

· 华夏英才博士论文文库 ·

免疫学研究热点追踪

何 维 / 主编



华文出版社

·华夏英才博士论文文库·

免疫学研究热点追踪

何 隼 主编

华文出版社

责任编辑 / 张惠军

马 丽

封面设计 / 童行侃

ISBN 7-5075-1189-8



9 787507 511895 >

ISBN 7-5075-1189-8/R · 33

定 价: 15.00 元

·华夏英才博士论文文库·

免疫学研究热点追踪

何 维 主编

华 文 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

免疫学研究热点追踪/何维主编. -北京: 华文出版社,
2001.9

ISBN 7-5075-1189-8

I. 免… II. 何… III. 免疫学 IV. Q939.91

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 045035 号

华 文 出 版 社

(邮编 100800 北京市西城区府右街 135 号)

网 址: <http://www.hwcbbs.com>

电子信箱: webmaster@hwcbbs.com

电话 (010)83086663 (010)83086853

新 华 书 店 经 销

北京市通县大中印刷厂印刷

850×1168 32 开本 7.125 印张 160 千字

2001 年 9 月第 1 版 2001 年 9 月第 1 次印刷

*

定价: 15.00 元

作者简介

何维，教授，博士生导师，留德医学博士、中国协和医科大学基础医学院副院长，中国医学科学院基础医学研究所副所长，中国免疫学会基础免疫分会委员，北京免疫学会理事，《国外医学免疫学分册》、《中华微生物及免疫学》、《中国免疫学》杂志编委。1994年回国以来主持国家重点基础研究发展规划（973）肿瘤项目分课题，以及卫生部、人事部、教育部、医科院、中日、中美和中德合作研究项目共计24项（其中主持20项），其中卫生部、教育部等各类人才基金5项，科研经费达数百万元。目前为973项目子项目（肿瘤治疗的新思路探索）负责人和教育部《跨世纪优秀人才计划》基金获得者。科研方向为 $\gamma\delta$ T细胞在抗肿瘤免疫和自身免疫中的作用，IL-15抗肿瘤免疫治疗作用，老化免疫机制和老年性痴呆免疫学诊断与治疗。目前在国内外共发表论文和综述57篇，其中论文45篇（国外期刊10篇）。目前9篇论文在SCI上收录，为他人引用49次。出版学术专著一部。



序 言

免疫学是一门既古老又年轻的生物学科，涉及医学和生命科学的各个领域。迄今为止，已经有十余名科学家由于免疫学方面的杰出成就，获得医学、生理学的诺贝尔奖，足见该学科的重要和对科学的贡献。

我一直认为，科学研究的生命力在于创新性构思和原创性工作，在于科学前沿的探索和制高点的占领，在于科学的批判精神和严谨求实的态度，在于理性思维和精巧的实验设计。后来者之所以居上与处理好继承与发扬的关系，抓住发展的机遇以及学术创见密切相关。因此，及时捕获有价值的信息，发挥科学想象力，借鉴先进的技术手段，开辟新兴领域是科研工作者的职责与任务。

编写这部题为《免疫学研究热点追踪》的理论书籍的全体作者，都是我的学生，其中编委均为在读的博士生。他们在何维教授的指导下，阅读了大量的免疫学文献，希望能够找到一些免疫学研究的热点，并且通过文献学习来发现对免疫学和其它生命学科发展起到主要推动作用的学术制高点和生长点，从而为其科研工作奠定理论基础，拓宽其学术视野，丰富其专业知识。

我很难断定他们是否达到其预期目的，但我充分肯定其对科学的求索精神和试图振兴中国免疫学事业的信

念。愿本书成为一个良好的开端，希望广大同学们积极加入到免疫学理论探索 and 创新的科学实践队伍之中，为中国免疫学事业的发展做出贡献！

巴德年

中国医学科学院 院 长
中国协和医科大学 校 长
中国免疫学会 理事长
中国工程院 院 士

2001 年 5 月

内 容 简 介

本书共分 7 章，对免疫学研究中的热点 NK 细胞受体、免疫细胞信号转导、趋化因子、非经典 MHC 类分子、肿瘤免疫治疗、中枢神经系统与免疫以及老化免疫等几个问题分别进行介绍。

