

第一篇 免疫学基础

第一章

免疫细胞

第一节 免疫系统的组织结构

现代免疫学的发展，已证明在高等动物和人体内存在一组复杂的免疫系统。它是由免疫器官、免疫细胞和免疫分子组成。免疫器官根据它们的作用，可分为中枢免疫器官和周围免疫器官。禽类的法囊（腔上囊），哺乳动物和人类的胸腺和骨髓属于中枢免疫器官。骨髓是干细胞和 B 淋巴细胞发育的场所 法囊是禽类 B 淋巴细胞发育的器官。胸腺是 T 淋巴细胞发育的器官。脾脏和全身淋巴结是周围免疫器官，它们是成熟 T 和 B 淋巴细胞定居的部位 也是发生免疫应答的场所。此外，粘膜免疫系统和皮肤免疫系统也是重要的局部免疫组织。

免疫细胞的广义概念可包括造血干细胞、淋巴细胞系、单核吞噬细胞系、粒细胞系、红细胞以及肥大细胞和血小板等。

免疫分子可包括免疫细胞膜分子 如抗原识别受体分子、分化抗原分子、主要组织相容性分子以及一些其它受体分子等。也包括由免疫细胞和非免疫细胞合成和分泌的分子 如免疫球蛋白分子、补体分子、以及细胞因子等（表 1-1~2）。

由于分子生物学和分子免疫学的发展，目前对机体免疫系统组织结构及功能的认识已进入分子解剖、分子生理和分子病理学时期 形成了分子免疫学这一分支学科。并由此产生了免疫分子的生物工程产品，它又大大促进了对免疫分子的基础研究和临床应用。

表 1-1 免疫系统的组织结构

免疫器官		免疫细胞	免疫分子	
中 枢	周 围		膜型分子	分泌型分子
胸腺	脾脏	干细胞系	T 细胞抗原识别受体（TCR）	免疫球蛋白分子（Ig）
骨髓	淋巴结	淋巴细胞系	B 细胞抗原识别受体（BCR）	补体分子（C 分子）
法囊（禽类）	粘膜免疫系统	单核吞噬细胞系	分化抗原	细胞因子（CKs）
		其它免疫细胞系	主要组织相容性分子（MHC 分子）	
	皮肤免疫系统	粒细胞系	其它受体分子	
		肥大细胞系		
		红细胞		
		血小板		

表 1-2 免疫器官的功能

中枢淋巴器官:		
胸 腺		骨 髓
T 细胞 ← 干细胞 → B 细胞		
周围淋巴器官:		
有被膜淋巴组织: 脾、淋巴结	无被膜淋巴组织: 粘膜淋巴组织(呼吸道, 肠道及泌尿生殖道粘膜组织)	皮肤淋巴组织
↓ ↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓ ↓
对组织中抗原 发生免疫应答	对粘膜表面抗原 发生免疫应答	对皮肤中抗原 发生免疫应答

第二节 免疫细胞膜表面分子

凡参与免疫应答或与免疫应答有关的细胞统称为免疫细胞。包括造血干细胞系、淋巴细胞系、单核吞噬细胞系、粒细胞系、肥大细胞系等。免疫细胞都来源于造血干细胞，造血干细胞通过微环境和多种细胞因子的作用分化成各种免疫细胞。其中淋巴细胞是具有特异免疫识别功能，参与免疫应答的最主要的细胞系，因此它是免疫细胞最主要的组成部分。人和哺乳类动物的淋巴细胞系是由形态相似，功能各异的不均一细胞群所组成。按其发生、表面分子和功能的不同，可将淋巴细胞系分为 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞两个亚群。每个亚群又可分为不同的亚类。另外还有一群单个核细胞其来源可能与淋巴细胞相关，但不具有特异识别功能，称为天然杀伤细胞（NK）。成熟的 B 和 T 淋巴细胞均为单核的小淋巴细胞，在光学显微镜下，单纯从形态学是不能加以区别的。但在它们的细胞膜上都有不同的分子结构，包括膜抗原分子和膜受体分子。这些表面分子都是结合在膜上的蛋白分子，可用不同方法检测，藉以鉴定和区分淋巴细胞的不同亚群和亚类。研究这些分子的结构与功能将有助于了解淋巴细胞活化的机制。其它免疫细胞膜表面蛋白分子对相应细胞的功能发挥也具有十分重要的作用。研究这些膜分子的表达和调控，对了解免疫细胞的起源、分化与成熟都有十分重要的理论意义，且在分类学、诊断学、治疗学以及对免疫性疾病的发病学方面都有应用意义。

一、免疫细胞膜表面抗原分子

免疫细胞有三种膜表面抗原分子（表 1-3）。一种为种属特异性抗原或称异种抗原。这种抗原为同种动物每一个体所共有，而它种动物中则没有。故可经异种动物免疫以制备检测用的抗淋巴细胞血清，称这种血清为异种免疫血清。但这种免疫血清只能区分不同种属的免疫细胞，而不能区分同种动物不同免疫细胞亚群或亚类。

另一种抗原为同种异型抗原，为同种动物某些个体共有的抗原，而另一些个体则没

有。这是由于这种抗原是受等位基因控制，故可出现不同的表型，如红细胞的血型抗原和淋巴细胞膜的组织相容性抗原即属于同种异型抗原。此种抗原对输血或组织移植时的配型甚为重要。

表 1-3 免疫细胞膜抗原的种类

种 类	多 样 性	实 例	检 测 抗 体	用 途
异种抗原 (heteroantigen)	种属间多样性 (heteropolymorphism)	同种属的 组织抗原	异种免疫血清	鉴定不同种属来 源的组织
同种异型抗原 (allo-antigen)	同种异体间多样性 (all polymorphism)	HLA 抗原 血型抗原	同种异体免疫血清 或单克隆抗体	移植与输血的配 型
分化抗原 (differentiation anti- gen)	同一个体内多样性 (isopolymorphism)	人白细胞 分化抗原	单克隆抗体	白细胞的分类

第三种抗原分子为分化抗原。即在同一个体内，免疫细胞在其分化的不同阶段或在其活化期出现或消失的抗原分子，称此种抗原为分化抗原。对这种抗原的检测不仅可以区分同一个体内功能不同的免疫细胞亚群和亚类，而且也是免疫细胞分化不同阶段的重要标志。鉴定这种抗原的免疫血清，主要应用细胞融合技术制备的单克隆抗体。

