7-1 与 T 细胞识别、粘附和活化有关 CD 分子的结构

3. CD8 CD8 分子是由 α 、 β 链借二硫键连接的异源二聚体,胞膜外区结构均属 IgSF。 α 链 V 样区与 MHC I 类分子非多态的 $\alpha 3$ 区域结合,胞浆区可与 p56^{lck} 激酶相连,参与 T 细胞活化和增殖的信号转导。CD8 分子分布于部分 T 细胞和胸腺细胞。

CD8⁺ T细胞是细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL 或 Tc)。CD8 也是 T 细胞的辅助受体,可以增强 TCR 与相应抗原肽:MHC 分子结合后的信号刺激。

4. CD2 CD2 又称淋巴细胞功能相关抗原 2(lymphocyte function associated antigen 2, LFA-2), CD2 分子的配体主要是 CD58(LFA-3)。胞浆区可与多种蛋白酪氨酸激酶相连。CD2 分子表达于胸腺细胞、T 细胞和 NK 细胞, CD2 与 CD58 结合,促进 T 细胞对抗原的识别功能,主要是通过增强 T 细胞与 APC 或靶细胞之间的粘附,以及 CD2 分子所介导的信号转导。

5. CD58 CD58 分子又称淋巴细胞功能相关抗原 3(LFA-3), CD58 与 CD2 两者的结构十分相似,并相互结合。CD58 分布较为广泛,表达 CD58 的 APC 或靶细胞通过与表达 CD2 分子 T 细胞相互粘附,促进 T 细胞识别抗原的功能,CD2 结合 CD58 后可参与 T 细胞信号的转导。

6. CD28 CD28 分子是由二硫键相连的同源二聚体, CD28 分子的胞浆区可与多种信号分子相连。在外周血淋巴细胞中, CD28⁺ 细胞包括几乎所有的 CD4⁺ T 细胞和约 50% 的 CD8⁺ T 细胞。此外,浆细胞和部分活化 B 细胞也可表达 CD28。CD28 分子的配体是 B7 家族,包括 B7-1(CD80)和 B7-2(CD86), B7 家族分子主要表达于 B 细胞和 APC 细胞。CD28 作为辅助刺激分子,提供 T 细胞活化的辅助信号。目前已知, CD28/CD80(或 CD86)是一组最重要的协同刺激分子,它们之间的结合和随后介导的信号转导是 T-B 细胞相互协作的重要分子基础。

7. CTLA-4 CTLA-4 又称 CD152,为同源二聚体,表达于活化 T 细胞,而静止 T 细胞则不表达。CTLA-4 与 CD28 分子有一定的同源性,也能与 CD80 和 CD86 结合。CTLA-4 分子胞浆区可与磷酸酶 SHP-1 及 SHIP 结合,对 T 细胞活化有负调节作用。CD28 和 CTLA-4 虽均可与 CD80/CD86 结合,却发挥相反的效应,这可能反映了精细的免疫调节,即 T 细胞应答开始时需有 CD28 介导活化和克隆的扩增,而 CTLA-4 则可能对已活化的 CD8⁺ T 细胞的扩增起到抑制作用,使免疫应答恢复到相对的平衡状态。

8. CD40L CD40L 又称 CD154,属于 TNF 超家族成员,以三聚体形式结合 CD40 分子。人 CD40L 主要表达在活化 CD4⁺ T 细胞、部分 CD8⁺ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞。CD40L 结合到 B 细胞表面 CD40 产生的信号,是 B 细胞进行免疫应答和淋巴结生发中心形成的重要条件。

(二)与 B 细胞识别、粘附、活化有关的 CD 分子

参与 B 细胞识别、粘附和活化过程的 CD 分子主要有 CD79 α 、CD79 β 、CD19、CD21、CD81、CD80、CD86 和 CD40 等(图 7-2)。

1. CD79 α /CD79 β CD79 α 又称 mb-1 或 Ig α , CD79 β 又称 B29 或 Ig β 。CD79 α 和 CD79 β 通过二硫键组成异源二聚体,表达于除浆细胞外 B 细胞发育的各个阶段,是 B 细胞特征性标记。CD79 α /CD79 β 与 mIg 以非共价键相连,组成 BCR 复合物,BCR 中 mIg 主要为 mIgM 和 mIgD。CD79 α /CD79 β 与 TCR-CD3 复合体中 CD3 分子作用十分相似,其胞浆区的 ITAM 可结合 B 细胞内信号分子中 SH2 结构域,从而介导由 BCR 途径的信号转导。

2. CD19 CD19 分子胞膜外区结构属 IgSF 成员,CD19 分子分布于除浆细胞外的

B细胞谱系发育的各个阶段,是B细胞的重要标记。此外 CD19 还表达于滤泡树突状细胞。CD19 是 CD19/CD21/CD81 信号复合物(signalling complex)中的一个成分,其胞浆区较长,可与多种激酶结合,促进 B 细胞激活。

3. CD21 CD21 又称补体受体 2(CR2)和 EB 病毒受体。胞膜外区属补体调控蛋白(complement control protein, CCP)结构域,胞浆区具有多个 PKC 和蛋白酪氨酸激酶(PTK)磷酸化位点。CD21 分子表达于成熟 B 细胞、滤泡树突状细胞,以及咽部和宫颈

(三) 免疫球蛋白 Fc 段受体

五类 Ig 的不同功能主要与其结构有关。机体内许多细胞表面具有不同类或亚类 Ig 的 Fc 受体, IgFc 段通过与 Fc 受体结合介导 Ig 重要的生理功能或参与病理损伤过程。属于 CD 分子的 Fc 受体有 FcγR、FcαR 和 FcεR。其中 FcγR 分为 FcγR I、FcγR II 和 FcγR III 三种类型, 分别为 CD64、CD32 和 CD16; FcαR 为 CD89; FcεR 分为 FcεR I 和 FcεR II 两种类型, FcεR II 为 CD23, FcεR I 尚无 CD 编号, 在此一并介绍。

1. CD64 CD64 为 FcγR I, 表达于单核细胞、巨噬细胞以及树突状细胞。CD64 是高亲和力 IgG Fc 受体, 与人 IgG1、IgG3 结合力强, 与 IgG4 结合的亲和力明显降低, 与 IgG2 无结合能力。CD64 可介导 ADCC, 清除免疫复合物, 促进吞噬细胞对颗粒性抗原的吞噬作用, 促进吞噬细胞释放 IL-1、IL-6 和 TNF-α 等介质。

2. CD32 CD32 为 FcγR II, 分为 FcγR II-A 及 FcγR II-B, 分布广泛, 包括单核细胞、巨噬细胞、朗格汉斯细胞、粒细胞、B 细胞和血小板。CD32 为低亲和力 IgG Fc 受体, 结合人 IgG 不同亚类亲和力的大小依次为 IgG3 > IgG1 > IgG2 = IgG4。IgG 结合 CD32 可介导中性粒细胞和单核-巨噬细胞的吞噬作用和氧化性爆发(oxidative burst)。CD32 中的 FcγR II-B 介导免疫抑制作用。

3. CD16 CD16 存在着跨膜型(FcγR III A)和 GPI 连接(FcγR III B)两种形式。人跨膜型 CD16 表达于 NK 细胞、巨噬细胞和肥大细胞, 而 GPI 连接的 CD16 表达于中性粒细胞。CD16 是 IgG Fc 段低亲和力受体, 主要结合人 IgG1、IgG3。跨膜型 CD16 与 FcεRIγ 链或与 TCR-CD3ζ 链非共价相连, 传递活化信号, 并可介导促进吞噬和 ADCC 作用。

4. CD89 CD89 是 FcαR, 分布于外周血和粘膜组织中的绝大部分吞噬细胞, 某些 T 细胞和 B 细胞亚群也表达 CD89。CD89 为 IgA 中亲和力受体, 能结合血清型或分泌型 IgA1 和 IgA2, 介导吞噬细胞的吞噬作用、超氧产生、释放炎症介质以及发挥 ADCC,

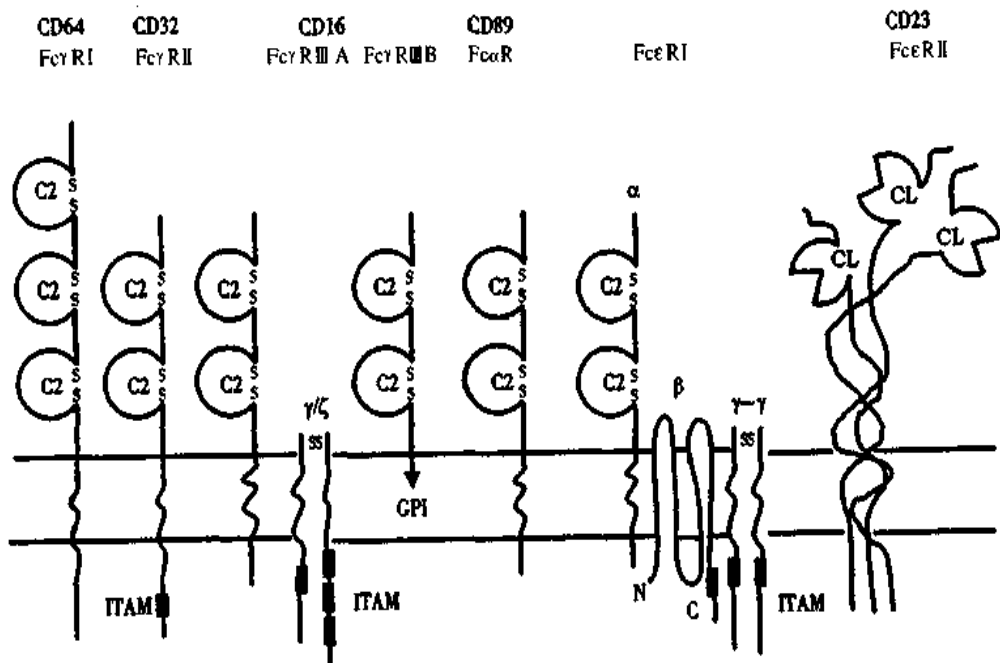


图 7.3 各类 IgFc 受体的结构

上述作用需要 FcR γ 链参与。

5. Fc ϵ R I Fc ϵ R I 由一条 α 链、一条 β 链和由二硫键连接 γ - γ 二聚体组成($\alpha\beta\gamma_2$)。Fc ϵ R I γ 链与 CD16 和 CD89 中 γ 亚单位完全相同,有时统称为 FcR γ 链。Fc ϵ R I β 链 C 端胞浆区以及 Fc ϵ R I γ 链胞浆区均含有 ITAM 结构。Fc ϵ R I 是 IgE 高亲和力受体,当多价变应原与肥大细胞、嗜碱性粒细胞上 IgE/Fc ϵ R I 复合物上的 IgE 结合后,使 Fc ϵ R I 发生交联,传递信号,介导 I 型超敏反应。

6. CD23 CD23 为 Fc ϵ R II,CD23 可被蛋白酶水解形成可溶性 CD23(sCD23),但仍保留了与 IgE 结合的能力,故称 IgE 结合因子(IgE-binding factor, IgE-BF)。CD23 表达于 B 细胞和单核细胞,活化 B 细胞 CD23 表达水平明显升高。CD23 是 IgE 低亲和力受体。CD23 以不同方式参与 IgE 合成的调节:膜 CD23 结合 IgE 或 IgE 免疫复合物后,可降低 B 细胞的 IgE 合成;而 sCD23 与 B 细胞 CD21 结合可促进 IgE 合成。

第二节 粘附分子

细胞粘附分子(cell adhesion molecules, CAM)是众多介导细胞间或细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)间相互接触和结合分子的统称。粘附分子以受体-配体结合的形式发挥作用,使细胞与细胞间,细胞与基质间,或细胞-基质-细胞间发生粘附,参与细胞的识别,细胞的活化和信号转导,细胞的增殖与分化,细胞的伸展与移动,是免疫应答、炎症发生、凝血、肿瘤转移以及创伤愈合等一系列重要生理和病理过程的分子基础。

粘附分子与 CD 分子是根据不同角度的命名。粘附分子是以粘附功能来归类,其配体有膜分子、细胞外基质以及血清和体液中的可溶性因子和补体 C3 片段。CD 分子是用单克隆抗体识别、归类而命名,范围十分广泛,其中包括了粘附分子组,因此大部分粘附分子已有 CD 的编号,但也有部分粘附分子尚无 CD 编号。粘附分子根据其结构特点可分为整合素家族、选择素家族、免疫球蛋白超家族、钙粘蛋白家族,此外还有一些尚未归类的粘附分子。

一、整合素家族

整合素家族(integrin family)最初是因此类粘附分子主要介导细胞与细胞外基质的粘附,使细胞得以附着而形成整体(integration)而得名。

(一)整合素分子的基本结构

整合素家族的粘附分子都是由 α 、 β 两条链(或称亚单位)经非共价键连接组成的异源二聚体。 α 、 β 链共同组成识别配体的结合点。

(二)整合素家族的组成

整合素家族至少有 14 种 α 亚单位和 8 种 β 亚单位,以 β 亚单位可将整合素家族分为 8 个组($\beta_1 \sim \beta_8$)。同一个组不同成员中, β 链均相同, α 链不同。大部分 α 链结合一种 β 链,有的 α 链可分别结合两种或两种以上的 β 链。整合素家族 β_1 、 β_2 、 β_3 组的成员、结构、分布和相应配体见表 7-1。

表 7-1 整合素家族 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 组的成员、结构、分布和相应配体

分 组	成 员	α/β 亚单位 分子量(kD)	亚单位 结 构	分 布	配 体
VLA 组 ($\beta 1$ 组)	VLA-1	210/130 (CD49a/CD29)	$\alpha 1\beta 1$	M, Ta, 神经细胞, 平滑肌	CO, LN
	VLA-2 (gp I a- II a)	155-165/130 (CD49b/CD29)	$\alpha 2\beta 1$	L, M, Pt, Fb, En	CO, LN
	VLA-3	130 + 25/130 (CD49c/CD29)	$\alpha 3\beta 1$	M, T, B	FN, LN, CO, EP
	VLA-4	150/130 (CD49d/CD29)	$\alpha 4\beta 1$	L, Thy, Mo, Eos	FN, VCAM-1 MadCAM-1
	VLA-5 (FNR)	135 + 25/130 (CD49e/CD29)	$\alpha 5\beta 1$	Thy, T, M, Pt, Ba	FN
	VLA-6 (LMR)	120 + 30/130 (CD49f/CD29)	$\alpha 6\beta 1$	Thy, T, M, Pt, Ep	LN
	$\alpha 7\beta 1$	100 + 30 /130 (/CD29)	$\alpha 7\beta 1$	黑素瘤, 肌细胞	LN
	VNR- $\beta 1$	125 + 24/130 (CD51/CD29)	$\alpha v\beta 1$	Pt, En, Meg	FN
	白细胞粘 附受体组 ($\beta 2$ 组)	LFA-1	180/95 (CD11a/CD18)	$\alpha L\beta 2$	L, My
Mac-1 (CR3)		170/95 (CD11b/CD18)	$\alpha M\beta 2$	NK, My	iC3b, Fg ICAM-1
P150, 95 (CR4)		150/95 (CD11c/CD18)	$\alpha X\beta 2$	My, NK, Ta, Ba	iC3b, ICAM-1, Fg
$\alpha D\beta 2$		150/95 (CD11d/CD18)	$\alpha D\beta 2$	Leu, Mac	ICAM-3
血小板糖 蛋白组 ($\beta 3$ 组)		gp II b III a	125 + 22/105 (CD41/CD61)	$\alpha II b\beta 3$	Pt, En, Meg
	VNR- $\beta 3$	125 + 21/105 (CD61/CD61)	$\alpha v\beta 3$	Pt, En, Meg	VN, Fg, vWF TSP, FN, LN osteoontin, CD31

注: B: B 细胞; Ba: 活化 B 细胞; En: 内皮细胞; Eos: 嗜酸性粒细胞; Ep: 上皮细胞; Fb: 成纤维细胞; L: 淋巴细胞; Leu: 白细胞; M: 单核细胞; Mac: 巨噬细胞; Meg: 巨核细胞; My: 髓样细胞; NK: 自然杀伤细胞; Thy: 胸腺细胞; FN (fibronectin): 纤连蛋白; LN (laminin): 层粘连蛋白; TSP (thrombospondin): 血小板反应蛋白; VLA (very late antigen): 迟现的抗原; VLA-3, 130 + 25/130: 指 α 亚基由分子量为 130kD 及 25kD 双链组成, β 亚基为 130kD; CO (collagen): 胶原; VN (vitronectin): 玻连蛋白; Fg (fibrinogen): 血纤蛋白原; vWF (von Willebrand factor): 威勒布兰德因子; osteopontin: 骨桥蛋白; EP (epiligrin): 表皮整联配体蛋白; LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1): 淋巴细胞功能相关抗原 1; ICAM-1 (2, 3) [intercellular adhesion molecule-1 (2, 3)]: 细胞间粘附分子-1 (2, 3); VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1): 血管细胞粘附分子-1; MadCAM (mucosal addressin cell adhesion molecule): 粘膜地址素细胞粘附分子

(三)整合素分子的分布

整合素分子在体内分布十分广泛,一种整合素可分布于多种细胞,同一种细胞也往往有多种整合素的表达。某些整合素的表达有显著的细胞类型特异性,如 gp II b/III a 分布于巨核细胞和血小板,白细胞粘附受体组($\beta 2$ 组)分布于白细胞。整合素分子的表达水平可随细胞分化和生长状态发生改变。

二、免疫球蛋白超家族

免疫系统以及神经系统和其他生物学系统中,许多参与抗原识别或细胞间相互作用的分子,具有与 Ig 相似的结构特征,即具有 1 个或多个 Ig V 样或 C 样结构域。这些种类繁多、分布广泛、识别功能多样的分子称之为免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily, IgSF)。编码 IgSF 不同成员的基因可能由同一祖先基因进化而来。粘附分子中 IgSF 识别的配体多为 IgSF 分子和整合素家族分子,举例于表 7-2。

表 7-2 IgSF 粘附分子的种类、分布和识别配体(举例)

IgSF 粘附分子	分 布	配 体
LFA-2(CD2)	T 细胞、胸腺细胞、NK 细胞	LFA-3(IgSF)
LFA-3(CD58)	广泛	LFA-2(IgSF)
ICAM-1(CD54)	广泛	LFA-1(整合素家族)
ICAM-2(CD102)	内皮细胞、T 细胞、B 细胞、髓样细胞	LFA-1(整合素家族)
ICAM-3(CD50)	白细胞	LFA-1(整合素家族)
CD4	辅助性 T 细胞亚群	MHC- II (IgSF)
CD8	杀伤性 T 细胞亚群	MHC- I (IgSF)
MHC- I	广泛	CD8(IgSF)
MHC- II	B 细胞、活化 T 细胞、活化内皮细胞、巨噬细胞、树突状细胞	CD4(IgSF)
CD28	T 细胞、活化 B 细胞	B7-1(IgSF)
B7-1(CD60)	活化 B 细胞、活化单核细胞	CD28(IgSF)
NCAM-1(CD56)	NK 细胞、神经元	NCAM-1(IgSF)
VCAM-1(CD106)	内皮细胞、树突状细胞、巨噬细胞	VLA-4(整合素家族)
PECAM-1(CD31)	白细胞、血小板、内皮细胞	PECAM-1(IgSF)

三、选择素家族

选择素家族(selectin family)最初被称为外源凝集素细胞粘附分子家族(lectin-cell

adhesion molecule family, LEC-CAM 家族)。

(一) 选择素分子的基本结构

选择素为 I 型膜分子, 选择素家族各成员胞膜外区结构相似, 均由 C 型凝集素 (CL) 结构域、表皮生长因子 (EGF) 样结构域和补体调控蛋白 (CCP) 结构域组成。其中 CL 结构域可以结合某些碳水化合物, 是选择素结合配体部位。胞浆区可能与细胞骨架相连。

(二) 选择素家族的组成

选择素家族有 L-选择素 (CD62L)、P-选择素 (CD62P) 和 E-选择素 (CD62E) 三个成员, L、P、和 E 分别表示这三种选择素最初发现表达在白细胞、血小板和血管内皮细胞。三种选择素的分布、配体和主要功能见表 7-3。

表 7-3 选择素的成员、分布、配体和功能

选择素	分布	配体	功能
L-选择素 (CD62L)	白细胞, 活化后下调	CD15s(sLe ^x), 外周淋巴结 HEV 上 PNA _d , PSGL-1	白细胞与内皮细胞粘附, 参与炎症, 淋巴细胞归巢到外周淋巴结
P-选择素 (CD62P, PADGEM)	血小板、巨核细胞、活化的内皮细胞	CD15s(sLe ^x), CD15, PSGL-1	白细胞与内皮细胞和血小板粘附
E-选择素 (CD62E, ELAM-1)	活化内皮细胞	中性粒细胞 CD15s(sLe ^x)、淋巴细胞上 CLA、白细胞 PSGL-1、髓样细胞、ESL-1	白细胞与内皮细胞粘附, 向炎症部位游走, 肿瘤细胞转移

注: CLA: 皮肤淋巴细胞相关抗原; ELAM: 内皮细胞白细胞粘附分子; ESL-1: E 选择素配体-1 蛋白; PADGEM: 血小板活化依赖的颗粒外膜蛋白; PNA_d: 外周淋巴结地址素; PSGL-1: P 选择素糖蛋白配体-1; sLe^x: 唾液酸化的路易斯寡糖^x

(三) 选择素分子识别的配体

与大多数粘附分子所结合的配体不同, 选择素识别的是一些寡糖基团, 主要是唾液酸化的路易斯寡糖 (sialyl Lewis^x, sLe^x, 即 CD15s) 或类似结构分子, 主要表达于白细胞、内皮细胞和某些肿瘤细胞表面。

四、钙粘蛋白家族

钙粘蛋白是一类钙离子依赖的粘附分子家族 (Ca²⁺ dependent adhesion molecule family, cadherin)。钙粘蛋白在维持实体组织的形成以及对在生长发育过程中细胞选择性地相互聚集、重排有重要作用。

(一) 钙粘蛋白分子的结构

钙粘蛋白为 I 型膜分子, 大多数钙粘蛋白分子胞膜外区有 5 个约由 110 个氨基酸组成的重复结构域。其中 1~3 重复结构域有 Ca²⁺ 结合位点, N 端区域是结合配体的部位, 主要介导相同分子的相互粘附, 称同型粘附作用。胞浆区与细胞骨架蛋白相

连。

(二) 钙粘蛋白家族组成

在人类至少有 10 多种钙粘蛋白,其中与免疫学关系密切的有 E-cadherin、N-cadherin 和 P-cadherin,E、N 和 P 分别表示上皮、神经和胎盘。钙粘蛋白在体内有着各自独特的组织分布,在细胞表面,钙粘蛋白倾向于集中分布在细胞与细胞的连接处。肿瘤细胞钙粘蛋白的改变与肿瘤细胞的浸润和转移有关。

五、其他粘附分子

除上述粘附分子的几个家族外,还有许多其他的粘附分子,表 7-4 列举了外周淋巴结地址素(PNAd)、皮肤淋巴细胞相关抗原(CLA)和 CD44 等粘附分子的结构、分布、配体和主要功能。

表 7-4 几种尚未归类粘附分子的主要特征

粘附分子	结 构	主要分布细胞	配 体
PNAd	含有唾液酸化的寡糖决定簇	外周淋巴结高内皮小静脉	白细胞 L-selectin
CLA	含有唾液酸化的寡糖决定簇	记忆 T 细胞	活化内皮细胞上 E-selectin
CD44(ECMR III)	连接组件(link module)和粘蛋白样结构	广泛分布,在 T 细胞中主要存在于记忆 T 细胞	FN、CO、LN 透明质酸(HA)

注:PNAd:外周淋巴结地址素;CLA:皮肤淋巴细胞相关抗原;ECMR:细胞外基质受体

六、粘附分子的功能

粘附分子参与机体多种重要的生理功能和病理过程,以下仅举例简要加以介绍。

(一) 免疫细胞识别中的辅助受体和协同活化信号

辅助受体(co-receptor)和协同活化信号是指免疫细胞在接受抗原刺激的同时,还必须有辅助的受体接受辅助活化信号才能被活化。辅助受体的种类很多,在不同的环境中发挥的作用也不相同,最为常见提供协同刺激信号的 T 细胞上的粘附分子结合抗原提呈细胞(APC)上的相应粘附分子有:CD4/MHC II类分子、CD8/MHC I类分子、CD28/CD80 或 CD86、CD2/CD58、LFA-1/ICAM-1 等。T 细胞识别 APC 细胞提呈的抗原后,如缺乏 CD80(或 CD86)提供的协同刺激信号,则 T 细胞的应答处于无能(anergy)状态。

(二) 炎症过程中白细胞与血管内皮细胞粘附

特定粘附分子及其相应配体的表达水平和结合的亲和力是不同类型炎症发生过程中重要的分子基础。以中性粒细胞为例,在炎症发生初期,中性粒细胞表面的唾液酸化的路易斯寡糖(sLe^x)与内皮细胞表面 E-selectin 的相互作用,介导了中性粒细胞沿血管壁的滚动和最初的结合;随后,中性粒细胞 LFA-1 和 Mac-1 等整合素分子表达上调,同内皮细胞上由促炎因子诱导表达的 ICAM-1 结合,对于中性粒细胞与内皮细胞紧密的粘附和穿出内皮细胞到炎症部位发挥关键的作用。

(三) 淋巴细胞归巢

淋巴细胞归巢(lymphocyte homing)是淋巴细胞的定向游动,包括淋巴干细胞向中枢淋巴器官归巢,成熟淋巴细胞向外周淋巴器官归巢,淋巴细胞再循环,以及淋巴细胞向炎症部位迁移。其分子基础是称之为淋巴细胞归巢受体(lymphocyte homing receptor, LHR)的粘附分子与内皮细胞上相应的地址素(addressin)粘附分子的相互作用。表 7-5 列举了参与淋巴细胞归巢常见的粘附分子及其功能。

表 7-5 参与淋巴细胞归巢的粘附分子

归巢受体(表达细胞)	相应的血管内皮细胞地址素	归巢作用
L-selectin(白细胞)	PNAd(HEV)	淋巴细胞向外周淋巴结、派氏集合淋巴结归巢,参与炎症
CLA(记忆 T 细胞)	E-selectin(活化内皮细胞)	定向归巢到皮肤炎症部位
LFA-1(广泛,记忆 T 细胞)	ICAM-1,2	多种淋巴细胞的归巢,参与炎症
VLA-4(淋巴细胞)	VCAM-1, MadCAM-1	归巢到炎症部位
CD44(广泛,记忆 T 细胞)	MadCAM-1	归巢到炎症部位和粘膜相关淋巴组织
$\alpha 4\beta 7$ (粘膜淋巴细胞)	MadCAM-1(肠淋巴结和派氏集合淋巴结 HEV), VCAM-1	定向归巢到派氏集合淋巴结和肠道粘膜固有层

注:PNAd:外周淋巴结地址素;HEV:高内皮小静脉;CLA:皮肤淋巴细胞相关抗原;
MadCAM-1:粘膜地址素细胞粘附分子-1

第三节 CD 分子和粘附分子及其单克隆抗体的临床应用

CD 和粘附分子及其相应的单克隆抗体已在临床免疫中得到十分广泛的应用,本书第二十四章免疫诊断、第二十五章免疫治疗和第二十六章免疫预防中将较详细地阐述,此处仅就其在疾病的发病机制、诊断、预防和治疗中的应用举例加以介绍。

(一) 阐明发病机制

CD4 分子胞膜外区第一个结构域是人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)外壳蛋白 gp120 识别的部位,因此人类 CD4 分子是 HIV 的主要受体。HIV 感染 CD4 阳性细胞后,使细胞破坏,导致获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrom, AIDS)(见二十一章)。

无论是动脉凝血或静脉凝血都与血小板表面的粘附分子密切相关,如 gpIb-XI(CD42)遗传缺陷可发生 Bernard-Soulier 综合征,患者血小板聚集和凝血发生障碍,出血时间延长。gpIIb/IIIa 基因缺陷是一种常染色体隐性遗传性疾病,称之为 Glanzmann 血小板无力症,血小板活化、凝集障碍,出血时间延长,患者容易出血。

许多粘附分子同肿瘤的发生发展和转移有着密切的关系。例如某些异构型(iso-

form)CD44 分子的表达,可提高某些肿瘤细胞的转移能力;VLA-2、 $\alpha 7/\beta 1$ 表达增加可使肿瘤发生恶变,致瘤性增加和获得转移能力;VCAM-1 介导黑素瘤粘附到内皮细胞上,可能与肿瘤转移有关。

(二)在疾病诊断中的应用

检测 HIV 患者外周血 CD4/CD8 比值和 CD4 阳性细胞绝对数,对于辅助诊断和判断病情有重要作用。正常人 CD4/CD8 比值在 1.7~2.0 左右,当 HIV 感染后 CD4/CD8 比值迅速降低甚至倒置,CD4⁺ T 细胞数目降至 200 个/ μl ,则为疾病恶化的先兆。

此外,CD 单克隆抗体为白血病、淋巴瘤的免疫学分型提供了精确的手段,用单克隆抗体免疫荧光染色和流式细胞术分析可进行常规免疫学分型。

(三)在疾病预防和治疗中的应用

抗胸腺细胞球蛋白(ATG)以及抗 CD3、CD25 等单克隆抗体在临床上被用于免疫抑制剂已取得明显疗效。体内注射一定剂量抗 CD3 mAb 后,抗 CD3 mAb 与 T 细胞结合活化补体,迅速去除 T 细胞,通过降低机体的免疫应答水平,来达到预防和治疗移植排斥反应的目的。抗某些粘附分子的 mAb 可阻断免疫细胞相互作用,降低免疫细胞的活化水平,延长移植物的存活。

抗 CD 分子 mAb 交联某些毒素后可形成免疫毒素,借助免疫毒素中 mAb 识别的特异性,可使毒素选择性杀伤肿瘤细胞或其他靶细胞,如抗 CD19mAb 免疫毒素已用于治疗 B 系白血病和淋巴瘤。

小 结

白细胞分化抗原和粘附分子是重要的免疫细胞膜分子。白细胞分化抗原以 CD 命名。与 T 细胞识别、粘附、活化有关的 CD 分子主要有 CD3、CD4、CD8、CD2、CD58、CD28 和 CD40L 等;与 B 细胞识别、粘附、活化有关的 CD 分子主要有 CD79、CD19、CD21、CD81、CD80、CD86 和 CD40 等;表达于各种细胞表面的各类 IgFc 受体是 Ig 和免疫细胞协同发挥功能的重要分子基础。粘附分子根据其结构特征可分为整合素家族、选择素家族、IgSF、钙粘蛋白家族等,广泛参与免疫应答、炎症发生、淋巴细胞归巢等生理和病理过程。CD 和粘附分子及其单克隆抗体在基础医学和临床医学中的应用十分广泛。

思 考 题

1. 白细胞分化抗原、CD 分子和粘附分子的基本概念。
2. 与 T 细胞和 B 细胞识别、粘附及活化有关的 CD 分子主要有哪些?简述其结构特点、配体识别与功能的关系。
3. IgFc 受体可分为哪几类?主要有哪些功能?
4. 粘附分子可分为哪几类?主要有哪些功能?

参 考 文 献

1. Barclay AN, et al. The leucocyte antigen, FestsBook. London: Academic Press, 2nd ed, 1997

2. Janeway CA, et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 4th ed, Chapter 8 and Appendix 1, New York: Current Biology Publications, 1999. 263-305, 582-590
3. Knapp W, et al. Towards a better definition of human leucocyte surface molecules. Immunol Today, 1989. 10:253-258
4. Pigott R and Power C. The adhesion molecule, FactsBook. London: Academic Press, 1st ed. 1993

(金伯泉)

第三篇 免疫细胞

第八章 非特异性免疫的组成 细胞及其功能

非特异性免疫(nonspecific immunity)亦称固有免疫(innate immunity),是生物体在长期种系发育和进化过程中逐渐形成的一系列防卫机制。此免疫在个体出生时就具备,可对外来病原体迅速应答,产生非特异抗感染免疫作用,同时在特异性免疫应答过程中也起重要作用。参与非特异性免疫的细胞主要包括皮肤粘膜上皮细胞、吞噬细胞、NK细胞、NK1.1⁺ T细胞、 $\gamma\delta$ T细胞和B-1B细胞。

特异性免疫(specific immunity)是在非特异性免疫基础上建立的,该种免疫是个体在生命过程中接受抗原性异物刺激后,主动产生或接受免疫球蛋白分子后被动获得的,又称适应性或获得性免疫(adaptive or acquired immunity)。参与特异性免疫应答的细胞主要包括 T细胞、B细胞和抗原提呈细胞。

第一节 非特异性抗感染免疫的作用时相

初次感染时,非特异免疫应答可分为以下三个时相:即刻非特异性免疫应答、早期非特异性免疫应答和特异性免疫应答诱导阶段。

1. 即刻非特异性免疫应答阶段 发生于感染0~4小时之内。皮肤粘膜上皮细胞及其分泌液中的抗菌物质和表面的正常菌群作为体表屏障,可阻止病原体对上皮细胞的粘附,产生即刻免疫防卫作用。当病原体克服或越过体表屏障,进入皮肤或粘膜下结缔组织后,可及时地被正常分布于该处的巨噬细胞和来自周围血管中的中性粒细胞吞噬清除,并可通过激活补体旁路途径,增强吞噬细胞的杀菌防卫能力。通常绝大多数病原体感染终止于此时相。

2. 早期非特异性免疫应答阶段 发生在感染后4~96小时之内。此时吞噬细胞活化,不仅其吞噬杀伤功能增强,还可产生大量细胞因子(如IL-1、IL-6、IL-8、IL-12和TNF- α 等)引起炎症反应,使血管扩张,通透性增强。这不仅有助于血管内补体、抗体和急性期蛋白等免疫效应分子进入感染部位发挥作用,而且能吸引招募血管和周围组织中的吞噬细胞到达感染发生部位,增强抗感染免疫能力,促进病原体的清除。该时相

产生的细胞因子还可通过激活 NK 细胞和 TCR $\gamma\delta^+$ ($\gamma\delta$) T 细胞,增强早期非特异性免疫防卫功能,同时也是诱导特异性免疫应答所必须的。

3. 特异性免疫应答诱导阶段 发生在感染 96 小时之后。此时活化巨噬细胞本身作为专职抗原提呈细胞,或活化抗原提呈细胞(树突状细胞)可将加工处理过的病原微生物等抗原携带至局部淋巴结等处,通过与抗原特异性淋巴细胞之间的相互作用,诱导产生特异性免疫应答。

第二节 参与非特异性免疫作用的细胞

一、上皮细胞及其附属成分的作用

1. 皮肤和粘膜上皮细胞及其附属成分构成体表物理屏障 致密的上皮细胞具有机械屏障作用,可阻止病原微生物侵入机体。此外,上皮细胞的更新、呼吸道粘膜上皮细胞纤毛随呼吸的定向摆动,及粘膜上皮细胞表面分泌液的冲洗作用,也具有清除病原体的作用。

2. 皮肤和粘膜分泌物中的杀、抑菌物质构成体表化学屏障 具有抗菌作用的化学物质主要包括:皮脂腺分泌的脂肪酸、汗腺分泌的乳酸、胃液中的胃酸及唾液、泪液、呼吸道和泌尿生殖道粘液中的溶菌酶、抗菌肽和乳铁蛋白等。

3. 皮肤和某些腔道粘膜表面的正常菌群构成体表微生物屏障 皮肤、呼吸道、消化道和泌尿生殖道粘膜表面寄生的正常菌群通常对人无致病作用,它们可通过与病原体竞争结合上皮细胞和营养物质的作用方式,阻止病原体在上皮细胞表面的粘附和生长。此外,大肠杆菌还能产生大肠杆菌素等抗菌物质,对其他病原菌产生杀伤或抑制作用。

4. M 细胞(membranous cell/microfold cell) 为扁平上皮细胞,是散布于肠道粘膜上皮细胞间的一种特化的抗原转运细胞(specialized antigen transporting cell)。在其下方粘膜固有层结缔组织中,存在游走巨噬细胞和派氏集合淋巴结。M 细胞不表达 MHC II 类分子,胞质内容酶体很少,在肠粘膜表面有短小不规则毛刷样微绒毛。M 细胞有高度的非特异性脂酶活性。病原菌等外来抗原性物质可通过对 M 细胞表面毛刷状微绒毛的吸附,或经 M 细胞表面蛋白酶作用后被摄取。这些外来抗原以吞饮泡(pinocytotic vesicle)形式转运至细胞质内,可在未经降解情况下,穿过 M 细胞,进入粘膜下结缔组织,被位于该处的巨噬细胞摄取,然后由巨噬细胞将抗原携至局部淋巴组织——派氏集合淋巴结,诱导产生特异性免疫应答。

二、吞噬细胞及其作用

吞噬细胞(phagocytes)主要包括单核吞噬细胞系统(mononuclear phagocyte system, MPS)和中性粒细胞(neutrophils)两大类。单核吞噬细胞系统主要包括外周血中的单核细胞和组织器官中的巨噬细胞。外周血单核细胞占血细胞总数的 1%—3%,在血流中仅存留几小时至数十小时,然后穿过血管内皮细胞移行至全身组织器官,发育为巨噬

细胞。

巨噬细胞 可因所处部位不同而有不同的名称,如在淋巴结、脾、肺泡、胸腔和腹腔称巨噬细胞,在中枢神经组织称小胶质细胞,在肝称库普弗细胞,在骨内称破骨细胞。巨噬细胞寿命较长,在组织中可存活数月,其形体较大,呈多形性,胞浆内富含溶酶体和其他细胞器。巨噬细胞可表达 MHC-I/II 类分子和多种粘附分子,同时具有 IgGFc 受体 (FcγR)、C3b 受体 (CRI) 和多种细胞因子受体,而无特异性抗原受体。它们对玻璃和塑料表面有很强的粘附力,因此又称粘附细胞,借助此种特性可将单核-巨噬细胞与淋巴细胞分离。巨噬细胞可主动吞噬、杀伤和消化病原微生物等抗原性物质,是机体非特异性免疫的重要组成部分,同时在特异性免疫应答的各个阶段也起重要作用。

中性粒细胞 是存在于血循环中的小吞噬细胞。中性粒细胞寿命短暂,在血循环中仅存活数小时,但其更新迅速,是血液中数量最大的白细胞。中性粒细胞呈圆形,胞质内含嗜天青颗粒和中性颗粒。在这些溶酶体颗粒中含有溶菌酶、弹性蛋白酶、磷酸酶、脂酶、髓过氧化物酶、过氧化氢酶、和阳离子蛋白如吞噬素 (phagocytin) 和白细胞素 (leukin) 等,它们在杀菌、溶菌和消除过程中起重要作用。中性粒细胞可表达粘附分子,表面具有 FcR 和 C3b 受体,而无特异性抗原受体。感染发生时,中性粒细胞可迅速从血管内移出,是最早被招募到感染部位的吞噬细胞。它们具有强大的非特异性吞噬杀菌能力,在机体抗感染免疫中起重要作用。吞噬细胞的主要生物学功能分述如下。

(一) 吞噬杀伤和消除作用

1. 吞噬细胞对病原体等抗原性异物的识别 吞噬细胞对多种病原微生物等均表达的“非己”分子的识别与结合,是其发挥吞噬杀伤和消化作用的前提。它们可通过以下作用方式识别进而结合病原体等表达的“非己”分子:①通过表面岩藻糖、甘露糖受体或磷脂受体,识别并结合病原体或衰老损伤组织细胞表面的相应糖类或磷脂配体;②通过表面粘附分子整合素家族成员 CD11b/CD18 (CR3) 和 CD11c/CD18 (CR4) 识别结合细菌脂多糖;③通过表面 CD14 分子识别结合细菌脂多糖;④通过表面 C3b 受体识别结合 C3b 包被的病原体等抗原性异物;⑤通过表面 FcR 识别结合与 IgG 抗体特异性结合的病原体等抗原性异物。吞噬细胞与病原体等抗原性异物结合后经吞噬或吞饮作用,将病原体等摄入胞内形成吞噬体,后者与溶酶体融合形成吞噬溶酶体 (phagolysosome)。在吞噬溶酶体内,通过氧依赖和氧非依赖系统,杀伤消除病原体等抗原性异物。

2. 吞噬细胞的氧依赖性杀菌系统 包括反应性氧中间物 (reactive oxygen interme-

组成 MPO 杀菌系统。目前认为此系统杀菌机制可能与活性氯化物生成有关,该种活性氯化物能使氨基酸脱氨基和脱羟基,生成毒性醛类物质,产生强大杀菌作用。巨噬细胞不具备 MPO 杀菌系统。

(2)RNIs 系统:是指巨噬细胞活化后产生的诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, INOS),在还原型辅酶 II (NADPH)或四氢生物喋呤(tetrahydrobiopterin)存在条件下,催化 L-精氨酸与氧分子反应,生成胍氨酸和一氧化氮(nitric oxide, NO),产生杀菌作用的系统。NO 对细菌和肿瘤细胞具有毒性作用。

3. 吞噬细胞氧非依赖性杀菌系统 是指不需氧分子参与的杀菌系统。主要包括①酸性 pH:吞噬溶酶体形成后,糖酵解作用增强,乳酸累积使 pH 降至 3.5~4.0,此种酸性条件具有杀、抑菌作用。②溶菌酶:在酸性条件下,溶酶体内的溶菌酶能使 G⁺菌胞壁肽聚糖破坏而产生杀菌作用。③乳铁蛋白:存在于中性粒细胞颗粒内,在碱性条件下可通过螯合铁离子,抑制细菌生长。④阳离子蛋白:存在于中性粒细胞的嗜天青颗粒中,包括吞噬素和白细胞素,它们能与细菌结合,使细胞膜损伤产生杀菌作用。⑤弹性蛋白酶:存在于中性粒细胞嗜天青颗粒中,能破坏细菌细胞壁中粘肽而使细菌溶解。

细菌杀伤后,其降解或消化作用主要由吞噬细胞溶酶体内各种水解酶,如蛋白酶、核酸酶、脂酶和磷酸酶等完成。未活化的巨噬细胞与中性粒细胞相比,其吞噬杀菌作用相对较弱。当巨噬细胞被细菌脂多糖或 IFN- γ 等细胞因子激活后,可对胞内寄生菌产生强大杀灭作用。同时产生大量细胞因子和其他炎症介质,介导炎症反应和免疫调节作用。

(二)分泌细胞因子和其他炎性介质

活化巨噬细胞产生的细胞因子主要包括:TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-12 和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1),释放的其他炎性介质主要包括:前列腺素 E、白三烯 B₄(leukotriene B₄, LTB₄)、血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)、磷脂酶和过氧化物等。感染部位产生适量上述细胞因子和炎性介质引发的炎症反应对机体有益,可产生抗感染免疫保护作用。严重感染时,体内产生大量细胞因子和炎性介质,则可产生对机体有害的病理变化,引发感染性休克、弥散性血管内凝血,甚至死亡。

1. 局部炎症反应及其抗感染免疫作用 局部炎症反应形成及其抗感染免疫作用分步简述如下:①TNF- α 、IL-1 及 LTB₄ 等炎性介质可使局部血管扩张,通透性增加。这种变化不仅有助于血管内补体、抗体和急性期蛋白等免疫效应分子,随血浆外渗进入局部感染部位,增强抗感染免疫能力,而且能使血流中吞噬细胞与血管内皮细胞接触以相互作用,从而为其外渗创造了条件。②上述细胞因子和炎性物质可激活血管内皮细胞,使之表达选择素 P/E 和 ICAM-1 等粘附分子,同时在 IL-8 和 MCP-1 等趋化性细胞因子作用下,诱导吞噬细胞表面粘附分子 LFA-1 与 ICAM-1 结合,增强对血管内皮细胞的粘附,从而将其锚定在内皮细胞上。然后随趋化性细胞因子的浓度梯度,吞噬细胞大量外渗到局部感染的组织中。③聚集在感染部位的吞噬细胞可进一步被 IL-8、MCP-1 激活,使其吞噬杀伤功能增强,同时产生更多的细胞因子,从而极大增强局部的抗感

染免疫作用。④TNF- α 可诱导局部小血管内皮细胞表达能够引起血凝的分子,并使血小板与内皮细胞粘附形成血栓,封闭血管,从而有效防止局部病原体进入血流向全身扩散。

2. 发热和急性期反应及其抗感染免疫作用 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 为内热原,可直接或间接作用于下丘脑体温调节中枢引起发热。发热对宿主免疫防御功能有益,研究表明体温升高可抑制病原体生长,而且有助于特异性免疫应答的发生发展和消除 TNF- α 对宿主细胞产生的有害作用。

急性期反应(acute phase response)是感染早期在 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等炎性细胞因子作用下血液中发生的一种变化,表现为感染期间患者血中出现一系列高浓度的急性期蛋白和某些细胞,如中性粒细胞数量的增高。研究证实,上述炎性细胞因子可刺激骨髓内干细胞生成并释放大量的中性粒细胞入血,以提高机体抗感染免疫应答能力。同时能够刺激肝细胞合成分泌一系列急性期蛋白,其中 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和甘露聚糖结合凝集素(mannan-binding lectin, MBL),因有重要生物功能而受到人们的关注。目前已知 C-反应蛋白能与某些细菌和真菌表面的磷酸胆碱结合,产生调理作用,此外还可通过与 C1 分子中 C1q 结合,使补体传统途径激活,进一步扩大增强调理作用或产生溶菌效应。甘露聚糖结合凝集素能与细菌表面甘露糖残基结合产生调理作用,还能像 C1q 那样,使补体活化,即通过 MBL 补体激活途径增强调理作用和产生溶菌效应。

3. 对免疫细胞的作用 活化巨噬细胞产生的细胞因子具有重要免疫调节作用,简要介绍如下。①IL-1:促进 B 细胞增殖分化;刺激骨髓多能干细胞增殖。②IL-6:促进 B 细胞增殖分化,诱导成熟 B 细胞分泌抗体;促进 T 细胞分化;协同其他细胞因子促进骨髓造血干细胞增生,诱导粒细胞和巨噬细胞成熟。③IL-12:激活 NK 细胞增强其杀伤活性,并使之分泌 IFN- γ 等细胞因子,诱导 T 细胞分化。

(三)加工处理提呈抗原,启动特异性免疫应答

巨噬细胞作为抗原提呈细胞,在摄取病原微生物等抗原性异物后,可将加工处理过的抗原及胞内的抗原肽以抗原肽:MHC-II/I 类分子复合物的形式表达于细胞表面。当相应 CD4⁺ 初始 T 细胞或 CD8⁺ CTL 细胞通过表面 TCR $\alpha\beta$ -CD3 复合分子与之特异性结合后,可产生 T 细胞活化第一信号;与此同时,巨噬细胞通过表面协同刺激分子 B7 (CD80, CD86)和 LFA-3(CD58)等与 T 细胞表面相应协同刺激分子受体 CD28 和 LFA-2(CD2)等结合,产生协同刺激信号(即 T 细胞活化第二信号)启动特异性免疫应答(详见第十五章)。病原微生物等抗原性物质被巨噬细胞摄取消化后,通过胞吐作用将消化降解产物排出胞外,有些可直接作用于 B 细胞使之活化。

(四)抗肿瘤作用

巨噬细胞本身杀瘤作用微弱,但经细菌脂多糖或某些细胞因子,如 IFN- γ 、GM-CSF 等作用激活后,能有效杀伤肿瘤细胞。活化巨噬细胞胞内的溶酶体数目和蛋白水解酶浓度均显著增高,分泌功能增强。可通过以下作用方式,非特异性地杀伤肿瘤细胞:①与肿瘤细胞密切接触,通过膜融合,使胞内溶酶体内容物直接转移到肿瘤细胞内,发挥杀瘤作用;②释放蛋白水解酶、溶细胞素(cytolysin)和 TNF- α 等细胞毒性物质,杀伤

溶解肿瘤细胞;③在肿瘤特异性抗体参与下,通过 ADCC 效应杀伤肿瘤细胞。

三、自然杀伤细胞及其作用

自然杀伤细胞(natural killer,NK)来源于骨髓造血干细胞,其发育成熟依赖骨髓及胸腺微环境。它们主要分布于外周血和脾,在淋巴结和其他组织中也有少量存在。它们不表达特异性抗原识别受体,在其胞质内含有大型嗜天青颗粒。NK 细胞无需抗原预先作用,就可直接杀伤肿瘤和病毒感染的靶细胞,因此在机体免疫监视和早期抗感染免疫过程中起重要作用。此外 NK 细胞活化后,还可分泌 IFN- γ 和 TNF- α 等细胞因

(三)NK 细胞的主要生物学功能

1. 抗感染和抗肿瘤作用 病毒感染后,首先刺激易感细胞和吞噬细胞等非特异免疫细胞产生 IFN- α/β 、TNF- α 和 IL-12 等细胞因子。这些细胞因子对控制病毒和胞内寄生菌感染具有重要作用。研究表明,在病毒感染 2~3 日,NK 细胞即可通过趋化作用聚集到感染部位,在上述细胞因子作用下,NK 细胞活化,使之对病毒感染细胞的溶解破坏作用极大增强,同时分泌 IFN- γ 和 TNF- β 等细胞因子,通过干扰病毒复制和进一步活化吞噬细胞等非特异免疫效应细胞,扩大和增强机体抗感染免疫能力。由于 NK 细胞的此种免疫效应发生于特异性免疫应答建立之前,甚至发生于病毒复制之前,因此在机体早期抗病毒和胞内寄生菌感染免疫过程中具有重要作用。体内外实验结果证实 NK 细胞具有广谱抗肿瘤作用,它们可通过与肿瘤细胞密切接触,直接杀伤同系、同种及异种的肿瘤细胞;也可通过 ADCC 效应,杀伤溶解特异性 IgG 包被的肿瘤细胞。NK 细胞对病毒感染细胞和肿瘤等靶细胞产生的杀伤效应与其释放的细胞毒性介质,如穿孔素及丝氨酸酯酶颗粒酶有关,它们可使靶细胞死亡。

2. 免疫调节作用 NK 细胞具有免疫调节作用,研究表明它们可抑制活化 B 细胞的增殖分化,对骨髓造血干细胞也有一定抑制作用。此外还可通过释放 IFN- γ 、TNF- β 和 GM-CSF 等细胞因子,对机体免疫功能进行调节,增强机体早期抗感染免疫能力和免疫监视作用。

四、 $\gamma\delta$ T 细胞及其作用

T 细胞可分别表达两种不同类型的 T 细胞抗原受体(TCR),一种称为 TCR $\alpha\beta$,另一种称为 TCR $\gamma\delta$ 。它们与 CD3 分子非共价相连以 TCR-CD3 复合物形式表达于 T 细胞表面,其中表达 TCR $\gamma\delta$ -CD3 复合物的 T 细胞称为 $\gamma\delta$ T 细胞。该种 T 细胞主要分布于粘膜和上皮组织中,是上皮细胞间淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IEL)的重要组成部分。在小鼠肠粘膜 IEL 中 $\gamma\delta$ T 细胞约占 50%,在人类肠粘膜 IEL 中 $\gamma\delta$ T 细胞约占 10%~37%,而在外周血中仅占 CD3⁺ T 细胞的 1%~5%。这种分布提示 $\gamma\delta$ T 细胞在粘膜免疫过程中可能起重要作用。

(一) $\gamma\delta$ T 细胞表面标志和特征

$\gamma\delta$ T 细胞表面标志与 $\alpha\beta$ T 细胞大致相同,主要包括:CD2、CD3、CD11a(LFA-1)、CD16、CD25 和 CD45 等分化抗原。 $\gamma\delta$ T 细胞多为 CD4⁻、CD8⁻ 双阴性 T 细胞,其表面抗原受体缺乏多样性,抗原识别谱狭窄。研究表明,分布在皮肤或不同粘膜组织中的 $\gamma\delta$ T 细胞群体可有不同的 TCR $\gamma\delta$,表现为不同的抗原识别特性;位于皮肤或同一粘膜组织中的 $\gamma\delta$ T 细胞群体只表达一种相同的 TCR $\gamma\delta$,具有相同的抗原识别特异性。目前已知,存在于皮肤组织、阴道/尿道粘膜组织及肠粘膜组织中的 $\gamma\delta$ T 细胞群体各具单一特异性抗原受体,它们只对某种共同抗原产生应答。因此,就功能而言, $\gamma\delta$ T 细胞应属非特异免疫细胞,而不是特异性免疫细胞。

(二) $\gamma\delta$ T 细胞抗原识别谱和生物学功能

$\gamma\delta$ T 细胞可直接识别:①感染后产生的热休克蛋白(heat-shock protein, HSP)或表达于受感染细胞表面的热休克蛋白;②感染后异常表达于受感染细胞表面的脂类抗原:

CD1 分子复合物;③某些病毒蛋白或表达于受感染细胞表面的病毒蛋白,如疱疹病毒和牛痘病毒糖蛋白等;④分枝杆菌产生的小磷酸化非肽分子,如磷酸糖和核苷酸衍生物。

$\gamma\delta$ T 细胞具有抗感染、抗肿瘤作用,它们可识别杀伤某些病毒和胞内寄生菌如李斯特菌感染的靶细胞,及表达热休克蛋白和异常表达 CD1 分子的靶细胞,也可对某些 NK 细胞敏感或非敏感肿瘤细胞产生杀伤溶解作用。其杀伤机制与 $CD8^+$ $\alpha\beta$ T 细胞基本相同。与此同时, $\gamma\delta$ T 细胞又可被其识别的抗原激活,产生分泌 IL-2、3、4、5、6、IFN- γ 、GM-CSF 和 TNF- α 等多种细胞因子参与免疫调节,介导炎症反应,增强机体早期非特异性免疫防卫功能。

五、B-1B 细胞及其作用

B 细胞可分为 B-1B 细胞和 B-2B 细胞两个亚群,前者属非特异免疫细胞,后者即为参与特异性体液免疫应答的 B 细胞(详见第十章)。B-1B 细胞在个体发育过程中出现较早,其发生和分化与胚肝密切相关。它们主要分布于腹腔、胸腔和肠壁固有层中,具有自我更新的能力。

(一)B-1B 细胞表面标记和抗原识别谱

B-1B 细胞的表面标记大多为 $CD5^+$ 、 $CD11^+$ 、 $CD23^-$ 、 $mIgM^+$ 。B-1B 细胞抗原受体种类很少,抗原识别谱狭窄。它们识别的抗原主要包括:①某些细菌表面共有的 TI-2 型多糖抗原,如肺炎球菌荚膜多糖(磷酸胆碱)和葡聚糖等;② G^- 菌表面共有的 TI-1 型多糖抗原,如脂多糖;③某些变性的自身抗原,如变性 Ig、ssDNA。B-1B 细胞接受上述抗原刺激后产生的抗体,可对多种细菌和多种变性自身抗原起作用,缺乏严格特异性,这在机体抗感染免疫和维持自身稳定过程中具有重要作用。

(二)B-1B 细胞抗体应答特点

B-1B 细胞接受上述抗原刺激产生的抗体应答具有以下特点:①B-1B 细胞可通过表面抗原受体,直接与相应多糖抗原配体交联结合而被激活,IL-5 等细胞因子作为细胞活化第二信号,可协助和增强 TI-2 型多糖抗原对 B-1B 细胞的激活作用和分泌功能;②B-1B 细胞在接受相应多糖抗原刺激后,48 小时之内即可产生以 IgM 为主的低亲和性抗体,这对机体早期抗感染免疫和清除变性自身抗原具有重要作用;③B-1B 细胞在增殖分化过程中不发生 Ig 类别转换,每个 B-1B 细胞克隆只能产生一种类型 Ig;④B-1B 细胞不产生免疫记忆,再次接受相同抗原刺激后,其抗体效价与初次应答时无明显改变。

六、抗原提呈细胞和特异性免疫应答的诱导

抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)是指能够加工处理抗原,但主要是将

CD4⁺/CD8⁺ T 细胞识别。当 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞通过表面抗原(识别)受体(TCRαβ 异二聚体)与 APC 表面相应抗原肽:MHC-II/I 类分子复合物结合,并在细胞表面协同刺激分子与相应受体协同作用下,即可启动特异性免疫应答。在免疫应答过程中,抗原特异性 T、B 淋巴细胞经克隆扩增和分化,其中有些成熟为效应细胞,介导特异性细胞免疫和体液免疫效应;有些则作为免疫记忆细胞长期存留在体内,当再次遇到相应抗原时,可迅速作出应答(详见第九、十章)。

表 8-1 非特异性免疫和特异性免疫的主要特点

	非特异性免疫	特异性免疫
细胞组成	粘膜和上皮细胞、吞噬细胞、NK 细胞、NK1.1 ⁺ T 细胞、γδT 细胞、B-1B 细胞	T 细胞、B 细胞、抗原提呈细胞
作用时相	即刻~96 小时内	96 小时后
作用特点	非特异作用,抗原识别谱较广;不经克隆扩增和分化,即可发挥免疫效应	特异性作用,抗原识别专一;经克隆扩增和分化成为效应细胞,发挥免疫效应
作用时间	无免疫记忆,作用时间短	有免疫记忆,作用时间长

小 结

巨噬细胞和中性粒细胞能够吞噬杀伤侵入体内的病原微生物。巨噬细胞活化后,可通过分泌一系列炎性介质和细胞因子,引起炎症反应和产生免疫调节作用。巨噬细胞在启动特异性免疫应答过程中也具有重要作用。NK 细胞可直接杀伤或通过 ADCC 效应杀伤某些肿瘤和病毒感染的靶细胞。NK 细胞活化后,还可通过分泌 IFN-γ 和 TNF-β 等细胞因子,产生免疫调节作用。γδT 细胞分布于粘膜和上皮组织中,可识别杀伤某些病毒和胞内寄生菌感染的靶细胞、表达热休克蛋白和异常表达 CD1 分子的靶细胞和某些肿瘤细胞,还可分泌多种细胞因子,参与免疫调节和介导炎症反应。CD5⁺ B-1B 细胞具有自我更新的能力,可识别存在于微生物表面的磷酸胆碱、葡聚糖、脂多糖和某些变性的自身抗原,在机体早期抗感染免疫和维持自身稳定过程中具有重要作用。

思 考 题

1. 简述巨噬细胞在非特异性抗感染免疫各时相中的主要作用及其作用机制。
2. NK 细胞为什么能够杀伤病毒感染的细胞和某些肿瘤细胞,而不能杀伤正常组织细胞?
3. 简述 γδT 细胞的分布及作用。
4. 简述 B-1B 细胞的抗体应答特点。

参 考 文 献

1. Janeway CA, et al Immunobiology, 4th ed. Current Biology Publications, 1999. Chapter 5. 23-25; Chap-

ter 9.23-27

2. Roitt I, ed. Essential Immunology. 9th ed. Blackwell Science, Oxford:1997. Chapter 1, 3-20
3. Abbas AK, et al., Andrew H. Lichtman, Jordan S. Pober, Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders Company. 1997. 3-14
4. 金伯泉. 自然杀伤细胞受体. 上海免疫学杂志, 1998. 18(5):257-259

(安云庆)

第九章 特异免疫应答细胞：T 淋巴细胞 与特异性细胞免疫

T 淋巴细胞(T lymphocyte)简称 T 细胞,来源于骨髓的淋巴样干细胞,在胸腺内发育成熟为 T 细胞,随后移行至外周淋巴组织。T 细胞执行特异性细胞免疫应答,并在 TD-Ag 诱导的体液免疫应答中发挥重要作用。

第一节 T 淋巴细胞表面分子及其作用

一、TCR-CD3 复合物

TCR-CD3 复合物是 T 细胞抗原受体与一组 CD3 分子以非共价键结合而形成的复合物,是 T 细胞识别抗原和转导信号的主要单位。TCR 特异识别由 MHC 分子提呈的抗原肽,而 CD3 转导 T 细胞活化的第一信号。

TCR 有 α 、 β 、 γ 、 δ 四种肽链,根据 TCR 异二聚体的不同组成,可将其分为 TCR $\alpha\beta$ 和 TCR $\gamma\delta$ 两种类型。虽然它们的分布与功能有所不同,但结构相似,均由两条异源二聚体肽链藉二硫键组成的跨膜分子,每条肽链均含可变区(V 区)和稳定区(C),类似 Ig 结构(图 9-1)。

TCR 是 T 细胞特有的表面标志。CD3 是 T 细胞的重要分子,它有五种肽链,即 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 和 η 。 $\gamma\epsilon$ 以及 $\delta\epsilon$ 两条肽链以非共价键形式组合, $\zeta\zeta$ 或 $\zeta\eta$ 两条肽链以二硫键相连,CD3 分子通过盐桥与 TCR 形成稳定的复合物结构(图 9-2)。以 TCR $\alpha\beta$ -CD3 复合物为例,80%~90%是由 $\gamma\epsilon$ 、 $\delta\epsilon$ 和 $\zeta\zeta$ 三种二聚体组合的 CD3 分子,10%~20%由 $\gamma\epsilon$ 、 $\delta\epsilon$ 和 $\zeta\eta$ 三种二聚体组合的 CD3 分子。CD3 的

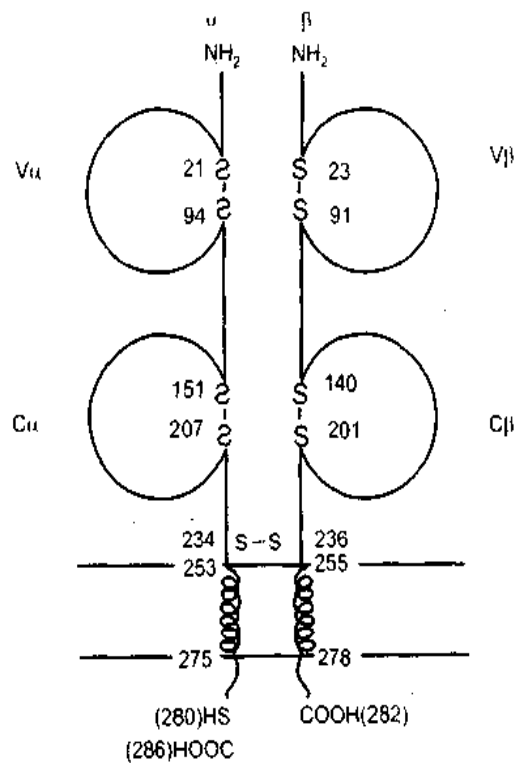


图 9-1 TCR 结构模式图

(immunoreceptor tyrosinebased activation motif, ITAM), 其基本组成是:酪氨酸-两个任意氨基酸-亮氨酸(YxxL/V)。此结构还可以见于 Ig α 、Ig β 、Fc γ R III (CD16) 和 Fc ϵ R I 的肽链。

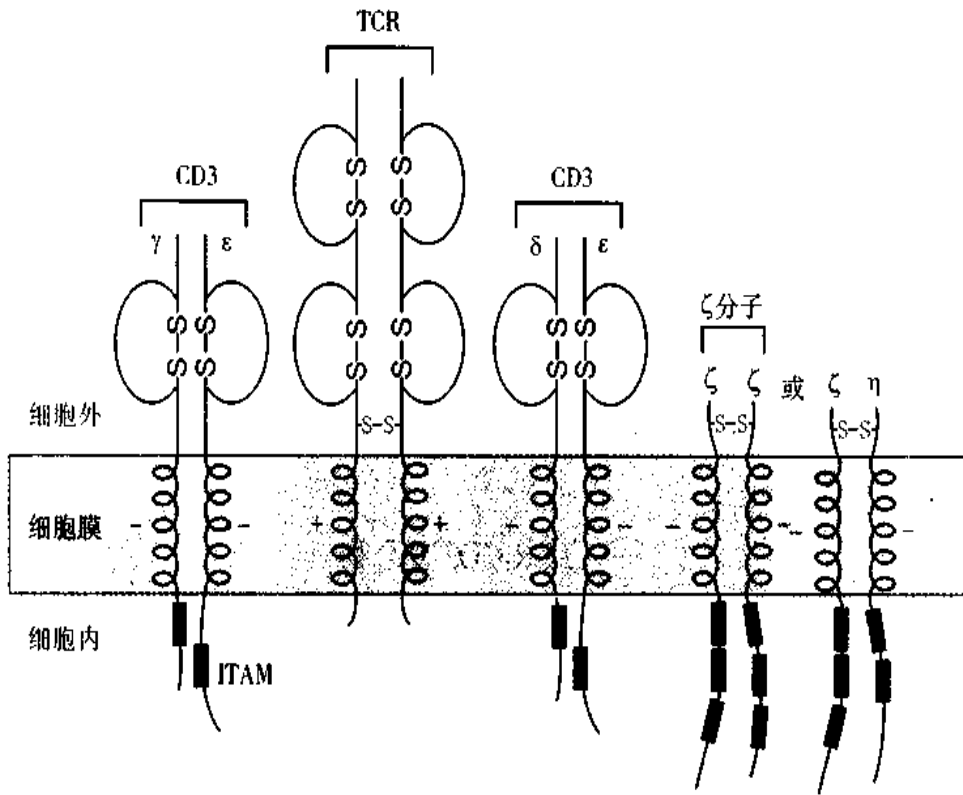


图 9-2 T 细胞抗原受体(TCR)和 CD3 复合体

二、CD4 和 CD8 分子

CD4、CD8 分子也是 T 细胞重要的表面标志,属 T 细胞辅助受体(co-receptor)。CD4 分子的细胞外区第一、第二两个结构域和 CD8 分子的 α 链 V 样区,分别与 MHC II 类和 I 类分子近膜末端非多态区结合,既加强了 T 细胞与 APC 或靶细胞的相互作用,又参与了抗原刺激 TCR-CD3 信号转导。此外,它们还参与 T 细胞在胸腺内的发育成熟及分化。

三、协同(辅助)信号分子

免疫活性细胞的一个重要特征是细胞的活化需要两个信号刺激。当 T 细胞通过其表面的 TCR 识别由 APC 提呈的抗原肽:MHC 分子复合物时,抗原识别信号可通过 CD3 分子传入胞内。APC 或靶细胞与 T 细胞之间辅助分子(包括粘附分子)的配对作用则可作为 T 细胞活化的第二信号。与 T 细胞配对的主要辅助分子如图 9-3 所示,较重要的是 CD28 与 B7 结合后由 CD28 转导的第二信号,以及由 LFA-1 与 ICAM、LFA-2 与 LFA-3 提供的辅助信号。

T 细胞表面的 CTLA-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, 即 CD152)结构上和

CD28 分子高度同源,是由两条多肽链藉二硫键相连而成的同源二聚体。CD28 和 CTLA-4 的天然配体为 CD80(B7.1)和 CD86(B7.2)。CD80 分子主要表达于 APC(如 DC、活化 B 细胞以及活化的单核细胞-巨噬细胞)表面。在抗原诱导的 T 细胞活化中,CD80 与 CD28 结合,为 T 细胞提供了重要的协同刺激信号。活化的 T 细胞表达 CTLA-4,而它与 CD80/CD86 的亲合力显著高于 CD28,因其胞浆内区有 I/VxYxxL 基序(ITIM),可活化 SHP 和 SHIP 磷酸酶,故抑制酪氨酸磷酸化。所以 B7 与 CTLA-4 结合时给予已活化 T 细胞抑制信号。

CD40L(CD154)属 II 型跨膜蛋白,主要表达于活化的 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞。CD40L 与 B 细胞表面的 CD40 相互作用后,主要介导几方面的功能:①作为协同刺激信号参与对 B 细胞的应答,参与 TD-Ag 诱发的免疫应答,包括促进 B 细胞增殖、分化、产生抗体和类别转换;②诱导记忆性 B 细胞形成;③参与 B 细胞的阴性和阳性选择。

LFA-1 是由 α 、 β 多肽链组成的异二聚体分子。LFA-1 的配体是 ICAM-1、2、3(inter-cellular adhesion molecules-1、2、3),即细胞间粘附分子。LFA-1 的主要功能是促进 T 细胞与靶细胞或其他细胞间的相互结合,从而增强细胞介导免疫效应。

LFA-2 即 CD2 分子,又名绵羊红细胞(SRBC)受体。人的 CD2 分子表达在 95% 成熟 T 细胞、50% ~ 70% 胸腺细胞以及部分 NK 细胞表面。CD2 的配体为 LFA-3 (CD58)、CD59 和 CD48。CD2 分子既能介导 T 细胞旁路激活途径,又能介导效应阶段的激活途径。

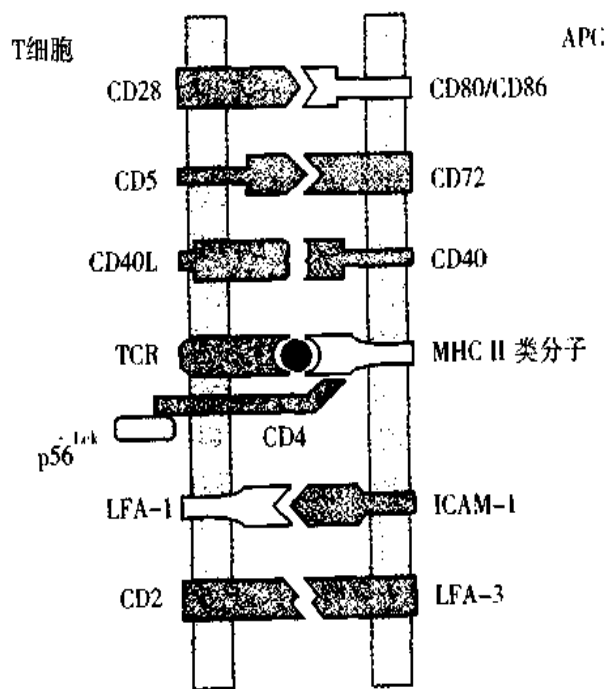


图 9-3 T 细胞与 APC 细胞间的主要辅助分子

四、结合丝裂原的膜分子

T 细胞表面还表达多种识别丝裂原(mitogen)的膜分子。丝裂原与 T 细胞表面相

应膜分子上特定的糖基交联后(因丝裂原是多价的),可直接使静止状态的 T 细胞活化、增殖、转化为淋巴母细胞。植物血凝素(phytohemagglutinin, PHA)和刀豆蛋白 A (concanavalin A, Con A)为最常用的 T 细胞丝裂原。

第二节 T 细胞亚群

一、T 细胞重要的表面标志

特有标志为 TCR, CD3 也是 T 细胞重要表面抗原(部分活化的 NK 细胞也有 CD3)。CD28 分子表达在几乎所有 CD4⁺ T 细胞和约 50% 的 CD8⁺ T 细胞上,但部分活化 B 细胞也表达 CD28。虽然 CD2、CD4、CD8 不是 T 细胞特有的标志,但 B 细胞不表达上述分子。

二、T 细胞亚群

外周成熟的 T 细胞无论在表型还是在功能上都是异质性群体。按 CD 分子不同 T 细胞分为 CD4⁺ 和 CD8⁺ 两大亚群;按 TCR 类型不同分为 TCR $\alpha\beta$ (TCR II 型)和 TCR $\gamma\delta$ (TCR I 型)T 细胞;按功能不同分为辅助性 T 细胞(help T cell, Th)、细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cell, CTL 或 Tc)和抑制性 T 细胞(suppressor T cell, Ts);按对抗原的应答不同,分为初始(naive)T 细胞、抗原活化过的(primed/activated)T 细胞和记忆性(memory)T 细胞。需指出的是,T 细胞表型和功能之间虽有一定的联系,但两者并不完全一致,因而不能简单地按表型来确定其功能。另外,还有 NK1.1⁺ T 细胞。

(一)CD4⁺亚群和 CD8⁺亚群

人成熟 T 细胞按表型不同,可将其分为 CD3⁺CD4⁺CD8⁻和 CD3⁺CD4⁻CD8⁺ T 细胞,这两类细胞又简称为 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞。它们都表达 TCR $\alpha\beta$,但它们所识别的抗原肽段及提呈抗原肽的 MHC 分子类型是不同的。

CD4⁺ T 细胞识别由 13~17 个氨基酸残基组成的抗原肽,并受自身 MHC II 类分子限制。这类细胞只表达 TCR $\alpha\beta$,而不表达 TCR $\gamma\delta$ 。它们主要是 Th 细胞,但也有行使 Tc 和 Ts 功能的细胞。后者也受 MHC II 类分子限制。

CD8⁺ T 细胞识别 8~10 个氨基酸组成的抗原肽,并受经典 MHC I 类分子限制。它们为 Tc 或 Ts 细胞。

(二)TCR $\alpha\beta$ T 细胞和 TCR $\gamma\delta$ T 细胞

外周血中 T 细胞绝大多数为 TCR $\alpha\beta$ T 细胞。TCR $\alpha\beta$ T 细胞与 TCR $\gamma\delta$ T 细胞在特性、功能上均不相同(表 9-1)。

近年来研究表明,TCR $\gamma\delta$ T 细胞可在感染、炎症部位以及肿瘤组织局部聚集,有胞内感染和抗肿瘤的功能。

(三)Th、Tc、Ts 和 T_{H17} 细胞

1. Th 细胞 根据 CD4⁺ Th 细胞所分泌的细胞因子不同,将其分为 Th0、Th1 和 Th2 三个亚型(见下述)。近年来又报道了 Th3 亚型,CD4⁺ Th3 细胞主要分泌 TGF- β ,

可下调 APC 及 Th1 细胞的活性,在诱导免疫耐受中起重要作用。

表 9-1 TCR $\alpha\beta$ T 细胞和 TCR $\gamma\delta$ T 细胞特性的比较

特性		TCR $\alpha\beta$ T 细胞	TCR $\gamma\delta$ T 细胞
TCR		极大多态性	较少多态性
分 布	外周血	60% ~ 70%	5% ~ 15%
	组织	外周淋巴组织	粘膜上皮
表 型	CD3 ⁺ CD2 ⁺	100%	100%
	CD4 ⁺ CD8 ⁻	60% ~ 65%	<1%
	CD4 ⁻ CD8 ⁺	30% ~ 35%	20% ~ 50%
	CD4 ⁻ CD8 ⁻	<5%	≥50%
识别抗原		8 ~ 17 个氨基酸	简单多肽、HSP、脂类、多糖
MHC 限制		经典 MHC 分子	MHC 类似分子
辅助细胞		Th 细胞	
杀伤细胞		Tc 细胞	Tc 细胞

2. Tc 细胞 根据 CD8⁺ Tc 细胞所分泌的细胞因子不同,分为 Tc1 和 Tc2 两种亚型。Tc1 和 Tc2 具有相似的杀伤功能(详见下述)。Tc1 细胞主要分泌 IFN γ ; Tc2 细胞则主要分泌 IL-4、IL-5 和 IL-10。有研究表明, Tc2 细胞还显示旁邻辅助(bystand help)效应。

3. Ts 细胞 早在 20 世纪 70 年代,就有实验证明机体内存在能抑制体液免疫和细胞免疫的 Ts 细胞,但未能鉴定出 Ts 细胞的特殊标志。故作为一个独立的 Ts 细胞亚群仍存在争议,目前认为, Ts 细胞是活化 T 细胞的不同亚型,具有免疫抑制功能。且有证据表明, CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞均可抑制免疫应答(详见下述)。

4. T_{DTH} 细胞 指介导迟发型超敏反应(delayed type hypersensitivity, DTH)的 T 细胞。T_{DTH} 细胞主要为 CD4⁺ Th1,但 CD8⁺ T 细胞也有作用。T_{DTH} 细胞可通过释放一系列细胞因子和直接破坏靶细胞,而清除抗原(详见下述)。

(四)初始 T 细胞和记忆性 T 细胞

初始 T 细胞在 TCR 结构上显示高度的异质性。一些特异的克隆,获得抗原识别信号和协同刺激信号而被激活,在细胞因子的作用下,发生克隆扩增,称为被抗原活化的 T 细胞,并分化成为效应细胞和记忆性 T 细胞。因而记忆性 T 细胞是一群在抗原驱动下发生寡克隆扩增的 T 细胞,是一群 TCR 结构相对均一并具有识别抗原特异性的群体,参与增强性的再次免疫应答。已被活化的 T 细胞可表达 IL-2 受体的 α 链(CD25),通过和 IL-2R β 、 γ 链形成高亲和力受体,可在 IL-2 低浓度下实现自分泌性增殖,而初始 T 细胞无此特性。记忆性 T 细胞还表达 CD45RO(初始 T 细胞表达 CD45RA),以及 MHC II 类分子和 ICAM。因此,藉助表达 CD45 分子的异构型(isoform)的不同,可用于区分初始 T 细胞和记忆性 T 细胞。

(五)NK1.1⁺ T 细胞

NK1.1⁺ T细胞是指表达 NKR.P1C(NK1.1)的 TCR-CD3 的 T细胞。它广泛分布于骨髓、肝、脾、胸腺和淋巴结中,在皮肤粘膜和外周血中也有少量存在。NK1.1⁺ T细胞绝大多数为 TCR $\alpha\beta$ 型,少数为 $\gamma\delta$ 型,大多数是 CD4⁻、CD8⁻的 T细胞,少数为 CD4⁺ T细胞。NK1.1⁺ T细胞的 TCR 识别的抗原是由 CD1 分子提呈的脂类和糖脂类抗原。

第三节 T细胞功能

T细胞在机体的细胞免疫和体液免疫诱导中均有重要作用。T细胞作为免疫效应细胞主要行使两方面功能,即作为 T_{DTH} 介导 DTH 反应和作为 T_c 细胞直接杀伤靶细胞。T细胞又是免疫调节细胞,具有辅助其他免疫细胞分化和调节免疫应答(促进和抑制)的功能。

一、CD4⁺辅助性 T细胞

如前所述,根据 CD4⁺ Th 细胞所分泌的细胞因子不同,将其分为 Th0、Th1 和 Th2 三种亚型。抗原刺激后短期内,T细胞可产生多种细胞因子,即 Th0 细胞,随后受细胞因子、抗原特性、激素等因素的影响,使 Th0 向 Th1 或 Th2 分化(图 9-4)。Th1 细胞偏向于分泌 IL-2、IFN γ ,与 T_{DTH} 细胞和 T_c 细胞的增殖、分化、成熟有关,因此 Th1 细胞可促进细胞介导的免疫应答。Th2 细胞偏向于分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10,它与 B 细胞增殖、成熟和促进抗体生成有关,故可增强抗体介导的免疫应答(表 9-2、图 9-4)。

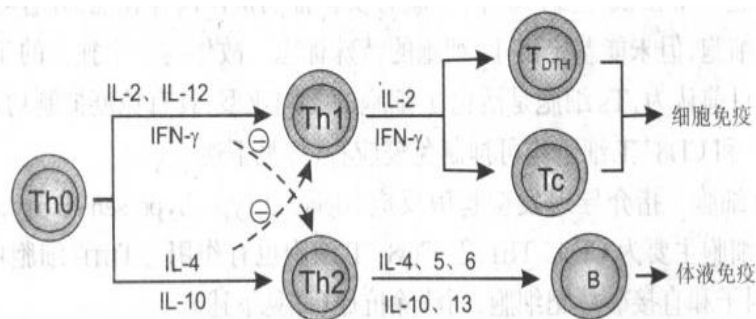


图 9-4 细胞因子对 Th1 和 Th2 细胞的调节作用

表 9-2 Th1 细胞和 Th2 细胞特性比较

特性	Th0	Th1	Th2
分泌细胞因子			
IFN- γ	+	+++	-
TNF- β	+	+++	-
TNF- α	+	+++	++
IL-2	+	+++	++
IL-3	+	++	++

续表

特性	Th0	Th1	Th2
GM-CSF	+	+++	+++
IL-4	+	-	++
IL-5	+	-	++
IL-10	+	-	++
IL-13	+	++	+++
细胞杀伤能力	+	++	-
辅助 Ig 合成	+	+ / ++	+++
活化单核细胞	+	+++	-
增强细胞免疫	+	+++	+ / -
增强体液免疫	+	+	+++

CD4⁺ 细胞所分泌的 IFN- γ 是单核-巨噬细胞强有力的活化因子。同时, IFN- γ 和 IL-2 以及 IL-12 又是 NK 细胞强有力的激活剂。因而, 效应 CD4⁺ 辅助 T 细胞能活化 M ϕ 、NK 细胞, 增强它们吞噬或杀伤功能。

二、CD8⁺ 杀伤性 T 细胞

CD8⁺ T 细胞又称细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL), 它在 T 细胞免疫应答中发挥重要功能。CTL 的主要作用是特异性直接杀伤靶细胞。CTL 杀伤靶细胞启用两种机制: 细胞裂解(cytolysis)和细胞凋亡(apoptosis)。CTL 在杀伤靶细胞的过程中自身不受损伤, 可反复杀伤多个靶细胞。

细胞裂解属于通常意义上的细胞毒性(cytotoxicity)。作用过程分三个时相: ①接触相: CTL 通过 TCR 特异性地识别靶细胞表面的抗原肽: MHC 分子复合物, 其中有粘附分子 LFA-1 与 ICAM, LFA-2(CD2)与 LFA-3 及 Mg²⁺ 参与。此过程只需数分钟。②分泌相: CTL 和靶细胞紧密接触, 通过颗粒胞吐(granule exocytosis)释放穿孔素(perforin, Pf)和颗粒酶(granzyme, Gz)。前者可插入靶细胞膜内, 类似补体 C9 那样由多个 Pf 聚合成空心管道, 在细胞膜上构筑小孔。此时相为 Ca²⁺ 和 ATP 依赖性, 并且有细胞内微管和微丝发生收缩。③裂解相: 靶细胞膜上出现大量小孔; 膜内外渗透压的明显反差, 使水分通过小孔进入细胞浆, 靶细胞涨裂而死。

一般意义上的凋亡, 指细胞遵循一定的程序, 通过激活内源性 DNA 内切酶, 自我结束生命的生理性死亡。因而凋亡是一个受基因调控并依赖于 ATP 能量的细胞主动死亡过程。凋亡的主要特征为: 形态学上出现胞膜泡化, 胞质紧缩, 核染色质凝聚, 凋亡小体(apoptotic body)形成; 生化变化为 DNA 在核小体之间断裂降解, 在电泳上呈“梯状”结构。CTL 介导的靶细胞凋亡主要依赖于两种机制: ①CTL 活化后大量表达 FasL(配体), FasL 和靶细胞表面的 Fas 分子(受体)结合, 通过 Fas 分子胞内段的死亡结构域(death domain, DD), 激活 caspase 8(半胱天冬氨酸蛋白酶), 再激活一系列 caspase, 引起死亡信号的逐级转导, 最终激活内源性 DNA 内切酶, 使核小体断裂, 并导致细胞结构

毁损,细胞死亡。②CTL 颗粒胞吐释放的颗粒酶,可借助穿孔素构筑的小孔穿越细胞膜,激活另一个 caspase 10,引发 caspase 级联反应,使靶细胞凋亡。另有一类属 Th1 的 CD4⁺ 杀伤 T 细胞,虽然其胞内颗粒不含穿孔素和颗粒酶,但该细胞活化后膜表面可大量表达 FasL,推测主要通过 FasL-Fas 结合导致靶细胞凋亡。

近来发现 CTL 杀死靶细胞的第三种物质,是颗粒中含有颗粒溶解素 (granulysin),它通过穿孔素形成的孔道进入靶细胞,引起瘤细胞溶解和直接杀死胞内致病菌,达到清除胞内病原体的目的,而不破坏宿主细胞。

三、抑制性 T 细胞

如前所述,抑制性 T 细胞不是独立的亚群。这只是功能含义上的命名。具有抑制功能的 T 细胞既可表达 CD4⁺ 也可表达 CD8⁺ 标志。有实验表明,CD4⁺ Th2 细胞可通过释放 IL-10 和 TGF- β 发挥 Ts 细胞的功能,阻遏由 Th1 介导的细胞免疫应答;而 Th1 释放的 IFN- γ ,可抑制 Th0 向 Th2 分化而下调体液免疫应答。另外,CD4⁺ CTL 杀伤 APC 以及 CD8⁺ CTL 杀伤 CD4⁺ Th 细胞,本身也构成免疫应答的抑制。活化 T 细胞分泌的抑制性细胞因子(TGF β 、IL-10)或通过独特型网络也可下调免疫应答。

四、迟发型超敏反应性 T 细胞

介导 DTH 的 T 细胞即 T_{DTH} 细胞,主要为 Th1,次要为 CTL。前者分泌多种多样淋巴因子,包括趋化性细胞因子,作用于单核-巨噬细胞、淋巴细胞、粒细胞和血管内皮细胞,引起以单个核细胞浸润为主的炎症反应;后者直接破坏靶细胞(详见 IV 型变态反应)。

五、NK1.1⁺ T 细胞

NK1.1⁺ T 细胞通过 TCR 识别 APC 或胃肠道粘膜上皮细胞表面 CD1 分子所提呈的抗原而激活。活化的 NK1.1⁺ T 细胞有两种功能,一是细胞毒作用:①通过分泌穿孔素使靶细胞溶解;②胸腺中的 NK1.1⁺ T 细胞可通过 FasL/Fas 途径诱导 CD4⁺、CD8⁺ 双阳性胸腺细胞凋亡。二是免疫调节作用:①在某些抗原刺激时,如寄生虫感染,NK1.1⁺ T 细胞分泌大量 IL-4,可诱导活化的 Th0 细胞分化为 Th2 细胞,参与体液免疫应答或诱导 B 细胞发生 Ig 类别转换,产生特异性 IgE;②在病毒抗原作用下,可产生 IFN- γ ,与 IL-12 共同作用,可使 Th0 转向 Th1 细胞,增强细胞免疫应答。

小 结

T 细胞表面有多种功能的分子:①TCR-CD3 复合分子,是 T 细胞特有标志,TCR 接受抗原信号,CD3 分子有 ITAM 结构可转导 TCR 的信号;②CD4 和 CD8 分子,分别与 MHC II/I 类分子结合,称 T 细胞辅助受体;③CD28 和 CTLA-4 两者均与 B7 分子结合,前者是 T 细胞活化的第二信号,后者是对已活化 T 细胞的一种抑制信号;④LFA 分子与相应配体结合,有辅助活化作用。

T 细胞可分为 TCR $\alpha\beta$ 及 TCR $\gamma\delta$ T 细胞;CD4⁺/CD8⁺ T 细胞;初始/已激活或记忆

性 T 细胞;Th/Ts/Tc/T_{DTH} 细胞和 NK1.1⁺ T 细胞;Th 细胞又可分为 Th0、Th1、Th2 和 Th3 细胞。T 细胞表型与功能是相一致的。

T 细胞介导细胞免疫,与 DTH 反应密切相关。T_{DTH} 细胞主要是 CD4⁺ Th1 细胞,次要是 CD8⁺ Tc 细胞。前者接触抗原后释放大量细胞因子,引起炎症;后者含有穿孔素和颗粒酶及表达 FasL 引起细胞裂解和凋亡。

思考题

1. T 细胞表面有哪些重要膜分子? 它们的功能是什么?
2. 人成熟 T 细胞可分为哪些亚型? 疾病时可见 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比例失调,能否说是 Th/Ts 比例失调? 为什么?
3. T 细胞与 B 细胞、初始 T 细胞与记忆性 T 细胞、Th1 与 Th2 细胞之间各是如何区分的?
4. CD8⁺ 杀伤性 T 细胞是怎样破坏靶细胞的?
5. NK1.1⁺ T 细胞表型有何特点? 它有何功能?

