

基础细胞免疫学丛书

免疫病理学的 分子与细胞基础

侯健存 著

科学出版社

基础细胞免疫学丛书

免疫病理学的分子
与细胞基础

侯健存 著

科学出版社

1984

内 容 简 介

本书择要介绍了免疫病理学的分子与细胞基础。全书共七章着重阐述与细胞病理学改变有密切关系的炎症介质、补体及免疫复合物等分子以及近年来为人们注意的巨噬细胞功能和上述分子之间相互依赖的关系。对肉芽肿形成的免疫细胞与分子基础和肿瘤免疫病理也做了扼要的介绍。

本书可供有一定的细胞生物学、免疫学和生物化学基础知识的病理学、免疫学及生物化学工作者和医学院校师生及研究人员参考。

基础细胞免疫学丛书 免疫病理学的分子 与细胞基础

侯健存 著

责任编辑 施兰卿

科学出版社出版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院开封印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1984年8月第 一 版 开本: 787×1092 1/32

1984年8月第一次印刷 印张: 5 1/8

印数: 0001—8,450 字数: 111,000

统一书号: 14031·68

本社书号: 3644·14

定价: 0.82元

前 言

近年来，免疫学颇受国内生物-医学方面学者的重视。近一、二年，国内有了不少关于免疫生物学方面的著作。然而从已出版的书刊来看，大致还是停留在一般介绍的水平，缺乏对专题进行深入探讨。而在此期间，免疫生物学领域又不断出现新的内容，亟待很好总结，认真分析，以便现代化的新知识能在基础研究与临床研究方面迅速得到应用。况且，免疫细胞间的相互作用，已经是研究中的中心问题，而活性的介质因子在其中的作用更具有重要性。这就需要从分子生物学方面不断深入。

鉴于上述情况，科学出版社拟就免疫生物学及细胞免疫学的若干重要专题，邀请熟悉研究动态的专家们撰写丛书，对有关文献加以分析与综合。凡目前已可肯定的资料，尽量加以明确；对于尚有争论的问题，则分析争论的焦点，并提出作者自己的看法。希望能从错综复杂的现象及尚未肯定结果的材料中，提供比较有条理的知识，使更多的研究及教学人员进一步了解学科较深入的、较新的内容，而对工作有所帮助。

由于承担撰写的同志们工作比较繁忙，要完成这个艰巨任务，困难是不少的。因此这套丛书将由科学出版社分册陆续出版，以便能及时与读者见面。希望国内同道重视这项工作，不断提出批评和建议，让我们一同在四化道路上共同前进。

谢 少 文

1980年12月

目 录

引言	(1)
一、第Ⅰ型——过敏性超敏感性	(2)
二、第Ⅱ型——抗体依赖性细胞毒超敏感性	(3)
三、第Ⅲ型——复合物介导的超敏感性	(3)
四、第Ⅳ型——细胞介导的迟发型超敏感性	(4)
五、第Ⅴ型——刺激性超敏感性	(5)
六、第Ⅵ型——抗体依赖性细胞介导细胞毒超敏感性	(6)
第一章 免疫反应的炎症介质	(9)
一、重要的炎症介质	(9)
(一) 组织胺	(10)
(二) 过敏慢反应物质 (SRS-A) 与白细胞三烯代谢系统	(10)
(三) 前列腺素系统	(12)
(四) 血浆激肽系统	(16)
(五) 白细胞溶酶体酶	(17)
二、炎症介质的三种释放形式	(17)
(一) 细胞释放	(17)
(二) 液相激活	(18)
三、炎症介质释放的细胞控制	(18)
第二章 补体分子的生物活性与免疫病理	(21)
一、补体的性质	(21)
二、补体的活化	(24)
三、补体的反应顺序	(25)
(一) 补体系统激活的传统途径	(25)
(二) 交替途径或称旁路或备解素途径	(29)

