

《免疫药理学》编委会

主 编	李应全	刘玉娥	徐文贞	陈运久
副主编	岳庆祝	周洪义	姜秀云	王 静
编 者	陈运久	山东大学齐鲁医院		
	褚 杰	山东省济南卫校		
	姜秀云	山东省烟台市烟台山医院		
	李应全	山东大学医学院		
	刘玉娥	山东大学医学院		
	刘 萍	山东大学医学院		
	王 静	山东中医药大学附属医院		
	徐文贞	山东省聊城市中医院		
	岳庆祝	山东省章丘市人民医院		
	赵 琪	山东大学医学院		
	周洪义	山东省胸科医院		

前 言

在众多疾病的病因和病理变化中,免疫方面的改变已越来越为人们所重视。由于免疫学技术的飞跃发展,免疫药理学作为药理学的一门分支学科,其发展也日渐深入,其在医学界的地位也日益受到众多学者、专家和同行的关注。研究免疫改变与发病的关系及药物如何影响免疫而达防治疾病的目的已成为免疫药理学的主要研究内容。作者纵观药理学、免疫学、临床各科疾病免疫学及免疫药理学等教材和学术专著中的新知识、新理念,对免疫药理学研究概况,自身免疫药理,过敏反应药理,衰老免疫药理,皮肤免疫药理,艾滋病免疫药理,神经免疫药理,肿瘤免疫药理,影响免疫功能的化学药物和天然药物及常用免疫药理学实验研究方法等内容,进行了较为详尽而系统的论述,并力求使本书具有较好的启发性、先进性、科学性和实用性。

根据研究生培养计划,为适应研究生教学需要,我们编写了这本免疫药理学。本书在编写过程中,吸收了部分多年在临床一线从事医药学工作的专家与同行参与写作,以便更好的将基础理论和临床实践融为一体。本书可作为药理学专业研究生必修和其它基础(本硕连读生)与临床各专业(内科消化、呼吸、血液、老年医学、肿瘤及神经内科、皮肤科等)研究生选修用教材,也可供本科生选修,还可供临床医药工作者及护理人员、医药研究领域同行及高等医药院校教师参考。

本书在编写过程中,得到了山东大学医学院药理教研室主任张岫美教授的大力支持与帮助,在此表示感谢。由于时间紧迫,作者经验不足,水平有限,书中定会有不当或错误之处,恳请广大读者及同行批评指正。

编 者

2002年1月

目 录

第一章 免疫药理学概论	(1)
第一节 免疫学和免疫药理学的由来与发展	(1)
第二节 免疫组成成分	(5)
第三节 免疫与炎症	(10)
第四节 免疫异常与疾病	(19)
第五节 免疫性疾病的防治	(20)
第六节 免疫药理学展望	(21)
第二章 自身免疫药理	(22)
第一节 自然免疫与自身免疫病	(22)
第二节 常见自身免疫病	(30)
第三节 自身免疫病的药物治疗	(32)
第四节 自身免疫病的免疫疗法	(35)
第三章 超敏反应药理	(40)
第一节 免疫与超敏反应	(40)
第二节 常见的超敏反应性疾病	(45)
第三节 超敏反应性疾病的治疗	(49)
第四章 衰老免疫药理	(56)
第一节 衰老及其发生机制	(56)
第二节 免疫与衰老	(61)
第三节 抗衰老常用研究方法	(63)
第四节 常用抗衰老药物	(64)
第五章 皮肤免疫药理	(74)
第一节 皮肤与免疫	(74)
第二节 常见免疫相关性皮肤病	(88)
第三节 常见免疫性皮肤病的免疫药物治疗	(95)
第四节 皮肤病的免疫疗法	(103)
第六章 艾滋病免疫药理	(109)
第一节 人类免疫缺陷病毒与艾滋病	(109)
第二节 艾滋病的治疗	(116)

第三节 艾滋病的防控(预防和控制)·····	(123)
第七章 神经免疫药理·····	(129)
第一节 免疫与免疫异常性疾病·····	(129)
第二节 多发性硬化·····	(131)
第三节 重症肌无力·····	(137)
第四节 其他神经免疫性疾病·····	(142)
第八章 肿瘤免疫药理·····	(146)
第一节 免疫与肿瘤·····	(146)
第二节 肿瘤免疫治疗·····	(149)
第九章 影响免疫功能的药物(Ⅰ):化学药物 ·····	(163)
第一节 免疫抑制药·····	(163)
第二节 免疫增强药·····	(172)
第三节 免疫细胞因子的在研状况及发展趋势·····	(179)
第十章 影响免疫功能的药物(Ⅱ):天然药物 ·····	(183)
第一节 增强免疫功能的天然药物·····	(183)
第二节 降低免疫功能的天然药物·····	(190)
第三节 增强免疫功能的中成药·····	(192)
第四节 具有免疫功能的天然药物的发展与应用前景·····	(193)
第十一章 常用免疫药理学实验研究方法·····	(196)
第一节 药物对动物免疫功能的影响·····	(196)
第二节 药物对免疫性疾病动物模型的研究·····	(200)

第一章 免疫药理学概论

第一节 免疫学和免疫药理学的由来与发展

一、免疫学的起源与发展

免疫(immune)原意为“免除服役”的意思。后来在医学中指“免除瘟疫”之意。现在的定义为机体接触抗原性异物或异己成分的一种特异性生理反应。其作用是识别、排除抗原性异物,以维持机体的生理平衡。简单说,即机体识别和排除异己,保持自身稳定。

