

全国分子免疫学讲习班讲义

# 分子免疫学

(美)刘傑垣教授主讲

(下册)

中国农业科学院

一九八二年

YIN HONGYUAN

# 分子免疫学

YIN HONGYUAN  
下

YIN HONGYUAN

—

## 第十三讲 免疫增强和免疫抑制

### 一 免疫增强 (Immuno — Potentiation)

#### (一) 种类 (Kinds)

##### 1. 促有丝分裂因子 (Mitogens)

一些化学物质和微生物产物能提高机体的免疫反应性，其中有些物质只能特异地活化T淋巴细胞或B淋巴细胞，而大多数物质则能非特异地广泛地作用于与免疫有关的各种细胞系统。促有丝分裂的物质或促有丝分裂因子 (mitogen) 是指能刺激细胞引起有丝分裂或能引起淋巴细胞转化的物质。一些从植物提取出来的物质具有促进有丝分裂的活性 (Mitogenicity)，如植物血凝素 (PHA)、刀豆素 A (Con A) 及 (美洲) 高陆促有丝分裂因子 (PWM)。这类物质的作用有一定的细胞特异性，它们仅作用于T淋巴细胞或B淋巴细胞。(表13-1)

表13-1 常见的促有丝分裂因子与其细胞特异性

促有丝分裂因子	对T和B细胞转化的作用			
	小 鼠		人	
	T	B	T	B
刀豆素 A	+	—	+	—
植物血凝素	+	—	+	—
美国高陆促有丝分裂因子	+	+	+	+
脂多糖	—	+	—	—
纯蛋白质衍生物	—	+	—	—
葡聚糖	—	+	—	—
硫酸葡聚糖	—	+	—	—

(+)表示引起淋巴细胞转化；(—)不能引起转化。

这类物质增强免疫反应的机制在于它们能促进免疫活性淋巴细胞的分化和增殖。

T淋巴细胞和B淋巴细胞在受到抗原刺激发生分化增殖并产生抗体时，需接受二个信号与此相适应。在淋巴细胞表面有两种受体：一种是与抗原特异性有关的受体，这就是免疫细胞所产生的特异性免疫球蛋白分子；另一种是促有丝分裂因子受体。当抗原与细胞表面抗原受体结合后，引起细胞膜结构的变化产生第一个信号。由促有丝分裂因子与相应受体结合后产生的第二个信号，这第二个信号进一步活化淋巴细胞，促进其发生有丝分裂。当细胞表面这二种受体被结合后，细胞膜结构变化横向流动性提高，对 $Ca^{++}$ 和 $K^{+}$ 的通渗性增加，并引起细胞内一系列生化变化。三磷酸腺苷(ATP)在腺苷环化酶(adenyl cyclase)的作用下产生环磷酸腺苷(c-AMP)刺激细胞核，影响其新陈代谢和基因控制。在信号控制下，微管蛋白(tubulin)也发生变化，当 $Ca^{++}$ 和 $K^{+}$ 进入细胞后使一束一束的多聚状态的微管蛋白解聚，促使三磷酸鸟苷(GTP)形成环鸟苷(c-GMP)后者也能刺激细胞核，c-GMP和c-AMP二者的比例关系影响细胞的活化状态，当c-GMP > c-AMP时，淋巴细胞就活化，促使细胞核中DNA转录产生m-RNA，后者再进一步转译合成免疫球蛋白分子，反之c-AMP > c-GMP时，起抑制作用。

