

生命科学导论

——健康与疾病

第三章 人体健康与疾病



Associate Prof. Chen Yongyan

Contact E mail: yychen08@ustc.edu.cn

*Institute of Immunology,
School of Life Sciences, USTC*

《生命科学导论—健康与疾病》教学计划

第三章 人体健康与疾病

06 健康与疾病的概念

07 人体免疫防御体系

08 免疫应答

09 主要致病微生物及感染性疾病

10 自身免疫性疾病

11 炎症

12 肿瘤

13 基因与健康

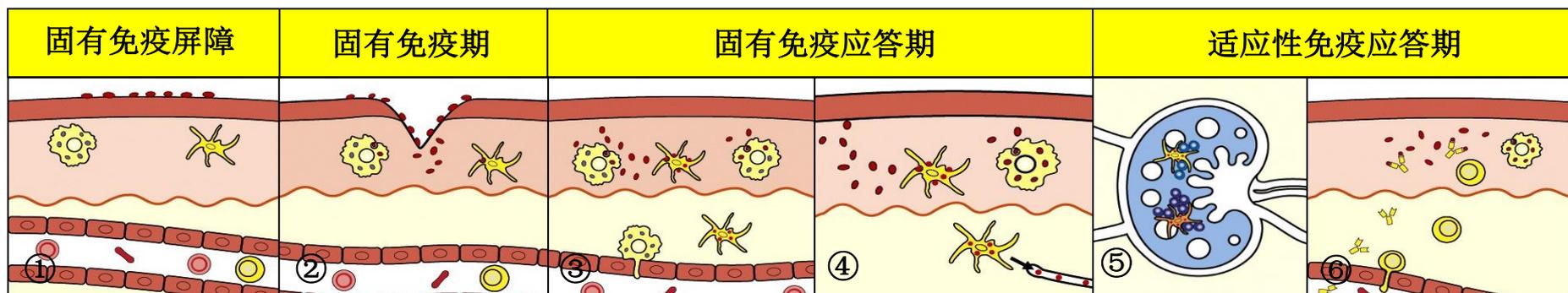
08 免疫应答

1. 免疫应答的一般过程

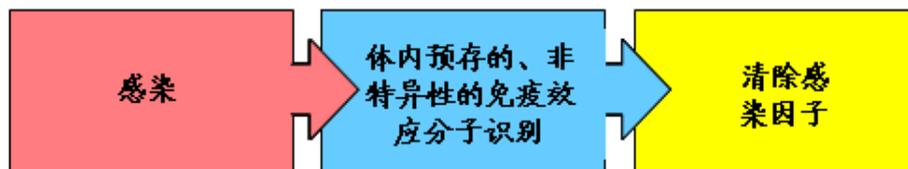
2. 免疫病理：

- ◆超敏反应：战争对平民的损伤（过强）
- ◆免疫缺陷：丧失战斗力（无效）
- ◆移植排斥：秀才遇上兵（不遵守原则）

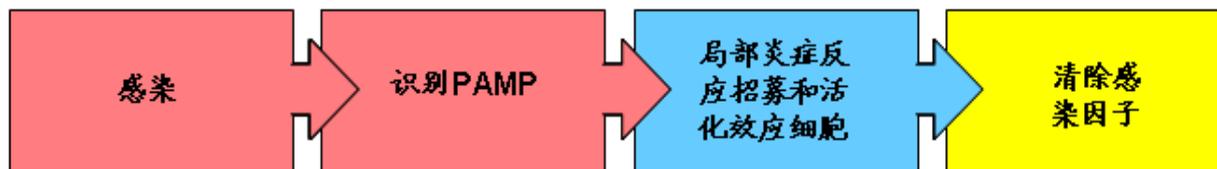
免疫的过程——三道防线



固有免疫期
(速发期0-4小时)



固有免疫应答期
(早期4-96小时)



适应性免疫应答期
(晚期 >96小时)



免疫应答：免疫细胞和分子针对外源生物性物质所产生的反应。

自我-非我识别理论

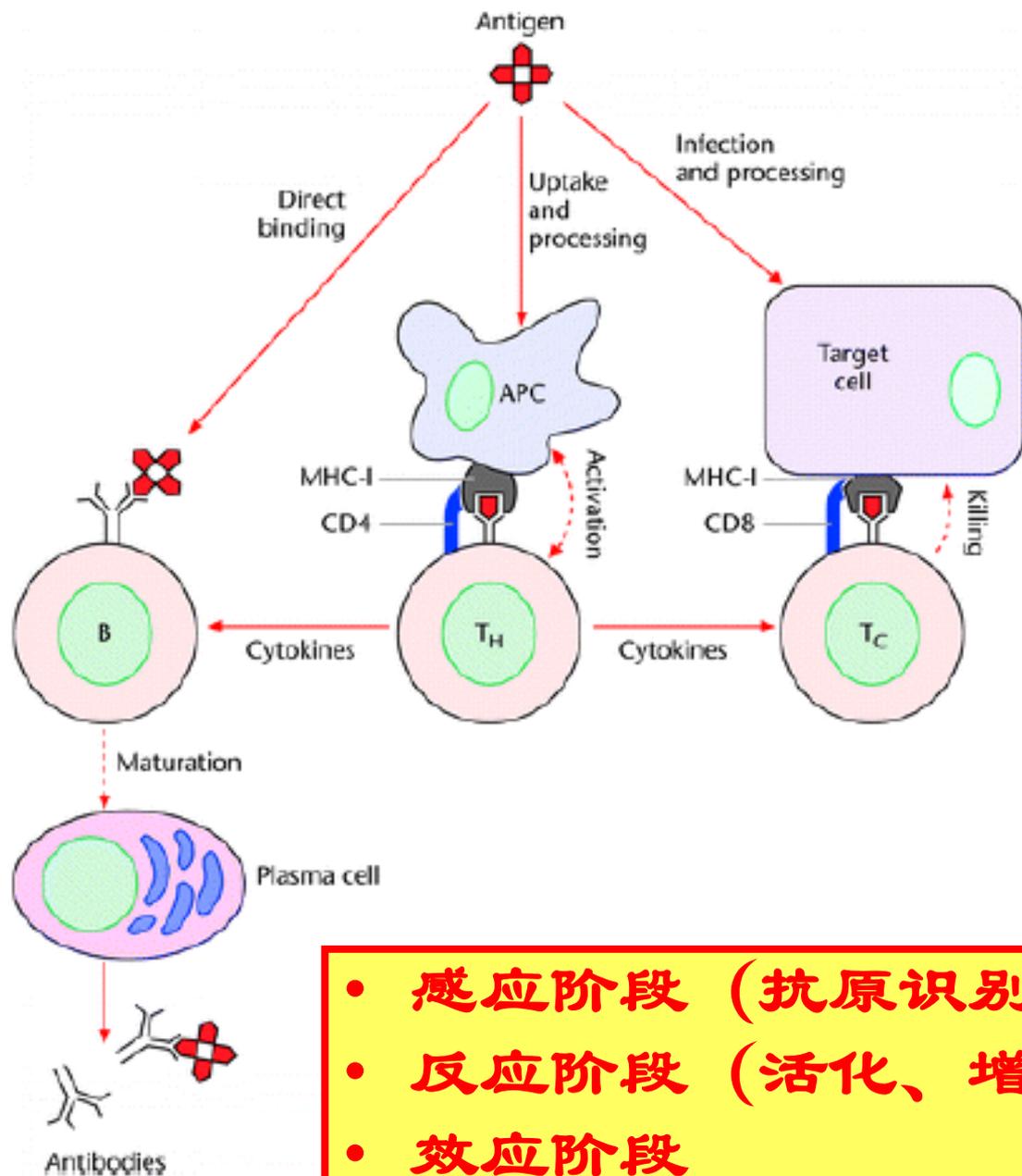
机体固有免疫细胞成分是一套遗传学上编码的，可从进化的角度上来识别非己物质的系统，机体通过**模式识别受体**对**病原体（或某些内源性成分）相关分子模式**的识别介导固有免疫应答，可辨别“感染性的非己”和“非感染性的自己”，是机体防御机制的始动环节，继而向特异性免疫细胞提供双信号并使之激活，启动适应性免疫应答。

危险模式理论

认为免疫系统识别的不是自我和非我，启动机体免疫应答的关键因素是机体细胞受损后产生的“**危险信号**”。

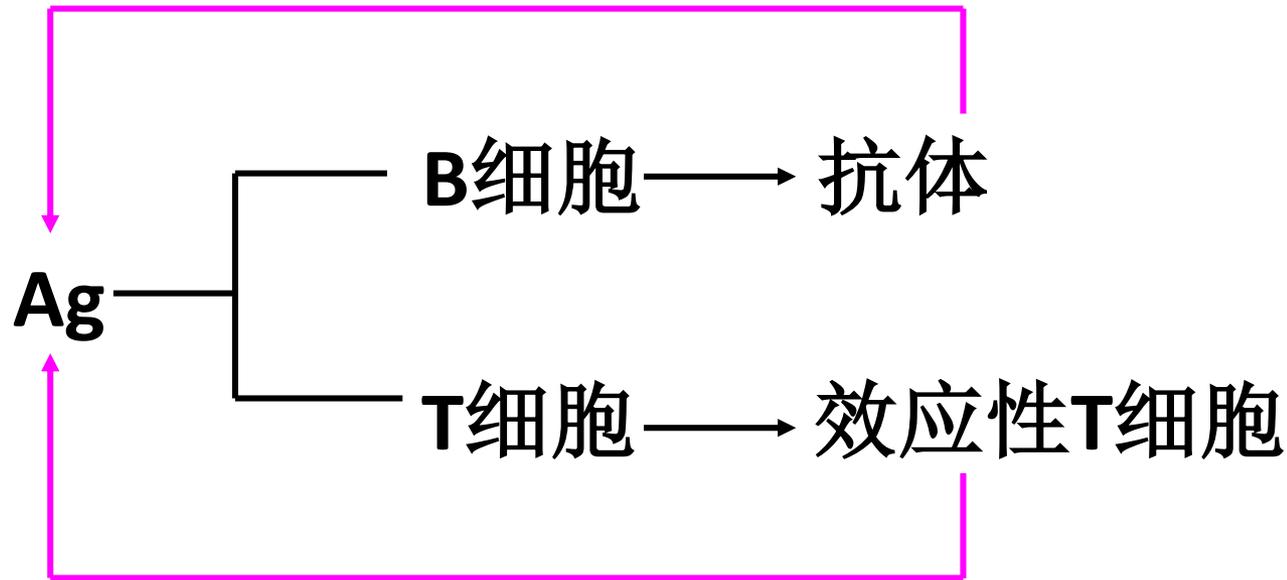
不论机体自身或外界因素发生任何改变，免疫系统只在意对机体是否构成危害，只要出现供机体识别的危险信号就可以诱发效应细胞的活化。