二、白细胞分化抗原

白细胞分化抗原（CD）是存在于白细胞不同谱系（lineage）、不同分化阶段以及活化过程中出现或消失的细胞表面抗原分子，可作为不同细胞谱系的表面标志。它们大都是穿膜糖蛋白分子，由胞膜外区、穿膜区和胞浆区组成。它们可参与免疫系统的重要生理和病理过程。

近年来应用杂交瘤技术制备了一系列抗人和抗小鼠白细胞分化抗原的单克隆抗体。这种抗体是针对单一抗原决定簇的抗体，特异性强，为研究细胞膜抗原分子结构以及对白细胞的分离和鉴定提供了有用的制剂。现已制备了一系列抗人和抗小鼠白细胞的单克隆抗体。

（一）人白细胞分化抗原

美国学者 Reinherzy 和 Schlossman 等在 70 年代应用抗人 T 细胞单抗鉴定了一系列人 T 细胞分化抗原。其后美国 Ortho 公司生产了 OKT 系列单抗的商品试剂，Becton-Dickinson 公司又生产了 Leu 系列商品试剂。以后又不断增加了有关抗人 B 细胞、单核细胞、粒细胞、活化 T 细胞、NK 细胞以及血小板等白细胞分化抗原的单抗，为研究人白细胞分化抗原的结构与功能以及临床应用提供了有用的试剂。

由于各种商品试剂以及各实验室所制备的对同一抗原的单抗命名各异，造成名称混乱，不利于学术交流。为了统一各种单抗的命名，自 1982 年至 1993 年已先后举行了五次有关人白细胞分化抗原的国际学术会议。应用聚类分析法将来自各实验室命名不同的单抗对靶细胞分化抗原反应相似的单抗归为一个分化抗体群（cluster of differentiation, CD），并以序号表示之，即所谓人白细胞单抗的 CD 国际命名法。

由 CD 抗体群所鉴定的分化抗原称为 CD 分子，所以在开始阶段 CD 命名法是指对单抗的分群而言。但目前主要集中研究 CD 分子的结构与功能，因此在无特殊注明的情况下，CD 符号主要是指 CD 抗原分子而言。

白细胞分化抗原研究和应用的进展相当迅速。在第一次国际讨论会中（1982），确定了 15 群单抗，即 CD1~CD15。第二次会议（1984）确定了 25 群单抗，即 CD1~CD25。第三次会议（1986）确定了 45 群单抗，即 CD1~CD45。第四次会议（1989）确定了 78 群单抗，即 CD1~CD78。各群抗体所识别的靶细胞可包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、粒细胞、活化 T 细胞、血小板、NK 细胞及非谱系细胞等六组。第五次会议（1993）确定了 130 群单抗，即 CD1~CD130，其识别靶细胞及靶分子除上述六类外又包括了内皮细胞、粘附分子和细胞因子受体等八组。

现已能在人白细胞中鉴定出 130 种 CD 分子，各国学者正致力于对这些分子的结构，功能及其编码基因的研究。这将对免疫细胞的分化、活化、信息传递、基因表达调控及细胞癌变机制的阐明有重要理论意义，对临床疾病的诊断及治疗也有重要应用价值（表 1-4）。

表 1-4 CD 分类表（1993）

CD	主要表达细胞	CD	主要表达细胞
1a	胸腺皮质细胞（强）	12	粒细胞、单核细胞
	朗格汉斯细胞、B 细胞亚群	13	髓系单核细胞、粒细胞
	树突状细胞	14	单核细胞、一些粒细胞和巨噬细胞
1b	胸腺皮质细胞（中）	15	粒细胞、单核细胞
	朗格汉斯细胞、B 细胞亚群	15s	中性粒细胞
	树突状细胞	16a	巨噬细胞、NK 细胞
1c	树突状细胞	16b	粒细胞
2	T 细胞、胸腺细胞、NK 细胞	17	粒细胞、单核细胞、血小板
2R	活化 T 细胞、NK 细胞	18	白细胞、血小板
3	胸腺细胞、成熟 T 细胞	19	全 B 细胞
	（与 T 细胞受体抗原同时）	20	全 B 细胞
4	辅助 / 诱导 T 细胞	21	成熟 B 细胞、滤泡树突细胞
	单核细胞、巨噬细胞	22	成熟 B 细胞、毛细白细胞白血病细胞
5	胸腺细胞、T 细胞亚群	23	活化 B 细胞和巨噬细胞
	B 细胞亚群		嗜酸性粒细胞、血小板
6	胸腺细胞、T 细胞和 B 细胞亚群	24	B 细胞、粒细胞
7	大多数的 T 细胞	25	活化 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞
8	细胞毒 / 抑制 T 细胞	26	活化 T 细胞和 B 细胞、巨噬细胞
9	前 B 细胞、单核细胞、血小板	27	胸腺细胞亚群、成熟 T 细胞
10	淋巴系祖细胞、粒细胞		EBV 转化的 B 细胞
11a	白细胞	28	T 细胞亚群、活化 B 细胞
11b	粒细胞、单核细胞、NK 细胞	29	普遍存在（红细胞上无）
11c	粒细胞、单核细胞、NK 细胞	30	活化的 T 细胞和 B 细胞
	B 细胞亚群、T 细胞亚群		Reed-Sternberg 细胞

