

第十五章 免疫耐受

在生理条件下，机体免疫系统对外来抗原进行“免疫正应答”，以清除病原，对体内组织细胞表达的自身抗原，却表现为“免疫不应答”或“免疫负应答”，不引起自身免疫病。这种对抗原特异应答的T与B细胞，在抗原刺激下，不能被激活产生特异免疫效应细胞，从而不能执行正免疫应答效应的现象，称为**免疫耐受** (immunological tolerance)。免疫耐受具有免疫特异性，即只对特定的抗原不应答，对不引起耐受的抗原，仍能进行良好的免疫应答。因而，在一般情况下，不影响适应性免疫应答的整体功能，这不同于免疫缺陷或药物引起的对免疫系统的普遍的抑制作用。免疫耐受的作用与正免疫应答相反，但两者均是免疫系统的重要功能组成，对自身抗原的耐受，避免发生自身免疫病；与此同时，免疫系统对外来抗原或内源新生抗原应答，执行抗感染、抗肿瘤的防卫功能，显示为免疫应答与免疫耐受的平衡，即“阴”与“阳”的平衡，保持免疫系统的自身（内环境）稳定(homeostasis)。

第一节 免疫耐受的形成及表现

在胚胎发育期，不成熟的T及B淋巴细胞接触抗原，不论是自身抗原或外来抗原，形成对所接触抗原的免疫耐受，出生后再遇相同抗原，不予应答，或不易应答。原则上，这种免疫耐受长期持续，不会轻易被打破。在后天过程中，原本对抗原应答的T及B细胞克隆，受多种因素影响，发生耐受，这类耐受能持续一段时间，部分耐受可能随诱导因素的消失，耐受亦逐渐解除，重新恢复对相应抗原的免疫应答能力。

一、 胚胎期及新生儿期接触抗原所致的免疫耐受

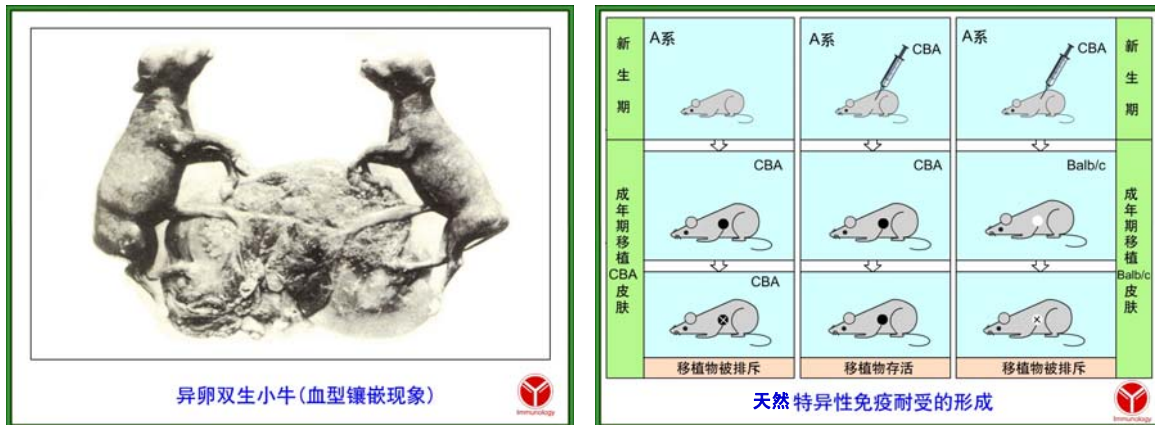
(一) 胚胎期嵌合体形成中的耐受

Owen于1945年首先报道了在胚胎期接触同种异型抗原所致免疫耐受的现象。他观察到异卵双胞胎小牛的胎盘血管相互融合，血液自由交流，呈自然联体共生。出生后，两头小牛体内均存在两种不同血型抗原的红细胞，构成红细胞嵌合体(chimeras)，互不排斥(图15-1A)。且将一头小牛的皮肤移植给其孪生小牛，亦不产生排斥。然而，将无关小牛的皮肤移植给此小牛，则被排斥，故这种耐受具有抗原特异性，是在胚胎期接触同种异型抗原所致。

