

细胞因子

- 一、细胞因子的概述
- 二、细胞因子的分类
- 三、细胞因子的受体
- 四、细胞因子的生物学活性
- 五、与细胞因子及其受体相关的生物制品

- 掌握细胞因子的定义、分类、共性和功能
- 掌握白细胞分化抗原、**CD**抗原、细胞粘附分子的概念
- 掌握与**T**细胞、**B**细胞识别、活化有关的**CD**抗原
- 熟悉调节**T**细胞和**B**细胞功能的细胞因子
- 了解细胞因子与临床疾病的关系
- 了解免疫球蛋白**Fc**受体及其介导生物学特性
- 了解细胞粘附分子的分类、特性和粘附分子的功能
- 了解**CD**分子、粘附分子及其单克隆抗体的临床应用

第一节 细胞因子的概述

1961年	Bloom	淋巴细胞分泌一些不同于Ig的可溶性分子
1969年	Dumonde	淋巴因子(lymphokine, LK), 单核因子(monokine, MK)
1977年	Cohen	细胞因子(Cytokine, CK)
1979年	IUIS	白细胞介素 (Interleukine, IL)

细胞因子（cytokine）：

由机体多种细胞分泌的小分子蛋白质，通过结合细胞表面的相应受体发挥生物学作用。

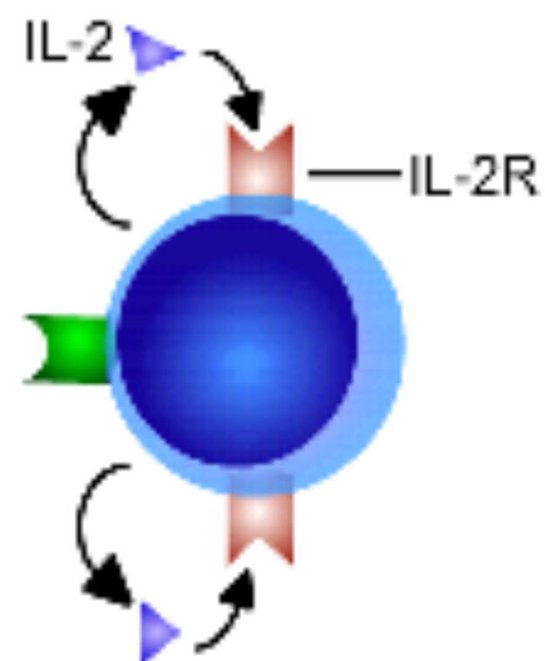
活化的免疫细胞和基质细胞分泌的具有生物活性的小分子多肽。

（一）细胞因子的命名

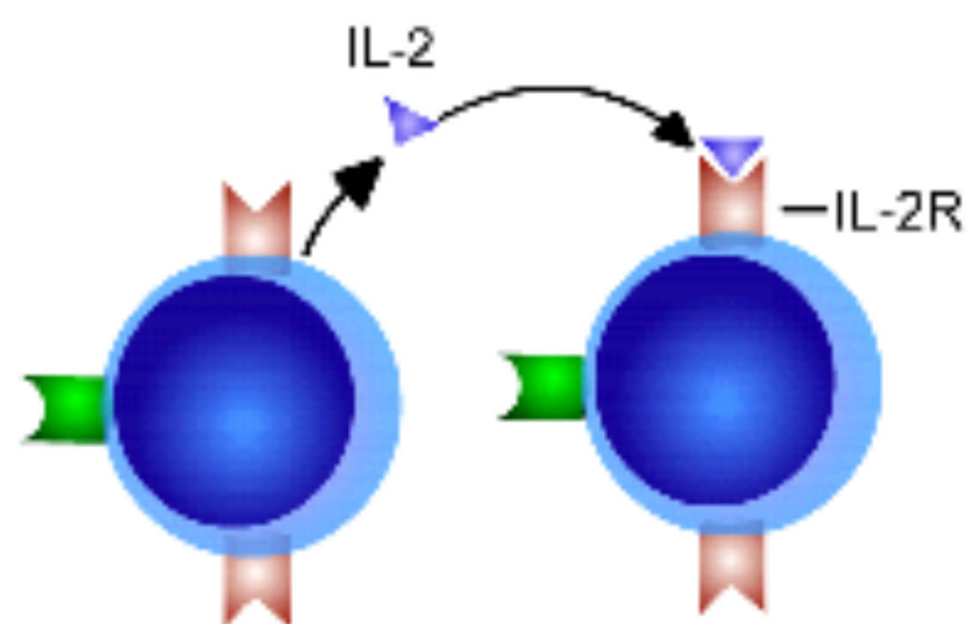
- 单核因子 (**monokine**)
- 淋巴因子 (**lymphokine**)
- 集落刺激因子 (**colony stimulating factor, CSF**)
- 白细胞介素 (**interleukin, IL**)
- 干扰素 (**interferon, IFN**)
- 肿瘤坏死因子 (**tumor necrosis factor, TNF**)
- 生长因子 (**growth factor, GF**)
- 趋化因子 (**chemokine**)

（二）细胞因子作用方式及特点

- 旁分泌 (**paracrine**)
- 自分泌 (**autocrine**)
- 内分泌 (**endocrine**)



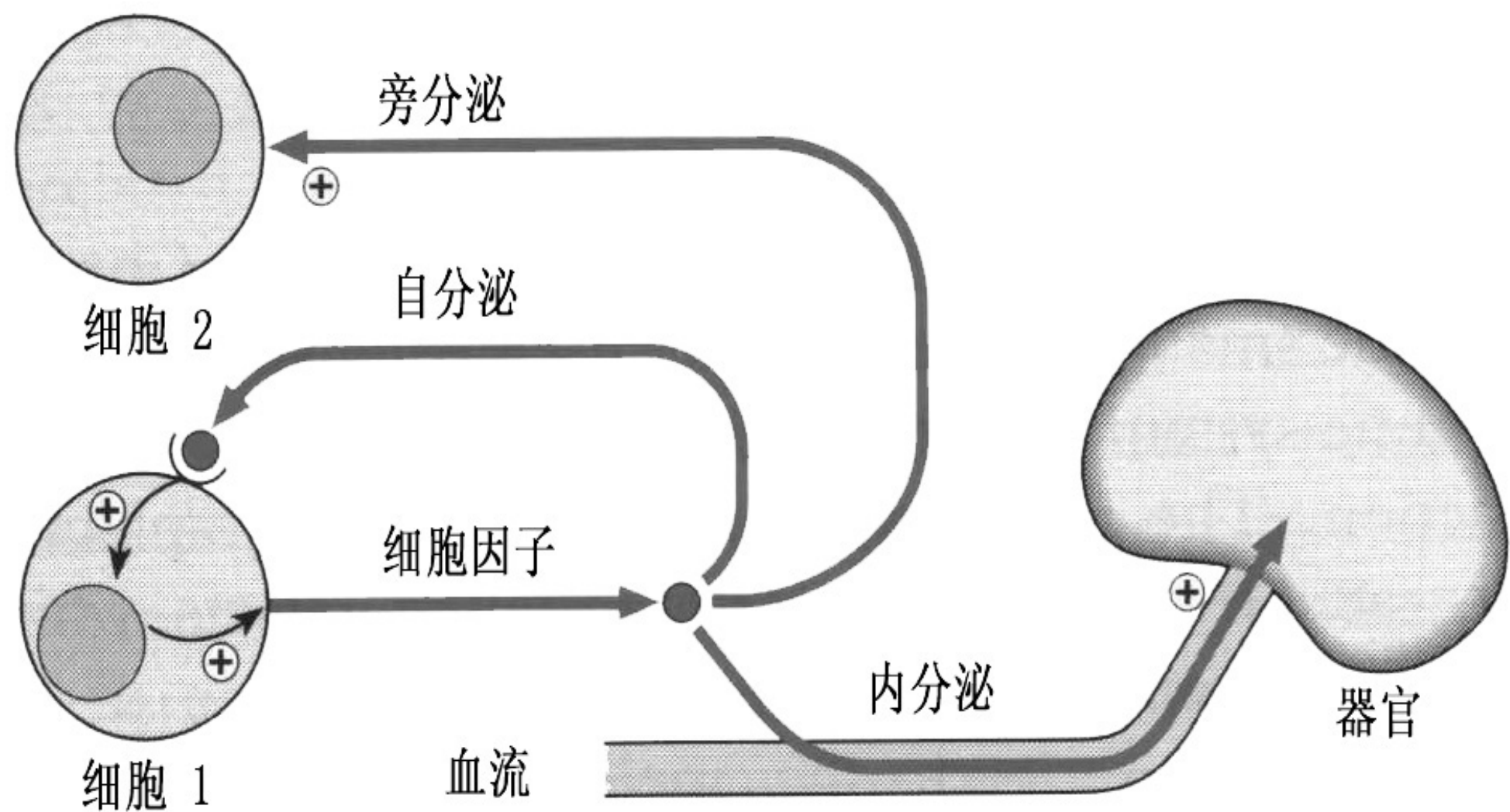
自分泌 (autocrine)



旁分泌 (paracrine)

细胞因子的自分泌和旁分泌作用





作用特点:

- 多效性
- 重叠性
- 拮抗性
- 协同性

细胞因子的共性

- 1、**理化性质**：低分子量，分泌型糖蛋白，多为单体
- 2、**分泌性**：autocrine, paracrine, endocrine
- 3、**合成短暂自限**：信号→转录→表达→分泌
- 4、**多源性**：细胞种类、状态、产生CK种类
- 5、**网络性**：可与其它细胞因子联合共同发挥作用
- 6、**高效性**：受体介导，高亲和力
- 7、**非特异性**：不通过特异结合Ag、Ab、MHC介导

第二节 细胞因子的分类

- 白细胞介素 (**interleukin, IL**)
- 干扰素 (**interferon, IFN**)
- 肿瘤坏死因子 (**tumor necrosis factor, TNF**)
- 集落刺激因子 (**colony stimulating factor, CSF**)
- 趋化性细胞因子 (**chemokine**)
- 生长因子 (**growth factor, GF**)

