

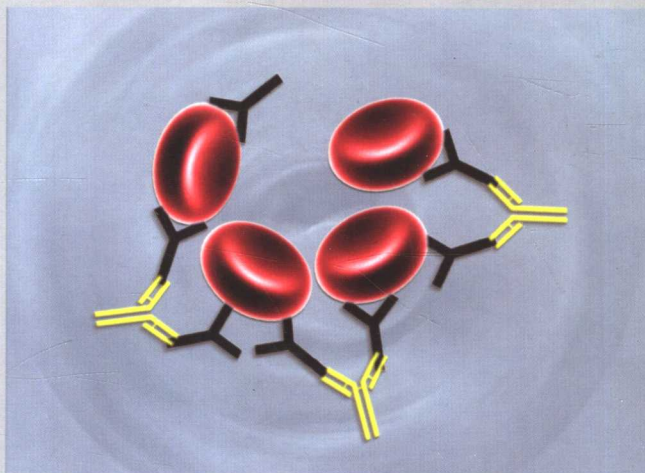


华夏英才基金学术文库

李 勇 马学严 主编

实用血液免疫学

血型理论和实验技术



科学出版社

www.sciencep.com



华夏英才基金学术文库

实用血液免疫学

血型理论和实验技术

李 勇 马学严 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书系统介绍了血液免疫学血型科学的基础知识,充分吸纳国内外最新的研究成果,详细总结归纳了血型理论和实验技术。

全书共4篇31章,基础篇:输血相关免疫学基础,生物化学和分子生物学基础,遗传学基础和血型遗传,造血干细胞和血细胞的发生;血型篇:组织血型和器官血型,红细胞血型总论,血型系统,血型集合和系列抗原,血小板血型,白细胞血型及HLA等;血型应用篇:红细胞输血血型相容性试验,胎母血型不合新生儿免疫溶血性疾病,免疫溶血性输血反应等;实验技术篇:标本制备,实验质量保障,免疫诊断概述,免疫质量保障,抗人球蛋白试验,微柱凝胶免疫分析技术及免疫磁珠分离分析等各种经典及创新的实验技术。

本书适用于各级医院和血液中心(血站)医务人员及技术人员,医学院校、研究所和相关专业的研究人员、教师、本科生及研究生等。

图书在版编目(CIP)数据

实用血液免疫学:血型理论和实验技术/李勇,马学严主编. —北京:科学出版社,2006

ISBN 7-03-017659-6

I. 实... II. ①李...②马... III. ①血液学-研究②医药学:免疫学-研究 IV. ①R331.1②R392

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第079391号

责任编辑:沈红芬 彭克里 席慧 / 责任校对:李奕莹

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:陈敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2006年10月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2006年10月第一次印刷 印张:49 1/2

印数:1—3 000 字数:1 160 000

定价:108.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈科印〉)

