

博
學



Linchuang Yixue X

临床医学系列

口腔临床免疫学

Kouqiang Linchuang Mianyixue

● 主编 郭 伟

旦博学·临床医学系列 复旦博学·临床医学系列 复旦博学·临床医学系列 复旦博学·临床医学系列



復旦大學 出版社



教育部
全国高等学校
教材

口腔临床免疫学

（供口腔医学专业及相关专业使用）

主 编 王 健 副 编 王 健



人民卫生出版社

博
學



Linchuan

临床医学系列

口腔临床免疫学

Kouqiang Linchuang Mianyixue

○主 编 郭 伟

编写人员（以姓氏笔画为序）

王明国 牛忠英 任国欣 孙俊勇

吴 洋 陈万涛 张 萍 周慧君

徐 骏 郭 伟

编写秘书 叶冬霞

图书在版编目(CIP)数据

口腔临床免疫学/郭伟主编. —上海:复旦大学出版社, 2003.9
ISBN 7-309-03679-4

I. 口… II. 郭… III. 口腔科学:免疫学
IV. R780.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 052594 号

口腔临床免疫学

主编 郭 伟

出版发行 复旦大学出版社

上海市国权路 579 号 邮编 200433

86-21-65118853(发行部) 86-21-65109143(邮购)

fupnet@fudanpress.com http://www.fudanpress.com

责任编辑 王龙妹

装帧设计 周 进

总 编 辑 高若海

出 品 人 贺圣遂

印 刷 江苏大丰市印刷二厂

开 本 787×1092 1/16

印 张 12.75

字 数 310 千

版 次 2003 年 9 月第一版 2003 年 9 月第一次印刷

印 数 1—2 500

书 号 ISBN 7-309-03679-4/R·794

定 价 20.00 元

如有印装质量问题, 请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

“博学而笃志，切问而近思。”

(《论语》)

博晓古今，可立一家之说；
学贯中西，或成经国之才。

复旦博学 · 复旦博学 · 复旦博学 · 复旦博学 · 复旦博学 · 复旦博学 · 复旦博学

主编简介

郭伟, 男, 1958年8月出生于内蒙古。1983年毕业于哈尔滨医科大学口腔医学系。1989年获中国医科大学医学硕士学位。1992年获上海第二医科大学医学博士学位, 留校继续从事医疗、教学、科研工作。2003年2~7月以访问学者在美国密歇根大学研修。现任上海第二医科大学口腔颌面外科教授、主任医师、博士研究生导师。已培养毕业的研究生8名, 在读4名。兼任中华口腔医学教育专业委员会副主任委员, 《上海口腔医学》常务编委, 《中华口腔医学杂志》、《中国口腔颌面外科杂志》、《华西口腔医学杂志》、《北京口腔医学》、《中国口腔医学年鉴》及《口腔颌面外科杂志》编委。长期从事口腔颌面部肿瘤的基础与临床研究, 主要研究方向为肿瘤的生物治疗。曾参加国家“863”计划“恶性肿瘤基因治疗的研究”课题组。1999年主持完成国家自然科学基金委员会资助的“TNF基因修饰DNL细胞治疗口腔癌的研究”课题, 并以第一完成人荣获国家教委科技进步三等奖; 中华医学会优秀论文二等奖。先后两次得到国家自然科学基金和“曙光计划”资助。2002年开始作为项目负责人主持“口腔颌面部肿瘤的综合序列治疗”国家级继续教育学习班, 培养口腔肿瘤专门人才。参编《中华口腔医学》、《口腔颌面外科临床手册》、《口腔疾病诊疗常规》等多部专著。在国内外学术刊物上发表论文30余篇。