续表

CD	主要表达细胞	CD	主要表达细胞
31	血小板、单核细胞、巨噬细胞	52	白细胞（血小板和红细胞阴性）
32	单核细胞、粒细胞 B 细胞、嗜酸性粒细胞	53	全部白细胞
33	髓系祖细胞、单核细胞	54	内皮细胞、许多活化细胞类型
34	造血前体细胞 毛细血管内皮细胞	55	许多造血系和非造血系细胞
35	粒细胞（嗜酸性粒细胞阴性） 单核细胞、B 细胞 红细胞、某些 NK 细胞	56	NK 细胞
36	单核细胞、巨噬细胞 血小板（微弱）	57	NK 细胞、T 细胞、B 细胞亚群
37	成熟 B 细胞、T 细胞 和髓系细胞（弱）	58	许多造血系和非造血系细胞
38	浆细胞、胸腺细胞、活化 T 细胞	59	许多造血系和非造血系细胞
39	成熟 B 细胞、单核细胞 某些巨噬细胞、血管内皮细胞	W60	血小板、T 细胞亚群
40	B 细胞、单核细胞（弱） 肿瘤细胞	61	血小板、巨核细胞
41	血小板、巨核细胞	62E	内皮细胞
42a	血小板、巨核细胞	62L	B 和 T 细胞、单核细胞 NK 细胞
42b	血小板、巨核细胞	62P	血小板、内皮细胞、巨核细胞
42c	血小板、巨核细胞	63	活化血小板、单核细胞、巨噬细胞
43	白细胞（不包括外周血 B 细胞）	64	单核细胞
44	白细胞、红细胞、血小板（弱） 脾细胞	W65	粒细胞、单核细胞
44R	分子的不同剪接方式	66a	中性粒细胞
45RA	B 细胞、T 细胞亚群、单核细胞	66b	粒细胞
45	B 细胞、T 细胞亚群 单核细胞、巨噬细胞、粒细胞（弱）	66c	中性粒细胞、克隆化肿瘤
45RO	T 细胞、B 细胞亚群 单核细胞、巨噬细胞	66d	中性粒细胞
46	血源性及非血源性细胞（红细胞阴性）	66e	成人上皮细胞克隆、克隆化肿瘤
47	所有的细胞类型	67	现称 CD66b
48	白细胞	68	单核细胞、巨噬细胞
49a	活化 T 细胞、单核细胞	69	活化 T、B 细胞、巨噬细胞、NK 细胞
49b	B 细胞、单核细胞、血小板	70	活化 T、B 细胞 Reed-Sternberg 细胞、巨噬细胞（弱）
49c	B 细胞	71	活化 T、B 细胞 巨噬细胞、增殖中的细胞
50	粒细胞（血小板和红细胞阴性）	72	全 B 细胞
51	血小板	73	B 细胞和 T 细胞亚群
51/61	血小板、内皮细胞复合体	74	B 细胞、巨噬细胞、单核细胞
		W75	成熟 B 细胞、T 细胞亚群（弱表达）
		W76	成熟 B 细胞、T 细胞亚群 内皮细胞
		77	活化 B 细胞、内皮细胞、滤泡中心 B 细胞
		W78	B 细胞
		79a	B 细胞特异表达
		79b	B 细胞特异表达
		80	体内 B 细胞亚群

续表

CD	主要表达细胞	CD	主要表达细胞
	体外大多数活化的 B 细胞		体外活化的巨噬细胞
81	B 细胞 (广泛表达于淋巴细胞上)	106	内皮细胞
82	广泛表达于白细胞上 (弱), 不包括红细胞	107a	活化的血小板
83	循环的树突状细胞特殊标记	107b	活化的血小板
	活化 B、T 细胞和生发中心细胞	W108	脾脏中活化的 T 细胞、某些基质细胞
W84	血小板和单核细胞 (强)、循环 B 细胞 (弱)	W109	活化 T 细胞、血小板、内皮细胞
85	循环 B 细胞 (弱)、单核细胞 (强)	110~114	尚未确定
86	循环单核细胞、活化 B 细胞	115	单核细胞、巨噬细胞、胎盘
	生发中心细胞	W116	单核细胞、中性粒细胞、内皮细胞
87	粒细胞、单核细胞		嗜酸性粒细胞、成纤维细胞
	巨噬细胞、活化 T 细胞	117	骨髓干细胞
88	多形核白细胞、巨噬细胞	118	广泛表达
89	中性粒细胞、单核细胞	119	巨噬细胞、单核细胞
	巨噬细胞、T、B 细胞亚群	120a	B 细胞、表皮细胞
W90	骨髓中 CD34 ⁺ 亚群、脐血、胎肝		大多数细胞类型
91	单核细胞、某些非血源性细胞系		表皮细胞上高表达
W92	中性粒细胞、单核细胞、血小板	120b	大多数细胞类型
93	中性粒细胞、单核细胞		髓细胞系高表达
	内皮细胞	W121a	T 细胞、胸腺细胞
94	NK 细胞、 α/β 、 γ/δ T 细胞亚群		成纤维细胞、内皮细胞
95	包括髓系和 T 淋巴母细胞系	W121b	B 细胞、巨噬细胞、单核细胞
96	活化 T 细胞	122	NK 细胞、休止 T 细胞亚群
97	活化的细胞		某些 B 细胞系
98	T、B 细胞 (弱)、单核细胞 (强)	123	骨髓干细胞、粒细胞
	大多数人细胞系		单核细胞、巨核细胞
99	外周血淋巴细胞、胸腺细胞	W124	成熟的 B 和 T 细胞
99R	B、T 淋巴细胞、某些白血病细胞		造血前体细胞
100	广泛表达在血源性细胞	125	嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞
W101	粒细胞、巨噬细胞	126	活化 B 细胞和浆细胞 (强)
102	静止淋巴细胞、单核细胞		多数白细胞 (弱)
	血管内皮细胞 (最强)	W127	骨髓淋巴系前体细胞、前 B 细胞
103	表皮内淋巴细胞		成熟 T 细胞、单核细胞
	2%~6% 的外周血淋巴细胞	W128	中性粒细胞、嗜碱性粒细胞
104	表皮细胞 (Schwann 细胞)		T 细胞亚群
	某些肿瘤细胞	129	尚未划分定
105	内皮细胞、骨髓细胞亚群	130	活化 B 细胞和浆细胞 (强)
			多数白细胞 (弱)、内皮细胞

(二) 小鼠白细胞分化抗原

对小鼠淋巴细胞有重要鉴别意义的分化抗原有胸腺细胞抗原、淋巴细胞抗原等。

1. 胸腺细胞抗原 (thy-1) 此抗原是 Reif 等于 1964 年首先在小鼠中发现的抗原。经血清学方法证明, 此抗原主要存在于小鼠胸腺细胞表面, 在周围血及淋巴组织中的 T 细胞上也存在相当数量。在脑组织、上皮细胞及成纤维细胞上也可少量存在。但 B 淋巴细胞表面不具有此种抗原, 故可用 Thy-1 抗原作为鉴定小鼠 T 淋巴细胞的标志。

