

## 第十七章免疫调节

### 概 述

#### 一、免疫调节(immune regulation):

免疫应答过程中,各种免疫细胞与免疫分子相互促进和抑制,形成正负作用的网络结构,并在遗传基因的控制下,完成免疫系统对抗原的识别和应答。

#### 二、免疫调节的执行者

免疫系统具有感知及调节的能力,并从免疫应答过程中的多个环节进行调节。

#### 三、免疫调节的功能

使免疫应答适度,维持机体内环境稳定,若调节机制失控或异常,有可能导致免疫性疾病的发生。

不仅决定了免疫应答的发生,而且也决定其反应的强弱。

### 第一节 免疫调节是免疫系统本身具有的功能

#### 1. 感知与调节

免疫系统感知Ag因素、参与应答的成分,以及这些因素在质和量上的变化(免疫强度)进行正、负向免疫调节。

(1) 感知是启动调节的前提基础。

(2) 感知和调节由免疫系统自行实施, 可以不依赖外界的力量。

动物血清交换试验揭示:人为降低或提高体内特异性Ab的数量,可使该动物产生同类Ab的能力增强或下降,说明机体可感知自身Ab浓度的变化,并自行启动调节机制。

[www.med126.com](http://www.med126.com)

#### 2. 应答与调节

(1) 应答和调节各司其职

(2) 负反馈调节是免疫调节的主流

#### 3. 调节与干预

(1) 免疫调节是指免疫系统对免疫应答的自然调节过程。

(2) 免疫干预是人为地剔除、增添和改变其中某些环节。

免疫干预: 干预正常免疫应答途径; 变革免疫调节途径

#### 4. 调节与疾病: 关系非常密切

(1) 免疫调节失误或是不到位→全身或局部免疫异常，引起或加剧诸如自身免疫性疾病、过敏、持续感染或肿瘤等。

(2) 免疫系统对自身应答的感知和实施反馈调节是一个远未阐明的问题，是一个需着力探究的领域。

## 第二节 固有免疫应答的调节

### 一、炎症因子分泌的反馈调节

双时相负向调节TLR介导的炎症反应

1. 效应期特点：维持适当的反应强度
2. 耐受期特点：无反应性

二、细胞因子信号转导抑制蛋白（suppressors of cytokine signaling, SOCS）调控细胞因子的分泌

1. SOCS家族的负反馈调节：SOCS通过阻抑信号转导对细胞因子的生物学效应实施反馈调节。

Cks---CKR

→受体分子成簇→蛋白酪氨酸激酶Jak发生相互磷酸化而激活

→受体胞质部分酪氨酸（Y）→pY

→招募转录因子STAT→STAT磷酸化

→STAT转位至胞核

→启动基因转录；SOCS被激活

→SOCS蛋白与Jak及胞质中受体活性部位结合

→抑制Jak及STAT活性；蛋白质泛素化降解

[www.med126.com](http://www.med126.com)

→Jak-STAT CKs信号通路被遏制

2、泛素-蛋白酶体系统的负反馈调节

SOCS同时启动泛素-蛋白酶体系统→Jak蛋白降解

特点：

1. 调节过程十分精密
2. 有时相差异：细胞因子发挥生物学活性→SOCS激活，启动反馈调节

三、补体调节蛋白对补体效应的调节

1. C1 抑制分子（C1 inhibitor, C1INH）：C1INH 可与活化的C1r 和C1s 以

共价键结合成稳定的复合物，使 C1r 和 C1s 失去酶解正常底物的能力。其次，C1INH 还可有效地将与 IC 结合的 C1 大分子解聚，并可明显缩短 C1 的半寿期。

**2.抑制经典途径C3 转化酶形成：**多种调节蛋白可抑制经典途径 C3 转化酶形成。

(1) C4 结合蛋白(C4 binding protein, C4bp)与补体受体1(complement receptor 1, CR1)：C4bp 是可溶性蛋白，CR1 属膜蛋白，二者均可与C4b 结合，并完全抑制C4b 与C2结合，从而防止经典途径C3 转化酶（即C4b2b）的组装，并加速其分解。此外，C4bp 和CR1 还可作为辅助因子，促进I 因子对C4b 的蛋白水解作用。