（一）白细胞介素

最初指由白细胞产生又在白细胞间发挥作用的细胞因子。

也可由其它细胞产生，也可作用于其它细胞。

已发现了**36**种白细胞介素，分别命名为**IL-1**～**IL-36**。

（二）干扰素

最早发现的细胞因子。

因其具有干扰病毒感染和复制的能力得名。

分为 α 、 β 、 γ 三种类型。

IFN- α 和**IFN- β** 主要由浆细胞样树突状细胞及病毒感染的细胞产生，合称为**I型干扰素**。

IFN- γ 主要由活化**T**细胞和**NK**细胞产生，也称为**II型干扰素**。

（三）肿瘤坏死因子

1975年发现的一种能使肿瘤发生出血坏死的物质。

目前家族成员至少有18个。

TNF- α 、CD40L、FasL等。

（四）集落刺激因子

指能刺激多能造血干细胞和不同发育分化阶段的造血祖细胞增殖分化，在半固体培养基中形成相应细胞集落的细胞因子。

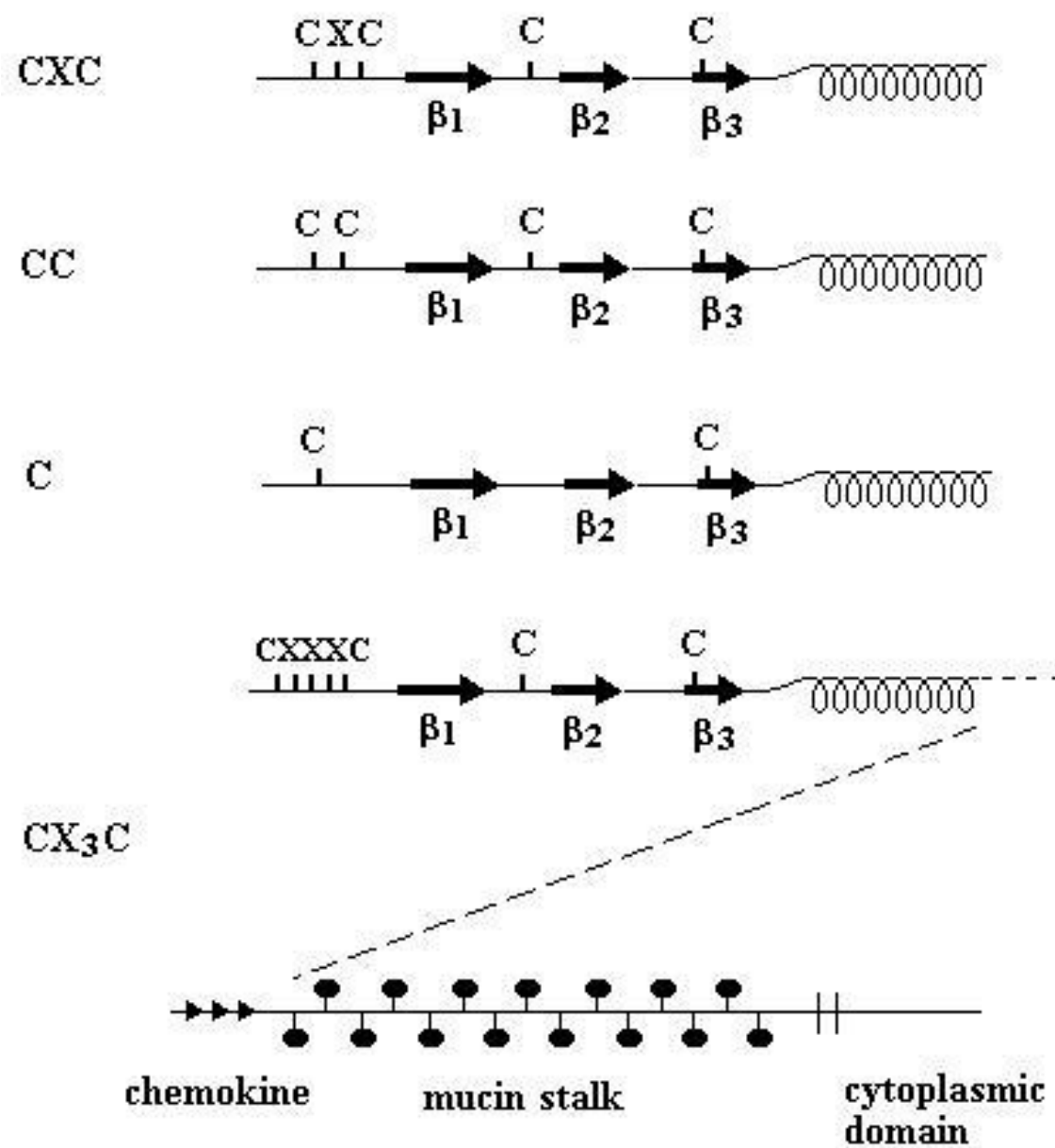
主要有**GM-CSF**、**G-CSF**、**EPO**、**SCF**、**TPO**等。

