

生命科学导论——免疫与健康重点

生命科学导论——免疫与健康重点

- 1.绪论
- 2.揭秘免疫系统
 - 固有免疫
 - 适应性免疫
 - 免疫分子
 - 免疫细胞
 - 固有免疫细胞
 - 适应性免疫细胞
 - 免疫器官
- 3.自我与非我的战争
 - 固有免疫
 - 适应性免疫应答
 - B细胞
 - T细胞
- 4.抗感染免疫与疾病
 - 乙肝五项
- 5.疫苗与抗体
 - 疫苗的定义
 - 发明
 - 常规疫苗
 - 抗体
 - 克隆选择学说
 - 小测
- 6.移植免疫
- 7.超敏反应
 - I型超敏反应
 - II型超敏反应
 - III型超敏反应
 - IV型超敏反应
 - 小测
- 8 免疫耐受和自身免疫病
 - 自身耐受的形成机制
 - 自身免疫病
- 9 肿瘤免疫
 - 分类
 - 肿瘤的免疫逃脱机制
 - 肿瘤免疫疗法
 - 主动免疫疗法
 - 被动免疫疗法
- 10.免疫与健康
- 11.药物与免疫
- 12.免疫学检测技术
 - 抗原抗体检测方法
 - 免疫细胞检测

1.绪论

健康新概念：身体健康、心理健康、社会适应能力良好、道德健康

免疫系统功能：免疫防御、免疫监视、自身稳定。

2.揭秘免疫系统

抗原的定义：能诱导机体免疫应答、能和相应抗体或者淋巴细胞特异性结合；

抗原的特性：免疫原性（能引起机体免疫应答）和抗原性（能和抗体或者对应的淋巴细胞特异性结合）；

抗原的分类：同种异型抗原、异种抗原、自身抗原

Rh阴性的母亲二次怀孕可以会导致新生儿Rh溶血；

固有免疫

组成：物理化学屏障、固有免疫细胞和分子

特点：遗传性、无记忆性、非特异性、迅速应答

适应性免疫

组成：T、B淋巴细胞

特点：记忆性、抗原特异性、机体获得性、多样性

免疫分子

抗体：存在于血清中，能和特定抗原特异性结合的免疫球蛋白Ig

补体：存在于血清、组织液和细胞膜表面的经活化后具有酶活性，可以介导免疫和炎症反应的蛋白质；
作用有：中和作用、调理作用和激活补体的作用

补体被激活后才发挥作用；

细胞因子：一类由免疫细胞和相关细胞活化后产生和分泌的具有高活性、多功能的小分子蛋白质，有白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子、集落趋化因子、趋化因子、生长因子；

免疫细胞

中性粒细胞、嗜酸性粒细胞，嗜碱性粒细胞，树突状细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞，NK细胞、单核细胞/巨噬细胞、肥大细胞

免疫细胞都是由造血干细胞分化而来；

吞噬细胞是一类具有吞噬功能的细胞的总称，包括单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞

固有免疫细胞

单核、巨噬细胞可以吞噬抗原，并向T细胞呈递抗原；

中性粒细胞通过吞噬和脱粒作用杀灭细菌，参与急性炎症反应；

嗜酸性粒细胞：寿命短分布在呼吸道消化道等粘膜组织中，对寄生虫有杀伤作用，参与防寄生虫感染。

嗜碱性粒细胞：炎症时受趋化因子的作用迁出血管外，可以介导I型超敏反应的发生和发展；

肥大细胞：本身不能杀伤病原微生物，但是可以有效募集其他免疫细胞进入被侵入的组织；

自然杀伤（NK）细胞：固有免疫细胞，分布在外周血、脾脏和肝脏、抗病毒感染、抗肿瘤；

树突状细胞：成熟时伸出许多伪足，可以有效地呈递抗原（专职）。

适应性免疫细胞

T淋巴细胞和B淋巴细胞

抗原提呈细胞具有抗原提呈功能，将微生物或者其他抗原进行加工，以MHC-肽复合物的形式展示给T细胞，同时为T细胞活化提供必要的刺激信号。

B淋巴细胞是武器加工部队，在抗原刺激下分化为浆细胞和记忆细胞，浆细胞分泌抗体，记忆细胞存储信息。

MHC分子是免疫信息的传递者，MHC-I对应CD8细胞、MHC-II对应CD4细胞。

CD4+辅助T细胞主要依靠分泌的细胞因子帮助其他免疫细胞活化；

调节性T细胞（Treg）通过膜表面分子和所分泌的细胞因子抑制其他免疫细胞功能；

CD8+细胞（细胞毒性T细胞），通过细胞毒作用直接杀伤被病毒等感染的靶细胞和体内突变的细胞。

免疫器官

中枢：骨髓、胸腺；免疫细胞发生、分化、发育、成熟的场所

外周：脾脏、淋巴结、粘膜相关淋巴组织；免疫细胞定居的场所，也是产生免疫应答的部位

脾脏是外周最大的堡垒，60%的B细胞，40%的T细胞定居在这里，产生免疫应答和产生抗体的主要器官，同时体内90%的循环血液流经脾脏，可以清除其中的衰老细胞和病原体；

