

免疫平衡研究及其 临床意义



赵武述 编著



科学出版社
www.sciencep.com

免疫平衡研究及其临床意义

赵武述 编著

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书是一部系统介绍辅助性 T 细胞亚群和免疫平衡的专著,在总结国内外最新研究成果基础上编著而成。全书分为 5 章,在铺叙必要的免疫细胞及细胞因子基础上,着重介绍 T_H/T_C 亚群细胞和免疫平衡的基础及应用研究,涉及感染症、免疫缺陷性疾病(HIV 感染在内)、过敏症、自身免疫病、移植排斥、肿瘤和习惯性流产等领域。本书还介绍了免疫平衡的测定,讨论和分析了免疫平衡研究面临的问题,展望了在天然免疫、DNA 疫苗、应激反应、肿瘤免疫治疗及天然免疫药物开发研究方面可能的进展。书后附录细胞因子、趋化因子和人类白细胞分化抗原资料。

本书可供免疫学和临床各科的研究人员、医生及技术人员参考,也可供医学专业研究生的学习参考。

图书在版编目(CIP)数据

免疫平衡研究及其临床意义/赵武述编著. —北京:科学出版社,2005
ISBN 7-03-014511-9

I. 免… II. 赵… III. 医药学:免疫学-研究 IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 119969 号

责任编辑:霍春雁 彭克里 孙晓洁/责任校对:宋玲玲
责任印制:钱玉芬/封面设计:王 浩

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

*

2005 年 6 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2005 年 6 月第一次印刷 印张:23

印数:1—2 000 字数:529 000

定价:69.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

前 言

内环境的恒定是一切生命的需要，更是人类和高等动物不可或缺的生存条件。在长期的进化过程中，生物发展出一整套的平衡调节机制，免疫平衡就是其中的重要组成之一。

免疫系统担当着防御外来病原体入侵、监视体内变异、清除体内衰老和死亡细胞的任务。机体有各种各样的免疫应答方式，有些是特异性的，有些是非特异性的；有些是细胞免疫性的，有些是体液免疫性的。长期以来，人们并不完全了解各种性质的免疫功能之间的相互关系，误认为特异性的细胞免疫和特异性的体液免疫之间，也是一种相互加强的关系。基于这种认识，“免疫平衡”的概念始终没有明确提出，至多也就停留在数量的概念上，只认识到免疫亢进会引发超敏反应，而与之相对的则是免疫缺陷。在实践中，这种认识无法解释许多现象。例如晚期肿瘤患者和晚期 HIV 感染者的细胞免疫能力都明显下降，但其体液免疫力却并不下降，甚至反而上升，说明他们的免疫功能发生了质的变化，免疫平衡出现了偏离，老年人的免疫功能也有相似变化。再如，对病毒感染者、肿瘤患者及 HIV 感染者，实施提高细胞免疫的治疗措施往往有效，但施用提高体液免疫的治疗措施，非但无益反而还会加重病情。由此看来，细胞免疫和体液免疫不能相互替代。

20 世纪 80 年代中期，意大利学者 Mossmann 等人发现，小鼠和人类的辅助性 T(T_H) 细胞可因细胞因子分泌模式和生物功能不同分为不同的亚群，例如， T_H1 、 T_H2 和 T_H0 。 T_H1 细胞分泌白细胞介素-2(IL-2)、 γ -干扰素(IFN_γ) 和淋巴细胞毒素(LT)，主要促进细胞免疫、抑制体液免疫； T_H2 细胞分泌白细胞介素-4，白细胞介素-5，白细胞介素-6，白细胞介素-9，白细胞介素-10 和白细胞介素-13，主要促进体液免疫、抑制细胞免疫； T_H0 细胞兼有 T_H1 和 T_H2 两种细胞的特性及功能。进而发现细胞毒性 T(T_C) 细胞也有 T_{C1} 和 T_{C2} 亚群之别，分别调节细胞免疫和体液免疫。正是这些发现奠定了免疫平衡的细胞及分子基础，确立了平衡在免疫学中具有重要地位。

在过去十六七年间，国内外学者在研究 $T_H(T_C)$ 细胞亚群的性质、功能、分化、相互调节、信号转导的同时，在动物疾病模型及临床中广泛观测 $T_H(T_C)$ 细胞亚群的变化，证明在许多感染症、自身免疫病、过敏症、免疫缺陷症、肿瘤恶化、妊娠失败及移植排斥反应中都有免疫平衡的异常变化，而且这些异常都在疾病的发生或发展中起着某种作用，这不仅开拓了研究相关疾病病因的新途径，而且对这种变化的监测还可能用于辅助诊断、判断病情、评估预后和指导治疗。免疫平衡研究的理论意义和可能的应用价值，正在引起生物学界和医学界的广泛兴趣，然而迄今国内外尚无专著可供参考。