(2) I 因子：I 因子具有丝氨酸蛋白酶活性，可将C4b 裂解为C4c 与C4d。前者释放入液相，后者仍结合于细胞表面，但无C3 转化酶活性。I 因子亦可降解C3b。

(3) 膜辅助蛋白（membrane cofactor protein, MCP）：MCP 表达于白细胞、上皮细胞和成纤维细胞表面，可作为辅助因子，促进I 因子介导的C4b 裂解，但其并不直接促进C4b2b分解。

(4) 衰变加速因子（decay-accelerating factor, DAF）：DAF（CD55）表达于所有外周血细胞、内皮细胞和各种黏膜上皮细胞表面，可同C2 竞争与C4b 的结合，从而抑制C3 转化酶形成并促进其分解。

**3.膜攻击复合物形成的调节：**同源限制因子（homologous restriction factor, HRF）也称为C8 结合蛋白（C8-binding protein, C8bp）可干扰C9 与C8 结合；膜反应性溶解抑制物（membrane inhibitor of reactivelysis, MIRL）即CD59，可阻碍C7、C8 与C5b~6 复合物结合，从而抑制MAC 形成。这两种调节蛋白可能是抑制MAC 形成并保护正常细胞免遭补体溶细胞作用的最重要因子。

### 第三节 抑制性受体介导的免疫调节

#### 一、免疫细胞激活信号的调控

##### (一)信号转导中的两类功能相反的分子

1. 蛋白酪氨酸激酶(PTK) →使蛋白质分子上酪氨酸 残基发生磷酸化→启动信号转导

2. 蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP) →将磷酸化酪氨酸分子上的磷酸根去除(脱磷酸)

化) →抑制信号转导

然而, 游离于胞浆中的 PTK 和PTP 要行使功能, 必需被招募到胞膜内侧, 并聚积在受体跨膜分子附近。这一任务的完成, 依赖于受体或受体相关分子胞内段上两种独特的结构, 即**免疫受体酪氨酸激活基序**和**免疫受体酪氨酸抑制基序** (ITAM 和ITIM)。两种基序皆富含酪氨酸残基(Y), 该残基一旦发生磷酸化(Y →pY), 所在基序可以和一种叫SH2的结构域相结合, 从而把多种在胞浆中带有SH2 结构域的PTK 和PTP 分子招募到胞膜内侧。

(二) 免疫细胞存在两类功能相反的受体

激活性受体通常携带 ITAM, 基本结构为YxxL 或YxxV。除了Y 为酪氨酸外, L/V 为亮氨酸或缬氨酸, x 代表任意氨基酸。在胞膜相连的一类PTK (称为 Src-PTK) 作用下, YxxL/V 中的酪氨酸发生磷酸化, 前面提到, 此时可招募游离于胞浆中其它类别的PTK 分子 (如Syk-PTK) 或衔接蛋白, 条件是它们带有SH2 结构域。

抑制性受体分子胞内段所携带的 ITIM 的基本结构也是YxxL, 但其酪氨酸残基一侧相隔一个任意氨基酸后必需是异亮氨酸(I) 或缬氨酸(V) 等疏水性氨基酸, 即I/VxYxxL。由此造成带有SH2 结构域的PTP (而不是PTK) 对ITIM 中发生磷酸化的酪氨酸进行识别, PTP 被招募并进一步活化。结果, 由PTK 参与的激活信号转导通路被截断 (图17-1)。

由此得出:

激活性受体→带有ITAM→招募 PTK→启动激活信号的转导;

抑制性受体→带有ITIM→招募 PTP→抑制激活信号的转导。

免疫受体活化特征:PTP的招募与激活一般在免疫细胞行使功能活化之后。

①保证正向信号能充分发挥作用(免疫细胞正常活化并行使功能)。

②IR通过负向信号保持适度的时空范畴。

二、各种免疫细胞的抑制性受体及其反馈调节

(一) 共信号分子对T细胞的反馈调节

T 细胞的激活需要获取双重信号。第一信号 (识别信号) 通过TCR 和抗原肽-MHC 复合物的结合; 第二信号 (激活信号) 通过**协同刺激受体**与其配体的结合。现知, 协同刺激受体除了CD28, 还有CTLA-4 等。两者作用相反: CD28