参考文献

1. 龚非力主编. 基础免疫学. 武汉:湖北科学技术出版社,1998.10-18
2. 何建基, 吕国升, 曹登涛主编. 细胞与分子免疫学. 上海:上海科技文献出版社,1997.133-154

第十章 特异免疫应答细胞: B 淋巴细胞 与特异性体液免疫

B 淋巴细胞(B lymphocyte)简称 B 细胞,是免疫系统中的抗体产生细胞。成年小鼠骨髓大约每天产生 1.5×10^7 个 B 细胞,其中有 10% ~ 15% 存活,并进入 B 细胞池(pool)。小鼠 B 细胞池总共含有约 5×10^8 个细胞。B 淋巴细胞的命名是由于在禽类发现了法氏囊(Bursa of Fabricius),故于 1957 年把在法氏囊中分化成熟的淋巴细胞称为抗体产生细胞,1962 年正式命名为 B 淋巴细胞,以区别于在胸腺中分化成熟的 T 淋巴细胞。哺乳动物没有法氏囊,其 B 细胞在骨髓发育成熟。

B 淋巴细胞存在于血液、淋巴结、脾、扁桃体及其他粘膜组织;人血液中淋巴细胞的 5% ~ 25% 为 B 淋巴细胞;骨髓中的淋巴细胞主要为 B 淋巴细胞;B 淋巴细胞分别占淋巴结与脾中淋巴细胞的 1/4 与 1/2;胸腺 B 淋巴细胞的数量占不到总淋巴细胞的 1%。静息 B 淋巴细胞藉血循环进入淋巴结与脾,在这些周围免疫器官中聚集于淋巴滤泡的冠状带(mantle zone)。在淋巴滤泡外小血管周围 T 淋巴细胞区,B 细胞与 T 细胞相互作用,并在后者辅助下被激活。活化的 B 细胞进入滤泡,在该处增殖,取代静息 B 细胞而形成生发中心,并进一步分化为分泌抗体的浆细胞或长寿记忆 B 细胞。

每个 B 细胞产生特异的免疫球蛋白,它能特异性与抗原结合。这主要是在 B 细胞分化的早期,在骨髓中藉 Ig 重链和轻链基因重排所决定(详见第十一章)。随着 Ig 基因重排的成功,B 细胞表面出现 Ig 分子,它是 B 细胞的抗原受体,能识别 B 细胞周围环境相应的抗原分子。在骨髓中自身反应性 B 细胞通过与自身抗原结合而在进一步成熟前被清除,从而建立对自身抗原的耐受。存活的 B 细胞离开骨髓进入外周。B 细胞的抗原受体库(repertoire)是如此之大,实际上能对无限的非己抗原产生应答。在抗原刺激下,B 细胞被激活、增殖,产生抗体,此为特异性体液免疫应答。另外,活化 B 细胞还具有加工和提呈抗原给 T 细胞的作用。

第一节 B 淋巴细胞表面的分子

B 细胞表面有众多的膜分子,其中某些为 B 细胞所特有,某些为 B 细胞与其他细胞所共有。迄今为止,属 B 细胞特有或涉及 B 细胞的 CD 分子有 29 种,即 CD10、CD19 ~ 24、CD37、CD40、CD53、CD72 ~ 86、CD138 ~ 139、CDW150。B 细胞表面分子大致可分为以下几类: B 细胞受体(BCR)复合物的组成成分、B 细胞活化辅助受体、协同刺激分子、粘附分子、细胞因子受体、补体受体、信号转导调节分子、离子通道分子等。本节仅简介几种比较重要的 B 细胞表面分子。

一、BCR 复合物的组成成分

(一) 膜表面免疫球蛋白

膜表面免疫球蛋白(mIg)表达于所有成熟的 B 细胞和大多数 B 细胞瘤的细胞表面,属于免疫球蛋白超家族原型。它以四肽链结构存在,包含通过二硫键共价相连的二条重链(IgH)和二条轻链(IgL)。mIg 的作用是结合特异性抗原,抗原结合位点位于 V_H 和 V_L 的高变区内。B 细胞不同分化阶段所产生的 IgH 链可为亲水或疏水性 COOH-末端,故 Ig 可以分泌型或膜结合型形式存在。mIgH 的胞内部分都很短,其中 IgM 和 IgD 胞内区仅含有 3 个氨基酸(KVK),这一结构特点决定 mIg 不能传递抗原刺激信号,而需要其他辅助分子的参与。成熟 B 细胞的 mIg 主要为 mIgM 和 mIgD。

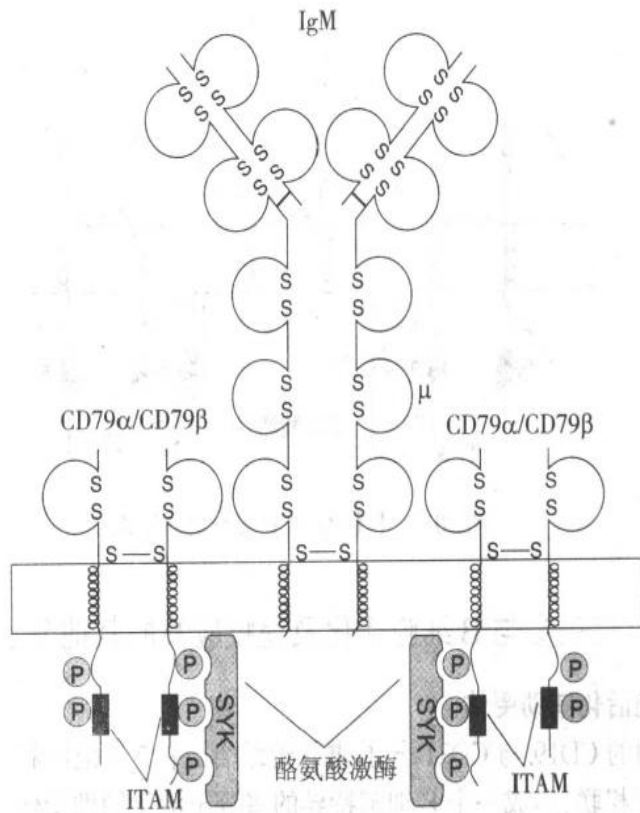


图 10-1 BCR 复合物模式图

(二) CD79a 和 CD79b

mIg 与 $Ig\alpha$ (CD79a)/ $Ig\beta$ (CD79b) 异源性二聚体相连(图 10-1)。 $Ig\alpha$ 和 $Ig\beta$ 的功能主要有两个:一是作为主要的信号转导分子,转导抗原与 BCR 结合所产生的信号;另一个是参与 mIg 链的表达与转运。BCR 复合物的结构和功能详见第七章和第十六章。

二、替代性 BCR 复合物

替代性 BCR 复合物表达于 Pro-B 和 Pre-B 细胞,属于免疫球蛋白超家族成员。其结构为: μ H 链共价结合于一条 $\lambda 5$ 链, $\lambda 5$ 链非共价结合于 V_{pre-B} 链。 $\lambda 5$ 链和 V_{pre-B} 链组成假轻链(ψ L)。替代性 BCR 复合物(surrogate BCR complex)与 CD79a/CD79b 异

二聚体结合(图 10-2)。早期 B 细胞在进一步发育成熟中,其细胞表面表达少量的 $\mu\text{H}-\psi\text{L}$ 复合物是至关重要的。有证据表明 Pre-B 细胞的 $\mu\text{H}-\psi\text{L}$ 复合物与一些现在还不清楚的配体结合,传递为 Pre-B 细胞进一步分化所必不可少的信号。

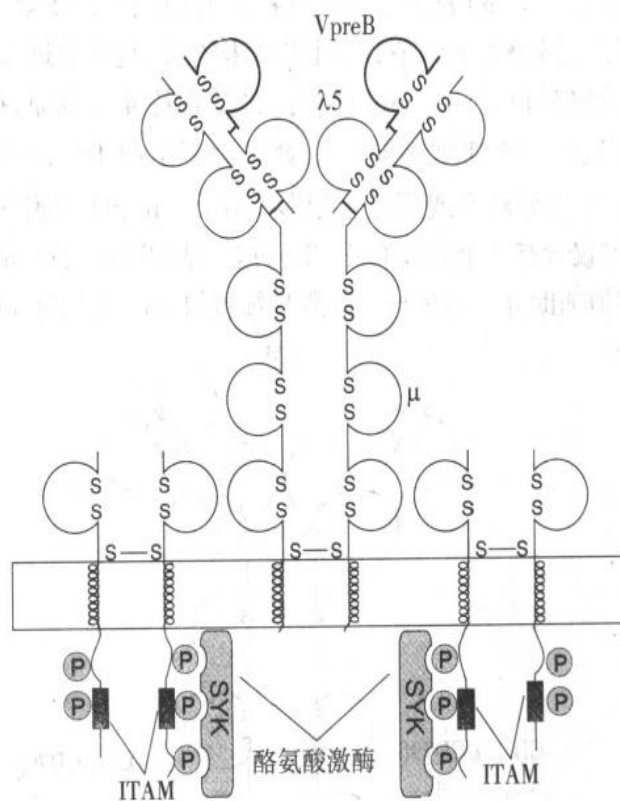


图 10-2 替代性 BCR 复合物示意图

三、参与 B 细胞活化及免疫应答的其他分子

(一) B 细胞活化辅助受体

B 细胞表面的 CD19 与 CD21 分子非共价结合,并与其他两种非 B 细胞特异分子 CD81 和 Leu-13 相联,形成一个 B 细胞特异的多分子活化辅助受体(详见第七章及第十六章)。

(二) 协同刺激分子

B 细胞表面的协同刺激分子有 CD40、CD80 和 CD86 等。CD40 恒定地表达于成熟 B 细胞,属 TNF(肿瘤坏死因子)受体家族。CD40 的配体(CD40L, CD154)属 TNF 家族,表达于活化 T 细胞。CD40 与 CD40L 的结合,在 B 细胞分化成熟和功能分化中十分重要,在 B 细胞活化中起协同刺激作用(详见第十六章)。活化 B 细胞是一类强的抗原提呈细胞(APC)。T 细胞在抗原刺激下是否被激活,在一定程度上取决于 APC 提供的协同刺激。若有协同刺激, T 细胞被激活;反之, T 细胞会成为无应答性,或发生死亡。这种协同刺激是由 APC 表面的 CD80(B7.1)或 CD86(B7.2)与 T 细胞表面相应分子间的相互作用而介导的。CD80 和 CD86 在静息 B 细胞不表达或低表达,在活化 B 细胞表达量增加。CD80/CD86-CD28 相互作用,增强 T 细胞激活。CD152 (CTLA-4)只

表达于活化 T 细胞。CD80/CD86-CD152 相互作用,则主要抑制 T 细胞活化。

(三)补体受体

在 B 细胞表达的主要有 CR1、CR2 及 C1qR,其作用已于第四章中叙述。

1. CD35(CR1) CR1 是一种免疫粘附(immune adherent, IA)受体。此受体也称为 C3b 受体或 C3b/C4b 受体。据报道,红细胞上的 CR1 数约为 50~1 400 个/细胞,显著少于 B 细胞和吞噬细胞,但体内 90% 的 CR1 却存在于红细胞上。B 淋巴细胞膜上表达的 CR1 与相应补体成分结合后,促使 B 细胞活化。

2. CD21(CR2) CR2 旧称 C3d 受体,也是 B 细胞上的 EB 病毒受体。CR2 配体按其亲和性的高低程度依次为 C3dg、C3d、iC3b。CD21 是 B 细胞活化辅助受体的一个组分。

(四)其他膜分子

1. CD22 CD22 特异表达于 B 细胞。B 细胞活化过程中,其表面 CD22 分子的表达增加。随着 B 细胞成熟,CD22 分子表达增加,但浆细胞不表达 CD22。CD22 为单链结构,有 α 与 β 两种异型。CD22 与唾液酸聚糖分子(如 CD45RO、CD75)结合,介导 B 细胞与单核细胞、B-T 及 B-B 细胞之间的作用。

2. CD20 CD20 的表达严格限定于 B 细胞各前体细胞以及成熟 B 细胞,浆细胞不表达 CD20。CD20 分子可能通过调节跨膜钙离子流动,而直接对 B 细胞起作用,在 B 细胞增殖和分化中起重要的调节作用。

3. CD32(Fc γ R II) 参见第十七章。

第二节 B 细胞的亚群

周围淋巴器官中的 B 细胞具有异质性。依据其来源、免疫功能状态、表面标志等不同,可将 B 细胞分为不同的亚群,或区分 B 细胞所处的不同分化发育阶段。

依照 CD5 的表达与否,可把 B 细胞分成 B-1 细胞和 B-2 细胞。B-1 细胞表面表达 CD5、mIgM,即使成熟时也几乎不表达 mIgD。由于发育在先,故称为 B-1 细胞;B-2 细胞即为通常所指的 B 细胞,即本书中主要描述的 B 细胞。

B-1 细胞产生于个体发育的早期。其抗原受体与所产生的抗体可以相对低的亲和力与多种不同的抗原表位结合。这个现象称为多反应性(polyreactivity)。这些多反应性受体主要是与普通的细菌多糖结合。B-1 细胞在机体对蛋白质抗原的免疫应答中无重要性,但可对碳水化合物刺激产生较强的应答,主要产生低亲和力 IgM,包括自身抗体,如类风湿因子和抗 ssDNA 的 IgM 类。

肠道固有膜中的 B 细胞多数属 B-1 细胞。肠道固有膜中的淋巴细胞是肠伴随淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)的一种。其特殊之处在于:GALT 内尚有派氏集合淋巴结,其中的 B 细胞主要为 B-2 B 细胞。抗原经由肠壁 M 细胞吞噬并转运,刺激 B 细胞,B 细胞离开派氏集合淋巴结,经肠系膜淋巴结,进入全身血循环。肠道固有层与腹膜腔中的 B 细胞大部分为 B-1 细胞。由于 B-1 细胞倾向于产生抗细菌多糖抗原的抗体及倾向于定位于肠道和腹膜腔,提示其在肠道抗病原体的粘膜免疫中可能

起重要作用。

总结 B-1 细胞的可能功能主要为:①经由产生抗细菌抗体而抗微生物感染;②藉产生多反应性自身抗体而清除变性的自身抗原;③经由产生致病性自身抗体而诱导自身免疫病。表 10-1 总结了 B-1 细胞与 B-2 细胞的异同。

表 10-1 B-1 细胞与 B-2 细胞的异同

性质	B-1 细胞	B-2 细胞
初次产生的时间	胎儿期	出生后
更新的方式	自我更新	由骨髓产生
自发性 Ig 的产生	高	低
特异性	多反应性	单特异性,尤在免疫后
分泌的 Ig 的同种型	IgM>IgG	IgG>IgM
体细胞高频突变	低/无	高
对碳水化合物抗原的应答	是	可能
对蛋白质抗原的应答	可能	是

第三节 B 淋巴细胞的功能

B 细胞有三个主要的功能:产生抗体、提呈抗原及分泌细胞因子参与免疫调节。

抗体以三种主要的方式参与免疫反应(图 10-3)。第一种方式针对病毒和胞内细菌的感染。病毒和胞内细菌必须感染细胞才能复制及生长繁殖,并在细胞间传播,这类病原体是藉与靶细胞表面的特异分子(受体)结合而感染细胞的。能与病原体结合的抗体,可防止病原体与靶细胞的结合。抗体的这个作用称为中和作用。抗体的中和作用在中和细菌毒素的作用中也起重要作用。抗体参与免疫反应的另一两种方式是针对胞外复制的细菌的。这里抗体以不同方式促进吞噬细胞对病原体的吞噬。一种方式是抗体与病原体表面结合,结合病原体的抗体的 Fc 段又与吞噬细胞表面的 Fc 受体结合,将病原体带至吞噬细胞表面,使之易被吞噬。抗体的这个作用称为调理作用。另一种方式是,抗体与病原体表面结合后,激活补体,并形成抗原-抗体-补体复合物。复合物中的补体成分与吞噬细胞表面的相应补体受体结合,把病原体“带”至吞噬细胞表面,使之易被吞噬。而且,补体活化产生的某些补体成分本身能在微生物膜上“打孔”,使微生物裂解。

无论是巨噬细胞还是树突状细胞,都不能有效地摄取可溶性抗原。而 B 细胞则可藉其表面的 BCR 结合可溶性抗原,通过内吞和加工后,以抗原肽:MHC 分子复合物形式提呈给 T 细胞。因此,B 细胞是一类专职抗原提呈细胞。但是在自然界,大多数病原体(如细菌和病毒)为颗粒性抗原,可溶性抗原仅见于昆虫毒素、吸血昆虫吸血时注入机体的抗凝剂、蛇毒及一些变应原等有限的物质,因此 B 细胞的抗原提呈作用在自然免

疫应答中的重要性尚不清楚。

B 细胞并不组成性地表达协同刺激分子,但在多种微生物组分(如脂多糖)的诱导下可表达 B7.1(CD80),特别是 B7.2(CD86)。这意味着只有活化 B 细胞才是抗原提呈细胞。这也说明为什么在正常状态下,B 细胞不能把可溶性自身抗原提呈给 T 细胞,以诱导相应的免疫应答。

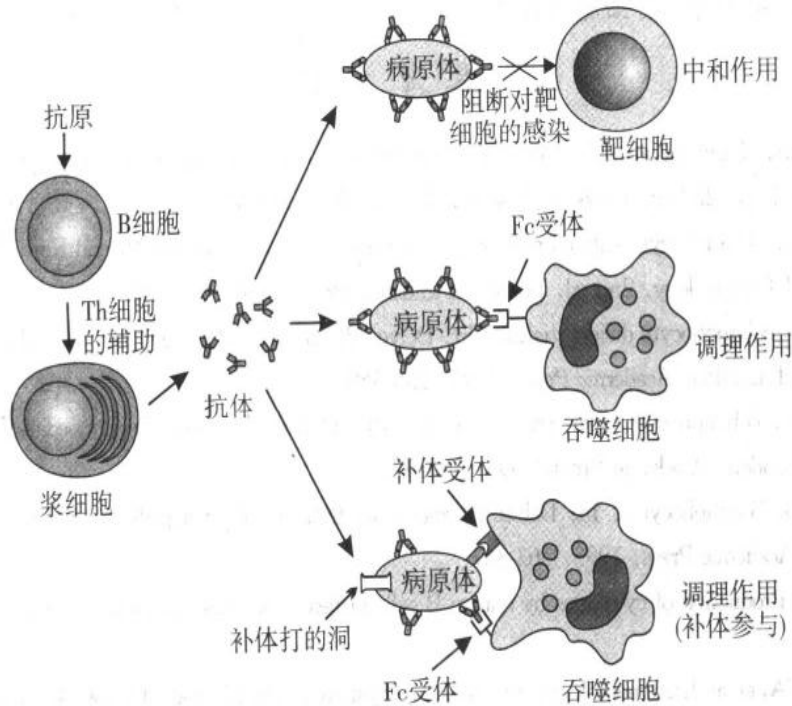


图 10-3 抗体的功能

激活的 B 细胞能产生大量细胞因子,它们参与免疫调节、炎症反应及造血过程。静息 B 细胞不产生细胞因子。细胞因子作用于自身 B 细胞或其他 B 细胞,可刺激(IL-7)或抑制(IL-4、IL-13、TNF 及 TGF- β)早期 B 细胞增殖;可刺激成熟 B 细胞增殖和(或)分化(TNF、LT、IL-2、IL-4、IL-10 及 IL-13);可抑制成熟 B 细胞增殖和(或)分化(IL-8、TGF- β 、IL-14);可调节 B 细胞凋亡(IL-4),抑制生发中心 B 细胞凋亡(G-CSF 及 IL-10),触慢性 B 细胞白血病(B-CLL)的细胞凋亡(IL-10);促进 B 细胞的趋化运动(IL-2、IL-4、IFN- γ 及 TNF),或抑制 B 细胞的趋化运动(IL-10)。B 细胞产生的细胞因子作用于它种细胞,可激活(IFN- γ 、TNF、IL-6、GM-CSF)或灭活(IL-4、IL-10、TGF- β)巨噬细胞和(或)滤泡树突状细胞;可激活(IL-12、IFN- γ 、IFN- α 、IL-2)或灭活(TGF- β)自然杀伤细胞;可诱导炎症细胞藉化学趋化作用而更新(IL-8、G-CSF、GM-CSF);可协同刺激 T 细胞增殖(IL-1 α 、IL-1 β 、TNF、GM-CSF)。

小 结

B 淋巴细胞是免疫系统的一种主要细胞。B 细胞表面有多种标志。迄今为止,属 B 细胞特有或涉及 B 细胞的 CD 分子有 29 种,它们均有着重要的免疫功能。B 细胞有异质性,依 CD5 分子的表达,可分成 B-1 细胞和 B-2 细胞;依表面标志还可区分 B 细

胞于不同的发育阶段。B细胞的功能是：产生抗体、提呈抗原、以及分泌细胞因子参与免疫调节。

思考题

1. B细胞的特点与功能。
2. B-1细胞与B-2细胞的异同。

参考文献

1. Karasuyama H and Takatsu K. B lymphocyte activation. In: Delves PJ and Roitt IM, ed. Encyclopedia of Immunology. 2nd ed, London: Academic Press, 1995. 349-352
2. Hozumi N. B lymphocyte antigen processing and presentation. In: Delves PJ and Roitt IM, ed. Encyclopedia of Immunology. 2nd ed, London: Academic Press, 1995. 352-355
3. Kehrl JK. B lymphocyte differentiation. In: Delves PJ and Roitt IM, ed. Encyclopedia of Immunology. 2nd ed, London: Academic Press, 1995. 355-359
4. Linton P-J. B lymphocyte repertoire. In: Delves PJ and Roitt IM, ed. Encyclopedia of Immunology. 2nd ed, London: Academic Press, 1995. 359-362
5. Stollar BD. B lymphocytes. In: Delves PJ and Roitt IM, ed. Encyclopedia of Immunology. 2nd ed, London: Academic Press, 1995. 363-367
6. Pistoia V. Production of cytokines by human B cells in health and disease. Immunol Today. 1997. (18): 344-350
7. Janeway CA, et al. Immunobiology: the Immune System in Health and Disease. 4th ed. New York: Current biology publications, 1999. 195-226

(朱立平)

第十一章 淋巴细胞抗原识别受体的编码基因及多样性的产生

淋巴细胞的抗原受体 BCR 和 TCR 均由肽链组成。BCR 即膜 Ig(mIg), 是由四条肽链组成, 两条轻链和两条重链。TCR 是由两条肽链组成, $\alpha\beta$ 链或 $\gamma\delta$ 链。不论是那一种肽链, 其胞膜外区均包括两部分, 可变区和恒定区。不同克隆 B 细胞上的 BCR, 其恒定区可以相同, 但可变区是不同的, T 细胞上的 TCR 也是如此。由于可变区和恒定区是在一条多肽链上, 因而早在 20 世纪 60 年代就有人设想, 抗体的肽链不是由一个基因而是由两个基因编码的, 一个编码可变区, 一个编码恒定区, 以后证明确是如此。抗原分子是由抗原受体 V 区特异性地识别的, 自然界有如此巨大数量的抗原, 一个个体相应也有巨大数量不同克隆的淋巴细胞通过抗原受体来识别它们。一个个体如何能拥有如此巨大数量的 V 基因来编码不同抗原识别受体上的 V 区呢? 研究证明不同的 V 基因实际上是由少数原先分隔的胚系基因片段, 在 T、B 淋巴细胞发生过程中通过重排的过程组合、拼接而成, 从而产生巨大数量特异的抗原受体以识别不同的抗原。

第一节 BCR、TCR 基因结构和发生重排的一般特点

一、胚系基因结构

(一) V 区基因和 C 区基因

每种肽链的编码基因可分为编码 V 区和编码 C 区的两大部分。BCR 的重链(H 链)和 TCR 的 β 、 δ 链的 V 区基因, 实际上不是一个完整的 V 基因, 而是由三种胚系基因片段在 T、B 细胞发生过程中拼接而成, 这三种片段就是 V 基因片段(variable gene segment), D 基因片段(diversity gene segment)和 J 基因片段(joining gene segment)。这三个片段连接成一个连续的 DNA, 编码整个 V 区。BCR 的轻链(κ 或 λ 链)和 TCR 的 α 、 γ 链的 V 基因只由 V、J 两种胚系基因片段经重排拼接而成。BCR 和 TCR 的各个 V 基因片段之前还有前导序列(leader sequence, L), 编码前导肽(leader peptide), 它的作用是将各条肽链导至内质网腔, 随后前导肽被切掉。在 V 区基因的下流是编码 C 区的 C 基因。

虽然编码 BCR 和 TCR V 区的基因是由 V、D、J 各一个片段或 V、J 各一个片段组成, 但在 BCR 和 TCR 的胚系基因结构中 V、D、J 片段各有多个, 然而在一个淋巴细胞中, 一种基因片段中只有一个片段参与组成抗原受体 V 区的编码基因, V、D、J 片段都是这样。BCR 和 TCR 各条肽链的基因结构位于不同的染色体上。现将 BCR 和 TCR

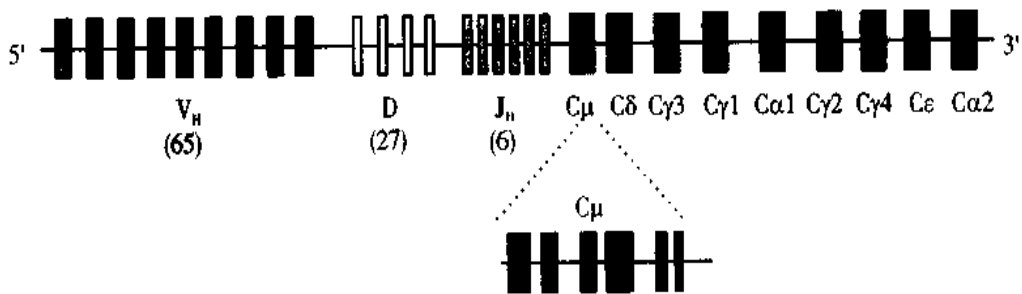
的胚系基因结构分述如下,在这方面人和小鼠研究得最多。

由于编码 BCR 和 TCR 各条肽链的基因都有 V、(D)、J 片段,为了分辨起见,就用链名为下标以示区分,如 V_H 及 V_K 就分别代表 H 链及 κ 链中的 V 基因片段; J_H 及 J_K ,就分别代表 H 及 κ 链中的 J 基因片段,而 D_H 及 D_B ,就分别代表 H 链及 TCR β 链中的 D 基因片段,以此类推。

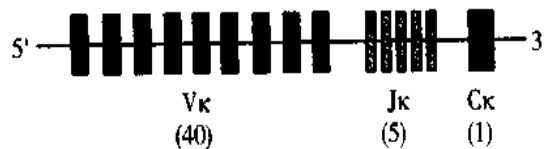
(二) 抗原受体的胚系基因结构

1. BCR 胚系基因结构 人 H 链和 L 链的 κ 链和 λ 链的编码基因分别位于三对染色体上,其基因结构的格局也有些不同。 κ 链基因包括一群 V_K 基因片段,接着是几个 J 基因片段,最后是一个 C 基因。人的 H 链的结构模式和 κ 链差不多,只是在 V 基因片段群和 J 基因片段群之间,有一群 D 基因片段,另外有多个 C 基因。C 区基因群接在 J 片段的 3' 端,依次排列有 9 个功能性 C 基因,5'- C_{μ} - C_{δ} - $C_{\gamma 3}$ - $C_{\gamma 1}$ - $C_{\alpha 1}$ - $C_{\gamma 2}$ - $C_{\gamma 4}$ - C_{ϵ} - $C_{\alpha 2}$ -3'。每个 C 基因内包括几个编码 C 区的各结构域的外显子。人的 λ 链的基因组成和 H、 κ 链基因有少许不同,除同样有 V 基因片段群外,其 J、C 两群并不分隔开,而是结成 4 个 J-C 对。小鼠的情况基本类似(图 11-1)。

H 链基因



κ 链基因



λ 链基因

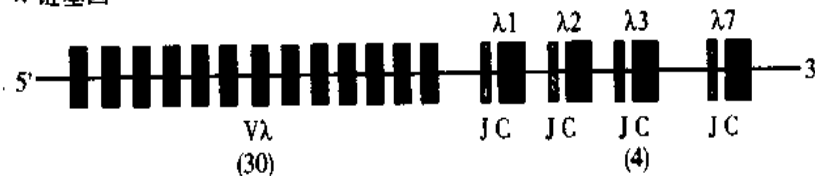


图 11-1 人类免疫球蛋白重链和轻链的胚系基因结构示意图

图中括号内为基因片段数。H 链基因 C_{μ} 的放大部分示 C_{μ} 的四个结构域($C_{\mu 4}$ 部分含分泌型重链末端的外显子 SC)及膜型末端的两个外显子 MC。 λ 链基因部分显示了四个 J-C 对

2. TCR 的胚系基因结构 人 TCR 的肽链有四种, α 、 β 、 γ 、 δ ; 这四种肽链的基因结构和 BCR 的基因结构很相像,但这四种链的基因结构只分布在两对染色体上,因为 β 、 γ

链基因结构位于同一条染色体上,但分别位于第 7 条染色体的长臂和短臂; α 、 δ 链的基因结构都位于第 14 条染色体,很特别的是 δ 链基因是插在 α 链的基因结构内。在基因结构方面 α 链和 δ 链的基因结构分别与 B2D 的 α 链和 β 链相类似,只是 α 链所包含的

从 BCR 和 TCR 的胚系基因结构来看,有一个明显的不同点,即 TCR 的 C 基因比 BCR 的要简单,因为 B 细胞效应功能主要是通过分泌的抗体来实现的,不同类别抗体的 Fc 段能触发不同的效应。而 T 细胞的效应功能,主要靠细胞-细胞间的接触和分泌的细胞因子来实现的,TCR 基因结构中的 C 区基因相应地要比 BCR 或 Ig 上的要简单,例如只有一个 C α 基因, β 链上虽然有两个 C β 基因,但迄今不知道其产物在功能上有何不同。TCR 的 C 基因是编码 TCR 的 C 区以及跨膜和胞内的部分,没有与分泌型相关的外显子。

二、淋巴细胞分化成熟过程中抗原受体基因的重排

上述胚系基因状态的 V、(D)、J 基因片段之间均有内含子隔开,它们是如何组合在一起形成轻重链的 V 基因? 经研究这是通过基因片段的重排(rearrangement),剪切去除内含子而实现的。在这方面 BCR 基因和 TCR 基因在重排的方式上是一致的,这是通过一组酶的作用而实现的,其作用包括识别位于 V、(D)、J 基因片段两侧的保守序列,切断以及修复 DNA。这保守序列称为重组信号序列。

(一)重排和重组信号序列

抗原受体的重排,也即各基因片段的组合连接是和重组信号序列(recombination signal sequences,RSS)密切相关,它包括一种七核苷酸的七聚体(heptamer)和一种九核苷酸的九聚体(nanomer),其序列分别为[CACAGTG]和[ACAAAAACC]。这七聚体和九聚体之间还间隔了非保守序列,为 12 或 23 碱基对,称为间隔序列(spacer)。这种七聚体-间隔序列-九聚体(heptamer-spacer-nanomer)的结构就称为重组信号序列。间隔序列的碱基数目对片段之间的有效重组是十分关键的,带有 12 bp 间隔序列 RSS 的基因片段只能和带有 23bp 间隔序列的片段相结合,这现象称为‘12-23’规则,它保证了片段的正确连接。例如对 κ 链而言,V 片段只能和 J 片段相连,因为 V κ 下游一侧为带 12bp 的 RSS,而 J κ 上游一侧为带 23bp 的 RSS。

在重排连接时,基因片段和七聚体之间被切断,从而使两个基因片段能相接。两个连接片段之间多出来的序列,多数情况下相连成一个环,被切除出染色体,称为环出(looping out)。(图 11-3)

(二)抗原受体基因的表达

抗原受体基因的表达过程和一般蛋白质基因表达的过程相类似。在 V 区基因片段重排连接成完整的 V 基因后,它和 C 区的 C 基因之间还间隔一段非编码的 DNA 序列,这要通过转录加工后去除。首先是在核内启动转录,形成初次 RNA 转录体,然后再经过剪切加工成 mRNA,即将前导序列 L 和 V 基因连接,并将 V 基因和 C 基因连接,C 基因包括几个外显子,如 Ig 的 C 基因中有几个外显子编码 C 区中不同的结构域,在 RNA 剪切加工中,间隔其间的内含子也同时被切除,从而形成完整编码 C 区肽链的 mRNA。mRNA 离开核,进入胞质与核糖体结合,进行转译,合成的肽链相继穿过膜进入内质网腔,前导肽被切除。在内质网内,肽链配对结合,组装好的抗原识别受体从内质网移行到高尔基体,通过高尔基体途径将装配好的抗原受体运送到细胞表面,肽链的羧基端带有疏水氨基酸残基,而锚着在膜上成为膜受体。

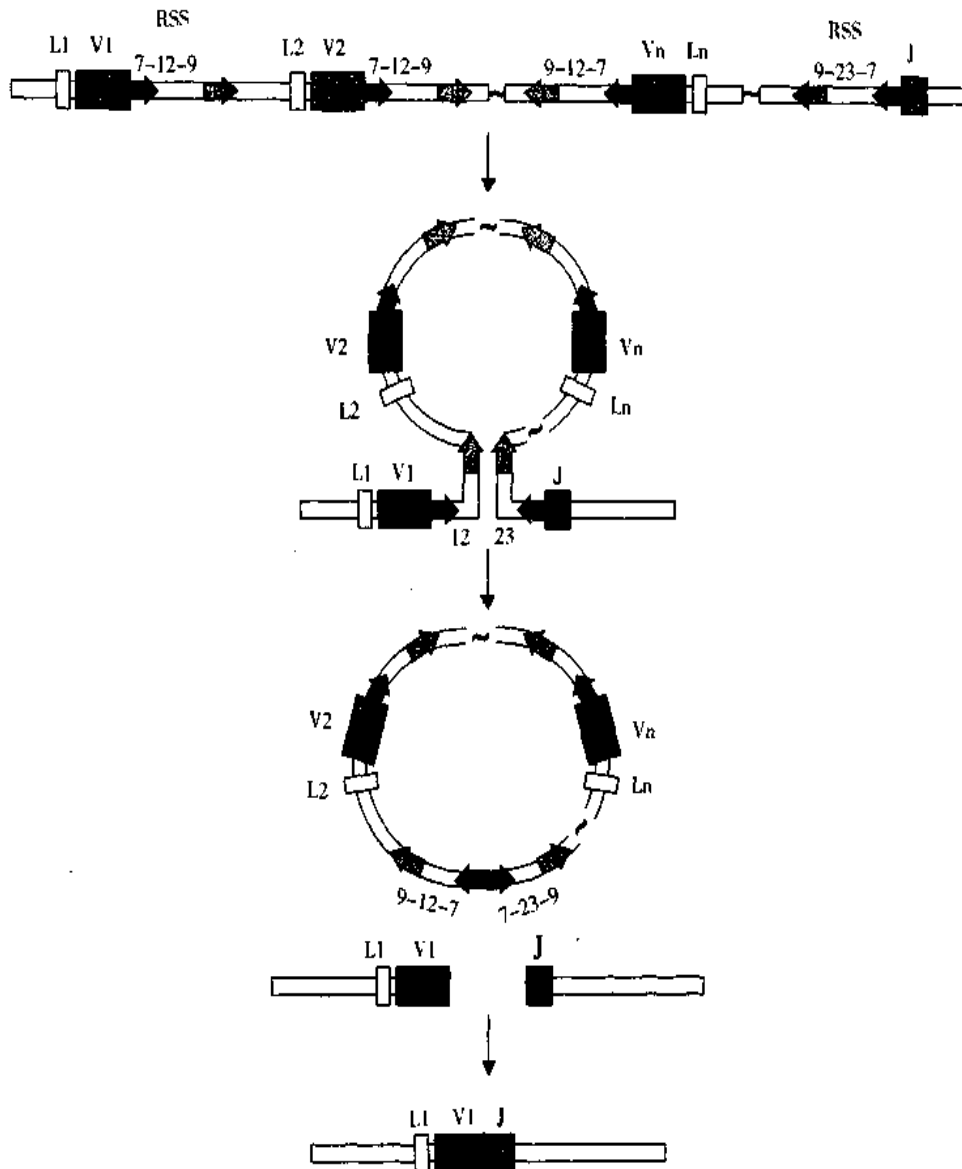


图 11-3 重组信号序列和环出

图示 V、J 片段的连接和环出。L 为前导序列，V 为 V 基因片段，J 为 J 基因片段。V 片段一侧框上标有的 7-12-9 和 J 片段左侧框上标有的 7-23-9 就是重组信号序列 RSS。

图示 V、J 连接时两者间多余的序列被环出

第二节 多样性产生的机制

一、BCR

BCR 就是表达在 B 细胞膜上的 Ig，分泌型的 Ig 就是抗体，一个 B 细胞的 BCR 和分泌的抗体其抗原特异性是一样的。造成 BCR 或抗体多样性的机制主要有四种，其中两种是源于组合。

(一)组合造成的多样性(combinatorial diversity)

包括众多V区基因片的组合和轻重链的组合。由于有众多的V、D、J基因片段,而重排时每种片段中只能取一个,因而在重排过程中就可以有各种组合。在人免疫球蛋白基因的重排中,就 V_H 而言有65个 V_H 基因片段,27个 D_H 基因片段,6个 J_H 基因片段,这样就有 $65 \times 27 \times 6 = 10530$ 种 V_H ;人的 κ 轻链约有40个功能性 V_κ 基因片段,5个 J_κ 基因片段,就有200种不同的 V_κ ;对 λ 轻链而言,约有30个 V_λ 片段和4个 J_λ ,组合起来有120种不同的 V_λ ;加起来 V_L 共有320种。轻重链之间的组合将产生更大的多样性,可达 2.5×10^8 种不同的特异性。然而实际上这种源自组合的多样性可能比计算出来的要少,因为不是所有的V基因片段被使用的几率都一样,而且并非所有的 V_H 都能和所有的 V_L 合适配对(图11-4)。

(二)连接造成的多样性(junctional diversity)

CDR3区位于V、J或V、D、J片段连接处,两个片段之间的连结可以丢失或加入数个核苷酸,从而显著增加了CDR3的多样性,增加了抗原识别受体多样性的数目。N插入就是一种加入的核苷酸的方式,它是通过不需模板的末端脱氧核苷酸转移酶(terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT)能将核苷酸加到DNA断端。这些加入的核苷酸称为N-核苷酸(N-nucleotides),因为它们是非模板编码的(non-template encoded),这个N-核苷酸区称为N区(N-region)。N-核苷酸的插入只在重链可变区基因V和D、D和

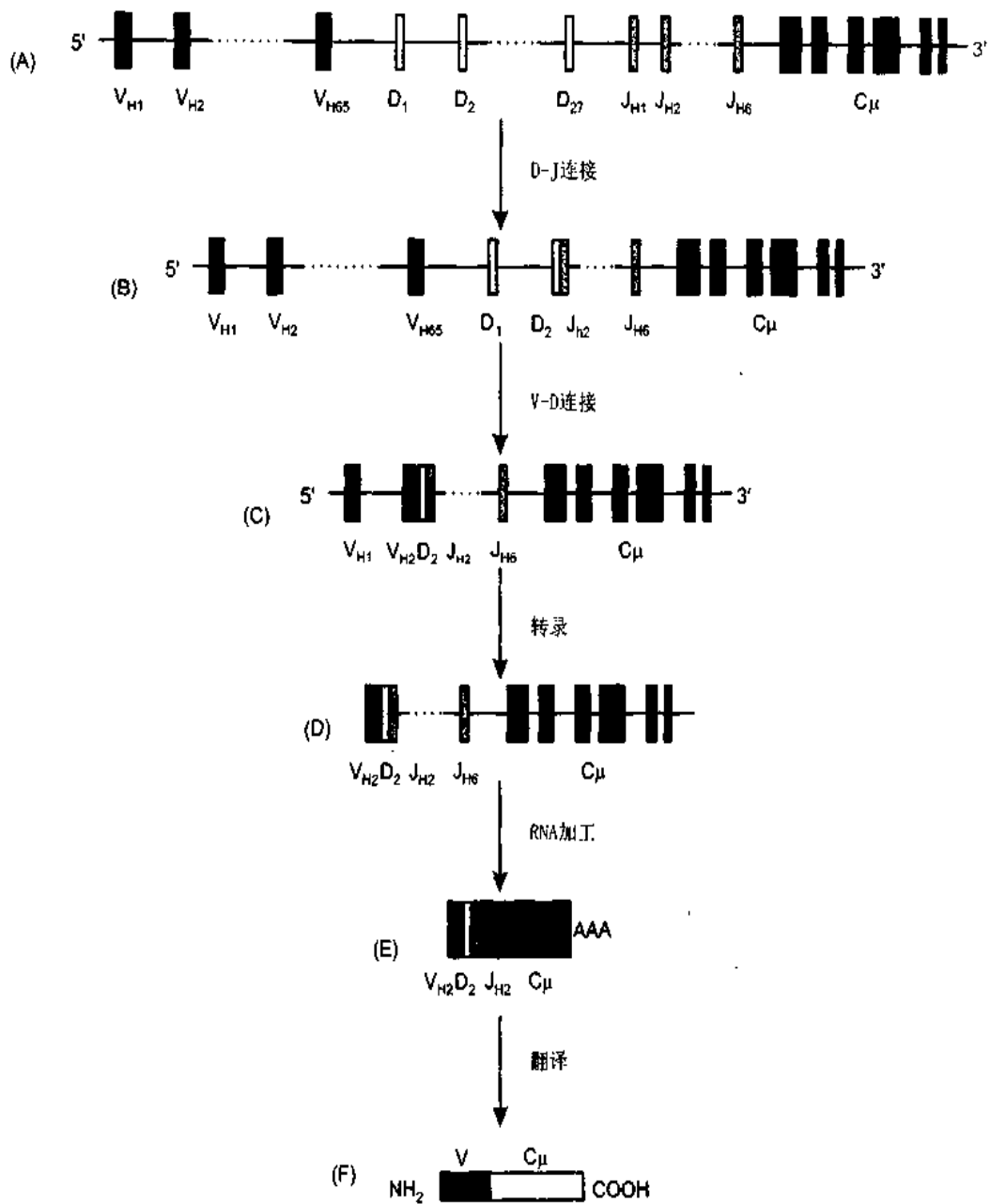


图 11-4 Ig 基因的表达

图示 V-D-J 重组和转录、转译：(A) H 链的胚系基因；(B) 通过 D-J 连接将 D_2 和 J_{H2} 连接在一起，两者间的其他序列被去除；(C) 通过 V-D 连接形成了重排的 V_H 基因 ($V_{H2}D_2J_{H2}$)；(D) 转录后的 RNA 初次转录体；(E) 通过 RNA 加工去除了间隔的内含子，形成了 mRNA；(F) 通过转译形成了重链

了原有的特异性。

(二) N 区插入多于 BCR

在 BCR 中只有重链有 N-核苷酸插入，而在 $TCR\alpha\beta$ 中，其 α 链基因和 β 链基因都有 N 区插入，也即在 α 链的 V-J 片段和 β 链的 V-D、D-J 之间都有 N 区插入。至于 γ 、 δ 基因，根据小鼠的资料，在 T 细胞的胚胎发育期，没有核苷酸的插入，同时使用的基因片

段的种类也十分单一,T 细胞在成年期, γ 、 δ 基因才有 N 区插入并使用不同的基因片段;人的情况是否也是如此还不清楚。

(三)TCR V 区基因发生有效重排机会较多

TCR V 及 J 基因片段多于 BCR,如发生 V、D、J 无效重排后,还有机会再行重排,从而增加了有效重排的机会。

由于上述各种多样性机制的作用造成了巨大数量不同的抗原受体,据估计 BCR 的多样性可达 10^{14} ,TCR $\alpha\beta$ 的多样性可达 10^{16} ,足以识别各种各样的抗原。

三、抗原受体互补决定区(CDR)的分布及其意义

BCR 和 TCR 是通过抗原结合部位识别抗原的,BCR 的抗原结合部位是由轻重链各三个 CDR 组成的,TCR 的抗原结合部位是由 α 、 β 链或 γ 、 δ 链的各三个 CDR 组成的,它们分别为 CDR1、CDR2、CDR3,间插在四个骨架区(FR)之间,也即 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3- FR4。CDR1、2、3 是组成抗原结合部位的,它们序列的多样性就决定了对抗原识别的多样性。

重排后的 BCR 重链 V 基因是由 V-D-J 三个基因片段组成,从 FR1 到 FR3 都是由

第三节 BCR 基因表达的一些特点

一、等位排斥和同种型排斥

一个 B 细胞克隆只表达一种 BCR, 只分泌一种抗体, 这是由等位排斥的机制造成的。等位排斥 (allelic exclusion) 是指 B 细胞中位于一对染色体上的轻链或重链基因, 其中只有一条染色体上的基因得到表达, 这样对遗传上是杂合子的个体来说, 也同样保证了一个 B 细胞只表达一种轻链和一种重链, 也即只表达一种特异抗原受体。至于哪个等位基因得到表达似乎没有什么偏向性, 一般来说两个等位基因表达的机率是相等的。先重排成功的重链就和替代的轻链结合成为前 B 细胞受体, 表达在 B 细胞表面, 从而抑制了另一条重链的重排, 并进入了下阶段发育。因而免疫球蛋白的重排就保证了 B 细胞的单一特异性。在 TCR 同样也有等位排斥。

同种型排斥 (isotype exclusion) 是指两种轻链之间的排斥, 轻链有 κ 链和 λ 链, 但一个 BCR 和 Ig 分子只能表达其中的一种, 或是 κ 链, 或是 λ 链。究竟是表达 κ 还是 λ , 其机率不同于上述的等位排斥, 在不同的物种中表达 κ , 还是表达 λ 变化很大, 在小鼠和大鼠 $\kappa:\lambda$ 的比率约为 95:5, 在人是 65:35。

二、类别转换

在抗体应答过程中, 抗原激活 B 细胞后, 膜上表达和分泌的 Ig 类别会从 IgM 转换成 IgG, IgA, IgE 等其他类别或亚类的 Ig, 这种现象就称为类别转换 (class switch) 或同种型转换 (isotype switch)。类别转换和重链 C 区有关, 因此不影响抗体的特异性, 但效应会随着同种型的改变而变化。它涉及部位特异的重组过程。在 C 基因的 5' 端的内含子中, 除了 $C\delta$ 基因外, 都有一段重复性 DNA 序列称为转换区 (switch region, S region)。位于 $C\mu$ 前的称 $S\mu$, 位于 $C\gamma 1$ 前的称 $S\gamma 1$, 以此类推。这重复序列在各 C 基因有所不同, 但都含有 [GAGCT] 和 [GGGGT] 的重复序列。在类别转换为 IgG3 也即其重链为 $\gamma 3$ 时, 具有重复序列的 $S\mu$ 和 $S\gamma 3$ 发生重组, 位于其间的 $C\mu$ 、 $C\delta$ 基因都被环出, 因而在 V 基因后面的不再是 $C\mu$ 而是 $C\gamma 3$, 从而转录时即为 $\gamma 3$ 重链转录体。在 B 细胞中这种类别转换可以不止一次, 可以转换到下游的其他 C 基因, 从而表达相应的同种型类别。(图 11-5)

三、BCR(膜型 Ig)和分泌型 Ig

在一个 B 细胞发生过程中, 最开始膜上表达的是 IgM, 进入外周时表面共表达 IgM 和 IgD, 以后可以类别转换为其他 Ig 类别。各种类别的 Ig 既可作为分泌型的抗体, 也可作为 B 细胞膜上的抗原受体, 但表达在膜上的 Ig 都是单体形式, 只有分泌型 Ig 才有多聚体形式。膜型 Ig 和分泌型 Ig 也是在转录加工中造成, 在编码重链 C 区结构域的最后一个外显子之后, 还有其他外显子, 分别编码分泌型 Ig 的和膜型 Ig 的羧基端, 通过转录加工, 可分别表达膜型或分泌型 Ig。

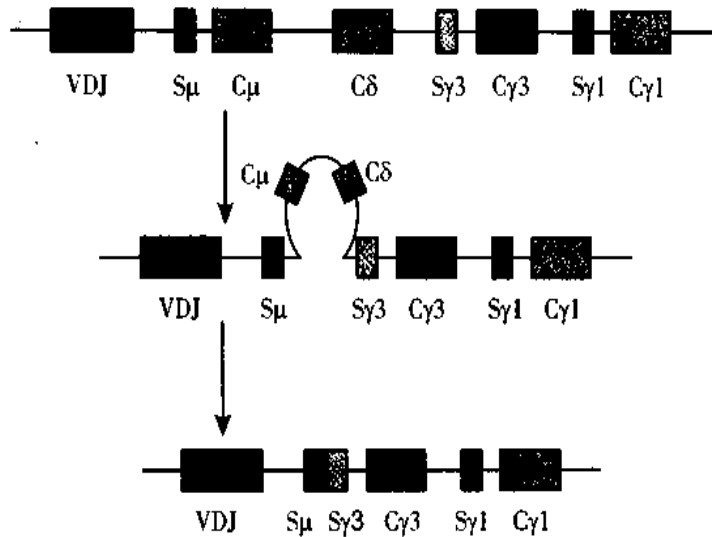


图 11-5 类别转换

图示转类为 γ_3 。S μ 、S γ_3 、S γ_1 代表各 C 基因上游具有重复序列的转换区(S 区)，在类别转换为 γ_3 时，S μ 和 S γ_3 重组，其间的序列包括 C μ 、C δ 都被环出，从而使 Ig 类别转换为 γ_3

编码膜型 Ig 重链羧基端有两个外显子(MC)，分别编码疏水的跨膜区和膜内部分，而分泌型 Ig 重链羧基端序列是由外显子 SC 编码的，SC 序列接在恒定区结构域最末一个外显子之后。在转录时，如果只转录到 SC，不包括 MC 在内，由于转译重链的羧基端不含疏水氨基酸残基，不能锚着在胞膜上，而被分泌出去。如果在转录时包括 MC 在内，而把 SC 剪切掉，羧基端具有疏水跨膜区，这样重链便可锚着在细胞膜上，与结合的轻链表达为 BCR。(图 11-6)

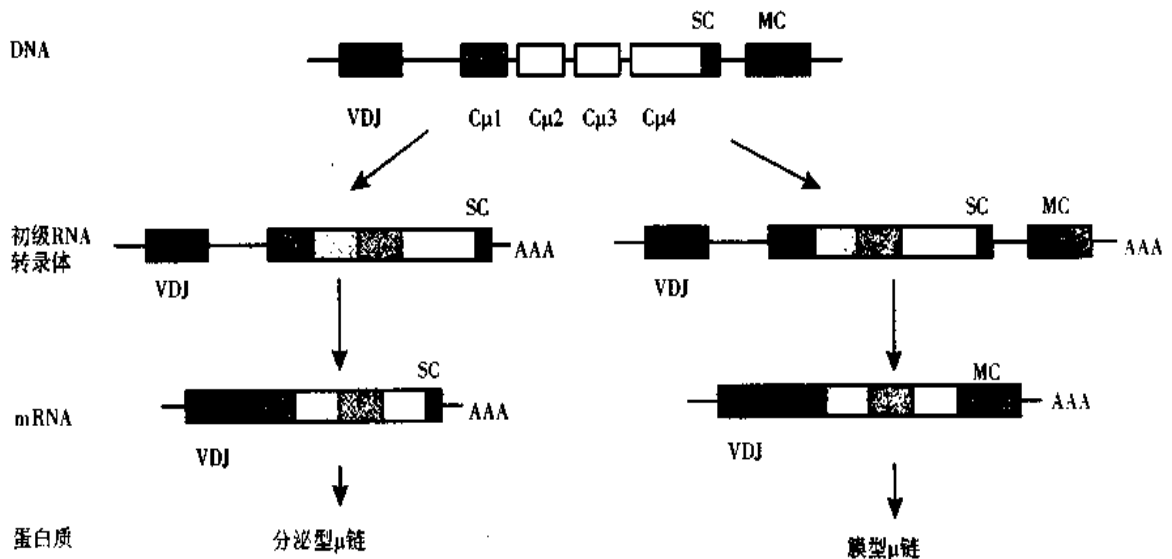


图 11-6 膜型 Ig 和分泌型 Ig

图示膜型 μ 链和分泌型 μ 链的表达，SC 是分泌型重链羧基端的外显子，MC 是膜型重链羧基端的两个外显子，通过两种不同的转录加工形成分泌型或膜型的 μ 链

小 结

免疫应答的特异性是建立在 T、B 淋巴细胞抗原受体的多样性上,识别各种抗原的抗原受体的可变区(V区)是由不同的 V 基因编码的。编码 BCR(或 Ig)和 TCR 各条多肽链的胚系基因结构是在不同的染色体或同一条染色体的不同部位,各基因结构中包括编码 V 区的 V、(D)、J 基因片段群和编码 C 区的 C 基因。在 T、B 淋巴细胞发育过程中通过基因重排,V、D、J 片段或 V、J 片段随机连接,组成 V 基因,众多 V 区基因片段的组合和轻重链的组合,造成了受体的多样性。此外,片段连接中的不准确或 N-核苷酸的插入,也产生了多样性。在 BCR,除上述机制外,其 V 基因尚有体细胞高频突变造成的多样性,这是在成熟 B 淋巴细胞中发生的,结合了抗原的选择,提高了抗体亲和力。这几种机制的综合,使 T、B 淋巴细胞能在相对有限基因数目的基础上,建立巨大的、具有各种特异性的抗原受体库,以识别各种不同的抗原。

思 考 题

1. 抗原受体基因是怎样进行重排的?
2. 产生 BCR 和 TCR 多样性的机制上有何异同点?
3. Ig 类别转换以及膜型和分泌型 Ig 表达的分子机制。

参 考 文 献

1. Hames BD and Glover DM. Molecular Immunology. 1996. 1-123
2. Tomlinson IM. Immunoglobulin genes. In Delves PJ and Roitt IM, ed. Encyclopedia of Immunology. 1998. 3123-3128
3. Mak TW, Hayday A, and Pao W. T cell receptor, $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$. Ibid, 1998. 2264-2278
4. Arden B. conserved motifs in T cell receptor CDR1 and CDR2: implications for ligand and CD8 co-receptor binding. Curr Opin Immunol. 1998.10(1):74-81
5. Janeway CA, et al. Immunobiology. The Immune System in Health and Disease. 4th ed. New York: Current Biology Publications, 1999. 91-101, 148-154

(叶 敏 周光炎)

第十二章 造血干细胞及免疫细胞的生成

免疫细胞都属于血细胞,所有血细胞都来源于造血干细胞。因此在一定意义上讲,免疫细胞的发育分化就是造血干细胞分化成熟的过程。

第一节 造血干细胞的特性

一、造血干细胞的起源

哺乳动物的造血最早发生在卵黄囊,随后转移到胎肝,胚胎发育中期以后以及出生后,骨髓成为主要的造血场所,并为 B 细胞发育的中枢免疫器官;胸腺是 T 淋巴细胞的分化成熟的中枢免疫器官。

原始的造血干细胞(hemopoietic stem cell, HSC)是多能(multipotential 或 pluripotent)造血干细胞,具有自我更新(self-renewing)和分化(differentiation)两种重要的潜能,赋予机体在生命过程中始终保持造血能力。多能造血干细胞最初分化为定向干细胞(committed stem cell),包括淋巴样干细胞和髓样干细胞等等。

二、造血干细胞的表面标志

白细胞分化抗原和单克隆抗体技术的应用,为小鼠造血干细胞表面标志的研究及其分离纯化提供了重要的理论和实验依据。

(一)小鼠造血干细胞的表面标志

小鼠造血干细胞的主要表面标志是 $\text{Thy-1}^{\text{low}}$ 、 WGA^+ 、 Lin^- 、 c-Kit^+ 和 Sca-1^+ 。

1. $\text{Thy-1}^{\text{low}}$ Thy-1 是 CD90, 为 GPI 连接的膜分子, 主要分布于胸腺细胞、T 细胞、NK 细胞和神经元等, 可能参与 T 细胞活化、分化、信号转导和粘附。小鼠造血干细胞表达低水平的 Thy-1 。

2. WGA^+ 麦胚凝集素(wheat germ agglutinin, WGA)是一种识别 N-乙酰-D-葡萄糖胺的外源凝集素,但没有促有丝分裂原活性。小鼠造血干细胞体外可与 WGA 结合。

3. Lin^- Lin^- 是指缺乏谱系(lineage)特异性标志,即不表达小鼠 T 细胞、B 细胞、粒细胞或单核-巨噬细胞的特异性表面标志。小鼠造血干细胞不表达上述谱系特异性标志。

4. Kit^+ Kit 为一种细胞原癌基因 c-kit 表达产物,是干细胞因子(stem cell factor, SCF)的受体,为 CD117,表达于几乎所有的小鼠造血干细胞。

5. Sca-1^+ Sca-1 是小鼠干细胞抗原 1(stem cell antigen 1),表达于包括造血干细

胞在内的多种细胞。

(二)人造血干细胞的表面标志

人造血干细胞的主要表面标志为 CD34 和 c-Kit(CD117)。现知更早期的干细胞为 CD34⁻。

1. CD34 CD34 是一种高度糖基化跨膜蛋白,有 1%~4%骨髓细胞表达 CD34,其中包括造血干细胞,是原始造血干细胞的一种重要标志,应用 CD34 单克隆抗体可从骨髓、胎肝或脐血中分离、富集造血干细胞。随着造血干细胞的分化成熟,CD34 表达水平逐渐下降,成熟血细胞不表达 CD34。在 PBMC 中,CD34⁺ 细胞仅占 0.01%~0.09%。此外,CD34 还表达于骨髓基质细胞、大部分内皮细胞、胚胎成纤维细胞和某些脑细胞。小鼠造血干细胞不表达 CD34。

2. CD117 CD117 是干细胞因子(SCF)的受体,CD117 是属于含有酪氨酸激酶结构的生长因子受体。胞膜外区结构属 IgSF。CD117⁺ 细胞约占骨髓细胞的 1%~4%。50%~70% 的 CD117⁺ 骨髓细胞表达 CD34,因此,CD117 也是多能造血干细胞的重要标志。此外,CD117 还表达于人肥大细胞和急性髓样白血病细胞。CD117 对于多种干细胞的发育分化均有至关重要的作用,包括造血干细胞、性腺干细胞和色素干细胞等。

第二节 造血干细胞的分化

一、多能造血干细胞

由于实验生物学、细胞培养技术、重组造血生长因子以及白细胞分化抗原理论和技术的发展,极大地推动了造血干细胞分化的研究。应用同系小鼠骨髓细胞输注给经射线照射的小鼠,可在受体小鼠脾内形成由单一骨髓干细胞发育分化而来的细胞集落,包括红细胞、粒细胞或巨核细胞等,此称为脾集落形成单位(colony forming unit-spleen, CFU-S)。随后,用体外半固体培养技术,在含有造血生长因子存在的条件下,干细胞可分化为不同谱系的细胞集落,称为体外培养集落形成单位(colony forming unit-culture, CFU-C)。CFU-S 和 CFU-C 主要是用于髓样干细胞中各谱系的研究。20 世纪 80 年代后,胚胎胸腺器官培养技术的建立,为淋巴样干细胞分化的研究提供了重要的手段。

骨髓、胸腺造血微环境是造血干细胞发育分化的必要条件。在体外干细胞或祖细胞培养中,骨髓或胸腺基质细胞对于支持细胞的生长和促进分化起着关键的作用。目前认为,骨髓、胸腺等造血微环境主要通过以下机制维持造血干细胞的自我更新和分化:①分泌激素、细胞因子或其他介质。胸腺基质细胞分泌的胸腺激素(胸腺素、促胸腺生成素、胸腺体液因子等)和细胞因子,如 IL-7 是胸腺中 T 细胞成熟的重要条件;骨髓基质细胞分泌的 IL-7 是诱导祖 B 细胞(pro-B)向前 B(pre-B)分化的关键细胞因子;骨髓及胸腺基质细胞还可产生多种集落刺激因子(CSF),刺激不同谱系发育不同阶段细胞的生长和分化。②造血微环境基质细胞与干细胞及其分化的血细胞通过粘附分子以及分泌的细胞外基质相互作用,提供必要的刺激信号。③胸腺上皮细胞表达的 MHC I 类和 II 类分子参与 T 细胞在胸腺成熟过程中的阳性选择和阴性选择。

二、定向干细胞及其分化

多能造血干细胞最初分化为定向干细胞,包括淋巴样干细胞(lymphoid stem cell)或称淋巴样祖细胞(lymphoid progenitor)和髓样干细胞(myeloid stem cell)或称髓样祖细胞(myeloid progenitor)。淋巴样干细胞继续分化为B细胞、T细胞和NK细胞,其中T细胞和NK细胞在发育早期共有—个前体;髓样干细胞已证实可继续分化为具有产生红细胞系、粒细胞系、巨核细胞系和单核-巨噬细胞系潜能的集落形成单位CFU-GEMM,CFU-GEMM可分别分化为中性粒细胞、单核-巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞,及红细胞与血小板。其中中性粒细胞与单核-巨噬细胞在发育分化过程中共有—种前体细胞(图12-1)。

(一)CFU-GEMM干细胞及其分化

1. 红系 红细胞生成素(EPO)是红系干细胞分化中的最为重要的生长因子。髓样干细胞体外培养,在EPO和SCF存在的条件下,可形成由许多细胞组成形如爆火花样的集落,称为爆式红系前体形成单位(burst forming unit-erythroid precursor),进一步分化可形成细胞数较少的红细胞集落形成单位(colony forming unit-erythrocyte,CFU-E)。

2. 巨核系 血小板生成素(TPO)是巨核细胞/血小板谱系分化中关键的造血生长因子。髓样干细胞在TPO和其他造血生长因子存在条件下,体外可形成巨核细胞集落形成单位(colony forming unit-megakaryocyte,CFU-Meg)。

3. 髓系 CFU-GEMM在GM-CSF、SCF和IL-3等生长因子的刺激下,可进一步分化为粒细胞和单核细胞共同前体集落形成单位(colony forming unit-common precursor of granulocyte and monocyte,CFU-GM),CFU-GM在G-CSF/GM-CSF或M-CSF/GM-CSF诱导下分别分化为中性粒细胞和单核-巨噬细胞两个不同的谱系。

4. 嗜酸性粒细胞 CFU-GEMM在GM-CSF、IL-5和IL-3诱导下,可分化为嗜酸性粒细胞集落形成单位(CFU-Eos),进而分化成熟为嗜酸性粒细胞。

5. 嗜碱性粒细胞 CFU-GEMM在IL-5、TGF- β 诱导下分化为嗜碱性粒细胞集落形成单位(CFU-Baso),在IL-3和IL-4存在下可进一步分化成熟为嗜碱性粒细胞。

(二)淋巴样干细胞及其分化

胚胎胸腺器官培养(fetal thymic organ culture,FTOC)和特定细胞因子诱导实验系统的建立,证实了淋巴样干细胞和T/NK共同前体细胞的存在。在免疫系统中,每个T细胞和B细胞克隆通过其抗原受体TCR和BCR特异性识别相应抗原,所有T细胞克隆和B细胞克隆的总和分别组成了T细胞库(repertoire)和B细胞库,赋予了免疫系统可识别周围环境中几乎所有抗原的潜力。因此,T细胞和B细胞的发育分化过程也是功能性TCR和BCR形成的过程。具有功能性识别抗原的淋巴细胞,在相应抗原刺激后发生活化和克隆的扩增,并分化为效应细胞,产生效应分子,识别和清除相应的抗原。成熟T细胞和B细胞具有的这种免疫功能称为免疫适能(immunological competence)。

1. T细胞谱系 T细胞在胸腺发育过程中获得功能性TCR的表达、自身MHC限制以及自身耐受(图12-2)。

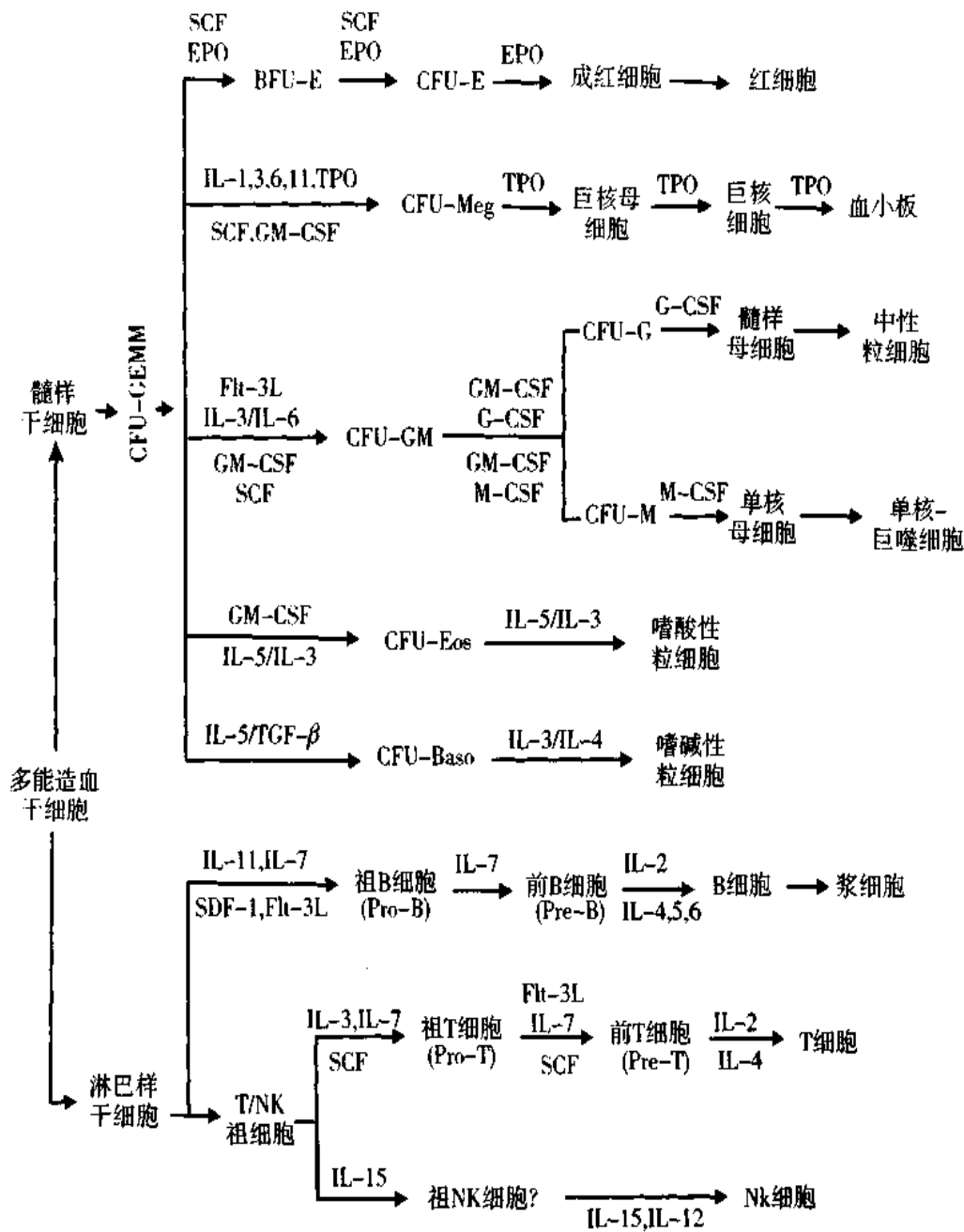


图 12-1 造血干细胞的分化

(1) TCR α 和 β 链基因重排: $\alpha\beta$ T 细胞约占 T 细胞 95% ~ 99%, $\gamma\delta$ T 细胞约占 1% ~ 5%。胸腺细胞在双阴性(DN)阶段的一个时期,即 $CD44^{low} CD25^+$ 阶段, β 链基因开始重排,表达 β 链蛋白,并与前 T 细胞替代 α 链 $PT\alpha$ (Pre T cell α) 组装成 $PT\alpha:\beta$ 二肽链,表达于 $CD44^- CD25^-$ 阶段的细胞表面,此时细胞增殖活跃,IL-7R 的表达对这个时期的分化发育至关重要;分化至 $CD4^+ CD8^+ pT\alpha:\beta CD3^{low}$ 的 DP 阶段,细胞停止增殖, α 链基因开始重排,并表达有功能性的 TCR $\alpha\beta$ 。有关 TCR 基因重排参见第十一章第一节。

(2)CD3 的表达:胸腺中淋巴样干细胞不表达 CD3, $\text{pT}\alpha:\beta^+$ 前 T 细胞开始有低水平 CD3 的表达;双阳性(DP) $\text{TCR}\alpha\beta^+$ T 细胞 CD3 表达水平仍较低;当 T 细胞发育到单阳性(SP, CD4^+ 或 CD8^+)阶段后,CD3 和功能性 $\text{TCR}\alpha\beta$ 都为高水平表达,这与 TCR-CD3 复合物功能的发挥是一致的。

(3)辅助受体 CD4 和 CD8 的表达:进入胸腺的淋巴样干细胞 CD3、CD4 和 CD8 均为阴性,pre-T 细胞开始表达 $\text{CD4}^+ \text{CD8}^+$ (DP),随后功能性 $\text{TCR} \alpha\beta$ 也开始表达。在胸腺皮质中,同胸腺上皮细胞表达的自身肽:MHC I 类或 II 类分子复合物以适当亲和力进行特异结合的 DP 细胞,可继续分化为 SP 细胞,其中与 I 类分子结合的 DP 细胞 CD8 表达水平升高,CD4 表达水平下降直至丢失,而与 II 类分子结合的 DP 细胞,CD4 表达水平升高,CD8 表达水平下降最后丢失;不能与自身肽:MHC 分子复合物发生有效结合或发生亲和力过高结合的 DP 细胞,在胸腺皮质中发生凋亡,占 DP 细胞的 95% 以上。约 5% 的 DP 细胞经选择而存活,此过程称为胸腺的阳性选择(positive selection)。经阳性选择的 DP 细胞存活,并分化为 SP 细胞,使 T 细胞获得了在识别过程中自身 MHC 限制能力。阴性选择(negative selection),系 DP 及 SP 细胞在皮质区、皮髓质交界处及髓质区,与胸腺树突状细胞、巨噬细胞表达的自身肽:MHC I 类或 II 类分子发生高亲和力结合的而被消除,或成为无能状态(anergy),以保证进入外周淋巴器官的 T 细胞库中不含有针对自身成分的 T 细胞,也是 T 细胞自身免疫耐受的主要机制。

应用胚胎胸腺器官培养和不同细胞因子联合诱导,证明了胸腺的淋巴样干细胞可分化为 T 细胞、NK 细胞以及胸腺树突状细胞,但不能发育为红系、巨核/血小板系、粒系和单核-巨噬细胞系等。

2. B 细胞谱系 哺乳动物的 B 细胞是在骨髓中发育成熟的,其发育阶段经历了早期祖 B 细胞(early-pro B cell)、晚期祖 B 细胞(late-pro B cell)、大前 B 细胞(large-pre B cell)、小前 B 细胞(small-pre B cell)、未成熟 B 细胞(immature B cell)和成熟 B 细胞(mature B cell)或称初始 B 细胞(naive B cell)等几个阶段。骨髓基质细胞表达的细胞因子和粘附分子是 B 细胞发育的必要条件。如基质细胞表达膜型 SCF(mSCF)与早期发育的 B 细胞上 c-Kit(SCF 受体,CD117)的结合,提供早期发育分化的刺激信号;基质细胞分泌 IL-7 是诱导晚期祖 B 细胞向前 B 细胞发育的关键细胞因子;基质细胞分泌的基质细胞衍生因子 1(SDF-1)是早期 B 细胞趋化的重要细胞因子。骨髓基质细胞与分化不同阶段 B 细胞粘附分子的相互作用为 B 细胞发育分化提供了重要条件,如祖 B 细胞上 VLA-4 同基质细胞上 VCAM-1 结合,促进了 c-Kit 和 mSCF 的相互作用。

B 细胞发育过程中重要的生化事件几乎都是围绕着功能性 BCR 的表达和自身免疫耐受的形成(图 12-2)。

(1)Ig 重链、轻链基因重排:早期祖 B 细胞重链可变区基因 D-J 开始发生重排;晚期祖 B 细胞 V-DJ 发生重排;到大前 B 细胞阶段由于 VDJ 重排的完成,可表达完整的 μ 链,并作为 pre-B 细胞受体的一部分表达于大前 B 细胞表面;分化到小前 B 细胞阶段, μ 链在胞浆和胞膜均有表达,而且轻链的 VJ 发生重排;未成熟 B 细胞可表达完整的 mIgM,只表达 mIgM 的未成熟 B 细胞如接受抗原刺激,则发生免疫耐受,这是 B 细胞自身耐受的主要机制;成熟 B 细胞同时表达 mIgM 和 mIgD,接受抗原刺激后一般发生

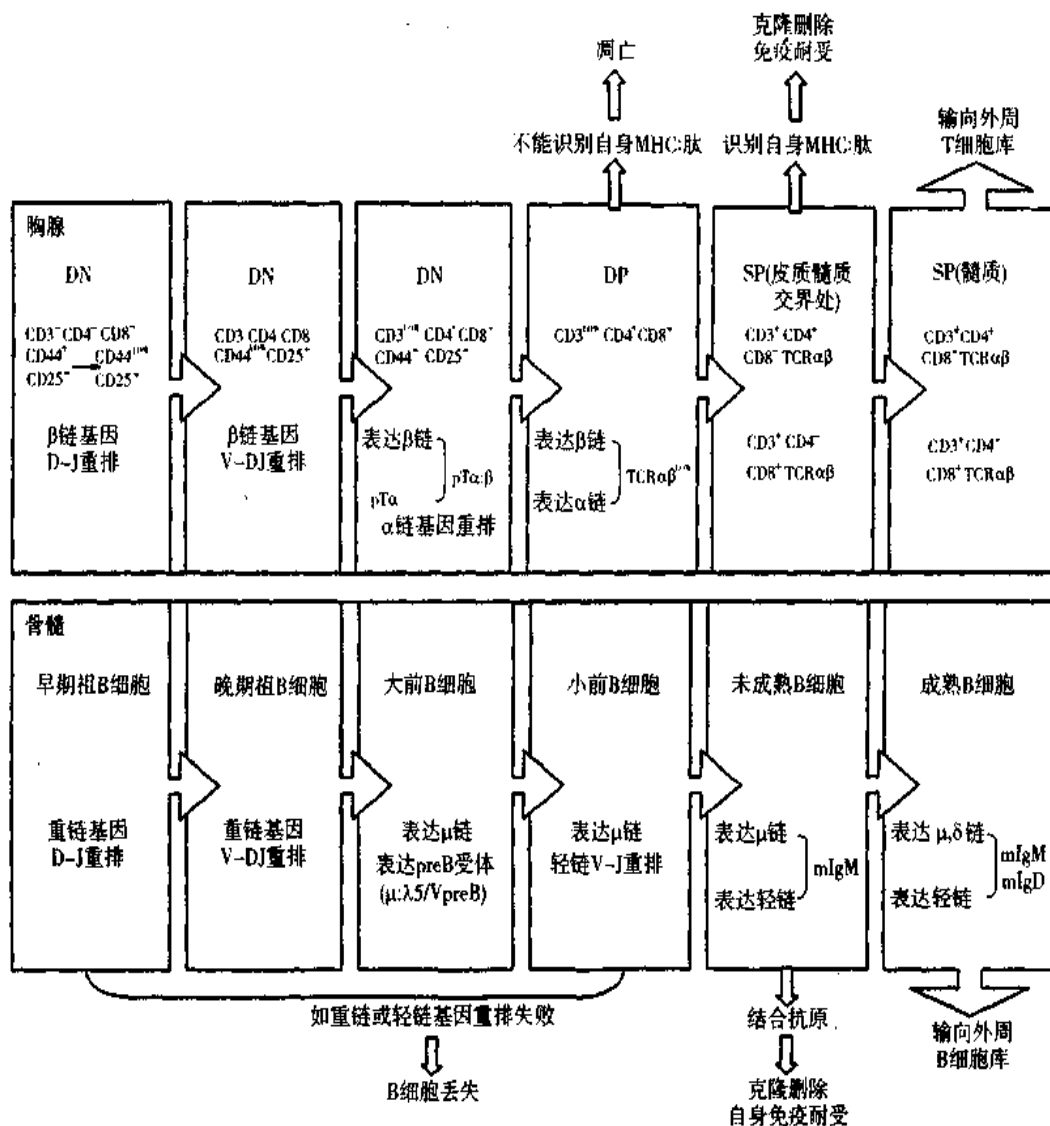


图 12-2 T 细胞和 B 细胞的发育

注:DN:双阴性(CD4⁻CD8⁻);DP:双阳性(CD4⁺CD8⁺);SP:单阳性(CD4⁺CD8⁻或 CD4⁻CD8⁺)

胸腺细胞早期发育过程中,CD44、CD25 表达变化的意义尚不清楚

γδ T 细胞(CD4⁻CD8⁻)的发育过程未列入本图

免疫正应答,使 B 细胞活化增殖,进一步分化为分泌 Ig 的浆细胞,部分活化 B 细胞停止增殖,成为记忆 B 细胞,在再次免疫应答中发挥重要作用。重链或轻链基因重排失败的 B 细胞将被丢失。

(2) Igα/Igβ: Igα(CD79α)和 Igβ(CD79β)是 BCR 复合物的组成部分,主要介导抗原刺激后的信号传递。早期祖 B 细胞即开始表达 Igα/Igβ,是 B 细胞重要标志。

(3) λ5 和 VpreB:大前 B 细胞表达 pre-B 受体,是由 μ 链和 λ5/VpreB 替代轻链所组成,虽然 pre-B 受体识别的配体尚不清楚,但此阶段是 B 细胞发育中一个重要的关卡点(checkpoint)。

3. NK 细胞 骨髓是 NK 细胞发育分化的主要场所,IL-15 在 NK 细胞发育和分化

中起着关键的作用。在体外,IL-15可促进人CD34⁺祖细胞向NK细胞分化。预先用IL-6、IL-7和SCF等细胞因子共同刺激小鼠淋巴样干细胞使其获得对IL-15的应答性后,IL-15可诱导此淋巴样干细胞向NK细胞分化。用FTOC技术证实了小鼠胸腺中存在T/NK共同的定向干细胞。人成熟NK细胞的表面标志是TCR⁻ mIg⁻ CD56⁺ CD16⁺。此外NK细胞在发育成熟过程中还表达KIR家族和CD94/NKG2家族中某些成员,由于NK细胞KIR、CD94/NKG2家族是以抑制性受体功能为主,当NK细胞表达一种或几种KIR或/和CD94/NKG2分子后,可通过识别自身HLA I类分子而使NK细胞处于受抑制状态,这是NK细胞自身耐受的主要机制。因此,NK细胞一般不杀伤自身正常的组织细胞;当病毒感染或细胞转化为肿瘤细胞后,由于MHC I类分子的丢失或改变,解除了对NK细胞的抑制作用,使这些靶细胞对NK细胞的杀伤变得十分敏感。

小 结

免疫细胞都来源于多能造血干细胞,人造血干细胞的主要表面标志是CD34和CD117(c-Kit)。体内造血干细胞的分化有赖于骨髓和胸腺微环境。多能造血干细胞最初分化为定向干细胞,其中淋巴样干细胞继续分化为B细胞、T细胞和NK细胞;髓样干细胞发育为CFU-GEMM细胞,并进一步分化为红细胞、血小板、中性粒细胞、单核-巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞。免疫系统中T细胞库和B细胞库是识别众多不同抗原T细胞或B细胞克隆的总和。在T、B细胞发育过程中的核心问题是有功能的、多样性TCR或BCR的表达,自身耐受的形成,TCR在识别过程中获得自身MHC限制的能力及功能的获得。NK细胞与T细胞共有前体,配体为自身MHC分子的抑制性受体的表达是NK细胞免疫耐受的主要机制。

思 考 题

1. 多能造血干细胞的主要特征及其表面标志。
2. 多能造血干细胞和定向干细胞是如何分化的?试比较T细胞和B细胞的发育过程及其功能性TCR和BCR的形成。
3. T细胞、B细胞和NK细胞自身耐受的主要机制。

参 考 文 献

1. Barclay AN, et al. The leucocyte antigen, FactsBook. 2nd ed. Academic Press, London;1997
2. Janeway CA, et al. Basic Concepts in Immunology. In: Janeway et al, ed. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 4th ed. Chapter 1, New York; Current Biology Publication. 1999. 1-31

(金伯泉)

第四篇 特异性免疫应答

第十三章 抗 原

抗原 (antigen, Ag) 是指能与 TCR/BCR 或抗体结合, 具有启动免疫应答潜能的物质。抗原分子一般具备两种特性: 一是免疫原性 (immunogenicity), 即能刺激机体产生免疫应答, 包括诱导产生抗体及效应 T 淋巴细胞; 二是抗原性 (antigenicity), 指与抗体或效应 T 细胞发生特异性结合的能力。同时具有免疫原性和抗原性的物质称免疫原 (immunogen), 又称完全抗原, 即通常所称的抗原。只具有与抗体结合能力, 而单独不能诱导抗体产生的物质称半抗原 (hapten), 如二硝基酚 (DNP) 分子。使半抗原变成完全抗原的物质称载体 (carrier)。通常用大分子蛋白质作载体, 或用非抗原的物质多聚赖氨酸作载体。

在某些情况下, 抗原可诱导机体产生免疫耐受, 其抗原称耐受原 (tolerogen); 抗原也可引起变态反应, 称变应原 (allergen)。

第一节 抗原的免疫原性与特异性

抗原免疫原性的本质是异物性, 抗原特异性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。

一、异物性

异物性是免疫原的核心。非己物质是异物, 一般说抗原与机体之间的亲缘关系越远, 组织结构差异越大, 其免疫原性越强。各种病原体、动物蛋白制剂等对人是强抗原, 同种异体是异物也有免疫原性; 自身成分在胚胎期未与免疫活性细胞充分接触过的物质, 也是异物, 也具有免疫原性。如: 精子、脑组织、眼晶状体蛋白和免疫球蛋白的独型抗原, 都是免疫原性强的自身抗原。

二、抗原的特异性

1. 抗原决定基 抗原分子中决定抗原特异性的特殊化学基团, 称抗原决定基 (antigenic determinant), 它是 TCR/BCR 及抗体特异结合的基本单位, 又称表位 (epi-

tope)。表位的性质、数目和空间构象决定着抗原的特异性。如表 13-1 所示,抗间位氨基苯磺酸抗体,对间位氨基苯磺酸起强烈反应,但对邻位和对位起中等和弱反应,而对氨基苯磺酸和苯甲酸起弱反应或不反应。同样对抗右旋、抗左旋和抗消旋的酒石酸抗体仅对相应酒石酸起反应,即抗原-抗体反应与化学基团的构象有关。

2. 抗原决定基结构 决定基在结构上有两类,称构象决定基(conformational determinant)和顺序决定基(sequential determinant)(图 13-1)。前者指序列上不相连的多肽或多糖,由空间构象形成的决定基,见于 BCR 或抗体识别的决定基,一般位于分子表面;后者指一段序列相连续的氨基酸片段,又称线性决定基(linear determinant),多位于抗原分子的内部,主要是 T 细胞决定基。BCR 亦可识别线形决定基。

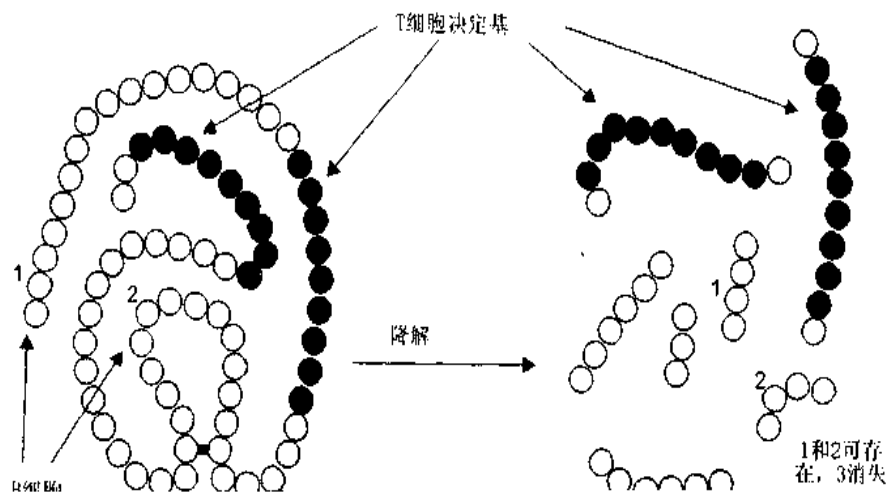
表 13-1 化学基团的组成、空间位置对半抗原-抗体反应特异性的影响

抗血清	基团的位置		
	邻	间	对
抗血清	++	+++	±
抗血清	-	+	-
抗血清	-	±	-

3. 功能性抗原决定基 位于分子表面的表位易被 BCR 或抗体结合,称功能性抗原决定基,其中有个别化学基团起关键作用,称免疫优势基团。位于分子内部的不能与 BCR 或抗体结合的表位,称隐蔽性抗原决定基,它可因理化因素而暴露在分子表面成为功能性表位,或因蛋白酶解或修饰(如磷酸化)产生新的表位,它们均可成为自身抗原,诱发自身免疫病。

4. 抗原的结合价 抗原的结合价(antigenic valence)是指能和抗体分子结合的功能性决定基的数目。半抗原为一价,而天然抗原一般是大分子,由多种、多个抗原决定基组成,是多价抗原,可以和多个抗体分子交互结合。

5. T 细胞表位与 B 细胞表位 在免疫应答中,TCR 和 BCR 所识别的抗原表位不同,分别称为 T 细胞表位和 B 细胞表位。对小分子免疫原人胰高血糖素的研究,证实了存在两种不同类型的表位。用胰高血糖素免疫小鼠,可产生针对 N 末端 1~17 氨基酸残基的抗体和针对 C 末端 18~29 氨基酸残基的 T 效应细胞。胸腺依赖抗原分子中,必有 T 细胞表位和 B 细胞表位。迄今为止尚未发现一个表位能同时被 T 细胞和 B 细胞识别。B 细胞识别的表位往往是天然的,位于抗原分子表面或转折处。B 细胞表位为构象决定基或顺序决定基,但都是抗原分子的三级结构。T 细胞表位是由抗原提



有相同或相似的抗原决定基,称为共同抗原(common antigen),抗体对具有相同或相似决定基的不同抗原的反应,称为交叉反应(cross-reaction)。

第二节 影响抗原免疫应答的因素

有多种因素影响机体对免疫原的应答强度,可概括为下述三个方面。

一、抗原分子的理化特性

1. 化学性质 一般蛋白质是良好免疫原,糖蛋白、脂蛋白和多糖类、脂多糖都有免疫原性,但脂类和哺乳动物的细胞核成分如 DNA、组蛋白难以诱导免疫应答。在活化的淋巴细胞中,其染色质、DNA 和组蛋白都具有免疫原性,能诱导自身抗 DNA、抗组蛋白等抗核抗体生成。

2. 分子量大小 一般认为分子量在 10 kD 以上是免疫原,大于 100 kD 为强抗原,小于 10 kD 为弱抗原(有例外),甚至无抗原性。抗原分子量越大,含有抗原决定基越多,结构越复杂,在体内不易被降解,能持续刺激免疫活性细胞,故免疫原性强。

3. 结构的复杂性 明胶分子量为 100 kD,但免疫原性却很弱,原因在于明胶是由直链氨基酸组成,缺乏苯环氨基酸,稳定性差。如在明胶分子中接上 2% 的酪氨酸后,其免疫原性就大大增强。

4. 分子构象(conformation)和易接近性(accessibility) 如图 13-2 所示,氨基酸残基在侧链的位置不同(A 与 B 相比),其抗原性也不同;B 与 C 相比,因侧链间距不同,使 BCR 可接近性不同,故抗原性也不同。

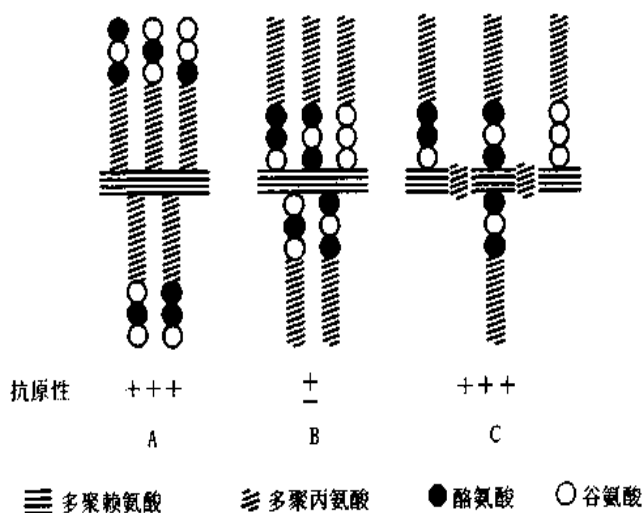


图 13-2 氨基酸残基在合成多肽骨架侧链上的位置和间距与免疫原性的关系

5. 物理状态 一般聚合状态的蛋白质较其单体免疫原性强,颗粒性抗原强于可溶性抗原。因此常将免疫原性弱的物质吸附在某些大颗粒表面,可增强免疫原性。

二、宿主方面的因素

1. 遗传因素 机体对抗原的应答是受免疫应答基因(主要是 MHC)控制的。因个体遗传基因不同,故人群中同一抗原可有高、中、低不同程度的应答。再如,多糖抗原对人和小鼠具有免疫原性,而对豚鼠则无免疫原性。

2. 年龄、性别与健康状态 一般说青壮年动物比幼年和老年动物免疫应答强,新生动物或婴儿对多糖类抗原不应答,故易引起细菌感染;雌性比雄性动物抗体生成高,但怀孕动物的应答能力受到显著抑制;感染或免疫抑制剂都能干扰和抑制对抗原的应答。

三、免疫方法的影响

免疫抗原的剂量、途径、次数以及免疫佐剂的选择都明显影响机体对抗原的应答。一般说抗原剂量要适中,太低和太高则诱导耐受;免疫途径以皮内免疫最佳,皮下免疫次之,腹腔注射和静脉注射效果差,口服易诱导耐受;注射间隔要适当,次数不要太频;要选择好免疫佐剂,弗氏佐剂主要诱导 IgG 类抗体产生,明矾佐剂易诱导 IgE 类抗体产生。

第三节 抗原的种类

一、根据产生抗体时需否 Th 细胞参与而分类

根据抗原刺激 B 细胞产生抗体是否需要 Th 细胞的辅助,分胸腺依赖抗原(thymus dependent antigen, TD-Ag)和胸腺非依赖抗原(thymus independent antigen, TI-Ag)两类。TD 和 TI 抗原均是完全抗原。TD-Ag 由 B 表位和 T 表位组成,即由半抗原和载体组成,绝大多数的蛋白质抗原为 TD 抗原,如病原微生物、血细胞、血清蛋白等;TI-Ag 是由多个重复 B 表位组成,又分为 TI-1 Ag 和 TI-2 Ag。它们之间的主要区别是 TI-1 Ag 如细菌脂多糖,含有 B 细胞丝裂原和重复 B 细胞表位,能使不成熟及成熟的 B 细胞应答;而 TI-2 Ag 如荚膜多糖、聚合鞭毛素,仅由多个重复 B 表位组成,仅使成熟的 B 细胞应答。因婴儿和新生动物 B-2 B 细胞发育不成熟,故对 TI-2 Ag 不应答或低应答,但对 TI-1 Ag 仍能应答。

二、根据抗原与机体的亲缘关系而分类

1. 异种抗原 异种抗原(xenogenic Ag)来自另一物种的抗原性物质称之为异种抗原,如病原微生物及其产物,均为异种抗原。微生物的结构虽然简单,但其化学组成却相当复杂,都有较强的免疫原性。临床上用以治疗的动物免疫血清,如马血清抗毒素有其两重性:一是特异性抗体,可中和其毒性作用;另一是异种抗原,可刺激机体产生抗马血清抗体,因而可导致超敏反应的发生。

2. 同种异型抗原 同种异型抗原(allogenic Ag)在同一种属不同个体之间所存在

的抗原称同种异型抗原。常见的人类同种异型抗原有血型(红细胞)抗原和组织相容性抗原(人主要为HLA)。血型抗原有40余种系统,主要有ABO(A1、A2、B、H抗原)系统和Rh(D、C、E、L、W抗原)系统。HLA是人体最为复杂的同种异型抗原。

3. 自身抗原(autoantigen) 在正常情况下,机体对自身组织细胞不会产生免疫应答,即自身耐受。但是在感染、外伤、服用某些药物等影响下,使隔离抗原释放,或改变和修饰了自身组织的抗原结构,诱发对自身抗原的应答(详见第二十一章)。

4. 异嗜性抗原(heterophilic antigen) 异嗜性抗原最初是由Forssman发现,故又名Forssman抗原。实际上是指一类与种属无关的存在于人、动物、植物和微生物之间的共同抗原。例如,溶血性链球菌的细胞膜与肾小球基底膜及心肌组织有共同抗原存在,故在链球菌感染后,有可能出现肾小球肾炎或心肌炎;大肠杆菌O₁₄型脂多糖与人结肠粘膜有共同抗原存在,有可能导致溃疡性结肠炎的发生。

5. 独特型抗原 TCR、BCR或Ig的V区有两个主要特性,一是与抗原决定基相结合的特性,即受体或抗体;另一是此区所具有的独特氨基酸顺序和空间构型而成为自身免疫原,即独特型(idiotype, Id),它可诱导抗独特型抗体(α Id)产生。因此能以Ab1→Ab2→Ab3→Ab4…的形式进行下去,从而形成免疫网络,调节免疫应答(详见第十七章)。

免疫球蛋白除有自身抗原(独特型)外,还有同种型(isotype)和同种异型(allotype)抗原。同种型是指同一种属的Ig共同抗原,它由Ig的C区决定。根据重链C区抗原性不同分为 α 、 γ 、 δ 、 μ 和 ϵ ;按轻链C区抗原不同,分为 κ 和 λ 。同种异型指同一种属不同个体间的Ig分子所具有不同的抗原特异性标志。主要存在于 γ 链、 α 链和 κ 链的C区,它可作为不同个体的遗传标志,如人IgG有18种同种异型,称Gm标志。

第四节 超抗原和佐剂

一、超抗原

某些抗原物质,只需要极低浓度(1~10ng/ml)即可激活2%~20%某些亚型的T细胞克隆,产生极强的免疫应答,但又不同于丝裂原的作用,这类抗原称之为超抗原(superantigen, SAg)。SAg一端可直接与TCR的某些V β 区结合,以完整蛋白的形式激活T细胞,另一端和APC表面的MHC II类分子结合,因而SAg只涉及TCRV β 的CDR2及CDR1,不涉及V β 的CDR3及TCR α 的识别,故T细胞的识别不受MHC的限制。SAg所识别的TCRV β 链片段有一定的选择性。超抗原主要有两类:外源性超抗原和内源性超抗原。前者如金黄色葡萄球菌肠毒素A~E(staphylococcus enterotoxin A~E, SEA~SEE);后者如小鼠乳腺肿瘤病毒蛋白,它表达在细胞表面,作为次要淋巴细胞刺激抗原(minor lymphocyte stimulating antigen, Mls),刺激T细胞增殖(图13-3)。

此外,近年来还报道了作用于TCRV δ ⁺T细胞的超抗原和B细胞超抗原。前者如热休克蛋白(heat shock protein, HSP);后者如金黄色葡萄球菌蛋白A(staphylococcus protein A, SPA)和人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)gp120。

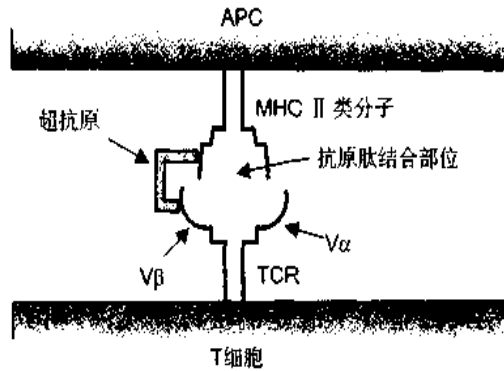


图 13-3 作用于 $TCR\alpha\beta^+$ T 细胞的超抗原示意图

超抗原可能参与了机体的生理和病理效应。超抗原可与食物中毒反应、某些自身免疫病、AIDS 和某些肿瘤发病有关。

二、佐 剂

佐剂(adjuvant)属非特异性免疫增强剂。当其与抗原一起注射或预先注入机体时,可增强机体对抗原的免疫应答或改变免疫应答的类型。

佐剂的种类很多。生物性的如卡介苗(BCG)、短小棒状杆菌(CP)、脂多糖(LPS)和细胞因子(如 GM-CSF);无机化合物如氢氧化铝[$Al(OH)_3$]、明矾;人工合成的双链多聚肌苷酸:胞苷酸(poly I :C)和双链多聚腺苷酸:尿苷酸(poly A:U);矿物油等。近来用脂质体、免疫刺激复合物(ISCMS)以及 CpG 寡核苷酸作佐剂。其中弗氏(Freund)完全佐剂和弗氏不完全佐剂(CFA 和 IFA)是目前动物实验中最常用的佐剂。

佐剂增强免疫应答的主要机制概括如下:①改变抗原物理性状,增加抗原在体内滞留时间;②通过刺激单核-巨噬细胞,增加对抗原的处理和提呈能力;③刺激淋巴细胞的增殖分化,从而增强和扩大免疫应答的能力。

由于佐剂具有增强免疫应答的作用,故其应用很广。佐剂在科研及预防接种中应用已久。近年来,临床上将 QS-21、HSP、ISCMS、弗氏不全佐剂作为非特异性免疫增强剂,用于抗肿瘤和慢性感染的辅助治疗。

小 结

完全抗原,即免疫原有 TD-Ag、TI-Ag 和小分子 T 细胞抗原。半抗原是 B 细胞抗原,它与载体偶联,才能成为 TD-Ag 或 TI-Ag,诱导抗体生成。

决定免疫应答特异性的是抗原分子中的特殊化学基团,即抗原决定基或表位,而影

识别连续的氨基酸序列。

半抗原-载体效应,是指半抗原偶联载体成 TD-Ag,其载体为 T 细胞抗原决定基。B 细胞识别半抗原,又提呈载体表位给 $CD4^+$ T 细胞,载体成了 T-B 细胞之间的连接桥,使 T 细胞辅助 B 细胞产生抗体。

按抗原与机体亲缘关系分为异种抗原、同种异型抗原和自身抗原。免疫球蛋白既是抗体又是良好免疫原,Ig 既有同种型(即异种抗原)、又有同种异型和独特型抗原,Ig 的不同抗原性是与 Ig 的结构有关。

超抗原是能直接激活某些亚型 T 细胞的抗原物质,有刺激 $TCR\alpha\beta^+$ 及 $TCR\gamma\delta^+$ T 细胞的超抗原。

免疫佐剂能增强免疫细胞对抗原的应答,主要有 Freund 佐剂(动物用)、细菌佐剂、细胞因子佐剂。

思 考 题

1. 决定抗原免疫原性的因素有哪些?怎样才能获得高效价抗体?
2. 试述 B 细胞决定基和 T 细胞决定基的特性有何不同?它们与半抗原、TI 抗原和 TD 抗原有何关系?
3. 如何理解抗原-抗体结合的特异性和交叉反应性?
4. cAMP 是半抗原,你可用哪几类载体获得抗 cAMP 的抗体?
5. 超抗原和常规抗原有何区别?
6. 人 IgG 免疫家兔,你认为可获得哪些抗人 Ig 抗体?

