

麻醉免疫学

第一部分——基础免疫学

凯瑟琳·肯尼迪医生

注册麻醉医师，英国默西郡

图沙尔·迪克西医生

主任医师，英国国民医疗服务信托圣海伦斯诺斯利教学医院

艾玛·贾尔斯医生编辑

通讯邮箱：atotw@wfsahq.org



2015 年 12 月 22 日

问题

在本讲座开始之前，请尝试回答下面的问题。这些问题可以在文章的末尾找到答案与解析。

判断每个选项的对错：

1. 细胞介导的免疫系统：

- a. 可以引起自身免疫性疾病
- b. 参与激活外周淋巴细胞
- c. 引起浆细胞增殖
- d. 导致 IgA 合成增加
- e. 引起组胺大量释放

2. B 细胞：

- a. 因其在骨髓中发育成熟故命名为 B 细胞
- b. 表达与该细胞产生的免疫球蛋白形态相似的受体
- c. 引起 NK 细胞增加
- d. 只能被 T 细胞激活
- e. 可以产生不止一种抗体

3. 免疫球蛋白：

- a. 由 T 细胞分泌
- b. 在黏膜组织以 IgA 形式表达
- c. 由一条重链和两条轻链组成
- d. 抗原特异性依赖于轻链 e. IgG 与肥大细胞脱颗粒有关

Subscribe to ATOTW tutorials by visiting www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week

要点

- 固有免疫反应是非特异性免疫反应，主要通过吞噬作用和激活补体破坏病原体。
- 获得性免疫是针对某种病原体的特异性反应，主要由 T 细胞、B 细胞、免疫球蛋白和补体介导。
- T 细胞可以是 CD8 阳性 T 细胞或 CD4 阳性 T 细胞，前者是细胞毒性 T 细胞，后者是辅助 T 细胞。

引言

免疫是指对抗感染的能力，它依赖于高功能的免疫系统。作为麻醉医生，不管是在血管内置入设备、气管内插管还是给药，我们每天的临床实践都对免疫系统提出挑战。了解免疫学基础对于降低患者风险，阐明一些病人极易感染的原因十分重要。

本次辅导讲座的目标是介绍免疫反应的概况，第二次辅导将关注临床实践中的免疫学。

免疫反应大致分为两类：固有免疫和获得性免疫。

固有免疫系统作为机体的第一道防线由物理屏障和细胞防御组成。逃避过固有免疫系统的病原体随后遇到获得性免疫反应。获得性免疫系统是个体发育中产生的细胞反应和体液反应构成的特殊系统。

固有免疫

解剖屏障

屏障机制是负责防御病原体的第一道防线，其中皮肤是最重要的屏障¹。皮肤难以穿透具有绝佳的抗感染能力。这就解释了为什么像患有皮肤疾病或者烧伤这类皮肤屏障受损的患者局部和系统感染的发生率增加。

病原体还可以通过其他解剖部位进入机体。在呼吸道、胃肠道、尿道，其特殊的黏膜在对抗感染中起到重要屏障作用。但是，屏障机制并非只包括物理机制和化学机制，还有必要的免疫因素。免疫球蛋白 A（Immunoglobulin A, IgA）是由黏膜细胞分泌的抗体，可以在病原体入侵前中和病原体及其毒素使其失活。

细胞和蛋白

固有免疫系统的细胞和蛋白自出生起就提供了一道防线。与获得性免疫系统不同，固有免疫反应不会被之后入侵的病原体改变而且无“记忆”能力。如果解剖屏障破坏，病原体将可以进入下层组织。在组织水平，固有免疫系统提供非特异性防御，抑制微生物生长和继发感染。固有免疫系统通过细胞和补体蛋白反应对抗入侵。补体蛋白反应将在本次辅导的最后进行讨论。

细胞反应^{1, 2, 3}由白细胞介导，白细胞可以是粒细胞（中性粒细胞，嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞）或无颗粒白细胞（单核细胞和淋巴细胞）。固有免疫系统的目标是迅速破坏入侵病原体以阻止感染扩散。吞噬作用是细胞反应中的一种重要方式（图 1）。吞噬作用是细胞吞噬异物和杀灭微生物的过程。巨噬细胞和中性粒细胞是固有免疫系统中主要的吞噬细胞，其它类型的细胞也参与其中。

