

吞噬免疫复合物

血管内皮细 胞间隙增大

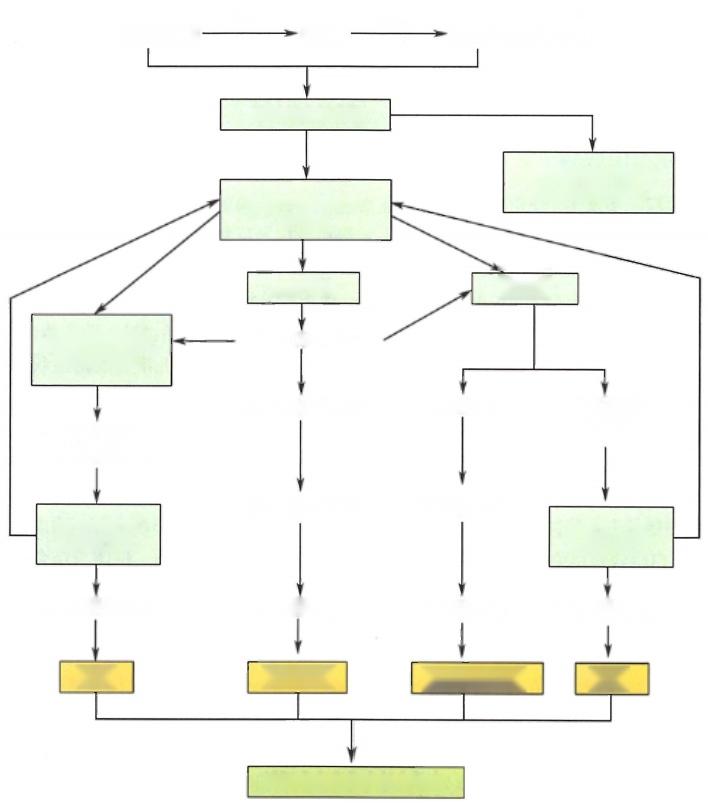
血管通透性增强

水肿

释放溶酶体酶

组织损伤

**154** 第 十 八 章 超 敏 反 应

产生

刺激 可溶性抗原 ·

抗体(IgC、IgM、IgA)

机体

循环免疫复合物

经吞噬细胞吞噬或 肾小球滤过清除

沉积于毛细血管 基底膜

激活补体

血小板

C3a、C5a、C3b

嗜碱性粒细胞 和肥大细胞

中性粒细胞浸润

凝血系统

释放血管 活性物质

释放血管

活性物质

血小板集聚

微血栓形成

局部缺血出血

血管内皮细

胞间隙增大

血管通透性增强

水肿

局部或全身免疫复合物病

图18-3 Ⅲ型超敏反应的发生机制

有抗原抗体在一定比例形成约1000kD 的中等分子量大小的 IC 时，才不易被吞噬，导致组织沉积。 ② 免疫复合物的量过大、持续存在或吞噬细胞功能异常或缺陷，不能有效将其清除。③IC 的理化特 点(荷电性、结合价、亲和力等)影响IC 的形成和沉积。如荷正电的抗原(DNA 抗原等)形成的IC 容 易与荷负电的肾小球基底膜结合，形成持久组织损伤。

2. 机体清除免疫复合物能力降低 IC 的清除主要通过调理吞噬和免疫黏附作用，补体、补体受 体或FcyR 缺陷使清除IC 能力降低，导致血液中大量IC 存在。

3. 血管通透性等因素 ①血管通透性增加：IC 可激活补体产生过敏毒素(C3a 和 C5a) 和 C3b, 使 肥大细胞、嗜碱性粒细胞和血小板活化，也可直接与血小板表面FcyR 结合使之活化，释放组胺等血管 活性物质。高浓度血管活性物质可使血管内皮细胞间隙增大，血管通透性增加，有助于免疫复合物沉 积。②血管内高压及形成涡流：肾小球基底膜和关节滑膜等处的毛细血管压较高，血流缓慢；动脉交 叉口、脉络膜丛和眼睫状体等处易产生涡流。血管内高压与涡流均有助于免疫复合物沉积。

**(二)免疫复合物沉积引起的组织损伤**

**1.** **补体的作用** 免疫复合物通过经典途径激活补体，产生补体裂解片段C3a 和 C5a 。C3a 和 C5a

与肥大细胞或嗜碱性粒细胞上的C3a 和 C5a 受体结合，使其释放组胺等活性介质，致局部毛细血管通 透性增加，渗出增多，出现水肿。 C3a 和 C5a 同时又可趋化中性粒细胞到沉积部位。

**2.** **中性粒细胞的作用** 聚集的中性粒细胞在吞噬免疫复合物的同时，释放多种溶酶体酶，包括



第十八章 超 敏 反 应

**155**

蛋白水解酶、胶原酶和弹性纤维酶等，水解血管及局部组织。

**3.** **血小板和嗜碱性粒细胞的作用** 肥大细胞或嗜碱性粒细胞活化释放的 PAF 可损伤组织，使局 部血小板集聚、激活，促进血栓形成，引起局部出血、坏死。血小板活化还可释放血管活性胺类物质， 进一步加重水肿。

**二、临床常见疾病**

**(一)局部免疫复合物病**

**1.Arthus** **反应** 是局部Ⅲ型超敏反应。用马血清经皮下免疫家兔数周后，再次重复注射同样血清 后在注射局部出现红肿反应，3~6小时达到高峰。红肿程度随注射次数增加而加重，注射5～6次后，局 部出现缺血性坏死，反应可自行消退或痊愈，此为Arthus反应。其机制是，反复马血清免疫诱导机体产 生大量抗体，再次注射马血清后，抗体与局部抗原在血管壁相遇，结合成为IC 并沉积，引起局部血管炎。

2. 类Arthus 反应 胰岛素依赖型糖尿病患者局部反复注射胰岛素后可刺激机体产生相应 IgG 类抗体，若再次注射胰岛素，在注射局部出现红肿、出血和坏死等类似Arthus反应的炎症反应。长期 吸入抗原性粉尘、真菌孢子等，再次吸入相同抗原后也能在肺泡间形成IC,引起过敏性肺泡炎。

**(二)全身性免疫复合物病**

1. 血清病 通常是在初次大量注射抗毒素(异种动物血清，如抗破伤风毒素和抗蛇毒血清)后 1～2周发生，其主要临床症状是发热、皮疹、淋巴结肿大、关节肿痛和一过性蛋白尿等。这是由于患 者体内新产生的针对抗毒素的抗体与大量未排除的抗毒素结合形成大量中等分子量的免疫复合物所 致。血清病具有自限性，停止注射抗毒素后症状可自行消退。临床应用抗TNF- α单抗、大剂量注射青 霉素、磺胺等药物也可引起血清病样反应。

**2.** **链球菌感染导致的肾小球肾炎** 一般发生于A 族溶血性链球菌感染后2～3周。此时体内产 生抗链球菌抗体，与链球菌可溶性抗原结合形成循环免疫复合物，沉积在肾小球基底膜上，引起免疫 复合物型肾炎。免疫复合物型肾小球肾炎也可在其他病原微生物如葡萄球菌、肺炎双球菌、乙型肝炎 病毒或疟原虫感染后发生。

**第四节** **IV型超敏反应**

IV型超敏反应是受抗原刺激产生的效应T 细胞介导的以单个核细胞浸润为主要特征的炎症性免 疫应答。 IV型超敏反应发生较慢，亦称迟发型超敏反应(delayed type hypersensitivity,DTH),通常在再 次接触抗原后24～72小时出现。效应T 细胞主要包括Th1、Th17和CTL 亚群。巨噬细胞在应答中除 作为APC 外，也是重要的效应细胞。

**一** **、诱导IV型超敏反应的靶抗原**

引起IV型超敏反应的抗原主要有胞内寄生菌、病毒、寄生虫和化学物质。这些抗原物质经APC 摄取、加工成抗原肽，形成抗原肽-MHCI/Ⅱ 类分子复合物，表达于APC 表面，提呈给特异性T 细胞识 别，并使之活化和分化成为效应T 细胞。

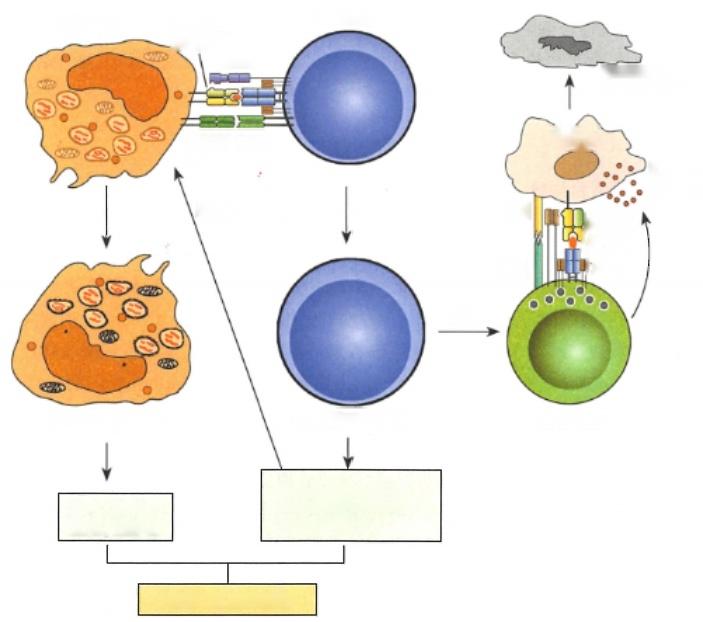
**二、** **发生机制**

**(** **一** **)** **Th** **细胞介导的炎症反应和组织损伤**

抗原激活的效应 Th1 细胞释放多种细胞因子如IFN- γ、TNF- α、LT- α(TNF- β)和趋化因子 MCP-1 等。TNF- α和 LT- α使局部血管内皮细胞黏附分子的表达增加，MCP-1 趋化单个核细胞，促进巨噬细 胞和淋巴细胞至抗原部位聚集，引起组织损伤；IFN- γ和 TNF- α可使巨噬细胞活化，进一步释放促炎 细胞因子 IL-1和ⅡL-6等加重炎症反应。 Th1 细胞还可借助FasL杀伤表达Fas 的靶细胞。抗原激活



**156** 第十八章 超 敏 反 应

巨噬细胞

MHCⅡ

类分子

CD4

Th₁ 细胞

靶细胞凋亡

CD80/ CD28

86

活化

Fas

FasL

靶细胞

穿孔素

颗粒酶

MHCI

类分子

TCR

IL-2

活化的巨噬细胞

CD8\* CTL

活化的Th1细胞

IFN-Y、LTα、IL-2、

IL-3、MIF、GM-CSF、

IL- 1 、IL-6、

IL-8 、TNF-α .

IL-8 、MCP- 1

炎症反应，组织损伤

图18-4 IV型超敏反应的发生机制

的 Th17 细胞产生的IL-17可募集单核细胞和中性粒细胞到达抗原部位参与组织损伤(图18-4)。

**(二)** **CTL** **介导的细胞毒作用**

效 应CTL 与靶细胞相互作用后活化，释放穿孔素和颗粒酶等，诱导靶细胞凋亡；或通过其表面的 FasL 与靶细胞表面的Fas结合，导致靶细胞凋亡。(动画18-3“IV型超敏反应的发生机制”)

**三、** **临床常见疾病**

1. 结核病 结核病是典型的感染性迟发型超敏反应性疾病。胞内感染有结核分枝杆菌的巨噬 细胞在 Th1 释放的IFN- γ作用下被活化后清除结核杆菌。如结核杆菌抵抗活化巨噬细胞的杀菌效应 则可发展为慢性感染，形成肉芽肿(granuloma)。 肉芽肿的中央是由巨噬细胞融合所形成的巨细胞， 外围包绕大量T 细胞和成纤维细胞，在缺氧和巨噬细胞及T 细胞的细胞毒作用下，导致干酪样坏死。 结核菌素试验为典型的实验性迟发型超敏反应。

2. 接触性皮炎 接触性皮炎为典型的接触性迟发型超敏反应。由于接触小分子半抗原物质如 油漆、染料、农药、化妆品和某些药物(磺胺和青霉素)等引起皮肤局部红肿、皮疹和水疱，严重者可发 生皮肤剥脱。其机制为：小分子半抗原与体内蛋白质结合成完全抗原，经朗格汉斯细胞摄取并提呈给 T 细胞，使其活化、分化为效应性和记忆性Th1、Th17。 机体再次接触相应抗原后刺激记忆性T 细胞活 化，产生IFN- γ和 IL-17等细胞因子，使皮肤角化细胞释放促炎细胞因子和趋化因子，诱导单核细胞趋 化并分化为巨噬细胞，介导组织炎症损伤。

3. 其他 临床其他主要由T 细胞介导的炎症性疾病也与IV型超敏反应相关，如Th1 和 Th17 介 导的类风湿性关节炎、多发性硬化、炎症性肠病和银屑病以及CTL 介导的1型糖尿病等。

四 、IV 型超敏反应的皮试检测

通过皮试法检测机体细胞免疫对某抗原的应答强度可明确IV型超敏反应。给受试者上臂皮内注



第十八章 超 敏 反 应 157

射一定量抗原，48～72小时观察注射部位的炎症反应。注射部位出现红肿、硬结为皮试阳性，说明该 机体存在针对受试抗原的特异性致敏Thl 细胞。例如常见的结核菌素皮试实验：通过皮内注射结核 分枝杆菌细胞壁的纯蛋白衍生物(PPD),72 小时后观察局部皮肤硬结的程度，用以判定某个体是否 患有结核病以及卡介苗(BCG) 接种的免疫效果。



**本章小结**



I型超敏反应主要由IgE 抗体介导，无补体参与，由致敏肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放的多种生物活 性介质引起的，以组织器官功能紊乱为主要特征的疾病，其症状发生快、消退快，与遗传关系也最明显。

Ⅱ 型超敏反应由抗组织和细胞表面抗原的 IgG或 IgM 类抗体介导，血细胞是主要靶细胞，需要补 体活化、炎性细胞聚集并活化，以及受体功能异常为该型反应机制。

Ⅲ型超敏反应由可溶性抗原与 IgM 或 IgG 类抗体形成的中等大小的免疫复合物介导，需要补体 参与，白细胞聚集和活化。

IV型超敏反应由 CD4\*T 细胞介导，引起组织损伤的机制是巨噬细胞和淋巴细胞的局部浸润、活 化及细胞因子的产生。

临床实际情况是复杂的。 一方面，同一抗原在不同条件下能够引起不同类型的超敏反应。如青 霉素，它可以引起 I 型过敏性休克；结合于血细胞表面可引起Ⅱ超敏反应；如与血清蛋白质结合可能 出现Ⅲ型超敏反应，而青霉素油膏局部应用可引起IV型超敏反应。另一方面，有些超敏反应性疾病可 由多种不同类型的超敏反应共同作用而引起，如链球菌感染后肾小球肾炎和系统性红斑狼疮，均可通 过Ⅱ型或Ⅲ型超敏反应引起。 I 型、Ⅱ型、Ⅲ型和IV型四种类型超敏反应的比较如表18-1。

**表18-1** **四种类型超敏反应的比较**

抗体、效应T 细胞

抗 原

效应机制

临床常见病 举例

**I** **型**

IgE

可溶性抗原

变应原与结合在肥大 细胞或嗜碱性粒细胞 上的IgE结合并交联， 使细胞释放活性介质， 引起平滑肌收缩、血管 扩张通透性增强、黏膜 腺体分泌增加

药物过敏性休克、支 气管哮喘、枯草热、食

物过敏症、湿疹等

**Ⅱ** **型**

IgG、IgM

细胞抗原、基质抗原

抗体与细胞或基质抗 原结合，通过调理吞 噬细胞、ADCC和激活 补体破坏细胞

输血反应、新生儿溶 血症、药物过敏性血 细胞减少症等

**Ⅲ** **型**

IgG

可溶性抗原

抗原抗体复合物沉积 组织，通过活化补体、 中性粒细胞集聚和活 化血小板导致炎症性 组织损伤

Arthus反应、血清病、

肾小球肾炎等

**IV型**

Th1、Th17、CTL

可溶性抗原、细胞性

抗 原

Th1和Th17细胞释放

细胞因子活化CTL和

巨噬细胞，导致局部组

织损伤；CTL也可直接

识别和杀伤靶细胞

接触性皮炎、结核病、

多发性硬化症、1型糖

尿病等



**思** **考** **题**

1. 青霉素引起的过敏性休克和吸入花粉引起的支气管哮喘属于哪一型超敏反应?其发病机制 如何?简述其防治方法和原理。

2. 在Ⅱ型和Ⅲ型超敏反应性疾病发生过程中，两者参与因素有何异同?请举例说明。

3. 请以结核杆菌感染为例，试述IV型超敏反应的发生机制与其他三型有何不同。

(吕昌龙)





**第十九章** **自身免疫病**

正常机体的免疫系统具有区别“自己”和“非己”的能力，对非己抗原能够发生免疫应答，对自身 抗原则处于无应答或微弱应答状态，称为免疫耐受(immunological tolerance)。 在免疫耐受状态下， 一 定量的自身反应性 T 细胞(autoreactive T lymphocytes)和自身抗体(autoantibody)普遍存在于所有个体 的外周免疫系统中，有利于协助清除衰老变性的自身成分，对维持免疫自稳(immunolo-gical homeosta- sis)具有重要的生理学意义，称为自身免疫(autoimmunity)。 自身免疫病(autoimmune disease,AID)是 在某些遗传因素和环境因素等内因和外因诱发下自身免疫耐受状态被打破或自身免疫性细胞调节异 常，免疫系统对自身抗原产生持续迁延的免疫应答，造成了自身组织细胞损伤或功能异常而导致的临 床病症。

**第一节** **自身免疫病的诱发因素及机制**

诱发自身免疫病发生相关的因素有很多。 一般认为在遗传因素与环境因素相互影响和作用下， 自身抗原的改变和免疫系统的异常引起自身免疫耐受的终止和破坏，从而导致自身反应性淋巴细胞 的活化，自身抗体和(或)自身反应性T 细胞的产生，最终破坏表达相应自身抗原的靶器官和组织，导 致自身免疫病的发生。

**一、自身抗原的改变**

环境因素，如感染、化学物质或药物，物理因素(如寒冷、潮湿、日晒)以及局部组织损伤可导致自 身抗原释放或性质改变，从而诱发自身免疫应答。

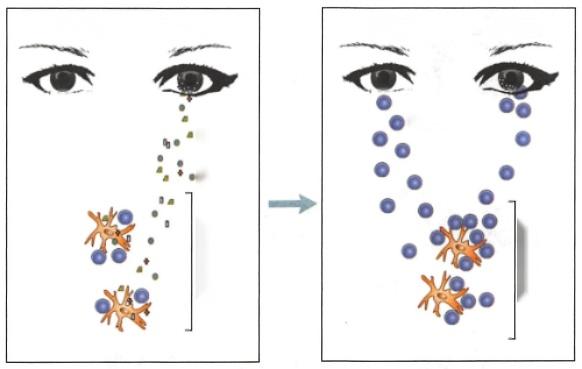
**1.** **免疫隔离部位抗原的释放** 免疫豁免部位，如脑、睾丸、眼球、心肌和子宫等，由于其中的某些 自身抗原成分(如神经髓鞘磷脂碱性蛋白、精子、眼晶状体等)和免疫系统相对隔离，因此在免疫系统 发育过程中，针对这些隔离自身抗原的淋巴细胞克隆未被清除，而存在于外周免疫器官中。存在于免 疫隔离部位的自身抗原成分称为隐蔽抗原(secluded antigen)或隔离抗原(sequestered antigen)。 在手 术、外伤或感染等情况下，隔离抗原可释放入血液和淋巴液，与免疫系统接触，使自身反应性淋巴细胞 活化，导致自身免疫病。例如，由于眼的外伤，使眼晶状体蛋白进入血液和淋巴液，刺激免疫系统产生 特异性CTL, 对健侧眼组织发动攻击，引发自身免疫性交感性眼炎(图19-1)。

2. 自身抗原的改变 生物、物理、化学以及药物等因素可使自身抗原发生改变，从而产生针对改 变自身抗原的自身抗体和T 细胞，引起自身免疫病。如肺炎支原体感染可改变人红细胞的抗原性，使 其刺激机体产生抗红细胞抗体，引起溶血性贫血。 一些小分子药物，如青霉素、头孢菌素等，可吸附到 红细胞表面，使其获得免疫原性，刺激机体产生抗体，引起药物相关的溶血性贫血。抗原性发生变化 的自身IgG,可刺激机体产生针对此IgG 的 IgM 类自身抗体，称为类风湿因子(rheumatoid factor,RF)。 RF 和变性的自身IgG 形成的免疫复合物可引发包括类风湿关节炎等多种自身免疫病。在系统性红 斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)发病过程中，如果皮肤暴露于紫外线，可使其胸腺嘧啶二聚 体增加，使自身DNA 成为自身免疫应答的靶抗原；紫外线还可促进角质细胞产生IL-1、TNF- α等细胞 因子，诱发自身免疫应答。

3. 分子模拟有些微生物与人体细胞或细胞外成分有相同或类似的抗原表位，在感染人体后激



第十九章 自身免疫病 **159**



健侧眼

特异性CTL

眼内抗原 局部淋巴结

局部淋巴结

健侧眼

伤侧眼

伤侧眼

图19-1 自身免疫性交感性眼炎的发生

发针对微生物抗原的免疫应答，也能攻击含有相同或类似表位的人体细胞或细胞外成分，这种现象被 称为分子模拟( molecular mimicry)。分子模拟可引发多种自身免疫病。如EB 病毒等编码的蛋白与髓 鞘磷脂碱性蛋白(MBP) 有较高的同源性，病毒感染可引发多发性硬化症(multiple sclerosis,MS);A 型 溶血性链球菌细胞壁 M 蛋白抗原与人肾小球基底膜、心肌间质和心瓣膜有相似表位，该菌感染刺激 产生的特异性抗体，可与肾脏和心脏部位的相似表位发生交叉反应，引发急性肾小球肾炎和风湿性心 脏病；柯萨奇病毒感染激发的免疫应答可攻击胰岛细胞，引发糖尿病。

4. 表位扩展 一个抗原可能有多种表位，包括优势表位(dominant epitope)和隐蔽表位(cryptic epitope)。优势表位也称原发表位(primary epitope),是在一个抗原分子的众多表位中首先激发免疫 应答的表位。隐蔽表位也称继发表位(secondary epitope),其隐藏于抗原内部或密度较低，是在一个抗 原分子的众多表位中后续刺激免疫应答的表位。表位扩展(epitope spreading)指免疫系统先针对抗原 的优势表位发生免疫应答，如果未能及时清除抗原，可相继对隐蔽表位发生免疫应答。表位扩展是自 身免疫病发生发展的机制之一。在淋巴细胞发育过程中，针对自身抗原隐蔽表位的免疫细胞克隆可 能未经历在骨髓或胸腺中的阴性选择，成为逃逸到外周的自身反应性淋巴细胞克隆。在自身免疫病 的进程中，随着免疫系统对自身组织的不断损伤，表位扩展使隐蔽的自身抗原不断受到新的免疫攻 击，导致疾病迁延不愈不断加重。在SLE 中可观察到表位扩展现象：患者体内可先发生对组蛋白H1 的 免疫应答，继而出现对 DNA 的免疫应答。在类风湿关节炎、MS 和胰岛素依赖性糖尿病(insulin dependent diabetes mellitus,IDDM)患者也能观察到表位扩展现象(图19-2)。

**二、免疫系统的异常**

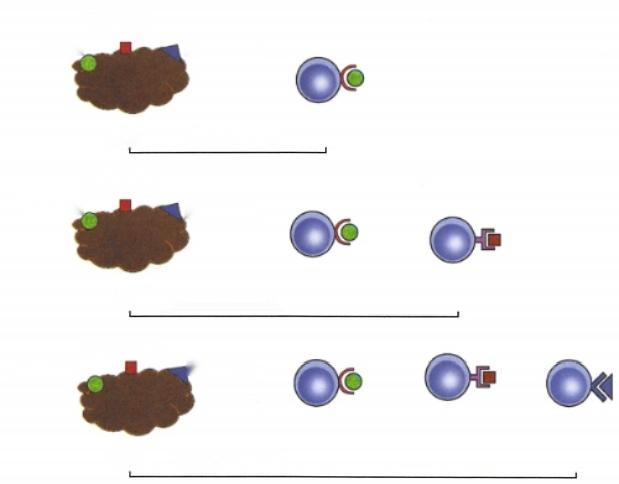
多种环境因素和遗传因素可使免疫耐受机制发生紊乱，导致免疫系统功能异常，从而发生自身免 疫病。

**1.** **自身反应性淋巴细胞清除异常** 自身反应性 T 细胞和B 细胞分别在胸腺和骨髓中经历阴性 选择而被克隆清除。少数逃避了克隆清除的自身反应性T 细胞和B 细胞，在外周免疫器官受自身抗 原刺激被活化的过程中，通过活化诱导的细胞死亡(AICD) 机制继续被克隆清除。

若胸腺或骨髓微环境基质细胞缺陷，阴性选择发生障碍，引起自身反应性T、B细胞的克隆清除异 常，则可能产生对自身抗原的免疫应答，导致自身免疫病。如小鼠和人的Fas及 FasL 基因突变，胸腺 基质细胞不表达功能性 Fas及 FasL,阴性选择功能下降，易发生 SLE。 自身免疫调节因子(auto- immune regulator,AIRE)基因突变或缺失，可导致胸腺基质细胞的组织限制性抗原(tissue restricted an- tigen,TRA)表达降低或缺失，相应自身反应性T 细胞克隆清除发生障碍，引起自身免疫性多腺体综合



160 第十九章 自身免疫病

**隐蔽表位1**

**隐蔽表位2**

**优势表位**

**抗原**

**第1轮免疫应答**

**隐蔽表位2**

**隐蔽表位1**

**优势表位**

**抗原**

**第2轮免疫应答**

**隐蔽表位2**

**隐蔽表位1**

优势表位

**抗原** **第3轮免疫应答**

图19-2 表位扩展示意图

征 I(autoimmune polyglandular syndrome,APS-I,即第十六章中所称的APECED)。

2. 免疫忽视的打破 免疫忽视(immunological ignorance)是指免疫系统对低水平抗原或低亲和力 抗原不发生免疫应答的现象。在胚胎发育的过程中，由于免疫忽视，针对低水平表达或低亲和力自身 抗原的淋巴细胞克隆没有被清除，进入外周免疫系统，成为保持对自身抗原反应性的淋巴细胞克隆。

多种因素可打破这些淋巴细胞克隆对自身抗原的免疫忽视。如在微生物感染的情况下，DC 可 被 激活并表达高水平的共刺激分子，该 DC 若提呈被免疫忽视的自身抗原就可能激活自身反应性T 细 胞克隆，引起自身免疫病。多克隆刺激剂如细菌超抗原可激活处于免疫忽视状态的T 细胞，使其向B 细胞发出辅助信号刺激产生自身抗体，进而引发自身免疫病。对自身抗原的免疫忽视也可通过TLR 的激活被打破。在正常情况下，人体内出现的凋亡细胞碎片会被很快清除。若清除障碍，凋亡细胞碎 片中的DNA 片段被 B 细胞识别并内化。内化的DNA 片段结合细胞内的TLR9, 启 动TLR9 介导的激 活信号，刺激B 细胞产生抗DNA 抗体，进而引发自身免疫病。

3. 淋巴细胞的多克隆激活 一些病原微生物成分或超抗原可多克隆激活淋巴细胞。如果自身 反应性 B 细胞被多克隆活化，即可产生自身抗体，引发自身免疫病。某些革兰氏阴性细菌和多种病毒 如巨细胞病毒、EB 病毒、HIV 等均是B 细胞的多克隆刺激剂。 EB 病毒可刺激免疫系统产生抗T 细 胞 抗体、抗B 细胞抗体、抗核抗体和类风湿因子等自身抗体；AIDS 患者体内可出现高水平的抗红细胞抗 体和抗血小板抗体。

**4.** **活化诱导的细胞死亡障碍** 免疫应答都以大部分效应淋巴细胞的死亡(AICD) 、少数效应淋 巴细胞分化为记忆淋巴细胞为结局。 AICD 相关基因缺陷时，细胞凋亡不足或缺陷，使效应淋巴细胞 不能被有效清除而长期存在，易患自身免疫病。如Fas 基因突变的个体可发生系统性自身免疫综合 征(systemic autoimmunity syndrome),其临床表现和SLE 相似。

**5.** **调节性T** **细胞功能异常** Treg 的免疫抑制功能异常是自身免疫病发生的原因之一。Treg 功 能缺陷小鼠易发生自身免疫病(包括1 型糖尿病、甲状腺炎和胃炎等),将正常小鼠的Treg过继给缺 陷小鼠可抑制其自身免疫病的发生。 Foxp3 基因敲除小鼠的Treg不能发挥免疫抑制作用，易发生自 身免疫病。

**6.MHCⅡ** **类分子表达异常** 除 了APC 外，正常细胞几乎不表达MHCⅡ 类分子。若某些因素使 非 APC 表达较高水平的MHCⅡ 类分子，这种细胞就可能利用MHCⅡ 类分子将自身抗原提呈给自身 反应性T 细胞，使之活化导致自身免疫病。健康人的胰岛β细胞不表达MHCⅡ 类分子，而IDDM 患 者



第十九章 自身免疫病 **161**

的胰岛β细胞表达高水平的MHCⅡ 类分子。 IFN- γ转基因小鼠的胰岛β细胞由于分泌IFN- γ,刺激胰 岛β细胞表达较高水平的 MHCⅡ 类分子，易自发糖尿病。

**三、遗传因素**

遗传因素与自身免疫病的易感性密切相关。如同卵双生子中的一人若发生了IDDM, 另一人发生 同样疾病的机会为35%～50%,而异卵双生子间发生同样疾病的机会仅为5%～6%。大多数自身免 疫病被多个易感基因所影响，其中对自身免疫病发生影响最大的是HLA 基因。但有些基因，如AIRE 基因，其单一突变就可以导致自身免疫病的发生。

在环境因素的影响下，自身免疫病发生相关基因通过影响机体对自身免疫耐受的维持以及自身 免疫应答的水平，促进自身免疫病的发生和发展。

**1.HLA** **基因与自身免疫病的相关性** HLA-DR3 与重症肌无力、SLE、IDDM、突眼性甲状腺肿相 关联；HLA-DR4 与类风湿关节炎、寻常性天疱疮、IDDM 关联；HLA-B27 与强直性脊柱炎关联；HLA- DR2 与肺出血肾炎综合征、MS 关联；HLA-DR5 与桥本氏甲状腺炎关联等。 HLA 与人类自身免疫病易 感性可能的机制如下：

(1)影响胸腺选择机制：MHCⅡ 类分子在胸腺的阴性选择过程中，通过提呈自身肽诱导自身反 应性T 细胞凋亡。某些特定HLA 分子的抗原结合槽不能有效结合自身抗原肽，导致相应自身反应性 T 细胞不能被有效清除。这些自身反应性T 细胞的异常活化，将引起自身免疫病。如 HLA-DR3、 HLA-DR4 分子的抗原结合槽与胰岛相关性自身肽亲和力较低，致使对胰岛细胞特异性T 细胞的阴性 选择不充分，这种个体发生IDDM 的危险性是不携带 HLA-DR3、HLA-DR4 基因个体的25倍。

(2)影响抗原提呈作用：HLA 分子在免疫应答过程中，通过抗原提呈作用活化效应T 细胞。某些 特定HLA 分子能与类似自身抗原的病原体抗原肽更为有效结合，能以分子模拟的方式引发自身免疫 病。 HLA-B27 结合及提呈类似自身抗原的病毒抗原肽的能力较强，在病毒感染后更容易使自身反应 性 CTL 活化，造成脊柱细胞的损伤，引发强直性脊柱炎。

2. 非 HLA 基因与自身免疫病相关性 非 HLA 基因可通过影响自身免疫耐受，如胸腺T 细胞的 阴性选择，以及免疫应答过程中抗原识别和提呈、淋巴细胞分化、活化和效应，参与自身免疫病的发生 和发展。

(1)自身抗原基因：胸腺髓质上皮细胞(medullary epithelial cells,mTEC)和DC 表达的自身组织抗 原，是一类组织特异性抗原(TSA), 也是胸腺阴性选择的重要分子。此类抗原基因的异常，将导致胸 腺的阴性选择障碍，使自身反应性T 细胞逃逸到外周，引发自身免疫病。如胰岛素基因缺失与IDDM 密切相关。由于TSA 的表达受AIRE 基因的调控，因此AIRE 基因突变或缺失，可导致胸腺基质细胞的 TSA 表达降低或缺失，相应自身反应性T 细胞可能逃逸阴性选择而进入外周，引起APS-I。

(2)固有免疫相关基因：固有免疫细胞异常，将不能有效防御病原体，从而导致慢性炎症，进而诱 发自身免疫病。如NOD2 是表达在多种细胞(包括肠上皮细胞)识别细菌肽多糖的受体，其基因异常 使肠道病原体清除障碍，使病原体能够穿过肠上皮，启动肠壁组织的慢性炎症，最终导致Crohn病。

(3)信号和转录因子基因：免疫细胞信号转导途径的异常可引发自身免疫病。如一种酪氨酸磷 酸酶PTPN22, 其基因突变影响多种免疫细胞发生多重信号途径改变，从而导致类风湿关节炎、IDDM、 自身免疫甲状腺炎等自身免疫病。

(4)细胞因子及受体基因：T 细胞亚群分化受细胞因子的调节，如IL-23通过调节Th17 的分化参 与炎症反应。如IL-23R基因异常，则增加炎症性结肠病和银屑病发病的可能性。

(5)淋巴细胞调控基因：免疫应答的调节受共刺激分子的影响。如CTLA-4 基因异常易导致类风 湿性关节炎、IDDM。

(6)补体基因：补体成分Clq 和(或)C4 基因缺陷的个体清除免疫复合物的能力明显减弱，体内 免疫复合物的含量增加，易发生 SLE。



162 第十九章 自身免疫病

四、其他因素

1. 性别因素 一些自身免疫病的易感性和性激素相关。女性发生多发性硬化MS 和SLE 的可能

性比男性大10～20倍，患强直性脊柱炎的男性约为女性的3倍。 SLE 患者的雌激素水平普遍升高， 给SLE 小鼠应用雌激素可加重其病情。妊娠期类风湿关节炎患者的病情通常减轻；分娩后妇女有时 会出现自身免疫病加重的情况。患自身免疫性甲状腺疾病的女性在产后易出现甲状腺功能低下。

2. 年龄因素 自身免疫病多发生于老年人，儿童发病非常少见。60～70岁以上老年人中有 50%以上可检出自身抗体。其原因可能是：老年人胸腺功能低下或衰老导致免疫系统功能紊乱，从而 易发生自身免疫病。

**第二节** **自身免疫病的病理损伤机制**

自身抗体和(或)自身反应性T 淋巴细胞所介导的、对自身细胞或自身成分发生的免疫应答是导 致自身免疫病病理损伤的原因。其发病机理与超敏反应的发生机理相同。针对自身抗原发生的免疫 应答可通过下述一种或几种方式共同作用导致组织损伤和功能异常，继而引发自身免疫病。

**一、自身抗体介导的自身免疫病**

**1.** **自身抗体直接介导细胞破坏** 针对自身细胞膜成分的自身抗体结合细胞后通过Ⅱ型超敏反 应引起自身细胞的破坏，其病理损伤机制为：①激活补体系统，溶解细胞；②补体片段招募中性粒细胞 到达局部释放酶和炎症介质引起细胞损伤；③补体片段通过调理吞噬作用促进吞噬细胞损伤自身细 胞；④NK 细胞通过 ADCC 杀伤自身细胞。

自身免疫性血细胞减少症是抗血细胞自身抗体介导的自身免疫病。如图19-3所示，某些药物可 吸附在红细胞表面并改变细胞的抗原性，进而刺激机体产生抗红细胞抗体，引起红细胞溶解，发生自 身免疫性贫血。针对血液中其他细胞的自身抗体也可引起相应的自身免疫病，如自身免疫性血小板 减少性紫癜、自身免疫性中性粒细胞减少症。

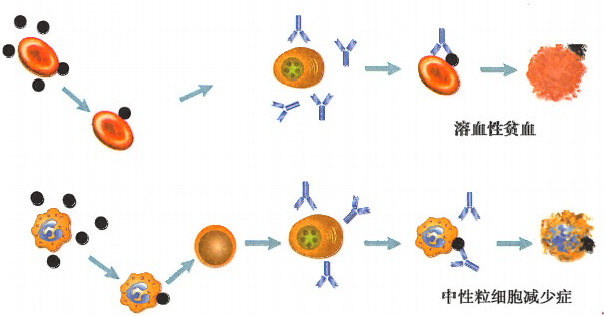


图19-3 自身免疫性血细胞减少症的发生机制

2. 自身抗体介导细胞功能异常 抗细胞表面受体的自身抗体可通过模拟配体的作用，或竞争性 阻断配体的效应导致细胞和组织的功能紊乱，引发自身免疫病。

毒性弥漫性甲状腺肿(Graves disease)由血清中针对促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) 受体的自身抗体所引起、以甲状腺功能亢进为特征的自身免疫病。该自身抗体可高亲和力持续 结合甲状腺上皮细胞膜上的 TSH 受体，模拟TSH 效应，导致甲状腺上皮细胞长期分泌过量的甲状腺 素，引起甲亢。因此，该自身抗体也被称为长效甲状腺刺激抗体。



第十九章 自身免疫病 **163**

重症肌无力(myasthenia gravis,MS)是由抗乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor,AchR)的自身抗 体引起的以骨骼肌进行性无力为特征的自身免疫病。该自身抗体与神经肌肉接头处 AchR 结合， 一 方面可竞争抑制乙酰胆碱与AchR 结合，阻断乙酰胆碱的生物学效应；另一方面可加速 AchR 的内化 和降解，使AchR 数量减少(抗原调变),致使肌肉细胞对运动神经元释放的乙酰胆碱的反应性进行性 降低而出现肌肉收缩无力等症状。