适应性免疫应答的过程



- 感应阶段 (抗原识别阶段)
- 反应阶段 (活化、增殖和分化阶段)
- 效应阶段

抗原：能够通过 TCR 或者 BCR 特异结合而激活 T 或者 B 淋巴细胞、诱导正性或负性免疫应答的物质。



抗原表位 (epitope) :
抗原决定簇 (Antigen Determinant, AD)
抗原分子中决定抗原特异性的特殊化学集团

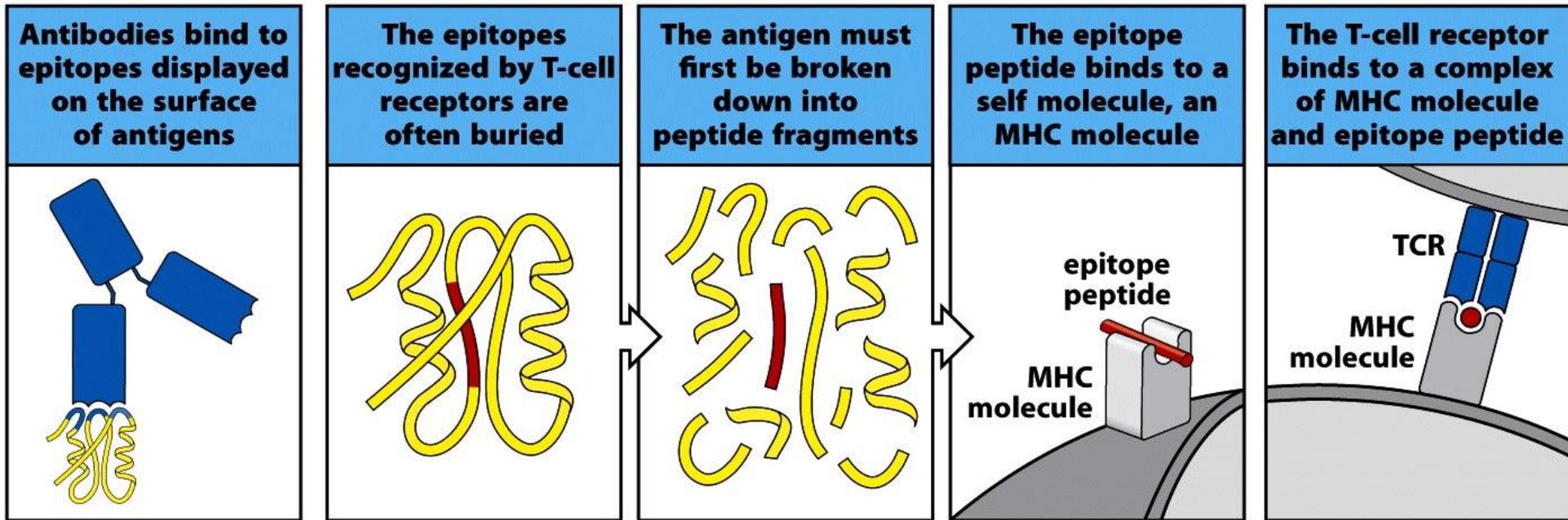
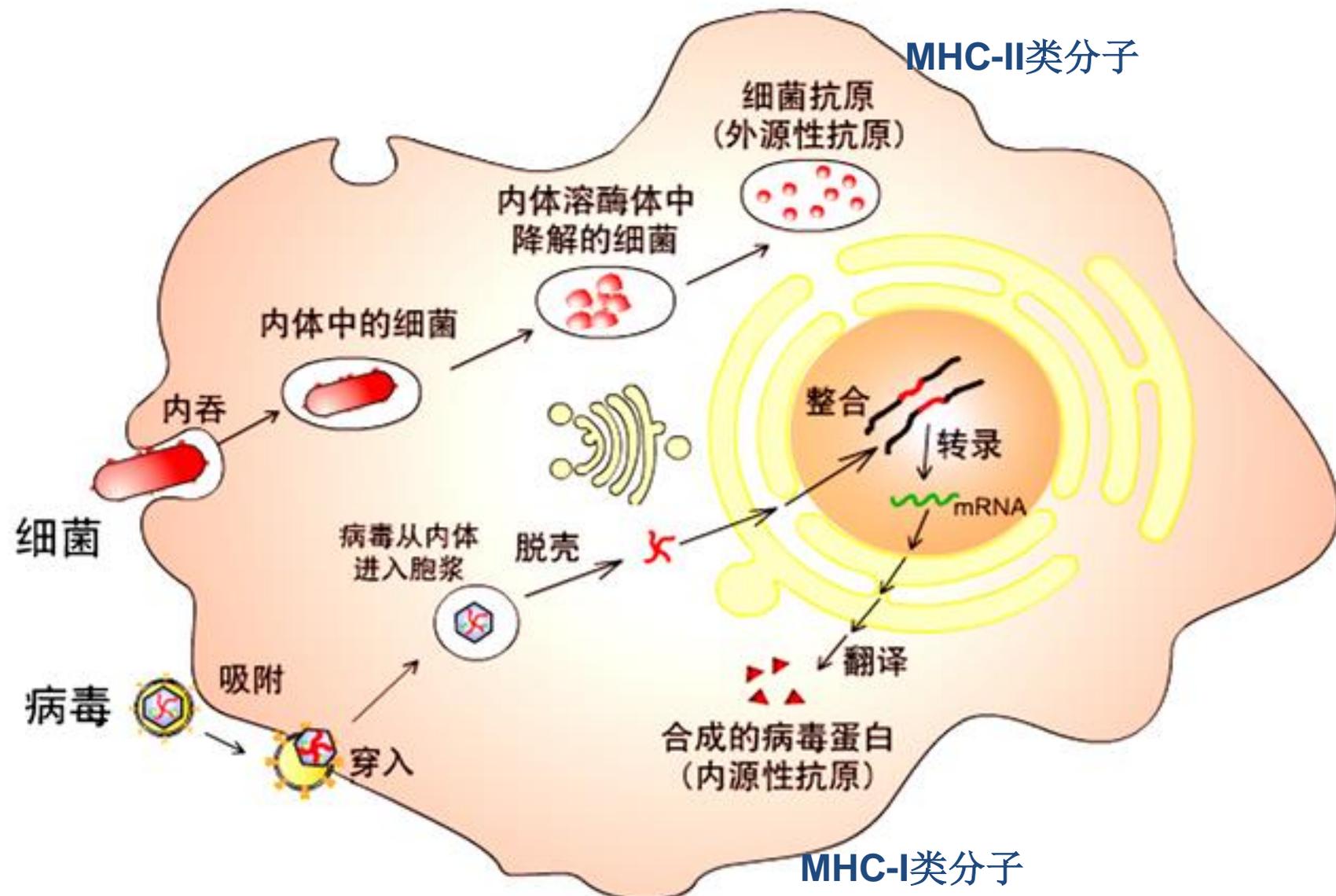
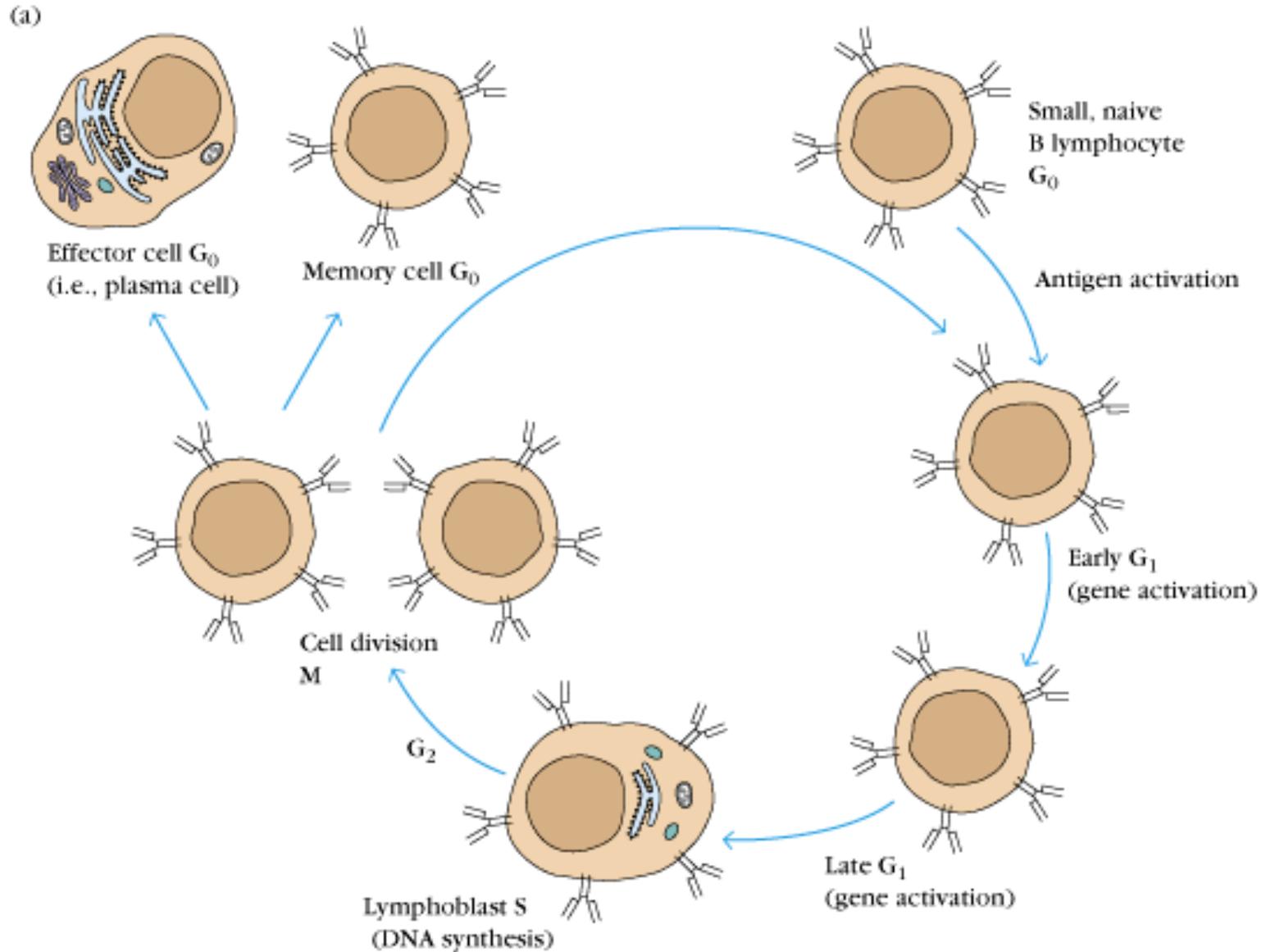