巨噬细胞是最主要的吞噬细胞，是由单核细胞发育成熟的两种细胞系中的一种。由单核细胞发育成熟的另一种细胞系是树突细胞。树突细胞的吞噬活性有限，但是通过作为抗原呈递细胞，它们在连接固有免疫和获得性免疫中发挥重要作用。它的重要作用将在本教程后面的部分讨论。

病原体必须先被标记为“异物”才能发生吞噬作用。标记通过巨噬细胞表面的特殊受体与微生物表达的“病原相关分子模式”相互作用实现。例如，巨噬细胞表达的 Toll 样受体（Toll-like receptor, TLR）识别格兰阴性菌的内毒素（lipopolysaccharide, LPS）。

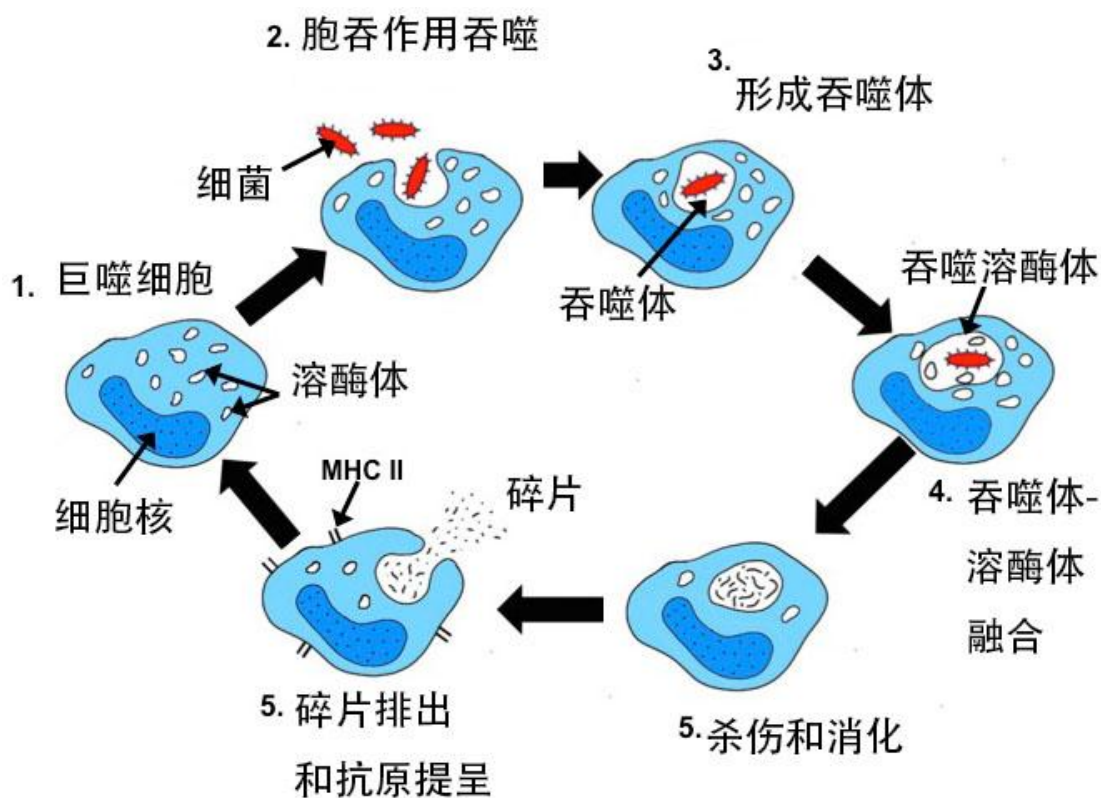


图 1: 微生物与巨噬细胞相互作用激活吞噬作用，吞噬小体与巨噬细胞溶酶体融合，溶酶体酸化并消化微生物。巨噬细胞表面呈现主要组织相容性复合体 II 类（major histocompatibility complex class II, MHC II）相关的微生物粒子，它可以激活其他免疫细胞。³

