

第十六章

免疫耐受 (immune tolerance)

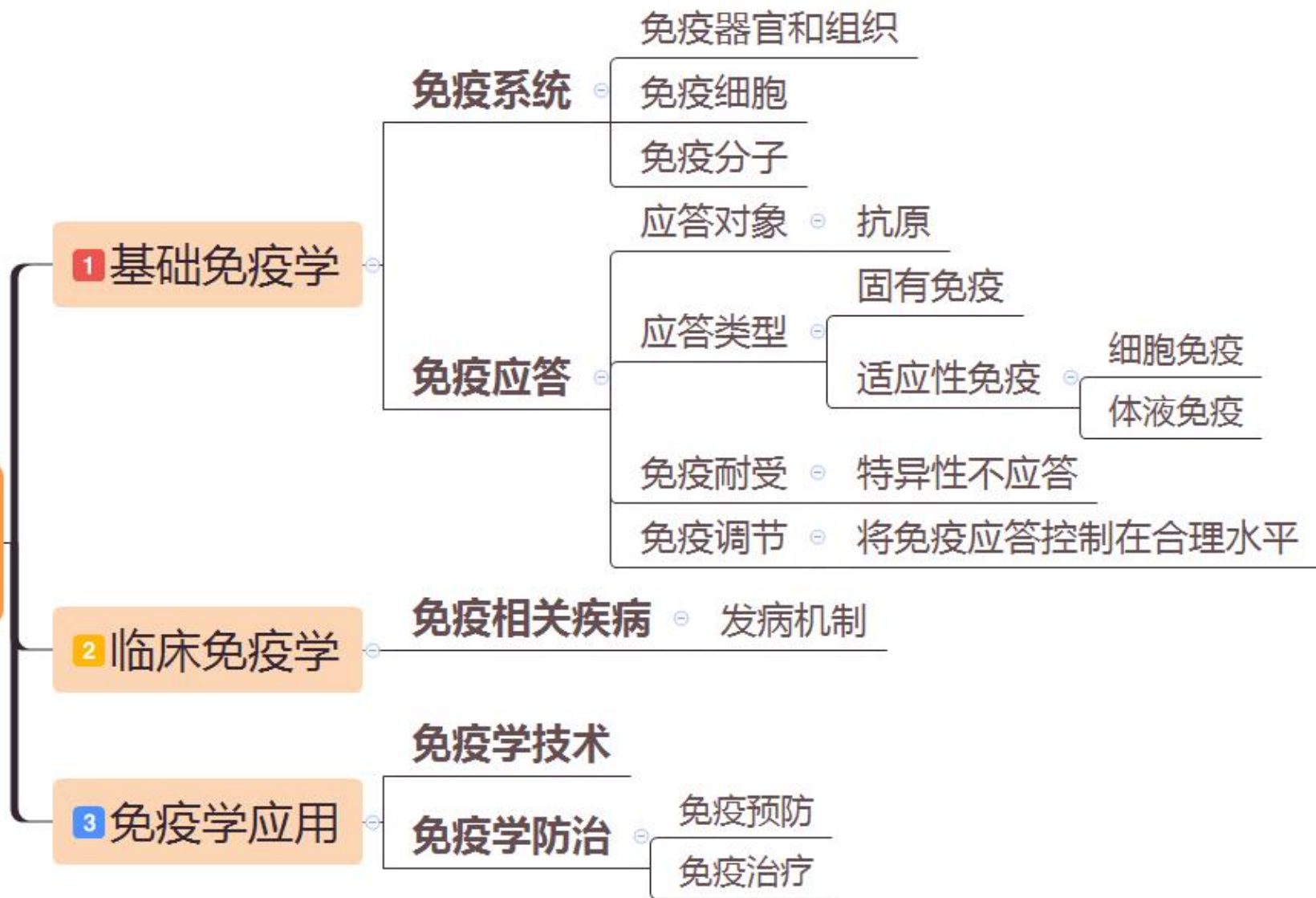


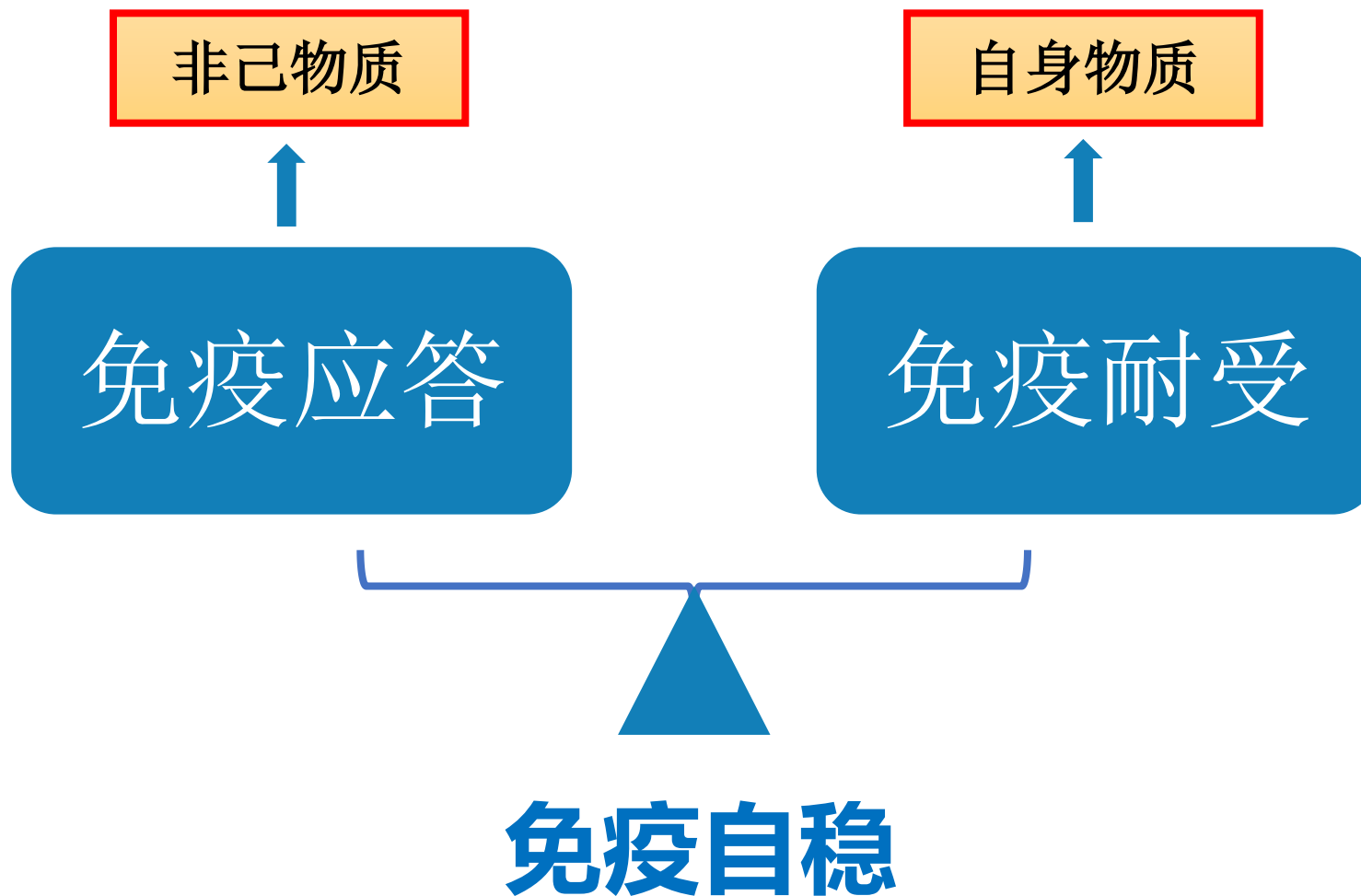
人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



医学免疫学







免疫系统如何区分“自己”和“非己”？

目录



第一节 免疫耐受的形成



第二节 免疫耐受机制



第三节 免疫耐受与临床医学



概述

➤ 免疫耐受：特异性不应答

- 机体免疫系统对**特定抗原**的“免疫无应答”状态
- 可天然形成、也可后天获得
- 不影响适应性免疫应答的整体功能

➤ 免疫抑制或缺陷：非特异性的低应答或不应答

- 机体免疫系统对**所有抗原**的“免疫无应答”状态
- 先天：先天免疫缺陷
- 后天：AIDS、药物抑制、营养不良



耐受原（tolerogen）

- **耐受原**：引起免疫耐受的抗原

- **同一抗原即可以是耐受原，也可以是免疫原**
 - 抗原：理化性质、剂量等
 - 途径：抗原进入机体的方式
 - 机体：遗传背景、生理状态



第一节

免疫耐受的形成



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



➤ 胚胎期及新生期接触抗原所致的免疫耐受

胚胎发育期或新生期，**未成熟的T、B淋巴细胞**受到抗原（**自身或外来**）刺激，出生后再次遇到相同抗原，免疫系统不予应答的状态，**长期持续**，不易打破

➤ 后天接触抗原导致的免疫耐受

