

[T细胞和B细胞介导的适应性免疫应答]

★ 免疫应答：机体受抗原刺激后，体内抗原特异性淋巴细胞对抗原分子的识别、活化、增殖、分化，并表现出一定生物学效应。

(感应阶段 → 增殖和分化阶段 → 效应阶段)

一. T细胞的活化

重点：T细胞活化的双信号要求：包括 signal 2 和 CD28, CTLA-1, PD-1 各自功能

(一) T淋巴细胞对抗原的识别：依赖于 ① APC (Antigen-presenting-cell) { macrophage, DC (dendritic cell), B-cells }
② MHC (major histocompatibility complex) 主要组织相容性复合体。

③ CD molecules / 白细胞分化抗原

~~参与T细胞识别和活化过程~~

(参与T.B细胞识别、粘附、活化等)

MHC I MHC II
↓ ↓
CD8+ T cells CD4+ T cells

APC 呈递抗原，通过MHC与T细胞上的CD分子结合，引发一系列效应。(识别抗原)

(二) T淋巴细胞活化的双信号要求：Naive T细胞需要一个以上信号才能活化增殖为效应T细胞

1. T细胞受体 (TCR) signaling.

(每个T细胞的TCR不同)

Signal 1: TCR-CD3 complex ↔ MHC分子
(T细胞) (APC细胞)

⇒ T细胞活化的信号

(依赖于抗原特异性)

2. 共刺激信号 (co-stimulatory signaling)：会使T细胞产生IL2, IL6等

Signal 2: CD28 ↔ B7 family (CD80/86)
(T细胞) (APC) ⇒ 不依赖于抗原特异性

Signal 1 only: 无效应或无免疫能力的Tcell 克隆

Signal 1 + Signal 2: 细胞周期阻滞, (CTLA4) T细胞活化终止

Signal 1 + Signal 2: 克隆增殖 { 效应细胞, 记忆细胞 }
(CD28)

② CTLA4 (抑制性T细胞) ↔ B7 family (CD80/86) (APC)：与CD28竞争结合B7 family, 拮抗其作用。

③ PD-1 (T细胞) ↔ PD-L (APC) (效应细胞)：Inhibitory receptors. (与CTLA4类似功能，但有自己的配体PD-L2)
拮抗抑制作用
(抑制PD-1/PD-L1结合，则可拮抗 auto-tumor)

(三). T细胞活化的信号转导.

1. T细胞刺激时, CD28胞内段被④, 招募PI3K. ^{GRB2} ~~GRB5~~.
2. Immunological ~~synapse~~ synapse. 免疫突触.

二. T细胞的增殖和分化阶段

重点: 掌握T细胞亚群的分化条件, 各亚群的特征性细胞因子和功能.

(一). T细胞的增殖.

△ Signal 1 + signal 2 使T cell分泌IL2. IL2 receptor. 使T细胞开始增殖.

细胞因子.

1. 细胞因子 → 受体亚基二聚化 → 激活JAK-STATs pathway → STAT ①后二聚化

2. IL2/IL-2R signaling → PI3K-NK-κB pathway.

↓
入核发挥转录因子作用

↓
Lck
↓
JAK1/3.
ERKs/p38.

△ 整合素 (Integrins). 参与调控T细胞活化、增殖.

α, β 异源二聚体

~~① 整合素在免疫突触的形成中起关键作用~~

~~② Inside-out 信号通路促进整合素活化, T cell 活化增殖~~

免疫突触

① 整合素活化模型: Affinity & Avidity (形成 immunological synapse).
(构象改变: 弯脚 → 抬脚)

② inside-out, outside-in. 即整合素胞内/外均可受胞内/外信号刺激促进整合素活化.