参 考 文 献

1. Abbas AK, et al. Cellular and Molecular Immunology. 3rd ed. Chapter 3. Philadelphia: WB Saunder Company, 1997. 37-65
2. Kubly J. Immunology. 4th ed. Chapter 4. New York: Freeman WH and Company, 1997. 87-107
3. 何球藻、吴厚生、曹雪涛。细胞与分子免疫学。上海,上海科技文献出版社,1997. 12-27;226-237
4. Wu HS(吴厚生), et al. Active DNA or active histone triggering the production of antinuclear antibodies: inducing the generation of kidney injury in mice. J Allergy Clin Immunol, 2000. 102(s): No84
5. 吴敏毓、刘恭植主编。医学免疫学。第三版。合肥:中国科学技术出版社,1999. 8-15

(吴厚生 蔡慧莲)

第十四章 抗原提呈细胞与抗原的处理及提呈

早期研究发现,在胸腺依赖性抗原诱导 B 淋巴细胞产生抗体的过程中,不仅需要 T、B 淋巴细胞的协同作用,还需要另一类细胞的协助,遂将该类细胞称为辅佐细胞(accessory cell)。现已知辅佐细胞有多种,包括树突状细胞(dendritic cell, DC)、巨噬细胞(macrophage, M ϕ)等,这类细胞是淋巴细胞以外的又一类重要的免疫细胞,在机体的免疫应答过程中起着十分重要的作用。该类细胞能摄取、加工、处理抗原并将抗原信息提呈给淋巴细胞,故又称为抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)。

第一节 抗原提呈细胞的概念、种类和特点

以往认为抗原提呈细胞是指那些能加工、处理外源性抗原、表达 MHC II 类分子并激活辅助性 T 淋巴细胞从而启动免疫应答的细胞。目前已知,细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)与辅助性 T 淋巴细胞(Th)一样都能识别抗原肽:MHC 分子复合物,体内的许多细胞均具有加工、处理和提呈抗原给 Th 细胞或 CTL 的功能。因此,从广义上讲,抗原提呈细胞是指能表达被特异性 T 淋巴细胞识别的抗原肽:MHC 分子复合物的任何细胞。通常所说的抗原提呈细胞指的是能表达 MHC II 类分子的巨噬细胞、树突状细胞、B 细胞等,即所谓的专职性抗原提呈细胞(professional APC)(表 14-1)。其他抗原提呈细胞如内皮细胞、纤维母细胞、上皮及间皮细胞等亦能加工、处理和提呈抗原,但其能力弱,统称为非专职性抗原提呈细胞。以下主要介绍几种重要的专职性抗原提呈细胞,包括巨噬细胞、树突状细胞、B 细胞等的来源、性质及其抗原处理和提呈功能。

表 14-1 主要专职性抗原提呈细胞

类型	缩写	体内分布	吞噬作用	MHC II 类分子	FcR	C3R	Birbeck 颗粒
巨噬细胞	M ϕ	全身组织、器官	+	+	+	+	-
树突状细胞	DC						
并指状树突状细胞	IDC	胸腺、淋巴样组织胸腺依赖区	-	+	-	-	-
朗格汉斯细胞	LC	皮肤表皮、淋巴结副皮质区	+	+	+	+	+
B 细胞	无	外周血、淋巴结	-	+	+	+	-

第二节 单核-巨噬细胞对抗原的处理及提呈

在机体的免疫系统中, M ϕ 由于其活跃的生物学功能, 尤其是其在免疫应答和机体防御机制中的重要作用, 而一直受到重视。M ϕ 能表达数十种受体, 产生数十种酶, 并能分泌近百种生物活性产物, 因此, M ϕ 是体内功能最为活跃的细胞之一。早期研究中常将具有高吞噬力的吞噬细胞如 M ϕ , 及低吞噬力的网状细胞, 统称为网状内皮细胞系统 (reticulo-endothelial system, RES), 认为它们在体内承担着防御和清除代谢产物的功能; 现在的研究表明, 具有这种功能的细胞主要为单核-巨噬细胞, 因而改称为单核-吞噬细胞系统 (mononuclear phagocyte system, MPS)。

一、巨噬细胞的来源及组织分布

M ϕ 起源于血液中的单核细胞, 单核细胞又来源于骨髓中的前体细胞。骨髓微环境中, 存在许多能影响巨噬细胞分化发育和成熟的细胞因子。成熟机体主要由骨髓不断产生单核细胞, 进入血液, 存留数小时至数日后, 移行到全身各组织器官, 如肾、肝、脾及淋巴组织, 发育成熟为 M ϕ 。在无明显炎症刺激因素时, 许多器官局部即存在少量 M ϕ , 不同部位 M ϕ 具有不同的功能特征 (表 14-2), 如肝中的 M ϕ 也称为库普弗细胞, 该细胞表达 M ϕ 的表面标志之一 F4/80, 能在肝脏局部清除废物, 并发挥免疫调节功能。与趋化至炎症反应部位、主要承担杀伤作用的 M ϕ 相比, 这些组织器官中静息的 M ϕ 能存活更长时间 (几天至几周不等)。炎症状态下, M ϕ 与其他细胞一起 (尤其是中性粒细胞) 从骨髓及循环系统进入损伤部位并被活化, 活化的 M ϕ 能表现出多种生物学活性, 如分泌功能、细胞毒功能及抗原提呈功能等。M ϕ 在机体防御机制中的作用, 可被免疫系统产生的其他因子所增强, 如抗体和补体等即能通过 M ϕ 表面受体介导 M ϕ 的免疫粘附和杀伤。

无论是静息状态还是外伤或炎症刺激, 组织中的 M ϕ 的产生、迁移及功能的发挥, 均受机体内目前尚不十分清楚的机制精密控制着, 从而在机体的防御体系中发挥着十分重要的作用。

表 14-2 不同组织部位的巨噬细胞及其功能特点

巨噬细胞来源	特征	主要功能
骨髓/胎肝内的部分干细胞、大单核-M ϕ 前体、前单核细胞	在分化过程中逐渐失去对 CSF 的反应性并获得其成熟特征	产生单核细胞及 M ϕ
淋巴-造血组织中的基质 M ϕ	通过一些非吞噬作用的粘附性受体与发育的淋巴造血细胞结合	是淋巴造血细胞微环境的成分之一
血液单核细胞	能对趋化信号起反应, 并粘附内皮细胞, 且具有细胞毒潜能	分化成 M ϕ

续表

巨噬细胞	特征	主要功能
肝的库普弗细胞	成熟的 F4/80 ⁺ M ϕ 表面选择性表达吞噬性受体(MSR),不表达 CR3	清除废物并产生细胞因子
脾		
红髓部位的 M ϕ	F4/80 ⁺	促造血及吞噬作用
白髓部位的 M ϕ	F4/80 ⁻	晚期内吞作用
皮质区	选择性表达某些受体如 CR3、MSR 等	清除颗粒性抗原
淋巴结内的 M ϕ	存在于基质及髓窦内	转运抗原
皮肤内的朗格汉斯细胞	F4/80 ⁺ , 吞噬功能弱, 吞饮功能强, 至淋巴结后成熟为树突状细胞	加工提呈抗原
肺(肺泡 M ϕ)	弱表达 F4/80, 高表达甘露糖受体, 表达 MSR	清洁呼吸道
肠道 M ϕ	F4/80 ⁺	未知
胸腺 M ϕ	中、低表达 F4/80	清除凋亡的胸腺细胞
神经系统内的小胶质细胞	F4/80 ⁺ , CR3 ⁺ , 低表达 M ϕ 其他标志	神经内分泌自稳作用并对外伤起反应
破骨细胞	F4/80 ⁻	骨吸收
多种组织中诱生的 M ϕ	从 CR3 ⁺ 单核细胞衍生, 具有呼吸爆发、细胞毒性、内吞及分泌等功能	炎症及修复
免疫激活的 M ϕ	MHC II ⁺ , 因含 NADPH 氧化酶及诱导性 NO 合酶而具有强大的抗微生物功能; 主要由 Th1 产生的 IFN- γ 触发	与特致敏的 T 淋巴细胞结合, 具有非特异的抗菌及细胞毒作用

二、巨噬细胞的表面标志

M ϕ 功能的发挥与 M ϕ 所表达的各种受体有密切关系, 它们将 M ϕ 与其周围环境联系起来, 而调节 M ϕ 的各种生物学功能, 如生长、分化、激活、迁移、粘附、识别、吞噬及分泌等, 它们表达于 M ϕ 表面的特定部位, 而介导 M ϕ 内的信号转导或介导 M ϕ 对颗粒状物质或细胞的摄取与加工处理。因此它们在机体的防御、炎症反应、修复等生理和病理过程中发挥着重要的作用。M ϕ 对各刺激因素的反应能力依赖于其表达的各种受体, 这些受体不仅能使 M ϕ 清除循环系统内抗体包被的颗粒, 还能介导由其配基触发的穿膜信号的转导。如 M ϕ 上的 Fc 受体(FcR)和补体受体能与受到抗体或补体调理作用处理后的颗粒性抗原或细菌结合, 从而发生免疫粘附; M ϕ 表达多种细胞因子受体, 如其中的 M-CSF 受体(M-CSFR)等可介导 M ϕ 本身的分化和发育; M ϕ 表达的趋化性细胞

因子受体,使 M ϕ 能在趋化性细胞因子刺激下进入炎症反应部位。M ϕ 上还表达丰富的 MHC I 类分子和 II 类分子,是 M ϕ 处理和提呈抗原所不能缺少的免疫分子。

三、巨噬细胞产生的酶及分泌产物

作为体内功能最为活跃的细胞之一, M ϕ 能产生多种胞内酶和胞外酶,如溶酶体酶、溶菌酶、髓过氧化物酶等。M ϕ ,尤其是活化的 M ϕ ,还产生近百种生物活性产物包括多种细胞因子如 IL-1、IL-12、TNF- α 等;多种补体成分如 C1、C2、C3、C4、C5、B 因子、D 因子;多种凝血因子如凝血因子 IX、X、V、VII 等;此外还能产生反应性氧代谢中间产物和 NO 等。这些分泌产物,因 M ϕ 所受刺激的不同而不同,也与 M ϕ 活化的程度和所处的活化阶段有密切关系(详见第八章)。

M ϕ 产生的这些酶或分泌产物与其功能有密切关系。如产生的各种溶酶体酶可降解吞入细胞内的异物,溶菌酶能溶解吞入细胞的革兰氏阴性菌;髓过氧化物酶能杀灭细菌;M ϕ 产生的 TNF- α 、NO 等还是 M ϕ 杀伤靶细胞的重要的效应分子,对 M ϕ 的杀伤功能至关重要(详见第八章)。

四、巨噬细胞的抗原处理与提呈功能

作为一种多功能的免疫辅佐细胞, M ϕ 在机体正常生理功能和病理过程中发挥了重要作用。M ϕ 具有吞噬功能,能主动吞噬和清除颗粒性外来抗原和(或)直接杀伤病原微生物,通过其表面受体与异物结合,将异物吞入细胞内,激活细胞内的溶酶体酶等杀灭微生物,并将残余物排出胞外;M ϕ 也能通过其产生的 TNF- α 及 NO 等分子杀伤靶细胞。M ϕ 还能产生多种生物活性物质而发挥其免疫调节功能。M ϕ 的另一个重要的功能就是其抗原提呈功能,进入 M ϕ 的抗原在酸性环境中大部分被降解,少量与 MHC II 类分子结合成为抗原肽:MHC 分子复合物,并表达于细胞表面,从而被 CD4⁺ T 淋巴细胞识别,并将抗原提呈给 CD4⁺ T 细胞。

(一)巨噬细胞对抗原的摄取和处理

M ϕ 的细胞膜上存在许多特异性的载体蛋白和通道,使小分子或离子能有效地出入细胞。M ϕ 摄入大分子和颗粒状或细胞状物质时主要通过胞吞作用(endocytosis)来完成。所谓胞吞作用,即指细胞膜接触大分子或颗粒状物质后,即将其包围形成小泡并吞入细胞内的转运过程,又称内化(internalization)。根据吞入物质的状态、大小及特异性的不同,而分为吞噬作用、胞饮及受体介导的胞吞作用等三种方式。吞噬(phagocytosis)是指细胞吞入较大的固体或分子复合物如细菌、细胞碎片等物质的过程,吞噬作用常常是某些组织细胞和血细胞(如 M ϕ 及多形核粒细胞)的一种重要功能,因此,又称它们为吞噬细胞。在吞噬的过程中,被吞入细胞内的颗粒状及细胞状异物常被细胞膜包裹形成吞噬体。与此相对应,细胞吞入液态物质或极微小颗粒的过程,称为胞饮作用(pinocytosis)。受体介导的胞吞作用(receptor-mediated endocytosis)是一种特异性很强的胞吞作用,大分子物质首先被细胞膜上的特异受体识别并与之结合,然后通过膜囊泡系统完成物质的传送,这种作用常发生于细胞膜上的特殊区域(称包被区)。胞吞作用较胞饮作用速度快,使细胞摄入大量分子而不带入过多的细胞外液,具有选择性

浓缩作用,即使某种溶质分子在细胞外液中浓度很低,也能被捕获摄入。与胞吞作用相反,细胞内一些由浆膜包裹的小体与细胞膜相融合,再将其内容物“吐”出胞外的过程,称为胞吐作用(exocytosis),细胞内的分子可以通过胞吐而分泌,也可以储存于胞内的膜小体中,等待胞吐信号而对其分泌进行调节。

M ϕ 表面有大量受体包括FcR、补体受体等,配体与受体结合介导内吞时,可引起几方面的变化,某些受体如FcR进入细胞后在溶酶体内消化降解,这可能是细胞膜受体表达的一种调节方式。有些受体被消化降解后迅速为细胞内贮存的新的受体所替代。有一些受体不被破坏,从早期溶酶体中返回膜表面而被重新利用。但有些配体与受体结合后,不一定介导内吞,还可能引起一些副作用如各种酶的释放。

可溶性或颗粒性的物质进入细胞的囊泡小体后,主要通过泡膜运输的方式,在细胞内转运,使细胞内的许多膜包裹的膜小体相互融合,并将其内容物释放至新的膜小体内。如包被小体一旦进入细胞浆,即失去其包被且相互间融合形成体积较大的内体(endosome)。在早期(内化后2~10分钟),被吞入的物质常出现于离细胞膜较近的内体内,称为周围内体,其中的酸碱度(pH)为6~6.5,它们很容易与进入细胞的其他膜小体结合;10~30分钟后,它们进入细胞的深部,称为核周内体或深部内体,其pH为5.5,它不能与新形成的膜小体结合。周围及深部内体又分别称早期及晚期内体。细胞内含有过氧化物酶和(或)其他蛋白酶的转运膜小体,过去称为初级溶酶体,它们与内体结合后称为内体溶酶体,又称为次级溶酶体,再转变为终末溶酶体。在巨噬细胞,过氧化物酶在酸性环境下能将吞噬进来的物质降解为氨基酸、多肽、糖及核苷酸等,这些物质有的释放至细胞浆,有的通过胞吐排出细胞。其中大部分被吞噬的物质在初级溶酶体中降解,某些降解产物进入细胞浆,但大部分产物通过胞吐的方式释出细胞。一些未被消化的物质也可能长久残留在巨噬细胞内。

总之,抗原性物质经M ϕ 内吞后,一般均经历从包被小体至早期内体、晚期内体、内体溶酶体及终末溶酶体的加工处理过程,使之降解为小分子的多肽才能被提呈给T细胞。

在M ϕ 的内吞过程中,卷入大量的细胞膜。M ϕ 每小时能内化25%膜性物质,一个半小时所消耗的细胞膜与其表面积相等,但细胞总体积及膜区面积仍能保持相对的稳定,这有赖于其自身的膜循环。M ϕ 能根据膜内化的速度,直接或间接地不断产生囊膜来补充损耗的细胞膜。

(二)巨噬细胞对抗原的提呈

外来抗原被M ϕ 摄取后,首先在细胞内溶酶体的酸性环境中加工处理,使之降解为多肽片段,在此过程中,大部分抗原被降解后丧失了抗原性,只有小部分抗原肽保留在细胞膜上。这些在细胞膜上的抗原肽,加工处理后与MHC II类分子结合成复合物。因为体外实验表明,只有代谢旺盛的M ϕ 才有提呈抗原的能力,而且还必须经历一定的潜伏阶段,才可诱发有效的免疫应答,用戊二醛事先固定的M ϕ ,则失去了提呈抗原的功能。另外,有证据表明,经戊二醛处理固定后的M ϕ ,失去提呈抗原的能力,而对已经变性或经酶解的天然抗原,则仍然能够诱发免疫应答。这表明,未经任何加工处理的抗原是不能被提呈而引起T细胞应答的,只有加工处理后的抗原才能被M ϕ 提呈。T细

胞在识别细胞膜表面的抗原多肽时还必须识别 Mφ 上的 MHC II 类分子,说明 MHC 分子在提呈抗原中起重要作用。

第三节 树突状细胞(DC)对抗原的处理及提呈

DC 是由美国学者 Steinman 于 1973 年发现的,是目前所知的机体内功能最强的抗原提呈细胞,因其成熟时伸出许多树突样或伪足样突起而得名。有别于其他抗原提呈细胞,DC 最大的特点是能够显著刺激初始 T 细胞(naive T cells)进行增殖,而 Mφ、B 细胞仅能刺激已活化的或记忆性 T 细胞,因此 DC 是机体免疫应答的始动者,在免疫应答的诱导中具有独特的地位。对 DC 的研究不仅有助于深刻了解机体免疫应答的调控机制,而且可以通过调节 DC 的功能来调节机体的免疫应答,对肿瘤、移植排斥、感染、自身免疫性疾病的发生机制的认识和防治措施的制定,具有重要意义。

一、树突状细胞的标志

具有典型树突状形态、膜表面高表达 MHC II 类分子、能移行至淋巴器官和刺激初始 T 细胞进行活化增殖,并具有一些相对特异性表面标志的一类细胞,方能称之为 DC。到目前为止,人们还未寻找到非常理想的、能用于鉴定 DC 的特异性分子标志,若要鉴定所得到的细胞是否为 DC 时,往往是通过形态学、组合性细胞表面标志、在混合淋巴细胞反应(MLR)中能刺激初始 T 细胞进行增殖等三个方面加以综合判断。当然,也有数种 DC 相对特异性标志得到人们的公认和应用,例如 33D1 和 NLDC145 是小鼠 DC 比较特异性的标志;OX62 是大鼠 DC 比较特异性的标志,而人 DC 的主要特征性标志为 CD1a、CD11c 及 CD83。DC 还表达可特异性结合病原微生物的受体以及 FcR,这些分子主要参与抗原的摄取;DC 还表达 MHC II 类分子、辅助刺激分子 CD80 及 CD86、粘附分子 CD40、CD44、CD54 以及 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 整合素家族成员。此外,DC 还能分泌 IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、TNF- α 、IFN- α 等细胞因子,参与机体的免疫调节。

二、树突状细胞的来源

根据 DC 的来源,可将 DC 分为髓系来源的 DC(myeloid DC)及淋巴系来源的 DC(lymphoid DC)两大类,尽管这两大类 DC 均起源于体内的多能造血干细胞,但它们各自来源于各自的前体细胞且各有不同的功能特点,其差别之一在于前者与单核、粒细胞有共同的祖细胞;而后者与 T 细胞、NK 细胞有共同的前体细胞。大多数 DC 来源于骨髓,由骨髓进入外周血,再分布到全身各组织(图 14-1)。

三、树突状细胞的组织分布

DC 广泛分布于脑以外的全身各脏器,数量极少,仅占人外周血单个核细胞的 1% 以下,占小鼠脾细胞的 0.2%~0.5%。根据分布部位的不同,可将 DC 大致分为淋巴样组织中的 DC,主要包括并指状 DC(interdigitating cell, IDC)、边缘区 DC;非淋巴样组织中的 DC,包括间质性 DC、朗格汉斯细胞(Langerhans cell, LC)等;体液中的 DC,包括隐

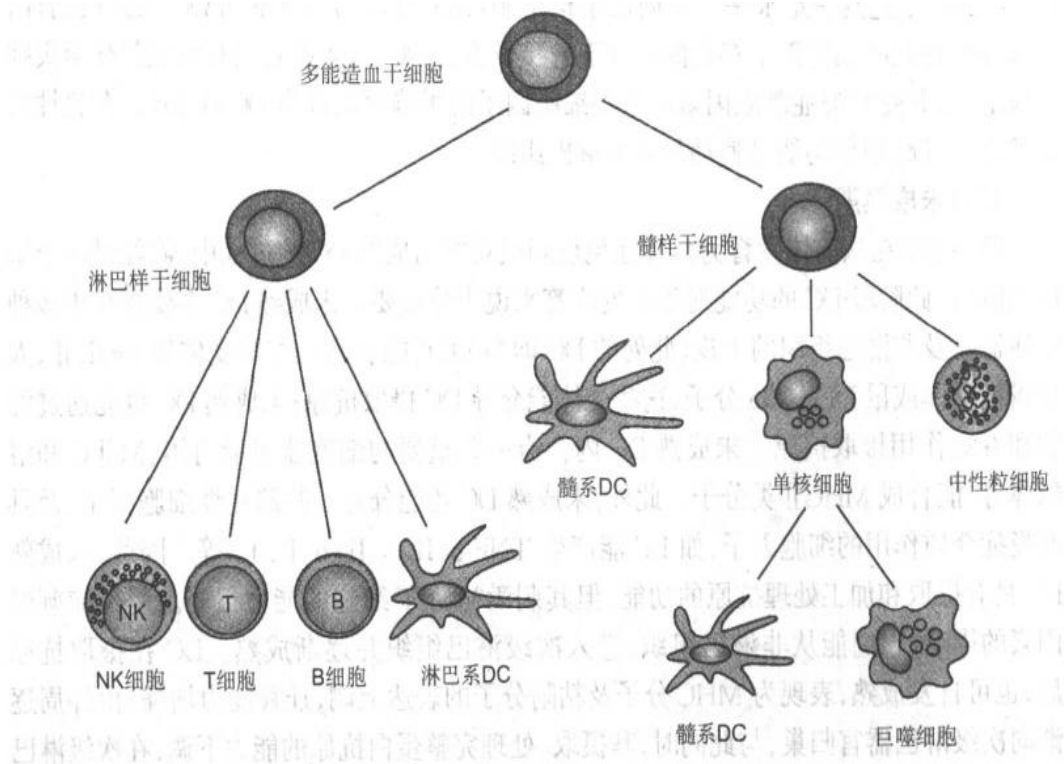


图 14-1 树突状细胞的来源

蔽细胞(veiled cell)和血液 DC。其中, IDC 位于淋巴组织 T 细胞区,由 LC 移行至淋巴结而来,高表达 MHC I 类分子和 II 类分子,但缺乏 FcR 及补体受体,主要发挥免疫激活作用。LC 是位于表皮和胃肠道上皮部位的未成熟 DC,高表达 FcR、补体受体、MHC I、II 类分子,胞浆内含有称为 Birbeck 颗粒的特征性细胞器,可用于 LC 的鉴定;LC 具有较强的摄取和加工处理抗原的功能,但其免疫激活能力较弱。

四、树突状细胞的分化、发育、成熟及迁移

常用于研究的淋巴系 DC 为胸腺内 DC,其为 T 细胞阴性选择的主要承担细胞,但目前对此类 DC 的分化发育过程还知之甚少。对于髓系 DC 的分化发育途径与过程已逐渐清楚。正常情况下绝大多数体内 DC 处于非成熟(immature)状态,其表达低水平的辅助刺激分子和粘附分子,体外激发 MLR 能力较弱,但具有极强的抗原内吞和加工处理能力。DC 在摄取抗原或接受到某些刺激因素(主要是炎性信号如 LPS、IL-1、TNF- α)后,可以分化成熟(mature),其 MHC 分子、辅助刺激分子、粘附分子的表达显著提高,体外激发 MLR 能力很强,但其抗原摄取加工能力大大降低。DC 在成熟过程中,同时发生迁移(migration),由外周组织(获取抗原信号)通过淋巴管和(或)血循环进入次级淋巴器官,然后激发 T 细胞应答。据此,可将髓系 DC 的分化发育分为四个阶段:前体阶段、未成熟期、迁移期、成熟期,各阶段 DC 有不同的功能特点。

(一)前体阶段

目前从人胎肝、脐血、骨髓、成人外周血以及小鼠的骨髓和外周血中均分离出髓系

前体。其功能在于产生各种髓系 DC。在体内,这些前体的作用可能是维持非淋巴组织内 DC 的数量达到一定水平。外周血单核细胞(M₀)被认为是 M ϕ 和 DC 的共同前体,在体外能在某些细胞因子存在的条件下直接发育为 DC,在体内它们有可能趋化至炎症反应部位,并受到炎症刺激因素及某些细胞因子的影响而发育为 DC 或 M ϕ 。在急性炎症状态下,DC 前体均能迅速动员至非淋巴组织。

(二)未成熟期

髓系 DC 在从前体发育为具有强免疫刺激功能的成熟 DC 的过程中,需经过一个未成熟阶段,此阶段 DC 的功能对于免疫应答来说十分重要。未成熟 DC 主要存在于多种实体器官及非淋巴组织的上皮(此处的 DC 即为 LC),能表达一些膜受体如 Fc γ R II、人甘露糖受体或鼠 DEC-205 分子,这些受体能介导 DC 摄取抗原;未成熟 DC 也能通过吞饮和吞噬作用摄取抗原。未成熟 DC 内含有的一些重要的细胞器包括内体、M II C 和溶酶体等,能合成 MHC II 类分子。此外,未成熟 DC 还能分泌一些趋化性细胞因子,及具有炎症介质作用的细胞因子,如 LC 能产生 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-15 等。因此,未成熟 DC 具有摄取和加工处理抗原的功能,但其刺激初始 T 细胞的能力很弱。受炎症刺激因素的影响,它们能从非淋巴组织,进入次级淋巴组织并逐渐成熟。DC 在摄取抗原后,也可自发成熟,表现为 MHC 分子及粘附分子的表达上调,迁移能力增强,由外周逐渐向次级淋巴器官归巢,与此同时,其摄取、处理完整蛋白抗原的能力下调,在次级淋巴器官内,DC 完成其免疫激发功能。

(三)迁移期

这类 DC 主要存在于输入淋巴管、外周血、肝血液及淋巴组织,经过淋巴和血液循环,从输入淋巴管进入淋巴结。从外周血进入脾或从肝窦进入腹腔淋巴结,从而启动 T 细胞产生免疫应答。

(四)成熟期 DC

成熟期 DC 主要存在于淋巴结、脾及派氏集合淋巴结。它们受趋化性细胞因子的作用,归巢至 T 细胞区,同时本身也分泌一些趋化性细胞因子,从而保持与 T 细胞的接触。成熟 DC 的细胞表型特征是高表达 MHC I 类分子、MHC II 类分子、CD80 (B7-1)、CD86(B7-2)、CD40、细胞间粘附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和热休克蛋白(HSP)等免疫刺激分子,及其特异性抗原,CD1a、CD11c 及 CD83 也是人成熟 DC 的标志。由于它们表达高水平抗原肽:MHC 分子复合物及表达高水平辅助刺激分子 CD80、CD86 及 CD40 等并能分泌 IL-12,尤其是在 CD40L 作用下,能分泌 Th1 型细胞因子,因而它们能有效地将抗原提呈给初始 T 细胞并使之激活。

五、树突状细胞的抗原处理与提呈功能

在各脏器中分布的未成熟 DC,尤其是皮肤中的 LC,在遇到外来抗原时,能摄取处理抗原,然后迁移至淋巴器官激发免疫应答,在迁移过程中未成熟 DC 逐渐成熟,摄取抗原的能力下降,而抗原提呈功能增强。

(一)树突状细胞摄取抗原的途径

早期研究认为 DC 只具有吞饮能力,而不具有吞噬颗粒抗原的能力。现已知 DC 除

了活跃的吞饮功能外,也具有一些功能性受体,介导颗粒性抗原的吞噬处理。DC摄取抗原可分为三条途径。第一是通过巨吞饮作用,即细胞骨架依赖型的、由膜皱折和形成大囊泡(直径 $1\sim 3\mu\text{m}$)的液相内吞作用,DC可吞入非常大量的液体,每小时可达其细胞体积的一半,在抗原浓度为 10^{-10} mol/L 时即可由巨吞饮作用使抗原得到提呈。第二条途径是受体介导的内吞作用,受体介导的内吞具有高效性、选择性及饱和性的特点,借助细胞膜表面的受体可以有效地捕捉到浓度很低的相应抗原。DC不表达特异性受体,但表达FcγR II受体,可有效捕捉抗原抗体复合物;表达甘露糖受体,可摄取甘露糖化及岩藻糖化抗原,受体介导内吞后,FcR及Ig与抗原一起被降解,而甘露糖受体可在内吞体的pH环境中释放出其配基,并进入再循环过程,从而通过少量受体可捕捉和浓集较多的抗原物质。此外,小鼠DC还表达DEC-205,DEC205也属于巨噬细胞甘露糖受体家族,能介导糖基化抗原的摄取。在DC成熟过程中,其FcR及甘露糖受体均出现下调的现象,从而使DC摄取抗原的能力下降。第三条途径是吞噬作用,吞噬是细胞摄取大颗粒或微生物(直径 $>0.5\mu\text{m}$)的一种内吞方式。巨噬细胞具有很强的吞噬能力,而DC仅在发育的某些特定阶段,具有一定吞噬功能。从皮肤中新鲜分离的LC体外可以摄入完整的细菌、直径 $0.5\sim 3.5\mu\text{m}$ 的溶胶微粒,但不能像巨噬细胞那样吞噬绵羊红细胞及胶体碳。体外培养72小时后,LC的吞噬能力明显下降。体内试验也表明,外周组织如肝等部位的DC能吞噬大颗粒,而淋巴结及脾的DC基本无吞噬能力。

(二)树突状细胞对抗原的处理与提呈

外来抗原物质被摄入DC后,经蛋白溶解处理后得到 $13\sim 25$ 氨基酸长度的片段,与MHC II类分子结合,形成复合物表达于DC表面,再提呈给 CD4^+ T淋巴细胞。在此过程中,抗原肽与MHC II类分子的结合是一个很复杂的过程。在粗面内质网中新合成的MHC II类分子以 $(\alpha\beta\text{Ii})_3$ 异九聚体的形式存在,其肽结合区域被恒定链(invariant chain, Ii)的II类相关恒定链短肽(class II associated invariant chain peptide, CLIP)所封闭,MHC II类分子进入高尔基体中被修饰后,在Ii胞浆端的信号肽引导下进入内吞系统与外源性抗原相遇。在内吞系统的酸性环境及蛋白酶的作用下Ii降解,但CLIP仍结合在MHC II类分子的肽结合槽内,在HLA-DM分子的帮助下将CLIP降解,抗原肽与MHC II类分子结合。

DC内抗原肽的产生及与MHC II类分子的结合可能存在两个不同的部位,一是主要部位MHC II类器室(major histocompatibility complex class II compartment, MII C), MII C是DC内一种富含MHC II类分子的多层膜结构,具有某些溶酶体特性。MHC II类分子/Ii复合体在粗面内质网产生,穿过高尔基体,定向输送至 MII C,由HLA-DM分子去除与MHC II类分子结合的CLIP,使抗原肽与MHC II类分子结合。第二个部位是次要部位,即早期内吞体,其中含有成熟的由细胞膜表面内化后循环回来的MHC II类分子。

不同成熟阶段的DC,其MHC II类分子在细胞内分布不同。未成熟DC将抗原及新合成的MHC II类分子积聚在 MII C内,有利于抗原加工及抗原肽:MHC II类分子复合物的合成,但新合成的抗原肽:MHC II类分子复合物仍被滞留在 MII C内,这样可避免抗原在外周组织中被过早提呈。当外周组织中的DC在迁移至淋巴器官的过程

中逐渐成熟后, DC 内的抗原肽:MHC II 类分子复合物迅速表达在细胞表面,从而达到有效提呈的目的。

外源性抗原经 DC 通过 MHC II 类分子途径提呈后,可强烈激发相应 $CD4^+$ T 细胞克隆的增殖,其体外抗原提呈能力是巨噬细胞的 10~100 倍。由 DC 经巨胞饮及吞噬两种方式摄入的外源性抗原,亦可通过胞浆的 TAP 依赖途径或内吞体的 TAP 非依赖途径以 MHC I 类分子途径提呈给 $CD8^+$ T 细胞。外源性脂类抗原主要通过 CD1 途径被 DC 加工和提呈。对这些不同的抗原加工提呈途径的作用机制,尤其是面对同一种外源性抗原的入侵,DC 的上述三种途径是如何相互配合并通过何种机制完成抗原加工提呈并不完全清楚。

六、树突状细胞与免疫激活和免疫耐受

DC 对于 T、B 细胞具有直接或间接的激活作用。DC 表达多种趋化性细胞因子,具有趋化 T 细胞的作用。DC 还具有结合 T 细胞的作用,提呈于 DC 膜表面丰富的抗原肽:MHC I 类分子复合物、抗原肽:MHC II 类分子复合物为相应的 $CD8^+$ 、 $CD4^+$ T 细胞的结合提供了分子基础,它们与大量的 TCR 结合,使 T 细胞表面 TCR 的占据量增加,有利于 T 细胞的激活。DC 高表达 ICAM-1 等粘附分子,更有助于与 T 细胞的进一步结合。除了为 T 细胞提供抗原肽:MHC 分子复合物这一抗原信号(第一信号)外,DC 还为 T 细胞提供了充足的第二信号(图 14-2),因为成熟 DC 表达高水平辅助刺激分子,包括 CD80(B7-1)、CD86(B7-2)、CD40 等。此外,DC 所分泌的 IL-12 对于初始 T 细胞产生 Th1 型应答具有重要的影响。DC 还能通过诱导 Ig 类别的转换、通过释放某些可溶性因子等可直接调节 B 细胞的增殖与分化。

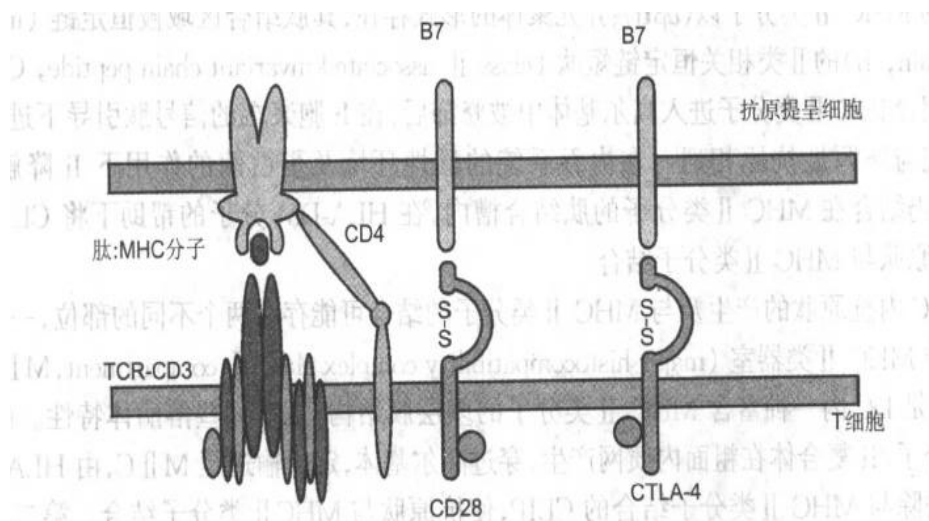


图 14-2 树突状细胞为 T 细胞提供的第一信号和第二信号

DC 还能诱导免疫耐受。DC 是目前发现的在胸腺内对发育过程中 T 细胞进行阴性选择的最重要的细胞,通过排除自身应答性克隆,参与中枢免疫耐受的诱导。血循环中的抗原可以到达胸腺,由胸腺 DC 提呈,外周血 DC 也可能携带外周抗原进入胸腺,并由胸腺 DC 实现对某些外来抗原的体内致耐受作用。DC 亦可在外周参与外周免疫致

耐受作用。

利用 DC 的免疫激活作用,可将 DC 用于某些疾病的防治,如应用病原体抗原体外致敏的 DC 过继回输的方式治疗多种感染性疾病、应用肿瘤抗原致敏的 DC 回输机体治疗肿瘤等;在移植免疫中,供体的非成熟 DC 倾向于诱导免疫耐受,而成熟 DC 倾向于引发免疫排斥,因此,若预先去除移植物中 DC 或用非成熟 DC 诱导免疫耐受,均可延长同种移植物的存活时间;DC 在自身免疫性疾病和超敏反应性疾病发生发展中起一定的促进作用,阻断或降低 DC 的抗原提呈细胞功能,或用非成熟 DC 诱导特异性外周免疫耐受可以达到防治此类疾病的目的。

第四节 B 细胞对抗原的处理及提呈

人们已熟知 B 细胞在体液免疫应答中的重要作用。研究表明, B 细胞不仅能在体外将蛋白抗原有效地提呈给辅助性 T 淋巴细胞,在体内也能发挥抗原提呈作用。B 淋巴细胞的抗原提呈功能与其表达的 BCR(膜免疫球蛋白)有关,它能浓集抗原并使之内化。B 淋巴细胞的这一功能对于 Th 细胞依赖性抗体的产生具有极为重要的作用。

活化的 B 淋巴细胞能表达丰富的 MHC II 类分子,因而具有加工处理抗原并提呈给 T 淋巴细胞的功能。它通过两种方式内吞抗原,即通过非特异的胞饮作用或通过其表面的抗原特异性受体(即膜表面免疫球蛋白)的介导,后一作用是以其高亲和力受体使抗原浓集于 B 淋巴细胞表面后摄入胞内,故在抗原浓度非常低的情况下也能有效提呈抗原。

B 淋巴细胞加工处理抗原的方式与巨噬细胞有某些不同,如巨噬细胞能将卵清蛋白等降解为肽段,且这一作用可被氯喹所抑制,而 B 淋巴细胞很少降解这类抗原,且不受氯喹的影响。经加工处理的抗原与 MHC II 类分子结合后再表达于 B 细胞表面而被 T 细胞识别。体外研究表明,当 B 淋巴细胞经某种抗原活化后,即能活化对同一抗原特异的 T 细胞,但活化期中可被抗 B 细胞膜表面免疫球蛋白抗体或戊二醛等所阻断。

第五节 抗原的处理及提呈

一、抗原提呈细胞对外源性抗原和内源性抗原的处理

实验表明,天然的、变性的、化学修饰的抗原均可能被抗原提呈细胞加工或酶解处理后转变为抗原肽而被提呈给 T 细胞。T 淋巴细胞不能直接识别可溶性的游离蛋白抗原,只能通过 T 细胞表面的特异性受体(TCR)识别与 MHC 分子结合并表达于细胞表面的抗原肽片段。 $CD4^+$ T 细胞识别抗原提呈细胞上抗原肽:MHC II 类分子复合物,而 $CD8^+$ T 细胞识别靶细胞表面抗原肽:MHC I 类分子复合物。因此抗原提呈的精确含义是指抗原提呈细胞将抗原加工处理、降解为多肽片段,并与 MHC 分子结合为多肽:MHC 分子复合物,而转移至细胞表面,并与其表面的 TCR 结合,成为 TCR/抗原肽:MHC 分子三元体,再被提呈给 T 淋巴细胞的全过程(图 14-3)。但并非所有肽段均

能与 MHC 分子结合,即使已经形成抗原肽:MHC 分子复合物,某些个体的 T 细胞库中也不一定存在能表达此复合物受体的 T 淋巴细胞

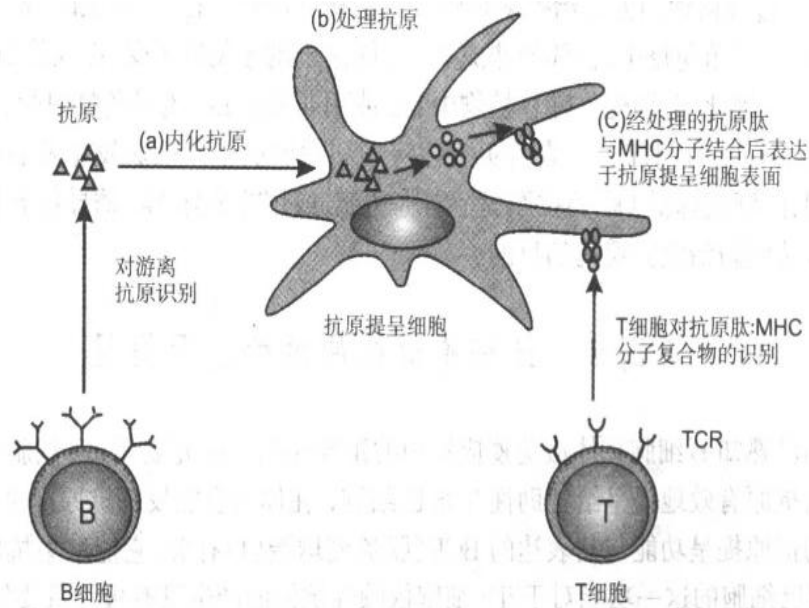


图 14-3 抗原提呈过程

某一蛋白抗原的多肽片段是通过 MHC I 类分子提呈还是通过 MHC II 类分子提呈,主要取决于该蛋白抗原的来源。抗原常根据来源分为两大类:来源于细胞外的抗原称为外源性抗原(exogenous antigen),如被吞噬的细胞或细菌等;细胞内合成的抗原称为内源性抗原(endogenous antigen),如被病毒感染细胞合成的病毒蛋白和肿瘤细胞内合成的蛋白等(图 14-4)。抗原提呈细胞对外源性抗原的加工处理过程,常使多肽片段能有效地与 MHC II 类分子结合,因而这类抗原通常经过抗原提呈细胞加工处理后,由 MHC II 类分子提呈给 $CD4^+$ T 细胞。内源性抗原则在细胞内合成后与 MHC I 类分子结合,再提呈给 $CD8^+$ T 细胞。几乎所有能表达 MHC I 类分子的细胞都具有将抗原肽结合到 MHC I 类分子并表达于细胞表面的作用。当这些细胞感染病毒后产生了病毒蛋白或基因突变产生突变蛋白后,均有可能被 $CD8^+$ T 细胞识别和杀伤。

(一)外源性抗原的加工处理

外源性抗原进入体内后首先与抗原提呈细胞结合,不同的抗原提呈细胞与蛋白抗原结合的途径、效率及特异性均不同。巨噬细胞和树突状细胞能非特异地与多种类型的抗原结合,它们与抗原结合的表面分子尚不完全清楚,目前已鉴定出一些能有效介导抗原的摄取和内化的细胞表面分子,如表达于巨噬细胞表面 FcR 结合的免疫球蛋白、及补体的 CR1 等。这可以用来解释为何诱导再次免疫应答和初次免疫应答时所需的抗原有明显的差别,前者要求的抗原量很小,却可引起很强的免疫应答,因为再次免疫时,体内已存在一定量的抗体,它能促进抗原与抗原提呈细胞的结合。B 淋巴细胞通过膜表面免疫球蛋白与抗原特异结合,更有效地捕获外来的抗原。

抗原与抗原提呈细胞结合数分钟后,常通过吞噬作用或受体介导的内吞作用进入细胞,可溶性的蛋白抗原则通过胞饮的方式被内化。这些抗原运送到胞浆的内体中,目

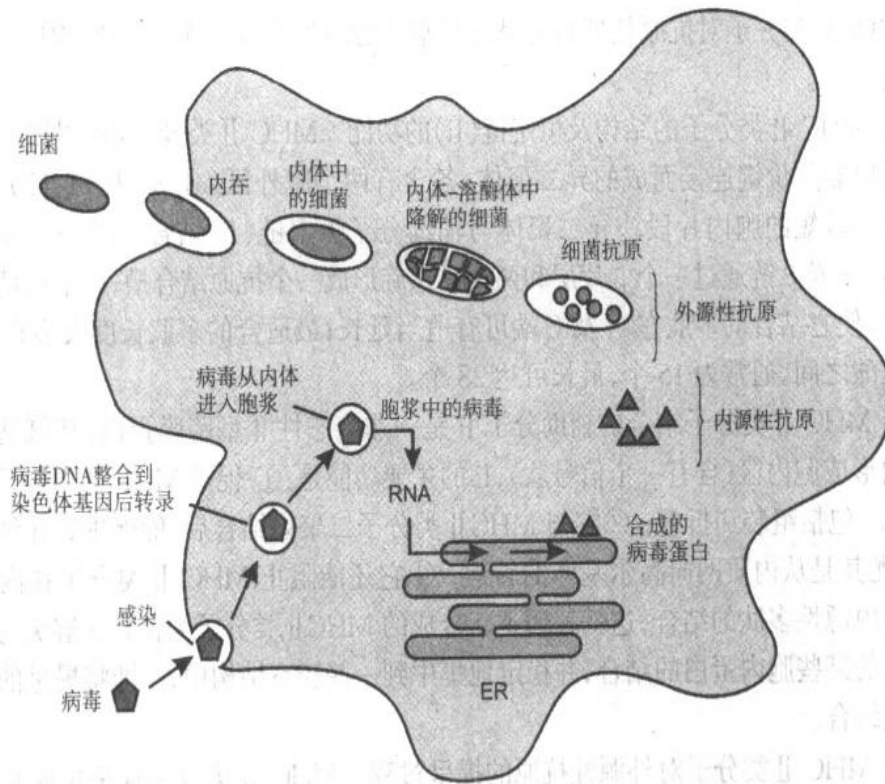


图 14-4 外源性抗原和内源性抗原的产生

前对内体精确的超微结构及生化特征尚不清楚,进入内体的抗原,在酸性环境中被附着于其膜上的酶水解为抗原片段并随内体转运至溶酶体。溶酶体及内体是抗原提呈细胞加工处理抗原的主要场所,抗原经加工处理降解为多肽,多数为含有 10~17 个氨基酸残基的短肽,并能与 MHC II 类分子上的抗原结合沟槽结合。

(二)内源性抗原的加工处理和提呈

内源性抗原加工处理的精确途径还不完全清楚。完整的抗原必须首先在胞浆中降解成多肽,已知细胞内蛋白酶体(proteasome)在内源性抗原的降解中发挥着重要的作用。蛋白酶体以 20S 和 26S 两种形式普遍存在于各种生物体细胞内,主要负责将溶酶体外的蛋白降解为多肽。但还不能排除尚可能通过溶酶体途径加工处理胞浆内的抗原。内源性抗原降解成多肽后,转移至内质网(ER)腔内,与新组装的 MHC I 类分子结合并被提呈。

二、MHC 分子在抗原提呈细胞提呈抗原中的作用

T 细胞通常不能识别可溶性游离抗原,只能识别细胞表面与 MHC 结合的抗原多肽。不管是外源性抗原还是内源性抗原,都需经过不同途径的加工处理后,与 MHC 分子结合成复合物,并转移到细胞表面而提呈给 T 细胞。两类 MHC 分子可以看作是抗原多肽的载体,分别提呈外源性和内源性抗原。

(一)MHC II 类分子对外源性抗原的提呈作用

MHC II 类分子主要表达于抗原提呈细胞如巨噬细胞、DC、B 细胞、胸腺上皮细胞

等。其主要作用是以抗原肽:MHC II类分子复合物的形式将抗原提呈给 CD4⁺ T 细胞。MHC II类分子对抗原处理和提呈与其本身的结构及另一特殊的分子恒定链(Ii)有密切的关系。

1. MHC II类分子的结构及恒定链(Ii)的功能 MHC II类分子是分别由一条 α 链和 β 链以非共价键连接而成的异二聚体,各含有两个胞外区(α_1 、 α_2 及 β_1 、 β_2)、一个跨膜区及一较短的胞内片段。异二聚体与辅助分子恒定链(Ii)结合形成一个9链结构($\alpha\beta I_i$)₃。 α 及 β 链通过一个 β 片层和两个 α 螺旋形成一个抗原结合槽,此槽的两端为开放结构,使它结合的多肽在N及C端可有适当延长;最适合的多肽长度大多在13~17个氨基酸之间,通常为15个,最长可达28个。

与MHC II类分子结合的辅助分子Ii是一非多态性II型跨膜蛋白,其氨基端伸入细胞内形成胞内区(含有一个信号肽),Ii的主要功能是:①促进MHC II类分子二聚体的形成,包括组装和折叠;②它与MHC II类分子二聚体结合后,能促进其在细胞内的转运,尤其是从内质网向高尔基体的转运;③它还能阻止MHC II类分子在内质网内与某些内源性多肽的结合,这就解释了新合成的MHC II类分子为什么能避免与进入内质网中的某些胞内蛋白的结合,并稳定地集中到一些腔室结构中,与即将提呈的多肽抗原有效结合。

2. MHC II类分子对外源性抗原的提呈过程 MHC II类分子提呈抗原是一个复杂的生理过程,许多具体环节仍不清楚。外源性的抗原进入机体后,大部分被抗原提呈细胞以胞饮的方式内吞至细胞浆中的腔室结构(内体及溶酶体),在酸性环境中被蛋白酶等水解为抗原多肽片段,其中仅有小部分与MHC分子结合。在内质网中新合成的MHC II类分子是与Ii连接在一起的,它在与多肽结合前由内质网转移到内体腔,在腔内Ii被降解或解离后再与抗原多肽结合形成稳定的抗原肽:MHC II类分子复合物,然后转运至细胞膜。部分外源性抗原也可不通过Ii依赖性途径而与MHC II类分子结合,而是抗原直接与胞膜表面的空载MHC II类分子结合后,被吞噬进入细胞内,在内体中抗原被降解为多肽,随后与再循环至胞内的空载的成熟MHC II类分子结合,形成稳定的抗原肽:MHC II类分子复合物,转运至细胞膜。

(二)MHC I类分子对内源性抗原的提呈作用

1. MHC I类分子的结构 MHC I类分子的主要作用是与抗原多肽结合形成复合物,并提呈内源性抗原给CD8⁺ T细胞,诱发特异性细胞杀伤效应。它是由重链 α 和轻链 β_2m 以非共价键结合组成的二聚体。重链的胞外部分有 α_1 、 α_2 、 α_3 三个功能区。 α_1 及 α_2 功能区形成了MHC分子结合多肽的槽状结构。槽的两个侧面是 α 螺旋,底面是 β 片层结构,形成大小约1nm×2.5nm×1.1nm的区域,槽状结构纵向的两端是封闭的。MHC I类分子与抗原多肽有效结合保证了有效抗原提呈的功能。

2. MHC I类分子提呈内源性抗原的过程

(1)抗原多肽的产生:MHC I类分子结合的抗原多肽通常来源于胞内蛋白、核蛋白和病毒蛋白。完整的抗原必须首先在胞浆中降解成多肽,而最主要的胞内蛋白酶解复合物是蛋白酶体(proteasome),其核心是低分子量多肽(low molecular weight polypeptide, LMP),是MHC内的基因(LMP2, LMP3)编码的产物。

(2)多肽的转运:抗原在胞浆经蛋白酶体降解形成多肽后,首先转移至内质网(ER)腔内与新组装的MHC I类分子结合。现已明确两个同源基因参与了该过程,它们编码的抗原加工相关转运体TAP(transporter associated with antigen processing, or transporter of antigenic peptides)是一种异二聚体(TAP1/2),TAP1和TAP2各跨越内质网膜6次共同形成一个“孔”样结构,依赖ATP对多肽进行主动转运。TAP与LMP2、LMP7的基因相邻,都位于MHC II类基因群内。

TAP1和TAP2属于ABC(ATP binding cassette)转运器家族,目前认为TAP对多肽的转运过程是:多肽首先与孔样结构的胞浆区结合,ATP结合在TAP1和TAP2的羧基端,经水解后,导致TAP异二聚体的构型改变,从而暴露膜内区的结合位点,使多肽进入内质网腔。一个细胞每分钟大约能转运20 000个多肽,足够与MHC I类分子结合。用光激活肽交联物研究发现,多肽是通过与TAP1和TAP2构成的结合域结合后才转运的。只要有微量TAP存在即可完成对多肽的转运。

TAP对长度为8~13个氨基酸的多肽的亲合力最高,该长度与MHC I类分子结合的多肽长度相近,但它也能转运较长和较短的多肽,只是亲合力较低,最多能转运几个氨基酸尚未确定;TAP对多肽的特异性要求并不严格,但通常不转运在2位和3位上含有脯氨酸残基的多肽,然而这类多肽可被MHC I类分子提呈,这可能是这类多肽较长而在ER内被进一步“修剪”成可转运的多肽。小鼠TAP由Cimb等位基因编码,主要转运羧基端为疏水性氨基酸或芳香族氨基酸的多肽;大鼠和人类TAP由Cima等位基因编码,对底物多肽无明显的选择性,然而人类MHC I类分子通常利用疏水性氨基酸、芳香族氨基酸作为锚定氨基酸与多肽结合。

(三)MHC分子对抗原的交叉提呈现象

现已证实,MHC分子对抗原的提呈存在交叉提呈现象,即MHC I类分子也能提呈外源性抗原,而内源性抗原也能通过MHC II类分子途径加以提呈,目前认为这种交叉提呈并不是抗原提呈的主要方式。

小 结

在机体免疫应答过程中,最重要的抗原提呈细胞是树突状细胞、巨噬细胞、B细胞,它们加工处理和提呈抗原的能力和特点各异。巨噬细胞是体内功能最为活跃的细胞之一,在机体的防御体系及提呈来源于细菌等感染性微生物的抗原中,发挥了重要作用。树突状细胞是体内功能最强和最重要的抗原提呈细胞,是机体免疫应答的始动者,能够显著活化初始T细胞进行增殖。巨噬细胞及B细胞亦能提呈抗原肽而活化T细胞。非成熟树突状细胞在摄取抗原后迁移至淋巴器官,在迁移过程中逐渐成熟,摄取抗原的能力下降,而抗原提呈功能增强。外源性抗原主要通过MHC II类分子途径提呈,内源性抗原主要通过MHC I类分子途径提呈,但也存在交叉提呈现象。

思 考 题

1. 试述巨噬细胞及树突状细胞在处理 and 提呈抗原方面的特点。
2. 试述MHC I类分子提呈内源性抗原的简要过程。

3. 试述 MHC II 类分子提呈外源性抗原的简要过程。

参 考 文 献

1. Beelen RHJ, Nibbering PH, Leenen PJJ. The macrophage: basic and clinical aspects. *Immunobiology*, 1996(195):401-406
2. Roitt I. Macrophage. In: Roitt I ed. *Essential Immunology*. 9th ed. Oxford: Blackwell Science, 1997. 6
3. German RN, Castellino F, Han R et al. Processing and presentation of endocytically acquired protein antigens by MHC class II and class I molecules. *Immunol Rev*, 1996(151):5-30
4. Steinman RM. Dendritic cells. In: Paul WE ed. *Fundamental Immunology*. 4th ed. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia. 1999. 547-573
5. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 1998(392):245-52

(曹雪涛)

第十五章 T 淋巴细胞对抗原的识别及应答

在与特异抗原相遇之前,成熟的 T 细胞被称为初始 T 细胞。初始 T 细胞表面的 TCR 与 APC 表面的抗原肽:MHC 分子复合物特异结合称为抗原识别(antigen recognition),它是 T 细胞特异活化的第一步。在抗原与其他辅助因素作用下,T 细胞活化、扩增,分化成为能清除病原生物的细胞,称效应 T 细胞。这一过程即为免疫应答。此过程分为三个阶段:①抗原识别阶段;②T 细胞活化、增殖、分化阶段;③效应细胞产生及效应阶段,包括对抗原的清除及对免疫应答的调节。

第一节 T 细胞对抗原的识别

一、TCR 识别抗原的特点

外周血中 90% 以上的 T 细胞表达 $\alpha\beta$ TCR,它们识别抗原肽:MHC 分子复合物时,由 TCR 的 α 和 β 链的可变区识别特异抗原,其中 α 、 β 链可变区的 CDR1 和 CDR2 区结合 MHC 分子的多态区和抗原肽的两端,CDR3 区结合抗原肽中央的 T 细胞表位处,所以决定 TCR $\alpha\beta$ 识别抗原特异性的是 CDR3 区。

二、TCR 识别抗原肽的 MHC 限制性

T 细胞只能识别 APC 表面的特定的抗原肽:MHC 分子复合物,这就是 T 细胞对抗原肽的识别受 MHC 分子种类的限制性(MHC restriction)。这是因抗原肽由特定种类的 MHC 分子提呈,TCR 识别的是抗原肽:MHC 分子复合物。经过小鼠动物实验证明,由病毒感染的小鼠取得的 CTL 只能杀伤同样 H-2 单元型的小鼠被同样病毒感染的靶细胞,而不能杀伤不同 H-2 单元型的被同样病毒感染的靶细胞。

三、T 细胞进行抗原识别的部位

病原生物侵入引起感染的部位并不是免疫应答开始的部位。一般来说免疫应答发生在外周淋巴组织,如淋巴结、脾。病原菌或其产物经淋巴液转运至淋巴结,在该处被吞噬细胞捕获。如感染的病原生物在血流中,则在脾被捕获。如感染的病原生物在粘膜则可经淋巴管引流至局部集合淋巴结或扁桃体。所有上述外周淋巴组织中都有能捕获这些抗原的 APC,它们携带经过处理的抗原至淋巴结的副皮质区及脾的小动脉周围淋巴鞘处,与 T 细胞结合,提呈抗原,进而活化 T 细胞。通常只有 $1/10^4 \sim 1/10^5$ 个淋巴细胞表达对某一抗原特异性识别的受体,数量很少。只有经历克隆扩增产生大量效应

细胞,才能发挥有效作用。

第二节 T 细胞活化的信号要求

一、T 细胞的活化剂

除抗原可特异激活 T 细胞外,多种物质可活化 T 细胞。包括①丝裂原,如刀豆蛋白 A(ConA),植物血凝素(PHA)等。②抗 T 细胞表面分子的单克隆抗体(mAb),如抗 CD3,抗 TCR $\alpha\beta$,抗 TCR $\gamma\delta$ 等单抗,均可非特异地活化 T 细胞,上述两类物质均为 T 细胞的多克隆活化剂。③超抗原:如葡萄球菌肠毒素,作为超抗原结合到 TCR V β 链及 MHC II 类分子的外侧,激活 T 细胞数量约占 5%~20%的 T 细胞,远远超过普通抗原所活化的数目。

二、T 细胞活化需双信号刺激

在诱导 T 细胞进行增殖进而分化成效应细胞时,需要有两个信号刺激,即为淋巴细胞活化的双信号作用。第一信号来自抗原与其受体的结合,即抗原识别,对 T 细胞而言,为 TCR 与抗原肽:MHC 分子复合物的结合。T 细胞活化的第二信号来自协同刺激分子(co-stimulatory molecule),即 APC 上的协同刺激分子与 T 细胞表面的相应受体的结合。协同刺激分子提供的第二信号在 T 细胞活化上的重要作用,因为第一,如果 T 细胞识别抗原时没有协同刺激分子提供第二信号时,则 T 细胞不能充分活化,不能表现效应功能。实验证明,纯化的 T 细胞(没有 APC)与多价 CD3 抗体相互作用,T 细胞几乎不能产生细胞因子,也不能增殖。如果加入单核细胞,以提供协同刺激信号时,则 T 细胞对抗 CD3 抗体表现强有力的应答。第二,抗原识别时没有协同刺激信号,则使抗原特异性 T 淋巴细胞凋亡,或被诱导呈无能状态(anergy)。经体外试验证明,T 细胞系与 APC 上的抗原肽:MHC 分子复合物结合前,预先对 APC 用抗体或化学试剂处理,封闭或破坏膜上的协同刺激分子(B7),则 T 细胞表现不应答,但仍存活,此时如加入表达协同刺激分子的 APC,或加入抗 CD28 的抗体,则 T 细胞仍可应答。只有几种特定类型的细胞才表达协同刺激分子,最强有力的协同刺激分子只高水平地表达在专职 APC 上,如树突状细胞、单核-巨噬细胞、活化的 B 细胞。协同刺激分子在静止的 APC 上表达量很低。只有当病原生物侵犯而有炎症时,导致巨噬细胞因子上调协同刺激分子和 MHC II 类分子的表达。因此协同刺激分子这一表达特性可强有力地影响着 T 细

虽可提呈自身抗原给 T 细胞,但由于缺乏协同刺激分子,这些自身应答性 T 细胞不能被活化。T 细胞活化要求专职 APC 既提呈特异抗原,又提供协同刺激信号,这点在阻止因对自身抗原免疫应答而引起病理损坏上有非常重要的作用。

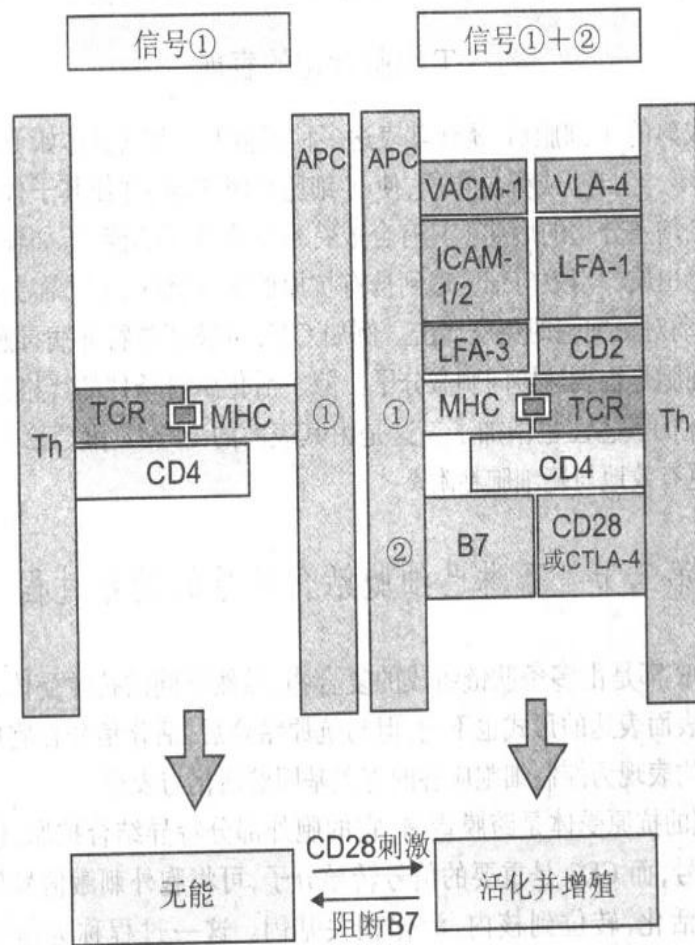


图 15-1 T 细胞活化相关信号分子

T 细胞活化需两个信号刺激,TCR 识别 APC 上抗原肽与 MHC 分子复合物,提供第①活化信号,如没有协同刺激分子提供的第②活化信号,则导致 T 细胞无能(nergy)(左)。如 APC 上 B7 分子与 T 细胞上 CD28 结合提供第②活化信号,则导致 T 细胞活化(右)

CD28 是活化 T 细胞最重要的膜分子,它与 APC 上表达的相应配基分子 B7-1 (CD80)和 B7-2 (CD86)相结合,经 CD28 转导活化信号,增强 T 细胞对抗原应答,由 CD28/B7 发出的第二信号,增强细胞因子基因的转录,如能增强 IL-2 基因转录及其 mRNA 的稳定性,而使 T 细胞增殖。此外由于 CD28/B7 发出的信号,增加 bcl-x_L 的表达,而保护 T 细胞免于凋亡。T 细胞活化后,还表达另一种表面分子,即 CTLA-4,其胞浆区具有 ITIM 基序(见第十七章),它也与 B7-1 和 B7-2 结合,但它与 CD28 的作用相反,向 T 细胞发出抑制信号,使活化的 T 细胞的子代细胞对抗原刺激的敏感性降低,从而限制 T 细胞应答在一定范围。在 APC 表面的其他可作为协同刺激分子的还有 VCAM-1、ICAM-1 和 LFA-3,它们分别结合到 T 细胞表面的粘附分子如 VLA-4, LFA-1 和 CD2 上(图 15-1)。

T 细胞活化需双信号刺激的原则,为临床免疫治疗提供新的途径。例如利用 CD28 分子增强对特异抗原的免疫应答。如对肿瘤细胞经基因修饰,使其表达 B7-1 增高,而诱生有效的 T 细胞抗肿瘤免疫;另外可抑制不利的免疫应答,如在体内应用抗 B7 分子的抗体封闭 B7-1 和 B7-2,以抑制移植排斥反应,可延长同种移植物的存活期。

三、T 细胞活化的表现

抗原激活成熟的 T 细胞后,诱使其表达多种细胞因子及其受体如 IL-2、IL-7、IL-4、IL-10、IL-15 等等,经自泌或旁泌作用,使 T 细胞克隆扩增,并使其子代细胞分化成效应细胞。在它们增殖分化的后期就具有合成特殊效应分子的能力,如辅助、炎症、杀伤等功能所需的蛋白质。当效应细胞遇到携有抗原的靶细胞时,不再需要协同刺激分子的作用,就可发动对靶细胞的免疫攻击。例如 CTL 可破坏被特异病毒感染的细胞,而不论被感染的细胞是否表达协同刺激分子。除了活化所需条件的严格性降低之外,效应 T 细胞对活化的敏感性也增加了。这是由其表面的 LFA-1 和 CD2 分子数量增加,而使得它们能更有效地与靶细胞粘附。

第三节 T 淋巴细胞活化信号的转导过程

TCR 和 BCR 都是由多条肽链组成的复合物,虽然不同的抗原受体识别不同特异性的抗原,在膜表面表达的形式也不同,但与抗原结合后,活化信号在胞内的转导过程是相似的,最终均表现为控制细胞应答的有关基因的活化与表达。

T 淋巴细胞的抗原受体是跨膜蛋白,它的胞外部分特异结合抗原,但胞内部分短小,不能传递信号,而 CD3 是重要的信号转导分子,可将胞外刺激信号传递至细胞内部,使转录因子活化,转位到核内,活化相关基因。这一过程称为信号转导(signal transduction)。

一、受体交联

抗原与抗原受体结合,使膜表面的抗原受体的位置及构象发生改变。本来分散存在的受体聚集在一起。这一变化,一方面使细胞表面离子通道开放,使离子由胞外进入胞内,改变胞内重要离子浓度,作为胞内信号转导分子引起胞内变化。另一方面,受体构象改变,聚集在一起使受体的胞内部分相互接触,而活化胞内信号蛋白和酶。这是细胞活化早期的变化。

二、PTK 活化

T 细胞活化信号转导的早期,因受体交联而活化的胞内酶类有蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, PTK)。参与 T 细胞活化早期的 PTK 主要有 $p56^{lck}$ 和 $p59^{lyn}$ 及 ZAP-70 等。 $p56^{lck}$ 主要与 CD4 或 CD8 的胞浆尾部相连。 $p59^{lyn}$ 与 CD3 的 ζ 链相连,ZAP-70 在胞质中,当受体交联时,与 TCR 有关的膜蛋白如 CD3、CD4 或 CD8 的胞浆尾部同时聚在一起,促使带有酪氨酸的蛋白发生磷酸化而活化,产生激酶活化的级联反

应,将活化信号传递给其他分子(图 15-2)。

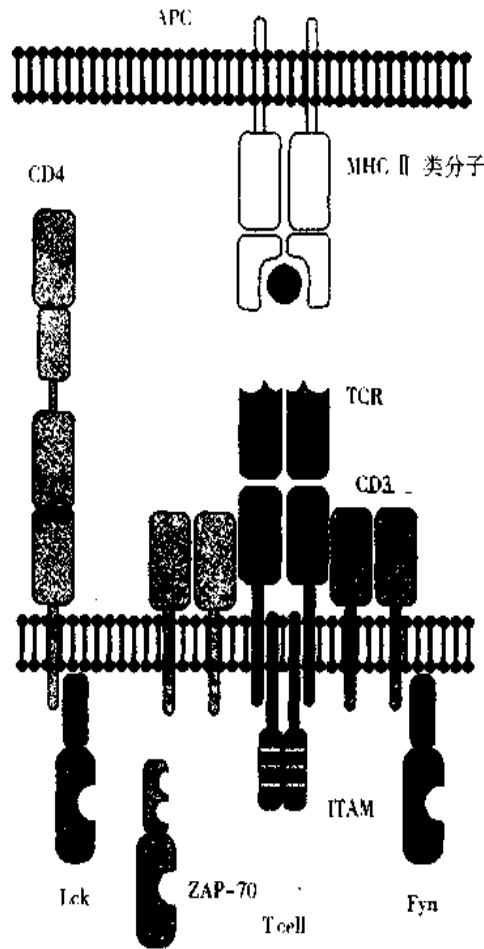


图 15-2 T 细胞活化相关分子及其布局
 初始的 T 细胞上,与 TCR 相连的 CD3 连有 Src 家族 PTK Fyn,
 CD4 分子连有 Lck,而 ZAP-70 存在于胞浆中。静止的 T 细
 胞中,重要的信号转导分子 CD3 及其 ζ 链的胞浆尾部
 的 ITAMs 的酪氨酸没有磷酸化

与 TCR 非共价键相连的 CD3 分子,由 6 条链(ϵ δ 、 ϵ γ 、 ζ ζ)组成。胞浆区共有 10 个含酪氨酸的易于被 PTK 作用而发生磷酸化的特定序列,称为免疫受体酪氨酸活化基序 (immune receptor tyrosine based activation motifs, ITAM)。由于 CD3 的 6 条链共有 10 个 ITAMs,故 TCR 对抗原应答较 B 细胞应答更敏感。活化信号传向胞内首先使 ITAMs 上的酪氨酸残基磷酸化。由靠近 CD3 的 $p59^{lyn}$ 活化了 CD3 各链的 ITAMs 后,并由 CD4 或 CD8 与 MHC 分子结合, $p56^{lck}$ 的作用使 ITAMs 的磷酸化更完全,酪氨酸磷酸化后,胞内带有 SH2 (Src homology 2) 功能区的 ZAP-70 分子则与之结合(图 15-3)。

三、TCR 活化信号胞内转导的主要途径

(一) PLC- γ 活化

PTK ZAP-70 结合到 ζ 链上已磷酸化的 ITAM 上,CD4 携带的 PTK- $p56^{lck}$ 再促使

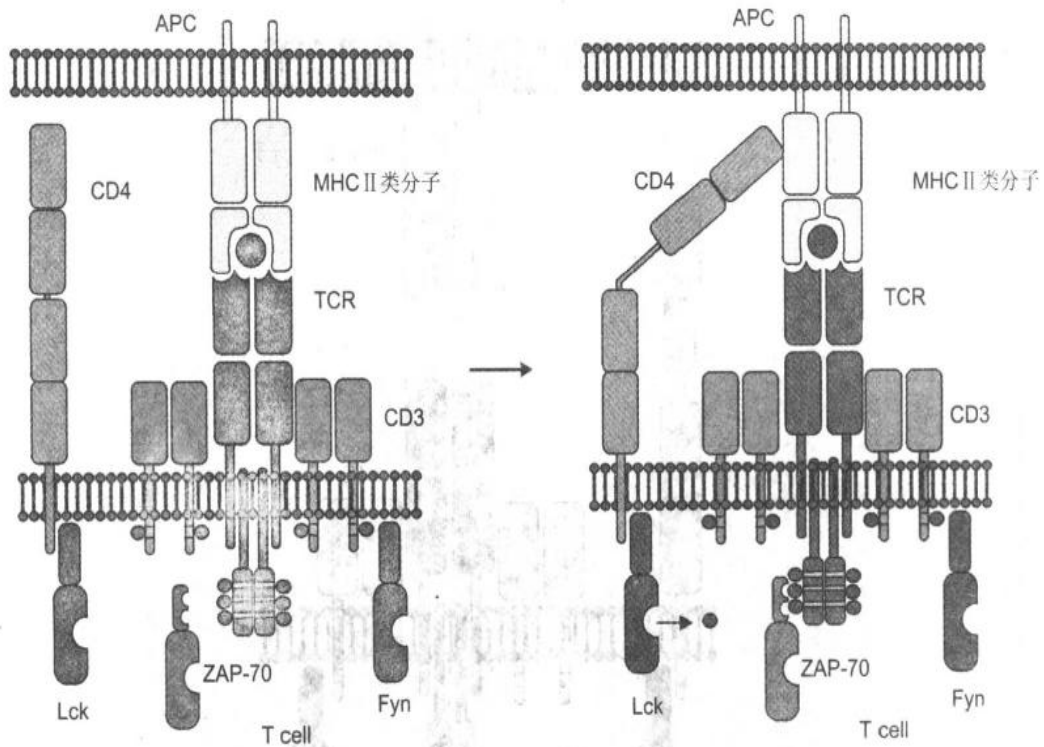


图 15-3 TCR 及其辅助受体启动 T 细胞活化信号

TCR 与 APC 表面的抗原肽:MHC 分子复合物结合并交联,使与受体相连的激酶如 Fyn 活化,导致 CD3 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 链上的 ITAMs 磷酸化。酪氨酸激酶 ZAP-70 结合到已磷酸化的 ζ 链的 ITAMs 上,但此时并不活化。只有当 CD4 与 APC 上 MHC 分子结合,将 Lck 激酶携至复合物,Lck 使 ZAP-70 磷酸化而活化

ZAP-70 磷酸化而活化。活化的 ZAP-70 使接头蛋白(LAT, SLP-76)磷酸化,它们与含有 SH2 功能区的磷脂酶 C- γ (phospholipase C- γ , PLC- γ)结合,使之活化。当 PLC- γ 上的酪氨酸被磷酸化而使其活化后,它就可裂解细胞膜上的磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol biphosphate, PIP₂),产生两个重要的信息分子,开通两个信号转导通路:三磷酸肌醇(IP₃)和甘油二酯(DAG)。由于一个分子 PLC- γ 能产生许多分子的 IP₃ 和 DAG,因而,信号不但传递且得以放大,IP₃ 及 DAG 是多种受体信号传递的共同枢纽。IP₃ 开放胞膜 Ca²⁺ 通道,使 Ca²⁺ 流入胞内,并开放胞内钙储备,释放 Ca²⁺。胞浆 Ca²⁺ 浓度升高使胞浆内钙调磷酸酶(calcineurin)活化,它使转录因子 NFAT 去磷酸根,而由胞浆转位到核内。

PIP₂ 分解的另一产物是 DAG。它在胞膜内面结合并活化蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)由 PKC 活化转录因子 NF- κ B,使它转位至核内,将活化信号传至细胞核。

(二)MAP 激酶活化

ZAP-70 活化后可经 Ras 活化丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAP 激酶)级联反应。这种级联反应在多种动物细胞活化过程中起作用。经 CD28-B7 的第二活化信号活化 MAP 及 PI3-Kinase 途径,引起活化的系列级联反应,直

接导致细胞核内转录因子活化,特别是激活癌基因 fos 和 Jun 表达,由两基因编码的分子组成转录因子 AP-1 分子(图 15-4)。

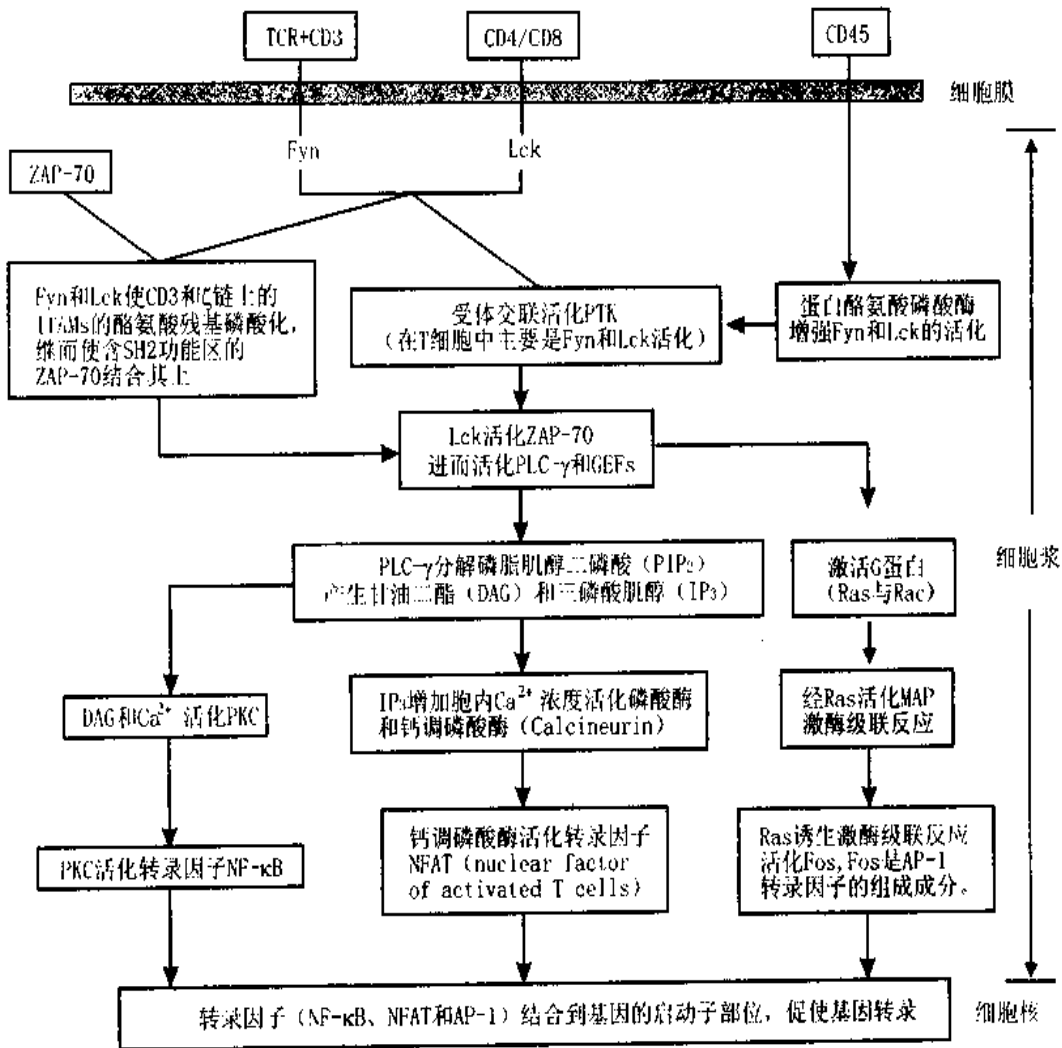


图 15-4 TCR 复合物及其辅助受体活化信号的胞内转导途径

第四节 转录因子活化及基因表达

一、转录因子活化

T 细胞活化信号经磷脂酰肌醇代谢活化 PKC 和钙离子信号途径及 Ras-MAP 激酶途径,产生激酶磷酸化的级联反应。放大了开始时的活化信号,就像发生在补体活化过程中的级联反应一样,使 T 细胞内转录因子活化,结合到有关基因的调控区,增强了启动子的活性,而促使转录开始。如 IL-2 基因的转录调节,是由转录因子结合到 IL-2 基因的调控区(增强子和启动子)。该处的几个转录因子结合点,包括 AP-1、NF-κB、Oct-1 和 NFAT(nuclear factor of activated T cells),它们是经不同转导途径来的信号活化 DNA 结合蛋白(转录因子)。未经活化的细胞,其 NFAT 是停留在胞浆中,而活化时,

