

LINCHUANGXIBAOMIANYIXUE

临床细胞免疫学

顾长海 主编

重庆出版社



83922

LINCHUANGXIBAOMIANYIXUE
临床细胞免疫学

责任编辑 宿文忠
封面设计 费晓瑜
技术设计

顾长海 主编
临床细胞免疫学

重庆出版社出版、发行（重庆长江二路205号）
新华书店经销 重庆新华印刷厂印刷

*
开本850×1168 1/32 印张12.25 插页2 字数300千
1990年12月第一版 1990年12月第一版第一次印刷
印数：1—3,000

*
ISBN 7-5366-1352-0/R·69

科技新书目230-336

定价：6.65元

内 容 简 介

编者从临床实用出发，扼要地介绍了细胞免疫的基本知识和白细胞介素系统、T细胞亚群等新进展；着重阐述了细胞免疫在传染病、肺部疾病、胃肠道疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、甲状腺疾病、神经系统疾病、胶原疾病、肿瘤、皮肤病和细胞免疫缺陷症的具体变化，及其在各系统疾病免疫发病机理与疾病保护机制中的可能作用；并对细胞免疫调整疗法进行了系统叙述和展望。本书主要特点是突出了临床各系统疾病细胞免疫状况及其与疾病发生、发展、转归的关系。

本书内容充实，新颖，通俗易懂，可供广大临床各科医生和免疫工作者参考用。

前 言

细胞性免疫(Cellular immunity)或细胞介导性免疫(Cell-mediated immunity),目前国内习惯上称为“细胞免疫”。细胞免疫在现代免疫学领域中发展十分迅速。历史上原认为细胞免疫仅系一种皮肤超敏反应。随着对迟发型超敏反应的不断探索,相继发现了许多淋巴因子和细胞因子等免疫介质;并在抗感染免疫、移植排斥和肿瘤免疫等课题的研究中,逐步阐明了效应性淋巴细胞的重要功能。与此同时,对免疫活性细胞及其亚群相互作用诱导免疫应答的研究,又发现了白细胞介素系统,其中研究得最深入的是白细胞介素-Ⅱ,为阐明淋巴因子激活免疫效应细胞的机制提供了范例。这些成果加上抗传染免疫与自身免疫疾病的研究,业已证明细胞免疫反应在许多疾病免疫发病机理和疾病防御机制中都具有重要意义。不同疾病有各自的内在环境,细胞免疫在各类疾病不同阶段所处的地位不尽相同。因此,临床工作者既希望熟悉细胞免疫的基本原理,更需要了解细胞免疫对各类疾病发生、发展与转归的具体影响,以便结合临床实际选择克服或防治疾病的对策。我们编写《临床细胞免疫学》一书,就是希望能为这一目的服务。与免疫反应密切相关的疾病,或以细胞免疫为主,或以体液免疫为主,或细胞免疫和体液免疫兼重,本书提及的疾病。

主要阐述与细胞免疫的关系，这并不否定体液免疫在某些疾病中的作用。由于细胞免疫的研究正在争论中发展，有许多重要问题远未澄清，加之编者学识浅薄，参考资料有限，所写内容难免存在片面性，甚至谬误，恳请读者批评指正。

为让读者阅读方便，我们在书后附有《本书英文名词缩写中文对照》，以供查阅。

顾 长 海

1989年5月于第三军医大学

目 录

第一章 细胞免疫的类型及基因调控	(1)
第一节 两类细胞免疫反应概况	(1)
第二节 细胞免疫反应的基因调控	(9)
第二章 淋巴因子	(13)
第一节 淋巴因子与细胞因子的概念及关系	(13)
第二节 淋巴因子参与疾病过程的证据	(14)
第三节 淋巴因子的一般特性	(15)
第四节 一些重要的淋巴因子	(15)
第五节 免疫应答中几种主要淋巴因子的作用	(24)
第三章 白细胞介素系统	(28)
第一节 白细胞介素-I	(30)
第二节 白细胞介素-II	(34)
第三节 白细胞介素-III	(38)
第四节 白细胞介素-IV	(40)
第五节 白细胞介素-V	(43)
第六节 白细胞介素-VI	(45)

