

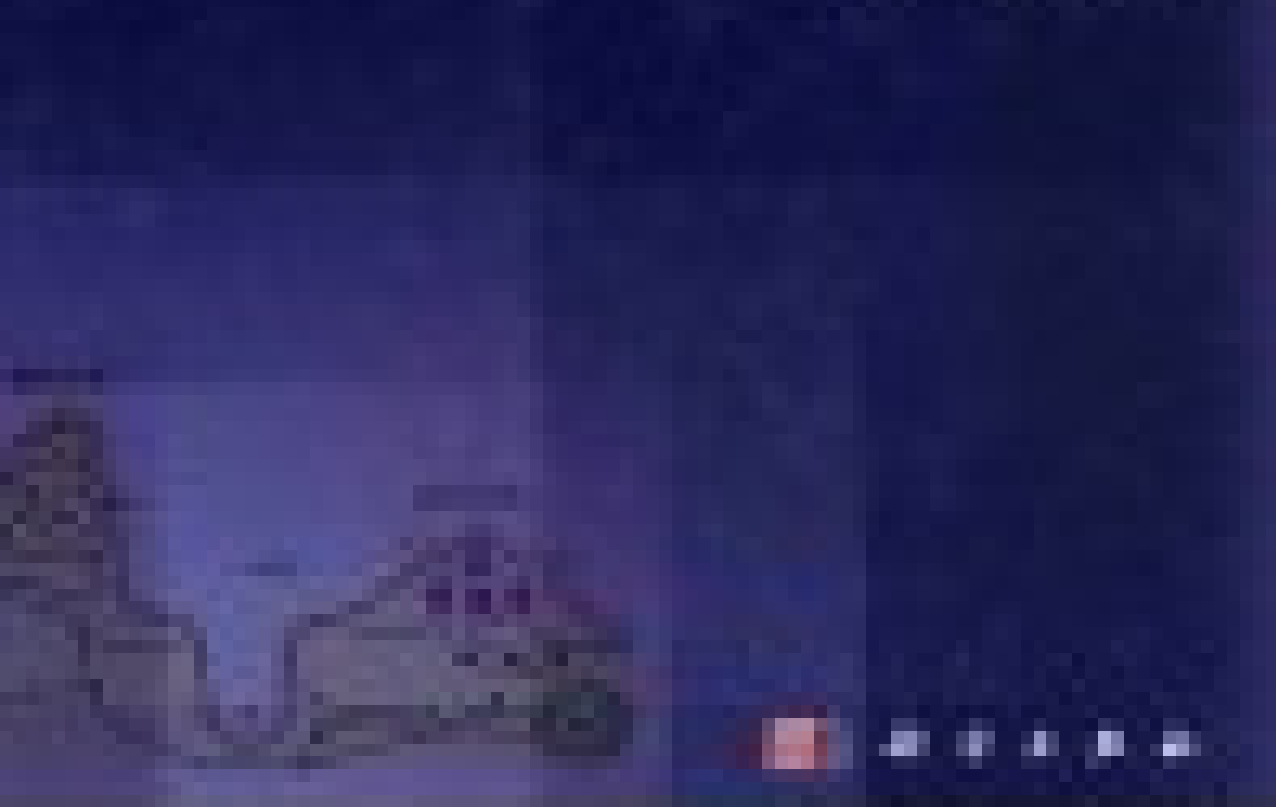


Mucosal Immunology
and Virology

黏膜免疫学与 病毒学

主编 王 建 副主编 王 建

编者 王建 王 建



黏膜免疫学与病毒学

Mucosal Immunology and Virology

〔美〕 S. K. 蒂林 编著
国 泰 王军志 等 译

科 学 出 版 社

北 京

图字：01-2012-8045 号

内 容 简 介

本书从介绍病毒入侵机体，到展示黏膜免疫系统在防御中所起的作用，结合临床表现阐明其机理，为寻找有效的预防和治疗措施提供科学依据。全书共七章，第1章简述了黏膜免疫在防卫病毒性疾病中的作用；第2章主述肛门与生殖道黏膜免疫和病毒学；第3、4章阐述了消化道黏膜免疫和病毒学；第5、7章主要阐述病毒性疾病的口腔和眼部表现；第6章是普通呼吸道病毒和肺部黏膜免疫。