(二) 在胚胎期人工诱导的免疫耐受

根据Owen的观察, Medawar 等设想, 可能是在胚胎期接触同种异型抗原诱导了免疫耐受的产生。Medawar 等将CBA ($H-2^k$) 品系小鼠的骨髓输给新生期的A 品系 ($H-2^a$) 的小鼠。在A系小鼠出生8周后, 移植以CBA系鼠的皮肤, 此移植的皮肤能长期存活, 不被排斥(图15-1B)。Medawar 等的实验不仅证实了Owen的观察, 且揭示当体内的免疫细胞处于早期发育阶段, 人工可诱导其对“非己”抗原产生耐受。

Medawar 等的实验, 证实了Burnet 的推测, 即在胚胎发育期, 不成熟的自身免疫应答细胞接触自身抗原后, 会被克隆清除, 形成对自身抗原的耐受。



A. 牛异卵双胞胎, 构成血型嵌合体

B. 小鼠新生期免疫耐受的诱导, A 系 ($H-2^a$) 小鼠新生期移植CBA 系 ($H-2^k$) 小鼠骨髓, 成年期移植CBA或Balb/c ($H-2^d$) 小鼠皮肤, 前者存活, 后者排斥; 新生期A系小鼠未接受CBA 系小鼠骨髓, 成年期对来自CBA 皮片亦发生排斥。

二、后天接触抗原导致的免疫耐受

T及B细胞的特异性免疫应答, 是在适宜的抗原激活及多类免疫细胞的协同作用下产生的, 这类免疫应答T/B细胞亦可发生免疫耐受。不适宜的抗原量、特殊的抗原表位及抗原表位的变异均会导致免疫耐受。T细胞须接受双信号, 才能活化T细胞。即使接触适宜的抗原, 若缺乏第二信号, 亦不能充分活化; 若缺乏生长因子及分化因子, 活化的T及B细胞则不能进行克隆扩增, 不能分化为效应细胞, 表现为免疫耐受现象。再则, 在胚胎发育期, 并非所有自身应答细胞均被清除, 这些未被清除的自身应答细胞, 以免疫耐受状态, 存在于末梢淋巴组织中。

（一）抗原因素

1. 抗原剂量: 抗原剂量与免疫耐受的关系首先由Mitchison 于1964 年报导, 他给小鼠不同剂量的牛血清白蛋白(BSA), 观察Ab产生, 发现注射低剂量(10^{-8} M) 及高剂量 (10^{-5} M) BSA均不引起Ab产生, 只有注射适宜剂量 (10^{-7} M) 才致高水平的Ab产生。Mitchison 将抗原剂量太低及太高引起的免疫耐受, 分别称为低带 (low-zone) 及高带 (high-zone) 耐受。抗原剂量过低, 不足以激活T及B细胞, 不能诱导免疫应答, 致(抗原) 低带耐受。以T细胞活化为例, 抗原提呈细胞(APC) 表面必须有10~100个相同的抗原肽-MHC分子复合物, 与相应数目的TCR结合后, 才能使T细胞活化, 低于此数目, 不足以使T细胞活化。抗原剂量太高, 则诱导应答细胞凋亡, 或可能诱导抑制性T细胞活化, 抑制免疫应答, 呈现为特异负应答状态, 致高带耐受。T与B细胞一旦形成耐受, 会持续一段时间。通常T细胞耐受易于诱导, 所需抗原量低 ($10 \mu\text{g}$), 耐受持续时间长(数月~数年); 而诱导B细胞耐受, 需要较大剂量的抗原 (1-10mg), B细胞耐受持续持续时间较短(数周)。