（五）趋化性细胞因子

是一个蛋白质家族，分子量多为8~10kDa的多肽。

主要功能是招募血液中的单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等进入感染发生的部位。

根据半胱氨酸的位置、排列方式和数量，分为四个亚家族：CC、CXC、C、CX₃C。



（六）生长因子

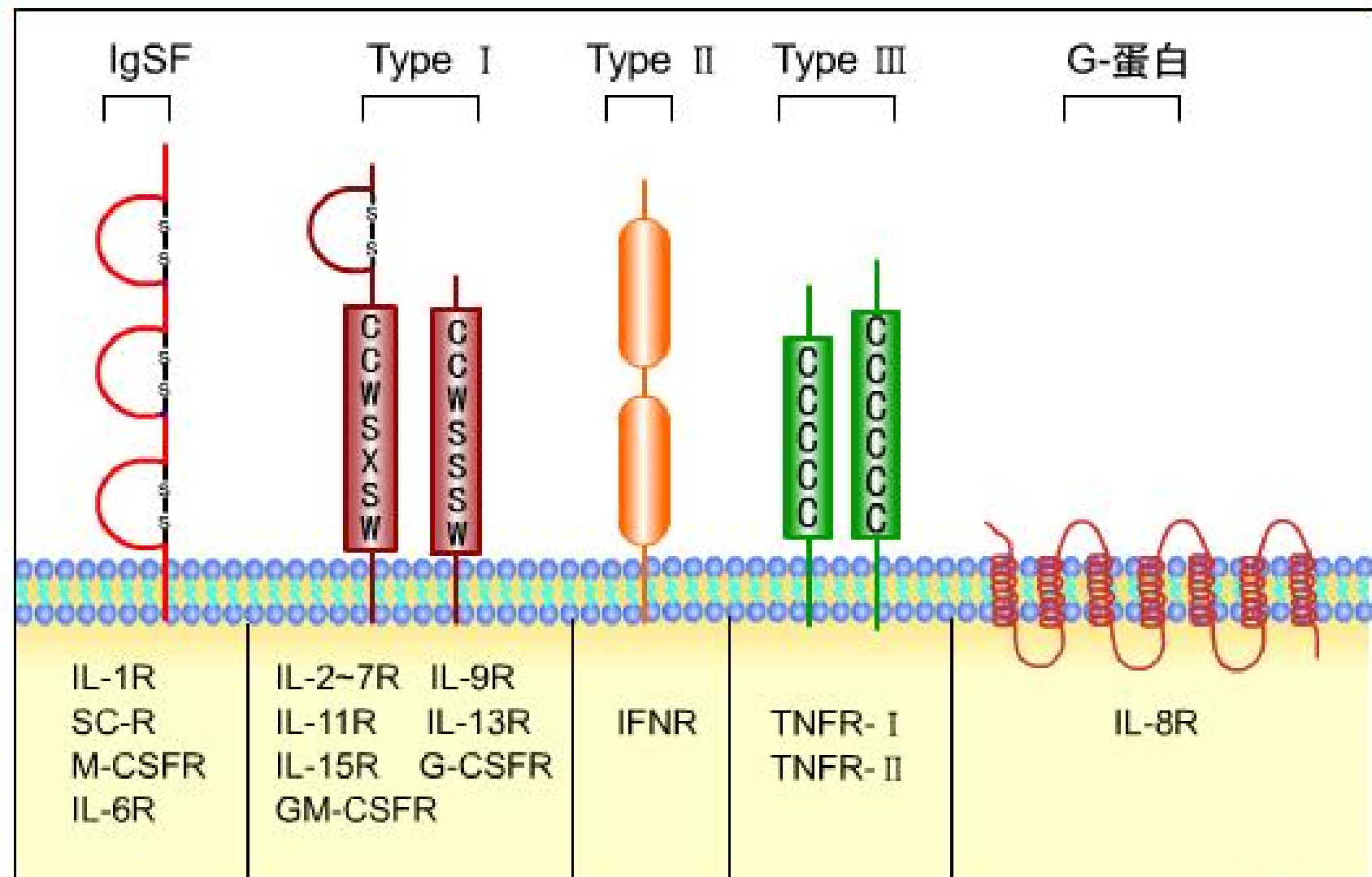
是具有刺激细胞生长作用的细胞因子。

包括**TGF- β** 、**EGF**、**VEGF**、**FGF**、**NGF**、**PDGF**等。

第三节 细胞因子的受体

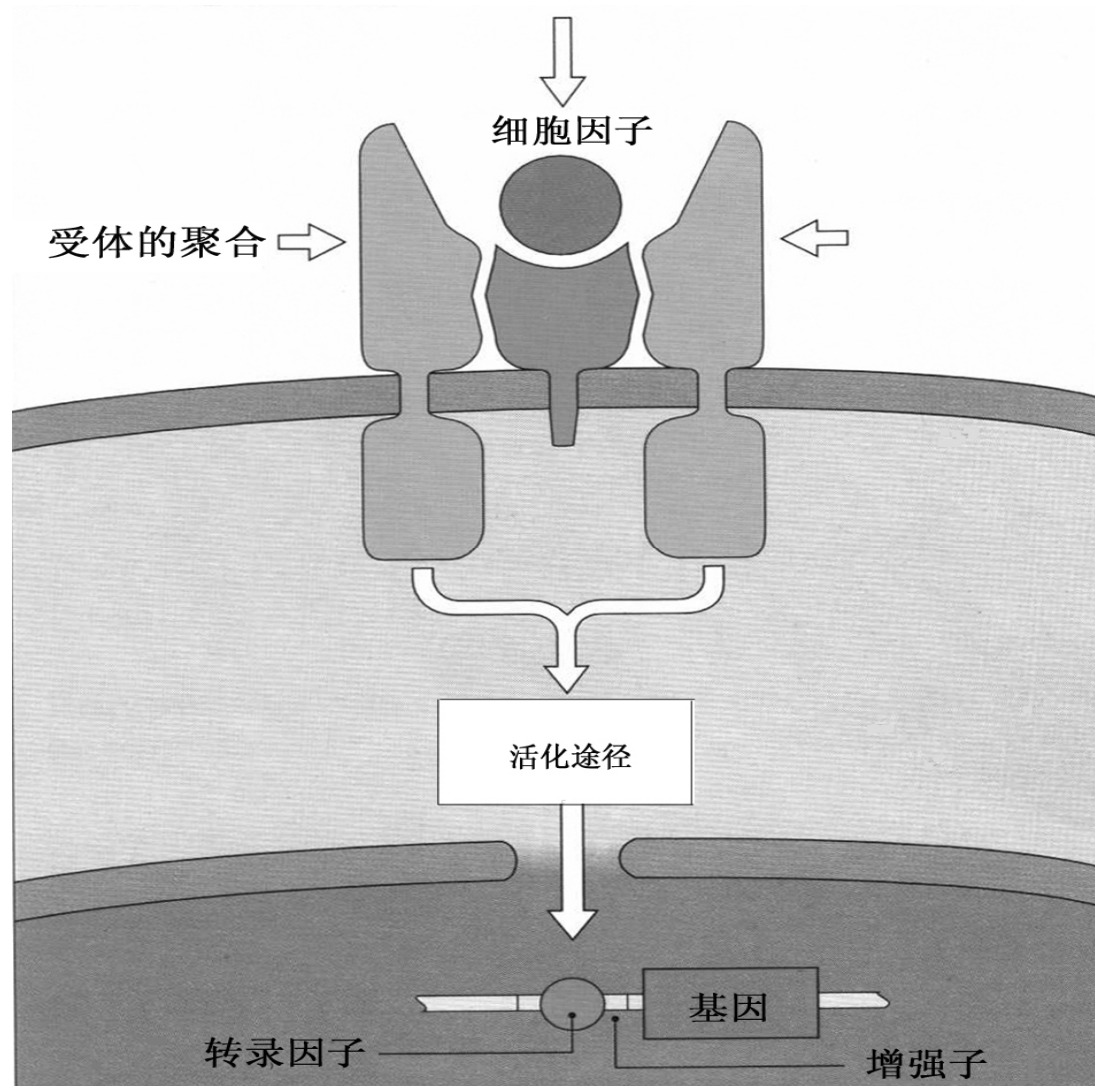
细胞因子受体的分类

- I型细胞因子受体家族
- II型细胞因子受体家族
- 肿瘤坏死因子受体超家族
- 趋化性细胞因子受体家族



细胞因子受体家族

第四节 细胞因子的生物学活性



（一）抗细菌作用

IL-1: 激活血管内皮细胞

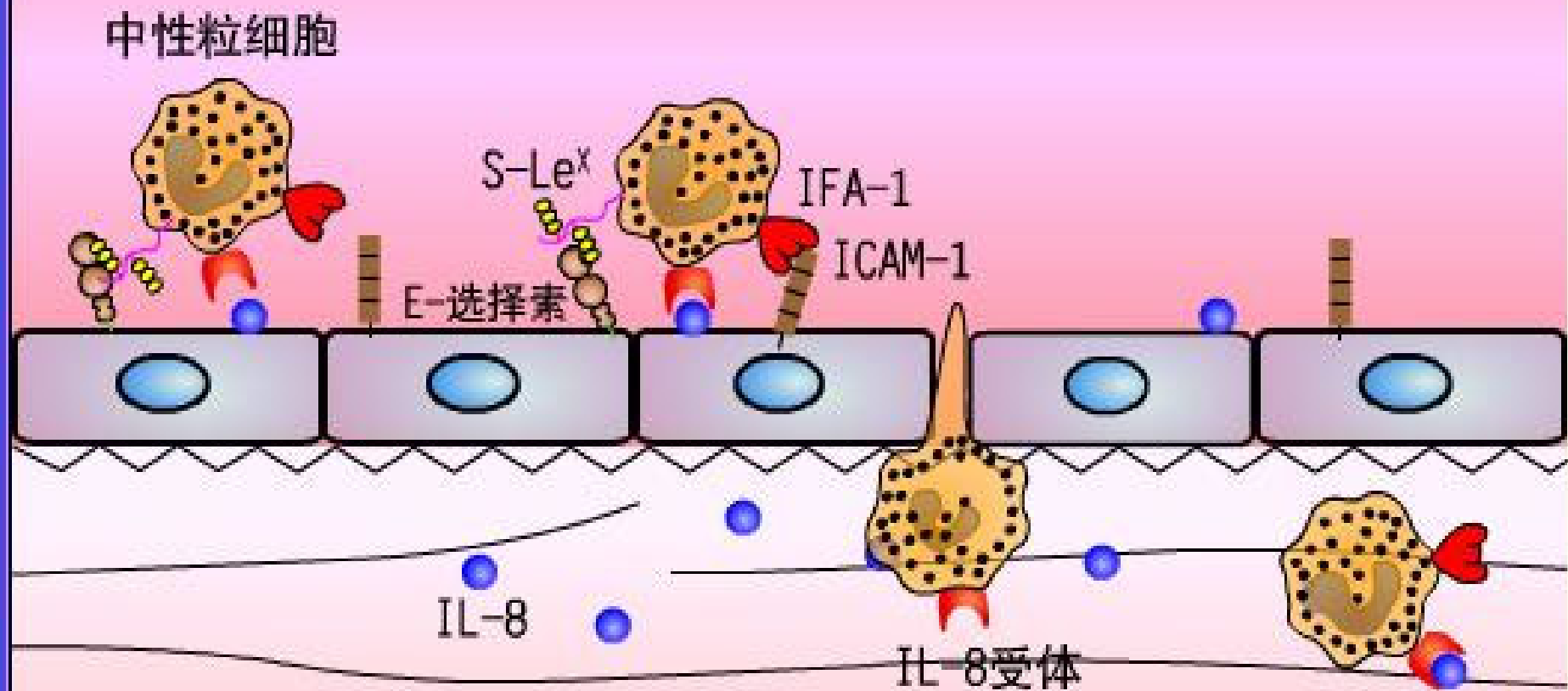
TNF- α : 增加血管的通透性

IL-6: 激活淋巴细胞，促进抗体生成

IL-8: 趋化中性粒细胞和T淋巴细胞进入感染部位

IL-12: 激活NK细胞，促进Th1细胞分化

趋化因子(IL-8)在炎症细胞迁出中的作用