本书对从事免疫学、病毒学及相关学科的研究人员、教师、研究生均有一定参考价值。

Translation from English language edition: Mucosal Immunology and Virology by
Stephen K. Tying

Copyright © 2006 Springer London

Springer London is a part of Springer Science+Business Media

All Rights Reserved

图书在版编目 (CIP) 数据

黏膜免疫学与病毒学/(美)蒂林(Tying, S. K.) 著；国泰，王军志等译.—北京：科学出版社，2013

Mucosal Immunology and Virology

ISBN 978-7-03-036007-6

I. ①黏… II. ①蒂… ②国… ③王… III. ①黏膜—免疫学②人体病毒学 IV. ①R392②R373

中国版本图书馆CIP数据核字 (2012) 第265464号

责任编辑：罗 静 夏 梁 刘 晶/ 责任校对：林青梅

责任印制：钱玉芬/ 封面设计：美光制版

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>

北京通州皇家印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2013年1月第 一 版 开本：787×1092 1/16

2013年1月第一次印刷 印张：16 1/2

字数：391 000

定价：88.00元

(如有印装质量问题，我社负责调换)

感谢李莹博士 (MSD)、谭业双医生 (鄢阳医学院)、Sherry X.H.G. (NYU), 在本书的翻译和校对过程中给予的帮助, 感谢谷金莲老师对中文初稿的通阅! 感谢“863”计划 (新型轮状病毒疫苗研发及其综合技术支持平台 2006AA02A206)、艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治国家科技重大专项 (艾滋病、乙型肝炎、结核病及新突发传染病诊断试剂的质量评价技术及标准品研究 2012ZX10004702) 以及“863”计划 (腮腺炎减毒活疫苗等病毒性疫苗关键技术及产品研发 2012AA02A404) 为本书出版提供的支持!

译者名单

国泰	王军志	杜加亮	刘悦越	刘艳	于晴川
李东	米旭光	高加梅	范行良	张瑞	于振行
苏悦	付涌水	李琦涵	郭舒杨	兰志岭	姚昕
张向颖	李肖锋				

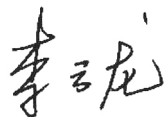
序 —

黏膜免疫自 20 世纪 60 年代提出以来,越来越受到人们的重视,它在机体抵御微生物入侵的过程中起到至关重要的作用。经过几十年的发展,黏膜免疫的研究取得了长足的进步,也成为新型疫苗研发的重要方向。针对我国缺乏比较系统阐述黏膜免疫学相关书籍的这一情况,中国食品药品检定研究院肠道病毒疫苗室的科研人员组织编译了《黏膜免疫学与病毒学》一书。

中国食品药品检定研究院是国家食品药品监督管理局的直属事业单位,是国家检验药品生物制品质量的法定机构和最高技术仲裁机构。六十多年来,为预防性和治疗用生物制品质量控制工作,降低流行病发病率,以及提升行业综合水平作出诸多贡献。特别是近几年,技术能力水平被 WHO 和国际同行认可,为我国生物制品质量提高奠定了坚实的基础。

2012 年 3 月,中国食品药品检定研究院正式成立了肠道病毒疫苗室,使病毒及其相关产品的研究和质量控制与黏膜免疫学基础知识紧密结合,学科设置和职能划分更加清晰合理,从体制上为科研和检验工作驶入快车道提供了系统的保障,也为该学科的远期发展搭建了系统和科学的基础平台。

《黏膜免疫学与病毒学》主要对黏膜免疫系统的构成及免疫特征、功能性组分及其作用机制和黏膜免疫系统的调节三方面中的热点进行了系统性的描述,是我国黏膜免疫研究领域为数不多的书籍,为医疗、预防领域和检定检验系统工作的科研人员提供基础性参考资料。