本书笔者愿抛砖引玉，做一大胆尝试，在总结国内外研究成果的基础上，加上我们自己的一些研究经验和体会，编写《免疫平衡研究及其临床意义》一书。本书在内容上力求全面、系统、概要地介绍免疫平衡研究的成果；在编写宗旨上力求理论与实践密切结合，以利于 $T_H(T_C)$ 细胞亚群和免疫平衡研究者参考。由于这是一个新的、发展十

分迅速的学科领域，很多课题尚在探讨中，不同的观点不同的看法万难尽举，而且涉及的知识面又相当宽广，所以尽管作者极为努力，谬误也在所难免，敬请批评指正。好在每年都涌现大量的优秀综述和评论，读者可以从中获得补益。

本书虽由一人执笔而成，但在过去的数年间，我的一些同事、硕士生和博士生都参加过有关研究，正是他们做出的优秀研究促使我萌生写这本书的念头。感谢他们给了我编撰本书的动力和睿智的建议。本书的插图由同事周童亮帮助绘制，有些同事和我女儿赵雅丽参与了录入工作，在此表示衷心的感谢。

本书的顺利付梓，还得益于科学出版社李锋主任和霍春雁编辑的热忱帮助，以及中国科学院科学出版基金的资助，谨表示诚挚的感谢。

赵武述

2004年5月于北京

目 录

前言

第一章 基础免疫学知识	1
第一节 先天性免疫和获得性免疫	2
一、先天性免疫	2
二、获得性免疫	4
第二节 抗原	6
一、抗原的特性	7
二、几种抗原	8
第三节 免疫器官和免疫细胞	11
一、免疫器官	12
二、免疫细胞	15
第四节 人类主要组织相容性抗原——HLA	30
一、HLA 分子的结构	31
二、HLA 的遗传特点	36
三、HLA 与疾病相关	37
四、HLA 的生物学功能	39
第五节 抗体	41
一、抗体分子的基本结构	41
二、抗体的类和型	44
三、免疫球蛋白的分布及生物活性	45
四、抗体的产生及其调节	49
五、免疫球蛋白异常与疾病	52
第六节 细胞因子及其免疫功能	53
一、细胞因子的生物功能简介	53
二、细胞因子受体	56
三、细胞因子的特点	58
四、细胞因子分类	65
五、细胞因子作用的调节	67
第七节 T 细胞的活化和信号转导	68
一、T 细胞的活化	68
二、T 细胞的信号转导	74
三、活化 T 细胞的基因表达	85
主要参考文献	87

第二章 T_H/T_C 细胞亚群和免疫平衡	90
第一节 T_H/T_C 细胞亚群概论	90
一、 T_H1 细胞和 T_H2 细胞	90
二、 T_H0 细胞	91
三、 T_H3 细胞	91
四、 T_H1 细胞	92
五、连续谱系观点	93
六、 T_C1 细胞和 T_C2 细胞	94
七、“I 型”细胞和“II 型”细胞的概念	95
第二节 T_H1/T_C1 细胞和 T_H2/T_C2 细胞的性质和生物功能	96
一、 T_H1 细胞和 T_H2 细胞的生物学性质	96
二、 T_H 亚群细胞的表面标志	98
三、 T_H1 细胞和 T_H2 细胞的生物功能	100
第三节 T_H1 细胞和 T_H2 细胞的生成和活化	106
一、遗传因素的影响	107
二、抗原的影响	108
三、细胞因子的影响	111
四、APC 细胞及辅助刺激分子的影响	115
五、JAK/STAT 系统的影响	117
六、激素和神经递质的影响	118
七、其他因素的影响	121
第四节 T_H1 细胞和 T_H2 细胞的活化及信号转导	122
一、 T_H1 细胞和 T_H2 细胞的活化	122
二、 T_H1 细胞和 T_H2 细胞信号转导	124
三、 T_H1 细胞和 T_H2 细胞反应的转录调节	126
第五节 T_H 细胞亚群和免疫平衡	127
一、 T_H1 细胞和 T_H2 细胞交叉调节	128
二、免疫平衡异常的致病作用	130
主要参考文献	132
第三章 T_H 细胞亚群异常的致病作用	137
第一节 感染症与 T_H 细胞亚群异常	137
一、细菌感染	140
二、病毒感染	146
三、梅毒螺旋体感染	151
四、寄生虫感染症	152
五、肉芽肿	157
第二节 免疫缺陷性疾病与免疫平衡异常	159
一、原发性免疫缺陷症	159
二、原发性 T_H1 型细胞因子及其受体缺陷症	160