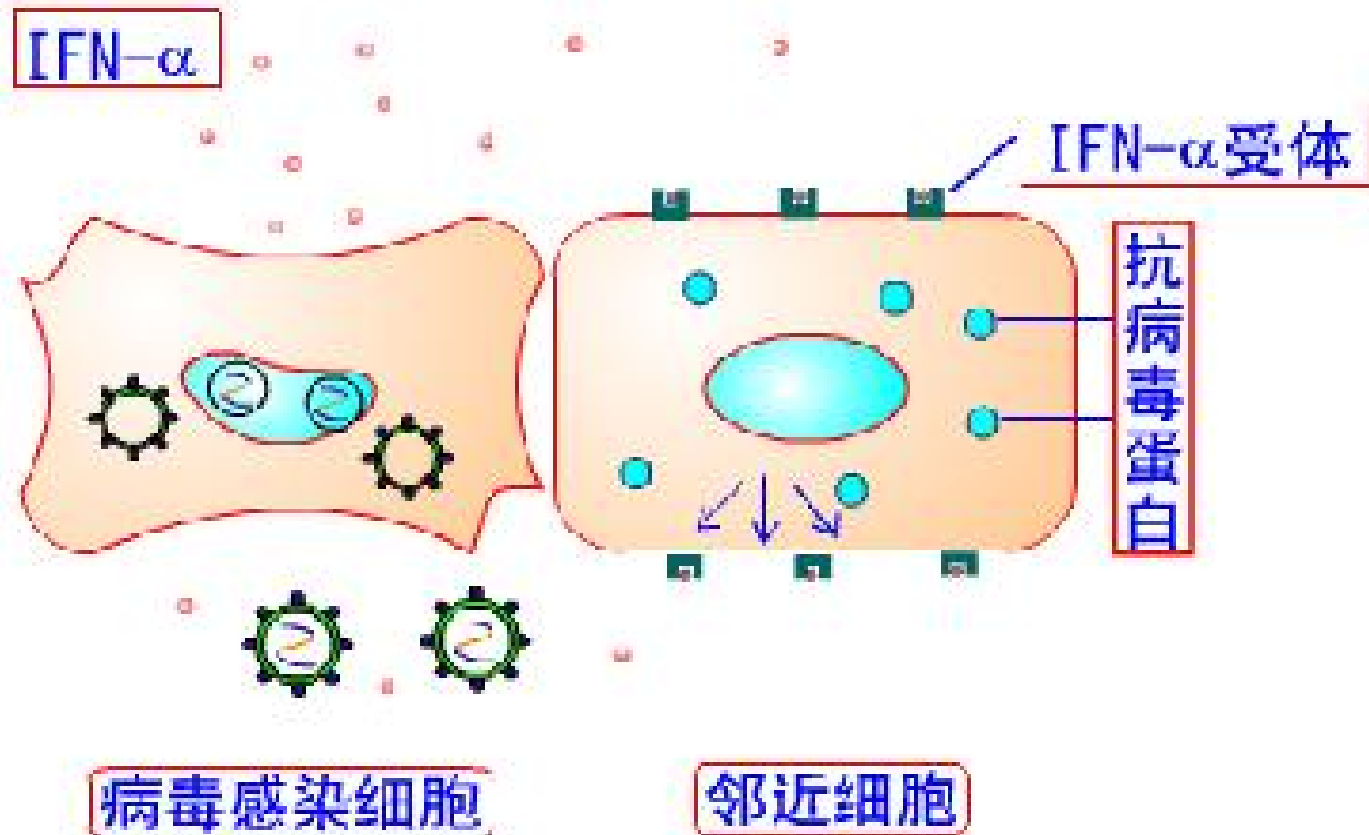


（二）抗病毒作用

IFN- α 、IFN- β ：使细胞产生抗病毒蛋白酶，刺激病毒感染的细胞表达**MHC I**类分子。

IFN- γ ：刺激病毒感染的细胞表达**MHC I**类分子，促进**CTL**杀伤病毒感染细胞，增强**NK**细胞的活性。

IFN在抗病毒中的作用

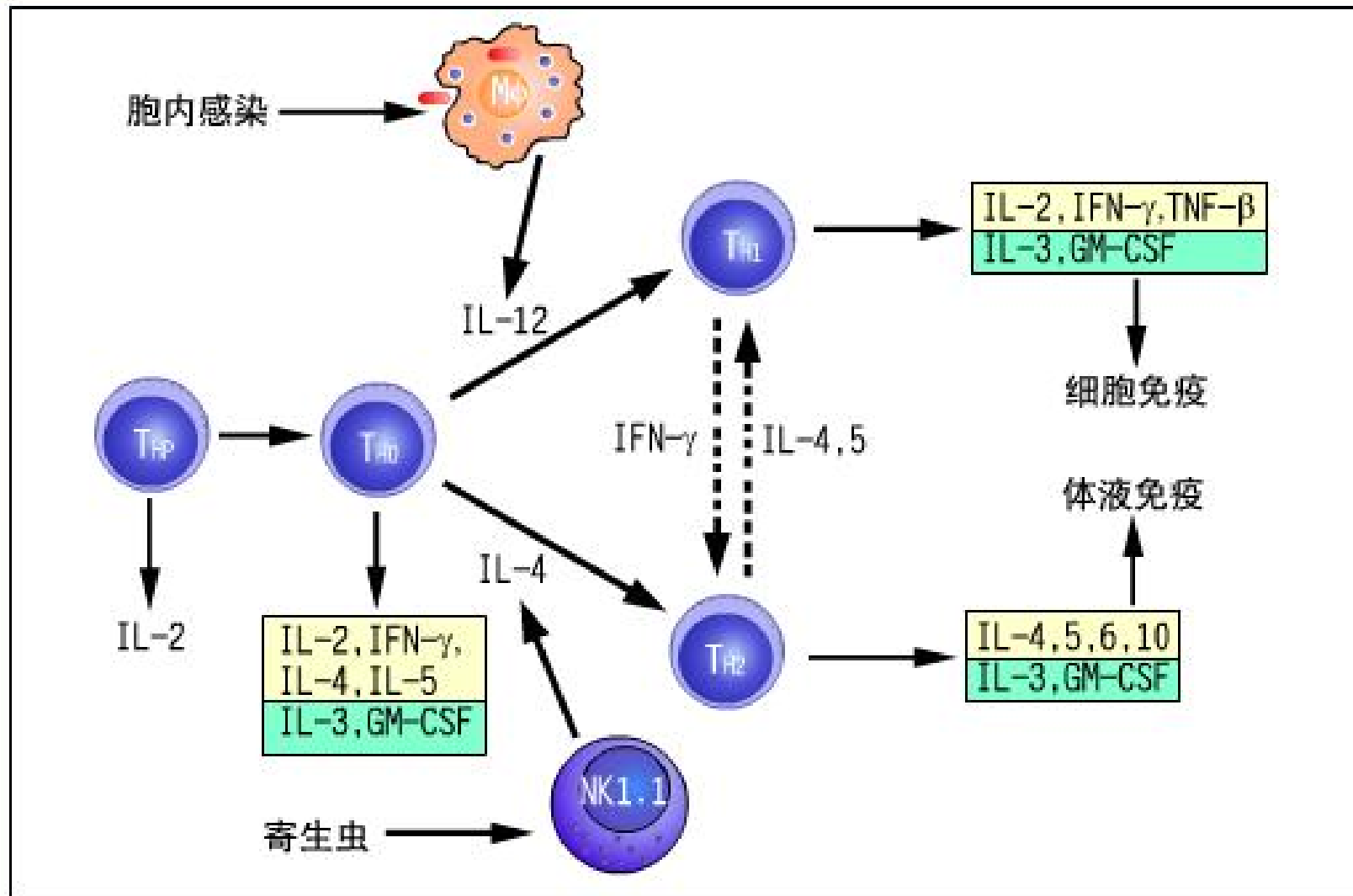


（三）调节特异性的免疫反应

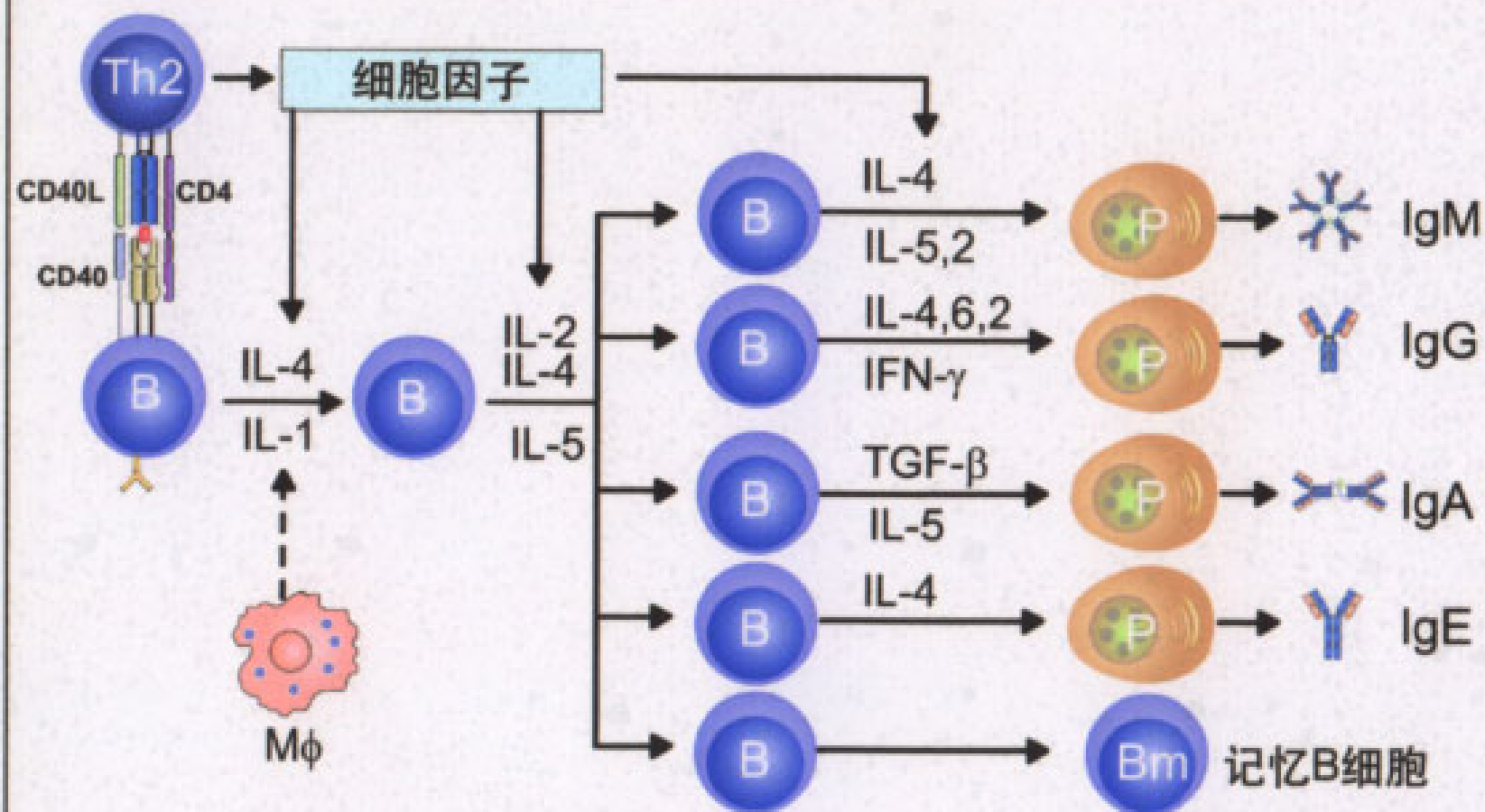
识别和激活阶段，有许多细胞因子可刺激免疫活性细胞的增殖；

效应阶段，多种细胞因子刺激免疫细胞对抗原性物质进行清除；

有些细胞因子在一定条件下也可表现免疫抑制活性。



细胞因子对Th1和Th2细胞分化的调节作用



细胞因子在Ig类别转换中的作用

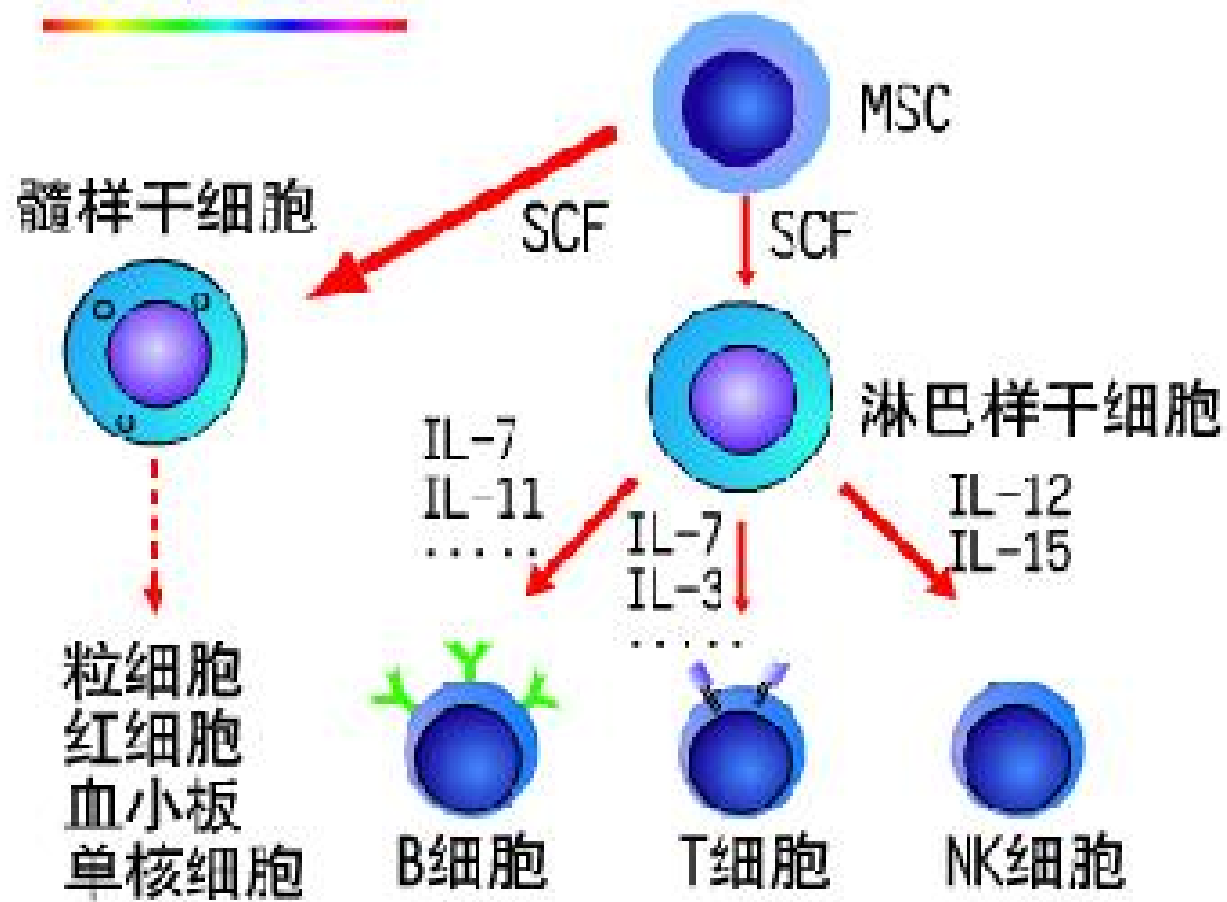
（四）刺激造血

GM-CSF、M-CSF、G-CSF

IL-7、EPO

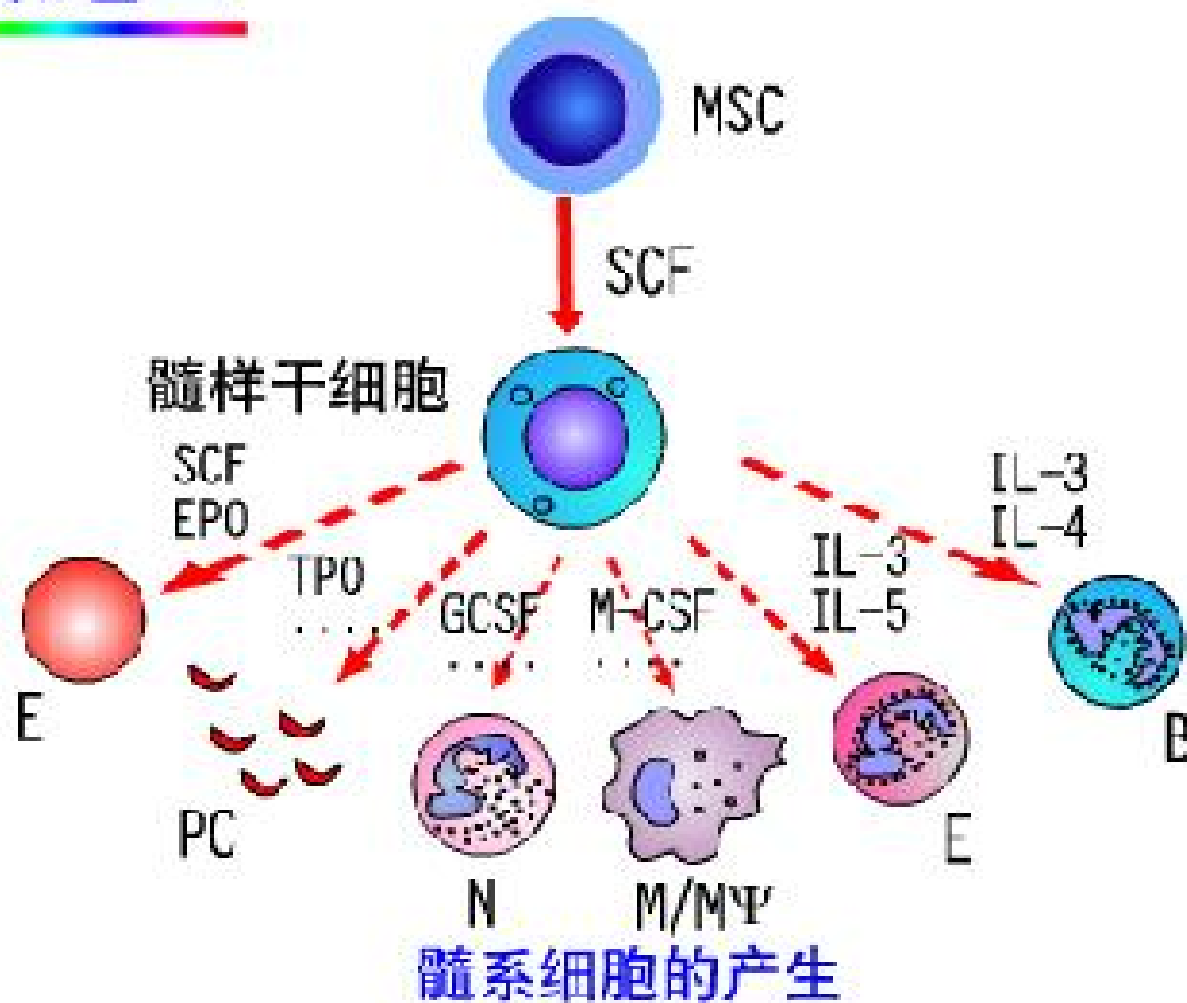
IL-6、IL-11、TPO

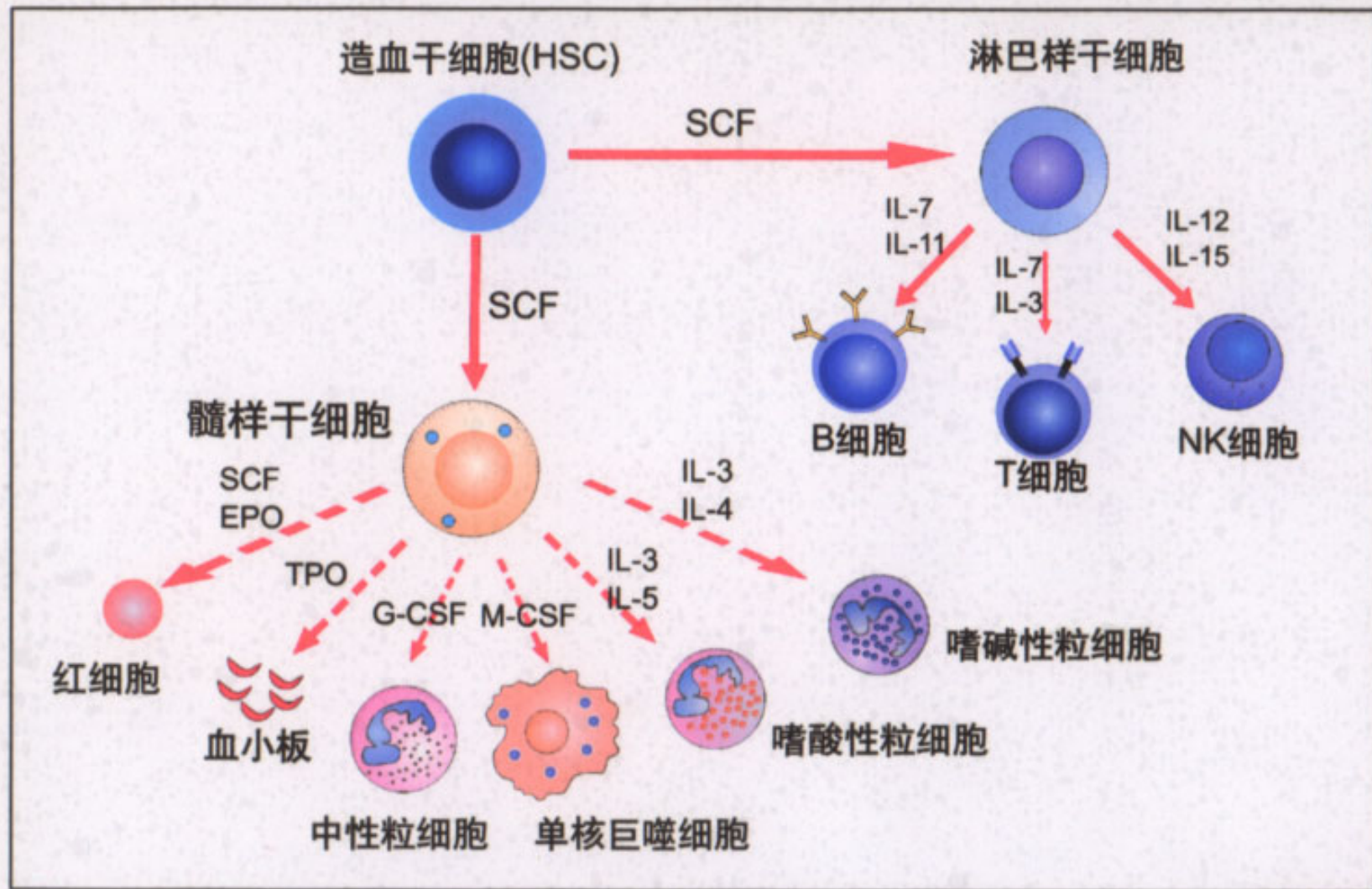
刺激造血



淋巴细胞的产生

刺激造血

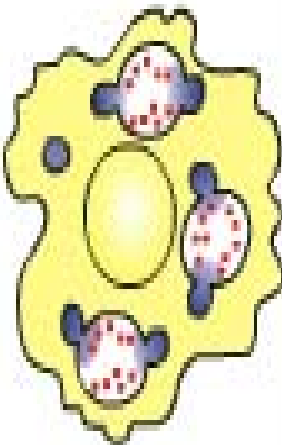