**3.** **自身抗体与自身抗原形成IC** **介导组织损伤** 自身抗体和相应的自身抗原结合形成的 IC, 沉 积于局部或全身多处毛细血管基底膜后，激活补体，并在中性粒细胞、血小板、嗜碱性粒细胞等效应细 胞参与下，导致自身免疫病，其病理损伤机制为Ⅲ型超敏反应。

SLE 是由多种抗 DNA 和抗组蛋白自身抗体与相应抗原形成大量的IC 沉积在皮肤、肾小球、关 节、脑等部位的小血管壁，激活补体造成组织细胞损伤所引起的全身性自身免疫病。损伤细胞释放的 核抗原物质可进一步刺激机体产生更多的自身抗体，形成更多的IC 沉积，加重病理损伤。

**二、自身反应性T** **细胞介导的自身免疫病**

自身反应性T 细胞在一定条件下可引发自身免疫病。参与此型组织损伤的效应细胞主要为CD4\* Th1 和 CD8\*CTL, 其病理损伤机制为IV型超敏反应。活化的Thl 释放多种细胞因子引起淋巴细胞、单核/ 巨噬细胞浸润为主的炎症反应，活化的自身反应性CTL 对局部自身细胞有直接杀伤作用。

IDDM 患者体内存在的自身反应性CTL 可持续杀伤胰岛β细胞，致使胰岛素的分泌严重不足。

MS 患者体内存在髓鞘碱性蛋白(MBP) 特异性Th1 细胞，可浸润脑组织，引起中枢神经系统炎症 损伤。

有些自身免疫病是自身抗体和自身反应性T 细胞共同作用的结果，如有些重症肌无力患者的体 内既存在抗乙酰胆碱受体的自身抗体，也存在针对乙酰胆碱受体的自身反应性T 细胞。常见的人类 自身免疫病如表19-1。

**表19-1** **常见的人类自身免疫病**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **疾病** | **自身抗原** | **主要症状** | **发病范围** |

**自身抗体介导的自身免疫病**

自身免疫性溶血性贫血

自身免疫性血小板减少性紫癜

肺出血肾炎综合征

弥漫性甲状腺肿

桥本甲状腺炎

低血糖

胰岛素抗性糖尿病

重症肌无力

寻常性天疱疮

恶性贫血

风湿热

不孕症

血型抗原或药物

血小板

基底膜IV型胶原

甲状腺刺激素受体

甲状腺球蛋白、过氧化酶

胰岛素受体

胰岛素受体

乙酰胆碱受体

表皮成分

胃壁细胞内因子

与链球菌胞壁抗原交叉的 心脏、关节中组织成分

精子

|  |  |
| --- | --- |
| 贫血  异常出血  肾小球肾炎，肺出血  甲状腺功能亢进  甲状腺功能低下  低血糖  高血糖，酮症酸中毒 进行性肌无力  皮泡  贫血 | 器官特异性 器官特异性 器官特异性 器官特异性 器官特异性 器官特异性 器官特异性 器官特异性 器官特异性 器官特异性 |

关节炎，心肌炎，心瓣膜瘢痕 器官特异性

器官特异性

不孕

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **免疫复合物介导的自身免疫病** |  |  |  | | 强直性脊柱炎 | 免疫复合物 | 脊柱骨损坏 | 全身性 | | 冷球蛋白血症 | 由类风湿因子形成 | 系统性血管炎 | 全身性 | | 类风湿关节炎 | 由类风湿因子形成 | 关节炎 | 全身性 | | 系统性红斑狼疮 | 由抗核抗体形成 | 肾小球肾炎，血管炎，红斑 | 全身性 | |



**164** 第十九章 自身免疫病

续表

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **疾病** | **自身抗原** | **主要症状** | **发病范围** |

**自身反应性T淋巴细胞介导的自身免疫病**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 多发性硬化 | 髓磷脂碱性蛋白 | 神经系统症状 | 全身性 |
| 桥本甲状腺炎 | 甲状腺抗原 | 甲状腺功能低下 | 器官特异性 |
| 胰岛素依赖性糖尿病 | 胰岛β细胞 | 高血糖 | 器官特异性 |
| 类风湿关节炎 | 关节滑膜抗原 | 关节炎症和损伤 | 全身性 |

**第三节** **自身免疫病的分类和基本特征**

**一、自身免疫病的分类**

自身免疫病分为器官特异性和全身性自身免疫病(表19-1)。器官特异性自身免疫病(organ spe- cific autoimmune disease)是指患者的病变一般局限于某一特定的器官，由针对特定器官的靶抗原的自 身免疫反应引起。此外，某些自身抗体可通过对靶器官的正常功能过度刺激或抑制而引发器官特异 性功能异常型自身免疫病。全身性自身免疫病又称为系统性自身免疫病，由针对多种器官和组织的 靶抗原的自身免疫反应引起，患者的病变可见于多种器官和组织，病变分布广泛，如皮肤、肾脏和关节 等均发生病变，表现出各种相关临床体征和症状。

**二、** **自身免疫病的基本特征**

自身免疫病有下述基本特征：

1. 患者体内可检测到高效价的自身抗体和(或)自身反应性T 细胞。

2. 自身抗体和(或)自身反应性T 细胞介导对自身细胞或自身成分的免疫应答，造成组织细胞损 伤或功能障碍；病情转归与自身免疫应答的强度相关；应用免疫抑制剂治疗有效。

3. 通过血清或淋巴细胞转输可以被动转移疾病，应用自身抗原或自身抗体可在动物复制出具有 相似病理变化的自身免疫病模型。

4. 疾病的发生有一定的遗传倾向，且与性别和年龄相关(女性、老年多见)。

**第四节** **自身免疫病的防治原则**

自身免疫病是免疫耐受异常所引起的对自身抗原的免疫应答，因此，免疫治疗策略是去除引起免 疫耐受异常的因素；抑制自身免疫应答；重建对自身抗原的特异性免疫耐受。

**一、去除引起免疫耐受异常的因素**

1. 预防和控制微生物感染 多种微生物可诱发自身免疫病。采用疫苗和抗生素控制微生物的 感染，尤其是微生物持续性感染，可降低某些自身免疫病的发生率。

**2.** **谨慎使用药物** 对能引发自身免疫病的药物要谨慎使用。如能够引起溶血性贫血的青霉素、 头孢菌素等，这些小分子药物可吸附到红细胞表面，使其获得免疫原性，刺激机体产生抗体，引起自身 免疫病。

**二、** **抑制对自身抗原的免疫应答**

**1.** **应用免疫抑制剂** 免疫抑制剂是目前治疗自身免疫病的有效药物。 一些真菌代谢物如环孢 素和他克莫司均能抑制IL-2等基因活化，进而抑制T 细胞分化和增殖，对多种自身免疫病有明显的临 床疗效。皮质激素可通过抑制炎症反应减轻自身免疫病的症状。



第十九章 自身免疫病 **165**

**2.** **应用抗细胞因子及其受体的抗体或阻断剂** 如应用TNF-α 单抗治疗类风湿关节炎；可溶性 TNF 受体/Fc融合蛋白和IL-1受体拮抗蛋白(IL-1Ra)治疗类风湿关节炎。

**3.** **应用抗免疫细胞表面分子抗体** 用抗体阻断相应免疫细胞的活化，或清除自身反应性T、B 细 胞克隆，可抑制自身免疫应答。如抗 MHCⅡ 类分子的单抗抑制APC 的功能；抗 CD3 和抗CD4 的单抗 抑制自身反应性T 细胞活化；抗自身反应性T 细胞TCR 和自身反应性B 细胞BCR 独特型的抗体清除 自身反应性细胞

**4.** **应用单价抗原或表位肽** 自身抗原的单价抗原或表位肽可特异性结合自身抗体，封闭抗体的 抗原结合部位，达到阻断自身抗体与自身细胞结合的目的。

**三、** **重建对自身抗原的免疫耐受**

治疗自身免疫病的理想方法是重新建立自身抗原的特异性免疫耐受，但由于免疫耐受的机理及 免疫耐受异常的诱因还不清楚，目前的临床应用仍不理想。

1. 通过口服自身抗原诱导免疫耐受口服自身抗原有助于诱导肠相关淋巴组织(GALT) 产生对 自身抗原的免疫耐受，抑制自身免疫病的发生。如临床尝试以口服重组胰岛素的方法，预防和治疗糖 尿病；以口服Ⅱ型胶原的方法，预防和治疗类风湿关节炎；用口服耐受的方法治疗MS、类风湿关节炎 和眼葡萄膜炎也开始了临床研究。

2. 通过模拟胸腺阴性选择诱导免疫耐受 胸腺基质细胞表达的自身组织特异性抗原是胸腺阴 性选择中诱导自身反应性T 细胞凋亡的关键分子。已尝试通过 DC 表达自身组织特异性抗原，模拟 阴性选择清除自身反应性T 细胞。如通过 DC 表达蛋白脂质蛋白(proteolipid protein,PLP)或碱性少 突神经胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein,MOG)诱导实验性变应性脑脊髓炎动物 (EAE,MS 的动物模型)的免疫耐受来治疗MS。

**四、其他**

脾脏是清除包被自身抗体的红细胞、血小板或中性粒细胞的主要场所。因此，脾脏切除是治疗自 身免疫性溶血性贫血、自身免疫性血小板减少性紫癜和自身免疫性中性粒细胞减少症的一种疗法。 补充维生素B₂ 可治疗由抗内因子自身抗体引起的恶性贫血。



**本章小结**

自身免疫病是在遗传因素与环境因素相互影响下，诱发的自身抗原改变和免疫系统的异常所导 致的自身免疫耐受的终止和破坏，产生自身抗体和(或)自身反应性T 细胞，而引起的以自身组织细 胞病理损伤为特征的临床病症。

自身免疫病的病理损伤机制与超敏反应的发生机理相似，是由自身抗体和(或)自身反应性T 淋 巴细胞所介导的、对自身组织细胞发生的病理性免疫损伤。



**思** **考** **题**

1. 简述诱发自身免疫病的可能机制。

2. 举例分析自身免疫病的病理损伤机制。

3. 简述自身免疫病的基本特征。

4. 阐述自身免疫病的治疗原则。

(李 一)







**第二十章免疫缺陷病**

免疫缺陷病(immunodeficiency disease,IDD)是因遗传因素或其他原因造成免疫系统先天发育障 碍或后天损伤所致的综合征。患者因免疫细胞发育、分化、增生、调节和代谢异常，出现一系列临床表 现：对病原体(细菌、病毒、真菌)甚至条件性病原微生物高度易感；对自身免疫病及超敏反应性疾病 易感；某些肿瘤特别是淋巴细胞恶性肿瘤的发生率增高。免疫缺陷病按病因不同分为原发性免疫缺 陷病(primary immunodeficiency disease,PIDD)和获得性免疫缺陷病(acquired immunodeficiency disease, AIDD) 两大类。

**第一节** **原发性免疫缺陷病**

PIDD 又称为先天性免疫缺陷病(congenital immunodeficiency disease,CIDD),由免疫系统遗传缺陷 或先天发育不全所致，多于幼年起病。2011年 WHO 和国际免疫学联合会(IUIS) 联合组织会议将 PIDD 分为八大类，即T、B细胞联合免疫缺陷病、以抗体缺陷为主的免疫缺陷病、吞噬细胞数量和 (或)功能先天性免疫缺陷病、补体缺陷病、已经定义明确的免疫缺陷病、免疫失调性免疫缺陷病、固 有免疫缺陷病和自身炎性反应性疾病引起的免疫缺陷病。 PIDD 已经超过350种，每年有超20种新发 现疾病。

**一、T、B** **细胞联合免疫缺陷病**

联合免疫缺陷病(combined immunodeficiency disease,CID)是同时累及机体细胞免疫和体液免疫 的 PIDD。T、B细胞分化发育中涉及多种分子，其中任一分子的基因突变都可引起免疫缺陷病。重症 联合免疫缺陷病(severe combined immunodeficiency disease,SCID)由 T 细胞发育异常和(或)B 细胞发 育不成熟引起，包括TB\*SCID、TB~SCID 等20多种疾病。 SCID 多见于新生儿和婴幼儿，易发生肺 炎、脑膜炎等严重感染。但某些SCID 患者表现为慢性皮疹，是由于母亲 T 细胞进入胎儿而未被排斥 (胎儿缺乏 T/B 细胞或其功能)导致移植物抗宿主反应，即母亲T 细胞对胎儿组织发生免疫攻击。能 引起SCID 的主要突变基因有IL-2RG、JAK3、IL-7Rα、RAGl、RAG2、DCLRE1C、Ligase4、DNA-PKcs、CD38、 CD3ε、CD3s5、ADA和 CD45, 各个基因突变引起的疾病表型不同。

**(** **一** **)** **T** **细胞缺陷、** **B** **细胞正常的重症联合免疫缺陷病** **(T~B\*SCID)**

TB\*SCID 患者的血液中T 细胞显著减少，NK 细胞减少或正常，B 细胞数量正常但血清lg降低。 X 性联重症联合免疫缺陷病占TB\*SCID 的40%,是细胞因子受体亚单位 γc链缺陷所致，为X 连锁遗 传。临床表现为出生后不久即发生严重呼吸道感染、慢性腹泻和夭折。γc链是ⅡL-2、IL-4、IL-7 等细 胞因子受体共有亚单位，介导多种细胞因子的信号转导从而调控T、NK 细胞分化和成熟，其基因突变 使T 细胞和NK 细胞发育停滞。因此尽管 B 细胞数量正常，但由于缺乏T 细胞的辅助，体液免疫功能 仍然缺陷。

**(** **二** **)** **T、B** **细胞均缺如的重症联合免疫缺陷病** **(T~B~SCID)**

TB~SCID 为常染色体隐性遗传，特征为循环淋巴细胞极度减少、各种Ig 缺乏。腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase,ADA)缺陷占SCID 的10%～15% ,ADA 缺陷使细胞内dATP 或 dGTP 积聚，抑制 DNA 合成所必需的核糖核苷还原酶，影响淋巴细胞生长和发育，临床表现为免疫系统缺陷病的典型



第二十章 免疫缺陷病 **167**

特征，还可见耳聋、行为障碍、肋软骨异常和肝毒性等症状。导致TB~SCID 的缺陷基因还包括重组活 化基因(RAG1/RAG2) 等。

**二、** **以抗体缺陷为主的原发性免疫缺陷病**

这是一类以抗体生成及抗体功能缺陷为特征的疾病，患者一般有血清Ig减少或缺乏，出生后7~ 9月龄开始发病，患儿对肿瘤和自身免疫病易感，对有荚膜的化脓性细菌易感，但对真菌和病毒则不 易感。这类疾病包括：①血清lg和 B 细胞显著降低或缺失型；②至少两类血清lg显著降低伴B 细胞 功能正常或降低型；③血清IgG、IgA显著降低伴IgM 正常或升高伴B 细胞数目正常型；④lg 同种型缺 陷或轻链缺陷伴B 细胞数目正常型；⑤特异性抗体缺陷伴lg水平正常和 B 细胞数目正常型；⑥婴儿 暂时性低丙种球蛋白血症。发病机制为：参与B 细胞分化发育过程的信号分子基因，包括Btk、TACI、 λ5、Igα、Igβ、BLNK、ICOS、CD19、CD81、CD20、CD40、k等缺陷，导致B 细胞停留在分化发育某一阶段， 成熟B 细胞数量减少或功能缺陷，引起抗体生成及功能缺陷。

**(** **一** **)** **X** **连锁无丙种球蛋白血症(X-linked** **agammaglobulinemia,XLA** )

X 连锁无丙种球蛋白血症即Bruton病，特点是：外周成熟B 细胞、浆细胞及各类Ig显著降低或缺 如，但原始B 细胞和T 细胞数量及功能正常。多见于出生6～9个月男性婴儿，出现反复化脓性细菌 感染；注射丙种球蛋白能控制感染，但因无法诱导呼吸道SlgA使鼻部、肺部感染极易复发；发病机制 是Btk基因突变。 Btk分子参与未成熟B 细胞分化和成熟B 细胞活化。 Btk基因突变或缺失致酪氨酸 激酶合成障碍，B 细胞发育停滞于前B 细胞状态，导致成熟B 细胞数目减少甚至缺失。

(二)普通变异型免疫缺陷病 (common variable immunodeficiency,CVID)

CVID 是一种常见的低丙种球蛋白血症，又称成人型或迟发性低丙种球蛋白血症，为一组遗传方 式不定、病因不明确、主要影响抗体合成的PIDD。 大多数CVID 是由于T 细胞功能异常不能提供有效 辅助，导致B 细胞不能合成抗体和发生类别转换。患者体内IgG 和IgA 水平明显降低，IgM 可能正常 或下降，伴B 细胞数量正常或降低，但较XLA 为轻。临床表现多样，常发病于学龄期和成人期，易患 反复细菌感染，部分有自身免疫病、淋巴组织增生和(或)肉芽肿病。

**三、吞噬细胞数量和(或)功能先天性免疫缺陷病**

这类疾病包括中性粒细胞分化缺陷、运动缺陷、呼吸爆发缺陷、对分枝杆菌病的遗传易感缺陷及 其他缺陷五种疾病。临床表现为化脓性细菌和真菌的反复感染，轻者仅累及皮肤，重者则感染重要器 官而危及生命。新发现的相关缺陷基因有：p40 phox、gp91 phox、IRF8、TAZ、COHI、C16/f57、GATA2。

( 一 ) X 连锁慢性肉芽肿病 (X- linked chronic granulomatous disease,CGD)

CGD 是常见的吞噬细胞功能缺陷性疾病，因呼吸爆发缺陷所致。患者多数为X 连锁遗传，多为 男性，表现为反复、严重的化脓性感染，在淋巴结、肺等多器官形成化脓性肉芽肿，并伴有反应性高丙 种球蛋白血症。 CGD 病因是细胞色素b- β亚单位(CYBB) 基因突变，导致中性粒细胞、单核巨噬细胞 缺乏NADPH 氧化酶，不能有效杀灭被吞噬菌，后者持续存活并随吞噬细胞游走播散至全身。慢性感 染可引起吞噬细胞在局部聚集，并持续刺激CD4\*T 细胞以招募和激活更多巨噬细胞，从而形成肉芽 肿。IFN- γ被用于CGD 的临床治疗。

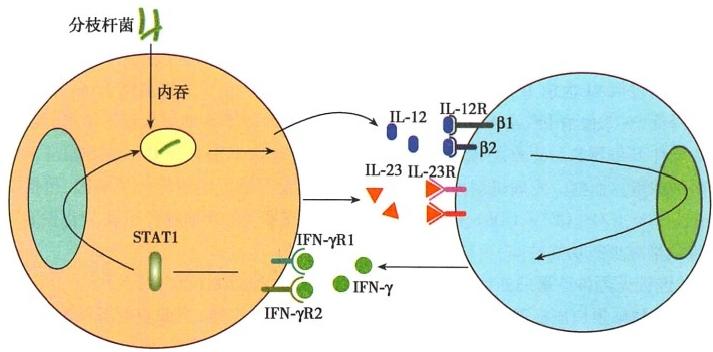
**(二)孟德尔式易感分枝杆菌病** **(Mendelian** **susceptibility** **to** **mycobacterial** **diseas**e, **MSMD)**

MSMD 是一种由IL-12/IL-23/IFN- γ及其受体、或信号转导分子缺陷引起的罕见常染色体隐性遗 传性综合征，MSMD 患者易受弱毒力分枝杆菌属如卡介苗、非结核分枝杆菌、环境分枝杆菌等感染，对 结核分枝杆菌更易感。分枝杆菌为胞内菌，宿主抗胞内菌感染主要依赖细胞免疫应答。 DC 和巨噬细 胞经由TLRs 识别分枝杆菌的PAMP 而被活化，产生IL-12和ⅡL-23等细胞因子，激活Th、NK分泌IFN- γ、IL-17和 TNF- α等细胞因子；IFN- γ进一步增强巨噬细胞的抗原提呈和杀伤病原体能力，如此形成



**168** 第二十章 免疫缺陷病

IL-12/IL-23/IFN- γ环路(图20- 1)。 MSMD 是此环路参与基因如 IL-12p40、IL-12RB1、IFN- γ受体、 STATI 等缺陷，导致巨噬细胞和T 细胞对胞内菌的杀伤作用减弱甚至消失，因而易发生分枝杆菌等胞 内菌感染。



T淋巴细胞/NK细胞

吞噬细胞/DC细胞

图20-1 免疫系统对分枝杆菌应答的IL-12/IL-23/FN-γ 环路

IL-12/IL-23/IFN- γ信号环路在宿主对分枝杆菌和沙门菌属的应答中起重要作用，由巨噬 细胞和树突状细胞分泌的IL-12和 IL-23,分别与Th1 和 NK 细胞上相应受体结合，诱导产 生IFN- γ

**四** **、补体缺陷病**

补体缺陷病多为常染色体隐性遗传，由补体固有成分、调节蛋白或补体受体中任一成分缺陷引 起。补体固有成分缺陷患者表现为SLE 样综合征、抗感染能力低下、易发生化脓性细菌(如奈瑟菌) 感染。补体调节蛋白或补体受体缺陷者表现为抗感染能力降低。

**(一)遗传性血管神经性水肿**

遗传性血管神经性水肿为常见补体缺陷病，由ClINH 基因缺陷所致。这种补体调节蛋白缺乏引 起 C2 裂解失控，C2a 产生过多，导致血管通透性增高。患者表现为反复发作的皮肤黏膜水肿，若水肿 发生于喉头可导致窒息死亡。

**(二)阵发性夜间血红蛋白尿**

阵发性夜间血红蛋白尿的发病机制是编码糖基磷脂酰肌醇(glycosyl phosphatidylinositol,GPI)的 pig- α基因翻译后修饰缺陷。补体调节成分衰变加速因子(DAF/CD55) 和膜反应性溶破抑制物 (MIRL/CD59) 是补体溶细胞效应的抑制因子，它们通过GPI 锚定在细胞膜上。由于GPI 合成障碍，患 者红细胞不能锚定 DAF 和 MIRL 而发生补体介导的溶血。临床表现为慢性溶血性贫血、全血细胞减 少和静脉血栓形成，晨尿出现血红蛋白。

**五** **、已** **经** **定** **义** **明** **确** **的** **免** **疫** **缺** **陷** **病**

这类疾病包括Wiskott-Aldrich综合征(WAS)、DNA 修复缺陷病等9种疾病。除WAS 和角化不良 素基因(DKC1) 突变引起的Hoyeraal-Hreidarsson综合征为X 连锁遗传外，其余均为常染色体遗传。可 引起该类疾病的突变基因有 WASP、ATM、NBSI、PMS2、RMRP、STAT3、SP110、DKC1、IKAROS等。

Wiskott-Aldrich综合征 (WAS)

WAS 即伴湿疹和血小板减少的免疫缺陷病，为X 连锁遗传，发病机制是 X 染色体编码的WAS 蛋 白 (Wiskott-Aldrich syndrome protein,WASP)基因缺陷。 WASP 表达于造血细胞，能调节细胞骨架的重



第二十章 免疫缺陷病

**169**

排，使T 细胞和APC 间形成免疫突触以活化T 细胞。WASP 基因缺陷使细胞骨架不能移动则免疫细 胞间相互作用受阻，导致T 细胞活化及功能障碍。 WAS 多见于男性婴儿，表现为反复细菌感染、血小 板减少症和皮肤湿疹，可伴发自身免疫病和恶性肿瘤。同时存在血小板减少、反复感染、湿疹三联症 者占27%。

**六、** **免疫失调性免疫缺陷病**

免疫失调性免疫缺陷病包括免疫缺陷伴色素减退、家族性嗜血淋巴组织细胞增多(familial he- mophagocytic lymphohistiocytosis,FHL)综合征、X 连锁淋巴组织增生综合征(X-linked lymphoprolifera- tive,XLP)及自身免疫综合征四种疾病。除SH2DIA、XIAP基因突变引起的XLP 和Foxp3基因突变引 起的自身免疫综合征为X 连锁遗传外，其余均为常染色体遗传。

免疫系统通过不同机制使经抗原活化的已经发生偏移的克隆库或TCR/BCR 受体库回复到稳定状 态。即抗原被清除后，机体通过Fas/FasL途径、TNFα信号转导途径诱导AICD 而控制活化淋巴细胞数 量，发挥免疫自稳作用。因此上述途径中相关基因缺陷都会引起免疫失调性疾病。目前发现，编码Fas 分子及其下游途径的TNFRSF6、TNFSF6、CASP10、CASP8、NRAS基因突变可引起XLP。

**七、固有免疫缺陷病**

固有免疫缺陷病包括无汗性外胚层发育不良伴免疫缺陷(ectodermal dysplasia with immunodefi- ciency,EDA-ID)、IL-1 受体相关激酶4(IL-1 receptor associated kinase 4,IRAK4)缺陷等多种疾病。

**无汗性外胚层发育不良伴免疫缺陷**

EDA-ID是一类因NF-kB活化关键调节因子(NF-kB essential modulator,NEMO)基因突变导致的 发育缺陷病综合征。患者多为男性，表现为少汗或无汗、对热的耐受性差、毛发稀疏、无牙或少牙、反 复发生化脓性细菌感染。 NF-kB 在静息状态下以无活性形式存在，上游信号刺激诱导NF-kB 抑制蛋 白(IkB)发生磷酸化，促进NF-kB蛋白二聚体形成并进入胞核，激活并参与基因转录。 NEMO 是调节 NF-kB功能的关键因子，当发生错义突变后，IkB不能发生磷酸化，NF-kB及其相关信号通路活化受 阻，进而引起经典型EDA-ID。

**八、** **自身炎性反应性疾病引起的免疫缺陷病**

自身炎性反应性疾病引起的免疫缺陷病包括涉及和未涉及炎症小体的两种免疫缺陷疾病。其发 病机制是参与NF-kB信号途径、细胞凋亡及IL-1β分泌过程中的信号分子基因如MEFV、MVK、CIAS1、 NLRP12、TNFRSF₁A、L-10/IL-10R、PSTPIP1/C2BP1、NOD2、LPIN2、LPINI等突变引起信号转导紊乱。

**第二节** **获得性免疫缺陷病**

获得性免疫缺陷病(acquired immunodeficiency disease,AIDD)是因感染、肿瘤、理化等因素导致暂 时或永久性免疫功能受损，人群发病率较高，各年龄组人群均可发病。

**一、诱发获得性免疫缺陷病的因素**

**(一)感染因素**

许多病原生物包括病毒、细菌、真菌及原虫等感染常引起机体防御功能低下，使病情迁延且易合 并其他病原体感染。如先天性风疹综合征的患儿，伴有T、B细胞免疫缺陷和血IgG、IgA明显降低。 感染所致的AIDD 中，HIV感染引起的AIDS是其代表性疾病。

**(二)恶性肿瘤**

免疫系统肿瘤如霍奇金淋巴瘤、淋巴肉瘤、各类急慢性白血病以及骨髓瘤等，在发生淋巴细胞增

170





第二十章 免疫缺陷病

殖紊乱同时伴随着低丙种球蛋白血症和抗体反应低下，导致易发生化脓性细菌感染，伴有细胞免疫缺 陷，使患者对结核分枝杆菌、隐球菌和带状疱疹病毒易感。

**(三)射线和药物**

射线、细胞毒性药物和免疫抑制剂等会损伤免疫系统，大剂量或长期应用将使机体的免疫功能遭 受严重抑制甚至出现免疫缺陷，使机会性感染和肿瘤的发病率增加。大多数淋巴细胞对射线十分敏 感，全身主要淋巴组织经X 射线照射后，可出现持续数年之久的免疫功能低下。

皮质类固醇是常见的免疫抑制剂，可抑制多种免疫细胞的功能，引起暂时性外周淋巴细胞(T 细 胞)显著减少，但停药24小时内免疫功能可恢复至正常。环磷酰胺、硫唑嘌呤和氨甲蝶呤是常用的细 胞毒药物，前者对B 细胞有较强的抑制作用，后两者对粒细胞抑制作用较强，也抑制 T、B 细胞功能。 环孢素是导致免疫缺陷的常见免疫抑制剂，能阻断IL-2依赖性T 细胞的增殖和分化。抗生素类药物 也能抑制免疫功能：氯霉素类药物能抑制抗体生成，体外能抑制T 细胞增殖反应；四环素类药物能抑 制抗体生成和白细胞趋化功能；氨基糖苷类抗生素如链霉素、卡那霉素等对T、B 细胞也有抑制作用。

**(四)营养不良**

营养不良常导致继发性免疫缺陷病。维生素A、B₆、B₂及叶酸缺乏显著抑制T、B 细胞功能；维生 素 B₁、B₂、H、P缺乏影响B 细胞功能；锌、铁及硒缺乏影响T 细胞功能；维生素B₂、B。、铁、铜缺乏则抑 制中性粒细胞和巨噬细胞功能。

**(** **五** **)** **其** **他**

获得性免疫缺陷病还可继发于肝肾功能不全性疾病、糖尿病、库欣综合征、大面积烧伤等疾病。

**二、获得性免疫缺陷综合征**

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome,AIDS)是因人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus,HIV)感染并破坏机体CD4\*T 细胞和单核巨噬细胞，引起细胞免疫严重 缺陷，导致的以机会性感染、恶性肿瘤和神经系统病变为特征的临床综合征。迄今尚无有效疫苗预防 HIV 感染，也没有根治AIDS 的方法，已开发若干有效抗病毒药物用于控制HIV 感染。

**(** **一** **)** **HI** **的分子生物学特征**

HIV 属逆转录病毒，分为HIV-1 和 HIV-2 两型。约95%的AIDS 由 HIV-1引起，HIV-2 型致病能力 较弱，病程较长，症状较轻，主要局限于非洲西部。

( 二 ) HIV 的致病机制

1.HIV 感染免疫细胞的机制 HIV 主要侵犯宿主的CD4\* 细胞(T 细胞、单核/巨噬细胞、DC 和神 经胶质细胞等)。 HIV 通过其外膜糖蛋白gpl20 与靶细胞膜表面 CD4 分子结合，导致病毒膜蛋白变 构，暴露新的位点与靶细胞膜表面的趋化因子受体CXCR4(T 细胞)或CCR5 (巨噬细胞或 DC) 结合， 导致gp120 构象改变，暴露出被其掩盖的gp41。gp41 的 N 末端疏水序列(融合肽)直接插入靶细胞 膜，介导病毒包膜与细胞膜融合，使病毒核衣壳进入靶细胞(图20-2)。(动画20-1“HIV 侵入免疫细 胞的机制”)

2.HIV 损伤免疫细胞的机制 HIV 在靶细胞内复制，可通过直接或间接途径损伤免疫细胞。

(1)CD4\*T 细胞：CD4\*T 细胞是 HIV 在体内感染的主要靶细胞。 AIDS 患者体内CD4\*T 细胞数量 减少，且功能发生改变，表现为：IL-2分泌能力下降；IL-2受体表达降低；对各种抗原刺激的应答能力 减弱等。 HIV 感染损伤CD4\*T 细胞的机制为：

1)HIV 直接杀伤靶细胞：①病毒颗粒以出芽方式从细胞释放，引起细胞膜损伤；②抑制细胞膜磷 脂合成，影响细胞膜功能；③HIV 感染导致CD4^T 细胞融合形成多核巨细胞，加速细胞死亡；④病毒增 殖产生未整合的病毒DNA 及核心蛋白在胞质大量积聚，干扰细胞正常代谢；⑤HIV 感染骨髓CD34\* 前体细胞，损伤细胞削弱其生成增殖性骨髓细胞克隆的能力，还损伤骨髓基质细胞，导致造血细胞生 成障碍。



第二十章 免疫缺陷病 **171**

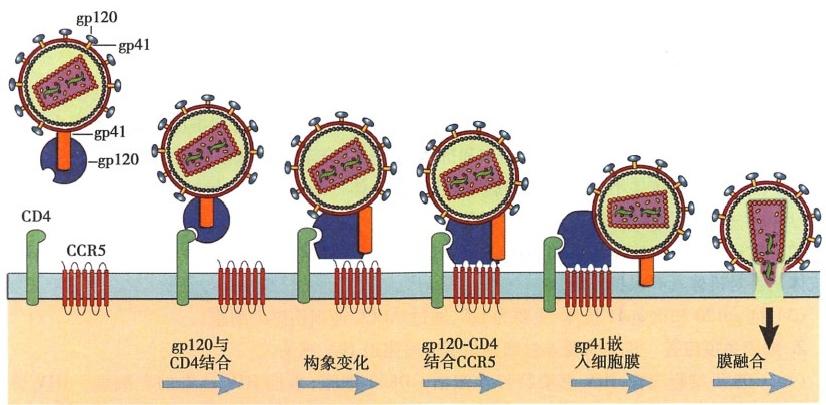


图20-2 HI 感染免疫细胞机制示意图

HIVgp120与靶细胞表面CD4 分子结合；gp120构象改变，暴露出被其掩盖的 gp41;gpl20-CD4结合 CCR5;gp41的 N 末端嵌入细胞膜，病毒包膜与细胞膜发生融合，病毒核心进入靶细胞

2)HIV 间接杀伤靶细胞：① HIV 诱导感染细胞产生细胞毒性细胞因子，抑制正常细胞生长因子； ② HIV 诱生特异性 CTL或抗体，通过细胞毒作用或ADCC 效应杀伤感染的 CD4\*T细胞；③ HIV 编码 超抗原样产物，引起表达TCRVβ 链的 CD4\*T 细胞死亡。

3)HIV 直接诱导细胞凋亡：①HIV 感染DC 表面的gpl20可与T 细胞表面CD4 分子交联，导致胞 内 Ca²\*升高，导致细胞凋亡；②gp120与 CD4 分子交联，促使靶细胞表达 Fas,通过Fas/FasL途径诱导 凋亡；③HIV 编码的tat蛋白可增强CD4\*T 细胞对 Fas/FasL效应的敏感性。

(2)B 细胞：gp41 的羧基末端肽能诱导多克隆B 细胞激活，导致高丙种球蛋白血症并产生多种自 身抗体。由于B 细胞功能紊乱和Th 功能缺陷，患者抗体应答能力下降。

(3)巨噬细胞：HIV 感染单核/巨噬细胞，可损伤其黏附和杀菌功能，同时减少细胞表面MHCⅡ 类 分子表达，使其抗原提呈能力下降。 Mφ 能被 HIV 感染但不易死亡，成为 HIV 的庇护所。 HIV 可随 Mφ游走至全身广泛播散。

(4)DC:HIV 感染使组织和外周血DC 数目大幅减少。 DC 通过Fc 受体结合病毒-抗体复合物，其表 面成为HIV 的贮存库，不断感染淋巴结和脾脏内Mφ 和 CD4\*T 细胞，致使外周免疫细胞受损。

(5)NK 细胞：HIV 感染后，NK 细胞数目并不减少，但其分泌IL-2、IL-12等细胞因子的能力下降， 使其细胞毒活性下降。 HIV 患者体内CD16 弱阳性 CD56~NK 细胞数目增多，其ADCC 活性及IFN- γ、 TNF- α分泌能力下降。

3.HIV 逃逸免疫攻击的机制 HIV 感染机体后，可通过不同机制逃避免疫识别和攻击，以利于 病毒在体内长期存活。

(1)表位变异与免疫逃逸：HIV 抗原表位可频繁发生变异，从而影响CTL 识别，产生免疫逃逸的 病毒株。 HIV 抗原表位氨基酸的改变使其逃避中和抗体的作用。

(2)DC 与免疫逃逸：DC 表面的DC-SIGN(dentritic cell-specific intracellular adhesion molecule-3- grabbing non-integrin)为 HIV 受体，能特异性、高亲和地与gpl20 结合，使 DC 内吞病毒颗粒并使HIV 免于失活。在适当条件下，DC 可直接或间接将病毒颗粒传递给CD4\*T 细胞，从而提高病毒感染率。

(3)潜伏感染与免疫逃逸：HIV 感染细胞后也可进入潜伏状态。潜伏感染细胞表面并不表达 HIV 蛋白，有利于逃避机体免疫识别和攻击。 HIV 的 Nef蛋白可使细胞表面CD4 和 MHC 分子表达下 降，影响CTL 识别和攻击。

172

6笔记

第二十章 免疫缺陷病

( 三 ) HIV 诱导的机体免疫应答

HIV 感染机体后，进行性破坏机体免疫系统(尤其是细胞免疫),但在病程不同阶段，机体免疫系 统可通过不同应答机制阻止病毒复制。

1. 体液免疫应答 HIV 感染后，机体可产生不同的抗病毒抗体。

(1)中和抗体：HIV 的中和抗体一般靶向病毒包膜蛋白，可阻断病毒向淋巴器官播散。由于能诱 发中和抗体的抗原表位常被遮蔽，故体内中和抗体的效价一般较低。低效价抗体使 HIV 抗原表位逐 渐变异。多数抗包膜抗体不能识别完整病毒，且中和抗体一般为毒株特异性，不具有广泛交叉反应 性， 一旦发生抗原表位突变，即丧失中和作用。

( 2 ) 抗p24 壳蛋白抗体：CD4\*T 细胞下降及出现艾滋病症状常伴随抗P24 抗体消失，但尚不清楚 该抗体是否对机体具有保护作用。

( 3 ) 抗gp120 和抗 gp41 抗体：主要为 IgG,通 过ADCC 而损伤感染细胞。

2. 细胞免疫应答 机体主要通过细胞免疫应答阻遏HIV 感染。

(1)CD8\*T 细胞应答：HIV 感染特异性激活 CD8\*T 细胞，杀伤 HIV 感染的靶细胞。 HIV 感 染

者体内均存在包膜蛋白特异性CTL。CD8\*CTL 能明显抑制 HIV 在 CD4\*T 细胞中复制，其细胞

毒效应和血浆病毒水平与病程和预后相关：急性期，机体不断产生特异性抗体和CTL, 抑 制 HIV 复制；在疾病晚期，CD4\*T 细胞数目不断下降，HIV 特异性CTL 也下降，病毒数目大幅增加。