(三) C3以后的途径·····	(30)
(四) 补体反应的控制因素·····	(32)
四、补体反应序列产生的生物学可溶性物质·····	(34)
五、旁路及C3b反馈环·····	(35)
(一) C3b反馈环与放大转化酶·····	(36)
(二) 放大转化酶的扩大作用·····	(36)
(三) 放大途径的控制·····	(37)
六、抗补体因素·····	(38)
七、补体的生物学活性作用·····	(39)
(一) 防卫作用·····	(40)
1. 细胞溶解·····	(40)
2. 免疫(C3b)粘连·····	(40)
3. 免疫胶固素·····	(40)
4. 炎症·····	(40)
(二) 补体在疾病中的作用·····	(40)
(三) 补体缺陷·····	(41)
(四) 促炎症作用·····	(43)
1. 通透因子·····	(43)
2. 白细胞趋化因子·····	(43)
(五) 促进粘附吞噬作用·····	(44)
(六) 中和及溶解病毒之作用·····	(45)
(七) 在免疫应答反应上的作用·····	(45)
(八) 补体结合试验(CFT)·····	(46)
(九) 补体各组分的血清浓度水平与临床疾病发 生、发展的关系·····	(47)
(十) 补体与血凝系统之间的关系·····	(48)
八、小结·····	(50)
第三章 吞噬细胞与免疫反应及病理的关系·····	(56)
一、巨噬细胞·····	(56)

(一) 解剖学特点	(57)
1. 末梢血单核细胞	(57)
2. 巨噬细胞	(57)
3. 膜受体	(57)
(二) 生理功能上的特点	(58)
1. 巨噬细胞的激活 (活化)	(59)
2. T淋巴细胞活化产物对巨噬细胞的激活	(60)
3. 免疫复合物对巨噬细胞的活化	(60)
4. 补体裂解产物对巨噬细胞的活化	(61)
5. 巨噬细胞活化的结果	(62)
(1) 酶的释放	(62)
(2) 补体活化组分的释放	(62)
(3) 增进杀伤肿瘤细胞或防止肿瘤细胞增殖 的能力	(63)
(4) 限制细胞内微生物生长及灭活的能力	(63)
(5) 产生干扰素	(63)
(6) 分泌内源性发热源	(63)
(7) 组织凝血激酶的形成	(63)
(8) 分泌纤维蛋白酶原活化物	(63)
(9) 合成前列腺素	(63)
(10) 释放纤维原因素	(63)
(11) 巨噬细胞溶酶体水解酶的分泌	(64)
(12) 纤维蛋白酶原活化剂	(64)
(13) 胶原酶	(65)
(14) 弹性蛋白酶	(65)
(15) 巨噬细胞分泌中性蛋白酶的药理学机理	(66)
(16) 巨噬细胞分泌中性蛋白酶的作用和意义	(66)
(17) 活化巨噬细胞的前列腺素合成	(67)
(18) 结论	(69)

(三) 吞噬作用与细胞吞噬物的消化·····	(69)
(四) 趋化性·····	(70)
(五) 巨噬细胞调节免疫反应的作用·····	(71)
(1) 巨噬细胞增强淋巴细胞反应的机理·····	(72)
(2) 抗原加工和向淋巴细胞提供抗原·····	(72)
(3) 巨噬细胞-淋巴细胞相互作用的基因控制·····	(74)
(4) 巨噬细胞对淋巴细胞反应的抑制·····	(74)
(六) 巨噬细胞在抗感染中的作用·····	(75)
(七) 巨噬细胞在抵抗肿瘤中的作用·····	(76)
(1) 动物实验的证据·····	(76)
(2) 试管里的证据·····	(77)
(3) 巨噬细胞对肿瘤细胞的特异抑制与杀伤能力·····	(78)
(八) 巨噬细胞与组织损伤及慢性炎症的关系·····	(78)
二、中性粒细胞的免疫病理作用·····	(80)
(一) 趋化性与吞噬作用·····	(81)
(二) 酶释放·····	(81)
三、嗜酸性粒细胞·····	(82)
四、补体、吞噬细胞在免疫复合物反应中的相互作用与 组织损伤和炎症的关系·····	(83)
第四章 肉芽肿形成之机理·····	(87)
一、肉芽肿的形成与炎症及免疫的关系·····	(88)
二、肉芽肿形成的细胞学基础·····	(90)
(一) 巨噬细胞增生与细胞免疫的关系·····	(90)
(二) 移行聚集的巨噬细胞之转归·····	(91)
三、肉芽肿形成的分子基础·····	(92)
(一) T淋巴细胞在肉芽肿形成中的作用·····	(92)
(二) 巨噬细胞的免疫反应·····	(92)
四、结束语·····	(93)
第五章 免疫复合物分子病理机理·····	(95)
一、免疫复合物的形成与理化性质·····	(98)

