

## 第二十三章 免疫学防治

### 第一节 免疫预防

机体特异性免疫（细胞免疫/体液免疫）的获得方式有自然免疫和人工免疫两种。

自然免疫:自然主动免疫

自然被动免疫

人工免疫:人工主动免疫

人工被动免疫

免疫预防是应用人工免疫的方法,人为地使机体获得特异性免疫的一系列措施

#### 一、人工主动免疫 (Artificial active immunization)

(一) 概念: 用疫苗接种机体, 使机体产生特异性免疫从而预防感染的措施。俗称预防接种

国内常 将细菌制成的生物制品称为菌苗; 将病毒等制成的生物制品称为疫苗。

\* 国际上把细菌性制剂、病毒性制剂以及类毒素等微生物及其产物制成的生物制品统称为疫苗 ( vaccine)

#### (二) 常规疫苗

1、灭活疫苗 (inactivated vaccines) : 用理化方法灭活, 也称为死疫苗

如: 伤寒、百日咳、霍乱、钩端螺旋体病、流感、狂犬病、乙型脑炎疫苗等

优点:①安全性好,无潜在致癌性,无回复突变

②稳定,易保存,运输方便

缺点:①免疫效果有一定局限性,不足以诱导 CTL 细胞形成,不能诱导局部免疫

②需接种多次,不良反应较重.

2、减毒活疫苗(live-attenuated vaccine)用减毒或无毒力的活病原微生物制成

如: 卡介苗、麻疹活疫苗、脊髓灰质炎活疫苗

第一个减毒活疫苗是牛痘病毒, 由 Edward Jenner 发明用于防治天花的疫苗。

优点:①免疫效果良好、持久, 能诱导有效的细胞免疫和体液免疫, 经自然途径接种可形成黏膜局部免疫;

②只需接种 1 次

缺点:①可能存在回复突变, 免疫缺陷者和孕妇一般不宜接种

②不宜长期保存

死疫苗与活疫苗比较

区别点	死疫苗	活疫苗
制剂特点	死,强毒株	活,无毒或弱毒
接种量及次数	量较大,2~3 次	量较小,1 次
保存有效期	易保存,有效期约 1 年	不易保存,4℃冰箱数周
免疫效果	较低,维持数月~2 年	较高,维持 3~5 年甚至更长

3、类毒素 (toxiod): 用细菌的外毒素经 0.3%~0.4% 甲醛处理制成。

特点: 其毒性消失,但仍保留免疫原性, 接种后能诱导机体产生抗毒素。

如: 白喉类毒素

破伤风类毒素

\*佐剂与疫苗合用能增强疫苗的免疫效应

## 二、人工被动免疫 (artificial passive immunization)

1、概念: 给机体注射含特异性抗体的免疫血清或细胞因子等制剂以治疗或紧急预防感染的措施。

2、特点: 作用快速 (主要指抗体), 但维持时间短 (抗体、细胞因子半寿期短)

3、常用制剂

1、抗毒素 (antitoxin): 免疫动物 (马) 的  $\gamma$  球蛋白。

马血清抗毒素的两重性:

①特异性抗体----中和毒素

②为异种抗原, 可刺激机体产生抗马血清抗体, 引起超敏反应 (I, III)

2、人免疫球蛋白制剂:

1) 肌注用于甲肝、丙肝、麻疹等病毒性疾病的预防;

2) 静脉注射用于原发或继发免疫缺陷病。

3、细胞因子制剂: IFN、G-CSF、GM-CSF、IL-2, 可用于治疗肿瘤、艾滋病等

4、单抗制剂: 用于导向治疗。

项目	人工主动免疫	人工被动免疫
接种物质	抗原	抗体
接种次数	1~3 次	1 次
生效时间	2~3 周	立即
维持时间	数月~数年	2~3 周
主要用途	预防	治疗和紧急预防

## 三、计划免疫 Planed immunization

根据某些传染病的疫情监测和人群免疫状况, 按照规定的免疫程序有计划地对人群进行预防接种, 提高人群免疫水平, 控制以至最终消灭相应的传染病

我国卫生部 1985 年推荐的儿童免疫程序规定, 儿童需接种下列 6 种疫苗:

