



全国医学高等教育专升本教材

QUANGUO YIXUE GAODENG JIAOYU ZHUANSHENGBEN JIAOCAI

临床免疫学

主 编 李朝品 孙 新 孟繁平

LINCHUANG
MIANYIXUE



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

• 全国医学高等教育专升本教材 •

临 床 免 疫 学

LINCHUANG MIAN YIXUE

主 编 李朝品 孙 新 孟繁平

副主编 张荣波 常 江 李水仙 李爱国

编 者 (以姓氏笔画为序)

万中原 白华民 孙 新 李水仙 李松春

李爱国 李朝品 吴俊英 张荣波 孟繁平

金 丹 姚月梅 栾 怡 常 江 蔡 茹

图书在版编目(CIP)数据

临床免疫学/李朝品,孙新,孟繁平主编. —北京:人民军医出版社,2004.1

全国医学高等教育专升本教材

ISBN 7-80157-978-X

I. 临… II. 李… III. 医药学:免疫学-医学教育:高等教育-升学参考资料 IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 055417 号

主 编:李朝品 孙 新 孟繁平

出 版 人:齐学进

策划编辑:丁金玉等

责任审读:余满松

版式设计:赫英华

封面设计:龙 岩

出版发行:人民军医出版社

地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号,邮编:100842,电话:(010)66882586、66882585、51927258

传真:(010)68222916,网址:www.pmmmp.com.cn

印 刷:潮河印刷厂

装 订:春园装订厂

版 次:2004 年 1 月第 1 版,2004 年 1 月第 1 次印刷

开 本:787×1092mm 1/16

印 张:14.25

字 数:339 千字

印 数:0001~3500

定 价:22.00 元

(凡属质量问题请与本社联系,电话:(010)51927289、51927290)

编审委员会名单

主任委员

钟世镇 王春生 马建中

常务副主任委员

高体健 齐学进

副主任委员 (以姓氏笔画为序)

王仙园	王庸晋	田晓丽	白 琴	刘国强	刘爱国
孙 红	李铨万	李朝品	何 利	张文清	陈胜秋
范振华	和彦玲	郑木明	闻宏山	姜凤兰	洪先本
姚 磊	唐 军	黄伟灿	曹 凯	常兴哲	焦解歌

常务委员 (以姓氏笔画为序)

王志红	王丽莎	王培华	朱京慈	庄 平	刘冬焕
刘纯艳	李 砾	李治淮	汪初球	陈忠义	柳明珠
袁爱华	郭永洪	桑瑞兰			

委 员 (以姓氏笔画为序)

王亚峰	王庸晋	吕路线	伍素华	刘晓红	刘德纯
刘燕燕	安建钢	杨保胜	张改叶	张金钟	张翼翔
陈正跃	岳秀兰	赵 莉	姜安利	徐 燕	郭明贤
黄正明	崔存德	雷 鹤			

**

**

**

**

总策划编辑 齐学进 陈琪福 姚 磊

编辑办公室 姚 磊 杨磊石 丁金玉

秦素利 张 峥

第一主编名单

- | | |
|-------------|-----|
| 1 人文社会医学概论 | 王亚峰 |
| 2 护理科研基本方法 | 徐 燕 |
| 3 护理伦理学 | 张金钟 |
| 4 护理心理学 | 刘晓红 |
| 5 护理管理学 | 姜凤兰 |
| 6 护理教育学 | 张改叶 |
| 7 护理美学 | 雷 鹤 |
| 8 遗传与生殖科学 | 杨保胜 |
| 9 临床解剖学 | 赵 莉 |
| 10 临床免疫学 | 李朝品 |
| 11 医院感染护理学 | 伍素华 |
| 12 临床营养学 | 安建钢 |
| 13 临床病理生理学 | 陈正跃 |
| 14 临床病理解剖学 | 刘德纯 |
| 15 预防医学 | 张翼翔 |
| 16 生物化学 | 岳秀兰 |
| 17 临床生理学 | 崔存德 |
| 18 临床药理学 | 黄正明 |
| 19 现代医学导论 | 高体健 |
| 20 护理学导论 | 姜安丽 |
| 21 健康教育学 | 郭明贤 |
| 22 现代护理实践技能 | 朱京慈 |
| 23 现代内科护理学 | 王仙园 |
| 24 现代外科护理学 | 袁爱华 |
| 25 危重症护理学 | 王庸晋 |
| 26 精神科护理学 | 吕路线 |
| 27 老年护理学 | 王志红 |
| 28 社区护理学 | 刘纯艳 |
| 29 康复护理学 | 王培华 |
| 30 健康评估 | 刘燕燕 |