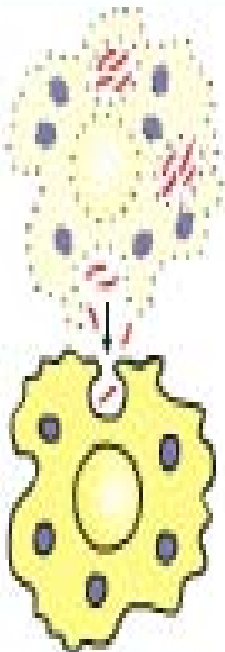
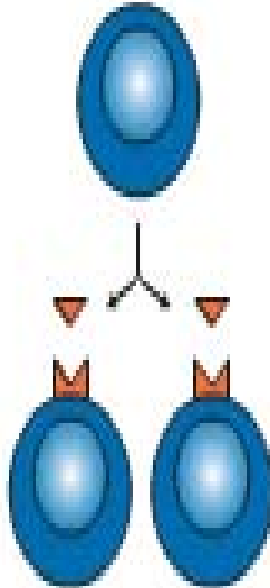
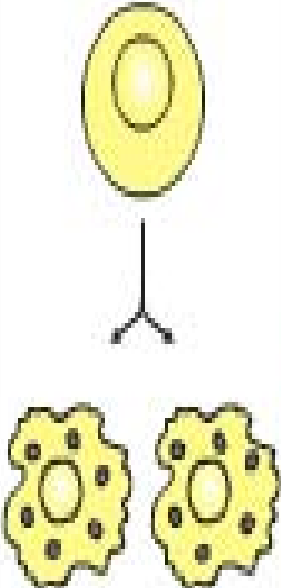
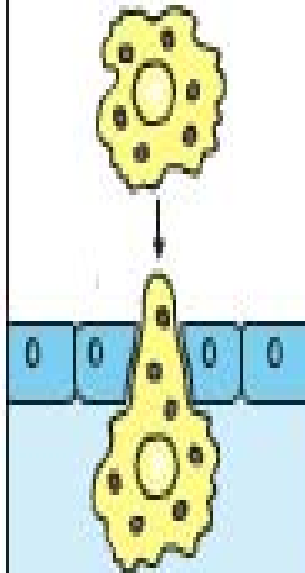
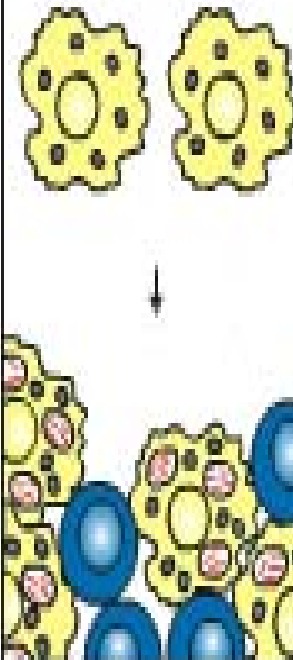




各类细胞因子在造血过程中的作用

（五）促进血管的生成

包括**IL-8**在内的多种**CXC**趋化性细胞因子和成纤维细胞生长因子可促进血管的新生

干扰素	TNF- β	IL-2	IL-3 + GM-CSF	LT + TNF- α	MCF
					
活化巨噬细胞	诱导凋亡	活化T细胞	刺激骨髓细胞中 吞噬细胞的分化	活化内皮细胞促 进吞噬细胞迁移 至血管外	趋化吞噬细胞 至炎症部位

第五节 与细胞因子及其受体 相关的生物制品

(一) 与疾病的发病有关

- 1.细胞因子与肿瘤：促进肿瘤生长(IL-1)、
杀伤肿瘤细胞(TNF)
- 2.细胞因子与感染：加重感染症状
(IL-1,TNF)、抗感染(IFN)
- 3.细胞因子与自身免疫性疾病：激活淋巴细胞、促炎
- 4.细胞因子与超敏反应：促IgE产生(IL-4)、促炎
- 5.细胞因子与移植排斥：TNF、IFN、IL-1,2
- 6.细胞因子与其他疾病：血细胞减少(IL-3)、
急性肝坏死(TNF)