卡介苗 (BCG)、百日咳、白喉、破伤风混合制剂、三价脊髓灰质炎减毒活疫苗、麻疹疫苗

我国计划免疫程序表

	年龄	疫苗种类	年龄	疫苗种类
基础免疫	出生	BCG、乙肝疫苗	5 个月	百白破第 3 针
	1 个月	乙肝疫苗第 2 针	6 个月	乙肝疫苗第 3 针, 流脑多糖疫苗第 1 针
	2 个月	脊灰炎疫苗初服	8 个月	麻疹疫苗初种
	3 个月	脊灰炎疫苗复服, 百白破第 1 针	1 岁	乙脑疫苗 2 针, 间隔 7~10 天
	4 个月	脊灰炎疫苗复服, 百白破第 2 针		

加强免疫	1岁半	百白破加强 1 针，麻疹疫苗复种，脊灰炎疫苗加复，流脑疫苗第 2 针	4岁	脊灰炎疫苗加强 1 次
	2岁	乙脑疫苗加强 1 针	5岁	百白破加强 1 针，麻疹疫苗复种，乙肝疫苗加强 1 针
	3岁	乙脑疫苗加强 1 针		

2007 年扩大了计划免疫免费提供的疫苗种类，在原有的“五苗七病”基础上，新增了甲肝疫苗、乙脑疫苗、流脑多糖疫苗、风疹疫苗、腮腺炎疫苗、钩体病疫苗、流行性出血热疫苗和炭疽疫苗。

#### 四、疫苗的基本要求

##### 1、安全：

- \* 灭活疫苗为致病性强的微生物制成,灭活必须彻底
- \* 活疫苗的菌种要求遗传性状稳定、无返祖、无致癌性
- \* 血液制品需对献血员进行严格检查，确保血液制品不含病原物质（如 HIV、HBV、HCV 等），不含热原质及过敏原
- \* 疫苗应尽可能减少接种后副作用，推崇口服疫苗，尽量减少注射次数（多价疫苗、联合疫苗）

##### 2、有效：

- \* 接种后能在大多数人中引起保护性免疫
- \* 能同时引起体液免疫和细胞免疫，且维持时间长

##### 3、实用：

可接受性，提高接种覆盖率；简化接种程序（口服/多价疫苗）；副作用小，易于保存等

#### 五、新型疫苗及其发展

疫苗研制的发展方向

活疫苗：效果优于死疫苗

亚单位疫苗：提取有效免疫原，除去与保护性免疫无关的成分，减少接种反应

基因工程疫苗：代替难/不能培养、有潜在危险、常规免疫效果差的病原体

e.g:乙肝基因工程疫苗

##### 新型疫苗类型

##### 1、亚单位疫苗 [www.med126.com](http://www.med126.com)

保留病原体中有效免疫原成分，除去无关及有害成分。

e.g: 百日咳亚单位疫苗（提取百日咳杆菌的丝状血凝素），其内毒素含量仅为全菌体疫苗的 1/2, 000；此外，还有流感病毒亚单位疫苗（提取流感病毒胞膜 HA、NA）、脑膜炎球菌多糖疫苗等亚单位疫苗

##### 2、结合疫苗

e.g:

细菌荚膜多糖(TI-Ag)疫苗 → 婴幼儿→免疫效果很差

细菌荚膜多糖水解物-----白喉类毒素（载体）→结合疫苗（TD-Ag）→婴幼儿

→免疫效果↑↑

\*已获准使用的有 b 型流感感杆菌、脑膜炎球菌、肺炎球菌等疫苗

### 3、合成肽疫苗

根据病原体、肿瘤的有效免疫原的氨基酸序列合成的多肽:

- \* 含有 B 表位和 Th、CTL 识别的表位(T 表位),能诱导体液免疫和细胞免疫
- \* 需考虑人群中 HLA 分子的高度多态性
- \*合成肽分子量小,免疫原性弱,需交联载体(常用脂质体)才能诱导有效的免疫应答。脂质体可将合成肽分子运送至 APC 的胞浆中,使之与 MHC-I 类分子结合,诱导特异性 CTL 应答。
- \*临床试用及研制中的有疟疾、细菌毒素、HIV、肿瘤等多肽疫苗

### 4、基因工程疫苗

(1) 重组抗原疫苗 (recombinant antigen vaccine): 利用 DNA 重组技术制备的只含保护性抗原的纯化疫苗。

制备方法: 将编码病原体有效免疫原的基因引入细菌、酵母或能连续传代的

(2) 重组载体疫苗(recombinant vector vaccine)

将编码病原体有效免疫原的基因插入载体基因中,接种后,随着疫苗株在体内的增殖,大量所需的抗原得以表达。

(3) DNA 疫苗(DNA vaccine):