粘膜相关淋巴组织主要指呼吸道、肠道、以及泌尿生殖道黏膜固有层和上皮细胞下的淋巴组织。

淋巴细胞归巢：成熟淋巴细胞从中枢免疫器官进入外周淋巴组织器官，可以分布在各自特定的区域。

淋巴细胞再循环：淋巴细胞在血液、淋巴液和免疫器官以及相关淋巴组织之间反复循环的过程。参与淋巴细胞再循环的主要是T细胞。

3.自我与非我的战争

固有免疫

由屏障结构和固有免疫分子组成；

炎症反应：

1. 巨噬细胞吞噬细菌；
2. 巨噬细胞释放细胞因子和趋化因子
3. 血管通透性变高，血流量变大，局部血管扩张，血浆、中性粒细胞渗出；
4. 中性粒细胞吞噬杀菌；
5. 被募集的中性粒细胞和巨噬细胞释放炎症因子，扩大炎症反应；
6. NK细胞杀伤被感染的细胞

炎症反应的特征：红、肿、热、痛、功能障碍

病理学特征：血管通透性上升、白细胞渗出

固有免疫的分子基础是一类模式识别受体（PRR）。

固有免疫的意义：参与抗感染、参与机体的免疫自稳、启动和调节适应性免疫应答

适应性免疫应答

也成为特异性免疫应答，是机体T、B淋巴细胞受抗原刺激之后，自身活化、增殖、分化为效应细胞，产生一系列生物学效应的过程。

B细胞

B细胞直接识别抗原（BCR直接识别多种天然抗原物质）。

B细胞活化同样需要双信号，BCR对抗原的识别+共刺激信号CD40-CD40L

B细胞活化成浆细胞和记忆细胞，浆细胞分泌抗体。抗体：中和、调理、激活补体

二次免疫应答：潜伏期短、产生量多，且以IgM为主

T细胞

T细胞识别需要APC辅助，APC捕获、加工、呈递抗原。

T细胞活化需要双信号，第一信号：TCR-CD3复合体和CD8/CD4，第二信号：CD28

辅助T细胞可以分为Th1：抗胞内病原体（病毒、胞内菌）；Th17：抗胞外细菌和真菌感染，促进炎症；Th2：抗寄生虫，介导过敏性疾病

CTL效应功能：靶细胞处理抗原、CTL结合抗原肽、CTL活化杀伤靶细胞、CTL解离以及靶细胞死亡

4.抗感染免疫与疾病

细菌结构：细胞壁，细胞膜，细胞质，拟核；致病因素：侵袭力、毒素

病毒结构：核酸+蛋白质衣壳，有些病毒有包膜和刺突；致病因素：杀细胞感染、稳定状态感染、诱导细胞凋亡、形成包涵体、病毒基因组整合与细胞转化

免疫逃逸机制：病原体藏匿和抗原屏蔽、病原体抗原改变、病原体直接损伤免疫细胞

AIDs：性传播、母婴传播，血液传播；攻击T淋巴细胞，感染病程分为急性感染期、无症状潜伏期、艾滋病前期症状、艾滋病病期；治疗方式：抑制逆转录酶活性、病毒蛋白抑制剂、CCR5受体拮抗剂

HBV：大球、小球、管型颗粒，只有大球有感染性；

乙肝五项

- 乙肝表面抗原
- 乙肝表面抗体
- 乙肝e抗原
- 乙肝e抗体
- 乙肝核心抗体

乙肝致病因素：细胞免疫较弱不能有效清除病毒导致慢性感染、过度免疫反应引起大面积肝细胞损伤，导致重型肝炎

5.疫苗与抗体

疫苗的定义

将病原微生物及其代谢产物经过人工减毒、灭活以及转基因等方法制成的用于预防传染病的免疫制剂；

发明

Edward Jenner发明牛痘接种术；巴斯德发明鸡霍乱疫苗，狂犬病疫苗

常规疫苗

- 灭活疫苗
 - 优点：可以诱导体液、粘膜、细胞免疫、免疫力强、作用持久
 - 缺点：有效期短热稳定性差、运输条件要求高、存在回复突变风险
- 减毒活疫苗
 - 优点：易于制备运输，可以制成多价疫苗，安全，存储和运输方便
 - 缺点：免疫力维持时间短，用量大，主要诱发体液免疫，接种途径有限