2. 抗原类型及剂型: 天然可溶性蛋白中存在有单体(monomer) 分子及聚体 (aggregates) 分子。以牛血清白蛋白 (BSA) 免疫小鼠, 可产生Ab。若将BSA 先经高速离心, 去除其中的聚体, 再行免疫小鼠, 则致耐受, 不产生Ab。其原因是蛋白单体不易被巨噬细胞($M\phi$) 吞噬处理, 不能被APC 提呈, T细胞不能被活化。BSA是TD-Ag, 须Th-B 协同, B细胞才能进行免疫应答, 产生Ab。蛋白聚体则易被 $M\phi$ 吞噬处理, APC 提呈, Th-B 协同, B细胞产生相应 Ab。

3. 抗原免疫途径: www.med126.com 静脉注射及口服易致全身耐受。口服抗原, 经胃肠道诱导派氏集合淋巴结及小肠固有层B 细胞, 产生分泌型IgA, 形成局部黏膜免疫, 但却致全身的免疫耐受。这种“耐受分离”(split tolerance) 现象有其实用意义(见第三节)。

4. 抗原持续存在: 在无活化APC提供的共刺激信号下, 单纯被自身抗原反复刺激的特异应答T细胞, 易发生活化而凋亡, 致对自身抗原的特异耐受。

5. 抗原表位特点: 以鸡卵溶菌酶(HEL) 蛋白免疫H-2^b小鼠, 致免疫耐受, 现知HEL 的N端氨基酸构成的表位能诱导Treg细胞活化, 而其C端氨基酸构成的表

位，则诱导Th细胞活化，用天然HEL免疫，因Treg细胞活化，抑制Th细胞功能，致免疫耐受，不能产生Ab；如去除HEL的N端的3个氨基酸，则去除其活化Treg细胞的表位，而使Th细胞活化，Th-B细胞协同，B细胞应答产生Ab。这种能诱导Treg细胞活化的抗原表位，称为耐受原表位（tolerogenic epitopes）。

6. 抗原变异

HIV、HCV等病原体变异→机体原有免疫力失效，产生模拟抗原→结合T、B细胞受体→不能产生第一信号→发生免疫耐受

（二）机体因素

1. 机体免疫系统的成熟度（年龄）

胚胎期） 新生儿期） 成年期

2. 动物的种属和品系（遗传）

大鼠、小鼠 ） 兔、有蹄类、灵长类

3. 免疫抑制措施的影响：免疫抑制状态有利于诱导耐受。

第二节 免疫耐受机制

免疫耐受按其形成时期的不同，分为中枢耐受及外周耐受。中枢耐受（central tolerance）是指在胚胎期及出生后T与B细胞发育的过程中，遇自身抗原所形成的耐受；外周耐受（peripheral tolerance）是指成熟的T及B细胞，遇内源性或外源性抗原，不产生正免疫应答。两类耐受诱因及形成机制有所不同。

一、 中枢耐受

当T细胞在胸腺微环境中发育，至表达功能性抗原识别受体（TCR-CD3）阶段，TCR与微环境基质细胞表面表达的自身抗原肽-MHC分子复合物呈高亲和力结合时，引发阴性选择，启动细胞程序性死亡，致克隆消除。
www.med126.com

B 细胞发育到不成熟B 细胞阶段，其细胞表达mIgM-Ig α /Ig β BCR复合物，当它们在骨髓及末梢中与自身抗原呈高亲和力结合时，亦被克隆消除。表达对自身抗原识别的BCR的克隆，亦可因受体编辑，形成新的BCR的B细胞克隆，不再对自身抗原应答。

T及B细胞发育阶段经受的克隆消除，显著减少生后的自身免疫病的发生。如胸腺及骨髓微环境基质细胞缺陷，阴性选择下降或障碍，生后易患自身免疫病。小鼠及人发生Fas及FasL基因突变，胸腺基质细胞不表达功能性Fas或FasL，阴性

选择下降，生后易发生系统性红斑狼疮（SLE），即为例证。出生后，T及B细胞发育仍在进行，对自身抗原应答的不成熟T及B细胞施加的克隆消除亦仍进行。如生后胸腺及骨髓微环境基质细胞缺陷，阴性选择障碍，则自身免疫病发生几率增加。人类的重症肌无力即与胸腺微环境基质细胞缺陷密切相关。

