

# 分子免疫学及其研究技术

---

**主讲： 姚德福**

**邮箱： [dfyao@stu.edu.cn](mailto:dfyao@stu.edu.cn); 电话： 13623037981; 办公室： 高水平楼 A401**



# 教学安排

本课程共 32 学时，2 学分，上课时间：3-18 周



姚德福

第一章 分子免疫学概述

第二章 抗原以及疫苗的制备

第三章 免疫球蛋白及抗体的制备

第四章 MHC 及其编码分子

3-10 周



Aweya Jude Juventus

第五章 B 细胞介导的体液免疫应答

第六章 T 细胞介导的细胞免疫应答

第七章 免疫耐受

第八章 现代分子免疫学常用研究技术

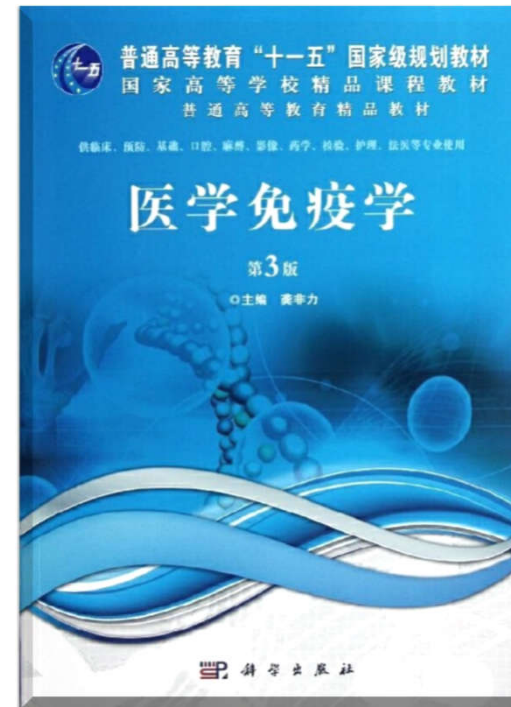
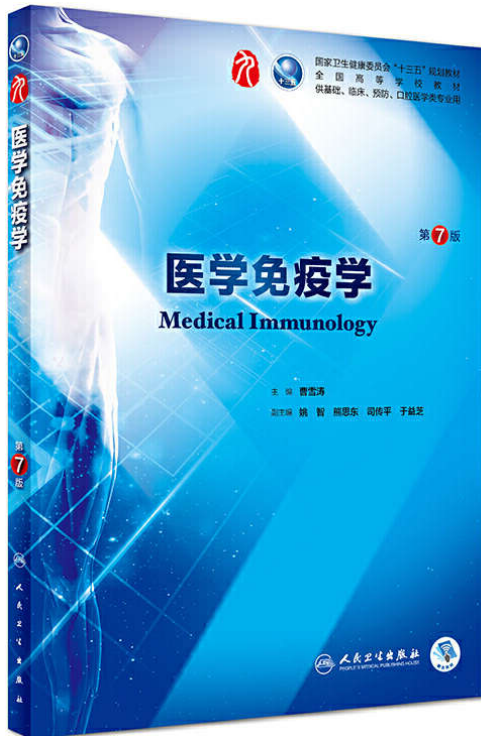
11-18 周





# 参考教材

- 《医学免疫学 (第七版) 》：曹雪涛，人民卫生出版社. 2019.8
- 《医学免疫学 (第 3 版) 》：龚非力，科学出版社. 2020.1





# 考试方式

## 💡 平时成绩：50%

- **考勤（10%）：**无故缺席三次（含）以上，取消本部分成绩。
- **课后作业（20%）：**三次（含）以上未上交作业，取消本部分成绩。
- **小型综述演示：**根据指定的大致范围，撰写1篇小型综述，并制作成课件进行演示（时间12-15分钟），演示得分即为本组同学得分（20%）。

## 💡 期末测试：50%

- **闭卷，考试题型：**由名词解释、选择题、判断题、简答题等题型组成。





# 第一章 概述

- 1 • 免疫的概念与功能
- 2 • 免疫系统的组成
- 3 • 免疫应答的种类及其特点
- 4 • 免疫学发展简史
- 5 • 免疫学发展趋势与应用



20 世纪一百年来诺贝尔医学或生理学奖中，有 17 项颁发给免疫学领域的科研成果。

年代	学者	国家	获奖成就
1901	E. A. Behring	德国	发现抗毒素，开创免疫血清疗法
1905	R. Koch	德国	发现结核杆菌，发明诊断结核病的结合菌素
1908	P. Enrich	德国	提出体液免疫理论抗体生成的侧链学说
	E. Metchnikoff	俄国	发现细胞吞噬作用，提示细胞免疫理论
1913	C. Richet	法国	发现过敏现象
1919	J. Rordet	比利时	发现补体
1930	K. Landsteiner	美国	发现人红细胞血型
1951	M. Theler	南非	发明黄热病疫苗
1957	D. Bovet	意大利	抗组胺药治疗超敏反应
1960	F.M. Burnet	澳大利亚	提出抗体生成的克隆选择学说
	P. B. Medawar	英国	发现获得性移植免疫耐受性
1972	G. M. Edelman	美国	阐明抗体本质
	R. R. Porter	英国	阐明抗体的化学结构
1977	R. S. Yalow	美国	创立放射免疫测定法
1980	J. Dausset	法国	发现人白细胞抗原
	G.D. Snell	美国	发现小鼠H-2系统
	B. Benacerraf	美国	发现免疫应答的遗传控制
1984	N. Jerne	丹麦	提出天然抗体选择学说和免疫网络学说
	G. Kohler	德国	建立杂交瘤技术制备单克隆抗体
	C. Milstein	阿根廷	单克隆抗体技术及免疫球蛋白基因表达的遗传控制
1987	Tonegawa	日本	阐明抗体多样性的遗传基础
1990	J. Merrill	美国	首创人类肾移植术
	E. Thomas	美国	首创人类骨髓移植术
1996	P. Doherty	澳大利亚	提出MHC限制性，即T细胞双识别模式
	R. Zinkernagel	瑞士	同上
2011	B. Beutler	美国	发现Toll 模式识别受体
	J. Hoffmann	卢森堡	同上
	R. Steinman	加拿大	发现树突状细胞
2018	James P Allison	美国	发现负性免疫调节治疗癌症的疗法
	Tasuku Honjo	日本	同上



## 一、免疫 (Immunity) 概念



来自罗马时代的拉丁文“Immunitas”，原意是豁免徭役或兵役，后引申为对疾病尤其是传染性疾病的免疫力。

经典免疫学	现代免疫学
<ul style="list-style-type: none"><li>抵抗原微生物感染的能力</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>机体识别和排除非己异物的能力</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>病原微生物，如细菌、病毒、真菌、支原体、衣原体和寄生虫等</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>病原微生物</li><li>衰老、死亡细胞</li><li>基因突变产生的肿瘤细胞等</li></ul>

## 二、免疫功能

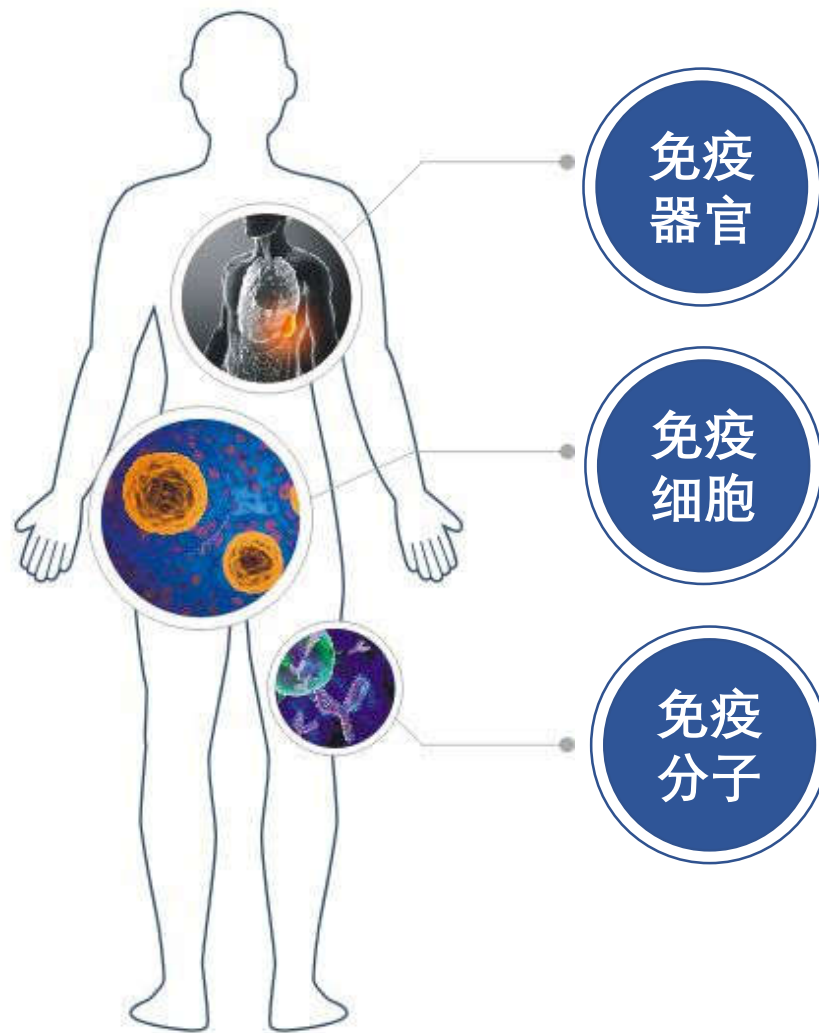
又称免疫力，是机体识别和清除外来入侵抗原及体内突变或衰老细胞并维持体内环境稳定的功能的总称。

功能	生理性表现	病理性表现
免疫防御	抵抗病原体入侵 清除已入侵的病原体	超敏反应 免疫缺陷
免疫自稳	清除损伤和衰老细胞	自身免疫病
免疫监视	清除突变或畸变细胞	细胞癌变 病毒持续感染



## 第二节、免疫系统的组成

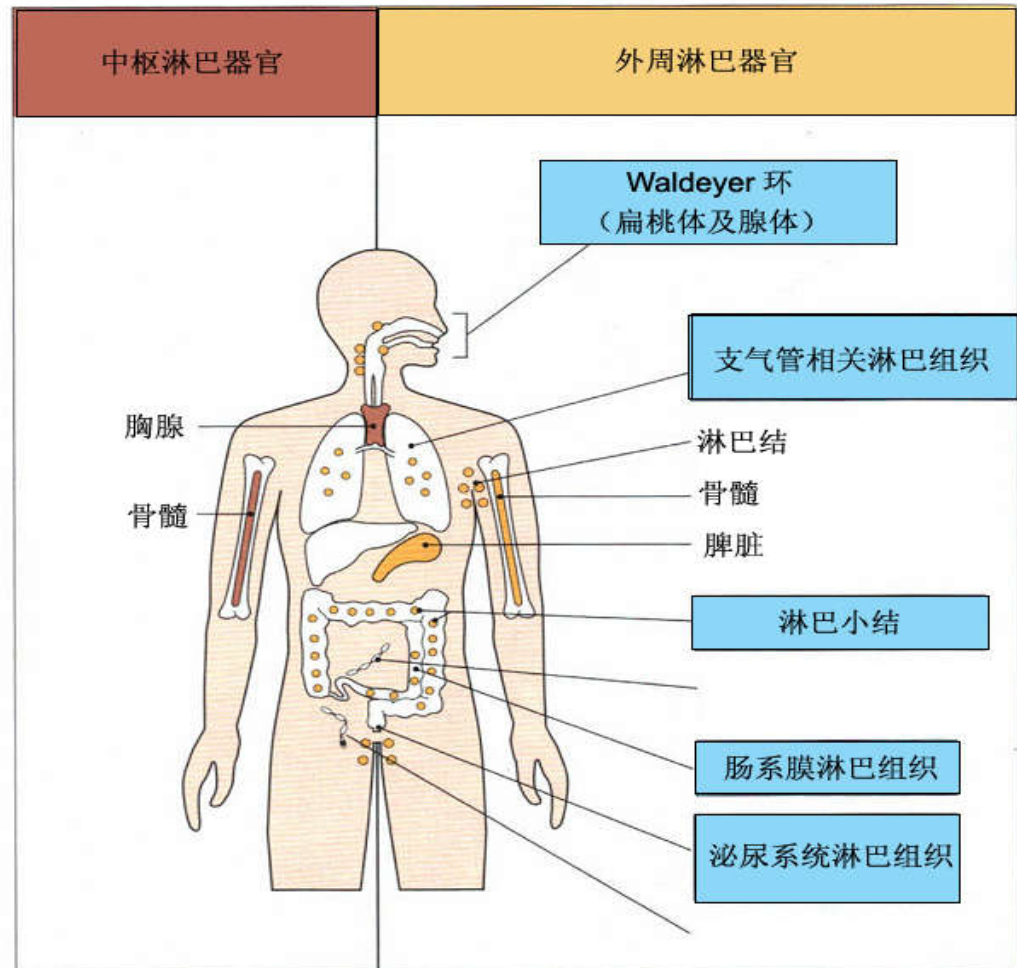
**免疫系统：执行免疫功能的组织系统，是机体对抗原刺激产生应答、发挥免疫效应的物质基础。**



# 一、免疫器官

❖ **中枢免疫器官**：免疫细胞发生、分化、发育和成熟的场所，包括骨髓和胸腺。

❖ **外周免疫器官**：成熟淋巴细胞（T细胞、B细胞）定居的场所，也是淋巴细胞对外来抗原产生免疫应答的主要部位，包括**脾脏、淋巴结、黏膜相关淋巴组织、皮肤相关淋巴组织**。