2012 年 6 月 28 日

序 二

黏膜免疫系统是全身免疫系统的一个重要组成部分，由黏膜局部的黏膜相关淋巴组织（MALT）和免疫细胞组成，前者是黏膜免疫应答的诱导和活化部位；后者则是黏膜免疫的效应部位。它们构成机体与外环境间一道有效的防御屏障，对进入的病原体产生应答，抵抗它们对机体的侵袭，覆盖在胃肠道、呼吸道、泌尿生殖道及一些外分泌腺的黏膜面积超过 400m^2 ，是大部分病原体进入人体的主要门户，而且人体黏膜免疫细胞占有所有免疫细胞的 80%，因此黏膜免疫在机体免疫中占有非常重要的地位。机体抵抗病原微生物感染的免疫机制主要包括固有免疫或称天然免疫（非特异性免疫）与获得性免疫（特异性免疫），前者提供了对新抗原的迅速反应，并奠定了获得性免疫反应的基础，固有免疫对病原体是非特异的，没有记忆性，而获得性免疫是抗原特异的，疾病恢复后保留记忆，提供再感染时的防御。该书以消化道黏膜免疫和常见病毒为例，较详细地阐述了参与黏膜天然免疫的体液因子、受体及 T、B 细胞所起的作用；消化道中诱导获得性免疫的部位、效应部位。全书共分七章，第一章简述了黏膜免疫在防卫病毒性疾病中的作用；第二章主述肛门与生殖道黏膜免疫和病毒学；第三、四章阐述了消化道黏膜免疫和病毒学；第五、七章主要阐述病毒性疾病的口腔和眼部表现；第六章是普通呼吸道病毒和肺部黏膜免疫。该书通过病毒入侵机体后，黏膜免疫系统在防御中所起的作用，结合临床表现阐明其机理，为寻找有效的预防和治疗措施提供科学依据。

传染病一直是人类健康的威胁者，尽管许多可用疫苗预防的疾病在发达国家已经得到了控制，但对于一些贫困国家来说，这些疾病仍然是主要的公众健康问题，因此，获得更多的高效疫苗越来越受到人们的关注。最近几年，研发黏膜疫苗成为一个新热点。

该书对从事免疫学、病毒学及相关学科的研究人员、教师、研究生均有一定参考价值。

沈倍森

2011 年 12 月 28 日

目 录

序一

序二

第1章	黏膜免疫在病毒性疾病中的保护作用	1
	Vandana Madkan, Karan Sra, and Stephen K. Tying	
	参考文献	4
第2章	肛门生殖器黏膜免疫学和病毒学	6
	Anthony Simmons	
	黏膜表面免疫系统的挑战	7
	黏膜部位的固有免疫和适应性免疫	10
	病毒感染免疫应答机制	11
	黏膜免疫和外周免疫之间的相互作用	13
	黏膜免疫的细胞和分子	13
	生殖器部位的主要病毒感染	13
	总结	19
	参考文献	19
第3章	胃肠道黏膜免疫学	23
	David A. Bland, Carlos A. Barrera, and Victor E. Reyes	
	胃肠道黏膜的固有免疫防御	24
	中间免疫程序	31
	适应性免疫应答	32
	胃肠道的常见感染及免疫应答	39
	胃肠道的显性免疫应答	47
	总结	50
	参考文献	51

第4章	胃肠道病毒学	59
	Richard L. Ward, Xi Jiang, Tibor Farkas, and Dorsey M. Bass	
	胃肠道病毒	59
	轮状病毒	60
	杯状病毒	75
	星形病毒	88
	参考文献	92
第5章	病毒性疾病的口腔表现	111
	Denis P. Lynch	
	疱疹病毒	111
	HPV	124
	口腔疣	124
	尖锐湿疣	125
	局灶性上皮增生症	126
	HPV 与口腔疣的关系	127
	副黏病毒	128
	柯萨奇病毒	129
	疱疹性咽峡炎	130
	人类免疫缺陷病毒	131
	参考文献	149
第6章	常见呼吸道病毒及肺部黏膜免疫	189
	David B. Huang	
	导致呼吸道感染的常见病毒	189
	肺部黏膜免疫	202
	总结	204
	参考文献	205
第7章	病毒性疾病的眼部表现	212
	Steven Yeh and Mitchell P. Weikert	
	单纯疱疹病毒 1 型和 2 型	213
	水痘 - 带状疱疹病毒	216
	EB 病毒	220
	巨细胞病毒	221
	人类疱疹病毒 -8	224
	传染性软疣	225
	人乳头瘤病毒	227

