

● 何长民 石炳毅 主编 ●

器官移植免疫学

QIGUAN YIZHI

MIANYIXUE

人民军医出版社

R392.4
HCM

2012.6

器官移植免疫学

QIGUAN YIZHI MIANYIXUE

主 编

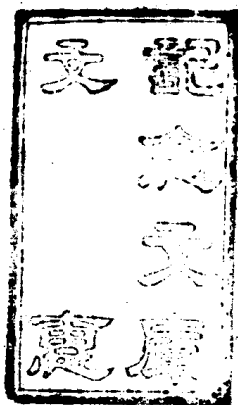
何长民 石炳毅

编 委

(以姓氏笔划为序)

毛秉智 石炳毅 刘建欣

何长民 郑昌学 梁春泉



A0278933

人民军医出版社

1995. 北京

(京)新登字 128 号

内 容 提 要

本书以器官移植领域的免疫学问题为主题,着重介绍了各科从事器官移植工作的专业人员所需熟悉的最新理论和技术。全书共分七篇五十章。第一、二篇为器官移植免疫学基础与免疫耐受;第三篇为组织配型与免疫测定技术;第四、五篇为移植免疫病理学以及移植物排斥反应的临床问题;第六、七篇介绍免疫抑制剂及其与病毒感染的关系。本书不仅详细介绍了国外最新发展的科研成果,而且充分展现了我国自己积累的经验和资料,对各科从事器官移植工作的专业人员均有参考价值。本书也可供医学院校、科研机构中的医学生、研究生、教师及科技人员学习参考。

责任编辑 姚 磊 鲍杭中

图书在版编目(CIP)数据

器官移植免疫学/何长民,石炳毅主编. —北京:人民军医出版社,1995. 4
ISBN 7-80020-518-5

I. 器… I. ①何… ②石… II. 脏器-移植免疫学 IV. R392.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(94)第 12731 号

人民军医出版社出版

(北京复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码:100842 电话:8222916)

北京丰华印刷厂印刷

新华书店总店北京发行所发行

开本:787×1092mm 1/16·印张:35.75·字数:893 千字

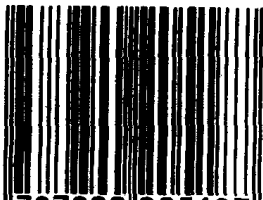
1995 年 4 月第 1 版 1995 年 4 月(北京)第 1 次印刷

印数:1~4000 定价:45.00 元

ISBN 7-80020-518-5/R·458

〔科技新书目:344-199①〕

ISBN 7-80020-518-5



9 787800 205187 >

(购买本社图书,凡有缺、损、倒、脱页者,本社负责调换)

撰写者

(以姓氏笔划为序)

马全福	中国人民武装警察部队总医院
王全立	中国人民解放军军事医学科学院
王承珉	中国人民解放军航天医学研究所
王德文	中国人民解放军军事医学科学院
毛秉智	中国人民解放军军事医学科学院
石炳毅	中国人民解放军第三〇九医院
曲大伟	白求恩医科大学
李 宁	中国人民解放军第三〇九医院
刘建欣	中国人民解放军海军总医院
张 力	中共中央党校医院
张学春	白求恩医科大学
张 浩	中国人民解放军第三〇九医院
何长民	中国人民解放军第二军医大学
汪 涛	中国人民解放军航天医学研究所
陈肖嘉	北京市胸部肿瘤研究所
陈昌玮	中国人民解放军第五一四医院
郑昌学	北京清华大学
俞天麟	中国人民解放军兰州军区总医院
钱叶勇	中国人民解放军第三〇九医院
莫春柏	中国人民解放军第三〇九医院
梁春泉	中国人民解放军第三〇九医院
康新具	中国人民解放军第三〇九医院
蒋志振	中国人民解放军第三〇九医院
蔡 明	中国人民解放军第三〇九医院
廖利民	中国人民解放军第三〇九医院

编写工作秘书 王承珉

王 燕

序

近年来,国内外器官移植工作发展较快。在医学各学科领域中的地位也呈蒸蒸日上之趋势。移植工作涉及学科广泛,需基础与临床,内科与外科等多学科的密切合作。因此,器官移植工作所取得的成绩,已经成为衡量一个医院整体医疗与科研水平的重要指标之一。

免疫学在器官移植领域中具有极其重要的地位。移植免疫的研究对象就是解决排斥反应这个影响移植物长期存活的首要问题。近年来已取得了一些突破性的成就。将国内外器官移植的新进展、新理论、新成果、新技术有选择性地收集并加以整理,撰写一本专著供国内同道参考,是一项非常必要而有意义的工作。

