

第十四次课堂讨论问题整理 20161220

第一组:

1、 什么是免疫应答？由 TD 和 TI 抗原引起的免疫应答反应有何不同？

答：1) **免疫应答**是指机体免疫系统对抗原刺激所产生的以排除抗原为目的的生理过程。这个过程是免疫系统各部分生理功能的综合体现，包括了抗原递呈、淋巴细胞活化、免疫分子形成及免疫效应发生等一系列的生理反应。通过有效的免疫应答，机体得以维护内环境的稳定。

免疫应答常被用作免疫反应的同义词。免疫活性细胞（T 淋巴细胞，B 淋巴细胞）识别抗原，产生应答（活化、增殖、分化等）并将抗原破坏和/或清除的全过程称为免疫应答。

2) **根据抗原刺激 B 细胞产生抗体是否需要 T 细胞协助**分类，可分为胸腺依赖性抗原（TD-Ag）和胸腺非依赖性抗原（TI-Ag）。**TD-Ag 是指需要 T 细胞辅助**和巨噬细胞参与才能激活 B 细胞产生抗体的抗原性物质。

TD 抗原免疫应答特点：能引起体液免疫应答也能引起细胞免疫应答；产生 IgG 等多种类别抗体；可诱导产生免疫记忆。

TI-Ag 是指无需 T 细胞辅助可直接刺激 B 细胞产生抗体的抗原，特点：只能引起体液免疫应答；只能产生 IgM 类抗体；无免疫记忆。

2、 免疫标记技术有什么优点？有哪些代表性的免疫标记技术？

答：1) 免疫标记技术是在已知抗体或抗原标记上易显示的物质，通过检测标记物来反映抗原抗体反应的情况，从而间接地测出被检抗原或抗体的存在与否或量的多少的一种生物技术。

2) 常用的标记物有荧光素、酶、放射性核素及胶体金等。免疫标记技术具有快速、定性或定量甚至定位的特点，是目前应用最广泛的免疫学检测技术。

第二组: 没有问题

第三组:

1、 为何部分疫苗仅仅对 14 岁之前的孩子有效？

答：有说法：有些疫苗成年人接种后会有较大的反应，但是孩子时期打的疫苗还是可以接种的，也有效果。至于其中与免疫机制有关的理论还没有找到。进一步查找。

2、 自身疫苗的有效性？（体内有大量的病原体）

答：自身疫苗是指用患者体内特定病灶所分离病原生物制成的一种疫苗。可用于治疗患者自身疾病。病灶部位时有病原体，量不一定很大，培养后增加其数量，需要灭活处理后再应用。这种情况适用于不确定的病原物导致的疾病，如细菌感染或肿瘤等。

第四组：

1、 免疫系统在健康维持方面一直扮演积极作用，但是其清除异物的能力影响了一部分特异治疗物的体内持久性和稳定性，是否能够通过构造包被物保护药物，并特异性导向病灶？

答：可以的，比如纳米粒、壳聚糖等都可以用，这属于疫苗传递系统的问题。可以使用免疫系统已经认识的载体或者抗原性较弱的载体。

2、 流感病毒的易重组特性使得它变异迅速，通常的免疫难以自身清除，能否人为搭建一个无毒流感病毒株，让它去同化同类病毒，最终全体都趋向无害流感？

答：好像比较难。可以说说具体怎么考虑的。话说有那么多无毒的物种也没有起到同化作用啊！还是我们没有发现？

3、 癌细胞可以被特异抗体识别（癌表面抗原的体验虽然准确率不高，但总能识别），为什么它不会被抗体-补体系统杀伤？如何激活？

答：补体系统在清除癌细胞方面是起作用的。癌细胞可以被特异抗体识别后，就可以激活补体的经典途径，**注意是抗原抗体复合物激活补体。**

但是，我们还是发现癌细胞很难被彻底清除，那是因为癌细胞还有逃逸免疫系统的机制，比如癌细胞表达的 PDL-1 分子，通过与 T 细胞表面的 PD-1 结合，抑制 T 细胞的应答。