诱导胸腺及骨髓中克隆消除的自身抗原是体内各组织细胞普遍存在的自身抗原(ubiquitous self-antigen)，它们亦表达于胸腺及骨髓基质细胞，诱导克隆消除。体内外周器官表达的组织特异性抗原(tissue-specific antigen)，并不在胸腺及骨髓基质细胞表达，对这些组织特异性自身抗原应答的T及B细胞克隆不被消除，它们发育成熟，输至外周，但处于克隆无能（clonal anergy）或克隆不活化(clonal inactivation)状态。这些自身应答性T及B细胞中的少数克隆有致自身免疫病潜在危险，原因叙述于后。新近研究发现，部分内分泌相关蛋白，如胰岛素及甲状腺球蛋白，可表达于胸腺髓质区上皮细胞，这类蛋白虽为组织特异，亦可致中枢免疫耐受，这些蛋白在胸腺上皮细胞的表达受自身免疫调节基因编码蛋白(autoimmune regulator gene, AIRE)调控，若AIRE基因缺陷，这些蛋白则不能在胸腺上皮细胞表达，易致多器官特异自身免疫病。在胸腺内，对自身抗原呈低亲和力的细胞，经阴性选择，获得对外来抗原应答能力，定位于外周淋巴组织器官中。这类细胞仍保持对自身抗原低亲和力结合的能力。

二、外周耐受

诱导外周T及B细胞发生免疫耐受的抗原，分自身抗原及非自身抗原两类，其耐受形成机制不尽相同。

（一）克隆清除及免疫忽视

对外周组织特异性自身抗原应答的T及B细胞克隆，存在于外周淋巴器官及组织中，有机会接触自身抗原。如T细胞克隆的TCR对组织特异自身抗原具有高亲和力，且这种组织特异自身抗原浓度高者，可经抗原提呈细胞（APC）提呈，但此类未经活化的APC表达的辅助刺激分子很少，不能提供第二信号，致此类被自身抗原活化的T细胞克隆发生凋亡，克隆清除（deletion）。

如T细胞克隆的TCR对组织特异自身抗原的亲和力低，或这类自身抗原浓度很低，虽由活化的APC提呈，因缺乏第二信号，不足以活化相应的初始T细胞，这种自身应答T细胞克隆与相应组织特异抗原并存，在正常情况下，不引起自身免疫

病的发生，称为免疫忽视(immunological ignorance)。若将免疫忽视细胞以适宜量的自身抗原刺激，仍可致免疫正应答。

自身抗原的剂量效应能致末梢克隆清除或克隆忽视，是经抗原转基因小鼠证实的。小鼠的实验性变态反应性脑脊髓炎(experimental allergic encephalomyelitis, EAE)，它是由对自身碱性髓鞘蛋白(myelin basic protein, MBP)的多肽特异应答的Th1被活化所致。在人工建立的对MBP特异识别的TCR转基因小鼠体内，大部分T细胞均表达转基因的MBP特异性TCR，但不能致EAE，小鼠生活正常。其原因是外周组织表达MBP量很低，只有在中枢神经系统MBP表达量才高，但该处是免疫隔离部位，初始T细胞不能进入，不致病。如注射以加有弗氏完全佐剂的MBP，则外周APC被活化，转基因MBP-TCR⁺T细胞被活化进行免疫应答，产生效应Th1细胞，其表面所表达的黏附分子(LFA-1, VLA-4)，使其能穿越血脑屏障，进入中枢神经系统，与表达MBP的细胞结合，致EAE。在自然情况下，这些免疫忽视的自身应答性T细胞，会因感染的病原体与自身抗原的分子模拟作用，使APC活化，诱导免疫应答，产生效应T细胞，伤害相应自身组织细胞。随感染的控制及消失，APC不再活化，这种自身应答细胞又恢复到静止的免疫忽视状态。