### 骨髓的功能:

- 各类免疫细胞发生的场所
- B 细胞 和 NK 细胞分化成熟的场所
- 发生再次体液免疫应答的主要场所

### 胸腺的功能:

- T 细胞分化成熟地场所
- 免疫调节作用：分泌细胞因子和胸腺肽类分子

### 淋巴结的功能:

- T 细胞和 B 细胞定居的场所 (T 细胞约占 75%、B 细胞约占 25%)
- 免疫应答发生的场所
- 过滤作用：清除侵入体内的病原微生物、毒素或其它有害物质；
- 参与淋巴细胞再循环

### 脾的功能:

- T 细胞和 B 细胞定居的场所 (T 细胞约占 40%、B 细胞约占 60%)
- 免疫应答发生的场所
- 过滤作用
- 合成并分泌补体和细胞因子等生物活性物质

### 黏膜相关淋巴组织 (呼吸道、胃肠道、泌尿生殖道等) :

- 人体黏膜表面积约 400 m<sup>2</sup>, 阻止病原微生物等入侵的主要物理屏障
- 机体约 50% 淋巴组织存在于黏膜系统, 是机体执行局部特异性免疫功能的主要部位

## 二、免疫细胞

俗称白细胞，是指参与免疫应答或与免疫应答相关的细胞。

淋巴细胞:

B Cell



T Cell



Natural Killer Cell



抗原提呈细胞:

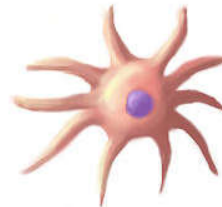
Monocyte



Macrophage



Dendritic Cell



粒细胞:

Neutrophil



Basophil



Eosinophil



其它:

Mast Cell



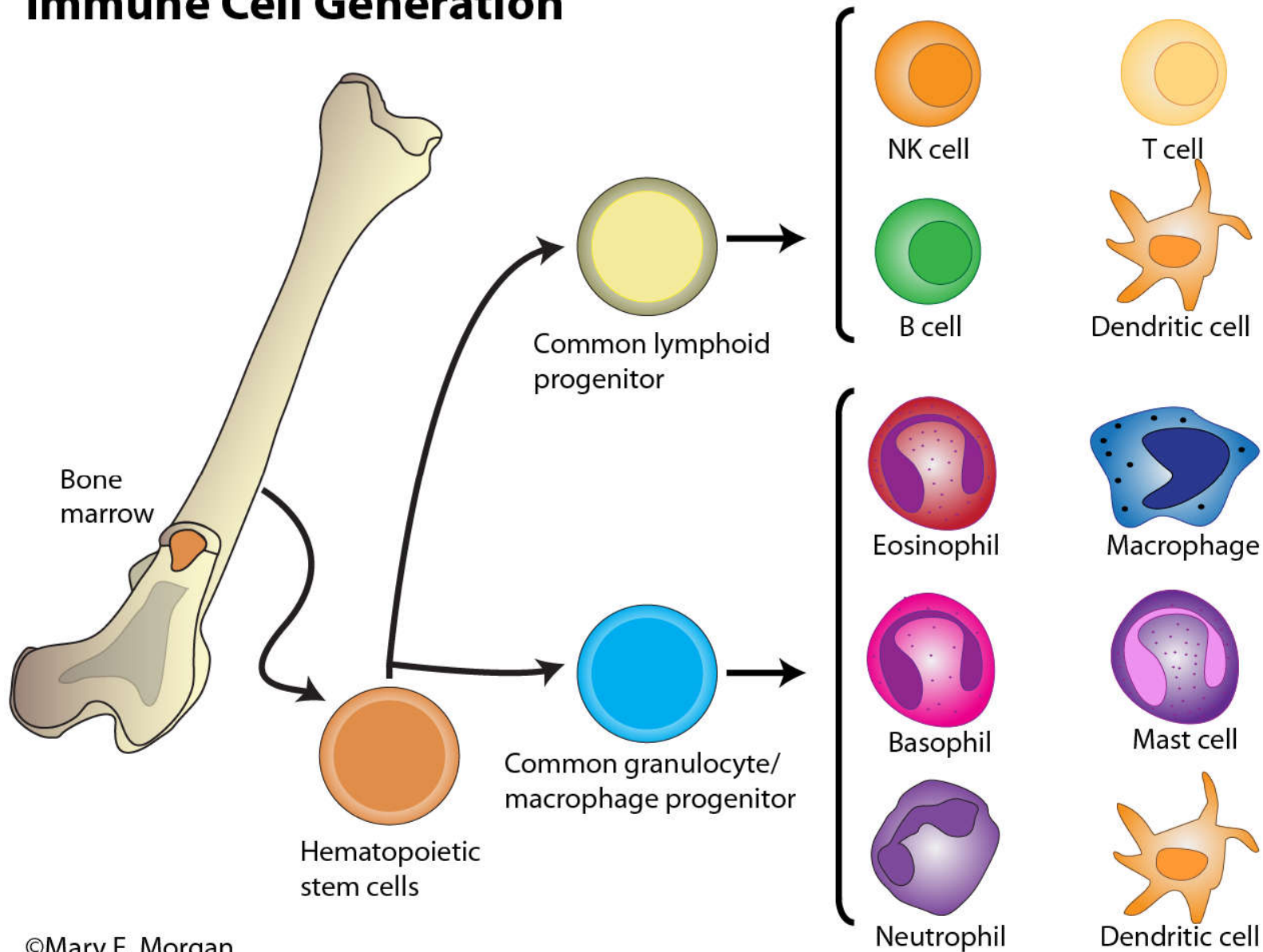
Erythrocyte



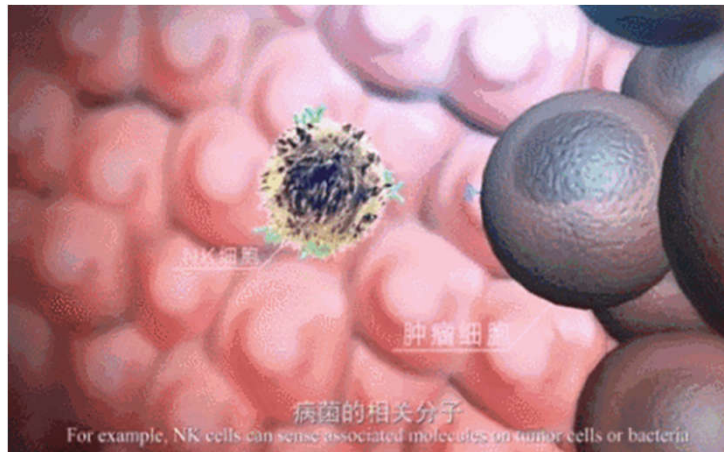
platelet



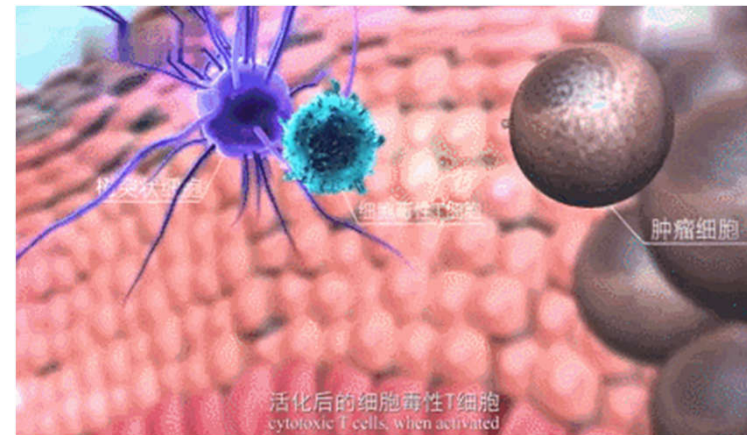
# Immune Cell Generation



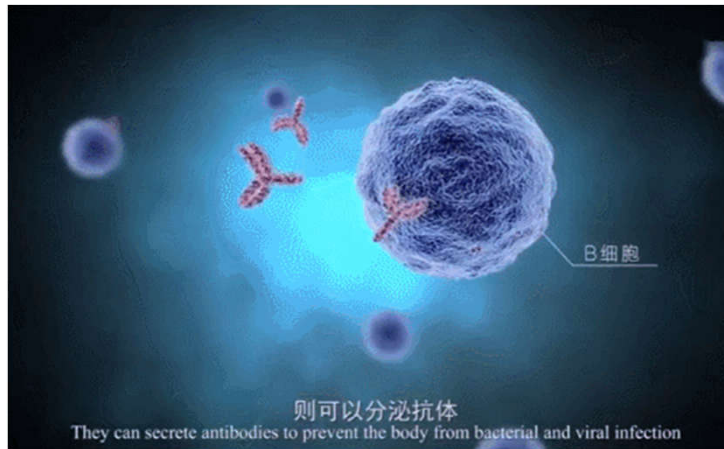
# 免疫细胞-人体的国防军团



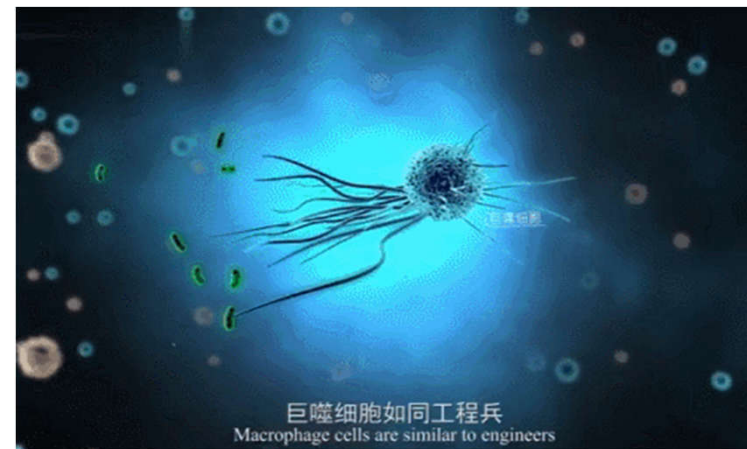
**自然杀伤细胞 (NK)：** 前线部队，  
消灭那些已经被病原感染的细胞



**树突状细胞：** 侦察兵，收集与处理信息  
**T 细胞：** 主力作战部队，直接杀灭目标



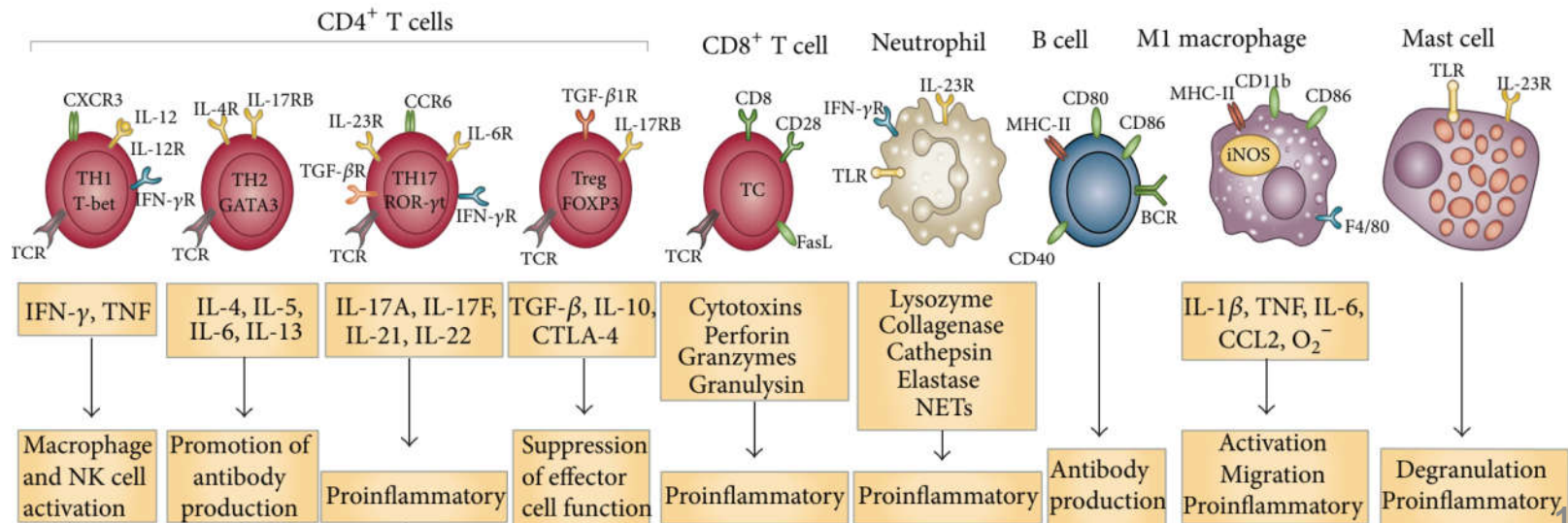
**B 细胞：** 兵工厂，  
产生作战武器-抗体



**巨噬细胞：** 工程兵/哨兵，  
清扫战场，号召作战

### 三、免疫分子

- 🔒 **分泌性免疫分子**：指由免疫细胞合成并分泌至胞外的免疫分子，如抗体、补体和细胞因子等。
- 🔒 **膜型免疫分子**：指存在于细胞表面、介导免疫细胞间或免疫系统与其它系统间相互作用的分子，如TCR、BCR、MHC（控制细胞间相互识别）、白细胞分化抗原（CD）、粘附分子（调节细胞与细胞间、细胞与细胞外基质间相互作用）。





## 免疫系统的组成

免疫器官		免疫细胞	免疫分子	
中枢	外周		膜型分子	分泌型分子
骨髓	脾脏 淋巴结	淋巴细胞 抗原递呈细胞	TCR BCR CD分子 MHC分子 黏附分子	免疫球蛋白 补体 细胞因子
胸腺	黏膜相关淋巴组织 皮肤相关淋巴组织	粒细胞 肥大细胞		