三、HIV 感染和 AIDS 病	161
第三节 过敏症与 T_H 细胞亚群异常	170
一、特应性和特应性疾病	171
二、过敏性哮喘	173
三、特应性皮炎	182
四、接触过敏性皮炎	183
五、银屑病	184
六、尘螨过敏	184
第四节 自身免疫病与 T_H 细胞亚群异常	186
一、I 型糖尿病	187
二、多发性硬化症	189
三、慢性类风湿性关节炎	194
四、炎症性肠炎	196
五、实验性葡萄膜炎	198
六、重症肌无力	199
第五节 移植与免疫平衡	199
一、急性排斥反应	200
二、GVH 反应	202
三、慢性排斥反应	203
四、免疫耐受的诱导	203
五、排斥反应的防治	206
第六节 肿瘤的进展与免疫平衡变化	207
一、抗肿瘤免疫的主要途径	207
二、肿瘤逃逸免疫监视的途径	208
三、肿瘤患者 T_H1/T_H2 细胞平衡的变化	209
四、肿瘤偏离免疫平衡的机制	211
第七节 妊娠与 T_H 细胞亚群异常	213
一、 T_H1 型细胞因子不利于妊娠	213
二、 T_H1 型细胞因子与人类妊娠失败	215
三、 T_H2 型应答对正常妊娠的维持作用	215
四、妊娠期间感染的影响	216
第八节 其他免疫平衡异常	217
主要参考文献	217
第四章 免疫平衡的测定	232
第一节 细胞因子测定法	233
一、分子生物学测定法	233
二、生物活性测定法	234
三、免疫化学测定法	244
第二节 细胞因子生成细胞测定法	246

一、细胞内细胞因子测定法	246
二、细胞因子产生细胞的体外测定法	252
主要参考文献	254
第五章 免疫平衡的应用与研究展望	257
第一节 免疫平衡研究的意义	257
一、免疫平衡研究的理论意义	257
二、免疫平衡的应用	258
第二节 T_H1/T_H2 平衡模式的讨论	264
一、 T_H1/T_H2 平衡模式的质疑	264
二、关于 T_H1/T_H2 细胞平衡模式的讨论	265
第三节 应用展望	268
一、CD1 递呈途径和 NKT 细胞	269
二、细菌 DNA 对 T_H1/T_H2 平衡的影响及其应用	270
三、神经免疫调节及临床应用	274
四、肿瘤免疫治疗的新思考	281
五、免疫调节性天然药物的开发研究	284
主要参考文献	285
附录一 细胞因子	290
附录二 趋化性细胞因子	311
附录三 趋化因子受体分布	314
附录四 黏附分子及其配体	315
附录五 人类白细胞表面分化抗原系列	317
常用缩略语	347
索引	353

第一章 基础免疫学知识

内环境恒定是人类和高等动物生存的前提,维持和调节内环境的平衡是各种生命活动的最根本目的。机体中生理的、生化的、神经的、内分泌的调节有一些共同特点:①调节的多方位性、多层次性和多途径性,以适应内外环境变化的多样性;②同向调节的重叠性和协同性,以保证调节的有效性和可靠性;③调节的双向性,即既有上调又有下调,既有正反馈调节又有负反馈调节,既有协同调节又有拮抗调节;④调节是动态变化的连续过程,以适应内外环境的动态变化。

神经系统、内分泌系统和免疫系统是维持机体内环境恒定的最重要的三大系统。免疫系统专司消除和抗御外侵病原体,消除体内突变以及衰亡细胞,它也具有上述特点。首先,人类和高等动物的免疫系统由各种免疫器官、免疫组织、免疫细胞和免疫分子构成,是一个庞大、复杂而有序的网络系统。在正常情况下,免疫系统能适应环境变化的需要,从不同方向、不同层面、不同时相以不同程度参与应答,免疫应答有非特异性的和特异性的,有细胞性的也有体液性的,有直接的也有间接的,有促进性的也有抑制性的等。发生免疫应答时,各组分要完整,而且要正确组装,否则会发生免疫缺陷或免疫亢进,这是早有定论的免疫学共识。然而,不同类型的免疫反应之间有什么关系,它们之间是否也需要维持一定的平衡性,这些问题在辅助性 T (T_H) 细胞亚群发现之前是没有答案的。

T_H 细胞处于调节细胞免疫和体液免疫以及特异免疫和非特异免疫的关键位置。多年之前人们就发现,在不同条件下,不同的微生物病原体和抗原可以诱导机体产生不同类型的免疫反应,最终消除病原体或抗原。例如,细胞内感染细菌和病毒能刺激巨噬细胞活性,诱发迟发性超敏感反应,诱导有调理活性和固着补体活性的抗体的产生;而寄生虫感染,则诱导嗜酸性粒细胞增多的炎症反应,机体产生 IgE 类抗体。这种差异很可能是因为不同微生物或抗原刺激免疫系统产生的细胞因子不同。于是人们推想,在活化的 $CD4^+$ T 细胞中可能存在若干功能不同的亚群。1986 年 Mosmann 等人发现,按细胞因子产生模式和功能的不同,小鼠的 $CD4^+$ T 细胞株皆可分为 T_H1 和 T_H2 两种类型, T_H1 和 T_H2 细胞的前身细胞称为 T_H0 细胞。1991 年 Maggi 等人在体外用抗原反复刺激人类的 $CD4^+$ T 细胞或从慢性免疫炎性损伤部位获得的 $CD4^+$ T 细胞克隆,发现人类的 T 细胞也有 T_H1 和 T_H2 细胞之分。1989 年 Mosmann 和 Coffman 等人还发现,小鼠的 $CD8^+$ T 细胞也可分成不同的亚群,有的产生 $CD4^+$ - T_H1 样的细胞因子,有的产生 $CD4^+$ - T_H2 样的细胞因子。有人称前一种细胞为 $CD8^+$ - T_H1 细胞,称后一种细胞为 $CD8^+$ - T_H2 细胞。不过,这样命名容易将 T_H 细胞和 CTL 细胞混淆,有人提议用 T_C1 细胞和 T_C2 细胞加以区分,获得了免疫学界的认可。目前,有关 T 细胞功能亚群的研究主要集中于 $CD4^+$ T_H 细胞,除 T_H1 、 T_H2 和 T_H0 细胞外,在 T_H 细胞系中又发现 T_H3 和 T_H1 细胞等亚群。进而有人提出, T_H 细胞亚群很可能是一个连续的谱系, T_H1 细胞和