阿尔茨海默病等老年病越来越威胁人类健康，原来被认为是免疫豁免区的神经系统，现在反而成为免疫学研究的一个新焦点。NK 细胞存在抑制性和活化性两类受体，控制着 NK 细胞对靶细胞的杀伤效应。免疫细胞信号转导是免疫调控及应答的基础。趋化因子是迄今发现的最具多样性和最庞大的一个细胞因子亚家族，并在急慢性炎症中起重要作用。非经典 MHC 分子或 MHC 样分子，在天然免疫和肿瘤免疫中发挥重要作用，近年来也逐渐成为免疫学研究的热点领域之一。淋巴因子/细胞因子技术、免疫细胞过继输注技术、免疫毒素技术、肿瘤疫苗技术和基因治疗技术等，反映出肿瘤免疫学和肿瘤治疗学的热点和有关前沿，同时也不断显示出肿瘤免疫治疗新的苗头和良好前景。

本书具有创新、先进等特点，适合基础医学和临床医学工作者以及高等院校师生从事研究、医疗实践与学习之用。

CA3271.7

前 言

免疫学是一门既古老又年轻的学科，牛痘疫苗的诞生为人类消除天花作出巨大贡献。从此免疫学的研究成为人类关注的焦点。随着科学技术的进步，特别是近年来分子生物学技术在免疫学中的应用，极大地推动了免疫学的发展，使之再一次成为极具吸引力的学科，并产生许多新的研究热点。在此，我们选取 NK 细胞受体、免疫细胞信号转导、趋化因子、非经典 MHC 类分子、肿瘤免疫治疗、中枢神经系统与免疫以及老化免疫等几个研究热点问题，作一介绍。虽是冰山一角，但希望通过我们对上述问题的拙见，起到抛砖引玉的作用。

随着社会的逐渐老龄化，阿尔茨海默病等老年病越来越威胁人类健康。原来被认为是免疫豁免区的神经系统，现在反而成为免疫学研究的一个新焦点。随着人类进入老龄化社会，衰老的机制研究则逐渐受到学术界的重视，人们希望从中寻找到控制老化和治疗老年性疾病的一些新策略与手段。NK 细胞表面受体的研究是近年来免疫学研究的热点之一。NK 细胞表面抑制性和活化性两类受体的发现和功能的研究为人们重新认识 NK 细胞的作用提供了重要的资料。细胞外到细胞内的信号传递，长期以来一直是生命科学的一个重要研究领域，而免疫细胞信号转导便是其中的一个研究热点。趋化因子是迄今发现的最具多样性和最庞大的一个细胞因子亚家族，它能促进体液和细胞介导的免疫应答，并在慢性炎症中起重要作用。非经典 MHC 分子或称 MHC 样分子，在天然免疫、抗原呈递、免疫调节、母胎免疫耐受、移植免疫和肿瘤免疫中发挥重要作用，近年来也逐渐成为免疫学研究的热点领域之一。20 世纪 80 年代以来，提出并发展了淋巴因子/细胞因子技术、免疫细胞过继输注技术、免疫毒素技术、肿瘤疫

苗技术和基因治疗技术，这五大技术反映出肿瘤免疫学和肿瘤治疗学的热点和有关前沿，同时也不断显示出肿瘤免疫治疗新的苗头和良好前景。本书就是围绕上述免疫学研究热点展开学术性评述。尽管这些不能完全涵盖免疫学领域的重要研究内容，但这些热点对免疫学及其它相关生命学科的发展却可能起到学术制高点的作用，并对科学理论探索、创新及应用具有带动性。紧紧围绕免疫学研究热点进行积极的创新探索，势必会使免疫学在生命科学领域中占有重要一席之地。

我们都是读老一代科学家书籍长大的，是他们通过学术著作来引领我们走进了免疫学的殿堂，并使我们在科学探索过程中得到了提高。为拓宽视野、丰富专业知识、提高理性思维能力，并与广大的免疫学工作者进行学术探讨和交流，我们编写了这本书。由于我们的水平有限，对免疫学研究热点的认识和追踪难免遗漏或以偏概全，但我们深知，理性思维的提高和创新探索必须在实践尝试中完成。同时，本书一定存在许多错误与不足之处，肯望广大读者批评指正。