(2)CD4\*T 细胞应答：HIV 刺激的CD4\*T 细胞可分泌各种细胞因子，辅助体液免疫和细胞免疫。 在无症状期，AIDS 患者外周血淋巴细胞以分泌IL-2、IFN- γ为主；出现临床症状后，以分泌IL-4、IL-10 为主。提示Th1 型细胞免疫对宿主有保护作用。

**(四)临床分期及免疫学特征**

HIV 感染的整个临床过程分为急性期、潜伏期、症状期和AIDS 发病期。 HIV 感染不同时期具有 不同的临床特点及免疫学特征。

**1.HIV** **感染急性期** 感染 HIV 后约3～6周，多数患者无明显症状或仅表现为流感样症状，此时 血浆病毒水平很高，且CD4\*T 细胞数量有一定降低但很快恢复正常。急性期血浆可检出抗病毒外膜 蛋 白gp41、gp120 和抗p24 的抗体，并可检出p24 特异 CTL。 这些特异性免疫应答对急性期清除HIV 病毒有重要意义。

2. 潜伏期 即急性期恢复后无任何临床表现的阶段， 一般持续6个月至几年。患者在潜伏期内 通常无症状或仅有轻微感染。潜伏期的免疫系统逐渐衰竭受损，表现为：①CD4\*T 细胞稳定下降，而 CD8\*T 细胞数目相对不变，CD4/CD8 比值降低甚至倒置(<1);②外周淋巴组织含大量 CD4\*T 细胞、 Mφ 和 FDC, 成为HIV 持续复制的场所，并促进AIDS 病情进展，淋巴组织中 CD4\*T 细胞遭破坏，不能 有效补充外周血CD4\*T 细胞；③CD4\*T 细胞数目不断减少，淋巴组织逐渐破坏。

3. 症状期 出现AIDS 相关症候群(AIDS related complex,ARC),表现为发热、盗汗、消瘦、腹泻和 全身淋巴结肿大等。此期CD4\*T 细胞持续下降，免疫功能极度衰退。

4. 典 型AIDS 发病期 AIDS 是疾病的终末期，此时血液中CD4\*T 细胞绝对数低于200个/mm³, 病毒载量急剧上升，患者出现广泛机会性感染、肿瘤、恶液质、肾衰竭及中枢神经系统变性等并发症。 机会性感染是AIDS 患者死亡的主要原因。

**(五)免疫学诊断**

AIDS 的免疫学诊断方法主要包括检测病毒抗原、抗病毒抗体、病毒核酸、免疫细胞数目和功 能等。

**1.HIV** **抗原检测** HIV 的核心抗原p24 出现于急性感染期和AIDS 晚期，可作为早期或晚期病 毒量的间接指标。在潜伏期，该抗原检测常为阴性。

**2.** **抗** **HIV** **抗体检测** 检测抗 HIV 抗体，用于AIDS 诊断、血液筛查、监测等。

3.CD4\* 和 CD8\*T 细胞计数 CD4\*T 细胞和CD8\*T 细胞的数量可评价HIV 感染者免疫状况，



第二十章 免疫缺陷病 173

辅助临床进行疾病分期、疾病进展评估、预后判断、抗病毒治疗适应证选择及疗效评价。如当CD4\*T

淋巴细胞<200个/mm³ 时，应给予抗肺孢子菌肺炎的预防性治疗。

4.HIV 核酸检测 定性或定量检测HIV 核酸可用于疾病早期诊断、疑难样本的辅助诊断、HIV 遗传变异监测及耐药性监测、病程监控及预测和指导抗病毒治疗及疗效判定。

(六)预防和治疗

1. 预 防 主要的预防措施为：宣传教育、控制并切断传播途径，如禁毒、控制性行为传播、对血液 及血制品进行严格检验和管理、防止医院交叉感染等。

迄今尚未研制成功有效的HIV 疫苗。现代预防性疫苗的主要作用原理是通过接种疫苗预先诱生 中和性抗体达到预防目的，而HIV 易发生基因突变，疫苗抗原难以确认，且候选疫苗从研制到临床试 验需时甚长，期间高变异HIV 的抗原性可能发生巨大改变，同一疫苗对不同感染者体内的病毒无法产 生相似保护作用。 HIV 感染的致死性及缺乏合适的动物模型也都是HIV/AIDS 疫苗研发的瓶颈。

2. 治 疗 AIDS 的治疗策略是以不同药物多环节抑制病毒复制，阻止AIDS 的进程。高效抗逆转 录病毒疗法(highly active antiretroviral therapy,HAART),俗称“鸡尾酒疗法”,采用2种或3种逆转录 酶抑制剂及至少1种蛋白酶抑制剂进行联合治疗，这是目前临床上最行之有效的感染早期抗HIV/ AIDS 治疗方案，可使血浆病毒量减少至极低水平。抗逆转录病毒治疗已经改变了AIDS 疾病进程并 极大地减少了严重机会性感染与肿瘤等的发病。

除 HAART 疗法，将编码HIV 阻断肽基因与CD4 基因融合，导入骨髓细胞并回输，骨髓细胞体内 分化成CD4\*T 细胞，进而分泌阻断肽形成屏障，保护淋巴细胞免受病毒感染，成为新型免疫治疗手 段。2011年，同时患有艾滋病和白血病的患者Timothy Ray Brown 在德国接受来自高加索人先天缺陷 CCR5 关键表位的供体的骨髓移植，在治愈白血病同时彻底治愈了艾滋病，是世界首例艾滋病治愈者， 又称“柏林病人”。2013年， 一例感染 HIV 的幼儿被“功能性治愈”,体内HIV 检测为阴性，机体免疫 功能也呈正常，称“密西西比案例”。这些病例给AIDS 治疗带来了新的希望。

**第三节** **免疫缺陷病的实验室诊断和治疗原则**

**一、实验室诊断**

免疫缺陷病的临床表现和免疫学特征复杂，实验室诊断应采取多方面、综合性的检测方法。检测 方法主要有：①外周血淋巴细胞计数；②淋巴结、直肠黏膜活检；③骨髓检查各时期细胞(淋巴细胞、浆 细胞)的发育和增生状况；④免疫学检测：为主要的检测诊断方法，如免疫球蛋白浓度测定、抗体功能 测定、T/B 细胞缺陷试验、吞噬细胞缺陷试验、补体缺陷试验等；⑤分子生物学方法：通过染色体DNA 测序，发现基因突变或缺失片段，为 PIDD 的诊断提供准确的遗传学依据。

**二、治疗原则**

免疫缺陷病的治疗手段主要分为：控制或最大限度降低病原体的感染；采用抗体或其他成分替代 疗法补充免疫缺陷部分；采用干细胞移植以提高缺陷的免疫系统功能。

**(** **一** **)** **抗** **感** **染**

感染是引起IDD 患者死亡的主要原因。用抗生素、抗真菌、抗原虫、抗支原体和抗病毒药物控制 和长期预防感染是治疗免疫缺陷患者的重要手段之一。

**(二)免疫制剂及酶替代疗法**

抗体缺陷是最常见的PIDD 症状，患者通过长期输注 IgG 进行替代治疗可预防细菌感染，美国 FDA 在2006年批准了皮下注射免疫球蛋白以治疗PIDD。 酶替代疗法治疗 ADA, 即每周肌注聚乙二 醇偶联的牛 ADA, 其中乙二醇可延长牛ADA 在血清中的半衰期。

174 第二十章 免疫缺陷病

**(三)免疫重建**

相对于替代疗法的短效性，根据PIDD 的不同类型和致病机制，进行胸腺、骨髓或干细胞移植以实 现免疫重建，对某些PIDD 可达到长期甚至永久性治疗效果。

(四)基因疗法

理论上，基因疗法是治疗由淋巴细胞前体细胞基因缺陷所致的 PIDD 的理想方法。1990年，利用 逆转录病毒将ADA 基因导入患者自身T 细胞后，回输治疗了首例ADA-SCID 患者，尽管治疗效果不 佳且短暂，但随后基因治疗被成功应用于SCID-X1,ADA-SCID、CGD和WAS 等疾病的治疗。



**本** **章** **小** **结**

IDD 是免疫系统先天发育不全或后天损伤所致的一组临床免疫缺陷综合病症，分为 PIDD 和 AIDD 两大类。 IDD 的临床特点是：反复感染、高发恶性肿瘤和自身免疫病，PIDD 有一定遗传倾向。 AIDS是 HIV 感染免疫细胞导致的AIDD。HIV 主要侵犯宿主CD4\*T 细胞及单核/巨噬细胞等。 HIV 感染导致CD4\*T 细胞数目不断减少，最终导致严重的细胞免疫和体液免疫缺陷。免疫缺陷病的实验 室诊断应采取多方面、综合性的检测方法。免疫缺陷病的治疗原则是：控制和减少感染、采用替代疗 法或干细胞移植以提高患者的免疫功能。



**思** **考** **题**

1. 简述免疫缺陷病的分类及其共同特点。

2. 常见联合免疫缺陷病有哪些?试分析其可能的发病机制。

3.试述AIDS 的主要特点和发病机制。

4. 试述可用于监测HIV 感染过程的免疫学指标。 5.试探讨HIV 疫苗研制仍未成功的可能原因。

(余 平)







**第二十一章感染免疫**

感染的建立基于病原体和宿主间的相互作用，主要环节有：病原体侵入、侵袭、在宿主组织克隆定 植、诱导免疫应答、病原体清除或组织损伤；另有一些病原体则不需要在宿主组织定植而是通过释放 毒素致病。免疫系统通过多种不同的机制发挥抗感染作用，而病原微生物也通过不同的机制逃避免 疫系统的清除。

**第一节** **针对病原体免疫应答的共同特征**

虽然宿主针对不同病原体的免疫保护机制各不相同，但具有如下共同的特征。

**(一)抗感染免疫基于固有免疫和适应性免疫的协同作用**

固有免疫提供早期防御、适应性免疫提供后期更持久、更强的免疫保护。许多病原体通过进化而 逃避机体的固有免疫，这使得针对这类病原体的适应性免疫防御成为关键。适应性免疫通过产生的 效应分子和细胞清除病原体，并产生记忆细胞以保护机体免于再次感染。

(二)清除不同类型病原体需要诱导不同类型的抗感染免疫应答

由于病原的入侵和克隆定植机制各不相同，清除这些病原体则需要不同的免疫机制。病原体特 异的适应性免疫应答可使机体的应答最优化。

**(三)抗感染免疫效应决定了病原体在宿主的存活和致病性**

感染建立后，病原体与宿主间发生“宿主抗病原体免疫应答”与“病原体抵抗免疫”的博弈，这通 常决定感染的结局。针对机体强有力的抗病原体免疫反应，病原体则发展出不同的免疫逃逸机制。

**(四)抗感染免疫应答效应可能导致免疫病理损伤**

针对病原体的免疫防御机制是宿主存活所必需的，但也会造成机体的病理损伤。

**第二节** **抗胞外菌免疫**

胞外菌是不进入宿主细胞内而在宿主细胞外如血循环、结缔组织、消化道、呼吸道、泌尿生殖道等 增殖的细菌。胞外菌主要通过两种机制致病：①引发炎症，导致感染部位组织损伤，这是化脓性球菌 导致人体化脓性感染的主要原因；②释放内毒素和外毒素。革兰氏阴性菌可释放内毒素(脂多糖), 强烈活化巨噬细胞导致炎症。外毒素可破坏宿主细胞或刺激机体产生炎症反应。宿主抗胞外菌免疫 主要依赖于体液免疫应答。

**一、抗胞外菌固有免疫**

抗胞外菌的固有免疫应答主要基于补体活化、吞噬作用和炎症反应(图21-1)。

**(** **一)补体活化**

革兰氏阳性菌的细胞壁所含有的肽聚糖可直接通过旁路途径活化补体系统；革兰氏阴性菌的胞 壁含有的LPS,可在没有抗体存在的情况下直接通过旁路途径活化补体系统；细菌大多在其表面表达 甘露糖，后者可直接结合凝集素，通过凝集素途径激活补体系统。

补体系统活化后：第一，通过补体调理作用促进免疫细胞对细菌的吞噬。第二，产生膜攻击复合 物溶破细菌。第三，通过其裂解产物招募、活化白细胞，参与炎症反应。



固有免疫

适应性免疫

**176** 第二十一章 感 染 免 疫

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 补体系统的活化  MBL  LLU C3b ◀  MASP  旁路  途径  MBL途径  经典途径  补体活化 | | 中性粒细胞/巨噬细胞的活化  PRR  →吞噬作用  促炎因子 →炎症 | | |
| 调理吞噬MAC炎症 | |
| CD4\*T细胞的活化 | 抗体的产生  TD抗原  Th2细胞因子 的辅助 | | IgM  IgG | 激活补体 调理吞噬  中和作用 |
| B7 CD28  CD40 CD40L  CD4'T细胞  DC |

图21-1 机体对胞外菌的先天和适应性免疫防御机制

**(** **二** **)** **吞** **噬** **作** **用**

宿主吞噬细胞对胞外菌非特异吞噬效率较低，但宿主细胞多通过其细胞膜表面不同受体结合胞 外菌，通过受体介导的特异性吞噬高效率吞噬细菌，这些受体包括前面提及的甘露糖受体、清道夫受 体、Toll样受体及补体受体等。这些受体一方面使得吞噬细胞以更高的效率吞噬细菌，另一方面激活 吞噬细胞发挥杀菌活性。

**(三)炎症反应**

吞噬细菌后的吞噬细胞随即被活化而分泌细胞因子，后者一方面招募白细胞浸润到感染局部，从 而启动炎症反应，导致组织损伤。另一方面，引起感染的全身表现如发热、合成急性期蛋白等。

**二** **、抗胞外菌适应性免疫**

体液免疫是宿主对抗胞外菌感染的主要保护性免疫机制，通过体液免疫可清除病原体或中和毒 素(图21-1)。

胞外菌感染所含有的蛋白质抗原作为典型的胸腺依赖抗原可激活 CD4\*T 细胞，活化的辅助 CD4\*T 细胞不但通过产生细胞因子辅助 B 细胞产生抗体，更重要的是通过分泌细胞因子增强巨噬细 胞吞噬和杀菌。这是适应性免疫与固有免疫协同的典型案例。宿主产生主要针对胞壁成分或毒素的 抗体，通过中和作用、调理吞噬作用、激活补体经典途径等清除胞外菌感染。其中，中和作用主要依赖 高亲和力 IgG 和 IgA;补体激活主要靠lgM 和 IgG;调理作用则主要是IgG 的某些亚型。

**三** **、胞外菌的免疫逃逸机制**

在免疫压力下，部分胞外菌也会进化出逃避免疫的机制(表21-1)。

**表21-1** **胞外菌对宿主免疫系统的逃避机制**



**免疫系统中被干预的组分**

抗体

噬菌作用

补体

**细菌逃避机制**

改变表面分子的表达；分泌抗Ig的蛋白酶

封闭巨噬细胞受体与细菌的结合；临时隐藏于非巨噬细胞中；释放细菌蛋白破 坏巨噬细胞的功能

通过缺乏适当的表面蛋白、表面蛋白的空间位阻现象以及降解C3b来阻止 C3b与细菌的结合；失活补体级联反应过程中各个环节；俘获宿主RCA蛋白 诱导宿主产生同种型抗体，使之不能激活补体



第二十一章 感 染 免 疫

177

**(一)逃避特异性抗体的作用**

一些胞外菌(如淋球菌)常常会自发地改变其与宿主细胞表面结合的氨基酸序列，逃逸中和抗体 对细菌的识别，使得细菌能在机体内持续感染；另有某些细菌通过分泌蛋白酶来裂解抗体使其失活， 例如，流感嗜血杆菌可表达 IgA特异性的蛋白酶，从而可降解血液和黏液中的sIgA。

**(二)逃避吞噬细胞的吞噬**

具有多聚糖“外衣”的细菌可以防止与吞噬细胞表面的受体结合而被吞噬；另一些没有多聚糖 “外衣”的胞外菌可以临时进入非吞噬细胞(如上皮细胞和成纤维细胞)而“躲避”吞噬细胞的俘获。 为了能进入这些非吞噬细胞，病原体会释放细菌蛋白到宿主细胞中并通过提升其巨吞饮作用或者细 胞骨架的重构；进入细胞的胞外菌蛋白还具有抗吞噬的能力，例如，小肠结肠炎耶尔森菌属可以将细 菌的磷酸酯酶注入巨噬细胞，当细菌的磷酸脂酶使宿主蛋白去磷酸化后，可封闭吞噬细胞的吞噬 作用。

**(三)逃避补体系统介导的杀伤作用**

一些胞外菌凭其自身结构的特点避免受到补体介导的杀伤作用。如梅毒苍白螺旋体的外膜缺乏 跨膜蛋白，导致没有合适的位点供C3b 附着；另有细菌拥有胞壁LPS,因 LPS 具有长且突出表面的链， 因而阻止细菌表面上的MAC 复合体的装配；有些胞外菌能够合成灭活补体片段的物质如B 型链球菌 的胞壁含有唾液酸，可降解C3b 从而封闭补体的活化，而其他链球菌可产生能与RCA 蛋 白H 因子结 合的蛋白，并将它固定在细菌的表面，招募 H 因子使C3b 降解以达到补体失活。沙门菌属表达的蛋 白主要干扰的是补体活化的最后阶段，而淋球菌和脑膜炎奈瑟菌可以诱导宿主产生单一类型的抗体 (如IgA),从而导致补体系统不能高效激活，这些“封闭抗体”与补体结合抗体在细菌表面相互竞争能 降低 MAC 的组装、干预C3b 的附着。

**第三节** **抗胞内菌免疫**

胞内菌通过损伤的皮肤黏膜或媒介的叮咬进入宿主体内后，在宿主细胞内繁殖，以逃避吞噬细 胞、补体及抗体的攻击。胞内菌常见的靶细胞有上皮细胞、内皮细胞、肝细胞和巨噬细胞等。因为巨 噬细胞具有运动能力，所以细菌感染巨噬细胞后可以迅速播散至全身。胞内菌在宿主细胞内繁殖，但 通常毒性不强，不会产生损伤性的细菌毒素，从而与宿主细胞“共存”。其胞内生活方式使得难以从 宿主体内彻底被清除，导致慢性疾病，如结核分枝杆菌导致的肺结核。

**一、抗胞内菌的免疫**

抗胞内菌免疫机制与抗胞外菌的最大不同是：抗胞外菌主要依赖体液免疫，而抗胞内菌主要依赖 细胞免疫。

**(一)抗胞内菌固有免疫**

**1.** **中性粒细胞和巨噬细胞的作用** 最早到达感染局部的是中性粒细胞。中性粒细胞分泌防御 素破坏尚未进入宿主细胞的胞内菌，从而控制早期感染(图21-2);有些细菌虽然逃脱了防御素的破 坏，随之可被中性粒细胞吞噬后通过强大的呼吸爆发杀灭。活化的巨噬细胞在吞噬及杀灭胞内菌的 过程中起着重要作用。巨噬细胞还通过TLR 对分枝杆菌的脂蛋白和脂多糖识别，活化产生促炎细胞 因子，促进NK 细胞活化和Th1 细胞分化，进而杀灭细菌(动画21-1“抗胞内菌免疫”)。

**2.NK** **细胞和γδT** **细胞的作用** 在巨噬细胞等协同下，NK 细胞被活化杀伤宿主细胞，活 化的NK 细胞分泌大量的IFN- γ,促进巨噬细胞活化、间接促进Thl 细胞分化。γ δT 细胞会识别 胞内菌如分枝杆菌的小磷酸化分子，引发效应γ δT 细胞增殖，通过杀伤或分泌IFNy 发挥抗菌效 应(图21-2)。



**178** 第二十一章 感 染 免 疫

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 中性粒细胞的活化    ROIs,NO  A | 巨噬细胞的活化  ROIs,NO B | | TLR | IFNγ  TNF  IL-1  IL-12 | | NK细胞的活化  IL-12 | | | |
| C | IFNy | AKR  IKR  巨噬细胞活化， Th1分化 | |
| NK活化，Th1分化 | | |
| yδT细胞的活化  细菌焦磷酸盐  →细胞溶解  IFNy  D | | 活化的CD4\*T细胞和巨噬细胞的高度活化 | | | | | | | |
| B7 CD28  C D0CDL  E | | | IFN)  IL-12  CD40LCD 0 | | | | ROIs  高度活化Mφ |
| IL-2  肉芽肿的形成 | | | | |
| CTL的活化    F | 中和抗体的产生    B细胞 浆细胞  G | | | | | | | | |

图21-2 机体对胞内菌的先天和适应性免疫防御机制

(二)抗胞内菌适应性免疫

1.CD8\*T 细胞应答 CTL 细胞对清除胞内菌感染起关键作用。 DC 获取了由被吞噬细菌降解或宿 主细胞死亡而产生的抗原，通过抗原交叉提呈激活CTL。 细菌蛋白通过内源性抗原提呈途径成为 CTL 细胞的靶标(图21-2)。胞内菌特异性CTL 很少通过Fas 介导的细胞凋亡途径或穿孔素介导的细胞溶破 作用杀伤靶细胞，而主要通过分泌TNF、IFN- γ和(或)具有直接杀菌活性的颗粒清除靶细胞。

2.CD4\*T 细胞应答胞内菌活化的特异性CD4\*T 细胞效应为：分化为 Th1 细胞释放IFN- γ辅

助巨噬细胞活化，后者产生大量ROI 和 RNI, 发挥强大的抗菌作用(图21-2)。

抗胞内菌应答中Th1 应答比Th2 应答更重要。如在麻风患者中，Th2 应答上调的患者易患破坏 性的麻风病，即瘤型麻风；而Th1 应答上调的患者麻风病症状减轻，即结核样麻风。

3. 抗体应答 细菌特异性中和抗体(图21-2)虽然不能直接清除胞内菌，但可与尚未进入细胞的 细菌结合，或与释放到胞外环境中但还没有感染新的宿主细胞的子代菌结合，阻断细菌进入宿主细 胞，并通过调理吞噬或补体介导的溶菌作用清除胞内菌。

(三)肉芽肿的形成

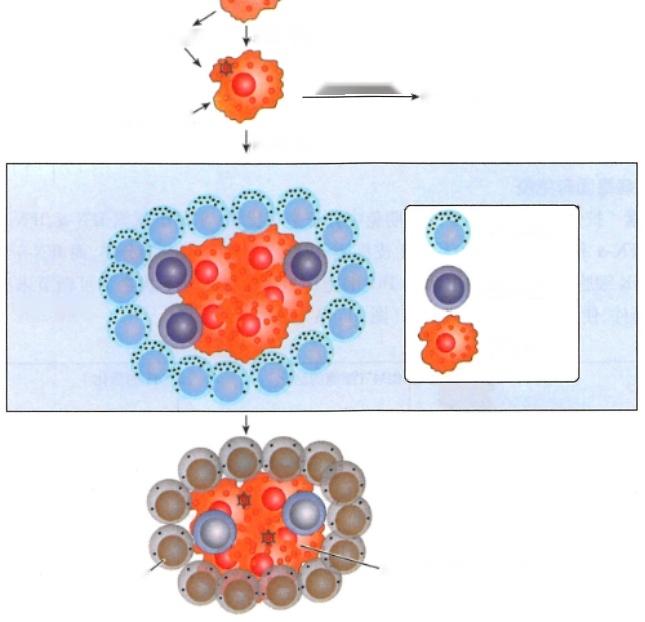
当宿主抗胞内菌免疫与病原体的博弈相持不下、而转为慢性感染时，就会在宿主感染局部形成一 种称为肉芽肿的结构以局限化感染(图21-3)。肉芽肿的内层包含巨噬细胞和CD4\*T 细胞，而外层是 CD8\*T 细胞。部分肉芽肿的外层钙化、纤维化、中间的细胞坏死，死亡细胞中的所有病原体都被杀 灭，感染被消除；少数病原体仍然存活并在肉芽肿中休眠，如果肉芽肿破裂，病原体就会被释放，重新 开始增殖。如果宿主的免疫应答处于免疫抑制状态，无法聚集抵抗新一次攻击所必需的T 细胞和巨 噬细胞，病原体可能进入血液，进一步感染全身的组织，甚至导致死亡。

**二、胞内菌的免疫逃逸机制**

像胞外菌及其他病原体一样，在宿主免疫压力下，胞内菌也进化出逃避免疫的机制。胞内菌多为 慢性感染，其逃避免疫的能力更强、机制更为复杂(表21-2)。



**第二十一章** **感** **染** **免** **疫** **179**



敏感性细菌

抗性细菌

敏感性细菌

Th1 、IFNy

抗性细菌

CD8\*CTL

CD4\*Th₁

形成肉芽肿

活化巨 噬细胞

坏死的活化巨噬细胞

**钙化T细胞**

巨噬细胞

细菌溶解

细菌溶解

TNF

图21-3 肉芽肿的形成

**表21-2** **胞内菌对宿主免疫系统的逃避机制**

|  |  |
| --- | --- |
| 免疫系统中被干预的组分 吞噬体的破坏作用  高度活化的巨噬细胞 抗体  T 细 胞 | **细菌逃避机制**  感染非吞噬细胞  合成能够阻断溶酶体融合、吞噬体酸化、ROL/RNI 杀伤的分子 募集宿主蛋白阻断溶酶体的功能  阻止巨噬细胞高度活化所需宿主基因的表达  通过伪足入侵转移到新的宿主细胞中  减 少 A P C s 抗 原 提 呈 作 用 |

1. 逃避吞噬杀伤 某些胞内菌可选择在非吞噬细胞中增殖，以逃避吞噬杀伤，例如麻风分枝杆菌会 感染人体外周神经的施万细胞。另有一些胞内菌可使吞噬细胞失活，或逃避吞噬细胞的杀伤，如李斯特 杆菌进入吞噬细胞后合成李斯特杆菌溶血素O(LLO), 破坏吞噬溶酶体，使细菌逃逸到胞质中。

2. 逃避抗体的中和作用 一些胞内菌通过细胞-细胞接触机制进入另一个宿主细胞，使中和抗 体无法发挥中和作用。如：李斯特杆菌可诱导宿主产生基于肌动蛋白的伪足，内陷进入邻近的非吞噬 细胞，由此细菌不会暴露到胞外，逃避抗体中和作用。

3. 阻止淋巴细胞活化 某些胞内菌通过干预APC 的抗原提呈功能、阻止淋巴细胞活化而逃避T 细胞杀伤。如：结核分枝杆菌感染DC 后会引起 MHCI 类分子、Ⅱ类分子和CD1 的下调，使抗原无法 有效提呈和活化T 细胞、NKT 细胞。

**第四节** **抗病毒免疫**

病毒属于胞内病原体，通过与宿主表面的相应受体结合而进入细胞，随后在宿主细胞内进行病毒



**180** 第二十一章 感 染 免 疫

蛋白翻译和子代病毒的组装，子代病毒从已感染细胞中释放。

除直接破坏宿主细胞，非致细胞病变病毒可通过感染诱发的炎症免疫反应损伤宿主细胞导致疾 病。某些病毒感染呈现潜伏感染状态，当宿主免疫力下降，潜伏态病毒会启动活化、增殖，反复导致疾 病的急性发生。如潜伏水痘病毒重新活化引发带状疱疹。

**一、抗病毒免疫**

与胞内菌类似，抗病毒免疫主要依赖于细胞免疫。

**(一)抗病毒固有免疫**

**1.** **干扰素** 抗病毒免疫最重要的早期免疫分子是干扰素(I 型干扰素IFN-α 、IFN-β 和Ⅱ型干扰 素 IFN- γ)。IFN- α和 IFN- β由感染局部上皮细胞、成纤维细胞和pDC 等分泌，而IFN- γ早期由活化的 巨噬细胞和NK 细胞分泌，后期则由活化Th1 细胞产生。任何一种干扰素均可调节未感染细胞的代 谢和酶相关事件，使细胞呈现抗病毒状态(图21-4A)。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 干扰素  IFNα/β  审审 中 IFNy **巨噬细胞**  病毒感染细胞无病毒复制  A NK细胞 | | **CD4\*T细胞的活化** | CTL的活化  FasL Fas  CTL`TNF,IFNy¹  E |
| QD 8086CD2  <C4 0C40  DC  CD4'T细胞 |
| NK细胞的活化 | | DC许可Tc活化  和B细胞活化  D |
| IFNa,β,γ  AKR  NK细胞  IKR  促炎因子  审 | |
| 抗体应答  中和作用  ADCC  激活补体  B细胞 浆细胞  F | |
| B | |
| 巨噬细胞的活化 IFNy  巨噬细胞  C | 促炎因子： IL-1,IL-6,IL-12, TNF,NO等 |

图21-4 机体对病毒的免疫防御机制

2.NK 细胞 NK 细胞是重要的早期抗病毒效应细胞，被病毒感染的宿主细胞的表面 MHCI 类 分子下调，这一信号被NK 细胞识别并对被感染细胞直接杀伤(通过天然的细胞毒作用);NK 细胞还 可通过分泌促炎细胞因子在感染早期起重要的防御作用(图21-4B);NK 细胞同时还是抗病毒 ADCC 中的效应细胞。 NK 细胞天然的细胞毒作用和促炎因子生成是受到前述三种IFN 的刺激所产生的。

3. 巨噬细胞 巨噬细胞在病毒感染早期开始活化并生成大量的促炎介质(图21-4C)。IFN- γ可 以增强这一功能并且使巨噬细胞表达iNOS 酶从而生成NO, 后者可促进巨噬细胞产生 ROIs 和 RNIs, 帮助杀灭被吞噬的病毒。另外，巨噬细胞也可通过ADCC 机制清除病毒。

**(二)抗病毒适应性免疫**

1. 病毒特异性CD4\*T 细胞应答 完整的病毒颗粒或其组分可通过胞吞和吞噬作用被 DC 等吞 噬细胞摄取、加工，并提呈抗原；另一方面，DC 的多种TLR 可识别病毒的核酸序列或蛋白抗原使DC 更易于通过外源途径提呈病毒抗原肽与MHCⅡ 类分子复合物，激活CD4\*T 细胞(图21-4D)。 这对于

抵抗病毒十分重要，因为这些细胞可为初始CD8\*T 细胞的活化提供IL-2,还可以为B 细胞提供CD40L 介导的共刺激信号和细胞因子，促进B 细胞产生抗体。

第二十一章 感 染 免 疫 **181**

2. 病毒特异性CD8\*T 细胞应答 病毒特异性CTL 应答是抗病毒免疫的关键。 一方面，病毒在 被感染细胞内增殖，通过内源性抗原提呈途径将pMHCI 提呈在感染细胞表面，成为 CTL 的靶；另一 方面，病毒特异性 CTL 在引流淋巴结被激活后到达感染部位，通过颗粒酶介导的细胞毒作用、Fas 介 导的细胞凋亡或分泌TNF 及 IFN 杀死靶细胞(图21-4E)。

3. 病毒特异性抗体应答 B 细胞能识别被提呈在感染细胞表面的病毒抗原信号，也能识别感染 细胞释放的子代病毒颗粒，在 T 细胞帮助下，B 细胞被激活，并进一步分化为浆细胞、记忆B 细胞，产 生中和抗体(图21-4F)。 因为病毒在细胞内，早期产生的抗体多不能发挥作用，但晚期的中和性抗体 进入血液后可结合病毒、阻止病毒结合宿主细胞上的病毒受体，从而防止感染进一步扩散；抗病毒抗 体可介导ADCC; 也可激活补体，在有胞膜的病毒和被感染的宿主细胞表面形成MAC 以杀死病毒或 感染细胞。另外，补体成分还可调理吞噬细胞外的病毒颗粒。这是T-B 细胞协同抗感染的经典案例。

值得注意的是， 一些病毒可能不需要T 细胞的辅助，只通过 B 细胞应答就可清除(至少部分清 除)。如VSV 病毒表面具有高度重复的结构可引起TI 应答，而TI 应答比TD 应答更快，且仅涉及B 细 胞而不需要B-T 相互作用，因此可在感染早期发挥作用，更有效减少了病毒的扩散，直到机体产生针 对其 TD 抗原的抗体应答。

**二、病毒的免疫逃逸机制**

一是通过病毒的快速增殖能力，尤其基因组较小的病毒比基因组较大的病毒增殖更快，在免疫应 答产生之前就播散到新的宿主细胞建立感染；二是病毒干扰宿主免疫应答，使其有足够的时间建立感 染。 一旦感染建立，病毒可通过多种机制逃避抗病毒免疫攻击(表21-3)。

**表21-3** **病毒对宿主免疫系统的逃避机制**

**被干扰的免疫机制**

监视

抗体效应

CD8\*T细胞效应

CD4\*T细胞效应

NK细胞效应

DC功能

补体效应

抗病毒状态

宿主细胞凋亡

细胞因子、趋化因子功能

**病毒逃避机制**

潜伏

通过抗原漂移或抗原位移改变病毒表位

表达病毒性FcR,阻断ADCC或中和作用

阻断B细胞的胞内信号转导

感染低表达MHCI类分子的细胞

干预MHCI类分子介导的抗原提呈

迫使pMHC的内化

避免感染DCs

干预MHCⅡ类分子介导的抗原提呈

迫使pMHC的内化

表达病毒性MHCI类分子类似物

提高宿主HLA-E或经典MHCI类分子的合成

阻断DC的发育或成熟

阻止DC上调共刺激分子

上调DC表面Fas L的表达

阻断转化酶的形成

表达病毒性的宿主RCA蛋白类似物

提高宿主RCA蛋白的表达

出芽到宿主细胞膜，获取宿主RCA蛋白

阻断IFN的分泌

干预建立抗病毒状态的代谢/酶活动

阻断内源性或外源性途径的各个环节

表达死亡受体和调节分子的类似物

表达细胞因子和趋化因子的竞争性抑制剂

下调细胞因子和趋化因子受体的表达



182



第二十一章 感 染 免 疫

1. 潜伏 病毒的固有生物特性决定其是否潜伏。病毒一旦潜伏，它在宿主细胞以一种缺陷的形 式存在，使其不具有活动性。潜伏的病毒需要更强的抗病毒免疫才能清除，而机体在病毒潜伏后，抗 病毒免疫多处于耗竭状态，使得病毒可长期逃逸。特别需要提醒的是某些潜伏病毒仍具有致癌风险。

2. 病毒变异 在宿主免疫压力下，病毒较其他病原体更易发生基因变异，某些基因变异可导致 抗原性变异，从而逃脱宿主体内预存免疫。病毒抗原基因突变导致的抗原性变异称为“抗原漂移”。 例如，流感病毒和HIV 等都具有快速抗原漂移的能力，即使在同一感染个体中也可发生。

3. 干扰抗原提呈 病毒感染抗原提呈细胞后可干扰抗原提呈的多个环节，从而逃逸抗病毒免 疫。腺病毒、巨细胞病毒(CMV)、HIV、VSV、EBV 等通过干扰 MHCI 限制性抗原提呈途径不同的节 点，造成CD8\*T 细胞活化障碍，从而逃逸抗病毒细胞免疫；腺病毒、巨细胞病毒(CMV)、HIV 等还可通 过干扰MHCⅡ 类分子介导的抗原提呈不同节点，干扰抗病毒体液免疫应答。

4. “愚弄”NK 细胞 CMV 表达MHCI 类分子的类似物，结合NK 细胞抑制性受体，使 NK 细胞 认为它识别的是一个“没有下调的”的MHCI 类分子，导致NK 细胞不被活化；快速复制的WNV 上调 经典的宿主MHCI 类分子，也使NK 细胞不能识别、活化。

5. 干扰DC 功能 HTLV-1 感染 DC 前体，阻止其分化，成为不成熟的 DC;HSV-1 和牛痘病毒感 染不成熟的DC, 阻止DC 成熟，这都阻碍了T 细胞应答的启动。麻疹病毒感染使DC 形成叫做合胞体 的聚集物，病毒可在其中自由复制。麻疹病毒感染则上调DC 表达FasL,从而杀死带有Fas的 T 细胞。 CMV 感染使DC 变为耐受性，导致与其相遇的T 细胞无能而非激活T 细胞。

6. 干扰抗体效应 一些病毒可直接干扰抗病毒抗体的产生和效应。麻疹病毒表达一种对 B 细 胞的激活起抑制作用的蛋白；HSV-1 则使感染的宿主细胞表达病毒形式的FcyR,后者与IgG 分子结合 使Fc 端被封闭，阻止ADCC 和经典的补体激活。

7. 逃避补体杀伤 某些痘病毒和疱疹病毒分泌阻碍旁路C3 转化酶形成的蛋白质，导致补体系 统活化障碍。多种病毒表达RCA 蛋白类似物或上调宿主RCA 蛋白的表达，防止感染的细胞受MAC 介导的溶解。 HIV 和牛痘病毒等通过在宿主细胞膜出芽的方式得到RCA 蛋白、DAF 和 MIRL, 逃避补 体杀伤。

8. 消除抗病毒状态 病毒通过复杂的机制干扰抗病毒状态。如EBV 表达一种生长因子的可溶 性受体，后者阻断了该生长因子对巨噬细胞的作用，由于这种生长因子是巨噬细胞分泌IFN 所必需 的，因此引起 IFN 的减少，不足以激发和维持抗病毒状态。当HSV 感染已建立了抗病毒状态的细胞 时，病毒表达一种蛋白，逆转病毒蛋白合成受阻状态，使得病毒复制得以恢复。牛痘病毒和丙型肝炎 病毒也可合成蛋白质，破坏对维持抗病毒状态所需的代谢和酶。腺病毒及KSHV 则表达可干扰宿主 转录因子活性或与宿主转录因子类似蛋白质，干扰宿主细胞建立抗病毒状态所需的基因转录。