和配体B7 分子结合提供T 细胞激活第二信号，因为CD28 胞内段带有ITAM；CTLA-4 和B7 结合提供抑制信号。因而CTLA-4 属于抑制性受体，胞内段带有ITIM。由于CTLA-4的表达是在T细胞活化约24小时之后，因而没有激活就没有抑制，这一抑制是严格地针对已激活的T 细胞，目标是下调已经出现的高强度特异性免疫应答。应用CTLA4-Ig 融合蛋白或不同类型的抗CD28（或抗CTLA-4）抗体进行免疫干预，能抑制或增强特异性T 细胞活性，已在抗肿瘤、器官移植和自身免疫病防治中初见成效。

这里出现了一个十分重要的现象，即与T 细胞活化有关的协同刺激信号，可以有功能相反的两种类型。其中能够发挥抑制功能的受体不仅有CTLA-4，还包括PD-1，该分子的胞内段也带有ITIM，只是PD-1的配体是B7 家族的另一个成员PD-1L（又称B7-H1）。

## （二）B细胞通过FcγR II -B（CD32）受体实施对特异性体液免疫应答的反馈调节

通过血清交换，人为地提高实验动物体内特异性抗体的水平，动物产生该类抗体的能力会迅速下调，表明抗体本身对特异性免疫应答具有反馈调节作用。究其机制，是因为所产生的结构均一的抗体分子，一旦数量达到一定水平，能诱发产生抗抗体（第二抗体Ab2）或称抗独特型抗体（详后）。这些属于IgG 类的Ab2分子，一方面通过它们的抗原结合部位识别并结合B细胞表面的抗原受体BCR；另一方面，通过其Fc段结合B细胞表面的Fc受体（称为FcγR II -B），由FcγR II -B引发抑制性信号，终止B细胞的分化和进一步分泌抗体。FcγR II -B分子胞内段带有ITIM。前面提到，反馈性抑制的实现需要BCR和Fc受体同时被交联。能完成这一任务的，除了抗抗体分子，也可以是抗原抗体复合物。显然，抑制性受体FcγR II -B发挥作用在时相上也相对滞后，因为结合FcγR II -B的抗抗体和抗原抗体复合物的出现，有待于抗体分子或携带相应BCR的B细胞克隆数量增多并达到一定的阈值。有报告称，类风湿关节炎患者中由于存在病理性抗Fc抗体，封闭了IgG分子上的Fc段，使B细胞表面的FcγR II -B得不到和相应配体结合的机会，造成抑制性信号通路不畅，引起自身抗体含量增高。表明负反馈调节机制缺陷，在免疫性疾病的发病中可能起重要作用。

## （三）杀伤细胞抑制性受体调节NK细胞活性

NK细胞和某些CD8<sup>+</sup>CTL的抑制性受体胞内段带有ITIM，有3种类型：

1. 杀伤细胞免疫球蛋白样受体（KIR）：配体为HLA- I类分子、HLA-G

2. 杀伤细胞凝集素样受体（KLR）：在人体中称CD94/NKG2A，主要识别由I类分子HLA-E 及其提呈的肽段。

3. 免疫球蛋白样转录体（ILT）：配体为HLA- I类分子  $\alpha 3$

抑制性受体一旦被激活，使杀伤性（激活性）受体转导的信号失效，NK细胞难以显示细胞毒性活性。生理条件下，胎盘滋养层细胞高表达HLA-G/HLA-E，从而使抑制性受体激活，有利于保护胎儿在分娩前不被母体排斥。在病理条件下，抑制性受体的过度激活，可能造成感染病毒的细胞不易被杀伤，使病毒逃脱免疫监视。

#### （四）其他免疫细胞的调节性受体

肥大细胞的抑制性受体为  $F\gamma R II B$ ，同B细胞抑制性受体。该受体通过和肥大细胞激活性受体  $Fc\epsilon RI$  交联，发挥负向调节作用。