Figure 1-16 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

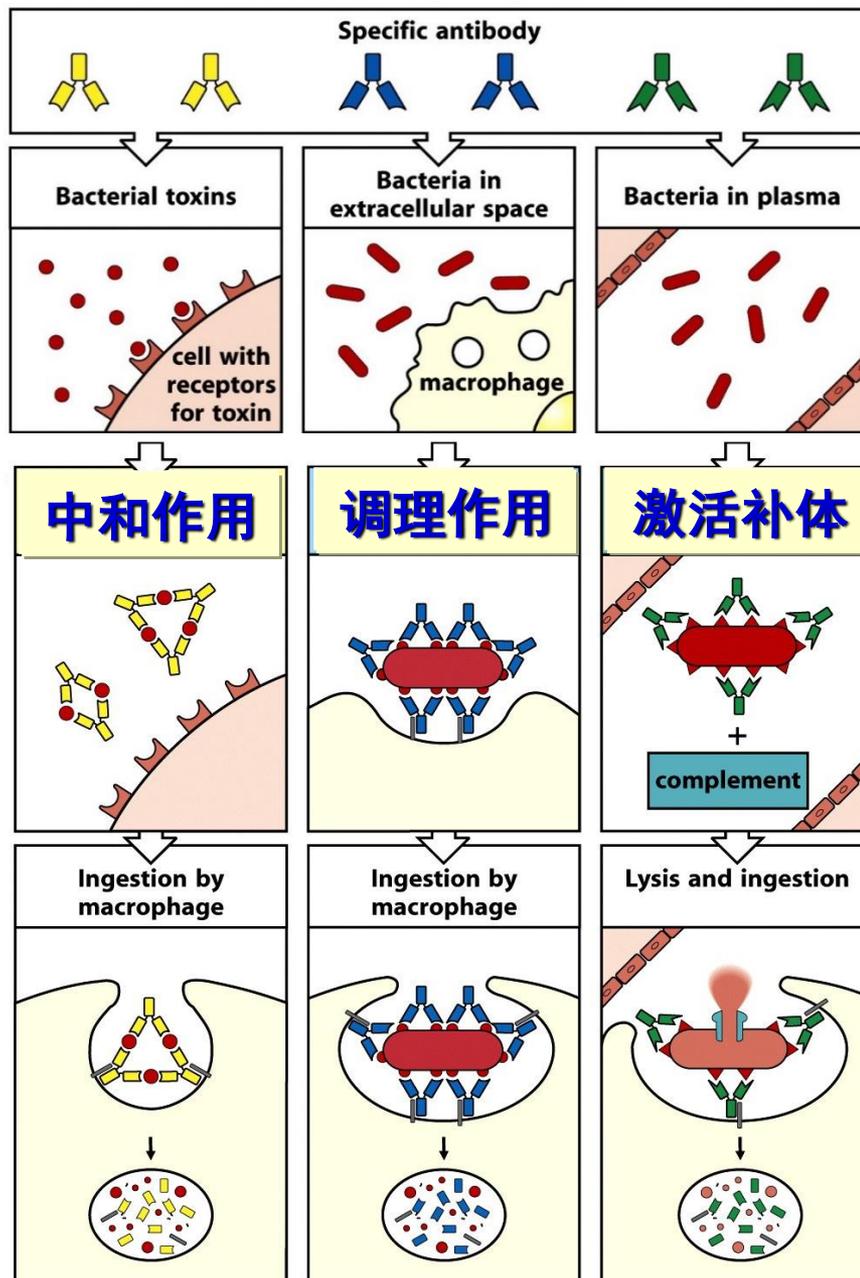
外源性抗原和内源性抗原的产生



B细胞的增殖



体液免疫应答的生物学效应



抗感染：如HBV疫苗的应用、抗体治疗等

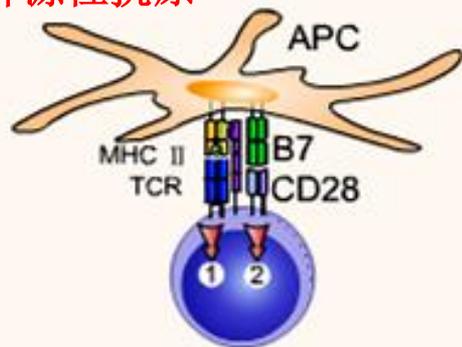
抗肿瘤：抗体治疗、瘤苗

免疫损伤：介导迟发型超敏反应、参与某些自身免疫性疾病的病理过程。

识别阶段

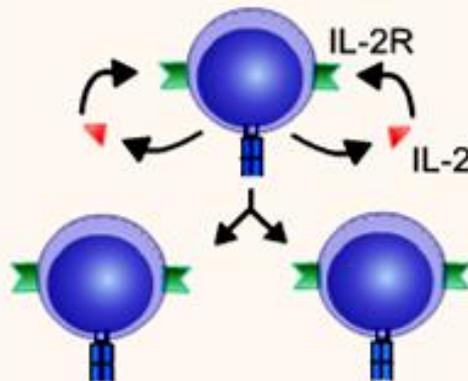
CD4⁺T细胞识别抗原

外源性抗原



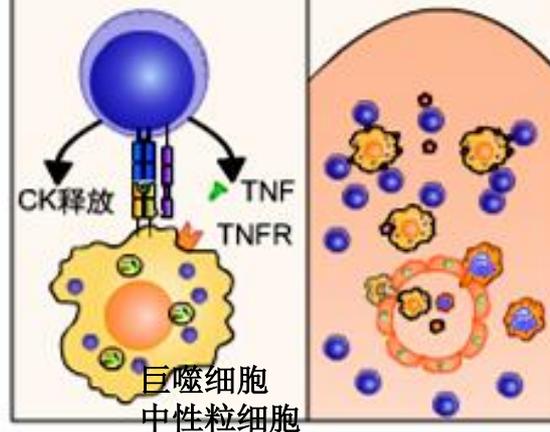
活化、增殖、分化阶段

CD4⁺T活化、增殖、分化



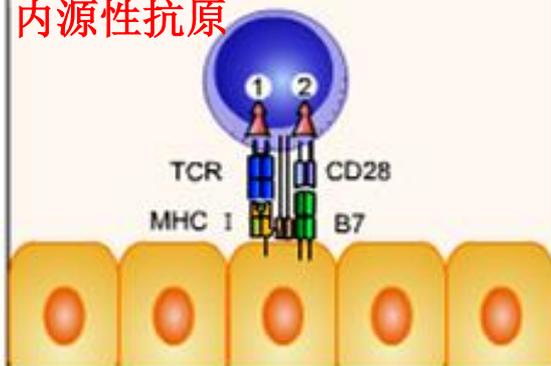
效应阶段

效应Th1释放CKs介导DTH

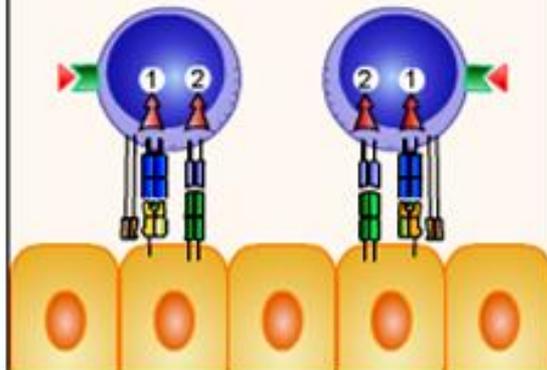


CD8⁺T细胞识别抗原

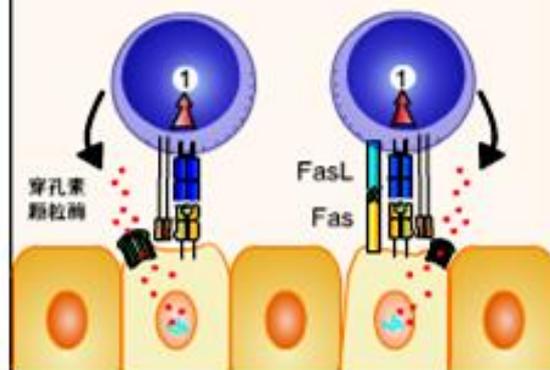
内源性抗原



CD8⁺T活化、增殖、分化

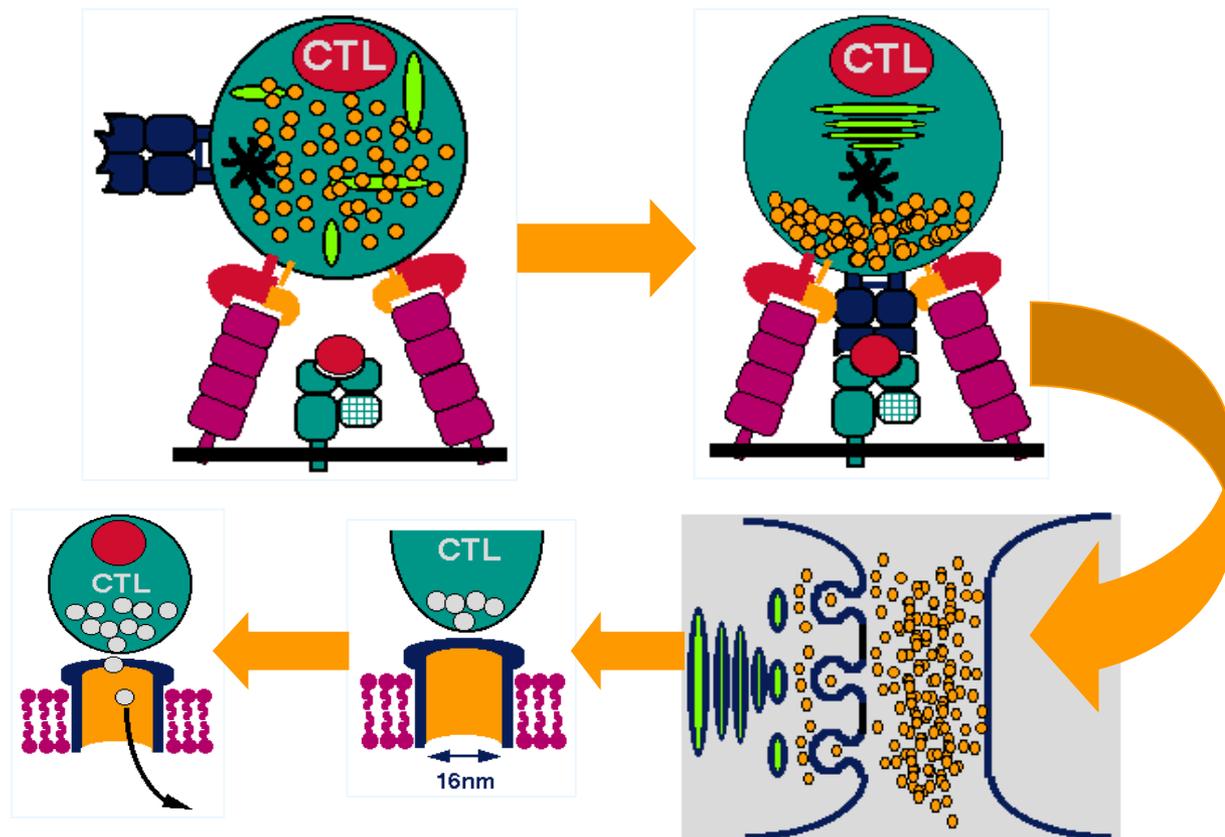


效应CTL杀伤靶细胞



细胞免疫应答的基本过程

CTL释放穿孔素和颗粒酶诱导靶细胞坏死/凋亡



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1996
"for their discoveries concerning the specificity of
the cell-mediated immune defense"



Peter C. Doherty
Australia
St. Jude Children's Research
Hospital
Memphis, TN, USA
b. 1940

Rolf M. Zinkernagel
Switzerland
University of Zurich, Institute
of Experimental Immunology
Zurich, Switzerland
b. 1944



Zinkernagel-Doherty Phenomenon (1974)

CTL from CBA(H-2^k):

kill target cells (H-2^k) with bovine vaccine virus

don't kill target cells (H-2^b) with bovine vaccine virus

The Zinkernagel & Doherty experiment showed that CTL killing is not only antigen specific, it is specific for the MHC haplotype of the individual.

Later experiments mapped killing into MHC class I and TH activity into MHC class II.

细胞免疫应答的生物学效应

- 1、抗感染：**主要针对胞内寄生的病原体（胞内寄生菌、病毒、真菌及某些寄生虫）发挥抗感染作用。
- 2、抗肿瘤：**
 - (1) CTL特异性杀伤肿瘤细胞；**
 - (2) 某些细胞因子（TNF、IFN、LT）等直接或间接的杀伤肿瘤细胞。**
- 3、免疫损伤：**介导迟发型超敏反应、移植排斥反应、参与某些自身免疫性疾病的病理过程。

机体针对病毒的“防御战”