前 言

免疫学作为一门独立的学科历史并不长,但它发展非常迅速,已成为生命科学和医学领域中的前沿学科。几十年来,免疫学取得了一系列令人瞩目的辉煌成就,免疫学技术已被广泛地应用到医学和生物学各领域的研究中。随着免疫学涉及的领域不断扩展,延伸和分化出的分支学科也在不断增加。临床免疫学就是利用免疫学理论与技术研究疾病的发生机制、诊断、治疗和预防等诸多临床问题的一门实用性免疫学分支学科。

早期的免疫学是从研究机体抗微生物感染而发展起来的,20世纪40年代中期,随着对免疫研究的深入,加上细胞生物学、遗传学和生物化学的渗透发展,使免疫学飞跃发展成为一门独立的学科。人们认识到抗感染免疫仅仅是免疫系统的一个重要功能,免疫系统在机体内还具有其他多项生理功能,现一般将免疫功能归纳为免疫防御、免疫自稳和免疫监视三个方面。

近年来,免疫学与分子生物学、细胞生物学等快速发展的学科相互渗透、相互推动,取得了一系列突破性成果,诸如在APC摄取、加工、处理内源性或外源性抗原的胞内机制,MHC生物学作用的本质,T/B淋巴细胞在胸腺和骨髓内外的增殖分化发育,TCR/BCR特异性识别抗原的分子机制,T/B淋巴细胞活化信号的传导途径,免疫细胞的凋亡机制及其生物学意义,各种免疫分子(包括细胞因子及其受体、黏附分子及其配体、CD分子等)的生物学特征及其功能等方面的研究均获得令人鼓舞的新成果,特别是在免疫耐受、免疫遗传学、生殖免疫学、肿瘤免疫学、免疫药理学等领域表现尤其显著,应用免疫学理论进一步揭示和阐明了许多疾病的本质,免疫学新方法、新技术也为其他学科的科学研究和疾病的诊断治疗提供了更为敏感和特异的方法。这一切都使临床免疫学内容得到了极大的丰富。

在抗感染免疫方面,一些严重危害人类健康的病原体,如HIV感染人体后对机体致病作用的免疫学机制正在逐步被揭示,针对不同病原体的传统的主动免疫措施和被动免疫措施正不断得到改进,同时,在基因工程抗体和其他新型免疫分子的研制,新型免疫生物疗法和现代免疫学技术的建立,副作用更少、效果更好的各种新型免疫制剂和疫苗,特别是分子疫苗的研制等免疫学应用领域也获得了长足进展。运用免疫学方法可望从根本上预防和治疗肝炎、艾滋病等这一类难以对付的传染病。

应用分子免疫学方法不断阐明免疫缺陷病、免疫增殖病及一些“疑难杂症”的分子发病机制,可望在不远的将来能从分子水平或基因水平上寻找到解决这些疾病的根本性治疗措施,1990年对严重联合免疫缺陷病进行基因治疗已首先获得成功。

创伤免疫的研究结果表明,创伤后机体免疫功能存在不同程度紊乱,主要表现为程度不同的免疫抑制或免疫缺陷,并以非特异性免疫功能抑制为主,免疫抑制状态持续的时间越长,感染和创伤后死亡的发生率越高。因此,对创伤免疫复杂机制的进一步研究将为预防和逆转机体免疫抑制状态找到更有效的免疫学措施。

超敏反应是由于机体对外来抗原的免疫反应过强,出现严重的炎症反应或病理性损伤。近年来从分子免疫学水平上对超敏反应的研究取得了一些重要进展,弄清了在超敏反应发生过程中一些调节性细胞因子和受体分子所发挥的作用机制,科学工作者正在设法调控这些分子的表达或开发相应的拮抗药物来调节机体的免疫应答程度,进而达到治疗超敏反应的目的。