另一种吞噬细胞是多形核白细胞，即通常所说的中性粒细胞。在感染早期，巨噬细胞通过释放促炎细胞因子如白介素-1 β (IL-1 β)，白介素-6 (IL-6)，白介素-12 (IL-12) 和白介素-18 (IL-18) 招募中性粒细胞。这样可以通过增加组织吞噬细胞数目以帮助消灭病原体。除了上述细胞因子，巨噬细胞还可以释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)，前列腺素，白三烯，血小板活化因子。这些介质引起炎症反应时的改变，如血管通透性增加、凝血、疼痛。炎症反应时这些改变的目的是为了阻止感染通过血液扩散以及感染对远处免疫细胞的募集。

并非所有的入侵病原体都是细胞外的。病毒可以感染宿主细胞并逃避巨噬细胞的吞噬作用。固有免疫系统可以通过另一种细胞-NK 细胞抵抗细胞内的感染。NK 细胞被促炎细胞因子招募至感染部位并通过主要组织相容性复合体 1 (MHC1) 的改变或消失识别被感染的细胞 (图 2)。

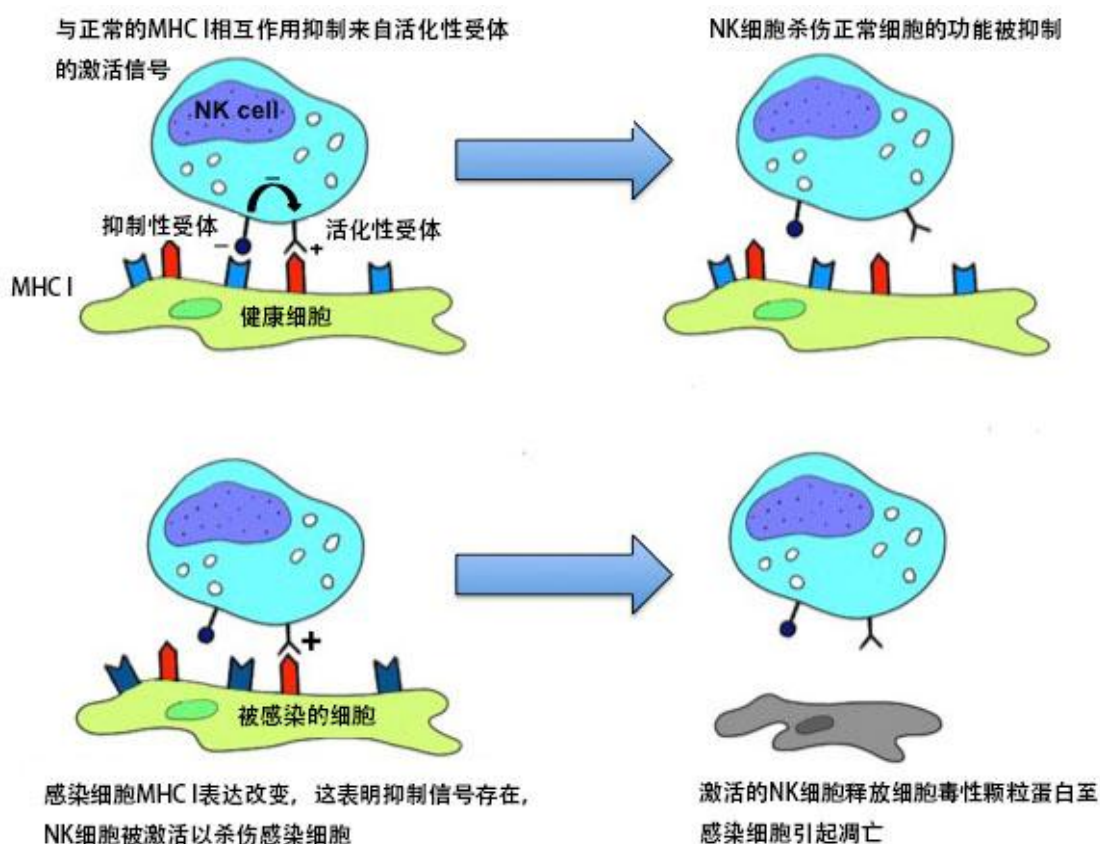


图 2: 健康细胞表达正常的 MHC 复合体，不激活 NK 细胞的杀伤功能。感染细胞 MHC 表达改变或异常并激活 NK 细胞的杀伤功能。¹

获得性免疫

获得性免疫是指免疫系统后天“习得”的对感染的反应。固有免疫并非总能单独控制感染，因此会与获得性免疫反应中高度特异性的细胞和蛋白联合作用以抵抗感染。

接触病原体后获得性免疫需要一段时间才能建立。但是，由于获得性免疫的记忆功能，再次感染同种病原体后可迅速引起获得性免疫反应。当我们接种疫苗时，利用的正是获得性免疫的这种功能。

获得性免疫系统大致分为 B-淋巴细胞（B-cells）介导的体液免疫和 T-淋巴细胞（T-cells）介导的细胞免疫。作为淋巴细胞，它们均由骨髓造血干细胞发育成熟而来，但是根据分化部位不同被分为 T 细胞和 B 细胞；T 细胞在胸腺发育，B 细胞在骨髓发育。