免疫学(immunology)是研究宿主免疫系统识别并消除有害生物及成分(体外侵入,体内产生)的应答过程及机制的一门科学。

免疫学的发展经历了三个典型阶段。

1. 早期(经验免疫学时期)免疫学阶段

该时期即指 18 世纪末(1800 年以前),琴纳(Jenner)发明牛痘苗阶段以前时期,免疫学萌芽期的意思。

人类早在古代就已经知道免疫现象了。在中世纪人们就知道患过鼠疫的人终生不会再患此病。以后人们发现患过麻疹、水痘、腮腺炎和天花的人就可终生免疫了。

天花,自有史记载以来就一直在人类中流行。科学家早在公元前 1160 年发现埃及木乃伊身上有类似天花的疤痕。我国天花的流行是在公元 5 世纪由印度和越南传入,当时称为“虏疮”,后称为“碗豆疮”、“豆疮”,最后改为“痘”。

人们从患过天花就不再得此病得到启示,于是就产生了种“人痘”来进行人工免疫的方法。当时种人痘的方法有两种:一种是穿上患过天花病人的衣服,通过接触而获得免疫力,叫做“痘衣法”;另一种是用天花病患者身上脱落的干痘痂屑吹入接种者鼻腔内,称鼻苗法。这两种方法确实能使人免患天花。以后人们就用这种种人痘的方法预防天花,长达数十年。但始终不能控制天花的流行,每年仍有数千人死于天花。种人痘是我国发现的。公元 998 年明代《治痘十全》即有记载。明隆庆年间(1567 年)已能生产安全的人痘苗,以后人痘法经俄国传入土耳其后又传入英国。直到 18 世纪末,乡村医生琴纳发明了种牛痘法,才使天花真正得到控制。

琴纳出生于英国一个牧师家庭,获医学学士学位后回乡为农民看病。当时天

花盛行,麻脸是极普遍的现象,以致于脸上没有麻子的妇女被看作是漂亮的女人。但奇怪的是,几乎所有的挤牛奶的女郎都没有麻子,因此被称为“漂亮的挤牛奶郎”。这是因为牛可患牛痘,挤奶姑娘在为患有牛痘的病奶牛挤奶时,其手臂亦可得牛痘,但从此却不再会得天花。琴纳从 1788 年起就一直在进行牛痘预防天花的试验。一天,琴纳接待了一名发热的挤奶女工,他怀疑该病人患了天花,但该女工肯定的说,这决不可能,因我已得过牛痘了,因患天花的奶牛乳房溃疡后可传染挤奶女工,而获得免疫,故以后就不会再患天花了。受此启示,1796 年琴纳从正患牛痘挤奶女工身上的脓疮中取少许脓液注射到一个八岁男孩(James Phipps)身上,六周后男孩牛痘反应消退,八周后,琴纳以同样方法注射达 20 余次,该男孩却安然无恙,这是最早的牛痘苗。以后他又收集了 20 多个病例,写了一篇报告送给英国皇家学会,但却遭到当时权威人士和政府的反对。他们甚至公开在刊物上刊登反对琴纳的文章和漫画。并说什么“那个种牛痘的孩子,声音像牛叫似的,身上长满了牛毛,眼睛也像牛一样看人”等等。但此时正值天花流行,凡接种过牛痘的人都得救了。事实雄辩的证明了它的成功。于是种牛痘的人越来越多了,连种人痘的发源地中国,也很快接受了这一新的种牛痘苗的方法,即采用减毒的天花病毒活疫苗进行预防免疫接种,并很快为全世界所接受。于是天花患者越来越少了。

到 1977 年 6 月,索马里发生天花流行,仅有 1388 例。世界卫生组织(WHO)对索马里全国采取坚决行动,像搜捕逃犯似的在广阔的沙漠和草原上展开了对最后一批天花病人的搜寻、隔离和治疗。10 月 26 日,23 岁的厨师梅宁患天花后被治好了,他成了地球上最后一名天花病人,于是他的名字被载入了“吉尼斯”史册。以后 WHO 监视了两年而未发现 1 例患者。于是 1980 年 WHO 宣布:世界已无天然天花。已不再进行预防接种和检疫,但目前世界上八个研究室仍保存有天花病毒。

牛痘的发明者——琴纳,人们将永远纪念他。这是典型的通过药物免疫而消除一种烈性传染病的实例。受此启发,1880 年巴斯德发现用陈旧的鸡霍乱杆菌培养液注射到鸡体内,过一段时间后,再次将鸡注射新鲜霍乱杆菌培养液,则该鸡未发病,也为了纪念 Jenner,故将这种接种制剂定名为疫苗(Vaccine)。以后陆续出现了多种活疫苗:狂犬疫苗、乙脑疫苗、乙肝疫苗、卡介苗等,在医学领域中取得了极好的社会 and 经济效益。

2. 快速发展阶段(兴盛期或经典免疫学时期或科学免疫学时期)

该时期指 19 世纪中叶到 20 世纪中叶。1880 年德国微生物学家巴斯德(Louis Pasteur)发明了鸡霍乱疫苗,并定名为疫苗(Vaccine)。以后又有人发现了白喉抗毒素(用白喉杆菌免疫动物,其血清用于正常动物对白喉毒素可产生抵抗力)等并且认识到了免疫损伤,免疫病理等存在。发现了抗体补体,认识到免疫损伤,建立了初步免疫学研究技术。

3. 现代免疫学阶段(腾飞阶段)

该时期系自 20 世纪中叶开始。对免疫学已从系统研究进入到分子免疫学研究阶段,大量疫苗及免疫技术、药物的出现,多种淋巴因子、单克隆重技术和基因重组工程技术的应用已对整个免疫学进行了深入、细致、新型、全面的研究,其研究也渗入到多门学科,如免疫生物学、免疫遗传学、生殖免疫学、老年免疫学、肿瘤免疫学、神经免疫学、皮肤免疫学、内科免疫学、儿科免疫学、免疫自然学、移植免疫学、妊娠免疫学等。