自身免疫和免疫耐受一直是免疫学研究的热点领域,随着对这些领域研究的深化,不仅为揭示自身免疫病的发病机制、寻找治疗自身免疫病的免疫学措施带来了希望,同时也推动了移植免疫学研究进一步向前发展,应用免疫学方法在寻找更合适的组织器官来源和更有效地防治免疫排斥反应措施的同时,也在不遗余力地寻找诱导移植耐受的方法。

肿瘤已成为严重危害人类健康的主要疾病,肿瘤发生原因异常复杂,但肿瘤是免疫相关性疾病是得到公认的,因此,肿瘤免疫也一直是免疫学的重点领域。在探索肿瘤逃逸免疫的机制和寻找治疗肿瘤的免疫学方法上付出了很大的努力,取得了一系列成果。肿瘤发生的分子机制被不断揭示,重组细胞因子、单克隆抗体和基因工程抗体的应用使治疗肿瘤的免疫学手段不断更新。

生殖免疫学也是临床免疫学的一个重要领域,在围生期免疫、免疫避孕和免疫性不育等领域取得了较多的研究成果,但更多复杂的免疫学问题还有待进一步深入研究。衰老与免疫的关系是老年免疫学关注的焦点,对衰老免疫的研究正在不断揭示衰老的免疫变化,将为应用免疫学方法预防和控制衰老提供有益的启示。随着一些更特异和更灵敏免疫学方法的不断应用,一些老的免疫方法已相继被淘汰。除了医学学科以外,今天的免疫学方法和技术已被广泛应用到各种科学研究中去。

上述临床免疫学各领域的发展都从不同角度促进了免疫学整体的发展,已经并将继续为人类的健康事业做出积极贡献。

本书针对专升本学生的实际,前3章扼要介绍了基础免疫学知识,以后各章为本书的重点,较系统地介绍了临床免疫学主要分支学科知识,目的是让学习者复习扩大以往所学习的基础免疫学知识,在此基础上较系统地进行临床免疫学知识学习,可以使思路更开阔、知识面进一步拓展,掌握临床免疫学的基础理论、基本知识和基本技能为学习和应用临床各科知识打好基础。

本书在编写过程中得到了许多专家、学者和教授的关心、支持和帮助,在此一并表示衷心感谢。

全书从基本内容入手,简明扼要地介绍各章的重点和难点内容,结合重

点和难点内容编写了各章的复习题,以利于学生学习参考。

本书是由9所医学院校有多年教学经验的教师分工合作编写而成的,由于本教材主要用于医学院校的专升本的学生,因此在编写过程中,我们力求体现出本教材的特色,并适当反映临床免疫学的新进展。尽管如此,由于是第一次编写专升本教材,无成功经验可循,加上时间仓促和编者专业水平所限,不妥甚至错漏之处在所难免,恳切希望大家批评指正。

李朝品

2003年5月于安徽理工大学医学院

目 录

第一章 抗原与抗原呈递细胞.....	(1)
第一节 抗原的概念及分类.....	(1)
第二节 抗原的特异性与免疫原性基础.....	(2)
第三节 抗原呈递细胞.....	(2)
第四节 抗原的处理与呈递.....	(4)
第二章 免疫系统.....	(6)
第一节 免疫组织与免疫器官.....	(6)
第二节 免疫细胞.....	(8)
第三节 免疫分子	(12)
第三章 免疫应答	(29)
第一节 特异性细胞免疫应答	(29)
第二节 特异性体液免疫应答	(35)
第三节 免疫调节	(39)
第四节 免疫耐受	(42)
第四章 感染免疫	(46)
第一节 抗病毒感染免疫	(47)
第二节 抗细菌感染免疫	(49)
第三节 抗真菌感染免疫	(51)
第四节 抗寄生虫感染免疫	(52)
第五章 创伤免疫	(55)
第一节 创伤后机体免疫功能的变化	(55)
第二节 创伤免疫抑制机制	(59)
第三节 创伤后免疫调节治疗	(62)
第六章 过敏反应	(65)
第一节 过敏反应的概念及分类	(65)
第二节 I型过敏反应	(65)
第三节 II型过敏反应	(71)
第四节 III型过敏反应	(73)
第五节 IV型过敏反应	(77)
第六节 超敏反应性疾病的检测和防治原则	(79)
第七章 自身免疫和自身免疫病	(83)
第一节 自身免疫病的概念及分类	(83)
第二节 自身免疫病的发病机制	(84)
第三节 自身免疫病的发病因素	(86)