(见图13-1)。PHA、ConA、PWM显然也是通过淋巴细胞表面的促有丝分裂因子受体结合后活化淋巴细胞的，因而增强了免疫反应。

淋巴细胞活化的起动步骤，是继抗原与细胞表面特异性受体结合之后细胞内 $Ca^{++}$ 离子浓度增加及细胞内cAMP与cGMP

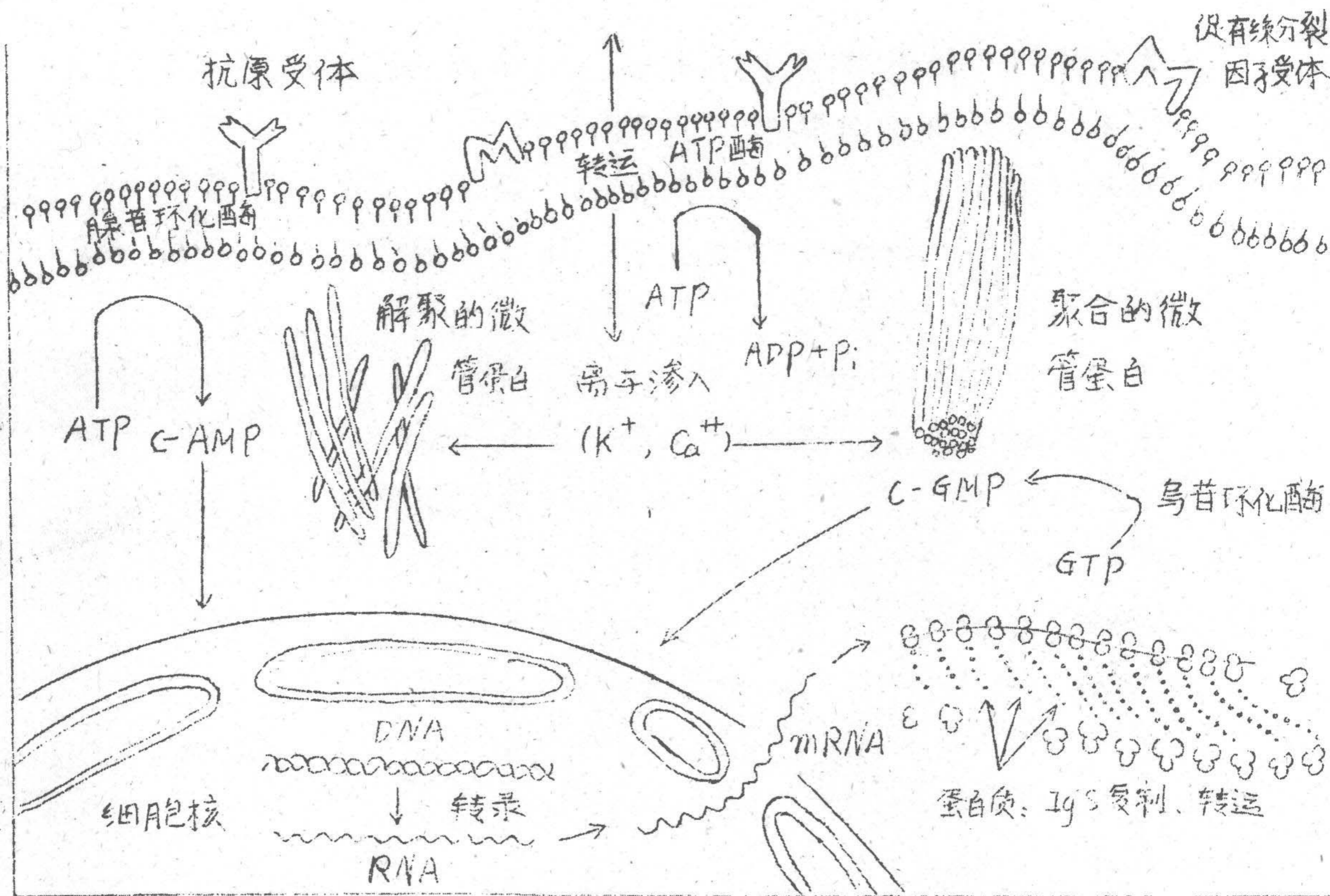


图 13-1 在促有丝分裂因子或抗原作用下，与淋巴细胞活化有关的生物化学的或分子水平的各种变化。

1. 细胞膜的流动性增加；
2. 对核苷酸、氨基酸、矿类的通透性增加， $K^+$ 、 $Ca^{++}$  离子渗入；
3. 细胞内变化：环核苷酸平衡 (cAMP / cGMP) 关系，影响着淋巴细胞的活性 (cGMP > cAMP 时，起活化作用，cAMP > cGMP 时，起抑制作用)，从而调节着基因的表达；
4. 微管蛋白的可逆性聚合：高浓度 cGMP 有利于微管蛋白的聚合；
5. 化学介质的释放：如各种免疫球蛋白等。

含量的变化。近年来许多研究工作认为淋巴细胞代谢的“开关”，或其功能的活化是受细胞膜内cAMP与cGMP的浓度反共有关酶系的调节控制的。抗原或有丝分裂原（促有丝分裂因子）与淋巴细胞膜上的相应受体结合，这些在膜表面的作用称为第一信号。受体接受刺激后，引起细胞膜中腺苷环化酶（Adenyl cyclase）活化，导致细胞内cAMP浓度升高，或是引起鸟苷环化酶（Guanylate cyclase）活化，导致细胞内cGMP浓度升高。因为cAMP与cGMP引起的生物学效应相反，互相拮抗共同调节着细胞的功能，对外环境的刺激作出反应。故称细胞内cAMP与cGMP浓度变化为细胞活化的第二信号。例如：Watson (1973) 用SRBC免疫小鼠脾细胞中的PFC反应，发现大于 $10^{-4}$  M cAMP的剂量可抑制抗体产生，而cGMP则有增强抗体产生的作用。甚至cGMP还有诱导无胸腺小鼠产生IgM的作用。Watson氏的工作不仅证明cGMP在活化淋巴细胞时起作用，而且说明cGMP可代替T细胞，且可作为第二信号活化B细胞。Parker (1974) 测定PHA刺激后淋巴细胞内cAMP的水平，初期有短暂升高，随即迅速下降。Hadden (1972) 发现淋巴细胞培养物内加入PHA或Con A后20分钟，细胞内cGMP水平成直线上升，增加10~50倍，而cAMP的变化很小。他认为细胞内cGMP的含量与细胞活化有关，而cAMP是起调节细胞分裂和分化的作用。Watson (1973) 测定小鼠B细胞在受脂多糖刺激后，cAMP与cGMP的变化，cGMP在脂多糖作用15分钟后上升达到高峰，一小时左右回复到接近正常水平，而cAMP一直无明显变化。这些研究结果，与 $Ca^{++}$ 离子浓度增加活化淋巴细胞的说法是一致的，因为细胞膜结构的变化，导致细胞内 $Ca^{++}$ 离子浓度增加，而 $Ca^{++}$ 离子浓度在调节细胞内cGMP

的水平中起着重要作用。目前有关细胞膜早期变化与淋巴细胞活化启动机制的关系，是研究工作者非常感兴趣的一个问题。

## 2. 微生物性的佐剂：

一些细菌（和其他微生物）及其产物，也能刺激机体的免疫反应，它们和PHA, ConA, PWM 等促有丝分裂因子不同，对细胞的作用是非特异性的，即不仅作用于淋巴细胞，而且还能广泛地作用于与免疫有关的其他细胞，如巨噬细胞嗜中性颗粒白血球等。

这类佐剂物质包括：

①结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 及卡介苗 (BCG) 是有效的细菌性佐剂，在最常见的完全弗氏佐剂中加的就是BCG (*Bacille - Calmette Guerin*)；②革兰氏阴性杆菌，如沙门氏菌属 (*Salmonella spp*)，流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenza*)，百日咳杆菌 (*Bordetella pertussis*) 及其内毒素。③革兰氏阳性球菌如葡萄球菌 (*Staphylococci*) 和链球菌 (*Streptococci*) ④革兰氏阳性杆菌如短小棒状杆菌 (*Corynebacterium parvum*)，粒状棒状杆菌 (*C. granulorum*)。⑤病毒如乳糖脱氢酶病毒 (*Lactose Dehydrogenase Virus*)。

3. 非微生物性的佐剂：这类佐剂物质同微生物性佐剂一样是非特异性的，能广泛影响与免疫有关的各种细胞。它包括人工合成的高分子物质和其它一些分子量较低的物质。

①化学合成物：如多聚腺苷酸 (Poly A)，多聚肌苷酸多聚胞苷酸 (Poly I:C)，多聚腺苷酸多聚尿苷酸 (Poly A-U)。

②低分子量化合物：

有机物：如维他命A，脂肪酸。

无机物：如氢氧化铝、硫酸铝、铵明矾 ( $\text{AlNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ )，钾明矾 ( $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ )，皂角甙 (Sapouin)，硅 (Silica)，皂土 (betonite)。