二、免疫复合物的生物学性质·····	(98)
三、免疫复合物可以在不同的条件下形成·····	(100)
(一) 抗原抗体二者均是血源性的·····	(100)
(二) 抗原从局部组织中释出的·····	(100)
(三) 抗原抗体二者均在局部形成·····	(100)
(四) 局部组织或细胞的膜抗原·····	(101)
四、免疫复合物的生物学转归·····	(101)
五、促进免疫复合物沉积的因素·····	(103)
六、免疫复合物的沉积部位·····	(105)
七、免疫复合物组织损伤的机理·····	(106)
(一) 补体系统的激活·····	(107)
(二) 对淋巴细胞的作用·····	(108)
(三) 小结·····	(109)
八、免疫复合物病·····	(109)
(一) 局部免疫复合物病·····	(109)
(二) 急性免疫复合物病·····	(110)
(三) 慢性免疫复合物病·····	(110)
(四) 过敏休克样反应·····	(111)
九、免疫复合物病的研究与免疫复合物的探查·····	(111)
(一) 抗原非特异性方法·····	(112)
(二) 抗原特异性方法·····	(114)
第六章 自身免疫的病理机理·····	(119)
一、免疫耐受性与自身免疫性·····	(121)
二、自身抗体的病理潜力·····	(124)
(一) 抗淋巴细胞抗体·····	(125)
(二) IV 型变态反应与自身抗原的关系·····	(128)
三、自身免疫病的实验模型·····	(129)
(一) 实验性自身变态反应性疾病·····	(129)
(二) 自发的自身免疫病·····	(131)
第七章 肿瘤免疫病理学·····	(134)

一、肿瘤抗原的问题	(139)
1. 肿瘤相关抗原	(140)
2. 与病毒有关的抗原	(140)
3. 胚胎性抗原	(140)
(1) 癌胚抗原	(140)
(2) 甲胎蛋白	(141)
4. 肿瘤特异抗原与组织相容性抗原的关系	(141)
二、肿瘤的宿主免疫反应	(143)
1. 天然杀伤细胞介导细胞毒	(143)
2. 巨噬细胞的作用	(146)
3. K细胞的作用	(147)
4. C3的作用	(147)
5. 继承性免疫	(147)
(1) 抗体	(148)
(2) 细胞介导免疫	(148)
(3) 免疫抑制因子的释放	(148)
(4) 肿瘤的抗原释放	(148)
三、肿瘤逸脱	(149)
1. 免疫反应的抑制	(149)
2. 肿瘤细胞溜脱	(150)
3. 免疫封闭因子的作用能招致免疫促进	(150)
4. 瘤细胞表面常覆盖一层唾液酸	(150)
四、人类癌的免疫治疗	(150)

引 言

免疫病理学的主要内容是讨论免疫系统与疾病的关系。实质上也就是研究宿主免疫反应的淋巴网织系统和抗体如何识别抗原与结合抗原的过程以及其后果的。在这过程中,我们不但看到了免疫反应是如何抵御疾病和与疾病作斗争,同时也看到了它失效的一面与所引致的免疫病理学。