抑制病毒在宿主体内的复制与繁殖（IFN/TNF等细胞因子）

杀伤被病毒感染的宿主细胞（NK、CTL细胞）

阻断病毒感染细胞的能力（中和、调理、ADCC）（抗体）

一般情况下，急性病毒感染在2周后被彻底清除

病毒的免疫逃逸机制

利用宿主体内的“免疫豁免”部位

病毒基因的限制性表达

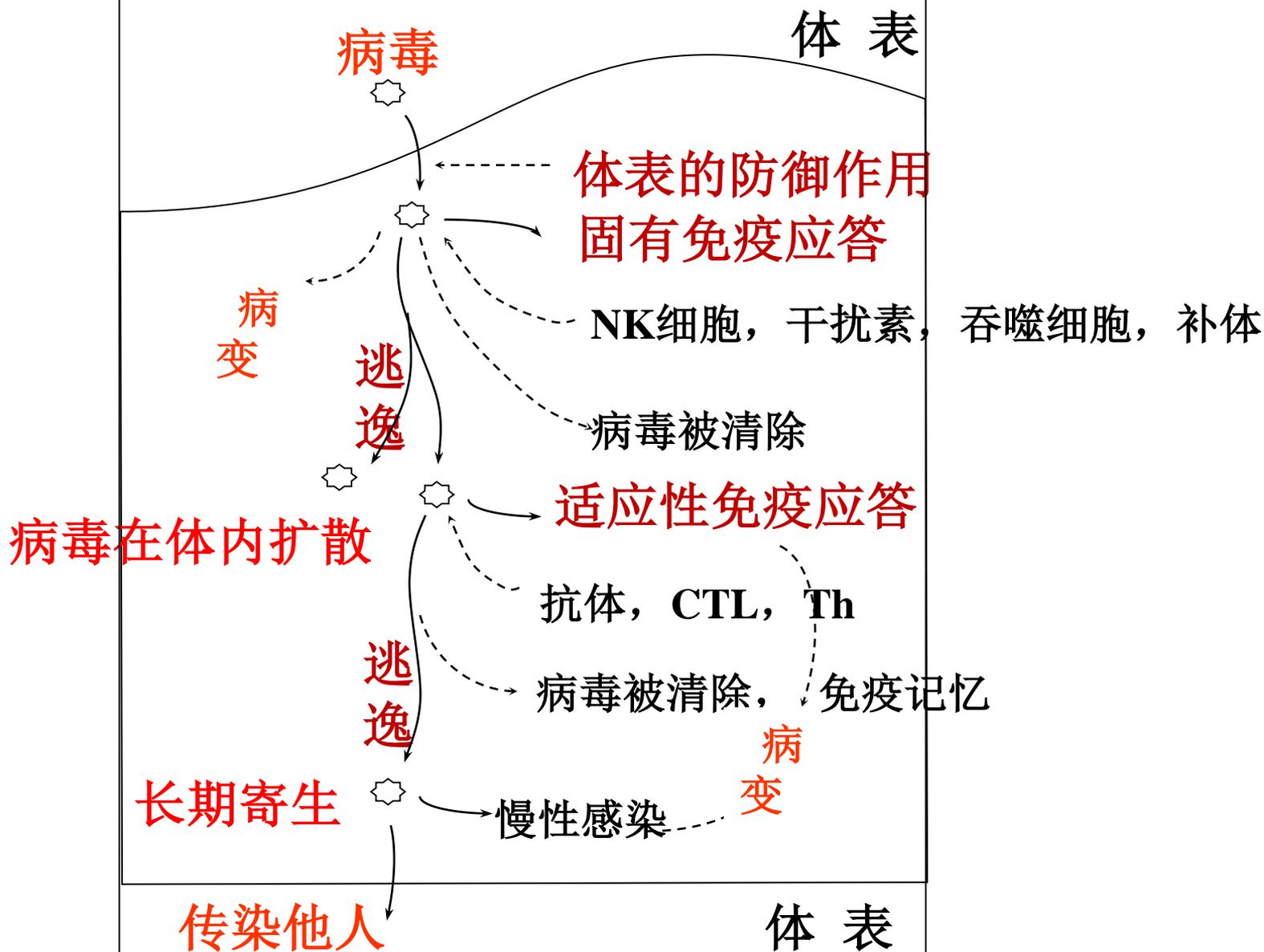
病毒抗原的变异

干扰宿主细胞的抗原提呈

干扰细胞因子的功能

杀伤淋巴细胞

病毒感染与免疫应答



机体针对细菌的“防御战”

补体系统：裂解细菌、激活肥大细胞、趋化巨噬细胞

吞噬细胞：吞噬消化细菌

适应性免疫应答：抗体中和毒素、免疫调理（胞外菌）；

Th1型免疫应答、CTL应答（胞内菌）

一般情况下，胞外寄生菌感染一旦被吞噬细胞捕获将被消灭；胞内菌不易被清除

细菌免疫逃逸机制

分子模拟：导致自身免疫病

表面荚膜：抑制吞噬细胞的吞噬和补体损伤

胞内寄生：躲避抗体和补体；抑制吞噬细胞的杀伤和消化

表面抗原的变异

破坏抗体：链球菌**Protein A**与**IgG**和**IgA**分子的**Fc**段结合；
释放大量的可溶性抗原；产生能够降解抗体分子（尤其是**IgA**）的蛋白酶

干扰免疫调节：改变免疫应答类型

08 免疫应答

1. 免疫应答的一般过程

2. 免疫病理：

- ◆超敏反应：战争对平民的损伤（过强）
- ◆免疫缺陷：丧失战斗力（无效）
- ◆移植排斥：秀才遇上兵（不遵守原则）

超敏反应的概念和分型



变应原

其实质是一种病理的免疫应答。

超敏反应
性疾病

I 型超敏反应



过敏反应

II 型超敏反应



细胞溶解型或细胞毒型

III 型超敏反应



免疫复合物型或血管炎型

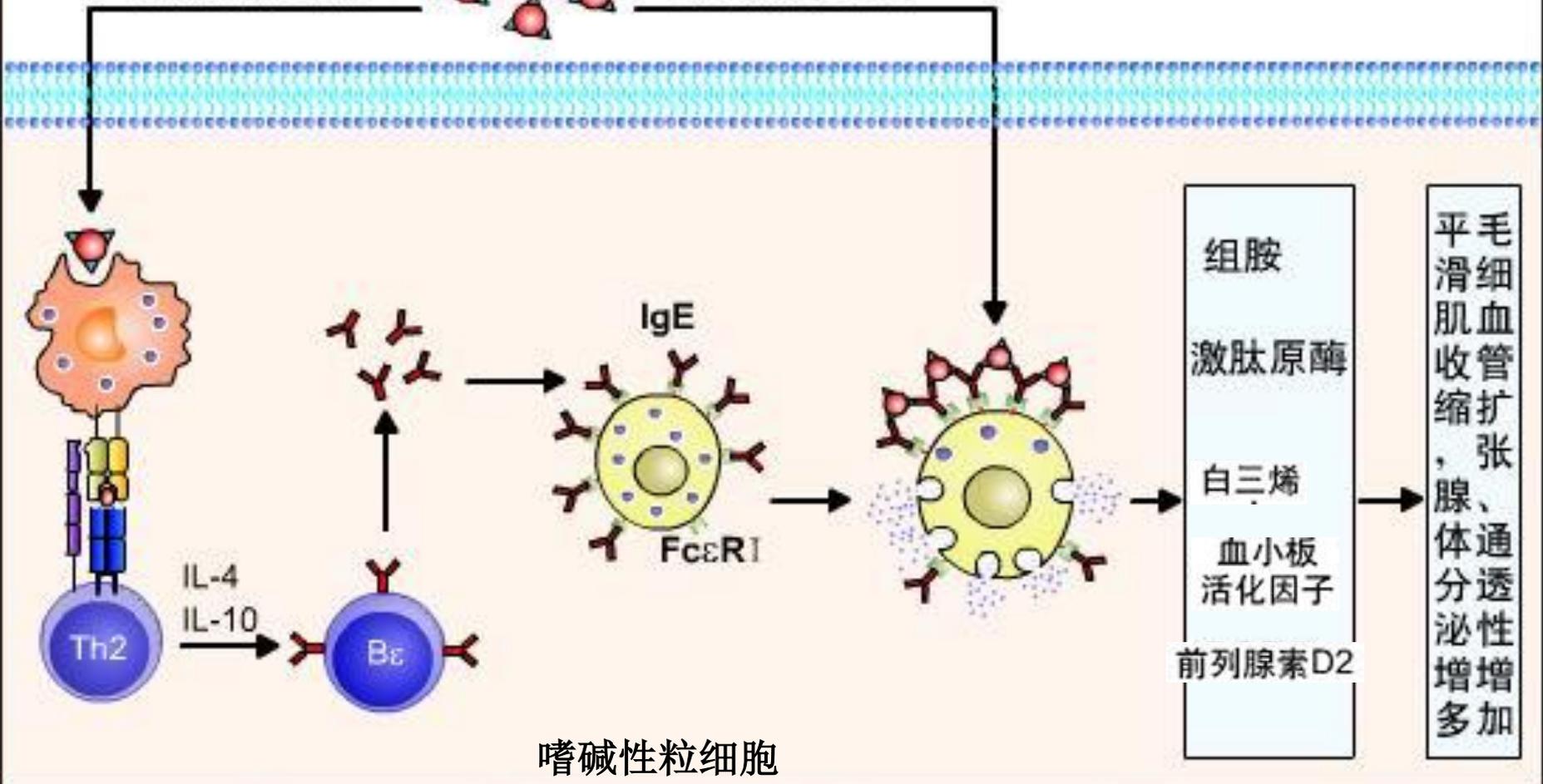
IV 型超敏反应



迟发型超敏反应

初次接触变应原

再次接触变应原



嗜碱性粒细胞

抗原提呈

IgE产生

肥大细胞致敏

肥大细胞活化

炎症介质

效应

I 型超敏反应的发生过程示意图



花粉症、支气管哮喘、 特应性皮炎、食物过敏

接触食物、药物、花粉或寄生虫后出现，主要表现为荨麻疹



过敏性鼻炎或支气管哮喘：

吸入花粉、尘螨、真菌孢子、动物皮屑

I型超敏反应的特点：

- 特异性IgE介导的
- 出现快，消退也快（**速发型**）
- 出现功能紊乱性疾病，不出现严重组织细胞损伤
- 有明显个体差异和遗传背景

I型超敏反应的防治原则

1. 查明变应原，避免接触

询问病史

变应原皮试

2. 脱敏治疗

3. 药物治疗

- 抑制免疫功能的药物
- 抑制生物活性介质释放的药物
- 生物活性介质拮抗
- 改善效应器反应性的药物

异种免疫血清脱敏疗法 逐渐消耗了致敏靶细胞

微量，短间隔，多次注射
(20~30分钟)

原理：微量变应原进入机体与致敏靶细胞上的IgE结合**释放少量的生物活性物质**，不足以引起明显的临床症状，经多次注射逐渐消耗了致敏靶细胞，使机体处**暂时的脱敏状态**。

应用：外毒素所致疾病危及生命又对抗毒素血清过敏者。

特异性变应原脱敏疗法 改变应答场所，诱导IgG产生

微量，长间隔、逐渐增量、反复多次，皮下注射

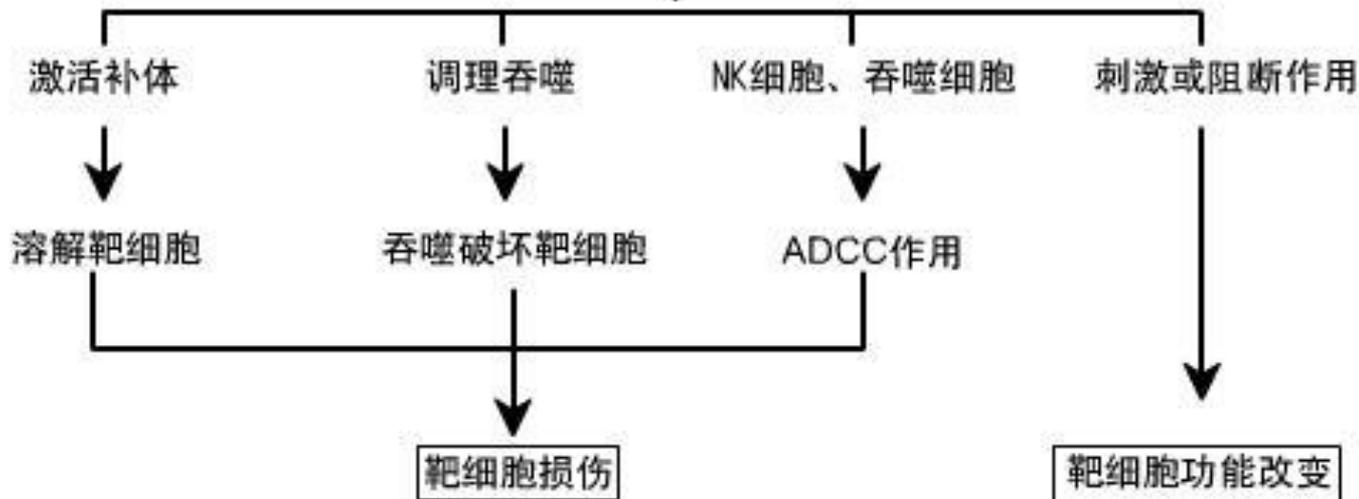
原理：诱导机体产生IgG抗体，阻止变应原与IgE结合。诱导免疫抑制细胞(Treg)的产生。

应用：已查明且难以避免接触的环境中抗原如尘土、花粉、螨虫、霉菌类等的病人。

细胞表面固有抗原或吸附于
细胞表面的抗原、半抗原

+

相应抗体 (IgG、IgM)



