免疫学概览

（原著第二版）

How the immune system works
Second Edition

【美】　L.松佩拉克 著
Lauren Sompayrac

李琦涵 施海晶　　等译

化　学　工　业　出　版　社
现代生物技术与医药科技出版中心
北 京
2005 年 9 月第一版

内 容 提 要

免疫学是一门较难学习的学科，其中包含了大量复杂的机制。本书一生动的语言、幽默的表述，用“演讲”方式，试图使读者对免疫学无处不在的细节有更时刻的理解，使读者建立免疫系统全景式大画卷，真正做到享受学习免疫学的乐趣。

表述共九讲，分别讲述了健康状态下的免疫系统中的先天免疫系统、B 细胞和抗体、抗原提呈、T 细胞和细胞因子、淋巴器官和淋巴细胞运输、耐受诱导和 MHC 限制性，以及疾病状态下的免疫系统中的免疫病理学和癌症与免疫学的关系等。

本书可作为高年级本科生和研究生免疫学核心教材，也可作为其他教材的配套用书。同时，本书还是一部轻松、快速掌握免疫学的考试复习用书。

有关该书的评论

“这是一本每一个开始学习免疫学的学生（任何水平）都应该阅读的图书。”

——Daniel G. Tenen （哈佛医学院副教授）

“去年夏天我渐渐理解了 Sompayrac 编著的这本书正是学生所需要的教材。使用《免疫学概览》教学是一件愉快的事情——恰到好处的细节描述提供了掌握免疫学关键概念所需要的基本知识……”

——Eric Martz （马萨诸塞州大学免疫学教授）

如何使用本书

之所以要编写《免疫学概览》，是因为我无法为我的学生找到一部展示免疫学全景的著作。当然，如果有钱可以买到许多优秀的、厚重的教科书，但这些书都过于强调免疫学中的每一个细节。同样，如果打算对所学知识进行总结，你也可以买到大量的“复习用书”，但是这些书不会教你免疫学。目前缺少的正是一部应用简单的语言阐述免疫系统如何组合在一起的篇幅短小的著作。这本书应该没有难懂的术语和细节，向读者展示一幅免疫学的大画卷。

因为我想更直接地与你对话，所以本书按照讲稿的方式编写——就像我和你们是在一间教室里一样。本书篇幅较小，你可以在几天时间内阅读完毕。实际上，我强烈建议你坐下来，静下心从前到后读完它。如果这样，你将会对免疫学有一个整体的认识；如果你每周只读一讲将不会达到上述效果。建议第一遍阅读时不要学习本书，而应该享受阅读乐趣——Just enjoy it。之后，你再按照免疫学课程顺序重新阅读那些对应的章节——这样，可以保证你能弥补“大画卷”中遗漏的细节。

虽然第一件是一个轻松的概述，将使你有一个良好的开端，但是你很快会发现本书并不是“初级免疫学”。本书将在概念指导下分析免疫系统成员如何相互作用，以保护机体远离疾病以及它们为什么如此运作。

本书可作为免疫学的主体教材，在高年级本科生和研究生的免疫学课程中，本书既可以作为其他教材的配套用书，也可以作为核心教材。

然而，不论选择怎样的方式使用本书，需要牢记一点——本书的目的就是使学生真正掌握免疫学。

目　录

第一部分　健康状态下的免疫系统 ·····1
1，概述 ·····2
2，先天免疫系统 ·····18
3，B 细胞和抗体 ·····34
4，抗原提呈的魔力 ·····53
5，T 细胞和细胞因子 ·····69
6，淋巴器官和淋巴细胞运输 ·····89
7，耐受诱导和 MHC 限制性 ·····103

第二部分　疾病状态下的免疫系统 ·····116
8，免疫病理学：免疫系统的故障 ·····117
9，癌症和免疫系统 ·····132

中西文对照术语表 ·····141
索引（略）

第 1 部分

健康状态下的免疫系统

1 概述

从几个方面来看，免疫学的确是一门较难学习的学科。首先，这门学科中具有大量的细节内容，有些时候，这些细节会妨碍你对一些基本概念的理解。要克服这种困难，我们得随时将我们的视野置于整个学科的框架之中，而这可能又会使你陷入无所不在的细节内容之中。其次，在学习这一学科的过程种，你会发现每一具有普遍意义的规律，都有可能存在例外。免疫学家喜欢这些另外的存在，因为这些另外世界上能为理解免疫系统的整体功能提供各种线索。第三，在学习免疫学时，我们将会发现所学习的内容正在不断地变化。就像你们所看到的，免疫学领域中有众多的未解之谜，而且有些在今天看来是正确的问题，明天就可能被证明为错误的。我将试图让你们领会到目前免疫学领域中存在的东西；并且，我也会不时讨论某些有可能是正确的免疫学假设。但是必须记住，尽管我希望努力为你们的学习创造条件，但我在本书中告诉你们的有些知识可能在未来发生改变。

也许，造成免疫学是一门较难的学科的主要原因，就是因为免疫系统是一个“网络系统”，它涉及许多不同的组分，而且它们彼此之间相互作用。假设你正在观看一场电视转播的橄榄球比赛，而摄像机只锁定一个运动员始终不变，你所看到的只是他一个人在球场上忽而全速奔跑，忽而停下来，你可嫩什么都不清楚。然而当你在大屏幕前观看同一场比赛时，你才能明白：这紧张的比赛使两个后卫追逐着那一个运动员在前后奔跑，目的是最终阻止这个球员完成一个底线得分的过程。免疫系统就像这样一支橄榄球队，这支球队就是运动员组成的网络，它们必须相互配合才能完成一场比赛，而只关注其中的任何一个队员均没有任何意义。你必须对其进行整体的观察。这个道理也就是这一讲所要达到的目的，这个目的可以称之为“免疫动力学”。在这里，我将对免疫系统做简明扼要的介绍，使你们对这个系统中的每一组分以及他们之间的相互作用有一全面了解，在接下来的讲座中，我再对其进行详细介绍。

1.1 物理屏障

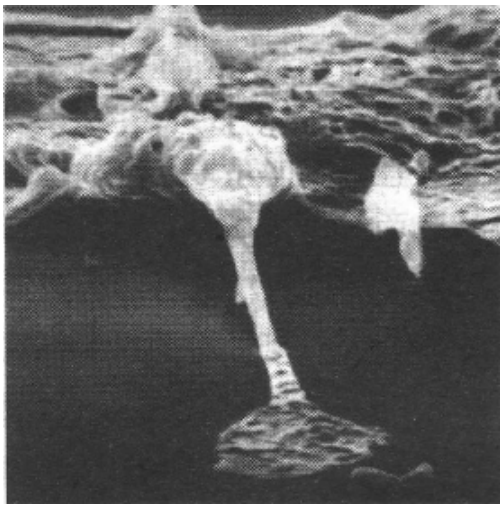
我们机体防卫病原体入侵的第一道防线就是由物理屏障组成的。虽然我们倾向于认为皮肤是机体的主要屏障，但其覆盖的面积只有 2 平方米。相反，由黏膜所覆盖的消化道、呼吸道、生殖道等，其覆盖面积达到 400 平方米，这一巨大范围亦是机体的重要屏障。对于病毒、细菌以及寄生虫等病原体，它们对机体的感染依赖于越过这些物理屏障。

1.2 先天免疫系统

任何这类的外部入侵病原体，当其越过皮肤或黏膜的屏障后，都要面对我们的第二道防线——先天免疫系统。免疫学家称此为先天是因为这一防卫似乎是所

有动物天生都具有的。这一先天系统的工作机制是十分惊人的。

假设你刚刚洗完一个热水澡，当你走出浴缸跨到地板上时，一片碎木屑扎进了你的脚趾，而那个木片上正好有许多细菌，那么在几个小时内，你就会发现脚趾上的这个被木屑扎的部位开始红肿，这表明，你的免疫系统已经开始工作了。在你的组织中正游动着一群群白细胞帮助你抗击细菌的进攻。对我们而言，组织看似完整的固体——与之相比较我们是这么大，但对一个细胞来说，组织则像一块巨大的海棉，其内的孔洞可以让单个细胞在其中自由地移动。巨噬细胞是存在于组织中的一种防御细胞，也是先天免疫系统中最著名的角色，当一个细菌进入机体组织细胞时，巨噬细胞就是这个细菌所见到的最后一个细胞。下图就是一个巨噬细胞正在吞噬细菌的电子显微镜照片。

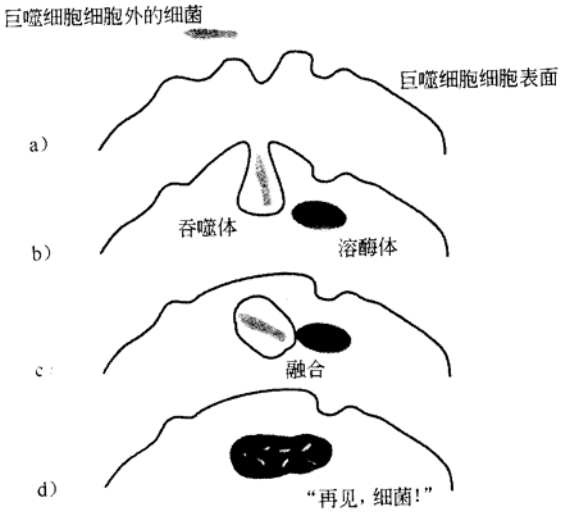


你肯定注意到巨噬细胞并不是坐等细菌主动送上门来。对，巨噬细胞是主动去抓住细菌的。因为细菌以及其他入侵病原体能够释放化学信号对巨噬细胞产生引导作用。当遇到细菌时，巨噬细胞首先是由一个称为“吞噬体”袋（小泡）吞噬细菌，这个小泡随后被转入巨噬细胞内部，并与另一个称为溶酶体的小泡融合，后者含有很强的化学物质和酶，它们能够破坏细菌。这整个过程就称为吞噬作用，下面的图示可以说明这一连续的过程。

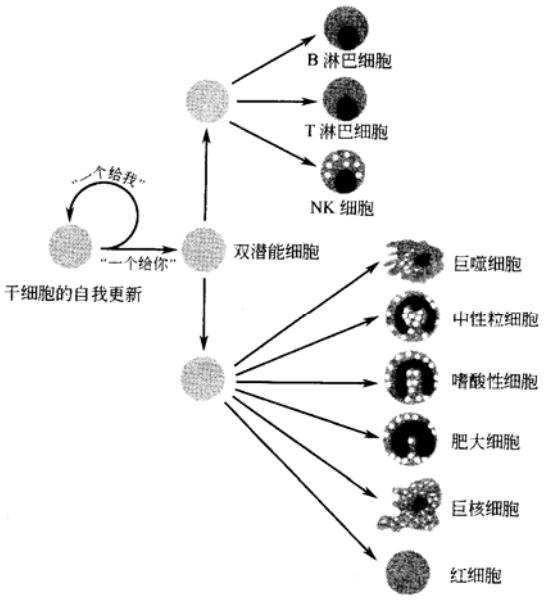
你也许会问，为什么这个细胞要称为巨噬细胞呢？我们知道“巨（macro）”意为很大，巨噬细胞显然就是一个很大的细胞。“噬（phage）”源自希腊文，其意为“吃”。因此，巨噬细胞就是一个大的猎食者。事实上，除了抵抗入侵者，巨噬细胞的功能还包括了收集组织内的垃圾，它几乎能吞噬所有的机体废物。免疫学家利用它的这个好胃口，让巨噬细胞吞进一些铁屑，然后就可以用一个小磁铁，将巨噬细胞从细胞混合物中分离出来，这的确很有用。

那么，巨噬细胞是从哪里来的呢？事实上，机体内的巨噬细胞和所有的血细胞都是在骨髓中产生的。在那里，它们来自一种能够自我更新的称之为“干细胞”的潜能细胞，干细胞可以形成所有的血细胞。这里的自我更新意为当一个干细胞生长至一定程度并分裂为两个子细胞时，它遵循“一个给你，一个给我”的原则，

从而使其中的一个子细胞可以变回为干细胞，而另外一个则可以继续变为成熟的血细胞，而当后一个子细胞成熟时，它必须选择分化成不同类型的血细胞。当然，如你所想，这种选择并非随机的，而是在严格的控制之下做出的，以保证机体具有充足的各种必需血细胞。下图表示了一些不同的细胞由干细胞分化而来。



巨噬细胞最早存在于骨髓，当其第一次离开骨髓并进入血液时，它们被称为单核细胞。在任何时间，在机体内都有大约 20 亿个这类年轻的“巨噬细胞”循环于血液中，也许听起来有些悚然，但对它们的存在，你应该感到高兴。如果没有它们的存在，机体将有很大的麻烦。通常，单核细胞在血液中的寿命平均是 3 天，在这段时间里，这些细胞可以运动至毛细血管壁的内皮细胞之间的裂缝。通过在这些卵圆形的细胞之间伸出“伪足”，单核细胞可以离开血液进入组织，并在其中成熟为巨噬细胞。一旦进入组织中，巨噬细胞就到处收集机体内的垃圾，等待机体在受伤感染病原体时履行其功能。



当巨噬细胞吞噬细菌后就释放出一些化学物质，这些化学物质可以增加流至伤口附近的血流量，导致组织发红；一些化学物质还引起血管壁细胞的收缩，使得毛细血管会向组织中渗出液体，从而导致局部的肿胀。另外，巨噬细胞释放的化学物质还会刺激伤口周围组织中的神经，递送痛觉信号至你的大脑，提醒你的局部有不正常的现象出现。

在对付细菌的战斗中，巨噬细胞还能产生称为细胞因子的蛋白质进行免疫系统不同细胞之间的相互交流。一些细胞因子可以诱导正在伤口附近毛细血管中游动的其他巨噬细胞和免疫细胞，使它们移出血液循环参加对抗正在增多的细菌。因此，由于先天免疫系统驱除入侵者的抗击战斗，使得你的感染局部很快产生强烈的炎症反应。

可想而知，对机体而言这是一项伟大的策略。由于机体巨大的面积需要防卫，因此应配备足够的“哨兵（巨噬细胞）”以巡查可能的入侵者。当这些哨兵发现了敌人，它们就送回信号，召集更多的防御者聚集到伤口部位，这些巨噬细胞能够在援兵到来之前尽其所能阻止入侵者。因为先天免疫反应中的成分如巨噬细胞，都已能够程序化地识别许多最常见的入侵病原，所以机体的先天免疫反应是如此之快，以至于整场战斗在短短数天内就可以结束。这就是为什么下周六的晚上，受伤的脚趾已完好如初，你也就可以再次泡热水澡了。

当然，在先天免疫系统中还有其他的成分，例如，与巨噬细胞一样能吞噬入侵者的其他细胞；先天免疫系统还包括补体蛋白，它们可以在细菌细胞壁上打孔；以及更加神秘的自然杀伤细胞。自然杀伤细胞能够破坏被细菌、寄生虫和病毒感染的细胞，甚至癌细胞。其神秘之处就在于它们是如何知道其所要杀灭的对象的。

1.3 获得性免疫系统

几乎 99％的动物都只需要自然屏障和先天免疫系统就足以保其安全，但对于脊椎动物（例如人类），还将有第三道防卫体系——获得性免疫系统。这个实际上能够使我们获得保护的防卫系统几乎能抵御所有的入侵病原体。

有关为什么需要这一特殊防御层次的观点多种多样。有人认为，这是因为脊椎动物太过于复杂，亦可能是因为其后代太少。甚至还有人认为获得性免疫系统是为了保护我们不受肿瘤的侵害，但我个人不同意这一观点，肿瘤更像是由生育后代后经历其他疾病的进化压力和衰老而导致的疾病。所以，获得性免疫不像是为了对付肿瘤而进化产生的，而它更像是为了保护我们和其他脊椎动物免受病毒的侵害，因为，正如你将看到的，先天免疫系统并不足以有效针对病毒的侵害。

获得性免疫存在的第一个线索来自于 18 世纪 90 年代，当时爱德华.詹纳开始给英国人种痘来预防天花病毒。那个时候，天花曾是一个严重的公共卫生问题。成千上万的人死于该病，还有更多的人因此毁容。詹纳注意到挤奶女工经常感染上一种称为牛痘的疾病，她们手上出现了类似于天花病毒引起的脓疱，然而詹纳

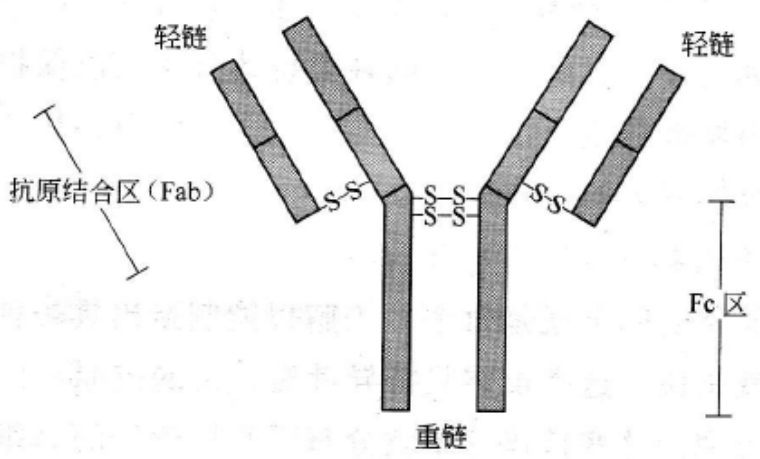
发现挤奶女工患牛痘之后，就再也不会感染上天花。

因此，詹纳决定做一个大胆的实验，他从一挤奶女工所患的牛痘病变处收集了一些脓性分泌物，并将此接种于一名叫 James Phipps 的小男孩体内。随后，当 Phipps 再次接种从天花病人的痘疱中收集的脓性分泌物时，他居然没有被感染。在拉丁语中，“Vacca”的意思是牛，由此我们得到“vaccine（疫苗）”这一词。历史通过这一事件使爱德华.詹纳成为了英雄，但我以为在那个时候真正的英雄是那个小男孩。试想一想，当一个大个子男人手持一只针管和一管脓液向你走近时，会是什么样的感觉。虽然今天是不会有这样的事了，但无论如何我们还是应该感谢詹纳这个试验的成功，因为它为我们开辟了一条免疫接种的道路，从而挽救了无数人的生命。

但应该强调的是，预防天花的疫苗接种仅仅能够保护机体抗击天花病毒或与其非常相近的病毒（如牛痘病毒）的感染。Phipps 仍然可能患腮腺炎、麻疹以及其他的疾病，这就是获得性免疫系统的典型特征——它所获得的抵抗力仅针对特异的入侵病原体。

1.3.1 抗体和 B 细胞

最终，免疫学家确定了对抗天花的免疫力是由于循环于免疫个体血液中的一类特定蛋白，这类蛋白被命名为抗体，而诱导这些抗体产生的物质则被称为抗原。在上述例子中，抗原就是牛痘病毒。下面的示意图中表明了原型抗体，免疫球蛋白 G（IgG）的基本结构。



如图中所示，一个 IgG 抗体分子是由两对不同的蛋白组成——重链和轻链。由于这个特定的结构，每个抗体都具有两个特定的“手臂”（Fab 区域），它们可以结合抗原，在血液中，IgG 占所有抗体的 75%，另外还有 4 种其他类型的抗体，即 IgA、IgD、IgE 和 IgM。所有这些抗体都是由 B 细胞产生，B 细胞是一类白细胞，其源于骨髓，然后成熟为被称为“浆细胞”的“抗体工厂”。

除了能以其手臂结合抗原外，抗体分子的恒定区域（Fc）——“尾”——能够与受体（Fc 受体）结合，这些受体存在于诸如巨噬细胞之类的细胞表面。实际上，抗体的 Fc 区的特异性结构决定了抗体的类型（如 IgG、IgA 等）、其在免疫系统中将结合的细胞以及其发挥的功能。

每一个抗体结合一个特定的抗原，因此，要能够结合众多各不相同的抗原，就需要许多的各不相同的抗体，那么如果我们要利用抗体保护机体免受可能面临的每一种入侵者的侵袭，我们需要多少种不同的抗体呢？对此，免疫学家做过粗略的估计，其结果是需要一亿个抗体分子。因为抗体分子中结合抗原的部位是由一个重链和一个轻链组成，这就意味着需要 10000 个不同的重链分子和 10000 个不同的轻链分子混合匹配，才能在理论上得到一亿个不同的抗体分子。但是人类细胞中总共仅有 40000 个基因，如果每个重链和每个轻链都需要不同的基因来编码，那么一半的基因将用于制造抗体分子，这可能吗？瞧，我们已经遇到大问题了。

1.3.2 抗体多样性的产生

对 B 细胞如何产生足够数量不同种类抗体分子，以保护机体抵御所有病原的解释有二部分组成：其一称为克隆选择原则；其二是组合设计的原则，亦就是抗体基因的构建方式。

1.3.2.1 克隆选择

克隆选择原则实际上就是每个 B 细胞仅能制造出具有一种抗原结合区的抗体分子，也就是说，这类抗体只特异针对特定的抗原，该抗原被称为这类抗体的同源抗原。这些抗体分子就分布于其所产生的 B 细胞表面，而通过这些抗体分子即 B 细胞受体（BCR），B 细胞即可以识别存在于细胞外的同源抗原。众所周知，细胞通常都是依靠横跨于细胞膜上、类似天线一样的受体来感知外界的变化，也就是利用受体分子识别外界的特定分子，并依赖于由这个受体导入的信号而做出相应反应。也就是这样，细胞能感知其生存的外界环境并对环境做出反应。每个 B 细胞表面都具有上千个 BCR 分子，但在特定的 B 细胞上所有这些受体都只识别相同的同源抗原。

当 B 细胞受体与同源抗原结合之后，B 细胞即被激活，体积增大并分裂成两个子代细胞，这即是免疫学家称为“增殖”的过程。两个子代细胞继续分裂成为 4 个细胞，如此继续，每个细胞生长和分离的周期大约是 12 小时，这一增殖期通常可以持续一周。在此期末，将产生大约有 20000 个完全一样的细胞所组成的克隆，其中每个 B 细胞表面具有能识别相同同源抗原的受体。这个克隆中的大多数成员将最终成熟为浆 B 细胞，它们即可以产生大量的抗体并释放到血液和组织中。

简而言之，一个 B 细胞可以识别它的同源抗原，识别后的 B 细胞即被选择

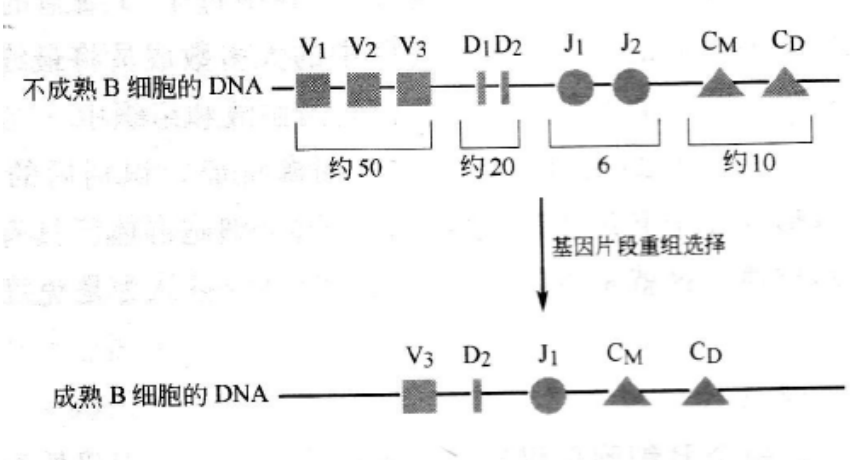
增殖以形成一个 B 细胞的克隆群体，这个细胞群体所具有的受体均能识别相同的抗原。这就是克隆选择原则，它已经被认为是免疫学的主要概念之一。

1.3.2.2 组合设计

如上所述，每个 B 细胞仅仅制造一种抗体，由此我们仍然面临着如何产生 1 亿个不同的 B 细胞，以便当需要时，根据保护机体的需要产生抗体，这个问题最终于 1977 年被 Susumu Tonegawa 解决，为此他获得了诺贝尔奖。当 Tonegawa 开始研究这个难题时，一个公认的定理是机体中的每个细胞的 DNA 都是相同的，这定理有很清楚的事实证明，因为在卵子受精后，卵子中的 DNA 被复制，这些副本继之传给子代细胞，在那里，它们又被继续复制，并再次传给下一代的子代细胞，如此继续。因此，除了在复制过程中出现错误之外，机体的每一个细胞自始至终都具备与受精卵相同的 DNA。但是，Tonegawa 假设尽管上述过程一般来说是正确的，但可能存在着许多例外。他认为机体内所有的 B 细胞都开始于一套相同的 DNA，但当这些细胞在成熟的过程中，编码抗体的基因可能发生了改变，而这些改变可能足以产生我们所需的 1 亿种不同的抗体。

Tonegawa 决定通过比较成熟 B 细胞与不成熟 B 细胞种编码抗体轻链的 DNA 序列来验证自己的假设。的确如此，他发现这些来自成熟 B 细胞与不成熟 B 细胞编码轻链的基因序列是不同的。而这种差异以一种非常有趣的方式来表现，这就是 Tonegawa 和其他人所发现的，成熟 B 细胞中的抗体基因是通过组合设计来形成的。

在每一个 B 细胞中，编码抗体重链基因的染色体具有 4 种类型 DNA 元件（基因片段）的多个拷贝存在，这 4 种片段分别称为 V、D、J 和 C。而每一种片段的每一个拷贝之间可有一定的差异。例如，在人类 B 细胞中，V 片段大约有不同的 50 余种，D 片段大约有不同的 20 余种，J 片段大约有不同的 6 种等，而每一个 B 细胞就是通过选择（或多或少是随机的）每类片段中的一种并将它们组合在一起，以组装一个成熟的重链基因，其方式如下图示意。



这种用于产生多义性的混合排列的方式在此以前已被人们所了解，例如人类

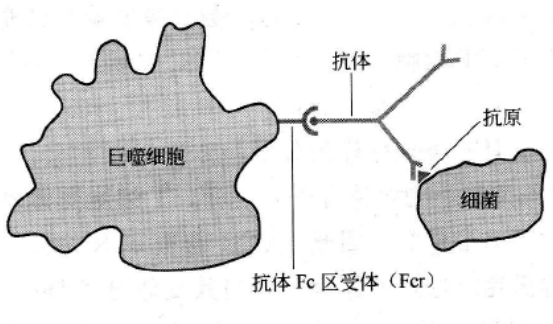
细胞能利用 20 种不同的氨基酸通过混合排列的方式产生数目巨大的不同蛋白质分子。在产生遗传多样性方面，一个个体从其父母亲所继承的染色体通过混合排列的方式，形成了一套染色体进入其卵子或精子细胞中，造物主一旦得到了一个好的设想，就会不断地使用它，而组合设计是造物主的最佳设想之一。

编码抗体分子轻链的基因是由选取不同基因片段再加以组合从而构成的。因为具有如此众多的不同基因片段可供混合排列，所以大约可以产生 1 千万个不同的抗体——这似乎还不够。因此，为了实现更丰富的多样性，当基因片段组合在一起后，还会有额外的 DNA 碱基插入或去除。加上这种结合多样性，产生 1 亿种不同的 B 细胞并制造各种不同的抗体，应该就没有什么问题了。这种利用组合设计和结合多样性的神奇方式，仅需要少量的基因片段（大约 300 个），即可以产生难以置信的抗体多样性。

1.3.3 抗体的功能

令人感到兴趣的是，尽管抗体在机体防御外来病原入侵方面有着重要的意义，但它们并不会杀灭任何这类病原。它们的工作只是给入侵病原植入一个“死亡之吻”，亦就是对病原给予一个要予以消灭的标记。因此抗体仅仅做到鉴别入侵病原的工作，而让其他的成分来做下一步消灭病原那些又累又脏的粗活儿。

我们常见的病原多是细菌和病毒。抗体能结合这两类病原，并将其标记为消灭的对象。免疫学家常说抗体能够“调理（opsonize）”这些病原。这个词来源于德语，意为“为吃某物做准备”。我个人的看法，这个词等同于“修饰”，如下图所示，抗体可以结合细菌或病毒的多个部位，从而修饰其表面。因而，当抗体调理细菌或病毒时，抗体分子是以它们的 Fab 区域与病原结合，留下它们的 Fc 端以便与细胞如巨噬细胞表面的 Fc 受体结合。这实际上在病原和吞噬细胞表面之间形成了一个类似桥梁的联系，使得病原与细胞接近，从而利于细胞对其的吞噬（即吞噬作用的发生）。



事实上，这个过程中更为巧妙的地方还在于：当一个吞噬细胞的 Fc 受体结合了已对病原体产生调理作用的抗体分子时，这吞噬细胞的胃口就会大大增加，使随后的吞噬作用更为有效。

当出现病毒的入侵时，抗体还能发挥更多的重要作用。我们知道，病毒是一

种依靠结合于细胞表面特定受体分子而进入细胞的寄生物，当然，病毒所结合的受体并非机体专门为它们的入侵所设。这些受体是正常的受体，就像 Fc 受体一样，它们具有正常的生理功能，但病毒在进化中学会了利用这些受体为自己提供方便。一旦病毒进入细胞后，它们就利用细胞内的合成机制大量复制自身，产生的子代病毒破坏细胞而逸出，有时会杀死细胞而感染其他相邻细胞。作为抗体功能的一部分，它能与细胞外的病毒结合，从而阻止病毒进入细胞或阻止其进入细胞后的复制增殖。因此抗体的这种特性就称为中和作用，而具有这种结合能力的抗体就称为中和抗体。例如，某些中和抗体可以结合病毒与细胞受体结合的特定部位，从而阻断病毒在细胞表面的“停泊”，当出现这种现象时，病毒就被“晾在细胞外面”，也就是被抗体调理而准备接受下一步吞噬细胞的吞噬了。

1.3.4 T 细胞

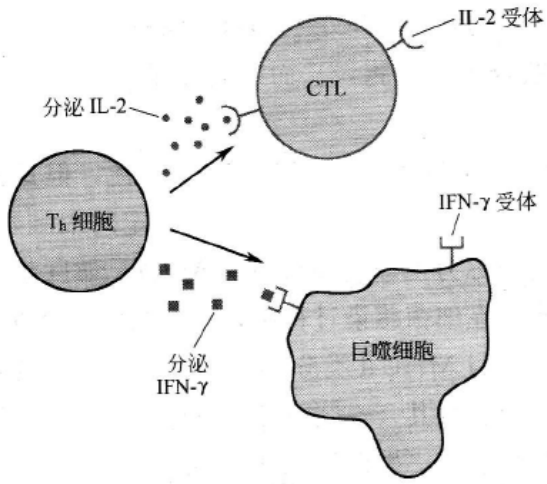
虽然抗体能够标记病毒，使其易于受到吞噬并降解，并能阻止病毒感染细胞，但在抗体防御病毒的功能中也存在缺陷——一旦病毒进入了细胞，抗体便不能与之结合，经过病毒将安然无恙地在细胞内复制成千上万的子代病毒，造物主早就意识到了这个问题，并且找到了解决这一问题的手段，她创造了获得性免疫系统团队中另一成员，即著名的“杀伤性 T 细胞”。

在人体内，T细胞约有 10^{12}个，这一数量级概念已充分提示了其重要性。从形态上看，T细胞与B细胞很相似，实际上，即使在显微镜下免疫学家也无法将二者区分开来。而且与B细胞一样，T细胞也产生于骨髓，并在其表面上具有类抗体样的分子，称为T细胞受体（TCR）。TCR也是通过混合排列及组合设计的策略形成的。因此TCR也和BCR一样具有多样性。另外，T细胞也遵循克隆选择的原则，即当其受体分子与同源抗原结合时，会导致T细胞的增殖以形成一个具有抗原特异性的T细胞克隆。完成这一克隆增殖过程大约持续一周，因此和抗体反应一样，T细胞反应较慢但具有特异性。

尽管 T 细胞和 B 细胞之间有很多相似之处，但二者也有许多重要的差异。如 B 细胞在骨髓中发育成熟的，而 T 细胞则在胸腺中发育成熟。另外 B 细胞产生的抗体可以识别有机分子，但 T 细胞仅仅识别蛋白质抗原。再有，B 细胞能以抗体形式释放出其受体，而 T 细胞受体则是紧贴于 T 细胞表面的。最重要的是，B 细胞可以自己识别抗原，而 T 细胞则象一位英国绅士，仅仅识别那些被其他细胞提呈给它的抗原分子。下面我将机体解释这一点。

T 细胞可以分为 3 类，即杀伤性 T 细胞（通常也称为细胞毒淋巴细胞，即 CTL）、辅助性 T 细胞和调节性 T 细胞。杀伤性 T 细胞是可以摧毁病毒感染细胞的强有力武器，其杀伤过程是通过与特异性的靶细胞接触，使靶细胞启动自杀程序。这种“辅助自杀”的方式是针对那些已经感染了细胞的病毒的最有效杀伤方式，因为当病毒感染的细胞死亡之时，其中的病毒也就随之消灭了。

第二种类型的 T 细胞，即辅助 T 细胞（Th）。可以形象地说，Th 细胞的作用有如免疫系统这支球队中的四分卫。它通过分泌我们称之为细胞因子的一类蛋白质分子而起到核心的作用，细胞因子对免疫系统中的其他细胞具有显著的作用。通常，这些细胞因子被称为如白介素 2、干扰素γ之类，它们的功能将在后面具体讨论，在这里，我们必须清楚认识到 Th 细胞是“细胞因子工厂”这一事实。



第三种类型的 T 细胞——调节 T 细胞，目前还非常神秘。免疫学家研究这类细胞非常困难，其部分原因在于它们独特的表面标志还没有搞清楚，因此无法方便地将这类 T 细胞从其他 T 细胞群体中分离出来。一般认为，调节 T 细胞可以协助调控其他类型 T 细胞的功能，但它们如何做到这一点尚不清楚，因为目前还很难对调节 T 细胞具体机制下定论。

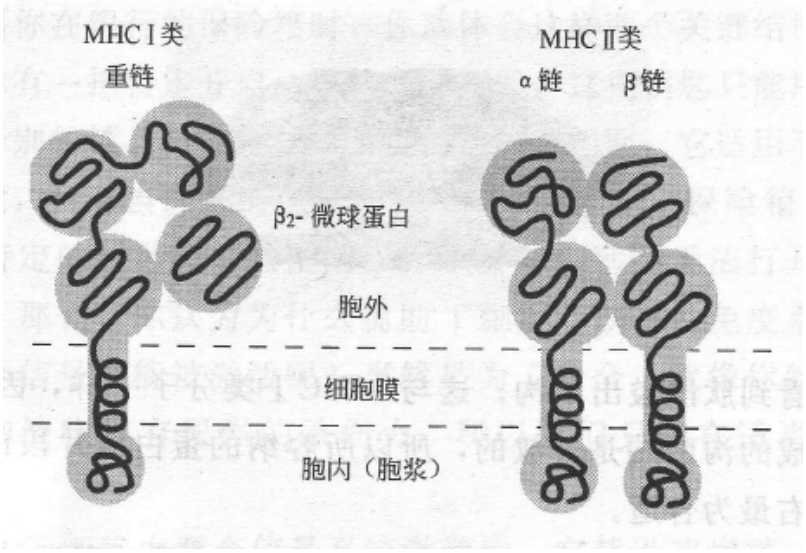
1.3.5 抗原的提呈

需要特别阐明的是抗原如何提呈给 T 细胞。已经证实称为主要组织相容性复合物（MHC）蛋白在抗原提呈过程中执行“提呈”的作用，而 T 细胞则是用其受体来分析确认所提呈的抗原。如你所知，“histo”意味着组织，主要组织相容性蛋白除了作为提呈分子外，还与器官移植过程中的排斥反应相关，实际上，当你听到某位肾衰竭患者在等待一个匹配的肾脏时，就意味着移植手术中的供体和受体的 MHC 分子应试图相配。

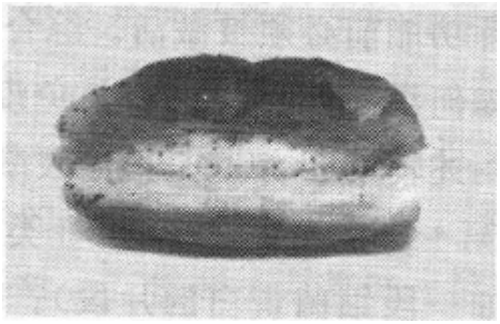
MHC 分子有两种类型，通常称为 MHCⅠ类和 MHCⅡ类。其中 MHCⅠ类分子在机体大多数细胞表面都有分布，但量的差异幅度很大，它们的功能就像一块告示牌，能通知杀伤性 T 细胞在其他细胞内有什么变化发生。例如，当一个人体细胞被病毒感染后，病毒蛋白质的片段就可以装载到 MHCⅠ类分子上，然后转移到被病毒感染细胞的表面。通过侦测到展示在 MHCⅠ类分子上的这些蛋白质片段，杀伤性 T 细胞用其受体结合这个细胞，从而确定该细胞已被病毒感染而应加以消灭。

MHCⅡ类分子也发挥一种“告示牌”的功能，但这一功能主要是针对辅助 T 细胞的激活。在机体中，只有某些特定的细胞才能制造 MHCⅡ类分子，这些细胞被称为抗原提呈细胞（APC）。如巨噬细胞就是一种优秀的 APC。在细菌感染过程中，巨噬细胞将会吞噬细菌，将消化了的细菌蛋白片段与 MHCⅡ类分子结合，并将此复合物形式的分子展示在巨噬细胞表面。通过其 T 细胞受体的识别，辅助 T 细胞可扫描到巨噬细胞上 MHCⅡ类分子上的新的细菌感染的信息。综上所述，MHCⅠ类分子可以在细胞内出现某种异常时向杀伤性 T 细胞发出警报，而 MHCⅡ类分子则在 APC 表面展示在细胞外出现的异常向辅助性 T 细胞提供信息。

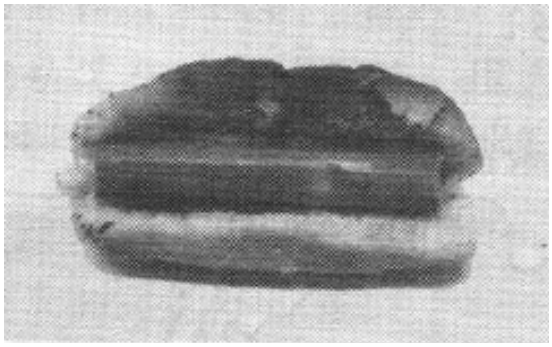
从下图可见，尽管是 MHCⅠ类分子是由一条长肽链（称为重链）和一条短肽链（即β2-微球蛋白）所组成，MHCⅡ类分子是由两条长肽链（即α链、β链）组成，但是这两类分子还是非常相似的。



当然，我知道从这样的平面图中难以显示这些分子的真实形状，因此，我将用几个直观的图像来示意。下图是从 T 细胞受体的视点显示了一个空的 MHC 分子，你可以看到 MHC 分子中有一个大沟可以容纳蛋白质片段。

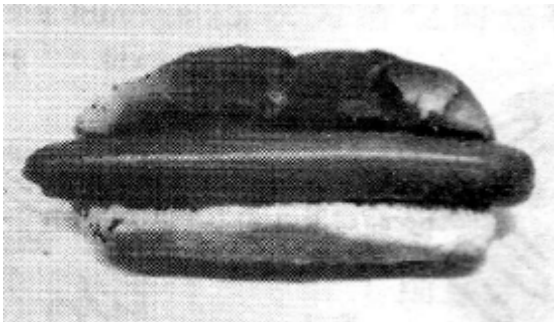


而下图是填满了蛋白质片段的 MHCⅠ类分子。



我说这是 MHCⅠ类分子，是因为肽段刚好填满了沟。已证实 MHCⅠ类分子所形成的沟两端是封闭的，因此蛋白质片段必须刚好约为 9 个氨基酸才能填入其中，而 MHCⅡ类分子则不同于此。

你可以看到肽段溢出了沟。这与 MHCⅠ类分子一样因为 MHCⅡ类分子所形成的沟两端是开放的，所以所容纳的蛋白质片段的长度在 15 个氨基酸左右最为合适。

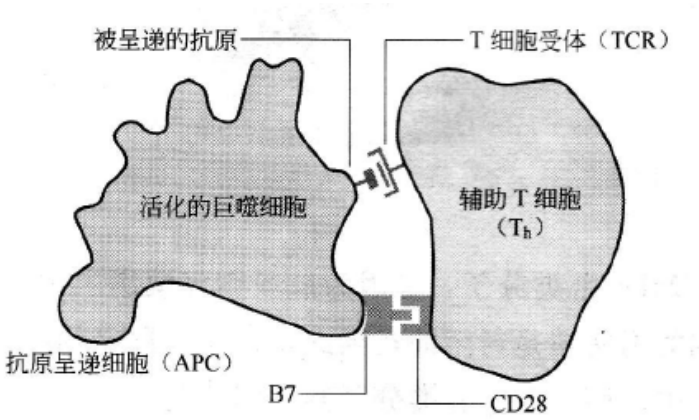


MHC 分子形成的结构类似于小圆面包，而蛋白质片段类似于其中所夹的维也纳小香肠。如果你假想我们机体的细胞在其表面存在一个个热狗，你就不会再对抗原的提呈而感到困惑了。抗原的提呈与上面的图示完全一致。

1.3.6 获得性免疫系统的激活

由于 B 细胞和 T 细胞是如此具有潜力的武器，造物主特地设置获得性免疫系统在其发挥功能前必须被激活。综合看来，B 细胞和 T 细胞都称为淋巴细胞，它们如何激活的过程也就是免疫学中的关键问题之一。为介绍这个概念，我将阐述辅助 T 细胞是如何被激活的。

辅助 T 细胞激活的第一步是识别被 MHCⅡ类分子展示在 APC 表面的同源抗原，但是仅对提呈抗原的识别是不够的，激活还需要第二个关键信号。第二个信号是非特异性的（对所有抗原均为相同），它涉及到 APC 表面的一个蛋白质分子（B7），当其与辅助 T 细胞上的相应受体（CD28）结合时，就形成了第二个信号。



当你使用你在银行的保险箱时，你就体会这样两个关键结构形成的系统的实例。你有一把特定开启该保险箱的钥匙，这把钥匙只能用于开这把锁，而不能开别的锁。而银行职员则提供第二把钥匙，它适用于所有的保险箱，很显然，只有当两把钥匙同时插入保险箱锁中，保险箱才能开启，单独使用你特定的钥匙或单独使用银行职员的钥匙都无法打开，需要同时使用两把。那么，你认为为什么辅助 T 细胞和获得性免疫系统的其他细胞要两个信号才能被激活呢？当然是为了安全，就象你的银行保险箱，因为这些细胞具有很强的杀伤力，所以它们只能在适当的时候被激活。

一旦辅助 T 细胞由两个信号系统激活后，它就迅速增殖，形成一个能够识别相同抗原的由许多辅助 T 细胞组成的克隆。随后这些辅助 T 细胞随之成熟，形成能够产生细胞因子以引导免疫系统反应的功能细胞。

1.3.7 次级淋巴器官

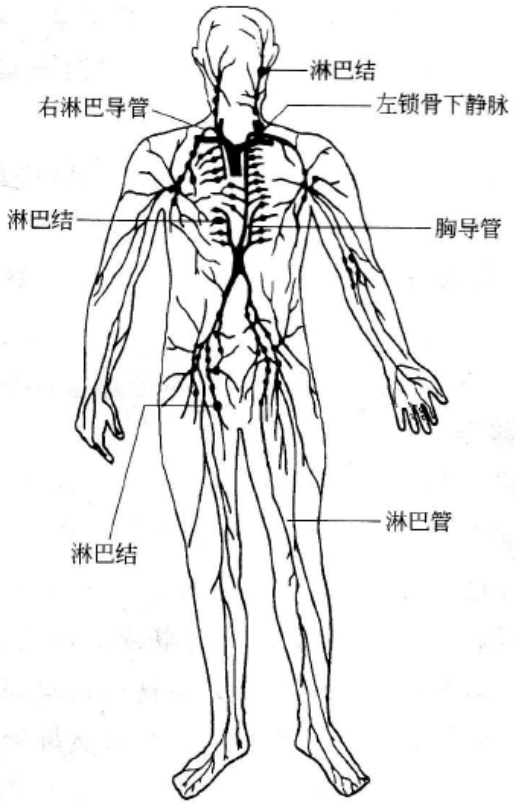
如果你曾想过获得性免疫系统是如何在病原攻击时被激活的，你有可能开始怀疑这是否会发生，因为对于一个特定的入侵病原，必须被带有相应特异性的 TLR 识别，而为了这些 T 细胞被激活，它们必须与“看见”入侵病原的那个 APC 保持联系。假定这些 T 细胞和 APC 分布于全身各处，在侵袭结束前这一情况可能不会发生。幸运的是，为使这样一种系统工作成为可能，造物主设计了“次级淋巴器官”，其中最为我们熟知的即是淋巴结。你可能对此还不太了解，下面我将简单地对其做一解释。

在你的家中具有两套管道系统，一套从户外引入，并经所需的水龙头而供人所需，这套系统是具有压力系统，压力由户外的水泵所产生，而另外一套系统则是排水管道系统，包括水池的排泄管，淋浴、卫生间的排泄管道。这套系统没有压力，其中的水是借助重力而流入下水道。二者的相互联系之处，就是废水的再循环过程。

人体中的管道系统与此非常类似，人体具有一套压力系统即心血管系统，其中血液由心脏泵向全身。但是人体还有另一套管道系统——淋巴系统，该系统是

无压力的，其中引流的是由血管壁渗入组织中的液体，即淋巴液。若没有这套系统，我们的组织就会充满了液体，我们看起来就会像“面团宝宝（Pillsbury Doughboy）”一样，幸运的是，淋巴系统将身体组织中的淋巴液集于淋巴管中，在肌肉收缩的影响下，通过一系列具有单向流动瓣膜的淋巴管，汇集于躯体上部，并再进入血液之中。在这张图中，你可以看到淋巴液在最终回到血液的过程中，经过了许多这一系统的中间站，即淋巴结。

人体中有数以千计的淋巴结，它们的大小不一，有的很小，有的很大犹如蚕豆。入侵的病原如细菌、病毒等，可以由淋巴液带到临近的淋巴结，另外，已经在组织中摄取了外源抗原的 APC，亦常集中于淋巴结来执行提呈任务。同时，T 细胞、B 细胞则从一个淋巴结移到另一个淋巴结，寻找那些同源抗原。因此，淋巴结实际上发挥了一种“约会酒吧”的功能，在这里，T 细胞、B 细胞、APC 以及某些抗原为了交流和激活的目的汇集在一起。在淋巴结这样一个小小的环境中，这些细胞和抗原分子相遇，的确是造物主通过增加它们相互作用的概率而有效激活获得性免疫系统的手段。



1.3.8 免疫记忆

在 B 细胞和 T 细胞激活、增殖形成具有相同抗原特异性的克隆以及最终战胜入侵病原之后，它们大多数都将死亡，这是一件好事，因为我们不需要让衰老的 B 细胞和 T 细胞塞满了我们的免疫系统。但另一方面，少量具有特定识别能力的

B 细胞和 T 细胞存留在体内也是一件好事，以防相同的病原再次入侵机体，从而避免了获得性免疫系统的再次从头启动。实际上，免疫系统也正是这样做的。而这些剩余残留者的 B 细胞和 T 细胞通常被称为记忆细胞，它们的数量较原初的 B 细胞和 T 细胞多，并且更易于激活。最为免疫记忆的结果，获得性免疫系统能够在第二次类似病原攻击时迅速产生反应，从而使机体不再出现感染的症状。

1.3.9 自身耐受

正如前面所说的，B 细胞受体和 T 细胞受体所具有的多样性，使得它们能够识别如何入侵的病原。但这将引发一个问题，这就是因为这些受体具有这样的多样性，它们其中的某些肯定会识别我们的自身分子，如那些组成我们细胞的分子，还有循环在血液中的某些蛋白质如胰岛素之类，如果这样的情况真的发生，那我们的获得性免疫系统就将攻击我们自己的身体，并且我们将死于自身免疫病。幸运的是，机体形成了各种方法教会 B 细胞和 T 细胞懂得辨别我们的自身增殖与入侵病原 。有关淋巴细胞如何在某些信号的调节下对自体分子表现一种耐受性的机理还有待于进一步深入了解，而且一旦这个重要问题得以阐明，那发现者定能好的诺贝尔奖，不过，尽管这一机理尚有待研究，但可以认为，使 B 和 T 细胞在自身耐受过程中受到调节的过程肯定是由十分严格的系统操纵的，因为免疫系统攻击自身而导致的自身免疫病发生率相对总的群体而言毕竟是十分低的。

1.4 先天免疫系统与获得性免疫系统的比较

现在你已经了解了一些主要的队员，我将强调在先天免疫与获得性免疫“队伍”间存在的差异。理解这些差异是理解免疫系统如何工作的关键。

假如你在城里，有人偷了你的鞋，你渗出寻找一家可以再买一双鞋的店，你发现的第一家鞋店具有款式多样、花色各异、大小不一的鞋，并且店家服务周到，能够为你提供完全满足你要求的鞋。但当你付款时，你却被告知你必须等待一周或甚至两周的时间，因为这家鞋店专门为顾客需求定做鞋，需要时间。但你现在马上需要鞋！你是赤脚的，在拿到定做的鞋之前你至少应该在你脚上穿上些什么东西。于是他们把你送到了对面街的鞋店，这里具有大多数所需的大众尺码和式样，因此你能够找到一双立刻解决问题的鞋。

这个过程像极了先天免疫系统和获得性免疫系统工作的情况。先天免疫系统的主要成分，如巨噬细胞，已经在机体中列阵以待，可以抗击少量我们日常可能遇到的入侵病原。多数情况下，先天免疫系统足以有效而快速地应对之类入侵病原，以至于获得性免疫未被激活。然而在某些情况下， 也可能无法抵御入侵病原，而必须由获得性免疫系统才能完成对入侵病原的消灭。这就需要一段时间，因为虽然获得性免疫系统的 B 细胞和 T 细胞能够消灭几乎所有病原的大量攻击，但这些武器必须特殊定做。与此同时，先天免疫系统将尽其力将入侵病原控制在

感染局部，以帮助机体度过难关。

1.5 先天免疫系统的规律

就在不久以前，免疫学家还认为先天免疫系统的唯一功能仅仅是为在获得性免疫系统启动期间提供对入侵病原的快速反应。然而目前已经清楚，先天免疫系统所能做的远远多于此。

获得性免疫系统的受体具有如此之多的多样性，以至于它们可以和自然界几乎所有的蛋白质分子作用。但是，获得性免疫系统却无法确定哪些蛋白质分子对机体是危险的，而哪些又是无害的。所以获得性免疫系统是如何区分谁是朋友，谁是敌人的呢？答案是这依赖于先天免疫系统所做的判断。

与获得性免疫系统受体所表现的多样性相反，系统免疫系统的受体则主要用于检测一些我们日常生活中遇到的常见病原，例如病毒、细菌、真菌以及寄生虫等。另外，先天免疫系统的受体也能检测到一些被特殊的病原（如一种新的病毒）所破坏的细胞。总而言之，先天免疫系统能够感知危险并激活获得性免疫系统。

因此从某种意义上讲，先天免疫系统是开启获得性免疫系统对入侵病原特定反应的枢纽，但深入地看，先天免疫系统除此之外的实际功能要多的多。它能够收集来自入侵病原的各种信息并加以 2 整合分析，做出相应的程序化反应计划。随后将这样一个程序化的反应计划传递给获得性免疫系统，告诉后者在下一步的特异性反应中，应该应用何种武器（B 细胞还是杀伤性 T 细胞），以及这些武器应该在机体的哪些部位使用。因此，如果可以把辅助 T 细胞当作获得性免疫系统这支球队的四分卫，那么先天免疫系统则可以认作是整个机体免疫系统的教练了。它能够寻找确定敌方，制订作战计划，并指派信使通知四分卫去进行具体行动。

1.6 结语

到此，我们可以结束对有关免疫系统的基本概述了，这些简单的介绍应该给你一个有关免疫系统工作的基本概念了。在接下来的六讲中，我们将逐一对先天免疫系统及获得性免疫系统中的重要部分给予重点的个别介绍，并着重介绍这些组分在什么地方，以什么方式和其他成分产生相互作用，从而使这个系统的功能得以最佳发挥。在最后两讲中，我们将介绍免疫系统在疾病的具体过程中所发挥的作用。

2. 先天免疫系统

一直以来，大多数免疫学家都不十分重视先天性免疫系统，也许因为获得性免疫系统更为令人兴奋，然而，对获得性免疫系统的也就已经使先天性免疫系统的作用得到了新的认识，其作用不仅是快速反应的第二屏障，而且还是获得性免疫系统的激活剂和控制者。

如果设想一下细菌感染不受控制时可能发生的事情，就不难理解先天性免疫系统对普通入侵者作出快速反应的重要性了。假设你的浴盘碎片刚好把一个细菌带入你的组织。正如你知道的，细菌的繁殖是非常快的。实际上，单个细菌每30 分钟倍增，在一天内就能繁殖大约 100 万亿个细菌。如果你培养过细菌，你就知道含有 1 万亿个细菌的 1 升培养基是如此稠密，以至于你的视线不能看穿它。因此单个细胞增殖 1 天就能产生约 100 升的稠密培养物。然而不要忘记你的血液总量大约只有 5 升，你就可以理解未受抑制的细菌感染对人所能造成的危害了。如果没有快速反应的先天免疫系统包括补体蛋白，我们将会面临很大的麻烦。

