



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

“十三五”全国高等医学院校本科规划教材

供基础、临床、护理、预防、口腔、中医、药学、医学技术类专业用

医学免疫学

Medical Immunology

(第4版)

主 编 安云庆 姚 智 李殿俊

副主编 王 炜 王月丹 钱中清 官 杰

沈敬华 宋文刚

编 委 (按姓名汉语拼音排序)

- | | |
|-------------------|----------------|
| 安云庆 (首都医科大学) | 庞 慧 (长治医学院) |
| 白 虹 (天津医科大学) | 钱中清 (蚌埠医学院) |
| 初 明 (北京大学医学部) | 沈敬华 (内蒙古医科大学) |
| 高 翔 (青海大学医学院) | 宋文刚 (山东第一医科大学) |
| 官 杰 (齐齐哈尔医学院) | 宋向凤 (新乡医学院) |
| 贾天军 (河北北方学院基础医学院) | 汪洪涛 (蚌埠医学院) |
| 鞠环宇 (哈尔滨医科大学) | 王 炜 (首都医科大学) |
| 孔庆利 (首都医科大学) | 王 玺 (首都医科大学) |
| 李成文 (西南医科大学) | 王月丹 (北京大学医学部) |
| 李殿俊 (哈尔滨医科大学) | 温铭杰 (首都医科大学) |
| 李 蕴 (首都医科大学) | 肖丽君 (承德医学院) |
| 刘 平 (哈尔滨医科大学) | 徐 雯 (哈尔滨医科大学) |
| 刘晓霞 (河北工程大学医学院) | 徐英萍 (南方医科大学) |
| 刘 彦 (南华大学衡阳医学院) | 姚 智 (天津医科大学) |
| 栾希英 (滨州医学院) | 张须龙 (首都医科大学) |
| 罗文哲 (佳木斯大学基础医学院) | 赵晋英 (邵阳学院医学院) |
| 吕跃山 (哈尔滨医科大学大庆校区) | 周玉洁 (首都医科大学) |
| 马新博 (广西科技大学医学院) | 庄国洪 (厦门大学医学院) |
| 马兴铭 (兰州大学基础医学院) | |

北京大学医学出版社

YIXUE MIANYIXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

医学免疫学 / 安云庆, 姚智, 李殿俊主编. — 4 版. — 北京 :
北京大学医学出版社, 2018.12 (2019.11 重印)

ISBN 978-7-5659-1883-4

I . ①医… II . ①安… ②姚… ③李… III . ①医药学
— 免疫学 — 高等学校 — 教材 IV . ① R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 244151 号

医学免疫学 (第 4 版)

主 编: 安云庆 姚 智 李殿俊

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京强华印刷厂

经 销: 新华书店

责任编辑: 韩忠刚 郭 颖 责任校对: 靳新强 责任印制: 李 啸

开 本: 850 mm × 1168 mm 1/16 印张: 16 字数: 461 千字

版 次: 2018 年 12 月第 4 版 2019 年 11 月第 2 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1883-4

定 价: 60.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

修订说明

国务院办公厅颁布《关于深化医教协同进一步推进医学教育改革与发展的意见》、以“5+3”为主体的临床医学人才培养体系改革、教育部本科临床医学专业认证等一系列重要举措，对新时期高等医学教育人才培养提出了新的要求，也为教材建设指明了方向。

北京大学医学出版社出版的临床医学专业本科教材，从2001年开始，历经3轮修订、17年的锤炼，各轮次教材都高比例入选了教育部“十五”“十一五”“十二五”国家级规划教材。为了顺应医教协同和医学教育改革与发展的要求，北京大学医学出版社在教育部、国家卫生健康委员会和中国高等教育学会医学教育专业委员会指导下，经过前期的广泛调研、综合论证，启动了第4轮教材的修订再版。

本轮教材基于学科制课程体系，在院校申报和作者遴选、编写指导思想、临床能力培养、教材体系架构、知识内容更新、数字资源建设等方面做了优化和创新。共启动46种教材，其中包含新增的《基础医学概论》《临床医学概论》《诊断学》《医患沟通艺术》4种。《基础医学概论》和《临床医学概论》虽然主要用于非临床医学类专业学生的学习，但须依托于临床医学的优秀师资才能高质量完成，故一并纳入本轮教材中。《诊断学》与《物理诊断学》《实验诊断学》教材并存，以满足不同院校课程设置差异。第4轮教材修订的主要特点如下：

1. 为更好地服务于全国高等院校的医学教育改革，对参与院校和作者的遴选精益求精。教材建设的骨干院校结合了研究型与教学型院校，并注重不同地区的院校代表性；由各学科的委员会主任委员或理事长和知名专家等担纲主编，由教学经验丰富的专家教授担任编委，为教材内容的权威性、院校普适性奠定了坚实基础。

2. 以“符合人才培养需求、体现教育改革成果、教材形式新颖创新”为指导思想，以深化岗位胜任力培养为导向，坚持“三基、五性、三特定”原则，密切结合国家执业医师资格考试、全国硕士研究生入学考试大纲。

3. 部分教材加入了联系临床的基础科学案例、临床实践应用案例，使教材更贴近基于案例的学习、以问题为导向的学习等启发式和研讨式教学模式，着力提升医学生的临床思维能力和解决临床实际问题的能力；适当加入知识拓展，引导学生自学。

4. 为体现教育信息化对医学教育的促进作用，将纸质教材与二维码技术、网络教学平台相结合，教材与微课、案例、习题、知识拓展、图片、临床影像资料等融为一体，实现了以纸质教材为核心、配套数字教学资源的融媒体教材建设。

在本轮教材修订编写时，各院校对教材建设提出了很好的修订建议，为第4轮教材建设的顶层设计和编写理念提供了详实可信的数据储备。第3轮教材的部分主编由于年事已高，此次不再担任主编，但他们对改版工作提出了很多宝贵的意见。前3轮教材的作者为本轮教材的日臻完善打下了坚实的基础。对他们的贡献，我们一并表示衷心的感谢。

尽管本轮教材的编委都是多年工作在教学一线的教师，但囿于现有水平，书中难免有不当之处。欢迎广大师生多提宝贵意见，反馈使用信息，以臻完善教材的内容，提高教材的质量。

序

国务院办公厅《关于深化医教协同进一步推进医学教育改革与发展的意见》（以下简称《意见》）指出，医教协同推进医学教育改革与发展，加强医学人才培养，是提高医疗卫生服务水平的基础工程，是深化医药卫生体制改革的重要任务，是推进健康中国建设的重要保障。《意见》明确要求加快构建标准化、规范化医学人才培养体系，全面提升人才培养质量。要求夯实5年制临床医学教育的基础地位，推动基础与临床融合、临床与预防融合，提升医学生解决临床实际问题的能力，推进信息技术与医学教育融合。从国家高度就推动医学教育改革作出了部署、明确了方向。

高质量的医学教材是满足医学教育改革、培养优秀医学人才的核心要素，与医学教育改革相辅相成。北京大学医学出版社出版的临床医学专业本科教材，立足于岗位胜任力的培养，促进自主学习能力建设，成为临床医学专业本科教学的精品教材，为全国高等医学院校教育教学与人才培养工作发挥了重要作用。

在医教协同的大背景下，北京大学医学出版社启动了第4轮教材的修订再版工作。全国医学院校一大批活跃在教学一线的专家教授，以无私奉献的敬业精神和严谨治学的科学态度，积极参与到本轮教材的修订和建设工作中。相信在全国高等医学院校的大力支持下，有广大专家教授的热情奉献，新一轮教材的出版将为我国高等医学院校人才培养质量的提高和医学教育改革的发展发挥积极的推动作用。

柯楊 詹小敏

“十三五”全国高等医学院校 本科规划教材评审委员会

顾 问 王德炳

主任委员 柯 杨 詹启敏

副主任委员 吕兆丰 王维民

秘 书 长 王凤廷

委 员 (按姓名汉语拼音排序)

蔡景一	曹德品	崔慧先	邓峰美	丁元林
管又飞	黄爱民	黄元华	姜志胜	井西学
黎孟枫	李春江	李春鸣	李 燕	刘传勇
刘永年	刘志跃	罗自强	雒保军	宋晓亮
宋焱峰	宋印利	唐世英	陶仪声	王 滨
王鹏程	王松灵	温小军	文民刚	肖纯凌
尹思源	于春水	袁聚祥	张晓杰	朱望东

前言

医学免疫学是基础医学中一门重要的主干桥梁课程。现代免疫学理论已广泛渗透到临床医学、预防医学和生命科学各领域中。免疫学发展日新月异，适时更新教材内容、提高教材质量是促进医学教育发展的一项重要工作。《医学免疫学》第3版教材自2013年12月出版，至今已有5年。为使教材内容与免疫学理论和应用发展相适应，同时根据新时期医学教育改革与发展要求，我们在认真学习、借鉴国内外医学免疫学教材精华和继承发扬前版教材优点基础上，编写了《医学免疫学》第4版教材。

本教材定位明确，使用对象主要是全国高等医学院校医学专业五年制学生，内容取舍符合五年制医学本科生培养目标，并兼顾国家执业医师资格考试的要求。在教材编写上我们坚持“三基”（基础理论、基本知识、基本技能）和“五性”（思想性、科学性、先进性、启发性、实用性）原则，并力求做到：①教材各章节内容编排循序渐进符合认知规律，能够体现医学免疫学核心知识的内在联系，以及本专业科学严谨的逻辑思维方法；②全书体例规范，专业术语统一，文字表达精炼准确，内容表述简明易懂，条理清楚，重点突出，对书中知识难点力求讲细、讲透，并加以分析论证，使学生易于理解和掌握；③注重知识更新，对免疫学研究的新理论、新进展有一定的体现，使教材内容有所延伸、质量有所提高。

新版教材在章节和内容编排上做了如下改进：①将前版教材第9~13章内容合并为两章，即第9章固有免疫和第10章适应性免疫，合并后教材不仅能够克服分章过细给读者带来的免疫学知识零散、难以融会贯通和掌握的老大难问题，还避免了不必要的内容重复并使相关内容间的联系更加密切；②新版教材增加第13章抗感染免疫，不仅能使医学免疫学课程内容更趋完善，还将前面所学免疫学基础理论知识与机体抗感染免疫作用机制密切结合，使相对独立的免疫学知识点合理有序地在抗感染免疫一章中得到应用，起到前后呼应和知识融会贯通的作用；③新版教材第9章、第10章、第13章和第14章超敏反应参照 Kenneth Murphy 和 Casey Weaver 主编的 *Janeway's Immunobiology*（第

9 版) 和 Abul K. Abbas 等主编的 *Cellular and Molecular Immunology* (第 9 版) 教材内容进行了知识更新和较大幅度的修改, 以适应现代免疫学的飞速发展; ④精心设计、绘制图表 195 个 (新增图表 55 个), 将复杂抽象的免疫学理论生动形象地展现出来, 对教材核心内容起到归纳总结和画龙点睛的作用, 使教材图文并茂, 更具可读性; ⑤为帮助学生了解、掌握教材核心内容, 每章正文后增加了小结和复习思考题; ⑥新版教材除纸质主教材外, 还采用数字教学平台加二维码技术及微课展示等方式, 帮助学生更好地学习掌握主教材内容和拓展免疫学知识。

《医学免疫学》第 4 版教材编写任务是在主编、副主编和全体编委共同努力下完成的。书中绝大多数图表由首都医科大学安云庆主编和王炜副主编设计提供, 上述图表在北京大学医学出版社支持和邢台医学高等专科学校徐鹤老师帮助下绘制完成。山东第一医科大学宋文刚教授和兰州大学基础医学院马兴铭教授及其教学团队分别组织安排了教材编写会议和定稿会议, 为教材编写任务的顺利完成提供了保障。在教材最后定稿期间, 哈尔滨医科大学刘平教授和天津医科大学白虹教授及其免疫学系教学骨干陈小军、房家立、李娟、郁春艳、张永慈老师对教材内容进行了全面认真的审阅, 提出了许多宝贵的修改意见。在此, 向上述所有人员以及对教材编写工作给予全力支持在北京大学医学出版社领导和责任编辑韩忠刚、郭颖表示衷心感谢。

现代免疫学发展日新月异, 由于编者学识和水平所限, 编写内容难免有疏漏和错误之处, 恳请读者和同道批评指正。

安云庆

二维码资源索引

资源名称	资源类型	页码
基因工程抗体	下载资源	35
补体的发现	下载资源	37
细胞因子风暴	下载资源	58
损伤相关模式分子	下载资源	88
NOD2和NLRP3介导的信号转导	下载资源	88
T细胞活化信号的转导	下载资源	114
B细胞活化信号的转导	下载资源	123
通过阻断细胞表面免疫抑制分子治疗肿瘤新方法的建立和应用	下载资源	151
获得性免疫缺陷综合征“鸡尾酒疗法”	下载资源	202
基因水平证实肿瘤特异性抗原（TSTA）存在的实验	下载资源	204
CAR-T细胞及其在肿瘤治疗中的作用	下载资源	210

目 录

第 1 章 绪 论.....1	第 6 章 白细胞分化抗原和黏附分子.....60
第一节 医学免疫学概述1	第一节 白细胞分化抗原60
第二节 免疫学发展简史和重要成就6	第二节 黏附分子61
第 2 章 抗 原.....11	第 7 章 主要组织相容性复合体及其编码产物.....67
第一节 抗原的异物性和特异性11	第一节 HLA 复合体及其产物67
第二节 影响抗原免疫原性的因素14	第二节 HLA 分子的结构和主要作用69
第三节 抗原的种类15	第三节 HLA 分子表达特点及其分布和主要功能70
第四节 超抗原、丝裂原和佐剂18	第四节 HLA 复合体的遗传特征71
第 3 章 抗 体.....21	第五节 HLA 与临床医学的关系72
第一节 抗体的结构21	第 8 章 免疫器官和组织及其主要作用.....75
第二节 抗体分子的免疫原性及其血清型24	第一节 中枢免疫器官75
第三节 抗体的主要功能25	第二节 外周免疫器官80
第四节 各类抗体的主要特性和功能29	第 9 章 固有免疫.....86
第五节 免疫球蛋白的基因结构及其重排和表达31	第一节 固有免疫系统概述86
第六节 人工制备抗体33	第二节 固有免疫细胞及其主要作用90
第七节 免疫球蛋白超家族35	第三节 固有免疫应答104
第 4 章 补体系统.....37	第 10 章 适应性免疫.....108
第一节 补体系统概述37	第一节 适应性免疫细胞108
第二节 补体系统的激活38	第二节 抗原提呈细胞125
第三节 补体激活的调节44	第三节 适应性免疫应答130
第四节 补体的生物学功能46	第 11 章 免疫耐受.....141
第五节 补体系统缺陷与疾病48	第一节 免疫耐受的发现和人工诱导的免疫耐受141
第 5 章 细胞因子.....50	第二节 免疫耐受的细胞学基础和特点143
第一节 细胞因子的分类50	第三节 影响免疫耐受形成的因素144
第二节 细胞因子受体55	第四节 免疫耐受的类型及其形成机制145
第三节 细胞因子的共同特性和主要生物学作用56	
第四节 细胞因子与疾病的关系和在疾病防治中的应用58	

第五节 研究免疫耐受的意义	147	第二节 获得性免疫缺陷病	200
		第三节 免疫缺陷病的临床治疗原则	202
第 12 章 免疫调节	149	第 17 章 肿瘤免疫	204
第一节 体液免疫应答中的负向 调节作用	149	第一节 肿瘤抗原	204
第二节 免疫细胞抑制性膜分子介导 的免疫调节作用	151	第二节 机体抗肿瘤免疫效应机制	206
第三节 免疫细胞分泌细胞因子介导 的免疫调节作用	152	第三节 肿瘤免疫逃逸机制	208
第四节 其他形式的免疫调节作用	154	第四节 肿瘤的免疫诊断和防治	208
第 13 章 抗感染免疫	156	第 18 章 移植免疫	211
第一节 抗病原菌感染的免疫作用	156	第一节 移植免疫概述	211
第二节 抗病毒感染的免疫作用	161	第二节 同种异体器官移植排斥反应 的机制	211
第三节 抗真菌感染的免疫作用	163	第三节 同种异体器官移植排斥反应 的类型	213
第四节 抗寄生虫感染的免疫作用	165	第四节 同种异体器官移植排斥反应 的防治原则	214
第五节 病原体免疫逃逸	167	第 19 章 免疫学检测及其应用	217
第 14 章 超敏反应	170	第一节 体外抗原 - 抗体反应的特点 和影响因素	217
第一节 I 型超敏反应	170	第二节 体外抗原 - 抗体反应的 检测方法	218
第二节 II 型超敏反应	178	第三节 免疫细胞及其功能检测	225
第三节 III 型超敏反应	181	第 20 章 免疫学防治	230
第四节 IV 型超敏反应	184	第一节 免疫预防	230
第五节 各型超敏反应比较及其与 疾病的关系	187	第二节 免疫治疗	234
第 15 章 自身免疫病	190	中英文专业词汇索引	238
第一节 自身免疫病分类及其诱发 因素和作用机制	190	主要参考文献	244
第二节 自身免疫病及其组织细胞 损伤机制和防治原则	193		
第 16 章 免疫缺陷病	196		
第一节 原发性免疫缺陷病	196		

第一节 医学免疫学概述

一、免疫及其主要功能

免疫 (immunity) 一词来源于拉丁文 *immunis*, 其原意是免除赋税或差役, 在医学上引申为免除瘟疫, 即抗御传染病的能力。随着免疫学研究的发展, 人们对免疫的概念有了新的认识。现代“免疫”的概念是指机体免疫系统识别“自己”和“非己”, 对自身成分产生天然免疫耐受, 对非己抗原性异物产生清除作用的一种生理反应。正常情况下, 机体免疫系统不仅能够识别并清除病原体等外来入侵的抗原性异物, 还能及时识别并清除体内发生突变的肿瘤细胞和衰老死亡的组织细胞, 从而产生对机体有益的保护作用。在有些情况下, 免疫超常或低下也能产生对机体有害的结果, 如引发超敏反应、自身免疫病、免疫缺陷病或肿瘤等。根据清除抗原性异物种类的不同, 可将机体的免疫功能概括为以下三个方面 (表 1-1):

1. 免疫防御 (immunologic defense) 是机体抗御病原体侵袭和对已侵入病原体及其有害产物进行清除的一种免疫保护功能, 即抗感染免疫作用。免疫防御反应异常增高可能引发超敏反应, 反应过低或缺失则可引发免疫缺陷病或对病原体高度易感。

2. 免疫监视 (immunologic surveillance) 是机体免疫系统及时识别、清除体内基因突变产生的肿瘤细胞和病毒感染细胞的一种生理性保护作用。免疫监视功能失调可引发肿瘤或病毒持续性感染。

3. 免疫自稳 (immunologic homeostasis) 是机体免疫系统通过自身免疫耐受和免疫调节机制, 对自身成分产生免疫耐受, 对体内衰老、损伤细胞及时清除, 对非己抗原性异物刺激产生适度免疫应答的一种生理功能。免疫自稳功能失调可引发自身免疫病或超敏反应。

表1-1 免疫的主要功能及其生理和病理表现

主要功能	生理表现	病理表现
免疫防御	抗感染免疫作用	超敏反应性疾病
		免疫缺陷病
免疫监视	清除肿瘤等突变细胞	发生肿瘤
	清除病毒感染细胞	病毒持续性感染
免疫自稳	对自身成分产生免疫耐受	自身免疫病
	对衰老、损伤细胞及时清除	超敏反应
	对非己抗原产生适度免疫应答	

医学免疫学 (medical immunology) 是研究人体免疫系统的组成和功能、免疫应答的规律和效应、免疫功能异常所致疾病及其发生机制, 以及免疫学诊断与防治的一门基础医学课程。医学免疫学起始于医学微生物学, 以研究抗感染免疫为主; 现已广泛渗透到医学科学的各个领域, 发展成为一门具有多个分支、与其他众多学科交叉融合的医学主干桥梁课程。免疫学作为

生命科学和现代医学的前沿学科，在重大疾病发生机制的研究和防治以及生物高科技产品的开发和应用等方面正在发挥着越来越大的作用。

二、免疫系统的组成

免疫系统是机体执行免疫功能的物质基础，由免疫器官、组织屏障、免疫细胞和免疫分子组成（表 1-2）。免疫器官包括中枢免疫器官和外周免疫器官。骨髓和胸腺是人等灵长目或啮齿目动物的中枢免疫器官，二者通过血液和淋巴循环相互联系。骨髓是造血器官，可产生多能造血干细胞，是各种血细胞的发源地，也是绝大多数固有免疫细胞和具有特异性免疫功能的 B 细胞发育成熟的场所。胸腺是执行特异性免疫功能的 T 细胞（ $\alpha\beta$ T 细胞）和调节性 T 细胞发育成熟的场所。外周免疫器官主要包括脾、淋巴结和黏膜相关淋巴组织，它们是成熟 T、B 淋巴细胞定居和接受抗原刺激后发生特异性免疫应答的主要场所。

表1-2 人体免疫系统的组成

免疫器官和组织屏障	免疫细胞	免疫分子
中枢免疫器官	经典固有免疫细胞	分泌型分子
骨髓	单核 - 巨噬细胞	抗体（免疫球蛋白）
胸腺	树突状细胞	补体（固有成分）
外周免疫器官	中性粒细胞	细胞因子
脾	嗜酸 / 碱性粒细胞	膜型分子
淋巴结	肥大细胞	T 细胞受体（TCR）
黏膜相关淋巴组织	固有淋巴样细胞	B 细胞受体（BCR）
组织屏障	ILC1、ILC2、ILC3	模式识别受体（PRR）
皮肤黏膜物理屏障	NK 细胞	杀伤细胞活化 / 抑制受体
皮肤黏膜化学屏障	固有(样)淋巴细胞	黏附分子
皮肤黏膜微生物屏障	$\gamma\delta$ T 细胞	MHC 分子
血脑屏障	NKT 细胞	补体受体
血胎屏障	B1 细胞	细胞因子受体
	适应性免疫细胞	
	$\alpha\beta$ T 细胞（T 细胞）	
	B2 细胞（B 细胞）	

（一）固有免疫

固有免疫（innate immunity）是生物体在长期种系进化过程中逐渐形成的一种天然免疫防御功能，具有可稳定遗传和对各种病原体等“非己”抗原性异物均可产生抵御或清除等特性，又称非特异性免疫（nonspecific immunity）。固有免疫系统主要包括组织屏障、固有免疫细胞和固有免疫分子。

1. 固有免疫细胞及其主要作用 固有免疫细胞种类繁多（表 1-2），包括经典固有免疫细胞、固有淋巴样细胞、固有(样)淋巴细胞，简称固有淋巴细胞。

（1）经典固有免疫细胞：是由骨髓共同髓样前体分化发育而成的一类不表达特异性抗原识别受体的固有免疫细胞，主要包括中性粒细胞、巨噬细胞和经典树突状细胞。经典固有免疫细胞可通过模式识别受体（PRR）对病原体或其产物某些共有特定分子，如革兰氏阴性菌脂多

糖、革兰氏阳性菌肽聚糖、细菌甘露糖等病原体相关模式分子的识别结合产生应答。鉴于病原体相关模式分子广泛表达于多种病原体，因此经典固有免疫细胞对病原体的识别是非特异性的。上述经典固有免疫细胞中巨噬细胞和中性粒细胞具有吞噬、杀菌等抗感染免疫作用；树突状细胞和巨噬细胞作为抗原提呈细胞在摄取病原体等抗原性异物后，还具有加工提呈抗原、启动适应性免疫应答的能力。

(2) 固有淋巴样细胞 (innate lymphoid cells, ILCs)：是由骨髓共同淋巴样前体分化发育而成的一类不表达特异性或有限多样性抗原识别受体的固有免疫细胞。固有淋巴样细胞主要包括 ILC1、ILC2、ILC3 和自然杀伤细胞：其中 ILCs 通过表面活化受体接受相关细胞因子刺激活化后，可通过分泌不同类型细胞因子参与机体早期抗胞内病原菌、抗寄生虫、抗胞外病原菌和真菌感染的免疫保护作用；自然杀伤细胞 (natural killer, NK) 通过表面杀伤活化/杀伤抑制受体对体内正常组织细胞和某些病毒感染或肿瘤细胞表面相关配体的识别，可选择性杀伤破坏病毒感染或肿瘤靶细胞发挥免疫监视作用。

(3) 固有(样)淋巴细胞 (innate-like lymphocytes, ILLs)：是由骨髓共同淋巴样前体分化发育而成的一类不表达特异性而表达有限多样性抗原识别受体的淋巴细胞，简称固有淋巴细胞。固有淋巴细胞表面抗原识别受体缺乏多样性，对抗原识别具有泛特异性：其中 $\gamma\delta$ T 细胞和 NKT 细胞表面抗原识别受体，即 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 可直接识别结合某些肿瘤或病毒感染细胞表面异常表达的脂类或磷酸化抗原，并由此导致 $\gamma\delta$ T 细胞和 NKT 细胞对上述肿瘤和病原体感染靶细胞发挥泛特异性杀伤作用；B1 细胞表面抗原识别受体，即 B 细胞受体 (B cell receptor, BCR) 可直接识别某些病原体表面共有多糖类抗原或体内变性 Ig 和变性单股 DNA 等自身抗原，并在 48 小时内产生相应泛特异性抗体，在机体早期抗感染免疫和清除自身抗原过程中发挥重要作用。

2. 固有免疫分子及其主要作用 固有免疫分子种类很多 (表 1-2)，主要包括固有免疫细胞表达的模式识别受体、主要组织相容性复合体编码分子、黏附分子、补体系统和细胞因子等。

(1) 模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR)：吞噬细胞和树突状细胞等固有免疫细胞表达的可直接识别病原体或其产物某些共有特定分子，即病原体相关模式分子 (pathogen associated molecular pattern, PAMP) 介导产生固有免疫应答的受体分子。

(2) 主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 编码分子：简称 MHC 分子，在抗原提呈细胞内质网中形成，其主要生理功能是将抗原加工产物以抗原肽-MHC I / II 类分子复合物形式表达于细胞表面，供 $CD8^+/CD4^+$ T 细胞识别结合启动适应性免疫应答。

(3) 黏附分子 (adhesion molecule, AM)：是介导细胞间或细胞与细胞外基质间相互作用的跨膜分子，通常以受体-配体结合形式参与细胞的识别活化、增殖分化、趋化迁徙等作用。

(4) 补体系统 (complement system)：是存在于体液和某些细胞膜表面的一组不耐热的蛋白质。生理条件下体液中补体固有成分通常以无活性形式存在，当某些病原体进入体内或与相应抗体结合形成抗原-抗体复合物时，可使补体系统活化介导产生溶菌、调理和免疫黏附作用，发挥抗感染或清除免疫复合物等对机体有益的免疫反应。

(5) 细胞因子 (cytokine, CK)：是由多种细胞，特别是活化免疫细胞合成分泌的一类具有多种生物学活性的小分子多肽或糖蛋白。细胞因子在免疫细胞发育分化、免疫应答及其调节、炎症反应和细胞凋亡等过程中发挥重要作用。

(二) 适应性免疫

适应性免疫 (adaptive immunity) 是个体在生命过程中接受病原体等抗原性异物刺激后产生，且专门针对相关特定抗原产生应答的生理反应，又称特异性免疫 (specific immunity)。参

与和执行适应性免疫的淋巴细胞称为适应性免疫细胞 (adaptive immune cell), 包括在胸腺中发育成熟的 $\alpha\beta$ T 细胞和在骨髓中发育成熟的 B2 细胞, 即通常所说的表面具有特异性抗原识别受体的 T、B 淋巴细胞。

1. T 淋巴细胞及其主要作用 根据表面标志和功能特性, 可将 T 淋巴细胞分为以下三类, 即 $CD4^+$ 辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th)、 $CD8^+$ 细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 和 $CD4^+$ 调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg)。上述 T 细胞表面抗原识别受体 (TCR) 具有高度多样性, 对抗原肽的识别具有高度特异性; 它们不能直接识别结合相关的游离抗原, 只能识别结合经抗原提呈细胞 (APC) 加工处理后以抗原肽-MHC 分子复合物形式表达于 APC 表面的抗原降解产物, 并由此导致 T 细胞活化启动适应性免疫应答。

(1) $CD4^+$ Th 细胞: 包括 Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞和滤泡辅助性 T 细胞 (T follicular helper cell), 即 Tfh 细胞: ① Th1 细胞主要参与适应性细胞免疫应答, 介导产生抗胞内菌感染的免疫作用; ② Th2 细胞主要参与适应性体液免疫应答, 介导产生抗寄生虫感染的免疫作用; ③ Tfh 细胞主要参与适应性体液免疫应答, 介导产生抗多种病原体感染的免疫作用; ④ Th17 细胞主要参与适应性细胞免疫应答, 介导产生抗真菌和胞外菌感染的免疫作用。

(2) $CD8^+$ CTL: 主要参与适应性细胞免疫应答, 可特异性识别结合某些肿瘤或病毒感染靶细胞, 并通过产生穿孔素、颗粒酶、淋巴毒素- α (lymphotoxina, LT- α) 和表达 FasL 使上述靶细胞溶解破坏或凋亡。

(3) $CD4^+$ Treg 细胞: 是对某些抗原特异性 T 细胞和固有免疫细胞具有负向调节作用的 T 细胞, 包括自然调节 T 细胞 (natural regulatory T cell, nTreg) 和诱导性调节 T 细胞 (induced regulatory T cell, iTreg)。

2. B 淋巴细胞及其主要作用 B 淋巴细胞 (简称 B 细胞) 表面抗原识别受体 (BCR) 具有高度多样性, 对抗原的识别具有高度特异性。B 细胞是参与启动适应性体液免疫应答的抗原提呈细胞, 也是执行适应性体液免疫应答的效应细胞。它们通过表面 BCR 识别结合抗原后, 在 Th2/Tfh 细胞协助下可增殖分化为浆细胞、通过合成分泌不同类型抗体介导产生特异性体液免疫效应。抗体 (antibody, Ab) 是浆细胞合成分泌的一类具有特异性免疫作用的效应分子, 其化学本质为免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig)。抗体与病原体等相应抗原特异性结合后, 在某些固有免疫细胞和分子协同作用下, 可有效吞噬杀伤和清除病原体等抗原性异物。

3. 适应性免疫细胞的主要特性 适应性免疫细胞具有以下主要特性: ①细胞群体的高度多样性和对抗原性异物识别/应答的高度特异性; ②对自身组织细胞成分不应答, 具有天然免疫耐受性; ③在免疫应答过程中可产生长寿记忆免疫细胞对相同抗原刺激迅速应答, 具有免疫记忆性。

三、抗原及其引发的免疫应答

抗原 (antigen, Ag) 泛指能够被固有和适应性免疫细胞识别结合, 导致上述免疫细胞活化发生免疫应答的物质。抗原不仅包括病原体等外来非己抗原性异物, 还包括体内某些结构发生改变的自身物质和体内免疫豁免部位释放的组织蛋白, 如眼晶状体蛋白和甲状腺球蛋白等。本书介绍的狭义抗原通常是指能与 T/B 淋巴细胞表面抗原受体 (TCR/BCR) 特异性结合, 使其活化、增殖、分化、产生效应 T 细胞和抗体, 并能与之特异性结合发挥免疫效应的物质。根据免疫细胞种类及其对抗原性异物的识别特点和效应机制, 可将免疫应答分为以下两种类型。

1. 固有免疫应答 (innate immune response) 是指机体固有免疫细胞和固有免疫分子在外来入侵病原体或体内衰老损伤和突变肿瘤细胞等抗原性异物刺激下迅速活化, 有效吞噬杀伤、清除病原体等抗原性异物产生非特异性免疫保护作用的过程。固有免疫细胞和分子不仅

在机体早期抗感染、抗肿瘤免疫防御和监视过程中发挥重要作用，同时也参与适应性免疫应答的全过程。

2. 适应性免疫应答 (adaptive immune response) 是指体内抗原特异性 T/B 淋巴细胞被病原体等抗原性异物激活、增殖分化为效应 T 细胞 / 浆细胞后，通过释放不同类型细胞因子、细胞毒性介质或抗体将上述病原体等抗原性异物杀伤破坏从体内清除的免疫应答过程。

四、抗原提呈细胞及其介导产生的适应性免疫应答

抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 是一类具有摄取、加工、提呈抗原，诱导 T 细胞活化启动适应性免疫应答的免疫细胞，包括专职 APC (树突状细胞、巨噬细胞、B 细胞) 和非专职 APC (如某些肿瘤或病毒感染的靶细胞)。根据参与免疫应答的细胞种类及其效应机制的不同，可将适应性免疫应答分为 T 细胞介导的细胞免疫应答和 B 细胞介导的体液免疫应答两种类型。

1. 细胞免疫应答 (cellular immune response) 参与和执行细胞免疫应答的细胞主要包括抗原提呈细胞 (APC)、CD4⁺Th1 细胞、CD4⁺Th17 细胞和 CD8⁺CTL。上述抗原特异性 T 细胞通过表面 TCR 接受 APC 表面 MHC 分子提呈的抗原降解产物 (即抗原肽-MHC 分子复合物) 刺激活化后，在不同类型细胞因子诱导下可增殖分化为效应 Th1 细胞、效应 Th17 细胞和效应 CTL。其中 CD4⁺效应 Th1/Th17 细胞再次接受相同抗原刺激后，可通过分泌 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 或 IL-17、IL-22 等细胞因子，同时在某些固有免疫细胞和分子协同作用下产生抗胞内菌、抗胞外菌和抗真菌感染的免疫效应。CD8⁺效应 CTL 与肿瘤 / 病毒感染靶细胞表面相应抗原特异性结合后，可通过分泌穿孔素、颗粒酶等细胞毒性介质和表达 FasL 使上述靶细胞溶解破坏和发生凋亡。

2. 体液免疫应答 (humoral immune response) 参与和执行体液免疫应答的细胞主要包括抗原提呈细胞 (APC)、CD4⁺Th2 细胞、CD4⁺Tfh 细胞和 B 细胞。抗原特异性 B 细胞通过表面 BCR 接受相应抗原刺激后，在 CD4⁺Th2/Tfh 细胞及其分泌的细胞因子协助下可增殖分化为浆细胞，并通过合成分泌不同类型的抗体和在某些固有免疫细胞和分子参与下介导产生特异性体液免疫效应。

3. 适应性免疫应答过程 分为识别活化、增殖分化和效应三个阶段：①识别活化阶段是指抗原提呈细胞摄取、加工、提呈抗原和抗原特异性 T/B 淋巴细胞识别抗原后，在细胞间共刺激分子协同作用下启动 T/B 淋巴细胞活化的阶段；②增殖分化阶段是指抗原特异性 T/B 淋巴细胞接受相应抗原刺激后，在相关细胞因子作用下增殖分化为效应 T 细胞 / 浆细胞和形成免疫记忆细胞的阶段；③效应阶段是指效应 T 细胞或浆细胞通过释放不同类型的细胞因子、细胞毒性介质或抗体，同时在某些固有免疫细胞和分子参与下介导产生免疫效应的阶段。

五、免疫应答异常及其所致疾病

机体针对病原体等抗原性异物刺激引发的适度免疫应答，可产生对人体有益的抗感染 / 抗肿瘤等免疫保护作用。机体免疫应答过高可引发对人体有害的超敏反应，其中包括特异性 IgE 抗体介导的速发型超敏反应 (如青霉素过敏性休克) 和效应 T 细胞介导的迟发型超敏反应 (如接触性皮炎) 等；在感染、物理、化学等因素刺激诱导下，机体免疫自稳功能紊乱有可能引发类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等自身免疫病；机体免疫应答过低或缺失则可引发肿瘤、严重 / 持续感染或免疫缺陷等疾病。

六、免疫学的应用

现代免疫学基础理论的深入研究对超敏反应、移植排斥反应、自身免疫病和肿瘤等疾病发

生机制的阐明起到了重要促进作用，并为上述疾病的诊断与防治提供了新的策略和方法。

免疫诊断学 (immunodiagnosics) 是应用免疫学理论、技术和方法对相关疾病进行诊断和对机体免疫状态进行测定评估的一门学科。免疫学诊断方法主要包括凝集反应、沉淀反应、免疫标记技术、免疫细胞及其功能检测等技术。上述检测方法已广泛应用于感染性疾病、过敏反应、免疫缺陷病、自身免疫病和肿瘤等疾病的诊断及疗效评估。

免疫预防 (immunoprophylaxis) 是指通过接种疫苗或注射抗体等免疫效应分子，使机体对某些特定疾病产生免疫力的方法或策略。目前用于人工主动免疫的疫苗包括：①灭活疫苗 (inactivated vaccine)，如伤寒和霍乱疫苗等；②减毒活疫苗 (live-attenuated vaccine)，如卡介苗和脊髓灰质炎病毒疫苗等；③其他疫苗，包括类毒素 (如破伤风和白喉类毒素)、亚单位疫苗 (如脑膜炎球菌和肺炎链球菌多糖疫苗) 和重组抗原疫苗 (如乙型肝炎和莱姆病疫苗) 等。

免疫治疗 (immunotherapy) 是根据疾病发生机制，人为增强或抑制机体免疫功能以达到治疗疾病为目的的方法。目前用于免疫治疗的生物制剂主要包括抗体、细胞因子、免疫效应细胞、造血干细胞、细胞疫苗和微生物制剂等。上述生物制剂在治疗肿瘤、造血系统疾病、移植排斥反应、感染性疾病和自身免疫病等方面取得了较好疗效。

第二节 免疫学发展简史和重要成就

中国医师早在公元 16 世纪就采用人痘苗预防天花，开创了免疫预防的先河。免疫学的发展大致可分为三个时期，即经典免疫学时期、科学免疫学时期和现代免疫学时期。

一、经典免疫学时期 (18-20 世纪初)

1. 人工主动和人工被动免疫方法的建立

- (1) Jenner (1798) 接种牛痘苗预防天花获得成功。
- (2) Pasteur (1880) 制备炭疽等减毒活疫苗，预防炭疽等疾病。
- (3) Behring 和 Kitasato (1890) 用减毒白喉外毒素免疫动物获得抗血清 (即白喉抗毒素)，用以治疗白喉取得成功。

2. 原始细胞免疫和体液免疫学说的提出及两者的统一

(1) Metchnikoff (1883-1890) 提出原始的细胞免疫学说，认为吞噬细胞是执行抗感染免疫作用的细胞。

(2) Koch (1891) 发现结核杆菌和 Koch 现象，即感染过结核杆菌的豚鼠再次皮下注射少量结核杆菌后，可使注射局部组织发生坏死。上述发现对日后阐明细胞免疫的作用具有重要意义。

(3) Ehrlich (1890) 提出原始的体液免疫学说，认为血清中存在的抗菌物质在抗感染免疫中起决定作用。

(4) Pfeiffer 等 (1894) 发现溶菌素 (抗体)；同年 Bordet 发现补体及其与抗体协作产生的溶菌作用，这些发现支持了体液免疫学说。

(5) Wright 和 Douglas (1903) 发现动物免疫血清能加速吞噬细胞对相应细菌的吞噬，提出免疫血清 (含抗体和补体) 具有调理吞噬作用，从而将体液和细胞免疫学说统一起来。

3. 免疫病理概念的建立 Richet 和 Portier (1902) 发现，接受海葵提取液注射后幸免于难的狗，数周后再次接受极小量海葵提取液可立即死亡，据此提出过敏反应即免疫病理的概念。

4. 经典血清学技术的建立

(1) Durham 等 (1896) 发现特异性凝集反应，同年 Widal 建立了诊断伤寒的肥达试验。

- (2) Kraus (1898) 建立了沉淀试验。
- (3) Bordet 和 Gengou (1900) 建立了补体结合试验。
- (4) Landsteiner (1900) 发现了 ABO 血型抗原, 建立了检测血型的玻片凝集试验。

二、科学免疫学时期(20 世纪中叶)

1. **细胞转移迟发型超敏反应实验** Chase 和 Landsteiner (1942) 用结核杆菌感染豚鼠, 然后将豚鼠的血清和淋巴细胞分别被动转移给两组正常豚鼠, 再用结核菌抗原(结核菌素)给豚鼠进行皮内注射。结果发现: 前者局部皮肤无反应, 即结核菌素反应阴性; 后者局部组织坏死, 即出现阳性反应。上述结果表明, 结核菌素反应不是由抗体引起, 而是由结核菌抗原致敏的淋巴细胞所致。

2. **天然免疫耐受和人工诱导的免疫耐受** Owen (1945) 发现在胎盘血管融合的异卵双生小牛体内, 各自含有两种不同血型抗原的红细胞; 此类血型嵌合体小牛可接受对方移植的皮肤而不排斥。Medawar 等 (1953) 给 A 品系胚胎期小鼠和新生期小鼠注入 CBA 品系小鼠组织细胞后, 可人工诱导上述 A 品系小鼠对 CBA 品系小鼠皮肤移植物产生免疫耐受。

3. **克隆选择学说的建立** Burnet (1957) 在上述天然免疫耐受和人工诱导免疫耐受研究结果基础上, 结合 Erlich (1897) 的抗体生成侧链学说和 Jerne (1955) 的抗体生成“天然”选择学说, 提出了抗体生成的克隆选择学说。

4. **免疫球蛋白基本结构的阐明** 继 Tiselius 和 Kabat (1938) 证明抗体是丙种球蛋白后, Porter 和 Edelman (1959-1961) 从多发性骨髓瘤患者血清中获得均质性免疫球蛋白, 用酶切和多种化学还原法阐明了免疫球蛋白的基本结构。

5. T、B 淋巴细胞及其主要免疫功能的研究

(1) Glick (1957) 发现切除鸡的腔上囊(富含淋巴细胞)可导致抗体产生缺陷, 遂将腔上囊中发育成熟的淋巴细胞称为 B 淋巴细胞(源于 bursa 第一个字母);

(2) Miller 和 Good (1961) 发现胸腺是骨髓未成熟淋巴细胞发育成熟的免疫器官, 将胸腺中发育成熟的淋巴细胞称为 T 淋巴细胞(源于 thymus 第一个字母);

(3) Warner 和 Szenberg (1962/1964) 发现切除鸡的腔上囊只影响抗体生成, 而不影响移植排斥反应, 提示 B 细胞主要负责体液免疫, T 细胞主要负责细胞免疫;

(4) Claman 和 Mitchell 等 (1967) 发现 T 细胞与 B 细胞之间有协同作用, T 细胞可辅助 B 细胞产生 IgG 类抗体。

三、现代免疫学时期(70 年代至今)

1. Mitchison (1970) 应用载体效应过继转移实验证实, 在抗体形成过程中有载体特异性淋巴细胞和半抗原特异性淋巴细胞参与; Raff (1970) 通过载体效应阻断实验证明: T 细胞是载体特异性淋巴细胞, 对抗体的产生起辅助作用; B 细胞是半抗原特异性淋巴细胞, 是产生抗体的淋巴细胞。

2. Steinman (1973) 发现树突状细胞, 并证实树突状细胞是抗原提呈能力最强的抗原提呈细胞, 可有效激活初始 T 细胞。

3. Gershon (1971) 发现抑制性 T 淋巴细胞的存在。

4. Jerne (1974) 根据现代免疫学对抗体分子独特型的认识, 提出免疫网络学说。

5. Doherty 和 Zinkernagel (1974) 发现在免疫应答过程中免疫细胞间的相互作用受 MHC 限制, 并提出 T 细胞双识别模式和 MHC 限制性学说。

6. Nathansen 和 Strominger (1978) 阐明了 MHC 的分子结构, 并证实 MHC 分子在抗原提呈和 T 淋巴细胞识别抗原过程中的重要作用。

7. Tonegawa 等（1978）应用分子杂交技术揭示了免疫球蛋白（Ig）的基因结构；提出 Ig 基因重排理论，阐明了抗体多样性的遗传学基础。
8. Haskius 等（1983）证实 T 细胞表面存在抗原受体分子，Davis 和 Saito（1984）成功克隆出 T 细胞受体（TCR）基因，Owen 和 Collins（1985）阐明了 T 细胞受体的分子结构。
9. Brenner 在 60 年代发现某种基因突变对线虫器官发育产生重要影响；Sulston（1974）揭示了程序性细胞死亡过程；Horvitz（1986）发现调控程序性细胞死亡的两个基因。
10. Hausen（1983）发现了人类乳头瘤病毒，1984 年证实该病毒可诱发宫颈癌。
11. Barré-Sinoussi 和 Montagnier（1984）发现艾滋病是由人类免疫缺陷病毒所致。
12. Hoffmann 等（1996）发现 Toll 基因编码产物在果蝇识别病原体激发固有免疫反应中发挥重要作用。
13. Beutler 等（1998）发现小鼠中存在一种与果蝇中 *Toll* 基因非常相似的基因，其编码产物表达于吞噬细胞表面，能与细菌脂多糖结合故称 Toll 样受体。该种受体在固有免疫应答中发挥重要作用。
14. 免疫技术和其他相关技术的发展
- （1）Kohler 和 Milstein 等（1975）创建的杂交瘤技术是一项突破性的生物技术，可用来大量制备单克隆抗体，对基础医学和临床医学研究产生了巨大的推动作用。
- （2）Morgan 等（1976）创建了 T 细胞克隆技术，应用这项技术建立了一系列抗原特异性 T 细胞克隆，对细胞免疫学研究起到了巨大的促进作用。
- （3）Gordon 等（1980）应用转基因技术获得转基因小鼠是一项突破性的生物技术，可使动物不必通过有性杂交就能获得新的基因及其编码产物。
- （4）分子杂交技术：是现代分子生物学和基因工程中最基本、最重要的技术之一，在医学免疫学中也有巨大的应用价值。分子杂交技术主要包括 Southern 印迹、Northern 印迹、斑点杂交和原位杂交等方法。
- （5）基因操作与分析技术：基因打靶和各类反义技术可用于分析特定免疫分子或胞内信息分子的生物学功能；大规模 DNA 测序、新型基因分析技术（微卫星、单核苷酸多态性分析等）和 DNA 芯片等技术可进行快速、高通量的基因分析；聚合酶链反应及其衍生技术，可为分子免疫学研究提供有效手段。
- （6）蛋白分析技术：噬菌体肽库、酵母双杂交、计算机分子模拟等技术可用于分析抗原表位和（或）免疫分子间的相互作用；氨基酸多肽合成技术可用于分析多肽分子间细微的结构差异及其生物学功能的改变，并指导新型疫苗和药物设计；二维电泳和高分辨质谱技术可用于分析复杂的蛋白谱和发现新的免疫功能分子。

表 1-3 列出了获得诺贝尔生理学或医学奖的免疫学家及其主要成就。

表1-3 获得诺贝尔生理学或医学奖的免疫学家及其主要成就

获奖年代	学者姓名	国家	获奖成就
1901	E.A.Behring	德国	发现抗毒素，开创免疫血清疗法
1905	R.Koch	德国	发现多种病原菌，建立结核菌素试验
1908	P.Ehrlich	德国	提出体液免疫理论和抗体生成的侧链学说
	E.Metchnikoff	俄国	发现细胞吞噬作用，提出细胞免疫理论
1913	C.Richet	法国	发现过敏现象
1919	J.Bordet	比利时	发现补体，建立补体结合试验
1930	K.Landsteiner	奥地利	发现人红细胞血型

续表

获奖年代	学者姓名	国家	获奖成就
1951	M.Theiler	南非	发现黄热病疫苗
1957	D.Bovet	意大利	发现抗组胺药可治疗超敏反应
1960	F.M.Burnet	澳大利亚	提出抗体生成的克隆选择学说
	P.B.Medawar	英国	发现获得性移植免疫耐受性
1972	G.M.Edelman	美国	阐明抗体的本质
	R.R.Porter	英国	阐明抗体的化学结构
1977	R.S.Yalow	美国	创立放射免疫测定法
1980	J.Dausset	法国	发现人白细胞抗原
	G.D.Snell	美国	发现小鼠 H-2 系统
	B.Benaceraf	美国	发现免疫应答的遗传控制
1984	N.K.Jerne	丹麦	提出免疫调节网络学说
	G.Kohler	德国	建立杂交瘤技术, 制备单克隆抗体
	C.Milstein	阿根廷 / 英国	单克隆抗体技术及 Ig 基因表达的遗传控制
1987	Tonegawa	日本	阐明抗体多样性的遗传基础
1996	P.Doherty	澳大利亚	提出 MHC 限制性和 T 细胞双识别模式
	R.Zinkernagel	瑞士	提出 MHC 限制性和 T 细胞双识别模式
2002	Sydney Brenner	英国	发现器官发育和细胞程序性死亡的基因调控机制
	H.Robert Horvitz	美国	发现器官发育和细胞程序性死亡的基因调控机制
	John E.Sulston	英国	发现器官发育和细胞程序性死亡的基因调控机制
2008	Harald zur Hausen	德国	发现人乳头瘤病毒可诱发宫颈癌
	Francoise Barre-Sinoussi	法国	发现艾滋病是由人类免疫缺陷病毒感染所致
	Luc Montagnier	法国	发现艾滋病是由人类免疫缺陷病毒感染所致
2011	Bruce A.Beutler	美国	发现 Toll 样受体及其在固有免疫应答中的作用
	Tules A.Hoffmann	法国	发现 Toll 样受体及其在固有免疫应答中的作用
	Ralph M.Steinman	加拿大	发现树突状细胞及其在适应性免疫应答中的作用
2018	James P.Allison	美国	发现免疫抑制分子 CTLA-4, 建立通过阻断免疫负调节机制治疗肿瘤的新方法
	Tasuku Honjo	日本	发现免疫抑制分子 PD-1, 建立通过阻断免疫负调节机制治疗肿瘤的新方法

小结

免疫是机体识别“自己”与“非己”，对自身产生免疫耐受，对非己抗原性异物产生清除作用的一种生理反应，具有免疫防御、免疫自稳和免疫监视三大功能。免疫系统由免疫器官、组织屏障、免疫细胞和免疫分子组成。固有免疫细胞包括经典固有免疫细胞、固有淋巴样细胞（ILCs）和固有（样）淋巴细胞（ILLs）：上述固有免疫细胞不表达特异性抗原识别受体，可通过模式识别受体（PRR）、有限多样性抗原识别受体或活化相关细胞因子受体接受病原体及其产物等抗原性异物或相关细胞因子刺激而被激活，介导产生抗感染 / 抗肿瘤等免疫效应。适应性免疫细胞主要包括介导产生细胞免疫应答的 CD4⁺Th1

细胞/Th17 细胞和 CD8⁺CTL, 参与体液免疫应答的 CD4⁺Th2 细胞/Tfh 细胞和 B 细胞, 具有负向免疫调节作用的 CD4⁺Treg 细胞。上述适应性免疫细胞表面抗原受体 (TCR/BCR) 具有高度多样性, 对抗原的识别具有高度特异性。免疫应答适度可产生对机体有益的抗感染、抗肿瘤等免疫保护作用; 免疫应答过高或过低则可引发免疫性疾病, 如超敏反应性疾病、自身免疫病、免疫缺陷病等。免疫学发展经历了经验免疫学时期、科学免疫学时期和现代免疫学时期三个阶段, 取得了很多具有重大学术影响的科研成果。免疫学作为生命科学和现代医学的前沿和支撑学科, 将为揭示人类重大疾病发生机制及其诊断和防治做出更大贡献。

复习思考题

1. 简述现代免疫的概念及其主要功能。
2. 简述固有免疫细胞的组成及其主要特点。
3. 简述适应性免疫细胞的种类及其主要作用。
4. 简述抗原提呈细胞及其介导产生的适应性免疫应答。

(安云庆 姚 智 李殿俊)

抗原 (antigen, Ag) 泛指能够被固有和适应性免疫细胞识别结合, 使上述免疫细胞活化发生免疫应答的物质。狭义抗原通常是指能与 T、B 淋巴细胞表面抗原受体 (TCR/BCR) 特异性结合, 使其活化、增殖、分化产生抗体和 (或) 效应 T 细胞; 同时又能在体内外与相应免疫应答产物特异性结合产生免疫效应或反应的物质。本章介绍的抗原除超抗原和丝裂原外均属狭义抗原范畴。

抗原通常具有以下两种基本特性: ①免疫原性 (immunogenicity) 系指抗原能够刺激机体产生适应性免疫应答, 即诱导 B 细胞增殖分化产生抗体和 (或) 诱导 T 细胞增殖分化为效应 T 细胞的能力; ②免疫反应性 (immunoreactivity) 系指抗原能与免疫应答产物, 即相应抗体或效应 T 细胞特异性结合的能力。同时具有免疫原性和免疫反应性的物质称为完全抗原 (complete antigen), 如病原微生物和动物血清等; 只具有免疫反应性而无免疫原性的物质称为半抗原 (hapten) 或不完全抗原 (incomplete antigen), 如某些多糖和药物等简单小分子物质。半抗原单独作用时无免疫原性, 当与蛋白质等载体 (carrier) 结合后可获得免疫原性; 此种半抗原 - 载体复合物不仅能够刺激机体产生半抗原特异性抗体, 也能刺激机体产生载体蛋白特异性抗体。

第一节 抗原的异物性和特异性

一、抗原的异物性

非己大分子有机物是具有免疫原性的物质, 通常抗原性异物免疫原性的强弱与宿主亲缘关系的远近有关: 抗原与宿主亲缘关系越远, 对机体的免疫原性就越强; 抗原与宿主亲缘关系越近, 对机体的免疫原性就越弱, 如鸡卵蛋白对哺乳动物是强抗原, 对鸭则是弱抗原。免疫学中的“非己”抗原性异物不仅包括来自体外的各种病原体、动物蛋白和同种异体移植物, 还包括某些结构改变的自身物质和某些位于免疫豁免部位的隐蔽自身抗原, 如眼晶状体蛋白、脑组织和精子等。当上述自身物质在外伤或感染情况下被释放后, 即可被自身免疫系统视为“非己”抗原性异物而对其产生免疫应答。

二、抗原的特异性

抗原特异性是指抗原刺激机体产生适应性免疫应答及其与免疫应答产物, 即相应抗体或效应 T 细胞结合相互作用的高度专一性。决定抗原特异性的物质基础是存在于抗原分子中的抗原表位。

1. 抗原表位及其与抗原特异性相关的研究 抗原表位 (antigen epitope) 是指抗原分子中决定抗原特异性的特殊化学基团, 又称抗原决定簇 (antigenic determinant)。抗原表位是 T、B 细胞表面抗原识别受体和抗体特异性识别结合的基本结构单位, 通常由 5~17 个氨基酸残基

或 5~7 个多糖残基 / 核苷酸组成。抗原分子表面能与相应抗体结合的抗原表位数称为抗原结合价 (antigenic valence)。天然抗原是由多种不同抗原表位组成的多价抗原；半抗原相当于一个抗原表位，为单价抗原。

抗原表位决定抗原特异性的研究结果是通过人工结合抗原 (半抗原 - 载体复合物) 实验证实的，方法简述如下：① 将不同酸基组成的半抗原分别与同一种载体蛋白结合组成人工结合抗原后免疫动物获得抗血清；② 用经载体蛋白吸收后只含半抗原特异性抗体的抗血清分别与上述不同酸基组成的半抗原进行反应。结果发现：不同酸基组成的半抗原只能与其相应抗血清结合而不能与他种抗血清结合 (表 2-1)，表明抗原特异性是由抗原分子中某些特殊化学基团，即抗原表位决定的。

表2-1 化学基团性质对抗原特异性的影响

载体蛋白吸收 后免疫血清	半抗原 (表位)			
	苯胺	对氨基苯甲酸	对氨基苯磺酸	对氨基苯砷酸
半抗原特异性抗体				
苯胺抗体	+++	-	-	-
对氨基苯甲酸抗体	-	++++	-	-
对氨基苯磺酸抗体	-	-	++++	-
对氨基苯砷酸抗体	-	-	-	++++

2. 抗原表位的分类及其主要特征 根据抗原表位的结构特点，可将其分为顺序表位和构象表位 (图 2-1)；根据抗原表位的存在部位，又可将其分为功能性抗原表位和隐蔽性抗原表位。

(1) 顺序表位 (sequential epitope)：是指肽链上由一段序列相连续的线性氨基酸残基组成的抗原表位，又称线性表位 (linear epitope)。线性表位存在于抗原分子的任意部位，但多位于抗原分子内部。抗原提呈细胞 (APC) 摄取加工抗原后，可将其线性表位以抗原肽 -MHC 分子复合物的形式表达于表面供 T 细胞识别，故此类线性表位又称 T 细胞表位。存在于抗原分子表面的线性表位可被 B 细胞抗原识别受体 (BCR) 和抗体直接识别结合，故此类线性表位称为 B 细胞表位。

(2) 构象表位 (conformational epitope)：是指多肽或多糖链上由空间位置相邻、而序列上不相连续的氨基酸或多糖残基组成的抗原表位。构象表位通常位于抗原分子表面，可被 B 细胞表面抗原识别受体 (BCR) 和抗体直接识别结合，又称 B 细胞表位。T 细胞表位和 B 细胞表位特征如表 2-2 所示。

表2-2 T细胞表位与B细胞表位特性比较

比较项目	T 细胞表位	B 细胞表位
表位性质	蛋白多肽	蛋白多肽、多糖、脂多糖
表位分布	抗原分子任意部位，多位于抗原分子内部	通常位于抗原分子表面
表位类型	线性表位	构象表位或线性表位
表位大小	8~10 个氨基酸 (MHC I 类分子提呈) 13~17 个氨基酸 (MHC II 类分子提呈)	5~15 个氨基酸、5~7 个单糖或核苷酸
表位识别	T 细胞识别，受 MHC 限制	B 细胞识别，不受 MHC 限制
识别受体	T 细胞受体 (TCR)	B 细胞受体 (BCR)

(3) 功能性抗原表位和隐蔽性抗原表位：存在于抗原分子表面的构象表位和线性表位是 B 细胞表面 BCR 和抗体识别结合的抗原表位，又称功能性抗原表位。隐蔽性抗原表位是位于抗原分子内部、不能被 B 细胞表面 BCR 或抗体直接识别结合的线性表位。抗原分子内的隐蔽性抗原表位可因理化或感染等因素而得以暴露成为功能性抗原表位，又称继发性表位（secondary epitope）。上述暴露的功能性抗原表位有可能作为自身抗原诱发自身免疫性疾病。

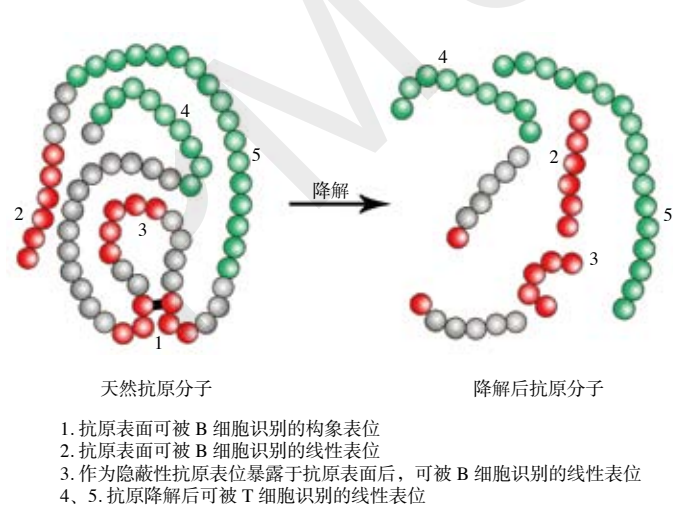


图 2-1 顺序 / 构象表位和隐蔽性抗原表位示意图

3. 共同抗原和交叉反应 天然抗原通常有多种功能性抗原表位，每种功能性抗原表位都能诱导机体产生一种与之相对应的抗体。因此天然抗原免疫机体后可诱导产生多种抗体；如果两种不同来源的抗原分子具有某种相同或相似的抗原表位，那么由这两种抗原刺激机体产生的抗血清（抗体）不仅能与诱导它们产生的抗原特异性结合，还能与含有相同或相似抗原表位的其他抗原发生强度相对减弱的反应（图 2-2）。免疫学中将来来源不同、但含有相同或相似抗原

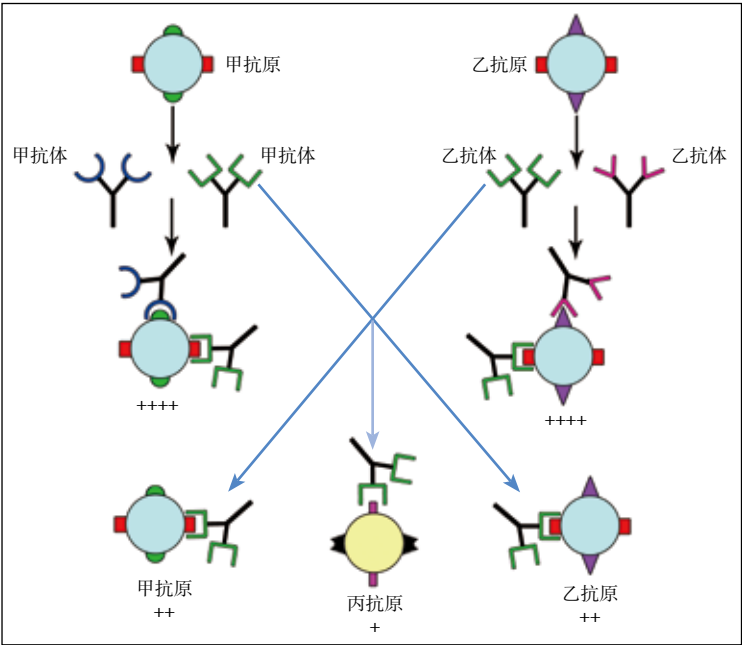


图 2-2 交叉反应示意图

甲、乙两种抗原刺激机体产生的抗体不仅能与相应抗原特异性结合（++++），还能与具有相同抗原表位的乙、甲抗原或具有相似抗原表位的丙抗原发生交叉反应（++） / （+）

表位的抗原称为共同抗原 (common antigen)；将某种抗原刺激机体产生的抗体与具有相同或相似抗原表位的其他抗原发生的反应称为交叉反应 (cross-reaction)。

第二节 影响抗原免疫原性的因素

一、抗原理化性质和组成结构

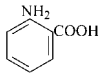
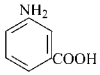
1. **化学性质** 具有免疫原性的物质通常是大分子有机物质，无机物没有免疫原性。蛋白质、糖蛋白和脂蛋白免疫原性较强；多糖和多肽有一定的免疫原性；脂类和哺乳动物细胞核酸通常无免疫原性，当其构象改变或发生化学修饰后也可获得免疫原性。

2. **分子量大小** 具有免疫原性的物质分子量一般大于 10 千道尔顿 (kD)，通常分子量越大，免疫原性越强。例如蛋白质分子量大于 10 kD 时免疫原性较强，小于 10 kD 时免疫原性较弱，低于 4 kD 时则几乎无免疫原性。

3. **组成与结构** 大分子有机物质并不一定都具有良好的免疫原性，例如，由直链氨基酸组成的明胶分子量高达 100kD，但因其体内易被降解故免疫原性很弱；若在明胶分子上连接少量酪氨酸等含苯环的芳香族氨基酸，则能显著增强其免疫原性。胰岛素分子量虽然只有 5.7 kD，但因其结构中含有芳香族氨基酸故具有较强的免疫原性。

4. **分子构象** 用邻位、间位、对位氨基苯甲酸三种异构体组成的人工结合抗原分别免疫动物后，取血清与上述三种异构体进行反应，结果如表 2-3 所示：上述三种人工结合抗原可分别与其相应抗血清产生较强的免疫反应，而与其他抗血清不能产生或只能产生微弱的免疫反应，表明抗原表位分子空间构象可影响抗原的免疫原性。

表 2-3 化学基团空间位置变化对抗原特异性的影响

载体蛋白吸收 后免疫血清	半抗原 (表位)			
	苯胺	邻位氨基苯甲酸	间位氨基苯甲酸	对位氨基苯甲酸
半抗原特异性抗体				
苯胺抗体	+++	—	—	—
邻位氨基苯甲酸抗体	—	+++	±	±
间位氨基苯甲酸抗体	—	±	++++	±
对位氨基苯甲酸抗体	—	±	±	++++

5. **易接近性** 指抗原分子中抗原表位在空间上能被 B 细胞表面抗原识别受体，即 B 细胞受体 (BCR) 接近的程度。抗原分子中表位所处位置的不同可影响 B 细胞表面 BCR 对抗原的识别结合。如图 2-3 所示，抗原分子由多聚赖氨酸骨架和以多聚丙氨酸、酪氨酸、谷氨酸构成的外侧链组成：(A) 由酪氨酸和谷氨酸残基组成的抗原表位处于多聚丙氨酸外侧，易被 B 细胞表面 BCR 识别结合，此时抗原具有较强免疫原性；(B) 由酪氨酸和谷氨酸残基组成的抗原表位处于多聚丙氨酸内侧，不易被 B 细胞表面 BCR 识别结合，此时抗原免疫原性明显减弱或消失；(C) 加大抗原分子外侧链间距，即使由酪氨酸和谷氨酸残基组成的抗原表位处于多聚丙氨酸内侧，也可被 B 细胞表面 BCR 识别结合，此时抗原也具有较强免疫原性。

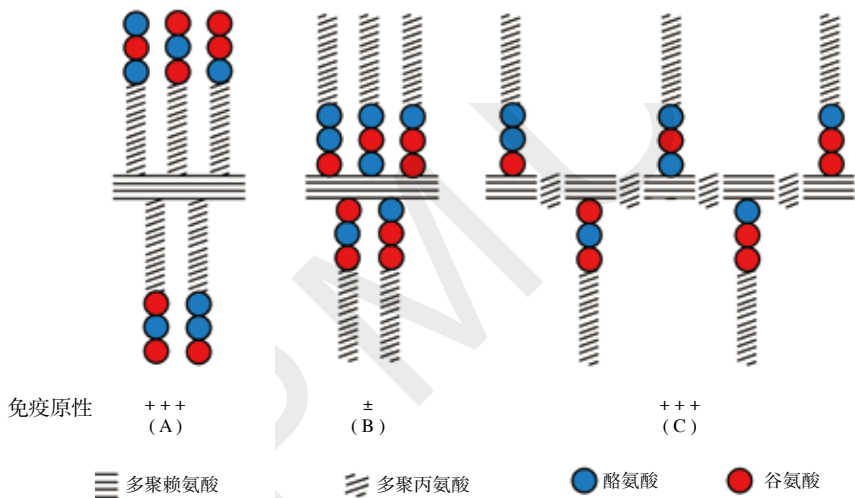


图 2-3 抗原分子中抗原表位所处位置与其免疫原性的关系

6. 物理状态 化学性质相同的抗原物质可因其物理状态不同而呈现不同的免疫原性：通常聚合状态抗原的免疫原性较其单体显著增强，颗粒性抗原的免疫原性强于可溶性抗原。因此，可将免疫原性弱的抗原吸附于某些大颗粒物质表面或使其聚合以增强其免疫原性。

二、宿主因素

1. 遗传因素 机体对抗原性异物的应答能力受遗传因素的控制，如多糖抗原对小鼠具有免疫原性，对豚鼠则无免疫原性。同种不同品系动物接受同一种抗原刺激后，产生免疫应答的情况也不尽相同，如人工合成抗原（二硝基苯 - 多聚 - 左旋 - 赖氨酸）对品系 2 豚鼠具有免疫原性，而对品系 3 豚鼠则无免疫原性。对人而言，同一抗原进入不同个体后能否引起免疫应答或免疫应答的强弱也可有所不同。此种现象可能与遗传因素，特别是 HLA 基因的高度多态性和易感性有关。

2. 年龄、性别和健康状态 正常情况下，个体青壮年时期对抗原的免疫应答能力强于幼年 and 老年时期；新生儿和婴幼儿对多糖类疫苗应答能力低下，成年后对其应答能力显著增强；雌性动物产生抗体的能力强于雄性动物；身体虚弱或健康状态不佳情况下，也能导致机体对抗原的免疫应答能力下降。

三、免疫途径和方法

免疫途径、抗原剂量、免疫次数及其间隔时间、免疫佐剂的选择均可影响机体对抗原的免疫应答能力。通常免疫途径以皮内最佳、皮下次之，腹腔和静脉效果较差；口服则易诱导形成局部黏膜免疫，而产生全身免疫耐受；抗原剂量应适当，过低或过高均易诱导机体产生免疫耐受。减毒活疫苗所需免疫接种次数少，灭活疫苗和其他抗原所需免疫接种次数较多；免疫间隔时间要适当，过频或间隔时间过长均不利于获得良好的免疫效果。选择适当的佐剂可获得或提高所需的免疫应答效果。

第三节 抗原的种类

抗原种类繁多，根据不同分类原则可将其分为许多种类，摘要介绍以下几种常用分类方法。

一、根据诱导抗体产生是否需要 Th 细胞参与分类

1. 胸腺依赖性抗原 (thymus-dependent antigen, TD-Ag) 系指刺激 B 细胞产生抗体需要 Th 细胞协助的抗原, 又称 T 细胞依赖性抗原, 简称 TD 抗原。绝大多数天然抗原, 如各种病原体、异种血清蛋白或同种异体细胞等都是 TD 抗原。此类抗原既有 T 细胞表位又有 B 细胞表位, 可引发体液免疫应答和(或)细胞免疫应答。

2. 胸腺非依赖性抗原 (thymus-independent antigen, TI-Ag) 系指刺激 B 细胞产生抗体无需 Th 细胞协助的抗原, 又称 T 细胞非依赖性抗原, 简称 TI 抗原。此类抗原具有 B 细胞表位而无 T 细胞表位, 可分为以下两类: ① TI-1 抗原, 如细菌脂多糖既含 B 细胞表位, 又具有丝裂原性质, 可特异性或非特异性刺激多克隆 B 细胞增殖分化产生抗体; ② TI-2 抗原主要包括细菌荚膜多糖和聚合鞭毛素等, 此类抗原含多个重复 B 细胞表位, 可通过与 B 细胞表面数个相应抗原识别受体 (BCR/mIgM) 交联结合而使 B 细胞活化、增殖分化产生某种泛特异性抗体。婴儿和新生动物 B 细胞发育不成熟, 故对 TI-2 抗原不应答或低应答; B 细胞发育成熟后可对此类抗原产生应答。

二、根据抗原与机体的亲缘关系分类

1. 异种抗原 (xenogenic antigen) 是指来自其他物种的抗原性物质, 如病原微生物或其产物、动物免疫血清、异种器官移植等对人而言均为异种抗原。

(1) 病原微生物: 对人体有很好的免疫原性, 将其制成疫苗进行预防接种后可诱导机体产生特异性体液或细胞免疫应答, 对相应病原体感染产生有效的免疫保护作用。

(2) 外毒素 (exotoxin): 是某些细菌分泌的毒性蛋白物质, 具有很强的免疫原性; 因其对机体某些特定组织细胞有极强的毒性作用, 故不能直接用来进行免疫接种。

(3) 类毒素 (toxoid): 是外毒素经 0.3% ~ 0.4% 甲醛溶液处理后获得的丧失毒性作用而保留原有免疫原性的生物制剂, 临床常用的类毒素有破伤风类毒素和白喉类毒素等。用类毒素给人免疫接种, 可预防由相应外毒素引起的疾病; 免疫动物可获得相应抗毒素血清, 用于相关疾病的治疗。

(4) 抗毒素 (antitoxin): 通常用类毒素免疫马匹后取免疫血清制备而成, 其中所含类毒素抗体能与相应外毒素特异性结合, 具有防治疾病的作用。抗毒素作为异种蛋白反复使用有可能诱导人体产生超敏反应, 因此临床应用此类生物制剂前必须做皮肤过敏试验。

2. 异嗜性抗原 (heterophilic antigen) 是指存在于人、动物、植物、微生物等不同种属之间的具有相同抗原表位的共同抗原。此类抗原可引发某些疾病, 例如 A 族溶血性链球菌表面与人肾小球基底膜或心肌组织具有相同的抗原表位, 故上述链球菌感染刺激机体产生的抗体不仅能与链球菌特异性结合, 也能与人肾小球基底膜或心肌组织中的共同抗原表位结合, 即通过交叉反应引起肾小球肾炎或心肌炎。

3. 同种异型抗原 (allogenic antigen) 是指同一种属不同个体间所具有的抗原性物质。人类同种异型抗原主要包括红细胞血型抗原、人类主要组织相容性抗原 (详见第 7 章) 和抗体同种异型抗原 (详见第 3 章)。

(1) ABO 血型抗原: 根据红细胞表面所含 A、B 抗原的不同, 可将人类红细胞分为 A、B、AB 和 O 四种类型 (表 2-4)。每个人血清中都不含有与其本人血型抗原相对应的 IgM 类天然血型抗体。ABO 血型物质不仅存在于人类红细胞膜表面, 也存在于胃、十二指肠、胰腺、胆囊等组织细胞表面, 在唾液、精液和胆汁等体液中也可检出。

表2-4 人类红细胞ABO血型系统的分类

表型	基因型	红细胞表面抗原	血清中天然血型抗体
A	A/A, A/O	A	抗 B
B	B/B, B/O	B	抗 A
AB	A/B	A 和 B	无抗 A, 无抗 B
O	O/O	H (无 A、无 B)	抗 A 和抗 B

(2) Rh 血型抗原：Landsteiner 和 Wiener（1940 年）发现恒河猴（Rhesus macaque）红细胞抗血清能与多数人的红细胞结合发生凝集反应，表明在人类红细胞和恒河猴红细胞表面具有某种相同的血型物质，称之为 Rh 血型抗原。红细胞表面具有 Rh 抗原者，其血型为 Rh 阳性；不表达 Rh 抗原者，其血型为 Rh 阴性。人体血液中通常不存在针对 Rh 抗原的天然抗体，当 Rh 阳性红细胞进入 Rh 阴性个体时，可刺激机体产生针对 Rh 抗原的 IgG 类免疫血型抗体。此类免疫血型抗体可通过胎盘进入胎儿体内；当体内具有 Rh 免疫血型抗体的妇女妊娠且胎儿血型为 Rh 阳性时，即可能引起胎儿流产或新生儿溶血症。