靶细胞：
正常组织
细胞、改
变的自身
组织细胞
和被抗原
或抗原表
位结合修
饰的自身
组织细胞

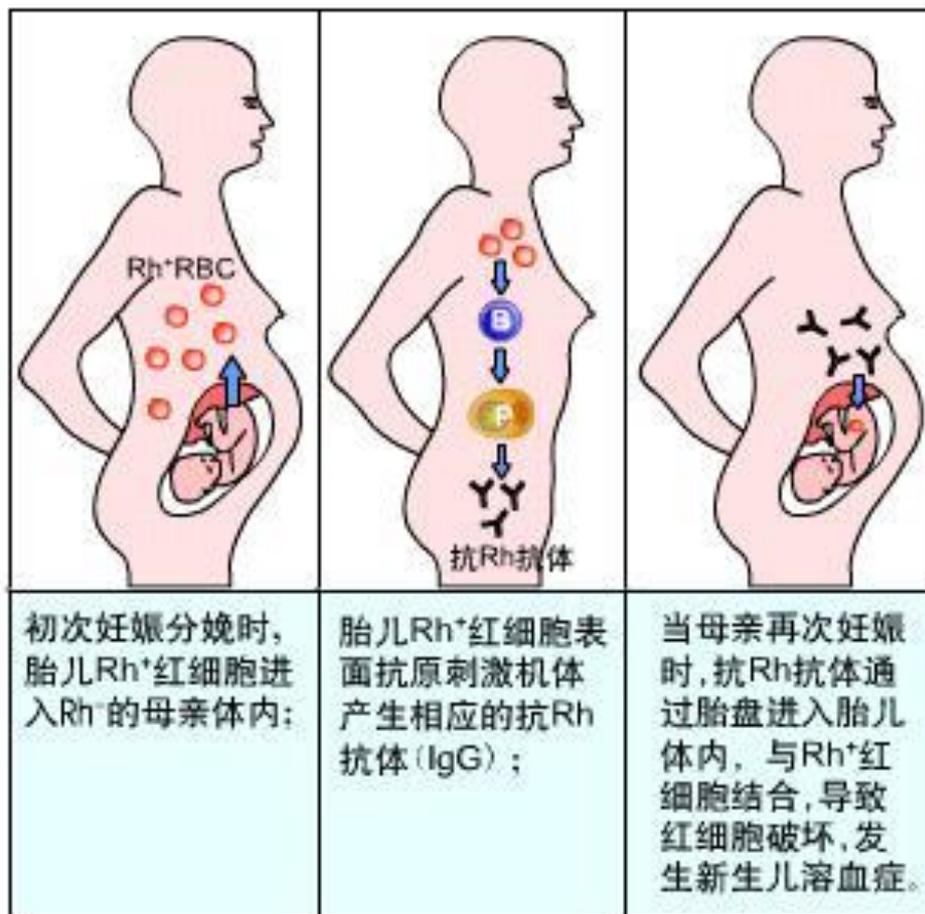
II型超敏反应的发生机制



药物过敏性血细胞减少症；新生儿溶血症；输血反应；

靶细胞表面抗原：血细胞表面的**同种异型抗原**、外源性抗原与正常组织间具有的**共同抗原**、**改变的自身抗原**、结合在细胞表面的**抗原表位**或**抗原抗体复合物**

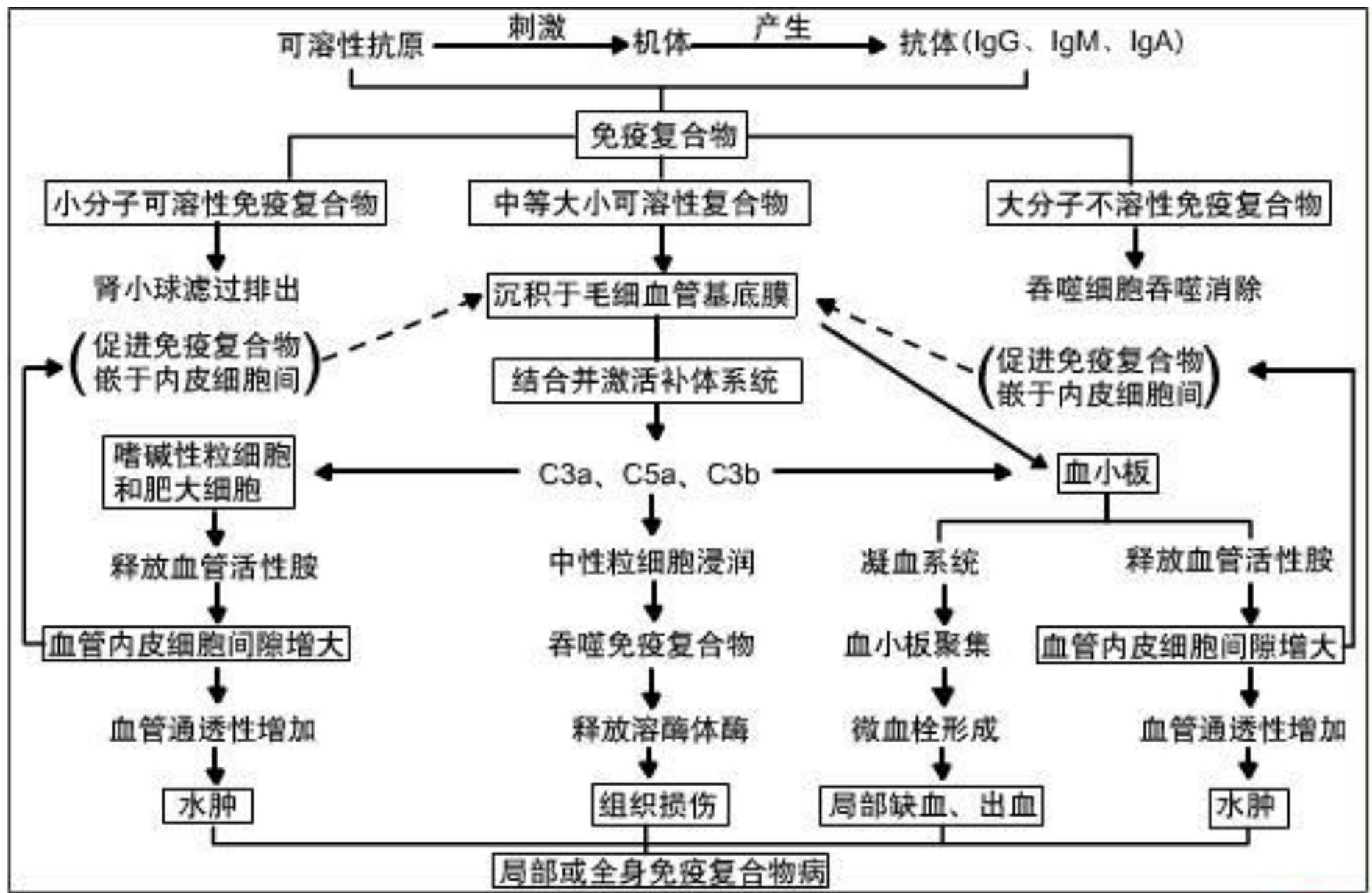
母子Rh血型不符



新生儿溶血症

II型超敏反应的特点

- 多数有个体差异（输血反应除外）
- 抗体IgG、IgM，补体、吞噬细胞、NK细胞参与反应，结果使靶细胞溶解
- 细胞性抗原引起



III型超敏反应的发生机制



1. 局部免疫复合物病:

Arthus反应

实验性局部变态反应: 给家兔或豚鼠皮下反复注射马血清后，注射部位可出现细胞浸润。若再次注射，局部则发生水肿、出血、坏死等剧烈炎症反应。



类Arthus反应

临床上给病人多次注射胰岛素、生长激素、狂犬疫苗及类毒素等药物时，可出现类似反应。

2. 全身免疫复合物病：血清病

初次大量注射抗毒素（如TAT）后，经过7~14天，可出现局部红肿、皮疹、关节肿痛、淋巴结肿大、发热及蛋白尿等。

原因：体内产生的抗异种动物血清抗体与残余的动物血清相结合形成IC，引起全身疾病。

3. 全身免疫复合物病：链球菌感染后肾小球肾炎

链球菌感染后的2~3周，由链球菌M蛋白与相应抗体形成IC，沉积于肾小球基底膜所致。

葡萄球菌、肺炎球菌、某些病毒或疟原虫等的感染也可引起类似的肾小球肾炎。



4. 全身免疫复合物病：类风湿性关节炎

体内**变性IgG**刺激机体产生抗体(称为**类风湿因子, IgM类**)，形成IC，沉积于全身小关节滑膜处，引起小关节红肿、变形僵直、失去运动功能。



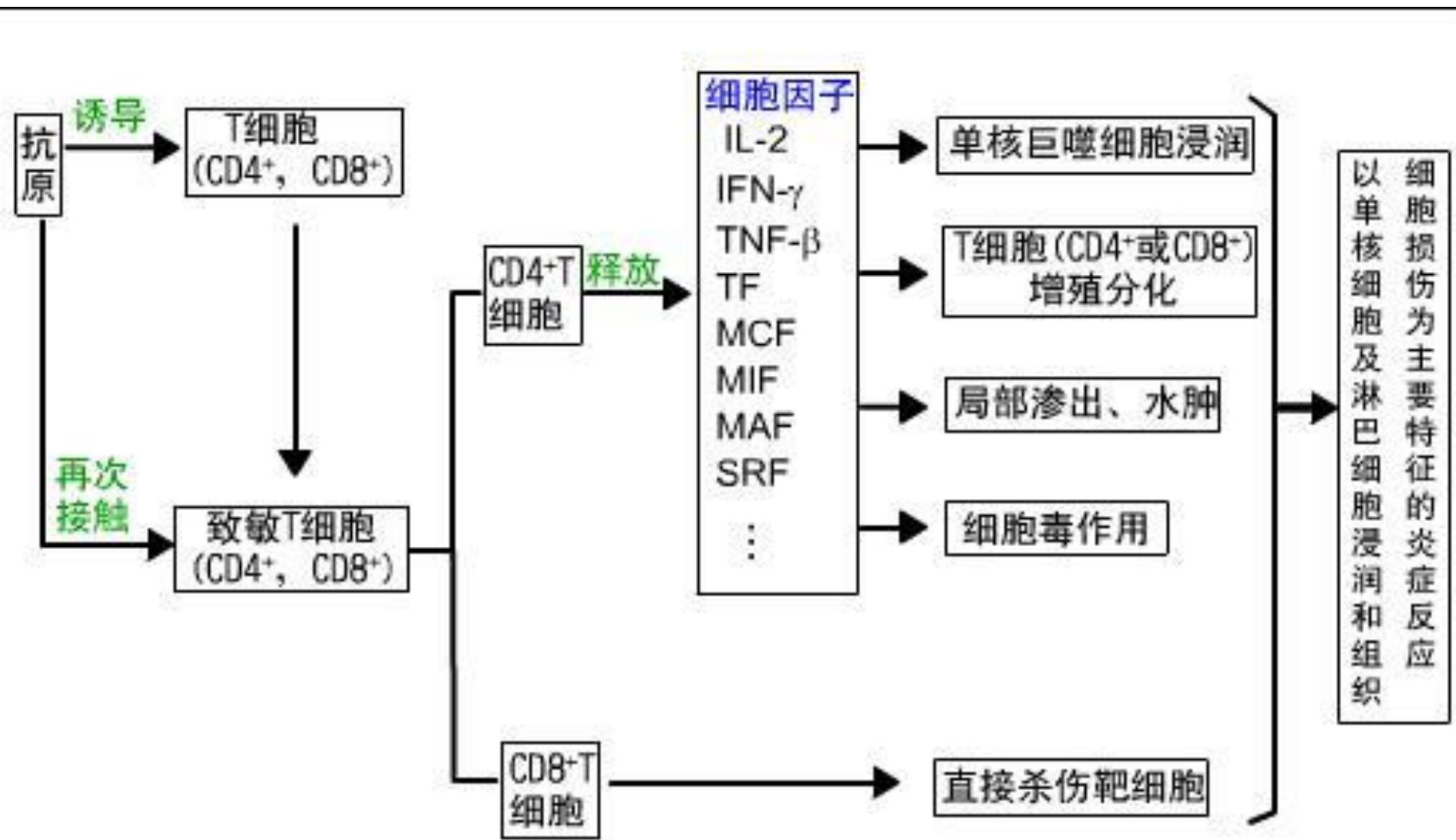
5. 全身免疫复合物病： 系统性红斑狼疮



细胞核物质 (如DNA、RNA、核内可溶性蛋白) 刺激机体产生**抗核抗体**，形成IC，沉积于周身毛细血管、关节滑膜、心脏瓣膜等处，引起全身性损伤。

III型超敏反应的特点

- 反应是由中等大小的IC沉积而引起而引起炎症
- 需补体参与
- 个体差异



发生较慢，通常在机体再次接受抗原刺激后**24-72**小时方出现炎症反应，故称为迟发型

IV型超敏反应的发生机制

结核菌素试验（PPD实验）

纯蛋白衍生物（**purified protein derivative, PPD**）

用于诊断结核菌感染所致IV型超敏反应的皮肤试验。
对诊断活动性结核病和测定机体细胞免疫功能有参考意义。

反 应 符 号		反应性质及强度
阴性	-	无红肿硬结或平均直径 $< 5\text{mm}$
弱阳性	+	红肿硬结，平均直径 $5\sim 9\text{mm}$
阳性	++	红肿硬结，平均直径 $10\sim 19\text{mm}$
强阳性	+++	红肿硬结，平均直径 $\geq 20\text{mm}$
极强阳性	++++	同上，局部伴水疱、溃疡、坏死或淋巴结炎

