

Modern Red Blood Cell Immunology

现代 红细胞 免疫学

主编 郭 峰
钱宝华
张乐之

12

第二军医大学出版社

现代红细胞免疫学

Modern Red Blood Cell Immunology

主 编 郭 峰 钱宝华 张乐之

第二军医大学出版社

内 容 简 介

本书从整体观点系统地综述了国内外有关天然免疫研究前沿领域中最活跃的研究方面,尤其是红细胞免疫学研究的最新成果。内容包括红细胞天然免疫研究发展史,红细胞免疫物质分类与功能,方法与应用,红细胞载体制备新方法及其在医药中的应用;红细胞免疫技术与理论在临床医学、中医、针灸、运动生理、兽医生物学中的应用与创新研究成果。从整体、细胞、分子、基因不同层次和水平系统地介绍了红细胞及其他相关免疫细胞天然免疫研究方法学,使人们对现代免疫学中快速天然免疫现象,特别是红细胞快速天然免疫现象的发现、理论与技术应用前景有了新的认识和展望。本书内容新颖、充实、信息量大、实用性强,可供临床医师、中医药、针灸医技人员、药学工作人员、医学实验科研工作者、兽医与生物学科科技工作者及广大医学、生物学学生(包括本科生、研究生)阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

现代红细胞免疫学/郭 峰,钱宝华,张乐之主编. —上海:第二军医大学出版社,2002.6
ISBN 7-81060-236-5

I. 现... II. ①郭...②钱...③张... III. 红细胞 免疫学 IV. R 392.12

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 033173 号

现 代 红 细 胞 免 疫 学

主 编 郭 峰 钱宝华 张乐之

责任编辑 单晓巍 姚春芳 赵 黎

第二军医大学出版社出版发行

(上海翔殷路 818 号 邮政编码:200433)

全国各地新华书店经销

江苏句容排印厂印刷

开本: 787×1092 1/16 印张: 19 字数: 488 千字

2002 年 6 月第 1 版 2002 年 6 月第 1 次印刷

印数: 1~3 000

ISBN 7-81060-236-5/R·181

定价: 38.00 元

现代红细胞免疫学编写人员名单

主 编 郭 峰 钱宝华 张乐之

副主编 赵书平 张俊洁 王 宇

编 委 (以姓氏笔画为序)

于丽华 王 宇 王海滨 刘 辉

许 育 郭伟秀 李淑芳 吴俊梅

张 军 张乐之 张俊洁 赵书平

骆永珍 钱宝华 郭 峰 龚燕芳

崔 英 屠晓华 蔡完其 裴新贞

序

中国免疫学会红细胞免疫专业学组自成立以来,为红细胞免疫研究工作的普及与发展做了大量的工作,使红细胞免疫研究工作深入到医学、生物学各研究领域,取得了系列成果。培养了不少研究生,他们从各自的研究领域跟踪国际上红细胞天然免疫研究热点,创新地开展了各自领域的红细胞免疫研究工作,同时也积累了国内外有关红细胞天然免疫研究进展的最新信息资料。纵观《现代红细胞免疫学》,这本国内最新的红细胞免疫学专著,处处体现了国内外红细胞免疫研究最新成果结晶。这是以第二军医大学长海医院为主体,联合成都中医药大学、解放军 88 医院、河北省畜牧兽医研究所、上海体育学院、上海水产大学的高级科研人员,其中包括博士生导师、硕士生导师及其学生等共同协作完成的。本书分为基础理论、检测方法、载体方法、临床应用、中医药应用、生物学应用,共六篇 23 章。此书内容新颖,从深度和广度上均超过以前国内出版的红细胞免疫专著。基础理论与方法学已从细胞水平延伸至分子水平和基因水平,反映了国内外红细胞天然免疫研究最新技术、最新进展。它是一本有关红细胞免疫学很有价值的参考书,可供从事免疫学、临床学、药理学、中医药学、针灸学、兽医学、运动生理学、鱼类学及其他生物学教学科研人员及研究生参考之用,谨此作序。