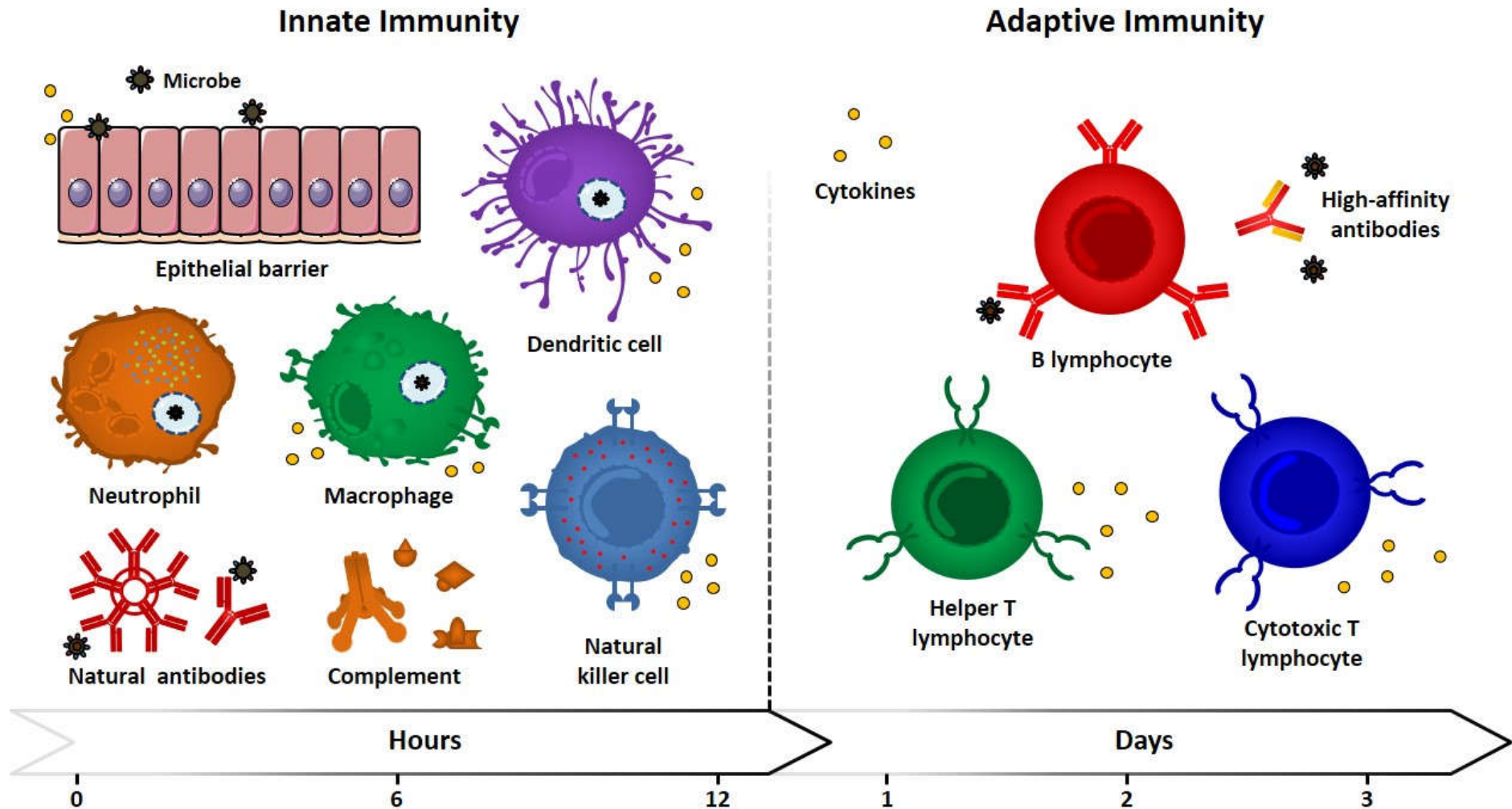




### 第三节、免疫应答的种类及其特点

- 天然免疫 (natural immunity) : 又称固有免疫 (innate immunity)或非特异性免疫 (non-specific immunity): 指机体天然具备的免疫防御功能。
- 获得性免疫 (acquired immunity) : 又称适应性免疫 (adaptive immunity) 或特异性免疫 (specific immunity) , 个体出生后, 由于接触抗原而获得。

# 先天性免疫与获得性免疫的组成





## 先天性免疫与获得性免疫的特点比较

	先天性免疫	获得性免疫
获得形式	先天获得，无需抗原刺激	后天获得，依赖抗原刺激
应答时效	即刻至 96 h，作用时间短	96 h后发挥效应，作用时间长
特异性	无	有，针对特定抗原
免疫记忆	无	有，产生记忆细胞
免疫耐受	无	有
刺激应答的物质	病原相关分子模式 (PAMP)	非己抗原
识别分子	模式识别受体	TCR、BCR
参与成分	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 皮肤、黏膜屏障</li><li>2. 抑菌/杀菌物质</li><li>3. 补体、细胞因子</li><li>4. 吞噬细胞、NK细胞</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. T 细胞</li><li>2. B 细胞</li><li>3. 抗原提呈细胞</li></ol>



## 第四节、免疫学发展简史

免疫学是人类与传染病斗争中发展起来的。从中国人接种“人痘”预防天花的正式记载（16世纪中叶）算起，免疫学的发展已有四百余年，前后经历了三个时期：经验免疫学时期、经典免疫学时期和科学免疫学时期。



## 第四节、免疫学发展简史

### 一、经验免疫学时期：16~19世纪，从感性上观察和认识某些免疫学现象。

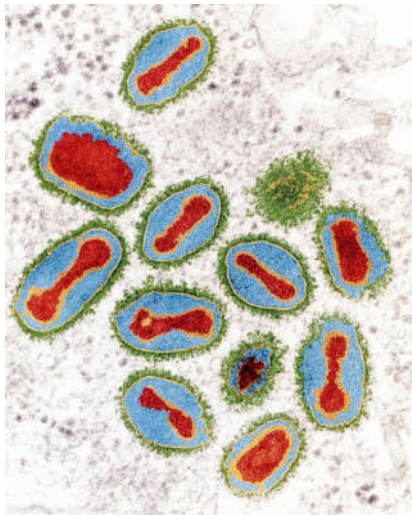
- 在古代，人类观察到传染病患者在痊愈后可以抵抗该种传染的再次入侵。
- 我国古代医学家将此种现象称为“以毒攻毒”，由此开始尝试通过人工轻度感染某种传染病以获得对该种传染的抵抗力。



### 葛洪《肘后备急方》公元303年：

“凡犬咬……仍杀所咬犬，取脑敷之，后不复发。”现代医学认为此法开免疫疗法的先河，是最早的被动免疫疗法思想。

- 天花 (Smallpox) 曾是一种烈性传染病，其由天花病毒感染引起，通过呼吸道传播，人是唯一的易感宿主，死亡率极高。
- 历史上曾在世界各地流行，给人类带来过极大的灾难。整个18世纪，欧洲死于天花的人数在 1.5 亿以上。



天花病毒（痘病毒）



Day 3



Day 5



Day 7

患者在痊愈后脸上会留有麻子，“天花”由此得名。

清朝皇帝像



清朝 12 个皇帝中，顺治  
和同治死于天花，康熙和  
咸丰患过天花。

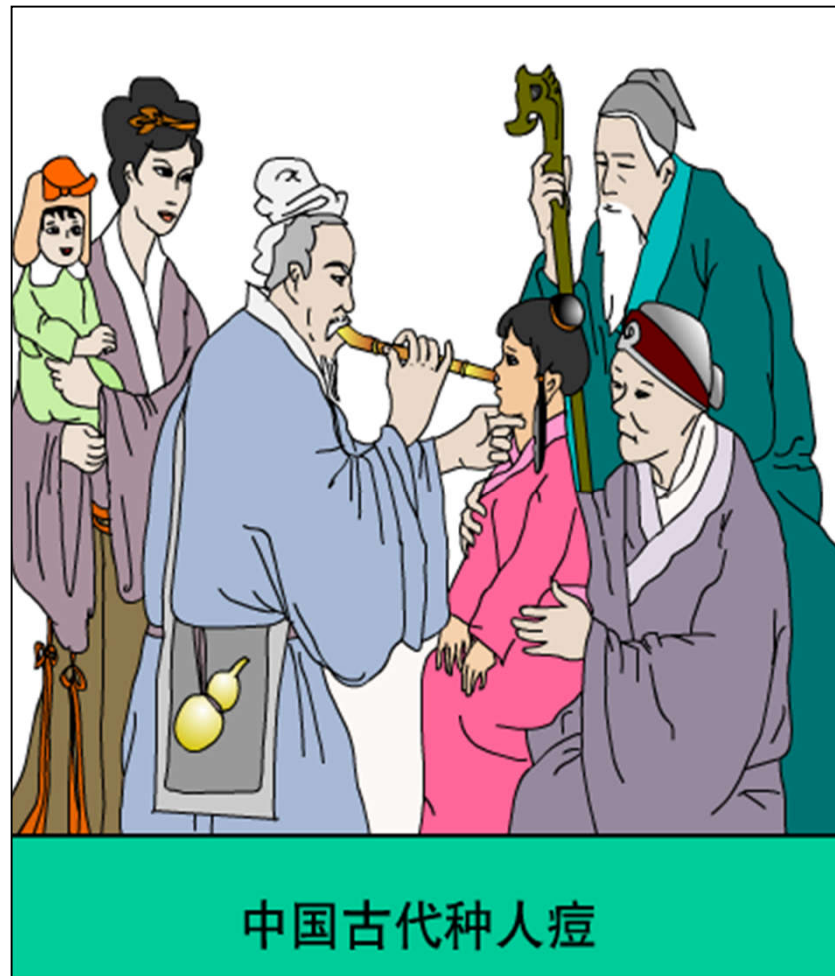


## 以毒攻毒：人痘接种，预防天花

□ 据考证，公元 16 世纪我国明朝隆庆年间已有关于种痘的医书记载。

- 将天花愈合后的皮肤痘痂磨碎呈细粉，经鼻给正常儿童吸入，可以预防天花。
- 人痘接种方法不仅在当时国内广泛应用，还传到俄国、朝鲜、日本、土耳其和英国等国家。

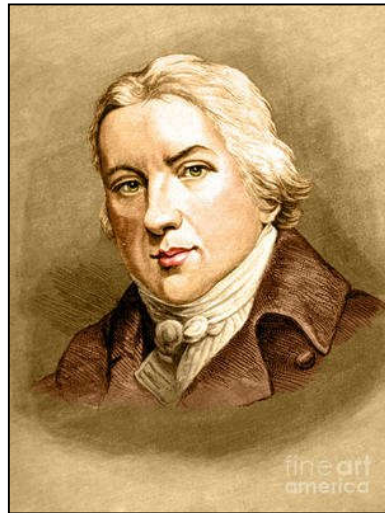
种人痘有一定的危险性



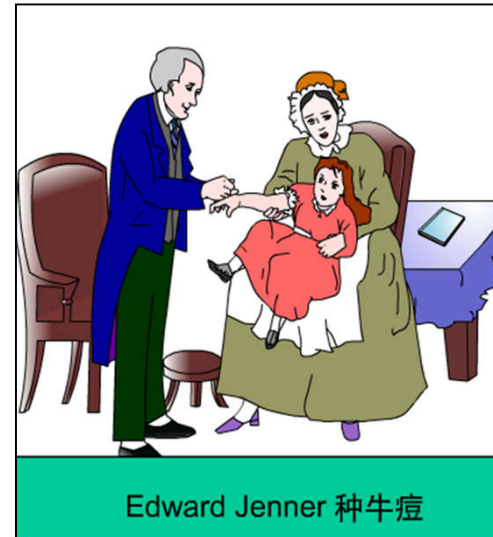


# Jenner 首创牛痘预防天花

- 18 世纪末，英国医生 Edward Jenner 观察到挤牛奶女工得过牛痘以后，就不再得天花的事实，通过长期的研究，证实牛痘苗可以预防天花。牛痘给人接种后，只引起局部反应，对人的毒力并不增加。因牛痘苗对于人体无害，以后它就完全代替了人痘苗。



爱德华·詹纳 (Edward Jenner)  
免疫学之父 (1749 ~ 1823)



Edward Jenner 种牛痘  
牛痘: Vaccination

**1979年10月，世界卫生组织正式宣布在世界范围内消灭了天花。**

**二、经典免疫学时期：**19 世纪中叶~20 世纪中叶，人们开始通过科学实验而观察“免疫现象”并探讨其规律。在此期间，许多重大学说和理论被提出，主要包括：

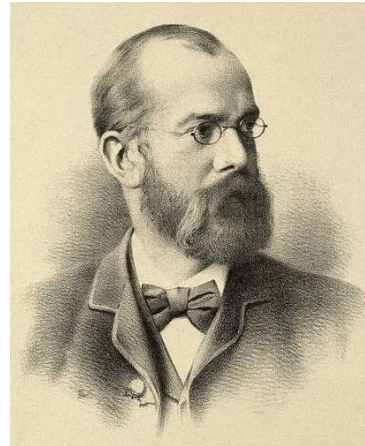
- ❗ **致病菌的发现与疫苗研制**
- ❗ **细胞免疫和体液免疫理论的提出**
- ❗ **补体的发现**
- ❗ **免疫球蛋白（抗体）结构解析**
- ❗ **免疫耐受的发现**
- ❗ **阐明抗体生成的克隆选择学说**
- ❗ **单克隆抗体制备技术的发明**

## ❖ 致病菌的发现与疫苗研制（19世纪中叶）：

- 显微镜的改进，Pasteur 观察到炭疽杆菌；
- Koch 成功分离培养结核杆菌，首次证明了一种特定的微生物是特定疾病的病原体（科赫法则）；**1905年诺贝尔生理或医学奖**
- Pasteur 制备人工减毒活疫苗（炭疽杆菌、鸡霍乱、狂犬疫苗）。