由于胞浆钙离子浓度增加,经钙离子活化信号作用,使 NFAT 从胞浆进入细胞核, NFAT 作为一种转录调节蛋白,与 AP-1 转录因子结合,作用到 IL-2 基因的增强子上。这一点对于 IL-2 基因转录非常重要。目前临床上常用的免疫抑制药,如环孢菌素 A (cyclosporin A, CsA) 和 FK506 均是以阻止 NFAT 转位到 IL-2 基因上,由于阻止 IL-2 基因转录而发挥免疫抑制作用。

核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 是由 TCR 活化信号激活的另一种转录因子。在静止细胞中, NF- κ B 与 I κ B 结合,后者抑制 NF- κ B 活化。当 DAG 和 Ca^{2+} 活化 PKC, 它使 NF- κ B 从其抑制剂(I κ B)上释放出来,并由胞浆转移至细胞核。

上述 TCR 识别抗原到 T 细胞效应分子编码基因的表达,其间的级联反应过程是复杂的。由于活化信号激活的酶类的底物不只一种,由此可造成其后的级联反应有多个不同的支路。这种由于 T 细胞活化信号转导的复杂性,构成了 T 细胞应答多样性的特点,表现为抗原识别后,应答反应的结果各不相同。除了上述的活化导致 IL-2 基因转录外,也可有其他多种分子的基因转录。如对发育中的 T 细胞增殖分化及程序性死亡(凋亡)途径的调节,对粘附分子基因表达和细胞杀伤功能的活化,这中间许多作用细节还有待深入研究。

T 细胞活化时由于协同刺激分子 B7 与 CD28 的结合,而诱生 T 细胞表面表达 CTLA-4 分子,其胞浆内的 ITIM 基序经活化 SHP-1 等磷酸酶,使 CD3 分子内的 ITAM 中已磷酸化的酪氨酸去磷酸化,产生抑制活化的作用。

二、T 细胞基因表达

TCR 识别抗原肽后产生的活化信号内传,使胞内一系列酪氨酸激酶(PTKs)活化,导致细胞因子基因转录活化,产生细胞因子,这些细胞因子经与其受体作用后,活化与细胞增殖及分化相关基因,推动细胞进入分裂周期,出现克隆扩增及向效应细胞分化。在活化初期半小时内核转录因子(如 fos/Jun、NFAT)和原癌基因 c-myc 表达,数小时后,可见到多种细胞因子及其受体合成(表 15-1)。再后,出现与细胞分裂有关的转铁蛋白受体分子及迟现抗原如粘附分子 VLA-1 的表达。由于细胞因子及其受体基因活化转录,再经自分泌或旁分泌作用使细胞进入生长的 G_1 期,核 DNA 含量迅速增加,胞体增大,胞浆增多,随后经有丝分裂期(S 期),表现为细胞增殖,数量增多,即克隆扩增。在有不同细胞因子作用下,活化 T 细胞经分化成为有不同功能的效应细胞,部分细胞分化成记忆细胞。

表 15-1 抗原刺激 T 细胞后基因活化及 mRNA 功能

活化时相	时间	基 因	功 能
早期	15 分钟	c-fos/c-Jun	核结合转录因子,结合到 AP-1 位点
		c-myc	癌基因,控制 $G_0 \rightarrow G_1$
	30 分钟	NFAT	活化 T 细胞中的转录因子
		NF- κ B	核结合蛋白,调节多种基因表达

续表

活化时相	时间	基因	功能
中期	数小时	IL-2,3,4,5,6	细胞因子及其受体影响髓系及
		IL-9,10,13	淋巴系细胞增殖和分化
		GM-CSF	
		IFN- γ , TGF- β	控制病毒复制和介导慢性炎症过程
晚期	14 小时	转铁蛋白受体	与细胞分裂有关
	16 小时	c-myb	细胞癌基因
	3~5 天	MHC II 类分子	抗原提呈
	7~14 天	VLA-1	迟现抗原,粘附分子

在有病原生物或其他免疫原刺激时,能识别这些抗原肽:MHC 分子复合物的特异 T 细胞数量非常少,但是由于 T 细胞活化后的快速克隆扩增,可使数量迅速增加。T 细胞克隆扩增主要是由 Th 细胞产生的 IL-2 介导的,由于 IL-2 的受体在静止的 T 细胞表达很少,而在活化后则大量诱导表达,所以 IL-2 只选择性支持经抗原刺激而活化的 T 细胞进行扩增,约在 10 天左右,T 细胞克隆扩增达 1 000 倍以上。T 细胞活化后诱生细胞因子和表面分子表达而表现多种效应功能和调节功能。活化诱生的两个重要膜蛋白即 CD40L 和 FasL。CD40L 是活化的 CD4⁺ T 细胞表面膜蛋白。CD40L 与 B 细胞表面 CD40 结合,为 B 细胞活化提供第二信号,促使 B 活化、增殖,并进行 Ig 类别转换,促进体液免疫,经 CD40L 与 CD40 的结合,可使 APC 的 B7-1 和 B7-2 的表达增加,进一步活化 T 细胞,而放大 T 细胞对抗原的应答。成熟的 CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞活化后表达 FasL 增加,FasL 与表达 Fas 分子的细胞结合导致细胞凋亡,除杀伤靶细胞外,也在免疫耐受及免疫调节中起作用。

第五节 效应 T 细胞的作用

抗原活化 T 细胞后,经克隆扩增及功能分化,成为效应 T 细胞,它们能引起迟发型超敏性炎症,或杀伤靶细胞而清除抗原。细胞免疫的重要效应细胞有两类,其一是 Th1 型 CD4⁺ Th 细胞,经活化 M ϕ 而诱生炎症,在宿主抗胞内病原感染中起重要作用。其二是 CD8⁺ CTL,它藉分泌细胞毒素杀伤表达抗原的靶细胞。

一、Th1 型 CD4⁺ T 细胞的作用

1. Th1 效应细胞活化巨噬细胞引起炎症 胞内寄生病原生物如结核杆菌,麻风杆菌可在 M ϕ 内的吞噬小体中生长繁殖,可躲避抗体和 CTL 的攻击,使 M ϕ 成为这些致病菌的“避难所”。只有活化的 Th1 细胞使 M ϕ 活化后,这些胞内寄生的病原菌才能被杀死。M ϕ 能吞噬多种胞外细菌,进而在胞内分解破坏这些细菌而提呈其抗原肽给 CD4 Th1 和 Th2,最终产生效应 CD4⁺ T 细胞,这些对该细菌抗原具有特异性的细胞活化后,

反过来又可活化 M ϕ , 而增强它们杀伤胞内吞噬微生物的能力。这就是 Th1 细胞活化 M ϕ 的过程, 也是 Th1 细胞的重要效应功能。经活化 M ϕ 杀死的重要的胞外致病生物有卡氏肺囊虫。由于艾滋病患者缺乏 CD4⁺ T 细胞, 以致不能活化 M ϕ , 这种病原生物体的感染常为艾滋病人致死的原因之一。Th1 细胞可提供 M ϕ 活化必需的信号, 其中重要的是 IFN- γ , 另一个是活化的 Th1 细胞表面表达 CD40L, 它与 M ϕ 表面的 CD40 相互作用, 对 M ϕ 发出活化信号。

2. 效应 Th1 细胞活化 M ϕ 必须经严格控制 Th1 细胞结合其抗原后, 数小时内开始诱导细胞因子基因转录和新蛋白质合成。新合成的细胞因子在 T 细胞与 M ϕ 接触的部位分泌出来, 也就是说提呈抗原给 T 细胞的 M ϕ 会最直接、最快速地被活化。在其周围的没有感染的 M ϕ , 由于没有与 T 细胞密切接触, 而不能被活化。活化的 M ϕ 对宿主组织是颇具破坏性的。但由于 IFN- γ 只集中作用于感染细胞, 另外由于 IFN- γ mRNA 的半寿期短, 大大限制其有效活性时间, 藉此限制效应 T 细胞对 M ϕ 的活化。Th 细胞对 M ϕ 的活化可促使其胞内吞噬小体与溶酶体结合形成吞噬溶酶体, 使该小体内酸性化, 大大增加了各种杀菌酶或蛋白酶的活性。另外活化的 M ϕ 还产生超氧离子和 NO, 这些都是强有力的杀菌物质。活化的 M ϕ 表面 MHC II 分子和 TNF- α 受体数量增加, 使活化的 M ϕ 更有效地向新的 T 细胞提呈抗原, 而活化动员更多的效应 T 细胞, 因而增强且放大了免疫应答。此外, 活化的 M ϕ 分泌 IL-12, 它可促使未受刺激的 CD4⁺ T 细胞分化成 Th1 细胞。与上述作用相反, M ϕ 和 Th2 细胞可分泌 IL-10, 它可抑制 IFN- γ 产生, 从而抑制 M ϕ 活化。因 M ϕ 过分活化可对宿主产生有害后果, 在 M ϕ 活化的一定阶段, 这些控制因素起作用, 防止 M ϕ 活化引起正常组织损伤。

3. Th1 细胞与活化的 M ϕ 协同作用对抗胞内寄生病原体的感染 除了 Th1 细胞分泌 IFN- γ 活化 M ϕ 抗感染外, 还发现如果用基因敲除技术, 去除小鼠 IFN- γ 基因或 CD40L 基因, 再人工感染亚致死量分枝杆菌、利什曼原虫或牛痘病毒, 均可导致小鼠死亡。如果小鼠失去表达 TNF 受体的能力, 则对这些病原体感染的敏感性也大大增加。虽然 Th1 细胞分泌的 IFN- γ 和表达的 CD40L 是抗这类感染最重要的效应分子, 但 Th1 细胞所分泌的其他细胞因子在应答中也起重要作用。某些胞内致病菌慢性感染的 M ϕ 失去活化能力。细菌躲在 M ϕ 内, 逃避免疫攻击, 此时活化的 Th1 细胞可表达 FasL, 能杀死表达 Fas 分子的靶细胞, 包括 M ϕ 。被杀死的 M ϕ 释放出胞内的细菌, 这些细菌又可被新召集来的 M ϕ 所吞噬。Th1 细胞召集 M ϕ 可有两条途径, 其一是 Th1 细胞可产生造血干细胞生长因子如 IL-3 及 GM-CSF, 它可刺激骨髓产生新的巨噬细胞; 其二感染部位的 Th1 细胞分泌 TNF- α 和 TNF- β (淋巴毒素), 它可使炎症部位的血管内皮细胞粘附分子表达增加, 而使吞噬细胞粘附其表面。在有其他细胞分泌的因子协同作用下, 促进这些吞噬细胞游走吞噬消灭病原生物和炎症产物(图 15-5)。

二、CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞

1. 杀伤 T 细胞的产生 细胞介导免疫的另一主要内容即杀伤 T 细胞(cytotoxic T cells, CTL 或 Tc)的作用。特别是在抗病毒感染和对癌细胞的免疫监视功能上很重要。CTL 细胞的前体(CTL precursor, CTLp)识别细胞表面与 MHC I 类分子结合的抗原

CD8⁺T细胞
(识别抗原肽: I类MHC分子)

CD4⁺T细胞
(识别抗原肽: II类MHC分子)

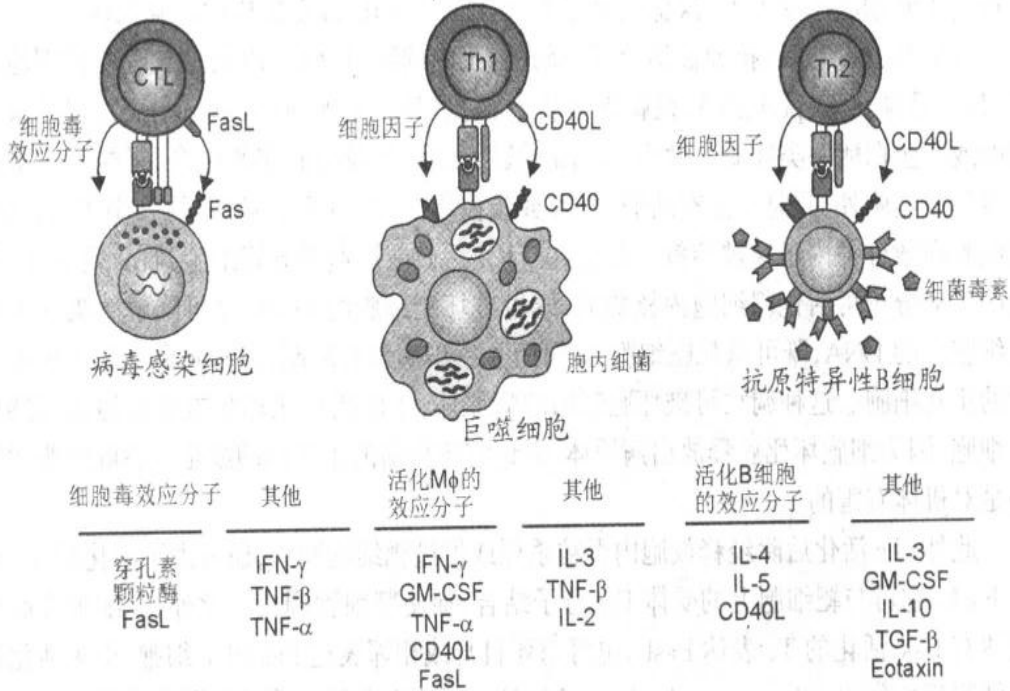


图 15-5 效应 T 细胞及其效应分子

两种主要的效应 T 细胞:①CD8⁺ 细胞毒 T 细胞,释放穿孔素、颗粒酶、细胞因子(IFN-γ 等)并表达膜结合效应分子 FasL;②两种不同功能的 CD4⁺ 细胞即 Th1 和 Th2 细胞, Th1 细胞活化 Mφ,并分泌细胞因子和表达膜表面分子(CD40L 可激活靶细胞,而 FasL 导致靶细胞凋亡)。Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5 活化 B 细胞,而表面表达 CD40L 结合 B 细胞的 CD40,促进 B 细胞增殖。Eotaxin 是一种嗜酸性粒细胞趋化性细胞因子

肽,此时它需要 Th 细胞的辅助。这种辅助与对 B 细胞辅助机制完全不同,效应 T、B 细胞间的协作是由于它们分别识别在同一抗原分子上的两个不同的表位。B 细胞表面的 Ig 受体能与天然抗原结合,可在内化并处理后,经处理的抗原肽:MHC II 类分子结合再表达在 B 细胞表面。也就是 B 细胞既能识别抗原上的 B 细胞表位,又能作为 APC 将处理后的抗原提呈给 Th 细胞。而 Th 对 CTLp 的辅助与此全然不同,因为静止的 T 细胞不表达 MHC II 类分子,CTLp 不能向 Th 提呈抗原,因此很可能 Th 和 CTLp 结合到同一个 APC 上,即该 APC 处理病毒抗原,进而既表达抗原肽:MHC I 类分子复合物,也表达抗原肽:MHC II 类分子复合物。也就是抗原肽:MHC I 类分子结合 TCR 后,活化 CTLp,抗原肽:MHC II 类分子结合 TCR 后,活化 Th。由激活的 Th 释放的细胞因子作用于与其密切相邻的 CTLp。CTLp 在 IL-2、IL-6 等细胞因子提供下,在抗原肽:MHC I 类分子发出的特异活化信号作用下,CTLp 增殖分化为效应 CTL(Tc)。

2. Tc 杀死靶细胞的过程 Tc 细胞多为 CD8⁺ T 细胞,经其 TCR 与靶细胞上的抗原肽:MHC I 类分子结合,使 Tc 细胞与靶细胞的结合更加紧密,在有其他辅助分子协同作用下,向胞内转导的活化信号,使胞质内的骨架结构重新排列,即特殊的溶酶体结

构等胞内颗粒在胞质内沿微管系统快速移动,使胞内的分泌装置集中朝向与靶细胞结合部位,以保证激活的效应 Tc 细胞释放的效应分子集中作用于带抗原的靶细胞上。这样就保证了没有特异性的细胞毒分子能选择性地作用于带抗原的靶细胞,也保护了邻近的正常细胞不受损害,这也就保证了 Tc 细胞作用的强度集中而准确无误。

效应 Tc 细胞识别抗原而活化后,释放胞浆内的颗粒,颗粒内至少含有两种细胞毒素,其一是穿孔素(perforin),在靶细胞膜上穿孔;其二是颗粒酶(granzyme),它是胰蛋白酶或糜蛋白酶一类物质。效应 Tc 细胞被活化后,颗粒与胞浆膜融合,很快就有颗粒内容释放至胞外,此时不需有新的 RNA 或蛋白质合成,因此效应 Tc 的杀伤作用很快,靶细胞在数分钟内迅速被溶解。效应 Tc 活化后尚能迅速诱导靶细胞凋亡,效应 Tc 释放的效应分子可活化靶细胞内核酸酶,既可破坏靶细胞的 DNA,也可降解感染病毒在靶细胞内的 DNA,既可杀死靶细胞,又可阻止感染病毒的复制,阻止病毒释放再感染邻近的正常细胞。这种凋亡可破坏胞浆内的病原体,所以凋亡比坏死能更好地杀死感染的细胞,因为细胞坏死后释放出病原体,无论它感染新的正常细胞或是被吞噬细胞吞噬都是对机体有害的。

此外,Tc 活化后除经释放胞内颗粒杀死或促进靶细胞凋亡,还可由于活化后 Tc 表达 FasL,它可与靶细胞上的受体 Fas 分子结合,促使靶细胞凋亡。此外,T 细胞表面也表达有 Fas,活化的 Tc 表达 FasL,也可杀死自身或相邻表达 Fas 的 T 细胞,即为活化诱导细胞死亡(activation induced cell death),这一过程对免疫应答的负调节或维持自身耐受是重要的。

小 结

TCR 只识别 APC 上的抗原肽:MHC 分子复合物,即抗原识别,是 T 细胞活化的起始步骤,它为 T 细胞活化提供第一活化信号,在有协同刺激分子与其配基结合提供的第二活化信号协同作用下,细胞开始活化,活化信号传向胞内首先活化 PTK,继而启动胞内信号转导的级联反应。

由于 CD3 分子胞浆区的 ITAM 的磷酸化,而活化 ZAP-70,由 PLC- γ 作用于 PIP₂ 产生 IP₃ 和 DAG。同时 Ras 活化 MAP 激酶级联反应,构成主要的活化信号转导途径,再活化转录因子。经转录因子结合到基因的启动子区,促使原癌基因,细胞因子及其受体基因表达。通过细胞因子的自分泌及旁分泌作用,促使细胞分裂增殖,即特异性 T 细胞克隆扩增,同时细胞分化为有不同功能特性的效应细胞。

特异性细胞免疫的效应细胞主要是 Th1 型 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ CTL 细胞,前者经活化 M ϕ 而诱生炎症性迟发型超敏反应,在宿主抗胞内病原感染中起重要作用。后者藉分泌细胞毒素及诱导细胞凋亡以及杀死带抗原的靶细胞。特异的细胞免疫应答在清除胞内病原感染、排斥异体移植物及抗肿瘤免疫反应中起重要作用。

思 考 题

1. T 细胞识别抗原的特点是什么?
2. T 细胞活化的信号要求是什么?

3. T细胞活化信号的主要转导过程如何?
4. 效应T细胞的主要功能是什么?

参考文献

1. Abbas AK, et al. Cellular and Molecular Immunology. 3rd ed. Philadelphia; W.B.Saunders Company. 1997. 139-169
2. Daniel P. Stites et al. Medical Immunology. 9th ed. Appleton and Lange. 1997, 63-73
3. Healy, J.L. et al. Annu. Rev. Immunol. 1998. 16: 645-670

(丁桂凤)

第十六章 B 淋巴细胞对抗原的识别及应答

机体的特异性体液免疫应答主要由 B 细胞介导。B 细胞应答的第一步是 BCR 对抗原的特异识别及两者的结合,启动 B 细胞激活信号。此信号被转导入胞内,导致细胞激活、增殖、并分化成抗体分泌细胞或记忆细胞,在某些情况下,也可导致细胞灭活或凋亡。B 细胞识别的抗原主要是 T 细胞依赖性(TD)抗原,还有 T 细胞不依赖性(TI)抗原。B 细胞对 TD 抗原的应答需要 Th 细胞的辅助。

第一节 B 细胞对 TD 抗原的免疫应答

一、B 细胞对 TD 抗原的识别

(一) B 细胞经由 BCR 识别抗原

不同发育和分化阶段 B 细胞的 BCR 中的 mIg 有不同的类别。不成熟 B 细胞为 mIgM,成熟 B 细胞为 mIgM、mIgD 或 mIgG,也可为 mIgA 或 mIgE。抗原与 mIg 的可变区特异结合,产生第一活化信号。mIg 由于胞浆区短,仅有 3 个氨基酸(K₅₉₅V₅₉₆K₅₉₇)(参见第十章),不可能藉自身把信号转导入胞内。尚不清楚它是否也参与信号转导。但有实验观察到,如把 mIgM 跨膜区中第 587 位上的氨基酸 Y(Y₅₈₇)和第 588 位上的氨基酸 S(S₅₈₈)变成 V,或除去胞浆区仅有的 3 个氨基酸 K₅₉₅V₅₉₆K₅₉₇,BCR 与抗原结合产生的信号就不能转导入胞内。即使仅第 597 位的赖氨酸(K)变成亮氨酸(L),信号的转导也被破坏。

(二) Igα/Igβ 把第一活化信号转导入胞内

与 BCR 组成 BCR 复合物的 Igα(CD79α)和 Igβ(CD79β)为初级信号转导分子。它们的胞浆区有 ITAM 基序,其共有序列为 YxxLX_{6,8}YxxL。序列中的 X 可为任意氨基酸。Src 家族酪氨酸激酶经其 N 端独特的结构域,而与 CD79α 和 CD79β 中的 ITAM 基序相互作用。抗原诱导的 BCR 交联,使串列一起的 Src 家族激酶(包括 Lyn、Fyn、Lck、Blk 与 Fgr)迅速磷酸化。这同时伴随着 ITAM 的磷酸化。

Igα/Igβ 胞浆区磷酸化了的 ITAM 序列可能经由某种 Src 酶而活化磷脂酶 C_γ(PLC_γ) 活化的 PI₃C_γ 裂解磷脂酰肌醇-1-磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate,

(三) B 细胞活化辅助受体对第一活化信号转导的辅助作用

在一定条件下,细胞表面某些其他分子也会与 BCR 发生联系。其中最重要的是 CD19。CD19 或直接与 BCR 发生联系,或与其他三种细胞表面分子组成一种独特的免疫调节复合物。这三种分子是 CD21、CD81(TAPA-1)与 Leu-13。CD19 是特异地表达于 B 细胞表面的糖蛋白,其胞浆区长,内有 9 个酪氨酸残基。CD19 分子中的酪氨酸在抗原与 BCR 结合后迅速磷酸化。Fyn、Lyn 等酪氨酸激酶与 PI3-K 能与 CD19 胞浆区磷酸化了的酪氨酸相结合。CD21 的胞浆区很短。其胞外区能与补体成分结合。人 CD21 的胞外区能结合 iC3d、C3d 及 C3dg。CD81 属 4 次穿膜超家族成员。这个家族蛋白质的 N 端与 C 端均在胞内。Leu-13 的性质尚未搞清。

在 CD19/CD21/CD81/Leu13 这个 B 细胞活化辅助受体中,CD19 与 CD21 在它们的跨膜区及胞外区相互作用。CD81 与 CD21 不直接发生关系,但与 CD19 在胞外区相联。这个复合物的成员各有独特的功能。CD19 是酪氨酸激酶的底物,并能与包括 Lyn 酪氨酸激酶在内的很多胞内蛋白质相联,而加强跨膜信号转导。CD21 的胞外区与附着了补体成分(如 C3d)的抗原相结合,藉此把 CD19/CD21/CD81/Leu 13 复合物与 BCR 桥联起来。这样,就把 CD19“拉近”BCR,以加强抗原诱导下的信号转导,利于 B 细胞激活(图 16-1)。这样,B 细胞对抗原刺激的敏感性会增高 1 000~10 000 倍。有关 CD81 与 Leu13 的生物学意义尚不清楚。但有报告说它们介导血细胞的粘附,因此它们可能在免疫应答中促进细胞-细胞间的相互作用。

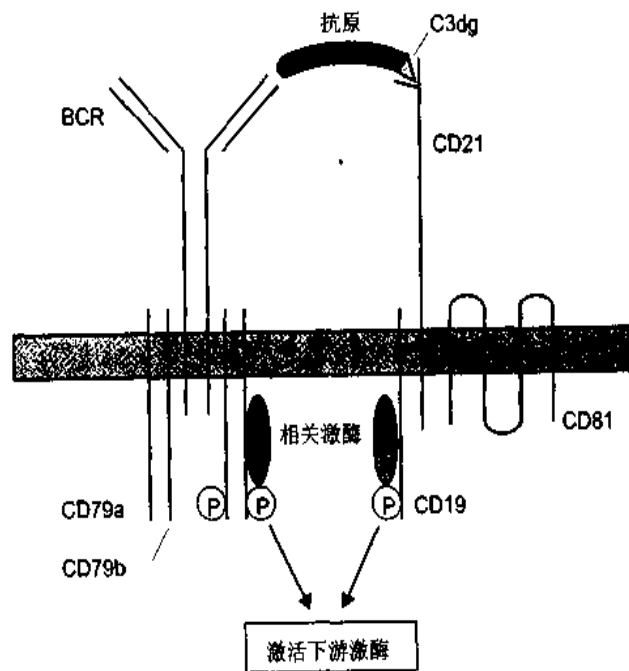


图 16-1 B 细胞活化辅助受体参与 BCR 介导的胞内信号转导

二、BCR 交联介导的信号转导途径

BCR 复合物介导的 B 细胞信号转导与 TCR 复合物介导的 T 细胞信号转导相似(参见第十五章)。两者的差别是:前者识别特异抗原的是 BCR,后者识别特异抗原的

是 TCR;前者转导信号的分子是 $Ig\alpha/Ig\beta$,后者转导信号的分子是 CD3;在 B 细胞,ITAM 磷酸化后第一个被募集的酪氨酸激酶是 SyK,而在 T 细胞是 ZAP-70;在 B 细胞,鸟苷酸交换因子(GEFs)激活的小 G 蛋白质是 Ras 和 Rac,而在 T 细胞,则仅为 Ras;在 B 细胞,有 B 细胞特异转录因子如 B 细胞特异激活蛋白质(B cell lineage-specific activator protein, BSAP)等与相关基因结合,而在 T 细胞,有 T 细胞特异转录因子如 NFAT 等与相关基因结合。简言之,BCR 交联介导的信号转导途径为:BCR 交联,激活与 $Ig\alpha/Ig\beta$ 胞浆区相联的酪氨酸激酶 Lyn、Fyn 和 Blk 等,活化的酪氨酸激酶使 $Ig\alpha/Ig\beta$ 胞浆区 ITAM 磷酸化,酪氨酸激酶 SyK 被募集并活化,活化的 SyK 激活 PLC γ 和 GEFs,PLC γ 裂解 PIP_2 ,经 IP_3 和 DAG 途径激活相关的基因,GEFs 激活 Ras 和 Rac,经 MAP 途径激活相关的基因(图 16-2)。

BCR 介导的信号转导还可经由磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3-K)途径。PI3-K 也与 BCR 复合物中的 ITAM 相联。PI3-K 使包括磷脂酰肌醇等磷酸肌醇发生磷酸化,产生磷脂酰肌醇 3,4 二磷酸与磷脂酰肌醇 3,4,5 三磷酸,在细胞增殖和凋亡中也起重要作用。

三、Th 细胞在 B 细胞免疫应答中的辅助作用

(一)半抗原、载体和 T-B 细胞协同作用

对 T 细胞在 B 细胞体液免疫应答中的辅助作用的了解,最初来自半抗原(hapten)-载体(carrier)诱导免疫应答的实验。半抗原是一种小分子,它只有与大的蛋白质分子(载体)偶联,才能诱导抗体的产生。在实验室,可用化学的方法将半抗原 TNP(trinitrophenyl)、DNP(dinitrophenyl)等与牛血清清蛋白(bovine serum albumin, BSA)、卵清蛋白(ovalbumin, OA)等蛋白质偶联。在天然抗原中,半抗原常是大分子中的一个小部分,如多肽的氨基酸残基侧链、复杂碳水化合物中的单糖或双糖、或核酸分子中的核苷酸等。若用半抗原 H1 与载体 C1 偶联而成的完全抗原 H1-C1 免疫动物,以后用 H1 与载体 C2 偶联起来的完全抗原 H1-C2 加强免疫,动物产生的抗 H1 抗体滴度不会升高,而用 H1-C1 加强免疫,就会产生高滴度的抗 H1 抗体,若单用载体 C1 加强免疫,动物血中抗 H1 抗体滴度也不会升高。这个现象称为载体效应。

进一步实验发现,在载体效应中识别半抗原与载体的细胞是不同的。识别半抗原的是 B 细胞,识别载体的是 T 细胞。若一只动物用 H1-C1 免疫,另一只动物用 C2 免疫,把取自第一只动物的 B 细胞与取自第二只动物的 T 细胞混合在一起,输入用 X 线照射破坏了淋巴细胞的第三只小鼠(均为同品系小鼠),再用 H1-C2 攻击,第三只小鼠产生的抗 H1 抗体明显增加。但若把取自第一只动物的 T 细胞与取自第二只动物的 B 细胞混合,输入第三只小鼠,再用 H1-C2 攻击,抗 H1 抗体的产生则不会升高。这个实验表明,在载体效应中,T 细胞的参与对 B 细胞产生抗 H1 抗体是必须的。

(二)TD 抗原诱导的 B 细胞免疫应答必须有 Th 细胞参与

绝大多数蛋白质为胸腺依赖性(TD)抗原,抗这些蛋白质抗体的产生必须有 Th 细胞参与。Th 细胞向 B 细胞提供第二活化信号,即刺激信号。如用这类抗原免疫裸鼠,就不会诱导抗体的产生,因为在裸鼠,包括 Th 细胞在内的成熟 T 细胞非常少。Th 细胞至少以两种方式辅助 B 细胞:经由 B 细胞与 Th 细胞的直接接触,及 T 细胞产生的细

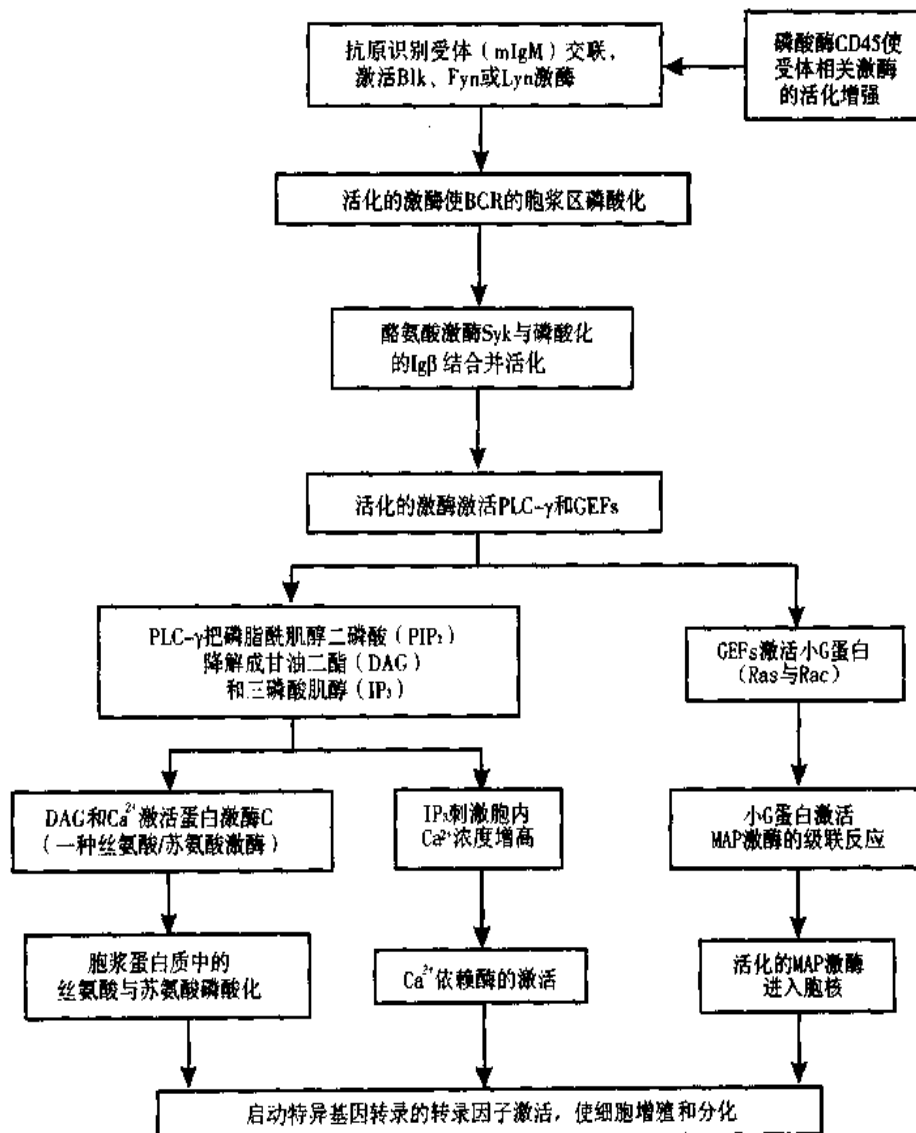
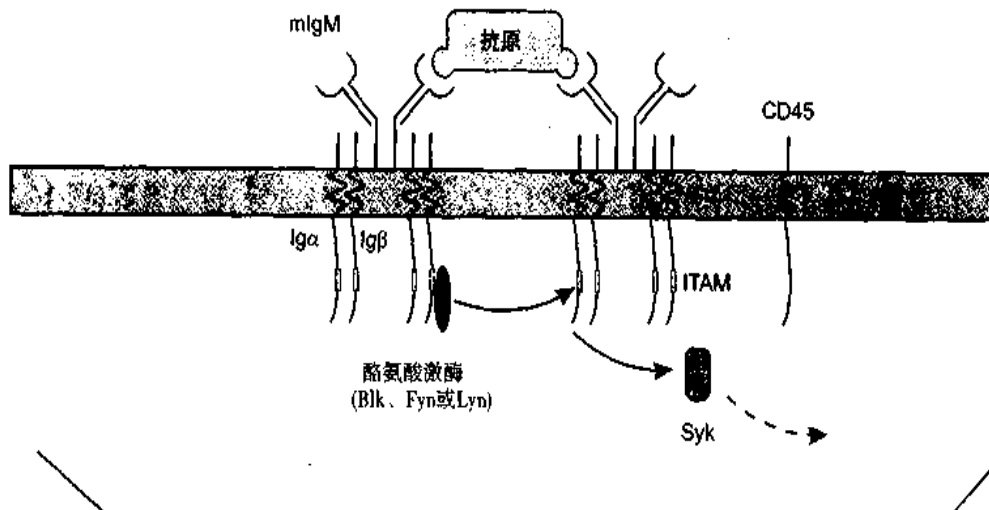


图 16-2 BCR 交联后的胞内信号转导

胞因子。T 细胞藉细胞接触传递给 B 细胞的活化信号不經由 TCR, 而是經由 T 细胞表面其他的分子。这些分子中的一个重要代表是 CD40L (CD154)。静息 T 细胞不表达 CD40L。T 细胞一旦活化, 迅速表达 CD40L。活化 T 细胞的 CD40L 与 B 细胞表面组成性地表达的 CD40 相互作用, 向 B 细胞传递重要的活化信号。Th 细胞对 B 细胞的辅助中, 其他胞膜分子间的作用 (如 ICAM-1-LFA-1, CD2-LFA-3 等) 也很重要 (图 16-3)。活化的 Th 细胞能分泌细胞因子, 作用于 B 细胞。Th1 细胞分泌 IL-2 和 IFN- γ 等细胞因子, Th2 细胞则分泌 IL-4 和 IL-5 等细胞因子。主要是 Th2 细胞辅助 B 细胞激活、增殖与抗体产生。

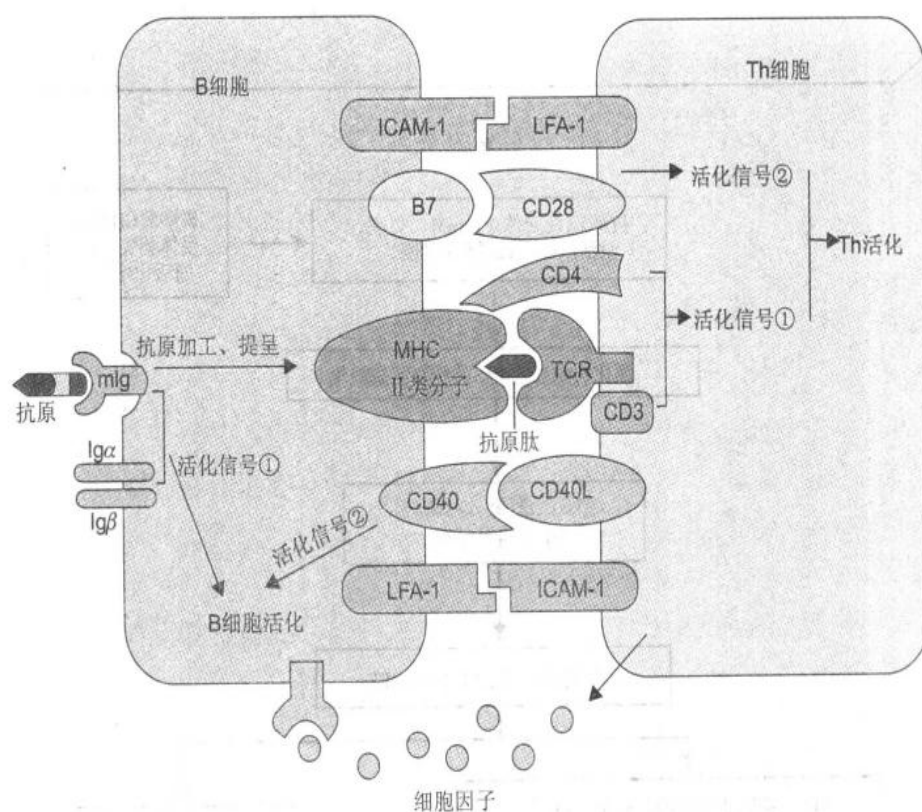


图 16-3 B 细胞与 Th 细胞间相互作用

但对某些抗原, 如偶联有半抗原的羊红细胞, 抗半抗原抗体的产生只需要 T 细胞产生的细胞因子, 这在体外实验得到了证明。B 细胞与抗原 (半抗原偶联的羊红细胞) 及活化的 Th 细胞的培养上清液一起孵育, 就能产生特异性抗半抗原抗体。偶联于羊红细胞表面的半抗原呈多价排列 (multimeric array), 相当于 TI-2 抗原, 很容易使 B 细胞的 mIg 交联, 而产生足够强度的信号。这也许是因为在用半抗原偶联的羊红细胞诱导抗体反应中, 不需要 T-B 细胞直接接触的原因。或者在羊红细胞与半抗原特异 B 细胞接触中, 诸如 CD2 与 CD58 (LFA-3) 等细胞表面分子间的相互作用向 B 细胞提供了辅助信号。有不少天然抗原诱导抗体产生的情况可能与此相同, 如病毒和病毒感染的细胞 (细胞表面表达病毒抗原)。

(三) 在淋巴组织的 T 细胞区 T 细胞给抗原特异应答 B 细胞予辅助

体内初始淋巴细胞中能特异识别任一抗原的细胞仅占 $1/(10^4 \sim 10^6)$, 因此抗原特异 B 细胞与抗原特异 T 细胞相遇的几率仅为 $10^{-8} \sim 10^{-12}$, 而且在二级淋巴器官中, T 和 B 细胞定位于不同的部位, 这就产生了抗原特异 T 细胞如何辅助抗原特异 B 细胞的问题。这可能与迁移中的抗原提呈细胞对抗原的捕捉相关。抗原一旦进入机体(如小鼠), 会被专职抗原提呈细胞(APC), 特别是树突状细胞捕捉和加工, 它从组织迁移到局部淋巴结的 T 细胞区。T 细胞在再循环中连续不断流过这些细胞旁边时, 那些有着能识别抗原中 T 细胞表位的 T 细胞就被 APC“捉”住。被“捉”住的 T 细胞的 TCR 与 APC 加工提呈的抗原肽:MHC 分子相结合, T 细胞被激活。血循环中的 B 细胞也穿越高内皮小静脉进入 T 细胞区, 表达该抗原特异 BCR 的 B 细胞也在该区被“捕捉”, 而不表达该抗原特异 BCR 的大多数 B 细胞则很快从 T 细胞区进入 B 细胞区。这样, 抗原特异的 B 细胞就能与抗原特异的 Th 细胞在 T 细胞区这一特定的部位相遇, B 细胞就能在 Th 细胞辅助下被激活。部分激活的 B 细胞分化成浆细胞, 产生抗体。部分激活的 B 细胞进入原始淋巴滤泡, 分裂增殖, 形成生发中心。

上述 T 细胞对 B 细胞体液免疫应答的辅助均为特异性辅助, 即 T 细胞辅助的 B 细胞所识别的与 T 细胞识别的为同一抗原。但是, 体外实验表明, Th 细胞也能藉细胞-细胞直接接触及分泌的细胞因子给其他抗原致敏的旁邻 B 细胞(bystander B cell)以辅助。这种辅助称为“旁邻辅助”。

四、B 细胞在生发中心的分化成熟

在周围淋巴器官的 T 细胞区激活的部分 B 细胞进入原始淋巴滤泡, 分裂增殖, 形成生发中心。生发中心在抗原刺激下于一周左右形成。生发中心里的 B 细胞大约 6 小时分裂一次。这些分裂增殖的 B 细胞称生发中心母细胞(centroblast), 有着 B 细胞的典型形态特征。不发生分裂增殖的 B 细胞被推向外侧, 形成冠状带(mantle zone)。生发中心母细胞分裂增殖产生的子细胞体积小, 称为生发中心细胞(centrocyte)。随着生发中心细胞增加, 生发中心可分为两个区域: 一个是暗区(dark zone), 分裂增殖的生发中心母细胞在此紧密集聚, 滤泡树突状细胞(FDC)很少; 另一个为明区(light zone), 生发中心细胞在此聚集不甚紧密, 但与众多的 FDC 接触(图 16-4)。在生发中心, B 细胞继续分化发育, 发生 IgV 基因的体细胞高频突变、抗原受体亲和力的成熟、Ig 类别转换、记忆 B 细胞形成、及抗原受体编辑等。

(一) 抗原受体的编辑

在骨髓中 B 细胞发育成熟的过程中, V(D)和 J 基因节段的重排是随机发生的, 因而有可能产生能与自身抗原应答的 B 细胞克隆, 或产生具有不合适抗原受体的 B 细胞克隆。这些 B 细胞或发生凋亡, 或在中枢或在周围淋巴器官中变为对自身抗原无应答性。在周围淋巴器官中的变化是藉 Ig 基因的二次重排实现的。二次重排会修正编码能与自身抗原应答的重链和轻链蛋白质的基因, 以此消除自身应答性 B 细胞。藉 Ig 基因二次重排, 而对 B 细胞的抗原受体作修正称为受体编辑(receptor editing)。图 16-5 显示, Ig 重链基因第一次重排生成 V_H2DJ_H2 。假如它编码的 Ig 可变区能识别自身抗原, 就可能在周围淋巴器官的生发中心发生 Ig 基因的二次重排。二次重排可发生于

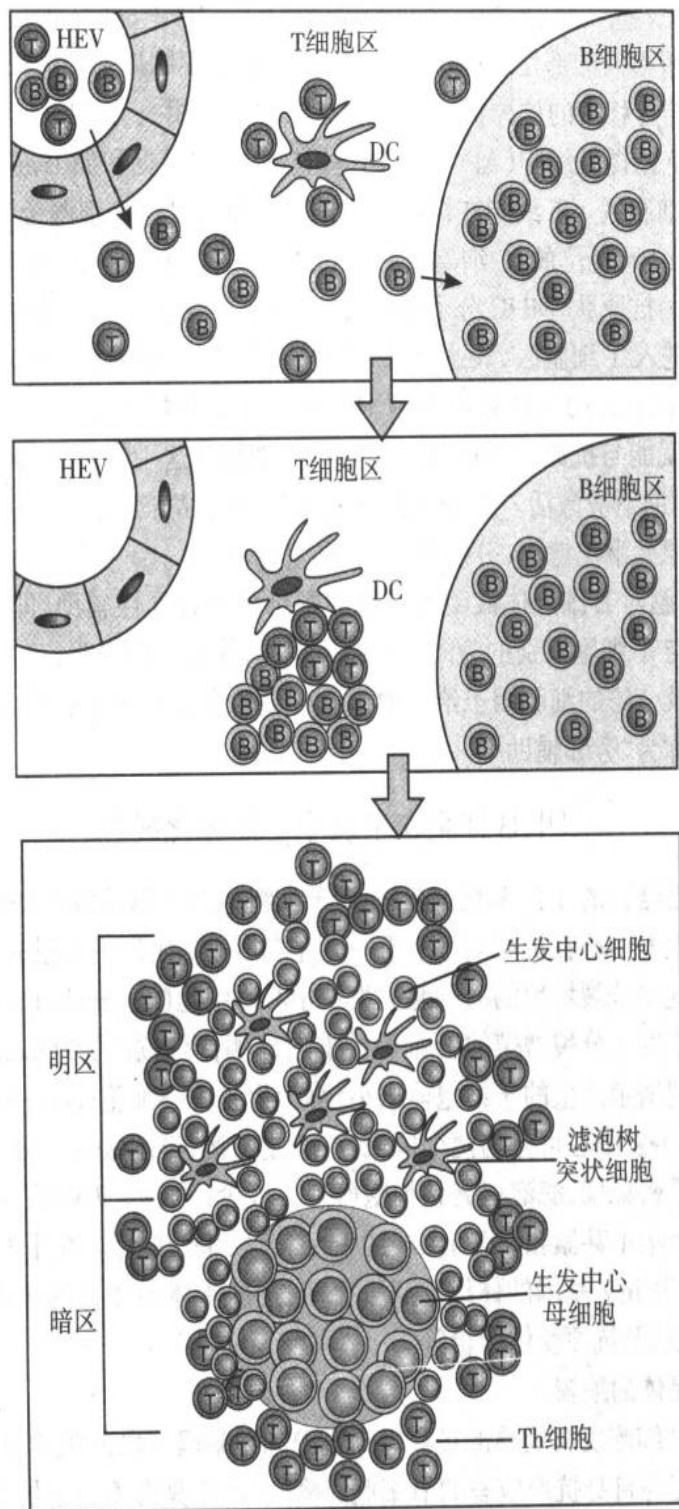


图 16-4 B 细胞的激活及生发中心的形成

VDJ 与其 5' 上游的其他 V 节段之间,也可在 VDJ 与其 3' 下游的其他 J 节段之间。二次重排可消除对自身抗原的应答性。二次重排也可发生于轻链 V 基因。

(二)体细胞高频突变和 Ig 亲和力成熟

Ig 基因的体细胞高频突变(somatic hypermutation)发生于分裂中的生发中心母细

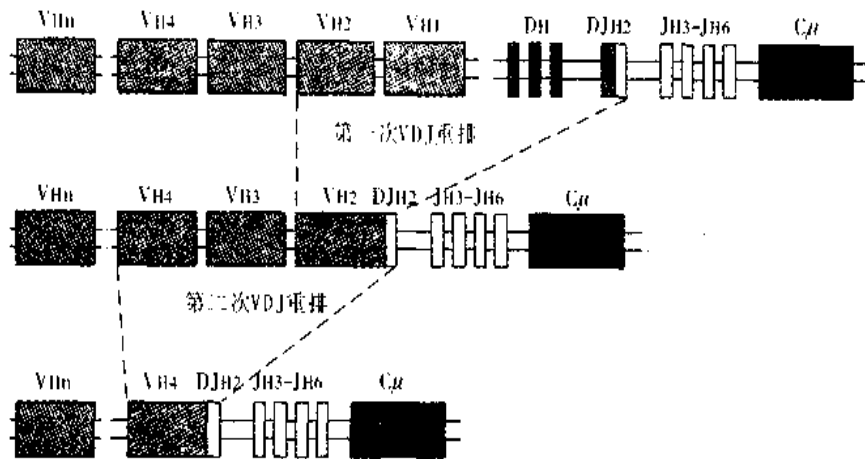


图 16-5 Ig 抗原受体重链基因的受体编辑

胞。在每次细胞分裂中, IgV 区基因中大约每 1 000 个 bp 中就有一对发生突变(所有其他已知体细胞每次分裂中 DNA 分子的突变率约为 10^{-10} bp)。鉴于 B 细胞 Ig 重链和轻链的 V 区基因各由约 360bp 组成, 且每 4 次碱基改变中约有 3 次会造成编码蛋白质中一个氨基酸的改变, 故细胞每次分裂所产生的每个子代细胞的抗原受体会会有一个突变的氨基酸。这种在重链和轻链 V 区基因的点突变, 会导致 B 细胞产生突变的 Ig 分子。体细胞高频突变在抗原诱导下发生。IgV 基因中编码 Ig V 区中互补决定区(CDR)的核苷酸序列容易发生突变。体细胞高频突变与 Ig 基因重排导致的多样性一起, 构成体液免疫应答的多样性。

在抗原刺激下, 有着相应抗原受体的 B 细胞与之结合, 发生应答。在初次与抗原相遇时, B 细胞产生的抗体立即与抗原结合。某些抗原-抗体复合物被吞噬细胞吞噬并降解。某些抗原-抗体复合物为脾边缘区(marginal zone)和淋巴结边缘窦(marginal sinus)中的特殊抗原输送细胞(antigen-transporting cell)所捕获, 被输送到淋巴滤泡, 并定位于 FDC 表面。表达高亲和力 BCR 的 B 细胞与抗原-抗体复合物中的抗原结合, 摄取并把抗原加工成多肽片段, 再把抗原肽:MHC II 分子复合物提呈给生发中心周围的或“侵入”生发中心的活化的 Th 细胞。在此过程中, 活化 Th 藉细胞表面的 CD154(CD40L)与 B 细胞表面 CD40 分子间的作用, 向 B 细胞提供必不可少的辅助刺激信号。只有那些表达高亲和力抗原受体的 B 细胞, 才能有效地结合抗原, 并在抗原特异的 Th 细胞辅助下增殖, 产生高亲和力的抗体。此为抗体亲和力成熟(affinity maturation)。

(三) Ig 类别转换

B 细胞在 IgV 基因重排完成后, 其子代细胞均表达同一个 IgV 基因, 但 IgC 基因(恒定区基因)的表达, 在子代细胞受抗原刺激而成熟并增殖的过程中是可变的。每个 B 细胞开始时均表达 IgM, 在免疫应答中首先分泌 IgM。但随后即可表达和产生 IgG、IgA 或 IgE, 尽管其 IgV 不发生改变。这个变化即为 Ig 类别转换(class switch)。Ig 类别转换在抗原诱导下发生, 并接受 T 细胞分泌的细胞因子调节。如在小鼠, IL-4 诱导转换成 IgG1 和 IgE; TGF- β 诱导转换成 IgG2b 和 IgA; IFN- γ 诱导转换成 IgG2a 和

IgG3。Th1 和 Th2 细胞均参与 Ig 的类别转换:Th1 细胞分泌 IFN- γ 等;Th2 细胞分泌 IL-4、TGF- β 及 IL-5 等(参见第十一章)。

(四)记忆 B 细胞的产生

生发中心中存活下来的 B 细胞,或分化发育成浆细胞,或成为记忆细胞离开生发中心。记忆 B 细胞不产生 Ig,但再次与同一抗原相遇时可迅速活化,产生大量抗原特异的 Ig。是什么信号决定某个 B 细胞分化成浆细胞还是记忆 B 细胞尚不清楚。记忆 B 细胞较未受抗原刺激的 B 细胞表达较高水平的 CD44。一般认为记忆细胞为长寿细胞,其大小与静息细胞相似。在维持记忆细胞存活中,抗原持续存在可能起重要作用。

五、B 细胞的激活、增殖和分化

静息 B 淋巴细胞在抗原诱导下分化至分泌 Ig 的浆细胞,是一个复杂的过程。为方便研究和了解,可把这个过程分为活化(activation)、增殖(proliferation)及分化(differentiation)三个阶段(图 16-6)。图中三个阶段的划分有点模式性和绝对化,因为在不少情况下 B 细胞在增殖的同时也发生分化,亦即增殖和分化不能截然分为两个不同的时相。抗原提呈细胞把抗原(天然抗原或抗原-抗体复合物)提呈给静息 B 细胞的同时,也

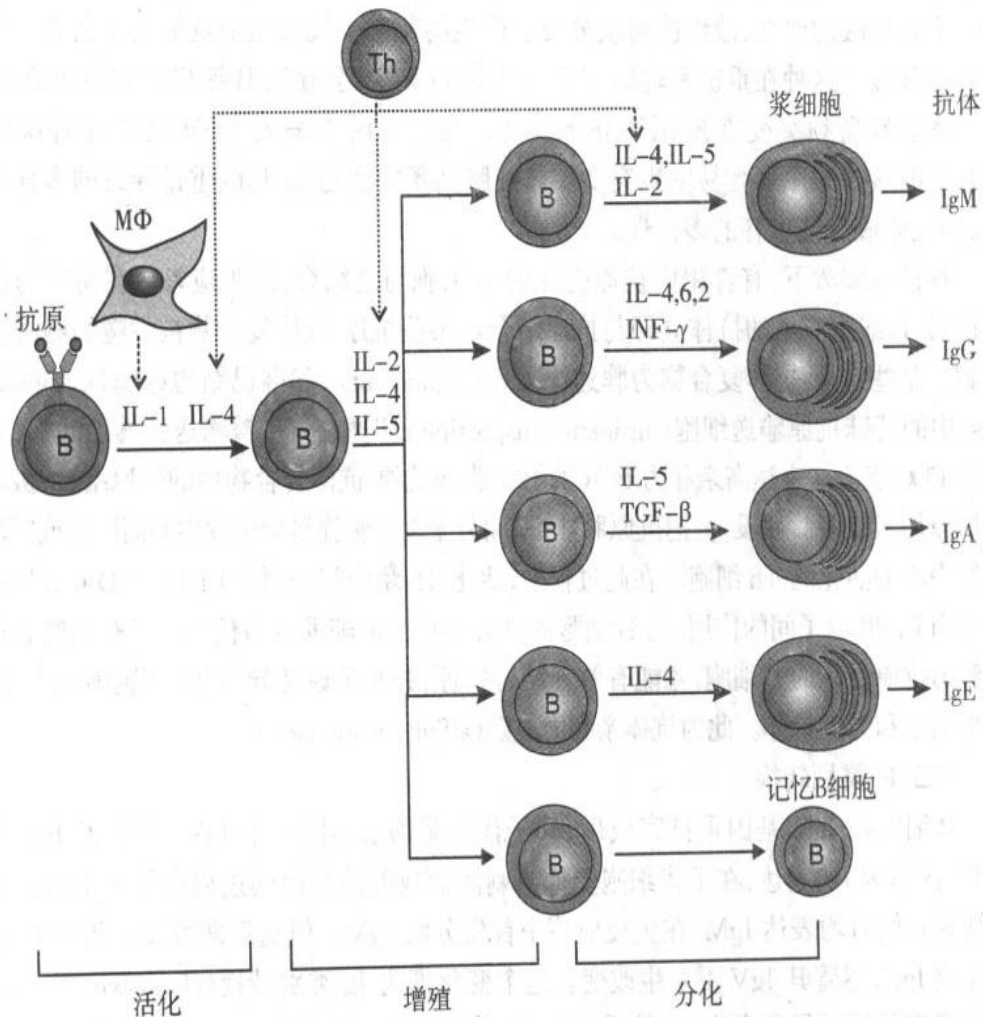


图 16-6 B 细胞应答活化过程

分泌 IL-1, 作用于 B 细胞。活化 B 细胞体积增大, mIgD 消失 (静息 B 细胞为 mIgM⁺、mIgD⁺), 胞膜表达一些新的细胞因子的受体, 如 B 细胞生长因子 (BCGF)、IL-2 及 IL-5 的受体, 胞浆内发生 Ca²⁺ 浓度增高变化。B 细胞增殖中又表达 IL-6、IL-10 及 IFN γ 等细胞因子受体。在 B 细胞激活、增殖与分化过程中, 均需 Th 细胞的辅助。Th 细胞经细胞间的直接接触及分泌细胞因子作用于 B 细胞。

第二节 B 细胞对 TI 抗原的免疫应答

某些抗原, 如某些细菌多糖、多聚蛋白质、及脂多糖等, 能刺激初始 B 细胞, 而无需抗原特异性 T 细胞的辅助。这类抗原称为胸腺非依赖性抗原 (thymus-independent antigen, TI-Ag), 能在无胸腺动物诱导强的抗体应答。在正常个体, TI 抗原可诱导抗体产生, 而不引起 T 细胞应答。

TI 抗原可分成两类, 即 TI-1 和 TI-2, 它们以不同机制激活 B 细胞。TI-1 抗原常被称为 B 细胞丝裂原。在高浓度时, 这类抗原可多克隆地诱导 B 细胞增殖和分化; 在低浓度时 (比多克隆激活时低 10³~10⁵ 倍), 只有其 BCR 能结合 TI-1 抗原的 B 细胞才能被激活, 因为只有与抗原分子中的相应抗原决定簇结合, 才能浓缩足够量的 TI-1 抗原在 B 细胞表面, 从而使 B 细胞激活 (图 16-7)。在机体感染病原体时, 可能 TI-1 抗原的浓度很低, 因此只有抗原特异的 B 细胞才能被激活, 并产生抗该抗原的抗体。该应答在抗某些胞外病原体感染中发挥重要作用, 因其无需 Th 细胞预先致敏与克隆性扩增, 故比对胸腺依赖性抗原的应答发生为早。但 TI-1 抗原单独不足以诱导 Ig 类别转换、抗体亲和力成熟、及记忆 B 细胞形成。这些均需特异 T 细胞辅助。

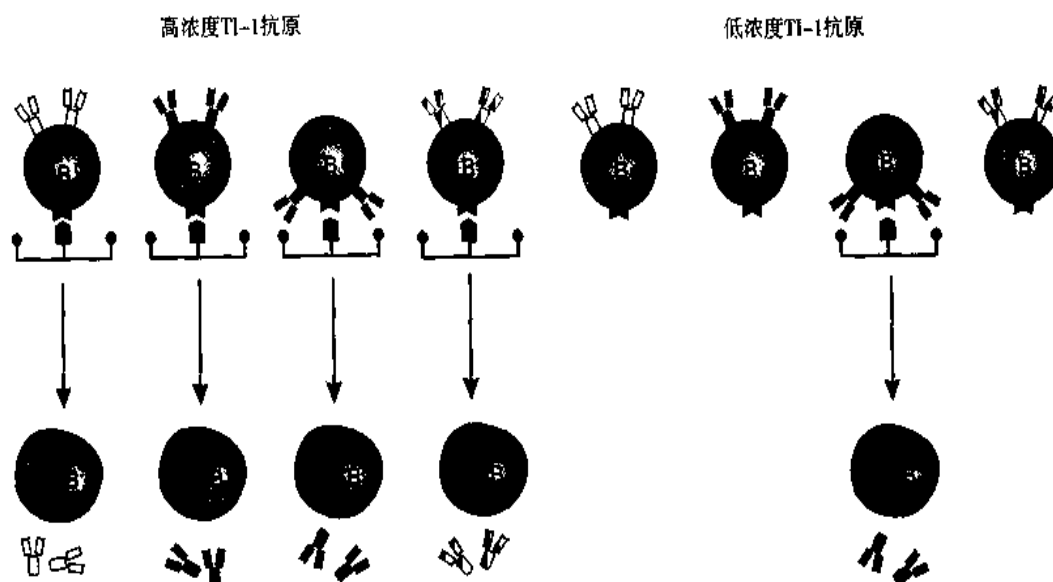


图 16-7 TI-1 抗原诱导 B 细胞的激活

TI-2 抗原为细菌胞壁与荚膜多糖, 它们有高度重复的结构。TI-2 抗原只能激活成熟 B 细胞。婴幼儿中 B 细胞多为不成熟 B 细胞, 故不能有效产生抗多糖抗原的抗体。

对 TI-2 抗原发生应答的主要是 B-1 细胞。TI-2 抗原可使抗原特异的成熟 B 细胞的 mIg 发生广泛的交联,但 mIg 过度交联会使成熟 B 细胞变成无应答性。因此,表位的密度在 TI-2 抗原激活 B 细胞中似乎起决定作用。密度太低,mIg 交联的程度不足于激活细胞;密度太高,会使细胞变为无应答性。

虽然在无胸腺鼠也会发生对 TI-2 抗原的反应,但用敲除编码 TCR β 和 δ 链的基因以清除所有的 T 细胞,会使小鼠对 TI-2 抗原的应答消除。若给上述基因敲除小鼠输入少量 T 细胞,就能使小鼠对 TI-2 抗原的应答增强。T 细胞在这里起什么作用尚不清楚。一种可能是,T 细胞经由 T 细胞表面抗原识别分子识别 TI-2 抗原并被激活。另一种可能是, $\gamma\delta$ T 细胞或 CD4⁻CD8⁻ $\alpha\beta$ T 细胞能藉其抗原受体识别结合于非常规 MHC I 类分子或 CD1 等 I 类样分子的多糖而被激活。这种 T 细胞能在胸腺外,主要是肠道发育。

B 细胞对 TI-2 抗原的应答为机体提供了一种抗一类重要病原体的快速而特殊的反应。大多数胞外菌有胞壁多糖,它能使细菌抵抗吞噬细胞的吞噬消化。这使它们不仅能逃脱吞噬细胞的直接吞杀,而且使 T 细胞不为巨噬细胞提呈的细菌多肽所激活。在没有抗原特异 T 细胞辅助下,迅速产生的抗荚膜多糖抗体能包被有荚膜的化脓菌,使之易被吞噬消化。表 16-1 列举了 TD 抗原、TI-1 类与 TI-2 类抗原的异同。

表 16-1 TD、TI-1 与 TI-2 抗原的异同

	TD 抗原	TI-1 抗原	TI-2 抗原
在婴幼儿的抗体反应	+	+	-
在无胸腺小鼠及个体中抗体的产生	-	+	+
无 T 细胞条件下的抗体反应	-	+	-
激活 T 细胞	+	-	-
多克隆激活 B 细胞	-	+	-
对重复序列的需要	-	-	+
抗原实例	白喉毒素,病毒性血凝素,结核分枝杆菌的纯蛋白衍生物(PPD)	百日咳,胞壁脂多糖	肺炎球菌,荚膜多糖,沙门氏菌多聚鞭毛,葡聚糖半抗原偶联的聚蔗糖

第三节 体液免疫应答的一般规律

在抗原诱导下,浆细胞产生的抗体经淋巴液和血液流向全身,血流中抗体的浓度随应答时间的持续而增高。在初次接受抗原刺激时,机体发生初次应答(primary response);再次接受相同抗原刺激,机体产生二次应答(secondary response),或称回忆应答(anamnestic response)。

一、初次应答

抗原刺激后,在血清中能测到特异抗体前,有一个潜伏期(lag phase)。此期的长短由抗原的性质、抗原进入机体的途径、所用佐剂类型及受体情况所决定,可短至 3 小时,

也可长至几星期。此后是对数期(log phase),抗体量呈幂次方增加。抗体量增高变化曲线的坡度取决于所谓的“倍增时间”(doubling time),即抗体浓度增加一倍所需时间。它取决于抗原剂量和抗原的性质等因素。然后是平台期(steady-state phase or plateau phase),血清中抗体浓度不发生变化,既不增高,也不减少。到达平台期所需的时间及平台的高度与长度,依抗原的不同而异。有的平台很短,有的可长至几周。最后是下降期(decline phase),抗体合成率小于降解速度,血清中抗体浓度慢慢下降。此期可持续几天或几周,也取决于前面所提到的种种因素。

二、二次应答

当再次接受相同抗原刺激,机体可发生再次免疫应答。它与初次应答的不同之处为:①潜伏期短,大约为初次应答潜伏期时间的一半;②抗体浓度增加快;③到达平台期快,平台高,时间长;④下降期持久,因为机体会长时间合成抗体;⑤用较少量抗原刺激即可诱发二次应答;⑥二次应答中产生的抗体主要为 IgG,而一次应答中主要产生 IgM;⑦抗体的亲和力高,且较均一。二次应答的强弱取决于抗原的强弱与两次抗原注射的间隔长短。间隔短则应答弱,因为初次应答后存留的抗体可与注入的抗原结合,形成抗原-抗体复合物而被迅速清除。间隔太长,反应也弱,因为记忆细胞尽管长命,但并非永生。二次应答的能力可持续存在数月或数年,故机体一旦被感染后可持续相当时间不再感染相同病原体。

第四节 粘膜免疫应答

粘膜免疫是免疫系统中一个特殊的组成部分。在成年人,它保护着 400m^2 左右的粘膜面。

一、粘膜伴随淋巴组织的结构特点

产生粘膜免疫 IgA 的 B 细胞主要来自粘膜伴随淋巴组织(mucosal-associated lymphoid tissue, MALT),包括扁桃体,特别是派氏集合淋巴结。后者是 MALT 的主要组分,它包括阑尾中及散布于肠壁的众多淋巴滤泡。这里产生的 B 细胞可经由血流迁移到全身的外分泌器官。广义的免疫涵盖所有粘膜面,包括外分泌器官的粘膜面,使所有粘膜均充盈能清除各种抗原的分泌性抗体。

MALT 没有输入淋巴管道,抗原是从粘膜上皮表面进入的。在肠粘膜上皮的淋巴滤泡富集区,有呈哑铃状的 M 细胞。它以某种尚不知道的机制摄取颗粒状抗原。在粘膜上皮这个特殊区域的下面,富有巨噬细胞、树突状细胞,它们与 B 和 T 细胞混处在一起。CD4⁺ T 细胞主要为 CD45RO⁺ 记忆 T 细胞,但绝大多数 T 细胞(80%~90%)为 CD8⁺。这里的 B 细胞的表型为 mIgD⁺、HLA-DR⁺、B7⁺,主要为记忆 B 细胞。M 细胞输送颗粒抗原给巨噬细胞及树突状细胞,进而活化 T 细胞。B 细胞藉 mIg 与相应抗原结合,并内吞抗原,然后把加工处理过的小肽提呈给 T 细胞, T 细胞被激活,产生 IL-2,并增殖。活化的 T 细胞反过来辅助 B 细胞产生抗原特异的 IgA。

二、分泌性 IgA 及其胞吞转运用

在粘膜免疫应答中起主要作用的抗体是 IgA, IgM 和 IgG 也起一定作用,特别是 IgA 缺陷者。IgA 能穿越上皮细胞而被输送到粘膜表面是因为有分泌成分 (secretory component, SC)。SC 是存在于各种外分泌液 (如泪液、胆汁、初乳) 中的一种多肽,通常与分泌型多聚 Ig (IgA, 或较少见于 IgM) 形成复合物,有时也以游离型存在。由于它介导多聚 IgA (二聚体或更大的多聚体) 及 IgM 五聚体向粘膜上皮外主动输送,故又称为多聚免疫球蛋白受体 (polymeric Ig receptor, pIgR)。为把多聚 Ig 输送到外分泌液,浆细胞分泌的 Ig 先与上皮细胞基底侧表面的多聚 Ig 受体结合。所产生的复合物在细胞内转运期间或转运后,其受体部分被蛋白水解酶水解, pIgR 成分的细胞外部分 (即分泌小体) 仍与 Ig 结合,这个复合物能释放入分泌液中,此过程称为胞吞转运用 (transcytosis) (图 16-8)。据认为,分泌成分与 IgA 结合,增加了 IgA 对外分泌液中蛋白水解酶的抵抗。在穿越粘膜上皮的过程中, IgA 也许会与侵入细胞的相应抗原结合,把病原体或其产物从胞内带出到粘膜腔,从而避免对粘膜上皮细胞的伤害。在极罕见的情况下,上皮细胞不能合成分泌成分,会导致外分泌液中没有 IgA。这种患者在胃肠道感染后长时间腹泻。

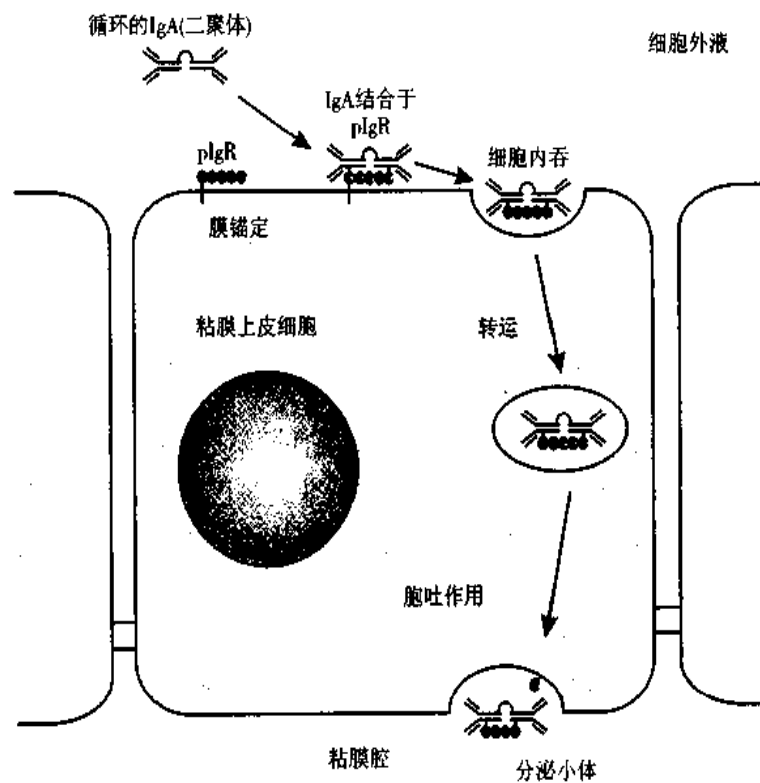


图 16-8 IgA 的胞吞转运用过程 (transcytosis)

小 结

体液免疫应答主要由 B 细胞介导,藉 B 细胞分泌的抗体执行。B 细胞对胸腺依赖

性抗原(TD 抗原)的免疫应答始于 BCR(mIg)对 TD 抗原的识别,所产生的第一活化信号经由 Ig α /Ig β 向胞内传导。其传导途径主要为磷脂酰肌醇二磷酸途径及 MAP 激酶途径,尚有磷脂酰肌醇 3 激酶途径。BCR 辅助受体复合物加强第一活化信号的传导。Th 细胞藉与 B 细胞表面分子的相互作用(CD40-CD40L 等)及分泌的细胞因子向 B 细胞提供第二活化信号(辅助刺激信号)。B 细胞在离开骨髓进入周围淋巴器官后,在抗原刺激下,迁移进入原始淋巴滤泡,形成生发中心,并在生发中心发生抗原受体编辑、体细胞高频突变、抗原受体亲和力成熟及类别转换,最后分化成熟为浆细胞或记忆 B 细胞。B 细胞在周围淋巴器官的发育分化大致可分为活化、增殖和分化三个阶段。胸腺非依赖性抗原(TI-抗原)分为 TI-1 和 TI-2 两类,它们诱导 B 细胞免疫应答一般不需要 T 细胞的辅助。粘膜免疫应答是一类特殊的免疫应答,起主要作用的是分泌性 IgA。

思考题

1. 体液免疫应答的特点。
2. B 细胞对 TD、TI-1 及 TI-2 抗原免疫应答的异同。
3. Th 细胞如何辅助 B 细胞的免疫应答。
4. 粘膜免疫应答的特点。
5. B 细胞在生发中心的分化成熟。

参考文献

1. Birkeland ML. Monroe JG. Biochemistry of antigen receptor signaling in mature and developing B lymphocytes. *Critical Reviews in Immunology*, 1997. (17):353-385.
2. Buhl AM. Cambier JC. Co-receptor and accessory regulation of B-cell antigen receptor signal transduction. *Immunol. Reviews*, 1997. (160):127-138.
3. Kehry MR. CD40-mediated signaling in B cells: balancing cell survival, growth, and death. *J Immunol*, 1996. (156):2345-2348.
4. Liu Y-J, Arpin C. Germinal center development. *Immunological Reviews*, 1997. (156):111-126.
5. Janeway CA. *Immunobiology: the Immune System in Health and Disease*, 4th ed. New York: Current Biology Publications, 1999. 307-361.

(朱立平)

第十七章 免疫调节

病原体的入侵,要求机体有一个快速和足够强的特异性免疫应答,以对付数量大且能迅速增殖的外来成分。这一高强度的应答会导致机体稳定状态的偏移。对此,免疫系统必须具备较之其他系统更强和更有效的内部调节能力,以恢复机体的内环境稳定(homeostasis)。这一调节包括正负反馈两个方面,是由多因子参与的十分复杂的免疫生物学过程,因抗原(病原体)的类型、数量、入侵途径、诱发应答的形式、机体遗传背景的不同而有差异,并涉及到分子、细胞、整体及群体等不同水平。任何一个调节环节的失误,均可能引起全身或局部免疫应答的异常,最终导致自身免疫病、过敏、持续感染和肿瘤等疾病的发生。

第一节 抗原、抗体和补体成分的调节

一、抗原对免疫应答的调节和抗原竞争

抗原的存在是发生特异性免疫应答的前提,抗原的分解、中和及清除,直接制约特异性免疫应答的强度,即随着抗原浓度的减少及消失,相应免疫应答的总体幅度逐渐下降。

结构相似的抗原具有相互干扰特异性抗体应答的能力。例如,采用绵羊红细胞(SRBC)对小鼠进行免疫的前三天,用抗原结构相似的马红细胞(HRBC)先行注射,可以使小鼠对SRBC的抗体生成细胞数显著减少。反之亦然,在SRBC的干扰下,HRBC特异性抗体的生成亦明显降低。这表明,如果要抑制或削弱针对某一抗原的特异性抗体应答,可以采用一个结构相似的抗原分子与之竞争。然而T细胞不识别完整的抗原分子,T细胞识别的是由MHC分子提呈的抗原肽。如果能合成一些和天然抗原肽结构相似的肽段,这些肽段能和MHC分子结合但不能被T细胞识别,同样可去除或削弱特定T细胞介导的免疫应答,其原理也是抗原竞争。

二、抗体和抗原抗体复合物对抗体产生的调节

通过血清交换,人为地提高动物体内某一特异性抗体的数量,发现该动物产生同类抗体的能力迅速下降,表明抗体本身对特异性免疫应答具有负反馈调节功能。这一负反馈,首先是因为抗体数量增加后,加速了抗原的清除,从而降低了抗原浓度。同时,大量产生的抗体分子(Ab1)能诱发出抗独特型抗体(Ab2)。这些Ab2分子的抗原结合部位,识别并结合B细胞抗原受体BCR分子的V区,其Fc段则和B细胞表面的Fc受

体(FcγR II-B)结合,由后者引发抑制性信号,终止 B 细胞的分化和进一步分泌抗体。这是一类由 Fc 受体介导的抑制,需要 B 细胞表面的 BCR 同时被交联。能完成这一交联任务的,除了抗独特型抗体分子,也可以是抗原抗体复合物(图 17-1)。有关抑制性受体和独特型问题,将在下面详细讨论。

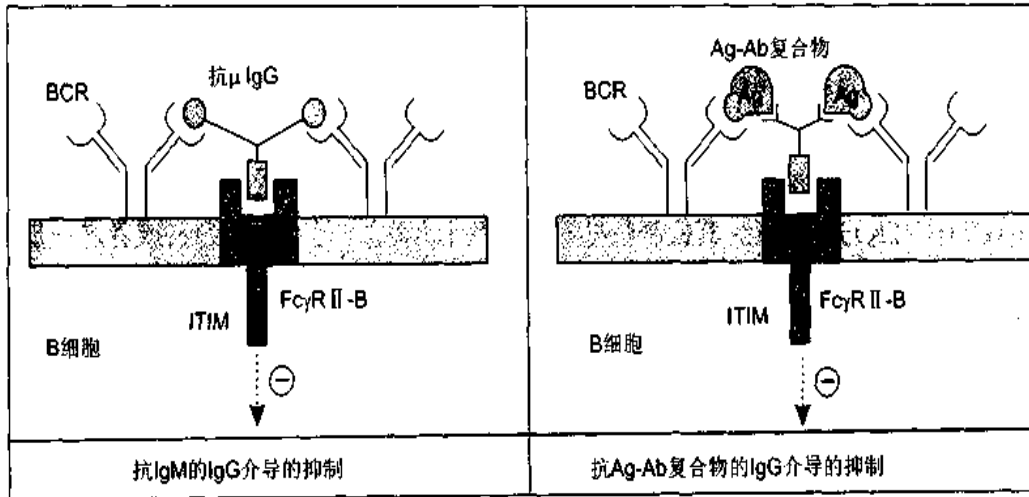


图 17-1 抗 BCR(μ 链)抗体(IgG)或抗原抗体复合物交联 BCR 和 Fc γ R II-B 抑制 B 细胞增殖

三、补体对 B 细胞激活的调节

补体成分通过和细胞表面的补体受体结合而调节免疫应答。由于滤泡树突状细胞(FDC)大量表达 C3b 受体,因而能捕捉 C3b-Ag-Ab 复合分子,使之表达于 FDC 表面,起着持续活化 B 细胞的作用。另外,B 细胞的活化,除了依赖表面 BCR 识别抗原分子,还需要辅助受体的参与。B 细胞表面的 CD21 分子即为辅助受体,配体是补体成分 C3d 及 C3dg 等。C3d 可以和抗原分子发生共价结合,当抗原-C3d 复合物分别和 BCR 及 CD21 交联,CD21 通过另一辅助受体 CD19 分子活化胞内的蛋白酪氨酸激酶,促使 B 细胞激活。据估计,由“C3d-CD21-CD19”启动 B 细胞活化的辅助性途径,可明显提高抗原对 B 细胞的激活,抗原浓度可减少 10~100 倍。

第二节 信号转导和分子水平的免疫调节

一、免疫细胞激活信号转导中的反馈调节

(一)蛋白质的磷酸化和脱磷酸化

免疫细胞受体参与的调节作用通过信号转导实现。信号转导涉及蛋白质磷酸化。蛋白质肽链上的某些氨基酸残基,可以从 ATP 得到一个磷酸根而发生磷酸化,如果因磷酸化被修饰的蛋白质属于酶,或是信号转导中的连接蛋白(adapter),即可使其处于激活状态,而启动后续的信号转导级联反应。

磷酸化和脱磷酸化是一个可以相互转化的过程,分别由蛋白激酶和蛋白磷酸酶所促成。蛋白激酶有多种,能够使蛋白质上酪氨酸残基发生磷酸化的激酶,称蛋白酪氨酸激酶(PTK)。这类激酶参与免疫细胞的活化,活跃在激活信号转导的起始阶段和上游阶段。同理,能够把磷酸化酪氨酸分子上的磷酸根去除(脱磷酸化)的磷酸酶,称为蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP)。因而对免疫细胞的激活而言,PTK和PTP作用相反,可以分别发挥正、负调节作用。

(二)Src 家族蛋白激酶和受体分子胞内段酪氨酸的磷酸化

由于蛋白酪氨酸激酶和蛋白酪氨酸磷酸酶都属于酶,只有在激活的情况下才能起作用。在淋巴细胞,这一激活首先依赖于—群属于 Src 家族的受体关联性 PTK(简称 Src 或 Src-PTK)先被活化(其机制参见第十五及十六章)。已活化的 Src,或者进一步激活另一类游离于胞浆中的 PTK(T 细胞为 ZAP-70, B 细胞为 Syk),引发后续的活化信号转导的级联反应(正调节);或者激活游离于胞浆中的 PTP,后者可作用于已发生磷酸化的信号分子而终止这一信号转导(负调节)(图 17-2)。

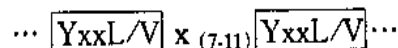
(三)磷酸化酪氨酸通过 SH2 招募游离的 PTK 和 PTP

然而,Src 激活之后要发挥蛋白酶的作用,必须要把底物招募到胞膜内侧,也就是说,先要让胞浆中的 PTK(ZAP-70/Syk)和 PTP 分子大量地聚积在 Src 附近。这一任务的完成,依赖于受体或受体相关分子胞内段上两种结构独特的基序 ITAM 和 ITIM(详见下),它们皆富含酪氨酸残基,这些酪氨酸也是 Src-PTK 作用的底物。这就是说,ITAM/ITIM 中的酪氨酸可以从已激活的 Src 获得磷酸根,由 Y 成为 Y_p(Y 指酪氨酸, p 指磷酸根)。Y_p 可以被一种叫 SH2 的特定结构相结合(SH2:Src 同源结构域),从而把各种带有 SH2 结构域分子招募到胞膜内侧,其主要者,即为上面提到的蛋白酪氨酸激酶 ZAP-70/Syk 和蛋白酪氨酸磷酸酶 PTP。不同之处仅在于,激酶和磷酸酶分别由磷酸化的 ITAM 和 ITIM 所招募。换句话说,免疫细胞活化过程中分子水平的正负反馈性调节,又是经由 ITAM 和 ITIM 来完成的。

二、抑制性受体和信号转导的负反馈调节

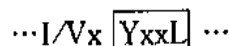
(一)免疫细胞表达两类功能相反的受体

1. 激活性受体 受体相关分子胞内段带有 ITAM,即免疫受体酪氨酸活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif)。其基本结构为 YxxL/V(以方框框出):



其中 Y 为酪氨酸, L/V 为亮氨酸或缬氨酸, x 代表任意氨基酸。前面提到, YxxL/V 中的酪氨酸发生磷酸化后,可被 PTK 分子或连接蛋白上的 SH2 结构域所结合,被招募的 PTK 和连接蛋白活化后,参与活化信号的转导。

2. 抑制性受体 受体分子胞内段所带有的 ITIM 为免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif):



ITIM 中供 SH2 识别的 YxxL 虽然可以和 ITAM 中的 YxxL/V 相同,但其酪氨酸残基一侧相隔一个任意氨基酸之后必须是异亮氨酸(I)或缬氨酸(V)等疏水性氨基酸。由此造成带有 SH2 结构域的 PTP,而不是 PTK,对 ITIM 中的 Y_p 进行识别。结果,如前面所示,PTP 被招募并进一步活化,由 PTK 参与的激活信号转导通路即被截断。

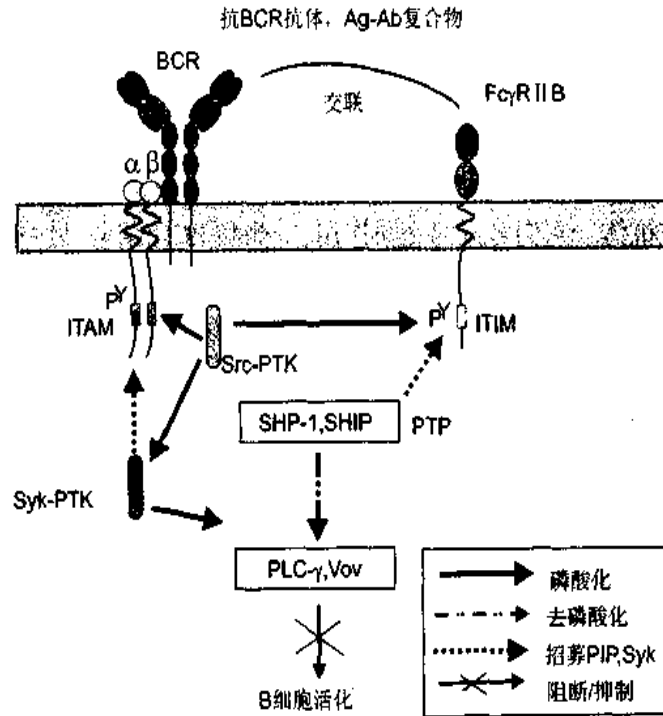


图 17-2 抑制性受体 Fc γ R II-B 分子的作用

抑制性受体 Fc γ R II-B 分子胞内段 ITIM 上的酪氨酸磷酸化(pY)
 招募和激活带有 SH2 结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP-1/SHIP
 抑制 B 细胞激活信号的转导

图 17-2 表明,抑制性受体要发挥负向调节作用,需要和激活性受体同时被交联。前面提到,这是因为抑制性受体中招募 PTP 的 ITIM 必须先要发生磷酸化,这有赖于 Src-PTK 活化后提供磷酸根;而且,众多信号分子和连接蛋白中酪氨酸没有发生磷酸化,PTP 即丧失靶目标,无从行使脱磷酸化的功能。图 17-2 以 B 细胞的 FcR 的抑制作用为例加以说明。该处 ITIM 中的酪氨酸残基 Y 先从激活的 Src-PTK 得到磷酸根成为 Y_p,然后招募并使得带有 SH2 结构域的 PTP(称为 SHP-1 和 SHIP)活化,一方面通过对三磷酸肌醇(IP₃)的脱磷酸化而关闭钙通道,另一方面直接使得因磷酸化而被激活的多种信号分子如磷脂酶 C(PLC- γ)、I γ α /I γ β 和 Vav 失活。终止由 BCR 启动的活化信号传递。关于信号转导途径中的各种成分及其功能,可参考 T 细胞活化一章。

(二) 各种免疫细胞抑制性受体及其临床意义

1. T 细胞:CTLA-4 T 细胞的活化需要双重信号:第一信号(抗原识别信号)和第二信号(协同刺激信号),它们分别通过 T 细胞抗原受体(TCR)和抗原肽的结合,以及 CD28 和 B7 分子的结合而获得。现知,接受协同刺激信号的受体除了 CD28 外,还有

CTLA-4,然而两者作用相反:CD28 和 B7 结合提供 T 细胞激活第二信号;CTLA-4 和 B7 结合后,提供抑制信号。因而 CTLA-4 属于抑制性受体,分子胞内段带有 ITIM。由于 CTLA-4 的表达是在 T 细胞活化之后,因而这一抑制是针对已激活的 T 细胞,对已经出现的特异性免疫应答的强度作反馈性下调。应用 CTLA4-Ig 融合蛋白和抗 CTLA-4 抗体进行免疫干预,能抑制或增强特异性 T 细胞活性,已在抗肿瘤、器官移植和自身免疫病防治中初见成效。

2. B 细胞:FcyR II-B B 细胞以其抗原受体 BCR 接受第一信号,以表面分化抗原 CD40 分子及 IL-4R 等细胞因子受体,接受第二信号,随后,B 细胞开始激活并分化成浆细胞,产生特异性抗体。前面提到,大量抗体的出现,除了清除抗原外,还产生抗原抗体复合物,以及抗抗体。它们可以起交联作用,一侧和 BCR 结合,另一侧和 B 细胞表面的 FcyR II-B 结合(图 17-1,2)。该受体 γ 链的胞内段带有 ITIM,传递抑制信号,结果 B 细胞的分化受遏制,特异性体液免疫强度迅速下降。有报告称,类风湿性关节炎患者中由于存在抗 Fc 抗体,封闭了 IgG 分子上的 Fc 段,使 B 细胞表面的 FcyR II-B 得不到和相应配体结合的机会,造成抑制性信号转导通路不畅,引起自身抗体含量增高。表明抗

表 17-1 总结了各种免疫细胞的激活性受体和抑制性受体。表中还列出了另一类 NK 细胞激活性受体,即 DAP12 分别和 KIR 及 CD94/NKG2 相结合的形式,以及肥大细胞的第一种抑制性受体 αm49R1 。此外不予深入。

