

21 世纪

蔡美英 主编

高等医学院校教材

医学免疫学



科学出版社

www.sciencep.com

573

821-4
C1F

21世纪高等医学院校教材
(供护理、预防、口腔、药学本科及临床医学专科使用)

医学免疫学

蔡美英 主编

科学出版社

2002

内 容 简 介

免疫学是一门研究机体免疫功能的学科,全书共分十八章,在系统介绍免疫学知识的同时,紧密结合临床实际,着重培养学生对免疫学基本概念、基本理论、基础知识、基本技能等的理解与掌握。本书紧紧围绕护理、预防、口腔、药学专业本科及临床医学专业专科的需求,力求做到写出特点。全书层次清晰、内容简明易懂,适于全国各高等院校的上述专业学生使用。

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学/蔡美英主编. —北京:科学出版社,2002. 8

21世纪高等医学院校教材

ISBN 7-03-009571-5

I. 医… II. 蔡… III. 医药学:免疫学-医学院校-教材 IV. R392

中国版本图书馆CIP数据核字(2002)第050496号

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>

双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2002年8月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2002年8月第一次印刷 印张:16

印数:1—5 000 字数:322 000

定 价:24.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

前 言

随着现代医学突飞猛进的发展,护理学在临床医学中的重要地位和作用日趋受到高度重视。一些高瞻远瞩的出版社编辑瞄准了护理专业的发展前景,不辞辛劳地组织了大量专业力量对临床各科的护理学进行了编写出版,同时也组织了医学各门基础学科的专业力量为护理专业编写教材,本书就是在这样的背景下而问世的。

医学免疫学作为一门基础课是医学的各个专业都必须学习的,在学习中应注重掌握“基本概念、基本理论、基础知识、基本技能”,编者力求在自己新编的内容中体现这“四基”,并且力求做到叙述清楚,简明易懂。

护理专业本科与医学其他本科一样,首先要掌握好免疫学中的“四基”。免疫学本身就是研究机体免疫功能的科学,而护理学是让被护理者正常生理功能得到恢复的过程,这方面也包括了机体免疫功能的恢复。至于护理学与免疫学更深层次的关系还有待用心去进一步挖掘。本书不仅适宜于护理本科,也适宜于医学其他专业及有志于学习免疫学的医务工作者。

免疫学的进展日新月异,不同层次的医学免疫学教科书版本多样化,免疫学参考书的种类也花样繁多,它反映了免疫学的重要性及蒸蒸日上的发展趋势,希望同仁们为免疫学的发展添砖加瓦!最后诚挚地恳请读者在使用这本书的过程中给我们提出宝贵的意见。

全体编者

2001年8月于成都

目 录

绪论	1
第一章 免疫细胞	4
第一节 造血干细胞	4
第二节 淋巴细胞	5
第三节 抗原提呈细胞及其他免疫细胞	13
第二章 免疫球蛋白	17
第一节 免疫球蛋白的结构	18
第二节 免疫球蛋白的抗原性	22
第三节 免疫球蛋白的功能	24
第四节 各类免疫球蛋白的生物学活性	26
第五节 免疫球蛋白的基因及其表达	30
第六节 抗体的制备	32
第三章 补体系统	35
第一节 补体系统的组成和理化性质	35
第二节 补体的激活	37
第三节 补体活化的调控	42
第四节 补体的生物学作用	44
第四章 细胞因子	46
第一节 细胞因子概述	46
第二节 细胞因子各论	50
第三节 细胞因子受体	55
第四节 细胞因子与临床	57
第五章 白细胞分化抗原和黏附分子	60
第一节 人白细胞分化抗原	60
第二节 黏附分子	62
第三节 CD 分子、黏附分子及其单克隆抗体的临床应用	70
第六章 主要组织相容性复合体	74
第一节 MHC 和 HLA 的基本概念	74
第二节 HLA 抗原分子的结构、分布与调控	75
第三节 HLA 抗原的生物学功能	78
第四节 HLA 的遗传特点和分型技术	80

第五节 HLA 分型在医学实践中的意义	82
第六节 次要组织相容性抗原	83
第七章 抗原和抗原提呈	84
第一节 抗原	84
第二节 抗原提呈	91
第八章 免疫应答	96
第一节 概述	96
第二节 B 细胞介导的体液免疫	98
第三节 T 细胞介导的细胞免疫	105
第九章 超敏反应	111
第一节 I 型超敏反应	111
第二节 II 型超敏反应	116
第三节 III 型超敏反应	118
第四节 IV 型超敏反应	121
第十章 免疫耐受	123
第一节 免疫耐受的人工实验诱导	123
第二节 免疫耐受的机制	125
第三节 免疫耐受与临床医学	128
第十一章 免疫调节	131
第一节 抗原、抗体及抗原抗体复合物的调节作用	131
第二节 细胞水平的调节作用	132
第三节 系统间及遗传对免疫应答的调节	135
第十二章 抗感染免疫	137
第一节 概述	137
第二节 抗细菌感染免疫	142
第三节 抗病毒感染免疫	145
第四节 抗真菌感染免疫	149
第五节 抗寄生虫感染免疫	150
第十三章 肿瘤免疫	152
第一节 肿瘤抗原	152
第二节 机体抗肿瘤免疫的机制	155
第三节 肿瘤的免疫逃逸机制	156
第四节 肿瘤的免疫学诊断及治疗	158
第十四章 移植免疫	162
第一节 概述	162
第二节 同种异型移植排斥的机制	162
第三节 同种异型移植排斥反应的类型及效应机制	165
第四节 同种异型移植排斥的防治	168