第四节	自身免疫病致病的效应机制	(87)
第五节	常见自身免疫病的免疫学特征	(88)
第六节	自身免疫病的诊断和治疗	(91)
第八章	免疫增殖病	(93)
第一节	基本概念	(93)
第二节	常见疾病	(93)
第三节	浆细胞疾病的实验室诊断	(99)
第九章	免疫缺陷病	(103)
第一节	基本概念	(103)
第二节	原发性免疫缺陷病	(104)
第三节	继发性免疫缺陷病	(108)
第十章	肿瘤免疫	(116)
第一节	肿瘤抗原	(116)
第二节	肿瘤的发生与免疫功能变化	(119)
第三节	机体抗肿瘤的免疫效应机制	(121)
第四节	肿瘤的免疫治疗	(123)
第十一章	移植免疫	(127)
第一节	组织相容性抗原	(128)
第二节	同种异型抗原识别的细胞及分子基础	(129)
第三节	移植排斥反应	(131)
第四节	延长移植存活免疫学措施	(137)
第五节	移植免疫的研究进展	(139)
第十二章	血液免疫	(143)
第一节	血细胞抗原与血细胞抗体	(143)
第二节	血液免疫病	(146)
第十三章	衰老与免疫	(157)
第一节	衰老的免疫学变化	(157)
第二节	抗衰老的免疫学措施	(162)
第三节	与免疫有关的衰老性疾病的免疫学治疗	(164)
第十四章	生殖免疫	(167)
第一节	围生期免疫	(167)
第二节	免疫避孕	(174)
第三节	免疫性不孕症	(176)
第十五章	临床免疫学诊断	(181)
第一节	免疫学检测基本技术	(181)
第二节	免疫标记技术	(188)
第三节	免疫细胞的检测技术	(192)
第四节	细胞因子的检测技术	(195)
第五节	免疫分子的生物学技术	(196)

目 录

第六节	免疫学检测的应用.....	(198)
第十六章	免疫学防治.....	(201)
第一节	免疫学预防.....	(201)
第二节	免疫治疗.....	(207)

第一章 抗原与抗原呈递细胞

1900年前后,随着抗原与抗体的发现,从而揭示出“抗原诱导特异抗体产生”,免疫化学的发展推动了人们对抗原物质所具有的基本性质的认识。20世纪50年代,细胞免疫学的兴起,使人们对抗原引起的特异性免疫认识更加全面,抗原物质的存在是免疫系统发生免疫应答的基础,作为始动因子的抗原与机体免疫应答的类型及效果关系密切。

第一节 抗原的概念及分类

抗原(antigen, Ag)是指能够刺激机体免疫系统产生免疫应答并能与免疫应答的效应产物 Ab 或效应 T 细胞在体内外发生特异性结合的物质。因此,抗原分子一般具备两种性能:一是免疫原性(immunogenicity),即抗原能刺激特异性免疫细胞,使之活化、增生、分化,最终产生免疫效应物质的特性;二是抗原性(antigenicity),即抗原可在体内外与相应的免疫效应物质发生特异性结合的特性。既具有免疫原性又具有抗原性的物质称为完全抗原或免疫原(immunogen),即通常所称的抗原。不能诱导抗体产生但能与相应抗体分子结合的物质称为半抗原(hapten)。将半抗原偶联在大分子物质(载体, carrier)上即可将半抗原变成完全抗原。

抗原可依据不同的方法进行分类。

按照抗原诱导免疫应答的性能可将抗原分为三类,即胸腺依赖性抗原(thymus dependent antigen, TD-Ag)、非胸腺依赖性抗原(thymus independent antigen, TI-Ag)及超抗原(superantigen, SAg)。凡诱导免疫应答时必须有 T 细胞参与的抗原称为胸腺依赖性抗原。只含有 B 细胞表位,可直接激活 B 细胞的抗原称为非胸腺依赖性抗原。超抗原是一类较为特殊的抗原物质,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。