接触性皮炎

半抗原（如油漆、青霉素、染料、塑料、农药）接触皮肤时，可与**角质蛋白结合**成完全抗原，使机体致敏，当再次接触相同变应原时，表现局部红肿或表皮水肿，形成水疱，湿疹样皮炎。



IV型超敏反应的特点：

- 反应慢，2~3天达反应高峰，消失也慢
- 由**致敏T细胞**介导完成，与抗体、补体无关

08 免疫应答

1. 免疫应答的一般过程

2. 免疫病理：

- ◆超敏反应：战争对平民的损伤（过强）
- ◆免疫缺陷：丧失战斗力（无效）
- ◆移植排斥：秀才遇上兵（不遵守原则）

免疫缺陷病概念

免疫系统中任何一个成分的缺失或功能不全而导致免疫功能障碍所引起的疾病。

免疫系统

先天发育不全或后天损害

免疫器官、免疫细胞、免疫分子、免疫信号

免疫功能障碍

免疫缺陷病按其病因可分为两大类：

- **原发性：由遗传因素或先天性免疫系统发育不良造成免疫功能障碍引起的疾病。**
- **继发性：由后天因素（如感染、肿瘤、药物等）造成免疫功能障碍而引起的疾病。**

免疫缺陷病特点

- ◆对各种感染的易感性增加：反复的、持续的、严重的
- ◆恶性肿瘤发病率大大增加
- ◆自身免疫病发病率增高：以SLE、类风湿多见
- ◆遗传倾向

体液免疫缺陷
吞噬细胞缺陷
补体缺陷



化脓性细菌
(葡萄球菌、
链球菌、肺
炎双球菌)



气管炎、肺炎、
中耳炎、化脓性
脑膜炎、脓皮病

细胞免疫缺陷



病毒、真菌、胞内菌、原虫



X-SCID: Bubble baby

DiGeorge综合征（先天性胸腺发育不良）

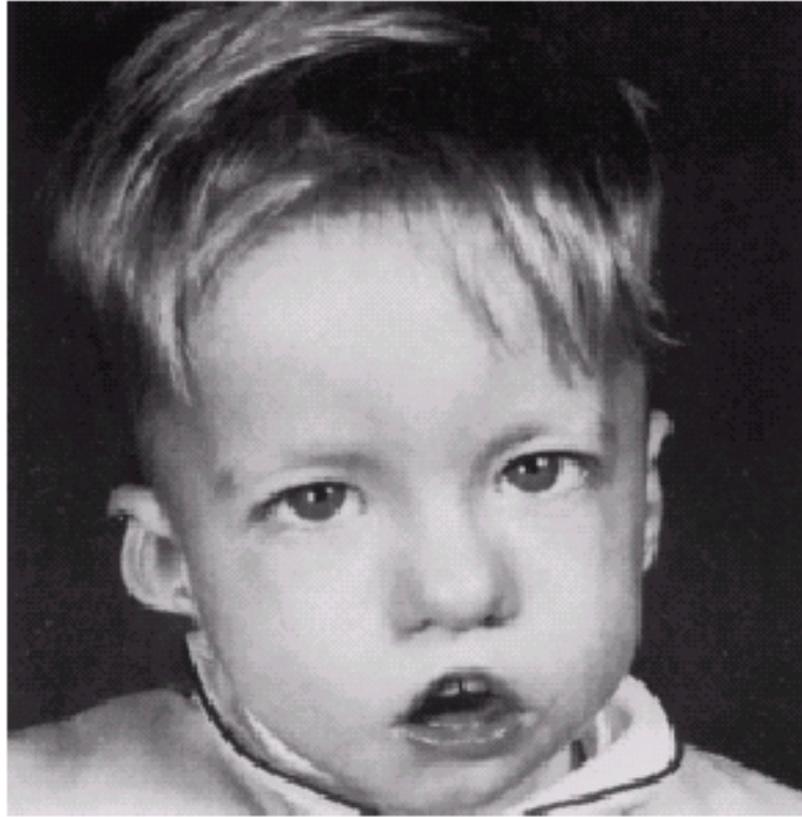


FIGURE 19-4 A child with DiGeorge syndrome showing characteristic dysplasia of ears and mouth and abnormally long distance between the eyes. [R. Kretschmer et al., 1968, *New Engl. J. Med.* 279:1295; photograph courtesy of F. S. Rosen.]

DiGeorge's syndrome，原发性胸腺内皮细胞不能正常发育，没有合适的诱导环境，TC不能成熟。主要临床特征有心脏和大血管畸形，反复感染和新生儿24小时内出现手足抽搐。TBX-1基因单倍体不足。

遗传性血管神经性水肿

C1-inhibitor deficiency: HAE



遗传性血管神经性水肿 (hereditary angioneurotic oedema, HAE) 为常染色体显性遗传病，是由C1-INH缺陷，使C2裂解失去抑制，产生大量C2a和C2激肽，使血管通透性增加而致。

白细胞粘附缺陷

Leukocyte adhesion deficiency-LAD

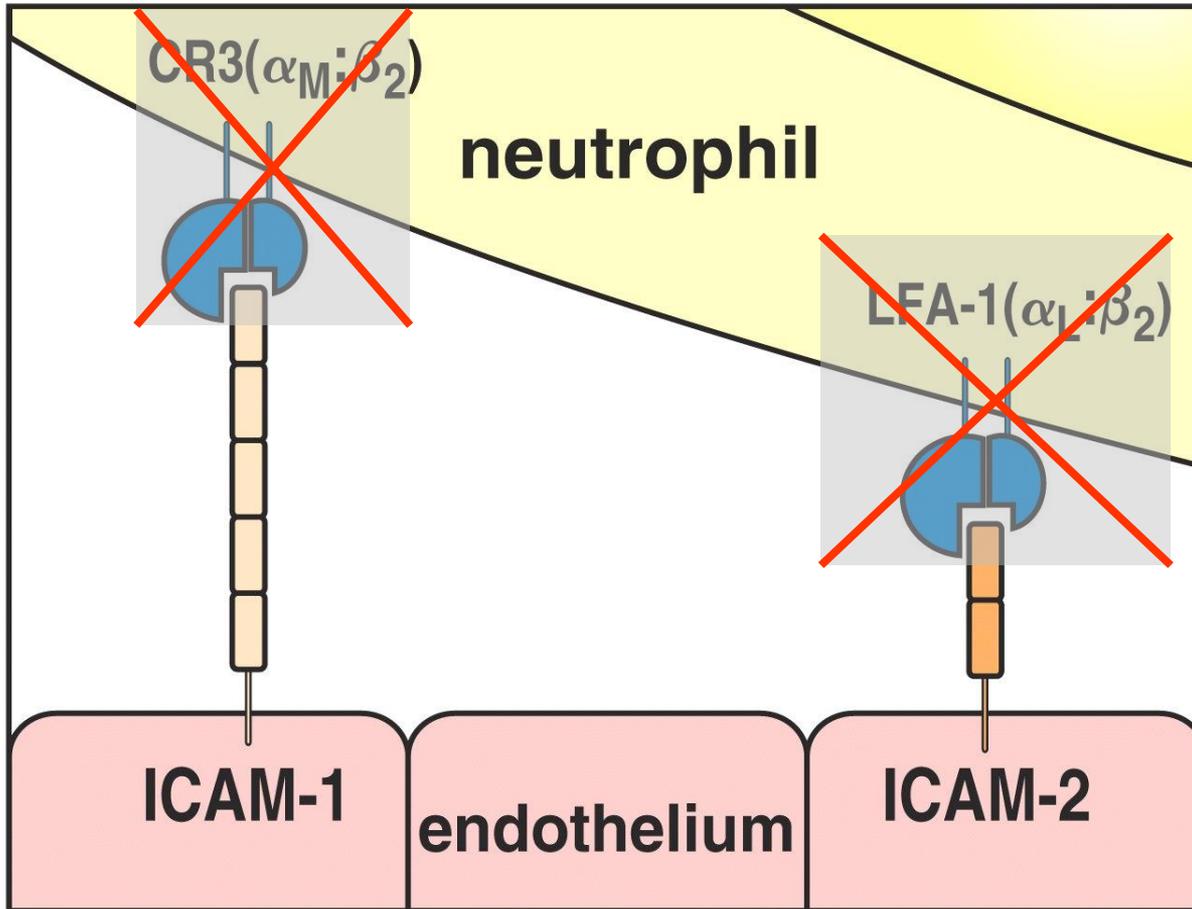


Figure 2-43 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

β_2 的基因突变使LFA-1、CR3等粘附分子不能表达，导致患者吞噬细胞的趋化、粘附和吞噬功能障碍，NK细胞和TC的趋化、激活和杀伤功能受损。

获得性免疫缺陷综合征

Acquired immune deficiency syndrome (AIDS)

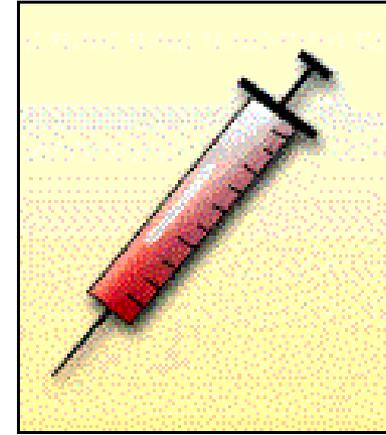


**Unprotected
sexual intercourse
with an infected partner**



**Vertical
transmission**
(from mother
to child)

- in utero
- during delivery
- breastmilk



Injection drug use
(rare: infected
blood/blood products)



HIV INFECTION

(human immunodeficiency virus, HIV)