9. 调控宿主细胞的凋亡 被感染的宿主细胞在病毒复制完成之前凋亡导致病毒死亡，是宿主抗 病毒机制之一，通常由CTL、Fas-FasL、TNF与 TNFR 介导。被感染细胞有时通过内质网胁迫机制发生 “利它的”凋亡(死亡对宿主有益),宿主不得不释放大量病毒蛋白而导致内质网胁迫现象。但具有大 基因组的病毒已经发展出阻断这些死亡诱导途径各个环节的办法。如腺病毒合成一个蛋白复合物， 引起Fas和 TNFR 的内化，将这些死亡受体从细胞表面清除，中断FasL 或 TNF 介导的凋亡； 一些痘病 毒表达TNFR 的类似物，作为TNF 和相关细胞因子的诱饵受体；腺病毒、疱疹病毒和痘病毒表达多种 蛋白质，抑制凋亡所需的酶级联反应；还有许多病毒可以增加宿主细胞存活蛋白或表达这些生存蛋白 的类似物，从而阻止宿主细胞过早凋亡。

10. 干扰宿主细胞因子 在病毒感染的早期，宿主细胞生成大量的细胞因子和趋化因子以协调 抗病毒反应。 一些痘病毒可以改变局部的细胞因子，使它不利于支撑免疫应答所必需的细胞间合作。 痘病毒通过合成趋化因子类似物阻断淋巴细胞、巨噬细胞和中性粒细胞的趋化和迁移，还可分泌干扰 素受体类似物，阻断IFN- α和IFN- β效应。 KSHV 和腺病毒表达一种蛋白质，抑制IFN 诱导的基因转 录，疱疹病毒下调细胞因子受体的表达，而CMV 干扰趋化因子基因的转录。许多病毒抑制IL-12生



第二十一章 感 染 免 疫 **183**

成，从而干扰Th1 分化和随后的抗病毒细胞免疫应答。 EBV 则合成 IL-12的类似物，可以竞争性抑制 宿主正常IL-12的活性。 EBV 产生IL-10的类似物，抑制巨噬细胞生成IL-12和淋巴细胞生成IFN- γ。

**第五节** **抗寄生虫免疫**

寄生虫包括单细胞的原生动物和多细胞的蠕虫， 一些是细胞外增殖，另一些在细胞内增殖。寄生 虫在宿主体内生长和成熟，经常引起严重和长期的组织及器官损伤。许多寄生虫具有多种宿主，使得 比仅感染人的病原体更难控制。

一、抗寄生虫免疫反应

不同的寄生虫引发不同的免疫应答类型，取决于寄生虫的大小和细胞构成以及其生活周期。通 常，原生动物寄生虫趋向于诱导Th1应答而蠕虫感染则引起Th2 应答。

(一)抗原生动物寄生虫免疫

1. 体液免疫 与胞外菌类似，所有基于抗体的对胞外菌防御的效应机制均适用于防御小的原生 动物寄生虫。抗寄生虫抗体介导中和作用、调理吞噬，并激活经典补体途径。大的原生动物可通过中 性粒细胞和巨噬细胞介导的ADCC 清除。

2.Th1 应答，巨噬细胞高度活化和IFN- γ Thl应答是抗原生动物寄生虫免疫的关键，因为巨 噬细胞高度活化所需IFN- γ主要来源于Th1 效应细胞。像许多胞内菌一样，原生动物寄生虫被巨噬 细胞吞噬后，不会在普通的吞噬体中被消化。这些寄生虫能抵抗巨噬细胞通常的呼吸爆发，只有高度 活化的巨噬细胞具有足够的ROIs、RNIs、TNF,才能将这些寄生虫有效杀伤。如果高度活化的巨噬细 胞不能清除感染，则会形成肉芽肿(图21-3)。

IFN- γ具有独特的抗原生动物效应，包括：①对许多原生动物均有直接毒性；②刺激 DC 和巨噬细 胞产生Ⅱ-12,随之触发NK 和NKT IFN-y的产生；③诱导感染的巨噬细胞表达 iNOS,导致细胞内NO 的产生，后者清除寄生虫本身或感染的细胞；④上调对吞噬体的成熟重要相关酶的表达；⑤上调被感 染的巨噬细胞表面Fas的表达，可被表达 FasL的 T 细胞杀死。需要注意的是：Th2细胞因子(如TGF- β、IL-4、IL-10和 IL-13)可抑制IFN-y和iNOS 的产生，因此Th2 应答优势的个体对原生动物寄生虫感 染是高度易感的。

**3.** **CTLs和γδT** **细胞** 如果原生动物寄生虫从巨噬细胞吞噬体逃出进入胞质，寄生虫抗原可 进入内源性抗原提呈途径，成为CTL 的靶。穿孔素/颗粒酶介导的细胞溶解对急性原生动物感染并不 高效，而是CTL 分泌的IFN- γ作用最大，但穿孔素/颗粒酶介导的细胞溶解在控制原生动物感染的慢 性阶段更重要。与CTL 类似，活化的γ δT细胞产生的IFN- γ对抗原生动物寄生虫感染具有重要作用。

(二)抗蠕虫寄生虫免疫

Th1应答是抗原生动物寄生虫免疫的关键，而Th2 应答是防御大的、多细胞的蠕虫的关键。与其 他类型病原体不同的是：抗蠕虫Th2 应答涉及 IgE、肥大细胞和嗜酸性粒细胞。①T细胞分化为Th2 细胞，后者通过 CD4OL-CD40 相互接触使B 细胞类型转换为IgE(图21-5A)。②IgE抗体进入循环，通 过结合细胞表面FceRI“武装”肥大细胞，当蠕虫抗原结合到细胞表面的IgE 时，触发肥大细胞脱颗粒 (图21-5B),颗粒中组胺等引起宿主肠道和支气管平滑肌收缩，将寄生虫从黏膜表面驱离出宿主；此 外，肥大细胞合成的组胺和其他蛋白也对蠕虫有直接毒性。③与肥大细胞脱颗粒相似，循环中的IgE 可同时结合病原体和嗜酸性粒细胞表面FceR,触发嗜酸性粒细胞脱颗粒、释放杀伤蠕虫的物质(图 21-5C)。

Th2 细胞因子IL-4、IL-5和I-13 对防御蠕虫很关键。 IL-4是驱动B 细胞向IgE转换的主要因 子；IL-5强力促进嗜酸性粒细胞的增殖、分化和活化，并支持浆细胞向IgA 分化，分泌型的IgA(SlgA) 抵御寄生虫进一步的黏膜定植(图21-5D);IL-4和IL-13抑制巨噬细胞ⅡL-12的产生、IFN- γ的产生和

184 第二十一章 感 染 免 疫

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 活化的CD4\*T细胞和IgE的产生 | | | | | |
| 寄生虫 | IL-5,IL-4,IL-13  PRR  B7 CD28 | | | | |
| DC | CD40CD40L  CD4'T细胞 | CD40L CD40  Th2 B细胞 | | | 浆细胞 IgE |
| A | | | | | |
| 肥大细胞的活化  gE  [FceRI  毒性蛋白 脱颗粒  肥大细胞 组胺  B 平滑肌收缩 | | | SIgA的产生 | | |
| D | 转运  IgA  Th2 B细胞 浆细胞  IL-5 | |
| 嗜酸性粒细胞的活化  FceR  脱颗粒  C嗜酸性粒细胞 | | |

图21-5 机体对寄生虫的免疫防御机制

Th1 极化；IL-13对支气管和胃肠对寄生虫的驱离反应是必需的。

**二、寄生虫的免疫逃逸机制**

具有多阶段生活周期的寄生虫通过多种机制逃避免疫攻击(表21-4)。

**表21-4寄生虫对宿主免疫系统的逃避机制**

**被干扰的免疫系统成分**

抗 体

吞噬作用

补体

T 细 胞

01记

**寄生虫逃避机制**

具有多阶段的生命周期引起抗原变异

藏在巨噬细胞中

修正寄生虫表面蛋白引起抗原变异

获取宿主表面蛋白以阻断抗体结合

脱落带有免疫复合物的寄生虫外膜

分泌消化抗体的物质

阻断吞噬体融合到溶酶体

从吞噬体逃离到细胞质

阻止呼吸爆发

裂解静息的吞噬细胞

降解吸附上的补体组分或剪切膜结合抗体的Fc段

迫使补体组分耗尽

表达RCA蛋白类似物

通过促进IL10产生和降低IL-12与IFN- γ的产生来抑制Th1 应答

分泌可诱导T细胞低反应或耐受的蛋白

干预DC的成熟和巨噬细胞的活化



第二十一章 感染免疫

**185**

1.逃避抗体攻击

(1)抗原变换：宿主刚刚产生了针对生活周期前一阶段寄生虫表位的体液免疫应答，寄生虫发育 到下一阶段，防御滞后接踵而来。如布鲁斯锥虫在某一时点仅表达其上百种VSG 基因的一种，该病 原可有规则地关闭其上个VSG 基因、活化另一基因，导致一种变换的球蛋白外壳，使得针对上个VSG 蛋白的抗体不能识别它；其他寄生虫可通过脱落部分外膜躲避抗体的攻击。

(2)自我隔离：硕大利什曼原虫通过将自己隔离在宿主巨噬细胞中以逃避抗体攻击。

(3)伪装：血吸虫通过获得宿主糖脂和球蛋白外壳伪装自己。这种由宿主分子形成的密集“外 衣”阻止抗体与寄生虫表面抗原的结合。

(4)消化抗体： 一些蠕虫通过产生某种物质来消化抗体。

2. 逃避吞噬溶酶体许多原生动物发展了逃避吞噬溶酶体的方法。如： 一些肠内的原生动物溶 解粒细胞和巨噬细胞，使在第一现场被吞噬的机会最小化；鼠弓形体阻止巨噬细胞吞噬体融合到溶酶 体；锥虫溶酶体融合之前酶解吞噬体膜，然后逃避到宿主细胞的胞浆中；硕大利什曼原虫则经常保留 在吞噬体中，干预呼吸爆发。

3. 逃避补体攻击 原生动物和蠕虫均可通过蛋白水解的方式消除吸附到其表面的补体活化蛋 白或剪切寄生虫结合抗体的Fc部分；也可分泌一些分子强迫液相补体活化，以耗竭补体成分；还可表 达模仿哺乳动物RCA 蛋白、DAF 的蛋白，以保护自身不被补体攻击。

4. 干预T 细胞攻击 原生动物和蠕虫均可通过干扰宿主T 细胞应答来保护寄生虫的存活。例 如：恶性疟原虫可促使Th 细胞分泌IL-10而不是IFN- γ,导致MHCⅡ 类分子的表达下调，抑制NO 的 产生。硕大利什曼原虫表达可结合巨噬细胞上CR3 和FcyRs的分子，降低这些细胞产生IL-12、抑制 Th1应答。钩虫分泌数种可诱导宿主T 细胞低应答甚至耐受的蛋白，这种免疫抑制状态使大量的钩 虫集聚在感染的宿主体内。其他一些丝虫类的蠕虫诱导APC 下调其表面MHCI 和Ⅱ类分子及其他 抗原提呈基因，使这些APC 不能启动T 细胞活化。



**本章小结**

本章介绍了抗感染免疫的共同特征和针对胞外菌、胞内菌、病毒、寄生虫等重要病原体的抗感染免 疫特点及其免疫逃逸机制。针对不同病原体，宿主进化出了快速反应的固有免疫系统，包括中性粒细 胞、NK 细胞、γ δT细胞、补体等，或者破坏或者减慢感染的建立，并联动到适应性免疫反应抵抗感染；而稍 后发生的适应性免疫反应是否高效，取决于病原体的特点：胞外还是胞内、大型还是小型、快速复制还是 慢速复制。胞外病原体可被抗体识别，由抗体或补体介导的机制所清除；大的病原体如蠕虫无法被IgA 和IgE锚固，但IgE可触发肥大细胞和嗜酸性粒细胞脱颗粒，释放介质，驱逐蠕虫，并降解蠕虫组织；胞内 病原体主要依赖细胞介导的免疫清除，如CTLs、NK细胞、NKT 细胞和γ δT细胞的溶破靶细胞活性和分 泌的细胞因子效应。通常，Th1应答产生针对胞内病原的细胞免疫，而Th2应答产生针对胞外病原的体 液免疫。与此相对应，在免疫压力下病原体进化出逃避免疫攻击的各种策略：逃避吞噬、逃避识别、抗原 变异、失活补体、获得宿主的RCA 蛋白、剪切宿主的FcR、诱导宿主细胞凋亡、干预宿主的T 细胞应答或 细胞周期等。这些认识是发展抗感染的特异性干预手段的基础。欲在长期的人类-病原博弈中取得胜 利，就必须深入认识抗感染免疫机理并应用于对抗病原体感染的战斗中去。



**思** **考** **题**

1. 宿主抗胞外病原体免疫与抗胞内病原体免疫有何不同?

2. 以宿主抗胞外菌感染为例阐述固有免疫、适应性免疫如何协同。

3. 以宿主抗病毒免疫为例阐述T-B 细胞如何协同。

4. 胞内病原体有哪些免疫逃逸机制?

(吴玉章)





**第二十二章** **肿** **瘤** **免** **疫**

肿瘤是严重危害人类健康的重大疾病。免疫系统与肿瘤的发生具有十分密切的关系： 一方面，免 疫系统能通过多种免疫效应机制杀伤和清除肿瘤细胞；另一方面，肿瘤细胞也能通过多种机制抵抗或 逃避免疫系统对肿瘤细胞的杀伤和清除。因此，肿瘤细胞如何通过表达的肿瘤抗原诱导抗肿瘤免疫 应答以及肿瘤细胞如何实现免疫逃逸是肿瘤免疫研究的关键。基于对肿瘤免疫效应和免疫逃逸机制 的认识，还可对肿瘤进行免疫诊断和免疫防治。肿瘤免疫学( tumor immunology)即是研究肿瘤抗原、 机体抗肿瘤免疫应答以及肿瘤的免疫逃逸、肿瘤的免疫诊断和免疫防治的科学。

**第一节** **肿** **瘤** **抗** **原**

肿瘤细胞存在着与正常组织细胞不同的抗原成分，明确肿瘤抗原成分有助于诊断和治疗肿瘤并 制备肿瘤防治性疫苗。肿瘤免疫学理论的阐明和应用取决于能否明确肿瘤细胞特有的肿瘤抗原 (tumor antigen)。 所谓肿瘤抗原是指细胞癌变过程中出现的新抗原(neoantigen)或肿瘤细胞异常或过 度表达的抗原物质。直到20世纪50年代才确证肿瘤抗原的存在， 一些肿瘤抗原已经应用于肿瘤的 诊断和防治。

**一、肿瘤抗原的分类和特征**

肿瘤抗原的分类尚不统一，主要根据肿瘤抗原的特异性和肿瘤发生情况的不同进行分类。

(一)根据肿瘤抗原特异性分类

1. 肿瘤特异性抗原 肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen,TSA)指肿瘤细胞特有的或只存在 于某种肿瘤细胞而不存在于正常细胞的一类抗原。这类抗原是20世纪50年代通过化学致癌剂诱发 的肉瘤在同系小鼠移植与排斥的经典实验中发现的，故又称为肿瘤特异性移植抗原(tumor specific transplantation antigen,TSTA)或肿瘤排斥抗原(tumor rejection antigen,TRA)(动画22-1“肿瘤特异性移 植抗原的发现和确证”)。理化因素以及病毒诱生的肿瘤抗原多属于TSA (动画22-2“肿瘤特异性移 植抗原基因的克隆”)。比利时学者Boon 等通过制备人黑色素瘤特异性 CTL 克隆和对人黑色素瘤 cDNA 文库基因转染靶细胞株的特异杀伤试验，筛选出了几种人黑色素瘤特异性抗原如 MAGE、 BACE、MART、gp100等(动画22-3“人特异性肿瘤抗原的发现与鉴定”,图22-1)。

2. 肿瘤相关抗原 肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen,TAA)指肿瘤细胞和正常细胞组织均 可表达的抗原，只是在细胞癌变时其含量明显增高。此类抗原只表现出量的变化而无严格的肿瘤特 异性。胚胎抗原(fetal antigen)、过量表达的组织特异性分化抗原等均属此类抗原。

**(二)根据肿瘤抗原产生的机制分类(表22-** **1)**

**表22-1** **不同机制产生的常见人类肿瘤抗原**

**肿瘤抗原**

**肿瘤**

约50%人类肿瘤 约10%人类肿瘤 乳腺癌等

**产生机制**

基因突变产物

癌基因产物

突变的P53蛋白

突变的Ras蛋白

过表达的Her-2/neu



第二十二章 肿 瘤 免 疫 **187**

**产生机制**

静止基因异常活化

致癌病毒产物

过量表达的细胞蛋白

糖基化蛋白异常

胚胎抗原

组织特异性分化抗原

**肿瘤抗原**

黑色素瘤抗原(MAGE-1、MAGE-3)等 人乳头瘤病毒E6和E7蛋白

EB病毒核抗原1(EBNA-1)蛋白

猿猴空泡病毒40(SV40)T抗原

gp100、MART

神经节苷脂GM2和GD2

表面黏蛋白MUC-I

癌胚抗原(CEA)

甲胎蛋白(AFP)

CD10、CD20

续表

**肿瘤**

黑色素瘤等

宫颈癌

EBV相关淋巴瘤、鼻咽癌

SV40诱导的啮齿类动物肿瘤

黑色素瘤

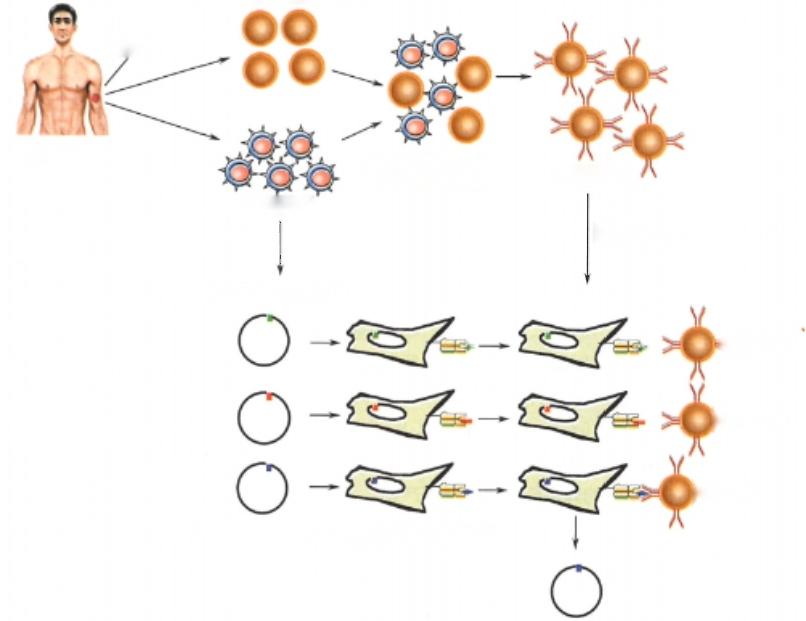
黑色素瘤

黑色素瘤等

结肠癌等多种肿瘤

肝癌

B淋巴瘤

**肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)**

**肿瘤**

**肿瘤患者**

肿瘤细胞与TIL共 培养以诱导CTL

肿瘤细胞

CTL 克 隆

杀伤靶细胞

肿瘤细胞cDNA 文库

不 杀 伤

不 杀 伤

杀伤

转染表达MHCI 类分子的靶细胞

筛选出CTL所识别的肿瘤抗原基因

图22-1 人特异性肿瘤抗原的发现与鉴定

1. 突变基因或癌基因的表达产物癌基因或突变的抑癌基因所表达的蛋白分子如果与正常蛋 白不同且具有免疫原性，即可视为肿瘤抗原。如癌基因产物Ras 和突变的抑癌基因产物如突变的p53 等。物理因素、化学因素、病毒感染以及自发突变等均可导致基因突变，基因突变的机制包括点突变、 DNA 碱基对缺失、染色体易位以及病毒基因的插入而导致的癌基因或抑癌基因的改变等。这类肿瘤 抗原是细胞癌变过程中新合成的蛋白质分子，机体对其未形成自身耐受，可诱导机体产生一定程度的 肿瘤抗原特异性免疫应答。

**2.** **致癌病毒表达的肿瘤抗原** 某些肿瘤由病毒感染引起，例如EB 病 毒(Epstein Barr virus,EBV) 与 B 细胞淋巴瘤及鼻咽癌的发生有关，病毒通过其DNA 或 RNA 整合到宿主基因中，使细胞发生恶性

188



第二十二章肿瘤免疫

转化并表达出新的肿瘤抗原，称之为病毒肿瘤相关抗原。例如SV40 病毒转化细胞表达的T 抗原、人 腺病毒诱发肿瘤表达的E1A 抗原、EBV 诱发B 细胞淋巴瘤和鼻咽癌的EBNA-1 抗原以及人乳头瘤病 毒(HPV) 诱发人宫颈癌的E6 和 E7 抗原等。与物理化学因素诱发的肿瘤抗原不同的是，同一种病毒 诱发的不同类型肿瘤(无论其组织来源或动物种类),均可表达相同的抗原且免疫原性较强。

3. 异常表达的细胞蛋白某些抗原为正常细胞所表达(无基因突变),但在肿瘤细胞出现了异常 表达，如人正常黑色素细胞表达的抗原MART, 在人类黑色素瘤细胞会高表达。通过 CTL 或单克隆抗 体鉴定的人类肿瘤抗原多是这类抗原。这类抗原在正常细胞表达极低，未诱导机体免疫耐受，可能引 起机体产生免疫应答。这类抗原的产生机制有：

(1)肿瘤睾丸抗原(cancer testis antigen,CTA)的异常表达：CTA 在机体出生后只表达于睾丸或卵 巢等生殖母细胞，由于生殖细胞不表达MHCI 类分子，故正常时不会被 CTL 杀伤，CTA 在其他组织不 会表达，但可在多种肿瘤细胞激活而表达，且能诱导CTL 或抗体应答。已发现的有黑色素瘤相关抗原 (melanoma-associated antigen,MAGE)、黑色素瘤B 抗原(B melanoma antigen,BAGE)等。

(2)表达某抗原的基因异常扩增：如Her2/Neu是一种原癌基因，它表达的Her2 蛋白在多种恶性 肿瘤特别是乳腺癌细胞中过量表达，针对此类抗原的抗体对于高表达 Her2 的肿瘤具有较好疗效，已 应用于临床治疗。

(3)异常表达的组织特异性分化抗原：组织特异性分化抗原是细胞在分化成熟不同阶段某些特 定组织细胞表达的抗原，不同来源、不同分化阶段的细胞可表达不同的分化抗原。 一些肿瘤细胞会表 达某些特定的正常组织细胞中表达的分化抗原，这类抗原通常不能诱发强烈的免疫应答，但表达于肿 瘤细胞表面的分化抗原多可作为肿瘤治疗的靶分子。比如CD20 是 B 细胞表面分化抗原，参与调节B 细胞的增殖与分化，在部分非霍奇金淋巴瘤、胸腺瘤等患者中可以检测到 CD20 的表达。靶向CD20 的基因工程抗体(商品名为 Rituxan)能够通过多种机制杀伤表达CD20 的肿瘤细胞，成为全球第一个 被批准用于临床治疗非霍奇金淋巴瘤的单克隆抗体。其他如前列腺特异抗原(prostate specific antigen,PSA)是前列腺癌早期诊断、监测及判断预后的重要血清标志物。

(4)异常表达的胚胎抗原：胚胎抗原是指在胚胎发育阶段由胚胎组织产生、在胚胎后期减少、出 生后逐渐消失或仅存微量的正常成分。但当细胞癌变时，此类抗原可重新合成而大量表达，如肝癌细 胞产生的甲胎蛋白(alpha-fetoprotein,AFP),以及结肠癌细胞表达的癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA),已作为肿瘤血清标志物成为肿瘤诊断、复发和预后判断的常规辅助性指标。

**4.** **糖基化修饰等导致的异常细胞蛋白及其产物** 多种肿瘤细胞表面常过量表达或表达结构异 常的糖脂(如神经节苷脂)或糖蛋白(如黏蛋白),此类肿瘤抗原既可以用作肿瘤诊断的标志物，也可 用作肿瘤免疫治疗的靶分子。

**二、肿瘤细胞的免疫原性**

尽管某些肿瘤细胞表达肿瘤抗原，但是大多数肿瘤细胞的免疫原性比较弱，难以诱导机体产生针 对这些抗原的特异性免疫应答。 AFP 和 CEA 是研究最为深入的两种胚胎抗原，因曾在胚胎期出现， 宿主对之已形成免疫耐受，很难引起宿主免疫系统对其发生免疫应答。通过氨基酸突变以改构CEA, 可以提高CEA 的免疫原性，如将改构的CEA 与高效免疫佐剂合用，可诱导出较强的抗肿瘤免疫应答。

**第二节** **机体抗肿瘤的免疫效应机制**

机体的免疫功能与肿瘤的发生发展密切相关。当宿主免疫功能低下或受抑制时，肿瘤发病率增 高，而在肿瘤进行性生长时，肿瘤患者的免疫功能也会受到肿瘤的抑制，两者互为因果，双方各因素的 消长直接影响肿瘤的发生和发展。



第二十二章 肿 瘤 免 疫 **189**

**一、宿主对肿瘤的免疫应答特点**

机体抗肿瘤免疫应答的产生及其强度不仅取决于肿瘤免疫原性，还受到宿主免疫功能和其他因 素的影响。尽管肿瘤细胞可表达肿瘤抗原，但肿瘤患者产生的抗肿瘤免疫应答常不能有效清除肿瘤 细胞，表明由肿瘤抗原诱导的免疫应答缺乏特异性或不足以清除肿瘤。肿瘤细胞的组织来源和发生 方式各异导致其免疫原性的强弱有较大差别，故诱导的抗肿瘤免疫应答也有差异。机体针对肿瘤抗 原可诱导抗肿瘤固有免疫应答和适应性免疫应答。固有免疫应答发挥了第一线抗肿瘤作用，而适应 性免疫应答发挥更为重要的特异性抗肿瘤作用。 一般认为细胞免疫是抗肿瘤免疫的主力，体液免疫 通常在某些情况下起协同作用，因此宿主对肿瘤的免疫效应是细胞免疫和体液免疫的综合结果。

**二、** **机体抗肿瘤的主要免疫效应机制**

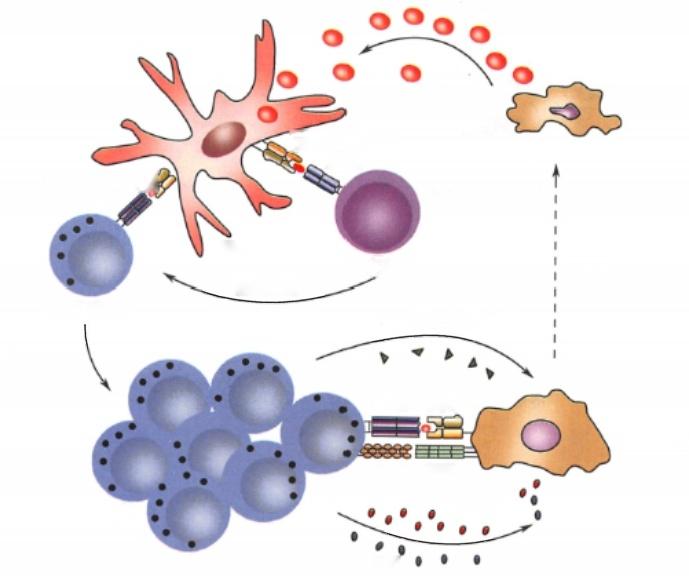
**(一)免疫效应细胞的抗肿瘤作用**

适应性免疫效应细胞包括CD8\*CTL、CD4\*Th1 和固有免疫细胞包括NK、 巨噬细胞、yδT、NKT 细 胞等均参与了机体的抗肿瘤作用。其中，CTL 和 Thl 免疫应答发挥的抗肿瘤效应更为关键。

**1.T** **细胞介导的特异性抗肿瘤免疫**

(1)CTL 的抗肿瘤作用(图22-2):CTL 是抗肿瘤免疫的主要效应细胞。凋亡或坏死的肿瘤细胞 释放抗原，被APC 包 括DC 等摄取后加工和提呈给 CD4\*T 或 CD8\*T 细胞，导致这两类T 细胞的活化 和增殖。当肿瘤细胞高表达共刺激分子时，可直接将抗原提呈给 CD8\*T 细胞，刺激其合成 IL-2,增 殖 分化为对肿瘤细胞具有特异性杀伤作用的CTL, 此途径称为CD8\*T 细胞的直接激活；当肿瘤细胞不表 达或低表达共刺激分子时，CD8\*T 细胞还需活化的CD4\*Th 的辅助，此为CD8\*T 细胞的间接激活。

CTL 主要通过两条途径对突变细胞或肿瘤细胞进行特异性杀伤(动画22-4“CTL 识别和杀伤肿 瘤细胞的过程”),一是穿孔素-颗粒酶途径，二是Fas-FasL 和 TNF-TNFR 途径或称死亡受体途径。

**肿瘤抗原**

MHCI 类分子

TCR

CD8'T细胞

活化增殖

MHCⅡ 类分子

TCR

APC

CD4\*T细胞

裂解

辅助活化

TNF 等细胞因子

识别并杀伤

肿瘤细胞

FasL Fas

穿孔素

CTL 颗粒酶

图22-2 CTL 活化和杀伤肿瘤细胞的机制示意图

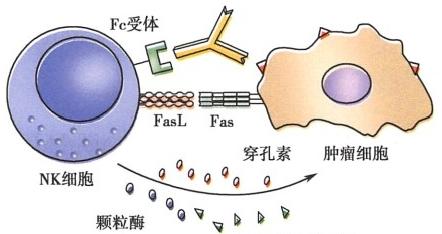
**190** 第二十二章 肿 瘤 免 疫

(2)Th 细胞的抗肿瘤作用：CD4\*Th 细胞不仅在 CD8\*CTL 激活中起重要辅助作用，本身也能产生 细胞因子和趋化因子间接参与抗肿瘤免疫效应。趋化因子能招募CTL 和巨噬细胞等到肿瘤局部发挥 效应；IFN 可激活巨噬细胞、增强其对肿瘤细胞的吞噬和杀伤作用；TNF 能直接诱导肿瘤细胞凋亡并 诱导肿瘤血管坏死等。 CD4\*Th1 细胞也可直接杀伤肿瘤细胞。

**2.** **固有免疫细胞的抗肿瘤效应** 固有免疫细胞也是抗肿瘤的重要效应细胞，包括 NK、巨噬细 胞、yδT和 NKT 细胞等。

(1)NK 细胞的抗肿瘤作用：NK 细胞是早期抗肿瘤的重要细胞，是抗肿瘤的第一道防线。 NK 细

ADCC 作用



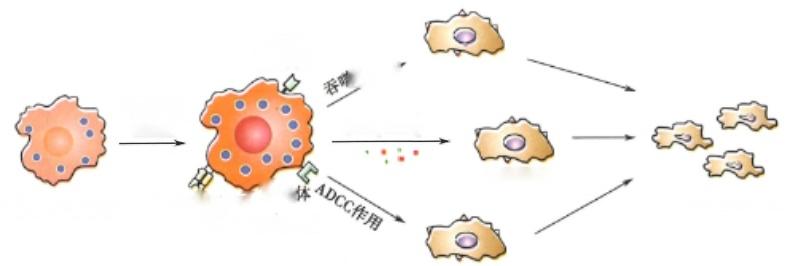
TNF等细胞因子

图22-3 NK细胞杀伤肿瘤细胞机制示意图

胞在趋化因子作用下迁移至肿瘤局部。由于突 变细胞或肿瘤细胞表面的MHCI 类分子缺失或 降低，不能与 NK 细胞表面的抑制性受体(killer inhibitory receptor,KIR)结合，不启动杀伤抑制信 号；但其表面糖类配体可与 NK 表面的活化性受 体(killer activation receptor,KAR)结合，从而激 活 NK 细胞并发挥杀伤效应。 NK 细胞可通过四 种方式杀伤靶细胞，包括ADCC、Fas/FasL 途径、 穿孔素-颗粒酶途径和通过释放 TNF 等细胞因 子杀伤靶细胞(图22-3)。

(2)巨噬细胞的抗肿瘤作用：巨噬细胞在

肿瘤免疫中具有双重作用(图22-4)。 一方面，巨噬细胞作为专职性APC 通过提呈肿瘤抗原诱导特异 性抗肿瘤免疫应答，活化巨噬细胞可非特异吞噬，或通过ADCC 杀伤肿瘤细胞，还可通过分泌TNF、 NO 等细胞毒性因子间接杀伤肿瘤细胞。另一方面，巨噬细胞可被肿瘤细胞分泌的某些因子驯化，成 为免疫抑制性肿瘤相关巨噬细胞(TAM), 能促进肿瘤的发展。



黏附分子

LFA-1 等 参

肿瘤抗原

等因素 TNF、NO等

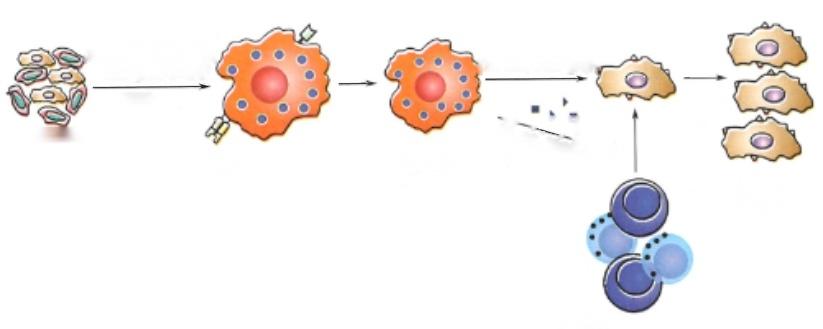
肿瘤细胞

MHCⅡ类分子 Fc受

活化的巨噬细胞

肿瘤细胞凋亡坏死

静息的巨噬细胞



IL-10、TGF- β等；

ⅡL-10、TGF-β等

肿瘤细胞

(生长、侵袭、转移)

CTL

NK 细胞

IL-3、IL-4、IL- 10、

TGF- β、PGE₂等

驯化

肿瘤微环境

活化的巨噬细胞

抑制性巨噬细胞

图22-4 巨噬细胞在肿瘤免疫中的双重作用示意图

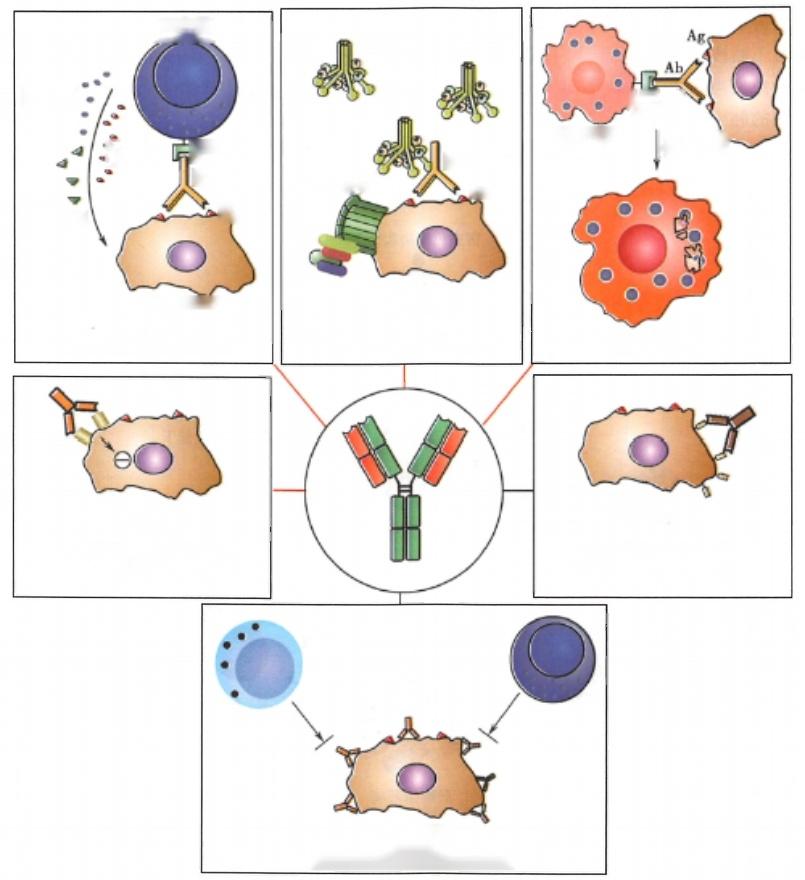
0笔记

第二十二章 肿 瘤 免 疫 **191**

(二)免疫效应分子的抗肿瘤作用

免疫细胞产生的免疫分子以及一些酶类分子等也参与了机体的抗肿瘤作用。

**1.** **抗体在抗肿瘤免疫中的作用** 肿瘤细胞因表达肿瘤抗原而能激活 B 细胞分泌具有抗肿瘤作 用的抗体。这些抗体可通过如下机制发挥抗肿瘤作用(图22-5):①激活补体系统溶解肿瘤细胞； ②IgG可介导巨噬细胞、NK 细胞发挥ADCC效应；③抗体的调理吞噬作用；④抗体封闭肿瘤细胞上的 某些受体，如封闭肿瘤细胞表面转铁蛋白受体，抑制肿瘤细胞生长。



NK 细胞

C1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 颗粒酶  TNF | 穿孔素 | Fc受体  Ab  Ag | 攻膜复合物 | Ab  Ag | 巨噬细胞 等吞噬细胞 | re受体  促进吞噬 |