先天性免疫系统包括补体蛋白，专职吞噬细胞和自然杀伤细胞。我们将从补体系统开始讨论。

2.1 补体系统

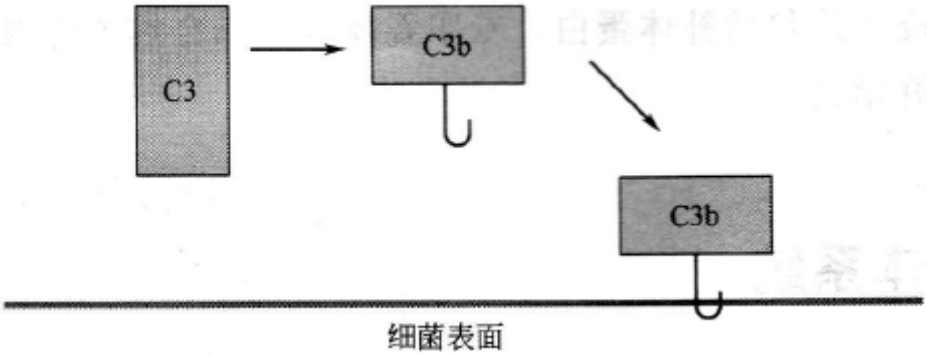
补体系统由大约 20 种不同蛋白质造成，这些蛋白质通过共同作用来消灭入侵者并把信号传递给参与进攻的其他免疫系统成员。补体系统是一个非常古老的免疫系统，即便是进化了约 7 亿年的海胆都已经具有了补体系统，对人类而言，在胎儿发育的前 3 个月补体蛋白就开始合成了，因此，很显然在孩子出生前机体就已经准备好了这个重要系统。事实上，很少有婴儿生下来就有补体蛋白的缺陷，而补体蛋白缺陷的孩子在死于感染前就很难存活。

当我第一次接触到补体系统时，我认为它很复杂，难以理解。但当我深入研究时，我开始认识到，它其实是非常简单，也是如此美丽。就像免疫系统种的其他组分一样，补体系统在发挥作用前必须激活，补体激活的途径有 3 条。第一条是所谓的经典途径，依赖于抗体的激活，这一途径我们将在后面讨论。补体系统作用的方式不依赖于其激活的途径，因此其后讨论抗体依赖的激活途径不会影响你对其他系统的理解。

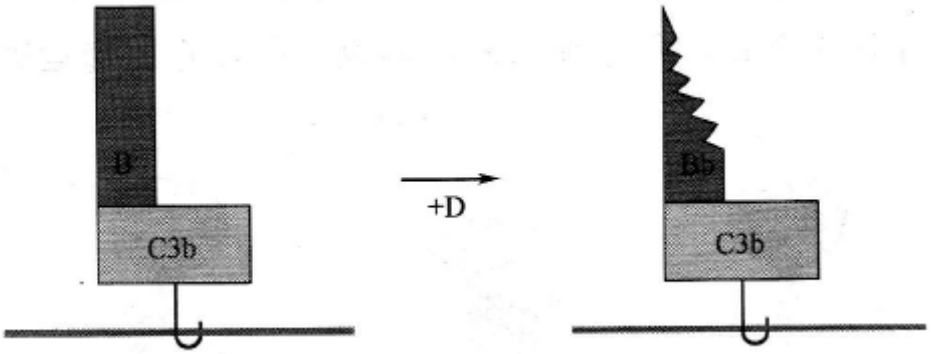
补体激活的第二条途径称为旁路途径，虽然作为一个进化学术语，旁路途径源于经典途径之前，但免疫学家还是把抗体依赖的系统称为经典，仅仅因为它是第一个被发现的。直到最近，免疫学家还认为这是补体系统能被激活的仅有的两条途径。然而，现在已经发现了第三条途径，即凝集素激活途径。

2.1.1 旁路途径

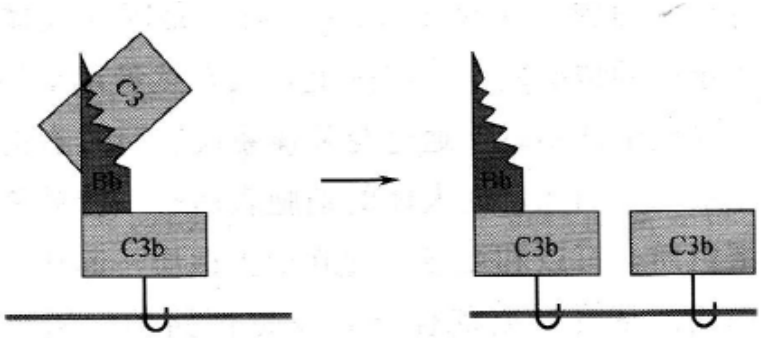
构成补体系统的蛋白质主要由肝脏合成，而在血液和组织种存在的浓度较高。最丰富的补体蛋白是 C3，在人体内，C3 分子可被连续降解成两个较小分子的蛋白质。由这种自发切割产生的蛋白质片段之一的 C3b，是非常有反应性的，并能和两种常见的化学基团（氨基或羟基）结合。由于许多构成入侵者表面（如细菌的细胞壁）的蛋白质和糖类都有氨基或羟基，因此这些小 C3b 就有许多靶分子。



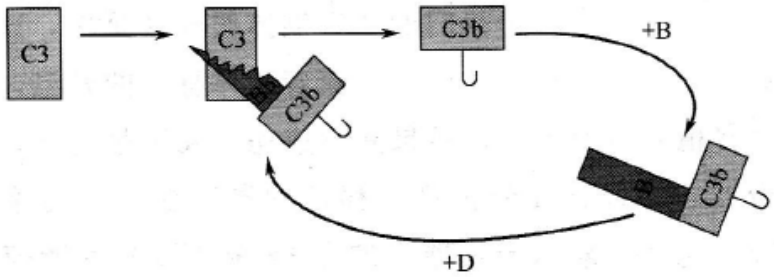
如果 C3b 在大约 60 微秒内不能和这些化学基团种的一种发生反应，它就通过和一个水分子结合而被中和，“游戏”也就因此而结束。因此，为了能使补体连锁反应得以持续，自发裂解 C3 分子必须接近细胞表面。一旦 C3b 稳定结合于细胞表面，另一个补体蛋白——B 就裂解到 C3b 上，随后补体蛋白 D 参与反应并切下一部分 B，从而产生 C3Bb。



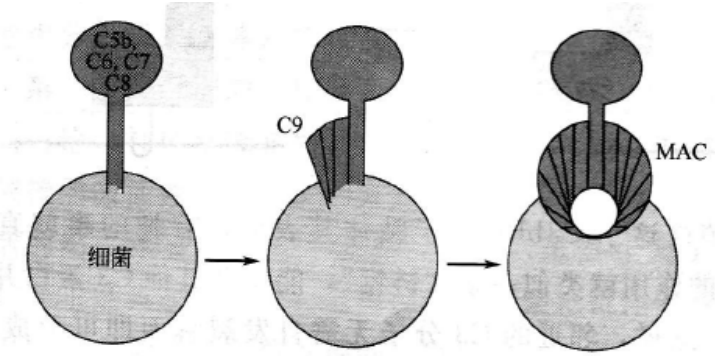
一旦细菌被这个 C3Bb 分子粘住其表面，有趣的事就真正开始了，因为 C3Bb 的作用就类似一条“链锯”，能切开其他 C3 蛋白并把 C3 蛋白转变成 C3b。这样邻近的 C3 分子无需自发裂解而即可形成 C3b，因为 C3Bb 分子（称为“转化酶”）能非常有效地行使上述职责。并且一旦其他的 C3 分子被裂解，其产生的 C3b 也能和细菌表面的氨基或羟基结合。



这个过程一直持续，不久就会有大量 C3b 分子粘附到靶细胞表面，而每个 C3b 都能形成一个 C3bBb 转化酶，从而能切开更多的 C3 分子。正如你看到的，所有这些粘附和切割形成了一个正反馈环路，并且整个过程就像滚雪球般扩大。



一旦 C3b 结合至细菌表面，补体级联反应就能进一步进行。C3bBb 链锯也能切开另一个补体蛋白——C5 的一部分，切割产物 C5b 能和其他补体蛋白（C6，C7，C8 和 C9）结合形成膜攻击复合物（MAC）。为了形成这种结构，C6，C7，C8 和 C9 要形成一个“”主杆（stalk），把复合物锚定在细菌细胞壁上。然而 C9 蛋白加入该复合物形成一个通路，在细菌表面打开一个孔。一旦细菌表面形成了孔，它的噩运就开始了！



现在，你可能会感到疑惑：既然这些手榴弹会遍地开花，为什么补体系统不在我们自己的细胞表面形成 MAC？答案是因为人体的细胞装备了许多防护设施防止这种情况发生。实际上，机体是如此担心补体系统的异常反应，以至于她不得不通过与补体系统自身具有的蛋白等量的蛋白质来控制补体系统。例如，在人体的细胞表面有一种被称为衰变加速因子（DAF）的蛋白质，可以和血液中其他蛋白质一起作用，加快转化酶 C3Bb 的分解作用。补体片段 C3b 也能被血液中

的蛋白质修剪成一个无活性的结构，存在于人体细胞表面的酶也可以加速这种修剪作用，其他细胞表面蛋白如 CD59（也称保护素，protectin）在 MAC 钻孔之前就能把几乎形成的 MAC 全部“踢开”。

我们可以用一个有趣的故事来阐明这些保护设施为什么如此重要。如你所知，移植外科医生没有足够的人体器官来满足移植需求，因此他们正考虑使用动物器官，其中一个热门的器官供体候选者是猪，这是因为猪饲养价廉，其器官和人的器官大小相近，随着人体移植的升温，外科医生决定把猪的器官移植到狒狒体内，结果并不成功，几乎是立即，狒狒的免疫系统开始攻击器官，并且几分钟之内移植的器官变成了血浆。元凶是谁呢？补体系统。原来，来源于猪器官的 DAF 和 CD59 不能控制灵长类的补体系统，因此，不受保护的猪器官易于受到狒狒补体系统的攻击。

这个故事强调了补体系统的 2 个重要特征，第一，补体系统的作用非常快。补体蛋白以高浓度存在于血液和组织中，它们时刻装备抗御表面带有多余羟基或氨基的入侵者。第二，如果细胞表面没有受到保护，它将受到补体的攻击。实际上，你应该有这样一个印象，即补体系统不断投下这些小的手榴弹，如何没有保护的表面都将是其目标。在这个系统内，缺少选择权就是死亡。

2.1.2 凝集素激活途径

除了经典和旁路的补体激活途径外，还有最近发现的第三条途径，它可能是最重要的一条激活途径。这条途径的核心成分是一种主要在肝脏中合成的蛋白质，其在组织和血液中的浓度为中等。这种蛋白质称为甘露糖结合凝集素（MBL）。凝集素是一种能和糖类分子结合的蛋白质，甘露糖则是一种常见于许多细菌表面的糖类分子。MBL 可以结合于酵母菌如白色念珠菌，病毒如 HIV 和 A 型流感病毒，许多细菌包括沙门菌和链球菌以及寄生虫如利什曼原虫等。与此相反，MBL 却不能与健康人体细胞和组织中的糖类结合。

MBL 激活补体系统的工作方式非常简单。在血液中，MBL 与另一种称为 MBL 相关丝氨酸蛋白酶（MASP）的蛋白质结合，然后，当 MBL 捕获到目标（如细菌表面的甘露糖）时，MASP 就发挥转化酶的功能，切开补体蛋白 C3，从而产生 C3b，由于 C3b 在血液中含量最丰富，因此这种作用非常有效。随后，C3b 片段能和细菌的表面结合，从而启动我们刚才讨论的补体连锁反应并使其运行。

如上，旁路激活途径是自发的，并可以设想手榴弹随机地到处爆炸，用于破坏未受保护的表面；而凝集素激活途径可以被认为是一种灵敏炸弹，通过 MBL 来确定目标。这是先天性免疫系统所应用的主要策略的一个范例：先天性免疫系统主要针对于常见病原体表面的糖类和脂类分子。

2.1.3 补体系统的其他功能

除了建立 MAC，在先天性免疫中补体系统还有其他两个功能。当 C3b 粘附到入侵者表面时，它能被血清蛋白切割产生一个较小片段——iC3b，i 表示这个切开的蛋白多余生成 MAC 来说是没有活性的。然而，它仍然可以粘附入侵者，以类似于抗体调理入侵者的方式为其后的吞噬作用加工处理入侵者。在吞噬细胞如巨噬细胞表面有补体受体能结合 iC3b，iC3b 调理入侵者结合有利于吞噬作用，这是一个重要的功能，由于许多入侵者都有相当粘滑的表面，使它们难以被巨噬细胞捕获。当这些粘滑的入侵者被补体片段包住时，吞噬细胞能更好地捕捉。因此补体的第二个功能就是修饰入侵者表面。

补体系统还有第三个重要功能：补体蛋白片段能充当化学趋化剂——即把免疫系统的其他成员吸引到战场的化学物质。例如 C3a 和 C5a 是 C3 和 C5 的裂解片段，C3 和 C5 裂解时还生成 C3b 和 C5b，这些片段不和入侵者的表面结合，而是处于自由状态，在它们发挥作用的组织中吸引巨噬细胞和中性粒细胞并激活这些细胞从而使它们成为更有潜力的杀伤细胞。有趣的是，C3a 和 C5a 这类片段被称为过敏毒素，这是因为它们能促进过敏性休克，有关这部分的内容我们将在以后的章节中讨论。

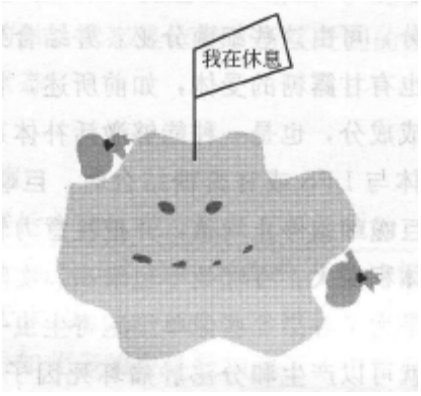
因此，补体系统是一种多功能的系统，它可以通过形成 MAC 消灭入侵者，通过激活吞噬细胞上的补体受体而加强其功能，并且还能向其他细胞发出信号使攻击得以继续。最重要的是，它能非常快速地完成所有这些事情。

2.2 专职吞噬细胞

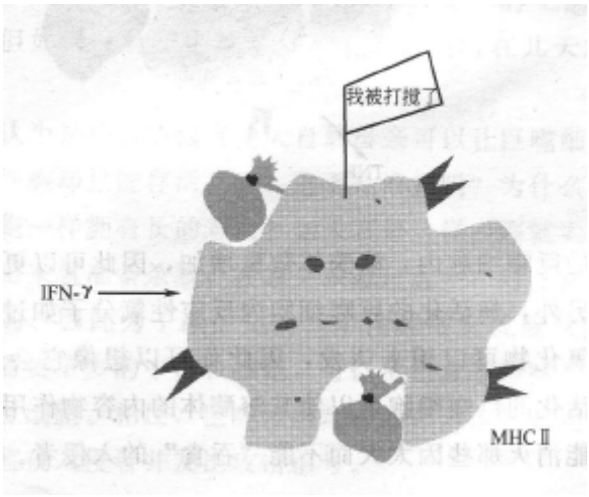
专职吞噬细胞是先天性免疫系统的第二件武器，这些细胞被称为专职细胞是由于它们主要通过吞噬作用来获得生存，最重要的这是吞噬细胞是巨噬细胞和中性粒细胞。

2.2.1 巨噬细胞

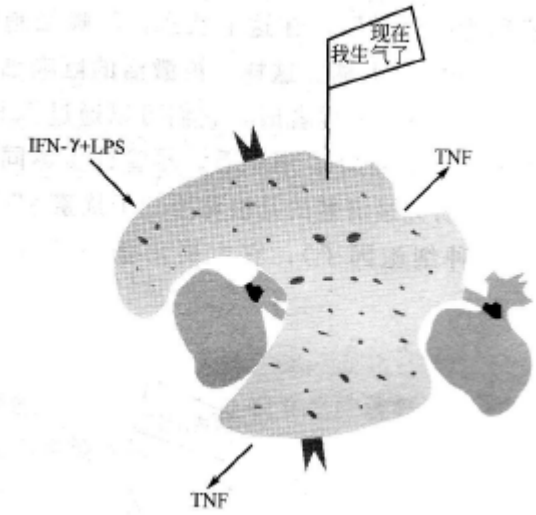
巨噬细胞可能有三种准备阶段。在组织中，巨噬细胞通常是闲荡的，而且增殖缓慢。在这个静息阶段，它们的主要功能是作为清道夫，无论周围有什么都要一点一点吞掉，以此保持我们组织中没有废渣。静息时，它们的表面只表达非常少的 MHCⅡ类分子，因此它们不是很善于把抗原提呈给辅助 T 细胞，这相当有意义。为什么它们要收集垃圾呢？对正常的巨噬细胞而言，生命是相当枯燥的。它们在组织中存活几个月，就要收集几个月的垃圾。



然而，一些静息的巨噬细胞偶尔也会收到让它处于待命状态的信号，即防御屏障被突破以及有入侵者攻入该区域。当这种情况发生时，它们就被激活（免疫学家称为“致敏”），在这个状态，巨噬细胞的吞噬功能加强，MHCⅡ类分子的表达也上调。这样，被激活的巨噬细胞能发挥抗原提呈细胞的作用，当它们吞食入侵者时，它们可以通过MHCⅡ类分子来把入侵者蛋白的片段展示给辅助T细胞看。尽管许多不同的信号都能致敏静息的巨噬细胞，但研究最清楚的是IFN-γ，它主要由辅助T细胞和自然杀伤细胞产生。



在致敏状态，巨噬细胞是很好的抗原提呈者和杀伤者。然而，它们还可以加入一个更高的准备状态——“超活化”状态。例如脂多糖分子就可以传递这种信号。LPS 是革兰氏阴性菌如大肠杆菌的细胞壁外层的一种组分，可由这些细菌分泌，并结合到致敏巨噬细胞表面的受体上，巨噬细胞也有甘露糖的受体，如前所述，甘露糖是许多常见病原体细胞壁的糖类组成成分，也是一种能够激活补体系统的“危险信号”。当巨噬细胞表面的受体与LPS或甘露糖结合时，巨噬细胞就确知有入侵者，一旦意识到此，巨噬细胞就停止增殖，并把注意力转向杀灭。在这个超活化状态，巨噬细胞体积变大，吞噬效率也增高。实际上，巨噬细胞变得如此之大和有吞噬力是为了吞摄那些像单细胞寄生虫一样大的入侵者。当被超活化，巨噬细胞就可以产生和分泌 TNF，这种细胞因子能杀死肿瘤细胞和病毒感染的细胞，也能辅助激活免疫系统细胞。



在超活化的巨噬细胞内，溶酶体数量增加，因此可以更有效地杀死吞入的入侵者。另外，超活化的巨噬细胞内反应性氧分子如过氧化氢的产生也会增加。过氧化物可以用来烫发，因此你可以想象它会怎么样对付细菌了，最终，超活化的巨噬细胞可以使其溶酶体的内容物作用于多细胞寄生虫，从而使它能消灭那些因太大而不能“吞食”的入侵者。是的，超活化的巨噬细胞就如同一部杀戮机器。

巨噬细胞是一个多面手，依据它的不同的激活阶段，既可以作为清道夫、APC，又可以作为凶恶的杀手。但是，你不应该形成这样一种印象，即巨噬细胞有三个“变速器”。免疫学中没有如何东西有变速器，巨噬细胞的激活状态是依赖于所接受到的激活信号的类型和强度而保持的一种持续状态。

2.2.2 中性粒细胞

尽管在功能多样性方面巨噬细胞是无可比拟的，但最重要的专职吞噬细胞可能还是中性粒细胞。中性粒细胞约占血液循环中白细胞的 70%，在我们的骨髓中每天约产生 1000 亿个这种细胞，显然它们非常重要，否则我们就无需产生如此多的中性粒细胞了。中性粒细胞生存的时间非常短暂。实际上，它们从骨髓中产生出来以后平均在 5 天之内就会程序性走向死亡 。有趣的是，它们通过一种被称为凋亡的方式进行自杀。和巨噬细胞相反，中性粒细胞不是 APC，它们是专职杀伤细胞。当中性粒细胞离开血液时，它们就被激活了，在这种状态下，它们非常类似于超活化的巨噬细胞，具有惊人的吞噬能力，一旦它们的猎物被吞入，一组强有力的化学物质就等待这个不幸的“客人”了。

我的朋友 Dan Tenen 研究中性粒细胞，他的妻子 Linda Clayton 从事 T 细胞实验，喜欢嘲弄他“为什么这么枯燥地研究中性粒细胞呢？它们所做的只是跳进脓液并走向死亡！”她是对的，脓液主要就是由死亡的中性粒细胞组成。然而，Dan 提醒她说，没有那些奇妙的 T 细胞，人类能生存很长时间，但如果没有了中性粒细胞，那他们将在几天之内因感染而死亡。

那么，你认为是什么原因促使机体可以让巨噬细胞存活很长时间，而中性粒细胞却只能存活几天？这不是浪费吗？为什么不让中性粒细胞也像巨噬细胞一样拥有长的寿命？如果真是这样，那就太危险了，中性粒细胞从血管出来就是准备杀戮，在这个杀戮过程中，对正常组织而言，总是有危险存在的，因此为了减少危险，中性粒细胞就被只能有短的生命期。如果战斗需要更多的中性粒细胞，可以从血液中得到补充，那里总是有大量的中性粒细胞，相反，巨噬细胞却必须存活很长时间，因为它们就像哨兵一样，监视入侵者并发出攻击信号。

你可能感到疑惑：如果中性粒细胞真的那样危险，那么它们是如何知道何时应该离开血液，又前往何处呢？中性粒细胞肯定不会在原处离开血液并被激活。的确不会，这一过程目前已经非常清楚。在血管内部，中性粒细胞以非活性的状态存在，它们在血液中一很高的速率穿行，大约每秒 1000 微米。如果你和中性粒细胞一样大，你就会知道这是多么快了。



在上图中，你会注意到有一种蛋白质 ICAM，这种蛋白质表达于血管内皮细胞的表面，而在中性粒细胞表面则有另一种称为选择素配体的黏附分子表达，然而，正如你看到的，这两种黏附分子不是“配偶体”，因此，它们不会相互结合，中性粒细胞可以和血液一起自由穿行。

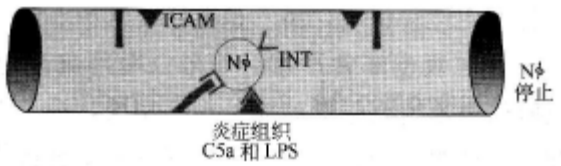
现在，假设你的大脚趾被一个木屑划伤了，碎片上的细菌激活了脚组织中担任警卫的巨噬细胞，这些被激活的巨噬细胞释放“警报”细胞因子——IL-1 和 TNF，从而发出了这里有入侵的信号，当邻近的血管内皮细胞收到这些警报信号后，它们开始在表面表达一种称为选择素的新蛋白质，合成这种蛋白质并运输到血管内皮细胞表面通常需要约 6 个小时。选择素是选择素配体的黏附伴侣，因此当选择素在血管内皮细胞表面表达时，它可捕获从旁边急驰而过的中性粒细胞。然而，选择素和配体之间的相互作用只有足够的强度才让中性粒细胞慢下来，并沿着血管内表面滚动漂流。



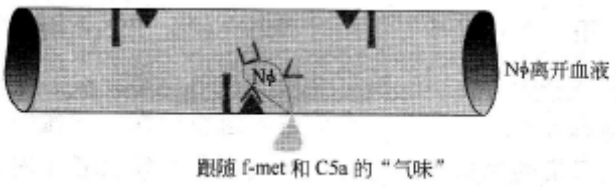
在中性粒细胞漂流时，它能缓慢地嗅察组织中有无“战斗”（炎症反应）进行的信号。补体片段 C5a 和细菌细胞壁成分 LPS 是中性粒细胞可以识别的两种炎

症信号。一旦它收到这种信号，中性粒细胞就可以快速发送一种新蛋白——整合素至其表面。这种快速反应非常重要，由于中性粒细胞还没有停下来，仍然在漂流。如果它漂流的太远了，它将会离开选择素表达的区域，并再次提速到“血流速度”。为了尽可能地得到快速表达于表面的整合素，中性粒细胞会预先合成许多这种蛋白质，并储存在细胞内直到需要时使用。

当整合素出现在中性粒细胞表面时，就与表达在内皮细胞表面的 ICAM 发生相互作用，这种相互作用非常强烈，它可以使中性粒细胞停止漂流。



一旦中性粒细胞停下来，它就受到一种称为化学趋化因子的影响，避开血管内皮细胞的监视，进入组织并迁移到炎症的位置，这些化学趋化因子包括我们已知的老朋友——来自于补体系统的 C5a 以及称为 f-met 肽的细菌蛋白片段。



所有细菌蛋白都有一个特别的起始氨基酸，这种氨基酸称作为甲酰甲硫氨基酸（f-met），而在人体蛋白中 f-met 的含量则少于 0.1％，因此 f-met 肽对细菌而言是相对独特的。当巨噬细胞摄入细菌时，它会吐出 f-met 肽，中性粒细胞离开血液后就可以跟随这些 f-met 肽找到战场。另外，细胞因子如 TNF 也会激活在组织中穿行的中性粒细胞，使它们到达战场开始杀戮。

这一涉及了选择素-选择素配体的结合以使中性粒细胞漂流，整合素-ICAM 相互作用使中性粒细胞停止漂流，化学趋化因子和中性粒细胞上的受体结合促进中性粒细胞离开血液的系统看起来似乎过于复杂。如果让一对黏附分子（如选择素及其配体）做这三件事是否会更简单呢？是的，这可能会更简单，但也可能非常危险。人体中大约有 1000 亿个内皮细胞，如果它们之中的一个细胞有一点异常，并开始在表面表达大量的选择素。如果选择素的结合是唯一的条件，那么，中性粒细胞能从血液全部流入正常组织，在那儿造成巨大的破坏。因此，在中性粒细胞离开血液之前，必须表达三种分子使得这个系统更为安全。

你应该还记得我曾说过第一种细胞黏附分子——选择素的完全上调表达需要大约 6 个小时，这是不是有点太慢了呢？一旦巨噬细胞感觉到危险，就开始从血液中补充中性粒细胞，是不是更好吗？不一定。在开始补充援军之前，首先必

须确定攻击非常严重，如果巨噬细胞只遇到少数入侵者，它通常在短时间内不需要帮助就能处理。相反，涉及许多巨噬细胞在内的严重入侵却能持续数天。参与战斗的许多巨噬细胞持续表达警报细胞因子多余选择素的上调表达是必需的，这样可以确保只要真正需要时才会有更多的部队被召集。

我想你们应该注意到这个系统的第二个特征是，尽管中性粒细胞占血液中白细胞总数的 70％左右，但在血管外的正常组织中性粒细胞却很少。中性粒细胞是随叫随到的细胞，那么谁来完成这一使命呢？是哨兵细胞——巨噬细胞。我们拥有了一个伟大的防御策略，在这一策略中，当需要帮助时清道夫就会使“雇佣兵”警觉。正是巨噬细胞和中性粒细胞之间的这种合作关系使得整个系统得以工作。

中性粒细胞并不是需要离开血液进入组织的唯一的血细胞。例如，参与防御寄生虫感染的嗜酸性粒细胞和肥大细胞，必须离开血液到达寄生虫感染的部位，要想最终称为组织中的巨噬细胞，单核细胞也需要在适当的地方离开血液。另外 T 细胞和 B 细胞也必须离开血液进入淋巴结，在那儿它们才能被激活。并且一旦被激活，T 细胞和 B 细胞就必须很快分散至感染部位。整个过程就像一个邮递系统，在这个系统中有几万亿个包裹即免疫系统细胞需要被投递到正确的目的地。

这个投递问题可以通过使用和中性粒细胞相同的一个基本策略来得到很好的解决。免疫系统“邮政服务”的关键特征是，引起细胞漂移和停止的分子随细胞类型和目的地的不同而不同。结果，这些细胞黏附分子的作用类似于“划分邮政编码”，以确保细胞被投递到适当的位置，如你所知，选择素分子及其配体都归属于各自的一大家族，只有选择素家庭的特定成员会和选择素配体家族特定成员配对。整合素及其配体的情况也类似。由于有这种两位数字的邮政编码（选择素类型，整合素类型），使得有足够多的“地址”可以用于把许多不同免疫系统细胞发送到正确的位置。通过给免疫系统细胞配备不同的黏附分子，以及给它们的目标配备相应的黏附配体，机体就可以保证不同类型的免疫系统细胞可以准确地漂移、停止并在合适的位置离开血液。

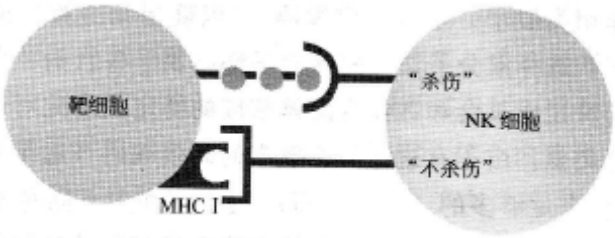
2.3 自然杀伤细胞

自然杀伤细胞（NK）最初被称为大颗粒淋巴细胞，因为类似于专职吞噬细胞，它们的胞内充满了包含化学物质和酶的颗粒。和其他血细胞一样，NK 细胞也是从干细胞分化而来的，并可和淋巴细胞（T 细胞和 B 细胞）分在同一个家族。

和中性粒细胞相同，NK 细胞也运用“漂移、停止、离开”这一策略来离开血液并进入感染部位的组织。只要在组织中，NK 细胞就十分有用，它们能杀伤肿瘤细胞、病毒感染细胞、细菌、寄生虫和真菌。有趣的是，NK 细胞通过促使被感染细胞自杀来行使其杀伤功能。有时，NK 细胞通过穿孔素蛋白把“自杀”酶如颗粒酶 B 运入靶细胞，另一种情况是，NK 细胞表面的 FasL 和靶细胞表面的 Fas

相互作用，从而起始靶细胞走向自杀的信号传递。

NK 细胞怎样识别应该杀伤的细胞仍是一个谜。它们识别靶细胞的方法和杀伤性 T 细胞非常不同，或者通过它们的 TCR 来识别入侵者的小片段，NK 细胞没有 TCR，它们必须识别由 MHC 蛋白爱提呈的除多肽之外的其他一些东西。最新的研究认为，NK 细胞通过两种信号识别靶细胞：“杀伤”信号和“不杀伤”信号。



“不杀伤”信号是由在潜在靶细胞表面表达的分子来传递。研究最透彻的这类“抑制分子”是 MHCⅠ类分子。表达 MHCⅠ类分子的细胞通常不会被 NK 细胞杀死。“杀伤”信号通常被认为是由 NK 细胞的表面蛋白和靶细胞表面的特异性糖类分子或蛋白分子之间的相互作用来传递的。这些不平常的表面分子可能类似于一面旗子，表明细胞受到病毒感染或已成为肿瘤细胞，我们对这一部分还知之甚少。两信号系统的最佳结合是通过“杀伤”和“不杀伤”信号之间的平衡来决定 NK 细胞是否摧毁靶细胞。

那么，你是如何认为让 NK 细胞杀伤不表达 MHCⅠ类分子的靶细胞是一个好主意呢？你应该记得，通过检测 MHCⅠ类分子提呈的多肽，CTL 能够探测细胞内部是否出了问题？如果一些聪明的病毒关闭了其感染细胞的 MHC 分子表达，这种病毒感染细胞还会被 CTL 细胞探测到吗？实际上会的。这种情况下，拥有另一种能杀死表面不表达 MHC 分子的病毒感染细胞的武器，不是更好吗？答案是绝对的。这正是 NK 细胞所做的事情，它们可以杀死那些缺乏 MHC 分子的细胞。

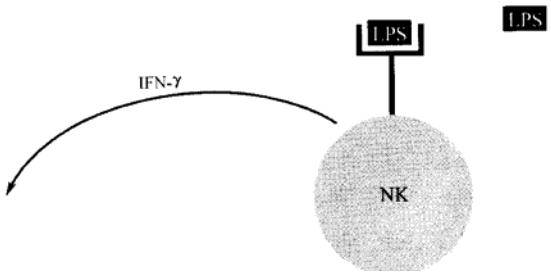
NK 细胞还有另外两个有趣的特征。第一，不同于 T 细胞需要学会如何如何不攻击自己，NK 细胞是一种天才细胞，它们天生就知道该如何做。NK 细胞在看到入侵者时就知道它们是入侵者。值得注意的是，NK 细胞更像是综合了杀伤性 T 细胞和辅助 T 细胞。类似于 CTL 一样，NK 细胞能破坏被感染的细胞。另外，也类似于 Th 细胞，NK 细胞也能像发挥细胞因子工厂的作用，实际上，NK 细胞就是 IFN-γ的主要供应者之一。

就某种程度而言，NK 细胞也类似于巨噬细胞。像巨噬细胞一样，NK 细胞也含有包裹破坏性酶和化学物质的颗粒。另外，Nk 细胞也可能存在几个准备阶段。静息的 NK 细胞能产生一些 IFN-γ并具有杀伤能力，但是，如果它们被激活，那么它们将会产生更多的 IFN-γ，并拥有高效率的杀伤能力。这些杀伤细胞靠什么

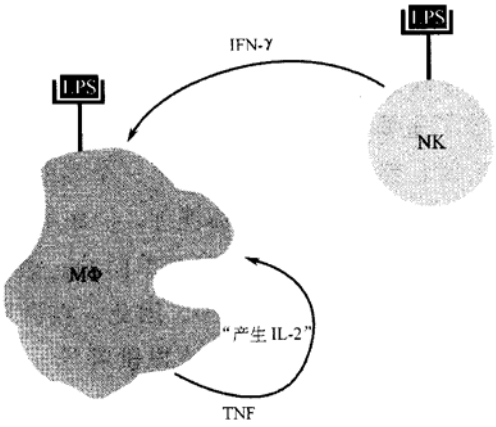
激活呢？目前已确认一些信号能激活 NK 细胞，而每一种信号都是在机体遭到攻击时才产生。例如，当 Nk 细胞的表面受体探测到细菌细胞壁的成分入 LPS 时，它们就被激活。NK 细胞也能被警戒蛋白如 IFN-α/β激活，这些蛋白质是当细胞被特定病毒攻击时细胞释放的。

2.4 先天免疫系统——协作效应

为了使先天免疫系统有效地工作，先天免疫系统团队中各成员之间应该进行合作。例如在细菌感染期间，像 LPS 一样的分子结合到 NK 细胞表面的受体上，标志着攻击开始，随后 NK 性能通过产生大量的 IFN-γ而作出反应。



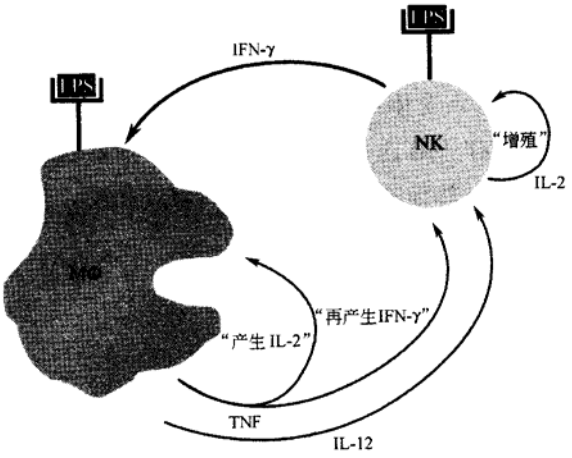
NK 细胞产生的 IFN-γ能致敏巨噬细胞，当巨噬细胞受体也和 LPS 结合时，它们就被超活化。



当巨噬细胞被超活化后，就会产生大量的 TNF，巨噬细胞表面也有这种细胞因子受体，当 TNF 和这些受体结合时，巨噬细胞开始分泌 IL-12，TNF 和 IL-12 共同影响 NK 细胞，增加其 IFN-γ的产量。一旦有更多的 IFN-γ产生，就会有更多的巨噬细胞被致敏。

此外，还需阐明另一些事情。IL-2 是一种由 NK 细胞产生的生长因子，然而，在正常情况下 NK 细胞不表达 IL-2 受体，因此，它们不会因为对这种细胞因子产生应答而增殖，尽管它们是这种细胞因子的制造者。幸运的是，巨噬细胞能够解决这个问题，因为来自于巨噬细胞的 TNF 可以上调 NK 细胞表面的 IL-2 受体表达。因此，NK 细胞能对它们产生 IL-2 作出反应，并开始增殖，增殖的结果导

致更多的 NK 细胞迅速参与防御并帮助激活巨噬细胞。



专职吞噬细胞和补体系统也会协同作用。如前所述，补体蛋白片段如 C3b 能够标记那些需要被吞噬细胞摄入的入侵者。但在巨噬细胞的激活中，补体调理作用也扮演了重要的角色，因为当修饰入侵者的 C3b 片段和巨噬细胞表面受体结合时，就给巨噬细胞提供了一个类似于 LPS 的激活信号。这真是一个好主意，因为入侵者能被补体调理，但却不会被 LPS 调理。

补体系统和吞噬细胞之间的合作不是单向的。激活的巨噬细胞也可以产生几种最重要的补体蛋白：C3，B 和 D。因此，在激烈的战斗中，当补体蛋白被耗尽是，巨噬细胞能为补体系统提供补给。另外，在炎症反应中，巨噬细胞分泌的化学物质增加了血管的渗透性，当这些血管有破损时，更多的补体蛋白被释放到组织中。

吞噬细胞、NK 细胞和补体蛋白之间的相互作用是先天性免疫系统中各成员协同作用的优秀范例，只有通过相互间的合作，先天免疫系统团队中的每个成员才能对入侵者作出快速而强有力的反应。

2.5 先天系统怎样对付病毒

当病毒进入（感染）人体细胞时，它们就接管了细胞结构并用它们来生产大量的子代病毒。最终，这些新制造的病毒从被感染的细胞释放出来，继续感染附近的其他细胞。我们已经讨论了先天系统能用来抵抗胞外病毒的一些武器。例如，补体蛋白能调理病毒，有利于巨噬细胞和中性粒细胞的吞噬作用；通过在病毒表面构建膜攻击复合物，补体蛋白能在包膜病毒（如 HIV-1）上打孔。

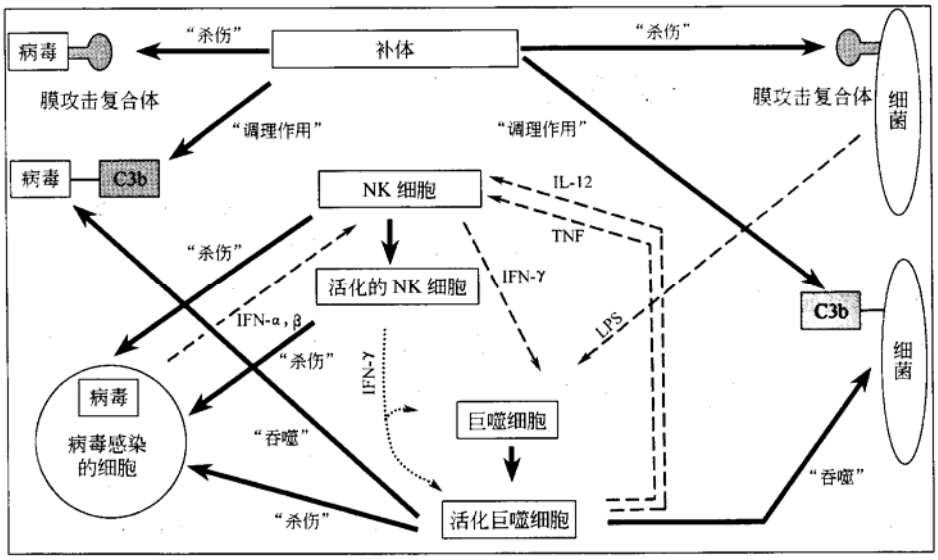
尽管先天免疫系统对于抵抗胞外病毒十分有效，但是，一旦病毒进入细胞，先天免疫系统产生和提供的武器就相当有限了。NK 细胞和激活的巨噬细胞分泌像 IFN-γ和 TNF 一样的细胞因子，在某些情况下，这些细胞因子能减少感染细胞产生的病毒量。分泌的 TNF 也能杀死一些病毒感染细胞，特定病毒感染细胞也

能直接被 NK 细胞或激活的巨噬细胞杀死。然而，许多病毒一旦进入细胞，它们就能很好地保护自己免受先天免疫系统的武器攻击，这是一个重要的问题，因为，每个病毒感染的细胞都能产生上千个新病毒。

下面的草图显示了补体蛋白、专职吞噬细胞和 NK 细胞能帮助抑制病毒感染，特别是在感染早期。然而，在病毒感染的细胞中，病毒复制很快，而且病毒也是非常聪明的。已经发现了许多病毒逃避先天免疫系统的方法，实际上，机体由此选择了获得性免疫系统来更好地对付这些无赖病毒，这也是我们在后面的第 3 讲所要讨论的。

2.6 总结图

在这个图中，我总结了本讲中讨论过的一些概念。为了更明晰地表示，我选择巨噬细胞作为专职吞噬细胞的代表，细菌作为人体细胞外入侵者的代表，病毒作为必须进入人体细胞才能完成其生命周期的寄生物代表。在接下来的第 3 讲中，我将扩展这个图，使之包括来自于获得性免疫系统的成员。



思 考 题

1，补体系统的旁路激活途径和凝集素激活途径的根本区别是什么？

2，机体为什么让巨噬细胞长期存活，而让中性粒细胞短期存活？

3，举出先天免疫系统团队中成员之间合作的例子，并说明为什么这种协作是非常重要的？

4，简述先天免疫系统是怎样对付细菌感染的。

5，简述先天免疫系统是怎样对付病毒攻击的。

6，先天免疫系统在早期感染中的主要作用是什么？

7，先天免疫系统识别入侵者的什么特征？

8，假设一块木屑刺入了你的大脚趾，有革兰氏阴性菌通过木屑入侵周围的组织，依次描述一下先天免疫系统各个成员处理这个入侵时可能发生的事件。

本 讲 提 要

我们谈了补体系统的蛋白以及补体片段是怎样给入侵者打上标记便于专职吞噬细胞消化。另外，补体片段也能作为化学趋化剂帮助募集吞噬细胞到作战地点。最后，补体蛋白也参与构成能穿孔和破坏入侵病原体（如某种细菌和病毒）的膜攻击复合物。

补体蛋白以高浓度存在于血液和组织中，因为它们总是处于待命状态。另外，激活旁路途径需要补体蛋白片段 C3b，它结合到入侵者的氨基或羟基上，因为这些化学基团是广泛存在的，在这个系统中选择失败即是死亡——被补体片段结合的任何表面将要被破坏。

另外，旁路途径也可被视为手榴弹到处随机爆炸。我们讨论的第二条激活补体系统的途径——凝集素激活途径更具方向性。在这个系统中，称之为甘露糖结合凝集素的蛋白吸附到组成普通病原体细胞壁的糖类分子上。然后与甘露糖结合凝集素的蛋白质在入侵者表面启动补体链式反应。因此，与甘露糖结合的凝集素被成为灵敏炸弹，它为补体系统指明表面具有明显不同糖类分子的入侵者。

我们也讨论了两种专职的吞噬细胞：巨噬细胞和中性粒细胞。在组织中，巨噬细胞有相对长的寿命。这十分合理，因为巨噬细胞作为巡逻外周的哨兵。如果它们发现入侵者，它们就被激活，在这种激活状态下，它们能够提呈可以给 T 细胞，并能够输送募集其他免疫细胞帮助战斗的信号，它们成为凶恶的杀手。

巨噬细胞的功能是多样的，而中性粒细胞主要做一件事，那就是“杀”。中性粒细胞利用细胞内的黏附分子从炎症部位血管离开，一旦它们离开血管就被激活成杀手。幸运的是，这些细胞仅大约生存 5 天，这限制了当入侵者被消灭后，它们对正常组织细胞可能造成的损伤。另一方面，因为中性粒细胞大约占血液循环中细胞总数的 70％，如果攻击延长，就有更多能离开血管的中性粒细胞，并在离开时互相帮助。先天免疫系统的另一组成员是天然杀伤细胞。这些细胞是介于 CTL 和 Th 之间。既像 CTL，能杀死感染病毒的细胞，又像 Th 细胞，能分泌影响先天免疫系统和获得性免疫系统功能的细胞因子。

先天免疫系统按已定的程序对危险信号作出反应，这些危险信号通常是以遇到了病原体或被病原体感染了的细胞为特征。因为单核细胞、自然杀伤细胞和病原体感染细胞的补体蛋白早已存在，所以它们能立即发起进攻。在战争持续过程中，由于它们之间相互合作而增强防御能力，而且先天免疫系统释放信号从血液中募集更多的防御者，通过协同作用，先天免疫系统的成员们对普通的入侵者提

供了迅速有效的反应。

在对获得性免疫系统发出危险警报的应答中，这些先天免疫系统也起了关键的作用，实际上，当我们讨论获得性免疫时，你将费心寻觅的是先天与获得性免疫系统的相互作用。我认为，你不久将意识到：尽管先天免疫系统迅速的保护对我们是关键的，但它做的还远不只于此。

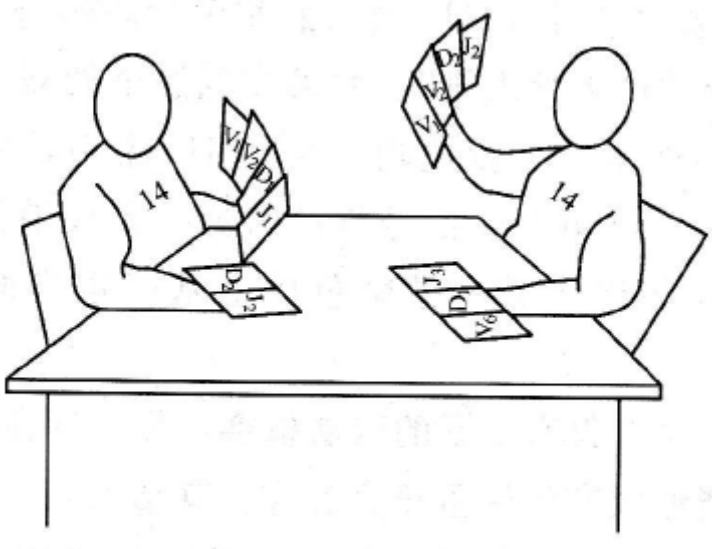
3．B 细胞和抗体

3.1　B 细胞

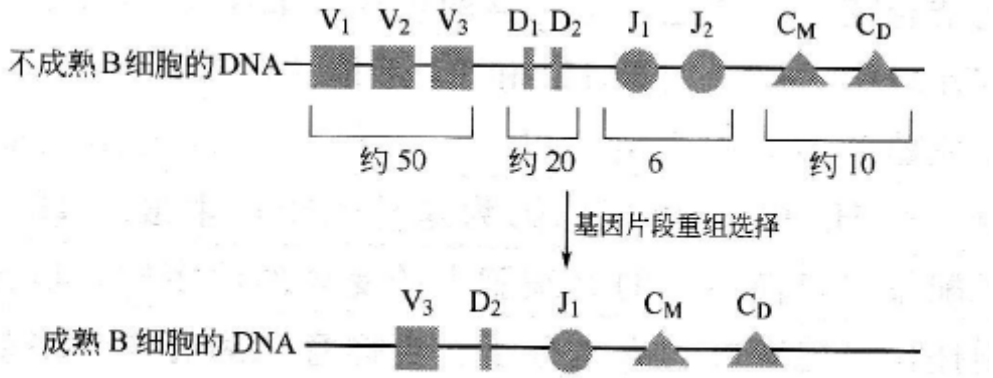
在这一讲中，我们将集中讨论获得性免疫系统中最重要的一个成员——B 细胞。像所有血细胞一样，B 细胞来源于骨髓，在那里它们从干细胞分化而来。在人的一生中，每天大约产生 10 亿个 B 细胞，因此即使老年人，也有许多新生成的 B 细胞。在骨髓 B 细胞的早期阶段，它们选择基因片段编码两种组成 B 细胞受体（BCR）的蛋白质，这些受体继而在 B 细胞表面占据位置。抗体分子几乎与 B 细胞受体完全相同，唯一的区别是在其重链末端缺乏锚定于细胞膜的蛋白序列，由于缺乏这种序列，抗体分子被运出 B 细胞，自由地到达全身各处，行使自己的职责。我们想谈一点关于选择 B 细胞受体基因片段的过程，因为我想你将发现它是有趣的，尤其是如果你喜欢博彩游戏的话。

3.1.1　B 细胞受体

BCR 由两种蛋白构成，重链（H）和轻链（L），每种蛋白都是由基因片段组合形成的基因编码。最终形成 H 基因的基因片段定位于 14 号染色体上，每个 B 细胞有两条 14 号染色体，一条来自父亲，另一条来自母亲，这多少产生了一些问题，因为正如我们以前讨论过，每个 B 细胞仅产生一种抗体。因为有两套 H 片段，为了防止 B 细胞产生两种不同的 H 蛋白就必须“沉默”1 条 14 号染色体的片段。当然机体可以使 1 条染色体成为一个虚设物，而让另一条染色体编码 H 蛋白，但它并没有这样做，这可能很烦人，相反，她则了一个较恰当的方案，我把它图释为两条染色体作为玩家玩牌的游戏，这是一种“胜者至上”的游戏，在这个游戏中，每条染色体都要设法重排基因片段，直到这种排列能够工作。最先完成的玩家将是胜利者。



你回忆一下第一讲中所讲的，通过把四种分隔开的基因片段（V、D、J 和 C）重组在一起，形成编码重链蛋白的基因。这些片段在第 14 号染色体上线性排列，并有多个拷贝，每种片段不同拷贝仅有轻微的差别。



在这种纸牌游戏中的玩家，首先选择 D 和 J 片段中的一个，以缺失它们之间 DNA 序列的方式将这些片段连接起来，然后再从许多 V 片段中选择一个，再通过缺失它们之间的 DNA，将该片段连接到 DJ 片段上。紧靠重排后 J 片段的是一串编码各种恒定区的基因片段（C）。通过缺失，IgM 和 IgD 的恒定区被用来产生 BCR，因为它们位于线性排列的前端。免疫学家把这种基因片段的连接称之为基因重排，但它实际上更多的是切割和粘贴而不是重排。无论如何，结果是选择了 V、D、J 基因片段和恒定区基因片段最终互相毗邻在染色体上。

接下来，必须对重排基因进行检测。检测什么呢？正如你知道，当核糖体遇到三个终止密码子中的任何一个时，蛋白质翻译将停止，因此如果基因片段恰好正确地连在一起（阅读框正确），蛋白质翻译体系就遇到终止密码子，并终止蛋白质翻译于 H 中部的某个位置，如果发生这样的情况，就产生一些无用的蛋白质片段。事实上，你可以推算出每个玩家仅有 1/9 的机会装配出能产生全长 H 蛋白的基因片段组合。免疫学家把这种基因片段组合称为“产生性重排”。如果在玩这个游戏时，其中一条染色体最终发生了产生性重排，就成功产生了 H 蛋白，并被转运到细胞表面，在该处把“游戏结束”的信号传递给另一条失败的染色体。有关这样传递信号以及如何终止另一条染色体上基因重排的准确机制仍有待研究。

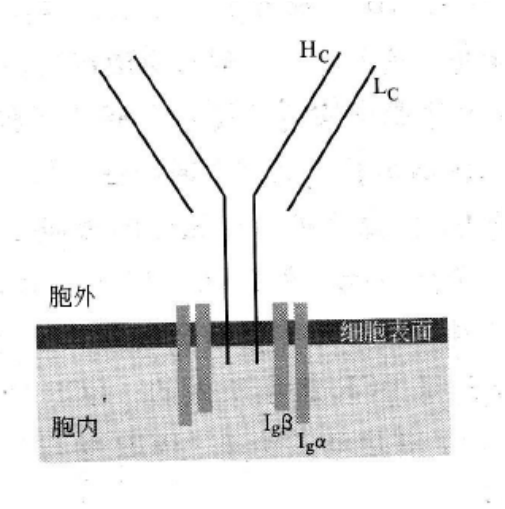
因为每个玩家 有 1/9 的成功机会，你或许会想如果两条染色体基因重排后都不能形成产生性重排会怎样，其结果是 B 细胞死亡，对，它自杀了，这是一个高风险的游戏，因为不能表达受体的 B 细胞是完全无用的。

如果重链重排是产生性的，轻链“玩家”将进一步进入游戏。游戏规则与重链游戏相似，但必须通过第二次检测，即产生的重链和轻链必须正确地结合在一起才能产生完整的抗体。如果 B 细胞不能产生性重排生成重链和轻链；或者重链

和轻链不能正确配对，B 细胞就自杀。因此每个成熟的 B 细胞产生且仅产生一种 BCR 或抗体，而这种 BCR 或抗体仅由一种重链和轻链组成。因为这种用于产生最终重链和轻链基因的混合和匹配策略，使不同的 B 细胞上的受体如此多样，以至于它们能选择性地识别任何可能存在的有机分子。当你意识到有如此多的有机分子存在时，像这样一个简单的计划可能会创造如此多样的 BCR，确实会令你震惊。