本书的编者有鉴于此,组织编写这部《器官移植免疫学》。全书约90万字,既详细介绍了国外最新发展的科研成果,又充分展现了我国自己积累的经验 and 资料。内容的广泛性、理论的系统性、资料的新颖性、表达的确切性等方面均达到较高的水平。这些作者多是临床第一线的移植外科医生,在繁忙的医疗工作之余,他们埋头查找资料,复习文献,归纳整理自己的临床经验,著成这部既反应国际水平,又结合我国实际情况的器官移植免疫学专著,确实不是一件容易的事。希望能够经受时间和读者的检验。

我热忱地推荐此书,愿它成为联系读者与编者共相研讨、交流卓见的桥梁,为我国器官移植工作做出新的贡献,取得更大的成就,特为之序。

庞忠玉

1994年1月于北京

前 言

自从Murry1954年成功地进行了等一例人类肾脏移植以来,迄今临床肾脏移植已经走过了整整40年的历程。至1992年底,全球施行同种异体肾脏移植已逾12万例次,其中包括我国9594例次。肾脏移植带动其它大器官的移植,包括肝脏移植、心脏移植、肺移植和心-肺联合移植、胰腺移植和胰-肾联合移植、小肠移植和肝-小肠联合移植以及脾脏移植等。就我国的情况看,近几年来肾脏移植发展较快,但其它大器官移植与国际上相比尚存在较大差距。关键问题,就是我们迄今仍未接受“脑死亡”这一重要的科学概念,致使可供移植的器官未得到充分利用。除上述大器官移植外,我国的骨髓移植、胚胎胰岛移植、异种(猪)胰岛移植、胚胎脑移植等工作却形成了自己的特色,并取得了显著的效果,也得到了国际上的公认。

各种器官移植的成功率在逐年增高。就肾脏移植而言,外科学技术已日臻成熟,并发症的发生率亦逐年减少。然而移植物的排斥反应仍然是影响其长期存活的首要因素。因此,当前各国的移植学家和免疫学家正在不懈努力,共同寻求解决移植免疫问题的有效途径。因为他们知道,器官移植的根本出路即在于此。

我们决定编写这部《器官移植免疫学》,旨在反映国内外器官移植免疫学研究的现代水平与发展趋势。本书的读者对象为从事器官移植工作的外科医生、科研工作者、研究生、进修生,也可做为医学院校学生了解器官移植免疫学理论的参考书。

全书共分七篇五十章。编委会的同志对不同内容的组稿、编写和审定工作进行了分工:刘建欣主任医师负责第一篇器官移植免疫学基础;郑昌学教授负责第二篇器官移植与免疫耐受;石炳毅主任医师负责第三篇组织配型与免疫测定技术、第六篇免疫抑制剂和第七篇免疫抑制与病毒感染;何长民教授负责第四篇器官移植免疫病理学和第五篇移植排斥反应的诊断与治疗;梁春泉主任医师负责肾脏移植;毛秉智研究员负责骨髓移植。关于移植受者的选择,供、受者手术技术,各种器官移植的并发症等外科问题,国内已有相应专著,本书不作讨论。

本书的编写人员以解放军三〇九医院为主。北京、上海、长春和兰州的十几位专家分担了不同的章节。作者绝大多数是部队的医务工作者。由于作者人数较多,分散于全国各地,在一起共同磋商的机会少,因此不强求在所有观点上达到一致,并且难以避免部分内容从不同的角度存在重复。以上说明,请读者谅解。免疫学专业的新词汇在日新月异的涌现,我们力求统一,有些词新的汇词则将原文标明。为了便于读者深入了解有关问题,各章之后均附有主要参考文献,以供查阅和对照。书末附有英文缩写词表。

我们衷心感谢我国器官移植的倡导者、组织者、著名外科专家裘法祖教授为本书题写书名。感谢三〇九医院院长庞忠玉主任医师为本书作序。

我们感谢人民军医出版社给予本书的关怀与支持。解放军三〇九医院首长十分关心本书的编写工作,给予热情的鼓励并提供许多优越的工作条件,泌尿外科的所有医生护士同志都为本书的编写工作做出了贡献。康新具、张华君参加资料整理,孙英伟、牛聪敏协助文字打印,贺贞贞、王海京负责照相制版,对他们的辛勤劳动,在此一并致谢。

我们的本意是通过本书起到一个抛砖引玉的作用,如果能对读者有所裨益,我们将感到极大欣慰。但是,由于作者学浅识少,经验不足,书中缺点和错误在所难免,敬请广大读者不吝赐教。