第五节	异种移植·····	169
第十五章	自身免疫和自身免疫病 ·····	171
第一节	概述·····	171
第二节	自身免疫病的致病相关因素·····	173
第三节	自身免疫病的免疫损伤机制·····	175
第四节	自身免疫病的防治·····	176
第十六章	免疫缺陷病 ·····	178
第一节	原发性免疫缺陷病·····	179
第二节	继发性免疫缺陷病·····	183
第十七章	免疫诊断 ·····	187
第一节	抗原抗体反应·····	187
第二节	淋巴细胞的检测·····	199
第三节	细胞因子的检测·····	201
第十八章	免疫学预防治疗 ·····	203
第一节	免疫治疗和预防的概念及分类·····	203
第二节	主动免疫防治·····	204
第三节	被动免疫防治·····	206
第四节	以细胞为基础的免疫防治·····	211
第五节	免疫增强剂和免疫抑制剂·····	212
附录1	白细胞介素(IL)种类和特性 ·····	215
附录2	人CD分子的主要特征 ·····	217
附录3	免疫学词汇 ·····	234
附录4	参考文献 ·····	242

绪论

免疫学是一门研究机体免疫功能的学科。免疫功能主要包括机体识别“自我”与“非我”、免疫反应的特异性及免疫记忆等功能。这些免疫功能的客观效果体现在机体能防御外来入侵的抗原性异物(如各种感染因子),机体针对这些感染因子除产生非特异性免疫外,还产生特异性体液免疫及细胞免疫并产生免疫记忆,以此来维持机体的自身稳定及生理平衡。随着对免疫学的深入研究,免疫学已不单是对抗和防御外来的感染因子,免疫学研究已深入到自身免疫、免疫系统的内在调节以及与神经内分泌的关系等诸多方面。因此免疫学这门学科已渗透到了生物学的各个领域,并由此而产生了许多免疫学的相关独立学科。必须提及的是免疫学学科的发展是伴随着其他学科的发展而发展的,尤其是分子生物学技术、生物化学及生物物理等对免疫学的发展起了至关重要的作用,所以要学好免疫学必须打好其他学科的基础。

作为免疫学绪论,免疫学发展史应该是其中重要的一部分,但限于篇幅,这里只能就最突出的历史事实加以简介:

免疫学发展经历了漫长的历史,这个历史的源头源于公元16世纪中国南宋时期,当时在天花流行时普遍采用了人痘的痂皮鼻内接种法达到了预防天花的效果,并很快传入到邻近国家。1721年,英国驻土耳其大使夫人 Montagu 把这一技术带入欧洲进行推广,使天花的预防接种在世界范围得到普及。

历经200年后,英国乡村医生 Jenner 发明了牛痘疫苗,并于1798年出版了该方面研究的专著,书中称此技术为种痘(vaccination)。由于该技术的推广使预防天花成为现实, Jenner 被称为“免疫学之父”。1880~1881年法国科学家 Pasteur 成功地创建了鸡霍乱减毒疫苗、炭疽杆菌减毒疫苗及狂犬病减毒疫苗,并提出了疫苗(vaccine)的概念,为实验免疫学及预防免疫学开辟了新局面。继疫苗的发明以后,俄国学者 Metchnikoff 作为当时的细胞免疫学派,于1890年提出吞噬作用是机体免疫防御的主要手段,而以 Ehrlich 为代表的体液免疫学派则认为抗体在机体的防御作用中是主要的,并提出了抗体形成的侧链学说(side-chain theory)。这一学说实际是受体学说的雏形,他认为抗毒素分子是细胞表面的一种受体,外毒素进入机

体后,与之结合,刺激细胞产生更多的抗毒素分子,即抗体。直到1903年,Wright和Douglas的研究发现体液中存在一种有助于吞噬细胞对细菌进行吞噬的成分,称调理素,即抗体分子,调理素的发现最终统一了两个学派的争论。Metchnikoff与Ehrlich在1908年均获诺贝尔奖。