4. 转移因子 (Transfer factor, TF)，係从致敏T细胞内提出的一种可透析的非蛋白性物质，分子量低于10,000，DNA酶、RNA酶、胰蛋白酶均不影响其活性。转移因子可将某个体的迟发型超敏反应，转移至另一正常个体，并能维持二年之久。当对应抗原存在时，可引起T细胞转化与增生。转移因子的主要作用招引更多的T细胞参与细胞免疫反应，本身并非抗原性物质，不诱发移植物抗宿主反应。可用于某些细胞内致病菌的传染病（如麻疯病，结核病）、某些病毒病和真菌病、某些细胞性免疫缺陷及肿瘤的治疗。转移因子是美国脱克萨斯州立大学 Uhr 氏于10年前后发现，当时曾寄予很大希望，但现在看来并不如想象的那样理想，虽然特异性很高，但分离提纯困难，作用机制还不十分清楚。目前研究高潮已过。

5. 同种异型因子 (Allogeneic factor)，从一种细胞分离出来的因子，可以刺激另一细胞，引起转化与增殖，两个细胞不必直接接触。这种因子只能在同种的不同个体间传递免疫反应，而不能在异种间传递，故称为同种异型因子。这种因子的详细性质有待查明。

6. 其他佐剂：

(1) 阴离子表面活性剂：硫酸十二脂钠，脂肪族醇硫酸脂，壬基酚聚氧化乙稀，硬脂酸铝，单硬脂酸甘油酯。

(2) 阳离子表面活性剂：十二烷基三甲基溴化铵；十



六烷基 三甲基氯化 铵；十八烷基、三甲基溴化铵；双十二烷基二甲基氯化铵。

(3) 非离子性表面活性物质：阿拉宙 C (Arlacel C); 阿拉宙 A (Arlacel A); 吐温 80 (Tween 80); Cithrol PL; Manoxol B; Span 80.

(二) 机制 (Mechanisms): 上述微生物性及非微生物性两类佐剂物质, 都能非特异性地增强机体的免疫反应, 其作用机制表现在二方面; 一是影响抗原; 二是影响免疫细胞。

1. 佐剂对抗原的作用:

① 某些佐剂颗粒表面可以吸附许多抗原, 从而在注射部位的皮下形成一个抗原库, 抗原可能缓慢地释放出来, 变一次注射为持续的多次刺激。而且一些可溶性抗原在佐剂作用下聚合成一种颗粒性抗原, 可以促进免疫反应。使 T-细胞活化和抗体产生增多。

② 在佐剂的作用下, 可以使某些被复盖着的隐性抗原外露成为显性抗原, 便于与免疫细胞接触。

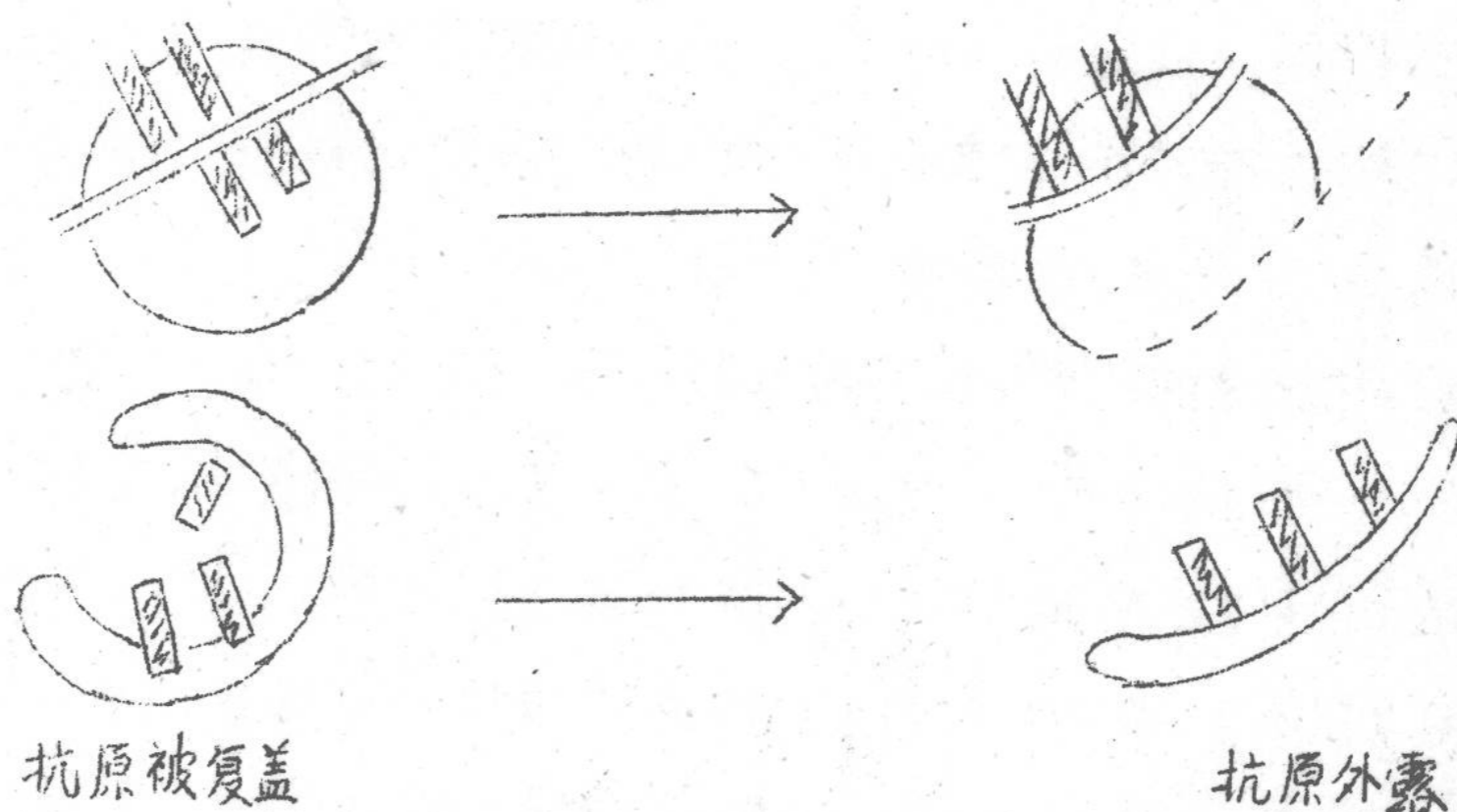


图 13-2 佐剂使隐性抗原变成显性抗原示意图

③佐剂可延缓抗原的分解，如完全弗氏佐剂就有此作用，从而加强了抗原的免疫原性。

## 2. 佐剂对免疫细胞的作用：

①某些佐剂也能与免疫细胞表面的促有丝分裂因子受体相结合，从而刺激和促进免疫细胞的有丝分裂。

②能诱导吸引及活化各种与免疫反应有关的细胞，如巨噬细胞， $T_H$ 细胞， $B$ 细胞等，促使它们与抗原接触，并能促进 $T_H$ 细胞与 $B$ 细胞的相互作用，增强 $B$ 细胞合成抗体的功效。