2. 淋巴细胞抗原 (Ly) 此抗原为 Boyse 等于 1972 年在纯系小鼠淋巴细胞上发现的另一种分化抗原。其中仅存在于胸腺细胞和 T 细胞上者称为 Lyt 抗原, 仅存在 B 细胞上者称为 Lyb 抗原, 也有二者共有的称为 Ly 抗原。编码 Lyt-1 抗原的基因定位于第 19 对染色体上, 而编码 Lyt-2 和 Lyt-3 抗原的基因呈紧密连锁不易发生交换, 可作为一个传递遗传单位给子代细胞, 它定位于第 6 对染色体上。每个胸腺细胞或 T 细胞表面皆可表达 Lyt 抗原, 但并非每个细胞上都带有全部 Lyt 抗原, 而是有些为 Lyt-1⁺ 细胞, 有些是 Lyt-2⁺、3⁺ 细胞。其后证明 Lyt-1⁺ 细胞具有辅助功能, 可促进免疫功能, 故称为辅助性 T 细胞 (T_H), 而 Lyt-2⁺、3⁺ 细胞则具有抑制免疫功能或杀伤靶细胞的特性, 故称为抑制性或杀伤性 T 细胞 (T_s/T_c)。因此可根据 Lyt 抗原的不同将小鼠 T 细胞分为功能不同的亚类。

3. L₃T₄ 抗原 Dialynus 于 1983 年应用单克隆抗体 (CrK1.5) 鉴定了一种新的小鼠 T 细胞分化抗原, 与人 T 细胞的 T₄ 分化抗原相当, 故命名为 L₃T₄ 抗原。它存在于小鼠成熟 T 细胞上, 并与 Lyt-2 抗原的表达是相互排斥的, 并证明 L₃T₄⁺ 细胞具有辅助功能, 是 T_H 细胞。而 Lyt-2⁺ T 细胞具有杀伤或抑制功能, 是抑制性或杀伤性 T 细胞 (T_s/T_c)。其后用较精确的实验证明 Lyt-1 抗原可存在于所有 T 细胞表面, 因而不能用于 T 细胞亚类鉴别, 而 L₃T₄ 和 Lyt-2 抗原就成为小鼠 T 细胞亚类鉴别的主要抗原。这二种抗原亦可存在于不成熟的胸腺细胞上, 因此对小鼠 T 细胞分化的研究也具有重要意义。

4. 胸腺白血病细胞抗原 (thymus leukemia antigen, TL) 及 Q_a 抗原 TL 抗原是 Old 和 Boyse 等在 20 世纪 60 年代首先发现的。它仅存在于小鼠胸腺细胞表面, 当胸腺细胞分化成熟为外周 T 细胞时, 则 TL 抗原消失。所以 TL 抗原是胸腺内不成熟 T 细胞的主要标志。TL 抗原并不存在于所有纯系小鼠的胸腺细胞上, 根据 TL 抗原出现与否, 可将小鼠分为 TL 阳性和阴性二系。当 TL 阴性鼠系患白血病时, 其 T 细胞表面也出现 TL 抗原。

决定 TL 抗原的基因 (TL_a) 与 H-2 密切连锁, 邻近于 H-2D 端。在 H-2D 右侧和 TL_a 区之间还有几个基因也编码淋巴细胞膜分子, 其中包括 Q_a, 这些基因与 H-2 之间的关系尚不清楚。

Q_a 抗原是由 H-2D 和 TL_a 之间的 Q_a 编码的分子, 可用血清学方法检测, 但尚未被承认, 故暂称为 Q_a 抗原 (questionable antigen, Q_a)。可包括 Q_a1~Q_a5 抗原。其 Q_a1、2、3 可出现在分化不同阶段的 T 细胞表面, 并证明 T_H 细胞为 Q_a1⁻, 而诱导性 T 细胞 (T_i) 则为 Q_a1⁺, 因此 Q_a 抗原对进一步区别 T 细胞亚类可能有意义。

三、主要组织相容性抗原

本世纪初即已发现在不同种属或同种不同品系动物间进行正常组织或肿瘤组织移植

会出现排斥反应，它是供体与受体组织不相容的反映。其后证明移植排斥反应的本质是一种免疫反应，它是由细胞表面的同种异型抗原诱导的，称这种抗原为组织相容性抗原 (histocompatibility antigen, HA)，或称移植抗原 (transplantation antigen, TA)。

机体内与排斥反应相关的抗原系统可多达 20 种以上，其中能引起强排斥反应的抗原称为主要组织相容性抗原系统 (major histocompatibility antigen)，而引起弱排斥反应称为次要组织相容性抗原系统 (minor histocompatibility antigen)。小鼠的主要组织相容性抗原系统称为 H-2 系统，人则称为人白细胞抗原系统 (human leucocyte antigen, HLA)。

二者均受遗传支配，编码主要组织相容性抗原系统的基因是由多基因座组成，故称之为主要组织相容性基因复合体 (major histocompatibility complex, MHC)。

现已证明控制机体免疫应答能力的基因 (immune response gene, Ir 基因) 也存在于 MHC 内，因此 MHC 不仅与移植排斥有关也与免疫应答的调节相关。

(一) MHC 基因结构

1. 小鼠 H-2 基因复合体 (H-2 complex) 20 世纪 30 年代 Gorer 等在鉴定近交系小鼠血型抗原时曾发现四组红细胞抗原，命名为抗原 I、II、III 和 IV。其后证明抗原 II 是一种组织相容性抗原，故称小鼠的组织相容性抗原为 H-2 (histocompatibility antigen-2, H-2)。以后相继证明编码 H-2 抗原的基因定位于小鼠第 17 对染色体上，并证明是由多基因组成，故称此基因群为主要组织相容性基因复合体。(图 1-1-1)

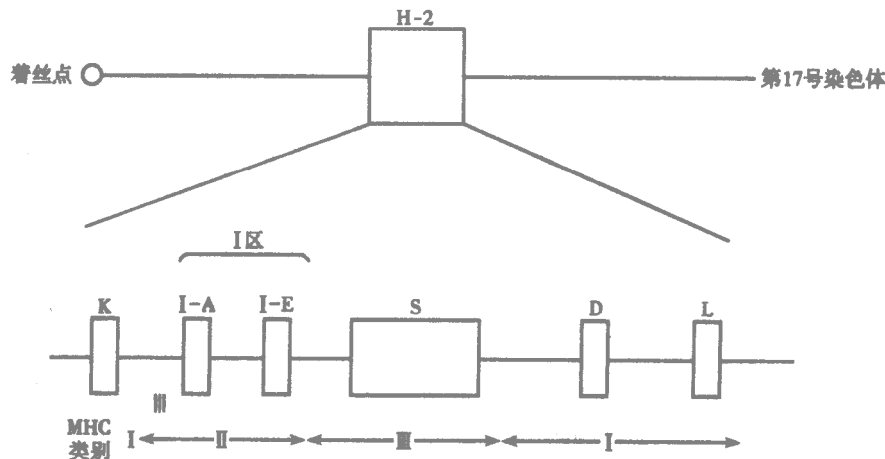


图 1-1-1 小鼠 H-2 复合体结构示意图

这是一组紧密连锁的基因群，位于第 17 对染色体上一个狭窄区段内。它是由四个遗传区域组成，即 K 区、I 区、S 区和 D 区。其中 I 区又可分为二个亚区即 I-A 和 I-E 亚区。每个亚区内至少包括一个基因。