何 维
2001 年 5 月

目 录

第 1 章 NK 细胞受体研究进展	1
1.1 概述	1
1.2 NK 细胞受体	2
1.2.1 CD94 /NKG2 受体	2
1.2.2 KIR 家族受体	4
1.2.3 类免疫球蛋白转录本	6
1.2.4 NKp46 和 NKp44	6
1.2.5 NKR-P1	7
1.2.6 2B4	7
1.2.7 NKp80	8
1.2.8 表达在 NK 细胞表面的其它受体	8
1.3 受体-配体相互作用	9
1.3.1 KIR 与配体间的识别	9
1.3.2 CD94 /NKG2 与配体间的识别	11
1.3.3 HLA-G 的识别	13
1.4 NK 细胞信号传导	14
1.4.1 抑制性信号传导	15
1.4.2 活化性信号传导	18
1.5 结束语	21
参考文献	23
第 2 章 免疫细胞信号传导	32
2.1 信号分子	32
2.1.1 细胞间信号分子	32

2.1.2 细胞内信号分子·····	34
2.2 信号分子受体·····	36
2.2.1 G 蛋白耦联受体·····	36
2.2.2 酶耦联受体·····	37
2.2.3 细胞内信号传递的共同特征·····	37
2.3 细胞核内的信息传递通路·····	38
2.3.1 MAPK 通路 (转录因子在细胞核内的激活) ···	38
2.3.2 JAK /STAT 通路 ·····	39
2.3.3 NF- κ B ·····	40
2.4 免疫细胞的信号传递·····	40
2.4.1 细胞因子受体介导的 JAK-STAT 信号途径 ·····	41
2.4.2 T 细胞活化中的信号事件·····	46
2.4.3 BCR 介导的信号传递 ·····	48
2.4.4 细胞凋亡的信号传递·····	49
2.4.5 整合素介导的信号传递·····	52
2.4.6 KIR 及信号传导 ·····	54
2.4.7 趋化因子的信号传递·····	55
参考文献 ·····	57

第 3 章 趋化因子 ····· 61

3.1 趋化因子概述·····	61
3.1.1 趋化因子的起源和亚家族·····	61
3.1.2 受体和信号传导·····	63
3.1.3 CXC 趋化因子亚家族 ·····	66
3.1.4 CC 趋化因子蛋白和基因 ·····	68
3.2 趋化因子与免疫应答·····	69
3.2.1 趋化因子与 T、B 及树突细胞间的相互作用 ·····	69
3.2.2 趋化因子与初次应答、T 细胞应答及	

炎症性疾病	72
3.2.3 趋化因子与粘膜和皮下免疫系统	74
3.2.4 趋化因子及受体与病毒入侵	75
3.2.5 趋化因子的临床应用	77
参考文献	79
第4章 非经典MHC分子	86
4.1 非经典MHC I类分子	87
4.1.1 MIC家族	89
4.1.2 HLA-E	92
4.1.3 HLA-G	96
4.1.4 CDI	101
4.1.5 HFE	105
4.2 MHC II类样分子	109
4.2.1 基因结构	109
4.2.2 功能	111
参考文献	113
第5章 肿瘤的免疫治疗	115
5.1 肿瘤抗原及免疫逃逸机制简介	115
5.1.1 肿瘤的抗原	115
5.1.2 肿瘤免疫逃逸机制	117
5.2 肿瘤疫苗	118
5.2.1 特异性的肿瘤肽疫苗	118
5.2.2 肿瘤细胞疫苗	120
5.2.3 病毒修饰自体肿瘤细胞苗	123
5.3 细胞因子治疗	124
5.3.1 单细胞因子治疗	125

