

Chapter 1 绪论

1.1 免疫学的过去，现在与未来

1.1.1 免疫学发展简史

天花→种痘（人痘，牛痘）

路易斯·巴斯德→疫苗

1) 发现细菌是致病的主要因素

2) 发现毒力减弱的病原菌可以帮助机体建立对疾病的免疫力，从而制备出了鸡霍乱，炭疽，狂犬病的疫苗，建立了现代制备疫苗的基础。

3) 第一个在人体实施疫苗接种以治疗和预防疾病的人。

1.1.2 免疫学建立及早期发展

抗体的发现：1890 年，德国学者 Von Behring 和日本学者北里发现了抗白喉毒素，并证实抗毒素能够在体内中和外毒素的毒性作用，揭示了免疫系统的作用方式；奠定了过继免疫治疗的理论和实践基础；提供了蛋白研究的工具

体液学派与细胞学派：

体液派：体液中的抗体是构成机体免疫力的基础。

代表人物： P. Ehrlich (Germany) ——侧链学说

细胞派：细胞是构成机体免疫力的基础。

代表人物： E. Metchnikoff (Russia)——吞噬细胞，炎症及细菌的清除

免疫学发展过程中的重大事件：

- 1901 E.A. Von Behring (Germany) ： 抗血清及其用于白喉的治疗

- 1908 E. Metchnikoff (Russia) and P. Ehrlich (Germany) 细胞吞噬现象，细胞免疫

和体液免疫理论

- 1913 C.R. Richet (France) 过敏的免疫学机制.
- 1919 J. Bordet (Belgium) 补体的发现
- 1930 K. Landsteiner (Austria/USA) 血型的发现

1900 年：发现两个人的血混合在一起会出现凝集现象，并确认凝集是因为血清中的抗体和红细胞的反应。

1901 年：确认了有三种血型抗原。

1907 年，第一例成功的输血完成。

- 1951 M. Theiler (South Africa) 黄热病疫苗
- 1957 D. Bovet (Italy/Switzerland) 发现组胺及其对心血管系统和肌肉系统的作用
- 1960 Sir F.McFarlane Burnet (Australia) and Sir P.B. Medawar (Great Britain) 获

得性免疫耐受的发现

- 1972 G.M. Edelman (USA) and R.R. Porter (Great Britain) 抗体分子结构解析
- 1977 R. Yalow (USA) 放射免疫法检测激素
- 1980 B. Benacerraf (USA), J. Dausset (France) and G.D. Snell (USA) 发现 MHC

及其对免疫功能的调控

- 1960 Sir F.McFarlane Burnet (Australia) and Sir P.B. Medawar (Great Britain) 获

得性免疫耐受的发现

- 1972 G.M. Edelman (USA) and R.R. Porter (Great Britain) 抗体分子结构解析
- 1977 R. Yalow (USA) 放射免疫法检测激素

- 1980 B. Benacerraf (USA), J. Dausset (France) and G.D. Snell (USA) 发现 MHC

及其对免疫功能的调控

主要组织相容性抗原的发现，阐明了组织排斥的机制，扫清了组织移植的障碍，推动了器官移植的广泛开展。

- 1984 N.K. Jerne (Denmark/Switzerland) 淋巴细胞发育过程中获得抗原特异性的机制及其对免疫系统的调控

- 1984 G.J.F. Köhler (Germany/Switzerland) and C. Milstein (Argentina/Great Britain) 单克隆抗体的制备方法

- 1987 S. Tonegawa (Japan/USA) 抗体多样性产生的基因基础

- 1990 J.E. Murray and E.D. Thomas (USA) 器官和细胞移植

- 1996 P. Doherty and R. Zinkernagel (USA) 揭示了免疫细胞如何识别被病毒感染的细胞

- 2011 B.A. Beutler (USA) and J.A. Hoffmann (France) 固有免疫的活化 R. M. Steinman (USA) 树突状细胞的活化及其在适应性免疫中的作用。

- 2018. James P. Allison and Tasuku Honjo 免疫检查点与肿瘤治疗

1.1.3 现代免疫学时期

自上世纪 70 年代以来，得益于其他技术的发展，免疫学的发展进入到了现代免疫学时期。

1 免疫学的研究深入到分子水平

2 免疫学的方法广泛应用于生命科学的研究和临床应用。

3 免疫的基本问题从“免疫系统如何识别自我与非我”转向“免疫系统如何识别安全的信号和危险的信号”论。

4 基于免疫学理论的治疗方法大量涌现

1.2 免疫系统的基本功能

免疫防御：驱除外来微生物，组织等

免疫监视：清除突变的细胞，防止肿瘤的发生

免疫自稳：清除衰老或死亡的细胞，维持内环境稳定

1.3 免疫系统的运作方式——固有免疫与获得性免疫

1.3.1 固有免疫：每个个体（高等生物与低等生物）与生俱来的免疫防御能力。是抵御微生物感染的第一道防线。

组成：屏障，固有免疫细胞，免疫分子

特点：1) 无特异性

2) 无免疫记忆

1.3.2 获得性免疫：生物体在后天成长的过程中，通过与病原微生物的接触，建立起来的针对病原体的免疫防御能力。例如接种疫苗获得对疾病的特异性免疫力。

组成：体液免疫：由 B 细胞介导的，抗体发挥免疫效应的反应。

细胞免疫：由 T 细胞介导，活化的淋巴细胞发挥免疫效应

特点：1) 具有抗原特异性

2) 具有记忆性

3) 作用强大而持久

1.4 “好”的免疫与“坏”的免疫

1.4.1 “好”的免疫 抵御病原微生物感染；防止肿瘤发生；清理衰老的组织细胞；损伤组织的修复

1.4.2 “坏”的免疫

免疫功能低下：病毒持续感染，肿瘤

免疫功能过强：过敏，感染相关的组织损伤，自身免疫性疾病（类风湿，糖尿病，强直性脊柱炎.....），移植排斥

1.5 免疫学的基本内容及发展趋势

基本问题：免疫系统如何识别“危险”信号并发生应答？

基础研究：免疫细胞的发育，分化及调控；免疫细胞的识别机制；免疫细胞的应答过程，免疫细胞在疾病中的作用；免疫系统与其他系统的相互作用

应用研究：基于免疫学的原理开发新的疾病诊断，治疗，预防的新方法，新手段。

免疫学与其他学科的结合

克隆选择学说

Q：抗体是如何产生的？免疫耐受是如何产生的？

1 侧链学说：抗体是天然存在于细胞表面的受体。抗原与相应受体的结合刺激更多的相似分子产生。

☐ 机体可针对人工抗原或从未接触过的抗原产生抗体。

☐ 免疫耐受现象。

2 生物选择：机体预存有各种抗原特异性的抗体，抗原将选择与之相应的抗体，并运送至细胞产生更多的抗体。自身抗体将被吸收从而不会引起自身免疫性疾病。

克隆选择学说（1957，MacFlane Burnet）

1 每个免疫细胞表达针对一个抗原的受体。机体免疫系统随机生成针对所有抗原的免疫细胞库。

- 2 一个抗原与一个免疫细胞的受体结合，并使该细胞活化，增殖，形成的所有子代细胞表达针对同一抗原的抗体，称为一个克隆。
- 3 在免疫细胞发育阶段，抗原接触将导致克隆夭折，从而形成免疫耐受。

Chapter 2 免疫系统的解剖学基础

免疫系统的基本构成：

中枢免疫器官：淋巴细胞发育，成熟：骨髓，胸腺

外周免疫器官：淋巴细胞定居，应答：脾脏，淋巴结

1.1 中枢免疫器官

中枢免疫器官为造血干细胞提供了发育的微环境。这个微环境中，除了造血干细胞外，还包括基质细胞，细胞因子，生长因子等，为干细胞的发育提供营养和信号支持。

骨髓：位于松质骨和长骨的骨髓腔。含造血干细胞，是所有血细胞和免疫细胞的来源。

骨髓中的造血干细胞（HSC）是所有**血细胞和免疫细胞**的祖细胞。

骨髓提供了血细胞和免疫细胞生成的**微环境**。

胸腺：婴幼儿发达，成年退化的器官。是 T 细胞分化发育的场所。

胸腺肽：自胸腺提取的小分子多肽。主要用于原发性免疫缺陷，自身免疫性疾病，慢性病毒感染，肿瘤等。

1.2 外周免疫器官

外周免疫器官包括：脾脏，淋巴结

外周免疫组织包括：黏膜淋巴组织，扁桃腺，阑尾脏器中的淋巴细胞

各淋巴器官间由淋巴管相互连接，形成完整的淋巴循环网络。

脾脏：

最大的淋巴器官，位于左上腹部

淋巴细胞定居，发挥功能的场所

过滤血液

调节血容量

白髓：动脉周围淋巴鞘（T 细胞区）；边缘窦

红髓：血窦，富含巨噬细胞。

淋巴结：

淋巴结总是成组沿血管分布，有的表浅，有的深在。

淋巴结是免疫系统的哨所，警察局，分片负责。

淋巴结间由淋巴管连接，形成有机的整体。

淋巴管中流动的液体是淋巴液，与血浆的成分相似。

肿瘤细胞常常通过淋巴系统向远处转移。

两套循环：淋巴循环与血液循环

两区：

浅皮质区（B 细胞区）初级滤泡，次级滤泡

初级滤泡：未发生免疫应答

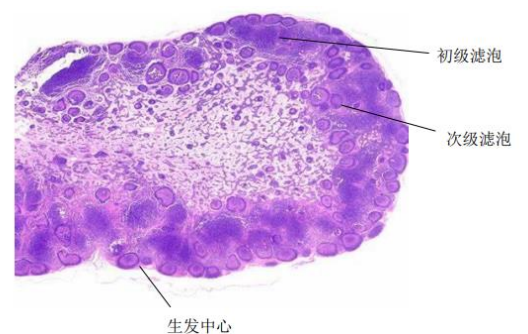
次级滤泡：具有生发中心的淋巴滤泡。发生免疫应答时，出现生发中心。

深皮质区（T 细胞区）

淋巴结的功能：淋巴细胞定居，发生免疫应答的场所

淋巴细胞归巢 (lymphocyte homing)：某些亚群的淋巴细胞迁移或定居在某些特定的区域

称为淋巴细胞的归巢。



归巢受体：表达于淋巴细胞表面的分子。

地址素：表达于相应部位血管内皮细胞的分子。

淋巴细胞再循环：淋巴细胞在血液系统和淋巴系统间往复循环个过程。

输出淋巴管不断汇集，最终经胸导管汇入静脉

在淋巴结中穿入/穿出血管内皮

淋巴细胞的归巢与再循环使得免疫细胞不断更新，并在全身合理分布。当病原体出现时，整个机体的免疫系统能够迅速动员，形成一个有机的整体，有效应对，维护机体的健康。

1.3 免疫系统如何成为一个整体

Chapter 3 抗原 Antigen

3.1 抗原的特性

抗原是能够诱导抗体产生的物质

抗原是能够诱导抗体及致敏淋巴细胞产生的物质

抗原是能够被免疫系统识别并发生免疫应答的物质

免疫原性：引起免疫应答的能力

抗原性：与抗体结合的能力

完全抗原：既有免疫原性，又有抗原性

半抗原：只有抗原性，没有免疫原性

载体效应：将半抗原连接到较大的载体蛋白上，使之能够被免疫系统识别的现象

3.2 影响抗原免疫原性的因素

3.1.1 抗原的因素

异物性：抗原不同于宿主的程度

胚胎期或者淋巴细胞发育阶段接触过的抗原视为“自己”，不发生免疫应答。

根据异物型对抗原进行分类：

1) 异种抗原 来自不同物种的抗原：食物，微生物，病原微生物及其代谢产物，异种血清

2) 同种异体抗原 来自同一物种，不同个体的抗原：血型抗原，移植抗原，其他存在同种异体差异的蛋白

3) 自体抗原 来自自身的抗原：器官特异性抗原，变性的自身蛋白等

理化特性

1) 分子量 > 10 kD

2) 化学结构 越复杂，免疫原性越强

化学性质：蛋白质>多糖>核酸>脂肪

苯环氨基酸丰富的蛋白>直链氨基酸丰富的蛋白

二级，三级结构复杂的>简单的

3) 物理特性 在体内停留时间越长，越不容易被降解，免疫原性越强

颗粒性抗原 > 可溶性抗原

4) 表位的易接近程度

表位位于抗原表面的更容易被淋巴细胞接触和识别的抗原，免疫原性越强

抗原进入宿主的途径

皮内>皮下>肌肉>静脉>口腔

(注射抗生素前的皮试：皮内&皮下)

宿主因素

年龄，性别，健康状态，遗传等

3.3 抗原的特异性

抗原的特异性本质上是**免疫应答的特异性**

引起免疫应答的特异性：某抗原只能活化该抗原特异性的淋巴细胞。此过程受到 MHC (主要组织相容性复合体)， TCR， BCR 的限制。

与应答产物反应的特异性：免疫应答的产物，即抗体，致敏的淋巴细胞只与引起免疫应答的抗原反应。

交叉反应：一个抗体可以和一个以上抗原反应。(种牛痘， 外斐氏反应)

抗原表位(决定簇)：抗原分子中决定抗原特异性的基本结构或化学基团。是抗原与 TCR， BCR 及抗体特异性结合的基本单位， 称为表位 (epitope) 或抗原决定簇 (antigen determinant)

线性表位：由连续线性排列的几个氨基酸构成的表位

构象表位：由不连续排列,但是在空间上彼此接近形成特定构象地若干个氨基酸组成。

T 细胞决定簇：抗原分子中能被 **TCR 识别**， 线性表位， 需抗原提呈细胞处理， 有 MHC 限制性

B 细胞决定簇：抗原分子中能被 **BCR 识别**， 构象或线性表位， 无需抗原提呈细胞处理， 无 MHC 限制性

| | T 细胞表位 | B 细胞表位 |
|--------|--------|--------|
| 识别受体 | TCR | BCR |
| MHC 参与 | 必需 | 无需 |

| | | |
|------|---|--------------------------|
| 表位性质 | 主要是线性短肽 | 天然多肽，多糖，脂多糖，有机化合物 |
| 表位大小 | 5-12 个氨基酸 (CD8+T 细胞) 12-17 个氨基酸 (CD4+T 细胞) | 5-15 个氨基酸 5-7 个单糖、核苷酸 |
| 表位结构 | 线性表为 | 构象表位或线性表位 |

3.4 抗原的分类

3.4.1 按抗体产生时对 T 细胞的依赖程度分类

胸腺依赖性抗原 (TD-Ag): 此类抗原刺激 B 细胞产生抗体时依赖于 T 细胞辅助。绝大多数蛋白质抗原属于此类。

胸腺非依赖性抗原 (TI-Ag): 此类抗原刺激 B 细胞产生抗体无需 T 细胞辅助。常为多糖类。

| | TD-Ag | TI-Ag |
|--------|------------|-----------|
| 组成 | B 和 T 细胞表位 | 重复 B 细胞表位 |
| T 细胞辅助 | 必需 | 无需 |
| 免疫应答 | 体液和细胞免疫 | 体液免疫 |
| 抗体类型 | 多种 | IgM |
| 免疫记忆 | 有 | 无 |

3.4.2 抗原与机体的亲缘关系

异种抗原，同种异体抗原，自身抗原

异嗜性抗原: 存在于人，动物，微生物之间的共同抗原。与多种自身免疫性疾病的发生有关。

3.4.3 抗原是来自于抗原提呈细胞内还是外

内源性抗原：在抗原提呈细胞内部合成。如病毒感染的细胞表面的病毒抗原，肿瘤细胞的肿瘤抗原等

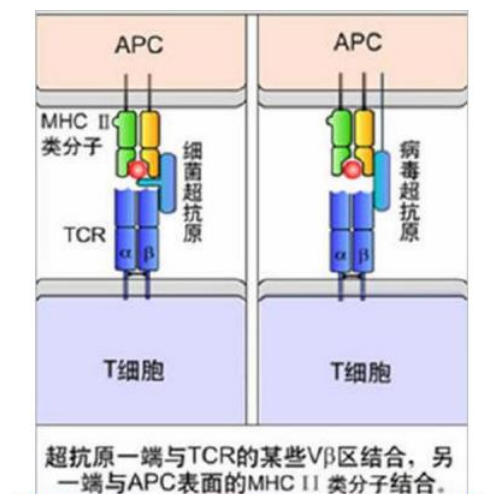
外源性抗原：如入侵的细菌。动物血清等，由抗原提呈细胞以胞吞，胞饮的方式摄入，处理加工成为抗原短肽，呈递给 T 细胞。

3.5 非抗原免疫刺激剂

3.5.1 超抗原：只需要极低浓度即可激活多克隆 T 细胞的抗原物质。

内源性超抗原：病毒蛋白

外源性超抗原：细菌外毒素



3.5.2 免疫佐剂：预先或与抗原同时注入体内，可以增强机体对抗原的免疫应答或改变免疫应答类型的非特异性免疫增强性物质。

生物性：卡介苗，短小棒状杆菌

无机化合物：氢氧化铝，

人工佐剂：多聚肌苷酸：胞苷酸 (polyI:C), CpG

油性：弗氏佐剂（Freundadjuvant）（液体石蜡，羊毛脂，卡介苗）

3.5.3 丝裂原

与淋巴细胞的表面相应**丝裂原受体**结合后，可刺激淋巴细胞活化，有丝分裂。

人 T 细胞：PHA ConA PWM

B 细胞：SPA

小鼠 T 细胞：ConA PHA PWM

B 细胞：LPS

3.6 表位的确定

为什么要确定表位

1 明确抗体的作用位点

2 制备疫苗的基础。

确认表位的方法：

1 用短肽筛选能够与抗体结合的肽段

2 基因突变

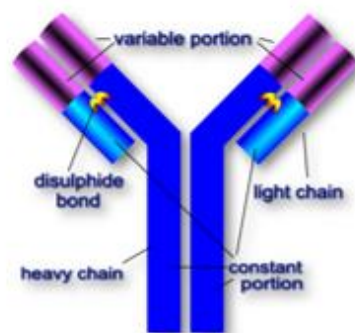
Chapter 4 免疫球蛋白 Immunoglobulin

4.1.1 免疫球蛋白的结构

{ 重链：50kDa
轻链：25kDa

| 重链类型 | α | γ | ϵ | μ | δ |
|---------|----------|----------|------------|-------|----------|
| 对应球蛋白类型 | IgA | IgG | IgE | IgM | IgD |

| | | |
|------|----------|-----------|
| 轻链类型 | κ | λ |
|------|----------|-----------|