用编码病原体有效免疫原的基因与细菌质粒构建的重组体直接免疫机体,转染宿主细胞,使其表达保护性抗原,从而诱导机体产生特异性免疫的疫苗。

\* 已有 HIV、疟疾 DNA 疫苗在志愿者中奏效的报道

(4) 转基因植物疫苗:

编码有效免疫原的基因导入食用植物细胞的基因组,在植物细胞稳定表达和积累有效免疫原,人类和动物通过摄食达到免疫接种的目的。

e.g: 用马铃薯表达乙肝病毒表面抗原已在动物试验中获得成功

## 六、疫苗的应用

### 1、抗感染

抗感染仍是未来疫苗的首要任务。传染病仍然是人类健康的严重威胁,其死亡率在发展中国家居各类疾病之首

### 2、抗肿瘤

### 3、计划生育 HCG 疫苗、ZP3 疫苗

### 4、防止免疫病理损伤 [www.med126.com](http://www.med126.com)

e.g: 血吸虫感染的免疫病理损伤以 Th2 应答为主,联合使用虫卵疫苗和 IL-12,诱导 Th1 应答而抑制 Th2 的免疫损伤

## 第二节 免疫治疗 (immunotherapy)

### 一、概述

#### (一) 概念

利用免疫学原理,针对疾病的发生机制,人为地调整机体的免疫功能,以达到治疗目的所采取的治疗方案。

#### (二) 分类

\*传统的免疫治疗分为免疫增强/免疫抑制疗法、主动免疫/被动免疫疗法、特异性/非特异性免疫疗法等

### 免疫治疗的分类

名称	用途或特点
免疫增强疗法	感染、肿瘤、免疫缺陷病的治疗
免疫抑制疗法	移植排斥、自身免疫病、超敏反应性疾病，炎症治疗
主动免疫疗法	人为提供具免疫原性的制剂，使机体主动产生特异性免疫力
被动免疫疗法	人为提供现成免疫物质，直接发挥免疫效应
特异性免疫治疗	调整机体免疫功能，所用制剂的作用具有抗原特异性
非特异性免疫治疗	调整机体免疫功能，所用制剂的作用无抗原特异性

\*按所用制剂分为分子治疗、细胞治疗、生物应答调节剂与免疫抑制剂治疗等

#### 二、分子治疗

##### (一) 分子疫苗

合成肽疫苗、重组载体疫苗、DNA 疫苗可作为肿瘤和感染的治疗性疫苗

e.g: 编码 TSA/TAA 的基因，插入减毒的痘苗病毒（载体），注入体内，痘苗病毒增殖，

表达 TSA/TAA

##### (二) 抗体

#### 1、多克隆抗体（免疫血清）

##### (1) 抗毒素血清

用于治疗、紧急预防外毒素所致疾病

##### (2) 人 Ig 制剂（ e.g: 胎盘/丙种球蛋白）

用于麻疹、传染性肝炎、丙种球蛋白缺乏症患者

##### (3) 抗淋巴细胞丙种球蛋白

主要用于抑制移植排斥反应及某些 AID 的治疗

\*抗毒素、抗淋巴细胞丙种球蛋白为免疫动物制备的抗体，注人体入可引起超敏反应

#### 2、单克隆抗体（monoclonal antibody, mAb）与基因工程抗体(genetic engineering antibody)

类型：

(1) 抗细胞表面分子的单抗：抗 CD3、抗 CD4 用于治疗 RA、移植排斥反应。

(2) 抗细胞因子的单抗：抗 IL-1 或抗 TNF 用于治疗 RA 等慢性疾病。

##### (3) 抗体靶向治疗

###### ①抗体导向化学疗法：常用药物

加里车霉素(calicheamicin) [www.medic126.com](http://www.medic126.com)

德尔特霉素(geldanamycin)