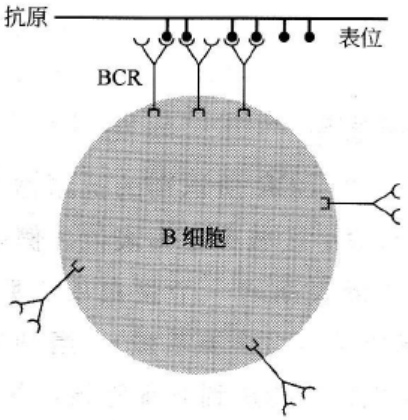
3.1.2 BCR 如何传递信号

免疫学家把一个给定的 BCR 所识别的抗原称之为同源抗原，把同源抗原上 BCR 真正结合的微小区域称之为表位。例如，如果一个 B 细胞的同源抗原碰巧是流感病毒表面的一个蛋白质，那么表位将是蛋白质与 BCR 结合的部分（通常为 6－12 个氨基酸）。当 BCR 识别了与它匹配的表位时，它必须把这种识别信号传递到细胞核，并在这里开启或关闭激活 B 细胞的基因。但是这种 BCR 如何把发现了它的表位的信号传递到细胞核？初一看，这似乎涉及到许多问题，因为从这张图看，跨过细胞膜进入细胞内部的重链部分在长度上仅为几个氨基酸，太短而不能传递任何重要的信号。



为使 BCR 细胞外部分能传递它所看到的信号，B 细胞上装配了两种辅助蛋白：Igα和 Igβ，它们与重链蛋白相关，并穿过 B 细胞膜直到细胞内。这样，完整的 B 细胞受体实际上包括两部分：细胞外识别抗原但不能传递信号的 H/L 部分以及能传递信号的 Igα和 Igβ蛋白，但后者对细胞外发生的一切一概不知。

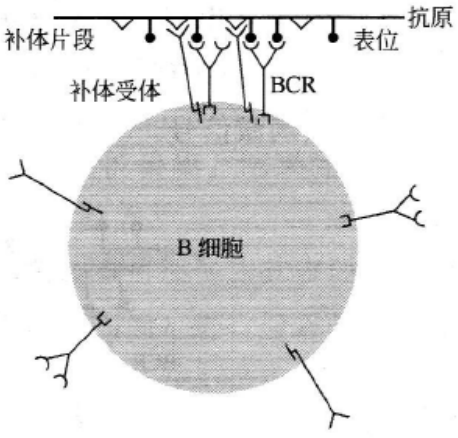
为了产生信号，B 细胞表面上许多 BCR 必须聚集在一起。当 BCR 结合在某一单一抗原的多次重复的表位（如一个蛋白质其一段氨基酸序列重复多次）上时就形成这种 BCR 簇。



BCR 也可能通过结合至入侵者表面聚集在一起的单个抗原上的表位上而被簇集。如大部分细菌和病毒表面含有一些不同蛋白质的许多拷贝。因此，如果 BCR 识别这些蛋白质中的一种蛋白质表位，那么许多的 BCR 就可能被簇集在入侵者上。最后，通过结合到簇集在一起的抗原表位（例如一簇蛋白质）上，BCR 也可能被聚集在一起。不管怎样完成这个过程，BCR 的簇集或交联对 B 细胞的激活是必须的。下面讲述原因。

信号分子 Igα和 Igβ的尾部可与细胞内的酶相互作用。当足够强的这种相互作用聚集在一个区域时，就启动把“BCR 参与”的信号传递到细胞核的酶链反应。因此这种传递信息的方式就是把许多的 Igα和 Igβ分子集中在一起，这就是 BCR 簇集所做的。BCR 簇集使足够多的 Igα和 Igβ分子聚集在一起，并启动了传递“BCR 参与”信号的酶链反应。因此，BCR 交联是关键。

除 B 细胞受体及其相关的信号分子 Igα和 Igβ外，B 细胞表面含有另一种蛋白质也可能在信号传递中起着重要的作用。这种蛋白质是一种受体，它能结合正在修饰入侵者的补体片段，结果是，对被调理的抗原而言，B 细胞上有两种能与其结合的 B 细胞受体——识别抗原上特异性表位的 BCR 和识别被修饰抗原的补体受体。当这发生时，被调理的抗原就作为一个夹子，在 B 细胞表面上把 BCR 和补体系统夹在一起。

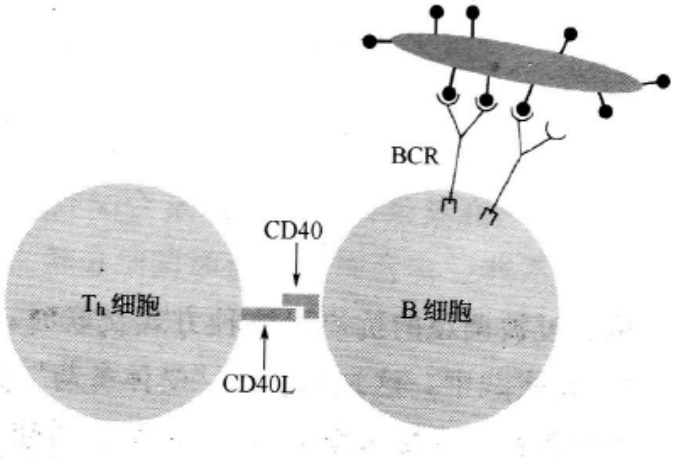


当 BCR 和补体通过被调理的抗原以这种方式交联时，BCR 输送的信号被大大地放大了。在实践中，这意味着把“受体参与”的信号传递到核所必须簇集的 BCR 数目至少减少至 1/100。因为补体受体对信号传递有如此神奇的影响，它被称为共受体。在进攻的起始阶段，当可与 B 细胞受体交联的抗原的数量有限时，共受体的功能尤为重要。通过 B 细胞的共受体识别被调理的入侵者也有助于使 B 细胞对先天免疫系统认为是危险的抗原更加敏感。这就是先天免疫系统“指导性”功能的一个很好的例子。确实，一般来说，入侵者是否危险通常是由先天免疫系统决定，而不是由获得性免疫系统决定的。

3.1.3 怎样激活 B 细胞

为了产生抗体，必须首先激活 B 细胞。大多数 B 细胞从来没有遇到它们的同源抗原，这些细胞通常被称之为原初型 B 细胞。例如 B 细胞能识别天花病毒，但它可能碰巧存在于从来没有接触天花病毒的人体内。相反，把已经遇到它们的同源抗原的 B 细胞称之为“有经验的”B 细胞。尽管无论原初型的 B 细胞还是有经验的 B 细胞一定要被激活，但激活这两种类型的细胞的规则有些不同，因此我们需要分别集中加以讨论，让我们先以原初型的 B 细胞开始。

激活原初型 B 细胞需要两种信号。第一种信号是 B 细胞受体和相关的信号分子的簇集，然而，仅仅交联其受体是不足以激活 B 细胞的，因此需要第二种信号，免疫学家称之为共刺激信号，通常由辅助性 T 细胞提供（T 细胞依赖的激活）。研究最清楚的共刺激信号是 B 细胞和 Th 细胞间直接的相互作用。在激活的 Th 细胞表面有称之为 CD40L 的蛋白，当 CD40L 插入（连接）B 细胞表面上的 CD40 蛋白时，就开始输送共刺激信号。



CD40 和 CD40L 之间的相互作用对激活 B 细胞是十分重要的，如果编码这两种蛋白质的基因中任何一种发生基因缺陷，人类都不能产生依赖于 T 细胞的抗体应答。

在对特定抗原的应答中，原初型 B 细胞也很少或不需要 T 细胞的帮助就被激

活。这些抗原通常具有重复的表位，这些表位能够与许多 B 细胞受体交联。事实上，大量 B 细胞受体的簇集可以部分取代 CD40L 的共刺激作用。在许多细菌的表面发现的糖分子就是这些抗原很好的一个例子。一个糖分子由很多重复单位构成，很像串在一起的珠链。如果把每个珠子看作 BCR 识别的表位，珠链就可以把许多 BCR 簇集在一起，并启动 B 细胞的激活。当然，这种激活是抗原特异性的，只有那些具有能识别重复表位受体的 B 细胞将被激活。

还有另一种完全不同的激活 B 细胞方式，它也是不依赖于 T 细胞的，在这种情况下，称之为“分裂原”的抗原与 B 细胞表面的分子而不是细胞受体结合，并聚集这些分子，从事这些分子相关的 BCR 也簇集在一起，这种“多克隆”的激活是不依赖于被 BCR 识别的同源抗原的，BCR 仅仅是受骗才赶过来的。在这种情况下，单一的分裂原可以激活许多具有不同特异性的许多不同的 B 细胞。确实，分裂原是免疫学家所喜爱的工具，因为它们能被用于同时激活整个 B 细胞库，更便于研究激活过程中所发生的事件。

构成某些寄生虫表面的具有高度重复的结构是分裂原很好的例子。在 B 细胞表面具有能识别这些结构的“分裂原受体”。当寄生虫感染是，B 细胞表面的分裂原受体彼此靠近，并集中于寄生虫表面上，当分裂原受体以这种方式聚集时，BCR 也被聚集，结果导致在其表面无识别寄生虫 BCR 的 B 细胞被多克隆激活。

为什么免疫系统要通过激活那些在表面具有完全不相关受体的 B 细胞而对分裂原（例如寄生虫表面）进行应答呢？毕竟，那些 B 细胞对防御寄生虫将是无用的。答案是，这并不是免疫系统设计好要做的！多克隆激活完全是非自然的。通过激活一群产生不相关抗体的 B 细胞，寄生虫妄图分散免疫系统的注意力，使之不能集中于现有的工作－—破坏寄生虫入侵，因此 B 细胞的多克隆激活实际上是免疫系统出错的一个例子，这个论题我们将在另一讲中以较长的篇幅讨论。

我在早先提到获得性免疫系统被设计出来，使得必须有两把“钥匙”来激活它，这就像一个保险柜，其中一把钥匙是特异的。对 B 细胞而言，这把特异性钥匙将是 B 细胞受体的交联。激活所需的第二把钥匙是非特异性的，即同一把钥匙对所有的 B 细胞都起作用。在依赖 T 细胞的激活中，第二把钥匙以共刺激分子 CD40L 的形式插入 B 细胞表面的 CD40 蛋白，通过这“两把钥匙规则”，建立一个保险机制，由一组细胞而不是仅有一个细胞决定是否被激活。

但不依赖于 T 细胞的 B 细胞激活又是怎样的呢？它与这“两把钥匙规则”相矛盾吗？确实，许多 BCR 可能与重复的表位交联，但第二把钥匙在哪里？这丢失的第二把钥匙困扰了免疫学家很长一段时间，因为通过简单地识别仅有重复表位的靶抗原来激活 B 细胞似乎太危险了，因此直到最近发现不依赖于 T 细胞的激活确实需要两把钥匙后，免疫学家才感到如释重负。

通过仔细的实验，免疫学家已证实当 B 细胞受体被交联时，B 细胞开始增殖。然而，B 细胞增殖后，它并不分泌任何抗体，除非它接收到第二种信号，这第二种信号是什么呢？对不依赖于 T 细胞的激活来说，第二种信号就如像 IFN-γ的战斗细胞因子，它是继续进攻的明确信号。这就意味着如果 B 细胞识别了仅有重复表位的分子，例如你自己的 DNA，虽然 B 细胞增殖，但幸运的是并不产生抗 DNA 的抗体。这是为什么你的免疫系统不参与抵抗你自己 DNA 的原因——因为没有具有战斗力的细胞因子可以通过共刺激信号。另一方面，如果先天免疫系统要对抗细菌感染，B 细胞识别位于入侵细菌表面的、具有重复表位的糖类抗原分子，因为先天性免疫系统产生的战斗信号（如 IFN-γ）提供了 B 细胞完全激活所需的第二信号，B 细胞将会产生抗体。

因此，在对不依赖 T 细胞的抗原反应中，B 细胞能够直接追随先天免疫系统，不等 Th 激活就进入免疫阵地。最后的结果是在不依赖 T 细胞的情况下，对激活 B 细胞的入侵者迅速产生抗体应答。

但是这里还有更重要的因素，因为 T 细胞只识别蛋白抗原，如果所有 B 细胞的激活都需要 T 细胞的协助，那整个获得性免疫就将完全集中于蛋白质上。但事实并非如此，因为大多数入侵者的表面具有在人体细胞表面未发现的糖类和脂类分子，这些独特的糖类和脂类分子组成了被免疫系统识别的很好靶点。因此，通过允许一些抗原不需要 T 细胞的帮助而激活 B 细胞，机体就做了一件很精彩的事情——它增加了针对抗原的获得性免疫反应的多样性，不仅包括蛋白质，而且包括糖类和脂类分子。

正如我所提到的，激活原初型 B 细胞和有经验的 B 细胞是不同的。事实上，一旦 B 细胞被激活后，它就记住了那次经历，当它再次识别自己的同源抗原时，再次激活所需要的抗原量就远没有首次激活所需要的量大。最新的观点认为在再次激活时，需要识别同源抗原，但至少在某些情况下，B 细胞与 Th 细胞之间的物理性接触是不必要的了。

为什么首次激活 B 细胞较难但再次激活就相对容易呢？这样一个系统的存在具有什么优势呢？很明显，激活原初型 B 细胞的是比较难控制的，因为当真正受到威胁时，你仅仅想激活获得性免疫系统。因此，对于原初型 B 细胞需要自动保险激活。另一方面，你又期望在记忆细胞库中，找到大量在你第一次暴露于抗原（如天花病毒）后永久存在的有经验的 B 细胞。这些“合法的”B 细胞在首次激活过程中，已经通过严格的“两把钥匙”选择，可以保护再次受到攻击。事实上，正是这些特别的 B 细胞，当你再次受到攻击时，你期望可以迅速激活它们，因此，使它们容易再次被激活是非常有意义的。

当 B 细胞被激活时，它们在表面表达新的蛋白质。IL-2 受体就是其中之一，IL-2 是一种能刺激 B 细胞增殖的生长因子。这意味着 B 细胞的激活使它们能够

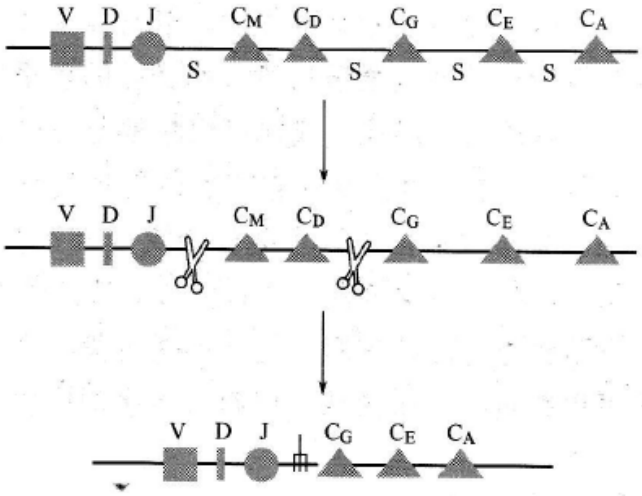
接收启动增殖的细胞因子信号。这种激活与增殖的耦联形成了克隆选择的基础——只有那些已经识别了它的同源抗原并且已经被激活（选择部分）的 B 细胞将对生长因子应答，并发生增殖，形成具有完全相同 BCR 的 B 细胞克隆。因为 Th 是生长因子如 IL-2 的主要提供者，对产生“选择性”的 B 细胞克隆来说，通常需要 T 细胞的辅助。

一旦 B 细胞被激活，并通过增殖后建立起自己的数量群，它们就准备进入自己生命的下一个阶段——成熟。成熟可以粗略地分为以下 3 个阶段: 类别转换，在这个阶段，B 细胞可能改变它产生的抗体类型；亲和成熟，在这个阶段，编码 B 细胞受体的重排基因可能经历突变和选择来增加 BCR 对其同源抗原的亲和力；职业决定阶段，在该阶段，B 细胞决定是称为抗体工厂（浆细胞）还是称为记忆 B 细胞。这些成熟阶段准确的次序也可以变化，一些 B 细胞可以跨过一个阶段或一起跨过更多的阶段。

3.1.4 类型转换

B 细胞在骨髓中产生后，它们重排编码重链和轻链蛋白的基因，在其表面展示两种类型的抗体——IgM 和 IgD。这是年轻 B 细胞的 BCR，通常称之为 sIgM 和 sIgD，这里“s”代表“表面”。有趣的是，产生 sIgM 和 sIgD 重链的 mRNA 是相同的，只是剪接方式不同，即一种剪接方式产生出 M 型的恒定区，而另一种剪接方式则产生 D 型的恒定区。在人体循环系统中，IgD 抗体仅仅占抗体的很少的部分，还不清楚这些抗体是否具有显著的功能。相反，存在于原初型 B 细胞表面的 sIgD 对 B 细胞激活是重要的，实际上，平均每个原初型 B 细胞表面的 IgD 都较 IgM 多。

当 B 细胞离开骨髓时，因为还没有被激活，它不分泌抗体。这种原初型 B 细胞必须首先寻找它的同源抗原。如果 B 细胞找到同源抗原，并且接受到其所需要的共刺激信号，B 细胞将被激活，一旦被激活，B 细胞就准备产生默认的抗体类型——IgM。然而 B 细胞也有机会将其产生的抗体类型由 IgM 转变为 IgG、IgA、IgE 中的任何一种。你应该还记得抗体的类型是由重链的恒定区（Fc 片段）决定的，即抗体分子的“尾部”。位于编码 IgM 恒定区的基因片段旁边的是编码 IgE、IgG、IgA 的恒定区基因片段。因此，所有 B 细胞要进行类别转换就必须切掉 IgM 的恒定区，并与其他任何一种抗体的恒定区相连（即缺失它们之间的 DNA）。在染色体上，位于恒定区基因片段之间的是特定的类型转换信号，它允许在该处发生切割和粘贴。例如，下面所示的是 B 细胞由 IgM 的恒定区（CM）转换为 IgG 的恒定区（CG）时所发生的情况。



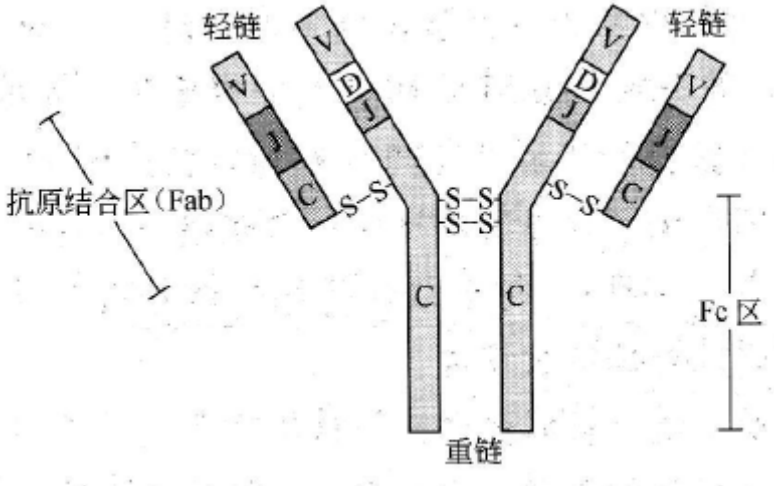
类型转换的最终结果是尽管抗体与抗原的结合部分仍然是相同的（Fab），但抗体的尾部变了。因为决定抗体功能的是其恒定区，所以这是一个重要的改变。

3.2 抗体及其功能

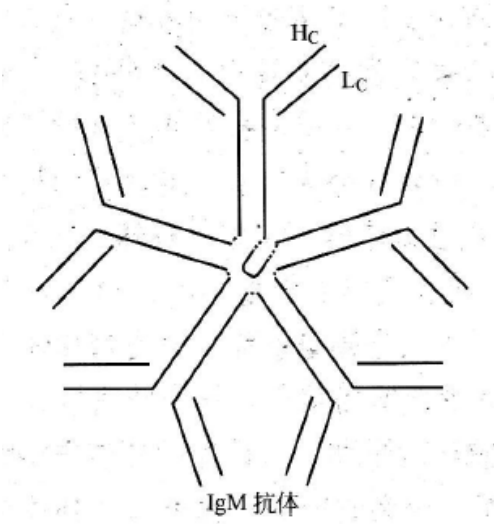
让我们看一下 4 种主要类型的抗体——IgM、IgG、IgA、IgE。正如你将看到，由于它们各自的恒定区（Fc）具有独特的结构，所以每种类型的抗体，都有其特定的职责。

3.2.1 IgM 抗体

IgM 型抗体是最早形成的抗体类型，甚至“较低等”的脊椎动物（我向动物权益保护者道歉）也具有产生 IgM 抗体的获得性免疫系统。因此，当人体的原初型 B 细胞首先被激活时，它们主要产生 IgM 型抗体，这是合理的。你可能还记得第一讲中所描述的 IgG 抗体看起来像什么。



一个 IgM 抗体就像是把 5 个 IgG 分子粘在一起的，它确实是巨大的。



因为 IgM 抗体对于激活补体级联反应是非常有用的（免疫学家称之为“固定”补体），所以在感染的早期产生如此巨大的 IgM 型抗体是相当明智的。这里讲述其如何作用。

在血液和组织中，一些补体蛋白（约 30 种）聚集在一起形成一种称之为 C1 的大分子复合物。尽管很大，但这种蛋白复合物还不能激活补体级联效应，因为它结合到抑制剂分子上。然而，如果 2 个或更多的 C1 复合物聚集在一起，它们的抑制剂就脱离，然后 C1 分子才能启动产生 C3 转换酶的级联反应。这时补体系统就开始工作，你应该还记得上一讲中所提到的内容，C3 转换酶把 C3 转换为 C3b，建立了产生越来越多 C3b 的扩大环。因此，通过这种经典途径（抗体依赖的）激活补体的方式能够将两个或更多的 C1 分子聚集在一起，这正是 IgM 抗体所能做的。

当 IgM 抗体的抗原结合区结合到入侵者时，C1 复合物就能结合到抗体的 Fc 段。因为每个 IgM 抗体有 5 个聚在一起的 Fc 区（这一点很重要），两个 C1 复合物能够结合同一个 IgM 抗体的 Fc 区，使复合物聚集到足够近，从而启动了补体级联反应。因此，这一事件的顺序是：IgM 抗体结合到入侵者上，一些 C1 分子结合到 IgM 抗体的 Fc 区，这些 C1 分子就在入侵者表面启动补体链式反应。

这是先天免疫系统（补体蛋白）与获得性免疫系统（IgM 抗体）共同破坏入侵者的一个很好的例子。事实上，当免疫学家第一次发现，如果抗体被其他蛋白（补体蛋白）补充抗体就能更有效地破坏入侵者，他们就创造了“补体”这个术语。

在上一讲种我们所讨论的补体激活的旁路（自发）途径完全是非特异性的——任何未受保护的表面都公平地进入“游戏”。相比之下，经典或抗体依赖的途径是相当特异的——只有那些被抗体结合的抗原将被补体靶向攻击。在这种系统种，抗体区分入侵者，补体蛋白做清除工作。

特定的 IgG 抗体亚型也能够“固定”补体，因为 C1 能够结合这些抗体的 Fc 区。然而 IgG 抗体实际上是无用的，因为每个 IgG 分子只有一个 Fc 区，因此要

使两个 C1 复合物足够靠近以启动后面的反应，就需要两个 IgG 分子在入侵病原体表面紧密结合，这种情况只有当周围有许多 IgG 时才可能发生。因此在感染的早期，当抗体刚开始产生时，IgM 抗体具有比 IgG 抗体更大的优势，因为他们能有效地固定补体分子，另外，IgM 型抗体通过结合病毒并防止它们感染细胞，而很好地中和病毒，因为这些特性，IgM 是预防病毒或细菌感染最好的“第一抗体”。

3.2.2 IgG 型抗体

IgG 型抗体包括许多不同的亚型，这些亚型的 Fc 区有轻微的差别，因此具有不同的功能。例如，IgG 型抗体的一种亚型 IgG3，可以较其他任何亚型更好地固定补体。相似地，IgG1 亚型擅长于结合入侵者并调理它们以利于专职吞噬细胞的吞噬，这是因为在巨噬细胞和中性粒细胞表面有能与已结合入侵者的 IgG1 抗体 Fc 区结合的受体。

自然杀伤细胞表面有能与 IgG3 抗体 Fc 区结合的受体，这样，IgG3 就能够在 NK 细胞及其结合点的靶细胞之间搭桥，它用自己的 Fab 区与靶细胞结合，用 Fc 区与 NK 细胞结合，这不仅使 NK 细胞与它的靶细胞靠近，而且其 Fc 区受体与 NK 细胞结合后，可以更有效地刺激后者的杀伤活性，这个过程被称之为“抗体依赖的细胞毒作用（ADCC）”，在 ADCC 过程中，NK 细胞杀伤靶细胞，抗体辨别靶细胞。

类似 IgM 型抗体，IgG 抗体也能很好地中和病毒。然而，IgG 抗体的独特之处在于它们能够通过胎盘屏障从母体血液进入胎儿血液，这就为胎儿提供了 IgG 抗体，直到他们出生后几个月能自己产生抗体。由于 IgG 抗体是寿命最长的抗体类型，半衰期大约为三周，所以能够提供一种长期的保护作用，而 IgM 抗体的半衰期大约只有一天。

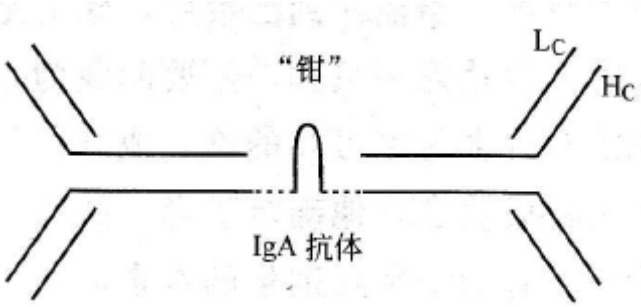
IgG 抗体有时也称之为“γ-球蛋白”，如果你有可能暴露于感染原，例如甲型肝炎病毒，医生就可能推荐你注射γ-球蛋白，这些γ-球蛋白的制备是通过收集大量人的抗体，其中至少有一些已感染过甲型肝炎病毒，因而具有了抗病毒抗体，通过这种“借来”的抗体就能中和大多数你接触过的病毒，直到你自己的免疫系统被激活。

3.2.3 IgA 型抗体

这里给你提个问题：在人体内最丰富的抗体类型是什么？不是 IgG，而是 IgA。这个问题问得很有技巧，因为我以前告诉过你，IgG 的的确确是血液中最多的抗体。但最终我们体内合成的 IgA 比所有其他抗体加起来还多。为什么有这么多的 IgA？因为 IgA 是机体保护其黏膜表面的主要抗体，一个人大约有 400 平方米的黏膜表面需要保护，这些黏膜表面包括消化道、呼吸道、生殖道黏膜，因

此，尽管在血液循环系统中没有很多的 IgA，但却有大量的 IgA 在保护黏膜表面，实际上，大约有 80％位于这些黏膜表面下的 B 细胞会产生 IgA 抗体。

IgA 如此擅长于防御能穿透黏膜屏障的入侵者，原因之一在于每个 IgA 分子就像被一把“钳”抓在一起的两个 IgG 分子。



IgA 抗体的“钳”型尾赋予了这型抗体一些重要的特性，由于“钳”把它们夹在一起，IgA 能通过血液穿过肠壁转运到肠腔，一旦进入肠腔，IgA 抗体能够“包裹”入侵的病原体，阻止它们吸附在它们本来能够感染的肠细胞上，另外，虽然每个 IgG 分子有两个抗体结合区，但二聚化的 IgA 分子有四个手结合抗原。因为它们是二聚化的，所以 IgA 抗体非常有利于把病原体聚集成更大的簇，从而以粘液的形式排出体外。实际上，在粪便中，细菌占了被排泄物的 30％。

IgA 抗体独特的尾部结构能抵抗消化道的酸和酶，总之，这些特性使得 IgA 能很好地保护黏膜表面。事实上，分泌到哺乳母亲乳汁中的抗体也是 IgA 型抗体，这些 IgA 抗体覆盖在婴儿的肠黏膜表面，防御婴儿摄入的病原体。这非常有意义，因为你知道，婴儿喜欢用口接触所有东西，所以他们会从口摄入大量的微生物。

尽管 IgA 抗体对抗黏膜入侵者非常有效，但它们对固定补体却完全无用，因为 C1 不能结合到 IgA 抗体的 Fc 区。由于抗体类型和功能是由其恒定区决定的，缺乏补体固定活性实际上是一件很好的事情，如果 IgA 抗体也能启动补体反应，我们的黏膜表面将永远处于对付那些侵袭我们黏膜表面的病原体和非病原体的炎症状态，而慢性发炎的小肠却不会出现这样的情况。因此 IgA 抗体的主要功能是作为被动抗体，阻止入侵者吸附到位于黏膜表面的细胞上，并将这些不受欢迎的客人请出体外。

3.2.4 IgE 型抗体

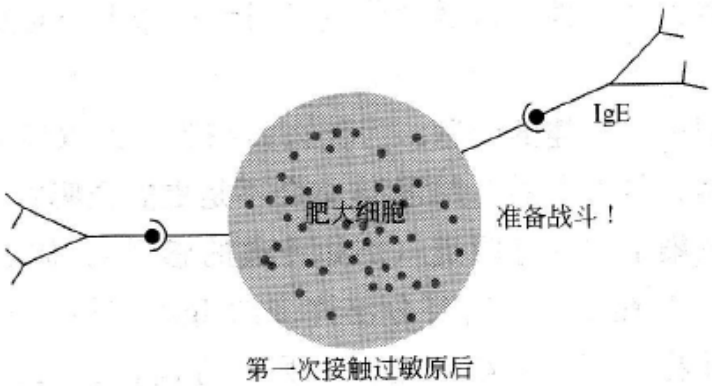
IgE 抗体亚型的发现非常有趣。在 20 世纪早期，一个名叫 Charles Richet 法国医生与摩纳哥王子 Albert 一同出海，王子向 Richet 提到了一个奇怪的现象，一些人被僧帽水母蛰了后，对毒素产生非常强烈的反应，他建议这种现象或许值得研究。

Richet 接受了建议，当他回到巴黎后，他决定做的第一个实验就是产量多大剂量的毒素可以杀死一条狗。不要问我为什么他决定在实验中使用狗，或许在他

周围有许多无家可归的狗，或许仅仅是因为他不喜欢小鼠，无论如何，他的实验成功了，他确定了毒素的致死剂量。然而，许多狗因为在第一次实验中没有给予致死剂量的毒素而活了下来。并不这是浪费一只好狗，Richet 决定用毒素再次注射这些幸存者，并观察将会发生什么？他猜想这些动物或许对毒素产生了免疫，因为第一次注射可能对第二次注射提供了保护（预防）。你能够想象当所有的狗都死了的时候他是多么的惊奇，即便是那些第二次注射仅用了微量毒素的动物也未能幸免。因为第一次注射产生了与预防相反的作用，Richet 用“过敏反应”这个单词来描述这种现象（ana 的意思是相反）。此后，Richet 继续研究过敏性休克，并在 1913 年因此而获得诺贝尔奖。这里我想我们应该学到的是，如果一位王子建议你研究什么，你或许应该慎重采纳他的意见。

免疫学家现在知道过敏性休克是由肥大细胞脱颗粒所引起的。类似巨噬细胞，肥大细胞是一种位于所有暴露表面（如表皮或黏膜屏障）下的白细胞。就像血细胞一样，肥大细胞的寿命很长，在我们的组织里，它们能够存活数年，等待防御入侵者。近年来的研究表明，在先天免疫防御细菌的过程中，肥大细胞发挥了重要的作用，它们能够吞噬被调理的细菌，也能释放细胞因子募集中性粒细胞和其他免疫细胞到细菌感染的部位，然而，肥大细胞最重要的功能是防御能穿过保护屏障的寄生虫感染。肥大细胞里大量的颗粒包含有各种具有药理活性的化学物质，其中最著名的就是组胺。当肥大细胞遇到寄生虫时，它释放这些颗粒内的物质来杀死寄生虫，然而，出了杀死寄生虫外，肥大细胞脱颗粒也能导致过敏反应，在极端情况下，发生过敏性休克。下面讲述这一切是如何发生的。

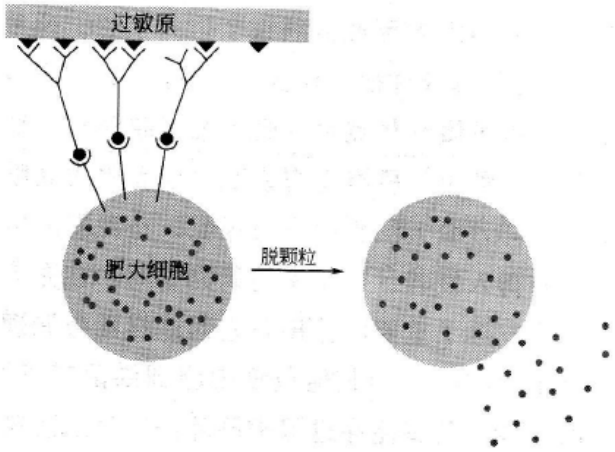
把能引起变态反应的抗原称之为过敏原（如僧帽水母的毒素）。当某些人第一次接触过敏原是，因为一些现在还不清楚的原因，产生大量的针对这些过敏原的 IgE 抗体。肥大细胞表明具有能结合这些 IgE 抗体 Fc 区的受体，当发生这种情况时，肥大细胞就像手榴弹一样等待爆炸。



第一次接触过敏原后

当再次接触过敏原时，已结合于肥大细胞表明的 IgE 抗体能结合抗原，因为过敏原通常是具有重复序列的小蛋白质，因此过敏原就能交联许多肥大细胞的 IgE 分子，从而把 Fc 区受体拖到一起。这种受体的簇集与 B 细胞受体的交联相

似，这些受体的簇集导致了信号传递。然而，这里的信号是脱颗粒，然而肥大细胞将其颗粒释放到你的组织中。



从肥大细胞颗粒中释放的组胺和其他化学物质可以增加毛细血管的通透性，因此液体就从毛细血管流入组织中，这就是为什么当你发生变态反应时，流鼻涕和眼泪汪汪的原因，通常这是局部反应，但是如果毒素扩散到全身，并启动大量的肥大细胞脱颗粒，那情况就变得非常严重。在这种情况下，液体从血管进入组织可能减少血容量，以致心脏不能再有效地泵血，导致心梗。另外，从颗粒中释放的组胺能够导致气管周围的平滑肌收缩，从而导致呼吸困难，严重的可能导致窒息。在这里，我们不必过多担心僧帽水母，我们应该关注的是蜜蜂，因为蜜蜂蛰针中的毒素可能导致某些人致死性过敏性休克，因为这些人针对蜜蜂毒素分泌了大量的 IgE 抗体。

这带给我们一个有趣的问题：为什么 B 细胞允许以任何方式转换它们产生的抗体类型，与古老的 IgM 的抗体结合不是更安全吗？

假设病毒感染了你的呼吸道，你是否还只想产生一种 IgM 抗体？当然不，你需要分泌许多的 IgA 抗体到呼吸道的黏膜中结合病毒，并将它们从你体内清除。另一方面，如果你感染了就是场区（如某种蠕虫），你需要产生 IgE 抗体，因为 IgE 抗体可以导致类似肥大细胞一类的细胞脱颗粒，从而使蠕虫发生生命危险。因此，这个系统的完美在于不同亚型的抗体在防御不同入侵者中有独特的作用。

当你患感冒时，机体使你的免疫系统产生 IgA 抗体，当你有寄生虫感染时产生 IgE 抗体，那不是更好吗？是的，事实证明确实是这样的，这里谈一下机体的细节。

当发生类型转换时，由 B 细胞所遇到的细胞因子来调控抗体类型的转换：特定的细胞因子或几种细胞因子组合影响了 B 细胞转换为一种或另一种类型。例如，如果 B 细胞发生类型转换时周围环境富含 IL-4、IL-5，它们优先从 IgM 向 IgE 转换，这正好 kyii 预防寄生虫感染；另一方面，如果周围有许多 IFN-γ，B

细胞就发生类型转换产生 IgG3 型抗体，这对于细菌和病毒感染非常有效；又或者，如果在类型转换时存在 TGF-β，B 细胞优先从 IgM 转向产生 IgA，这可以对抗普通感冒。因此为了确保抗体反应与入侵者相匹配，当 B 细胞发生类型转换时，机体必须使其周围产生正确的细胞因子。但她是如何完成的呢？

你可能还记得，辅助 T 细胞是指导免疫反应的指挥细胞，它们发出指令的方法之一是产生细胞因子影响 B 细胞产生正好能防御入侵者的抗体类型。为了弄清 Th 细胞这样知道该产生哪一类型的细胞因子，在接下来的二讲中，我们讲讨论抗原提呈和 T 细胞激活。但现在我只能给你一个底线：为了对 Th 细胞产生的细胞因子作出应答，B 细胞必需将其产生的 IgM 抗体向其他类型的抗体转换，这是的获得性免疫系统有可能对每种病原体产生特定的抗体应答，不管这些入侵者是细菌、流感病毒还是寄生虫，还有什么比这样更好呢？

表：抗体类型及其特性

抗体类型	抗体特性	抗体类型	抗体特性
IgM	最佳的补体固定者	IgG	较好的补体固定者
	良好的调理剂		良好的调理剂
	最初产生的抗体		帮助 NK 细胞行使杀伤功能（ADCC）
IgA	抗胃酸		穿过胎盘屏障
	保护粘膜表面	IgE	抗寄生虫感染
	分泌至乳汁中		导致过敏性休克和过敏
			导致过敏

3.3 体细胞高突变

如果类型转换还不足够，那么在 B 细胞成熟过程中还会发生另一件十分有趣的事件。通常，在人体细胞中，DNA 整体突变率是相当低的，在每个 DNA 复制周期中，每 1 亿个碱基中大约仅有一个会发生突变。突变率必须这样低，否则我们最终看起来像星球大战中的人物——具有三只眼睛和六只耳朵。然而，在 B 细胞染色体非常有限的区域（包含 V、D、J 基因片段的区域）里会发生相当高的突变率。事实上，在这一区域，已测到在每一代中，大约每一千个碱基中就有一个发生突变，我们称这里发生的是非常严重的突变！这种高突变率叫做“体细胞高突变”，发生与 V、D、J 基因片段选择后，通常在类型转换后发生。因此，在 B 细胞成熟过程中，体细胞高突变是发生相对晚的事件，并且持续产生 IgM 型抗体的 B 细胞通常不经历体细胞高突变。

体细胞高突变改变了部分的重排抗体基因，该部分基因编码抗体的抗原结合区，根据突变的程度，有 3 种可能的结果：抗体分子与其同源抗原的亲和力或许

保持不变，或者增加，或者降低。有效的结果是为了使成熟的 B 细胞可以继续增殖，它们必须结合于其同源抗原而不断被重新刺激。因此，由于那些 BCR 突变后具有更高亲和力的 B 细胞更易受到刺激（因为 BCR 结合的更好），它们比具有低亲和力 BCR 的 B 细胞更易增殖。也正因如此，体细胞高突变的结果是产生了更多的 B 细胞，这些 B 细胞的 BCR 对其同源抗原具有高亲和力。

通过体细胞高突变，改变 BCR 的抗原结合区：通过结合与增殖筛选那些增加了 BCR 与抗原结合能力的突变体，BCR 可能被“优化”。这样的结果是选择出了具有对同源抗原具有较高亲和力受体的 B 细胞，这个过程称之为亲和力突变。

因此，B 细胞通过类型转换可能改变了他的恒定区，通过体细胞高突变改变它们的抗原结合区，这两种修饰的结果是产生了能更好对付入侵者的 B 细胞，但是不需 T 细胞帮助激活的 B 细胞通常不经历体细胞高突变和类型转换。

3.4 B 细胞面临的职业选择

B 细胞成熟的最后一步是职业选择。这不可能太复杂，因为 B 细胞实际上仅需在变成浆细胞或记忆细胞两条途径之间作出选择。浆细胞是抗体工厂，如果 B 细胞决定变成浆细胞，它通常要到达脾脏或回到骨髓中去，产生分泌型的 BCR——抗体分子。浆细胞每秒钟大约可以产生两千个抗体分子，一个浆细胞产生如此多的抗体，使免疫系统能够防御像细菌或病毒这些增殖十分迅速的病原微生物入侵。然而，这种扩大的效应的结果是，大部分 B 细胞仅能存活几天。

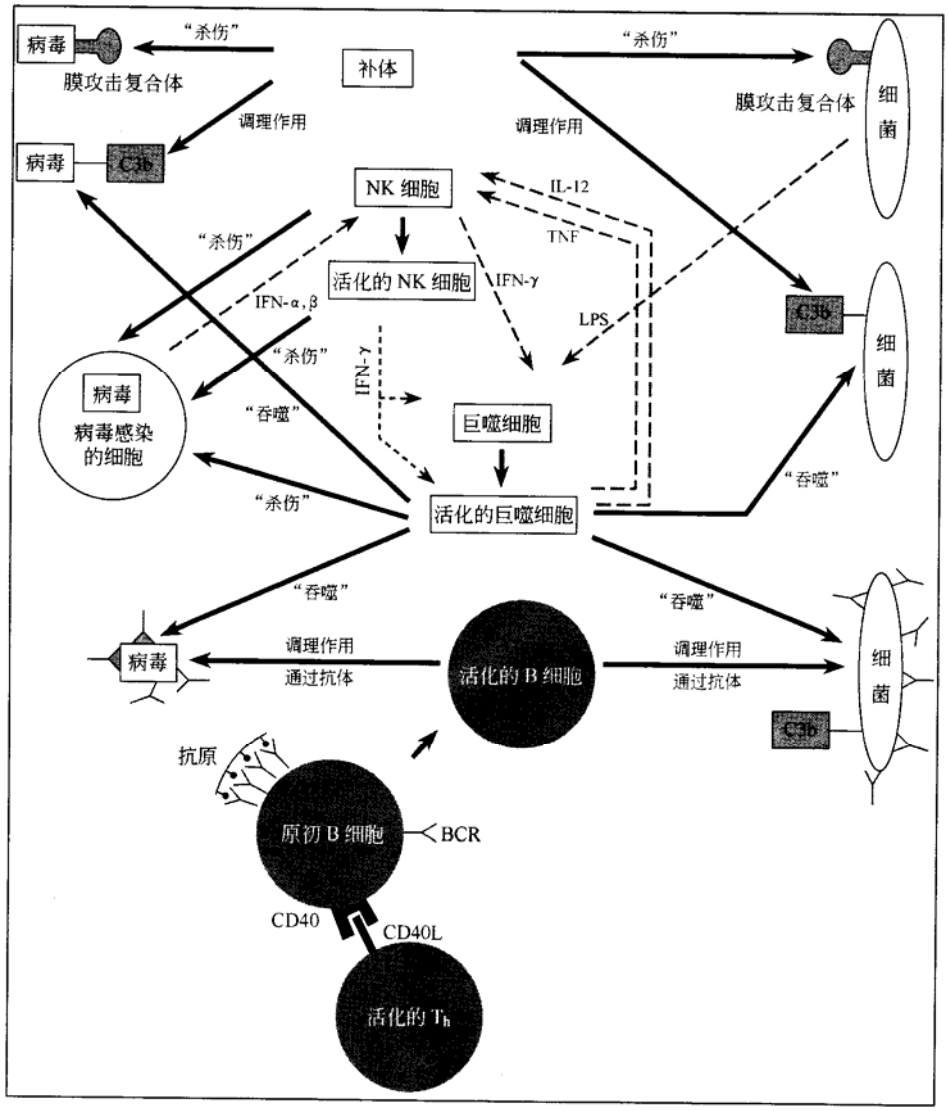
尽管 B 细胞的另一个职业选择——变成记忆 B 细胞——或许并不像决定变成浆细胞那样惹人注目，但它却是极其重要的，记忆 B 细胞记住了第一次入侵的抗原，可以防御以后的攻击，记忆 B 细胞通常经历类型转换，产生专门抵御它们记忆中的外来入侵者的抗体类型；另外，大多数记忆 B 细胞经历了体细胞高突变，因此它们具有高亲和力的 BCR，可以对感染初期的少量抗原产生应答；最后，记忆 B 细胞比原初型 B 细胞具有低的激活需求，因为这些特性，记忆 B 细胞随时准备去抵御第二次进攻。

记忆 B 细胞能够对感染产生长期的免疫。例如，1781 年瑞士商人将麻疹病毒带到了与世隔绝的法罗岛，而在 1846 年，当另一只载有感染了麻疹病毒的海员到达该岛时，那些大于 64 岁的人没有发病，这是因为在它们的体内还有麻疹病毒的抗体。持续如此长时间的 B 细胞免疫是怎样维持的，这是当前一直争论的。即便是寿命最长的抗体（IgG 亚型）也只有大约 3 周的半衰期，因此必须连续产生抗体以提供长期的保护。有一些证据显示，记忆 B 细胞能够存活较长的时间，另一些实验则表明，记忆 B 细胞的寿命相对较短，但当它们被抗原重新刺激时，B 细胞连续组织，这可能是攻击后残留的抗原或与入侵者相似的另一种抗原重新刺激了记忆 B 细胞，按照这种说法，这正是那些能够产生具有免疫能力的抗体的原初记忆 B 细胞的子代。

免疫学家还不能描绘出 B 细胞怎样选择变成记忆 B 细胞或浆细胞，然而，他们知道，辅助 T 细胞表面的 CD40L 与 B 细胞表面的 CD40 之间的相互作用对于记忆细胞的组织具有对于类型转换和体细胞高突变一样的重要性。这种对 CD40L 与 CD40 相互作用的需要有助于解释为什么当在无 T 细胞帮助时，B 细胞激活，但却不能产生记忆 B 细胞以及为什么不依赖于 T 细胞的激活通常产生 IgM 抗体，而无需被体细胞高突变所优化。

3.5 总结图

这张图包括了上一讲中的先天免疫系统以及我们在这里所讨论的 B 细胞。



思 考 题

1，B 细胞是通过克隆选择理论产生的，这是什么意思？

2，请详述 T 细胞依赖的 B 细胞活化。

3，请详述在 B 细胞活化过程中的两个保险体系。

4，请详述在没有 T 细胞辅助的情况下 B 细胞是如何被激活的。

5，为什么非依赖 T 细胞的 B 细胞活化对于我们防御特定病原体是如此重要？

6，详述 IgM、IgG 和 IgA 的主要作用。

7，为什么经过类型转换和体细胞高突变产生的 B 细胞可以更好地防御入侵者？

本 讲 提 要

我们讨论了 B 细胞和抗体，先让我们对此作一总结。B 细胞受体的功能犹如细胞的眼睛，实际上由两部分组成：识别部分（由重链和轻链蛋白构成）和信号部分（由 Igα和 Igβ构成）。识别部分的最终编码基因是由基因片段混合与配对形成的。其结果是产生了具有能识别宇宙中几乎所有有机分子的多种受体的 B 细胞集群。就这些受体而言，将其所看到的信息转换成信号需要大量 BCR 簇集。通过交联方式将与重链相关联的 Igα和 Igβ信号分子拉近。据此，当有足够量的 Igα和 Igβ信号分子相互交联并达到酶促活性阈值时，“受体介导”的信号就可被转运至 B 细胞核内。

原初型 B 细胞的激活需要两个要素，其一是 B 细胞受体的交联；其二是共刺激信号，后者通常由 Th 提供，且发生细胞－细胞间的接触，在该过程中，位于 Th 表面的 CD40L 分子与 B 细胞表面的 CD40 蛋白相结合。但没有 T 细胞辅助，B 细胞亦可被激活，第一个必要条件是大量 B 细胞受体交联，这种现象有代表性的发生当外来入侵者表面具有多拷贝能结合 B 细胞受体的抗原（即其同源抗原）时。虽说大量 B 细胞受体交联是不依赖于 T 细胞的原初型 B 细胞激活的一个必要条件，但仅此还不够。其二，共刺激信号也是必需的。该共刺激信号通常以“战斗型细胞因子”形式由先天免疫系统提供，这些细胞因子可与 B 细胞表面的其他受体相结合，只有满足这两个条件后，B 细胞才能被激活，机体设置了一个自动保险系统以防 B 细胞被不恰当地激活。

IgM 抗体是原初型 B 细胞针对先前未曾遇到过的病原体产生应答过程中首先产生的抗体，然而，当 B 细胞成熟后，它能选择合成不同类型的抗体——IgG、IgA 和 IgE。该类型转换不改变抗体的抗原结合区域（Fab），因此，在抗体类型转换前后，抗体所识别的抗原相同。而类型转换过程中真正改变的是重链的 Fc 区，该结构区决定抗体如何发挥其功能，具备这些功能中的部分就使得抗体更适合于与某些特定外来入侵者相匹配。重要的是，抗体类型的选择由类型转换进行过程中 B 细胞局部环境中的细胞因子所决定。所以，通过安排在适当的部位产生适当的细胞因子，就能确保机体产生的抗体能够抵抗特定的外来入侵者。

伴随 B 细胞成熟而发生的另一个改变就是体细胞高突变。类型转换时，抗体获得了一个新尾巴，与此不同的是，体细胞高突变能力改变了抗体的抗原结合

位点。由于 B 细胞被引发增生的可能性取决于 BCR 对抗原的亲和力，体细胞高突变导致 BCR 亲和力增加，发生体细胞高突变的 B 细胞增殖最活跃。继而，体细胞高突变和选择增殖导致产生具有与外来入侵者结合更紧密 BCR 的 B 细胞集合群体。作为记忆 B 细胞，这些细胞群体非常有用，因为经历了亲和力成熟过程的 BCR 是如此敏感，以至于在第二次感染外来入侵者的数量仍相对较少时，它们即可被再次激活。

特别值得注意的是，不论有无 T 细胞协助，B 细胞都能被激活，但是这两种情况下所产生的结果有显著差别。T 细胞非依赖性激活主要产生 IgM 抗体，而 T 细胞依赖性激活通常发生亲和力成熟，产生 IgG 和 IgA 抗体。出现这种差异的原因之一就是无论类型转换还是体细胞高突变均由细胞因子激发，而 Th 细胞则是这些细胞因子的主要来源。而且，这两个过程都需要 CD40L 与 B 细胞表面的 CD40 分子相联接，而 CD40L 蛋白存在于活化的 Th 表面。

当 B 细胞成熟，他们必须作出决定：要么称为短寿命的浆细胞产生大量分泌型的 BCR，我们称之为抗体；要么回复到静息状态成为长寿的记忆 B 细胞，这种现象的确切机制还不甚清楚。

4. 抗原提呈的魔力

4.1 抗原提呈的魔力

在免疫系统的所有基础概念中，最精巧、最神奇的概念或许是抗原提呈——一个细胞将蛋白质片段提呈给另一个细胞的概念。正如你所看到的，抗原提呈是获得性免疫系统的中心环节，在将抗原提呈给 T 细胞群的过程中，抗原提呈细胞（APC）发挥了关键性的作用。首先，我们就位于 APC 表面具体执行提呈过程的 MHCⅠ类、MHCⅡ类分子作一番讨论。

4.1.1 MHCⅠ类分子

MHCⅠ类、MHCⅡ类分子结构现已得到完整的解析，因此对两类分子的形态我们已有一个很好的认识。MHCⅠ类分子具有一个结合沟，该沟两端闭合，因而它们所提呈的蛋白质小片段（多肽）必须与沟相匹配而落在沟内。事实上，当免疫学家从 MHCⅠ类分子结合沟中把多肽撬出来并对其进行序列缝隙分析时，他们发现这些多肽分子大小绝大多数为 8－11 个氨基酸。这些多肽分子锚定于结合沟的两端，通过多肽分子片段在其中部稍稍向外凸，多肽分子片段在其长度轻微变化后也能被结合沟所容纳。

每个人都有 3 个 MHCⅠ类分子的编码基因，即 HLA-A、HLA-B 和 HLA-C，定位于 6 号染色体。由于人类有两条 6 号染色体，一条来自母亲，一条来自父亲，故我们每个人都有 6 个 MHCⅠ类基因。每一个Ⅰ类 HLA 蛋白均与另一个称为β2-微球蛋白的蛋白质配对，形成完整的 MHCⅠ类分子。

在人群中，3 个Ⅰ类 HLA 蛋白的编码基因存在轻微的变异形式，例如，HLA-A 蛋白的编码基因至少有 125 个变异体，由这些基因编码的蛋白具有相同的大体形态，但存在一个或几个氨基酸的差异。免疫学家将具有多种形式的分子称为“多态性”。 Ⅰ类 HLA 分子当然符合这一特征，与此不同的是，我们所有的个体都有相同的β2-微球蛋白，这是“单态性”。

因其多态性，MHCⅠ类分子具有不同的结合基序，因而能提呈具有不同氨基酸末端的多肽。例如，有一些 MHCⅠ类分子能与一端为疏水性氨基酸的多肽结合，而另外一些 MHCⅠ类分子则在该锚定位置更倾向于与碱性氨基酸结合。由于人类能表达多达 6 中不同的 MHCⅠ类分子，组合起来，人类 MHCⅠ类分子能提呈多种多样的多肽，而且，虽说 MHCⅠ类分子对于多肽末端特定氨基酸的结合十分挑剔，但对蛋白质片段中部氨基酸选择则颇为随意。结果，一个特定 MHCⅠ类分子能结合和提呈大量不同的多肽，每一个多肽均与 MHC 结合大沟末端的特定氨基酸相匹配。