中国免疫学会红细胞免疫专业学组组长

郭 峰

2002.01.28

前 言

红细胞免疫的研究工作在我国开展已 18 年,涉及领域极广,在基础理论、方法学、医学、生物学各方面研究都取得了长足进展。1989 年 7 月 23 日在上海召开第一届全国红细胞免疫研讨会,有 35 位代表参加,成立了中国红细胞免疫研究工作者自己的群众性学术组织——全国红细胞免疫研究协作组,它联络协调各单位的研究工作。红细胞免疫研究工作得到中国免疫学会、上海免疫学会的大力支持。不少单位还获得国家自然科学基金、中医药研究基金、各省市科研基金的资助,使研究工作迅速发展。1991 年在成都召开了第二届全国红细胞免疫研讨会,有 151 位代表参加,汇编了论文集。首次以《中国免疫学杂志》(1991 年增刊)形式公开发表。1993 年协作组正式成为中国免疫学会红细胞免疫专业学组,至今已召开了七届全国红细胞免疫学术会议,促进了国内外红细胞免疫研究工作的交流与发展。

纵观国内外红细胞天然免疫研究工作,已取得了许多可喜的成果。发现越是高等动物(尤其是人)红细胞免疫功能越健全。红细胞有许多与免疫有关的物质(如 CR1、CR3、CD58、CD59、DAF、SOD 酶等)。红细胞数目众多,它的免疫功能是白细胞所无法代替的。红细胞具有识别、黏附、浓缩、杀伤抗原、清除 CIC 的能力。而且参与机体免疫调控,其本身还存在一个完整的自我调控系统。红细胞上有 β -内啡肽受体、 β -肾上腺素能受体等,红细胞免疫功能受神经内分泌的调控。临床上有许多疾病(如 SLE)的免疫发病机制中红细胞免疫缺陷占有很重要的地位。

从 1981 年 Siegle 等提出红细胞免疫系统新概念以来,红细胞免疫研究取得了突破性进展。发现红细胞免疫与红细胞成熟程度有关,并受神经内分泌系统的正负调控,红细胞与白细胞免疫之间互为调控,其机制也进一步得到阐明。红细胞免疫黏附肿瘤细胞现象经电子显微镜

观察发现癌细胞膜有破损现象。测定红细胞免疫的方法已从细胞水平过渡到分子和基因水平。红细胞 CR1 清除致病原的研究,已扩展到将红细胞作为载体在免疫治疗及其他药物治疗中的应用研究。在临床应用方面已取得多种实用效果,应用领域迅速扩大。在运用红细胞免疫知识研究中医、中药、针灸方面已取得系统性研究成果。在生物学领域,红细胞免疫研究也取得可喜进展。特别是 20 世纪 90 年代以来,国际上对天然免疫的研究热情升温。红细胞作为一种数量庞大的天然免疫细胞种类,必然引起免疫学界的兴趣和重视。近年来,红细胞趋化因子受体和 NK 细胞增强因子等多种新的红细胞免疫分子的发现,相关红细胞免疫分子基因重组克隆成功,以及国内发现新鲜血细胞快速天然免疫反应中,红细胞天然免疫起着重要作用,因此又引发了新的研究热潮。如今,大量的红细胞天然免疫研究成果已使其成为现代免疫学中一个学科分支——红细胞免疫学。该领域的研究工作方兴未艾,已充实和发展了现代免疫学理论。

本书收集了红细胞免疫学最新的国内外研究成果。涉及基础理论、方法学技术、红细胞载体治疗、临床应用、中医药、针灸学及生物学,内容丰富、具有先进性和实用性,所以本书命名为《现代红细胞免疫学》。这是一本系统论叙述红细胞免疫学的参考书。