③能激起迟发性超敏反应：如将完全弗氏佐剂皮下注射后，就能引起局部炎症、肿胀，引起巨噬细胞聚积并在4-24小时内形成肉芽肿（Granuloma）此外还能引起嗜中性白血球渗出。有些佐剂必须与抗原混合注射才能增进免疫反应，称为贮存型佐剂，这类佐剂主要是通过对抗原的作用而增强免疫反应的。另一些佐剂则不必与抗原混合，当与抗原分别在不同部位注射时也能增强抗原的免疫反应，称为非贮存型佐剂。它们主要是通过对抗免疫细胞的作用来增强抗原的免疫作用。

## 二. 免疫抑制(Immuno-Suppression)或免疫耐受性(Tolerance),是指

在实验条件下,通过人为作用,在后天获得的免疫不反应性或免疫性程度上的降低。

1. 在免疫力尚未成熟的新生动物体(Neonatal)内注入抗原,可造成对这种抗原的免疫耐受性,早在1945年Owen发现在异卵同胎双生牛间虽然血型不同,但在移植异体皮肤时不发生排斥反应。由此开始对此现象的实验研究。这种现象的发生机制可以用抗体形成的无性细胞系选择学说来解释。即在生命的早期注入体内的抗原,在与未成熟的相应的抗体生成细胞接触后,抗原可使这种细胞死亡,将这一细胞系(Clone)从机体中除去(Clonal deletion),在个体成长后,即不再有能产生

与这种抗原相应的抗体细胞，因而对该抗原不发生免疫反应，即所谓予先受“教育”（Education）的结果。美国 Peter Medawar 由于对此现象研究的贡献而获得诺贝尔奖金。

2. 外科切除免疫器官（Thymectomy, Bursaectomy, Splenectomy）去除胸腺，特别是在幼年时期切除胸腺，可以使T细胞反应显著降低，甚至消失。依赖T细胞的免疫反应变为阴性，异体器官移植就可以成功。对B细胞产生抗体，是否有影响，则决定抗原是否是T细胞依赖性的。鸡切除腔上束后，对T细胞反应无影响，对器官移植反应也无影响，但抗体产生被抑制。切除脾脏对T细胞有影响，但仍有排异反应，也有抗体产生。

3. 成年动物B细胞的免疫抑制：革兰氏阴性菌细胞膜的脂多糖，一些人工合成的化合物如氨基酸复合物等，都属于非T细胞依赖性抗原，当给机体一次注入比免疫剂量大10-100倍的抗原时，就会造成免疫抑制，由于这类抗原的免疫反应与T细胞无关，所以当然只有B细胞被抑制。这种免疫抑制发生的机制可能在于大剂量的抗原使B细胞外的受体被封闭。如在用半抗原+载体（DPN-OVA和DPN-BGA）的免疫试验中，B细胞可以被半抗原或抗原决定簇封闭，因而使DPN-OVA和DPN-BGA不能再与B细胞接触，也可能使T细胞不能将信号传递给B细胞。

当体内抗原量减少后，被抑制的免疫反应可逐渐恢复。

4. T细胞的免疫抑制：

用一些可溶性的T细胞依赖性抗原，可能造成T细胞的免疫抑制。有几种实验方法可引起这种免疫抑制：

(1) 在注射抗原的同时施用免疫抑制因子如X-线照射和

应用于干扰细胞分裂的药物如环磷酰胺，6-巯嘌呤等。

(2) 用远低于免疫阈的小剂量可溶性抗原(如牛血清白蛋白)注射，或用远大于免疫剂量的高剂量抗原静脉注射都可以引起T细胞免疫抑制。

(3) 静脉注射不含有聚合分子的可溶性蛋白质抗原，这时可能由于抗原没有经过巨噬细胞的处理传递阶段，所以会造成免疫抑制，产生这种免疫抑制的机制，可能与T细胞的分化有关，即  $TCy1^+$ ,  $2,3^+$  细胞向  $TLy2,3^+$  ( $TS$ ) 的方面分化，由于抑制性T细胞( $T_s$ )显著增加，这就使免疫反应受到抑制。在上述情况下，免疫抑制虽然与B细胞和T细胞都有关系，但主要影响T细胞，即对T细胞的抑制作用大于对B细胞的抑制作用。图13-3中的试验结果可以证明这一点。

在 Weigle - Chiller 试验中，用解聚状态的可溶性人  $\gamma$ -球蛋白(HGG)给近交纯系小白鼠注射后能产生免疫耐受性。注入的可溶性HGG已通过超速离心去除了多聚体，获得免疫耐受的小白鼠对聚合态的HGG(加热使HGG聚合)不再发生免疫反应。分别将耐受鼠及正常鼠杀死制取它们的胸腺(提供给T细胞)和骨髓(供给B细胞)细胞液，按图13-3中所示给予先经X线照射的近交纯系小白鼠(Syngeneic)输入不同组合的骨髓和胸腺制剂，然后给所有受体小白鼠注射聚合状态的HGG，观察免疫反应耐受情况。这个试验可以证明，不论B细胞和T细胞都能产生免疫耐受反应，但对T细胞依赖抗原来说B细胞免疫耐受反应持续的时间比T细胞短。因此机体全身的免疫状态受T细胞的影响较大。