4. 自身抗原（autoantigen）是指能够诱导机体发生自身免疫应答或自身免疫性疾病的自身组织成分，主要包括隐蔽抗原及改变 / 修饰的自身抗原。

(1) 隐蔽抗原（sequestered antigen）：是指正常情况下与机体免疫系统隔绝，从未与 T、B 淋巴细胞接触过的某些自身组织成分，如眼晶状体蛋白、精子和脑组织等。上述隐蔽抗原在外伤、感染或手术等情况下被释放后，可被体内相关自身反应性 T、B 淋巴细胞识别引发自身免疫应答或自身免疫性疾病。

(2) 改变 / 修饰的自身抗原 (modified autoantigen)：是指在病原微生物感染或某些物理（如辐射）和化学（如药物）因素作用下，自身组织结构改变产生新的抗原表位或使隐蔽性抗原表位暴露所形成的自身抗原。此种改变 / 修饰的自身抗原可被体内相关 T、B 淋巴细胞识别，引发免疫应答甚至自身免疫性疾病。

三、根据抗原提呈细胞内抗原的来源分类

1. 内源性抗原（endogenous antigen）是指某些在抗原提呈细胞（APC）内产生后存在于胞质内的抗原性物质，如病毒感染细胞内合成的病毒蛋白和肿瘤细胞内产生的肿瘤抗原等。此类抗原在上述非专职 APC 内经蛋白酶体作用后，能以抗原肽 -MHC I 类分子复合物的形式表达于细胞表面供 CD8⁺T 细胞识别引发适应性细胞免疫应答（详见第 10 章）。

2. 外源性抗原（exogenous antigen）是指抗原提呈细胞（APC）通过胞吞、胞饮和受体介导的内吞作用从外界摄入胞内的抗原性物质，如细菌和某些可溶性蛋白等。此类抗原在上述 APC 内经内体 / 溶酶体降解后，能以抗原肽 -MHC II 类分子复合物的形式表达于细胞表面供 CD4⁺Th 细胞识别引发适应性细胞或体液免疫应答（详见第 10 章）。

四、其他分类方法

除上述常见抗原分类方法外，还可根据抗原产生方式的不同，将其分为天然抗原和人工抗原；根据理化性质的不同，将其分为颗粒性抗原和可溶性抗原；根据化学性质的不同，将其分为蛋白质抗原和多糖抗原；根据抗原来源及其与疾病的关系，又可分为移植抗原、肿瘤抗原、自身抗原等；能诱导过敏反应的抗原称为变应原，可诱导产生免疫耐受的抗原称为耐受原。

第四节 超抗原、丝裂原和佐剂

本章前面论述的抗原是指能被 T、B 淋巴细胞表面抗原识别受体识别结合，启动特异性免疫应答的抗原性物质。此类抗原刺激 T、B 淋巴细胞活化所需剂量相对较大，激活 T、B 淋巴细胞的数量有限，约为 T、B 淋巴细胞总数的百万分之一，其作用机制和作用特点与本节介绍的超抗原、丝裂原、佐剂有很大差异。

一、超抗原

超抗原 (superantigen, SAg) 是一类只需极低浓度 (1 ~ 10 ng/ml) 即可非特异刺激多克隆 T 细胞活化，使之产生大量细胞因子引发强烈免疫反应的大分子蛋白质物质。在抗原提呈细胞 (APC) 参与下，超抗原能以完整蛋白形式刺激多克隆 T 细胞活化，其作用机制如图 2-4 所示：超抗原通过一端与 APC 表面 MHC II 类分子抗原肽结合槽 ($\beta 1$ 结构域) 外侧保守氨基酸序列结合；通过另一端与 T 细胞表面抗原识别受体，即 T 细胞受体 (TCR) β 链可变区 ($V\beta 3$ 功能区) 外侧保守氨基酸序列结合，可将具有相同 $V\beta 3$ 功能区的一群 T 细胞激活。目前已知作用于 T 细胞的超抗原主要有金黄色葡萄球菌肠毒素、A 族链球菌致热外毒素和小鼠乳腺肿瘤病毒蛋白等。

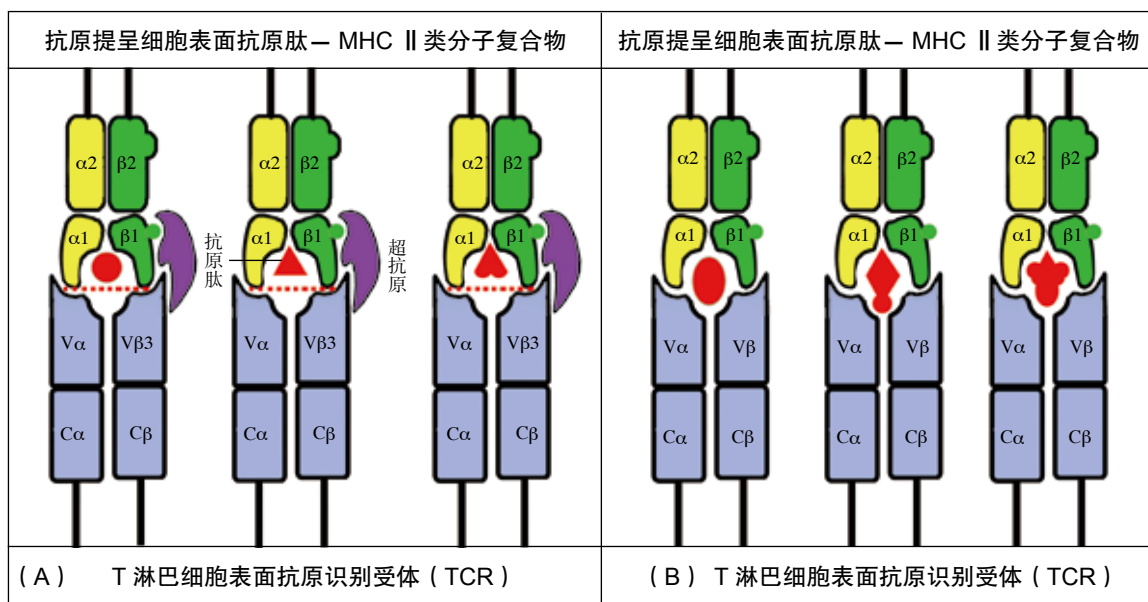


图 2-4 超抗原与外源性抗原对 T 细胞作用比较示意图

(A) 超抗原通过其一端与 APC 表面 MHC II 类分子抗原肽结合槽 ($\beta 1$ 结构域) 外侧保守氨基酸序列结合；通过另一端与 T 细胞表面抗原受体 $V\beta 3$ 功能区外侧保守氨基酸序列结合可激活多克隆 T 细胞

(B) 外源性抗原经 APC 加工处理后能以抗原肽-MHC II 类分子复合物形式表达于 APC 表面；T 细胞表面 TCR 不仅识别 APC 表面 MHC II 类分子提呈的抗原肽，同时还能识别提呈抗原肽的 MHC II 类分子 $\alpha 1/\beta 1$ 功能区上的部分多肽序列，此种识别具有高度特异性

二、丝裂原

丝裂原 (mitogen) 是指能够非特异刺激多克隆 T、B 淋巴细胞发生有丝分裂的物质，又称有丝分裂原。此类物质可直接与静息 T、B 淋巴细胞表面相应丝裂原受体结合，使之发生母

细胞转化导致体内多克隆 T、B 淋巴细胞活化。丝裂原通常来自植物种子中的糖蛋白和某些细菌的产物，主要包括：植物血凝素（phytohemagglutinin, PHA）、刀豆蛋白 A（concanavalin A, ConA）、美洲商陆丝裂原（pokeweed mitogen, PWM）、脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）和葡萄球菌蛋白 A（staphylococcal protein A, SPA）（表 2-5）。

表2-5 作用于人和小鼠T、B淋巴细胞的丝裂原

丝裂原种类	人		小鼠	
	T 细胞	B 细胞	T 细胞	B 细胞
刀豆蛋白 A (ConA)	+	-	+	-
植物血凝素 (PHA)	+	-	+	-
美洲商陆 (PWM)	+	+	+	-
脂多糖 (LPS)	-	-	-	+
葡萄球菌蛋白 A (SPA)	-	+	-	-

三、佐剂

佐剂（adjuvant）是指预先或与抗原同时注入体内，可增强机体对抗原的免疫应答能力或改变免疫应答类型的非特异性免疫增强剂。佐剂的种类很多，主要包括：①生物性佐剂，如卡介苗、短小棒状杆菌、百日咳杆菌、细胞因子等；②无机化合物佐剂，如氢氧化铝、磷酸铝和磷酸钙；③人工合成佐剂，如多聚肌苷酸：胞苷酸（poly I:C）、多聚腺苷酸：鸟苷酸（poly A:U）、免疫刺激复合物（ISCOMs）和低甲基化 CpG 寡核苷酸等。

弗氏不完全佐剂和弗氏完全佐剂是动物实验中最常使用的佐剂。在免疫接种前需将上述佐剂与水溶性抗原充分乳化，使抗原与佐剂形成油包水乳剂后方可使用。弗氏不完全佐剂（incomplete Freund's adjuvant, IFA）是由液体石蜡（或植物油）和羊毛脂（或吐温）混合而成，其主要作用是协助或促进抗原刺激机体产生体液免疫应答。弗氏完全佐剂（complete Freund's adjuvant, CFA）是在不完全佐剂中加入灭活分枝杆菌或卡介苗制备而成，其主要作用是协助或促进抗原刺激机体产生体液和细胞免疫应答。目前在人体疫苗中添加的佐剂主要是氢氧化铝和磷酸钙等。

佐剂的作用机制尚不十分清楚，有如下几种可能：① 改变抗原物理性状，延缓抗原降解使其在体内的停留时间延长，或使可溶性抗原转变成颗粒性抗原从而有助于抗原提呈细胞对抗原的摄取；② 诱导抗原提呈细胞活化，使其抗原加工提呈能力显著增强；③ 刺激免疫细胞产生不同类型的细胞因子，影响 T 细胞亚群分化和免疫应答的类型。

小 结

抗原通常是指能与 T、B 细胞表面抗原受体结合，使其活化、增殖、分化产生效应 T 细胞或抗体，并为之特异性结合介导产生免疫效应的物质。抗原具有免疫原性和免疫反应性，只具有免疫反应性而无免疫原性的物质称为半抗原；半抗原与蛋白载体结合后可获得免疫原性成为完全抗原。抗原表位是决定抗原特异性的最小功能单位，包括顺序表位（线性表位）、构象表位、功能性抗原表位和隐蔽性抗原表位。抗原提呈细胞表面 MHC 分子提呈的线性表位（抗原肽）可被 T 细胞表面 TCR 识别，又称 T 细胞表位；存在于抗原分子表面的构象表位和线性表位可被 B 细胞表面 BCR 识别，又称 B 细胞表位。抗原种类繁多，分类方法不同，主要包括：胸腺依赖性抗原（TD-Ag）、胸腺非依赖性抗

原 (TI-Ag), 异种抗原、异嗜性抗原、同种异型抗原、自身抗原, 内源性抗原和外源性抗原。超抗原和丝裂原是能够非特异刺激多克隆 T 细胞活化和使多克隆 T、B 细胞发生有丝分裂的物质。佐剂是能够增强机体对抗原的免疫应答能力或改变免疫应答类型的非特异性免疫增强剂。

复习思考题

1. 简述狭义抗原的概念和基本特征。
2. 简述抗原表位及其分类和结构特征。
3. 简述或列表比较 T 细胞表位和 B 细胞表位特性。
4. 简述 TD-Ag 和 TI-Ag 主要特性和作用特点。
5. 简述医学上重要的抗原及其与临床的关系或意义。
6. 试述超抗原及其作用机制。
7. 简述佐剂及其种类和作用机制。

(高翔 马兴铭)

抗体 (antibody, Ab) 是机体免疫系统在抗原刺激下, 由 B 细胞增殖分化为浆细胞后产生的一类能与相应抗原特异性结合介导产生体液免疫效应的球蛋白, 又称免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig)。抗体与病原体等相应抗原特异性结合后, 在固有免疫细胞和分子协助下可产生抗感染等免疫效应。表达于 B 细胞表面的抗原受体 (BCR) 为膜型免疫球蛋白 M (membrane immunoglobulin M, mIgM), 其胞外互补决定区能与相应抗原表位特异性结合启动 B 细胞活化。

第一节 抗体的结构

一、抗体基本结构

抗体 (单体) 是由两条相同的重链和两条相同的轻链通过链间二硫键连接组成的一个呈“Y”字形的四肽链分子 (图 3-1)。

1. **重链 (heavy chain) 和轻链 (light chain)** 抗体重链 (H 链) 分子量为 50~75kD, 由 450~550 个氨基酸残基组成; 根据抗体重链结构组成和免疫原性的不同, 可将其分为 μ 、 γ 、 α 、 δ 、 ϵ 五类。抗体轻链 (L 链) 分子量约为 25kD, 由 214 个氨基酸残基组成; 根据轻链结构组成和免疫原性的不同, 可将其分为 κ 和 λ 两型。上述重链与轻链组成的抗体分别称为 IgM、IgG、IgA、IgD、IgE。

2. **可变区 (variable region) 和恒定区 (constant region)** 抗体重链近氨基端 (N 端) 1/4 或 1/5 区段内和轻链近 N 端 1/2 区段内, 约 110 个氨基酸残基的组成和排列顺序多变称为可变区 (V 区), 重链和轻链的 V 区分别称为 VH 和 VL; 重链和轻链其余近羧基端的氨基酸残基组成和排列顺序相对稳定称为恒定区 (C 区), 重链和轻链的 C 区分别称为 CH 和 CL。重链和轻链可变区肽链通过链内二硫键连接折叠各形成一个球形结构域 (功能区), 称为 VH 和 VL 功能区。重链和轻链恒定区肽链通过链内二硫键连接折叠可形成以下几个球形结构域 (功能区): 其中在 γ 、 α 、 δ 重链恒定区内形成三个功能区, 分别用 CH1、CH2、CH3 表示; 在 μ 和 ϵ 重链恒定区内除有上述三个功能区外, 还有一个 CH4 功能区; 轻链恒定区内只有一个功能区, 称为 CL 功能区。

3. **超变区 (hypervariable region, HVR) 和互补结合区 (complementarity determining region, CDR)** 重链和轻链可变区结构域中有三个特定区段内的氨基酸组成和排列顺序高度多变称为超变区, 分别以 HVR1、HVR2 和 HVR3 表示。重链和轻链可变区内三个超变区共同组成抗体分子的抗原结合部位 (antigen-binding site), 它们能与相应抗原表位互补结合又称互补决定区, 分别用 CDR1、CDR2、CDR3 表示。

4. **骨架区 (framework region, FR) 和铰链区 (hinge region)** 抗体可变区中 HVR 之外的氨基酸组成和排列顺序相对稳定不易变化, 称为骨架区 (FR)。VH 和 VL 内各有四个骨架

区, 分别用 FR1、FR2、FR3、FR4 表示, 它们对维持 HVR 的空间构象具有重要作用。位于 CH1 与 CH2 功能区之间的铰链区富含脯氨酸有较好的柔韧性, 可调节抗体“Y”型两臂间距使其互补决定区同时与抗原分子表面两个相同的抗原表位结合。五类抗体中, IgG、IgA、IgD 重链 CH1 与 CH2 之间有铰链区, IgM 和 IgE 重链无铰链区。此外, 铰链区对木瓜蛋白酶和胃蛋白酶敏感, 抗体经上述蛋白酶水解处理后可从该区断裂为几个不同的片段。

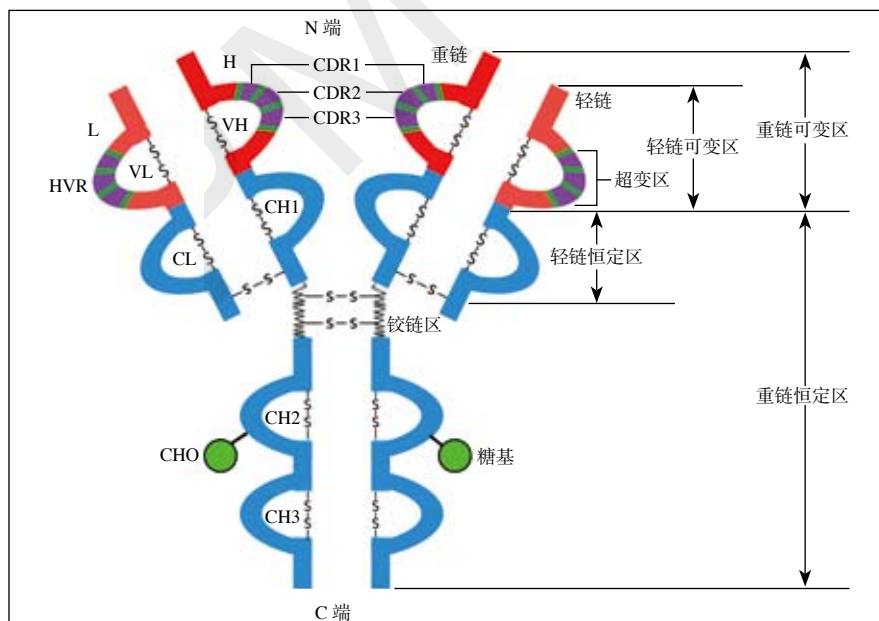


图 3-1 IgG 分子基本结构及功能区示意图

IgG 分子是由重链（H 链）和轻链（L 链）通过链间二硫键连接组成的四肽链分子, 其氨基端为可变区（V 区）, 羧基端为恒定区（C 区）; 可变区含有 HVR1、HVR2、HVR3 三个超变区, 又称 CDR1、CDR2、CDR3; 可变区内绿色部分为骨架区, 包括 FR1、FR2、FR3 和 FR4; 重链和轻链可变区肽链通过链内二硫键连接折叠可形成一个 VH 功能区和一个 VL 功能区; 重链恒定区肽链通过链内二硫键连接折叠可形成 CH1、CH2、CH3 三个功能区; 轻链恒定区只有一个 CL 功能区

二、抗体的功能区及其主要功能

抗体分子重链或轻链各功能区氨基酸组成和排列顺序有所不同, 但其二级结构相似, 均具有典型的“三明治样”立体结构。以抗体轻链可变区和恒定区为例, 其二级结构是由几股多肽链折叠形成的两个反向平行的 β 片层, 通过一个链内二硫键垂直连接形成的构象稳定的“ β 桶状”结构（图 3-2）。

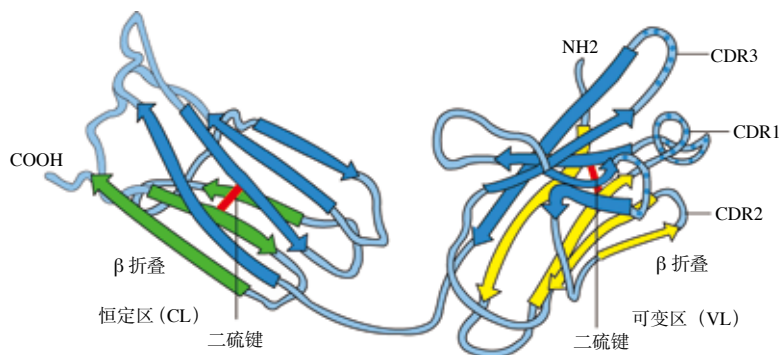


图 3-2 抗体轻链可变区和恒定区二级结构示意图

抗体轻链可变区和恒定区二级结构由几股多肽链折叠形成的两个反向平行的 β 片层通过链内二硫键垂直连接组成

抗体轻链有 VL 和 CL 两个功能区；IgG、IgA、IgD 的重链有 VH、CH1、CH2、CH3 四个功能区；IgM 和 IgE 的重链有五个功能区，即比 IgG、IgA、IgD 多一个 CH4 功能区。各功能区主要作用如下：① VH 和 VL 中的 HVR (CDR) 是与抗原表位特异性结合的区域；② CH 和 CL 具有抗体同种异型遗传标志；③ IgG 的 CH2 和 IgM 的 CH3 具有补体 C1q 结合点，可参与补体经典途径的激活；④ IgG 的 CH2 可介导 IgG 通过胎盘；⑤ IgG 的 CH3 和 IgE 的 CH2/CH3 能与具有相应 Fc 受体的吞噬细胞、NK 细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞结合，介导产生不同的生物学效应。

三、J 链和分泌片

1. J 链 (joining chain) 是由浆细胞合成的一条富含半胱氨酸的多肽链，其主要功能是将某些类别抗体单体分子连接成为二聚体或多聚体。血液中 IgM 是由 IgM 单体通过二硫键和 J 链连接组成的五聚体；两个单体 IgA 通过 J 链相连形成 IgA 二聚体后，与分泌片非共价结合共同组成分泌型 IgA (secretory IgA, SIgA)。IgG、IgD、IgE 和血清型 IgA 不含 J 链，为单体分子。

2. 分泌片 (secretory piece, SP) 是由黏膜上皮细胞合成分泌的一种糖肽链，又称分泌成分 (secretory component, SC)。分泌片是 SIgA 的重要组成部分，可介导 IgA 二聚体从黏膜下转运至黏膜表面，并保护 SIgA 不被黏膜表面的蛋白酶水解。

四、抗体分子的水解片段

1. 木瓜蛋白酶水解片段 木瓜蛋白酶 (papain) 可在 IgG 重链铰链区链间二硫键近氨基端将其水解为三个片段 (图 3-3)：即两个完全相同的抗原结合片段 (fragment of antigen binding, Fab) 和一个可结晶片段 (crystallizable fragment, Fc)。每个 Fab 由一条完整的轻链和部分重链 (VH 和 CH1) 组成，该片段具有单价抗体活性，与相应抗原结合后不能形成大分子免疫复合物；Fc 是由抗体酶解后所剩两条重链 (包括 CH2 和 CH3 功能区) 通过铰链区链间二硫键连接组成，其中 CH2 和 CH3 功能区是抗体与补体或效应细胞 (吞噬细胞、NK 细胞) 结合相互作用的部位。IgG 同种型抗原表位主要存在于 Fc 段，用人 IgG 免疫动物可获得抗人 IgG Fc 特异性抗体，此类抗体又称第二抗体。

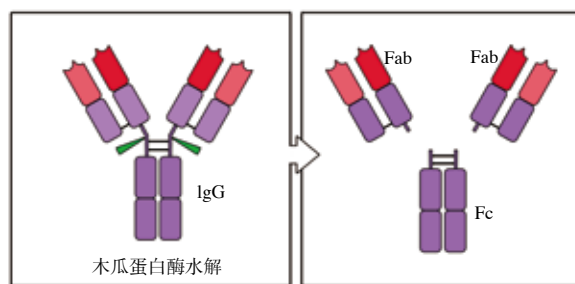


图 3-3 抗体分子 (IgG) 木瓜蛋白酶水解片段示意图

木瓜蛋白酶可将 IgG 水解为两个相同的抗原结合片段 (Fab) 和一个可结晶片段 (Fc)

2. 胃蛋白酶水解片段 胃蛋白酶 (pepsin) 可在 IgG 重链铰链区链间二硫键近羧基端，将其水解为一个分子片段和若干小分子片段 (图 3-4)。大分子 $F(ab')_2$ 片段是由铰链区链间二硫键连接的两个 Fab 组成，该片段具有双价抗体活性，与相应抗原结合后可形成大分子复合物引发凝集或沉淀反应；小分子 pFc' 片段无生物学活性。据此，用胃蛋白酶水解破伤风抗毒素等抗体制剂获得 $F(ab')_2$ 用于临床，不仅可保留上述抗体中和毒素等治疗作用，还可大大减少抗体 Fc 所含同种型抗原表位可能引起的副作用和过敏反应。

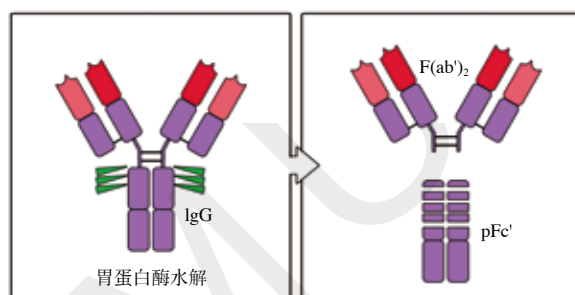


图 3-4 抗体分子 (IgG) 胃蛋白酶水解片段示意图

胃蛋白酶可将 IgG 水解为一个分子片段 $[F(ab')_2]$ 和若干小分子片段 (pFc')

第二节 抗体分子的免疫原性及其血清型

抗体能与相应抗原表位特异性结合产生一系列生物学效应，但其本身对异种动物、同一种属不同个体或自身体内某些 B 细胞来说又是一种抗原性物质，能够刺激机体产生相应的抗体，即抗抗体。利用上述抗抗体检测分析抗体分子的相关抗原表位，可将其分为同种型、同种异型、独特型三种血清型（图 3-5）。

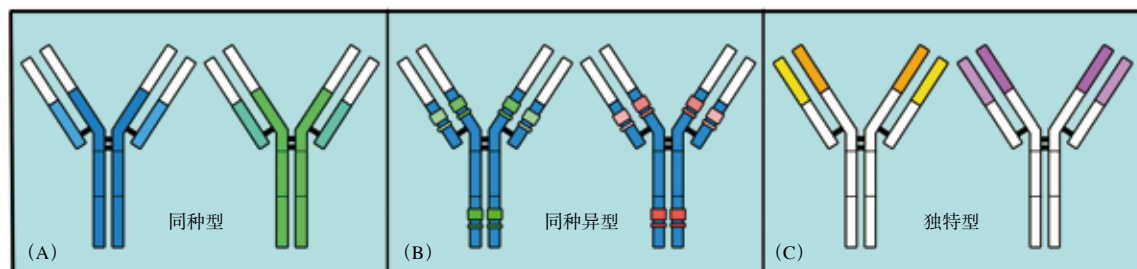


图 3-5 抗体分子的血清型示意图

- (A) 同种型：同一种属所有个体抗体分子所共有的抗原标志，其表位存在于抗体重 / 轻链恒定区内；
 (B) 同种异型：同一种属不同个体间抗体分子所具有的差异性抗原标志，其表位存在于抗体重 / 轻链恒定区某些部位；
 (C) 独特型：每个抗体分子所特有的抗原标志，其表位存在于抗体重 / 轻链可变区内

1. **同种型 (isotype)** 是指同一种属所有个体抗体分子恒定区所共有的抗原特异性标志，为种属型标志。此种抗原特异性标志因种属不同而异，可刺激异种动物产生抗该种抗体的抗体，即第二抗体。同种型抗原表位存在于抗体恒定区内，根据抗体重链或轻链恒定区肽链抗原特异性的不同可将抗体分为五类、两型，其中某些抗体又可分为若干亚类和亚型。

(1) 抗体的分类和亚类：根据抗体重链恒定区肽链氨基酸组成和免疫原性的不同，可将抗体分为 IgG、IgA、IgM、IgD、IgE 五类。上述五类抗体重链间恒定区内的氨基酸组成约有 60% 不同，其含糖量也存在明显差异。IgG 因其重链恒定区内某些氨基酸及二硫键数目和位置存在差异而分为 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 四个亚类，IgA 可分为 IgA1 和 IgA2 两个亚类。上述抗体各亚类间恒定区内氨基酸组成约有 10% 的差异。

(2) 抗体的分型和亚型：根据 Ig 轻链恒定区肽链氨基酸组成和免疫原性的不同，可将其分为 κ 和 λ 两型，如 IgG 可分为 κ 型 IgG 和 λ 型 IgG； λ 型轻链因其恒定区内某些氨基酸存在差异又可分为 $\lambda 1$ 、 $\lambda 2$ 、 $\lambda 3$ 、 $\lambda 4$ 四个亚型，如 λ 型 IgG 可分为 $\lambda 1$ 型 IgG、 $\lambda 2$ 型 IgG、 $\lambda 3$ 型 IgG 和 $\lambda 4$ 型 IgG。

2. **同种异型 (allotype)** 是指同一种属某些个体、同一类型抗体分子恒定区所具有的

不同的抗原特异性标志,为个体型标志。同种异型抗原表位存在于抗体重链或轻链恒定区内,是因一个或数个氨基酸残基出现差异所致。目前仅在 IgG、IgA 重链恒定区和 κ 型轻链恒定区中发现有同种异型抗原标志: IgG γ 链的同种异型抗原标志称 Gm 因子,共计 30 种 (Gm1 ~ 30),分别位于 IgG1、IgG2、IgG3 重链恒定区内; IgA α 链的同种异型抗原标志称为 Am 因子,存在于 IgA2 重链恒定区内,包括两种,称为 A2m1 和 A2m2; Km 因子是 κ 型轻链的同种异型抗原标志,位于 κ 型轻链恒定区内,共有三种,分别称为 Km1、Km2、Km3。

3. **独特型 (idiotype, Id)** 是指同一种属或同一个体不同 B 细胞克隆产生的抗体分子可变区所独有的抗原特异性标志,为细胞型标志。独特型表位 (又称独特位) 数量庞大,每个抗体超变区有 5 ~ 6 个独特型表位。B 细胞受体为膜表面单体 IgM,其可变区内也存在独特型表位。当体内某种抗体达到一定浓度时,可使具有相应独特位受体的 B 细胞活化产生针对抗体独特型表位的抗体,即抗独特型抗体 (anti-idiotypic antibody, AId)。抗独特型抗体与抗体独特型表位相互作用形成“独特型 - 抗独特型网络”,对体液免疫应答的调节具有重要意义 (详见第 15 章)。

第三节 抗体的主要功能

抗体的功能与其组成结构密切相关,抗体分子可变区中的互补决定区是与相应抗原表位特异性结合的部位,不同类型抗体可因其 Fc 段功能的不同而介导产生不同的生物学效应,某些不同类型的抗体分子也可因其具有相同或相似的功能结构域而产生相同或类似的生物学作用。抗体主要功能简述如下。

一、阻止病原体入侵和中和作用

抗体本身不能有效杀伤清除病原体,但可阻止病原体入侵和具有中和病毒或细菌毒素等抗感染免疫保护作用。

1. **阻止病原体入侵** 分布于黏膜表面的 SIgA 与相应病原体特异性结合后,可通过对病原体表面侵袭相关分子的干扰和封闭作用,使其丧失侵入和感染机体的能力。

2. **中和细菌毒素** 细菌外毒素对机体某些特定组织细胞有极强的毒性作用,同时具有很强的免疫原性,可刺激机体产生 IgG 类抗毒素中和抗体。上述抗体与细菌外毒素特异性结合形成的免疫复合物可被具有 IgG Fc 受体的吞噬细胞识别结合,并将其摄入胞内通过酶解作用使细菌外毒素消化降解 (图 3-6)。

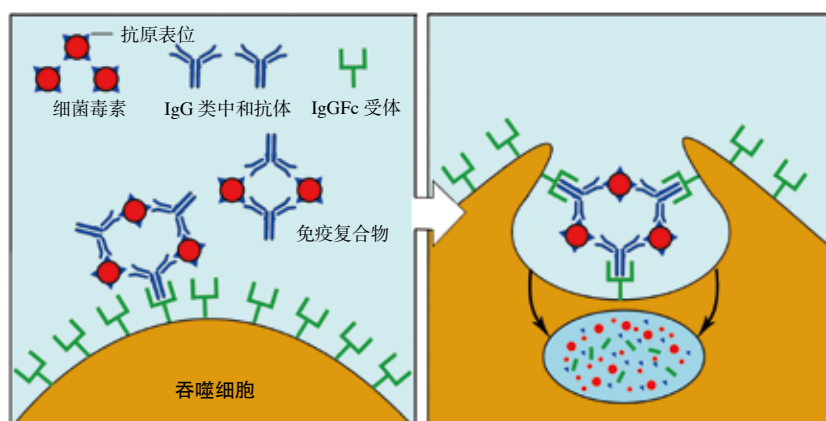


图 3-6 抗体中和毒素作用示意图

吞噬细胞通过表面 IgG Fc 受体识别结合抗体 - 细菌毒素免疫复合物后将其摄入胞内消化降解

3. **中和病毒** 接种病毒疫苗或感染病毒后诱导机体产生的 IgG/IgM 类中和抗体能与相应病毒特异性结合，并通过对病毒表面亲细胞分子的封闭作用阻止病毒与宿主靶细胞结合使其不能进一步感染和扩散。

二、激活补体产生攻膜复合物使菌细胞溶解破坏

1. **IgG 激活补体介导产生的细胞溶解破坏作用** 如图 3-7 所示：两个或两个以上 IgG 类抗体与病原菌表面相应抗原表位“桥联”结合后，可因构象改变使其 CH2 功能区内 C1q 结合点暴露，并与 C1 大分子（C1q:C1r₂:C1s₂ 复合体）中 C1q 结合而使 C1r 和 C1s 相继活化，即通过激活 C1 引发补体级联酶促反应形成 C5b6789 攻膜复合物导致菌细胞溶解破坏（详见第 4 章）。

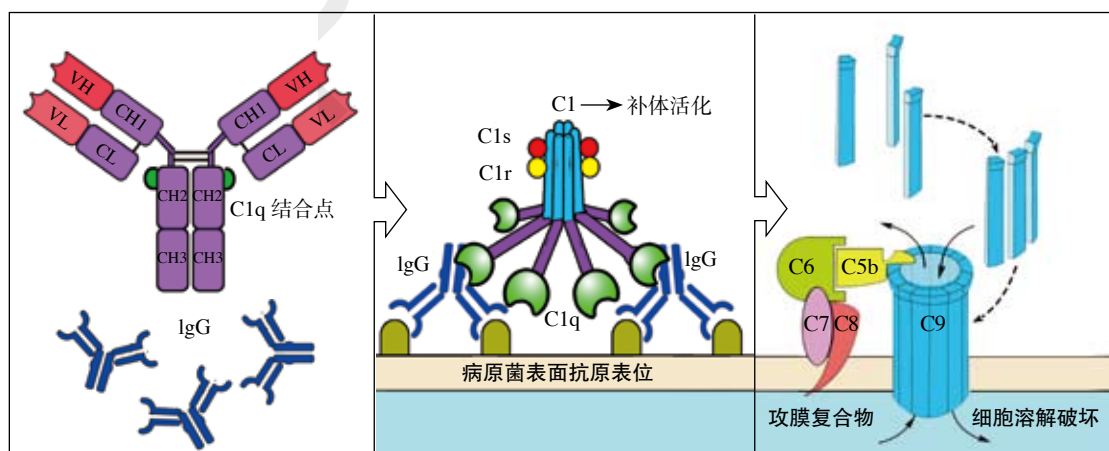


图 3-7 IgG 激活补体介导细胞溶解破坏示意图

IgG 与病原菌表面抗原表位“桥联”结合可使其补体结合点暴露导致 C1 活化，引发补体级联酶促反应形成攻膜复合物而使菌细胞溶解破坏

2. **IgM 激活补体介导产生的细胞溶解破坏作用** 如图 3-8 所示：一个 IgM 类抗体与病原菌表面相应抗原表位特异性结合后，可因构象改变使其 CH3 功能区内 C1q 结合点暴露，并与 C1 大分子（C1q:C1r₂:C1s₂ 复合体）中 C1q 结合而使 C1r 和 C1s 相继活化，即通过激活 C1 引发补体级联酶促反应形成 C5b6789 攻膜复合物使菌细胞溶解破坏（详见第 4 章）。

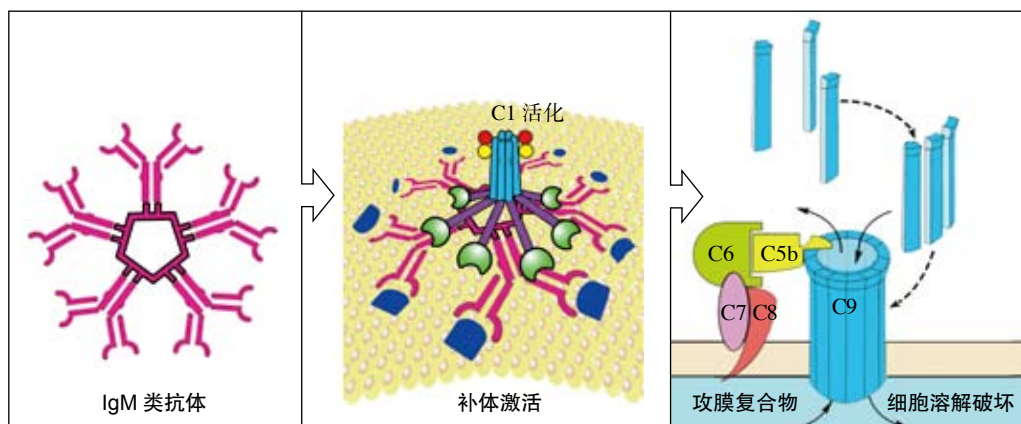


图 3-8 IgM 激活补体介导产生细胞溶解破坏示意图

IgM 与病原菌表面抗原表位“桥联”结合可使其补体结合点暴露导致 C1 活化，引发补体级联酶促反应形成攻膜复合物而使菌细胞溶解破坏

三、调理作用和抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用

1. 调理作用（opsonization）是指 IgG 类抗体通过其互补决定区与病原菌等颗粒性抗原特异性结合后，再通过其 Fc 段与巨噬细胞或中性粒细胞表面 IgG Fc 受体（FcγR）结合，介导产生促进吞噬细胞对病原菌吞噬杀伤和消化降解的作用（图 3-9）。

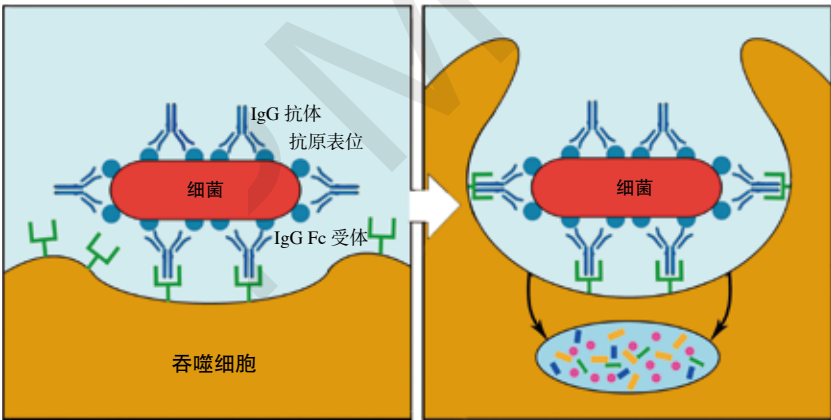


图 3-9 IgG 抗体介导的调理吞噬示意图

IgG 抗体与病原菌结合后，再通过其 Fc 段与吞噬细胞表面相应受体结合可增强吞噬细胞对病原菌的吞噬杀伤作用

2. 抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用（antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC）是指 IgG 类抗体与肿瘤或病毒感染靶细胞表面相应抗原表位特异性结合后，再通过其 Fc 段与 NK 细胞或巨噬细胞表面相应 IgG Fc 受体（FcγR III）结合，介导产生的增强或触发上述效应细胞对靶细胞杀伤破坏的作用（图 3-10），简称 ADCC 效应。

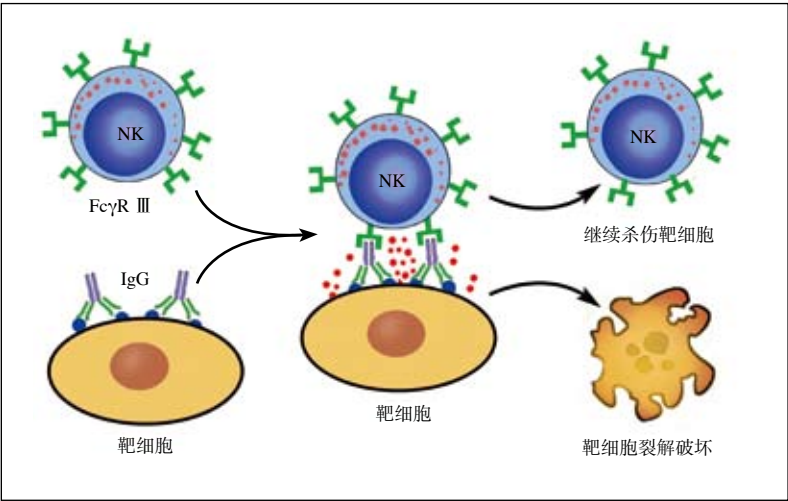


图 3-10 IgG 抗体介导的 ADCC 作用示意图

IgG 与靶细胞表面抗原结合后，再通过其 Fc 段与 NK 细胞表面相应受体结合可增强 NK 细胞对靶细胞的杀伤破坏作用

四、穿过胎盘屏障和黏膜

1. IgG 穿过胎盘屏障发挥抗感染免疫作用 IgG 是唯一能够从母体通过胎盘转运到胎儿体内的抗体。研究表明，母体内 IgG 类抗体可通过其 Fc 段选择性地与胎盘母体一侧滋养层细

胞表面相应受体，即新生 Fc 段受体（neonatal FcR, FcRn）结合，进而穿过胎盘进入胎儿体内发挥抗感染免疫作用。上述自然被动免疫作用对新生儿抗感染具有重要意义。

2. 分泌型 IgA 穿过黏膜发挥抗感染免疫作用 分泌型 IgA (SIgA) 能够穿过黏膜上皮细胞到达黏膜表面发挥抗感染免疫作用。SIgA 产生和分泌过程如图 3-11 所示：①黏膜固有层中浆细胞合成分泌的 IgA 二聚体首先与黏膜上皮细胞基底侧表面多聚免疫球蛋白受体（poly-Ig receptor, pIgR）结合形成 IgA-pIgR 复合体；②经细胞内吞形成转运小体后，在蛋白水解酶作用下使其内 pIgR 断裂产生由分泌片与 IgA 二聚体结合形成的 SIgA；③通过胞吐作用将 SIgA 分泌到黏膜表面发挥抗感染等免疫作用。新生儿易患呼吸道、消化道感染性疾病可能与其自身 SIgA 尚未合成有关；但新生儿 / 婴儿可从母乳中被动获得抗感染所需的 SIgA，因此应大力提倡母乳喂养。

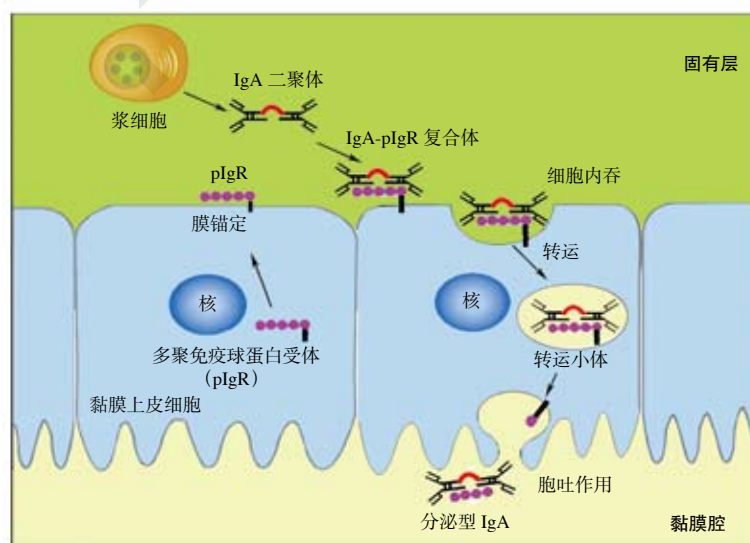


图 3-11 分泌型 IgA 形成示意图

IgA-pIgR 复合物经内吞进入黏膜上皮细胞形成转运小体后，通过蛋白酶水解和胞吐作用将 SIgA 转运到黏膜表面发挥抗感染免疫作用

五、介导 I 型超敏反应

IgE 为亲细胞性抗体，如图 3-12 所示：IgE 抗体通过其 Fc 段与肥大细胞 / 嗜碱性粒细胞表面 IgE Fc 受体 (FcεR I) 结合而使上述效应细胞处于致敏状态；致敏肥大 / 嗜碱性粒细胞通过表面特异性 IgE 抗体与相应抗原（变应原）“桥联”结合后，可脱颗粒释放组胺和产生白三烯等生物活性介质引发 I 型超敏反应（详见第 14 章）。

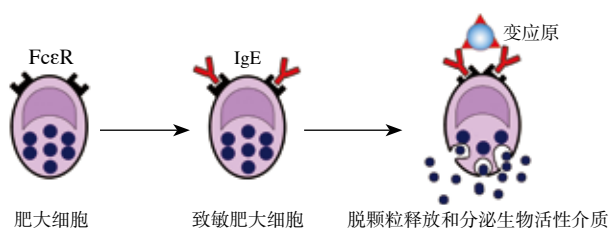


图 3-12 IgE 介导的肥大细胞脱颗粒示意图

IgE 通过其 Fc 段与肥大细胞表面相应受体结合而使肥大细胞致敏；变应原与致敏肥大细胞表面 IgE “桥联”结合可使其脱颗粒释放和分泌生物活性介质引发 I 型超敏反应

第四节 各类抗体的主要特性和功能

一、IgG

IgG（分子量 150 kD）主要由脾和淋巴结中的浆细胞合成分泌，存在于血液和组织液中，其含量居五类抗体之首，占血清抗体总量的 75% ~ 80%，血清半衰期约 23 天，是再次体液免疫应答产生的主要抗体。IgG 在婴儿出生后 3 个月开始合成，3 ~ 5 岁接近成人水平，40 岁后逐渐下降；IgG 是五类抗体中唯一能够通过胎盘的抗体，在新生儿抗感染中发挥重要作用；IgG 包括四个亚类，其中 IgG1 ~ 3 与相应抗原结合后可激活补体经典途径；IgG 与病原体等相应抗原结合后，再通过其 Fc 段与表面具有相应受体的吞噬细胞或 NK 细胞结合，可介导产生特异性调理作用或 ADCC 效应。IgG 通过其 Fc 段能与葡萄球菌蛋白 A（SPA）可逆性结合，据此可制备 SPA 亲和性层析柱用于纯化 IgG 类抗体。

二、IgM

IgM 分为膜型和血清型两种类型：膜型 IgM（mIgM）是表达于 B 细胞表面的抗原识别受体，为单体 IgM；血清型 IgM 是由五个单体 IgM 通过二硫键和 J 链相连组成的五聚体（图 3-13），其分子量（950 kD）居五类抗体之首。血清型 IgM 主要存在于血液中，占血清抗体总量的 5% ~ 10%；其抗原结合价（>5）和补体激活能力高于 IgG，具有高效抗感染免疫作用。血清型 IgM 在胚胎发育晚期即可产生，是个体发育过程中最早产生的抗体；脐带血中某种病原体特异性 IgM 含量升高提示胎儿发生宫内感染。血清型 IgM 也是初次体液免疫应答中最早产生的抗体，对机体早期抗感染免疫具有重要意义；血清中检出某种病原体特异性 IgM 或其水平升高提示患者近期发生感染。

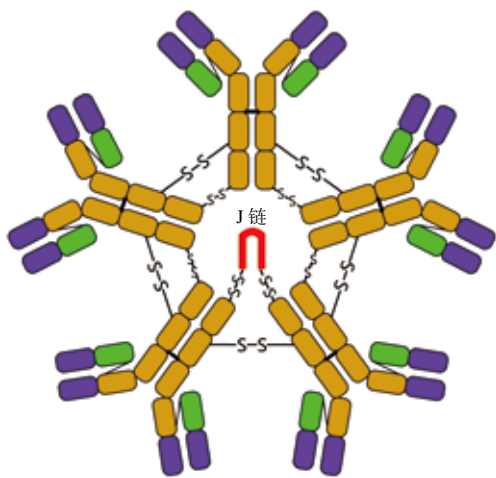


图 3-13 血清型 IgM 五聚体结构示意图

血清型 IgM 是由五个单体 IgM 通过二硫键和 J 链相连组成的五聚体

三、IgA

IgA 分为血清型和分泌型两种类型：血清型 IgA（分子量 160 kD）主要为单体 IgA，占血清抗体总量的 10% ~ 15%，具有一定的抗感染免疫作用；分泌型 IgA（SIgA）是由 IgA 二聚体与一个分泌片结合组成（图 3-14），其中组成 IgA 二聚体的单体 IgA 和 J 链由黏膜相关淋巴组

织中的浆细胞合成分泌，分泌片由黏膜上皮细胞产生。SIgA 主要存在于呼吸道、消化道、泌尿生殖道、分泌液、乳汁、唾液和泪液中，是参与黏膜局部抗感染免疫的主要抗体。

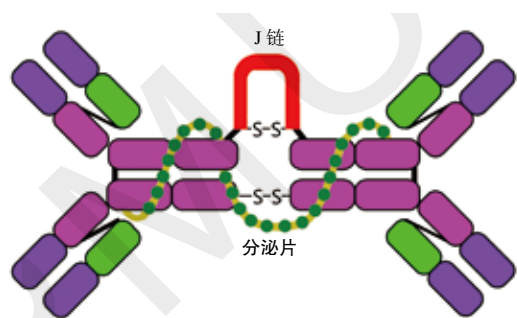


图 3-14 分泌型 IgA 结构示意图
SIgA 是由 IgA 二聚体与一个分泌片结合组成

四、IgD

IgD 分为血清型和膜结合型两种类型：血清型 IgD（分子量 184 kD）含量低，约占血清抗体总量的 0.3%，半衰期约为 3 天，其生物学功能目前还不十分清楚；膜结合型 IgD（mIgD）是表达于 B 细胞表面的抗原受体，也是 B 细胞发育分化的标志：未成熟 B 细胞只表达 mIgM，成熟 B 细胞同时表达 mIgM 和 mIgD，活化 B 细胞或记忆 B 细胞表面 mIgD 逐渐消失。

五、IgE

IgE（分子量 190 kD）主要由黏膜相关淋巴组织中的浆细胞合成分泌，是正常人血清中含量最低的抗体，仅占血清抗体总量的 0.02%；但在过敏性疾病或寄生虫感染患者血清中特异性 IgE 含量显著增高。IgE 为亲细胞性抗体，可通过其 CH2/CH3 与肥大细胞或嗜碱性粒细胞表面相应受体（FcεR I）结合而使上述效应细胞致敏；当致敏效应细胞通过表面 IgE 与相应抗原“桥联”结合后，可使其活化产生组胺和白三烯等生物活性介质引发 I 型超敏反应（详见第 14 章）。IgE 抗体与寄生虫特异性结合后，再通过其 Fc 段与嗜酸性粒细胞表面相应受体结合，可使上述效应细胞活化产生主要碱性蛋白等细胞毒性介质，即通过 ADCC 作用杀伤破坏寄生虫。

五类抗体的主要理化性质和生物学功能比较如表 3-1 所示。

表3-1 五类抗体的主要理化性质和生物学功能

理化性质及功能	IgM	IgD	IgG	IgA	IgE
分子量（kD）	950	184	150	160/400	190
重链	μ	δ	γ	α	ε
亚类及其数目	无	无	IgG1 ~ 4	IgA1 ~ 2	无
C 区结构域数	4	3	3	3	4
轻链	κ、λ	κ、λ	κ、λ	κ、λ	κ、λ
亚型及其数目	λ1 ~ λ4	λ1 ~ λ4	λ1 ~ λ4	λ1 ~ λ4	λ1 ~ λ4
辅助成分	J 链	无	无	J 链，分泌片	无
主要存在形式	五聚体	单体	单体	单体 / 二聚体	单体

续表

理化性质及功能	IgM	IgD	IgG	IgA	IgE
血清中检出时间	胚胎后期	较早	生后 3 个月	生后 4 ~ 6 个月	较晚
占血清抗体总量比例	5% ~ 10%	0.3%	75% ~ 80%	10% ~ 15%	0.02%
血清含量 (mg/ml)	0.7 ~ 1.7	0.03	9.5 ~ 12.5	1.5 ~ 2.6	0.0003
半衰期 (d)	10	3	23	6	2.5
通过胎盘	-	-	+	-	-
结合嗜碱性粒细胞 / 肥大细胞	-	-	?	-	+
结合吞噬细胞 (调理作用)	-	-	+	+	?
介导 ADCC	-	-	+	-	+
参与补体经典途径激活	+	-	+	-	-
溶菌 / 抗病毒活性	+	?	+	+	?
黏膜局部免疫	-	-	-	+	-
介导 I 型超敏反应	-	-	-	-	+

第五节 免疫球蛋白的基因结构及其重排和表达

一、免疫球蛋白胚系基因及其定位

人 B 细胞内有三组编码 Ig 的基因连锁群, 即重链基因连锁群 (H 基因库)、 κ 链基因连锁群 (κ 基因库) 和 λ 链基因连锁群 (λ 基因库)。H 基因连锁群位于第 14 号染色体上, 由 V_H 、 D_H 、 J_H 、 C_H 四组基因片段组成; κ 链基因连锁群位于第 2 号染色体上, 由 V_κ 、 J_κ 、 C_κ 三组基因片段组成; λ 链基因连锁群位于第 22 号染色体上, 由 V_λ 、 J_λ 、 C_λ 三组基因片段组成 (表 3-2)。上述胚系基因处于被分隔、无功能状态, 需经重排、剪接后才能获得转录功能。鉴于 Ig 重链 / 轻链基因库中基因片段的多样性和 V-D-J/V-J 基因重排的随机性, 使每个 B 细胞克隆表达的 BCR 均有各自不同的抗原识别特异性, 因此造就了抗体分子的高度多样性。

表3-2 人免疫球蛋白功能性基因连锁群组成和定位

Ig 基因库	V 基因片段	D 基因片段	J 基因片段	C 基因片段	基因定位 (染色体序号)	
					人	小鼠
H 链基因库	V_H1-V_H38-46	D_H1-D_H23	J_H1-J_H6	C_H1-C_H9	14	12
κ 链基因库	$V_\kappa1-V_\kappa34-38$	-	$J_\kappa1-J_\kappa5$	$C_\kappa1$	2	6
λ 链基因库	$V_\lambda1-V_\lambda29-33$	-	$J_\lambda1-J_\lambda4-5$	$C_\lambda1-C_\lambda4-5$	22	16

注: V 基因片段 (variable gene segment) 即可变区基因片段, D 基因片段 (diversity gene segment) 即多样性基因片段, J 基因片段 (joining gene segment) 即连接基因片段, C 基因片段 (constant gene segment) 即恒定区基因片段

资料来源: Janeway's Immunobiology (9th edition), 2016 年

二、人类 Ig 胚系基因结构及其重排和表达

1. Ig 重链胚系基因结构及其重排和表达 Ig 重链胚系基因由 V_H 、 D_H 、 J_H 、 C_H 四个基因群组成: V_H 基因群中功能性基因片段 38 ~ 46 个, 在每个 V 基因片段前均有前导基因 (leader

gene, L) 为先导; D_H 基因群位于 V_H 与 J_H 基因群之间, 其功能性基因片段有 23 个; J_H 基因群位于 D_H 与 C_H 基因群之间, 其功能性基因片段有 6 个; C_H 基因群有 9 个功能性基因片段, 其顺序依次为 $5'-C\mu-C\delta-C\gamma3-C\gamma1-C\alpha1-C\gamma2-C\gamma4-C\epsilon-C\alpha2-3'$ (图 3-15)。

Ig 重链胚系基因重排和表达是在骨髓始祖 B 细胞分化发育过程中发生的, 其基因重排和表达如图 3-15 所示: ①在胞内相关重组酶作用下, 首先从 D_H 基因片段和 J_H 基因片段中随机各选一个基因片段, 使之彼此相连形成 D_H-J_H 连接; ②然后以同样的方式从 V_H 基因片段中, 任选一个基因片段与 D_H-J_H 连接形成 $V_H-D_H-J_H$ 重组基因片段, 此即编码 Ig 重链可变区的重组基因片段; ③ $C\mu$ 基因片段与 $V_H-D_H-J_H$ 重组基因片段相连组成 $V_H-D_H-J_H-C\mu$ 重组基因片段, 此即具有转录功能的 DNA 模板链, 可转录产生初级 RNA (hnRNA); ④上述初级 RNA 中存在少量插入序列 (没有翻译功能), 剪接后可形成具有翻译功能的信使 RNA (mRNA), 即 μ 链 mRNA; ⑤上述 mRNA 进入胞质与多聚核糖体结合可生成 μ 链蛋白。

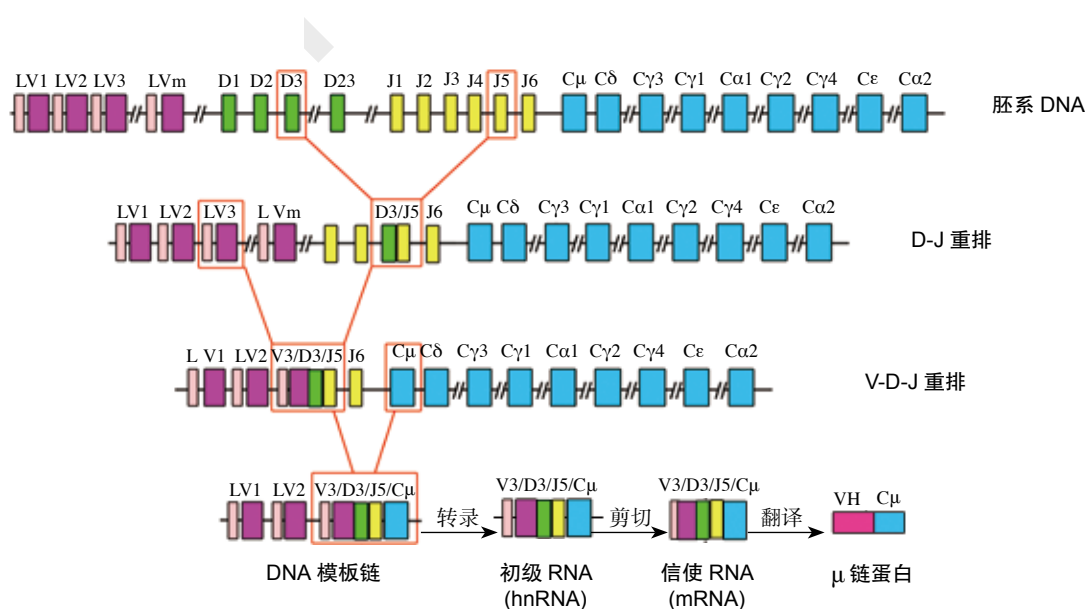


图 3-15 Ig 重链胚系基因结构及其重排和表达示意图

从 D_H 和 J_H 基因片段中随机各选一个基因片段彼此相连形成 D_H-J_H 后, 再从 V_H 基因片段中任选一个片段与 D_H-J_H 连接形成 $V_H-D_H-J_H$ 重组基因片段, 后者与 $C\mu$ 基因片段相连组成 $V_H-D_H-J_H-C\mu$ DNA 模板链, 继而转录产生初级 RNA 后剪切形成 μ 链信使 RNA, 进入胞质与多聚核糖体结合生成 μ 链蛋白

2. Ig 轻链 (κ) 胚系基因结构及其重排和表达 κ 链胚系基因由 $V\kappa$ 、 $J\kappa$ 、 $C\kappa$ 三组基因片段组成: 其中 $V\kappa$ 功能性基因片段 34~38 个; $J\kappa$ 基因群位于 $V\kappa$ 基因群与 $C\kappa$ 基因之间, 其功能性基因片段有 5 个; $C\kappa$ 基因片段只有 1 个 (图 3-16)。

κ 链胚系基因重排和表达如图 3-16 所示: ①在胞内重组酶作用下, 首先从 $V\kappa$ 基因片段和 $J\kappa$ 基因片段中随机各选一个基因片段, 形成 $V\kappa-J\kappa$ 重组基因片段, 此即编码 Ig κ 链可变区的重组基因片段; ② $C\kappa$ 基因片段与 $V\kappa-J\kappa$ 重组基因片段相连组成 $V\kappa-J\kappa-C\kappa$ 重组基因片段, 此即具有转录功能的 DNA 模板链, 可转录产生初级 RNA (hnRNA); ③上述初级 RNA 中存在少量插入序列 (没有翻译功能), 剪接后可形成具有翻译功能的信使 RNA (mRNA), 即 κ 链 mRNA; ④上述 mRNA 进入胞质与多聚核糖体结合可生成 κ 链蛋白。

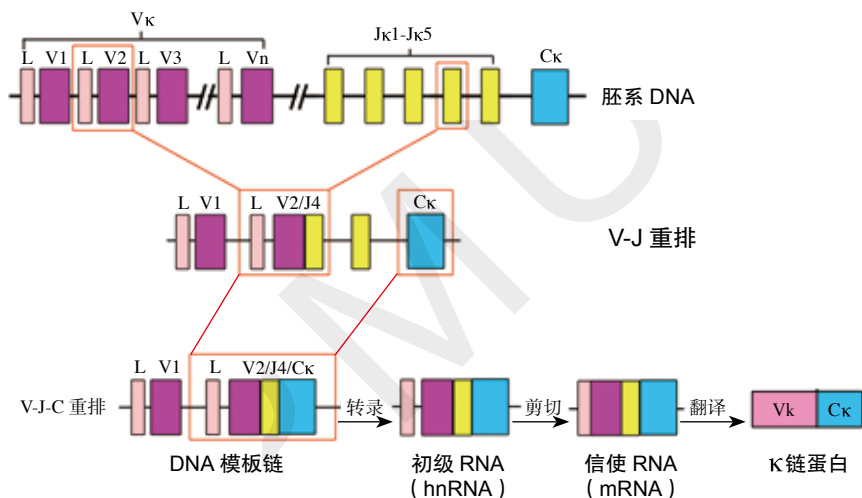


图 3-16 κ 型轻链胚系基因结构及其重排和表达示意图

V_{κ} 和 J_{κ} 基因片段中随机各选一个基因片段彼此相连形成 $V_{\kappa}-J_{\kappa}$ 后，再与 C_{κ} 基因片段相连组成 $V_{\kappa}-J_{\kappa}-C_{\kappa}$ DNA 模板链，继而转录产生初级 RNA 后剪切形成 κ 链信使 RNA，进入胞质与多聚核糖体结合生成 κ 链蛋白

三、免疫球蛋白的类别转换

免疫球蛋白类别转换 (Ig class switching) 是在 B 细胞初次 DNA 重排基础上，即形成功能性 V-D-J 基因片段后，重链恒定区基因片段发生重排的过程。Ig 类别转换可在接受抗原刺激或在某些细胞因子作用下发生，也可在无明显诱因下自发产生。一个 B 细胞克隆通过类别转换可产生两种不同类别抗体 (如 IgM 和 IgG)，上述抗体具有完全相同的抗原结合特性。

Ig 类别转换与 B 细胞内重组激活基因 (recombination activating gene, RAG) 编码的重组激活酶，即 RAG1 和 RAG2 的作用密切相关。在 C 区众多基因中，除 C_{δ} 基因外，其余各基因片段上游都有一个转换信号序列 (switch sequence)，简称 S 序列或 S 区，分别命名为 S_{μ} 、 S_{γ} 、 S_{α} 、 S_{ϵ} 。上述 S 区含有一系列高度保守的 DNA 重复序列；在重组激活酶 RAG1 和 RAG2 作用下，它们能以互补结合的方式彼此相连形成 S-S 重排，从而使 H 链恒定区基因片段中每个基因片段均有机会得到表达。

第六节 人工制备抗体

一、多克隆抗体

用抗原免疫动物后获得的免疫血清 (抗血清) 为多克隆抗体 (polyclonal antibody, PcAb)。抗原性物质通常具有多种不同的抗原表位，可刺激体内具有相应抗原受体的 B 细胞活化产生多种针对相应不同抗原表位的抗体。上述由不同 B 细胞克隆产生的抗体存在于血清中，称为多克隆抗体 (图 3-17)。事实上，动物体内存在的同种型抗体就是多克隆抗体，即使选用具有单一抗原表位的抗原免疫动物，在其免疫血清中的抗体也仍然是多克隆抗体。简言之，正常动物血清中的抗体均为多克隆抗体。多克隆抗体是机体发挥特异性体液免疫作用的主要效应分子，具有中和毒素、免疫调理、介导 ADCC 重要作用。多克隆抗体容易制备，但因易发生交叉反应而使其应用受到一定限制。

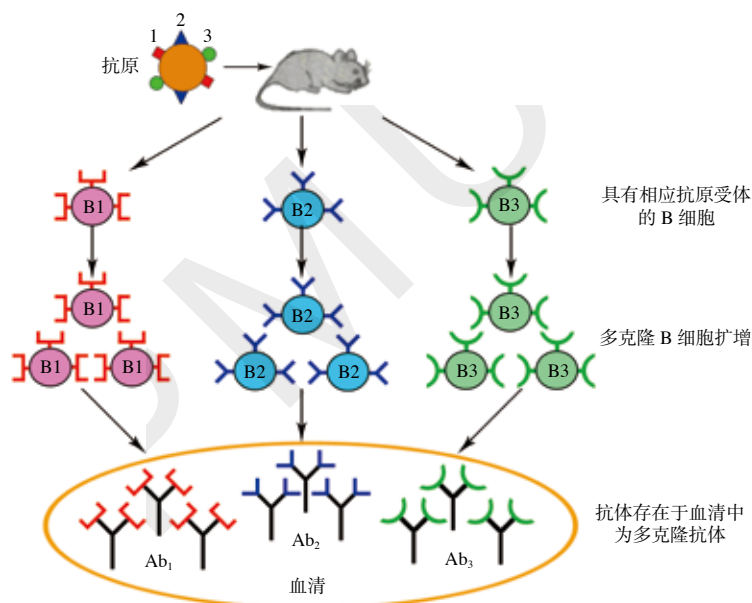


图 3-17 多克隆抗体的产生

具有多种不同抗原表位的抗原物质可刺激相应 B 细胞克隆产生多种针对不同抗原表位的多克隆抗体

二、单克隆抗体

单克隆抗体 (monoclonal antibody, McAb) 通常是指由单一克隆杂交瘤细胞产生的、只识别某一特定抗原表位的特异性抗体。杂交瘤细胞是由免疫小鼠脾细胞 (B 细胞) 与小鼠骨髓瘤细胞在聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 作用下融合而成 (图 3-18)。此种杂交瘤细胞既有骨髓瘤细胞大量无限增殖的特性, 又具备免疫 B 细胞 (浆细胞) 合成分泌某种特异性抗体的能力。将上述杂交瘤细胞株体外培养扩增或接种于小鼠腹腔, 即可从培养上清液或腹水中获得相应单克隆抗体。

单克隆抗体结构组成高度均一, 其类型、抗原结合特异性和亲和力完全相同, 此外还具有易于大量制备和纯化等优点。单克隆抗体已广泛应用于医学、生物学等领域, 简述如下: ①用 McAb 代替 PcAb 能克服交叉反应, 提高免疫学实验的特异性和敏感性; ②用 McAb 制备亲和层析柱, 可分离纯化含量极低的可溶性抗原, 如激素、细胞因子和难以纯化的肿瘤抗原等; ③用识别细胞表面特异性标志的 McAb 与荧光素结合后, 可对免疫细胞进行快速准确鉴定和分类; ④将识别肿瘤抗原的 McAb 与抗肿瘤药物、毒素或放射性物质偶联构建“生物导弹”, 可用于肿瘤临床治疗。

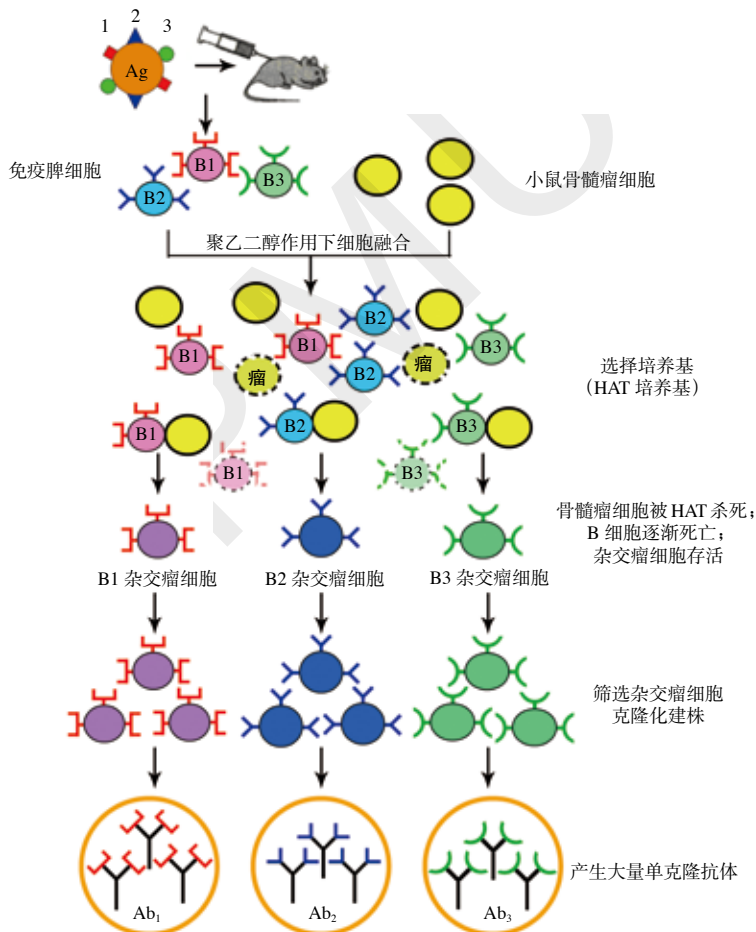


图 3-18 单克隆抗体制备示意图

免疫小鼠脾细胞（B 细胞）与小鼠骨髓瘤细胞融合后，经 HAT 培养基筛选获得杂交瘤细胞株；体外培养扩增或接种于小鼠腹腔可从培养上清液或腹水中获得单克隆抗体



基因工程抗体

第七节 免疫球蛋白超家族

免疫球蛋白超家族（immunoglobulin superfamily, IgSF）是指一类结构和氨基酸组成与免疫球蛋白可变区和（或）恒定区结构域相类似的同源蛋白分子。IgSF 主要以膜蛋白形式存在于细胞表面，可介导免疫细胞间的黏附、相互作用和信号转导；IgSF 也能以可溶形式存在于体液中。

1. 免疫球蛋白超家族分子结构特点 典型的 IgSF 分子由胞外区、跨膜区和胞内区三部分组成。胞外区具有识别功能，可选择性识别结合相应配体；跨膜区由疏水性氨基酸组成，借此可将 IgSF 分子锚定于细胞膜上；胞内区肽段主要与信号转导有关。IgSF 不同成员的胞外区长短不一，可含有一个或几个 Ig 样功能区；有些由可变区和恒定区构成，有些则仅由可变区或恒定区组成。每个 Ig 样功能区结构相似，均由 90 ~ 110 个氨基酸残基组成，其中有些可形成典型的“三明治”样立体结构，有些可因丢失某些氨基酸残基或二硫键而不能形成典型“三明治”样结构。

2. 免疫球蛋白超家族主要成员及其分布和识别的分子 IgSF 成员数目庞大，本节仅简要介绍免疫应答过程中所涉及的几种主要 IgSF 成员（表 3-3）。

表3-3 IgSF主要成员及其分布和识别的分子

IgSF 成员	细胞分布	识别结合的分子
抗原受体		
BCR	B 细胞	构象或线性表位
TCR	T 细胞	MHC 提呈的线性表位
提呈抗原肽的分子		
MHC I 类分子	有核细胞	内源性抗原肽
MHC II 类分子	树突状细胞、巨噬细胞、B 细胞	外源性抗原肽
黏附分子		
CD4	Th 细胞	MHC II 类分子 $\beta 2$ 结构域
CD8	CTL 细胞	MHC I 类分子 $\alpha 3$ 结构域
CD28	T 细胞	B7-1/B7-2 (CD80/CD86)
CD152 (CTLA-4)	活化 T 细胞	B7-1/B7-2 (CD80/CD86)
CD80/CD86	树突状细胞、巨噬细胞、活化 B 细胞	CD28 或 CD152 (CTLA-4)
CD2 (LFA-2)	T 细胞、NK 细胞	CD58 (LFA-3)
CD58 (LFA-3)	广泛, 如 APC	CD2 (LFA-2)
CD54 (ICAM-1)	广泛, 如 APC	LFA-1 (整合素家族成员)
CD102 (ICAM-2)	内皮细胞、T 细胞、B 细胞	LFA-1 (整合素家族成员)

注：①分化群（cluster of differentiation，CD）是指用单克隆抗体分析鉴定的存在于免疫细胞和其他细胞表面的分化抗原；②细胞毒性 T 细胞抗原-4（cytotoxic T lymphocyte antigen-4，CTLA-4）；淋巴细胞功能相关抗原（lymphocyte function associated antigen，LFA）；细胞间黏附分子（intercellular adhesion molecule，ICAM）

小结

抗体是 B 细胞接受抗原刺激后产生的具有免疫功能的球蛋白，又称免疫球蛋白（Ig），包括 IgM、IgG、IgA、IgD、IgE。抗体单体分子是由两条相同的重链和轻链通过链间二硫键连接组成，分为可变区、恒定区和铰链区。可变区中的互补结合区是与抗原表位特异性结合的部位；不同类型抗体可因其恒定区氨基酸组成不同而介导产生不同的生物学效应，如激活补体（IgG、IgM）、调理作用（IgG）、ADCC 效应（IgG）、穿过胎盘（IgG）和黏膜（SIgA）、参与 I 型超敏反应（IgE）等。五类抗体中，IgG、IgA、IgD 具有铰链区；IgG 经木瓜蛋白酶水解后可形成两个相同的 Fab 和一个 Fc；经蛋白酶水解后可形成一个大分子 F(ab')₂ 和无活性 pFc'。多克隆抗体、单克隆抗体、基因工程抗体是人工制备抗体的主要方法，单克隆抗体和基因工程抗体在免疫学诊断和防治中具有重要作用。

复习思考题

- 1. 简述抗体的基本结构及其功能。
- 2. 简述 IgG 抗体水解片段及其实际意义。
- 3. 试述抗体同种型及其与抗体分类和分型的关系。
- 4. 简述抗体的主要生物学功能。
- 5. 简述 IgG 和 IgM 类抗体的主要特性和功能。
- 6. 简述单克隆抗体的制备方法及其在生物医学中的应用。