编 委 会

主 编 李 勇 马学严

副主编 刘庆海

主 审 杨贵贞

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

陈 琳 吉林省血液中心

陈 勉 英国伦敦 TOOTING 输血中心

陈继庭 北京药品生物制品鉴定所

陈维佳 长春生物制品研究所

褚菊仁 长春生物制品研究所

邓继业 吉林大学第一医院

符卫信 洛阳市中心血站

郝一文 中国医科大学第一临床医院

胡永红 广州市第一人民医院

蒋利星 桂林市中心血站

康 炜 大连市红十字血液中心

李 捷 河北医科大学第四医院

李 岩 吉林省血液中心

李 勇 长春生物制品研究所

李志强 上海第六人民医院

林宏杰 长春生物制品研究所

林甲进 温州医学院附属第二医院

刘凤华 哈尔滨医科大学第一医院

刘庆海 长春生物制品研究所

刘衍春	江苏省血液中心
刘忠	合肥市红十字血液中心
刘钟瀚	成都市血液中心
罗广平	广州市血液中心
马尔詹	长春生物制品研究所
马学严	长春生物制品研究所
毛伟	重庆市血液中心
苏凯	长春生物制品研究所
孙国栋	邯郸市中心血站
童军	长春生物制品研究所
汪传喜	广州市血液中心
王冬倩	长春生物制品研究所
王雪明	苏州大学附属第一人民医院
肖露露	广州中山大学组织配型中心
邢颜超	兰州军区乌鲁木齐总医院
杨贵贞	吉林大学基础医学院
杨文冲	长春生物制品研究所
于卫建	大连市红十字血液中心
曾繁启	长春生物制品研究所
赵锋	张家口市中心血站
赵守明	吉林省公安厅 135 所
赵祥胜	深圳市人民医院
赵子辰	吉林省劳研所
周源	太原市红十字血液中心
朱建春	长春生物制品研究所
蔡红霞	张金玲 任瑶 赵春华

绘 图

前 言

人类血型的研究是血液免疫学研究的主要内容之一，但其本身又是完整、系统的学科。在其超过百年的历程中，很多成果都是推进人类医学发展的经典范例，特别是近二十年来，对人类血型的认识和应用，极大地促进了基础和临床医学的进展。Denis 在 1667 年 6 月 15 日开创了给人类输血的历史，但之后二百多年中经历了无数次失败，直至 1900 年，Karl Landsteiner 发现了人类 ABO 血型，输血才开始能够成功地应用于临床以挽救患者。今天，对绝大多数红细胞血型、血小板血型、白细胞血型及 HLA 等，不论是在抗原分子水平、还是在基因水平，都有了比较清楚的认识，如对 RhD 血型不完全表位抗原的认识，重新确定了 RhD 血型弱型的定义和分类，进一步规定了血型试剂的质量要求，规范了血型检测程序等，更进一步保证了安全输血。现已明确胎母血型不相容新生儿溶血病的病理生理，不仅存在着红细胞免疫性溶血，也存在一些血型抗体作用于造血干细胞的再生障碍性贫血。此外，一些变化的血型抗原是肿瘤标记；人体内存在系列的自然发生的抗体；一些血型抗原是疟原虫受体、所感染的病原微生物受体；一些血型抗原和某些细胞因子有关；等等。这些都在揭示血型与人体自然免疫防御机制密切相关。还应强调的是，血型理论研究及临床应用，更是因免疫学和分子生物学层出不穷的新技术的出现而推进。例如，微柱凝胶免疫检测技术使得不完全抗体检测成为临床常规检查；免疫磁珠试验进一步使血型检测更规范化、自动化；基因芯片技术为血型检测展示了新的前景；PCR 技术不仅应用于血型基础研究，而且逐渐应用于临床常规检测，如对血小板血型的研究和应用。

本书在编写过程中始终贯穿“传统与现代相结合、经典与创新相结合、理论与实践相结合”的精神，详细介绍血液免疫学血型领域的

基本理论知识,充分吸纳国内外最新研究成果。本书的编写者都工作在血型领域及相关学科第一线,因此本书很多内容是实践的总结。也正是由于本书的编写者群体和全国更多的血型工作者的共同努力,才使得我国今天能够在免疫学血型领域与国际同步发展,甚至超前发展,如单克隆抗体血型试剂的研制和应用、微柱凝胶检测技术和免疫磁珠检测技术的创新与发明。本书除总结了我国血型工作者的实践经验外,还参考了大量国际上公开发表的文献,包括 *Vox Sanguinis*, *Transfusion*, *Transfusion Medicine* 等专业杂志,以及近十余年发表的数十部血型学、输血医学和免疫学专著。

全书分4篇31章。基础篇:输血相关免疫学基础,生物化学和分子生物学基础,遗传学基础和血型遗传,造血干细胞和血细胞的发生;血型篇:组织血型和器官血型,红细胞血型总论,全部血型系统,血型集合和血型系列抗原,血小板血型,白细胞血型及HLA等;血型应用篇:红细胞输血血型相容性试验,胎母血型不合新生儿免疫溶血性疾病,免疫溶血性输血反应等;实验技术篇:标本制备,实验质量保障,免疫诊断概述,抗人球蛋白试验,微柱凝胶免疫分析技术及免疫磁珠分离分析技术等各种经典与创新的免疫学诊断技术,同时也简单介绍了血型学相关的分子生物学实用技术。