本书经近一年的编审,在多方面的大力支持与协作下,方获出版。编者水平所限,书中定有不足之处,敬请读者指正。

编 者

2002.02.20



第一主编 简介

郭峰，男，汉族，1939年8月（农历）生，浙江人，1965年毕业于原上海第一医学院（现称复旦大学医学院）医疗系，1968年于北京军事医学科学院病毒专业研究生毕业，并在该院从事虫媒病毒免疫研究工作。1974年12月调入长海医院组建免疫研究室，从事器官移植、肿瘤及免疫性疾病等临床免疫学诊治研究与教学工作。现为第二军医大学研究员、教授、硕士生导师。中国免疫学会血液免疫专业分会副主任委员兼红细胞免疫专业学组组长、中国免疫学会临床免疫分会委员、上海免疫学会理事、上海免疫学杂志编委，政府特殊津贴获得者。1982年在国内首先开展红细胞免疫研究工作，在国际上首先发现红细胞可免疫黏附各种肿瘤细胞，红细胞免疫黏附肿瘤细胞能力与红细胞CR1活性密切相关，肿瘤病人红细胞CR1密度相关基因缺陷率明显上升，还发现血细胞天然免疫现象，并建立了一系列测定方法，在国内推广后形成了红细胞天然免疫研究方兴未艾的局面。他是国内红细胞天然免疫细胞研究领域的开拓者、倡导者和组织者，为我国红细胞天然免疫研究达到国际先进水平，做出了杰出的贡献。培养研究生26名，在国内外发表论文168篇。据1999年统计，1982年首篇发表在中华医学杂志上的红细胞免疫研究论著，引用率在国内医学界排行榜位于榜首。1995年和1999年先后两次赴美国旧金山、华盛顿参加国际免疫学术会议，并对有关城市与院校进行了考察。获得军队科技进步二等奖四项，三等奖八项。出版专著四部：《红细胞免疫学新探》、《肿瘤红细胞免疫学研究》、《血液免疫学研究》和《现代红细胞免疫学》。

目 录

红细胞天然免疫研究发展简史·····	(1)
第一篇 红细胞免疫学基础·····	(4)
第一章 天然免疫的基本概念与物质基础·····	(5)
第一节 天然免疫的基本概念及特征·····	(5)
第二节 天然免疫的物质基础·····	(5)
第三节 天然免疫与获得性免疫的关系·····	(20)
第二章 红细胞免疫的物质基础·····	(21)
第一节 红细胞 CR1 分子·····	(21)
第二节 红细胞 CR3 分子的结构和功能·····	(23)
第三节 红细胞 CD58 分子·····	(24)
第四节 红细胞 CD59 分子·····	(25)
第五节 红细胞 CD55 分子·····	(26)
第六节 红细胞 CD44 分子·····	(27)
第七节 红细胞 NK 细胞增强因子·····	(28)
第八节 红细胞趋化因子受体·····	(31)
第九节 红细胞同种限制因子·····	(33)
第三章 红细胞免疫功能与意义·····	(34)
第一节 红细胞的天然免疫功能·····	(34)
第二节 红细胞的免疫调节作用·····	(36)
第三节 红细胞对细胞因子的调节作用·····	(38)
第四节 红细胞在整体免疫反应中的作用·····	(40)
第二篇 红细胞免疫功能测定方法·····	(42)
第四章 红细胞免疫功能测定方法分类·····	(42)
第一节 红细胞各种天然免疫功能测定方法·····	(42)
第二节 红细胞免疫自我调控功能测定方法·····	(45)
第三节 红细胞对其他免疫功能调节能力的测定方法·····	(46)
第四节 其他血细胞天然免疫功能测定方法·····	(46)
第五章 红细胞 CR1 数量与天然免疫功能测定方法·····	(48)
第一节 红细胞 CR1 数量测定方法·····	(48)
第二节 红细胞 CR1 天然免疫活性测定方法·····	(58)
第六章 红细胞其他分子天然免疫功能测定方法·····	(76)
第一节 红细胞 CD58 测定方法·····	(76)
第二节 红细胞 CD59 测定方法·····	(77)
第三节 红细胞 CD55 测定方法·····	(79)
第四节 红细胞 CD44S 测定方法·····	(81)
第五节 红细胞趋化因子受体测定免疫酶联法·····	(82)