T 细胞和 B 细胞表达高度特异性的表面受体。哺乳动物基因组可以编码数百万种不同的 T 细胞和 B 细胞受体。在细胞发育过程中，它们具备了表达这些受体的能力并用以识别特异性抗原。更重要的是，任何对“自体”蛋白发生强烈反应的细胞会被消除，以防止对自身细胞的免疫攻击，在自身免疫性疾病中该过程可能受损。对非自身多肽反应强烈的细胞会暂时在脾脏、淋巴结、黏膜相关淋巴组织这些次级淋巴组织以非激活形式存在，直至在之后的感染中被激活。

T 细胞

T 细胞既可以防御细胞内病原体（如病毒）也可防御细胞外病原体（如微生物）。T 细胞表面受体（TCR）通过与外源性多肽结合可以识别 MHC。

MHC 复合物表达于所有哺乳动物细胞，但是具有个体特异性。MHC I 表达于所有有核细胞，而 MHC II 仅表达于免疫细胞，其中主要是抗原呈递细胞。根据 T 细胞抗原受体与 MHC I 或 MHC II 的相互作用可将 T 细胞主要分为 CD4+ T 细胞和 CD8+ T 细胞。未成熟 T 细胞同时表达 CD8 和 CD4 的共受体，并分别与 MHC I 和 MHC II 结合。T 细胞在胸腺发育后，暴露于 MHC I 类或 MHC II 类抗原肽。当 TCR 与 MHC I 高度特异结合时，胸腺细胞失去 CD4 受体而保留 CD8 受体。当 TCR 与 MHC II 特异结合时，则失去 CD8 受体保留 CD4 受体。初始 T 细胞在胸腺发育之后，T 细胞作为 CD8+ 或 CD4+ 细胞停留在次级淋巴细胞等待激活。

初始 T 细胞被激活发生于“抗原呈递”这一过程中。树突状细胞和巨噬细胞参与固有免疫，它们迁移到淋巴组织并将呈递 MHC 抗原，故被称为抗原呈递细胞（APC）。呈递的为 MHC I 类特异性抗原时 CD8+ 细胞被激活，而呈递的为 MHC II 类特异性抗原时 CD4+ 细胞被激活。CD8+ 细胞活化后形成细胞毒 T 细胞。由于 MHC I 表达于所有有核细胞，当细胞感