T_H2 细胞只是这个谱系的两个极性。尽管目前对 T_H 细胞亚群还没有统一的界定标准, 但 T_H 细胞亚群及免疫平衡的概念已深入到许多生物学和医学领域, 人们似乎并不太在意 T_H 细胞亚群的具体细胞来源, 而更注重其分泌什么样的细胞因子、具有什么样的生物功能。

T_H 细胞亚群发现之后, 人们对其生物特性、生物功能、分化和增殖、亚群之间的相互转化及其活化和信号转导进行了广泛的研究。与此同时, 在一些动物疾病模型和临床疾病的研究过程中, 发现 T_H 细胞亚群的异常变化广泛存在。在感染症、免疫缺陷症、过敏症、自身免疫病、炎症性疾病和器官移植排斥的发病过程中, T_H 细胞亚群失衡有病因作用或至少有病理损伤作用。此外, 在 HIV 感染过程、肿瘤的进展过程和妊娠等过程中也伴随着 T_H 细胞亚群和免疫平衡的变化。越来越多的资料表明, T_H/T_C 细胞亚群的研究不仅有理论意义, 而且具有重要的临床应用价值。为了深入了解和探讨免疫平衡, 首先在第一章铺叙必要的基础免疫学知识。

本章分为七节, 依次介绍先天性免疫和获得性免疫、抗原、免疫器官和免疫细胞、人类主要组织相容性抗原——HLA、抗体、细胞因子和 T 细胞的活化及信号转导。

第一节 先天性免疫和获得性免疫

传统上, 人们将免疫反应分为先天性免疫 (innate immunity) 和获得性免疫 (acquired immunity), 后者又被称为适应性免疫 (adaptive immunity)。这两种免疫反应在出现应答的早晚、反应的特异性、反应的强度, 以及反应能否记忆等方面都有着明显的不同, 然而, 在应答过程中这两种免疫反应又紧密联系、相互影响, 协同担当消除抗原的任务。免疫反应分为不同时相, 各相的特点及其参与成分见表 1-1。

一、先天性免疫

顾名思义, 先天性免疫是指在进化过程中获得的、机体生来就有的免疫反应能力。这种生而有之的免疫反应对抗原有广泛的适应性, 因而又称为非特异性免疫。表 1-1 显示免疫反应出现的时相, 以及在各个时相中参与反应的主要免疫成分。先天性免疫主要出现在即时相, 获得性免疫主要在晚期相, 先天性免疫向获得性免疫的过渡在早期相。

先天性免疫主要包括: 机体的物理屏障、血液和体液的化学杀菌、淋巴组织的过滤清除作用、吞噬消化作用、补体杀伤作用, 以及 $M\phi$ 细胞、NK 细胞、NKT 细胞和 $\gamma\delta T$ 细胞等的杀伤作用及炎症反应。

(一) 屏障作用

皮肤和黏膜是机体针对进入体内的病原体的第一道防线, 烧伤、湿疹或其他原因引发的皮肤破损者易发生感染, 充分显示皮肤完整性的重要性。人类的黏膜面积几倍于皮表面积, 直接与食物、水分和外界空气相通。呼吸道、消化道、生殖系统和泌尿系统表皮黏膜的防护作用更为重要。正是由于皮肤和黏膜处于机体防卫的要冲, 所以它们除受中

枢和外周免疫器官的调节外，还进化出局部的免疫系统，即皮肤免疫系统和黏膜免疫系统。

表 1-1 免疫反应的时相及其参与成分

	免疫反应时相		
	即时相 (0~4h)	早期相 (4~9h)	晚期相 (96h)
反应种类	非特异性	非特异性 + 特异性	特异性
	先天性	可诱导性	可诱导性
	无记忆	无记忆	有记忆
	非特异性 T 细胞	非特异性 T 细胞	特异性 T 细胞
屏障作用	皮肤，表皮细胞	局部炎症反应，局部 TNF α 作用	体腔中 IgA 抗体，肥大细胞上 IgE 抗体
对细胞外病原体的反应	吞噬，补体旁路	甘露糖结合蛋白，C 反应蛋白，不依赖于 T 细胞的 B 细胞抗体激活补体作用	IgG 抗体和 FcR 阳性细胞，IgG、IgM 抗体激活补体的经典途径
对细胞内病原体的反应	巨噬细胞	不依赖于 T 细胞的巨噬细胞活化，IL-1、IL-6 和 TNF α 作用	T 细胞分泌 IFN γ 活化 M ϕ 细胞
对病毒感染细胞的反应	NK 细胞	IFN α 和 IFN β 活化的 NK 细胞	CTL 细胞，IFN γ 活化 CTL 细胞和 NK 细胞等