~~(二) CD4⁺ T细胞的亚群和分化.~~

1. Th1 : IFN-γ, IL-2

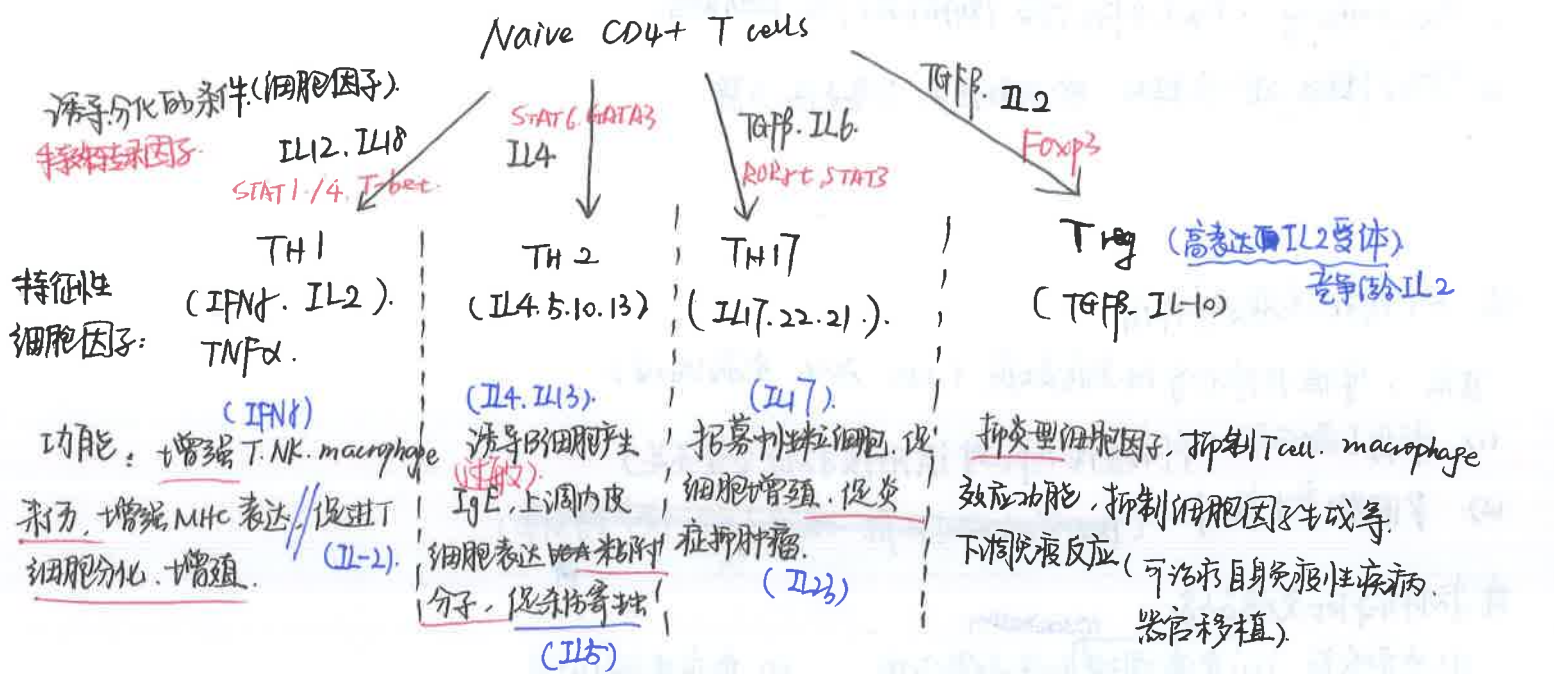
2. Th2 : IL-4, IL-13, IL-5

3. Treg : 抑制型细胞因子 TGF-β, IL-10.

4. Th-17 : IL-17, IL-23.

(Subsets).

(二). CD4 阳性T细胞亚群与分化.



相关疾病: 多发性硬化症 (MS): TH1, TH2 过 BBB 入脑, 过度免疫状态造成神经元损伤
 类风湿性关节炎 (RA): 未知抗原激活 TH1, TH17, 分泌促炎细胞因子作用于关节滑膜
 IBD (炎症性肠炎).

三. T细胞的免疫效应 重点: CD8+ T细胞介导的免疫效应功能

(一). 细胞免疫应答的基本过程.