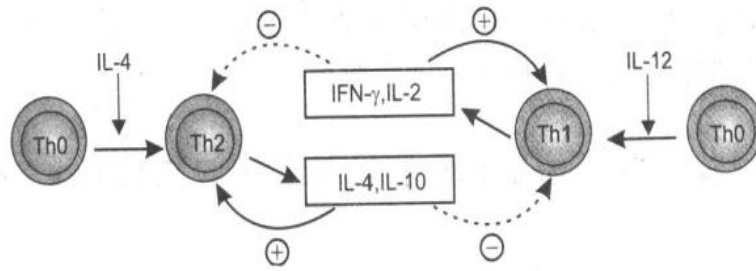


图 17-3 Th1/Th2 及其分泌的细胞因子在功能上的拮抗

并杀灭麻风杆菌,瘤型麻风(重型)有希望向结核型麻风(轻型)转化。

二、独特型网络和免疫调节

(一) 抗独特型抗体和独特型网络

一群抗原特异的、结构均一的抗体分子,当数量足够大时,可以作为抗原在自身体内诱发抗抗体的产生。抗抗体所针对的抗原表位只能是抗体分子上的独特型,因而这一抗抗体(Ab2)称抗独特型(anti-idiotypic, AId)抗体。结构上,独特型主要覆盖抗体的抗原结合部位,即 CDR 区,另一些则分布在接近这一抗原结合部位的 V 区支架部分。这样,抗独特型抗体就有两种,分别针对 V 区的支架部分(α 型,即 Ab2 α)和抗原结合部位(β 型,即 Ab2 β)。注意图 17-4 中的 Ab2 β ,因其结构和抗原表位相似,并能与抗原竞争性地和 Ab1 结合,因而 β 型的抗独特型抗体,被称为体内的抗原内影像(internal image)。

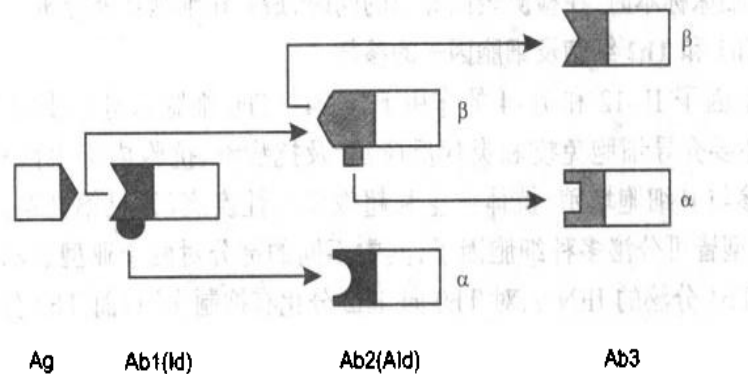


图 17-4 独特型网络示意图和抗原内影像——Ab2 β

图 17-4 表明,抗原进入体内后,能以 BCR 识别该抗原的 B 细胞发生克隆扩增,大量分泌特异性抗体(Ab1),后者再作为抗原,诱致抗独特型抗体的产生。抗独特型抗体(包括 Ab2 α 和 Ab2 β)作为一种负反馈因素,对 Ab1 的分泌起抑制作用。然后,大量抗抗体的产生,又可以诱发出抗抗抗体 (Ab3)。如此反复,构成网络。事实上,这一网络在抗原进入前已存在,只是针对某一特定抗原的 Ab1 及相应的 Ab2、Ab3 等,在数量上并未达到能引起应答性连锁反应的阈值。该抗原一旦出现,Ab1 的数量上升,突破原有的阈值和平衡。如果抗原持续存在,网络将暂时维持在一个新的平衡点。

独特型网络示意图所展示的,通常是抗体分子间的相互作用(图 17-4),但独特型网络真正涉及的,是作为抗原的抗体分子和 BCR(以及相应 B 细胞克隆)间的关系,其中抗体生成细胞的克隆扩增发挥重要作用。这就是说,应该把独特型网络中的各种抗体分子,同时理解为 B 细胞表面的抗原受体分子,即 BCR。同理,独特型网络也适用于 TCR 及 T 细胞克隆间的相互作用。这一点,已被实验所证实。因而独特型网络的调节与其说是在抗体分子水平,不如说是在带有相应 BCR/TCR 特定结构的淋巴细胞克隆的水平。

(二)应用独特型网络进行免疫干预

这样,抗独特型既包括抗独特型抗体和相应的 B 细胞,也包括抗独特型调节性 T 细胞,两方面皆可构成有效的反馈成分,调节抗体及效应 T 细胞介导的特异性免疫应答,并为免疫干预提供手段。这一干预主要包括两方面。一是应用抗原内影像(Ab2 β)所具有的结构特点,通过 Ab1(或 Ab3)增强机体对抗原的特异性应答。理论上用于抗感染免疫,特别适用于对付那些不宜直接对人体进行接种的病原体。二是在体内诱导 Ab2(或抗独特型调节性 T 细胞)的产生,以最终减弱或去除体内原有 Ab1(或相应的细胞克隆)对抗原的特异性应答,主要用于防治自身免疫病,以抑制自身反应性抗体或自身反应性 T 细胞的产生。

三、凋亡对免疫应答的负反馈调节

(一)活化诱导的细胞死亡和特异性免疫应答

1. Fas 和 FasL Fas 介导的凋亡在特异性免疫调节中起重要作用。Fas 又称 CD95,是由 325 个氨基酸残基组成的受体分子。Fas 一旦和配体 FasL 结合,可通过 Fas 分子启动致死性信号转导,最终引起细胞一系列特征性变化,使细胞死亡。Fas 作为一种普遍表达的受体分子,可以出现在多种细胞表面,包括淋巴细胞。但 FasL 的表达却有其特点,通常只出现于活化的 T 细胞(特别是活化的 CTL)和 NK 细胞,因而已被活化的杀伤性免疫细胞,往往能够最有效地以凋亡途径置靶细胞于死地。但表达 FasL 的效应杀伤细胞会与自身表达的 Fas 结合,诱导自身的凋亡过程。出于这一考虑,常把 Fas 启动的效应细胞的凋亡称为活化诱导的细胞死亡(activation-induced cell death, AICD)。

Fas 分子胞内段带有特殊的死亡结构域(DD, death domain)。三聚化的 Fas 和 FasL 结合后,使三个 Fas 分子的死亡结构域相聚成簇,吸引了胞浆中另一种带有相同死亡结构域的蛋白 FADD。FADD 由两部分组成:DD 和 DED。DED 指死亡效应结构域,因而 FADD 是死亡信号转导中的一个连接蛋白。该蛋白再以其 DED 连接另一个带有 DED 的后续成分,即 caspase 8,后者作为酶原而被激活,引发一组 caspase 的级联反应。

2. 半胱天冬蛋白酶和细胞凋亡 caspase 是一类蛋白酶,在 Fas 相关的凋亡信号转导中发挥极为重要的作用。caspase 中的 c 和 asp 分别指半胱氨酸(cysteine)和天冬氨酸(aspartic acid),因而 caspase 可简称为半胱天冬蛋白酶,专一性地在天冬氨酸及其临近的氨基酸残基之间使底物分解。caspase 通常以酶原形式存在,激活后裂解,成为有酶解活性的异二聚体。这样,在一个激活的 caspase 作用下,另一个 caspase 可从其酶原

形式成熟为有活性的蛋白酶形式,后者再作用于下一个 caspase,由此形成级联反应。哺乳动物中已命名了 13 种半胱天冬蛋白酶。功能上分为两类:启动酶和效应酶,分居级联反应的上游和下游。在 Fas 介导的死亡信号转导中第一个发挥启动作用的半胱天冬蛋白酶,即是上面提到的 caspase 8 酶原,又名 FLICE。结构比较特殊,一端带有两个 DED,能够和连接蛋白 FADD 一侧的 DED 相结合,引起另一端的 caspase 活化,启动级联反应。接下来被激活的是另一个重要的半胱天冬蛋白酶 caspase 3,及其他的效应性 caspase,使细胞出现一系列特征性变化,包括 DNA 片段化 (fragmentation)、染色质浓缩、胞膜泡化 (blebbing)、细胞皱缩、凋亡小体形成,最终导致细胞裂解(图 17-5)。

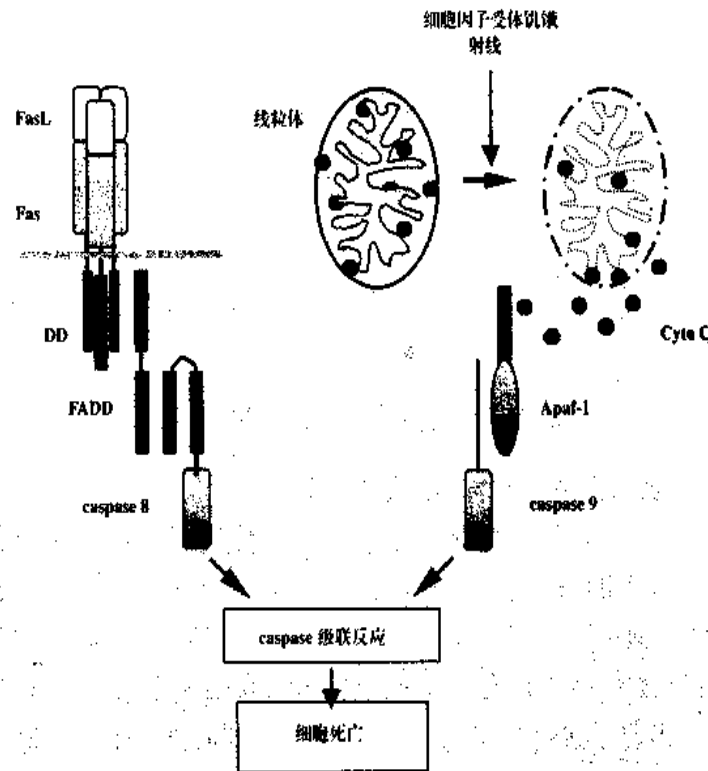


图 17-5 半胱天冬蛋白酶(caspase)引起细胞凋亡的两条途径

3. 活化诱发的细胞死亡及其临床意义 FasL-Fas 结合引发死亡信号的转导,不仅参与 CTL 等细胞对靶细胞的杀伤,并在免疫调节中起重要作用。这主要是由于 T 淋巴细胞被活化并发挥效应功能后,可借助自身表达的 FasL 和 Fas 的结合,使已发生特异性克隆扩增的 T 细胞(主要是 CTL)数量迅速下降。图 17-6 表明,被释放的 FasL 既可杀伤自己(自杀),也可致其他 T 细胞于死地(自相残杀),最后还可损伤被活化的 B 细胞,因为它们可表达 Fas 分子。这一反馈机制造成效应细胞死亡,使特异性的细胞免疫和体液免疫应答同时受到下调。这种负反馈效应具有明显的克隆依赖性,也就是, AICD 主要抑制受到抗原活化并发生克隆扩增的 T、B 淋巴细胞。

Fas 和 FasL 基因发生突变后,可因其产物无法相互结合而不能启动死亡信号转导,上述反馈调节难以奏效。结果,不断受到自身抗原刺激的自身应答性 T 细胞失去一个有效的负反馈调节,增殖失控,引起淋巴结和脾大,产生大量自身抗体,呈现 SLE

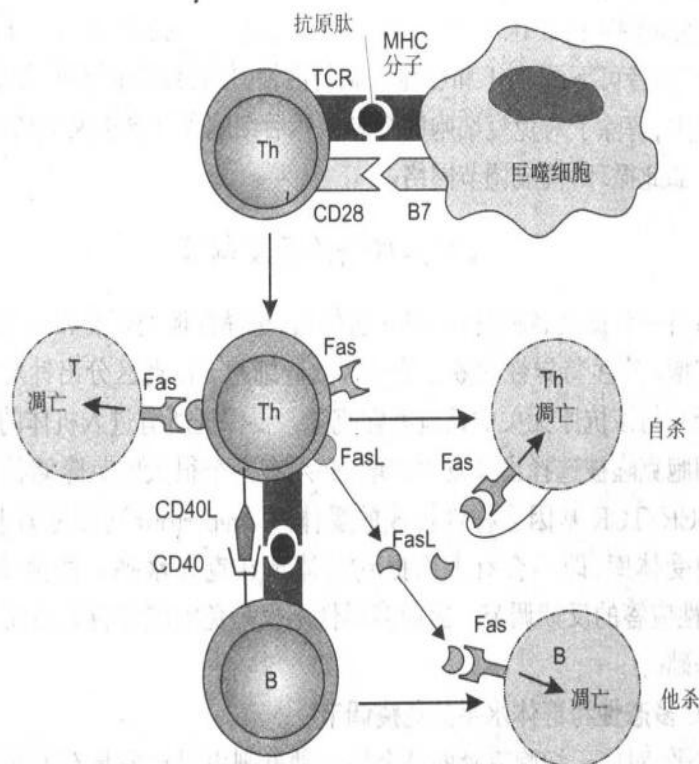


图 17-6 FasL-Fas 诱导的淋巴细胞死亡

样的全身性反应。Fas 和 FasL 的突变,分别见于 *lpr* 及 *gld* 突变型小鼠,并在人类中找到相应的疾病,称自身免疫性淋巴细胞增生综合征(ALPS)。患 ALPS 的病儿,除了淋巴结和脾大,尚有溶血性贫血、淋巴细胞大量扩增、中性粒细胞减少等症状。表明 Fas 诱导的凋亡一旦不能正常发生,将使淋巴细胞的增殖失控,诱发临床疾病。

第四节 整体和群体水平的免疫调节

一、神经-内分泌-免疫网络的调节

机体是一个有机的整体,免疫系统行使功能时,必然受其他系统的影响和调节,其中影响最大的是神经和内分泌系统。例如紧张和精神压力可加速疾病的进程,内分泌失调也制约着疾病的发生和发展。这是一种整体水平的调节,着重于免疫应答的非特异性方面。

神经递质/内分泌激素、受体、以及各种免疫细胞及免疫分子之间可以构成调节性网络。其中包括:

1. 神经内分泌因子影响免疫应答 免疫细胞带有能接受各种激素信号的受体,其中皮质类固醇和雄激素等内分泌因子下调免疫反应;而雌激素、生长激素、甲状腺素、胰岛素等增强免疫应答。

2. 抗体和细胞因子作用于神经内分泌系统 针对神经递质受体和激素受体的抗体将和相应配体发生竞争性的结合。

另外,多种细胞因子如 IL-1、IL-6 和 $TNF\alpha$ 通过下丘脑-垂体-肾上腺轴线,刺激皮质激素的合成,后者可下调 Th1 和巨噬细胞的活性,使得细胞因子的含量降低,导致皮质激素合成减少,解除了对免疫细胞的抑制。然后细胞因子含量又会增加,再促进皮质激素的合成。如此循环,构成调节网络。

二、群体水平的免疫调节

独特型网络一节提到,特定抗原进入机体后,选择性地使带有相应 BCR/TCR 的细胞克隆发生扩增,产生特异性的效应分子和效应细胞。由此区分出针对该抗原的高应答性细胞克隆和与该抗原无关的低应答性克隆。要保证所有进入机体的抗原都有相应的高应答性细胞克隆被选择出来发生扩增,必须有一个很大的克隆储备,这一储备,主要体现在由 BCR/TCR 基因多样性构成的受体库 (repertoire)(参见第十一章)。没有显示多样性的受体库,即不会有上面提到的体现在克隆水平上的独特型网络,以及 AICD 对特异性应答的反馈调节。因而多样性不仅是免疫应答特异性而且是免疫调节得以产生的基础。

(一)MHC 多态性和群体水平的免疫调节

在群体水平,对应于细胞克隆的是个体。种群则由对抗原具有不同应答能力的个体所组成。早期研究揭示,个体间免疫应答能力的差异由免疫应答基因(Ir 基因)所决定,现知 Ir 基因即是 MHC 的特定等位基因(或单元型)。换言之,MHC 不同的等位基因决定了个体免疫应答能力的差异(参见第六章),因而,MHC 的多态性是群体水平免疫调节得以产生的基础。

例如,HLA 等位基因产物 B53 抗原在白人和黄种人中频率极低,为 0~1%,但在中非洲的尼日利亚和冈比亚高达 40% 和 28%。有意义的是,当地疟疾患者中 B53 的频率明显下降,仅为 17%。这表明,带有 B53 等位基因的黑人比较不容易患疟疾,B53 有保护作用。一般说,在进化过程中,各人种都会有相似的机会因变异而出现新的 HLA 等位基因,例如这里的 B53,但在黄种人和白种人群中,由于没有持续的疟疾流行,由突变产生的 B53 基因不显示“优越性”;但在中非的疟疾持续流行区,B53 所具有的保护作用,可引起阳性自然选择效应,构成选择压力,其结果,B53 的频率由 0~1% 上升到 28% (冈比亚) 和 40% (尼日利亚)。如果中非黑人的后代有机会到美洲和白人通婚,这一新的等位基因将被引入白种人群,结果是,全人类多了一个 HLA 等位基因 B53。这也是一种调节,即通过选择出新的抗疟疾 HLA-B53 等位基因,而上调群体抗病的免疫应答能力。

(二)群体水平的免疫调节增强种群的应变能力

BCR/TCR 受体库多样性所提供的调节,得益者是整个个体,而不是细胞克隆。相比之下,群体水平的调节,得益者是整个物种,而不是个体,因为 MHC 多态性可以造就各种免疫应答能力不同的个体,此一时,这一部分个体生存力强,彼一时,那一部分个体适应性好,其总体效应,是在群体水平赋予物种极大的应变能力。

小 结

特异性抗体的产生受到抗原浓度、抗抗体和免疫复合物的反馈性调节;和抗原结合的补体成分,可藉助补体受体参与 B 细胞的激活。

T、B 淋巴细胞、NK 细胞和肥大细胞皆表达功能相反的激活性受体和抑制性受体,后者通过免疫细胞酪氨酸抑制基序,激活蛋白酪氨酸磷酸酶,抑制由蛋白酪氨酸激酶介导的激活信号,发挥负反馈调节作用。

Th 细胞活化之后,在不同细胞因子作用下分化而成的 Th1 和 Th2 亚群,可以其分泌的细胞因子调节两亚群的比例,制约疾病的发生和发展。

由抗原-抗体-抗抗体等构成的独特型网络,将特异性免疫应答强度处于严格的控制之下。由此发展起来的免疫干预手段,可人为地增强或减弱针对特定抗原的体液免疫和细胞免疫,用于疾病防治。

活化诱发的细胞死亡造成效应性淋巴细胞的短寿性,形成对特异性免疫应答的反馈调节。

在整体水平的非特异性免疫应答中,神经-内分泌-免疫网络的调节发挥重要作用。群体水平的免疫调节,通过 MHC 多态性和自然选择而实现。

思 考 题

1. Th1 /Th2 亚群的分化调节和细胞因子的关系,及其临床意义。
2. 为什么抑制性受体能在信号转导水平抑制免疫细胞的激活?
3. 了解独特型网络和活化诱导的细胞死亡在特异性免疫应答调节中的作用。

参 考 文 献

1. 时玉舫,张莉英,王若翔. Fas 和 FasL: 免疫细胞的自杀和谋杀. 上海免疫学杂志,1997(17):197-203.
2. Daeron M. ITIM-bearing negative co-receptors, *The Immunologist* 1997(5):79-86.
3. Lanier LL. Follow the leader: NK cell receptors for classical and non-classical MHC class I, *Cell*, 1998 (92):705-707.
4. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm, *Immunol Today*, 1997(18):263-165.
5. Saito T. Negative regulation of T cell activation, *Cur Opin Immunol*, 1998(10):313-321.

(周光炎)

第十八章 免疫耐受

免疫耐受(immunological tolerance)是机体对抗原刺激表现为“免疫不应答”的现象,即抗原(Ag)不能激活 T 与 B 细胞完成特异正免疫应答的过程,不能产生正免疫应答的相应特异免疫效应细胞,不能执行正免疫应答效应。免疫耐受具有免疫特异性,只对特定的抗原不应答,对不引起耐受的 Ag,仍能进行良好的免疫应答,因而,在一般情况下,不影响适应性免疫应答的整体功能,这不同于免疫缺陷或药物引起的对免疫系统的普遍的抑制作用。免疫耐受的作用与正免疫应答相反,但两者均是免疫系统的重要功能组成,对自身 Ag 的耐受,才能避免发生自身免疫病,免疫系统才能得以集中力量,执行抗感染、抗肿瘤的防卫功能。

第一节 免疫耐受的形成及表现

在胚胎发育期,不成熟的 T 及 B 淋巴细胞接触抗原(Ag),不论是自身 Ag 或外来 Ag,形成对所接触 Ag 的免疫耐受,生后再遇相同 Ag,不予应答。原则上,这种免疫耐受持续终身。在后天过程中,原本对 Ag 应答的 T 及 B 细胞克隆,受多种因素影响,发生耐受,这类耐受能持续一段时间,随诱导因素的消失,耐受亦逐渐去除,重新恢复对相应 Ag 的免疫应答能力。

一、胚胎期及新生期接触抗原所致免疫耐受

(一)Owen 的观察

Owen 于 1945 年首先报道了在胚胎期接触同种异型 Ag 所致免疫耐受的现象。他观察到异卵双胞胎小牛的胎盘血管相互融合,血液自由交流,呈自然联体共生。出生后,两头小牛体内均存在两种不同血型 Ag 的红细胞,构成红细胞嵌合体(chimeras),互不排斥(图 18-1,A)。且将一头小牛的皮肤移植给其孪生小牛,亦不产生排斥。然而,将无关小牛的皮肤移植给此小牛,则被排斥,故这种耐受具有特异性。

(二)Medawar 等的实验证实

根据 Owen 的观察,Medawar 等设想,可能是在胚胎期接触同种异型 Ag 诱导了免疫耐受的产生,Medawar 等将 CBA 品系小鼠的骨髓输给新生期的 A 品系的小鼠。在 A 系小鼠出生 8 周后,移植以 CBA 系鼠的皮肤,此移植的皮肤能长期存活,不被排斥(图 18-1,B)。Medawar 等的实验不仅证实了 Owen 的观察,且揭示当体内的免疫细胞处于发育阶段,人工可诱导其对“非己”Ag 产生耐受。

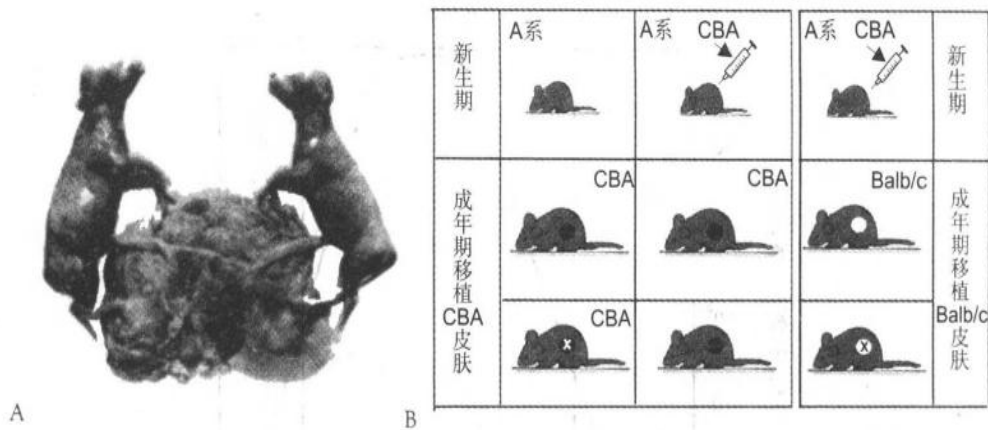


图 18-1 特异免疫耐受的形成

A. 牛异卵双胞胎, 构成血型嵌合体 B. 小鼠新生儿免疫耐受的诱导. A 系小鼠新生儿移植 CBA 小鼠骨髓, 成年期移植 CBA 或 Balb/c 小鼠皮肤, 前者存活, 后者排斥

二、后天接触抗原导致的免疫耐受

T 及 B 细胞的特异性免疫应答, 是在适宜的 Ag 激活及多类免疫细胞的协同作用下产生的。不适宜的抗原量, 特殊的 Ag 表位及 Ag 表位的变异, 均会导致免疫耐受。T 细胞即使接触适宜的抗原, 若缺乏第二信号, T 细胞不能充分活化; 若缺乏生长因子及分化因子, 活化的 T 及 B 细胞均不能进行克隆扩增, 不能分化为效应细胞, 表现为免疫耐受现象。

抗原因素与免疫耐受

1. 抗原剂量 抗原剂量与免疫耐受的关系首先由 Mitchison 于 1964 年报道, 他给小鼠不同剂量的牛血清白蛋白 (BSA), 观察 Ab 产生, 发现注射低剂量 ($10^{-8}M$) 及高剂量 ($10^{-5}M$) BSA 均不引起 Ab 产生, 只有注射适宜剂量 ($10^{-7}M$) 才致高水平的 Ab 产生。Mitchison 将 Ag 剂量太低及太高引起的免疫耐受, 分别称为低带 (low-zone) 及高带 (high-zone) 耐受。抗原剂量过低, 不足以激活 T 及 B 细胞, 不能诱导免疫应答, 致 (Ag) 低带耐受 (图 18-2)。以 T 细胞活化为例, 抗原提呈细胞 (APC) 表面必须有 10~100 个相同的多肽-MHC 分子, 与相应数目的 TCR 结合后, 才能使 T 细胞活化, 低于此数目, 不足以使 T 细胞活化。Ag 剂量太高, 则诱导 T_s 细胞活化, 抑制免疫应答, 亦呈现特异不应答状态, 致高带耐受。T 与 B 细胞一旦形成耐受, 会持续一段时间。通常 T 细胞耐受易于诱导, 所需 Ag 量低, 耐受持续时间长 (数月~数年); 而诱导 B 细胞耐受, 需要较大剂量的 Ag, B 细胞耐受持续时间较短 (数周) (图 18-3)。

2. 抗原类型 天然可溶性蛋白中存在有单体 (monomer) 分子及聚体 (aggregates) 分子。以 BSA 免疫小鼠, 可产生 Ab。若将 BSA 先经高速离心, 去除其中的聚体, 再行免疫小鼠, 则致耐受, 不产生 Ab。其原因是蛋白单体不易被巨噬细胞 ($M\phi$) 吞噬处理, 不能被 APC 提呈, T 细胞不能被活化, BSA 是 TD-Ag, 须 Th-B 协同, B 细胞才能进行免疫应答, 产生 Ab。蛋白聚体则易被 $M\phi$ 吞噬处理, APC 提呈, Th-B 协同, B 细胞产生相应 Ab。

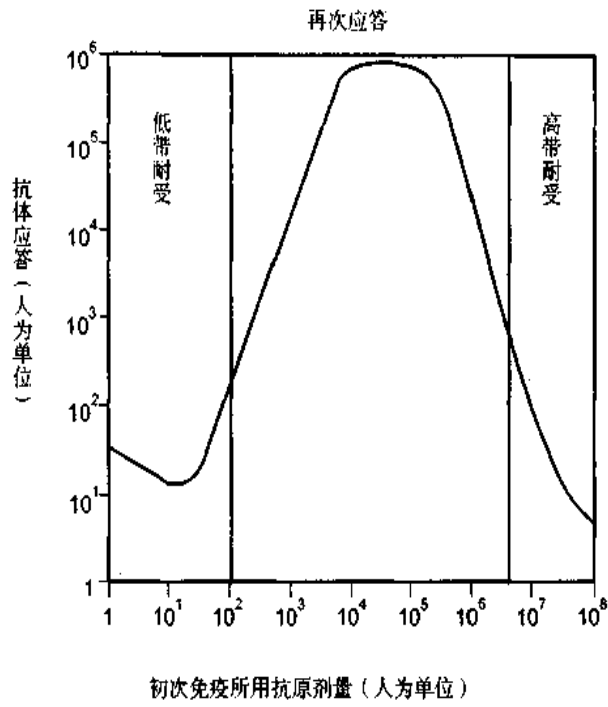


图 18-2 抗原剂量与免疫耐受

应用不同剂量进行初次免疫后,以 1×10^3 人为单位的抗原进行二次免疫,显示低带及高带耐受

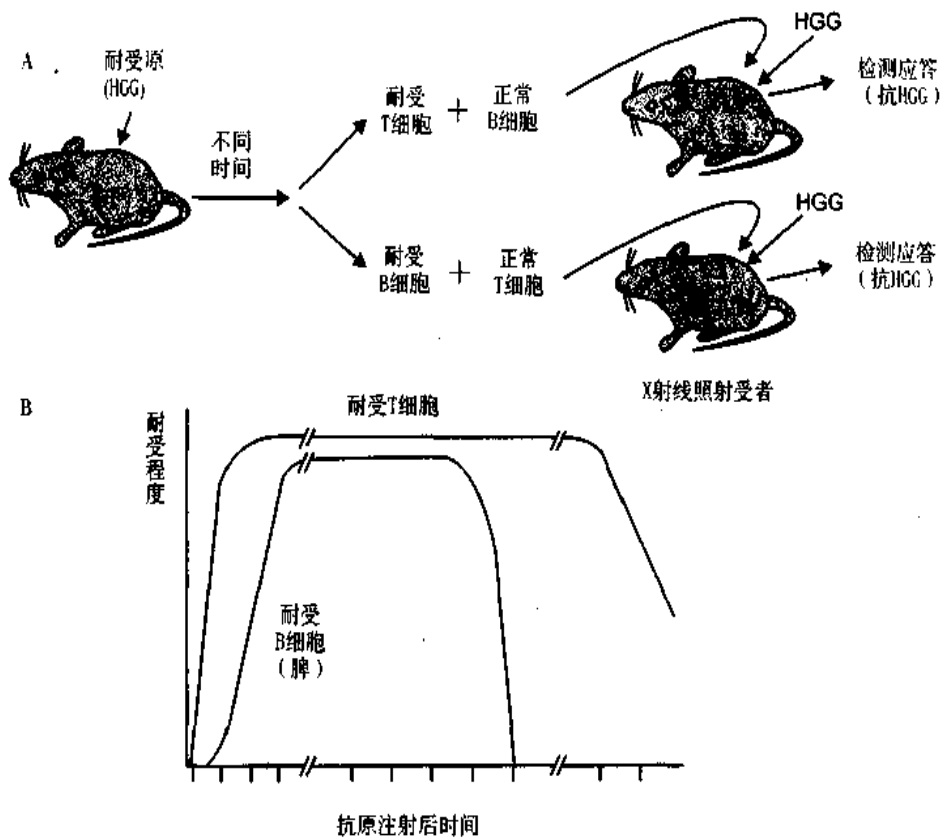


图 18-3 体内 T 及 B 细胞耐受的特点

A. 鉴定 T 细胞及 B 细胞耐受 B. T 及 B 细胞耐受特点,诱导耐受所需最少剂量: B 细胞, $1 \sim 10\text{mg}$; T 细胞, $10\mu\text{g}$

3. 抗原免疫途径 经口服 Ag 胃肠道诱导派氏集合淋巴结及小肠固有层 B 细胞, 产生分泌型 IgA, 形成局部粘膜免疫; 但却致全身的免疫耐受。这种“耐受分离”(split tolerance)现象有其实用意义(见本章第三节)。

4. 抗原决定基特点 以鸡卵溶菌酶(hen egg lysosome, HEL)蛋白免疫 H-2^b 小鼠, 致免疫耐受, 现知 HEL 的 N 端氨基酸构成的表位能诱导 T_s 细胞活化, 而其 C 端氨基酸构成的表位, 则诱导 Th 细胞活化, 用天然 HEL 免疫, 因 T_s 细胞活化, 抑制 Th 细胞功能, 致免疫耐受, 不能产生 Ab; 如去除 HEL 的 N 端的 3 个氨基酸, 则去除其活化 T_s 细胞的表位, 而使 Th 细胞活化, Th-B 细胞协同, B 细胞应答产生 Ab。

第二节 免疫耐受机制

免疫耐受按其形成时期的不同, 分为中枢耐受及外周耐受。中枢耐受是指在胚胎期及在 T 与 B 细胞发育过程中, 遇自身抗原所形成的耐受; 外周耐受是指 T 及 B 免疫功能细胞, 遇内源性或外源性抗原, 不产生免疫应答。两类耐受诱因及形成机制有所不同。

一、中枢耐受

当 T 细胞及 B 细胞分别在胸腺及骨髓微环境中发育, 至表达功能性抗原识别受体 [T 细胞, TCR-CD3; B 细胞, BCR(mIgM)-Ig α /Ig β] 阶段, TCR 及 BCR 分别与微环境基质细胞表面表达的自身抗原肽: MHC 分子及自身抗原呈高亲合力结合时, 引发阴性选择, 启动细胞程序性死亡, 致克隆消除(图 18-4)。T 及 B 细胞发育阶段经受的克隆消除, 显著减少生后的自身免疫病。如胸腺及骨髓微环境基质细胞缺陷, 阴性选择下降或障碍, 生后易患自身免疫病。小鼠及人发生 Fas 及 FasL 基因突变, 胸腺基质细胞不表

对外周组织特异性自身抗原应答的 T 及 B 细胞克隆,存在于外周淋巴器官及组织中,有机会接触自身抗原。但绝大多数组织特异自身抗原浓度太低,不足以活化相应的 T 及 B 细胞。如外周组织特异抗原浓度适宜,当相应的自身 Ag 应答的 T 细胞克隆与表达该组织特异 Ag(结合于 MHC I 类分子)接触时,则 TCR-CD3 活化,产生第一信号,但组织细胞不表达 B7 及 CD40 等协同刺激分子,在无炎症情况下,抗原提呈细胞(APC)不活化,不能产生第二信号。只有第一信号,而无第二信号时,细胞内的信号转导途径在早期即被中断,细胞不能充分活化,呈克隆无能状态 (clonal anergy)。多数无能细胞易发生凋亡,而被克隆消除。有一些克隆无能淋巴细胞,因不明原因,仍能长期存活,在 IL-2 提供下,可进行克隆扩增,进行免疫应答,致自身免疫病。

体内有一类组织特异性抗原,其浓度不足以诱导初始 T 细胞发生耐受,即不能导致应答克隆的消除或无能,但其浓度足以活化效应 T 细胞,而有致自身免疫病的

危险。这种自身应答 T 细胞克隆与相应组织特异抗原并存,而在正常情况下,不致自身免疫病的状态,称为免疫忽视 (immunological ignorance)。免疫忽视现象在动物实验中得到证明。小鼠的实验性变态反应性脑脊髓炎 (EAE) 是由对自身碱性髓鞘蛋白 (myelin basic protein, MBP) 的多肽特异应答的 Th1 细胞被活化所致。在人工建立的对 MBP 特异识别的 TCR 转基因小鼠体内,大部分 T 细胞均表达转基因的 MBP 特异性 TCR,但不能致 EAE,小鼠正常生活。其原因是外周组织表达 MBP 量很低,只有在中枢神经系统 MBP 表达量才高,但该处是免疫隔离部位,初始 T 细胞不能进入,不致病。如注射以加有弗氏完全佐剂的 MBP,则外周 APC 被活化,转基因 MBP-TCR⁺ T 细胞被活化,进行免疫应答,产生效应 Th1 细胞,其表面所表达的粘附分子 (LFA-1, VLA-4),使其能穿越血脑屏障,进入 CNS,与表达 MBP 的细胞结合,致 EAE。在自然情况下,这些免疫忽视的自身应答性 T 细胞,会因感染,病原体与自身抗原的分子模拟作用,使 APC 活化,进行免疫应答,产生效应 T 细胞,伤害相应自身组织细胞。随感染的控制及消失,APC 不再活化,这种自身应答细胞又恢复静止的免疫忽视状态。

外周组织特异抗原浓度适宜时,虽能活化自身应答 B 细胞,但 Th 细胞不活化,不能提供 B 细胞扩增及分化所需细胞因子,B 细胞呈免疫无能状态。自身应答性 B 细胞

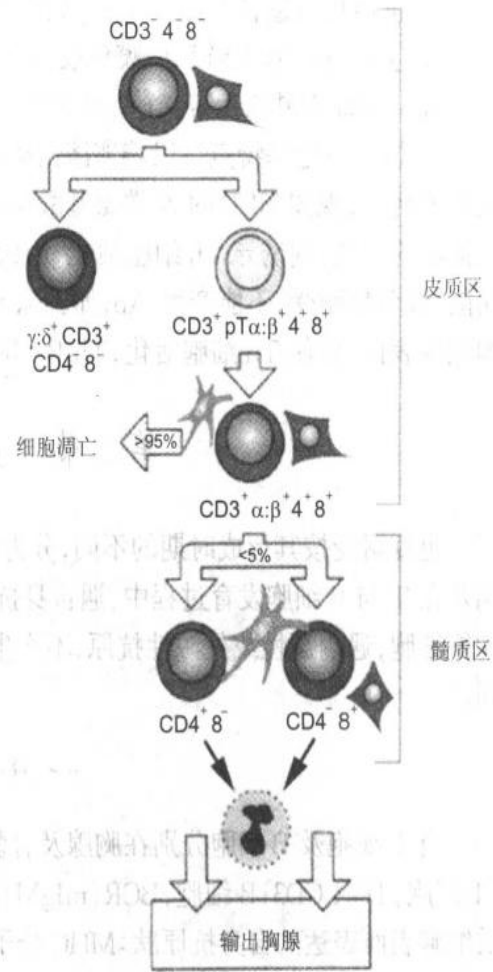


图 18-4 中枢耐受:胸腺内阴性选择致细胞凋亡

亦有免疫忽视类型,在感染时,Th 细胞被旁路活化,提供所需细胞因子时,则发生应答,产生相应的 IgG 型自身抗体,能致自身免疫病。外来可溶性 Ag,如去除其中的聚体,只有单体形式,虽能与 B 细胞表面 BCR 结合,但不能使 BCR 交联,B 细胞不活化,可致无能及克隆消除。B 细胞克隆在对外来 Ag 应答过程中,可发生高频突变,而产生自身应答克隆,但这些克隆在生发中心中与大量可溶性自身 Ag 相遇,易致凋亡,维持免疫耐受。

(二)免疫抑制细胞的作用

在本章第一节中所述 Medawar 的实验性免疫耐受模型中,对同种异型抗原产生免疫耐受的小鼠体内,存在一类免疫耐受淋巴细胞,将耐受小鼠的淋巴细胞转输给正常小鼠,则此小鼠亦对移植的、表达此同种异型抗原的皮肤显示耐受,移植的皮肤存活。若将耐受小鼠血液中的 T 细胞杀伤消除后,再行淋巴细胞转输,则不能转移免疫耐受,故耐受小鼠体内产生有抑制性 T 细胞(suppressor T cell, Ts)。

Ts 细胞经产生 TGF- β ,抑制 Th 及 CTL 功能。在人类,因麻风分枝杆菌的感染,患有瘤型麻风的患者,其 Ts 细胞呈优势活化,这类 Ts 细胞能抑制 Th1 细胞应答,从而抑制迟发型变态反应的过程,不能杀菌及抑菌,患者虽有 Ab,但对细菌无抑制作用,疾病严重进展。

(三)免疫隔离部位的抗原在生理条件下不致免疫应答

脑及眼的前房部位为特殊部位,移植同种异型抗原的组织,不诱导应答,移植物不被排斥。这些部位被称为免疫隔离部位(immunologically privileged sites)。胎盘亦为免疫隔离部位,使遗传有父亲的 MHC 的胎儿不被排斥,而正常妊娠。

免疫隔离部位因双重机制,使其表达抗原的组织不易引起免疫应答,或不被免疫损害:①生理屏障,使免疫隔离部位的细胞不能随意穿越屏障,进入淋巴循环及血液循环;反之,免疫效应细胞亦不能随意进入这些免疫隔离部位,致免疫侵袭。②抑制性细胞因子如 TGF- β ,及 Th2 类细胞因子,如 IL-4 及 IL-10,抑制 Th1 类细胞功能。

生理性屏障并非有绝对隔离作用,如在妊娠时,由胎盘作为屏障分隔开胎儿与孕母,但仍有少量胎儿细胞进入母体,可以使母体产生抗同种异型 MHC 分子的 Ab,然而,胎盘的绒毛膜滋养层细胞及子宫内膜上皮细胞,均可产生 TGF- β ,IL-4 及 IL-10,抑制排斥性免疫应答。

在免疫隔离部位的表达组织特异抗原的细胞,几乎无机会活化自身抗原应答 T 细胞克隆,因而这些 T 细胞克隆处于免疫忽视状态。然而,在临床交感性眼炎情况下,因一只眼受外伤,其眼内蛋白成分释出至局部淋巴结,活化自身应答性 T 细胞,进行应答,产生效应 T 细胞,因其表面粘附分子的增加及血管内皮细胞表达的相应粘附分子的受体亦增加,使之能随血液循环进入健康眼,而致免疫损害。故当一只眼球受严重外伤时,只有及时摘除,才能免于祸及另一健康眼,得以保持视力。

第三节 免疫耐受与临床医学

免疫耐受与临床疾病的发生、发展及转归密切相关。生理性的免疫耐受对自身组织抗原不应答,不发生自身免疫病;病理性的免疫耐受,对感染的病原体或肿瘤细胞抗

原不产生特异免疫应答,不能执行免疫防卫功能,则疾病发展及迁延。在临床的一些治疗中,希望建立免疫耐受,达治疗目的,如对同种异体器官或异种器官的移植,若能使受者的 T 及 B 细胞对供者的器官组织特异抗原不行应答,则移植物可长期存活。免疫耐受的打破,会致不同临床后果。生理性的对自身组织抗原耐受的打破,则自身应答性 T 及 B 细胞克隆被活化,发生自身免疫病;反之,打破对感染性病原体及肿瘤的免疫耐受,使适宜的特异免疫应答得以进行,则会消灭病原体及肿瘤,疾病得以控制及治愈。

一、建立免疫耐受

建立免疫耐受,可从抑制特异免疫应答及拮抗免疫原两方面入手。

(一)口服免疫原,建立全身免疫耐受

口服免疫原,可致局部肠道粘膜特异免疫,而抑制全身免疫应答,再经静脉途径给以相同免疫原时,不能诱导免疫应答(图 18-5A)。在小鼠的实验性变态反应性脑脊髓炎(EAE)及非肥胖性糖尿病(NOD)模型中,分别是由 Th1 应答诱导的迟发型超敏反应或 CTL 应答,致靶细胞的损害形成。口服 MBP 或胰岛素,局部 CD4⁺ T 细胞产生 TGF- β 及 IL-4,这些细胞因子能诱导局部特异应答 B 细胞产生 IgA 型 Ab,且抑制 Th1 细胞的功能,从而缓解 EAE;Th1 细胞功能受抑制,效应 CTL 不能产生,则 NOD 亦缓解。然而,在临床试用口服自身抗原,并不能使类风湿关节炎(RA)或多发性硬化症等自身免疫病缓解。最近试用口服热休克蛋白 HSP65,治疗 RA 有一定效果。其机制是经免疫应答中网络调节的旁路活化,诱导 Ts 细胞功能所致。

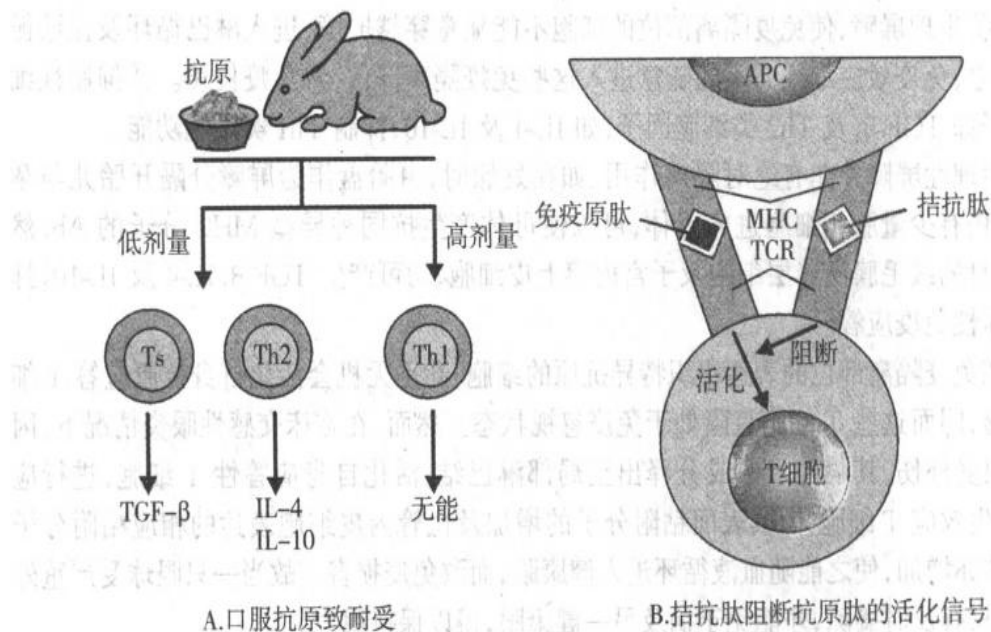


图 18-5 外周免疫耐受的诱导形成示意图

(二)静脉注射抗原,建立全身免疫耐受

如前所述,静脉注射无聚体的抗原,只能诱导免疫耐受。在器官移植前,静脉注射

供者的表达同种异型抗原的血细胞,能建立一定程度的免疫耐受,延长移植器官的存活。

(三)移植骨髓及胸腺,建立或恢复免疫耐受

鉴于在 T 及 B 细胞分化发育阶段,接触适量抗原,会致阴性选择,产生免疫耐受。在小鼠实验中,于同种异型器官移植前,植以同种异型骨髓及胚胎胸腺,既可预防移植物抗宿主(GVH)反应,又可延长移植物存活时间。在人的自身免疫病,如 SLE 的长期病程中,由于多种自身抗原特异应答性 T 及 B 细胞的产生,致造血微环境的损害及造血干细胞的缺陷,给病人移植以骨髓、骨(保持造血微环境)及胚胎胸腺,可部分建立正常免疫系统的网络调节功能,减轻或缓解自身免疫病。

(四)脱敏治疗,防止 IgE 型 Ab 产生

在 I 型速发型超敏反应中,皮下多次注射小剂量变应原,可诱导 IFN- γ 及 TGF- β 产生,抑制 IgE 型 Ab 产生,促进 IgG 的产生,达脱敏目的(详见第十九章)。

(五)防止感染

自身免疫病常因感染而诱发,病原体的某些抗原与自身组织抗原具有相似性,则病原体感染诱导产生的效应免疫细胞,不仅对病原体及被感染细胞有攻击作用,且因分子模拟作用,对自身组织细胞亦有攻击作用。防止感染,可减少自身免疫病发生,或使之缓解。

(六)诱导产生特异拮抗性免疫细胞,抑制效应免疫细胞对靶细胞的攻击

在小鼠 EAE 模型中,是特异 Th1 细胞的应答,导致病理过程,此特异 Th1 细胞表达的独特型 TCR,可经独特型-抗独特型网络调节,诱导抗独特型 T 细胞产生,拮抗此 Th1 细胞功能,从而抑制 EAE。分析并克隆免疫攻击细胞的 TCR 类型及其编码基因,经基因工程制备重组蛋白,作为免疫原,诱导免疫调节细胞产生,能特异拮抗对自身组织有攻击作用的效应免疫细胞,这是理解和特异治疗自身免疫病的一个重要方向。

(七)自身抗原肽拮抗剂的使用

在致自身免疫病的自身抗原肽鉴定清楚后,可从人工肽库中,筛选其拮抗肽。应用拮抗肽,可因竞争抑制,使抗原肽不能与相应 T 及 B 细胞的 TCR 及 BCR 结合,不能诱导免疫应答(图 18-5B)。此种设想,已开始动物试验验证。

二、打破免疫耐受

在慢性感染及肿瘤患者中,常因诱导免疫应答的条件缺陷,致免疫耐受;提供相应条件,可望恢复免疫应答(图 18-6)。

(一)免疫原及免疫应答分子用于肿瘤患者的治疗

肿瘤细胞表达肿瘤特异抗原(TSA)及相关抗原(TAA)密度低,MHC 分子下调,在瘤细胞表面,不易形成足够的 Ag 肽:MHC 分子复合物,不能活化免疫应答 T 细胞,肿瘤患者的抗原提呈细胞亦有缺陷,如 B7、CD40 下调,致第二信号缺陷。为此,相应的纠正措施有:经基因克隆 TSA/TAA,产生足量重组蛋白,可作为肿瘤多肽疫苗;对瘤细胞转染以 MHC 基因及 B7 或 CD40 基因,提高 MHC 分子及 B7 分子在瘤细胞表面的表达,可增强其免疫原性,进行免疫治疗(详见第二十五章)。

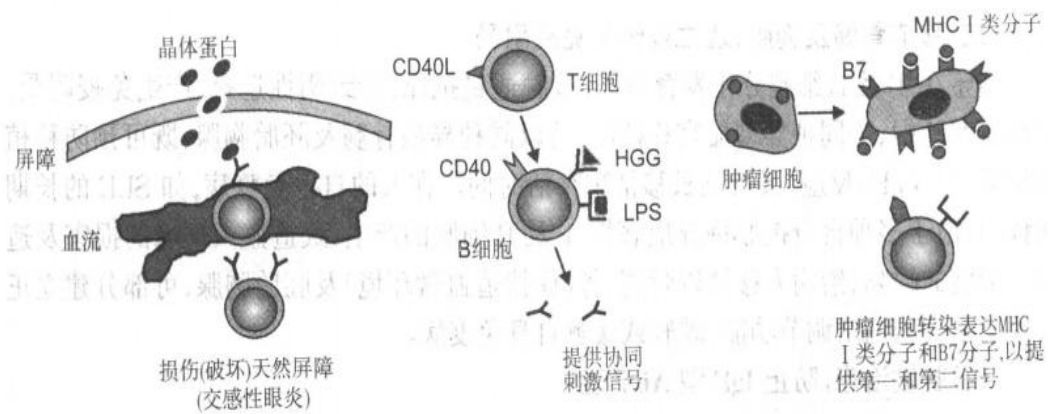


图 18-6 各种打破免疫耐受的方法

(二) 细胞因子及其抗体的合理使用

IFN- γ 能诱导 M ϕ 及 APC 上调 MHC II 类分子,增强 Ag 处理及提呈能力,IFN- γ 自身及其诱导的 M ϕ 产生的 IL-12,可诱导 Th1 细胞功能,增强迟发型超敏反应及效应 CTL 产生;GM-CSF 与其他细胞因子联合应用,既可以支持粒细胞生成,又可诱导树突状细胞(DC)功能成熟,用于抗肿瘤免疫应答,进行免疫治疗。肿瘤细胞常产生 TGF- β ,抑制免疫应答,可用抗 TGF- β Ab 治疗。

(三) 多重抗感染措施,防止病原体产生抗原拮抗分子

易突变病毒,如 HIV 和 HCV,在感染过程中,未被及时消灭,会因病毒突变,产生抗原拮抗分子,它们能与 MHC 分子结合,但因其与 TCR 结合的基序改变,虽可与 TCR 结合,然而产生不完全的活化信号,不能使针对原来未突变的抗原肽产生的免疫记忆细胞执行功能,失去免疫防卫作用,则病毒长期复制,病程迁延。在 HIV 感染早期,及时采用综合药物治疗,抑制病毒的逆转录酶及蛋白酶,从多种途径切断病毒复制,可使绝大多数病毒消失,其突变几率显著降低,疾病得以缓解。

免疫耐受的产生及调节其产生的机制,仍待仔细研究,深入揭示。

小 结

免疫耐受是 T 及 B 淋巴细胞对抗原的特异不应答表现,对自身抗原的免疫耐受是免疫系统的正常功能,其形成是:①在 T 及 B 细胞发育过程中,对自身共有抗原应答的细胞被克隆消除(中枢耐受);②在外周,对组织特异自身抗原应答的 T 及 B 细胞,因克隆无能、克隆不活化、免疫忽视及免疫抑制细胞作用(外周耐受),不能执行免疫应答所致。对自身抗原的免疫耐受,常因感染的分子模拟作用,或旁路活化作用而被打破,致自身免疫病。对非己抗原的耐受是由于抗原剂量太低,不足以活化 APC,不足以活化 T 及 B 淋巴细胞;或抗原浓度太高,诱导 Ts 细胞功能;抗原的单体形式不被 M ϕ 吞噬处理;及抗原的特殊表位,活化 Ts 细胞所致。免疫耐受与临床医学密切相关,建立耐受,可使移植体存活;恢复对自身抗原耐受,可治疗自身免疫病。反之,打破免疫耐受,恢复免疫应答,在抗感染,抗肿瘤免疫中有重要作用。

思考题

1. 免疫耐受的特点及其生物学作用。
2. 免疫耐受形成的主要机制。
3. 在那些情况下,须打破免疫耐受;那些情况下,须建立免疫耐受。打破或建立免疫耐受的原则。

参考文献

1. Goodnow C. C. et al. Response in the Absence of Infection. In: Janeway CA, et al, ed. Immunobiology. The Immune System in Health and Disease. 4th ed. Chapter 13. Current Biology Publication, 1999. 518-532.
2. Weiner H.L. 1997. Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. Immunol. Today, 18(7): 335-343.
3. 陈慰峰. 1999. 病毒逃逸免疫防卫机制及可能对策. 中华医学杂志, 79(4): 314-316.

(陈慰峰)

第五篇 临床免疫

第十九章 超敏反应

超敏反应(hypersensitivity)是指机体对某些抗原初次应答后,再次接受相同抗原刺激时,发生的一种以机体生理功能紊乱或组织细胞损伤为主的特异性免疫应答。超敏反应俗称变态反应(allergy)或过敏反应(anaphylaxis)。

Gell 和 Coombs 根据超敏反应发生机制和临床特点,将其分为四型:Ⅰ型超敏反应,即速发型超敏反应;Ⅱ型超敏反应,即细胞毒型或细胞溶解型超敏反应;Ⅲ型超敏反应,即免疫复合物型或血管炎型超敏反应;Ⅳ型超敏反应,即迟发型超敏反应。

第一节 Ⅰ型超敏反应

Ⅰ型超敏反应主要由特异性 IgE 抗体介导产生,可发生于局部,亦可发生于全身。其主要特征是:①再次接触变应原(诱导超敏反应的抗原)后反应发生快,消退亦快;②通常使机体出现功能紊乱性疾病,而不发生严重组织细胞损伤;③具有明显个体差异和遗传背景,对变应原易产生 IgE 型抗体应答的超敏患者,称为特应性素质个体。

一、参与Ⅰ型超敏反应的主要成分和细胞

(一)变应原及其特征

变应原(allergens)是指能够选择性地激活 CD4⁺ Th2 细胞及 B 细胞,诱导产生特异性 IgE 抗体应答,引起变态反应的抗原性物质。天然变应原大多为相对分子量较小(10~20kD)的可溶性蛋白质抗原。某些药物或化学物质可为抗原表位,其本身没有免疫原性,进入体内后,有可能与组织蛋白结合而获得免疫原性,成为变应原。

临床常见的变应原主要有花粉颗粒、尘螨或其排泄物、真菌或其孢子、昆虫或其毒液、动物皮屑或羽毛,以及牛奶、鸡蛋、鱼虾、蟹贝等食物和青霉素、磺胺、普鲁卡因、有机碘化合物等药物。最近发现有些变应原为酶类物质:①尘螨中的半胱氨酸蛋白酶是一种与木瓜蛋白酶同源的变应原,可引起呼吸道过敏反应;②细菌酶类物质如枯草菌溶素是引起过敏性哮喘的变应原;③蜂毒中的磷脂酶 A2 是引起局部或全身过敏反应的变应原。

(二) 变应素及其产生

引起 I 型超敏反应的特异性 IgE 类抗体称为变应素 (allergens)。正常人血清中 IgE 含量很低,而在过敏患者体内,特异性 IgE 含量异常增高。IgE 主要由鼻咽、扁桃体、气管和胃肠道粘膜下固有层淋巴组织中的 B 细胞产生,这些部位也是变应原易于侵入引发过敏反应的部位。IgE 为亲细胞抗体,可通过其 Fc 段与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面 IgE Fc 受体 (FcεRI) 结合,而使机体处于致敏状态。

IL-4 在诱导 B 细胞产生特异性 IgE 过程中至关重要。研究表明,变应原特异性 CD4⁺ 初始 T 细胞被相应变应原激活后可表达 IL-4 等细胞因子的受体,在接受活化 NK1·1⁺ T 细胞产生的以 IL-4 为主的细胞因子的作用后,可增殖分化为变应原特异性 CD4⁺ Th2 细胞。该种 CD4⁺ Th2 细胞及其分泌的 IL-4 等细胞因子,可诱导变应原特异性 B 细胞增殖分化为产生特异性 IgE 抗体的浆细胞。

(三) 肥大细胞和嗜碱性粒细胞及其表面高亲和性 IgE Fc 受体

肥大细胞和嗜碱性粒细胞均来自髓样干细胞前体。肥大细胞可分为两种类型,一类主要分布于皮下小血管周围的结缔组织中,称为结缔组织肥大细胞;另一类主要分布于粘膜下层,称为粘膜肥大细胞。嗜碱性粒细胞主要分布于外周血中,数量较少,它们也可被招募到变态反应部位发挥作用。肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面具有高亲和性 IgE Fc 受体 (FcεRI),胞质内含有类似的嗜碱性颗粒。它们被变应原激活后,释放的生物活性介质也大致相同。

FcεRI 由一条 α 链、一条 β 链和两条相同的 γ 链组成。α 链为配基结合链,其胞外功能区能与 IgE Fc 段结合。β 链和 γ 链可介导信号转导,其中 β 链跨膜 4 次,其 N 端和 C 端均位于胞浆内,C 端含有一个免疫受体酪氨酸活化基序 (ITAM)。γ 链为跨膜蛋白,在胞外 N 端经二硫键相连组成二聚体,胞浆内 C 端各含一个 ITAM (图 19-1)。

(四) 嗜酸性粒细胞

嗜酸性粒细胞主要分布于呼吸道、消化道和泌尿生殖道粘膜组织中,在血循环中仅有少量存在。通常嗜酸性粒细胞不表达高亲和性 FcεRI,有很高的脱颗粒临界阈。当它们被某些细胞因子如 IL-3、IL-5、GM-CSF 或血小板活化因子 (PAF) 激活后,可表达高亲和性 FcεRI 并使表面 CR1 及 FcγR 表达增加。这些变化使嗜酸性粒细胞脱颗粒临界阈降低,导致脱颗粒,释放一系列生物活性介质。其中一类是具有毒性作用的颗粒蛋白及酶类物质,主要包括嗜酸性粒细胞阳离子蛋白、主要碱性蛋白、嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素和嗜酸性粒细胞过氧化物酶、嗜酸性粒细胞胶原酶等。这些物质可杀伤寄生虫和病原微生物,也可引起组织细胞损伤。另一类介质与肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放的脂类介质类似。

二、I 型超敏反应的发生过程和发生机制

(一) 致敏阶段

变应原进入机体后,可选择诱导变应原特异性 B 细胞产生 IgE 抗体应答。IgE 类抗体与 IgG 类抗体不同,它们可在不结合抗原情况下,以其 Fc 段与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面相应的 FcεRI 结合,而使机体处于对该变应原的致敏状态。表面结合特异

性 IgE 的肥大细胞/嗜碱性粒细胞,称为致敏肥大细胞/嗜碱性粒细胞,简称致敏靶细胞。通常靶细胞致敏状态可维持数月甚至更长,如长期不接触变应原,致敏状态可逐渐消失。

(二) 激发阶段

是指相同变应原再次进入机体时,通过与致敏肥大细胞/嗜碱性粒细胞表面 IgE 抗体特异性结合,使之脱颗粒,释放生物活性介质的阶段。研究表明,多价变应原与致敏靶细胞表面两个或两个以上相邻 IgE 抗体结合,使膜表面 $Fc\epsilon RI$ 交联,是触发致敏靶细胞脱颗粒,释放及合成生物活性介质的关键。作用机制如图 19-1 所示,当致敏靶细胞表面 $Fc\epsilon RI$ 交联聚集时,可通过其 γ 链 C 端 ITAM 的磷酸化作用,使 Syk 和 Fyn 蛋白酪氨酸激酶(PTK)活化。然后通过以下两条作用途径诱导靶细胞脱颗粒、释放及合成生物活性介质。①使 γ 异构型磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 C(PI-PLC γ)活化,后者催化膜磷脂酰肌醇二磷酸(PIP₂)水解,产生三磷酸肌醇(IP₃)和甘油二酯(DAG)。IP₃ 可激发胞内钙库(内质网)开放,使胞浆内 Ca^{2+} 浓度升高。DAG 能与胞浆内非活化型蛋白激酶 C(PKC)结合,并在膜磷脂和 Ca^{2+} 协同作用下使之活化。活化的 PKC 作用于胞浆内肌球蛋白,使之轻链磷酸化,从而导致脱颗粒、释放组胺等生物活性介质。②使丝裂原激活蛋白(MAP)激酶活化,后者与 Ca^{2+} 协同作用可使磷脂酶 A₂(PLA₂)活化。在活化 PLA₂ 作用下,使膜磷脂胆碱(PC)分解产生花生四烯酸,进而通过环氧合酶、脂氧合酶途径合成前列腺素(prostaglandins D₂, PGD₂)和白三烯(leukotrienes, LTs);使烷基化磷脂分解生成 LYSO-PAF,后者经乙酰转移酶作用生成血小板活化因子(PAF)。

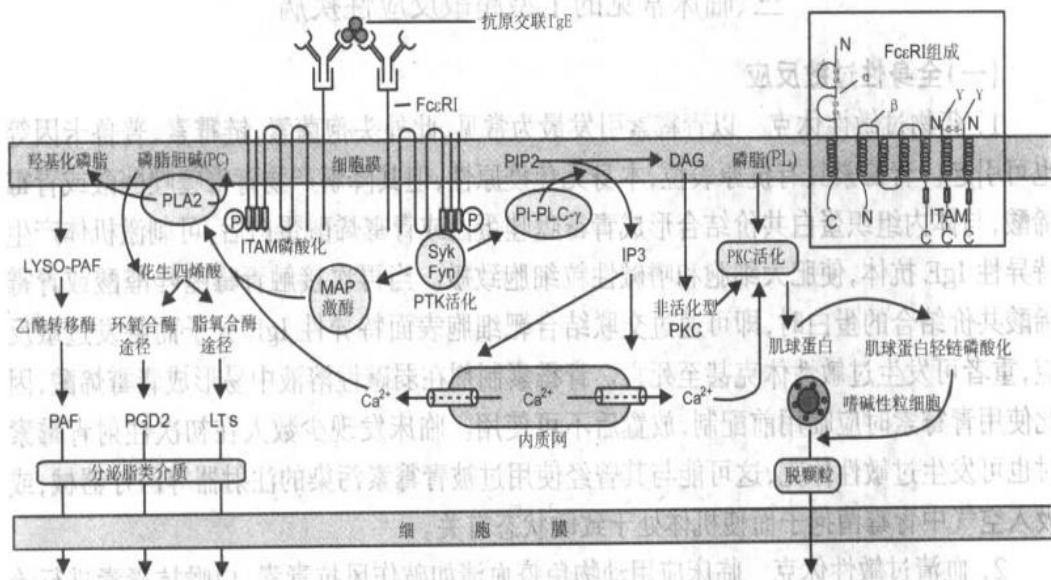


图 19-1 致敏靶细胞脱颗粒、释放和合成生物活性介质机制示意图

(三) 效应阶段

是指生物活性介质作用于效应组织和器官,引起局部或全身过敏反应的阶段。根据效应发生的快慢和持续时间的长短,可分为即刻/早期相反应和晚期相反应两种类型。即刻/早期相反应通常在接触变应原后数秒钟内发生,可持续数小时。该种反应主

要由组胺引起。晚期相反应发生在变应原刺激后 6~12 小时,可持续数天。该种反应主要由新合成的脂类介质如白三烯、血小板活化因子和某些细胞因子引起。此外嗜酸性粒细胞及其产生的酶类物质和脂类介质,对晚期相反应的形成和维持也起一定作用。生物活性介质简介如下:

1. 颗粒内预先形成储备的介质及其作用 ①组胺是引起即刻相反应的主要介质,其主要作用是:使小静脉和毛细血管扩张、通透性增强;刺激支气管、胃肠道、子宫、膀胱等处平滑肌收缩;促进粘膜腺体分泌增强。②激肽原酶可作用于血浆中激肽原(α_2 -球蛋白)使之生成具有生物活性的激肽,其中缓激肽的主要作用是:刺激平滑肌收缩,使支气管痉挛;使毛细血管扩张,通透性增强;吸引嗜酸、嗜中性粒细胞等向局部趋化。

2. 细胞内新合成的介质及其作用 ①白三烯(LTs)是花生四烯酸经脂氧合酶途径形成的介质,通常由 LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄ 混合组成。它们是引起晚期相反应的主要介质,其主要作用是:使支气管平滑肌强烈而持久的收缩;使毛细血管扩张、通透性增强;促进粘膜腺体分泌增强。②前列腺素 D₂(PGD₂)是花生四烯酸经环氧合酶途径形成的产物,其主要作用是刺激支气管平滑肌收缩,使血管扩张、通透性增加。③血小板活化因子(PAF)是烷基化磷脂在磷脂酶 A₂ 和乙酰转移酶作用后形成的产物。它们参与晚期相反应,可凝聚和活化血小板,使之释放组胺、5-羟色胺等血管活性胺类物质,增强和扩大 I 型超敏反应。④ 细胞因子如 IL-4 和 IL-13,可扩大 CD4⁺ Th2 细胞应答和促进 B 细胞发生 IgE 类别转换;IL-3、IL-5 和 GM-CSF 可促进嗜酸性粒细胞生成和活化。I 型超敏反应发生机制如图 19-2 所示。

三、临床常见的 I 型超敏反应性疾病

(一)全身性过敏反应

1. 药物过敏性休克 以青霉素引发最为常见,此外头孢菌素、链霉素、普鲁卡因等也可引起。青霉素具有抗原表位,本身无免疫原性,但其降解产物青霉噻唑醛酸或青霉烯酸,与体内组织蛋白共价结合形成青霉噻唑蛋白或青霉烯酸蛋白后,可刺激机体产生特异性 IgE 抗体,使肥大细胞和嗜碱性粒细胞致敏。当再次接触青霉噻唑醛酸或青霉烯酸共价结合的蛋白时,即可通过交联结合靶细胞表面特异性 IgE 分子而触发过敏反应,重者可发生过敏性休克甚至死亡。青霉素制剂在弱碱性溶液中易形成青霉烯酸,因此使用青霉素时应临用前配制,放置后不可使用。临床发现少数人在初次注射青霉素时也可发生过敏性休克,这可能与其曾经使用过被青霉素污染的注射器等医疗器械,或吸入空气中青霉菌孢子而使机体处于致敏状态有关。

2. 血清过敏性休克 临床应用动物免疫血清如破伤风抗毒素、白喉抗毒素进行治疗或紧急预防时,有些患者可因曾经注射过相同的血清制剂已被致敏,而发生过敏性休克,重者可在短时间内死亡。

(二)呼吸道过敏反应

常因吸入花粉、尘螨、真菌和毛屑等变应原或呼吸道病原微生物感染引起。过敏性鼻炎和过敏性哮喘是临床常见的呼吸道过敏反应。过敏性哮喘有早期相和晚期相反应两种类型,前者发生快,消失也快;后者发生慢,持续时间长,同时局部出现以嗜酸性和

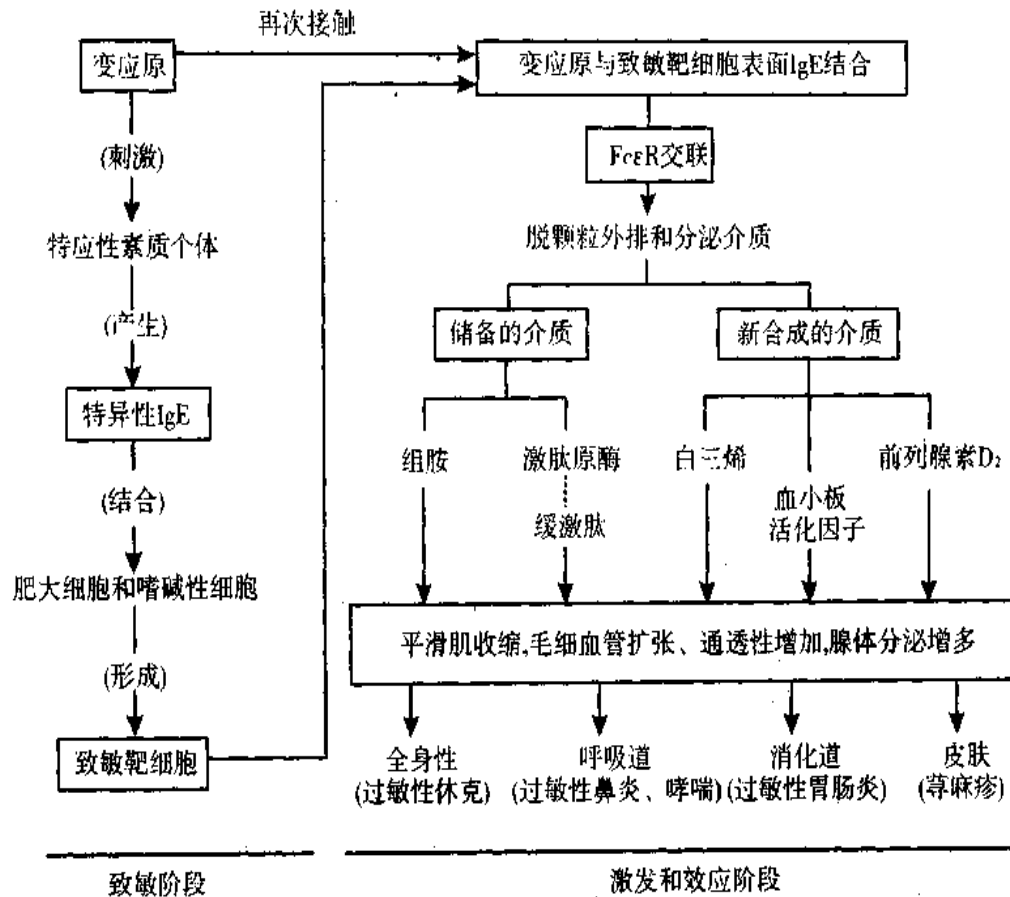


图 19-2 I 型超敏反应发生机制示意图

嗜中性粒细胞浸润为主的炎症反应。

(三) 消化道过敏反应和皮肤过敏反应

少数人进食鱼、虾、蟹、蛋、奶等食物后可发生过敏性胃肠炎,出现恶心、呕吐、腹痛和腹泻等症状,严重者可发生过敏性休克。研究表明,患者胃肠道粘膜表面分泌型 IgA 含量明显减少和蛋白水解酶缺乏可能与过敏反应发生有关。

皮肤过敏反应主要包括荨麻疹、特应性皮炎(湿疹)和血管性水肿。这些皮肤过敏反应可由药物、食物、肠道寄生虫或冷热刺激等引起。

四、I 型超敏反应防治原则

(一) 变应原皮肤试验

查明变应原,避免与之接触是预防 I 型超敏反应发生最有效的方法。临床检测变应原最常采用的方法是皮肤试验。该种皮肤试验通常是将容易引起过敏反应的药物、生物制品或其他可疑变应原稀释后(青霉素 25U、抗毒素血清 1:100、尘螨 1:100 000、花粉 1:10 000),取 0.1ml 在受试者前臂内侧作皮内注射,15~20 分钟后观察结果。若局部皮肤出现红晕、风团直径 >1cm 为皮试阳性。

(二) 脱敏治疗

1. 异种免疫血清脱敏疗法 抗毒素皮试阳性但又必须使用者,可采用小剂量、短

间隔(20~30分钟)多次注射抗毒素的方法进行脱敏治疗。其机制可能是小剂量变应原进入体内与有限数量致敏靶细胞作用后,释放的生物活性介质较少,不足以引起明显临床症状,同时介质作用时间短无累积效应。因此短时间内小剂量多次注射变应原(抗血清)可使体内致敏靶细胞分期分批脱敏,以至最终全部解除致敏状态。此时大量注射抗血清就不会发生过敏反应。但此种脱敏是暂时的,经一定时间后机体又可重新致敏。

2. 特异性变应原脱敏疗法 对已查明而难以避免接触的变应原如花粉、尘螨等,可采用小剂量、间隔较长时间、反复多次皮下注射相应变应原的方法进行脱敏治疗。其作用机制可能与改变抗原进入途径,诱导机体产生大量特异性 IgG 类抗体而使 IgE 抗体应答降低有关。该种 IgG 类抗体可通过与相应变应原结合,而影响或阻断变应原与致敏靶细胞的相互作用,因此又称封闭抗体。

(三)药物防治

1. 抑制生物活性介质合成和释放的药物 ①阿司匹林为环氧合酶抑制剂,可抑制前列腺素等介质生成。②色甘酸二钠可稳定细胞膜,阻止致敏靶细胞脱颗粒释放生物活性介质。③肾上腺素、异丙肾上腺素和前列腺素 E 可通过激活腺苷酸环化酶促进 cAMP 合成,使胞内 cAMP 浓度升高;甲基黄嘌呤和氨茶碱则可通过抑制磷酸二酯酶阻止 cAMP 分解,使胞内 cAMP 浓度升高。两者殊途同归,均可抑制靶细胞脱颗粒、释放生物活性介质。

2. 生物活性介质拮抗药 苯海拉明、扑尔敏、异丙嗪等抗组胺药物,可通过与组胺竞争结合效应器细胞膜上组胺受体而发挥抗组胺作用;乙酰水杨酸为缓激肽拮抗剂;多根皮苷酞酸盐则对白三烯具有拮抗作用。

3. 改善效应器反应性的药物 肾上腺素不仅可解除支气管平滑肌痉挛,还可使外周毛细血管收缩升高血压,因此在抢救过敏性休克时具有重要作用。葡萄糖酸钙、氯化钙、维生素 C 等除可解痉外,还能降低毛细血管通透性和减轻皮肤与粘膜的炎症反应。

第二节 II 型超敏反应

II 型超敏反应是由 IgG 或 IgM 类抗体与靶细胞表面相应抗原结合后,在补体、吞噬细胞和 NK 细胞参与作用下,引起的以细胞溶解或组织损伤为主的病理性免疫反应。

一、II 型超敏反应的发生机制

(一)靶细胞及其表面抗原

正常组织细胞、改变的自身组织细胞和被抗原或抗原表位结合修饰的自身组织细胞,均可成为 II 型超敏反应中被攻击杀伤的靶细胞。靶细胞表面的抗原主要包括:①正常存在于血细胞表面的同种异型抗原,如 ABO 血型抗原、Rh 抗原和 HLA 抗原;②外源性抗原与正常组织细胞之间具有的共同抗原,如链球菌胞壁多糖抗原与心脏瓣膜、关节组织糖蛋白之间的共同抗原;③感染和理化因素所致改变的自身抗原;④结合在自身组织细胞表面的药物抗原表位或抗原-抗体复合物。

(二) 抗体、补体和效应细胞的作用

参与Ⅱ型超敏反应的抗体主要是 IgG 和 IgM 类抗体。该类抗体具有补体 C1q 结合点,与靶细胞表面抗原结合后,可通过激活补体传统途径或通过补体裂解产物 C3b 介导的调理作用,使靶细胞溶解破坏。此外, IgG 抗体与靶细胞特异性结合后,还可通过其 Fc 段与效应细胞(巨噬细胞、中性粒细胞和 NK 细胞)表面相应受体的结合,对靶细胞产生调理吞噬和(或)ADCC 作用,使之溶解破坏。抗细胞表面受体的自身抗体与相应受体结合,可导致细胞功能紊乱,表现为受体介导的对靶细胞的刺激或抑制作用。

二、临床常见的Ⅱ型超敏反应性疾病

1. 输血反应 多发生于 ABO 血型不符的输血。如将 A 型供血者的血误输给 B 型受血者,由于 A 型红细胞表面有 A 抗原,受者血清中有天然抗 A 抗体,两者结合后激活补体可使红细胞溶解破坏引起溶血反应。

2. 新生儿溶血症 可因母子间 Rh 血型不符引起。血型为 Rh⁻ 的母亲由于输血、流产或分娩等原因接受红细胞表面 Rh 抗原刺激后,可产生 Rh 抗体,此类免疫血型抗体为 IgG 类抗体,可通过胎盘。当体内产生 Rh 抗体的母亲妊娠或再次妊娠,且胎儿血型为 Rh⁺ 时,母体内的 Rh 抗体便可通过胎盘进入胎儿体内,与其红细胞结合使之溶解破坏,引起流产或发生新生儿溶血症。产后 72 小时内给母体注射 Rh 抗体,及时清除进入母体内的 Rh⁺ 红细胞,可有效预防再次妊娠时发生新生儿溶血症。母子间 ABO 血型不符引起的新生儿溶血症也不少见,但症状较轻,目前尚无有效的预防办法。

3. 自身免疫性溶血性贫血 服用甲基多巴类药物或某些病毒如流感病毒、EB 病毒感染后,能使红细胞膜表面成分发生改变,从而刺激机体产生抗红细胞自身抗体。这种抗体与自身改变的红细胞特异性结合,可引起自身免疫性溶血性贫血。

4. 药物过敏性血细胞减少症 青霉素、磺胺、安替比林、奎尼丁和非那西汀等药物抗原表位能与血细胞膜蛋白或血浆蛋白结合获得免疫原性,从而刺激机体产生药物抗原表位特异性的抗体。这种抗体与药物结合的红细胞、粒细胞或血小板作用,或与药物结合形成抗原-抗体复合物后再与具有 Fc_γ 受体的红细胞、粒细胞或血小板结合,可引起药物性溶血性贫血、粒细胞减少症和血小板减少性紫癜。

5. 甲状腺功能亢进 又称 Graves 病。是一种特殊的Ⅱ型超敏反应,即抗体刺激型超敏反应。该病患者体内可产生针对甲状腺细胞表面甲状腺刺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)受体的自身抗体。该种抗体与甲状腺细胞表面 TSH 受体结合,可刺激甲状腺细胞合成分泌甲状腺素,引起甲状腺功能亢进,而不是使甲状腺细胞破坏。因此将此类超敏反应归属为特殊的Ⅱ型超敏反应。

第三节 Ⅲ型超敏反应

Ⅲ型超敏反应是由中等大小可溶性免疫复合物沉积于局部或全身毛细血管基底膜后,通过激活补体和血小板、嗜碱性、嗜中性粒细胞参与作用下,引起的以充血水肿、局部坏死和中性粒细胞浸润为主要特征的炎症反应和组织损伤(图 19-3)。

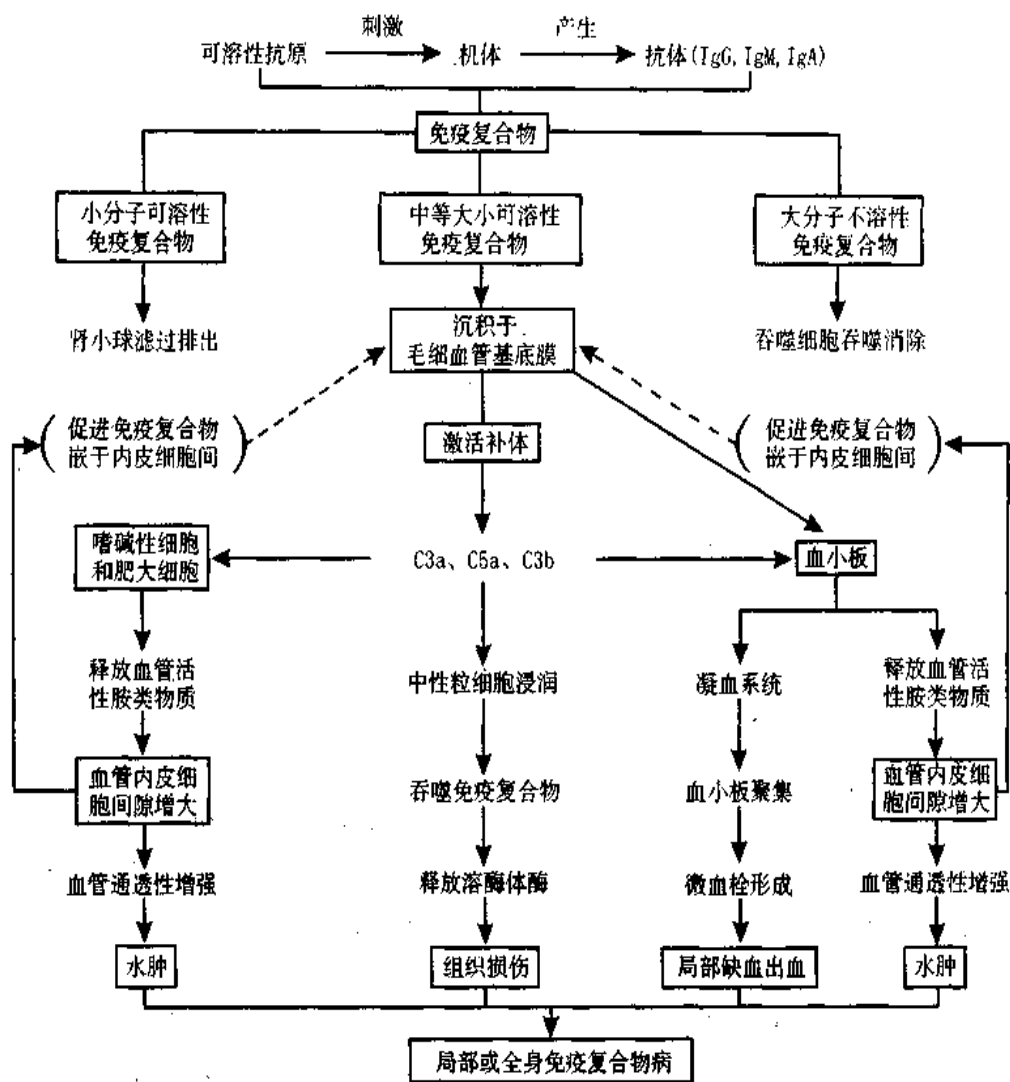


图 19-3 III型超敏反应发生机制示意图

一、III型超敏反应的发生机制

(一) 中等大小可溶性免疫复合物的形成

可溶性抗原与相应 IgG 或 IgM 类抗体结合可形成抗原-抗体复合物,即免疫复合物。正常状态下,免疫复合物形成有利于机体对抗原性异物的清除。在某些情况下,免疫复合物也可引起疾病。通常大分子免疫复合物可被体内单核-巨噬细胞及时吞噬清除;小分子免疫复合物在循环中难以沉积;通过肾时易被滤过排出体外,因此二者均无致病作用。一般而言,只有当中等大小可溶性免疫复合物形成并长期存在于循环中时,才有可能沉积于毛细血管基底膜引起III型超敏反应。

(二) 中等大小可溶性免疫复合物的沉积

1. 血管活性胺类物质的作用 ①免疫复合物可直接与血小板表面 Fc γ R 结合,使之活化释放组胺等炎性介质;②激活补体产生的过敏毒素(C3a/C5a)和 C3b,能使肥大

细胞、嗜碱性粒细胞和血小板活化,释放组胺等炎性介质。高浓度血管活性胺类物质可使血管内皮细胞间隙增大,这不仅可增加血管通透性,而且有助于免疫复合物对血管内皮细胞间隙的沉积和嵌入。

2. 局部解剖和血液动力学因素的作用 循环免疫复合物容易沉积于血压较高的毛细血管迂回处。肾小球基底膜和关节滑膜等处的毛细血管迂回曲折,血流缓慢且易产生涡流;同时该处毛细血管内血压较高,约为其他部位毛细血管的4倍,因此可促进中等大小可溶性免疫复合物沉积并嵌入到血管内皮细胞间隙之中。

(三)免疫复合物沉积后引起的组织损伤

1. 补体的作用 免疫复合物可经传统途径激活补体系统产生过敏毒素,使嗜碱性粒细胞和肥大细胞脱颗粒,释放组胺等炎性介质引起局部水肿,同时吸引中性粒细胞聚集在免疫复合物沉积的部位,引起组织损伤。攻膜复合物在局部组织细胞表面形成后,可通过细胞溶解作用使损伤进一步加重。

2. 中性粒细胞的作用 中性粒细胞浸润是Ⅲ型超敏反应病理组织学的主要特征之一。局部聚集的中性粒细胞,在吞噬免疫复合物过程中,可通过释放蛋白水解酶、胶原酶、弹性纤维酶和碱性蛋白等,使血管基底膜和周围组织细胞发生损伤。

3. 血小板的作用 免疫复合物和C3b可使血小板活化,产生5-羟色胺等血管活性胺类物质,导致血管扩张,通透性增强,引起充血和水肿。同时可使血小板聚集并通过激活凝血机制形成微血栓,造成局部组织缺血而出血,从而加重局部组织细胞的损伤。

二、临床常见的Ⅲ型超敏反应性疾病

(一)局部免疫复合物病

1. Arthus反应 是一种实验性局部Ⅲ型超敏反应。1903年Arthus发现用马血清经皮下反复免疫家兔数周后,当再次注射马血清时,可在注射局部出现红肿、出血和坏死等剧烈炎症反应。此种现象被称为Arthus反应。

2. 类Arthus反应 可见于胰岛素依赖型糖尿病患者。局部反复注射胰岛素后可刺激机体产生相应IgG类抗体,若此时再次注射胰岛素,即可在注射局部出现红肿、出血和坏死等与Arthus反应类似的局部炎症反应。

(二)全身性免疫复合物病

1. 血清病 通常在初次大量注射抗毒素(马血清)后1~2周发生,其主要临床症状是发热、皮疹、淋巴结肿大、关节肿痛和一过性蛋白尿等。这是由于患者体内抗抗毒素抗体已经产生而抗毒素尚未完全排除,二者结合形成中等大小可溶性循环免疫复合物所致。血清病具有自限性,停止注射抗毒素后症状可自行消退。有时应用大剂量青霉素、磺胺药等也可引起类似血清病样的反应。

2. 链球菌感染后肾小球肾炎 一般发生于A族溶血性链球菌感染后2~3周。此时体内产生抗链球菌抗体,它们与链球菌可溶性抗原结合形成循环免疫复合物,沉积在肾小球基底膜上,可使肾损伤引起免疫复合物型肾炎。由免疫复合物引起的肾炎也可在其他病原微生物如葡萄球菌、肺炎双球菌、乙型肝炎或疟原虫感染后发生。

3. 类风湿性关节炎 病因尚未查明,可能与病毒或支原体的持续感染有关。目前认为,上述病原体或其代谢产物能使体内 IgG 分子发生变性,从而刺激机体产生抗变性 IgG 的自身抗体。这种自身抗体以 IgM 为主,也可以是 IgG 或 IgA 类抗体,临床称之为类风湿因子(rheumatoid factor,RF)。当自身变性 IgG 与类风湿因子结合形成的免疫复合物,反复沉积于小关节滑膜时即可引起类风湿性关节炎。

第四节 IV型超敏反应

IV型超敏反应是由效应 T 细胞与相应抗原作用后,引起的以单个核细胞浸润和组织细胞损伤为主要特征的炎症反应。此型超敏反应发生较慢,当机体再次接受相同抗原刺激后,通常需经 24~72 小时方可出现炎症反应,因此又称迟发型超敏反应。此型超敏反应发生与抗体和补体无关,而与效应 T 细胞和吞噬细胞及其产生的细胞因子或细胞毒性介质有关。

一、IV型超敏反应的发生机制

(一)效应 T 细胞和记忆 T 细胞的形成

引起 IV 型超敏反应的抗原主要有胞内寄生菌、某些病毒、寄生虫和化学物质。这些抗原性物质经抗原提呈细胞(APC)加工处理后,能以抗原肽:MHC-Ⅱ/I 类分子复合物的形式表达于 APC 表面,使具有相应抗原受体的 $CD4^+$ Th 细胞和 $CD8^+$ CTL 细胞活化。这些活化 T 细胞在 IL-2 和 IFN- γ 等细胞因子作用下,有些增殖分化为效应 T 细胞,即 $CD4^+$ Th1 细胞(T_{DTH})和 $CD8^+$ 效应 CTL 细胞;有些成为静止的记忆 T 细胞。

(二)效应 T 细胞引起的炎症反应和细胞毒作用

当抗原特异性记忆 T 细胞再次与相应抗原接触时,可迅速增殖分化为效应 T 细胞。体内抗原特异性效应 T 细胞与 APC 或靶细胞表面相应抗原作用后,可引发炎症反应即迟发型超敏反应。

1. $CD4^+$ Th1 细胞介导的炎症反应和组织损伤 $CD4^+$ Th1 细胞再次与抗原提呈细胞表面相应抗原作用后,可通过释放趋化因子、IFN- γ 、TNF- β 、IL-2、IL-3 和 GM-CSF 等细胞因子,产生以单核细胞及淋巴细胞浸润为主的免疫损伤效应。各因子主要作用如下:①趋化性细胞因子可招募单核-巨噬细胞聚集在抗原存在部位,在 IFN- γ 作用下,单核-巨噬细胞活化,通过释放溶酶体酶等炎性介质引起组织损伤;② TNF- β 和活化 $M\phi$ 产生的 TNF- α ,可直接对靶细胞及其周围组织细胞产生细胞毒作用,引起组织损伤,同时可使局部血管内皮细胞表面粘附分子表达增加,从而促进血中单核细胞和白细胞进入抗原存在部位,扩大炎症反应。

2. $CD8^+$ CTL 细胞介导的细胞毒作用 $CD8^+$ 效应 CTL 细胞与靶细胞表面相应抗原结合作用后,通过脱颗粒释放穿孔素和颗粒酶等介质,可直接导致靶细胞溶解破坏;或诱导靶细胞表达凋亡分子(Fas),后者与 $CD8^+$ 效应 CTL 细胞表面的 FasL(配体)结合,导致靶细胞凋亡。

二、临床常见的Ⅳ型超敏反应性疾病

1. 传染性迟发型超敏反应 胞内寄生虫、病毒和某些真菌感染可使机体发生Ⅳ型超敏反应。由于该种超敏反应是在感染过程中发生的,故称传染性迟发型超敏反应。结核病人肺空洞形成、干酪样坏死和麻风病人皮肤肉芽肿形成,以及结核菌素皮试引起的局部组织损伤均与迟发型超敏反应有关。

2. 接触性皮炎 是机体经皮肤接受抗原刺激后,当再次接触相同抗原时发生的以皮肤损伤为主要特征的Ⅳ型超敏反应。引起接触性皮炎的抗原有油漆、染料、农药、化妆品,药物如磺胺、青霉素和某些化学物质如二硝基氯/氟苯等。这些小分子抗原表位能与表皮细胞内角蛋白结合形成完全抗原,从而刺激机体产生小分子抗原表位特异性的效应T细胞。此时机体再次接触相应抗原即可发生接触性皮炎,患者局部皮肤出现红肿、皮疹、水泡,严重者可出现剥脱性皮炎。

根据发生机制将超敏反应分为四种类型,但临床实际情况是复杂的,有些超敏反应性疾病可由多种免疫损伤机制引起。同一抗原也可在不同条件下引起不同类型的超敏反应。

小 结

超敏反应分为四型。Ⅰ型超敏反应主要由特异性IgE抗体介导,是致敏肥大细胞和嗜碱性粒细胞再次接受相同变应原刺激后,通过释放一系列生物活性介质引起的。Ⅱ型超敏反应是细胞表面抗原与相应IgG或IgM类抗体特异性结合后,在补体、吞噬细胞和NK细胞参与作用下,引起的以细胞溶解和组织损伤为主的病理性免疫反应。Ⅲ型超敏反应是由中等大小可溶性免疫复合物沉积于局部或全身毛细血管基底膜后,通过激活补体和血小板、嗜碱性、嗜中性粒细胞参与作用下,引起的以充血水肿、局部坏死和中性粒细胞浸润为主要特征的血管炎性反应和组织损伤。Ⅳ型超敏反应是由效应T细胞与相应抗原作用后,引起的以单核细胞及淋巴细胞浸润和组织细胞损伤为主要特征的炎症反应。此型超敏反应发生与抗体和补体无关,而与效应T细胞及其产生的细胞因子或细胞毒性介质有关。

思 考 题

1. 血清病、血清过敏性休克和吸入花粉引起的过敏性鼻炎属哪型超敏反应?其发病机制如何?怎样防治,简述其防治原理。

2. 青霉素应用广泛,临床使用时,有可能引起哪些类型超敏反应性疾病?简述其发病机制。

3. 过敏性哮喘早期相反应和晚期相反应如何区别?在治疗上有何异同点?