除皮肤和黏膜的屏障外，还应着重说明血-脑屏障和血-胎屏障。血-脑屏障是由软脑膜、脑的毛细血管壁和星状细胞形成的致密结构，它使血液中的病原体、大分子不易进入脑组织，使中枢神经系统受到充分保护。然而，血-脑屏障也是相对的，在某些病理情况、药物作用或某些应激打击之下，血-脑屏障会发生改变，中枢神经也因此而受到感染。小儿血-脑屏障发育尚不完全，更易发生中枢神经感染。血-胎屏障是由母亲的子宫内膜和胎儿的绒毛膜滋养层细胞共同构成的，此屏障不妨碍母胎之间的正常物质交换，但能阻止病原微生物由母体进入胎儿，保护胎儿免受感染。妊娠 3 个月内，胎儿的血-胎屏障发育还不完善，这个期间如果母亲受风疹病毒、巨细胞病毒（CMV）或柯萨氏病毒感染，可引致胎儿畸形、流产或死胎。

(二) 吞噬作用

机体内有吞噬作用的细胞主要是中性粒细胞和单核 - 巨噬细胞。这些细胞表面有 Ig 分子的 Fc 受体（FcR）和补体 C3 受体（C3R），抗体和补体均可调理吞噬活性。巨噬细胞是专职的吞噬细胞，胞内有溶酶体。人类的外周血液中约有中性粒细胞 2.5×10^{10} 个，正常的成人外周血中则不少于 0.5×10^9 个/L（500 个/mm³），人类骨髓中的中性粒细胞更多。中性粒细胞生命半衰期为 6~7h，在炎症发生中首先出现，是最主要的炎症细胞。

单核细胞（monocyte，M $_0$ ）和巨噬细胞（macrophage，M ϕ ）是另一类主要的吞噬

细胞，其生命半衰期为 1d，在体内存在数天到数周。 M_0/M_Φ 细胞不同于中性粒细胞，它们不是分化的终末细胞，还有进行分裂增生的能力。 M_0/M_Φ 细胞在不同组织中有不同的名称和不同的功能，其总的功能有吞噬、产生细胞因子、递呈抗原和活化后作为细胞免疫的主要效应细胞。

此外，血液中的自然杀伤细胞 (NK)、主要分布在皮肤和黏膜下的 $\gamma\delta T$ 细胞，以及对病原微生物细胞有识别能力的 NKT 细胞等在先天免疫中的作用也日益受到重视。

二、获得性免疫

获得性免疫反应，又称为特异性免疫反应 (specific immune response)。如果病原体通过皮肤和黏膜侵入体内，机体通过吞噬、炎症反应和补体反应等还不能将其消除，进入机体的病原体就要被 M_Φ 、树突状细胞 (dendritic cell, DC) 或 B 细胞消化处理，将抗原信息递呈给 T 细胞，诱发病原体的特异性免疫应答，这就是获得性免疫。获得性免疫按效应介质的不同可分为体液性免疫和细胞性免疫，这两种免疫都有记忆。能将抗原信息递呈给其他细胞的细胞称为抗原递呈细胞 (antigen presenting cell, APC)， M_Φ 、DC 和 B 细胞都是 APC 细胞。