关键事件

识别阶段 \Rightarrow 活化、增殖、分化阶段 \Rightarrow 效应阶段.

CD4+ T细胞 (MHC II) IL2

CD8+ T细胞 (MHC I)

效应 TH1, TH2, TH17, Treg (T helper cell)

效应 CTL 杀伤靶细胞 (Tc cytotoxic cell)

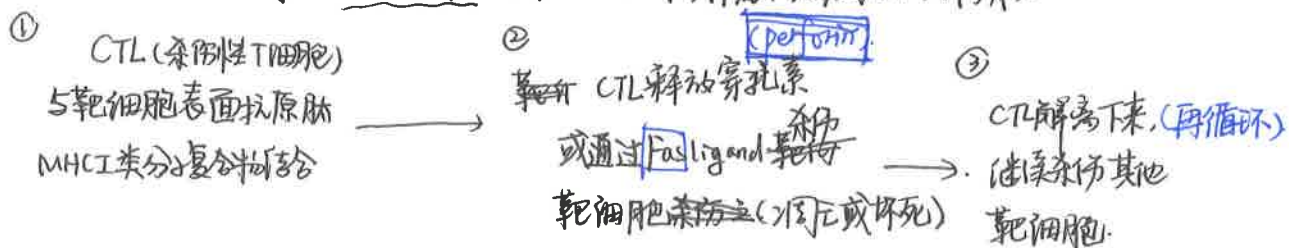
T细胞分类: Helper cell (TH1, TH2, TH17, 来自 naive CD4+ T cell).

Cytotoxic cell (Tc cells 即 CD8+ T 细胞).

Memory T cell

Regulatory T cell (Treg cells, 来自 naive CD4+ T cell).

(二). T细胞介导的免疫效应. (抗感染, 抗肿瘤, 免疫病理作用).



- △ 穿孔素：在靶细胞上打孔，使颗粒酶 Granzyme B 进入，通过 caspase pathway 依赖性凋亡
- △ Fas pathway：FasL 与 Fas 结合，激活下游 Fas pathway.
- △ IFN γ 释放进一步释放一些细胞因子，介导杀伤功能

四. B 细胞的免疫调节作用

重点：掌握抗体介导的免疫效应 (CDC, ADCC, 免疫调理).

- (1) 抗原呈递细胞 (补充其他 APC 对低浓度抗原呈递不足).
- (2) B 细胞产生抗体. (~~B 细胞可以识别抗原，摄取并分泌，使产生抗体~~)

★ 抗体介导的免疫效应

- (1) 中和反应
- (2) 免疫调理 ^{opsonization} 和促吞噬作用.
- (3) 免疫溶解作用
- (4) 介导的细胞毒性作用
- (5) 分泌型 IgA 局部抗感染作用
- (6) 免疫病理作用.

△ ADCC: antibody dependant cell-mediated cytotoxicity.

抗体与靶细胞表面抗原结合，Fc 段与杀伤功能的免疫细胞相结合
(Fab 段) (Fc 受体)
促进杀伤

△ 免疫调理：抗体与细菌结合，Fc 段与 macrophage 或中性粒细胞结合。
(Fab 段) (Fc 受体)
促进吞噬。

△ 补体的调节作用：抗体与抗原识别，Fc 段激活一系列补体成分，在细胞上打孔等
所形成的膜复合物对靶细胞发挥裂解效应。

★ CDC: complement-dependant cytotoxicity.
(补体系统被激活后，在靶细胞上形成 MAC，导致靶细胞溶解).

补体参与的细胞毒作用。

[天然免疫与免疫病理]

一. 特点: 非特异性 (作用范围广泛, 不是针对某一特定抗原).

应答迅速 (第一道防线, 较为稳定)

无记忆性 (再次接触相同抗原, 作用不会增强).

二. 参与天然免疫的细胞

Macrophages. Neutrophils. NK cells. Eosinophils (嗜酸性粒细胞)
(中性粒细胞).