按照抗原与机体的亲缘关系可将抗原分为 5 类,即异种抗原(heterologous antigen)、同种异型抗原(allogenic antigen)、自身抗原(autoantigen)、嗜异性抗原(heterophil antigen)、独特型抗原(idiotypic antigen)。与宿主不是同一种属的抗原物质称为异种抗原,如病原微生物、细菌外毒素和类毒素、抗毒素。同种异型抗原是指同种间不同个体的特异性抗原。自身抗原是指能诱导宿主发生自身应答的抗原物质。嗜异性抗原是由 Forssman 发现,也称 Forssman 抗原,是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。独特型抗原是指免疫球蛋白家族 V 区(三个互补决定区 CDR1、CDR2、CDR3)所具有的独特的氨基酸顺序和空间构型,可作为自身免疫原,诱导产生抗独特型抗体。

第二节 抗原的特异性与免疫原性基础

抗原在诱导免疫应答的过程中呈现出的最大特点是抗原的特异性(specificity),如伤寒杆菌诱导的免疫应答产物只能与伤寒杆菌反应而不会和其他病原菌反应,这一重要特点也是我们进行免疫学诊断和免疫学防治的理论依据。抗原特异性是由抗原决定基(又称表位,为抗原分子表面几个氨基酸残基组成的特殊序列及其空间结构)的性质、数目和空间构象决定的,是抗原特异性的基础。

抗原免疫原性的本质是异物性,是免疫识别的物质基础。抗原通常是非己物质,如病原体及其产物、动物血清蛋白、异体组织细胞等对人来说都是良好的抗原。抗原物质来源的亲缘关系越远,其化学结构差别越大,其免疫原性越强。此外,抗原的免疫原性还受到抗原分子大小、化学结构等因素的影响,一般来说,蛋白质的分子量越大(10kD 以上),化学结构越复杂,免疫方式较适合,则抗原的免疫原性越好。

第三节 抗原呈递细胞

在免疫应答的过程中,抗原需经一些免疫辅佐细胞的辅助,即由这些细胞对抗原进行摄取、加工、处理,然后呈递给淋巴细胞,才能导致相应细胞活化,产生免疫应答。发挥这一功能的免疫辅佐细胞称为抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)。抗原呈递细胞的共同特点是:具有摄取吞噬作用和表达 MHC 分子能力,摄取吞噬作用是抗原呈递细胞完成抗原呈递的前提,抗原通过特定的方式被吞入细胞内,经过一系列加工处理,然后与 MHC II 类分子一起表达在细胞表面,所有抗原呈递细胞都表达 MHC II 类分子, MHC II 类分子的数量多少决定 APC 的抗原呈递能力。按照抗原呈递细胞在免疫应答中发挥抗原呈递能力的强弱,可将抗原呈递细胞分为 2 类:一是专职抗原呈递细胞(professional APC),包括树突状细胞、巨噬细胞和 B 细胞;二是非专职性抗原呈递细胞,包括内皮细胞、上皮细胞和激活的 T 细胞。抗原呈递细胞的免疫功能除发挥抗原呈递作用外,另一个重要作用是为 Th 细胞活化提供第二信号(协同刺激信号),没有第二信号,仅靠单独的抗原呈递一般不能使 Th 细胞活化。以下介绍几种重要的抗原呈递细胞的特点及抗原呈递功能。

一、树突细胞

树突细胞(dendritic cell, DC)因其典型的树突状形态而得名,是一类形状不规则、成熟时伸出许多树突样长突起呈触须样或伪足样的非单核吞噬系统细胞。该类细胞的特点是:①膜表面高表达 MHC II 类分子;②可表达参与抗原摄取和转运的特殊膜受体,成熟前具有很强的吞噬、处理、加工抗原能力;③成熟后能迁移到淋巴组织的 T 细胞区并呈递抗原给初始 T 细胞,活化未致敏 T 细胞;④细胞表面具有 CD1a、CD11c、CD83 这些特异性表面标志分子;⑤具有典型的树突状形态、抗原呈递效率高。

树突细胞是目前所知的机体内抗原呈递能力最强的抗原呈递细胞。DC 主要有两种来源,即髓源性和血源性(淋巴系来源)。髓源性 DC 是指由骨髓和脐血中 CD34⁺造血祖细胞生成的 DC。从外周血单个核细胞来源的 DC 属于血源性,某些单个细胞在 GM-CSF 和 IL-4 作

用下可转变为 DC, 血源性 DC 与 T 细胞、NK 细胞有共同的前体细胞。

树突细胞广泛分布于脑以外的全身各脏器组织, 在上皮组织和实质性器官中其细胞数量不超过局部细胞总数的 1%; 在血液和淋巴中其数量不超过血液有核细胞总数的 0.1%。树突细胞在不同组织中有不同名称, 如皮肤中的 Langerhans 细胞、血液中的树突状细胞、淋巴液中的隐蔽细胞(veiled cell)和淋巴组织中 T 细胞区的并指状细胞(interdigitating cell)等。