(一) 体 液 免 疫

体液免疫 (humoral immunity) 主要是由 B 细胞产生抗体，通过抗体和补体反应来实现。图 1-1 表示体液免疫应答的过程。

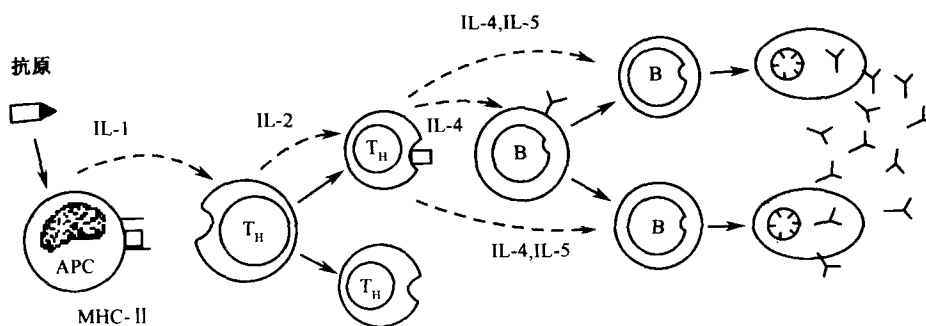


图 1-1 体液免疫应答过程

体液免疫应答过程可分为 3 个阶段，即 APC 细胞受抗原刺激阶段、 T_H 细胞和 B 细胞相互作用阶段和效应阶段。在第一阶段，APC 细胞将抗原信息传递给辅助性 T (helper T, T_H) 细胞，同时产生白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)； T_H 细胞在 IL-1 作用下产生 IL-2 和表达 IL-2 受体。在第二阶段，IL-2 促使 T_H 细胞活化和增殖，并产生 IL-4 和 IL-5 等细胞因子；在这些因子作用下，B 细胞成熟、增殖并分化成浆细胞。在 T_H 细胞和 B 细胞相互作用过程中，完全抗原分子起“搭桥”的作用，因为 T_H 细胞识

别同一抗原分子载体蛋白部分的抗原决定簇，B 细胞识别其半抗原部分的抗原决定簇。 T_H 细胞和 B 细胞的相互作用也受主要组织相容性抗原 MHC II 类分子制约。在第三个阶段，浆细胞合成和分泌不同类型的抗体，对抗原发挥特异性作用。这些作用包括中和毒素、封闭和阻止病毒与细胞的结合、固着补体、调理作用以及 K 细胞抗体依赖性细胞毒活性（antibody-dependent cytotoxicity, ADCC）。人体如果体液免疫有缺陷，甚至仅某一类或某一亚类的抗体缺欠都会发生疾病。

在免疫应答过程中，部分 B 细胞在受抗原刺激后停留在第二阶段，不再向第三阶段转化，这部分 B 细胞变成记忆性 B 细胞（ B_m ）。由于 B_m 细胞的存在，使得机体再次遇到同一种抗原刺激时就可以更迅速、更强有力地产生抗体，并使机体在相当长的期间内维持较高的抗体水平。

（二）细胞免疫

细胞免疫是“细胞介导的免疫”（cell-mediated immunity）的简称，由此可知这种免疫是靠细胞与细胞之间的接触，或靠效应细胞分泌的细胞因子发挥作用的。细胞免疫的应答过程如图 1-2 所示。

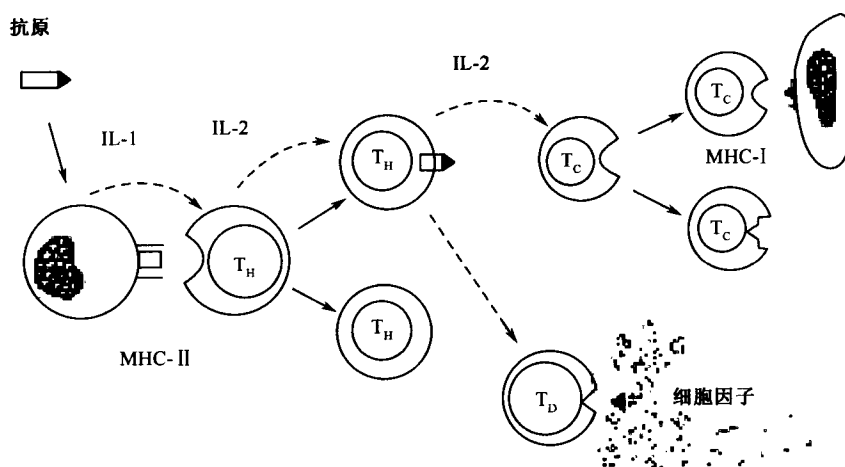


图 1-2 细胞免疫应答过程

细胞免疫应答过程与体液免疫应答过程相似，也可分为 3 个阶段。所不同的是，细胞免疫的效应介质是细胞毒性 T 细胞（CTL 或 T_C ）和迟发型超敏反应性 T 细胞（ T_{DTH} 或 T_D ）。CTL 细胞的诱导和杀伤靶细胞作用受 MHC-I 类分子限制。 T_{DTH} 细胞参与炎症反应，通过释放细胞因子直接杀伤病原体，或靠释放 IFN_γ 和 TNF_α 等因子活化 M_ϕ 细胞再进行杀伤病原体。表 1-2 是 CTL 和 T_{DTH} 细胞的比较。

细胞免疫应答主要发生在抗细胞内寄生病原体感染、迟发型超敏反应、抗肿瘤免疫、同种移植的急性排斥反应、移植物抗宿主反应和某些自身免疫病等。细胞免疫应答过程产生记忆性 T 细胞（ T_m ），其生理意义类似于 B_m 细胞。

先天性免疫和获得性免疫既有区别又有相同点，二者密不可分。表 1-3 概括两种类型免疫的异同。免疫应答反应是多层次和多途径的，先天性免疫和获得性免疫交叉进行、相互调节。作为第一道防线，先天性免疫不仅尽可能消除抗原，减轻获得性免疫的负担，为获得性免疫争取时间，而且可以通过递呈抗原和分泌细胞因子诱导获得性免疫的发生，此外，先天性免疫还影响特异性免疫的类型和强度。