第四章 单克隆抗体系列和淋巴细胞亚群	(49)
第一节 T细胞单克隆抗体	(50)
第二节 其它免疫细胞系列单克隆抗体.....	(60)
第三节 淋巴细胞亚群.....	(63)
第五章 细胞免疫的病理形态学改变	(73)
第一节 细胞免疫的原型反应.....	(74)
第二节 细胞免疫的细胞和血管改变.....	(79)
第六章 传染病细胞免疫	(96)
第一节 病毒性疾病.....	(99)
第二节 细菌性疾病	(105)
第三节 真菌性疾病	(109)
第四节 原虫性疾病	(111)
第五节 螺旋体病	(113)
第七章 肺部疾病细胞免疫	(116)
第一节 支气管肺泡腔内细胞及可溶性成分	(117)
第二节 超敏反应性肺炎	(121)
第三节 慢性铍肺病	(123)
第四节 肺类肉瘤病	(127)
第八章 胃肠道疾病细胞免疫	(135)
第一节 慢性萎缩性胃炎	(135)
第二节 慢性非特异性炎症性肠病	(139)
第三节 嗜酸性胃肠炎	(149)
第四节 麸质敏感性肠病	(150)

第九章 肝脏疾病细胞免疫	(154)
第一节 肝病细胞免疫研究手段回顾	(154)
第二节 自身免疫性慢性活动性肝炎	(158)
第三节 酒精性肝病	(161)
第四节 原发性胆汁性肝硬化	(165)
第五节 乙型病毒性肝炎	(168)
第十章 肾脏病细胞免疫	(200)
第一节 实验性肾小管间质性肾炎	(201)
第二节 人类肾小管间质性肾炎	(205)
第三节 细胞免疫介导性肾小球肾炎	(208)
第四节 同种肾移植	(212)
第十一章 自身免疫性甲状腺疾病细胞免疫	(216)
第一节 实验性甲状腺自身免疫损害发病机制	(217)
第二节 人类自身免疫性甲状腺疾病	(217)
第十二章 神经系统疾病细胞免疫	(232)
第一节 判断中枢神经系统细胞免疫反应的方法	(233)
第二节 多发性硬化	(235)
第三节 病毒诱发性中枢神经系统疾病	(245)
第四节 脱髓鞘性末梢神经疾病	(247)
第五节 重症肌无力	(251)
第六节 多肌炎和皮肌炎	(253)
第十三章 胶原性疾病细胞免疫	(256)
第一节 类风湿性关节炎	(257)
第二节 系统性红斑狼疮	(264)

第三节	硬皮病(系统性硬化症).....	(276)
第十四章	肿瘤细胞免疫	(285)
第一节	参与抗肿瘤免疫的效应细胞	(285)
第二节	参与抗肿瘤免疫的几种淋巴因子	(292)
第十五章	皮肤病细胞免疫	(301)
第一节	表皮是一个免疫器官	(302)
第二节	细胞介导性细胞毒在皮肤病的效应机制	(303)
第三节	表皮免疫功能	(304)
第四节	细胞免疫性皮肤病	(304)
第五节	治疗对皮肤免疫应答的调节	(314)
第十六章	细胞免疫缺陷病	(317)
第一节	原发性细胞免疫缺陷病	(317)
第二节	继发性细胞免疫缺陷病	(323)
第三节	获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)	(323)
第十七章	细胞免疫调整疗法	(337)
第一节	调整细胞免疫功能的常用疗法	(338)
第二节	细胞免疫调整疗法的某些进展	(354)
	本书常用英文名词缩写中文对照	(369)

第一章

细胞免疫的类型及基因调控

所谓细胞免疫反应,是指致敏宿主体内T细胞与特异抗原接触后,由活化T细胞启动的免疫反应。如果活化T细胞仅充当B细胞产生抗体的调节细胞,那么这种调节抗体产生的反应就不属于细胞免疫范畴^[1]。目前将细胞免疫反应分为两大类型,一类是迟发型超敏反应,另一类是细胞毒性T细胞介导的反应^[1]。

第一节 两类细胞免疫反应概况

一、迟发型超敏反应(delayed hypersensitivity reaction)