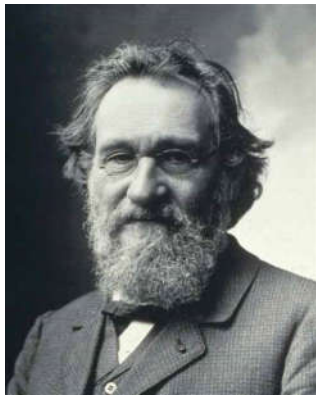
路易斯·巴斯德（Louis Pasteur）  
法国微生物学家  
(1822 ~ 1895)



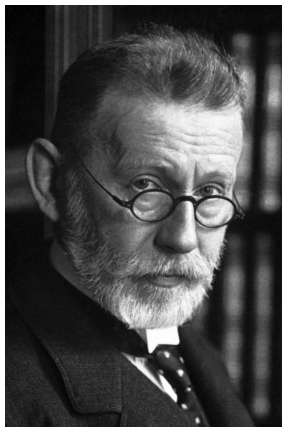
罗伯特·科赫（R. Koch）  
(1843 - 1910)  
德国医学家

## ❖ 细胞免疫和体液免疫理论的提出（19世纪末）：

- Metchnikoff 发现吞噬细胞，证实其可吞噬病原微生物，提出**细胞免疫理论**；
- Behring 发现抗毒素（抗体），并研制白喉毒素，开创免疫血清疗法；
- Ehrlich 提出**体液免疫理论和抗体生成的侧链学说**；
- 在此基础上，建立抗体、抗原概念以及血清学技术。



梅契尼柯夫  
Elie Metchnikoff  
俄国动物学家  
(1845 ~ 1916)



保罗·埃尔利希  
Paul Ehrlich  
德国医学家  
(1853 ~ 1915)



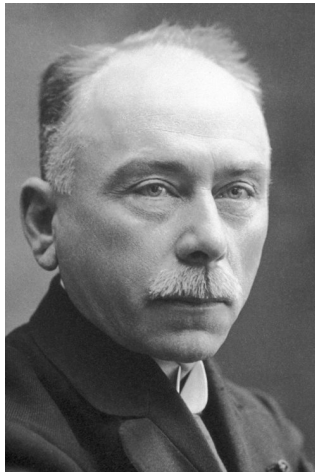
埃米尔·阿道夫·冯·贝林  
Emil Adolf von Behring  
德国细菌学家  
(1854 ~ 1917)

两人分享1908年首枚诺贝尔生理或医学奖

1901年首枚诺贝尔生理或医学奖

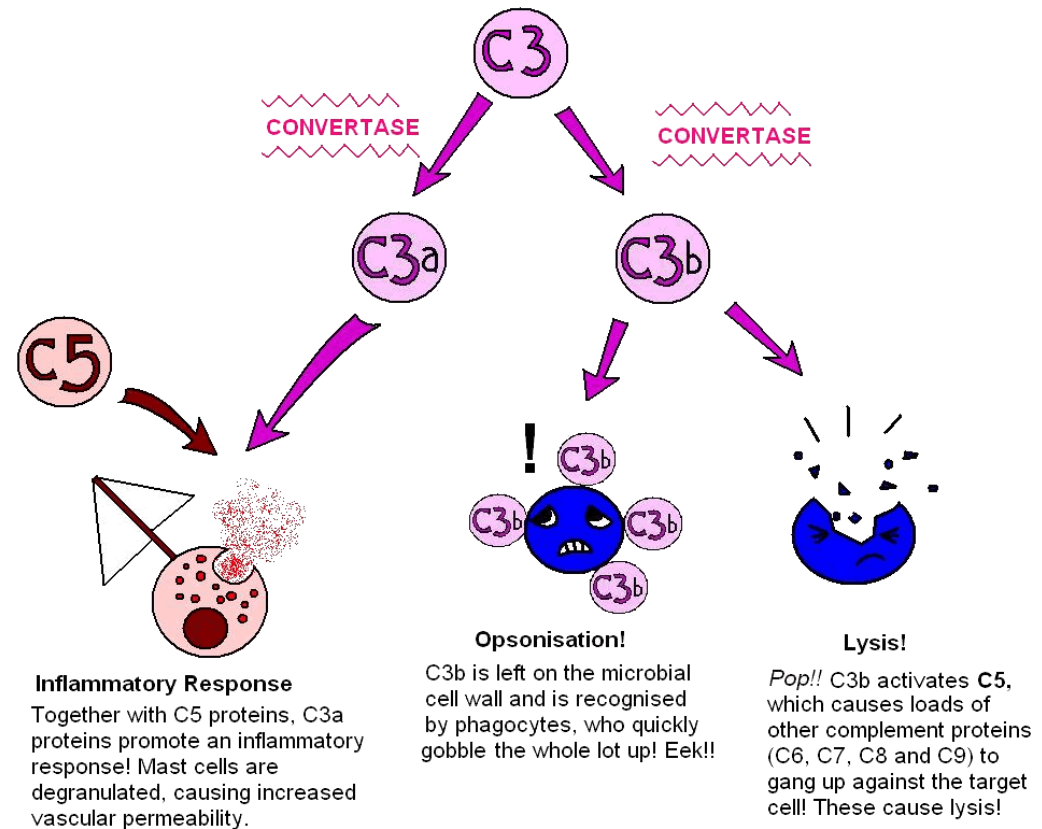
## 🔍 补体的发现

1899年，Bordet 发现在可以溶解细菌的新鲜兔血清中，还存在一种热不稳定的物质，在抗体存在的条件下，具有溶菌或溶细胞作用，称之为补体。



朱尔·博尔代  
Jules Bordet  
比利时医生  
(1870 ~ 1961)

1919年诺贝尔生理或医学奖



## 🔍 免疫球蛋白（抗体）结构解析

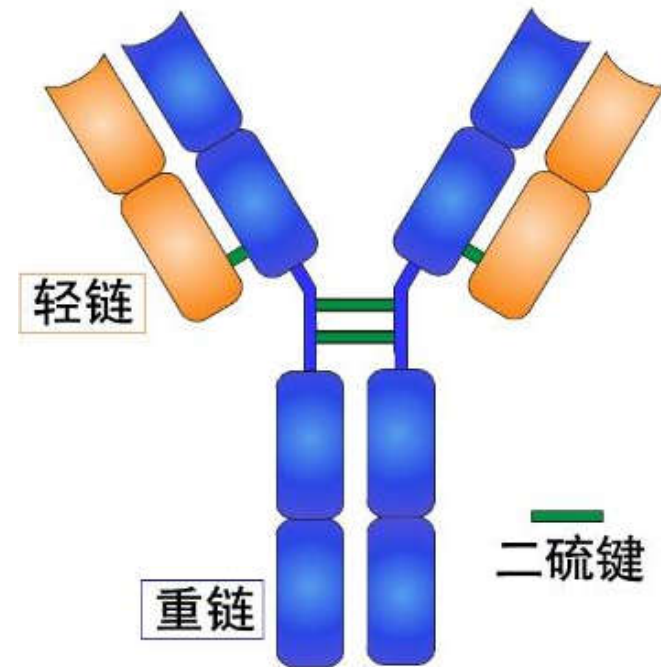
- 1959年，Porter 和 Edelman 阐明免疫球蛋白的单体是由一对轻链和一对重链借二硫键连接在一起。



罗德尼·罗伯特·波特  
(Rodney Robert Porter)  
英国  
(1917 ~ 1985)



杰拉尔德·埃德尔曼  
(Gerald Edelman)  
美国  
(1929 ~ 2014)

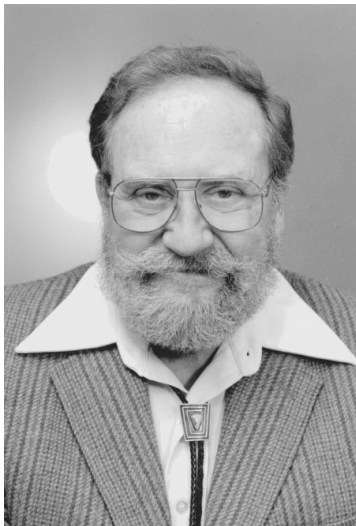


抗体 Y 型结构

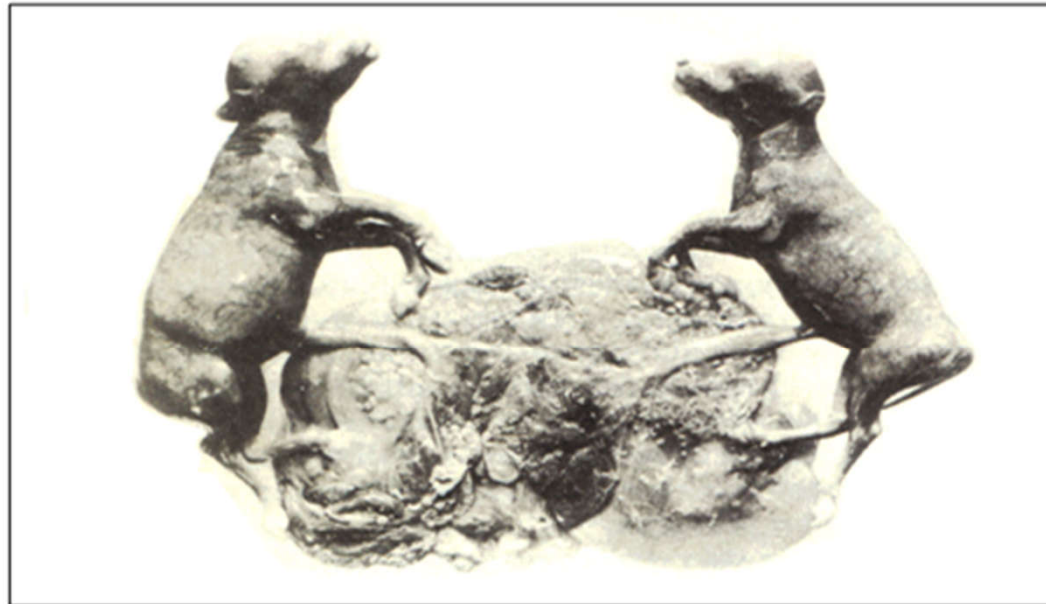
[两人分享1972年诺贝尔生理或医学奖](#)

## ❖ 免疫耐受 (Immune tolerance) 的发现

- 1945年, Ray Owen 首次报道**天然免疫耐受现象**: 异卵双生的小牛个体内, 两种血型的红细胞共存而不引起免疫反应, 在体内形成了血型嵌合体。



Ray Owen  
(1915 ~ 2014)



异卵双生小牛(血型镶嵌现象)

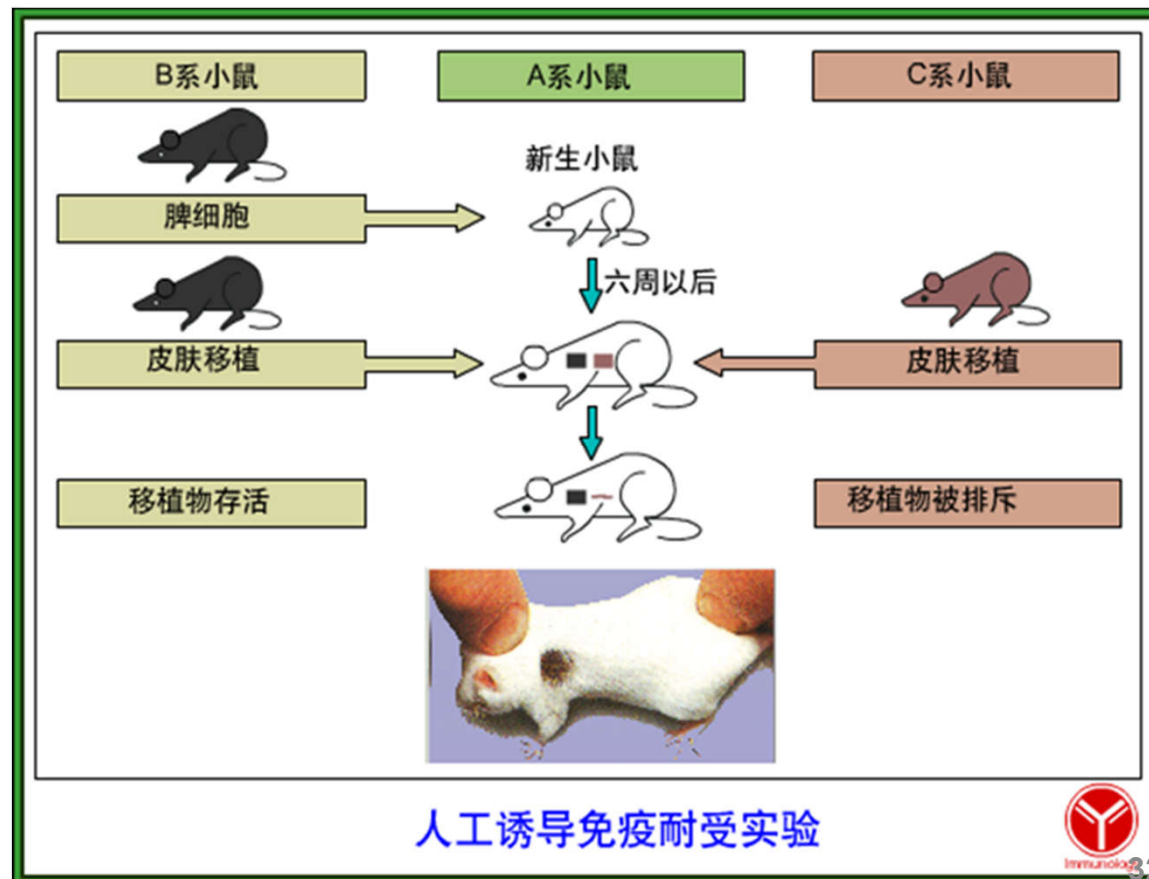


- 1953年，英国免疫学家 Peter Brian Medawar 等利用小鼠皮片移植的实验验证免疫耐受现象：发现动物胚胎期或新生期接触抗原，可使其发生免疫耐受，使动物成年期对该抗原不发生特异性免疫应答。