腺病毒	228
非特异性滤泡性结膜炎	230
人类免疫缺陷病毒	230
麻疹	232
腮腺炎	233
风疹	233
小核糖核酸病毒	234
总结	235
参考文献	235

索引	247
----	-----

第 1 章

黏膜免疫在病毒性疾病中的保护作用

Vandana Madkan, Karan Sra, and Stephen K. Tying

研究黏膜免疫为洞悉每天都要抵御其遭遇的大量病毒和其他病原体的人体错综复杂的系统提供了令人惊奇的途径。黏膜总表面积比一个半网球场还大^[1,2]，是一层内衬于与外界相通的腔体或通道并能分泌黏液的膜，黏膜主要定位在胃肠道、泌尿生殖道和呼吸道，是病原入侵的门户。事实上，除极少数病原体通过节肢动物或其他动物的叮咬、注射、输血等途径入侵机体以外，绝大多数病原体都是通过黏膜入侵的^[1]。身体依靠存在于黏膜内的免疫细胞和抗体抵御暴露生物体的攻击，因此，人体内胃肠道黏膜组织中的淋巴细胞比其他所有淋巴器官（外周免疫系统的组成成分）的总和还多就不足为奇了^[3]。

世界上很多严重的疾病都是通过黏膜感染传播的。世界卫生组织 2004 年公布的《世界卫生报告》显示，90% 以上感染性疾病死亡病例由以下 6 种病变引起的：下呼吸道感染、艾滋病（AIDS）、腹泻、结核、疟疾及麻疹，合计每年造成 1300 万人死亡^[4]。上述 6 种感染性疾病中，除疟疾截然不同之外，其他 5 种均主要由病原体通过黏膜感染^[3]。甚至某些曾经认为是非感染性的疾病，如某些癌症，现在显示也存在感染性病因。例如，宫颈癌是发展中国家女性最为常见的癌症之一，现在已知它与人类乳头瘤病毒感染有关，通过肛门生殖道黏膜感染传播^[1]。

然而，奇怪的是，尽管占压倒性数量的感染性病原体是通过黏膜表面入侵人体的，但迄今已研制的大部分疫苗设计却是针对外周免疫系统。与黏膜免疫系统地位等同的外周免疫系统，由骨髓、淋巴结和脾组成，通过淋巴液将外来抗原提呈给淋巴结。外周免疫系统与进入身体的病原体抗衡并阻止其致病。然而，黏膜免疫系统则是通过黏膜屏障战胜病原体并阻止感染发生^[5]。虽然大多数疫苗，包括所有传统推荐的儿童期疫苗都是通过注射施用的，可以刺激外周免疫系统，但是并不清楚它们是否会提供足够的以分泌型免疫球蛋白 A（secretory immunoglobulin A, sIgA）等为判断指标的黏膜免疫^[6]。

例如，对比脊髓灰质炎灭活疫苗（inactive poliovirus vaccine, IPV）和口服脊髓灰质炎疫苗（oral poliovirus vaccine, OPV）免疫反应后，研究人员发现单独注射 IPV 不能引起黏膜免疫反应，但如将 IPV 施用于已经接触过 OPV 抗原的个体，则可产生充分的黏膜免

疫应答^[7]。自然感染脊髓灰质炎病毒或口服 OPV 后,暴露的个体黏膜表面都会出现分泌型 IgA。但是只有在机体自然感染或口服接种后,IPV 已接种者才能产生强的 IgA。如果没有以前的感染,IPV 已接种者依然可能通过黏膜途径感染脊髓灰质炎病毒。如果 IPV 已接种者被暴露和感染,他们可以无临床症状,但仍可将疾病传播给未完全免疫者。这一发现对人类彻底根除脊髓灰质炎具有极其重要的意义。在 IPV 已接种者的社区,IPV 已接种者同低接种率的人群接触时,仍可传播脊髓灰质炎病毒,而后者体内并没有对疾病的黏膜和外周保护,如此造成的脊髓灰质炎病毒的流行可能会毁掉人的性命。未接种脊髓灰质炎病毒疫苗者与已接种疫苗的人群接触^[7],导致了这种情形于 1978 年和 1992 年在荷兰的一个小的宗教社区发生。由于完全由口服接种的免疫本身就会具有一定的发病率,因此以 OPV 初免且以 IPV 加强的方法解决为宜。