1945年,Owen报道了异卵双生的牛相互皮肤移植可以不排斥,这是由于在异卵双生的血流中存在有不同血型的嵌合体(chimerism),这种小牛可以允许双方不同的血细胞在体内长期存在,而且还可以接受对方的皮肤移植且不发生排斥反应,这就是天然耐受的形成。这个事实给人们的启示是胚胎期接触抗原可致耐受的形成。1953年,Burnet研究了人工耐受的形成及胚胎期耐受的理论,加之其他人的一些研究工作,在1955~1959年期间,以Burnet为代表逐渐形成了克隆选择学说(clonal selection theory)。其要点为:体内存在着具有各种不同受体的免疫细胞克隆(clone);抗原进入机体可选择具有相应受体的克隆,使之活化、增殖和分化,最后成为产生抗体的细胞或致敏的T细胞;胚胎期某一克隆如接触相应抗原,包括外来及自身的抗原物质,即被清除或抑制,称为禁忌克隆(forbidden clone),机体对这些抗原产生了免疫耐受。禁忌克隆可以复活或突变,成为能与自身成分起反应的克隆。这些研究工作及理论的建立极大的推动了现代免疫学的发展,Burnet因免疫耐受的理论与实验及克隆选择学说于1960年获诺贝尔奖。

20世纪70年代,Jerne提出的免疫网络学说是现代免疫学的重要发展。网络学说的观点建立在自身识别的基础上,所谓免疫网络是指免疫细胞上抗原识别受体的V区的相互识别,被识别的V区的抗原决定簇称为独特型(idiotype,Id),由于Id的存在可以导致一系列互补的抗独特型抗体,以Ab1(Id)—Ab2—Ab3……的形式进行下去,Ab2因其结构与Id表位相似,并能与抗原竞争性地和Ab1结合,这种独特型抗体称为抗原的内影像(internal image)。且Ab4与Ab2具有一致的Id,Ab2对Ab1的产生起抑制作用。在机体内这种多层次的Id—Aid关系构成了免疫网络的基础,这种网络的实际意义在于它调节淋巴细胞克隆产生的水平并有利于维持免疫系统的自稳状态。该学说也补充了克隆选择学说中仅由单个克隆承担免疫应答的孤立性及局限性。Jerne因此而获1984年诺贝尔奖。

在现代免疫学发展过程中尚值得一提的是对体内淋巴细胞的种类和功能了解。Miller和Good证实了胸腺和鸡的法氏囊分别与T、B细胞的关系,奠定了细胞免疫与体液免疫的细胞学基础,并对T细胞亚群的研究起到了很大的促进作用。至今,以T细胞为中心的免疫生物学仍然是当前免疫学研究中最为活跃的领域之一,对不同淋巴细胞亚群的发生、分化和功能的研究涉及范围甚广,其中对T细胞抗原识别受体的研究尤为突出。

1959~1962年,Porter和Edelman采用晶体衍射技术证实了抗体的四肽链分子结构,1972年获诺贝尔奖。

1974年,Zinkernagel和Doherty在研究小鼠淋巴细胞脉络丛脑膜炎(LCMV)B病毒感染时证实了MHC的限制性这一问题,即用LCMV感染的小鼠的T细胞只杀伤表达等位基因与它完全相同的MHC-I类抗原的靶细胞,而不杀伤

MHC- I 类抗原的其他等位基因表达的细胞,鼠的 CTL 只溶解 H-2 基因完全相同的靶细胞。即小鼠的 T 细胞识别病毒抗原的同时还要识别自身的 MHC 分子,经过这种“双识别”,免疫反应才能启动。该发现获 1996 年诺贝尔奖。

在这一时期在免疫方法学上也突飞猛进,Kohler 和 Milstem 在 1975 年建立了产生单克隆抗体的杂交瘤技术,该技术可以“随心所欲”的让分泌针对某一抗原表位的抗体在体外以杂交瘤细胞的形式长期传代保存,该技术的成就对整个生物学领域起了很大的推动作用,也大大推进了对分子免疫学的研究,因而他们荣获 1984 年诺贝尔奖。

日本人 Tonegawa 发现了免疫球蛋白的 C、V、J 和 D 基因及抗体基因的重排而致的抗体的多样性,他荣获 1987 年诺贝尔奖。

在免疫学发展过程中尚有无数的科学家没有获诺贝尔奖,但他们的功绩和贡献仍然是不可磨灭的,我们应该向所有的这些科学家学习、致敬!

