

第十二章 T 淋巴细胞介导的细胞免疫应答

引 言

一、免疫应答的概念

免疫应答(immune response, IR)是指机体免疫系统识别和清除抗原的整个过程。

二、免疫应答的种类

根据免疫应答的特点、获得形式以及效应机制，分为两种类型：一是固有免疫，又称为非特异性免疫；二是适应性免疫，又称为特异性免疫。

三、适应性免疫应答的基本过程

可分为三个阶段，1. 识别阶段；2. 活化、增殖和分化阶段；3. 效应阶段。

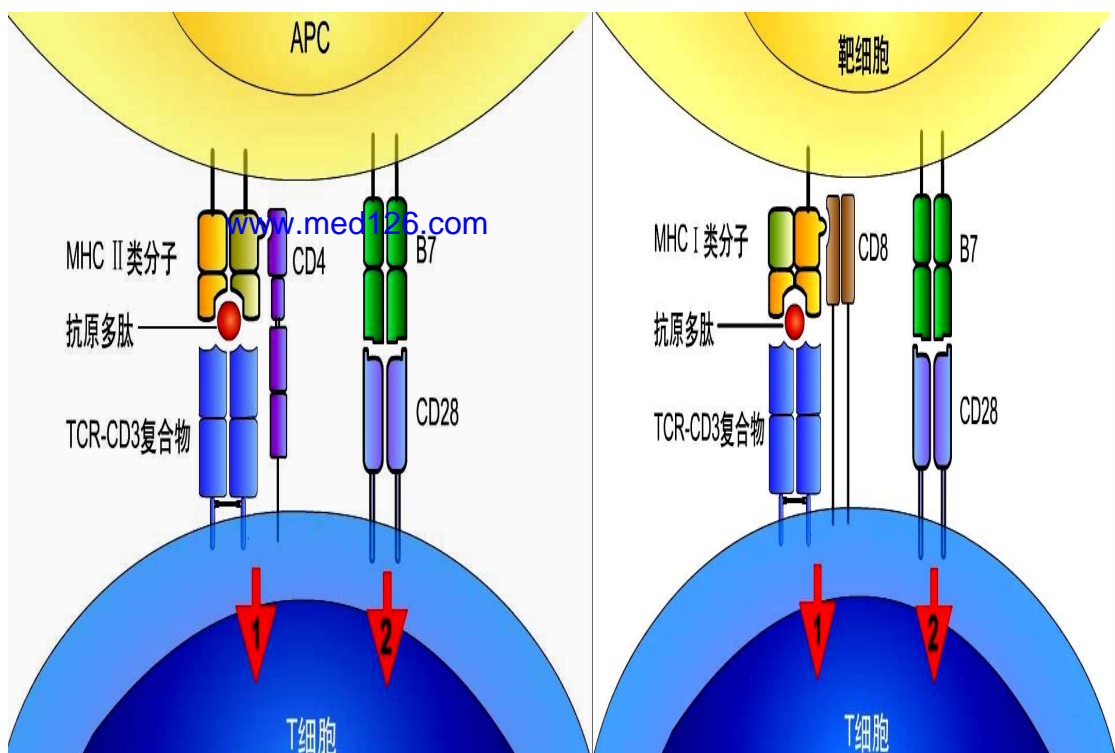
细胞免疫应答的三个阶段：① T 细胞特异性识别抗原阶段；② T 细胞活化、增殖和分化阶段；③ 效应性 T 细胞的产生及效应阶段。

第一节 T 细胞对抗原的识别

双识别：

1 T 细胞在识别 APC 提呈抗原肽时通过 TCR 识别抗原肽-MHC。

2 其表面的 CD4/CD8 分子与 APC 表面的 MHC 识别与结合(MHC 限制性)。



一、APC 向 T 细胞提呈抗原的过程

二、APC 与 T 细胞的相互作用

(一) T 细胞与 APC 的非特异结合：黏附分子与相应配体的结合，可逆而短暂的过程。

(二) T 细胞与 APC 的特异性结合

若 TCR 识别相应的 Ag 肽：MHC 分子复合物(pMHC)后，则 T 细胞与 APC 特异结合 → CD3 传递抗原活化信号至胞内 → LFA-1 构象改变，与 ICAM-1 亲和力增高 → 稳定、延长 APC 与 T 细胞的结合 → 诱导抗原特异性 T 细胞的激活、增殖