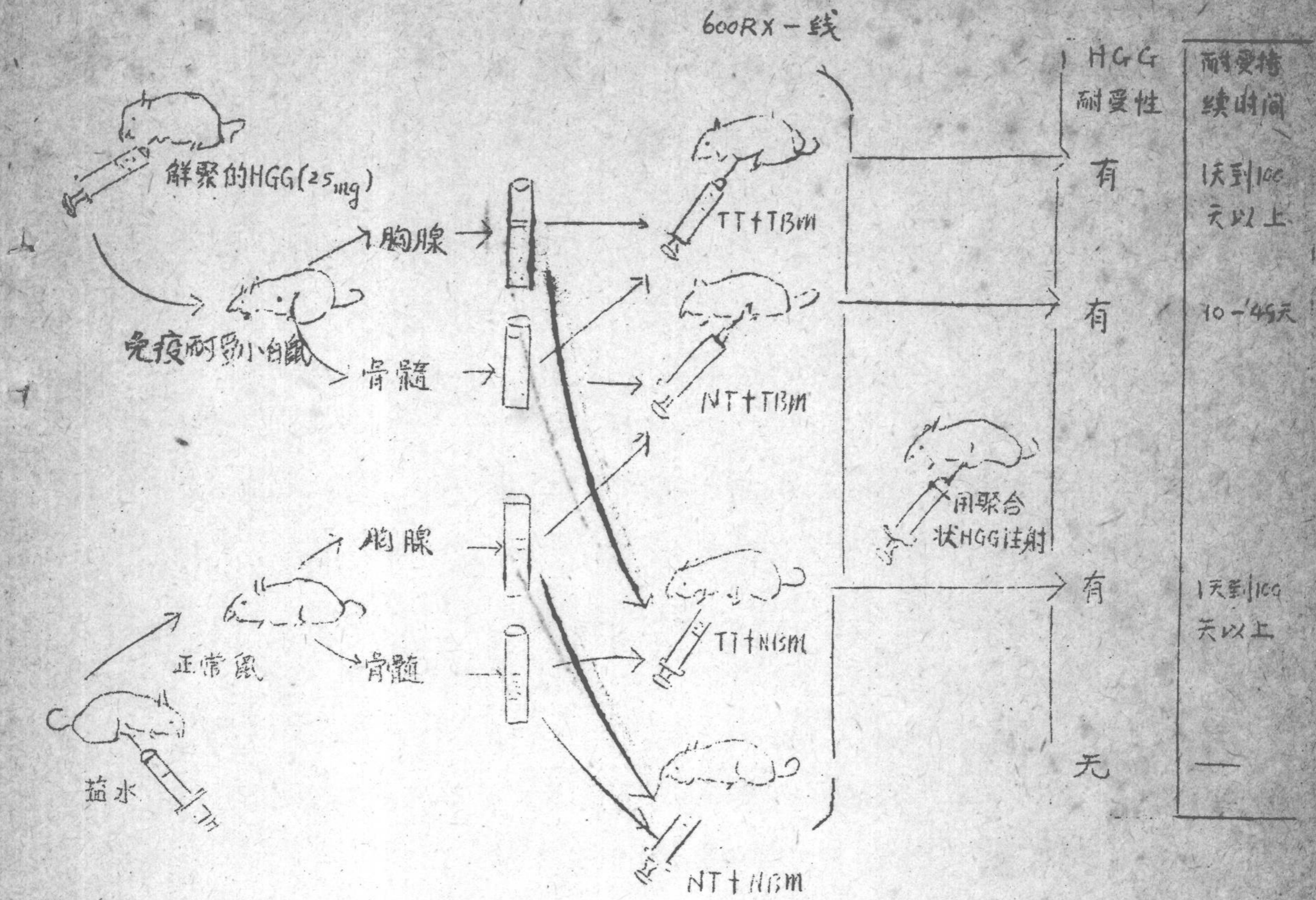


图13-3 在细胞水平研究免疫耐受性的Weigle和Chiller试验:

NT = 正常鼠胸腺细胞; TT = 耐受鼠胸腺细胞  
 NBM = 正常鼠骨髓细胞; TBM = 耐受鼠骨髓细胞  
 HGG = 人γ-球蛋白。

## 5. 免疫抑制剂 (Immuno-Suppressants)

表 13-2 中列出了各类免疫抑制剂, 它们对 T 细胞和 B 细胞都有抑制作用, 但主要是抑制 T 细胞免疫反应。

(1) 一些激素可通过影响免疫器官而表现免疫抑制作用, 如肾上腺皮质类激素 (图 13-4)。

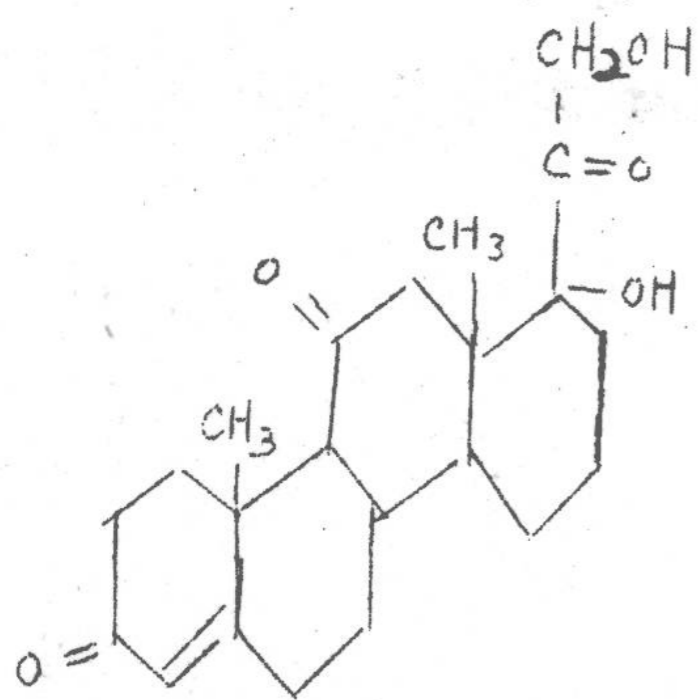
(2) 烷化剂: 烷化剂上不稳定的烷基团可分别转移到核蛋白的氨基, 巯基, 羧基和磷酸根的位置, 使核蛋白烷基化, 从而封闭细胞 DNA 的复制, 使有丝分裂停止 (图 13-5; 13-6)。

(3) 结构类似物的抗代谢作用: 叶酸类似物如氨基喋呤和氨甲喋呤, 由于结构与叶酸类似 (图 13-7) 因而能与叶酸竞争二氢叶酸还原酶, 从而抑制叶酸的代谢, 使细胞内核蛋白合成减慢, 因而淋巴细胞的分化和增殖也被抑制。