传统的观点常常认为免疫反应是机体内在环境对外界刺激的因素不断反应并取得统一性、使机体能够继续生存下去的一个重要措施。人们一直认为一个主要的抗原刺激就是引起机体的免疫应答从而保护了机体免受一场微生物的致命侵害。然而今天我们已经认识到这种有益的免疫应答对于宿主也可以是有害的。例如自身免疫应答往往产生自身免疫病。此外,在一些情况下免疫反应虽能够排除微生物对宿主的侵犯,但同时也不可避免地产生了可观的病理改变;甚至具有丧命的效果。这种免疫反应的致病性也表现在引起组织损伤的免疫细胞与分子机理上。

当机体已免疫地接触过抗原或致敏后,如再接触此抗原,结果不但能引起免疫反应的再次加强,还可导致组织损伤反应。我们称之为超敏感性反应或变态反应。Coombs与Gell (1968)把超敏感性反应分为四型,后来有Roitt等人对此种分型还加入了第V型即细胞刺激型及第VI型即k细胞参与的依赖抗体细胞毒型(ADCC)。Sell则在1980年划为包括灭活或激活及肉芽肿型的六型变态反应。总之分型的目的还是在于求得更好地理解其病理过程。I、II、III型系

依赖抗原与体液抗体的相互作用，统称为“速发型反应”或体液免疫反应，虽然各型间速发的程度不一。第Ⅳ型涉及结合在淋巴细胞表面的受体，又因其需较长的时间过程才出现，迄今仍习惯称之为“迟发型超敏感性”或细胞免疫反应。至于第Ⅴ和Ⅵ的分型至今尚有争议，认为Ⅴ型是离不开Ⅱ型的而Ⅵ型应是Ⅱ、Ⅳ的混合型，不必单独划为第Ⅵ型。关于这几型反应的区别要点以Roitt(1979)综述的较为恰当和扼要。现摘要介绍如下，作为以后各章免疫病理的讨论基础。

一、第Ⅰ型——过敏性超敏感性

这是依靠抗原与特异性IgE抗体的反应。IgE抗体通过其Fc段结合在肥大细胞膜上，当抗体和抗原结合后能引起肥大细胞内颗粒释放出介质如组织胺、慢反应物质A、血小板活化因子及嗜酸性细胞趋化因子等，从而引起平滑肌收缩及毛细血管扩张。重症则可导致过敏性休克。当双价抗IgE抗体交叉连接结合在细胞膜上的IgE时，肥大细胞即发生脱颗粒作用，单价(Fab)抗IgE抗体则不能引起脱颗粒作用。这种交叉连接反应可诱导出一个膜信号，此信号引起钙离子的流入及细胞内cAMP水平的改变。cAMP下降或cGMP上升有利于脱颗粒作用。而高浓度的cAMP则对肥大细胞内颗粒有稳定作用。嗜酸性细胞可起中和肥大细胞释放介质的作用。枯草热及外源性哮喘代表最常见的特应性变态反应性疾病。其诱发抗原可通过刺皮试验来鉴定，即刺破皮肤处可即刻产生风团块及红斑反应，也可通过激发试验来鉴定。对症治疗包括使用抗介质药物或维持细胞内环磷酸腺苷水平的药物，后者可稳定肥大细胞的颗粒。多次注射抗原以脱敏的疗效是通过形成封闭性的IgG或IgA抗体，或者是阻断了IgE形成

的缘故。

二、第Ⅱ型——抗体依赖性细胞毒超敏感性

此型是指细胞死亡是由于存在在细胞表面上的抗原与抗体发生结合后所致。这些细胞可以被吞噬细胞所吞食，是由于细胞表面覆盖有IgG（调理素）或C3b（免疫粘连），再粘附于吞噬细胞上所致；这些细胞也可通过整个补体系统的活化而被溶解。带有IgG的细胞还可被髓细胞（多形核细胞及巨噬细胞）所杀伤，或者被非粘连性小淋巴样K细胞藉IgG相接触，不需要补体而杀伤。例如：输血反应，由Rh不相容性而引起的新生儿溶血性疾病、抗体介导的移植破坏作用、直接对抗血中有形成分和肾小球基底膜的自身免疫反应，以及由于药物覆盖于红细胞或血小板所导致的超敏感性等。