原本具有应答能力的T、B细胞，受**多种因素影响**，可能丧失反应性，产生免疫耐受，**持续一段时间**，可因诱导因素的消失而逐渐解除

一、胚胎期及新生儿期接触抗原所致的免疫耐受

- 1945年，Owen发现异卵双生、胎盘融合的小牛体内，两种血型的红细胞共存而不引发免疫反应，形成血型嵌合体，且长大后能接受对方的皮肤移植而不产生排斥，这一现象为**天然免疫耐受**



牛异卵双生胚胎，构成血型嵌合体

一、胚胎期及新生期接触抗原所致的免疫耐受

- 1953年，Medawar首次报道人工诱导的免疫耐受

胚胎期	A系 	A系 CBA 	A系 CBA 	胚胎期
成年期移植 CBA 皮肤	CBA 	CBA 	Balb/c 	成年期移植 Balb/c 皮肤
	CBA 	CBA 	Balb/c 	

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1960 was awarded jointly to Sir Frank Macfarlane Burnet and Peter Brian Medawar "for discovery of acquired immunological tolerance."

免疫系统区别“自己”和“非己”的能力不是遗传的，而是在胚胎期获得的，在胚胎期任何进入机体的抗原都将被视为自身成分而产生免疫耐受



Photo from the Nobel Foundation archive.

Sir Frank Macfarlane Burnet

Prize share: 1/2



Photo from the Nobel Foundation archive.