染病毒时，MHC 暴露外源多肽。该抗原特异性 CD8+T 细胞通过释放胞质小泡进入被感染细胞而将其杀死。胞质小泡内含有可引起程序性死亡（凋亡）的凋亡蛋白酶。

CD4+ T 细胞可分化为四种细胞：辅助性 T 细胞 1 (Th1)，辅助性 T 细胞 2 (Th2)，辅助性 T 细胞 17 (Th17)，或调节性 T 细胞。各亚型在炎症中的作用有所不同，其形成亦受 T 细胞呈递抗原的细胞因子环境影响。表 1 概述了 CD4+细胞各分化亚型。值得注意的是，在健康人体中各亚型之间的相互抑制作用有助于有效防御病原体。极化反应则可导致高敏反应，我们在第 2 讲中进行详述。

自然杀伤 T (NKT) 细胞是独立于 CD4+细胞分型外的另一种 T 细胞亚型。该细胞反应类似 Th2 细胞反应，但前者无需 MHC 即可识别外源性物质并释放 IL-4 和 IFN- γ 。NK 细胞参与固有反应，其与 NKT 细胞不同。

亚型	免疫反应中的作用	诱导 细胞因子	生成 细胞因子	细胞因子功能
Th1 细胞	控制细胞内感染	IFN- γ , IL-2	IL-2 IFN- γ TNF- β	T 细胞增殖 激活巨噬细胞, 抑制 Th2 细胞. 激活中性粒细胞
Th2 细胞	控制细胞外病原体, 包括寄生虫和蠕虫	IL-4	IL-4 IL-5 IL-13	激活 B 细胞, 促进 Ig E 生成 嗜酸性粒细胞生成 抑制 Th1 细胞和巨噬细胞.
Th17 细胞	在 Th1 和 Th2 活化前 参与早期适应性反应	IL-6	IL-17	促进炎症
调节性 T 细胞	抑制炎症反应和自身 免疫反应	TGF- β	TGF- β IL-10	抗炎 抑制巨噬细胞

表 1: CD4+ T 细胞亚分型^{1,2,4}
干扰素 (IFN), 肿瘤生长因子 (TGF), T 肿瘤坏死因子 (TNF).

B 细胞^{1,2,4}

B 细胞是参与人体体液免疫反应的免疫细胞，可产生免疫球蛋白（Ig）或抗体，从而防御细胞外病原侵害。

B 细胞表达高度特异的 B 细胞受体(BCR)，该受体只能特异性结合一种抗原。BCR 由 B 细胞活化后分泌的免疫球蛋白分子在膜上结合组成。BCR 与抗原相互作用，内吞所形成抗原抗体复合物，处理抗原并在细胞表面显露 MHC II 类抗原多肽。抗原显露过程中，B 细胞作为辅助 T 细胞的抗原呈递细胞也被其激活。之后 T 细胞释放细胞因子 IL-2, IL-4, IL-10 和 IL-13，从而诱导 B 细胞活化。罕见情况下，某些 B 细胞可在无 T 细胞辅助的情况下活化。这种情况仅出现在某些独特性抗原直接通过作用于 BCR 从而激活细胞信号通路时。

B 细胞活化后，增殖并分化形成大量相同的浆细胞或记忆细胞，这一过程称为克隆增殖。浆细胞可分泌免疫球蛋白，记忆细胞则进入休息状态，这些细胞今后将参与对特异性病原体感染的快速强烈反应。

免疫球蛋白 Immunoglobulin^{1,2,4}

免疫球蛋白是两条相同重链和两条相同轻链组成的蛋白复合物。在分子氨基末端存在一个抗原特异性结合区域。该区域产生重链和轻链多样性，与不同抗原特异性结合，故被称为抗体可变区。多肽的羧基末端为恒定区，参与和中性粒细胞、巨噬细胞和肥大细胞上的抗体受体间相互作用，另外还可诱导补体级联反应的启动。