肿瘤细胞

激活补体系统杀伤肿瘤细胞

|  |  |
| --- | --- |
| 肿瘤细胞  封闭促肿瘤生长类受体  抑制肿瘤细胞生长 | 肿瘤细胞  结合细胞黏附相关分子 促进肿瘤细胞转移 |

NK 细胞

肿瘤细胞

对免疫效应细胞杀伤的干扰

肿瘤细胞

ADCC 途径杀伤肿瘤细胞

调理吞噬作用

CTL

图22-5 抗体在抗肿瘤免疫中的双重作用示意图

由于肿瘤抗原的免疫原性较弱，肿瘤患者体内自然产生的抗体不是抗肿瘤免疫的重要效应因素。 相反，在某些情况下，肿瘤特异性抗体反而会干扰特异性肿瘤细胞杀伤作用，这种具有促进肿瘤生长 作用的抗体被称为增强抗体(enhancing antibody)。 此外，抗体还可使肿瘤细胞的黏附特性改变或丧 失，从而促进肿瘤细胞转移。

**2.** **其他免疫效应分子在抗肿瘤免疫中的作用** **IFN、TNF** **等细胞因子、补体分子以及多种酶类也**

具有非特异性的抑制或杀伤肿瘤细胞的作用。





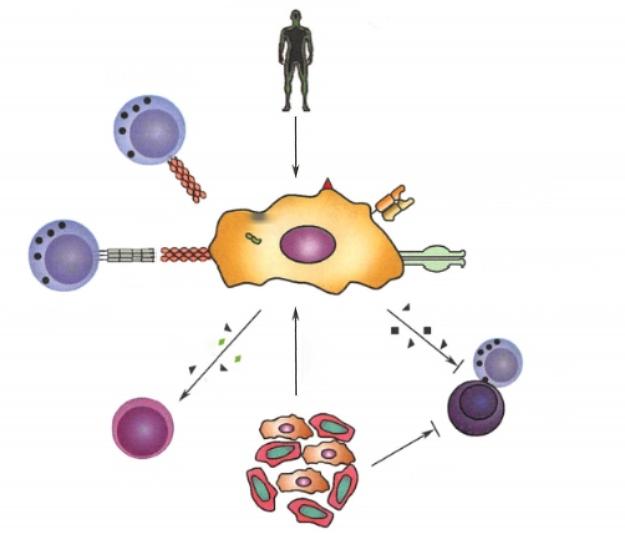
**192** 第 二 十 二 章 肿 瘤 免 疫

**第三节** **肿瘤的免疫逃逸机制**

肿 瘤 免 疫 编 辑 学 说(cancer immunoediting)是 当 前 被 认 可 的 肿 瘤 免 疫 逃 逸 理 论 。 该 理 论 根 据 肿 瘤的发展将其分为三个阶段：首先是清除期(elimination phase),此 阶 段 机 体 的 免 疫 监 视 功 能 通 过 抗肿瘤免疫效应机制发挥抗肿瘤作用，如能清除突变细胞，机体则保持健康。其次是平衡期(equi- librium phase),在此阶段免疫系统和肿瘤细胞的斗争处于势均力敌的态势，免疫系统选择性地消灭 一 部分肿瘤细胞，另 一 部分肿瘤细胞通过突变等改变力图逃避免疫系统的杀伤。肿瘤细胞在此阶 段 通 过 不 断 改 变 重 塑(reshape) 自 身 特 点 的 过 程 称 为 肿 瘤 免 疫 编 辑(cancer immunoediting)。 第 三 阶 段 即 为 免 疫 逃 逸 期(escape phase),此时肿瘤细胞具备了抵抗免疫系统清除的功能并发展为具有临 床表现的肿瘤。

肿瘤的免疫逃逸机制相当复杂，涉及肿瘤细胞本身、肿瘤生长的微环境和宿主免疫系统等多个方

面(图22- 6)。



**宿主免疫功能低下**

抗凋亡作用

肿瘤抗原表达缺失或抗原调变

MHC 分子表达低下

FasL

共刺激信号异常

FasL

表达或分泌抑制性免疫分子

诱生

CTL



NK 细胞

抑制

诱导CTL 凋亡

促生长

Treg

Bcl-2

肿瘤微环境

图22- 6 肿瘤免疫逃逸机制示意图

**一、肿瘤细胞所具有的逃避免疫监视的能力**

突变细胞在体内生长和增殖的过程中，部分免疫原性较强的细胞被机体的免疫系统所识别和杀 伤，部分突变细胞通过多种机制逃避免疫系统的识别和清除(图22 - 6),导致肿瘤的形成。肿瘤细胞

通过自身改变适应机体的内环境，阻碍机体产生有效的免疫应答，且能抵抗或抑制机体的免疫效应

功能 。

**1.** **肿瘤细胞的肿瘤抗原缺失和抗原调变** 肿瘤表达抗原与正常蛋白差别很小，免疫原性弱，无

法诱发机体产生有效的抗肿瘤免疫应答。在机体抗肿瘤免疫的压力下，肿瘤细胞表达的肿瘤抗原减

少或丢失，从而使肿瘤细胞逃避免疫识别和杀伤，此为抗原调变(antigenic modulation)。

第二十二章肿瘤免疫 **193**

**2.** **肿瘤细胞MHCI** **类分子表达低下** 肿瘤细胞表面MHCI 类分子的表达通常缺陷或表达低 下，致使肿瘤细胞不能或弱提呈肿瘤抗原，无法诱导CTL 以杀伤肿瘤细胞。

**3.** **肿瘤细胞共刺激信号异常** 尽管某些肿瘤细胞可表达肿瘤抗原，具有一定的免疫原性(可提 供T 细胞活化的第一信号),但其很少表达CD80 和 CD86 等共刺激分子，却表达 PD-L1 等共抑制分 子，因而不能为T 细胞活化提供第二信号，无法有效诱导抗肿瘤免疫应答，T 细胞的失能使机体对肿 瘤产生免疫耐受。

4. 肿瘤细胞表达或分泌某些免疫分子抑制机体的抗肿瘤免疫功能 包括能促进肿瘤细胞生长 的表皮细胞生长因子以及具有强大的免疫抑制作用、可抑制机体抗肿瘤免疫应答的TGF- β(膜结合型 和分泌型)、IL-10、IL-33等。肿瘤细胞表达FasL可诱导肿瘤特异性T 细胞凋亡。

**5.** **肿瘤细胞主动诱导Treg** **和** **MDSC** **的产生** 肿瘤细胞可主动诱导荷瘤机体产生 Treg 和 MDSC 等调节性细胞抑制机体的抗肿瘤免疫应答。

**6.** **肿瘤细胞的抗凋亡作用** 肿瘤细胞可高表达多种抗凋亡分子如Bcl-2, 不表达或弱表达Fas 等 凋亡诱导分子，从而抵抗CTL 等诱导的凋亡，逃避杀伤效应。

**二、肿瘤微环境的作用**

肿瘤发生的微环境内包含各种能抑制和促进肿瘤细胞分化、增殖、转移的复杂成分，也包含能抑 制和促进机体免疫细胞分化、功能和效应的复杂成分，如免疫效应细胞和免疫效应分子、各种免疫抑 制性细胞如Treg、MDSC、TAM及免疫抑制分子等。这些免疫激活和抑制性的细胞和分子部分来源于 肿瘤细胞和肿瘤局部免疫细胞，或由机体其他部位趋化而来。肿瘤与微环境之间既相互依存，又相互 促进，也存在相互拮抗和相互斗争。某些个体形成肿瘤的原因之一是肿瘤微环境促进了肿瘤细胞的 生长，保护了肿瘤细胞免受免疫效应细胞的清除。

**三、宿主免疫功能的影响**

宿主免疫功能的高低也是肿瘤细胞实现免疫逃逸的关键。当宿主处于免疫功能低下状态时，如 长期服用免疫抑制剂或HIV 感染等、APC 功能低下或缺陷或体内存在一定量的“增强抗体”时，都有 助于肿瘤逃避宿主免疫系统的攻击。肿瘤细胞本身产生的免疫抑制因子及其诱导产生的免疫抑制细 胞也能导致宿主免疫功能低下或免疫抑制，从而在免疫应答诱导和效应等多个环节抑制机体抗肿瘤 免疫应答。

**第四节** **肿瘤免疫诊断和免疫防治**

**一、肿瘤的免疫诊断**

通过生化和免疫学技术检测肿瘤抗原、抗肿瘤抗体或其他肿瘤标记物，有助于辅助对肿瘤患者的 诊断及肿瘤状态的评估。检测肿瘤抗原是最常用的肿瘤免疫诊断方法，例如，AFP 水平的升高对原发 性肝细胞肝癌有诊断价值，CEA 的升高有助于诊断结直肠癌，CA199 的检出有助于胰腺癌的诊断， PSA 的升高有助于前列腺癌的诊断。除了血清或其他体液内肿瘤标志物外，采用特异性单抗免疫组 化或流式细胞术等对细胞表面肿瘤标志物的检测愈来愈受到重视，例如对淋巴瘤和白血病细胞表面 CD 分子的检测，有助于淋巴瘤和白血病的诊断和组织分型，为其治疗提供有价值的线索。此外，将放 射性核素如³I与特异性抗肿瘤单抗结合后，从静脉或腔内注入体内可清晰显示和追踪肿瘤的形态和 转移，已应用于肿瘤诊断。对肿瘤抗原、抗肿瘤抗体或其他肿瘤标记物水平的动态检测和评估还有助 于对肿瘤患者预后的判断。

194



第二十二章 肿 瘤 免 疫

**二、** **肿瘤的免疫治疗**

(一)肿瘤免疫治疗的意义

肿瘤的免疫治疗是通过激发和增强机体的免疫功能，以达到控制和杀伤肿瘤细胞的目的。免疫 疗法主要清除少量的或已播散的肿瘤细胞，对于晚期负荷较大的实体肿瘤的疗效有限。故常将其作 为一种辅助疗法与手术、放化疗等常规疗法联合应用。先用常规疗法清扫大量肿瘤细胞后，再用免疫 疗法清除残存的肿瘤细胞，可提高肿瘤综合治疗的效果并有助于防止肿瘤复发和转移。

(二)肿瘤免疫治疗的分类

根据机体抗肿瘤免疫效应机制，肿瘤免疫治疗主要分为主动免疫治疗和被动免疫治疗两大类。 有些免疫治疗方法既可激发宿主抗肿瘤免疫应答，又可作为外源性免疫效应物质直接作用于肿瘤细 胞。此外， 一些免疫调节剂(如卡介苗、短小棒状杆菌、酵母多糖、香菇多糖、OK432 等)非特异性地增 强宿主的免疫功能、激活宿主的抗肿瘤免疫应答，也具有一定的抗肿瘤效果。

1. 肿瘤的主动免疫治疗 肿瘤的主动免疫治疗是利用肿瘤抗原的免疫原性，采用各种有效的手 段激活针对肿瘤抗原的免疫应答。给荷瘤宿主注射具有免疫原性的瘤苗，例如灭活的瘤苗、异构的瘤 苗、抗独特型抗体瘤苗等，有助于诱导抗肿瘤免疫应答。比较受到关注的有蛋白多肽瘤苗、基因修饰 瘤苗和DC 瘤苗等。蛋白多肽瘤苗是采用化学合成或基因重组的方法制备的肿瘤抗原多肽、或多肽 与佐剂等的融合蛋白。基因修饰瘤苗是将某些细胞因子基因、共刺激分子基因、MHCI 类抗原分子基 因等转入肿瘤细胞后所制成的免疫原性增强的瘤苗。考虑到DC 具有很强的抗原加工与提呈能力， 所以用已知的肿瘤抗原或肿瘤细胞甚至肿瘤组织的裂解物(含有已知和未知的肿瘤抗原)预先在体 外致敏患者的 DC, 然后将携带肿瘤抗原信息的DC 瘤苗免疫荷瘤宿主，诱导有效的抗肿瘤免疫应答， 此类瘤苗已获准在临床应用。

主动免疫疗法应用的前提是肿瘤具有免疫原性和宿主有较好的免疫功能状态，以保证瘤苗免疫 后能激发宿主产生抗肿瘤免疫应答。该类方法对于清除手术后残留的微小转移瘤灶和隐匿瘤、预防 肿瘤复发与转移有较好的效果。

2. 肿瘤的被动免疫治疗 肿瘤的被动免疫治疗是给机体输注外源性免疫效应物质，包括抗体、 细胞因子、免疫效应细胞等，由这些外源性的免疫效应物质在宿主体内发挥抗肿瘤作用。该疗法不依 赖于宿主本身的免疫功能状态，可比较快速地发挥治疗作用。

应用基因工程抗体治疗肿瘤是肿瘤免疫治疗方面最令人瞩目的进展之一，疗效确切的多种基因 工程抗体已广泛应用于临床，例如用于乳腺癌治疗的基因工程抗体(例如Herceptin),其靶向抗原为 人类表皮生长因子受体-2(Her-2);治疗 B 细胞淋巴瘤的基因工程抗体(例如 Rituxan),靶向抗原为 CD20; 治疗转移性结直肠癌的基因工程抗体(例如Erbitux),靶向抗原为表皮生长因子受体。抗体偶 联某些能够直接杀伤肿瘤细胞的物质(如毒素、化疗药物、放射性核素等)可望取得更佳疗效。体内 应用细胞因子能增强机体的抗肿瘤免疫功能，也可直接作用于肿瘤细胞发挥抗肿瘤作用。临床应用 的基因工程细胞因子包括IL-2、IFN- α以及与骨髓移植联合应用的G-CSF、GM-CSF。 将体外扩增和激 活的免疫效应细胞包括细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、 肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、 肿瘤抗原特异性 CTL、活化的单核/巨噬细胞等过继回输入荷瘤宿主体内，也具有一定的抗肿瘤效果。该方面最重要 的成果是嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor,CAR)修饰的T 细胞(CAR-T) 疗法在白血病治疗中 的成功。其原理是将识别肿瘤相关抗原的单链抗体(ScFv) 和 T 细胞的活化基序相结合，通过基因转 染使得 T 细胞对肿瘤细胞具备良好的靶向性和更强的杀伤活性。新研发的CAR 含有共刺激分子胞 内段，具备更好的T 细胞活化作用。该疗法在实体瘤治疗方面效果不佳有待突破。

**3.** **肿瘤的免疫检查点治疗** 解除肿瘤患者的免疫抑制状态以治疗肿瘤是肿瘤免疫治疗理论和 应用方面的最大突破，最突出的进展是免疫检查点疗法。免疫检查点分子是一类免疫抑制性分子如 CTLA-4 和 PD-1,可调节免疫反应的强度和广度，从而避免正常组织的损伤和破坏，在肿瘤的发生、发

第二十二章 肿瘤免疫

**195**

展过程中成为诱导肿瘤免疫耐受的主要原因之一。免疫检查点疗法是通过靶向共抑制或共刺激信号 等一系列途径以调节T 细胞活性来提高抗肿瘤免疫反应的治疗方法。针对CTLA-4 和PD-1或其配体 PD-L1研制的系列抗体在临床治疗肿瘤中取得良好效果，被认为是肿瘤免疫治疗的里程碑事件。

**三、** **对病原体所致肿瘤的预防**

已知多种病原体感染与高发的肿瘤有关，如HBV 或 HCV 感染与原发性肝癌、HPV 感染与宫颈 癌、EBV 感染与鼻咽癌、HTLV-1感染与成人T 细胞白血病等。制备相关的病原体疫苗或探索新的干 预方式将可能降低这些肿瘤的发生。成功的范例是HPV 疫苗应用于宫颈癌的预防。20世纪80年代 初期，我国在肝癌高发地江苏省启东市开展的HBV 疫苗的免疫接种在降低了乙型肝炎的发生率的同 时，也大大降低了肝癌的发生率。



**本** **章** **小** **结**

肿瘤抗原能诱导机体产生抗肿瘤免疫应答，是肿瘤免疫诊断和免疫防治的分子基础。细胞免疫 特别是特异性CTL 和Thl 应答是机体抗肿瘤免疫效应的主要机制。肿瘤细胞通过抗原缺失、MHCI 类分子表达减少、共刺激信号缺乏以及分泌免疫抑制性物质和诱导机体产生免疫抑制性细胞等方式 并在宿主免疫系统功能低下时，逃避免疫系统的攻击。肿瘤抗原的检测及其水平的动态分析有助于 肿瘤的诊断和预后判断。以瘤苗、基因工程抗体、免疫检查点疗法以及CAR-T 疗法为代表的肿瘤主 动性和被动性免疫治疗具有良好的应用前景。



**思** **考** **题**

1.试述肿瘤抗原的分类及各类肿瘤抗原的主要特点。

2. 简述机体抗肿瘤免疫的效应机制。

3. 试述肿瘤细胞免疫逃逸的方式和机制。

4. 简述肿瘤免疫治疗的类型、原理及特点。

(于益芝)



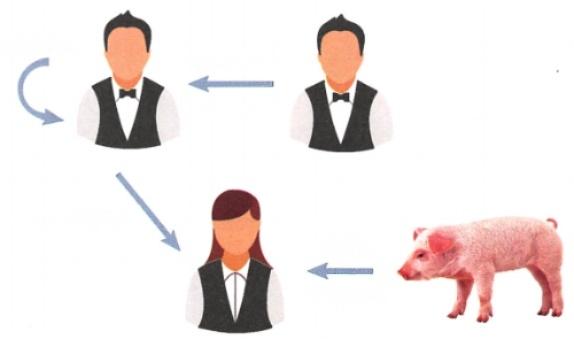




**第二十三章** **移** **植** **免** **疫**

移植(transplantation)指应用异体(或自体)正常细胞、组织、器官置换病变的或功能缺损的细 胞、组织、器官，以维持和重建机体生理功能的方法。随着组织配型技术、器官保存技术和外科 手术方法的不断改进以及高效免疫抑制剂陆续问世，移植已成为多种终末期疾病的有效治疗 手段。

在器官移植学中，提供移植物(graft)的个体称为供者(donor), 而接受移植的个体称为受者 (recipient)。 根据移植物的来源及供、受者间免疫遗传背景的差异，可将移植分成以下四种类型： ① 自体移植(autologous transplantation):指移植物取自受者自身，不发生排斥反应；②同系移植 (syngeneic transplantation):指遗传基因完全相同(isogeneic)或基本近似(syngeneic)个体间的移植 如，同卵双生子间的移植，或近交系动物(inbred animal)间的移植， 一般不发生排斥反应；③同种 (异体)移植(allogeneic transplantation):指同种内遗传基因不同的个体间移植，临床移植多属此类 型， 一般均发生排斥反应；④异种移植(xenogeneic transplantation或 xeno-transplantation):指不同种 属个体间的移植，由于异种动物间遗传背景差异甚大，移植后可能发生严重的排斥反应(图23-1)。 同种异体移植是目前临床组织器官移植的主要类型，故本章重点介绍同种异体移植的相关免疫学 问题。

**①自体移植**

**②同系移植**

**同卵双生**

**③同种移植**

物种间

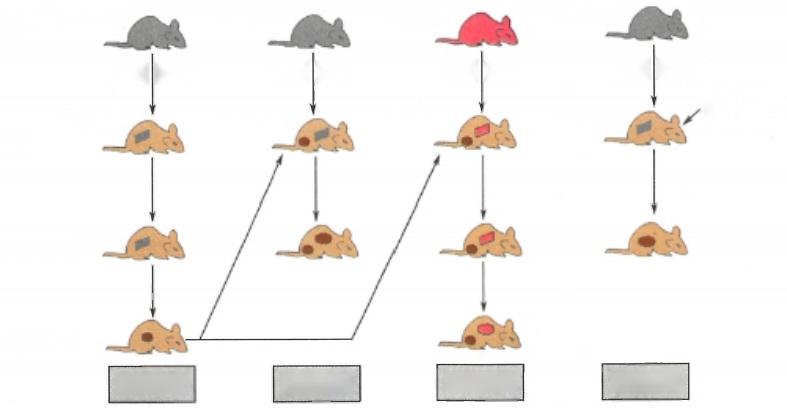
④异种移植

图23-1 移植的四种类型

**第一节** **同种异体移植物诱导免疫应答的机制**

早在1943年，Medawar 根据临床皮肤移植排斥反应的特点提出移植排斥反应的本质是一种适应 性免疫应答，开启了移植免疫学研究。后来Medawar 等利用近交系小鼠进行了一系列皮肤移植实验， 证明再次排斥反应主要由受者淋巴细胞介导(图23-2)。1955年Murray 等成功完成首例孪生同胞间 肾移植；1956年Thomas 施行首例同卵双生间骨髓移植，成功治疗白血病。 Thomas 和 Muray 因对器官 移植研究做出的贡献共获1990年诺贝尔生理学或医学奖。

**第二十三章** **移** **植** **免** **疫** **197**



A系小鼠

皮肤 移植

B系小鼠

受者

移植后3天

移植后10天

初次排斥

①

术前输注 B系鼠致敏 淋巴细胞

初次排斥

③

再次排斥

②

再次排斥

④

皮肤 移植

皮肤 移植

皮肤 移植

**A系小鼠**

B系小鼠

B系小鼠

B系小鼠

C系小鼠

A系小鼠

**供者**

图23-2 小鼠皮肤移植排斥反应实验

①A 系小鼠皮肤移植给B 系小鼠→7～10天后遭排斥(初次排斥);②A 系小鼠皮肤再次移植给同一B 系小鼠→3～4天即遭排斥(再次排斥);③曾接受A 系小鼠皮肤移植的B 系小鼠，对C 系小鼠皮肤移 植物仅产生初次排斥；④取已移植过A 系小鼠皮肤的B 系小鼠淋巴细胞→注入未接受过A 系小鼠皮 肤移植的B 系小鼠→后者初次接受A 系小鼠皮肤移植即发生再次排斥

**一、同种异型抗原的类型和特点**

引起移植排斥反应的抗原称为移植抗原。由于移植抗原决定组织器官移植后的相容性，故又称 为组织相容性抗原或组织相容性分子。

**(一)主要组织相容性抗原**

主要组织相容性抗原即MHC 分子，人类的 MHC 分子即人类白细胞抗原(HLA),MHC 分子能结

合和提呈抗原肽给T 细胞，引起强烈和快速的排斥反应。由于 MHC 具有高度多态性，在随机的人群 中，供者与受者之间MHC 分子通常是不完全相同的，这种MHC 型别的差异是发生急性移植排斥反应 的主要原因。

**(二)次要组织相容性抗原**

次要组织相容性抗原( minor histocompatibility antigen,mH抗原)是引起弱而缓慢排斥反应的组织 相容性抗原。主要包括两类：①性别相关的 mH 抗原，即雄性动物所具有的Y 染色体基因编码的产 物，其主要表达于精子、表皮细胞及脑细胞表面；②常染色体编码的 mH 抗原，在人类包括HA-1~HA-

5等，它们有些表达于机体所有组织细胞，有些仅表达于造血细胞和白血病细胞。 HLA 完全相同的 供、受者间进行移植所发生的排斥反应，主要由 mH 抗原所致，尤其是骨髓干细胞移植后引起的移植 物抗宿主反应(graft versus host reaction,GVHR)。

(三)其他参与排斥反应发生的抗原

1. 人 类ABO 血型抗原 主要分布于红细胞表面，也表达于肝、肾等组织细胞和血管内皮细胞表

面。若供、受者间ABO 血型不合，受者血清中血型抗体可与供者移植物血管内皮细胞表面的血型抗 原结合，通过激活补体而引起血管内皮细胞损伤和血管内凝血，导致超急性排斥反应。

2. 组织特异性抗原 指特异性表达于某一器官、组织或细胞表面的抗原，如血管内皮细胞抗原 和皮肤抗原等。





第二十三章 移 植 免 疫

**198**

**二** **、移植排斥反应的免疫机制**

同种异体细胞、组织或器官移植排斥反应，本质上是一种针对异体移植抗原(主要是HLA 抗原) 的适应性免疫应答，包括T 细胞介导的细胞免疫和B 细胞介导的体液免疫等。(动画23-1“移植排斥 反应的机制”)

**(** **一)** **T** **细胞介导的细胞免疫**

**1.T** **细胞对同种异型抗原的识别** 同种反应性T 细胞是参与同种异体移植排斥反应的关键效

应细胞，可通过直接和间接途径识别同种异型抗原(图23-3)。

直接识别

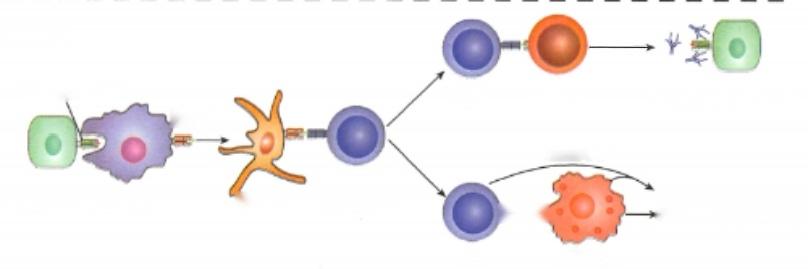
受者同种反应性CD4'T细胞

细胞因子

 →CTL直接杀伤移植细胞

供者DC 受者同种反应性CD8\*T细胞

供者移植细胞



间接识别

同种异型MHC

pMHC

细胞因子

=3( 炎症介导移植物损伤

Th1 巨噬细胞

受者DC CD4\*T细胞

抗体介导移植物损伤

移植细胞 受者DC

B细胞

Th2

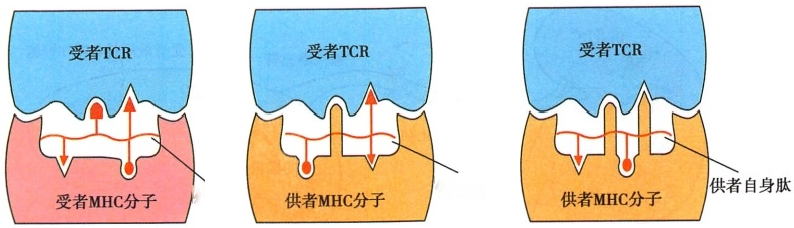
图23-3 同种异型抗原的直接识别和间接识别

(1)直接识别(direct recognition):指受者T 细胞直接识别移植物上表达的完整 MHC 分子，不需 要受者APC 加工提呈抗原(图23-3)。直接识别在急性排斥反应中发挥重要作用。按照经典的 MHC 限制性理论，若同种移植供者的APC 与受者的T 细胞间 MHC 型别不同，则不能发生相互作用，故不 能用经典理论解释直接识别的机制。目前关于直接识别的确切机制尚不清楚。比较公认的观点认为 TCR 交叉识别可能是直接识别的分子基础(图23-4)。T 细胞在胸腺发育成熟过程中经历了阳性选择 和阴性选择。阳性选择时，识别自身MHC 的 T 细胞克隆被选择出来，其中包括可识别同种异型MHC 分子的克隆；阴性选择时，由于自身胸腺中没有同种异型MHC 分子的表达，故不能被清除，而发育成 熟为同种异型反应性 T 细胞，输出到外周免疫器官。实验表明，TCR 识别靶分子并非绝对专一，而是 具有交叉识别性。正常情况下识别外源肽- 自身 MHC 的同种异型反应性T 细胞，在同种异基因移植 中，也能识别结构上与外源肽- 自身MHC 相似的自身肽同种异型-MHC 分子复合物(图23-4),进而诱 导免疫应答。

与一般抗原诱导的免疫应答不同，直接识别导致的排斥反应有以下两个特点：①因为无需经历抗 原摄取和加工，所以速度快，在急性移植排斥反应的早期起重要作用；②因为每一个体中，针对一般异 源性抗原的T 细胞克隆仅占总数的1/100000～1/10000,而具有同种抗原反应性的T 细胞克隆约占 T 细胞库总数的1%～10%,故反应强度大。实验证明，参与初次移植排斥的同种反应性T 细胞中，许 多具有记忆细胞的表型。接受器官移植后，受者体内的记忆T 细胞可通过交叉识别机制识别移植物 APC 表面的某种供者自身肽-MHC 分子复合物而被激活。由于交叉识别，受者体内原本仅针对普通



**第二十三章** **移** **植** **免** **疫** **199**

供者自身肽

**外源肽**

**自身MHC** **限制的T细胞识别** 自身MHC 限制的T细胞识别

自身MHC 限制的T细胞识别 结构上与外源肽-自身MHC

**C** **相似的同种异型MHC** **分子**

**外源肽-自身MHC** **分子复合物自身肽-同种异型MHC** **分子复合物**

A B

图23-4 同种异型MHC 分子直接识别的分子基础

识别外源肽-自身MHC 的 T 细胞(A) 也能识别结构上与外源肽- 自身MHC 相似的自身肽-同种异型 MHC 分子的复合物(B,C)

外来抗原的T 细胞成为数目庞大的同种反应性T 细胞并介导强烈的移植排斥反应。

(2)间接识别(indirect recognition):是受者T 细胞识别自身APC 加工提呈的来自供者MHC 的抗 原肽(图23-3)。 一般认为，间接识别机制在急性排斥反应的中、晚期以及慢性排斥中起重要作用。 移植术后，受者APC 随血流进入移植物内，可摄取并加工从移植物细胞脱落的同种异型MHC 分 子 (等同于普通外源性抗原),并经MHCⅡ 类分子途径提呈给受者CD4\*T 细胞，被同种异型抗原激活的 CD4\*T 细胞可分泌多种细胞因子，促进抗原特异性CTL 及 B 细胞的增殖，导致移植排斥反应的发生。 另外，某些被吞噬的同种异型MHC 分子，可进入 MHCI 类分子途径，通过交叉抗原提呈活化CD8\*T 细胞。间接识别的T 细胞数目较直接识别的约低100倍。尽管间接识别诱导免疫应答的强度较直接 识别低，仍可以破坏移植物。

**2.** **同种反应性T** **细胞的活化** 一般来说，同种反应性T 细胞的活化需要双信号刺激：TCR 识别 APC 上的完整 MHC 分子或抗原肽-MHC 分子传递第一信号；T 细胞上的共刺激分子受体与APC 表面 的共刺激分子相互作用为T 细胞的活化提供第二信号。目前，研究最为广泛的共刺激分子对包括 CD28 和 CD80/CD86、CD40 与 CD4OL、ICOS 和 ICOSL、4-1BB 和4- 1BBL 以 及 CD27 和 CD70 等。在双 信号刺激下，同种反应性T 细胞增殖、分化成效应性 CD4\* 和 CD8\* 的 T 细胞，进而发挥免疫效应。

**3.** **同种反应性T** **细胞的效应功能**

(1)CD8\*CTL 介导的效应：这是同种异体移植排斥反应中的一种主要效应机制。 CTL 是通过对 供体MHCI 类分子的识别而活化。 CTL 不仅可识别供体APC 上的完整 MHC 分子，也可识别供体血 管内皮细胞上的MHC 分子。 CTL 活化、增殖并分化成效应性CTL, 通过释放穿孔素、颗粒酶和死亡受 体途径，引起移植细胞的凋亡或死亡，引发急性排斥反应(图23-5)。

(2)CD4\*Th 及其亚群在移植排斥中的作用：尽管已知同种反应性Th 可介导皮肤等移植物的排 斥反应，但研究发现不同Th 细胞亚群在移植排斥反应中的作用不尽相同：①Th1通过分泌IL-2、IFN- γ 和 TNF- α 等促炎细胞因子，募集单核/巨噬细胞等炎性细胞，导致迟发型超敏反应性炎症损伤； ② Th17可释放IL- 17, 继而募集中性粒细胞，促进局部组织产生炎症因子和趋化因子(如IL-6 、IL-8、 MCP-1 等)并表达基质金属蛋白酶，介导炎性细胞浸润和组织破坏(图23-5)。

**(** **二** **)** **B** **细胞介导的体液免疫应答**

受者的 MHC 可作为抗原激发 B 细胞介导的体液免疫应答，产生抗同种异型抗原的抗体，并与 MHC 抗原结合形成抗原抗体复合物，激活补体，直接溶解靶细胞。释放的补体片段造成移植物局

部炎症反应加重。参与这种作用的抗体主要是 IgM, 在超急性排斥反应中最典型，肾移植中最 常见。



200 第二十三章 移植免疫

输入淋巴管 受者效应性CD8'T细胞

供者DC

直接识别

迁移的供者DC和受者DC

间接识别

受者DC,

移植的肾脏(致敏阶段)

受者效应性 CD4\*T细胞

受者淋巴结

供者组织细胞

1

输出淋巴管和血管

迁移的受者效应性淋巴细胞

细胞因子° 受者c)

移植的肾脏(排斥阶段)

图23-5 同种异型反应性T 细胞的活化和功能

在直接识别中，移植物中供者的DC 迁移至二级淋巴组织直接提呈同种异型MHC 分子给受者T 细 胞。图中仅显示CD8\*T 细胞识别供者提呈的MHCI 类分子，但CD4\*T 细胞可以直接识别供者提呈 的 MHCⅡ 类分子。在间接识别中，受者的DC 进入移植物中将MHC 分子转运至二级淋巴组织并且 提呈MHC 肽给受者T 细胞。在直接和间接同种识别反应后T 细胞活化并且分化为效应CD4\*Th 和 CD8\*CTL。 同种反应性效应T 细胞迁移至移植物中被同种异型抗原再次活化并介导损伤。对移植 物实质细胞的杀伤需要CD8\*CTL 直接识别异源的MHCI 类分子。 CD4\*Thl 和CD4\*Th2 细胞通过 直接和间接识别供者或受者APC 提呈的异源MHCⅡ 类分子，促进炎症反应损伤移植物

**第二节** **移植排斥反应的临床类型**

同种异型移植排斥反应包括宿主抗移植物反应(host versus graft reaction,HVGR)和移植物抗宿主 反应(graft versus host reaction,GVHR)两大类。 HVGR 指受者免疫系统对供者移植物产生的排斥反 应，见于一般器官移植。 HVGR 指移植物中免疫细胞对受者组织器官产生的排斥反应，主要见于免疫 组织或器官的移植，如同种异型骨髓移植、造血干细胞移植(HSCT) 和胸腺移植等。

**一、宿主抗移植物反应**

根据移植排斥反应发生的快慢和病理变化特点，可将 HVGR 分为超急性排斥反应、急性排斥反应

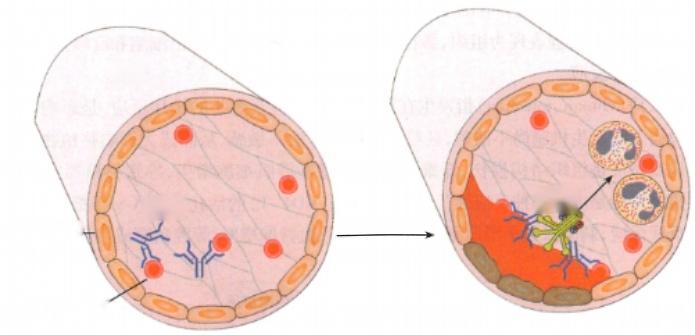
和慢性排斥反应。

**(** **一)超急性排斥反应**

超急性排斥反应(hyperacute rejection)指移植器官与受者血管接通后数分钟至24小时内发生的 排斥反应。该反应是由于受者体内预先存在抗供者组织抗原的抗体(多为 IgM 类)介导的体液免疫 反应。预存抗体包括抗供者 ABO 血型抗原、血小板抗原、HLA 抗原及血管内皮细胞抗原的抗体。抗 体与移植物的组织抗原结合，通过激活补体破坏靶细胞，引起血管炎症、血栓形成，从而使移植器官发 生不可逆性缺血、变性和坏死(图23-6)。多见于反复输血、多次妊娠、长期血液透析或再次移植的个 体，免疫抑制药物对治疗此类排斥反应效果不佳。



第二十三章 移 植 免 疫 **201**



血管

抗体

内皮细胞—

同种异型抗原

(血型抗原)

补体

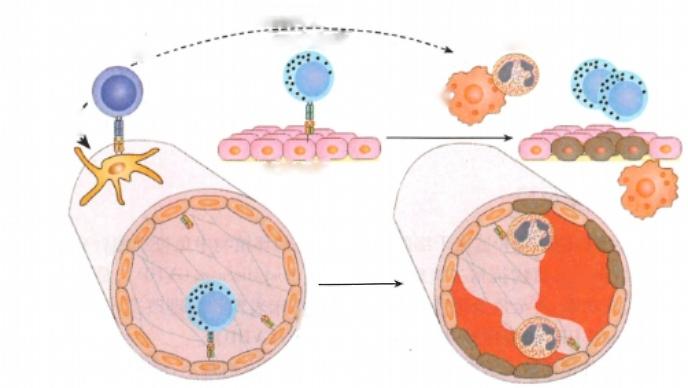
图23-6 超急性排斥反应

在超急性排斥反应，预先形成的抗体与血管内皮上的抗原结合，激活补体引起内皮细胞损

伤、炎症和血栓的形成

**(二)急性排斥反应**

急性排斥反应(acute rejection)是器官移植中最常见的排斥反应， 一般在移植术后数天至2周左右出 现，80%～90%发生于术后1个月内，3个月后反应强度逐渐减弱，及早给予适当免疫抑制剂治疗，此型



细胞因子

CD8\*T细胞

巨噬细胞

细胞因子{

实质细胞

血栓

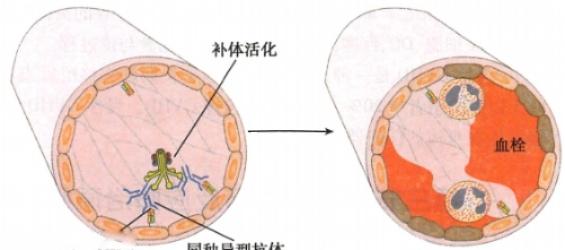
内皮细胞

A

中性粒细胞

CD4\*T细胞

血管

同种异型抗原MHC) 同种异型抗体

B

图23-7 急性排斥反应

A. 在急性细胞排斥反应中，CD4\*和CD8\*T 细胞介导的免疫应答抗原反应，引起血管内皮 细胞和实质细胞的损伤；B. 在急性抗体排斥反应中，同种异体抗体与抗原结合激活补体， 导致内皮细胞损伤和血栓形成

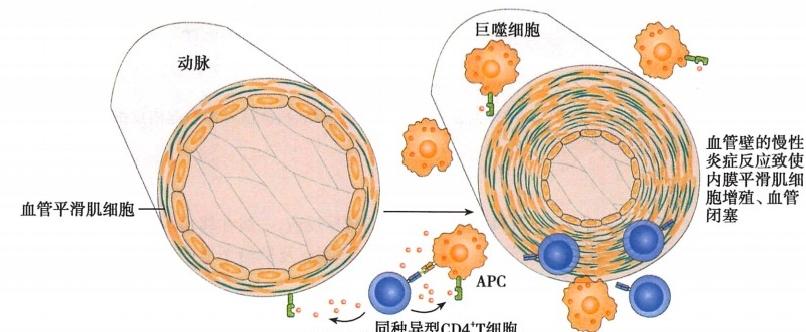


**202** 第二十三章 移 植 免 疫

排斥反应大多可获缓解。 T 细胞介导的细胞免疫(图23-7A) 和抗体介导的体液免疫(图23-7B) 均参与急 性排斥反应(图23-7)。病理表现为组织、器官实质性细胞坏死并伴有淋巴细胞和巨噬细胞浸润。