###### ②放射免疫疗法：131I、125I

###### ③免疫毒素疗法:mAb 与毒素的结合物

植物毒素、细菌毒素

\* mAb 多为鼠源性单抗，对机体可能引起超敏反应，基因工程抗体可克服其不足，具有更广泛应用前景。

#### (三)细胞因子

##### 1、外源性细胞因子治疗

重组细胞因子已用于肿瘤、感染、造血障碍等疾病的治疗。

e.g: IFN- $\alpha$  治疗毛细胞白血病疗效显著,对病毒性肝炎、带状疱疹也有一定疗效。

GM-CSF、G-CSF 用于治疗各种粒细胞低下症

EPO 对肾性贫血疗效显著。

## 2、细胞因子拮抗疗法

IL-1 受体拮抗剂-----炎症、自身免疫病

重组 sIL-1R-----移植排斥反应

sTNFR I -----自身免疫病（已被美国 FDA 批准用于 RA 的治疗）

### （四）微生物抗原疫苗

使用与人类肿瘤相关微生物制备的疫苗可预防和治疗相应的肿瘤

e.g :乙肝疫苗防治肝癌

## 三、细胞治疗

### （一）细胞疫苗

#### 1、肿瘤细胞疫苗

给机体输注具有抗原性的瘤苗， 刺激机体免疫系统产生抗肿瘤免疫效应。

肿瘤细胞疫苗种类：

- （1）活瘤苗：不灭活
- （2）减毒或灭活的瘤苗：
- （3）异构的瘤苗：经修饰

#### 2、基因修饰的瘤苗

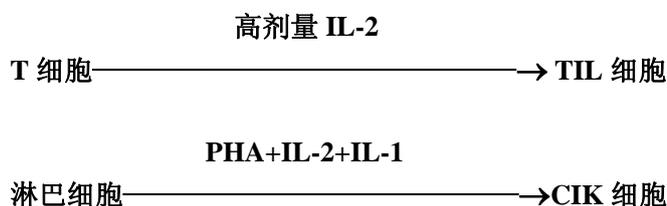
e.g : 将编码 HLA 分子、协同刺激分子（如 B7 分子）、细胞因子（如 IL-2、IFN- $\gamma$ ）的基因转染肿瘤细胞，注入体内可增强抗瘤效应

#### 3、抗原提呈细胞疫苗

用肿瘤抗原和肿瘤抗原多肽刺激 APC 后制备的 APC 疫苗，接种机体，可有效激活特异性抗肿瘤免疫应答

### （二）过继免疫治疗

概念：取自体淋巴细胞经体外激活、增殖后回输患者，直接杀伤肿瘤或激发抗肿瘤免疫应答



### （三）造血干细胞移植

\*干细胞是具有多种分化潜能、自我更新能力和高度增殖能力的细胞，在适当条件下，可被诱导分化为多种细胞组织

\* 移植所用的干细胞来自于 HLA 型别相同的供者，可采集骨髓、外周血或脐血，分离 CD34+干/祖细胞

\* 干细胞移植已成为癌症、造血系统疾病、自身免疫病等的重要治疗手段

1、骨髓 骨髓中的干细胞较多，是理想的干细胞来源。骨髓干细胞可取自于自体或异体、异体骨髓干细胞 HLA 型别需与受者相同，否则易发生 GVHR；自体骨髓移植需在治疗前处理患者骨髓后再回输，但难以除尽残留的白血病细胞。

2、外周血 其中干细胞数量不高，但采集方便。

3、脐血 其干细胞含量与骨髓相近（CD34+细胞达 2.4%），HLA 表达水平较低，GVHR 的发生率低，来源方便，采集容易，对供者无任何伤害，故被认为是极具潜力的干细胞来源。

## 四、生物应答调节剂与免疫抑制剂

（一）生物应答调节剂（BRM）：指具有对免疫功能低下者有促进或调节作用的制剂，通常

对免疫功能正常者无影响，已广泛用于肿瘤、感染、A I D、I D D等的治疗。

BRM 包括治疗性疫苗、单克隆抗体、细胞因子、微生物及其产物、合成性分子以及某些中药制剂等。

### 1、微生物制剂

卡介苗：具有非特异的免疫刺激作用

短小棒状杆菌：非特异的增强机体的免疫功能

多糖类物质：细菌、真菌及中药的多糖可增强机体的非特异免疫功能

### 2、胸腺肽

从小牛或猪胸腺提取的可溶性多肽混合物，包括胸腺素、胸腺生成素等，无种属特异性及明显的副作用，可用于病毒感染、肿瘤等细胞免疫功能低下者的治疗

(二) 免疫抑制剂：指能抑制机体免疫功能的制剂，常用于防止移植排斥反应和自身免疫病、炎症的治疗。

### 1、化学合成药物

- ❖ 糖皮质激素：对 Mo/MΦ 及 T、B 细胞均有明显抑制作用，常用于治疗炎症、超敏反应性疾病和移植排斥反应
- ❖ 环磷酰胺：能抑制 T、B 细胞 DNA 与蛋白质合成，主要用于治疗自身免疫病、移植排斥反应和肿瘤
- ❖ 硫唑嘌呤：作用与环磷酰胺类似，常用于防治移植排斥反应