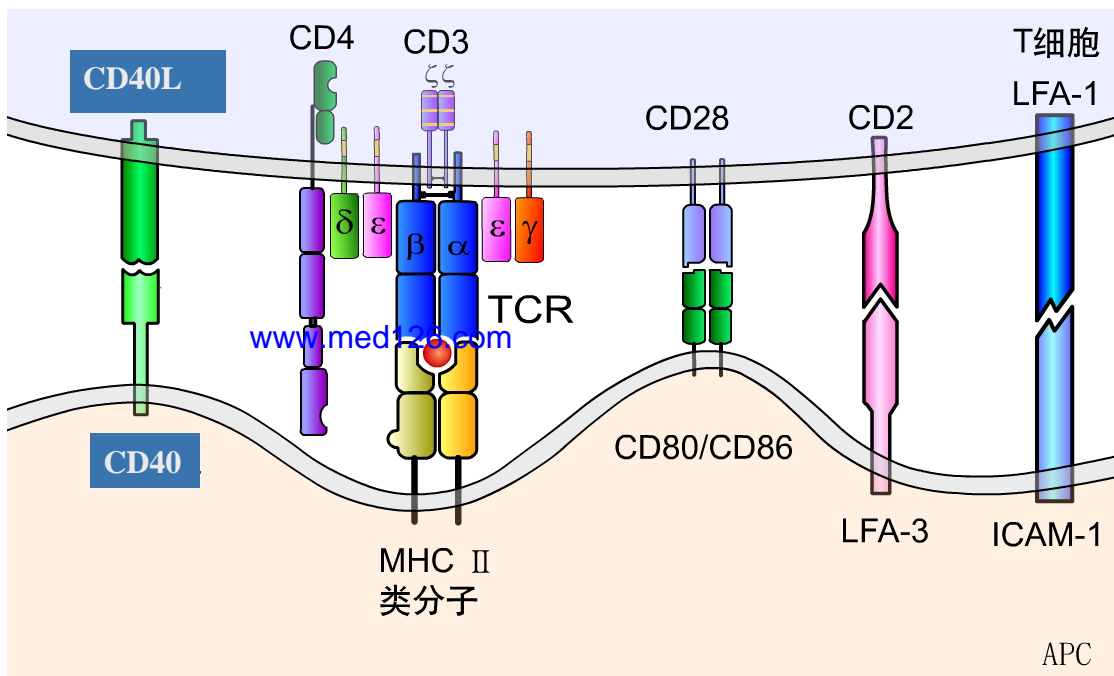
参与分子及其作用

TCR—pMHC：活化第一信号

CD3：传递刺激信号

CD4，CD8(辅助受体)：增强亲和力

协同刺激分子—配体：维持和加强 T 细胞与 APC 的直接接触；提供活化第二信号。



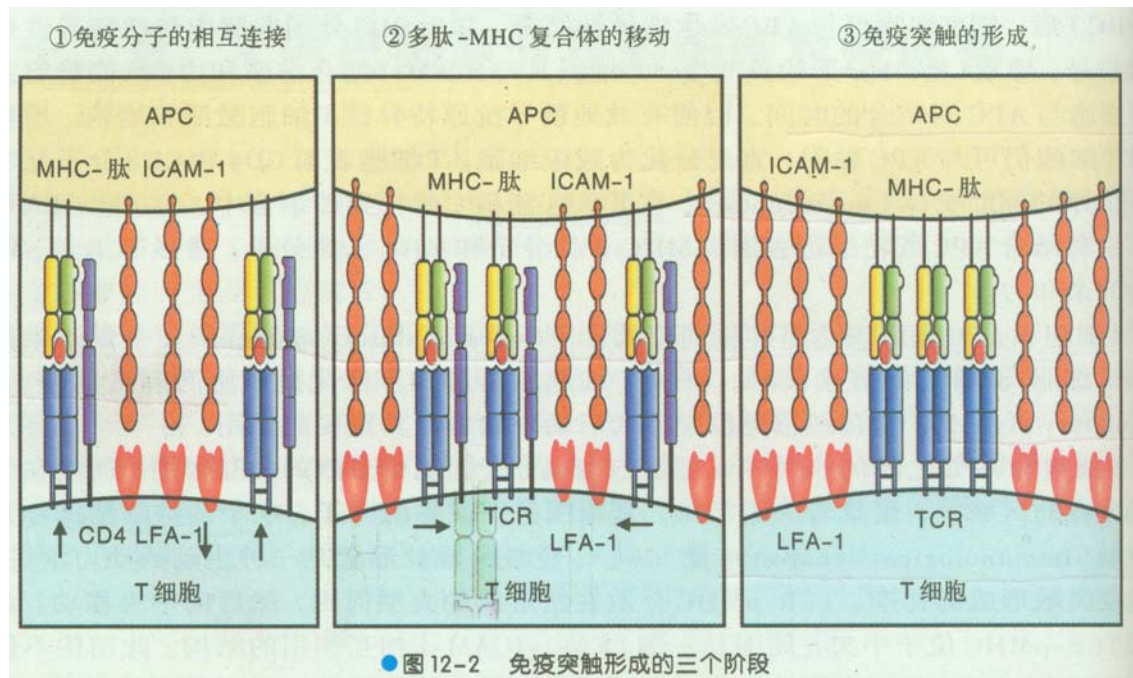
免疫突触(immunological synapse)