编 者

1994年1月于北京

目 录

第一篇 器官移植免疫学基础

第一章 蛋白质和移植免疫分子基础	(1)
第一节 主要组织相容性复合体蛋白质.....	(1)
第二节 T 细胞抗原受体.....	(3)
第三节 CD ₃	(3)
第四节 CD ₄ 和 CD ₈	(4)
第五节 淋巴细胞功能相关抗原(CD ₁₁ -CD ₁₈).....	(4)
第六节 CD ₂ (T _{H1})和 CD ₅₈ (LFA-3).....	(6)
第七节 CD ₄₄	(7)
第二章 细胞介导的排斥机制	(9)
第一节 同种异体移植物排斥模型和基本概念.....	(9)
第二节 阐明排斥的细胞效应机制的新方法.....	(11)
第三节 排斥反应类型.....	(11)
第四节 T 细胞在排斥中的核心作用.....	(14)
第五节 T 细胞系统及其亚群的多样性.....	(15)
第六节 自体 and 同种异体识别与 MHC.....	(17)
第七节 特异性 T 细胞亚群在排斥过程中的作用.....	(18)
第八节 排斥反应中的其他相关细胞.....	(21)
第九节 体液排斥机制.....	(24)
第十节 移植物加强和可控耐受.....	(26)
第三章 细胞因子的免疫调节作用	(29)
第一节 白细胞介素类.....	(29)
第二节 干扰素.....	(31)
第三节 集落刺激因子.....	(31)
第四节 肿瘤坏死因子.....	(32)
第五节 淋巴毒素.....	(33)
第六节 细胞因子应答的调控.....	(34)
第七节 器官移植中的细胞因子及其它作用分子.....	(36)
第四章 抗个体基因型应答在同种异体移植物排斥中的调节作用	(38)
第一节 个体基因型网络理论.....	(38)
第二节 Id 在移植抗原抗体上的表达.....	(39)
第三节 关于 B 和 T 淋巴细胞受体 Id 功能的基因基础.....	(40)
第四节 T 和 B 细胞受体共有的个体基因型.....	(42)
第五节 免疫耐受中的网络相互作用.....	(44)
第六节 个体基因型网络与妊娠.....	(45)

第七节 输血和肾移植后抗 Id 应答	(46)
第五章 抑制细胞的调节和同种异体移植物免疫的增强效应	(49)
第一节 抑制细胞生物学	(49)
第二节 抑制细胞和对实验组织移植物的应答	(57)
第三节 人类免疫应答中的抑制细胞	(63)
第四节 抑制细胞的现状和展望	(65)
第六章 抗体介导的排斥反应	(67)
第一节 动物实验研究	(67)
第二节 免疫加强作用	(70)
第三节 临床移植中的体液抗体	(70)
第四节 慢性排斥反应	(72)

第二篇 器官移植与免疫耐受

第七章 T 细胞受体与 T 细胞的激活	(74)
第一节 概述	(74)
第二节 TcR 的结构和功能	(75)
第三节 T 细胞的激活	(80)
第八章 TcR 受体库选择和自身耐受	(86)
第一节 T 细胞的增殖与正选择	(86)
第二节 克隆丢失与自身耐受	(88)
第三节 负选择的调节作用	(90)
第四节 胸腺与克隆无反应性	(92)
第九章 外周的特异性无应答反应	(95)
第一节 体液反应与克隆无反应性	(95)
第二节 T 细胞与无应答反应	(98)
第三节 局部移植耐受	(101)
第四节 免疫、无反应性与感染	(102)
第十章 克隆无反应性的分子学基础	(105)
第一节 鼠 CD4 ⁺ T 细胞亚群, Th ₁ 、Th ₂ 、Th ₀	(105)
第二节 克隆无反应性的产生机理	(109)
第三节 CD4 ⁺ 辅助 T 细胞与抗原特异性抑制细胞	(114)
第十一章 同种异体器官移植排斥反应	(118)
第一节 同种异体器官移植与免疫反应	(118)
第二节 同种异体器官移植排斥反应的机制	(118)
第三节 同种异体器官移植与免疫效应器机制	(120)
第十二章 移植耐受与临床器官移植	(125)
第一节 移植耐受	(125)
第二节 耐受与临床器官移植	(132)