每个 Ig 分子的两条重链是相同的, 两条轻链也是相同的

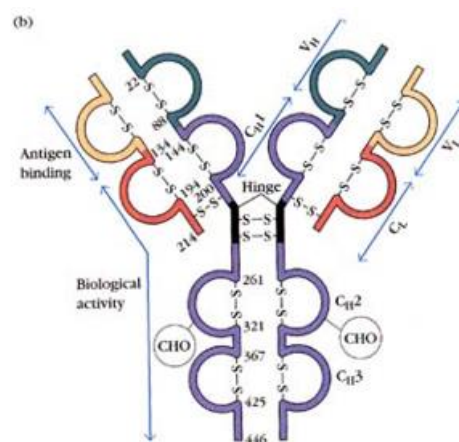
{ 可变区 { 高变区
 骨架区
 恒定区

可变区的发现：本-周蛋白是浆细胞瘤患者尿液中的蛋白，是 Ig 的轻链。同一患者的本-周蛋白序列完全一致。不同患者的本-周蛋白不同。

4.1.2 免疫球蛋白的结构域 (DOMAIN)

| 结构域 | 可变区 | 恒定区 | 轻链 | 重链 |
|-----|-----|-----|----|----|
| 命名 | V | C | L | H |

铰链区：重链的 C_H1 与 C_H2 之间的柔软肽链。IgM 和 IgE 没有铰链区



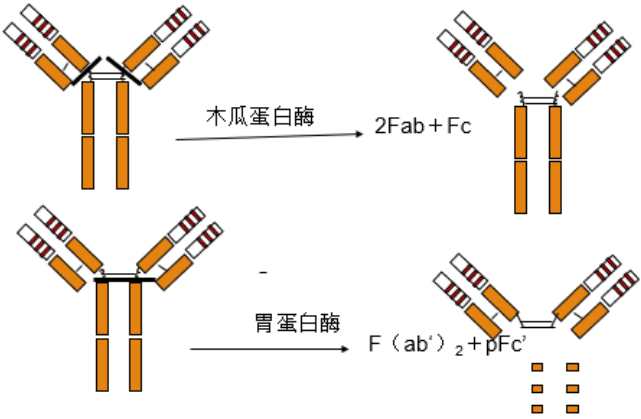
免疫球蛋白的功能区

| 名字 | 功能 |
|---------------|-----------|
| $V_L \& V_H$ | 抗原的结合位点 |
| $C_L \& C_H1$ | 同种异型的遗传标志 |

| | |
|--------|--|
| C_H2 | 补体的结合位点 |
| C_H3 | 与细胞表面的受体结合及穿越胎盘 (IgG) 补体的结合位点 (IgM) |
| C_H4 | IgM 与 IgE 特有 (无铰链区) |

免疫球蛋白超家族: Immunoglobulin super family (IgSF) : 结构中包含类似于抗体结构域的蛋白都属于免疫球蛋白超家族

4.1.3 免疫球蛋白的酶解片段



4.1.4 免疫球蛋白的其他成分

J 链(Joining Chain): 连接单体 Ig 形成多聚体。分泌性 **IgA**(二聚体)和 **IgM** (五聚体) 特有。

分泌片: 分泌型 **IgA** 的辅助成分

IgA 经上皮细胞分泌至黏膜表面

4.2 免疫球蛋白的多样性和免疫原性

4.2.1 免疫球蛋白的分类与分型（恒定区）

类：根据**重链 C 区**氨基酸组成不同分类

亚类：二硫键数量，铰链区长短及氨基酸组成

型：根据**轻链的 C 区**氨基酸组成不同分型。不同型由不同染色体基因编码。

亚型：氨基酸的微小差异

每个类，亚类，型，亚型都是由独立的基因编码产生的

4.2.3 免疫球蛋白的多样性（可变区）

每个抗体分子针对不同的抗原，因此具有庞大的多样性。

4.2.4 免疫球蛋白的免疫原性

同种型 物种间不同，物种内的所有个体相同的表位

同种异型 同一种属不同个体的 Ig 所具有的特征。是个体的标志。

由 Ig 恒定区的**遗传标记**（基因）决定，常常只有个别氨基酸的差异。

独特型 同一个体内不同 Ig 分子所具有的特征结构。由可变区尤其是高变区的结构决定。

具有的共同结构特征，由 Ig 的恒定区的结构决定。

抗独特型与抗独特型网络

每一个 Ig 的抗原结合位点的结构都是独特的。这部分又被称之为独特型。

针对独特型产生的抗体叫做抗独特型。

The diagram illustrates a proposed mechanism for the internalization of Ab1-Ab2B complexes. It shows a cycle where Ab1 binds to an epitope, forming a complex with Ab2B (labeled 'Internal image'). This complex then releases Ab3 and Ab2B, completing the cycle.

中和毒素的毒性作用和微生物的感染作用，中和抗体与非中和抗体

与 Ag 结合后，C 区发生变构，C 区发挥效应

C 区功能

激活补体

与细胞表面的 Fc 受体结合

调理作用：中性粒 巨噬细胞；吞噬作用

抗体与抗原结合后，其 Fc 段与吞噬细胞的 Fc 受体结合，可以加强吞噬细胞的吞噬作用

抗体依赖细胞介导的细胞毒作用（Antibody-dependent-cell mediated cytotoxicity ADCC）：抗体与靶细胞的结合加强了 NK 等细胞对靶细胞的杀伤作用

介导 I 型超敏反应：IgE，肥大细胞，嗜碱性粒细胞。

穿过胎盘（IgG）与黏膜（分泌型 IgA）

4.5 各类 Ig 的特点

4.5.1 IgG

分布于血清和体液中

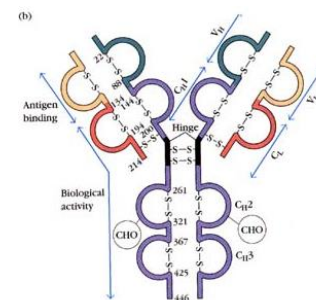
单体根据铰链区的长度，分为 4 个亚类 IgG1~IgG4

再次应答的主要抗体

半衰期长、

可通过胎盘在母婴间交换

出生半年后开始合成



4.5.2 IgM

五聚体

主要存在于血清中

活化补体的能力最强

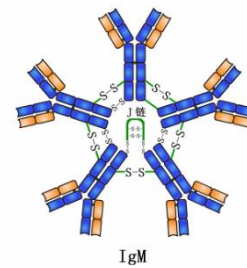
初次应答的抗体

感染早期出现

天然的血型抗体

胚胎晚期即可形成

宫内感染的标志



单体

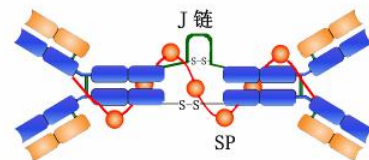
无铰链区，重链有五个功能区

存在于 B 细胞表面

4.5.3 IgA

二聚体为主，主要存在于粘膜，可分泌到乳汁单

体存在于血液中



4.5.4 IgE

以单体形式存在于存在于血液和组织，

含量极低

引起速发型超敏反应

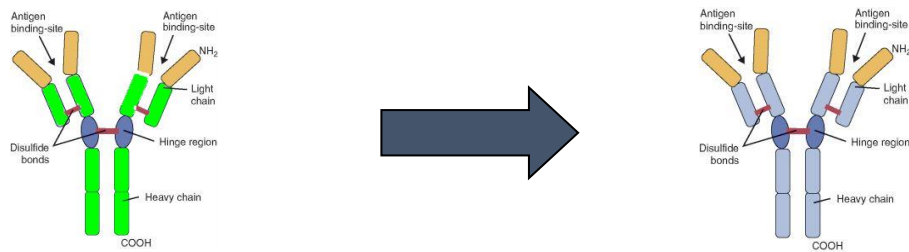
4.5.5 IgD

只以单体形式存在于存在于 B 细胞表面，B 细胞成熟的标志

4.5.6 抗体的类别转换

针对同一个抗原可以产生不同类别的抗体，如 IgM, IgG 等。其本质为 **V 区基因不变**,

C 区基因转换



4.6 抗体的制备

4.6.1 多克隆抗体的制备

概念：

克隆： 针对一个抗原决定簇的淋巴细胞活化，
增殖所形成的遗传性状完全相同的细胞群。

多克隆抗体： 针对不同抗原表位的抗体分子的混合物

产生方法： 用纯化的抗原免疫动物。

用途： 紧急预防或治疗某些传染性疾病，如破伤风抗体。

弊端： 特异性不理想，不易于大量生产，易引起过敏反应

4.6.2 单克隆抗体的制备

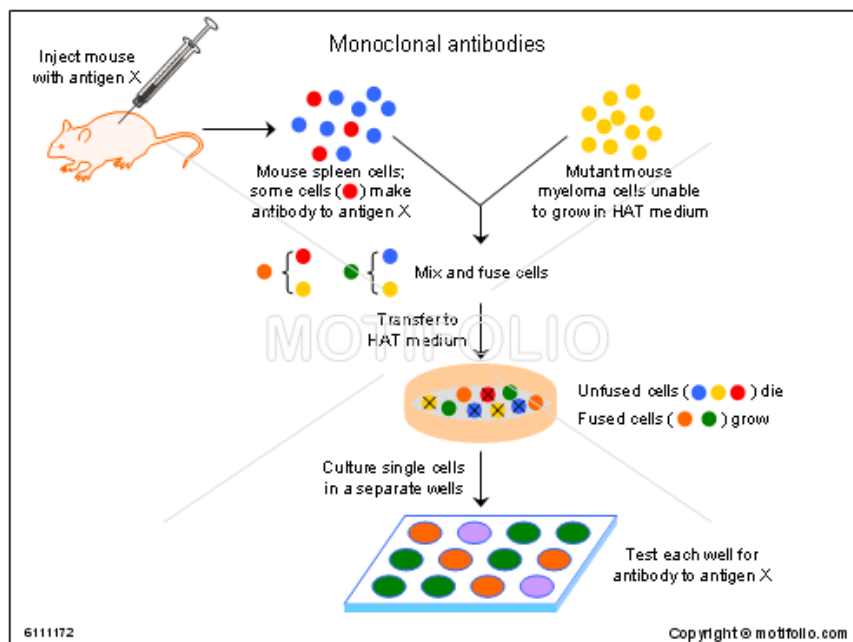
由一个 B 细胞克隆产生的，只作用于单一抗原表位的高度均一的特异性抗体

- 1) 用单一表位免疫动物：免疫原性差，表位难以提前预知
- 2) 用抗原免疫动物后，分离单个 B 细胞，并持续培养：**B 细胞在体外存活不超过一周。**

B 细胞： 能合成并分泌特异性抗体，但在体外不能无限增殖。

骨髓瘤细胞：浆细胞来源，可在体内和体外无限增殖。

杂交瘤细胞：既能分泌抗原特异性的抗体，又能在体外无限增殖



HAT 培养基工作原理

HAT：氨甲喋呤，次黄嘌呤， 胸腺嘧啶脱氧核苷

骨髓瘤细胞：HGPRT 缺陷，无法补救合成 AMP，GMP

氨甲喋呤：叶酸阻断剂，无法从头合成 AMP，GMP

次黄嘌呤，胸腺嘧啶脱氧核苷： 补救合成途径原料

(骨髓瘤细胞不能合成 A，G，故死亡；B 细胞不能生长；故只有融合细胞才能生长)

4.6.3 单克隆抗体的制备流程

1 抗原特异性 B 细胞的获得：用**抗原**免疫 BaBL/c 小鼠，取脾细胞。

2 骨髓瘤细胞与脾细胞融合

3 杂交瘤细胞的筛选：

融合后的细胞在 HAT 选择培养基中培养。则 B 细胞不能传代死去，骨髓瘤细胞因无 HGPRT，不能合成核酸，也死去。杂交瘤细胞既有 HGPRT，又能无限增殖，可以存活。

4 单克隆抗体的鉴定

5 单克隆抗体的扩增：体外法，体内法

4.6.4 单克隆抗体的特点和应用

- ① 特异性好，效价高，纯度高，便于大规模生产。但是鼠源性。不利于临床应用。
- ② 实验室研究中用于蛋白的检测，分离纯化，细胞亚群的分离等：临床上可用于激素，肿瘤抗原，病原微生物抗原及其他蛋白的检测；也用于免疫防治，靶向治疗等。

4.6.5 基因工程抗体

又称重组抗体，它应用 DNA 重组和蛋白质工程技术，按人们的意愿在基因水平上对 Ig 进行切割，拼接和修饰，重新组装成的新型抗体分子。（保留特异性的抗原结合部位，改造非抗原结合部位）

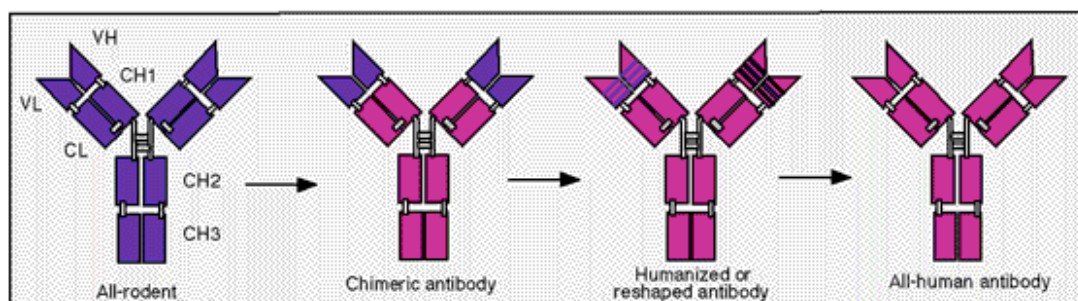
对抗体改造的目的：

人源化、小型化、多功能化

问题：改造与抗原结合能力的矛盾

嵌合抗体：鼠可变区+人恒定区

改形抗体：鼠 CDR 区+人恒定区



小分子抗体：

Fab 抗体 使大肠杆菌分泌表达连接在一起的小鼠 H 链的 V 区和 CH1 区及 L 链。

Fv 抗体 只包含 V_H 和 V_L 基因。分别表达，使之自发连接为 Fv 抗体；在两个基因之间加上接头，使之表达后自发折叠为单链抗体。

单域抗体 只有 V_H ，最小识别单位 即单个 CDR

双特异性抗体 两个抗体结合部位分别识别不同的抗原决定簇。

转基因小鼠制备的人源化抗体 用人的 Ig 基因完全替代小鼠的 Ig，则可以得到完全人源化的抗体。

双功能抗体 将抗体与酶，毒素等功能分子联合，制备靶向药物

抗体展示技术

新冠康复者血清被用于新冠肺炎患者的治疗。请根据所学的知识，解释其作用原理，及可能引发的问题。

Chapter 5 补体系统

5.1.1 补体的发现

新鲜的霍乱弧菌**抗血清**与细菌混合后可以溶解细菌。

对抗血清加热后丧失溶菌能力。

加热后的抗血清补充**新鲜血清**后可以回复溶菌能力

不含抗体的新鲜血液不具有溶菌的能力

5.1.2 补体系统的组成

固有成分：C1 (C1q, C1r, C1s) ~C9, MBL, 丝氨酸蛋白酶, B 因子, D 因子, P 因子。

补体受体 CR1 ~CR4, C3aR, C4aR, C5aR

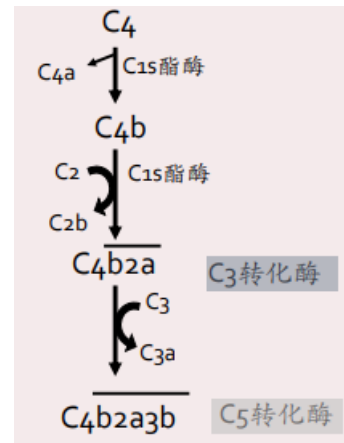
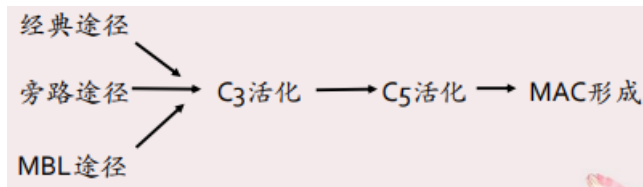
调节蛋白 (1) 可溶性分子

(2) 膜结合形式

5.1.3 理化性质

对热敏感, 56°C 30min 可灭活

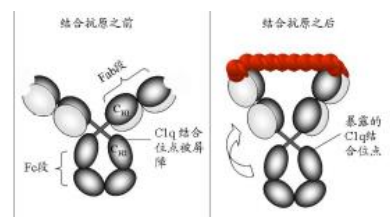
5.1.4 补体作用的基本过程



5.2 补体系统的激活

5.2.1 经典激活途径

激活物 Ag-Ab 复合物 Ab 与 Ag 结合后, Fc 段的补体结合位点暴露

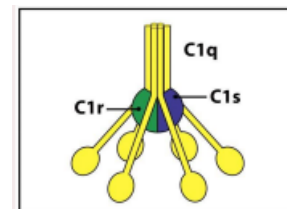


激活过程

1) 识别阶段 (C1 的活化)

C1q 识别 IC, 形成 C1s 酯酶; C1q 需与两个以上的 Ig-Fc 结合

合



5.2.2 旁路途径

激活物与激活条件

激活物 细菌成分, LPS, 酵母多糖, 葡聚糖

参与成分: C3-C9, B 因子, P 因子

激活过程

1) 生理条件下的准备阶段

① C3 转化酶的形成

初始 C3 转化酶: C3(H₂O)Bb (自发形

成)

旁路 C3 转化酶 C3bBb

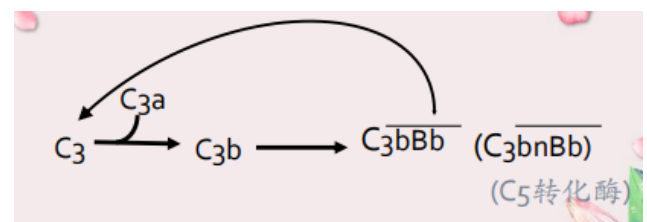
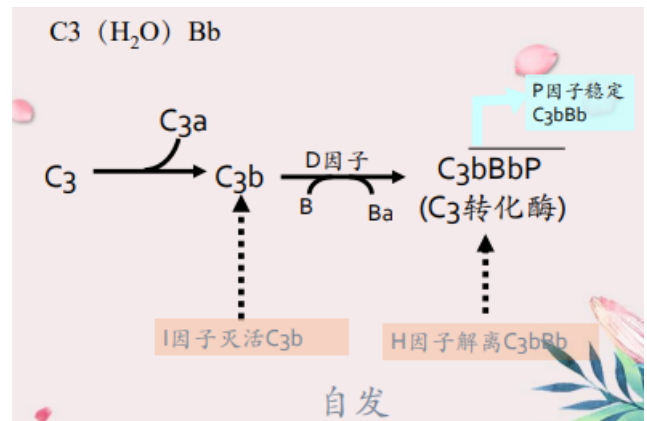
② C3 活化的调控