Peter Brian Medawar

Prize share: 1/2

<https://www.nobelprize.org/>



二、后天接触抗原导致的免疫耐受

(一) 抗原因素

(二) 机体因素

（一）抗原因素

1. 抗原剂量

低带耐受：抗原剂量过低，不足以激活T、B细胞

高带耐受：抗原剂量过高，诱导细胞凋亡或Treg活化，抑制免疫应答

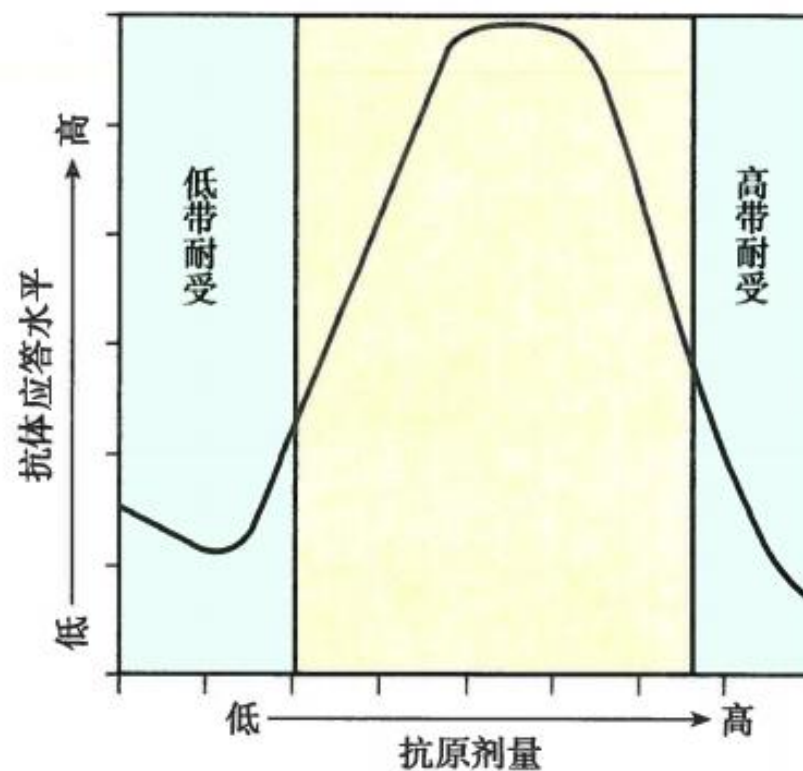
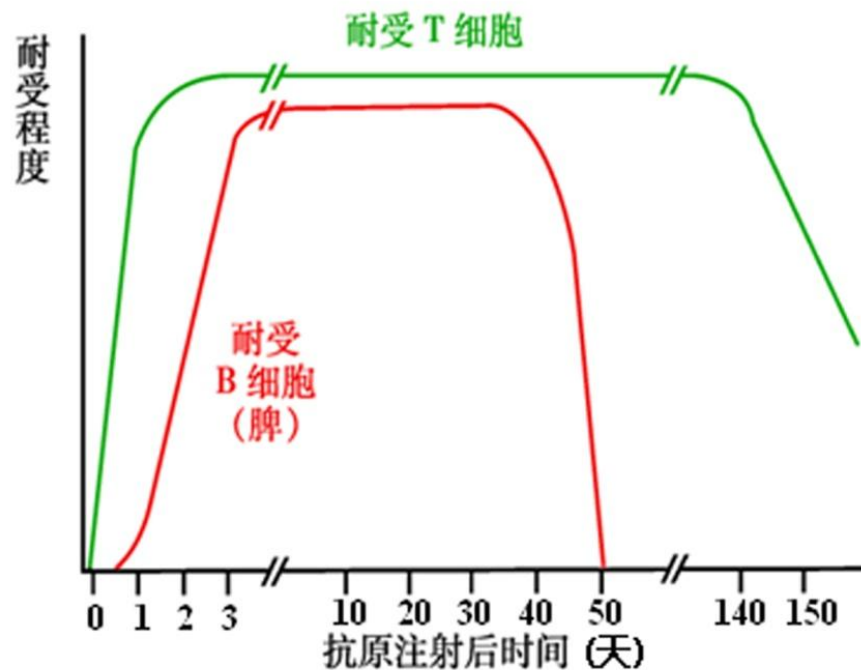


图 16-2 抗原剂量与免疫耐受
抗原剂量过低或过高均不能诱导高水平抗体应答

- **T细胞耐受**：所需抗原量**小**，发生**快**（24小时内达高峰）、持续**久**（数月~数年）
- **B细胞耐受**：所需抗原量**大**，且发生**缓慢**（1~2周）、持续时间**短**（数周）





2. 抗原类型及剂型

- ✓ 颗粒性抗原更易引起免疫应答

- ✓ 可溶性蛋白抗原存在单体分子和聚体分子
 - 单体分子：不易被APC摄取提呈，容易引起耐受
与佐剂联合使用，则易被APC摄取，激发免疫应答
 - 聚体分子：蛋白聚合体易被APC摄取提呈，容易激发免疫应答