第六节	红细胞免疫黏附细菌的实验研究	(83)
第七节	红细胞超氧化物歧化酶活力测定	(84)
第七章	血清中红细胞天然免疫调控能力测定方法	(87)
第一节	红细胞 C _{3b} 受体花环促进与抑制试验	(87)
第二节	肿瘤红细胞花环促进和抑制试验	(88)
第三节	β -内啡肽对红细胞黏附肿瘤细胞花环影响试验	(89)
第四节	胸腺素等细胞因子对红细胞天然免疫功能影响测定试验	(90)
第五节	常用几种红细胞免疫测定试剂的应用及注意事项	(91)
第八章	红细胞对淋巴细胞免疫功能调控能力测定方法	(93)
第一节	肿瘤红细胞-淋巴细胞混合花环试验	(93)
第二节	红细胞促 PHA 淋巴细胞转化试验	(94)
第三节	红细胞促 NK 细胞 LDH 释放试验和 ³ H-TdR 掺入抑制试验	(95)
第四节	红细胞-白细胞混合花环试验	(96)
第九章	红细胞促粒细胞免疫功能测定方法	(98)
第一节	肿瘤红细胞粒细胞混合花环试验	(98)
第二节	红细胞促粒细胞吞噬补体调理的酵母菌形态学方法	(99)
第三节	红细胞促粒细胞吞噬酵母菌形态学方法	(100)
第四节	红细胞膜促白细胞吞噬作用的化学发光测定方法	(101)
第十章	血细胞天然免疫功能测定方法	(104)
第一节	全血细胞天然免疫功能测定方法	(104)
第二节	全血红细胞天然免疫功能测定方法	(106)
第三节	全血淋巴细胞天然免疫功能测定方法	(107)
第四节	全血粒细胞天然免疫功能测定方法	(108)
第五节	循环免疫复合物测定新方法	(109)
第六节	肿瘤细胞培养技术	(110)
第三篇	红细胞在免疫治疗及其他药物治疗中的应用	(115)
第十一章	红细胞载体的制备和影响其生存识别能力的实验研究	(115)
第一节	通过 CR1 制备红细胞载体清除循环病原体	(115)
第二节	低渗透析法制备包入乙醇脱氢酶和谷氨酸脱氢酶的红细胞载体	(117)
第三节	电极法将乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶包被于人红细胞	(120)
第四节	富含能量的人红细胞载体体内生存能力	(122)
第五节	体内外鼠载体 RBC 化学修饰后对其生存和识别力的影响	(124)
第十二章	红细胞 IL-2 载体治疗实验研究	(128)
第一节	IL-2 研究概述	(128)
第二节	红细胞 IL-2 载体治疗研究方法	(138)
第三节	红细胞与 IL-2 结合机制	(144)
第十三章	携带抗病毒和抗生素药物的红细胞载体的实验研究	(150)
第一节	同型二核苷酸叠氮胸苷的合成特性和红细胞载体的制备	(150)
第二节	核苷和核苷酸类似物包被红细胞对巨噬细胞的保护作用	(152)

第三节	DDCTP 包被红细胞和 AZT 合用对鼠 AIDS 疗效的评价	(154)
第四节	淋巴组织增生性疾病病人输入多柔比星红细胞载体后的药物动力学	(156)
第五节	戊二醛处理的红细胞与蒽环类抗生素的结合机制	(158)
第十四章	红细胞载体在其他疾病治疗中的实验研究	(162)
第一节	重组对氧磷酶红细胞载体对有机磷的拮抗作用	(162)
第二节	使用红细胞载体作为纤维蛋白溶解制剂的一种新的给药途径	(163)
第三节	红细胞载体作为糖皮质激素的给药系统	(165)
第四篇	临床红细胞免疫学	(169)
第十五章	临床肿瘤红细胞免疫学	(169)
第一节	红细胞免疫在抗肿瘤免疫反应中的作用	(169)
第二节	红细胞天然免疫细胞在肿瘤发病机制中的作用	(172)
第三节	红细胞在抗肿瘤中的临床意义	(173)
第四节	不同肿瘤的红细胞免疫研究现状	(175)
第十六章	红细胞天然免疫学在内科治疗中的应用	(179)
第一节	自身免疫性疾病	(179)
第二节	心血管疾病	(186)
第三节	传染病红细胞免疫应用研究	(187)
第四节	临床药物治疗中红细胞免疫应用研究	(189)
第十七章	在外科及其他专科中红细胞免疫应用研究	(195)
第一节	颅脑外伤、烧伤病人红细胞免疫应用研究	(195)
第二节	妇儿疾病红细胞免疫应用研究	(197)
第三节	其他专科疾病红细胞免疫应用研究	(198)
第五篇	中医药针灸的红细胞免疫研究	(200)
第十八章	应用中医理论的红细胞免疫研究	(200)
第一节	阴阳学说与红细胞免疫	(200)
第二节	气血理论与红细胞免疫	(201)
第三节	藏象学说与红细胞免疫	(202)
第四节	舌象与红细胞免疫	(209)
第五节	疾病与中医证型的红细胞免疫研究	(210)
第十九章	中药调节红细胞免疫研究	(212)
第一节	中药对红细胞免疫功能的影响	(212)
第二节	中药调节红细胞免疫的特点及机制探讨	(221)
第二十章	针灸对红细胞免疫功能的调节作用	(225)
第一节	针灸学基本知识	(225)
第二节	针灸与免疫的关系	(237)
第三节	针灸对红细胞免疫功能的调节作用	(240)
第四节	针刺调节免疫功能的机制	(243)
第六篇	输血、运动生理、鱼类、畜牧、兽医中的红细胞免疫研究	(249)
第二十一章	输血红细胞免疫研究	(249)