(二) 与疾病的治疗有关

**治疗肿瘤，抗病毒感染，促进造血，
治疗免疫缺陷**

(三) 其它

抑制移植物的排斥

血细胞减少症

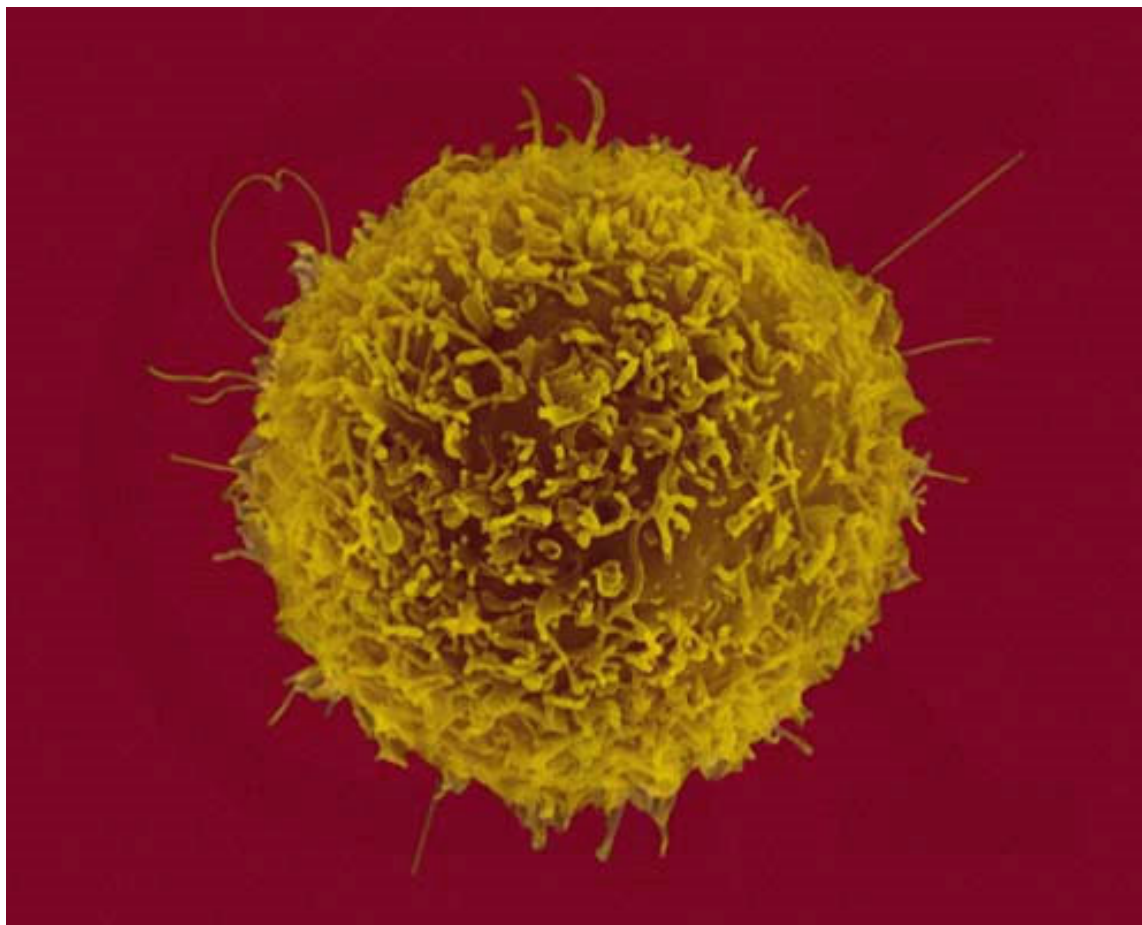
超敏反应

自身免疫性疾病

白细胞分化抗原和黏附分子

- 一、免疫细胞表面功能分子和人白细胞分化抗原
- 二、粘附分子
- 三、**CD**和粘附分子及其单克隆抗体的临床应用

第一节 免疫细胞表面功能分子和人白细胞分化抗原



人T淋巴细胞电镜照片

（一）免疫细胞表面功能分子

■ 受体

特异性识别抗原受体

模式识别受体

细胞因子受体

补体受体

NK细胞受体

Ig Fc受体

■ **MHC**分子

■ 协同刺激分子

■ 粘附分子

（二）人白细胞分化抗原的概念

白细胞分化抗原

(leukocyte differentiation antigen, LDA):

是指血细胞在分化成熟为不同谱系、分化不同阶段及细胞活化过程中，出现或消失的细胞表面标记分子。

- 表达在白细胞、红系和巨核细胞/血小板谱系
- 其它非造血细胞
- 跨膜的蛋白或糖蛋白
- 有些以**GPI**连接方式锚定在细胞膜上

人白细胞分化抗原分类：

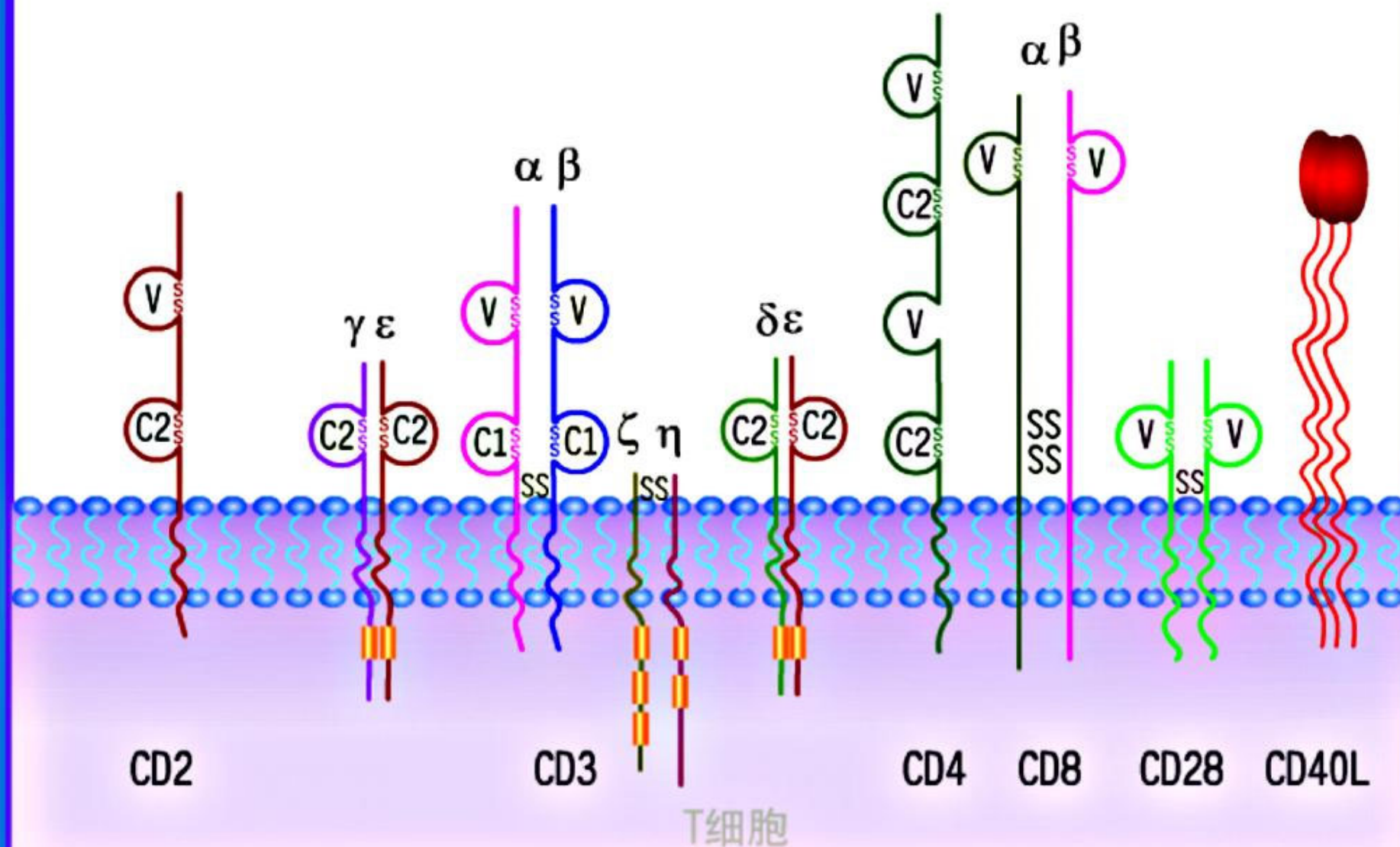
- 免疫球蛋白超家族
- 细胞因子受体家族
- C型凝集素超家族
- 整合素家族
- 肿瘤坏死因子超家族
- 肿瘤坏死因子受体超家族