在免疫学突飞猛进的时期,我国的免疫学逐渐形成了众多的免疫学的分支学科,免疫生物学、免疫遗传学、分子免疫学、免疫病理学、免疫药理学、中医免疫学、肿瘤免疫学、移植免疫学等都得到了充分的发展。护理专业是一门新兴的专业,护理的过程就是疾病恢复痊愈的过程,在一定程度上也是机体免疫功能恢复平衡的过程,所以作为一门基础课程,它必然与医学其他学科有着紧密的联系,免疫学的重要性也就不言而喻了。

改革开放以来国际交流频繁化,人才培养高层次化,大批有作为的中青年博士、硕士都加入到了免疫学的队伍中,科研设施和经费正在逐步得到改善,但与世界先进水平相比仍有较大的差距,所以我们必须以更加刻苦和顽强拼搏的精神缩小差距,赶上世界先进水平。

(蔡美英)

第一章

免疫细胞

免疫系统由免疫器官、免疫细胞、免疫分子和淋巴循环网络组成。免疫器官分为中枢免疫器官(central immune organ)和外周免疫器官(peripheral immune organ)。中枢免疫器官是免疫细胞发育成熟的场所,包括胸腺(thymus)和骨髓(bone marrow);外周免疫器官是成熟淋巴细胞定居和产生免疫应答的场所,包括淋巴结、脾脏和黏膜免疫系统。有关的组织学的内容已在组织胚胎学学过,故不再一一赘述,本章仅就免疫细胞作重点介绍。免疫细胞(immunocyte)泛指执行机体免疫功能的各种细胞,主要包括T淋巴细胞(简称T细胞)、B淋巴细胞(简称B细胞)、吞噬细胞、NK细胞等各种与免疫应答有关的细胞。由于免疫细胞都来源于造血干细胞,所以免疫细胞成熟的过程实际上是造血干细胞发育分化的过程。

第一节 造血干细胞

机体组织中所有的血细胞均来自骨髓中的造血干细胞(hematopoietic stem cell),可以自我更新的干细胞可发育为多能干细胞,多能干细胞分为髓系和淋巴系干细胞,从髓系干细胞分化为血液中的各种血细胞包括树突状细胞,而淋巴系干细胞分化为血液中的T细胞、B细胞、NK细胞、树突状细胞。人造血干细胞的主要表面标志是CD34和CD117(C-Kit),体内造血干细胞的分化有赖于骨髓和胸腺微环境(图1-1)。

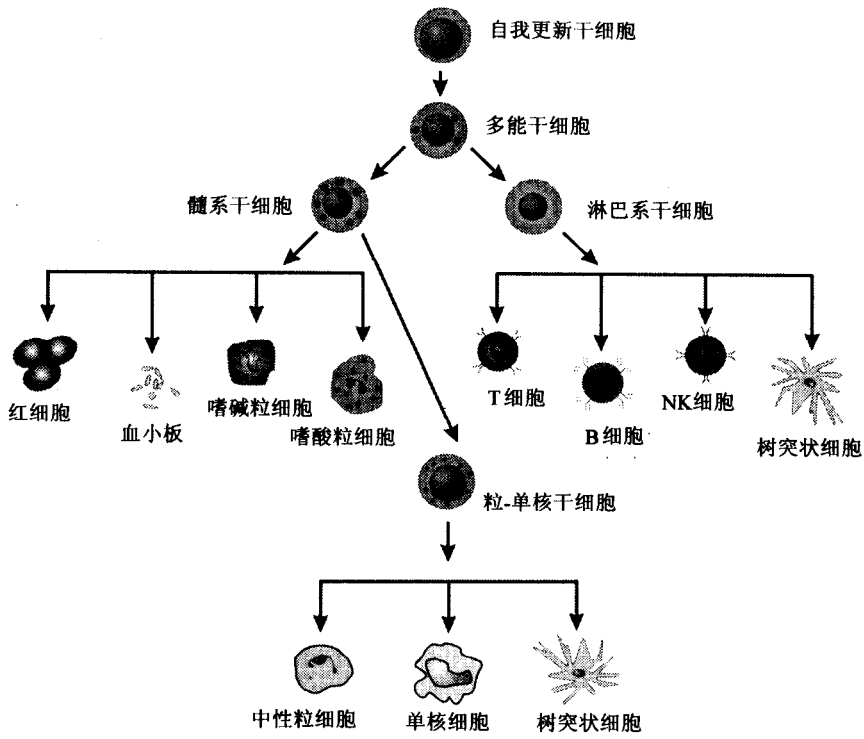


图 1-1 免疫细胞的起源

第二节 淋巴细胞

一、T 细胞

(一) T 细胞的发育和胸腺选择

T 细胞是介导机体细胞免疫和体液免疫的主要免疫细胞,造血干细胞在分化过程中成为多能干细胞,多能干细胞发育为定向干细胞,定向干细胞包括髓系干细胞及淋巴系干细胞,后者在胸腺微环境的影响下逐渐发育成熟,在此过程中,T 细胞受体(T cell receptor, TCR)逐渐成熟,表达不同的分化抗原,经历胸腺选择后获得 MHC 限制性。

1. 阳性选择(positive selection)