根据重链的不同免疫球蛋白分子可分为 5 类 (表 2)。

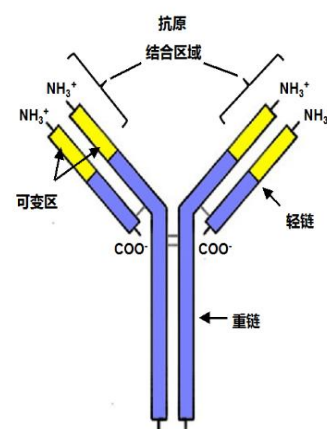


图 3: 免疫球蛋白结构⁵

免疫球蛋白分类	重链	功能
IgA	α	由黏膜淋巴组织分泌，在粘膜水平参与防御免疫。可分泌至初乳，从而赋予喂养新生儿的乳汁部分免疫活性
IgD	δ	由未成熟 B 细胞分泌，但功能尚不明
IgE	ϵ	与肥大细胞和嗜酸性粒细胞上的受体结合，介导组胺等免疫介质的释放。在寄生虫感染和 I 型超敏反应中发挥重要作用
IgG	γ	血清中主要的免疫球蛋白。与中性粒细胞和巨噬细胞上的受体作用介导吞噬作用，从而在感染的再次免疫应答反应中发挥重要作用。唯一可以透过胎盘屏障的免疫球蛋白，因此可为新生儿提供被动免疫能力。

IgM

μ

为五聚体结构，是早期获得性免疫反应中最早分泌的免疫球蛋白

Table 2: 免疫球蛋白分类⁴

如表 2 所示，免疫球蛋白在防御细胞内和细胞外感染时具有多元功能。在肥大细胞，嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞激活中 IgE 的作用不可忽视。IgE 由活化的 B 细胞分泌。尽管 IgE 是含量最少的免疫球蛋白，但它在抵抗寄生虫感染中具有关键作用。肥大细胞，嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞属于粒细胞，存在包括组胺、白三烯和 TNF 等免疫介质的胞质颗粒。这些细胞表达特异性结合 IgE 的 Fc 受体(FcR)。当 IgE: FcR 复合体与抗原交叉结合时，细胞脱颗粒产生炎症反应并参与杀灭寄生虫。另外，这一过程也参与过敏与超敏反应。我们将在第 2 讲中深入探讨。

尽管在有效的固有免疫反应中细胞免疫反应的作用很关键，另一种蛋白依赖机制即补体系统的作用同样必不可少。

补体反应^{1,2,4}

肝脏可产生一系列参与固有及获得性免疫的补体蛋白。微生物入侵引发一系列事件，即补体级联反应。补体系统主要通过调理作用和补体级联反应两条途径来杀灭微生物。

补体蛋白标记外源性致病原称为调理作用。补体蛋白与致病原结合后，与巨噬细胞上的特异性补体受体发生反应并诱导吞噬作用。补体蛋白的结合还可以引起补体级联反应的激活。此过程是更复杂的蛋白激活过程，可以通过形成膜攻击复合物直接导致微生物死亡。该复合物可有效地通过“钻孔”破坏细胞壁并杀死微生物。

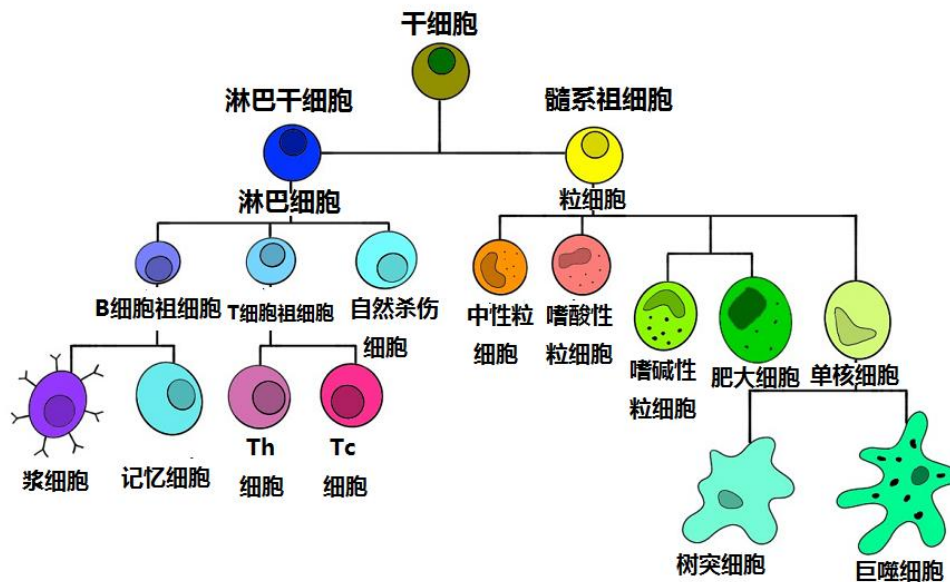
补体级联反应的激活主要有三条途径：经典途径、凝集素途径以及替代激活途径。每条途径初始时都有不同的补体蛋白参与，但最终都会导致补体蛋白 C3 水解为 C3a 和 C3b。C3a 为炎症细胞因子，而 C3b 起调理素或启动膜攻击途径的作用。