二、免疫药理学的发展

免疫药理学(immunopharmacology)是研究药物与免疫及免疫相关性疾病的相互作用规律的一门边缘分支学科。1990 年上海医科大学张罗修主编的中国第一本免疫药理学一书中,称免疫药理学为免疫学的一门分支学科,但现在多数学者已把免疫药理学视为药理学的一门分支学科。事实也正如此。

免疫药理学研究起步明显较免疫学要晚许多年。实际上自 Jenner1798 年发明了牛痘苗预防接种,即开始了免疫药理学,只是未被认识而已,直到 1942 年, Freund 发现了卡介苗对结核病具有免疫作用以后,在实验室中进行了卡介苗对免疫功能的影响研究,这算是真正最早的免疫药理研究。以后观察到,卡介苗对肿瘤生长有抑制作用,可使黑色瘤患者病情缓解,1960 年发现 6-巯嘌呤(6-MP)能延长动物移植皮肤和肾脏的存活时间,1975 年, Rosenthate and Mansmann 出版了第一本免疫药理学专著《immunopharmacology》。

1980 年首届国际免疫药理学会会议召开,以后每隔 2~3 年举行一届国际学术会议,国内 1982 年成立了中国药理学会抗炎免疫药理专业委员会。

三、免疫药理的任务

1. 研究药物对免疫调节系统的影响及对神经内分泌等的相互影响

许多药物可影响免疫系统调节与功能,如肾上腺糖皮质激素可抑制抗体的生成而影响体液免疫功能;神经系统处于应激状态时,可明显影响免疫功能;干扰素可激活 NK 细胞而杀伤肿瘤细胞。

2. 促进异体器官移植外科的发展

研究开发有效而低毒的免疫抑制剂,用于器官移植后的免疫排斥反应,已有的此类药物,如环孢素 A、皮质激素等均已被广泛应用。但不良反应多,寻找低毒高效的抑制移植排斥反应药物是今后任务之一。

3. 促进肿瘤免疫学及治疗学的发展

开发研究一些免疫增强药,增强免疫监督功能,既可防又可治疗恶性肿瘤。如中药的扶正祛邪药,如香菇多糖,对细胞免疫和体液免疫功能均能明显提高,而对

肿瘤有较好的疗效。

4. 促进艾滋病(AIDS)的治疗

AIDS为人类感染了HIV(人类免疫缺陷病毒)而得病,截止2000年底,据几种准确估算法评估,中国实际HIV感染者约60万人,实际登记注册2.6万人,全世界HIV感染者已逾3000余万人,如不采取紧急措施,到2010年,中国将会有1000万HIV感染者。本病主要危害为持续的进展性免疫功能降低,除了研究能抑杀本病毒的药物外,免疫增强药无疑能明显缓解病情,对促进本病的愈合是必要的。

5. 促进对自身免疫病和变态(超敏)反应病的防治

自身免疫病系免疫系统以自身组织或成分作为抗原而引起自身免疫攻击性损害性异常性自身免疫疾病,该类患者多为过敏体质,多采用免疫抑制剂来治疗;变态反应病系指已免疫的机体再次接触或遇到相同内外源性抗原时,所发生的机体组织损伤和功能紊乱所致的疾病。变态反应(allergic reaction)又称为超敏反应(hypersensitivity reaction)。变态反应按免疫发生的机制不同,又分为四种类型。

I型变态反应,又称过敏反应(anaphylaxis),也叫速发型超敏反应(immediate type)。II型变态反应也称细胞毒型(cytotoxic type)抗体反应。III型变态反应也称免疫复合物型超敏反应(immune complex mediate type)。IV型变态反应也称迟发型超敏反应(delayed type),系由特异性致敏T细胞所介导。

对变态反应性疾病免疫抑制药同样是具有较好疗效,并且是比较常用的药物。

6. 促进免疫性皮肤病的治疗

多用一些免疫抑制剂,如抗肿瘤药物对银屑病均有效。

7. 促进老年免疫学研究和老年病的防治

人的衰老主要取决于T细胞数量及功能。提高细胞免疫功能药可延衰益寿。许多老年病如帕金森病、老年性痴呆均与免疫功能下降有关。

8. 促进围生期(围产期、妊娠期)和优生学、生殖免疫学的研究

许多药物可透过胎盘屏障,进而影响胎儿免疫功能,可致免疫功能低下。

9. 促进免疫遗传学的研究

许多药物可致基因突变,从而导致癌变和畸胎。

10. 促进神经免疫学的研究

免疫和神经密不可分,许多神经病变均可影响免疫功能,或由免疫异常所致,药物对免疫和神经功能均可产生明显影响。

11. 促进儿科免疫学的发展

儿童尤其是小儿,其免疫功能尚不完善,许多药物更易对儿童免疫产生影响。

12. 促进免疫病理学的研究

药物对免疫的影响也同样能在病理学中反映出来。

13. 促进抗感染免疫学的发展

许多抗微生物感染药物能影响免疫功能。如环孢素 A、氯霉素、阿霉素、四环素类等。

14. 促进中医免疫学(天然药物免疫学)的研究

中医学中的扶正,即提高免疫功能之意,天然药物中有许多具有显著的提高免疫功能的药物,如人参、黄芪、香菇、灵芝等。

第二节 免疫组成成分

一、免疫器官(immune organs)