**(三)慢性排斥反应**

慢性排斥反应(chronic rejection)指发生在移植后数月，甚至数年的排斥反应，是影响移植器官长期 存活的主要障碍。其发生机制尚不清楚，且对免疫抑制疗法不敏感，从而成为影响移植物长期存活的主 要原因。其病变特征是组织结构损伤、纤维增生和血管平滑肌细胞增生，导致移植器官功能进行性丧 失。其发生机制可能是由于同种反应性T 细胞(主要是CD4\*T) 的活化及IFN- γ等细胞因子分泌，导致 血管壁慢性炎症反应，刺激血管平滑肌细胞的增生，导致血管壁增厚、管腔狭窄或堵塞(图23-8)。



细胞因子

图23-8 慢性排斥反应

同种异型反应性CD4\*T 细胞活化并释放细胞因子，导致血管壁慢性炎症反应，血管壁增厚、管腔狭窄

**二、** **移植物抗宿主反应**

GVHR 是同种异型骨髓移植和造血干细胞移植后出现的移植物中免疫细胞针对宿主组织器官的 排斥反应。临床上可出现移植物抗宿主疾病(graft versus host disease,GVHD),是骨髓移植后常见并 发症，限制了移植的成功率，甚至危及患者的生命。根据临床表现和病理改变，可将GVHD 分为急性

GVHD(acute GVHD,aGVHD)和慢性GVHD(chronic GVHD,cGVHD)。

1. 急 性GVHD 移植后数天或2个月内发生的GVHD。 在病理上，aGVHD 表现为细胞凋亡、死

亡和炎细胞的浸润，主要引起皮肤、肝脏和肠道等多器官细胞坏死，临床表现为皮疹、黄疸、腹泻等，严 重者皮肤和肠黏膜剥落，甚至死亡。 aGVHD 主要是Thl 和 Th17 介导的炎症反应和CTL 介导的细胞 毒效应。除了T 细胞，NK 细胞、DC、 巨噬细胞和中性粒细胞也参与该过程。

2. 慢 性GVHD 慢 性GVHD 是一种最为严重的，也是长期影响移植后患者生存质量的并发症。

生存超过移植100天以后的患者中20%～70%发生慢性GVHD。 慢性GVHD 发病机制尚不清楚。纤

维增生性改变可能发生在身体的任何器官。

**第三节** **移植排斥反应防治原则**

器官移植术的成败在很大程度上取决于移植排斥反应的防治，其主要原则是严格选择供者、抑制 受者免疫应答、诱导移植免疫耐受以及移植后免疫监测等。

**一、供者的选择**

器官移植的成败主要取决于供、受者间的组织相容性。因此，术前须进行一系列检测，以尽可能



第二十三章移植免疫 **203**

选择较理想的供者。

**1.** **红细胞血型抗原的检查** 人红细胞血型抗原属重要的同种异型抗原，故供者ABO、Rh 血型抗 原须与受者相同，或至少符合输血原则。

2. 受者血清中预存抗体的检测取供者淋巴细胞和受者血清进行交叉细胞毒试验，可检出受者 血清中是否含有针对供者淋巴细胞的预存细胞毒抗体，以防止超急性排斥反应发生。

**3.HLA** **基因配型** HLA 型别匹配程度是决定供、受者间组织相容性的关键因素。不同HLA 基 因座位产物对移植排斥的影响各异。 一般而言， HLA-DR 对移植排斥最为重要，其次为 HLA-B 和 HLA-A, 故临床上常规检测DR、A、B基因座位上的6个基因，目前主要采用PCR 相关技术(PCR-SNP) 和直接测序(SBT 测序法)。不同器官移植对 HLA 分型的要求严格程度不同，骨髓、干细胞移植及肾 移植对 HLA 的相配度要求高。由于肝脏是免疫耐受器官，HLA 的表达水平低，HLA 配型对患者的预 后影响不大，故一般不需要配型。

4.HLA 交叉配型 目前的HLA 分型技术尚难以检出某些同种抗原的差异，故有必要进行交叉 配型，这在骨髓移植中尤为重要。交叉配型的方法为：将供者和受者淋巴细胞互为反应细胞，即做两 组单向混合淋巴细胞培养，两组中任何一组反应过强，均提示供者选择不当。

**二、** **移植物和受者的预处理**

1. 移植物预处理 实质脏器移植时，尽可能清除移植物中过路白细胞，有助于减轻或防止急性 排斥反应。同种骨髓移植中，为预防GVHD, 可预先清除骨髓移植物中的T 细胞。

2. 受者预处理 实质脏器移植中，供、受者间ABO 血型物质不符可能导致强的移植排斥反应。 某些情况下，为逾越ABO 屏障而进行实质脏器移植，有必要对受者进行预处理。其方法为：术前给受 者输注供者特异性血小板；借助血浆置换术去除受者体内天然抗A 或 抗B 的抗体；受者脾切除；免疫 抑制疗法等。对预存抗体阳性的受者，移植前可进行血浆置换，除去受者血液内预存的特异性抗体， 以防止发生超急性排斥反应。

三 、移植后排斥反应的监测

移植后的免疫检测极为重要，早期发现和诊断排斥反应，对及时采取防治措施具有重要指导意义。

1. 体液免疫的检测 相关的免疫指标主要有血型抗体、HLA 抗体、供者组织细胞抗体以及血管 内皮细胞抗体等，抗体的存在预示着排斥反应的可能。

2. 细胞免疫的检测 细胞免疫相关的检测包括参与细胞免疫的有关细胞数量、功能和细胞因子 水平的检测。细胞免疫水平的动态检测，对急性排斥的早期发现以及与病毒感染的鉴别诊断，具有重 要价值。

**3.** **补体水平检测** 补体的含量及活性与急性排斥反应的发生有密切相关。若发生急性排斥反 应，因补体的消耗，会出现补体含量的下降。

**四** **、免疫抑制剂的应用**

**1.** **免疫抑制药物的应用** 同种异体移植一般均会发生移植排斥反应，因此移植术后必须服用免疫 抑制药物。常用的免疫抑制药物包括环孢素、他克莫司、西罗莫司、霉酚酸酯等，药物机制见第二十五章。

**2.** **中草药类免疫抑制剂** 某些中草药(如雷公藤、冬虫夏草等)具有明显免疫调节或免疫抑制作 用，已试用于防治器官移植排斥反应。

**五** **、免疫耐受的诱导**

在移植领域中，诱导持久稳定且无需药物的免疫耐受是迫切需要解决的问题。由于免疫耐受具 有特异性，与免疫药物引起的对免疫系统的普遍抑制作用相比，具有明显的优势，可以大幅度减少免



204

2 记

第二十三章 移 植 免 疫

疫抑制剂的用量，降低机会性感染、药物中毒的发生率。

**(一)诱导中枢耐受的方法**

**1.** **针对胸腺诱导免疫耐受** 胸腺内注射供者抗原或进行同种胸腺移植诱导耐受。

**2.** **建立同种异基因嵌合状态诱导免疫耐受** 同种异基因嵌合状态指同种移植受者体内检出供

者细胞或遗传物质的现象：①大剂量全身放射线照射建立同种异基因造血干细胞嵌合体；②持续应用 免疫抑制剂，并多次给宿主输注供者骨髓细胞，建立混合嵌合体。

**(二)诱导外周耐受的方法**

诱导外周免疫耐受的方法主要有两种策略， 一是抑制效应性免疫细胞(如T 细胞)的活化和功 能，如利用抗CD3、CD4或 CD8 的抗体清除效应性T 细胞或通过阻断共刺激通路诱导同种反应性T 细 胞失能等；二是通过诱导或转输抑制性免疫细胞(如耐受性DC、Treg)诱导免疫耐受。下面介绍有应 用前景的四种方法。

**1.** **阻断共刺激通路诱导同种反应性T** **细胞失能** 用 CTLA-4/lg 融合蛋白结合APC 上的CD80/ CD86,竞争性阻断 CD28 共刺激通路介导的T 细胞活化；②应用抗CD40L 单抗，阻断 CD40L-CD40 共 刺激通路介导的T 细胞和 B 细胞的活化。动物实验和临床试验均已显示，上述策略可有效延长移植 物存活时间。

**2.** **转输耐受性** **DC** 某些耐受性DC亚群低表达共刺激分子和 MHCⅡ 类分子，可分泌具有免疫 抑制作用的细胞因子和效应分子。体外诱生此类DC 并过继输入给受者，有助于诱导移植耐受。

3. 转输Treg 同种抗原特异性Treg可抑制T 细胞介导的同种移植排斥反应，诱导移植物长期 耐受。因为Treg具有抑制同种反应性CTL 的细胞毒作用并可直接或间接下调DC 表达共刺激分子和 黏附分子，抑制同种反应性T 细胞激活、增殖，并诱导其失能或凋亡。转输Treg治疗GVHD 已经进入 临床试验，并取得一些有价值的结果。

**4.** **转输髓源性抑制细胞和骨髓来源的间充质干细胞** 髓源性抑制细胞(MDSC) 可在体外扩增并 通过多种途径抑制免疫功能，过继转输MDSC 后能显著抑制同种异基因皮肤移植排斥反应。间充质 干细胞(mesenchymal stem cells,MSCs)是一种存在于人体多种组织和器官间质中的成体干细胞，可抑 制效应性T 细胞、B 细胞、NK 细胞和DC 的分化、增殖或功能，也可诱导Treg产生。其在移植排斥反 应的预防和治疗领域具有良好的前景。



**本章小结**

同种异体器官移植后常发生不同程度的排斥反应，其本质是免疫系统对同种异型抗原(主要是 MHC 分子)产生的适应性免疫应答，包括细胞免疫和体液免疫。值得注意的是T 细胞对同种异型抗 原的识别与对普通抗原的识别不同，T 细胞可通过直接识别、间接识别模式识别同种异型抗原。直接 识别是指受者T 细胞直接识别供者APC 表面同种异型MHC 分子并在移植初期引发快速排斥反应。 间接识别是指受者T 细胞识别经自身APC 加工提呈的供者MHC 抗原肽，常引起较迟发生的排斥反 应。同种异体移植排斥反应包括宿主抗移植物反应(HVGR) 和移植物抗宿主反应(GVHR)。 根据器 官移植排斥反应发生的时间、强度、病理学特点及机制，可分为超急性(体液免疫)、急性(细胞免疫和 体液免疫)和慢性排斥反应(主要是细胞免疫)。

**思** **考** **题**

1. 同种异基因移植排斥反应的机制。

2. 同种异型抗原直接识别与间接识别有何区别?

3. 同种异基因移植排斥的防治原则。

(张利宁)





**第二十四章** **免疫学检测技术**

随着现代免疫学以及细胞生物学、分子生物学等相关学科的进展，免疫学检测技术亦不断发展和 完善，新的方法不断出现，已成为当今生命科学主要的研究手段之一，为病原体检测和免疫功能判定 提供了重要的方法和手段，本章着重介绍免疫学检测技术的最基本原理及主要应用。

**第一节** **体外抗原抗体结合反应的特点及影响因素**

一、抗原抗体反应特点

1. 高度特异性抗原与抗体的结合具有高度特异性，这种特异性是由抗原表位与抗体分子中的 超变区互补结合所决定的。利用这一特点，在体外可以对许多未知的生物学物质进行特异性鉴定。 如利用抗伤寒杆菌的抗体检测伤寒杆菌；用已知的乙型肝炎病毒来检测患者血清中相应的抗乙型肝 炎病毒抗体。

2. 表面化学基团之间的可逆结合 抗原抗体结合除了空间构象互补外，主要以氢键、静电引力、 范德华力和疏水键等分子表面的化学基团之间的非共价方式结合。这种非共价键不如共价键结合稳 定，易受温度、酸碱度和离子强度的影响而解离，解离后抗原和抗体仍具有原有的特性。解离度主要 取决于两方面： 一是抗体与抗原结合的亲和力(affinity)。亲和力指抗体分子单一抗原结合部位与一 个相应抗原表位之间互补结合的强度。抗体亲和力越高，解离度越低；抗体的亲和力越低，解离度越 高。二是抗原抗体反应要求适当的环境因素，如温度、酸碱度和离子强度。

3. 适宜的抗原抗体浓度和比例 抗原抗体在体外结合后能否出现肉眼可见的反应取决于两者 适当的浓度和比例。如果抗原与抗体的浓度和比例适当则抗原抗体复合物体积大、数量多，出现肉眼 可见的反应。若抗原或抗体过剩，抗原抗体复合物体积小、数量少，不能出现肉眼可见的反应。故在 具体实验过程中要适当稀释抗原或抗体，以调整两者浓度和比例，使其出现最大复合物，避免假阴性 的发生。

4.抗原抗体反应的两个阶段 抗原抗体反应可分为两个阶段：第一阶段是抗原抗体特异性结合 阶段，抗原分子与抗体分子之间是互补的非共价结合，该反应迅速，可在数秒至几分钟内完成， 一般不 出现肉眼可见的反应。第二阶段为可见反应阶段，是小的抗原抗体复合物之间通过正、负电荷吸引形 成较大复合物的过程。此阶段所需时间从数分钟、数小时至数日不等，且易受电解质、温度和酸碱度 等条件的影响。

**二、** **抗原抗体反应的影响因素**

1. 电解质 抗原、抗体通常为蛋白质分子，等电点分别为pl3～5和pI5~6 不等，在中性或弱碱 性条件下，表面带有较多的负电荷，适当浓度的电解质会使他们失去一部分的负电荷而相互结合，出 现肉眼可见的凝集块或沉淀物。实验中常用0.85%的NaCl或其他离子溶液作稀释液，以提供适当浓 度的电解质。

2. 温度适当提高反应的温度可增加抗原与抗体分子的碰撞机会，加速抗原抗体复合物的形 成。在一定范围内，温度越高，形成可见反应的速度越快。但温度过高(56℃以上),可使抗原或抗体 变性失活，影响实验结果。通常37℃是抗原抗体反应的最适温度。



206 第二十四章 免疫学检测技术

**3.** **酸碱度** 抗原抗体反应的最适 pH 在6~8之间，pH 过高或过低，均可直接影响抗原、抗体的

理化性质。此外，当抗原抗体反应液的pH 接近抗原或抗体的等电点时，抗原抗体所带正、负电荷相 等，由于自身吸引而出现凝集，导致非特异性反应，即假阳性反应。

**第二节** **检测抗原和抗体的体外试验**

抗原和相应抗体在体外相遇可发生特异性结合，因此可以用已知的抗原(或抗体)来检测未知的 抗体(或抗原)。由于抗原物理性状或参加反应的其他成分的差异，可出现不同类型的反应。如凝集 反应、沉淀反应、中和反应及免疫标记技术等。

**一、凝集反应**

凝集反应(agglutination reactions)是颗粒性抗原(细菌、细胞或表面包被抗原的颗粒)与相应的抗 体在电解质存在的条件下结合，出现肉眼可见的凝集团块的现象。凝集反应分为直接凝集反应和间 接凝集反应两种，

**1.** **直接凝集反应** **(direct** **agglutination** **reactions** **)** 颗粒性抗原本身直接与相应的抗体反应 出现的凝集现象，如红细胞凝集或细菌凝集。直接凝集反应可分为玻片法和试管法。玻片法为定性 试验，方法简捷、快速，常用于菌种鉴定或人ABO 血型的鉴定等。试管法是半定量试验，常用于检测 抗体的滴度或效价，临床诊断伤寒或副伤寒所用的肥达反应(Widal test)和诊断布氏菌病所用的瑞特 试验(Wright test)均属此类。

**2.** **间接凝集反应** **(indirect** **agglutination** **reactions)** 将可溶性抗原或抗体先吸附在某些 颗粒载体上，形成致敏颗粒，然后再与相应抗体或抗原进行反应出现凝集的现象，称为间接凝集 反应。将已知抗原吸附在载体上的称正向间接凝集试验(通常“正向”两字被省略);反之将已 知抗体吸附在载体上者称反向间接凝集试验。颗粒载体有红细胞、聚苯乙烯乳胶颗粒和活性炭 颗粒等，相应的凝集反应分别称为间接血球凝集、间接乳胶凝集和间接炭粒凝集反应，如将溶血 毒素“O”抗原吸附于乳胶颗粒上的抗“0”试验；人 IgG 作为抗原吸附在乳胶颗粒上检测类风湿 因子的试验等。

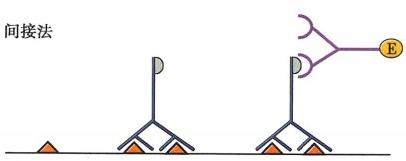
**二、沉淀反应**

沉淀反应(precipitation reactions)是可溶性抗原与相应抗体结合后，在适当电解质存在条件下，出 现肉眼可见的沉淀物。沉淀反应可在液体中进行，也可以在半固体琼脂凝胶中进行。在液体中进行 的沉淀反应有环状沉淀反应和絮状沉淀反应，因其灵敏性差目前已被免疫比浊法取代；凝胶内沉淀反 应分为单向琼脂扩散和双向琼脂扩散试验等。沉淀反应因敏感性问题，在实际中主要用于抗体效价 的初步判断和血清球蛋白测定等。

**1.** **免疫比浊法** **(immunonephelometry)** 一定量的抗体溶液中加入不同含量的可溶性抗原

后会形成不同含量的免疫复合物，使反应体系呈现不同的浊度，根据浊度即可检测可溶性抗原的含 量。免疫比浊法快速简便，目前在临床已得到广泛使用，分为散射比浊法、透射比浊法、免疫乳胶比浊 法和自动生化分析仪检测法等。自动生化分析仪可同时对样本中的多种抗原物质如各类免疫球蛋 白、补体、α2巨球蛋白和转铁蛋白等进行精确定量。

**2.** **单向琼脂扩散** **(single** **agar** **diffusion)** 本法为定量试验。将已知一定浓度的抗体均匀混 合于已经溶化的42～50℃的琼脂中，制成凝胶板。冷却后隔适当的距离打孔，孔中加入被测可溶性抗 原，任其向四周扩散。抗原与琼脂中的抗体相遇， 一定时间后，在比例适宜处形成肉眼可见的白色沉 淀环。由于沉淀环的直径与抗原浓度正相关，可从标准曲线中查出样品中抗原的含量。此法可用于 血清中免疫球蛋白(lgG、IgA、IgM)、C3、AFP或其他可溶性抗原的定量测定。



第二十四章 免疫学检测技术

**207**

**3.** **双向琼脂扩散(double** **agar** **diffusion)** 将琼脂溶化制成琼脂平板，按需要打孔并分别加 入抗原和抗体，任两者同时在琼脂中向四周扩散。抗原和抗体在孔之间相遇，比例适合处形成白色沉 淀线。根据沉淀线的有无和形状，可鉴定两种抗原是完全相同、部分相同或完全不同。本方法可用 于：①检测可溶性抗原或抗体；②对复杂的抗原或抗体成分进行纯度鉴定；③稀释免疫血清进行血清 效价的半定量测定等。

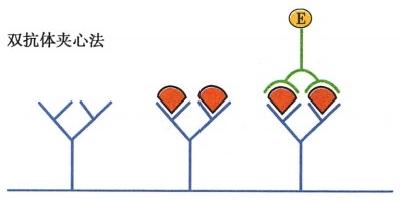
**三、免疫标记技术**

免疫标记技术(immunolabeling techniques)是将抗原抗体反应与标记技术相结合，将已知的抗体 或抗原标记上示踪物质，通过检测标记物，间接测定抗原抗体复合物的一类试验方法。常用的标记物 有酶、荧光素、放射性核素、化学发光物质及胶体金等。免疫标记技术极大地提高了检测抗原抗体反 应的灵敏度，不但能对抗原或抗体进行定性和精确定量测定，而且结合光镜或电镜技术，能观察抗原、 抗体或抗原抗体复合物在组织细胞内的分布和定位。

**1.** **免疫酶测定法** **(enzyme** **immunoassay,EIA)** 是一种用酶标记一抗或二抗检测特异性

抗原或抗体的方法。本法将抗原抗体反应的高度特异性与酶对底物的高效催化作用结合起来，通过 酶标仪测定酶分解底物产生的有色物质(酶也可作用于荧光底物，使之产生荧光)的光密度值(OD),

计算抗原或抗体的含量。用于标记的酶有辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase,HRP)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase,ALP)等。常用的方法有酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,



**图24-1** **酶联免疫吸附试验**

双抗体夹心法：用已知抗体包被到固相载体上，加入 待检标本，洗涤除去未结合成分，然后加入酶标记的 特异性抗体，再加底物后显色。间接法：用已知抗原 包被到固相载体上，加入含待检抗体的标本，然后加 酶标记的二抗，再加底物后显色

抗),洗涤后加底物显色(图24-1)。

ELISA)和酶免疫组化技术。由于ELISA 检测技术

方法简单，特异性强，因此是酶免疫技术中应用最

广泛的技术。酶免疫检测技术可用于激素、药物等

半抗原的检测，也可用于大分子蛋白质、病毒和细

胞性抗原成分的检测。

(1)双抗体夹心法(sandwich ELISA):适用于

检测血清、脑脊液、胸水和腹水等各种液相中的可

溶性抗原。先将已知抗体包被在固相上，洗去未吸

附的抗体；加入待检标本，充分作用后，标本中相应

的抗原与固相上已知抗体结合，洗去未结合的抗原

成分；加入已知的酶标抗体，再洗去未结合的酶标

抗体；加底物后，酶分解底物产生呈色反应。包被

抗体和酶标抗体一般是针对抗原分子中不同抗原

决定簇的抗体(图24-1)。(动画24-1“ELISA 的 原

理和实践”)

(2)间接 EILSA:先将已知的抗原包被于塑料

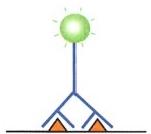
板或微球上，然后加待检标本，如果标本中有相应

的特异性抗体(一抗),即与固相上的抗原结合，形

成抗原抗体复合物，然后加酶标记的抗抗体(二

(3)BAS-ELISA: 生物素-亲和素系统(biotin-avidin system,BAS)是一种广泛应用的放大系统。生 物素(biotin,B)又称辅酶R 或维生素 H。 亲和素(avidin,A)是一种碱性糖蛋白，又称卵白素或抗生物 素。亲和素有4个相同的亚单位，均可结合生物素。生物素与亲和素之间有极高的亲和力，利用亲和 素为桥梁，联结生物素化的抗体及生物素化过氧化物酶，可获得极高的敏感性。

(4)免疫组化技术(immunohistochemistry technique):是应用标记的特异性抗体在组织(或细胞) 原位通过抗原抗体反应和呈色反应，对相应抗原进行定位、定性和定量检测的技术。该技术具有免疫



第二十四章 免疫学检测技术

**208**

反应的特异性和组织化学的可见性，可在细胞、亚细胞水平检测各种抗原物质。常用的技术有免疫电 镜技术、酶免疫组化和免疫金组化等。

**2.** **免疫荧光技术** **(immunofluorescence** **technique)** 又称荧光抗体技术，是用荧光素标记一

抗或二抗，检测特异性抗原或抗体的方法。常用的荧光素有异硫氰酸荧光素(fuorescein isothiocyanate,FITC)和藻红蛋白(phycoerthrin,PE)等，这些物质在激发光作用下可直接发出荧光，前 者发黄绿色荧光，后者发红色荧光。免疫荧光技术可用于鉴定免疫细胞的CD 分子及自身免疫病的 抗核抗体等。

(1)直接荧光法：将荧光素标记的已知抗体直接进行细胞或组织染色测定未知抗原，用荧光显微 镜、激光扫描共聚焦显微镜或流式细胞仪进行观察及测定。直接荧光法检测不同的抗原，需要不同的

特异性荧光抗体(图24-2)。



**间接法**

**直接法**

图24-2 **免疫荧光法**

直接法：用荧光素标记的已知抗体检测细胞涂片 或组织切片中的相应抗原。间接法：用一抗与标 本中的抗原结合，洗涤后再用荧光素标记的二抗 染色

(2)间接荧光法：用一抗与样本中的抗原结合，再 用荧光素标记的二抗染色。此方法既可检测抗原又 可检测抗体。若查抗原， 一抗是已知的；若查抗体，抗 原是已知的。该法的灵敏度比直接法高， 一种荧光抗 体可用于多种不同抗原的检测(图24-2)。

**3.** **放** **射** **免** **疫** **测** **定** **法** **(radioimmunoassay,**

**RIA)** 是用放射性核素标记抗原或抗体进行的免疫 测定。将同位素的敏感性与抗原抗体结合的特异性 结合起来，具有重复性好、准确性高等优点，广泛应用 于激素、药物等微量物质的检测，敏感性可达到pg/ml 水平。常用的放射性核素有I 和 ²I等。

**4.** **发光免疫分析** **(luminescence** **immunoas-**

**say,LIA)** 是将发光分析和免疫反应相结合而建立的一种新的免疫分析技术。该方法不仅具有 发光分析的高灵敏度和抗原抗体反应的高度特异性，而且还具有分离简便、可实现自动化分析的特 点。根据发光反应、标记物和标记方法不同，发光免疫分析可分为化学发光免疫分析、生物发光免疫 分析和化学发光酶免疫分析。化学发光技术可用于微量抗原抗体的定量检测，也可以用于吞噬细胞 功能测定。

(1)化学发光免疫测定(chemiluminescence immunoassay,CLIA):用化学发光剂(如鲁米诺或吖啶 盐类化合物等)标记抗体或抗原，待免疫反应完成后对发光标记物进行定量或定性检测。

(2)生物发光免疫测定( bioluminescence immunoassay,BLIA):利用生物发光物质(如萤火虫或发 光水母)或参与生物发光反应的辅助因子(如ATP 或 NAD 等)对活细胞进行多种生物学功能的检测， 例如通过荧光素酶报道基因检测细胞凋亡或检测细胞增殖。

(3)化学发光酶免疫测定(chemiluminescence enzyme immunoassay,CLEIA):用酶标记抗原或抗 体，待免疫反应结束后加入底物(即发光剂)进行检测。常用的酶有辣根过氧化物酶(HRP) 和碱性磷 酸酶(ALP)。

(4)电化学发光免疫测定(electrochemiluminescence immunoassay,ECLIA):该法是在发光反应中 加入了电化学反应，整个反应分电化学和化学发光两个过程。以电化学发光剂(如三联吡啶钌)标记 抗原或抗体，用三丙胺(TPA) 做电子供体，在电场中电化学引发特异性化学发光反应，通过检测 发光强度可对抗体或抗原进行定量。该方法可用于所有的免疫测定，也可用于DNA/RNA 探 针 检测。

**5.** **免疫胶体金技术** **(immunological** **colloidal** **gold** **signature,ICS** ) 用胶体金颗粒标记抗 体或抗原检测未知抗原或抗体的方法称免疫胶体金技术。氯金酸(HAuCl,) 在还原剂的作用下，可聚 合成特定大小的金颗粒，形成带负电的疏水胶溶液。该溶液因静电作用呈稳定的胶体状态，故称胶体

第二十四章 免疫学检测技术 **209**

金。在碱性条件下，胶体金颗粒表面负电荷与蛋白质的正电荷基团靠静电引力结合。胶体金电子密 度高，颗粒聚集后呈红色，可用于标记多种大分子，如白蛋白、免疫球蛋白、糖蛋白、激素、脂蛋白、植物

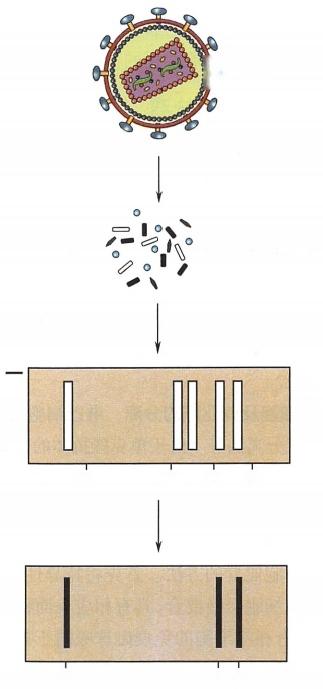
血凝素和亲和素等。

(1)胶体金在免疫组化中的应用：胶体金用于 免疫电镜的最大优点是可以用不同大小的颗粒或 结合酶标对样本进行双重或多重标记。直径3~ 15nm 的胶体金均可用于电镜样本标记，多用于单 一抗原颗粒的检测，而直径15nm 的胶体金多用于 检测抗原量较多的感染细胞。胶体金和荧光素、酶 等标记物一样，用标记抗体对组织切片染色后在光 镜下进行检查。

(2)胶体金在免疫层析快速诊断技术中的应 用：免疫层析法(immunochromatography)是近年兴 起的一种快速诊断技术，其原理是将特异的抗体先 固定于硝酸纤维素膜的某一区带，将硝酸纤维素膜 一端浸入样品(尿液或血清),由于毛细管作用样 品将沿着该膜向前移动，当移动至固定有抗体的区 域时，样品中相应的抗原即与该抗体发生特异性结 合，若用免疫胶体金或免疫酶染色可使该区域显示 颜色，以指示结果。

**6.** **免疫印迹技术** **(immunoblotting)** 又称

Western blotting,是将十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰 胺凝胶电泳(SDS-PAGE) 分离得到的按分子量 大小排列的蛋白转移到固相载体膜上，再用标 记的特异性抗体或单克隆抗体对蛋白质进行定 性及半定量分析的技术。免疫印迹法的基本步 骤：先将可溶性抗原或溶解状态的细胞裂解液 进行 SDS-PAGE, 即电泳分离蛋白抗原。然后将 SDS-PAGE 分离的蛋白条带转移至固相的硝酸 纤维素膜(NC) 或聚偏二氟乙烯膜(PVDF) 上 。 最后用酶标记的一抗或二抗对转印到膜上的蛋 白条带进行特异性反应，加入显色底物以显示



0HIV

SDS裂解病毒

十

SDS-PAGE

95 68 45 12 标准分子量

4124

120

图24-3 免疫印迹法检测HIV 抗体

用SDS 裂解病毒，制备病毒蛋白样品，用聚丙烯酰

胺凝胶电泳将分子量大小不同的蛋白质分开；将电

泳分离的病毒蛋白质转印到硝酸纤维素膜上(电转

印法),将纤维素膜浸于待检血清中，洗涤去除未结

合的抗体，再加酶标记的二抗，最后加底物显色。

图中结果表明，待检血清有针对 HIV 120kDa、

41kDa和24kDa蛋白的相应抗体

结果(图24-3)。其鉴定蛋白质的敏感性为1～5ng。 该技术已被广泛地用于医学研究领域。

**四、蛋白质芯片技术**

蛋白质芯片又称蛋白质微阵列(protein microarray),可实现快速、准确、高通量的检测。基本原理 是将各种蛋白质抗原有序地固定于介质载体上为待检芯片，用标记特定荧光物质的抗体样本与芯片 作用，与芯片上蛋白质抗原匹配的抗体将与之结合。再将未结合的抗体洗去，最后用荧光扫描仪或激 光共聚扫描技术测定芯片上各点的荧光强度。芯片上的荧光将指示蛋白质抗原对应的抗体及其相互 结合的程度。抗体芯片是指将抗体固定到芯片表面以检测相应的抗原。抗原芯片、抗体芯片在微生 物感染检测和肿瘤抗原初筛中具有广泛的应用价值。





**210** 第二十四章 免疫学检测技术

**第三节** **免疫细胞功能的检测**

通过体外或体内实验对参与免疫应答的不同细胞进行分离、鉴定及功能测定可以检测机体的免 疫功能。免疫功能检测最常用的标本是外周血，也可以是胸腺、脾、淋巴结及各种组织。

**一、免疫细胞的分离**

体外测定免疫细胞的功能，首先要从不同材料中分离所需细胞。根据细胞的表面标志、理化性质 及功能设计和选择不同的分离方法。

**1.** **外周血单个核细胞的分离** 外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells,PBMC)包括 淋巴细胞和单核细胞。 PBMC 是免疫学实验最常用的细胞，也是分离纯化T、B细胞的第一步。常用 的分离方法是淋巴细胞分离液[葡聚糖-泛影葡胺(ficoll-urografin)]密度梯度离心法，其原理是根据外 周血各种血细胞比重不同，使不同密度的细胞呈梯度分布。红细胞密度最大，沉至管底；多形核白细 胞的密度为1.092,铺于红细胞上，呈乳白色；PBMC 的密度约为1.075,分布于淋巴细胞分离液上面； 最上层是血浆。

**2.** **淋巴细胞及其亚群的分离** 淋巴细胞及其亚群的分离有多种方法，如玻璃黏附法、尼龙毛分离法 和 E 花环形成分离法等。由于单克隆抗体的应用和免疫学技术的发展，可通过以下方法进行分离：

(1)免疫吸附分离法：将已知抗淋巴细胞表面标志的抗体包被聚苯乙烯培养板，加入淋巴细胞悬 液，表达相应细胞表面标志的淋巴细胞贴附在培养板上，可与细胞悬液中其他细胞分开。

(2)免疫磁珠分离法(immune magnetic bead,IMB):近年来免疫磁珠法应用较广泛，是一种特异 性分离淋巴细胞亚群的方法。首先将特异性抗体(如抗 CD3、抗 CD4 或 抗CD8 等)吸附在磁珠上，将 磁珠与待分离细胞悬液混合，具有相应表面标志的细胞与磁珠上的特异性抗体结合。将此反应管置 于磁场中，带有相应细胞的免疫磁珠吸附于靠近磁铁的管壁上，洗去未结合磁珠的细胞，即可获得高 纯度的所需细胞亚群。

(3)荧光激活细胞分选仪(fluorescence activated cell sorting,FACS)分析和分选淋巴细胞及其亚 群：FACS 又称流式细胞术(flow cytometry,FCM),是一种集光学、流体力学、电力学和计算机技术于一 体，可对细胞进行多参数定量测定和综合分析的方法。基本流程为：将待测细胞悬液与荧光素标记抗 体反应后，在压力作用下，细胞排成单列经流动室下方喷嘴喷出形成液滴射流，每一液滴包裹一个细 胞。当液滴射流与高速聚焦激光束相交，液滴中的细胞受激发光照射，产生散射光并发出各种荧光信 号，后者被接收器检测。同时，分选部件将所欲分选细胞赋以电荷，带电液滴在分选器的作用下偏向 带相反电荷的偏导板，落入适当容器中，达到分选(sorting)的目的。流式细胞仪可鉴定荧光抗体单 色、双色或多色标记的细胞。同时还能进行细胞周期、细胞凋亡等分析，广泛应用于基础和临床免疫 学研究(图24-4)。(动画24-2“流式细胞术的原理”)

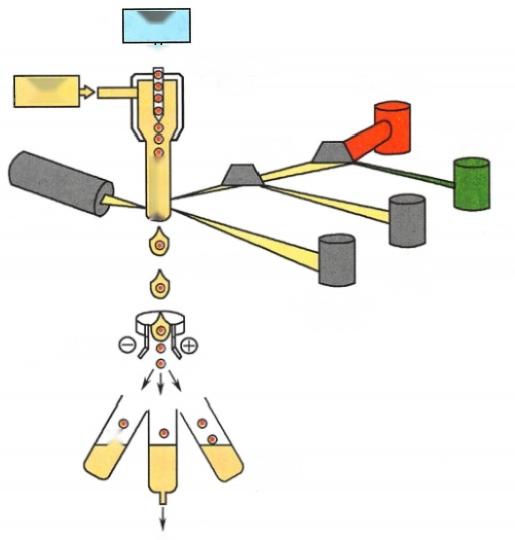
(4)抗原肽-MHC 分子四聚体技术：抗原特异性CTL 在抗感染免疫、移植免疫和肿瘤免疫中发挥 重要作用，定量分析抗原特异性 CTL 可为阐明免疫应答的状态提供重要信息。可溶性抗原肽-MHC 四聚体复合物法是一种定量检测抗原特异性CTL 的方法。该法将特异性抗原肽段、可溶性MHCI 类 分子重链及β₂微球蛋白在体外正确折叠，在荧光素存在下，构建四聚体(tetramer),结合流式细胞仪定 量检测外周血及组织中抗原特异性 CTL 的比率。单体可溶性抗原肽-MHC 复合物与T 细胞受体 (TCR) 亲和力很低、解离快，但四聚体抗原肽-MHC 复合物可与一个特异性T 细胞上的多个TCR 结 合，解离速度大大减慢，从而提高检测的阳性率。借助生物素-亲和素级联放大原理构建由1个荧光 素标记的亲和素与4个生物素-MHCI 类分子-抗原肽(即生物素化的复合物)形成复合体，即四聚体， 它能同时结合一个T 细胞的4个TCR, 亲合力大大提高，用流式细胞仪即可确定待测样品中抗原特异 性CTL 的细胞频率(图24-5)。



图24-5 由亲和素连接的抗原肽-MHCI 类 分子-生物素四聚体

抗原肽与MHCI 类分子-生物素结合，再与荧 光素标记的亲和素结合，形成抗原特异性四聚 体，用于检测特异性CTL

第二十四章免疫学检测技术 211

样品



鞘液

红色荧光

振动的流动 细胞

分束器

绿色荧光



激光

电荷项圈 90°光散射

(颗粒)