早期胸腺细胞位于胸腺皮质,为 $CD4^-$ 、 $CD8^-$ 的双阴性细胞,随着胸腺细胞向皮质深部移动则逐渐变成 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 的双阳性细胞(double positive cell, DP)。DP 细胞表面的 TCR 若能识别并与胸腺皮质细胞上表达的 MHC- I、II 类分子结合,则 T 细胞克隆被选择,与 MHC- I 类分子结合者其 $CD8^+$ 表达上调, $CD4^+$ 表达

下调,最终分化为 $CD8^+$ 细胞,反之与MHC- I 类分子结合则最终分化为 $CD4^+$ 细胞(图1-2)。

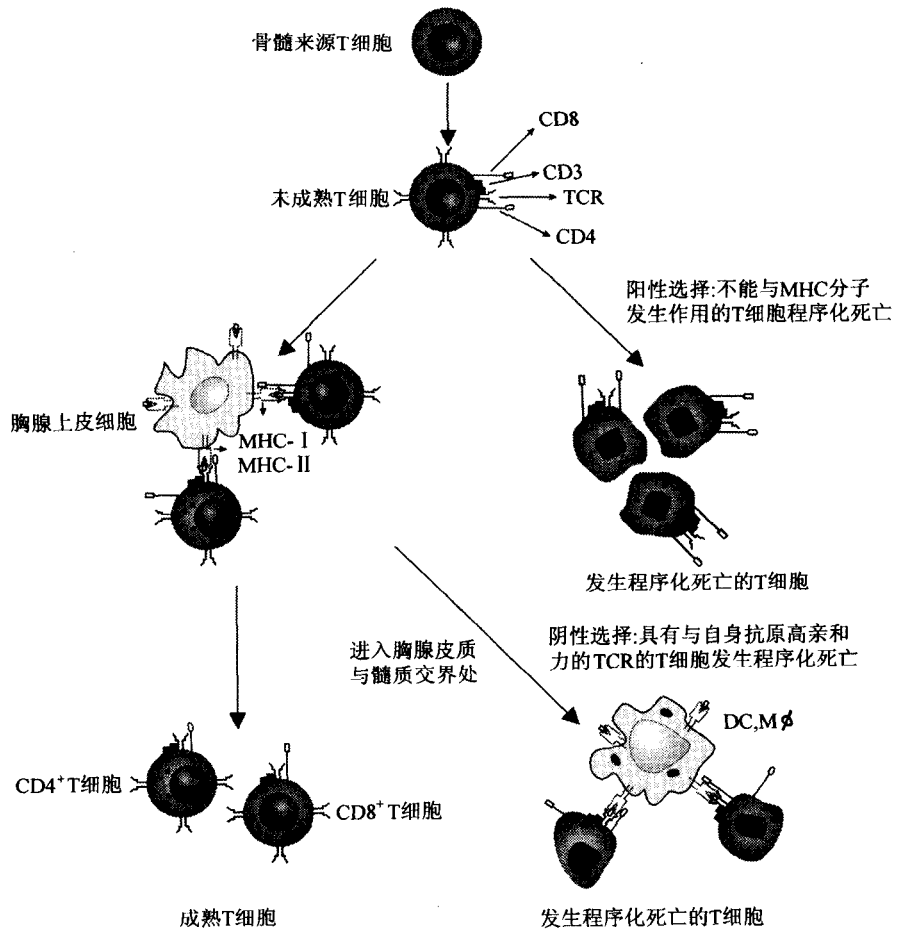


图1-2 胸腺内T细胞的阳性选择和阴性选择

2. 阴性选择(negative selection)

经阳性选择的T细胞必须在胸腺中经历再次选择,选择的部位主要是在胸腺皮质与髓质的交界处,此处有许多树突状细胞(dendritic cell, DC)及巨噬细胞(macrophage, M ϕ)。DC和M ϕ 与自身抗原结合成复合体,该种复合物若能与经阳性选择后成活的克隆结合,则可发生细胞凋亡而导致克隆清除(clonal deletion),而未发生细胞凋亡不能识别自身抗原的T细胞克隆才真正发育为成熟的T细胞。阳性选择和阴性选择的意义在于阳性选择为T细胞在识别抗原时显示出MHC的限制性打下了基础,即 $CD4^+$ T细胞受MHC- II类分子限制, $CD8^+$ T细胞受MHC- I类分子限制。阴性选择的意义在于清除了自身反应性T细胞克隆,因此从胸腺到外周血的成熟的T细胞具有了识别“异己”抗原,区分“自我”与“非我”的能力,且识别“异己”抗原时还要受MHC限制性。这是成熟T细胞最重要的两个标志(图1-2)。

(二) T 细胞的表面标志

T 细胞表面标志(surface marker)是指存在于 T 细胞表面的膜分子,包括了 T 细胞表面受体和 T 细胞表面抗原(surface antigen)。