1. 胸腺

胸腺于胚胎第 8 周形成,出生时 10~15g,到青春期可达 30g,此后开始逐渐退化,到老年时为脂肪组织代替。

胸腺是 T 淋巴细胞分化和成熟的场所,并分泌胸腺素等,诱导 T 细胞的成熟, T 细胞主要担负机体的细胞免疫功能,也参与抗体生成的调节,故胸腺功能低下或缺陷会导致细胞免疫功能低下。

2. 骨髓

骨髓为造血器官,系一切血细胞的来源地,如红细胞、粒细胞、单核吞噬细胞、淋巴细胞、血小板等。骨髓是人和哺乳动物 B 细胞分化和成熟的场所,即部分淋巴细胞在骨髓微环境及激素样物质作用下成熟为 B 细胞,成熟的 B 细胞经血流分布到外周器官一定部位定居。

3. 外周免疫器官

①淋巴结:遍布全身,通过输入淋巴管与淋巴系统相连,皮质中淋巴细胞密布,髓质中主要为 B 细胞和浆细胞。淋巴结的功能主要是过滤淋巴液、吞噬、杀灭、清除细菌及异物。是产生体液免疫和细胞免疫的场所。

②脾脏:脾中有淋巴细胞和 B 细胞,在特定条件下脾为淋巴细胞和造血干细胞的分化场所;贮藏血液,清除衰老细胞;产生抗体、免疫应答等功能。

③其它淋巴组织:扁桃体、阑尾、肠集合淋巴结等,此处浆细胞分泌 IgA,在呼吸道和消化道局部免疫防御方面有意义。

二、免疫细胞(immune cells)

1. T、B 细胞

T、B 细胞是引起免疫应答的主要细胞,按其表面标志不同又可分为多种亚群。T_H 细胞(T 辅助细胞)为一种长命细胞,可辅助 B 细胞产生抗体引起体液免

疫。诱导前杀伤性 T 细胞(T_C)分化为成熟 T_C (细胞毒性或杀伤性 T 细胞)引起细胞免疫。 T_S 细胞(抑制性 T 细胞)是重要的免疫调节细胞, T_S 能抑制 B 细胞产生抗体。 T_C 细胞(细胞毒性或杀伤性 T 细胞)在细胞免疫、肿瘤和移植免疫中起重要作用。

2. NK 细胞(Natural Killer Cell,天然或自然杀伤细胞)

NK 细胞为另外一类淋巴细胞,不需抗原刺激,也不产生抗体,NK 细胞本身就可杀伤肿瘤细胞和病毒感染的细胞,NK 细胞在体内免疫监视中是第一道防线,在肿瘤免疫监视中起重要作用。

3. 吞噬细胞(macrophage)

单核吞噬细胞系统由单核细胞和巨噬细胞($M\phi$)组成。均来源于骨髓多能干细胞,经单核母细胞,前单核细胞而分化成成熟单核细胞(位于血液中),然后单核细胞随血流分布到全身各组织器官中及胸腹腔中分化成熟为巨噬细胞($M\phi$)。 $M\phi$ 寿命长,可吞噬和杀灭多种病原微生物及处理衰老损伤的细胞,消除肿瘤细胞和异体细胞,行使机体非特异性免疫功能。另外, $M\phi$ 吞噬和处理抗原同时能把抗原成分递呈给淋巴细胞,发挥递呈抗原作用。

4. 粒细胞(gmuloocyte)

①中性粒细胞(neutrophil):具有高度趋化、变形、移动和吞噬功能,在炎症早期,中性粒细胞从血管移出,游走到异物入侵局部,吞噬消灭异物。

②嗜酸性粒细胞(eosinophil):胞浆内含有嗜酸性颗粒,在 I 型变态反应中可吞噬抗原抗体复合物,并释放一些酶类,如组胺酶、磷脂酶 D 等,分别作用于组胺、白三烯等,在 I 型变态反应中发挥负反馈调节作用。

③嗜碱性粒细胞(basophil)和肥大细胞(mast cell):胞浆中均含有嗜碱性颗粒,颗粒内含组胺、白三烯、肝素等。主参与 I 型变态反应。抗原与细胞膜抗体(IgE)结合后,引起脱颗粒释放致敏介质。

三、免疫分子

1. 免疫球蛋白(immunoglobulins, Ig)

Ig 存在于 B 细胞表面和血清中。IgG 能通过胎盘屏障,是初生婴儿抗感染的主要防御因素。IgG 是人血清中主要的免疫球蛋白,占血清总量的 75%,能通过经典途径激活补体,增强吞噬和抗感染免疫效应。IgG 是再次免疫应答的主要抗体。

IgA 主要担负黏膜表面对病原体的吸附和入侵进行免疫防御。

IgM 能通过胎盘屏障,系胎儿血清中的主要抗体。能固定补体产生溶解反应(细菌、红细胞)和增强吞噬反应最强的免疫球蛋白。

IgD 为细胞膜上某些抗原(胰岛素和青霉素等)识别受体。

IgE 固定于肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面受体上,主要与变应原(原抗原)结

合后引起变态反应。

2. 补体(Complement, C)

补体为体液中存在的一组与免疫有关并具有酶活性的球蛋白,能辅助特异性抗体的溶菌和溶细胞作用。补体有多种,本身无酶活性。必须经激活后方有活性,其激活途径有从 C1 开始的经典激活途径和从 C3 开始的替代途径。

补体作用相当广泛,激活后,可在靶细胞膜上形成攻膜复合物,造成靶细胞溶解(细菌、微生物、癌细胞、衰老病变细胞),起重要防御和监视功能;可释放炎性介质(肥大细胞)组胺、激肽等,引起炎症;清除免疫复合物,经过膜表面的补体受体 CR₁、红细胞等可将带有补体 C3b 的免疫复合物运到肝脏加以清除,如此功能缺陷,易患免疫复合物型自身免疫病;此外,补体还能调节免疫,促进免疫因子分泌等多种功能。