Klein 按其功能将 MHC 基因分为三类，即 I 类座包括 K、D 和 L 座，其编码分子称为 I 类分子，即 K、D 和 L 分子。II 类座包括 I-A 和 I-E 二个，其编码分子称为 II 类

分子,即 I 区相关抗原 (I region associated antigen, Ia 分子)。Ⅲ类座可包括 C4、C2、Bf、TNF 等基因,其编码分子称为 Ⅲ类分子,包括血清因子,补体分子及肿瘤坏死因子 (TNF) 等。

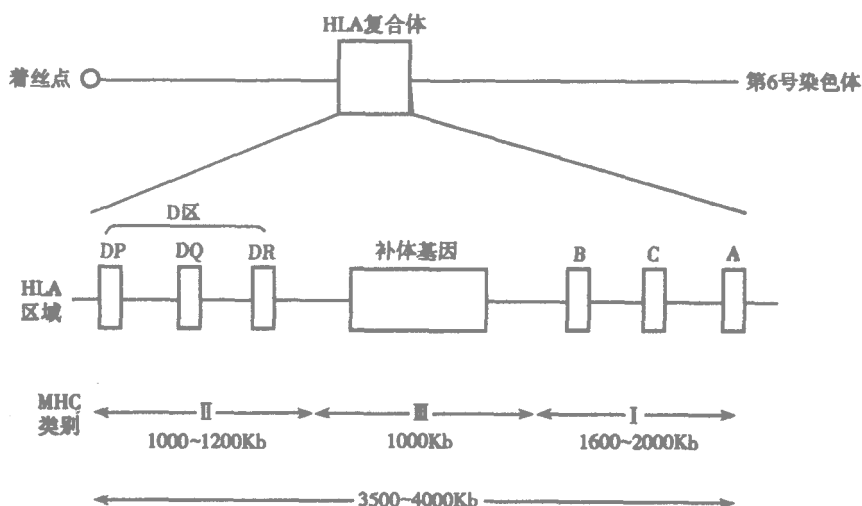


图 1-1-2 人 HLA 复合体结构示意图

2. 人 HLA 基因复合体 人组织相容性抗原也是受多基因控制,称之为人类主要组织相容性基因复合体 (HLA 复合体)。它定位于第 6 对染色体上,也是由四个基因区组成,即 HLA-A、B、C 及 HLA-D 区。D 区相当于小鼠的 I 区,由三个亚区组成,即 HLA-DP、HLA-DQ 和 HLA-DR 亚区。(图 1-1-2)

HLA 复合体与小鼠相同,也分为三类基因,即 I 类基因包括 HLA-A、B、C。II 类基因包括 HLA-DR、DP、DQ,每个基因都表现为复等位基因,它们可编码 HLA 抗原分子。III 类基因可编码部分补体分子、肿瘤坏死因子以及热休克蛋白 70 (HSP70) 等分子。

(二) MHC 分子结构

1. MHC 类分子 MHC I 类分子可包括人 HLA-A、B、C 抗原分子及小鼠 H-2D、H-2L 和 H-2K 抗原分子。MHC I 类

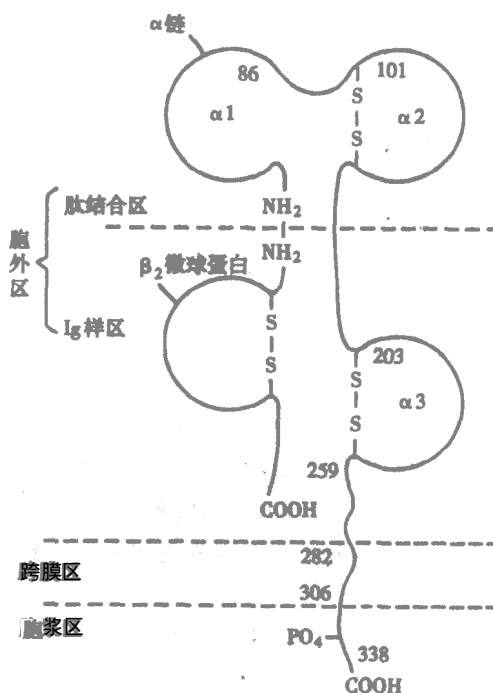


图 1-1-3 MHC I 类分子结构示意图

分子由二条肽链组成，一条为多态性糖蛋白分子称为 α 链或重链，分子量为 43KD，由 MHC 编码，与 β 链非共价键结合，整个 I 类分子通过 α 链固定于细胞膜上。（图 1-1-3）

α 链可分为三个区，自 NH_2 末端开始依次为胞外区、穿膜区和胞内区组成。胞外区可分为 α_1 、 α_2 及 α_3 三个片段功能区，其中 α_1 和 α_2 可形成一槽状结构，是与多肽抗原结合的部位，也是决定 I 类分子多态性残基的区域。 α_3 片段与免疫球蛋白稳定区（C 区）有同源性，是 I 类分子与 CD8 分子结合的区域。胞内区位于胞浆内，可被磷酸化，可能与信号传递有关。另一条链为 β 链（轻链），分子量为 12KD，为非 MHC 编码。它由第 15 对染色体上相应基因编码，称为 β_2 微球蛋白（ $\beta_2\text{M}$ ），与 α 链非共价结合形成完整的 I 类分子。

2. MHC II 类分子 MHC II 类分子可包括 HLA-DR、DQ、DP 分子及小鼠的 I-A 和 I-E 分子。II 类分子亦由二条大小不同的糖蛋白链组成。一条为 β 链，分子量为 25~29KD，另一条为 α 链，分子量为 31~34KD，也是非共价结合，二条链都由 MHC 编码。（图 1-1-4）