随着对免疫系统以及对外周免疫和黏膜免疫的复杂相互作用有了更深入的认识,改良疫苗成为新的研究方向。由于黏膜防御比外周免疫系统对防止感染更有优势,而且传统疫苗并不能提供黏膜免疫防护,几个新的靶向黏膜应答的疫苗正在研究。如上所述,通过黏膜传播的肠道传染病可以引起惊人的发病率和死亡率,发展中国家情况尤甚。在世界范围内,肠道传染病每年可导致 200 万儿童死亡,其中有 400 人发生在美国^[8]。病原体可能包括病毒(如轮状病毒和诺如病毒)、侵袭性细菌(如大肠杆菌和志贺氏菌),以及毒素细菌(包括霍乱)。用于预防霍乱弧菌感染的注射型疫苗已确定很大程度上无效^[9]。但霍乱弧菌会造成重症腹泻暴发和偶发性流行,研发黏膜疫苗的尝试已经启动。现有的口服霍乱疫苗显示有效且可产生群体保护^[10]。目前最常用的霍乱疫苗(Dukoral)是由重组霍乱毒素亚基和灭活的全细胞霍乱弧菌组成的,疫苗可以刺激肠道黏膜产生 sIgA^[9]。

轮状病毒是引发感染性腹泻的最常见病原体。在感染性腹泻导致的死亡病例中轮状病毒腹泻占 20%^[8]。全球范围内,每年该病毒感染可导致约 50 万儿童死亡^[9],在美国高发于冬季。两种新型口服减毒活疫苗正在研制,尝试减少每年遭此困扰的人数。Rotarix 和 RotaTeq 都是弱毒口服病毒疫苗并在一定的群体中有效,目前正在进行进一步的临床试验^[9]。

肠道感染是引起世界范围内儿童死亡的第二大病因,而位于首位的则是呼吸道感染。也许最为众所周知的感染下呼吸道的病原体是流感病毒。由于其天然变异性和基因突变,流感病毒每年都会引发流行甚至是大流行,致使几百万人死亡。据统计,仅在美国每年流感流行导致 2 万人死亡,数万人住院^[11],对工业化国家也是巨大的经济负担。几年来,美国已针对流感病毒实施了标准免疫接种,发病率和死亡率较高的人群优先接种,如 65 岁以上老人或者长期就医者等。美国市场上最常用流感疫苗是注射型疫苗,作用在产生 IgG 抗体的外周免疫系统,也经证明偶尔有黏膜保护效果^[9],但产生的黏膜 IgG 高于 IgA。新批准的更容易使用的流感疫苗 FluMist,通过鼻腔黏膜接种,提供的免疫效果可与自然感染获得的免疫媲美。自然感染能够提供长效的免疫,可在鼻腔洗出物中检测出有 IgA 反应,在下呼吸道中有 IgG 反应,并可以保护病毒再次感染及抵抗抗原性相似的毒株^[11]。同样,活病毒疫苗接种也能诱导黏膜及血清中均产生 IgA 和 IgG 应答,然而,灭活疫苗免疫可以获得更高水平的血清应答^[11]。

另外，流感减毒活疫苗的副作用比灭活疫苗的更久更严重。尽管美国每年都接种大量的流感灭活疫苗，但除注射部位的局部反应以外，很少有其他副反应症状。在研究人群中减毒活疫苗接种显示安全有效^[11]，但短期的症状包括咳嗽、打喷嚏、恶心及呕吐等其他全身症状也偶见报道。另外，人们担心可能会出现因人类污染造成活病毒基因改变及继发于接种部位的中枢神经系统（central nervous system, CNS）不良副反应。尽管对于两种疫苗的优缺点需进一步研究，但减毒活疫苗接种还是有本质优势的。例如，一些病毒（像流感病毒），会发生抗原漂移和转变，产生新的病毒株。患者在一生中都可能需要接种活疫苗来加强免疫，虽然如此但其仍比灭活疫苗年接种的总量要少。除了可以提供根本的黏膜保护，FluMist 还有其他优点。2004 年注射型流感疫苗紧缺，每次到货时，公共卫生诊所门口就排满了老人和慢性病患者。而经黏膜的疫苗的一个主要优点就是容易接种，就流感病毒和相关黏膜疫苗来讲，患者可以自行接种 FluMist。甚至还有额外的优点就是，大量本来因为害怕打针而拒绝接种的患者在不使用针头的情况下可能会重新考虑接种了。