抗体

可变区Fab，恒定区Fac

IgG含量最多，可以通过胎盘、再次免疫应答的主要抗体，含量最多；

IgM，分子量大，五聚体，是天然血型抗体

IgA，二聚体，可以从母乳中获取

IgD，半衰期短，标志B细胞成熟

IgE，引起I型超敏反应

克隆选择学说

体内有许多淋巴细胞，每一种淋巴细胞具有不同的表面受体，抗原与之特异性结合，使之被激活，扩增，并产生对应的抗体。

小测

抗体药物的作用机制是什么？

细胞毒性药物、抑制细胞增殖、调节细胞的激活和相互作用、调节人自身免疫系统、中和抗原。

6.移植免疫

抑制免疫：受者接受供者的移植物之后，受者的免疫系统与供者的免疫系统相互作用而发生的免疫应答。

移植类型：自提、同种同基因、同种异基因、异种

T细胞的识别机制：直接识别和间接识别，主要组织相容性抗原——MHC分子（多基因，多态、单体型共显性遗传），人类MHC编码的分子称为HLA（人类白细胞抗原），次要组织相容性抗原mH，细胞基础为T细胞。

损伤机制为抗体

HVGR（宿主抗移植物）

- 超急性排斥反应（原有抗体的作用）24h内
- 急性排斥（HLA抗原不合）细胞免疫应答起作用 2周左右
- 慢性排斥 数周数月甚至数年，（血管内膜纤维化）

GVHR（移植物抗宿主）

原因：供受者HLA不符、移植物中含有足量免疫细胞、受者处于免疫无能和免疫功能极其低下的状态

常见于骨髓移植、或者新生儿接受大量输血

防治：预处理、筛选、诱导免疫耐受

7.超敏反应

超敏反应指的是机体再次接触相同类型抗原的时候，发生以（NK）生理功能紊乱和组织细胞损伤为特点的特异性免疫应答。

过敏：人对某一个外来抗原原“明显超过一般群体”的免疫应答。

超敏反应可以分为以下四类：

- I型超敏反应，速发型；
- II型超敏反应，细胞溶解型；
- III型超敏反应，免疫复合物型；
- IV型超敏反应，细胞介导型（迟发型）；

I型超敏反应

介导：IgE介导，肥大细胞和嗜碱性粒细胞参与，

时相：发生快，消退快；

代表性疾病：呼吸道过敏（哮喘、鼻炎）、皮肤过敏（荨麻疹、湿疹）、消化道过敏，全身性过敏（休克）

花粉尘土，海鲜，一些药物是常见的过敏原。

防治：寻找过敏原、防止再次接触、脱敏疗法，药物治疗

脱敏：长短间隔

II型超敏反应

介导：抗体：IgG，IgM类抗体；抗原：ABO抗原、RH抗原、HLA抗原、吸附在细胞上的外源抗原、修饰改变的自身抗原

过程：IgG和IgM与靶细胞表面抗原结合，借助补体、吞噬细胞和NK细胞裂解靶细胞；

常见疾病：新生儿溶血症、输血反应、药物反应（溶血性贫血）

III型超敏反应

介导：抗原为可溶性抗原，抗体为IgG和IgM，效应细胞为中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、血小板、肥大细胞

过程：抗原加抗体形成免疫复合物，大分子被吞噬，小分子过滤排除，中等大小沉积

常见疾病：类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、农民肺、养鸽者肺病

IV型超敏反应

介导：抗原为病原生物、细胞抗原（肿瘤，移植抗原）某些化学物质；效应细胞为CD4+和CD8+T细胞

初次接触抗原致敏，二次接触抗原出现超敏反应，以T细胞和巨噬细胞浸润为准的炎症反应；

常见疾病：感染性迟发型超敏反应（肺结核、麻风、血吸虫病等慢性感染）、接触性皮炎、移植排斥、I型糖尿病

小测

Q：Rh-血型母亲的新生儿在出生时发生溶血症是由几型超敏反应引起，阐述其机理和预防手段？

8 免疫耐受和自身免疫病

免疫耐受是机体对特定的抗原刺激无应答的现象

自身耐受的形成机制

自身耐受：机体对于自身抗原的免疫耐受

中枢耐受：中枢器官发育过程中，T细胞和B细胞经历过阴性选择，以清除自身抗原反应性克隆；

外周耐受：部分自身抗原反应性克隆未经充分选择输出到外周，机体另有多种机制抑制其产生针对自身抗原的应答。（克隆忽视、克隆无能（缺乏第二信号）、克隆清除），Treg细胞（）