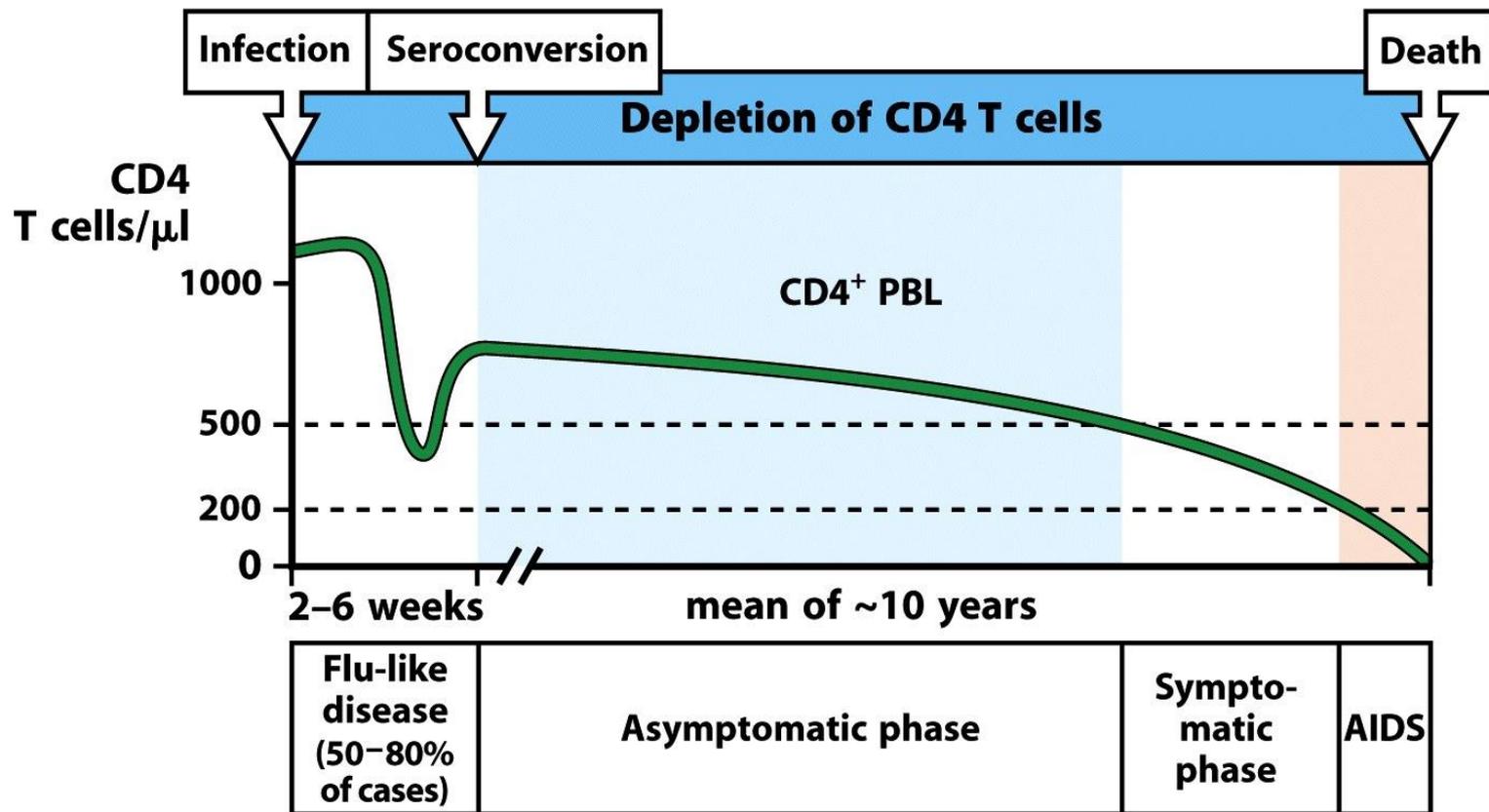


Figure 12-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

HIV感染的病程包括 急性期、无症状（潜伏）期、
症状期、AIDS发病期。

seroconversion: 从HIV感染到产生抗体（或血清抗体阳转称为血清转换期，一般为6个月。“

PBL中CD4+TC数持续下降至500个/ μ l时，机会感染和其他症状频繁出现，疾病进入到症状期。当外周血中CD4+TC数下降至200个/ μ l时，病人即为AIDS。

免疫缺陷病的治疗原则

(一) **骨髓移植**：干细胞移植，免疫重建，用于治疗致死性免疫缺陷病。

(二) **基因治疗**：将正常外源基因转染受体细胞后回输体内，所产生的基因产物可替代缺失或不正常的基因产物。

(三) **输入Ig或免疫细胞**

(四) **抗感染**

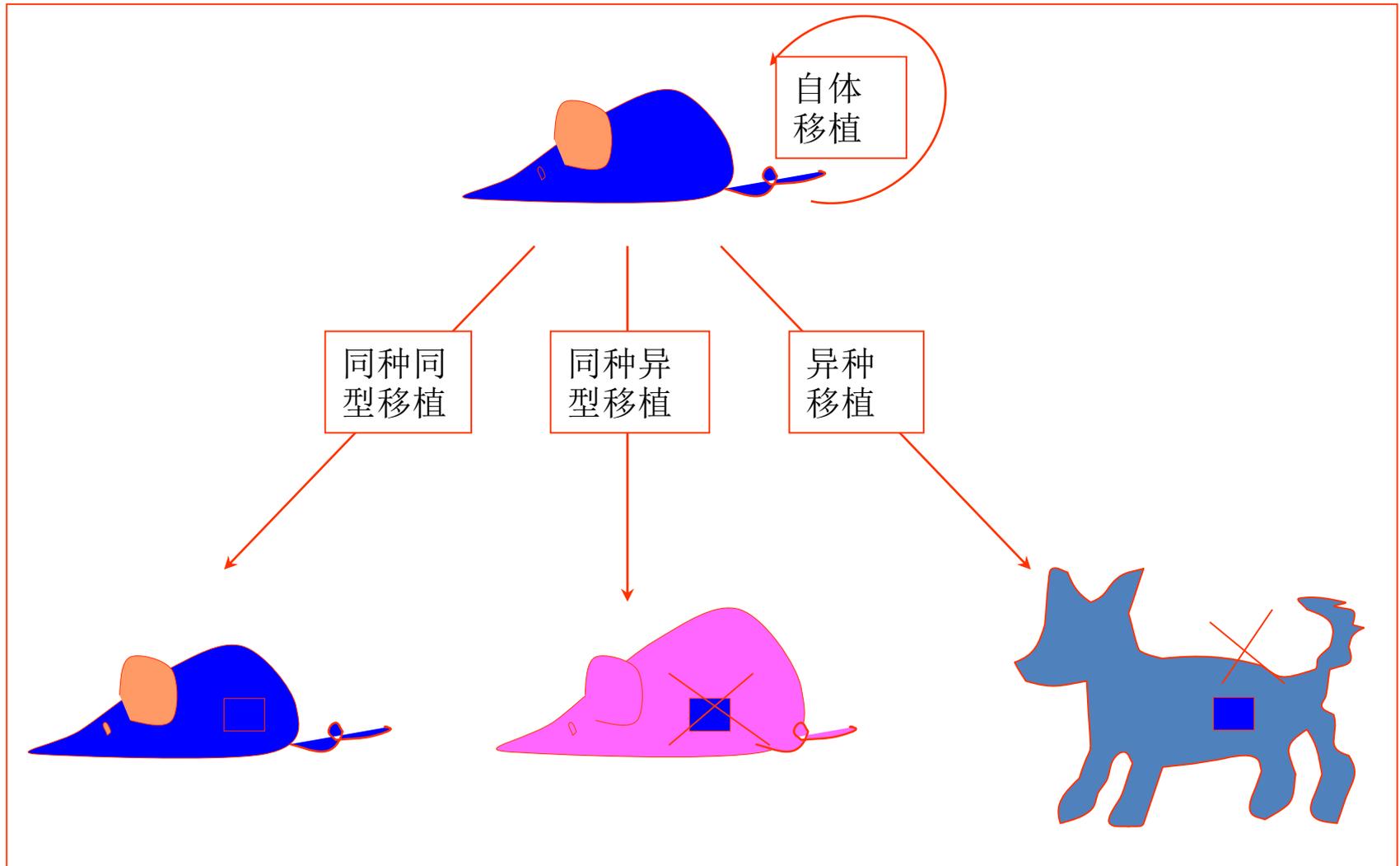
08 免疫应答

1. 免疫应答的一般过程

2. 免疫病理：

- ◆超敏反应：战争对平民的损伤（过强）
- ◆免疫缺陷：丧失战斗力（无效）
- ◆移植排斥：秀才遇上兵（不遵守原则）

器官和组织移植的一般规律



移植抗原：组织相容性抗原

- ① ABO血型抗原 -- 超急性（数分钟至几小时）
- ② 主要组织相容性抗原（MHC分子） -- 急性（数天至两周左右）
- ③ 次要组织相容性抗原 -- 慢性（数月至数年）
- ④ 组织特异性抗原：一类特异地表达于各种器官、组织、细胞上的抗原系统

移植排斥的类型

• 宿主抗移植植物—— HVGD

宿主（受者，Host）在接受移植植物(Graft)之后的一段时间之内其免疫系统对移植植物进行免疫应答并导致其丧失功能甚至坏死的过程。如：肾脏移植

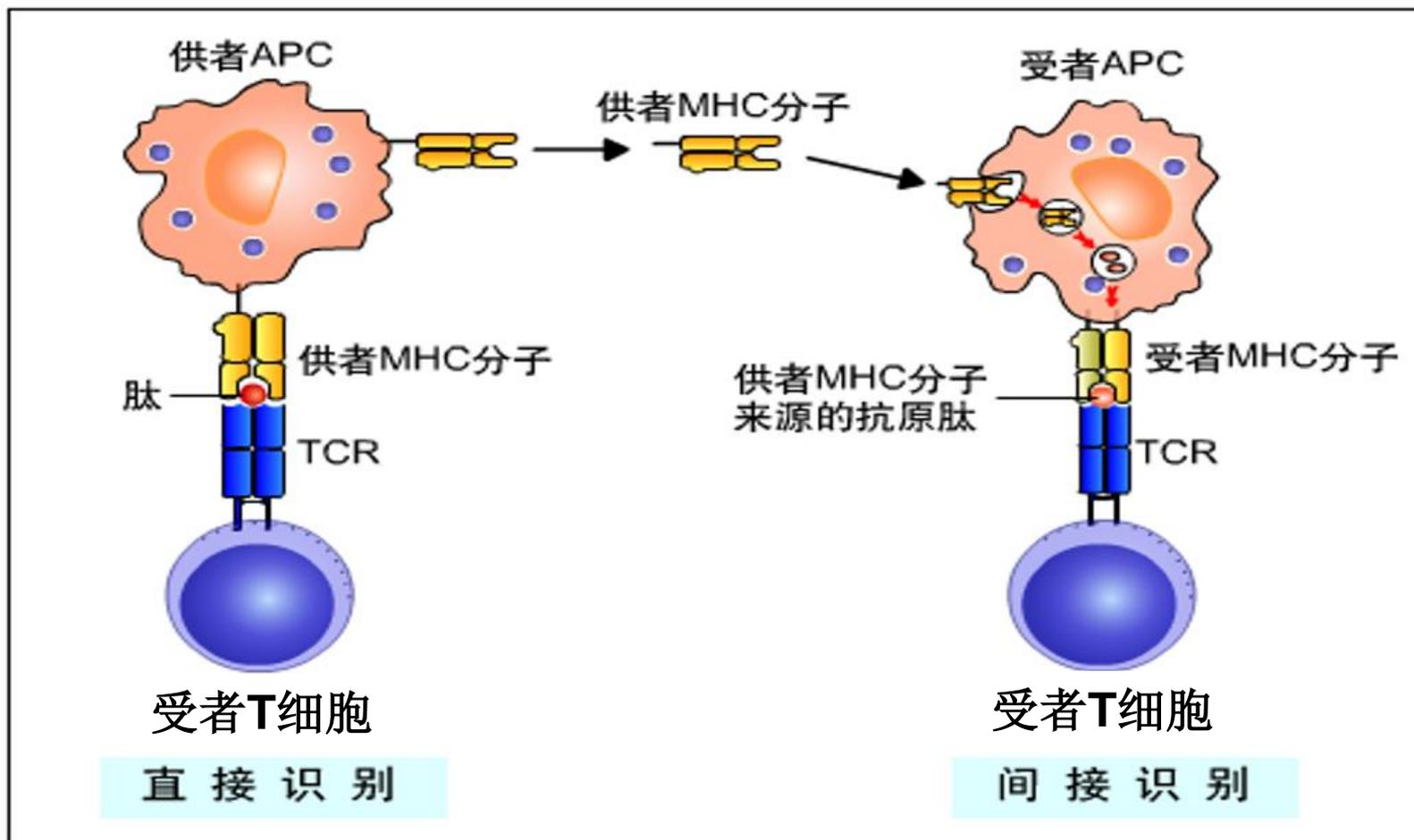
• 移植植物抗宿主—— GVHD

被移植的组织或器官中含有免疫细胞，在宿主（受者）免疫功能低下的情况下，来自供者的淋巴细胞将对宿主发生免疫应答。如：骨髓移植

移植排斥反应的效应机制

- ◆ **同种反应性T细胞**是参与同种异体排斥反应的关键效应细胞：
Th1, CTL, Th17
- ◆ **抗同种异型抗原的抗体**：调理作用、激活补体、ADCC
- ◆ **固有免疫**介导的炎症反应及组织损伤：手术机械损伤、缺血、缺氧、再灌注——DAMP