内 容 提 要

本书是一部集科学性、先进性、实用性的口腔专业教材。全书共分4篇(22章)。基础篇(第1章至第5章)精练地介绍了免疫学的基本概念和理论;临床篇(第6章至第16章)则详尽地阐述了与免疫有关的口腔疾病(包括部分全身性免疫疾病在口腔颌面部的表现)的发病机制、临床表现、实验室检查、诊断及治疗原则等,重点介绍有实际意义的临床研究经验和成果;进展篇(第17章至第20章)着眼于口腔免疫学研究的最前沿和发展方向,分别综述了国内外分子生物学的研究现状、口腔癌分子生物学研究进展以及口腔疾病的生物治疗;实验技术篇(第21章、第22章)介绍了各种常用的免疫学及分子生物学实验技术,为口腔免疫学的研究提供实验技术方法学指导。在附录中还列出了本书的英汉缩略语,以便于查阅。本书力求内容简洁、实用,可作为口腔专业的本科生、研究生的教材和口腔临床医生的参考书。

序

免疫学是基础医学科目之一,也是一门具有明显实用价值的主要临床学科。口腔疾病中不少与免疫学有着十分密切的关系。众所周知,人的免疫监视(immune surveillance)功能不全将导致发生肿瘤,包括口腔肿瘤;口腔黏膜病,例如复发性口疮、扁平苔癣等均被认为可能是免疫功能障碍所引起;再如唾液腺疾病中的干燥综合征(舍格伦综合征)、颞下颌关节的退行性关节病损——骨关节炎等又均与自身免疫性疾病有关;至于由于免疫缺陷所致的艾滋病与免疫的关系则更为清晰。为此,作为现代的口腔医学学生、口腔临床医师都必须学习、了解,甚至在一定程度上掌握部分免疫学的理论知识、诊断以及治疗方法,才能成为一名合格的口腔临床医师。

我院是一所综合性的教学医院。记得从20世纪70年代初开始,我们即与内科、中医科医师合作开始了对口腔疾病的临床免疫学研究工作,包括临床免疫学临床诊断指标、肿瘤疫苗,以及包括免疫增强剂、免疫调节剂(含中药)在内的多种生物治疗。我院可能是国内各兄弟院校中最先成立独立的口腔免疫实验室及口腔免疫教研室单位。在取得经验的基础上,由陆昌语、郭伟教授等相继主编了内部使用的《口腔免疫学》教材,并逐步将其列为口腔专业学生的必修课。20世纪80年代以来,临床免疫学进一步受到了广泛的重视,国内各兄弟院校也大力开展了这方面的临床和研究工作,取得了不少宝贵的经验,而且也出版了一些有关的专著。有鉴于此,郭伟教授等从事临床免疫、基础免疫的中青年学者,结合当代免疫学前沿和我国自己的资料,编写了这本《口腔临床免疫学》教材。它标志着我国的口腔临床免疫学已进入到一个更新的阶段。相信本书的问世必将推动我国口腔免疫学的进一步推广、应用和发展。

本书除可作为教材应用外,也不失为口腔临床医师以及相关科室,诸如内科、耳鼻咽喉科等临床医师的参考书。本人在此愿予以郑重推荐。

上海第二医科大学口腔医学院

附属第九人民医院

邱蔚六 谨识

2003年 仲春

前 言

《口腔临床免疫学》是一本较全面系统地阐述有关口腔临床的免疫学基础理论与实践的教材,是在陆昌语教授、郭伟教授主编作为上海第二医科大学口腔医学院 5、7 年制口腔专业必修教材的基础上,由十余位口腔基础和临床免疫学中青年学者共同编写而成。本书内容取材以国内资料为主,辅以国外先进资料,做到既符合我国国情,又能与本学科的国际发展同步,反映了当今口腔临床免疫学的最新研究成果和进展。

本书内容共分 4 篇(22 章),20 余万字,即基础篇(5 章)、临床篇(11 章)、进展篇(4 章)、实验技术篇(2 章)等。在附录中还列出了本书的英文缩略语,以便于查阅。基础篇精练地介绍了免疫学的基本概念和理论。临床篇则详尽地阐述了与免疫有关的口腔疾病的发病机制、诊断及治疗方法,重点介绍有实际意义的临床研究经验和成果。进展篇着眼于口腔免疫学研究的最前沿和发展方向,分别综述了国内外分子生物学研究的现状、口腔癌的分子生物学研究进展以及口腔疾病的生物治疗。实验技术篇介绍了各种免疫学及分子生物学实验技术,可为口腔免疫学的研究提供实验技术方法学指导。