前向光散射

(大小)

反射板

◎

收集管

图24-4 流式细胞仪工作原理

示意图

细胞悬液经特异性荧光抗体染色

后，在气体压力作用下，进入充满

鞘液的流动室。经鞘液包裹后，

细胞呈单行经流动室下端喷嘴喷

出，形成细胞液柱。液柱与聚焦

的激光束垂直相交，细胞受激光

激发，产生散射光，据此可确定细

胞的大小、颗粒度以及用于检测

表面标记的不同荧光。细胞流的

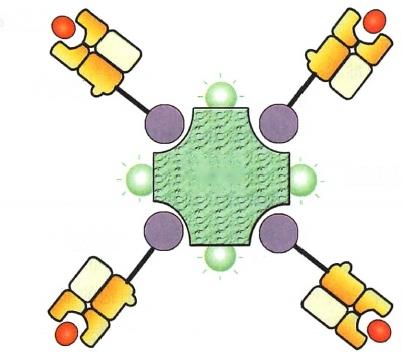
振动使其成带电荷的液滴，在反

射板作用和计算机控制下，液滴

偏转，可按设定的参数收集不同

的细胞群

废液



抗原肽

MHCI

亲和素

生物素

荧光素

**二、** **免疫细胞功能的测定**

检测T、B细胞的数量及功能可用于科学研究和某些疾病的辅助诊断、疗效观察。

**(** **一)** **T** **细胞功能测定**

**1.** **细胞增殖试验** T 细胞受到特异性抗原或有丝分裂原(PHA 、ConA) 刺激后发生增殖，可通过 以下三种方法检测细胞增殖的水平：

(1)形态计数法：T 细胞在体外培养时，受到有丝分裂原或特异性抗原刺激后，可出现体积增大、 细胞形态不规则、胞质增多、胞核松散及核仁增多等形态学的变化，对这些细胞计数，可了解T 细胞受 抗原刺激后的增殖能力。

(2)³H-TdR 或 1 -UdR 掺入法：T 细胞在增殖过程中，DNA 和 RNA 合成明显增加，如加入氘标记 的胸腺嘧啶核苷(³H-Thymidine riboside,³H-TdR)或¹2⁵I 标记的尿嘧啶核苷(12I-Uridine riboside,125I- UdR), 会被掺入DNA 分子中。细胞增殖水平越高，掺入的放射性核素越多。培养结束后收集细胞， 用液体闪烁仪或γ计数仪测定样本中放射性活性，可反映细胞的增殖水平。

212



第二十四章免疫学检测技术

(3)MTT 比色法：MTT 是一种噻唑盐，化学名为3- (4,5二甲基-2-噻唑)-2,5二苯基溴化四唑，为 一种淡黄色可溶性物质。 T 细胞增殖时，线粒体中的琥珀酸脱氢酶将MTT 还原为紫褐色的甲腊颗粒， 该颗粒被随后加入的二甲基亚砜所溶解，使细胞培养上清呈紫褐色用酶标仪测定OD 值，即反映活细 胞的相对数量。 MTT 法灵敏度低于放射性同位素掺入法，但操作简便，无放射性污染。

2. 迟发型超敏反应 (DTH) 的检测此方法为体内检测细胞免疫功能的简便易行的皮试方法。 其原理是外来抗原刺激机体产生免疫应答后，再用相同的抗原作皮试可导致迟发型超敏反应，T 细胞 活化并释放多种细胞因子，产生以单个核细胞浸润为主的炎症，局部发生充血、渗出，于24～48小时 发生，72小时达高峰。阳性反应表现为局部红肿和硬结，反应强烈的可发生水肿、甚至坏死。细胞免 疫正常者出现阳性反应，细胞免疫低下者则呈弱阳性或阴性反应。目前常用于检测某些病原微生物 感染、免疫缺陷病和肿瘤患者的免疫功能测定等。皮试常用的生物性抗原有结核菌素、念珠菌素、麻 风菌素、链激酶-链道酶和腮腺炎病毒等。

**(** **二** **)** **B** **细胞功能测定**

1. 可通过单向琼脂扩散法、ELISA、 速率比浊法等测定标本中IgG、IgA和 lgM 等各类Ig 的含量或 特异性。

2. 抗体形成细胞测定 常用溶血空斑试验。以绵羊红细胞(sheep red blood cell,SRBC)为抗原 免疫动物，4天后取其脾脏制备脾细胞悬液，内含分泌抗SRBC 的 B 细胞。将脾细胞和SRBC 在适量 琼脂糖液中混匀，倾注于平皿中培养，抗体形成细胞(antibody-forming cell,AFC)所产生的抗体与周围 的 SRBC 结合，当凝胶表面加入新鲜补体，使结合抗体的SRBC 激活补体而被溶解，在AFC 周围形成 SRBC 被溶解的透明区，即溶血空斑。 一个空斑代表一个抗体形成细胞(浆细胞),通过计算溶血空斑 数目可知分泌特异性抗体的 B 细胞的数目。也可用ELISPOT 法检测特异性抗体形成细胞(参考本章 细胞因子的检测)。

(三)细胞毒试验

细胞毒实验技术是检测 CTL、NK 等细胞杀伤靶细胞活性的一种细胞学技术。主要用于肿瘤免 疫、移植排斥反应和病毒感染等方面的研究。

1.⁵ |Cr 释 放 法 用Na₂'CrO₄ 标记靶细胞，当效应细胞杀伤靶细胞后，“Cr 可从被杀伤的靶细胞 释放到培养基中，用γ计数仪测定³Cr放射活性，应用公式可计算效应细胞的细胞毒活性。

2. 乳酸脱氢酶释放法 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)存在于细胞内，正常情况下不能 透过细胞膜。细胞受到损伤时细胞膜通透性改变，LDH 可从细胞内释放至培养液中。释放出来的 LDH 可催化底物如硝基氯化四氮唑蓝(nitrotetrazolium blue chloride,NBT)形成有色的甲基化合物，通 过读取上清液 OD 值，可计算出效应细胞的细胞毒活性。

3. 细胞染色法 在补体依赖性细胞毒试验中，细胞表面抗原与相应抗体(IgG、IgM)结合后，在补 体存在的情况下，通过激活补体损伤细胞膜，导致细胞溶解。用台盼蓝进行细胞染色，活细胞因为拒 染不着色，而损伤细胞因膜通透性增加，染料进入细胞而使细胞染成蓝色，通过显微镜计数蓝色死亡 细胞数所占总细胞的比率，判断细胞死亡率。

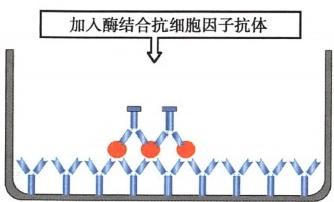
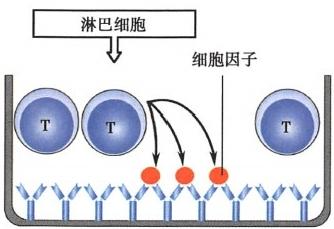
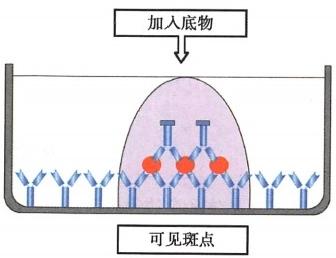
4. 凋亡细胞检测法 凋亡是一种重要的生理和病理过程，目前已有多种方法检测细胞凋亡。

(1)形态学检测法：凋亡细胞形态学特征表现为体积变小，细胞变圆，与周围细胞脱离、失去微绒 毛，胞质浓缩，内质网扩张，核仁消失，核染色质浓缩呈半月形或斑块状，出现核着边现象，最后细胞膜 内陷将细胞自行分割为多个外有胞膜包绕的凋亡小体。

(2)琼脂糖凝胶电泳法：凋亡细胞的DNA 被核酸内切酶在核小体之间切割，产生核小体(180~ 200bp) 及其倍数的寡核苷酸片段，在琼脂糖凝胶电泳时呈现梯状 DNA 区带图谱(DNA ladder band, 180～200bp 的倍数)。

(3)FACS: 正常细胞 DNA 为二倍体，细胞发生凋亡时由于 DNA 断裂成非二倍体或亚二倍体，故 在 FACS 的二倍体峰前出现一个亚二倍体峰。根据峰值大小可判断细胞凋亡的百分率。

(4)TUNEL 法：在细胞培养液中加入末端脱氧核苷酸转移酶(terminal deoxyribonucleotidyl trans-



第二十四章免疫学检测技术 **213**

ferase,TdT)和生物素标记的核苷酸(dUTP),TdT 可将含标记生物素的dUTP 连接至断裂的 DNA3 '末 端，利用亲和素-生物素-酶放大系统，在DNA 断裂处着色，显示凋亡细胞。

**(四)吞噬功能测定**

1. 硝基蓝四氮唑试验 NBT 是一种水溶性淡黄色染料。细胞在杀菌过程中产生反应性氧中间 物(ROI), 其中超氧阴离子(O₂ )能使被吞噬进细胞的NBT 还原成不溶性蓝黑色甲颗粒，沉积于胞 浆中，光镜下计数NBT 阳性细胞，可反映中性粒细胞的杀伤功能。

2. 巨噬细胞吞噬试验 将待测巨噬细胞与某种可被吞噬又易于计数的颗粒性物质(如鸡红细胞 或荧光标记的颗粒)混合温育后，颗粒物质被巨噬细胞吞噬，根据吞噬百分率即可反映巨噬细胞的吞 噬能力。

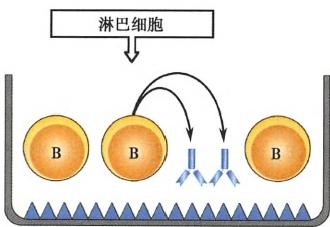
(五)细胞因子的检测

细胞因子的检测主要有生物活性检测法、免疫学检测法和分子生物学技术检测法。

1. 生物活性检测法 根据不同的细胞因子具有的不同的生物学活性，可采取相应的测定方法。

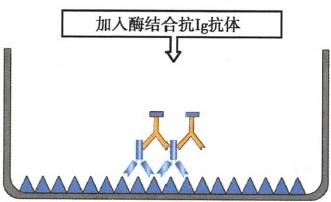
①细胞增殖或增殖抑制法：某些细胞必须依赖某种细胞因子才能生长。如 CTLL 细胞株的生长依赖

**A.检测B细胞分泌特异性抗体** **B.检测T细胞产生的细胞因子**



抗细胞因子抗体包被固相

抗原包被固相



|  |
| --- |
| **可见斑点** |

图24-6 ELISPOT示意图

A. 用已知抗原包被固相，加入B 细胞，温育后洗去细胞，如B 细胞产生特异性抗体，则与已包 被的抗原结合，再加入酶标记二抗，加底物见显色斑点；B. 用已知抗细胞因子抗体包被固相， 加入T 细胞，温育后洗去细胞，如待检效应细胞产生相应细胞因子，则与包被的抗体结合，再 加入酶标记抗该细胞因子抗体，加底物见显色斑点

214



第二十四章 免疫学检测技术

IL-2;而另外一些细胞因子能抑制细胞株的增殖，如IL-1对黑色素瘤细胞A352 具有抑制作用。细胞 增殖或细胞抑制程度与所加细胞因子的含量正相关，通过³'H-TdR掺入法或 MTT 法测定细胞增殖或 生长抑制水平，并与标准品进行对比，可知样本中所测细胞因子的含量。②细胞病变抑制法：常用于 检测干扰素的抗病毒活性。体外培养细胞中，加入含干扰素的检测标本后，再加入病毒液感染细胞， 干扰素可抑制病毒感染细胞，可通过染料染色方法测得存活细胞的相对数量，进而计算出待检标本中 干扰素的活性。

2. 免疫学检测法①几乎所有的细胞因子都可以用ELISA(双抗体夹心法)进行检测。在试验 中包被抗体和酶标抗体一般是抗同一细胞因子分子上两种不同表位的单克隆抗体；②胞内细胞因子 检测法：是采用流式细胞术检测细胞内的细胞因子。其基本原理是将细胞用特定抗原或多克隆激活 剂(如离子霉素)激活的同时用分泌抑制剂(如莫能霉素)抑制细胞因子释放，使其累积在细胞内，然 后对细胞进行固定和破膜，用荧光素标记的抗细胞因子抗体染色，再通过流式细胞术检测不同细胞亚 群中的细胞因子，了解不同细胞亚群的状态；③酶联免疫斑点试验(enzyme linked immunospot,ELIS- POT):该法可用于检测B 细胞特异性抗体及T 细胞产生的细胞因子。其基本原理是用已知细胞因子 的抗体包被固相载体，加入待检的效应细胞，孵育一定时间后洗去细胞，如待检效应细胞产生相应细 胞因子，则与已包被的抗体结合，再加入酶标记抗该细胞因子抗体，最后加底物显色(图24-6,动画 24-3“ELISPOT示意图”)该法用于单一效应细胞分泌的某一种细胞因子的测定。 一般选择硝酸纤维 素膜(NC) 或聚偏二氟乙烯(PVDF) 膜覆盖微量反应板作为固相，在分泌相应细胞因子的细胞所在局 部呈现有色斑点， 一个斑点表示一个分泌相应细胞因子的细胞，通过计数可推算出某种细胞因子产生 细胞的频率。随着自动成像分析系统和商品化试剂的出现，该法的应用更加广泛，如测定产生细胞因 子的抗原特异性CTL、Th1、Th2和Th17等亚群。

3. 分子生物学技术检测法 免疫 PCR(immuno PCR,Im-PCR)法是对微量细胞因子进行检测的 方法。该技术将实时聚合酶链反应(real-time PCR)体外核酸的指数扩增技术和抗原抗体反应的高度 特异性结合在一起，微量抗原抗体反应被一个无关的DNA 片段间接扩增、放大，从而将低丰度的待检 基因扩增到常规方法可以检测的水平。首先在固相载体上包被捕获抗体，然后加入待检标本，再加入 DNA 标记的抗该细胞因子的抗体，洗涤后经PCR 扩增，如果标本中没有待检细胞因子，则无DNA 产 物，反之，可对微量细胞因子进行定性和定量。 PCR 扩增产物检测常用非特异性荧光染料或荧光标记 的序列特异性DNA 探针。



**本** **章** **小** **结**

体外进行抗原/抗体检测的基本原理是抗原抗体的结合具有高度特异性，据此可用已知的抗 原/抗体检测未知的抗体/抗原。体外抗原抗体反应的方法很多，其中，免疫标记技术因为具有可 定性、定量和敏感性更高等优点而被广泛应用。对免疫细胞可进行体外分离和鉴定，如检测不同 的细胞群、亚群，对细胞进行计数检测和功能评价等，其检测结果可为临床疾病诊断和治疗提供有 价值的信息。



**思** **考** **题**

1. 简述体外抗原抗体反应的特点及影响的因素。

2.检测未知抗体可应用哪些免疫学方法?

3. 用标记抗体或抗原进行的抗原抗体反应的常用方法有哪些?

4. 简述细胞毒试验的基本原理。

5.检测细胞凋亡的基本方法有哪些?

(李殿俊)







**第二十五章免疫学防治**

免疫学理论和技术在预防医学和临床医学中已得到广泛应用，取得了卓著成效。新型疫苗、免疫 治疗新方法的研究方兴未艾，有着广阔的应用前景。

**第一节** **免** **疫** **预** **防**

用免疫的方法预防传染病有着悠久的历史。接种牛痘苗在全球消灭了天花，是用免疫预防的方 法消灭传染病的最好例证。随着卫生状况的改善和计划免疫的实施，传染病的预防取得了巨大成就。 同时，免疫预防已扩大到传染病以外的其他领域，疫苗的内涵及应用也进一步拓展。

适应性免疫的获得方式有自然免疫和人工免疫两种。自然免疫主要指机体感染病原体后建立的 适应性免疫，也包括胎儿或新生儿经胎盘或乳汁从母体获得抗体。人工免疫则是人为地使机体获得 适应性免疫，包括两种：人工主动免疫(artificial active immunization)是用疫苗接种机体，使之主动产生 适应性免疫应答，从而预防或治疗疾病的措施；人工被动免疫(artificial passive immunization)是给人体 注射含特异性抗体如抗毒素(antitoxin)等制剂，使之被动获得适应性免疫应答，以治疗或紧急预防疾 病的措施。(动画25-1“主动免疫和被动免疫的基本作用原理”)

**一、疫苗制备的基本要求**

免疫预防(immunoprophylaxis)是人工主动免疫的主要目的，其主要措施是接种疫苗。疫苗( vac- cine)是接种后能使机体对相应疾病产生免疫力的生物制剂类的统称。疫苗制备的基本要求是：

1. 安 全 疫苗常规用于健康人群，特别是儿童的免疫接种，直接关系到人类的健康和生命安全， 因此其设计和制备均应保证安全性。灭活疫苗菌种为致病性强的微生物，应灭活彻底，并避免无关蛋 白和内毒素的污染；活疫苗的菌种要求遗传性状稳定，无回复突变，无致癌性；各种疫苗应减少接种后 的副作用，优选口服接种或尽量减少注射次数。

2. 有效 疫苗应具有很强的免疫原性，接种后能引起保护性免疫，使群体的抗感染能力增强。 在疫苗设计中须考虑两个问题： 一是保护性免疫是以体液免疫为主还是细胞免疫为主，或二者兼备； 二是能引起显著的免疫记忆，使保护性免疫长期维持。例如，口服脊髓灰质炎疫苗不仅能诱导中和抗 体的产生，而且有很好的免疫记忆性，初次免疫后半年以上仍有高水平的适应性免疫应答。用细菌的 多糖成分免疫婴幼儿，18月龄以下者几乎都不产生抗体；但将细菌多糖连接于白喉类毒素后再免疫， 效果十分显著。这是由于白喉类毒素提供了T 细胞识别的表位，将细菌多糖引起的非T 细胞依赖性 抗体应答转变为T 细胞依赖性抗体应答。模拟自然感染途径接种，除引起体液免疫和细胞免疫外，还 可引起黏膜免疫，抵抗经黏膜入侵的病原体。细胞因子等新型佐剂与疫苗共同使用，可以调节免疫应 答的类型，增强免疫效果。

3. 实用 疫苗的可接受性十分重要，否则难以达到接种人群的高覆盖率。在保证免疫效果的前 提下尽量简化接种程序，如口服疫苗、多价疫苗和联合疫苗。同时要求疫苗易于保存运输，价格低廉。

**二、疫苗的种类及其发展**

第一代传统疫苗包括灭活疫苗、减毒活疫苗和类毒素；第二代疫苗包括由微生物的天然成分及其

216



第二十五章 免疫学防治

产物制成的亚单位疫苗和将能激发免疫应答的成分基因重组而产生的重组蛋白疫苗；第三代疫苗的 代表为基因疫苗。随着免疫学、生物化学、生物技术和分子微生物学的发展，疫苗的研制进入新的 阶段。

(一)疫苗的种类

1. 灭活疫苗 (inactivated vaccine) 又称死疫苗，是选用免疫原性强的病原体，经人工大量培 养后，用理化方法灭活制成。死疫苗主要诱导特异抗体的产生，为维持血清抗体水平，常需多次接种， 有时会引起较重的注射局部和(或)全身反应。由于灭活的病原体不能进入宿主细胞内增殖，不能通 过内源性抗原提呈诱导 CTL 的产生，免疫效果有一定局限性。

2. 减毒活疫苗 (live-attenuated vaccine) 是用减毒或无毒力的活病原微生物制成。传统的 制备方法是将病原体在培养基或动物细胞中反复传代，使其失去或明显降低毒力，但保留免疫原性。 例如，牛型结核杆菌在人工培养基上多次传代后制成卡介苗。活疫苗接种类似隐性感染或轻症感染， 病原体在体内有一定的生长繁殖能力，免疫效果良好、持久，除诱导机体产生体液免疫外，还产生细胞 免疫，经自然感染途径接种还形成黏膜局部免疫。其不足之处是疫苗在体内存在着回复突变的危险， 但在实践中十分罕见。免疫缺陷者和孕妇一般不宜接种活疫苗。

3. 类毒素 (toxiod) 是用细菌的外毒素经0.3%~0.4%甲醛处理制成。因其已失去外毒素的 毒性，但保留免疫原性，接种后能诱导机体产生抗毒素。

4. 亚单位疫苗 (subunit vaccine) 是去除病原体中与激发保护性免疫无关的成分，保留有效 免疫原成分制作的疫苗。有效免疫成分可以通过理化方法裂解病原体获得，也可以利用DNA 重组技 术制备。通过DNA 重组技术制备的亚单位疫苗又称为重组抗原疫苗(recombinant antigen vaccine)。 重组抗原疫苗不含活的病原体或病毒核酸，安全有效，成本低廉，目前获准使用的有重组乙型肝炎病 毒表面抗原疫苗、重组口蹄疫疫苗和重组莱姆病疫苗等。

**5.** **结合疫苗** **(conjugate** **vaccine)** 细菌荚膜多糖属于TI 抗原，不需 T 细胞辅助即可直接刺

激 B 细胞产生 IgM 类抗体，对婴幼儿的免疫效果很差。结合疫苗是将细菌荚膜多糖连接于其他抗原 或类毒素，为细菌荚膜多糖提供了蛋白质载体，使其成为TD 抗原。结合疫苗能引起T、B 细胞的联合 识别，B 细胞可产生 IgG 类抗体，明显提高了免疫效果。目前已获准使用的结合疫苗有b 型流感杆菌 疫苗、脑膜炎球菌疫苗和肺炎球菌疫苗等。

**6.DNA** **疫苗** **(DNA** **vaccine)** 是用编码病原体有效免疫原的基因与细菌质粒构建成重组 体，经注射等途径进入机体，重组质粒可转染宿主细胞，使其表达能诱导有效保护性免疫应答的抗原， 从而诱导机体产生适应性免疫。除感染性疾病外，肿瘤的DNA 疫苗也在研制中。 DNA 疫苗只能用于 表达蛋白质抗原，不能表达多糖抗原和脂类抗原。 DNA 疫苗在体内可持续表达，可诱导体液免疫和 细胞免疫，维持时间长，是疫苗研制的发展方向之一。

**7.** **重组载体疫苗** **(recombinant** **vector** **vaccine)** 是将编码病原体有效免疫原的基因插入载 体(减毒的病毒或细菌)基因组中，接种后，随疫苗株在体内的增殖，大量表达所需的抗原。如果将多 种病原体的有关基因插入载体，则成为可表达多种保护性抗原的多价疫苗。目前使用最广的载体是 痘苗病毒，用其表达的外源基因很多，已用于甲型和乙型肝炎、麻疹、单纯疱疹、肿瘤等疫苗的研究。

**(二)新型疫苗的发展**

因需求，人们设计了多种新型疫苗。合成肽疫苗(synthetic peptide vaccine)是根据有效免疫原的 氨基酸序列，设计和合成的免疫原性多肽，以期用最小的免疫原性肽激发有效的适应性免疫应答。食 用疫苗(edible vaccine)是用转基因方法，将编码有效免疫原的基因导入可食用植物细胞的基因组中 免疫原即可在植物的可食用部分稳定的表达和积累，人类和动物通过摄食达到免疫接种的目的。黏 膜疫苗(mucosal vaccine)是可通过黏膜途径接种的疫苗，这类疫苗不仅诱导黏膜局部免疫，同时诱导 全身免疫。透皮疫苗(transdermal vaccine)是将抗原和佐剂接种于完整皮肤表面，通过表皮的朗格汉 斯细胞识别、加工抗原并将其提呈给T 细胞，从而引发强烈的体液免疫和细胞免疫。治疗性疫苗

第二十五章 免疫学防治 **217**

(therapeutic vaccine)是具有治疗作用的新型疫苗，主要应用于慢性感染、肿瘤、自身免疫病、移植排斥 等患者，兼具治疗和预防功能。初次免疫-加强免疫策略(prime-boost strategies)是序贯接种两种不同 类型但来自同一抗原的疫苗，可刺激机体产生强烈的细胞免疫，常用的方案是DNA 疫苗联合重组载 体疫苗或DNA 疫苗(或重组载体疫苗)联合蛋白类疫苗。

**(三)佐剂**

作为非特异性免疫增强剂，佐剂可显著增强疫苗接种后的免疫效应或改变免疫应答的类型。新 型疫苗的发展，不仅依赖于新型疫苗种类和设计策略，还依赖于佐剂的发展和创新。传统的减毒活疫 苗和灭活疫苗由于具有很好的免疫原性而无需佐剂辅助，而亚单位疫苗、DNA 疫苗、合成肽疫苗等新 型疫苗免疫原性有限，需要辅以佐剂才能发挥长期有效的保护作用。佐剂可以增强并延长疫苗诱导 的免疫应答，减少疫苗中抗原用量和接种次数，提高疫苗在新生儿、老年人以及其他免疫功能低下人 群中的免疫效能。

**三、** **疫苗的应用**

疫苗的发展和应用已从预防传染病扩展到许多非传染病领域，它已经不再是单纯的预防制剂，通 过调整机体的免疫功能，疫苗已成为有前途的治疗性制剂。

**1.** **抗感染和计划免疫** 计划免疫(planed immunization) 是根据某些特定传染病的疫情监测和人 群免疫状况分析，有计划地用疫苗进行免疫接种，预防相应传染病，最终达到控制乃至消灭相应传染 病的目的而采取的重要措施。

我国儿童计划免疫的常用疫苗有：卡介苗、脊髓灰质炎疫苗、百白破疫苗、麻疹活疫苗和乙型肝炎 疫苗。2007年国家扩大了计划免疫免费提供的疫苗种类，在原有的“五苗七病”基础上增加到预防15 种传染病(表25-1)。新增了甲型肝炎疫苗、乙脑疫苗、A 群流脑多糖疫苗、麻风疫苗、麻腮风疫苗、A+ C 群流脑多糖疫苗、钩体病疫苗、流行性出血热疫苗和炭疽疫苗等。我国的计划免疫工作取得了显著 成绩，传染病的发病率大幅度下降。

**表25-1** **国家免疫规划疫苗接种程序表**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **疫苗名称** | **第一次** **第二次** | **第三次** | **加** **强** | **预防传染病** |
| 卡介苗 | 出生 |  |  | 结核病 |
| 乙肝疫苗 | 出 生 1 月 龄 | 6 月 龄 |  | 乙型病毒性肝炎 |
| 脊髓灰质炎疫苗 | 2 月 龄 3 月 龄 | 4 月 龄 | 4 周 岁 | 脊髓灰质炎 |
| 百白破疫苗 | 3 月 龄 4 月 龄 | 5 月 龄 | 18～24月龄 | 百日咳、白喉、破伤风 |
| 白破疫苗 | 6 周 岁 |  |  | 白喉、破伤风 |
| 麻风疫苗 | 8 月 龄 |  |  | 麻疹、风疹 |
| 麻腮风疫苗 | 18～24月龄 |  |  | 麻疹、流行性腮腺炎、风疹 |
| 乙脑疫苗 | 8 月 龄 2 周 岁 |  |  | 流行性乙型脑炎 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| A群流脑疫苗 | 6～18月龄(1、2次间隔3个月) | 流行性脑脊髓膜炎 |
| A+C群流脑疫苗 | 3 周 岁 6 周 岁 | 流行性脑脊髓膜炎 |
| 甲肝疫苗 | 18月龄 | 甲型肝炎 |

**以上为儿童免疫规划疫苗，以下为重点人群接种疫苗**

出 血 热 双 价 纯 化

疫苗

炭疽减毒活疫苗

钩体灭活疫苗

出血热

炭 疽

钩体病



218



第二十五章 免疫学防治

除了国家免疫规划疫苗，还有儿童或成人自愿自费接种的抗感染疫苗，如：B 型流感嗜血杆菌疫 苗、23价肺炎球菌多糖疫苗、轮状病毒疫苗、流行性感冒疫苗、肠道病毒71 型疫苗、戊型肝炎疫苗等用 来预防肺炎、轮状病毒感染、流行性感冒、手足口病、戊型病毒性肝炎等疾病。

不少传染病仍缺乏有效疫苗，如疟疾、结核病、艾滋病、埃博拉出血热、严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome,SARS)和禽流感等。针对它们的新型疫苗研发仍是重要的预防手 段，任重而道远。

2. 抗肿瘤 一些病原微生物的感染与肿瘤的发生密切相关，这些微生物的疫苗可被视作是肿瘤 疫苗。例如，EB 病毒疫苗可预防鼻咽癌，人乳头瘤病毒疫苗可预防宫颈癌，目前针对预防宫颈癌的2 价人乳头瘤病毒疫苗已经被自费用于市场。治疗性疫苗是根据肿瘤免疫学理论，以增强机体的抗肿 瘤免疫应答或直接杀伤肿瘤细胞达到治疗目的的疫苗，包括肿瘤抗原疫苗和肿瘤抗原荷载的树突状 细胞疫苗等。

**第二节** **免** **疫** **治** **疗**

免疫治疗(immunotherapy)是指利用免疫学原理，针对疾病的发生机制，人为地干预或调整 机体的免疫功能，达到治疗疾病目的所采取的措施。传统的免疫治疗分类方法按免疫增强或抑 制疗法，主动或被动免疫治疗，特异或非特异免疫治疗分类，各类之间互相交叉。随着近年来生 物技术的发展，已能制备多种重组细胞因子或免疫细胞用于临床治疗，这些进展更新了免疫治 疗的概念。免疫治疗的基本策略是从分子、细胞和整体水平干预或调整机体的免疫功能。研究 方向主要包括：①干预分子的研发：治疗性疫苗、基因工程抗体、细胞因子、受体/配体及其拮抗 剂、信号传导分子及其拮抗剂等。②对免疫细胞的干预和过继细胞转输：前者包括调控免疫细 胞的分化和增殖、调控细胞的迁移、调控细胞的活化和凋亡等；后者包括输入改造过的树突状细 胞、干细胞、各种淋巴细胞、巨噬细胞等。③增强或抑制整体免疫功能：如应用免疫增强剂或免 疫抑制剂，诱导免疫应答或耐受等。

**一、分子治疗**

分子治疗指给机体输入分子制剂，以调节机体的免疫应答，例如使用抗体、细胞因子以及微生物 制剂等。

**(** **一)分子疫苗**

治疗性疫苗包括肿瘤抗原疫苗和微生物抗原疫苗。人工合成的肿瘤相关抗原多肽能激活特异性 T 细胞，诱导特异性CTL 的抗瘤效应；乙型肝炎多肽疫苗同样可诱导抗病毒感染的免疫效应。

**(** **二** **)** **抗** **体**

**1.** **多克隆抗体** 用传统方法将抗原免疫动物制备的血清制剂，包括以下两类。

(1)抗感染的免疫血清：抗毒素血清主要用于治疗和紧急预防细菌外毒素所致疾病；人免疫球蛋 白制剂主要用于治疗丙种球蛋白缺乏症和预防麻疹、传染性肝炎等。

(2)抗淋巴细胞丙种球蛋白：用人T 细胞免疫动物制备免疫血清，再从免疫血清中分离纯化免疫 球蛋白，将其注入人体，在补体的参与下使T 细胞溶解破坏。该制剂主要用于器官移植受者，阻止移 植排斥反应的发生，延长移植物存活时间，也用于治疗某些自身免疫病。

**2.** **单克隆抗体(单抗)** 1986年美国FDA批准了第一个治疗用的抗 CD3 鼠单抗进入市场，但 鼠源性的抗体不仅不能很好地激活人体的效应系统，而且会促使人体产生人抗鼠抗体，影响治疗。随 着分子生物学技术的发展，实现了对抗体的人源化改造，使得治疗性单抗的制备及应用进入了新的阶

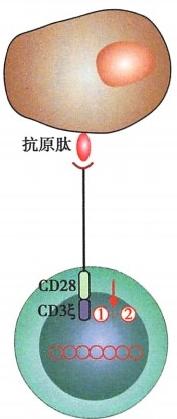
段。目前美国FDA 已批准了多个治疗性抗体，用于治疗肿瘤、自身免疫病、感染性疾病、心血管疾病

和抗移植排斥等(表25-2)。



第二十五章 免疫学防治 219

|  |
| --- |
| **表25-2** **美** **国FDA** **已批准生产和临床使用的单克隆抗体(2017年11** **月)** |
| **治疗性抗体名称(括号内为商品名)**  **适应证** |
| **肿瘤** |
| |  |  | | --- | --- | | 抗 CD20(Rituxan,Zevalin,Bexxar,Arzerra) | 非霍奇金淋巴瘤 | | 抗 HER2/CD340(Herceptin) | 转移性乳腺癌 | | 抗 CD33(Mylotarg) | 急性髓样细胞白血病 | | 抗 CD52(Campath) | B 细胞白血病、T 细胞白血病和T 细胞淋巴瘤 | | 抗 EGFR(Erbitux,Vectibix) | 转移性结肠直肠癌和头颈部肿瘤 | | 抗 RANKL(Prolia/Xgeva) | 预防已经转移并损害骨质的肿瘤患者的骨骼相关事件 | | 抗 PD-1(Keytruda/Opdivo) | 黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈鳞状细胞等 | | 抗 PD-L1(Tecentriq) | 膀胱癌、非小细胞肺癌 | | 抗 CTLA-4(Yervoy) | 晚期黑色素瘤 | |
| **急性移植排斥反应** |
| 抗 CD3(Orthoclone OKT3)  肾移植后急性排斥反应 肾移植后急性排斥反应  抗 CD25(Zanapax,Simulect) |
| **自身免疫病和过敏性疾病**  Crohn 病，类风湿关节炎、银屑病性关节炎、溃疡性结肠炎、  抗 TNF-a(Remicade,Humira,Simponi)  抗 IgE(Xolair)  抗 CD1la(Raptiva)  抗α4整合素(Tysabri)  抗 VEGF(Lucentis)  抗 CD45RO\*(Amevive)  抗 TNF(Cimzia)  抗 ⅡL-1β(Iaris)  抗 IL-12/IL-23(Stelara)  人源型抗C5(Soliris)  强直性脊柱炎  持续性哮喘  斑状牛皮癣  多发性硬化症  年龄相关性黄斑病变  银屑病及其他自身免疫紊乱疾病  类风湿关节炎  自身炎症性疾病  中度至严重的斑块性银屑病的成年患者 阵发性睡眠性血红蛋白尿症 |
| **其他** |
| |  |  | | --- | --- | | 抗 gpⅡb/Ⅲa(ReoPro) | 预防冠状动脉血管成形术中发生血栓 | | 抗呼吸道合胞病毒(Synagis) | 预防儿童在高危期呼吸道合胞病毒感染 | | 抗 IgGI(OncoScint) | 检测结直肠腺癌和卵巢上皮细胞癌，诊断乳房癌、肺小细胞 癌、胰腺癌、胃癌和食管癌 | | 抗 PSMA(ProstaScint) | 评估疑有复发的前列腺患者、用于患者的分期 | | 抗 CEA(CEA-Scan) | 检测原发性、结直肠癌转移，乳腺癌淋巴转移 | | 抗肌凝蛋白单株(Myoscint) | 心肌梗死引起的胸痛定位、心肌梗死和心肌炎的造影 | | 抗 SCLC 抗体片段-NR-LU-10-Fab(Verluma) | 诊断常规方法检查经常无效的小细胞肺癌 | | 抗 CD15(NeutroSpec) | 用于阑尾炎疑似患者的鉴别诊断 | |
| (1)抗细胞表面分子的单抗：这类抗体能识别表达该分子的免疫细胞，在补体的参与下使细胞溶 解。例如，抗CD20 单 抗 可 选 择 性 破 坏B 细胞，已用于治疗B 细胞淋巴瘤。近年来，应用针对免疫细 胞 检 测 点(immune checkpoint)分 子PD-1、CTLA-4 的单抗，阻断它们对免疫应答的抑制效应，已成为有 效的抗肿瘤免疫治疗手段，在晚期黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈鳞状细胞癌等实体瘤治疗方面取得 了显著的疗效。  ( 2 ) 抗 细 胞 因 子 的 单 抗 ：TNF- α 是重要的炎症介质。抗TNF- α 单 抗 可 特 异 阻 断TNF- α 与 其 受 体 的结合，减轻炎症反应，已成功用于治疗类风湿关节炎等慢性炎症性疾病。  (3)抗体靶向治疗：以肿瘤特异性单抗为载体，将放射性核素、化疗剂以及毒素等细胞毒性物质 靶向携带至肿瘤病灶局部，可特异地杀伤肿瘤细胞，而对正常细胞的损伤较轻。 |



第二十五章 免疫学防治

220

(三)细胞因子

1. 细胞因子治疗重组细胞因子已用于肿瘤、感染、造血障碍等疾病的治疗。例如，IFN- α对 毛 细胞白血病的疗效显著；G-CSF 和 GM-CSF 用于治疗各种粒细胞低下等。

**2.** **细胞因子及其受体的拮抗疗法** 通过抑制细胞因子的产生、阻止细胞因子与相应受体结合或 阻断结合后的信号转导，拮抗细胞因子发挥生物学效应。例如重组I 型可溶型TNF 受 体(rsTNFRI)

可减轻类风湿关节炎的炎症损伤，也可缓解感染性休克。

**二、** **细胞治疗**

细胞治疗指给机体输入细胞制剂，以激活或增强机体的特异性免疫应答，例如使用细胞疫苗、干 细胞移植、过继免疫细胞治疗等。

**(** **一** **)细胞疫苗**

**1.** **肿瘤细胞疫苗** 灭活瘤苗是用自体或同种肿瘤细胞经射线、抗代谢药物等理化方法处理，抑 制其生长能力，保留其免疫原性。异构瘤苗则将肿瘤细胞用过碘乙酸盐或神经氨酸酶处理，以增强瘤 细胞的免疫原性。

**2.** **基因修饰的瘤苗** 将肿瘤细胞用基因修饰方法改变其遗传性状，降低致瘤性，增强免疫原性。 例如，将编码HLA 分子、共刺激分子(如CD80/CD86)、 细胞因子(如IL-2、IFN- γ、GM-CSF)的基因转染 肿瘤细胞，注入体内的瘤苗将表达这些免疫分子，从而增强抗瘤效应。