同种反应性T细胞是参与同种异体排斥反应的关键效应细胞



同种异型抗原的直接识别和间接识别

急性HVGD

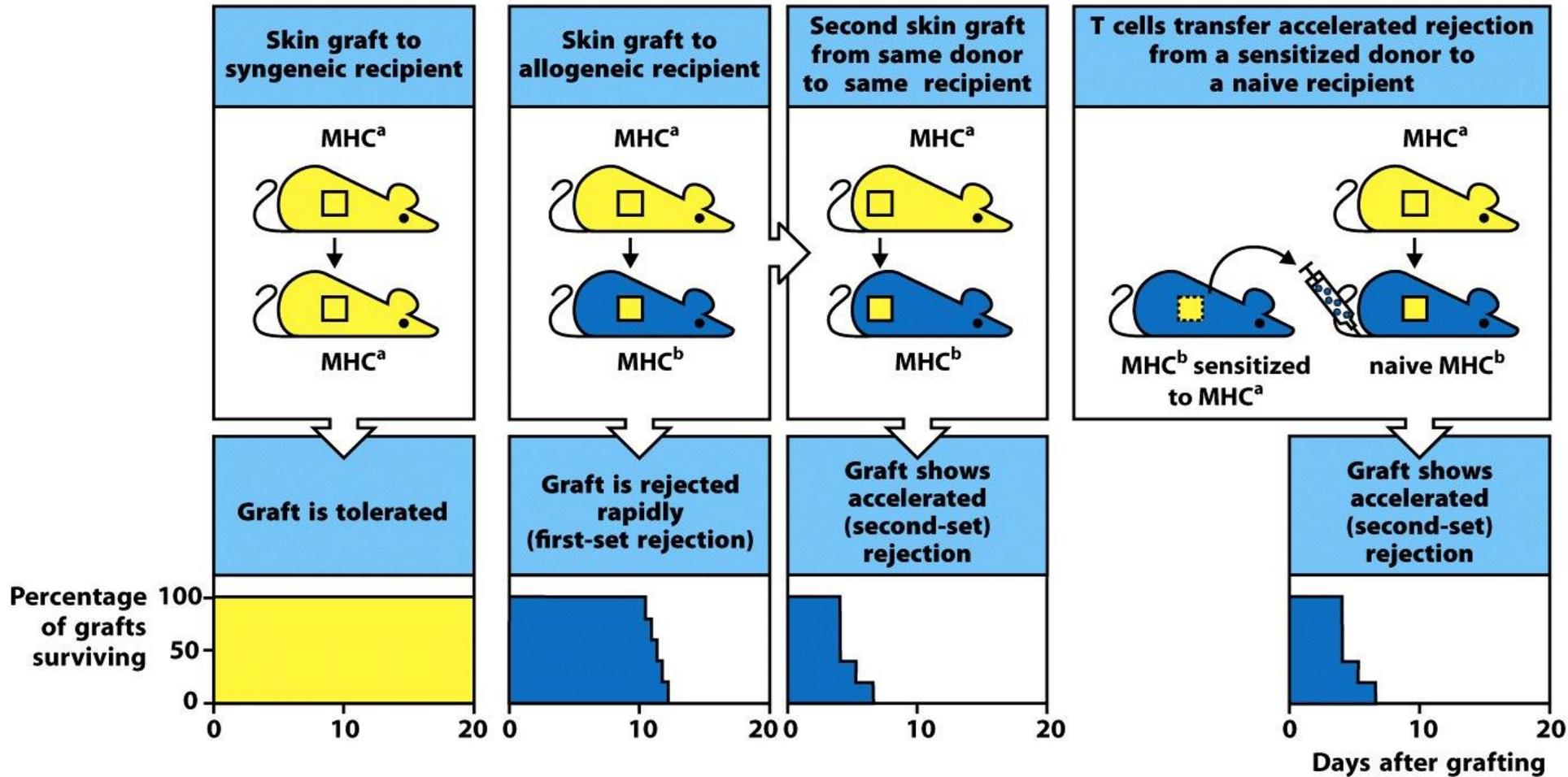


Figure 14-39 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

移植抗原：主要组织相容性抗原，记忆性，特异性

慢性HVGD

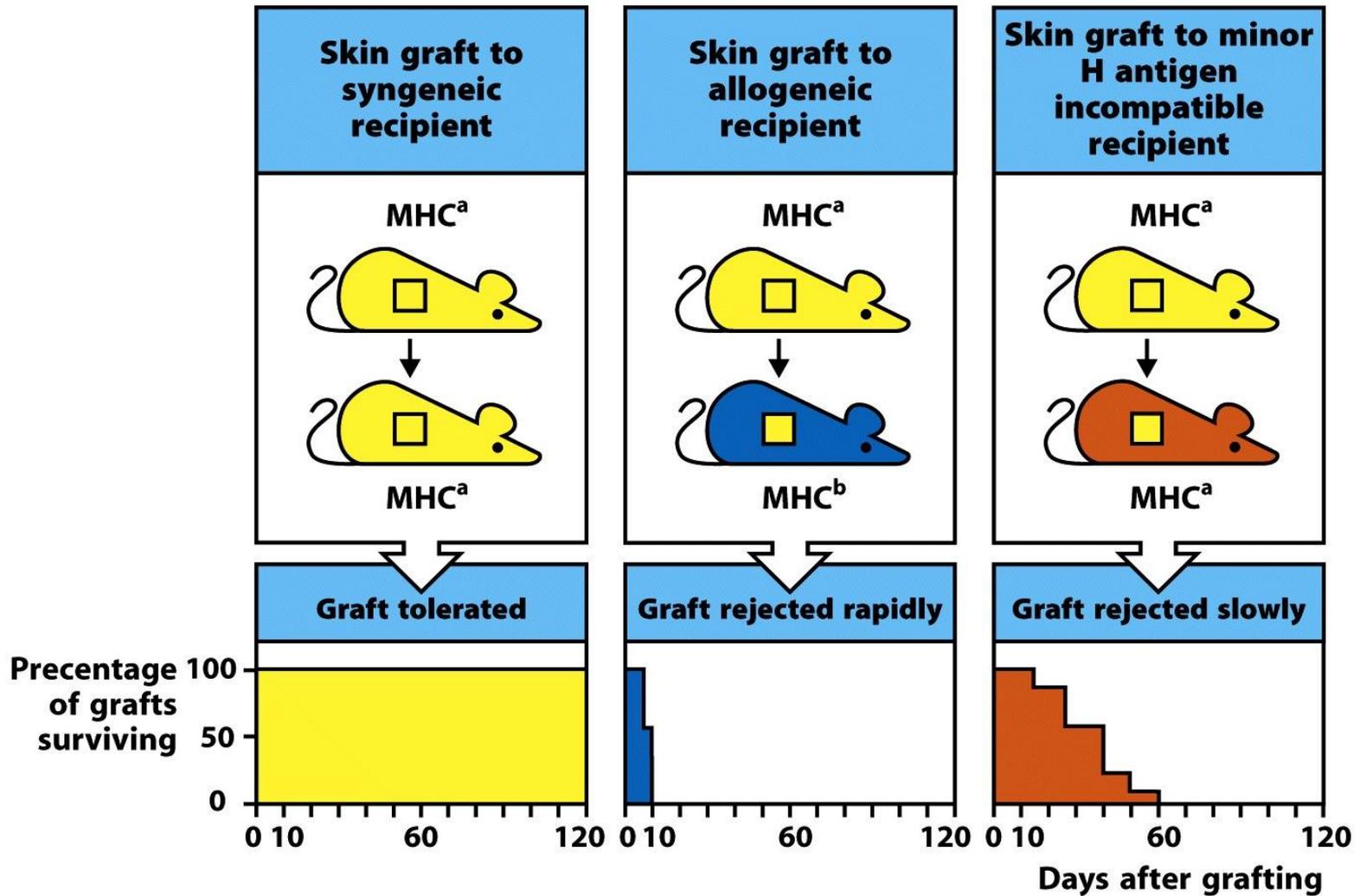


Figure 14-40 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

移植抗原：次要组织相容性抗原

移植物抗宿主病 (GVHD)

Graft versus host disease



GVHD分为急、慢性两型，前者发生于移植手术后**1-2**个月内，后者发生在**2-3**个月之间。

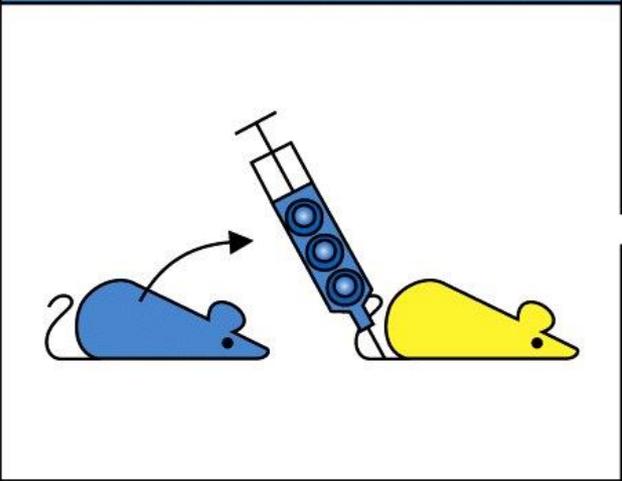
人类**GVHD**主要涉及皮肤、肝脏、小肠及免疫器官，严重时
可致命。

骨髓移植

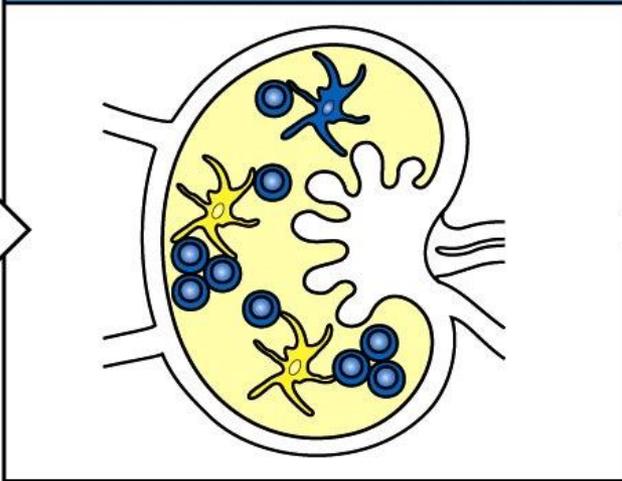
供者来源的成熟T细胞

受者来源的抗原提呈细胞

In a hematopoietic stem-cell transplant the recipient receives some mature T cells



Alloreactive T cells are activated by recipient dendritic cells and can cause widespread tissue damage, called graft-versus-host disease (GVHD)



If recipient dendritic cells are absent, donor T cells now see only donor-derived dendritic cells and are not activated to cause GVHD

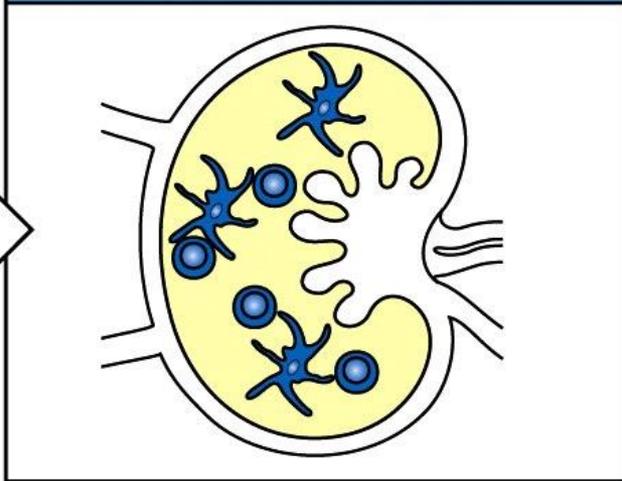


Figure 14-47 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

受者-供者MHC不合
移植物中含有足够数量的免疫细胞：成熟T细胞
受者处于免疫功能极度低下状态



细胞因子网络失衡，
过量产生的细胞因子
CD4+T CD8+T NK 巨噬

- 组织配型
- 免疫抑制药物
- 受者和移植物预处理
- 诱导受者产生针对移植物的免疫耐受

组织工程：人类克隆器官

异种移植：基因工程猪