4.1.2 MHCⅡ类分子

如同 MHCⅠ类分子一样，由 6 号染色体 HLA-D 区基因编码的 MHCⅡ类分子也具有广泛的多态性：在人群中存在许多差异的 MHCⅡ类分子。然而，与 MHCⅠ类分子不同的是，MHCⅡ类分子的结合沟两端开放，多肽分子可以伸出沟外。对于该情形，正如你所想象的那样，结合于 MHCⅡ类分子的多肽比占据于 MHCⅠ类分子闭合型结合沟内者更大，约为 13－25 个氨基酸。另外，对 MHCⅡ类分子而言，锚定多肽的氨基酸沿着结合沟间隔分布，而不是簇集于两端。

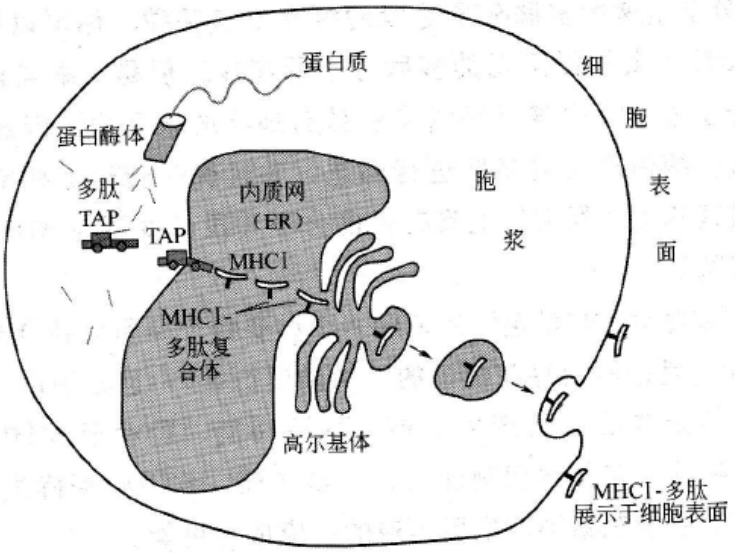
4.1.3 MHCⅠ类分子分子介导的抗原提呈

MHCⅠ类分子是由细胞产生的蛋白质片，是展示于细胞表面的公告牌。免疫学家称其为内源性蛋白质。内源性蛋白质包括正常的细胞蛋白质如酶和结构蛋白，也包括由感染细胞的病毒和其他寄生物所编的蛋白质。例如，当病毒进入细胞后，病毒利用宿主细胞的生物合成机制，以生产病毒基因编码的蛋白质。这些病毒蛋白的一个样本连同所有正常细胞蛋白样本均由 MHCⅠ类分子所展示。因此 MHCⅠ类分子公告牌公示了细胞内正在合成的所有蛋白质的“抽样结果”。尽管不同的细胞表达的 MHCⅠ类分子数量各异，但人体内几乎所有的细胞均在其表面表达有 MHCⅠ类分子。CTL 审查由 MHCⅠ类分子展示的蛋白质片段，因此，几乎每一个细胞但是一本“打开的书”，均可被 CTL 检查，以确定该细胞是否被病毒或其他寄生物侵袭，决定是否应该破坏之。

内源性蛋白被加工及装载到 MHCⅠ类分子上的过程十分有趣。通常，在细胞浆内 mRNA 被翻译成蛋白质，该过程进行得非常精确。但是，有时发生了某些错误，新铸造的蛋白质不能正确折叠，因此是无用的，另外因正常耗损也可导致蛋白质损伤。因此，为了确保细胞内不被缺损蛋白质所充斥，老的或无用的蛋白质进入胞浆内蛋白质销毁“装置”内，该装置的功能类似于木工“錾刀”。这些蛋白质錾刀被称为蛋白酶体，它们将蛋白质切割成小片段，这些多肽小片段绝大多数随后进一步裂解成单个氨基酸，被重新用于蛋白质合成。但是蛋白酶体裂解产生的一些多肽能被特异性转运蛋白（TAP1、TAP2）所携带，穿过内质网膜。内质网是细胞内一个巨大的囊状结构，在该结构内绝大多数蛋白质将被转运至细胞表面，开始它们的旅行。

一旦进入内质网，某些多肽被选中、填入 MHCⅠ类分子结合沟内。我说“选中”，是因为正如我们所讨论的，并非所有的多肽都能满足相关条件。首先，多肽分子须具有适当长度——约 9 个氨基酸；其次，多肽末端氨基酸必须与衬于 MHC 分子结合沟两端的锚定氨基酸相容。显然，并不是所有由蛋白酶体准备的“碎片”都具有这些特征，那些不符合条件的多肽分子被转运出内质网，回到胞浆中进一步降解。一旦 MHCⅠ类分子装载了多肽分子片段，它们将移向细胞表面并被展示。因此，MHCⅠ类分子展示的前期准备有 3 个重要步骤：由蛋白酶体

产生多肽；由 TAP 转运体将多肽转运至内质网；多肽结合于 MHCⅠ类分子结合沟内。



在“普通”细胞如肝脏细胞和心脏细胞中，蛋白酶体的主要功能是处理缺损蛋白质。因此，正如你能想像得到的，这些细胞内“鳌刀”对于蛋白质如何被切割不是十分挑剔，只要劈开就行。结果，某些多肽适合于 MHC 提呈，但绝大多数并不适合。与此不同，在专职 APC 如巨噬细胞中，切割加工并非如此随意。例如 IFN-γMHCⅡ类分子免疫学家把一个给定的 BCR 所识别的抗原称之为同源抗原，把同源抗原上 BCR 真正结合的微小区域称之为表与巨噬细胞表面受体分子结合可上调 LMP 蛋白的表达，而这些 LMP 蛋白限定蛋白酶体，使之优先在疏水性或碱性氨基酸之后切割蛋白质。你或许会问为什么会这样？这是由于 TAP 转运体和 MHCⅠ类分子均偏爱羧基末端为疏水性氨基酸或碱性氨基酸的多肽。所以，在 APC 中，LMP 蛋白修饰标准蛋白酶体，使之能产生特定的多肽，继而提高 MHCⅠ类分子的展示效率。

蛋白酶体对其所制备的多肽分子大小也不是十分严格，但是由于适合于 MHCⅠ类分子提呈的多肽分子片段约为 9 个氨基酸，你可以想像：内质网将会被太长或太短而无用的多肽分子所充斥。但是，事实证明，TAP 转运体对介于 8－13 个氨基酸的多肽具有最高的亲和力。因此，TAP 转运体对由蛋白酶体产生的多肽进行筛选，并且优先转运那些 C 末端具有正确氨基酸残基类型及大体上具有正确分子片段长度可与 MHCⅠ类分子相结合的多肽。

这一“切割加工并提呈”系统的严格重要特征是所有新合成的蛋白质至少有 30％是结构上存在缺损的（如错误折叠），且必须由蛋白酶体裂解。因而许多蛋白质在其产生后不久就被切割、展示于 MHCⅠ类分子上，这就意味着，在其被切割加工、提呈之前，你不必等待蛋白质耗损，这就使得免疫系统对感染产生更迅速的反应成为可能。

4.1.4 MHCⅡ类分子分子介导的抗原提呈

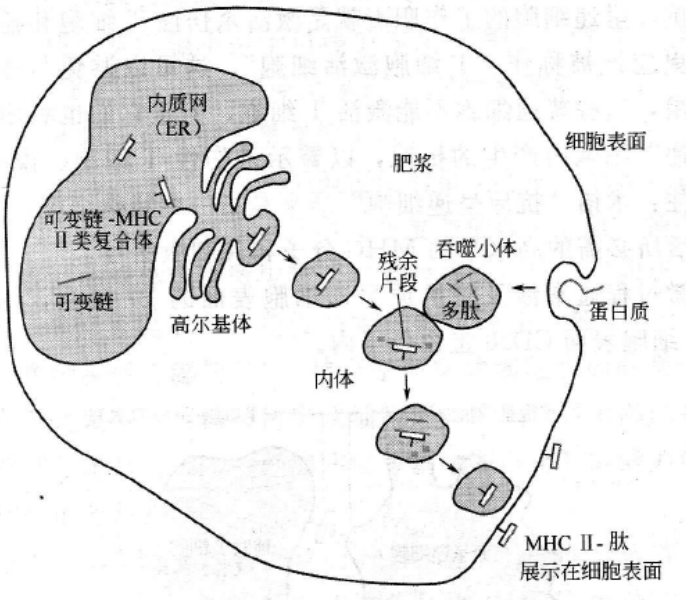
MHCⅠ类分子被设定为提呈蛋白质片段至 CTL，而 MHCⅡ类分子则提呈多肽分子至 Th。而且，MHCⅠ类分子表达于几乎所有的细胞，而 MHCⅡ类分子只表达在免疫细胞上，这一现象很有意义。MHCⅠ类分子擅长于提呈细胞内制造的蛋白质，因而，无所不在的 MHCⅠ类分子使得 CTL 有机会检查机体内绝大多数细胞，以监视病毒或其他感染，另一方面 MHCⅡ类分子的功能犹如——公示细胞外正在发生的事情的“公告牌”，将危险警示于 Th。因此，须执行该任务的表达 MHCⅡ类分子的细胞相对较少——仅对机体不同部位的环境提供抽样信息。

组成 MHCⅡ类分子的两种蛋白质在胞浆中产生并被注入内质网，在那它们于被称为可变链的第三种蛋白质结合。该可变链蛋白执行下列多种功能：首先，可变链蛋白占位于 MHCⅡ类分子的结合沟，使其再不能获取内质网中其他多肽。这一点非常重要，因为内质网中充斥着内源性多肽，它们被蛋白酶体加工后装载于 MHCⅠ类分子上。如果这些蛋白质片段被装载于 MHCⅡ类分子，那么 MHCⅠ类分子和Ⅱ类分子将展示同种多肽：产自细胞内的蛋白质。由于 MHCⅡ类分子提呈来自细胞外的抗原，因此，可变链通过扮演“伴侣分子”来执行其重要功能，以确保内源性多肽再内质网中不被 MHCⅡ类分子搭载。

可变链的第二个功能是引导 MHCⅡ类分子穿过高尔基体叠层加工，来到胞浆中叫做内体（endosome）的特殊小泡内。在内体中 MHCⅡ类分子与多肽搭载。然而，我必须提醒你的是，当生物学夹对某一事物还不甚明了时，他们往往把它称作“-some”，这里也不例外，因为对这些内体中发生了什么事情，我们知之甚少。

目前认为，在 MHCⅡ类分子从内质网行进到内体的过程中，细胞外游荡的蛋白质被带进细胞内，被包裹入吞噬体中。该吞噬体进而继而与内体融合，内体中的酶作用于吞噬体内的外源性蛋白质，将其切割加工成多肽分子。在该过程中，内体酶同时破坏所有的可变链，只留下那些能真正保护 MHC 分子结合沟的分子片段，但是 MHC 分子本身却未受损伤，同时，一种被称作 DM 的细胞蛋白也到达内体，结合于 MHC 分子上，并将可变链的残余片段（CLIP）释放，腾出 MHCⅡ类分子结合沟，容许另一个外源性多肽装载于其上，最后，MHC 分子加上多肽分子形成的复合物被转运至细胞表面展示。

大致过程就是这样，但仍有许多细节不明了。不过重要的一点是，机体为 MHCⅠ类和Ⅱ类分子安排了两个独立装载位点和转运途径。正是装载位点和转运途径的相互独立，从而使得Ⅰ类“公告牌”可以为 CTL 公示发生在细胞内的事件，Ⅱ类“公告牌”为 Th 公示发生在细胞外的事件。



虽说Ⅰ类和Ⅱ类途径相互独立是普遍的规律，但在特定实验条件下，由某些APC处理的抗原最终可被MHCⅠ类分子提呈，这“违背”了细胞外抗原由MHCⅡ类分子而不是MHCⅠ类分子提呈的“法则”。这种MHCⅠ类分子的“非法”展示，称为交叉提呈。迄今为止，大致交叉提呈的细节尚未明了，而且，在正常情况下，交叉提呈在人体内是否以某些可估量的频率发生，也尚未可知，因而，我们必须期待开展更多的实验，以确定交叉提呈是否预防被看作是“免疫系统如何运转”的一部分。

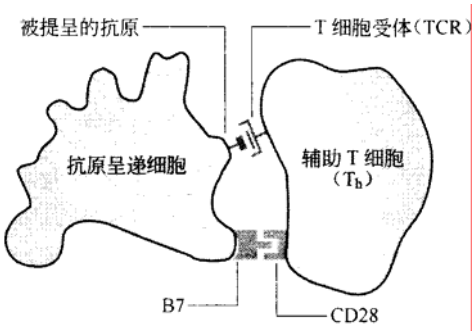
4.1.5 抗原提呈细胞

在CTL和Th细胞行使其功能之前，都必须被激活。为达到这一目的，T细胞必须识别由MHC分子提呈的同源抗原，但是仅此还不够。T细胞还必须接受第二共刺激信号。只有某些特定的细胞可装备能提供Ⅰ类和Ⅱ类MHC分子展示及共刺激的能力，这些细胞即为专职抗原提呈细胞。

因为抗原提呈细胞的工作职责就是激活CTL和Th，这些细胞更应该被称作“T 细胞激活细胞”。这可以避免与体内“普通”细胞相混淆，这些普通细胞不能激活T细胞，但是他们也利用MHCⅠ类分子提呈细胞内产生的可以，以警示CTL。说得更明了一些，请记住：术语“抗原提呈细胞”通常指一些特殊细胞，它们能提供T细胞激活所需的高水平的MHC分子和共刺激信号。

共刺激过程通常涉及到抗原提呈细胞表面的B7蛋白，B7蛋白可以插入T细胞表面CD28蛋白分子内。

迄今为止，三类抗原提呈细胞已被确定：激活的树突状细胞、激活的巨噬细胞和激活的B细胞。有趣的是，所有这些细胞均为白细胞，其生命起源于骨髓组织，出骨髓后迁移至机体各个部位，并且在其行使抗原提呈功能之前必须被激活。由于新的血细胞不断产生，抗原提呈细胞根据需要可得到再补充。



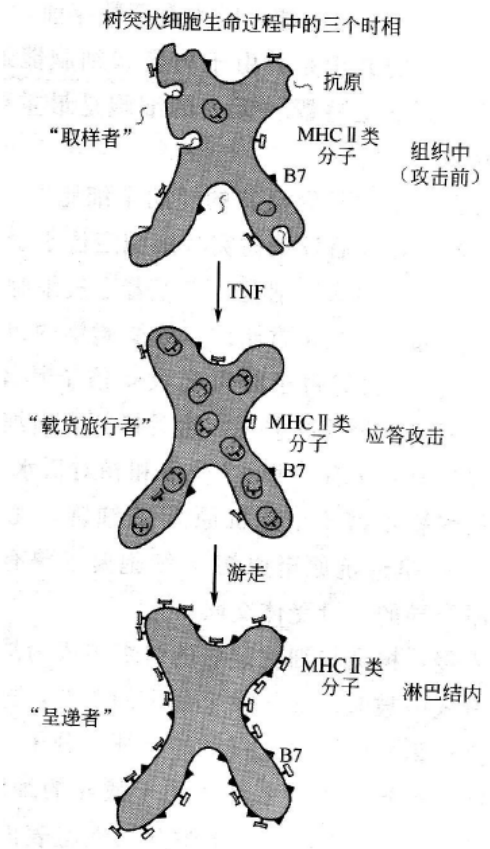
4.1.5.1 激活的树突状细胞（DC）

有关树突状细胞的故事十分有趣，因为直至数年前，人们对其还怀着一种好奇心，然而，当前的共识是：由于树突状细胞能通过激活原初 T 细胞而启动免疫应答，因此这些既往无名的细胞是最重要的抗原提呈细胞。其作用过程如下。

最先被描述的树突状细胞是海星状的“朗罕细胞”，这是一种仅发现于皮下组织的细胞，然而，随后发现树突状细胞定位于全身各部位。已清楚的是，树突状细胞作为哨兵细胞，守卫着上皮细胞屏障之下的部位。在正常组织中，树突状细胞为重量级吞饮者，它们每小时可吸收 4 倍于其体积的细胞外液。通常，它们仅只是把细胞外液吞饮进去，然后将其吐出细胞外。在这一静息状态，树突状细胞表面表达有一些 B7 分子和相对低水平的 MHC 分子。因此，静息态树突状细胞不擅长于提呈抗原至 T 细胞，尤其不擅长于将抗原提呈至原初 T 细胞——提呈抗原至原初T细胞要求有MHC-多肽复合体及强有力的共刺激介导的大量受体交联。

一旦有微生物入侵，树突状细胞定居的组织将成为战场，这一“重量级吞饮者”的生活方式因被激活而将发生显著的改变，这一情况发生于当树突状细胞表面的受体识别微生物入侵者的特征性分子（如革兰氏阴性菌的 LPS）或能提供信号提示先天免疫系统正忙于战斗的细胞因子时。例如，当战斗性巨噬细胞所分泌的 TNF 结合于树突状细胞表面的受体时，吞噬作用结束，随之发生的事情是树突状细胞离开组织，经由淋巴系统迁移至最近的淋巴结。正是这种“一经战斗信号刺激即游走”的能力使得树突状抗原提呈细胞如此特别。

在静息状态树突状细胞内有大量的 MHCⅡ分子正等候着被装载。当静息树突状细胞被激活时，这些“储备”的 MHCⅡ分子与来自战区的抗原装载。当树突状细胞抵达目的地时，这些装载抗原的 MHCⅡ分子被展示于树突状细胞表面。同时在游走过程中，树突状细胞上调 MHCⅠ类分子的表达。因而，当树突状细胞在战区被病毒或寄生物感染时，由这些侵袭寄生物产生的蛋白片段可以在淋巴结中由 MHCⅠ类分子有效提呈，最后，在移行过程中，树突状细胞也增加 B7 共刺激蛋白产生。所以，当抵达淋巴结时，游走树突状细胞已具备激活原初 T 细胞所必需的一切条件——高水平的MHCⅠ类和Ⅱ类分子及足够量的B7蛋白。



现在，你知道为什么树突状细胞在组织中大量获取抗原标本，而当它们开始相淋巴迁移时即终止其“取样”会是一个好主意了吗？当然。树突状细胞以“快照”形式抓拍正在前线发生的事情，并把这些音像带至淋巴结，在这里它们激活原初 T 细胞，而原初 T 细胞的受体可识别“照片”上的入侵者。由于淋巴结是 T 细胞经常去的“约会酒吧”，游走的树突状细胞可以将从战区携带的可以带至原初 T 细胞的聚集点，而诸如 TNF 等细胞因子可激发树突状细胞迁移至淋巴结，这一现象同样也十分有意义。总而言之，只要战斗还在继续，机体就需要 DC 游走并提呈抗原。

当国家安全遭受威胁时，我们的国防部门必须作出回应，此时应遵从“相称反应原则”。例如，如果恐怖分子攻击我们的某个大使馆，我们不会反击投放原子弹，我们会根据这一局限的攻击作出恰当的反应。同样地，免疫应答的强度要与遭受攻击的严重程度相称，这也是很重要的。幸运的是，免疫系统正是基于这一原则设计出来并进行工作的。下面我来作一解释。

当细胞因子激活树突状细胞后，树突状细胞只迁移至临近的淋巴结。如果感染严重，产生大量的细胞因子，就会有大量的树突状细胞开始迁移。而且，在离开组织之前，树突状细胞产生特殊的细胞因子（亦称趋化因子）来影响前体细胞（单核细胞），使其离开血液，进入组织，且成为树突状细胞。因而，激活的树突状细胞可募集自身替代者。这些新抵达的树突状细胞继而被激活，并被派遣至淋巴结，从而扩大了针对入侵的免疫应答。另一方面，如果攻击相对温和，则战

斗性细胞因子的产生相对较少，相应地，也有较少的树突状细胞参与游走，替换补充者也较少。由于在淋巴结中被激活的 B 细胞和 T 细胞的数量取决于携带有战斗信息的树突状细胞，因此建立了一个“惩罚措施与犯罪行为相适应”的系统，使免疫应答的强度取决于感染的严重性。

一旦激活（免疫学家通常称其为“成熟”）的树突状细胞抵达淋巴结，它们仅存活数天，乍一看，这一短暂的寿命似乎不可思议，毕竟，几天的时间不足以使树突状细胞较长时间地与原初 T 细胞会面（接触），而这些原初 T 细胞正循环于淋巴结之间，寻求其同源抗原。但是，这一短暂的“提呈”寿命确保了由树突状细胞所携带的战斗“信息”总是最新的。实际上，由于树突状细胞募集自身替换者，如果战斗持续进行，更多的树突状细胞将被激活，携带新的战斗信息至淋巴结。而且，当入侵者被制服，DC 即结束游走，成熟树突状细胞的短暂寿命使得免疫系统更容易回复到为应答状态。

因而，树突状细胞是组织中哨兵细胞，如果有入侵，DC 将被激活，并游走至最近的淋巴结。此处，它们通过将从战区收集到的抗原提呈给原初 T 细胞，激发获得性免疫应答。激活的 DC 寿命很短，DC 快速更新确保其携带至淋巴结的“信息”是最新的。而且，从组织中派遣出来的树突状细胞和替换补充的树突状细胞数量将取决于受攻击的严重程度。因而，针对入侵引发的危险，免疫系统能够组织起相对应的应答水平，你还能想像出比这更精巧的抗原提呈系统吗？我想不能。

4.1.5.2 激活的巨噬细胞

巨噬细胞也是守卫机体暴露于外界部位的哨兵细胞。它们是适应能力非常强的细胞，根据所接受的来自其定居微环境的信号而具有多种功能，如垃圾收集、抗原提呈或强大的杀伤功能。在静息状态，巨噬细胞擅于清理保洁，而不十分擅于提呈抗原，这是因为巨噬细胞只有被战斗性细胞因子如 IFN-γ等激活后，才表达足够水平的 MHC 和共刺激犯罪，发挥其抗原提呈细胞的功能。

因而，如同树突状细胞一样，只有当值得提呈的某种危险信号存在时，巨噬细胞才能有效地提呈抗原。然而，不同于树突状细胞的是，巨噬细胞并不游走。DC 可被描述为“摄影记者”——拍摄快照以获取信息，然后离开战区，去编辑它们的故事；而巨噬细胞则总是像士兵一样，必须站岗、战斗。毕竟，在抵抗入侵者的早期过程中，巨噬细胞是主要武器之一。巨噬细胞缺乏游走能力为我们提出了一个有趣的问题：如果激活的巨噬细胞不能游走至原初 T 细胞定居的淋巴结，那么它提呈抗原的优势何在？

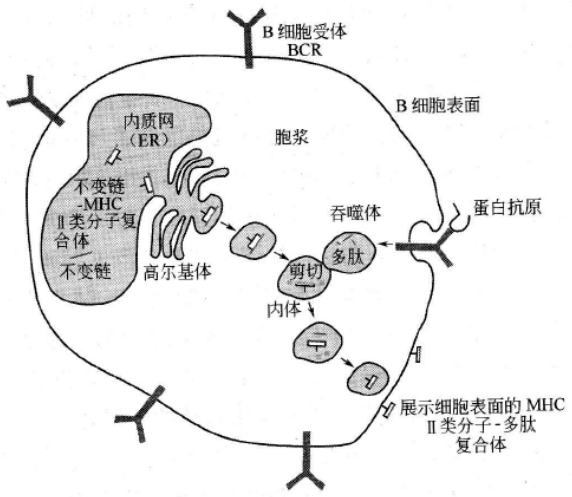
一旦被树突状细胞激活，T 细胞离开淋巴结，进入炎症部位，协助战斗，但是，这些活化的 T 细胞必须连续不断地被再刺激，否则它们会认为已经赢得战争并回到静息态或自生自灭。此时激活的巨噬细胞走上舞台，它们在组织中扮演

了“加油站”的角色，通过保持有经验的 T 细胞被激活，使它们持续参与战斗。因此，树突状细胞在淋巴结激活原初 T 细胞，而在战场外，激活的巨噬细胞的主要功能是再刺激有经验的 T 细胞。

4.1.5.3 激活的 B 细胞

第三类专职 APC 是激活的 B 细胞，由于仅表达低水平的 MHCⅡ类分子及很少或几乎不表达 B7，原初 B 细胞并不擅长抗原提呈。但是，B 细胞一旦被活化，其表面 MHCⅡ类分子及 B7 分子水平显著上升，因而有经验的 B 细胞能够为 Th 细胞扮演抗原提呈细胞的角色。目前认为在感染的原初阶段 B 细胞不能作为 APC，因为当时它们还处于原初阶段，尚未被激活，但是，在感染后期或继发感染过程中，由有经验的 B 细胞介导的抗原提呈起着重要的作用。实际上，与其他 APC 相比较，B 细胞具有一个很大的优势，它可以浓缩抗原以提呈，其作用过程如下。

B 细胞数天与同源抗原结合后，BCR 与抗原形成的整个复合体移离细胞表面，进入细胞内，随后抗原被加工，装载于 MHCⅡ类分子上，并进而转运回细胞表面提呈。



由于 BCR 对抗原具有很高的亲和力，这些受体有如“磁铁”，富集抗原并提呈至 Th 细胞。既然在 Th 细胞被活化之前，一定阈值量的 T 细胞受体必须与所提呈的抗原交联，因此当周围抗原量相对很低时，B 细胞在激活 Th 的过程中，要 100－10000 倍优于其他 APC。而且由 B 细胞介导的抗原提呈过程也十分迅速，从抗原被 B 细胞受体捕获直至由 MHCⅡ类分子介导抗原被展示于细胞表面。该窗口期不超过半小时。

综上所述，当首次遭遇入侵者时，能识别入侵者的所有 B 细胞均为原初 B 细胞，此时重要的 APC 是激活的树突状细胞。接下来，当战斗越来越激烈时，激活的巨噬细胞离开前线，提呈抗原至作战 T 细胞，使其保持“打满气加足油”状态；随后，如果再次遭遇同样的入侵者，首次攻击后余留的有经验的记忆 B

细胞成为最重要的 APC，因为它们能通过对少量抗原进行浓缩快速推进获得性免疫应答。

4.1.6 MHC 提呈的合理性

为了真正地鉴赏抗原提呈之所以是造物主最伟大的发明之一，我们有必要对这一令人惊异的过程背后所蕴藏的神奇背景作一番探讨。首先有这样一个问题：究竟为什么 MHC 提呈如此重要？为什么 T 细胞受体不能识别未被提呈的抗原，而 B 细胞受体却能这样做？这确实是一个由两部分组成的问题，因为我们谈论的是两个完全不同的提呈过程：Ⅰ类和Ⅱ类展示。所以，我们将两种展示过程分别予以讨论。

无疑，Ⅰ类提呈的根据之一是将 CTL 注意力指向受感染的细胞，而不针对血液及其他组织中机体细胞外的病毒和其他病原体。只要病原体仍存留在细胞外，抗体就能对其作标记，由专职吞噬细胞进行摧毁，抗体还能与病原体结合阻止其引发新的感染。每一个浆细胞每秒钟能泵出一万个抗体分子，而这些抗体可作为“廉价”武器，能高效处理细胞外入侵者。但是，一旦微生物侵入细胞内，抗体对它就无能为力了。CTL 是专门设计用于处理受感染细胞的“昂贵”的高科技武器。CTL 识别受感染细胞表面由 MHCⅠ类分子提呈的抗原，可以确保 CTL 不会浪费时间来追逐还在细胞外的入侵者。

另外，如果未提呈的抗原发出信号指使 T 细胞杀伤，这将是极端危险的。可以想像，如果未受感染的细胞表面碰巧被死病毒碎片所粘附，而 CTL 识别该未被提呈的可以，并杀死这些“无辜旁立者”细胞，这将是一件多么恐怖的事件，当然，这种情况一般不会发生的。

Ⅰ类展示之所以如此重要，还有另外一个理由，受病原体感染的细胞产生的绝大多数蛋白仍留在细胞内，并且从来不会自行跑到细胞表面，如果没有Ⅰ类展示，受病原体感染的细胞将不会检测出来。事实上，MHCⅠ类展示部分的神奇之处在于，理论上，入侵病原体的每一个蛋白都可被切割并由 MHCⅠ类分子展示。

最后，由于其受体识别尚未切割加工和提呈的天然抗原，B 细胞实际上处于一种劣势。原因在于绝大多数蛋白质必须被正确折叠，才能发挥其功能。而许多能被 B 细胞受体识别的靶分子位于折叠后的蛋白质分子之内，不能得到有效的查验。与此相反，当蛋白质被切割成短小片段并被 MHCⅠ类分子提呈后，其表位就不能避开杀伤性 T 细胞。

因此，MHCⅠ类提呈具有多层意义，那么，Ⅱ类提呈又当如何呢？辅助 T 细胞该不会仅识别未被提呈的抗原吧？毕竟它们不是杀手，也就不存在旁观者杀伤的问题。确实是这样，但是这里仍有一个安全问题。因为 APC 只在战斗持续进行时才有效提呈抗原，不论是辅助 T 细胞，还是 APC 都必须“认识”到，在辅

助 T 细胞被激活之前，还存在一个难题。通过使辅助 T 细胞仅识别被提呈的抗原，造物主确保获得性免疫系统的部署决策不是由单一细胞决定的。

与Ⅰ类分子一样，Ⅱ类分子也是提呈蛋白质短小片段。因此，在提呈抗原过程中，能被辅助 T 细胞所识别的靶分子数目远远超过能被查验的折叠蛋白质。靶分子数目的扩展，导致了一个更强大、更多样的免疫应答，在该过程中，许多不同的辅助 T 细胞被激活，其 T 细胞受体识别每个入侵者的不同抗原表位。

因而，利用 MHC 分子提呈抗原十分有意义。但是，为何造物主使 MHC 分子具有如此多样性？毕竟，人群如此多样，以至于我们中大多数人都继承了 6 中不同的Ⅰ类分子基因。这似乎有一点多了吧？我的意思是，为什么不让每个人都表达同样的 MHCⅠ类分子？

假设我们只有一种 MHCⅠ类基因，且对每个人来说该基因是相同的。如果一种病毒发生变异，以至于其多肽分子没有一个能与单一的 MHCⅠ类分子结合。因为没有杀伤性 T 细胞能被激活以破坏病毒感染的细胞，这样一种病毒就能消灭整个人类。因此，MHC 分子多态性至少能给一些人一个机会，在面对变异性强的病原体攻击时能存活下来。而且，我们每一个体都可能“拥有”多达 6 种不同的 MHCⅠ类分子，这使得我们每个个体至少拥有一种 MHCⅠ类分子可与特定病原体蛋白质片段相匹配的可能性增加。实际上，最近的研究表明，遗传了最多数目的不同 MHCⅠ类基因（6 种）的 AIDS 患者平均存活时间显著高于仅遗传了 5 种或更少 MHCⅠ类基因的患者。该研究认为，随着 AIDS 病毒的突变，拥有更多数目的不同 MHCⅠ类分子增加了突变病毒蛋白被提呈的可能性。

如果拥有 6 个 MHCⅠ类分子很有好处，那么拥有 1000 个岂不是更好吗？甚至为什么不是 10000 个？毕竟，造物主本可以利用基因片段混合和配对策略，使我们的 MHC 分子如同 B、T 细胞受体一样呈现多样性。但是它并没有这样做，并且有一个很好的理由。

假设某个“超人”不是拥有 6 种 MHC 分子，而是拥有了 1000 种不同的 MHCⅠ类分子。由于 T 细胞受体不仅必须识别提呈的多肽，而且还必须识别专门从事抗原提呈的 MHC 分子，超人的每一个 T 细胞将只识别由 1000 个 MHC 分子中的某一个提呈的多肽。而你的每个抗原提呈细胞平均有 100000 个 MHC 分子。结果是超人的每一个 T 细胞上的 T 细胞受体只识别大约 100 个 MHC 分子。对一个将被激活的原初 T 细胞而言，约为 100 个 T 细胞受体必须识别一个特定的 MHC-多肽复合物，因此，如果超人的 APC 表面每一类 MHCⅠ类分子都提呈不只一种抗原（MHC 分子通常可提呈数千种抗原分子），那么将几乎没有任何一类 MHC 分子能提呈一种特定抗原，以至于不能激活任何一个 T 细胞，在这种情况下，因为没有激活的 T 细胞，超人很可能变为死人。这里有一些微妙的机制可以阻止事态向这一更糟的态势发展，但要记住，由于具有 1000 种不同的 MHC

分子，展示将非常弱以至于不能有效激活 T 细胞。我不知道为什么造物主只选了 6 种 MHC 分子。但我猜想这一定是某种妥协的结果。

综上所述，针对摆在免疫系统目前的许多问题，由 MHC 分子介导的抗原提呈是一个很好的解决方案：MHCⅠ类分子介导的抗原提呈可确保杀伤性 T 细胞专注于受感染的细胞，而那些无辜的旁立者不会被错杀，还可以确保不会让一个变异性强的病原体通过将其所有的蛋白质隐藏在细胞内而躲藏起来。由于将隐藏于折叠蛋白内的抗原表位显露出来，蛋白质片段的 MHC 提呈显著增加了能被杀伤性 T 细胞和辅助 T 细胞识别的抗原范围。由于 MHC 分子的这种多态性，很有可能某些人种具有能展示任何病原体蛋白片段的 MHC 分子。最后（或许是最重要的），辅助 T 细胞和杀伤性 T 细胞在活化前必须识别由 APC 提呈的同源抗原，在激活过程种，通过抗原提呈环节必要条件的设置，建立了一套自动保险相同，以使激活获得性免疫系统的决策永远不会由单个细胞作出。

4.1.7 MHC 蛋白与器官移植

除在抗原提呈过程中发挥“自然”功能之外，MHC 分子在组织和器官移植“非自然状态”下，同样具有重要意义。移植研究实际上起始于 20 世纪 30 年代的小鼠肿瘤相关实验。在当时，往往通过小鼠皮肤上擦拭一些有毒化学试剂而诱导肿瘤发生，然后等待很长一段时间让其发展。由于诱导肿瘤非常麻烦，生物学家希望在小鼠死亡之后，仍能使肿瘤细胞保持存活状态用于研究。他们将肿瘤细胞注射至另一只健康小鼠，在该健康小鼠体内肿瘤细胞仍能继续生长。然而，他们观察到这样一种现象：这样当两只小鼠来自结果许多次近亲繁殖的近交系小鼠时，肿瘤细胞才能被成功地移植；近交程度越高，移植存活机会越大。正是该研究推动了许多近交系小鼠的产生，免疫学家至今还在使用。正如你所知道的，只有通过连续繁殖，耗时两年多才能生产出真正的近交系小鼠，而系内小鼠基本上具有相同的遗传背景。

有了近交系小鼠后，免疫学家开始进行小鼠间正常组织的移植研究。他们很快发现，如果将供体小鼠的一小块皮肤组织移植到另一小鼠上，只要两只小鼠来自同一近交系，被移植新皮保持其健康的粉红颜色，并能继续生长；相反，当在非近交系小鼠身上开展同样实验时，被移植皮肤在几小时之内变白（提示血液供应中断），并最终坏死。免疫学家认为该即刻移植排斥反应一定是由于某些遗传不相容所致，因为在具有相同基因的近交系小鼠身上不会发生该现象。为了确定与“组织相容性”有关的基因，免疫学家通过培育近交系小鼠，产生近相差个别基因的小鼠品系，然而组织移植时仍表现为不相容。只要开展这些实验，免疫学家就一直试图对小鼠 17 号染色体上基因复合体进行鉴定，他们最后称该复合体为“主要组织相容性复合体”，即 MHC。

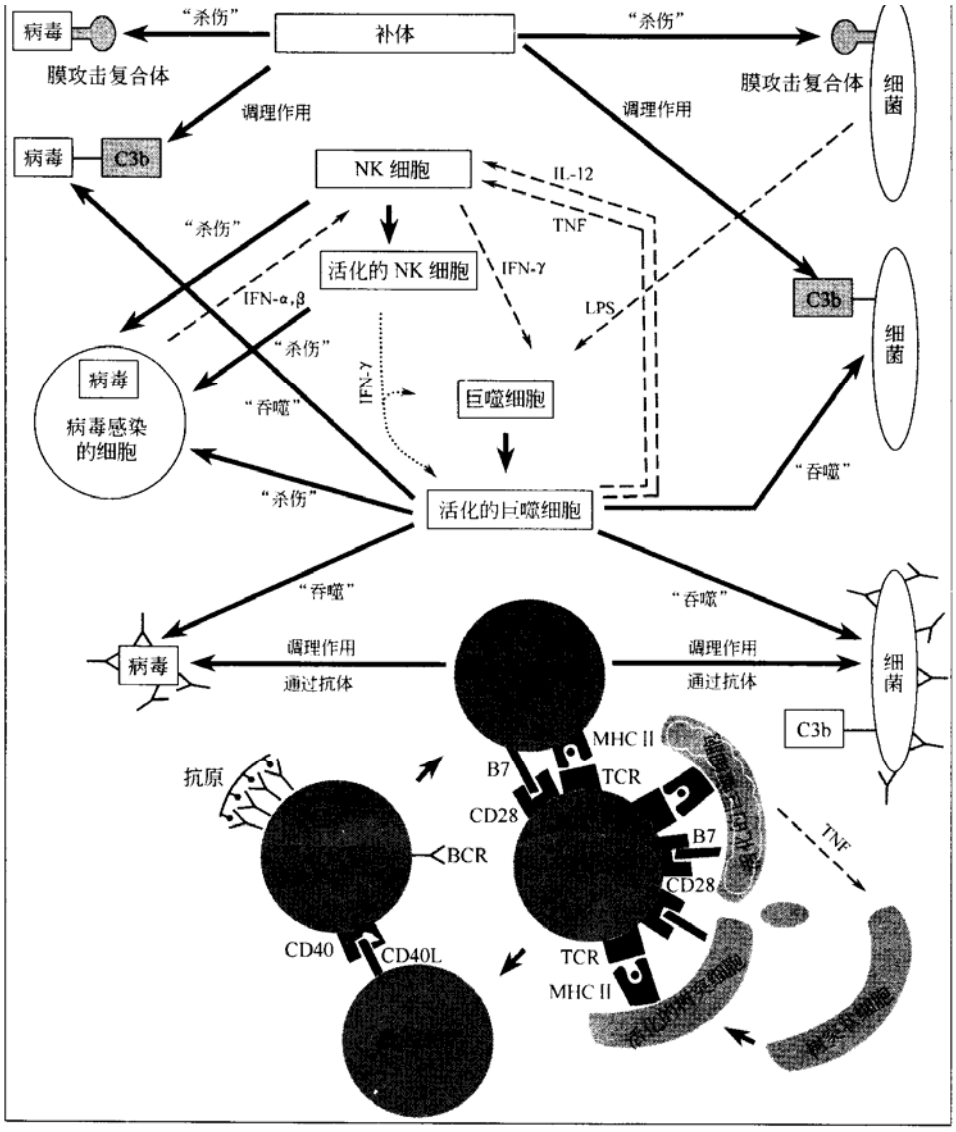
因此，我们在抗原提呈中所讨论的 MHC 分子与影响被移植物即刻排斥反应

的分子是相同的。杀伤性 T 细胞对“外源”MHC 分子非常敏感，一旦识别“外源”MHC 分子后，CTL 便攻击、杀死表达该“外源”MHC 分子的细胞。CTL 最偏好的靶细胞解释那些供体器官内血管组成细胞。通过破坏血管，CTL 切断移植器官的血液供应，结果通常导致其坏死。为此，移植学家力图使供体与受体相匹配，使其具有相同的 MHC 分子，当时，找到这样一种匹配是很困难的，据估计，如果在 10000 个与你无亲缘关系的个体骨髓捐赠库内寻找，找到与你的 MHCⅠ类分子相匹配的概率只有 70％。因此，MHC 分子的多样性在保护我们免受新入侵者攻击过程中具有十分重要的意义，但提示也对器官移植产生了新的问题。如果当初造物主知道我们将进行器官移植，或许她就不会制造出如此多样的 MHC 分子了。

4.2 总结图

既然你已经知道是如何被提呈的以及为什么由 MHCⅠ类和Ⅱ类分子来介导传递？我们有必要将注意力移向那些“核查”两类抗原提呈过程的细胞——辅助 T 细胞和 CTL。这些细胞是如何与被提呈抗原相互作用的，将在下一讲中加以讨论。

下图包含了抗原提呈细胞及其 MHC 和 B7 分子。



思 考 题

1， 造物主利用"自动保险"技术来防止免疫系统的不恰当激活，你能就此策略举出几个例子吗?

2， 请就 MHC Ⅰ类分子介导的抗原提呈对获得性没有系统功能具有重要作用，给出几个解释理由。

3， MHC Ⅱ类分子介导的抗原提呈具有什么重要意义?

4， 请阐述在感染过程中，活化的树突状细胞、活化的巨噬细胞以及活化的 B 细胞分别在抗原提呈中发挥的不同作用。

5， 在其生命周期中，树突状抗原提呈细胞经历了"取样者（samplers）"、"旅行者（travelers）"、和"提呈者（presenters）"三个时相，请分别阐述树突状细胞在各个阶段都有哪些活动表现。

6， 与同类分子相比较，某些多肽能更有效地被提呈，请问影响 MHC Ⅰ类和

Ⅱ类分子提呈效率的因素有哪些？

本 讲 提 要

我们讨论了 MHC 分子和抗原提呈细胞（APC）。MHCⅠ类分子的重要好比一个公告牌，展示了细胞内正在发生的事情。例如，当病毒感染细胞时，它会利用细胞的生物合成机制来合成病毒自身的蛋白，某些这样的蛋白被蛋白酶体切割成小片段即肽段，然后通过 TAP 转运蛋白转运如内质网，在那里，这样的肽段由 MHCⅠ类分子加以分析，那些长度大约为 9 个氨基酸，且在末端携带有合适氨基酸的肽段，将会结合在 MHC 分子的结合沟内并转运至细胞表面。杀伤性 T 细胞可以通过检测细胞表面的 MHC-肽复合物，而知道该细胞是否被感染及是否需要清除。

MHCⅡ类分子同样也可以作为“公告牌”，他们的作用是对辅助 T 细胞发出警报。MHCⅡ类分子与Ⅰ类分子一样，也在内质网内装配，但由于他们的结合沟被不变链蛋白所占据，因此Ⅱ类分子不能在内质网内结合肽段，与之相应的是，MHCⅡ-不变链复合物被转运出内质网，而进入另一个被称作内体的细胞组分，在那里，它们遇见通过吞噬作用进入细胞并已被酶切割为肽段的蛋白，这些肽段随之取代了占据 MHCⅡ类分子结合沟的不变链，随后，MHC-肽复合物被转运至细胞表面便于 Th 细胞识别。通过这一极为“聪明”的机制，MHCⅡ类分子就可以识别来源于细胞外部蛋白的肽段，而不会与细胞内部蛋白肽段相结合。

MHC 分子提呈蛋白片段与提呈完整蛋白相比，具有一些优点。首先，大多数病毒蛋白通常位于感染的细胞内部，而不会在细胞表面出现，所以除非这些蛋白能够被 MHCⅠ类分子所提呈，否则它们就永远不会被 CTL 所发现。此外，由于蛋白折叠将会从视角比例上隐藏起蛋白的大部分，将蛋白切割为小肽段可使许多隐藏的 T 细胞靶位点暴露出来，而这对于完整蛋白来说是不可能的。总而言之，MHC 提呈是一个非常号的主意，它大大增加了 CTL 识别感染细胞及辅助 T 细胞警示微生物攻击的可能性。

在 CTL 或 Th 行使功能前，它们首先应该被激活，而这即是 APC 的任务。对激活的需求可以确保只有当 T 细胞和 APC 都认可有侵袭发生时，T 细胞才会进入活化状态。除了表达 MHCⅠ类分子和Ⅱ类分子，APC 同样也提供 T 细胞激活所需的共刺激分子。在侵袭发生的最初阶段，最重要的 APC 是树突状细胞，它可以激活原初 T 细胞。当这种令人惊异的细胞被危险信号所激活后，就会和入侵抗原一起迁移至临近淋巴结，在那里，树突状细胞就会利用 MHCⅡ类分子提呈在组织中搜集的蛋白质片段，而用 MHCⅠ类分子提呈病毒或其他寄生虫感染树突状细胞所形成的蛋白质片段。通过这一方式，树突状细胞可以有效感知在战场内发生了什么？并将其运送至 T 细胞富集区域，从而将这些情况“展示并告知”激活的 T 细胞。

巨噬细胞被危险信号激活后，同样也可作为抗原提呈细胞。然而，活化的巨噬细胞不会迁移至淋巴结提呈抗原，它们停留在组织内并与入侵者搏斗。因此，巨噬细胞对于激活原初 T 细胞不是非常有用的，因为后者不会出现在组织内，只有当获得性免疫系统被激活后，有经验的 T 细胞进入组织行使其辅助或杀伤功能时，巨噬细胞才具有抗原提呈功能。此时，活化的巨噬细胞的抗原提呈功能可以促使有经验的 T 细胞活化，延长其有效对抗入侵者的时效。

激活的 B 细胞是第三类抗原提呈细胞，但同样地，这类细胞也不能有效地起始获得性免疫。因为在 B 细胞可以有效作为 APC 前，它必须首先被辅助 T 细胞激活，而 Th 细胞又必须被树突状细胞先激活。因此，只有获得性免疫应答被激活后，B 细胞才能成为抗原提呈细胞，然而，一旦 B 细胞被激活后，它们就具有比树突状细胞和巨噬细胞更强的优势：B 细胞可以利用它们的受体作为“抗原收集者”，来募集极少量的抗原进行提呈，因此，在初始感染的相对晚期及继法感染的早期，B 细胞作为主要的抗原提呈细胞行使功能。

5 T 细胞和细胞因子

5.1 T 细胞和细胞因子

在这一讲中，我们加工着重讨论 T 细胞是如何被激活及它们的作用是什么？首先，我们谈谈 TCR，这些分子位于 T 细胞的表面，并作为细胞的眼睛观测世界。没有这些受体，T 细胞就会变盲，而无法感知外界发生的一切。

5.1.1 T 细胞受体

T 细胞受体有两种——αβ和γδ。每一型受体由两种蛋白组成，即α和β或γ和δ。就像 B 细胞受体的重链和轻链一样，α、β、γ和δ的基因都是由混合配对的基因片段组合起来的。实际上，无论是 T 细胞还是 B 细胞中，均由同样的蛋白（RAG1 和 RAG2）通过在染色体 DNA 上形成双链缺口而起始基因片段的剪接。因为基因片段是混合和配对的，“竞争”的结果导致每一个 T 细胞都只包含一个αβ或一个γδ受体，而不会两者兼备。一般来说，一个阐述 T 细胞上的所有 TCR 都应该是一样的，尽管有时这个规则也会出现例外。

大约有超过 95％循环中的 T 细胞具有αβ型 T 细胞受体，此外，出了αβ蛋白外还表达一个 CD4 或 CD8 共刺激分子。与之相对，绝大多数γδ型 T 细胞不表达 CD4 或 CD8。含γδ受体的 T 细胞在与外界接触的区域如肠道、子宫、舌部富集。有趣的是，鼠类皮肤表皮层还有很多γδ型 T 细胞，但人类皮肤却不含，这提示我们，对于免疫系统而言，不能简单地将人类仅仅作为放大的老鼠。

尽管αβTCR 可以认为和 BCR 一样具有多态性，然而γδ型受体却要少一些。例如，舌部和子宫的γδ型 TCR 在重排过程中偏好于一些特定基因片段，而肠道的γδ型受体却更偏好另一些经营平等的组合。这使人们联想到，作为先天免疫系统的成员，γδ型 T 细胞站在“前线”守望，它们的受体识别由特定位点入侵的侵略者。

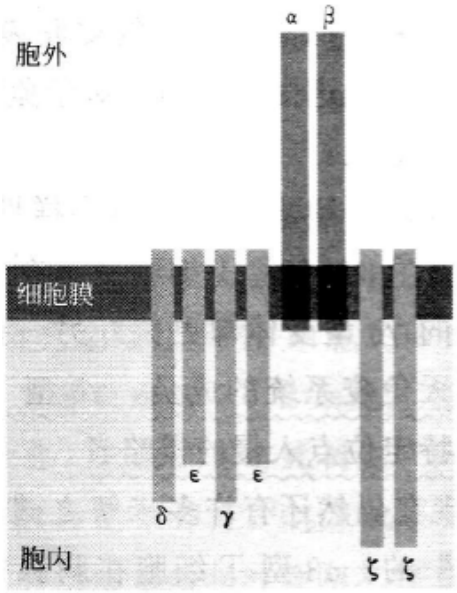
对于γδ型 T 细胞现在仍有许多未解之谜。比如，人们不清楚这些细胞如何“被训练”的？αβ型 T 细胞在胸腺中受训，被“告知”不要与我们的自身肽段发生反应。尽管γδ型 T 细胞同样存在于胸腺中，缺乏功能性胸腺的裸鼠仍可以产生γδ型 T 细胞。在大多数情况下，人们不能确切知道什么是γδ型 T 细胞所识别的？但可以确信的是，就如 B 细胞一样，γδT 细胞对未提呈的抗原感兴趣。最后，尽管γδ型 T 细胞中的部分因为受微生物感染的刺激而成为受伤细胞，但其确切功能目前还不明了。

由于目前已经对αβ型 T 细胞研究得较为清楚，我们接下来将着重讨论这些细胞。αβ型受体识别细胞表面肽和 MHC 分子的复合物。这里所说的 MHC-肽复合物是一段结合于 MHC 分子结合沟内的肽，用复合物来强调 TCR 识别的是肽和 MHC 分子两者这样一个事实。一个特定 T 细胞所拥有的受体是只能识别与

MHCⅠ分子或 MHCⅡ分子相连的肽段，而不是两者都识别。

5.1.2 一个 T 细胞受体是如何传递信号的？

一旦 TCR 识别了由 MHC 分子所提呈的同源抗原，进行接下来就应该将 T 细胞表面发生识别的信号传递至 T 细胞核内。也就是说，为了使 T 细胞从静息状态转换入激活状态，必须改变基因的表达，而这些基因当然是位于细胞核内的。通常而言，这一跨膜信号传递涉及一个含胞外区和胞内区两部分的跨膜蛋白，其中胞外区结合细胞外的分子（即配体）；胞内区启动生物信号级联效应，将“配体结合”的信号传递至核内。在此，TCR 遇到一个问题，就像 BCR 一样，αβ型 TCR 有一个非常完美的胞外区可以结合它的配体，但是α和β蛋白的胞质尾部只有大约 3 个氨基酸的长度，这对于信号传递来说太短了。



为了便于信号传递，造物主给 TCR 加了铃和哨——一个通常被称作 CD3 的蛋白复合物。人类的这一信号传递复合物由 4 个不同蛋白质组成，γ、δ、ε和ζ。然而，请注意，作为 CD3 复合物组成部分的γ和δ蛋白与组成γδ型 T 细胞受体的γ和δ蛋白是不一样的。CD3 蛋白锚定在细胞膜上，拥有足够长的胞质尾部能够进行信号传递。与 BCR 一样，TCR 的信号传递包括将这些受体在 T 细胞表面的某个区域簇集在一起。而后，一定数量的激酶通过 CD3 蛋白的胞质尾部被募集，激活的信号就这样被传递入核。

虽然关于这一信号传递的细节描述还稍显粗略，但关于 T 细胞受体这一六蛋白复合物 仍然有一些值得关注的地方。首先，整个复合物蛋白（α、β、γ、δ、ε和ζ）是作为一个单元被转运至细胞表面。如果这些蛋白的任一缺失，就不能在细胞表面形成 TCR。所以大多数免疫学家认为，有功能的、成熟的 TCR 应该是整个的蛋白复合物。毕竟，虽然γ、δ、ε和ζ蛋白可以很好地传递信号，但它们对于细胞外发生了什么又是全盲的，所以需要蛋白复合物整体来完成信号传递。

回顾当初对 TCR 的α和β链的发现，当时认为 TCR 的功能仅只是作为一个 on/off 的开关来激活信号传递，但现在你已经知道了 CD3 蛋白，那么这还像一个简单的 on/off 的开关吗？绝不是，造物主当然不会用 6 个蛋白来制作一个简单的 on/off 开关！应该说 TCR 是多才多艺的。它可以根据不同的方式、不同的时间、不同的 地点引发信号传递，从而导致不同的结果。例如，当在胸腺中受训时，如果 TCR 识别的是 MHC 及自身肽的复合物，此时 T 细胞受体通常就引发自杀（通过凋亡而死亡）。而后，如果 TCR 识别的是 MHC 分子提呈的同源抗原，但 T 细胞又没有接收到所需的共刺激信号，则 T 细胞就会变成中性（无反应性）而不能行使其功能。当然，如果保证了 TCR 所需的同源抗原和共刺激分子，则 TCR 信号途径就被激活。所以，相同的 T 细胞受体，根据不同的情况，可以产生死亡信号、导致无反应性或导致被激活。实际上，已有报道改变提呈肽的单个氨基酸，就可以导致激活信号变为死亡信号。显而易见，这不是一个简单的 on/off 开关，免疫学家正在非常努力地寻找答案，力求弄清关于 TCR 信号是如何被引发以及到底哪些因子影响了信号传递的结果。