补体系统

第一节 补体系统概述

补体系统 (complement system) 是存在于人或脊椎动物血浆、组织液和细胞膜表面的一组蛋白质, 包括三十余种可溶性蛋白和膜结合蛋白。通常体内大多数补体组分以无活性形式存在, 只有当病原体或抗原-抗体复合物将其激活后才能发挥生物学作用。补体系统可通过三条途径, 即经典途径、凝集素途径、旁路途径活化, 介导产生溶菌/溶细胞、调理吞噬、免疫黏附、炎症反应和免疫调节等生物学效应。补体系统是一个具有精密调控机制的蛋白质反应系统, 它们不仅在机体固有免疫应答过程中发挥主要作用, 还参与适应性免疫应答的启动。补体系统过度活化、补体组分缺陷、功能障碍与多种疾病的发生和发展密切相关。

一、补体系统的命名

19 世纪末, Bordet 研究发现新鲜血清中存在一种不耐热的成分, 该种成分可辅助抗体对相应菌细胞产生溶菌作用。Ehrlich 认为此种血清成分是抗体发挥溶菌或细胞裂解作用所必需的补充条件, 故称其为补体 (complement)。后来发现补体是由多种蛋白质分子组成的, 故称之为补体系统。补体通常以符号 “C” 表示, 按其发现的先后顺序分别命名为 C1 ~ C9, 其中 C1 由 C1q、C1r 和 C1s 三个亚单位组成。旁路途径所特有的补体组分以大写英文字母表示, 即 B 因子、D 因子和 P 因子; 有些补体组分以其组成或功能命名, 如凝集素途径所特有的纤维胶原素 (FCN)、甘露糖结合凝集素 (MBL) 和 MBL 相关丝氨酸蛋白酶 (MASP); 补体调节蛋白也多以其功能命名, 如 I 因子、C4 结合蛋白、衰变加速因子和补体受体等。补体活化后产生的裂解片段, 以该补体组分符号后加小写英文字母表示, 如 C3 裂解产物为 C3a 和 C3b; 失活的 (inactivated) 补体成分则在其符号前冠以小写英文字母 “i” 表示, 如 iC3b。

二、补体系统的组成

根据补体系统三十余种蛋白质分子的主要生物学功能, 可将其分为以下三类, 即补体固有成分、补体调节蛋白和补体受体。

1. **补体固有成分** 是指存在于血浆或其他体液中参与补体级联酶促反应的补体成分, 包括经典途径所具有的 C1 (C1q、C1r、C1s)、C4、C2; 凝集素途径所特有的 MBL/FCN、MASP1、MASP2; 旁路途径所特有的 B 因子、D 因子、P 因子; 及上述三条途径共用后续活化补体组分 C3、C5、C6、C7、C8、C9。

2. **补体调节蛋白** 是一类参与抑制补体活化或效应发挥的可溶性或膜结合蛋白质分子, 其中血浆中补体调节蛋白主要包括 C1 抑制物、I 因子、C4 结合蛋白、H 因子、S 蛋白、过敏毒素灭活因子等; 细胞膜表面补体调节蛋白主要包括衰变加速因子、膜辅助蛋白和膜反应性溶解抑制物等。



补体的发现

3. **补体受体** 是指存在于某些细胞表面,能与某些补体活化裂解片段结合介导产生多种生物学效应的受体分子,包括补体受体 1~4 和过敏毒素 C3a/C5a 受体等。

三、补体组分的来源及其主要生物和理化特性

血浆中补体固有成分主要由肝细胞合成分泌,炎症部位补体成分主要由巨噬细胞合成分泌,C1 则主要由肠黏膜上皮细胞和内皮细胞产生。正常情况下血清补体固有成分含量相对稳定,约占血浆球蛋白总量的 10%;在感染和组织损伤状态下,血浆某些补体组分(如 MBL 等)含量升高。补体各组分含量和分子量差异较大,其中 C3 含量最高(550~1200 mg/L),D 因子含量最低(1~2 mg/L);C1q 分子量最大(410 kD),D 因子分子量最小(25 kD)。补体性质不稳定,56℃ 温浴 30 min 即被灭活,在室温下也会很快失活;在 0~10℃ 条件下,补体活性只能保持 3~4 天,故补体应保存在 -20℃ 以下或冷冻干燥保存。此外,紫外线照射、机械震荡、强酸、强碱、乙醇等也可使补体失活。

第二节 补体系统的激活

补体系统激活是指补体固有成分在相关激活物作用下,按一定顺序以级联酶促反应方式依次活化,形成 C3/C5 转化酶和攻膜复合物介导产生一系列生物学效应的过程。补体系统可通过经典途径、凝集素途径和旁路途径激活,上述三条途径具有相同的末端反应通路(图 4-1)。

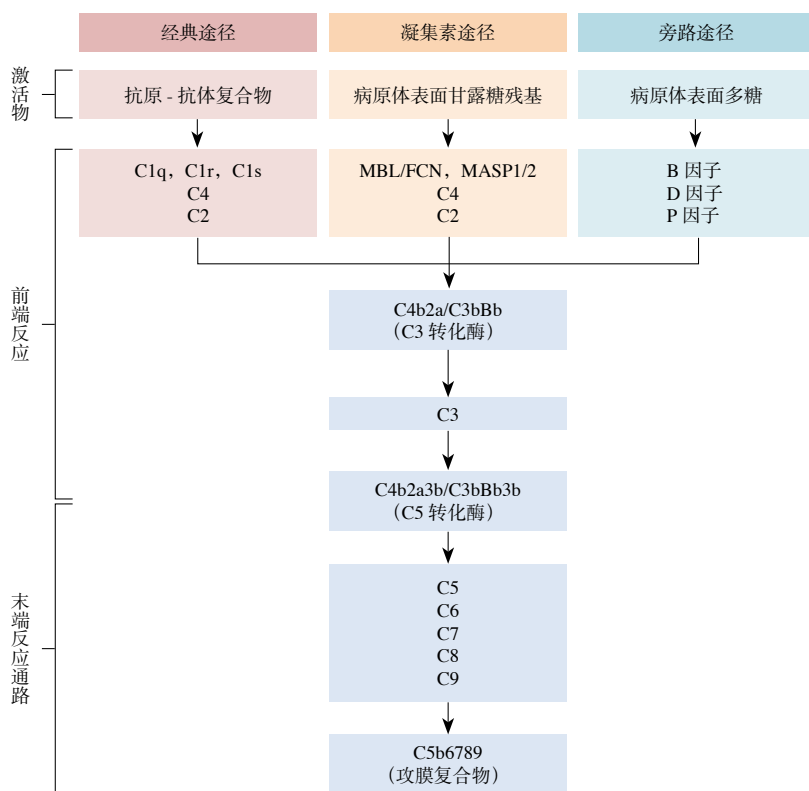


图 4-1 补体三条激活途径示意图

前端反应是指从补体激活开始至 C5 转化酶生成的过程,三条激活途径各异;末端反应通路是指 C5 裂解至攻膜复合物形成的过程,三条途径相同

一、经典途径

经典途径 (classical pathway, CP) 是以抗原 - 抗体复合物为主要激活物, 使补体固有成分以 C1 (C1q、C1r、C1s)、C4、C2、C3、C5~C9 顺序发生级联酶促反应, 形成 C3/C5 转化酶和攻膜复合物产生一系列生物学效应的补体激活途径。

1. 参与启动经典途径活化的主要物质和补体组分 IgG 或 IgM 类抗体与相应抗原结合形成的抗原 - 抗体复合物是启动经典途径活化的主要物质; C1 是参与启动经典途径活化的第一个补体组分, 通常作为 C1q C1r₂S₂ 复合大分子 (图 4-2) 存在于血浆或体液中。一个完整的 C1q 分子是由六个完全相同的 C1q 三聚体亚单位组成: 其 C 端球形功能区是与 IgG 重链 CH2 或 IgM 重链 CH3 补体结合点结合的部位; 中间 α- 卷曲螺旋区是与 C1r₂S₂ 复合体结合的部位; N 端胶原样区是某些细胞表面 C1q 受体识别结合的部位。

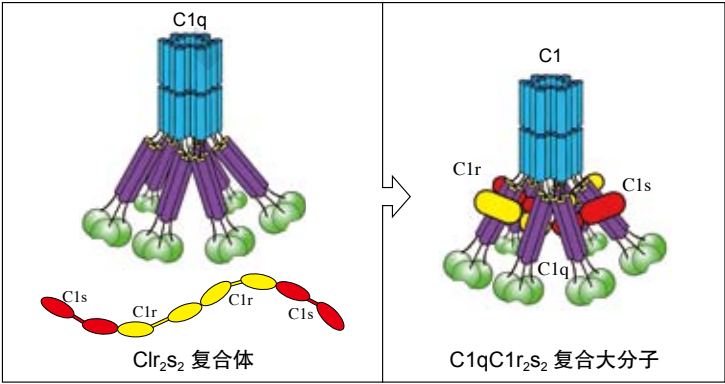


图 4-2 C1 复合大分子结构组成示意图

C1q C 端球形功能区能与抗体 CH2/CH3 补体结合点结合; α- 卷曲螺旋区能与 C1r₂S₂ 复合体结合; C1 是由 C1q 与 C1r₂S₂ 复合体组成的 C1q C1r₂S₂ 复合大分子

2. 抗原 - 抗体复合物对 C1 的激活作用 IgG/IgM 类抗体与病原体等颗粒性抗原特异性结合后, 可因其构象改变而使 CH2/CH3 补体结合点暴露; 此时 C1 大分子通过其 C1q 中两个或两个以上球形识别功能区与上述抗体分子中相应补体结合点“桥联”结合, 可使与 C1q 相连的 C1r 和 C1s 相继活化。研究证实, 一个 IgM 分子与抗原表面相应表位“桥联”结合即可激活 C1 (图 4-3A); IgG 分子则至少需要两个紧密相邻的抗体分子与抗原表面相应表位“桥联”结合方可激活 C1 (图 4-3B)。

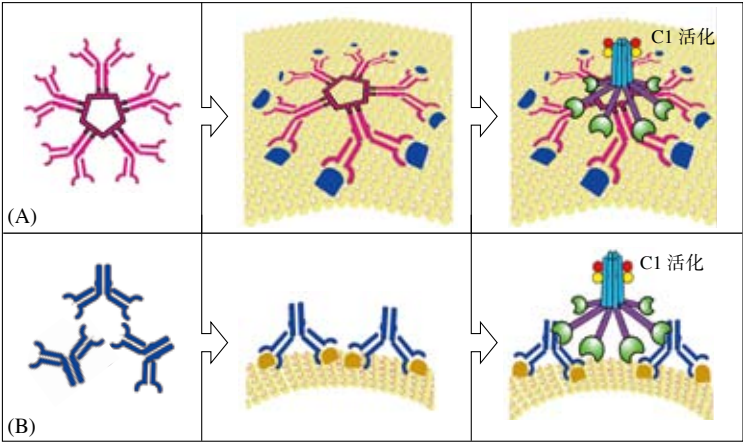


图 4-3 抗原 - 抗体复合物活化 C1 示意图

(A) IgM 类抗体与抗原结合使其 CH3 补体结合点暴露, C1q 与上述补体结合点“桥联”结合导致 C1 活化;
(B) IgG 类抗体与抗原结合使其 CH2 补体结合点暴露, C1q 与上述补体结合点“桥联”结合导致 C1 活化

3. 经典途径激活过程 补体经典途径激活过程可分为识别启动活化、级联酶促反应和攻膜复合物形成三个阶段。

识别启动活化和级联酶促反应阶段如图 4-4 所示，简述如下：IgG 抗体与病原体等抗原特异性结合后，可因其补体结合点暴露而使 C1 活化。活化 C1 具有丝氨酸蛋白酶活性，可裂解 C4 生成 C4a 和 C4b 两个片段：其中小片段 C4a 释放至液相，大片段 C4b 通过其断裂端非特异性结合至相邻抗原 - 抗体复合物或细胞表面。在 Mg^{2+} 存在条件下，液相 C2 与上述免疫复合物或细胞表面 C4b 结合后可被活化 C1s 裂解，其小分子裂解片段 C2b 释放至液相；大片段 C2a 与免疫复合物或细胞表面 C4b 结合形成 C4b2a 复合物，此即经典途径 C3 转化酶。上述 C3 转化酶 (C4b2a) 能与液相 C3 结合形成 C4b2aC3 复合体；C2a 具有丝氨酸蛋白酶活性，可将复合体中的 C3 裂解为 C3a 和 C3b 两个片段：其中小分子裂解片段 C3a 释放至液相，具有过敏毒素活性；大片段 C3b 与免疫复合物或细胞表面 C4b2a 结合形成 C4b2a3b 复合物，此即经典途径 C5 转化酶。此外，C3b 还可逐级降解为 C3c、C3d 等片段，其中 C3d 是 B 细胞表面 CD21 (C3dR) 识别结合的配体。

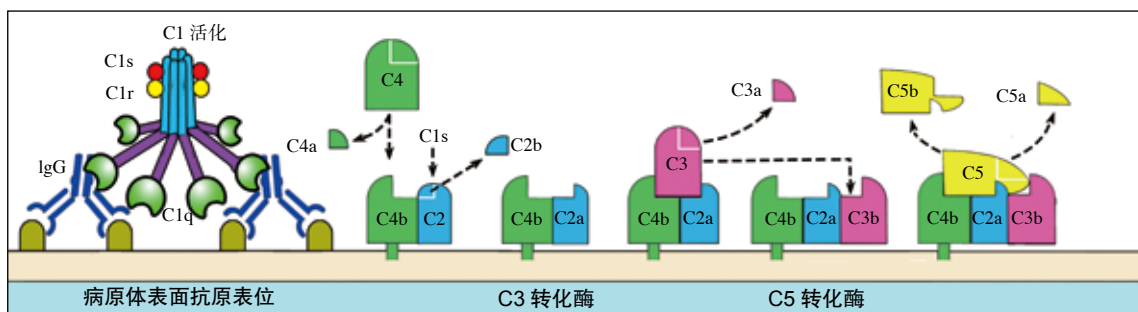


图 4-4 C1 活化和 C3/C5 转化酶形成示意图

抗原 - 抗体复合物使 C1 活化后可依次裂解 C4 和 C2 形成 C3 转化酶 (C4b2a)，后者可裂解 C3 并与其产物 C3b 结合形成 C5 转化酶 (C4b2a3b)

攻膜复合物形成过程如图 4-5 所示，简述如下：C5 转化酶 (C4b2a3b) 可将 C5 裂解为 C5a 和 C5b 两个片段，其中小分子 C5a 释放至液相，具有过敏毒素活性和趋化作用；大分子 C5b 依次与液相 C6、C7 结合形成 C5b67 复合物。上述复合物通过 C7 与相邻病原体或细胞非特异性结合后，能与 C8 高亲和力结合形成 C5b678 复合物并使细胞膜出现损伤。在此基础上，C5b678 复合物可进一步促进 C9 聚合形成 C5b6789 复合物，此即攻膜复合物 (membrane attack complex, MAC)。MAC 在细胞膜上可形成一个内径约 11nm 的亲水性穿膜孔道，后者能使水和电解质通过而阻止蛋白质类大分子逸出，最终可因胞内渗透压改变而使细胞溶解破坏。攻膜复合物形成阶段是补体激活过程中的最后一个反应阶段，补体三条途径在此阶段的反应过程完全相同，故称其为补体激活共同末端通路。

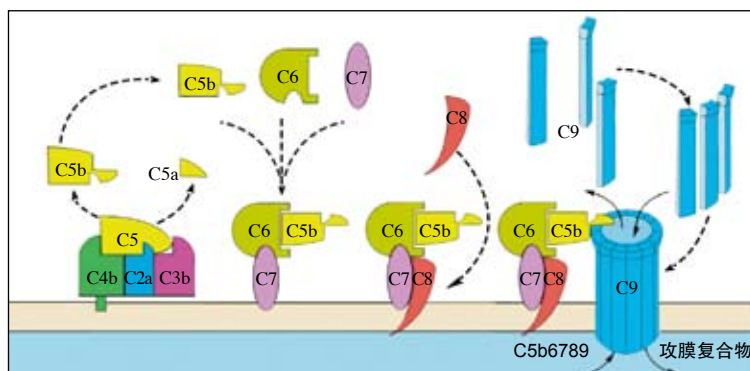


图 4-5 攻膜复合物形成示意图

C5 裂解产物 C5b 依次与液相 C6、C7、C8、C9 结合形成 C5b6789 攻膜复合物致使靶细胞溶解破坏

二、凝集素途径

凝集素途径 (lectin pathway) 是指血浆中甘露糖结合凝集素或纤维胶原素与病原体表面甘露糖或 *N*- 乙酰葡萄糖胺等糖类物质结合后, 使 MBL 相关丝氨酸蛋白酶 (MBL-associated serine protease, MASP) 活化依次裂解 C4、C2 形成 C3 转化酶, 引发级联酶促反应产生一系列生物学效应的补体活化途径。

1. 参与启动凝集素途径活化的主要物质和补体组分 某些病原体表面的甘露糖、岩藻糖残基或 *N*- 乙酰葡萄糖胺、*N*- 乙酰半乳糖胺等糖类物质是启动凝集素途径活化的主要物质。血浆中甘露糖结合凝集素或纤维胶原素是参与启动凝集素途径活化的第一个补体组分。

甘露糖结合凝集素 (mannose-binding lectin, MBL) 主要由肝细胞产生, 通常以低浓度存在于血浆中, 感染时其血浆浓度显著增高。MBL 结构组成如图 4-6 所示: 一个完整的 MBL 分子由 2~6 个完全相同的 MBL 三聚体亚单位组成; 其 C 端球形糖类识别功能区是与病原体表面甘露糖 / 岩藻糖残基结合的部位, 中间 α - 卷曲螺旋区是与 MASP1-MASP2 复合体结合的部位, N 端为胶原样区。

Ficolin (FCN) 是 fibrinogen (fi) 和 collagen (col) 形成的组合词, 译为纤维胶原素。人有三 种纤维胶原素, 其中纤维胶原素 1 (M-FCN) 主要由肺和某些血细胞产生; 纤维胶原素 2 (L-FCN) 主要由肝合成分泌; 纤维胶原素 3 (H-FCN) 主要由肝和肺产生。纤维胶原素结构组成 (图 4-6) 与 MBL 基本相同, 但其球形纤连蛋白功能区识别结合的糖类物质是病原体表面乙酰化低聚糖, 如 *N*- 乙酰葡萄糖胺、*N*- 乙酰半乳糖胺和革兰氏阳性菌脂磷壁酸。

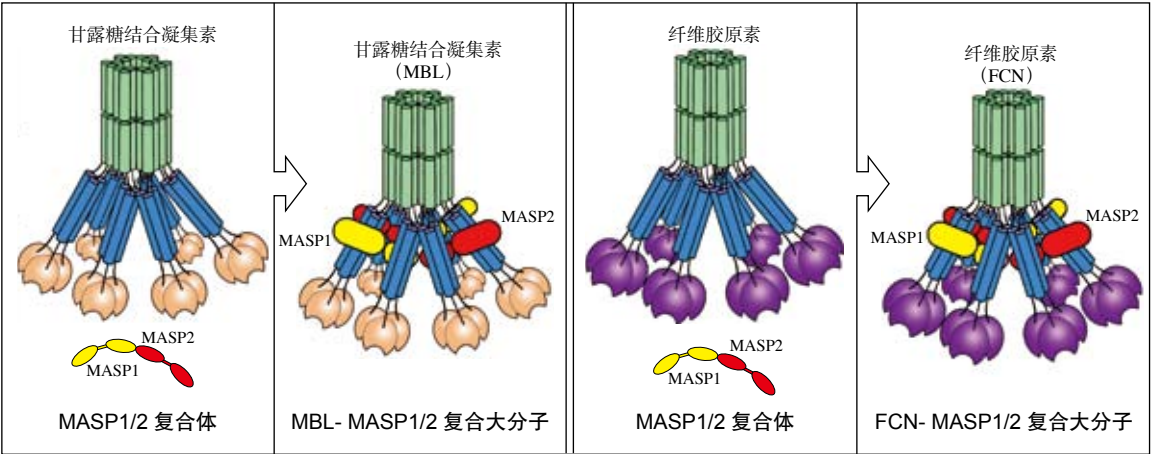


图 4-6 MBL-MASP1/2 和 FCN-MASP1/2 复合物结构组成示意图

MBL/FCN C 端球形功能区能与病原体表面糖类物质结合; α - 卷曲螺旋区能与 MASP1/2 复合体结合; MBL/FCN 与 MASP1/2 复合体组成 MBL/FCN-MASP1/2 复合大分子

2. 凝集素途径激活过程 凝集素途径激活过程除识别启动活化阶段外, 其余后续补体活化过程与经典途径完全相同。表面具有甘露糖或 *N*- 乙酰葡萄糖胺等糖类物质的病原体进入体内后, 可直接被血浆中 MBL-MASP1/2 复合大分子或 FCN-MASP1/2 复合大分子识别结合启动补体活化, 其作用方式如图 4-7 所示: 甘露糖结合凝集素 (MBL) 或纤维胶原素 (FCN) 通过其 C 端两个以上球形糖类识别功能区或纤连蛋白功能区与病原体表面相关糖类结构“桥联”结合后, 可因 MBL 或 FCN 构象改变而使与之相连的 MASP1 和 MASP2 相继活化。活化 MASP2 具有丝氨酸蛋白酶活性, 能以与活化 C1 完全相同的作用方式完成后续补体级联酶促反应, 最终形成 C5b6789 攻膜复合物导致病原体溶解破坏。研究发现: MASP1 还可直接有限裂解 C3 参与补体旁路途径的激活。

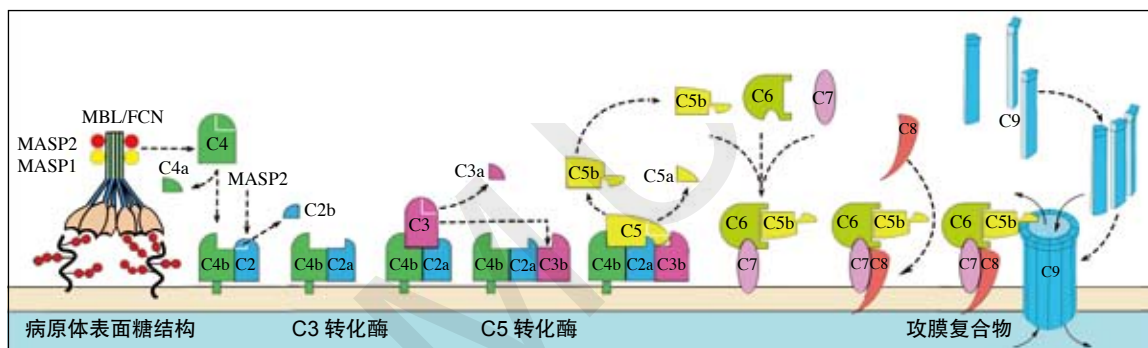


图 4-7 凝集素激活过程示意图

MBL/FCN-MASP1/2 复合大分子通过其 C 端球形功能区与病原体表面相关糖类物质结合后可使 MASP2 活化；活化 MASP2 可依次裂解 C4、C2、C3 形成 C3/C5 转化酶；C5 裂解产物 C5b 与液相 C6、C7、C8、C9 结合形成攻膜复合物可使靶细胞溶解破坏

三、旁路途径

旁路途径 (alternative pathway, AP) 是以某些细菌 / 真菌或细菌脂多糖、酵母多糖、葡聚糖等为激活物直接与液相 C3b 结合后，在 B 因子、D 因子、P 因子参与下形成 C3/C5 转化酶和攻膜复合物介导产生一系列生物学效应的补体活化途径。

1. 液相 C3 转化酶自发形成及其作用 液相 C3 转化酶形成如图 4-8 所示：生理状态下血浆 C3 自发水解可使其构象改变形成 C3(H₂O)；后者能与血浆 B 因子结合形成 C3(H₂O)B 复合物。D 因子是一种血浆蛋白酶，可将 C3(H₂O)B 复合物中的 B 因子裂解为 Ba 和 Bb 两个片段：其中小分子 Ba 游离至液相中；大分子 Bb 片段与 C3(H₂O) 结合形成的 C3(H₂O)Bb 复合物，即为液相 C3 转化酶；其中 Bb 片段具有丝氨酸蛋白酶活性，可缓慢持久裂解液相 C3 产生一定量液相 C3b 分子。

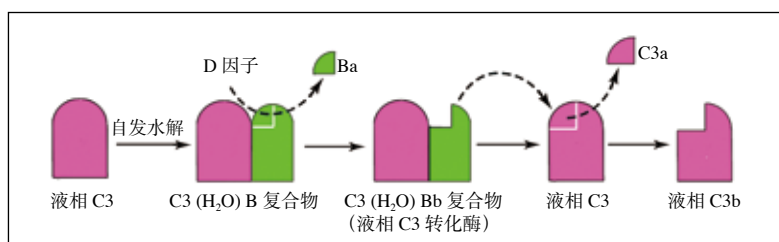


图 4-8 液相 C3 转化酶和液相 C3b 形成示意图

血浆 C3 水解变构形成 C3(H₂O) 后与 B 因子结合形成 C3(H₂O)B 复合物；D 因子将上述复合物中 B 因子裂解形成 C3(H₂O)Bb 复合物后可使液相 C3 裂解产生液相 C3b 分子

2. 旁路途径激活过程 上述体内自发产生的液相 C3b 绝大多数迅速失活；少量未失活液相 C3b 不仅能与相邻自身组织细胞结合，还能与进入体内的病原体等旁路途径激活物结合，并由此产生以下两种结果：①结合于正常组织细胞表面的 C3b 可被表达于组织细胞表面的补体调节蛋白降解失活；②结合于病原体等激活物表面的 C3b 如图 4-9 所示：可因上述激活物表面缺失补体调节蛋白而不能降解，并与血浆中 B 因子结合形成 C3bB 复合物而启动补体旁路途径活化。D 因子具有丝氨酸蛋白酶活性，可将 C3bB 复合物中 B 因子裂解为 Ba 和 Bb 两个片段：其中小片段 Ba 释放至液相中；大片段 Bb 与 C3b 结合形成的 C3bBb 复合物即为非稳定态旁

路途径 C3 转化酶，P 因子（备解素）与之结合可形成稳定态旁路途径 C3 转化酶（C3bBbP）。在此种 C3 转化酶作用下，C3 裂解为 C3a 和 C3b 两个片段：其中具有过敏毒素作用的小片段 C3a 释放至液相；大片段 C3b 中，有些与 C3bBb 复合物结合形成 C3bBb3b 复合物，此即旁路途径 C5 转化酶；有些又能与病原体等激活物结合，在 B 因子和 D 因子参与下形成更多的 C3bBb 复合物（C3 转化酶）参与后续补体级联酶促反应，此即旁路途径的正反馈放大环路。旁路途径 C5 转化酶形成后引发的补体末端反应通路与经典途径完全相同。

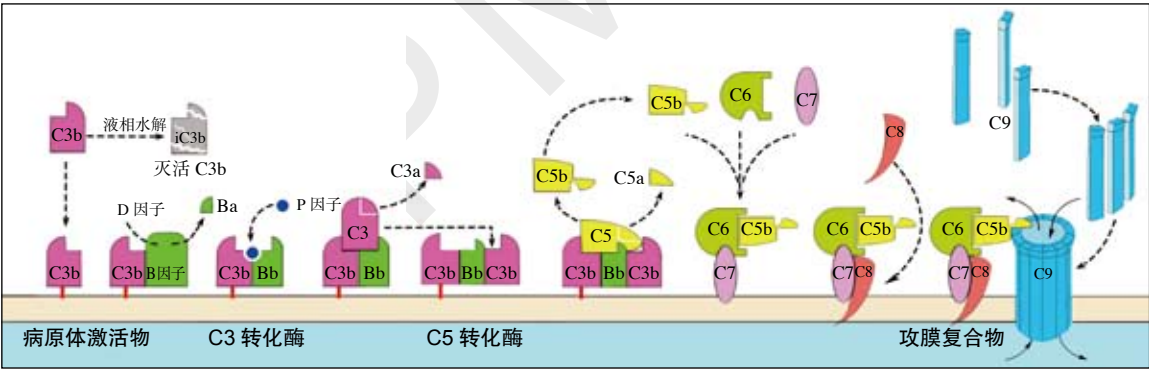


图 4-9 补体旁路途径激活过程示意图

液相 C3b 与激活物结合后能与 B 因子结合形成 C3bB 复合物；D 因子将上述复合物中 B 因子裂解后形成的非稳定态 C3bBb 复合物与 P 因子结合形成稳定态 C3 转化酶（C3bBbP）；C3 裂解产物 C3b 与 C3bBb 结合形成 C5 转化酶（C3bBb3b）后，经共同末端反应通路形成攻膜复合物（C5b6789）使靶细胞溶解破坏

四、补体三条途径激活过程比较

补体三条途径激活过程（图 4-10）既有各自的特点，又有共同之处。通常补体旁路和凝集素途径在感染初期和早期发挥作用，对机体抗御原发性感染具有重要意义；补体经典途径激活有赖于特异性抗体产生，故在感染中、晚期或感染持续过程中发挥作用。补体三条途径激活过程比较如表 4-1 所示。

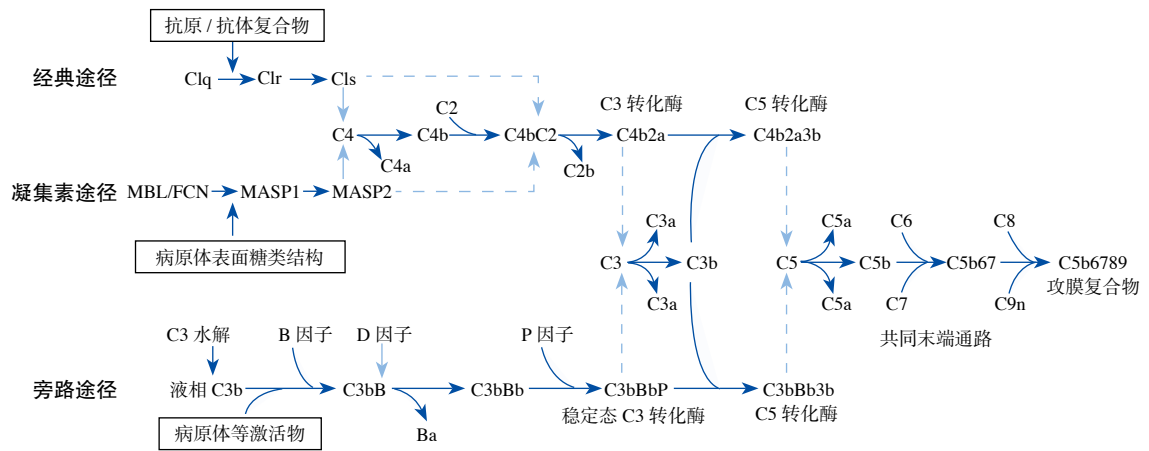


图 4-10 补体三条途径激活过程比较示意图

补体三条途径激活物及其前端反应有所不同，但具有相同的末端反应通路

表4-1 补体三条途径作用特点比较

比较项目	经典途径	凝集素途径	旁路途径
激活物	抗原 - IgG 复合物 抗原 - IgM 复合物	病原体表面甘露糖、岩藻糖、 N- 乙酰葡萄糖胺、N- 乙酰氨基 半乳糖胺	某些细菌、真菌、脂多糖、 葡聚糖、酵母多糖
参与的补体成分 及其活化顺序	C1 (C1q、C1r、C1s)、 C4、C2、C3、C5 ~ C9	MBL/FCN、MASP-1/2、C4、 C2、C3、C5 ~ 9	C3、B 因子、D 因子、 P 因子、C5 ~ C9
所需离子	Ca ²⁺ 、Mg ²⁺	Ca ²⁺ 、Mg ²⁺	Mg ²⁺
C3 转化酶	C4b2a	C4b2a	C3bBbP
C5 转化酶	C4b2a3b	C4b2a3b	C3bBb3b
作用时相	感染中、晚期	感染早期	感染后当即

第三节 补体激活的调节

补体活化过程受多种调节蛋白控制以保证补体活化适度有序，能够在不损伤自身组织细胞的情况下发挥免疫效应产生对机体有益的抗感染等免疫保护作用。补体调节蛋白包括可溶性补体调节蛋白和膜结合补体调节蛋白。

一、可溶性补体调节蛋白及其作用

1. C1 抑制物 (C1 inhibitor, C1INH) 是血浆中一种分子量为 104 kD 的单链糖蛋白，为丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族中的一个成员。C1 抑制物在经典途径激活过程中能被活化 C1s 裂解，其裂解产物能与活化 C1 大分子中 C1r₂S₂ 复合体共价结合形成稳定的复合物而使 C1 大分子解聚失活 (图 4-11)，对经典途径 C3 转化酶的形成产生抑制作用。C1 抑制物也能与活化 MBL/FCN-MASP1/2 复合大分子中的 MASP1/2 复合体结合使之失活，对凝集素途径 C3 转化酶的形成产生抑制作用。

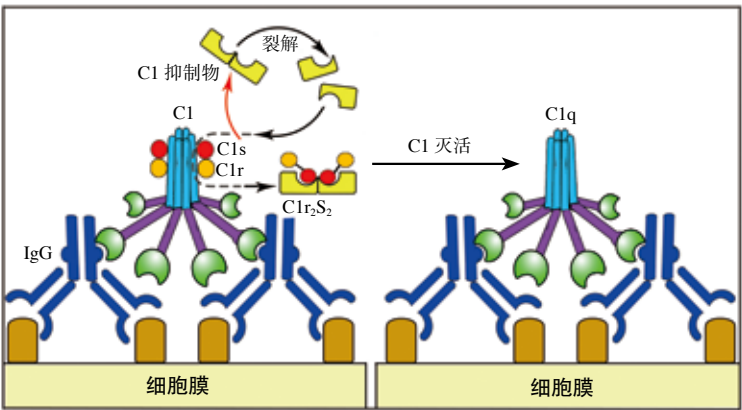


图 4-11 C1 抑制物对活化 C1 灭活示意图

C1 抑制物裂解产物与活化 C1 大分子中的 C1r₂S₂ 复合体结合形成稳定复合物后可使 C1 大分子解聚失活

2. **C4 结合蛋白** (C4-binding protein, C4bp) 存在于血浆中, 具有以下主要作用: ①能与 C2 或 B 因子竞争结合液相 C4b 或 C3b, 对经典 / 凝集素或旁途径 C3 转化酶 (C4b2a 或 C3bBb 复合物) 的形成产生抑制作用; ②可将 C2a 从 C4b2a 复合物中置换解离, 使经典 / 凝集素途径 C3 转化酶衰变失活; ③作为 I 因子的辅助因子, 与 C4b 或 C3b 结合后可促进 I 因子对 C4b 或 C3b 的裂解作用。

3. **H 因子** (factor H) 存在于血浆中, 具有以下主要作用: ①能与 B 因子竞争结合 C3b, 对旁途径 C3 转化酶 (C3bBb 复合物) 的形成产生抑制作用; ②可将 Bb 从 C3bBb 复合物中置换解离, 使旁途径 C3 转化酶衰变失活; ③作为 I 因子的辅助因子, 与 C3b 结合后可促进 I 因子对 C3b 的裂解作用。

4. **I 因子** 又称 C4b/C3b 灭活因子, 具有丝氨酸蛋白酶活性, 能使与液相 C4bp、H 因子或膜表面 MCP、CR1 结合的 C4b/C3b 裂解灭活, 导致经典 / 凝集素或旁途径 C3 转化酶 (C4b2a 或 C3bBbP) 失活。

5. **S 蛋白** (S-protein, SP) 又称攻膜复合物抑制因子, 能与 C5b67 复合物结合使其丧失与细胞膜结合的能力, 对 C5b6789 攻膜复合物的形成产生抑制作用。

6. **过敏毒素灭活剂** (anaphylatoxin inactivator, AI) 可去除 C3a、C5a 羧基末端的精氨酸残基使之丧失过敏毒素活性, 其化学本质为血清羧肽酶 N。

二、膜结合调节蛋白及其主要作用

膜结合调节蛋白广泛分布于血细胞和其他组织细胞表面而在病原体表面缺失, 其主要功能是防止机体在抗感染免疫过程中, 通过“无辜旁观受累” (innocent bystander attack, IBA) 作用方式使宿主正常组织细胞发生损伤。“无辜旁观受累”是指补体活化裂解片段 C3b/C4b 在与病原体等激活物结合时, 也能与相邻正常组织细胞结合形成 C3 转化酶产生级联酶促反应使正常组织细胞发生损伤的现象。

1. **衰变加速因子** (decay accelerating factor, DAF) 广泛分布于血细胞、内皮细胞和黏膜上皮细胞表面, 具有以下主要作用: ①能与结合在自身组织细胞表面的 C4b/C3b 结合, 对经典 / 凝集素或旁途径 C3 转化酶的形成产生抑制作用 (图 4-12A); ②能将 C2a 或 Bb 从细胞膜上瞬间形成的 C4b2a 或 C3bBb 复合物中置换解离, 导致经典 / 凝集素或旁途径 C3 转化酶衰变失活 (图 4-12B)。通过上述作用机制可使自身组织细胞不因补体激活而受到损伤。

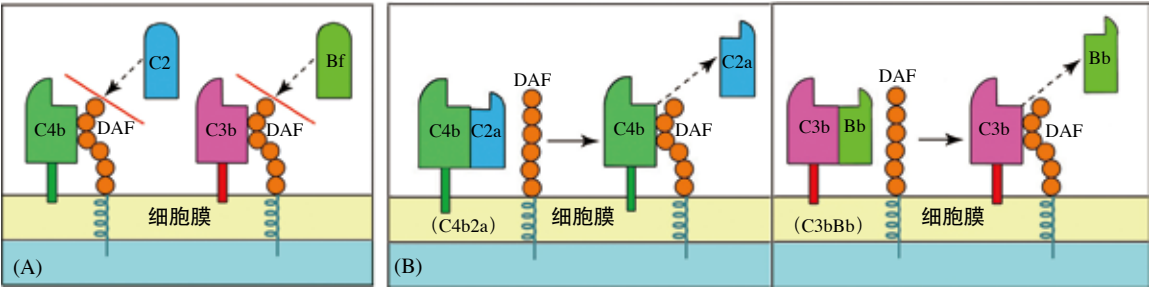


图 4-12 DAF 抑制 C3 转化酶形成和促进 C3 转化酶衰变失活示意图

(A) DAF 与 C4b 或 C3b 结合可抑制 C3 转化酶形成; (B) DAF 通过置换解离可使 C3 转化酶衰变失活

2. **膜辅助蛋白** (membrane cofactor protein, MCP) 广泛分布于白细胞、上皮细胞、成纤维细胞和其他组织细胞表面, 能与结合在自身组织细胞表面的 C4b/C3b 结合, 并协助 I 因子将其 (C4b/C3b) 裂解灭活, 对经典 / 凝集素或旁途径 C3 转化酶的形成产生抑制作用, 使自身组织细胞不因补体激活而受到损伤 (图 4-13)。

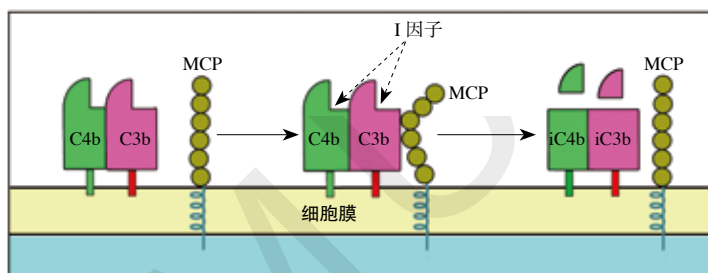


图 4-13 MCP 协助 I 因子裂解灭活 C3b/C4b 作用示意图

MCP 与 C4b 或 C3b 结合后在 I 因子作用下可将 C4b 或 C3b 裂解灭活

3. 补体受体 1 (complement receptor 1, CR1) 广泛表达于红细胞及有核细胞表面, 具有以下主要作用: ①能与结合在自身组织细胞表面的 C4b/C3b 结合, 并协助 I 因子将 C4b/C3b 裂解灭活, 对经典/凝集素和旁路途径 C3 转化酶的形成产生抑制作用 (图 4-14A); ②能将 C2a 或 Bb 从细胞膜上瞬间形成的 C4b2a 或 C3bBb 复合物中置换解离, 导致经典/凝集素或旁路途径 C3 转化酶衰变失活 (图 4-14B)。

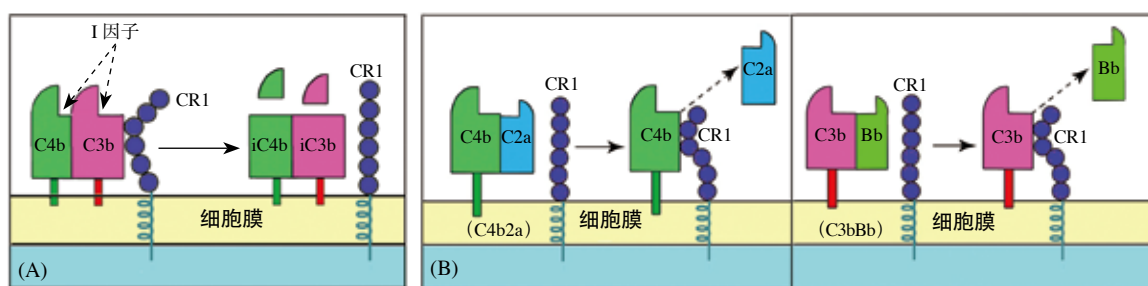


图 4-14 CR1 协助 I 因子灭活 C3b 和促进 C3 转化酶衰变失活示意图

(A) CR1 与 C4b 或 C3b 结合后在 I 因子作用下可将其裂解灭活; (B) CR1 通过置换解离可使 C3 转化酶衰变失活

4. 膜反应性溶解抑制物 (membrane inhibitor of reactive lysis, MIRL) 广泛表达于血细胞、内皮细胞和上皮细胞表面, 可阻止 C9 与 C5b678 复合物结合形成攻膜复合物 (C5b6789), 使自身组织细胞不被溶解破坏。

第四节 补体的生物学功能

补体是执行固有免疫作用的效应分子, 也参与适应性免疫应答的启动。补体活化过程中产生的功能性裂解片段和攻膜复合物可介导产生如下多种生物学作用。

1. 溶菌和细胞溶解作用 补体激活产生的攻膜复合物 (C5b6789) 在细菌或细胞表面形成穿膜亲水孔道, 可使细胞内外渗透压失衡导致菌细胞或病毒感染等靶细胞溶解破坏, 产生对机体有益的抗感染免疫作用; 若使正常组织细胞溶解破坏则可产生对机体有害的病理性免疫损伤。补体激活后在肿瘤或病毒感染等靶细胞上形成攻膜复合物 (C5b6789) 导致上述靶细胞溶解破坏的作用称为补体依赖的细胞毒作用 (complement dependent cytotoxicity, CDC)。

2. 调理作用 补体裂解片段 C3b/C4b 是一种非特异性调理素 (nonspecific opsonin), 它们通过其断裂端与病原体等颗粒性抗原结合后, 可被具有相应补体受体 1 (C3bR/C4bR) 的吞

噬细胞识别结合，从而有效促进吞噬细胞对上述病原体等颗粒性抗原的吞噬杀伤或清除作用 (图 4-15)。

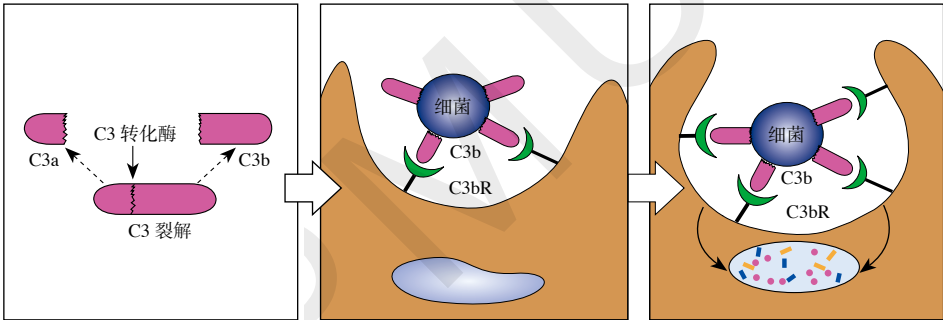


图 4-15 C3b 介导的非特异性调理作用示意图

病原体 -C3b 复合物与吞噬细胞表面 C3bR 结合后可促进吞噬细胞对病原体的吞噬杀伤和清除

3. 免疫黏附及其对循环免疫复合物的清除作用 体内循环免疫复合物 (immune complex, IC)，即抗原 - 抗体复合物可激活补体，并与补体裂解片段 C3b/C4b 共价结合形成抗原 - 抗体 -C3b/C4b 复合物。红细胞或血小板通过表面 CR1 (C3bR/C4bR) 与上述抗原 - 抗体 -C3b/C4b 复合物结合称为免疫黏附 (immune adherence)。携带循环免疫复合物的红细胞 / 血小板通过血液循环可将免疫复合物运送到肝 / 脾，被表面具有 CR1 (C3bR) 和 Fc γ R 的巨噬细胞识别结合有效吞噬清除 (图 4-16)。上述 C3b/C4b 介导的免疫黏附作用是体内清除循环免疫复合物的主要途径之一。

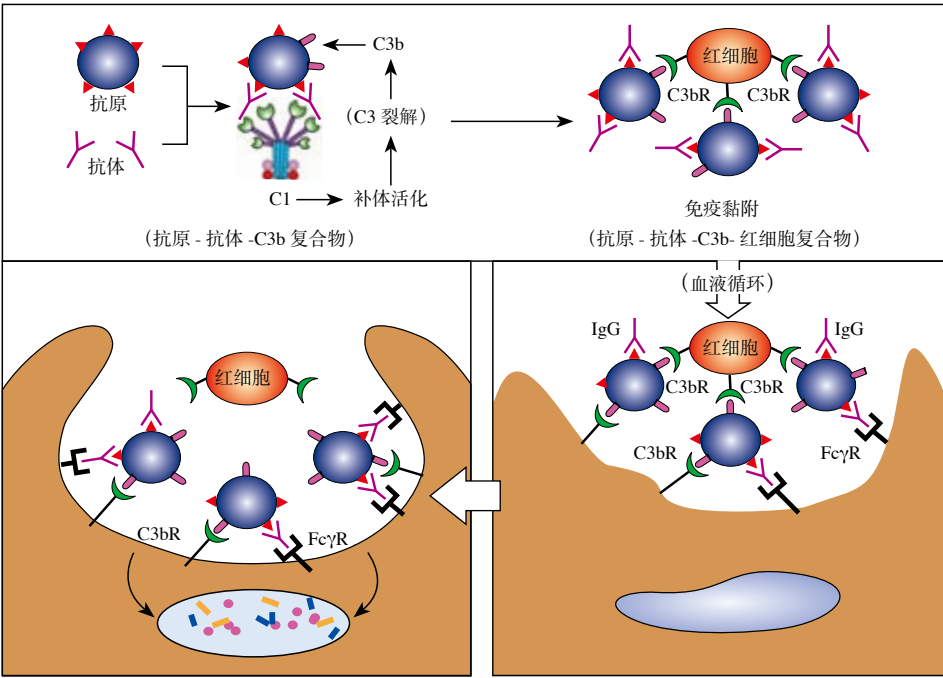


图 4-16 C3b 介导的免疫黏附作用示意图

抗原 - 抗体复合物与补体活化产物 C3b 结合形成抗原 - 抗体 -C3b 复合物；红细胞通过 C3bR 与上述复合物结合并将其运送到肝 / 脾被表面具有 C3bR 和 Fc γ R 的巨噬细胞吞噬清除

4. 炎症介质作用 补体裂解片段 C3a 和 C5a 又称过敏毒素 (anaphylatoxin)，它们能与肥大

细胞或嗜碱性粒细胞表面相应受体 (C3aR/C5aR) 结合, 而使上述靶细胞脱颗粒释放组胺和产生白三烯等一系列生物活性介质引发过敏性炎症反应。C5a 可促进中性粒细胞与血管内皮细胞黏附外渗, 同时可将外渗的中性粒细胞招募至感染炎症部位并使之活化有效发挥抗感染免疫作用 (详见第 14 章)。

5. 参与适应性免疫应答的启动 ① C3b/C4b 介导的调理作用可促进抗原提呈细胞对抗原的摄取和加工, 有助于适应性免疫应答的启动; ② B 细胞通过表面 BCR 及其辅助受体中的 CD21 (C3dR) 与抗原-C3d 复合物“桥联”结合, 可促进 B 细胞活化产生适应性体液免疫应答 (详见第 10 章); ③ 滤泡树突状细胞可通过表面 IgGFCR、CR1 (C3bR/C3dR) 将抗原-抗体-C3b 复合物或抗原-C3d 复合物滞留浓缩于细胞表面 (详见第 9 章), 供抗原特异性 B 细胞识别启动适应性体液免疫应答。

第五节 补体系统缺陷与疾病

一、补体固有成分缺陷

补体各种固有成分均可能出现遗传性缺陷, 例如: ① C3 缺乏可因严重影响吞噬细胞对病原体的吞噬杀伤和对体内循环免疫复合物的有效清除而使患者反复发生细菌性感染, 且常伴有肾小球肾炎; ② 补体后续成分 C5~C9 中任何一种组分缺陷均可影响攻膜复合物形成, 并由此导致患者因不能有效清除体内病原菌而发生严重感染。

二、补体调节分子缺陷

1. C1 抑制物缺陷 可引发遗传性血管神经性水肿 (hereditary angioneurotic edema, HANE), 又称遗传性血管性水肿 (hereditary angioedema, HAE)。该病临床特征为反复发作的局限性皮肤和黏膜水肿, 若水肿发生于胃肠道, 患者可出现腹痛、恶心、呕吐或腹泻; 若水肿发生于咽喉, 则患者可因咽喉肿胀阻塞气管而窒息, 严重者可危及生命。患者出现上述临床症状主要是由于体内 C1 抑制物缺乏不能有效抑制 C1 活化, 导致 C1s 丝氨酸蛋白酶持续过度裂解 C4、C2 所致。研究证实: C2 裂解片段 C2b 在体内可进一步裂解为 C2 激肽, 此种具有激肽样作用的 C2b 裂解产物能使毛细血管扩张通透性增强, 从而导致局部皮肤和黏膜出现水肿。

2. I 因子缺陷 患者血浆中 B 因子和 C3 含量显著下降, 常反复发生化脓性细菌感染。其发病原因如下: I 因子缺乏不能有效灭活 C3b, 从而导致旁路途径正反馈放大环路异常活跃, 使 C3 转化酶不断生成并持续裂解 C3, 以至 C3 合成不能代偿其消耗, 最终导致患者血中 B 因子和 C3 含量显著下降。C3 是补体三条激活途径的枢纽, 体内缺乏 C3 势必减弱补体介导的溶菌和调理吞噬作用, 并由此导致患者抗感染能力下降反复发生细菌性感染。C3 缺乏还能影响循环免疫复合物的清除, 故患者常伴有肾小球肾炎。

3. 补体受体缺陷 红细胞或巨噬细胞表面 CR1 表达缺陷患者, 可因其清除循环免疫复合物能力下降而容易引发免疫复合物型血管炎或肾小球肾炎。

小结

补体系统由 30 余种可溶性蛋白和膜蛋白组成, 包括补体固有成分、补体调节蛋白和补体受体。抗原-抗体复合物和病原体可通过经典途径、凝集素途径、旁路途径激活补体固有成分引发酶促级联反应, 产生攻膜复合物使细菌等靶细胞溶解破坏或通过功能性酶

解片段介导产生调理吞噬、免疫黏附、炎症反应和免疫调节等生物学效应。补体系统活化受体内多种可溶性或膜结合调节蛋白调控,以保证补体激活适度有序,能够在不损伤自身组织细胞的情况下,发挥对机体有益的抗感染等免疫保护作用。补体固有成分或调节蛋白缺陷可使患者抗感染能力下降,反复发生细菌性感染或引发遗传性血管性水肿和肾小球肾炎等疾病。

复习思考题

1. 简述补体系统的组成。
2. 简述补体旁路途径激活过程及其正反馈效应。
3. 简述或列表比较补体三条激活途径及其作用特点。
4. 简述可溶性补体调节蛋白及其作用机制。
5. 简述膜结合调节蛋白及其作用机制。
6. 简述补体的主要生物学功能。

(刘 平 宋向风)

细胞因子 (cytokines, CK) 是指由多种组织细胞, 特别是免疫细胞产生的一类具有多种生物学活性的小分子多肽或糖蛋白。种类繁多的细胞因子是细胞间的信息传递分子, 具有调节固有和适应性免疫应答、介导炎症反应、促进造血功能、刺激细胞增殖分化和趋化等多种生物学功能。细胞因子通常以游离形式存在于体液中, 有些细胞因子也能以膜结合形式表达于细胞表面, 它们可通过与靶细胞表面相应受体结合的作用方式发挥生物学效应。自 1957 年发现干扰素以来, 已有 200 余种细胞因子被陆续发现。

第一节 细胞因子的分类

细胞因子种类很多, 其分类方法迄今尚未完全统一。根据结构和生物学功能可将细胞因子分为以下六类, 即干扰素、白细胞介素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子、趋化因子和生长因子。

1. 干扰素 (interferon, IFN) 最早发现的细胞因子, 因其具有干扰病毒复制的能力故名。根据干扰素来源、结构特征和生物学活性可将其分为三型, 即 I 型干扰素、II 型干扰素和 III 型干扰素。

I 型干扰素包括 IFN- α 和 IFN- β , 主要由成纤维细胞, 上皮细胞、浆细胞样树突状细胞和巨噬细胞产生。I 型干扰素以抗病毒作用为主, 具有如下功能: ①诱导体内组织细胞产生抗病毒蛋白干扰病毒复制, 抑制病毒感染和扩散; ②促进病毒感染细胞表达病毒抗原肽-MHC I 类分子复合物, 有助于 CD8⁺CTL 对病毒感染细胞的杀伤作用; ③激活 NK 细胞, 增强机体抗病毒和抗肿瘤免疫作用。

II 型干扰素即 IFN- γ , 又称免疫干扰素, 主要由 CD4⁺Th1 细胞、CD8⁺CTL 和 NK 细胞产生。II 型干扰素以免疫调节作用为主, 也具有抗病毒和抗肿瘤免疫作用, 其主要功能简述如下: ①诱导初始 T 细胞增殖分化为 Th1 细胞, 参与适应性细胞免疫应答; ②促进抗原提呈细胞表达 MHC I / II 类分子, 提高抗原加工提呈能力; ③诱导 B 细胞发生 IgG 类别转换, 产生高亲和力 IgG 抗体; ④抑制 Th2 和 Th17 细胞形成, 对上述免疫细胞介导的免疫应答产生负向调节作用; ⑤激活巨噬细胞和 NK 细胞, 增强机体抗感染和抗肿瘤免疫作用; ⑥诱导体内组织细胞产生抗病毒蛋白干扰病毒复制, 抑制病毒感染和扩散。

III 型干扰素包括 IFN- λ 1 (IL-29)、IFN- λ 2 (IL-28A) 和 IFN- λ 3 (IL-28B), 主要由上皮细胞、髓样树突状细胞、浆细胞样树突状细胞和单核细胞产生, 具有如下主要功能: ①在黏膜屏障组织部位产生抗病毒免疫保护作用; ②促进 NK 细胞和 T 细胞产生 IFN- γ , 增强抗肿瘤免疫作用; ③通过促进 Th1 型而降低 Th2 型免疫应答, 参与机体对自身免疫病、过敏性疾病和寄生虫感染的免疫调节。

2. 白细胞介素 (interleukin, IL) 最初是指由白细胞产生, 又在白细胞间发挥作用的细胞因子。后来发现其他细胞也能产生此类细胞因子, 并对白细胞之外的其他靶细胞产生作用。

从1979年在第二届淋巴因子国际会议上对白细胞介素正式命名以来,被报道的白细胞介素有39种之多。本节就书中所涉及的白细胞介素摘要简介如表5-1所示。

表5-1 白细胞介素及其来源和主要生物学功能(举例)

名称	主要来源	主要生物学功能
IL-1	巨噬细胞 树突状细胞 内皮细胞 成纤维细胞	① 诱导血管内皮细胞活化,参与炎症反应 ② 刺激肝细胞合成分泌急性期蛋白 ③ 刺激下丘脑体温调节中枢引起发热 ④ 诱导T细胞和巨噬细胞活化
IL-2	Th0细胞 Th1细胞 CTL	① 诱导T细胞增殖分化 ② 诱导Treg细胞发育和维持其存活 ③ 促进B细胞增殖
IL-4	Th2细胞 Tfh细胞 肥大细胞 ILC2	① 诱导初始T细胞增殖分化为Th2细胞 ② 诱导Th2细胞增殖分化 ③ 诱导B细胞增殖分化和IgE类别转换
IL-5	Th2细胞 肥大细胞 ILC2	① 诱导和促进嗜酸性粒细胞生成 ② 募集活化嗜酸性粒细胞
IL-6	巨噬细胞 内皮细胞 Th2细胞	① 刺激肝细胞合成分泌急性期蛋白 ② 刺激下丘脑体温调节中枢引起发热 ③ 与TGF- β 协同作用,诱导初始T细胞增殖分化为Th17细胞
IL-7	骨髓基质细胞 胸腺基质细胞	① 诱导始祖B细胞、始祖T细胞和ILC前体增殖分化 ② 维持初始T细胞和记忆T细胞存活
IL-10	巨噬细胞 调节性T细胞	① 抑制巨噬细胞/树突状细胞表达MHC II类分子和共刺激分子 ② 抑制巨噬细胞/树突状细胞合成分泌IL-12等细胞因子
IL-12	巨噬细胞 树突状细胞	① 与IFN- γ 协同作用,诱导初始T细胞增殖分化为Th1细胞 ② 与IL-18协同作用,诱导初始CTL活化 ③ 诱导NK细胞活化产生IFN- γ 和使其细胞毒作用增强
IL-13	Th2细胞 ILC2 肥大细胞	① 诱导B细胞增殖分化和IgE类别转换 ② 促进黏膜上皮细胞分泌黏膜和脱落更新,增强黏膜物理屏障 ③ 参与过敏反应或哮喘
IL-17	Th17细胞 $\gamma\delta$ T细胞 ILC3	① 与IL-22协同作用,诱导上皮细胞产生抗菌肽增强黏膜化学屏障 ② 诱导黏膜基质细胞和上皮细胞产生GM-CSF和CXCL8,促进骨髓产生中性粒细胞参与或促进炎症反应 ③ 与IFN- γ 协同作用,促进B细胞发生IgG类别转换
IL-18	巨噬细胞 树突状细胞	① 诱导NK细胞和T细胞产生IFN- γ ,参与诱导Th1细胞生成 ② 诱导中性粒细胞活化,产生促炎细胞因子引发炎症反应 ③ 诱导单核细胞活化,产生GM-CSF和TNF- α 参与炎症反应
IL-21	Tfh细胞 Th17细胞	① 诱导B细胞增殖分化 ② 与IL-6协同作用,诱导初始T细胞增殖分化为Tfh细胞
IL-22	Th17细胞 Tfh细胞	① 与IL-17协同作用,诱导上皮细胞产生抗菌肽增强黏膜化学屏障 ② 促进黏膜上皮细胞脱落更新,增强黏膜物理屏障 ③ 诱导肝细胞合成分泌急性期蛋白

3. 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 是 Carswell 等在 1975 年发现的一种能使肿瘤细胞发生出血坏死的细胞因子。根据来源和结构可将其分为肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、淋巴毒素 α (lymphotoxin- α , LT- α) 和 LT- β 三种, 摘要简介以下两种: ① TNF- α 主要由巨噬细胞、NK 细胞和某些 T 细胞产生, 其主要作用是刺激血管内皮细胞活化, 参与或促进炎症反应; ② LT- α 主要由某些 T 细胞产生, 其主要作用是杀伤破坏相关靶细胞, 也可刺激血管内皮细胞活化参与炎症反应。目前发现的 TNF 家族成员已有 30 余种, 其中 CD40L 和 FasL 在调节免疫应答和诱导靶细胞凋亡过程中发挥重要作用。

4. 集落刺激因子 (colony stimulating factor, CSF) 是指能够选择性刺激多能造血干细胞和不同发育阶段造血干细胞定向增殖分化, 可在半固体培养基中形成不同细胞集落的细胞因子。本节介绍的集落刺激因子如表 5-2 所示, 包括: 干细胞因子 (stem cell factor, SCF)、多集落刺激因子 (Multi-CSF, IL-3)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 和血小板生成素 (thrombopoietin, TPO)。

表5-2 集落刺激因子及其来源和主要生物学功能

名称	主要来源	主要生物学功能
干细胞因子 (SCF)	骨髓基质细胞	诱导多能造血干细胞、共同髓样前体和共同淋巴样前体发育成熟
多集落刺激因子 (Multi-CSF, IL-3)	胸腺上皮细胞 骨髓基质细胞 肥大细胞 T 细胞	①诱导共同髓样前体谱系, 即各种定向髓样前体细胞发育成熟 ②诱导共同淋巴样前体谱系, 即各种定向淋巴样前体细胞发育成熟
粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)	巨噬细胞 T 细胞 内皮细胞 成纤维细胞	①诱导粒细胞/巨噬细胞前体发育成熟 ②诱导朗格汉斯细胞发育成熟 ③诱导巨噬细胞活化
巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)	巨噬细胞 内皮细胞 骨髓基质细胞	①诱导单核细胞前体发育成熟 ②诱导单核/巨噬细胞活化
粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)	巨噬细胞 成纤维细胞 内皮细胞	①诱导粒细胞前体发育成熟 ②诱导中性粒细胞活化
促红细胞生成素 (EPO)	肾细胞 库普弗细胞	诱导红细胞前体发育成熟
血小板生成素 (TPO)	肝细胞 肾细胞	诱导巨核细胞前体发育成熟

注: 骨髓基质细胞 (stromal cell) 包括网状细胞、成纤维细胞、血窦内皮细胞、巨噬细胞和脂肪细胞等

5. 趋化因子 (chemokine) 是一类结构具有较大同源性, 对白细胞具有趋化作用的分子量为 8~12 kD 的细胞因子。趋化因子除能介导免疫细胞迁移外, 其中有些还能激活免疫细胞参与免疫应答和炎症反应。目前已知趋化因子多达几十种, 根据趋化因子多肽链近氨基端两个半胱氨酸 (C) 残基的排列方式, 可将其分为 C、CC、CXC 和 CX3C 四个亚家族 (图 5-1)。

趋化因子是细胞表面相应受体识别结合的配体 (ligand)，通常在趋化因子亚家族名称后加以 L 表示，并按发现顺序用阿拉伯数字对各亚家族成员加以区分，如 XCL1-2、CCL1~28、CXCL1~16 和 CX3CL1。本节介绍的趋化因子及其受体如表 5-3 所示。

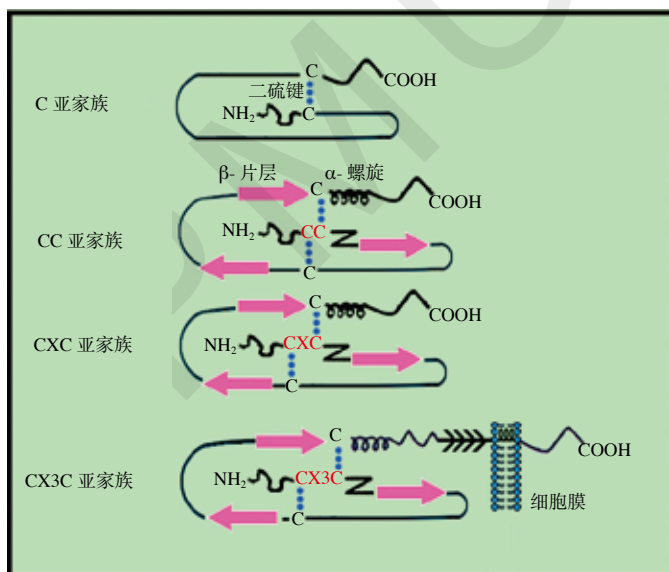


图 5-1 趋化因子亚家族结构特点示意图

C 亚家族多肽链氨基端只有一个半胱氨酸残基；CC 亚家族多肽链氨基端具有 C-C 结构；CXC 亚家族多肽链氨基端具有 C-X-C 结构；CX3C 亚家族多肽链氨基端具有 C-X-X-X-C 结构

(1) C 亚家族 (γ 亚家族)：该亚家族趋化因子多肽链氨基端只有一个半胱氨酸残基，该残基能与多肽链羧基端半胱氨酸残基形成一个链内二硫键。淋巴细胞趋化因子 (lymphotactin, LTN) 是该亚家族代表成员，被命名为 XCL1，其主要作用是趋化 / 激活 T 细胞、髓样树突状细胞和 NK 细胞。

(2) CC 亚家族 (β 亚家族)：该亚家族趋化因子多肽链氨基端具有 C-C 结构，即两个半胱氨酸残基紧密相邻为其结构特征。该亚家族成员摘要简介如下：①单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 和巨噬细胞炎症蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein 1 α , MIP-1 α) 分别命名为 CCL2 和 CCL3，其主要作用是募集活化单核 / 巨噬细胞参与炎症反应，对未成熟树突状细胞、T 细胞和嗜碱性粒细胞也有一定的趋化和激活作用；②树突状细胞来源的趋化因子 1 (dendritic cell-derived chemokine 1, DC-CK1) 命名为 CCL18，其主要作用是趋化募集初始 T 细胞参与免疫应答；③巨噬细胞炎症蛋白-3 β (MIP-3 β) 和二级淋巴组织来源的趋化因子 (secondary lymphoid tissue-derived chemokine, SLC) 分别命名为 CCL19 和 CCL21，其主要作用是诱导初始 T 细胞和未成熟树突状细胞归巢参与免疫应答；④调节激活正常 T 细胞表达分泌的趋化因子 (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted, RANTES) 被命名为 CCL5，其主要作用是趋化募集单核 / 巨噬细胞、粒细胞、T 细胞参与炎症反应和免疫应答。

(3) CXC 亚家族 (α 亚家族)：该亚家族趋化因子多肽链氨基端具有 C-X-C 结构，即两个半胱氨酸残基被其他任一氨基酸残基隔开为其结构特征。举例如下：① CXCL8 (IL-8) 是该亚家族代表成员，其主要功能是募集活化中性粒细胞，对 T 细胞、肥大细胞、单核细胞也有一定趋化和激活作用。② B 淋巴细胞趋化因子 1 (B lymphocyte chemokine 1, BLC-1) 是滤泡树突状细胞产生的趋化因子，被命名为 CXCL13；其主要功能是诱导初始 B 细胞、CD4⁺Th 细胞、树突状细胞归巢参与免疫应答。

(4) CX3C 亚家族 (δ 亚家族): 该亚家族趋化因子多肽链氨基端具有 C-X-X-X-C 结构, 即两个半胱氨酸残基被其他三个氨基酸残基隔开为其结构特征。分形素 (fractalkine, FLK) 是该亚家族成员, 被命名为 CX3CL1; 其主要作用是趋化募集单核细胞、中性粒细胞、NK 细胞和 T 细胞。

表5-3 趋化因子及其相应受体 (举例)

趋化因子 / 原名	主要细胞来源	相关受体	表达相关受体的细胞
CXCL7/NAP-2	血小板	CXCR2	中性粒细胞、内皮细胞、成纤维细胞
CXCL8/IL-8	单核 / 巨噬细胞 上皮 / 内皮细胞 成纤维细胞	CXCR1, 2	中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、内皮细胞、CD8 ⁺ T 细胞
CXCL10/IP-10	角质细胞 单核细胞 内皮细胞 成纤维细胞	CXCR3	活化 T 细胞、NK 细胞、单核细胞、B 细胞
CXCL13/BLC-1	滤泡树突状细胞 基质细胞	CXCR5	初始 B 细胞、活化 CD4 ⁺ T 细胞、树突状细胞
CCL2/MCP-1	单核 / 巨噬细胞 成纤维细胞 角质细胞	CCR2	单核细胞、未成熟树突状细胞、NK 细胞、记忆 T 细胞
CCL3/MIP-1α	单核细胞 肥大细胞	CCR1, 5 (CCR1 > CCR5)	单核 / 巨噬细胞、T 细胞、未成熟树突状细胞、NK 细胞、嗜碱性粒细胞
CCL4/MIP-1β	成纤维细胞 单核 / 巨噬细胞 中性粒细胞 内皮细胞	CCR5, 1 (CCR5 > CCR1)	单核 / 巨噬细胞、T 细胞、未成熟树突状细胞、NK 细胞、嗜碱性粒细胞
CCL5/RANTES	T 细胞 内皮细胞 血小板	CCR1, 3, 5	单核 / 巨噬细胞、T 细胞、未成熟树突状细胞、NK 细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞
CCL11/Eotaxin	内皮 / 上皮细胞 单核细胞 T 细胞	CCR3, 5 (CCR3 > CCR5)	嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞、Th2 细胞
CCL18/DC-CK1	树突状细胞	尚未确定	初始 T 细胞、未成熟树突状细胞
CCL19/MIP-3β	成纤维网状细胞 内皮细胞	CCR7	初始 T 细胞、B 细胞、树突状细胞
CCL21/SLC	成纤维网状细胞 内皮细胞	CCR7	初始 T 细胞、B 细胞、胸腺细胞、NK 细胞、树突状细胞
XCL1/LTN	胸腺细胞 CD8 ⁺ CTL	XCR1	T 细胞、NK 细胞、树突状细胞
CX3CL/FLK	单核细胞 内皮细胞 神经胶质细胞	CX3CR1	活化 T 细胞、单核细胞、中性粒细胞、NK 细胞、未成熟树突状细胞、肥大细胞

注: 中性粒细胞激活蛋白 -2 (neutrophil-activating protein 2, NAP-2), γ 干扰素诱导蛋白 -10 (interferon γ-inducible protein 10, IP-10), B 淋巴细胞趋化因子 -1 (B lymphocyte chemokine 1, BLC-1), 单核细胞趋化蛋白 -1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1), 巨噬细胞炎症蛋白 -1α/β (macrophage inflammatory protein 1α/β, MIP-1α/β), 调节激活正常 T 细胞表达分泌的趋化因子 (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted, RANTES), 嗜酸性粒细胞趋化因子 (eotaxin), 树突状细胞来源的细胞因子 1 (dendritic cell-derived chemokine 1, DC-CK1), 二级淋巴样组织来源的趋化因子 (secondary lymphoid tissue-derived chemokine, SLC), 淋巴细胞趋化因子 (lymphotactin, LTN), 分形素 (fractalkine, FLK)

6. 生长因子 (growth factor, GF) 是一类可介导不同类型细胞生长和分化的细胞因子。生长因子根据功能和作用靶细胞的不同有不同的命名, 如转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 和血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial cell growth factor, VEGF) 等。

TGF- β 主要由调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs)、2 型巨噬细胞、滤泡辅助性 T 细胞 (follicular helper T cell, Tfh) 产生。它们不仅能够促进成纤维细胞和成骨细胞生长, 还具有以下免疫调节作用: ①抑制 T 细胞增殖和效应 T 细胞形成; ②抑制 B 细胞增殖分化; ③抑制巨噬细胞活化; ④参与诱导 Th17 细胞和诱导性调节 T 细胞 (iTreg) 形成; ⑤参与诱导 B 细胞发生类别转换产生 IgA 类抗体。

第二节 细胞因子受体

细胞因子受体 (cytokine receptor, CKR) 主要以跨膜蛋白形式表达于靶细胞表面, 其胞膜外区可识别相应的细胞因子, 胞质区可启动受体激活后的信号传导。靶细胞可通过表面细胞因子受体接受相应细胞因子刺激而被激活发挥生物学作用; 有些细胞因子受体 (如 IL-1R、IL-2R、IL-4~8R、G-CSFR、GM-CSFR、IFN- γ R 和 TNF-R) 也能以游离形式, 即作为可溶性细胞因子受体 (soluble cytokine receptor, sCKR) 存在于体液中。上述 sCKR 能与相关细胞因子结合, 并通过与相应膜型受体竞争结合的作用方式阻断相关细胞因子对靶细胞的激活作用。根据细胞因子受体的结构特征, 可将其分为以下五种类型 (图 5-2): 免疫球蛋白超家族受体、I 型细胞因子受体家族、II 型细胞因子受体家族、肿瘤坏死因子受体家族、趋化因子受体家族。

1. 免疫球蛋白超家族受体 (Ig superfamily receptor, Ig SFR) 该类受体胞外区有一个或多个 Ig 结构域; IL-1R、IL-18R、M-CSFR 和 SCFR 为此类受体家族成员, 其中 IL-1R、IL-18R 由两条肽链组成, 其余由一条肽链组成。

2. I 型细胞因子受体家族 (class I cytokine receptor family) 该类受体 β 链和 γ 链胞外区含有四个高度保守的半胱氨酸残基 (C) 和一个 W S X W S 基序 (W 代表色氨酸, S 代表丝氨酸, X 代表其他任一氨基酸)。I 型细胞因子受体由两条或三条链组成, 其中 IL-2R、IL-4R、IL-7R、IL-9R 和 IL-15R 的 γ 链是具有共用信号传导功能的亚单位; IL-3R、IL-5R 和 GM-CSFR 的 β 链是具有共用信号传导功能的亚单位。上述 I 型细胞因子受体中具有共用信号传导功能亚单位的组成特点, 部分解释了这些细胞因子为什么会有相似的生物学功能。

3. II 型细胞因子受体家族 (class II cytokine receptor family) 又称干扰素受体家族, 该类受体胞外区由 200 个氨基酸残基组成, 其近 N 端和近膜端各有两个保守的半胱氨酸残基而无 WSXWS 基序。此类受体由两条肽链组成, IFN- α/β R、IFN- γ R 和 IL-10R 为此类受体家族主要成员。

4. 肿瘤坏死因子受体家族 (tumor necrosis factor receptor family) 该类受体胞外区含有 4 个富含半胱氨酸约由 40 个氨基酸残基组成的结构域, 为同源三聚体。TNF- α R、TNF- β R、CD40 和 Fas 分子是此类受体家族主要成员。

5. 趋化因子受体家族 (chemokine receptor family) 此类受体为七次跨膜 G 蛋白偶联受体, 其 N 端胞外区和 C 端胞内区短小, 跨膜区较长; C 端胞内区氨基酸残基与 GTP 结合蛋白偶联可启动信号转导。趋化因子受体家族成员通常在趋化因子亚家族名称后加 R (receptor) 表