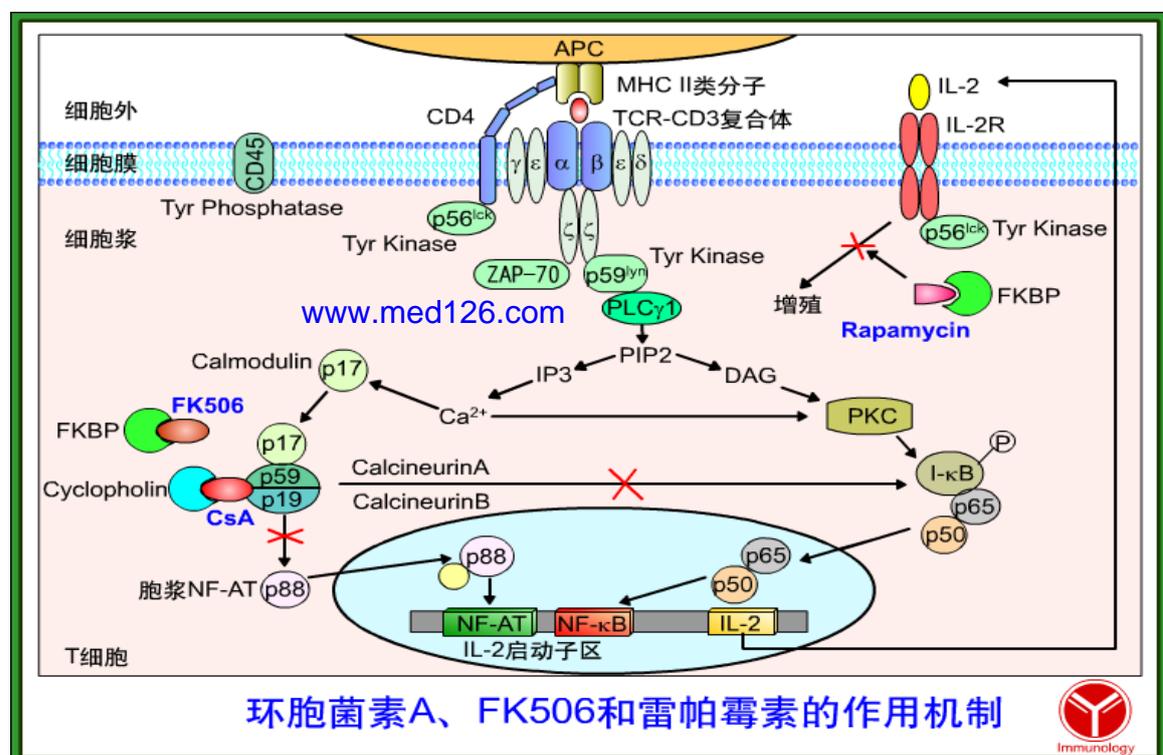
### 2、微生物制剂

\*环孢素 A(CsA)：阻断 IL-2 基因转录，抑制 IL-2 依赖性 T 细胞的生长和分化

\*FK-506：作用类似于 CsA，但比 CsA 强 10~100 倍，肾毒性比 CsA 小得多

\*雷帕霉素 (rapamycin)：抑制 T 细胞的增殖，雷帕霉素与 CsA 合用，显著抑制 T 细胞

麦考酚酸酯→选择性阻断 T、B 细胞增殖



小结：

- 1、人工免疫包括人工主动免疫和人工被动免疫，通过人工免疫使机体获得特异性免疫，以达到防病或治病的目的。
- 2、人工主动免疫用常规疫苗包括灭活疫苗、减毒活疫苗和类毒素，减毒活疫苗可引起体液和细胞免疫，甚至诱发黏膜免疫，其免疫效果显著优于灭活疫苗。近年来发展的新型疫苗有结合疫苗、合成肽疫苗及多种基因工程疫苗。
- 3、计划免疫能充分发挥疫苗的效果，是控制和消灭传染病的有效措施。
- 4、免疫治疗是通过调整机体的免疫功能，达到治疗目的所采取的措施。免疫治疗包括免疫分子治疗、免疫细胞治疗以及使用生物应答调节剂和免疫抑制剂的治疗。