迟发型超敏反应,是在抗原致敏的宿主体内由致敏T细胞与抗原接触而激发。本反应的致敏T细胞通常称为迟发型超敏反应T细胞(Tdh)。Tdh因受抗原刺激而活化、增

殖, 并产生和释放淋巴因子, 引起比较缓慢的炎症反应, 一般自接触抗原后18~72小时方出现。

T_{dh}即介导迟发型超敏反应的效应细胞, 属于辅助性/诱导性T细胞亚群, 在鼠类系 $1\gamma t1^+$, 2-T细胞亚群, 在人类系OKT₄(leu-3)阳性T细胞亚群。该亚群识别靶细胞受Ⅱ类主要组织相容性基因复合体(Class Ⅱ major histocompatibility complex, Ⅱ类MHC, 编码HLA-D, DR, DC和SB抗原)的限制, 只对携带Ⅱ类MHC分子又表达特异性抗原的细胞才发生反应(双识别), 并显示细胞毒效应。新近研究证明, T_{dh}是辅助性/诱导性T细胞亚群中的辅助性T细胞。辅助性T细胞又分为T_{h1}和T_{h2}, 它们的功能区别见表1-1。

表1-1 T_{h1}和T_{h2}的功能区别⁽²⁾

	T _{h1}	T _{h2}
合成淋巴因子		
IL-2	+	-
γ-干扰素	+	-
淋巴毒素	+	-
IL-3	+	+
GM-CSF	+	+
IL-4	-	+
IL-6	-	+
辅助B细胞	+	++
促进肥大细胞增殖	-	+
辅助IgE合成	-	+
介导超敏反应	迟发型	速发型
细胞毒活性	+	-
促进I _a 表达	巨噬细胞	B细胞、巨噬细胞

由上表可知, T_{h1}不仅是迟发型超敏反应的介导细胞, 而且也是针对携带Ⅱ类MHC分子靶细胞的细胞毒效应细胞。

一些学者阐述迟发型超敏反应发展过程时将其分为两个阶段^[3]：①、诱导阶段(induction phase)，称为传入支(afferent limb)；②、激发阶段或引出阶段(elicitation phase)，称为传出支(efferent limb)。

迟发型超敏反应传入支：抗原进入机体后，诱导一系列复杂过程，其中主要是抗原提呈细胞(antigen-presenting cells)将抗原摄取、加工处理、表达在细胞膜上，并提呈给辅助性T细胞。巨噬细胞，郎格罕细胞(Langerhan's cells)^[4]和树突状表皮细胞(dendritic cells)^[5]具有抗原提呈细胞的功能。在抗原刺激部位出现许多抗原特异性致敏的辅助性T细胞，这些辅助性T细胞产生和释放致有丝分裂因子(mitogenic factor)和分化因子(differentiative factor)，激活Ⅱ类MHC限制性迟发型超敏反应T细胞前体(precursor delayed-hypersensitivity T cells, PT_{dh})，使之发生分裂和分化成效应性迟发型超敏反应T细胞(effector T_{dh})^[6]。此处辅助性T细胞与 T_{dh} 的关系，较前述 T_{dh} 即辅助性T细胞的说法深入一步。

迟发型超敏反应传出支：本阶段的特征是效应性 T_{dh} 释放淋巴因子，吸引和激活其它单个核细胞，引起典型的迟发型超敏反应所特有的组织学改变。

迟发型超敏反应两个阶段的发展过程见图1-1所示^[3]。

在迟发型超敏反应过程中，活化 T_{dh} 释放的某些淋巴因子，例如淋巴毒素等，其作用并无严格的选择性，它们不仅攻击、损伤、破坏靶细胞，而且也攻击、损伤、破坏邻近的正常组织细胞；巨噬细胞趋化因子和移动抑制因子则招引巨噬细胞浸润于反应区，释放溶酶体酶及其它酶类破坏靶细胞及邻近正常组织细胞；皮肤反应因子可使血管通透性增强，从而促进局部炎性渗出。局部微血管损害是迟发型超敏反应的特点之一，损害严重者还与炎症性局部缺血有关。迟发型超敏反应炎性浸润区主要是单核-巨噬细