第三篇 组织配型与免疫测定技术

第十三章	主要组织相容性复合体和免疫应答的遗传控制	(136)
第一节	HLA 系统的发现和研究史	(136)
第二节	MHC 的基因和分子结构	(137)
第三节	MHC 分子的生物合成与表达	(144)
第四节	MHC 在控制 T 细胞应答中的作用	(145)
第五节	HLA 分型	(147)
第十四章	淋巴细胞系统的检测	(152)
第一节	E 玫瑰花结试验.....	(152)
第二节	淋巴细胞转化试验.....	(153)
第三节	T 细胞亚群检测.....	(154)
第四节	淋巴细胞毒试验.....	(157)
第五节	混合淋巴细胞培养.....	(160)
第十五章	细胞因子的测定	(163)
第一节	概述.....	(163)
第二节	白细胞介素.....	(164)
第三节	集落刺激因子.....	(167)
第四节	干扰素.....	(168)
第五节	肿瘤坏死因子.....	(168)
第六节	IL-2 受体的检测	(169)
第十六章	β_2-微球蛋白的检测	(171)
第一节	概述.....	(171)
第二节	β_2 -M 的检测方法	(172)
第三节	β_2 -M 的临床意义	(174)
第四节	β_2 -M 检测与肾脏移植	(176)
第十七章	尿调蛋白	(178)
第一节	生化特征及生理功能.....	(178)
第二节	组织分布与进化过程.....	(180)
第三节	在肾移植中的意义.....	(180)
第十八章	C-反应蛋白的检测	(182)
第一节	概述.....	(182)
第二节	CRP 的检测方法	(183)
第三节	CRP 的临床意义	(185)
第十九章	酶免疫分析技术	(188)
第一节	定量酶免疫技术.....	(188)
第二节	定位酶免疫技术.....	(200)
第二十章	放射免疫分析技术	(204)
第一节	概述.....	(204)
第二节	放射免疫分析的方法.....	(206)

第三节 RIA 的进展和现状	(208)
第二十一章 尿酶的检测	(211)
第一节 尿酶研究的现状与病理生理	(211)
第二节 尿酶检测在异体肾移植应用中的研究	(213)
第二十二章 免疫细胞化学技术	(215)
第一节 免疫荧光细胞化学技术	(215)
第二节 免疫酶细胞化学技术	(217)
第三节 免疫电镜技术	(220)

第四篇 器官移植免疫病理学

第二十三章 肾脏移植排斥反应病理学	(222)
第一节 移植肾排斥反应的类型	(222)
第二节 细针抽吸活检	(229)
第三节 急性肾小管坏死和急性排斥反应病理学	(233)
第二十四章 肝脏移植排斥反应病理学	(235)
第一节 与肝移植有关的肝病病理学	(235)
第二节 肝移植时机的选择与肝病的关系	(238)
第三节 供体肝保存及其损害	(239)
第四节 受体肝切除及供肝植入术中的病理变化	(242)
第五节 肝移植手术后的有关病理学	(246)
第二十五章 心脏移植排斥反应病理学	(251)
第一节 心脏排斥反应的分类	(251)
第二节 心脏排斥反应的组织学	(251)
第二十六章 肺移植排斥反应病理学	(255)
第一节 肺排斥反应的组织学	(255)
第二节 移植肺排斥反应组织学国际分级标准	(256)
第二十七章 胰腺移植排斥反应病理学	(260)
第一节 供体胰腺的组织学检查	(260)
第二节 移植胰腺非排斥反应组织学表现	(261)
第三节 移植物排斥的病理变化	(261)
第四节 不同术式对胰腺移植物的影响	(264)
第五节 移植胰腺其它几种病理变化	(266)
第二十八章 移植物抗宿主病病理变化	(268)
第一节 急性移植物抗宿主病病变	(268)
第二节 慢性移植物抗宿主病病理变化	(283)

第五篇 移植物排斥反应的诊断与治疗

第二十九章 移植肾排斥反应的诊断与治疗	(293)
第一节 急性排斥反应	(293)
第二节 超急性排斥反应	(311)

第三节	加速性排斥反应	(312)
第四节	慢性排斥反应	(314)
第三十章	移植肝排斥反应的诊断与治疗	(318)
第一节	超急性排斥反应	(318)
第二节	急性排斥反应	(318)
第三节	慢性排斥反应	(322)
第四节	排斥反应的预防	(323)
第五节	排斥反应的治疗	(324)
第三十一章	移植心脏排斥反应的诊断与治疗	(328)
第一节	移植心脏排斥反应的诊断	(328)
第二节	移植心脏排斥反应的鉴别诊断	(329)
第三节	移植心脏排斥反应的治疗	(330)
第三十二章	移植肺排斥反应的诊断与治疗	(332)
第一节	移植肺排斥反应的诊断	(332)
第二节	移植肺排斥反应的鉴别诊断	(333)
第三节	移植肺排斥反应的治疗	(334)
第三十三章	移植胰腺排斥反应的诊断与治疗	(336)
第一节	移植胰腺的免疫问题	(336)
第二节	移植胰腺的排斥反应	(338)
第三节	排斥反应的预防和治疗	(343)
第四节	移植胰岛的排斥反应	(346)
第三十四章	异基因骨髓移植的宿主排斥移植物反应和移植物抗宿主病	(351)
第一节	概述	(351)
第二节	宿主排斥移植物反应	(352)
第三节	移植物抗宿主病	(353)