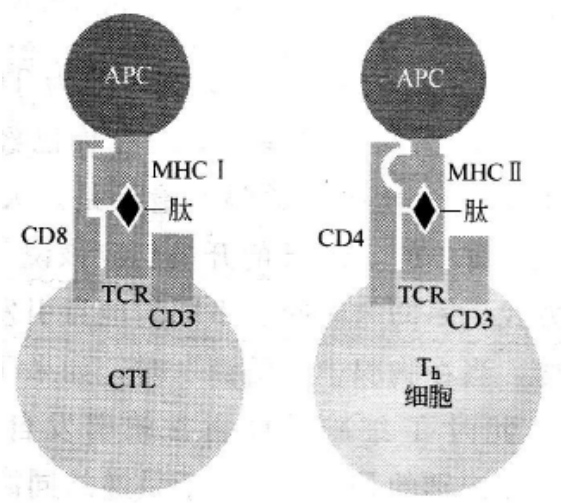
5.1.3 CD4 和 CD8 共受体

造物主是否需要 CD4 和 CD8 共受体呢？我的意思是，既然已经有α和β两种蛋白用于抗原识别以及四种蛋白γ、δ、ε和ζ作为信号传递。你不会认为情况就是这样的吧？当然不是了，免疫系统一定有一些本质的特征，使得对于 CD4 和 CD8 共受体是必需的，我们来看看是些什么吧！

杀伤性 T 细胞和辅助 T 细胞履行两种截然不同的任务，它们分别通过 MHCⅠ类和 MHCⅡ类这两类不同的分子获得不同的工作提示。但是，CTL 是怎样知道应该识别由 MHCⅠ类分子提呈的肽段，而 Th 细胞又是如何知道应该识别由 MHCⅡ类提呈肽段的 APC 呢？毕竟，如果 CTL 犯“糊涂”去识别 APC 上的 MHCⅡ类-肽复合物并将该抗原提呈细胞杀死，绝不是一件好事！所以，这时就需要 CD4 和 CD8 了。通常 CTL 表达 CD8，而 Th 细胞表达 CD4。这类共受体分子的作用是钳住 MHCⅠ类（CD8）或 MHCⅡ类（CD4）分子。

这些“钳子”可加强 T 细胞和 APC 之间的附着力，所以 CD4 和 CD8 共受体分子的作用就是通过适当的 MHC 分子吸附住 CTL 和 Th 细胞。但故事还要深入讲述下去，因为就像 CD3 蛋白复合物一样，CD4 和 CD8 分子同样也是信号分子。CD4 和 CD8 都具有可穿过细胞壁深入细胞内部（细胞质）的尾部，这些尾部也具有信号传递所必需的特性。此外，由于 CD4 是一个单体蛋白，而 CD8 则是由两个不同蛋白所组成，因此，由这两个共受体分子所传递的信号可能完全不同，也就是可以用“辅助”和“杀伤”区分两者。相当于与细胞表面αβT 细胞受体紧密黏合的 CD3 分子，CD4 和 CD8 共受体分子通常只是与 TCR/CD3 蛋白松散结合。最近人们认为，一旦 TCR 识别了由 MHC 分子提呈的同源抗原，CD4 或 CD8

共受体分子就钳住 TCR-MHC-肽复合物，并使其间相互作用稳定，从而加强了由 TCR 进行的信号传递。



当 T 细胞在胸腺中开始成熟时，在它们的细胞表面均表达两种类型的共受体分子，免疫学家称它们为 CD4+CD8+细胞。然而当它们成熟后，其中一种共受体分子的表达就会下调，从而一个细胞要么成为 CD4+要么成为 CD8+。那么，一个特定的 T 细胞又是怎样“决定”在它成熟以后，表达 CD4 还是 CD8 呢？对于 T 细胞成为 CD4+还是 CD8+，免疫学家知道得并不比 B 细胞如何最终成为浆细胞还是记忆细胞更清楚。有观点认为 T 细胞下调其中一型共受体分子的表达只是一个随机过程，也有观点认为，如果 TCR 恰好结合至胸腺细胞表面的 MHC Ⅰ类分子，就会传递出下调 CD4 表达的信号（指令模型）。虽然最近有实验支持指令模型，但也有实验对此提出了疑问，因此，关于 T 细胞如何对它们的共受体分子进行“精挑细选”仍然悬而未决。

5.1.4 共刺激

在原初 T 细胞中，T 细胞受体和细胞核之间的联系并不是很健全。如果说 T 细胞内有一个电子系统，那么似乎有一个巨大的电阻器存在于传感器（TCR）和调节设备（核内基因表达）之间。因为这个“电阻器”的存在，大量从 TCR 发出的信号在传送到细胞核的过程中丢失了。结果导致大量被抑制的 TCR 在信号传递入核、成熟足够强的影响效应前，就必须识别它的同源抗原。然而，一旦 TCR 参与，T 细胞同样也会接收到共刺激，从 TCR 传出的信号就会被放大很多倍，因此，只需极少量（约 1/100）的 TCR 参与就可激活原初 T 细胞。所以，在激活前，除了原初 T 细胞的受体应与 MHC-肽结合外，还必须接收到共刺激信号。共刺激就好像一个“扩增器”，可以用来放大由 TCR 发出的“我参战了”的信号，从而降低必须与 MHC-肽复合物交联的 TCR 阈值。

有趣的是，一旦原初 T 细胞被激活，TCR 和细胞核之间的联系就被巩固了。

似乎有经验的 T 细胞被“再激活”就可绕过原初 T 细胞里的电阻器了。“再激活”所导致的结果是，在有经验 T 细胞中 TCR 信号的扩增不像其在原初 T 细胞中那样重要。因此，有经验 T 细胞对共刺激的需求较低。最近有实验描述了共刺激扩增 TCR 信号的机制，下面我们来介绍一下它是如何运作的。

虽然可以直观地将细胞表面当作一个刚性表面，但覆盖于人类细胞表面的质膜更像一个有粘性可流动的表面，而不是一个坚硬的壳。实际上，细胞表面的蛋白几乎是完全漂浮于这一油性粘液面上。值得注意的是，细胞膜的组成成分并不是完全均一的，一些特定的蛋白和特定类型的脂质分子形成了一个可称为“橡皮船（rafts）”的聚集体。免疫学家研究这些富含胆固醇的橡皮船时，发现它们包含大量的下游信号分子，这些信号分子通常将“TCR 参战”的信号西欧能够细胞表面携带入核。免疫学家还发现，一个原初 T 细胞被激活前，它的绝大部分 T 细胞受体都不与这些橡皮船相连，然而，一旦 T 细胞受体结合其同源抗原，TCR 就与橡皮船联系起来，这使得 TCR 与下游信号分子紧密相连，从而可以完成向核内的信号传递。

在原初 T 细胞被激活前，其表面并不含很多的这类脂质橡皮船。它们中的大部分作为其他膜结构的组成部分存在于细胞内部。通常认为是由于细胞表面缺乏这些橡皮船，没有足够的“电波”（下游信号分子）可有效运载信号，而导致原初 T 细胞的 TCR 和核的联系不很通畅。然而，如果原初 T 细胞的受体结合其同源抗原，并且由 APC 提供适当的共刺激，细胞内部储藏的脂质橡皮船就会涌至细胞表面。这样，TCR 的信号就可以被与橡皮船相连的另外一些下游信号分子所运载，引发强烈的信号传递入核。

由此可以认为，共刺激引发的信号扩增的关键是共刺激募集脂质橡皮船至 T 细胞表面。与这一模型一致的是，有经验的 T 细胞较原初 T 细胞在细胞表面有更多的“橡皮船”。因此可以预测，因为有经验的 T 细胞的“橡皮船”已经位于细胞表面，随时等待运载信号，故其重新激活并不需要像初始激活原初 T 细胞那样强烈的共刺激。

虽然目前已经分离出了很多不同的 T 细胞共刺激分子，但其中研究最清楚的是表达于 APC 表面的 B7 蛋白（B7-1 和 B7-2），B7 蛋白可以通过插入 T 细胞表面的受体而对 T 细胞提供共刺激。迄今为止已分离出了这类受体中的两种——CD28 和 CTLA-4。大部分 T 细胞表达 CD28 蛋白，而 CTLA-4 分子只在激活的 T 细胞中表达。现在认为，APC 上的 B7 蛋白通过与原初 T 细胞的 CD28 受体结合，而提供激活所必需的共刺激信号。随后，一旦细胞被激活，B7 蛋白与 CTLA-4 受体结合就可促使关掉或“去活化”T 细胞。获得性免疫应答行使完其功能后对其实施关闭是非常重要的。否则，我们体内的激活 B 细胞和激活 T 细胞就只能帮助我们防御过去的敌人，而不能抵抗现在和将来的入侵者。利用

CTLA-4 结合作为 T 细胞激活的负调节机制之一，可以帮助我们实现这一目的。

5.1.5 辅助 T 细胞激活的缩时影像

我敢打赌，你对辅助 T 细胞激活过程的印象是这样的：淋巴结中的树突状细胞从原初 T 细胞上空掠过并激活它们。我以前也是这么认为的，然而，现在已证实原初辅助 T 细胞的激活需要数小时。虽然到底需要几小时现在还存在争论之中，但可以肯定的是“掠过”并不是树突状细胞的行为。

在激活原初 T 细胞的数小时内，有一些很重要的事情发生。首先，树突状细胞表面的黏附分子结合到其在 T 细胞上的粘附伴侣上，从而将两个细胞连在一起。这种尼龙搭扣样（Velcro-like）的相互作用是非特异性的，反应也不强烈，但给辅助 T 细胞的 TCR 提供了一个机会，使其可以扫描识别 APC 表面的 MHC-肽复合物。如果 TCR 不能识别其在树突状细胞“公告牌”上的同源抗原，相应细胞及 Th 细胞就会继续来扫描其他的 APC。

然而，如果辅助 T 细胞的 TCR 找到了与之相匹配的分子，T 细胞表面的 CD4 共受体分子就会钳住树突状细胞上的 MHCⅡ类分子，从而加强了两个细胞间的相互作用。另外，TCR 的参与上调了 Th 细胞表面的黏附分子表达，因此会有更多的黏附分子参与连接，从而加强了 APC 和 T 细胞之间的黏合。这是非常重要的，因为 TCR 和 MHC-肽复合物之间的连接本来非常脆弱。黏附分子保证了 APC 和 T 细胞长时间连在一起，以达到一个足以启动 TCR 参与的阈值。而实际上，APC 表达黏附分子的能力是将其与“普通”细胞区分开来的一个特征。APC 和 T 细胞接触点上的 TCR 与黏附分子“簇”构成了被免疫学家称为“免疫突触（immunological synapse）”。

辅助 T 细胞受体的参与同样也在 T 细胞表面上调了 CD40L 蛋白的表达。当这些蛋白插入树突状细胞表面的 CD40 蛋白后，就会发生一些非常的事件。尽管树突状细胞以表达 MHC 和共刺激分子（如 B7）的“成熟状态”进入淋巴结，然而当 APC 上的 CD40 蛋白结合了 T 细胞上的 CD40L 蛋白是，MHC 和共刺激分子的表达水平就会增加。树突状细胞 CD40 蛋白的参与同样也会引起细胞分泌细胞因子（如 IL-12），并延长树突状细胞的寿命，这种对有用树突状细胞生命的延长具有非常重要的意义，可以确保那些可顺利与原初 T 细胞间发生相互作用的（也就是可提呈 T 细胞同源抗原）树突状细胞有足够长的时间来激活大量的 T 细胞。所以，树突状细胞与原初辅助 T 细胞间的相互作用并不只是有一种方式。这些细胞在彼此激活时执行的是一种激活“舞蹈”。舞蹈的结果使树突状细胞成为一种更具潜力的抗原提呈细胞，而 Th 细胞则被激活表达高水平的 CD40L，后者对于辅助激活 B 细胞是必需的。

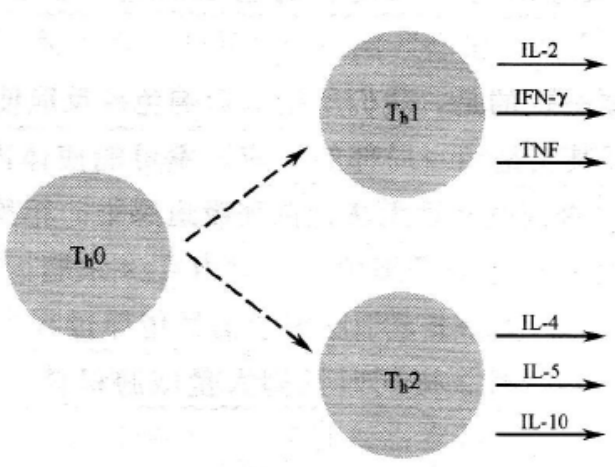
激活过程完成以后，辅助 T 细胞和抗原提呈细胞就分开了。APC 继而进一步激活其他 T 细胞，而新激活的 Th 细胞则通过增殖建它们的数量群，生长因子

如 IL-2 促成了这一增殖过程。原初 T 细胞可以分泌一些 IL-2，但在其表面没有 IL-2 受体，所以它们自身不能与这种细胞因子反应。然而，当 Th 细胞被激活后，其表面就会出现生长因子受体，这些细胞开始分泌更多的 IL-2。结果，新激活的辅助 T 细胞可以刺激自身的增殖，大概每 6 小时就可使自身群体的数量倍增。对于克隆选择来说，这种伴随生长因子受体上调的激活是必需的：被选择激活的 Th 细胞（由其 TCR 识别入侵者）上调其细胞因子受体，并增殖形成克隆。

因此，激活一个辅助 T 细胞的顺序是：当 TCR 与 APC 提呈的同源抗原结合时，由黏附分子介导 Th 细胞和 APC 之间形成不牢固的结合；受体的参与加强了两种细胞间的粘附力，并上调 Th 细胞的 CD40L 表达；CD40L 继而结合至 APC 表面的 CD40，并刺激 APC 表面 MHC 和共刺激分子的表达；APC 提供的共刺激可以放大“TCR 参与”的信号，使激活过程更为有效；当激活过程完成之后，结合于 Th 细胞表面受体的生长因子驱使 Th 细胞增殖。

5.1.6 Th 细胞分泌的细胞因子

原初辅助 T 细胞首先被激活后，它们分泌的主要细胞因子是 IL-2。一旦 Th 细胞增殖，形成由同样的细胞聚集成的克隆，它们必须被 APC 重新激活，分泌其他细胞因子如 IFN-γ、IL-4、IL-5、IL-10 和 TNF。一般来说，单个 Th 细胞不能分泌所有的这些细胞因子。实际上，Th 细胞更趋向于分泌可能的细胞因子亚型，这些细胞因子亚型可以归为两类：Th1 亚型，包括 IL-2、IFN-γ和 TNF；Th2 亚型，包括 IL-4、IL-5δ和 IL-10。



当然，Th 细胞分泌的细胞因子并不仅仅只有这两大亚型。实际上，免疫学家最初用了很长时间发现人类辅助 T 细胞分泌的 Th1 和 Th2 亚型细胞因子。很明显，也有 Th 细胞分泌混合的细胞因子，既不能将其归为 Th1 亚型，也不能归为 Th2 亚型，但弄清 Th1 和 Th2 型的概念对理解 Th 细胞分泌的细胞因子混合物是非常有用的。

那么，为什么不同 Th 细胞分泌不同亚型的细胞因子是极为有意义的呢？让

我们来回顾一下组成 Th1 和 Th2 亚型的细胞因子功能，就会很容易理解造物主为什么要这样做了。

经典的 Th1 型细胞因子包括 IL-2、IFN-γ和 TNF。IFN-γ是一种可以致敏巨噬细胞、并在可以类别转换时影响 B 细胞分泌 IgG3 抗体的细胞因子，而 IgG3 对于调理病毒和细菌及固定补体分泌极为有益。TNF 可以激活致敏巨噬细胞和自然杀伤细胞，IL-2 则是刺激 CTL 和 NK 细胞增生的细胞因子。所以 Th1 型细胞因子因其可以引导先天免疫系统和获得性免疫系统产生对抗病毒和细菌特别有效的细胞和抗体，故可以作为血液和组织中抵抗病毒和细菌感染一组完美的成分。

接下来我们看一看 Th2 型细胞因子。IL-4 是 B 细胞生长因子，同样也可影响 B 细胞的抗体类别转换，从而诱导其分泌 IgE 抗体。IL-5 可以促进 B 细胞分泌 IgA 抗体。所以 Th2 型细胞因子可作为一种许可证，在机体需要它们是可以促使产生大量的抗体抵抗寄生虫（所产生的抗体为 IgE）或黏膜感染（所产生的抗体为 IgA）。

作为免疫系统这一“球队”的“四分卫”，辅助 T 细胞可以通过分泌指导免疫反应的细胞因子而“召集球员”。通过分泌合适的细胞因子，Th 细胞可以帮助形成应对特定入侵者的适当的免疫应答——如此地因地制宜。

这里特别需要一提的是，我们所指的影响免疫反应使之偏向于 Th1 或 Th2 型细胞因子，其实是相当局部的反应。不可能使体内的每一个 Th 细胞都变成 Th1 型，否则就永远无法抵抗呼吸道感染。相反，也不可能只拥有 Th2 型细胞，因为一旦感染了细菌，此时由 Th2 细胞因子产生的 IgA 或 IgE 抗体将毫无用处。实际上，细胞因子信号传导过程中所拥有的局部特性，使免疫系统拥有弹性，可同时抵御大量威胁机体不同部分的众多入侵者。

5.1.7 树突状细胞作为免疫系统球队的“教练”

我们已经知道辅助 T 细胞通过细胞因子来指导免疫反应。然而，这些“四分卫”细胞是如何知道对于一种特定情形哪种细胞因子适用呢？做出分泌合适细胞因子的正确决断，至少需要两方面的信息。首先，必须知道免疫系统正在面对的是哪种入侵者，是病毒、细菌，还是寄生虫？其次，必须确定入侵者侵入了机体的哪一部分，它们是位于呼吸道、消化道还是大脚趾？原初辅助 T 细胞不能直接获取这些信息、毕竟，它们忙于在血液和淋巴结中不断巡游，寻找其同源抗原。这时需要一个“观测员”，它应确实位于“战场”上，收集相关信息并将其传递给辅助 T 细胞。那么，哪种免疫细胞具有成为这样一个“观测员”的资质呢？当然是树突状抗原提呈细胞了。

就像一个足球队的教练收集对手信息、拟定作战计划一样，树突状细胞作为免疫系统球队的“教练”，也同样要收集关于入侵的信息，并决定免疫系统要怎样

地产生反应？这就是树突状细胞显得如此重要的原因。它们不止是激活辅助 T 细胞和杀伤细胞，它们实际的功能是作为免疫系统的“大脑”，加工处理所有关于入侵的信息，并制定一个作战计划。

什么样的“输入信息（input）”是树突状细胞要整合并制定作战计划的呢？免疫学家已确定了树突状细胞在“战场”外实际的两种不同类型的情报，第一类型的输入是通过直接或间接识别各种入侵者的特有的分子模式，由树突状细胞表面受体教授的。其中目前研究最仔细的是 Toll 样受体（Toll-like receptor, TLR）。例如 TLR4 对 LPS 的提呈敏感，而之前我们已经提到过的，LPS 是革兰氏阴性菌的胞壁组分。除此以外，TLR4 还可以识别一些病毒蛋白。TLR2 同样也可识别某些特定的 LPS，但该受体更擅长于识别那些作为革兰氏阴性菌“标记”的蛋白。TLR3 识别在大多数病毒感染过程中产生的双链 RNA。而 TLR9 则识别细菌 DNA 所特有的非甲基化 DNA 二核苷酸——CpG。树突状细胞还具有可识别热休克蛋白的受体，而热休克蛋白是细胞在受刺激状态下或死亡时所释放的蛋白，通常认为，通过识别这些热休克蛋白的提呈，树突状细胞可以对细胞发出警示，告知与它们的相邻细胞已被病毒杀死。

虽然可以肯定会有越来越多的这一型受体将被发现，但目前的发现表明，树突状细胞（和巨噬细胞）的表面散布有各种受体，可供识别普通微生物入侵者的各种结构特征。某些入侵者可以触发不同的受体，所以这一识别体系是交迭冗余的，尽管稍微有些投机成分在内，但树突状细胞站在机体的不同部位守望，以不同的形式组合表达这些模式受体。

由于在感染发生时不同的病原体诱生不同的细胞因子，故树突状细胞可通过不同的细胞因子环境了解入侵者。此外，身体的不同部位（如皮肤和黏膜）在抵抗入侵者时，也会产生不同的细胞因子混合物，这有助于树突状细胞分清是机体的哪一部位遭受了侵袭。因此，在完善作战计划时树突状细胞“倾听”的第二类型的输入是通过表面受体对不同细胞因子应答而收集的。

所以，处于作战前线的树突状细胞通过模式识别受体和细胞因子受体接收关于入侵者的输入信息。随后，树突状细胞对这些输入信息进行解码，从而决定需要拿起何种武器并在哪里进行发射。丢失，这一由树突状细胞拟定的作战计划是如何传递至指挥战役的 Th 细胞呢？虽然关于这个问题还有一些细节没能弄清楚，但同样地，我们可以基本勾勒出一幅图片。尽管 B7 是目前研究得最清楚的、由激活的树突状细胞所表达的共刺激分子，但已有其他一些共刺激分子被发现，并且还会有越来越多的共刺激分子逐步为人们所发现。除了 B7 这样的表面分子外，由激活的树突状细胞分泌的细胞因子也具有共刺激活性。基本上，当一个激活的树突状细胞到达淋巴结时，它就会表达很多不同的共刺激分子。树突状细胞从战场接收到的“侦查报告”决定了由树突状细胞“提供”给淋巴结里原初 Th 细胞

收集的共刺激分子，就是这种对共刺激信号的收集决定了将“作战计划”传递至原初辅助 T 细胞。

简而言之，树突状细胞位于机体所有暴露的表面之下，在那里它们静候代表了可能突破机体防御屏障的各种入侵者信息。这类信息由位于树突状细胞表面的受体收集，这些受体即识别代表不同这类入侵者特性的分子模式，也识别由其他细胞针对不同侵袭而分泌的细胞因子。然后，树突状细胞将所有这些信息进行整合，并携带迁移至临近的淋巴结，通过表达一些特定的共刺激分子组合，将“作战计划”传递给辅助 T 细胞，并“告知”它们需要何种武器以及将这些武器转递至何处。

需要强调的是树突状细胞是先天性免疫系统的成员。因此，先天免疫先天不仅仅是提醒获得性免疫系统何时有危险，同样也指导获得性免疫系统将合适的武器发送至需要的地方。

5.1.8 激活后辅助 T 细胞的生命周期

一旦树突状细胞激活了原初辅助 T 细胞，后者在几天内即快速增殖，这一激活的 Th 细胞克隆成员随后被淋巴结中其他的树突状细胞重新激活并进行增殖。当然，如果所有的 Th 细胞被激活并增殖，产生的 Th 细胞会毫无用处。因此，最终（通常在一周之内）当 Th 细胞增殖至足够多，就会成熟为被免疫学家称作“效应器”的细胞，这些细胞可以实实在在做一些事情。下面将对此进行详细的讨论。

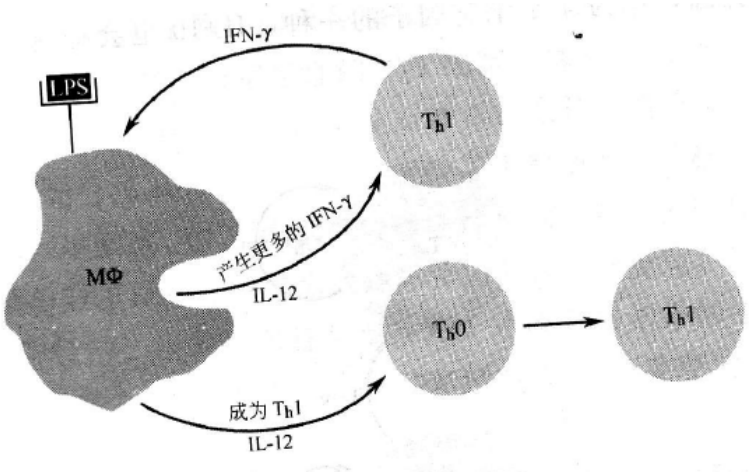
效应器辅助 T 细胞有两个主要职责。首先，它们存在于血液和淋巴循环中，并可在淋巴结之间迁移，为 B 细胞和 CTL 提供帮助。其次，在发生“战场”的部位离开血管，为先天免疫系统和获得性免疫系统的“士兵们”提供帮助。效应器 Th 细胞分泌的初始细胞因子类别主要由它们在激活阶段接收到的共刺激决定的。例如，根据共刺激，辅助 T 细胞可以决定分泌 Th1 或 Th2 型细胞因子。而其他的辅助 T 细胞（Th0）可能表现为无偏向性，可以产生更多种类的细胞因子。

一旦效应器抵达战场，它们分泌特定细胞因子的能力就会被改变或得以巩固。例如，在前线，应对细菌或病毒侵袭而活化的巨噬细胞会分泌 IL-12,IL-12 可作为主要的细胞因子来影响 Th 细胞分泌 Th1 型细胞因子，所以当新近被激活的 Th 细胞离开富含 IL-12 的血液环境时，为定型（Th0）的辅助细胞就可以意识到战场上进行的是何种战斗，并被影响而分泌那些抵御细菌或病毒侵袭所必需的 Th1 细胞因子（IFN-γ、IL-2、TNF）。此外，战场位点高浓度的 IL-12 可以巩固定型那些已决定分泌 Th1 细胞因子的辅助细胞。

相反，如果 Th 细胞在有寄生虫侵袭的位点离开血液时，它们就会发现召集处于富含 IL-4 的环境中。IL-4 可以促使为定型辅助 T 细胞分泌 Th2 细胞因子（如 IL-4,IL-5 和 IL-10），这些细胞因子对于帮助抵抗寄生虫侵袭非常有效。此外，高

浓度的 IL-4 可以巩固已定型为分泌 Th2 细胞因子的 Th 细胞，使它们继续朝这一方向分化。

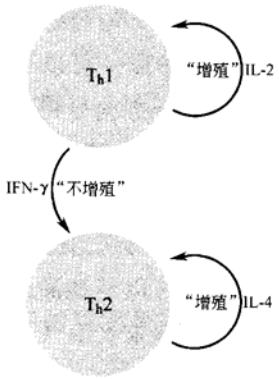
定型的 Th 细胞同样也可影响其临近的其他 Th 细胞分泌的细胞因子型别。从这个意义上讲，辅助 T 细胞就像“福音传道者”，它们总是想让其他 Th 型别“皈依”它们的“信仰”。例如，Th1 细胞分泌的 IFN-γ 与危险信号如细菌信号 LPS 一起，可以辅助激活巨噬细胞。随后被激活的巨噬细胞分泌 IL-12，后者可以影响未定型（Th0）辅助 T 细胞分化为 Th1 细胞。



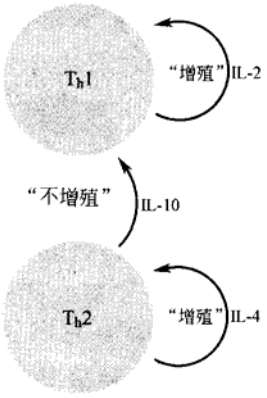
Th2 细胞同样也是“福音传道者”，它们分泌的 IL-4 可以影响 Th0 细胞分泌 Th2 型细胞因子。因此，就这种情况而言，由定型 Th 细胞分泌的细胞因子直接或间接地募集其他卫定型的 Th 细胞分泌同样型别的细胞因子。

一旦 Th 细胞做出了选择，它就开始分泌其自身的生长因子：Th1 细胞分泌 IL-2，后者为驱使 Th1 细胞增殖的生长因子；Th2 细胞分泌它们偏爱的、可促使它们自身增殖的生长因子 IL-4。所以，每一亚型细胞分泌的细胞因子不仅仅可以促使新的 Th 细胞跟进分化，它们同样也会引起其分泌细胞增生，从而建立它们的数量群。

最后，在这一过程中，同样也存在着负反馈。Th1 细胞分泌的 IFN-γ可以降低 Th2 细胞的增殖速率，这样，只会产生更少的 Th2 细胞。



另一方面，作为 Th2 细胞因子的一种，IL-10 也会抑制 Th1 细胞的增殖速率。



这里的底线是，一种 Th 细胞因子型别一经确定，那么正反馈和负反馈就会趋向于“锁定”这种特殊的型别。这种起始于定型和非定型辅助 T 细胞混合的精妙机制，随后强烈偏向于产生特定亚型的细胞因子，从而使系统有足够的灵活性来局部应对种类繁多的、同时或分别侵入的微生物。一旦 Th 细胞抵达战场，通过确保那里绝大多数的辅助 T 细胞为同一型别，正反馈和负反馈机制同时作用于针对临近入侵者的局部免疫反应。

5.1.9 延迟型超敏反应

有一个令人感兴趣的关于 Th 型别“信号征集”的例子。术语称为“延迟型超敏反应（DTH）”，这个现象是 19 世纪后期 Robert Koch 在研究结核病复发时首次观察到的。Koch 从引起结核病的细菌中纯化出结核菌素这一蛋白，并应用这一蛋白发明了著名的“结核菌素皮试”方法。如果做过这一皮试，你应该会记得护士会在你的皮下注射一些东西，然后告诉你在几天内观察那块区域，如果注射部位发红肿胀，你就得回医院进行检查。这里将详细介绍有关这个试验的全部。

你所注射的东西是 Koch 的结核菌素蛋白，当你皮肤下的树突状细胞（称为朗罕氏细胞）摄入了结核菌素，它们就将之降解为片段，并利用 MHCⅡ类分子提呈这些蛋白片段。组织中的树突状细胞表达足够的 MHC 和 B7 分子来重新刺激记忆细胞（有经验的）T 细胞，但却没有足够这些分子激活原初 T 细胞。如果你感染了结核杆菌或曾经感染过结核杆菌，你的免疫系统就会有记忆性的 Th1 细胞，这些细胞可以识别由皮下树突状细胞提呈的结核菌素片段，从而被再次激活。现在游戏开始了，这些 Th 细胞开始分泌 IFN-γ和 TNF，这些 Th1 型细胞因子激活了临近注射位点的组织巨噬细胞，从而显著募集中性粒细胞和其他巨噬细胞至该区域，结果导致了以发红肿胀为表现形式的局部炎症反应，这样，你的结核杆菌检测就是阳性的。当然，你需要观察几天才能得到结果的原因是记忆辅助 T 细胞需要被再次激活、增殖并产生这些绝对重要的细胞因子，从而引发炎症反

应。

另一方面，如果你从来没有接触过结核杆菌，你就不会有记忆性辅助 T 细胞被再次激活，没有这些活化的 Th 细胞提供细胞因子，就不会有针对结核菌素蛋白的炎症反应，这样你的皮肤测试就是阴性的。

有趣的是，延迟型超敏反应既是特异性的，也是非特异性的。特异性是指 Th 细胞识别由树突状细胞提呈的结核菌素肽段，从而引发免疫反应。反应的非特异性部分则包括了由 Th 细胞分泌的细胞因子募集并激活的嗜中性粒细胞和巨噬细胞。这也是获得性免疫系统和先天免疫系统协调合作的又一个例子。

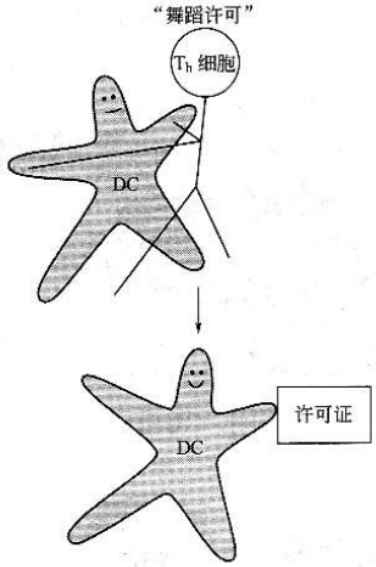
现在，你可能又会奇怪为什么用于这个试验的结核菌素不会活化原初 T 细胞，这样，当你下次检测时，你又会得到一个阴性的结果。原因在于结核菌素蛋白自身不会引起炎症反应，而且你应该还记得，如果战争开始了，树突状细胞也只会运载抗原至淋巴结。所以，如果你皮下注射了某种蛋白，而又没有引起炎症（也就是说，被你的先天免疫系统忽视了），那么树突状细胞就不会迁移至淋巴结，从而激活获得性免疫系统。这再次说明了先天免疫系统对于起始免疫应答是多么的重要：如果你的先天免疫不能识别危险的侵入者，并投入战斗，你的获得性免疫系统通常就会忽视侵袭。

5.1.10 CTL 如何被激活

前面，我们已经着重讨论了辅助 T 细胞是如何被激活以及它们的职责是什么，接下来我们需要关注 CTL 了，因为它们在淋巴结中的激活方式不同于 Th 细胞的激活方式，而且，当然了，一旦 CTL 被激活，它们行使的功能也完全不同于 Th 细胞。

尽管目前已经弄清楚了辅助 T 细胞是如何被激活的，但对于 CTL 的激活仍还有不明了的地方。问题之一是，在大多数情况下，原初 CTL 的激活不仅仅需要识别树突状细胞 MHC Ⅰ类分子通常的其同源抗原，更需要辅助 T 细胞的帮助。解决这一问题的方法之一是使树突状细胞、Th 细胞和 CTL 共同形成“一夫二妻制”，然而，就像现实生活中很难见到的“一夫二妻”一样，辅助 T 细胞和 CTL 同时遇见一个提呈它们同源抗原的树突状细胞的概率是非常小的。

最近，更有一个假说支持了三种细胞相互作用的不可能性。该假说认为，树突状细胞是依次激活辅助 T 细胞和 CTL 的，在一支激活 Th 细胞的“舞蹈”中，树突状细胞设法获得随后激活 CTL 的“许可证”，这类 CTL 随后具备了能够识别由树突状细胞提呈的同源抗原的可能。



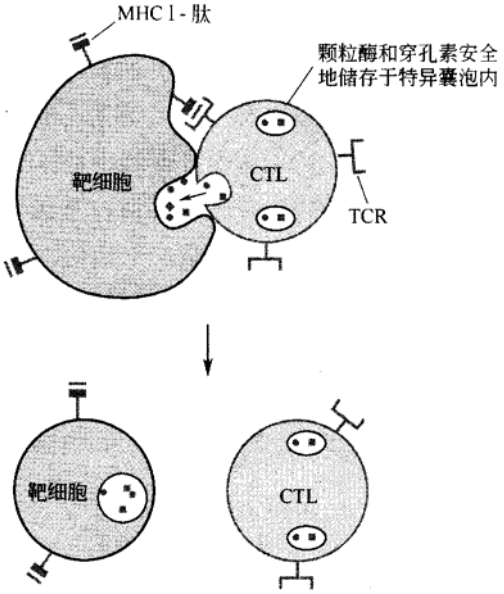
被许可 DC 寻找相容的 CTL 进行激活

到目前为止，关于上述许可的机制还不太清楚。如前所述，Th 细胞和树突状细胞之间的“舞蹈”可以升高树突状细胞表面的 MHC Ⅰ类分子和共刺激分子的表达水平，从而促使树突状细胞分泌细胞因子。所以，有可能是因为树突状细胞与许多激活的原初 CTL 所必需的“好东西”一起离开了舞池——但这仅仅是猜测。

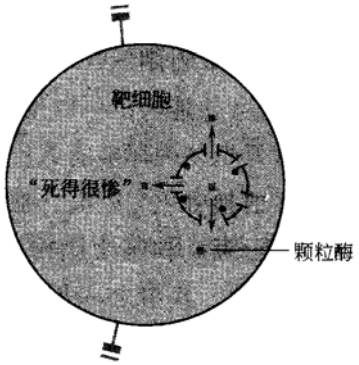
5.1.11 CTL 被激活以后的生命周期

一旦 CTL 被激活后，它就会快速增殖，以建立自己的数量群。然后，它离开淋巴结，进入血液，搜寻机体内那些入侵者侵入、需要它去杀灭它们的部位。当它找到了这样的地方，它就离开血液，在被感染细胞上开始工作。CTL 的有效杀伤需要 CTL 核靶细胞相接触，在这场“肉搏战”中，CTL 能运用的武器不止一种。其中之一是分泌穿孔素蛋白。穿孔素与组成膜复合物一部分的 C9 补体蛋白有很近的亲缘关系，它可以结合在细胞膜并在其上穿孔。最新研究认为，当 CTL 运用穿孔素进行杀伤时，它的 TCR 必须首先识别靶目标，然后，由 CTL 上的黏附分子将靶细胞紧紧连在一起，同时，杀伤性细胞将穿孔素和颗粒酶 B 的混合物运至靶细胞表面，靶细胞随后将颗粒酶 B 和穿孔素包裹进入由靶细胞膜形成的囊泡中，从而摄入它们。

一旦进入靶细胞，穿孔素分子就在囊膜上凿孔，从而释放颗粒酶 B 入细胞质，在细胞质中，颗粒酶 B 起始酶链反应，使得细胞以凋亡方式自杀，这种促使自杀通常包括了靶细胞的 DNA 被其自身的酶毁坏。



CTL 还通过一种位于 CTL 表面的蛋白——Fas 配体（FasL）行使其杀伤作用。当 FasL 与靶细胞表面的 Fas 蛋白结合，就可启动靶细胞的自杀程序，进而，靶细胞通过凋亡而死亡。



实际上，细胞死亡是有两种截然不同的方式——坏死或凋亡。尽管最终所导致的结果是一样的，但细胞通过坏死或凋亡而死亡的过程中发生的事件却是完全不同的。当机体有伤口（如切口或烧伤），或者因病毒或细菌的侵袭而导致细胞的毁灭时，细胞即通过坏死而死亡。当坏死发生时，正常情况下活细胞中所包含的酶和化学物质就释放入周围组织中，形成对组织的损伤。相反，以凋亡的形式进行的细胞死亡就干净的多了，当细胞以凋亡的形式死亡时，它的内容物被包裹入由将死细胞的细胞壁所形成的囊泡中，这些小泡随后被临近的巨噬细胞所吞噬并摧毁，这也是巨噬细胞清道夫职责之一。这样，在凋亡过程中，靶细胞的内容物就不会溢入组织而形成组织损伤。所以，通过选择凋亡而不是坏死来杀伤它们的靶细胞，CTL 可以除去机体中受病毒感染的细胞，而不是间接引起由于坏死细胞的死亡而导致的组织损伤。

还有另外一个理由可以用来解释为什么对于杀伤性 T 细胞在消灭受病毒感染的细胞时，通过凋亡引发细胞的死亡是一个特别有效的方法。当病毒感染的细胞通过凋亡而死亡时，未装配的病毒 DNA 可以和靶细胞的 DNA 一起被摧毁。此外，在受感染靶细胞中已经组装的病毒可以一起被包裹入凋亡小泡内，从而被巨噬细胞一起吞噬处理掉。正是这种通过诱导凋亡而消灭被感染细胞的能力，使得杀伤性 T 细胞成为如此有效的抗病毒武器。

尽管单独的一个 CTL 就可以依次消灭许多靶细胞，但在一次侵袭时可能有上千个细胞感染。所以为了放大杀伤能力，CTL 一旦抵达战场就进行增殖。大多数的 CTL 通过从外部补给 IL-2 而促成其自身的增殖——Th1 细胞是这种细胞因子的主要提供者。因此，当需要许多 CTL（如在病毒感染过程中）时，分泌 Th1 型细胞因子的辅助 T 细胞能为杀伤性 T 细胞增殖提供 IL-2。通过这种方法，辅助 T 细胞“召集运动员”并对杀伤性 T 细胞的反应强度进行调控。

5.1.12 记忆 T 细胞

大多数 T 细胞在被激活并完成自己的使命后，就通过凋亡而进入程序化死亡，免疫学家称之为激活诱导的细胞死亡（ACID）。这一点非常有意义，因为机体不需要免疫系统四处遍布已被激活只能抗击“已故”侵袭者的辅助 T 细胞和杀伤性 T 细胞。当下一次有新的微生物试图攻击机体时，ACID 就可以腾出空间，来容纳针对这些微生物反应而需要被激活的新的 T 细胞。

另一方面，体内也有一些老队员存在，防止同样入侵者的再次侵袭。幸运的是，每次我们遇袭时，免疫系统都留下一些激活的 T 细胞作为“记忆细胞”。这些细胞处于极其兴奋的状态，使得激活信号可以非常有效地从细胞膜传递入核。因此，一旦它们的 TCR 被它们所识别的入侵者再次动员，它们就可以很快地投入战斗保护机体。

迄今为止，关于激活的 T 细胞是如何被选取作为记忆细胞，还有很多未知的东西。有些免疫学家认为记忆 T 细胞是那些在第一次侵袭中仅被部分活化的细胞，而其他免疫学家可能更倾向于认为记忆 T 细胞是从完全激活的 T 细胞库中选取出来的（然而它们还不清楚是如何选出来的）。同样，目前也不完全清楚这些“幸存者”成为记忆细胞后，又是怎样存活的？现在有这样一个观点认为，在应对细胞因子的反应中，即使记忆 T 细胞的同源抗原已被机体清除，它们仍能缓慢增殖以保持自身数量群。所以，即使已明确记忆 T 细胞可为未来的侵袭提供长期的保护作用，但对于这些记忆 T 细胞是如何被选择并存活下来，还有许多未知的东西等待我们去发现。

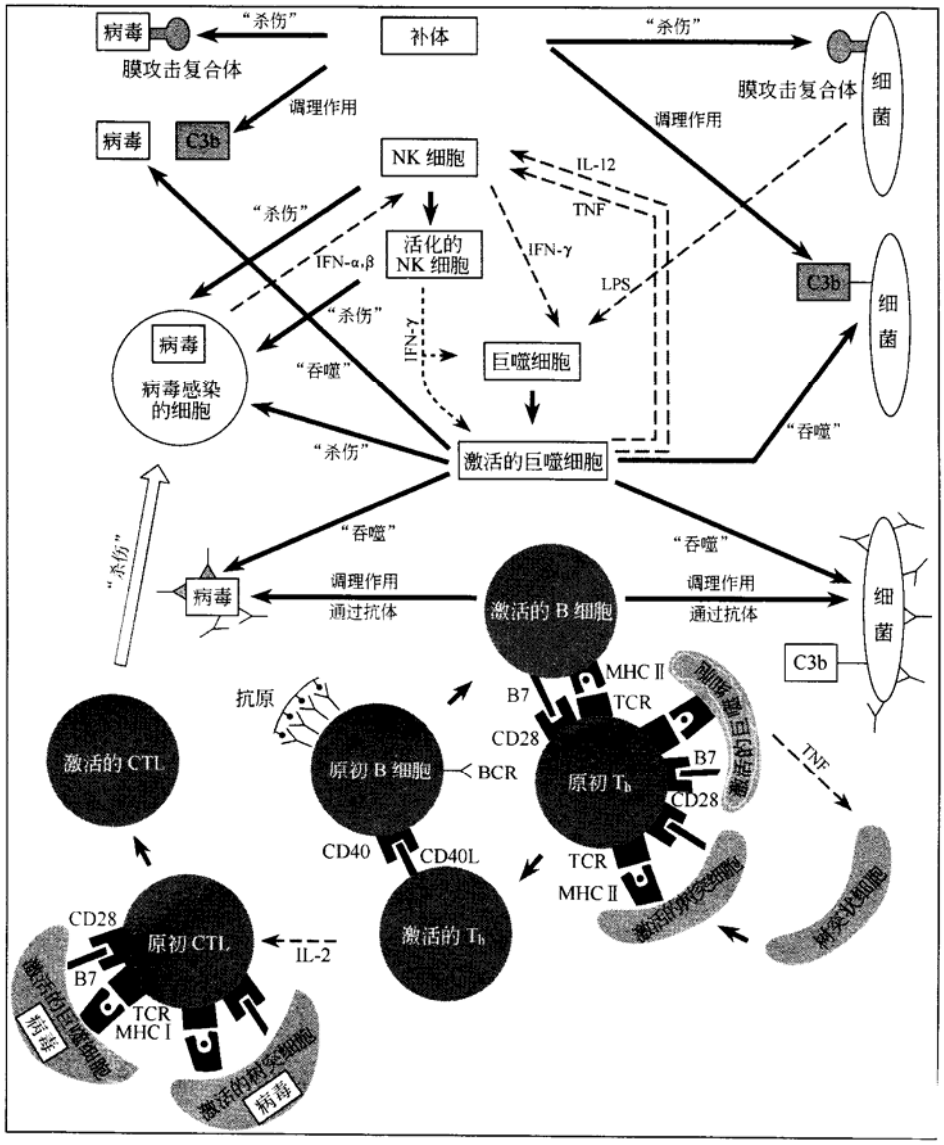
5.2 结语

在本章结束之前，你应该已熟悉了先天免疫系统和获得性免疫系统所有的主

要成员，你应该了解，这些成员相互形成网络，在那里它们一起工作，为我们抵抗疾病，然而，为使这个网络保持运作，必须小心指导各个成员的运动，以增强它们之间的协作，确保将合适的武器运送到机体需要的部位。关于这些过程是如何运作的内容我们将在下一章进行讨论。

5.3 总结图

最后是一张小结图，显示了先天性免疫系统和获得性免疫系统，以及它们形成的网络，你可以认出所有的成员吗？你了解它们之间是如何相互作用的吗？



思 考 题

1，一般说来，先天免疫系统和获得性免疫系统"球队"的所有队员在赛前必须被激活，请给出始于含 LPS 的革兰氏阴性菌侵入伤口，止于能识别该细菌的抗体产生这一""激活级联过程的所有步骤。

2，树突状细胞和辅助 T 细胞“跳舞”时，都有什么事发生？

3，辅助 T 细胞是如何知道该产生哪种型别的细胞因子？

4，辅助 T 细胞是如何为 B 细胞“召集球员”的？

5，辅助 T 细胞是如何为杀伤性 T 细胞“召集球员”的？

6，为什么某些人有“好”的免疫系统（也就是说，他们从不生病），而另一些人却对入侵的每一种微生物敏感？也就是说，这两种个体的免疫系统有什么差别？

本 讲 提 要

本讲叙述了 T 细胞和 B 细胞的许多相似性，这里以回顾的方式，让我们回想一下 T 细胞和 B 细胞的某些相似和不同的地方。

BCR 和 TCR 二者都有延伸至细胞外的“识别”蛋白，由于是通过基因片段混合和配对策略而形成的，“识别”蛋白具有难以置信的多样性。就 BCR 而言，“识别”蛋白的组成包括抗体分子的轻链和重链，而对于 TCR，识别可以的分子是α和β或γ和δ蛋白。BCR 和 TCR 都有胞浆尾部，但太短而不能识别信号，因而由另外的分子执行此功能。BCR 的信号传导蛋白被称为 Igα和 Igβ，而 TCR 涉及一个称为 CD3 的蛋白复合物。

为了实现 B 细胞和 T 细胞激活，它们的受体必须通过抗原簇集过程，因为这种交联方式可以将许多信号分子聚集在细胞的小区域内。当信号转导分子的密度足够大时，酶链反应被启动，传递“受体参与”的信号至细胞核——细胞的“脑中心”，在那里根据信号传递的结果，涉及激活的基因将被打开或关闭。尽管受体的交联对于激活是必不可少的，但 还不够。原初 B 细胞和原初 T 细胞也需要非抗原特异的共刺激信号。对于 B 细胞的激活，需要辅助 T 细胞通过其表面蛋白 CD40L 与 B 细胞表面的 CD40 蛋白结合以提供共刺激信号，而对于 T 细胞激活，共刺激的一种形式还涉及到抗原提呈细胞的 B7 分子与 T 细胞表面的 CD28 蛋白的结合。

除了识别和作为信号传导分子外，BCR 和 TCR 也可用于放大受体发送的信号的共受体共事。对于 B 细胞，这个共受体识别已被补体调理的抗原，如果 BCR 识别一个抗原，而且如果这个抗原也被补体蛋白片段修饰，那么，该抗原作为一个“钳”，将 BCR 和补体受体一起聚集在 B 细胞表面，那就大大地放大了“受体参与”的信号。因此，B 细胞更容易被补体调理过的抗原激活（只需很少的 BCR 交联）。

T 细胞也有共受体：Th 细胞在其表面表达 CD4 分子，而 CTL 表达 CD8 分子。当 TCR 结合 MHC 蛋白提呈的抗原时，T 细胞表面的共受体分子也与 MHC 分子结合，这利于放大 TCR 送至核的信号，致使 T 细胞更容易被激活（只需较少的 TCR 被交联）。当然，这些共受体只与“正确”的 MHC 类型作用：Ⅰ型与 CTL

的 CD8 共受体作用，Ⅱ型与 Th 细胞的 CD4 共受体作用。

共受体是真正的“聚焦”分子，B 细胞共受体帮助 B 细胞聚焦于已被补体系统证实有害的抗原上，CD4 共受体将 Th 细胞的注意力聚焦到由 MHCⅡ类分子提呈的抗原上，而 CD8 共受体将 CTL 聚焦到 MHCⅠ类分子提呈的抗原上。

当 B 细胞和 T 细胞被激活时，在它的表面出现生长因子受体。这使得 T 细胞和 B 细胞可应对适宜的细胞因子反应而增殖，形成有相同抗原特异性的细胞克隆。当 B 细胞和 Th 细胞被再刺激时，它们有可能改变其分泌的分子，再这方面，B 细胞和 Th 细胞也相似。B 细胞通过类别转换而产生 IgG、IgA 和 IgE，替代默认产生的 IgM 抗体。辅助 T 细胞能分泌除了默认的细胞因子 IL-2 外的一整套细胞因子。就 B 细胞而言，一旦决定改变为某一类型的抗体时，即受到局部环境出现的细胞因子影响。而对于辅助 T 细胞，某种细胞因子的产生由 Th 细胞接收的共刺激类型和所处细胞因子环境所决定。

B 细胞和 T 细胞也存在重要的差异。BCR 识别自然状态下的抗原，即指该抗原没有被处理加工过、并未与 MHC 分子结合。这种抗原可以是一种蛋白，也可以是如何一种其他的有机分子（如碳水化合物和脂类分子）。相反，T 细胞上的αβ受体只识别由 MHC 分子提呈的蛋白片段。因而 BCR 在识别抗原的类型上有更大的差异。然而，因为 TCR 识别的是蛋白小片段，所以它能识别避开了 BCR 监测的隐藏在完整、紧密折叠的蛋白中的靶片段。

当然，B 细胞和 T 细胞具有不同的功能。首先，B 细胞分泌抗体——一种非膜锚定的 BCR，而 TCR 则紧紧的锚定在 T 细胞表面；其次，有经验的 B 细胞能作为抗原提呈细胞发挥作用，但 T 细胞则不能；再次，CTL 有杀伤细胞的能力，但 B 细胞没有；最后，Th 细胞是主要的细胞因子的生产者，而 B 细胞通常仅产生少量的细胞因子。

在感染期间，B 细胞受体特异的抗原结合区重排的重链和轻链基因部分能进行体细胞高突变和选择，结果导致 BCR 群体的平均亲和力增加，因此，从某种意义上，B 细胞能够“一手好牌”以获得重新抽牌。而 TCR 不能高突变，因此，T 细胞一定要满足于分发给它们的牌。在人的整个一生中，B 细胞或多或少不断被产生，未接触抗原的原初 T 细胞则随人的年龄增加而减少，原因是 T 细胞成熟的胸腺在青春期后，其活力逐步下降，因此，随着年龄的增大，新制造的 T 细胞越来越少离开胸腺装备线，这就是某些病毒如麻疹，对小孩只会产生损伤而对老年人却是致命的原因之一。

当然，免疫系统最精致的特征之一是造物主设置了一个“因地制宜”的原则。树突状细胞直接观察该战场，在那里获得足够的情报制定一个“作战计划”。一旦被激活，树突状细胞迁移至邻近的淋巴结，在那里激活 T 细胞。在此过程中，“作战计划”通过树突状细胞表达的共刺激分子（包含细胞因子）传递到 T 细胞。这

些信息指导辅助 T 细胞分泌细胞因子防御特定的入侵者，并通知 Th 细胞和 CTL 应该游走到身体的哪些部位参加战斗。从某种意义上讲，树突状细胞作为免疫系统团队的“教练”发挥作用，而 Th 细胞通过裁定教练所设计的计划来执行“四分卫”的职责。特别值得注意的是，作为教练发挥作用的细胞实际上属于先天性免疫系统。因此，先天免疫先天不仅决定获得性免疫系统在应对危险时何时被激活，而且指导获得性免疫系统应用何种武器并将武器送到哪里。

6. 淋巴器官和淋巴细胞运输

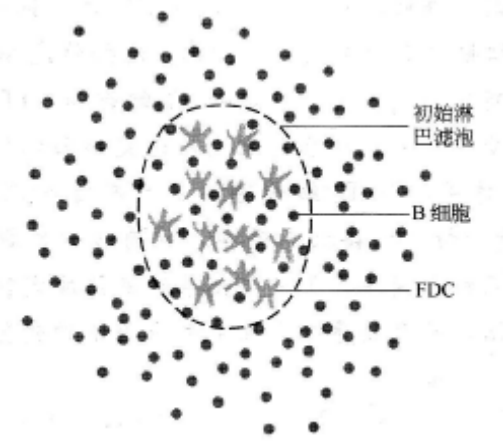
6.1 二级淋巴器官和淋巴细胞运输

迄今为止，我们已经讨论了获得性免疫和先天免疫的各个因素以及它们是如何相互作用形成一个完整的防御系统的。然而，为了真正理解免疫系统是如何工作的，必须有一张清晰的图片表明所有这些相互作用发生在身体的哪些部位。所以在这一讲，我们着重讨论免疫系统的“地理学”。