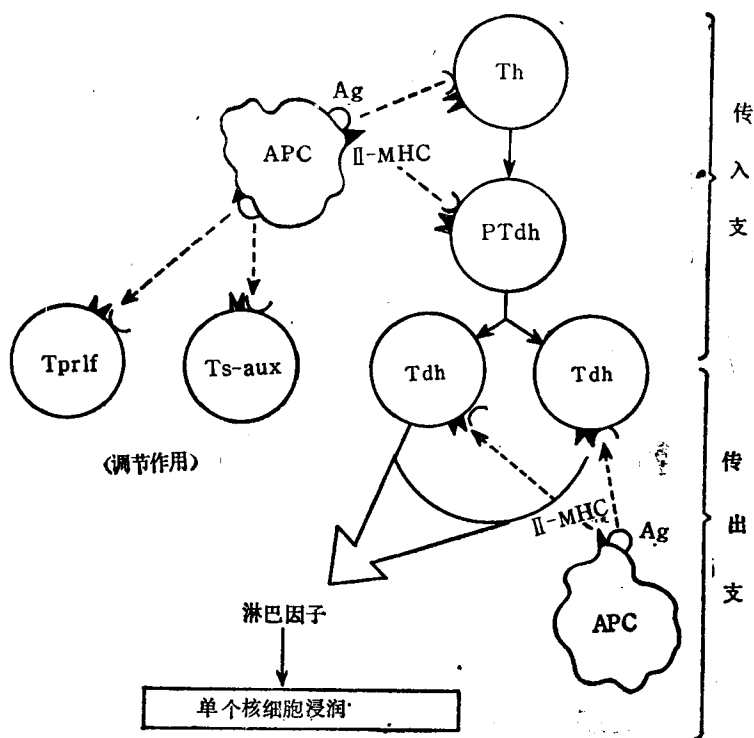


图1-1 迟发型超敏反应诱导和激发示意图

①当Ag与APC上II-MHC共存时，即激活迟发型超敏反应传入支。Ag/II-MHC复合体被抗原特异性 T_h 和 PT_{dh} 识别， PT_{dh} 在 T_h 的帮助下增殖并分化成效应性 T_{dh} 。②再次受抗原攻击后，效应性 T_{dh} 释放淋巴因子，激活迟发型超敏反应传出支，在反应区引起特征性的单个核细胞浸润。 T_h —辅助性T细胞； PT_{dh} —迟发型超敏反应T细胞前体； T_{dh} —迟发型超敏反应T细胞；APC—抗原呈呈细胞； T_{prlf} —抗原再刺激而增殖的T细胞； T_{s-aux} —抑制性T细胞的协助细胞；Ag—抗原，II-MHC—II类主要组织相容性基因复合体抗原。

胞和淋巴细胞,也可出现嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞。浸润细胞种类取决于宿主种属和抗原性质。淋巴细胞中主要是T细胞,一些T细胞是 T_{ab} ,另一些T细胞是免疫调节性细胞。若抗原为非溶性或非降解性物质,引起的迟发型超敏反应可以继发肉芽肿形成。

二、细胞毒性T细胞介导的反应(cytotoxic T cell-mediated reaction)

细胞毒性T细胞由其前体细胞(PT_c)分化而来,其分化不仅需要抗原刺激,而且需要第二辅助信号(second helper signal),第二信号系由辅助性T细胞和白细胞介素-Ⅱ提供^[7]。抗原进入机体后,必须先由适宜的抗原提呈细胞摄取、加工、并提呈给细胞毒性T细胞前体,然后增殖、分化成效应性细胞毒性T细胞。

细胞毒性T细胞,在鼠类属于 $Lyt-2^+$ 细胞亚群,在人类属于 $OKT_8(Leu-2)$ 阳性T细胞亚群,其识别靶细胞受I类MHC分子的限制^[8],即只对既携带I类MHC分子又表达特异性抗原的细胞才发生反应(双识别)并显示溶细胞效应。细胞毒性T细胞在体内攻击的靶细胞主要是同种异基因细胞和被病毒、药物、肿瘤相关抗原改变了细胞膜成分的细胞。该T细胞亚群对防御某些病毒感染有重要意义,但似不能有效地破坏肿瘤及移植组织,由肿瘤相关抗原或组织相容性不合诱发的迟发型超敏反应则有破坏作用。

细胞毒性T细胞的细胞毒效应或溶细胞机制,与淋巴毒素的杀伤作用有本质的不同。

通过对细胞毒性T细胞功能的研究,明确了效应性细胞毒性T细胞和靶细胞相互作用的一般过程。这些过程包括^[9]:①效应细胞识别靶细胞;②效应细胞结合靶细胞;③效应细胞溶解靶细胞的能力激活;④效应细胞对靶细胞的攻击启动;⑤靶细胞溶解。识别阶段依赖靶细胞表面有I类MHC(即HLA-A、HLA