示,并按其发现顺序用阿拉伯数字加以区分,如 XCR1、CCR1~10、CXCR1~7、CX3CR1。本书涉及的趋化因子受体及其相关趋化因子参见表 5-3。

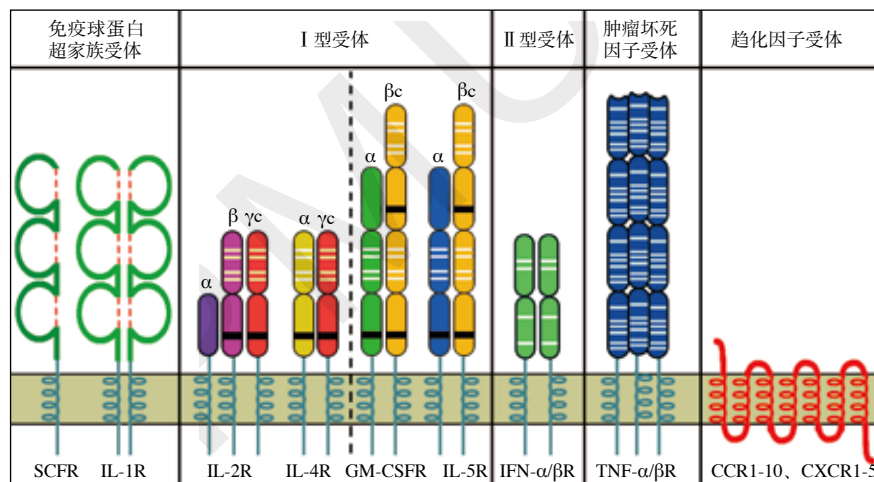


图 5-2 细胞因子受体示意图

图中“白色横线”代表半胱氨酸残基,“黑色横线”代表 WSXWS 基序

第三节 细胞因子的共同特性和主要生物学作用

一、细胞因子的共同特性

各类细胞因子有其特有的分子结构、理化性质和生物学功能,但也具有如下共同特性。

1. **理化特性** 细胞因子多为低分子量 (8~30 kD) 多肽或糖蛋白。大多数细胞因子以单体形式存在,少数细胞因子如 IL-5、IL-10、IL-12、M-CSF、TGF- β 等为二聚体, TNF- α 和 LT- α 则以三聚体形式与相应受体结合发挥作用。

2. **产生特点** 细胞因子产生特点简述如下: ①体内各种免疫细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞和肿瘤细胞等都能产生细胞因子,即细胞因子的产生具有多源性; ②一种细胞可分泌多种细胞因子,几种不同类型的细胞也可产生一种或几种相同的细胞因子,即细胞因子的产生具有多样性; ③细胞静息状态下不能产生细胞因子,只有在活化后才能合成分泌细胞因子,刺激停止后细胞因子合成分泌也随之终止,即细胞因子的产生具有自限性。

3. **作用方式** 细胞因子大多以旁分泌 (paracrine) 或自分泌 (autocrine) 方式作用于邻近细胞或产生细胞因子的细胞本身 (图 5-3), 因此绝大多数细胞因子只在局部产生作用,即细胞因子作用具有局限性; 少数细胞因子如 IL-1、IL-6、TNF- α 、TGF- β 、EPO、M-CSF 等也可通过内分泌 (endocrine) 方式作用于远处的靶器官或靶细胞 (图 5-3)。细胞因子通常以游离形式与靶细胞表面相应配体结合发挥作用; 有些细胞因子也能以膜结合形式表达于细胞表面发挥作用,如膜结合 IL-8 (mIL-8)、膜结合 TGF- β (mTGF- β)、跨膜型 TNF- α 和跨膜型 SCF 等。

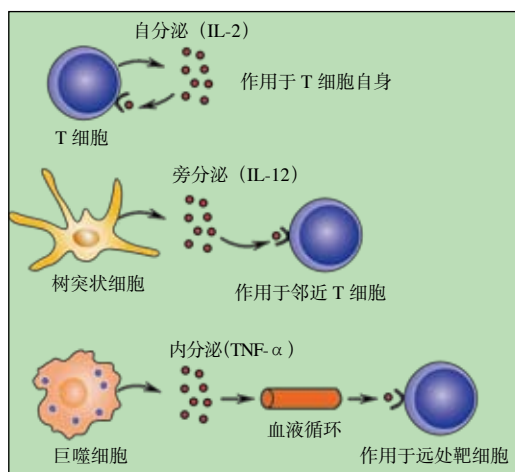


图 5-3 细胞因子的作用方式

细胞因子能以自分泌或旁分泌方式作用于自身或邻近细胞; 也能以内分泌方式作用于远处的靶细胞

4. 作用特点 细胞因子的作用特点简述如下：①细胞因子与相应受体的结合具有很高的亲和力，只需极少量（pmol/L 水平）就能产生明显的生物学效应，即细胞因子作用具有高效性（high effectiveness）；②细胞因子半衰期短，靶细胞对细胞因子的反应通常发生在几小时之内，即细胞因子作用具有时效性（time effectiveness）；③一种细胞因子可刺激多种不同类型的细胞产生多种生物学效应（图 5-4），即细胞因子作用具有多效性（pleiotropism）；④几种不同的细胞因子可刺激同一种靶细胞产生相同或相似的生物学效应（图 5-4），即细胞因子作用具有重叠性（redundancy）；⑤一种细胞因子可增强另外一种细胞因子的功能（图 5-4），即细胞因子作用具有协同性（synergy）；⑥一种细胞因子可抑制另外一种细胞因子的功能（图 5-4），即细胞因子作用具有拮抗性（antagonism）。此外，细胞因子还具有复杂而有序的网络性（network）。

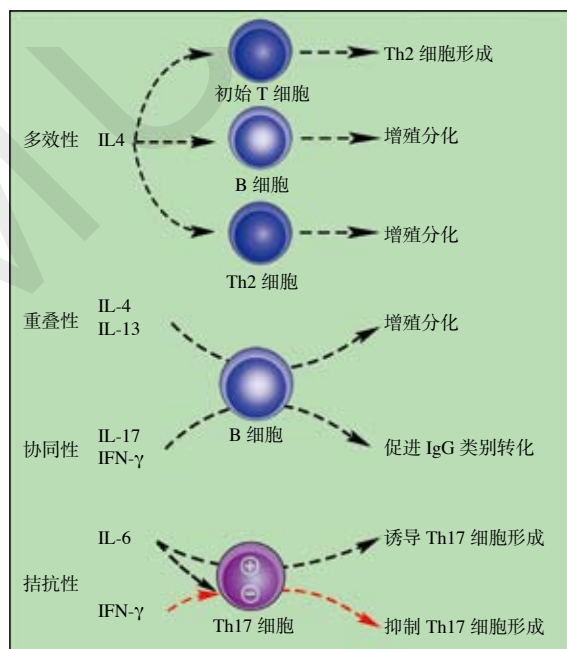


图 5-4 细胞因子作用特点例证示意图

细胞因子作用具有多效性、重叠性、协同性和拮抗性

二、细胞因子的主要生物学作用

1. 调控 $CD4^+$ 初始 T 细胞发育分化 $CD4^+$ 初始 T 细胞在外周免疫器官接受抗原刺激活化后，在局部微环境中 $IFN-\gamma$ 和 $IL-12$ 诱导下可发育分化为 Th1 细胞；在 $IL-4$ 诱导下可发育分化为 Th2 细胞；在 $TGF-\beta$ 、 $IL-6$ 和 $IL-23$ 诱导下可发育分化为 Th17 细胞；在 $IL-6$ 和 $IL-21$ 诱导下可发育分化为 Tfh 细胞；在 $TGF-\beta$ 诱导下可发育分化为 Treg 细胞（详见第 10 章）。

2. 参与和调控适应性免疫应答 ① $IFN-\gamma$ 可促进抗原提呈细胞（APC）表达 MHC 分子和共刺激分子，有效启动适应性免疫应答； $IL-10$ 可抑制 APC 表达 MHC 分子和共刺激分子，对适应性免疫应答的启动产生抑制作用；②滤泡树突状细胞（FDC）产生的 $CXCL13$ （BLC-1）可将初始 B 细胞和 Th2/Tfh 细胞招募至淋巴滤泡，引发适应性体液免疫应答；成熟髓样 DC 通过分泌 $CCL18$ （DC-CK1）可将初始 T 细胞招募至淋巴结深皮质区，二者结合相互作用可引发适应性细胞免疫应答；③ $IL-2$ 可促进 T 细胞增殖分化介导产生细胞免疫效应； $IL-4$ 和 $IL-13$ 或 $IL-21$ 和 $IL-17$ 可诱导 B 细胞增殖分化，产生 IgE 或 IgG 类抗体发挥体液免疫效应； $TGF-\beta$ 则可抑制 T、B 细胞介导产生的适应性体液和细胞免疫应答（详见第 10 章）。

3. 增强机体抗感染免疫作用 ①抗细菌等病原体感染： $IL-1$ 、 $IL-6$ 、 $TNF-\alpha$ 等促炎细胞因子可诱导血管内皮细胞活化，使中性粒细胞和单核细胞黏附外渗参与炎症反应发挥抗感染免疫作用； $CXCL8$ （ $IL-8$ ）、 $CCL2$ （MCP-1）和 $CCL3$ （MIP-1 α ）等趋化因子可募集活化中性粒细胞和单核-巨噬细胞，增强机体抗感染免疫应答能力； $IFN-\gamma$ 、 $TNF-\alpha$ 、GM-CSF 可激活巨噬细胞，使其吞噬杀菌能力显著增强；上述促炎细胞因子还可刺激骨髓粒细胞前体增殖分化产生大量中性粒细胞，参与和促进炎症反应增强机体抗感染免疫应答能力；同时诱导肝细胞合成分泌甘露糖结合凝集素（MBL）等急性期蛋白，通过激活补体 MBL 途径产生调理吞噬和溶菌作用发挥抗感染免疫效应。②抗病毒感染： $IFN-\alpha$ 和 $IFN-\beta$ 可诱导正常组织细胞产生抗病毒蛋白抑制病毒复制或扩散； $LT-\alpha$ 可直接杀伤某些病毒感染的靶细胞，使病毒丧失

寄生场所而被清除；IFN- γ 和 IL-12 可激活 NK 细胞，使其有效杀伤病毒感染细胞增强机体抗病毒免疫作用（详见第 13 章）。

第四节 细胞因子与疾病的关系和在疾病防治中的应用

一、细胞因子异常与疾病

细胞因子合成分泌适度可产生对机体有益的免疫保护作用；当细胞因子或其受体表达发生异常时，可产生对机体有害的病理损伤。

1. **感染性休克** 某些病原体感染可刺激机体免疫细胞迅速活化，产生大量促炎细胞因子引发“细胞因子风暴”，导致患者多脏器损伤发生感染性休克甚至死亡。

2. **促进肿瘤生长** 细胞因子或其受体异常表达与某些肿瘤的生长密切相关。例如：①某些肿瘤细胞可通过分泌大量 TGF- β 和 IL-10 等细胞因子，对巨噬细胞、NK 细胞和 CD8⁺ CTL 的杀瘤活性产生抑制作用；②某些肿瘤细胞，如骨髓瘤、子宫颈癌、膀胱癌细胞可产生大量 IL-6，并通过自分泌作用促其生长形成肿瘤。

3. **免疫缺陷病** 某些细胞因子受体缺陷可引发免疫缺陷病，如 IL-2R 和 IL-4R γ 链基因突变可引发性联重症联合免疫缺陷病（详见第 16 章）。

4. **I 型超敏反应** Th2 细胞功能异常增高合成分泌大量 IL-4 和 IL-13，可诱导 B 细胞增殖分化产生大量 IgE 抗体使机体致敏引发 I 型超敏反应（详见第 14 章）。

5. **自身免疫病** Th1 细胞功能异常增高产生大量 IFN- γ ，可诱导某些自身组织细胞高表达自身抗原肽-MHC II 类分子复合物，并由此导致体内相应自身反应性 T 细胞活化引发自身免疫病（详见第 15 章）。

6. **移植排斥反应** IL-2 和 IFN- γ 等细胞因子参与急性移植排斥反应，测定 IL-2、IFN- γ 等细胞因子或其可溶性细胞因子受体的水平可作为监测排斥反应的指标之一（详见第 18 章）。

二、细胞因子在临床疾病防治中的应用

采用现代生物技术研制开发的重组细胞因子、细胞因子拮抗剂和细胞因子抗体（表 5-4）已在临床得到较为广泛的应用。

1. **感染性疾病的治疗** ① IFN 已被用于某些感染性疾病，如病毒性肝炎、角膜炎和感染性生殖器疣的治疗；② IFN 对某些寄生虫如利什曼原虫和弓形虫感染也有一定疗效；③ IL-2 可用于艾滋病的辅助治疗，以提高患者 Th1 细胞数目；④ 分泌型 IL-1R α 可通过阻断 IL-1 与靶细胞表面 IL-1R 结合，降低临床感染性休克患者的病死率。

2. **肿瘤治疗** ① 淋巴瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤和浅表膀胱癌患者接受 IFN 治疗后，可取得不同程度的疗效；② IL-2 体外诱导自体淋巴细胞增殖获得淋巴因子激活的杀伤细胞（lymphokine activated killer cells, LAK）后，将其回输肿瘤患者可获得一定疗效；③ IL-2 与肿瘤疫苗联合使用，可通过增强 CTL 和 NK 细胞杀伤活性对肿瘤复发产生较好疗效；④ 组合细胞因子（IL-1、IL-2、IFN- γ ）与 CD3 单克隆抗体联合使用在体外扩增和激活免疫效应细胞，获得细胞因子诱导的杀伤细胞（cytokine induced killer, CIK）对肿瘤细胞的杀伤作用强于 LAK 细胞，可获得较好疗效。

3. **免疫相关性疾病的治疗** ① IFN- γ 治疗慢性肉芽肿有效，可使患者感染频率下降症状减轻；② TNFR-Fc γ 重组蛋白可通过抑制类风湿关节炎滑膜内 TNF- α 等炎性介质的释放，使患者获得较好疗效；③ 多种细胞因子可用于血细胞减少症的治疗，例如 GM-CSF、M-CSF 和 G-CSF 可用来治疗白细胞减少症，TPO 和 IL-11 可用于治疗放疗和化疗引起的血小板减少症，



细胞因子风暴

EPO 可用于治疗红细胞减少症；④ IL-2 与生物毒素形成的融合蛋白能定向杀伤表达 IL-2R 的靶细胞，可用于移植抗宿主反应或宿主抗移植反应的防治。

表5-4 已批准上市的部分重组细胞因子及其受体和抗细胞因子及其受体的抗体药物

名称	适应证
IFN-α	毛细胞白血病、Kaposi 肉瘤、肝炎、癌症
IFN-γ	慢性肉芽肿、生殖器疣
G-CSF	自身骨髓移植、化疗所致粒细胞减少症、再生障碍性贫血
GM-CSF	自身骨髓移植、化疗导致的血细胞减少症、再生障碍性贫血
EPO	慢性肾衰竭导致的贫血、癌症或癌症化疗导致的贫血、失血后贫血
IL-2	癌症、免疫缺陷、疫苗佐剂
IFN-β	多发性硬化症
IL-11	放疗和化疗所致血小板减少症
IL-3	扩增外周血干细胞，用于肿瘤放疗和化疗的辅助治疗
EGF	外用药治疗烧伤、溃疡（国内批准上市）
TPO	放疗和化疗所致血小板减少症（国内批准上市）
IL-1R	类风湿关节炎
TNF-R II -Fc 融合蛋白	类风湿关节炎、银屑病、多发性硬化症
人源化抗 TNF-α 单克隆抗体	局限性肠炎、类风湿关节炎
人源化抗 HER-2 单克隆抗体	乳腺癌
人源化抗 VEGF 单克隆抗体	肠癌、黄斑变性

小 结

细胞因子是由机体免疫细胞和组织细胞产生的一类小分子多肽或糖蛋白，具有介导炎症反应、促进造血功能、刺激免疫细胞增殖分化、参与免疫应答和调节等多种生物学功能。细胞因子大致分为以下六类，即干扰素、白细胞介素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子、趋化因子和生长因子。细胞因子大多以旁分泌或自分泌方式发挥作用，具有高效性、时效性、多效性、重叠性、协同性、拮抗性和网络性。细胞因子合成分泌适度可产生对机体有益的免疫保护作用，细胞因子或其受体表达异常则可产生对机体有害的免疫反应或导致疾病。细胞因子相关的生物制剂在临床得到广泛应用，涉及领域包括感染、肿瘤、自身免疫病和免疫缺陷病等。

复习思考题

- 1. 简述细胞因子的概念及其分类。
- 2. 简述趋化因子亚家族及其代表成员的名称和主要作用。
- 3. 试述细胞因子的作用方式和作用特点。
- 4. 简述细胞因子的主要生物学作用。
- 5. 试述细胞因子在临床中的应用。

（徐英萍 宋文刚）

白细胞分化抗原和黏附分子

细胞表面膜分子是介导细胞与细胞间相互作用和接受相应可溶性细胞因子或其他生物活性介质刺激产生应答的重要物质基础和功能分子。免疫细胞表面膜分子主要包括参与识别及信号转导的受体分子，介导细胞间或细胞与细胞外基质间相互作用和参与信号转导的黏附分子。上述膜分子可用相应单克隆抗体分析鉴定，称之为白细胞分化抗原。

第一节 白细胞分化抗原

一、白细胞分化抗原和分化群的概念

白细胞分化抗原 (leukocyte differentiation antigen, LDA) 是指造血干细胞在分化发育为不同谱系和各谱系分化不同阶段，以及成熟血细胞活化过程中所表达的膜分子。白细胞分化抗原不仅表达于白细胞表面，也表达于红细胞、血小板、血管内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞等其他细胞表面。表达于人类白细胞和其他细胞表面的 LDA 称为人白细胞分化抗原 (human leukocyte differentiation antigen, HLDA)。上述膜分子可用相应单克隆抗体分析鉴定，国际命名机构将采用不同实验室研制的命名各不相同的单克隆抗体所识别鉴定的同一种分化抗原归为同一个分化群 (cluster of differentiation, CD)，简称 CD 分子。单克隆抗体及其识别的相应抗原表位通常共用一个 CD 编号，即一个 CD 编号既可代表某种单克隆抗体，又可代表该种单克隆抗体识别鉴定的细胞表面膜分子。

二、白细胞分化抗原的主要功能

1. 参与诱导免疫细胞活化或鉴定相关的白细胞分化抗原 参与固有免疫细胞活化和作用相关的 CD 分子摘要简述如下：① Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR) 中 TLR4 (CD284) 和 TLR9 (CD289) 是表达于巨噬细胞 / 树突状细胞表面或胞内器室膜上的模式识别受体，可识别结合某些病原体所共有保守特定分子或非甲基化 CpG DNA，并由此导致上述固有免疫细胞活化；② 补体受体 1 (C3bR/C4bR, CD35) 主要表达于中性粒细胞、巨噬细胞、红细胞、血小板表面，它们能与结合在细菌等颗粒性抗原表面的 C3b/C4b 结合，介导产生调理吞噬和免疫黏附等作用；③ IgG Fc 受体 I / III (CD64/CD16) 表达于中性粒细胞、巨噬细胞和 NK 细胞表面，它们能与细菌或病毒感染靶细胞表面抗原特异性结合的 IgG 抗体结合，介导产生调理吞噬和 ADCC 效应；④ NKG2D (CD314) 和 NKp44 (CD336) 是表达于 NK 细胞表面的杀伤活化受体，它们能与乳腺癌等上皮来源肿瘤细胞表达的 MHC I 类链相关 A/B 分子或流感病毒感染细胞表面流感病毒血凝素结合，介导产生细胞毒作用使上述肿瘤或病毒感染细胞裂解破坏或发生凋亡 (详见第 9 章)。

参与适应性免疫细胞活化或鉴定相关的 CD 分子摘要简述如下：① TCR-CD3 复合体是 T 细胞表面识别结合抗原和传递 T 细胞活化第一信号的膜分子，其中 CD3 分子也是各类 T 细胞

所共有的特征性表面标志；BCR-Ig α /Ig β 复合体是B细胞表面识别结合抗原和传递B细胞活化第一信号的膜分子，其中Ig α /Ig β （CD79a/CD79b）也是各类B细胞所共有的特征性表面标志；②CD4/CD8分子是T细胞表面TCR-CD3复合体的辅助受体，可识别结合抗原提呈细胞（APC）表面抗原肽-MHC II / I类分子复合物中的MHC II / I类分子，参与T细胞活化第一信号的转导，也是Th细胞/CTL的特征性表面标志；CD19-CD21-CD81复合体是B细胞表面BCR-Ig α /Ig β 的辅助受体，可促进BCR-Ig α /Ig β 复合体识别抗原后的信号转导，其中CD21是补体裂解片段C3d的受体；③CD28和CD40分子是T/B细胞表面的黏附分子，也是介导产生T/B细胞活化第二信号的共刺激分子：其中T细胞表面CD28能与树突状细胞等APC表面相应共刺激分子B7-1/2（CD80/86）结合，诱导产生T细胞活化第二信号；B细胞表面CD40能与活化Th细胞表面相应共刺激分子CD40L结合，诱导产生B细胞活化第二信号（详见第10章）。

2. 参与白细胞黏附和归巢相关的白细胞分化抗原 ①唾液酸化的路易斯寡糖（sLe^x，CD15s）和淋巴细胞功能相关抗原-1（LFA-1，CD11a/CD18）是表达于中性粒细胞表面的黏附分子，它们能与感染部位小静脉内皮细胞表面E-选择素（CD62E）和细胞间黏附分子-1（ICAM-1，CD54）结合，介导中性粒细胞黏附外渗及参与局部炎症反应；②L-选择素（CD62L）和LFA-1是表达于T、B淋巴细胞表面的黏附分子，它们能与淋巴结高内皮小静脉内皮细胞表面糖基化依赖的细胞黏附分子-1（GlyCAM-1）、CD34和ICAM-1结合，介导T、B淋巴细胞与上述血管内皮细胞黏附外渗，进而穿过内皮细胞间隙进入淋巴结，实现淋巴细胞归巢和参与淋巴细胞再循环。

第二节 黏附分子

细胞黏附分子（cell adhesion molecule, CAM）是介导细胞间或细胞与细胞外基质（extracellular matrix, ECM）间相互作用的分子，简称黏附分子。黏附分子作为跨膜蛋白以受体-配体结合形式发挥作用，参与细胞的识别活化、增殖分化、信号转导和迁徙移动。它们在免疫应答、炎症反应、肿瘤转移和创伤愈合等病理生理过程中发挥重要作用。黏附分子属白细胞分化抗原，多数已有CD编号；根据黏附分子结构特点，可将其分为免疫球蛋白超家族、整合素家族、选择素家族、钙黏蛋白家族等。

一、免疫球蛋白超家族

免疫球蛋白超家族（IgSF）是一类结构和氨基酸组成与抗体可变区或恒定区结构域相类似同源蛋白分子。IgSF成员在免疫细胞众多膜分子中所占比例最大，其种类繁多、分布广泛、功能各异，主要参与淋巴细胞对抗原的识别、免疫细胞间的相互作用和细胞活化信号的转导。表6-1摘要介绍了在T细胞与APC结合相互作用过程中所涉及的属于IgSF的黏附分子及其主要功能。

表6-1 T细胞与APC结合相互作用过程中涉及的黏附分子及其主要功能

黏附分子（IgSF）	细胞分布	相应配体	主要功能
CD4/CD8	T细胞	APC表面MHC II / I类分子	促进T细胞活化第一信号产生
CD28	T细胞	APC表面B7-1/2（CD80/86）	诱导产生T细胞活化第二信号
LFA-2（CD2）	T细胞	LFA-3（CD58）	诱导产生T细胞活化第二信号
LFA-1（CD11a/CD18）	T细胞	ICAM-1（CD54）	诱导产生T细胞活化第二信号
CD40L	活化T细胞	B细胞表面CD40	诱导产生B细胞活化第二信号
ICOS（CD278）	活化T细胞	APC表面ICOSL（B7-H2）	促进B细胞增殖分化
CTLA-4（CD152）	活化T细胞	APC表面B7-1/2（CD80/86）	抑制T细胞活化和增殖
PD-1（CD279）	活化T细胞	PDL-1/2（CD247/CD273）	抑制T细胞活化和增殖

注：诱导性共刺激分子（inducible costimulator, ICOS），程序性死亡-1（programmed death-1, PD-1），程序性死亡配体-1/2（programmed death ligand-1/2, PDL-1/2）

二、整合素家族

整合素家族 (integrin family) 成员是由 α 和 β 两条肽链组成的异二聚体分子 (图 6-1)，因其主要介导细胞与细胞外基质黏附使细胞得以附着形成整体而得名。整合素家族中至少有 18 种 α 链，8 种 β 链，共有 24 种组合形式。整合素家族迟现抗原组 (VLA 组)，即 $\beta 1$ 组有 12 个成员，选择其中 VLA-4 展示其分子结构、分布、配体和主要功能如表 6-2 所示。白细胞黏附受体组，即 $\beta 2$ 组有 4 个成员，选择其中 LFA-1 和 Mac-1 展示其分子结构、分布、配体和主要功能如表 6-2 所示。

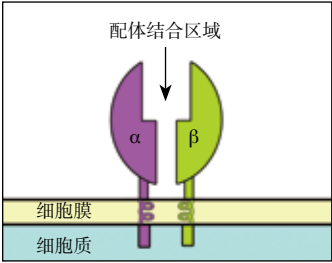


图 6-1 整合素分子结构示意图
整合素分子由 α 和 β 两条肽链组成

表 6-2 整合素家族 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 组某些成员的主要特征

分组	成员举例	分子结构	细胞分布	配体	主要功能
迟现抗原组 ($\beta 1$ 组)	VLA-4	$\alpha 4 \beta 1$ (CD49d/CD29)	淋巴细胞 胸腺细胞 单核细胞	FN、VCAM-1、 MAdCAM-1	参与免疫细胞黏附，诱导产生 T 细胞活化第二信号 (共刺激信号)
	LFA-1	$\alpha L \beta 2$ (CD11a/CD18)	淋巴细胞 粒细胞 单核 / 巨噬细胞	ICAM-1、 ICAM-2、 ICAM-3	参与淋巴细胞再循环和炎症反应，诱导产生 T 细胞活化第二信号
白细胞黏附受体 ($\beta 2$ 组)	Mac-1	$\alpha M \beta 2$ (CD11b/CD18)	髓样细胞 淋巴细胞	iC3b、 ICAM-1	参与免疫细胞黏附，炎症反应和调理吞噬作用

注：迟现抗原 -4 (very late appearing antigen-4, VLA-4)；纤连蛋白 (fibronectin, FN)；血管细胞黏附分子 -1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)；黏膜地址素细胞黏附分子 -1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1)；淋巴细胞功能相关抗原 -1 (lymphocyte function associated antigen-1, LFA-1)；细胞间黏附分子 -1, 2, 3 (intercellular adhesion molecule-1, 2, 3, ICAM-1, 2, 3)

三、选择素家族

选择素家族 (selectin family) 成员为跨膜分子，其胞膜外区均由 C 型凝集素样 (C-type lectin, CL) 结构域、表皮生长因子 (epithelial growth factor, EGF) 样结构域和补体调节蛋白 (complement control protein, CCP) 结构域组成 (图 6-2)：其中胞外区 CL 结构域是与相应配体结合的部位，其胞质区与细胞骨架相连。选择素家族包括以下三个成员：白细胞选择素 (leukocyte-selectin)，即 L-选择素；内皮细胞选择素 (endothelium-selectin)，即 E-选择素；血小板选择素 (platelet-selectin)，即 P-选择素。选择素分子识别的配体主要是表达于白细胞和内皮细胞表面的某些寡糖基团和糖蛋白，如唾液酸化的路易斯寡糖 (sLe^x) 和糖基化依赖的细胞黏附分子 -1 (GlyCAM-1) 等。它们在介导白细胞与血管内皮细胞黏附、炎症反应和淋巴细胞归巢过程中发挥重要作用。上述三种选择素的分布、配体及其主要功能如表 6-3 所示。

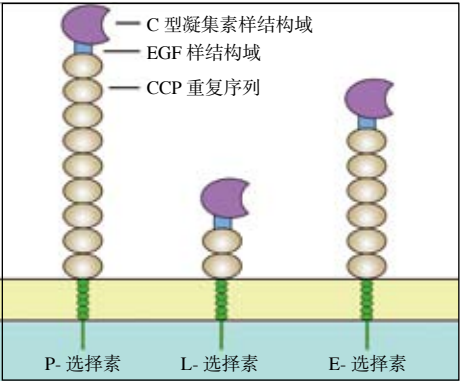


图 6-2 选择素分子结构示意图

上述三个选择素成员均为单体跨膜分子

表6-3 选择素的分布及其识别的配体和主要功能

选择素	细胞分布	配体	功能
E- 选择素 (CD62E)	活化内皮细胞	CD15s (sLe ^x), ESL-1, CLA, PSGL-1	介导白细胞与血管内皮细胞黏附, 参与炎症反应
L- 选择素 (CD62L)	白细胞 (活化后下调)	CD15s (sLe ^x), CD34, GlyCAM-1	介导白细胞与血管内皮细胞黏附, 参与淋巴细胞归巢和炎症反应
P- 选择素 (CD62P)	血小板, 巨核细胞, 活化内皮细胞	CD15s (sLe ^x), CD15, PSGL-1	介导白细胞与血管内皮细胞黏附, 参与炎症反应

注：唾液酸化的路易斯寡糖（sialyl-Lewis^x, sLe^x），E- 选择素配体 -1（E-selection ligand-1, ESL-1），皮肤淋巴细胞相关抗原（cutaneous lymphocyte-associated antigen, CLA），P- 选择素糖蛋白配体 -1（P-selection glycoprotein ligand-1, PSGL-1），糖基化依赖的细胞黏附分子 -1（glycosylation-dependent cell adhesion molecule-1, GlyCAM-1）

四、黏附分子的主要功能

黏附分子通常以受体 - 配体结合方式发挥作用，参与免疫应答、炎症反应、淋巴细胞归巢和肿瘤转移等一系列重要的生理和病理过程，摘要简介如下。

1. 参与 T 细胞与 APC 相互识别和信号转导 抗原提呈细胞表面黏附分子与 T 细胞表面相应黏附分子结合是启动适应性免疫应答的关键步骤，其过程简述如下：T 细胞进入外周免疫器官后，首先通过表面 LFA-1 和 LFA-2 等黏附分子与 APC 表面 ICAM-1 和 LFA-3 等相应黏附分子松散结合发生可逆性黏附，为 T 细胞表面 TCR-CD3 复合体对 APC 表面相应抗原肽 -MHC 分子复合物的选择和特异性识别创造了条件。T 细胞活化如图 6-3 所示：① T 细胞通过表面 TCR-CD3 复合体及其辅助受体 CD4/CD8 分子与 APC 表面相应抗原肽 -MHC II / I 类分子复合物特异性结合，可诱导产生 T 细胞活化第一信号；② T 细胞通过表面黏附分子 CD28、LFA-2（CD2）、LFA-1（CD11a/CD18）与 APC 表面黏附分子 B7-1/B7-2（CD80/CD86）、LFA-3（CD58）、ICAM-1 结合，可诱导产生 T 细胞活化第二信号（共刺激信号）导致 T 细胞活化。

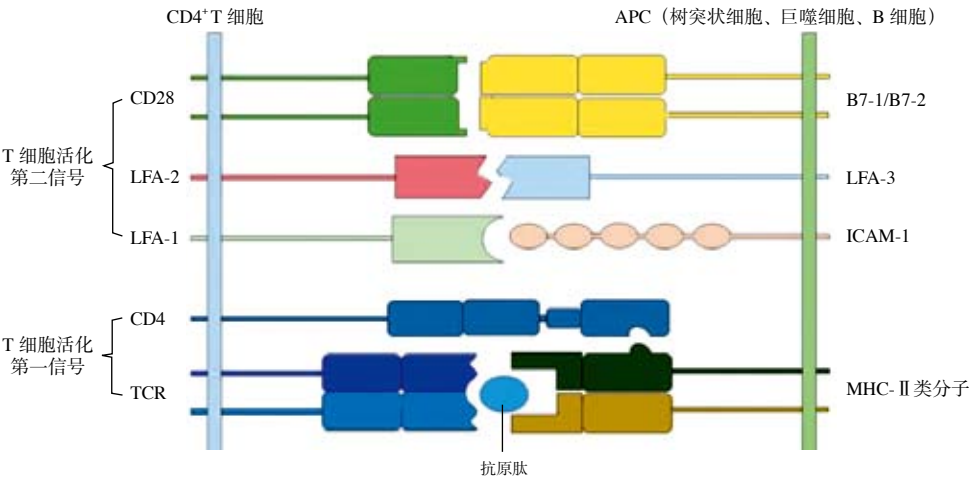


图 6-3 参与 T 细胞识别活化的膜分子示意图

T 细胞通过表面 TCR-CD3 复合体和 CD4 分子与 APC 表面相应抗原肽 -MHC II 类分子复合物特异性结合，可诱导产生 T 细胞活化第一信号；T 细胞通过表面 CD28 等黏附分子与 APC 表面 B7 等黏附分子结合，可诱导产生 T 细胞活化第二信号导致 T 细胞活化

2. 介导中性粒细胞与血管内皮细胞黏附外渗参与炎症反应 血管内中性粒细胞向感染炎症部位迁移过程如图 6-4 所示, 简述如下: 感染部位活化巨噬细胞产生的 IL-1 和 TNF- α 等促炎细胞因子, 可使相邻毛细血管内皮细胞活化表达 E- 选择素、ICAM-1 及膜型趋化因子 mIL-8。中性粒细胞通过表面唾液酸化的路易斯寡糖 (sLe^x) 与血管内皮细胞表面 E- 选择素松散结合发生滚动黏附, 可诱导中性粒细胞表达 IL-8R 并通过对血管内皮细胞表面膜型 IL-8 的结合起到制动作用; 同时刺激中性粒细胞使其表面整合素 LFA-1 分子表达上调 / 活化, 并与血管内皮细胞表面 ICAM-1 结合形成稳定黏附。上述变化导致中性粒细胞骨架重组, 使其趴伏在内皮细胞表面形成紧密黏附后产生以下三种作用: ①刺激内皮细胞连接处一种称之为 VE- 钙黏素复合物的蛋白发生短暂可逆性解离, 从而导致内皮细胞间隙开放, 为中性粒细胞外渗提供了“方便之门”; ②中性粒细胞表面 LFA-1 与内皮细胞表面 ICAM-1 之间亲和力显著降低, 为其离开血管和进入感染炎症部位创造了条件; ③在感染部位巨噬细胞和血管内皮细胞分泌的 CXCL8 (IL-8) 等趋化因子作用下, 中性粒细胞从血管内皮细胞间隙外渗进入感染部位发挥抗感染免疫作用。血管内单核细胞和 T 淋巴细胞也能以类似于上述中性粒细胞外渗迁移方式进入感染部位发挥作用。

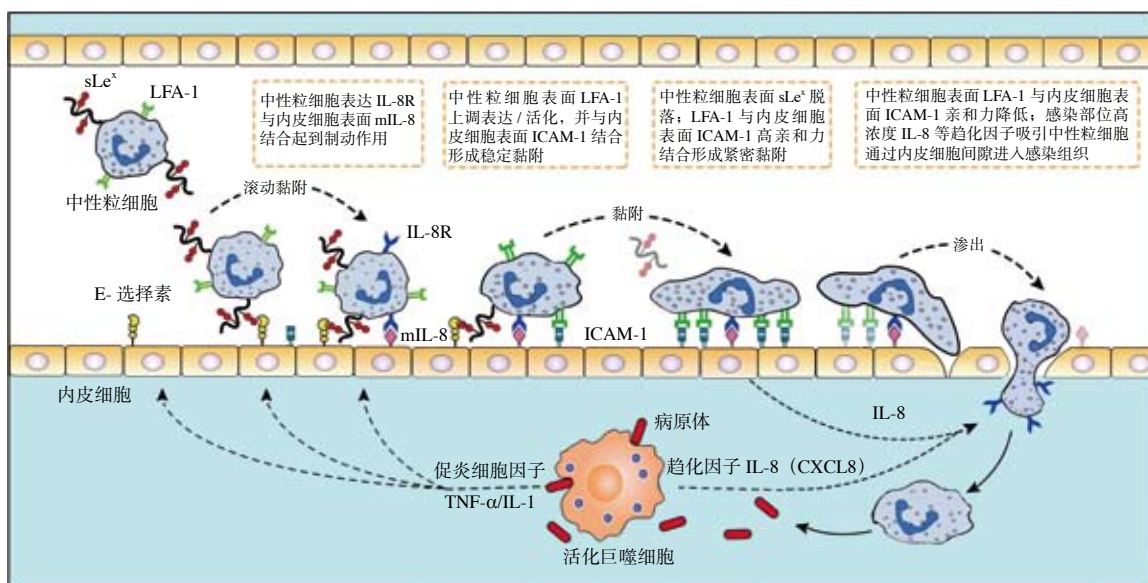


图 6-4 中性粒细胞对血管内皮的黏附和渗出过程示意图

中性粒细胞通过表面 sLe^x、LFA-1、IL-8R 与活化血管内皮细胞表面 E- 选择素、ICAM-1、mIL-8 结合, 使其沿血管壁滚动、黏附、外渗, 在 CXCL8 作用下进入感染部位发挥作用

3. 介导淋巴细胞归巢 淋巴细胞归巢 (lymphocyte homing) 是指循环淋巴细胞定向迁移到外周免疫器官或淋巴组织的过程。淋巴细胞归巢受局部血管内皮细胞表面黏附分子、膜型趋化因子和局部组织中的趋化因子调控。T 淋巴细胞表面与其归巢相关的黏附分子又称淋巴细胞归巢受体 (lymphocyte homing receptor, LHR), 主要包括 L- 选择素和 LFA-1; 表达于血管内皮细胞表面的相应配体称之为血管地址素 (vascular addressin), 主要包括表达于淋巴结高内皮小静脉内皮细胞表面的糖基化依赖性细胞黏附分子-1 (GlyCAM-1)、CD34、ICAM-1, 及表达于派氏小结高内皮小静脉或黏膜固有层小静脉内皮细胞表面的黏膜地址素细胞黏附分子-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1)。

初始 T 细胞与高内皮小静脉细胞间的相互作用如图 6-5 所示: ①首先通过其表面 L- 选择素与血管内皮细胞表面 GlyCAM-1 或 CD34 松散结合、沿血管壁发生滚动黏附; ②进而

通过表面趋化因子受体 (CCR7) 与血管内皮细胞表面膜型次级淋巴组织趋化因子 (mSLC/mCCL21) 结合, 可使 T 细胞表面 LFA-1 活化并与血管内皮细胞表面相应黏附分子 ICAM-1 高亲和力结合, 从而导致 T 细胞与血管内皮细胞紧密黏附; ③在淋巴结深皮质区高内皮小静脉内皮细胞和成纤维网状细胞 (fibroblastic reticular cell, FRC) 分泌的 CCL21 和 CCL19 作用下, 初始 T 细胞穿过血管内皮细胞进入淋巴结深皮质区参与适应性免疫应答。初始 B 细胞也能通过与初始 T 细胞类似的作用方式进入淋巴结深皮质区; 但初始 B 细胞低表达 CCR7 而高表达 CXCR5, 因此在滤泡树突状细胞 (FDC) 分泌的 B 淋巴细胞趋化因子 1 (B lymphocyte chemokine 1, BLC-1) 即 CXCL13 作用下, 能够从深皮质区继续迁移进入淋巴滤泡参与适应性体液免疫应答。

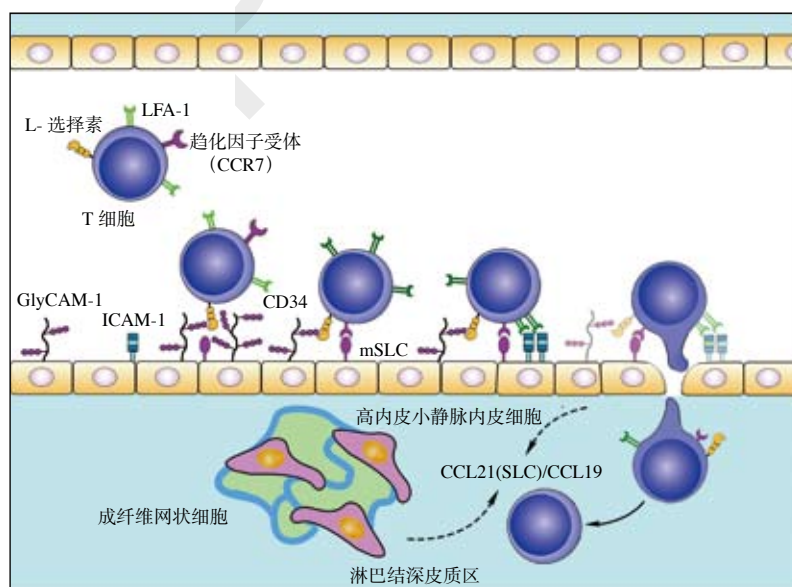


图 6-5 T 淋巴细胞归巢过程示意图

淋巴细胞通过表面 L-选择素、CCR7、LFA-1 与血管内皮细胞表面 GlyCAM-1、mSLC/mCCL21、ICAM-1 结合, 使其沿血管壁滚动、黏附, 并在趋化因子 CCL21/CCL19 作用下穿过血管内皮细胞进入淋巴结深皮质区

小结

白细胞分化抗原是细胞表面重要的功能分子, 主要包括参与免疫细胞识别及其信号传导的受体分子和介导细胞间或细胞与细胞外基质间相互作用的黏附分子。用相关单克隆抗体分析鉴定的白细胞分化抗原称为分化群 (cluster of differentiation), 简称 CD 分子, 目前大多数白细胞分化抗原已有 CD 编号。黏附分子可分为免疫球蛋白超家族、整合素家族、选择素家族和钙黏蛋白家族。黏附分子通常以受体-配体结合方式发挥作用, 参与免疫细胞的识别活化、增殖分化及相关信号转导和迁徙移动, 在免疫应答、淋巴细胞归巢/再循环、炎症反应、肿瘤转移等生理和病理过程中发挥重要作用。白细胞分化抗原及其单克隆抗体在基础医学和临床医学中已得到广泛应用。

复习思考题

1. 简述白细胞分化抗原和分化群（CD 分子）的基本概念。
2. 试述参与诱导免疫细胞活化相关的 CD 分子。
3. 简述黏附分子及其家族成员并举例说明。
4. 试述参与 T 细胞与 APC 相互识别和信号转导的 CD 分子和黏附分子。
5. 试述中性粒细胞与血管内皮细胞黏附外渗参与炎症反应的过程和作用机制。
6. 以初始 T 细胞为例，简述淋巴细胞归巢及其相关的黏附分子和趋化因子。

（刘晓霞 罗文哲）

主要组织相容性复合体及其编码产物

在人或同种不同品系动物个体间进行组织器官移植时，可因两者组织细胞表面同种异型抗原存在差异而发生排斥反应。这种代表个体特异性的引起移植排斥反应的同种异型抗原称为组织相容性抗原（histocompatibility antigen）或移植抗原（transplantation antigen）。组织相容性抗原包括多种复杂的抗原系统，其中能引起强烈而快速排斥反应的抗原系统称为主要组织相容性抗原（major histocompatibility antigen）；该抗原广泛分布于人或其他脊椎动物有核细胞表面，其化学成分是脂蛋白或糖蛋白。不同动物的主要组织相容性抗原有不同的命名，小鼠的主要组织相容性抗原称为 H-2 系统（histocompatibility-2 system）；人类主要组织相容性抗原首先在人外周血白细胞表面发现，故称人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）。

主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC）是一组与免疫应答和移植排斥反应密切相关的紧密连锁在同一染色体上的基因群，具有极其丰富的多态性。小鼠的 MHC 位于第 17 号染色体上，称为主要组织相容性 -2 复合体（histocompatibility-2 complex），简称 H-2 复合体；人的 MHC 位于第 6 号染色体上，称为 HLA 复合体（HLA complex）。

第一节 HLA 复合体及其产物

HLA 复合体（3600kb）位于第 6 号染色体短臂上，共有 224 个基因座位，其中 128 个基因座位上的基因为功能性基因，其余基因座位上的基因有些是假基因，有些是功能不明的基因。根据各位点基因及其编码产物结构和功能的不同，可将 HLA 复合体分为三个区域，即 I 类基因区、II 类基因区和介于 I 类与 II 类基因区之间的 III 类基因区（图 7-1）。

一、HLA I 类基因及其编码产物的主要功能

I 类基因区内含经典 HLA-A、B、C 三个基因座位和非经典 HLA-E、F、G、H 等基因座位。经典 HLA-A、B、C 每个基因座位上存在多个等位基因，分别编码化学结构相似而抗原特异性不同的 HLA-A、B、C 肽链，即 HLA I 类分子的重链（ α 链）。每条 α 链分别与一个 β_2 微球蛋白（ β_2 microglobulin, β_2m ）结合共同组成 HLA I 类分子，其主要功能是识别结合、提呈内源性抗原肽。

非经典 HLA-E、F、G、H 基因座位上的基因又称 HLA-Ib 基因，其多态性显著低于经典 HLA I 类基因。非经典 HLA I 类基因编码产物与 β_2 微球蛋白共同组成非经典 HLA I 类分子：其中表达于羊膜和绒毛膜滋养层细胞表面的 HLA-E 分子是 NK 细胞表面凝集素样受体家族成员识别的配体，因其与 NK 细胞表面杀伤抑制受体间的亲和力显著高于杀伤活化受体，故可抑制 NK 细胞对上述自身组织细胞产生杀伤破坏作用，在母胎耐受中发挥重要作用。

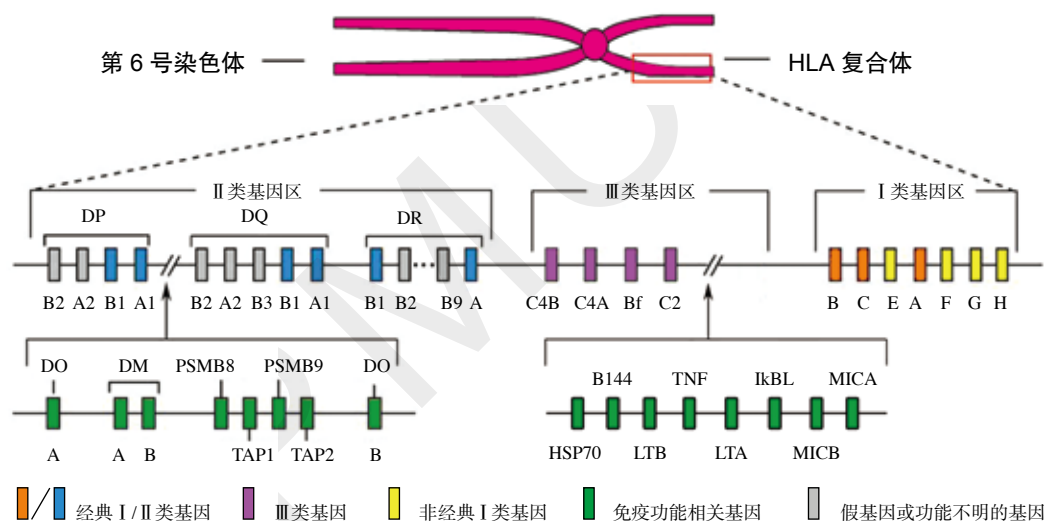


图 7-1 人类 HLA 复合体结构示意图

HLA 复合体位于人类第 6 号染色体短臂上，包括功能性基因、假基因或功能不明的基因；根据各位点基因及其编码产物结构和功能的不同，可将 HLA 复合体分为 I 类基因区、II 类基因区和 III 类基因区

二、HLA II 类基因及其编码产物的主要功能

II 类基因区包括经典 HLA-DP、DQ、DR 三个亚区和介于 DP 与 DQ 亚区之间的免疫功能相关基因。研究证实：HLA-DP、DQ、DR 各亚区包括两个或两个以上的功能基因座位，分别编码分子结构相似而抗原特异性不同的 α 链和 β 链，其中有些基因座位上的基因是假基因。在 DP 亚区中，由 DPB1 和 DPA1 座位上基因编码的肽链称为 DP β 和 DP α ，二者非共价键相连组成 HLA-DP 分子；在 DQ 亚区中，由 DQB1 和 DQA1 座位上基因编码的肽链称为 DQ β 和 DQ α ，二者非共价键相连组成 HLA-DQ 分子；在 DR 亚区中，由 DRB1 和 DRA 座位上基因编码的肽链称为 DR β 和 DR α ，二者非共价键相连组成 HLA-DR 分子。上述经典 HLA-DP、DQ、DR 分子统称 HLA II 类分子，其主要功能是识别结合、提呈外源性抗原肽。

位于 HLA-DP 与 DQ 亚区之间的免疫功能相关基因及其主要作用简述如下：① HLA-DM 基因包括 DMA 和 DMB 两个基因，其编码产物 α 链和 β 链非共价键结合组成的 DM 分子在 MHC II 类器室中可协助外源性抗原肽与 HLA II 类分子结合，参与对外源性抗原的提呈（详见第 10 章）；② HLA-DO 基因包括 DOA 和 DOB 两个基因，其编码产物 α 链和 β 链非共价键结合组成的 DO 分子是 DM 分子的负向调节蛋白；③编码蛋白酶体 β 亚单位（proteasome subunit beta type, PSMB）的基因包括 PSMB8 和 PSMB9，二者编码产物存在于胞质蛋白酶体中，其主要生物学功能是将进入蛋白酶体中的内源性抗原降解，使之成为适合于 HLA I 类分子提呈的内源性抗原肽（详见第 10 章）；④编码抗原加工相关转运体（transporter associated with antigen processing, TAP）的基因包括 TAP1 和 TAP2，二者编码产物，即表达于内质网膜上的 TAP 异二聚体可介导胞质中内源性抗原肽进入内质网腔，参与对内源性抗原的加工提呈（详见第 10 章）。

三、HLA III 类基因及其编码产物的主要功能

III 类基因区位于 II 类与 I 类基因区之间，主要包括编码某些补体组分和与炎症反应有关的免疫功能相关基因，其产物不是经典 HLA 分子。III 类基因区中：① C4A、C4B、Bf 和 C2 基

因是编码补体 C4 α 链、C4 β 链、B 因子和 C2 分子的基因；② TNF- α 、LTA 和 LTB 基因是编码 TNF- α 、LT- α 和 LT- β 分子的基因，其产物作为促炎细胞因子可刺激血管内皮细胞活化参与炎症反应；③ HSP70 基因是编码热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70) 的基因，其产物主要参与炎症和应激反应，作为分子伴侣参与内源性抗原的加工提呈；④ MHC I 类链相关基因 A/B (MHC class I-chain related gene A/B, MIC A / MIC B) 是编码 MIC A 和 MIC B 分子的基因，其产物在乳腺癌、卵巢癌、胃癌、结肠癌等上皮肿瘤细胞表面高表达，是 NK 细胞杀伤活化受体 NKG2D 识别的配体 (详见第 9 章)。

第二节 HLA 分子的结构和主要作用

一、HLA I 类分子的结构及其主要作用

HLA I 类分子是由重链 (α 链) 和轻链 (β_2m) 以非共价键连接组成的异二聚体糖蛋白 (图 7-2)。 α 链是人第 6 号染色体 HLA I 类基因编码的多态性跨膜糖蛋白，其胞外区含有 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 三个结构域，其中 $\alpha 1$ 与 $\alpha 2$ 结构域共同组成 HLA I 类分子抗原肽结合区； $\alpha 3$ 结构域与人第 15 号染色体基因编码产物 β_2m 非共价结合共同组成 HLA I 类分子的 Ig 样区。

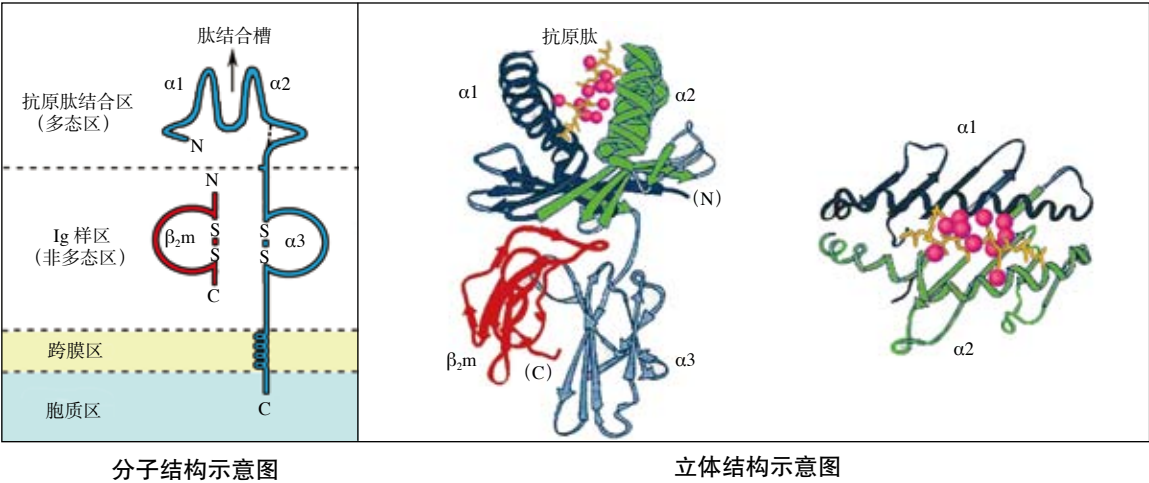


图 7-2 HLA I 类分子及其结构示意图

HLA I 类分子是由 α 链和 β_2m 组成的跨膜蛋白： α 链胞外区 $\alpha 1$ 与 $\alpha 2$ 结构域共同组成抗原肽结合区； α 链胞外区 $\alpha 3$ 结构域与 β_2m 共同组成 Ig 样区

- 1. 抗原肽结合区** 位于 α 链氨基 (N) 端，包括由 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 结构域共同组成的抗原肽结合槽，其两端封闭可容纳 8~10 个氨基酸残基组成的抗原肽。该区是 HLA I 类分子与内源性抗原肽结合的区域，也是决定 HLA I 类分子多态性和同种异型抗原表位存在的部位。
- 2. 免疫球蛋白样区** 包括重链 $\alpha 3$ 结构域和 β_2m ，二者氨基酸组成和序列与免疫球蛋白恒定区具有高度同源性，故称免疫球蛋白样区 (Ig 样区)。该区 $\alpha 3$ 结构域是 CD8⁺T 细胞表面 CD8 分子识别结合的部位； β_2m 与 $\alpha 3$ 结构域结合有助于 HLA I 类分子的表达和结构的稳定。
- 3. 跨膜和胞质区** 跨膜区所含疏水性氨基酸残基以 α 螺旋跨越脂质双层疏水区，可使 HLA I 类分子锚定在细胞膜上。HLA I 类分子 α 链羧基末端约 30 个氨基酸残基位于胞质中，内含磷酸化位点可参与细胞跨膜信号的传递。

二、HLA II 类分子的结构及其主要作用

HLA II 类分子是由人 HLA II 类基因编码的 α 链和 β 链以非共价键结合组成的异二聚体糖蛋白分子（图 7-3）。 α 链和 β 链均为跨膜蛋白，由胞外区、跨膜区、胞内区三部分组成：其胞外区各含两个结构域，其中 $\alpha 1$ 与 $\beta 1$ 结构域共同组成 HLA II 类分子的抗原肽结合区； $\alpha 2$ 和 $\beta 2$ 结构域共同组成 HLA II 类分子的 Ig 样区。

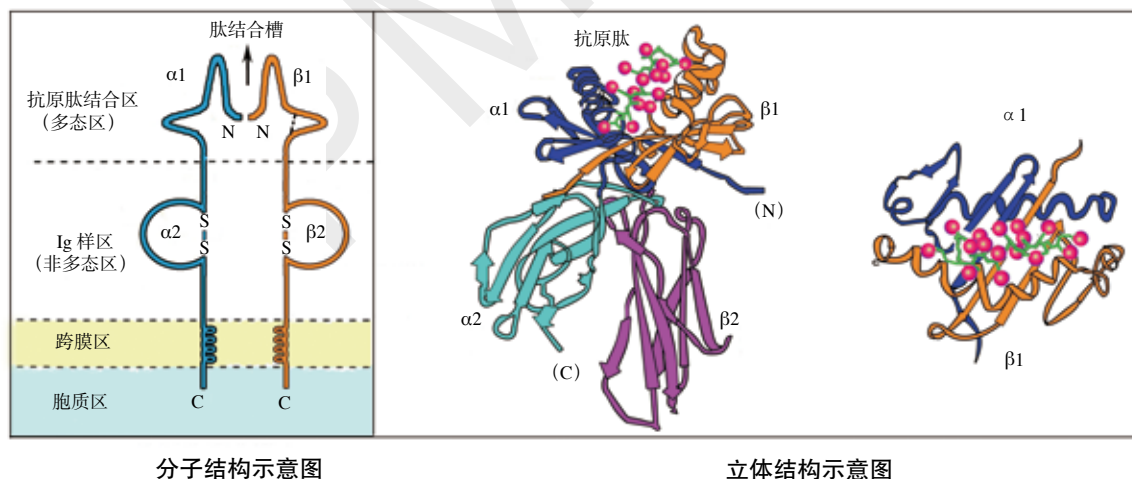


图 7-3 HLA II 类分子及其结构示意图

HLA II 类分子是由 α 链和 β 链组成的跨膜蛋白；胞外区 $\alpha 1$ 与 $\beta 1$ 结构域共同组成抗原肽结合区；胞外区 $\alpha 2$ 与 $\beta 2$ 结构域共同组成 Ig 样区

1. **抗原肽结合区** 位于 α 链和 β 链氨基 (N) 端，包括 $\alpha 1$ 和 $\beta 1$ 结构域共同组成的抗原肽结合槽。上述抗原肽结合槽两端开放可容纳 13~17 个氨基酸残基组成的抗原肽。该区是 HLA II 类分子与外源性抗原肽结合的区域，也是决定 HLA II 类分子多态性和同种异型抗原表位存在的部位。近来研究表明该区多态性主要表现在 $\beta 1$ 结构域， $\alpha 1$ 结构域的多态性有限。

2. **免疫球蛋白样区** 包括 $\alpha 2$ 和 $\beta 2$ 结构域，二者氨基酸组成和序列与免疫球蛋白恒定区具有高度同源性，故称免疫球蛋白样区 (Ig 样区)。该区 $\beta 2$ 结构域是 $CD4^+$ T 细胞表面 CD4 分子识别结合的部位。

3. **跨膜区和胞质区** HLA II 类分子 α 链和 β 链跨膜区氨基酸组成和功能与 I 类分子类似，但胞质区内氨基酸残基数明显少于 I 类分子。

第三节 HLA 分子表达特点及其分布和主要功能

一、HLA I 类和 II 类分子的表达特点

HLA I 类和 II 类各座位等位基因具有共显性表达特点，即一对同源染色体上 HLA 对应基因座位上的两个等位基因均能得到表达。因此，在只表达经典 HLA I 类分子的组织细胞表面具有来自父母双方的三对（共计 6 种）HLA I 类抗原分子；在组成性表达经典 HLA I 类和 II 类分子的抗原提呈细胞 (APC) 表面具有来自父母双方的六对（共计 12 种）HLA I 类和 II 类分子。

二、HLA I类和II类分子的分布

经典 HLA I 类分子广泛分布于人体各种有核细胞及血小板和网织红细胞表面，而在成熟红细胞、神经细胞和成熟的滋养层细胞表面尚未检出。HLA II 类分子分布不够广泛，主要存在于专职抗原提呈细胞（树突状细胞、巨噬细胞、B 细胞）、胸腺上皮细胞和某些活化的 T 细胞表面。HLA I 类和 II 类分子也可出现于血浆、尿液、唾液、精液和乳汁等体液中，称为分泌型或可溶型 HLA I 类和 II 类分子。

三、HLA I类和II类分子的主要生物学功能

1. 提呈抗原启动适应性免疫应答 抗原提呈细胞（APC）将内/外源性抗原加工为线性抗原肽后，可通过 HLA I / II 类分子抗原肽结合槽分别与上述内/外源性抗原肽结合形成抗原肽-HLA I / II 类分子复合物，并将其转运到 APC 表面供 CD8⁺/CD4⁺T 细胞识别启动适应性免疫应答（详见第 10 章）。

2. 决定 T 细胞识别抗原的 MHC 限制性 研究证实：① APC 与 CD8⁺T 细胞之间的相互作用受 MHC I 类分子限制，即 CD8⁺T 细胞表面 TCR 只能识别自身 APC 表面 MHC I 类分子提呈的抗原肽；② APC 与 CD4⁺T 细胞之间的相互作用受 MHC II 类分子限制，即 CD4⁺T 细胞表面 TCR 只能识别自身 APC 表面 MHC II 类分子提呈的抗原肽（详见第 10 章）。

3. 参与 T 细胞在胸腺中的发育 始祖 T 细胞在胸腺内的分化发育与胸腺上皮细胞和树突状细胞表面的 MHC I / II 类分子及其提呈的自身抗原肽密切相关（详见第 8 章）。

4. 引发移植排斥反应 在同种异型基因组织器官移植时，HLA I 类和 II 类分子作为同种异型抗原，可通过“直接识别”和“间接识别”模式诱导机体产生 CD8⁺ 效应 CTL 和 CD4⁺ 效应 Th 细胞，对供体组织细胞产生杀伤破坏作用引发移植排斥反应（详见第 18 章）。

第四节 HLA 复合体的遗传特征

一、单体型遗传

同一条染色体上 HLA 各基因座位上等位基因的组合称为 HLA 单体型（haplotype）。单体型遗传是指同一染色体上等位基因极少发生同源染色体交换，通常 HLA 单体型作为一个完整的遗传单位由亲代传给子代。体细胞中一对同源染色体上 HLA 单型型的组合称为 HLA 基因型（genotype）。人是二倍体生物，每个细胞均有来自父母双方的两个同源染色体组，第 6 号同源染色体中 HLA 单体型也是一个来自父系，一个来自母系。根据孟德尔遗传定律，若父亲第 6 号染色体 HLA 单体型为 a 和 b，母亲的 HLA 单体型是 c 和 d，则子女 HLA 单体型组合在理论上有 ac、ad、bc 和 bd 四种可能（图 7-4）。在同胞兄弟姐妹之间比较 HLA 单体型配位有下列三种可能性：①两个 HLA 单体型完全相同的概率为 25%；②两个 HLA 单体型完全不同的概率为 25%；③一个 HLA 单体型相同的概率为 50%。在亲代与子代之间通常只能有一个单倍体型相同。上述 HLA 遗传特性在器官移植供体选择和法医亲子鉴定中已得到应用。

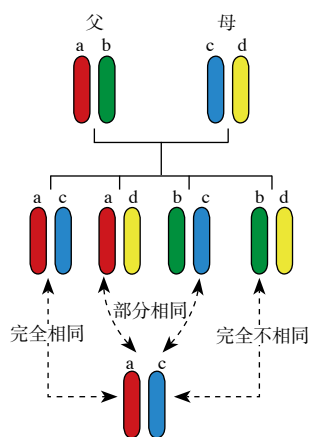


图 7-4 HLA 单体型遗传示意图
同胞之间两个 HLA 单体型完全相同和完全不同的概率均为 25%；一个 HLA 单体型相同的概率为 50%

二、多态性

HLA 多态性 (polymorphism) 是指在一随机婚配群体中, 染色体同一基因座位有两种以上等位基因, 可编码两种以上基因产物的现象。HLA 复合体是迄今已知人体最复杂的基因复合体, 其多态性主要取决于经典 HLA 复合体等位基因数和共显性表达等遗传特性。

1. 复等位基因 (multiple allele) 是指在一个群体中, 位于一对同源染色体上同一对应基因座位上出现多个等位基因的遗传特征。复等位基因来源于一个基因座位所发生的多种突变, 对个体而言只能具有其中的任意两个等位基因。HLA 复合体中每个基因座位均存在为数众多的等位基因 (表 7-1) 是其具有高度多态性的主要原因。

2. 共显性 (codominance) 是指某些常染色体上的等位基因彼此间没有显性和隐性的区别, 在杂合状态时两种基因均可同时表达产生相应基因产物的遗传方式。HLA 复合体中每个等位基因均为共显性, 从而大大增加了人群中 HLA 表型的多样性。

表 7-1 HLA 复合体经典 I / II 类基因座位等位基因数 (2018.3)

基因座	经典 I 类基因			经典 II 类基因						
	A	B	C	DRA	DRB1	DRB3	DQA1	DQB1	DPA1	DPB1
基因数	4200	5091	3854	7	2165	157	94	1196	65	975

资料来源: <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>

三、连锁不平衡

连锁不平衡 (linkage disequilibrium) 是指某一群体中分属不同基因座位上的等位基因在同一条染色体上出现的概率大于随机组合预期值的现象。例如, 在北方汉族人中, 理论上 HLA-DRB1*0901 和 DQB1*0701 同时出现在同一条染色体上的概率为 3.4%, 但实际上两者同时出现的概率是 11.3%, 为理论值的 3.3 倍。

第五节 HLA 与临床医学的关系

一、HLA 与同种异体器官移植的关系

同种异体器官移植存活率的高低主要取决于供体与受体之间 HLA 型别匹配的程度。同卵双生个体 (HLA 完全相同) 间进行器官和骨髓移植不发生移植排斥反应, 移植物可长期存活。同胞间出现 HLA 基因完全相同的概率为 25%, 器官移植时应首先从兄弟姐妹中寻找相同配型。在一个单体型相同的同胞间或父母与子女间进行器官移植, 其存活率高于无亲缘关系供 - 受体间器官移植的存活率。通常器官移植存活率由高到低的顺序是: 同卵双生 > 同胞 > 亲属 > 无亲缘关系。此外, 研究发现在肾移植中, HLA 各位点基因匹配的重要性依次为 HLA-DR、HLA-B、HLA-A; 在骨髓移植中, 只有在供体和受体 HLA 单体型完全相同的情况下才容易获得成功。

二、HLA 与输血反应的关系

临床多次接受输血的患者会发生非溶血性输血反应。患者主要表现为发热、白细胞减少和荨麻疹等临床症状。此类输血反应主要与患者血液中产生供体 HLA I 类抗原特异性抗体有关。患者在多次输血过程中, 若再次接受同一供体血液或具有某些相同 HLA I 类抗原的血

液,其体内相应HLA特异性抗体即能与供体白细胞/血小板表面HLA I类分子结合,进而激活补体使上述细胞溶解破坏发生非溶血性输血反应。因此,对多次接受输血者应注意避免反复选择同一供血者的血液。

三、HLA与疾病的相关性

研究发现,携带某些特定HLA等位基因或单体型个体与某些疾病的发生相关联,例如强直性脊柱炎患者HLA-B27抗原阳性率高达58%~97%,而正常人HLA-B27抗原阳性率仅为1%~8%;胰岛素依赖性糖尿病发生与HLA-DR3、HLA-DR4抗原相关联;寻常型天疱疮发生与HLA-DR4抗原相关联;乳糜泻发生与HLA-DR3抗原相关联。HLA与疾病相关性的深入研究将有助于对某些疾病的诊断、预测、分类和预后判断。

四、HLA异常表达与疾病的关系

HLA I/II类分子表达异常与某些疾病的发生相关联,例如:①许多肿瘤细胞因其表面HLA I类分子表达缺失或显著减少,不能被相应CD8⁺CTL有效识别结合而得以逃逸形成肿瘤;②某些器官特异性自身免疫病患者,如胰岛素依赖性糖尿病患者可因胰岛β细胞异常表达HLA II类分子,而将上述器官特异性自身抗原提呈给自身反应性T细胞,使之活化引发相关疾病。

五、HLA在法医学中的应用

HLA系统具有高度多态性,在无血缘关系人群中HLA表型完全相同的概率极为罕见。HLA为单体型遗传,子代HLA基因型是由双亲HLA单体型组成,即亲代与子代之间必然有一个单体型相同,且每个人所拥有的HLA等位基因型别一般终身不变。据此建立的HLA基因分型技术已在法医学中得到广泛应用。

小结

主要组织相容性复合体(MHC)是一组紧密连锁的基因群;位于第6号染色体上的人类MHC称为HLA复合体,由I类、II类和III类基因组成。经典HLA I类基因具有高度多态性,其编码产物α链(重链)与人第15号染色体基因编码产物β_{2m}(轻链)非共价结合共同组成HLA I类分子;经典HLA II类基因具有高度多样性,其编码产物α链与β链非共价结合共同组成HLA II类分子;III类基因主要编码某些细胞因子和补体组分。非经典免疫功能相关基因编码产物主要包括参与抗原加工提呈的DM分子、PSMB8/9、TAP异二聚体。HLA I/II类分子为跨膜糖蛋白,其抗原肽结合槽是识别结合抗原肽的部位;其Ig样区α3/β2结构域是CD8⁺CTL/CD4⁺T细胞表面CD8/CD4分子识别结合的部位。HLA I类分子广泛表达于人体各组织有核细胞及病毒感染或肿瘤细胞表面,HLA II类分子主要表达于专职抗原提呈细胞表面。病毒感染或肿瘤细胞作为非专职APC通过其MHC I类分子可将病毒或肿瘤抗原加工产物(抗原肽)转运到细胞表面,供相应CD8⁺CTL识别启动适应性细胞免疫应答。抗原提呈细胞通过其MHC II类分子可将抗原加工产物(抗原肽)转运到细胞表面,供相应CD4⁺T细胞识别启动适应性免疫应答。HLA主要通过单体型和共显性方式进行遗传,它们与同种异体器官移植排斥反应、非溶血性输血反应和某些自身免疫病的发生密切相关。

复习思考题

1. 简述 HLA 复合体及其分类和相关编码产物。
2. 简述 HLA I 类和 II 类分子结构及相关结构域的主要作用。
3. 简述 HLA I 类和 II 类分子的表达、分布和主要生物学功能。
4. 简述 HLA 在临床医学中的应用和意义。

(初 明 王月丹)

免疫器官和组织及其主要作用

免疫系统 (immune system) 由免疫器官、组织屏障、免疫细胞和免疫分子组成。免疫器官包括中枢免疫器官和外周免疫器官，二者通过血液循环和淋巴循环相互联系构成免疫网络系统。

第一节 中枢免疫器官

中枢免疫器官 (central immune organ) 包括骨髓和胸腺，它们是人和其他灵长目动物或小鼠等啮齿目动物免疫细胞发生、发育、分化和成熟的主要场所，又称中枢淋巴器官或组织 (central lymphoid organs/tissues)。骨髓是始祖 B 细胞分化发育成熟的中枢免疫器官，而来源于骨髓的始祖 T 细胞在胸腺中分化发育成熟。禽类中枢免疫器官由骨髓、腔上囊和胸腺组成：来源于骨髓的始祖 B 细胞在腔上囊中分化发育成熟；来源于骨髓的始祖 T 细胞在胸腺中分化发育成熟。

一、骨髓及其主要功能

骨髓 (bone marrow) 是造血器官，可产生多能造血干细胞和各种血细胞；也是人或小鼠 B 细胞发育成熟的中枢免疫器官。

1. 骨髓的结构和细胞组成 骨髓位于骨髓腔内，其中红髓是由骨髓基质细胞、多能造血干细胞和毛细血管网络构成的海绵状组织，具有活跃的造血功能。骨髓基质细胞 (stromal cell) 包括网状细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、巨噬细胞和脂肪细胞等。由上述基质细胞及其分泌的细胞因子 (IL-3、IL-6、IL-7、SCF 及 GM-CSF 等) 和细胞外基质共同构成的微环境，称为造血诱导微环境 (hemopoietic inductive microenvironment, HIM)。多能造血干细胞 (pluripotent hematopoietic stem cell) 最早产生于胚胎卵黄囊，妊娠第 4 周出现于胚肝，妊娠 5 个月至出生后主要由骨髓产生，简称造血干细胞 (hematopoietic stem cell, HSC)。造血干细胞是具有自我更新和多向分化潜能的造血前体细胞，在骨髓造血诱导微环境中可增殖分化为各种功能不同的血细胞。CD34 和 CD117 是人类造血干细胞的重要表面标志和功能分子：应用抗 CD34 单克隆抗体可从骨髓、胚肝或脐血中分离获得造血干细胞，用于临床相关疾病的治疗；CD117 (c-kit) 是存在于不同分化阶段造血干细胞表面的干细胞因子受体 (stem cell factor receptor, SCFR)，能与干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 结合诱导不同分化阶段造血干细胞分化发育。

2. 骨髓的主要功能 骨髓是诱导多能造血干细胞分化发育的场所，也是诱导 B 细胞发育成熟和发生再次体液免疫应答的免疫器官。

(1) 诱导多能造血干细胞分化发育：多能造血干细胞分化发育过程如图 8-1 所示，它们在骨髓中首先分化为共同髓样前体 (common myeloid progenitor) 和共同淋巴样前体 (common lymphoid progenitor)。上述共同髓样前体在骨髓中又可分化发育为巨核细胞 / 红

细胞前体 (megakaryocyte/erythrocyte progenitor) 和粒细胞/巨噬细胞前体 (granulocyte/macrophage progenitor)：前者可进一步分化发育为巨核细胞和成红细胞，最终成熟为血小板和红细胞后释放入血；后者可进一步分化为中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞和肥大细胞前体后释放入血。单核细胞进入外周组织后分化为巨噬细胞或未成熟髓样树突状细胞 (myeloid dendritic cell, mDC)，后者进入淋巴结可分化发育为成熟树突状细胞；肥大细胞前体进入组织后可分化发育为肥大细胞。共同淋巴样干细胞前体在骨髓中首先分化为始祖 B 细胞 (pro-B cell)、始祖 T 细胞 (pro-T cell)、NK 前体、固有淋巴样细胞 (innate lymphoid cell, ILC) 前体，其中始祖 B 细胞、NK 前体、ILC 前体在骨髓中进一步分化发育成熟后释放入血，而始祖 T 细胞则通过血液循环进入胸腺发育成熟后释放入血。树突状细胞包括上述单核细胞进入组织后衍生的未成熟髓样 DC (mDC) 及来源于共同髓样前体的未成熟髓样 DC (mDC) 和来源于共同淋巴样前体的未成熟浆细胞样 DC (plasmacytoid DC, pDC)。上述未成熟 DC 进入淋巴结后分化发育为成熟 DC。