实际上，免疫系统防御入侵者有 3 个阶段：危险物的识别、针对入侵者的合适武器的产生以及武器的运输（到攻击位点）。获得性免疫应答的识别阶段发生在所谓的“二级淋巴器官”，包括淋巴结、脾脏和黏膜相关的淋巴组织（MALT）。你们可能不禁要问：如果这些是二级淋巴器官，那么初始淋巴器官是什么？初始淋巴器官是产生 B 细胞和 T 细胞的骨髓以及 T 细胞接受早期训练的胸腺。

6.1.1 淋巴滤泡

所有二级淋巴器官都有一个共同的解剖学特点——均含有淋巴滤泡。这些滤泡对获得性免疫系统发挥作用是关键的，所以我们有必要花一点时间来熟悉它们。淋巴滤泡的初始形态是“初始淋巴滤泡”——嵌入在富含 B 细胞的二级淋巴器官中滤泡树突状细胞（FDC）的松散网络。所以，淋巴滤泡实际上是位于 B 细胞海洋中的滤泡树突状细胞岛屿。



尽管 FDC 具有典型的海星树突状外形，但它又与以前我们谈到的皮肤或黏膜的抗原提呈树突状细胞有较大差别。树突状细胞是骨髓中产生的白细胞，随后迁移到组织中的守卫位置。与此相反，FDC 是常规的老细胞（类似皮肤细胞和肝细胞），随着胚胎的发育在二级淋巴器官中选定了它们的最终位置。实际上，在怀孕的第 6 个月，FDC 就已经位于适当的位置上。滤泡树突状细胞和抗原提呈树突状细胞不仅起源不同，而且这两种海星形的细胞在功能上也有较大差别。滤泡树突状细胞的功能是将抗原展示给 B 细胞，而树突状抗原提呈细胞的作用

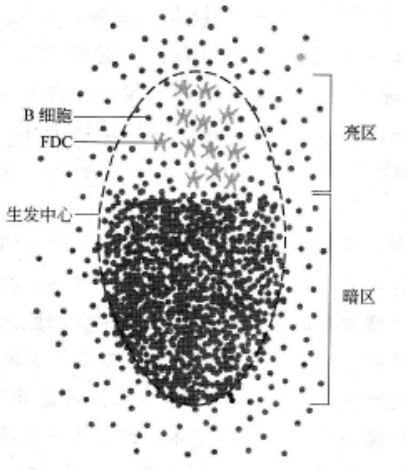
是通过 MHC 分子将抗原提呈给 T 细胞。下面介绍它们如何工作。

在感染的早期，补体蛋白结合入侵者后，某些补体调理过的抗原将通过淋巴或血液进入二级淋巴器官。定居在这些器官的滤泡树突状细胞在其表面具有能结合补体片段的受体，因而滤泡树突状细胞能结合并保留调理过得抗原。这样，来源于战斗组织中的抗原修饰了滤泡树突状细胞。在战斗后期，当抗体已产生时，抗体调理过的入侵者也能被滤泡树突状细胞捕获，因为这些细胞有结合抗体分子恒定区的受体，通过捕获大量抗原并紧紧地将它们抓在一起，滤泡树突状细胞以交联 B 细胞受体的方式提呈抗原。

滤泡树突状细胞捕获调理过的抗原，并将其以一种有助于激活 B 细胞的构象形式“介绍”给 B 细胞，那些受体与其同源抗原交联而挂于这些滤泡树突“树”的 B 细胞会在淋巴滤泡中停留一会儿，并且在那里增殖以建立其数量群。这种现象一旦发生，“滤泡”就开始增长并形成 B 细胞发育中心，像这样一个活性淋巴滤泡被称为一个“二级淋巴滤泡”或者“生发中心”。在一个生发中心发育的启动过程中，不能（不）过度强调补体调理过的抗原的作用，因为在补体形态缺陷的人体内，淋巴滤泡不能绕过其初始阶段。因此，我们再次看到，为使获得性免疫系统产生反应，先天系统必须首先对即将到来的危险产生应答。

B 细胞生发中心增殖时，变得很“脆弱”。除非它们获得适当的救援相互，否则它们将自杀（通过凋亡而死亡）。幸运的是，二级淋巴器官 T 细胞区内已被激活的辅助 T 细胞迁移至淋巴滤泡以解救这些 B 细胞。被激活的 Th 细胞表达高水平的 CD40L 蛋白，该蛋白能与 B 细胞表面的 CD40 蛋白结合。当一个其受体被抗原交联的 B 细胞接受到这种共刺激信号时，它就暂时从凋亡状态中解救出来，并继续增殖。

B 细胞在生发中心的增殖速率非常惊人——每 6 小时其细胞数将翻倍！这些增殖的 B 不将尚未被激活的 B 细胞挤到一边，在生发中心建立一个称为“暗区”的区域——该区域由于包含了如此多的正在增殖的 B 细胞，在显微镜下，视野是暗的。

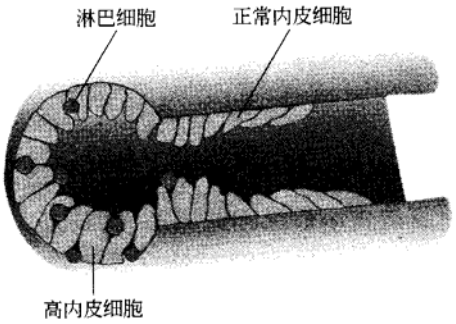


在经过增殖期后，一些 B 细胞“选择”变成浆细胞并离开生发中心，另一些进行体细胞高突变，在每一轮突变后，突变的 BCR 亲和力都要被测试，如果突变的 BCR 对抗原没有足够的亲和力，该 B 细胞将会凋亡而死，随之被生发中心内的巨噬细胞吞噬，相反，如果 BCR 有足够高的亲和力而有效地与 FDC 上的抗原交联，并且如果它们还能从生发中心亮区的被激活 Th 细胞接受到共刺激信号，B 细胞就能从凋亡中解救出来。这就是 B 不在暗区增殖期和亮区检测期之间的循环。有时，在所有这些过程中，B 细胞也能够转换其所产生抗体的类别。人们认为这一过程是在活化的 Th 细胞帮助下，发生在生发中心的亮区。

总之，淋巴滤泡是二级淋巴器官中的特殊区域，在那里，B 细胞渗滤进表面捕获到经过调理抗原的 FDC 的网格中，那些遇到同源抗原并接收到 T 细胞辅助的 B 细胞，就会从死亡中解救出来，这些被解救的 B 细胞即能增殖并进行体细胞高突变和类别转换。显然，淋巴滤泡对于 B 细胞的发育是极其重要的，这就是为什么它们存在于所有二级淋巴器官。

6.1.2 高内皮小静脉

除了脾脏以外，所有二级淋巴器官的第二个解剖学特点是普遍具有高内皮小静脉（HEV）。HEV 之所以如此重要，是因为它们是 B 细胞和 T 细胞从血液进入这些二级淋巴器官的大门。衬于血管内壁的大多数内皮细胞像重叠的瓦片一样紧紧地粘在紧邻它们的细胞上，以防止血细胞损失而进入组织。与之相比，大多数二级淋巴器官中从毛细血管床（毛细血管后微静脉）收集血液的血管内壁被特殊内皮相比所衬，这些特殊的内皮细胞形状更像柱状而非瓦片状。



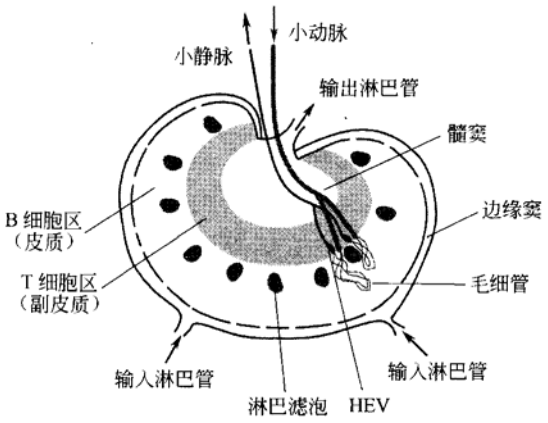
这些长大的细胞就是高内皮细胞。因此，含有高内皮细胞的高内皮小静脉是血管（小静脉）中的一个特别区域。高内皮细胞之间是“点焊连接”而不是黏合在一起，由此，HEV 需之间有足够的空间让淋巴细胞溜掉（蠕动通过）。实际上，蠕动这个词可能用得不是十分恰当，因为在这些高内皮细胞小静脉中淋巴细胞非常有效地离开血液——在高内皮细胞之间，每秒大约有 1 万个淋巴细胞离开血液，进入一个普通大小的淋巴结。

6.1.3 漫游二级淋巴器官

既然你已经熟悉了淋巴滤泡和高内皮小静脉，那么我们准备进一步了解一些二级淋巴器官。在此，我们将了解淋巴结、派尔结和脾脏，在我们探索这些器官时，你需要特别注意“管道”。器官是如何铺设管道的将对其如何行使功能有重要影响。

6.1.3.1 淋巴结

淋巴结是一个“管子工”的梦想之地。该器官有将淋巴液带入淋巴结的输入淋巴管，也有将淋巴液带出淋巴结的输出淋巴管。此外，含有携带有滋养淋巴细胞的血液的小动脉及将血液带出淋巴结的小静脉，如果仔细观看下图，你还可以看到高内皮小静脉。



有了这些认识，你知道 T 细胞、B 细胞是怎样进入淋巴结的吗？它们能在血液的推进下穿过高内皮小静脉间的间隙而进入淋巴结。此外，你注意淋巴细胞还有一种进入淋巴结的方式了吗？那就是通过淋巴液。毕竟，淋巴结是“约会酒吧”，它位于淋巴液再次与血液混合的路线上，淋巴细胞主动参与“约会舞会”，通过淋巴液从一个淋巴结被携带到另一个淋巴结，尽管淋巴细胞有两种途径可以进入淋巴结，但是它们只能通过淋巴液离开——它们不能通过高内皮小静脉再回到血液中。

既然淋巴结是淋巴细胞找到它们同源抗原的地方，我们就有必要讨论抗原是如何进入淋巴结的。当驻扎再组织外周的树突状细胞被战斗细胞因子刺激时，它们通过淋巴液离开组织并携带从战场所获得的抗原进入二级淋巴器官，这是抗原进入淋巴结的一种方式——作为“货物”装载于 APC。另外，被补体或抗体调理过的抗原能被淋巴液携带到淋巴结，在那里，调理过的抗原能够被 FDC 捕获，并展示给 B 细胞。当淋巴液进入淋巴结后，经孔渗入到边缘窦（窦是相对于腔的一个假想词），再经过皮质和副皮质，最终进入髓窦，在那里富集，从而经输出淋巴管离开淋巴结。

巨噬细胞衬于边缘窦壁，其职责是清洗淋巴液，因而淋巴结的功能之一就是作为类别滤器。顺便提一下，当外科医生去除身体某器官肿瘤时，他们通常都要

检查这些器官引流淋巴液的淋巴结。如果他们在引流淋巴结中找到癌细胞，这就意味着癌细胞已经开始转移到身体的其他部位，邻近的淋巴结是癌细胞转移第一站。

高内皮静脉位于副皮质内，因此当淋巴细胞从血液中到来时，通过淋巴结的副皮质区域。实际上，T 细胞倾向于在副皮质中聚集，通过黏附分子被滞留在那里。T 细胞的这种聚集很有意义，因为在副皮质中也有树突状细胞，而聚集的目的之一就是将 T 细胞与这些 APC 聚集在一起。

当辅助 T 细胞通过淋巴结副皮质时，有可能遇到提呈其同源抗原的树突状细胞。如果是这样，Th 细胞将被激活并开始增殖，增殖会持续几天，大多数新激活的 Th 细胞将会通过淋巴液离开淋巴结，通过血液再循环，并经高内皮小静脉再次进入淋巴结，再循环的过程非常快，通常只需要不到 1 天的时间，但其非常重要。

在获得性免疫系统产生抗体之前，必须要具备 4 个主要条件：APC 提呈抗原给 T 细胞；Th 细胞身体识别被提呈的抗原；FDC 展示调理过的抗原以及 B 细胞受体识别抗原。在感染早期，这些因素并不多，原初 B 细胞和 T 细胞随机地在二级淋巴器官循环，寻找与其受体相匹配的配体。因此，识别特定抗原的稀少的 Th 细胞达到本身个体很小的淋巴结，而与此同时，对同一个抗原有特异性的稀少的 B 细胞也进入这个淋巴结，这种概率是相当小的。然而，如果激活的 Th 细胞首先增殖，增加其数目，然后再循环到大多数淋巴结和其他二级淋巴器官，这些激活的 Th 细胞得到扩散，使得它们有较大的可能性遇到那些需要其帮助的稀少的 B 细胞。

当再循环的 Th 细胞进入正在提呈其同源抗原的淋巴结时，它们将被再刺激，一些再刺激的 Th 细胞将更多地增殖，并再次循环以进一步提供其辅助能力，另一些再刺激的 Th 细胞将移到淋巴结的淋巴滤泡对需要帮助的 B 细胞提供帮助，此外还有一些将离开血液以提供细胞因子帮助再组织中战斗的武士。

如果杀伤性 T 细胞找到被辅助 T 细胞“特许”的由树突状细胞提呈的同源抗原，它们会在淋巴结副皮质中被激活。一旦被激活，CTL 就增殖并进入再循环，其中一些再次进入二级淋巴器官并开始其循环，而另一些则离开感染部位的血液去杀死病毒感染的细胞。

B 细胞也参与了激活、增殖、循环和再刺激的周期，但对于原初 B 细胞首先在哪里激活及怎样被激活仍未明了。最新证据表明，已经由遇到 FDC 展示其同源抗原的 B 细胞将迁移到淋巴滤泡边缘，在那里它们遇到已经从副皮质迁移过来的激活的 T 细胞。在这次“会面”期间，B 细胞首先接收其激活必需的共刺激，然后，B 细胞和 T 细胞进入淋巴滤泡，并且 B 细胞增殖。许多新产生的 B 细胞通过淋巴液离开淋巴滤泡，有些形成浆细胞，驻扎在脾和骨髓中，并大量产生抗

体；另一些随着淋巴和血液再循环，再次进入淋巴器官，结果，活化的 B 细胞可以扩散到许多二级淋巴器官，在那里，如果它们在淋巴滤泡中再次被刺激，它们就增殖得更多，并进行体细胞高突变和类别转换。

B 细胞在生发中心中的急剧活化，通常需要大约三周以上的时间。此时，入侵者已被击退，大多数被调理过的抗原被 B 细胞从树突状细胞中“拾取”。大多数 B 细胞将离开滤泡或者在那里死亡，而那些曾经是生发中心的区域，将会看起来更像是初级淋巴滤泡。

从以上讨论可以清晰看出，淋巴结是一个高度组织化的地方，那里有包含 APC、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的特殊区域。但是，在淋巴结内，APC 和淋巴细胞怎样知道应该去哪里的？最近几年，免疫学家一直在寻求该问题的答案，它们通过实验已经发现一种特殊类型的细胞因子——趋化因子（化学趋化细胞因子的简称）。尽管还有一些细节未弄清楚，但现在已知道的是，APC 和淋巴细胞在它们发育的不同阶段表达不同组合的受体，不同组合的受体与趋化因子蛋白家族的不同成员相匹配。例如，当树突状细胞在组织外围被激活后，它们开始表达趋化因子受体 CCR7。这种受体可以检测到树突状细胞与 T 不会面的淋巴结区域中细胞所产生的趋化因子。因此，一旦树突状细胞到达淋巴结，它们就会被趋化因子的“气味”所吸引而到达正确的位置。同样，淋巴结中的 FDC 产生称为 BLC 的趋化因子。B 细胞表达该趋化因子的受体，并可被吸引至 FDC 展示调理抗原的淋巴结区域。在淋巴结 T 细胞区内被树突状细胞激活的 Th 细胞也表达 BLC 受体，当这些受体检测到 FDC 产生的 BLC 时，激活的 T 细胞将会大胆进入淋巴结的 B 细胞区，帮助 B 细胞激活。

当然，人体细胞不能像某些细菌一样装备小型推进器，因此，它们不能游向趋化因子的方向。人体细胞所能做的只能是“蠕动”。一般而言，能感觉到有最大浓度细胞因子的细胞末端伸向趋化因子源，另一端却缩进。

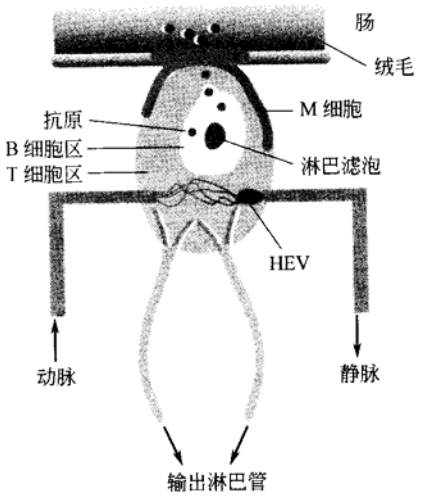
总之，淋巴结具有淋巴滤器的作用，来自感染组织的抗原，无论是否被树突状细胞搭载，均被淋巴结拦截，这些淋巴结可以为抗原、APC、T 细胞和 B 细胞提供一个相对集中而有组织的环境。在该环境中，原初 B 细胞和 T 细胞能被激活，而有经验的 B 和 T 细胞能被再次刺激。在淋巴结中，原初 B 细胞和 T 细胞成熟为效应细胞——B 细胞产生抗体，Th 细胞提供细胞因子帮助和 CTL 杀伤被感染细胞。简而言之，淋巴结能做所有这些事。

众所周知，引流感染部位的淋巴结倾向于膨胀。例如，如果你患上了上呼吸道感染（如流感），颈部的淋巴结可能会肿大，部分原因是由于淋巴结中淋巴细胞的增殖，此外还由于在活化的淋巴结中，辅助 T 细胞产生的细胞因子募集额外的巨噬细胞，可能导致髓窦堵塞的倾向。结果导致液体滞留在淋巴结内，引起更进一步的肿胀。当入侵者被击溃后，就不再有足够的抗原来保持 B 细胞和 T

细胞的激活状态。此时，大多数 B 细胞和 T 细胞由于衰竭或者缺乏刺激而死亡，淋巴结的肿胀也因此而消退。

6.1.3.2 派尔结

早在 17 世纪晚期，瑞士解剖学家 Johann Peyer 观察到有平滑细胞小结被包埋在衬于小肠的绒毛细胞间，我们现在知道，这些“派尔结”是黏膜相关淋巴组织（MALT）的一类，它作为二级淋巴器官发挥作用。这是一张显示派尔结基本特征的图。



派尔结内有高内皮小静脉，淋巴细胞通过它从血液进入派尔结。当然，也还有将淋巴液从组织中引流出的输出淋巴管。然而，不同于淋巴结，派尔结没有将淋巴液带入结内的输入淋巴管。如果没有输入淋巴管，抗原是如何进入这一二级淋巴器官的呢？

你注意到位于派尔结顶部的光滑细胞了吗？这些细胞上没有“毛发”，被称为 M 细胞，它专职将抗原从小肠内部运输至 M 细胞下面的组织内。为了达到这一目的，M 细胞将肠抗原包入与巨噬细胞的吞噬体大体相似的被称为内体的囊中。这些内体通过 M 细胞运输，随后又被 M 细胞将其内容物吐到细胞的另一侧。因此，淋巴结从淋巴液中获取抗原，派尔结却从小肠中获取抗原并且这些运输抗原的过程均由 M 细胞来完成。

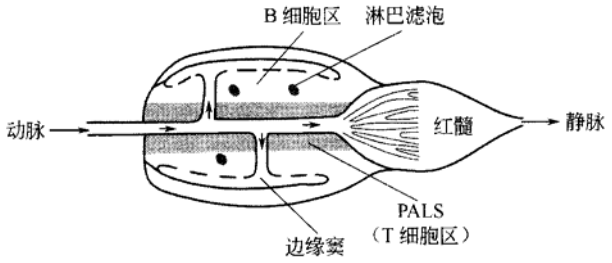
M 细胞收集的抗原能被引流自派尔结的淋巴液携带至淋巴结。如果这些收集的抗原被补体或者抗体调理过，它就可被 M 细胞下面的淋巴滤泡中的 FDC 捕获。实际上，除了获取抗原不同于寻常的方法外，派尔结和淋巴结非常相似，都具有引进 T 细胞和 B 细胞的高内皮小静脉和供这些细胞聚合的特殊区域。

最近发现，M 细胞对运输的抗原有相当的选择性，M 细胞并不一点一点的啜饮肠道中的任何东西。这些细胞仅运输那些能与 M 细胞表面分子结合的抗原。这种选择具有完美的意义。M 细胞和派尔结的目的就是帮助启动针对侵入肠道病

原体的免疫反应，但对病原体来说，棘手的是它必须衬于肠内的细胞并侵入其下面的组织。因此，微生物造成危害的最低条件是它能结合在肠细胞表面。相反，我们吃的大多数食物在消化的各个阶段没有结合任何东西就穿过肠道，因而，通过忽略所有“非结合物”，M 细胞就避免了因无关的食物抗原而激活免疫系统，从而使派尔结着重对付那些潜在的病原体。

6.1.3.3 脾脏

我们所要了解的最后一个二级淋巴器官是脾脏。它位于动脉和静脉之间，并作为血液滤器而发挥作用。与派尔结一样，脾脏没有将淋巴液带入其内的淋巴管。然而，不同于派尔结和淋巴结只能通过高内皮小静脉才能将血液的 B 细胞和 T 细胞带入，脾脏更像一个“开放家庭集会”，在这血液中所有的东西被邀请进来。一下是组成一个脾脏滤器单元的示意图。



血液从脾动脉进入，并向外流向边缘窦，继而渗透入整个脾脏，最后进入静脉。巨噬细胞衬于边缘窦内，通过吞噬细胞碎片和外源入侵者而净化血液。当原初 B 细胞和原初 T 细胞一起流动时，它们会停留在不同的区域。T 细胞位于环绕于中心小动脉的动脉周围淋巴鞘（PALS）的区域；B 细胞位于 PALS 和边缘窦之间的区域。一旦被 PALS 内的 APC 激活，辅助 T 细胞就移入淋巴滤泡，以帮助已经识别其同源抗原的 B 细胞，这在前面已有所讨论。

6.1.4 二级淋巴器官的合理性

迄今为止，我相信你已经理解造物主在做什么。每一个二级淋巴器官都是战略性地被安置来阻拦从不同途径进入身体的入侵者。如果皮肤被刺破进而引起组织感染，在引流这些组织的淋巴结中就产生了免疫反应。如果你除了被污染的食物，小肠内的派尔结就产生免疫反应。如果你被血源性病原体侵犯，你的脾脏过滤它们并启动免疫反应，如果入侵者通过呼吸道侵入，另一套包括扁桃体在内的二级淋巴器官就在那里保护你。

二级淋巴器官不仅被战略性放置，而且它们提供了一套有助于武器动员的装置，这些武器适宜对付最可能遇到的入侵者。具体的机制目前还不清楚，但普遍认为，不同的二级淋巴器官其细胞因子环境也不同。器官中固有的细胞因子与 APC 提供的共刺激分子共同决定免疫反应的特征。例如，派尔结专职产生能分

泌 Th2 型细胞因子的 Th 细胞和分泌 IgA 抗体的 B 细胞，是抵抗肠道入侵者的完美武器。相反，如果细菌从趾伤口入侵，膝下淋巴结产生的 Th1 细胞和分泌的 IgG 抗体的 B 细胞是防御细菌入侵的理想武器。

前面我曾把二级淋巴器官描绘成“约会酒吧”，在二级淋巴器官中，T 细胞、B 细胞和 APC“混在一起”。实际上情况比这更好些，因为二级淋巴器官确实更像“婚介机构”。当男士或者女士通过婚介机构找各自的配偶时，他们从填写调查表开始，调查表中信息包括他们的背景和所要寻找的目标，然后，计算机搜寻所有的调查表并将可能适合的男士和女士配对，因为已被预先分检过，通过这种方法，男士找到适合他的女士机会大大增加，这种预选形式也存在二级淋巴器官中，其具体过程如下。

在我们的讨论中，我们已经注意到二级淋巴器官被“分隔”，原初 B 细胞和原初 T 细胞有各自独立的领域。当成千上万的 Th 细胞通过二级淋巴器官的 T 细胞区时，只有少部分（即那些同源抗原位于 T 细胞区的 APC 展示的）细胞会被激活，那些没有找到同源抗原的 Th 细胞就离开了二级淋巴器官并继续循环，只有在 T 细胞区激活的“幸运”Th 细胞会增殖，然后迁移至发育中的生发中心，为 B 细胞提供辅助，这具有完美的意义：如果让那些无用的、未被激活的 Th 细胞进入 B 细胞区域，只会使一切变得乱七八糟的并将降低合适的 Th 细胞和 B 细胞在一起的概率。

同样，大量 B 细胞进入二级淋巴器官的 B 细胞区，寻找由 FDC 展示的同源抗原，只有少部分会找到能被其受体识别的抗原，余下的大部分将继续行进。这些稀少的 B 细胞停留在二级淋巴器官，并与激活的 Th 细胞相互作用。通过对二级淋巴器官各自区域的淋巴细胞预选，造物主就确保当 Th 细胞和 B 细胞最终相遇时，将有最大机会找到它们的“配偶”——就像婚介机构进行的一样。

尽管在 Th 细胞和 B 细胞会面之前，对其进行预选是一个很好的主意，但对二级淋巴器官内淋巴细胞分门别类还是引出一个问题。激活的 Th 细胞对原初 B 细胞的激活涉及细胞与细胞间的相互接触，即 Th 细胞上的 CD40L 蛋白结合到 B 细胞上的 CD40 蛋白。然而，当 CD40L 和 CD40 相互作用发生时，参与的 CD40L 蛋白快速被带入 Th 细胞内部，很快，Th 细胞表面没有足够的 CD40L 为 B 细胞提供帮助，结果 Th 细胞“耗尽汽油”，为了“再加油”，Th 细胞必须再刺激。如果发生再刺激，更多的 CD40L 蛋白将产生并迁移至 Th 细胞表面，细胞就能再发挥其作用。然而，问题就在于当 Th 细胞“耗尽汽油”后，它并不再定居于最初为其提供刺激的 APC 所处的 T 细胞区，那么，Th 细胞是怎样获得再刺激呢？

当 B 细胞结合于 FDC 所展示的同源抗原时，抗原就被带入 B 细胞，剪切成片段，并且由 B 细胞表面的 MHCⅡ类分子提呈，一旦 B 细胞被激活，将在其表面表达 B7 分子。因此，激活的 B 细胞就具备了作为 APC 发挥作用并再刺激已“耗

尽汽油”的辅助 T 细胞的所有条件。因此在淋巴滤泡中，Th 细胞和 B 细胞共舞，在那里 Th 细胞提供了激活 B 细胞所需的共刺激（CD40L），而 B 细胞则为 T 细胞“再充电”提供了提呈的抗原和必需的共刺激（B7）。

6.1.5 淋巴细胞运输

到目前为止，我们已经讨论了 T 细胞和 B 细胞在二级淋巴器官相遇而激活的事件，但我们并没有更多地谈到这些细胞如何知道要去哪？免疫学家称这一过程为“淋巴细胞运输”。在人体中，大约每天有 5000 亿个淋巴细胞从血液流经各种二级淋巴器官，然后又流回血液，进行周而复始的循环。然而，这些细胞并不只是四周游荡，它们遵循一个小心谨慎被配合运输的模式，以期最大限度地增加其遇到入侵者的机会。重要的是，原初淋巴细胞和有经验的淋巴细胞的运输模式是不同的。首先看一下原初 T 细胞的运输。

T 细胞来源于骨髓，并在胸腺中受训，当它们从胸腺中出来时，原初 T 细胞表面有作为“世界范围的通行证”的细胞黏附分子的混合物，因而可以被运输至任一个二级淋巴器官。例如原初 T 细胞表面有 L-选择素分子，能结合到它的粘附伴侣 GlyCAM-1 上，而 GlyCAM-1 存在于淋巴结高内皮小静脉，这是原初 T 细胞的“淋巴结通行证”。原初 T 细胞也表达整合素α4β7，它的粘附伴侣是存在于派尔结和引流肠附近淋巴结（肠系膜淋巴结）的高内皮小静脉中 MadCAM-1，所以这种整合素是原初 T 细胞到达肠区的通行证。通过装备这些黏附分子，原初 T 细胞就可以在所有的二级淋巴器官循环。这非常有意义：T 细胞受体的基因是通过基因片段的随机选择过程而被组装的，因此一个特定的原初 T 细胞不会事先知道会在身体哪个部位遇到其同源抗原。

在二级淋巴器官中，原初 T 细胞穿过 T 细胞区内抗原提呈细胞富含区，如果在那里没有遇到被展示的同源抗原，它们就直接（如在脾脏）或者通过淋巴再次进入血液，继续循环，每 12 至 24 小时完成一次循环周期。一个原初 T 细胞可以持续这种循环很长一段时间，但大约 6 周后，如果 T 细胞没有遇到由 MHC 提呈的同源抗原，它将会由于凋亡，高度孤独而失望地死去。相反，那些幸运的能找到其抗原的原初 T 细胞会在二级淋巴器官中被激活，这时，它们就变成“有经验”的 T 细胞。

有经验的 T 细胞也携带通行证，但因为在激活期间，T 细胞表面的某些黏附分子表达增加，另一些减少，其携带的通行证是“限制性通行证”。这种黏附分子表达的调控不是随机的，而是有计划的。实际上，激活 T 细胞表达的细胞黏附分子取决于这些 T 细胞在何处被激活。例如，在派尔结内被激活的 T 细胞表达高水平的整合素α4β7（肠特异的整合素）和低水平的 L-选择素（更普通的叫法是高内皮静脉黏附分子），因此在派尔结内被激活的 T 细胞更倾向于返回派尔结，这样，当激活的 T 细胞再循环时，它们通常离开血液并再次进入与遇到抗原时

相同类型的二级淋巴器官。这些限制性的运输模式是相当具有逻辑性的。毕竟，如果肠道被侵袭了，让有经验的辅助 T 细胞再循环至膝下淋巴结当然是毫无意义的，此时需要的是那些有经验的辅助 T 细胞直接回到肠道，再次被刺激并提供帮助。因此通过限制性通行证装备激活的 T 细胞，造物主可以确保这些细胞将回到它们最有可能遇到其同源抗原的地方——派尔结、淋巴结或扁桃体。

当然，也不能让 T 细胞总是不停地循环，也需要它们从感染部位的血液离开，以杀死病毒感染的细胞或者提供细胞因子以增加免疫反应，并从血液补充更多的战士，为了完成这一过程，有经验的 T 细胞携带着指导它们离开感染部位血液的额外通行证（黏附分子）。这些 T 细胞运用与中性粒细胞离开血液进入炎症组织时相同的“滚动、嗅闻、停止和离开”讲述。例如，从黏膜获取有经验的 T 细胞表达整合素αEβ7，当它的粘附伴侣——地址素分子表达在发炎的黏膜血管，于是这些受过训练能对付黏膜入侵者的 T 细胞触发寻找被感染的黏膜组织，在这些组织中，由前线的“士兵”释放趋化因子，通过与活化过程中 T 细胞表面出现的趋化因子受体结合，以帮助引导 T 细胞到达战场。

总之，原初 T 细胞有允许它们访问所有二级淋巴器官的通行证，但不能访问炎症部位。这种运输模式使整个原初 T 细胞群体可能与已经进入身体任何部位的入侵者在二级淋巴器官相互接触，大大增加了原初 T 细胞被激活的可能性。原初 T 细胞没有携带战场通行证的原因在于，在被激活以前，它们不能在那里以任何方式做任何事。

与原初 T 细胞相对，有经验的 T 细胞有限制通行证可以使它们返回到与当初它们获得经验时相同类型的二级淋巴器官。通过优先再循环到它们最初遇到抗原的那种类型器官中，T 细胞就更有可能被再刺激，或者找到已经遭遇相同入侵者并需要它们帮助的 CTL 和 B 细胞。

激活的 T 细胞也有允许它们离开被感染部位血液的通行证，从而使得 CTL 杀伤被感染的细胞，Th 细胞提供合适的细胞因子指导这场战斗，这种奇妙的“邮政系统”是由黏附分子和趋化因子组成的，可以确保将合适的武器运送到所需要的部位。

B 细胞的运输基本上与 T 细胞相似。类似原初 T 细胞，原初 B 细胞也有通行证可以允许它们到达二级淋巴器官的所有范围，然而，有经验的 B 细胞并不像有经验的 T 不一样倾向于迁移，它们大多数仅仅定居在二级淋巴器官和骨髓中，产生抗体，然后让这些抗体去旅行完成任务。

6.1.6 母亲为什么要亲吻婴儿

你是否知道为什么母亲要亲吻她们的婴儿？这是她们一定会做的事情。大多数圈养动物也亲吻它们的婴儿，尽管在这种情况下，我们多称之为舔。让我来告诉你为什么它们要这么做吧。

新生儿的免疫系统发育不完善。实际上，直到出生后几个月，IgG 才会产生。幸运的是，母亲血液的 IgG 能通过胎盘进入胎儿血液，因此新生儿可以从母体那里获得这种“被动免疫”而克服不能产生 IgG 的情况。新生儿也能接受另一种类型的被动免疫——从母乳中获取 IgA 抗体。在哺乳过程中，血浆 B 细胞迁移至煤气的乳房，产生 IgA 分泌到乳汁中，这种作用很伟大，因为婴儿遇到的大多数病原体是通过口或鼻进入肠道，并进而引起腹泻。通过摄入富含 IgA 抗体的母乳，婴儿的消化道可以被抗体所覆盖，从而阻隔这些病原体。

然而，你会意识到，在母亲的一生中，她会暴露于许多不同的边有人，因而她们所产生的大多数针对这些病原体的抗体对婴儿是没有用的。例如，母亲可能会具有能识别引起单核细胞增生的 EB 病毒的抗体，但直到婴儿开始成年，他们才有机会接触该病毒。如果母亲能够提供能识别婴儿遇到的那些病原体的抗体，而不是提供对婴儿完全没用的抗体，这不是很好吗？是的，事实的确如此。

当母亲亲吻婴儿时，她就对婴儿脸部的病原体进行“取样”——这些病原体正是婴儿将摄入的。由母亲的二级淋巴器官（如扁桃体）接纳了这些病原体，然后对这些病原体特异性的记忆 B 细胞就会再次被刺激，这些激活 B 细胞随之移到母亲的乳房，在那里产生大量的抗体，而这些抗体恰好是婴儿所需要的。

思 考 题

1，二级淋巴器官的功能是什么？

2，列表说明抗原、B 细胞和 T 细胞是如何进入和离开我们所讨论过的每一个二级淋巴器官如淋巴结、脾脏和派尔结？

3，在二级淋巴器官的 T 细胞区中，激活的树突状细胞和 Th 细胞相互作用，在此跳舞期间发生了什么？

4，在二级淋巴器官的淋巴滤泡中，B 细胞和 Th 细胞相互作用，在此跳舞期间发生了什么？

5，原初 T 细胞在所有二级淋巴器官中循环的优势是什么？

6，让激活的 T 细胞选择性地在二级淋巴器官中循环的优势是什么？

7，为什么原初 T 细胞不能进入组织？又是什么阻止他们进入阻止？

本 讲 提 要

在本讲中，我们详细讨论了 3 中二级淋巴器官——淋巴结、派尔结和脾脏的结构和功能。通常 B 细胞和 T 细胞才血液穿过特异化的柱状内皮细胞进入淋巴结或通过淋巴液进入淋巴结。抗原以及携带抗原的 APC 随着组织中引流出来的淋巴液一道进入淋巴结，淋巴结的功能是作为一个淋巴滤器以拦截入侵者。相反，

从肠道中摄取了抗原的特异化的 M 可以将抗原转运到派尔结。这种抗原既能于经小静脉进入派尔结的 T 细胞和 B 细胞相互作用，也可以随淋巴结一同进入引流派尔结的淋巴结。所以，派尔结是专门对付那些妄图破坏肠黏膜保护屏障的病原体二级淋巴器官。最后，我们讨论了脾脏，这是一个与淋巴结及派尔结大小不同的二级淋巴器官，其中没有输入淋巴管和高内皮小静脉，这种管道系统使得抗原和淋巴细胞必须随血液一同流入脾脏，脾脏的构造使其成为拦截血源性病原体的理想的血液滤器。

由此可以看到，二级淋巴器官在拦截突破物理屏障而进入组织和血液的入侵者方面具有重要的战略地位，由于它们所处的位置，使得它们在具体免疫系统中扮演着关键角色，它们能创建一种内环境，使抗原、APC 以及淋巴细胞在其中聚集起来而启动免疫应答。在血液中巡游的原初辅助 T 细胞，在粘附分子和趋化因子的影响下进入二级淋巴器官。如果 Th 细胞在某一二级淋巴器官的 T 细胞区内未一道由 APC 通常的同源抗原，Th 不就会随淋巴液和血液露出该器官，并前往其他的二级淋巴器官继续搜寻抗原。另一方面，在二级淋巴器官中巡游时，如果 Th 细胞发现了由树突状细胞表面 MHC 分子通常的抗原，它就会被激活，并进而增殖。大多数子代 Th 细胞会离开二级淋巴器官，在淋巴液和血液中巡游。这些接受过抗原刺激的 Th 细胞表面具有黏附分子，可以帮助它们重返其激活时所处器官同类的二级淋巴器官（如派尔结和外周淋巴结）中，这种紧随于激活和增殖之后的再循环能使已激活的 Th 细胞扩散到全身上千个二级淋巴器官中，在那里 B 细胞和 CTL 正等待着它们的协助，同时再循环的 Th 不也可以从血管中渗出，进入炎症部位，并通过分泌细胞因子来加强免疫应答，这些细胞因子能增强先天免疫系统和获得性免疫系统针对入侵者的反应，并可以从血液中募集更多的免疫细胞。

原初 CTL 也可以在血液、淋巴液以及二级淋巴器官中 循环，一旦在二级淋巴器官的 T 细胞区接触到由 APC 表面 MHC 分子提呈的抗原，CTL 就被激活，与 Th 细胞类似，它们能够增殖并再循环到二级淋巴器官接受再次刺激，或者脱离循环进入炎症组织去杀死被病毒或其他寄生物感染的细胞。

原初 B 细胞也会再淋巴结核派尔结等二级淋巴器官中寻找 B 细胞同源抗原，如果没有搜寻到，它们便继续再血液、淋巴液和二级淋巴器官中循环，直到发现其同源抗原或自然死亡。再二级淋巴器官的淋巴滤泡中，如果一个幸运的 B 细胞发现了能与其受体结合的抗原，就会迁移到滤泡的边缘，此时如果再接受到来自活化的 Th 细胞的共刺激，这些 B 细胞就会活化、增殖，从而产生更多具有相同抗原特异性的 B 细胞。

所有这些获得均可使滤泡树突状细胞和 B 细胞松散结合所形成的初级淋巴滤泡转变为供 B 细胞增殖和成熟的“生发中心”。在生发中心内，B 细胞可以发生

类别转换，产生 IgA、IgG 或 IgE 等抗体，它们可以发生高突变以提高受体对抗原的平均亲和力。一般来说，大部分 B 细胞发育成浆细胞，迁往脾脏、骨髓或二级淋巴器官，在那里产生抗体；而余者则再循环至它们活化时所处淋巴器官相同类型的二级淋巴器官，在那里受到再刺激并大量增殖，从而增强免疫反应；还有一些 B 细胞则回到脾脏或骨髓中，以静息状态成为记忆性 B 细胞。

总而言之，原初 B 细胞和 T 细胞上带有黏附分子和趋化因子受体，使它们可以前往所有的二级了不起过但不能迁往炎症组织。结果，所有的 TCR 和 BCR 组分在二级淋巴器官中聚集，在那里它们最有可能在适于活化的环境中接触到它们的同源抗原。一旦被活化，B 和 T 细胞便拿到了限制性通行证，可以回到与其活化时所处淋巴器官相同类型的二级淋巴器官，并在感染部位离开血液以参加抵御入侵者的战斗。

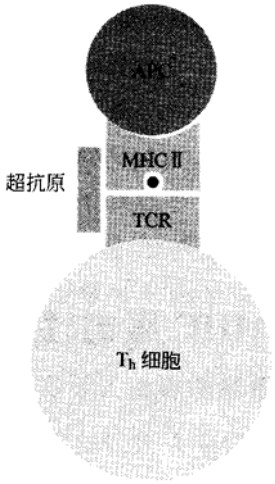
7. 耐受诱导和 MHC 限制性

7.1 自身耐受与 MHC 限制性

本讲的主题是免疫学中最令人兴奋的主题之一。尽管已针对免疫耐受性和 MHC 限制性做了大量的研究工作，但其机体的机制仍悬而未决，然而它却是确实如此的重要！B 细胞和 T 细胞必须学会不要把我们的自身抗原识别为危险信号，否则我们将死于自身免疫病。此外，T 细胞必须限制性识别自身的 MHC 分子，这样 T 细胞就会将注意力集中于 MHC-肽复合物，而不是那些未被提呈的抗原。实际上，如果有一位免疫学家最终发现 T 细胞如何学会上述重要的两课，他毫无疑问将获得诺贝尔奖。

在了解免疫耐受和 MHC 限制性的过程中，最主要的问题也许在技术上很难再现 T 细胞是如何受教的。通常你会选择将一个自身抗原模型导入动物体内（如小鼠），并观察这种抗原受体的 T 细胞是怎样产生耐受或受到限制的。然而由于 T 细胞受体的种类繁多，所以在小鼠体内只有很少一部分的 T 细胞会带有能识别特定抗原的受体。因此要在众多不能识别指定抗原的 T 细胞中搜寻到这些稀少的 T 细胞真是很困难的。

为了增加能与给定抗原作用的 T 细胞的数目，可以采用两种方法，但这两种方法都有缺陷。第一种方法是使用超抗原，所谓超抗原就是能在小鼠体内引起相对高比例（一般 5～20％）的辅助 T 细胞激活的蛋白。超抗原的来源有两种——细菌产生的毒素和病毒编码的蛋白。这两类超抗原都可以与 TCR 可变区及 MHCⅡ类分子结合，从而将上述两者连锁在一起。



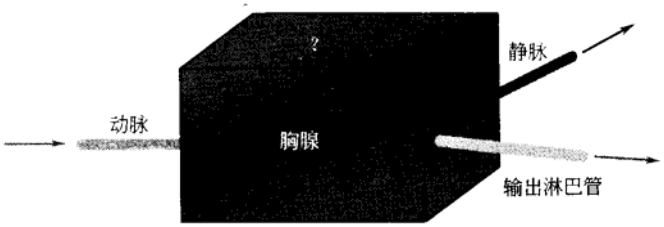
超抗原的这种连锁作用使得 MHC 和 TCR 之间的结合十分牢靠，以至于基本上每一个拥有此类特殊可变区的 T 细胞都会被激活。也许你会想，一旦使体内 25％的 Th 细胞激活，可能会带来一些问题。实际上，由金黄色葡萄球菌这种

常见细菌所编码的超抗原，会引起免疫系统过度激活，从而造成中毒性休克综合症和食物中毒等症状。尽管超抗原在几年前曾风靡一时，但因为免疫学家发现 T 细胞受体与超抗原间相互作用的方式迥异于我们在前面所讨论的 TCR 与 MHC-肽之间的常规相互作用，这种方法现在已经不常使用了。

免疫学家由于研究 T 细胞的第二类工具是使用只产生单一 TCR 的小鼠。转基因小鼠技术已经发展到可以随意剔除任一个基因，并用另一个基因进行替代。所需要的只是大量的小鼠和大量的经费。不管怎样，免疫学家将一个可以识别由小鼠 MHC Ⅰ类或Ⅱ类分子所剔除的某种经预先组合（pre-assembled）的特殊蛋白（如来自鸡的蛋白）的 TCR 基因插入到小鼠的染色体中去，然后让这种转基因小鼠与不能装配其自身 TCR 基因的突变小鼠交配，结果，后代小鼠就只产生能识别鸡蛋白 TCR 的 T 细胞。这并不是这种小鼠所有的优势，但它确实可以使人们模仿 T 细胞识别过程这一工作变得更容易。然而，正如你将在本章中所看到的一样，在 T 细胞成熟和识别的过程中，其表面表达的 TCR 数目会随时间而变化。而这些转基因鼠体内的 TCR 则不会如此变化，它们只在发育的一个特殊阶段以一定的水平表达，所以，解释用这些小鼠进行的试验时，你必须考虑得到的结果是否受到了 TCR 表达时间及水平的影响。

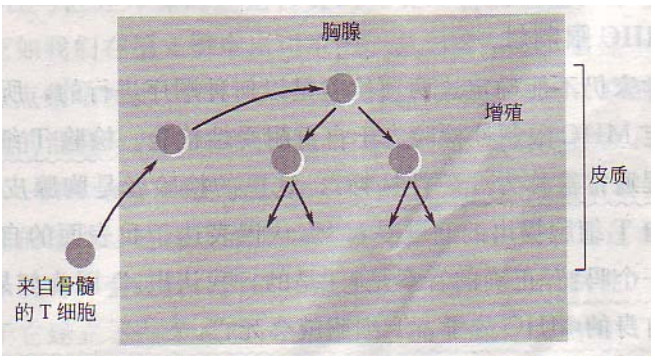
7.1.1 胸腺

T 细胞最早是在位于颈下的一个小器官——胸腺内形成自身耐受的。这一过程通常被称为“中枢耐受的诱导”。下图是免疫学家眼中的胸腺。

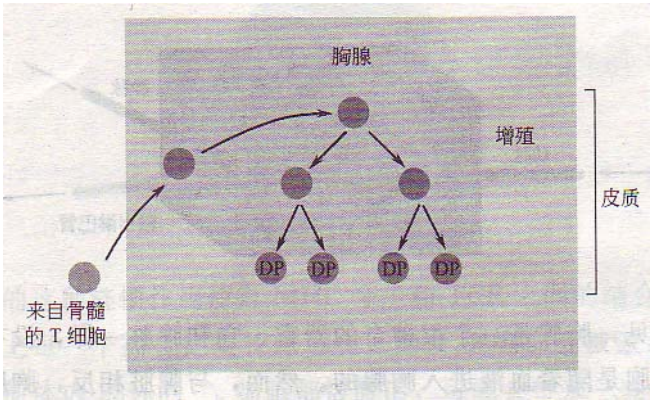


如你所见，胸腺是一个神奇的器官，它和脾脏一样，没有输入淋巴管，所以细胞是随着血液进入胸腺的。然而，与脾脏相反，胸腺并不欢迎血液中的任何成分进去，进入胸腺的细胞有严格的限制性，尽管免疫学家还不知道通行“口令”是什么。来自骨髓的未成熟 T 细胞会通过血液从胸腺中央某处进入胸腺。然而这一过程究竟是怎样发生的还不清楚，因为胸腺种没有可供血液中的淋巴细胞进入二级淋巴器官的高内皮细胞，抗原也可以从血液进入胸腺，但引导其进入的机制也尚不清楚。

我们目前所知道仅是从骨髓进入胸腺的 T 细胞是“全裸”的——它不表达 CD4、CD8 或 TCR。这些细胞首先进入胸腺外围区域（皮质）并且开始增殖。



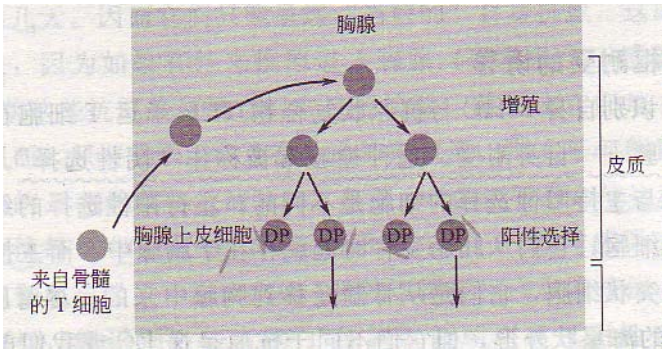
此时，其中的一些细胞开始对编码 TCRα链和β链的基因片段进行重排，如果重排成功，T 细胞便开始低水平表达 TCR 及其相关辅助蛋白（CD3 蛋白复合物），结果，这些起初“全裸”的 T 细胞表面很快在其表面穿上了由 CD4、CD8 和 TCR 分子组成的外衣，因为所有这些 T 细胞都表达 CD4 和 CD8 共受体分子，所以它们被称为“双阳性（DP）细胞”。



在这穿衣过程中，会发生另一个重要变化。T 细胞“全裸”时，可以避免因凋亡而死，因为它不表达 Fas 抗原而高水平表达 Bcl-2。相反，双阳性 T 细胞表面表达高水平的 Fas，而只产生很少量的 Bcl-2，所以，它对启动凋亡的信号很敏感，处在这种极其脆弱的状态下时，T 细胞将受到自身耐受和 MHC 限制性检验，如果不能通过其中的任何一项检验，T 细胞就会被杀死。

7.1.2 MHC 限制性

免疫学家仍不能确定这两项检验是以何种顺序进行的，所以为了便于讨论，假定 MHC 限制性检验先于自身耐受性检验。检验 T 细胞 MHC 限制性的过程通常被称为“阳性选择”，这里的检验者是胸腺皮质区的上皮细胞，它向 T 细胞提出的问题是：“你认识表达于我表面的自身 MHC 分子中的任何一个吗？”正确的答案是：“是的，我认识。”因为如果 TCR 不能识别任何自身的 MHC 分子，T 细胞就会死亡。



我所说的“自身”MHC，仅仅是指那些由拥有此胸腺的人（或小鼠）所表达的MHC分子，这听起来似乎显得多余——我的T细胞当然要在我的胸腺中被我的MHC分子所检验，但免疫学家喜欢用“自身MHC”来强调这一点。

皮质上皮细胞表面的MHC分子实际上与特定肽段结合，因此TCR真正识别的是一个自身MHC分子与其相关肽的结合体，这些肽为胸腺细胞产生的蛋白质样本（MHCⅠ类分子展示）加上胸腺细胞从胸腺组织中拾取的蛋白质样本（由MHCⅡ分子展示）。

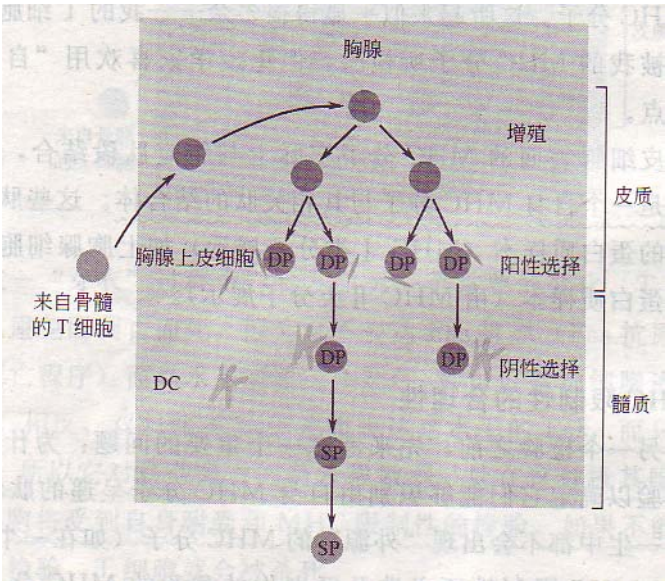
7.1.3 MHC限制性的合理性

在进行另一个检验之前，先来考虑一个重要的问题：为什么T细胞需要经受检验以确定它们能够识别由自身MHC分子提呈的肽段？毕竟，大多数人的一生中都不会出现“外源”MHC分子（如在一个移植器官上的），所以限制性不必涉及区别你和我的MHC分子。的确，MHC限制性与区分外源的还是自身的无关，它完全是一个确定“焦点”的问题。正如我们在第4讲中所讨论的，我们需要建立这样一个系统以使T细胞将焦点集中在由MHC提呈的抗原上。然而，T细胞受体是通过基因片段的混合与匹配所形成的，它们具有广泛的多样性，结果，就像B细胞受体一样，在T细胞表达的TCR集合中，必然很有许多TCR能识别不被提呈的抗原，这些T细胞必须被清除掉，否则，通过MHC分子提呈抗原的系统将不会运转。所以，阳性选择（MHC限制性）如此重要的原因就在于它建立了一个系统，在这一系统中所有成熟的T细胞都带有能识别由MHC分子提呈抗原的TCR。

7.1.4 中枢耐受的诱导

拥有能识别自身MHC与抗原肽复合物TCR幸运T细胞在胸腺中进入第二轮检验——自身耐受。这种检验常被称为“阴性选择”。主持这一检验的细胞与主持阳性选择的细胞是不同的。主持阳性选择的细胞是真正的胸腺细胞，它们从胚胎发育时起就存在于胸腺中，而主持阴性选择的细胞是树突状细胞，它们是从骨髓迁移到胸腺中来的。尽管胸腺DC拥有典型DC的海星状外形，但它们不同于抗原提呈DC或我们前面所提到的FDC。胸腺DC主要集中于胸腺中央区被称