在 T 细胞与 APC 发生相互作用时在细胞与细胞接触部位形成的一个特殊结

构：TCR-pMHC 位于中央，周围形成由 LFA-1 和 ICAM-1 等分子相互结合的环状结构。

功能：

- 1) 增强 TCR 与 pMHC 相互作用的亲和力；
- 2) 促进 T 细胞信号转导分子的相互作用、信号通路的激活以及细胞骨架系统和细胞器的结构和功能变化，从而参与 T 细胞的激活和细胞效应的有效发挥。



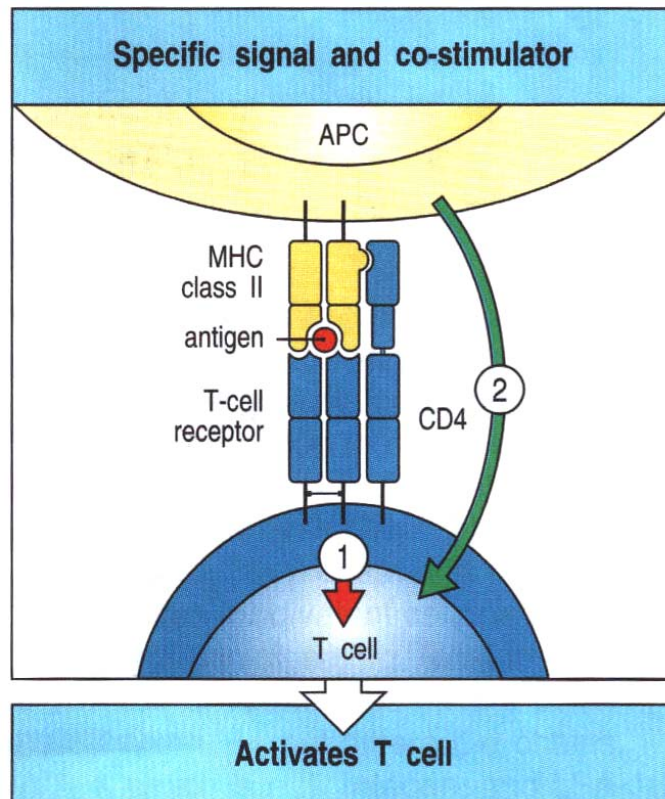
第二节 T 细胞的活化、增殖和分化

一、T 细胞活化涉及的分子：

T 细胞的完全活化有赖于双信号和细胞因子的作用。

(一) **T 细胞活化的第一信号** T 细胞表面 TCR 特异性识别 p/MHC 而产生的信号。

(二) **T 细胞活化的第二信号** APC 表达的协同刺激分子与 T 细胞表面的相应受体或配体分子相互作用介导的信号。



(三) CK 促进 T 细胞充分活化

活化的 APC 和 T 细胞分泌 IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12 和 IFN- γ 等多种细胞因子，激活 T 细胞。

二、T 细胞活化的信号转导途径

1 T 细胞活化信号产生、向细胞内传递的分子基础和条件：受体交联，PTK 活化。

2 活化信号转导的主要途径：(1) PLC- γ 活化途径；(2) MAP 激酶活化途径。
www.med126.com

三、T 细胞活化信号涉及的靶基因

CKs 基因；CKR 基；AM 基因；MHC。

小 结：

- 1 T 细胞活化，主要有三对配体和受体结合，并由此提供三种信号：
- (1) 抗原肽-MHC 分子-TCR 的结合：提供抗原识别信号（第一信号）；
 - (2) B7-CD28 结合，提供协同刺激信号（第二信号）；
 - (3) IL-2 和 IL-2R 的结合，提供生长信号。