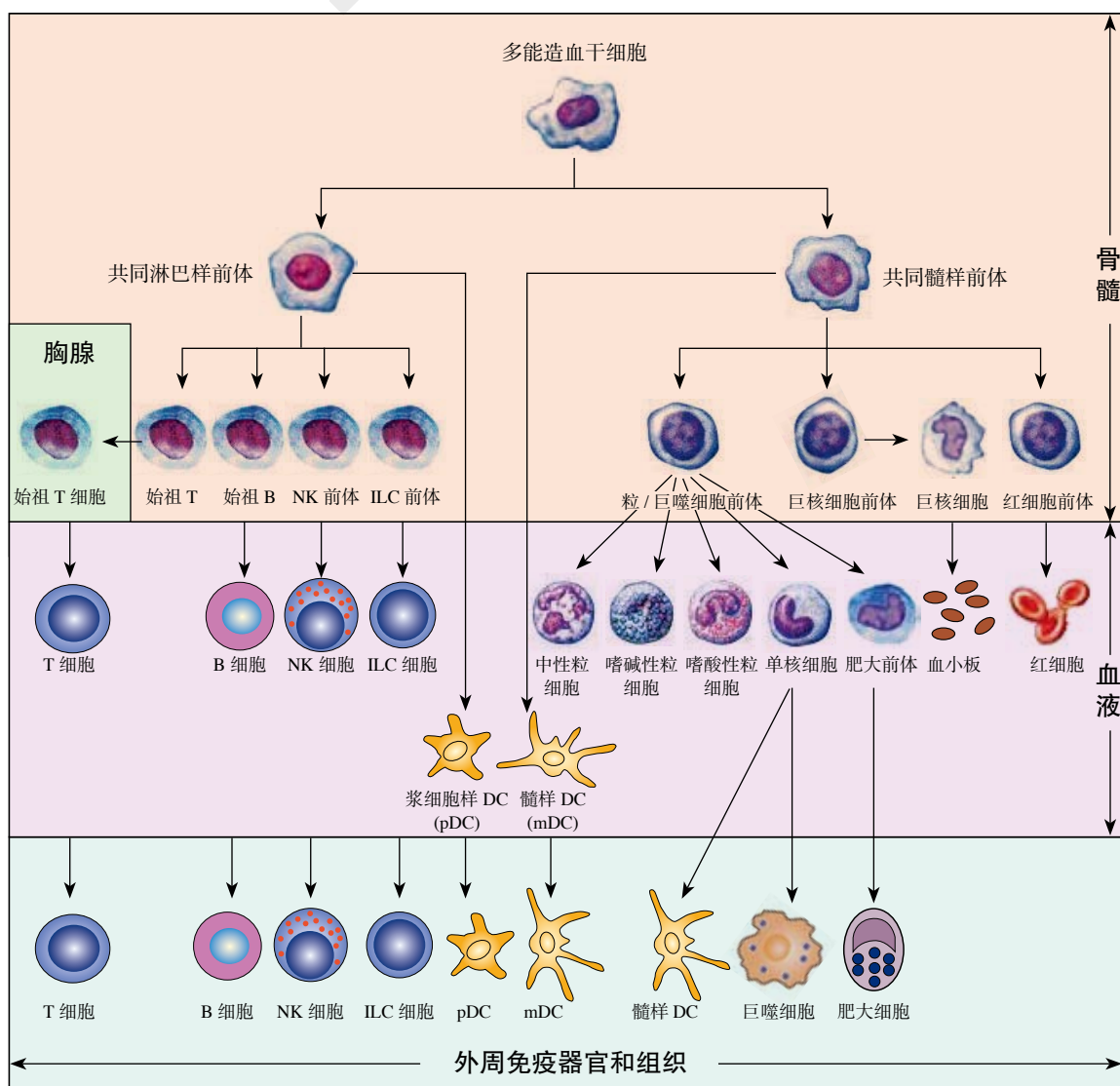


图 8-1 造血干细胞分化发育示意图

造血干细胞首先分化为共同淋巴样前体和共同髓样前体：来源于共同淋巴样前体的免疫细胞主要包括 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、固有淋巴样细胞 (ILCs) 和浆细胞样 DC；来源于共同髓样前体的免疫细胞主要包括中性粒细胞、嗜酸 / 嗜碱性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞和髓样 DC

(2) 诱导 B 细胞分化成熟：人和其他灵长目动物的 B 细胞在骨髓中以抗原非依赖的方式分化发育，经历始祖 B 细胞、前 B 细胞、未成熟 B 细胞、成熟 B 细胞四个阶段。CD19 膜分子在 B 细胞分化发育各阶段均可表达，是 B 细胞特征性表面标志。B 细胞发育成熟过程如图 8-2 所示，简述如下：①始祖 B 细胞（pro-B cell）不表达 B 细胞受体（BCR），它们通过表面黏附分子迟现抗原 - 4（VLA-4）和干细胞因子受体（SCFR）与骨髓基质细胞表面血管细胞黏附分子 - 1（VCAM-1）和膜表面干细胞因子（mSCF）结合相互作用后，可通过表达 IL-7R 并与骨髓基质细胞分泌的 IL-7 结合而使其编码 Ig 重链（ μ 链）的基因发生重排分化发育为前 B 细胞；②前 B 细胞（pre-B cell）胞质中出现 μ 链（IgM 重链），膜表面出现由 μ 链与替代性轻链组成的前 B 细胞受体。前 B 细胞受体没有抗原识别结合能力，表达后可诱导前 B 细胞编码 Ig 轻链的基因发生重排使之分化发育为未成熟 B 细胞；③未成熟 B 细胞（immature B cell）表面出现功能性 B 细胞抗原受体，即由膜表面单体 IgM（BCR）与 Ig α /Ig β 异二聚体结合组成的 BCR-Ig α /Ig β 复合体，未成熟 B 细胞通过表面 BCR-Ig α /Ig β 复合体与骨髓基质细胞表面相应自身抗原高亲和力结合，可导致相关自身反应性 B 细胞克隆清除；与相应可溶性自身抗原结合可使其 BCR 表达下调，导致相关自身反应性 B 细胞克隆失能形成中枢免疫耐受；在那些未与骨髓基质细胞表面自身抗原结合或低亲和力结合的未成熟 B 细胞中，有些在骨髓中分化发育为成熟 B 细胞，有些进入脾后分化发育为成熟 B 细胞；④成熟 B 细胞（mature B cell）同时表达由 mIgM 和 mIgD 分别与 Ig α /Ig β 异二聚体结合组成的 BCR-Ig α /Ig β 复合体和 CD21-CD19-CD81 复合体。成熟 B 细胞是具有免疫应答能力的 B 细胞，它们在外周免疫器官定居参与免疫应答。进入外周免疫器官后未与相应抗原接触的成熟 B 细胞称为初始 B 细胞（naïve B cell）。初始 B 细胞接受相应抗原刺激后可增殖分化为能够产生抗体的浆细胞，在其增殖分化过程中可产生记忆 B 细胞参与再次体液免疫应答。

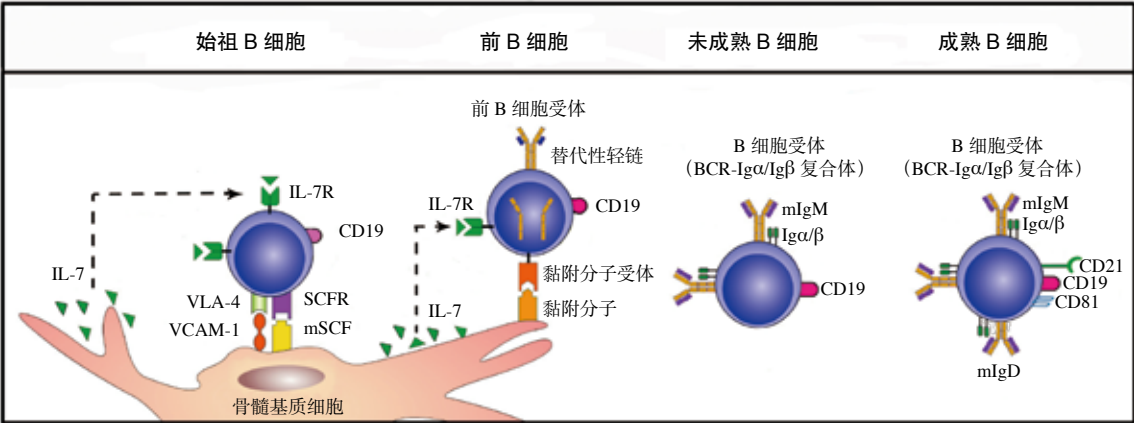


图 8-2 B 细胞在骨髓中的分化发育过程示意图

①始祖 B 细胞通过 Ig 重链基因重排分化发育为前 B 细胞；②前 B 细胞通过 Ig 轻链基因重排分化发育为未成熟 B 细胞；③未成熟 B 细胞表达功能性 BCR-Ig α /Ig β 复合体；④成熟 B 细胞同时表达由 mIgM 和 mIgD 分别与 Ig α /Ig β 异二聚体结合组成的 BCR-Ig α /Ig β 复合体及其共受体，即 CD21-CD19-CD81 复合体

(3) 诱导产生再次体液免疫应答：记忆 B 细胞参与淋巴细胞再循环，它们接受相同抗原刺激后，可返回骨髓增殖分化为浆细胞持续合成分泌抗体。因此，骨髓不仅是各种血细胞发生和 B 细胞分化发育成熟的场所，也是引发再次体液免疫应答的主要场所之一。

二、胸腺及其主要功能

胸腺 (thymus) 是 T 细胞分化发育成熟的场所。胸腺最早出现于胚胎第 9 周, 在胚胎第 20 周发育成熟; 新生儿期胸腺 15~20 克, 幼年期后迅速增大, 青春期达到高峰 (30~40 克); 青春期后胸腺随年龄增长而逐渐萎缩退化; 老年期胸腺被脂肪组织取代明显萎缩, 其功能衰退导致机体免疫功能下降。

1. 胸腺的结构和细胞组成 胸腺是由结缔组织被膜包裹的实质性器官, 其结构和细胞组成如图 8-3 所示, 简述如下: 胸腺表面被膜伸入实质形成的小梁可将胸腺分为若干小叶。胸腺小叶分为皮质和髓质, 在皮质与髓质交界处富含血管; 胸腺小叶内含胸腺上皮细胞、树突状细胞、巨噬细胞、成纤维细胞等胸腺基质细胞, 以及分布于胸腺基质细胞中的胸腺细胞 (T 细胞)。

(1) 皮质: 胸腺皮质内含呈网状分布的胸腺皮质上皮细胞和胸腺细胞, 其中体积较大的胸腺细胞主要存在于浅皮质区, 体积较小的胸腺细胞主要存在于深皮质区。在胸腺皮质上皮细胞、树突状细胞等基质细胞及其分泌的细胞因子 (如 SCF、IL-7、GM-CSF 等) 和胸腺肽类物质 (如胸腺素、胸腺肽、胸腺生成素等) 诱导作用下, 胸腺细胞分化发育并进入胸腺髓质。

(2) 髓质: 胸腺髓质内含呈网状分布的胸腺髓质上皮细胞、中等大小逐步发育成熟的髓质胸腺细胞 (成熟 T 细胞)、树突状细胞和巨噬细胞等。哈索尔小体 (Hassall's corpuscle) 由胸腺上皮细胞呈同心圆状排列组成, 是胸腺髓质的特征性结构; 其主要作用是通过合成分泌胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 诱导胸腺树突状细胞成熟和参与调节性 T 细胞在胸腺内的分化发育。

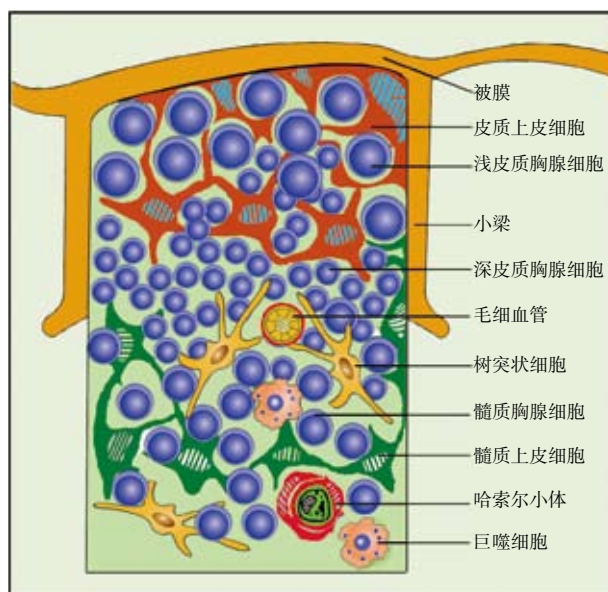


图 8-3 胸腺的结构及其细胞组成示意图

胸腺皮质内含胸腺上皮细胞、树突状细胞和大量胸腺细胞; 胸腺髓质内含胸腺上皮细胞、巨噬细胞、树突状细胞和成熟胸腺细胞 (成熟 T 细胞)

2. 胸腺的主要功能 胸腺是诱导始祖 T 细胞分化发育成熟的场所, 始祖 T 细胞随血液进入胸腺后经过早期发育、阳性选择、阴性选择三个阶段 (图 8-4), 可分化发育为具有免疫活性的成熟 T 细胞, 即初始 T 细胞。

(1) 早期发育阶段: 始祖 T 细胞 (pro-T cell) 来源于骨髓共同淋巴样前体, 进入胸腺后可表达黏附分子 CD44 而不表达 CD4 和 CD8 分子, 称为 $CD44^+CD4^-CD8^-$ 双阴性细胞 (double-

negative cell), 简称 DN 细胞。上述 $CD44^+DN$ 细胞不表达 T 细胞抗原受体 (TCR), 它们通过表面黏附分子 CD44 与胸腺细胞外基质中的透明质酸 (hyaluroate, HA) 结合相互作用后可分化发育为 $CD44^-CD25^+DN$ 细胞。此种 $CD25^+DN$ 细胞编码 TCR β 链的基因发生重排成功表达 β 链, 并与一条称之为前 T 细胞 α 链 (pre-T cell α , pT α) 的替代链配对组成前 T 细胞受体 (pT α : β TCR) 后可分化发育为 $CD44^-CD25^-DN$ 细胞, 此即 $CD4^-CD8^-$ 双阴性前 T 细胞 (pre-T cell)。 $CD4^-CD8^-$ 双阴性前 T 细胞增殖活跃可同时表达 CD4 和 CD8 分子, 但只有少数 (约 5%) 发生 TCR α 链基因重排成功表达 α 链; 当上述 α 链与 β 链配对组成功能性 T 细胞受体 (α : β TCR) 并与 CD3 分子结合组成 TCR-CD3 复合体后, 上述双阴性前 T 细胞可分化发育为具有抗原识别和信号转导功能的 $CD4^+CD8^+$ 双阳性细胞 (double-positive cell), 此即未成熟双阳性 T 细胞, 简称 DP 细胞。

(2) 阳性选择 (positive selection) 阶段: 发生于胸腺皮质区, 未成熟双阳性 T 细胞表面 TCR 可变区是识别结合胸腺上皮细胞表面自身抗原肽-MHC 分子复合物的区域, 包括互补决定区 1 (CDR1)、CDR2、CDR3 三个区域: 其中 CDR1、CDR2 主要识别抗原肽-MHC II / I 类分子复合物中 MHC II 类或 I 类分子的抗原肽结合槽 (弱识别); CDR3 主要识别抗原肽-MHC II / I 类分子复合物中的抗原肽; CDR1、CDR2、CDR3 共同识别抗原肽-MHC II / I 类分子复合物 (强识别)。上述未成熟双阳性 T 细胞: ①通过表面 TCR 中 CDR1、CDR2 及 CD4/CD8 分子与胸腺上皮细胞表面自身抗原肽-MHC 分子复合物中 MHC II / I 类分子抗原肽结合槽结合 (弱识别), 可分化发育为具有抗原识别功能的 $CD4^+$ 或 $CD8^+$ 单阳性细胞 (single positive cell), 此即未成熟单阳性 T 细胞, 简称 SP 细胞; ②通过表面 TCR 中 CDR1、CDR2 和 CDR3 及 CD4/CD8 分子与上述自身抗原肽-MHC II / I 类分子复合物结合 (强识别) 或未与上述复合物结合的双阳性 T 细胞则发生凋亡。通过阳性选择可产生以下两种作用: ①使部分自身反应性 T 细胞从体内清除; ②可获得发挥作用受 MHC 限制的 $CD4^+$ 或 $CD8^+$ 未成熟单阳性 T 细胞。

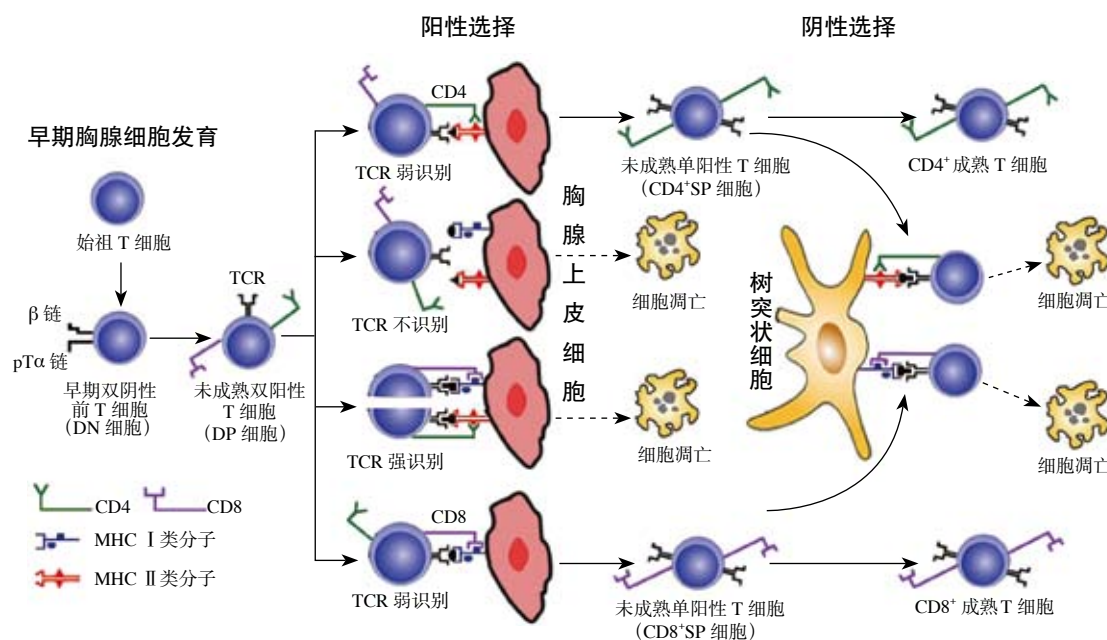


图 8-4 T 细胞在胸腺内阳性和阴性选择示意图

①阳性选择: 未成熟双阳性 T 细胞通过表面 TCR 及 CD4/CD8 分子与胸腺上皮细胞表面自身抗原肽-MHC II / I 类分子复合物中 MHC II / I 类分子抗原肽结合槽结合 (弱识别), 可分化发育为表达功能性 TCR 的 $CD4^+CD8^-$ 未成熟单阳性 T 细胞; ②阴性选择: 上述未成熟单阳性 T 细胞通过表面 TCR 及 CD4/CD8 分子与胸腺树突状细胞表面自身抗原肽-MHC II / I 类分子复合物高亲和力结合 (强识别) 可发生凋亡; 而以低亲和力或未能与胸腺树突状细胞表面自身抗原肽-MHC II / I 类分子复合物结合的未成熟单阳性 T 细胞则分化发育为 $CD4^+CD8^+$ 成熟 T 细胞 (初始 T 细胞)

(3) 阴性选择 (negative selection) 阶段: 主要发生于胸腺皮质与髓质交界处, 位于该处的胸腺树突状细胞和巨噬细胞高表达自身抗原肽-MHC II / I 类分子复合物。上述未成熟单阳性 T 细胞通过表面 TCR 及 CD4/CD8 分子与胸腺树突状细胞或巨噬细胞表面相应自身抗原肽-MHC II / I 类分子复合物高亲和力结合可发生凋亡, 导致体内高亲和力自身反应性 T 细胞被清除, 即对自身抗原形成中枢免疫耐受; 而那些以低亲和力或未能与树突状细胞或巨噬细胞表面自身抗原肽-MHC II / I 类分子复合物结合的未成熟单阳性 T 细胞则得以存活, 进而分化发育为 CD4⁺ 或 CD8⁺ 成熟 T 细胞后离开胸腺迁入外周免疫器官定居。离开胸腺后尚未接受相应抗原刺激的 CD4⁺/CD8⁺ 成熟 T 细胞称为初始 T 细胞 (naïve T cell), 它们通过血液循环进入外周免疫器官接受外源性非己抗原或某些自身抗原刺激后, 可介导产生适应性免疫应答。

第二节 外周免疫器官

外周免疫器官 (peripheral immune organ) 包括淋巴结、脾和黏膜相关淋巴组织, 它们是成熟 T、B 淋巴细胞定居和接受抗原刺激后产生免疫应答的主要场所, 也是滤过清除淋巴和血液中病原微生物等有害物质的重要免疫器官。

一、淋巴结及其主要功能

淋巴结 (lymph node) 广泛分布于全身非黏膜部位淋巴通道交汇处, 身体浅表部位如颈部、腋窝、腹股沟等处和内脏器官门部附近, 如肺门淋巴结等。上述部位也是易受病原微生物和其他抗原性异物侵入的部位。

1. 淋巴结的结构和细胞组成 淋巴结作为结构完整的外周免疫器官, 其结构和细胞组成如图 8-5 所示: 它们具有动脉、静脉及输入和输出淋巴管; 内有富含 B 细胞及一定量滤泡树突状细胞的浅皮质区和富含 T 细胞及一定量树突状细胞 / 巨噬细胞的深皮质区。淋巴结是由结缔组织被膜包裹的实质性器官, 位于淋巴结被膜和实质之间的被膜下窦与输入淋巴管相连; 淋巴管中树突状细胞经输入淋巴管进入被膜下窦后, 可定向迁移到淋巴结深皮质区与 T 细胞结合相互作用发挥抗原提呈作用。淋巴结实质分为皮质区和髓质区两部分。

(1) 皮质: 淋巴结皮质分为浅皮质区和深皮质区: 靠近被膜的浅皮质区是 B 细胞主要存在的区域, 又称胸腺非依赖区 (thymus-independent area); 靠近髓质的深皮质区是 T 细胞主要存在的区域, 又称胸腺依赖区 (thymus-dependent area)。初级淋巴滤泡 (primary lymphoid follicle) 位于该浅皮质区, 内含初始 B 细胞、滤泡树突状细胞 (follicle dendritic cell, FDC) 和少量辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th)。上述淋巴滤泡可因其内 B 细胞增殖分化而出现生发中心, 此种淋巴滤泡称为次级淋巴滤泡 (secondary lymphoid follicle)。在次级淋巴滤泡内增殖分化的 B 细胞中, 有些转移到髓质分化发育为浆细胞后合成分泌抗体; 有些则作为记忆 B 细胞参与淋巴细胞再循环, 它们接受相同抗原刺激后可返回骨髓增殖分化为浆细胞、合成分泌抗体介导再次体液免疫应答。

深皮质区内含大量 T 细胞和摄取抗原后通过输入淋巴管迁移而至的成熟树突状细胞及少量巨噬细胞。位于深皮质区的高内皮小静脉 (high endothelial venule, HEV) 是血管内 T、B 细胞进入淋巴结的重要“门户”。研究证实: HEV 内皮细胞表面特有的黏附分子以及微环境中某些特定趋化因子与 T、B 细胞表面相应黏附分子和趋化因子受体之间的相互作用, 是血管内 T、B 细胞能够定向迁移到淋巴结内相应区域的重要原因。T、B 细胞在淋巴结内有不同的迁移“路线”, 但二者最终汇入髓窦并通过输出淋巴管进入淋巴循环系统, 再经胸导管返回血液完成淋巴细胞再循环。

(2) 髓质：淋巴结髓质由髓索和髓窦组成，髓索含有大量 B 细胞、浆细胞及 T 细胞和巨噬细胞；髓窦内含 T、B 细胞，富含巨噬细胞；髓窦与输出淋巴管相连，其内 T、B 细胞可经输出淋巴管进入淋巴循环系统。

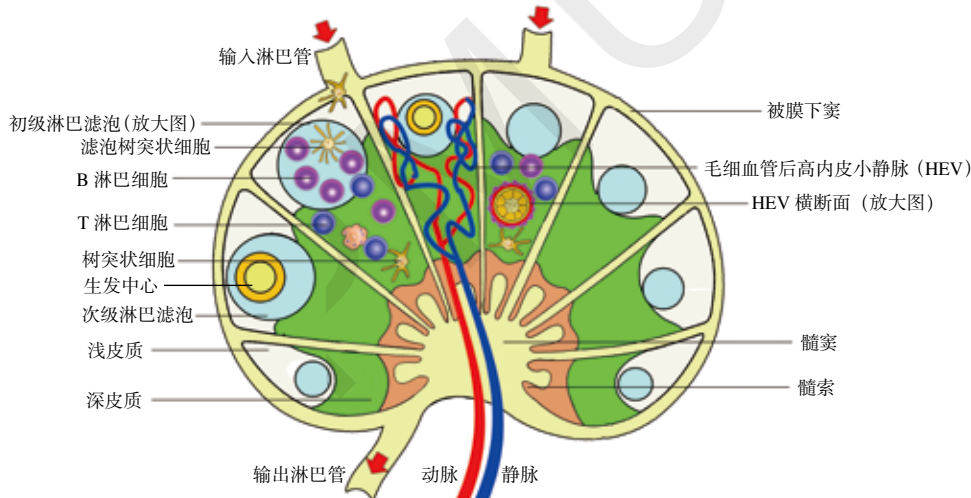


图 8-5 淋巴结结构示意图

淋巴结实质分为皮质区和髓质区：浅皮质区是 B 细胞定居的部位，深皮质区是 T 细胞定居和高内皮小静脉存在的部位；髓质区内含 B 细胞、浆细胞、T 细胞和大量巨噬细胞

2. 淋巴结的主要功能

(1) 适应性免疫应答发生的主要场所：淋巴结是成熟 T、B 淋巴细胞主要定居场所之一，其中 T 细胞约占淋巴结内淋巴细胞总数的 75%，B 细胞约占 25%。淋巴结深皮质区富含 T 细胞和摄取抗原后通过输入淋巴管迁移而至的成熟树突状细胞；上述成熟树突状细胞高表达抗原肽-MHC 分子复合物和 B7 等共刺激分子，可有效激活相应初始 T 细胞介导产生适应性免疫应答（详见第 10 章）。浅皮质区淋巴滤泡内含滤泡树突状细胞、B 细胞和少量 Th 细胞：滤泡树突状细胞可有效捕获抗原供 B 细胞识别摄取；B 细胞具有抗原加工提呈能力，可将其加工产物以抗原肽-MHC 分子复合物形式表达于细胞表面供相应 Th 细胞识别结合，使之活化介导产生适应性体液免疫应答（详见第 10 章）。

(2) 淋巴细胞再循环的关键部位：血液中 T、B 淋巴细胞通过高内皮小静脉进入淋巴结相应区域后，可通过各自的迁移“路线”汇入髓窦；髓窦内 T、B 淋巴细胞再经输出淋巴管进入淋巴循环系统，最终汇入胸导管并经左锁骨下静脉返回血液完成淋巴细胞再循环。

(3) 滤过清除病原体等有害物质：淋巴结髓窦内富含巨噬细胞，它们能够有效吞噬清除淋巴液中的病原微生物及其代谢产物或其他有害物质，具有净化淋巴液防止病原体扩散的作用。

二、脾及其主要功能

脾 (spleen) 是人体最大的外周免疫器官，也是产生抗体的主要器官之一，同时具有贮血和滤过除菌作用。

1. 脾的结构和细胞组成 脾为实质性器官，其结构和细胞组成如图 8-6 所示，简述如下：脾表面由结缔组织构成的被膜包裹，被膜向实质内延伸形成的脾小梁可将脾分为若干小叶；脾不与淋巴管相连，但有脾动脉入脾，其分支伴随脾小梁延伸形成小梁动脉后继续分支深入脾实质形成中央动脉；中央动脉侧支末端位于边缘区，血管内 T、B 细胞可从该区进入白髓；血窦靠近边缘区，白髓内 T、B 细胞可从边缘区进入血窦，再经髓微静脉汇入小梁静脉后通过脾静脉离开脾参与淋巴细胞再循环。

(1) 白髓：由围绕中央动脉密集分布的淋巴细胞和组织构成，主要包括富含 T 细胞、少量树突状细胞和巨噬细胞的中央动脉周围淋巴鞘（periarteriolar lymphoid sheath, PALS）和内含大量 B 细胞及少量滤泡树突状细胞和巨噬细胞的淋巴滤泡。上述淋巴滤泡可因其内 B 细胞接受抗原刺激后增殖分化而出现生发中心。

(2) 红髓：分布于被膜下、小梁周围及白髓边缘区外侧区域，由脾索和脾血窦组成。脾索为索条状组织，内含 B 细胞、浆细胞、巨噬细胞、少量树突状细胞和 T 细胞；血窦位于脾索之间，其内 T、B 淋巴细胞经髓微静脉注入小梁静脉后可通过脾静脉出脾进入血液循环。

(3) 边缘区：白髓与红髓交界处狭窄区域称为边缘区（marginal zone）。中央动脉侧支末端在该处膨大形成边缘窦（marginal sinus），血管内 T、B 细胞可从边缘窦进入白髓相应部位；白髓内 T、B 细胞也可从边缘区进入血窦，再经髓微静脉汇入小梁静脉后通过脾静脉出脾参与淋巴细胞再循环。

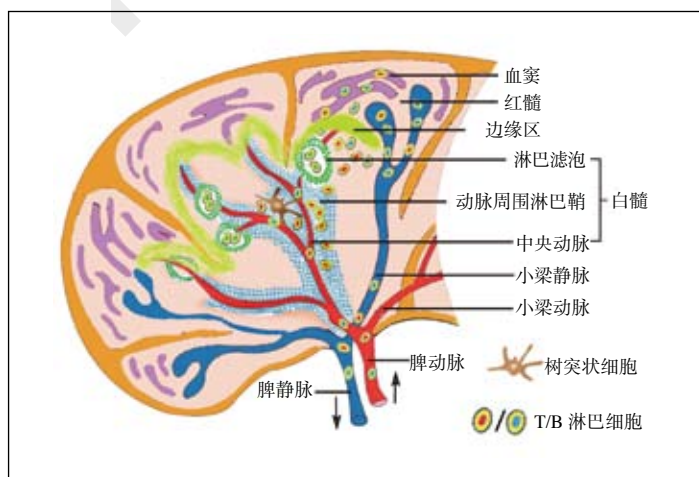


图 8-6 脾结构示意图

脾实质包括白髓、红髓、边缘区：白髓富含 T/B 淋巴细胞，是免疫应答发生的主要场所；红髓分为脾索和血窦，内含 B 细胞、浆细胞、T 细胞、巨噬细胞、树突状细胞；边缘区是 T、B 淋巴细胞进入白髓或血窦的区域

2. 脾的主要功能

(1) 适应性免疫应答发生的主要场所：脾是成熟 T、B 淋巴细胞主要定居场所之一，其中 B 细胞约占脾淋巴细胞总数的 60%，T 细胞约占 40%。脾和淋巴结均为适应性免疫应答发生的场所，但前者是血液循环抗原诱导产生免疫应答的主要场所，而后者是淋巴循环抗原诱导产生免疫应答的主要场所。

(2) 滤过清除病原体等抗原性异物：脾富含巨噬细胞，可通过有效吞噬清除血液中的病原体、循环免疫复合物、衰老死亡血细胞和其他异物而使体内约 90% 的循环血液得到净化。

三、黏膜相关淋巴组织

黏膜相关淋巴组织（mucosa-associated lymphoid tissue, MALT）是发生黏膜免疫应答的主要场所，在黏膜抗感染免疫防御中具有重要作用。MALT 又称黏膜免疫系统（mucosal immune system, MIS），主要由呼吸道、肠道、泌尿生殖道黏膜层上皮细胞及固有层中弥散淋巴组织或免疫细胞，以及含有淋巴滤泡或生发中心的淋巴聚集体（lymphoid aggregates），如扁桃体、派尔集合淋巴结和阑尾等组成。黏膜相关淋巴组织分布广泛，可分为肠相关淋巴组织（gut-associated lymphoid tissue, GALT）、鼻相关淋巴组织（nasal-associated lymphoid tissue, NALT）

和支气管相关淋巴组织 (bronchus-associated lymphoid tissue, BALT), 其中肠相关淋巴组织 (GALT) 主要由扁桃体、小肠派尔集合淋巴结、大肠孤立淋巴滤泡、阑尾、上皮内淋巴细胞和固有层中弥散的免疫细胞组成。

小肠派尔集合淋巴结 (Peyer's patches) 位于肠黏膜固有层中, 其结构和细胞组成如图 8-7 所示, 简述如下: 小肠派尔集合淋巴结内含由大量 B 细胞组成的淋巴滤泡和位于淋巴滤泡周围的 T 细胞及少量树突状细胞和巨噬细胞; 其上方为肠黏膜上皮细胞和少量散布于肠上皮细胞之间的微皱褶细胞 (microfold cell, M 细胞), 其下方与黏膜固有层中输出淋巴管相连。外周淋巴细胞经高内皮小静脉从血液进入派尔集合淋巴结后, 可通过输出淋巴管将淋巴细胞输送到外周淋巴组织参与淋巴细胞再循环。M 细胞是一种特化的抗原转运细胞 (specialized antigen transporting cell), 可通过内吞或吞噬作用将小肠内病原体等抗原性物质以囊泡形式摄入胞内, 继而通过转胞吞作用 (transcytosis) 将病原体等抗原性异物输送到 M 细胞基底膜下凹陷处后, 被局部树突状细胞摄取并将抗原加工产物以抗原肽-MHC 分子复合物形式表达于细胞表面, 供相关 T 细胞识别启动适应性免疫应答。

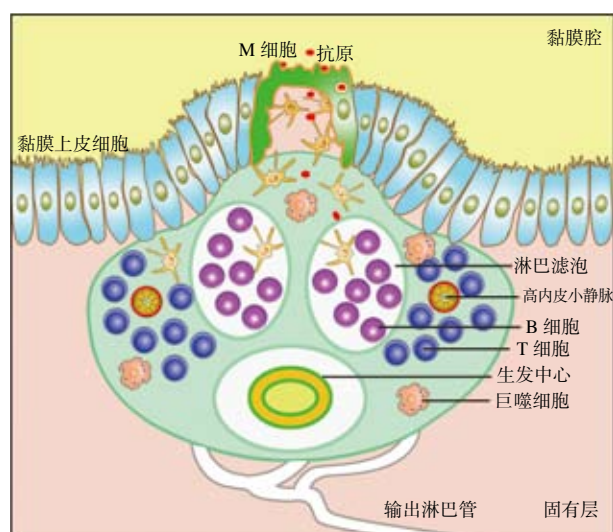


图 8-7 派尔集合淋巴结结构和细胞组成示意图

派尔集合淋巴结由内含 B 细胞的淋巴滤泡、位于淋巴滤泡周围的 T 细胞及少量树突状细胞和巨噬细胞组成; 位于肠黏膜上皮细胞间的 M 细胞具有摄取和转运抗原的功能

四、淋巴细胞归巢与再循环

1. 淋巴细胞归巢 (lymphocyte homing) 是指 T、B 等淋巴细胞离开中枢免疫器官后, 经血液循环定向迁移到外周免疫器官或组织某些特定区域的过程。T、B 淋巴细胞归巢是通过其表面 L- 选择素等归巢受体和 CCR7 等趋化因子受体与外周免疫器官或组织中血管内皮细胞表面相应配体, 即 GlyCAM-1 或 CD34 等血管地址素及膜型 I 分泌型趋化因子 CCL21 (SLC) 结合相互作用实现的 (详见第 6 章)。

2. 淋巴细胞再循环 (lymphocyte recirculation) 是指淋巴细胞离开中枢免疫器官后, 在血液、淋巴液、外周免疫器官或组织间反复循环的过程。T、B 淋巴细胞再循环如图 8-8 所示, 简述如下: ① T、B 淋巴细胞通过高内皮小静脉进入淋巴结相应区域与 APC 相互作用后, 经输出淋巴管依次进入淋巴循环、胸导管后汇入左锁骨下静脉返回心脏, 再通过主动脉进入血液循环, 并经高内皮小静脉返回淋巴结相应区域完成淋巴细胞的再循环; ② T、B 淋巴细胞通过

脾动脉入脾，经中央动脉侧支末端边缘窦进入白髓相应区域与 APC 相互作用后，返回白髓边缘区沿脾索进入血窦，通过髓微静脉汇入小梁静脉后经脾静脉入血进入血液循环，再经脾动脉入脾完成淋巴细胞的再循环。淋巴细胞再循环的主要生物学意义简述如下：① 可使体内 T、B 等淋巴细胞在外周免疫器官和组织中的分布合理有序；② 有助于上述淋巴细胞对病原体等抗原性异物的识别和相关免疫应答的启动；③ 可使全身免疫器官和组织形成一个有机的整体，并将免疫信息传递至全身各处的淋巴细胞和其他免疫细胞，有利于动员各种免疫细胞和效应细胞迁移至病原体、肿瘤或其他抗原性异物所在部位发挥免疫效应。

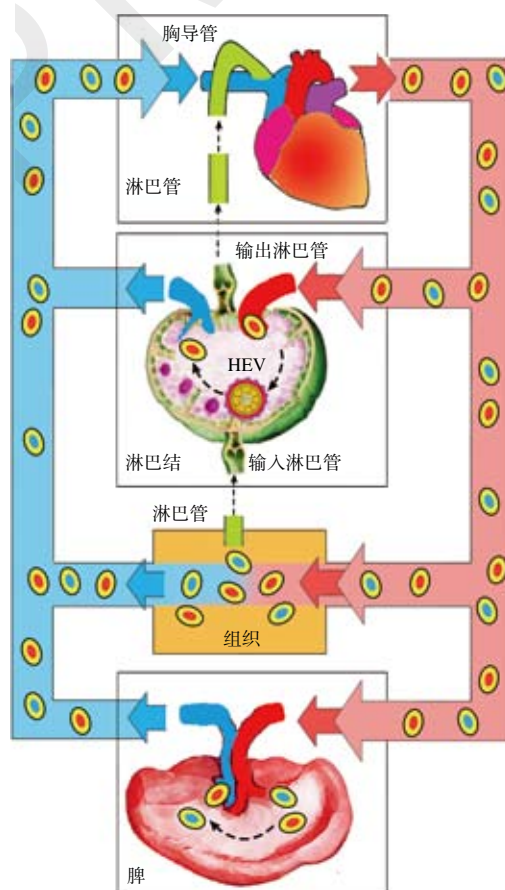


图 8-8 淋巴细胞再循环示意图

淋巴细胞经 HEV 离开血液循环进入淋巴结相应区域后，通过输出淋巴管、胸导管进入血液循环，再经 HEV 返回淋巴结相应区域完成一次再循环；淋巴细胞经脾动脉入脾，经白髓边缘区沿脾索进入血窦后经脾静脉返回血液循环，再经脾动脉入脾完成一次再循环

小结

免疫系统由免疫器官、免疫细胞和免疫分子组成，免疫器官包括中枢免疫器官和外周免疫器官，人和其他灵长目动物的中枢免疫器官由骨髓和胸腺组成。骨髓是造血器官，可产生多能造血干细胞及其分化而成的共同髓样前体和共同淋巴样前体：前者可进一步分化发育为中性粒细胞、嗜酸/嗜碱性粒细胞、单核-巨噬细胞、肥大细胞和髓样 DC；后者可进一步分化发育为 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、固有淋巴样细胞和浆细胞样 DC。骨髓也是 B 细胞分化、发育、成熟和机体发生再次体液免疫应答的主要场所。胸腺是 T

细胞分化、发育、成熟的场所，来源于骨髓的始祖T细胞在胸腺中经过早期发育、阳性选择、阴性选择三个阶段，可分化发育为具有免疫活性的 $CD4^+/CD8^+$ 成熟T细胞（即初始T细胞），同时可将体内与自身抗原高亲和力结合的自身反应性T细胞清除产生中枢免疫耐受。外周免疫器官主要包括淋巴结、脾和黏膜相关淋巴组织，它们是成熟T、B淋巴细胞定居和接受抗原刺激后产生免疫应答的主要场所。淋巴细胞再循环可使体内T、B等淋巴细胞分布合理有序，有助于上述淋巴细胞对病原体等抗原性异物的识别和相关免疫应答的启动。

复习思考题

1. 简述多能造血干细胞的分化发育过程。
2. 简述始祖T细胞在胸腺中的分化发育过程及其意义。
3. 简述中枢免疫器官和外周免疫器官的组成和功能。
4. 简述淋巴细胞再循环及其生物学意义。

（庞 慧 官 杰 安云庆）

固有免疫 (innate immunity) 是生物体在长期种系进化过程中逐渐形成的一种天然免疫防御功能, 具有可稳定遗传和对各种病原体等“非己”抗原性异物产生抵御或清除效应等特性, 又称非特异性免疫 (nonspecific immunity)。固有免疫系统 (innate immune system) 是机体执行固有免疫功能的物质基础, 主要包括组织屏障、固有免疫细胞和固有免疫分子。

第一节 固有免疫系统概述

一、组织屏障及其主要作用

1. **皮肤黏膜屏障** 皮肤黏膜及其附属成分组成的物理、化学和微生物屏障是机体阻挡和抗御外来病原体入侵的第一道防线。

(1) 物理屏障: 由致密上皮细胞组成的皮肤和黏膜组织具有机械屏障作用, 可有效阻挡病原体侵入体内。呼吸道黏膜上皮细胞纤毛的定向摆动及黏膜表面分泌液的黏附或冲洗作用, 均有助于清除黏膜表面的病原体。

(2) 化学屏障: 皮肤和黏膜分泌物中含多种杀菌或抑菌物质, 如皮肤黏膜上皮细胞分泌的抗菌肽、皮脂腺分泌物中的不饱和脂肪酸、汗液中的乳酸、胃液中的胃酸、多种分泌物中的溶菌酶和乳铁蛋白等, 可形成抗御病原体感染的化学屏障。

(3) 微生物屏障: 寄居在皮肤和黏膜表面的正常菌群可通过竞争结合上皮细胞、竞争吸收营养物质和分泌杀菌或抑菌物质等方式抗御病原体的感染。例如: 唾液链球菌产生的 H_2O_2 可杀伤白喉杆菌和脑膜炎球菌; 大肠埃希菌产生的细菌素对某些厌氧菌和 G^+ 菌具有抑杀作用。临床长期大量应用广谱抗生素可抑制和杀伤消化道正常菌群, 导致耐药性葡萄球菌或白念珠菌大量生长, 引发葡萄球菌性或白念珠菌性肠炎。

2. **体内屏障** 病原体突破皮肤黏膜屏障及局部固有免疫细胞和分子防御体系进入血液循环时, 体内血脑屏障或血胎屏障可阻止病原体进入中枢神经系统或胎儿体内, 从而使机体重要器官或胎儿得到保护。

(1) 血脑屏障: 由软脑膜、脉络丛毛细血管壁和毛细血管壁外覆盖的星形胶质细胞所组成, 能够阻挡血液中病原体和其他大分子物质进入脑组织及脑室。婴幼儿血脑屏障发育不完善, 易发生中枢神经系统感染。

(2) 血胎屏障: 由母体子宫内膜的基蜕膜和胎儿绒毛膜滋养层细胞共同组成。此结构不妨碍母子间营养物质交换, 但可防止母体内的病原体和有害物质进入胎儿体内。妊娠早期 (3 个月内) 血胎屏障发育尚未完善, 此时孕妇若感染风疹病毒或巨细胞病毒就可能导致胎儿畸形或流产。

二、固有免疫细胞种类

固有免疫细胞存在于血液和组织中，主要包括：①来源于骨髓共同髓样前体的经典固有免疫细胞，如单核细胞、巨噬细胞、经典树突状细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞等；②来源于骨髓共同淋巴样前体的固有淋巴样细胞（innate lymphoid cell, ILCs），即 ILC1、ILC2、ILC3 和 NK 细胞；③来源于骨髓共同淋巴样前体的固有淋巴细胞（innate-like lymphocytes, ILLs），如 NKT 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和 B1 细胞。

三、固有免疫细胞表达的模式识别受体及其识别结合的相关配体

固有免疫细胞不表达特异性抗原识别受体，可通过模式识别受体对病原体及其产物或体内凋亡 / 畸变等细胞表面相关配体的识别结合，介导产生非特异性抗感染、抗肿瘤、免疫调节及参与适应性免疫应答的启动和效应全过程。

1. 模式识别受体（pattern recognition receptor, PRR）是指广泛存在于固有免疫细胞表面、胞内器室膜上、胞质和血液中的一类能够直接识别外来病原体及其产物或宿主畸变 / 凋亡细胞某些共有特定模式分子结构的受体。根据模式识别受体（PRR）的分布，可将其分为胞膜型 PRR、内体膜型 PRR、胞质型 PRR、分泌型 PRR。Toll 样受体（Toll-like receptor, TLR）是表达于固有免疫细胞胞膜和内体膜上的模式识别受体，分为胞膜型 TLR 和内体膜型 TLR（图 9-1）。

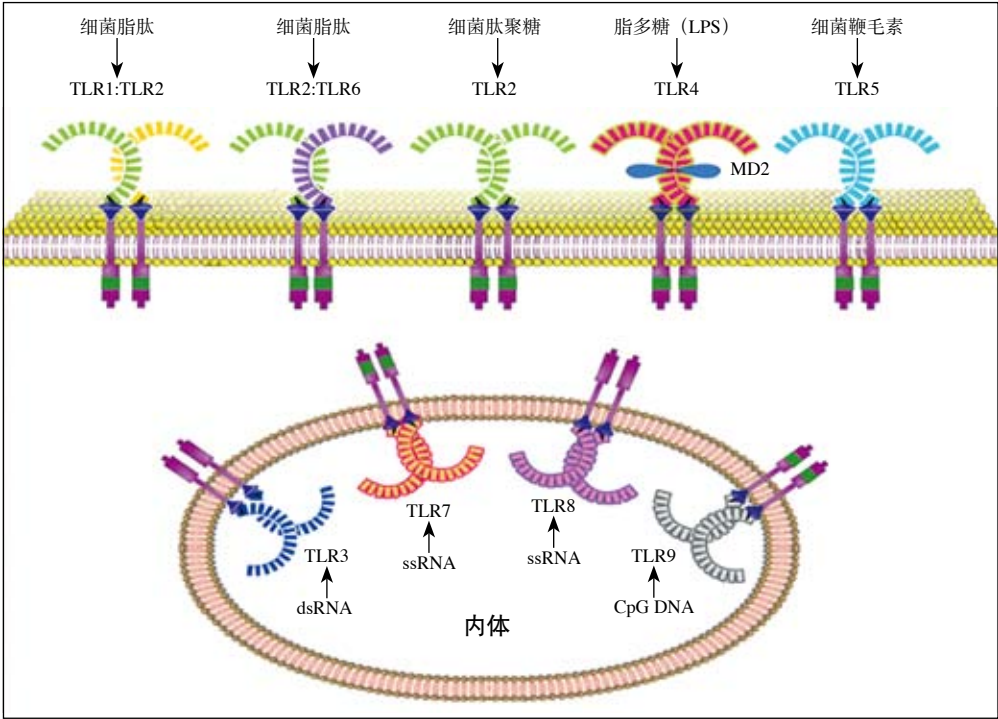


图 9-1 Toll 样受体的分布及其分类

Toll 样受体为模式识别受体（PRR）家族成员：胞膜型 PRR 包括 TLR1:TLR2、TLR2:TLR6 异二聚体及 TLR2、TLR4、TLR5 同源二聚体；内体膜型 PRR 包括 TLR3、TLR7、TLR8、TLR9 同源二聚体



损伤相关模式分子

2. 病原体相关模式分子 (pathogen associated molecular pattern, PAMP) 是指某些病原体或其产物所共有的高度保守且对病原体生存和致病性不可或缺的特定分子结构。病原体相关模式分子是模式识别受体识别结合的配体分子, 主要包括 G^- 菌脂多糖和鞭毛蛋白, G^+ 菌脂磷壁酸和肽聚糖, 病原体表面甘露糖、岩藻糖或酵母多糖, 病毒双链 RNA (dsRNA) 和单链 RNA (ssRNA), 细菌或病毒非甲基化 CpG DNA 基序等。损伤相关模式分子详见二维码内容。

3. 不同类型模式识别受体识别结合的病原体相关模式分子

(1) 胞膜型 PRR: 主要包括甘露糖受体、清道夫受体和 Toll 样受体家族某些成员, 其中甘露糖受体和清道夫受体为内吞型 PRR, Toll 样受体为信号转导型 PRR。

1) 甘露糖受体 (mannose receptor, MR): 主要表达于树突状细胞和巨噬细胞表面, 可直接识别结合表达于细菌或真菌细胞壁糖蛋白 / 糖脂分子末端的甘露糖和岩藻糖残基 (表 9-1), 并通过受体介导的内吞作用将病原体等抗原性异物摄入胞内, 经加工处理后以抗原肽-MHC 分子复合物形式表达于细胞表面, 供 T 细胞识别启动 / 引发适应性免疫应答; 巨噬细胞还具有杀伤清除病原体的作用。

2) 清道夫受体 (scavenger receptor, SR): 主要表达于巨噬细胞表面, 可直接识别结合 G^- 菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、 G^+ 菌脂磷壁酸 (lipoteichoic acid, LTA) 或体内衰老 / 凋亡细胞表面磷脂酰丝氨酸等相关配体 (表 9-1), 并通过受体介导的内吞作用将病原菌或衰老 / 凋亡细胞摄入胞内有效杀伤清除; 同时可将相关抗原加工产物提呈给 T 细胞引发适应性免疫应答。

3) 胞膜型 Toll 样受体: 包括表达于经典固有免疫细胞表面的 TLR1:TLR2、TLR2:TLR6 异二聚体及 TLR2、TLR4、TLR5 同源二聚体。上述胞膜型 TLR 为信号转导型 PRR, 可直接识别结合 G^+ 菌肽聚糖 / 脂磷壁酸、 G^- 菌脂多糖、分枝杆菌或支原体的脂蛋白 / 脂肽、真菌酵母多糖 (表 9-1), 并通过激活干扰素调节因子 (interferon regulatory factor, IRF) 和 NF- κ B 信号通路诱导产生 I 型干扰素 (IFN- α/β) 和 IL-1 等促炎细胞因子, 发挥抗病毒作用和引发炎症反应。

(2) 内体膜型 PRR: 包括广泛分布于经典固有免疫细胞、内皮细胞、上皮细胞胞质内体膜上的 TLR3、TLR7、TLR8、TLR9 同源二聚体。上述内体膜型 TLR 为信号转导型 PRR, 可直接识别结合病毒双链 RNA (dsRNA)、病毒单链 RNA (ssRNA) 或病毒 / 细菌非甲基化 CpG DNA 基序 (表 9-1), 并通过激活 IRF 和 NF- κ B 信号通路诱导产生 IFN- α/β 和 IL-1 等促炎细胞因子, 发挥抗病毒作用和引发炎症反应。

(3) 胞质型 PRR: 一类广泛分布于固有免疫细胞和正常组织细胞胞质内的信号转导型 PRR, 主要包括 NOD 样受体和 RIG 样受体。

1) NOD 样受体 (NOD-like receptor, NLR): 是一类含核苷酸结合寡聚域 (nucleotide-binding oligo-merization domain, NOD) 的胞质型 PRR。NLR 家族包括 A、B、C、P、X 5 个亚家族, 其中 NLRC 和 NLRP 亚家族是该家族中两个主要类型: NOD1 和 NOD2 是 NLRC 亚家族中研究较多的两个成员, 主要分布于黏膜上皮细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞胞质中, 可分别识别结合 G^- 菌细胞壁成分内消旋二氨基庚二酸 (meso-di-aminopimelic acid, meso-DAP) 和细菌胞壁酰二肽 (muramyl dipeptide, MDP) (表 9-1); NLRP3 是 NLRP 亚家族中研究较多的成员, 可识别李斯特菌或链球菌溶血素。上述 NLR 与相应配体结合后, 可通过激活 NF- κ B 和 NLRP3 炎性小体信号通路诱导产生 IL-1 和 IL-18 等促炎细胞因子引发炎症反应 (详见二维码)。

2) RIG 样受体 (RIG-like receptor, RLR): 是视黄酸诱导基因样受体 (retinoic acid inducible gene-like receptor) 的简称, 广泛分布于固有免疫细胞和组织细胞胞质内。RLR 可直接识别胞质中病毒双链 RNA (表 9-1), 并通过激活 IRF 和 NF- κ B 信号通路诱导产生 IFN- α/β 和 IL-1 等促炎细胞因子, 发挥抗病毒作用和引发炎症反应 (详见二维码内容)。



NOD2和NLRP3介导的信号转导

(4) 分泌型 PRR：是机体被病原体感染或组织细胞损伤时血浆浓度急剧升高的一种急性期蛋白，主要包括脂多糖结合蛋白、C 反应蛋白和甘露糖结合凝集素（表 9-1）。

1) 脂多糖结合蛋白 (lipopolysaccharide binding protein, LBP)：是肝细胞产生的一种分泌型 PRR，因其能与细菌脂多糖结合故名。LBP 与细菌脂多糖 (LPS) 结合形成的 LBP-LPS 复合物能与巨噬细胞表面 CD14 分子结合形成 LBP-LPS-CD14 三联复合物；上述复合物中 LPS 能与 TLR4-MD2 复合体结合而使 TLR4 同源二聚体活化，并通过激活 IRF 和 NK- κ B 信号通路诱导产生 IFN- α/β 和 IL-1 等促炎细胞因子，发挥抗病毒作用和引发炎症反应。

2) C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)：是肝细胞产生的一种分泌型 PRR，因最初发现此蛋白能与肺炎球菌 C 多糖结合形成复合物故名。C 反应蛋白能与某些细菌或凋亡 / 坏死组织细胞表面磷脂酰胆碱结合而使其补体 C1q 结合点暴露，并与 C1 大分子中 C1q “桥联”结合启动补体经典途径活化，介导产生溶菌、调理吞噬和炎症反应等多种生物学效应。

3) 甘露糖结合凝集素 (mannose-binding lectin, MBL)：是肝细胞产生的一种结构与 C1q 类似的分泌型 PRR。MBL 可通过其 C 端糖类识别功能区直接识别结合病原体表面甘露糖 / 岩藻糖残基，并因其构象改变而使与之相连的 MBL 相关丝氨酸蛋白酶 (MASP) 活化，从而导致补体凝集素途径活化介导产生溶菌、调理吞噬和炎症反应等多种生物学效应（详见第 4 章）。

表9-1 模式识别受体及其识别结合的病原体相关模式分子

模式识别受体 (PRR)	病原体相关模式分子 (PAMP)
胞膜型 PRR	
甘露糖受体 (MR)	细菌甘露糖 / 岩藻糖残基
清道夫受体 (SR)	G ⁺ 菌脂磷壁酸、G ⁻ 菌脂多糖
TLR2:TLR6 异二聚体	G ⁺ 菌肽聚糖 / 磷壁酸，细菌或支原体脂蛋白 / 脂肽、酵母菌的酵母多糖
TLR1:TLR2 异二聚体	G ⁺ 菌肽聚糖 / 磷壁酸，细菌或支原体脂蛋白 / 脂肽、酵母菌的酵母多糖
TLR4 同源二聚体	G ⁻ 菌脂多糖
TLR5 同源二聚体	G ⁻ 菌鞭毛蛋白
内体膜型 PRR	
TLR3 同源二聚体	病毒双链 RNA (dsRNA)
TLR7 或 TLR8 同源二聚体	病毒单链 RNA (ssRNA)
TLR9 同源二聚体	细菌或病毒非甲基化 CpG DNA
胞质型 PRR	
NLR (NOD1)	G ⁻ 菌细胞壁成分内消旋二氨基庚二酸 (meso-DAP)
NLR (NOD2)	细菌胞壁酰二肽 (MDP)
RLR (RIG 样受体)	病毒双链 RNA (dsRNA)
分泌型 PRR	
脂多糖结合蛋白 (LBP)	G ⁻ 菌脂多糖
C 反应蛋白 (CRP)	细菌胞壁磷脂酰胆碱
甘露糖结合凝集素 (MBL)	病原体表面的甘露糖 / 岩藻糖 / N-乙酰葡萄糖胺残基

四、固有免疫分子及其主要作用

(一) 补体系统

补体系统是参与固有免疫应答的重要免疫效应分子。补体系统激活后可产生多种功能性裂解片段：其中 C3b/C4b 具有调理和免疫黏附作用，可促进吞噬细胞对病原体和抗原-抗体复合物的清除；过敏毒素 C3a/C5a 能与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面相应受体 (C3aR/C5aR) 结

合,使上述靶细胞脱颗粒释放组胺和产生白三烯等生物活性介质引发过敏性炎症反应;C5a可吸引中性粒细胞到达感染部位,并使之活化有效发挥抗感染免疫作用;补体 C5b6789 攻膜复合物可使病原体或肿瘤等靶细胞溶解破坏(详见第4章)。

(二) 细胞因子

细胞因子是参与固有和适应性免疫应答的重要效应和调节分子,例如:IFN- α/β 可诱导组织细胞产生抗病毒蛋白抑制病毒复制或扩散;IFN- γ 、IL-12、GM-CSF可激活巨噬细胞和NK细胞有效杀伤肿瘤或病毒感染等靶细胞;IL-1、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子和IL-10、TGF- β 等抗炎细胞因子可调节炎症反应;CXCL8(IL-8)、CCL2(MCP-1)、CCL3(MIP-1 α)等趋化因子可募集/活化吞噬细胞,增强机体抗感染免疫应答能力;IFN- γ 或IL-4可分别诱导初始T细胞向Th1或Th2细胞分化,参与适应性细胞或体液免疫应答;IL-17可刺激黏膜上皮细胞和角质细胞分泌防御素等抗菌物质,增强黏膜抗感染免疫作用(详见第5章和第13章)。

(三) 其他抗菌物质

1. 抗菌肽(antibacterial peptide)是可被诱导产生的一类能够杀伤多种细菌、某些真菌、病毒和原虫的小分子碱性多肽。 α -防御素(α -defensin)是存在于人和哺乳动物体内的一种阳离子抗菌肽,主要由黏膜上皮细胞、中性粒细胞和小肠帕内特细胞产生。 α -防御素能与病原体表面脂多糖/脂磷壁酸或病毒囊膜脂质结合形成跨膜离子通道而使病原体裂解破坏,也能诱导病原体产生自溶酶使病原体溶解破坏或通过干扰病毒DNA和蛋白质合成抑制病毒复制。

2. 溶菌酶(lysozyme)是体液、外分泌液和吞噬细胞溶酶体中的一种不耐热碱性蛋白质,能使 G^+ 菌细胞壁肽聚糖破坏导致细菌裂解死亡。

3. 乙型溶素(β -lysin)是血浆中一种对热较稳定的碱性多肽,可作用于 G^+ 菌细胞膜产生非酶性破坏效应,而不能杀伤破坏 G^- 菌。

第二节 固有免疫细胞及其主要作用

固有免疫细胞主要包括来源于骨髓共同髓样前体的经典固有免疫细胞及来源于骨髓共同淋巴样前体的固有淋巴样细胞(ILCs)和固有淋巴细胞(ILLs)。上述固有免疫细胞不表达特异性抗原识别受体,可通过模式识别受体/泛特异性抗原受体或某些细胞因子受体对病原体及体内感染、畸变、凋亡等组织细胞某些共有特定分子或相关细胞因子的识别结合而被激活,并通过产生适度的免疫应答发挥抗感染、抗肿瘤和免疫调节等对机体有益的保护作用。固有免疫细胞也参与适应性免疫应答的启动和效应全过程。

一、经典固有免疫细胞

经典固有免疫细胞主要包括单核细胞、巨噬细胞、经典树突状细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞。

1. 单核细胞(monocyte)由骨髓中粒细胞-巨噬细胞前体(granulocyte-macrophage progenitor)分化而成,占外周血白细胞总数的3%~8%。单核细胞通常在血液中停留12~24小时后,在MCP-1等趋化因子作用下迁移至全身组织器官分化发育为巨噬细胞。在局部微环境中病原体或不同类型细胞因子刺激诱导下,单核细胞可分化发育为功能特性各不相同的两个巨噬细胞亚群(图9-2):其中1型巨噬细胞(type-1 macrophage, M1)是在局部微环境中病原体及其产物与单核细胞表面TLRs结合介导产生的信号或在IFN- γ 、GM-CSF等细胞因子刺激诱导下分化而成,又称经典活化的巨噬细胞(classical activated macrophage)。该型巨噬细胞富含溶酶体颗粒,可通过产生反应性氧中间物(ROI)、一氧化氮(NO)和释放溶酶体酶杀伤清

除病原体；通过合成分泌 CCL2 (MCP-1)、CXCL8 (IL-8) 等趋化因子和 IL-1、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子引发炎症反应；通过合成分泌 IL-12 和 IL-18 等细胞因子参与或促进免疫应答。2 型巨噬细胞 (type-2 macrophage, M2) 是在局部微环境中 IL-4、IL-13 等 Th2 型细胞因子刺激诱导下分化而成，又称旁路活化的巨噬细胞 (alternative activated macrophage)。该型巨噬细胞可通过合成分泌 IL-10 和 TGF- β 介导产生抑制炎症反应和下调免疫应答等负向调节作用 (详见第 12 章)；通过分泌 TGF- β 、PDGF 和 FGF 参与损伤组织的修复和纤维化。书中未说明型别的巨噬细胞即指 1 型巨噬细胞。

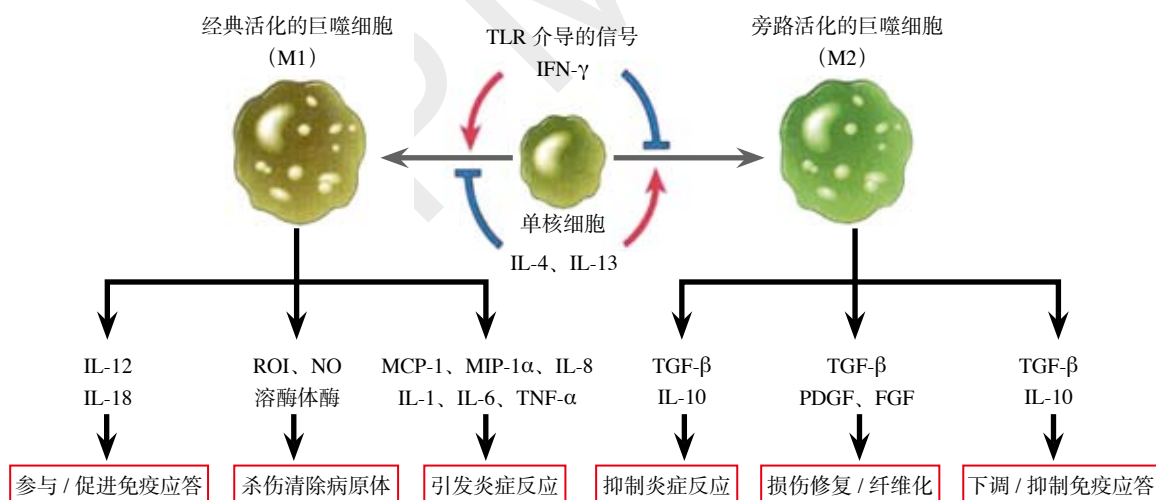


图 9-2 1 型巨噬细胞和 2 型巨噬细胞的形成及其主要作用

① TLR 介导的信号或 IFN- γ 可诱导单核细胞向 M1 分化，而抑制单核细胞向 M2 分化；② IL-4、IL-13 可诱导单核细胞向 M2 分化，而抑制单核细胞向 M1 分化；③ M1 具有强大的吞噬杀菌能力，可通过释放趋化和促炎细胞因子引发炎症反应，通过分泌 IL-12、IL-18 等细胞因子参与或促进免疫应答；④ M2 细胞可通过合成分泌 IL-10、TGF- β 、PDGF、FGF 等细胞因子抑制炎症反应、下调免疫应答或参与损伤组织的修复和纤维化；⑤ 转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)，血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)，成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)

2. 巨噬细胞 (macrophage) 由定居和游走两类细胞组成：定居在不同组织中的巨噬细胞有不同的命名，如肝中的库普弗细胞、中枢神经系统中的小胶质细胞、骨组织中的破骨细胞等；游走巨噬细胞广泛分布于结缔组织中，具有很强的变形运动及识别吞噬和杀伤清除病原体等抗原性异物的能力；作为专职抗原提呈细胞，还具有摄取、加工提呈抗原启动适应性免疫应答的能力。

(1) 巨噬细胞表面受体 / 分子：巨噬细胞表达多种模式识别受体、调理性受体、趋化 / 活化相关的细胞因子受体、抗原加工提呈和诱导共刺激信号产生相关的分子及特征性表面标志 CD14 分子。

1) 模式识别受体：主要包括甘露糖受体、清道夫受体和 Toll 样受体，其中甘露糖受体和清道夫受体可通过对细菌或真菌表面甘露糖 / 岩藻糖残基和对细菌脂多糖 / 脂磷壁酸或凋亡细胞表面磷脂酰丝氨酸的识别结合，介导巨噬细胞有效吞噬、杀伤、清除病原菌或体内凋亡组织细胞；TLR1:TLR2、TLR2:TLR6 异二聚体和 TLR4-MD2 同源二聚体可通过对 G⁺ 菌肽聚糖 / 脂磷壁酸、细菌或支原体的脂蛋白 / 脂肽、真菌酵母多糖和细菌脂多糖的识别结合，使巨噬细胞活化产生 IFN- α/β 和 IL-1 等促炎细胞因子发挥抗病毒作用和引发炎症反应。

2) 调理性受体：主要包括 IgG Fc 受体 (Fc γ R) 和补体 C3b/C4b 受体 (CR1/CR2)，巨噬细胞可通过病原体 - 抗体 - Fc γ R 或病原体 - C3b/C4b - CR1/CR2 结合方式，介导产生促进吞噬杀伤作用的特异性或非特异性调理作用 (详见第 3 章和第 4 章)。

3) 趋化 / 活化相关的细胞因子受体: 巨噬细胞表达多种与其趋化和活化相关的细胞因子受体, 如巨噬细胞炎症蛋白-1 α 受体 (MIP-1 α R, 即 CCR1, 5)、巨噬细胞炎症蛋白-1 β 受体 (MIP-1 β R, 即 CCR5) 和 IFN- γ 、GM-CSF 等细胞因子受体。在上述趋化 / 活化性细胞因子作用下, 游走巨噬细胞被趋化募集到感染炎症部位并使其活化, 有效杀伤病原体 and 产生一系列细胞因子, 发挥抗感染和免疫调节作用。

4) 抗原加工提呈和诱导产生共刺激信号的分子: 巨噬细胞作为专职 APC, 可通过表达 MHC II / I 类分子参与外源 / 内源性抗原的加工和提呈; 可通过表达 CD80/CD86 (B7-1/ B7-2) 和 CD40 等共刺激分子诱导 T 细胞产生共刺激信号 (详见第 10 章)。

(2) 巨噬细胞的主要生物学功能: 巨噬细胞具有吞噬杀菌、参与炎症反应、加工提呈抗原和免疫调节等多种功能。

1) 吞噬杀伤病原体: 巨噬细胞通过表面模式识别受体和调理性受体可有效识别结合病原体等抗原性异物, 并通过受体介导的内吞作用将病原体等抗原性异物摄入胞内。巨噬细胞还可通过一种非受体介导的巨胞饮作用将病原体等抗原性异物摄入胞内; 巨胞饮 (macropinocytosis) 是指巨噬细胞和树突状细胞在某些因素刺激下, 从胞膜皱褶部位向外伸展将大量细胞外液包裹形成较大胞饮体的过程。上述抗原提呈细胞通过巨胞饮作用可将细胞外液中营养物质、病原体、可溶性抗原和大分子物质摄入胞内。巨噬细胞可通过两种杀菌系统杀伤破坏病原体: ①氧依赖性杀菌系统包括反应性氧中间物 (reactive oxygen intermediate, ROI) 和反应性氮中间物 (reactive nitrogen intermediate, RNI) 杀菌系统: 前者是指在吞噬作用激发下, 使细胞膜上还原型辅酶 I / II 及分子氧活化, 生成超氧阴离子, 游离羟基、过氧化氢和单态氧产生杀菌作用的系统; 后者是指巨噬细胞活化后产生的诱导型一氧化氮合酶, 在还原型辅酶 II 或四氢生物蝶呤存在条件下, 催化 L-精氨酸与氧分子反应生成一氧化氮 (nitric oxide, NO) 产生杀菌和细胞毒作用的系统。②氧非依赖杀菌系统包括胞内乳酸累积对病原体的抑杀作用, 溶酶体内溶菌酶破坏细菌肽聚糖产生的杀菌作用, α -防御素等抗菌肽对病原体的裂解破坏作用。

2) 杀伤胞内寄生菌和肿瘤等靶细胞: 静息巨噬细胞不能有效杀伤胞内寄生菌和肿瘤等靶细胞。它们与 CD4⁺Th 细胞相互作用或被细菌脂多糖、IFN- γ 、GM-CSF 等细胞因子激活后, 可有效杀伤胞内寄生菌和某些肿瘤细胞 (详见第 10 章和第 13 章)。巨噬细胞表面具有 IgG Fc 受体, 也可通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用 (ADCC) 杀伤肿瘤和病毒感染的靶细胞。

3) 参与炎症反应: 感染部位产生的 CCL3 (MIP-1 α)、CCL4 (MIP-1 β) 等趋化因子和 IFN- γ 、GM-CSF 等细胞因子可募集并使巨噬细胞活化; 活化巨噬细胞又可通过合成分泌 CCL2 (MCP-1)、CCL3 (MIP-1 α)、CXCL-8 (IL-8) 等趋化因子及 IL-1、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子或其他炎性介质参与和促进炎症反应 (详见第 13 章)。

4) 加工提呈抗原启动适应性免疫应答: 巨噬细胞可将外源性抗原加工产物以抗原肽-MHC II 类分子复合物形式表达于细胞表面, 供抗原特异性 CD4⁺Th 细胞识别引发适应性免疫应答。巨噬细胞也可通过抗原交叉提呈途径将外源性抗原加工产物以抗原肽-MHC I 类分子复合物形式表达于细胞表面, 供相应 CD8⁺CTL 识别使其活化产生细胞毒作用 (详见第 10 章)。

5) 免疫调节作用: 巨噬细胞通过合成分泌 IL-12 和 IL-18, 可产生如下主要作用: ①诱导 NK 细胞活化, 使其抗肿瘤 / 抗病毒作用显著增强; 活化 NK 细胞产生的 IFN- γ 与 IL-12 协同作用, 可诱导初始 T 细胞增殖分化为 Th1 细胞参与适应性细胞免疫应答; ② IL-12 和 IL-18 协同作用, 可诱导初始 CTL 活化引发适应性细胞免疫应答; ③ IL-18 可诱导中性粒细胞活化产生促炎细胞因子, 引发或促进炎症反应增强机体抗感染免疫能力。2 型巨噬细胞通过合成分泌 IL-10 和 TGF- β , 可产生如下主要作用: ①使抗原提呈细胞表面 MHC 分子和 B7 等共刺激分子

表达下调, 导致机体适应性免疫应答启动能力降低; ②抑制 T/B 淋巴细胞增殖分化和效应细胞形成, 使机体适应性免疫应答能力降低; ③抑制 NK 细胞活化, 使其抗肿瘤 / 抗病毒作用显著降低 (详见第 12 章)。

3. 树突状细胞 (dendritic cell, DC) 包括来源于骨髓共同髓样前体的髓样 DC、来源于骨髓共同淋巴样前体的浆细胞样 DC 和来源于间充质祖细胞的滤泡树突状 DC。

(1) 髓样 DC (myeloid DC, mDC): 现称经典 DC (conventional DC, cDC), 可经血液和淋巴循环迁移至全身组织和器官。根据组织分布和功能特性, 经典 DC 有以下不同的命名: ①位于胸腺皮质与髓质交界处, 参与未成熟单阳性 T 细胞阴性选择的胸腺树突状细胞; ②位于皮肤表皮基底层和棘细胞之间, 具有较强摄取加工抗原和迁徙能力的朗格汉斯细胞; ③分布于次级淋巴组织胸腺依赖区内, 具有抗原提呈作用可有效激活初始 T 细胞的并指状树突状细胞; ④分布于非淋巴样实体器官和组织内的间质性树突状细胞; ⑤分布于血液和淋巴液中的隐蔽细胞。经典 DC 包括未成熟 DC 和成熟 DC: 其中朗格汉斯细胞等未成熟 DC 高表达 Toll 样受体 (TLR)、甘露糖受体 (MR)、调理性受体、趋化因子受体 (CCR), 而低表达 MHC II 类分子和共刺激分子, 它们摄取加工抗原能力强而提呈抗原启动适应性免疫应答能力弱; 成熟并指状 DC 低表达 Toll 样受体、甘露糖受体、调理性受体, 而高表达 MHC II 类分子和共刺激分子, 可有效提呈抗原激活初始 T 细胞启动适应性免疫应答。

1) 未成熟 DC 的迁徙 / 成熟及其对初始 T 细胞的激活作用: 朗格汉斯细胞作为未成熟 DC, 其迁徙 / 成熟及其对初始 T 细胞的激活作用包括: 趋化募集、吞噬活化、迁徙和抗原加工、发育成熟、初始 T 细胞募集活化五个阶段。