第六篇 免疫抑制剂

第三十五章	抗淋巴细胞抗体	(369)
第一节	抗淋巴细胞抗体的免疫抑制作用原理	(369)
第二节	多克隆抗淋巴细胞抗体的临床应用	(378)
第三节	单克隆抗淋巴细胞抗体的临床应用	(383)
第三十六章	环孢霉素 A	(391)
第一节	环孢素 A 的体外实验研究	(392)
第二节	环孢素 A 的药物动力学	(403)
第三节	在器官移植方面的临床应用	(407)
第四节	环孢素 A 的毒副作用	(410)
第三十七章	抗代谢药物——硫唑嘌呤	(422)
第一节	药理作用	(422)
第二节	在器官移植方面的临床应用	(423)
第三十八章	肾上腺皮质激素类药物	(429)

第一节	化学结构和分类	(429)
第二节	分泌调节	(430)
第三节	生理效应	(430)
第四节	药理作用	(431)
第五节	临床药理	(435)
第六节	临床应用	(436)
第三十九章	烷化剂——环磷酰胺	(443)
第一节	药理作用	(444)
第二节	在器官移植中的临床应用	(446)
第四十章	FK506	(449)
第一节	药效动力学及药物动力学	(449)
第三节	免疫抑制作用	(450)
第三节	在器官移植中的临床应用	(451)
第四十一章	15-脱氧精脲素	(457)
第一节	免疫抑制作用	(457)
第二节	在器官移植中的临床应用	(458)
第三节	毒副作用	(459)
第四十二章	雷公藤和雷公藤多甙	(461)
第一节	雷公藤多甙的药理	(461)
第二节	在器官移植中的临床应用	(464)
第四十三章	冬虫夏草与人工虫草	(466)
第一节	化学成分研究与药理作用	(466)
第二节	在器官移植领域中的应用	(467)
第四十四章	雷帕霉素	(468)
第一节	Rapa 的作用机制	(468)
第二节	在器官移植方面的应用	(469)
第三节	用药方法及毒副作用	(469)

第七篇 免疫抑制与病毒感染

第四十五章	移植受体病毒感染的流行病学	(471)
第一节	移植术后病毒感染的性质	(472)
第二节	免疫抑制与病毒感染	(472)
第三节	移植受者病毒感染的传播途径	(472)
第四节	移植术后各种病毒感染	(473)
第四十六章	移植受体病毒感染的免疫学基础	(475)
第一节	抗病毒的免疫应答	(475)
第二节	病毒抗原的加工与呈递	(477)
第三节	病毒逃避免疫攻击的机理	(479)
第四节	免疫抑制宿主对病毒的免疫应答	(480)
第五节	病毒感染与肿瘤发生	(481)

第四十七章 器官移植术后疱疹类病毒感染	(482)
第一节 巨细胞病毒感染.....	(482)
第二节 移植术后 HSV 感染	(504)
第三节 移植术后 EB 病毒感染	(506)
第四十八章 器官移植与肝炎	(511)
第一节 肝炎病毒的病毒学概论.....	(511)
第二节 移植受者肝炎的流行病学.....	(516)
第三节 肝炎病毒与宿主免疫.....	(518)
第四节 肝炎病毒感染的诊断.....	(521)
第五节 肝炎病毒感染的治疗.....	(530)
第四十九章 器官移植与艾滋病	(534)
第一节 HIV 的检测技术	(534)
第二节 器官供者的 HIV 检测	(537)
第三节 器官移植受者的 HIV 感染	(539)
第五十章 器官移植与癌	(542)
第一节 皮肤癌和唇癌.....	(542)
第二节 黑色素瘤和 Kaposi's 肉瘤	(545)
第三节 淋巴增殖病.....	(546)
第四节 T 细胞淋巴瘤.....	(549)
第五节 妇科癌.....	(550)
第六节 癌症患者供肾的肾移植	(551)
附录 器官移植免疫学英汉缩略语名词对照	(553)

第一篇 器官移植免疫学基础

第一章 蛋白质和移植免疫分子基础

免疫反应在很大程度上依赖于蛋白质参与的分子间的相互作用, 不管抗原分子是蛋白质还是非蛋白质, 也不管是自身的还是非自身的, 抗原分子的识别发生在分子的和细胞的界面, 并通过膜上的蛋白质受体分子来实现。识别的第一步是激活一系列复杂的细胞学过程, 这需要有细胞-细胞间的相互应答和联系, 最终导致抗体的生成。这一复杂的生物应答过程为蛋白质分子所控制。这些蛋白质分子可能是游离的, 也可能是活性细胞的膜受体。显然, 细胞的作用通过分子, 分子的作用通过细胞, 确定蛋白质抗原的抗原位点和制订实现这一任务的战略, 对从分子水平上阐明并最终控制免疫功能是至关重要的。