人体  $\gamma\delta T$ 细胞中有一个效应细胞亚群，可通过颗粒胞吐杀伤靶细胞。此类细胞称为  $V\gamma 9V\delta 2 CTL$ 。它的激活性受体是由  $V\gamma 9$  和  $V\delta 2$ 基因片段编码的TCR，识别来自支原体、细菌和寄生虫的磷酸化代谢产物。此类  $\gamma\delta T$ 细胞的抑制性受体为CD94/NKG2，同NK细胞。

表16-1 免疫细胞的激活性受体和抑制性受体

免疫细胞	激活性受体	抑制性受体
B细胞	BCR	$Fc\gamma R-II B$ , CD22, CD72
T细胞	TCR, CD28	CTLA-4, PD-1, KIR*
NK细胞	NCR, CD16	KIR, CD94/NKG2A
肥大细胞	$Fc\epsilon RI$	$Fc\gamma RII-B$ , gp49B1
$\gamma\delta T$ 细胞	$V\gamma 9V\delta 2 TCR$	CD94/NKG2A

\* T细胞中KIR仅表达于某些CD8<sup>+</sup> CTL

## 第四节 调节性T细胞参与免疫调节

### 一、自然调节 T 细胞

主要为  $CD4^+CD25^+T$  细胞。实验发现,小鼠出生后3~5天作胸腺切除可诱致多种自身免疫病,但向此类小鼠输注 $CD4^+CD25^+T$ 细胞,疾病可予防止。表明胸腺中天然存在着的一类调节性T细胞。他们的特点是组成性高表达IL-2受体 $\alpha$ 链即CD25分子(在实验动物或不同的实验性自身免疫病中有时还表达CD62L、CTLA-4或肿瘤坏死因子受体超家族成员GITR),具有阻遏自身免疫性 $CD4^+CD25^-T$ 细胞增殖的活性。人体中也已确认 $CD4^+CD25^+T$ 细胞的存在,它们占外周血CD4阳性细胞的5%~10%,除了遏制自身免疫病的发生,还可诱导移植耐受。在 $CD4^+CD25^+T$ 细胞中,并非均为调节性T细胞(Treg),只有foxp3<sup>+</sup>者才是。调节性 $CD4^+CD25^+T$ 细胞的激活,除了由TCR和抗原肽提供识别信号外,还需要CD28分子提供共刺激信号。此类细胞另一个重要特点是,行使抑制功能时依赖细胞间(T-T和T-APC)的接触,一般无需细胞因子的参与。

### 二、适应性调节 T 细胞

适应性调节T细胞一般在外周由抗原诱导产生,可以从自然调节性T细胞分化而来,也可以来自其他初始T细胞。他们的激活一般不再依赖CD28-B7提供的共刺激,是否表达CD25分子则因亚群和接触抗原的条件不同而异。重要的是,发挥功能时必需有特定细胞因子的参与,这一点不同于 $CD4^+CD25^+T$ 细胞。

更具有普遍意义的适应性调节T细胞,是分别分泌IL-10和TGF- $\beta$ 的亚群 $CD4^+Tr1$ 细胞和 $CD4^+Th3$ 细胞。细胞因子IL-10和TGF- $\beta$ 皆以发挥抑制作用见长,因而 $Tr1$ 和 $Th3$ 具有下调免疫应答的活性。[www.med126.com](http://www.med126.com)  $Th3$ 通常在口服耐受和黏膜免疫中发挥作用,而 $Tr1$ 则是近年来发现可调控炎症性自身免疫反应和诱导移植耐受的一类抑制性T细胞。实验性肠炎中所检出一种表型为 $CD4^+CD45RB^{low}$  (low指低表达)的调节细胞也依赖于IL-10发挥作用,可能与 $Tr1$ 属同一类调节T细胞。

有几点提请注意。第一,以自然和适应性分别称呼两类调节性T细胞,为的是区分他们是在胸腺中分化还是在外周由抗原激发产生,似乎不应简单化地把自然调节性T细胞归于非特异性免疫,因为 $CD4^+CD25^+T$ 细胞的激活仍依赖于TCR识别自身抗原,并经历抗原特异性的克隆扩增。第二, $CD4^+CD25^+T$ 细胞执