第一节	红细胞血型分类·····	(249)
第二节	红细胞血型免疫功能·····	(251)
第三节	库存血质控与红细胞免疫功能·····	(252)
第四节	输血对机体免疫功能的影响·····	(253)
第五节	光疗输血对红细胞免疫功能的影响·····	(254)
第六节	干细胞移植对红细胞免疫的影响·····	(254)
第二十二章	运动与红细胞免疫 ·····	(258)
第一节	运动对红细胞免疫功能的影响·····	(258)
第二节	运动影响红细胞免疫的机制·····	(260)
第三节	运动与红细胞免疫研究展望·····	(262)
第二十三章	畜牧兽医与红细胞免疫 ·····	(265)
第一节	动物红细胞免疫研究概述·····	(265)
第二节	动物传染病、寄生虫病与红细胞免疫·····	(266)
第三节	鱼类红细胞免疫研究·····	(272)
第四节	动物营养与红细胞免疫·····	(274)
第五节	中医兽医学与红细胞免疫·····	(276)
参考文献	·····	(278)

红细胞天然免疫研究发展简史

以往认为,红细胞只参于呼吸功能,没有免疫功能。事实上,红细胞有许多与免疫有关的物质(如 CR1、CR3、CD58、CD59、DAF、SOD 等),数目众多,自成系统。红细胞是血循环中最重要的固有免疫细胞(也称天然免疫细胞)。红细胞有识别、黏附、浓缩、杀伤抗原、清除循环免疫复合物(CIC)的能力,参与机体免疫调控,并有完整的自我调控系统,许多疾病(如 SLE)免疫发病机制中,红细胞天然免疫缺陷占有很重要的地位。该研究对全面认识机体免疫系统和免疫网络具有重要意义。

1930 年,杜克(Duke)发现锥虫在抗血清及补体存在时可黏附到人类红细胞上,并发现不同人的红细胞对锥虫的黏附能力高低不同。1953 年,内尔逊(Nelson)发现人类红细胞与特异调理过的梅毒螺旋体及肺炎双球菌结合,称此为免疫黏附。推测红细胞膜存在免疫黏附受体,免疫复合物同该受体结合可促进白细胞的吞噬作用,并认为是宿主防御机制的一部分。1963 年尼雪俄考(Nishioka)证实这种免疫黏附现象是通过人红细胞膜 C_3 受体(现称第一补体受体,CR1)而实现的,1980 年,费伦(Fearon)详细研究 CR1 的性质,其相对分子质量为 190 000~250 000 的多态性膜糖蛋白。红细胞膜 CR1 密度为白细胞的 1/20~1/60,但血循环中红细胞数量却是白细胞的 1 000 多倍,故 CR1 总数 85% 以上在红细胞上。在同时期,加尔威(Garcey)发现新生兔红细胞有识别、储存牛血清蛋白抗原的能力。1981 年,美国生殖免疫学家西格尔(Siegel)在前人研究的基础上发现红细胞有多种免疫功能,红细胞可黏附胸腺细胞,并发现血清中存在红细胞免疫黏附抑制因子,是一种不耐热的大分子的糖蛋白。在系统性红斑狼疮(SLE)病人中此因子增加,预见了血清中存在红细胞免疫调节系统。红细胞膜过氧化物酶活性与 CR1 活性有关,红细胞有杀伤致病原的效应细胞样作用,推测红细胞在阻止肿瘤细胞血行转移中有作用。用系统综合看待以往对红细胞免疫的研究成果,提出了“红细胞免疫系统”的新概念,冲破了传统上划分血细胞功能的“界限”,更新了人们对红细胞生理功能的认识,促进了红细胞免疫研究工作的迅速发展。