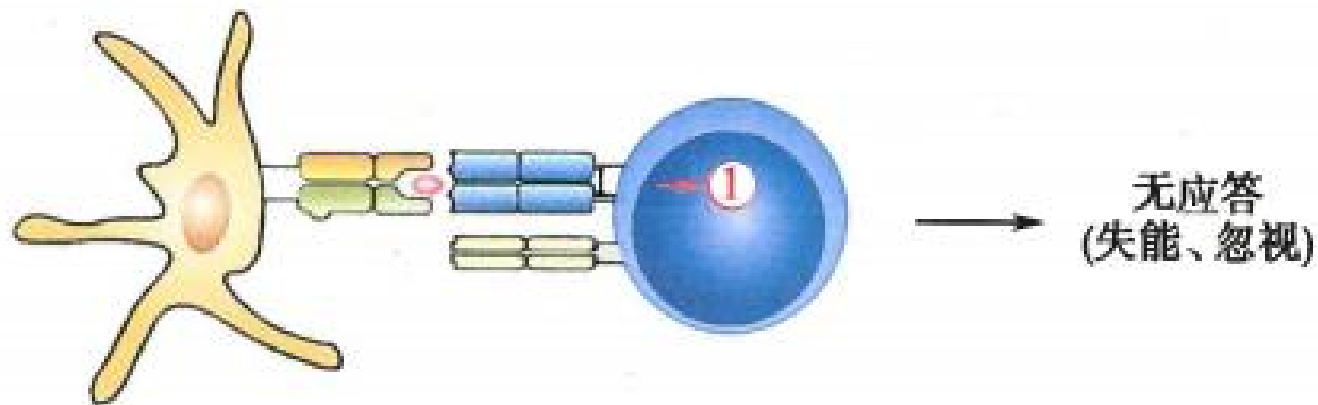


3. 抗原免疫途径

- 最易耐受：口服抗原诱导免疫耐受（**口服耐受**）
- 其次：静脉注射 > 腹腔注射 > 肌肉注射
- 最难耐受：皮下或皮内注射

4. 抗原持续存在

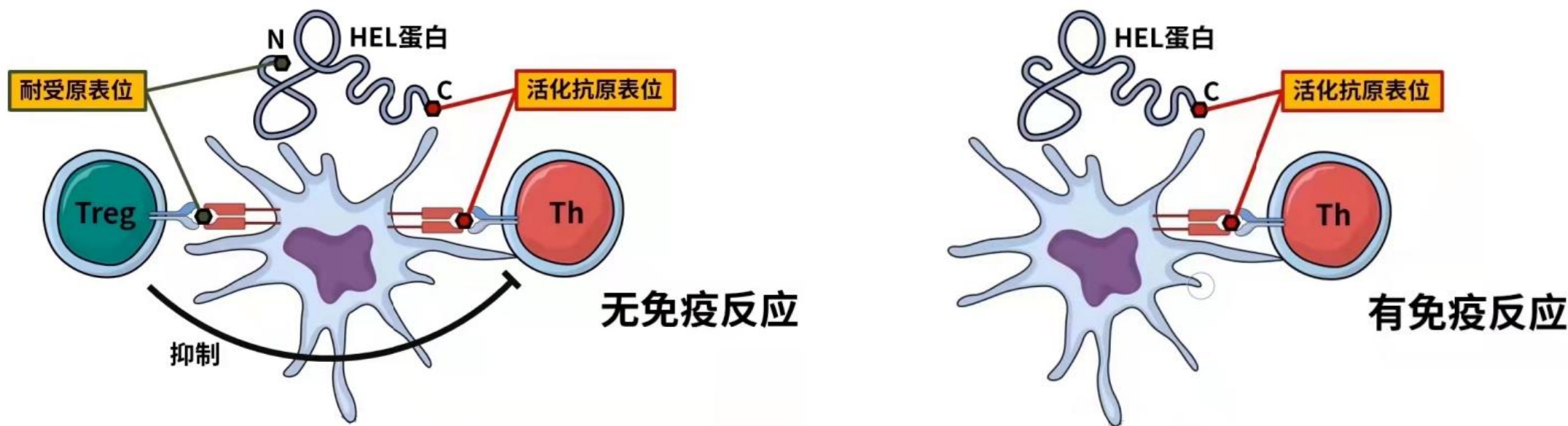
在**无活化的APC**提供**共刺激信号**时，单纯被自身抗原**反复刺激**的T细胞易发生**活化后凋亡**，导致对自身抗原的**特异耐受**