初始 C3 转化酶的灭活

C3b 的灭活: H 因子, I 因子

2) 激活阶段及反馈性放大

激活物出现时, 灭活机制不再发挥作用

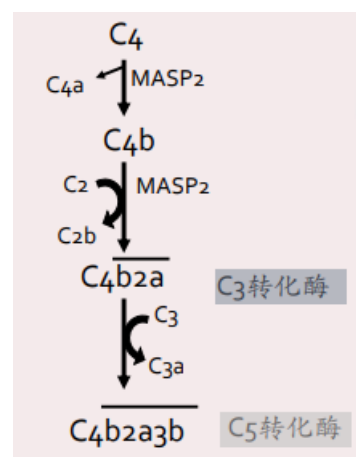


5.2.3 甘露糖结合凝集素 (MBL) 激活途径

1) 激活物 甘露糖

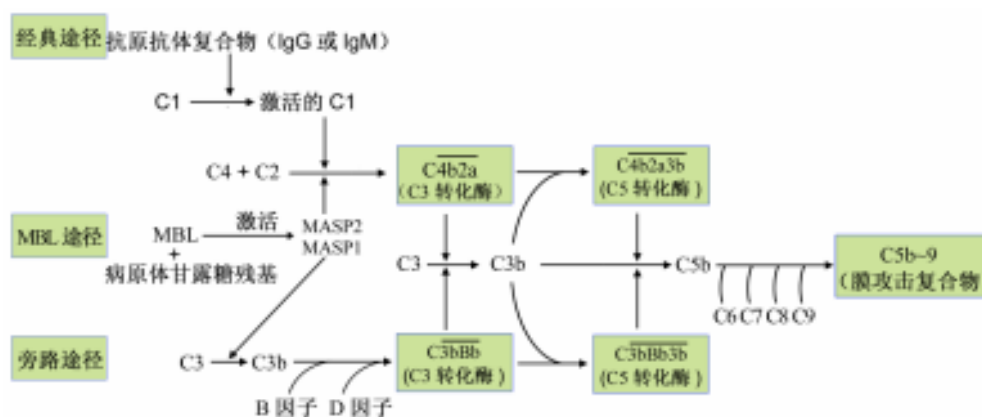
2) 活化过程

MBL 与细菌甘露糖残基和丝氨酸蛋白酶结合，形成 MBL 相关的丝氨酸蛋白酶(MASP)



MASP2: 激活 C2,C4, 进入经典激活途径

MASP1: 裂解 C3, 进入旁路途径



3) 膜攻击阶段

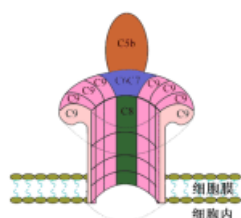
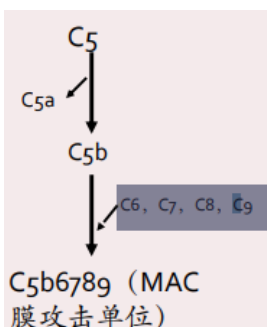


图 5-5 MAC 结构示意图
C5 转化酶裂解 C5→新生的 C5b 与 C6、C7 和 C8 结合于膜上→C9 在 C5b~8 上发生多聚化→形成完整 MAC。



溶细胞机制：破坏脂质分子层，水分子，钙离子等内流，细胞肿胀破裂。

5.3 补体系统的生物学功能

5.3.1 溶菌与溶细胞效应

补体依赖的细胞毒作用（complement dependent cytotoxicity, CDC）

a 裂解细菌，病毒，发挥免疫防御作用

G-细菌，有包膜病毒

b 裂解细胞，造成自身组织损伤

移植排斥反应，自身免疫性疾病

5.3.2 调理作用

附着于细菌或其他颗粒的 **C3b**, C4b 和 iC3b 通过与吞噬细胞表面的补体受体 CR1, CR3, CR4 结合而促进其吞噬作用，即补体介导的调理作用

5.3.3 免疫粘附（免疫复合物的清除）

Ag-Ab 复合物激活补体后，C3b 与红细胞，血小板结合，

将 IC 运送至肝，脾，被巨噬细胞清除

5.3.4 炎症反应

过敏毒素：C3a, C5a 能与肥大细胞，嗜碱性粒细胞表面受体结合，诱发这些细胞脱颗粒，

释放组胺等活性介质，引起过敏样反应。

趋化因子：C3a, C4a, C5a 吸引炎性细胞向局部组织浸润

激肽样作用：C2b 扩张小血管，通透性增加

5.3.5 其他作用

参与适应性免疫应答：诱导，活化，效应，记忆

参与维持内环境的稳定

与其他系统的相互作用：如 C5a 激活凝血系统

5.4 补体激活途径的调控

5.4.1 补体固有成分的自身衰变

液相中活化的中间产物都极不稳定，结合于细胞表面的 C3b, C4b, C5b, 易自行衰变。

5.4.2 补体调节成分的作用

在体液中及正常组织细胞表面均存在调控因子

(一) 针对补体活化的调控

经典途径的调控 (C1, C4, C3)

液相中的调控因子

C1 抑制物 (C1INH); C4 结合蛋白 (C4bp); I 因子

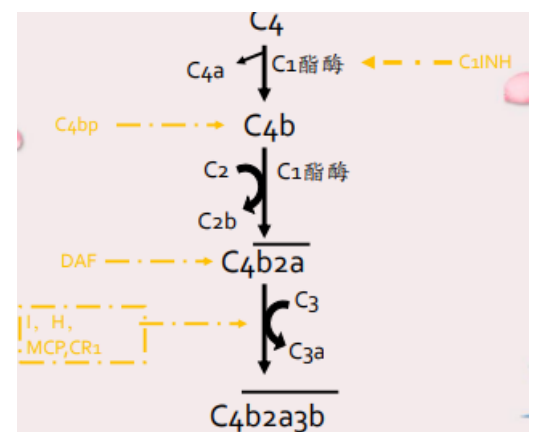
细胞表面的调控因子

膜辅助蛋白 (MCP); 衰变加速因子 (DAF); 补体受体 (CR1)

替代途径的活化调控: (C3, Bb)

I 因子, H 因子, 膜辅助蛋白 (MCP), 补体受体 (CR1)

(二) 针对攻膜复合物的调节



CD59 (membrane inhibitor of reactive lysis or HRF20)

C8 结合蛋白 (同源限制因子)

S 蛋白 (SP)

SP40/40, (C8bp), MRRL

5.5 补体与疾病

5.5.1 遗传性疾病

1 感染性疾病 2 自身免疫性疾病

5.5.2 补体功能失调

过度活化, 调控减弱: 自身免疫性疾病, SLE, 自身免疫性流产移植排斥 (超急性)

功能减低和, 活化不足 (调控过强): 肿瘤逃逸, 病毒模拟

Chapter 6 主要组织相容性复合体 (MHC) 及其编码分子

遗传学家的发现: 同基因的个体之间移植不排斥, 且排斥现象符合孟德尔遗传规律

免疫学家的发现: 受体接受同一供体的再次移植, 排斥的更快

主要组织相容性复合物: 一组决定移植组织是否相容, 与免疫应答密切相关, 紧密连锁的**基因群**。其编码产物为主要组织相容性**抗原**。哺乳动物具有。

6.1 HLA 复合体

human leucocyte antigen 人类的 MHC 系统

6.1.1 HLA 的定位及其结构

定位 位于人 6 号染色体短臂 6p21.31

分类 分为 I 类、II 类, 和 III 类

6.1.2 I 类基因区 Class I

经典的 HLA I 类基因:

包括 HLA-B, HLA-C, HLA-A, 编码产物参与免疫应答的过程。

非经典的 HLA I 类基因:

HLA-G: 母胎耐受

HLA-E: NK 细胞耐受

6.1.2 II 类基因区 (每个基因包含两个座位)

经典的 HLA II 类基因:

包括 HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR, 编码产物参与免疫应答的过程。

抗原加工提呈相关基因:

抗原肽相关加工转运体 (TAP) 基因, TAP 相关蛋白基因, 蛋白酶体亚单位 β (PSMB8, PSMB9) 基因

6.1.3 III 类基因区

补体成分基因, 炎症相关基因 (TNF, HSP70), 其他基因。

免疫功能相关基因:

除经典的 HLA I 和 HLA II 类基因外, 其他与免疫功能相关的基因, 包括血清补体成分, 抗原加工相关基因, 非经典的 I 类基因, 炎症相关基因

非经典的 I 类基因

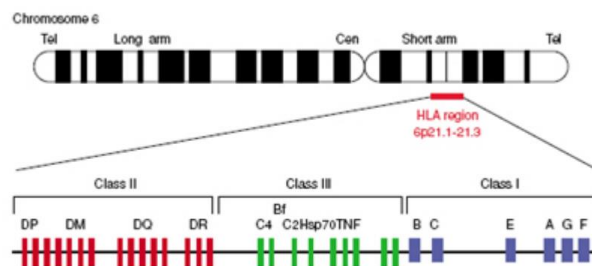
HLA-E, HLA-G: 与母胎界面的免疫耐受状态有关

抗原加工呈递相关基因

蛋白酶体 β 亚单位 (PSMB) ; 抗原加工相关转运体 (TAP); TAP 相关蛋白 ; HLA-DM, HLA-DO

炎症相关基因

TNF, 转录调节基因, MIC, HSP



6.2 HLA 复合体的遗传特征

6.2.1 多基因性

I 区 A, B, C, G, E, F

II 区 DP, DQ, DR

III 区 C4B, C4A, B, TNK

6.2.2 共显性表达

在一个个体内, 同源染色体上的两个等位基因为杂合子状态时, 两个基因都能表达, 有两个表达产物。

每个人体内有多少个 12 经典 HLA 基因的编码产物

6.2.3 多态性

在一个群体中，单个基因座位有两个以上等位基因。

HLA 基因是人类基因中多态性最丰富的基因

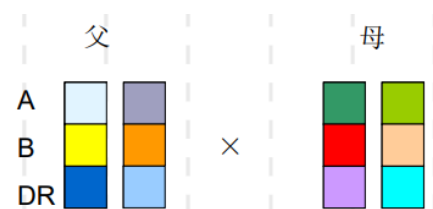
等位基因的命名原则：

A01:01 与 A01:02：蛋白不同，但是蛋白的抗原分组相同

A01:01:01 与 A01:01:02：蛋白相同，编码区有同义突变

6.2.4 单元型遗传

HLA 单元型作为完整的遗传单位由亲代传给子代



6.2.5 非随机分布与连锁不平衡

分布与地域相关

6.3 HLA 分子

6.3.1 MHC I 类分子

α 链+ β 2 微球蛋白

α 链：胞外区分为 α 1, α 2, α 3, 其中, α 1 与 α 2 折叠形成抗原的结合区。

跨膜区, 胞内区：信号传导

β 2 微球蛋白：由非 MHC 基因编码, 与 α 3 通过二硫键相连。

MHC I 类分子表达于所有有核细胞表面 (滋养层细胞除外)

6.3.2 MHC II 类分子

由 α 链和 β 链构成, 都有胞外区, 跨膜区, 胞内

多肽结合部位： α 1 和 β 1 折叠形成

CD4 结合区： $\alpha 2$ 和 $\beta 2$ 折叠而成

跨膜区和胞内区：完成信号传导

MHC II类分子主要分布于**专职的抗原提呈细胞表面**和**活化的 T 细胞**，胸腺上皮细胞，某些情况下也见于内皮细胞

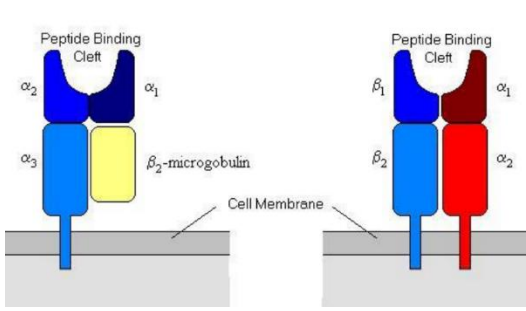


表 6-1 人 MHC-I 与 MHC-II 分子的组成与结构

| | MHC-I | | MHC-II | |
|--------------|--------------------------------------|------------|-------------------------------|-----------------------|
| 肽链 | α | $\beta 2m$ | α | β |
| 分子量 (kDa) | 44 | 11.5 | 31-34 | 26-29 |
| 分子式 | $\alpha/\beta 2m$ | | $(\alpha/\beta)_2$ | |
| 胞外区结构域 | $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ | $\beta 2m$ | $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ | $\beta 1$ 、 $\beta 2$ |
| 肽结合单位 | $\alpha 1/\alpha 2$ | | $\alpha 1/\beta 1$ | |
| CD4/CD8 结合部位 | $\alpha 3$ | | $\beta 2$ | |
| HLA 编码基因座 | A、B、C | | DRA、DPA、DQA | DRB、DPB、DQB |
| 组织分布 | 所有有核细胞 | | 巨噬细胞、树突细胞、胸腺上皮细胞、B 细胞和活化 T 细胞 | |

MHC II类分子的表达是抗原提呈能力的标志。

6.3.3 MHC 的功能——抗原提呈

MHC II \rightarrow CD4⁺T MHC I \rightarrow CD8⁺T

MHC 限制性：T 细胞在识别抗原肽的时候必须同时识别 MHC 分子

- 1) **MHC I 途径：**由肿瘤细胞，病毒感染的细胞等将内源性抗原处理并呈递给 CD8+ T 细胞的过程，激活 CTL，杀伤靶细胞。是杀伤肿瘤细胞和胞内微生物感染的主要方式
- 2) **MHC II途径：**专职的抗原提呈细胞将外源性抗原呈递到表面，活化 CD4+辅助性 T 细胞 (Th)，辅助抗体的产生及杀伤性 T 细胞的活化。

与抗原呈递有关的生物学功能：

- (1) MHC 限制性
- (2) 参与调控 T 细胞的发育

(3) 决定疾病易感性的个体差异

(4) 决定种群免疫反应的异质性

(5) 参与移植排斥反应

免疫调节功能：

1 补体参与固有免疫

2 与 NK 细胞的抑制性受体结合，诱导自身耐受

3 炎症因子参与炎症的调控

6.4 HLA 在医学上的意义

HLA 与器官移植的关系

常用匹配位点：HLA-A, B, C, DRB1

血清学分型：依据不同 HLA 蛋白分子的抗原性不同

基因分型：直接比较基因的序列

HLA 与输血反应的关系

白细胞溶血由白细胞携带的 HLA 不同导致

HLA 与疾病的相关性

HLA 与法医

利用 HLA 的多态性进行亲子鉴定和身份确认

HLA 与新型疫苗的开发

组织相容性抗原(histocompatibility antigen) 又叫移植抗原，决定移植排斥反应发生的抗

原 **主要组织相容性抗原** (major histocompatibility antigen)：引起强而迅速的排斥反应

的抗原。 **次要组织相容性抗原** (minor histocompatibility antigen)：引起较弱而缓慢的排斥反应的抗原

Chapter 7 细胞因子

细胞因子是由多种细胞,尤其是活化的免疫细胞分泌的一类具有多种生物学活性的小分子多肽或糖蛋白。

7.1 细胞因子的共同特性

- 小分子糖蛋白，单体；
- 高效性：极低浓度即具有生物学活性；
- 多效性，重叠性，接抗性，协同性；
- 自分泌，旁分泌，内分泌作用形式发挥作用；
- 短暂性

7.2 细胞因子的种类及主要生物学特性

7.2.1 白细胞介素 interleukin, IL

- 来源：活化的 T 细胞
- 功能：促进 T 细胞，B 细胞，单核细胞，NK 细胞，LAK 细胞的增殖与分化

7.2.2 干扰素

| 主要产生细胞 | | 功能 |
|--------|--|------------------|
| I型 | IFN-α 淋巴细胞、单核巨噬细胞、浆细胞样DC细胞 IFN-β 成纤维细胞，上皮细胞 IFN-ε 粘膜上皮细胞 IFN-ω 淋巴细胞 | 抗病毒，抗肿瘤 |
| II型 | IFN-γ 活化的细胞、NK细胞 | 免疫调节作用，增强免疫细胞的活性 |

7.2.3 干扰素

| 名 称 | 主要产生细胞 | 主要生物学作用 |
|--------|---------------------------|--|
| IL-3 | T细胞 | 促进多谱系干细胞增殖分化 |
| GM-CSF | T细胞、Mo / MΦ 内皮细胞、成纤维细胞 | 促进髓系和红系干细胞增殖分化，促进粒细胞前体和单核细胞前体分化成熟，增强粒细胞和MΦ活性 |
| M-CSF | Mo / MΦ、内皮细胞 成纤维细胞 | 促进单核系干细胞分化成熟，增强MΦ活性 |
| G-CSF | Mo / MΦ、成纤维细胞 内皮细胞 | 促进粒系干细胞分化成熟，增强中性粒细胞功能 |
| SCF | 肝细胞、成纤维细胞 | 促进多能干细胞增殖分化 |
| Epo | 肾细胞 | 促进红系干细胞增殖分化 |

表 11-2 具有干细胞集落刺激活性的细胞因子

| | 主要产生细胞 | 作 用 |
|--------|---------------------------|------------------------|
| SCF | 纤维母细胞，肝细胞，内皮细胞，上皮细胞，基质细胞 | 所有类型的造血干细胞，黑色素细胞，肥大细胞 |
| IL-3 | T 细胞 | 中性粒细胞，单核细胞，红细胞，嗜碱性粒细胞 |
| IL-5 | T 细胞 | 嗜酸性粒细胞 |
| IL-11 | 基质细胞，纤维母细胞 | 所有类型的造血干细胞，血小板 |
| GM-CSF | T 细胞，单核细胞，内皮细胞，纤维母细胞 | 中性粒细胞，单核细胞，嗜酸性粒细胞，树突细胞 |
| G-CSF | 单核细胞，纤维母细胞， | 中性粒细胞 |
| M-CSF | 单核细胞，淋巴细胞，纤维母细胞，内皮细胞，上皮细胞 | 单核细胞，胎盘滋养细胞 |
| EPO | 肾脏细胞 | 红细胞 |
| TPO | 肾，肝 | 血小板 |