1. T 细胞抗原受体

(1) T 细胞抗原受体(T cell antigen receptor) 简称 T 细胞受体(T cell receptor, TCR),为 T 细胞特异性识别抗原的一种分子,该分子是由 α 链和 β 链通过二硫键连接组成的异二聚体(heterodimer)。 α 链约由 286 个氨基酸组成,相对分子质量约为 45~60ku(1u=1Da), β 链约由 283 个氨基酸组成,相对分子质量约为 40~55ku,这种称为 TCR $\alpha\beta$ 。少数 T 细胞的 TCR 是由 γ 链和 δ 链构成,称为 TCR $\gamma\delta$, γ 链相对分子质量约为 45~60ku, δ 链为 40~60ku。这 4 条肽链根据它们氨基酸变化的程度均可分为可变区(V)与恒定区(C),V 区是 TCR 识别抗原肽的部位, $V\alpha$ 及 $V\beta$ 又各分为 3 个高变区或互补区(CDR),即 CDR1、CDR2 和 CDR3。其中 CDR3 变异最大,直接决定了 TCR 抗原结合特异性。TCR 在识别 MHC-抗原肽复合物时,CDR3 直接识别抗原肽,而 CDR1、CDR2 识别 MHC 分子抗原结合槽中由 α 螺旋组成的侧壁,即“双识别”。经双识别后,T 细胞活化首先要激活胞内的蛋白酪氨酸激酶(protein-tyrosine kinase, PTK),由 PTK 的作用引起免疫受体酪氨酸的活化基序(immune receptor tyrosine-based activation motif, ITAM)发生磷酸化。由于 TCR 的膜内区较短,只有 4~5 个氨基酸残基,不利于信号传导,故在抗原识别过程中 CD3 分子负责信号传导入胞内区(图 1-3)。 $V\beta$ 区可与超抗原结合。一般 TCR $\alpha\beta$ T 细胞(TCR1)占外周血 T 细胞的 90%以上,末梢血中仅有 2%~7%的 CD3⁺ T 细胞表达 TCR $\gamma\delta$ (TCR2)。因此 TCR $\alpha\beta$ 与机体的关系最为密切,TCR $\gamma\delta$ 在黏膜上皮层中分布较丰富,在胸腺内早期 T 细胞比较多见。

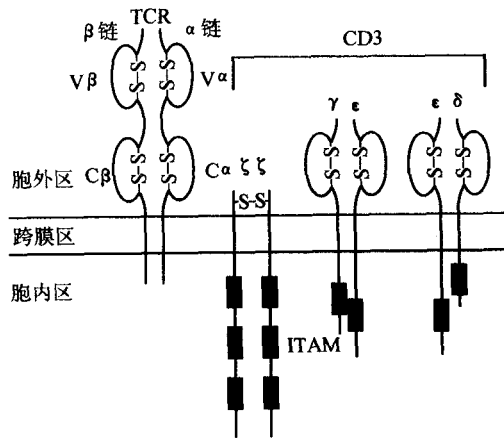


图 1-3 TCR-CD3 复合物

(2) 细胞因子受体(CKRs) 细胞因子发挥生物学作用必须与细胞表面特有的受体相互作用,在 T 细胞表面具有的细胞因子受体主要有 IL-1R、IL-2R、IL-4R、IL-6R、IL-8R、IL-9R、IL-13R 等。

(3) 绵羊红细胞受体 又称为 E 受体,现证实该受体就是 CD2 分子,是人类 T 细胞表面重要的标志之一,利用该受体可与绵羊红细胞形成花环称 E 花环,可以用来检测外周血中 T 细胞的数量,间接反映机体的细胞免疫功能。

(4) 丝裂原受体(mitogen receptor) T 细胞表面表达多种识别丝裂原的受体,可诱导 T 细胞增殖的丝裂原有植物血凝素(phytohemagglutinin, PHA)和刀豆

蛋白 A (concanavalin A, ConA), 因丝裂原是多价的, 与 T 细胞膜分子上特定的糖基交联后, 可使静止的 T 细胞活化、增殖、转化为淋巴母细胞, 此即检测 T 细胞功能常用的一个实验。

2. T 细胞表面抗原

(1) MHC 抗原 MHC- I 类抗原在淋巴细胞表面高表达, 所以在 T 细胞上 MHC- I 类抗原很丰富, 活化后的 T 细胞也可表达 MHC- II 类抗原, MHC 抗原的表达与 MHC 限制性及移植免疫有重要关系。