II 类分子胞外区由二个功能区片段组成，分别称为 α_1 、 α_2 和 β_1 、 β_2 片段。其中由 α_1 和 β_1 形成的槽状结构是与多肽抗原片段结合的部位（可结合约 14AA 残基）。II 类分子的多态性残基也主要集中在此区域。这种多态性决定了多肽结合部位的生化结构，也决定了与多肽片段结合以及 T 细胞受体识别的特异性亲和力。由 α_2 和 β_2 片段构成 Ig 样非多态区，在抗原呈递过程中是 II 类分子与 CD4 分子结合的区域。

（三）MHC 分子的分布及功能

各类 MHC 抗原分子的组织分布不同。I 类抗原可广泛分布于体内各种有核细胞表面，包括血小板和网织红细胞。除某些特殊血型外，成熟红细胞一般不表达 I 类抗原。不同组织细胞表达 I 类抗原的密度各异。外周血白细胞、脾脏及淋巴结细胞含量最高，其次为肝、肾、皮肤、血管内皮细胞和肌肉。但神经细胞和成熟的滋养层细胞不表达 I 类抗原。

II 类抗原分子的细胞分布与 I 类抗原明显不同，后者可存在于多种组织细胞上。而前者只存在于少数种类的细胞。它主要存在于 B 淋巴细胞、巨噬细胞、血中单核细胞以及上皮细胞中的朗格汉斯细胞和脾及淋巴结中的树突状细胞等。不存在于静息 T 淋巴细胞上，但可出现于活化 T 细胞上。

MHC 抗原最初是作为移植抗原而被发现的，它是引起移植排斥反应的主要抗原系统。即这种抗原配型不合可引起受者的免疫应答，能排斥移植的供体组织，这是一种排

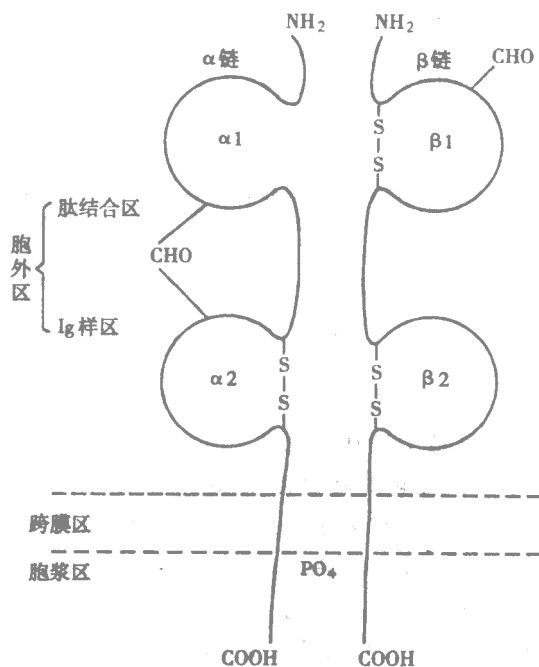


图 1-1-4 MHC II 类分子结构示意图

异现象。

但 MHC 分子广泛分布于各种细胞，它对机体自身有什么重要生理学意义？70 年代后证明 MHC 分子具有重要的免疫生理功能。

MHC 分子可约束免疫细胞间的相互作用，在发生免疫应答过程中无论是抗原呈递细胞（APC）或靶细胞与辅助性 T 细胞（ T_H ）或杀伤性 T 细胞（ T_c ）相互作用时，它们必须具有相同的 MHC 表型才能发挥作用，称这种现象为 MHC 限制性。APC 与 T_H 间相互作用是受 MHC II 类抗原的限制，而靶细胞与 T_c 间的相互作用是受 MHC I 类抗原的限制。这种限制性的机制已证明是由于 MHC 分子可与降解的外源性抗原被肽片段或内源性合成的抗原肽片段相结合，然后被运送至胞膜才能被 T 细胞抗原受体所识别。所以 MHC 分子在免疫生理中的作用可视为抗原呈递分子。

近年的研究证明 MHC 分子不仅在抗原识别、免疫调节中发挥重要生理作用，并且对 T 细胞在胸腺内分化成熟过程中也起着重要作用，它也是参与胸腺细胞选择作用的重要分子。

第三节 免疫细胞表面受体分子

一、T 淋巴细胞抗原识别受体（T cell antigen receptor, TCR）

（一）TCR $\alpha\beta$

TCR 是 T 细胞识别蛋白质抗原的特异性受体，不同的 T 细胞克隆其抗原识别受体的分子结构也不相同。大多数成熟 T 细胞（约占 95%）的 TCR 分子是由 α 和 β 异二聚体肽链组成的 TCR $\alpha\beta$ 分子。二条肽链都由膜外区、穿膜区及胞浆区组成。TCR 属于 Ig 超家族，膜外区包括可变区（V 区）及稳定区（C 区）。

编码人 TCR α 链和 β 链基因分别定位于第 14 号和第 7 号染色体。 α 链是由 V.J.C 基因片段编码的肽链。 β 链是由 V.D.J.C 基因片段编码的肽链。每个基因又各有不同的等位基因，在 T 细胞发育早期与 Ig 基因一样经历基因重排、转录和翻译为肽链。TCR 的特异性是由 α 及 β 链的 V-J 及 V-D-J 基因片段决定的。因此二条链基因重排后可形成千百万种不同特异性的 TCR 分子，故可识别环境中多种多样的抗原。TCR 可与 CD3 分子组成 TCR 复合分子（TCR complex），TCR 可识别抗原而 CD3 分子则与信号传导有关（图 1-1-5）

（二）TCR $\gamma\delta$

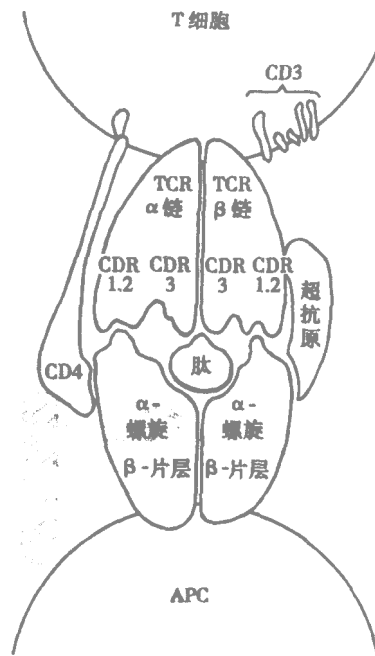


图 1-1-5 TCR 结构示意图

另一种 TCR 是由 γ 和 δ 链组成的 $\text{TCR}\gamma\delta$ 分子，它是由 γ 和 δ 基因编码的分子。这种 $\text{TCR}\gamma\delta\text{T}$ 细胞多见于胸腺内早期 T 细胞 (CD4^- , CD8^- , $\text{TCR}\gamma\delta^+$) 而在人周围血成熟 T 细胞 (CD3^+ , $\text{TCR}\gamma\delta^+$) 中所占比例甚少，约为 1%~10%。在小鼠脾脏、表皮细胞和肠道上皮细胞中亦可发现 $\gamma\delta^+$ T 细胞。对这种新发现的 T 细胞的生理功能尚不够清楚，但它们可能是具有原始受体的第一防线的防御细胞，与清除表皮及上皮细胞内异物有关。它们可识别高度保守的抗原，如结核杆菌、肠毒素和热休克蛋白等抗原，在人和小鼠均表明它们可识别 MHC 或 MHC 样分子。