本书在编写中注意内容选取的广泛性、新颖性,理论叙述的科学性、系统性,以及实验技术的实用性与先进性;将我们自己的研究成果、临床经验与经典的及最新的权威文献资料相结合,力求全面、系统地反映学科发展现状与趋势。希望本书能够成为我国血液免疫学基础和应用研究、临床实践的有益参考书。但因编者的学识水平与文字能力所限,书中定有不妥之处,恳请各位读者不吝指正。

李勇 马学严

2006年5月于长春

目 录

基 础 篇

第 1 章	输血相关免疫学基础·····	3
第 2 章	生物化学和分子生物学基础·····	28
第 3 章	遗传学基础和血型遗传·····	60
第 4 章	造血干细胞和血细胞的发生·····	91

血 型 篇

第 5 章	组织血型 and 器官血型·····	105
第 6 章	红细胞血型总论·····	120
第 7 章	ABO 血型系统 (ABO, 001)·····	128
第 8 章	Hh 血型系统 (H, 018)·····	146
第 9 章	Lewis 血型系统 (LE, 007) 及其相关抗原·····	156
第 10 章	I 血型系统抗原 (I ₁ , 027. 001) 和血型集合抗原 i (I ₂ , 207. 002)·····	165
第 11 章	P 血型系统 (P, 003) 和 Globoside 血型系统及 Glob 血型集合·····	170
第 12 章	Rh 血型系统 (RH, 004)·····	176
第 13 章	MNS 血型系统 (MNS, 002)·····	207
第 14 章	其他红细胞血型系统·····	236
第 15 章	红细胞膜隐蔽抗原及多凝集抗原·····	275
第 16 章	血小板免疫学概要·····	282
第 17 章	人类白细胞抗原·····	312
第 18 章	粒细胞抗原和抗体·····	331

血型应用篇

第 19 章	红细胞输血血型相容性试验·····	341
--------	-------------------	-----

第 20 章	胎母血型不合新生儿免疫溶血性疾病	410
第 21 章	免疫溶血性输血反应	431
第 22 章	输血相关移植物抗宿主疾病	445
第 23 章	自身免疫溶血性贫血和药物免疫溶血性贫血	456
第 24 章	法医物证痕量 ABH 血型物质的检测	475
第 25 章	亲子鉴定和血痕标本检测	479

实验技术篇

第 26 章	血液标本的制备和正常值	501
第 27 章	质量保证	509
第 28 章	免疫诊断学概述	545
第 29 章	微柱凝胶免疫实验技术基础	561
第 30 章	血型血清学实验方法	586
第 31 章	分子生物学实验方法	702
主要参考文献		763

基础篇

第 1 章

输血相关免疫学基础

-
- 1.1 概述
 - 1.2 免疫器官
 - 1.3 免疫活性细胞
 - 1.3.1 B 细胞
 - 1.3.2 T 细胞
 - 1.3.3 K 细胞和 NK 细胞
 - 1.3.4 巨噬细胞
 - 1.3.5 抗原呈递细胞
 - 1.4 免疫活性分子
 - 1.4.1 抗体
 - 1.4.2 补体
 - 1.4.3 细胞因子
 - 1.4.4 免疫球蛋白超家族
 - 1.4.5 CD 抗原
 - 1.4.6 黏附因子
 - 1.5 主要组织相容性复合体
 - 1.6 免疫应答
 - 1.6.1 自然免疫应答和获得性免疫应答
 - 1.6.2 体液免疫应答和细胞免疫应答
 - 1.7 血型血清学部分定义辨析
 - 1.7.1 IgG 不完全抗体的 Coombs 试验
 - 1.7.2 需要补体和抗补体的 Coombs 试验
 - 1.7.3 直接 Coombs 试验和间接 Coombs 试验
 - 1.7.4 抗体和免疫球蛋白
 - 1.7.5 抗体类别及其亚类
 - 1.7.6 完全抗体和不完全抗体
 - 1.7.7 规则和不规则抗体
 - 1.7.8 意外抗体和非意外抗体
 - 1.7.9 免疫抗体和自然发生的抗体
 - 1.7.10 临床有意义抗体和无意义抗体
-