彼得·梅达瓦  
Peter Brian Medawar  
(1915 ~ 1987)

1960 年获得诺贝尔生理或医学奖



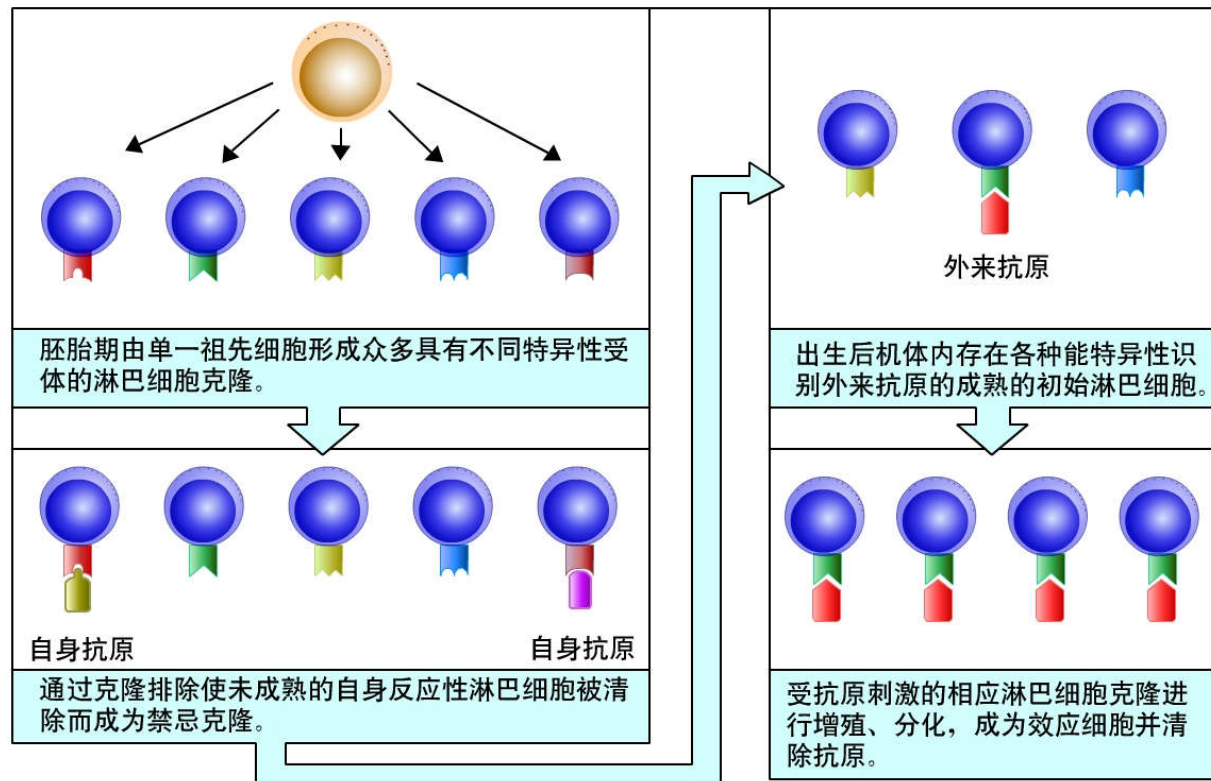
## ❗ 阐明抗体生成的克隆选择学说

- 1957年，澳大利亚免疫学家 MacFarlane Burnet 提出学说，认为全身的免疫细胞是由众多识别不同抗原的细胞克隆所组成，同一种克隆表达相同的特异性受体。



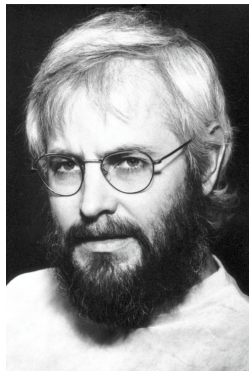
麦克法兰·伯内特  
MacFarlane Burnet  
(1899 ~ 1985)

1960 年获得诺贝尔生理或医学奖

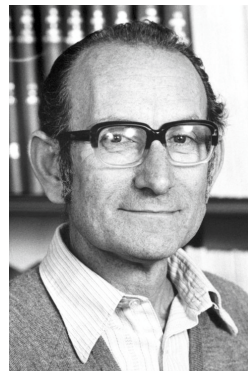


## ❗ 单克隆抗体制备技术的发明

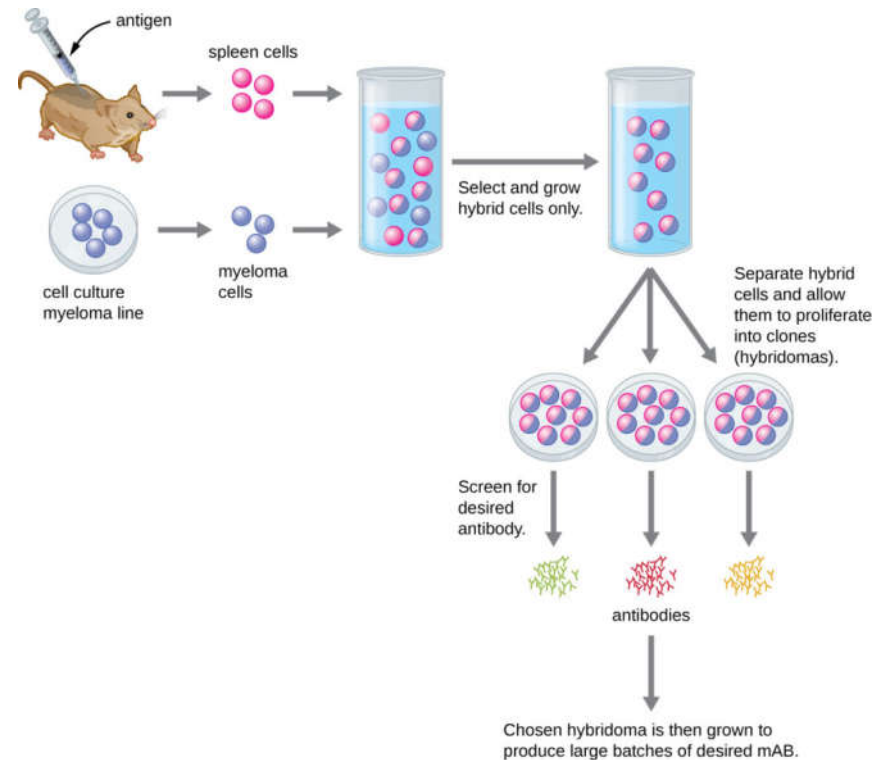
- 基于克隆选择学说，1975年，Kohler 和 Milstein 建立单克隆抗体制备技术。
- 引发生物医学的重大革命，具有重要应用价值（检测出首例AIDS患者）。



Georges Kohler  
德国  
(1946 ~ 1995)



色萨·米尔斯坦  
Cesar Milstein  
阿根廷  
(1927 ~ 2002)



1984 年获得诺贝尔生理或医学奖

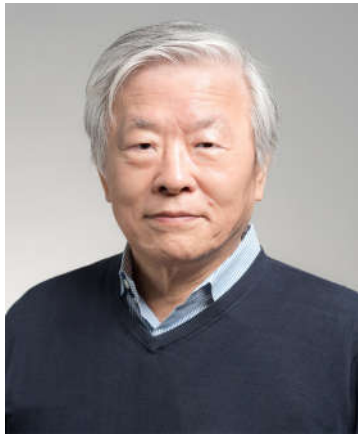
获得针对人们所需的一个分子甚至抗原决定簇的特异性抗体。

**三、科学免疫学时期：**20 世纪中叶~至今，1953年，DNA双螺旋结构的发现，推动分子生物学迅速兴起，免疫学研究从个体、细胞水平向基因、分子水平发展，重要进展如下：。

- ❖ **免疫球蛋白多样性和特异性的遗传基础**
- ❖ **MHC限制性的发现**
- ❖ **细胞因子及其受体的发现**
- ❖ **模式识别理论的提出**
- ❖ **肿瘤免疫疗法取得突破**

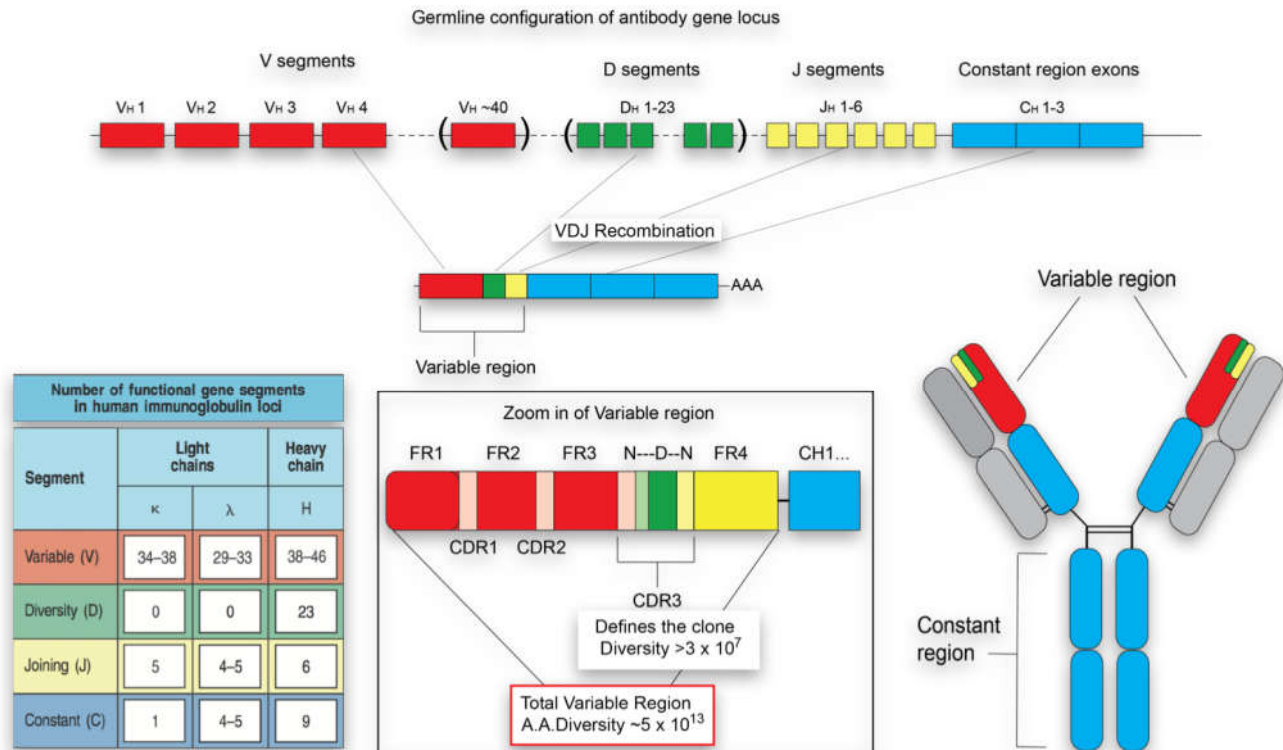
## 🔗 免疫球蛋白多样性和特异性的遗传基础

- 1978年, Tonegawa 利用基因重排技术, 揭示抗体 V、D、J 基因片段的重排是产生抗体多样性的重要机制。



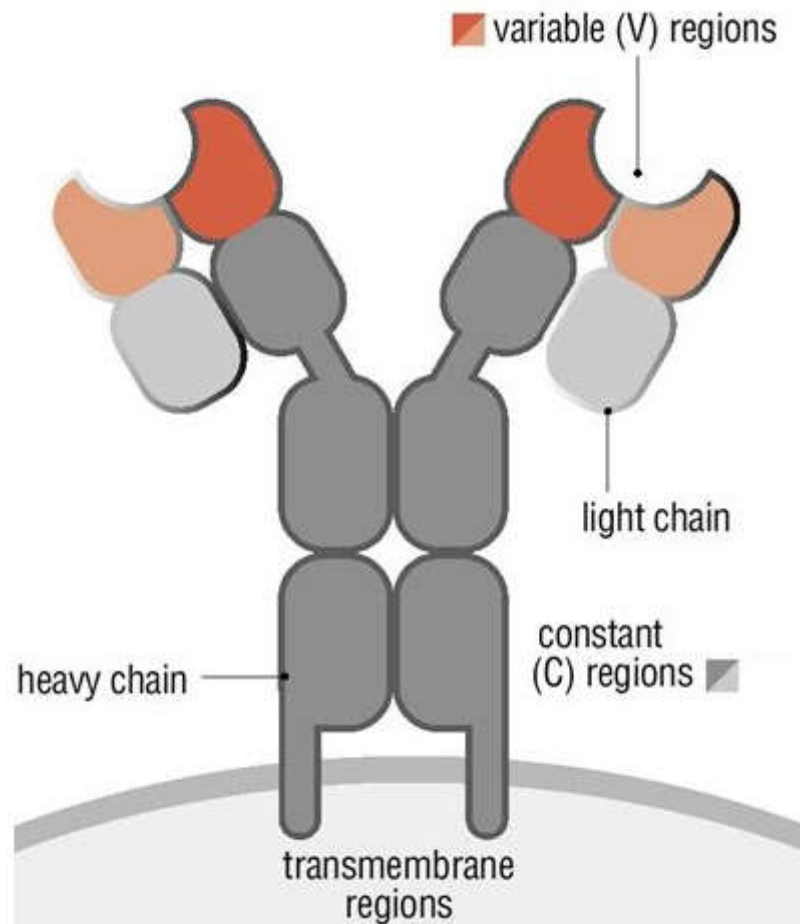
利根川进 (Tonegawa, Susumu, 1939~)