二、B 淋巴细胞抗原识别受体

B 淋巴细胞抗原识别受体 (B cell antigen receptor, BCR) 与 TCR 一样，也是由一组复合分子组成。即由特异识别抗原的分子和信号传导分子组成的 BCR 复合分子 (BCR complex)。BCR 识别抗原的分子早已证明是由 B 细胞表面免疫球蛋白分子 (Surface immunoglobulin, SIg) 组成，它是由二条相同的重链 (H) 和二条相同的轻链 (L) 构成的 4 肽链分子。SIg 均为单体结构，在正常人外周血中多数 B 细胞只表达 SIgG、SIgA 或 SIgE。SIg 是鉴别 B 细胞的主要标志，可用荧光素标记的抗 Ig 抗体检测 B 细胞。近年的研究证明 BCR 还与另一组相关分子非共价结合，它们是由二硫键连接的异二聚体分子组成，称之为 Ig- α 和 Ig- β 链 (分别命名为 CD79a 和 CD79b)。它们的功能与信号传导有关，与 TCR 中 CD3 分子的作用相似 (图 1-1-6)

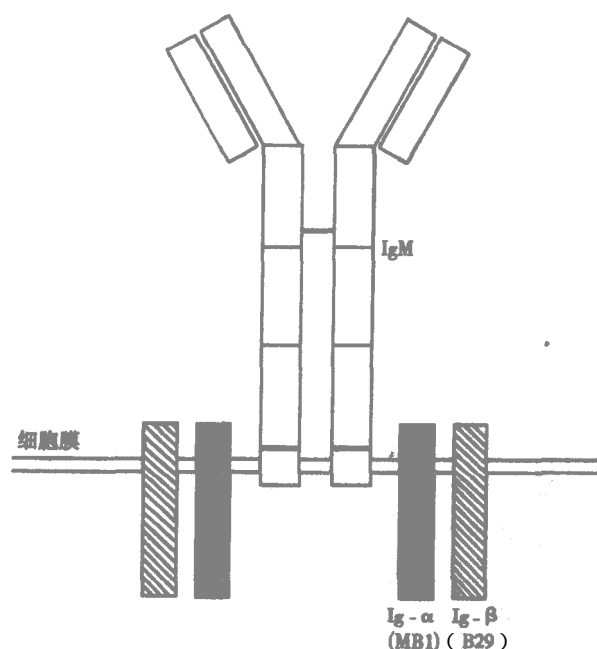


图 1-1-6 BCR 结构示意图

BCR 能识别可溶性蛋白质抗原分子，它识别的表位是构像决定族 (conformational

determinants) 这一特性与 TCR 明显不同。B 细胞经 BCR 信号传导可引起胞浆内一系列生化变化及核内基因的活化、转录与表达。依其刺激的性质及 B 细胞分化阶段的不同,最终可导致 B 细胞的活化、增殖、分化、不应答或诱导细胞凋亡 (apoptosis)。(表 1-5)

表 1-5 BCR 与 TCR 识别抗原的比较

BCR-Igα-Igβ 复合分子	TCR-CD3 复合分子
配体-受体相互作用: 抗原-BCR	三分子复合物相互作用: 抗原-MHC-TCR
直接结合游离抗原	不能与游离抗原结合
可与任何蛋白质抗原发生应答	只能与 MHC-肽应答
识别抗原的空间构型决定簇 (15AA)	识别抗原肽段的线性肽片段 (9-12AA)

三、IgFc 受体

许多免疫细胞表面都有免疫球蛋白 Fc 受体,它是结合免疫球蛋白 Fc 段的分子结构。因结合不同类别 Ig 的 Fc 受体其性质各异,细胞上 Fc 受体的类型和数目也是不相同的。

大多数 B 细胞表面具有 IgGFc 受体 (FcγR) 能与 IgGFc 段结合。活化 B 细胞此受体密度明显增高。分化至晚期又下降。FcγR 可与免疫复合物结合,与 B 细胞活化有关。(表 1-6)

表 1-6 IgFc 受体

受 体	配 体	细 胞 分 布
FcγR I (CD64)	IgG 单体	单核及巨噬细胞, 活化中性粒细胞,嗜酸性粒细胞
FcγR II (CD32)	IgG	单核及巨噬细胞,粒细胞, B 及 T 淋巴细胞,朗格汉斯细胞
FcγR III (CD16)	IgG 聚合物	NK 细胞,中性粒细胞,活化单核细胞,巨噬细胞, T 淋巴细胞
FcεR I (-)	IgE	肥大细胞,嗜碱性粒细胞
Fcε II (CD23)	IgE	单核及巨噬细胞,嗜酸性粒细胞, B 淋巴细胞,血小板
FcαR (-)	IgA	单核及巨噬细胞, NK 细胞, T 及 B 淋巴细胞,红细胞
FcμR (-)	IgM	B 淋巴细胞

四、补体受体

Uhr 等在 20 世纪 60 年代发现由抗原、抗体与补体分子形成的免疫复合物能与部分豚鼠淋巴细胞结合。如从复合物中除去补体则复合物与细胞的结合明显减少,证明细胞表面有补体受体的存在。其后应用抗羊红细胞抗体 (A) 和补体 (C) 致敏的羊红细胞 (E) 形成的复合物 (EAC) 可与细胞表面的补体受体结合形成花环,称为 EAC 花环,可用以检测补体受体。(表 1-7)