4. 两位血型同为O型Rh⁻的母亲,其中之一初次分娩的婴儿血型为B型Rh⁺,另一初次分娩的婴儿为O型Rh⁺,如果这两位母亲再次妊娠时,胎儿血型为B型Rh⁺,试分析这两个婴儿出生后发生新生儿溶血症的程度有无差异?为什么?

参考文献

1. J. Bradley and J. McCluskey. Clinical Immunology. Chepter16. Oxford: Oxford University press. 1997. 330-348.
2. Abbas AK, et al. Cellular and Molecular Immunology. 3rd ed. Chepter14. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1997. 301-308.

(安云庆)

第二十章 自身免疫和自身免疫性疾病

第一节 概 述

(一)自身免疫和自身免疫性疾病的概念

自身免疫(autoimmunity)是指机体免疫系统对自身成分发生免疫应答的现象。自身免疫性疾病(autoimmune disease)是因机体免疫系统对自身成分发生免疫应答而导致的疾病状态。机体对外来抗原免疫应答的结局通常是抗原的清除,而对自身细胞或组织抗原发生免疫应答时,自身的细胞或组织不易被免疫系统的效应细胞完全清除而是不断地受到攻击,结果使机体进入疾病状态。

(二)自身免疫性疾病的基本特征

自身免疫性疾病的基本特征是:①患者血液中可测到高效价的自身抗体(autoimmune antibody)和(或)自身应答性T淋巴细胞;②自身抗体和(或)自身应答性T淋巴细胞作用于表达相应抗原的组织细胞,造成其损伤或功能障碍;③在动物实验可复制出与自身免疫性疾病相似的动物模型,用患者的血清或致敏淋巴细胞可使疾病被动转移,某些自身抗体可通过胎盘引起新生儿自身免疫性疾病;④病情的转归与自身免疫应答强度密切相关;⑤反复发作和慢性迁延;⑥有遗传倾向;⑦部分自身免疫性疾病易发于女性。

(三)自身免疫性疾病的分类

自身免疫性疾病可分为器官特异性自身免疫性疾病和器官非特异性自身免疫性疾病。器官特异性自身免疫性疾病(organ specific autoimmune disease)患者的病变常局限于某一特定的器官,由对器官特异性抗原的免疫应答引起。典型的疾病有:胰岛素依赖型糖尿病(insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM),多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)。器官非特异性自身免疫性疾病(non-organ specific autoimmune disease),又称全身性或系统性自身免疫性疾病,患者的病变可见于多种器官及结缔组织,故这类疾病又称结缔组织病或胶原病。典型的器官非特异性自身免疫性疾病有:系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)及类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)等。

第二节 自身免疫性疾病的免疫损伤机制及典型疾病

自身免疫性疾病由自身抗体和(或)自身应答性T淋巴细胞介导的对自身抗原发生的免疫应答引起,其发病机制相似于Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型超敏反应。

(一)由Ⅱ型超敏反应引起的自身免疫性疾病

在这种自身免疫性疾病的发生过程中,由针对自身细胞表面或细胞外基质抗原物质的自身抗体 IgG 和 IgM 启动细胞和组织的损伤。

1. 抗血细胞表面抗原的抗体引起的自身免疫性疾病 自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia)是由抗红细胞表面抗原的自身抗体引起的溶血性疾病。在发病过程中,有两种机制可造成红细胞的损伤:①自身抗体识别和结合红细胞膜上的抗原性物质后,激活补体系统导致红细胞破坏;②自身抗体识别和包被的红细胞在脾由表达 Fc 受体的巨噬细胞清除。药物引起的溶血性贫血和 Rh 溶血都是自身免疫性溶血性贫血性疾病。自身免疫性血小板减少性紫癜(autoimmune thrombocytopenic purpura)和中性粒细胞减少症的发病机制与此类似。

2. 抗细胞表面受体抗体引起的自身免疫性疾病 毒性弥漫性甲状腺肿(Graves' disease)病患者表现甲状腺功能亢进的症状,其血清中有抗促甲状腺激素受体(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)的自身 IgG 抗体,此 IgG 作用于 TSH 受体后,刺激甲状腺细胞分泌过多的甲状腺激素。促甲状腺激素的产生在正常情况下受负反馈调节,高水平的甲状腺激素抑制垂体释放促甲状腺激素,但不抑制抗促甲状腺激素受体自身抗体的产生。因此,在毒性弥漫性甲状腺肿患者,由于自身 IgG 抗体的持续存在,刺激甲状腺激素持续分泌,造成甲状腺功能的亢进。

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)患者的体内存在神经肌肉接头乙酰胆碱受体的自身抗体。这种自身抗体结合乙酰胆碱受体后,使之内化并降解,致使肌细胞对运动神经元释放的乙酰胆碱的反应性不断降低,引起以骨骼肌无力为特征的一种自身免疫性疾病。

某些胰岛素耐受性糖尿病患者体内有胰岛素受体拮抗剂样自身抗体,此抗体和胰岛素受体结合后抑制其与胰岛素结合,引起糖尿病,表现为高血糖和酮症酸中毒等。

某些低血糖症患者体内有胰岛素受体的激动剂样自身抗体,此种抗体结合胰岛素受体后可像胰岛素一样激动受体,引起低血糖症。

3. 细胞外抗原的自身抗体引起的自身免疫性疾病 细胞外抗原的自身抗体也可引起自身免疫性疾病。Ⅳ型胶原广泛地分布在身体各处的基底膜。抗基底膜Ⅳ型胶原抗体可引起肺出血肾炎综合征(Goodpasture's syndrome),患者因肾小球基底膜受损而发生肾炎,约 40%的肺出血肾炎综合征的患者发生肺出血,而发生肺出血的患者几乎都是吸烟者。肺基底膜位于血管内皮细胞和肺泡上皮细胞之间,在正常情况下,血管内皮细胞间紧密连接,血液中的抗基底膜Ⅳ胶原抗体不能到达基底膜。吸烟的刺激在肺部形成的炎症反应,可损伤肺泡毛细血管内皮细胞,使抗基底膜Ⅳ胶原抗体得以结合于基底膜,引起损伤性炎症,进而引起肺出血。

(二)自身抗体-免疫复合物引起的自身免疫性疾病

在有些情况下,机体有核细胞普遍表达的抗原可刺激自身抗体的产生,这种自身抗体和相应抗原结合形成的免疫复合物可引起自身免疫性疾病,此类疾病属于Ⅲ型超敏反应引起的免疫复合物疾病。系统性红斑狼疮(SLE)是此类疾病的代表。SLE 患者对自身细胞核抗原如核体(nucleosome)、剪接体(splicesome)、胞质小核糖蛋白复合体

(small cytoplasmic ribonucleoprotein complex)发生免疫应答,持续产生针对这些核抗原的自身 IgG 抗体。自身 IgG 抗体和细胞核抗原形成大量的免疫复合物,沉积在肾小球、关节和其他器官的小血管壁,激活补体,进而造成细胞的损伤。损伤的细胞释放更多的核抗原,持续刺激生成更多的自身 IgG,形成更多的免疫复合物。SLE 患者由于存在广泛的小血管的炎症性损伤,可表现为多器官、多系统的病变,最终,广泛而严重的小血管的炎症性损伤,特别是发生在肾、脑的损伤,会夺去病人的生命。其他的免疫损伤机制也可参与 SLE 的发病。

(三) T 细胞对自身抗原应答引起的炎症性伤害

T 细胞对自身抗原发生免疫应答,可引起自身免疫性疾病。CD8⁺ CTL 和 Th1 都可造成自身细胞的免疫损伤,引起自身免疫性疾病。胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)患者体内的 CD8⁺ CTL 可对胰岛的 β 细胞发生免疫应答,并将其特异性杀伤。IDDM 病人在接受同卵双生子的半胰腺移植后,移植的胰腺细胞很快被受者的 CD8⁺ CTL 选择性杀伤。髓鞘碱性蛋白(MBP)特异性 Th1 细胞在小鼠可引起实验性变态反应性脑脊髓膜炎(EAE),过继转移 MBP 特异性的 Th1 细胞克隆可引起这种疾病,人类的多发性硬化症的发病机制和 EAE 相似。

第三节 自身免疫性疾病的致病相关因素

自身免疫性疾病的发生与下述因素相关。

一、自身抗原的出现

(一) 隐蔽抗原的释放

隐蔽抗原是指体内某些与免疫系统在解剖位置上隔绝的抗原成分。按 Burnet 的学说,由于这些抗原在胚胎期未曾与免疫系统接触,其相对应的淋巴细胞克隆依然存在并具有免疫活性。在手术、外伤或感染等情况下,隐蔽抗原释放入血流或淋巴液,得以与免疫系统接触,从而引发针对隐蔽抗原的自身免疫应答和自身免疫性疾病。精子、眼内容物通常被视为隐蔽抗原。因输精管结扎术等原因释放入血的精子可刺激机体产生抗自身精子的抗体,此抗体可引发自身免疫性睾丸炎。因眼外伤释放的眼内容物可刺激机体产生自身抗体,此抗体能攻击健侧眼的内容物,引发自身免疫性交感性眼炎。

(二) 自身抗原发生改变

生物、物理、化学以及药物等因素可以使自身抗原发生改变,改变的自身抗原可引起自身免疫病。如肺炎支原体感染可改变红细胞的抗原性,这种红细胞可刺激机体产生抗红细胞抗体,此抗体结合红细胞后引起红细胞的破坏。变性的自身 IgG 可刺激机体产生抗自身变性 IgG 的 IgM 或 IgG,这类抗 IgG 的抗体称为类风湿因子(RF)。RF 和自身变性 IgG 形成的免疫复合物可造成包括关节炎在内的多种疾病。多种药物可改变血细胞或其他组织细胞的抗原性引起自身免疫性疾病。

(三) 分子模拟(molecular mimicry)

多种病毒(克萨奇病毒、EB 病毒、单纯疱疹病毒、多瘤病毒、流感病毒和巨细胞病毒

等)与正常宿主细胞或细胞外成分有相类似的抗原决定基,针对这些病毒抗原决定基的免疫应答可引起自身免疫性疾病。克萨奇病毒感染激发的免疫应答可攻击胰岛的 β 细胞,引发糖尿病。因为链球菌菌体多种抗原蛋白与人体肾基底膜和心肌内膜有交叉抗原,感染链球菌可引发急性肾小球肾炎和风湿性心脏病。多种微生物因其热休克蛋白(HSP)与人的热休克蛋白以及多种组织有交叉的抗原性,也可引起自身免疫性疾病,如肾小球肾炎,慢性活动性肝炎,类风湿性关节炎,SLE和心肌炎等。

(四)决定基扩展(determinant spreading)

一个抗原的抗原决定基可以被分成两种类型:一种是优势决定基(dominant determinant),另一种是隐蔽决定基(cryptic determinant)。前者是指在初始接触时刺激免疫应答的决定基,后者是指在后续免疫应答中刺激免疫应答的决定基。针对某一病原体的优势决定基发生的免疫应答,在很多情况下不足以清除该病原体。机体的免疫系统在对病原体进行持续性免疫应答的过程中,不断增加识别的决定基的数量,按照一定的、尚未揭示的规律,对隐蔽决定基相继发生免疫应答。针对自身抗原隐蔽决定基的T细胞克隆可能逃逸胸腺的阴性选择,成为存在于正常T淋巴细胞库中的自身应答性淋巴细胞。在自身免疫性疾病发生的过程中,机体的免疫系统针对自身抗原的自身应答性淋巴细胞克隆,会相继识别自身抗原的隐蔽抗原决定基,这种现象称为决定基扩展(determinant spreading)。随着疾病的进程,机体的免疫系统不断扩大所识别的自身抗原的决定基的范围,因而使自身抗原不断受到新的免疫攻击,使疾病迁延不愈并不断加重。决定基扩展和系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多发性硬化症和胰岛素依赖型糖尿病的发病相关。

二、免疫调节异常

(一)多克隆刺激剂的旁路活化

在有些情况下,机体对自身抗原的免疫耐受是由于T淋巴细胞对这些自身抗原处于耐受状态所致,B细胞依然保持着对自身抗原的免疫应答性。多克隆刺激剂和超抗原可激活处于耐受状态的T细胞或者向B细胞发出辅助信号刺激其产生自身抗体,引发自身免疫性疾病。

(二)辅助刺激因子表达异常

抗原提呈细胞表面辅助刺激因子的异常表达,可以激活自身应答T细胞,引起自身免疫性疾病。B7和TNF- α 双转基因小鼠,很快发生胰腺的损伤和糖尿病,其发生原因和表达高水平B7分子的胰岛 β 细胞可激活T细胞有关,局部高水平表达的TNF- α 可使更多的T细胞向胰腺浸润而致病。CTLA-4与免疫球蛋白形成的可溶性融合蛋白(CTLA-4 Ig)可以和B7-1,B7-2相互作用,从而阻止这些辅助刺激分子和T细胞表面的CD28相互作用,抑制T细胞的激活。反复注射CTLA-4 Ig可以抑制由髓鞘碱性蛋白诱发的EAE的发生。

(三)Th1和Th2细胞功能失衡

Th1细胞分泌干扰素,激发迟发型超敏反应。Th2细胞分泌IL-4、IL-5、IL-10和IL-13,刺激IgE等免疫球蛋白的产生,抑制迟发型超敏反应。Th1和Th2细胞功能失

衡和自身免疫性疾病的发生有关。研究提示, Th1 细胞功能亢进可促进某些器官特异性自身免疫病的发展, 如 IDDM, MS。Th2 细胞的功能过高, 可促进抗体介导的全身性自身免疫性疾病如 SLE 的发展。IFN- γ 转基因小鼠的胰岛有明显的炎性细胞浸润和胰岛素分泌细胞的破坏。IL-2 转基因小鼠的胰岛细胞也会发生严重的损伤。

三、Fas/FasL 表达异常

Fas/FasL 表达异常和自身免疫性疾病的发生有关。在 Fas(CD95)/FasL(CD95 配体)基因缺陷的患者, 因为激活诱导的自身应答性淋巴细胞的凋亡机制受损, 易发生多种自身免疫性疾病。凋亡调节蛋白的过度表达, 也与自身免疫性疾病的发生有关。正常胰岛细胞不表达 Fas, 在 IDDM 发病的过程中, 局部 APC 和 CTL 相互作用所产生的 IL-1 β 和 NO 可选择性地使 β 细胞表达 Fas, 激活的 CTL 表达 FasL, 进而通过细胞间的相互作用或释放可溶性 FasL 使表达 Fas 的 β 细胞遭到破坏。Fas/FasL 表达异常和多发性硬化症、桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis) 等许多自身免疫性疾病的发生有关。

四、遗传因素

多种自身免疫性疾病的发生和个体的 MHC 基因型有关。不同型的 MHC 分子结合提呈抗原的能力不同。有些个体的 MHC 分子适合提呈某些自身成分的抗原肽, 因此易患某些自身免疫性疾病。携带 DR3 的个体易患重症肌无力、系统性红斑狼疮、胰岛素依赖型糖尿病和突眼性甲状腺肿。此外, DR4 与类风湿性关节炎、寻常性天疱疮、胰岛素依赖型糖尿病; B27 与强直性脊柱炎、急性前部葡萄膜炎; DR2 和肺出血肾炎综合征、多发性硬化症; DR5 和桥本甲状腺炎的发生均有明显的关系。MHC 连锁基因的缺陷也和自身免疫性疾病的发生有关, 如补体成分 C1、C4 或 C2 基因缺陷的纯合子个体和 Fas(CD95)/FasL(CD95 配体)的基因缺陷的个体均易患系统性红斑狼疮。

第四节 自身免疫性疾病的治疗原则

(一) 预防和控制病原体的感染

多种病原体的感染可通过抗原模拟的方式诱发自身免疫性疾病, 所以采用疫苗和抗生素控制病原体的感染可降低自身免疫性疾病的发生率。

(二) 使用免疫抑制剂

一些真菌代谢物如环孢菌素 A 和 FK506 对多种自身免疫性疾病的治疗有明显的临床疗效。这两种药物均可抑制激活 IL-2 基因的信号转导通路, 使 IL-2 的表达受阻, 进而抑制 T 细胞的分化和增殖。特异性 TCR 受体拮抗肽, 可通过抑制特异性 T 细胞的功能而抑制某些自身免疫性疾病的进展, 如与 MHC 分子有高亲和力的 MBP 特异性多肽, 可明显抑制 EAE 的发生。T 细胞疫苗也具有抑制自身免疫性疾病发生的作用, 如接受可诱导 EAE 发生的 T 细胞克隆细胞免疫的啮齿动物, 在注射 MBP 后不发生 EAE。

(三) 抗炎疗法

采用皮质激素、水杨酸制剂、前列腺素抑制剂及补体拮抗剂等抑制炎症反应,可减轻自身免疫性疾病的症状。

(四) 细胞因子治疗调节

采用细胞因子调节 Th1 和 Th2 细胞功能的平衡,可望成为治疗自身免疫性疾病的新方法。动物实验表明,应用 IL-4 或 IL-10 或 IL-13 可抑制 EAE 的发展。

(五) 特异性抗体治疗

某些特异性抗体表现出对某些自身免疫性疾病的治疗作用,如抗 TNF- α 抗体对类风湿关节炎有疗效;抗 MHC II 类抗原或 CD4 分子的抗体,可减轻系统性红斑狼疮及类风湿性关节炎的病情。

(六) 口服自身抗原

采用口服抗原的方法通过肠相关淋巴组织 (gut-associated lymphoid tissues, GALT) 诱导特异性的免疫耐受,可能预防或抑制自身免疫性疾病的发生。在人类,已开始了以口服耐受的方法治疗多发性硬化症、类风湿关节炎和眼葡萄膜炎的临床研究。以口服重组胰岛素的方法,预防和治疗糖尿病;以口服 II 型胶原的方法,预防和治疗类风湿性关节炎的实验也已开始。

小 结

自身免疫是指机体免疫系统对自身成分发生免疫应答的现象。自身免疫病是因机体免疫系统对自身成分发生免疫应答而导致的疾病状态。自身免疫性疾病可分为器官特异性自身免疫性疾病和器官非特异性自身免疫性疾病。自身免疫病的组织损伤是因机体的免疫系统对自身抗原发生免疫应答而引起的,其发生机制类似于 II、III、IV 型超敏反应的发病机制。

由 II 型超敏反应引起的自身组织的损伤,在自身免疫性疾病的发生中是常见的。抗血细胞表面抗原抗体可引起自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性血小板减少性紫癜和中性粒细胞减少症等疾病。抗细胞表面受体抗体也可引起毒性弥漫性甲状腺肿、重症肌无力和某些胰岛素耐受性糖尿病等疾病。细胞外基质抗原的自身抗体可引起肺出血肾炎综合征等疾病。

自身抗原抗体免疫复合物可引起自身免疫性疾病,此类疾病属于 III 型超敏反应引起的疾病。系统性红斑狼疮 (SLE) 是这类疾病的典型代表。

T 细胞对自身抗原发生免疫应答,可引起胰岛素依赖型糖尿病、多发性硬化症和类风湿性关节炎等疾病。

自身免疫性疾病的发生与隐蔽抗原的释放、自身抗原发生改变、分子模拟、决定基扩展、多克隆刺激剂旁路活化、协同刺激因子表达异常、Th1 和 Th2 细胞功能失衡、Fas/FasL 表达异常和遗传等因素有关。

自身免疫性疾病可用控制病原体感染,使用免疫抑制剂、抗炎药物、细胞因子、特异性抗体和口服自身抗原等方法进行治疗。

思考题

1. 自身免疫病的免疫损伤机制及典型疾病有哪些？
2. 自身免疫性疾病的致病相关因素是什么？
3. 自身免疫性疾病有哪些防治原则？

参考文献

1. Abul K. Abbas AK, et al. Cellular and Molecular Immunology. 3rd ed. Chapter 19, Philadelphia; W. B. Saunders Company. 1997. 406-422
2. Janeway CA, et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 4th ed. New York: Current Biology Publications. 1999, 490-509
3. William EP. Fundamental Immunology. 4th ed. Chapter 33-34. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers, 1999. 1067-1125

(于永利)

第二十一章 免疫缺陷病

免疫缺陷病(immunodeficiency disease, IDD)是免疫系统中任何一个成分的缺失或功能不全而导致免疫功能障碍所引起的疾病,其涉及免疫细胞、免疫分子或信号转导的缺陷(图 21-1)。

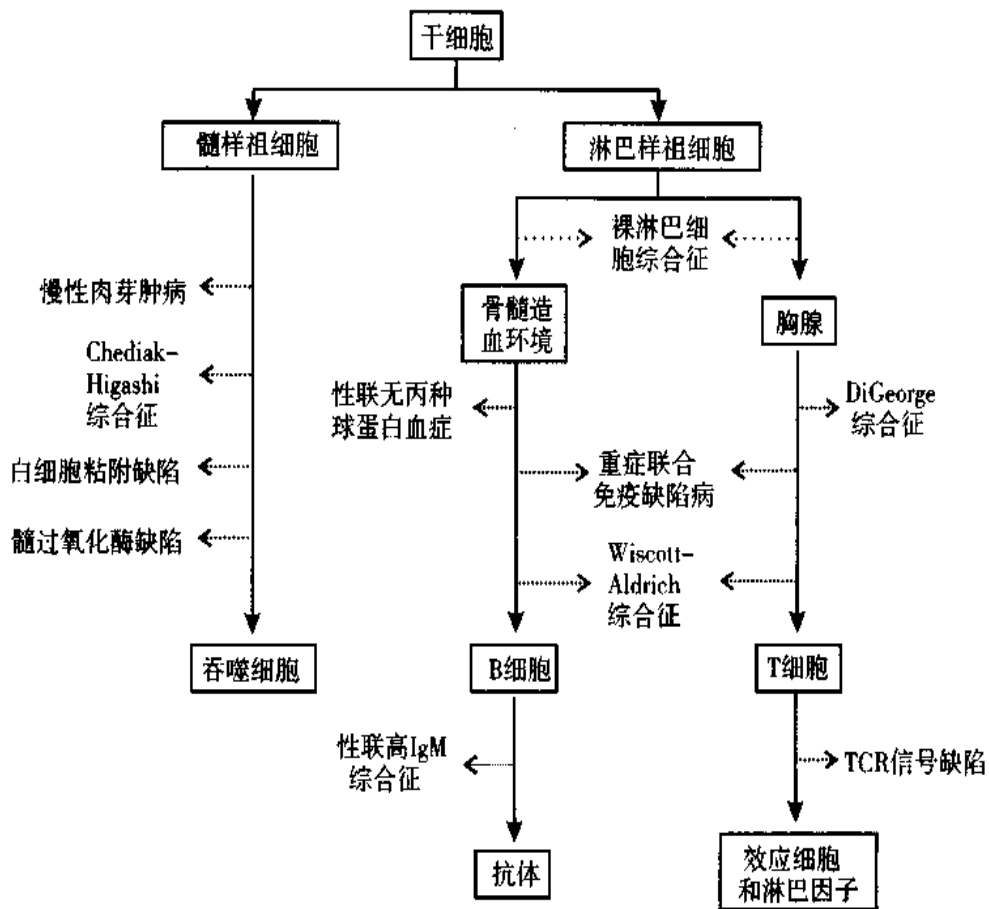


图 21-1 免疫缺陷病的细胞基础

IDD 按其发病原因可分为原发性(先天性)免疫缺陷病(primary immunodeficiency disease, PID)和继发性(获得性)免疫缺陷病(secondary immunodeficiency disease, SIDD)两大类;根据主要累及的免疫成分不同,可分为体液免疫缺陷、细胞免疫缺陷、联合免疫缺陷、吞噬细胞缺陷和补体缺陷。

IDD 的共同特点是:对各种感染的易感性增加,患者可出现反复的、持续的、严重的感染。感染的性质和严重程度主要取决于免疫缺陷的成分及其程度,如体液免疫缺陷、吞噬细胞缺陷及补体缺陷导致的感染,主要由化脓性细菌(葡萄球菌、链球菌和肺炎双

球菌)引起,临床表现为气管炎、肺炎、中耳炎、化脓性脑膜炎和脓皮病等;细胞免疫缺陷导致的感染主要由病毒、真菌、胞内寄生菌和原虫引起。IDD患者尤其是T细胞免疫缺陷者,恶性肿瘤的发病率比同龄正常人群高100~300倍。IDD伴发自身免疫病者可高达14%,以SLE、类风湿性关节炎多见,而正常人群自身免疫病的发病率仅约0.001%~0.01%。

IDD领域的研究进展将有助于进一步理解正常人体中免疫系统的发育,以及各种免疫细胞、免疫分子和胞内信号分子在免疫应答中的作用。

第一节 原发性免疫缺陷病

PIDD是由于免疫系统先天性(多为遗传性)发育缺陷而导致免疫功能不全。根据所累及的免疫细胞或免疫分子,PIDD可以分为特异性免疫缺陷(如B细胞或T细胞缺陷、两者联合免疫缺陷)和非特异性免疫缺陷(如补体缺陷和吞噬细胞缺陷)。PIDD是一种罕见疾病,多发生于婴幼儿,其中体液免疫缺陷约占50%;联合免疫缺陷占20%;细胞免疫缺陷占18%;吞噬细胞缺陷占10%;补体缺陷占2%(表21-1)。

表 21-1 原发性免疫缺陷病

病名	发病机制	免疫缺陷	缺陷基因位点	对感染的易感性
性联无丙种球蛋白血症	BtK 缺陷	无 B 细胞	Xq21, 3 ~ 22	胞外菌、病毒
选择性 IgA 和(或)IgG 缺陷	不清楚,可能与 MHC 关联	无 IgA 合成或无 IgG 合成		呼吸道感染
性联高 IgM 综合征	CD40L 缺陷	无同种型转换		胞外菌
DiGeorge 综合征	胸腺发育不全	无 T 细胞		普遍
ZAP-70 缺陷	ZAP-70 缺陷	CD8 ⁺ T 细胞减少	16q13.2p12	
重症联合免疫缺陷 (SCID)	ADA 缺陷	无 T 细胞及 B 细胞		普遍
	PNP 缺陷	无 T 细胞及 B 细胞	14q13,1	普遍
	XSCID: γ c 链缺陷	无 T 细胞	Xq13,11~13.3	普遍
	常染色体 SCID:			
	DNA 修复缺陷	无 T 细胞及 B 细胞		普遍
MHC I 类分子缺陷	TAP 基因突变	无 CD8 ⁺ T 细胞		病毒
MHC II 类分子缺陷 (II 型裸淋巴细胞综合征)	CITA 缺陷或 RFX5、RFXAP 缺陷	无 CD4 ⁺ T 细胞, MHC II 类分子表达缺陷		普遍
	性联, WASP 基因缺陷	对多糖的抗体应答缺陷	Xp11,22 ~ 11.3	有荚膜的胞外菌

续表

病名	发病机制	免疫缺陷	缺陷基因位点	对感染的易感性
毛细血管扩张性共济失调综合征	同源 PI-3 激酶基因异常	T 细胞减少	11q23,1	呼吸道感染
白细胞粘附缺陷	$\beta 2$ 链(CD18)缺陷	白细胞粘附功能降低		胞外菌和真菌
慢性肉芽肿病	NADPH 氧化酶系统基因缺陷	吞噬细胞杀菌功能降低	Xp21,1	胞外菌和真菌
阵发性夜间血红蛋白尿	DAF 和 CD59 缺陷	红细胞易被补体溶解		
遗传性血管神经性水肿	C1INH 缺陷	C2a 过多		

一、原发性 B 细胞缺陷

(一)性联无丙种球蛋白血症

性联无丙种球蛋白血症(X-linked agammaglobulinemia, XLA)首先由 Bruton 报道,故又称 Bruton 病,为最常见的先天性 B 细胞免疫缺陷病。患儿于生后 6~9 个月时才出现症状,此时从母体获得的 IgG 基本降解和消耗。临床上以反复化脓性细菌感染为特征,有些患儿伴有自身免疫病。血清中各类 Ig 水平明显降低或缺失(IgG<2 g/L),对抗原刺激不能产生抗体应答,血循环中 B 细胞数目减少,淋巴结及淋巴组织缺乏生发中心和淋巴滤泡,骨髓中无浆细胞,但前 B 细胞(pre-B)数目正常,T 细胞数量及功能亦正常。

XLA 为 X 连锁隐性遗传,女性为携带者,男性发病。该病的发病机制是位于 X 染色体上的 Bruton 酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, Btk)基因缺陷。Btk 为一种信号分子,主要表达在所有 B 细胞(包括前 B 细胞)及中性粒细胞上。在 B 细胞正常发育过程中,前 B 细胞受体(由 μ 链、替代轻链和 $Ig\alpha$ 、 $Ig\beta$ 组成)与 Btk 偶连,通过 Btk 转导信号,使前 B 细胞发育为成熟 B 细胞。患儿前 B 细胞,因 Btk 缺陷,不能转导信号,而使 B 细胞发育停滞于前 B 细胞阶段,导致成熟 B 细胞数目减少或缺失。

(二)选择性 IgA 缺陷或 IgA 和 IgG 缺陷

选择性 IgA 缺陷是最常见的一种选择性 Ig 缺陷,为常染色体显性或隐性遗传。患者血清 IgA<50mg/L,分泌型 IgA 也极低,IgG、IgM 水平正常或略高,大多数可无临床症状,或表现为各种病原微生物所致的慢性肺部感染,程度较轻,少数可伴有自身免疫病和超敏反应性疾病。该病确切的缺陷基因仍不清楚。

普通变化型免疫缺陷病(common variable immunodeficiency)为 IgA 和 IgG 缺陷。2% IgA 缺陷者同时有 IgG2、IgG4 缺陷。患者反复出现化脓性细菌感染。

(三)性联高 IgM 综合征

性联高 IgM 综合征(X-linked hyperimmunoglobulin M syndrome, HIM)患者多为男

性,其特点为血清 IgM 增高或正常,但对 TD-Ag 仅有弱的 IgM 应答,IgG、IgA、IgE 均明显降低或缺乏,IgD 正常或增高。患者 B 细胞和 T 细胞发育正常。临床表现主要为反复胞外细菌感染和某些机会感染(如卡氏肺囊虫)。HIM 的发病机制是 X 染色体上 CD40L 基因突变,活化的 CD4⁺T 细胞不表达 CD40L,T 细胞与 B 细胞协同作用受阻,不能诱导 B 细胞进入增殖,导致 Ig 类别转换障碍,不能产生 IgG、IgA、IgE 类抗体。

二、原发性 T 细胞缺陷

(一)DiGeorge 综合征(先天性胸腺发育不全)

本病是由于妊娠早期第Ⅲ、Ⅳ咽囊神经嵴发育障碍,致使来源于它的器官如胸腺、甲状旁腺、主动脉弓、唇和耳等发育不全。胸腺上皮细胞发育不全,导致 T 细胞发育障碍,细胞免疫和 T 细胞依赖的抗体产生缺陷。患者易发生胞内寄生虫、病毒和真菌感染,接种牛痘、麻疹、BCG 等减毒活疫苗可致全身感染甚至死亡。应用胚胎胸腺移植治疗该病有效。

(二)T 细胞信号转导的缺陷

CD3 γ 链缺陷,导致细胞表面 TCR-CD3 复合物表达水平降低,T 细胞应答缺陷。CD3 ϵ 链缺失引起 T 细胞活化缺陷。ZAP-70 缺陷患者 CD4⁺ 细胞数量正常而 CD8⁺ 细胞缺失。

三、联合免疫缺陷

联合免疫缺陷病通常指 T 细胞及 B 细胞均缺陷导致的体液免疫和细胞免疫联合缺陷,它包括多种不同的疾病,其病因各异,但具有共同的临床特征。患者表现为严重和持续的病毒及机会性感染,如口腔、皮肤的白色念珠菌感染、轮状病毒或肠道细菌引起的顽固腹泻、卡氏肺囊虫引起的肺炎等。患儿如接种麻疹、牛痘、BCG 等减毒活疫苗,可引起全身弥散性感染而致死亡。若未接受同种异体骨髓移植治疗,患者一般在 1~2 岁内死亡。

(一)重症联合免疫缺陷病

重症联合免疫缺陷病(severe combined-immunodeficiency disease, SCID)有性联隐性遗传和常染色体隐性遗传两种类型。

1. 性联重症联合免疫缺陷病(X-linked SCID, XSCID) XSCID 为性染色体遗传缺陷,约占 SCID 的 50%。患儿外周血 T 细胞和 NK 细胞数量减少;B 细胞数量正常但缺乏功能,血清 Ig 水平低下。XSCID 的发病机制是 IL-2 受体 γ 链基因突变。IL-2 受体 γ 链是多种细胞因子受体(IL-2R、IL-4R、IL-7R、IL-9R 和 IL-15R)共有的亚单位,又被称为 γ c 链(common γ chain),它参与细胞因子的信号转导并调控 T 细胞、B 细胞分化和成熟。 γ c 链突变使 T 细胞发育停滞于 pro-T 阶段,从而发生 SCID。

2. 腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)和嘌呤核苷磷酸化酶(purine nucleotide phosphorylase, PNP)缺陷引起的 SCID 大多数常染色体遗传的 SCID 由 ADA 基因缺陷(占 SCID 总数的 15%)和 PNP 基因缺陷(占 4%)所致。ADA 或 PNP 缺陷,导致核苷酸代谢产物 dATP 或 dGTP 的蓄积,对早期 T 细胞和 B 细胞有毒性作用,使之发育

停滞于 pro-T/pro-B 阶段,导致 T 细胞和 B 细胞缺陷。

3. MHC I 类分子/MHC II 类分子缺陷的 SCID

(1)MHC I 类分子缺陷:淋巴细胞内 MHC I 类分子的合成正常,但由于 TAP 基因突变,不能将抗原肽转运至内质网,不结合抗原肽的 MHC I 类分子很少能够表达于淋巴细胞表面,导致 CD8⁺T 细胞功能缺陷,患者常表现为慢性呼吸道病毒感染。

(2)MHC II 类分子缺陷:该病为常染色体隐性遗传,又称为 II 型裸淋巴细胞综合征(type II bare lymphocyte syndrome)。由于胸腺基质细胞 MHC II 类分子表达缺陷,T 细胞阳性选择受阻,导致 CD4⁺T 细胞分化障碍。APC 表面 MHC II 类分子表达缺陷,可致其提呈抗原功能发生障碍。患者体细胞 MHC I 类分子表达正常,CD8⁺T 细胞发育正常,B 细胞数正常,临床表现为迟发型超敏反应以及对 TD-Ag 的抗体应答缺陷,对病毒的易感性增高。该病的发生并非由于 MHC II 类基因本身缺陷,而是由于调节 MHC II 类分子表达的基因发生缺陷所致。目前已知与之有关的基因为:① II 类反式活化子(class II transactivator, CII TA)基因缺陷,导致 MHC II 类基因转录障碍;②RFX5 和 RFXAP 基因突变,该基因编码的蛋白能与 MHC II 类基因的启动子结合。诊断该病的特征性指标是所有骨髓来源的细胞均不表达 MHC II 类分子。

(二)毛细血管扩张性共济失调综合征

毛细血管扩张性共济失调综合征(ataxia telangiectasia syndrome, AT)属常染色体隐性遗传,其特点是:进行性小脑共济失调;毛细血管扩张,主要表现在眼结膜和面部;反复呼吸道感染(如鼻窦炎、肺炎);对电离辐射极其敏感;部分病例并发恶性肿瘤。发病机制可能为 DNA 修复缺陷,特别是 TCR 基因和编码 Ig 重链的基因,可同时伴有信号转导相关基因[如磷脂酰肌醇激酶(PI3-Kinase)基因]异常,因此 AT 患者有不同程度的 T 细胞缺陷,70%患者有 IgA 缺陷,有些患者有 IgG4 缺陷。

(三)伴湿疹血小板减少的免疫缺陷病

伴湿疹血小板减少的免疫缺陷病(Wiskott-Aldrich syndrome, WAS)属性连锁隐性遗传,是一种 T 细胞、B 细胞和血小板均受影响的疾病,临床上以湿疹、血小板减少和极易感染化脓性细菌三联征为特点,亦易伴发自身免疫病及恶性肿瘤。患者的免疫学异常表现为 T 细胞数目及功能缺陷,对多糖抗原的抗体应答明显降低,血清 IgM 水平降低,IgG 正常。WAS 发病机制的分子基础是位于 X 染色体上编码 WAS 蛋白(WASP)的基因缺陷。WASP 表达于胸腺和脾的淋巴细胞和血小板上,能与 Cdc42 结合。Cdc42 是一种小分子的 GTP 结合蛋白,能调节细胞骨架的组成,并在 T 细胞和 B 细胞相互协同效应中具有重要作用。WASP 也能与胞内信号转导蛋白的 SH3 功能区结合。

四、补体系统缺陷

补体系统中几乎所有的成分(包括补体调节因子和补体受体)都可以发生缺陷。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,其临床表现为反复化脓性细菌感染及自身免疫病。

(一)补体固有成分缺陷

补体两条激活途径的固有成分包括 C1q、C1r、C1s、C4、C2、C3、P 因子、D 因子等均

可能出现遗传性缺陷。C3 缺陷可导致严重的甚至是致死性的化脓性细菌感染,其机制在于 C3 缺陷的患者吞噬细胞的吞噬、杀菌作用明显减弱。C4 和 C2 缺陷使经典途径激活受阻,导致免疫复合物病的发生。旁路途径的 D 因子、P 因子缺陷使补体激活受阻,患者易感染化脓性细菌和奈瑟菌属。MAC(C5~C9)缺陷可引起奈瑟菌属感染。

(二)补体调节分子缺陷

1. C1INH 缺陷 补体调节分子中以 C1INH 缺陷最常见,属常染色体显性遗传病。C1INH 与活化的 C1r、C1s 结合,从而使 C1 酯酶失活。遗传性 C1INH 缺陷者不能控制 C2 的裂解,产生过多的 C2a,使血管通透性增高。此症又称为遗传性血管神经性水肿,临床表现为反复发作的皮下组织、肠道水肿,会厌水肿可导致窒息死亡。

2. 衰变加速因子(DAF)和 CD59 缺陷 DAF 和 CD59 借助糖基化的磷脂酰肌醇(GPI)锚定在细胞膜上。CD59 通过与 C8 结合,干扰 C5678 与 C9 结合而抑制 MAC 形成,阻止细胞溶解。DAF 加速补体经典途径 C3 转化酶解离为 C4b 和 C2b 或旁路途径 C3 转化酶的 Bb 与 C3b 分离,从而抑制 MAC 形成,使宿主细胞免受补体的损伤。阵发性夜间血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)患者由于编码 N-乙酰葡萄糖胺转移酶的 PIG-A 基因突变,不能合成 GPI 锚,使红细胞缺乏 DAF 和 CD59,导致自身红细胞对补体介导的溶解敏感。

(三)补体受体缺陷

红细胞表面 CR1 表达减少,可致循环免疫复合物清除障碍,从而发生某些自身免疫病(如 SLE)。CR4、CR3 缺陷参见白细胞粘附缺陷部分。

五、吞噬细胞缺陷

(一)白细胞粘附缺陷

白细胞粘附缺陷(leukocyte adhesion deficiency, LAD)为常染色体隐性遗传,主要由于 CD18 基因突变,使整合素 $\beta 2$ 亚单位(CD18)表达障碍,导致整合素家族中具有共同 $\beta 2$ 亚单位的 LFA-1、Mac-1/CR3 和 gp150,95/CR4 缺陷,使中性粒细胞不能与内皮细胞粘附、移行并穿过血管壁到达感染部位。患者表现为反复的化脓性细菌感染。

(二)慢性肉芽肿病

慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease, CGD)约 2/3 的 CGD 为性联隐性遗传,其余为常染色体隐性遗传。该病发生机制是由于编码还原型辅酶 II(NADPH)氧化酶系统的基因缺陷,细胞呼吸爆发受阻,不能产生足量超氧离子、过氧化氢及单态氧离子,致使细胞内杀菌功能减弱,非但不能杀死摄入胞内的细菌和真菌,反而使细菌在胞内得以存活、繁殖,并随吞噬细胞游走播散,造成反复的慢性感染。由于吞噬细胞活化缺陷,持续的感染刺激 CD4⁺T 细胞而形成肉芽肿。患者对毒力较低的过氧化氢酶阳性细菌(如葡萄球菌、灵杆菌、大肠杆菌)及真菌易感,临床表现为反复出现化脓性感染,淋巴结、皮肤、肝、肺、骨髓等有慢性化脓性肉芽肿。

(三)Chediak-Higashi 综合征

为常染色体隐性遗传,是一种吞噬细胞功能缺陷的疾病,其临床特征为反复化脓性细菌感染;眼和皮肤白化病;中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞含有异常巨大的胞浆颗

粒。由于巨大的溶酶体不能与吞噬小体融合形成吞噬溶酶体,导致胞内杀菌功能受损。该病的分子机制尚不清楚。

第二节 继发性免疫缺陷病

继发性免疫缺陷主要发生于出生后较晚时期。许多因素可以影响细胞免疫和体液免疫,导致免疫功能低下。常见的引起继发性免疫缺陷的因素包括:①营养不良:是引起继发性免疫缺陷最常见的原因。蛋白质、脂肪、维生素和微量元素摄入不足可影响免疫细胞的成熟,降低机体对微生物的免疫应答。②感染:如 HIV 可直接感染 $CD4^+$ T 细胞,并在其中增殖。此外,多种病毒(如麻疹病毒、巨细胞病毒、风疹病毒和 EB 病毒)、结核杆菌或麻风杆菌、原虫或蠕虫感染均可导致免疫缺陷。③药物:免疫抑制剂(激素、环孢菌素 A)、抗癌药物等可杀死或灭活淋巴细胞。放射治疗也有同样的作用。④肿瘤:恶性肿瘤特别是淋巴组织的恶性肿瘤常可进行性地抑制患者的免疫功能。如霍奇金(Hodgkin)病患者细胞免疫缺陷,对结核杆菌、布氏杆菌、隐球菌和带状疱疹病毒易感;慢性淋巴细胞白血病患者 B 细胞增殖受损。此外,手术、创伤、烧伤和脾切除等均可引起继发性免疫缺陷。

本节仅介绍由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)引起的获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)。

(一) HIV/AIDS 的流行情况

1981 年发现首例 AIDS 患者以来,至今已有 1 600 万人死亡。至 1997 年 12 月全球 HIV/AIDS 感染患者达 3 060 万。据估计,到 2000 年全世界 HIV 感染者将达 3 000 万~1 亿,其中儿童约 1000 万。目前流行最严重的是非洲撒哈拉南部地区,其次是亚洲。我国自 1985 年发现第一例 AIDS 以来,至 1999 年 12 月全国共报告 HIV 感染者 15 088 例,而实际感染人数估计超过 40 万。

AIDS 的传染源是 HIV 的无症状携带者和 AIDS 患者。HIV 存在于血液、精液、阴道分泌物、乳汁、唾液和脑脊液中,通过接触 HIV 污染的体液而感染。主要的传播方式有三种:①性接触,同性恋、双性恋或异性恋;②注射途径,输入 HIV 感染者的血液或被 HIV 污染的血制品,静脉毒瘾者共用 HIV 污染的针头和注射器;③垂直传播,HIV 可经胎盘或产程中的母血或阴道分泌物传播,产后可通过乳汁传播。

(二) HIV 的感染过程

HIV 属于有包膜的逆转录病毒,可分为 HIV-1 和 HIV-2 两型。目前世界范围的 AIDS 主要由 HIV-1 所致,约占 95%。HIV 具有 gp120 和 gp41 等包膜糖蛋白、p14 内膜蛋白、p24 衣壳蛋白和 p17 核衣壳蛋白。HIV 在体内增殖迅速,每天产生 $10^9 \sim 10^{10}$ 病毒颗粒。该病毒易发生变异(突变率约为 3×10^{-5}),从而易逃避免疫系统的作用。

$CD4$ 分子是 HIV 的受体,其辅助受体(co-receptor)是趋化性细胞因子受体。 $CD4^+$ T 细胞是 HIV 攻击的主要靶细胞。此外,单核-巨噬细胞、树突状细胞和神经胶质细胞也表达 $CD4$ 分子。HIV 的包膜糖蛋白 gp120 可与 $CD4$ 分子高亲和性结合,主要导致 $CD4^+$ T 细胞数量减少和功能缺陷,引起以细胞免疫为主的免疫功能严重障碍。

HIV 感染早期为急性病毒血症期,患者出现流感样症状,外周血有高病毒血症并播散到其他淋巴组织,循环 CD4⁺ T 细胞明显减少,此阶段持续数周。随后由于 CD8⁺ CTL 活化并杀伤 HIV 感染细胞,以及产生抗 HIV 抗体,使病毒血症被清除,外周血 HIV 相对处于低水平,但病毒仍在淋巴组织持续复制。此时 CD4⁺ T 细胞回升到每 μl 800 个细胞(正常每 μl 为 1 200 个细胞),患者无临床症状,此为潜伏期或无症状期。在此阶段,虽有一定水平的抗 HIV 抗体和 CD8⁺ CTL,但免疫系统发生进行性衰退,CD4⁺ T 细胞数量及功能逐渐降低,当降至 200/ μl 细胞以下时,发生机会性感染,HIV 感染者进展为 AIDS 患者,一般 2 年内死亡。

AIDS 有以下临床特点:①机会感染:引起机会感染的病原体包括白色念珠菌、卡氏肺囊虫、巨细胞病毒、带状疱疹病毒、新型隐球菌、鸟型结核杆菌和鼠弓形体等,这是 AIDS 患者死亡的主要原因。②恶性肿瘤:AIDS 患者易并发 Kaposi 肉瘤和 B 细胞淋巴瘤等恶性肿瘤,这也是常见的死亡原因。③神经系统疾病:约有 1/3 的 AIDS 患者出现中枢神经系统疾病(如艾滋病性痴呆)。

(三)发病机制与免疫学异常

近年来发现 HIV 的 gp120 可与 CD4 分子高亲和性结合,同时也与表达在 T 细胞、巨噬细胞和树突状细胞表面的辅助受体 CXCR4 和 CCR5 结合,然后 gp41 介导病毒包膜与细胞膜融合,使 HIV 的基因组和相关病毒蛋白进入细胞。最近发现,少数 HIV 感染者并未发展为 AIDS,其保护性机制之一为 HIV 靶细胞表面辅助受体 CCR5 的遗传性缺陷。HIV 感染可损害体内多种免疫细胞。

1. CD4⁺ T 细胞 外周血 CD4⁺ 细胞数量显著减少和功能严重受损,CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞比值下降,可能与以下变化有关。

(1)HIV 感染导致 CD4⁺ T 细胞减少:其主要机制可能为:①HIV 感染引起细胞发生病变而直接杀死感染细胞。②gp120 或 gp120 抗原-抗体复合物与 CD4 分子结合,直接诱导 CD4⁺ T 细胞凋亡。③识别病毒肽的 CD8⁺ CTL 杀死 CD4⁺ T 细胞。另外,gp120 与 CD4 分子结合,可激活 gp120 特异的 CD4⁺ CTL,后者的杀伤作用受 MHC II 类分子限制,且可通过旁观者效应,杀伤被感染或未被感染的 CD4⁺ T 细胞,从而使 CD4⁺ T 细胞数目大大减少。

(2)感染早期对抗体应答的影响:感染早期产生 HIV 抗体而无症状者,gp120 与 CD4 分子结合,可干扰 CD4⁺ T 细胞与 APC 的相互作用,患者表现为对破伤风类毒素等抗原无应答。

(3)Th1 细胞与 Th2 细胞平衡失调:HIV 感染的无症状阶段以 Th1 细胞占优势,分泌 IL-2 刺激 CD4⁺ T 细胞增殖,同时 CD8⁺ T 细胞的特异应答表现为对机体的保护作用;至 AIDS 期则以 Th2 细胞占优势,分泌 IL-4 和 IL-10 抑制 Th1 分泌 IL-2,从而减弱 CD8⁺ CTL 的细胞毒作用。

(4)HIV LTR 的 V3 区同宿主细胞 NF- κ B 结合:正常情况下,CD4⁺ T 细胞被激活后,可使转录因子 NF- κ B 与相应 DNA 结合位点间的结合力增强,促进 IL-2 分泌和 T 细胞增殖。HIV 的 LTR(long terminal repeat)V3 区序列可与宿主 NF- κ B 结合,使 NF- κ B 不能与相应基因调控区结合,从而影响 T 细胞增殖及细胞因子分泌。

2. 巨噬细胞 HIV 感染巨噬细胞后在胞内复制,但不杀死细胞。因此,巨噬细胞可作为 HIV 的重要庇护所,并将病毒播散到其他组织(如脑)。HIV 感染的巨噬细胞是晚期 AIDS 患者血中高水平病毒的主要来源。

3. 树突状细胞 树突状细胞也是 HIV 感染的重要靶细胞和病毒的主要庇护所。HIV gp120 与树突状细胞表面的 CD4 分子和趋化性细胞因子受体 CCR 结合而进入细胞,HIV 也可以免疫复合物形式通过 Fc 受体或补体受体结合在滤泡树突状细胞(FDC)表面而进入细胞。感染 HIV 的成熟树突状细胞可与 CD4⁺ T 细胞结合并传播 HIV,导致 CD4⁺ T 细胞的感染。感染 HIV 的某些树突状细胞功能下调,导致记忆性 T 细胞缺乏,再次免疫应答能力降低。因此,树突状细胞数量和功能降低可能是 AIDS 患者免疫缺陷的一个重要因素。

4. B 细胞 HIV 可多克隆激活 B 细胞,患者表现为高免疫球蛋白血症并产生多种自身抗体。

(四)AIDS 的预防

AIDS 疫苗目前尚处于研究和试验阶段,所面临的主要困难是:①HIV 增殖迅速以及包膜抗原高度易变,不断产生新的 HIV 变异株,难以获得具有广泛保护作用的有效疫苗;②HIV 以前病毒形式潜伏体内,从而逃避和阻止免疫系统对病毒的清除。

在 AIDS 预防领域中也取得了一些重要进展,已获得活的减毒猴免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency virus, SIV)株,在猕猴中能产生长期的保护作用;已发现少数 HIV 感染者(3%~7%)维持健康状态长达 10 年以上,长期无症状出现;少数长期与感染者有性接触的人其血清抗 HIV 抗体始终为阴性,似乎具有抗 HIV 的天然免疫;HIV-2 感染者具有一定的抗 HIV-1 的交叉保护作用。上述进展可望为研制出理想的 AIDS 疫苗提供线索。

第三节 免疫缺陷病的治疗原则

(一)骨髓移植

同种异体骨髓移植(bone marrow transplantation, BMT)实质上是干细胞移植,能代替受损的免疫系统以达到免疫重建,可用于治疗致死性免疫缺陷病,如 SCID、Wiskott-Aldrich 综合征、DiGeorge 综合征和慢性肉芽肿病等。

(二)基因治疗

取患者的淋巴细胞或脐血干细胞作为受体细胞,将正常外源基因转染受体细胞后,再回输体内,所产生的正常基因产物可替代缺失或不正常的基因产物。例如用逆转录病毒载体将正常腺苷脱氨酶(ADA)基因转染患儿淋巴细胞后,再回输体内,治疗 ADA 缺陷引起的 SCID 已获成功,患儿体内 ADA 水平可达正常值的 25%,免疫功能趋向正常。ADA 的免疫重建是世界上应用基因治疗最早获得成功的实例。该方法由于淋巴细胞寿命短,需反复多次治疗。

(三)输入 Ig 或免疫细胞

一般用静脉注射免疫球蛋白(IVIg)治疗体液免疫缺陷,如 XLA、性联高 IgM 综合

征和普通变化型免疫缺陷病。IVIg 治疗是一种替补治疗,只能替代 IgG 而无法重建免疫功能。选择性 IgA 缺陷患者一般不用 IVIg 治疗,因 IVIg 中所含 IgA 量很少,不足以替补 IgA 的缺陷。而且可能因产生抗 IgA 抗体而引起严重的甚至致死的过敏反应。PNP 缺陷引起的 SCID 患者,可输入红细胞以补充 PNP。

(四)抗感染

感染是免疫缺陷病患者死亡的主要原因,用抗生素控制或长期预防感染是临床处理大多数免疫缺陷病的重要手段之一。

小 结

IDD 是免疫系统中一个或多个成分缺陷而引起的疾病。分为 PIDD 和 SIDD 两大类。IDD 的临床特点是感染、恶性肿瘤及自身免疫病的发病率增高。选择性 IgA 缺陷是最常见的 PIDD。XLA 由于 Btk 基因突变导致前 B 细胞分化停止。CD40L 基因突变致使 Ig 类别转换障碍而产生 HIM。DiGeorge 综合征是由于胸腺发育不全导致 T 细胞成熟缺陷。T 细胞和 B 细胞联合免疫缺陷病可由多种原因引起,包括 γ_c 链、ADA 或 PNP、TAP、CIITA 或 RFX5 等基因突变。吞噬细胞 NADPH 氧化酶系统基因缺陷形成 CGD,整合素 β_2 亚单位(CD18)基因突变引起 LAD。CIINH 缺陷引起遗传性血管神经性水肿。营养不良、感染、恶性肿瘤和免疫抑制药物等可引起 SIDD。HIV 的 gp120 与 CD4⁺ T 细胞、巨噬细胞、树突状细胞的 CD4 分子及其他辅助受体结合致使靶细胞死亡,引起 AIDS。

思 考 题

1. 试述免疫缺陷病的类型及其共同特点。
2. 试分析联合免疫缺陷的可能机制。
3. 一患儿反复发生肺炎、上呼吸道感染和脓皮病,你认为可能是哪些 IDD? 应作哪些检查以确定诊断?
4. 试述 AIDS 的发病机制。

参 考 文 献

1. Janeway CA, et al. Inherited immunodeficiency disease. In: Janeway CA, et al, ed. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 4th ed. New York: Current Biology Publications. 1999. 427-452
2. Rose NR, et al. Manual of Clinical laboratory Immunology. 5th ed. 1997. 813-862
3. Roitt I. Immunodeficiency. In: Roitt I ed. Essential Immunology, 4th ed. Chapter 15. Oxford: Blackwell Scienceltd, 1997. 311-327
4. 洪 建. 免疫细胞信号传导和免疫缺陷. 国外医学免疫学分册. 1997. 1:9-11

(韦超凡)

第二十二章 肿瘤免疫

肿瘤免疫学(tumor immunology)是研究肿瘤抗原、机体的免疫功能与肿瘤发生发展的相互关系、机体对肿瘤的免疫应答及其抗肿瘤免疫效应机制、肿瘤的免疫诊断和免疫防治的科学。

肿瘤是严重危害人类健康的重大疾病。人们早就设想肿瘤细胞可能存在着与正常组织细胞不同的抗原成分,通过检测这种不同的抗原成分或利用这种抗原成分诱导机体产生抗肿瘤免疫应答,可能会达到诊断和治疗肿瘤的目的。可以说,肿瘤免疫学理论和实际应用的基础主要取决于肿瘤细胞是否具有肿瘤抗原。在20世纪最初的几十年中,人们采用同种移植的方法去寻找和证实肿瘤抗原,但研究工作没有取得明显进展,其主要原因是当时实验研究所采用的不是遗传背景相同的纯种动物,所获得的实验结果并不是针对肿瘤的免疫,而是抗同种异体移植物的免疫。直到20世纪50年代,随着纯种小鼠的培育成功,科学家们才以确切的实验结果证实了化学致癌剂甲基胆蒎(methylcholanthrene, MCA)诱发小鼠发生的肉瘤所表达的移植排斥抗原是肿瘤特异性的。随后,在其他致癌因素导致的肿瘤中亦证实了肿瘤抗原的存在,并证明所诱导的机体免疫应答具有抗肿瘤作用,从而使免疫学在肿瘤的诊断和治疗中引起了重视。20世纪60年代以后,大量的体外实验证明,肿瘤患者的淋巴细胞、巨噬细胞和细胞毒性抗体等均具有抗肿瘤效应。20世纪70年代单克隆抗体的问世,推动了肿瘤免疫诊断技术和肿瘤免疫治疗的发展。20世纪80年代,随着分子生物学和分子免疫学的迅速发展和交叉渗透,人们对于肿瘤抗原的性质、MHC分子在肿瘤抗原识别和提呈中的作用、T细胞的活化和杀伤机制等机体抗肿瘤免疫应答内容有了更深入的了解,制备了可供大量应用的基因工程型细胞因子和基因工程型抗体,为肿瘤免疫治疗增添了新的手段。特别是20世纪90年代以来,多种人类肿瘤抗原基因克隆的成功,大大推动了肿瘤免疫学理论的发展,也促进了肿瘤免疫诊断和免疫治疗的应用。

第一节 肿瘤抗原

所谓肿瘤抗原是指细胞癌变过程中出现的新抗原(neoantigen)及过度表达的抗原物质的总称。关于该类物质产生的分子机制,目前认为有以下六个方面:细胞癌变过程中合成了新的蛋白质分子;由于糖基化等原因导致异常的细胞蛋白的特殊降解产物;由于突变等使正常蛋白质分子的结构发生改变;正常情况下处于隐蔽状态的抗原表位暴露出来;多种膜蛋白分子的异常聚集;胚胎抗原或分化抗原的异常表达。

目前人们已在自发性和实验性的动物和人类肿瘤细胞表面发现了多种肿瘤抗原,

对肿瘤抗原有多种分类方法,下面介绍两种对肿瘤抗原的分类方法。

一、根据肿瘤抗原特异性的分类法

(一)肿瘤特异性抗原

肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TSA)是肿瘤细胞特有的或只存在于某种肿瘤细胞而不存在于正常细胞的新抗原。这类抗原是人们于 50 年代在遗传背景基本相同的小鼠中(可排除正常组织相容性抗原的影响),通过移植排斥的实验方法发现的。实验过程如图 22-1 所示,先用 MCA 诱发小鼠皮肤发生肉瘤,当肉瘤生长至一定大小时予以手术切除,将此肿瘤移植给正常同系小鼠后可生长出肿瘤,但是,将此肿瘤植回原来经过手术切除肿瘤后的小鼠,或者植入预先用放射线灭活的此肿瘤细胞免疫过的同系小鼠,则不发生肿瘤。这表明该肿瘤具有特异性抗原,可诱导机体产生免疫排斥反应。鉴于此类抗原一般是通过动物肿瘤移植排斥试验所证实,故又称为肿瘤特异性移植抗原(tumor specific transplantation antigen, TSA)或肿瘤排斥抗原(tumor rejection antigen, TRA)。以后的研究发现,另有一些不能导致肿瘤排斥,却能在一定程度上诱导机体特异性抗肿瘤免疫应答的抗原,移植排斥实验的敏感性较低,无法发现这些肿瘤抗原的存在。因此,通过移植排斥实验所发现的仅仅是肿瘤细胞表面存在的部分肿瘤抗原。

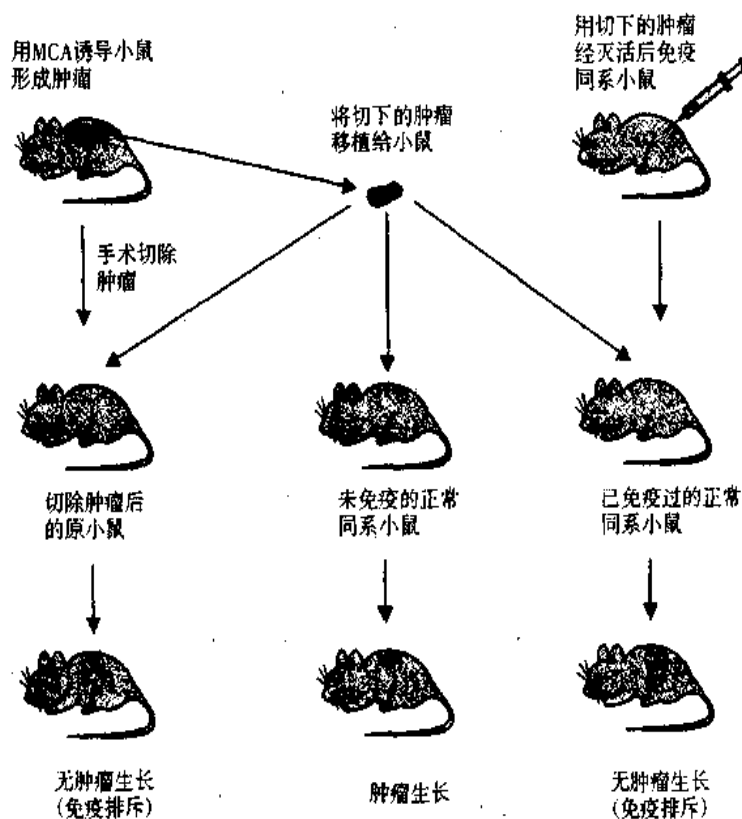


图 22-1 用移植排斥的方法证实肿瘤特异性抗原的存在

以往人们寻找该类抗原主要采用两种方法,一是上述的移植排斥方法,二是用肿瘤细胞免疫动物后所获抗体,去分析肿瘤细胞表面的抗原分子,但通过这两种研究方法发现的 TSA 很少,对肿瘤抗原分子特性的了解也很少。近十余年的研究发现,肿瘤抗原

多是以多肽形式与 MHC 分子中的多肽结合区域相联结,形成复合物而存在于细胞表面。T 细胞识别 MHC 分子提呈的抗原多肽(一级结构),而 B 细胞(抗体)识别的多数是抗原的三级结构,因此,人们才认识到为什么以往很难制备到 TSA 的特异性单克隆抗体,为什么应用单克隆抗体难以发现肿瘤表面存在的 TSA,同时,也提示人们应该应用肿瘤特异性 CTL 去发现肿瘤抗原。肿瘤抗原具有 T 细胞表位及 B 细胞表位,可同时诱导 T 及 B 细胞特异应答,在患者体内存在有抗肿瘤抗原的 Ab,故亦可用患者血清 Ab 去筛选肿瘤细胞 cDNA 文库中的肿瘤抗原编码基因,互补于用 CTL 法筛选肿瘤抗原编码基因。

鉴于 TSA 诱导的主要是 T 细胞免疫,并能被所诱导产生的特异性 CTL 所识别,因此,人们应用肿瘤特异性 CTL 克隆并结合分子生物学技术,成功地从基因水平上证实了 TSTA 的存在,其大体实验过程如图 22-2 所示。将一株小鼠肿瘤细胞注射入同基因小鼠后,可在小鼠体内形成肿瘤并呈进行性生长。由于这株肿瘤细胞能在小鼠体内形成肿瘤(tumor),故将其命名为 tum^+ 。 tum^+ 细胞株因其缺乏免疫原性,故能在小鼠体内生长。用化学致癌剂在体外处理 tum^+ 肿瘤细胞株并进行克隆,发现其中的某些肿瘤细胞克隆株注射入同基因小鼠后不能产生肿瘤,遂将这些不能形成肿瘤的变异株称为 tum^- 。 tum^- 肿瘤细胞之所以不形成肿瘤,是因为 tum^- 肿瘤表面存在 TSTA,这些 TSTA 可诱导特异性 CTL 排斥 tum^- 肿瘤细胞,也就是说, tum^- 肿瘤细胞表达 TSTA,具有免疫原性,而 tum^+ 肿瘤细胞不表达 TSTA,不具有免疫原性。为了克隆 tum^- 肿瘤中编码 TSTA 的基因,用 tum^- 肿瘤细胞制备基因文库(其中含有编码 TSTA 的基因),然后基因转染 tum^+ 肿瘤细胞株,如果 tum^+ 细胞被转染入编码 TSTA 的基因,便可表达 TSTA,获得免疫原性,注射入小鼠体内便不形成肿瘤,即变为 tum^- 。随后应用 tum^- 肿瘤细胞特异性 CTL 克隆为“探针”,鉴定出了编码 TSTA 的基因并对新发现的 TSTA 的性质进行了分析。通过这种方法,人们已从多种肿瘤患者体内扩增出抗原特异性 CTL 克隆,并发现了多种人类肿瘤抗原,如表达于人类黑色素瘤细胞的 MAGE-1,从而解除了人们以往对人类自发性肿瘤细胞到底是否表达肿瘤特异性抗原的疑惑,证明人类肿瘤细胞并不是不表达特异性抗原,而是需要我们应用更先进的方法去发现和认识它们。

(二)肿瘤相关抗原

肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)是指非肿瘤细胞所特有的、正常细胞和其他组织上也存在的抗原,只是其含量在细胞癌变时明显增高。此类抗原只表现出量的变化而无严格肿瘤特异性。胚胎性抗原(fetal antigen)是其中的典型代表(详见下述)。

二、根据肿瘤诱发和发生情况的分类法

根据肿瘤诱发和发生情况可将肿瘤抗原分为四种类型:

(一)化学或物理因素诱发的肿瘤抗原

化学致癌剂或物理因素诱发的肿瘤抗原的特点是特异性高而抗原性弱,常表现出明显的个体特异性,即用同一化学致癌剂或同一物理方法如紫外线、X 射线等诱发的肿

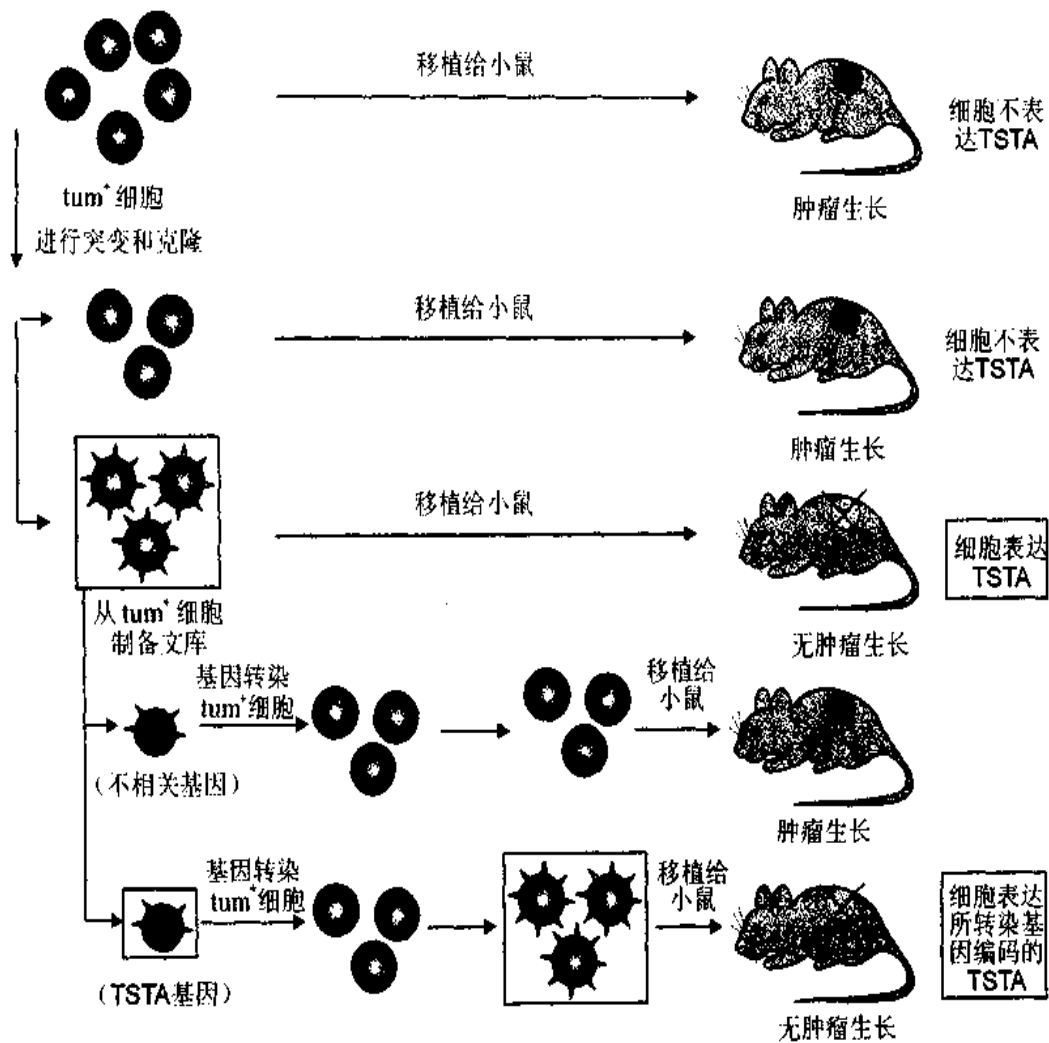


图 22-2 肿瘤特异性移植抗原(TSTA)基因的确定

瘤,在不同的宿主体内,甚至在同一宿主不同部位发生肿瘤,各具有互不相同的抗原性。每个肿瘤的抗原间很少出现交叉反应,这种特点为该类肿瘤的免疫学诊断和治疗带来了极大的困难。由于人类很少暴露于这种强烈化学、物理的诱发环境中,因此,大多数人类肿瘤抗原不是这种抗原。

(二) 病毒诱发的肿瘤抗原

某些肿瘤是由病毒(包括 DNA 病毒和 RNA 病毒)引起的,例如 EB 病毒(EBV)与 B 细胞淋巴瘤和鼻咽癌的发生有关,人乳头状瘤病毒(HPV)与人宫颈癌的发生有关,乙型及两型肝炎病毒(HBV, HCV)与原发性肝癌有关。EBV、HPV 和 HBV 均属于 DNA 病毒。而属于 RNA 病毒的人嗜 T 淋巴细胞病毒 1(HTLV-1)可导致成人 T 细胞白血病(ATL)的发生。与化学或物理因素诱发的肿瘤抗原的特点具有显著不同的是,同一种病毒诱发的不同类型肿瘤(无论其组织来源或动物种类如何不同),均可表达相同的抗原,且具有较强的抗原性。因为此类抗原是由病毒基因编码,又不同于病毒本身的抗原,因此称为病毒肿瘤相关抗原。人们通过动物实验已发现了几种病毒基因编码的抗原,例如 SV40 病毒转化细胞表达的 T 抗原和人腺病毒诱发肿瘤表达的 E1A 抗原。病

毒诱发的肿瘤偶尔也可表达由宿主基因编码的癌胚抗原。

(三) 自发性肿瘤的抗原

自发性肿瘤是指一些无明确诱发因素的肿瘤。大多数人类肿瘤属于这一类。自发性肿瘤细胞表面具有肿瘤特异性抗原,其特点是,某些自发性肿瘤类似于化学诱发的肿瘤,具有各自独特的抗原性,很少或几乎完全没有交叉反应;另一些自发性肿瘤则类似于病毒诱发的肿瘤,具有共同的抗原性。

(四) 胚胎抗原

胚胎抗原是在胚胎发育阶段由胚胎组织产生的正常成分,在胚胎后期减少,出生后逐渐消失,或仅存留极微量,但当细胞癌变时,此类抗原可重新合成。胚胎抗原可分为两种,一种是分泌性抗原,由肿瘤细胞产生和释放,如肝细胞癌变时产生的甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP);另一种是与肿瘤细胞膜有关的抗原,疏松地结合在细胞膜表面,容易脱落,如结肠癌细胞产生癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)。AFP和CEA是人类肿瘤中研究最为深入的两种胚胎抗原,它们抗原性均很弱,因为曾在胚胎期出现过,宿主对之已形成免疫耐受性,因此不能引起宿主免疫系统对肿瘤细胞的杀伤效应。

第二节 机体的抗肿瘤免疫效应机制

机体的免疫功能与肿瘤的发生发展有密切关系,当宿主免疫功能低下或受抑制时,肿瘤发病率增高,而在肿瘤进行性生长时,肿瘤患者的免疫功能受抑制,两者互为因果,双方各因素的消长对肿瘤的发展起着重要的作用。

当肿瘤发生后,机体可通过免疫效应机制发挥抗肿瘤作用。机体的抗肿瘤免疫效应机制包括细胞免疫和体液免疫两方面,这两方面机制不是孤立存在和单独发挥作用的,在体内,宿主对肿瘤的免疫应答效应是细胞免疫和体液免疫对肿瘤作用的综合结果。一般认为细胞免疫是抗肿瘤免疫的主力,体液免疫通常仅在某些情况下起协同作用。对于大多数免疫原性强的肿瘤,特异性免疫应答是主要的,而对于免疫原性弱的肿瘤,非特异性免疫应答可能具有更重要的意义。由于肿瘤细胞的组织来源和产生方式等不同,其免疫原性的强弱有较大差别,故不同类型的肿瘤诱导的机体抗肿瘤免疫应答有所差异。由于肿瘤不是单一病因的疾病,机体对肿瘤免疫应答的产生及其强度不单单取决于肿瘤免疫原性,还受到宿主的免疫功能和其他因素的影响。

一、体液免疫机制

抗肿瘤抗体虽然可通过以下几种方式发挥作用,但总体来说,抗体并不是抗肿瘤免疫的重要因素。

(一) 激活补体系统溶解肿瘤细胞

细胞毒性抗体(IgM)和某些IgG亚类(IgG₁、IgG₃)与肿瘤细胞结合后,在补体参与下,能溶解肿瘤细胞。

(二) 抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用

IgG 抗体能使多种效应细胞如巨噬细胞、NK 细胞、中性粒细胞等发挥 ADCC 效应,使肿瘤细胞溶解。

(三) 抗体的调理作用

吞噬细胞在有抗体(IgG 类)存在的情况下,可通过调理作用即通过其表面 FcR,更加显著地吞噬结合了抗体的肿瘤细胞。

(四) 抗体封闭肿瘤细胞上的某些受体

例如转铁蛋白可促进某些肿瘤细胞的生长,其抗体可通过封闭肿瘤细胞表面的转铁蛋白受体,阻碍其功能,从而抑制肿瘤细胞的生长。

(五) 抗体使肿瘤细胞的粘附特性改变或丧失

抗体与肿瘤细胞膜抗原结合后,可使肿瘤细胞粘附特性发生改变甚至丧失,从而有助于控制肿瘤细胞的生长和转移。

理论上讲,抗体可通过以上五种方式发挥抗肿瘤作用,而且人们应用单克隆抗体治疗某些肿瘤取得一定的疗效,但是,有许多实验证据表明,在荷瘤宿主的自然状态下,抗肿瘤的体液免疫应答似乎与宿主对肿瘤的抵抗性无关,相反,在某些情况下,肿瘤特异性抗体非但不能杀伤肿瘤细胞,反而会干扰特异性细胞免疫应答对肿瘤细胞的杀伤作用,这种具有促进肿瘤生长作用的抗体被称为增强抗体(enhancing antibodies)。一般认为,增强抗体是通过覆盖了肿瘤细胞抗原位点,而封闭了杀伤性免疫细胞的作用。

二、细胞免疫机制

细胞免疫比体液免疫在抗肿瘤免疫效应中发挥着更为重要的作用。除了下述的几种在细胞免疫机制中起主要作用的效应细胞外,目前认为中性粒细胞、嗜酸性粒细胞也参与抗肿瘤作用。

(一) T 细胞

在控制具有免疫原性肿瘤细胞的生长中,T 细胞介导的免疫应答反应起重要作用。抗原活化的 T 细胞只能特异地杀伤、溶解带有相应抗原的肿瘤细胞,并受 MHC 限制,其具体包括 MHC I 类抗原限制的 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞和 MHC II 类抗原限制的 CD4⁺ 辅助性 T 淋巴细胞。若要诱导、激活 T 细胞介导的抗肿瘤免疫应答,肿瘤抗原需在细胞内加工成多肽后再通过细胞表面的 MHC I 类抗原分子提呈给 CD8⁺ CTL,或者先从肿瘤细胞上脱落下(因为肿瘤细胞极少表达 MHC II 类抗原),然后由抗原提呈细胞(APC)摄取、加工成多肽分子,再由细胞表面的 MHC II 类抗原分子提呈给 CD4⁺ Th 细胞。激活 T 细胞需要双重信号刺激,一是抗原与抗原特异性受体结合后的特异性信号,二是由 APC 上的某些分子(如 B7)与 T 细胞上相应的受体(CD28/CTLA-4)结合后的协同刺激信号。由于许多肿瘤细胞表达 MHC I 类抗原分子较低,往往缺乏 B7,故不能有效地提呈抗原,也就不能有效地激活 T 细胞介导的抗肿瘤免疫。

目前认为,CD8⁺ CTL 是抗肿瘤免疫的主要效应细胞,其杀伤肿瘤细胞的机制有二:一是通过其抗原受体识别肿瘤细胞上的肿瘤抗原并与之结合,通过溶细胞作用,直接杀伤肿瘤细胞;二是通过分泌多种细胞因子,如 γ 型干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子(TNF)而间接地杀伤肿瘤细胞。CD4⁺ Th 细胞在 CD8⁺ CTL 的激活中起重要的辅助作

用,在很多情况下,CD4⁺ Th 细胞对于抗肿瘤细胞免疫应答的诱导以及免疫记忆的维持是必不可少的。目前发现 CD4⁺ Th 细胞也具有一定的直接杀伤肿瘤细胞的作用。但多数情况下,CD4⁺ Th 细胞参与抗肿瘤细胞免疫效应,主要是通过其释放的细胞因子如白细胞介素 2(IL-2)、IFN- γ 等,激活单核-巨噬细胞、NK 细胞,并增强 CD8⁺ CTL 的杀伤功能。

(二)NK 细胞

NK 细胞是细胞免疫中的非特异性成分,不依赖抗体或补体、不需预先活化即可直接杀伤肿瘤细胞,其杀伤作用无肿瘤特异性和 MHC 限制性。NK 细胞是一类在早期抗肿瘤免疫机制中起重要作用的效应细胞,处于机体抗肿瘤的第一道防线。NK 亦可能经 ADCC 机制,杀伤肿瘤细胞。

自然细胞毒细胞(natural cytotoxic cell, NC)是另一类在功能、表面标志、杀瘤细胞谱方面与 NK 细胞有所不同的细胞毒性免疫效应细胞。据认为它在体内抗肿瘤免疫效应中也起一定作用。

(三)巨噬细胞

巨噬细胞在抗肿瘤免疫中的作用不仅是作为提呈抗原的 APC,而且是溶解肿瘤细胞的效应细胞,因为体内注射选择性的巨噬细胞抑制剂如硅石或抗巨噬细胞血清,能加速机体内肿瘤生长;而使用卡介苗或短小棒状杆菌等巨噬细胞激活剂,则肿瘤生长受到抑制,扩散转移亦减少。病理活检的资料表明,病人的肿瘤组织周围若有明显的巨噬细胞浸润,肿瘤扩散转移的发生率较低,预后也较好;反之,肿瘤扩散转移率高,预后较差。巨噬细胞杀伤肿瘤细胞的机制可包括以下几个方面:①活化的巨噬细胞与肿瘤细胞结合后,通过溶酶体酶等直接杀伤肿瘤细胞,且该杀伤作用强弱与溶酶体进入肿瘤细胞的数量有关;②处理和提呈肿瘤抗原,并通过分泌 IL-1、IL-12 等激活 T 细胞,以产生特异性抗肿瘤细胞免疫应答;③巨噬细胞表面上有 FcR,通过特异性抗体介导 ADCC 效应杀

通过细胞免疫机制能识别并特异地杀伤突变细胞,使突变细胞在未形成肿瘤之前即被清除。但当机体免疫监视功能不能清除突变细胞,或突变细胞的生长超越了免疫监视功能的限度时,机体形成肿瘤。免疫监视作用对于某些肿瘤如病毒诱导的肿瘤有一定的作用,但其作用有一定的限度。

现已明确,机体免疫系统能产生抗肿瘤免疫应答,但是,许多肿瘤仍能在机体内进行性生长,甚至使宿主死亡。目前,肿瘤免疫学的一项重要内容是研究肿瘤细胞是如何逃避宿主免疫系统的攻击,或是通过何种机制影响机体不能产生有效的抗肿瘤免疫应答,目前认为,该方面机制相当复杂,涉及到肿瘤细胞本身和宿主免疫系统的多个方面,虽有多种学说,但尚无完全令人满意的解释。

一、与肿瘤细胞有关的因素

(一)肿瘤细胞的抗原缺失和抗原调变

肿瘤细胞不表达与正常抗原有质或量差别的抗原,故无法诱发机体抗肿瘤免疫应答;抗原调变(antigenic modulation)是指由于宿主免疫系统攻击肿瘤细胞,致使其表面抗原表位减少或丢失,从而避免杀伤。

(二)肿瘤细胞的“漏逸”

“漏逸”(sneaking through)指的是由于肿瘤细胞的迅速生长,超越了机体抗肿瘤免疫效应的发生,致使宿主不能有效地清除大量生长的肿瘤细胞。

(三)肿瘤细胞 MHC I 类分子表达低下

肿瘤细胞内抗原需经胞内加工处理并与 MHC I 类分子结合后,才能被提呈至肿瘤细胞表面,并被 CD8⁺ CTL 识别,通常情况下,肿瘤细胞 MHC I 类分子表达缺陷或低下,致使肿瘤细胞内抗原无法提呈。

(四)肿瘤细胞导致的免疫抑制

肿瘤细胞可通过分泌 TGF- β 、白细胞介素 10(IL-10)等抑制机体抗肿瘤免疫应答的产生。

(五)肿瘤细胞缺乏协同刺激信号

尽管肿瘤细胞可表达肿瘤抗原,具有一定的免疫原性(可提供 T 细胞活化第一信号),但其很少表达 B7 等协同刺激分子,不能为 T 细胞活化提供足够的第二信号,也就无法有效诱导免疫应答。

二、与宿主免疫系统有关的因素

宿主处于免疫功能低下状态或免疫耐受状态,或者宿主的抗原提呈细胞的功能低下或缺陷,或者是由于宿主体内存在一定量的“增强抗体”等。这些因素均有助于肿瘤细胞逃避宿主免疫系统的攻击。

第四节 肿瘤免疫诊断和免疫治疗的原则

一、肿瘤的免疫诊断

通过生化和免疫学技术检测肿瘤抗原、抗肿瘤抗体、或其他肿瘤标记物,将有助于

肿瘤患者的诊断及其免疫功能状态的评估。检测肿瘤抗原是目前最常用的肿瘤免疫诊断方法。如 AFP 的检测对原发性肝细胞性肝癌有诊断价值,CEA 的检测有助于诊断直肠癌,CA199 的检测有助于胰腺癌的诊断。除了血清或其他体液中的肿瘤标志物外,目前对于细胞表面肿瘤标志物的检测愈来愈重视,所用技术手段常为特异性单抗免疫组化或流式细胞术分析等,例如对淋巴瘤和白血病细胞表面 CD 分子的检测,将有助于淋巴瘤和白血病的诊断和组织分型,为其治疗提供有价值的线索。此外,将放射性核素如¹³¹I 与抗肿瘤单抗结合后,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所在部位,用 γ 照相机可以显示清晰的肿瘤影像,此种放射免疫显像法已试用于临床诊断,是一种有较好前景的肿瘤诊断技术。

二、肿瘤的免疫治疗

肿瘤的免疫治疗是以激发和增强机体的免疫功能,以达到控制和杀灭肿瘤细胞的目的。免疫疗法只能清除少量的、播散的肿瘤细胞,对于晚期的实体肿瘤疗效有限。故常将其作为一种辅助疗法与手术、化疗、放疗等常规疗法联合应用。先用常规疗法清扫大量的肿瘤细胞后,再用免疫疗法清除残存的肿瘤细胞,可提高肿瘤综合治疗的效果。根据机体抗肿瘤免疫效应机制,目前将肿瘤免疫治疗方法主要分为主动免疫治疗和被动免疫治疗两大类(有关原理和应用,详见第二十五章免疫治疗)。虽然目前已经建立了多种免疫治疗方法,并在动物实验中取得了良好疗效,但当临床应用时受到的影响因素很多,其临床治疗的效果尚需进一步提高。

肿瘤的主动免疫治疗主要是针对肿瘤细胞的免疫原性,采用各种有效的免疫手段,使宿主免疫系统产生针对肿瘤细胞抗原的抗肿瘤免疫应答反应,具体是给宿主输入具有抗原性的各种形式的瘤苗(包括细胞类、蛋白类、多肽类等),该疗法应用的前提是要综合考虑肿瘤细胞的免疫原性和宿主的免疫功能状态,以保证瘤苗免疫后能激发宿主产生抗肿瘤免疫应答。该类方法对于手术后清除微小的转移瘤灶和隐匿瘤,预防肿瘤复发与转移有较好的疗效。

肿瘤的被动免疫治疗是给机体输注外源性的免疫效应物质,包括各种类型的核素标记抗体和免疫效应细胞,由这些外源性的免疫效应物质在宿主体内发挥抗肿瘤作用,该疗法不十分依赖于宿主本身的免疫功能状态,即使在宿主免疫功能低下状态仍能比较快速地发挥治疗作用。

当然,有些免疫治疗方法既可激发宿主抗肿瘤免疫应答,又可作为外源性免疫效应物质直接作用于肿瘤细胞,故不能简单地将其归类。此外,人们应用一些免疫调节剂如卡介苗、短小棒状杆菌、酵母多糖、香菇多糖等等,通过非特异性地增强宿主的免疫功能、激活宿主产生抗肿瘤免疫应答,也取得了一定的抗肿瘤效果。

小 结

肿瘤抗原的寻找、鉴定及其性质分析是肿瘤免疫学研究的核心内容,目前已在多种动物和人类肿瘤细胞中发现了肿瘤特异性抗原。一般认为细胞免疫是机体抗肿瘤免疫效应的主要机制。尽管肿瘤细胞具有抗原性,但是,肿瘤细胞可通过其本身抗原调变、