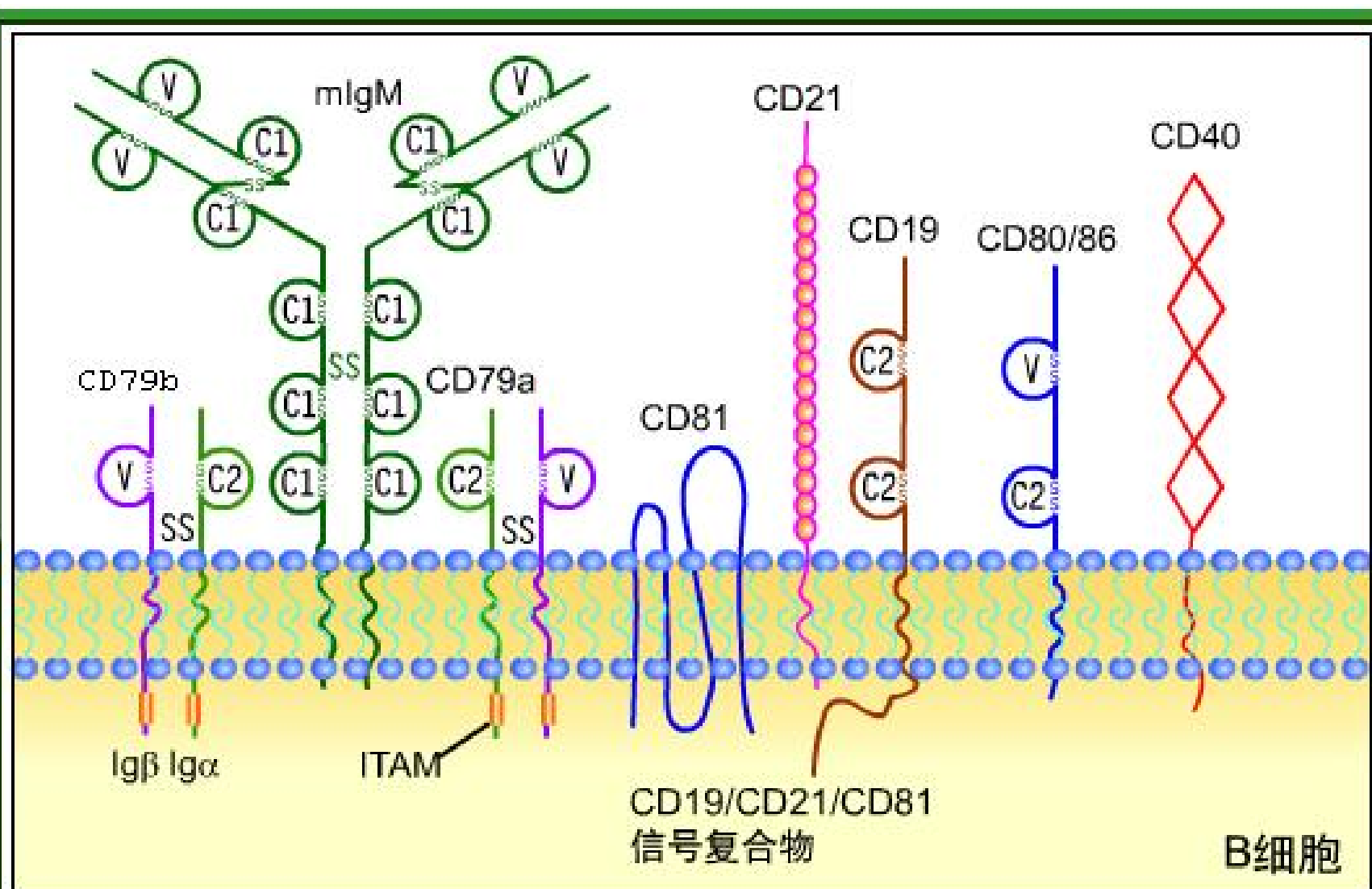
分化群

（**cluster of differentiation, CD**）：

以单克隆抗体鉴定为主的方法，将来自不同实验室的单克隆抗体所识别的同一白细胞分化抗原、其编码基因及其分子表达的细胞种类均鉴定明确者，统称为**CD**。

一、与T细胞识别、粘附、活化有关的CD分子





与B细胞识别、粘附、活化有关的CD分子

第二节 粘附分子

细胞粘附分子（**cell adhesion molecule, CAM**）

众多介导细胞间或细胞与细胞外基质间相互接触和结合的分子，大多为跨膜糖蛋白。

粘附分子与**CD**分子是根据不同角度来命名

粘附分子是以粘附功能来归类

大部分粘附分子已有**CD**编号

也有部分粘附分子尚无**CD**编号

按其结构特点可分为：

- 整合素家族
- 选择素家族
- 免疫球蛋白超家族
- 粘蛋白样血管地址素
- 钙粘素家族

（一）整合素家族 (**integrin family**)

介导细胞与细胞外基质的粘附

基本结构： α 、 β 连接成异源二聚体

组成：14种 α 亚单位和8种 β 亚单位

分布：十分广泛

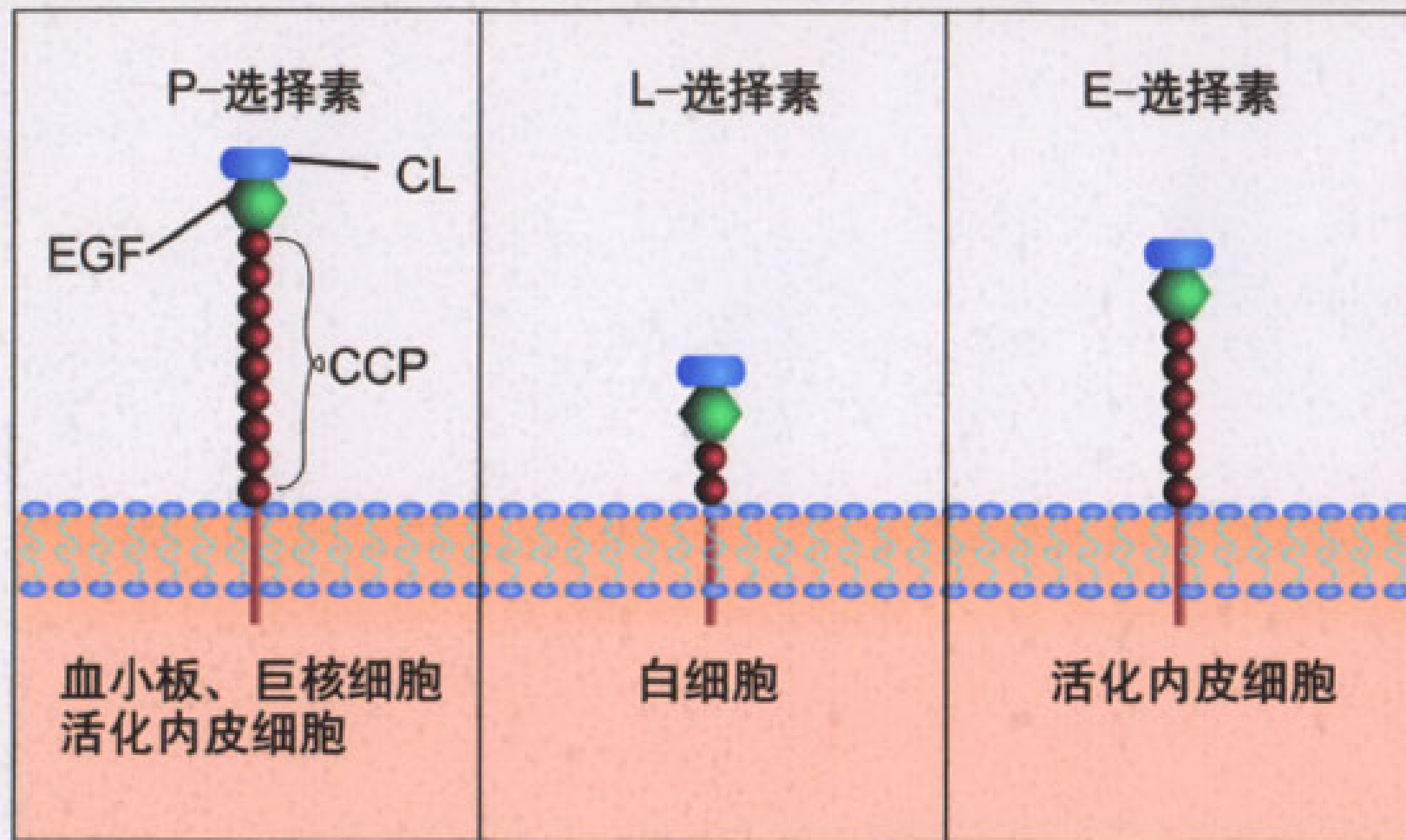
（二）选择素家族 （**selectin family**）

介导白细胞与内皮细胞粘附、炎症发生
以及淋巴细胞归巢

基本结构：跨膜分子

组成：L-、P-、E-选择素

配体：寡糖基团



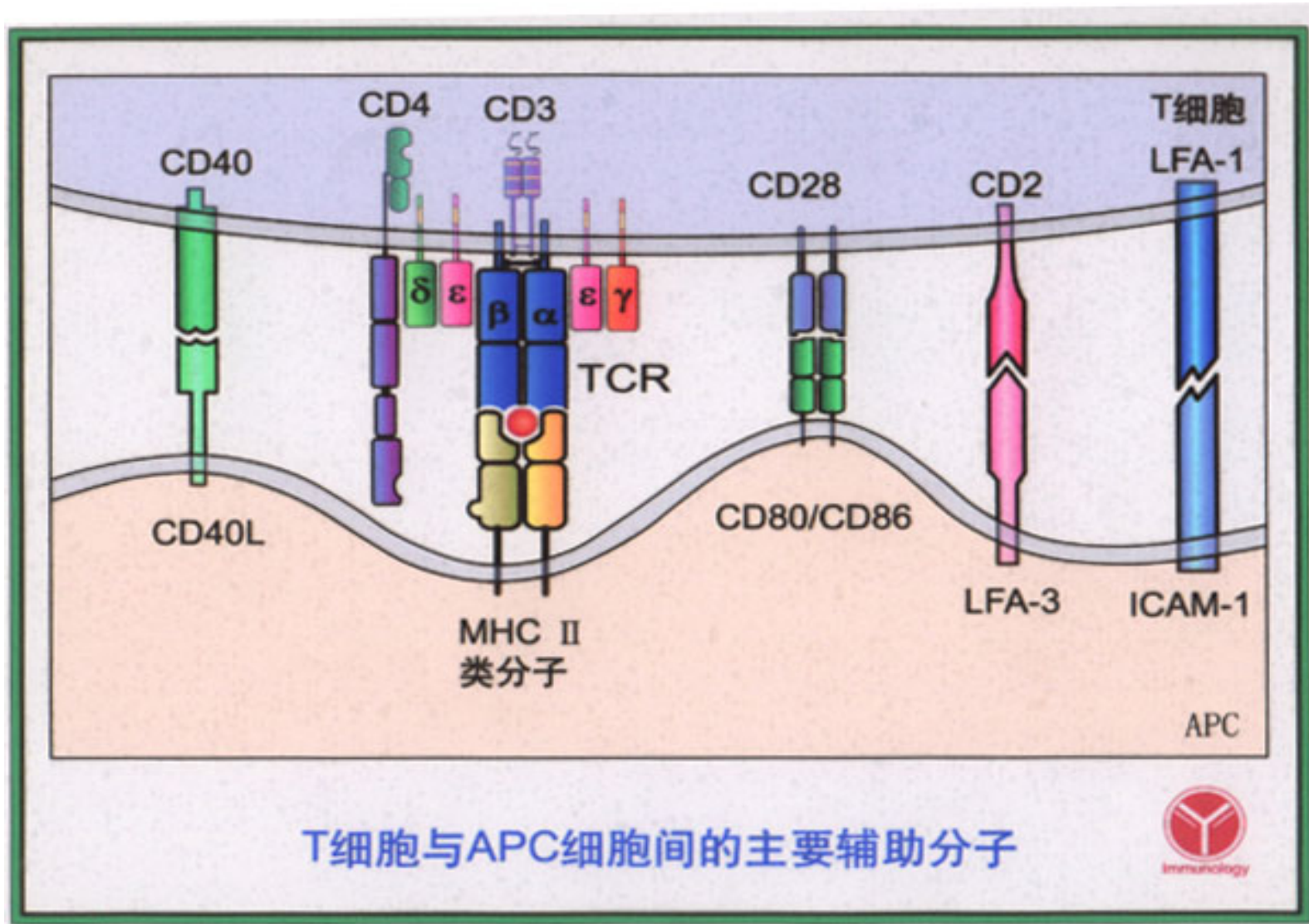
CL: C型凝集素结构域; EGF: 表皮生长因子样结构域; CCP: 补体调控结构域