本书无论在基础理论和临床实践方面都有独到之处,为口腔专业本科学生、研究生和从事口腔专业的医、教、研人员提供一部有科学性、先进性、实用性的教材。由于作者水平有限,在编写过程中必然有不足之处,恳请读者予以批评指正。

全书内容丰富,文字叙述力求深入浅出,既包括最基础的免疫学原理,又涵盖最新的免疫学研究成果。为此,必然参阅了大量国内外文献资料,在书中恕不一一注明,在此一并致谢!并将主要的资料列于书末的参考文献中。

本书由中国工程院院士邱蔚六教授赐序,并得到上海市教委的资助,在此向关心支持本书出版的前辈、领导以及为此付出辛勤劳动的同仁表示衷心感谢。

目 录

基础篇.....	1
第一章 免疫学概论.....	3
第一节 抗原和免疫.....	3
第二节 免疫应答和克隆选择.....	4
第二章 免疫细胞和免疫器官.....	6
第一节 免疫细胞.....	6
第二节 免疫组织.....	9
第三章 细胞因子	11
第一节 细胞因子及受体特性	11
第二节 细胞因子的结构与功能	12
第四章 补体系统	15
第一节 补体的级联反应	15
第二节 补体受体及补体基因	17
第三节 补体系统的生物学功能	19
第五章 人类主要组织相容性复合体	20
第一节 HLA 复合体的结构和表达调控	20
第二节 HLA 分子结构	22
临床篇	25
第六章 口腔颌面部免疫组织及其特点	27
第一节 口腔黏膜组织及其在免疫中的作用	27
第二节 口腔液体及其成分在免疫中的作用	29
第七章 龋病与免疫	31
第一节 微生物因素	31
第二节 体液免疫与细胞免疫	33
第三节 免疫防龋	34
第八章 牙髓病与免疫	36
第一节 牙髓防御细胞	36
第二节 牙髓内淋巴管	37
第三节 牙髓病主要病因	37
第四节 牙髓病与免疫	40

第九章 尖周病与免疫	43
第一节 根管内感染物质的抗原性	43
第二节 尖周病灶中的免疫活性细胞	44
第三节 尖周病的免疫应答	45
第四节 尖周病的超敏反应	45
第五节 尖周病的发病机制	47
第十章 牙周病	49
第一节 牙周病的临床特点	49
第二节 牙周病的免疫特征	50
第三节 龈沟液中的免疫物质与牙周病	53
第四节 牙周病的免疫病理	55
第五节 破骨细胞和骨吸收的关系	56
第十一章 口腔黏膜病与免疫	58
第一节 口腔单纯疱疹	58
第二节 口腔念珠菌病	59
第三节 复发性阿弗他溃疡	59
第四节 贝赫切特综合征(白塞病)	60
第五节 天疱疮	60
第六节 类天疱疮	61
第七节 口腔扁平苔藓	61
第八节 盘状红斑狼疮	61
第九节 舍格伦综合征(干燥综合征)	62
第十二章 头颈部肿瘤与免疫	64
第一节 头颈部肿瘤的免疫学基础	64
第二节 肿瘤患者免疫功能的监测	67
第三节 口腔颌面部肿瘤的免疫学治疗	68
第十三章 口腔组织移植与免疫	73
第一节 移植免疫的基本问题	73
第二节 同种异体牙齿移植与免疫	77
第三节 骨移植与免疫	77
第十四章 免疫增生性疾病	80
第一节 淋巴瘤	80
第二节 多发性骨髓瘤	84
第十五章 免疫缺陷病的口腔表现	86
第一节 原发性免疫缺陷病	86
第二节 继发性免疫缺陷病——艾滋病	87
第十六章 口腔颌面部创伤免疫	92
第一节 概述	92
第二节 创伤免疫与炎症反应	92