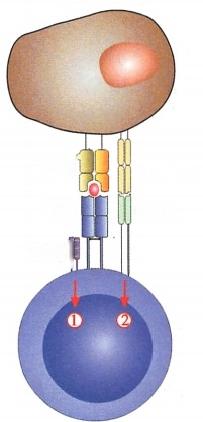
**3.** **树突状细胞疫苗** 使用肿瘤提取物抗原或肿瘤抗原多肽等体外刺激树突状细胞，或用携带肿 瘤相关抗原基因的病毒载体转染树突状细胞，再回输给患者，可有效激活特异性抗肿瘤的免疫应答， 目前临床已经批准使用的是荷载有前列腺抗原PSA 的自体树突状细胞疫苗。大部分基于树突状细胞 疫苗的治疗处于临床前试验阶段。

**(二)过继免疫细胞治疗**

自体淋巴细胞经体外激活、增殖后回输患者，直接杀伤肿瘤或激发机体抗肿瘤免疫效应，称为过 继免疫细胞治疗，是基于适应性免疫应答理论的被动免疫疗法，近年来发展迅猛，以TIL、CAR-T、TCR- T 以 及BiTE 为代表，已在临床试验中显现出可喜效应，其中针对白血病抗原CD19 分子的CAR-T 治 疗已经被批准应用于临床。图25-1 列举了在过继免疫细胞治疗中的四种类型。

笔记

**肿瘤细胞**

**pMHC**

CD80/86

CD28

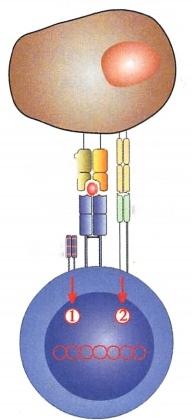
**TCR**

CD35

TIL

**肿瘤细胞**

**肿瘤细胞**

pMHC]

CD80/86

TCR

CD28

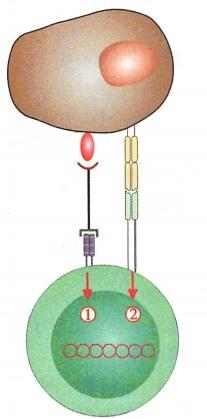
CD35

CAR-T

TCR-T

图25-1 不同类型的过继免疫细胞转输治疗肿瘤

**肿瘤细胞**



抗原肽

CD80/86

CD28

CD35

BiTE-T



第二十五章 免疫学防治 **221**

1. 肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infitrating lymphocyte,TIL)治 疗 指分离患者肿瘤组织中的 淋巴细胞，经体外不同细胞因子刺激，以培养扩增大量抗肿瘤活性T 细胞，再回输患者治疗肿瘤。 TIL 的治疗必须满足以下因素：①须有足够量的肿瘤组织，常用实体瘤为治疗对象；②能获得一定数量的 TIL,并且以效应细胞为主；③能体外高效扩增。

**2.TCR-T(T** **cell** **receptor-engineered** **T)** 是指通过基因工程技术，用已识别特定肿瘤抗原 的 TCR 修饰T 细胞，可使T 细胞拥有预设抗原特异性，赋予T 细胞识别并杀伤肿瘤细胞的能力。但 是，由于功能性TCR-T 过继转输体内后可能会通过各种胸腺耐受机制被清除或失能，现有的一个策略 是鉴定出功能性T 细胞克隆，进而克隆其异二聚体TCR, 将其表达于异种来源T 细胞表面，使之既可 识别自身TCR 又可识别外源转入TCR。

3. 嵌合抗原受体修饰的T 细胞(chimeric antigen receptor T cell,CAR-T) 是直接将可以识 别肿瘤抗原的抗体片段基因与T 细胞活化所需信号分子胞内段(包括CD3ζ链 、CD28 和4-1BB 等共 刺激分子)基因结合，构建成嵌合抗原受体(CAR), 通过基因转导的方式导入T 细胞，赋予了CAR-T 识别肿瘤抗原并迅速活化杀伤肿瘤细胞的能力，同时又规避了MHC 限制性。目前，CAR-T 主要应用 于非实体瘤的治疗。

**4.** **双特异性T** **细胞衔接子** **(bispecific** **T** **cell** **engagers,BiTE**) 是把针对肿瘤抗原的单链 抗体(single-chain antibody fragment,ScFv)与针对T 细胞表面分子(一般选择CD3) 的 ScFv 串联起来， 表达成具有双特异性的抗体组分，拉近了T 细胞与肿瘤细胞之间的距离，有效激活了T 细胞，使其对 肿瘤细胞产生直接杀伤。

**(三)干细胞移植**

干细胞是具有多种分化潜能，自我更新能力很强的细胞，在适当条件下可被诱导分化为多种细胞 组织。因此，干细胞的研究在基础领域和临床应用中具有重要的理论和实践意义。干细胞移植已经 成为肿瘤、造血系统疾病、自身免疫病等的重要治疗手段。移植所用的干细胞来自于HLA 型别相同 的供者，可采集骨髓、外周血或脐血，分离CD34\* 干/祖细胞。也可进行自体干细胞移植。

**三、生物应答调节剂与免疫抑制剂**

**(一)生物应答调节剂**

生物应答调节剂(biological response modifer,BRM)指具有促进免疫功能的制剂，通常对免疫功能 正常者无影响，而对免疫功能异常，特别是免疫功能低下者有促进作用。自1975年提出BRM 的概念 以来，BRM 的研究发展迅速，在免疫治疗中占有重要地位，已广泛用于肿瘤、感染、自身免疫病、免疫 缺陷病等的治疗。制剂包括治疗性疫苗、单克隆抗体、细胞因子、微生物及其产物、人工合成分子等 (表25-3)。

**表25-3** **主要生物应答调节剂**

**举** **例**

**种** **类**

细菌产物

合成性分子

细胞因子

激 素

**主要作用**

活化巨噬细胞、NK细胞

诱导产生IFN

活化巨噬细胞、NK细胞

增强胸腺功能

卡介苗、短小棒状杆菌、胞壁酰二肽、二霉菌酸酯海藻糖

吡喃共聚物、马来酐二乙烯醚(MEV)、嘧啶、聚肌胞苷酸

IFN- α、IFN- β、IFN- γ、IL-2

胸腺素、胸腺生成素

某些化学合成药物以及中药制剂也具有免疫促进作用。例如，左旋咪唑原为驱虫剂，后来发现其 能激活吞噬细胞的吞噬功能，促进T 细胞产生 IL-2等细胞因子，增强NK 细胞的活性。西咪替丁和中 药提取物如黄芪多糖、人参多糖等可促进淋巴细胞转化，增强细胞的免疫功能。

**1.** **微生物制剂** 包括卡介苗(BCG)、短小棒状杆菌、丙酸杆菌、链球菌低毒菌株、金葡菌肠毒素 超抗原、伤寒杆菌脂多糖等，具有佐剂作用或免疫促进作用。例如BCG 能活化巨噬细胞，增强其吞噬

222 第二十五章 免疫学防治

杀菌能力，促进L-1、IL-2、IL-4、TNF等细胞因子的分泌，增强NK 细胞杀伤活性；革兰氏阳性菌细胞壁 成分脂磷壁酸，食用菌香菇以及灵芝多糖则可促进淋巴细胞的分裂增殖，促进细胞因子的产生，已作 为传染病、肿瘤的辅助治疗药物。

2. 胸腺肽 是从小牛或猪胸腺提取的可溶性多肽混合物，包括胸腺素、胸腺生成素等，对胸腺内 T 细胞的发育有辅助作用。因其无种属特异性及无明显副作用，常用于治疗细胞免疫功能低下的患 者，如病毒感染、肿瘤等。临床上主要应用的是胸腺五肽和胸腺素α1。

(二)免疫抑制剂

免疫抑制剂能抑制机体的免疫功能，常用于防止移植排斥反应的发生和自身免疫病的治疗。

1. 化学合成药物

(1)糖皮质激素：具有明显的抗炎和免疫抑制作用，对单核/巨噬细胞、T 细胞、B 细胞都有较强的 抑制作用。常用于治疗炎症、超敏反应性疾病和移植排斥反应。

(2)环磷酰胺：属烷化剂抗肿瘤药物，其主要作用是抑制DNA 复制和蛋白质合成，阻止细胞分 裂 。T、B细胞活化后进入增殖、分化阶段对烷化剂敏感，环磷酰胺可抑制体液免疫和细胞免疫，主要 用于治疗自身免疫病、移植排斥反应和肿瘤。

(3)硫唑嘌呤：属嘌呤类抗代谢药物，主要通过抑制DNA、 蛋白质的合成，阻止细胞分裂，对细胞 免疫、体液免疫均有抑制作用，常用于防治移植排斥反应。

**2.** **微生物制剂**

(1)环孢素(cyclosporin A,CsA):商品名新山地明，是真菌代谢产物的提取物，目前已能化学合 成。主要通过阻断T 细胞内IL-2基因的转录，抑制Ⅱ-2依赖的T 细胞活化，是防治移植排斥反应的 首选药物。

(2)他克莫司(FK-506):FK-506 属大环内酯抗生素，为真菌产物。其作用机制与CsA 相近，但作 用比CsA 强10～100倍，而且对肾脏的毒性较小，用于抗移植排斥反应有良效。

(3)吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil,MMF):一种强效、新型免疫抑制剂，商品名骁悉。它是 麦考酚酸(mycophenolic acid,MPA)的2-乙基酯类衍生物，体内脱酯后形成的MPA 能抑制鸟苷的合 成，选择性阻断T 和 B 淋巴细胞的增殖，用于移植排斥反应和自身免疫病。

(4)西罗莫司(rapamycin):属抗生素类免疫抑制剂，可能通过阻断IL-2诱导的T 细胞增殖而选 择性抑制T 细胞，用于抗移植排斥反应。



**本** **章** **小** **结**

用人工免疫的方法使机体获得适应性免疫应答，常用的制剂是疫苗。作为非特异性免疫增强剂， 佐剂可有效诱导和增强疫苗接种后的免疫应答。计划免疫能充分发挥疫苗的效果，有效控制传染病 的流行。免疫治疗是通过调整机体的免疫功能，达到治疗目的所采取的措施，它包括免疫分子和免疫 细胞治疗，以及使用生物应答调节剂和免疫抑制剂。

**思** **考** **题**

1. 试述疫苗的种类和发展方向。

2. 简述计划免疫的概念及意义。

3. 免疫分子治疗和免疫细胞治疗各有哪些措施?

4. 简述过继转输免疫细胞TIL、CAR-T、TCR-T和 BITE-T 的异同。

5. 何谓生物应答调节剂，主要包括哪些制剂?

(储以微)





**推荐阅读**

[1] Abbas AK,Lichtman AH,Pillai S.Cellular and Molecular Immunology.9th ed.Philadelphia:Saunders,2018. [2] Murphy KM,Weaver C.Janeway's Immunobiology.9th ed.New York:Garland Science,2017.

[3] Delves PJ,Martin SJ,Burton D,et al. Roitt's Essential Immunology. 12th ed.Malden,MA:Blackwell Publishers,2017. [4]曹雪涛，何维.医学免疫学.3版.北京：人民卫生出版社，2015.

[5]曹雪涛.医学免疫学.6版.北京：人民卫生出版社，2013.

[6]龚非力.医学免疫学.4版.北京：科学出版社，2014.

[7]周光炎.免疫学原理.4版.上海：上海科学技术出版社，2018.

8]曹雪涛.免疫学前沿进展.4版.北京：人民卫生出版社，2017.

[9]司传平.免疫学多媒体教学图像素材库.北京：高等教育出版社，2002.

[10]孙汶生，王福庆.医学免疫学.北京：高等教育出版社，2006.

[11]杨贵贞.医学免疫学.5版.北京：高等教育出版社，2003.



**中英文名词对照索引**

25I标记的尿嘧啶核苷 15I-Uridine riboside,¹25I-UdR 211

1型巨噬细胞 type-1 macrophage,M1 118

2型巨噬细胞 type-2 macrophage,M2 119

I型干扰素 interferonα/β,IFN- α/β 117

I型细胞因子受体家族 type I cytokine receptor family

52

Ⅱ型细胞因子受体家族 type Ⅱ cytokine receptor family

52

α-防御素 α-defensin 118

β₂微球蛋白β2 microglobulin,β₂m 68

B淋巴细胞 B lymphocyte 75

B 淋巴细胞趋化因子 B lymphocyte chemoattractanl BLC

120

B细胞受体 B cell receptor,BCR

C3转化酶 C3 conve xasc

C4结合蛋白 C4indlng protain,C4bp 【45

f5 转 化的 )Ge conlertase,4t

以 蛋白"C8-binlmA polemfC8lp/45

DNA 疫苗 六 八clie)216

D基以并段 rsly gengseamnedl T 75

EB 病毒 Epsteipl yin Hy 7

HLA基 因分要 入 snotyping 70

ⅡL- 17受体意换 I- 17 receptor family 53

Innate-like lymphocytes ILLs 124

J基因片段 joining gene segment,JH 75

J链 joining chain 31

MBL 途 径 MBL pathway 43

MBL 相关丝氨酸蛋白酶 MBL-associated serine protease,

MASP 43

MHC 限制性 MHC restriction 72,100

NOD 样受体 NOD like receptors,NLR 117

pIgR 131

RIG样受体 RIG like receptor,RLR 117

S蛋白 S protein,SP 45

TCR-T T cell receptor-engineered T 221

Toll样受体 Toll like receptor,TLR 116,141

V 基因片段 variable gene segment,VH 75

A

癌胚抗原 carcinoembryonic antigen,CEA 188

白三烯 leukotrienes,LTs 121

白髓 white pulp 15

白细胞介素 interleukin,IL 51

半抗原 hapten 20

鼻相关淋巴组织 nasal-associated lyyghoid issue, NALT

17

鼻咽相关淋巴组织

LT

边缘窦g 地 日 义 1 5 .

递 线 区 以 zone 15

变态反应 lllergy 148

变应原 allergen 26,148

表位扩展 epitope spreading 159

病毒样颗粒 viral like particle,VLP 27

病原体相关分子模式 pathogen associated molecular pat- terns,PAMP 141

病原体相关模式分子 pathogen associated molecular pat- tern,PAMP 116

补体 complement,C 40

补体调节蛋白 complement regulatory protein 40

补体受体 complement receptor,CR 40

不完全抗原 incomplete antigen 20

C

肠相关淋巴组织 gut-associated lymphoid tissue,GALT

17,128

超急性排斥反应 hyperacute rejection 200

超抗原 superantigen,SAg 26

超敏反应 hypersensitivity 148

沉淀反应 precipitation reactions 206

成熟B 细胞 mature B cell 77

迟发相反应 late-phase reaction 150

迟发型超敏反应 delayed type hypersensitivity,DTH 155

初次应答 primary response 113

中英文名词对照索引 **225**

初级淋巴滤泡 primary lymphoid follicle 14

初级淋巴器官 primary lymphoid organ 11

初始 B 细胞 naive B cell 77

初始T 细胞 naive T cell 14

初始淋巴细胞 naive lymphocyte 11

氚标记的胸腺嘧啶核苷 ³H-Thymidine riboside,³H-TdR

211

穿孔素 perforin 105

次级淋巴器官 secondary lymphoid organ 14

次要淋巴细胞刺激抗原 minor lymphocyte stimulating an- tigen,MLS 26

次要组织相容性抗原 minor histocompatibility antigen,mH 抗原 197

重叠性 redundancy 50

重塑 reshape 192

重组激活酶基因 recombination activating gene,RAG 75

重组抗原疫苗 recombinant antigen vaccine 216

重组酶 recombinase 75

重组 I 型可溶型TNF 受体 rsTNFRI 220

重组载体疫苗 recombinant vector vaccine 216

D

单核细胞 monocyte 118

单核细胞趋化蛋白- nocye ghemoatractant polh

MCP-1

单束医抗体PmWnoclonalraptbodyh fl\ 39

单 链 垃 体singkekt Audlly fragment,ScF 221 单体型 1 1 4 公

单向琼盾扩散 sngle agar dthsn'Ao)

蛋白酪氨酸激酶、p 可idyro ine Ainase,PTK 142

蛋白酪氨致 研 酸 酶 八protein tyrosine phosphatase,PTP

142

蛋白酶体β亚单位 proteasome subunit beta type,PSMB

68

蛋白质微阵列 protein microarray 209

等位排斥 allelic exclusion 77

迪格奥尔格综合征 DiGeorge's syndrome 14

地址素 addressin 18

电化学发光免疫测定 electrochemiluminescence immuno- assay,ECLIA 208

动脉周围淋巴鞘 periarteriolar lymphoid sheaths, PAIS 15

独特型 idiotype,Id 25

独特型抗原 idiotypic antigen 25

多反应性 polyreactivity 80

多聚lg受体 poly-lg receptor,plgR 129

多克隆抗体 polyclonal antibody,pAb 37

多态性 polymorphism 70

多效性 pleiotropism 50

F

发光免疫分析 luminescence immunoassay,LIA 208

反应性氮中间物 reactive nitrogen intermediate,RNI 119 反应性氧中间物 reactive oxygen intermediate,ROI 119 放射免疫测定法 radioimmunoassay,RIA 208

非特异性免疫应答 nonspecific immune response 115

非胸腺依赖区 thymus-independent area 14

非胸腺依赖性抗原 thymus independent antigen,TI-Ag

25

肥大细胞 mast cell 121,148

肥大细胞前体 precursor of mast cell 121

肺出血-肾炎综合征 Goodpasture's syndrome 153

分泌成分 secretory component,SC 31

分泌片 secretory piece,SP 31

分子模拟 molecular mimicry.

弗氏不完全佐剂 FreunPtcoohrfaduint ,FIA 27

弗氏完全佐剂 u elvant ,FCA 27

副皮质EpXG15

干扰素 interferon,IFN 51

干扰素调控因子 interferon regulatory factor,IRF 117

甘露糖结合凝集素 mannose-binding lectin,MBL 43

甘露糖受体 mannose receptor,MR 117

高变区 hypervariable region,HVR 30

高内皮微静脉 high endothelial venule,HEV 15

隔离抗原 sequestered antigen 158

攻膜复合物 membrane attack complex,MAC 42

供者 donor 196

共刺激分子 co-stimulatory molecule 79

“共生菌群” commensal microorganisms 128

共受体 co-receptor 101

共同抗原表位 common epitope 22

共同淋巴样前体 common lymphoid progenitor 116 共同髓样前体 common myeloid progenitor 115

共有链 common chain,c 53

构象表位 conformational epitope 21

骨架区 framework region,FR 30

骨髓 bone marrow 11,75

固有淋巴细胞 innate-like lymphocytes,ILLs 116

固有淋巴样细胞 innate lymphoid cell,ILCs 116

固有免疫 innate immunity 2

**226** 中英文名词对照索引

固有免疫系统 innate immune system 115

固有免疫应答 innate immune response 115

归巢受体 homing receptor 18

H

哈索尔小体 Hassall corpuscle 13

合成肽疫苗 synthetic peptide vaccine 216

黑色素瘤B 抗原 B melanoma antigen,BAGE 188

黑色素瘤相关抗原 melanoma-associated antigen,MAGE

188

恒定区 constant region,C 区 3 0

互补决定区 complementarity determining region,CDR

30

化学发光酶免疫测定 chemiluminescence enzyme immuno- assay,CLEIA 208

化学发光免疫测定 chemiluminescence immunoassay,

CLIA 208

环孢素 cyclosporin A,CsA 222

活化性杀伤细胞受体 activatory killer receptor,AKR

122

活化诱导的细胞死亡 activation-induced yy leath AICD

106

霍乱肠毒素 cholera to h 、 灵

J

基 工 体， geneticengiikeg anti/ody39

因片段 gKegAcm 75 '

基图 V 非 y arahgement

级淋色滤泡/ secondary tmpoid fdl)ee 15

即 刻 固 有 免 疫 ，il eatate innate immune response 126

急性排床反应 acute rejection 201

急性期反应物 acute phase reactant 41

集落刺激因子 colony-stimulating factor,CSF 51

计划免疫 planed immunization 217

记忆B 细胞 memory B cell,Bm 80,112

记忆T 细胞 memory T cell,Tm 106

继发表位 secondary epitope 159

甲胎蛋白 alpha-fetoprotein,AFP 188

间充质干细胞 mesenchymal stem cells,MSCs 204

间接凝集反应 indirect agglutination reactions 206

间接识别 indirect recognition 199

减毒活疫苗 live-attenuated vaccine 216

浆细胞 plasma cell 80

浆细胞样树突状细胞 plasmacytoid DC,pDC 120

交叉反应 cross-reaction 22

交叉抗原 cross antigen 22

铰链区 hinge region 30

拮抗性 antagonism 50

结合疫苗 conjugate vaccine 216

金黄色葡萄球菌肠毒素A～E staphylococcus enterotoxin A～E,SEA～SEE 26

金黄色葡萄球菌蛋白A staphylococcus protein A,SPA 26

经典活化的巨噬细胞 classical activated macrophage

118

经典树突状细胞 conventional DC,cDC 120

巨胞饮 macropinocytosis 119

巨噬细胞 macrophage,mo 119

巨噬细胞 macrophage,Mφ 12

K

抗毒素 antitoxin 215

抗菌肽 antibacterial peptide 118×

抗体 antibody,Ab 29.

抗体亲和力成熟 ty 111

抗体形成 组 orMng cell,AFC 112

吃材形成 Lantibody-forming cell,AFC 212

体 长赖的 细胞介导的细胞毒作用 antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity,ADCC 35

抗原表位 epitope 21

抗原调变 antigenic modulation 192

抗原加工相关转运物 transporters associated with antigen processing,TAP 69

抗原结合价 antigenic valence 21

抗原结合片段 fragment of antigen binding,Fab 31

抗原决定基 antigenic determinant 21

抗原识别 antigen recognition 100

抗原肽-MHCⅡ 类分子复合物 peptide-MHC Ⅱ complex, pMHCⅡ 107

抗原特异性 antigenic specificity 20

颗粒酶 granzyme 105

可变区 variable region,V区 30

可结晶片段 fragment crystallizable,Fc 31

可溶性细胞因子受体 soluble cytokine receptor,sCKR

54

克隆清除 clonal deletion 78,137

克隆失能 clonal anergy 138

“口服耐受” oral tolerance 133

L

类别转换 class switching 111

中英文名词对照索引 **227**

类毒素 toxiod 216

类风湿因子 rheumatoid factor,RF 158

粒细胞 granulocyte 120

粒细胞/巨噬细胞前体 granulocyte/macrophage progenitor

118

连接多样性 junctional diversity 77

连锁不平衡 linkage disequilibrium 71

淋巴结 lymph node 14

淋巴细胞归巢 lymphocyte homing 18

淋巴细胞再循环 lymphocyte recirculation 18

淋巴小结 lymphoid nodule 10,15

淋巴样干细胞 lymphoid stem cell 11

淋巴组织 lymphoid tissue 10

流式细胞术 flow cytometry,FCM 210

滤泡B 细胞 follicular B,FO B 80

滤泡树突状细胞 follicular DC,FDC 120

滤泡相关上皮 follicle-associated epithelium,FAE 17,

130

M

吗替麦考酚酯 mycophenolate mofetil,MMF 23

慢性淋巴细胞白血病 chronic lyppharetukgj8o

慢性排斥反应 chronic rejecu 2021

毛细血管后微静脉 pperepiHang venule,PCV

锚定残苯 lhdresie72

锚有位Xanclor Position,podet

酶联疫斑点 人ename linked immunospt,ELISPOT

214

酶联免泽吸附试验

mzind imlmosorbent

assay

ELISA′

“迷失自己Y mingseh 124

免疫 immulity 1

免疫比浊法 immunonephelometry 206

免疫标记技术 immunolabeling techniques 207

免疫层析法 immunochromatography 209

免疫磁珠分离法 immune magnetic bead,IMB 210

免疫调节 immune regulation 141

免疫反应性 immunoreactivity 20

免疫防御 immune defense 1

免疫复合物 immune complex,IC 141,153

免疫忽视 immunological ignorance 138,160

免疫豁免部位 immunologically privileged sites 138

免疫监视 immune surveillance 1

免疫胶体金技术 immunological colloidal gold signature, ICS 208

免疫酶测定法 enzyme immunoassay,EIA 207

免疫耐受 immunological tolerance 134

免疫黏附 immune adherence 46

免疫器官 immune organ 10

免疫球蛋白 immunoglobulin,lg 29

免疫球蛋白超家族 immunoglobulin superfamily,IgSF 32 免疫球蛋白超家族受体 Ig superfamily receptor,IgSFR

53

免疫球蛋白折叠 immunoglobulin fold 32

免疫受体酪氨酸激活基序 immunoreceptor tyrosine-based activation motif,ITAM 79,142

免疫受体酪氨酸抑制基序 immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif,ITIM 142

免疫逃逸期 escape phase 192

免疫突触 immume synapse 109

免疫突触 immunological synapse 100

免疫系统 immune system 10

免疫细胞检测点 immune checkpoint 219

免疫印迹技术 immunoblotting 209

免疫应答 immune response

免疫荧光技术 imm esdfhue 208

免疫预防 v H [5](#_bookmark1)

免疫 重itgenicity 20

会疫洁疗一immunotherapy 218

晚疫自稳 immune homeostasis 1

免疫组化技术 immunohistochemistry technique 207

免疫组织 immune tissue 10

灭活疫苗 inactivated vaccine 216

模式识别受体 pattern recognition receptor, PRR 116, 129,141

膜反应性溶破抑制物 membrane inhibitor of reactive lysis, MIRL 45

膜辅蛋白 membrane co-factor protein,MCP 45

膜型免疫球蛋白 membrane immunoglobulin,mlg 75

末端脱氧核苷酸转移酶 terminal deoxyribonucleotidyl

transferase,TdT 75,212

木瓜蛋白酶 papain 31

N

耐受分离 split tolerance 135

耐受原 tolerogen 26,134

耐受原表位 tolerogenic epitope 136

内分泌 endocrine 50

内源性抗原 endogenous antigen 26

黏膜免疫系统 mucosal immune system,MIS 16,128

黏膜相关淋巴组织 mucosal-associated lymphoid tissue,

MALT 16,128

**228** 中英文名词对照索引

黏膜疫苗 mucosal vaccine 216

鸟类法氏囊 bursa of Fabricius 75

凝集反应 agglutination reactions 206

凝集素途径 lectin pathway 43

P

派尔集合淋巴结 Peyer patches,PP 16,128

旁分泌 paracrine 49

旁路活化的巨噬细胞 alterative activated macrophage

119

旁路途径 alternative pathway 42

脾 spleen 15

脾小结 splenic nodule 15

脾血窦 splenic sinus 16

平衡期 equilibrium phase 192

葡聚糖-泛影葡胺 ficoll-urografin 210

Q

前B 细胞 pre-B cell 11,77

前B 细胞受体 pre-BCR 77

前列腺素D2 prostaglandin D2,PGD2

前列腺特异抗原 prostate specifiefrdmen,PSA 188

嵌合抗原受体 chigerisyrren fehor ,CAR +4

嵌合抗原受体像饰的T细 膜 chimer antigy

杀如力Vannity。Ps

和素， 呐 啉 ， 2 07 轻 MighAF,L 30,

清除期 eliminui 叫pha 92

清道夫受体，surer resptor,SR 116

趋化因 denokne 51

趋化因子受体家族 chemokine receptor family 53

群集素 clusterin 45

R

人工被动免疫 artificial passive immunization 215 人工主动免疫 artificial active immunization 215

人类白细胞抗原 human leukocyte antigen,HLA 68

人源化抗体 humanized antibody 39

溶菌酶 lysozyme 118

肉芽肿 granuloma 156

S

杀伤细胞免疫球蛋白样受体 killer immunoglobulin-like

receptors, KIR 122

杀伤细胞凝集素样受体 killer lectin-like receptors,KLR

122

上皮内淋巴细胞 intraepithelial lymphocyte,IEL 17

上皮内淋巴细胞 intraepithelial lymphocytes,IEL 130 生长因子 growth factor,GF 51

生发中心 germinal center,GC 15

生物发光免疫测定 bioluminescence immunoassay,BLIA 208

生物素 biotin,B 207

生物素-亲和素系统 biotin-avidin system,BAS 207

生物应答调节剂 biological response modifier,BRM 221

失能 anergy 78,101

食用疫苗 edible vaccine 216

适应性免疫 adaptive immunity 2

适应性免疫应答 adaptive immune response 126

嗜碱性粒细胞 basophil 121,148

嗜酸性粒细胞 eosinophil 121,149

嗜酸性粒细胞趋化素受体 eotaxin receptor。121

嗜酸性粒细胞趋化因子 cosinophiltremotadic factor,ECF 149

受体编辑scepgdting 3g

受者

大 细etndritic cell,DC 12,120

表变加速因子 decay-accelerating factor,DAF 45

双抗体夹心法 sandwich ELISA 207

双特异性T 细胞衔接子 bispecific T cell engagers,BiTE

221

双向琼脂扩散 double agar diffusion 207

顺序表位 sequential epitope 21

丝裂原 mitogen 27

四聚体 tetramer 210

速发相反应 immediate reaction 150

宿主抗移植物反应 host versus graft reaction,HVGR

200

髓过氧化物酶 myeloperoxidase,MPO 120

髓样干细胞 myeloid stem cell 11

T

调理作用 opsonization 34,46

特应性 atopy 150

体细胞高频突变 somatic hypermutation 77,110

体液免疫 humoral immunity 2

体液免疫应答 humoral immune response 107

替代轻链 surogate light chain 77

天然抗体 natural antibody 80

同系移植 syngeneic transplantation 196

同源限制因子 homologous restriction factor,HRF 45

中英文名词对照索引 **229**

同种型排斥 isotype exclusion 77

同种型转换 isotype switching 111

同种(异体)移植 allogeneic transplantation 196

同种异型抗原 allogenic antigen 25

脱颗粒 degranulation 149

W

外源性抗原 exogenous antigen 26

外周免疫器官 peripheral immune organ 14

外周耐受 peripheral tolerance 136

外周血单个核细胞 peripheral blood mononuclear cells,

PBMC 210

完全抗原 complete antigen 20

微皱褶细胞 microfold cell,M细胞 17

微皱褶细胞 microfold cells,M 细胞 130

维甲酸 retinoic acid,RA 131

卫生假说 hygiene hypothesis 151

未成熟B 细胞 immature B cell 77

胃蛋白酶 pepsin 31

X

西罗莫司 rapamycin 222

细胞介导的免疫 cell-medan hndn

细胞免疫 lar ity

细胞外 基对 F racefular'matri

纳 跑又 子Fygkine

细胞因子风暴KNxiA 56

纤维胶质素 CH,FCN 43

纤维母 细胞生长因于 fbn rowly actor ,FGF 119

线性表位 iear [2](#_bookmark2)

协同性 srg

新抗原 nboantigen 186

性连锁重症联合免疫缺陷病 X-linked severe combined immunodeficiency,X-SCID 56

胸腺 thymus 12

胸腺非依赖抗原 thymus-independent antigen,TI-Ag 107

胸腺抚育细胞 thymic nursing cell 13

胸腺基质细胞 thymus stromal cell,TSC 12

胸腺上皮细胞 thymus epithelial cell,TEC 12

胸腺生成素 thymopoietin 13

胸腺素 thymosin 13

胸腺肽 thymulin 13

胸腺微环境 thymic microenvironment 13

胸腺小体 thymic corpuscle 13

胸腺依赖抗原 thymus-dependent antigen,TD-Ag 107

胸腺依赖区 thymus-dependent area 15

胸腺依赖性抗原 thymus dependent antigen,TD-Ag 24

血细胞生成素受体家族 hematopoietin receptor family

52

血小板活化因子 platelet-activiting factor,PAF 121

血小板衍生生长因子 platelet-derived growth factor,PDGF

119

Y

亚单位疫苗 subunit vaccine 216

严重急性呼吸综合征 severe acute respiratory syndrome,

SARS 218

医学免疫学 medical immunology 1

移植 transplantation 196

移植物 graft 196

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

197,200

移植物抗宿主疾病 graft versus host disease,CVHD 202

乙型溶素 β-lysin 118

异硫氰酸荧光素 fuoresceinjo NC 208

异嗜性抗原 hotergulhkrm06155

异种拉原{ nid 25

异或植Aheic transplantation或xeno transplanta

tiag - 196

抑制性杀伤细胞受体 inhibitory killer receptor,IKR 122

疫苗 vaccine 215

隐蔽表位 cryptic epitope 159

隐蔽抗原 secluded antigen 158

荧光激活细胞分选仪 fluorescence activated cell sorting,

FACS 210

优势表位 dominant epitope 159

疣、低丙种球蛋白血症、感染及先天二随系粒细胞缺乏 (WHIM) 四联症 [warts,hypogammaglobulinemia,infec- tion and myelokathexis(WHIM)syndrome] 56

“诱导自己” induced-self 124

诱饵受体 decoy receptor 54

原发表位 primary epitope 159

Z

杂交瘤 hybridoma 37

再次应答 secondary response 113

早期诱导固有免疫应答 early induced innate immune re- sponse 126

藻红蛋白 phycoerthrin,PE 208

造血 hematopoiesis 11

造血干细胞 hematopoietic stem cell,HSC 11

造血诱导微环境 hematopoietic inductive microenviron-

**230** 中英文名词对照索引

ment,HIM 11

支气管相关淋巴组织 bronchial-associated tissue, BALT

18

直接凝集反应 direct agglutination reactions 206

直接识别 direct recognition 198

治疗性疫苗 therapeutic vaccine 216

中毒性休克综合征毒素-1 toxic shock syndrome toxin-1,

TSST- 1 27

中枢免疫器官 central immune organ 11

中枢耐受 central tolerance 136

中性粒细胞 neutrophil 120

肿瘤睾丸抗原 cancer testis antigen,CTA 188

肿瘤坏死因子 tumor necrosis factor,TNF 51

肿瘤坏死因子受体家族 tumor necrosis factor receptor family 52

肿瘤浸润淋巴细胞 tumor-infilrating lymphocyte,TIL 221

肿瘤抗原 tumor antigen 186

肿瘤免疫编辑学说 cancer immunoediting 192

肿瘤免疫学 tumor immunology 186

肿瘤排斥抗原 tumor rejection antigen,TRA

肿瘤特异性抗原 tumor specifc anpsy

肿瘤特异性移植抗原 ae ansplantatin a

gen,TSTA3189



肿瘤相关抗原 tumor-associated antigen,TAA 186

重链 heavy chain,H 29

主要组织相容性复合体 major histocompatibility complex, MHC 68

转换区 switching region,S区 111

转吞 131

“转吞作用” transcytosis 129

自分泌 autocrine 49

自然细胞毒性受体 natural cytotoxicity receptor,NCR

124

自身反应性T 细胞 autoreactive T lymphocytes 158

自身抗体 autoantibody 158

自身抗原 autoantigen 25

自身免疫 autoimmunity 158

自身免疫病 autoimmune disease,AID 158

自身免疫调节因子 auto-immune regulator,AIRE 159

自身免疫性淋巴细胞增生综合征 autoimmune lymphopro-

liferative syndrome,ALPS 145

自体移植 autologous transa)htion>96

自我更新 self-repehr 80

组合多样l)xmblimt dversity 77

被或细咆p cell 11,77

祖 细 胞 pro-T cell 11

佐 剂 adjuvant 27



国家卫生健康委员会“十三五”规划教材

全 国 高 等 学 校 教 材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

1. 医用高等数学

2. 医学物理学

3. 基础化学

4. 有机化学

5. 医学生物学

6. 系统解剖学

7. 局部解剖学

8. 组织学与胚胎学

9. 生物化学与分子生物学

10.生理学

11. 医学微生物学 12.人体寄生虫学 13.医学免疫学

14.病理学

15.病理生理学

16.药理学

17.医学心理学

18.法医学

19.诊断学

20.医学影像学

内 科 学

2?)办科学

23.妇产科学

4.九科学

25.神屋病学

26.精 礼 球



第7版

第9版

第9版

第9版

第9版

第9版

第 9 版

第9版

第 9 版

第9版

第9版

第9版

第7版

第9版

第9版

第9版

第了反

第 7 反

第9版

第 8 板

第 9 0

第9版

第9版

第9版

第8版

第8版

第9版

28.眼科学

29.耳鼻咽喉头颈外科学 30.口腔科学

31.皮肤性病学

32. 核医学

33.流行病学

34. 卫生学

35. 预防医学 36. 中医学

37. 医学计算机应用

38.体育

39. 医学细胞生物学

40. 医学遗传学

41. 临床药理学

42.医学统计学

43. 医学伦理学

44 . 临床酸兴实学 工医学



46.医学文献检索与论文写作

47.卫生法

48. 医学导论

49.全科医学概论

50.麻醉学

51.急诊与灾难医学

52. 医患沟通

53.肿瘤学概论

第 9 版

第 9 版

第 9 版

第 9 版

第 9 版

第9版

第 9 版

第 7 版

第9版

第 6 版

第6版

第 6 版

第 7 版

第 5 版

第5版

第 6 版

第5版

第 5 版

第 5 版

第5版

第 4 版

第 3 版

第 2 版

第2版

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **扫描圆标二维码或登录jh.ipmph.com享受增值服务** | | | |
| 策划编辑邬洁  责任编辑邬洁金璐  数字编辑张会玄子男  整体设计郭淼单斯  郑阳 | **人卫智网**  **www.ipmph.com**  医学教育、学术、考试、健康， 购书智慧智能综合服务平台 | 关注人卫健康  提升健康素养 | ISBN 978-7-117-26319-1  定价：66.00元 |
| **人卫官网**  **www.pmph.com**  人卫官方资讯发布平台 |