(2) 分化抗原 (CD 分子) 关于 T 细胞表面的 CD 分子将要在第五章提到。与 T 细胞特别有关的是 CD3、CD4 与 CD8 分子, 经胸腺的阳性选择和阴性选择后, 外周血中成熟的 T 细胞分为 CD4⁺ 和 CD8⁺ 两大亚群, 皆表达 TCR $\alpha\beta$ 。CD4⁺ T 细胞识别 MHC- II 类分子提呈的抗原肽, 受 MHC- II 类分子的限制。CD8⁺ T 细胞识别 MHC- I 类分子提呈抗原肽, 受 MHC- I 类分子的限制。

1) CD3 分子: CD3 分子与 T 细胞受体组成 TCR/CD3 复合物, 分布于 T 细胞和部分胸腺细胞表面, 由于胞膜外区很短, 胞质区有 ITAM 结构, 故与信号转导有密切关系, 且具有稳定 TCR 的作用。

2) CD4 分子: CD4 分子为单链跨膜糖蛋白, 胞膜外区结构属 IgSF 成员, 也分 4 个结构域, 第 1、2 结构域与 MHC- II 类分子的非多态区结合, CD4 分子是 MHC- II 类分子的受体。

3) CD8 分子: CD8 分子是由 α 、 β 两条链借二硫键连接的异源二聚体, 胞膜外区结构均属 IgSF, 各有一个 V 样区, 通过 α 链的 V 样区与 MHC- I 类分子的 α_3 区结合, CD8 分子是 MHC- II 类分子的受体。

(三) T 细胞亚群及其功能

T 细胞为异质性群体, 根据 TCR 双链的组成不同, 如前述可分为 TCR $\alpha\beta$ 和 TCR $\gamma\delta$ T 细胞, 根据 TCR $\alpha\beta$ T 细胞功能的不同分为下列几种亚群:

1. 调节性 T 细胞

调节性 T 细胞包括辅助性 T 细胞 (helper T lymphocyte, Th) 和抑制性 T 细胞 (suppressor T lymphocyte, Ts)。多数的 Th 细胞为 CD4⁺ T 细胞, 对抗体的产生及细胞免疫均有辅助作用。Ts 细胞一般认为 CD8⁺ T 细胞, 但由于至今未能建立 Ts 细胞克隆, 故 Ts 细胞作为独立亚群尚有争议。现发现 CD4⁺ T 细胞也有具有杀伤效应的, CD8⁺ T 细胞中也有具有辅助作用的, 故单从 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞来区分功能已不够科学。

2. 效应性 T 细胞

效应性 T 细胞包括迟发型超敏反应 T 细胞 (delayed type hypersensitivity T lymphocyte, T_{DTH} 或 T_D) 和细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL 或 cytotoxic T cell, T_C), 前者为 CD4⁺ T 细胞, 后者为 CD8⁺ T 细胞, 这两种 T 细胞都是在细胞免疫中发挥重要作用。

现在的研究证实, $CD4^+$ Th0 T 细胞在不同细胞因子的作用下, 又可分化为 Th1 和 Th2 细胞。Th1 细胞主要分泌 IL-2、IL-12、IFN- γ 和 TNF 等, 辅助 T_D 和 T_C 细胞有关的细胞免疫应答; 而 Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10, 其主要功能为辅助 B 细胞的增殖、抗体产生等。Th1 和 Th2 所产生的细胞因子具有相互拮抗和抑制的作用, 从而影响 Th1 和 Th2 亚型的转换, 如 Th1 分泌的 IFN- γ , 对 Th0 向 Th2 分化有抑制作用, 而 Th2 分泌的 IL-10、IL-4 等可抑制 Th0 向 Th1 转化, 两者互为抑制细胞, 它们在免疫调节中起着重要的作用。

3. $NK1.1^+$ T 细胞

该种细胞表达 NK 细胞的表面分子 NK1.1。近来发现, 存在另一种 T 细胞, 可识别 CD1 分子及其提呈的脂类抗原, 识别时无 MHC 限制性, 该种细胞为 $CD4^+$ 的 $\alpha\beta$ T 细胞, 称为 $NK1.1^+$ T 细胞。

二、B 细胞

(一) B 细胞的发育

B 细胞由于来源于鸟类法氏囊 (bursa of Fabricius) 和哺乳动物骨髓 (bone marrow) 而得名。它经历从骨髓干细胞、前 B 细胞、未成熟 B 细胞, 最终分化为成熟 B 细胞。前 B 细胞的特点为不能合成完整的免疫球蛋白分子, 不表达 BCR, 仅在胞质中出现 μ 链。未成熟 B 细胞从表达前 BCR (pre-BCR) 到表达 B 细胞抗原受体——膜表面 IgM (mIgM), 胞质中出现完整的免疫球蛋白分子 IgM, 此时的 B 细胞尚不能介导免疫应答, 成熟 B 细胞直到在胞质中和膜表面均出现了 IgD, 此时的 B 细胞进入外周血后能识别抗原, 介导特异性免疫应答。至此, B 细胞完成了在骨髓中的分化和成熟。成熟 B 细胞进入外周血后接受抗原刺激, B 细胞的 Ig 基因 (V 区) 发生体细胞突变, 从而更加丰富了 BCR 的多样性。