对红细胞免疫黏附功能的研究报告很多。1982 年,梅多夫(Medof)通过体外实验证明红细胞 CR1 和血浆中 I 因子共同作用将黏附的免疫复合物(IC)中的 C_{3b} 降解为 C_3 、 C_3 ,而失去致炎性。1982 年,郭峰通过体外实验证明红细胞可黏附补体调理过的酵母菌,并证明 SLE、肿瘤病人红细胞免疫黏附酵母菌的能力低下,而银屑病病人红细胞免疫功能紊乱与亢进。该实验说明红细胞可直接黏附补体调理过的病原体。1983 年,科娜康夫(Cornacoff)在猴血循环内注入 IC,用放射性核素示踪,发现大多数 IC 很快与红细胞结合,并迅速被运至肝、脾,在该特定环境下,巨噬细胞膜上 Fc 段受体比红细胞膜上 CR1 活性强,使 IC 从红细胞膜上脱落而被吞噬销毁。1986 年,郭峰通过体外对比实验证明各种肿瘤细胞传代株可旁路激活和黏附补体 C_{3b} 等补体分子,红细胞可黏附补体调理过的各种肿瘤细胞。电子显微镜观察发现,与红细胞膜点状结合的肿瘤细胞膜有断裂现象,并证明肿瘤病人红细胞免疫黏附肿瘤细胞的能力下降。动物实验证明中药有效治疗后,红细胞免疫黏附肿瘤细胞能力增强。并通过实验研究证明红细胞免疫黏附肿瘤细胞的能力受神经内分泌正负调控。1988 年,威瑞拉(Virela)用单抗标记

法证明红细胞膜有 CR3。1990 年,派考德(Paccaud)采用折痕-标记免疫电子显微镜比较中生粒细胞(PMN)和红细胞的 CR1 形态,发现红细胞上几乎 50% 的 CR1 量 ≥ 3 单位簇的 IC 结合位点呈多价性,连接更为牢固,实验证明尽管单个白细胞表面 CR1 数(2 500~6 000/细胞)较红细胞(200~1 000/细胞)多,但在细胞浓度相同时,两种细胞的 IC 结合率相同,而在 CR1 浓度等同的情况下,PNM 与 IC 的结合量总是低于红细胞。由于血液中红细胞数远远超过白细胞,因而几乎所有补体调理过的抗原和 IC 都是由红细胞结合运至肝脾销毁的。红细胞免疫调控功能的研究报道有增多。1984 年,西格费索(Sigfusson)通过体外美洲商陆素刺激淋巴细胞转化实验发现加自身红细胞可增加淋巴细胞转化率和培养液中 IgG、IgA 量。1986 年,凯斯(Keyes)等发现人自身红细胞可增加 T 细胞产生 γ -干扰素。Ficol 分离液提取人外周血单个核细胞加适量植物凝集素(PHA)刺激诱导产生 γ -干扰素,实验管加入自身红细胞到淋巴细胞悬液中(10~50:1)。发现加红细胞组 γ -干扰素含量明显高于不加红细胞组,并且与加入红细胞数有关,但与血型无关。用溶解的红细胞膜代替完整的红细胞仍观察到类似促进作用。抗 CD2 单抗可抑制人红细胞和绵羊红细胞对 T 细胞产生 γ -干扰素的促进作用。这种抗体可抑制淋巴细胞的增殖和红细胞与淋巴细胞之间的相互作用。用抗 IL-2 受体单抗研究发现红细胞可促进 T 细胞表达 IL-2 受体,增强 T 辅助细胞的免疫功能。1987 年,鲁杰利斯(Rugelles)发现自身红细胞加入人外周血单个核细胞培养管中可增强原发性和继发性特异抗体应答。1988 年,叶瑞拉(Yirella)通过体外抗淋巴细胞功能相关抗原 3(LFA-3)单抗或抗 CD2 单抗处理和未处理的红细胞对促进 B 细胞增殖和免疫球蛋白的影响分析,认为红细胞的这种作用是同 CD58(LFA-3)、CD59 与 T 细胞的 CD2 分子相互作用密切相关。推测是由于它促进 T 细胞 IL-2 受体表达和增强对外源性 IL-2 应答的敏感度所致,可能与增加 B 细胞生长因子或分化因子有关。表达 LFA-3 的红细胞有利于激活 T 辅助细胞。T 辅助细胞除接受第一信号(加工后的抗原)刺激外,还接受第二信号——通过 LFA-3/CD2 相互作用。1988 年,肖恩(Shau)在红细胞促进 NK 活性的对比研究中发现,当效靶细胞为 80:1 时,红细胞促 NK 细胞毒活性最高,红细胞与效应细胞比例以 5:1 时最强。1988 年,扬内利(Yannelli)在培养瓶内加入红细胞可促进 LAK 细胞的产量和活性,红细胞数与淋巴细胞数为 100:1 时 IL-2 激活的 LAK 细胞活力最大。通过单抗阻断实验,证明这种促进作用与红细胞膜上 LFA-3 与淋巴细胞膜 CD2 相互作用密切相关。1985 年,福斯里德(Forslid)在体外通过对比实验证明红细胞具有促吞噬作用,并与红细胞 CR1 和 SOD 酶活性有关。1987 年,郭峰通过体外对比实验证明血清中还存在一种加热(58℃ 30 min)不灭活的红细胞免疫黏附促进因子。1989 年,郭峰发现在体外对比实验中,红细胞和淋巴细胞或粒细胞可共同围攻、黏附各种肿瘤细胞。

