



编者按：先天性免疫应答如何被激活？它与获得性免疫之间的“互动”又是如何调节？三人合力，最终发现免疫系统激活的关键原理。

机体的免疫反应 是如何被激活的？

撰文·供图 奇云 李大可



——2011年诺贝尔生理学或医学奖成果解读

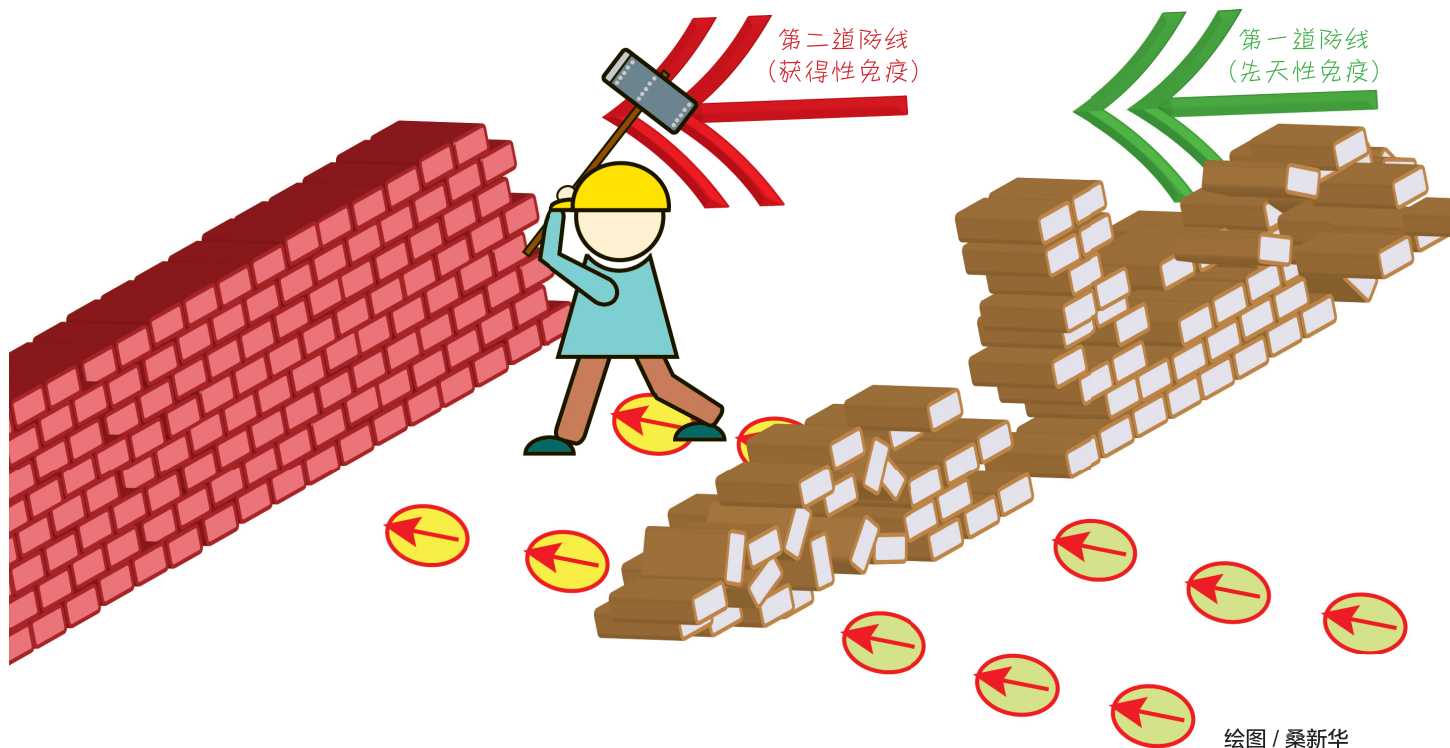
三人合力：发现机体免疫系统激活的关键原理

人和动物身处的世界充满危险，细菌、病毒、真菌和寄生虫时刻都在威胁生命机体的健康。但奇妙的机体也配备了强大的防御系统，这就是免疫系统。哺乳动物和人类的机体健康防御系统共有两道防线。第一道防线是先天性免疫，又叫自然免疫。先天性免疫反应会在人体被病毒、细菌、寄生虫等感染后迅速启动，主要作用是在“入侵者”进入人体时作出第一反应，通过发炎等手段消灭入侵微生物，防止它们的进一步侵害。

一旦先天性免疫系统这道防线被攻破，人体防御系统的

免疫细胞的种类





绘图 / 桑新华

人体的免疫系统有两道防线，入侵者（病毒、细菌、寄生虫等）侵入第一道防线（先天性免疫）后，人体防御系统的第二道防线（获得性免疫）立即“进入战斗状态”