行效应功能不需细胞因子参与也并非绝对。前面提到，适应性调节细胞可以从自然调节性T 细胞分化而来，其中会出现一些介于两类调节细胞的中间类型，如CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD45RB<sup>low</sup> 细胞，以及依赖细胞因子IL-10发挥作用的CD25阳性细胞，这点已在利什曼原虫慢性感染中被证实。第三，还存在其他类型的调节性T细胞，如NK T 细胞、 $\gamma\delta$  T细胞等。

表16-2 两类主要调节性T细胞

特点	自然调节性T细胞	适应性调节性T细胞
诱导部位	胸腺	外周
CD25表达	+++	-/+
转录因子Foxp3	+++	+
抗原特异性	自身抗原（胸腺中）	组织特异性Ag和外来Ag
发挥效应作用的机制	细胞接触为主	分泌CKs为主
功能	抑制自身反应性T	抑制自身损伤性炎症反应
举例	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> T	CD4 <sup>+</sup> Tr1和Th3

### 三、Th1/Th2的免疫调节作用

Th1 细胞和Th2 细胞是一组和临床疾病关系密切的效应T 细胞。Th1 主要介导细胞免疫和炎症反应，抗病毒和抗胞内寄生菌感染，参与移植物排斥；Th2 主要涉及B细胞增殖、抗体产生和超敏反应。两群细胞分泌的细胞因子谱不同，其中关键性细胞因子，Th1是IFN- $\gamma$ ，Th2是IL-4。值得注意的是，这两种细胞因子发挥作用时的相互拮抗，使得Th1和Th2 也成为功能上相互抑制的适应性调节T 细胞亚群。了解这一点很重要，因为可以利用IFN- $\gamma$ 和IL-4（因而也就是Th1和Th2）相互拮抗的特点，对相关的临床疾病进行免疫干预。例如，麻风杆菌感染者体内Th2 细胞往往大量增殖，产生的IL-4（以及IL-10）可阻止巨噬细胞活化，使其中的麻风杆菌长期滞留，病情难以控制。应用IFN- $\gamma$ ，可抑制Th2而上扬Th1，使患者中两种细胞的比例（称极化格局）发生逆转，促使主宰细胞免疫的Th1发挥功能。结果巨噬细胞内容酶体酶被有效地激活，杀伤寄生于胞内的麻风杆菌。瘤型麻风（重型）有希望向结核型麻风（轻型）转化。Th1和Th2 两个亚



群相互以对方作为靶目标发挥抑制性细胞的作用，是一种比较特殊的情况。

## 第五节 抗独特型淋巴细胞克隆对特异性免疫应答的免疫调节

### 一、抗独特型抗体和独特型网络

抗原进入体内后，选择出表达特定BCR的B细胞发生克隆扩增，大量分泌特异性抗体(Ab1)，当数量足够大时，Ab1可以作为抗原在体内诱发抗抗体(Ab2)的产生。抗抗体所针对的抗原表位只能是抗体分子上的独特型，因而Ab2称抗独特型抗体(AId)。结构上，独特型主要位于抗体分子的抗原结合部位即互补决定区(CDR)，另一些则分布在接近CDR的非抗原结合部分。这样，抗独特型抗体可以有两种，分别针对抗体分子V区的支架部分( $\alpha$ 型，称Ab2 $\alpha$ )和抗原结合部位( $\beta$ 型，称Ab2 $\beta$ )。值得注意的是其中的Ab2 $\beta$ ，因其结构和抗原表位相似，并能与抗原竞争性地和Ab1结合，因而 $\beta$ 型的抗独特型抗体被称为体内的抗原内影像(antigen internal image)。

抗抗体中的Ab2 $\alpha$ 和Ab2 $\beta$ 都可作为一种负反馈因素，对Ab1的分泌起抑制作用，其机制已如上述。然后，大量抗抗体的产生，又可以诱发出抗抗抗体(Ab3)。如此反复，构成独特型网络。事实上，这一网络在抗原进入前已存在，只是针对某一特定抗原的Ab1及相应的Ab2、Ab3等，在数量上并未达到能引起应答性连锁反应的阈值。抗原一旦出现，Ab1的数量上升，突破原有的阈值和平衡，呈现特异性独特型网络应答。如果抗原持续存在，网络将暂时维持在一个新的平衡点。