1.1 概述

免疫学是研究人体通过免疫系统识别并排斥外界非己物质,将其消灭和清除的生物科学。

这些非己物质包括病毒、细菌、支原体、寄生虫、肿瘤、移植器官、组织及衰老或突变的细胞等。

人体正常的免疫功能依赖于完整、健康的人体免疫系统。免疫系统包括免疫器官,如骨髓、胸腺、淋巴结、肝脏、脾脏;各种免疫活性细胞;多种体液分子,如抗体、补体、细胞因子等。广义讲,免疫系统还包括皮肤、呼吸消化系统黏膜等,神经内分泌系统也发挥着免疫调整功能。

免疫应答依其发生性质分为:自然免疫(natural immunity)和获得性免疫(acquired immunity),前者也称为先天免疫(innate immunity),后者也称为适应性免疫(adaptive immunity)。依据免疫反应中的免疫活性分子或免疫活性细胞的主要作用分为体液免疫(humoral immunity)和细胞免疫(cellular immunity)。

免疫应答对人体具有免疫防护和免疫病理双重作用,前者消灭清除病原微生物、癌变的组织细胞等,对人体是有益的,但人体如果对病原微生物和其他外界物质(如花粉等)的侵袭反应过强,则可能引起超敏反应(hypersensitivity reaction)或变态反应(allergy reaction)。

人体免疫应答最基本的功能是对侵入的非己物质的辨认和识别。同种异体器官移植和输血必须克服与避开人体免疫识别功能,最大程度地减轻和预防免疫排斥反应,其中包括宿主抗移植反应(HVGR)和移植物抗宿主反应(GVHR)。

同种异体抗体,即血型抗体是输血相关免疫学最基本的内容,本章将抗体的定义、分类及不同的表述和其与安全输血、新生儿溶血病的关系等予以介绍。

1.2 免疫器官

根据在免疫功能中发挥的作用,免疫器官分中枢免疫器官和周围免疫器官,中枢免疫器官包括骨髓、肝脏和胸腺,周围免疫器官包括淋巴结、脾和胃肠道及支气管壁淋巴样组织。

1.3 免疫活性细胞

免疫活性细胞包括B淋巴细胞(简称B细胞)和T淋巴细胞(简称T细胞)及其亚类、自然杀伤细胞(简称NK细胞)、巨噬细胞、多型核白细胞、树突状细胞、红细胞等。

所有这些细胞都源自造血组织骨髓。骨髓中造血干细胞称之多潜能干细胞,由该细胞分化为两个系列的造血干细胞,即髓粒系干细胞和淋巴样干细胞,再由此分化为髓(粒)系细胞和淋巴系细胞。髓粒系细胞包括粒细胞(嗜中性、嗜碱性、嗜酸性粒细胞)、血小板、肥大细胞、巨噬细胞、树突状细胞和红细胞;淋巴系细胞包括T细胞和B细胞,NK细胞也来自淋巴样干细胞。人体红细胞是免疫活性细胞,它至少通过两种途径参与人体复杂的网络状免疫防御机制:①红细胞抗原和相应的自然抗体反应,包括其T/Tn(T/Tn抗原是人体很多组织细胞和红细胞膜上的隐蔽抗原,只是在一些病理情况下该抗原才暴露)等隐蔽抗原抗体反应。②通过红细胞膜C1受体与血清中发生的抗原抗体复合物结合。T细胞和B细胞在人体免疫器官和组织的分布见表1.1。