5. 抗原表位特点

同一个抗原的不同表位

- 活化抗原表位：诱导免疫应答
- **耐受原表位**：诱导免疫耐受





（二）机体因素

1. 年龄及发育阶段（免疫系统成熟度）

- **胚胎期最易，新生儿次之**，成年期最难
- 成熟免疫细胞耐受所需抗原量较未成熟细胞高数十倍

2. 生理状态

- 成年个体在免疫抑制措施下，易诱导耐受

3. 遗传背景

- 某些个体对特定抗原呈先天耐受，可能与其MHC遗传背景有关



第二节

免疫耐受机制



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE





根据形成时期不同分为：

➤ 中枢耐受（central tolerance）

T、B细胞在中枢免疫器官发育过程中，遇到自身抗原，经历**阴性选择**形成耐受

➤ 外周耐受（peripheral tolerance）

成熟T、B细胞在外周遇到内源性或外源性抗原，不产生免疫应答，而显示耐受

一、中枢耐受

（一）T细胞中枢耐受的建立

胸腺髓质区，阴性选择

强信号→克隆清除

弱信号→nTreg的产生

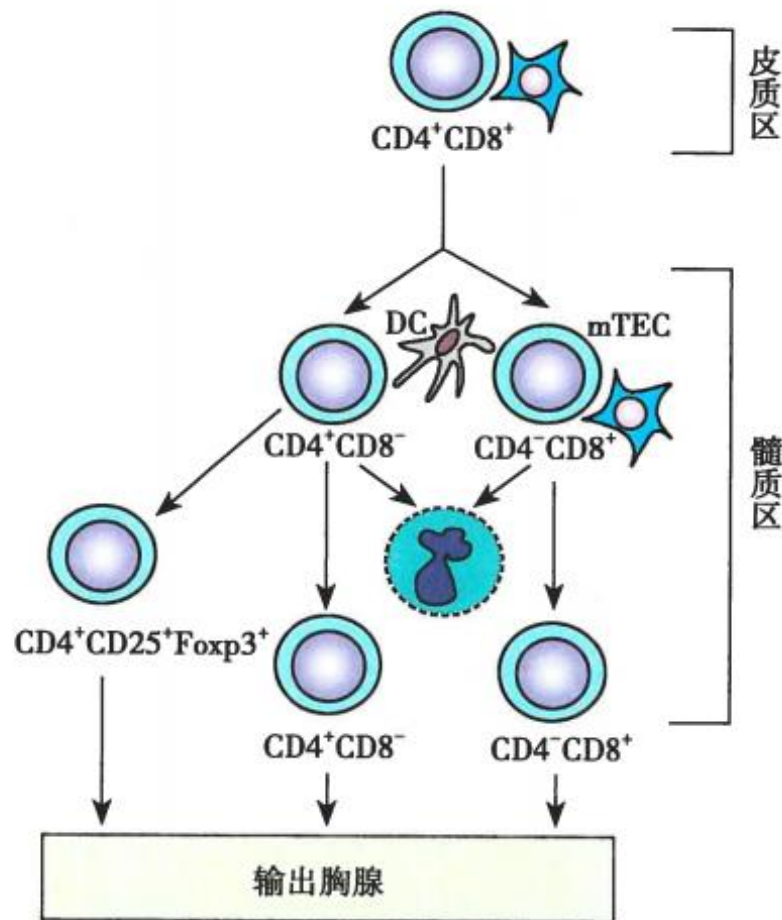
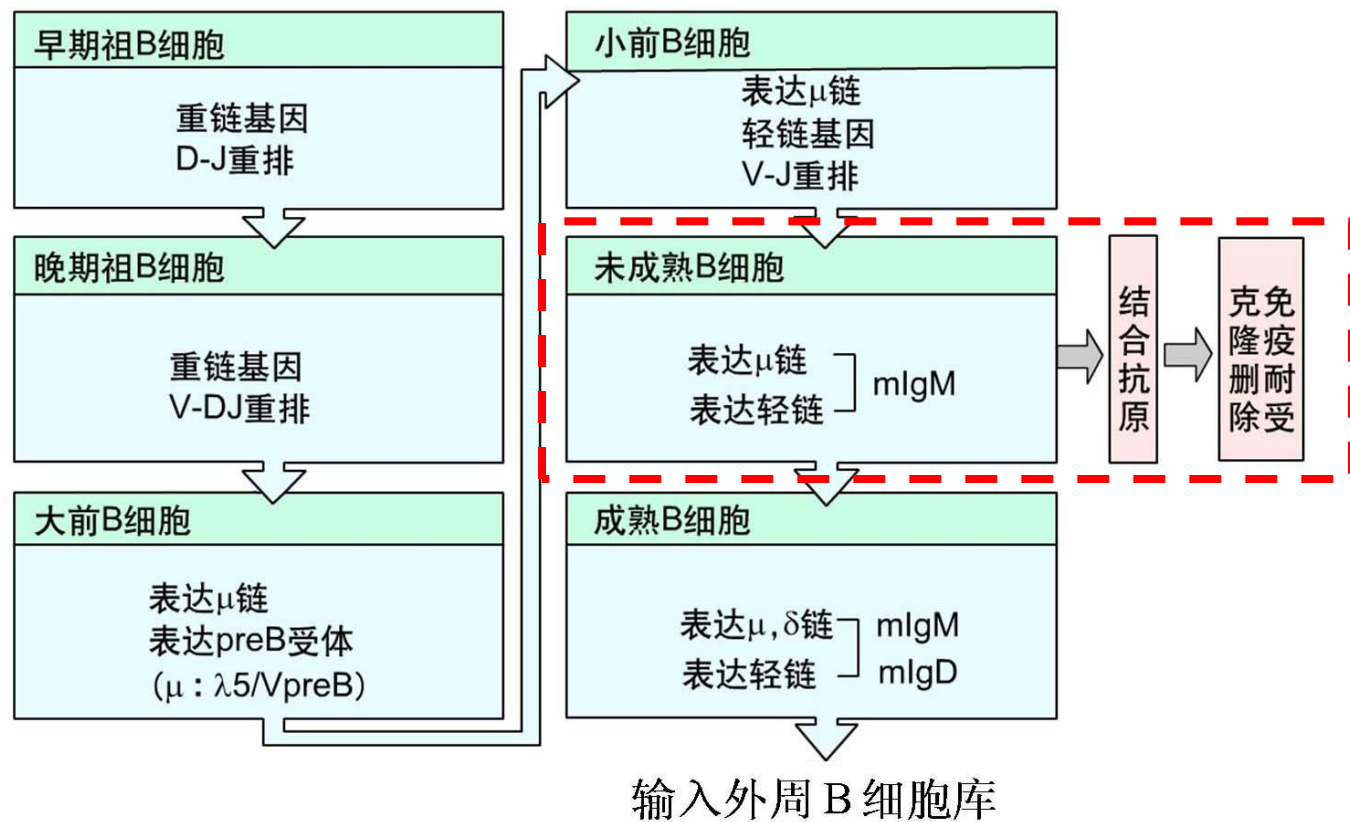


图 16-4 T 细胞的中枢免疫耐受

（二）B细胞中枢耐受的建立

B细胞在骨髓发育中的阴性选择



克隆清除：细胞凋亡

受体编辑：合成新的轻链

细胞失能：下调mIgM



二、外周耐受

- 阴性选择并非完美无缺，有相当数量自身反应性T、B细胞输出至外周

- 外周耐受形成机制：
 - 克隆清除
 - 免疫忽视
 - 克隆失能或失活
 - 免疫调节细胞的作用
 - 免疫豁免部位



（一）克隆清除

自身抗原浓度高且持续存在

T细胞：

- APC摄取并提呈自身抗原给自身反应性T细胞，提供第一信号
- 未经活化的APC低表达共刺激分子，不能提供第二信号
- 自身抗原活化的T细胞上调Fas/FasL，诱导凋亡