3. 细胞因子(Cytokines)

在体内,几乎每一种细胞均具有分泌细胞因子的能力,如神经细胞分泌各种神经肽等,免疫细胞同样可分泌多种细胞因子。T 细胞分泌的细胞因子称为淋巴因子(lymphokines, LK),单核巨噬细胞产生的细胞因子称为单核因子(Monokines, MK),只有活化的 T 细胞才能分泌 LK;包括 IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10 等。

另外,血管内皮细胞、单核细胞、成纤维细胞可合成 G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor, 粒细胞集落刺激因子)和 GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor, 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子),骨髓基细胞可分泌 IL-11, 等。多数 IL_n 能促进 T、B 细胞分泌增殖,而提高免疫功能。

目前对 IL-2 研究较透彻。并且已经批准 IL-2 和 rhIL-2 (ser¹²⁵-IL-2) 为上市的新药,泉脑电脑公司(现更名为泉州药业公司)已获准生产 rhIL-2, 保护期 2 年。IL-2 系由活化的 T 细胞所分泌,静止的 T 细胞不能分泌 IL-2, rhIL-2 或 Ser¹²⁵IL-2 是在 IL-2 第 125 位半胱氨酸被丝氨酸取代后的新型白介素-2, 其稳定性、比活性、收率均较 IL-2 高出多倍,IL-2 通过激活 IL-2R 起作用。

①促进合成初期 G₁ 期细胞进入 S 期,促进 DNA 合成,促进 T 细胞增殖,但对静止期 T 细胞或已增殖的 T 细胞不能促进 DNA 合成。还可促进 T_C(细胞毒 T 细胞)的分化成熟,促进 T_C 细胞对靶细胞的杀伤作用。

②IL-2 促进 B 细胞增殖与分化,使活化的 B 细胞增殖分化为抗体分泌细胞。

③IL-2 促进 NK 细胞、Mφ、LAK 细胞的表达杀伤作用。用于治疗肿瘤,LAK 细胞即为淋巴因子活化的杀伤细胞,即为经 IL-2 扩增加活化的 NK 细胞。存在于外周组中,LAK 细胞在含有 IL-2 的培养基中体外培养后,可使 LAK 细胞数目增加许多倍,可回输给本肿瘤病人或转输其他肿瘤病人。也可以 IL-2 与 TIL 共育后回输或转输他人,该疗法对恶性肿瘤效果较好,称为过继(继承)免疫疗法

(Adoptive immunotherapy, AIT)。该疗法对肾癌、肺癌、胃癌、肝癌等尤其是晚期癌症仍有良效。

动物实验表明, IL-2 对 S_{180} 肉瘤和 B_{16} 黑色素瘤的生长有明显抑制作用, 临床表明其对肾癌、黑色素瘤、直肠癌、结肠癌、肝癌、白血病均有良效。与 LAK 细胞合用或与其它化疗药合用可大大增强抗癌效果, 而新型白细胞介素-2, 或曰重组白细胞介素-2 (rhIL-2, Ser¹²⁵IL-2) 是天然 IL-2 第 125 位上的半胱氨酸被丝氨酸取代而成, 为基因工程产品, 动物实验研究表明, Ser¹²⁵IL-2 在 40 万 IU 和 100 万 IU 时皮下注射后能明显抑制小鼠移植性 S_{180} 肉瘤和 B_{16} 黑色素瘤的生长, 其抑瘤率可分别达 68%、75% 和 65%、74%。并见 Ser¹²⁵IL-2 可明显提高荷瘤小鼠 (S_{180} 肉瘤和 B_{16} 黑色素瘤) 腹腔巨噬细胞吞噬 CRBC 的功能和提高 PHA 刺激引起的淋巴细胞转化率而提高细胞免疫功能。rhIL-2 将来完全可取代 IL-2 而广泛用于各种肿瘤患者的治疗。

IL-11 (白细胞介素-11, interleukin-11) 和 rhIL-11。IL-11 系由骨髓基细胞分泌的, 现在有利基因技术制成的 rhIL-11, 较天然 IL-11, 不含糖链, 比活性高, 收率提高, 具有刺激骨髓, 促进造血功能, 尤其是能选择性增加外周血血小板数, 可增加数倍, 但却不明显增加血小板聚集功能, 主用于放化疗后血小板急剧减少的恶性肿瘤病人, 用以升高血小板。另外, rhIL-11 对溃疡性结肠炎及银屑病也有良效。rhIL-11 美国 FDA 已于 1999 年 12 月批准上市治疗放化疗所致的血小板减少症。我国有 5 家药厂已于 2000 年底获国家药监局批准 rhIL-11 进入临床研究阶段, 渴望不久会成为一个新的生物制剂。G-CSF (粒细胞集落刺激因子) 和 GM-CSF (粒细胞巨噬细胞集落刺激因子) 均为已上市几年的细胞因子, 由血管内皮细胞、单核细胞、成纤维细胞合成, T 细胞也能合成 GM-CSF。G-CSF 主要促进中性粒细胞成熟释放, 增强其趋化和吞噬功能, 对巨噬细胞的影响较少, 也能增加血小板数, 主用于放化疗引起的骨髓抑制, 自体骨髓移植、再障等。而 GM-CSF 能促进粒细胞、单核细胞、巨噬细胞和巨核细胞的集落形成和增生。增加其吞噬功能和细胞毒作用, 也能增加红细胞数和血小板数, 主要用于放化疗致的骨髓抑制、再障、骨髓再生不良、血小板减少症等。