表 1-2 CTL 细胞和 T_{DTH}细胞的比较

	CTL 细胞	T _{DTH} 细胞
表型	CD8 ⁺ T 细胞	CD4 ⁺ T 细胞
介质	穿孔素，丝氨酸蛋白酶	IL-2，IFN γ ，TNF α
MHC 限制	I 类	II 类
效应	溶靶细胞	活化/吸引 M ϕ 细胞
免疫反应	病毒感染的靶细胞	分枝杆菌感染的 M ϕ 细胞
组织反应	自身免疫性甲状腺炎	脱髓鞘病
	移植排斥反应	超抗原反应（中毒休克）
	野葛/橡树变态反应	细菌/霉菌皮试
	病毒疹	

表 1-3 先天性免疫和获得性免疫的比较

	先天性免疫	获得性免疫
不同点	不需要免疫	需要活化 T 细胞和 B 细胞
	很少有或没有免疫记忆	有免疫记忆
	非特异性	特异性
	出现迅速	出现晚
	靠物理屏障、吞噬、杀灭	靠特异性抗体、特异性 CTL 细胞和特异性 T _{DTH} 细胞
相同点	均有细胞因子、补体、吞噬细胞和 NK 细胞参与	

细胞免疫和体液免疫应答分别由不同的 T_H细胞亚群调节。简单说，T_H1 型应答增进细胞免疫，增进调理和固着补体类抗体的产生；T_H2 型应答增进以 IgE 和 IgG1 类抗体为主的体液免疫，促进嗜酸性粒细胞反应。T_H1 型应答和 T_H2 型应答在体内互相排斥，相互进行负性调节。本书所讨论的“免疫平衡”（immune balance）是指特异性细胞免疫和特异性体液免疫之间的平衡。T_H0 细胞在体内向 T_H1 型转化还是向 T_H2 转化，是决定机体采取何种免疫应答类型的关键，而在影响 T_H0 分化的诸因素中，先天性免疫背景起着决定性作用；反过来，特异性免疫又通过分泌细胞因子影响先天性免疫。在整个免疫应答过程中，虽然先天性免疫和获得性免疫的出现有先有后，各有自己主导的时相，但在任何时相中都是两者并存，共同承担免疫应答任务。

第二节 抗 原

“抗原”（antigen，Ag）即“抗体原”（antisomatogen），最早指能诱导机体产生抗体

的物质；细胞免疫确立之后，抗原的定义扩展了，凡能激活免疫细胞并使之产生抗体或致敏淋巴细胞的物质，均被称为抗原。抗原物质能激发机体发生免疫应答的活性，称为抗原性 (antigenicity)。然而，抗原性只是抗原物质的潜在的固有活性，其活性的展现还与宿主和免疫条件有关，如同一种抗原有时能引起机体免疫耐受，有时又可引发过敏反应。抗原物质在一定条件下激发机体免疫应答实在活性，被称为免疫原性 (immunogenicity)。引发免疫耐受和超敏反应的物质也是抗原，又分别称为“耐受原” (tolerogen) 和“变应原” (allergen)，或“过敏原”。

抗原多为蛋白质类物质，包括单纯蛋白和复合蛋白。核酸、糖类和脂类物质的抗原性较差，只有少数大分子核酸、多糖类和大分子糖脂类才具有抗原性。具备一定分子量的物质才能有抗原性，例如，分子量在 10kDa 以下的蛋白质一般无抗原性。然而，虽然诱发免疫反应需要一个大分子，但参与反应、决定反应特异性的却仅是抗原分子的一个小片段，一个有特殊空间构型的部分，这样一个小片段被称为“抗原决定簇” (antigen determinant)，或称之为抗原的“表位” (epitope)，与淋巴细胞的抗原受体或抗体分子的抗原结合位点相结合的就是这种表位。一个蛋白分子上有数目不等的抗原决定簇，如人血清清蛋白分子有 4 个，牛血清清蛋白有 18 个，而甲状腺球蛋白分子上有 40 个之多。一个天然蛋白质抗原的抗原决定簇只由 6~12 个氨基酸残基组成，多糖类抗原只相当于 6 个单糖残基，核酸类抗原只相当于 4 个或 5 个核苷酸。当然，抗原决定簇必须具备一定的空间构型。芳香族氨基酸和糖基有维持空间构型的作用，因此，凡含这类成分的物质容易形成抗原决定簇。在理论上，一个抗原决定簇可以诱导产生一种特异性抗体，或一个 T 细胞克隆；一种抗原物质有多少抗原决定簇，就能诱导产生多少种特异性抗体或多少种特异性 T 细胞克隆。