1987 年获得诺贝尔生理或医学奖

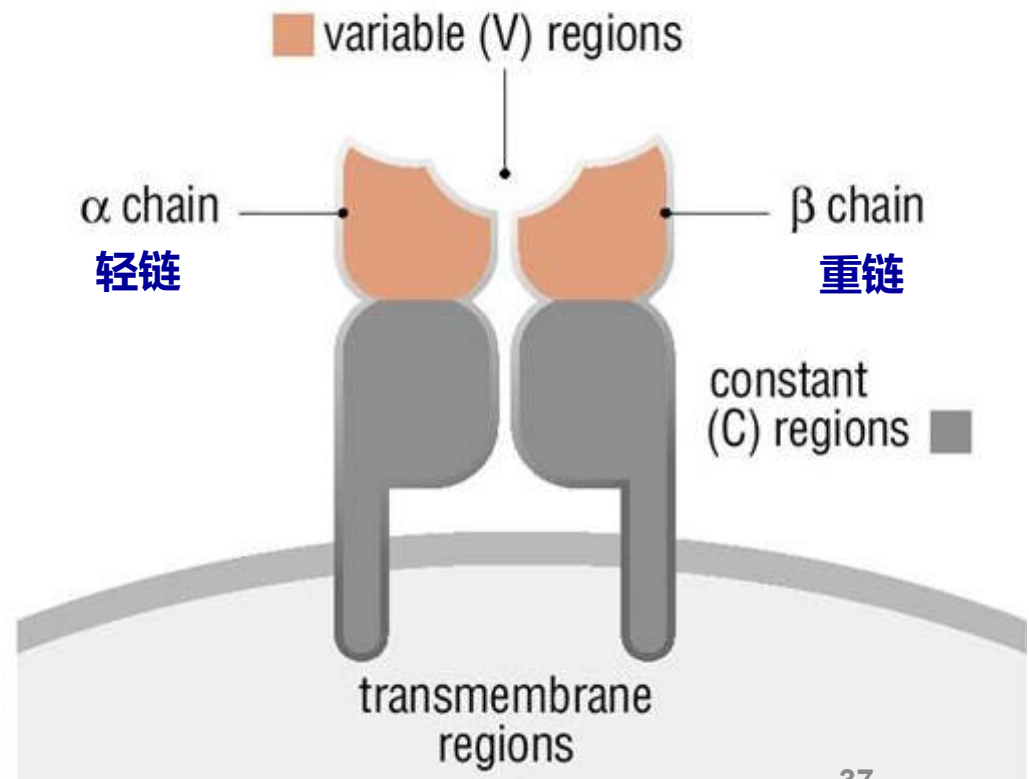


- B 细胞表面受体 (BCR) 和 T 细胞表面受体 (TCR) 的基因结构与免疫球蛋白类似, 同样存在基因重排现象, 决定了B、T细胞识别抗原的多样性与特异性。

B-cell receptor (BCR)



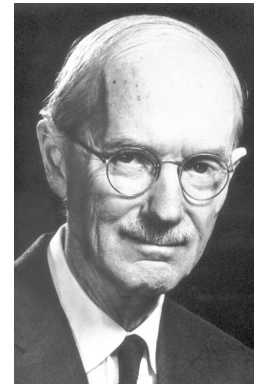
T-cell receptor (TCR)



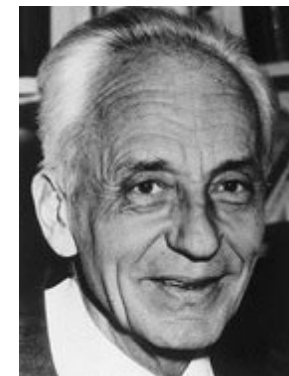
## 🔑 MHC限制性的发现

**1、MHC与移植排斥反应:** MHC最初是作为移植抗原而被发现的，是引起移植排斥的主要抗原系统。这种抗原不合，即可引起受体的免疫应答，排斥移植的供体组织。

- **小鼠 H-2 系统:** 19 世纪 30 年代，George snell 发现小鼠第 17 号染色体上的组织相容性-2，（histocompatibility-2，H-2）与移植排斥有关。
- **人白细胞抗原:** 19 世纪 50 年代，Jean Dausset 在人体 6 号染色体上发现了与H-2复合物相似的基因群，即人白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）。



乔治·斯内尔  
George snell  
美国遗传学家  
(1903 ~ 1996)



让·多塞  
Jean Dausset  
法国免疫学家  
(1916 ~ 2009)

1980 年诺贝尔生理或医学奖

## 2、MHC在免疫中作用的发现

- 1974年，Peter Doherty 和 Rolf Zinkernagel 发现，细胞毒性T细胞在识别病毒感染细胞的病毒抗原时存在MHC限制性。

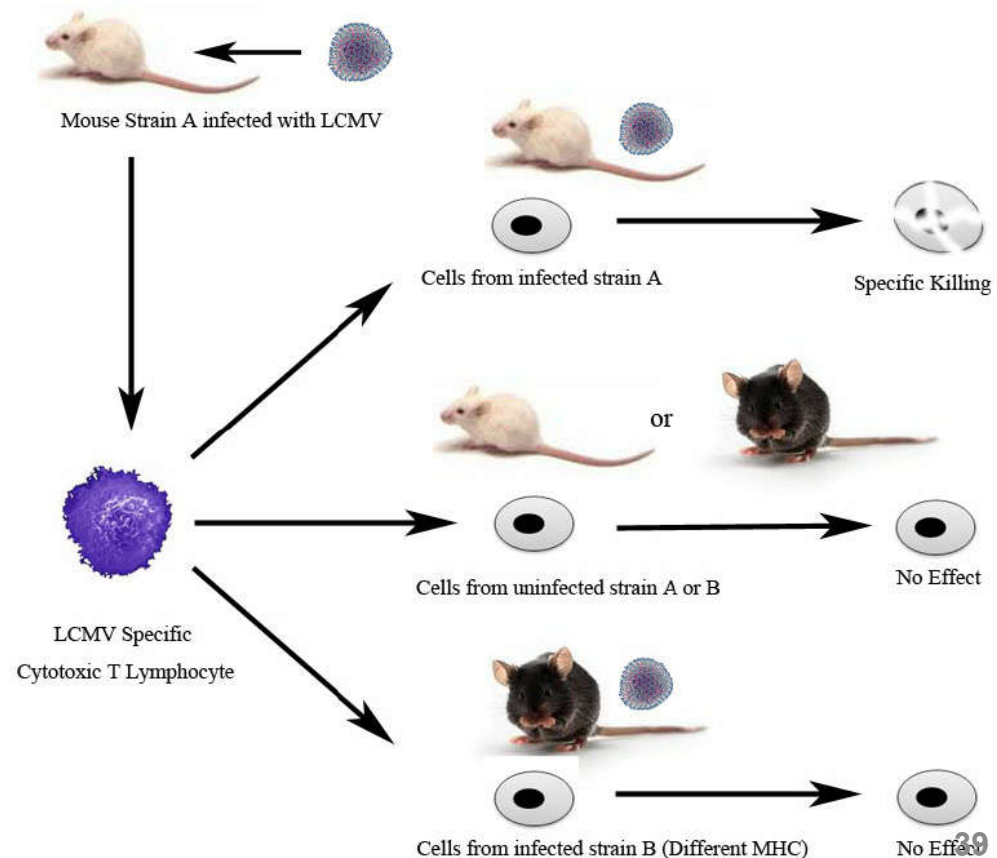


彼得·杜赫提  
Peter Doherty  
澳大利亚  
(1940~)



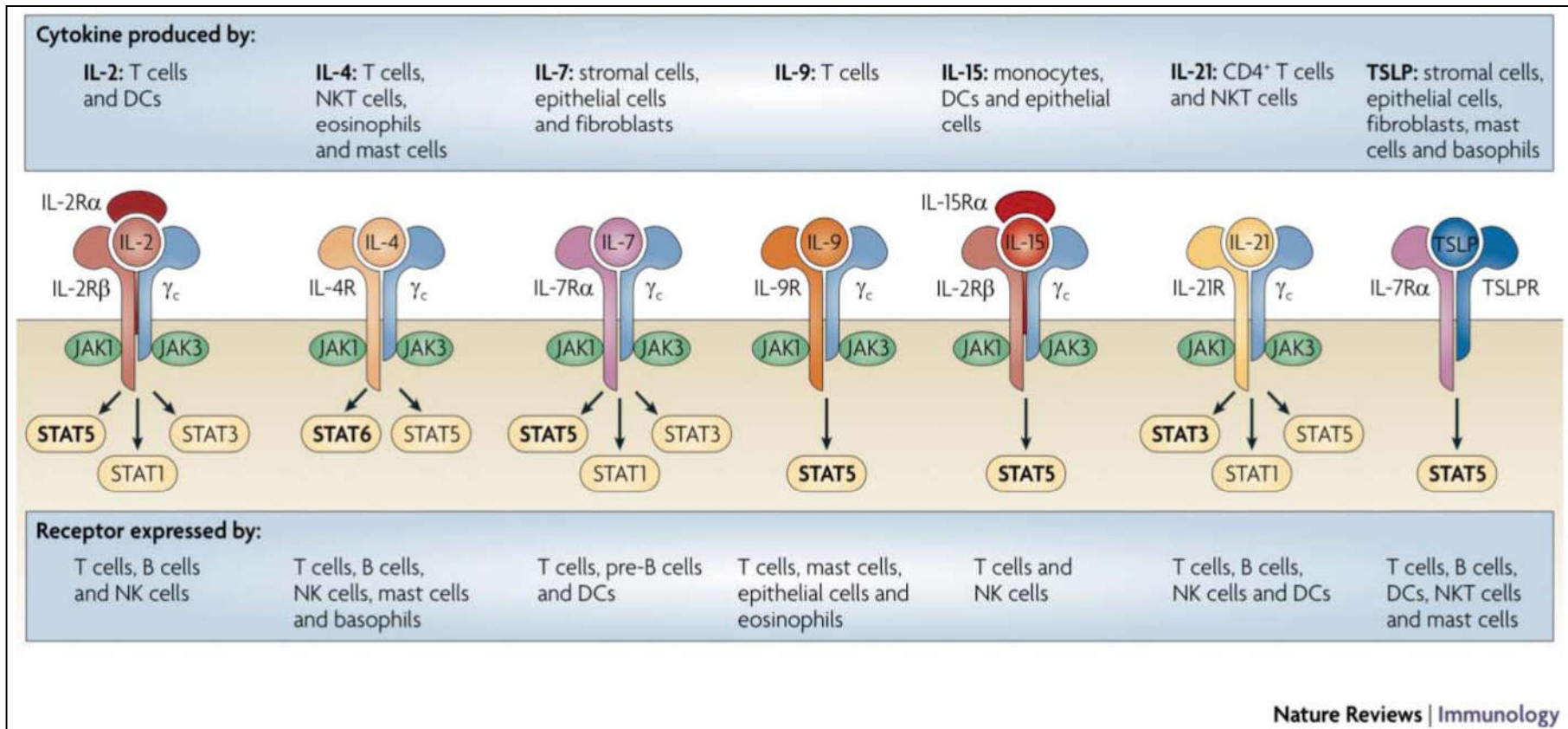
罗夫·辛克纳吉  
Rolf Zinkernagel  
瑞士  
(1944~)

1996 年诺贝尔生理或医学奖



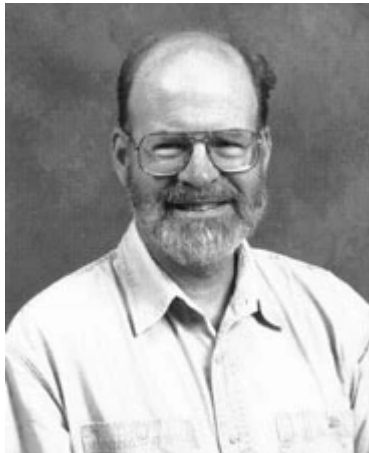
## ❖ 细胞因子及其受体的发现

- 20世纪80年代，先后克隆出许多重要生物学功能的细胞因子及其受体。人们对新的细胞因子及其受体结构和功能的研究，达到了前所未有的高度。

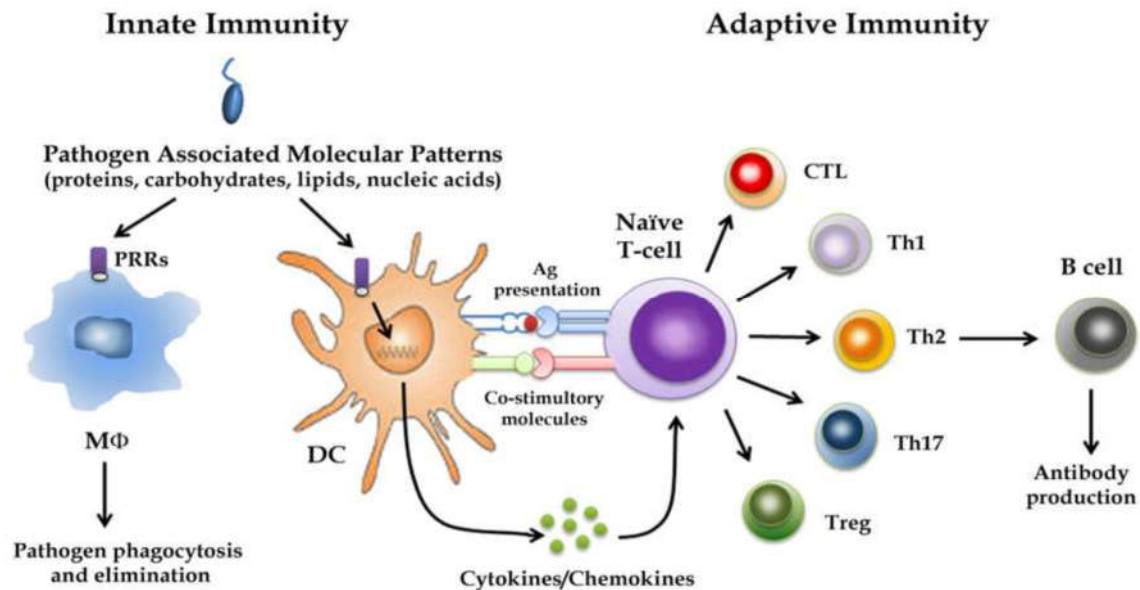


## ❗ 模式识别理论的提出

- 1989年，Charles Janeway 提出模式识别理论，认为适应免疫受的激活受更古老的固有免疫系统的调控，使固有免疫与适应性免疫的原理获得统一。



Charles Janeway  
(1943 ~ 2003)