干扰素 (γ-Interferon, IFN_γ)。常由感染了病毒或细菌的宿主细胞产生释放, 有 IFN_α, 由 T、B 细胞及 M ϕ 产生, IFN_β 由成纤维细胞产生, IFN_γ 由活化的 T 细胞产生。IFN_γ 具有重要免疫调节作用, 故又称为免疫干扰素。IFN_γ 具有较好的抗病毒作用。能抑制病毒 RNA 和 DNA 的复制, 促进 CTL (细胞毒 T 细胞) 的分化和杀伤病毒感染的靶细胞; IFN_γ 还是 M ϕ 活化因子中的主要因子, 能促进 M ϕ 活化和吞噬功能; 还能促进 T、B 细胞的分化, 促进细胞因子和抗体的产生和释放; IFN_γ 还能直接抑制肿瘤细胞的增殖和骨髓造血干细胞的增殖, 可有抗肿瘤作用。

4. 免疫应答

免疫应答(immune response)是指机体免疫系统识别并清除抗原的复杂过程。其实质是抗原选择性刺激特异性淋巴细胞,从而触发一系列变化和产生免疫效应的生理过程。免疫应答包括机体非特异性和特异性的识别并排除异己的过程,但一般而言,免疫应答多指抗原引发的特异性免疫应答。特异性免疫反应又分为B细胞介导的体液免疫和T细胞介导的细胞免疫两大类,免疫应答根据机体对抗原的反应又分为正反应和负反应。免疫应答过程可分为三个阶段,即感应阶段,增殖分化阶段(或称反应阶段)和效应阶段。

(1)感应阶段:抗原在淋巴结中被辅佐细胞(M ϕ 、郎格汉斯细胞、树突状细胞、并指状细胞)捕获吞噬和处理,并进行抗原递呈(M ϕ 将其表面抗原物质传递给T细胞和B细胞)。

(2)增殖分化阶段:①在B细胞介导的体液免疫中,成熟的T_H细胞接受辅佐细胞递呈抗原和辅佐细胞(M ϕ)分泌的IL-1后,进行淋巴细胞转化(母细胞化),活化的淋巴母细胞增殖分化形成T_H效应细胞。活化的T细胞可产生B细胞生长因子(B cell growth factor, BCGF)和B细胞分化因子(B cell differentiation factor, BPDF)而作用于B细胞,使发育成成熟的B细胞,并进一步分化为浆母细胞和浆细胞,产生免疫球蛋白(抗体, Ig),在增殖分化过程中,部分B细胞发展成为记忆性B细胞,不再进行分化,只是在再次(下次)免疫中起作用。②在T细胞介导的细胞免疫中,受抗原和IL-1活化的T_H细胞合成与分泌IL-2的刺激,成熟T_H细胞转化成淋巴母细胞和小淋巴细胞(T_C),并部分T细胞发展成记忆T细胞。

(3)效应阶段:①体液免疫效应期:当初次接触抗原刺激后,体内产生的抗体量少(一般经5~7天即可产生Ig),持续时间也短,消失快,但当第二次接触抗原时,抗体产生快(潜伏期短),产生量较首次高出数倍到数十倍,并且该抗体在体内持续时间长(长寿命),此后当再次遇到抗原,便会迅速活化,增殖分化加快,形成浆细胞产生大量抗体,并引起抗原抗体结合,导致体液免疫。故此,预防接种时应以连续接种二次或二次以上效果好于单次接种,在做过敏试验(药物对动物)致敏时宜连续2~3次进行致敏。②细胞免疫效应期:当初次接触抗原刺激后,T细胞转化为淋巴母细胞和致敏小淋巴细胞,一部分变为记忆性T细胞,当致敏小淋巴细胞再次接触同一抗原时,此时T_C(杀伤性T细胞)细胞直接杀伤靶细胞,也可致敏淋巴细胞与抗原作用后释放淋巴因子,动员M ϕ 等参与反应清除抗原,引起细胞免疫反应。细胞免疫反应,主要有如下几类:

1)迟发型超(过)敏反应(delayed-type hypersensitivity, DTH):这是最早发现的细胞免疫现象。感染了结核菌的人,其体内淋巴细胞受到结核菌抗原刺激而发生反应。B细胞受结核菌抗原刺激而产生抗体。T细胞受抗原刺激而变成致敏淋巴细胞。如用少量结核菌素(抗原)注入上述致敏个体皮内,则致敏T细胞聚集在

注射部位,释放淋巴因子,吸引来大量单核巨噬细胞,该注射部位在 48~72h 出现红肿硬结反应,该皮肤反应出现较迟,不需要抗体参与,为迟发型超敏反应的特点。

2)同种异体移植排斥反应(allograft rejection):同种不同遗传基因的个体间组织或器官的移植,移植后组织开始生长,但过几天后致敏 T 细胞产生,并与移植物细胞上的抗原反应,产生淋巴因子和杀伤性 T 细胞,杀死或破坏移植物,为移植排斥反应。

3)移植抗宿主反应(graft versus host, GVH):因供体所提供的移植物具有免疫功能,当受体的免疫功能低下时(免疫功能未成熟, X 线照射,用免疫抑制药后等),此时,供体移植物中的免疫细胞以受体组织细胞抗原为攻击对象而引起免疫排斥现象,可致受体组织死亡。

4)细胞介导的淋巴细胞溶解反应(Cell mediated lympholysis, CML):也称为细胞介导的细胞毒反应,系指致敏 T 细胞杀死或溶解带有抗原的靶细胞。例如,肿瘤细胞表面抗原刺激 T 细胞,使其变成致敏 T 淋巴细胞,该致敏的 T 淋巴细胞可杀伤该肿瘤细胞。