第五组：

1、 为什么 CAR-T 对于急性白血病的治疗有显著疗效？大量增殖会否产生过度免疫反应？如何控制？

答：急性白血病属于 B 淋巴细胞过度增殖，而 B 淋巴细胞有特异性表面分子 CD19，针对 CD19，改造别人体内的 T 细胞，使 T 细胞表面表达抗 CD19 的抗体，这样的 CAR-T 细胞可以特异性识别表达 CD19 的 B 淋巴细胞，进而将其清除。

目前 CAR-T 面临的最大问题就是细胞因子风暴。CAR-T 细胞在杀伤靶细胞的同时会产生大量的细胞因子（如 TNF- α 和 IL-6），它们的作用是激活更多的免疫

细胞来一起对抗这些病原体，这种正反馈机制保证了对病原体的快速清除。但是由于 CAR-T 快速高效地杀死癌细胞，于是瞬间在局部产生超大量的细胞因子，引起惊人的免疫反应，即细胞因子风暴。

临床上一般用 TNF- α 和 IL-6 来监护。应用 IL-6 受体拮抗剂 tocilizumab 来阻断 IL-6 的作用。

2、 为什么 DNA 疫苗的质粒可以直接打进去就表达？

答：构建好的 DNA 疫苗含有基因表达的全套原件，进入机体后可以被肌肉细胞等吸收，在细胞内 DNA 就可以表达了。

【补充：DNA 疫苗又称核酸疫苗或基因疫苗，是指将编码某种蛋白质抗原的重组真核表达载体直接注射到动物体内，使外源基因在活体内表达，产生的抗原激活机体的免疫系统，从而诱导特异性的体液免疫和细胞免疫应答。】

第六组：

1、 新型疫苗与血源性疫苗有哪些区别，有什么优点？

答：新型疫苗主要是不含有病毒核酸或仅含有部分外壳蛋白或主要免疫原的免疫制剂。如亚单位疫苗、基因工程疫苗、合成肽疫苗等。其中基因工程疫苗又分为多种。

血源性疫苗是指从病人血液中分离到的病毒颗粒、亚单位组份等，因为来源有限且不安全（病人带有其他病原体）所以逐渐被淘汰。

第七组：

1、 周德敏教授（北大）研发的基于提前插入终止子终止翻译的疫苗如何生产？

答：这是基于基因修饰的技术，在基因水平上终止了病毒基因的正常表达，使病毒直接转变为疫苗。详细过程需要查阅原文。

2、 PD1 单抗会结合癌细胞上的 PDL-1 配体使 PD-L1 配体无法抑制 T 细胞的杀伤作用，会不会导致一些具有 PD-L1 配体的无辜体细胞被误杀呢？

答：考虑的很对。但研究发现，癌细胞表面或微环境中 PD-L1 配体高表达，所以可以说有特异性，比化疗和放疗安全。

目前一般 PD-L1 配体主要表达在肿瘤细胞表面，但是 PD-L1 分布较广泛，可以在 T 细胞、B 细胞、间质干细胞和单核巨噬细胞的表面表达，并且随着这些细胞

的活化表达而上调，PD-L1 还在肺、心脏、骨骼肌、肾小管上皮细胞、胎盘、神经胶质细胞、胰腺 B 细胞等非淋巴细胞上表达。临床实验还在进行中，及时追踪。

第八组：

1、 机体提高免疫力的途径有哪些？

答：（一）天然免疫

在自然条件下，机体在受微生物抗原刺激后，自体产生的免疫力，称为天然主动免疫，如患天花、麻疹等传染病产生隐性传染后获得的免疫力。也可以直接的抗免疫的抗体获得免疫力，称为天然被动免疫，如婴儿通过母亲的胎盘或母乳获得的免疫力，在一定时间内对某些传染病有抵抗力。

（二）人工免疫

通过将某种抗原或含有某种特异性抗体、细胞免疫制剂等接种于人体，以增强宿主的抗病能力。如接种疫苗，使机体本身产生防治微生物感染获得性免疫力，即人工主动免疫，主要用于预防。