补体级联反应的具体阶段比较复杂，不在本讲义探讨的范围之内，然而有三个蛋白片段值得关注。补体蛋白 C3a、C4a 以及 C5a 为强效炎性细胞因子，可引起平滑肌收缩，血管通透性改变以及肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒。这些蛋白由于不需 IgE 参与即可引起过敏症状，因此被称为过敏毒素。过敏反应会在第 2 讲中进行更详细的阐述。

总结

免疫系统是一系列细胞和蛋白参与的防御感染的复杂网络。固有免疫反应主要由吞噬细胞和补体蛋白参与，而获得性免疫反应主要由 T 细胞和 B 细胞介导的更特异性的细胞和体

图 4: 免疫系统细胞³



液免疫反应参与。上述两种反应密切相关，在抵抗外来微生物入侵中协同发挥作用。

多项选择题答案

1.

- a) 正确：细胞免疫系统缺陷可以引起机体自身细胞破坏，从而引起一些自身免疫性疾病。
- b) 正确：B 淋巴细胞在骨髓中激活，而 T 细胞在胸腺中激活。
- c) 错误：浆细胞是体液免疫的重要组成部分，而非细胞免疫。
- d) 错误：免疫球蛋白不参与细胞免疫反应。IgA 是粘膜免疫球蛋白。
- e) 错误：肥大细胞被 IgE 激活后产生组胺，不属于细胞免疫。

2.

- a) 正确：B 细胞是因其在骨髓成熟命名。T 细胞在胸腺成熟。
- b) 正确：B 细胞表面细胞受体结构与其产生的免疫球蛋白类似。这保证了免疫球蛋白会与 B 细胞识别的相同抗原结合。
- c) 错误：NK 细胞是固有免疫的一部分，不属于体液免疫反应。

- d) 错误: B 细胞主要由 T 细胞激活. 少数情况下某些抗原可直接激活 B 细胞。
e) 错误: 每个 B 细胞只能产生一种抗体。

3.

- a) 错误: 浆细胞属于 B 细胞, 可产生免疫球蛋白。
b) 正确: IgA 是存在于粘膜中的一种免疫球蛋白。
c) 错误: 每个免疫球蛋白都由两条重链和两条轻链组成。
d) 错误: 抗原特异性由重链和轻链的可变区决定。
e) 错误: IgE 可引起肥大细胞脱颗粒。

北京协和医院

翻译: 刘真 审校: 赵晶

参考文献

- 1) Murphy K, Travers P, Walport M; *Immunobiology*, 7th Ed. New York, Garland Science, 2008.
- 2) Todd I, Spickett G; *Lecture Notes Immunology*, 6th Ed. Oxford, Wiley-Blackwell, 2010
- 3) Todar, P. (2012). *Immune Defense against Bacterial Pathogens: Innate Immunity*. Available: <http://textbookofbacteriology.net/innate.html> Last accessed 2nd July 2015.
- 4) Male, D; *Immunology An Illustrated Outline*, 3rd Ed. London, Mosby-Wolfe, 1998.
- 5) Biochemistry Department, University of Otago. (1999). *Biochemistry 111*. Available: <http://biocadmin.otago.ac.nz/fmi/xsl/bioc/learnbitslecture.xsl?-db=BIOCweb.fp7&-lay=Lectures&-recid=3970&-find> Last accessed 2nd July 2015.



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>