(二) 克隆无能及不活化

在外周耐受中，自身应答细胞常以克隆无能(clonal anergy)或不活化(inactivation)状态存在。克隆无能及不活化可能由多种原因所致，最常见者是由不成熟树突状细胞(iDC)提呈的自身抗原，虽经TCR-CD3活化，产生第1信号，但iDC不充分表达B7及MHC II类分子，且不能产生IL-12，不能产生第2信号。组织细胞虽表达自身抗原，但不表达B7及CD40等协同刺激分子，因此也只有第1信号，而无第2信号，细胞不能充分活化，呈克隆无能状态。部分无能细胞易发生凋亡，而被克隆清除；部分克隆无能淋巴细胞仍能长期存活，在IL-2提供下，可进行克隆扩增，进行免疫应答，导致自身免疫病。

自身应答B细胞亦以类似原因，呈免疫耐受状态。无能B细胞寿命较短，易由FasL⁺ Th细胞诱导其表达Fas，而致细胞凋亡、克隆清除，故B细胞耐受持续较短。自身应答性B细胞亦有免疫忽视类型存在，但在病原感染时，Th细胞被旁路活化，提供所需细胞因子时，则发生应答，产生相应的IgG类自身抗体，能致自身免疫病。外周组织特异抗原浓度适宜时，虽能活化自身应答B细胞，但Th细胞不活化，

不能提供B细胞扩增及分化所需细胞因子，B细胞呈免疫无能状态。外来可溶性抗原，如去除其中的聚体，只有单体形式，虽能与B细胞表面BCR结合，但不能使BCR交联，B细胞不活化，可致无能及克隆消除。B细胞克隆在对外来抗原应答过程中，可发生高频突变，而产生自身应答克隆，但这些克隆在生发中心中与大量可溶性自身抗原相遇，易致凋亡，维持免疫耐受。

（三）免疫调节细胞的作用

在本章第一节中所述Medawar的实验性免疫耐受模型中，对同种异型抗原产生免疫耐受的小鼠体内，存在一类免疫耐受淋巴细胞，将耐受小鼠的淋巴细胞转输给同系正常小鼠，则受鼠亦对移植有表达此同种异型抗原的皮肤显示耐受，移植的皮肤存活。若将耐受小鼠血液中的T细胞消除后，再行淋巴细胞转输，则不能转移免疫耐受，故耐受小鼠体内产生的抑制作用是由于产生了在功能上有免疫抑制作用的T细胞所致。

早在上世纪70年代初，即发现有免疫抑制功能的T细胞，称抑制性（suppressor）T细胞，但由于长期鉴定不出此类细胞的特征性的标志，而被冷落。上世纪九十年代，发现人与小鼠体内的CD4⁺CD25⁺T细胞具有调节作用，称调节性T细胞（Treg），Treg经细胞-细胞间的直接接触，抑制CD4⁺及CD8⁺T细胞的免疫应答；具有免疫抑制功能的尚有其他类型的T细胞，经分泌IL-10及TGF-β等细胞因子，抑制iDC分化为成熟DC，促进iDC诱导免疫耐受，及抑制Th1及CD8⁺T细胞功能。

具有抑制作用的T细胞经产生TGF-β，抑制Th1及CTL功能。在人类，因麻风分枝杆菌的感染，患有瘤型麻风的患者，其Treg细胞呈优势活化，这类Treg细胞能抑制Th1细胞应答，从而抑制迟发型变态反应的过程，不能杀菌及抑菌，患者虽有Ab，但对细菌无抑制作用，疾病严重进展。

（四）细胞因子的作用

除上述具有抑制作用的T细胞分泌的抑制性细胞因子外，细胞存活及生长因子的水平，亦涉及免疫耐受。如前所述，由胸腺及骨髓迁出的对外来抗原应答的淋巴细胞，仍保持有对自身抗原的低应答。外周淋巴器官中初始T及B细胞，在未遇外来抗原前，由于其对自身抗原的低应答，T及B细胞分别在IL-7及TNF家族的B细胞活化因子（B-cell-activating factor of the tumor-necrosis-factor

family, BAFF)细胞因子刺激下, 得以存活, 并进行有限的增殖, 维持末梢淋巴细胞库容。如在BAFF转基因小鼠中, 由于BAFF分泌过多, 自身反应性B细胞增殖超越生理限度, 易致自身免疫病(抗dsDNA Ab、类风湿因子、肾炎伴免疫复合物沉积)。在人自身免疫病(SLE、类风湿关节炎、Sjogren's 综合征)中, 其血清BAFF 水平与疾病严重程度相关。