B细胞：

- 自身抗原导致BCR广泛交联，提供第一信号
- 缺失Th辅助，无第二信号，诱导凋亡



（二）免疫忽视

➤ 原因

- 自身抗原表达水平很低
- 与TCR或BCR亲和性低

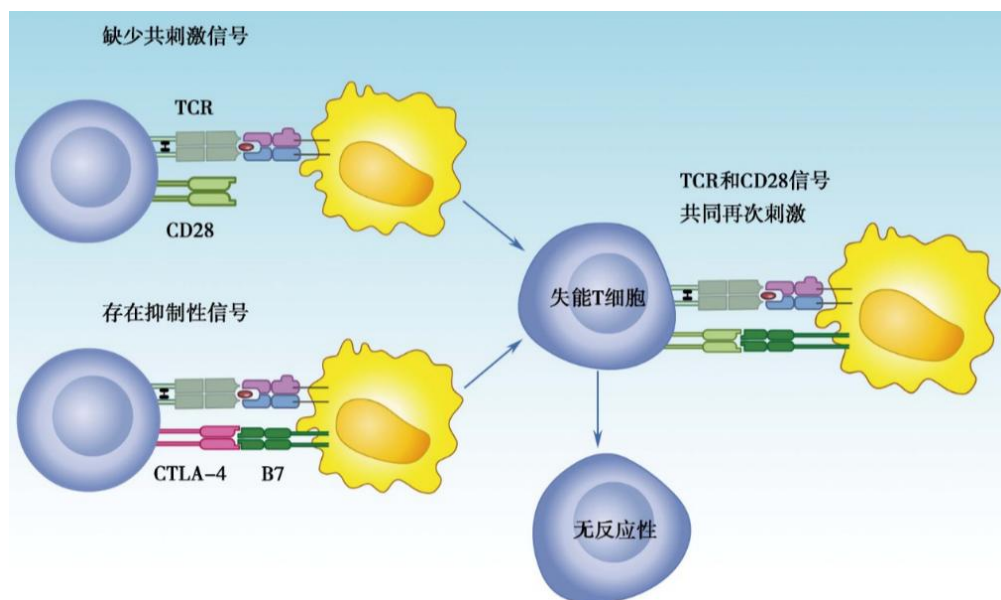
➤ 结果

- 无法有效活化特异性的T、B细胞
- 若抗原水平升高或共刺激信号增强，则可能由免疫忽视转为免疫应答

（三）克隆失能或失活

外周自身反应性T、B细胞常以失能或失活状态存在

T细胞失能：不成熟DC提呈自身抗原



B细胞失能：

- 无Th辅助，导致无应答
- 单体形式可溶性抗原与B细胞表面BCR结合，但不能使BCR交联，导致B细胞失能



（四）免疫调节细胞的作用

调节性T细胞（Treg）

nTreg：

- CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T细胞在胸腺髓质区被自身pMHC II活化，发育为Treg，输出胸腺，定位于外周免疫器官
- 通过细胞-细胞间的直接接触，抑制自身反应性T、B细胞的免疫应答

iTreg：

- Th0细胞在外周被诱导为Treg细胞
- 通过分泌IL-10及TGF- β 等细胞因子，抑制自身反应性T、B细胞的免疫应答



（五）免疫豁免

- 通常情况下不引起免疫应答的器官或部位：大脑、眼前房，胎儿
- 机制：
 - 生理屏障（血脑屏障、血胎屏障）
 - 局部微环境诱导免疫偏离（Th2型反应↑，Th1型反应↓）
 - 诱导淋巴细胞凋亡（Fas-FasL）
 - 抑制性细胞因子或分子（TGF- β ，PD-1L）