5.3.2 细胞因子联合使用	127
5.3.3 与放、化疗结合抗肿瘤	128
5.4 肿瘤基因治疗	128
5.4.1 单基因治疗	129
5.4.2 基因联合治疗	133
5.5 树突状细胞及其抗肿瘤疫苗	135
5.5.1 DC 与肿瘤的关系	135
5.5.2 以 DC 为基础的肿瘤免疫治疗	136
5.6 基因重组免疫毒素	138
5.6.1 重组免疫毒素载体和毒素的选择	138
5.6.2 重组免疫毒素的抗肿瘤治疗	140
5.7 免疫细胞过继输注治疗	141
5.7.1 肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 是免疫 治疗的基础	141
5.7.2 免疫细胞过继输注治疗	142
5.8 肿瘤免疫治疗展望	148
参考文献	150

第 6 章 中枢神经系统与免疫

6.1 概述	152
6.2 CNS 并不是免疫豁免区	153
6.2.1 血脑屏障: 阻止或延迟信息交流吗?	155
6.2.2 在 CNS 内小胶质细胞充当驻留抗原呈递细胞: 一个定义性的问题	156
6.2.3 在 CNS 中小胶质细胞指导和限制免疫反应	159
6.2.4 免疫应答的主动介导过程可能涉及所有 类型的 CNS 细胞	161
6.2.5 CNS: 并非无防御功能, 仅仅是有选择而已	163

6.3 多肽、蛋白质进入 CNS 的研究进展	163
6.3.1 血脑屏障 (BBB) 的结构与功能	163
6.3.2 血脑屏障转运载体	165
参考文献	170
第 7 章 老化免疫研究进展	173
7.1 老化免疫学概述	174
7.1.1 老化免疫学的起源与历史沿革	174
7.1.2 老化免疫学的研究对象、研究范围、特点、 地位、作用和主要研究成果	175
7.2 老化免疫研究的最新进展	176
7.2.1 增龄性胸腺萎缩 (退化) 机制研究进展	177
7.2.2 老化时骨髓变化的研究进展	186
7.2.3 老化时 T 淋巴细胞量与质的变化	187
7.2.4 近两年老化相关性 B 淋巴细胞变化的 研究进展	194
7.2.5 近两年老化与抗原呈递功能的研究进展	196
7.2.6 近两年老化与天然免疫关系的研究进展	197
7.2.7 氧化应激与老化免疫关系的研究进展	197
7.2.8 老化与老年性疾病关系研究	198
7.2.9 免疫老年医学-老化免疫的控制策略学科	200
7.3 老化免疫学研究的展望	201
参考文献	204

第 1 章 NK 细胞受体研究进展

1.1 概 述

自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞在机体天然免疫反应中发挥着重要作用,可杀伤某些病毒、胞内寄生菌、寄生虫和肿瘤细胞。与 T 细胞相似, NK 细胞也参与细胞免疫应答,并产生细胞因子和趋化因子如 γ 干扰素 (IFN- γ)、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、巨噬细胞炎性蛋白 (MIP)-1 α 、白细胞介素 (IL)-5 和 IL-10 等,发挥免疫调节作用^[1]。

在 NK 细胞表面存在着众多的受体,根据其功能,这些受体可分为抑制性受体和活化性受体两类,在与其相应配体相互作用后,分别承担向细胞内传递活化信号或抑制信号,从而控制 NK 细胞的细胞毒作用,即决定 NK 细胞对靶细胞的杀伤效应。

与 T 和 B 淋巴细胞不同, NK 细胞没有重排的免疫球蛋白受体或 T 细胞受体来介导其活化, NK 细胞的活化信号是由不同的粘附分子和共刺激分子来起始的。一旦活化, NK 细胞就可杀伤病毒感染细胞和肿瘤细胞,表明 NK 细胞具有识别正常和异常宿主细胞的能力。大量研究结果显示, NK 细胞主要识别主要组织相容性复合体 (MHC) I 类分子表达缺失、下调或突变的肿瘤细胞^[2],并且对其产生杀伤性攻击, NK 细胞正是凭借这一特点在机体的免疫监视中发挥独特作用。肿瘤细胞表面 MHC I 类分子表达缺失使肿瘤细胞很难成为抗原呈递细胞 (APC),从而有效地活化肿瘤抗原特异性细胞毒 T 淋巴细胞 (CTL)。而 NK 细