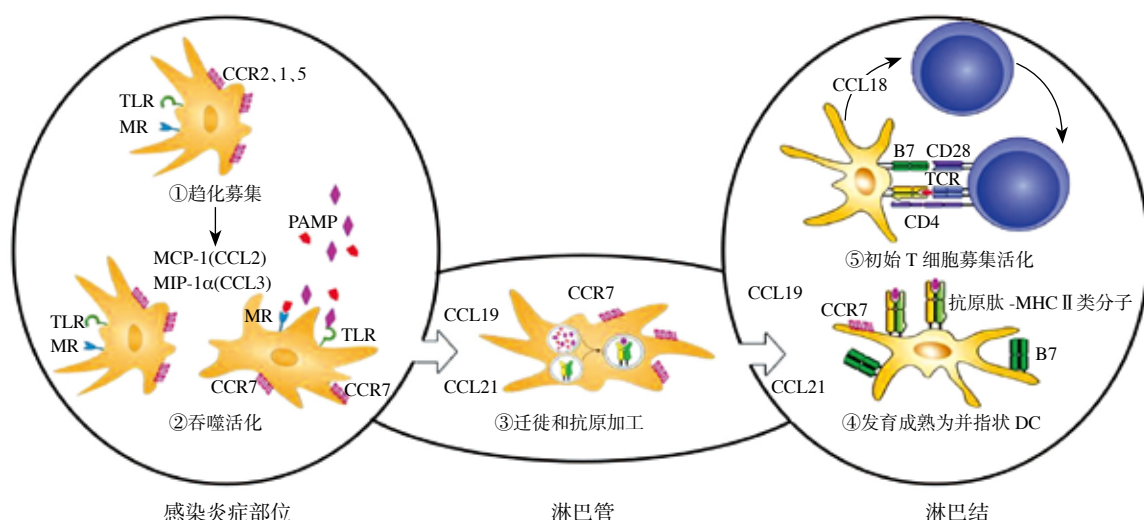


图 9-3 未成熟 DC 的迁徙 / 成熟及其对初始 T 细胞的激活作用示意图

①未成熟 DC 在 CCL2 等趋化因子作用下募集到感染部位, 通过表面 PRR 对相关 PAMP 的识别结合而被激活高表达 CCR7; ②上述未成熟 DC 在 CCL19/CCL21 诱导下, 进入淋巴管开始向淋巴结迁移并对抗原进行加工处理; ③未成熟 DC 进入淋巴结后发育成熟为高表达抗原肽 -MHC II 类分子复合物和 B7 分子的并指状 DC; ④上述成熟 DC 通过分泌 CCL18 招募初始 T 细胞, 并使其活化启动适应性免疫应答

各阶段主要作用如图 9-3 所示, 简述所下: ①趋化募集阶段: 在感染炎症部位产生的 CCL2 (MCP-1)、CCL3 (MIP-1α) 和 CCL4 (MIP-1β) 等趋化因子作用下, 表面具有相应受体 CCR2、CCR1、CCR5 的未成熟 DC 被趋化募集到病原体等抗原性异物存在部位; ②吞噬活化阶段: 上述未成熟 DC 通过表面 Toll 样受体 (TLR)、甘露糖受体 (MR) 等模式识别受

体识别结合, 并通过受体介导的内吞作用将病原体及其产物 (PAMP) 或抗原性异物摄入胞内后, 可诱导未成熟 DC 活化表达 CCR7 等趋化性受体为其向淋巴组织迁移奠定了基础; ③ 迁徙和抗原加工阶段: 在 CCL19 和 CCL21 等趋化因子诱导作用下, 高表达 CCR7 的未成熟 DC 从炎症或抗原性异物存在部位进入淋巴管, 开始向淋巴结迁徙和对抗原进行加工处理; ④ 发育成熟阶段: 在局部高浓度趋化因子 CCL19、CCL21 招募作用下, CCR7 引导上述 DC 进入淋巴结发育成熟为高表达抗原肽-MHC II 类分子复合物和 B7 等共刺激分子的并指状 DC; ⑤ 初始 T 细胞募集活化阶段: 成熟并指状 DC 可通过合成分泌趋化因子 CCL18, 即树突状细胞来源的趋化因子 (DC-CK1) 招募初始 T 细胞; 初始 T 细胞通过表面 TCR-CD3 复合体及其共受体 CD4 分子和 CD28 等共刺激分子与成熟 DC 表面抗原肽-MHC II 类分子复合物和 B7 等共刺激分子结合相互作用后, 可被激活引发适应性免疫应答 (详见第 10 章)。

2) 经典 DC 的主要生物学作用: ① 摄取加工和提呈抗原: 经典 DC 作为专职抗原提呈细胞可激活初始 T 细胞, 使其分化为不同类型的 T 细胞亚群启动和参与适应性免疫应答 (详见第 10 章); ② 免疫调节作用: 经典 DC 接受病毒或某些胞内寄生菌刺激后可通过分泌以 IL-12 为主的细胞因子, 诱导初始 T 细胞向 Th1 细胞分化, 参与和增强 Th1 细胞介导的细胞免疫应答; ③ 诱导中枢和外周免疫耐受: 胸腺 DC 参与 T 细胞阴性选择, 可通过清除自身反应性 T 细胞诱导机体对自身抗原产生中枢免疫耐受; 未成熟 DC 可通过低表达或不表达 B7 等共刺激分子, 参与诱导 T 细胞外周免疫耐受。

(2) 浆细胞样 DC (plasmacytoid DC, pDC): 主要分布于骨髓、外周血和富含 T 细胞的淋巴组织和器官。此类 DC 在静息状态下形态与浆细胞类似, 在 IL-3 和 CD40L 共同刺激下可分化成熟呈现树状突起故称浆细胞样 DC。静息 pDC 低表达 Toll 样受体 (TLR1、TLR2)、调理性受体 (FcγR、C3dR)、MHC II 类分子和 B7 等共刺激分子, 故其摄取加工和提呈抗原能力低下, 不能有效激活初始 T 细胞启动适应性免疫应答。pDC 胞质内体膜上高表达 TLR7 和 TLR9, 可接受病毒 ssRNA 和细菌/病毒 CpG DNA 基序刺激而被激活, 并通过 MyD88 依赖的干扰素调节因子 7 (IRF7) 信号通路合成分泌大量 IFN-α/β, 在机体抗病毒等固有免疫应答中发挥重要作用。

(3) 滤泡树突状细胞 (follicular DC, FDC): 是来源于间充质祖细胞的一种特殊的树突状细胞 (图 9-4), 主要定居于淋巴结、脾、黏膜相关淋巴组织等外周免疫器官初级淋巴滤泡

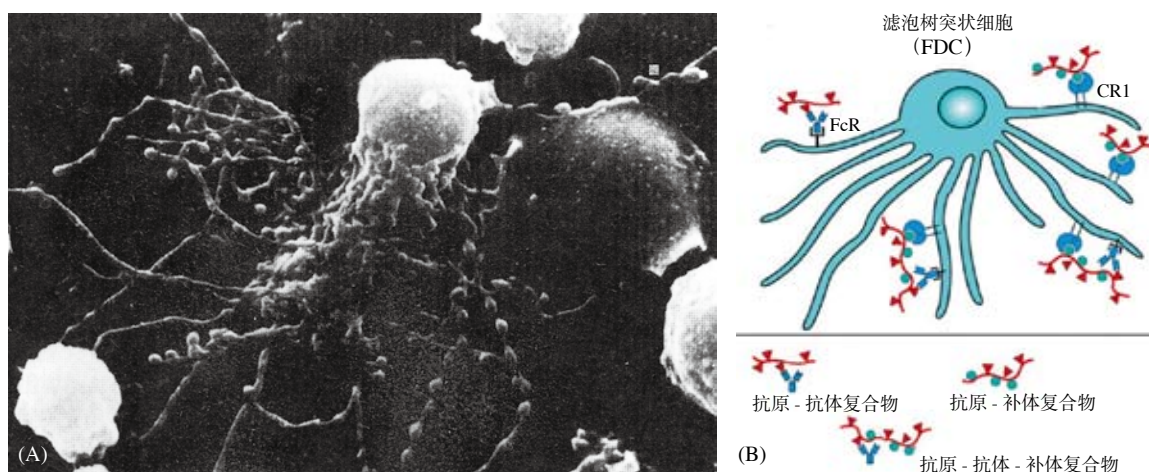


图 9-4 FDC 树状分支上免疫复合物包被小体电镜扫描图和示意图

(A) 滞留于 FDC 表面的免疫复合物包被小体在电镜下呈现“串珠”状结构; 此种“串珠”状结构可被淋巴滤泡中的 B 细胞识别结合, 有些也可从 FDC 上脱落被 B 细胞识别结合; (B) FDC 树状分支表面 FcγR 和 C3bR (CR1) 识别捕获抗原-抗体复合物、抗原-补体复合物、抗原-抗体-补体复合物, 并将其浓缩滞留于表面供 B 细胞识别

内。滤泡树突状细胞 (FDC) 不表达 MHC II 类分子和 B7 等共刺激分子, 没有抗原加工提呈作用; 但高表达 Toll 样受体 (TLR2、TLR4)、IgG Fc 受体 (FcγR) 和补体 C3b/C3d 受体, 可有效识别捕获细菌及其裂解产物、抗原-抗体复合物、抗原-补体复合物、抗原-抗体-补体复合物, 并以免疫复合物包被小体 (iccosome) 形式长期滞留或浓缩于细胞表面供 B 细胞识别 (图 9-4); 同时合成分泌 B 淋巴细胞趋化因子 (BLC), 即 CXCL13 而使表面具有相应受体 CXCR5 的 B 细胞趋化募集至 FDC 周围识别、摄取、加工提呈抗原, 同时在滤泡辅助性 T 细胞 (follicular helper T cell, Tfh) 或 Th2 细胞协同作用下介导产生适应性体液免疫应答。

4. 粒细胞 (granulocyte) 来源于骨髓中的粒细胞-巨噬细胞前体, 主要分布于血液和黏膜结缔组织中, 包括中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞。粒细胞是参与感染或过敏性炎症反应的重要效应细胞。

(1) 中性粒细胞 (neutrophil): 又称多形核白细胞 (polymorphonuclear leukocyte, PMN), 主要分布于骨髓和血液, 占外周血白细胞总数的 60%~70%。中性粒细胞产生速率高 ($1 \times 10^7/\text{min}$), 但存活期短 (2~3 天); 其表面具有趋化性受体 CXCR1 (IL-8R) 和过敏毒素 C5a 受体 (C5aR), 可被趋化因子 CXCL8 (IL-8) 和过敏毒素 C5a 从血液中招募至感染炎症部位发挥作用。中性粒细胞表面具有甘露糖受体、清道夫受体、TLR4、FcγR、C3bR/C4bR 等多种与其识别和活化相关的受体; 其胞质颗粒中含有髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、酸性磷酸酶、碱性磷酸酶、溶菌酶和防御素等多种与其杀菌作用相关的物质。中性粒细胞对病原体的杀伤作用与巨噬细胞大致相同, 也是通过氧依赖和氧非依赖杀伤系统共同完成。在中性粒细胞内还含有一种由 MPO 与过氧化氢和氯化物组成的具有强大杀菌作用的 MPO 杀菌系统, 而巨噬细胞内无此类杀菌系统。中性粒细胞具有很强的趋化运动和吞噬杀菌能力, 在病原体感染部位产生的 CXCL8 (IL-8) 或过敏毒素 C5a 作用下, 中性粒细胞可迅速穿越血管内皮细胞进入感染部位, 并通过表面相关模式识别受体 (PRR) 对病原体的识别结合产生吞噬杀伤作用; 也可通过表面 FcγR 或 C3bR/C4bR 介导的调理作用, 促进和增强中性粒细胞对病原体的吞噬杀伤作用; 还可通过 ADCC 效应对某些病原体感染的组织细胞产生杀伤破坏作用。

(2) 嗜酸性粒细胞 (eosinophil): 因其胞质内含嗜酸性颗粒而得名, 其生长发育依赖于 IL-3、IL-5 和 GM-CSF 等细胞因子。嗜酸性粒细胞占外周血白细胞总数的 5%~6%, 主要分布于呼吸道、消化道和泌尿生殖道黏膜结缔组织中, 其表面具有可被 CCL11 等趋化因子识别结合的受体 CCR3、血小板活化因子受体 (platelet-activating factor receptor, PAF-R)、IL-5R 等多种与其趋化/活化相关的受体。在寄生虫感染或过敏性炎症反应部位黏膜上皮细胞、血管内皮细胞或固有淋巴样细胞 ILC2 产生的 CCL11 (eotaxin) 等趋化因子及 PAF 和 IL-5 作用下, 血液和周围组织中的嗜酸性粒细胞可被招募到上述感染或过敏性炎症部位, 并使之活化产生如下主要作用: ①通过脱颗粒释放主要碱性蛋白、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白等一系列毒性蛋白和嗜酸性粒细胞过氧化物酶等酶类物质杀伤寄生虫等病原体; ②通过合成分泌白三烯 (leukotriene, LTs)、血小板活化因子 (PAF) 等脂类介质及趋化因子 CXCL8 (IL-8) 和 IL-3、IL-5、GM-CSF 等细胞因子, 参与和促进局部炎症或过敏性炎症反应。嗜酸性粒细胞脱颗粒释放和产生的生物活性介质及其主要生物学作用如表 9-2 所示。

表9-2 嗜酸性粒细胞产生的生物活性介质及其主要作用

产物分类		主要产物	主要生物学作用
颗粒内储存的介质	毒性蛋白	主要碱性蛋白	毒杀寄生虫；激发肥大细胞释放组胺，参与过敏性鼻炎反应或毒杀寄生虫
		嗜酸性粒细胞阳离子蛋白	毒杀寄生虫
		嗜酸性粒细胞神经毒素	神经毒作用
	酶类物质	嗜酸性粒细胞过氧化物酶	催化产生氯化物毒杀寄生虫；激发肥大细胞释放组胺参与过敏性鼻炎反应或毒杀寄生虫
		嗜酸性粒细胞胶原酶	重塑结缔组织基质
		基质金属蛋白酶 9	降解基质蛋白导致组织裂解破坏
合成分泌的介质	脂类介质	白三烯（LTs）	使支气管平滑肌强烈收缩；使毛细血管扩张通透性增加；促进黏膜杯状细胞分泌
		血小板活化因子（PAF）	激活血小板使之释放组胺参与过敏性鼻炎反应；募集活化中性粒细胞和嗜酸性粒细胞参与炎症或过敏性鼻炎反应
	趋化因子	CXCL8（IL-8）	募集活化中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、CD8 ⁺ T 细胞
	细胞因子	IL-3、IL-5、GM-CSF	促进骨髓产生嗜酸性粒细胞；IL-5 可募集活化嗜酸性粒细胞

（3）嗜碱性粒细胞（basophil）：因其胞质内富含嗜碱性颗粒而得名，其生长发育依赖于 IL-3、TGF- β 和 GM-CSF 等细胞因子。嗜碱性粒细胞主要存在于血液中，仅占外周血白细胞总数的 0.2%；其表面具有趋化性受体 CCR3，可被 CCL11 等相关趋化因子从血液中招募到炎症或过敏性鼻炎反应部位发挥作用。嗜碱性粒细胞表面具有高亲和力 IgE Fc 受体 I（Fc ϵ R I），其碱性颗粒内含多种酶类物质和组胺等血管活性物质。嗜碱性粒细胞通过表面 Fc ϵ R I 与变应原特异性 IgE 抗体结合而被致敏；致敏嗜碱性粒细胞通过表面 IgE 抗体与变应原“桥联”结合后可使其脱颗粒释放组胺和酶类物质，同时合成分泌前列腺素 D₂（prostaglandin D₂, PGD₂）、LTs、PAF 等脂类介质及 IL-4、IL-13 等细胞因子参与或促进局部过敏性鼻炎反应。

（4）肥大细胞（mast cell）：来源于骨髓共同髓样前体，进入血液后作为肥大细胞前体（precursor of mast cell）迁移至黏膜组织及皮肤和黏膜下层血管周围结缔组织中，在局部微环境中干细胞因子（stem cell factor, SCF）、IL-3、IL-4、IL-9 等细胞因子诱导下，发育成熟为黏膜肥大细胞（mucosal mast cell）和结缔组织肥大细胞（connective tissue mast cell）。上述肥大细胞表面具有趋化性受体 CCR3、过敏毒素受体（C3aR、C5aR）、Toll 样受体（TLR2、TLR4）和高亲和力 IgE Fc 受体（Fc ϵ R I）。在病原体感染或变应原入侵部位黏膜上皮或血管内皮细胞产生的 CCL11 等趋化因子、过敏毒素 C3a/C5a 或病原体相关模式分子（PAMP）作用刺激下：①肥大细胞被招募到病原体感染部位并使之活化，通过合成分泌 CCL3（MIP-1 α ）等趋化因子、PAF 等脂类介质和 TNF- α 等细胞因子参与或促进局部炎症反应（表 9-3）；②肥大细胞被招募到变应原入侵部位，通过表面 Fc ϵ R I 与变应原特异性 IgE 抗体结合而被致敏；致敏肥大细胞通过表面 IgE 抗体与变应原“桥联”结合可被激活，通过脱颗粒释放组胺、酶类物质，合成分泌 LTs、PGD₂、PAF 等脂类介质及 TNF- α 、IL-3、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF 等细胞因子和 CCL3 等趋化因子引发过敏性鼻炎反应。肥大细胞脱颗粒释放和分泌的生物活性介质及其介导产生的主要生物学作用如表 9-3 所示。

表9-3 肥大细胞产生的生物活性介质及其主要作用

产物分类		主要产物	主要生物学作用
颗粒内储存的介质	血管活性胺类物质	组胺、肝素	使小静脉 / 毛细血管扩张通透性增强；使支气管平滑肌收缩；促进黏膜杯状细胞分泌；毒杀寄生虫
	蛋白酶类物质	类胰蛋白酶、糜蛋白酶、组织蛋白酶 G、羧肽酶	激活基质金属蛋白酶，使细胞间基质蛋白分解导致组织裂解和破坏
	细胞因子	TNF- α （部分颗粒内储存）	激活血管内皮细胞参与或促进炎症反应；刺激多种免疫细胞活化产生细胞因子
合成分泌的介质	脂类介质	前列腺素 D ₂ （PGD ₂ ）	使支气管平滑肌强烈收缩；使小静脉 / 毛细血管扩张通透性增强；促进黏膜杯状细胞分泌；募集嗜酸性粒细胞参与过敏性炎症反应
		白三烯（LTs）	作用同前列腺素 D ₂
		血小板活化因子（PAF）	激活血小板使之释放组胺参与过敏性炎症反应；募集活化嗜酸性粒细胞参与过敏性炎症反应；募集活化中性粒细胞参与炎症反应
	趋化因子	CCL3（MIP-1 α ）	趋化募集单核 / 巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性和嗜碱性粒细胞参与炎症或过敏性炎症反应
	细胞因子	TNF- α （部分合成分泌）	激活血管内皮细胞参与或促进炎症反应；刺激多种免疫细胞活化产生细胞因子
		IL-4、IL-13	放大 Th2 细胞介导的体液免疫应答
		IL-3、IL-5、GM-CSF	刺激骨髓产生嗜酸性粒细胞；IL-5 可募集活化嗜酸性粒细胞参与过敏性炎症反应

二、固有淋巴样细胞

固有淋巴样细胞（innate lymphoid cells, ILCs）不表达特异性 / 泛特异性抗原受体，故其活化不依赖于对抗原的识别。此类淋巴细胞表达一系列与其活化或抑制相关的受体，可被感染部位组织细胞产生的某些细胞因子或被某些病毒感染 / 肿瘤靶细胞表面相关配体激活，并通过分泌不同类型的细胞因子参与抗感染免疫、过敏性炎症反应或通过释放细胞毒性介质使相关靶细胞裂解破坏。固有淋巴样细胞来源于骨髓共同淋巴样前体，由转录因子 ID2⁺ 固有淋巴样前体发育分化而成，包括 ILC1、ILC2、ILC3 三个亚群，NK 细胞也归属为固有淋巴样细胞。

ILC1 亚群发育分化依赖于 IL-7、IL-15 和转录因子 T-bet，可通过表面活化相关受体接受胞内寄生虫感染巨噬细胞或病毒感染经典 DC 产生的 IL-12 和 IL-18 刺激而被激活，并通过分泌 IFN- γ 介导产生抗胞内病原菌感染或抗病毒感染的免疫作用。

ILC2 亚群发育分化依赖于 IL-7 和转录因子 GATA3，可通过表面活化相关受体接受寄生虫感染或过敏性炎症部位上皮细胞分泌的胸腺基质淋巴细胞生成素（thymic stromal lymphopoietin, TSLP）、IL-25、IL-33 刺激而被激活，并通过分泌 CCL11 等趋化因子和 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13 等 Th2 型细胞因子招募活化嗜酸性粒细胞和肥大细胞，产生抗胞外寄生虫感染的免疫作用或过敏性炎症反应。

ILC3 亚群发育分化依赖于 IL-7 和转录因子 ROR γ t，可通过表面活化相关受体接受胞外病原菌刺激巨噬细胞或经典 DC 产生的 IL-1 和 IL-23 刺激而被激活，并通过分泌 IL-22 和 IL-17 构筑黏膜上皮物理 / 化学屏障，产生抗胞外细菌 / 真菌感染的免疫作用。固有淋巴样细胞亚群形成及其活化产生的细胞因子和主要作用如图 9-5 所示。

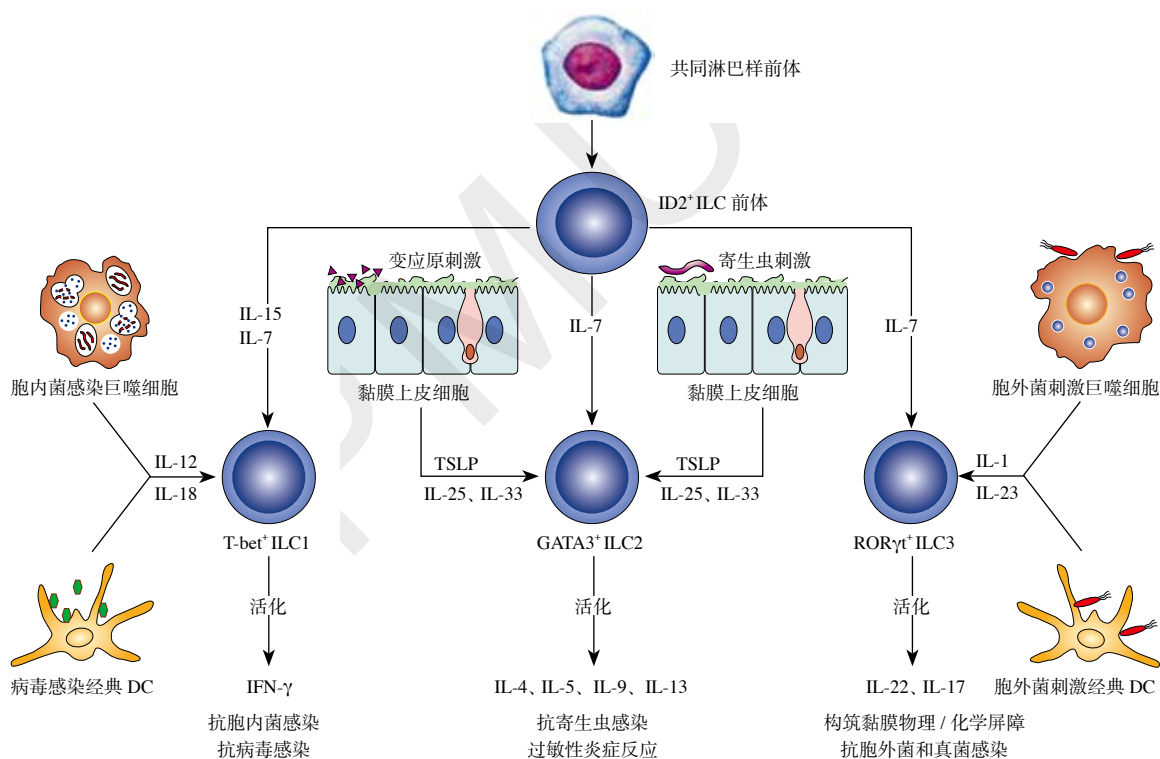


图 9-5 固有淋巴样细胞亚群形成及其活化产生的细胞因子和主要作用示意图

(1) ILC1 产生的 IFN- γ 可诱导巨噬细胞活化杀伤破坏胞内感染的病原菌；可诱导病毒易感细胞产生抗病毒蛋白抑制病毒复制；(2) ILC2 产生的 IL-5 和 IL-9 可募集活化嗜酸性粒细胞和肥大细胞产生主要碱性蛋白和组胺毒杀寄生虫；IL-4 和 IL-13 可诱导 B 细胞增殖分化产生变应原特异性 IgE 抗体，使肥大细胞致敏参与过敏性免疫反应；(3) ILC3 产生的 IL-17 和 IL-22 可刺激黏膜上皮细胞产生抗菌肽抵御胞外菌或真菌入侵；IL-22 可促进黏膜上皮细胞脱落更新干扰胞外菌或真菌定植

1. 固有淋巴样 2 型细胞 (type 2 innate lymphoid cell, ILC2) 广泛分布于黏膜结缔组织和外周免疫器官中，目前尚未发现特征性表面标志，为谱系阴性细胞 (lineage negative cell)。ILC2 表达一系列与其活化或抑制相关的受体：其中活化相关受体主要包括 IL-25R、IL-33R、TSLPR，抑制性受体主要包括 IFN- α/β R、IFN- γ R、IL-27R。ILC2 在感染或变应原入侵部位黏膜上皮细胞产生的 IL-25、IL-33 和 TSLP 刺激诱导下，可通过合成分泌 CCL11 等趋化因子招募嗜酸 / 嗜碱性粒细胞和肥大细胞参与抗寄生虫感染或过敏性炎症反应；通过合成分泌 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13 等 Th2 型细胞因子诱导产生如下主要作用：① IL-4 可诱导初始 T 细胞向 Th2 细胞分化参与适应性体液免疫应答；② IL-4 和 IL-13 可诱导 B 细胞增殖分化为浆母细胞；IL-4 可诱导浆母细胞发生 Ig 类别转换发育成熟为浆细胞后产生 IgE 类抗体，参与过敏性炎症反应或抗寄生虫感染的免疫作用；③ IL-5 和 IL-9 可分别募集活化嗜酸性粒细胞和肥大细胞，参与过敏性炎症反应或抗寄生虫感染的免疫作用；④ IL-13 可促进黏膜杯状细胞分泌和使支气管平滑肌收缩，导致支气管痉挛引发气道高反应性。

2. 自然杀伤细胞 (natural killer, NK) 是一类表面标志为 CD3⁻CD19⁻CD56⁺CD16⁺ 和胞内转录因子 E4BP4⁺ 的固有淋巴样细胞，广泛分布于血液、外周淋巴组织、肝、脾等脏器中。NK 细胞不表达特异性 / 泛特异性抗原识别受体，可表达一系列与其活化和抑制相关的调节性受体，并通过上述调节性受体对机体“自身”与“非己”成分的识别，选择性杀伤病毒感染或肿瘤等靶细胞。NK 细胞表面具有 IgG Fc 受体 (Fc γ RIIIA/CD16)，也可通过 ADCC 效应杀伤病毒感染或肿瘤靶细胞。NK 细胞表达多种与其趋化和活化相关的细胞因子受体，可被招募到

肿瘤或病原体感染部位，并在局部微环境中 IL-12 和 IL-18 协同作用下活化，通过合成分泌大量 IFN- γ 发挥抗感染和免疫调节作用；还可通过产生 CCL3 (MIP-1 α)、CCL4 (MIP-1 β) 和 GM-CSF 等细胞因子招募单核 / 巨噬细胞，并使巨噬细胞活化增强机体抗感染免疫作用。

(1) NK 细胞表面杀伤活化受体和杀伤抑制受体：NK 细胞表面具有两类功能截然不同的调节性受体，一类受体与靶细胞表面相应配体结合后可激发 NK 细胞产生杀伤作用，称为活化性杀伤细胞受体 (activatory killer receptor, AKR)，简称杀伤活化受体；另一类受体与靶细胞表面相应配体结合可抑制 NK 细胞产生杀伤作用，称为抑制性杀伤细胞受体 (inhibitory killer receptor, IKR)，简称杀伤抑制受体。

1) NK 细胞表面识别 MHC I 类分子的调节性受体：NK 细胞表达多种以经典 / 非经典 MHC I 类分子为配体的杀伤活化或杀伤抑制受体，包括以下两种结构不同的分子家族。

杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (killer immunoglobulin-like receptors, KIR) 是免疫球蛋白超家族成员，其胞外区含有 2 个或 3 个能与 MHC I 类分子结合的 Ig 样结构域：①其中胞质区氨基酸序列较长 / 内含免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM) 的 KIR 称为 KIR2DL 和 KIR3DL，它们可转导活化抑制信号、是 NK 细胞表面的杀伤抑制受体 (图 9-6A)；②胞质区氨基酸序列较短、没有信号转导功能的 KIR 称为 KIR2DS 和 KIR3DS，上述 KIR 能与胞质区内含免疫受体酪氨酸活化基序 (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM) 的 DAP-12 同源二聚体非共价结合而获得转导活化信号的能力，即 KIR2DS 或 KIR3DS 与 DAP-12 结合组成的复合体是 NK 细胞表面的杀伤活化受体 (图 9-6B)。

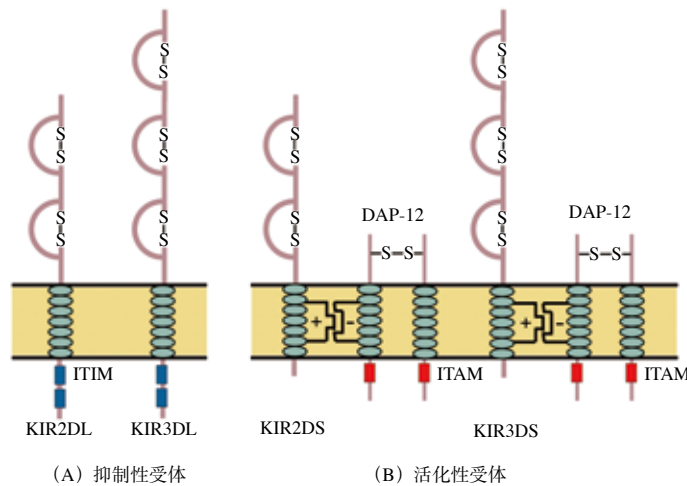


图 9-6 KIR 家族中杀伤抑制受体和杀伤活化受体结构组成示意图

(A) KIR2DL/KIR3DL 是 NK 细胞表面的杀伤抑制受体；(B) KIR2DS/KIR3DS 与 DAP-12 结合组成的复合体是 NK 细胞表面的杀伤活化受体

杀伤细胞凝集素样受体 (killer lectin-like receptors, KLR) 是由 C 型凝集素家族成员 CD94 分别与 C 型凝集素 NKG2 家族不同成员通过二硫键共价结合组成的异二聚体。NKG2A 胞质区氨基酸序列较长 / 内含 ITIM 基序，它们与 CD94 结合组成的 CD94/NKG2A 异二聚体是 NK 细胞表面的杀伤抑制受体 (图 9-7A)。NKG2C 与 CD94 结合组成的 CD94/NKG2C 异二聚体本身不具备信号转导功能，它们能与胞质区内含 ITAM 的 DAP-12 同源二聚体非共价结合而获得转导活化信号的能力，即 CD94/NKG2C 异二聚体与 DAP-12 结合组成的复合体是 NK 细胞表面的杀伤活化受体 (图 9-7B)。

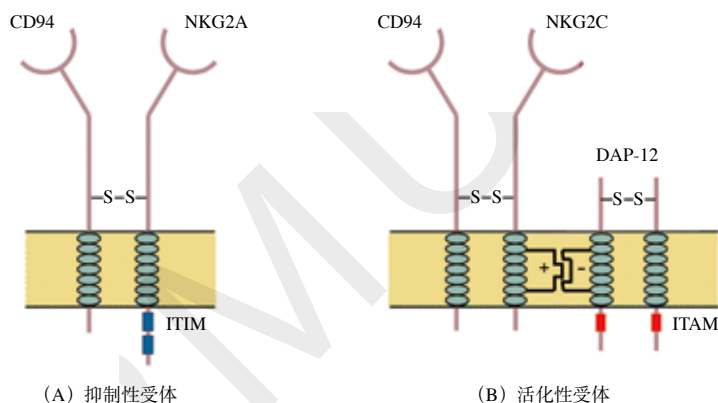


图 9-7 KLR 家族中杀伤抑制受体和杀伤活化受体结构组成示意图

(A) NKG2A 与 CD94 结合组成的复合体是 NK 细胞表面的杀伤抑制受体；(B) CD94/NKG2C 与 DAP-12 结合组成的复合体是 NK 细胞表面的杀伤活化受体

2) NK 细胞表面识别非 MHC I 类配体分子的杀伤活化受体：包括 NKG2D 同源二聚体和自然细胞毒性受体 (NCR)，上述杀伤活化受体识别结合的配体通常是在某些肿瘤和病毒感染细胞表面异常表达或高表达、而在正常组织细胞表面缺失或表达低下的膜分子。NK 细胞通过此类杀伤活化受体可选择性攻击杀伤某些肿瘤和病毒感染的靶细胞。NKG2D 是 NKG2 家族中唯一不与 CD94 结合、而以同源二聚体形式表达的杀伤活化受体。NKG2D 胞质区不含 ITAM，但它们能与胞质区内含传递活化信号基序 (YxxM) 的 DAP-10 同源二聚体结合而获得转导活化信号的能力 (图 9-8A)。MHC I 类链相关 A/B 分子 (MICA 和 MICB) 是人类 NKG2D 同源二聚体识别结合的配体。MICA/B 在乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、胃癌、肺癌等上皮来源的肿瘤细胞表面异常表达或高表达，而在正常组织细胞表面缺失或表达低下，因此 NK 细胞可通过表面 NKG2D 同源二聚体识别攻击杀伤来源于上皮的肿瘤细胞。

自然细胞毒性受体 (natural cytotoxicity receptor, NCR) 是人类 NK 细胞表面杀伤活化受体，主要包括 NKp30、NKp46 和 NKp44。其中 NKp30 和 NKp46 表达于所有 NK 细胞 (成熟 / 未成熟 / 静息 / 活化 NK 细胞) 表面，可作为 NK 细胞的特征性标志；NKp44 仅表达于活化 NK 细胞表面，是活化 NK 细胞的特征性标志。上述 NCR 胞质区不含 ITAM，其中 NKp30 和 NKp46 能与胞质区内含 ITAM 的 CD3- ζ 非共价结合而获得转导活化信号的能力 (图 9-8B)；NKp44 能与胞质区内含 ITAM 的 DAP-12 同源二聚体非共价结合而获得转导活化信号的能力 (图 9-8C)。NCR 所识别的配体尚未完全清楚，近来研究发现：① NKp30 可通过与人巨细胞病毒蛋白 pp65 结合，介导 NK 细胞对上述病毒感染细胞产生杀伤破坏作用；② NKp46 和 NKp44 可通过与流感病毒血凝素结合，介导 NK 细胞对上述病毒感染细胞产生杀伤破坏作用；③ NKp30、NKp44 和 NKp46 均可通过对某些肿瘤细胞表面硫酸肝素的认识，介导 NK 细胞对相关肿瘤细胞产生细胞毒作用。

(2) NK 细胞对肿瘤或病毒感染靶细胞的识别及其活化机制：通常杀伤活化受体和杀伤抑制受体共表达于 NK 细胞表面，二者均可识别结合表达于自身组织细胞表面的 MHC I 类分子。在自身组织细胞表面 MHC I 类分子正常表达情况下，NK 细胞可因表面杀伤抑制受体的作用占主导地位而不能杀伤自身组织细胞 (图 9-9)。在病毒感染或细胞癌变时，可因上述靶细胞表面 MHC I 类分子缺失或表达低下，即通过“迷失自己” (missing-self) 识别模式而使 NK 细胞表面杀伤抑制受体功能丧失；同时可因上述靶细胞异常或上调表达某些非 MHC I 类配体分子，即通过“诱导自己” (induced-self) 识别模式为 NK 细胞表面 NKG2D/NCR 等杀伤活化受体提供了新的或数量充足的靶标。NK 细胞通过上述“迷失自己”和“诱导自己”识别

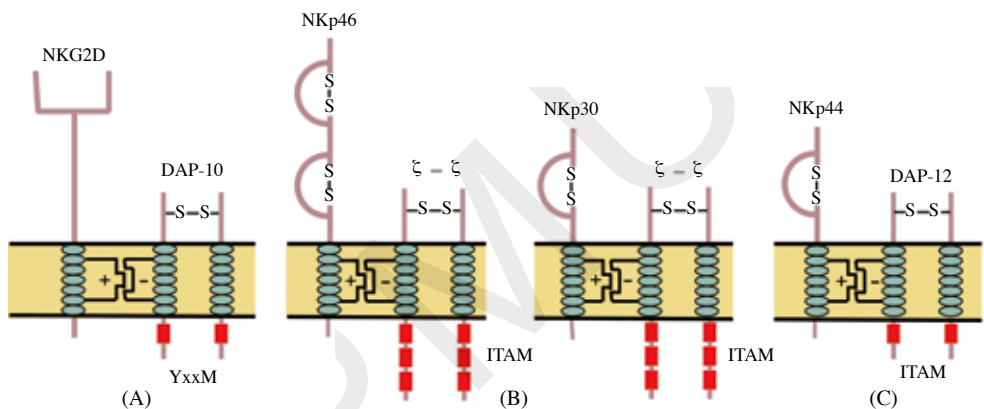


图 9-8 杀伤活化受体 NKG2D 和 NCR 结构组成示意图

(A) DAP-10 与 NKG2D 结合组成的复合体是 NK 细胞表面的杀伤活化受体；(B) NKp30 或 NKp46 与 CD3- ζ 结合组成的复合体是 NK 细胞表面的杀伤活化受体；(C) NKp44 与 DAP-12 结合组成的复合体是 NK 细胞表面的杀伤活化受体

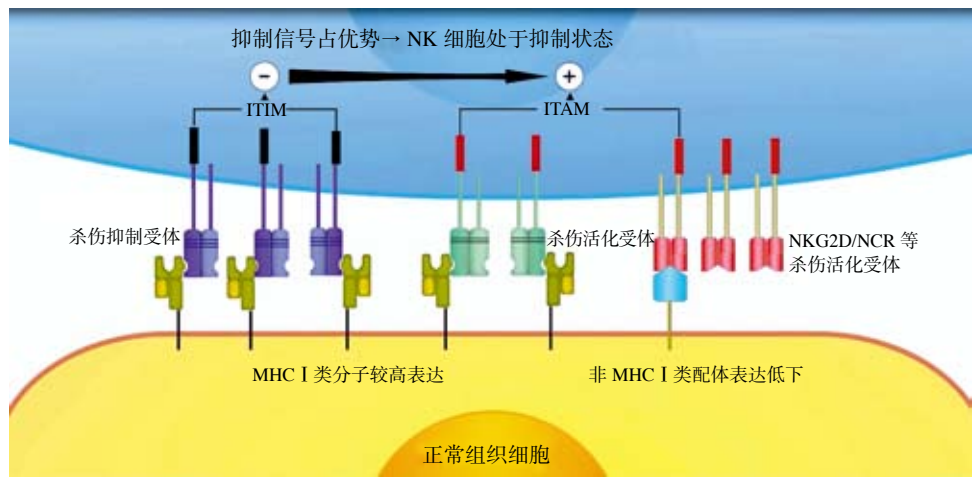


图 9-9 NK 细胞对正常组织细胞识别作用示意图

生理条件下自身组织细胞表面 MHC I 类分子正常表达，NK 细胞表面杀伤抑制受体作用占主导地位不能杀伤正常组织细胞

模式而被激活，并通过脱颗粒释放穿孔素、颗粒酶、LT- α 和表达 FasL 等作用方式杀伤病毒感染和肿瘤靶细胞（图 9-10）。

(3) NK 细胞对肿瘤 / 病毒感染靶细胞的杀伤破坏作用机制：NK 细胞与肿瘤或病毒感染靶细胞密切接触活化后，可通过释放穿孔素、颗粒酶、LT- α 和高表达 FasL 等细胞毒性介质使上述靶细胞溶解破坏和发生凋亡。

1) 穿孔素 / 颗粒酶途径：穿孔素储存于胞质颗粒内，其生物学效应与补体攻膜复合物类似。NK 细胞释放的穿孔素可在靶细胞膜上形成内径约为 16 nm 的多聚穿孔素“孔道”，而使水和电解质迅速进入胞内导致靶细胞裂解破坏。颗粒酶可直接损伤细胞膜而使靶细胞溶解破坏，也可循多聚穿孔素在靶细胞膜上所形成的“孔道”进入胞内激活凋亡相关酶系统导致靶细胞凋亡。

2) Fas 与 FasL 途径：FasL 介导产生的细胞凋亡机制如图 9-11 所示，简述如下：① FasL 三聚体与靶细胞表面相应受体（Fas 三聚体）结合而使其活化；②活化 Fas 三聚体胞质区死亡结构域（death domain, DD）相聚成簇可招募并与 Fas 相关死亡结构域蛋白（Fas-associated

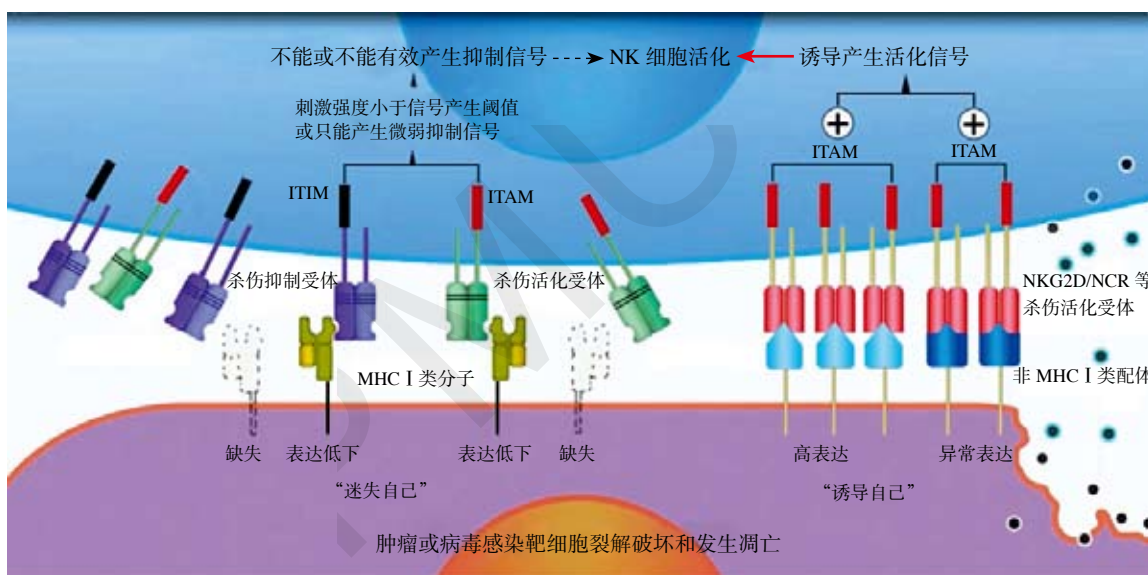


图 9-10 NK 细胞对肿瘤 / 病毒感染靶细胞的识别及其活化示意图

肿瘤和病毒感染细胞表面 MHC I 类分子缺失或表达低下（迷失自己），不能诱导 NK 细胞产生活化抑制信号；肿瘤和病毒感染细胞表面高表达或异常表达非 MHC I 类配体分子（诱导自己），NK 细胞活化信号占优势对肿瘤或病毒感染靶细胞产生杀伤破坏作用

death domain protein, FADD) 结合，继而通过 FADD 死亡效应结构域（death effector domain, DED）募集并与胱天蛋白酶原 8（pro-Caspase 8）结合；③后者通过自我剪接产生活化 Caspase 8 从而引发 Caspase 3 级联反应导致细胞凋亡。

3) LT- α 与 TNFR-I 途径：LT- α 介导产生的细胞凋亡机制如图 9-11 所示，简述如下：

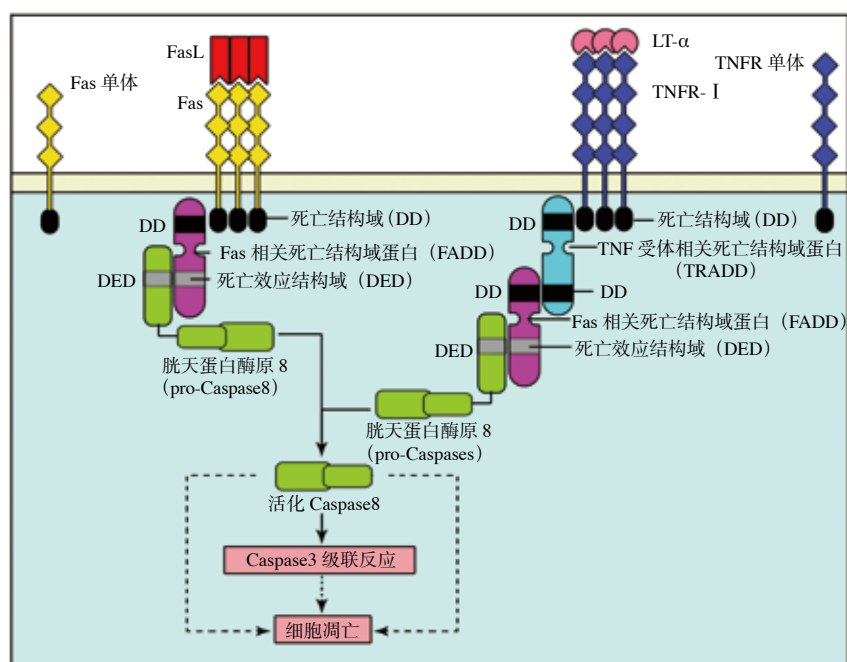


图 9-11 Fas 和 TNF 受体介导的细胞凋亡作用机制示意图

FasL/LT- α 三聚体与细胞表面 Fas/TNFR-I 结合→使 Fas/TNFR-I 活化→招募并与 FADD/TRADD 结合→募集活化 pro-Caspase 8 →自我剪接产生活化 Caspase 8 →引发 Caspase 3 级联反应导致细胞凋亡

① LT- α 三聚体与靶细胞表面相应受体, 即 TNF 受体 -I (TNFR-I) 三聚体结合而使其活化; ②活化 TNFR-I 胞质区死亡结构域 (DD) 相聚成簇可募集并与 TNF 受体相关死亡结构域蛋白 (TNF receptor-associated death domain protein, TRADD) 结合; ③ TRADD 通过其死亡结构域 (DD) 与 Fas 相关死亡结构域蛋白 (FADD) 结合后, 再通过其死亡效应结构域 (DED) 募集并与胱天蛋白酶原 8 (pro-Caspase 8) 结合; ④后者通过自我剪接产生活化 Caspase 8 从而引发 Caspase 3 级联反应导致细胞凋亡。

三、固有淋巴细胞

Innate-like lymphocytes (ILLs) 英文直译应为“固有样淋巴细胞”, 为避免读者将其与“固有淋巴细胞”混淆, 同时根据此类细胞表面标志和功能特性将其简称为“固有淋巴细胞”。固有淋巴细胞包括 NKT 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和 B1 细胞, 可通过表面有限多样性抗原识别受体直接识别结合病原体感染或肿瘤靶细胞表面某些特定表位分子或某些病原体等抗原性异物而被激活, 释放一系列细胞毒性介质使相关靶细胞裂解破坏或产生以 IgM 为主的抗菌抗体发挥抗感染免疫作用。

1. 自然杀伤 T 细胞 (natural killer T cell, NKT) 是指既表达 NK 细胞表面标志 CD56 (小鼠 NK1.1), 又表达 T 细胞表面标志 TCR $\alpha\beta$ -CD3 复合体的固有淋巴细胞。NKT 细胞在胸腺或胚肝分化发育, 主要分布于骨髓、胸腺、肝, 在脾、淋巴结和外周血中也有少量存在。NKT 细胞可直接识别某些病原体感染或肿瘤靶细胞表面 CD1 分子提呈的磷脂和糖脂类抗原而被激活产生应答; 也可被 IL-12 和 IFN- γ 等细胞因子激活迅速产生应答。活化 NKT 细胞可通过分泌穿孔素 / 颗粒酶或 Fas/FasL 途径杀伤某些肿瘤或病原体感染的靶细胞; 也可在不同微环境中通过分泌 IL-4 或 IFN- γ 诱导初始 T 细胞向 Th2 细胞或 Th1 细胞分化, 参与适应性体液或细胞免疫应答。

2. $\gamma\delta$ T 细胞 在胸腺中分化发育成熟, 主要分布于肠道、呼吸道、泌尿生殖道等黏膜和皮下组织, 是参与皮肤黏膜组织早期抗感染和抗肿瘤免疫的主要效应细胞。 $\gamma\delta$ T 细胞不识别 MHC 分子提呈的抗原肽, 可通过直接识别结合以下分子而被激活: ①某些肿瘤细胞表面的 MICA/B 分子; ②某些病毒蛋白或感染细胞表面的病毒蛋白; ③感染细胞表达的热休克蛋白; ④感染或肿瘤细胞表面 CD1 分子提呈的磷脂或糖脂类抗原。活化 $\gamma\delta$ T 细胞可通过释放穿孔素、颗粒酶和表达 FasL 等方式杀伤病毒感染和肿瘤靶细胞, 还可通过分泌 IL-17、IFN- γ 和 TNF- α 等细胞因子介导炎症反应或参与免疫调节。

3. B1 细胞 是具有自我更新能力的 CD5⁺mIgM⁺ B 细胞, 主要分布于胸膜腔、腹膜腔和肠道固有层中; B1 细胞分化发育与胚肝密切相关, 也可由成人骨髓产生。B1 细胞表面 BCR 缺乏多样性, 可直接识别结合某些病原体或变性自身成分所共有的抗原表位分子, 而被激活产生体液免疫应答。B1 细胞识别的抗原主要包括: ①某些细菌表面共有的多糖类 TI 抗原, 如细菌脂多糖、细菌荚膜多糖、葡聚糖等; ②某些变性的自身抗原, 如变性 Ig 和变性单股 DNA 等。B1 细胞接受细菌多糖或变性自身抗原刺激后 48 小时内, 即可产生以 IgM 为主的低亲和力抗体; 在其增殖分化过程中一般不发生 Ig 类别转换、也不产生免疫记忆细胞。

TI 抗原分为 TI-1 和 TI-2 两种类型: TI-1 抗原, 如细菌脂多糖作为丝裂原具有两种不同的构象分子, 一种是可被 B 细胞表面抗原受体 (BCR) 识别结合的抗原表位; 另一种是可被 B 细胞表面丝裂原受体 (TLR) 识别结合的丝裂原 (PAMP)。研究证实: ①高剂量 TI-1 抗原通过表面丝裂原与 B 细胞表面相关丝裂原受体 (TLR) 结合, 可诱导多克隆 B 细胞增殖分化产生非特异性体液免疫应答; ②低剂量 TI-1 抗原可被 B 细胞表面相应抗原受体 (BCR) 竞争结合, 诱导产生特异性体液免疫应答 (图 9-12)。

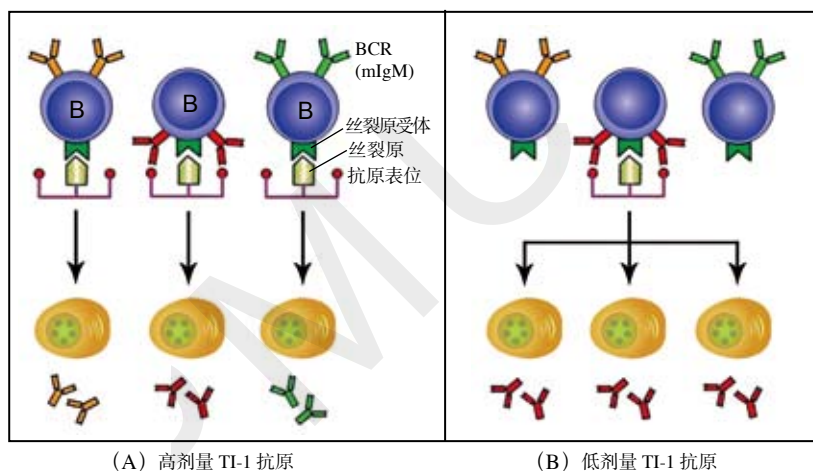


图 9-12 B 细胞对不同浓度 TI-1 抗原的识别和应答

(A)高剂量 TI-1 抗原可激活多克隆 B 细胞产生非特异性体液免疫应答；(B)低剂量 TI-1 抗原可被 B 细胞表面 BCR 竞争结合，诱导产生特异性体液免疫应答

TI-2 抗原是由众多相同抗原表位构成的抗原分子，主要包括葡聚糖、聚合鞭毛素和细菌荚膜多糖。上述 TI-2 抗原可通过表面多个重复抗原表位与 B1 细胞表面数个相应抗原受体 (mIgM) “交联”结合而使 B1 细胞活化，进而增殖分化为浆细胞后产生某种 IgM 类泛特异性抗体 (图 9-13)。

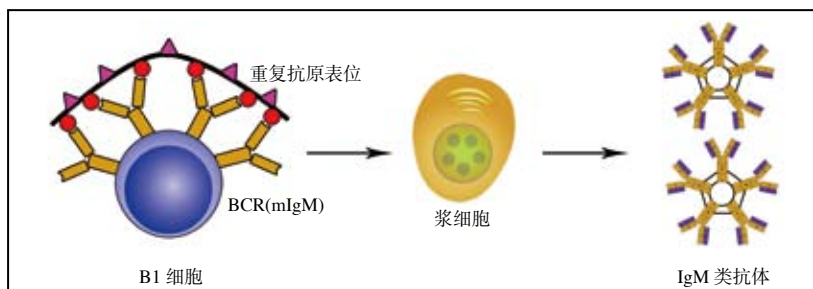


图 9-13 B1 细胞对 TI-2 抗原的识别和应答

B1 细胞通过表面数个抗原受体 (BCR) 与 TI-2 抗原表位交联结合可产生某种 IgM 类泛特异性抗体

第三节 固有免疫应答

固有免疫应答 (innate immune response) 是指机体固有免疫细胞和分子在识别病原体及其产物或体内凋亡 / 畸变细胞等 “非己” 抗原性异物后迅速活化，将上述病原体等抗原性物质有效杀伤清除产生非特异性免疫防御、监视、自稳等保护作用的生理过程。固有免疫应答适度可产生对机体有益的抗感染 / 抗肿瘤和免疫自稳等保护作用，固有免疫应答超强引发的 “细胞因子风暴” 则可产生对机体有害的病理损伤作用。

一、固有免疫应答的作用时相

1. 即刻固有免疫应答 (immediate innate immunity response) 阶段 发生于感染后 4 小时内，主要作用包括：①皮肤黏膜及其附属成分的屏障作用；②某些病原体可直接激活补体旁路

途径,介导产生抗感染免疫作用;③病原体刺激感染部位上皮细胞产生的 CXCL8 (IL-8) 和 IL-1 可募集活化中性粒细胞,有效吞噬杀伤病原体和引发局部炎症反应;④活化中性粒细胞和病原体刺激角质细胞释放的 α/β - 防御素、阳离子抗菌蛋白、CCL2 (MCP-1)、CCL3 (MIP-1 α) 等趋化因子,可直接抑杀某些病原体或趋化募集单核/巨噬细胞和朗格汉斯细胞,参与扩大局部炎症反应和对病原体等抗原性异物的摄取加工。中性粒细胞是机体抗胞外病原体感染的主要效应细胞,通常绝大多数病原体感染终止于此时相。

2. 早期诱导固有免疫应答 (early induced innate immune response) 阶段 发生于感染后 4~96 小时,主要作用包括:①在上述感染部位上皮/角质细胞产生的 CCL2 (MCP-1)、CCL3 (MIP-1 α) 等趋化因子和活化中性粒细胞产生的 IL-1、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子作用下,周围组织中的巨噬细胞和肥大细胞被招募至感染炎症部位并使之活化;②上述活化免疫细胞又可产生 CCL2、CCL3、CXCL8 等趋化因子及 IL-1、TNF- α 等促炎细胞因子和白三烯、前列腺素 D₂ 等其他炎性介质,并由此导致局部血管扩张、通透性增强,使血液中大量单核细胞、中性粒细胞进入感染部位增强局部炎症反应;其中活化巨噬细胞对胞内病原菌具有更强的杀伤破坏作用;③病毒感染细胞产生的 IFN- α/β 或活化巨噬细胞产生的 IL-12 可诱导 NK 细胞活化,使其对病毒感染或肿瘤等靶细胞的杀伤破坏作用显著增强;活化 NK 细胞产生的 IFN- γ 又可诱导巨噬细胞活化,使其对胞内病原菌的杀伤作用显著增强;④肝细胞接受 IL-1 等促炎细胞因子刺激后可产生一系列急性期蛋白,其中甘露聚糖结合凝集素能与某些病原体结合,导致补体凝集素途径活化产生抗感染免疫作用;⑤ NKT 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞可通过表面有限多样性抗原受体对某些病毒感染或肿瘤靶细胞表面相应特定表位的识别而被激活,并通过释放穿孔素、颗粒酶、分泌 LT- α 或表达 FasL 等作用方式杀伤破坏病毒感染或肿瘤靶细胞;⑥ B1 细胞接受细菌多糖抗原刺激后 48 小时内可产生以 IgM 为主的泛特异性抗菌抗体,在机体早期抗感染免疫过程中发挥重要作用。

3. 适应性免疫应答启动和效应阶段 发生于感染 96 小时后,此时接受病原体等抗原性异物刺激的未成熟 DC 通过血液和淋巴液迁移至外周免疫器官发育成熟为并指状 DC。上述成熟 DC 高表达病原体等非己抗原肽-MHC 分子复合物和 B7 等共刺激分子,可有效激活抗原特异性初始 T 细胞启动适应性细胞免疫应答。外周免疫器官中滤泡 DC 捕获病原体等抗原性异物后可将其滞留在细胞表面,供抗原特异性初始 B 细胞识别摄取、并将抗原加工产物提呈给 T_{fh} 细胞或 Th2 细胞启动适应性体液免疫应答 (详见第 10 章)。

在适应性免疫应答效应阶段:①病原体特异性 IgG/IgM 类抗体与相应病原体结合后,可通过激活补体经典途径产生抗感染免疫作用;②病原体特异性 IgG 类抗体与表面具有相应 Fc γ R 的吞噬细胞结合后,可通过调理吞噬作用有效杀伤清除病原体;③效应 Th1 细胞与胞内病原菌感染的巨噬细胞结合相互作用后,可通过产生 IFN- γ 使上述巨噬细胞活化将胞内病原菌彻底杀伤清除;④病毒感染或肿瘤靶细胞特异性 IgG 类抗体与表面具有相应 Fc γ R 的 NK 细胞结合后,可通过 ADCC 效应使上述靶细胞裂解破坏发挥抗病毒或抗肿瘤免疫作用。

二、固有免疫应答的作用特点

固有免疫细胞与适应性免疫细胞相比,具有以下主要特点:①固有免疫细胞不表达特异性抗原识别受体,可通过模式识别受体或有限多样性抗原识别受体直接识别病原体及其产物、病毒感染或肿瘤靶细胞、损伤或凋亡细胞表面某些共有特定模式或表位分子而被激活产生应答;②固有免疫细胞可通过趋化募集,即“集中优势兵力”之方式迅速发挥免疫效应,而不是通过克隆选择、增殖分化为效应细胞后产生免疫效应;③固有免疫细胞参与适应性免疫应答的全过程,可通过产生不同种类的细胞因子影响适应性免疫应答的类型;④固有免疫细胞寿命较短,在其增殖分化过程中通常不能产生免疫记忆细胞,因此固有免疫应答维持时间较短,也不会发

生再次应答。固有免疫应答和适应性免疫应答的主要特征如表 9-4 所示。

表9-4 固有免疫应答和适应性免疫应答的主要特征

	固有免疫应答	适应性免疫应答
参与细胞	皮肤黏膜上皮细胞、单核 / 巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞、树突状细胞、NK 细胞、ILCs、NKT 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、B1 细胞	CD4 ⁺ Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞、Tfh 细胞、Treg 细胞、CD8 ⁺ CTL、B2 细胞 (B 细胞)
效应分子	补体、细胞因子、抗菌蛋白、酶类物质、穿孔素、颗粒酶、FasL	特异性抗体、细胞因子、穿孔素、颗粒酶、FasL
作用时相	即刻 ~ 96 小时	96 小时后
识别受体	模式识别受体 / 有限多样性抗原识别受体 (胚系基因直接编码), 较少多样性	特异性抗原识别受体 (胚系基因重排后产生), 具有高度多样性
识别特点	直接识别 PAMP/DAMP 及靶细胞表面某些特定表位分子或 CD1 分子提呈的脂类 / 糖脂类抗原, 具有非特异或泛特异性	识别 APC 表面 MHC 分子提呈的抗原肽或 FDC 表面捕获的抗原分子, 具有高度特异性
作用特点	募集活化后迅速产生免疫效应; 通常没有免疫记忆功能, 不发生再次应答	经克隆选择、增殖分化为效应细胞后发挥免疫作用; 具有免疫记忆功能, 可发生再次应答
维持时间	较短	较长

三、固有免疫应答与适应性免疫应答的关系

固有免疫细胞参与适应性免疫应答的全过程, 并能影响适应性免疫应答的类型。生理条件下固有免疫应答与适应性免疫应答密切配合共同完成宿主免疫防御、免疫监视和免疫自稳功能, 产生对机体有益的免疫保护作用。

1. 启动适应性免疫应答 经典 DC 是体内诱导初始 T 细胞活化能力最强的抗原提呈细胞, 也是机体适应性免疫应答的启动者。巨噬细胞和 B 细胞与经典 DC 不同, 它们只能向抗原作用过的 T 细胞或记忆 T 细胞提呈抗原, 使之活化引发或增强适应性免疫应答。

2. 调节适应性免疫应答的类型和强度 固有免疫细胞在不同微环境中, 可通过产生不同种类的细胞因子, 影响初始 T 细胞的分化和适应性免疫应答的类型, 例如: ①经典 DC 和巨噬细胞在胞内病原体感染或肿瘤微环境中, 可通过分泌以 IL-12 为主的细胞因子诱导初始 T 细胞分化为 CD4⁺Th1 细胞或 CD8⁺CTL, 启动和参与适应性细胞免疫应答; ② ILC2 和肥大细胞在某些病原体或蛋白质抗原刺激下, 可通过分泌 IL-4 诱导初始 T 细胞分化为 Th2 细胞参与适应性体液免疫应答; ③活化 NK 细胞 /NKT 细胞 / $\gamma\delta$ T 细胞可通过分泌 IFN- γ 促进 APC 表达 MHC 分子和 B7 等共刺激分子, 而使机体适应性免疫应答能力增强。

3. 协助效应 T 细胞进入感染或肿瘤发生部位 T 细胞在外周免疫器官增殖分化为效应 T 细胞后, 可因其表面黏附分子和趋化性受体发生改变而为其离开外周免疫器官和进入感染 / 肿瘤发生部位提供必要条件。感染 / 肿瘤发生部位固有免疫细胞和补体活化产生的趋化因子、促炎细胞因子或其他炎性介质可诱导局部血管内皮细胞活化表达多种黏附分子和趋化因子, 并通过与效应 T 细胞表面相应黏附分子和趋化因子受体的结合而使上述 T 细胞与局部血管内皮细胞黏附, 继而穿过血管内皮细胞间隙进入感染 / 肿瘤发生部位。

4. 协同效应 T 细胞和抗体发挥免疫效应 效应 T 细胞与胞内病原体感染巨噬细胞结合相互作用后可表达 CD40L 和产生 IFN- γ 等细胞因子, 同时诱导巨噬细胞高表达 CD40 分子和 IFN- γ R; 上述巨噬细胞通过表面 CD40 和 IFN- γ R 与效应 T 细胞表面 CD40L 及其分泌的 IFN- γ

结合而被激活,使其杀菌能力显著增强将胞内病原体彻底杀伤清除。抗体本身没有杀菌和清除病原体的作用,只有在吞噬细胞、NK 细胞、补体等固有免疫细胞和分子参与下,通过调理吞噬、ADCC 和 CDC 等作用才能将病原体杀伤清除。

小结

固有免疫是生物体在长期种系进化过程中逐渐形成的一种天然免疫防御功能,具有可稳定遗传和对各种病原体等非己抗原性异物产生抵御或清除效应等特性。固有免疫系统主要包括组织屏障、固有免疫细胞、固有免疫分子。组织屏障由皮肤黏膜和体内屏障组成;固有免疫细胞主要包括经典固有免疫细胞、固有淋巴样细胞(ILCs)和固有淋巴细胞(ILNs)。固有免疫细胞可通过模式识别受体/泛特异性抗原受体或某些活化相关细胞因子受体对病原体及体内感染、畸变、损伤、凋亡组织细胞某些共有特定分子或相关细胞因子的识别而被激活,产生适度免疫应答发挥抗感染、抗肿瘤和免疫调节作用。巨噬细胞表达多种模式识别受体、调理性和趋化性受体,具有识别、吞噬杀伤病原体和抗原加工提呈作用;亦可通过分泌细胞因子发挥免疫调节作用或引发炎症反应。经典DC能诱导初始T细胞活化启动适应性免疫应答;浆细胞样DC可产生大量I型干扰素发挥抗病毒作用。NK细胞可通过表面杀伤活化/抑制受体识别“自身”与“非己”成分,选择性杀伤某些病毒感染或肿瘤等靶细胞。ILCs在感染早期通过分泌不同类型细胞因子发挥抗感染免疫作用。中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞是参与抗感染免疫和过敏性炎症反应的重要效应细胞。NKT细胞和 $\gamma\delta$ T细胞通过表面泛特异性抗原受体对病毒感染或肿瘤靶细胞表面某些特定表位的识别,可介导产生细胞毒作用发挥抗病毒/抗肿瘤免疫效应;B1细胞接受某些病原体或变性自身成分所共有抗原表位刺激后,可在48小时内产生以IgM为主的泛特异性抗体发挥抗感染免疫作用。固有免疫分子包括补体系统、细胞因子、抗菌肽和某些酶类物质。固有免疫应答分为即刻、早期诱导的固有免疫应答和适应性免疫应答启动三个作用时相。固有免疫细胞和分子参与适应性免疫应答的启动和效应全过程。生理状态下固有免疫应答和适应性免疫应答密切配合,共同完成机体免疫防御、免疫监视和免疫自稳三大功能,产生对机体有益的保护作用。

复习思考题

1. 简述模式识别受体和病原体相关模式分子的概念,并举例说明二者间的对应关系。
2. 简述M1细胞和M2细胞的形成及其产生的细胞因子和主要生物学作用。
3. 试述巨噬细胞表面受体/分子及其介导产生的主要生物学作用。
4. 试述未成熟DC的迁徙/成熟及其对初始T细胞的激活作用。
5. 简述固有淋巴样细胞亚群形成及其活化产生的细胞因子和主要作用。
6. 试述NK细胞对肿瘤或病毒感染靶细胞的识别及其活化机制。
7. 简述固有免疫应答的作用时相及其主要作用。
8. 列表比较固有免疫应答和适应性免疫应答的主要特征。

(温铭杰 安云庆)

适应性免疫 (adaptive immunity) 是个体在生命过程中接受病原体等抗原性异物刺激后产生, 且专门针对相关特定抗原产生应答的生理反应, 又称获得性免疫 (acquired immunity) 或特异性免疫 (specific immunity)。参与和执行适应性免疫的淋巴细胞称为适应性免疫细胞 (adaptive immune cell), 包括在胸腺中发育成熟的 $\alpha\beta$ T 细胞和在骨髓中发育成熟的 B2 细胞, 即通常所说的表面具有特异性抗原识别受体的 T、B 淋巴细胞。上述 T 细胞不能直接识别结合相关的游离抗原, 只能识别结合经抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 加工处理后、以抗原肽-MHC 分子复合物形式表达于 APC 表面的抗原降解产物, 并由此导致 T 细胞活化引发适应性免疫应答。上述 B 细胞是专职 APC, 也是参与适应性体液免疫应答的免疫效应细胞。

第一节 适应性免疫细胞

适应性免疫细胞是一类表面具有特异性抗原受体和高度异质性的淋巴细胞群体, 具有细胞群体及其表面抗原受体的高度多样性、自身耐受性和免疫记忆性。

(1) 细胞群体及其表面抗原受体的高度多样性: 体内适应性免疫细胞是由众多 ($>10^{12}$ 个) 表面具有不同特异性抗原识别受体的 T、B 淋巴细胞克隆组成, 其中每个 T、B 淋巴细胞克隆只表达一种特异性抗原识别受体, 通常只能识别结合一种与之相对应的抗原表位产生特异性免疫应答。此种特性赋予机体具有识别各种病原体等抗原性异物的潜能和能够接受相关特定抗原刺激产生特异性免疫应答的能力。

(2) 自身耐受性: 胚胎早期 T、B 淋巴细胞处于未成熟状态, 在此阶段那些能够通过表面特异性抗原受体与相应自身抗原成分高亲和力结合的未成熟 T、B 淋巴细胞可被清除或处于“无能”状态, 即出生后对自身组织细胞成分形成天然免疫耐受; 而那些未与自身抗原成分结合或低亲和力结合的 T、B 淋巴细胞则发育成熟, 成为能够特异性识别结合病原体等抗原性异物的细胞克隆。自身耐受性是适应性免疫细胞能够识别“自身”与“非己”, 即对自身抗原成分产生免疫耐受, 而对非己抗原性异物产生免疫应答的原因所在。

(3) 免疫记忆性: 适应性免疫细胞通过表面特异性抗原受体初次接受相应抗原刺激活化后, 在其克隆扩增和分化过程中有部分 T、B 淋巴细胞停止分化, 成为静息状态的长寿记忆淋巴细胞。当此种记忆淋巴细胞再次接受相同抗原刺激后可迅速增殖分化为效应淋巴细胞, 通过合成分泌不同类型的细胞因子、细胞毒性介质或特异性抗体产生免疫效应。免疫记忆细胞及其作用特点是机体接种疫苗或隐性感染后能够产生特异性免疫保护作用的物质和理论基础。

一、T 淋巴细胞

T 淋巴细胞 (T lymphocyte) 在胸腺中发育成熟, 故称胸腺依赖性淋巴细胞 (thymus-dependent lymphocyte), 简称 T 细胞。成熟 T 细胞定居于外周淋巴器官, 在此接受抗原刺激后

可产生免疫应答。根据 T 细胞表面标志和功能特性可将其分为 $CD4^+Th1$ 细胞、 $CD4^+Th2$ 细胞、 $CD4^+Th17$ 细胞、 $CD4^+Tfh$ 细胞、 $CD8^+CTL$ 和 $CD4^+Treg$ 细胞等若干亚群。上述 T 细胞亚群执行不同的功能，分别参与适应性细胞 / 体液免疫应答和适应性免疫应答的调节。

(一) T 细胞重要表面分子及其主要功能

1. **TCR-CD3 复合体** 是 T 细胞表面 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 与 CD3 分子非共价结合组成的复合体, CD3 是传递细胞活化信号的免疫分子, 也是 T 细胞的特征性表面标志。T 细胞受体 (TCR) 是由 α 、 β 两条肽链通过链间二硫键连结组成的异二聚体, 由胞外、跨膜和胞内区三个部分组成 (图 10-1A)。TCR 每条肽链胞外区均有两个结构域, 即靠近氨基端的可变区 (V 区) 和靠近细胞膜的恒定区 (C 区); 在 α 链和 β 链可变区内各有三个超变区 (HVR), 从而造就了 TCR 的高度多样性; TCR 超变区是与相应抗原肽-MHC 分子复合物特异性识别结合的部位, 又称互补决定区 (CDR)。TCR 胞内区短小, 没有传递细胞活化信号的作用; 其疏水性跨膜区氨基酸残基带正电荷, 借此能与跨膜区带负电荷氨基酸残基的 CD3 多肽链非共价结合组成 TCR-CD3 复合体 (图 10-1A)。CD3 分子由 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 和 η 五种肽链组成, 其中 ϵ 链分别与 γ 链和 δ 链非共价结合组成 $\gamma\epsilon$ 和 $\delta\epsilon$ 异二聚体; ζ 链多以 $\zeta\zeta$ 同源二聚体形式存在, 也能以 $\zeta\eta$ 异二聚体形式存在。CD3 分子由三对二聚体, 即 $\gamma\epsilon$ 异二聚体、 $\delta\epsilon$ 异二聚体和 $\zeta\zeta$ 同源二聚体组成 (图 10-1A), 其每条肽链跨膜区均含有带负电荷的氨基酸残基, 借此能与 TCR 跨膜区所带正电荷氨基酸残基非共价结合组成 TCR-CD3 复合体。CD3 分子每条肽链胞内区均含免疫受体酪氨酸激活基序 / 模体 (ITAM), 可传递细胞活化信号。ITAM 是免疫细胞活化受体分子胞内段所携带的结构, 其内所含酪氨酸残基发生磷酸化后可招募并与含有 SH2 结构域的 ZAP-70 等蛋白激酶或衔接蛋白结合 (图 10-1B), 参与启动细胞活化信号的转导。

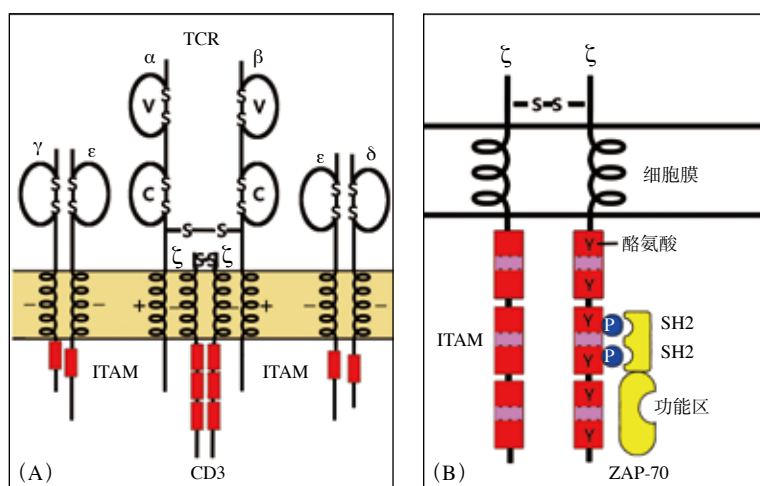


图 10-1 TCR-CD3 复合体及磷酸化 ITAM 与相关蛋白激酶结合示意图

(A) TCR 与 CD3 分子非共价结合组成 TCR-CD3 复合体; (B) CD3 分子胞质区 ITAM 磷酸化可招募并与 ZAP-70 蛋白激酶结合启动活化信号的转导