分布于非淋巴组织中的 DC 正常情况下绝大多数都处于非成熟状态, 表面表达的辅助刺激分子及黏附分子低, 但抗原内吞和加工处理能力较强。在摄取抗原后, 特别是在一些细胞因子作用下, DC 即分化、发育成熟, 在 DC 成熟过程中发挥重要调节作用的细胞因子有: GM-CSF、TNF- α 促进 DC 分化; IL-1、IL-6、IL-12 和自身表达的黏附分子辅助 DC 成熟; DC 在成熟过程中, 其捕获和处理抗原的能力逐渐降低, 但呈递的能力则明显增强。成熟后从非淋巴组织迁移到次级淋巴器官, 从而激发 T 细胞应答。

树突细胞的生物学功能主要有: ①抗原呈递作用。对可溶性抗原利用受体介导发挥强大的液相吞饮功能内吞、摄取可溶性抗原; 对颗粒性抗原通过吞噬作用摄取大颗粒或微生物。②参与 T 细胞发育、分化和激活。DC 作为重要的胸腺间质细胞, 对 T 细胞在胸腺中的选择过程起重要作用, 参与中枢免疫耐受的诱导; DC 对外周 T 细胞的分化也发挥重要作用; 此外, 还提供 T 细胞激活的协同刺激信号。③参与 B 细胞发育、分化及激活。DC 可促进生发中心对抗原发生特异性反应; 在 B 细胞表达膜表面高亲和力 Ig 和重排 V 基因中发挥作用; DC 通过高表达 FcR、CR, 使其膜表面长时间附着一定量的抗原, 通过长时间刺激记忆 B 细胞, 使其保持免疫记忆; 可促进静止的 B 细胞表达 B7 分子, 成为有抗原呈递功能的细胞; 通过释放可溶性因子直接调节 B 细胞的生长与分化; 可通过增强细胞因子诱导的 CD40⁺ B 细胞生长和分化或表达类似 CD40L 的分子, 参与 B 细胞的激活。④免疫调节作用。DC 可分泌多种细胞因子参与免疫功能的调节; 分泌多种趋化因子, 介导其他免疫细胞的趋化作用。⑤免疫监视功能。某些前体 DC 对局部各种化学信号十分敏感, 在体内发挥免疫监视作用, 清除异常细胞。⑥DC 参与多种疾病过程的发生。

二、单核吞噬细胞系统

单核吞噬细胞系统(mononuclear phagocyte system, MPS)包括骨髓内的前单核细胞, 外周血中的单核细胞和组织内的巨噬细胞(M ϕ)。骨髓中的髓样干细胞受某些细胞因子的作用发育成前单核细胞, 前单核细胞进一步发育成为单核细胞进入血流, 然后移行至全身各组织器官内, 发育成熟为巨噬细胞。在不同的器官中, 巨噬细胞有不同的名称, 如肝脏中的 Kupffer 细胞、肺中的尘细胞、神经组织中的小胶质细胞、结缔组织中的组织细胞、脾或淋巴结中的巨噬细胞。

巨噬细胞(M ϕ)是体内功能最为活跃的细胞之一, 激活后的 M ϕ 在机体的正常生理功能和病理过程中发挥一系列的生物学作用。M ϕ 的激活过程可分为以下 3 个阶段:

1. 触发应答阶段 当病原体等异物与静止状态的 M ϕ 表面受体接触使 M ϕ 活化, M ϕ 增生、趋化并吞噬异物。此阶段 M ϕ 没有 MHC II 类分子表达, 无呈递抗原和杀伤肿瘤细胞的功能。

2. 启动兴奋阶段 应答的 M ϕ 受淋巴因子等第一类信号启动成为兴奋或启动的 M ϕ , 此时转化为具有呈递抗原功能的 M ϕ 。

3. 激活发展阶段 兴奋的 $M\phi$ 在受到 LPS、 $IFN-\alpha$ 、分枝杆菌等第二类信号刺激后,成为活化 $M\phi$,产生 TNF 及溶细胞蛋白酶等物质,具有杀伤活性。