(五) 信号转导障碍与免疫耐受

在T及B细胞的活化过程中, 活化信号经信号转导途径最终活化转录因子, 启动相应基因, 使细胞增殖并分化, 表达效应功能。此过程亦受负信号分子反馈调控。如果这些负调控分子表达不足或缺陷, 会破坏免疫耐受, 致自身免疫病。Lyn可使Fc γ R II B及CD22胞浆内ITIMs中的酪氨酸磷酸化, 进一步募集蛋白酪氨酸磷酸酶SHP-1及SHP, 而传导负调控信号。如负调控信号缺陷, 不能产生免疫耐受, 而易致自身免疫病, 如小鼠缺乏Lyn, 易产生抗dsDNA Ab; 作为负调控分子, CD5高表达于无能状态的B细胞; PTEN(一种磷酸酶)表达不足, PI3激酶会持续作用, 其下游分子阻断细胞凋亡分子Bim及caspase 3的活化; 辅助刺激分子中的负调控分子CTLA-4及PD-1缺陷等等, 均易致自身免疫病。

新近, 在以cDNA microarray 结合生物学试验中, 发现无能T细胞中高表达酪氨酸磷酸酶、caspase3、信号分子降解分子及促使基因沉默的分子, 从而部分揭示无能T 细胞的不活化的原因。

(六) 免疫隔离部位的抗原在生理条件下不致免疫应答

脑及眼的前房部位为特殊部位, 移植同种异型抗原的组织, 不诱导应答, 移植植物不被排斥。这些部位被称为免疫隔离部位(immunologically privileged sites)。胎盘亦为免疫隔离部位, 使遗传有父亲的MHC 的胎儿不被排斥, 而正常妊娠。
www.med126.com

产生免疫隔离部位的原因主要有以下两方面: ① 生理屏障, 使免疫隔离部位的细胞不能随意穿越屏障。进入淋巴循环及血液循环; 反之, 免疫效应细胞亦不能随意进入这些免疫隔离部位; ② 抑制性细胞因子如TGF- β 及Th2 类细胞因子, 如IL-4 及IL-10, 抑制Th1类细胞功能。生理性屏障并非有绝对隔离作用, 如在妊娠时, 由胎盘作为屏障将胎儿与孕母隔开, 但仍有少量胎儿细胞进入母体, 可以使母体产生抗同种异型MHC分子的Ab。然而, 胎盘的绒毛膜滋养层细胞及子

宫内膜上皮细胞，均可产生TGF- β 、IL-4及IL-10，抑制排斥性免疫应答。

在免疫隔离部位的表达组织特异抗原的细胞，几乎无机会活化自身抗原应答T细胞克隆，因而这些T细胞克隆处于免疫忽视状态。然而，在临床交感性眼炎情况下，因一只眼受外伤，其眼内蛋白成分释出至局部淋巴结，活化自身应答性T细胞，启动免疫应答，产生效应T细胞，因其表面黏附分子的增加及血管内皮细胞表达的相应黏附分子的受体亦增加，使之能随血液循环进入健康眼，而致免疫损害。故当一只眼球受严重外伤时，只有及时摘除，才能免于祸及另一健康眼，得以保持视力。

第三节 免疫耐受与临床医学

免疫耐受与临床疾病的发生、发展及转归密切相关。生理性的免疫耐受对自身组织抗原不应答，不发生自身免疫病；病理性的免疫耐受，对感染的病原体或肿瘤细胞抗原不产生特异免疫应答，不能执行免疫防卫功能，则疾病发展及迁延。在临床的一些治疗中，希望建立免疫耐受，达治疗目的，如对同种异体器官或异种器官的移植，若能使受者的T及B细胞对供者的器官组织特异抗原不发生应答，则移植物可长期存活。免疫耐受的打破，会致不同临床后果。生理性的对自身组织抗原耐受的打破，则自身应答性T及B细胞克隆被活化，发生自身免疫病；反之，打破对感染性病原体及肿瘤的免疫耐受，使适宜的特异免疫应答得以进行，则会消灭病原体及肿瘤，疾病得以控制及治愈。