MHC I类分子表达减少、分泌免疫抑制性物质等并利用肿瘤患者免疫系统存在的缺陷,可以逃避免疫系统的攻击。经过大量的实验证实和临床验证,肿瘤的免疫诊断和免疫治疗具有良好的应用前景。

思考题

1. 试述肿瘤抗原的分类方法及各类肿瘤抗原的主要特点。
2. 机体抗肿瘤免疫的效应机制有哪些?
3. 目前认为肿瘤细胞是通过什么样的方式逃逸免疫系统的监视和杀伤?
4. 简述肿瘤免疫诊断和免疫治疗的原则。

参考文献

1. Boon T, et al. Tumor antigens recognised by T lymphocytes. *Annu Rev Immunol*, 1994. 12:337-366
2. Schreiber H. Tumor Immunology. In: Paul WE ed. *Fundamental Immunology*. 4th ed. Paul Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia: 1999. 1237-1270
3. Beverley P. Tumor Immunology, In: Roitt I. et al, ed. *Immunology*. 5th ed. Mosby International Ltd, London: 1998. 273-284
4. Disis ML and Cheever MA. Oncogenic proteins as tumor antigens. *Curr Opin Immunol*, 1996(8):637-642
5. Nanda NK and Sercarz EE. Induction of anti-self-immunity to cure cancer. *Cell*, 1995(82):13-17

(雷雪涛)

第二十三章 移植免疫

通过组织、细胞或器官移植,以代替丧失功能的组织、细胞或器官是现代医学治疗的重要手段之一。提供移植物的个体称作供者(donor),而接受移植的个体称作受者(recipient)。根据供者和受者的组合,把移植分为几种类型。自体移植(autograft),是指把来自移植受者本身的组织移植到受者;同种同基因移植(syngraft),是指遗传结构完全相同或非常相似的个体(同卵孪生子或近交系动物)之间的移植;同种异基因移植(allograft),是指同一动物种(species)内遗传结构不同个体之间的移植,如人→人的移植;异种移植(xenograft),是指不同动物种的个体之间的移植,如猪→人的移植。自体移植和同种同基因的移植不发生排斥。在同种异基因移植或异种移植中,受者对移植物的排斥(rejection)是移植成功的主要障碍。同种异基因移植排斥主要是受者T细胞介导的、针对同种异型抗原(alloantigens)的免疫应答。

第一节 同种异型抗原识别的细胞及分子基础

同种异基因移植,在人类又称同种异体移植,是临床上最常见的移植类型。在本质上,人类的同种异体移植排斥反应,是由受者的T细胞介导的、针对移植抗原的免疫应答。这一免疫应答是通过受者T细胞表面的T细胞受体(TCR),识别移植细胞表面的同种异型抗原引发的。

一、同种异基因移植排斥反应的本质

针对经典抗原的免疫应答包括以下特征:抗原特异性、免疫记忆性和区分“自己”与“非己”。同种异基因移植排斥反应完全具有这些特征。因而,同种异基因移植排斥反应的本质是一种免疫应答,它是由针对同种异型抗原的受者T细胞介导的。支持上述观点的证据,主要来自在小鼠身上所进行的皮肤移植实验。这些证据包括:①自体移植和同种同基因移植不会发生移植排斥,而同种异基因移植,则要发生移植排斥,这表明移植排斥具有针对经典抗原的免疫应答所具备的区分“自己”与“非己”的特性;②小鼠同种异基因皮肤首次移植出现排斥(“首次排斥”)的时间为术后的第10~13天,而用首次移植供者皮肤在同一受者身上进行再次移植,发生排斥(“再次排斥”)的时间为术后的第6~8天,“再次排斥”发生的时间明显短于“首次排斥”发生的时间,这表明移植排斥具有免疫记忆特性;③在经历过首次移植排斥的受者身上,用在遗传学上与首次移植供者无关的供者(第三者)的皮肤进行移植,受者对该移植物的排斥的时间为术后第10~13天,而不是第6~8天,这表明移植排斥的免疫记忆特性是供者同种异型抗原特

异性的;④输入经历过首次排斥的受者 T 细胞,而不是 B 细胞,可以过继“再次排斥”,这表明移植排斥主要是 T 细胞介导的;⑤把某一品系小鼠的皮肤移植到 T 细胞缺陷的裸鼠身上,不会发生排斥,而给裸鼠输入在遗传学上与供者无关的小鼠的 T 细胞,能使裸鼠获得排斥移植物的能力,这一事实再次证明移植排斥是 T 细胞介导的。

二、同种异基因移植排斥反应的靶抗原

同种异基因移植排斥反应的靶抗原主要是共显性(co-dominant)表达于移植细胞表面的 MHC 分子。同种异基因移植排斥反应是由同种异型抗原识别(allorecognition)引发的。同种异型识别是指受者的 T 细胞或 B 细胞对同种异基因移植供者的 MHC 分子的识别。在近交系小鼠所进行的移植实验表明,受者接受或者排斥供者移植是由共显性表达的多态性基因(polymorphic genes)决定的。其证据包括:①在同一近交系小鼠的两个个体之间进行组织或器官移植,不会发生排斥;②在两个分别来自不同近交系的小鼠个体之间进行组织或器官移植,绝对要发生排斥;③近交系 A 和近交系 B 的杂

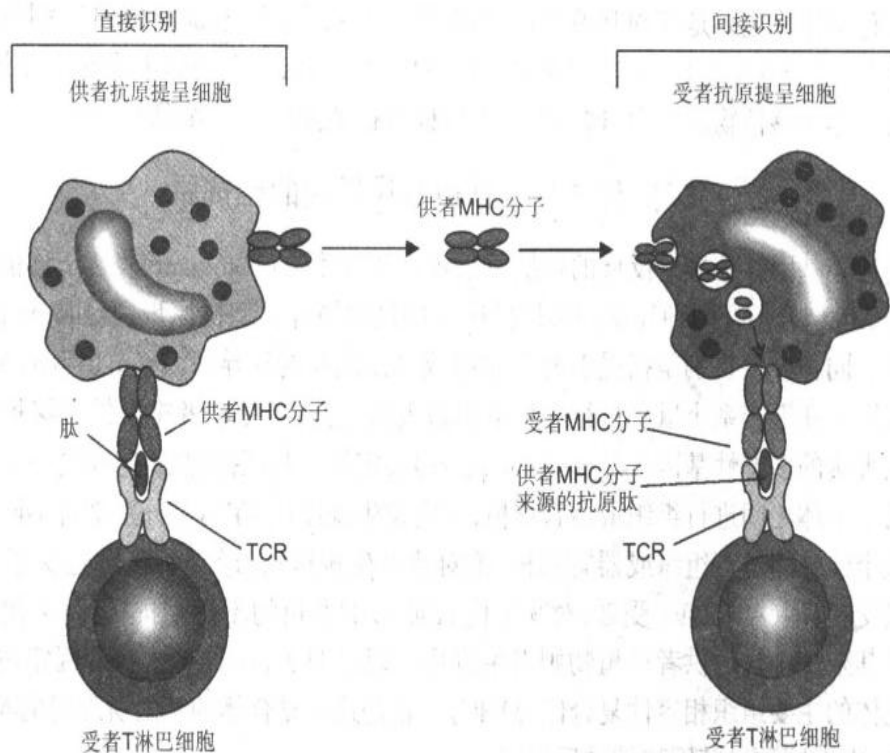


图 23-1 同种异型抗原的直接识别和间接识别

图左为同种异型抗原的直接识别,受者 T 细胞识别移植细胞表面上的完整的同种异型 MHC 分子;图右为同种异型抗原的间接识别,供者 MHC 分子从移植细胞表面脱落下来,并被受者 APC 吞噬,受者 T 细胞识别经过受者 APC 加工处理的、来源于供者 MHC 分子的抗原肽

残基形成,或者由同种异型 MHC 分子上的多态性氨基酸残基加上其结合肽形成。图 23-2 表示同种异型 MHC 分子加上肽如何形成可以发生交叉识别的表位。如图所示,某 T 细胞克隆所携带的 TCR 分子所识别的表位假设是由三个氨基酸残基侧链组成,其中一个氨基酸残基侧链来自自身 MHC 分子(HLA-A_x),而其他两个来自外来抗原肽(肽 X),而这种 TCR 分子也能识别某一同种异型 MHC 分子(HLA-A_y)加上某肽(肽 Y)所形成的构象相似的表位,不同的是,后者三个氨基酸残基侧链中有两个是来自同种异型 MHC 分子,只有一个来自结合肽。

在学习本章时,还有一个更为复杂的问题需要了解,那就是:为什么有如此大数目的在正常的情况下分别识别不同外来抗原肽的 TCR 分子能交叉识别同种异型 MHC 分子? 其中的机制为:①在 MHC 分子被识别的区段里,同种异型 MHC 分子与自身 MHC 的差别常常有多个氨基酸残基,这些氨基酸残基当中的每一个或两个以上的配搭都可以形成供不同 TCR 分子交叉识别的表位,而在正常情况下,这些 TCR 分子只识别自身 MHC 加外来抗原肽,很显然,与同种异型 MHC 分子发生交叉识别的不同 TCR 分子种类的数目的大小,取决于自身 MHC 分子与某同种异型 MHC 分子在 TCR 接触区内的差别的程度,正是此原因,移植供者和受者之间的 MHC 搭配对移植物的存活相当重要。②单个同种异型 MHC 分子一次只结合一个肽分子,然而每个同种异基因移植物的细胞表面,有多种由不同等位基因编码的同种异型 MHC 分子,而每种同种异型

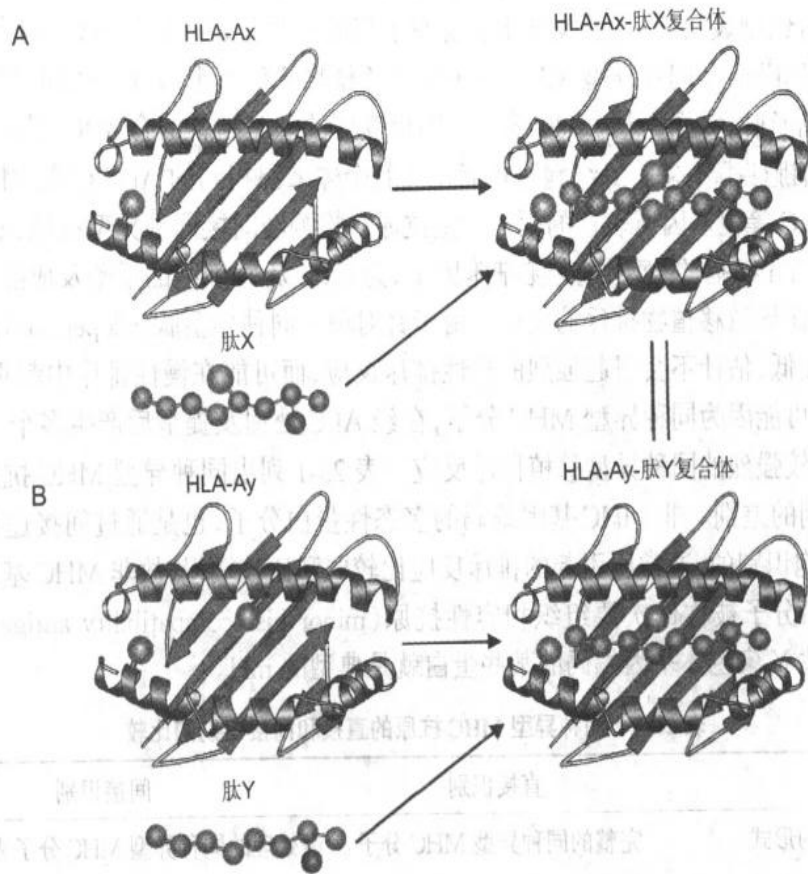


图 23-2 同种异型抗原交叉识别的分子机制

图 A 表示某 T 细胞克隆所携带的 TCR 分子假设所识别的表位是由三个氨基酸残基侧链(圆球)组成,其中一个氨基酸残基侧链来自自身 MHC 分子(HLA-Ax),而其他两个来自外来抗原肽 X;图 B 表示这种 TCR 分子也能识别某一同种异型 MHC 分子(HLA-Ay)加上某肽 Y 所形成的构象相似的表位,不同的是后者三个氨基酸残基侧链中有两个是来自同种异型 MHC 分子,一个来自其结合肽

MHC 分子又有许多拷贝,这些 MHC 分子可以分别结合不同的肽分子(可以是供者同种异型蛋白来源的肽,也可以是受者自身蛋白来源的肽),从而形成许多交叉识别的表位。③在正常情况下,在自身 APC 表面,只有很小比例的自身 MHC 分子与某一种外来抗原肽结合,因而细胞表面所形成的为某一 TCR 所识别的表位的密度很低,而在同种异基因移植供者 APC 表面,所有同种异型 MHC 分子都能形成表位,因而细胞表面所形成同种异型表位密度很高,后者对 T 细胞活化非常有利。④同种异型 MHC 分子还可以被看作是传统意义上外来抗原,因而可以通过经典的抗原提呈途径为 T 细胞识别,即同种异型抗原间接识别。

四、受者 T 细胞对供者 MHC 分子的间接识别

来自动物和人类同种异基因移植研究表明:在体外及体内都存在同种异型抗原的间接识别。其基本过程如下:供者的同种异型抗原从移植物细胞脱落,然后为受者的 APC 所摄取,并进行抗原处理,最后由受者 APC 的 MHC 分子提呈给受者 T 细胞识

别(图 23-1)。存在同种异型抗原间接识别途径的证据很多,主要包括:①从人类及小鼠移植受者细胞表面 MHC II 类分子上洗脱下来的一些肽,与供者 MHC 分子某片段的氨基酸顺序相同;②同种异型 MHC 分子能从移植物脱落下来,并以可溶的形式迁移到区域淋巴结及脾;③根据某 MHC 等位基因可变区的顺序制备的合成肽,用这种肽刺激可产生 T 细胞克隆,这一 T 细胞克隆能在与其个体来源相同的 APC 存在的情况下,识别上述 MHC 等位基因所表达的同种异型抗原。推测经间接同种异型抗原识别途径可活化 CD4⁺ Th 细胞,继而通过分泌细胞因子,为 CTL 及 B 细胞的增殖及成熟提供必需的信息,从而导致移植物排斥的发生。由于针对单一同种异型肽(allopeptide)的 T 细胞前体频率很低,估计不会引起强烈的急性排斥反应,而可能在慢性排斥中起重要作用。然而,亦有可能因为同种异型 MHC 分子,在经 APC 处理及提呈后产生多个 T 细胞表位,而引出较强烈的同种异型移植排斥反应。表 23-1 列出同种异型 MHC 抗原的直接和间接识别的差别。非 MHC 基因编码的多态性蛋白分子,也是通过间接途径提呈给受者 T 细胞识别的,通常所引起的排斥反应比较弱和比较缓慢,故非 MHC 基因编码的多态性蛋白分子被称作次要组织相容性抗原(minor histocompatibility antigens, mH)。男性特异性 Y 染色体基因编码的某些蛋白就是典型的 mH。

表 23-1 同种异型 MHC 抗原的直接和间接识别的比较

	直接识别	间接识别
被识别分子的形式	完整的同种异型 MHC 分子	经处理的同种异型 MHC 分子来源的肽
抗原提呈细胞(APC)	供者 APC	受者 APC
被激活的 T 细胞	CD8 ⁺ CTL 为主	CD4 ⁺ Th 为主
同种异型反应性强烈程度	非常强烈	较弱或未知
主要的作用	引起急性排斥	与慢性排斥有关
对环孢菌素 A 的敏感性	敏感	不敏感

五、不同 T 细胞亚群识别不同类型的同种异型 MHC 分子

MLR 是研究 T 细胞识别外来 MHC 产物的体外模型,可用于估计受者体内 T 细胞介导的移植排斥反应。同种 MLR 是指来自遗传背景不同的人,或两个不同近交系动物个体的单个核白细胞(T 细胞、B 细胞、单核吞噬细胞和树突状细胞等)混合培养时所出现的反应。在人类,单个核白细胞可取自外周血;在小鼠或大鼠可用脾或淋巴结分离单个核白细胞。如果两者的 MHC 的等位基因有差别,经 4~7 天的培养,其中的 T 细胞会出现明显的增殖。在上述情况下,受试双方的 T 细胞均可出现增殖反应,故称双向 MLR。为了便于分析,人们常常在混合培养前把这两种不同来源的有核白细胞中的一种,进行 γ 射线照射或丝裂霉素 C(mitomycin C)预处理,以抑制细胞的增殖能力而保留其免疫原性。在这种反应称作单向 MLR,经预处理的细胞为刺激性细胞,而未预处理细胞为应答性细胞。在同种 MLR 中,CD8⁺ T 和 CD4⁺ T 细胞分别识别不同类型的 MHC 分子。CD8⁺ T 细胞识别同种异型 MHC I 类分子;CD4⁺ T 细胞识别同种异型

MHC II类分子。体内 T 细胞活化的情况与体外 MLR 的结果一致,假如 MHC I类和 II类基因位点均不相配,CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞均被激活;若只有 MHC I类基因位点不相配,CD8⁺ T 细胞被激活;若只有 MHC II类基因位点不相配,CD4⁺ T 细胞被激活。鼠类动物实验证明,移植物里的 APC(又称“过客白细胞”,passenger leukocytes)对移植物排斥起重要的作用。在移植前把携带 MHC II类分子的细胞除去,能使 MHC I类错配的移植物排斥减慢减轻,甚至不发生,而重新输入携带 MHC II类分子的供者的 APC,能重建排斥反应。其机制在于:携带同种异型 MHC II类分子的过客白细胞激活受者 CD4⁺ Th 细胞,活化的 Th 细胞分泌细胞因子,辅助同种异型应答的 CD8⁺ CTL 充分生长和分化,从而激发排斥反应。如在移植前去除过客白细胞,则同种异型应答的 CD8⁺ CTL 难以扩增和分化,排斥反应就减弱。然而,在人类的移植研究中,未能证实除去过客白细胞对排斥反应有多大的影响。其解释为:即使除去过客白细胞,人类血管内皮细胞携带的 MHC II类分子,足以激活 CD4⁺ T 辅助细胞,而鼠类的血管内皮细胞则不表达 MHC II类分子。

第二节 同种异基因移植排斥反应的类型及效应机制

实验证明,同种异基因移植排斥的效应机制主要包括①同种异型应答的 CD4⁺ T 细胞活化和巨噬细胞动员,从而通过迟发型超敏反应引发排斥;②同种异型应答的 CD8⁺ T 细胞直接杀伤移植物的内皮细胞和实质细胞;③抗同种异型抗原抗体与相应抗原形成复合物,激活补体系统,而损害移植物血管。临床和实验性移植排斥,根据其发生快慢和病理变化特点,可分为超急性排斥、急性排斥和慢性排斥。各种排斥的效应机制不尽一致,详见表 23-2。

表 23-2 同种异型移植排斥的类型及其效应机制

排斥类型	效应机制	病理变化
超急性排斥	移植前已经存在的抗血型类抗原的抗体与血管内皮细胞相应抗原结合,激活补体系统和凝血系统	血管内凝血
急性排斥		
急性体液性排斥	以抗 MHC 分子抗体和抗内皮细胞表面分子抗体结合相应抗原,激活补体系统,致血管损害为主,兼有炎症性 CD4 ⁺ T 细胞的效应机制参与,导致血管炎	急性血管炎
急性细胞性排斥	以 CD8 ⁺ CTL 的细胞毒效应机制为主,兼有炎症性 CD4 ⁺ T 细胞/巨噬细胞效应机制参与,导致间质细胞损害	急性间质炎
慢性排斥	急性排斥细胞坏死的延续和结果;炎症性 CD4 ⁺ T 细胞/巨噬细胞相关的慢性炎症;反复多次抗体或细胞介导的内皮损害,管壁增厚和间质纤维化	间质纤维化,移植物内血管硬化

第三节 同种异基因移植排斥的防治

目前,同种异基因移植排斥的防治措施包括:①寻求与受者 MHC(人类的 MHC 又称 HLA)相配的供者组织或器官,以减少移植物的同种异型抗原性;②使用免疫抑制剂,以抑制受者的免疫反应;③诱导受者对供者移植抗原的特异性耐受。关于这些措施的价值,目前的结论为:HLA 配型有助于提高移植物的长期存活率;环孢菌素 A 等免疫抑制剂的应用,将显著提高移植物的短期存活率;移植抗原的特异性耐受是理想的移植排斥防治措施,然而目前尚难以在临床上实施。

一、寻求与受者 MHC 相配的供者组织或器官

在人类临床移植中,减少移植物的抗原性的战略是,通过选择合适供者,以最大限度地减少供者的同种异型免疫原性。要避免超急性排斥,供者和受者的 ABO 血型必须符合。供者与受者在 MHC I 类和 II 类基因位点的差别程度,决定移植物的同种异型免疫原性强弱的程度。肾移植时,所有的供者和受者都必须进行“组织定型(tissue typing)”,以便选择最匹配的供者。关于移植物的存活与 HLA 配型的关系,以下为目前公认的规律:①供者与受者在 HLA-A 和 HLA-B 相配的位点数越多(4 个中 4 个或 3 个)移植物存活率越高,尤其是移植手术的第 1 年,HLA-C 不必要求相配,因为它所涉及的 T 细胞识别的靶抗原,在移植排斥中的重要性不明显;②不管 HLA-A 和-B 匹配的位点数多少,HLA-DR 是否匹配十分重要,由于 HLA-DR 和 HLA-DQ 有很强的连锁不平衡(linkage disequilibrium),如果 HLA-DR 匹配,HLA-DQ 多能匹配,通常不作 HLA-DP 定型,因为它在移植排斥中的作用尚不清楚;③在欧洲 HLA 匹配的程度对移植结果的预测性比美国要高得多,其原因在于欧洲人群的近交程度较高,而美国人群的杂交程度较高;④受者的 HLA-DR 类型对移植物存活影响较大,其原因在于 HLA-DR 是免疫应答基因,此基因编码分子在诱导 T 细胞应答中很重要。

二、使用免疫抑制药物

当今器官移植的巨大成就直接受益于药物介导的免疫抑制。现时,除了少见的器官移植外,如单卵孪生之间的器官移植,要维持所移植器官的功能正常,终生进行药物性免疫抑制治疗是不可避免的。如前所述,同种异基因移植排斥反应,主要是受者 T 细胞介导的移植抗原特异性免疫应答。目前有多种药物能使 T 细胞抑制,其中包括抗代谢药物(如硫唑嘌呤、环磷酰胺等)、相对特异性免疫抑制剂(如环孢菌素 A、FK506 等),及针对 T 细胞表面分子的抗体等。最重要的免疫抑制剂是环孢菌素 A(cyclosporin A, CsA, 又称环孢素)。环孢菌素 A 的作用是抑制 T 细胞活化过程中 IL-2 基因的转录。如图 23-3 所示,环孢菌素 A 的作用机制如下:环孢菌素 A 进入细胞内,与胞内蛋白环孢亲和素(cyclophilin)结合,形成复合物,后者与一种称作钙调磷酸酶(cal-cineurin)的蛋白磷酸酶结合并抑制其酶的活性,钙调磷酸酶的上游激活物为钙离子和钙调蛋白(calmodulin),下游靶蛋白为胞浆转录因子 NF-AT,因而环孢菌素 A 抑制了钙

调磷酸酶,使胞浆 NF-AT 不能向细胞核内移动,而发挥阻断 IL-2 转录的作用。环孢菌素 A 的最终作用为阻断 IL-2 依赖性 T 细胞生长和分化。

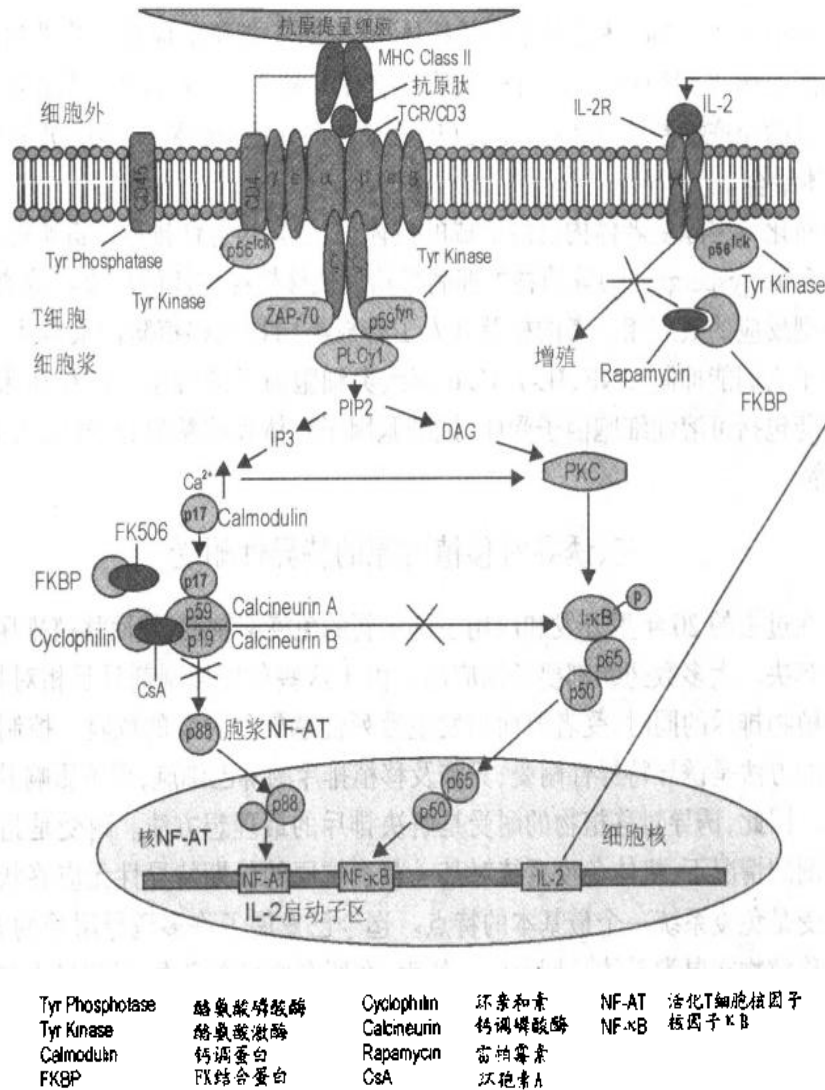


图 23-3 环孢菌素 A、FK506 和雷帕霉素的作用机制

环孢菌素 A 的应用为临床移植开辟了新时代。在环孢菌素 A 应用之前,临床肝移植和心脏移植几乎都在短期内被排斥,在环孢菌素 A 应用之后,大多数的临床肝移植和心脏移植都能存活 5 年以上。然而,环孢菌素 A 的最大缺点在于它的有效治疗剂量与肾毒性剂量很接近。FK506 是近年开发的新药,它是真菌来源的大环内酯。在结构上 FK506 与环孢菌素 A 不相关,但两者的药物作用及作用机制相似,均通过对钙调磷酸酶的作用而阻断 IL-2 的转录。与环孢菌素 A 不同点在于:①FK506 胞内的结合蛋白为 FK 结合蛋白(FKBP),而不是环孢亲和素;②FK506 的肾毒性要比环孢菌素 A 小得多,因而治疗窗口要大得多。雷帕霉素(rapamycin)也是最近开发的新药,它是抗生素类的免疫抑制剂。雷帕霉素进入细胞内,与 FK506 竞争结合 FKBP,雷帕霉素-FKBP 复合物作用的靶蛋白不是钙调磷酸酶,而是雷帕霉素的靶分子(mammalian target of rapamycin,MTOR)。雷帕霉素的主要作用是抑制 T 细胞的增殖,其精确的机制尚不清

楚。已知 MTOR 是细胞周期控制相关蛋白激酶(S6 kinase)的调节物,雷帕霉素的作用可能与细胞周期干预有关。因为环孢菌素 A 阻断 IL-2 的合成,而雷帕霉素阻断 IL-2 驱动的 T 细胞增殖,两者联合用药对 T 细胞抑制作用尤其显著。在各种用于移植排斥防治的抗体中,抗 CD3 抗体是最常用的抗体,它抑制 T 细胞的应答。其机制为:①通过活化补体而溶解 T 细胞;②通过与 T 细胞结合使其易于被 M_4 吞噬。目前正在开发中的最有前景的免疫抑制抗体为抗 CD25(IL-2 受体的 α 链)抗体,其作用机制为阻断 IL-2 与其受体结合。

血液净化可去除受者体内已经形成的抗体,以预防超急性排斥。雷帕霉素、去氧精脲菌素(15-deoxyspergualin)等药物可抑制移植后抗移植物抗体的形成。抗炎药可以抑制同种异型反应的效应相。考的松及其人工合成类同物是移植防治最常用的抗炎药,其机制在于它们能抑制 TNF、IL-1、IL-6 等致炎细胞因子的转录。正在临床试用阶段的新抗炎药包括可溶性细胞因子受体、抗细胞因子抗体和抗粘附分子(LFA-1、ICAM-1 等)抗体等。

三、诱导对移植抗原的特异性耐受

尽管在过去的 20 年里开发和应用了许多新的免疫抑制剂,然而移植排斥问题尚未得到完全解决。大多数药物都要长期应用。由于这些免疫抑制剂只是相对特异性的,在控制移植物排斥的同时,受者要面临发生致死性感染和肿瘤的危险。控制移植物排斥最理想的方法是诱导特异性耐受,只涉及移植排斥的淋巴细胞,而不影响其他淋巴细胞的功能。因此,诱导对移植物的耐受是解决排斥的最理想方法。耐受是指在不使用免疫抑制剂的情况下,机体免疫系统对某一整套抗原的长期特异性无应答状态。对自身抗原耐受是免疫系统一个最基本的特点。迄今已发展了许多诱导耐受的方案,其中有些能使移植物在鼠类受体长期存活。然而,在所有这些方案中,目前尚未有任何一个能在临床应用效果达到足以不再使用免疫抑制的程度。正是这种原因,耐受诱导方案的研究一直是移植免疫研究的热门。目前正处于临床前或临床试验阶段的新的耐受诱导方案包括:①给受者输入大剂量的根据供者 MHC 分子多态区顺序合成的多肽或供者可溶性 MHC 分子,以诱导特异性 T 细胞凋亡乃至耐受;②给受者输入大剂量的可溶性 CTLA-4 以阻断移植物的 B7 家族分子与受者 T 细胞 CD28 分子相互作用,以诱导 T 细胞无能。此外,阻断 CD40-CD40 配体、CD2-LFA-3 等辅助刺激信息的传递,以诱导 T 细胞无能也在试验中。

第四节 骨髓移植的特殊免疫学问题

骨髓移植实质上是多能造血干细胞移植。与其他组织器官移植相比,骨髓移植特殊的免疫学问题包括:①骨髓移植受者非常容易发生对移植物的排斥,因而在移植前需作强化的准备性免疫抑制处理,这是通过大剂量的化学治疗或放射治疗来实现;②用作移植的骨髓中常常混含供者 T 淋巴细胞,这些细胞与受者同种异型抗原发生应答,而产生移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD),其病理特点为皮肤、肝、肠道上

皮细胞坏死,严重的 GVHD 可致命;③骨髓移植可伴有免疫缺陷,其原因在于多种机制导致免疫系统重建不完全,这种免疫缺陷可使患者容易发生感染。

第五节 异种移植的特殊免疫学问题

异种实体器官移植是解决供者器官不足的重要战略之一,也是移植研究的热门课题之一。人体内存在针对远缘动物细胞表面多糖分子的天然抗体,此类抗体所引发的超急性排斥是异种移植成功的最大障碍之一。这类天然抗体多为 IgM 型,导致超急性排斥的机制与 ABO 抗原不相合的同种异基因移植所引发的超急性排斥机制相似,补体系统和凝血系统的激活在其中起很重要的作用。应用转基因技术以制备其血管内皮细胞表达人的 CD59 等补体调节蛋白的转基因猪,用其器官作为供者器官,有希望克服超急性排斥问题。迟发性异种移植排斥可能由 NK 细胞和巨噬细胞介导。假如超急性排斥和迟发性排斥可以避开,T 细胞介导的排斥也会发生。

小 结

移植是末期组织器官功能衰竭的根治性治疗手段。受者对移植物的排斥是移植成功的主要障碍。同种异基因移植排斥主要是受者 T 细胞介导的针对同种异型抗原的免疫应答。同种异基因移植排斥反应的靶抗原,主要是共显性表达于移植物细胞表面的多态性基因产物 MHC 蛋白分子。同种异型 MHC 分子是通过直接和间接提呈两条途径被受者 T 细胞识别的。直接识别是指受者 T 细胞直接识别移植物上的完整的同种异型 MHC 分子和肽的复合物;间接识别是指受者 T 细胞,识别经过受者 APC 加工处理的来源于供者的 MHC 分子的肽分子与受者 MHC 分子复合物。抗原直接识别是移植免疫有别于经典免疫识别之处,其分子基础是:在正常的情况下,只能识别外来抗原肽和自身 MHC 分子所形成的表位的 T 细胞,在同种异基因移植时却又能识别供者的同种异型 MHC 分子与肽所形成的表位(交叉识别)。MLR 是 T 细胞识别外来 MHC 产物的体外模型,可以用来评价体内 T 细胞介导的移植排斥反应。不同亚群的 T 细胞识别不同类型的同种异型 MHC 分子,CD8⁺ T 细胞识别同种异型 MHC I 类分子,CD4⁺ T 细胞识别同种异型 MHC II 类分子。受者体内有 1%~10% 的 T 细胞能识别同种异型抗原,故同种异基因移植排斥反应非常强烈。临床和实验性移植排斥,根据其发生快慢和病理变化特点,可分为超急性排斥、急性排斥和慢性排斥。各种排斥的效应机制不尽一致。同种异基因移植排斥的防治策略包括:寻求 MHC 相合的供者、抑制受者免疫反应和诱导移植耐受。

思 考 题

1. 同种异型移植排斥反应的本质是什么?
2. 同种异型的直接识别与间接识别的区别在哪里?
3. 同种异型移植排斥的防治措施包括哪些?

参考文献

1. Janeway C, et al. Chapter 4: Antigen recognition by T lymphocytes, p115-162; Chapter 13: Immune response in the absence of infection. P489-536, Immunobiology, 4th ed, New York, Elsevier Science Ltd/Garland Publishing, 1999
2. Abbas AK, et al. Immune response to tissue transplants. In: Abbas AK et al, ed. Cellular and Molecular Immunology, 3rd ed, Chapter 17 Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1997. 362-381
3. Gould DS and Auchincloss H. Direct and indirect recognition: the role of MHC antigen in graft rejection, Immunology Today, 1999(20):77-82
4. Zavazava N. Soluble HLA class I molecules: biological significance and clinical implications, Molecular Medicine Today, 1998(4):116-121
5. Rogers NJ, Dorling A and Moore M, Xenotrasplantation: steps towards a clinical reality, Immunology Today, 1998(19):206-208

(曾耀英)

第二十四章 免疫诊断

免疫学检测技术已广泛应用于医学和生物学领域的研究。在临床医学中,免疫学检测可用于免疫有关疾病的诊断,发病机制的研究,病情监测与疗效评价等。如传染病、免疫缺陷病、自身免疫病、肿瘤、移植排斥反应、超敏反应等。随着免疫学理论的进展,检测技术也不断发展和更新,新方法层出不穷。本章仅介绍免疫诊断常用技术的原理、基本步骤及其应用意义。

第一节 抗原或抗体的检测

一、抗原抗体反应的原理

抗原与抗体发生结合反应的物质基础,是抗原的抗原决定基与抗体的抗原结合部位之间的结构互补性,二者相互结合,在适宜条件下,出现可见反应。

(一) 抗原抗体反应的特异性

一种抗原一般只能与由它刺激所产生的抗体结合,这是抗原抗体结合反应的专一性,即特异性。抗原抗体结合力的大小,常用亲和力(affinity)或亲合力(avidity)来表示,前者指抗体分子上一个抗原结合部位与相应的抗原决定基之间的结合强度,后者指一个抗体分子与整个抗原之间的结合强度,其与抗原决定基的数目相关。抗原与抗体的结合为非共价的可逆结合,它们空间构型的互补程度不同,结合力强弱也不同,互补程度越高,亲和力越高。此外,反应的条件与抗原抗体的结合力也有关系,例如适宜的温度、酸碱度、离子强度等能促进抗原抗体分子的紧密接触,增强分子间引力,促进分子聚合。

用已知抗原免疫人或动物后,机体会产生特异性抗体,并存在于血清中,这种抗体在实验中常称为第一抗体(简称一抗)。由于Ig有同种型抗原特异性,将人Ig免疫动物,或将动物Ig免疫异种动物,可制备出抗抗体,又称第二抗体(简称二抗)。用上述免疫接种方法制备的血清习惯上称为抗血清(antiserum)。抗血清在免疫学检测中十分常用。例如,用某种细菌免疫家兔制备的抗血清含有一抗,而将兔血清Ig免疫绵羊可制备出羊抗兔Ig血清,即二抗。在检测标本中的某种细菌时,可单独使用一抗,因为一抗与该细菌的结合是特异的;也可在使用一抗后再加用二抗,通过二抗与一抗特异性结合,来检测一抗所识别的细菌。

(二) 抗原抗体反应的可见性

天然抗原分子表面一般有多种抗原决定基,每种抗原决定基又可有多个,可提供多

个抗体分子结合的部位,因此称为多价。抗体分子若是单体 Ig 则仅有两个 Fab,能结合两个相同的抗原决定基,是为两价。在抗原抗体反应中,如果未考虑到抗原抗体的数量比例,则很可能出现抗原或抗体过剩。由于过剩一方的结合价不能满足,大多游离存在,结果只有小分子的复合物形成,不能被肉眼察见,无法判定结果。当抗原抗体的数量比例恰当时,抗体分子的两个 Fab 分别结合两个抗原分子,相互交叉连接成网格状复合物,反应体系中基本无游离的抗原或抗体,在适宜的盐浓度下,有明显的反应物(沉淀物或凝集物)形成,肉眼可见。因此,确定抗原抗体的最适比例十分重要。简言之,是将估计含量低的成分(抗原或抗体)的浓度固定,把含量高的另一成分(抗体或抗原)作系列稀释,分别进行反应。通常将迅速出现明显反应物的抗原抗体浓度比例确定为最适比例。

在抗原抗体反应中,可用已知抗体(抗原)检测未知抗原(抗体),并可根据需要选择定性或定量的测定方法。

二、抗原或抗体的检测方法

根据抗原的性质、出现结果的现象、参与反应的成分不同,可将抗原抗体反应分为凝集反应、沉淀反应、采用标记物的抗原抗体反应等。

(一)凝集反应

细菌、红细胞等颗粒性抗原与相应抗体结合后形成凝集团块,这一类反应称为凝集反应(agglutination)。

1. 直接凝集 将细菌或红细胞与相应抗体直接反应,出现细菌凝集或红细胞凝集现象。一种方法是把抗原和相应抗体在玻片上反应,用于定性测抗原,如 ABO 血型鉴定、细菌鉴定。另一种方法是在试管中系列稀释待检血清,加入已知颗粒性抗原,用于定量测抗体,如诊断伤寒病的肥达试验。

2. 间接凝集 将可溶性抗原包被在红细胞或乳胶颗粒表面,与相应抗体反应出现颗粒物凝集的现象。例如,用 γ 球蛋白包被的乳胶颗粒检测病人血清中的一种抗人 γ 球蛋白的抗体(类风湿因子)。也可用已知抗体包被乳胶颗粒,检测标本中的相应抗原。此外,有一种抗球蛋白试验(antiglobulin test),又称库姆试验(Coomb's test)也属间接凝集。用该法检查血清中的抗 Rh 抗体(IgG)诊断免疫性溶血性贫血时,因 Rh 抗体与 Rh⁺ 红细胞结合后,很难直接引起红细胞的凝集,但加入抗人 IgG 的抗体后,通过二抗把一抗和红细胞的复合物连接起来,于是出现可见的血细胞凝集现象。

(二)沉淀反应

血清蛋白质、细胞裂解液或组织浸液等可溶性抗原与相应抗体结合后出现沉淀物,这一类反应称为沉淀反应(precipitation)。沉淀反应大多用半固体琼脂凝胶为介质进行琼脂扩散或称免疫扩散。即可溶性抗原与抗体在凝胶中扩散并相遇,在比例合适处形成可见的白色沉淀。

1. 单向免疫扩散(single immunodiffusion) 是将一定量已知抗体混于琼脂凝胶中制成琼脂板,在适当位置打孔后将抗原加入孔中扩散。抗原在扩散过程中与凝胶中的抗体相遇,形成以抗原孔为中心的沉淀环,环的直径与抗原含量成正相关。待检标本的抗原含量可根据形成的沉淀环直径从标准曲线中查到。本法常用于测定血清 IgG、

IgM、IgA 和 C3 等的含量。

2. 双向免疫扩散(double immunodiffusion) 是将抗原与抗体分别加于琼脂凝胶的小孔中,二者自由向四周扩散并相遇,在比例合适处形成沉淀线。如果反应体系中含两种以上的抗原抗体系统,则小孔间可出现两条以上的沉淀线。本法常用于抗原或抗体的定性检测、组成和两种抗原相关性分析。

3. 免疫电泳(immunoelectrophoresis) 是先将待检血清标本作琼脂凝胶电泳,血清中的各蛋白组分被分成不同的区带,然后与电泳方向平行挖一小槽,加入相应的抗血清,与已分成区带的蛋白抗原成分作双向免疫扩散,在各区带相应位置形成沉淀弧。对照正常血清形成的沉淀弧数量、位置和形态,可分析标本中所含抗原成分的性质和相对含量。该法常用于血清蛋白种类分析,以观察 Ig 的异常增多或缺失。如骨髓瘤及性联低丙种球蛋白血症的诊断。

4. 免疫比浊(immunonephelometry) 是在一定量的抗体中分别加入递增量的抗原,经一定时间后形成免疫复合物。用浊度计测量反应液体的浊度,复合物形成越多,浊度越高,绘制标准曲线,并根据反应液体的浊度推算样品中的抗原含量。该法快速简便,可取代单向免疫扩散测定 Ig 的含量。

(三)用标记抗体或抗原进行的抗原抗体反应

免疫标记技术是用荧光素、酶或放射性核素等标记物,标记抗体或抗原,进行的抗原抗体反应,是目前应用最广泛的免疫学检测技术。标记物与抗体或抗原连接后,不改变后者的免疫特性,并提高了方法的灵敏度,具有快速、定性或定量,甚至定位等优点。

1. 免疫荧光法(immunofluorescence) 是用荧光素与抗体连接成荧光抗体,再与待检标本中的抗原反应,置荧光显微镜下观察,抗原抗体复合物散发出荧光,借此对标本中的抗原作鉴定和定位。常用的荧光素有异硫氰酸荧光素(FITC)和藻红蛋白(PE),前者发黄绿色荧光,后者发红色荧光。可单独使用一种荧光素,也可同时使用两种荧光素标记的不同抗体,作双色染色,检查两种抗原。

(1)直接荧光法:将荧光素直接标记抗体,作标本染色(图 24-1)。该法的优点是特异性强,但其缺点是每检查一种抗原必须制备相应的荧光抗体。

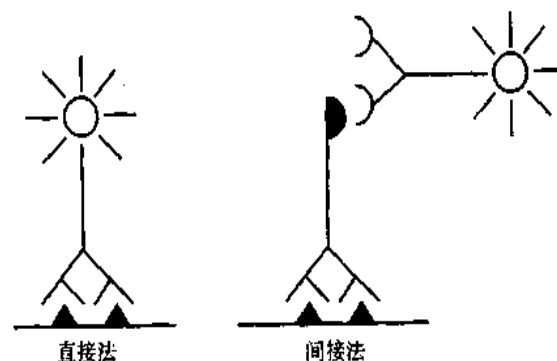


图 24-1 免疫荧光法

(2)间接荧光法:用一抗与标本中的抗原结合,再用荧光素标记的二抗染色(图 24-1)。该法的优点是敏感性比直接法高,制备一种荧光素标记的二抗可用于多种抗原的

检查,但非特异性荧光亦会增加。

免疫荧光法可用于检查细菌、病毒、螺旋体等的抗原或抗体,帮助传染病的诊断。此外,还用于鉴定免疫细胞的 CD 分子,检测自身免疫病的抗核抗体等。

2. 酶免疫测定(enzyme immunoassay, EIA) 是用酶标记的抗体进行的抗原抗体反应。它将抗原抗体反应的特异性与酶催化作用的高效性相结合,通过酶作用于底物后显色来判定结果。可用酶标测定仪测定光密度(OD)值以反映抗原含量,敏感度可达每毫升 ng ~ pg 水平。常用于标记的酶有辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AP)等。常用的方法有酶联免疫吸附试验和酶免疫组化法,前者测定可溶性抗原或抗体,后者测定组织中或细胞表面的抗原。

酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)是酶免疫测定技术中应用最广的技术。其基本方法是将已知的抗原或抗体吸附在固相载体(聚苯乙烯微量反应板)表面,使抗原抗体反应在固相表面进行,用洗涤法将液相中的游离成分洗除。ELISA 的操作方法很多,以下简介几种基本方法。

(1)双抗体夹心法:用于检查特异抗原。将已知抗体包被固相,加入待检标本,标本中若含有相应抗原即与固相上的抗体结合,洗涤去除未结合成分,加入该抗原特异的酶标记抗体,洗去未结合的酶标记抗体,加底物后显色(图 24-2)。如果标本中无相应抗原,固相表面即无抗原结合,加入的酶标记抗体就不能结合于固相并被洗涤去除,当加入无色底物后,因无酶催化,故不显色。一般而言,包被抗体和酶标记的抗体是识别同一抗原上的不同抗原决定基的两种抗体。

(2)间接法:用于检查特异抗体。用已知抗原包被作为固相,加入待检血清标本,再加酶标记的二抗,加底物观察显色反应(图 24-2)。

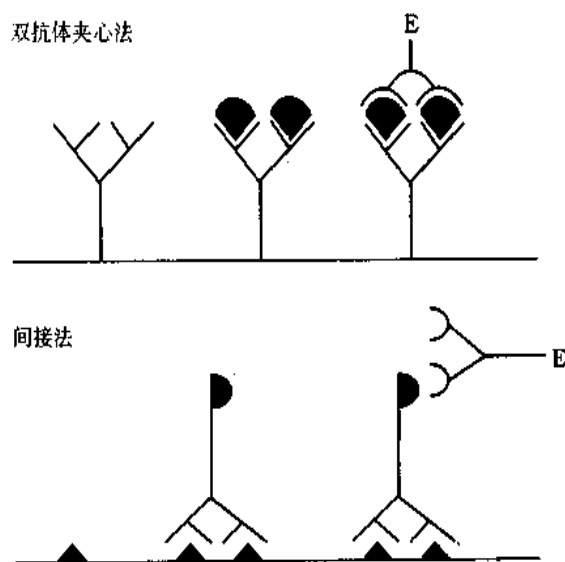


图 24-2 酶联免疫吸附试验

(3)BAS-ELISA:生物素(biotin)是广泛分布于动植物体内的一种生长因子,以辅酶形式参与各种羧化酶反应,故称辅酶 R 或维生素 H。亲和素(avidin)是卵白及某些微生物中的一种蛋白质,由四个亚单位组成。二者有高度的亲和力,都能偶联抗体、抗原

或辣根过氧化物酶而不影响其生物活性。在生物素-亲和素系统(biotin avidin system, BAS)中利用亲和素-生物素-酶的连接关系,追踪生物素标记的抗原或抗体,通过酶催化底物显色,可检测相应抗体或抗原。因抗原或抗体分子可偶联多个生物素,后者再结合亲和素,1个分子亲和素可结合4个分子生物素,组成新的生物放大系统,进一步提高了检测的灵敏度。例如用此法检查标本中的特异抗原时,先用已知抗体包被固相,依次加入待检样品,生物素标记的特异抗体、亲和素和酶标记的生物素,最后加底物显色。生物素也可结合核苷酸,因此BAS除用于抗原抗体检测外,还用于DNA和RNA的测定。

(4)ELISPOT测定法:用已知抗细胞因子的抗体包被固相,加入待检效应细胞,温育一定时间后洗去细胞,如细胞在温育过程中有相应细胞因子产生,加酶标记抗体及底物后则显色。该法用于效应细胞分泌的单一细胞因子的测定,避免了生物活性测定法中多种细胞因子相同生物学活性的干扰。若用已知抗原包被固相,也可测定分泌特异抗体的B细胞的频数。

ELISA敏感性高,操作简便,配套仪器设备的发展使操作程序规范化,稳定性进一步提高。现用于检测多种病原体的抗原或抗体、血液及其他体液中的微量蛋白成分、细胞因子等。

免疫组化技术(immunohistochemistry technique)是用标记物标记的抗体与组织或细胞的抗原反应,结合形态学检查,对抗原作定性、定量、定位检测的技术。现广泛应用的有酶免疫组化(辣根过氧化物酶标记)、免疫金银组化(胶体金颗粒标记)、免疫电镜技术(铁蛋白、胶体金、过氧化物酶标记)等。

3. 放射免疫测定法(radioimmunoassay, RIA) 是用放射性核素标记抗原或抗体进行免疫学检测的技术。它将放射性核素显示的高灵敏性和抗原抗体反应的特异性相结合,使检测的敏感度达pg水平。常用于标记的放射性核素有¹²⁵I和¹³¹I,采用的方法分液相法和固相法两种。常用于微量物质测定,如胰岛素、生长激素、甲状腺素、孕酮等激素,吗啡、地高辛等药物以及IgE等。

4. 化学发光免疫分析 将发光物质(如吖啶酯、鲁米诺等)标记抗原或抗体进行反应,发光物质在反应剂(如过氧化阴离子)激发下生成激发态中间体,当激发态中间体回到稳定的基态时发射出光子,用自动发光分析仪能接收光信号,测定光子的产量,以反映待检样品中抗体或抗原的含量。该法灵敏度高于放射免疫测定法,常用于血清超微量活性物质的测定,如甲状腺素等激素。

5. 免疫印迹法(Western blotting) 又称Western印迹法。它将凝胶电泳与固相免疫结合,把电泳分区的蛋白质转移至固相载体,再用酶免疫、放射免疫等技术测定。该法能分离分子大小不同的蛋白质并确定其分子量,常用于检测多种病毒的抗体或抗原。例如该法检测血清HIV抗体为HIV感染的确认实验之一。第一步,将HIV用离子去垢剂十二烷基硫酸钠(SDS)裂解病毒结构蛋白,然后用聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)将分子大小不同的蛋白质分开,这一方法简称SDS-PAGE。第二步,将电泳分离的病毒蛋白质转印到硝酸纤维膜上(电转印法)。第三步,将硝酸纤维膜浸于待检血清中,若血清含HIV抗体,即与膜上的相应病毒蛋白抗原结合,洗涤去除未结合的抗体,再加酶标记的二抗,最后加底物显色(图24-3)。图中结果表明,待检血清中有针对HIV120kD、

41kD 和 24kD 蛋白的相应抗体。

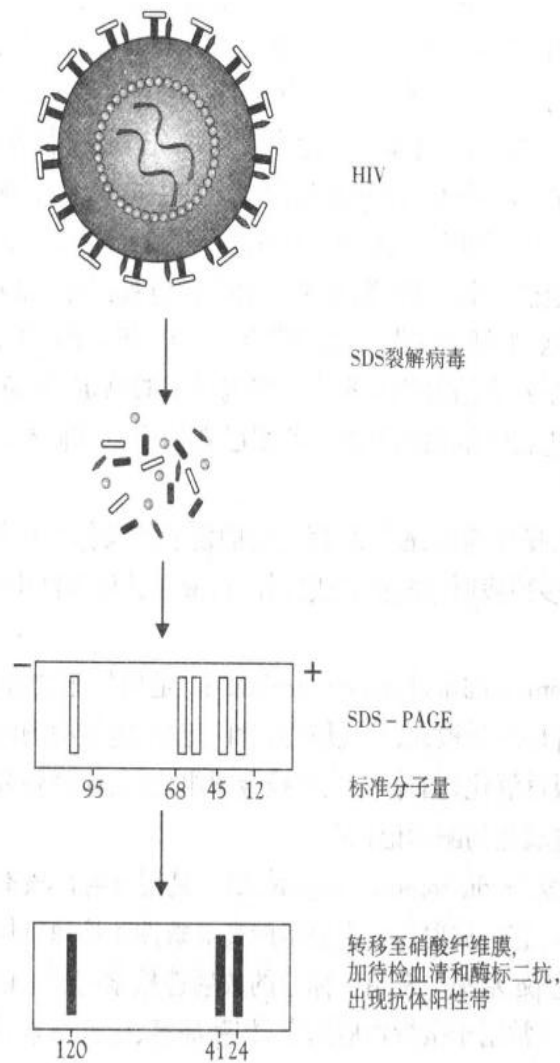


图 24-3 免疫印迹法检测 HIV 抗体

第二节 淋巴细胞的测定

检测各群体淋巴细胞的数量与功能是观察机体免疫状态的重要手段。外周血是病人主要的检测标本,但仅代表再循环的淋巴细胞。实验动物还可取胸腺、脾、淋巴结等作为标本进行检查。

一、淋巴细胞的分离与类型鉴定

体外检测淋巴细胞,首先需制备外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),包括了淋巴细胞和单核细胞,常用的方法是葡聚糖-泛影葡胺(又称淋巴细胞分离液)密度梯度离心法。用该法去除红细胞、粒细胞等成分后,即为 PBMC,分离纯度可达 95%。若需纯化其中的淋巴细胞,可将 PBMC 铺于培养皿上,由于单核细胞易

吸附玻璃而滞留于平皿上,收集未吸附的细胞,即为富含淋巴细胞的悬液。若要分离 T 细胞,可用多种方法,如尼龙毛分离,抗 CD3 单克隆抗体,尚有利用 T 细胞表面的 CD2 能结合绵羊红细胞(SRBC),使其形成花结(E 花结试验),比重增大,用密度梯度离心法将其与其他细胞分离。若要分离 B 细胞,可利用 B 细胞、单核细胞等能吸附尼龙毛的特性,将 PBMC 通过尼龙毛柱,B 细胞吸附于柱上,T 细胞被洗脱分离。以下方法通过检测淋巴细胞的某些表面标志,可确定细胞的不同类型和比例。

1. 免疫荧光法 常用间接免疫荧光法,检查淋巴细胞的表面标志,鉴定细胞的群、亚群。如 $CD3^+$ 为 T 细胞, $CD4^+CD8^-$ 和 $CD8^+CD4^-$ T 细胞亚群,及 $mIgD^+$ 及 $mIgM^+$ 的 B 细胞等。

2. 磁珠分离法 将已知抗细胞表面标记的抗体交联于称为微珠(平均直径小于 $1.5\mu\text{m}$)的磁性颗粒,与细胞悬液反应后,微珠借抗体结合于相应细胞群或亚群表面。再将细胞悬液加于一柱内,并置磁场中,因微珠被磁场吸引,将磁珠结合的细胞与磁珠非结合细胞分开。例如用抗 CD4 交联的微珠可将 T 细胞中的 $CD4^+$ T 细胞与 $CD8^+$ T 细胞分开,从而获得高纯度的 $CD4^+$ T 细胞。

3. 流式细胞术(flow cytometry) 是借助流式细胞仪(flow cytometer, FCM)对免疫细胞及其他细胞进行快速准确鉴定和分类的技术。流式细胞仪集光学、流体力学、电子学和计算机技术于一体,对细胞作多参数定量测定和综合分析,包括细胞大小、核型、表面分子种类等。样品经多种荧光素标记的抗体染色,因荧光素吸收与发射光谱的波长不同,信号能同时被接收,因而能同时分析细胞表面多个分子的表达及表达程度。可检测 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、单核/巨噬细胞、树突状细胞等及其比率, $CD4^+/CD8^+$ T 细胞比值,以及白血病、淋巴瘤的免疫学分型。此外,可借助光电效应,微滴通过电场时出现不同偏向,因此可分类收集所需的细胞。该技术能以每秒约 5 000 个细胞的速度无菌收集细胞,一般一次分选纯度在 95%~98%,而且保持细胞活性,可供进一步研究使用。

二、淋巴细胞功能测定

细胞免疫涉及多种免疫细胞的相互作用和多种细胞因子的参与,功能测定的指标体系复杂,方法不易标准化。

(一) T 细胞功能测定

1. T 细胞增殖试验 植物血凝素(PHA)、刀豆蛋白 A(Con A)等丝裂原以及抗 CD3 单克隆抗体等能非特异地激活培养的 T 细胞,使其转化为淋巴母细胞。在增殖过程中细胞 DNA、RNA、蛋白质的合成增加,细胞形态改变,最终细胞分裂。

(1) $^3\text{H-TdR}$ 掺入法:在 PBMC 中,加入 PHA 共同培养,终止培养前 8~15 小时,加入氚标记的胸腺嘧啶核苷($^3\text{H-TdR}$),由于 $^3\text{H-TdR}$ 能掺入细胞合成的 DNA 中,细胞增殖水平越高,掺入的放射性核素越多。培养结束后收集细胞,用液体闪烁仪测定样品的 β 射线放射活性,反映细胞的增殖状况。该法灵敏可靠,应用广泛,但需特殊仪器,易有放射性污染。

(2)MTT 法:MTT 是一种噻唑盐,化学名 3-(4,5-二甲基-2-噻唑)-2,5-二苯基溴化四唑。在细胞培养终止前数小时加入的 MTT,作为细胞内线粒体琥珀酸脱氢酶的底物

参与反应,形成褐色的甲臆颗粒,并沉积于细胞内或细胞周围。甲臆可被随后加入的盐酸异丙醇或二甲基亚砷完全溶解,可用酶标测定仪测定细胞培养物的 OD 值。因甲臆的生成量与细胞增殖水平正相关,故可用样品的 OD 值反映细胞增殖水平的高低。该法也用于某些细胞因子活性的测定(细胞因子依赖的细胞株增殖法)。MTT 法敏感性虽不及³H-TdR 掺入法,但操作简便,无放射性污染。

T 细胞增殖试验也可检测特异抗原致敏的 T 细胞,在培养细胞中加入特异性抗原,则只有该抗原特异的 T 细胞发生增殖反应,从而反映机体特异的细胞免疫功能。

2. 细胞毒试验 CTL、NK 细胞对靶细胞有直接杀伤作用,可根据待检效应细胞的性质,选用相应的靶细胞,如肿瘤细胞、移植供体细胞等。该试验用于肿瘤免疫、移植排斥反应、病毒感染等方面的研究。

(1)⁵¹Cr 释放法:用 Na₂⁵¹CrO₄ 标记靶细胞,若待检效应细胞能杀伤靶细胞,则⁵¹Cr 从靶细胞内释出。以 γ 计数器测定释出的⁵¹Cr 放射活性,靶细胞溶解破坏越多,⁵¹Cr 释放越多,上清液的放射活性越高。应用公式可计算出待检效应细胞的杀伤活性。

(2)凋亡细胞检查法:靶细胞被细胞毒性细胞杀伤后,可发生细胞凋亡,DNA 广泛断裂。因 DNA 被核酸水解酶在核小体单位之间随机切断,产生 180~200bp(核小体单位长度)及其倍数的寡核苷酸片段,在琼脂糖电泳中呈现阶梯状 DNA 区带图谱,借此可反映细胞凋亡。如需测定凋亡细胞数目及细胞类型,可在细胞培养物中加入末端脱氧核苷酸转移酶(terminal deoxyribonucleotidyl transferase, TdT)和生物素标记的核苷酸,TdT 能在游离的 DNA 3'端缺口连接上标记的核苷酸,利用亲和素-生物素-酶放大系统,在 DNA 断裂处显色,从而指示凋亡细胞。正常细胞无 DNA 断裂,则不显色。将待检效应细胞和靶细胞按比例混合,培养一定时间后取培养物涂片,加入 TdT 和其他试剂,光镜下检查计数凋亡细胞,可反映待检细胞的杀伤活性。该法所用标记核苷酸多为 dUTP,故称 TUNEL 法(TdT dependent dUTP-biotin nick end labeling)。此法亦可将生物素标以荧光素,用 FACS 直接测定凋亡细胞数。凋亡细胞因核断裂,呈亚二倍体,故也可用 FACS 分析亚二倍体数目,指示细胞凋亡程度。

3. 细胞因子检测 细胞因子的检测有助于了解其在免疫调节中的作用,鉴定分离的淋巴细胞,监测某些疾病状态的细胞免疫功能。例如,根据培养的 CD4⁺ 细胞分泌的细胞因子确定细胞亚群,产生 IL-2、IFN-γ 者为 Th1,产生 IL-4、IL-10 者为 Th2;艾滋病患者 IL-2 水平明显降低,而类风湿性关节炎、多发性硬化、移植排斥反应等患者则升高。细胞因子的检测方法主要分以下三种。

(1)ELISA:用细胞因子单克隆抗体包被固相的双抗体夹心法或 ELISPOT 测定法,例如 IL-2、IL-5、IL-6 的检测。亦可用荧光素标记抗细胞因子抗体,对胞内细胞因子作染色,直接以 FACS 测定产生该细胞因子的细胞数目。

(2)生物活性测定法:可根据细胞因子的生物学活性,选用相应的实验系统,包括细胞增殖法、直接杀伤法、保护细胞免受病毒致病变法等。如选用细胞因子依赖的细胞株,其增殖反应与细胞因子的量成正相关,根据细胞株的增殖水平可确定样品中细胞因子的含量。如 IL-1、IL-2、IL-4、IL-6 的检测。

(3)聚合酶链反应(PCR):根据细胞因子的核苷酸序列,设计特定细胞因子的引物,

利用逆转录 PCR 测定待检细胞中特异的 mRNA。该法可用于多种细胞因子的检定。

4. 皮肤试验 正常机体建立了对某种抗原的细胞免疫后,用相同抗原作皮肤试验时即出现以局部红肿为特征的迟发型超敏反应。细胞免疫正常者出现阳性反应,而细胞免疫低下者则呈阴性反应。皮肤试验方法简便,可帮助诊断某些病原微生物感染(结核杆菌、麻风杆菌)、免疫缺陷病等。皮肤试验常用的生物性抗原常从病原体中提取,如结核菌素、麻风菌素、链激酶-链道酶、念珠菌素、腮腺炎病毒等。

(二) B 细胞功能测定

B 细胞介导体液免疫,检查 B 细胞的数量与功能是确定体液免疫正常与否的重要手段之一。原发性体液免疫缺陷可由 B 细胞缺失、B 细胞分化障碍以及 T 细胞缺陷所致。在诊断原发性体液免疫缺陷时除检查血清 Ig 外,B 细胞的检查可确定缺损的原因。

1. B 细胞增殖试验 B 细胞受丝裂原刺激后,进行分裂增殖,温育一定时间后检查抗体形成细胞的数目。小鼠 B 细胞可用细菌脂多糖为刺激物,人则用含有金黄色葡萄球菌蛋白 A(SPA)的金黄色葡萄球菌菌体及固相抗 IgM 抗体刺激。

2. 抗体形成细胞测定 常用溶血空斑试验(hemolytic plaque assay),即测定对 SR-BC 上的抗原产生的抗体形成细胞数目。其基本原理是抗体形成细胞分泌的 Ig 与 SR-BC 上的抗原结合,在补体参与下,出现溶血反应。方法是将吸附有已知抗原的 SRBC、待检的 B 细胞、补体及适量琼脂糖液混合,倾注平皿,温育 1~3 小时后,肉眼可见有分散的溶血空斑出现,每一空斑中央含一个抗体形成细胞,空斑数目即为抗体形成细胞数。此外,也可用 ELISPOT 法检查特异抗体形成细胞。

第三节 免疫学检测方法的应用

免疫学检测方法众多,重要的是在了解原理的基础上,选择使用恰当的方法并在实践中作出评估,以进一步提高诊断的准确性。这些方法广泛用于传染病、免疫缺陷病等疾病的诊断和患者免疫状态的监测。

一、免疫学检测方法的评估与选择

诊断试验应准确可靠,尽可能减少误诊和漏诊。评估一种试验的可靠性有两个重要指标,即特异性和敏感性。特异性(specificity)指用该试验检查非患者时出现阴性结果的可能性,敏感性(sensitivity)指用该试验检查某病患者时出现阳性结果的可能性。评估中如何确定真正的患者和非患者,这就需选择另外一种公认可靠的诊断方法,即所谓“金标准”(gold standard),假设其检测结果为 100%可靠,即阳性为真阳性,阴性为真阴性。用“金标准”与待评估的方法同时作检测,根据检测的结果按以下方法可计算出该法的特异性和敏感性。

$$\text{特异性} = \frac{\text{真阴性}}{\text{真阴性} + \text{假阳性}} \times 100\%$$

$$\text{敏感性} = \frac{\text{真阳性}}{\text{真阳性} + \text{假阴性}} \times 100\%$$

一种理想的诊断试验除要求很高的敏感性和特异性外,快速、简便、经济、实用也很重要。

选择诊断试验需考虑其敏感性和特异性,敏感性高的方法特异性往往较低,而特异性高的方法敏感性较低。有时选用敏感性高的方法作为初筛试验,避免了漏诊,随后选择特异性高的方法作为确认试验,以免误诊。例如 HIV 感染的诊断,常用 ELISA 作初筛,阳性及可疑阳性者再用免疫印迹法确认。

抗原抗体的检测既可定性又可定量,方法易于标准化,已较广泛地作为诊断试验。但各种方法的灵敏度不一,可根据需要选择。例如,检测血清 IgE 以及某些激素,由于样品中的含量极低,需选择灵敏度达 pg 水平的放射免疫测定法;而血清 IgG、IgM 测定,只需选择灵敏度在 mg 水平的单向免疫扩散即可。细胞免疫检测方法操作程序复杂,不易标准化,目前尚难作为常规诊断试验,但用于监测个体的免疫状态仍不失为有效手段。

二、免疫学检测方法的临床应用

免疫学检测技术在临床医学中应用广泛。病原体抗原抗体的检测、自身抗体的检测、血浆激素水平测定、血浆药物浓度监测、血浆酶类测定、肿瘤标志物测定、血型鉴定等为确定诊断、分析病情、调整治疗方案及预后判定等提供了重要手段。

1. 感染性疾病 各种病原体感染后,体内能检出特异抗体或抗原,因此抗原抗体反应广泛用于感染的确定、传染病的诊断、传染后免疫力的确定等。对细菌性感染的诊断,除经典的肥达氏反应用于沙门菌以外,免疫荧光法、ELISA 作为快速诊断方法还用于志贺菌、沙门菌、霍乱弧菌等。在病毒感染中应用更广,如用 ELISA 检测乙型肝炎病毒的抗原与抗体,甲型及丙型肝炎病毒的抗体,HIV 的抗体等。

2. 免疫缺陷病 抗体、补体含量的测定有助于性联低丙种球蛋白血症、抗体缺陷、补体缺陷的诊断。免疫细胞的鉴定、计数以及功能试验可帮助免疫细胞缺陷的诊断。

3. 免疫学监测 感染性疾病的免疫学监测有助于疾病的转归与预后判定,如监测乙型肝炎病毒抗原与抗体的消长有助于乙型肝炎的预后判定,HIV 感染者的 CD4⁺ 细胞计数有助于艾滋病的诊断、病情分析、疗效判定。免疫细胞或肿瘤抗原的监测对患者的治疗方案制定和疗效评价有益,如接受放疗或化疗的肿瘤患者,接受骨髓移植或生物治疗的免疫缺陷病患者等。

小 结

抗原与抗体能特异性结合,这一关系被用于多种检测方法中。根据抗原的性质可将抗原抗体反应分为凝集反应和沉淀反应,采用荧光素、酶、放射性核素等标记物的免疫标记技术具有灵敏度高,能定性、定量等优点,应用十分广泛。免疫细胞有不同的表面标志,利用特异性抗体即可鉴别不同的细胞群体。免疫细胞的功能试验可反映某一细胞群的数量或功能。了解这些基本原理后,可举一反三,根据需要选择或设计相应试验,用于基础和临床研究。

· 思 考 题

1. 可用哪些方法定量检测血液标本中的抗原?

2. 可用哪些方法检测组织中的抗原?
3. T 细胞增殖试验和细胞毒性试验各有哪些基本方法?
4. HIV 感染者的诊断和病情监测可用哪些方法? 为什么?

参 考 文 献

1. Janeway CA, et al. Immunobiology. 4th ed. Chapter 2. New York: Current Biology Publication. 1999. 22-78
2. Roitt I. Essential Immunology. Blackwell Science, 1997. 107-148
3. 龙振洲. 医学免疫学. 北京: 人民卫生出版社. 1996. 33-78
4. 巴德年. 当代免疫学技术与应用. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社. 1998. 152-252

(朱道银)

第二十五章 免疫治疗

第一节 免疫治疗的概念及分类

机体的免疫系统是一个复杂、平衡、有机的统一整体。在正常情况下，机体能发挥自

三、主动免疫治疗和被动免疫治疗

(一)主动免疫治疗(active immunotherapy)

是指给免疫应答健全的机体输入具有抗原性的疫苗或免疫佐剂,激活或增强机体的免疫应答,使机体自身产生抵抗疾病的能力。主动免疫治疗如瘤苗、卡介苗和短小棒状杆菌等的应用。狂犬咬伤后,以狂犬病毒疫苗治疗,亦属此类。

(二)被动免疫治疗(passive immunotherapy)

又称为过继免疫治疗(adoptive immunotherapy),是将对疾病有免疫力的供者的免疫应答产物转移给其他个体,或者自体细胞体外经过处理后回输自身,以发挥治疗疾病的作用。被动免疫治疗包括抗体、小分子免疫肽如转移因子和胸腺肽、免疫效应细胞等的应用。

细胞因子亦广泛用于免疫治疗,但难以归属于上述分类。

第二节 抗体为基础的免疫治疗

抗体是特异性体液免疫的产物,直接应用抗体对感染、肿瘤和移植排斥进行被动性免疫治疗的效果比较理想。治疗性的抗体主要包括免疫血清、单克隆抗体和基因工程抗体,抗体治疗的原理包括中和毒素、介导溶解病原性微生物、介导溶解淋巴细胞、中和炎症因子、作为靶向性载体等。

一、免疫血清

指用抗原免疫动物后获得的免疫血清(immune serum)或者从机体组织中提取制成的免疫球蛋白。免疫血清中的主要成分为抗体。免疫血清主要包括下列五类。

(一)抗毒素血清(antitoxic serum)

是将外毒素给马进行多次免疫后取得的免疫马血清,血清中含有能中和该种外毒素的大量抗体,叫作抗毒素(antitoxin),主要用于治疗和紧急预防外毒素所致的疾病。常用的有白喉抗毒素、破伤风抗毒素等。

(二)胎盘(丙种)球蛋白(placental γ -globulin)

胎盘球蛋白由健康产妇胎盘中提取,主要含有丙种球蛋白。从胎盘球蛋白中进一步提取的丙种球蛋白(γ -globulin),称为胎盘丙种球蛋白。若来自于正常人血清,则称为人血清丙种球蛋白。由于地区和人群免疫情况的不同,这类制剂中所含抗体种类及数量不尽相同。这些制剂主要用于预防麻疹、传染性肝炎等疾病,以及治疗丙种球蛋白缺乏症患者。

(三)抗菌免疫血清(antibacterial immune serum)

是用细菌免疫动物制成的免疫血清,过去曾制成抗鼠疫、抗炭疽、抗痢疾及抗百日咳等抗菌血清,但防治效果不显著,现已被磺胺类药物、抗生素等所代替。

(四)抗病毒免疫血清(antiviral immune serum)

由病毒免疫产生的血清,现有抗麻疹免疫血清、抗狂犬病免疫血清、抗乙型脑炎免疫血清等。这些血清有显著的预防作用,但治疗效果不明显,因为它不能进入细胞内杀

死病毒。

(五) 抗淋巴细胞丙种球蛋白(anti-lymphocyte γ -globulin, ALG)

是用 T 淋巴细胞免疫动物制成免疫血清,经提纯制成的免疫球蛋白,有抑制 T 淋巴细胞的作用。当注射于人体后,在补体的协同下,可将 T 淋巴细胞溶解,使外周血中 T 淋巴细胞减少。抗淋巴细胞丙种球蛋白可以用于接受器官移植的患者,阻止其发生免疫排斥反应,从而延长移植器官的存活时间。此外,还可以用于治疗某些自身免疫病,如肾小球肾炎、系统性红斑狼疮、重症肌无力及类风湿性关节炎等疾病。

免疫血清是通过将抗原注入动物体内,或者从已感染的机体中制取,这些免疫血清中实际上含有不同 B 细胞克隆,针对抗原物质中多种抗原表位产生的混合抗体。含有 Ig 的不同类、亚类、型和独特型,是极不均一的,属于多克隆抗体。尽管免疫血清对许多疾病的治疗有效,但有两个明显的缺点:一是特异性差,二是易导致超敏反应。因为抗体本身作为大分子蛋白质,含有多种抗原表位,血清中不同的 Ig 类、亚类、型和独特型可以刺激机体产生多种抗体,这些抗体如果再与抗毒素结合能发生超敏反应,严重时可危及生命。

二、单克隆抗体

单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)简称单抗,是由单一克隆 B 细胞骨髓瘤细胞产生的抗单一表位的高度特异性抗体。目前有三类单抗在临床免疫治疗中具有重要作用。

(一) 抗细胞表面分子的单抗

1986 年,美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准应用抗人 CD3 单抗治疗急性心、肝、肾移植排斥反应,此外,抗 CD3 单抗还可以消除骨髓中成熟的 T 细胞,防止移植物中 T 细胞导致移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)发生。

抗人 CD4 单抗也可以用于预防器官移植排斥反应,治疗类风湿性关节炎、多发性硬化症等。目前尚处于临床试验阶段。

(二) 抗细胞因子的单抗

白细胞素 1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)是重要的炎症介质,因此,抗 IL-1 或抗 TNF 的单抗可以中和体液中的 IL-1 或 TNF,减轻炎症反应,用于治疗类风湿性关节炎等慢性炎症性疾病,目前正在进行临床试验。

(三) 抗体导向药物治疗

化疗药物、毒素、同位素等细胞毒性物质对肿瘤细胞都有很强的杀伤作用,但因为缺乏特异性,易损伤正常细胞,可导致不良反应或严重毒副作用。利用高度特异性的单抗作为载体,将细胞毒性物质靶向性地携至肿瘤病灶局部,可以比较特异地杀伤肿瘤。目前根据所导向的细胞毒性物质不同,该导向疗法分为:

1. 放射免疫疗法(radioimmunotherapy) 指将放射性核素与单抗连接,放射性同位素(^{131}I , ^{125}I , ^{111}In)被带至瘤灶处杀死肿瘤细胞。

2. 抗体导向化学疗法(antibody-guided chemotherapy) 以化疗药物作为单抗的标

剂物进行导向治疗,常用的有甲氨蝶呤(MTX)、长春新碱、阿霉素等。

3. 免疫毒素疗法(immunotoxin therapy) 将毒素作为标记物与单抗相连,常用的毒素有两类,一类是植物毒素,包括蓖麻毒素、相思子毒素、苦瓜毒素等;另一类是细菌毒素,包括白喉毒素、铜绿假单胞菌(绿脓杆菌)外毒素等。

单抗导向疗法在临床中虽取得了一定的治疗效果,但其存在的某些问题限制了临床应用和疗效提高。这些问题包括:对肿瘤抗原特异性认识尚不完全,因为目前制备的单抗多针对肿瘤相关抗原(TAA),而不同个体及同一个体不同组织来源的某些类型TAA存在着质和量的差异;目前所用的单抗多为鼠源单抗,应用到人体后,人体会产生抗鼠源单抗的抗体,影响其疗效的发挥并可能发生超敏反应;体内注射的单抗可被血液循环中的游离抗原等所封闭,且到达治疗部位的量较少,对实体肿瘤穿透力较差等。

随着基因工程抗体、基因工程免疫毒素的研制成功,特异性高、免疫原性低、穿透力强的抗体不断问世,为单抗的导向治疗进一步发展奠定了基础。

三、基因工程抗体

目前临床上使用的免疫血清或鼠源性抗体作为外源性大分子蛋白质,在反复使用时,常会诱导人抗抗体的产生。为了降低抗体的免疫原性并改善其功能,人们利用基因工程技术的原理,根据不同的需要可以制备各种特异性的基因工程抗体(genetic engineering antibody)。基因工程抗体是用人的部分氨基酸序列代替某些鼠源性抗体的氨基酸序列,保留其结合抗原的特异性部位,经修饰而成。基因工程抗体可以获得从最小的抗原结合位点(CDRs)到较大的 $F(ab')_2$ 片段,甚至完整的抗体分子。基因工程抗体经改造后可以具有更佳的生物学活性,免疫原性大大降低,且对各种水解酶的抵抗力增强。

基因工程抗体主要包括嵌合抗体、人源化抗体、完全人源抗体、单链抗体、双价抗体、双特异性抗体。

(一)嵌合抗体

嵌合抗体又称鼠-人嵌合抗体(chimeric antibody),是将鼠源性抗体的可变区与人的抗体的恒定区融合而成的抗体,主要是减轻鼠源性抗体诱发的免疫应答反应。建立嵌合抗体,要先建立分泌鼠源性特异性单抗的杂交瘤,然后从小鼠杂交瘤细胞中克隆可变区基因,再根据需要克隆人抗体的恒定区基因,将小鼠可变区基因与人恒定区基因连接成嵌合基因后插入载体中,最后在真核系统或原核系统表达嵌合抗体分子。

(二)人源化抗体

嵌合抗体由于携带大量小鼠蛋白成分,仍然可以诱导强烈的抗可变区抗体反应。为了进一步减少鼠源性序列,人们开发了互补决定区(complementarity determining region, CDR)的技术。CDR是抗体识别抗原的区域,直接介导抗体与抗原的结合。将小鼠的CDR序列移植到人的抗体可变区框架中,产生的抗体称为CDR移植抗体(CDR-grafted antibody),即人源化抗体(humanized antibody)。

(三)完全人源抗体

将小鼠Ig基因敲除,转染以人Ig编码基因,以抗原刺激,在小鼠产生人Ab,再经杂交瘤技术,产生大量完全人源Ab。

(四) 单链抗体、双价抗体、双特异性抗体

免疫球蛋白可以被酶解为不同的片段,如 F(ab')₂、Fab 和 Fc,含有重链可变区和轻链可变区的 Fv 片段(fragment of variable region)。这些小片段的抗体有结合抗原的能力,还可以相互结合成为双特异性抗体,或与适当的配体(酶、生物素、荧光素、同位素、药物、毒素或细胞因子等)结合,适用于临床诊断、结合配体的导向治疗、X 线晶体衍射分析抗体结合抗原的部位等。用重组 DNA 的技术可以合成任何所需抗体的特定片段,包括 Fab 片段、Fc 片段、Fv 片段和单链 Fv 片段。

用不同的连接物将两个抗体可变区连接成一条多肽链,称为单链抗体(single chain antibody, SCA)或单链 Fv(sFv)。sFv 穿透力强,容易进入局部组织发挥作用。

许多抗原抗体反应要求双价的抗原结合位点,使抗原分子上两个表位发生交联或使两个抗原分子连接,例如连接效应细胞和靶细胞,双价抗体可取代天然抗体的这些功能。将识别肿瘤抗原的抗体和识别细胞毒性免疫效应细胞表面分子的抗体(如 CD3 抗体、CD16 抗体)联结在一起,制成双功能性抗体(bifunctional antibody)或称双特异性抗体(bispecific antibody),可使免疫效应细胞如 CTL、NK、LAK 细胞更易与肿瘤细胞识别结合,从而取得更佳杀伤肿瘤细胞的作用。

第三节 抗原为基础的免疫治疗

正常情况下,抗原可以诱导机体发生免疫应答,产生免疫保护作用。如果机体免疫系统发生异常,则可能产生自身免疫性疾病、超敏反应、免疫缺陷等免疫病理反应。针对机体异常的免疫状态,人工给予抗原以增强免疫应答或者诱导免疫耐受,达到治疗疾病的目的,称为抗原为基础的免疫治疗。诱导免疫应答可以用于治疗感染、肿瘤等。诱导免疫耐受可以用于自身免疫病和超敏反应的治疗,并防止移植排斥。

一般情况下,人们习惯将诱导机体发生特异免疫应答的抗原称为疫苗。因为下一章专门介绍抗感染疫苗和瘤苗,本节主要介绍抗原的应用方式。

一、抗原以表位的形式进行免疫治疗

如前面所述,表位是指出现在抗原表面、决定抗原特异性的特殊化学基团。表位是 T 及 B 细胞识别抗原并特异性地诱发免疫反应的物质基础。利用表位直接诱导机体的免疫应答不失为有效的途径。由于目前对大多数抗原的表位认识还不足,因此其应用受到一定限制;另外,表位多为 8-12 多肽或其他小分子,在体内容易降解,因此可以将表位多肽与载体结合作为疫苗。例如,将麻疹病毒蛋白的 T 细胞表位和 B 细胞表位与载体结合,可以制备麻疹疫苗。将乙肝病毒的抗原表位合成多肽交联异源性蛋白,或重组表达带有该抗原表位的蛋白,可以作为治疗用乙肝疫苗。

二、抗原以分子或片段的形式进行免疫治疗

1. 利用重组 DNA 技术可以产生大量的抗原分子,该抗原可以是微生物或肿瘤细胞某一个特定的蛋白或其片段,因此,免疫诱导作用的针对性强,安全性也比灭活或减

毒疫苗有进一步的提高,同时,由于表达蛋白不受量的限制,保存时间长、纯度高,具有广阔的应用前景,其中重组乙肝表面抗原疫苗已经开始大量用于乙肝易感人群的预防接种。

2. 利用基因转移的方式将编码抗原的基因构建于载体直接注射体内,又称为核酸疫苗或 DNA 疫苗。

3. 利用编码不同肿瘤抗原的重组痘苗病毒或腺病毒直接注射到体内,以持续分泌的肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原作为免疫原,病毒本身作为佐剂,可有效地进行肿瘤特异性主动免疫治疗。

此外,细胞成分及完整细胞均可作为免疫原进行免疫治疗,例如类毒素疫苗和荚膜多糖疫苗。在肿瘤抗原未知的情况下,应用肿瘤细胞提取物致敏抗原提呈细胞,可以制备瘤苗。完整细胞作为抗原者包括活细胞疫苗和死细胞疫苗,例如肿瘤细胞制备的瘤苗、减毒细菌或病毒疫苗、死细菌或病毒疫苗。将肿瘤细胞进行基因修饰,可增加免疫原性,属于新型瘤苗。

第四节 细胞因子及其拮抗剂为基础的免疫治疗

如第五章所述,细胞因子具有广泛的生物学活性,不仅在天然性免疫和获得性免疫应答过程中表现出重要的功能,应用重组细胞因子治疗恶性肿瘤、感染、促进造血功能恢复等也取得很大的进展。应用重组细胞因子作为药物用于疾病的治疗称为细胞因子疗法(cytokine therapy)。表 24-1 列举了经过美国 FDA 批准上市的细胞因子类药物。细胞因子疗法基本上可分为三大类,即细胞因子补充和添加疗法、细胞因子阻断和拮抗疗法、细胞因子基因治疗。

一、细胞因子补充和添加疗法

通过各种途径将细胞因子作为药物给予体内,充分发挥细胞因子的生物学作用,可以用来抗御和治疗疾病。目前,利用基因工程技术生产的重组细胞因子作为生物应答调变剂(BRM)治疗肿瘤、感染、造血障碍等已收到良好疗效。有的细胞因子已成为某些疑难病不可缺少的治疗手段。目前美国 FDA 已批准生产并在临床上推广应用的细胞因子类药物有九种,还有多种细胞因子已试用于临床治疗。

(一)干扰素(interferon, IFN)

IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 各有其独特的性质和生物学活性,其临床应用适应证和疗效有所不同。IFN- α 主要用于治疗病毒性感染和肿瘤。IFN- α 对于病毒性肝炎、疱疹性角膜炎、带状疱疹、慢性宫颈炎等有较好疗效。IFN- α 对于血液系统肿瘤如毛细胞白血病(有效率达 80%以上)等疗效较显著,但对实体肿瘤的疗效一般。

多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)属于神经系统疾病,患者表现为脑、视神经及脊髓的髓鞘破坏性病变,IFN- β 可以明显延缓 MS 病情进展、降低恶化频率,是目前市场上唯一治疗 MS 的有效药物。

IFN- γ 的免疫调节作用强于 IFN- α ,但其治疗肿瘤的效果弱于 IFN- α 。目前已将

IFN- γ 用于治疗类风湿关节炎、慢性肉芽肿等。

(二)抗肿瘤细胞因子

白细胞介素 2(IL-2)最早被批准用于肾细胞癌、黑色素瘤的治疗,IL-2 与 IFN- α 、化疗药物合用治疗恶性肿瘤疗效确切。

(三)促进造血的细胞因子

目前主要应用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗各种粒细胞低下患者,降低化疗后粒细胞减少程度,能提高机体对化疗药物的耐受剂量,提高治疗肿瘤的效果;对再生障碍性贫血和 AIDS 亦有肯定疗效;在骨髓移植中可使中性粒细胞等尽快恢复、降低感染率。

应用红细胞生成素(EPO)治疗肾性贫血已经取得了非常显著的疗效。

IL-11 用于治疗因放疗和化疗造成的血小板减少,对于减轻放疗和化疗造成胃肠道出血等不良反应,提高患者对化疗和放疗的耐受剂量具有重要作用。

另外,将已经批准上市的细胞因子类药物治疗新的适应证,也在临床试验中,例如 IFN- α 治疗尖锐湿疣等。此外,IFN- α 和 IFN- β 的联合用于病毒性肝炎的治疗。

疗效,往往导致严重副作用。因此,人们建立了细胞因子基因疗法(cytokine gene therapy),意在将细胞因子或其受体基因通过一定技术方法导入体内,使其在体内持续表达并发挥治疗效应。目前已有多项细胞因子基因疗法试用于临床,治疗恶性肿瘤、感染、自身免疫性疾病等。

第五节 细胞为基础的免疫治疗

一、骨髓移植

骨髓移植是指取患者自身或健康人的骨髓回输给患者,让骨髓中的干细胞进入患

伤细胞(lymphokine activated killer cells, LAK)和肿瘤浸润性淋巴细胞(tumorinfiltrating lymphocytes, TIL)。LAK 细胞是外周血淋巴细胞在体外经过 IL-2 培养后诱导产生的一类新型杀伤细胞,其杀伤肿瘤细胞不需抗原致敏且无 MHC 限制性,有人认为 LAK 细胞主要来源于 NK 细胞。TIL 是从实体肿瘤组织中分离得到的,经体外 IL-2 培养后可获得比 LAK 细胞更强的杀伤活性。尚有一类新型杀伤的细胞即细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK),是以抗 CD3 mAb 活化,并以 IL-2、IFN γ 及 TNF α 等组合的细胞因子,支持 PBMC 增殖并分化为 CD3⁺CD56⁺ 杀伤细胞,其杀伤靶细胞作用,较 LAK 为强。目前已将 LAK 细胞、CIK、TIL 与 IL-2 合用于临床治疗晚期肿瘤患者,对于某些类型肿瘤患者(如黑色素瘤、肾细胞癌)有一定疗效。

三、抗原提呈细胞为基础的免疫治疗

抗原提呈细胞(APC)包括树突状细胞(DC)、巨噬细胞、B 细胞等,在免疫应答的诱导中具有十分重要的作用,其中树突状细胞可以直接刺激初始 T 细胞增殖活化,是最重要的专职性抗原提呈细胞。肿瘤细胞免疫原性较弱,难以激活机体的免疫系统发挥抗肿瘤作用,利用抗原致敏的抗原提呈细胞可以特异性激活 T 细胞的特点,将肿瘤抗原、肿瘤抗原多肽、肿瘤提取物载荷于抗原提呈细胞,免疫肿瘤患者,可以有效地激活机体的抗肿瘤免疫反应,达到肿瘤治疗的目的。

四、瘤 苗

瘤苗即肿瘤疫苗(tumor vaccine),指给机体输入具有抗原性的瘤苗,刺激机体免疫系统产生抗肿瘤免疫效应,用于治疗肿瘤。

瘤苗主要有以下种类:

1. 活瘤苗 由自体或同种活的肿瘤细胞不经灭活制成,使用时有一定的危险性,应慎用。
2. 减毒或灭活的瘤苗 自体或同种肿瘤细胞经放射线照射、化疗药物、高低温等处理,抑制其生长能力,保留其免疫原性。
3. 异构的瘤苗 自体或同种肿瘤细胞经过碘乙酸盐、神经氨酸酶等修饰或病毒感染等处理增强了其免疫原性。
4. 基因修饰的瘤苗 将某些细胞因子基因、辅助刺激分子基因、MHC I 类抗原分子基因等转移入肿瘤细胞后,可降低其致瘤性,增强其免疫原性。
5. 抗独特型抗体瘤苗 抗独特型抗体是抗原的内影像,可以模拟肿瘤抗原成为瘤苗。目前已用于治疗 B 细胞淋巴瘤。
6. 分子瘤苗 目前人们采用化学合成或基因重组的方法生产出抗原多肽、T 细胞表位多肽及肿瘤抗原,将其与佐剂混合后进行应用,已取得一定疗效。