细胞介导的免疫机制极其复杂, 涉及几个细胞表面和可溶性蛋白质分子, 通过综合应用体外功能测定和分子生物学方法可鉴别这些蛋白质分子的功能和特征, 包括抗原识别, T 细胞活化, 淋巴细胞间相互作用和粘附。根据功能和特征, 人们提出几种关于蛋白质的结构模型, 以便阐明其结构和相互作用, 包括主要组织相容性复合体(MHC)蛋白、T 细胞受体(TcR), CD₃ 细胞活化复合物, CD₄ 和 CD₈ TcR, 几种白细胞粘附分子, 和几种可溶细胞活化蛋白和受体间的复杂物理和功能联系。表 1-1 概括了在免疫应答机制中发挥重要作用的具有突出特征的几种蛋白质。

第一节 主要组织相容性复合体蛋白质

区分自身和非自身的细胞表面分子是两类蛋白质, 这些蛋白质由位于 6 号染色体上的 MHC 基因编码。对外来抗原应答时, 个体细胞对抗原和 MHC 复合物的 I 或 II 类产物是特异性的。从而, 个体 T 细胞同时识别外来抗原表位和由抗原呈递细胞表达的 MHC 产物多态功能区内的决定簇。根据对外来抗原的 MHC 限制识别, T 细胞分为两个亚群: (1) CD₈⁺ 细胞毒性 T 细胞, 一般在与 I 类 MHC 产物缔合情况下识别抗原, (2) CD₄⁺ 辅助诱导或细胞毒性 T 细胞, 在与 II 类 MHC 产物缔合情况下识别抗原。MHC 蛋白质的生物学重要性在于移植免疫中的特殊表现, 因为只有当在抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)连同自身 MHC 编码分子一起呈递时, T 细胞才识别抗原。I 类和 II 类分子激发继发性增殖, 细胞毒性和同种异体激活 T 细胞释放白介素-2(IL-2), 以及抗原激活的 T 辅助(Th) 细胞加强 B 细胞活化和对外来抗原产生特异性抗体。抗原和 MHC 蛋白质间相互作用性质的长期停滞问题最近通过 I 类蛋白质 X 线结晶结构分析后得到了回答, 结果提示, MHC 分子和由 APC 处理和呈递的外来抗原片段之间直接物理缔合。在 β 褶片和分子多态抗原识别区的 2 个 α 螺旋之间, MHC 外表面

形成的大槽或抗原结合袋内含有抗原片段。

表 1-1 参与免疫应答机制的蛋白质

蛋白质	分子量	分布	功能	单抗效应
MHC I 类	-45 000	多数有核细胞	抗原特异 CTL 识别标志物	封闭同种异体特异性 CTL
MHC II 类	-34 000 -28 000	抗原呈递细胞(如 Mφ 细胞, 树突状细胞); B 细胞活化的 T 细胞	抗原特异 Th 细胞识别标志物	抑制 Th 细胞诱导
TcR	-40 000(α) -40 000(β)	所有成熟 T 细胞	T 细胞抗原受体	刺激 T 细胞增殖抑制抗原特异 T 细胞应答
CD ₃ (T ₃)	-25 000(γ) -21 000(δ) -26 000(ε) -16 000(ζ)	所有成熟 T 细胞	与 T 细胞抗原功能相关	刺激 T 细胞增殖抑制抗原特异 T 细胞应答
CD ₄ (T ₄)	-62 000	胸腺细胞和外周 T 细胞	Th 和 II 类 MHC 间抗原特异粘附	抑制与细胞表达 II 类 MHC 蛋白质相关的 T 细胞
CD ₈ (T ₈)	-34 000(α) -46 000(β)	胸腺细胞和外周 T 细胞	CTL 和 I 类 MHC 间抗原特异性粘附	抑制 CTL 针对 I 类 MHC 基因产物的效应
CD ₂₄ (IL-2 受体)	-52 000	T 细胞(和 B 细胞)	IL-2 受体	抑制抗原和有丝分裂原刺激的 T 细胞增殖
IL-1	-15 000	由活化的 Mφ 分泌	促进 IL-2 分泌和 IL-2 受体表达	
IL-2	-15 000	由活化的 T 细胞分泌	T 细胞生长因子	抑制 T 细胞增殖
CD _{11c} /CD ₁₈ (淋巴细胞功能相关)	-175 000(α) -95 000(β)	T 和 B 细胞, 胸腺细胞或粒细胞	白细胞粘附	抑制 T 细胞对抗原应答
CD ₄₄ (pgp-1)	-80 000	Mφ, 单核细胞活化 T 细胞	白细胞粘附	抑制淋巴细胞归来?
CD ₂ (T ₁₁)	-55 000	胸腺细胞, T 细胞 NK 细胞	白细胞粘附、活化	诱导 T 细胞活化抑制 T 细胞功能
CD ₅₈ (LFA-3)	-55 000 -70 000	造血和非造血组织	白细胞粘附	促进 T 细胞活化和抑制细胞粘附