TCR-CD3 复合体介导的活化信号转导如图 10-2 所示: T 细胞通过表面 TCR-CD3 复合体与抗原提呈细胞 (APC) 表面相应抗原肽-MHC 复合物结合相互作用, 可使胞质内与 CD3 尾肽相关的蛋白酪氨酸激酶 Fyn 活化, 从而导致 CD3 各条肽链胞质区 ITAM 磷酸化; 上述磷酸化 ITAM 可招募并与蛋白酪氨酸激酶 ZAP-70 结合使其有限活化, 参与 T 细胞后续活化信号的启动。

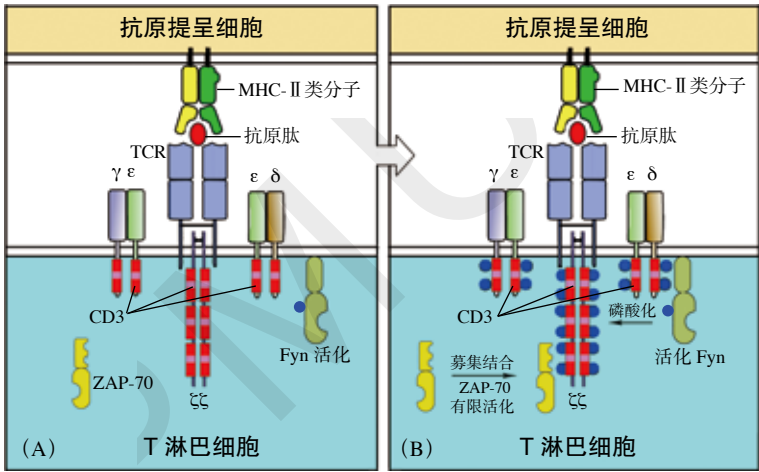


图 10-2 TCR-CD3 复合体介导的活化信号转导

(A) T 细胞表面 TCR-CD3 复合体与 APC 表面抗原肽-MHC II 类分子复合物结合，可使其胞质区蛋白激酶 Fyn 活化；
(B) 活化 Fyn 使 CD3 胞质区 ITAM 磷酸化后，可招募 ZAP-70 蛋白激酶并与其结合使其有限活化

2. TCR 共受体 (TCR co-receptor) CD4 分子和 CD8 分子分别是辅助性 T 细胞 (helper T lymphocyte, Th) 和细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 的重要表面标志，也是 T 细胞表面 TCR 识别结合抗原肽-MHC II / I 类分子复合物的共受体。CD4 分子为单链跨膜糖蛋白，胞外区有 4 个 Ig 样结构域，其中远膜端两个结构域能与 APC 表面抗原肽-MHC II 类分子复合物中 MHC II 类分子 β 链的 $\beta 2$ 结构域结合；其胞内区尾肽与蛋白酪氨酸激酶 Lck 相关联，参与胞内活化信号的转导 (图 10-3A)。CD4 分子也是人类免疫缺陷病毒 (HIV) 壳膜蛋白 gp120 的受体，因此 HIV 可选择性感染 CD4⁺T 细胞引发获得性免疫缺陷综合征。CD8 分子是由 α 链和 β 链通过二硫键连接组成的异二聚体跨膜糖蛋白，其胞外区 Ig 样结构域能与 APC 表面抗原肽-MHC I 类分子复合物中 MHC I 类分子 α 链的 $\alpha 3$ 结构域结合；其胞质区尾肽与蛋白酪氨酸激酶 Lck 相关联，参与胞内活化信号的转导 (图 10-3B)。

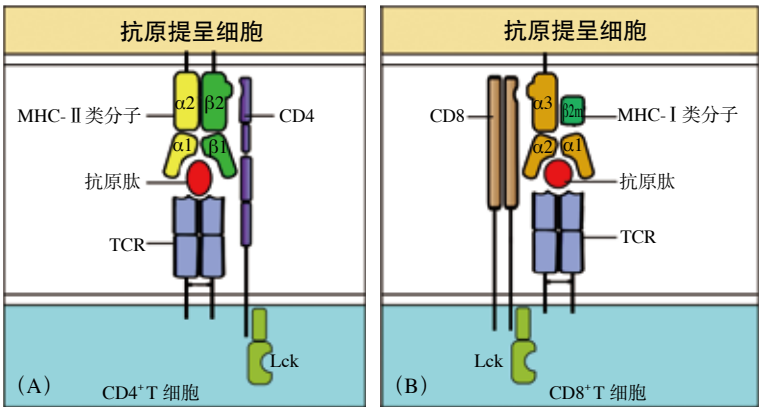


图 10-3 TCR 及其共受体与 APC 表面抗原肽-MHC 分子复合物结合示意图

(A) T 细胞表面 CD4 分子能与 APC 表面抗原肽-MHC II 类分子复合物中 MHC II 类分子 β 链的 $\beta 2$ 结构域结合；
(B) T 细胞表面 CD8 分子能与 APC 表面抗原肽-MHC I 类分子复合物中 MHC I 类分子 α 链的 $\alpha 3$ 结构域结合

现以 T 细胞表面 CD4 分子为例，简述其对 T 细胞表面 TCR-CD3 复合体信号转导的辅助作用 (图 10-4)：CD4⁺T 细胞通过表面 TCR-CD3 复合体与 APC 表面相应抗原肽-MHC II 类分子复合物结合后，可因其表面 CD4 分子与上述抗原肽-MHC II 类分子复合物中 MHC II 类分子 β 链的 $\beta 2$ 结构域结合而显著增强 CD4⁺T 细胞与 APC 之间的相互作用，并因 CD4 分子聚集在 TCR-CD3 复合体周围而使胞质内与 CD4 分子尾肽相关的蛋白酪氨酸激酶 Lck 活化。活

化 Lck 激酶可使与 CD3 分子胞质区 ITAM 结合的 ZAP-70 充分活化, 从而促进和增强 T 细胞后续活化信号的转导。

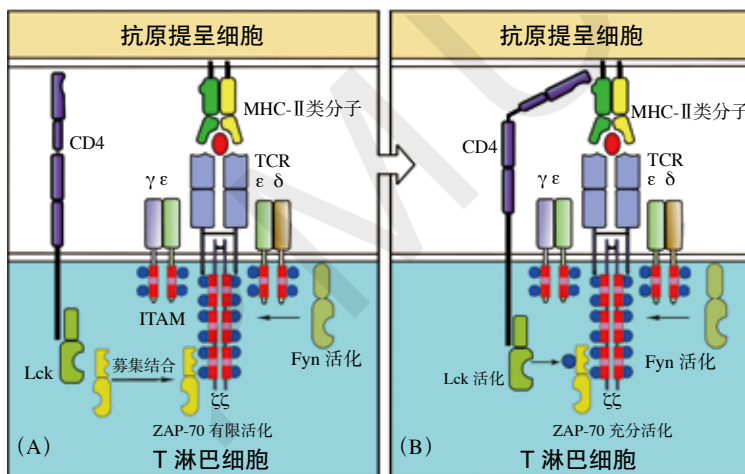


图 10-4 CD4 分子对 TCR-CD3 复合体信号转导的辅助作用示意图

(A) T 细胞通过表面 TCR-CD3 复合体与 APC 表面抗原肽-MHC 复合物结合可使胞质内 ZAP-70 有限活化; (B) 通过 CD4 分子与上述复合物中 MHC II 类分子 β 链的 $\beta 2$ 结构域结合, 可使胞质内 ZAP-70 充分活化 (磷酸化) 促进 / 增强后续活化信号的转导

3. 共刺激分子 (co-stimulating molecule, CM) 是表达于 T、B 淋巴细胞和抗原提呈细胞 (APC) 表面, 参与树突状细胞-初始 T 细胞、巨噬细胞-Th 细胞、B 细胞-Th 细胞间相互作用的一类黏附分子 (图 10-5)。此类黏附分子包括表达于上述免疫细胞表面的分子及其相关配体, 因其能够介导产生 T、B 细胞活化所需的共刺激信号 (即活化第二信号) 故称为共刺激分子。在活化 T 细胞表面还可表达一类具有负向调节作用的共抑制分子 (co-inhibitory molecule)。

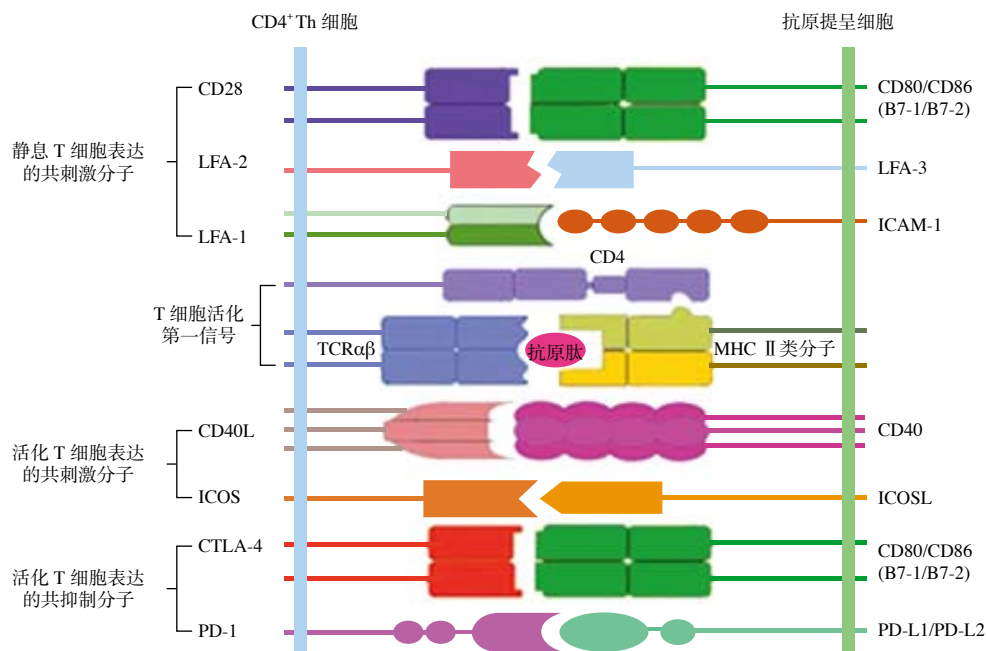


图 10-5 T 细胞表达的共刺激 / 共抑制分子及其与 APC 表面相关分子间的相互作用

T 细胞通过表面 TCR-CD3 复合体和 CD4 分子与 APC 表面抗原肽-MHC II 类分子复合物结合可诱导产生 T 细胞活化第一信号; T 细胞通过表面共刺激分子 CD28、LFA-1、LFA-2 与 APC 表面相应共刺激分子 CD80/CD86 (B7-1/B7-2)、ICAM-1、LFA-3 结合可诱导产生 T 细胞活化第二信号; 活化 T 细胞表达 CD40L、ICOS 等共刺激分子和 CTLA-4、PD-1 等共抑制分子

(1) CD28: 是由两条相同肽链组成的同源二聚体, 属 Ig 超家族成员。CD28 表达于 CD4⁺T 细胞和半数以上 CD8⁺T 细胞表面, 其胞外区结构域识别结合的配体是表达于 APC 表面的 B7-1/B7-2 (CD80/CD86) 分子; 其胞质区与多种信号分子相关联参与活化信号的传导。在 T 细胞通过表面 TCR-CD3 复合体和 CD4/CD8 分子与 APC 表面相应抗原肽-MHC II / I 类分子复合物结合产生 T 细胞活化第一信号基础上, T 细胞通过表面 CD28 分子与 APC 表面 B7-1/B7-2 分子互补结合, 可诱导 T 细胞产生活化第二信号 (共刺激信号) 导致 T 细胞活化 (图 10-6)。

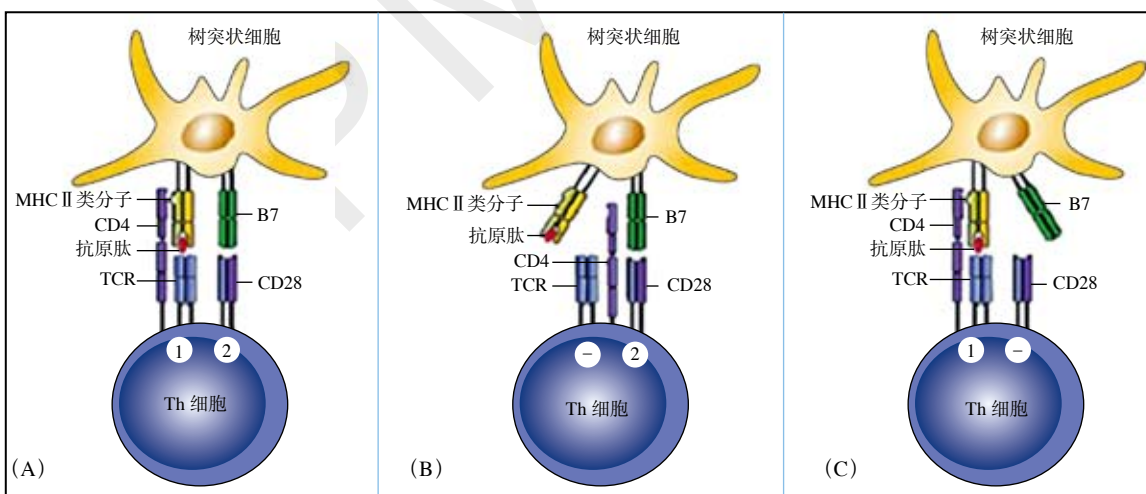


图 10-6 Th 细胞活化双信号示意图

(A) T 细胞产生活化双信号而被激活; (B) T 细胞缺少活化第一信号不能活化; (C) T 细胞缺少活化第二信号不能活化

(2) 淋巴细胞功能相关抗原 2 (lymphocyte function-associated antigen-2, LFA-2): 为单链跨膜糖蛋白, 属 Ig 超家族成员。LFA-2 (CD2) 主要表达于成熟 T 细胞、50%~70% 胸腺细胞和部分 NK 细胞表面, 其胞外区结构域识别结合的配体是表达于 APC 表面的 LFA-3 (CD58)。T 细胞通过表面 LFA-2 与 APC 表面 LFA-3 结合可增强 T 细胞与 APC 之间的相互作用, 参与诱导和促进 T 细胞共刺激信号的产生。

(3) 淋巴细胞功能相关抗原 1 (lymphocyte function associated antigen-1, LFA-1): 是由 α 链 (CD11a) 和 β 链 (CD18) 组成的异二聚体, 为整合素家族成员。LFA-1 (CD11a/CD18) 主要表达于 T 细胞表面, 其胞外区结构域识别结合的配体是表达于 APC 表面的细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 或 ICAM-2。T 细胞通过表面 LFA-1 与 APC 表面 ICAM-1/ICAM-2 结合可增强 T 细胞与 APC 之间的相互作用, 参与诱导和促进 T 细胞共刺激信号的产生。

(4) CD40 配体 (CD40 Ligand, CD40L): 是表达于活化 CD4⁺T 细胞和部分活化 CD8⁺T 细胞表面的共刺激分子, 为 TNF 超家族成员。活化 T 细胞通过表面 CD40L 与 APC (包括树突状细胞、巨噬细胞、B 细胞) 表面 CD40 分子结合可产生如下主要效应: ①诱导树突状细胞或巨噬细胞活化使其表面 B7 等共刺激分子表达上调, 同时合成分泌 IL-12 或 IFN- γ 等细胞因子参与和促进适应性细胞免疫应答; ②诱导 B 细胞产生共刺激信号导致 B 细胞活化, 同时参与 B 细胞的增殖分化和抗体类别转换。

(5) 诱导性共刺激分子 (inducible co-stimulator, ICOS): 是表达于活化 T 细胞表面的一种与 CD28 相关的共刺激分子, 为 Ig 超家族成员。活化 T 细胞通过表面 ICOS 与 APC 表面相应配体 ICOSL (ICOS ligand) 结合, 可促进活化 T 细胞增殖分化和产生多种不同类型的细胞因子。

(6) 细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)：是表达于活化 T 细胞和自然调节 T 细胞 (nTreg) 表面的共抑制分子。CTLA-4 同源二聚体与 CD28 有一定的同源性，其胞外区结构域识别结合的配体与 CD28 相同 (均为表达于 APC 表面的 B7-1、B7-2 分子)，且亲和力显著高于 CD28；其胞质区所含免疫受体酪氨酸抑制基序 / 模体 (ITIM) 可传递细胞活化抑制信号。CTLA-4 作用方式如图 10-7 所示：活化 T 细胞通过表面 CTLA-4 与树突状细胞等 APC 表面相应配体 B7 分子高亲和力结合，可竞争抑制其表面 CD28 与树突状细胞表面 B7 分子的结合，从而导致 T 细胞克隆无能，对 T 细胞介导的免疫应答产生负向调节作用。

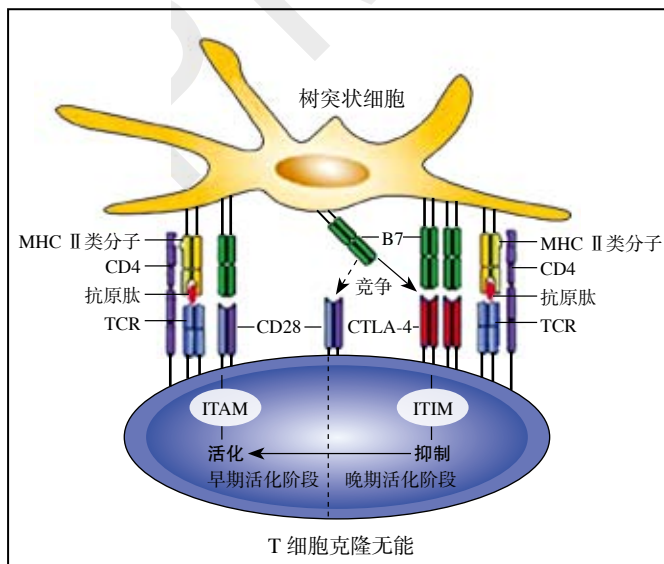


图 10-7 活化 T 细胞表面共抑制分子 CTLA-4 作用示意图

活化 T 细胞通过表达 CTLA-4 与其表面 CD28 竞争结合树突状细胞表面 B7 分子，可产生活化抑制信号导致 T 细胞克隆无能

(7) 程序性死亡分子-1 (programmed death-1, PD-1)：是表达于活化 T 细胞表面的共抑制分子。PD-1 胞外区结构域识别结合的配体是表达于多种细胞表面的 PD-L1 和 PD-L2；上述配体胞质区尾肽所含 ITIM 可传递细胞活化抑制信号。例如，活化 T 细胞通过表面 PD-1 与树突状细胞表面 PD-L2 结合相互作用后，可因产生活化抑制信号而使 T 细胞介导的免疫功能下降。在慢性感染或肿瘤微环境中，T 细胞可因表面 PD-1 表达上调而使其活化受到抑制；用相应单抗阻断 PD-1 介导的抑制信号可使 T 细胞重新活化，发挥抗感染 / 抗肿瘤等免疫作用。

4. 丝裂原受体 (mitogen receptor) T 细胞表面具有植物血凝素 (PHA)、刀豆蛋白 A (ConA) 和与 B 细胞共有的美洲商陆 (PWM) 受体。T 细胞通过上述丝裂原受体接受相应丝裂原刺激后可发生有丝分裂产生多克隆淋巴母细胞。在体外用 PHA 刺激人外周血 T 细胞，通过观察其增殖分化程度可检测机体细胞免疫功能状态，此即淋巴细胞转化试验。

5. 细胞因子受体 (cytokine receptor) T 细胞可表达多种与其活化、增殖、分化和趋化密切相关的细胞因子受体，如 IL-2R、IL-4R、IL-6R、IL-12R、IFN- γ R 和 CCL18R，即树突状细胞衍生的趋化因子 1 受体 (dendritic cell-derived chemokine 1 receptor, DC-CK1R) 等趋化因子受体。

(二) 专职 APC 对 CD4⁺Th 细胞和 CD8⁺CTL 的激活

专职 APC 对 CD4⁺/CD8⁺T 细胞的激活作用如图 10-8 所示：CD4⁺Th 细胞 /CD8⁺CTL 通过表面 TCR-CD3 复合体与专职 APC 表面相应抗原肽-MHC II / I 类分子复合物特异性结合后，可通过 CD3 分子将抗原刺激信号传至胞内诱导产生 T 细胞活化第一信号；CD4/CD8 分子作为 TCR 共受体与上述 APC 表面提呈抗原肽的 MHC II / I 类分子结合后，可使 CD4⁺Th 细胞 /

CD8⁺CTL 表面 TCR-CD3 复合体与 APC 表面相应抗原肽-MHC II / I 类分子复合物的结合力显著增强, 并使 TCR-CD3 复合体及其共受体 CD4/CD8 分子胞质区尾肽相关的 Fyn 和 Lck 蛋白酪氨酸激酶活化促进 T 细胞产生活化第一信号。在 T 细胞与 APC 结合相互作用产生活化第一信号基础上, CD4⁺Th 细胞/CD8⁺CTL 通过表面 CD28、LFA-2、LFA-1 等共刺激分子与 APC 细胞表面相应 B7、LFA-3、ICAM-1 等共刺激分子结合相互作用, 可诱导产生 T 细胞活化第二信号(共刺激信号)导致 CD4⁺Th 细胞或 CD8⁺CTL 活化。

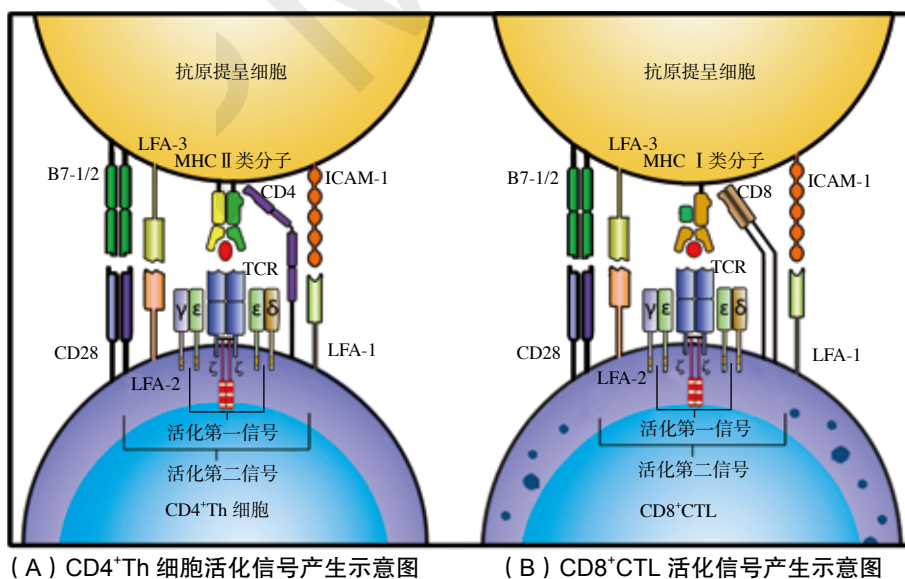


图 10-8 T 细胞活化双信号示意图

T 细胞表面 TCR-CD3 复合体及其共受体 CD4/CD8 与 APC 表面抗原肽-MHC II / I 类分子复合物结合, 可诱导产生 T 细胞活化第一信号; T 细胞通过表面共刺激分子 CD28、LFA-2、LFA-1 与 APC 表面 B7、LFA-3、ICAM-1 结合, 可诱导产生 T 细胞活化第二信号导致 CD4⁺Th 细胞和 CD8⁺CTL 活化

(三) T 细胞亚群及其功能

T 细胞是具有高度异质性的细胞群体, 根据 T 细胞表面 TCR 组成及其接受抗原刺激前后的状态和功能特性, 有以下三种不同的分类方法。

1. 根据细胞表面 TCR 肽链组成分类

(1) $\alpha\beta$ T 细胞: 是执行适应性免疫应答的 T 细胞, 其表面 TCR 具有高度多样性和识别结合抗原的高度特异性。 $\alpha\beta$ T 细胞主要分布于外周淋巴组织和血液中, 包括 CD4⁺Th 细胞、CD4⁺Treg 细胞和 CD8⁺CTL。上述 T 细胞只能识别结合表达于 APC 表面的抗原肽-MHC II / I 类分子复合物, 且具有自身 MHC 限制性。 $\alpha\beta$ T 细胞的主要生物学功能是参与适应性细胞或体液免疫应答及免疫应答的调节。

(2) $\gamma\delta$ T 细胞: 是执行固有免疫应答的 T 细胞, 其表面 TCR 为有限多样性抗原识别受体。 $\gamma\delta$ T 细胞主要分布于黏膜和皮下组织, 可直接识别结合某些肿瘤和病毒感染细胞表面异常表达的膜分子或感染细胞表面 CD1 分子提呈的脂类抗原, 产生如下主要作用: ①通过释放穿孔素、颗粒酶和表达 FasL 等作用方式杀伤肿瘤和病毒感染等靶细胞; ②通过合成分泌多种不同类型的细胞因子发挥免疫调节作用和介导炎症反应。 $\alpha\beta$ T 细胞与 $\gamma\delta$ T 细胞主要特征及其分布和功能比较如表 10-1 所示。



110-1
T 细胞活化信号的转
号

表10-1 $\alpha\beta$ T细胞和 $\gamma\delta$ T细胞主要特征及其分布和功能比较

	$\alpha\beta$ T 细胞	$\gamma\delta$ T 细胞
T 细胞受体	由 α 和 β 链组成, 具有高度多样性	由 γ 和 δ 链组成, 较少多样性
识别结合的抗原	经典 MHC II / I 类分子提呈的线性多肽, 即抗原肽-MHC II / I 类分子复合物	肿瘤细胞表达的 MIC A/B 分子; 病毒感染细胞异常表达的膜分子; CD1 分子提呈的脂类抗原
抗原识别特异性	高 (单一特异性)	较低 (泛特异性)
MHC 限制性	有	无
免疫记忆	有	无
主要分布	外周免疫器官, 外周血比例高	黏膜和皮下组织, 外周血比例低
主要功能	介导产生适应性细胞免疫应答, 特异性杀伤肿瘤或病毒感染细胞; 辅助 B 细胞产生适应性体液免疫应答; 参与免疫应答调节	对某些肿瘤细胞和病毒或胞内寄生菌感染的靶细胞具有泛特异性杀伤作用; 参与免疫调节和介导炎症反应

2. 根据细胞接受抗原刺激前后状态分类

(1) 初始 T 细胞 (naïve T cell, T_n): 是指离开胸腺进入外周淋巴组织后尚未接受相关抗原刺激的静息成熟 T 细胞。该种 T 细胞表达 CD45RA、CCR7 和高水平 L- 选择素 (CD62L) 及其他黏附分子, 是参与淋巴细胞再循环的表型为 CD45RA⁺CCR7⁺CD62L⁺T 细胞。初始 T 细胞能够识别结合树突状细胞提呈的抗原肽, 而不能有效识别结合巨噬细胞和 B 细胞提呈的抗原肽。初始 T 细胞在不同微环境中被树突状细胞激活后, 可增殖分化为功能不同的 T 细胞亚群参与适应性免疫应答。

(2) 效应 T 细胞 (effector T cell, T_e): 指接受相应抗原刺激后经过克隆扩增和分化形成的能够产生免疫效应的终末 T 细胞。效应 T 细胞不表达 CD45RA、CCR7 和 L- 选择素, 而表达 CD45RO 和高水平 IL-2R, 是表型为 CD45RO⁺CCR7⁻CD62L⁻T 细胞。效应 T 细胞不参与淋巴细胞再循环, 但能向外周炎症部位或某些器官组织迁移发挥免疫效应。CD4⁺/CD8⁺ 效应 T 细胞与专职 APC 或肿瘤 / 病毒感染等非专职 APC 细胞表面相应抗原肽-MHC II / I 类分子复合物特异性结合后, 可通过释放不同类型细胞因子或分泌细胞毒性物质介导产生免疫效应和发挥免疫调节作用。

(3) 记忆 T 细胞 (memory T cell, T_m): 是指接受相应抗原刺激后在增殖分化过程中停止分化形成的处于静息状态和具有免疫记忆功能的长寿 T 细胞。记忆 T 细胞与相应抗原再次相遇后可迅速活化、增殖分化为效应 T 细胞和产生新的记忆 T 细胞。记忆 T 细胞主要存在于血液和外周淋巴器官, 也能向外周炎症组织等部位迁徙; 其中参与淋巴细胞再循环的记忆 T 细胞为 CD45RO⁺CCR7⁺CD62L⁺T 细胞, 它们能与表型为 CD45RA⁺CCR7⁺CD62L⁺ 的初始 T 细胞或表型为 CD45RO⁺CCR7⁻CD62L⁻ 的效应 T 细胞相区别。

3. 根据细胞表面标志和胞内转录因子以及功能特性分类

(1) 辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th): 主要包括 CD4⁺Th1 细胞、CD4⁺Th2 细胞、CD4⁺Th17 细胞和 CD4⁺T_H 细胞。CD4⁺Th 细胞亚群形成及其产生的细胞因子和主要功能如图 10-9 所示: CD4⁺ 初始 T 细胞通过表面 TCR-CD3 复合体及其共受体 CD4 分子和 CD28 等共刺激分子与经典 DC 表面相应抗原肽-MHC II 类分子复合物和 B7 等分子结合而被激活; 活化初始 T 细胞表达 IL-2R 和分泌以 IL-2 为主的细胞因子, 它们通过自分泌作用接受 IL-2 刺激后可增殖分化为表达多种不同类型细胞因子受体的 Th0 细胞。CD4⁺Th0 细胞在局部微环境中不同类型细胞因子诱导下, 可发育分化为如下几种转录因子和功能特性各不相同的 CD4⁺Th 细胞亚群 (图 10-9): ①在活化经典 DC/ 巨噬细胞产生的 IL-12 和活化 NK 细胞产生的 IFN- γ 协同作用下, Th0 细胞可增殖分化为转录因子 T-bet⁺ 的 Th1 细胞; ②在活化的肥大细胞和 ILC2 产生的 IL-4 作用下, Th0 细胞可增殖分化为转录因子 GATA3⁺ 的 Th2 细胞; ③在活化经典 DC/ 巨噬细胞产生的 IL-6、和多种细

胞产生的 $\text{TGF-}\beta$ 协同作用下, Th0 细胞可增殖分化为转录因子 $\text{ROR}\gamma^+$ 的 Th17 细胞; ④在活化经典 DC/ 巨噬细胞产生的 IL-6 和局部微环境中 IL-21 协同作用下, Th0 细胞可增殖分化为转录因子 Bcl-6^+ 的滤泡辅助性 T 细胞 (follicular helper T cell), 简称 Tfh 细胞。

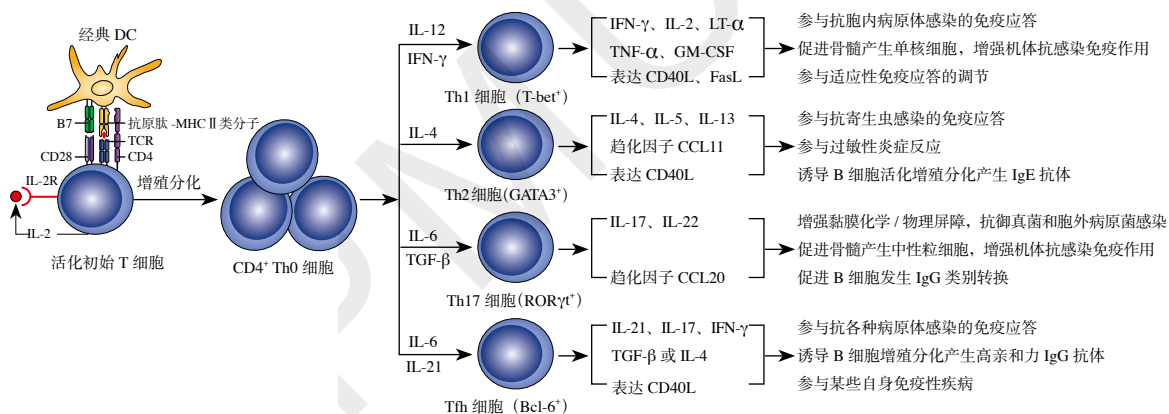


图 10-9 CD4^+ Th 细胞亚群形成及其产生的细胞因子和主要功能

CD4^+ 初始 T 细胞被经典 DC 激活后表达 IL-2R , 通过自分泌作用接受 IL-2 刺激可增殖分化为 Th0 细胞; CD4^+ Th0 细胞接受不同类型细胞因子刺激后, 可增殖分化为 CD4^+ Th1 、 Th2 、 Th17 和 Tfh 细胞; 上述 Th 细胞亚群通过合成分泌不同类型细胞因子, 参与适应性免疫应答和炎症反应发挥抗感染等免疫作用

1) CD4^+ Th1 细胞及其主要功能: Th1 细胞通过表面 TCR 及其共受体 CD4 分子和 CD28 等共刺激分子与感染部位巨噬细胞表面相关抗原肽-MHC II 类分子复合物和 B7 等分子结合相互作用活化后, 可通过表达膜结合效应分子 CD40L 、 FasL 和分泌 IL-2 、 $\text{IFN-}\gamma$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{LT-}\alpha$ 、 GM-CSF 等 Th1 型细胞因子, 同时反馈刺激感染部位巨噬细胞高表达 CD40 等共刺激分子及 $\text{IFN-}\gamma\text{R}$ 和 TNFR- I , 介导产生如下主要生物学效应:

A. 参与抗胞内病原体感染的免疫应答: 根据感染部位巨噬细胞状况及其表面相关免疫分子表达情况的不同, 效应 Th1 细胞可通过以下两种作用方式杀伤清除胞内感染的病原体 (图 10-10): ①在急性感染巨噬细胞状况良好情况下, 效应 Th1 细胞通过表面 TCR-CD3 复合体、 CD4 、 CD40L 及其分泌的 $\text{IFN-}\gamma$ 与感染部位巨噬细胞表面抗原肽-MHC II 类分子复合物、 CD40 和 $\text{IFN-}\gamma\text{R}$ 结合, 可使巨噬细胞充分活化产生大量 ROI 、 NO 、溶酶体酶将胞内感染的病原体杀伤清除; ②在慢性感染所致巨噬细胞丧失胞内杀菌能力情况下, 效应 Th1 细胞通过表面 TCR-CD3 复合体、 FasL 及其分泌的 $\text{LT-}\alpha$ 与巨噬细胞表面抗原肽-MHC II 类分子复合物、 Fas 和 TNFR- I 结合可使巨噬细胞凋亡导致胞内病原体释放, 被局部功能正常的吞噬细胞杀伤清除或在相应抗体和补体协同作用下通过激活补体经典途径将病原体杀伤破坏。

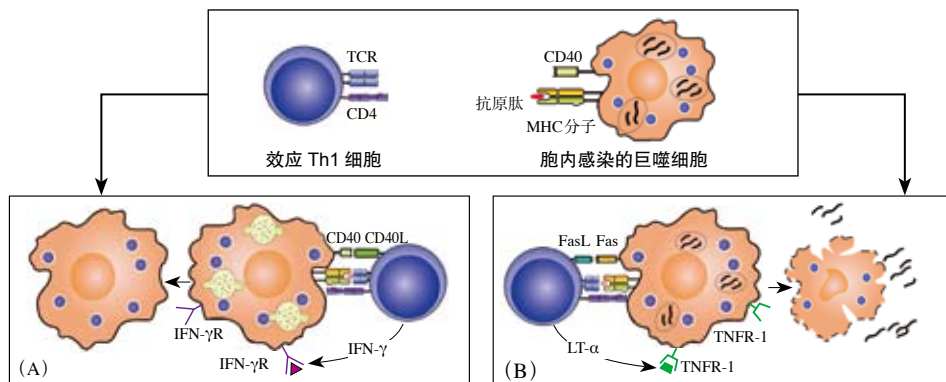


图 10-10 效应 Th1 细胞诱导巨噬细胞活化产生抗胞内病原体感染作用示意图

(A) 效应 Th1 细胞激活巨噬细胞产生大量 ROI 、 NO 、溶酶体酶将病原体杀伤清除; (B) 效应 Th1 细胞诱导巨噬细胞凋亡使病原体释放, 被相邻正常吞噬细胞杀伤清除或在相应抗体和补体作用下将病原体杀伤破坏

B. 促进骨髓产生单核细胞增强机体抗感染免疫作用：效应 Th1 细胞增强局部抗感染免疫作用如图 10-11 所示，简述如下：①通过分泌 IL-3 和 GM-CSF 促进骨髓产生单核细胞，使外周血单核细胞数显著增高；②通过分泌 TNF- α 诱导局部血管内皮细胞活化，使其高表达与单核细胞黏附外渗相关的膜分子和细胞因子；③在感染部位活化巨噬细胞或成纤维细胞产生的趋化因子 CCL2 (MCP-1) 作用下，将单核细胞招募到感染部位使之发育分化为新的巨噬细胞；④通过分泌 IFN- γ 不仅能使上述巨噬细胞活化吞噬杀菌能力显著增强，还可诱导相邻组织细胞产生抗病毒蛋白或激活 NK 细胞增强机体抗病毒免疫保护作用。

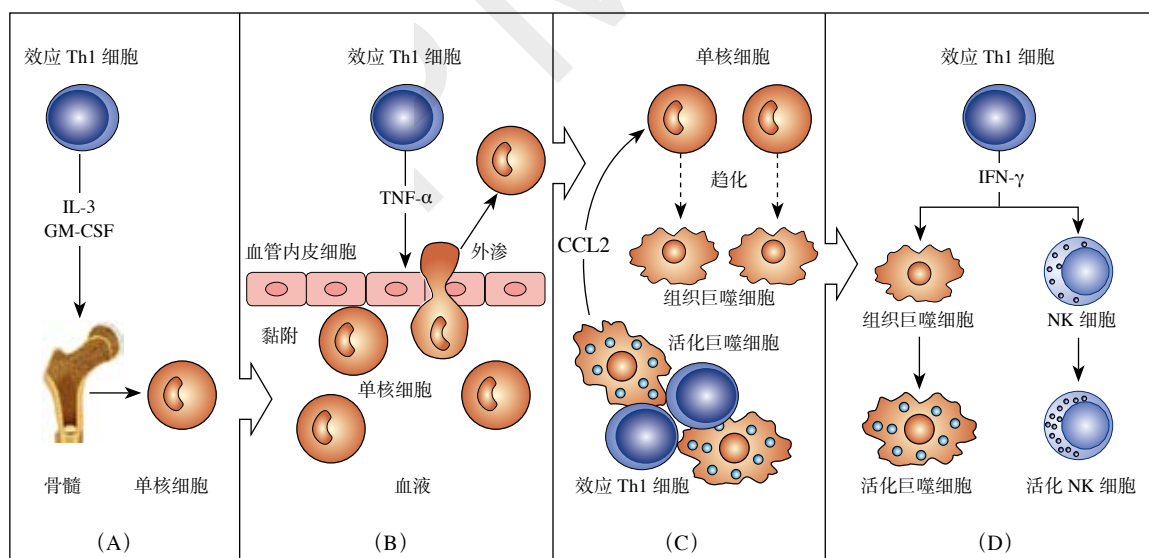


图 10-11 效应 Th1 细胞及其产生的细胞因子增强局部抗感染免疫作用示意图

(A) IL-3 和 GM-CSF 刺激骨髓产生单核细胞；(B) TNF- α 可激活血管内皮细胞促进单核细胞黏附外渗；(C) 效应 Th1 细胞激活巨噬细胞产生的 CCL2 可招募单核细胞进入感染部位发育分化为组织巨噬细胞；(D) IFN- γ 可激活组织巨噬细胞和 NK 细胞增强机体抗感染免疫能力

C. 参与适应性免疫应答的调节：效应 Th1 细胞通过分泌 IL-2 可介导产生如下主要作用：①诱导活化初始 T 细胞增殖分化为 Th0 细胞，参与适应性免疫应答的启动；②诱导 CD4⁺Th1/Th17 细胞或 CD8⁺CTL 增殖分化，参与上述适应性免疫细胞介导的细胞免疫应答。效应 Th1 细胞通过分泌 IFN- γ 可介导产生如下主要作用：①诱导病毒感染 / 肿瘤等非专职 APC 表达 B7 等共刺激分子，有效刺激 CD8⁺ 初始 T 细胞产生活化第二信号；②促进专职 / 非专职 APC 表达 MHC II 类分子，提高抗原加工提呈能力，有效启动适应性免疫应答；③诱导经典 DC / 巨噬细胞分泌 IL-12，并与 IFN- γ 协同作用促使 Th0 细胞向 Th1 细胞分化，扩大 Th1 细胞介导的细胞免疫应答。

2) CD4⁺Th2 细胞及其主要功能：Th2 细胞通过表面 TCR 及其共受体 CD4 和 CD28 等共刺激分子与 B 细胞表面相关抗原肽-MHC II 类分子复合物和 B7 等分子结合相互作用活化后，可通过表达膜结合效应分子 CD40L 和分泌 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13 等 Th2 型细胞因子及 CCL11 等趋化因子，介导产生如下主要生物学效应。

A. 参与抗寄生虫感染的免疫作用：抗寄生虫感染作用机制如图 10-12 所示：Th2 细胞通过①分泌 IL-13 可促进黏膜杯状细胞分泌、寄生虫感染上皮细胞脱落更新，还可刺激黏膜下平滑肌细胞收缩将寄生虫及其感染脱落上皮细胞从体内清除；②分泌 IL-5 可募集活化嗜酸性粒细胞，使其释放主要碱性蛋白等细胞毒性介质毒杀寄生虫；嗜酸性粒细胞还可通过 ADCC 效应杀伤 IgE 抗体特异性结合的寄生虫。

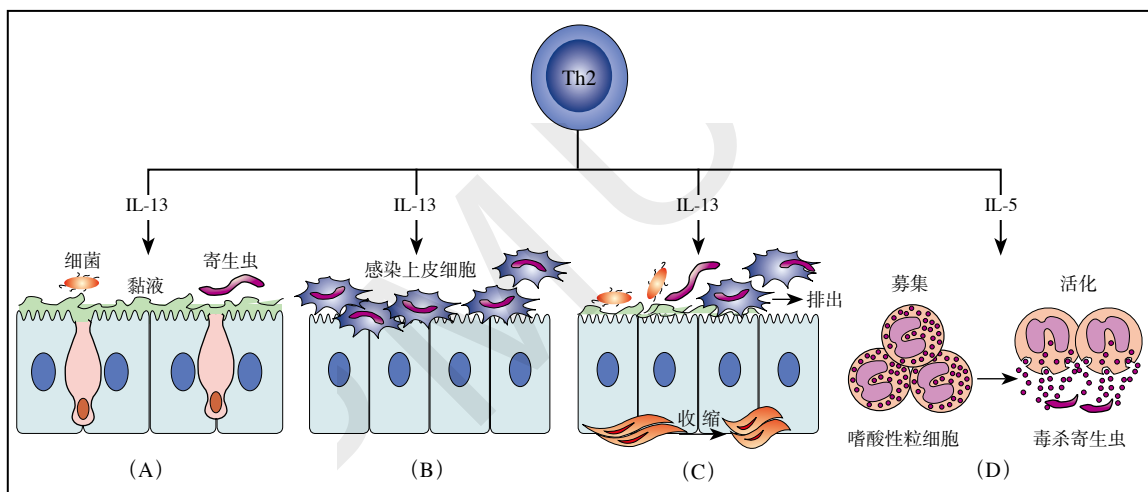


图 10-12 Th2 细胞及其产生的细胞因子参与抗寄生虫感染作用示意图

(A) 促进黏膜杯状细胞分泌黏液阻止寄生虫对上皮细胞入侵；(B) 促进寄生虫感染黏膜上皮细胞脱落更新影响寄生虫定植；(C) 刺激黏膜下平滑肌细胞收缩促进寄生虫排出；(D) IL-5 可募集活化嗜酸性粒细胞释放主要碱性蛋白毒杀寄生虫

B. 参与过敏性炎症反应：参与过敏性炎症反应的细胞及其作用机制如图 10-13 所示：Th2 细胞通过①分泌 CCL11 可招募嗜酸 / 嗜碱性粒细胞和肥大细胞参与过敏性炎症反应；②通过分泌 IL-5 可募集活化嗜酸性粒细胞参与过敏性炎症反应；③分泌 IL-9 可募集活肥大细胞参与过敏性炎症反应。此外通过分泌 IL-13 还可促进黏膜杯状细胞分泌和使黏膜下平滑肌细胞收缩，从而导致支气管可逆性气流受限引发气道高反应性。

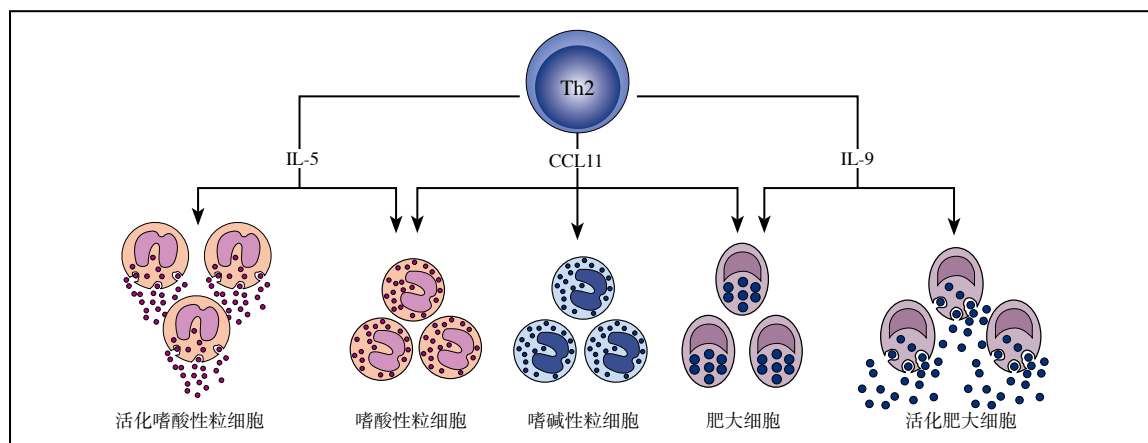


图 10-13 Th2 细胞及其产生的细胞因子参与过敏性炎症反应示意图

① CCL11 可招募嗜酸 / 嗜碱性粒细胞和肥大细胞参与过敏性炎症反应；② IL-5 和 IL-9 可分别募集活化嗜酸性粒细胞和肥大细胞参与过敏性炎症反应

C. 诱导 B 细胞活化增殖分化产生 IgE 抗体：Th2 细胞诱导 B 细胞活化增殖分化产生 IgE 抗体作用机制如图 10-14 所示：在 B 细胞接受抗原刺激产生活化第一信号基础上，① Th2 细胞通过表面 TCR 及其共受体 CD4 和 CD28 等共刺激分子与 B 细胞表面相应抗原肽-MHC II 类分子复合物和 B7 等分子结合而被激活表达 CD40L 和 IL-2R；②活化 Th2 细胞通过表面 CD40L 与 B 细胞表面 CD40 结合，可诱导 B 细胞产生活化第二信号；③上述双信号导致 B 细胞活化表达 IL-4R 和 IL-13R；④活化 Th2 细胞通过表面 IL-2R 接受微环境中 IL-2 刺激后增殖分化为效应 Th2 细胞；⑤效应 Th2 细胞通过分泌 IL-4 和 IL-13 诱导活化 B 细胞增殖分化为浆细胞后产生 IgE 抗体。

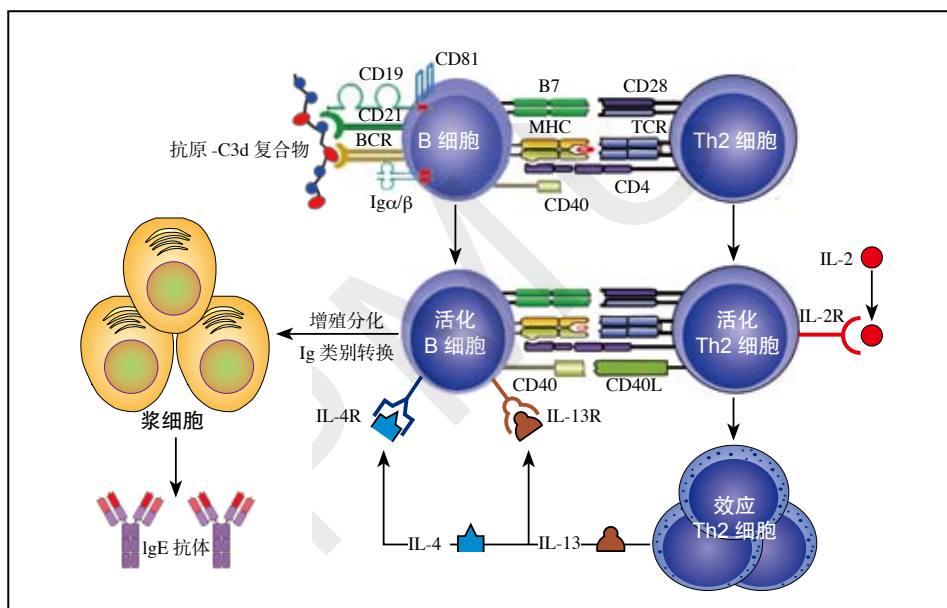


图 10-14 Th2 细胞诱导 B 细胞活化增殖分化产生 IgE 抗体示意图

Th2 细胞与 B 细胞结合相互作用活化后可通过分泌 IL-4 和 IL-13 诱导 B 细胞增殖分化产生 IgE 抗体

3) CD4⁺Th17 细胞及其主要功能: Th17 细胞通过表面 TCR 及其共受体 CD4 和 CD28 等共刺激分子与皮肤黏膜相关淋巴组织中经典 DC 或巨噬细胞表面相应抗原肽-MHC II 类分子复合物和 B7 等分子结合相互作用活化后, 可通过合成分泌 IL-17、IL-22 等细胞因子和 CCL20 等趋化因子, 介导产生如下主要生物学作用。

A. 增强黏膜化学 / 物理屏障作用: Th17 细胞通过分泌 IL-17 和 IL-22 可诱导局部黏膜上皮细胞活化产生抗菌肽, 抵御真菌或胞外病原菌对机体的入侵 (图 10-15A); 其中 IL-22 可促进黏膜上皮细胞脱落更新, 干扰真菌或胞外病原体定植 (图 10-15B)。

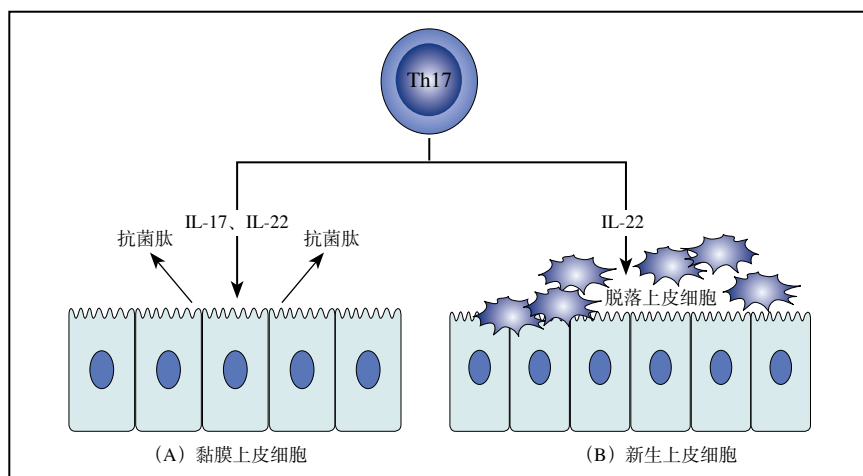


图 10-15 Th17 细胞及其产生的细胞因子抵御病原菌入侵和定植示意图

(A) 诱导黏膜上皮细胞产生抗菌肽抵御病原菌入侵; (B) 促进黏膜上皮细胞脱落更新干扰胞外病原体定植

B. 促进骨髓产生中性粒细胞增强局部抗感染免疫作用: Th17 细胞通过分泌 IL-17 可诱导局部黏膜基质细胞和髓样细胞活化产生 G-CSF, 后者通过促进骨髓产生中性粒细胞使外周血中性粒细胞数目增多 (图 10-16A); IL-17 还可诱导局部黏膜上皮细胞和基质细胞活化产生 CXCL8 (IL-8), 上述趋化因子可将血液中性粒细胞招募到感染部位参与或增强局部抗感染免疫作用 (图 10-16B)。

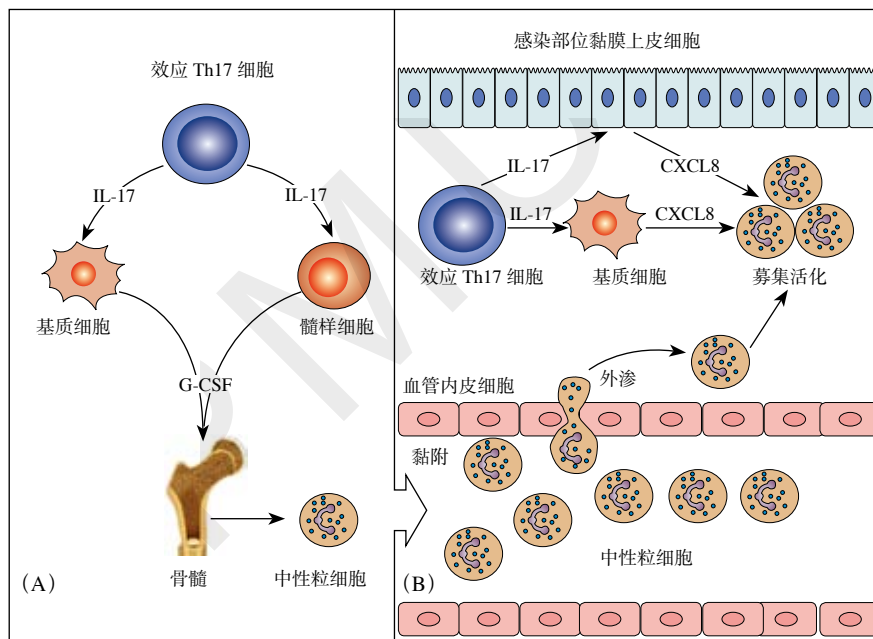


图 10-16 Th17 细胞及其产生的细胞因子参与抗感染免疫作用示意图

(A) 诱导局部组织细胞产生 G-CSF 促进骨髓产生中性粒细胞；(B) 诱导局部黏膜上皮细胞和组织细胞产生 CXCL8 (IL-8) 募集活化中性粒细胞

C. 免疫调节作用：Th17 细胞通过①分泌趋化因子 CCL20 可将表面具有相应受体 CCR6 的单核细胞、未成熟 DC 和其他 Th17 细胞招募至感染部位，参与和扩大 Th17 细胞介导的免疫应答，增强局部抗感染免疫作用；②分泌 IL-17 可协助 IFN- γ 促进浆母细胞发生 IgG 类别转换，产生具有调理作用的高亲和力 IgG 抗体。Th17 细胞也参与某些炎症性疾病，如炎症性肠病、银屑病的发生发展和病理损伤过程。

4) CD4⁺Tfh 细胞及其主要功能：Tfh 细胞位于淋巴滤泡内，其主要功能是辅助 B 细胞产生具有调理作用的 IgG 抗体以清除各类病原体。Tfh 细胞通过表面 TCR 及其共受体 CD4 和 CD28 等共刺激分子与 B 细胞表面病原体相关抗原肽-MHC II 类分子复合物和 B7 等分子结合相互作用活化后，可通过表达 CD40L 和分泌 IL-21、IFN- γ 、IL-17 或 IL-4、TGF- β 等细胞因子介导产生如下主要生物学效应：①活化 Tfh 细胞通过表面 CD40L 与 B 细胞表面 CD40 结合，可诱导产生共刺激信号而使 B 细胞活化；②通过分泌 IL-21 可诱导活化 B 细胞增殖分化为浆母细胞；③通过分泌 IFN- γ 和 IL-17 可诱导和促进浆母细胞发生 Ig 类别转换，使其发育成熟为浆细胞后产生具有调理作用的高亲和力 IgG 抗体。活化 Tfh 细胞在不同微环境中，还可通过分泌 TGF- β 或 IL-4 等细胞因子诱导浆母细胞发生 IgA 或 IgE 类别转换，产生分泌型 IgA 抗体在黏膜局部发挥抗感染作用或产生 IgE 抗体使肥大细胞致敏参与过敏性炎症反应。Tfh 细胞功能异常增高可产生大量自身抗体引发系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病；功能过低则可引发以抗体低下为特征的免疫缺陷病。

(2) 细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL 或 Tc)：是组成性表达 TCR 和 CD8 分子的 T 细胞，其主要作用是特异性杀伤某些病毒感染和肿瘤靶细胞。CD8⁺ 效应 CTL 作用机制如图 10-17 所示，通过表面 TCR-CD3 复合体和 CD8 分子与病毒感染或肿瘤靶细胞表面相应抗原肽-MHC I 类分子复合物特异性结合后，可通过以下作用方式产生细胞毒作用：①脱颗粒释放穿孔素和颗粒酶使靶细胞溶解破坏；②高表达 FasL、分泌大量 LT- α 和 TNF- α 诱导靶细胞凋亡。活化效应 CTL 还可通过分泌 IL-2 和 IFN- γ 等细胞因子参与免疫调节作用。

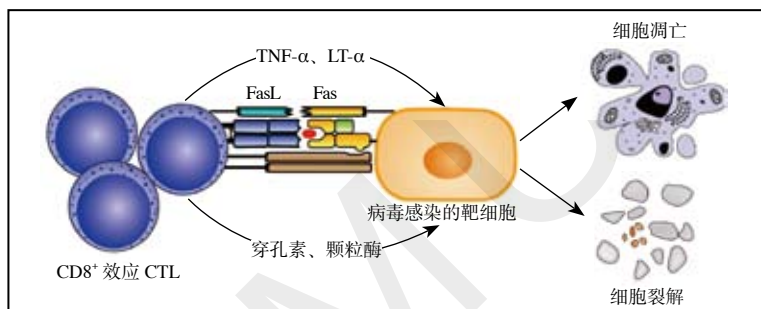


图 10-17 CD8⁺ 效应 CTL 及其产生的细胞毒性物质对病毒感染靶细胞杀伤破坏作用示意图

效应 CTL 与靶细胞特异性结合后可通过产生穿孔素、颗粒酶、LT-α 和表达 FasL 使靶细胞溶解破坏或发生凋亡

(3) 调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg): 是一类具有负向调节作用的 CD4⁺T 细胞, 包括自然调节 T 细胞和诱导性调节 T 细胞。调节性 T 细胞对抗原的识别具有特异性, 且受 MHC II 类分子限制; 但其活化后对相关免疫细胞的抑制作用是非特异性的。

1) 自然调节 T 细胞 (natural regulatory T cell, nTreg): 是指在胸腺中分化发育而成, 可组成性表达抑制性膜分子 CTLA-4 的 CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ 调节 T 细胞。此类调节 T 细胞主要通过与经典 DC 密切接触作用方式, 对包括自身反应性 T 细胞在内的 T 细胞产生负向调控作用。nTreg 作用机制如图 10-18 所示: 通过表面 TCR-CD3 复合体和 CD4 分子与经典 DC 表面相关自身 / 非己抗原肽-MHC II 类分子复合物结合后, 可凭借表面高浓度共抑制分子 CTLA-4 与 T 细胞表面共刺激分子 CD28 竞争结合经典 DC 表面共用配体 B7 分子的作用方式, 使包括自身反应性 T 细胞在内的 CD4⁺/CD8⁺T 细胞因不能获得有效共刺激信号 (活化第二信号) 而处于克隆无能状态。nTreg 也可通过合成分泌 IL-10 和 TGF-β 等抑制性细胞因子, 对 T 细胞和 APC 产生免疫抑制作用。

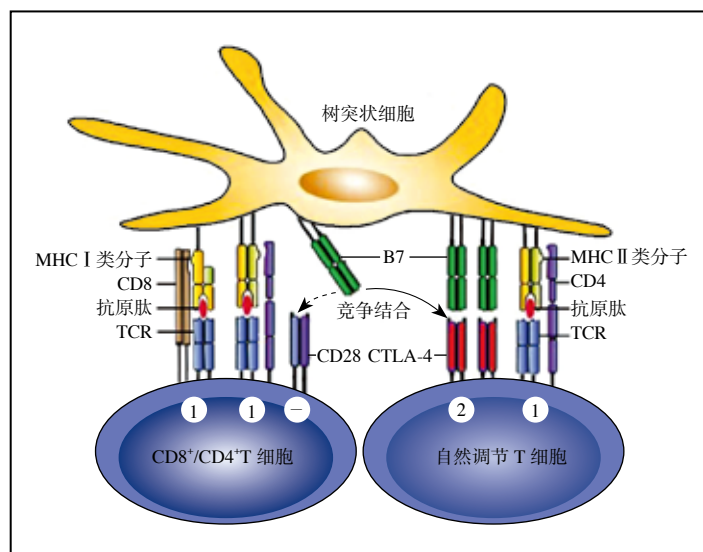


图 10-18 自然调节 T 细胞作用机制示意图

CTLA-4 与 B7 分子间的亲和力显著高于 CD28; nTreg 通过表面高浓度 CTLA-4 与经典 DC 表面 B7 分子高亲和力结合, 可竞争抑制 CD4⁺/CD8⁺T 细胞表面 CD28 与经典 DC 表面 B7 分子结合导致 T 细胞克隆无能

2) 诱导性调节 T 细胞 (inducible regulatory T cells, iTreg): 是指外周免疫器官和感染组织部位 CD4⁺ 初始 T 细胞接受抗原刺激后, 在 TGF-β 和 IL-2 作用下形成的 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ 调节 T 细胞。iTreg 可通过分泌 TGF-β 抑制 CD4⁺ 初始 T 细胞活化, 影响 CD4⁺Th 细胞亚群形

成而使机体适应性免疫应答能力降低；还可通过分泌 IL-10 介导产生如下主要作用：①抑制巨噬细胞表达 MHC II 类分子和 B7 等共刺激分子，使其不能有效激活 Th 细胞从而导致机体适应性免疫应答能力降低；②抑制巨噬细胞合成分泌 IL-12，下调 Th1 细胞介导产生的细胞免疫应答；③抑制 T 细胞分泌 IL-2，影响 T 细胞增殖分化导致机体适应性免疫应答能力降低。

二、B 淋巴细胞

B 淋巴细胞 (B lymphocyte) 是由灵长目动物骨髓或禽类法氏囊中始祖 B 细胞分化成熟而成，故称骨髓 / 囊依赖性淋巴细胞 (bone marrow/bursa of fabricius dependent lymphocyte)，简称 B 淋巴细胞或 B 细胞。根据分布、表面标志和功能特征可将 B 细胞分为 B1 和 B2 两个亚群：B1 细胞是执行非特异性体液免疫应答的固有淋巴细胞 (详见第 9 章)；B2 细胞是执行特异性体液免疫应答的 B 淋巴细胞，也是启动适应性体液免疫应答的专职抗原提呈细胞。

(一) B 细胞表面分子及其功能

1. BCR- Ig α /Ig β 复合体 是 B 细胞受体 (B cell receptor, BCR) 与 Ig α /Ig β 异二聚体非共价结合组成的复合体，其中 BCR 是 B 细胞表面的特异性抗原识别受体，Ig α /Ig β 异二聚体是传递细胞活化信号的免疫分子 (图 10-19)。BCR 是由两条相同的重链和两条相同的轻链通过链间二硫键相连组成的一个四肽链膜分子：其胞外区肽链 N 端可变区内各有三个氨基酸组成和排列顺序高度易变的超变区，从而造就了 BCR 的高度多样性和与相应抗原表位结合的高度特异性；其胞内区短小，没有传递细胞活化信号的功能。BCR 与 Ig α /Ig β 异二聚体非共价结合组成的 BCR-Ig α /Ig β 复合体具有识别抗原和传递细胞活化信号的能力。Ig α /Ig β 异二聚体是由 CD79a 和 CD79b 两条肽链通过链间二硫键连接组成的跨膜糖蛋白，其胞内区所含 ITAM 结构域具有传递细胞活化信号的功能。表达于 B 细胞表面的 BCR-Ig α /Ig β 复合体可直接识别结合暴露于抗原分子表面的 B 细胞表位。当 B 细胞通过表面 BCR- Ig α /Ig β 复合体中 BCR 识别结合相应抗原后，可使其 Ig α /Ig β 异二聚体胞内区 ITAM 磷酸化 (活化) 引发一系列激酶级联反应产生 B 细胞活化第一信号。

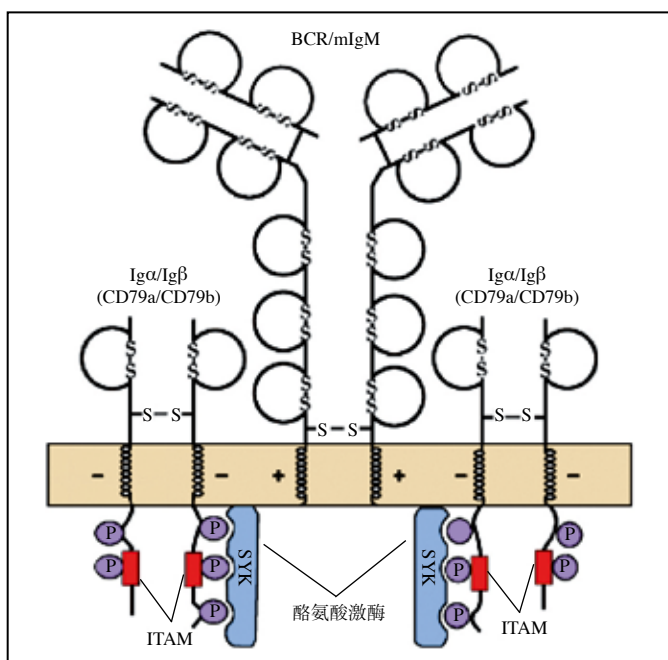


图 10-19 BCR-Ig α /Ig β 复合体分子示意图

膜表面 BCR (单体 IgM) 与 Ig α /Ig β 异二聚体非共价结合组成 BCR-Ig α /Ig β 复合体，其中 BCR 可识别结合抗原，Ig α /Ig β 异二聚体可传递活化信号

2. BCR 共受体 CD19-CD21-CD81 复合体是 B 细胞表面的 BCR 共受体, 其中 CD19 在 B 细胞谱系发育的各个阶段和活化 B 细胞表面均可表达, 是 B 细胞特征性表面标志。CD21 分子是补体 C3 裂解产物 C3d 的受体 (C3dR), 也是 EB 病毒受体。病原体等抗原性异物进入机体后可激活补体系统, 并使补体裂解产物 C3d 与抗原结合形成抗原-C3d 复合物。

BCR-Ig α /Ig β 复合体及其共受体作用如图 10-20 所示: B 细胞作为适应性免疫细胞, 通过表面 BCR-Ig α /Ig β 复合体及其共受体 (CD19-CD21-CD81 复合物) 与抗原-C3d 复合物交联结合, 可使其胞质区与 BCR 相关的蛋白酪氨酸激酶 Fyn 和 Lyn 活化, 并由此导致 Ig α /Ig β 异二聚体胞质区 ITAM 磷酸化。上述磷酸化 ITAM 可募集活化蛋白激酶 Syk, 后者可使 CD19 胞质功能区中的酪氨酸残基磷酸化从而产生以下两种作用: ①促进蛋白激酶 Lyn 活化及其对 Ig α /Ig β 异二聚体胞质区 ITAM 的磷酸化和对 Syk 的激活作用; ②诱导磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3k) 活化, 并通过裂解磷脂酰肌醇二磷酸 (PIP2) 启动下游信号转导对 B 细胞活化第一信号的产生起到促进和增强作用。

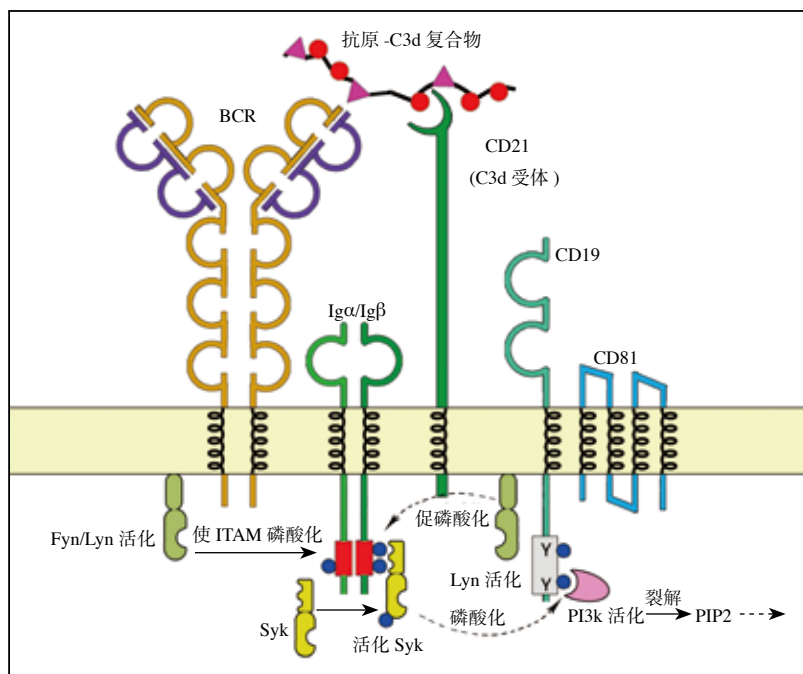


图 10-20 BCR 共受体促进 B 细胞产生活化第一信号示意图

抗原-C3d 复合物→激活 Lyn/Fyn→使 Ig α /Ig β 胞质区 ITAM 磷酸化→募集活化 Syk→使 CD19 胞质功能区中酪氨酸残基(Y)磷酸化→募集活化 Lyn→促进 Ig α /Ig β 胞质区 ITAM 磷酸化及 Syk 活化→诱导 PI3k 活化→PIP2 裂解启动下游信号转导→对 B 细胞活化第一信号产生促进 / 增强作用

3. MHC II 类分子 B 细胞通过表面 BCR 识别结合摄入抗原后, 可将抗原加工降解产物以抗原肽-MHC II 类分子复合物形式表达于细胞表面, 供 CD4⁺Th2/Tfh 细胞识别启动适应性体液免疫应答。上述 Th2/Tfh 细胞通过表面 TCR-CD3 复合体和 CD4 分子与 B 细胞表面相应抗原肽-MHC II 类分子复合物结合相互作用, 可诱导产生 T 细胞活化第一信号。

4. 共刺激分子 B 细胞表面具有多种参与诱导 T 细胞或 B 细胞活化第二信号产生的共刺激分子, 如 B7-1/B7-2、CD40、ICAM-1 等。

(1) B7-1/B7-2 (CD80/CD86): 是 B 细胞表面重要的共刺激分子, 为免疫球蛋白超家族成员。B 细胞作为抗原提呈细胞, 在与 CD4⁺Th2/Tfh 细胞结合相互作用诱导产生 T 细胞活化第一信号基础上, 通过表面 B7-1/B7-2 等共刺激分子与 CD4⁺Th2/Tfh 细胞表面 CD28 等共刺激分



110-2
B 细胞活化信号的转导

子结合相互作用,可诱导 T 细胞产生活化第二信号导致 T 细胞活化。

(2) CD40: 是 B 细胞表面重要的共刺激分子,为肿瘤坏死因子受体超家族成员。B 细胞作为适应性免疫细胞,通过表面 BCR-Ig α /Ig β 复合体及其共受体 (CD19-CD21-CD81 复合体) 与抗原 -C3d 复合物交联结合,可诱导产生 B 细胞活化第一信号;通过表面 CD40 与活化 CD4⁺Th2/Tfh 细胞表面 CD40L 结合相互作用,可诱导 B 细胞产生活化第二信号导致 B 细胞活化。

(3) 细胞间黏附分子 -1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1): 是表达于 B 细胞表面的共刺激分子,为整合素家族成员。B 细胞通过表面 BCR-Ig α /Ig β 复合体及其共受体交联结合抗原 -C3d 复合物,可诱导产生 B 细胞活化第一信号;通过表面 ICAM-1 与活化 CD4⁺Th2/Tfh 细胞表面相应配体 LFA-1 结合,可促进 B 细胞产生活化第二信号。

5. 丝裂原受体 B 细胞表面具有脂多糖 (LPS)、葡萄球菌 A 蛋白 (SPA) 和美洲商陆 (PWM) 受体。它们接受相应丝裂原刺激后可发生有丝分裂产生多克隆淋巴母细胞。

6. 细胞因子受体 B 细胞可表达多种与其活化、增殖、分化和趋化相关的细胞因子受体,如 IL-4R、IL-6R、IL-13R、IL-21R、IFN- γ R 和 CXCR5,即 B 淋巴细胞趋化因子 -1 受体 (BLC-1R)。不同分化阶段的 B 细胞通过上述相关细胞因子受体接受相应细胞因子刺激增殖分化为浆细胞后,可通过合成分泌不同类型抗体发挥免疫效应。