20 世纪 90 年代,天然免疫研究升温,成了现代免疫学研究前沿,红细胞天然免疫研究又掀起了新的高潮。1990 年,阿玛尔(Amar)从红细胞上分离出小分子的吞噬抑制因子(PIE),证明红细胞对吞噬细胞功能有正负调控作用。1993 年,肖恩(Shau)在原有研究基础上,发现红细胞 NK 细胞增强因子(NKEF);1994 年,基因重组克隆成功。1994 年,巴特(Bate)发现红细胞可分离出特异性肿瘤坏死因子诱导因子(TNFIF);1994 年,巴克其俄里(Baggiolini)发现红细胞广谱趋化因子受体(ECKR);1998 年郭峰发现肿瘤病人红细胞天然免疫黏附能力低下与红细胞 CR1 密度相关基因多态性遗传缺陷比例上升相关;1999 年,郭峰又发现新鲜血细胞天然免疫反应中红细胞对癌细胞的快速天然免疫黏附反应占绝对多数,并建立相应测定方法。这些新发现充分说明红细胞是血循环中很重要的一种天然免疫细胞,与疾病发病机制有关,在

机体免疫反应及其调控中占有非常重要的地位。特别值得关注的是,1991年,泰勒(Taylor)以红细胞 CR1 分子作为桥梁,建立了双特异性单抗异聚体清除循环中致病原,开拓了以红细胞做为药物载体,在免疫治疗及其他药物治疗中应用的新的研究领域,使红细胞天然免疫研究拓展到药物研究领域,引起了免疫学界、临床医学界、药物学界广泛的关注和重视,红细胞天然免疫学研究已成了现代免疫学天然免疫研究领域中最令人关注的热点,红细胞天然免疫研究还在不断向广深度发展,希望国人继续关注 and 参与。

(郭 峰)