表 1.1 淋巴细胞在正常人体组织中的分布比例

组织	淋巴样细胞分布比例/%		
	T 细胞	B 细胞	NK 细胞
外周血	70 ~ 80	10 ~ 15	10 ~ 15
骨髓	5 ~ 10	80 ~ 90	5 ~ 10
胸腺	99	< 1	< 1
淋巴结	70 ~ 80	20 ~ 30	< 1
脾	30 ~ 40	50 ~ 60	1 ~ 5

人 B 细胞是在骨髓中发育成熟的。人 T 细胞则是在不成熟的前体细胞阶段从骨髓进入血流、胸腺,在胸腺分化增殖发育为成熟的 T 淋巴细胞。进入血流的淋巴细胞在没有受到抗原刺激之前,称之幼稚淋巴细胞(native lymphocyte),呈非分裂状态,但具有免疫应答的潜能。

幼稚淋巴细胞绝大部分在离开骨髓或胸腺后,几天内即经过凋亡程序而死亡,少部分幼稚淋巴细胞接受了外界异物或病原体的刺激而被激活。进一步分裂增殖,其中一部分又处于休息状态,称之记忆淋巴细胞,而另一部分则分化为免疫效应细胞。记忆淋巴细胞可以在体内存活很多年,在此期间接受同样抗原刺激后,能很快地被激活。而免疫效应细胞一般只能存活数日,在短期内特异性地发挥抵抗外界异物或病原体侵袭的功能。

1.3.1 B 细胞

B 细胞,即骨髓依赖性淋巴细胞。淋巴样干细胞在骨髓中发育成未成熟 B 细胞,随血流到达外周免疫器官特定部位,经抗原刺激发育成成熟的 B 细胞,分泌特异性抗体,发挥体液免疫作用。在正常外周血中的 B 细胞占淋巴细胞总数的10%~15%,在胸导管中 B 细胞数量少于1%。

B 细胞特异性识别抗原的结构称之 B 细胞受体(B cell receptor, BCR),BCR 是由细胞膜免疫球蛋白(mIg)分子和 Ig α 、Ig β 蛋白质分子构成。该表面免疫球蛋白分子是 B 细胞接受抗原的受体,Ig α 和 Ig β 分子启动激活信号向胞浆内传递。

成熟的 B 细胞表面具有免疫球蛋白 IgM 和 IgD 分子,该受体与特异性抗原结合后,并从辅助 T 细胞得到细胞因子的信号,分化成为浆细胞(plasma cell),浆细胞无表面免疫球蛋白分子,而且细胞很大,充满了生成蛋白质的细胞器(内质网),3~4 天生成大量抗体,分泌于细胞外介质中。浆细胞产生的抗体与其分化前的 B 细胞表面抗原受体,具有相同的特异性。能产生相同特异性抗体的 B 细胞或浆细胞族,是同一 B 细胞克隆成员。B 细胞分泌的可溶性免疫球蛋白分子又称抗体。抗体分为五类免疫球蛋白:IgG、IgM、IgA、IgD、IgE,可进一步将其分为亚类。B 细胞介导的主要是体液免疫反应。抗体与刺激其产生的抗原特异性结合,发挥效能,如可以中和毒素使之失活;可以结合病毒,阻断病毒继续侵袭细胞;也可以发挥调理素(opsonin)的功能,有助于其结合颗粒性抗原,如细菌被吞噬、消灭。B 细胞也发挥着抗原呈递功能,以及分泌一些淋巴因子(lymphokine)对其他免疫活性细胞的生长和活性发挥重要功能。不是所有的 B 细胞都转变成浆细胞并产生抗体,其中有一些成为记忆细胞。记忆应答产生的主要是 IgG 类抗体。

抗体产生理论可以用克隆选择假说解释,其可高度概括为:抗原与具有该抗原相同特异性的细胞表面受体的 B 细胞结合,该 B 细胞活化增殖,并生成相同特异性的抗体。在基因控制下,B 细胞合成不同特异性、不同类别的免疫球蛋白。