固有免疫与适应性免疫联系

## letters to nature

# A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity

Ruslan Medzhitov\*, Paula Preston-Hurlburt  
& Charles A. Janeway Jr\*

Section of Immunobiology, Yale University School of Medicine, and \* Howard Hughes Medical Institute, New Haven, Connecticut 06520-8011, USA

Induction of the adaptive immune response depends on the expression of co-stimulatory molecules and cytokines by antigen-presenting cells. The mechanisms that control the initial induction of these signals upon infection are poorly understood. It has been proposed that their expression is controlled by the non-clonal, or innate, component of immunity that preceded in evolution the development of an adaptive immune system in vertebrates<sup>1</sup>. We report here the cloning and characterization of a human homologue of the *Drosophila toll* protein (Toll) which has been shown to induce the innate immune response in adult *Drosophila*<sup>2-4</sup>. Like *Drosophila* Toll, human Toll is a type I transmembrane protein with an extracellular domain consisting of a leucine-rich repeat (LRR) domain, and a cytoplasmic domain homologous to the cytoplasmic domain of the human interleukin (IL)-1 receptor. Both *Drosophila* Toll and the IL-1 receptor are known to signal through the NF- $\kappa$ B pathway<sup>5-7</sup>. We show that a constitutively active mutant of human Toll transfected into human cell lines can induce the activation of NF- $\kappa$ B and the expression of NF- $\kappa$ B-controlled genes for the inflammatory cytokines IL-1, IL-6 and IL-8, as well as the expression of the co-stimulatory molecule B7.1, which is required for the activation of naive T cells.

- 1997年, Charles Janeway 随后克隆了一个人类Toll样受体, 并证实它激活了NF- $\kappa$ B 介导的炎症信号通路, 诱导了适应性免疫。

- 在上述理论的基础上，三位科学家分别发现“Toll样受体”及“树突状细胞”的生物学功能。

## 三位科学家分享2011年诺贝尔生理学或医学奖

当地时间 10月3日

瑞典卡罗琳医学院宣布：

将2011年诺贝尔生理学或医学奖授予美国、卢森堡和加拿大的三位科学家，以表彰他们在人体免疫系统研究领域所作的贡献



布鲁斯·巴特勒  
(美国)



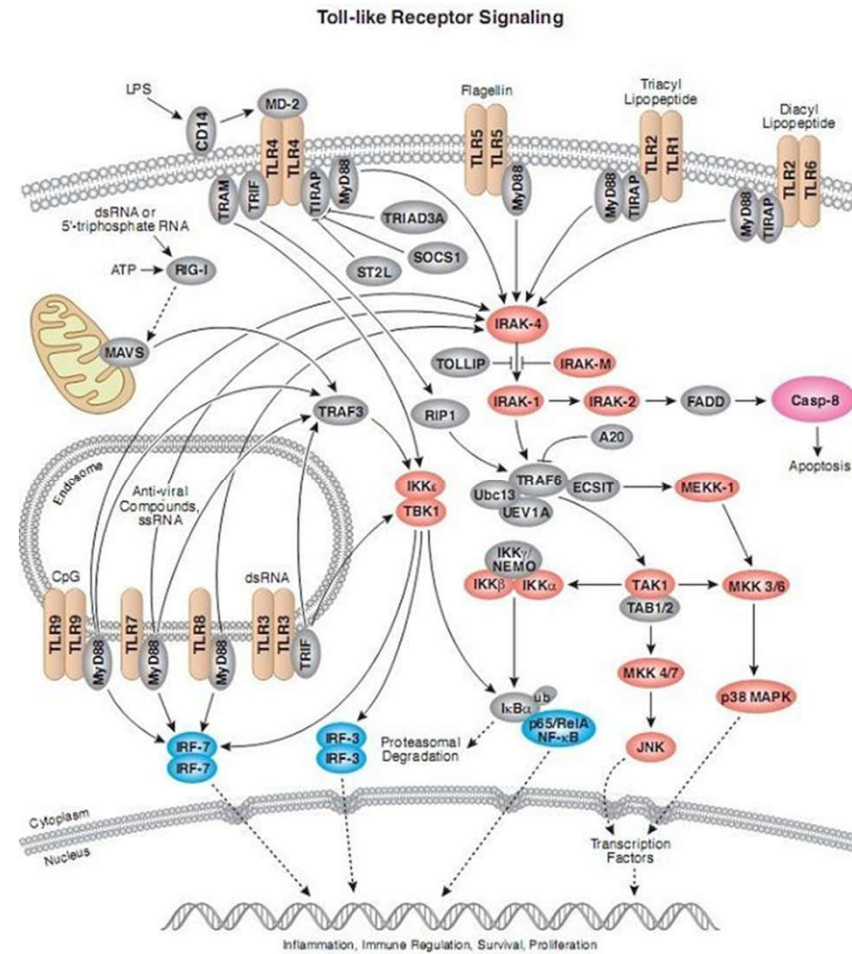
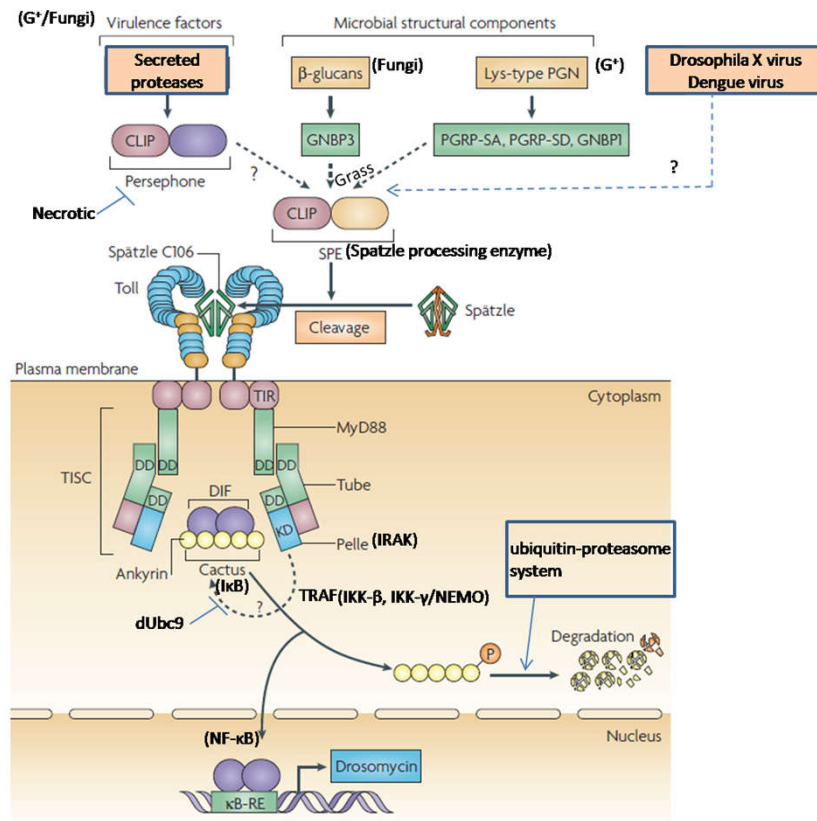
朱尔斯·霍夫曼  
(卢森堡)



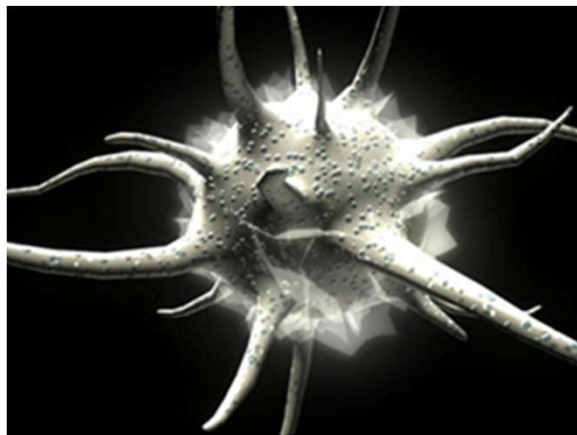
拉尔夫·斯坦曼  
(加拿大)

研究成果：发现了免疫系统激活的关键原理，使人们对人体免疫系统的认识有了革命性的改变

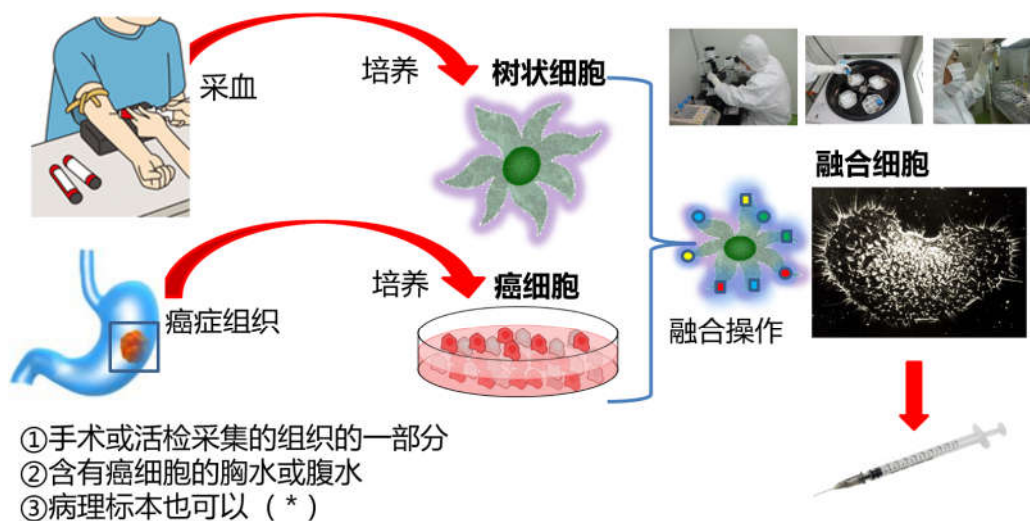
- 博伊特勒和霍夫曼发现了“Toll样受体”，便是识别抗原，激活“固有免疫系统”的受体蛋白。它能给白细胞发出警报（Toll the bell），激活机体的第一道防线，这在真菌、细菌感染的治疗上，有着广阔的应用。



- 1973年斯坦曼所发现的“树突状细胞”则是一种专职的“抗原递呈”细胞，能够摄取并加工抗原，递呈给T细胞产生“适应性免疫”。由于它结合抗原的能力很强，外形奇特，如树突状，所以称之为“树突状细胞”。目前，利用树突状细胞的免疫激活能力，开发出的肿瘤疫苗已经开始在临床上使用。**



树突状细胞示意图



- ①手术或活检采集的组织的一部分
- ②含有癌细胞的胸水或腹水
- ③病理标本也可以（\*）

\*使用病理标本：需采集少量的皮肤活检，培养纤维芽细胞。从病理标本中抽出癌症DNA，放到纤维芽细胞中培养，再现癌细胞的特征，代替癌细胞。

## ❗ 肿瘤免疫疗法取得突破

- 20世纪五十年代，澳大利亚免疫学家伯内特（Frank Macfarlane Burnet, 1960年诺贝尔生理学或医学奖获得者）和美国托马斯（Lewis Thomas）提出癌症免疫监视假说（cancer immunosurveillance hypothesis）。
- 假说将癌细胞看做“异物”（“非我”），正常情况下我们身体内免疫细胞具有“哨兵”功能，可时刻监督并消除这些“异物”，从而将癌细胞扼杀在摇篮中，以保证身体健康。
- 然而，由于某种原因造成免疫系统功能弱化或活性不足则使癌细胞摆脱了监控，随后开始无节制繁殖，最终越来越多而产生可见的肿瘤组织，该过程称为免疫逃逸。

**肿瘤细胞免疫逃逸的分子基础是什么？**

## 免疫抑制因子的发现 (20世纪末)

- **CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4)** , 是 T 细胞上的一种跨膜受体, CTLA-4 的作用是抑制 T 细胞免疫加速激活。
- **PD-1: (Programmed cell death protein 1)** , 是一种 T 细胞表面的免疫球蛋白受体, 是一种免疫抑制因子;
- **PD-L1 (Programmed death-ligand 1):** 是一种表达于细胞表面的蛋白, 又称 B7-H1 蛋白, 可以与效应 T 细胞上的 PD-1及 B7 结合, 传导免疫抑制信号, 抑制免疫效应 T 细胞的活性。