三、第Ⅲ型——复合物介导的超敏感性

这是可溶性抗原和抗体在体内结合作用的结果。复合物的效应可通过：（a）激活补体，而作为分裂产物的过敏毒素C3a及C5a将被释放并导致组织胺的释放和血管通透性的改变。此外还产生趋化因子吸引多形核细胞，多形核细胞与复合物接触后即释放能损伤组织的酶类；这些机理都将损伤局部组织及强化炎症反应。反应性溶解作用（C567）又可进一步损伤组织。（b）血小板凝聚形成微血栓及释放血管活性胺。在抗体相对过剩的情况下，复合物被沉淀于进入身体的邻近部位。皮肤反应的特征是多形核细胞浸润、水肿及红斑，这些反应在3～8小时达到高潮（阿萨斯反应）。例如

农民肺和鸽饲养者病，吸入的抗原可引起很高的抗体水平。在抗原相对过剩时（血清病）形成的复合物是可溶性的，能引起全身性反应，并沉着在某些好发部位如肾小球、关节、皮肤及脉络丛，引起炎症和组织损伤。复合物的检查可采用多种方法，如组织活检的免疫荧光染色、分析血清中的冷沉淀物、升高的抗球蛋白及免疫团聚素，超速离心时出现不正常的峰、大分子量的IgG及C3，复合物与类风湿因子或C1q发生结合反应、C3及C3量的改变、K细胞活性的抑制。以及与巨噬细胞上的Fc受体的竞争结合等等均是。此型的例子有：注射大量异种蛋白而引起的血清病、系统性狼疮或感染链球菌后的肾小球肾炎、疟疾及其它寄生虫病、系统性狼疮及亚急性硬化性全脑炎中的神经性紊乱，与乙型肝炎病毒有关的结节性多动脉炎、麻风和梅毒时出现的结节性红斑、登革热病毒感染时出现的出血性休克，以及类风湿性关节炎引起滑膜囊病损的一种因素等等。

四、第Ⅳ型——细胞介导的迟发型超敏感性

这是基于抗原与已接触过该抗原的T细胞上面的特异性受体（不是一般的免疫球蛋白）相互作用而发生的。由此释放出许多可溶性介质（淋巴因子），它们是发生一系列典型的迟发型超敏反应过程（也包括了炎症）的起因。例如对结核菌素Mantoux反应（结核菌素反应），迟缓出现硬结和红斑，并在24~48小时达到高潮。组织学特征首先是多形核细胞浸润，继后是单核吞噬细胞及淋巴细胞浸润。淋巴因子包括：巨噬细胞游走抑制因子（MIF）、巨噬细胞活化因子（MAF）、单核细胞趋化因子、巨噬细胞装备因子（SMAF）、皮肤反应因子、促淋巴细胞有丝分裂因子及细胞生长抑制因

子（淋巴毒素）等。还产生干扰素。T细胞的另一亚群可被主要组织相容性抗原激活，因而对带有相应抗原的靶细胞表现直接的细胞毒性；这一群细胞还可与感染细胞表面上的病毒抗原决定簇发生反应，这些决定簇的识别与主要组织相容性抗原有关。细胞介导超敏感性的体外试验包括巨噬细胞游走抑制试验、母细胞转化试验及直接的细胞毒性试验。此型的例子有：由细菌（结核、麻风）、病毒（天花、麻疹、疱疹）、真菌（念珠菌病、组织胞浆菌病）及原虫（利什曼病、血吸虫病）感染所致的组织损伤、接触铬盐及毒性常春藤所致的接触性皮炎，以及昆虫叮咬。

五、第V型——刺激性超敏感性

这是抗体分子与一种激素受体样的重要的细胞表面成分发生反应，因而激活了细胞。这是由于直接对抗某些细胞表面成分的非补体固定性抗体，可起到实际是刺激而不是破坏细胞的作用。从理论上说，通过产生针对循环系统中天然存在的有丝分裂抑制剂的抗体，亦可产生此种刺激作用。此型的例子是Graves病（突眼性甲状腺肿）的甲状腺超敏感性，患者血清中常存在一种能刺激甲状腺的自身抗体。