(二) 细胞成熟过程中的阴性和阳性选择

B 细胞在成熟过程中也必须经历选择, 与 T 细胞不同的是 B 细胞先在中枢免疫器官——骨髓中进行阴性选择, 成熟后在外周进行阳性选择。前 B 细胞在骨髓中分化为未成熟 B 细胞后, 表面表达 mIgM, 此时能识别自身抗原的 B 细胞克隆以其 BCR (mIgM) 与骨髓中出现的自身抗原发生结合, 产生负信号, 诱使未成熟 B 细胞发生凋亡。其生物学意义在于使自身反应性 T 细胞克隆被清除, 使 B 细胞对自身抗原处于耐受状态, 在外周免疫器官成熟的 B 细胞接受抗原刺激后免疫球蛋白基因可发生高频率突变, 加之抗原的选择作用最后使保留高亲和力 BCR 的细胞克隆得到保留, 此为 B 细胞的阳性选择。

(三) B 细胞的表面标志

1. B 细胞表面受体

(1) B 细胞抗原受体(B-cell antigen receptor, BCR) 简称 B 细胞受体, 是 B 细胞表面最具特征性的抗原受体。BCR 能与抗原特异性结合, 在同一个体内其多样性高达 $10^9 \sim 10^{12}$, 构成极其多样的 BCR 谱, 为 BCR 识别抗原的多样性打下了基础。BCR 主要包括 mIgM 和 mIgD, 分别由 2 条 H 链和 2 条 L 链组成, 每条肽链分为可变区(约 110 个氨基酸残基)和恒定区(330 个氨基酸残基)、跨膜区(26 个氨基酸残基)及胞质区(3 个氨基酸残基)(图 1-4)。V 区也分为 CDR1、CDR2 及 CDR3, 均参与对抗原的识别, BCR 可直接识别完整的天然蛋白质抗原、多糖或脂类抗原。与 BCR 功能密切相关的尚有 Ig α 和 Ig β 分子: Ig α (CD79a)和 Ig β (CD79b)是由二硫键连接的异二聚体, 由于胞质区特别长, 其中 Ig α 为 61 个氨基酸残基, Ig β 为 48 个氨基酸残基, 且各有一个 ITAM, 故在信号转导中起了重要作用, 近年来有研究指出它的另外一种作用是参与 mIg 链的表达与转运。

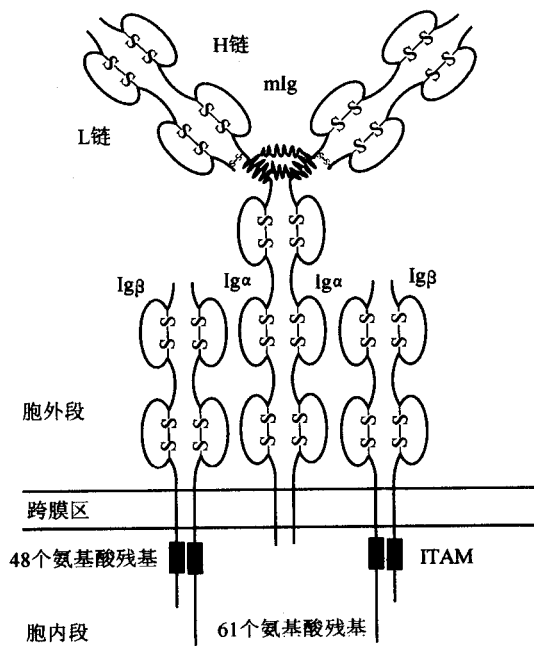


图 1-4 B 细胞抗原识别受体

(2) 细胞因子受体 B 细胞可表达多种细胞因子受体, 如 IL-1R、IL-2R、IL-4R、IL-5R、IL-6R、IL-7R 及 IFN- γ R, 细胞因子通过与 B 细胞表面相应受体结合而发挥调节作用。

(3) 补体受体(CR) 大多数 B 细胞表面表达有 C3b 和 C3d 受体, 分别称为 CR I (CD35)和 CR II (CD21)。C3b 受体能与抗原抗体补体复合物结合, 促进 B 细胞的活化, CR I 也是 EB 病毒的受体, 所以 B 细胞是 EB 病毒易感的靶细胞, 并可使 B 细胞转化为淋巴母细胞。

(4) Fc 受体 IgFc 受体有 Fc γ R、Fc α R 和 Fc ϵ R。其中 Fc γ R 又分为 Fc γ R I (CD64)、Fc γ R II (CD32)和 Fc γ R III (CD16), 而大多数 B 细胞上表达的 Fc γ R II, 能