因此, $M\phi$ 的生物学功能可归纳为:

1. 吞噬杀伤作用 $M\phi$ 能主动吞噬和清除颗粒性外来抗原及直接杀伤病原微生物,一是通过其表面受体如岩藻糖受体、甘露糖受体、黏附分子、CD 分子、C3b 受体及 FcR 等与异物结合,将异物吞入细胞内,激活细胞内的溶酶体酶等杀灭病原微生物或靶细胞,同时将残余物排出胞外;二是通过其产生的 TNF- α 及 NO 等分子直接杀伤靶细胞。 $M\phi$ 正是通过吞噬杀伤作用在机体内发挥了抗病原菌、抗病毒和抗肿瘤效应。

2. 抗原呈递作用 进入 $M\phi$ 的外来抗原,首先在细胞内溶酶体酸性环境中加工处理,大部分被降解后丧失了抗原性,只有少量抗原肽被保留并与 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,将抗原呈递给 $CD4^+$ T 细胞。

3. 免疫调节作用 活化的 $M\phi$ 可产生一系列细胞因子,如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、MCP-1 等,释放一系列炎性介质,如前列腺素 E、白三烯 B₄、血小板活化因子、磷脂酶和过氧化物酶等,这些细胞因子和炎症介质如引起适度的炎症反应对机体是有益的,可产生抗感染免疫保护作用,如反应过度,则对机体是有害的。这些细胞因子除在上述炎症免疫中发挥重要作用外,还具有重要的免疫调节作用,如 IL-1 可促进 B 细胞增殖分化;刺激骨髓多能干细胞增殖。IL-6 亦可促进 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。IL-12 则可激活 NK 细胞增强杀伤活性,促进 NK 分泌 $IFN-\gamma$ 等细胞因子,诱导 T 细胞分化。

三、B 细胞

B 细胞是发挥体液免疫的中心细胞,但在 TD-Ag 引起的体液免疫中它首先是作为抗原呈递细胞发挥功能的,B 细胞之所以具有这一功能是因为它能持续表达 MHC-II 类分子,能有效呈递抗原给 $CD4^+$ Th 细胞,也表达 B7-1 分子,对活化 Th 细胞有协同刺激作用。

B 细胞可通过非特异性的胞饮作用内吞抗原,但更主要的是通过其表面表达的 BCR 结合抗原决定基,以高亲和力受体使抗原浓集于 B 细胞表面,发生受体介导内吞作用,被吞入的抗原分子被水解成抗原性多肽,与 MHC II 类分子形成复合物,表达在 B 细胞表面,并呈递给 $CD4^+$ Th 细胞。

第四节 抗原的处理与呈递

绝大多数情况下,抗原并不能直接激活 T 淋巴细胞或 B 淋巴细胞诱导免疫应答,抗原必须经 APC 处理并呈递才能发挥出免疫原性。抗原处理与呈递的基本过程是:首先是抗原呈递细胞将摄取的抗原进行加工处理、降解为多肽片段,然后部分多肽片段与 MHC 分子结合为多肽:MHC 分子复合物,并转移至细胞表面,与 T 淋巴细胞表面的 TCR 结合,成为 TCR-抗原肽-MHC 三分子复合体,再被呈递给 T 淋巴细胞。 $CD4^+$ T 细胞识别抗原呈递细胞上抗原肽: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。

一、外源性抗原的处理与呈递

来源于细胞外的外源性抗原(exogenous antigen)如被吞噬的细菌或细胞等,在 APC 的溶酶体及内体中经加工处理,最后多数被降解为含有 10~17 个氨基酸残基的短肽,而 MHC II 类分子的抗原结合槽最适合结合的多肽长度在 13~17 个氨基酸之间,因此外源性抗原经 APC 加工处理后的多肽能有效地与 MHC II 类分子结合,然后由 MHC II 类分子呈递给 CD4⁺T 细胞。

二、内源性抗原的处理与呈递

来源于细胞内的内源性抗原(endogenous antigen)如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,在细胞浆内由蛋白酶体将其降解为多肽,长度为 8~13 个氨基酸残基的多肽被转移到内质网腔内能有效地与新组装的 MHC I 类分子结合并表达于细胞表面。这种内源性抗原肽:MHC I 类分子复合物的靶细胞由 CD8⁺T 细胞识别和杀伤。