James P. Allison



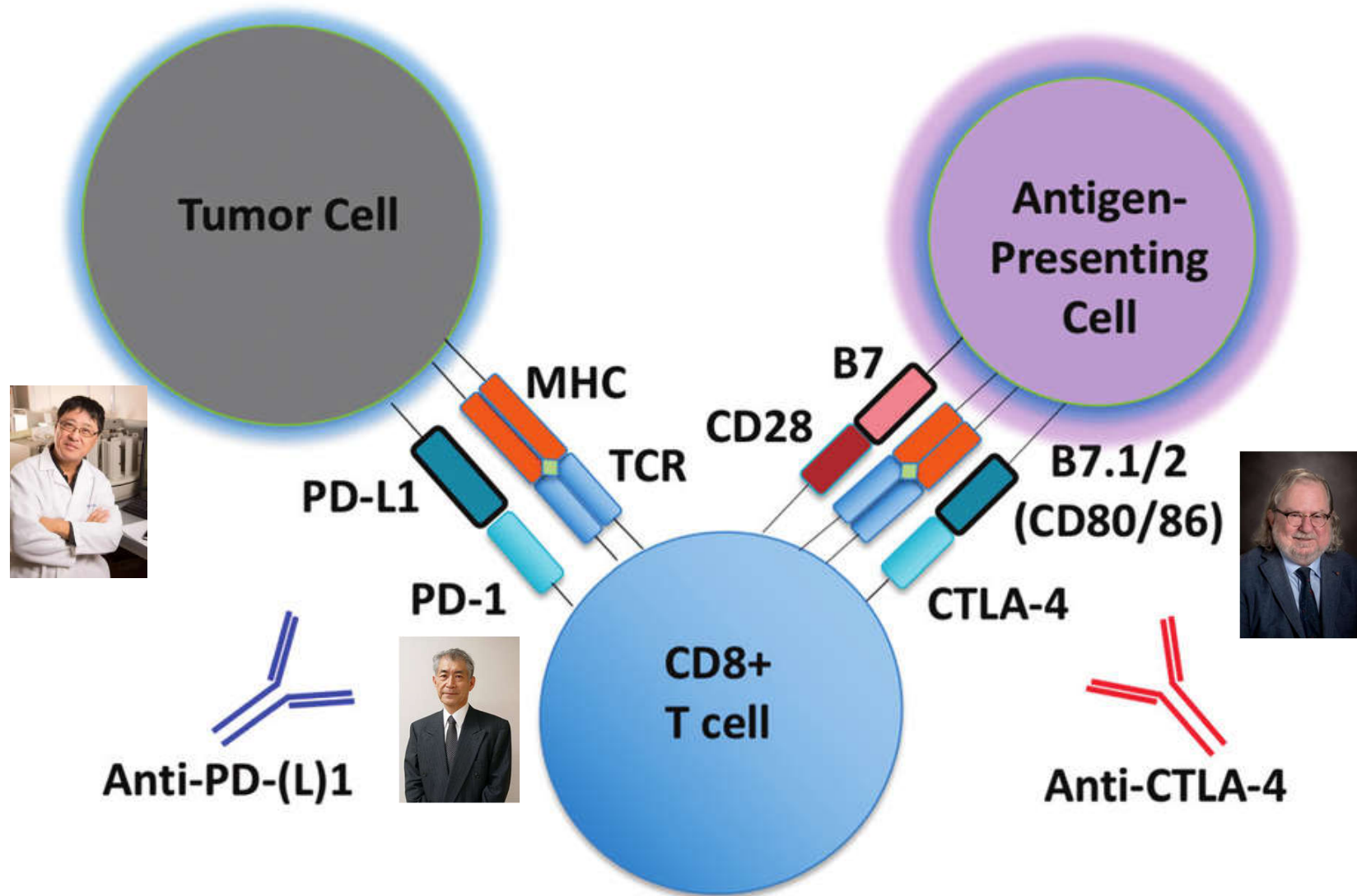
Tasuku Honjo



陈列平

2018年诺贝尔生理或医学奖

## 2018年诺贝尔生理或医学奖成果





## CTLA-4单抗与PD-1/PD-L1单抗的比较

- CTLA-4单抗的作用对象是外周淋巴结中的初始T细胞，CTLA-4单抗阻断了CTLA-4与B7-1/B7-2分子的结合，故不能传递抑制信号，从而维持T细胞的激活状态。分化成熟的效应T细胞移出淋巴结后进入肿瘤发生的部位，产生杀伤肿瘤的作用（CTLA-4抑制剂往往带来的是免疫增强作用，即提高机体免疫细胞杀伤作用，因此往往带来更多的毒副作用）。
- PD-1单抗主要作用于外周肿瘤部位，阻断肿瘤细胞表面高表达的PD-L1对效应T细胞的抑制作用，使肿瘤特异性的效应T细胞激活并杀伤肿瘤（属于免疫正常化治疗）。
- PD-1单抗发挥作用更快，CTLA-4单抗发挥作用较慢。临床研究证明，PD-1单抗与CTLA-4单抗两种药物联合使用时疗效比单独使用PD-1单抗时疗效好。

## 截至2020年3月，中国已上市4款进口PD-1/PD-L1单抗，4款国产PD-1单抗。

类别	PD-1单抗						PD-L1单抗	
药品名	纳武利尤单抗	帕博利珠单抗	特瑞普利单抗	信迪利单抗	卡瑞利珠单抗	替雷利珠单抗	度伐利尤单抗	阿替利珠单抗
商品名	欧狄沃	可瑞达	拓益	达伯舒	艾瑞卡	百泽安	英飞凡	泰圣奇
获批时间	2018.6	2018.7	2018.12	2018.12	2019.5	2019.12	2019.12	2020.2
适应证	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 二线治疗晚期 NSCLC</li> <li>② 二线治疗 PD-L1表达阳性的晚期头颈鳞癌</li> <li>③ 三线治疗晚期胃腺癌和胃食管连接部腺癌</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 二线治疗晚期黑色素瘤</li> <li>② 一线治疗PD-L1表达≥1%、无EGFR/ALK突变的晚期 NSCLC</li> <li>③ 联合化疗一线治疗无EGFR/ALK突变的晚期非鳞 NSCLC</li> <li>④ 联合化疗一线治疗晚期鳞状 NSCLC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 二线治疗晚期黑色素瘤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 三线治疗经典霍奇金淋巴瘤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 三线治疗经典霍奇金淋巴瘤</li> <li>② 二线治疗晚期肝癌</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 三线治疗经典霍奇金淋巴瘤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 同步放化疗后未出现疾病进展的不可手术切除的Ⅲ期 NSCLC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 联合化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌</li> </ul>

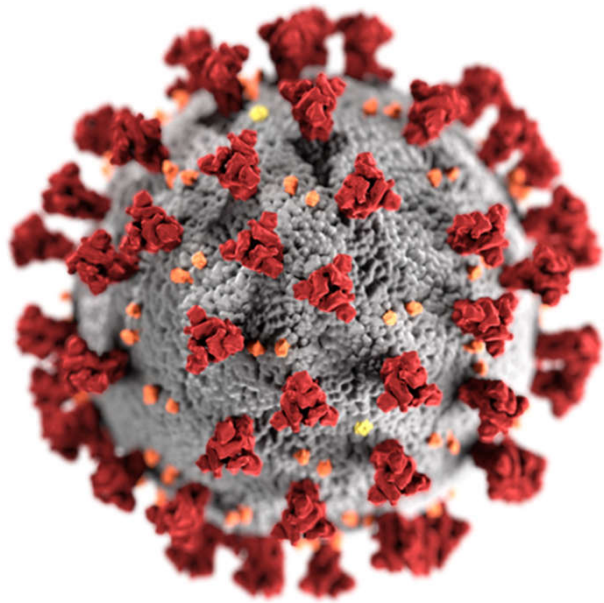


## 第四节、免疫学发展趋势与应用

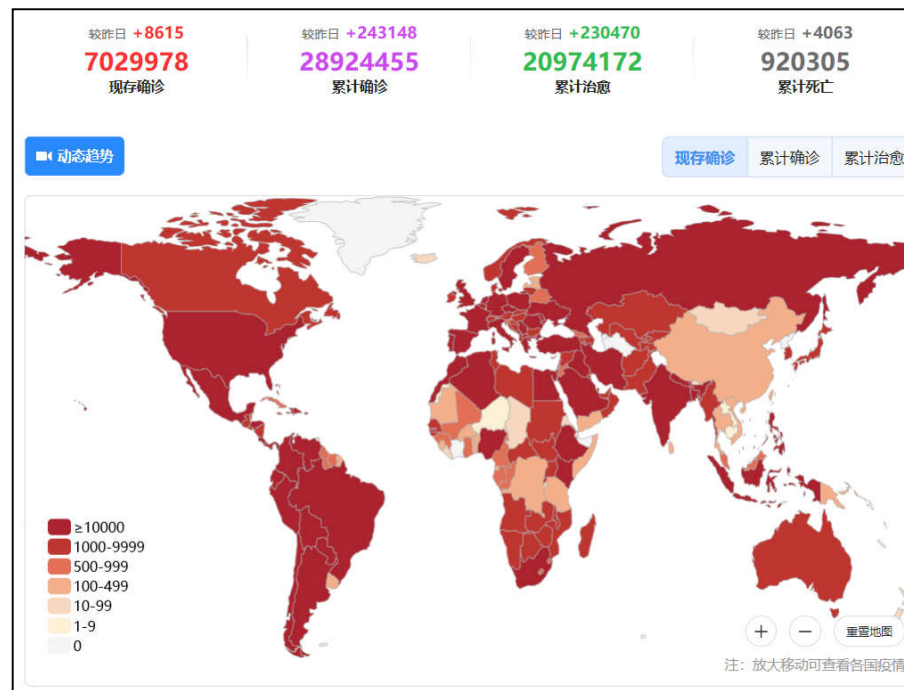
目前，免疫学正以前所未有的蓬勃态势向前发展，体现在：

- **基础免疫学**研究更加深入（从细胞水平到分子、基因水平），免疫学理论体系更加完善（越来越多的免疫分子与机制被发现与阐明）。
- **临床免疫学**在临床的价值更为明显，其技术和方法已广泛应用于疾病的诊断、预防和治疗。
- 基础免疫学与临床免疫学结合更加紧密。
- 免疫学与其他生命学科和医学广泛交叉融合，相互促进。

## 一、免疫诊断：临床疾病诊断与传染病筛查的重要手段



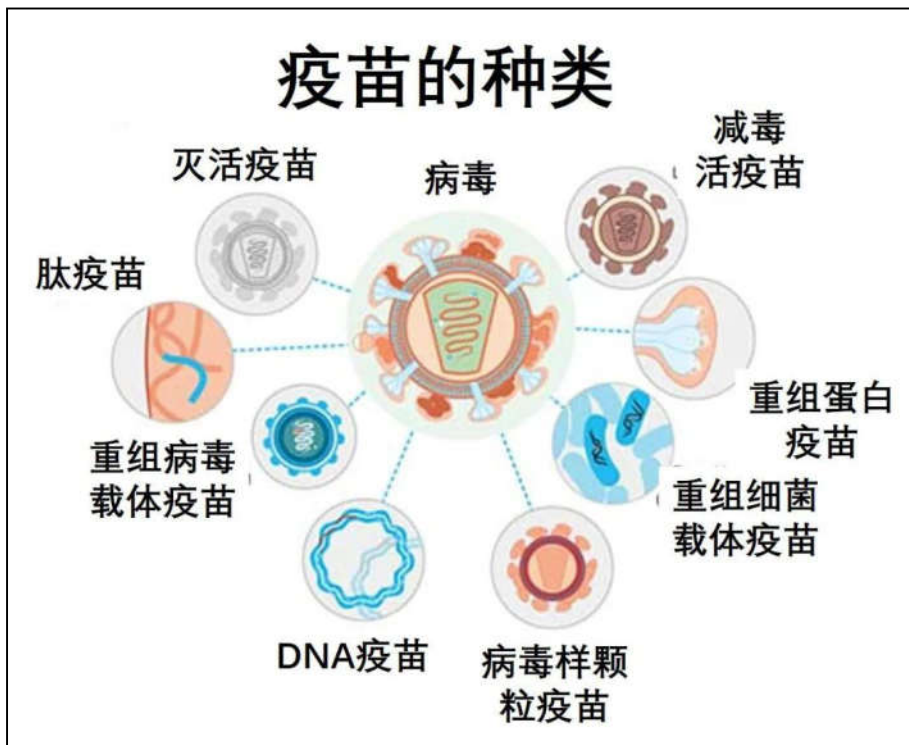
COVID-19



截至2020年9月13日，全球确诊700多万，  
现有确诊280多万，累积死亡90多万。

## 二、免疫预防：疫苗仍是预防和控制传染病的关键手段

- 许多危害人类健康和生存的传染病如艾滋病、丙型肝炎等仍缺乏有效的疫苗。
- 非传染性疫苗的研究得到重视和发展，尤其是防治肿瘤的疫苗（目前预防宫颈癌的人乳头瘤病毒疫苗已获批临床应用）



### 疫苗研发，有进展吗？

#### 国务院联防联控机制发布会：

由于新冠病毒是新病原体，疫苗研发难度比较大、周期比较长。为确保尽早研发成功，在科研攻关应急项目中我们并行安排了多条技术路线，包括灭活疫苗、mRNA疫苗、重组蛋白疫苗、病毒载体疫苗、DNA疫苗等并行推进，切实保障成功率。当前部分疫苗品种已经进入动物试验阶段。

### 三、免疫治疗：

- 单克隆抗体治疗肿瘤、移植排斥反应和自身免疫疾病。
- 基因工程细胞因子已广泛应用于感染性疾病、肿瘤和血液系统疾病的治疗。
- 造血干细胞移植有效地治疗白血病等血液系统疾病。
- 肿瘤免疫治疗，如 CTLA-4单抗、PD-1/PD-L1单抗、嵌合抗原受体T细胞（CAR-T细胞）、肿瘤树突状细胞治疗疫苗等用于治疗肿瘤。





## 本章小结

- 人体有一个完善的免疫系统来执行免疫功能。免疫系统包括免疫器官、免疫细胞、免疫分子。机体免疫功能主要有免疫防御、免疫监视、免疫自稳。
- 免疫应答可分为固有免疫和适应性免疫。适应性免疫应答具有特异性、耐受性和记忆性三个主要特点，可进一步分为细胞免疫和体液免疫。
- 免疫学的发展经历了经验免疫学时期、经典免疫学时期和科学免疫学时期三个阶段。
- 免疫是把双刃剑，异常免疫应答可导致多种免疫相关疾病。疫苗接种和免疫治疗是预防传染病、治疗肿瘤等多种疾病的希望所在。



**简述目前肿瘤免疫治疗的方法与原理?**