7.2.4 趋化因子

趋化因子是能够吸引免疫细胞定向移动的细胞因子。是免疫系统的 “信使”

根据趋化因子含有的半胱氨酸序列，分为 CXC、CC、C、CX3C 等四个家族。

7.2.5 肿瘤坏死因子

7.2.5 生长因子

生长因子是刺激特定细胞生长分化所必需的细胞因子。包括转化生长因子，表皮细胞生长因子，血管内皮细胞生长因子（VEGF），成纤维细胞生长因子，神经细胞生长因子等。

7.3 细胞因子受体

- 细胞因子通过与细胞表面的相应受体结合，将信号传导到靶细胞。
- 细胞受体结构都是跨膜蛋白，由胞外区，跨膜区，胞内区组成。

细胞因子受体包括：

- 1 免疫球蛋白超家族 胞外区均有一个或多个免疫球蛋白样（Ig）的结构域。
- 2 I型细胞因子受体超家族（造血因子受体家族）
- 3 II型细胞因子受体超家族（干扰素受体家族）
- 4 III型细胞因子受体超家族（肿瘤坏死因子家族）
- 5 趋化性因子受体家族

7.3.1 细胞因子受体的共同亚单位

有些细胞因子受体由两个或两个以上的亚单位组成，一个是细胞因子结合亚单位，一个是信息传递亚单位。某些信号传递亚单位可以被多种细胞因子受体共用。

7.3.2 可溶性细胞因子受体

与膜性细胞受体具有相同的细胞因子结合能力，但缺乏跨膜区和胞内段。可抑制细胞因子的功能，也可转运细胞因子到局部，从而增加局部细胞因子的浓度从而增强其功能。对可溶性细胞因子受体的检测在临床可用于对某些肿瘤的监测。

7.4 细胞因子的生物学效应

- 一 参与免疫功能的调节
- 二 参与炎症反应
- 三 刺激造血细胞增殖分化
- 四 诱导细胞凋亡
- 五 促进创伤修复

Chapter 8 固有免疫系统

8.1 固有免疫系统的构成

屏障作用（皮肤，粘膜和器官）

固有免疫细胞

固有免疫分子

8.1.1 屏障作用

皮肤，粘膜屏障：

机械阻挡作用；

分泌物；

免疫细胞；

正常菌群：正常菌群是寄生在粘膜表面的细菌，数量庞大

作用：

1 营养作用

2 免疫防御作用

3 对肠道免疫系统及系统免疫的塑造

器官屏障：

1. 血脑屏障 1) 阻止病原体进入 2) 阻止淋巴细胞进入 3) 阻止大分子进入

2. 胎盘屏障

8.1.2 固有免疫细胞

吞噬细胞

1 巨噬细胞

分布：广泛，包括枯否细胞（肝脏），小胶质细胞（脑）破骨细胞，游走的巨噬细胞（结缔组织）

形态特征：胞浆丰富，富含颗粒，能变形

来源：造血干细胞→髓样前体细胞→巨噬细胞

巨噬细胞识别病原分子：

模式识别受体（pattern recognition receptor, PRR）是机体先天免疫系统的重要组成部分，存在形式多样，不仅仅在细胞膜上表达，内体膜、溶酶体膜和胞质中也同样分布广泛。他们的作用是，监测病毒分子的存在、启动机体炎症反应和抗病毒免疫的信号传导通路，使宿主免受感染。

分布：吞噬细胞和树突细胞等免疫细胞膜表面，胞内器室膜表面；血清

配体：病原体表面结构 or 成分；宿主凋亡细胞，受损细胞

包括：

膜型：甘露糖受体；清道夫受体；Toll 样受体

分泌型：MBL, C 反应蛋白, LPS 结合蛋白

病原体相关模式分子（病原体特有的共同结构分子）（Pathogen associated molecular pattern, PAMP）LPS, DNA, RNA, 磷脂等

损伤相关模式分子（damage associated molecular pattern, DAMP）如热休克蛋白，尿酸结晶，氧自由基，胞外基质的降解产物等

吞噬的方式：吞饮，吞噬，受体介导的吞噬

巨噬细胞杀伤细菌的方式

氧依赖的杀伤方式 O_3 , H_2O_2 , O , NO

非氧依赖的杀伤方式

酸性环境

酶：水解酶，溶菌酶，抗菌肽

吞噬细胞的功能：

- 1 清除病原体
- 2 杀伤靶细胞 胞内寄生菌（结核菌），肿瘤细胞
- 3 介导炎症反应 分泌各种因子，促进其他淋巴细胞的募集，活化
- 4 加工呈递抗原 再次应答
- 5 免疫调节

中性粒细胞

分布：血液，占白细胞总数 60%~70%

形态学特征：分叶核，胞浆中富含颗粒

作用方式：同巨噬细胞

杀伤方式：髓过氧化物酶（MPO），氧依赖的，非氧依赖的

生物学功能：

清除病原体（细菌为主）

介导炎性反应

2 树突状细胞

1) 经典 DC（髓样 DC）

分布：组织，外周免疫器官

功能：//不成熟的 DC：吞噬抗原（PRR，调理受体，趋化因子受体）

成熟 DC：提呈抗原（MHC II，协调刺激分子）

2) 浆细胞样 DC

活化后可分泌大量的 IFN- α 和 IFN- β

3 自然杀伤细胞（natural killer cell, NK）

无需致敏，即可杀死肿瘤细胞，大颗粒淋巴细胞

NK 细胞如何识别“自己”与“非己”？

抑制性受体 VS 活化性受体

抑制性受体的配体: **MHC I 分子**

抑制性受体：

以 MHC I 分子为配体的受体家族，含 **ITIM 基序**

杀伤细胞免疫球蛋白样受体: **KIR**

杀伤细胞凝集素样受体: **KLR**

活化性受体：

含 **ITAM 基序**

配体不确定。与病毒感染或者细胞癌变有关的分子

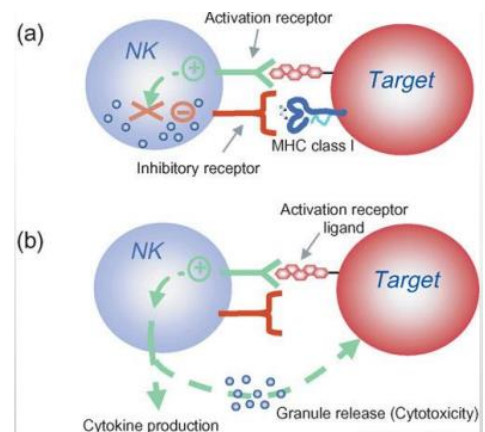
1) KIR2DS, KIR3DS 2) NKG2D 3) NCR

NK 细胞的作用方式

直接杀伤：释放穿孔素等裂解靶细胞

诱导凋亡：Fas-FasL；TRAIL-TRAIL-R

ADCC 效应（抗体依赖的细胞介导（媒介）的细胞毒性作用）：一种细胞介导的免疫防御机制，在靶细胞膜表面抗原结合了特异性的 **抗体** 的情况下，激活 **免疫系统** 的效应细胞裂解靶细胞的作用。



固有样淋巴细胞

1 NKT 细胞：既有 T 细胞抗原识别受体，又有 NK 细胞的标志。

分布：骨髓，肝脏，胸腺

抗原识别：磷脂和糖脂类抗原

2 $\gamma\delta$ T 细胞：TCR 为 γ 链和 δ 链

分布：粘膜表面

抗原识别：MICA, MICB, 病毒蛋白, 热休克蛋白, 磷脂和糖脂

3 B1 细胞：具有自我更新的能力

分布：胸膜腔，腹膜腔，小肠固有层

抗原识别：TI 抗原，变性的自身抗原

应答特点：无类别转化，无免疫记忆

8.1.3 固有免疫分子

1 补体系统

2 细胞因子

3 其他抗菌分子

抗菌肽和防御素：对多种病原体有效

溶菌酶，乙型溶素：对 G⁺菌有效

8.2 固有免疫应当及其与适应性免疫应答的关系

8.2.1 固有免疫应答的过程

1 即刻固有免疫阶段：0~4 小时，局部固有免疫细胞发挥作用，中性粒细胞进入

2 早期固有免疫应答阶段：

a 产生趋化信号，巨噬细胞进一步活化，释放更多的细胞因子

b NK 细胞，NKT 细胞进入组织

c B1 细胞产生抗体

3 启动适应性免疫应答

8.2.2 固有免疫应答的特点

1 非特异性

2 细胞不发生克隆扩增

3 发生效应迅速，短暂，没有免疫记忆

4 参与调节获得性免疫

8.2.3 固有免疫与适应性免疫的关系

1 启动适应性免疫应答 抗原提呈——DC 细胞

2 调节适应性免疫应答的强度和类型 分泌不同的细胞因子

3 协助效应 T 细胞进入病变部位 分泌趋化因子

4 协同效应 T 细胞和抗体发挥作用 补体，ADCC 效应

8.3 小结

免疫系统的构成：

1 屏障作用

皮肤黏膜屏障：物理屏障，化学屏障，菌群的作用

器官屏障：解剖基础，屏障的作用（阻挡病原体，大分子，活化的淋巴细胞）

2 免疫细胞：巨噬细胞，NK 细胞

如何识别，作用机制

固有免疫的特点

固有免疫应答的过程及其与适应性免疫应答的关系

Chapter 9 适应性免疫细胞

9.1 B 细胞

1955 年, 科学家发现抗体是由法式囊 (bursa) 来源的细胞产生的, 因而被命名为 B 细胞。

人的抗体来自于骨髓依赖的细胞。

分布: 外周淋巴器官和组织 功能: 产生抗体

9.1.1 B 细胞的表面分子

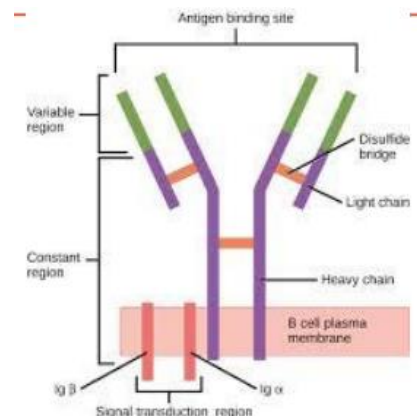
9.1.1.1 BCR

抗原识别: mlg (膜免疫球蛋白)

信号转导: Ig α / β

9.1.1.2 共受体 CD19, CD21, CD81

使抗原与 BCR 的结合更稳定, 并协助信号的传导。



9.1.1.3 协调刺激分子: B 细胞活化的第二信号

CD40: 与活化的 T 细胞相互作用 (活化的 T 细胞激活 B 细胞)

CD80 (B7-1) 和 CD86 (B7-2): 与静息的 T 细胞相互作用 (活化的 B 细胞激活 T 细胞)

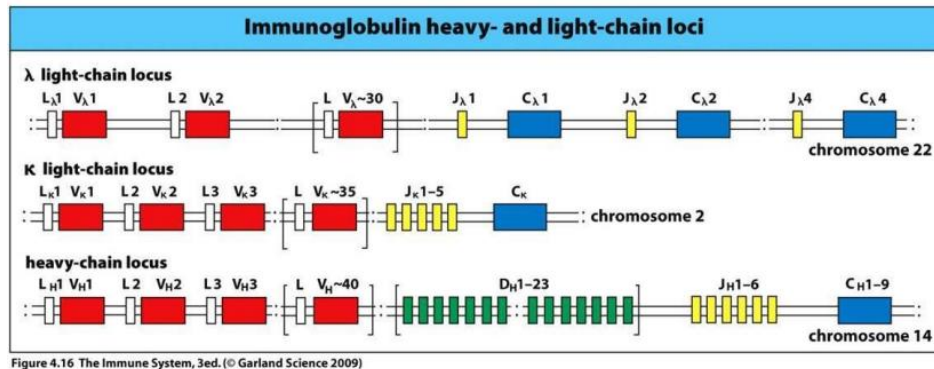
9.1.1.4 其他表面分子

1) B 细胞特异的表面分子 CD20, CD22, CD32

2) MHC, 粘附分子, 细胞因子的受体, 补体受体

9.1.2 BCR 的基因结构及其重排

9.1.2.1 BCR 的胚系基因：即处于造血干细胞阶段时的基因结构



重链：14 号染色体长臂

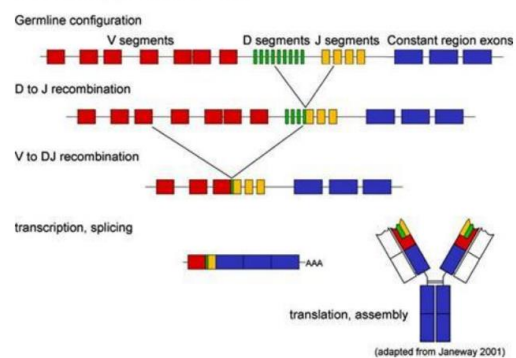
V 区 V, D, J

C 区 C_δ, C_μ, C_γ, C_α, C_ε

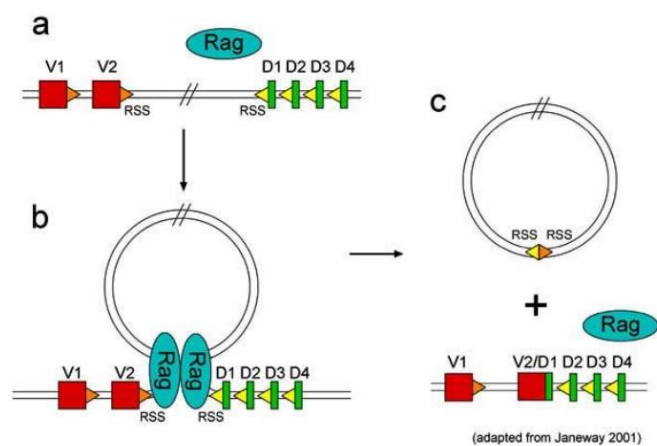
轻链：2 号染色体 (κ) 和 22 号 (λ)

V 区 V, J

Figure 5: V(D)J Recombination



重组机制：



等位排斥：一条染色体上的重链或轻链重排成功后，另外一条的重排被抑制

同型排斥：κ链完成重排后，抑制λ链的重排

9.1.2.2 典型免疫标记: 肿瘤细胞 CD45 阳性、全 B 细胞标记物 (CD19、CD20、CD22) 阳性、CD79a 阳性、细胞膜和/或细胞浆免疫球蛋白 (IgM>IgG>IgA) 阳性、免疫球蛋白轻链限制性表达 (κ -/ λ + 或 κ +/ λ -)。

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 是一类由中等大至大 B 淋巴样细胞构成的肿瘤，肿瘤细胞的核或超相当于过正常巨噬细胞的胞核，或大于正常淋巴细胞胞核的 2 倍，呈弥漫性生长模式。

9.1.2.3 BCR 多样性产生的机制

组合的多样性

连接的多样性

连接多样性的产生: D 片段被 RAG 切开后, 其末段的 DNA 发生突变, 产生新的序列。

受体编辑

BCR 基因重排的结果产生了**自身免疫性**的 B 细胞克隆, 则 RAG 重新活化, 轻链 VJ 基因再次重排, 形成新的 BCR。

体细胞的高频突变

BCR 重排完成后, DNA 序列的点突变。

9.1.2.4 B 细胞中枢耐受的形成

克隆清除: 未成熟的 B 细胞若与自身抗原结合, 则发生凋亡, 称为克隆清除。

克隆无能: 没有被清除的 B 细胞进入外周, 失去应答能力, 称为克隆无能。

受体编辑: 可变区基因重排, 形成新的 BCR

9.1.3 B 细胞的分类

| | | |
|--|--------------|--------------|
| | B1 细胞 | B2 细胞 |
|--|--------------|--------------|

| | | |
|----------------|------------|------------|
| 分布 | 体腔，肠道粘膜固有层 | 免疫器官和组织，血液 |
| CD5 的表达 | + | - |
| 更新方式 | 自我更新 | 骨髓 |
| BCR 多样性 | 有限，多糖类为主 | 丰富，蛋白类 |
| 产生抗体类型 | IgM | IgG |
| 免疫记忆 | 无 | 有 |

9.1.4 B 细胞的作用

1 介导体液免疫应答

2 抗原提呈

以外源性途径提呈抗原，活化静息的 T 细胞

3 免疫调节

分泌多种细胞因子，对巨噬细胞，树突细胞，NK 细胞，T 细胞的功能进行调节。

9.2 T 细胞

9.2.1 T 细胞的起源与发育

骨髓→胸腺→外周

9.2.2 T 细胞的表面分子

9.2.2.1 T 细胞受体 (TCR)：异二聚体

TCR $\alpha\beta$ ：由 α 链和 β 链构成

TCR $\gamma\delta$ ：由 γ 链和 δ 链构成

9.2.2.2 CD3 传导 TCR 信号，具有 ITAM 基序

9.2.2.3 CD4 和 CD8

成熟的 T 细胞表达 CD4 或 CD8

CD4 与 MHC II 结合 (HIV 的受体)

CD8 与 MHC I 结合

| | BCR | TCR |
|------------|-------------------|----------------|
| 与抗原结合 | mIgM, mIgD | α/β |
| 信号传导 | Ig α/β | CD3 |
| 共受体&协同刺激分子 | 有 | |

9.2.2.4 协同刺激分子

刺激性协同刺激分子: CD28, ICOS, CD40L, LFA-1,2,3, ICAM-1 等

9.2.2.5 丝裂原受体

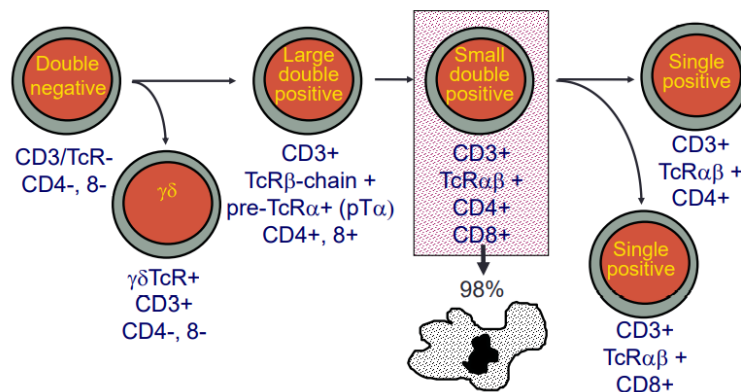
9.2.2.6 细胞因子受体, Fc 受体, 补体受体

9.3 T 细胞在胸腺中的发育

T 细胞发育过程中经历的变化: 1) TCR-CD3 的成熟 2) CD4/CD8 的变化

CD4(-) CD8(-)→CD4(+) CD8(+)→CD4(+) or CD8(+)