第一篇

红细胞免疫学基础

非特异性免疫(现称为天然免疫)和特异性免疫(现称为适应性免疫)是机体的两大免疫系统相辅相成,构成机体完整的防御系统。人们对血液中的淋巴细胞所具有的特异免疫反应性及机制研究已深入到分子水平和基因水平,虽然人们对天然免疫在特异性免疫应答中的作用多少有所了解,但却一直认为天然免疫似乎无足轻重,因而未能给予足够的重视。事实上,天然免疫系统在防御反应中位于首当其冲,可将进入机体的物质分为无害和有害物质,将有害物质提供给特异性免疫系统并指导其以适当方式将其清除。20世纪90年代以来,多种天然免疫识别(又称模式识别分子)分子的发现,其结构、功能初步阐明,导致了90年代后期天然免疫的崛起。天然免疫细胞成分为单核细胞、粒细胞、NK细胞、 $\gamma\delta$ T细胞,树突状细胞,还有红细胞。体液天然免疫成分包括补体,急性期反应蛋白等。红细胞天然免疫研究起始于20世纪80年代。1981年,美国学者 Siegel 等提出了红细胞免疫系统的新概念,此后红细胞相关天然免疫分子不断被发现,如 CD35、CD58、CD59、CD55、CD44s,趋化因子受体,NK细胞增强因子等免疫分子在红细胞上被发现。现已认识到红细胞是很重要的天然免疫细胞,在机体防御系统中具有重要作用。人们逐渐重视红细胞的天然免疫功能多样化研究,现已取得了重大基础理论研究进展。整个天然免疫研究领域正在成为免疫学研究的新前沿之一。还有许多未知领域有待我们去探索。如目前研究最多的领域之一,哺乳动物天然免疫分子即模式识别分子 Toll样受体(Toll like receptor, TLR)。TLR能识别种类繁多的病原相关分子模式(简称 PAMP),如革兰阴性菌的脂多糖(LPS)、脂磷壁酸(LTA)、类脂 A,革兰阳性菌肽原糖(PGN)等,其识别与激活机制仍不清楚。红细胞膜 CR3 能识别 LPS。红细胞膜上有多种病毒和细菌的微生物受体,这些受体如何识别和激活机制也仍不清楚。本篇为了给读者一个完整的天然免疫概念,对成熟的天然免疫理论作较完整的介绍,重点介绍红细胞天然免疫的物质种类、机制与意义,供读者在继续关注红细胞天然免疫物质与机制研究进展时参考。

第一章 天然免疫的基本概念与物质基础

第一节 天然免疫的基本概念及特征

免疫(immunity)一词源于拉丁文“immunitas”,原意是指免疫徭役。经典的免疫学中,免疫是指机体对疾病,尤其是对传染性疾病的抵抗能力。随着人类对疾病发生与发展认识的深入,免疫概念也被赋予了新的内涵。现代免疫学认为,机体内识别自我与非自我的物质,通过免疫应答反应来排斥非自我的异物,以保护自身稳定的生物学功能即为免疫。机体的免疫系统就是通过这种对自我和非自我物质的识别和应答,承担着三方面的基本功能:即免疫防御、免疫自稳及免疫监视。机体的免疫功能包括天然(非特异性免疫)免疫和获得性(特异性)免疫两部分。

天然免疫是指由微生物或外源大分子进入机体之前由体内已存在物质介导的免疫防御。是机体在长期的种系与进化发育过程中,不断同病原微生物及其他抗原异物作斗争而逐步建立起来的防御性功能,如正常组织(皮肤、黏膜等)的屏障作用、正常体液的杀菌作用、单核巨噬细胞和粒细胞的吞噬作用、自然杀伤细胞的杀伤作用以及炎性因子诱导的细胞因子、急性蛋白、补体等成分的天然免疫。这种功能作用广泛且生来就具有,也不针对某一抗原物质,故又称为非特异性免疫。其特点如下:

- (1) 无特异性、针对性,对任何抗原异物均起作用;
- (2) 反应快、范围广,初次接触外来异物即起反应,再次接触同种抗原时,反应并不因机体接触过此抗原而增强;
- (3) 具有种的特征,人人皆有,并能遗传给下一代;
- (4) 与正常组织结构和生理功能密切相关。

第二节 天然免疫的物质基础

天然免疫是由屏障系统、吞噬细胞、自然杀伤细胞(NK)、树突状细胞、红细胞以及在血液中天然存在的抗微生物分子组成。

一、生理性屏障

(一) 体表屏障

覆盖于体表的皮肤以及与外界相通的腔道内衬着的黏膜构成了机体防御微生物的第一道防线,抵御外界微生物的攻击。其免疫性作用有:机械阻挡和排除、化学物质的抑菌作用、生物拮抗作用。

1. 机械阻挡和排除 皮肤表面覆盖多层鳞状上皮细胞,由于其间质连接紧密坚实,构成了阻挡微生物的有效屏障。因此完整的皮肤黏膜对于阻挡微生物及其他抗原异物具有重要的作用。若皮肤黏膜完整性遭到破坏,就会引起感染。如烧伤病人常因皮肤损伤而发生严重的致病菌感染。黏膜表皮多为柱状上皮细胞,虽然其不如体表皮肤那么紧密,但它可通过其细胞