为髓质的地方。



胸腺 DC 提出的检验问题是: “你认识表达于我表面 MHC 分子所提呈的任何一种自身抗原肽吗？”正确的答案是: “不。”而带有能识别 MHC 分子和自身抗原肽复合物受体的 T 细胞将被杀死。这第二个检验会清除那些可能对自身抗原作出相应应答的 T 细胞，这个检验之所以如此重要的原因就在于如果这些自身反应性 T 细胞不被清除，将引发自身免疫病。例如，识别自身抗原的 Th 细胞能协助 B 细胞产生以自身分子（如血液中的胰岛素蛋白分子）为目标的抗体。此外也会产生 CTL 攻击自身的细胞。

阴性选择的重要特征之一就是主持这一检验的细胞——胸腺 DC 在胸腺中仅存活几天。因而它们只能提呈“当前的”自身抗原。这的确是一个聪明的做法，因为有外来抗原进入胸腺（通常发生于感染状态时），DC 可以捕获这些抗原并利用它们来进行检验，就好比它们是“自身”抗原一样。因而只要胸腺 DC 总在提呈外来抗原，那么任何能识别入侵者的正在成熟的 T 细胞都将被清除掉。胸腺 DC 的短暂寿命使这种可能性得以避免，并使得 T 细胞仅被用“新物质”检验。一旦与感染有关的外来抗原从机体彻底清除了，新产生的 DC 就不再像提呈自身抗原一样提呈外来抗原，这样，能识别入侵者的 T 细胞就能顺利通过阴性选择而存活下来。

所有这些检验的最终结果是，存活下来的 T 细胞表达能识别由胸腺上皮细胞提呈的自身 MHC－肽复合物的受体，但该受体不识别由胸腺 DC 上 MHC 分子提呈的自身抗原。通常大多数学生都不会对出现 1 小时以上的考试感到兴奋，所以我想你也有兴趣知道，上述两项检验一共耗费两周的时间！这里我们所说的是每个 T 细胞的生命都悬于摇摆不定的天平上的检验。

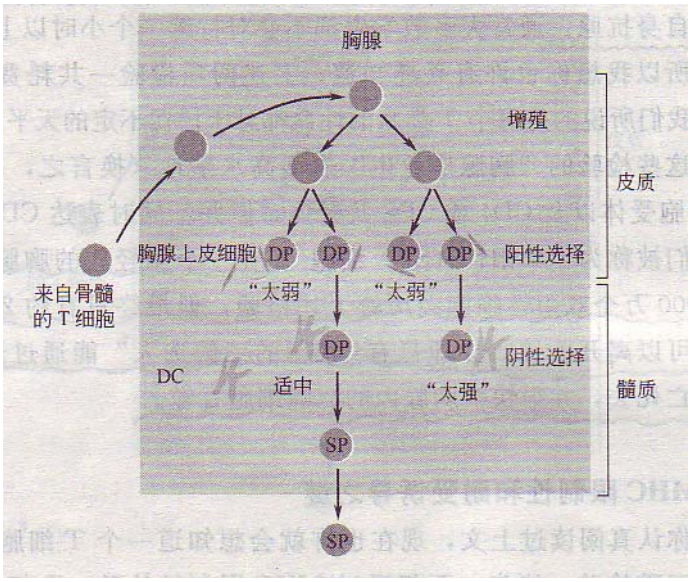
通过这些检验的“胸腺毕业生”表面高水平地表达 T 细胞受体以及 CD4 或 CD8 共受体，但并不同时表达 CD4 或 CD8。因而，它们被称为“单阳性（SP）

细胞”。在一个年轻人的胸腺中，每天大约有 6000 万个双阳性细胞经历着上述检验，但最终只有约 200 万个单阳性 可以离开胸腺，亦即只有 3％的“候选人”能通过这些检验，余下的凋亡死去，并很快被胸腺内的巨噬细胞吞噬。

7.1.5 MHC 耐受性和耐受诱导之谜

如果你认真阅读过上文，现在也许就会想知道一个 T 细胞怎样才有可能通过双重检验。毕竟，要想通过 MHC 限制性检验，T 细胞的 TCR 就必须要能识别带有自身肽的 MHC，然而，要想通过耐受性检验，它们的 TCR 又必须不能识别带有自身肽的 MHC。看起来，难道这两种检验不是会彼此抵触，不允许任何 T 细胞通过吗？的确是，这正是自身耐受之谜的实质——同一个 TCR 怎么同时介导阳性选择（MHC 限制性）和阴性选择（耐受诱导）？实际情况也许比这还复杂，因为一旦 T 细胞在胸腺中激活后，当它们遇到由 MHC 分子提呈的入侵者后，其 TCR 必须能传递激活信号。这样一个问题一直困扰着免疫学家：同一个 TCR 在识别 MHC-肽复合物时，如何能发出信号诱导产生阳性选择、阴性选择或激活这三种完全不同的结果。

遗憾的是，我无法回答这个迷题（否则，我就能拿诺贝尔奖了），但是我可以告诉你当前流行的见解。免疫学家相信，导致产生 MHC 限制性和耐受诱导的事件与那些导致 T 细胞激活的事件是相似的，包括了细胞-细胞间的黏附，TCR 的簇集以及共刺激。假设在胸腺中，由 TCR 和胸腺上皮细胞所提呈的 MHC-自身肽之间相对较弱的相互作用导致了具有可识别自身 MHC 受体的 T 细胞的阳性选择（存活）。阴性选择（死亡）则是由 TCR 与起源于骨髓的胸腺 DC 所提呈的 MHC-自身肽之间的强相互作用所诱发的。离开胸腺后 T 细胞的活化是由 TCR 与由专职 APC 提呈的 MHC-肽之间强相互作用所诱导的。



当然，问题就在于是什么使得 MHC-肽与 T 细胞受体间的三种相互作用所产生的结果如此之大——存活、死亡或激活。一个关键的因素就是传递信号的细胞

特性不同。与 MHC 限制性相关的是胸腺上皮细胞，与耐受诱导相关的是骨髓源性 DC，与激活相关的是特殊的 APC。这些细胞不同，因而它们表达的细胞黏附分子也不同，其表面所提呈的 MHC-肽复合物数目也不一样。这些差异能显著地影响通过 TCR 传递的信号强度。此外，这 3 种细胞类型可能表达不同的共刺激分子混合物，而共刺激信号可以改变由 TCR-MHC-肽集合所产生的信号含意。

不仅传递信号的细胞有差别，信号接受者（T 细胞）在不同的检验期也会发生变化。现在已经知道，T 细胞表面 TCR 的数目在细胞活化时会增加，也可能在 T 细胞成熟时其内的信号通路发生了改变。这些 TCR 丰度和信号处理上的差异能够影响对三种类型的传递细胞所传递信号的解释。

尽管目前已经解开了给与 MHC 限制性/耐受诱导谜团种的部分，但免疫学家仍然不能把它们这成一个完整的故事，然而，很可能这个重要的迷题很快就会被解开。

7.1.6 由漠视引起的耐受

值得欣慰的是，大多数带有能识别自身蛋白受体的 T 细胞在胸腺中被清除了，然而正是耐受并不是绝对可靠的。如果是的话，那么每个单独的 T 细胞将不得不在胸腺接受每个可能的自身抗原的检验，这种工作量是很大的。一般来说，带有对胸腺中大量存在的自身抗原具有高亲和力受体的 T 细胞极有可能在胸腺中被清除了，然而携带对自身抗原具有低亲和力受体或能识别胸腺中极罕见的自身抗原受体的 T 细胞被阴性选择筛选掉的可能性就小些，它们可能借助中枢耐受诱导的缝隙溜脱掉了。幸运的是，防范这种可能性发生的系统已经建立起来了。

原初 T 细胞在二级淋巴器官中循环，但并不被允许渗出到组织中去。这种运输模式可以将这些原初 T 细胞带往身体中它们最有可能遇到 APC 并被激活的地方去。然而，这种确保原初 T 细胞位于组织外的限制性运输在维持自身耐受方面也是很重要的。因为，通常那些大量存在于原初淋巴细胞被活化时所处的二级淋巴器官内的自身抗原同样也大量存在于 T 细胞建立耐受的地方——胸腺。所以由于原初 T 细胞所遵循的运输模式，导致大多数能被二级淋巴器官中富集自身抗原激活的 T 细胞在此之前就已经通过接触胸腺中大量相同的自身抗原而被清除掉了。

相反，携带识别胸腺中相对稀少的抗原受体的 T 细胞能逃脱被清除的命运。然而，这些相同的抗原通常以较低浓度存在于二级淋巴器官中，那里的 APC 表面所结合的 MHC-肽复合物数量也少的不足以激活 T 细胞。因此，尽管在二级淋巴器官中存在有极少量的自身抗原，并且尽管 T 细胞具有能识别它们的受体，但因为抗原实在少得不足以引起 T 细胞激活，这些 T 细胞仍对它们的存在持“漠视”态度。所以淋巴细胞运输模式不论在确保获得性免疫系统的有效激活方面，还是在维持对自身抗原的耐受方面都起着关键性的作用。

7.1.7 外周耐受

当然，原初T细胞不是完美的，有些原初T细胞不遵守既定的运输模式，而是冒险渗出到了组织内。在那里，这些细胞也许会遇到那些在胸腺中少得不足以引起其缺失，而在组织中却多得足以引起其激活的自身抗原。例如，在心脏或肾脏内有大量的“器官特异性”自身抗原，但它们在胸腺中的浓度之低使得可以忽视它们的存在。为了应付这种情况，就产生了针对自身免疫病的第三级保护——外周耐受。

因为T细胞激活具有两个关键的要求，所以原初T细胞不仅必须接触到足够多的被提呈抗原使其表面受体簇集，而且必须从抗原提呈细胞那里接受到共刺激信号。这就是 APC 起的作用。这些特殊细胞表面有很多用于提呈抗原的 MHC 分子，同时它们也表达共刺激分子，如 B7。相反，“常规细胞”如心脏和肾的细胞一般不表达高水平的MHC蛋白或者不表达共刺激分子，甚至两种分子均不表达。结果，带有识别肾抗原受体的原初 T 细胞可能识别某个肾细胞，但并不激活。实际情况甚至还要好些。当一个 T 细胞识别到位于某个细胞的同源抗原，但并未接收到相当水平适当的共刺激信号，这个T细胞就是“中性”的。它看起来像是T细胞，但它不能继续行使自己的职能。免疫学家称这个细胞为“无反应性”。在很多情况下，无反应性的细胞最终会死亡，所以外周耐受的诱导能导致细胞无反应性或死亡（清除）。因此，第二个关键要素——也就是在T细胞活化过程中的共刺激就能保护我们免受冒险脱离其正常运输模式的原初T细胞的威胁。

7.1.8 激活诱导的死亡所引起的耐受

现在让我们来看看，如果一个 T 细胞在胸腺中逃脱了被清除的命运，并且打破了其运输规则，冒险渗出到了组织中，情况将会是怎么样呢？如果这个 T 细胞恰巧发现了某个细胞表面MHC分子提呈的浓度足以引起其表面受体交联的同源抗原，而这个细胞又恰好可以通过 T 细胞活化所需的共刺激，情况又会是怎样呢？接下来又将会发生什么呢？不要担心，一切尽在掌握中，因为还有另一个耐受诱导的“保证者”可以在这种不大可能发生的情况下保护我们，这就是激活诱导的细胞死亡。来看看它是如何起作用的。

一旦消灭了入侵者，终止免疫应答的机制存在就显得尤为重要。例如，一旦消灭了入侵者，大多数 T 细胞将因机体内不再有残留的抗原刺激它们而死去。这是清除残余 T 细胞的途径之一，但还有其他的途径可以在 T 细胞不再被需要的时候将其清除。

CTL 表面高表达 FasL，它们行使杀伤功能的途径之一是将这种配体蛋白插入其位于靶细胞表面的结合伴侣——Fas。一旦这两种蛋白相互结合，就会启动靶细胞通过凋亡而自杀的途径。原初 T 细胞对 Fas 蛋白的结合不敏感。然而当

这些 T 细胞被激活并在攻击中多次再激活时，它们会变得使其自身 Fas 配体蛋白及其他 T 细胞上的 Fas 配体蛋白变得对 Fas 结合更为敏感。这就使得这些老化的 T 细胞成为了 Fas 介导的杀伤作用的靶细胞，不管是通过自杀还是他杀。免疫学家把这种现象称为活化诱导的细胞死亡。通过活化诱导的细胞死亡清除老化 T 细胞的意义重大，毕竟，大多数病毒或细菌的入侵，都会导致急性感染，这种感染有可能被免疫系统快速清除（通常在数天或数周内），也有可能会打败免疫系统而置你于死地。所以缺失没有必要让激活的 T 细胞存活很长一段时间来对付急性感染。

除了提供各种机制以清除老化 T 细胞以外，激活诱导的细胞死亡也可帮助对付那些打破运输法则并被终止中的自身抗原激活的原初 T 细胞。这种情况下 T 细胞总是被长期存在的自身抗原反复刺激，这样，这些自身再激活的 T 细胞通常就可通过激活诱导的细胞死亡而被清除。就像是免疫系统感觉到了这种不自然的再激活，从而杀死那些犯规者－即自身再激活的 T 细胞。

总之，T 细胞耐受的诱导是多层次的。没有哪个单独的耐受诱导机制是百分之百有效的，但是正因为这种多要素机制的存在，使得发生自身免疫病的概率相对小了。那些携带能识别二级淋巴器官内大量存在抗原受体的 T 细胞往往在胸腺中就被有效清除了。在胸腺中，自身抗原含量少得不足以使自身再激活的 T 细胞逃脱被清除的命运，它在二级淋巴器官中也往往少得不足以激活原初 T 细胞。因此，原初 T 细胞的限制性运输模式往往使得它们可以对胸腺中少量的自身抗原保持功能性的漠视。在这种情况下，如果原初 T 细胞冒险脱离血液－淋巴液－二级淋巴器官这一系统，它们往往会在一个能导致其无反应性或死亡，而且非激活的环境中接触到组织特异性抗原。最终，那些极少数通过识别组织中自身抗原而被激活的 T 细胞通常会因受到强烈的再刺激而死亡。

7.1.9 B 细胞耐受

免疫学家一度认为，将带有识别自身抗原受体的 B 细胞清除掉可能不是必要的。因为那些能帮助潜在的自身再激活的 B 细胞所必需的 T 细胞已经被杀死或丧失作用了，B 细胞耐受将被 T 细胞耐受所掩盖。然而，当发现 B 细胞有时可以再没有 T 细胞辅助的情况下激活时，人们意识到必定有某种机制使 B 细胞产生耐受。尽管对 B 细胞耐受的研究并不如 T 细胞耐受清楚，但这两种耐受的诱发之间存在着很多的相似之处。

现在认为 B 细胞可以再它们的出生地——骨髓内产生耐受性。以下是 B 细胞相应的中枢耐受的诱导过程：当 B 细胞基因片段通过混合和匹配以构建出最终的受体基因之后，它们就会接受检验，看看这些受体能否识别骨髓中的自身抗原。如果其受体确实能识别自身抗原，该 B 细胞还有另一个就会急性轻链基因重排以改装出新的 不能识别自身抗原的受体，这一过程被称为“受体编辑”。尽

管有关受体编辑过程中的细节问题还不甚明了，但似乎至少有 25％的 B 细胞利用了这个二次就会。最终，所带受体不能与至少抗原结合的 B 细胞离开骨髓，而其余的带有能识别自身抗原受体的 B 细胞则被杀死。

当然，在骨髓中诱导的 B 细胞耐受与胸腺内诱导的 T 细胞耐受具有同样的问题：带有能识别骨髓中微量自身抗原受体的 B 细胞能乘机溜走。幸运的是，骨髓中通常含有与原初 B 细胞激活时所处二级淋巴器官中同样多的自身抗原，结果，在骨髓内少得不足以有效清除 B 细胞的自身抗原往往在二级淋巴器官内也少得不足以激活 B 细胞。所以原初 B 细胞的运输漠视（限制它们流经二级淋巴器官）有助于保护它们避免遭遇到大量骨髓中没有的自身抗原。

也存在这某些机制能诱导那些不遵循这一运输法则的 B 细胞产生耐受。例如，冒险进入组织的原初 B 细胞如果识别到同源抗原却没有接受到 T 细胞辅助，就会无反应性或者被清除。此外，受到自身抗原不断刺激的 B 细胞最终会因凋亡而死。因此，B 细胞产生自身耐受的机制与胸腺外 T 细胞耐受相似，但又不完全一样。

7.1.10 生发中心内 B 细胞耐受的维持

你也许会想是否经历过体细胞超突变的 B 细胞就会带有能识别自身抗原的受体，如果是那样，那么这些 B 细胞就会产生能引起自身免疫病的抗体。幸运的是，这种情况通常不会发生，其原因是很令人感兴趣的。

生发中心的 B 细胞是非常脆弱的。除非接收到拯救信号，否则它们就会发生凋亡。从这个意义上说，生发中心的 B 细胞与那些在胸腺中经历过 MHC 限制性和耐受诱导选择的脆弱 T 细胞十分相似。要将生发中心内的 B 细胞从死亡中拯救出来所需的信号与那些首次激活 B 细胞时所需的信号是相同的——识别与 BCR 交联的同源抗原以及来自 Th 细胞的共刺激信号。当处于生发中心内时，B 细胞似乎或多或少都需要这两种拯救信号。

如果 B 细胞在生发中心发生超突变以使其受体识别自身抗原，它就极不可能发现 FDC 上提呈的自身抗原（或被其拯救）。毕竟，FDC 只提呈被调理过的抗原，而自身抗原通常没有被调理国。而且，有实验表明，生发中心内的 B 细胞要想逃脱死亡的命运，不仅其表面的 BCR 必须同抗原发生交联，而且其补体受体作为共受体也必须与调理抗原的补体片段相结合。这种针对 BCR 和补体受体交联的双重要求可能解释了为什么缺乏功能性补体系统的人不具有生发中心。

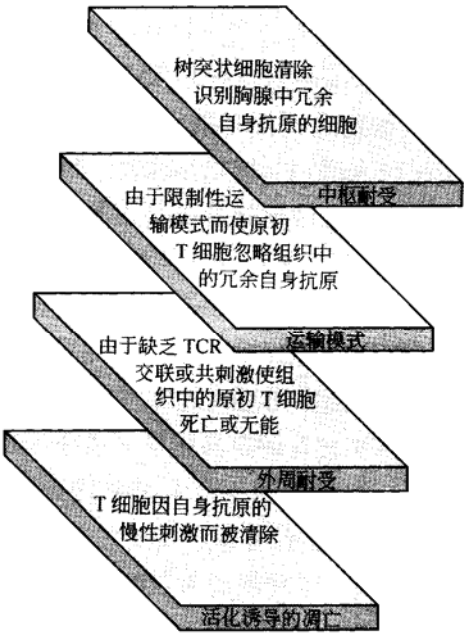
所以自身再激活的 B 细胞在生发中心内要面对的首要问题就是，FDC 上缺乏被补体调理过的自身抗原。接下来含有另一个问题——缺乏共刺激，这个问题产生的原因更令人感兴趣。Th 细胞在二级淋巴器官的 T 细胞区内被激活后，就迁往淋巴滤泡去辅助 B 细胞，这种辅助作用发生在 Th 细胞和 B 细胞相互刺激的时候。此时，Th 细胞提供对 B 细胞进行共刺激所需要的 CD40L。作为回应，激

活的 B 细胞向辅助 T 细胞提供 B7 共刺激并利用其 MHCⅡ类分子向 Th 细胞通常其同源抗原片段。这一过程中的重要且微妙之处在于，为使 B 细胞与 T 细胞之间发生相互激活，这些细胞必须接触到相同的抗原。所以，如果 B 细胞发生超突变使其 BCR 能结合并提呈一个不同的抗原（如自身抗原），这个新抗原将不会是 Th 细胞的同源抗原。结果，B 细胞和 T 细胞之间就不能相互协作以维持相互刺激。它们将丧失共同的利益，它们之间也就不再相互作用了。

因为 B 细胞需要 T 细胞的辅助才能在生发中心存活，所以 B 细胞与 T 细胞的相互依赖就使得 B 细胞在经历体细胞超突变后仍能保持其原有的轨迹。所以，B 细胞在发生体细胞超突变期间维持自身耐受的原因有两个：一是缺乏产生有效的 BCR 信号所需的补体调理国的自身抗原；一是缺乏能辅助 B 细胞识别自身抗原的生发中心 Th 细胞。

7.2 总结图

T 细胞耐受是一个多层次的过程，其中几个耐受诱导机制的层次确保了大多数人不会发生自身免疫病。



7.3 结语

在本阶段，你们应该对健康的人体内免疫系统是怎样设计与发挥有了一个全面的认识，在接下来的两讲中，我们讲探究免疫系统在疾病中扮演的角色。

思 考 题

1，为什么对 T 细胞进行检验以确保它们能识别自身 MHC 分子是很重要的

取消这种检验是否会更简单一些？

2，对于胸腺中活化的 T 细胞而言，它如何定义自身的概念？即这些 T 细胞怎样识别自身和非自身肽？

3，T 细胞满足 MHC 限制性（阳性选择）和自身耐受（阴性选择）的要求是有什么潜在的困难？

4，为什么需要有一种机制来确保 T 细胞离开胸腺也能产生耐受？

5，为什么原初 T 细胞的运输模式在维持自身耐受方面扮演这重要的角色？

6，为什么诱使 B 细胞产生自身耐受也很重要？

本 讲 提 要

我们讨论了免疫学家需要解开的最重要的一个谜：同一个 T 细胞受体如何同时介导阳性选择（MHC 限制性）、阴性选择（耐受诱导）和细胞激活？这一谜团至今还未完全解开，这里讲述一下现有的认识。

在胸腺内，带有能识别自身 MHC 受体的 T 细胞的阳性选择（存活）识别是通过 TCR 与提呈于胸腺上皮细胞表面的 MHC-自身肽之间相对较弱的相互作用完成的。这一弱相互作用已足以让 T 细胞专注于 MHC 所提呈的抗原，以确保仅识别 MHC 所提呈的抗原，而不是识别该部位的自身抗原。而带有能识别自身抗原 TCR 的细胞的阴性选择（死亡）则是通过 TCR 与骨髓衍生的胸腺树突状细胞表面的 MHC-自身肽之间的强相互作用实现。最终，T 细胞离开胸腺后通过 TCR 与专职抗原提呈细胞表面的 MHC-肽之间的强相互作用得以激活。

此处的要点在于，导致上述三类截然不同结果的相互作用是在 TCR 与三类不同细胞所提呈的 MHC-肽之间发生的。这些细胞表达不同的黏附分子，不同的共刺激发展，甚至是不同的细胞因子，因而，这三类相互作用各自产生的结果有可能，至少是部分地依赖于与 T 细胞作用的细胞类型。此外，T 细胞还可能在选择的过程中学习：当被训练成熟时，T 细胞内部的信号通路可能会发生变化。因此，在 T 不成熟的过程中，虽然接受同样的信号，但信号结果不同的处理后有可能产生不同的结果。

尽管这其中的建立尚不十分清楚，但胸腺选择的最终结果为大约仅有 3％的 T 细胞能够离开胸腺活下来，而这些幸运的 T 细胞所具有的受体都不尚不胸腺内相对丰富的自身抗原肽。当然，尽管多数离开胸腺的 T 细胞具有识别由 MHC 提呈的外来肽的受体——这是整个过程的首要之处，但仍有部分 T 细胞具有能识别一些相对较少的自身抗原的受体，这些自身抗原在胸腺内的含量较少，不足以有效地清除 T 细胞。从这个角度看，尽管胸腺（中枢）耐受诱导机体已经相当完美，但仅此还不够，为了照看住那些经过胸腺选择逃脱的 T 细胞，在胸腺外还有几种形式的“补救训练”作为胸腺耐受诱导的补充。

其中一种对付逃避胸腺清除的 T 细胞的机制是对原初 T 细胞转运至血液、淋巴以及二级淋巴器官进行限制。二级淋巴器官是 T 细胞激活的地方，这里富集的大多数自身抗原在胸腺内也很丰富，结果，能被这些自身抗原激活的 T 细胞在胸腺内已被清除了。另一方面，部分在胸腺内含量较低而无法有效清除 T 细胞的自身抗原通常也以极低浓度在二级淋巴器官存在，该浓度无法激活潜在的自身反应性 T 细胞。因此，由于转运模式的限制，大多数具有能识别稀有自身抗原 TCR 的原初 T 细胞能忽略这些自身抗原的存在，只是因为这些 T 细胞在转运过程中没有遇到足够的此类自身抗原。

当然，并非所有的原初 T 细胞都会遵循规则，其中一些会离开正常的循环过程而在组织内被激活，为了对付这些“违法者”，造物主准备了更多的招数。T 细胞需要识别足够高浓度的同源 MHC-肽复合物以驱动活化的过程。幸运的是，组织中大部分细胞不能表达足够高水平的 MHC-肽复合物来活化原初 T 细胞。此外，原初 T 细胞的活化还需要抗原提呈细胞提供共刺激信号。二级淋巴器官内的抗原提呈细胞专职提供这些共刺激信号，但其他组织的普通细胞无此功能，利用这一特点，机体对 T 细胞进行了设计，若只识别了同源抗原而无足够的共刺激信号，则 T 细胞免疫无应答或被清除。这样，即便组织中的细胞能够表达足够的 MHC-自身肽复合物与那些“违法”的 T 细胞的受体交联，但由于它们通常不表达共刺激信号，使得这些 T 细胞仍难免于无应答或被清除。最后，即使少数情况下 T 细胞能被这些组织内的细胞激活，这些 T 细胞也会因不断被那些总是存在的自身抗原刺激而死亡。

需要清除的是目前尚无一个 T 细胞的耐受机制是无懈可击的——这些机制都存在漏洞。然而，由于清除潜在自身反应性 T 细胞的耐受诱导机制是多层次发挥作用的，整个系统仍能有效地工作，所以相对来说罹患严重自身免疫病的人还是很少的。

B 细胞的耐受诱导同样也是多层次的。与 T 细胞不同的是，T 细胞的中枢耐受诱导在专门的器官——胸腺内进行的，而具有能识别含量相对较为丰富的自身抗原受体的 B 细胞则在其发源地——骨髓就被清除了。原初 B 细胞主要通过血液、淋巴及二级淋巴器官转运，在这些器官，它们可能接触到大量的在骨髓内遇到过的相同的自身抗原，能绕开这一转运模式的原初 B 细胞通常不会遇到足够能与其 BCR 交联的自身抗原。此外，受体与组织内自身抗原交联的原初 B 细胞通常接受不到活化所需的共刺激信号，而虽有交联但无共刺激信号通常能引发 B 细胞免疫无应答或被清除。最后，若 B 细胞不断被再刺激（如通过组织内的自身抗原），则它们最终会通过凋亡的方式被清除，由此提供了另一层抗自身反应的保护机制。

第 2 部分

疾病状态下的免疫系统

8 免疫病理学：免疫系统的故障

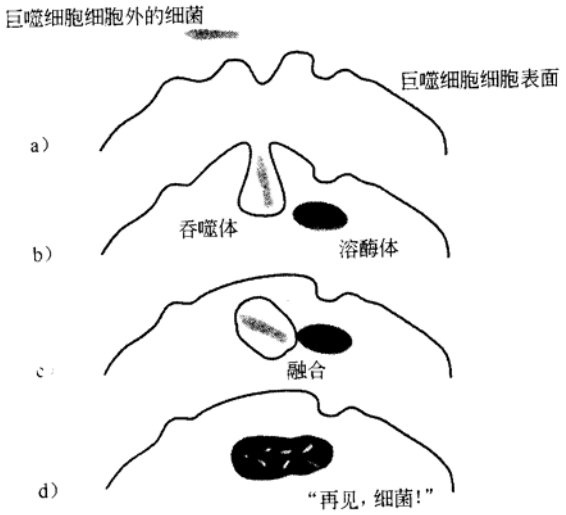
8.1 免疫病理学

到目前为止，我们一直在关注免疫系统的好处，即保护我们免于疾病的感染。然而，免疫系统偶尔也会出现故障，有时甚至带来致命的后果。在这一讲里，我们将分析四类主要由免疫系统造成病理损伤的疾病。首先，讨论由免疫系统行使正常功能导致病理改变的疾病；接着，分析因免疫反应控制系统不能正常行使功能而引发的疾病；之后讨论因自身耐受机制破坏导致的自身免疫病；最后，集中讨论由遗传及后天免疫缺陷导致的疾病。

8.1.1 正常免疫反应引发的病理状态

结核就是一个由正常免疫系统功能导致病理性疾病的很好的例子。结核通常是因吸入感染者咳嗽时喷出的含有结核杆菌的微粒而感染的。当结核杆菌进入肺部后，它们将遭遇到守卫在那里制备截击呼吸道入侵者的巨噬细胞。

大家应该记得，在第一讲中提到的巨噬细胞首先通过一种叫吞噬体的囊泡来摄入入侵者。随后吞噬体被吞入巨噬细胞，并与另一种叫溶酶体的囊泡融合，溶酶体中含有多种能有效破坏细菌的化学物质。



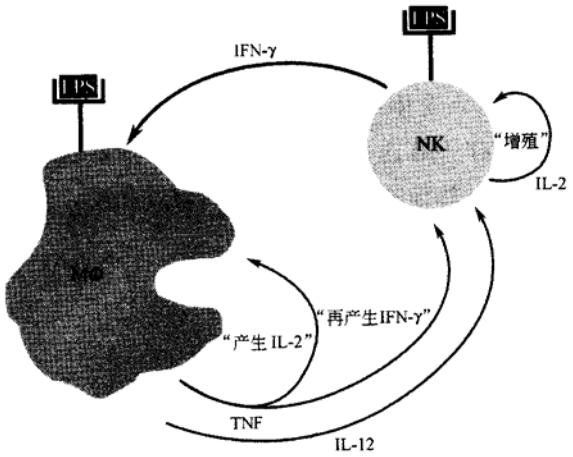
不幸的是，对于结核杆菌而言，巨噬细胞仅能将其吞入却不能将整个菌体消化掉，这是因为结核杆菌能对吞噬体表面进行修饰，使得吞噬体不能与溶酶体融合，从而结核杆菌在吞噬体内很安全，并且还能轻易得到其生长繁殖需要的营养，最终，大量新繁殖的结核杆菌撑破巨噬细胞释放出来，并使巨噬细胞死亡，而这些新生的结核杆菌继续感染附近的巨噬细胞。巨噬细胞坏死后，其溶酶体内容物释放到肺部组织，造成组织损伤并引发炎症反应，并将其他免疫细胞募集到该部位，导致更为严重的组织损伤。

巨噬细胞与结核杆菌之间的对抗导致“战斗性”细胞因子的产生，这些细胞因子继而使肺部巨噬细胞超激活。超激活的巨噬细胞杀伤能力大大增强，因而能更好地杀灭结核杆菌。然而，超激活的巨噬细胞释放的部分化学物质同样也能导致肺部组织损伤。

有时，激活的巨噬细胞以及由其所募集的细胞赢得这场战争并消灭入侵的结核杆菌，但有时候这场战争却是一个平局，形成慢性炎症，结核杆菌受到抑制，而巨噬细胞却持续被杀死，肺部也因炎症反应而持续受到伤害。因而在结核感染中，其病理表现恰是由巨噬细胞履行其职责——吞噬入侵者并召集其他免疫细胞参与战斗——导致的。

脓血症是另一种由免疫系统履行其职责导致的疾病。脓血症是个很一般性的叫法，描述了由系统性感染引发的症状，此类感染通常是由于作为我们身体第一道防线的物理屏障被突破后细菌进入血液而引起的。健康人患脓血症时，通常会有大量的细菌进入体内，例如细菌可以从脓肿或其他局部感染部位转移而进入人体引发感染。而对于免疫抑制患者，只需很少量细菌就可以引发感染了。

尽管革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌都能引起脓血症，但典型的元凶却是革兰氏阴性菌，例如大肠杆菌，其细胞壁组分中含有脂多糖(LPS)，并能分泌 LPS 至周围环境中。正如我们在第二讲中所讨论，LPS 是一个强危险信号，能活化巨噬细胞和 NK 细胞，这两种细胞通过一个正反馈环路相互作用而增强彼此的激活状态，上调细胞因子的产生，并从血液中募集嗜中性粒细胞以及更多的巨噬细胞和 NK 细胞。



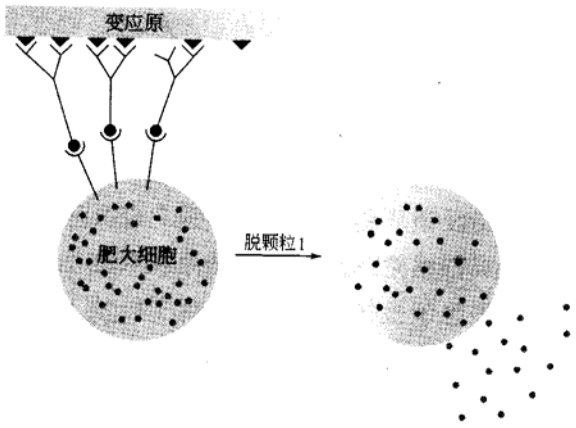
正常条件下，该正反馈环路的功能是增强免疫反应，使先天性免疫系统能够有效地对局部感染做出反应。然而在系统性感染中，细菌随血液进入人体各组织，增强了机体的反应但却帮了倒忙。激活巨噬细胞分泌的 TNF 使血管产生“漏洞”，导致血液从血管漏出进入周围的组织。在某些及其严重的情况下，因全身性渗漏引起的血量下降能导致血压降低，引发休克和心力衰竭。因而，虽然正常情况下

这类正反馈循环能使先天性免疫系统强烈而迅速地对细菌入侵产生反应，但发生系统性感染时，正反馈循环却会引发机体的过度反应，从而导致脓血症和败血性休克的发生。

8.1.2 免疫调节缺陷导致的疾病

大约 1/4 的美国人对吸入或摄入的普通环境抗原（过敏原）过敏。非过敏体质者的免疫系统对过敏原的反应较轻微，主要是产生低水平的 IgG 抗体。与此形成强烈对比的是，过敏体质者（称为特应性个体）产生大量的 IgE，其血液中 IgE 水平甚至能较非过敏体质者高出 1000－10000 倍。正是由于针对无害环境抗原产生过量的 IgE 导致了过敏。

在第三讲中，我们讨论了 IgE 和肥大细胞的相互作用。由于肥大细胞脱颗粒是许多过敏反应的中心事件，现在让我们再来回顾一下这一过程。当特应性个体初次暴露于过敏原（例如花粉）时，体内产生大量能识别过敏原的 IgE。肥大细胞表面具有能结合 IgE Fc 区域的受体，因而在初次暴露后肥大细胞表面将结合大量过敏原特异性 IgE。过敏原是携带重复结构的小分子蛋白，IgE 能与其紧密结合。当第二次或更多次暴露于过敏原后，过敏原就能与肥大细胞发出“脱颗粒”的信号，使肥大细胞将正常情况下储存于内部的颗粒释放至其所在部位的组织。肥大细胞的颗粒中含有组胺和其他非常有效的化学物质和酶，正是这些分子引发特应性个体极其相似的症状。



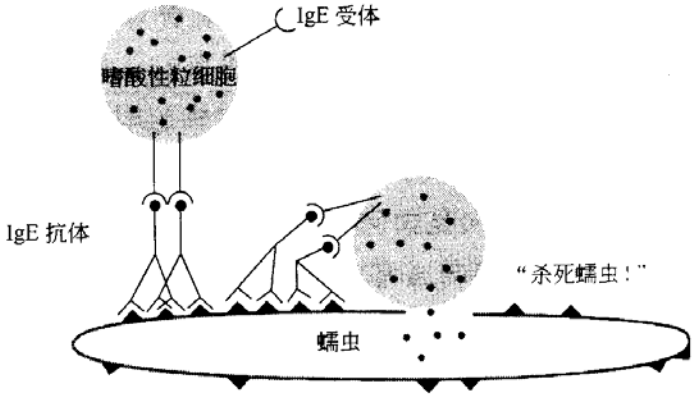
有趣的是，尽管 IgE 在血液中仅能存活约一天的时间，但一旦结合到肥大细胞上，IgE 的半衰期将长达数周。这意味着肥大细胞能随时保持“装备”，并在暴露于过敏原后较长时间持续脱颗粒。

过敏反应一般分为两种：速发相和迟发相。速发相反应由驻留于组织内的肥大细胞和嗜碱性粒细胞引起，后者可以由肥大细胞针对过敏原作出反应而释放出信号后从血液中募集到。和肥大细胞一样，嗜碱性粒细胞表面也有 IgE 受体，这

些受体交联将导致嗜碱性粒细胞只能在组织中存活几天。

尽管肥大细胞和嗜碱性粒细胞均可介导针对过敏原的速发反应，但还有第三类含颗粒的白细胞——嗜酸性粒细胞，在慢性过敏反应中起主要作用（如哮喘）。机体未受过敏原攻击时，组织或血液中仅有少量的嗜酸性粒细胞，一旦过敏反应发生，辅助 T 细胞就分泌细胞因子如 IL-5，从骨髓募集大量的嗜酸性粒细胞，这些嗜酸性粒细胞又为过敏反应贡献力量。由于嗜酸性粒细胞必须从骨髓中转移出来，相对于肥大细胞和嗜碱性粒细胞的立即反应，嗜酸性粒细胞的作用相对较晚。

当然机体创造出肥大细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞并非为了给过敏体质者带来烦恼。正常情况下，这些细胞“按指示”脱颗粒的能力为机体提供了抵抗寄生虫（如蠕虫）感染的能力，这些寄生虫通常很大，以至于不能被专职吞噬细胞吞噬。

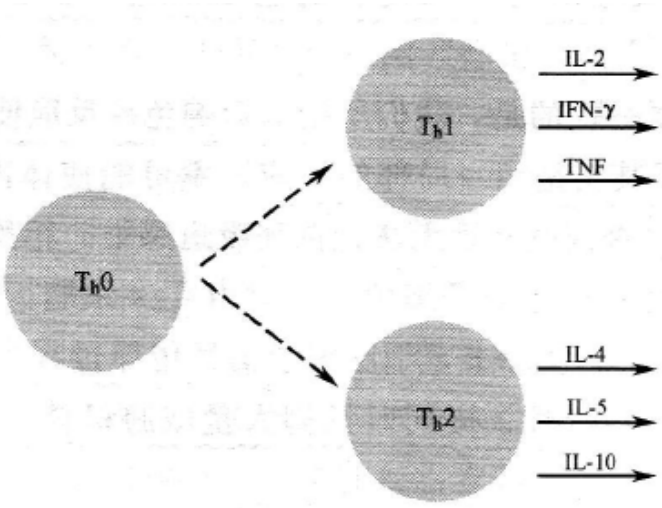


你可能已经注意到寄生虫（或过敏原）入侵肥大细胞/嗜碱性粒细胞的协同作用与细菌感染中巨噬细胞/嗜中性粒细胞的协同作用之间的相似之处。在这两种情况下，在组织中长期驻守的“哨兵”细胞对入侵者作出应答时被激活，进而从血液中召集一些短寿命的“雇佣兵”来协同作战。

目前已经清楚，对于过敏反应来说 IgE 是“坏分子”。然而究竟是什么决定了机体在过敏反应中应该产生 IgE，还是产生 IgG 呢？辅助性 T 细胞受到再刺激时会受环境因子影响分泌多种细胞因子，并且细胞因子种类会偏向 Th1 型或 Th2 型。

这之后，根据生发中心内辅助 T 细胞产生的细胞因子种类，B 细胞将进行类别转换，产生 IgA、IgG 或 IgE，例如，若生发中心内以 Th1 型细胞为主，则 B 细胞转换为产生 IgG 的类型，这是由于 Th1 细胞分泌 IFN-γ驱动 IgG 类转换。与此相反，若生发中心内以 Th2 型细胞为主并分泌 IL-4、IL-5，则 B 细胞转换为产生 IgE 的类型。因此，针对过敏原是产生 IgG 还是产生 IgE 主要决定于截击过敏原的二级淋巴器官内辅助 T 细胞的类型。与非过敏体质者相比较，过敏体质

者体内辅助 T 细胞明显偏向 Th2 型。



现在已清楚过敏体质者因其体内过敏原特应性辅助性 T 细胞偏向 Th2 型而产生 IgE，那么这一倾向是如何形成的呢？对此目前尚无定论，但许多免疫学家认为 Th1/Th2 偏向通常在幼年时期形成，在某些个体，甚至于出生之前。下面就来讨论一下其形成过程。

胎儿的遗传物质大约一半来自母亲，一半来自父亲，因此胎儿实际上是一个移植体——其体内表达许多母体的免疫系统不耐受的父系抗原。由于胎盘是胎儿与母体之间的连接点，而胎盘内存在许多父系抗原，因而必须有措施来确保胎盘不被母体的 CTL 和 NK 细胞攻击。Th1 型辅助 T 细胞分泌 TNF 和 IL-2，TNF 能辅助活化 NK 细胞，IL-2 能刺激 NK 细胞和 CTL 增殖，因而，使母体的辅助 T 细胞偏离 Th1 细胞因子谱分化对胎儿的存活是有利的。而事实也正如此，胎盘细胞产生相对大量的 IL-4 和 IL-10，诱导母亲的辅助 T 细胞分化成 Th2 细胞。但这些胎盘细胞因子同样也能强烈地影响胎儿的辅助 T 细胞，由此导致人类出生时体内的辅助 T 细胞显著地倾向于产生 Th2 型细胞因子。

显然，辅助 T 细胞的分化偏向并不会持续终生，最终大多数人体内 Th1/Th2 细胞群会趋向平衡。幼年时期微生物感染（如病毒或细菌）可能有助于建立 Th1/Th2 细胞群平衡，因为这些微生物感染通常引发 Th1 反应。但目前尚未确证早期微生物感染在对免疫反应进行“重排序”，使机体对过敏原产生 Th1 反应有重要作用。免疫学家猜测幼儿在感染了微生物并强烈地诱使其免疫应答偏向 Th1 类的同时，如果接触到过敏原（如尘螨蛋白），针对该类过敏原的辅助 T 细胞应答同样也会偏向 Th1 类。一旦偏向发生，反馈机制将趋向于锁定 Th1 型反应，所产生的记忆 T 细胞不仅会记住过敏原，而且也会记住针对该类过敏原的 Th1 类反应。一旦形成大量偏向记忆细胞，将很难纠正，因而在建立针对环境过敏原的正常免疫应答过程中，早期暴露于传染性疾病可能具有关键性的作用。

免疫偏向概念与发达国家过敏病例增加而微生物感染（如结核）降低的情况

相符，因而有时也被称为“卫生学假说”。而儿童免疫偏向易感因素的存在也能解释在一年中特定月份出生的儿童更易于发生季节型过敏反应。

除环境因子（如早期暴露于传染病）外，遗传因素显然也在过敏易感的形成中具有重要的作用。例如，假如同卵双生子中一方有过敏症，则另一方患过敏的可能性为 50％。免疫学家已经指出针对某些过敏原过敏的人比不过敏的人更有可能遗传有特异的 MHCⅡ类基因，提示这些 MHC 分子可能在过敏原的提呈方面尤其有效。此外，部分过敏体质者体内产生 IgE 受体的突变体，据猜测这些突变体交联时发出非同寻常的强烈信号，导致肥大细胞分泌的 IL-4 水平的升高，反过来又刺激 IgE 的产生，在部分过敏体质者体内已经检测到 IL-4 基因启动子区有突变，并由此可能导致 IL-4 水平的升高。不幸的是，过敏易感基因难以确定，因为这些基因似乎数量较多，并且不同过敏体质者之间的易感基因还存在差异。

目前对此最佳的解释是过敏的免疫学基础在于免疫调节缺陷，致使过敏原特异性的辅助 T 细胞偏向表达 Th2 类细胞因子谱，并导致过敏原特异性 IgE 产生。个体所遗传的基因可以使自身或多或少对过敏原易感，并且暴露于诸如微生物感染之类的环境因子可能影响易感个体是否成为特应性体质。

8.1.3 自身免疫病

机体并未建立一个完美的系统来仔细检测每一个T细胞和B细胞是否对自己产生耐受，相反，通过一套多层次的系统，该系统中每一个层次都有清除大多数自身反应性细胞的机制，而在前一层次中经过耐受诱导逃脱的细胞会被后一层次所捕获。一般情况下，这一机制运行良好，但偶尔也会出错导致系统被破坏。当维持自身耐受的机制受到严重破坏并足以产生病理状态时，自身免疫性疾病就发生了。很不幸，大约有 5％的美国人患有某种形式的自身免疫性疾病。

自身免疫紊乱可能是由遗传缺陷导致。例如大多数自身免疫病是包含自身反应淋巴细胞反复活化过程的慢性紊乱。在正常人体内，这一过程可通过活化诱导的细胞凋亡加以控制，当接受慢性刺激的 T 细胞表面的 Fas 蛋白与其配体结核后，T 细胞就可以被清除。Fas 或 Fas 配体有遗传缺陷的人缺乏这一层次的耐受保护，因而当其体内的 T 细胞受到自身抗原的持续刺激时并不会死亡。由此导致的疾病——自身免疫性淋巴组织增生综合症和 Canale-Smith 综合症，病理表现为大量的淋巴结肿胀，产生识别自身抗原的抗体，并在二级淋巴器官积聚大量的 T 细胞。

虽然部分自身免疫病是由遗传缺陷引起的，但大部分自身免疫病发生于耐受诱导机制无法清除自身反应性细胞的遗传正常的个体中，事实上，你可以认为自身免疫病的潜在可能性正是我们为拥有如此众多能识别如何入侵者的 T 细胞、B 细胞受体而付出的代价。

目前最新的看法认为自身免疫病的发生至少需满足 3 个条件。第一，个体必须表达能有效提呈自身抗原肽的 MHC 分子。这意味着你所遗传的 MHC 分子在决定自身免疫病易感性时起主要作用。例如，仅有 0.2％的美国人患有青少年糖尿病，然而在遗传有两类 MHCⅡ类基因的高加索美国人中，患该病的可能性增加了大约 20 倍。

自身免疫病的第二个必要条件是患者体内需存在表达有能识别自身抗原受体的 T 细胞，在某些情况下还产生同样的 B 细胞。意味 TCR 和 BCR 是通过混合和匹配机制产生的，每一个体内的受体库跟别的个体都不相同，并伴随淋巴细胞的死亡或更新而改变，即便是同卵双生子所表达的 TCR 和 BCR 也不相同。因此，在很大程度上，个体产生的淋巴细胞携带能识别特应性自身抗原的受体是很偶然的。

自身免疫病的发生的第三个必要条件是必须存在能打破清除自身反应性淋巴细胞正常耐受机制的环境因子。很多年以来，生理学家注意到，自身免疫病经常发生于细菌或病毒感染后; 现在免疫学家认为相应的微生物感染可能是引发自身免疫病的关键性环境因子之一。目前已经很清楚病毒或细菌并不是引发自身免疫病的全部因素，因为对于大多数人来说，病毒或细菌感染并没有导致自身免疫病。但是在具备了遗传易感因素（如所携带的 MHC 分子型别）以及携带具有自身反应潜能受体的淋巴细胞之后，微生物感染就可能成为引发自身免疫病的导火线。

8.1.3.1 分子模拟（molecular mimicry）

目前，在免疫学家中流行用于解释为什么感染可能破坏自身耐受机制的假说是“分子模拟（molecular mimicry）”，现在让我们来看一下具体内容。

淋巴细胞的 BCR 或 TCR 能识别同源抗原，但研究发现 BCR 或 TCR 并非仅识别单一抗原分子。诸如 MHC 分子能提呈大量具有相同特征（长度、结合基序等）的肽一样，一个 TCR 或一个 BCR 分子通常能识别数种不同的抗原。一般来说，一个 TCR 或一个 BCR 分子仅对这些同源抗原中的某一种或某几种具有高亲和力，而对其余抗原的亲和力相对较低。

微生物入侵时，受体能识别该微生物抗原的 B 细胞或 T 细胞被激活。分子模拟假说认为这些受体有时也会识别自身抗原，假如这样的识别发生，就会导致自身免疫病。研究人员猜测在感染微生物之前，那些具有自身反应潜能的淋巴细胞尚未被激活，因为它们的受体对自身抗原的亲和力过低而不足以启动激活，这也可能是由于原初淋巴细胞受转运模式的限制而不能接触到足够的自身抗原，从而不能被激活，然而，一旦与微生物抗原交叉反应后被激活，这些自身反应淋巴细胞就能职称真正的损害。例如。风湿性心脏病可能是喉部链球菌感染的并发症，其形成机制在于当识别链球菌抗原的辅助 T 细胞与提呈于心脏二尖瓣组织表面

的蛋白发生交叉作用后，这些交叉反应性辅助 T 细胞就可能引发炎症反应并对心脏瓣膜造成严重伤害。

人类自身免疫病的动物模型对于连接免疫系统哪些部分参与了自身免疫反应，哪些自身抗原是免疫反应的靶分子以及什么微生物抗原可能通过分子模拟机制引发自身免疫病是十分有用的。通常，这些模型中使用的动物应是经选育后对自身免疫病异常敏感，或是经基因改造后对自身免疫病易感。来自动物模型和人类自身的经验表明，识别自身抗原的 TCR 能和环境中的多种抗原发生交叉反应。因此，尽管病毒或细菌感染可能成为某些自身免疫病的环境驱动因子，但任何一种自身免疫病均不太可能由一种微生物引发。

8.1.3.2 炎症和自身免疫病

尽管分子模拟可能活化起初漠视自身抗原的淋巴细胞，但仅此还不够。毕竟当自身反应性 T 细胞被进入组织的微生物分子拟态激活后，它们处于较危险的环境中。为了避免因忽视而引发的凋亡，自身反应性 T 细胞必须被持续再刺激，它们在环境中遇到的自身抗原不能提供足够的共刺激信号，就会导致免疫无应答或被清除。

大家还记得，通常由先天免疫系统给予获得性免疫系统行使功能的许可证，其机制部分在于先天性免疫系统细胞分泌的炎症细胞因子，如 IFN-γ和 TNF，激活 APC。一旦被激活，APC（如巨噬细胞）将表达 MHC 和共刺激分子对进入组织的 T 细胞进行再刺激。这意味着当淋巴细胞进入组织参与到先天性免疫系统对抗病原体的战斗时，其再刺激将不成问题。然而对于识别自身抗原的 T 细胞而言，即便先天性免疫系统并未把这些自身抗原视作危险，组织却可能是一个不友好的地方，因为这些自身反应性 T 细胞在这里通常得不到足够的共刺激信号来维持其生存。

这当中的关键在于，仅通过微生物的分子模拟尚不足以激活自身反应性 T 细胞，同时还必须在表达自身抗原的组织中发生炎症反应。否则，自身反应性淋巴细胞并不会从血液进入组织，一旦它们进入组织，它们就可以存活。对于炎症反应的需求或许能解释为什么细菌感染（如喉部链球菌感染）很少导致自身免疫病（如风湿性心脏病）。

因而，大多数免疫学家所支持的自身免疫病的引发场景是这样的：首先是某个遗传易感个体感染了微生物，从而引发受体与自身抗原交联反应的 T 细胞被激活。与此同时，表达自身抗原的组织中发生了炎症反应。该炎症反应既可以由模拟的微生物自身引起，也可以由别的感染或创伤引起，之后，APC 被激活，并对自身反应性 T 细胞进行再刺激。此外，炎症反应所产生的细胞因子能上调表达于该组织中正常细胞表面的 MHCⅠ类分子，让这些细胞更易成为自身反应 CTL 的靶细胞。

8.1.3.3 自身免疫病病例

自身免疫病通常分为两类：器官特异性和多系统性疾病。下面让我们来看看两类自身免疫病的例子，尤其要注意自身免疫反应所针对自身抗原以及可能参与了分子模拟的环境抗原。

胰岛素依赖性糖尿病就是一个很好的器官特异性自身免疫病例子。该疾病发生时，自身免疫病攻击的对象是胰腺的胰岛素β细胞。尽管由自身反应 B 细胞的抗体可能参与了导致糖尿病病理表现的慢性炎症，但目前认为对β细胞攻击的起始是由 CTL 介导的。

如果同卵双生子中一方患糖尿病，则另一方患病的可能性高达 50％，这一事实清楚表明存在着决定糖尿病易感性的遗传因素。到目前为止，尚无充分证据说明存在引发对β细胞产生攻击的环境因子。然而，许多免疫学家相信糖尿病的发生至少部分是由控制自身反应 CTL 的“调节性 T 细胞”没有发挥正常功能。不幸的是，CTL“受控制”在这里究竟意味着什么以及这些调节性 T 细胞到底是如何控制 CTL 的尚不清楚，还有待进一步研究。

糖尿病患者胰腺中胰岛素分泌细胞的破坏通常发生于糖尿病病症初次出现前数月甚至数年，因而糖尿病饮食也被称为“沉默的杀手”。幸运的是β细胞抗原的抗体在糖尿病早期就产生了，这样就可以通过检测糖尿病患者亲属体内是否产生这些自身反应性抗体来判断患者亲属是否处于糖尿病的早期。

重症肌无力是由自身抗体结合到一类重要的神经递质－乙酰胆碱受体上时引发的疾病。当正常情况下由乙酰胆碱所携带的信息不能由神经传递到组织时，肌肉就会变得无力并导致瘫痪。免疫学家已经注意到脊髓灰质炎病毒蛋白一个区域的氨基酸序列与乙酰胆碱受体的部分区域相似，表明脊髓灰质炎病毒感染可能提供了受体可与乙酰胆碱受体受体交叉反应的淋巴细胞活化时所需的模拟分子。