T 细胞发育过程中表面分子的变化



TCR 的基因重排 (同 BCR)

阳性选择与阴性选择

骨髓中未成熟的 T 细胞 (*immature T cells*) 迁移到胸腺, 在这里完成 TCR (T 细胞受体) 重组以及阳性选择成为成熟的 T 细胞。首先是 **TCR 重组**, 未成熟 T 细胞的重组激活基因 (*recombination activating gene*) 也就是大名鼎鼎的 Rag 得到表达, Rag 对 DNA 中编码 TCR 的区域进行选择, 从 V 区、J 区中各选一个片段组成 α 链, 从 V、D、J 区中各选一段组成 β 链, 因此 β 链的复杂和变化程度更高。重组的过程包括对 DNA 的剪切、核苷酸的插入和片段之间的连接, 这个过程需要 Rag 以及其他酶的参与, 最终赋予了每个 T 细胞完全不同的 α 和 β 链, 组合成的 TCR 也就完全不同, 估计在 10^{13} , 这些携带不同 TCR 的 T 细胞就为后续识别抗原提供了保障。这些表达 TCR 的 T 细胞会在胸腺接受质检, 也就是**阴性阳性选择**, 通过质检的才能出厂。胸腺中的抗原递呈细胞, 主要是**树突细胞** (*Dendritic cells*) 是质检员。先说阳性选择, TCR 是有了, 但是不一定能用, **只有能够结合 DC 细胞上的 MHC 及抗原复合物的 TCR 才是有用的**, 因为 T 细胞对抗原的识别其实就是 TCR 对 MHC 及抗原复合物的识别。这时候结果呈阳性的, 也就是能够结合 MHC 的 T 细胞会被留下, 不能结合的会被安排凋亡。要注意的是, 胸腺中的 DC 细胞绝大多数都是组织中的驻存细胞 (*tissue resident CD*s), 也就是说这些 DC 从来没有出过胸腺, 也没见过外源抗原, 比如细菌、病毒、花粉, 那么他们的 MHC 上所携带的抗原是哪来的, 没错, **全部来源于自身**, 也就是人体自身所能表达的蛋白中的肽段, 即**自体抗原**。在质检过程中, 能识别 MHC, 即通过阳性选择的 T 细胞, 如果对 MHC 与自体抗原复合物表现出**高度亲和力**, **也会激活该细胞的凋亡通路, 被安排死亡**。很抱歉, 你对自身的抗原反应太强了, 你不能出去, 出去了容易攻击自身细胞。这个过程就是阴性选择, 也就是**对自身抗原反应呈阴性的**可以通过选择存活下来。最后强调一下, 阴性和阳性选择同时发生, 面对 MHC 与自体抗原复合物, 没反应的 T 细胞, 死掉; 反应太强的, 也死掉。最后有 90% 的细胞是通不过选择的, 剩下的 10% 可以走出胸腺, 通过血液循环进入全身的组织, 为我们对抗外源异物。

阳性选择:

胸腺皮质

TCR (CD8) - 自身抗原肽-MHC I (皮质细胞)

TCR (CD4) - 自身抗原肽-MHC II (皮质细胞)

筛选结果: 具有中等结合能力的 T 细胞保留下来。T 细胞获得 MHC 限制性

阴性选择

胸腺皮质-髓质交界处

TCR-自身抗原肽-MHC I (DC 细胞)

TCR-自身抗原肽-MHC II (DC 细胞)

筛选结果: 具有**自身反应性**的细胞被清除

9.4 T 细胞的分类

9.4.1 按发育阶段分类

初始 T 细胞→效应 T 细胞→记忆性 T 细胞

9.4.2 依据 TCR 分类

| | $\alpha\beta$ TCR | $\gamma\delta$ TCR |
|---------|-------------------|-------------------------|
| TCR 多样性 | 丰富 | 少 |
| 分布 | 血液，外周淋巴组织 | 表皮及粘膜 |
| 表型 | CD4+或 CD8+ | CD4-CD8-/CD8+ |
| 识别抗原 | 抗原肽 | HSP，脂类，多糖 |
| 提呈抗原 | MHC 分子 | MHC 类样分子 |
| 杀伤细胞 | CTL | $\gamma\delta$ T 细胞杀伤活性 |

9.4.3 依据功能特征分类

9.4.3.1 辅助性 T 细胞 (Th 细胞) (CD4+)

Th0：初始 Th 细胞

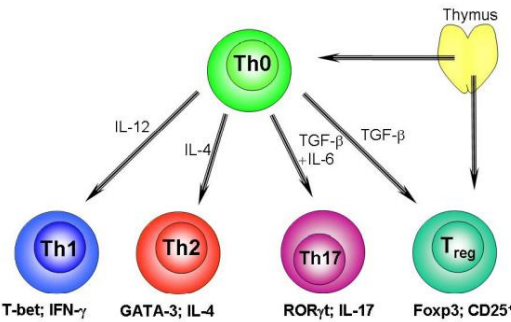
Th1：诱导细胞免疫

Th2：诱导体液免疫

Th3：分泌 TGF- β ，抑制免疫应答

Th17：分泌 IL-17 为特征，介导炎症，功能不详

Tfh：滤泡辅助性 T 细胞



9.4.3.2 细胞毒性 T 细胞 (CD8+)

能杀伤靶细胞

9.4.3.3 调节性 T 细胞：抑制淋巴细胞活性，降低免疫应答的水平

自然调节性 T 细胞：天然存在，从胸腺发育而来； CD4+CD25+Foxp+，抑制自身反应性 T 细胞

诱导性调节细胞：在淋巴细胞活化的过程中产生，抑制炎症反应

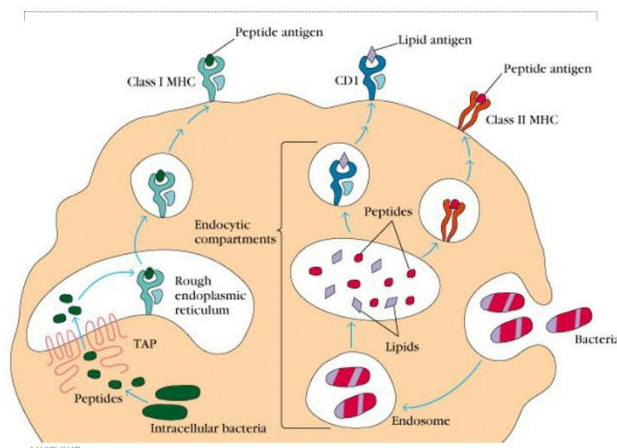
其他调节性 T 细胞

Chapter 10 T 细胞介导的免疫应答

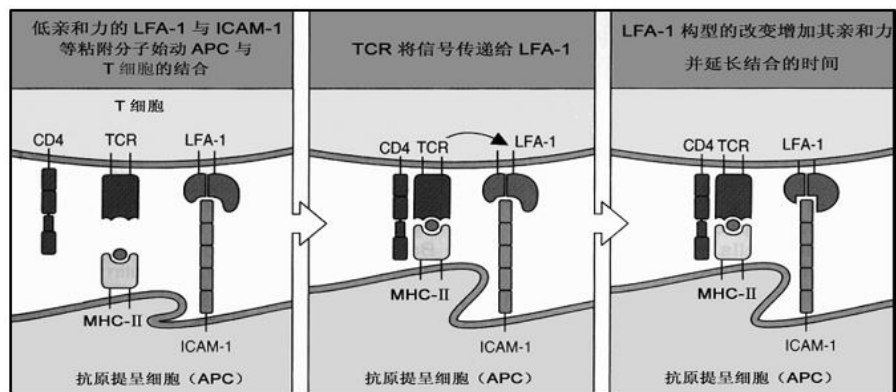
10.1 T 细胞对抗原的识别和活化

10.1.1 抗原的处理与呈递

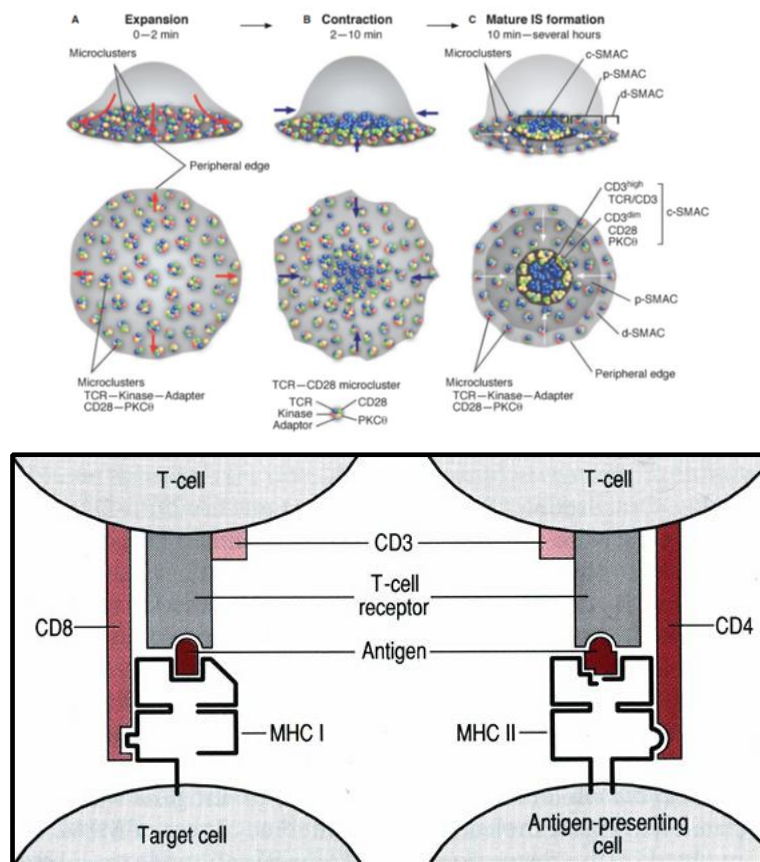
10.1.1.1 外来抗原的捕获与递呈



10.1.2 APC 与 T 细胞的相互作用



免疫突触：免疫突触是免疫细胞相互作用时形成的结构



10.1.3 初始 CD4+T 细胞的活化

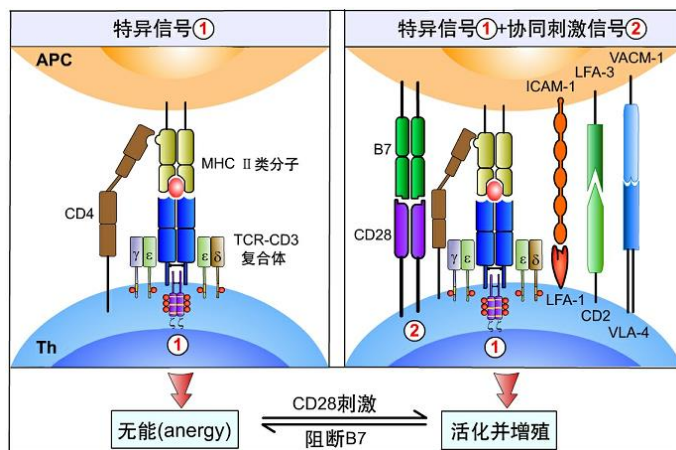
CD4+T 细胞的活化增殖和分化 —— 需双信号

10.1.3.1 活化信号 1 (抗原识别信号)

TCR——肽/MHC II

共受体——CD4-MHC II

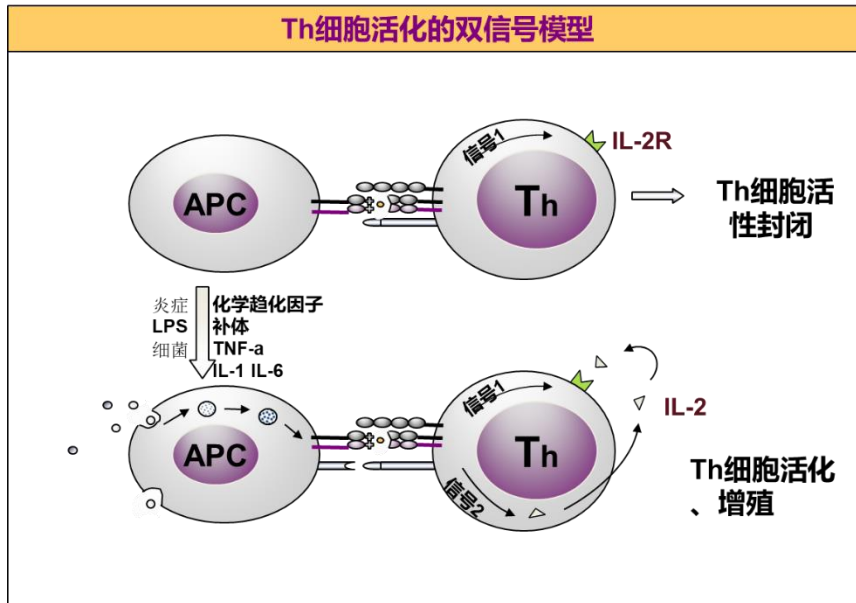
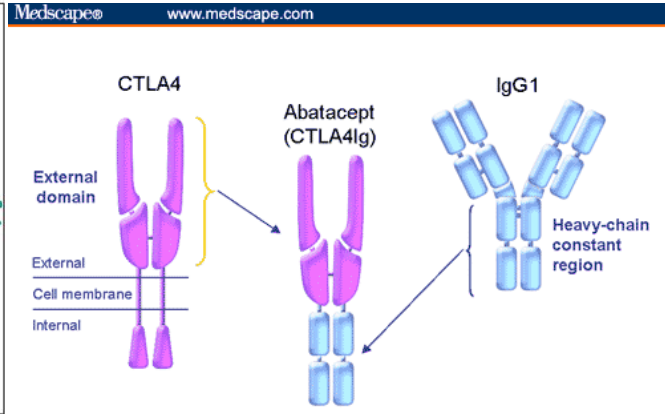
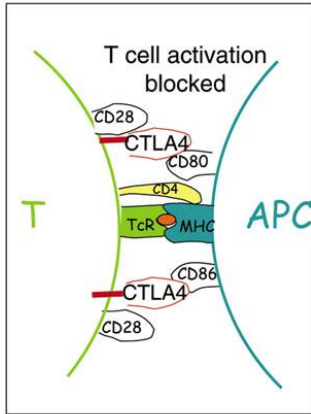
CD3 传递识别信号



10.1.3.2 活化信号 2 (协同刺激信号): B7-CD28 等黏附分子

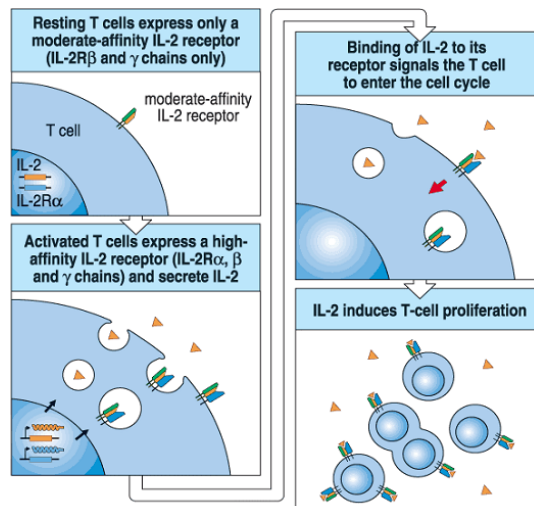
10.1.3.3 细胞因子 (如 IL-2 等)

T 细胞活化的检查点 (checkpoint): 2018 年的诺贝尔生理与医学奖颁给了发现 T 细胞活化调控相关分子 **CTLA-4** 和 **PD-1**, 及将之用于临床肿瘤治疗的科学家。