多数 B 细胞表面有补体受体 (complement receptor, CR)。除 B 细胞外,单核吞噬

细胞、中性粒细胞、NK 细胞、哺乳类动物血小板、人及灵长类红细胞上均有补体受体。B 细胞的补体受体与其活化有关，补体受体也能促进吞噬细胞的吞噬作用。此外，免疫粘附作用以及抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用也与补体受体有关。

表 1-7 补体受体介导的生物效应

受 体	配 体	细 胞 分 布	生 物 效 应
CR1	C3b iC3b	红细胞、中性粒细胞、单核细胞	抑制补体活化、清除免疫复合物
	C4b iC4b	巨噬细胞、B 细胞、树突状细胞	促进吞噬作用、免疫调节作用
	C3c	肾小球上皮细胞	
CR2 (EBV 受体)	iC3b, C3dg	B 细胞、树突状细胞	淋巴细胞活化、EB 病毒受体
	C3d, EBV	鼻咽部上皮细胞	增强 K 细胞杀伤作用
	IFN- α		
CR3 (Mac-1)	iC3b	中性粒细胞、单核细胞、NK 细胞	细胞粘附作用、促进吞噬作用
	植物凝集素	树突状细胞、巨噬细胞	
	某些细菌多糖		
CR4 (gp150/95)	iC3b, C3d,	中性粒细胞、单核细胞	促进白细胞间粘附作用
	C3dg	巨噬细胞、血小板	

五、丝裂原受体

丝裂原系来自植物的糖蛋白或细菌产物，又称为有丝分裂素或有丝分裂原。它能与多种细胞膜糖类及寡糖基结合，并能促进细胞活化和诱导细胞分裂。由于细胞膜含有不同糖基，与之结合的分裂素亦不同，分裂素以非特异方式刺激所有细胞增殖，无选择性。故可以认为是多克隆活化剂，与此它与抗原有选择的克隆活化是不相同的。

T 和 B 淋巴细胞表面都有丝裂原受体 (mitogen receptor, MR)。在体外可非特异性刺激静息淋巴细胞向母细胞转化。这种转化使细胞 DNA 增加、出现细胞体积增大、胞浆增多、嗜碱性以及产生有丝分裂等形态变化。这种转化过程对研究淋巴细胞功能变化及淋巴细胞早期活化的生化变化甚为重要。这种淋巴细胞转化过程可用³H-TdR 掺入，检测 DNA 合成变化，或借光学显微镜观察其形态变化而测知。植物凝血素 (PHA)、刀豆蛋白 (ConA) 可诱导 T 细胞转化，常用于 T 细胞功能检测，美洲商陆 (PWM) 可诱导 T 和 B 细胞转化，细菌脂多糖 (LPS) 能引起 B 细胞转化。

六、绵羊红细胞受体

人 T 细胞表面有能与绵羊红细胞结合的受体 (ER)，称为 E 受体 (ER)。E 受体在体外可与绵羊红细胞表面的配体在一定条件下结合，可在 T 细胞表面形成花环状，称为 E 花环。用这个方法可检测人外周血 T 细胞的相对百分数，可作为判断人 T 细胞相对数量指标之一。

E 受体已证明是分子量为 30~60KD 的糖蛋白分子。应用单克隆抗体鉴定 E 受体，认为它是一种新的 T 细胞分化抗原，命名为白细胞分化抗原 2 (CD2)。目前认为，E

受体可能是介导 Ca^{2+} 依赖的 T 细胞旁路活化途径，是和通过 T 细胞抗原受体（TCR）不同的另一活化途径。

七、细胞因子受体

免疫细胞表面具有细胞因子受体（cytokine receptor, CKR），对免疫细胞的分化与活化有重要作用。细胞因子都是通过与靶细胞表面高亲和力的特异性受体结合后才能发挥其生物学效应。细胞因子受体与其它膜表面受体一样，均由三个功能区组成，即膜外区（细胞因子结合区），跨膜区（疏水性氨基酸富有区）和膜内区（信号传导区）。细胞因子受体存在有单链、双链或三链不同形式的结构。最近的研究发现，有些细胞因子受体共同使用同一条肽链，如 IL-3、IL-5 和粒单核细胞-克隆刺激因子（GM-CSF）共同使用同一 β 链，IL-2、IL-4 和 IL-7 共同使用同一 γ 链。由于细胞因子在受体水平存在相似性，因而会使用共同的信号传导途径，发挥类似的生物学效应。根据细胞因子受体膜外区的氨基酸序列，可将其分为 3 个主要受体家族。

（一）造血生长因子受体家族

大部分细胞因子如 IL-2, 4, 5, 6, 7, 9 等的受体均属于这一家族（HPR）。其典型的结构特点是含有 Trp-Ser-X-Trp-Ser（W-S-X-W-S）的五联保守序列，与结合细胞因子功能密切相关。

（二）Ig 超家族

IL-1 受体，单核细胞克隆刺激因子（M-CSF）受体等属于这一家族，IL-6 受体同时含有 Ig 超家族和 HPR 家族两个结构区。这一超家族的特点是均在膜外区含有 Ig 样分子结构，每个 Ig 样功能区由 100 个左右的氨基酸组成，通过二硫键形成稳定的发夹样反平行的 β 片层折叠结构。

（三）干扰素受体超家族

干扰素 α 和 β 共用同一受体，与干扰素 γ 受体的结构有类似之处，均含一段 200 个氨基酸的保守序列，其中 4 个半胱氨酸是共有的。

八、粘附受体

免疫细胞向损伤和异物入侵组织的迁移，及其在血液和淋巴液之间的循环，可使其发挥有效的免疫监视和免疫防御作用。

淋巴细胞回归到淋巴组织以及淋巴细胞自血流中经与内皮细胞相互作用后外渗到炎症组织，都与这些细胞表面的糖蛋白分子相关。淋巴细胞的归巢（homing）及免疫细胞的迁移首先需要与淋巴组织的微静脉高内皮细胞（HEV）或血管内皮细胞结合。这种结合是由其表面的受体分子与相应组织内皮细胞的配体分子介导的细胞粘附所致。因此将这些介导细胞之间粘附的受体分子统称之为粘附分子。

由粘附分子介导的细胞与细胞之间及细胞与细胞外基质（extra cellular matrix, ECM）成分的结合对免疫细胞的分化、活化、增殖及信号传导均起重要作用。根据粘附分子的结构特点可将其分为四族分子，即免疫球蛋白超家族、整合素族、选择素族粘附分子及钙离子依赖的粘附分子（ Ca^{2+} dependent AM, cadherin），现已将粘附分子归类