2 两条主要的途径:

- (1) PLC- γ 磷酸化启动的磷脂酰肌醇途径;
- (2) MAP 激酶相关途径

3 四个主要结果:

- (1) 细胞因子的合成和分泌;
- (2) 进入细胞周期, T 细胞发生抗原特异性克隆扩增;
- (3) 发生细胞因子依赖的 T 细胞亚群分化;
- (4) 免疫记忆的形成。

第三节 T 细胞的效应功能

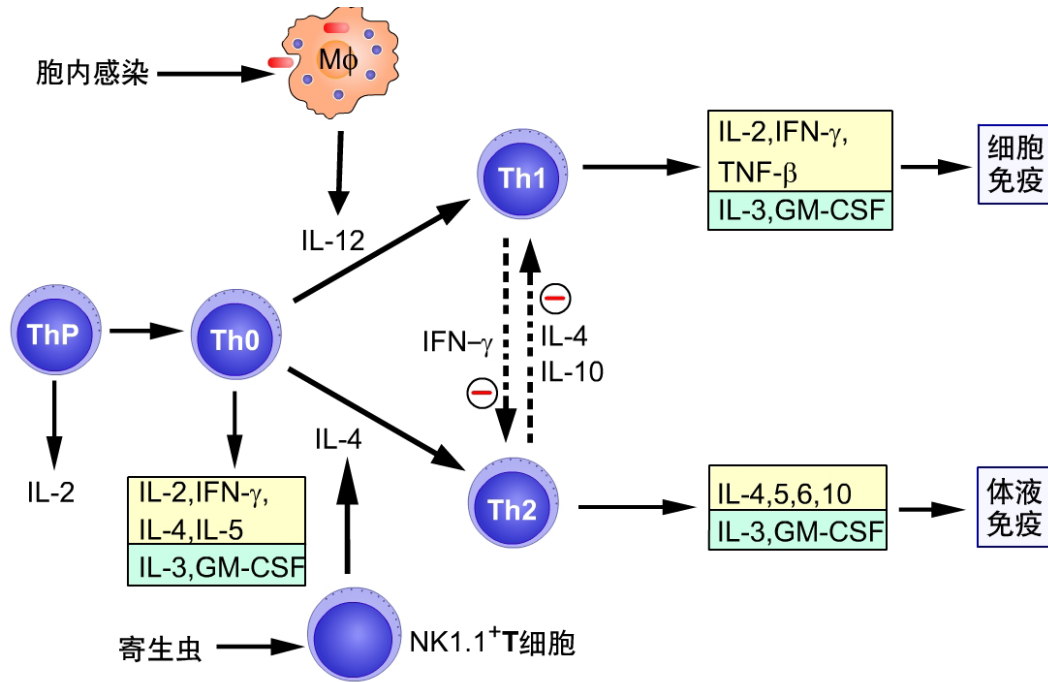
一、Th 细胞的效应功能

(一) Th1 细胞的生物学活性

在双信号和细胞因子作用下, Th1细胞活化、增殖、分化为记忆T细胞和效应Th1细胞。Th1细胞合成分泌IL-2、IFN- γ 、IL-12、TNF等细胞因子。IL-2 刺激CD4⁺Th细胞增殖分化, 活化NK细胞和CD8⁺Tc细胞。TNF作用于血管内皮细胞使之表达黏附分子(ICAM-1 等), 分泌IL-8 和MCP-1。在黏附分子及趋化因子的作用下, 血液中的中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞移行、黏附、外渗, 在局部组织产生以淋巴细胞和单核细胞浸润为主的炎症反应。IFN- γ 激活巨噬细胞的吞噬和杀伤功能, 也激活NK细胞。活化的巨噬细胞是CD4⁺Th1细胞介导的免疫反应中清除抗原和引起炎性反应的主要效应细胞。

(二) Th2 细胞的生物学活性

Th2 细胞分泌的细胞因子(IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10 及 IL-13) 可促进 B 细胞的增殖、分化和抗体的生成, 故 Th2 细胞的主要作用是增强 B 细胞介导的体液免疫应答。Th2 细胞在超敏反应及抗寄生虫感染中也发挥重要作用。