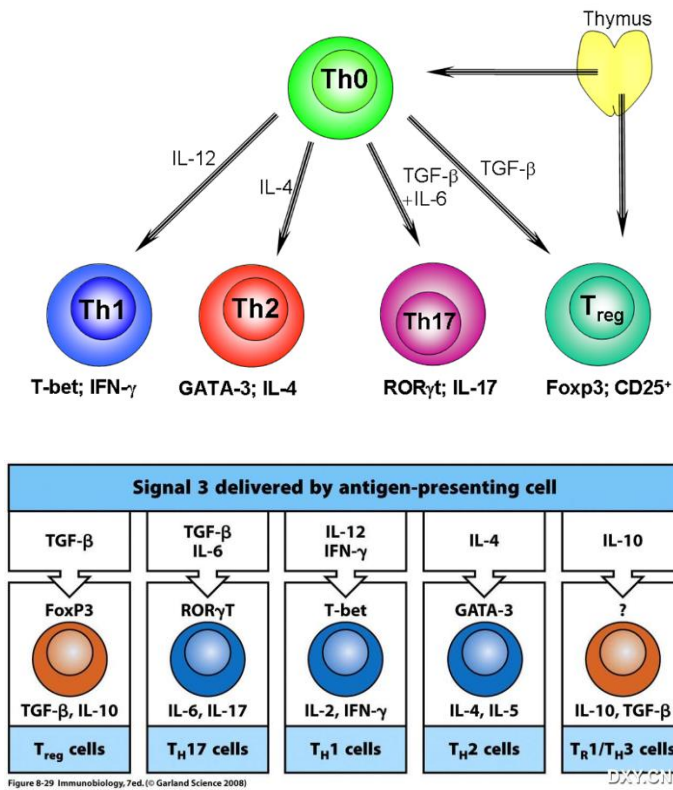


TCR 的信号经过一系列蛋白分子的参与，最终激活核转录因子 **NFAT** 和 **NFκB**，启动一系列相关基因的表达。

抗原特异性 T 细胞的增殖



抗原特异性 T 细胞的分化



10.1.4 初始 CD8+T 细胞的活化

CD8 与 MHC I 类分子结合？

MHC I 分子表达在所有的有核细胞表面，而一般的有核细胞不表达共刺激分子，所以无需二次活化。

初始 CD8+T 细胞如何在没有共刺激分子的情况下活化？

10.1.4.1 Th 细胞依赖方式

抗原信号：TCR/CD8—抗原肽/MHC I

Th 细胞提供细胞因子

10.1.4.2 Th 细胞非依赖方式

1) 交叉呈递

2) MHC I 途径直接呈递，常见于 APC 被病毒感染。

10.2 T 细胞的效应阶段

10.2.1 CD4+T 细胞介导的细胞免疫效应（促炎作用）

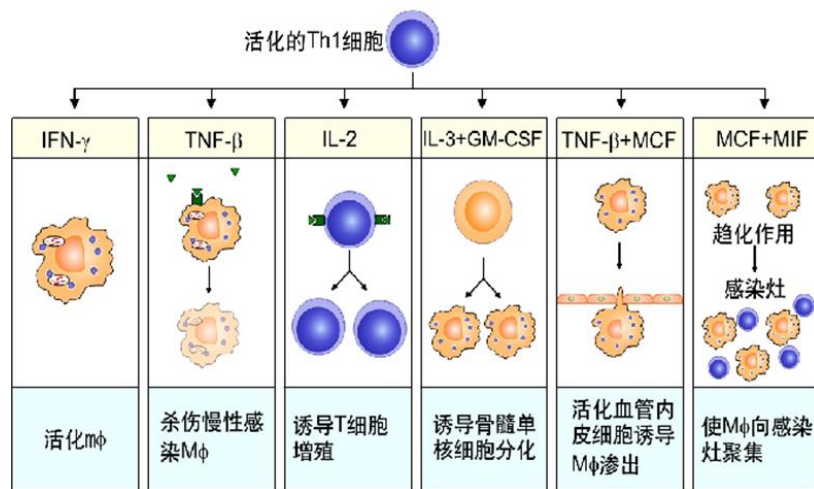
Th1 细胞对巨噬细胞等固有免疫细胞的作用

释放多种细胞因子

- 激活巨噬细胞：IFN- γ 、CD40L
- 诱生并募集巨噬细胞：GM-CSF、MCF

Th1 细胞对 T 细胞的作用

产生 IL-2，放大免疫效应



IL-2：刺激 Tc、Th 分化，增强 NK、M Φ 活性、诱导 LAK 和 TIL 的抗瘤活性。

IFN- γ ：促进 MHCII/I 表达、活化 M Φ 功能、NK 杀瘤和抗病毒。

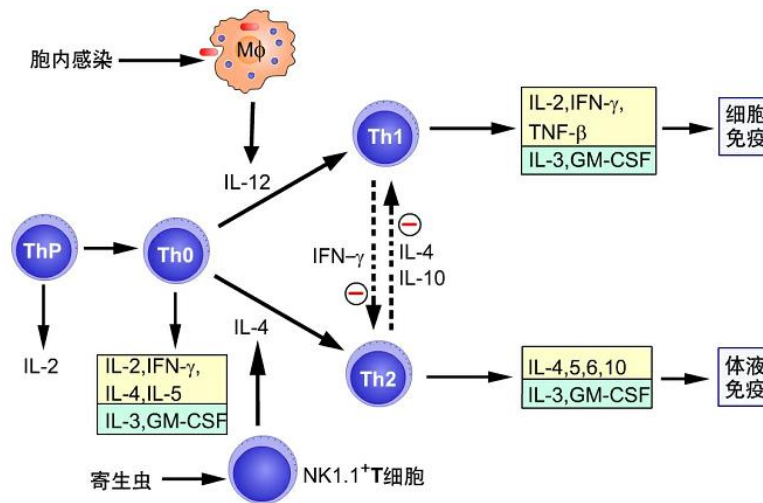
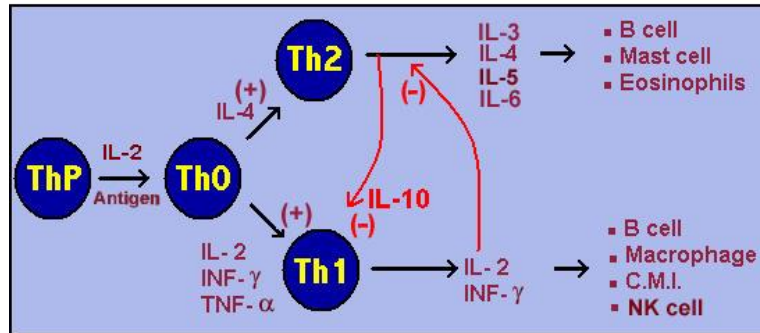
TNF- β ：炎症作用、杀伤靶细胞、抗病毒（LT）、激活中性粒、M Φ 。

Th2 细胞的效应：

Th2 细胞分泌的细胞因子：IL-4，IL-5，IL-10，IL-13

效应：辅助体液免疫应答参与超敏反应和抗寄生虫免疫

Tfh 细胞：存在于淋巴滤泡，辅助 B 细胞。



Th17 细胞

近年来发现的新的 Th 细胞亚群，表达 CD4 分子，以分泌 IL-17 为主要特征，参与炎症反应，抗感染，自身免疫等作用。

10.2.2 CTL 介导的细胞毒效应

特异性识别与结合阶段：

-效-靶细胞非特异性结合

CTL-靶细胞特异结合

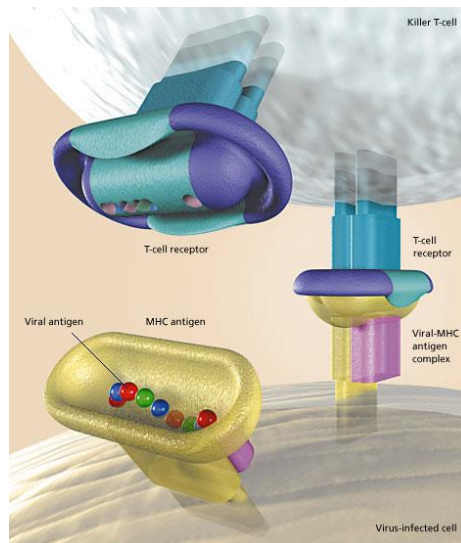
致死性打击阶段：

-穿孔素/颗粒酶途径

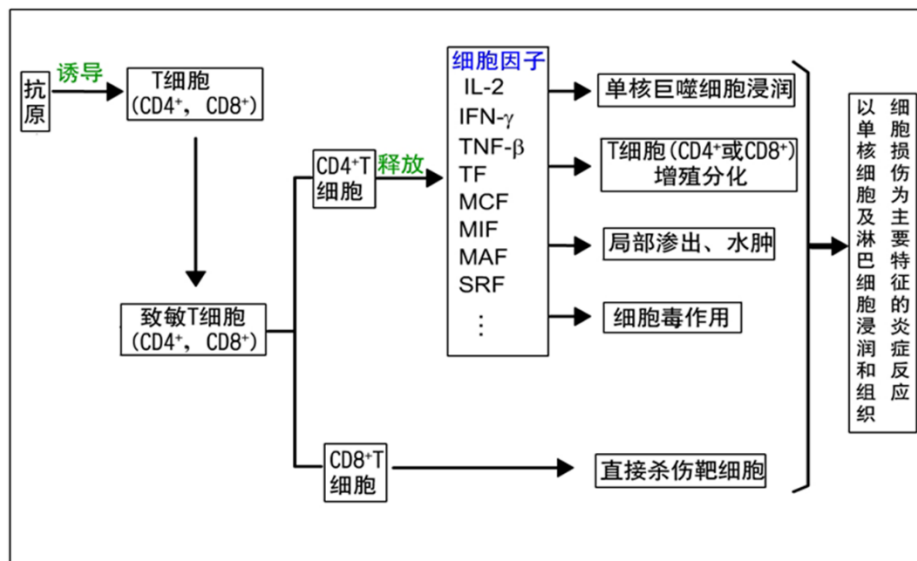
穿孔素(perforin) → 靶细胞坏死 & 颗粒酶(granzyme) → 靶细胞凋亡

- FasL /Fas 和 TNF/TNFR 途径→靶细胞凋亡

CTL 与靶细胞的结合



杀伤性 T 细胞（CTL, Cytotoxic T lymphocyte）对靶细胞有杀伤性作用，CTL 杀伤具有高度的抗原特异性及严格的 MHC 限制性。



10.3 T 细胞发挥效应

效应 Th1 释放 CKs 介导 DTH；效应 CTL 杀伤靶细胞。

10.3.1 效应 T 细胞的转归

10.3.1.1 发生凋亡，及时终止免疫应答。

活化诱导的细胞死亡 (activation induced death, AID)

Treg 诱导的细胞死亡

10.3.1.2 转变为记忆 T 细胞

记忆性 T 细胞的标志: **CD45RA-RO+**

作用特点: 活化快, 不需要协同刺激分子

10.4 细胞免疫的生物学效应

10.4.1 抗胞内感染

结核杆菌、病毒、真菌、寄生虫感染。

10.4.2 抗肿瘤免疫

CTL 特异性杀伤功能、MΦ 和 NK 的杀伤效应、细胞因子直接或间接的杀瘤效应。

10.4.3 免疫损伤

移植排斥反应、自身免疫病、传染性变态反应。

Chapter 11 B 细胞介导的免疫应答

11.1 B 细胞对 TD 抗原的应答

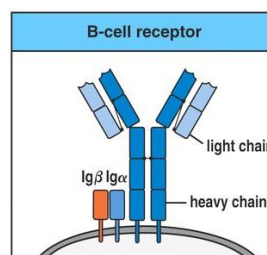
TD Ag: 胸腺依赖性抗原。在诱导抗体产生时需要 T 细胞的辅助。

TI Ag: 胸腺非依赖性抗原。在诱导抗体产生时不需要 T 细胞的辅助。

11.1.1 B 细胞对抗原的识别

BCR 膜表面 Ig 与抗原肽结合

Igα/Igβ 传递抗原信号



CD19/CD21/CD81 共受体，增强 B 细胞对抗原的敏感性。

11.1.2 初始 B 细胞活化的信号

第一信号:BCR 识别抗原

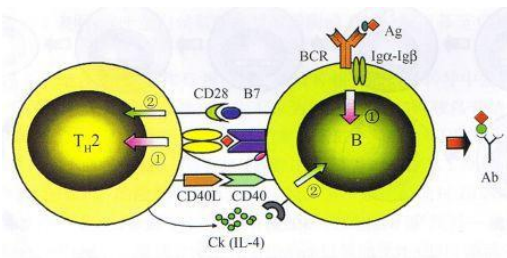
第二信号:由活化的 Th2 和 Tfh 细胞提供协同刺激分子 (CD40L)

细胞因子: 由 Th 细胞, 巨噬细胞等提供。 (IL-2, IL-4, IL-21)

B 细胞与 T 细胞的作用是双向的

B 细胞向 T 细胞呈递抗原: B7-CD28

T 细胞活化 B 细胞: CD40-CD40L



11.1.3 B 细胞的增殖及其在生发中心的变化

初次应答: 活化的 B 细胞→髓质→浆细胞→IgM 抗体

再次应答: 淋巴滤泡 (皮质) →生发中心→增殖, 分化, 抗体优化→产生高亲和力 IgG

抗体

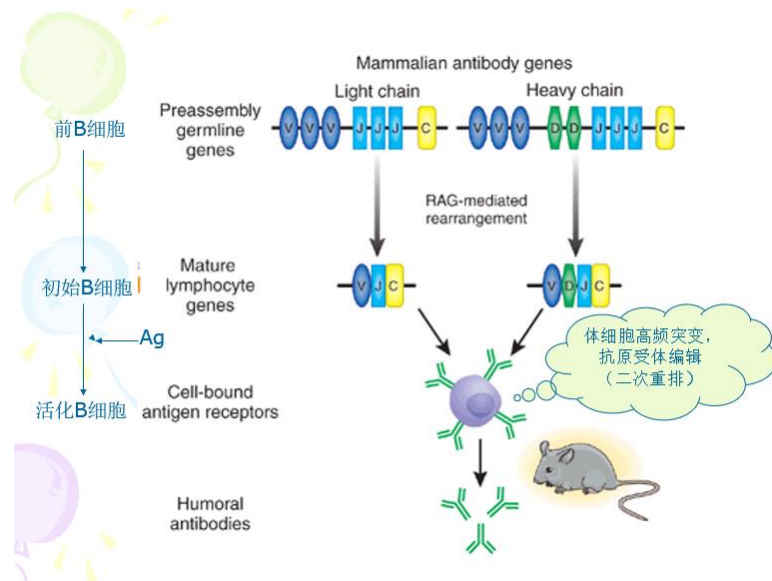
T、B 细胞经 HEV 进入外周淋巴器官的 T 细胞区和 B 细胞区,在 Th 辅助下活化的部分 B 细胞进入 B 细胞区,分裂增殖形成生发中心。生发中心**母细胞**紧密聚集形成生发中心暗区,生发中心细胞与众多的**滤泡树突状细胞** (FDC) 接触形成生发中心明区。

在生发中心的事件

体细胞高频突变: 成熟 B 细胞的 BCR 基因可变区发生高频突变,

Ig 亲和力成熟: 与抗原亲和力高的 B 细胞克隆保留

抗体类别转换: 针对同一抗原的抗体发生类别转换, 如由 IgM 变为 IgG



体细胞高频突变：B 细胞在增殖的过程中，BCR 基因频繁发生突变

亲和力成熟：再次应答时，由于 B 细胞发生体细胞高频突变，产生的多种具有不同亲和力的 BCR 和抗体。**只有最高亲和力的细胞能够继续增殖，并产生高亲和力的抗体**

抗体类型转换：B 细胞产生多种类型的抗体。其本质是在 Th 细胞的辅助下，V 区与不同 C 区基因拼接，然后转录，翻译形成的。

11.1.4 B 细胞的分化与转归

11.1.4.1 浆细胞

产生抗体

不表达 BCR 和 MHC II 分子

进入骨髓

11.1.4.2 记忆性 B 细胞

长期存活

依赖于滤泡树突细胞

11.2 B 细胞对 TI 抗原的应答

在诱导抗体产生时不需要 T 细胞的辅助。

只引起 B 细胞的初次应答，没有再次应答，没有记忆性。

B 细胞 TI-1Ag 与 TI-2 Ag 应答的可能的不同机制：

TI-1Ag 也是 B 细胞丝裂原，与相应受体结合后能够直接刺激 B 细胞增殖。

TI-2Ag 多个重复的 BCR 表位，可向 B 细胞提供足够强的信号。

| | TD 抗原 | TI-1抗原 | TI-2抗原 |
|--------------|----------|----------|------------------|
| 诱导婴幼儿抗体应答 | + | + | - |
| 刺激无胸腺小鼠产生抗体 | - | + | + |
| 无T细胞条件下的抗体应答 | - | + | + |
| T细胞辅助 | + | - | - |
| 多克隆B细胞激活 | - | + | - |
| 对重复序列的需求 | - | - | + |
| 举例 | 白喉毒素，PPD | 细菌多糖，LPS | 肺炎球菌荚膜多糖，沙门菌多聚鞭毛 |

11.3 体液免疫应答的一般规律



11.4 抗体的生物学效应

- 一 中和作用：
- 与毒素或细菌外毒素结合，中和其毒性作用
- 与病原微生物结合，阻止其粘附到组织细胞表面
- 二 活化补体

抗体与抗原结合后暴露补体结合位点，活化补体。

三 调理吞噬

抗体结合抗原后，与表达在吞噬细胞表面的 FcR 结合，从而增强吞噬细胞对抗原的吞噬作用。

四 ADCC 效应

抗体与靶细胞表面的抗原结合后，与表达在杀伤细胞表面的 FcR 结合，从而增强杀伤细胞对靶细胞的杀伤作用

五 超敏反应

六 穿越粘膜和胎盘

Chapter 12 免疫耐受

12.1 免疫耐受的概念

免疫耐受是机体免疫系统对某种抗原的**特异性不应答**状态。

不产生特异性淋巴细胞和特异性抗体，不产生免疫学效应。

引起免疫耐受的抗原称为**耐受原**。

免疫缺陷：因先天或后天因素导致淋巴细胞的发育，增殖，分化，代谢异常引起的免疫应答缺陷。

12.2 免疫耐受的分类

天然耐受

1 胚胎期及新生期耐受：

免疫系统对**胚胎期接触过的抗原**认为是“自我”，建立耐受。

2 后天耐受：

对出生后接触到的抗原建立耐受，如口服耐受，妊娠耐受。

人工耐受

用人工的方法诱导机体对某种抗原的特异性不反应。

12.3 影响耐受建立的因素（免疫原性的反面）

| | 免疫原 | 耐受原 |
|------|---------------------------|---------------------------|
| 剂量 | 适当 | 过高或过低 |
| 化学性质 | 蛋白，多糖 | 小蛋白或糖 |
| 结构 | 复杂 | 简单 |
| 物理性质 | 颗粒性，多聚体 | 可溶性，单体 |
| 表位特征 | T 细胞表位或 B 细胞表位 | 耐受性表位 |
| 进入途径 | 皮下 > 皮内 > 肌肉 > 腹腔 > 静脉 | 静脉 > 腹腔 > 肌肉 > 皮内 > 皮下 |

- 低带耐受：低剂量抗原诱导的免疫耐受
- 高带耐受：高剂量抗原诱导的免疫耐受
- T 细胞耐受：T 细胞不应答
- B 细胞耐受：B 细胞不应答，不产生抗体

12.4 免疫耐受形成的细胞学机制

中枢免疫耐受：在淋巴细胞发育的过程中，不成熟淋巴细胞与抗原接触形成的免疫耐受。

外周免疫耐受：淋巴细胞成熟进入外周后，遇到自身或外源性抗原后，形成的免疫耐受。

12.4.1 中枢耐受形成的机制

T 细胞在胸腺的阴性选择：

1) 与自身抗原反应的不成熟 T 淋巴细胞被巨噬细胞清除。

2) nTreg 的分化

B 细胞在骨髓的阴性选择:

1) 不成熟的 B 细胞接触自身抗原后停止发育。

2) 受体编辑

克隆清除: 自身反应性淋巴细胞凋亡被清除

克隆无能: 自身反应性淋巴细胞活性被抑制, 进入外周

12.4.2 外周耐受形成的机制

外周耐受: 中枢耐受机制不能清除的自身反应性淋巴细胞, 在外周免疫器官被清除或使其丧失功能。

克隆清除: 相应克隆淋巴细胞死亡

克隆忽视: 第一信号不足

克隆失活: 第二信号不足

免疫调节细胞的作用: nTreg 和 iTreg 的作用

免疫隔离: 免疫豁免部位没有淋巴细胞, 如中枢神经组织、胎盘, 眼前房等。

12.5 免疫耐受的建立与打破

12.5.1 免疫耐受的建立

1. 通过中枢免疫机制: 骨髓或胸腺移植、胸腺内注射抗原

2 通过外周耐受机制:

1) 静脉或口腔进入

2) 变构肽配体 (改变第一信号)