第三节 免疫与炎症

炎症是指各种伤害性因素(生物性、物理性、化学性等)引起的机体常见病理过程。其病理变化主要是局部血管扩张、渗出,组织和细胞变性、坏死及增生修复,其临床症状为红、肿、热、痛,功能障碍并伴有发热和白细胞增多等全身反应。

1. 炎症分型

①急性炎症反应:为抗体与组织中的抗原相互作用,主要募集中性粒细胞,导致急性炎症反应。主要表现为起病急,持续时间短,以血管扩张、渗出、粒细胞浸润、组织坏死为主,主要为抗体免疫介导。

②慢性炎症反应:起病慢,病程长,可达数月甚至数年,常以增生病变为主,其炎症浸润细胞主要以 M ϕ 和 T 淋巴细胞为主,行使对异物吞噬,并释放多种炎性介质(IL-1, PG 等),故慢性炎症反应主要系由细胞免疫介导。

2. 炎症的病理变化过程

病原微生物或异物进入体内后,首先是炎症细胞开始启动,炎症细胞分二类。

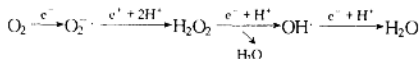
①吞噬细胞:多形核白细胞:中性、嗜酸性、嗜碱性粒细胞和 M ϕ 。

②其它细胞:淋巴细胞、肥大细胞、血小板等。

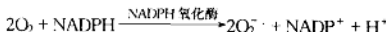
吞噬细胞(白细胞和单核吞噬细胞)通过黏附(黏附于炎症微血管内皮细胞形成附壁)、游走(由于组织受伤后血管扩张,血流减慢,渗出增加,毛细血管壁内皮细胞间隙变大,白细胞变形后通过血管壁间隙移出血管外进入周围组织)、趋化(白细胞向着化学刺激物所在部位定向移动)、吞噬(吞噬细胞伸出伪足,包围并将异物吞

入胞内形成吞噬体,然后与溶酶体融合,借助溶酶体酶和大量活性氧来杀灭和降解异物,因吞噬过程使白细胞耗氧量大增,可达正常耗氧量的2~20倍,并产生大量 O_2^- 和 OH^- (呼吸爆发 respiratory burst, RB)。

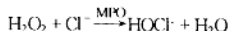
氧分子在生成水的过程中,要经过获得4个电子的阶段,生成 O_2^- 和 OH^- 。



另外,耗氧量的增加可激活NADPH氧化酶而产生 O_2^- 。



而 O_2^- 歧化为 H_2O_2 , H_2O_2 在有氯化物存在下,经中性粒细胞嗜天青颗粒内的髓过氧化物酶(MPO)催化,将 H_2O_2 还原成次氯酸($HOCl$)。反应式:



而 O_2^- 、 OH^- 、 $HOCl$ 、 H_2O_2 等能杀灭吞噬细胞内的多种微生物,另一方面,过多的活性氧类(reactive oxygen species, ROS)可引起许多生物大分子,如核酸、蛋白质,多价不饱和脂肪酸(PUFA)等发生过氧化,而导致细胞和组织损伤,引起炎症。同时Mφ可释放多种细胞因子:溶菌酶、蛋白酶、磷脂酶 A_2 (PLA_2),促进AA释放,增加 PG_s 和 LT_s 生成)、 $IL-1$ 、 $IL-8$ (均可活化T细胞,释放淋巴因子,引起中性粒细胞趋化,形成炎症)、TNF、ROS等。

另外,肥大细胞(mast cell)也是引起炎症反应的重要细胞,除免疫原外,大量非免疫性因子,甚至物理性损伤因子,如冷、热、创伤、辐射等均可激活肥大细胞,诱导其脱颗粒释放炎症介质,包括组胺、中性和酸性蛋白水解酶、蛋白多糖(肝素和硫酸软骨素)、中性和嗜酸性白细胞趋化因子、 PGD_2 、 LTC_4 、 D_4 、 E_4 和血小板活化因子(PAF)等,扩张血管,促进炎症细胞游走,蛋白酶可激活补体和激肽而诱发或加重炎症。肥大细胞除作为速发型超敏反应的效应细胞外,在急性和慢性炎症反应组织中,肥大细胞数量均大大增加。在慢性炎症中,肥大细胞增多可通过旁分泌机制激活Mφ和淋巴细胞,诱导胶原合成与积聚,导致纤维化。

3. 炎症介质(inflammatory mediator)

炎症介质根据其来源的不同,分为细胞源性炎症介质和血浆源性炎症介质。

(1) 细胞源性炎症介质

细胞源性炎症介质即由细胞释放的炎症介质,主要包括以下几类。

1) 血管活性胺类:组胺、5-羟色胺(5-HT)。组胺主存在于肥大细胞和嗜碱性粒细胞颗粒中。组胺可扩张细动脉血管,通透性增加,还有对嗜酸性粒细胞趋化作用。创伤、热刺激、免疫反应(抗原抗体结合)、补体片断等均可刺激肥大细胞释放组胺。5-HT主要由血小板释放,胶原和抗原抗体复合物可刺激血小板释放

5-HT。

2)花生四烯酸代谢产物:PG_S和LT_S等。PG_S和LT_S可引起血管扩张、渗出增加,引起炎症、疼痛和发热。在炎症刺激因子作用下,中性粒细胞的溶酶体可释放PLA₂,促进AA释放和代谢为PG_S与LT_S。

3)白细胞产物:被致炎因子激活后,中性粒细胞和单核细胞可释放活性氧代谢产物(O₂⁻、OH⁻、HOCl⁻、H₂O₂等),活性氧自由基类可损伤血管内皮,使血管通透性增加;灭活抗蛋白酶(如α₁抗胰蛋白酶)导致蛋白酶活性增加,破坏组织结构成分(如弹力纤维);损伤红细胞和其它实质细胞。