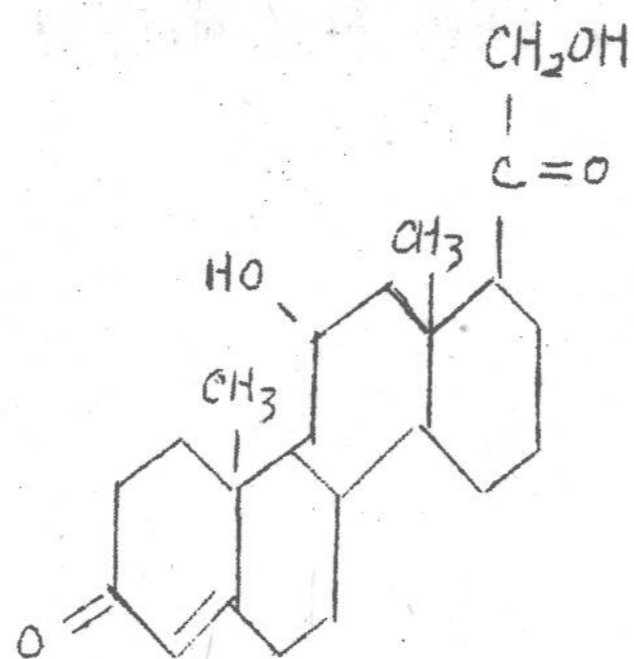
具有与腺(鸟)嘌呤和胸腺(胞尿)嘧啶类似结构的抗代谢物 (图 13-8) 可通过竞争作用直接影响 DNA 和 RNA 的正常复制与转录从而抑制淋巴细胞的分化和增殖。

表13-2 具有免疫抑制或其它免疫生物作用的药品和化学物质

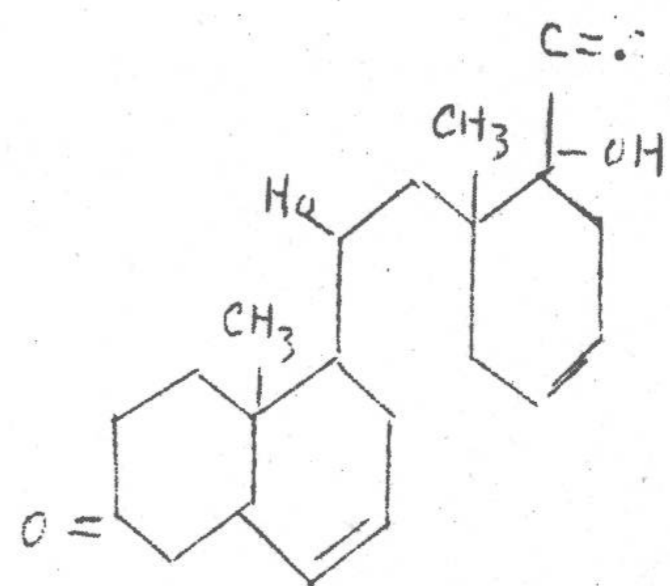
药 物		
烷化剂 (Alkylating agent)	环磷酰胺 (cytoxan)	芥子气类 (mustards)
硫嘌呤类 (Thiopurines)	6-硫嘌呤 (6-Mercaptopurine)	硫唑嘌呤 (azathiopurine)
叶酸拮抗物 (Folic acid antagonists)	氨甲喋呤 (Methotrexate)	
嘧啶核苷类似物 (Pyrimidine nucleoside analogs)	5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil)	
抗菌素 (antibiotics)	放线菌素 actinomycin	亚德里亚霉素 (adriamycin)
化 学 物 质		
2,3,7,8-四氯二苯-p-dioxin (TCDD)	2,4,5-三氯苯酚生产的副 产品	
重金属类	铅、镉、镍、铬、钴	
金属有机物	氯化甲基汞, 二-N辛烷基锡二 氯化物, 二-N丁烷基锡二氯化物	
砷制剂	亚砷酸钠和砷酸盐, 三氧化二砷	
杀虫剂	D.D.T 狄氏剂, Carbaryl, Carbofuran	
氯化联二苯	PCB, PBB, 甲基对硫磷	



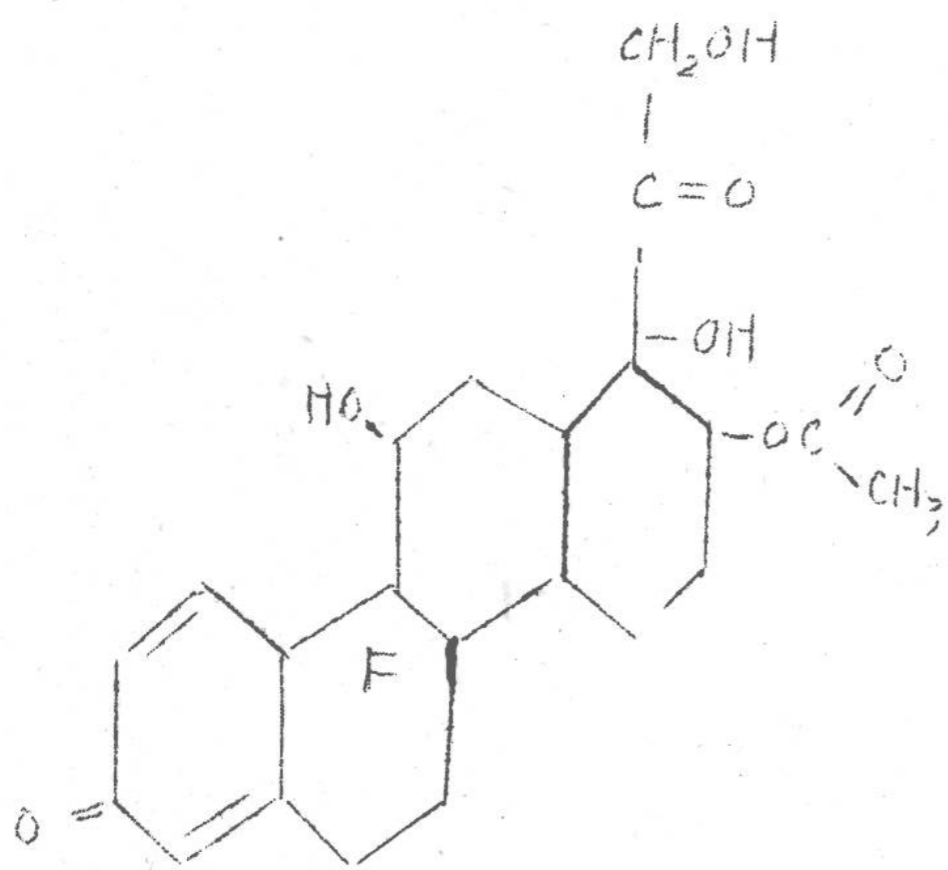
考的松  
(Cortisone)