但独特型网络真正涉及的，并不是游离抗体分子间的相互作用，而是抗体分子用作为抗原时和B细胞表面的BCR(以及相应B细胞克隆)间的相互作用。相互作用中的关键成份是B细胞克隆及其表达的特定BCR，以及随后发生的克隆扩增及分化。在这个意义上，独特型网络也适用于TCR及T细胞克隆间的相互作用及其调节。这一点已被实验所证实。因而独特型网络的调节与其说发生在抗体分子水平，不如说是在带有相应BCR或TCR特定结构的淋巴细胞克隆水平。

### 二、以独特型为核心的两种调控格局

#### 1. 通过第二抗体增强机体对抗原的特异性应答

分取Ab2 $\beta$ (Ag内影像)，大量诱导Ab1、Ab3以特异性增强对抗原的应答。主要用于抗感染免疫，特别对那些不宜直接对人体进行接种的病原体。

#### 2. 通过第二抗体抑制机体对抗原的特异性应答

大量诱导Ab2以减弱或去除体内原有的Ab1所介导的抗原特异性应答，主要用于防治自身免疫病。

## 第六节 其他形式的免疫调节

### 一、活化诱导的细胞死亡对效应功能的反馈调节

#### (一) 活化诱导的细胞死亡的机制及免疫调节作用

##### 1. Fas 和FasL

Fas 介导的凋亡在特异性免疫调节中起重要作用。**Fas**又称CD95，是由325个氨基酸残基组成的受体分子。Fas一旦和配体**FasL**结合，可启动死亡信号转导，最终引起细胞一系列特征性变化，使细胞死亡。Fas作为一种普遍表达的受体分子，可以出现在包括淋巴细胞在内的多种细胞表面，但FasL的大量表达通常只见于活化的T细胞（特别是活化的CTL）和NK细胞。因而已被激活的CTL，往往能够最有效地以凋亡途径杀伤表达Fas分子的靶细胞。出于这一考虑，常把Fas 受体分子启动的细胞凋亡称为活化诱导的细胞死亡（activation induced cell death, AICD）。Fas 和FasL的配接往往以三聚体的形式出现。结果，三个Fas 分子胞内段所带有的死亡结构域（DD）相聚成簇，招募了胞浆中另一种带有死亡结构域的衔接蛋白FADD。该蛋白以其DED（死亡效应结构域）连接另一个带有DED的后续成分称caspase 8 前体，后者属于酶原，激活后成为caspase 8，引发caspase 介导的级联反应。

##### 2.半胱天冬蛋白酶和细胞凋亡

Caspase中的c和asp分别指半胱氨酸和天冬氨酸，因而caspase 简称半胱天冬氨酸蛋白酶，可专一性地在天冬氨酸及其临近的氨基酸残基之间使底物分解，在Fas相关的凋亡信号转导中发挥重要作用。[www.med126.com](http://www.med126.com)。半胱天冬蛋白酶通常以酶原形式存在，激活后裂解成为有酶解活性的异二聚体。这样，在一个激活的caspase作用下，另一个caspase可从其酶原形式成熟为有活性的蛋白酶形式，后者再作用于下一个caspase，由此形成级联反应。哺乳动物中已命名了13种半胱天冬蛋白酶，功能上分为两类：启动酶和效应酶，分居信号转导级联反应的上游和下游。对Fas介导的死亡信号转导而言，发挥启动作用的半胱天冬氨酸蛋白酶是上面提到的caspase 8。接下来被激活的是caspase 3及其它的效应性caspase，最终使细胞出现一系列特征性变化，包括活化内切酶，在核小体处切断DNA，形成**DNA**片段化