以往认为甲亢的发病机理是由于神经系统机能紊乱、导致促甲状腺素（TSH）分泌过多而引起的。后来发现一部分甲亢病人血中TSH不但不高，反而降低。同时也观察到这部分甲亢病人甲状腺中有淋巴细胞或浆细胞浸润、胸腺常增生，淋巴结及脾脏亦见肿大、并且在血清中存在着这种多克隆IgG，有刺激甲状腺细胞过量分泌甲状腺素的效应，所以又称作“长效甲状腺刺激因子”（Long-acting thyroid stimulator，简称LATS）。近来又发现一种LATS-P物

质，其生物活性与LATS相似，与甲状腺机能亢进的关系较LATS更为密切。

六、第Ⅵ型——抗体依赖性 细胞介导细胞毒超敏感性（ADCC）

有人将此型放在第Ⅱ型反应之中。当有靶细胞的抗体存在时、外周血的白细胞在体外试管中能将此靶细胞溶解。已发现此种效应细胞包括了多形核白细胞、既非T也非B的K细胞以及巨噬细胞等。K细胞象其它效应细胞一样，不具免疫学的特异性，只要有已与抗体结合的靶细胞，它就可将后者破坏。由于这些细胞都有Fc受体。当抗体的Fab部分与靶细胞上相对应的抗原结合后，另一端Fc部分又与效应细胞结合。这样通过抗体桥而将效应细胞与靶细胞连接起来，最终使其破坏。K细胞亦可与体液中任何抗原——抗体复合物相结合，此时Fc受体被封闭，因此无法再破坏其它的靶细胞。现认为K细胞与肿瘤细胞的杀伤、某些自身免疫病如甲状腺炎和病毒感染性疾病有关系。而自身免疫病的损伤机理则是属于第Ⅵ型反应的。因此有人说，免疫复合物、抗体及效应细胞是自身免疫甲状腺炎发病受损的主要机理。

总结以上可知（表1），参与第Ⅰ——Ⅵ型超敏反应共有三种细胞和一个补体分子系统及吞噬细胞（巨噬细胞）。三种细胞即T、B和K细胞。B细胞是抗体产生的前身细胞，所产生的抗体对Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅴ及Ⅵ型超敏反应都起作用。T淋巴细胞不能产生抗体，它是通过直接细胞毒或淋巴因子发挥免疫效能，为Ⅳ型超敏感反应。K细胞不同，它有活化后的抗体Fc段的受体。假如抗原-抗体复合物位于靶细胞表面，那么K细胞就与活化了的抗体Fc部分结合而起反应并将

靶细胞破坏。

从疾病的发病方面来讲，在某些免疫性疾病里往往不是单独出现一种超敏反应型，而可能是二种以上超敏反应类型先后或同时出现。

表1 不同类型超敏感性的比较

	I 过 敏 性	II 细胞毒性	III 复合物介导的	IV 细胞介导的	V 刺 激 性
抗体介导反应	亲同种细胞性抗体结合肥大细胞	体液抗体 $\pm$ CF*	体液抗体 $\pm$ CF	在T细胞上的受体	体液抗体非CF
抗原	通常是外源性的(如花草粉)	细胞表面	细胞外	细胞外或细胞表面	细胞表面
对皮内抗原的反应最强反应时间	30分	—	3~8小时	24~48小时	—
表现	风团块和潮红	—	红斑和水肿	红斑和硬结	—
组织学	风团块的肥大细胞；水肿；嗜酸性细胞	—	急性炎症反应；主要是多形核粒细胞	血管周围炎；多形核粒细胞游开，留下突出的单核细胞	—
对正常个体的敏感性转移	←———血清抗体———→			淋巴细胞转移因子	血清抗体
举 例	特应性变态反应如枯草热	新生儿溶血性疾病(Rh)	复合物肾小球肾炎 农民肺	对结核的结核菌素反应 皮肤同种移植排斥反应	甲状腺功能亢进症

• CF = 补体固定