另外,中性粒细胞和Mφ也可释放溶酶体酶。因中性粒细胞死亡,吞噬泡形成过程中的外溢或出胞作用,溶酶体内的中性蛋白酶(如弹力酶、胶原酶)和组织酸性蛋白酶可介导组织损伤。

4)细胞因子(cytokines):又称肽类炎症介质,主要由激活的淋巴细胞和Mφ产生。在免疫和介质炎症反应中均有重要作用,该类主要包括IL₁(白细胞介素类)和TNF(肿瘤坏死因子)。细胞因子有许多种,以与炎症密切的IL-1,IL-6,IL-8和TNF作一简介。

IL-1和TNF(Tumor necrosis factor):二者生物学活性相似,均由Mφ产生,中性粒细胞也可释放IL-1。两者均可:①被细菌内毒素、免疫复合物、物理性损伤及其它细胞致炎因子刺激而释放;②在炎症急性期可引起发热(促PGE₂放)、蛋白升高、中性粒细胞增多,促进嗜碱性白细胞释放组胺;③促进PGI₂、PGE₂、PAF、PMN(多形核白细胞)、单核细胞、淋巴细胞对血管内皮细胞的黏附和趋化。两者不同处:IL-1促进Mφ和内皮细胞产生更多的IL-1,激活T、B淋巴细胞,促进细胞和体液免疫。而TNF不促进T、B淋巴细胞功能,无免疫促进作用,但TNF的细胞毒作用主要是杀伤肿瘤细胞,而IL-1无杀伤肿瘤细胞作用。

IL-6:由活化的T细胞、单核巨噬细胞分泌。可促进粒细胞、单核细胞(G/M)克隆形成,诱导肝脏增加蛋白质合成,激活T、B淋巴细胞,促进其分化、增殖,促进IgM产生、诱导炎症和发热。IL-6主要介导慢性炎症,如类风湿性关节炎。

IL-8:主要由单核细胞产生,内皮细胞、T淋巴细胞、皮肤角质细胞等也能分泌。IL-8能促进中性粒细胞趋化和脱颗粒,还可促进LTB₄产生;促进嗜碱性粒细胞趋化和释放组胺;促进T淋巴细胞趋化游走。IL-8主要介导慢性炎症,如类风湿性关节炎和银屑病。

5)PAF(血小板活化因子,platelet activating factor):为一种膜磷脂起源的炎症介质,由IgE致敏的嗜碱性粒细胞在结合抗原后产生。另外,中性粒细胞、单核细胞、内皮细胞均能释放PAF。除能激活血小板外,尚能扩张血管增加其通透性,促进白细胞聚集、黏附和趋化,尚可促进其它细胞合成与释放PG_S和LT_S,而诱发或加剧炎症反应。

6)其它炎症介质:SP(substance, p 物质)可刺激肥大细胞脱颗粒,释放组胺,促进内皮细胞和M ϕ 可产生NO(一氧化氮)而引起血管扩张,通透性增加,渗出,水肿,诱发或加剧炎症反应。

(2)血浆源性炎症介质(体液中产生的炎症介质)

血浆中三种相互关联的系统,即激肽、补体和凝血系统的某些成分,是重要的炎症介质。

1)激肽类(Kinins)

激肽类包括缓激肽(bradykinin, BK, 9 肽)和胰激肽(Kallidin, 10 肽),BK 作用强于胰激肽。

当致炎因素(化学、物理、生物性)引起局部炎症或损伤时,血管内皮受损,胶原暴露,或在某些蛋白水解酶作用下,接触因子(hageman factor, HF 即Ⅺ因子)被活化,作用于前激肽释放酶(Prekallikrein, PK),使变成具有酶活性的激肽释放酶(Kallikrein, KK),激肽释放酶作用于高分子激肽原(high molecular weight kininogen, KMWK),水解生成活性缓激肽(BK),这是在血浆中进行的。另外,经组织蛋白酶催化组织中前激肽释放酶(PK 或日前激肽原酶)变为具有酶活性的激肽释放酶(KK),然后 KK 作用于组织中低分子量激肽原(low molecular weight kininogen, LMWK),水解为胰激肽,再经氨肽酶水解为 BK。

BK 是目前最强的扩血管物质,其扩血管作用为组胺的 15 倍, 10^{-8} mol 的 BK 即可引起血管扩张,通透性增加,引起或加剧炎症,但 BK $t_{1/2}$ 很短,约 15s;BK 又能促进白细胞趋化和某些类脂质炎症介质的释放;BK 还能刺激感觉神经末梢产生强烈的疼痛,在 $10^{-7} \sim 10^{-6}$ mol 时 BK 即可产生疼痛感觉。

2)补体系统(complements system)

补体系统由一系列蛋白质组成,经经典和替代旁途径激活。在急性炎症时激活补体的因素有:

①病原微生物的抗原成分与抗体结合通过经典途径激活补体,而 G $^-$ 菌内毒素则通过替代途径激活补体。

②坏死组织释放的酶能激活 C3 和 C5。C、激肽及纤维蛋白形成和降解系统的激活及其产物也能激活补体。

补体对炎症的影响:

①C3a和C5a(C3a和C5a称过敏毒素)通过引起肥大细胞释放组胺,引起血管扩张,通透性增加,C5a还能激活脂氧酶,促进花生四烯酸代谢,使中性粒细胞和单核细胞释放LT $_4$,致炎介质增加。

②C5a是中性粒细胞和单核细胞的趋化因子,可促进中性粒细胞黏附于血管内皮细胞。

③C3b可增强中性粒细胞和单核细胞的吞噬活性。