3) 阻断第二信号

4) 诱导免疫偏离 (改变 T 细胞分化方向)

12.5.2 免疫耐受的打破

1. 增强对抗原的识别 (增强 DC 的功能)

2. 增强第二信号 (阻断检查点、增强协同刺激信号)

3. 增强第三信号 (细胞因子)

4. 调节性 T 细胞

Chapter 13 超敏反应

超敏反应 (变态反应): 因不恰当的免疫应答

所引起的组织损伤和/或功能紊乱。

依据发病机制和临床表现分为四型

I 速发型超敏反应

II 细胞毒(溶细胞)型超敏反应

III 免疫复合物型

IV 迟发型超敏反应

13.1 速发型超敏反应 (过敏反应)

13.1.1 发生机制

致敏阶段

变应原诱导 IgE 抗体的生成

变应原 (allergen): 能够引起超敏反应的抗原。经各种途径与机体接触的物质都可能成为变应原。

IgE 是引起变态反应的主要抗体类型。

特点: 在血清中含量最低, 可以游离状态与受体 (FcεR) 结合

关键事件:

抗原特异性 IgE 产生: 变应原进入机体, 刺激特异性 B 细胞产生 IgE 抗体;

机体致敏: IgE 与肥大细胞或嗜碱性粒细胞表面的 Fc 受体结合, 使机体致敏。

发敏阶段

效应细胞: 肥大细胞, 嗜碱性粒细胞

生物活性介质: 组胺等

关键事件:

IgE 的受体交联: 变应原再次进入机体, 与 IgE 结合, 使受体发生桥联, 受体胞内段向细胞内传导信号。

细胞脱颗粒: 释放生物活性介质, 引起局部和全身的过敏症状。

生物活性介质及其作用

预先合成的介质: 细胞活化后立刻释放, 引起速发相反应 (速发相): 组胺, 激肽原酶, 嗜酸性粒细胞趋化因子

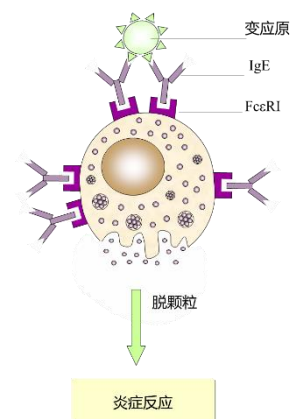
新合成的介质: 细胞活化后开始合成, 引起迟发相及持续的反应: 白三烯 (LTs, 慢反应物质), 前列腺素 D2, 血小板活化因子 (PAF), 细胞因子: IL-4, IL-13

生物活性介质的效应

1 引起过敏症状

小静脉, 毛细血管扩张

血压下降



毛细血管通透性增加

水肿

平滑肌收缩

哮喘，腹痛

腺体分泌增加

流泪，流涕

2 趋化作用 募集炎性细胞

3 促炎作用 促进 IgE 的产生，促进活性物质的释放

即刻相反应：在接触变应原后数秒内发生，可持续数小时

迟发相反应：在变应原刺激后 2-4 小时内发生，持续 1-2 天或更长时间，特征是以嗜酸性粒细胞为主的炎性细胞浸润。

13.1.2 临床常见的疾病

13.1.2.1 全身过敏性休克

变应原：药物，抗血清，昆虫蛋白

症状：接触抗原几分钟之内出现面色苍白，四肢发凉，紫绀，血压巨降等症状

13.1.2.2 呼吸道过敏反应

支气管哮喘，变应性鼻炎

变应原：**花粉**等

13.1.2.3 消化道过敏反应

如对虾，鸡蛋等食物的过敏反应，主要表现为恶心，呕吐，腹痛等症状。

13.1.2.4 皮肤过敏反应

1 荨麻疹

2 特应性皮炎（湿疹）

13.1.3 I 型超敏反应的防治

13.1.3.1 诊断

1 症状诊断

2 过敏原检测:

体内法: 皮内试验, 针刺试验 贴斑实验

体外法: 变应原特异性 IgE 检测, 受限于抗原制剂的生产

13.1.3.2 治疗原则

1 查清过敏原, 避免接触

2 脱敏治疗

异种血清脱敏 短间隔, 小剂量, 多次注射。(逐渐消耗活性介质)

特异性变应原脱敏 长间隔, 小剂量, 反复注射

3 药物治疗:

1) 抑制生物活性介质的合成和释放

阿司匹林, 色苷酸二钠, 地塞米松

2) 生物活性介质拮抗剂

苯海拉明, 扑尔敏, 异丙嗪

3) 对症治疗, 改善效应器官的反应性

肾上腺素 葡萄糖酸钙 维生素 C

4 新兴疫苗治疗

开发能够诱导免疫耐受的疫苗, 或改变应答类型

13.2 II型超敏反应

又称为**细胞毒型或细胞溶解型**超敏反应。当 IgG 或 IgM 与组织细胞表面的相应抗原或半抗原结合, 通过激活补体, 募集 NK 细胞, 激活吞噬细胞, 引起组织细胞损伤。

13.2.1 发生机制

13.2.1.1 致敏阶段 (Ab 的产生)

1 抗原：位于组织细胞（靶细胞）表面

同种异型抗原：血型抗原，HLA，移植物，

自身抗原：① 因感染，药物等因素改变的细胞表面抗原

② 隐蔽抗原的释放

异嗜性抗原：病原微生物与人体的共同抗原

半抗原黏附：药物

2 抗体：IgG, IgM

13.2.1.2 细胞损伤的机制

1 激活补体，溶解细胞

2 免疫调理：抗体和补体与具有相应受体的吞噬细胞结合，增强吞噬细胞的吞噬作用。

3 ADCC 效应：激活 NK 细胞，杀伤靶细胞

key point:

Ag 存在于组织细胞表面

IgM, IgG 是参与的主要抗体类型

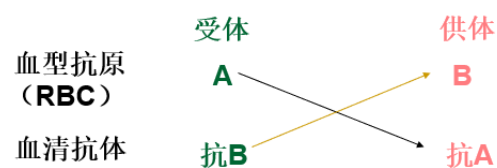
有细胞损伤，不可逆

没有个体差异性

13.2.2 常见疾病

13.2.2.1 溶血性疾病

1 输血反应：人的血清中，存在天然的 ABO 血型的 IgM 抗体



13.2.2.2 新生儿溶血

母体的抗体进入到胎儿, 与胎儿的红细胞结合, 引起胎儿红细胞的溶解。常见 ABO 型溶血和 Rh 血型溶血。

ABO 溶血

常见于母亲为 O 型血, 胎儿为 A/B 或 AB

抗 A (B) 血型抗体为 IgG 抗体

常见, 但症状不严重

预防: 孕母抗体监测 > 1:256 有意义

Rh 溶血

母体为 Rh (-), 胎儿为 (+)

抗 Rh 抗体的产生: 首次妊娠后胎儿的血细胞刺激产生

症状严重

预防: 1 孕母抗 Rh 抗体监测

2 第一胎后, 用抗体阻断胎儿抗原对母体的刺激作用

治疗: 胎儿血浆置换, 对症

13.2.2.3 免疫性血细胞减少症

机制: 1) 药物, 感染等因素使血细胞表面抗原发生改变, 诱导抗体产生

2) 抗原或半抗原黏附在血细胞表面

常见疾病: 药物过敏性溶血, 紫癜, 粒细胞减少症自身免疫性溶血性贫血, 特发性血小板减少性紫癜, 特发性白细胞减少症。

13.2.2.4 自身免疫相关性疾病

1 链球菌感染后肾小球肾炎：A 族 12 型乙型溶血性链球菌与人肾小球基膜有共同抗原。

2 风湿热：A 族链球菌与心肌及心瓣膜有共同抗原

3 肺 - 肾综合征 (Goodpasture syndrom): 肺泡壁基膜与肾小球基膜有共同抗原 。

13.2.2.5 受体的抗体引起的功能紊乱

1 刺激性抗体：抗体与受体的结合促进受体的激活。

甲状腺功能亢进 (Graves 病) (抗 TSH 受体)

2 抑制性抗体：抗体与受体的结合，拮抗了配体对受体的作用，抑制受体的功能。

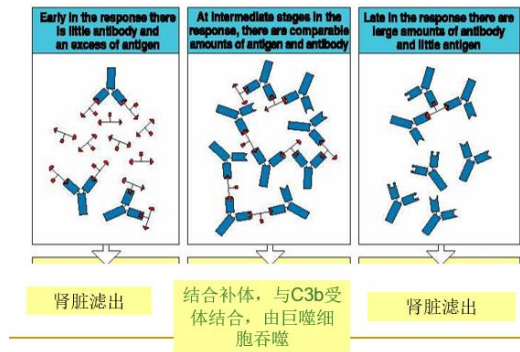
重症肌无力 (抗乙酰胆碱受体)

胰岛素抗性糖尿病 (抗胰岛素受体抗体)

13.3 Ⅲ型超敏反应

又称为**免疫复合物型**或**血管炎型**变态反应。是**抗体与可溶性抗原结合后，形成的免疫复合物**在毛细血管基底膜沉积，引发的以充血水肿，局部坏死和中性粒细胞浸润为主要特征的炎症反应和组织损伤。

13.3.1 正常情况下免疫复合物 (IC)的形成和清除



13.3.2 发生机制

13.3.2.1 免疫复合物沉积的条件

1 免疫复合物清除障碍

① IC 大量生成

自身抗原，大量异种蛋白的输入，持续接触外源性抗原，感染

② 补体缺陷

2 组织学和血管动力学因素

血流缓慢，涡流，高静水压，毛细血管通透性增加

13.3.2.2 免疫复合物引起组织损伤

1 激活补体：直接的损伤作用，趋化作用，过敏毒素

2 炎性细胞浸润：中性粒细胞，巨噬细胞，嗜碱性粒细胞

3 活化血小板：形成微血栓；加剧炎症反应

13.3.3 常见疾病

13.3.3.1 局部免疫复合物病

IC 在抗原进入的部位形成，引起局部的炎症反应

1 Arthurs 反应：用马血清反复免疫家兔数周后，当再次注射马血清时，可在注射局部出现红肿，出血和坏死

2 类 Arthurs 反应：胰岛素注射职业间质性肺炎（养鸽者病，皮革肺）

13.3.3.2 系统免疫复合物病

IC 随血液在全身循环，沉积于多个脏器

- 1 血清病
- 2 类风湿性关节炎
- 3 链球菌感染后肾小球肾炎

| | 血清过敏性休克 | 血清病 |
|------|----------------------------|-------------------------|
| 介导抗体 | IgE | IgG |
| 效应机制 | 肥大，嗜碱性粒细胞释放活性介质 | 补体，中性粒细胞，巨噬细胞 |
| 主要症状 | 几分钟之内发生血压下降，意识模糊，呼吸困难，荨麻疹等 | 1-2 周发生炎症反应，关节肿胀，发热，蛋白尿 |

| | Ⅱ型 | Ⅲ型 |
|------|------------------|-------------------------|
| 参与抗体 | IgG, IgM | IgG, IgM |
| 抗原 | 在细胞表面 | 可溶性 |
| 损伤机制 | 补体，巨噬细胞，NK 细胞 | 补体，巨噬细胞，中性粒细胞，血小板 |
| 症状 | 起病较急，主要累及血细胞，肾脏等 | 发病较慢，可累及多个脏器，肾脏，关节，动脉常见 |

| | | |
|-------------|------------------------|------------------------|
| 病理特征 | 组织坏死，炎性细胞浸润， 抗体补体沉积 | 免疫复合物，补体沉积，炎 性细胞浸润， |
|-------------|------------------------|------------------------|

13.4 IV型超敏反应

又称迟发型超敏反应（DTH）。由**致敏的特异性 T 细胞**介导的超敏反应。其实质为**细胞免疫**引起的组织损伤。

13.4.1 发生机制

一) **抗原**：胞内菌，病毒，真菌，移植物，寄生虫

二) **损伤机制**：

CD4⁺T 细胞（主要）：分泌细胞因子，吸引炎性细胞

CD8⁺T 细胞：识别抗原，破坏靶细胞

13.4.2 常见疾病

一 传染性变态反应

对胞内寄生菌，病毒的清除常引发组织细胞损伤。慢性化后形成肉芽肿样改变。如结核菌素实验，肺结核，乙肝，HIV

二 接触性皮炎

三 移植排斥

四 自身免疫性疾病

多发性硬化，乔本甲状腺炎，胰岛素依赖性糖尿病，类风湿关节炎

13.4.3 IV型超敏反应特点

1 起病慢，消退慢

- 2 补体，抗体不参与
- 3 炎性细胞和因子是主要的致病因素
- 4 单核细胞，淋巴细胞浸润
- 5 多数无明显的个体差异

| I | II | III | IV |
|--------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| 发生快，消退快。 | 发生较快， | 发生较慢， | 起病慢，消退慢 |
| 抗体IgE参与。 | IgG,IgM参与。 | IgG,IgM参与， IC形成 | 补体，抗体不参与 炎性细胞和因子是 主要的致病因素 |
| 组胺等介质发挥 重要作用 | 补体，NK细胞， 巨噬细胞溶解靶 细胞 | 补体，中性粒细 胞，巨噬细胞， 血小板引起的炎 性反应 | 单核细胞，淋巴细 胞浸润 |
| 补体不参与，无 明显的组织损伤 | | | |
| 有明显的个体差 异和遗传倾向 | 无明显的个体差 异 | 无明显的个体差 异 | 多数无明显的个体 差异 |

Chapter 14 移植免疫

自体移植 (Autologous transplantation)

同系移植 (Syngeneic transplantation)

同种异体移植 (Allogeneic transplantation)

异种移植 (Xenogeneic transplantation)

14.1 移植排斥反应的免疫学机制

14.1.1 引起移植排斥反应的同种异体抗原

14.1.1.1 主要组织相容性抗原(MHC)

14.1.1.2 次要抗原(mH)

- 1) 性染色体编码: H-Y
- 2) 常染色体编码的 mH
- 3) ABO 血型 antigen
- 4) 其他组织抗原

14.1.2 固有免疫在移植排斥中的作用机制

1 启动炎症的因素

- 1) 损伤: 手术, 组织损伤, 组织再灌注损伤
- 2) 同种异体 MHC 使 NK 细胞激活, 杀伤移植物细胞

2 参与炎症的因素

- 1) 固有免疫细胞
巨噬细胞, NK 细胞, 中性粒细胞等
- 2) 炎性分子, 补体, 氧自由基等

14.1.3 适应免疫的作用机制

1 体液免疫应答——抗体的作用

- 1) 激活补体
- 2) 免疫调理作用——增强吞噬细胞的吞噬作用
- 3) ADCC 效应——增强 NK 细胞的杀伤作用

2 细胞免疫应答——T 细胞的作用

- 1) CD4⁺T 细胞的促炎作用
- 2) CTL 细胞的直接杀伤作用

T 细胞的活化是受到 MHC 限制的。为什么移植物与宿主的 HLA 不相符的前提下，仍然有 T 细胞的活化和杀伤？

3 T 细胞对移植抗原的识别机制

直接识别 (Direct recognition)

供体的 APC 直接将 MHC 或抗原肽-MHC 复合物 呈递给受体的同种异体反应性 T 细胞

间接识别 (Indirect recognition)

受体的 APC 将移植物的 MHC 肽呈递给受体同种异体反应性 T 细胞

14.2 移植排斥反应的类型

14.2.1 宿主抗移植反应 (host versus graft reaction, HVGR)

14.2.1.1 超急性反应：数分钟至 24 小时发生

发生时间：移植物与宿主血管接通后几分钟至几小时内发生。

发病机制：受体体内预存抗供体组织的抗体。血管连通后发生抗原抗体结合，补体活化，移植物细胞溶解。

病理学特征：出血，微小血栓形成

高危因素：多次移植，输血，妊娠

14.2.1.2 急性排斥

出现时间：移植物与宿主血管连通后几天至几周内。

病理特征：巨噬细胞，淋巴细胞浸润，细胞坏死。

发生机制：T 细胞介导的细胞免疫应答

最常见的排斥反应类型，MHC 配型可大幅降低发生率

14.2.1.3 慢性排斥

发生时间：在一个较长的时期内，移植物的炎症逐渐进展，直至功能完全丧失

病理特征：血管内皮损伤，平滑肌增生，纤维化，最终管腔堵塞

发生机制：1) 非免疫因素：急性炎症的延续，手术损伤，基础病，药物毒性

2) 免疫因素：低水平的免疫应答持续存在

结局：对免疫抑制剂不敏感，最终移植物功能丧失

14.3 移植物抗宿主反应 (graft versus host reaction, GVHR)

发生条件 —— “客强主弱”

1 移植物有大量成熟的免疫细胞（过客淋巴细胞 passenger lymphocyte）

2 宿主处于免疫抑制

3 HLA 不合

常见于骨髓，胸腺，脾脏移植

移植物抗白血病反应（GVL）：骨髓移植时，供者的免疫细胞攻击残存的白血病细胞

14.4 移植排斥反应预防的现状与困境

14.4.1 预防排斥反应发生的主要途径

1 配型 (matching of donor and recipient)

1) **血型配型：**ABO, Rh

2) **HLA 配型：**供受双方 HLA 型别测定

3) **交叉配型**

a **供体特异性预存抗体检测：**受体血清+供体淋巴细胞

b 供体特异性淋巴细胞检测：受体淋巴细胞+供体淋巴细胞

4) 群体反应性抗体 (pool reactive antibody)：检测受体血清中存在的抗 HLA

抗体

2) 供体器官及受体的预处理 去除成熟的淋巴细胞

3) 免疫抑制剂的使用

1) 非特异的免疫抑制剂

抑制淋巴细胞增殖: 6-MP, 硫唑嘌呤, 麦考酚酸

抗炎药物: 糖皮质激素 (泼尼松, 地塞米松, 氢化可的松)

2) 淋巴细胞抗体

OKT3 (抗 CD3), ALG, ATG 等 去除 T 细胞

3) 阻断细胞活化信号的制剂

炎症因子信号阻断: 巴利昔单抗 (IL-2 受体单抗)

淋巴细胞活化信号阻断: 环孢素, 他克莫司 (FK506), 西罗莫司

14.4.2 器官移植面临的主要问题及发展方向

一) 严重的器官短缺

1) 我国近年来器官捐赠数量逐步上升, 器官捐赠与使用的制度逐步完善。

全国器官共享与分配系统的建立 (2011)

2) 人源化器官

利用基因编辑技术, 对动物的基因组进行改造, 使之表达人的基因。

3) 基因改造供体细胞 (骨髓移植)