有些低分子量物质，如分子量低于 30kDa 的寡肽类、青霉素类和甾体类，单独不能诱导机体产生抗体，即不具有抗原性，但它们可以与预存抗体进行特异性反应，这类物质被称为“半抗原” (hapten)，又称为“部分抗原” (partial antigen)。半抗原与蛋白质分子结合成为全抗原，可引起免疫应答。在这里，蛋白质分子只起载体的作用，并不影响半抗原的特异性。过敏原 (如青霉素和其他过敏性药物) 多是小分子的半抗原，这类物质进入机体内很容易与宿主蛋白结合，形成完全抗原，它们以宿主的蛋白质作为载体。

一、抗原的特性

抗原性、特异性 (specificity)、交叉反应性，及其与抗体或淋巴细胞受体之间的亲和力 (avidity)，是抗原物质最主要的特性。抗原性与抗原物质的理化性质、浓度、进入宿主的途径、免疫时的内环境和佐剂 (adjuvant) 有关。

蛋白质抗原要经过 APC 细胞处理成抗原多肽，再与 MHC 分子形成复合体，才能被 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 识别。抗原多肽与 MHC-I 类分子结合递呈给 CD8⁺ T 细胞或与 MHC-II 类分子结合递呈给 CD4⁺ T 细胞，再由 CD4⁺ T 细胞将抗原信息转递给 B 细胞。抗原多肽只有与 MHC 分子匹配才能被结合、被递呈，从而引发免疫应答反应。多糖类抗原和脂多糖类抗原可不经 T 细胞而直接活化 B 细胞；细菌微生物

物细胞壁的糖脂类抗原可与 NKT 细胞的 CD1 分子结合而被识别。由此可见,不同化学性质的抗原引发免疫应答的途径不同,这是决定其抗原性不同的原因之一。即使同一种抗原物质,因物理状态不同,递呈的途径也可以不同。固相抗原一般经 $M\phi$ 细胞和 DC 细胞递呈,可溶性抗原经 B 细胞递呈。与此相似,抗原浓度高时经 $M\phi$ 细胞途径递呈,而浓度低时经 B 细胞递呈。佐剂是影响免疫应答强度和反应性质的重要物质。如用氢氧化铝为佐剂,抗原一般引发体液免疫为主的免疫应答,同一种抗原如果改用完全弗氏佐剂 (complete Freund's adjuvant, CFA),在其他条件不变的情况下,有可能诱发以细胞免疫为主的免疫应答。近年发现这是由于弗氏佐剂中含有分枝杆菌,而分枝杆菌的 DNA 分子中含有丰富的 CpG 序列,该序列能促进免疫应答向 T_H1 占优势的方向转化。

抗原的特异性是指抗原的专一性和抗原的交叉性是对立的。实际上,如果两种抗原分子有相同或相似的抗原决定簇,就会引起交叉性免疫应答。如梅毒螺旋体与牛心肌类脂质、立克次体与变形杆菌的菌体成分、溶血性链球菌与人类肾小球基底膜及心肌等均因有共同的抗原决定簇而起交叉反应。在临床检验上常用牛心肌类脂质诊断梅毒,就是利用抗原交叉反应的原理;此外,抗原交叉反应性也为一些自身免疫病的病因提供了一种假说。抗原的特异性是由抗原决定簇的形状、构象、极性、稳定性以及末端氨基酸的性质决定的。抗原决定簇是诱导抗体产生的抗原活性部位,也是抗原与抗体结合的部位。研究表明,抗原表位的特异性与表位表面的某一个或某几个氨基酸有更为密切的关系,这可能是由于在维持表位的独特构型和空间结构上,它(们)的贡献更大的缘故。既然抗原表位的特异性与其三级和四级结构有直接关系,因此任何能引起抗原变性的物理和化学条件都有可能引起抗原特异性消失。

抗原的亲合力是指抗原决定簇与抗体结合部位,或与 T 细胞受体相结合的牢固程度。抗体对抗原的亲合力越高,免疫识别和免疫应答就越有效。抗原的亲合力取决于它与抗体、TCR、BCR 或 MHC 分子的相应结合区在空间构型上的互补程度,互补性越好,相互间靠次级键、氢键和范德华力形成的结合就越牢固,亲合力也就越大。

二、几种抗原

抗原分类有各种标准,以物种来源不同可分为细菌抗原、病毒抗原、动物抗原和植物抗原;以物理状态不同可分为颗粒抗原、可溶性抗原;以来源组织不同分类,有血清抗原、皮肤抗原、神经组织抗原等;以生物功能不同分类,包括移植抗原、肿瘤抗原、白血病抗原和分化抗原等。此外,还有天然抗原和人工抗原、完全抗原和半抗原之分。以上这些抗原均可顾名思义,无需再加以介绍。在本节中将介绍几种需要稍加说明的抗原。

(一) 胸腺依赖性抗原和胸腺非依赖性抗原

绝大多数抗原是蛋白质和多肽类抗原,它们需有 T 细胞辅助才能激活 B 细胞,从而使其产生相应的抗体,这类抗原被称为“胸腺依赖性抗原”(thymus-dependent antigen, T_DAg)。这类抗原多诱导产生 IgG 类抗体,当然, T_D 抗原也可诱发细胞免疫应答,