(二) B 细胞与 CD4⁺Th2/Tfh 细胞间的相互作用

B 细胞作为专职 APC 对 CD4⁺Th2/Tfh 细胞的激活作用如图 10-21 所示;B 细胞通过表面 BCR-Ig α /Ig β 复合体或 BCR-Ig α /Ig β 及其共受体 (CD21-CD19-CD81 复合体) 识别摄取抗原或抗原 -C3d 复合物后,可将抗原加工产物以抗原肽 -MHC II 类分子复合物形式表达于细胞表面,供 CD4⁺Th2/Tfh 细胞识别结合诱导产生 T 细胞活化第一信号;通过表面 B7 和 ICAM-1 等共刺激分子与 CD4⁺Th2/Tfh 细胞表面 CD28 和 LFA-1 等相关共刺激分子结合,可诱导产生 T 细胞活化第二信号;CD4⁺Th2/Tfh 细胞被上述双信号激活后可表达 CD40L 和 IL-2R 等细胞因子受体,同时合成分泌 IL-4、IL-13 或 IL-21、IL-17、IFN- γ 等细胞因子,为 B 细胞活化及其增殖分化和 Ig 类别转换奠定物质基础。

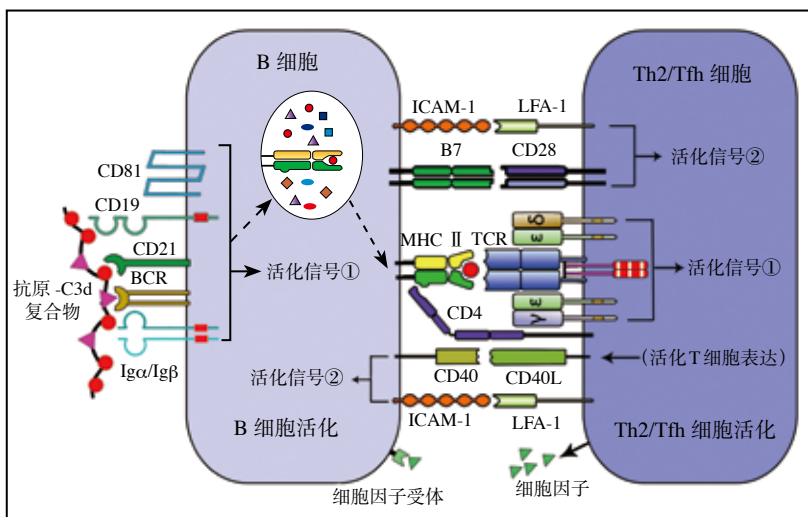


图 10-21 B 细胞与 CD4⁺Th2/Tfh 细胞相互作用及其活化信号产生示意图

① B 细胞表面抗原肽 -MHC II 类分子复合物被 CD4⁺Th2/Tfh 细胞识别后可诱导产生 T 细胞活化第一信号;B 细胞表面 B7 等共刺激分子与 CD4⁺Th2/Tfh 表面 CD28 等共刺激分子结合可诱导产生 T 细胞活化第二信号;上述双信号可诱导 Th2/Tfh 细胞活化表达 CD40L、分泌 IL-4、IL-13 或 IL-21、IL-17、IFN- γ ,参与诱导 B 细胞活化和增殖分化。② B 细胞通过表面 BCR 及其共受体识别摄取抗原或抗原 -C3d 复合物后可获得活化第一信号;通过表面 CD40 与活化 Th2/Tfh 细胞表面 CD40L 结合可获得活化第二信号;上述双信号可诱导 B 细胞活化表达 IL-4R、IL-13R 或 IL-21R、IFN- γ R、IL-17R,为其增殖分化和 Ig 类别转换提供了物质基础

B 细胞作为适应性免疫细胞，其活化过程如图 10-21 所示：B 细胞通过表面 BCR-Igα/Igβ 复合体及其共受体（CD19-CD21-CD81 复合体）识别摄取抗原 -C3d 复合物后，可诱导产生 B 细胞活化第一信号；通过表面 CD40 和 ICAM-1 等共刺激分子与活化 CD4⁺Th2/Tfh 细胞表面 CD40L 和 LFA-1 等共刺激分子结合，可诱导产生 B 细胞活化第二信号导致 B 细胞活化。活化 B 细胞可表达 IL-4R、IL-13R 或 IL-21R、IFN-γR、IL-17R 等细胞因子受体；它们接受活化 Th2/Tfh 细胞分泌的相关细胞因子刺激后可增殖分化为浆细胞，通过合成分泌以 IgE 或 IgG 为主的特异性抗体介导产生体液免疫效应（详见本章 B 细胞介导的适应性体液免疫应答）。

（三）B 细胞亚群

根据 B 细胞发生、分布、表面标志和功能特征，可将其分为执行固有免疫应答的 B1 细胞和执行适应性体液免疫应答的 B2 细胞。

1. B1 细胞 是具有自我更新能力的 CD5⁺mIgM⁺ B 细胞，主要分布于腹膜腔、胸膜腔和肠道固有层中；其表面 BCR 较少多样性，主要识别细菌多糖类 TI 抗原和某些变性自身抗原。B1 细胞接受病原体等抗原刺激后 48 小时即可产生低亲和力 IgM 类抗体，此类抗体可识别结合病原体表面共有多糖抗原表位产生非特异抗感染免疫作用（详见第 9 章）。

2. B2 细胞 是没有自我更新能力的 CD5⁻mIgM⁺/IgD⁺ B 细胞，即通常所说的参与适应性免疫应答的 B 细胞。B2 细胞主要分布于外周免疫器官；其 BCR 具有高度多样性，对相应抗原表位的识别具有高度特异性。B2 细胞作为专职 APC 通过表面 BCR-Igα/Igβ 复合体及其共受体识别摄取抗原或抗原 -C3d 复合物后，可将抗原加工产物以抗原肽 -MHC II 类分子复合物形式表达于细胞表面，供抗原特异性 CD4⁺Th2/Tfh 细胞识别结合启动适应性体液免疫应答。B2 细胞作为适应性免疫细胞接受相应抗原刺激，并在活化 CD4⁺Th2 或 CD4⁺Tfh 细胞协助下增殖分化为浆细胞后，可通过合成分泌抗体介导产生体液免疫效应。B1 细胞和 B2 细胞的主要生物学特性和功能特征如表 10-2 所示。

表10-2 B1细胞和B2细胞主要生物学特性和功能特征比较

比较项目	B1 细胞	B2 细胞
主要产生部位	胚肝	骨髓
更新方式	自我更新	骨髓产生
主要分布	胸膜腔、腹膜腔、肠道固有层	脾、淋巴结、黏膜相关淋巴组织
表面标志	CD5 ⁺ mIgM ⁺	CD5 ⁻ mIgM ⁺ /IgD ⁺
特异性	低（泛特异性）	高（单一特异性）
识别的抗原	多糖抗原为主	可溶性蛋白质抗原为主
抗体产生潜伏期	较短，抗原刺激后 48 小时产生	较长，抗原刺激后 1-2 周产生
抗体类型	以低亲和力 IgM 类抗体为主	以高亲和力 IgG 类抗体为主或 IgE、sIgA 等抗体
Ig 类别转换	一般无	有
免疫记忆 / 再次应答	一般无	有

第二节 抗原提呈细胞

抗原提呈细胞（antigen presenting cell, APC）泛指能够摄取加工抗原，并将抗原加工产物以抗原肽 -MHC 分子复合物形式表达于细胞表面，供 T 淋巴细胞识别启动适应性免疫应答和参与免疫调节作用的一类免疫细胞，包括专职 APC 和非专职 APC。

一、专职抗原提呈细胞

专职抗原提呈细胞（professional antigen presenting cell）通常是指能够组成性表达 MHC II 类分子和 B7 等共刺激分子，具有摄取加工并将抗原加工产物以抗原肽-MHC II 类分子复合物形式表达于细胞表面，供 CD4⁺T 细胞识别启动适应性免疫应答的一组异质性细胞，主要包括经典 DC、巨噬细胞和 B 细胞。三类专职 APC 作用特点及其相关受体 / 分子比较见表 10-3。

表10-3 专职APC作用特点及其相关受体/分子比较

	经典 DC	巨噬细胞	B 细胞
抗原摄取方式	巨胞饮作用 模式识别受体（甘露糖受体）介导的内吞作用 调理性受体（FcγR/C3bR）介导的吞噬作用	巨胞饮作用 模式识别受体（甘露糖 / 清道夫受体）介导的内吞作用 调理性受体（FcγR/C3bR）介导的吞噬作用	BCR 介导的内吞作用 BCR 及其共受体（CD19-CD21-CD81 复合体）介导的内吞作用
摄取的抗原	病原体等颗粒性抗原 病毒等可溶性抗原 抗原-IgG 复合物 抗原-C3b 复合物	病原体等颗粒性抗原 病毒等可溶性抗原 抗原-IgG 复合物 抗原-C3b 复合物	细菌毒素、昆虫毒素、病毒； 病原体代谢 / 降解产物等可溶性抗原；抗原-C3b/C3d 可溶性免疫复合物
MHC II 类分子	未成熟 DC 低表达 成熟 DC 高表达	静息巨噬细胞低表达 活化巨噬细胞高表达	静息 B 细胞高表达 活化 B 细胞表达更高
共刺激分子	未成熟 DC 低表达 成熟 DC 高表达	静息巨噬细胞低表达 活化巨噬细胞高表达	静息 B 细胞低表达 活化 B 细胞高表达
主要作用	激活初始 T 细胞，使之增殖分化为不同类型 Th 细胞亚群，启动适应性细胞或体液免疫应答	激活 CD4 ⁺ Th1/Th17 细胞，引发适应性细胞免疫应答； 激活相关记忆 T 细胞，引发再次细胞免疫应答	激活 CD4 ⁺ Th2/Th 细胞，参与适应性体液免疫应答； 激活相关记忆 T 细胞，参与再次体液免疫应答

1. 经典 DC 及其作用特点 经典 DC 可激活初始 T 细胞，是引发适应性免疫应答的始动细胞。经典 DC 包括未成熟 DC 和成熟 DC，其中未成熟 DC 具有以下两种特性：①识别摄取抗原能力强，可通过模式识别受体介导的内吞作用、调理吞噬或巨胞饮作用将病原体等颗粒或可溶性抗原摄入胞内；②加工提呈抗原能力弱，因其低表达 MHC II 类分子和 B7 等共刺激分子而不能有效激活初始 T 细胞。成熟 DC 高表达抗原肽-MHC II 类分子和 B7 等共刺激分子，同时合成分泌 CCL18(DC-CK1) 可募集活化 CD4⁺ 初始 T 细胞使其增殖分化为 CD4⁺Th0 细胞。CD4⁺Th0 细胞在微环境中不同种类细胞因子诱导下可发育分化为不同类型的 Th 细胞亚群，参与巨噬细胞或 B 细胞启动的适应性细胞或体液免疫应答。病毒感染的经典 DC 高表达病毒抗原肽-MHC I 类分子复合物和 B7 等共刺激分子，可有效激活 CD8⁺ 初始 CTL 启动适应性细胞免疫应答。

2. 巨噬细胞及其作用特点 巨噬细胞也可通过模式识别受体介导的内吞作用、调理吞噬或巨胞饮作用将病原体等颗粒或可溶性抗原摄入胞内，并因接受病原体、免疫复合物或 IFN-γ 刺激而被激活。活化巨噬细胞高表达抗原肽-MHC II 类分子复合物和 B7 等共刺激分子，可有效激活 CD4⁺Th1/Th17 细胞引发适应性细胞免疫应答，还可激活相关记忆 T 细胞引发再次应答。此外，病原体等颗粒性抗原被巨噬细胞消化降解后产生的可溶性抗原经胞吐作用排出后，可被滤泡 DC 结合浓缩滞留于表面供 B 细胞识别启动适应性体液免疫应答。

3. B 细胞及其作用特点 滤泡 DC 没有抗原加工提呈作用,但可通过以下作用方式协助 B 细胞识别结合抗原:①通过表面 TLR、Fc γ R、C3bR、C3dR 可将细菌及其代谢/裂解产物或抗原-抗体、抗原-C3d 等可溶性免疫复合物结合浓缩滞留于表面供 B 细胞识别;②通过分泌 CXCL13,即 B 淋巴细胞趋化因子-1(B lymphocyte chemokine 1, BLC-1)可趋化招募 B 细胞参与对相关抗原的识别。B 细胞通过表面 BCR 或其共受体(CD19-CD21-CD81 复合体)识别摄取病原体及其代谢/裂解产物等可溶性抗原或抗原-C3d 等可溶性免疫复合物后,可将抗原加工产物以抗原肽-MHC II 类分子复合物形式表达于细胞表面供相关 CD4⁺Th2/Tfh 细胞或相关记忆 T 细胞识别,引发适应性体液免疫应答或再次应答。

二、非专职抗原提呈细胞

非专职抗原提呈细胞(non-professional antigen presenting cell)主要包括以下两类:一类是指通常不表达 MHC II 类分子和共刺激分子,但在炎症反应或某些细胞因子作用下可诱导表达非己或自身抗原肽-MHC II 类分子复合物和 B7 等共刺激分子的内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞和某些具有器官特异性自身抗原的组织细胞(如胰岛 β 细胞)等;另一类是指能够将内源性蛋白抗原降解为抗原性短肽,并以抗原肽-MHC I 类分子复合物的形式表达于细胞表面,供 CD8⁺CTL 识别结合的病毒感染或肿瘤等靶细胞。

三、抗原提呈细胞对抗原的加工提呈

抗原提呈细胞(APC)加工提呈的抗原包括外源性抗原(exogenous antigen)和内源性抗原(endogenous antigen):前者是指 APC 从细胞外摄入胞内的病原体及其产物或某些可溶性蛋白;后者是指在 APC 内产生的抗原,如病毒感染/肿瘤细胞内产生的病毒/肿瘤抗原等。根据抗原来源和性质的不同,可将 APC 对抗原的加工提呈途径分为以下三种:①内源性抗原加工提呈途径(经典 MHC I 类分子途径);②外源性抗原加工提呈途径(经典 MHC II 类分子途径);③抗原交叉提呈途径(非经典 MHC 分子途径)。

(一) 内源性抗原加工提呈途径

内源性抗原加工提呈途径简称内源性途径(endogenous pathway),又称胞质溶胶途径(cytosolic pathway)或经典 MHC I 类途径。APC 对内源性抗原的加工和提呈过程如图 10-22 所示,简述如下:①细胞内合成的内源性蛋白抗原首先与泛素结合形成泛素化蛋白,在泛素作用下线性化内源性蛋白抗原进入蛋白酶体;②蛋白酶体(proteasome)是胞质内一种内含多种蛋白水解酶的中空圆柱体结构,其中蛋白酶体 β 亚单位-8,9(PSMB-8,9)是蛋白酶体中具有重要酶活性的组分,线性化内源性抗原经其作用降解后可成为能够进入内质网的多肽片段(抗原肽);③上述内源性抗原肽能与内质网膜上抗原加工相关转运体 1/2(TAP1/2)组成的异二聚体结合,并以 ATP 依赖的方式主动运输到内质网腔内;④ MHC I 类分子的 α 链和 β_2 微球蛋白(β_2m)在内质网中生成: α 链产生后立即与钙联素结合,并在与 β_2m 结合形成完整 MHC I 类分子后与钙联素分离;⑤内质网中空载 MHC I 类分子首先与伴侣蛋白复合体,即由钙网素、内质网蛋白 57(endoplasmic reticulum protein 57, ERp57)和 TAP 相关分子组成的复合体结合,并通过 TAP 相关分子与 TAP 异二聚体结合而使空载 MHC I 类分子驻留在内质网抗原肽入口处;⑥胞质中抗原肽通过 TAP 异二聚体进入内质网后,可被内质网氨肽酶(ER aminopeptidase, ERAP)加工成为适合于 MHC I 类分子识别结合的由 8~12 个氨基酸组成的抗原肽;同时使 MHC I 类分子抗原肽结合槽暴露,并与上述抗原肽结合形成内源性抗原肽-MHC I 类分子复合物;⑦上述内源性抗原肽-MHC I 类分子复合物以分泌囊泡形式进入高尔基体,经糖基化修饰后表达于 APC 表面供 CD8⁺T 细胞识别启动适应性细胞免疫应答。

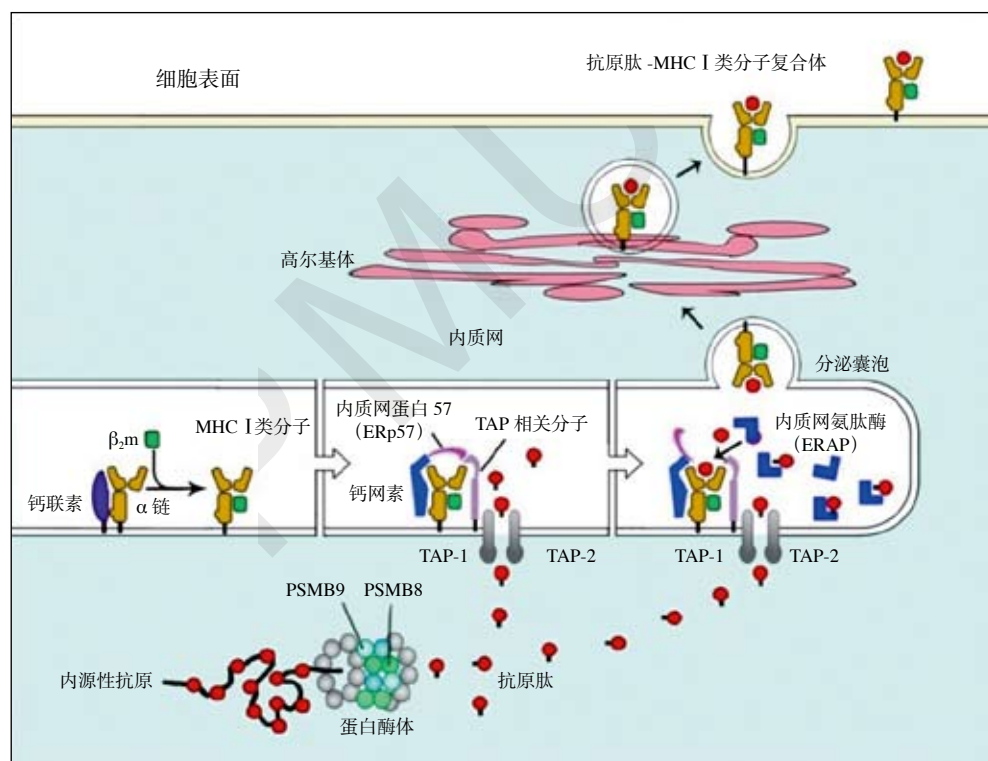


图 10-22 内源性抗原加工提呈示意图

内源性抗原→蛋白酶体降解为内源性抗原肽→通过 TAP-1/2 异二聚体→进入内质网后在内质网氨肽酶作用下→形成 8~12 个氨基酸组成的抗原肽与空载 MHC I 类分子结合→形成内源性抗原肽-MHC I 类分子复合物→内含上述复合物的分泌囊泡→高尔基体内糖基化修饰→表达于 APC 表面供 CD8⁺T 细胞识别

(二) 外源性抗原加工提呈途径

外源性抗原加工提呈途径简称外源性途径 (exogenous pathway), 又称溶酶体途径 (lysosome pathway) 或经典 MHC II 类途径。APC 对外源性抗原的加工和提呈过程如图 10-23 所示, 简述如下:

- ①外源性抗原被 APC 摄入胞内后形成的早期内体在向胞质深处移动过程中逐渐发育成熟为晚期内体, 此时囊泡内 pH 降低呈酸性导致蛋白酶活化, 将外源性抗原初步降解为较大肽片段;
- ②晚期内体与溶酶体融合形成内体溶酶体后, 在其内酸性环境中多种蛋白水解酶作用下, 可将上述多肽片段进一步降解为由 13~18 个氨基酸组成的抗原肽;
- ③ MHC II 类分子和 I a 相关恒定链 (I a-associated invariant chain, Ii) 在内质网中生成: 恒定链能与 MHC II 类分子抗原肽结合槽结合, 从而有效阻止进入内质网中的内源性抗原肽与 MHC II 类分子结合, 并引导 MHC II 类分子进入高尔基体形成一种内含恒定链-MHC II 类分子复合物和相关酶类物质的酸化内噬囊泡;
- ④上述内噬囊泡在向内体溶酶体移动过程中, 其内恒定链逐级降解而将 II 类相关恒定链肽 (class II associated invariant chain peptide, CLIP) 滞留在 MHC II 类分子抗原肽结合槽内形成 CLIP-MHC II 类分子复合物;
- ⑤此种内噬囊泡与内体溶酶体在胞质内融合后可形成一种称之为 MHC II 类器室 (MHC Class II compartment) 的特化囊泡;
- ⑥在上述特化囊泡内 HLA-DM 分子协助下, 首先将 CLIP 与 MHC II 类分子解离; 然后使外源性抗原肽与 MHC II 类分子结合形成抗原肽-MHC II 类分子复合物, 并将其转运至 APC 表面供 CD4⁺Th 细胞识别启动适应性免疫应答。

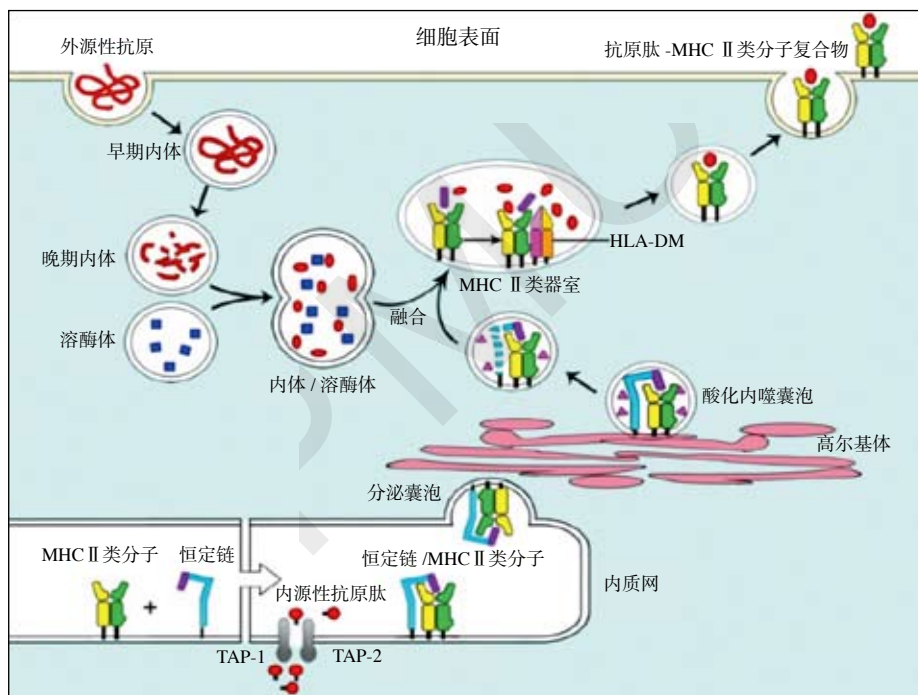


图 10-23 外源性抗原加工提呈示意图

①外源性抗原→早期内体→晚期内体中抗原初步降解→内体溶酶体中产生由 13~18 个氨基酸组成的抗原肽；②内质网腔中形成恒定链-MHC II 类分子复合物→内含上述复合物的分泌囊泡进入高尔基体→形成内含恒定链-MHC II 类分子和相关酶类物质的酸化内噬囊泡→移行过程中形成内含 CLIP-MHC II 类分子的内噬囊泡；③上述内噬囊泡与内体溶酶体融合形成 MHC II 类器室→在 MHC II 类器室内 HLA-DM 作用下形成抗原肽-MHC II 类分子复合物→将上述复合物转运至 APC 表面供 CD4⁺Th 细胞识别

内源性抗原和外源性抗原加工提呈途径的主要特点及其差异如表 10-4 所示。

表10-4 内源性抗原和外源性抗原加工提呈途径比较

比较项目	内源性途径	外源性途径
抗原主要来源	胞内合成的肿瘤或病毒蛋白	摄入的病原体及其产物或其他抗原
抗原降解部位	蛋白酶体	内体 / 溶酶体
提呈抗原的 MHC	MHC I 类分子	MHC II 类分子
抗原肽与 MHC 结合部位	内质网	MHC II 类器室
抗原加工相关分子或成分	TAP-1/ TAP-2 异二聚体 钙网素-ERp57-TAP 相关蛋白 内质网氨肽酶 (ERAP)	Ia 相关恒定链 (Ii) 酸化内噬囊泡中酶类物质 HLA-DM 分子
识别应答的 T 细胞	CD8 ⁺ T 细胞 (CTL)	CD4 ⁺ Th 细胞

(三) 抗原交叉提呈途径

抗原交叉提呈途径是指 APC 将摄入胞质内的外源性抗原通过 MHC I 类分子提呈给 CD8⁺CTL, 或将内源性抗原通过 MHC II 类分子提呈给 CD4⁺Th 细胞的抗原加工提呈途径。

(1) 外源性抗原的交叉提呈：①某些外源性抗原可从内体或内体溶酶体中逸出而进入胞质，经蛋白酶体降解后以内源性抗原加工提呈方式表达于 APC 表面，供 CD8⁺CTL 识别启

动适应性细胞免疫应答；②内体溶酶体中形成的抗原肽可直接转位至内含空载 MHC I 类分子的囊泡内，并与之结合形成外源性抗原肽-MHC I 类分子复合物后表达于 APC 表面，供 CD8⁺CTL 识别启动适应性细胞免疫应答。

(2) 内源性抗原的交叉提呈：①在细胞应激情况下，胞质内某些自身组分或细胞器作为内源性抗原可通过自噬形成自噬小体 (autophagosome)，后者与内体溶酶体融合可使上述内源性抗原进入外源性抗原加工提呈途径形成内源性抗原肽-MHC II 类分子复合物，表达于细胞表面供 CD4⁺Th 细胞识别启动适应性免疫应答；②内质网中 Ii 链发生突变不能或不能有效封闭 MHC II 类分子抗原肽结合槽，从而使进入内质网腔中的内源性抗原肽与 MHC II 类分子结合形成内源性抗原肽-MHC II 类分子复合物，后者转运到 APC 表面可被 CD4⁺Th 细胞识别启动适应性免疫应答。

第三节 适应性免疫应答

适应性免疫应答 (adaptive immune response) 是指体内抗原特异性 T 细胞或 B 细胞被病原体等非己抗原激活 / 增殖分化为效应 T 细胞或浆细胞后，通过释放细胞因子、细胞毒性介质或分泌抗体介导产生一系列生物学效应，有效清除体内病原体等抗原性异物的生理过程。机体适应性免疫应答能力超越正常生理范畴或紊乱时，可引发自身免疫病或过敏性疾病。

一、适应性免疫应答的类型及其发生场所和启动过程

根据参与免疫应答细胞种类及其效应机制的不同，可将适应性免疫应答分为 T 细胞介导的细胞免疫应答和 B 细胞介导的体液免疫应答两种类型。淋巴结、脾和黏膜相关淋巴组织是抗原特异性 T、B 淋巴细胞接受抗原刺激后发生免疫应答的主要场所。

未成熟 DC 摄取病原体等抗原性异物后开始迁徙并对抗原进行加工处理，它们经血液或淋巴循环到达外周免疫器官后发育成熟。成熟 DC 高表达非己抗原肽-MHC 分子复合物和 B7 等共刺激分子，可有效激活抗原特异性初始 T 细胞，并在局部微环境中不同类型细胞因子诱导下使其发育分化为 CD4⁺Th1/Th2/Tfh/Th17 等细胞亚群或 CD8⁺CTL 参与适应性细胞或体液免疫应答。病原体等抗原性异物被巨噬细胞摄取加工后，能以抗原肽-MHC II 类分子复合物的形式表达于细胞表面，供抗原特异性 CD4⁺Th1/Th17 细胞识别启动适应性细胞免疫应答。可溶性抗原及其与 C3d 或抗体结合形成的免疫复合物进入外周免疫器官后可被局部滤泡 DC 结合浓缩 / 滞留于表面，供抗原特异性 B 细胞识别摄取并将抗原加工产物以抗原肽-MHC II 类分子复合物形式表达于细胞表面，供抗原特异性 CD4⁺Th2/Tfh 细胞识别启动适应性体液免疫应答。

二、T 细胞对抗原的识别和免疫突触形成及其主要作用

T 细胞对 APC 表面抗原肽-MHC 分子复合物的识别结合过程可分为非特异可逆性结合和特异性识别结合两个阶段。T 细胞在外周免疫器官与 APC 相遇后，首先通过表面 LFA-1、LFA-2 等黏附分子与 APC 表面 ICAM-1、LFA-3 等相关黏附分子发生非特异可逆性结合。在上述 T 细胞与 APC 短暂密切的结合过程中，T 细胞可通过表面 TCR-CD3 复合体对表达于 APC 表面的抗原肽-MHC 分子复合物进行挑选：其中那些未能找到识别对象的 T 细胞在与 APC 分离后仍滞留于外周免疫器官或进入淋巴细胞再循环；而那些能与 APC 表面相应抗原肽-MHC 分子复合物特异性结合的 T 细胞，则因其表面 LFA-1 等黏附分子表达上调 / 构象改变而与 APC 表面 ICAM-1 等黏附分子间的亲和力显著增强，同时在 T 细胞与 APC 结合界面上形成一种称之为免疫突触的结构，可诱导胞膜相关分子发生变化，促进 T 细胞活化信号的转导。

免疫突触 (immunological synapse) 是指 T 细胞与 APC 特异性结合后, 二者表面相关免疫分子聚集在接触面上形成的一种相对稳定和密闭的界面环状结构: 其中央由 T 细胞表面一组 TCR 与 APC 表面相应抗原肽-MHC 分子复合物组成, 其四周由 T 细胞表面若干 LFA-1 等黏附分子与 APC 表面若干 ICAM-1 等黏附分子结合组成。免疫突触形成不仅能够显著增强 T 细胞与 APC 之间的结合力度和作用时间, 还能诱导胞膜相关分子发生一系列重要变化以促进 T 细胞信号转导分子间的相互作用和相关信号通路的激活。免疫突触形成过程如图 10-24 所示可分为以下三个步骤: ①接触面形成: T 细胞通过表面 TCR-CD3 复合体及其共受体 CD4/CD8 分子和 CD28、LFA-1 等黏附分子与 APC 表面相应抗原肽-MHC II / I 类分子复合物及 B7 和 ICAM-1 等黏附分子结合导致接触面形成; ②细胞间免疫分子重新分布: TCR-抗原肽-MHC 分子复合物向接触面中央移动, LFA-1-ICAM-1 等相关黏附分子对向四周移动; ③免疫突触形成: 一组 TCR-抗原肽-MHC 分子复合物位于中央后不再移动, 若干 LFA-1-ICAM-1 等黏附分子对在周围组成相对稳定的环状结构。

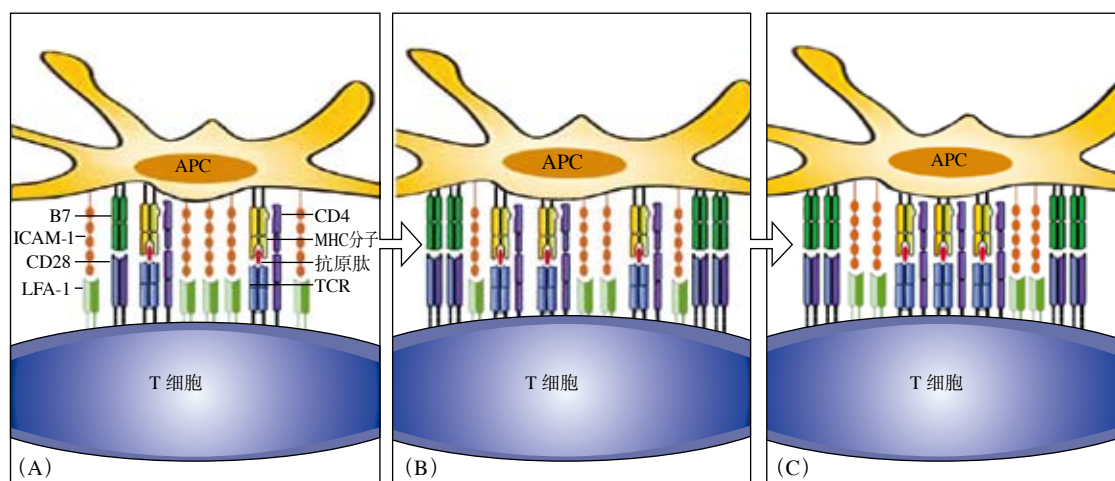


图 10-24 免疫突触形成过程示意图

(A) 细胞间相关免疫分子结合形成接触面; (B) TCR-抗原肽-MHC 分子复合物向中央移动, LFA-1-ICAM-1 和 CD28-B7 等黏附分子对向四周移动; (C) 一组 TCR-抗原肽-MHC 分子复合物位于中央, 若干 LFA-1-ICAM-1 和 CD28-B7 等黏附分子对在周围组成环状结构形成免疫突触

三、适应性免疫应答的基本过程

适应性免疫应答包括适应性细胞免疫应答和体液免疫应答两种类型。虽然参与上述适应性免疫应答的细胞有所不同, 但二者免疫应答过程基本相同, 均可分为识别活化、增殖分化和效应三个阶段。

(1) 识别活化阶段: 是指 APC 摄取抗原并将其加工产物以抗原肽-MHC II / I 类分子复合物形式表达于细胞表面, 被相应 T 细胞识别或抗原直接被 B 细胞识别结合后在细胞间共刺激分子或 Th 细胞协同作用下诱导 T 细胞或 B 细胞活化的阶段。

(2) 增殖分化阶段: 是指 T 细胞或 B 细胞被相应抗原激活后, 在不同类型细胞因子作用下增殖分化为免疫效应细胞, 即 CD4⁺ 效应 Th 细胞、CD8⁺ 效应 CTL 或浆细胞的阶段。该阶段有部分 T 细胞或 B 细胞中途停止分化, 成为静息状态的长寿记忆 T 细胞或长寿记忆 B 细胞参与再次应答。

(3) 效应阶段: 是 $CD4^+$ 效应 Th 细胞释放细胞因子或浆细胞合成分泌抗体, 同时在某些固有免疫细胞和分子参与下介导产生炎症反应和免疫效应的阶段; 也是 $CD8^+$ 效应 CTL 与肿瘤 / 病毒感染等靶细胞特异性结合后, 通过释放细胞毒性介质使上述靶细胞溶解破坏或发生凋亡的阶段。

四、T 细胞介导的适应性细胞免疫应答

T 细胞介导的细胞免疫应答由胸腺依赖性抗原 (TD-Ag) 引起, 参与和执行适应性细胞免疫应答的细胞主要包括经典 DC、巨噬细胞、肿瘤 / 病毒感染等非专职 APC、初始 T 细胞、 $CD4^+$ Th1/Th17 细胞和 $CD8^+$ CTL。本节以 $CD4^+$ Th1 细胞和 $CD8^+$ CTL 为例, 简述相关适应性细胞免疫应答的过程和主要作用。

(一) $CD4^+$ Th1 细胞介导的细胞免疫应答

1. 初始 T 细胞活化和 Th1 细胞形成阶段 初始 T 细胞活化如图 10-25 所示: ①通过表面 TCR-CD3 复合体及其共受体 CD4 分子与经典 DC 表面相应抗原肽-MHC II 类分子复合物结合相互作用可获得 T 细胞活化第一信号; 通过细胞表面 CD28 等共刺激分子与经典 DC 表面相应 B7 等共刺激分子结合相互作用可获得 T 细胞活化第二信号; 上述双信号可诱导 $CD4^+$ 初始 T 细胞活化表达 IL-2R; ②活化初始 T 细胞通过表面 IL-2R 接受自身产生的 IL-2 刺激后可增殖分化为 Th0 细胞, 后者通过表达 CD40L 及 IL-2R、IL-4R、IL-12R、IFN- γ R 和分泌 IFN- γ 、IL-2、IL-4 等不同类型细胞因子参与免疫应答及其调节。Th1 细胞形成如图 10-25 所示: ①经典 DC 与初始 T 细胞结合相互作用后, 可高表达 CD40 和分泌 IL-12 等细胞因子参与免疫应答的调节; ② Th0 细胞通过表面 CD40L、IL-12R 和 IFN- γ R 与活化经典 DC 表面 CD40 及其分泌的 IL-12 和 Th0 细胞自身分泌的 IFN- γ 结合后可发育分化为 Th1 细胞。

2. Th1 细胞活化和效应 Th1 细胞形成阶段 Th1 细胞活化和效应 Th1 细胞形成如图 10-25 所示: ① Th1 细胞通过表面 TCR-CD3 复合体及其共受体 CD4 分子与巨噬细胞表面相应抗原肽-MHC II 类分子复合物结合, 可诱导产生 T 细胞活化第一信号; ②通过表面 CD28 等共刺激分子与上述巨噬细胞表面 B7 等共刺激分子结合, 可诱导产生 T 细胞活化第二信号; ③上述双信号可诱导 Th1 细胞活化高表达 CD40L 和 IL-2R, 同时分泌 IL-2 和 IFN- γ 等细胞因子参与免疫应答及其调节; ④巨噬细胞接受 Th1 细胞反馈刺激活化后高表达 CD40 等共刺激分子, 同时分泌 IL-1、TNF- α 、IL-12 等细胞因子和 CCL2、CXCL8 等趋化因子参与免疫应答的调节和炎症反应; ⑤活化 Th1 细胞通过表面 CD40L 和 IL-2R 接受活化巨噬细胞表面 CD40 及其自身和 Th0 细胞产生的 IL-2 刺激后, 可增殖分化为效应 Th1 细胞; ⑥有些 Th1 细胞在增殖分化过程中停止分化, 成为具有免疫记忆能力的长寿 T 细胞。此类记忆 T 细胞参与淋巴细胞再循环, 再次接受相同抗原刺激后可迅速增殖分化为效应 Th1 细胞发挥免疫作用。

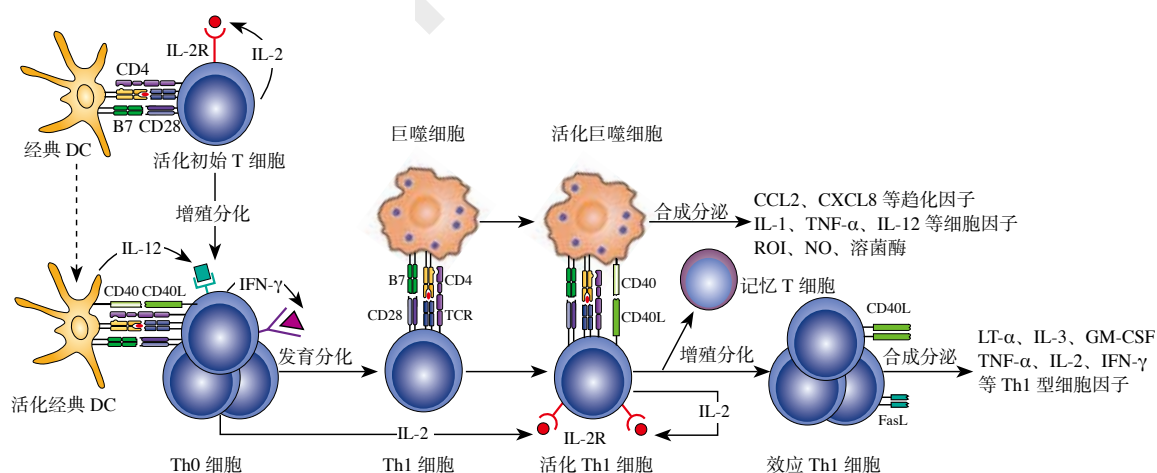
3. 效应 Th1 细胞介导产生免疫效应阶段 效应 Th1 细胞可通过高表达功能性膜分子 CD40L、FasL 和分泌 IFN- γ 、TNF- α 、LT- α 、IL-2、IL-3、GM-CSF 等 Th1 型细胞因子介导产生如下主要生物学效应。

(1) 抗胞内病原体感染的免疫作用: ①效应 Th1 细胞通过表面 TCR-CD3 复合体、CD40L 及其分泌的 IFN- γ 与胞内病原体感染巨噬细胞表面抗原肽-MHC II 类分子复合物、CD40 和 IFN- γ R 结合, 可使上述巨噬细胞活化产生大量反应性氧中间物 (ROI)、NO 和溶酶体酶将胞内感染的病原体杀伤清除; ②效应 Th1 细胞通过表面 TCR-CD3 复合体、FasL 及其分泌的 LT- α 与巨噬细胞表面抗原肽-MHC II 类分子复合物、Fas 和 TNFR- I 结合, 可使巨噬细胞凋亡, 导致胞内病原体释放并被局部正常吞噬细胞吞噬杀伤有效清除。

(2) 促进骨髓产生单核细胞增强机体抗感染免疫作用: 效应 Th1 细胞通过分泌 IL-3 和

GM-CSF 可促使骨髓产生单核细胞；通过分泌 TNF- α 激活局部血管内皮细胞参与诱导单核细胞黏附外渗；在局部活化巨噬细胞产生的 CCL2 作用下，可将上述单核细胞招募到感染部位分化发育为组织巨噬细胞；通过分泌 IFN- γ 可诱导上述巨噬细胞活化产生 CCL2 (MCP-1)、CXCL8 (IL-8) 等趋化因子和 IL-1、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子参与或促进炎症反应发挥抗感染免疫作用。IFN- γ 也可诱导局部正常组织细胞产生抗病毒蛋白或使 NK 细胞活化，增强机体抗病毒免疫保护作用。

(3) 免疫调节作用：效应 Th1 细胞通过分泌 IL-2 和 IFN- γ 产生如下主要作用：① IL-2 可诱导 CD4⁺ 初始 T 细胞增殖分化为 Th0 细胞启动适应性免疫应答；可诱导活化 CD4⁺Th 细胞或 CD8⁺CTL 增殖分化参与适应性免疫应答；② IFN- γ 可促进专职 APC 表达 MHC II 类分子，增强抗原加工提呈能力；可诱导非专职 APC 表达 B7 等共刺激分子参与对 CD8⁺CTL 的激活；可诱导经典 DC 和巨噬细胞分泌 IL-12，并与其协同作用诱导 Th0 细胞向 Th1 细胞发育分化。

图 10-25 $CD4^+$ 初始 T 细胞活化和效应 $Th1$ 细胞形成示意图

①初始 T 细胞被经典 DC 激活后, 通过表面 IL-2R 接受 IL-2 刺激可增殖分化为 Th0 细胞; ② Th0 细胞通过表面 CD40L、IL-12R 和 IFN- γ R 接受活化经典 DC 表面 CD40 及 IL-12 和 IFN- γ 刺激后可增殖分化为 Th1 细胞; ③ Th1 细胞通过表面 TCR/CD4 分子和 CD28 与巨噬细胞表面抗原肽-MHC II 类分子复合物和 B7 分子结合而被激活; ④活化 Th1 细胞通过表面 CD40L 和 IL-2R 接受活化巨噬细胞表面 CD40 和微环境中 IL-2 刺激后, 可增殖分化为效应 Th1 细胞产生 Th1 型细胞因子

（二）CD8⁺CTL 介导的细胞免疫应答

CD8⁺CTL 对病毒感染 / 肿瘤靶细胞具有特异性杀伤作用。初始 CTL 不能发挥细胞毒作用, 只有被相应抗原激活增殖分化为效应 CTL 后才能对上述靶细胞产生细胞毒作用。CD8⁺ 初始 CTL 活化包括 Th1 细胞非依赖和 Th1 细胞依赖两种方式。

1. Th1 细胞非依赖性 CD8⁺ 初始 CTL 活化 病毒感染后高表达 B7 等共刺激分子的经典 DC 可直接激活 CD8⁺ 初始 CTL 而无需 Th1 细胞协助。上述初始 CTL 通过表面 TCR-CD3 复合体和 CD8 分子与病毒感染经典 DC 表面抗原肽-MHC I 类分子复合物结合,可诱导产生 T 细胞活化第一信号;通过表面 CD28 等共刺激分子与 DC 表面 B7 等共刺激分子结合,可诱导产生 T 细胞活化第二信号从而导致初始 CTL 活化(图 10-26)。病毒感染经典 DC 接受初始 CTL 反馈刺激活化后产生的 IL-12 和 IL-18 协同作用也可诱导相邻 CD8⁺ 初始 CTL 活化(图 10-26)。活化 CD8⁺CTL 高表达 IL-2R、同时合成分泌 IL-2、IFN- γ 等细胞因子为其增殖分化和参与免疫应答的调节提供了物质基础。

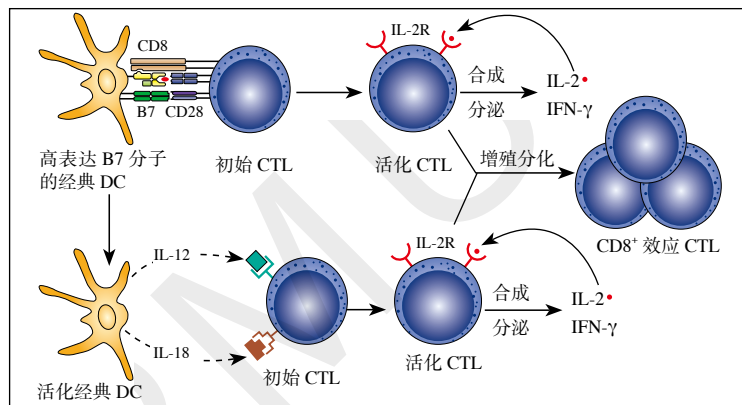


图 10-26 Th1 非依赖性 $CD8^+$ 初始 CTL 活化示意图

高表达 B7 分子的经典 DC 可直接诱导 $CD8^+$ 初始 CTL 活化表达 IL-2R，分泌 IL-2 和 IFN- γ ；活化经典 DC 产生的 IL-12 和 IL-18 协同作用也可诱导相邻 $CD8^+$ 初始 CTL 活化表达 IL-2R、IL-2 和 IFN- γ 参与免疫应答的调节；活化 $CD8^+$ CTL 通过自分泌作用可增殖分化为 $CD8^+$ 效应 CTL

2. Th1 细胞依赖性 $CD8^+$ 初始 CTL 活化 根据 APC 种类及其共刺激分子的表达情况，可将 $CD8^+$ 初始 CTL 活化分为 Th1 细胞依赖性专职 APC 和非专职 APC 诱导产生两种方式。

(1) Th1 细胞依赖性专职 APC 对 $CD8^+$ 初始 CTL 的激活作用：低表达共刺激分子的专职 APC 激活初始 CTL 需要 Th1 细胞协助。研究证实：初始 CTL 活化所需第二信号的刺激强度明显高于 Th1 细胞，因此低表达 B7 等共刺激分子的专职 APC 能够激活 Th1 细胞，而不能为初始 CTL 活化提供有效的共刺激信号。Th1 细胞依赖性专职 APC 对初始 CTL 的激活作用如图 10-27 所示。简述如下：Th1 细胞和初始 CTL 通过各自表面 TCR-CD3 复合体识别结合同一 APC 表面相关抗原肽-MHC II / I 类分子复合物后，均可诱导产生 T 细胞活化第一信号。在此种情况下：① Th1 细胞通过表面 CD28 等共刺激分子与专职 APC 表面 B7 等共刺激分子结合，可诱导产生 T 细胞活化第二信号；②上述双信号可诱导 Th1 细胞活化高表达 CD40L，同时促进专职 APC 表达 CD40 分子；③活化 Th1 细胞通过表面 CD40L 与专职 APC 表面 CD40 结合，可使其高表达 B7 等共刺激分子；④上述初始 CTL 通过表面 CD28 等共刺激分子与专职 APC 表面高丰度 B7 等共刺激分子结合可产生强度足够的活化第二信号，而使 $CD8^+$ CTL 活化表达 IL-2R 和产生 IL-2、IFN- γ 等细胞因子参与免疫应答和调节。

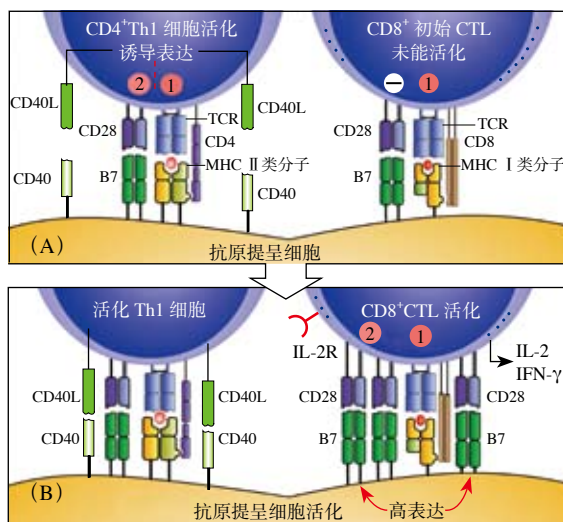


图 10-27 Th1 细胞依赖性专职 APC 对 $CD8^+$ 初始 CTL 的激活作用

(A) APC 可诱导 Th1 细胞活化表达 CD40L 和促进 APC 表达 CD40 而不能诱导初始 CTL 活化；(B) 活化 Th1 细胞通过表面 CD40L 与 APC 表面 CD40 结合可诱导 APC 活化高表达 B7 分子；CTL 通过表面 CD28 与 APC 表面高丰度 B7 结合可产生活化第二信号而被激活

(2) Th1 细胞依赖性非专职 APC 对 CD8⁺ 初始 CTL 的激活作用：病毒感染 / 肿瘤等非专职 APC 不表达 B7 等共刺激分子，它们激活初始 CTL 需要 Th1 细胞协助。上述非专职 APC 对初始 CTL 的激活作用如图 10-28 所示：病毒 / 肿瘤抗原特异性初始 CTL 通过表面 TCR-CD3 复合体和 CD8 分子与上述非专职 APC 表面相应抗原肽-MHC I 类分子复合物结合可获得活化第一信号；同时诱导上述非专职 APC 表达 IFN- γ R，为其接受 IFN- γ 刺激后高表达 B7 等共刺激分子奠定了基础。上述初始 CTL 因缺乏细胞间共刺激分子的相互作用，不能获得活化第二信号而处于静息状态。在此种情况下，病毒 / 肿瘤抗原被巨噬细胞摄取加工后能以外源性抗原肽-MHC II 类分子复合物形式表达于细胞表面，供病毒 / 肿瘤抗原特异性 Th1 细胞识别，使其活化 / 增殖分化为效应 Th1 细胞后通过合成分泌 IFN- γ 参与诱导初始 CTL 活化；上述非专职 APC 通过表面 IFN- γ R 接受 IFN- γ 刺激后可表达 B7 等共刺激分子，并与初始 CTL 表面 CD28 等共刺激分子结合诱导产生 T 细胞活化第二信号而使初始 CTL 活化。

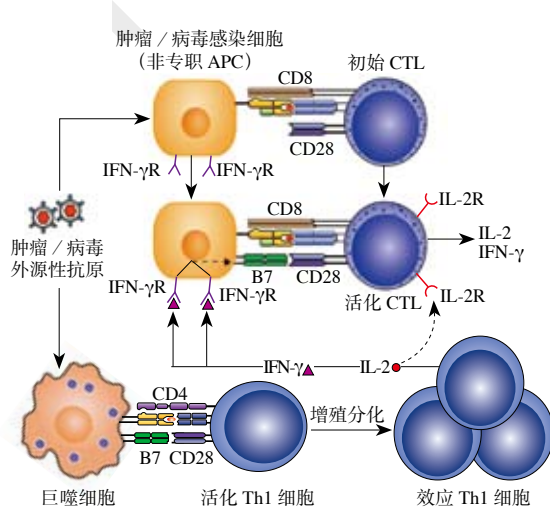


图 10-28 Th1 细胞依赖性非专职 APC 对 CD8⁺ 初始 CTL 的激活作用

①非专职 APC 与初始 CTL 结合后可通过表达 IFN- γ R，接受效应 Th1 细胞产生的 IFN- γ 刺激而高表达 B7 等共刺激分子；
②初始 CTL 在接受抗原刺激产生活化第一信号基础上，通过表面 CD28 与非专职 APC 表面 B7 分子结合可产生活化第二信号导致初始 CTL 活化，表达 IL-2R 同时合成分泌 IL-2 和 IFN- γ 参与免疫应答的调节

3. 效应 CTL 形成及其介导产生的生物学效应 效应 CTL 是由活化 CTL 增殖分化而成，其形成如图 10-29 所示：①活化 CTL 高表达 IL-2R，同时分泌 IL-2、IFN- γ 等细胞因子；②活化 CTL 通过表面 IL-2R 接受自身分泌和效应 Th1 细胞分泌的 IL-2 刺激后可增殖分化为效应 CTL；③部分 CTL 在增殖分化过程中停止分化，成为长寿 CD8⁺ 记忆 CTL。效应 CTL 通过表面 TCR-CD3 复合体和黏附分子与病毒感染或肿瘤靶细胞表面抗原肽-MHC I 类分子复合物和相关黏附分子密切结合，可使效应 CTL 极化定向杀伤病毒感染或肿瘤靶细胞。效应 CTL 极化 (polarization) 是指此类细胞表面某些膜分子及其胞质内细胞骨架、高尔基体、胞质颗粒等细胞器向效-靶细胞接触部位重新排列分布，形成相对密闭和狭小空间结构的现象。效应 CTL 极化可使其表达和分泌的效应分子，如 FasL、穿孔素、颗粒酶、TNF- α 、LT- α 等细胞毒性介质集中局限在效-靶细胞接触面上形成的狭小空间内，从而保证上述免疫效应分子定向作用于靶细胞使其溶解破坏或发生凋亡，而不殃及周围正常组织细胞，使其免受“无辜旁观受累” (innocent bystander attack, IBA) 作用的影响。效应 CTL 杀伤靶细胞后可与之分离，并以同样的作用方式在数小时内连续攻击杀伤数个表达相同抗原的靶细胞。效应 CTL 也可通过分泌 IFN- γ 产生以下主要生物学作用：①使局部微环境中巨噬细胞活化有效吞噬杀伤摄入的病原体；

②使局部微环境中 NK 细胞活化,有效杀伤病毒感染/肿瘤靶细胞;③诱导相邻正常组织细胞产生抗病毒蛋白发挥抗病毒感染的免疫保护作用。

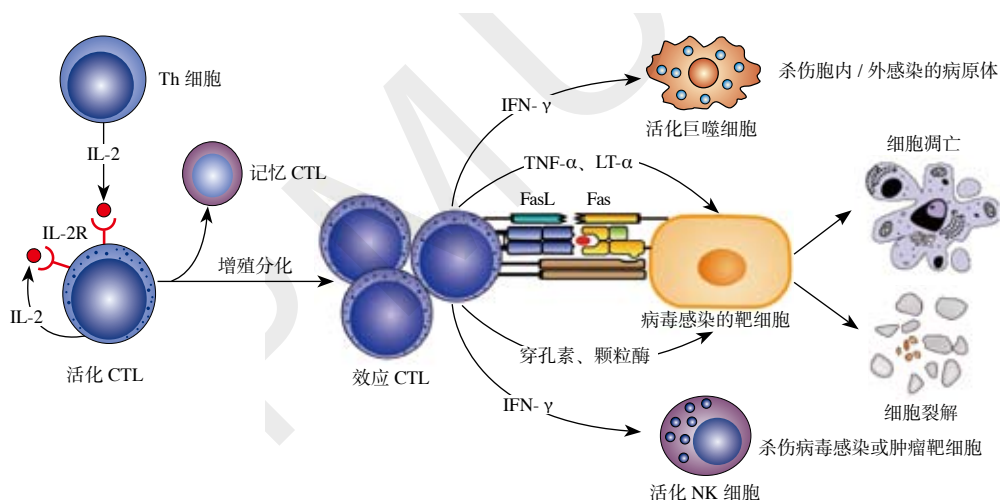


图 10-29 效应 CTL 形成及其对靶细胞的杀伤破坏和免疫调节作用

①活化 CTL 通过表面 IL-2R 接受自身和 Th1 细胞分泌的 IL-2 刺激后可增殖分化为效应 CTL;②效应 CTL 与靶细胞特异性结合活化后可通过表达 FasL 和分泌穿孔素、颗粒酶、TNF- α 、LT- α 使靶细胞溶解破坏或发生凋亡;③效应 CTL 还可通过分泌 IFN- γ 诱导巨噬细胞和 NK 细胞活化发挥抗感染/抗肿瘤免疫作用

五、B 细胞介导的适应性体液免疫应答

B 细胞介导产生体液免疫应答需要 CD4⁺Th2 或 CD4⁺Tfh 细胞协助。本节以 CD4⁺Th2 细胞协助 B 细胞产生 IgE 抗体和 CD4⁺Tfh 细胞协助 B 细胞产生 IgG 抗体为例,简述 B 细胞介导产生的适应性体液免疫应答。

(一) Th2 细胞辅助 B 细胞介导产生的体液免疫应答

1. Th2 细胞和 B 细胞活化 B 细胞作为专职 APC,对 Th2 细胞的激活作用如图 10-30 所示:①通过表面 BCR-Ig α /Ig β 复合体及其共受体(CD19-CD21-CD81 复合物)识别摄入抗原或抗原-C3d 复合物后,可将抗原加工产物以抗原肽-MHC II 类分子复合物形式表达于细胞表面,供抗原特异性 Th2 细胞识别诱导产生 T 细胞活化第一信号;②通过表面 B7 等共刺激分子与 Th2 细胞表面 CD28 等共刺激分子结合,可诱导产生 T 细胞活化第二信号;③上述双信号可诱导 Th2 细胞活化表达 IL-2R 和 CD40L,为其增殖分化和诱导 B 细胞活化提供物质基础;同时合成分泌 IL-4、IL-13 等 Th2 型细胞因子参与免疫应答的调节;④活化 Th2 细胞通过表面 IL-2R 接受微环境中 Th0/Th1 细胞产生的 IL-2 刺激后,可增殖分化为效应 Th2 细胞并通过合成分泌大量 IL-4、IL-13 等 Th2 型细胞因子,为 B 细胞增殖分化和 IgE 类别转换提供物质基础。B 细胞作为适应性免疫细胞,其活化过程如图 10-30 所示:①通过表面 BCR-Ig α /Ig β 复合体及其共受体识别摄入抗原或抗原-C3d 复合物后,可诱导产生 B 细胞活化第一信号;②通过表面共刺激分子 CD40 与活化 Th2 细胞表面 CD40L 结合,可诱导产生 B 细胞活化第二信号;③上述双信号可诱导 B 细胞活化高表达 IL-4R、IL-13R 等细胞因子受体,为其增殖分化和发生 IgE 类别转换奠定了物质基础。

2. B 细胞增殖分化和 IgE 抗体产生 B 细胞增殖分化过程如图 10-30 所示:①活化 B 细胞通过表面 IL-4R 和 IL-13R 接受效应和活化 Th2 细胞分泌的 IL-4 和 IL-13 刺激后可增殖分化为浆母细胞;②上述浆母细胞通过表面 IL-4R 接受上述 Th2 细胞分泌的 IL-4 刺激后可发生 Ig 类别转换,发育成熟为能够合成分泌 IgE 抗体的浆细胞;③在 B 细胞增殖分化和发生 IgE 类别

转换过程中,有部分 B 细胞停止分化成为长寿记忆 B 细胞参与再次体液免疫应答。

3. **IgE 抗体介导产生的主要生物学效应** 抗原特异性 IgE 抗体通过其 Fc 段与肥大细胞或嗜碱性粒细胞表面高亲和力 IgE Fc 受体结合后可使上述效应细胞致敏;相同抗原与上述致敏效应细胞表面相邻 IgE 抗体“桥联”结合后可使其活化,并通过脱颗粒释放和产生一系列生物活性介质引发过敏性炎症反应。寄生虫特异性 IgE 抗体与相应寄生虫结合后,在嗜酸性粒细胞参与下可通过 ADCC 效应将上述寄生虫杀伤破坏。

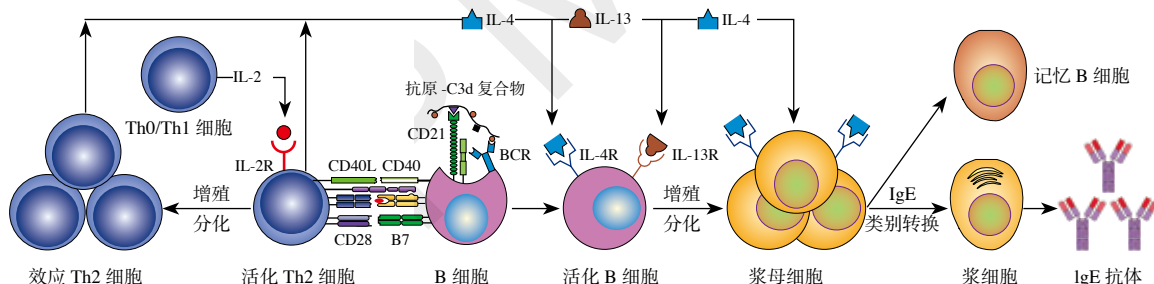


图 10-30 Th2 细胞协助 B 细胞产生体液免疫应答示意图

① Th2 细胞通过表面 TCR 和 CD28 与 B 细胞表面相关抗原肽-MHC II 类分子复合物和 B7 分子结合而被激活表达 IL-2R 和 CD40L;活化 Th2 细胞通过表面 IL-2R 接受 IL-2 刺激增殖分化为效应 Th2 细胞后可合成分泌大量 IL-4、IL-13 等细胞因子;
② B 细胞通过表面 BCR 及其共受体识别摄取抗原或抗原-C3d 复合物后可产生活化第一信号;通过表面 CD40 与活化 Th2 细胞表面 CD40L 结合可诱导产生活化第二信号导致 B 细胞活化;
③ 活化 B 细胞通过表面 IL-4R、IL-13R 接受效应 Th2 细胞产生的相关细胞因子刺激后可增殖分化为浆细胞产生 IgE 类抗体

(二) Tfh 细胞辅助 B 细胞介导产生的体液免疫应答

1. **Tfh 细胞和 B 细胞活化** B 细胞作为专职 APC,可通过与激活 CD4⁺Th2 细胞相同的作用方式诱导 CD4⁺Tfh 细胞活化,表达 IL-2R 和 CD40L 为其增殖分化和诱导 B 细胞活化提供物质基础;同时合成分泌 IL-21、IFN- γ 、IL-17 等细胞因子参与免疫应答的调节(图 10-31)。活化 Tfh 细胞通过表面 IL-2R 接受微环境中 Th0/Th1 细胞产生的 IL-2 刺激后可增殖分化为效应 Tfh 细胞,并通过分泌大量 IL-21、IFN- γ 、IL-17 等细胞因子为 B 细胞增殖分化和发生 IgG 类别转换提供物质基础(图 10-31)。根据 Tfh 细胞所处微环境的不同,它们还可通过合成分泌 IL-4、IL-6 或 TGF- β 等细胞因子调控浆母细胞发生 IgE 或 IgA 类别转换。B 细胞作为适应性免疫细胞,可通过与 Th2 细胞结合相互作用活化的作用方式被 CD4⁺Tfh 细胞激活(图 10-31);上述活化 B 细胞可表达 IL-21R、IFN- γ R 和 IL-17R,为其增殖分化和发生 IgG 类别转换奠定物质基础(图 10-31)。

2. **B 细胞增殖分化和 IgG 类抗体产生** B 细胞增殖分化过程如图 10-31 所示:①上述活化 B 细胞通过表面 IL-21R 接受效应 Tfh 细胞分泌的 IL-21 刺激后可增殖分化为浆母细胞;②浆母细胞通过表面 IFN- γ R 接受 Tfh 细胞产生的 IFN- γ 刺激后,可发生 Ig 类别转换发育成熟为能够合成分泌高亲和力 IgG 抗体的浆细胞;IL-17 与浆母细胞表面 IL-17R 结合后,可促进浆母细胞发生 IgG 类别转换产生高亲和力 IgG 类抗体;③在 B 细胞增殖分化和发生 IgG 类别转换过程中,有部分 B 细胞停止分化成为长寿记忆 B 细胞参与再次体液免疫应答。

3. **IgG 抗体介导产生的生物学效应** IgG 类抗体作用简述如下:①与相应病原体或细菌外毒素特异性结合后可产生抑菌和中和毒素的作用;②与相应病原体等抗原结合后,在吞噬细胞参与下可产生促进吞噬的免疫调理作用;③与相应抗原结合形成免疫复合物后可激活补体经典途径,产生溶菌和 C3b 介导的调理作用;④与病毒感染/肿瘤靶细胞表面相应抗原结合后,可通过 ADCC 效应使上述靶细胞溶解破坏。

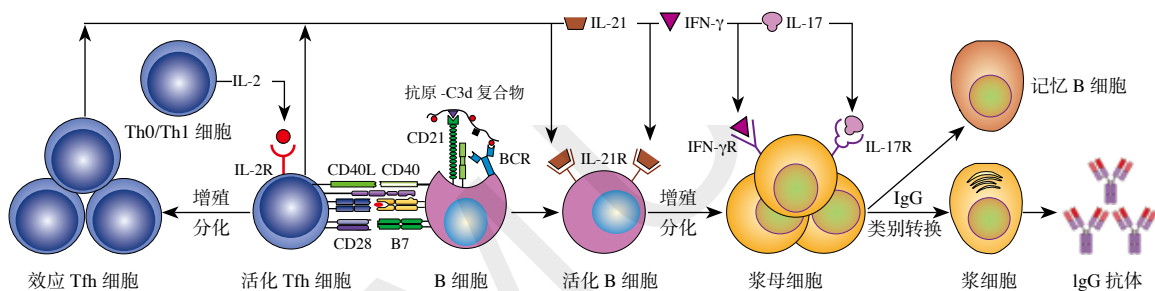


图 10-31 Tfh 细胞协助 B 细胞产生体液免疫应答示意图

① Tfh 细胞通过表面 TCR 和 CD28 与 B 细胞表面相关抗原肽-MHC II 类分子复合物和 B7 分子结合而被激活表达 IL-2R 和 CD40L；活化 Tfh 细胞通过表面 IL-2R 接受 IL-2 刺激增殖分化为效应 Tfh 细胞后可合成分泌大量 IL-21、IFN-γ、IL-17 等细胞因子；② B 细胞通过表面 BCR 及其共受体识别摄取抗原或抗原-C3d 复合物后可产生活化第一信号；通过表面 CD40 与活化 Tfh 细胞表面 CD40L 结合可诱导产生活化第二信号导致 B 细胞活化；③活化 B 细胞通过表面 IL-21R、IFN-γR、IL-17R 接受效应 Tfh 细胞产生的相关细胞因子刺激后可增殖分化为浆细胞产生 IgG 类抗体

（三）抗体产生的一般规律及其临床意义

通常抗体产生分为以下四个阶段：①潜伏期：是指抗原进入体内到相应抗体产生之前的阶段，此期的长短与抗原的性质、抗原进入途径、所用佐剂类型和宿主状况有关，短者几天，长者数周；②对数期：是指抗体呈指数生长的阶段，抗原的性质和质量是决定抗体数量增长速度的重要因素；③平台期：是指抗体浓度相对稳定在一个较高的水平，既不明显增高也不明显减少的阶段；④下降期：是指抗体被降解或与抗原结合而被清除，血清中抗体浓度逐渐下降的阶段，此期可持续几天或数周。

（1）初次应答（primary response）：是指病原体等抗原性异物初次进入机体后，诱导宿主相关初始 T、B 淋巴细胞活化介导产生的适应性体液免疫应答。初次应答与再次应答相比具有如下特征（图 10-32）：①所需抗原剂量较大；②抗体产生潜伏期较长；③抗体浓度较低，达到平台期所需时间较长；④平台期持续时间较短，抗体水平下降迅速；⑤血清中以低亲和力 IgM 类抗体为主，IgG 为辅且出现相对较晚。

（2）再次应答（secondary response）：是指机体初次应答后再次接受相同抗原刺激时，体内相关免疫记忆细胞介导产生的体液免疫应答。再次应答具有如下特征（图 10-32）：①所需抗原剂量较初次应答显著减少；②抗体产生潜伏期明显缩短；③抗体浓度升高显著，达到平台期所需时间明显缩短；④平台期高浓度抗体维持时间较长，下降缓慢；⑤血清中以高亲和力 IgG 类抗体为主。

再次应答主要由记忆 T、B 淋巴细胞介导产生，其应答规律已广泛应用于临床实践，举例如下：①在疫苗接种和制备免疫血清时，可通过再次或多次加强免疫诱导机体产生高效价、高亲和力 IgG 类抗体以增强免疫效果；②患者血液中病原体特异性 IgM 类抗体升高，可作为相关病原体早期感染的诊断依据之一；③患者血清中病原体特异性抗体含量动态变化，可用于某些疾病的诊断或有助于了解相关疾病的转归，如以 IgG 类抗体或总抗体作为诊断指标进行动态观察，抗体效价增高 4 倍以上时具有诊断意义。

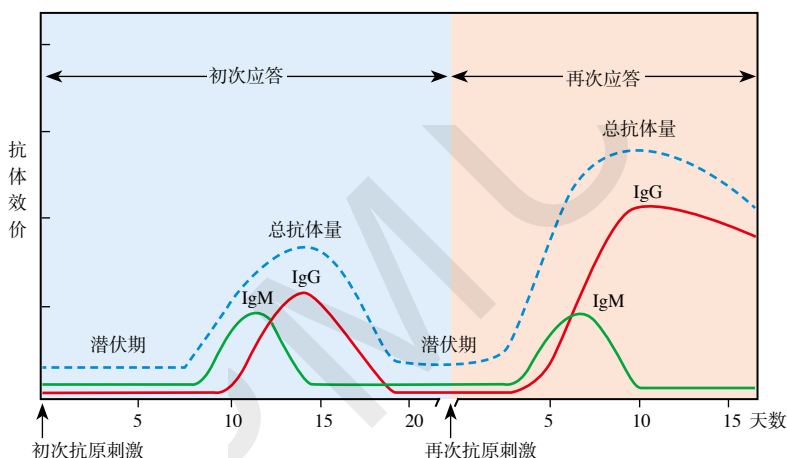


图 10-32 初次与再次免疫应答抗体产生的一般规律

初次应答潜伏期较长，产生以 IgM 为主的低亲和力抗体，抗体维持时间短；再次应答潜伏期较短，产生以 IgG 为主的高亲和力抗体，抗体维持时间长

小结

适应性免疫是个体在生命过程中接受病原体等抗原性异物刺激后产生，且专门针对相关特定抗原产生应答的生理反应。参与适应性免疫应答的免疫细胞主要包括抗原提呈细胞和表面具有特异性抗原受体的 T、B 淋巴细胞。抗原提呈细胞（APC）包括专职 APC，如树突状细胞、巨噬细胞、B 细胞和非专职 APC 如内皮 / 上皮细胞、病毒感染或肿瘤细胞。B 细胞是启动适应性体液免疫应答的专职 APC，也是执行适应性体液免疫应答的效应细胞。根据 T 细胞表面标志和功能特性可将其分为 $CD4^+Th1$ 、 $Th2$ 、 $Th17$ 、Tfh 细胞及 $CD8^+CTL$ 和 $CD4^+Treg$ 细胞等若干亚群。T、B 细胞活化需双信号刺激：T 细胞通过表面 TCR-CD3 复合体和 CD4/CD8 分子与 APC 表面相应抗原肽-MHC II / I 类分子复合物结合可产生活化第一信号；通过表面 CD28 等共刺激分子与 APC 表面 CD80/CD86 (B7-1/B7-2) 等共刺激分子结合可产生活化第二信号导致 T 细胞活化。B 细胞通过表面 BCR-Ig α /Ig β 复合体识别结合抗原后可诱导产生活化第一信号；通过表面 CD40 等共刺激分子与 Th 细胞表面 CD40L 等共刺激分子结合可产生活化第二信号导致 B 细胞活化。效应 Th1 细胞可通过表达 CD40L、FasL 和分泌 IFN- γ 、TNF- α 、LT- α 等细胞因子，诱导巨噬细胞活化发挥抗胞内病原体感染等免疫作用；效应 Th17 细胞可通过分泌 IL-17、IL-22 刺激基质细胞和髓样细胞产生 G-CSF，促进骨髓产生中性粒细胞发挥抗真菌和胞外病原体感染等免疫作用；效应 CTL 可通过分泌穿孔素、颗粒酶等作用方式，使病毒感染或肿瘤靶细胞溶解破坏或凋亡；效应 Th2 细胞可通过分泌 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13 等细胞因子，诱导嗜酸性粒细胞和肥大细胞活化发挥抗寄生虫感染的免疫作用或诱导 B 细胞增殖分化产生 IgE 类抗体参与过敏性炎症反应；效应 Tfh 细胞可通过合成分泌 IL-21、IL-17、IFN- γ 、TGF- β 等细胞因子，诱导 B 细胞增殖分化产生高亲和力 IgG 抗体或 SIgA、IgE 类抗体发挥抗各种病原体感染等免疫作用。 $CD4^+Treg$ 细胞是具有负向调节作用的 T 细胞，包括自然调节 T 细胞 (nTreg) 和诱导性调节 T 细胞 (iTreg)。适应性免疫应答包括 T 细胞介导的细胞免疫应答和 B 细胞介导的体液免疫应答：适应性细胞免疫应答包括 $CD4^+Th1$ 细胞和 $CD8^+CTL$ 介导的细胞免疫应答；适应性体液免疫应答包括 Th2 细胞和 Tfh 细胞辅助 B 细胞产生的体液免疫应答。

复习思考题

1. 试述 TCR-CD3 复合体及其辅助受体 CD4/CD8 分子的主要功能。
2. 简述 T 细胞表面共刺激分子和共抑制分子及其主要功能。
3. 试述 CD4⁺Th 细胞亚群形成及其产生的细胞因子和主要功能。
4. 试述 Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞、Tfh 细胞的主要生物学作用。
5. 简述调节性 T 细胞亚群及其负向免疫调节作用的机制。
6. 试述 BCR-Ig α /Ig β 复合体及其辅助受体和共刺激分子的主要功能。
7. 简述 B 细胞与 CD4⁺Th2/Tfh 细胞间的相互作用。
8. 简述或列表比较三类专职 APC 摄取、加工提呈抗原及共刺激分子表达和作用特点。
9. 试述外源性抗原和内源性抗原加工提呈过程。
10. 简述 CD4⁺Th1 细胞介导产生的细胞免疫应答。
11. 简述 CD8⁺CTL 介导产生的细胞免疫应答。
12. 简述 CD4⁺Th2/Tfh 细胞辅助 B 细胞介导产生体液免疫应答的过程。
13. 简述抗体产生的一般规律。

(王 炜 安云庆)