少数疾病可能有这样的特征——会毁灭整个村庄并导致劳动力死亡，从而破坏一个国家的经济基础。在这个意义上，人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）是目前不发达国家所面临的巨大威胁。据估计，在非洲撒哈拉沙漠以南的一些国家，大约 60% 的 15 岁青少年承受着 HIV 流行的严重打击，因而会在 60 岁以前死亡^[4]。目前一些新药使控制疾病进程有了希望，但仅仅限于能够负担得起药费的患者。像乌干达、印度和泰国这些国家，HIV 阳性个体主要是性工作者和他们的直接接触者，他们一般都无法负担高昂的抗逆转录治疗费用。虽然目前完全没有可用的疫苗，但通过阻断肛门生殖道黏膜接触传播可能是抑制该疾病肆虐的最好方法。人们正致力于针对口腔和鼻腔黏膜的疫苗，因为早期研究显示在该部位免疫的反应可产生对其他黏膜部位的保护，但机制还不清楚^[12]。另外，日本研究者发现将 HIV gp160 脂质体经鼻接种至一组小鼠，可以在黏膜和全身部位观察到有效的 HIV 特异性免疫。通过 ELISA 在血清、唾液、粪便提取物和阴道洗出物可检测出 HIV 特异性抗体。上述研究使用的小鼠包括 Th1 和 Th2 细胞缺陷型及无免疫细胞缺陷的“野生型”鼠，每型都有恰当的黏膜反应^[12]。

黏膜接种仅仅是抵御 HIV 的先锋医疗技术的一方面。目前正研发局部黏膜使用的杀微生物剂，这种化合物可吸附生理性液体中的 HIV-1，以防止病毒接触靶细胞。如制药工业中用于胶囊外薄衣的醋酸纤维素酞酸酯（cellulose acetate phthalate, CAP）具有局部杀微生物剂的作用。当遇到 HIV 后，能使其包膜糖蛋白脱落从而失去感染能力^[13]。其他化合物如二苦杏仁酸酞钠，甚至宿主自己的 β - 防御素，对 HIV 和单纯疱疹病毒（herpes simplex virus, HSV）都具有抵御能力^[14,15]。

虽然人疱疹病毒 HSV-1 和 HSV-2 对人类的经济危害小于 HIV，也不是导致健康成人死亡的常见原因，但疫苗可以帮助降低病毒传播，从而减轻其他方面正常成人的心理损伤，并可能会减少因疱疹性脑炎而死亡的新生儿数量。早期研究显示，注射型的重组糖蛋白（gD）疫苗对接种前体内没有 HSV-1 和 HSV-2 抗体的女性能提供抵抗 HSV-2 感染的保护作用，但对于接种前体内有 HSV-1 抗体的女性无保护作用，对于男性，不管其体内有无 HSV-1 抗体均无保护作用。这种免疫不一致性的原因虽然未被完全阐明，但引出一种假说：

因女性比男性具有更大的黏膜表面,如女性阴道对比男性生殖器区域,所以疫苗刺激黏膜免疫给女性提供更好的保护作用^[16]。深入研究发现,之前感染过 HSV-1 可以对 HSV-2 有保护作用,然而这种保护作用也依赖于在某处黏膜表面作为刺激物的两种病毒的感染位点,决定能否对其他表面提供保护作用。Bernstein 等研究发现接种疱疹病毒疫苗对于非生殖器疱疹患者复发人数的降低和增加没有影响^[17]。