第三节 创伤免疫与创伤愈合	100
进展篇	105
第十七章 口腔分子生物学的发展与成果	107
第一节 分子生物学的兴起和发展	107
第二节 近年口腔分子生物学的进展	107
第十八章 我国口腔分子生物学的现状	119
第一节 我国医学分子生物学发展	119
第二节 分子生物学主要领域研究进展及其在口腔学科的应用	120
第十九章 口腔癌分子生物学的研究进展	126
第一节 癌细胞的增殖和凋亡	126
第二节 癌基因、抑癌基因、DNA 修复基因	128
第三节 肿瘤的发生机制	135
第二十章 口腔疾病的生物治疗	139
第一节 口腔颌面部恶性肿瘤的免疫治疗	139
第二节 过继免疫治疗	146
第三节 口腔颌面部恶性肿瘤的基因治疗	150
实验技术篇	159
第二十一章 常用免疫学相关实验技术及方法	161
第一节 免疫学方法概论	161
第二节 体液免疫学方法	162
第三节 细胞免疫学技术	172
第二十二章 常用分子生物学相关实验技术及方法	184
第一节 聚合酶链反应	184
第二节 生物芯片技术	186
第三节 转基因动物	186
参考文献	189
附录:英汉缩略语	190

基 础 篇

第一章 免疫学概论

免疫学(immunology)是阐明机体的抗病机制和免疫应答不良后果的学科,现代免疫学将免疫定义为对抗原性异物的识别和清除。

第一节 抗原和免疫

一、抗原和免疫原

能使机体产生体液免疫和细胞免疫的物质为免疫原(immunogen)。能和免疫应答产物(抗体和免疫细胞抗原受体)相结合的物质称为抗原(antigen)。抗原多是相对分子质量(M_r)在4 000以上的生物大分子。抗原分为完全抗原和半抗原。完全抗原即能同时显示抗原性和免疫原性的物质;半抗原(hapten)是只具有抗原性而无免疫原性的物质,因而半抗原可以和抗体结合却不能单独诱发免疫应答。超抗原是指那些能同时与主要组织相容性复合体(MHC)分子和T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)多肽链结合,从而激活多克隆T细胞的蛋白质大分子,分为内源性和外源性两种。

免疫原性的强弱决定于抗原因素和机体的生物学因素。抗原外源性突出,相对分子质量在 100×10^3 以上,化学组成复杂,其免疫原性则较强。各种抗原可以激活淋巴细胞,使之发生克隆扩增,诱发高度特异性的免疫应答,属于单克隆激活剂。同时还存在一类多克隆激活剂,可使高比例的淋巴细胞活化,包括丝裂原、革兰阴性菌细胞壁成分脂多糖(LPS)和超抗原等。

二、天然免疫和获得性免疫

天然免疫(innate immunity)是机体在种系发育和进化过程中形成的免疫防御功能。其特点为:作用范围广,不针对特定抗原;先天获得,出生后即具备。哺乳动物的天然免疫系统由肥大细胞(mast cell)、巨噬细胞、自然杀伤细胞(NK细胞)、中性粒细胞以及补体等组成。获得性免疫(adaptive immunity)指出生后通过与抗原物质接触后所产生的一系列防御功能。免疫系统在天然免疫系统的基础上不断进化,形成了获得性免疫系统。淋巴细胞是获得性免疫系统的主要组成部分。天然免疫系统与获得性免疫系统相互依赖与协作,在抗微生物感染和清除异物抗原的过程中共同发挥作用(表 1-1)。

表 1-1 天然免疫和获得性免疫的特点

	天然免疫	获得性免疫
理化屏障	皮肤、黏膜	皮肤黏膜系统,黏膜分泌的抗体
循环分子	补体	抗体
细胞	吞噬细胞	淋巴细胞

天然免疫中机体的防御性天然屏障起重要作用,机体通过皮肤和黏膜形成物理屏障,防

止微生物入侵;体温和发热对病原体生长起抑制作用;胃酸可杀死大部分入侵的微生物;补体则具有杀伤作用和促吞噬功能;机体各种细胞对外来大分子有胞吞和分解作用;吞噬细胞吞噬病原体,产生炎症屏障作用。