还可以直接接受含有特异性抗体的免疫血清或纯化免疫球蛋白抗体，或细胞因子等细胞免疫制剂，即刻获得免疫力，以达到治疗疾病的目的，即人工被动免疫，常用于紧急预防和治疗疾病。

2、 凝集原和凝集素的具体作用及生物学意义？

答：本质上是抗原和抗体的作用。

在体内二者结合可以降低感染单元，激活补体，促进吞噬细胞作用，促进炎症反应，最终有利于清除病原物—抗原。

在体外，可以作为检测反应或检测试剂，如检测血型、鉴定细菌表面抗原，用于分类鉴定，或者用于科学研究。

第九组：

1、 活疫苗与死疫苗哪个毒性更大？

答：活疫苗毒性大。

所谓活疫苗和死疫苗，指的是疫苗中是否含有活的病毒/病菌。有些疫苗，不含有活的病毒病菌，就可以刺激机体产生抗体，起到预防疾病的作用。有些疫苗，如果将病毒病菌灭活，抗原性会大大降低，无法产生抗体，几乎没有保护作用，为了保证免疫原性，需要保持活菌或活毒状态，即为活疫苗。当然，病毒病菌要进行处理，降低其致病能力，典型的如减毒活疫苗。

第十组：

1、 不同疫苗有效期长短不同的原因？

答：与病原体种类、疫苗类型、存储条件等都有关系。

第十一组：

1、 为什么利用抗体治疗肿瘤的药物具有广谱性？

答：抗体治疗在最大特点就是精准，因为其靶向特定抗原的特异性。课上讲的 PD-1 抗体具有广谱性，是因为 PD-1 表达在 T 细胞表面，与具体是哪一种肿瘤或癌细胞没有关系。PD-L1 也是多种癌细胞表面表达的。因此这样的广谱性是针对该特定免疫抑制通路的，或者说是具体的某个抗体而言。

2、 杂交瘤技术的运用中是如何用 PEG 或者仙台病毒促使小白鼠浆细胞和 B 淋巴细胞融合的？

答：1) 仙台病毒亦称 HVJ (Hemagglutinating virus of Japan 的缩写)，乙型副流感病毒。属副粘病毒属。

曾应用于细胞工程中的细胞融合技术。基本原理在于 HVJ 含有细胞表面受体的结合位点，可以促使不同细胞凝聚，最终使细胞膜相互融合。直接产生这种作用的部位是 HVJ 病毒的外壳，而不是内部的 RNA。但是应用 HVJ 技术有很多缺陷，如细胞感染率低，融合速度慢，反应条件高，融合体的去病毒困难。

目前的细胞融合技术主要采取聚乙二醇 (PEG)，电刺激融合等技术。

聚乙二醇分子能改变各类细胞的生物膜结构，使两细胞接触点处质膜的脂类分子发生疏散和重组，由于两细胞接口处双分子层质膜的相互亲和以及彼此的表面张力作用，从而使细胞发生融合。常用的有 PEG 4000 和 PEG 6000。还有助于生物体 (如酵母菌) 在转化中摄入 DNA。

2) 具体过程：以仙台病毒或聚乙二醇为媒介使两种细胞融合。在配置的营养液中，经短期的培养，使接近的两种细胞逐渐沟通，细胞质先行合并。不久两类细胞的细胞核同时存在于合并的细胞质中，随着时间的延长，原来具有两个核的融合细胞中的两个独立的核互相沟通，两核内的染色体彼此混为一体。这时两类细胞真正成为核质融合体。由于这种融合的细胞保持了瘤细胞不断分裂增殖的能力，还继承了 B 淋巴细胞产生抗体的能力，所以称为杂交瘤细胞。具有分泌抗体特性的杂交瘤细胞称为

B 淋巴细胞杂交瘤。这种杂交瘤经过单个细胞培养（通过克隆选择或克隆化）形成细胞系，分泌的抗体，称为单克隆抗体。即针对抗原的某一种决定簇的、特异性强、高度纯一的抗体。