抗体产生的基因基础:人体识别和应答的不同性质的抗原物质数量巨大,大概至少需要 B 细胞产生 1 亿种不同特异性抗体,人体并无如此巨大数量的对应基因来编码这些特异性抗体。现已清楚,是基因重组(gene rearrangement)的机制产生了抗体的多样性。

免疫球蛋白的基因有编码重链的基因库(H 基因库),位于第 14 条染色体;编码轻链的基因库,其中 κ 轻链基因库位于第 2 条染色体上, λ 轻链基因库位于第 22 条染色体上。

免疫球蛋白重链由四个基因片段编码,即 V_H (可变区, variable)、 D_H (多样性区, diversity)、 J_H (连接区, joining)和 C_H (稳定区, constant)。

每一个基因片段内有多数基因:数百个 V_H 基因,20 ~ 30 个 D_H 基因,约 6 个 J_H 基因和 9 个不同的 C_H 基因。 C_H 中 9 个基因分别是 μ 、 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$ 、 $\gamma 4$ 、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 ϵ 和 δ 基因,这些基因分别决定免疫球蛋白的类别,即 5 种免疫球蛋白 IgM、IgG、IgA、IgD、IgE。

V 、 D 和 J 基因重组,同时加入 μ 和 δ 基因编码生成 B 细胞膜上的免疫球蛋白受体, IgM 和 IgD。由 IgM 或 IgD 向其他型的转变是重链分子的改变,并不影响抗体分子的特异性。免疫球蛋白四个重链基因可以组成 10^4 种可能的基因组合。

轻链只有 3 个基因片段(V_L 、 J_L 和 C_L),可以组成 10^3 种可能的轻链组合。当重链和轻链组合时,可以形成数百万至数千万的基因组($10^4 \times 10^3$),每一个基因组能够编码一个特定抗原的特异性抗体。除基因重组外,其他影响抗体多样性的因素有: B 细胞活化时发生的体细胞突变;重链和轻链结合时发生的组合移位;基因连接时在基因一端随时加入的 DNA 碱基对。以上这些产生抗体多样性的机制保证了 B 细胞对于可能遇到的众多抗原(大概有 10^{11} 种抗原特异性)都能够产生各自特异性的免疫球蛋白。

1.3.2 T 细胞

T 细胞的全称为胸腺依赖的淋巴细胞,起源于骨髓,在胚胎早期移行至胸腺,胸腺的微环境影响其选择、分化、增殖、发育成熟或者死亡。此微环境是由胸腺上皮细胞、树突状细胞、巨噬细胞,以及细胞外基质、胸腺素、其他胸腺激素构成。成熟的 T 淋巴细胞通过淋巴系统和血流到达并存活在淋巴结和脾脏中,一些仍保留在血液循环中。应用 Wright 染色区分不开 B 细胞和 T 细胞的不同形态,要用有丝分裂原刺激和体外活细胞染色技术才能区分。T 细胞总数的 70% ~ 80% 在外周血(表 1.1)中并且存活时间较长。它们的平均半衰期超过 1 年,有一些甚至可长达 20 年。

T 细胞表面也有特异性识别抗原的受体,称之 T 细胞抗原受体(T cell antigen receptor, TCR),其分子结构是一对穿膜多肽。每条肽链包含膜外区、跨膜区和胞浆区三部分。TCR 有两类:一类是由 α 链和 β 链组成的一对多肽, $TCR\alpha\beta$;另一类是由 γ 链和 δ 链组成的一对多肽, $TCR\gamma\delta$ 。膜外区肽链折叠成可变区或称超变区(V 区)和恒定区(C 区)两个功能区,与 BCR 的结构类似,属于免疫球蛋白超家族。 $TCR\alpha\beta$ 识别并与 MHC-肽复合物中的肽抗原结合,但不能启动使细胞活化的信号; $TCR\gamma\delta$ 识别的抗原无需预先与 MHC 分子结合。成熟的 T 细胞表面都表达 CD3 分子。在胸腺发育早期阶段及 T 细胞整个生命期,其细胞表面都表达 CD2 分子,并且在其他细胞都没有 CD2 分子。T 细胞在抵抗病毒、真菌,特别是在对兼性微生物的保护中起着重要的作用,这种功能称之细胞介导的获得性免疫。在 T 细胞中还有一定数量的亚群没有被认知。T 细胞的分类和其功能可能根据其细胞表面的标记分子进行识别,如表 1.2 所示。