三. 天然免疫的构成与作用.

1. 天然屏障: 防止病原体入侵的物理屏障和解剖学屏障.
(皮肤) (血脑屏障, 血胎屏障)

2. 生理屏障: 体温 (异常体温对病原体生长起抑制作用).
局部分泌物: (唾液、汗液、胃液的抗菌作用)
补体.

3. 吞噬作用: 胞吞 (大分子, 如 protein) ; 吞噬 (颗粒状物质, 如细菌),
phagocytosis

4. 炎症反应: 病原体进入机体后, 免疫细胞受病原体刺激, 释放细胞因子, 引起红肿热痛.
(对局部血管作用)

对巨噬细胞的吸引: 补体的产物, 细胞因子, 炎症组织分解的产物, 细菌成分与代谢物
(趋化因子).

四. 扩展

1. Toll-like receptors (TLR): 可以与细菌的脂多糖成分结合. (许多天然免疫细胞上都存在)
不受控制则与肿瘤有关 (过度免疫)

败血症. 慢性炎症 → 癌症

激活下游 Myd88 dependent / independent pathways. 通过 NF- κ B, AP-1 转录因子上调下游靶基因表达.

2. NK 细胞: ① 杀伤缺失 MHC I 类分子的靶细胞

② 补充 < CD8+ T cell 可杀伤有 MHC I 类分子的靶细胞

③ 产生 IFN γ , ~~Th0~~ → Th1 → 激活巨噬细胞 (Th → Th1)

④ 其他因子. 杀伤物质.
释放.

五. 免疫病理

(一) 过敏反应: 机体再次接触相同抗原时, 发生以生理功能紊乱或组织细胞损伤为表现的异常免疫应答。(又称变态反应)

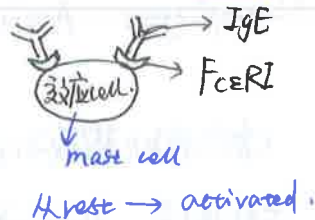
★ I类: 过敏反应

1. 主要参与成分: 变态原, IgE抗体, 效应细胞, 生物活性介质。
(肥大细胞, 嗜碱性粒细胞, 表达FcεRI受体, 胞浆内含大量嗜碱性颗粒)

2. 发生过程: 致敏阶段 (变态原进入机体, 诱发B细胞活化增殖分化产生IgE, IgE的Fc段与效应细胞上的FcεRI结合, 使机体处于致敏状态)



发敏过程: (相同变态原再次进入, 与致敏靶细胞表面IgE结合, 使颗粒释放生物活性介质, 作用于靶器官, 引起局部或全身反应)



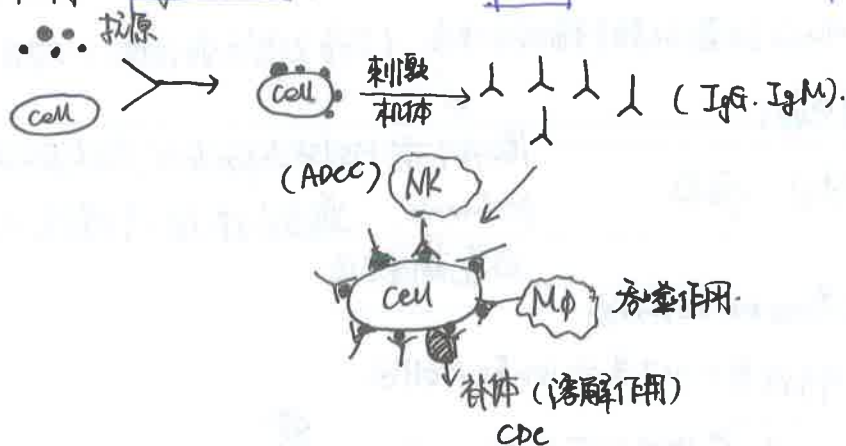
3. 常见疾病

过敏性休克、呼吸道过敏反应、消化道过敏反应、皮肤过敏反应

★ II型: 细胞溶解型

1. 主要参与成分: 抗原 (细胞固有抗原、吸附细胞上的抗原、导致改变的自身抗原), 抗体 (IgG, IgM, IgA), 细胞 (吞噬细胞, NK细胞), 补体