一、建立免疫耐受

建立免疫耐受，可从抑制特异免疫应答及拮抗免疫原两方面入手。

(一) 口服免疫原

口服免疫原，可致局部肠道黏膜特异免疫，而抑制全身免疫应答，再经静脉途径给以相同免疫原时，不能诱导免疫应答。在小鼠的实验性变态反应性脑脊髓炎(EAE)及非肥胖性糖尿病(NOD)模型中，分别是由Th1应答诱导的迟发型超敏反应或CTL应答，致靶细胞的损害形成。口服MBP或胰岛素，局部CD4⁺T细胞产生TGF- β 及IL-4，这些细胞因子能诱导局部特异应答B细胞产生IgA型Ab，且抑制Th1细胞的功能，从而缓解EAE；Th1细胞功能受抑制，炎症性反应不能产生，则NOD亦缓解。然而，在临床试用口服自身抗原，并不能使类风湿关节炎(RA)或多发性硬化症等自身免疫病缓解。即一旦自身免疫病发生，则难以此法建立免疫耐受。最

近试用口服热休克蛋白HSP65，治疗RA有一定效果。其机制是经免疫应答中网络调节的旁路活化，诱导Treg细胞功能所致。

（二）静脉注射抗原

如前所述，静脉注射单体的抗原，只能诱导免疫耐受。在器官移植前，静脉注射供者的表达同种异型抗原的血细胞，能建立一定程度的免疫耐受，延长移植器官的存活。

（三）移植骨髓及胸腺

鉴于在T及B细胞分化发育阶段，接触适量抗原，可通过阴性选择，诱导免疫耐受。在小鼠实验中，于同种异型器官移植前，植以同种异型骨髓及胚胎胸腺，既可预防移植物抗宿主(GVH)反应，又可延长移植物存活时间。在人的自身免疫病，如SLE的长期病程中，由于多种自身抗原特异应答性T及B细胞的产生，致造血微环境的损害及造血干细胞的缺陷，给病人移植以骨髓、骨（保持造血微环境）及胚胎胸腺，可部分建立正常免疫系统的网络调节功能，减轻或缓解自身免疫病。

（四）转染基因

（五）脱敏治疗

在I型速发型超敏反应中，皮下多次注射小剂量变应原，可诱导IFN- γ 及TGF- β 产生，抑制IgE型Ab产生，促进IgG的产生，达脱敏目的。

（六）防止感染

自身免疫病常因感染而诱发，病原体的某些抗原与自身组织抗原的相似性，则病原体感染诱导产生的效应免疫细胞，不仅对病原体及被感染细胞有攻击作用，且因分子模拟作用，对自身组织细胞亦有攻击作用。另一方面，感染所致的树突状细胞的成熟与活化，及Th的旁路作用，亦易致自身应答细胞活化、增殖。防止感染可减少自身免疫病发生、或使之缓解。

（七）诱导产生具有特异拮抗作用的调节性细胞

小鼠EAE是特异Th1细胞的应答所导致的病理过程，此特异Th1细胞表达的独特型TCR，可经独特型-抗独特型网络调节，诱导抗独特型T细胞产生，抗独特型T细胞拮抗效应Th1细胞功能，从而抑制EAE。今后应分析并克隆免疫细胞的TCR类型及其编码基因，经基因工程制备重组蛋白，作为免疫原，诱导免疫调节细胞产生，能特异拮抗对自身组织有攻击作用的效应细胞，这是理解和特异治疗自身免