- 针对免疫豁免部位自身抗原的淋巴细胞仍存在
- 自身抗原因外伤、感染释放出来，仍能诱导特异性免疫应答，成为攻击靶点
- 最典型例子---**交感性眼炎**

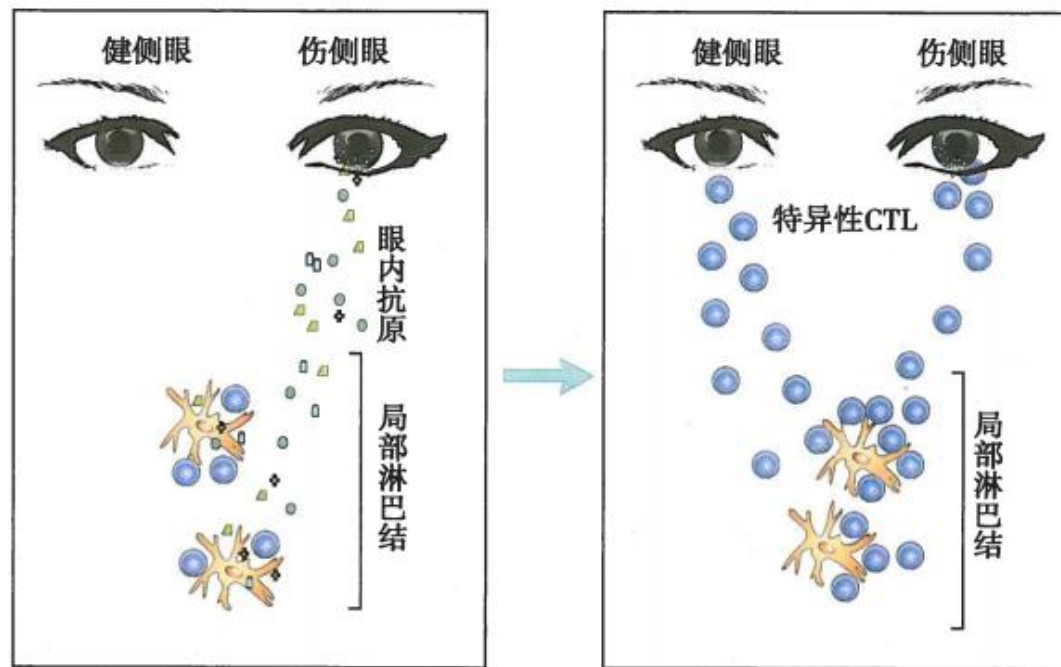


图 19-1 自身免疫性交感性眼炎的发生



免疫耐受的形成机制总结

中枢耐受：阴性选择→克隆清除

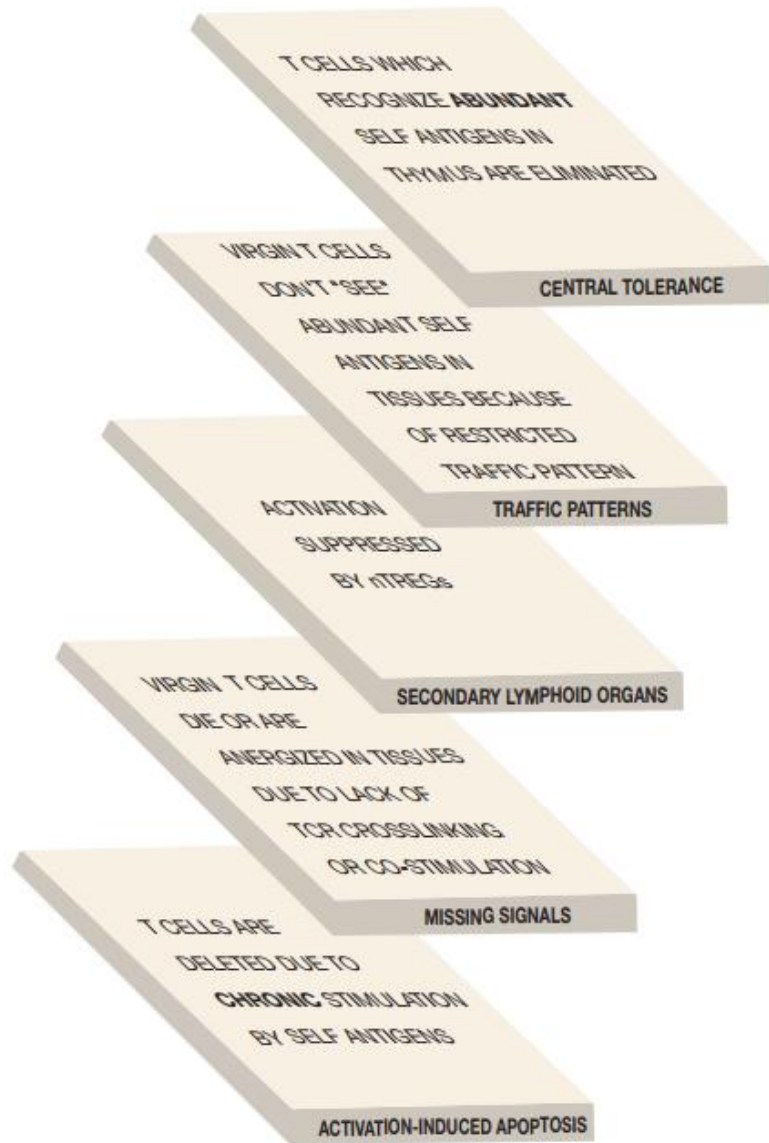
外周耐受：克隆清除

免疫忽视

克隆失能或失活

免疫调节细胞的作用

免疫豁免部位



The safeguards that protect against autoimmunity are **multilayered**, with each layer designed to catch potentially self-reactive cells that “slip through the cracks” in the layers above.

—— “How the immune system works”