I 类蛋白即原始移植抗原, 在多数有核细胞上表达, 在正常情况下, 对病毒特异细胞毒性 T 细胞有限制作用, 在移植免疫中, 起同种异体反应性 T 细胞的靶抗原作用。分子由 45kD 穿膜糖蛋白与 12kDβ₂ 微球蛋白(β₂m)非共价结合而成。45kD 和 β₂m 多肽在结构上与免疫球蛋白(Ig)相联, 这些蛋白基因属于 Ig 超家族成员。45kD 蛋白质大都位于细胞外被一典型的穿膜疏水顺序和短的胞浆功能区固定。分子的细胞外部分含分子的 Ig 样区, 与 β₂m 多肽结合, 伴随的多态抗原识别功能区平行位于膜外空间, 为两个 α 螺旋形成抗原结合槽奠定了基础。I 类分子的主要特征是其结构的多态性, 有大量不同的抗原表位, 可被经产妇、移植病人, 或输血受者抗血清识别, 经氨基酸顺序排列证明, 这些结构差异大都发生在抗原结合部位, 分子第 200 氨基酸 N 末端。I 类糖蛋白复合物的识别主要是由细胞毒性 T 细胞(CTL)的 CD₈糖蛋白和 TcR CD₂复合物介导的。

II类蛋白质由2个非共价结合的多肽,一个30~35 kD的 α 链和一个27~30 kD β 链构成。这些蛋白质处在MHC位点内免疫应答(Ir)基因的控制之下。II类分子也是Ig超家族成员,呈现高度多态性,伴有几个不同的抗原家族。MHC II类的结晶结构尚未搞清。据推测,它含有类似于MHC I类的肽结合区。该分子以高浓缩形式存在于巨噬细胞(M ϕ),单核细胞,和树突状细胞等APC内,和B细胞表面,作为识别因素,辅助T细胞抗原受体Th细胞CD₄复合物。针对II类糖蛋白的单克隆抗体有强大的体内体外效应,抑制多种依赖T细胞与其他细胞型相互作用的过程。

第二节 T细胞抗原受体

T细胞抗原受体连同CD₃复合物和CD₄或CD₈蛋白,在细胞介导的免疫中起核心作用。通过外来抗原与APC表面MHC I类或II类蛋白结合的T细胞,负责特异识别。抗原识别引起联索反应,导致细胞活化和T细胞对该抗原直接应答,还引起在免疫系统中起作用的其他细胞诸如B细胞,M ϕ 细胞和其他辅助细胞的应答。

多数T细胞(>95%)含有异二聚体TcR(TcR- $\alpha\beta$),它由各约40kD的二硫键连接的亚单位构成。这种分子对与MHC分子结合的经处理的抗原肽片段起受体作用。似乎负责所有细胞毒性和辅助T细胞的抗原特异性。其余T细胞表达第二异二聚体受体TcR- $\gamma\delta$,其功能尚不清楚。TcR多肽的结构与免疫球蛋白轻链非常类似,具有与不同T细胞克隆共有的恒定区,位于分子末端部分的克隆特异可变功能区,和类似于Ig多样性和连接区的顺序。建立亚单位基因克隆发现,TcR多样性可通过可变区段连同-或二个恒定区段重排产生。

第三节 CD₃

TcR与存在于所有成熟T细胞和部分胸腺细胞表面的3~5个其他多肽的CD₃复合物紧密相联。这三种蛋白是25kD γ ,20kD δ ,和20kD ϵ 链,以单体形式存在。TcR α 和 β 链含有细胞外免疫球蛋白样可变区功能区,起抗原识别作用。CD₃和相关分子含一相对大的细胞内胞浆功能区。CD₃复合物负责将活化信号从抗原刺激的TcR传递到其他细胞分子。这种信号传导可能通过蛋白激酶C作用的 δ 和 ϵ 链以及酪氨酸激酶作用下的 ζ -链的磷酸化来介导。完整TcR-CD₃复合物的组装需要将这些分子从内浆网转运到细胞表面。只有具备一套完整CD₃亚单位的细胞才能传导TcR信号,在缺乏多 ζ 肽情况下,在浆膜内看不到新合成的TcR-CD₃复合物,该复合物快速迁居到溶酶体,可能在此处被降解。