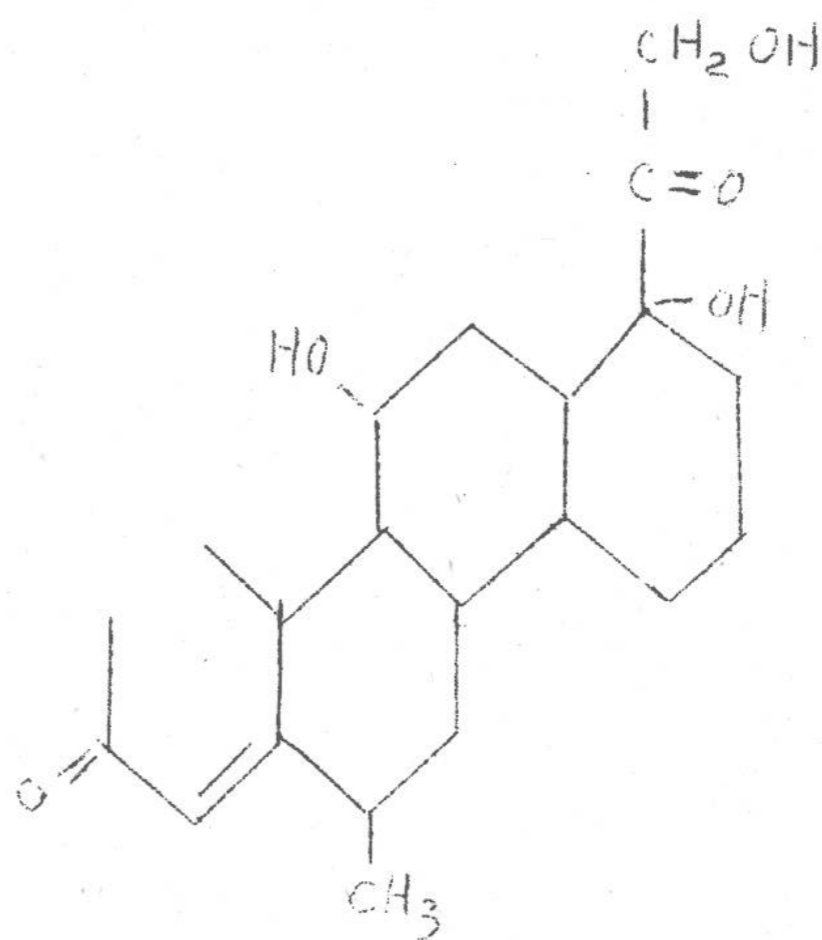
皮质酮  
(Corticosterone)



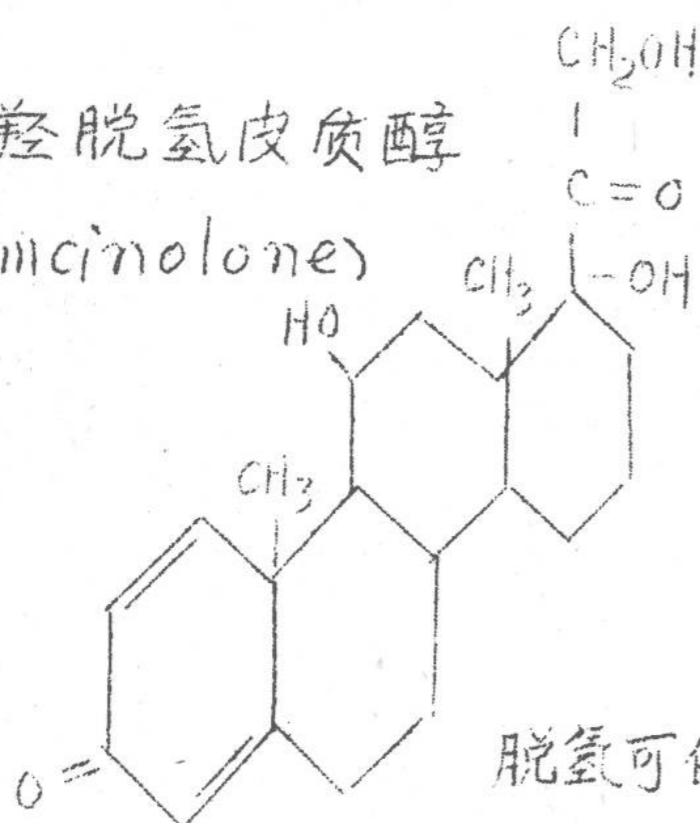
皮质醇 (氢化考的松)  
Cortisol (hydro Cortisone)



氟羟脱氢皮质醇  
(Triamcinolone)



62-甲基脱氢可的醇  
(62-Methylprednisolone)



脱氢可的醇 (Prednisolone)