二) 离体器官的保存

三) 对移植物免疫耐受的建立

通过中枢耐受途径

中枢淋巴器官的阴性选择作用能够剔除自身反应性淋巴细胞。

胸腺移植，胸腺内注射供体抗原。

嵌合体状态：供体细胞或遗传物质在受体内长期存在。

同种异体 HSC 嵌合体：通过照射摧毁受体的造血系统和免疫细胞，使供体 HSC 在受体生存。

混合嵌合体：通过免疫抑制剂“迫使”受体接受供体。

通过外周耐受途径

- 1 诱导和输入耐受性 DC, Treg 细胞。
- 2 阻断共刺激分子信号，抑制淋巴细胞活化

某 AIDS 患者罹患白血病,在接受了 CCR5 Δ 32/ Δ 32 基因型的同种异体造血干细胞移植后, HIV 也被彻底清除。

Q1 请根据所学免疫学知识，解释 HIV 消失的原因。

Q2 非 CCR5 Δ 32/ Δ 32 的同种异体造血干细胞移植是否可以起到相同的作用？

Chapter 15 肿瘤免疫

15.1 肿瘤抗原

肿瘤有抗原吗？

免疫缺陷的患者容易罹患肿瘤

肿瘤组织中有淋巴细胞浸润

肿瘤患者体内有抗肿瘤细胞抗体

肿瘤抗原是细胞癌变过程中出现的新抗原及过度表达的抗原总称。

15.2 肿瘤抗原的分类

15.2.1 根据抗原的特异性分类

肿瘤特异性抗原(Tumor specific antigen TSA):

只存在于某种肿瘤细胞正常组织没有。

是良好的肿瘤标记物和肿瘤特异性治疗的靶点。

目前所发现的 TSA 极少, MAGE-1(黑色素瘤)

肿瘤相关性抗原 (tumor associated antigen TAA) :

肿瘤细胞和正常细胞均有表达, 肿瘤发生时含量异常增高。

目前发现的肿瘤抗原多属于此。AFP CEA, HER-2

15.2.2 根据肿瘤抗原发生的机制

突变基因表达的细胞蛋白

- 1) 自发的基因突变
- 2) 理化因素诱导的突变、

致癌病毒表达的肿瘤抗原

作用机制:

病毒 (DNA 病毒, RNA 病毒) → 感染细胞 → 病毒基因整合入细胞 DNA 组 → 细胞转化

病毒与肿瘤的关系:

| | |
|---------------|---------------------|
| EB | 鼻咽癌, B 细胞淋巴瘤 |
| HPV | 宫颈癌 |
| HTLV-1 | 成人 T 细胞白血病 |

抗原：常为病毒的表达产物，如 HPV-E7, EB-LMP2 相对稳定。

正常基因异常表达的细胞蛋白

时间异常：胚胎抗原

空间异常：生殖抗原

数量异常：Her-2 前列腺特异抗原

蛋白修饰异常

CEA 在中晚期肿瘤中的阳性率

胰腺癌 88 ~ 91 %

肺癌 76 %

结肠癌 73 %

乳腺癌和卵巢癌 73 %

膀胱癌、宫颈癌和子宫内膜癌中也有升高

15.3 机体对肿瘤免疫的应答

15.3.1 细胞免疫的作用

抗原呈递：内源性呈递（MHC I 依赖）：肿瘤细胞直接呈递抗原

外源性呈递(MHC II 依赖)：脱落的或分泌性的肿瘤抗原

效应细胞：CD4⁺T CD8⁺T

效应方式：CD8⁺T→直接杀伤；CD4⁺T→诱导炎症

免疫因素参与的效应：补体介导的溶细胞效应，ADCC 效应，调理作用

影响肿瘤细胞代谢：受体封闭，抑制黏附

15.3.2 固有免疫细胞的作用

NK, $\gamma\delta$ T, 巨噬细胞等

- 1) 细胞毒作用：穿孔素
- 2) 诱导凋亡
- 3) 效应性细胞因子 (TNF- α , NO)
- 4) ADCC 效应
- 5) 其他 抗原提呈

15.4 肿瘤的免疫逃逸机制

15.4.1 识别过程的筛选

一 抗原的缺失与调变

抗原缺失：由于抗原性较弱，无法引起有效的免疫应答。

抗原调变：由于免疫系统的攻击而使表面抗原表位减少或丢失，从而避免杀伤。(肿瘤的进化)

二 MHC I 类分子表达低下

三 共刺激信号缺乏

15.4.2 效应阶段的调节

四 免疫抑制

抑制性细胞因子 IL-10, TGF- β 等

诱导调节性 T 细胞

抑制树突细胞,

五 抗凋亡

低表达 Fas 及相关信号分子

六 漏逸

肿瘤生长过快, 免疫系统来不及清除

15.5 肿瘤的免疫学诊断, 治疗及预防

15.5.1 免疫学诊断

15.5.1.1 可溶性肿瘤抗原及抗肿瘤抗体的检测

- 1) 血清中可溶性肿瘤抗原的检测可用于肿瘤的
初筛术后或化疗后的监测。如 AFP, CEA, PSA 等
- 2) 病毒相关抗体在诊断中的价值:
EBV-IgA 鼻咽癌

15.5.2 肿瘤的免疫学治疗

15.5.2.1 主动免疫治疗: 使宿主具有抗肿瘤的能力

- (1) 非特异的免疫增强: 卡介苗, 短小棒状杆菌 (多糖, OK432 等)
- (2) 特异性的免疫增强 (肿瘤疫苗)
减毒, 灭活及修饰的瘤苗
D C 细胞瘤苗, 多肽疫苗, 修饰的多肽 (连接佐剂, 增强免疫原性)

15.5.2.2 被动的免疫治疗: 输入效应物质

抗体: 1) Avastin (结肠癌, 肾癌, 肺癌)

Rituxan (淋巴瘤)

2) 靶向治疗的工具

缺点: 分子难以穿越细胞; 诱发同种移植排斥反应

细胞因子: IFN- α ; TNF ;GM-CSF;IL-2

缺点: 副反应大, 易耐受

淋巴细胞: CIK (Cytokine-Induced Killer)

TIL (tumor-infiltration lymphocyte)

DC + CIK

Chapter 16 免疫学应用

16.1 免疫预防与治疗

16.1.1 人工主动预防

用疫苗接种机体, 使之产生特异性免疫, 从而防感染的措施称之为人工主动预防。

疫苗是与病原微生物具有相同或相似免疫原性的制剂。

疫苗制剂包括疫苗抗原和佐剂

16.1.1.1 疫苗的基本要求: 安全, 有效, 实用

16.1.1.2 疫苗的工作原理

疫苗能够诱导记忆性淋巴细胞, 当病原体入侵时, 记忆性淋巴细胞迅速活化, 发生免疫应答。记忆性 B 细胞活化, 增殖产生抗体; 记忆性 T 细胞活化, 增殖后转化为 CTL 细胞。

16.1.1.3 疫苗的作用机制

1 诱导特异性抗体

中和抗体: 抑制病毒与组织细胞的结合

非中和抗体: 通过免疫调理, ADCC 效应, 激活补体等方式发挥作用

2 诱导特异性 CTL 反应

消灭感染细胞, 终止病毒的复制

16.1.1.4 疫苗的类型

1 死疫苗 (inactive vaccine) : 用理化方法灭活病原体而成。

常见: 伤寒, 流感, 狂犬

优点: 1) 可用于免疫缺陷人群

2) 能诱导有效的体液免疫

3) 易于保存和运输

缺点: 免疫原性差, 效率低, 需多次注射

2 减毒活疫苗 (attenuated vaccine): 减毒或无毒的活病原微生物。

常见: 脊髓灰质炎疫苗, 卡介苗, 麻疹

优点: 1) 免疫原性好

2) 能模拟自然感染的过程, 形成社区免疫

缺点: 1) 不能用于免疫缺陷的人

2) 生产运输的成本较高

3) 回复突变 (发生率极低)

3 类毒素: 将细菌的外毒素经甲醛处理后, 使其丧失毒性, 但保持免疫原性。

常见: 白 (喉) 百 (日咳) 破 (伤风) 三联疫苗

4 基因工程疫苗: 提取或用基因工程的方法获得能够有效激发免疫应答的病原微

生物成分

(1) 亚单位疫苗：提取或者合成病原微生物的成分

(2) 结合疫苗：将免疫原性弱的微生物成与与免疫原性强的载体结合。

(3) 重组抗原疫苗：利用 DNA 重组技术合成病原微生物的蛋白成分。

(4) 重组载体疫苗：将病原体基因插入到无毒或减毒的病毒基因组中，接种后随病毒复制产生疫苗蛋白。

(5) DNA 疫苗：将含有病原体基因的质粒直接接种，使其在体内产生疫苗蛋白。

(6) 转基因植物疫苗：将编码病原体的基因插入到植物的基因组中。

(7) mRNA 疫苗：使细胞摄取编码抗原的 mRNA，翻译出相应的蛋白。

新型疫苗的优点：

- 1 安全：无毒，低过敏反应
- 2 易于生产和改造
- 3 核酸疫苗及重组病毒疫苗能够以内源性途径呈递，利于诱导 CTL 反应

新型疫苗的缺点：

- 1 免疫原性差
- 2 与宿主基因组的整合可能引起细胞恶变

16.1.2 人工被动免疫

输入特异性抗体，以治疗或紧急预防感染

抗毒素血清：含有毒素抗体的动物血清

人免疫球蛋白制剂：含有多种抗体。

优点：见效快

缺点：早期有效，易引起过敏反应。

16.1.3 免疫治疗

16.1.3.1 基于抗体的治疗方法

1 抗血清用于中和毒素（人工被动免疫）

优点: 起效快

缺点: 晚期无效,异种源性

2 单克隆抗体

定向清除淋巴细胞（淋巴细胞表面标志的单抗）： 如 OKT3（anti-TCR）, Rituximab (anti-CD20)

抗炎作用（细胞因子的单抗）: anti IL-1,anti-TNF- α)

靶向治疗（肿瘤抗原的单抗）

16.1.3.2 基于淋巴细胞的免疫治疗

1 骨髓及干细胞移植以重建免疫系统和免疫功能

2 过继输入杀伤性淋巴细胞用于增强机体的抗癌能力: 如 CIK, TIL, TCR-T, CAR-T, BiTE-T

3 肿瘤细胞疫苗及树突细胞疫苗

TIL 细胞

肿瘤组织包含几乎所有的淋巴细胞类型

肿瘤中的 TIL 细胞能够识别肿瘤抗原,

肿瘤的免疫抑制性微环境是肿瘤中的淋巴细胞不能发挥作用的原因。

4 CAR-T 技术(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy): 是近年来新兴的肿瘤治疗新技术, 通过基因改造的方法, 使患者的 T 细胞具有识别肿瘤的能力和活化的能力。

CAR 的组成：

能够识别肿瘤细胞的单域抗体

T 细胞活化性受体的胞内段：CD3，CD28

CAR-T 治疗的瓶颈：

- 1 细胞因子风暴：大量淋巴细胞活化的必然结果
- 2 实体瘤效果差： 肿瘤的免疫抑制微环境

16.1.4 免疫增强剂及免疫抑制剂

（一）免疫增强剂

微生物制剂，细胞因子，多糖等

（二）免疫抑制剂

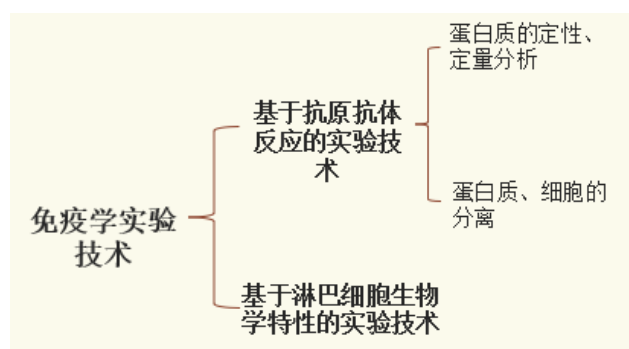
糖皮质激素，环磷酰胺，环孢素（CsA）等。

作用机制：抑制细胞增殖，代谢

缺点：肝肾毒性作用,造成免疫抑制或缺陷。

16.2 免疫学实验技术概论

免疫学实验技术是基于免疫学理论发展的实验技术,是现代生命科学研究中不可或缺的工具。



16.2.1 抗原抗体反应

免疫学检测的基本原理：抗原与抗体能够在体外特异性结合并产生特定的现象。

1 特异性：蛋白，抗体的定量，定性检测

2 可逆性：蛋白，细胞的分离与纯化

3 反应的可见性与抗原抗体的比例有关

• 16.2.1.1 基于对蛋白检测的技术

传统血清学方法：对免疫复合物直接观察

凝集反应、沉淀反应、补体参与的抗原抗体反应。

免疫标记技术：放射性同位素、荧光、酶、化学发光物质等标记 Ag 或 Ab

可溶性蛋白检测：酶联免疫吸附实验、免疫沉淀、胶体金技术、蛋白印迹法

细胞或组织表面蛋白检测：免疫组织化学、流式细胞技术、

抗原抗体反应的主要类型

凝集反应：当抗原或抗体存在于颗粒（细菌，病毒，人工颗粒）表面时。如血型测定实验

沉淀反应：可溶性抗原与可溶性抗体结合。

补体参与的抗原抗体反应：抗原与抗体结合后激活补体，使抗原所在细胞受损，染料得以进入细胞中。用以检测活细胞表面的抗原，如 HLA 抗原的鉴定。

免疫标记技术：利用标记物标记抗原或抗体进行检测的技术

免疫扩散和免疫比浊法

免疫扩散：抗原抗体反应在凝胶介质中进行，以利于观察。

免疫比浊：抗原抗体反应在溶液中进行。通过评估免疫复合物颗粒的浊度对样本中的抗原或者抗体定量。

补体依赖的细胞毒实验

活细胞因为细胞膜的阻挡作用，无法着色。当细胞表面的蛋白（抗原）与其相应抗体结合后，可以激活补体，造成细胞膜破坏，染料即可进入细胞，使细胞着色。

可用于检测细胞膜表面的蛋白

免疫标记技术

依据标记物的不同分为：

1 免疫荧光法：以不同颜色的荧光作为标记物，以荧光的强度进行量化检测，如：流式细胞技术，细胞免疫荧光，

细胞免疫荧光：用不同颜色的荧光标记不同的抗体，可同时检测多个蛋白在细胞，组织的分布。

流式细胞技术：

- 1 荧光标记的抗体与细胞表面的抗原结合。
- 2 单细胞通过管道
- 3 激光激发荧光素，发出不同颜色的光
- 4 传感器收集荧光信号，并分析。
- 5 可以对目标细胞群进行分选。

2 酶免疫法：以酶作为标记物，依据酶对底物的转化能力进行量化检测。如：ELISA，免疫组化

免疫组织化学法：用酶标记抗体。当抗体与组织中的抗原结合后，加入酶的底物。底物在酶的作用下形成黄色产物。据此可以检测组织中是否有相应抗原的存在。

酶联免疫吸附实验 (ELISA): ELISA 法是检测可溶性蛋白最常用的方法。是以酶作为标物的实验方法。

间接 ELISA 法: 将标记物连接在二抗上，常用于血清中抗体的检测。

将已知抗原固定在固相的载体上。

抗体通过与抗原的结合不会被洗脱。

二抗与一抗结合

二抗携带酶

酶可转化底物使之发生颜色变化，酶越多，颜色越深、

通过读取吸光度（酶标仪）定量

双抗夹心法 ELISA: 用于测定样本中可溶性抗原，如血清中的各种激素，细胞因子等

特异性抗体被固定在固相载体上

样品中的抗原与抗体结合，不被洗脱

抗原与另一个有酶标记的抗体结合。

底物被酶转化，发生颜色改变。

通过建立标准曲线对样品中的抗原定量。。

胶体金技术

测抗原（类似于夹心法）

特异性抗体用胶体金颗粒标记（可流动）

另外一个特异性抗体固定在特定的位置。

抗原与胶体金标记的抗体结合

抗原被固定抗体捕捉

测抗体（类似于间接法）

二抗用胶体金颗粒标记（可流动）

用特异性抗原捕捉

3 放射免疫法：以放射性同位素为标记物，依据放射性的强弱进行检测。体内体外均具有很高的敏感性。如肿瘤早期诊断

4 化学发光法：以化学发光物质为标记物，灵敏度堪比放免法，且无放射污染。如蛋白印迹法（Western blot）

16.2.1.2 基于抗原抗体反应的分离纯化技术

1. 蛋白质分离纯化及蛋白质互作研究

IP、Co-IP、ChIP、RIP

2. 特定细胞亚群的分离

流式分选、磁珠分选

免疫沉淀法，免疫共沉淀法，流式细胞分选技术，磁珠分选技术。

一、不定项选择题

1. 关于自身免疫，正确的说法是：

- A. 自身免疫都是有害的
- B. 自身免疫是生理状态存在的现象，对于维持内环境的稳定具有重要意义
- C. 自身免疫如果对组织造成持续严重的损伤，则成为自身免疫性疾病
- D. 自身免疫有利于清除衰老、坏死的组织。
- E. 自身免疫不产生明显的炎症

2. 自身抗体的致病机制包括：

- A. 针对细胞表面抗原的自身抗体引发补体活化，破坏细胞
- B. 针对细胞表面受体的自身抗体阻断受体与配体的结合
- C. 针对细胞表面受体的自身抗体模拟其配体的功能，对细胞产生持续的激活作用
- D. 自身抗原与抗体结合后通过免疫调理作用和 ADCC 效应引起组织损伤
- E. 循环免疫复合物沉积引起沉积部位的炎症反应

3. 正常组织蛋白成为被免疫攻击的自身抗原的原因包括：

- A. 隐蔽抗原的释放
- B. 自身蛋白因为理化、感染等因素发生改变

- C. 病原微生物与宿主的组织细胞有相似的蛋白结构
- D. 随着病程的进展，组织破坏的加剧，更多的表位暴露于免疫系统
- E. 生活习惯的影响

4. 病原体感染诱发自身免疫性疾病可能与以下哪些因素有关：

- A. 改变细胞表面抗原
- B. 某些成分作为超抗原多克隆激活细胞
- C. 基因突变导致的中枢耐受失败
- D. 携带易感基因
- E. 分子模拟

5. 交感性眼炎的发生与以下哪种因素有关？

- A. 隐蔽抗原的释放
- B. 自身蛋白因为理化、感染等因素发生改变
- C. 分子模拟
- D. 表位扩展
- E. 调节性 T 细胞功能异常