(fragmentation)、染色质浓缩；破坏细胞构架蛋白，使胞膜泡化 (blebbing)、细胞皱缩、最终导致细胞死亡，并裂解形成凋亡小体。

### 3.活化诱导的细胞死亡 的免疫调节作用

FasL-Fas 配接引发死亡信号的转导,是CTL和NK对靶细胞杀伤的机制之一,并在免疫调节中起重要作用。调节作用主要指T细胞发挥效应功能后,可藉助诱导性表达的FasL和自身Fas 结合,使T细胞(主要是CTL)数量迅速下降。从T 细胞释放出来的FasL分子,既可杀伤自己,也可引起其他T细胞死亡,最后还可损伤被活化的B细胞,因为后者激活后可表达Fas分子。结果细胞免疫和体液免疫应答同时受到下调。活化诱导的细胞死亡所发挥的负反馈效应具有明显的克隆依赖性,指的是,被清除的效应成分是受到抗原活化并发生克隆扩增的T、B淋巴细胞,因而属于一类高度特异性的生理性反馈调节。这样,淋巴细胞一旦被激活,也就为它的死亡创造了条件。

#### (二) AICD的失效引发临床疾病

Fas或FasL基因发生突变后,可因其产物无法相互配接而不能启动死亡信号转导,反馈调节难以奏效。例如对于不断受到自身抗原刺激的T细胞克隆,反馈调节无效意味着增殖失控,它们将成为病理性自身反应性T细胞,引起淋巴结和脾脏肿大,产生大量自身抗体,呈现SLE 样的全身性反应。Fas 和FasL的突变,分别见于*lpr*及*gld*突变型小鼠。人类中相应的疾病称自身免疫性淋巴细胞增殖综合征(ALPS)。ALPS 患儿也出现淋巴细胞大量扩增,淋巴结和脾脏肿大,并有溶血性贫血和中性粒细胞减少等症状。

## 二、免疫-内分泌-神经系统的调节

机体是一个有机的整体。[www.med126.com](http://www.med126.com)免疫系统行使功能时,往往与其它系统发生相互作用,其中影响最大的是神经和内分泌系统。例如,紧张和精神压力可加速疾病的进程,内分泌失调也制约着疾病的发生和发展。这是一种整体水平的调节,着重于免疫应答的非特异性方面。

神经递质、内分泌激素、受体以及各种免疫细胞及免疫分子之间可以构成调节性网络。其中主要包括:

### 1、神经内分泌因子影响免疫应答

免疫细胞带有能接受多种激素信号的受体。在大多数情况下,皮质类固醇和

雄激素等内分泌因子可通过相应受体下调免疫反应；而雌激素、生长激素、甲状腺素、胰岛素等增强免疫应答。神经细胞与免疫细胞可产生神经介质（如内啡肽、神经肽Y等等）及其相应受体，而相互作用。

## 2、抗体和细胞因子作用于神经内分泌系统

针对神经递质受体和激素受体的抗体将和相应配体发生竞争性地结合。

另外，多种细胞因子如 IL-1、IL-6 和TNF- $\alpha$  通过下丘脑-垂体-肾上腺轴线，刺激皮质激素的合成，后者可下调Th1和巨噬细胞的活性，使得细胞因子的含量降低，导致皮质激素合成减少，解除对免疫细胞的抑制。然后细胞因子含量又会增加，再促进皮质激素的合成。如此循环，构成调节网络。

## 小 结

T、B淋巴细胞、NK细胞、肥大细胞等细胞具有功能相反的激活性受体和抑制性受体。抑制性受体通过免疫受体酪氨酸抑制基序，招募和激活蛋白酪氨酸磷酸酶，阻抑由蛋白酪氨酸激酶介导的免疫细胞活化信号转导途径，终止免疫细胞的激活，发挥负反馈调节作用。

两类调节性T细胞在免疫调节中发挥重要作用。胸腺中分化的自然调节性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞，通过细胞间接触抑制自身反应性T细胞的增殖。适应性调节细胞Th1、Th2、Tr1 和Th3在外周经抗原等激发而分化，通过相应的细胞因子，抑制自身损伤性炎症反应，阻遏病原体和移植物引起的病理性应答。

由抗原-抗体-抗抗体等构成的独特型网络，将特异性免疫应答置于严格的控制之下。由此发展起来的免疫干预手段，可增强或减弱针对特定抗原的体液免疫和细胞免疫应答。 [www.med126.com](http://www.med126.com)

活化诱导的细胞死亡，造成效应性淋巴细胞的短寿性，使靶细胞被清除后特异性免疫应答迅速下调。

神经-内分泌-免疫网络的调节发挥重要作用。