思考题

1. 抗原的概念。通常对抗原进行分类的依据是什么?可分为哪几类?
2. 什么是抗原的特异性,影响抗原免疫原性的因素有哪些?
3. 抗原呈递细胞的概念。重要的抗原呈递细胞有哪些?它们各有何特点?
4. 简述抗原处理与呈递的基本过程。

(李朝品 张荣波)

参考文献

- 1 林大东,于益芝.郎格罕细胞分化发育研究进展.国外医学免疫学分册,2000;23(6):316—319
- 2 张明胜.抗原提呈的研究进展.国外医学:免疫学分册,2000;23(4):216—220
- 3 郝友华.MHC I 类分子对抗原呈递机制的研究新进展.国外医学:分子生物学分册.1999;21(5):299—302
- 4 王洪平.CD1:第三类抗原递呈分子.国外医学分子生物学分册.1997;19(2):75—80
- 5 Patrick Machy *et al.* Induction of MHC class I presentation of exogenous antigen by dendritic cells is controlled by CD4⁺T cells engaging class II molecules in cholesterol-rich domains. J Immunol,2002,168(3):1172—1180
- 6 Guernonprez P, *et al.* Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. Ann Rev Immunol,2002;20:621—667
- 7 Angelini, Gioranna Gardella, Stefania Ardy. Antegen-presenting dendritic cells provide the reducing extracellular microenvironment required for T lymphocyte activation. Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America,2002;99(3):1491—1496

第二章 免疫系统

免疫系统(immune system)是由免疫组织和器官、免疫细胞及免疫分子组成的执行免疫功能的组织系统。免疫系统是在生物种系发育、进化过程中逐步建立和完善的。免疫器官主要分为中枢免疫器官(central immune organ)和外周免疫器官(peripheral immune organ)。中枢免疫器官由胸腺和骨髓组成,外周免疫器官由淋巴结、脾、扁桃体及黏膜淋巴组织组成。免疫细胞(immunocyte)包括参与非特异性免疫的细胞:上皮细胞、吞噬细胞和NK细胞等,参与特异性免疫的细胞主要包括B细胞、T细胞和抗原呈递细胞。免疫分子主要包括:免疫球蛋白、补体、细胞因子、主要组织相容性抗原、分化抗原和黏附分子等。

第一节 免疫组织与免疫器官

一、中枢免疫器官

中枢免疫器官是免疫细胞产生、发育、分化及成熟的场所,并对外周免疫器官的发育起主导作用。

(一) 胸腺

胸腺(thymus)是由胚胎期第Ⅲ、Ⅳ对咽囊的内胚层分化而来,出生时重量10~15g,青春期末达到30~40g,青春后期开始缓慢退化,老年期胸腺组织大部分被脂肪组织所取代,但仍残留一定的功能。胸腺分为左右两叶,表面由结缔组织形成的包膜伸入胸腺实质形成许多小梁,将胸腺实质分隔成若干小叶。胸腺实质的外层为皮质区,深部为髓质区,相邻小叶的髓质彼此相通。

胸腺由胸腺细胞(thymocytes)和胸腺基质细胞组成(thymic stromal cells, TSC)。由骨髓来源的淋巴干细胞进入胸腺,成为胸腺细胞(正在发育的T淋巴细胞)。胸腺细胞在皮质内大量增殖,数量较多,为不成熟细胞,从皮质浅层至皮质深层,细胞由大变小,显示胸腺细胞增殖、分化、成熟的发育过程。在髓质内,胸腺细胞数量较少,多疏散分布,为较成熟细胞。胸腺基质细胞由上皮细胞、单核-巨噬细胞及胸腺树突细胞(thymic dendritic cells, TDC)等组成,其中以上皮细胞为主。胸腺基质细胞相互连接成网络状结构,起到网状支架作用。另外,胸腺基质细胞还可分泌多种胸腺激素和细胞因子。

胸腺是T细胞分化成熟的场所,其中 $\alpha\beta^+$ T细胞占胸腺细胞的95%,成熟的 $\alpha\beta^+$ T细胞90%都来源于胸腺。胸腺细胞在从胸腺皮质进入胸腺髓质之前,有95%以上的细胞死亡。进入胸腺的前T细胞,大约1%最终分化为功能性T细胞,经血流到达外周淋巴器官和组织。