选择素家族粘附分子

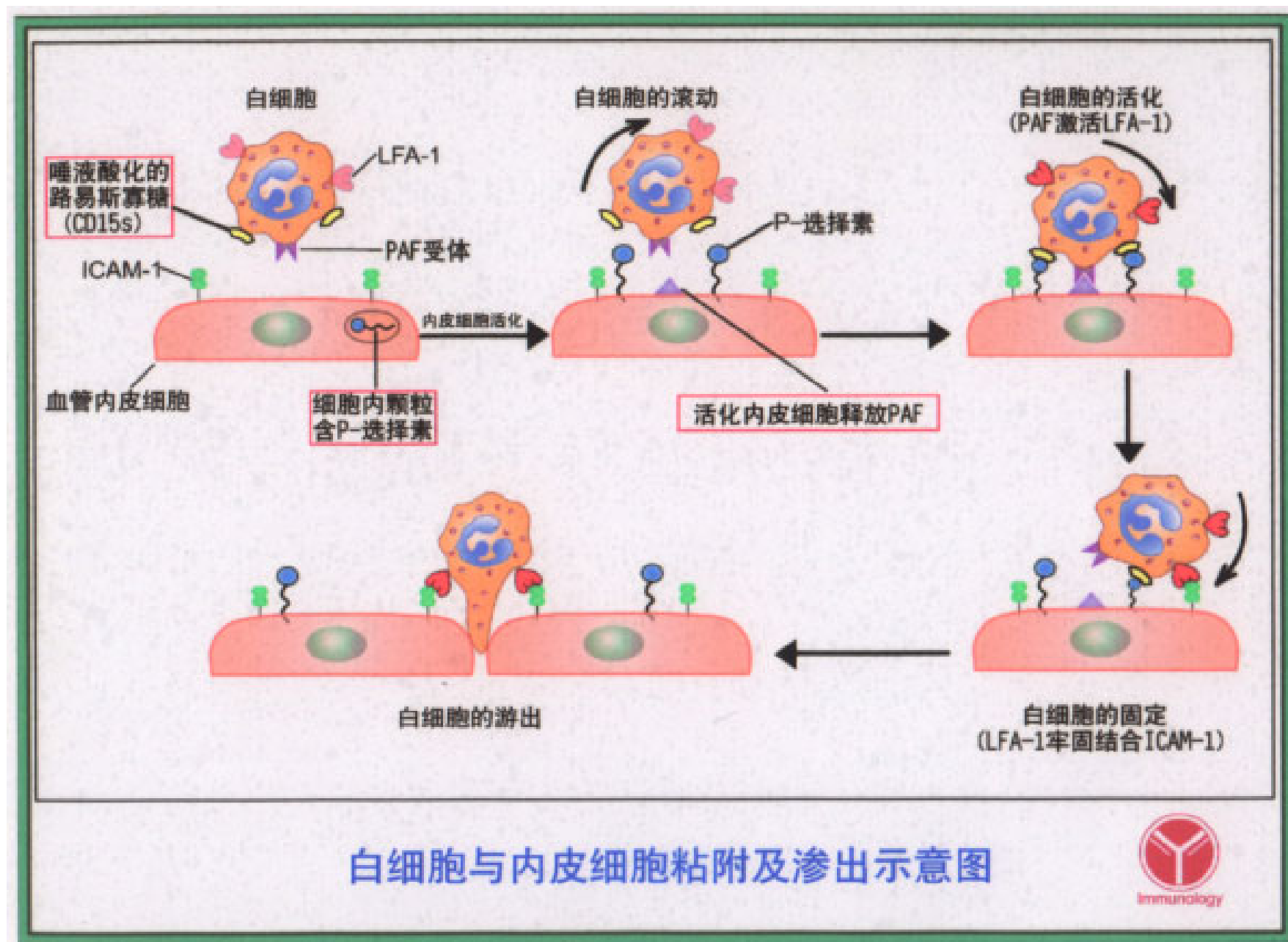


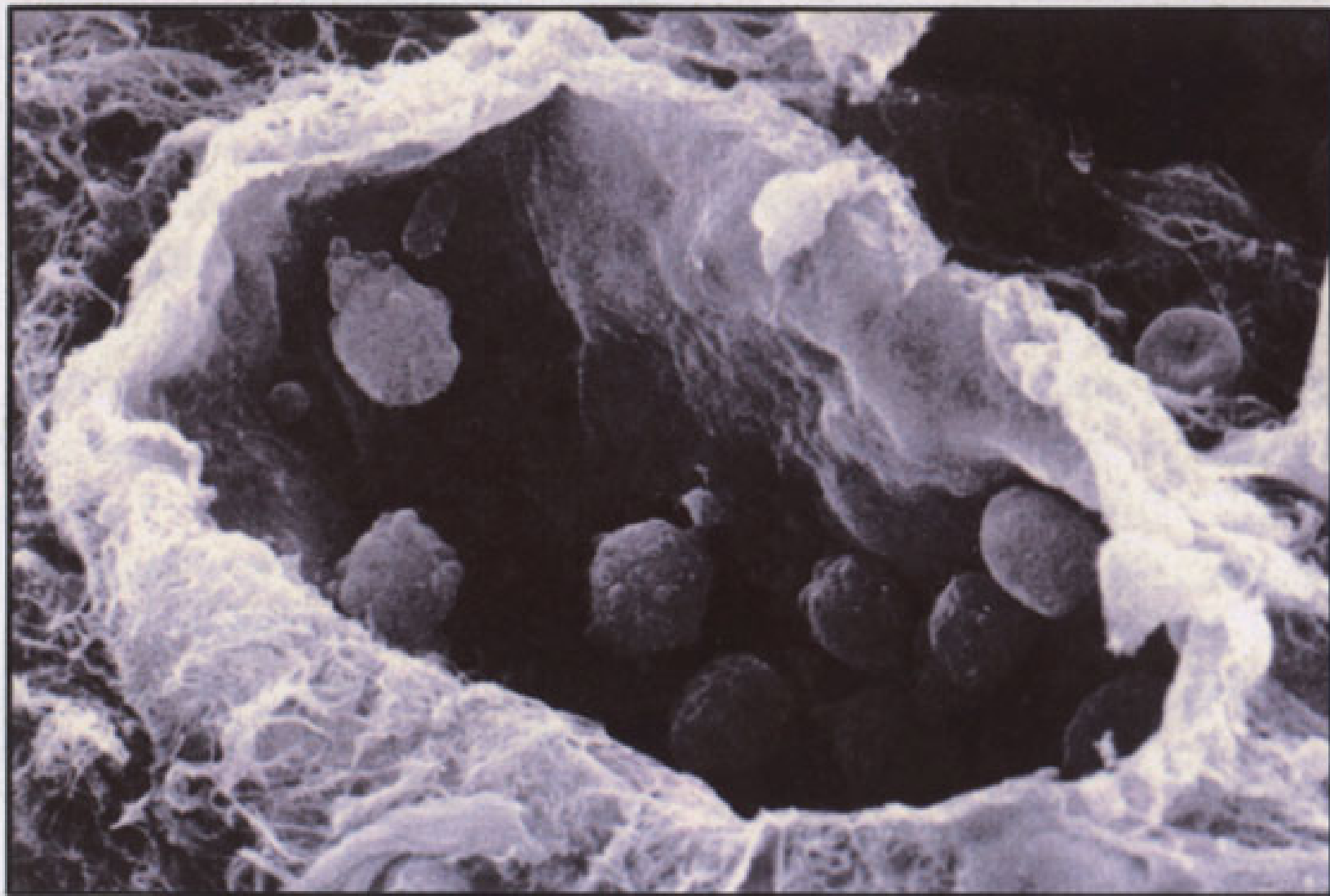
(三) 粘附分子的功能

➤ 免疫细胞识别中的辅助受体和协同刺激信号



➤ 炎症过程中白细胞与血管内皮细胞粘附

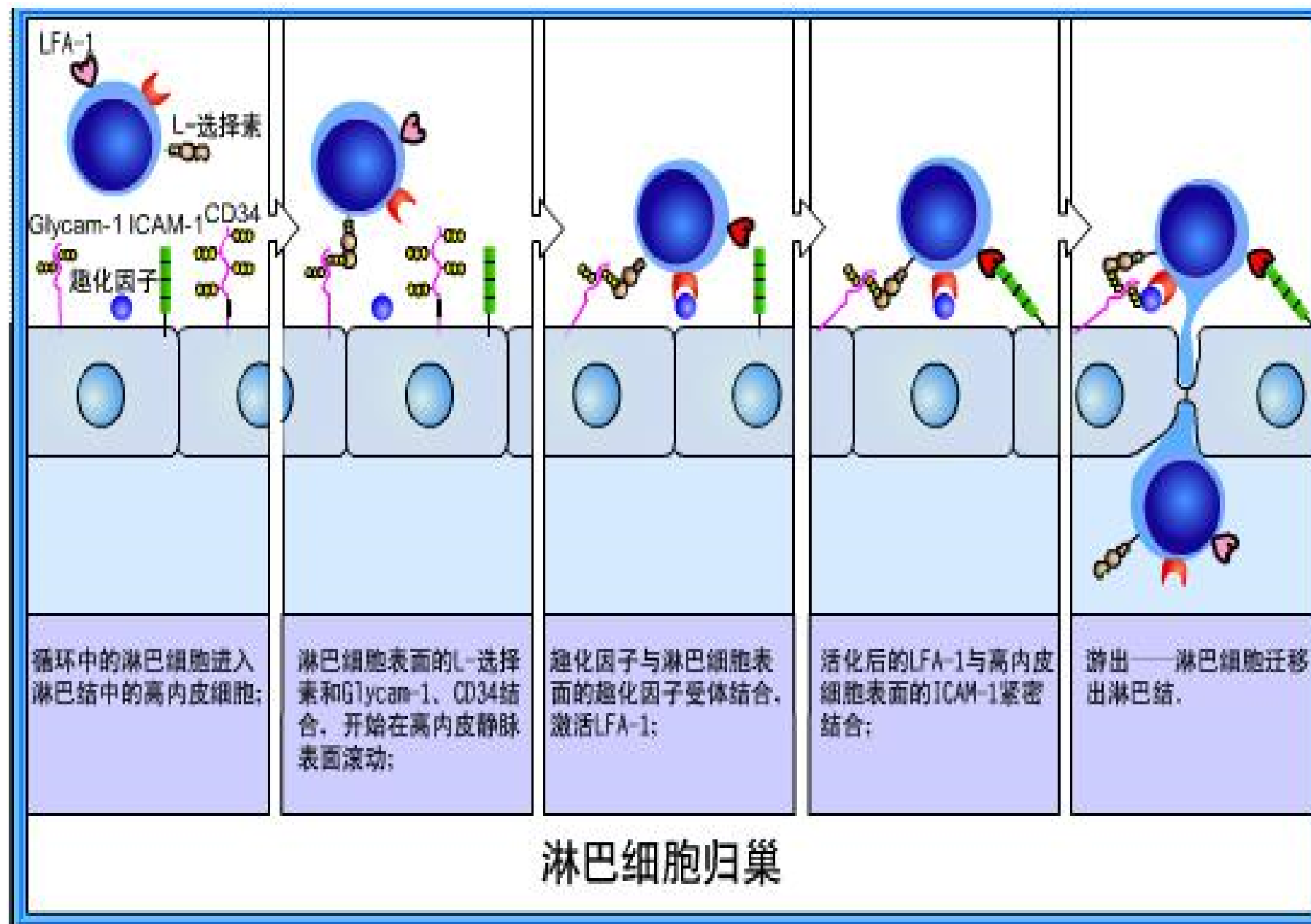




炎症部位白细胞粘附于血管壁



➤ 淋巴细胞归巢



第三节 CD和粘附分子及其单克隆抗体的临床应用

- （一）阐明发病机制
- （二）在疾病诊断中的应用
- （三）在疾病预防和治疗中的应用