第六节 免疫增强剂和免疫抑制剂

免疫增强剂或免疫抑制剂可以非特异性地增强或抑制免疫功能,在临床上广泛用

于感染、免疫缺陷、肿瘤、自身免疫性疾病的治疗。

一、免疫增强剂

(一)免疫因子

1. 转移因子(transfer factor) 是由致敏的淋巴细胞经反复冻溶或超滤获得的产物。目前已试用于治疗一些细胞免疫功能低下的疾病,例如防治细胞内寄生的病原菌、某些病毒及真菌的感染、红斑性狼疮、恶性肿瘤、免疫缺陷病等。

2. 免疫核糖核酸 先将抗原(肿瘤细胞或乙型肝炎表面抗原等)免疫动物,然后取免疫动物的脾、淋巴结分出淋巴细胞,提取其中的核糖核酸给患者注射,可使患者获得体液免疫及细胞免疫。目前试用于治疗肿瘤及慢性乙型肝炎等疾病。

3. 胸腺肽 从动物体内提取的胸腺肽具有非特异性的免疫增强作用。

(二)化学合成药物

一些化学合成药物具有明显的免疫刺激作用,如左旋咪唑和西咪替丁能通过不同的方式增强机体的免疫功能。

1. 左旋咪唑(levamisole) 能激活吞噬细胞功能、促进 T 细胞产生 IL-2 等细胞因子、增强 NK 细胞的活性等。左旋咪唑对免疫功能低下的机体具有较好的免疫增强作用,对正常的机体作用不明显。

2. 西咪替丁(cimetidine) 西咪替丁与抑制性 T 细胞(Ts 细胞)的 H_2 受体结合,可以阻止组胺对 Ts 细胞的活化作用,从而增强机体的免疫功能。

(三)微生物制剂

1. 卡介苗(bacille calmette-guerin,BCG) 卡介苗为结核杆菌的减毒活疫苗,具有很强的非特异性免疫刺激作用。卡介苗可活化巨噬细胞,促进 IL-1、IL-2、IL-4、TNF 等多种细胞因子的产生,增强 NK 细胞和 T 细胞的活性。卡介苗目前已用于多种肿瘤的免疫治疗。

2. 短小棒状杆菌 短小棒状杆菌可以非特异地增强机体免疫功能,其作用方式主要是活化巨噬细胞,促进 IL-1、IL-12 等细胞因子的产生。局部注射治疗黑色素瘤等有一定的临床疗效。

(四)中药制剂

1. 香菇、灵芝等的真菌多糖成分 有明显的非特异免疫刺激作用,可以促进淋巴细胞的分裂、增殖并产生多种细胞因子。目前一些真菌多糖已在临床应用,作为传染病和恶性肿瘤的辅助治疗药物。

2. 药用植物及其有效成分 许多药用植物,如黄芪、人参、枸杞子、刺五加等都有明显的免疫刺激作用。植物中提取的多糖,如黄芪多糖、枸杞子多糖、刺五加多糖等也具有免疫增强作用。

3. 中药方剂 如补肾填精、活血化瘀、健脾益气类中药方剂有一定的免疫增强功能。

二、免疫抑制剂

(一)化学合成药物

用于免疫抑制治疗的化学合成药物主要是抗肿瘤药物和激素。

烷化剂抗肿瘤药物 常用的烷化剂包括氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺等。T、B 细胞被抗原活化后,进入增殖、分化阶段,对烷化剂的作用也较敏感,因此可以达到抑制免疫应答的作用。T 细胞的不同亚类对环磷酰胺的敏感性不同, Ts 细胞较敏感, Th 细胞稍差。目前环磷酰胺主要用于器官移植和自身免疫病的治疗。

抗代谢物类抗肿瘤药物 用于免疫抑制的抗代谢药主要有嘌呤和嘧啶的类似物,以及叶酸拮抗剂两大类。前者如巯唑嘌呤,主要通过干扰 DNA 复制而起作用;后者有甲氨蝶呤等,主要通过干扰蛋白质合成起作用。

激素 许多激素都可以通过神经-内分泌-免疫网络参与免疫应答的调节。糖皮质激素具有明显的抗炎和免疫抑制作用,对单核-巨噬细胞、T、B 细胞均有较强的抑制作用,因此在临床广泛应用于抗炎及各型超敏反应性疾病的治疗;在器官移植中,糖皮质激素也是常用的免疫抑制剂。

(二)真菌代谢产物

环孢素 A(cyclosporin A, CsA)是从真菌培养液中分离而来,对 T 细胞,尤其是 Th 细胞有较好的选择性抑制作用,在抗器官移植排斥中取得了很好的疗效;亦用于自身免疫性疾病的治疗。

FK-506, FK-506 是一种大环内酯抗生素,由真菌产生。与 CsA 一样,FK-506 也可选择性地作用于 T 细胞,其作用比 CsA 强 10~100 倍。目前 FK-506 应用于临床器官移植中,取得了很好的效果。

(三)传统中药

一些中药具有不同程度的免疫抑制作用。雷公藤多甙是效果较为肯定的免疫抑制剂,雷公藤多甙能明显抑制小鼠的细胞免疫和体液免疫功能,能延长皮肤、心、肾等移植

思考题

1. 进入临床应用的细胞因子类药物有哪些？各用于哪些疾病的治疗？
2. 以细胞为基础的免疫治疗有哪几类？各自的特点是什么？
3. 可用于肿瘤免疫治疗的方法有哪几种？
4. 试述抗体在免疫治疗中的应用。

参考文献

1. Janeway CA. Manipulation of Immune Response. In: Immunobiology. 4th ed. Janeway CA. ed New York: Current Biology Publications, 1999. 560-575
2. Rosenberg SA. A new era for cancer immunotherapy based on the genes that encode cancer antigens. *Immunity*. 1999(10):281-287
3. Roitt I. Tumor Immunology. In: Poitl. ed. Essential Immunology. 9th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 1997. 379-398
4. Waldann H, Gilliland LK, Cobbold SP, Hale G. Immunotherapy. In Paul WE. ed. Fundamental Immunology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999. 1151-1533
5. Winter G, Milstein C. Man-made antibodies. *Nature*. 1991. 349:293-299

(雷雪涛)

第二十六章 免疫预防

机体受病原体感染后,能产生特异性抗体和效应 T 细胞,提高对该病原体的免疫力。根据这一基本原理,可采用人工方法使机体获得特异性免疫力,达到预防疾病的目的。接种牛痘苗成功地消灭了天花,是用免疫预防的方法消灭传染病的最好例证。随着卫生状况的改善和计划免疫的实施,人类在传染病的预防中取得了巨大成就,多种传染病的发病率大幅度下降,全球消灭脊髓灰质炎的目标也即将实现。目前,免疫预防已扩大到传染病以外的其他领域,未来疫苗的内涵及应用将进一步拓展。

第一节 人工免疫

特异性免疫的获得方式有自然免疫和人工免疫两种。自然免疫主要指机体感染病原体后建立的特异性免疫,也包括胎儿或新生儿经胎盘或乳汁从母体获得抗体。人工免疫则是人为地使机体获得特异性免疫,包括人工主动免疫和人工被动免疫。

一、人工主动免疫

人工主动免疫(artificial active immunization)是用疫苗接种机体,使之产生特异性免疫,从而预防感染的措施。国内常将用细菌制作的作人工主动免疫的生物制品称为菌苗,而将用病毒、立克次体、螺旋体等制成的称为疫苗。而国际上把细菌性制剂、病毒性制剂以及类毒素统称为疫苗(vaccine)。

1. 灭活疫苗(死疫苗) 灭活疫苗(inactivated vaccine)是选用免疫原性强的病原体,经人工大量培养后,用理化方法灭活制成。死疫苗主要诱导特异抗体的产生,为维持血清抗体水平,常需多次接种。注射局部和全身的反应较重。由于灭活的病原体不能进入宿主细胞内增殖,难以通过内源性抗原加工提呈,诱导出 CD8⁺ 的 CTL,故细胞免疫弱,免疫效果有一定局限性。

2. 减毒活疫苗 减毒活疫苗(live-attenuated vaccine)是用减毒或无毒力的活病原微生物制成。传统的制备方法是將病原体在培养基或动物细胞中反复传代,使其失去毒力,但保留免疫原性。例如,用牛型结核杆菌在人工培养基上多次传代后制成卡介苗,用脊髓灰质炎病毒在猴肾细胞中反复传代后制成活疫苗。活疫苗接种类似隐性感染或轻症感染,减毒病原体在体内有一定的生长繁殖能力,一般只需接种一次。多数活疫苗的免疫效果良好、持久,除诱导机体产生体液免疫外,还可产生细胞免疫,经自然感染途径接种还有粘膜局部免疫形成。其不足之处是疫苗可能在体内有回复突变的危险,但在实践中是十分罕见的。免疫缺陷者和孕妇一般不宜接受活疫苗接种。

3. 类毒素 类毒素(toxoid)是用细菌的外毒素经 0.3%~0.4% 甲醛处理制成。因其已失去外毒素的毒性,但保留免疫原性,接种后能诱导机体产生抗毒素。

常用的疫苗制剂见表 26-1。

表 26-1 疫苗制剂及其研究现状

分 类	获准使用的疫苗	研制中的疫苗
细菌性疫苗		
活疫苗	卡介苗	口服霍乱疫苗、口服痢疾疫苗、口服伤寒疫苗(Ty21a:vi ⁻ 突变株)
灭活疫苗	霍乱、百日咳、伤寒、钩端螺旋体疫苗	口服霍乱疫苗+霍乱毒素 B 亚单位、麻风疫苗
亚单位疫苗	流感杆菌、脑膜炎球菌、肺炎球菌疫苗	伤寒疫苗(vi ⁻ 携带者)
DNA 疫苗		结核杆菌 DNA 疫苗
类毒素	破伤风、白喉	
病毒性疫苗		
活疫苗	牛痘、麻疹、腮腺炎、风疹、水痘、黄热病疫苗,脊髓灰质炎疫苗(Sabin),腺病毒疫苗,轮状病毒疫苗	巨细胞病毒、甲型肝炎病毒、流感病毒、副流感病毒、登革病毒、乙型肝炎病毒疫苗
灭活疫苗	脊髓灰质炎(Salk)、狂犬病、乙型肝炎、流感疫苗	甲型肝炎疫苗
亚单位疫苗	乙型肝炎疫苗、流感疫苗	HIV、乙型/丙型肝炎病毒、流感病毒、疱疹病毒、巨细胞病毒
DNA 疫苗		狂犬病毒 DNA 疫苗

二、人工被动免疫

人工被动免疫(artificial passive immunization)是给人体注射含特异性抗体的免疫血清或细胞因子等制剂,以治疗或紧急预防感染的措施。因这些免疫物质并非由被接种者自己产生,缺乏主动补充的来源,而且易被清除,故维持时间短暂,约 2~3 周。

1. 抗毒素 抗毒素(antitoxin)是用细菌外毒素或类毒素免疫动物制备的免疫血清,具有中和外毒素毒性的作用。一般选择健康马匹免疫,待马体内产生高效价抗毒素后,采血分离血清,提取免疫球蛋白制成。该制剂对人来说是异种蛋白,使用时应注意 I 型超敏反应的发生。常用的有破伤风及白喉抗毒素等。

2. 人免疫球蛋白制剂 人免疫球蛋白制剂是从大量混合血浆或胎盘血中分离制成的免疫球蛋白浓缩剂。该制剂中所含的抗体即人群中含有的抗体,因不同地区和人群的免疫状况不同,而不完全一样,不同批号制剂所含抗体的种类和效价不尽相同。肌肉注射剂主要用于甲型肝炎、丙型肝炎、麻疹、脊髓灰质炎等病毒性疾病的预防。静脉注射用免疫球蛋白(IVIg)须经特殊工艺制备,主要用于原发性和继发性免疫缺陷病的治疗。特异性免疫球蛋白则是由对某种病原微生物具有高效价抗体的血浆制备,用于特定病原微生物感染的预防,如抗乙型肝炎病毒免疫球蛋白。

3. 细胞因子制剂 细胞因子制剂是近年来研制的新型免疫治疗剂,主要有 IFN-

γ 、IFN- α 、G-CSF、GM-CSF 和 IL-2 等等,可望成为治疗肿瘤、艾滋病等的有效手段。

4. 单抗制剂 用基因工程及现代生物技术产生的人源单克隆抗体为免疫治疗开辟了广阔前景。例如,用毒素、放射性核素、抗癌药物等连接单抗的肿瘤导向治疗正在应用及开发之中。

三、计划免疫

计划免疫(planned immunization)是根据某些特定传染病的疫情监测和人群免疫状况分析,按照规定的免疫程序有计划地进行人群预防接种,提高人群免疫水平,达到控制以至最终消灭相应传染病的目的而采取的重要措施。免疫程序的制定和实施是计划免疫工作的重要内容。应从实际出发,制定合理的免疫程序,严格按照程序实施接种,提高接种率,才能充分发挥疫苗的效果,使人群达到和维持较高的免疫水平,有效地控制相应传染病的流行。

表 26-2 我国推荐的儿童免疫程序

年 龄	疫 苗
出生时	卡介苗
2个月	三价脊髓灰质炎疫苗

由于活疫苗的效果一般优于死疫苗,使活疫苗的研制成为重要发展方向。例如,采用人工变异技术制作的营养缺陷变异株疫苗、温度敏感变异株疫苗等;利用基因工程技术在核酸水平上造成病原体毒力有关基因的缺失,避免疫苗株的返祖而恢复毒力的基因缺失疫苗(如猪伪狂犬疫苗)。以往死疫苗和活疫苗的制作均采用了完整的病原体,故称全细胞疫苗。全细胞疫苗中含有很多与保护性免疫无关的成分,如何去除这些成分而保留有效免疫原,是亚单位疫苗的发展方向。基因工程疫苗是现代生物技术的热点之一,其发展的重点对象是难(或不能)培养、有潜在危险、常规免疫效果差的病原体。尽管迄今为止获准生产的基因工程疫苗仅有少数几种,但它解决的是多年来常规疫苗不能解决的难题,而且在简化免疫程序的多价疫苗制作方面具有显著优势。

一、疫苗的基本要求

当代疫苗的发展趋势是增强免疫效果、简化接种程序、提高预防接种效益。

1. 安全 疫苗都是用于健康人群,特别是儿童的免疫接种,其质量的优劣直接关系到千百万人的健康和生命安全,因此在制作中应特别注意质量管理。灭活疫苗菌种为致病性强的微生物,应予彻底灭活;活疫苗的菌种要求遗传性状稳定,无返祖,无致癌性;血液制品需对献血员进行严格检查,确保血液不含病原物质(如 HIV、乙型及丙型肝炎病毒等);无热原及过敏原;各种疫苗应尽可能减少接种后的副作用,推崇口服疫苗或尽量减少注射次数。

2. 有效 疫苗接种后能在大多数人中引起保护性免疫,群体的抗感染能力增强。除疫苗本身的有效性外,在实施免疫过程中的多种因素也影响疫苗的效果,如接种对象、人体生理状态等。理想的疫苗接种后既能引起体液免疫,又能引起细胞免疫,而且维持时间很长。为提高疫苗的效果,人们作出了不懈的努力。疫苗能否提供 T 细胞识别的表位,直接影响疫苗的效果。例如,用细菌的多糖成分免疫婴幼儿,18 个月龄以下者几乎都不产生抗体,但将细菌多糖连接于白喉类毒素后再免疫,效果十分显著。这是由于白喉类毒素提供了 T 细胞识别的表位,使 T 细胞活化,于是将细菌多糖引起的 T 细胞非依赖性抗体应答转变为 T 细胞依赖性抗体应答。又如,脊髓灰质炎病毒侵入血流后,只有中和抗体才能阻止病毒侵入神经细胞,要求疫苗除含有 B 细胞特异表位外,还含正确的 T 细胞识别表位,否则难于产生有保护作用的中和抗体。模拟自然感染途径接种,除引起体液免疫和细胞免疫外,还可引起粘膜免疫,抵抗经粘膜入侵的病原体。如气雾吸入流感疫苗、麻疹疫苗,口服脊髓灰质炎疫苗、伤寒疫苗、痢疾疫苗等。细胞因子有可能成为新型佐剂,与疫苗共同使用,可以调节免疫应答的类型,增强免疫效果。动物实验表明,IL-12 刺激 T 细胞、NK 细胞释放 IFN- γ ,促进细胞免疫应答,而 IL-4 则促进抗体应答。

3. 实用 疫苗的可接受性十分重要,否则难以达到高的覆盖率。要求简化接种程序,如口服疫苗、多价疫苗。同时要求无不适反应,易于保存运输,价格低廉。

二、新型疫苗的研制

近年来新发展的疫苗主要有以下几类。

1. 亚单位疫苗 亚单位疫苗(subunit vaccine)是去除病原体中与激发保护性免疫无关的甚至有害的成分,保留有效免疫原成分制作的疫苗。例如,提取百日咳杆菌的丝状血凝素(FHA)等保护性抗原成分制成无细胞百日咳疫苗,其内毒素含量仅为全菌体疫苗的1/2 000,副作用明显减少而保护效果相同;提取细菌的多糖成分制作成脑膜炎球菌、肺炎球菌、b型流感杆菌的多糖疫苗。

2. 结合疫苗 细菌荚膜多糖具有抗吞噬作用,可保护细菌免受机体吞噬细胞的吞噬。提取细菌荚膜多糖制作的多糖疫苗早已应用。它属于T细胞非依赖性抗原,不需T细胞辅助而直接刺激B细胞产生IgM类抗体,不产生记忆细胞,也无Ig的类别转换,对婴幼儿的免疫效果很差。近年来发展的结合疫苗(conjugate vaccine),是将细菌荚膜多糖的水解物化学联接于白喉类毒素,为细菌荚膜多糖提供蛋白质载体,使其成为T细胞依赖性抗原。结合疫苗能引起T、B细胞的联合识别,B细胞产生IgG类抗体,获得了良好的免疫效果。目前已获准使用的结合疫苗有b型流感杆菌疫苗、脑膜炎球菌疫苗和肺炎球菌疫苗等。

3. 合成肽疫苗 合成肽疫苗(synthetic peptide vaccine)是根据有效免疫原的氨基酸序列,设计和合成的免疫原性多肽,试图以最小的免疫原性肽来激发有效的特异性免疫应答。同一种蛋白质抗原的不同位置上有不同免疫细胞识别的表位,如果合成的多肽上既有B细胞识别的表位,又有Th、CTL识别的表位,它就能诱导特异性体液免疫和细胞免疫。Th与CTL识别的表位与宿主的HLA分子密切相关,由于HLA分子具有高度多态性,制作单一表位的疫苗很难在群体中的每一个体内奏效。因此,了解人群HLA限制的T细胞识别表位的概况,合成含有这些表位的多肽,才有群体保护作用。目前,在了解人群HLA单元型表位的基础上,利用计算机演绎法可预测T细胞识别的表位,为合成肽疫苗的研制提供了重要手段。合成肽分子小,免疫原性弱,常需交联载体才能诱导免疫应答。常用的载体是脂质体,它可将合成肽分子运送至APC的胞浆中,使其与MHC I类分子结合,诱导特异性CTL应答。根据疟原虫子孢子表位制作的疟疾疫苗正在临床试验,细菌毒素、HIV和肿瘤等的合成肽疫苗也在研制中。

4. 基因工程疫苗

(1)重组抗原疫苗:重组抗原疫苗(recombinant antigen vaccine)是利用DNA重组技术制备的只含保护性抗原的纯化疫苗。首先需选定病原体编码有效免疫原的基因片段,将该基因片段引入细菌、酵母或能连续传代的哺乳动物细胞基因组内,通过大量繁殖这些细菌或细胞,使目的基因的产物增多。最后从细菌或细胞培养物中收集、提取、

毒、伤寒 Ty21a 疫苗株为载体的口服霍乱疫苗和痢疾疫苗也在研制中。

(3)DNA 疫苗:DNA 疫苗(DNA vaccine)是用编码病原体有效免疫原的基因与细菌质粒构建的重组体直接免疫机体,转染宿主细胞,使其表达保护性抗原,从而诱导机体产生特异性免疫的疫苗。1992 年以来,应用该技术已成功地在小鼠、黑猩猩等动物中诱导抗流感病毒、HIV 等多种病原体的特异性免疫,新近已有 HIV、疟疾 DNA 疫苗在志愿者中奏效的报道,很多 DNA 疫苗正在研制中(部分列于表 26-1)。DNA 疫苗在体内可持续表达,免疫效果好,维持时间长。其机制和安全性尚不完全清楚,一些问题有待解决。例如,外源 DNA 是否与宿主细胞基因组整合,是否诱导自身抗 DNA 抗体的产生等。

(4)转基因植物疫苗:用转基因方法,将编码有效免疫原的基因导入可食用植物细胞的基因组中,免疫原即可在植物的可食用部分稳定的表达和积累,人类和动物通过摄食达到免疫接种的目的。常用的植物有蕃茄、马铃薯、香蕉等。如用马铃薯表达乙型肝炎病毒表面抗原已在动物试验中获得成功。这类疫苗尚在初期研制阶段,它具有口服、易被儿童接受、价廉等优点。

第三节 疫苗的应用

当代疫苗的发展和应用不仅仅限于传染病领域,已扩展到许多非传染病领域。而且,它不再是单纯的预防制剂,通过调整机体的免疫功能,成为有前途的治疗性制剂。

(一)抗感染

抗感染仍是未来疫苗的首要任务。尽管疫苗是有效预防传染病的工具,EPI 在全球实施成效显著,但是传染病仍然是人类健康的严重威胁,其死亡人数在发展中国家居各类疾病之首。全世界每年死于感染性疾病的至少有 1 700 万人,其中大多数是儿童(表 26-3)。不少传染病仍缺乏有效疫苗,如疟疾、结核病、呼吸道感染、腹泻等,发病和死亡人数居高不下。新发现的传染病又不断增多,如艾滋病、丙型肝炎、埃博拉出血热等。由此可见,传染病的控制依然任重而道远。

某些病原体感染后,体内产生的免疫应答不能彻底清除病原体,导致持续性感染。例如,乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、疱疹病毒等。使用治疗性疫苗或细胞因子有可能通过调整免疫系统的功能彻底清除感染。

表 26-3 1997 年全球主要感染性疾病的死亡人数

疾病名称	死亡人数(百万)
急性呼吸道感染	3.7
结核病	2.9
腹泻性疾病	2.5
艾滋病	2.3
疟疾	1.5
麻疹	1.0 以上
乙型肝炎	1.0 以上

(引自 World Health Report, 1998)

(二)抗肿瘤

一些病毒的感染与肿瘤的发生密切相关,这些病毒的疫苗可被看作是肿瘤疫苗。例如,EB病毒疫苗可预防鼻咽癌,人乳头瘤病毒疫苗可预防宫颈癌。

非病毒病因的肿瘤疫苗属治疗性疫苗,例如,用肿瘤细胞制作肿瘤抗原疫苗作主动免疫治疗,目前仍在临床试验中。近年来,这些疫苗的研制主要是根据肿瘤免疫的理论,利用基因工程手段,用某些免疫增强基因体外修饰肿瘤细胞,再回输患者体内,以增强肿瘤的免疫原性和机体的抗肿瘤免疫应答,达到治疗肿瘤的目的。例如,给肿瘤细胞导入协同刺激分子 B7 的基因,能促进 T 细胞的活化;导入细胞因子的基因,使局部产生具有免疫调节和杀瘤活性的细胞因子,如 TNF- α 、GM-CSF、IL-2、IFN- γ 等(详见第二十五章)。

(三)计划生育

避孕疫苗也是近年来活跃的研究领域,目前正在研制中的几种疫苗均有一定的抗生育效果。人促绒毛膜性腺激素(HCG)是维持早期妊娠的激素,用 HCG 免疫人体,产生的抗 HCG 可切断黄体营养而终止妊娠。常用 HCG β 亚单位与破伤风类毒素联接制成的结合疫苗。卵子透明带的 ZP3 是卵子表面的一种糖蛋白,是精卵结合的位点。抗 ZP3 抗体能阻止精卵结合,达到避孕的目的。此外,还有用精子表面的酶或膜抗原制成精子表面抗原疫苗等。

(四)防止免疫病理损伤

某些慢性感染导致的免疫病理损伤与免疫应答的类型有关,通过调整免疫功能有可能防止或减轻病理损伤。动物实验观察到血吸虫感染以 Th2 应答为主,常伴有肝的纤维化和结节形成。联合使用虫卵和 IL-12,诱导 Th1 应答,虽不能保护动物免受感染,但减轻了肝的损伤。这一结果提示联合抗原与 IL-12 的免疫接种有减轻免疫损伤的可能性。使用人工合成的变应原肽段可特异性封闭 IgE,阻止肥大细胞脱颗粒,从而防止 I 型超敏反应的发生。

小 结

用人工免疫的方法可使机体获得特异性免疫,常用的制剂是疫苗和抗体制剂。常规疫苗包括灭活疫苗、减毒活疫苗和类毒素。减毒活疫苗一般可引起体液免疫和细胞免疫,甚至诱发粘膜免疫,效果显著优于灭活疫苗。计划免疫能充分发挥疫苗的效果,有效控制传染病的流行。近年来发展的新型疫苗有结合疫苗、合成肽疫苗、以及重组抗原疫苗、重组载体疫苗、DNA 疫苗等基因工程疫苗。未来疫苗的首要任务仍是抗传染,也必将广泛应用于非传染病领域;除用于预防外,还可用于治疗。

思 考 题

1. 常用的人工免疫制剂有哪些?
2. 简述计划免疫的含义及意义。
3. 试设计一种用作免疫治疗剂的疫苗。

参考文献

1. Janeway CA, et al. Immunology, Chapter 14. New York: Current Biology Publication, 1999. 537-578
2. Roitt I. Essential Immunology, Chapter 14, Blackwell Science Ltd, 1997. 285-307
3. 卢锦汉等. 医学生物制品学. 北京: 人民卫生出版社, 1995
4. MacGregor RR. First human trial of a DNA-based vaccine for treatment of human immunodeficiency virus type I infection; safety and host response. J. Infect. Dis., 1998(178):92

(朱遵银)

附 录

一、白细胞介素(interleukin-IL)

名称	氨基酸残基数	分子量(kD)	产生细胞	功能
			内皮细胞	T 细胞趋化
			上皮细胞	角化细胞分裂、趋化
			成纤维细胞	刺激血管形成
			角化细胞	释放血管形成前体物质
			滑膜细胞	
			平滑肌细胞	
			肿瘤细胞	
IL-9	126	14~25	T 细胞	骨髓红系细胞增殖分化 骨髓髓样细胞增殖分化 T 细胞激活 B 细胞激活、产生 Ig
IL-10	160	17	单核细胞	抑制前炎症细胞因子的产生
			B 细胞	抑制 T 细胞产生 IL-2
			T 细胞	抑制抗原特异性 T 细胞的激活
			上皮细胞	抑制单核细胞表达 MHCII 类抗原和辅助刺激分子
			角化细胞	抑制单核细胞和巨噬细胞产生 NO
			骨髓瘤细胞	CTL 分化因子
			肿瘤细胞	
IL-11	178	19	骨髓基质细胞	骨髓干细胞和前体细胞的协同生长因子
			肺成纤维细胞	巨核细胞前体细胞的协同生长因子
			滋养层细胞	诱生急性期蛋白
			骨肉瘤细胞	抑制脂肪细胞分化
			关节软骨细胞	诱导神经元分化
			滑膜细胞	
IL-12	306 197	57.2	单核细胞	刺激激活的 T 细胞和 NK 细胞增殖
			B 淋巴细胞	增强 NK/LAK 细胞的裂解活性 刺激 T 细胞和 NK 细胞产生 IFN γ 诱导细胞毒性 T 细胞对肿瘤细胞抗原发生应答 促进 Th1 细胞的生成 抑制 IgE 的产生
IL-13	112	17	激活的 T 细胞	刺激 B 细胞的增殖和分化
			肥大细胞	IgE 的类别转换因子
			B 细胞	刺激 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达
IL-14	438	60	T 细胞	激活的 B 细胞增殖
			B 淋巴瘤细胞	抑制免疫球蛋白的分泌
IL-15	114	14~18	单核细胞	刺激激活的 T 细胞, B 细胞和 NK 细胞 诱导 NK 样细胞的分化 趋化 T 淋巴细胞
IL-16	130	14~17	CD8 ⁺ T 细胞	趋化 CD4 ⁺ T 细胞
			嗜酸性粒细胞	CD4 ⁺ T 细胞强化因子
			上皮细胞	诱导嗜酸性粒细胞粘附

续表

名称	氨基酸残基数	分子量(kD)	产生细胞	功能
IL-17	155	15~20	激活的 CD4 ⁺ 记忆 T 细胞	刺激成纤维细胞分泌 IL-6、IL-8、GM-CSF 刺激成纤维细胞表达 ICAM-1
IL-18	193	18.3	单核巨噬细胞 上皮细胞	激活 NK 细胞 刺激激活的 T 细胞产生 GM-CSF、IL-2 抑制激活的 T 细胞产生 IL-10

二、集落刺激因子

名称	氨基酸残基数	分子量(kD)	产生细胞	功能
GM-CSF	127	22	T 细胞 单核-巨噬细胞 内皮细胞 成纤维细胞	刺激骨髓各系前体细胞生长和分化 刺激骨髓前体细胞向粒细胞和单核细胞分化
M-CSF	222	40	单核-巨噬细胞 内皮细胞 成纤维细胞	刺激骨髓单核细胞前体细胞的分化成熟
G-CSF	174	19	单核-巨噬细胞 内皮细胞 成纤维细胞	刺激粒细胞前体细胞的分化成熟
EPO	165		肾细胞	刺激红细胞前体细胞的分化成熟
SCF (c-Kit ligand)		24	骨髓基质细胞	激活多能干细胞
TPO (Thrombopoietin)	332	60	平滑肌细胞 内皮细胞	刺激骨髓巨核细胞的分化、成熟

三、人 CD 分子的主要特征

CD	其他名称	主要表达细胞	分子量(kD)和结构	功能
CD1a		Thy, DCsub, LHC, Bsub [T]	gp49(IgSF)	与 β_2m 组成 MHC-I 类样分子, 有抗原提呈功能
CD1b		Thy, DC, LHC, Bsub [T]	gp45(IgSF)	与 β_2m 组成 MHC-I 类样分子, 有抗原提呈功能
CD1c		Thy, DCsub, LHC, Bsub [T]	gp43(IgSF)	与 β_2m 组成 MHC-I 类样分子, 有抗原提呈功能
CD1d		Thy, DC, LHC, Bsub, 肠道上皮细胞 [T]	(IgSF)	与 β_2m 组成 MHC-I 类样分子, 有抗原提呈功能

续表

CD	其他名称	主要表达细胞	分子量(kD)和结构	功能
CD2	LFA-2	T,Thy,NKsub [T]	gp50(IgSF)	与 LFA-3(CD58)和 CD48 结合,T 细胞活化
CD2R		Ta,NK [T]	gp50(IgSF)	T 细胞活化
CD3		T,Thy [T]	γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 、 η 分别为 p26,20,19,16,21	TCR/CD3 复合体,T 细胞信号转 导
CD4		Tsub,Msub, Thysub [T]	gp55(IgSF)	与 MCH II 类分子结合,信号转导, HIV 受体,结合 IL-16
CD5		T,Thy,Bsub [T]	gp67(scavenger 受体)	与 CD72 结合,T 细胞信号转导和 增殖,CD5 ⁺ B 细胞与自身免疫有关
CD6		Tsub,Bsub,Thy [T]	gp100(scavenger 受体)	配体 CD166,T 细胞活化,胸腺细 胞与基质细胞相互作用
CD7		T,NK,不成熟 Mysub [T]	gp40(IgSF)	T,NK 细胞活化
CD8		Tsub(α/β), Thysub,IEL, NKsub(α/α) [T]	gp(36/32), α/α 或 α/β 二聚体(IgSF)	与 MHC I 类分子结合,信号转导
CD9		Pt,Pre-B,M,Eo, Ba,Meg [Pt]	gp24(TM4-SF)	血小板凝集和活化,可能参与前 B 细胞粘附和信号转导
CD10	CALLA	Pre-B, CALL, G [B]	gp100(II 型膜分子)	中性肽链内切酶,调节 B 细胞发 育和 T 细胞活化
CD11a	LFA-1 α 链	Leu [AS]	gp180(integrin α)	与 ICAM-1,-2 和-3 结合,介导细 胞粘附
CD11b	Mac1, CR3	G, M, NK, Mac [AS]	gp170(integrin α)	iC3b 和 Fg 受体,与 ICAM-1 结合, 粘附,调理吞噬
CD11c	CR4, p150,95	M,G,Mac,Tsub [AS]	gp150(integrin α)	iC3b,C3dg,Fg 受体,调理吞噬
CDw12		M,G,Pt [M]	gp90-120	?
CD13		M,G [M]	gp150-170(II 型膜分 子)	氨肽酶
CD14		M, G, DC, LHC [M]	gp55(GPI 连接)	LPS/LBP 复合物受体
CD15	Lewis x	G,(M),RS [AS]	Lewis ^x (CHO)	参与中性粒细胞粘附和吞噬
CD15s	Sialyl CD15	G,M [AS]	Sialyl-Lewis ^x (sLe ^x) (CHO)	CD62E,CD62L,CD62P 配体,白细 胞粘附到 En 和 Pt
CD16a	Fc γ R III A	NK,G,M,Mac [NK]	gp50-80(穿膜形式) (IgSF)	吞噬,ADCC,NK 活化,信号转导
CD16b	Fc γ R III B	PMN [NK]	48(GPI 连接)	低亲和力免疫复合物受体
CDw17		G,M,Pt [M]	乳糖基酰鞘氨醇 (CHO)	可能参与吞噬和信号转导
CD18	LFA 组 β 链	Leu [AS]	gp95(integrin β)	ICAM-1,-2 和-3,iC3b 配体,粘附, 调理吞噬

续表

CD	其他名称	主要表达细胞	分子量(kD)和结构	功 能
CD19		B, Pre-B, FDC [B]	gp90(IgSF)	与 CD21、CD81 组成复合物, 调节 B 细胞活化
CD20		B [B]	p33(TM4-SF)	Ca ²⁺ 通道, 调节 B 细胞活化和增殖
CD21	CR2	Pre-B, B, FDC [B]	p145(CCP, RCA)	C3d/EBV 受体, B 细胞活化, 结合 sCD23, 信号转导
CD22	BL-CAM, MAG	B [B]	gp130/140(IgSF)	与 CD45RO、CD75 结合, B 细胞粘附到 M, 介导 B-B、B-T 细胞相互作用, 结合唾液酸化的糖缀合物
CD23	FcεR II	Bm, Ba, Ma, Eos, DC, Pt [B]	gp45	参与 IgE 生成的调节, 调节 B 细胞分化、粘附
CD24		B, G [B]	gp35-45(GPI 连接)	B 细胞增殖和分化, 结合 CD62P, 协同刺激分子
CD25	TAC, IL-2Rα	Pre-T, Ta, Ba, Ma [CR]	gp55(CCP)	组成高亲和力 IL-2 受体, T 细胞增殖
CD26	DPPIV	Ta, Ba, Mac [NL]	gp110(II 型膜分子)	参与 T 细胞活化, 腺苷脱氨酶结合蛋白
CD27		T, Bsub [T]	p55(TNFR-SF)(同源二聚体)	CD70 的配体, T 细胞活化增殖
CD28		Tsub, Ba, PC [T]	gp44(IgSF)(同源二聚体)	与 CD80、CD86 互为配体, 提供 T 细胞协同刺激信号
CD29	integrinβ1	广泛分布 [AS]	gp130(integrin β)	与 ECM 粘合, 细胞间粘附, 结合 VCAM-1
CD30	Ki-1	Ta, Ba, RS [NL]	gp105-120(TNFR-SF)	与淋巴细胞活化和增殖有关, 转导“死亡”信号
CD31	PECAM	Pt, En, M, G, B, NK, Tsub [AS]	gp140(IgSF)	嗜同性或嗜异性(与 CD38 互为受体)粘附, 炎症, En 功能, 结合糖胺聚糖, 结合 αVβ3
CD32	FcγR II	Mac, G, M, B, Eos [NL]	gp40(IgSF)	吞噬, ADCC, B 细胞活化负反馈
CD33		My, BM [M]	gp67(IgSF)	参与造血?
CD34		BM, En [M]	gp115(与 IgSFC2 组有一定相似性)	调控早期造血, 为 CD62L 的配体, 外周淋巴结地址素
CD35	CR1	G, M, DC, B, NKsub, RBC [M]	p250(CCP)	结合 C3b 和 C4b, 调理吞噬, 红细胞免疫粘附, 调节 B 细胞活化
CD36	GPIV	Pt, M, Mac, (B) [Pt]	gp88, (TM2)	结合 ECM(CO, TSP), 血小板粘附
CD37		B, (T, M, G) [B]	gp40-52(TM4-SF)	?
CD38		Ta, Thy, Ba, PC [B]	gp45(II 型膜分子)	白细胞活化, 与 CD31 互为受体, 细胞粘附

续表

CD	其他名称	主要表达细胞	分子量(kD)和结构	功能
CD39	外腺苷三磷酸-双磷酸酶	Ta, FDC, B, En [B]	gp78(TM3)	可能介导 B 细胞粘附、信号转导
CD40		B, M, FDC, 并指状细胞, Ep [B]	gp50(TNFR-SF)	B 细胞增殖、分化和记忆细胞产生, 配基为 CD40L, T-B 相互作用
CD41	integrin α IIb	Pt, Meg [Pt]	gp120/23(integrin α)	血小板凝集和活化, ECM (Fg, vWF) 的受体, 与 CD61 组成 IIb/IIIa
CD42a	GPIIX	Pt, Meg [Pt]	gp22(LRR)	血小板粘附, 结合 vWF、凝血酶
CD42b	GPIIb α	Pt, Meg [Pt]	gp135(LRR)	血小板粘附, 结合 vWF
CD42c	GPIIb β	Pt, Meg [Pt]	gp22(LRR)	血小板粘附
CD42d	GPV	Pt, Meg [Pt]	gp85	
CD43	leukosialin, sialophorin	T, G, M [NL]	gp95-135	T 细胞活化、增殖和粘附, 与 CD54 结合
CD44	Pgp-1, ECM-RIII	Leu, Ep, Fb, RBC [AS]	gp80-95(Link)	粘附 ECM, T 细胞活化, 淋巴细胞归位受体, 归位到 HEV
CD44R		RBC [AS]	gp130, 160, 190, CD44	可能参与表皮细胞分化限制性表位
CD45	T200, B220, LCA	Leu [NL]	gp180-240	PTP 酶, 调节信号转导
CD45RA	限制性 LCA	Tsub, B, G, M [NL]	gp205-220 (含 A 外显子编码产物异型)	调节信号转导
CD45RB	限制性 LCA	Tsub, B, M, Mac, G [NL]	gp205-220 (含 B 外显子编码产物异型)	调节信号转导
CD45RC	限制性 LCA	T, B [NL]	gp200-220 (含 C 外显子编码产物的异型)	调节信号转导
CD45RO	限制性 LCA	Thy, Tsub, Bsub, (G, M) [NL]	gp180 (无 A、B 和 C 外显子编码产物异型)	与 CD22 结合, 调节信号转导
CD46	MCP	广泛, Leu, Pt [NL]	gp56-66(CCP)	调节补体活化, 裂解 C3b, C4b 膜辅助因子蛋白
CD47		广泛 [AS]	gp47(TM5)	粘附分子相关信号分子
CD48	BLAST-1	Leu [NL]	gp45, (IgSF, GPI 连接)	CD2 的配基(小鼠, 大鼠)
CD49a	VLA- α 1	Ta, Ba, M [AS]	gp210(integrin α)	粘附 CO 和 LN
CD49b	VLA- α 2	Leu, Pt, Fb, En [AS]	gp160(integrin α)	粘附 CO、LN, 人肠道细胞病变孤病毒 1(ECHO 病毒 1)受体
CD49c	VLA- α 3	T, Bsub, M [AS]	gp150(integrin α)	粘附 FN, CO 和 LN
CD49d	VLA- α 4	M, T, B, Thy, Pt [AS]	gp150(integrin α), 与 β 7 组成 α 4/ β 7	粘附 FN, 结合 VCAM-1, 归位受体, T-B 细胞粘附
CD49e	VLA- α 5	Pt, T, PMN, Bsub, M [AS]	gp160(135/25 二硫键链内连接, integrin α)	粘附 FN

续表

CD	其他名称	主要表达细胞	分子量(kD)和结构	功 能
CD49f	VLA- $\alpha 6$	Pt, Meg, Tsub [AS]	gp150(120/30 二硫键链内连接(integrin α))	粘附 LN
CD50	ICAM-3	Leu [AS]	gp120(IgSF)	粘附, CD11a-CD11b/CD18 配体, 信号转导和协同刺激
CD51	integrin αV	Pt, En, Meg [Pt]	gp150, 与 CD61 组成二聚体(integrin α)	粘附 VN, FN 和 vWF
CD52		Leu, Eos [NL]	gp25-29(GPI 连接)	补体介导溶解作用的靶分子
CD53		Leu, BM [NL]	gp32-40(TM4-SF)	B 细胞活化, 可能参与膜转运
CD54	ICAM-1	广泛 [AS]	gp90-115(IgSF)	与 LFA-1、Mac-1 和 CD43 结合, 细胞间粘附, 鼻病毒受体, En 上 CD54 为恶性疟原虫受体
CD55	DAF	广泛 [NL]	gp70(CCP, GPI 连接)	衰变加速因子, 调节补体活化, 可与 CD97 结合
CD56	NCAM	NK, Tsub [NK]	gp180(GPI 连接, IgSF, Fn3)	粘附
CD57	HNK-1	NKsub, Tsub [NK]	gp110(CHO)	参与 NK 活化后的杀伤作用, 识别 CD62P、CD62L 和 LN
CD58	LFA-3	广泛 [AS]	gp55-70, (IgSF, 部分 GPI 连接)	与 CD2 结合, 粘附
CD59	Protectin, MAC 抑制物	广泛 [NL]	gp18-20(GPI 连接)	与 CD2 结合, 结合 C8、C9, 抑制 MAC
CD60		Tsub, Pt [Pt]	乙酰神经氨酸-半乳糖(CHO)	T 细胞活化
CD61	integrin $\beta 3$	Pt, Meg [Pt]	gp105(integrin β)	血小板凝集和活化
CD62E	E-selectin, ELAM-1	En [AS]	gp110 (CL-SF, CCP, EGF)	粘附 L-selectin, 中性粒细胞通过结合 CD15s 结合到 En, 结合 ELS-1
CD62L	L-selectin, LAM-1, LECAM-1	T, B, M, NK, PMN, Eos [AS]	gp76 (CL-SF, CCP, EGF)	粘附 CD15s, E-selectin, P-selectin? 结合 Gly-CAM-1、MadCAM-1、CD34 上的 O 连接糖基
CD62P	P-selectin, GMP-140, PADGEM	Pt, Meg, Ena [Pt]	gp140, (CL-SF, CCP, EGF)	结合 PMN、M 表面 CD15s、CD15、CD24、CD162 (PSGL-1), 粘附到 En 和 Pt
CD63		Pt, M, Mac, (G, T, B) [Pt]	gp53, (TM4-SF)	血小板活化, 中性粒细胞活化, 内皮细胞粘附
CD64	Fc γ RI	M [M]	gp75(IgSF)	吞噬、ADCC, Mac 活化
CD65		PMN [M]	岩藻糖基神经节苷脂(CHO)	中性粒细胞活化
CD65s		PMN, M [M]	唾液酸化的糖基(CHO)	?

续表

CD	其他名称	主要表达细胞	分子量(kD)和结构	功能
CD66a	BGP-1	G, En [M]	gp180-200(IgSF)	嗜同性结合,也可识别 CD62E
CD66b	原 CD67	G [M]	gp95-100, (IgSF, GPI 连接)	CEA 家族成员
CD66c	NCA	G [M]	gp90-95(IgSF, GPI 连接)	嗜同性结合
CD66d		G [M]	gp30(IgSF)	CEA 家族成员
CD66e	CEA	G, My, Ep [M]	gp180-200(IgSF)	粘附, CEA 家族成员
CD66f	PSG	G, M, Mac [M]	未鉴定	?
CD67	改为 CD66b			
CD68		Mac, Pta [M]	gp110	参与细胞摄粒作用和溶酶体运输
CD69	AIM	Ta, Ba, Mac, NK, Pt [NK]	34, 28(同源二聚体, CL-SF)	参与信号转导, 参与 TCR $\gamma\delta$ 溶细胞功能
CD70	Ki-24	Tsub, Ba, RS [NL]	gp55, 75, 95, 110, 170	CD27 的配基, 淋巴细胞活化 (TNF-SF)
CD71	TfR	Mac, 增殖细胞 [NL]	p95(同源二聚体)(II 型膜分子)	细胞增殖; 结合 HFE(HLA-H)
CD72		B [B]	gp43, 39(C 型凝集素)	与 CD5 结合, 调节 B 细胞活化、增殖
CD73	5'-核苷酸外切酶	Bsub, Tsub, En [B]	p69(GPI 连接)	T 细胞活化
CD74	li, ly	B, Msub [B]	gp41/35/33, MHC II 类相关恒定链(II 型膜分子)	与新合成 MHC II 类分子结合, 防止 MHC 结合内源肽
CDw75		B, Tsub [B]	p53, $\alpha 2.6$ sialyltransferase(CHO)	可能是 CD22 配基, B 细胞相互接触
CDw76		B, Tsub [B]	gp85/67, 寡糖(CHO)	?
CD77	BL-A	Bac [B]	Globotriaacyl-ceramide (Gb3)(CHO)	参与凋亡过程中跨膜信号转导
CDw78		B, Macsub [B]	p67?	B 细胞活化的辅助蛋白
CD79 α	Ig α	B [B]	33(IgSF)	BCR 复合物组成成分
CD79 β	Ig β	B [B]	39(IgSF)	BCR 复合物组成成分
CD80	B7-1	Ba, Mac, TStr [B]	gp60(IgSF)	活化 B 细胞抗原, CD28、CTLA-4 配基, 提供 T 细胞协同刺激信号
CD81	TAPA-1	广泛, 包括 B, T, M [B]	p26(TM4-SF)	与 CD19、CD21 相连, 组成 B 细胞复合物, HCV 受体
CD82		Leu [B]	gp50-53(TM4-SF)	淋巴细胞活化, 信号传递
CD83		Ba, Ta, DC, LHC [B]	gp43(IgSF)	参与 APC 功能和细胞间相互作用?
CD84		B, M, Mac, Pt [B]	p73	?
CD85		B, PC, Tsub [B]	p120, 83	?

续表

CD	其他名称	主要表达细胞	分子量(kD)和结构	功 能
CD86	B7-2	Ba, M [B]	gp80(IgSF)	CD28、CTLA-4 配体, 提供 T 细胞协同刺激信号
CD87	αPAR	My [M]	gp50-65(GPI 连接)	结合尿激酶血纤维蛋白溶酶原激活因子, 参与白细胞外渗
CD88	C5aR	My [M]	gp40(TM7)	补体 C5a 受体, 刺激脱颗粒
CD89	FcαR	My, Tsub, Bsub [M]	gp55-75(IgSF)	IgAFc 段受体, 信号转导
CD90	Thy1	Thy, Pre-B, 大脑, Pro-Hem [AS]	gp25-35(IgSF, GPI 连接)	T 细胞活化、识别、粘附
CD91	α2M-R	M, Mac [M]	p600(EGF, LDLR)	α2-巨球蛋白受体, 与 M、Mac 摄粒作用有关
CDw92		PMN [M]	p70	?
CD93		PMN, M, En [M]	p120	?
CD94		NK, Tsub [NK]	gp30/43(异源二聚体, CL-SF)	与 NKG2 家族组成复合体, 识别 HLA-E 分子, 抑制 NK 杀伤活性
CD95	Apo-1/Fas	广泛, 包括 Tac [CR]	gp42(TNFR-SF)	结合 FasL, CD95L 和抗 CD95 mAb 可诱导程序性细胞死亡
CD96	TACTILE	Ta, NKa [NK]	gp160(IgSF)	T 细胞活化
CD97		La [NL]	p74, 80, 89 (EGF, TM7)	淋巴细胞活化, 可结合 CD55
CD98		广泛, Ta, Thy, NK, M, Pt [NL]	gp80/40(Ⅱ型膜分子)	活化、增殖抗原, 调节细胞内 Ca ²⁺
CD99		广泛, T, Leu [T]	gp32	粘附作用, 刺激信号
CD99R		T [T]	gp32	?
CD100		广泛, T, Ta, NK, M [NL]	gp150(IgSF)	可能参与 T 细胞信号刺激和增殖
CD101		Ta, G, M, Ma, DC [M]	gp140(IgSF)	抑制 T 细胞增殖
CD102	ICAM-2	T, B, M, L, Pt, En [AS]	gp60(IgSF)	配基为 LFA-1、Mac-1, 粘附, 炎症
CD103	integrin αE	Tsub, IEL [AS]	gp150/25(integrin α)	αEβ7 结合 E-cadherin, T 细胞与上皮细胞粘附
CD104	β4 integrin	T, Thy, En, 角朊 [AS]	gp205(integrin β)	可能是表皮整联配体蛋白和 LN 配基
CD105	Endoglin, TGF-βR III	En, Ma [EC]	gp95(同源二聚体)	结合 TGF-β
CD106	VCAM-1	En, M, BM [EC]	gp100(IgSF)	VLA-4 和 α4β7 配体, 参与淋巴细胞粘附、活化和协同刺激
CD107a	LAMP-1	Pt [Pt]	gp110	溶酶体相关膜蛋白
CD107b	LAMP-2	Pt [Pt]	gp110	溶酶体相关膜蛋白, 血小板激活

CD	其他名称	主要表达细胞	分子量(kD)和结构	功能
CDw108		Tac [NL]	gp80(GPI 连接)	粘附,细胞活化
CD109		Pt, Tac, En [EC]	gp170/150(GPI 连接)	细胞活化、增殖和信号传递,血小板活化因子
CD114	G-CSFR	PMN, M [M]	gp130(IgSF, CKR, Fn3)	G-CSF 受体
CD115	CSF-1R, M-CSFR	My, M, Mac 定向 BM [M]	gp150(c-fms 原癌基因产物)(IgSF, PTK)	M-CSF 受体, 细胞增殖和信号传递
CD116	GM-CSF-R α 链	My, (M, G, Mac), BM [CR]	gp80(与 β 链组成高亲和力受体)(CKR, Fn3)	GM-CSF 受体, 细胞增殖和分化
CD117	SCF-R, c-kit	Pro-Hem, Ma [CR]	gp145(IgSF, PTK)	SCF 受体, 肥大细胞增殖, 增强其他细胞因子信号传递
CD118	IFN- α / β R	广泛 [CR]		IFN- α 、IFN- β 受体
CDw119	IFN- γ R	广泛, Mac, M, B, NK [CR]	gp90(Fn3)	IFN- γ 受体, Mac 细胞活化, MHC 抗原表达
CD120a	TNFR I	广泛 [CR]	gp55(TNFR-SF)	TNF 受体, 参与细胞毒
CD120b	TNFR II	T, B, M [CR]	gp75(TNFR-SF)	TNF 受体, T 细胞活化
CD121a	IL-1R I 型	广泛, T, Thy, En, Eb; 上皮 [CR]	gp80(IgSF)	IL-1 受体
CD121b	IL-1R II 型	广泛, B, M, Mac [CR]	gp68(IgSF)	IL-1 受体
CD122	IL-2R β	T, B, NK, M [CR]	gp75(CKR, Fn3)	IL-2 受体, 激活 T、B 和 M
CDw123	IL-3R α	My (M, G), BM, Meg [CR]	gp70(CKR 和 Fn3 家族结构域)	IL-3 受体, 祖细胞增殖和分化
CD124	IL-4R α 和 IL-13R α	Hem, Fb, Ep, B, T, Pro-Hem, En [CR]	gp140(CKR, Fn3)	与 γ c 组成 IL-4 受体, T 细胞增殖, B 细胞活化, Th2 分化
CDw125	IL-5R α	Pre-My, Eos, Baso [CR]	gp60(CKR, Fn3)	IL-2、IL-4、IL-7、IL-9 和 IL-15 受体共有 γ 链, 介导信号转导
CD126	IL-6R α	T, Bac, PC, Ep [CR]	gp80(IgSF, CKR, Fn3)	与 gp130 组成高亲和力 IL-6 受体, 细胞增殖、分化
CD127	IL-7R	Pre-L, My, Pro-B, T, Thy, M [CR]	gp75(CKR, Fn3)	与 γ c 组成 IL-7 受体, 细胞增殖、分化
CDw128	IL-8R	PMN, Eos, B, M, Thy [CR]	gp58-67, G 蛋白偶联受体, TM7)	IL-8 受体, 趋化和活化 PMN
CD129	IL-9R	T, B, Mac, Meg [CR]	64, (CKR, Fn3)	IL-9 受体, T 细胞增殖
CD130	IL-6R β gp130SIG	广泛 [CR]	gp130 (CKR, IgSF, Fn3)	IL-6, CNTF, CT, IL-11, OSM, LIF 受体信号转导链或配体结合链
CDw131	IL-3R, IL-5R 和 GM-CSFR 的 β 链	M, G, Eos [CR]	gp95-120(CKR, Fn3)	IL-3、IL-5、GM-CSF 受体共同 β 链, 信号转导

续表

CD	其他名称	主要表达细胞	分子量(kD)和结构	功 能
CD132	γc	T, B, Pre-L [CR]	gp 64(CKR, Fn3)	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 和 IL-15 受体共有 γ 链, 介导信号转导
CD134	OX40	Ta [CR]	gp48-50(TNFR-SF)	OX40L 受体, 参与活化 T 细胞增殖以及与血管内皮细胞粘附
CD135	Flt3/Flk2	早期和淋巴样定向祖细胞 [CR]	gp130-150(IgSF, PTK)	Flt3/Flk2 配体的受体, 参与早期造血细胞生长调节
CDw136	MSP-R	Mo, Ma [CR]	gp180(α, β 异型二聚体, 含 PTK)	原癌基因 c-ron 表达产物
CD137	4-1BB	T [CR]	gp30(TNFR-SF)	辅助刺激分子, 参与 T 细胞活化
CD138	Syndecan-1	B, PC, Ep [B]	gp85, 92	ECM(CO, FN, TSP) 受体, 结合 bFGF, 介导细胞-基质相互作用
CD139		B, FDC [B]	gp209-228	
CD140a	PDGFR α	广泛, En, Meg, Str [EC]	gp180(含 IgSF, PTK)	PDGFA 和 B(?) 受体
CD140b	PDGFR β	En, Str, Pt 肾小球细胞 [EC]	gp180(含 IgSF, PTK)	PDGF B 受体
CD141	凝血调节蛋白, 凝血酶受体	En, My, 平滑肌细胞 [EC]	gp100	下调凝血作用
CD142	组织因子	En, Ep, M, 角朊细胞 [EC]	gp45	血液凝固抑制因子, 因子 VII 和 VIIa 的受体 a _{IIb} 的辅因子
CD143	ACE	En, Ep, Mac [EC]	gp170	裂解血浆中血管紧张肽 I 和缓激肽
CD144	VE-cadherin	En [EC]	gp135	细胞间粘附, 调控内皮通透性和生长
CDw145		En, 基底膜, Str [EC]	gp25-90-110	
CD146		En, FDC, Ta [EC]	gp113-118	介导内皮细胞-白细胞相互作用, 活化 T 细胞外渗
CD147		En, My, 淋巴样细胞, Ep [EC]	gp50-60(IgSF)	参与细胞-细胞或细胞-基质粘附
CD148	HPTP-eta	广泛 [NL]	gp260(Fn3, PTP 酶)	蛋白酪氨酸磷酸酶, 抑制细胞增殖
CDw149		广泛, L [NL]		
CDw150	SLAM	B, T, Thy, DC [NL]	gp70(IgSF)	辅助刺激受体, 参与信号转导
CD151	PETA-3	Pt, En, Ep, G, 平滑肌细胞 [Pt]	gp27(TM4-SF)	与 integrin 发生异型粘附作用, 信号复合物
CD152	CTLA-4	Ta [T]	gp44(IgSF)	与 CD80, CD86 结合, 下调 T 细胞活化
CD153	CD30L	广泛, T [T]	gp40(TNF-SF)	CD30 的配基, 协同刺激分子, 可介导细胞增殖或凋亡
CD154	CD40L, TRAP1, T-BAM	Ta(CD4 ⁺) [T]	gp32-39(TNF-SF)	CD40 配基, 协同刺激分子, 调节 B 细胞应答

续表

CD	其他名称	主要表达细胞	分子量(kD)和结构	功能
CD155	PVR	M, Mac, Thy, 神经 元 [M]	gp80-90(IgSF)	脊髓灰质炎病毒受体, 可能与 CD44 相互作用
CD156	ADAM8	M, G, Mac [M]	gp60(EGF-SF)	蛇毒蛋白同源物, 可能参与白细胞 穿出血管
CD157	BST-1	BMStr, PMN, M, En, FDC [M]	gp42-44(GPI 连接)	胞外酶, 支持 pre-B 增殖
CD158a	P58.1, P50.1, KIR2DL1, KIR2DS1	NK, Tsub [NK]	gp58/50(IgSF)	识别 HLA-Cw2、Cw4、Cw5、Cw6 靶细胞, NK 活性被抑制或激活
CD158b	P58.2, P50.2, KIR2DL2, KIR2DS2	NK, Tsub [NK]	gp58/50(IgSF)	识别 HLA-Cw1、Cw3、Cw7、Cw8 靶细胞, NK 活性被抑制或激活
CD158c	P58.3, P50.3	[NK]	gp55-58(IgSF)	HLA 特异性尚未鉴定, 激活杀伤 活性, 诱导细胞因子产生
CD161	NKRP-1A	NK, T [NK]	gp60(CL-SF)	促进 NK 细胞介导溶细胞活性
CD162	PSGL-1	M, G, T, Bsub [AS]	gp110	CD62P 配基, 白细胞滚动受体
CD163	M130	M(胞浆), Mac [M]	gp130(Scavenger 受体)	?
CD164	MUC-24	M, G, T, B(弱) [AS]	gp80(粘蛋白样同源二 聚体)	造血细胞前体与骨髓基质细胞粘 附
CD165		Pt, T, NK, Thy [AS]	gp37	参与胸腺细胞与胸腺上皮细胞粘 附
CD166	ALCAM	En, T, M [AS]	gp100(IgSF)	CD6 配体, 参与 T 细胞增殖、细胞 因子产生和信号转导

注:“主要表达细胞”栏中中括号内为 CD 分组的缩写。[T]:T 细胞;[B]:B 细胞;[NK]:NK 细胞;[Pt]:血小板;[M]:髓系细胞;[EC]:内皮细胞;[CR]:细胞因子受体;[AS]:粘附结构;[NL]:非谱系

表内缩写字

ACE:血管紧张肽转化酶

ADAM:a disintegrin and metallo protease

AIM:活化诱导分子

ALCAM:激活白细胞粘附分子

 α 2M-R: α 巨球蛋白受体

B:B 细胞

Ba:活化 B 细胞

Baso:嗜碱性粒细胞

BGP-1:胆汁糖蛋白-1

BLA:伯基特淋巴瘤相关抗原

BL-CAM:B 淋巴细胞粘附分子

BM:骨髓细胞

Bm:成熟 B 细胞

BMStr:骨髓基质细胞

Bsub:B 细胞亚群

CO:胶原

CALLA:共同型急性淋巴瘤母细胞白血病抗原

OCP:补体调控蛋白

CEA:癌胚抗原

CGM:CEA 基因成员

CHO:碳水化合物

CKR-SF:细胞因子受体超家族

CL-SF: C型凝集素超家族
 CNTF: 睫状神经营养因子
 CR: 补体受体
 CTLA-4: 细胞毒 T 细胞相关抗原 4
 DAF: 衰变加速因子
 DC: 树突状细胞
 Dep: 树突状上皮细胞
 DPPIV: 二肽酰酶 IV
 ECM: 细胞外基质
 ECMR: 细胞外基质受体
 ELAM-1: 内皮细胞白细胞粘附分子-1
 ELS-1: E-selectin 配体
 En: 内皮细胞
 Ena: 活化内皮细胞
 Ensub: 内皮细胞亚群
 Eos: 嗜酸性粒细胞
 Ep: 上皮细胞
 Epsub: 上皮细胞亚群
 Fb: 成纤维细胞
 Fg: 血纤维蛋白原
 FDC: 滤泡树突状细胞
 FN: 纤连蛋白
 Fn3: III型纤维蛋白
 G: 粒细胞
 γ_c : 共有 γ 链
 GMP-140: 颗粒膜蛋白 140
 gp(GP): 糖蛋白
 GPI: 糖基磷脂酰肌醇
 Hem: 造血细胞
 HIV: 人类免疫缺陷病毒
 ICAM: 细胞间粘附分子
 IEL: 上皮内淋巴细胞
 IgSF: 免疫球蛋白超家族
 ITIM: 免疫受体酪氨酸抑制基序
 La: 活化淋巴细胞
 LAM-1: 白细胞粘附分子-1
 LAMP: 溶酶体相关膜蛋白
 LBP: LPS 结合蛋白
 LCA: 白细胞共同抗原
 LECAM-1: 白细胞内皮细胞粘附分子-1
 LDLR: 低密度脂蛋白受体
 Leu: 白细胞
 LFA: 淋巴细胞功能相关抗原
 LHC: 朗格汉斯细胞
 LIF: 白血病抑制因子
 LRP: 脂蛋白受体相关蛋白
 LN: 层粘连蛋白
 LPS: 脂多糖
 LRR: 富含亮氨酸重复序列
 Ly: 淋巴细胞
 M: 单核细胞
 Ma: 活化单核细胞
 Mac: 巨噬细胞
 MAC: 膜攻击复合物
 Maca: 活化巨噬细胞
 MAG: 髓鞘(磷)脂相关蛋白类似物
 Mas: 肥大细胞
 MCP: 膜辅因子蛋白
 Meg: 巨核细胞
 Msub: 单核细胞亚群
 MSP-R: 巨噬细胞刺激蛋白受体
 My: 髓样细胞
 NCA: 无交叉反应抗原
 NCAM: 神经细胞粘附分子
 Neur: 神经细胞
 NK: 自然杀伤细胞
 NKsub: NK 亚群
 OSM: 抑瘤素 M
 P: 蛋白
 PADGEM: 血小板活化依赖性颗粒外膜
 PC: 浆细胞
 PDGFR: 血小板衍生生长因子受体
 PECAM-1: 血小板内皮细胞粘附分子-1
 PMN: 多形核细胞
 Pre-B: 前 B 细胞
 Pre-Ly: 淋巴细胞前体
 Pre-My: 髓样细胞前体
 Pre-T: 前 T 细胞
 Pro-Hem: 造血祖细胞
 Pro-Ly: 淋巴祖细胞
 PSG: 妊娠特异性抗原
 PSGL-1: P-selectin 糖蛋白配体-1
 Pt: 血小板
 Pta: 活化血小板

PTK:蛋白酪氨酸激酶
 LRP:脂蛋白受体相关蛋白
 PTPase:蛋白酪氨酸磷酸脂酶
 PVR:脊髓灰质炎病毒受体
 RBC:红细胞
 RCA:补体激活调节剂
 RS:Read-Sternberg 细胞
 SLAM:表面淋巴细胞活化分子
 SRCR-SF:scavenger(清除剂)R 超家族
 St:干细胞
 Str:基质细胞
 T:T 细胞
 Ta:活化 T 细胞
 TACTILE:T 细胞活化晚期表达增加
 TAP:T 细胞活化蛋白
 TAPA-1:增殖抗体的靶抗原-1
 T-BAM:T 细胞-B 细胞激活分子
 TDC:胸腺树突状细胞
 TF:组织因子

TfR:转铁蛋白受体
 Thy:胸腺细胞
 Thysub:胸腺细胞亚群
 TM2:二次跨膜
 TM3:三次跨膜
 TM4-SF:四次跨膜超家族
 TM5:五次跨膜
 TM7:七次跨膜
 TNFR-SF:肿瘤坏死因子受体超家族
 TNF-SF:肿瘤坏死因子超家族
 TRAP-1:TNF 相关激活蛋白
 TStr:胸腺基质细胞
 Tsub:T 细胞亚群
 uPAR:尿激酶纤溶酶激活物受体
 VCAM:血管细胞粘附分子
 VE-cadherin:血管内皮钙粘蛋白
 VLA:迟现抗原
 vWF: von Willbrand 因子

四、医学免疫学词汇中英文对照

A

Accessory cell	辅佐细胞
Acquired immune deficiency syndrome, AIDS	获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)
Acquired immunity	获得性免疫
Activation	激活,活化
Activation induced cell death, AICD	活化诱导的细胞死亡
Active immunotherapy	主动免疫治疗
Acute phase protein	急性相蛋白
Adaptive immunity	适应性免疫
Adaptor protein	连接蛋白
Addressin	地址素
Adenosine deaminase, ADA	腺苷脱氨酶
Adjuvant	佐剂
Adoptive immunity	过继免疫
Adoptive immunotherapy	过继免疫治疗
Affinity	亲和力
Affinity maturation	亲和力成熟

Agglutination	凝集反应
Allelic exclusion	等位排斥
Allergen	变应原
Allergin	变应素
Allergy	变态反应
Allogenic antigen	同种异型抗原
Allograft	同种异型移植
Allotype	同种异型
Allorecognition	同种异型识别
Alpha-fetoprotein, AFP	甲种胎儿球蛋白
Alternative pathway	旁路途径
Anamnestic response	回忆应答
Anaphylactic shock	过敏性休克
Anaphylactogen	过敏原
Anaphylaxis	过敏反应
Anchor residue	锚定残基
Ankylosing spondylitis, AS	强直性脊柱炎
Antibacterial immune serum	抗菌免疫血清
Antibody, Ab	抗体
Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC	抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用
Antibody-guided chemotherapy	抗体导向化学疗法
Antiviral immune serum	抗病毒免疫血清
Antigen, Ag	抗原
Antigen competition	抗原竞争
Antigenic determinant	抗原决定基
Antigen internal image	抗原内影像
Antigen presenting	抗原提呈
Antigen-presenting cells, APC	抗原提呈细胞
Antigen-processing	抗原处理
Antigen recognition	抗原识别
Antigen specific immune response	抗原特异性免疫应答
Antigenicity	抗原性
Anti-idiotypic, α Id	抗独特型
Anti-lymphocyte γ -globulin, ALG	抗淋巴细胞丙种球蛋白
Antitoxic serum	抗毒素血清
Antitoxin	抗毒素

Apoptosis
Apoptotic body
Arachidonic acid
Artificial active immunization
Artificial passive immunization
Ataxia telangiectasia syndrome, AT
Atopic dermatitis
Autocrine
Autograft
Autoimmune antibody
Autoimmune disease
Autoimmune hemolytic anemia
Autoimmune thrombocytopenic purpura
Autoimmunity
Avidity

B

Bacillus Calmette Guerin, BCG
Bare lymphocyte syndrome
Basophil
B cell epitope
B cell hybridoma
B cell receptor, BCR
Bifunctional antibody
Biological response modifier, BRM
Biotin-avidin system, BAS
Bispecific antibody
Blocking antibody
B lymphocyte
Bone marrow
Bone marrow transplantation, BMT
Bradykinin
Bruton's tyrosine kinase, Btk
Bystander B cell

C

C1 inhibitor, C1INH
C3 nephritic factor, C3Nef
C4 binding protein, C4bp

细胞凋亡
凋亡小体
花生四烯酸
人工主动免疫
人工被动免疫
毛细血管扩张共济失调综合征
特应性皮炎
自分泌
自体移植
自身抗体
自身免疫性疾病
自身免疫性溶血性贫血
自身免疫性血小板减少性紫癜
自身免疫
亲合力

卡介苗
裸淋巴细胞综合征
嗜碱性粒细胞
B 细胞表位
B 细胞杂交瘤
B 细胞(抗原识别)受体
双功能性抗体
生物应答调变剂
生物素-亲合素系统
双特异性抗体
封闭抗体
B 淋巴细胞
骨髓
骨髓移植
缓激肽
Bruton 酪氨酸蛋白激酶
旁邻 B 细胞

C1 抑制分子
C3 肾炎因子
C4 结合蛋白

C8 binding protein, C8bp	C8 结合蛋白
C-reactive protein, CRP	C-反应蛋白
Cadherin	钙粘蛋白
Calcineurin	钙神经素(钙调磷酸酶)
Calmodulin	钙调蛋白
Carcinoembryonic antigen, CEA	癌胚抗原
Carrier	载体
Caspase	半胱天冬(氨酸)蛋白酶
CDR grafted antibody	CDR 移植抗体
Cell adhesion molecules, CAM	细胞粘附分子
Cell mediated immunity, CMI	细胞介导免疫(细胞免疫)
Centrioblasts	中心母细胞
Chediak-Higashi syndrome	Chediak-Higashi 综合征
Chemokine	趋化性细胞因子
Chimeric antibody	嵌合抗体
Chronic granulomatous disease, CGD	慢性肉芽肿病
Cimetidine	西咪替丁
Class II transactivator, CII TA	II 类反式活化子
Class switch	类别转换
Classical pathway	经典途径
Clonal anergy	克隆无能
Clonal deletion	克隆删除
Clonal elimination	克隆消除
Clonal expansion	克隆扩增
Clonal inactivation	克隆不活化
Cluster of differentiation, CD	分化群
Colony forming unit-culture, CFU-C	体外培养集落形成单位
Colony forming unit-spleen, CFU-S	脾集落形成单位
Colony stimulating factor, CSF	集落刺激因子
Common variable immunodeficiency	普通变化型免疫缺陷病
Complement	补体
Complement deficiency	补体缺陷
Complement receptor	补体受体
Complementarity determining region, CDR	互补性决定区
Complete antigen	完全抗原
Concanavalin A, Con A	刀豆蛋白 A
Conformational determinant	构象决定基

Conjugate vaccine	接合疫苗
Connective tissue mast cell, CTMC	结缔组织肥大细胞
Consensus motif	共同性基序
Constant region	恒定区, C 区
Co-receptor	辅助受体
Co-stimulating signal	协同刺激信号
Co-stimulatory molecules, CM	协同刺激分子
Co-stimulatory molecule receptor, CMR	协同刺激分子受体
Constitutive expression	组成性表达
Cross matching	交叉配型
Cross reaction	交叉反应
Cryptic determinant	隐蔽决定基
Cyclooxygenase pathway	环氧合酶途径
Cytokine, CK	细胞因子
Cytokine gene therapy	细胞因子基因疗法
Cytokine therapy	细胞因子疗法
Cytolysis	细胞裂解
Cytolytic type	细胞溶解型
Cytotoxic type	细胞毒型
Cytotoxic T lymphocytes, CTL 或 Tc	细胞毒性 T 细胞
Cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4	细胞毒性 T 淋巴细胞(相关)抗原 4
D	
Death domain, DD	死亡结构域
Decay accelerating factor, DAF	衰变加速因子
Degranulation	脱颗粒
Delayed type hypersensitivity, DTH	迟发型超敏反应
Delayed type hypersensitivity T cell, T _{DTH}	迟发性超敏反应性 T 细胞
Dendritic cells, DC	树突状细胞
Deoxyspergualin	去氧肌菌素
Desensitization	脱敏
Diacylglycerol, DAG	甘油二酯
DiGeorge syndrome	DiGeorge 综合征
Disodium cromoglycate	色甘酸二钠
Diversity gene	D(多样化)基因
DNA vaccine	DNA 疫苗
Donor	供者

Double immunodiffusion	双向免疫扩散
E	
E rosette test	E 花结试验
Early phase reaction	早期相反应
Effector cells	效应细胞
Endocytosis	胞吞作用
Enzyme immunoassay, EIA	酶免疫测定
Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA	酶联免疫吸附试验
Eosinophil	嗜酸性粒细胞
Eosinophil chemotactic factor, ECF	嗜酸性粒细胞趋化因子
Eosinophil peroxidase, EPO	嗜酸性粒细胞过氧化物酶
Epitope	表位
Erythropoietin, EPO	红细胞生成素
Experimental allergic encephalomyelitis, EAE	实验性变态反应性脑脊髓炎
Extracellular matrix, ECM	细胞外基质
F	
Fc receptor	结晶片段受体, Fc 受体
Flow cytometry, FCM	流式细胞术
Fluorescence-activated cell sorter, FACS	荧光活化细胞分类器
Follicular dendritic cells, FDC	滤泡树突状细胞
Fragment antigen binding, Fab	抗原结合片段
Fragment crystallizable, Fc	结晶片段
Fragment of variable region	Fv 片段
Framework region, FR	骨架区
Freund complete adjuvant	弗氏完全佐剂
G	
Gene conversion	基因转换
Genetic engineering antibody	基因工程抗体
Germ line gene	胚系基因
Germinal center	生发中心
Goodpasture's syndrom	肺出血肾炎综合征
Graft versus host reaction, GVHR	移植物抗宿主反应
Granule exocytosis	颗粒胞吐
Granulocyte colony stimulating factor, G-CSF	粒细胞集落刺激因子
Granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF	粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子

Granzyme, Gz	颗粒酶
Graves' disease	毒性弥漫性甲状腺炎
Growth factor	生长因子
Gut-associated lymphoid tissue, GALT	肠伴随(相关)淋巴组织
H	
Haplotype	单元型
Hapten	半抗原
Hashimoto's thyroiditis	桥本甲状腺炎
Heat shock protein, HSP	热休克蛋白
Heavy chain	重链, H链
Helper T cells(lymphocytes), Th	辅助性 T 细胞
Hemolytic plaque assay	溶血空斑试验
Hemopoietic stem cell, HSC	造血干细胞
Heterophil antigen	异嗜性抗原
Hidden antigen	隐蔽抗原
High endothelial venule, HEV	高内皮细胞小静脉
Hinge region	铰链区
Histamin	组胺
Histocompatibility antigen-2, H-2	小鼠的组织相容性抗原
HLA genotyping	HLA 基因分型
Homeostasis	内环境稳定
Homologous restriction factor, HRF	同源限制因子
Host versus graft reaction, HVGR	宿主抗移植物反应
Human immunodeficiency virus, HIV	人类免疫缺陷病毒
Human leukocyte antigen, HLA	人类白细胞抗原
Humanized antibody	人源化抗体
Humoral immunity	体液免疫
Hypersensitivity	超敏反应
Hypervariable region, HVR	高变区
I	
Idiotype, Id	独特型
Idiotype network	独特型网络
IL-1 receptor antagonist, IL-1ra	IL-1 受体拮抗剂
Immature B cell	未成熟 B 细胞
Immediate hypersensitivity	速发型超敏反应
Immune adherent, IA	免疫粘附
Immune complex, IC	免疫复合物

Immune function related gene	免疫功能相关基因
Immune regulation	免疫调节
Immune response	免疫应答
Immune response region	免疫应答区
Immune serum	免疫血清
Immune surveillance	免疫监视
Immune system	免疫系统
Immunity	免疫
Immunocyte	免疫细胞
Immunodeficiency disease, IDD	免疫缺陷病
Immunofluorescence	免疫荧光法
Immunogen	免疫原
Immunogenetics	免疫遗传学
Immunogenicity	免疫原性
Immunoglobulin, Ig	免疫球蛋白
Immunoglobulin A, IgA	免疫球蛋白 A
Immunoglobulin D, IgD	免疫球蛋白 D
Immunoglobulin domain	免疫球蛋白功能区(结构域)
Immunoglobulin E, IgE	免疫球蛋白 E
Immunoglobulin folding	免疫球蛋白折叠
Immunoglobulin G, IgG	免疫球蛋白 G
Immunoglobulin M, IgM	免疫球蛋白 M
Immunoglobulin superfamily, IgSF	免疫球蛋白超家族
Immunohistochemistry technique	免疫组化技术
Immunological competence	免疫适能
Immunological ignorance	免疫忽视
Immunological tolerance	免疫耐受
Immunological non-responsiveness	免疫不应答
Immunologically privileged sites	免疫隔离部位
Immunology	免疫学
Immunoreceptor tyrosine-based activation motifs, ITAM	免疫受体酪氨酸活化基序
Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs, ITIM	免疫受体酪氨酸抑制基序
Immunotherapy	免疫治疗
Immunotoxin	免疫毒素
Immunotoxin therapy	免疫毒素疗法

Inactivated vaccine	灭活疫苗
Inducible nitric oxide synthase, iNOS	诱导型一氧化氮合成酶
Inflammatory cell	炎症细胞
Innate immunity	固有(性)免疫
Inositol-1,4,5-trisphosphate, IP3	三磷酸肌醇
Insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM	胰岛素依赖型糖尿病
Intercellular adhesion molecular, ICAM	细胞间粘附分子
Integrin	整合素
Interferon, IFN	干扰素
Interleukin, IL	白细胞介素
Internalization	内化
Intraepithelial lymphocytes, IEL	上皮细胞间淋巴细胞
Isoform	异构型
Isotype	同种型
Isotype exclusion	同种型排斥
J	
Joining chain	J链
Joining gene	J基因
K	
Killer activatory receptor, KAR	杀伤细胞活化受体
Killer immunoglobulin like receptor	杀伤细胞免疫球蛋白样受体
Kininogenase	激肽原酶
L	
Langerhans cells	朗格汉斯细胞
Large granular lymphocytes, LGLs	大颗粒淋巴细胞
Late phase reaction	晚期相反应
Lectin	凝集素
Leukin	白细胞素
Leukocyte adhesion deficiency, LAD	白细胞粘附缺陷
Leukocyte differentiation antigen, LDA	白细胞分化抗原
Leukotrienes(Leucotrienes), LTs	白三烯
Levomisole	左旋咪唑
Ligand	配基, 配体
Light chain	轻链, L链
Linear determinant	线性决定基
Linkage disequilibrium	连锁不平衡

Lipoxygenase pathway	脂氧合酶途径
Live-attenuated vaccine	减毒活疫苗
Long-acting thyroid stimulator, LATS	长效甲状腺刺激素
Low molecular-weight polypeptide, LMP	低分子量多肽
Lymphocyte	淋巴细胞
Lymphocyte function associated antigen, LFA	淋巴细胞功能相关抗原
Lymphocyte homing	淋巴细胞归巢
Lymphocyte homing receptor, LHR	淋巴细胞归巢受体
Lymphoid DC	淋巴系树突状细胞
Lymphoid progenitor	淋巴样祖细胞
Lymphoid stem cells, LSC	淋巴样干细胞
Lymphokine	淋巴因子
Lymphokine activated killer cell, LAK	淋巴因子激活的杀伤细胞
Lymphotoxin	淋巴毒素
Lysosome-associated membrane proteins-1, LAMP-1	溶酶体相关膜蛋白 1
Lysozyme	溶菌酶
M	
Macrophages, M ϕ	巨噬细胞
Macrophage colony stimulating factor, M-CSF	巨噬细胞集落刺激因子
Macropinocytosis	巨吞饮
Major basic protein, MBP	主要碱性蛋白
Major histocompatibility complex, MHC	主要组织相容性复合体
Major histocompatibility complex class II compartment, MII C	MHC II类器室
Major histocompatibility complex molecules	MHC 分子
Mannan-binding lectin, MBL	甘露糖结合凝集素
Mast cell, MC	肥大细胞
MBL-associated serine protease, MASP	MBL 伴随的丝氨酸蛋白酶
Membrane attack complex, MAC	膜攻击复合物
Membrane cofactor protein, MCP	膜辅助因子蛋白
Membrane Ig, mIg	膜免疫球蛋白
Membrane inhibitor of reactive lysis, MIRC	膜反应性溶解抑制物
Memory cells	记忆细胞
MHC class I gene	MHC I类基因
MHC class II gene	MHC II类基因
MHC class III gene	MHC III类基因
MHC restriction	MHC 限制性

Microfold cell	M 细胞,微小褶皱细胞
β_2 -Microglobulin, β_2 -m	β_2 微球蛋白
Minor histocompatibility antigen	次要组织相容性抗原
Minor lymphocyte stimulating antigen, Mls	次要淋巴细胞刺激抗原
Mitogen	丝裂原
Mitogen activated protein, MAP	丝裂原激活蛋白
Mitomycin C	丝裂霉素 C
Mixed leukocyte reaction, MLR	混合白细胞反应
Molecular mimicry	分子模拟
Monoclonal antibody, mAb	单克隆抗体
Monocyte	单核细胞
Monocyte chemotactic protein, MCP	单核细胞趋化蛋白
Monokine	单核因子
Mononuclear-phagocyte system, MPS	单核-吞噬细胞系统
Mucosal-associated lymphoid tissue, MALT	粘膜伴随(相关)淋巴组织
Mucosal mast cell, MMC	粘膜肥大细胞
Multiple hematopoietic stem cells, HSC	多能造血干细胞
Multiple sclerosis, MS	多发性硬化症
Myasthenia gravis, MG	重症肌无力
Myeloid DC	髓系树突状细胞
Myeloid stem cell	髓样干细胞
Myeloperoxidase, MPO	髓过氧化物酶
N	
Naive T(B) cells	初始 T(B) 细胞
Natural cytotoxic cell	自然细胞毒性细胞
Natural selection	自然选择
Nature killer cell	自然杀伤细胞, NK 细胞
Neutralization	中和作用
Neutrophils	嗜中性粒细胞
Nitric oxide, NO	一氧化氮
Non-classical MHC class I gene	非经典性 I 类基因
Non-organ specific autoimmune disease	非器官特异性自身免疫病
Non-specific immunity	非特异性免疫
Nude mice	裸小鼠, 裸鼠
O	
Opsonization	调理作用

Organ specific autoimmune disease	器官特异性自身免疫病
P	
Paracrine	旁分泌
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH	夜间血红蛋白尿
Passive immunotherapy	被动免疫治疗
Passive transfer of lymphocyte	淋巴细胞被动转移
Perforin	穿孔素
Peripheral lymphoid organ	外周淋巴器官
Peyer's patches	派氏集合淋巴结
Phagocyte	吞噬细胞
Phagocytosis	吞噬作用
Phagolysosome	吞噬溶酶体
Phosphatidylinositol-3-kinase, PI3-K	磷脂酰肌醇 3 激酶
Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP ₂	磷脂酰肌醇 4,5 二磷酸
Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate	磷脂酰肌醇 3,4,5 三磷酸
Phosphoinositides	磷酸肌醇
Phospholipase	磷脂酶
Phospholipid bilineurine	磷脂胆碱
Phytohemagglutinin, PHA	植物血凝素
Pinocytosis	胞饮作用
Pinocytotic vesicle	吞饮泡
Placental γ globulin	胎盘丙种球蛋白
Plaque forming cell, PFC	空斑形成细胞
Plasma cells	浆细胞
Platelet activating factor, PAF	血小板活化因子
Polygenic	多基因性
Polymeric Ig receptor, pIgR	多聚免疫球蛋白受体
Polymorphism	多态性
Polymorphic genes	多态性基因
Polymorphonuclear neutrophils, PMN	多形核嗜中性粒细胞
Precipitation	沉淀反应
Primary immunodeficiency disease, PID	原发性免疫缺陷病
Primary response	初次应答
Primed T/B cell	抗原激活过的 T/B 细胞
Pro-B cell	祖 B 细胞
Professional antigen presenting cells	专职抗原提呈细胞
Programmed cell death, PCD	程序性细胞死亡

Properdin, P	备解素
Prostaglandin, PG	前列腺素
Protein kinase C, PKC	蛋白激酶 C
Protein tyrosine kinase, PTK	蛋白酪氨酸激酶
Protein tyrosine phosphatase, PTP/PTPase	蛋白酪氨酸磷酸酶
Proteolytic enzyme complex	蛋白水解酶复合体
Proteosome	蛋白酶体
Purine nucleotide phosphorylase, PNP	嘌呤核苷磷酸化酶
R	
$\gamma\delta^+$ T cell	$\gamma\delta^+$ T 细胞
Radioimmunoassay, RIA	放射免疫测定法
Radioimmunotherapy	放射免疫疗法
Rapamycin	雷帕霉素
Reactive nitrogen intermediates, RNIs	反应性氮中间物
Reactive oxygen intermediates, ROIs	反应性氧中间物
Rearrangement	(基因)重排
Receptor editing	受体编辑
Receptor-mediated endocytosis	受体介导的胞吞作用
Recipient	受者
Recombinant antigen vaccine	重组抗原疫苗
Recombinant vector vaccine	重组载体疫苗
Recombinase	重组酶
Recombination activating genes, RAG	重组活化基因
Recombination signal sequences, RSS	重组信号序列
Rejection	(移植物的)排斥
Rheumatoid arthritis, RA	类风湿性关节炎
Rheumatoid factor, RF	类风湿因子
S	
Secondary immunodeficiency disease, SIDD	继发性免疫缺陷病
Secondary response	再次应答
Secreted Ig	分泌型免疫球蛋白
Secretory component, SC	分泌成分, 分泌小体
Secretory IgA	分泌型免疫球蛋白 A
Secretory piece, SP	分泌片
Selectin	选择素
Selective IgA deficiency	选择性 IgA 缺陷
Sensitization	致敏

Severe combined-immunodeficiency disease, SCID	重症联合免疫缺陷病
Signal transduction	信号转导
Signal transducers and activator of transcription, STAT	信号转导和活化转录因子
Signalling complex	信号复合体
Single chain antibody, SCA	单链抗体
Single immunodiffusion	单向免疫扩散
Slow-reaction substance of anaphylaxis, SRS-A	过敏反应中的慢反应物质
Sneaking through	漏逸
Soluble TNF receptor, sTNFR	可溶性 TNF 受体
Somatic hypermutation	体细胞高(频)突变
Specific immunity	特异性免疫
Split tolerance	耐受分离
Src family kinase	Src 家族激酶
Staphylococcus enterotoxin, SE	葡萄球菌肠毒素
Staphylococcus protein A, SPA	葡萄球菌蛋白 A
Stem cell factor, SCF	干细胞(生长)因子
Subunit vaccine	亚单位疫苗
Superantigen, SA _g	超抗原
Suppressor T cells, T _s	抑制性 T 细胞
Surrogate BCR complex	替代性 BCR 复合物
Syngraft	同种基因移植, 同型移植
Synthetic peptide vaccine	合成肽疫苗
Systemic lupus erythematosus, SLE	系统性红斑狼疮
T	
T cell epitope	T 细胞表位
T cell receptor, TCR	T 细胞(抗原识别)受体
T lymphocyte	T 淋巴细胞
TCR/CD3 complex	TCR/CD3 复合物
Terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT	末端脱氧核苷酸转移酶
Terminal pathway	末端通路
Tetrahydrobiopterin	四氢生物喋呤
Thrombopoietin	血小板生成素
Thymic stromal cells, TSC	胸腺基质细胞
Thymocyte	胸腺细胞
Thymus	胸腺
Thymus dependent antigen, TD-Ag	胸腺依赖抗原

Thymus epithelial cells, TEC	胸腺上皮细胞
Thymus independent antigen, TI-Ag	非胸腺依赖抗原
Thyroid stimulating hormone, TSH	促甲状腺激素
Tolerogen	耐受原
Toxoid	类毒素
Transforming growth factor, TGF	转化生长因子
Transporters associated with antigen processing, TAP	抗原处理相关转运蛋白
Tumor-associated antigen, TAA	肿瘤相关抗原
Tumor necrosis factor, TNF	肿瘤坏死因子
Tumor-specific antigen, TSA	肿瘤特异性抗原

V

Variable folding	可变折叠
Variable gene	V 基因
Variable region(V region)	可变区, V 区
Veiled cell	隐蔽细胞
Vitronectin	玻璃连接蛋白, 玻连蛋白
Very late appearing antigen, VLA	迟现抗原

W

Western blotting	免疫印迹法
Wiskott-Aldrich syndrome, WAS	伴湿疹血小板减少性免疫缺陷病

X

X-linked agammaglobulinemia, XLA	性联无丙种球蛋白血症
X-linked hyperimmunoglobulin M syndrome, HIM	性联高 IgM 综合征
X-linked SCID, XSCID	性联重症联合免疫缺陷病
Xenoantigen	异种抗原