第二节 免疫应答和克隆选择

一、获得性免疫应答的时相

(一) 识别阶段

获得性免疫应答识别阶段是指成熟淋巴细胞的特异性抗原受体与抗原结合的过程。T 淋巴细胞(简称 T 细胞)参与细胞介导免疫,但 T 细胞不能识别天然的抗原分子,而只能识别与 MHC 分子结合在一起的肽。机体主要通过内源性抗原加工呈递途径和外源性抗原加工呈递途径将抗原分子在细胞内降解成肽,并被 MHC 分子递送到细胞表面被 T 细胞识别。B 淋巴细胞(简称 B 细胞)是体液免疫细胞,抗原被淋巴结中的抗原呈递细胞捕获,通过表面多种受体固定和浓缩抗原,把未加工处理的天然抗原呈递给 B 细胞进行识别。

(二) 激活阶段

获得性免疫应答激活阶段是在识别特异性抗原后随之而来的一系列反应。所有淋巴细胞在对抗原的应答中都要经历两个主要变化:首先是增殖;第二是淋巴细胞从具有识别功能的细胞分化成具有清除抗原功能的细胞。

T 细胞通过蛋白酪氨酸激酶和丝氨酸/苏氨酸激酶的磷酸化和脱磷酸化,进行信号的跨膜传递;通过磷脂酰肌醇途径、MAP 激酶相关途径和 MAP 激酶级联反应,进行胞内的信号转导;将细胞外信号转换成细胞内的生化事件,使信号进入细胞核,引起转录因子的活化和转位,继而引起基因的转录激活和表达,T 细胞分化为 CD4Th1、CD4Th2 及 CD8CTL 功能性亚群。

B 细胞主要通过抗原与 B 细胞识别结构交联,活化蛋白酪氨酸激酶 Syk;活化的 Syk 作用于含 SH₂ 结构的蛋白激酶和转接蛋白,启动磷脂酰肌醇途径,MAP 激酶相关途径和磷酸肌醇 3 激酶途径,B 细胞分化成抗体分泌细胞,并分泌结合可溶性抗原的抗体。

(三) 效应阶段

获得性免疫应答效应阶段是淋巴细胞被抗原激活,行使其清除抗原的功能。许多淋巴细胞行使功能需要其他非淋巴细胞的参与,并执行天然免疫的防御机制。抗体所发挥的效应功能主要是清除细胞外的病原菌及其产生的毒素等抗原异物。IgG 和 IgM 介导的效应包括:对抗原的中和作用;免疫调理作用;补体依赖的细胞毒作用;抗体依赖细胞介导的细胞毒作用。分泌型 IgA 具有局部抗感染作用。IgE 则介导速发型超敏反应。T 细胞介导的效应有两种基本形式:由细胞毒性 T 细胞介导的特异性细胞裂解作用;超敏反应 T 细胞介导的以单个核细胞浸润为主的炎症反应。

二、克隆选择

澳大利亚免疫学家于 20 世纪 50 年代提出的克隆选择学说,学说要点包括:

1. 各淋巴细胞带有的受体显示单一的特异性。
2. 外来抗原以高亲和力和能与之结合的受体发生相互作用,使带有该受体的淋巴细胞

激活,并发生克隆扩增。

3. 因淋巴细胞激活而分化成熟的效应细胞,其受体的特异性和亲代淋巴细胞相同。

4. 带有能识别自身抗原的淋巴细胞在发育早期被清除,在成熟的淋巴细胞库中不复存在。

克隆选择学说提出被选择的实体不是抗体分子本身,而是分泌这一抗体并可以发生克隆扩增的免疫细胞。这一克隆已被程序化,成为不能产生显示其他特异性的受体和抗体分子。因而抗原和抗原受体的结合,激活了表达此单一特异性受体的免疫细胞,使之发生克隆扩增。其后产生的子细胞在和抗原结合的专一性上,和当初被选择出来的细胞保持一致,由此才能保证产生大量特异性相同的抗体。

(孙俊勇)