T₃糖蛋白质在T细胞功能方面的核心作用及其在所有成熟人类T细胞的存在启发人们应用OKT₃单克隆抗体治疗急性肾同种异体移植物排斥。抗CD₃抗体还抑制抗原特异性T细胞增殖和同种异体细胞毒性。

第四节 CD₄ 和 CD₈

根据细胞表面糖蛋白 CD₄ 和 CD₈ 的表达, 成熟 T 细胞可衍化成两大类: CD₄ 细胞一般辅助诱导 T 细胞表型, 而 CD₈⁺ 细胞通常有细胞毒性抑制型, 它参与同种异体移植排斥和携带病毒抗原细胞的破坏。这些细胞表面蛋白还与 APC 的 I 类(CD₈⁺) 或 II 类(CD₄⁺) MHC 决定簇的 T 细胞识别相关。CD₄ 和 CD₈ 的功能是作为联合识别或粘附因素, 稳定 TcR-CD 复合物, 分别与 APC 上的抗原-MHC II 类或 I 类复合物相互作用。CD₄ 和 CD₈ 的单克隆抗体可分别抑制 MHC I 类或 II 类, 这一特异性应答效应证实了 CD₄ 和 CD₈ 蛋白特异性。例如, CD₄ 抗原抗体封阻 CD₄⁺ T 细胞的体外增殖, 抗原存在的条件下, T 细胞产生 IL-2 和抗 CD₈ 抗体阻止诱导 CD₈ 细胞对 Ig 合成的抑制作用。

CD₈ 糖蛋白在外周血 T 细胞上进行表达, 因为异二聚体含有独立基因编码的两个多肽, 一条 34 kD 的 α 链和一条 46 kD 的 β 链。cDNA 顺序克隆提示, 分子是免疫球蛋白超基因家族的另一成员, 具有 N-末端功能区, 与免疫球蛋白可变区轻链同源。T₈ 基因与人类 2 号染色体上的 K 轻链位点紧密相连。

CD₄ 分子由 60 kD 的单链膜糖蛋白构成, 该成分在 T 细胞和单核细胞-M ϕ 细胞系细胞上表达。该分子还与免疫球蛋白超家族成员有相当结构的类似性, 它具有 4 个细胞外免疫球蛋白样功能区, 还含有特征性疏水穿膜功能区 and 一短的伴有潜在丝氨酸磷酸化部位的胞浆功能区。

很多资料支持这些糖蛋白作为辅助细胞粘附分子促进 T 细胞和靶细胞间强力粘附作用, 结合 T₄ 和 T₈ 的单克隆抗体似乎通过降低 T 细胞和靶细胞间的这种相互作用抑制 T 细胞功能。实验表明, CD₄ 和 MHC II 类间和 CD₈ 与 MHC I 类间直接粘附相互作用。CD₄ 和 CD₈ 糖蛋白还作为重要的辅助分子, 通过 TcR-CD₃ 复合物特异物理结合方式, 促使抗原依赖 T 细胞活化。

P56 是一种丝氨酸(src)相关酪氨酸蛋白激酶, 它参与和 TcR-CD₃ 复合物相联的 ζ 链磷酸化。这种蛋白激酶明显出现于 T 淋巴细胞内与浆膜的胞浆面紧密相联, 在信号传导方面, 可能在 TcR-CD₃-CD₄/CD₈ 复合物介导的 T 细胞活化过程中, 通过蛋白磷酸活化起作用。

第五节 淋巴细胞功能相关抗原(CD₁₁-CD₁₈)

LFA-1, Mac-1, 和 P150/95 分子构成白细胞粘附受体(LAR)的重要家族。LFA-1 分子包含与 M, 95 000(CD₁₈) 的 β 亚单位相联的 M, 175 000(CD_{11a}) α 亚单位, LFA⁺¹ 分子在造血系细胞上广泛地被表达参与抗原依赖和抗原非依赖淋巴细胞粘附。Mac-和 P150, 95 分子分别由 M, 16 500(CD_{11b}) 和 15 000(CD_{11c}) 的 α 亚单位构成, 与 LFA -1 一致的 β 亚单位(CD₁₈) 相联。

建立 cDNA 克隆和 LAR 的亚单位顺序分析表明, 这些分子属于所谓整合素(integrins) 的粘附分子大家族。整合素糖蛋白家族包括近期在活化 T 细胞上首次发现的抗原和纤性粘蛋白(fibronectin), 玻璃粘蛋白(vitronectin) 纤维蛋白原(fibronogin) 和威尔布兰德蛋白(von-