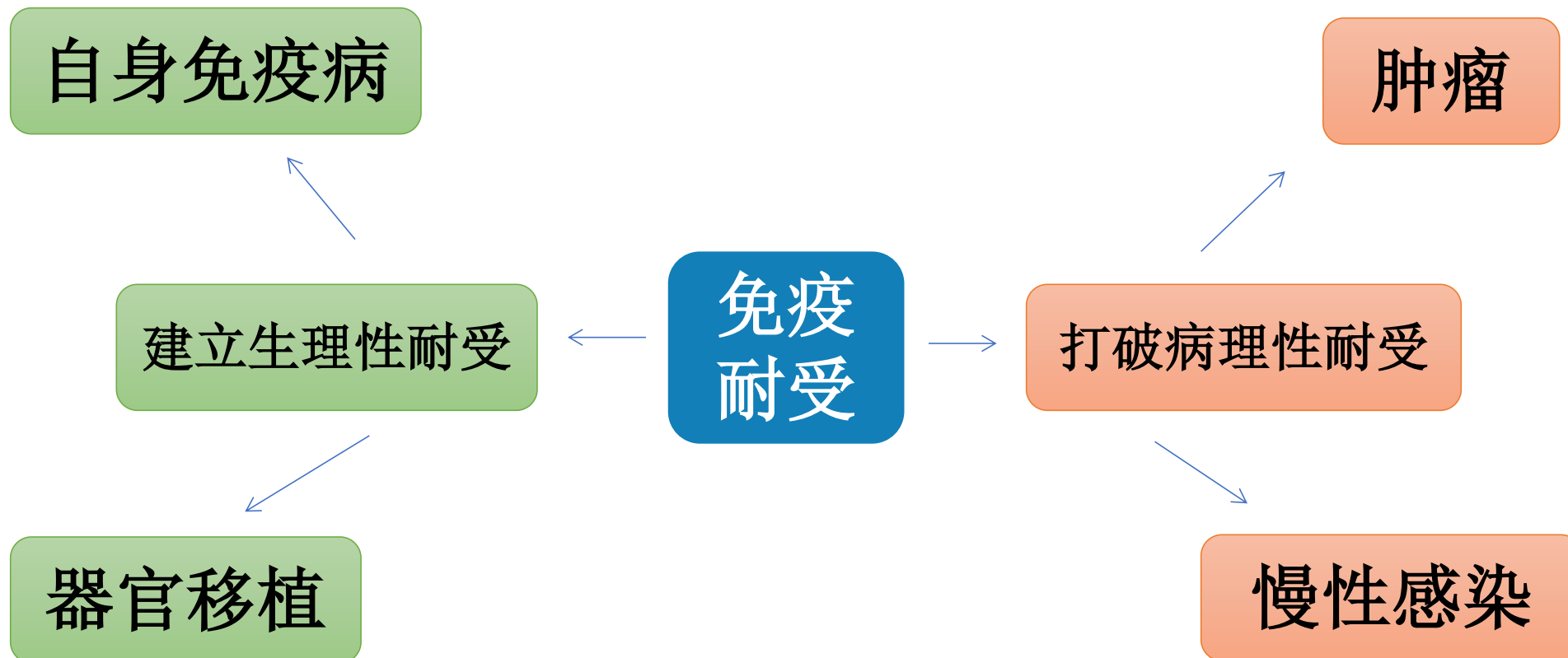
第三节

免疫耐受与临床医学



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE





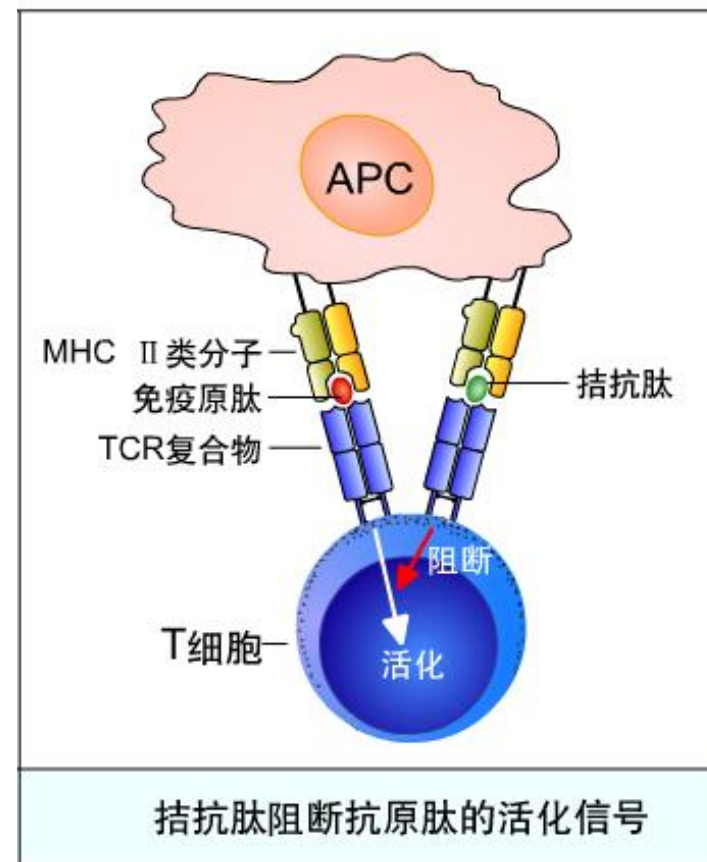


免疫耐受的建立和打破

	建立耐受	打破耐受
共刺激分子	阻断	激活
细胞因子	诱导Th2偏离	诱导Th1/Th17偏离
调节性T细胞	过继输入	利用抗体抑制
其他	-	免疫检查点阻断
	-	增强DC功能
	口服或静脉注射抗原	-
	使用变构肽配体	-
	骨髓和胸腺移植	-

变构肽配体

对T细胞表位肽中与TCR直接接触部位的氨基酸进行替换，如此获得的变构肽能模拟表位肽与MHC分子形成复合物，并被TCR识别，但却不能有效启动TCR下游的信号转导和激活特异性T细胞



本章小结

- ✓ 免疫耐受与免疫抑制或免疫缺陷的区别
- ✓ 胚胎期最易诱导免疫耐受，新生儿次之
- ✓ 中枢耐受、外周耐受
- ✓ 建立生理性耐受、打破病理性耐受





学习要点

概念：免疫耐受、耐受原、中枢耐受、外周耐受

问题：

1. 免疫耐受的特点及其生物学意义
2. 免疫耐受形成的主要机制
3. 建立和打破免疫耐受的意义和常用策略



专业英语名词

immune tolerance 免疫耐受

tolerogen 耐受原

central tolerance 中枢耐受

peripheral tolerance 外周耐受