-B、HLA-C)表达;结合阶段需要受体完整和 Mg^{++} 参与;激活阶段依赖温度、 Ca^{++} 及磷酸脂酶A;启动阶段也依赖温度和 Ca^{++} ,释放溶细胞蛋白(cytolytic proteins),在 Ca^{++} 参与下聚合成含二硫化化合物的微孔形成性蛋白(disulfide-linked pore-forming proteins),而后转移到靶细胞上;靶细胞溶解阶段早期依赖温度,但不依赖 Ca^{++} ,微孔形成蛋白插入靶细胞膜内并形成透膜通道(transmembrane channel)而导致靶细胞溶解。

目前对细胞毒性T细胞杀伤靶细胞的研究,重点集中在细胞浆颗粒产生的溶细胞成分;促使效应细胞结合靶细胞的粘附分子(adhesion molecules)这两个问题上。现在认为淋巴细胞功能相关抗原-I(lymphocyte function-associated antigen-I, LFA-I)和淋巴细胞其它一些表面分子在细胞粘附作用中起着重要作用。细胞毒性T细胞的细胞浆颗粒,分泌数种分子量不同的蛋白质。部分学者报告,在还原条件下,细胞浆颗粒主要分泌分子量为32~40千道尔顿*的蛋白质和75千道尔顿的蛋白质;在非还原条件下,细胞浆颗粒主要分泌58千道尔顿的蛋白质。 Ca^{++} 依赖性溶细胞活性与75千道尔顿的蛋白质有关。另一些学者则发现,在还原条件下,细胞浆颗粒主要分泌30~40千道尔顿的电泳移动带宽阔的蛋白质和66千道尔顿单一蛋白质;在非还原条件下,细胞浆颗粒主要分泌66千道尔顿单一蛋白质。他们证明66千道尔顿蛋白质即为溶细胞蛋白或细胞溶解素(cytolysins)。

在细胞毒性T细胞杀伤靶细胞的过程中,可见其细胞浆内Golgi器及微管组控中心(microtubule-organizing center)改变方向,针对已被粘附的靶细胞。显然,这些细胞器的方向变化是细胞毒性T细胞发挥溶细胞作用的早期现象。在细胞毒性T细胞和靶细胞相互作用的后期,细胞表面蛋白溶酶被激活,也参与溶

* 1 道尔顿 = $1.66037 \times 10^{-27} \text{kg}$

解靶细胞的作用。事实上，已在细胞毒性T细胞发现一种分子量为28千道尔顿的蛋白溶酶，其活性比B细胞、非细胞毒性T细胞及辅助性T细胞中此酶活性高300倍。细胞毒性T细胞也可能含有核酶(nucleases)，此酶促使靶细胞核发生裂解，最终靶细胞死亡^[10]。

对细胞毒性T细胞的溶细胞机制，Podack曾提出过相似的假说：细胞毒性T细胞与靶细胞相遇，相互识别而结合成效应细胞-靶细胞复合体，然后细胞毒性T细胞浆内溶细胞颗粒(cytolytic granules, CG)向效应细胞-靶细胞复合体接合点移动和释放，并结合在靶细胞膜上，在 Ca^{++} 参与下，CG被激活，释放穿孔素(perforin)，穿孔素在靶细胞膜上聚合成多聚穿孔素^[11]，嵌入靶细胞膜形成透膜通道，由于靶细胞内蛋白质和核酸等大分子在渗透作用失调的影响下从透膜通道漏出； Ca^{++} 从透膜通道流入靶细胞，激活内源性核酸酶使DNA降解，结果导致靶细胞溶解死亡。

细胞毒性T细胞在细胞免疫中的主要功能是介导移植排斥和破坏肿瘤细胞等。

三、免疫调节与两类细胞免疫反应的关系

主要免疫活性细胞在免疫调节网络 (immuno-regulatory network)中相互作用，推进免疫反应的发生和发展。巨噬细胞摄取、加工抗原后，将抗原提呈给辅助性T细胞，抗原在巨噬细胞释放 IL_1 的协同下，激活辅助性T细胞并释放淋巴因子^[12]：① IL_2 促使 T_{dh} 分化，释放MCF、MIF、MAF和巨噬细胞聚集因子(MAggF)，介导迟发型超敏反应；刺激抑制性T细胞活化，分泌抑制因子，抑制B细胞分化和辅助性T细胞活性；刺激细胞毒性T细胞增殖，介导T细胞毒性损伤；刺激自然杀伤细胞活化，介导自然杀伤效应。② BCGF和BCDF促使B细胞生长和分化。③ IL_3 促使骨髓多能干细胞分化。上述过程将迟发型超敏反应和细