黏膜免疫的机制复杂,至今尚未完全清楚。我们使用各种方式极力调节黏膜免疫系统去预防感染和疾病。然而,黏膜免疫不仅可以预防常见的和严重的传染病,在防止自身免疫性疾病方面也有作用^[15,9]。虽然这种作用迄今没有在人类研究的报道,但是用抗原口服刺激事实上可导致抗原耐受。给特定的大鼠种群(一种实验性自身免疫性脑脊髓炎多发性硬化动物模型)喂食髓磷脂碱蛋白,可诱发大鼠对髓磷脂碱蛋白产生免疫耐受^[18]。据猜测,可能对肠黏膜反复高剂量的抗原刺激会引发若干机制,从而抑制了潜在损伤性免疫反应^[19]。依施用剂量的不同,这些反应包括自身反应性 T 细胞的凋亡和失能^[9]。因此,黏膜免疫学研究不仅可用于减少感染性疾病,还可以用于预防自身免疫性相关病症。

相反地,我们也渴望能诱导出针对非感染性抗原的免疫反应。如避孕疫苗,研究人员试图通过接种疫苗诱导免疫反应,从而使男性和(或)女性产生抗人类精子抗体^[2]。30% 不孕夫妇的黏液分泌物中存在精子抗体,避孕疫苗原理与此相类似。虽然存在争议,但这方面的研究需要建立在对黏膜免疫系统有更广阔的认识的基础之上。

参 考 文 献

- [1] Hoft DF, Eickhoff CS. Type 1 immunity provides both optimal mucosal and systemic protection against a mucosally invasive, intracellular pathogen. *Infect Immun* 2005;73:4934–4940.
- [2] Seipp R. Mucosal Immunity and Vaccines. 2005. Retrieved from the World Wide Web July 02, 2005: <http://www.bioteach.ubc.ca/Biomedicine/mucosalimmunity/>.
- [3] Russell MW. Mucosal immunity. Chapter 5: 64–80. In *New Bacterial Vaccines* (Eds. Ellis, R.W. and Brodeur, B.R.) Eurekah.com, Georgetown TX and Kluwer Academic/ Plenum, New York. 2003.
- [4] Davey S. Infectious Diseases are the biggest killers of the young. 1999, World Health Organization. Retrieved from the World Wide Web July 08, 2005: <http://www.who.int/infectious-disease-report/pages/ch1text.html>.
- [5] Anderson AO. Peripheral and Mucosal Immunity: Critical Issues for Oral Vaccine Design. 2004. Retrieved from the World Wide Web July 14, 2005: <http://www.geocities.com/artnsience/crossregulation.html>.
- [6] Ogra PL. Mucosal immunity: Some historical perspective on host-pathogen interactions and implications for mucosal vaccines. *Immunol Cell Biol* 2003;81:23–33.
- [7] Herremans TM, Reimerink JH, Buisman AM, Kimman TJ, Koopmans MP. Induction of mucosal immunity by inactivated poliovirus vaccine is dependent on previous mucosal contact with live virus. *J Immunol* 1999;162: 5011–5018.
- [8] Frye RE, Tamer MA. Diarrhea. 2005. Retrieved from the World Wide Web July 28, 2005: <http://www.emedicine.com/ped/topic583.htm>.
- [9] Holmgren J, Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. *Nat Med* 2005;11:45–53.
- [10] Lucas ME, Deen JL, Seidlein L, et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira,

Mozambique. *N Engl J Med* 2005;352:757–767.

- [11] Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P. Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines. *Scand J Immunol* 2004;59:1–15.
- [12] Sakaue G, Hiroi T, Nakagawa Y, et al. HIV mucosal vaccine: nasal immunization with gp160-encapsulated hemagglutinating virus of Japan-liposome induces antigen-specific CTLs and neutralizing antibody responses. *J Immunol* 2003;170:495–502.
- [13] Neurath AR, Strick N, Li YY, Debnath AK. Cellulose acetate phthalate, a common pharmaceutical excipient, inactivates HIV-1 and blocks the coreceptor binding site on the virus envelope glycoprotein gp120. *BMC Infect Dis* 2001;1:17.
- [14] Scordi-Bello IA, Mosoian A, He C, et al. Mandelic acid condensation polymer: novel candidate microbicide for prevention of human immunodeficiency virus and herpes simplex virus entry. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3607–3615.
- [15] Quinones-Mateu ME, Lederman MM, Feng Z, et al. Human epithelial beta-defensins 2 and 3 inhibit HIV-1 replication. *AIDS* 2003;17:F39–48.
- [16] Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 2002;347:1652–1661.
- [17] Bernstein DI, Aoki FY, Tyring SK, et al. Safety and immunogenicity of glycoprotein D-adjuvant genital herpes vaccine. *Clin Infect Dis* 2005;40:1271–1281.
- [18] Whitacre CC, Gienapp IE, Orosz CG, Bitar DM. Oral tolerance in experimental autoimmune encephalomyelitis. III. Evidence for clonal anergy. *J Immunol* 1991;147:2155–2163.
- [19] Wu HY, Weiner HL. Oral Tolerance. *Immunol Res* 2003;28:265–284.