(三) Th17 细胞的生物学活性 参与抗感染免疫应答以及慢性炎症和自身免疫病。

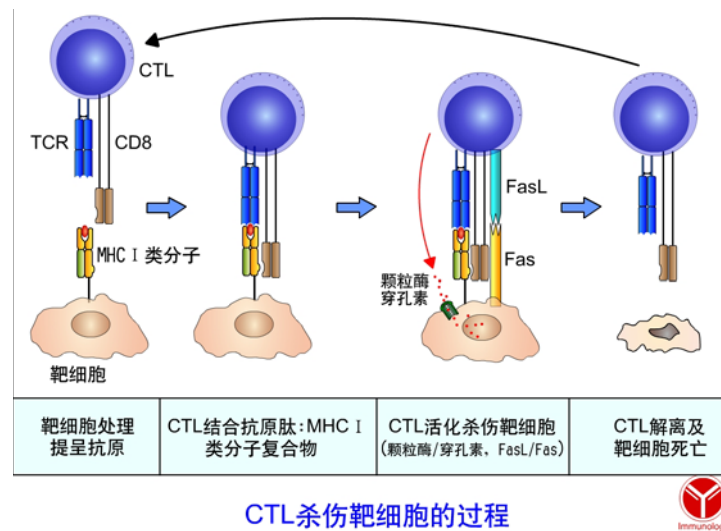
Th17 细胞分泌 IL-17，主要介导防御胞外病原微生物的感染，参与自身免疫和炎症反应。IL-17 与受体结合后，通过活化 MAP 激酶，激活 NF-κB 的活性，从而发挥 IL-17 的生物学活性。IL-17 不仅是促炎细胞因子，具有强大的致炎性，能招募中性粒细胞，促进机体局部组织产生炎症因子及趋化因子 IL-6、IL-8、MCP-1 等和表达基质金属蛋白酶，引起炎性细胞的浸润和组织破坏，与类风湿关节炎、哮喘、多发性硬化症、银屑病和移植排斥反应密切相关。同时，IL-17 还能促进多种细胞的增殖分化，参与中性粒细胞的增殖、成熟和趋化，对 T 细胞的活化起协同刺激作用，并能促进树突状细胞的成熟。IL-17 能够增加人成纤维细胞间黏附分子 1 (ICAM-1) 的表达，刺激上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞产生 IL-6、IL-8、G-CSF 和 PGE2。在 IL-17 存在的条件下，成纤维细胞能够维持 CD34⁺ 造血干细胞的增殖并诱导其分化为中性粒细胞。

二、CTL 细胞的效应功能

CTL 细胞杀伤的靶细胞是病毒感染的细胞和肿瘤细胞等。在双信号作用下，CTL 细胞活化、增殖分化为记忆细胞和效应 CTL 细胞。效应 CTL 细胞通过双识别与靶细胞结合，触发 CTL 细胞的杀伤作用。通过穿孔素/颗粒酶途径和 FasL/Fas 途径杀伤靶细胞进行。

(1) 穿孔素/颗粒酶途径：穿孔素也称为成孔蛋白，存在于静止CD8⁺CTL细胞的胞浆颗粒中。CD8⁺CTL细胞活化后，穿孔素从颗粒中释放出来，插入靶细胞膜并发生多聚化，形成管状的多聚穿孔素。大量的水分子分通过管状的多聚穿孔素进入靶细胞内，使其发生渗透性溶解。颗粒酶是存在CD8⁺CTL细胞胞浆颗粒中的一类丝氨酸蛋白酶，可引发靶细胞的凋亡。

(2) FasL/Fas途径：活化的CD8⁺CTL细胞表面高表达FasL，FasL与靶细胞表面Fas结合可诱导靶细胞的凋亡。



作用特点：抗原特异性；MHC I 类分子限制性；可高效杀伤靶细胞而不损伤正常组织。

细胞免疫参与的主要免疫学效应：

- (一) 杀伤胞内寄生微生物 → 抗感染免疫
- (二) 杀伤瘤细胞 → 抗肿瘤免疫效应
- (三) 迟发型超敏反应 www.med126.com
- (四) 杀伤移植物细胞 → 移植排斥反应
- (五) 杀伤自身组织细胞 → 自身免疫病