图 13-4 一些固醇类免疫抑制剂的化学结构。结构上的这些差别主要表现在碳环的侧链及 11 碳位的氧化状态。



# 烷化剂

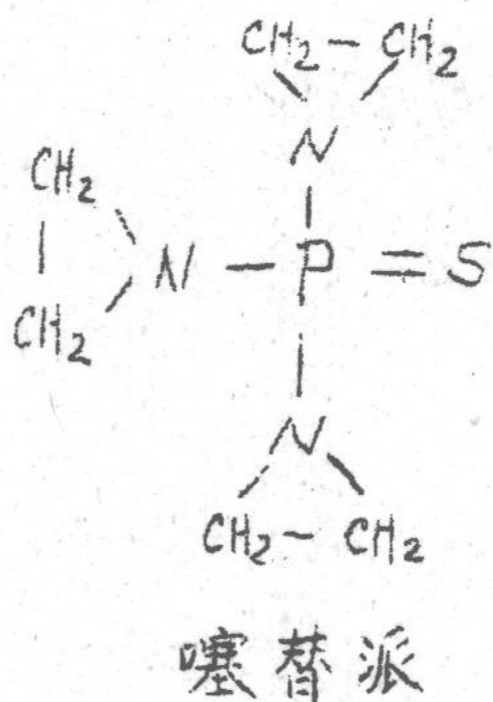
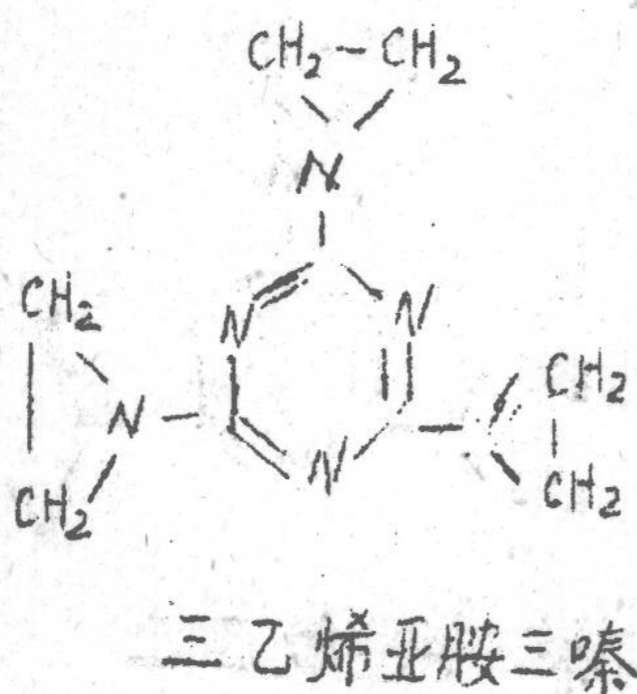
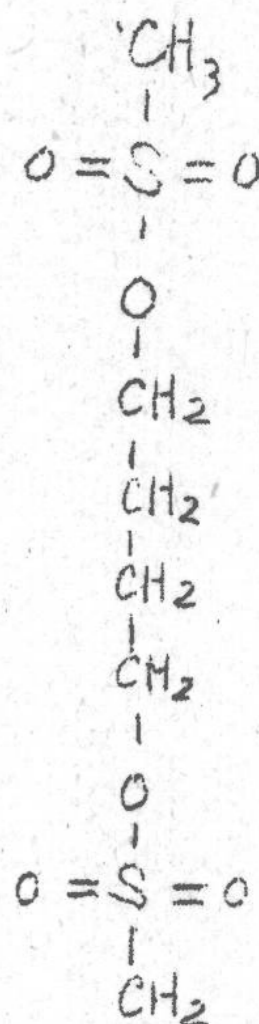
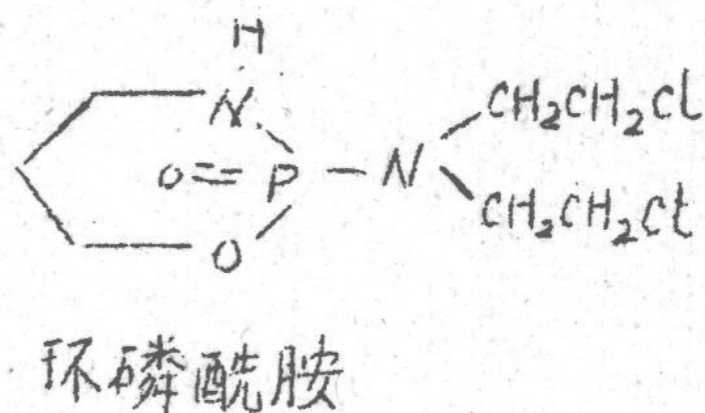
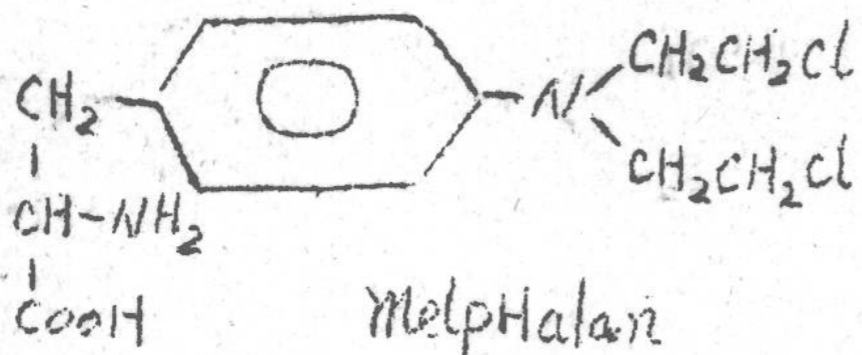
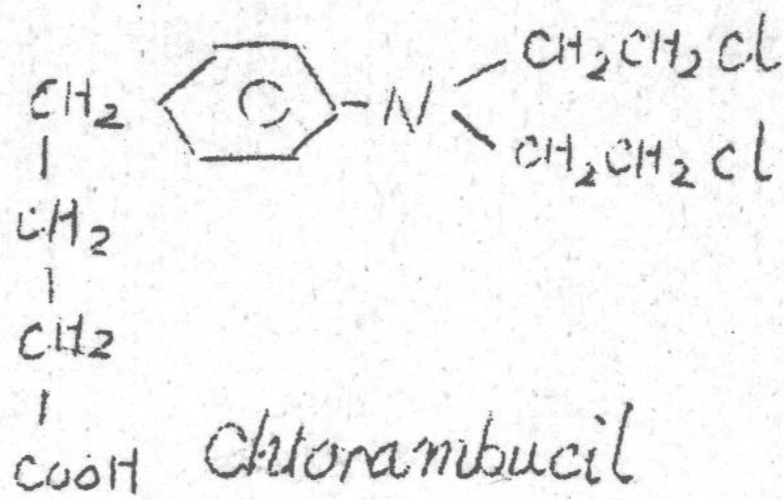
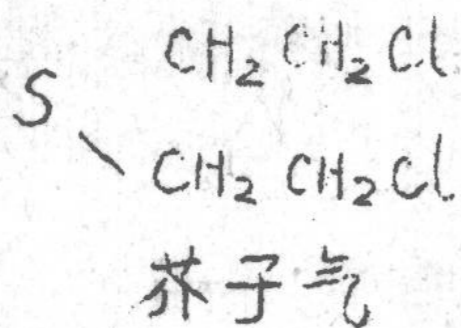


图 13-5 一些烷化免疫抑制剂的化学结构，这些化合物以其分子中处于特别活动状态的氮和硫原子，能与核酸和其它化合物以共价键的形式结合起来。