第2章

肛门生殖器黏膜免疫学和病毒学

Anthony Simmons

目前认为免疫系统划分为两个独立的部分^[1]：外周（常常不严密地称之为系统）免疫组织和黏膜相关淋巴组织（mucosa-associated lymphoid tissue, MALT）。虽然依据功能分为两个部分，但其作用却是既彼此独立又相互协同。事实就是，黏膜不仅是机体抵御潜在致病性微生物的物理屏障，还是由不同程度的固有和适应性宿主应答形成的第一道重要防线。在黏膜表面宿主固有和适应性防御重要的生理学意义，造就了黏膜免疫研究处于优先位置。

除了外周免疫与有效疫苗设计具有清晰密切的关系外，动员黏膜免疫系统也能针对一些流行的病毒提供最佳保护。在此简要地回顾一下免疫系统各分支的本质，并说明抵御病原体宿主免疫系统每一分支在组织解剖部位、诱导模式及最后发生作用的各效应细胞间的平衡方面存在的差异。全部的信息表明，在黏膜表面对致病性病毒最有效的反应是由相同部分内的细胞所介导的。免疫系统细分为外周免疫组织和 MALT，这样就不会混淆体液和细胞应答之间，或固有免疫和适应性免疫之间的区别（图 2.1 和图 2.2）。事实上，黏膜，

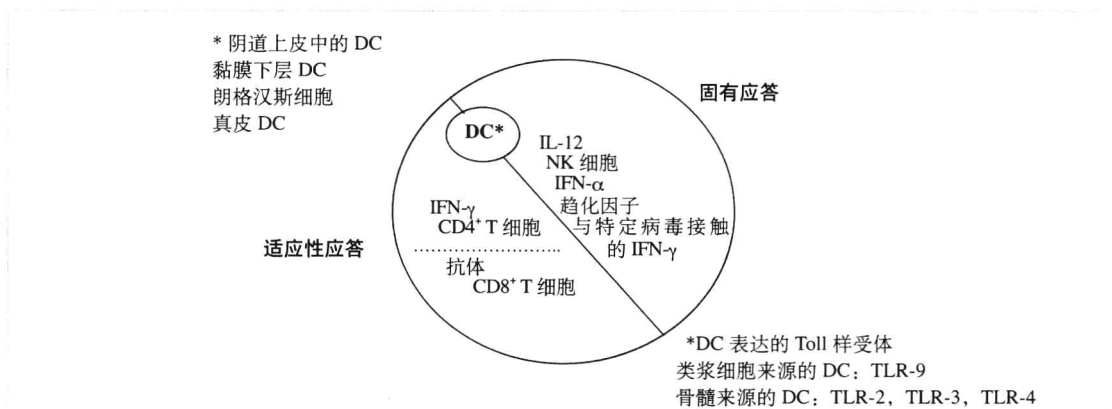


图 2.1 固有免疫和适应性免疫系统的相互作用。本图强调了树突状细胞（dendritic cell, DC）可以影响固有免疫和适应性免疫（在不同的组织中方式不同），以及固有应答可能会影响阴道中适应性应答形成环境的某些机制。最近有证据表明黏膜下层的 CD11b(+)DC 可以诱导辅助性 T 细胞 1 (Th1) 对于 HSV-2 的应答^[7]，而非朗格汉斯细胞。阴道上皮附近的淋巴结感染后出现了分泌 IFN-γ 的 CD11c(+)DC，而后黏膜下层 DC 被募集到感染部位，这样便刺激了 CD4⁺ T 细胞。似乎没有其他细胞对 HSV 的肽段进行 MHC II 类分子提呈。白细胞介素 12，IL-12；自然杀伤，NK；Toll 样受体，TLR。