表 1.2 T 细胞表面重要的分子及功能

标记分子	主要功能及意义
T 细胞受体 CD3 复合物	结合抗原 转导 T 细胞受体的信号 T 细胞特异性标记
CD2、CD5、CD7 CD4	T 细胞系特异性标记 主要是 Th(辅助性 T 细胞)亚群标记,与 MHC II 类蛋白质反应
CD8	主要是 Tc(细胞毒性 T 细胞)亚群标记,与 MHC I 类蛋白质反应
CD28	特异性激活的标记,从抗原呈递细胞接受 B7 介导的刺激信号
IL-2 受体、MHC II 类蛋白、转铁蛋白受体、CD25、CD29、CD54、CD69	特异性激活的标记
IL-1 受体、IL-6 受体、TNF2 受体	细胞因子受体
Fc 受体	结合免疫球蛋白
LFA-1、ICAM-1	细胞间黏附分子

IL:白细胞介素(interleukin);TNF:肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor);LFA:白细胞功能性抗原(leukocyte functional antigen);ICAM:细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule)。

1.3.2.1 辅助性 T 淋巴细胞

辅助性 T 淋巴细胞(简称 Th 细胞)的数量占外周血中 T 细胞总数的 40% ~ 60%。Th 细胞因表面具有 CD4 蛋白而不同于免疫系统中的其他细胞,CD4 分子协助 Th 细胞特异性表面抗原受体结合巨噬细胞呈递的抗原。Th 细胞受体由两个蛋白质链组成,并且被呈递的抗原镶嵌在这两条链的凹槽中,一旦 Th 细胞已经与特异的抗原结合,就从巨噬细胞收到了一个信号,通过产生前炎性蛋白,细胞因子帮助活化免疫系统其他细胞扩大免疫应答。Th 细胞通过产生混合细胞因子活化 B 细胞。B 细胞通过特异性细胞表面抗原受体识别相应的抗原,并且从 Th 细胞收到了细胞因子信号,分化增殖成为浆细胞,进而分泌抗体。浆细胞产生的抗体与浆细胞表面抗原受体,有相同的抗原结合特异性。Th 细胞在细胞介导的免疫应答中也发挥作用,并且参与移植物抗宿主反应。CD4 表面蛋白是人类免疫缺陷病毒在 Th 细胞上的附着位点。Th 细胞首次接触抗原后的应答相对迟缓,要 5 ~ 7 天才产生抗体和产生相当数量的活化细胞。人体首次接触病原微生物抗原后获得的免疫反应使人们从疾病中恢复过来,但通常不能防止微生物感染,它们在被免疫应答摧毁之前,已经在人体内生长了一周。但正是首次免疫应答,使人体免疫系统产生了记忆细胞,记忆细胞在血液循环中可以存活数年。如果再次接触同一病原体,这些记忆细胞将会迅速活化,接触病原体与产生免疫的间隔时间非常短。再次应答可以有效地预防疾病。这是免疫和预防接种的基础。所有的淋巴细胞都能产生“记忆”,但是非特异性的引起炎症的细胞没有此功能,如巨噬细胞和中性粒细胞。

1.3.2.2 细胞毒性/抑制性 T 细胞

具有表面蛋白 CD8 的 T 细胞亚群为细胞毒性抑制性 T 细胞。CD8 阳性的细胞(CD8⁺细胞)具有两种不同的重要功能:①这些细胞通过它们的抑制因子,抑制免疫应答;②通过细胞毒作用杀死病毒感染细胞、肿瘤细胞或移植组织细胞。CD8⁺的细胞毒作用抑制性 T 细胞,像 CD4⁺Th 细胞一样,具有抗原特异性的细胞表面受体。该抗原特异性