2. 发生机制: IgG, IgM与靶细胞表面抗原结合, 借助补体细胞等裂解细胞



3. 常见疾病: 输血反应, 新生儿溶血症, 自身免疫性溶血性贫血, 药物过敏性粒细胞减少, 肾小球基底膜肾炎

☆ III类: 免疫复合物型

1. 主要参与成分: 抗原 (可溶性抗原) 抗体 (IgG , IgM) ^{IgA} 效应细胞 (中性粒细胞, 嗜碱性粒细胞, 血小板)

2. 发生机制: 可溶性IC形成 (血液循环中形成的抗原抗体复合物)

IC的沉积 (一定条件下沉积于血管壁基底膜或组织间隙)

组织损伤 (激活补体, 效应细胞参与下, 充血水肿, 局部坏死, 中性粒细胞浸润为主要特征的炎症反应, 组织损伤)

3. 常见疾病: Arthus反应 (动物), 血清病, 系统性红斑狼疮, 类风湿

☆ IV类: 细胞介导型 (迟发型)

致敏 T 细胞

1. 主要参与成分: 抗原 效应细胞 ($CD4^+$, $CD8^+$ T cell; 单核吞噬细胞)

2. 发生机制: 致敏阶段 (初次接触抗原, APC 呈递, T细胞活化增殖分化为致敏 T cell)

效应阶段 (再次..., $Th1$ 释放细胞因子, 产生一系列炎症反应)

Tc 通过穿孔素, 颗粒酶等导致靶细胞裂解凋亡

结果: 单核细胞及淋巴细胞浸润和组织细胞损伤

3. 常见疾病: 接触性皮炎, 移植排斥

(二) 自身免疫病

1. 自身免疫是机体对自身成分发生免疫应答的能力, 机体免疫自稳。自身免疫病不水

2. ~~自身抑制~~, 体液免疫, 细胞免疫

细胞因子

2. 发生机制: 自身抗原发生改变, 免疫隔离部位的抗原释放, 分子模拟或超抗原激活自身免疫性淋巴细胞克隆, 表位扩展, 免疫系统功能异常

3. 免疫损伤机制: 体液免疫, 细胞免疫

$CD4^+$ T 细胞很重要 ← 细胞因子 * importance.

[细胞因子]

- ① 作用方式: (网络形式). 一种细胞因子 ^{调控} 另一种细胞因子的产生.
调节同一种细胞因子受体的表达
调节其他细胞因子受体表达

- A. 旁分泌、自分泌、内分泌
B. 与表面受体相结合, 受体介导的信号转导高效的调控效应功能
C. 一种细胞因子 ~~类~~ 可由不同细胞在不同条件下产生.
D. 对多种类型的细胞发挥多效作用 (多向性)
E. 不同细胞因子也可发挥相似或重叠效应 (多效性)
F. 协同性和拮抗性 (不同xxx对同一目标产生相反效应)
(不同xxx发挥作用时相对时间)

(三). 肿瘤

1. 肿瘤抗原. (tumor antigen): 细胞在癌变过程中产生的具有免疫原性的大分子物质
(特) (肿瘤特异性抗原. 肿瘤相关抗原)
TSA TAA
肿瘤特有 不存在于 正常细胞 正常细胞微量表达. 肿瘤中表达增加
2. 抗肿瘤的免疫应答: 体液、细胞
免疫逃逸: ~~肿瘤抗原性弱~~ ~~封闭因子~~
3. 肿瘤免疫治疗: 肿瘤疫苗. 抗肿瘤血清. 过继性转移免疫细胞 (Can-T).

重点: ① 掌握四类免疫反应的发生机制

②. 了解自身免疫性疾病发生机制

③ 肿瘤特异性抗原. 肿瘤相关抗原的区别.