第十二组：

1、 红细胞上多种抗原，有 80 多种血型，为何临床上控制 ABO 和 Rh 就可以？为何其它血型影响不大？

答：确实人类有八十多种血型系统，但在临床试验中，ABO 血型系统和 Rh 血型系统的临床意义最为重要。**临床意义主要指输血。**

【补充：ABO 血型系统与其他血型系统不同，具有“天然”的抗体，例如，A 型者有抗 B 抗体，B 型者有抗 A 抗体，O 型者有抗 A 抗 B 抗体。这种抗体是因出生后接受自然环境中具有同样特异性的抗原性物质的隐性免疫作用而产生的。

Rh 是恒河猴（Rhesus Macacus）两个字母。发现恒河猴和多数人体内的红细胞上存在 Rh 血型的抗原物质，这样就使已发现的红细胞 A、B、O 及 AB 四种主要血型的人，又都分别一分为二地被划分为 Rh 阳性和阴性两种。在我国，RH 阴性血型只占千分之三到四。RH 阴性 A 型、B 型、O 型、AB 型的比例是 3：3：3：1。

RH 阴性者不能接受 RH 阳性者血液，因为 RH 阳性血液中的抗原将刺激 RH 阴性人体产生 RH 抗体。如果再次输入 RH 阳性血液，即可导致溶血性输血反应。但是，RH 阳性者可以接受 RH 阴性者的血液。】

2、 树突状细胞没有溶酶体和内体，它的正常生理活动不会受到影响么？

答：不会。它的主要功能是抗原呈递，不是吞噬。

【补充：树突状细胞（Dendritic cells, DC）是机体功能最强的专职抗原递呈细胞(Antigen presenting cells, APC)，它能高效地摄取、加工处理和递呈抗原，未成熟 DC 具有较强的迁移能力，成熟 DC 能有效激活初始型 T 细胞（naive T cell），处于启动、调控、并维持免疫应答的中心环节。相比之下，巨噬细胞和 B 细胞仅能刺激已经活化的或记忆性 T 细胞。因此 DC 细胞是免疫应答的始动者，具有独特的地位。】

3、 DNA 疫苗将裸露质粒注入肌肉而产生安全稳定的免疫反应，如何做到的？

答：基因工程疫苗即 DNA 疫苗（遗传工程疫苗），是用重组 DNA 技术克隆并表达保护性抗原基因，利用表达的抗原产物或重组体本身（多数无毒性、无感染能力、

有较强免疫原性)制成的疫苗。基因工程疫苗就是用基因工程方法或分子克隆技术分离出病原的保护性抗原基因,将其转入原核或真核系统使其表达出该病原的保护性抗原,制成疫苗或者将病原的毒力相关基因删除掉或进行突变,使成为不带毒力相关基因的基因缺失苗或突变苗,基因工程疫苗只含有病原的部分组成,而常规疫苗往往是一个完整的病原体,因此基因工程疫苗的最大优点是安全性好,对致病力强的病原更是如此。

第十三组:

1、 记忆细胞在人体内在何处储存,是否会增殖?

答:外周免疫器官是免疫细胞居住和发生免疫应答的场所,记忆细胞在此。遇到同类抗原时才会增殖。

【延伸:吞噬细胞对侵入机体的抗原进行摄取和处理,呈递给T淋巴细胞,T淋巴细胞再呈递给B淋巴细胞,并刺激B细胞增殖、分化产生浆细胞和记忆细胞,记忆细胞对抗原具有特异性的识别能力,当抗原二次感染机体时,记忆细胞可直接增殖、分化产生浆细胞,并产生抗体,与抗原结合。

在细胞免疫中,T细胞增殖、分化产生效应T细胞和记忆细胞,效应T细胞可识别感染抗原的细胞,与此细胞结合,让其裂解,使抗原暴露,随后抗体与抗原结合,杀灭病原体。记忆细胞在抗原二次感染细胞时,可直接增殖、分化产生效应T细胞。】

2、 死疫苗为何会出现发热,肿瘤症状?

答:死疫苗是细菌或病毒的灭活疫苗,尤其是全菌,菌体蛋白进入人体会产生刺激,比如常见的内毒素就是热源质。长期慢性炎症可能会导致肿瘤发生。但是一般允许上市的疫苗,其副作用都在可控范围内。免疫系统缺陷的个体例外。