受体结合靶抗原,同时接受 Th 细胞传递的细胞因子信号,CD8⁺ 细胞被激活。一旦被激活,具有细胞毒性的 T 细胞的抗原受体特异性地结合感染细胞表面的病毒抗原,并杀死感染细胞。通过识别感染细胞上的 HLA I 分子,CD8 稳定抗原受体和病毒抗原的关系。细胞因子帮助细胞毒性 T 细胞转化,该细胞浆中有被活化的蛋白质颗粒叫穿孔素。穿孔素在靶细胞上建立非特异的钙通道,从而杀死病毒感染的细胞。钙离子快速地、不可控地进入病毒感染的细胞,使感染细胞中毒,阻止病毒进一步复制。细胞毒性抑制性 T 淋巴细胞也作为首次免疫应答的一部分产生免疫记忆。

1.3.3 K 细胞和 NK 细胞

K 细胞,即杀伤细胞,是大颗粒状的淋巴细胞,有能力摧毁肿瘤细胞,但这些细胞上的抗原受体性质还未被充分认识。已知 K 细胞表面有 Fc 受体,通过 Fc 受体,K 细胞可被抗体包被的肿瘤靶细胞吸附。

NK 细胞对不同的病毒感染和肿瘤细胞具有广泛的细胞毒性作用,其抗原受体和杀伤方式还不很清楚,只知道它分泌穿孔素溶解肿瘤细胞。

1.3.4 巨噬细胞

巨噬细胞、中性粒细胞构成炎症免疫应答。巨噬细胞是一种无分叶核的单核细胞,可被固定在组织中,也可自由移动。可移动的巨噬细胞是外周血中单核白细胞的成熟形式。被固定在组织中的巨噬细胞包括肝中的枯否(Kupffer)细胞、结缔组织的组织细胞,以及其他固定细胞组成的所谓网状内皮系统。巨噬细胞也见于脾脏、淋巴结、骨髓的窦状腺组织内。

从功能上讲,巨噬细胞是一种非特异性的吞噬细胞。有吞噬功能的巨噬细胞,能吞噬并消灭它们的靶物质。当这些靶物质(微粒)被调理(如表面覆盖抗体或活化的补体)时,在机体内就会受到吞噬细胞攻击。包被补体或抗体的颗粒抗原,更易被巨噬细胞吞噬。巨噬细胞具有非特异性抗体受体,这种受体叫做 Fc 受体,巨噬细胞表面也有活化的补体受体。巨噬细胞伸展“伪足”包绕微粒,如细菌微粒,实施吞噬作用。这些细胞与免疫系统的其他细胞一样,被炎性化学物质吸引到感染部位,这种现象称为趋化现象。

巨噬细胞非特异性地识别目标,巨噬细胞不介意吞噬的是病毒还是真菌或木屑。实际上,它能够立即吞噬上述三种物质。

为清除血液中的微粒、病原菌、被破坏了的白细胞和红细胞及外来组织或器官等物质,巨噬细胞将这些处理的抗原物质呈递给 T 细胞和 B 细胞。一旦巨噬细胞吞噬了被抗体或补体包裹的微粒,巨噬细胞内的蛋白酶将微粒降解为碎片。降解的蛋白质或多糖呈现在巨噬细胞的表面,与 HLA II 结合,这个过程称为“抗原呈递”。T 细胞以受体特异性识别巨噬细胞表面的碎片。如果 T 细胞的受体接受了特异的抗原,并从巨噬细胞接受了一个化学信号,或与一个巨噬细胞表面的适合的分子反应,T 细胞被活化并且产生特异性、获得性免疫。除了这一主要的功能外,巨噬细胞还显示许多其他功能,这些能力包括可产生和分泌各种酶,如活化血浆酶原、使胶原变性及产生补体成分。