自身免疫病

自身免疫指的是免疫系统对自身的抗原产生免疫翻译，出现自身抗体或者致敏淋巴细胞的现象

生理上用于清除自身衰老或者死亡的细胞，如出现过度反应造成组织损伤的则会发展为自身免疫病。

自身免疫病，因自身免疫反应导致组织器官损伤并出现临床症状的疾病。

自身免疫病的特点：

- 表现形式复杂多样；
- 女性常见；
- 类固醇激素等免疫抑制剂可以缓解但是不能根治；
- 遗传

致病因素一般是自身抗原由于改变、隐蔽抗原释放、共同抗原诱导、表位扩展出现、或者免疫系统异常

甲亢：抗促甲状腺激素受体的自身抗体与甲状腺细胞表面TSH受体结合，其半衰期比TSH长，刺激作用更强，导致甲亢；

重症肌无力：神经、肌肉接头处传递功能障碍所引起；

类风湿性关节炎：免疫复合物沉积；

系统性红斑狼疮，对自身细胞核抗原产生免疫应答，产生抗核抗原的自身抗体，进而形成免疫复合物沉积在皮肤、肾小球、关节、小血管壁导致组织细胞损伤；

I型糖尿病：胰岛 β 细胞被破坏导致胰岛素分泌不足；

多发性硬化症：患者体内的自身反应性T淋巴细胞浸润脑组织，引起典型的炎症性损害

9 肿瘤免疫

肿瘤抗原指的是细胞癌变过程中出现的新抗原以及过度表达的抗原物质的总称，肿瘤抗原能够诱导机体产生抗肿瘤免疫应答是肿瘤免疫诊断和免疫防治的分子基础。

分类

肿瘤抗原可以按**特异性**分为**肿瘤特异性抗原**（只在肿瘤细胞中有）和**肿瘤相关抗原**（都有，细胞癌变的时候含量高），肿瘤抗原还可以按照诱发的原因分为**基因突变或者癌基因表达的抗原**、**病毒诱发的肿瘤抗原**、**异常表达的细胞抗原**、**糖基化修饰**等导致的异常抗原。

肿瘤的免疫逃脱机制

1. 抗原调变；
2. 肿瘤细胞MHC-I类分子表达低下或者缺失；
3. 肿瘤细胞分泌免疫抑制因子；
4. 肿瘤细胞直接移植免疫细胞；
5. 肿瘤细胞诱导产生免疫豁免区域（比如分泌胶原蛋白形成免疫屏障）；
6. 宿主免疫系统缺陷

肿瘤免疫疗法

主动免疫疗法

1. 肿瘤细胞疫苗（灭活、裂解物、修饰的肿瘤细胞）
2. 肿瘤相关抗原为基础的疫苗
3. 树突状细胞疫苗

被动免疫疗法

1. 细胞因子疗法：白介素2、肿瘤坏死因子、干扰素；
2. 过继性细胞治疗，分离获取，大量扩增，回输；
3. CAR-T：嵌合抗原受体细胞疗法，分离T细胞，嵌合抗原受体，使T细胞更有效地攻击癌细胞；
（优点：杀瘤效果持久、低剂量、排异风险低，缺点：副作用、成本高、对实体瘤效果不显著）
4. 抗体治疗：靶向肿瘤细胞的抗体
 1. 免疫检查点疗法，PD-1是程序性死亡分子1，可以对免疫反应起到负调节作用，肿瘤常常通过高表达PD-1实现免疫逃逸，阻断此通路可以恢复特异性T细胞的部分功能。

10.免疫与健康

健康四大基石：合理膳食、适当运动、戒烟限酒、心理平衡

11.药物与免疫

12.免疫学检测技术

抗原或者抗体的检测：利用抗原-抗体反应来用已知的特异性抗体检测未知的抗原；也可用已知的抗原检测未知的抗体。

特点：特异性结合、可逆（非共价结合、稳定但可逆）、可见性——凝集、沉淀；

抗原抗体检测方法

- 凝集反应（直接凝集：抗体直接和细菌或者红细胞结合出现凝集现象、可以用于ABO血型鉴定、间接凝集：抗原包被在红细胞或者乳胶颗粒表面、与相应抗体反应）
- 沉淀反应（可溶性抗原与相应抗体结合后出现沉淀物称沉淀反应。）单向免疫扩散（抗原扩散）、双向免疫扩散（双向奔赴）、电泳（电化学扩散）
- 免疫标记技术（用荧光素、酶、放射性核素或化学发光物质等标记抗体或抗原，进行抗原-抗体反应的检测技术称为免疫标记技术。是目前应用最为广泛的免疫学检测技术。）

免疫组化方法——可以对相应抗原或者抗体在组织细胞进行原位检测；

免疫细胞检测

人：外周血

动物：外周血、胸腺、脾脏

E花环：T淋巴细胞和绵羊红细胞结合

磁珠分选：微磁珠和抗原结合，与待测液中的特异性抗体结合，然后即可分开；

I型超敏反应的皮试、中和反应的皮试（抗毒素）