多发性硬化症是一类由自身反应性 T 细胞引发的中枢神经系统的炎症性疾病。在多发性硬化症中，慢性炎症反应破坏了脑部神经细胞有效传递电信号所需的髓鞘，导致感觉输入（如视觉）缺陷及麻痹。由 T 细胞分泌的细胞因子所募集的巨噬细胞在炎症反应中发挥主要作用。一开始并不清楚 T 细胞怎么会进入大脑并引发多发性硬化症，后来发现激活的 T 细胞能穿过血脑屏障，推测这些 T 细胞的靶分子是髓鞘的一个主要成分——髓磷脂碱性蛋白。从多发性硬化症病人体内分离得到的 T 细胞即能识别髓磷脂碱性蛋白的衍生肽，也能识别由单纯疱疹病毒和 EB 病毒（该蛋白可引发单核细胞增多症）编码的蛋白衍生肽。因而可能的机制是当遗传易感个体感染了疱疹病毒或 EB 病毒后，体内产生识别病毒蛋白的 T 细胞，这些激活的 T 细胞一部分可能仅有能与髓磷脂碱性蛋白交叉反应的受体，一旦这些 T 细胞穿过血脑屏障，就能攻击髓鞘，从而引发多发性硬化症。

然而，因感染疱疹病毒和 EB 病毒而引发多发性硬化症的人很少，因而仅微生物分子模拟尚不能完整解释自身免疫病的发生。实际上，正如大多数自身免疫病，多发性硬化症具有强烈的遗传倾向——同卵双生子同患多发性硬化症的可能性是异卵双生子的 10 倍，而异卵双生子同患多发性硬化症的可能性是普通人的 20 倍。此外，很有一些多发性硬化症发病率相对较低的“抗性”群体（如西班牙人、亚洲人、美洲土著），推测原因可能在于这些人群具有独特的遗传族谱。

寻常性天疱疮的产生机制是针对皮肤表面一个自身蛋白（桥粒核心糖蛋白Ⅰ）的抗体破坏了皮肤细胞间的黏附，从而导致皮肤产生水疱。事实上，将从天疱疮患者体内分离到的抗体注射到动物体内，能引发天疱疮症状。有趣的是，到目前为止，一个编码一种特殊类型 MHCⅡ类分子的基因仅在天疱疮患者体内发现，提示个体所遗传的 MHC 分子类型在决定天疱疮易感性中起重要作用。

类风湿性关节炎是以关节慢性炎症为特征的全身性系统性自身免疫病。据推测，该自身免疫反应的攻击目标之一是一种特定的软骨蛋白，并且自类风湿性关节炎患者体内分离的 T 细胞能识别软骨蛋白和一种由引起结核的细菌所编码的蛋白。就一点来说，注射分枝杆菌的小鼠出现关节炎症提示了，但不能充分证明部分患者的类风湿性关节炎可能是由结核杆菌引起的。

在类风湿性关节炎患者关节部位发现能结合 IgG 尾部的 IgM 抗体。这些抗体相互间能形成 IgM-IgG 抗体复合物，激活进入关节的巨噬细胞，加重炎症反应。实际上，类风湿性关节炎相关炎症反应主要是由自身反应性辅助 T 细胞指引下浸润关节部位的巨噬细胞所产生的 TNF 引起。目前在关节炎的治疗中，主要使用两种能拮抗 TNF 的药物，一种是 TNF 抗体，能阻止 TNF 发挥作用，另一种是 TNF 的假受体，他们都能有效缓解类风湿性关节炎患者的症状。

红斑狼疮也是一种系统性自身免疫病，在美国约有 250000 名患者，其中 90％是女性。红斑狼疮有多种表现形式，包括额头及脸颊部出现红色皮疹（该病名称由此而来）、肺部炎症、关节炎、肾脏损伤、脱发、瘫痪以及痉挛。狼疮的发生是由于 T 细胞、B 细胞耐受被打破，导致体内产生大量能识别包括 DNA、DNA-蛋白复合物、RNA-蛋白复合物在内的多种自身抗原的 IgG 抗体。狼疮患者所表现出的症状反映了体内自身抗体的种类。这些自身抗体形成自身抗原-抗体复合物，阻塞体内含有“滤器”的器官（如肾、关节、大脑），从而引发慢性炎症。

异卵双生子同患狼疮的概率大约为 2％而对于同卵双生子来说，这一概率增加了大约 10 倍。这表明该病明显具有遗传因素，目前已确定多个相关的 MHC 以及非 MHC 基因，其中的每一个看起来都能略微增加患狼疮的概率。目前还没有发现特异性的微生物感染与狼疮之间的联系，但缺失功能性 Fas 基因或 FasL 基因的小鼠表现出狼疮样症状。免疫学家据此推测狼疮的发生可能包含了激活诱导性细胞死亡的缺陷，即本该应慢性刺激而死亡的淋巴细胞却存活下来，由此导

致了狼疮的扩散。

8.1.3.4 抗原的扩散

导致免疫学家难以确定引发自身免疫病的环境因子的原因之一在于抗原扩散现象。从自身免疫病患者体内分离的 T 细胞或 B 细胞通常能识别数种，有时甚至是许多种自身抗原。由此看起来尽管自身免疫反应最初可能只包含识别单一"起始"自身抗原的 T 细胞或 B 细胞，但随着时间的推移，识别其他自身抗原的淋巴细胞也会被激活。

举例来说，狼疮最初是由识别蛋白包被的 DNA（正如通常情况下人体内的 DNA）的 T 细胞和 B 细胞引发的，这些蛋白包被的 DNA 通过感染或创伤从细胞中释放出来，一旦其释放出来后，自身免疫反应将导致大量的巨噬细胞和其他免疫细胞的聚集，并表达 IFN-γ和 TNF 等细胞因子，提高巨噬细胞和树突状细胞的抗原提呈效率，从而加重炎症反应。由此导致自受损组织释放的和之前因无充足的 MHC 分子或共刺激信号而提呈得很少得其他自身抗原能够有效提呈，并激活曾忽视其存在得活化 T 细胞，因而自身反应性 T 细胞得目标由最初得自身抗原扩散至原来因沉默而被忽视得其他自身抗原。

8.1.4 免疫缺陷病

当我们的免疫系统不能再全力以赴地工作时，就可能引起严重的疾病。部分免疫缺陷是由遗传缺陷所导致的免疫网络的某些部分障碍引起的，另外一些是由于营养不良、特异的免疫抑制（如器官抑制或癌症的化疗）或疾病（如 AIDS）而导致的。

8.1.4.1 遗传缺陷导致的免疫缺陷

单基因突变引起的遗传缺陷能导致免疫系统衰弱。例如，生来就携带无功能 CD40 或 CD40L 蛋白的个体不能产生 T 细胞依赖抗体反应，因为其 T 细胞不能传递至关重要的共刺激信号，而 B 细胞脱氧也不能接受这些信号。CD40-CD40L 缺陷所导致的结果是 B 细胞分泌亲和力不成熟的 IgM 抗体，因为类别转换和 T 细胞高突变均需要 CD40L 所传递的共刺激信号。

其他一些遗传缺陷能影响胸腺的形成。DiGeorge 综合症是该类缺陷的一种，在这种疾病中，几乎所有的胸腺组织都缺失，患此病的人因缺乏功能性 T 细胞而对某些致命感染易感。

遗传缺陷也能导致 T 细胞和 B 细胞的缺失，这类疾病被称为严重联合免疫缺陷病（SCID），其中联合表明 T 细胞和 B 细胞均功能失常。著名的"泡泡男孩"就是因为患该病而必须隔离在无病原环境中。尽管许多突变均能导致 SCIDS，但目前研究最为透彻的是一个能产生成熟 T 细胞、B 细胞受体所需基因剪接蛋白的缺陷。没有了成熟的受体，T 细胞和 B 细胞就"看不见"周围的环境，变得毫无用处。

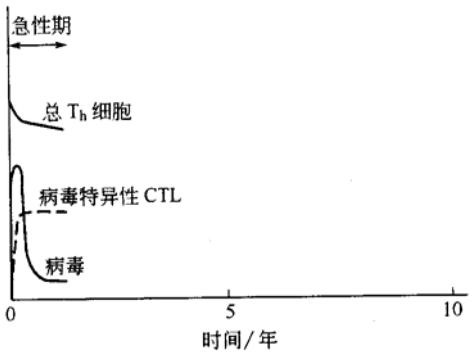
免疫缺陷也可以由先天性免疫系统的遗传缺陷导致。例如，先天补体蛋白（如C3）缺陷的人伴有淋巴结构异常（无生发中心），且 B 细胞产生大量的 IgM 抗体。

尽管许多蛋白都参与维持系统性和获得性免疫系统的正常运作，然而令人惊异的是导致免疫缺陷的突变却很罕见。事实上，大约在 1 万个新生儿中仅有一个具有免疫缺陷。这可能是由于我们“丰裕”的免疫系统进化出了一套机制，在免疫系统主要组分失效时为其提供相应的备份，从而使得许多遗传性免疫缺陷无明显表现。

8.1.4.2 AIDS

遗传性免疫缺陷相对少见，成千上万的免疫缺陷都是获得性的。许多人是因感染了 HIV 而患免疫缺陷。目前全球已有超过 4000 万的人感染了 HIV。最初提示医生 AIDS 的是在他们医治免疫缺陷病人的过程中，发现这类病人通常表现为感染（如卡氏肺囊虫性肺炎）或癌症（卡波西肉瘤）的高发率，而这些疾病通常只在免疫抑制者中出现。之后，导致免疫缺陷的病毒被分离出来，并命名为 1 型人类免疫缺陷病毒（HIV-1）。

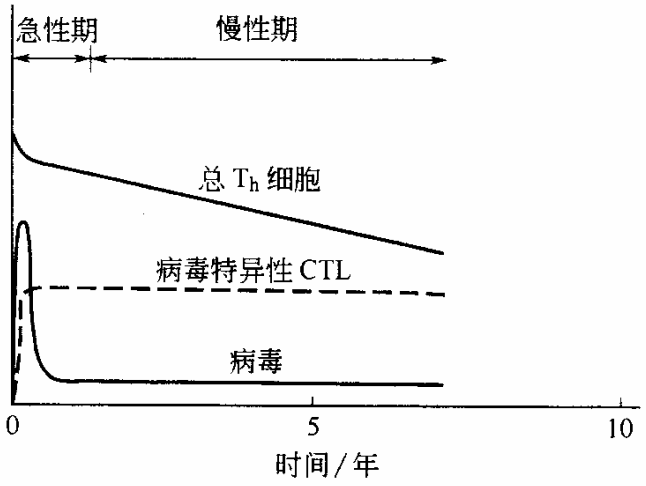
HIV-1 感染的发生和其他病毒感染非常相似。起始感染的病毒进入人体细胞后利用细胞的生物合成机器大量复制自身的拷贝，新产生的病毒从细胞释放出来并感染其他细胞。因此在感染的早期阶段，由于先天性免疫系统已发挥其作用，而获得性免疫系统尚处于激活过程中，相对来说病毒的繁殖不易察觉。大约一周后，获得性免疫介入，病毒特异性 B 细胞、辅助 T 细胞和 CTL 开始激活、增生并开始发挥作用。此阶段为病毒感染的“急性”早期，由于病毒在受感染的细胞内繁殖而使体内病毒数量（病毒载量）显著升高。之后，病毒特异性 CTL 和抗体开始发挥作用，病毒载量明显下降。



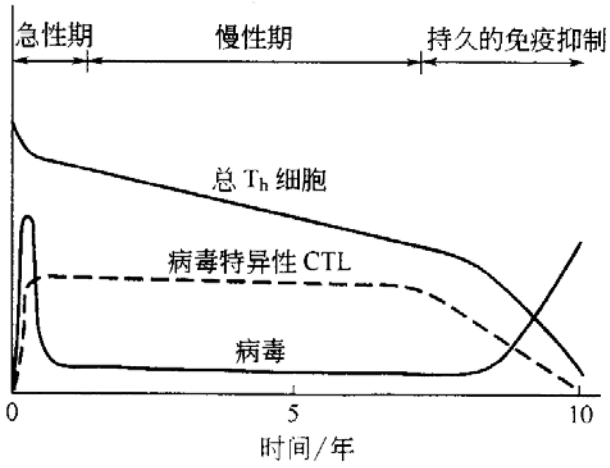
对于许多病毒（如天花）而言，急性期病毒感染的最终结果是“无菌”——所有入侵的病毒都被破坏，体内产生大量记忆 B 细胞和 T 细胞，以对抗以后同种病毒感染。然而仅有很少数的很幸运的人在感染 HIV-1 后也会以“无菌”而告终。对于大多数人来说，HIV-1 感染能导致持续 10 年以上的“慢性”感染期，在此阶段，

免疫系统与 AIDS 病毒之间展开激烈的对抗——很不幸的是，病毒通常会赢得这场战斗。

与急性期所达到的病毒载量相比，慢性感染期的病毒载量下降，而病毒特异性 CTL 和辅助 T 细胞仍维持在高水平，这表明免疫系统仍在努力抗击病毒。



然而随着慢性期的进展，Th 细胞由于感染了病毒而被杀死，因此其总量缓慢下降，最终将无足够的辅助 T 细胞来提供病毒特异性 CTL 所需的帮助。这之后，CTL 数量也开始减少，而病毒载量则上升，这是因为没有足够的 CTL 来对付新产生的感染细胞。



最后，免疫系统的防御彻底崩溃，所导致的免疫抑制状态使患者对病原体感染完全不设防，即便是那些对完好免疫系统个体不会造成如何伤害的病原体。更为糟糕的是，这些通常是“条件性”的感染对于免疫系统已被破坏的 AIDS 病人而言都可能是致病的。

为什么 HIV-1 能击败哪些曾成功保护我们不受其他大多数病原体侵害的免疫系统？答案有两个部分。首先是 ADIS 病毒本身。所有病毒基本上都是由遗传物质（DNA 或 RNA）及一个保护性的外壳组成。AIDS 病毒的遗传物质是 RNA，

在进入靶细胞后，病毒 RNA 由其自身编码的逆转录酶逆转录为互补的 DNA（cDNA），接着，细胞 DNA 被病毒所携带的另一个酶切断，而病毒 cDNA 插入细胞 DNA 的间隙。这是最糟糕的，一旦病毒 DNA 插入细胞 DNA 中，病毒 DNA 就会留在上面，病毒进入潜伏状态，之后受感染细胞就不能被 CTL 检测到。这之后一段时间，由于一些目前尚不清楚的信号反应，潜伏的病毒就会被再激活，产生更多的病毒拷贝，新生的病毒又再感染别的细胞。

因此，HIV-1 感染成为如此一个难题的一个重要特征就是 HIV-1 建立起潜伏状态使之不能被 CTL 检测到。但含有更糟糕的。用于复制病毒 RNA 的逆转录酶具有严重的出错倾向：每转录一条病毒 RNA 或 cDNA 就有一个错误（突变）产生。这意味着受感染细胞内产生的新病毒通常会和最初感染的病毒不同。突变的结果有三种，第一种突变不改变病毒的结构和功能；第二种突变能杀死病毒，因为突变阻断了病毒的某些基本功能（如突变可能造成逆转录酶改变，使之不能再复制病毒 RNA）；第三种也是最可怕的一种，突变帮助病毒适应环境，使病毒更具有破坏性。

例如，突变可能造成一个病毒多肽的改变，使 CTL 不能对其进行识别，或是使得该多肽不能被 CTL 识别的 MHC 分子提呈。这样的突变使原来的 CTL 对感染了突变病毒的细胞变得毫无用处，而必须活化能识别其他病毒多肽的新的 CTL。与此同时，逃过 CTL 监测的突变病毒疯狂复制，并且每感染一次新的细胞，病毒就发生一次突变。AIDS 病毒的突变率如此之高，使得病毒总是能领先抗击它的 CTL 或抗体一步。

因此，HIV-1 尤为致命的两个特征就是病毒能建立起无法被检测到的潜伏状态以及病毒的高突变。但这还只是故事的一半。HIV-1 的感染还能针对其他的特异靶细胞——辅助 T 细胞、巨噬细胞和树突状细胞。HIV-1 感染时，其所结合的受体蛋白是 CD4——大量存在于辅助 T 细胞表面的共受体蛋白。CD4 也可由巨噬细胞和树突状细胞表达，但这两类细胞表面的 CD4 分子较少。HIV-1 病毒攻击这些细胞，破坏细胞功能，杀死细胞，或使这些细胞成为 CTL 的攻击目标，因而激活 CTL 并为其提供帮助的是被 HIV-1 损伤或破坏的免疫细胞。

更为阴险的是，HIV-1 能通过运用免疫系统的基本功能来使免疫系统对付自身，从而扩散并持续病毒感染。例如，HIV-1 能结合到树突状细胞的表面并由这些细胞从 CD4+细胞相对较少的组织中转运至含有大量 CD4+细胞的淋巴结内。淋巴结内不仅有大量的 CD4+T 细胞，并且大部分 CD4+细胞还处于增殖的过程中，这使它们成为 HIV-1 增殖的理想场所，对于 HIV-1 而言，淋巴结就是其天堂。

经抗体或补体调理后，HIV-1 仍能通过滤泡树突状细胞而保留在淋巴结中，这种提呈可以帮助激活 B 细胞，但 CD4+T 细胞也会经过这片 FDC 的丛林，从而被结合在树突状细胞上的 HIV-1 颗粒感染。由于病毒颗粒通常能结合在 FDC

上数月之久，淋巴结实际上已经成为了 HIV-1 的仓库。因而通过选择性地感染 CD4+T 细胞，HIV-1 能利用这些免疫细胞经淋巴结的正常转运途径，并把这个约会酒吧变成 HIV-1 自己的游乐场。

总之，HIV-1 感染的病理结果是由于病毒缓慢破坏患者免疫系统，引起严重的免疫抑制，从而最终导致机体死亡。病毒之所以能这么做是因为它能建立起一种潜伏的“秘密”感染机制，并具有高突变率以及优先感染并破坏正常情况下本该对抗病毒感染的免疫细胞。

思 考 题

1，试述超敏反应中导致肥大细胞脱颗粒的原因。

2，为什么有的人会过敏，而有的人却不会？

3，引发自身免疫反应需要哪些条件？

4，试述 HIV-1 感染过程中患者免疫系统所发生的变化。

5，试述造成免疫系统难以对付 HIV-1 感染的特征。

9 癌症和免疫系统

在最后一讲中，我们将讨论免疫系统如何对付癌症。因为你们当中的部分人可能没有上过有关癌症的课，所以我想最好先从癌细胞谈起，要知道，了解敌人是很重要的。

9.1 癌症是调控系统的问题

当细胞内的多个调控系统出故障时，癌症就会发生。调控系统有两种基本类型：促进细胞生长（增生）的系统和防止细胞“不负责任”地生长的警戒系统。调控得当，细胞增生就是一件好事，毕竟每个成年人体都是由成万亿的细胞组成，我们从单个受精卵到发育完全的过程中，经历了无数次的细胞增生，一旦成人，大多数细胞增生就停止了。例如，当肾脏内的细胞增生达到肾脏的足够大小后，肾脏细胞就会停止生长。另一方面，皮肤细胞和位于体腔（如肠）表面的细胞则必须持续增生以更新由于正常磨损和撕扯而损失的细胞。从我们的出生到死亡，所有细胞增生都必须受到精确的调控，以确保在正确的时间，体内正确的部位进行正确的细胞增生。

通常情况下，细胞内的生长促进系统运行得恰到好处。但有时某个调控系统可能会出现故障，使细胞不恰当增生，在这种情况下，细胞就会迈出向癌细胞的第一步，由于细胞的生长促进系统是由蛋白质组成的，当编码这些蛋白质的某一个基因发生突变时通常就会出现故障。当其突变时导致细胞异常增生的基因称为“原癌基因”，而该基因的突变形式就称为“癌基因”。此处的要点在于，当一个正常的基因发生突变时，就会导致细胞生长失控。

为防止细胞生长促进系统发生故障，必须给细胞安装警戒系统。警戒系统也由蛋白质组成，有两种基本类型：防止突变的系统和突变发生后的处理系统。例如细胞内有许多不同的修复系统能修复受损的 DNA，以防止突变发生，这些 DNA 修复系统非常重要，因为在所有的细胞中，不断地有 DNA 突变发生。实际上，据估计，我们的每一个细胞平均每天要发生大约 25000 次突变。幸运的是，我们的修复系统从不停止工作，如果 DNA 损伤相对较轻，维护性修复程序立刻就能对其进行修复。

然而，有时维护性修复系统可能会错过某个突变（例如当突变很多时，修复系统可能会不堪重负），这时，第二类警戒系统就开始发挥作用，对未修复的突变进行监控，假如突变的范围不是很大，第二类警戒系统就会停止细胞增生，使修复系统有更多的时间来进行修复。然而如果基因损伤程度很严重，警戒系统就会启动细胞自杀程序，清除可能癌变的细胞。警戒系统的重要组分之一是 p53 蛋白，它能够帮助警戒系统对付生长失控的细胞，因而被称为肿瘤抑制因子，其相应的编码基因称为“抗癌基因”或“肿瘤抑制基因”。显然，p53 是警戒系统的重

要组分。大多数人类肿瘤中均发现了 p53 的突变，科学家已建立起 p53 基因突变的小鼠模型。与正常不易患癌的小鼠比较，缺失功能性 p53 蛋白的小鼠通常在 7 个月前就会死于癌症。因而，假如你必须舍弃某个基因，千万别选 p53!

每一个正常细胞都同时具有原癌基因和肿瘤抑制基因。当原癌基因发生突变使细胞增殖失控，同时肿瘤抑制基因也发生突变而使细胞无法阻止原癌基因犯错误时，情况就变得很危险了。而事实也正如此，当一个细胞内包括生长促进系统和警戒系统在内的多重调控系统都发生故障时，癌症就发生了。据估计，大多数癌症的发生需要 4～7 个这样的突变。这正是癌症通常在晚期威胁生命的原因——不恰当地激活生长促进系统并使警戒系统失效的多个突变的累积通常需要很长的时间。

影响生长促进系统及警戒系统的突变的发生顺序可以是随意的。例如，某种极为隐秘的可能机制破坏某个有助于修复突变 DNA 的警戒系统，一旦这种基因突变发生，细胞内的这种基因突变率就会猛增，从而使细胞更有可能增加癌变所需的多种突变。这种突变加速缺陷已在许多（有可能是所有）癌变细胞中发现。事实上，癌细胞的一个显著特征就是其处于基因不稳定状态，细胞内的基因总是在发生突变。

除能扰乱生长促进系统和警戒系统的胞内基因突变外，某些病毒也能在受其感染的细胞内产生干扰这两类系统正常功能的蛋白质。这类病毒感染产生的网络效应可以减少促成细胞癌变的胞内基因突变的总数。

9.2 癌细胞的生命周期

现在让我们看一看正常细胞从累积突变到变成癌细胞的过程中所发生的改变，你们将会看到，在这一过程中有许多障碍是一个“癌前细胞”所必须克服的。

首先，一个癌前细胞必须学会异常增生。大多数情况下，这种非自然的生长会被细胞内警戒系统察觉并指示细胞开始凋亡。但是偶尔也会出现原癌基因和抗癌基因同时发生突变的情况，于是人体细胞开始了异常增生。举例来说，假如你仔细观察一下你的脸部，你可能就会发现某些异常增殖的结果——医生称其为“良性增生”。随着年龄越来越大，你就会发现这种东西越来越多，因为这些东西是随着时间而累积起来的突变造成的。像我一样的老年人都有很多这种东西。这些细胞之所以没有在你的脸上疯狂生长，是因为它们还没有学会怎么克服成为癌细胞的下一个障碍——血液供应不足。我们所有的细胞都从血液中汲取营养，因此，体内的活细胞距离血管的距离不能超过大约 1/10 毫米。所以，癌前细胞要想增生形成任何大小的团块，就必须激活细胞内的生长促进系统，促使细胞分泌细胞因子（血管生长因子）以促进肿瘤中新血管的生长。

血管生成因子也可由完全正常的细胞分泌。例如，胚胎发育过程中需要生成新的血管来向新形成的组织和器官提供营养，此外，正常细胞在创伤应答时也会

分泌血管生长因子，促进新血管的生成取代受损的血管。由此，在正常细胞中也有产生血管生成因子所需的系统，只不过通常情况下这些生长促进系统处于关闭状态。

幸运的是，大多数时候血管的形成调控系统运行良好，不会产生新的血管，因而脸部这些增生程度很轻。然而，癌前细胞偶尔也会出现额外的突变，从而使得血管生成因子分泌不正常。假如发生这样的情况，新生成的血管就有可能向癌前细胞提供充足的营养来维持它们的持续增生，这样异常生长物就会变大。幸运的是，这样的异常增生物通常是良性的。假如它长得太大（或者是非常令人厌恶），皮肤科医生就能切除它，之所以认为这样的异常增生是良性的，是因为它生长缓慢，并且它里面那些癌细胞还没有学会最厉害的一招——转移。

在某些特定情况下，正常细胞会产生酶来分解包围它们的组织。例如，当组织受损时（如外伤），细胞就可以产生酶来破坏受损的组织，以获得再生长的空间，通常情况下，产生这些破坏性酶的胞内系统受到一个的调控。但偶尔这些系统会发生障碍。例如，良性生长物内的某个细胞可能会发生突变并开始产生酶来破坏那些将生长物和血管、淋巴结分隔开来的膜和其他结构，从而导致失控的癌细胞离开其发生的部位并传播（转移）至其他部位，在那些部位形成次级肿瘤。因而癌细胞的转移需要发生突变以激活能促进在“不正确部位”生长的调控系统。这时的情况就很危险了，因为即便熟练的外科医生能切除原发肿瘤，但已转移的肿瘤却常常是致命的。

这当中重要的一点在于，细胞实际上并不需要任何“新”的东西来促使其变成癌细胞。促进癌细胞生长所需的调控系统其实都是在许多基本情况下，在细胞整个生命周期中发挥正常作用的系统。

9.2.1 癌细胞的分类

癌细胞可以分为两大类：非血细胞型癌细胞（通常是指实体瘤）和血细胞型癌细胞，实体瘤又可按其细胞起源类型进一步分类。癌作为人类最为常见的肿瘤，包括了上皮细胞癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌和宫颈癌等。这些癌症会向重要器官转移，在那里不停生长直至占满整个器官，从而使器官坏死无法行使其正常功能。人类也会发生连结结构组织癌，不过这样的“肉瘤”与皮肤癌相比相对较少，大家最为熟悉的肉瘤例子可能就是骨癌（骨肉瘤）。

血细胞癌是另一类人类癌症，其发生频率最高的是白血病和淋巴瘤。血细胞癌起源于血液干细胞，正常情况下这些细胞本应成熟分化为淋巴细胞或骨髓细胞（如嗜中性粒细胞），当它们停止了成熟分化，并持续不断地增生时就引发了血细胞癌。从某种意义上来说，这些血细胞拒绝“长大”，这就是问题所在。白血病患者的骨髓内充斥了不车速的细胞，而这些细胞又阻止其他的血细胞成熟，结果导致了患者常常死于贫血（由于缺乏红细胞）或感染（由于免疫细胞不足）。淋

巴瘤中，大量的 成熟细胞在淋巴结和其他二级淋巴器官内形成簇集，这样的簇集在某些方面与实体瘤很相似，淋巴瘤患者通常死于感染或器官功能障碍。

还可按另一种分类方法将人类癌症分为两类：自发性癌症和病毒相关性癌症。这种分类方法在评价癌症的免疫调控中非常有用，因为正如你将看到的，在这两种类型的癌症中，其免疫监控的差别很大。

大多数的人类肿瘤之所以称为自发性的，是因为其发生时是由于单个细胞累积了大量突变而使其获得癌变的可能性。这些突变可能是由于细胞 DNA 向子代细胞传递时复制出差错造成的，也可能是正常细胞代谢副产物或我们呼吸的空气及我们所食用的食物中存在的诱变化合物（诱变剂）所造成的。突变也可能由辐射（包括紫外线）引起，或是组装 B 细胞、T 细胞受体时 DNA 片段的拼装出错造成的。在我们的一生中，这些突变可能“自发地”产生，但是也存在一些加速突变的特定因素如吸烟、高脂肪食品、高纬度地区紫外线照射的增强、在钚处理工厂工作等。

DNA 复制出错、诱变剂和辐射造成的突变可能也参与了病毒相关癌症的发生，因而从某种意义上来说这类癌症也是自发的，之所以将它们另行分类是因为其发生存在另外的突变加速因子——病毒感染。例如，几乎所有的宫颈癌都存在加速因子，即感染了人乳头瘤病毒。这一性传播病毒感染宫颈细胞后，在这些细胞内表达病毒蛋白，使包括 p53 系统在内的两种警戒系统不能发挥作用。同样，乙肝病毒在肝细胞建立慢性感染时，也抑制了 p53，因此称为肝癌的加速因子。

病毒相关癌症的特征是仅有一部分受感染者会发展为癌症，在那些癌症患者体内，通常可以在肿瘤部位检测到病毒颗粒或病毒基因。例如，仅有 1％的女性在感染了生殖器人乳头瘤病毒后会发展为宫颈癌，但在超过 90％的宫颈爱受检患者体内都可检测到人乳头瘤病毒基因。这一现象的原因在于病毒自身并不足以引发癌症，它只是加速了引发癌症的突变累积过程。

9.2.2 癌症的免疫调控

通过以上的介绍证明了在细胞内部存在着强大的防御体系（如肿瘤抑制蛋白）来严厉处理那些即将癌变的细胞。但目前还不清楚免疫系统是否在大多数癌症的防御过程中发挥主要的作用。然而，有许多不设对照（无对照）的研究报道了“健康”的免疫系统和癌症之间的联系。例如，我们都听说过当人处于巨大压力之下就会得癌症，因此我们猜测压力可能以某种方式减弱了免疫系统的力量，从而使得癌细胞可以逃过免疫监控。而我们也听说过一些“无法挽救”的癌症后者在改变了食谱或开始看卡通片以后，癌症慢慢消失了，我们因而猜测这是因为新食谱或愉快的心情以某种方式加强了免疫系统的力量，使免疫系统可以击败肿瘤。

在动物模型中，已有一些实验证据提示压力能减弱抗癌免疫。例如，我有一个多年从事自然杀伤细胞（NK）杀灭肿瘤细胞研究的朋友 Jim Cook，在他的许

多实验中一直使用小鼠“捐献”的 NK 细胞，但 Jim 告诉我，他刚从国外订购的小鼠必须恢复几个星期后才可以使用它们的 NK 细胞，因为刚到的小鼠由于经受了旅途的惊吓，它们的 NK 细胞不能很有效地破坏肿瘤。

显然在人的“精神”和免疫系统之间存在着联系，但它们之间是如何相互作用的还不清楚。由于缺乏这方面的知识，目前还不能确定人的精神状态是如何影响到癌症发生这一确切的机制。已有记载，免疫低下或免疫抑制患者，其罹患淋巴瘤、白血病和病毒相关性癌症的发病率都有所增高。但人类最常见的肿瘤——非血细胞起源的自发瘤在免疫抑制者中并没有相似的发病增长率。裸鼠也中观察到同样的现象，裸鼠由于缺乏功能性 T 细胞而产生免疫缺陷，因而导致这些鼠的淋巴瘤和白血病的发病率增高，但其自发性非血细胞癌的发病率并不比正常小鼠高，这些结果提示尽管免疫监控可能参与病毒相关性癌症和血细胞癌的防御，但却不可能有效防御大多数人类肿瘤。

为了了解何种免疫监控对某些特定肿瘤更为有效，我们来看看各种免疫细胞在抗癌免疫监控中可能起的作用，但要注意，在这些细胞看来，不同的肿瘤差别很大。

9.2.2.1 巨噬细胞和 NK 细胞的免疫监控

有两种细胞——巨噬细胞和 NK 细胞，可能在抗癌免疫监控中发挥作用。超激活的巨噬细胞既能分泌 TNF，同时也在其表面表达 TNF。这两种 TNF 都能在试管中杀死特定的肿瘤细胞，但其中有一点要注意：试管中的情况和动物体内的情况不一致。例如有的小鼠肉瘤对 TNF 的杀伤有很强的抗性；与此相反，小鼠体内的肉瘤经 TNF 处理后可迅速被消除，这一现象表明 TNF 能杀灭动物体内的肿瘤是因为 TNF 攻击肿瘤血管，切断肿瘤的养分补给，使肿瘤细胞被“饿死”，这种死亡方式称为“坏死”，而科学家正是因为这一现象将这一细胞因子命名为“肿瘤坏死因子”。

人类某些癌症治疗方案中，激活的巨噬细胞可能在肿瘤排斥中发挥主要作用。其中一种治疗方案是向肿瘤注射 BCG——一种结核杆菌。BCG 使巨噬细胞超激活，将 BCG 直接注射至肿瘤（如恶性黑素瘤）后，肿瘤内部产生大量高度激活的巨噬细胞并摧毁肿瘤。事实上，膀胱癌的一项标准疗法巨噬注射 BCG，该疗法对于消除浅表肿瘤非常有效，其机制可能就是通过超激活的巨噬细胞来发挥作用。

然而巨噬细胞又是如何区分正常细胞和癌细胞呢？目前还没有明确的答案，但有证据显示，巨噬细胞可识别肿瘤细胞特殊的表面分子。脾内的巨噬细胞的任务之一就是检查红细胞是否有损伤和已衰老，巨噬细胞通过它们自己的“触觉”来辨别哪些红细胞正在衰老，当发现衰老的红细胞就吃掉它。巨噬细胞所感触的是一种叫做磷脂酰丝氨酸的脂分子。这一特殊脂分子通常在于年轻红细胞内部，当

红细胞衰老时就翻至细胞外表面。肿瘤细胞和衰老的红细胞一样，也有其特殊的表面分子，实际上有的就在细胞表面表达磷脂酰丝氨酸。可以确信，肿瘤细胞表面分子的异常表达可以使激活的巨噬细胞得以将其和正常细胞区分开。

在试管里，NK 细胞通过穿孔素－分泌性酶或 Fas 配体诱导细胞凋亡，从而摧毁肿瘤细胞。此外也有一些证据表明 NK 细胞可以杀死体内的癌细胞。但这些实验结果很难解释，因为目前还不清楚是 NK 细胞自己杀伤癌细胞，还是它们仅仅通过简单的协作向其他细胞（如巨噬细胞）提供杀伤所需的细胞因子。正如巨噬细胞一样，NK 细胞似乎也是通过肿瘤细胞表面的异常分子来选择性杀伤肿瘤细胞。

巨噬细胞和 NK 细胞通过对外表看起来很有趣的癌前细胞进行监控有很多好处。首先，与 CTL 需要花一周或更长的时间来做好制备不同，巨噬细胞和 NK 细胞可以快速行动。这一点很重要，因为异常细胞增生的时间越长，其突变成为转移型癌细胞的可能性就越大。此外，一旦肿瘤变大，杀伤细胞就很难对付它们了。所以可以肯定的是，一种能够在癌前细胞刚有一点异常的时候就能起保护作用的武器更受青睐。

同样，能够对付多种靶目标的抗癌武器也受到人们的喜爱，因为假如只能对付一个靶目标（如 T 细胞识别的 MHC-肽复合物），则一旦该靶目标突变就无法识别了。巨噬细胞和 NK 细胞都能识别多种靶分子结构，因此它们很少会被单个突变所愚弄。此外，NK 细胞和巨噬细胞定位与大多数肿瘤发生的组织中，这样它们就可以在早期阶段对癌细胞进行识别。免疫监控就如同真正的不动产，位置就是一切。

NK 细胞还有一个优势在于不需激活就可以杀伤细胞，它们只需识别癌细胞表面相应的靶分子结构就足够了。相反，巨噬细胞需要产生高反应性后才可以杀伤癌细胞，因此，如果癌前细胞出现在巨噬细胞已经产生高反应性的炎症部位，那就太美妙了。但假如没有炎症反应，巨噬细胞可能就会保持静息状态并忽视癌细胞的存在。幸运的是，NK 细胞的细胞因子如 IFN-γ，可以帮助激活巨噬细胞。事实上 NK 细胞的一个主要功能就是向其他免疫细胞提供细胞因子。因而如果 NK 细胞被癌前细胞激怒，它们就会分泌细胞因子来帮助巨噬细胞超活化，超活化的巨噬细胞反过来又分泌细胞因子如 TNF 促进 NK 细胞产生高反应性，使 NK 细胞变得更有杀伤力。这是表现免疫系统“网络”效应的一个好例子。

9.2.2.2 CTL 和病毒相关性肿瘤

感染某些病毒可以使人易患某些类型的肿瘤。由于大自然母亲设计出了杀伤性 T 细胞来抵御病毒的感染，这就使人很容易理想到 CTL 可能也参与了病毒相关肿瘤的免疫监控。不幸的是，这一监控的作用十分有限。这里解释一下为什么会这样。

当多个细胞调控系统被打乱后，癌症就会发生。对于病毒相关的癌症，由于病毒编码的蛋白与被感染细胞内调控系统相互作用可导致癌症的发生。然而病毒感染只是部分原因，除此以外还需要细胞基因的突变才能使病毒感染的细胞出现癌变。在某种意义上，病毒感染只是癌变所需的大约 5 个突变中 1 个或 2 个突变的“替代品”。

大多数病毒引发“急性”感染，在此过程中，人体细胞被病毒感染后产生新的病毒，之后所有的病毒感染细胞被破坏，所释放的病毒迅速被免疫系统清除。由于死细胞不会再形成肿瘤，因此，只引发急性感染的病毒在癌症的发生中不起作用。这可以解释为什么大多数病毒感染和人类癌症没有关联。

但是有一些病毒能逃避免疫系统的监视并建立起长期（有时甚至是终生）的感染。事实上，所有在癌症的发生中起作用的病毒都能躲过免疫系统而建立长期感染。正是在病毒隐藏的过程中，被感染细胞积累了完全癌变所需的突变。由于 CTL 无法摧毁隐藏的病毒感染的细胞，而正是这些隐藏病毒的细胞最终发生了癌变，因此可以推论 CTL 并不能有效监控病毒相关性癌症。

当然，你可以假设没有了杀伤性 T 细胞，更多的细胞将被病毒感染，结果导致更多的病毒感染细胞学会如何逃避免疫系统。这可能是真的，或许能解释为什么免疫系统缺陷病人其病毒相关肿瘤的患病率高于正常人。但此解释的关键是，尽管 CTL 对抗急性病毒感染的作用突出，但并不能有效地监控病毒相关性癌症，因为这些癌症仅由长期的病毒感染引起，而 CTL 无法探测也无法处理这种长期感染。

9.2.2.3 CTL 和自发性肿瘤

几乎毫无疑问的，杀伤性 T 细胞无法监控已经变成肿瘤细胞的病毒感染细胞。但对于非病毒相关肿瘤情况又是如何呢？这些肿瘤占了人类肿瘤的大部分，CTL 或许可以监控这些 。我们来讨论一下这种可能性。

假如一个重度吸烟者其肺部细胞最终积累了足够的突变并足以使其中某一个突变发展为转移型肿瘤细胞，记住，只需一个坏细胞来形成肿瘤，假设这个细胞能表达出能被 Th 细胞和 CTL 识别为外源分子的蛋白，即通常称为“肿瘤抗原”。这里有一个问题：当此肿瘤在肺部生长时，原初 T 细胞在哪里？对了，它们正在血液、淋巴以及二级淋巴器官中循环。它们会离开循环路径进入肺组织吗？不，除非它们被激活。

现在我们面临着一个转运问题了。为了产生免疫耐受，造物主建立起了一个转运体系使原初 T 细胞不会进入组织中，避免接触到那些在耐受诱导期未能在胸腺提呈的自身抗原。其结果是原初 T 细胞不可能“看见”肺部表达的肿瘤抗原，因为它们根本没有去过肺部。这里我们面临一个尖锐的冲突，是维持耐受还是监控大部分可能在组织外发生的肿瘤。但最终是耐受获胜了。

然而有时候原初 T 细胞并不遵守交通规则而逛到组织里去了。这一冒险的结果使得原初 T 细胞有机会发现正在这个个体内肺部所生长的肿瘤，并因此而被激活。不过先等一等。T 细胞活化需要些什么？首先杀伤性 T 细胞必须识别细胞内产生的并经 MHCⅠ类分子提呈于细胞表面的抗原。这意味着肿瘤细胞自身必须先提呈抗原。但 CTL 还需要提呈抗原的细胞提供共刺激信号。这个人肺部的肿瘤细胞会提供共刺激信号吗？我想不会，肿瘤细胞根本就不是抗原提呈细胞，它只是一个普通的老化肺细胞，而且肺部细胞通常不会表达诸如 B7 的共刺激分子。因此，假如一个叛逆的原初 CTL 无视交通法规而进入肺部，并识别某个肿瘤抗原，这个 CTL 最大的可能性就是无应答或被杀死，因为肿瘤细胞不能提供 CTL 生存所需的共刺激信号。

我们再次面临耐受诱导和肿瘤监控之间的矛盾。特异识别－共刺激信号双效系统的建立使得那些能识别组织外自身抗原但却没有接受正确信号的 T 细胞无应答或被杀死，以防止自身免疫反应发生，然而，不幸的是，正是这个双效系统使 CTL 难以被组织内的肿瘤细胞激活。

现在你可能会想到，造物主为什么设计了这样一个使肿瘤监控和自身耐受相矛盾的系统。但不要忘了，建立免疫系统的主要目的是保护我们不受疾病侵害（包括微生物引起和自身免疫病），直至我们可以生育并抚养我们的后代。由于癌症主要侵害老年人，而老年人人体内的抗癌监控在免疫系统中并不起主要作用。

因此，关键是 CTL 应该是通过“非自然的行为”被直至外的肿瘤活化：它必须打破交通规则并以某种方式避免无应答或被杀死。当然这种情况有可能发生，但相比较病毒感染时 CTL 的激活其效率很低。另外一种情况是肿瘤细胞转移至淋巴结，在那里 T 细胞可以被激活，但等到了这个时候，游戏可能早就结束了。

肿瘤细胞激活 T 细胞的低效带来了双重问题。假如 CTL 最终被激活，它们将可能面对大肿瘤（也可能是转移型肿瘤）。更糟糕的是，肿瘤细胞将有充足的时间进行突变以逃过 CTL 检测。癌细胞疯狂变异，产生许多不同的突变防止肿瘤抗原的识别或提呈。例如，编码肿瘤抗原的基因突变使得肿瘤抗原不再被 CTL 识别，或是不再与 MHC 分子匹配而无法被提呈。此外，肿瘤细胞的突变也可能使其不再产生 CTL 限制性识别的 MHC 分子。这种情况很常见：已检测到大约 15％的肿瘤不再表达至少一种的 MHC 分子。而且，肿瘤细胞内编码 LMP 蛋白或 TAP 转运蛋白的基因也会突变，导致肿瘤抗原不能被有效加工或转运给 MHCⅠ类分子。这种高突变率是肿瘤对付免疫系统的最大优势，可以使肿瘤细胞经常领先 CTL 的监控一步。因而即便产生 CTL 监控，也很有可能是“太弱了，太迟了”。

这样看来，CTL 可能并不能严密监控非细胞型自发肿瘤，这真是令人失望，因为非血细胞型自发肿瘤占了人类肿瘤的绝大部分。但血细胞癌如白血病和淋巴

瘤的作用又如何呢？或许 CTL 对它们有用，毕竟免疫抑制的人和小鼠患白血病和淋巴瘤的概率要高于正常人和小鼠。这提示免疫系统识别组织和器官肿瘤的方式与识别已经癌变的血细胞的方式有一些根本性的不同。让我们来看看不同之处在哪里？

CTL 监控组织起源的肿瘤时所遇到的困难之一在于此类肿瘤根本不能通过原初 T 细胞的正常转运模式来识别，很难想象一个 CTL 可以被从未见过的抗原活化。相反，大多数血细胞癌都发生在血液、淋巴及二级淋巴器官内，对于一直在这些地方循环的 CTL 来说很容易识别，因此对于血细胞癌，癌细胞和原初 T 细胞的转运模式是交叉的。而且，不同于组织肿瘤，不能向原初 T 细胞提供激活所需的共刺激信号，一些癌性血细胞能高水平表达 B7，由此提供充足的共刺激信号。血细胞癌的这些特性提示 CTL 可以对其进行监控。不幸的是，这种监控却是不完全的，因为免疫系统正常的人也会得白血病和淋巴瘤。

因此我的结论是，从本质上讲，CTL 并不能有效监控癌细胞。但免疫学家已经证明癌症患者体内分离的 CTL 能杀死试管中的癌细胞。基于这些发现，免疫学家希望能对 CTL 或肿瘤细胞进行操作，使 CTL 学会有效杀伤患者体内的肿瘤。早期有研究证据提示这在少数例子中是可能的，但这一方法的最终目标是治疗外科医生切除原发肿瘤的“最小残留疾病”。当然，我们希望这些实验都能成功，因为我们中大约 1/3 的人在有生之年可能会患肿瘤。然而不管怎样，在免疫学家知道如何训练我们的免疫系统去破坏肿瘤之前，我们最好是合理饮食，留心吸入肺的东西，并且避免直接日照！

思 考 题

1，为什么细胞癌变前需要破坏多重调控系统？

2，有两种方式可以破坏细胞调控系统，导致癌症，是哪两种？

3，为什么癌症主要影响老年人？

4，某些人类肿瘤是“病毒相关”的，这是什么意思？

5，抗癌免疫监控和维持自身抗原耐受之间有冲突吗？请阐明。

6，解释为什么获得性免疫系统可能有效监控血细胞癌，而不能监控自发性非血细胞癌？

中西文术语对照表

ADCC　抗体依赖的细胞毒效应

抗体结合至靶细胞，同时细胞毒细胞（如巨噬细胞和 NK 细胞）表面 Fc 受体与抗体结合，在靶细胞和细胞毒性细胞之间搭桥，即由抗体指导杀伤细胞。

Allergy　过敏原

引起过敏的抗原

Anergy　（免疫）无应答

无功能的状态

Antigen　抗原

一个相对广泛的术语，用于指抗体或 T 细胞作用的靶分子（如病毒蛋白）。准确地说，抗原上结合抗体的部位叫表位，而 T 细胞受体结合的多肽则是抗原分子的片段。

Anti-oncogene　抗癌基因

编码肿瘤抑制蛋白的基因

APC　抗原提呈细胞

诸如巨噬细胞、树突状细胞和 B 细胞之类能通过 MHC 分子向 T 细胞有效提呈抗原，并能提供激活 T 细胞所需的共刺激信号的细胞

Apoptosis　凋亡

又称程序性细胞死亡。是指细胞对自身胞内或胞外信号作出应答，启动自杀程序的过程

Autocrine　自分泌

“自身”的别称（如自分泌刺激指自身刺激）

BCR　B 细胞受体

B 细胞表面识别抗原的部位

Central rolerance induction　中枢耐受诱导

具有能识别胸腺内大量自身抗原受体的 T 细胞免疫的无应答或被清除的过程

Chemokine　化学趋化因子

作为化学吸引剂指导免疫细胞转运的一类细胞因子

Clonal selection principle　克隆选择理论

当 B 细胞或 T 细胞受体识别同源抗原时被驱动（选择性）增殖，其结果是产生具有相同抗原特异性的 B 细胞或 T 细胞

Cognate antigen　同源抗原

B 细胞或 T 细胞受体识别并结合的抗原（如细菌蛋白）

Co-receptor　共受体

T 细胞表面的 CD4 或 CD8 分子，或 B 细胞表面的补体受体

Co-stimulation　共刺激

B 细胞和 T 细胞激活所必需的第二个“关键”

Crosslink　交联

簇集在一起（如抗原可与 B 细胞受体交联）

Cross reacts　交叉反应

识别数种不同的表位。例如，一个 B 细胞受体可以结合（交叉反应）数种不同可以表面的不同表位。

CTL　细胞毒性 T 淋巴细胞

杀伤性 T 细胞的同义词

Cytokines　细胞因子

用于细胞间通讯的激素样信号分子

Cytokines protile　细胞因子谱

一个细胞所分泌的不同细胞因子的混合

Cytoplasm　细胞质

细胞内细胞器和细胞核“漂浮”于其中的液体成分

DC　树突状细胞

一种形状类似海星的细胞，其功能是向 T 细胞提呈抗原

DTH　延迟型过敏反应

一类炎症反应，由 Th 细胞识别特异的入侵者，并分泌细胞因子来激活和募集先天免疫系统细胞行使杀伤功能

Endocytosis　内吞作用

类似于吞噬作用，但在被吞噬物结合至吞噬细胞表面的受体后发生，即由受体起始的吞噬作用。

Endogenous protein　内源蛋白

细胞内产生的蛋白（相当于外源蛋白）

Endoplasmic reticulum　内质网

细胞内的大袋子样结构，蛋白向细胞表面转运开始的地方

Endothelial cells　内皮细胞

排列于血管内壁的卵圆状细胞

Epithelial cells　上皮细胞

在我们身体与外界之间形成屏障的细胞

Epitope　表位

B 细胞或 T 细胞识别的抗原部位

Exogenous protein　外源蛋白

细胞外蛋白（相当于内源蛋白）

FDC　滤泡树突状细胞

一种形状类似海星的细胞，保留生发中心内的调理性抗原并向 B 细胞提呈

Germinal center　生发中心

位于二级淋巴器官内，在那里 B 细胞增生、进行体细胞高突变以及类别转换，也称为二级淋巴滤泡

Hc　重链

组成抗体分子的肽链之一

High endothelial venule, HEV　高内皮小静脉

血管高内皮细胞部位，允许淋巴细胞从该处离开血管

IFN-γ　γ干扰素

主要由 Th1 细胞和 NK 细胞分泌的一类细胞因子-γ-γ

Inflammatory response　炎症反应

用于描述巨噬细胞、嗜中性粒细胞和其他免疫细胞抵抗入侵者的反应。

Interleukin　白细胞介素

一种用于白细胞之间通讯的蛋白（细胞因子），如 IL-2

Isotype　同种型

抗体（如 IgA 或 IgG）的同种型由其重链区决定。

Lc

抗体分子的轻链

Leukocytes　白细胞

一个名词的通称，包括了所有不同种类的白血细胞。

Ligand　配体

与受体结合的分子。

Ligate　配合

结合。受体与配体的结合

Lymph　淋巴液

血管渗透至组织的液体。

Lymphocytes　淋巴细胞

B 细胞和 T 细胞

Lymphoid follicle　淋巴滤泡

二级淋巴器官内滤泡树突状细胞和 B 细胞混合的区域

M cell　M 细胞

位于派尔结顶部的细胞，专职筛选肠内抗原

MALT　黏膜相关淋巴组织

与黏膜（如派尔结和扁桃体）相连的二级淋巴器官

MHC protein　MHC 蛋白

主要组织相容性复合物编码的蛋白。

MHC restriction　MHC 限制性

T 细胞受体若能识别 MHC 分子所提呈的抗原，则该 T 细胞在胸腺内的存活是受限制的。

β2-microglobulin　β2-微球蛋白

MHC Ⅰ类分子的非多态性链

Microbe　微生物

描述包括细菌和病毒在内的一个名词

Monocytes　单核细胞

作为巨噬细胞和树突状细胞前体细胞的白血细胞

Mucosa　黏膜

对胃肠道、呼吸道等暴露表面起保护作用的组织及其相关黏液

Necrosis　坏死

细胞死亡。昂是指因烧伤或其他创伤引起的细胞死亡。这类细胞死亡（相对于细胞凋亡）通常导致细胞内容物释放到组织中，并造成组织损伤。

Negative selection　阴性选择

“中枢耐受诱导”的同义词

NK cell　NK 细胞

自然杀伤细胞，先天免疫系统的组成之一。

Oncogene　癌基因

突变的原癌基因，其编码的蛋白能导致细胞异常增生

Opsonize　调理

利用补体片段或抗体片段进行修饰

Pathogen　病原体

致病原，如细菌或病毒

Peptide　多肽

蛋白的小片段，通常只有几十个氨基酸大小

Peripheral tolerance　外周耐受

诱导胸腺外自身耐受的机制

Phagocytes　吞噬细胞

诸如巨噬细胞和嗜中性粒细胞能吞噬入侵者的细胞

Positive selection　阳性选择

“MHC 限制性”的同义词

Primary lymphoid organs　初级淋巴器官

胸腺和骨髓

Proliferate　增殖

数量的增长。1 个细胞以分裂的方式增生为 2 个子代细胞，这 2 个子代细胞又以同样的方式分裂成 4 个细胞，依此类推。

Proteasome　蛋白酶体

细胞内能将蛋白切割成碎片的多蛋白复合物

Proto-oncogene　原癌基因

能突变成癌基因的基因

Secondary Lymphoid organs　二级淋巴器官

淋巴结、派尔结和脾等器官，原初 T 细胞和 B 细胞在这些器官被激活。

Secrete　分泌

向细胞外输出（如 T 细胞产生并分泌细胞因子）

TCR

T 细胞受体

Th

辅助 T 细胞

TNF　肿瘤坏死因子

一种主要由巨噬细胞和辅助 T 细胞分泌的细胞因子

Tumor suppressor protein　肿瘤抑制蛋白

细胞内调控系统的组成蛋白，警戒异常的细胞增生

Virgin（naive）lymphocytes　原初淋巴细胞

从未被激活的 T 细胞、B 细胞