疫病的一个重要方向。

(八) 自身抗原肽拮抗剂的使用

在致自身免疫病的自身抗原肽鉴定清楚后,可从人工肽库中,筛选其拮抗肽。应用拮抗肽,可因竞争抑制,使抗原肽不能与相应T及B细胞的TCR及BCR结合,不能诱导免疫应答。此种设想,已开始动物试验验证。

二、打破免疫耐受

在慢性感染及肿瘤患者中,常因诱导免疫应答的条件缺陷,致免疫耐受;提供相应条件,可望恢复免疫应答。

(一) 免疫原及免疫应答分子用于肿瘤患者的治疗

由于肿瘤细胞不仅表达肿瘤特异抗原(TSA)及相关抗原(TAA)的密度低,而且其表面MHC分子表达下调或丢失,因此在瘤细胞表面不易形成足够的抗原肽-MHC分子复合物,不足以活化免疫应答T细胞,此外,肿瘤患者的抗原提呈细胞亦有缺陷,如B7、CD40下调等可致第2信号缺陷。为此,相应纠正措施有:①经基因克隆TSA/TAA,产生足量重组蛋白,可作为肿瘤多肽疫苗;②对瘤细胞转染以MHC基因及B7或CD40基因,提高MHC分子及B7分子在瘤细胞表面的表达水平,可增强其免疫原性,进行免疫治疗;③TSA免疫原性通常较低,显示“免疫耐受”,以同源异种分子免疫,可增强其免疫原性,打破免疫耐受。

(二) 抗免疫抑制分子及调节性T细胞用于肿瘤免疫治疗

如:抗CTLA-4单抗→阻断CTLA-4负调控作用

(三) 细胞因子及其抗体的合理使用

IFN- γ 能诱导M ϕ 及APC上调MHC II类分子,增强抗原处理及提呈能力。IFN- γ 自身及其诱导的M ϕ 产生的IL-12可诱导Th1细胞功能,增强迟发型超敏反应及效应CTL产生。GM-CSF与其他细胞因子联合应用,既可以支持粒/单核细胞生成,又可诱导树突状细胞(DC)功能成熟,用于抗肿瘤免疫应答,进行免疫治疗。肿瘤细胞常产生TGF- β ,抑制免疫应答,可用抗TGF- β Ab 治疗。

(四) 多重抗感染措施,防止病原体产生抗原拮抗分子

易突变病毒,如HIV和HCV,在感染过程中,未被及时消灭,会因病毒突变,产生抗原拮抗分子。它们能与MHC分子结合,但由于其与TCR结合的抗原决定基改

变，虽可与TCR结合，却产生不完全的活化信号，不能使针对原来未突变的抗原肽产生的免疫记忆细胞执行功能，失去免疫防卫作用，则病毒长期复制，病程迁延。在HIV 感染早期，及时采用综合药物治疗法，抑制病毒的逆转录酶及蛋白酶，从多种途径切断病毒复制，可使绝大多数病毒消失，其突变机率显著降低，疾病得以缓解。免疫耐受的产生及调节其产生的机制，仍待仔细研究，深入揭示。

小 结

免疫耐受是T及B淋巴细胞对抗原的特异不应答或负应答表现，对自身抗原的免疫耐受是免疫系统的正常功能，其形成主要机制是：①在T及B细胞发育过程中，对自身共有抗原应答的细胞被克隆消除或克隆无能（中枢耐受）；②在外周，对组织特异自身抗原应答的T及B细胞，因克隆无能、克隆不活化、免疫忽视，及免疫调节细胞作用，不能执行免疫应答所致（外周耐受）。对自身抗原的免疫耐受，常因感染的分子模拟作用，或DC及Th细胞旁路活化作用，而被打破，致自身免疫病。对非己抗原的耐受是由于抗原剂量太低，不足以活化APC和淋巴细胞；或抗原浓度太高，致细胞凋亡及诱导Treg细胞。免疫耐受与临床医学密切相关，建立耐受，可使移植物存活；恢复对自身抗原耐受，可治疗自身免疫病。反之，打破免疫耐受，恢复免疫应答，在抗感染、抗肿瘤免疫中有重要作用。