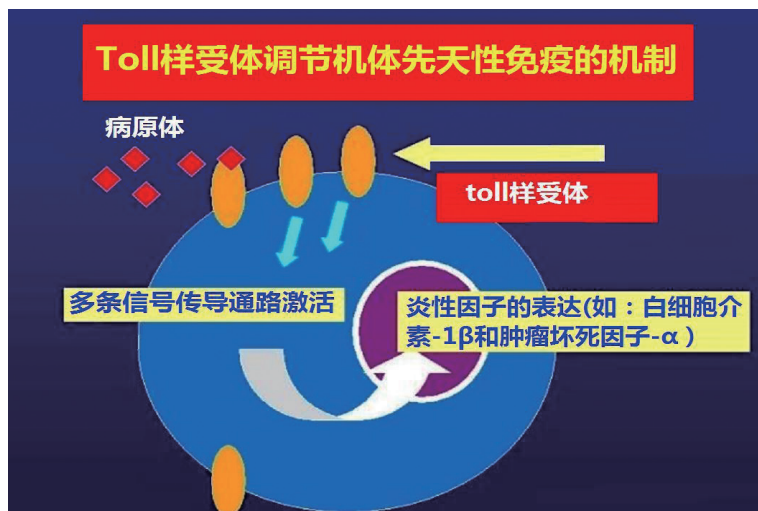
第二道防线立即“进入战斗状态”，这就是获得性免疫，又叫适应性免疫。这道防线会“集中火力”消灭已被感染的细胞，包括T细胞和B细胞在内的“人体卫士”，通过“制造”抗体和杀伤细胞来消灭入侵的细胞。成功阻止一次感染性入侵后，获得性免疫系统就会对这种感染性入侵者产生免疫记忆。如果这个入侵者再次来犯，免疫系统就能更加快速和有效地动员起来对抗感染。

虽然免疫系统的这两道防御战线能很好地保护机体免受感染的侵袭，但也带来了风险。如果激活这两道防线的阈值过低，或体内的一些内源性分子也能激活这个系统的话，就会引发

炎症性疾病。

20世纪，我们已经逐渐了解了免疫系统的组成。之前一系列荣获诺贝尔奖的发现，让我们了解了包括抗体如何形成、T细胞如何识别外源性物质等知识。然而，在三位获奖者的研究发现之前，人们对于先天性免疫应答如何激活以及它与获得性免疫之间的“互动”又是如何调节的等问题都一无所知。

斯坦曼对获得性免疫反应进行了开创性的研究，于1973年发现了树突状细胞，并证明树突状细胞可激活T细胞，引起一系列免疫反应，如制造出抗体和“杀手”细胞等“武器”，杀死被感染的细胞以及“入侵者”。霍



Toll样受体

夫曼在1996年研究果蝇时发现，*Toll*基因的激活，对启动能帮助果蝇抵御感染的先天性免疫反应尤为关键。接下来在1998年，博伊特勒发现小鼠基因上的一个基因突变，和霍夫曼发现的*Toll*基因很相似。这个基因编码Toll样受体(简称TLR)，这种受体可以结合到参与感染性休克的细菌产物上。Toll样受体是先天免疫模式识别的主要受体，通过识别病原相关模式分子，激活先天免疫系统产生白细胞介素、肿瘤坏死因子和抗菌肽，抵御病原所致损害。同时作为预警信号，向抗原呈递细胞发出警报，从而启动获得性免疫系统。

三位获奖者的研究发现，极大地创新并完善了免疫学的理论体系，推动了免疫学的发展，使人们对人体免疫系统及其功能有了新的认识。在此基础上，通过免疫学理论和实践相结合，并与其他生命科学和医学学科相交叉，

将有利于开展更加广泛和深入的研究，促进研究成果向临床应用转化，为预防和治疗传染病、癌症等疾病做出积极的贡献。

Toll样受体：连接先天性免疫与获得性免疫的桥梁

在博伊特勒和霍夫曼之前，科学界对获得性免疫系统的分子基础已有相当的了解。例如，加拿大籍华人科学家麦德华发现“T细胞受体”是识别人体内正常细胞和病毒的关键；日籍科学家利根川进，发现了身体免疫细胞组是如何利用数量有限的细胞生成特定的抗体以抵抗成千上万种不同的病毒和细菌。但是，对于先天性免疫系统的分子基础大家几乎没有了解。耶鲁大学免疫生物学部教授查理·詹韦在当时提出了一个大胆的猜测和推理：先天性免疫系统应该在进化上比获得性免疫系统更古老，获得性免疫系统可能被先天

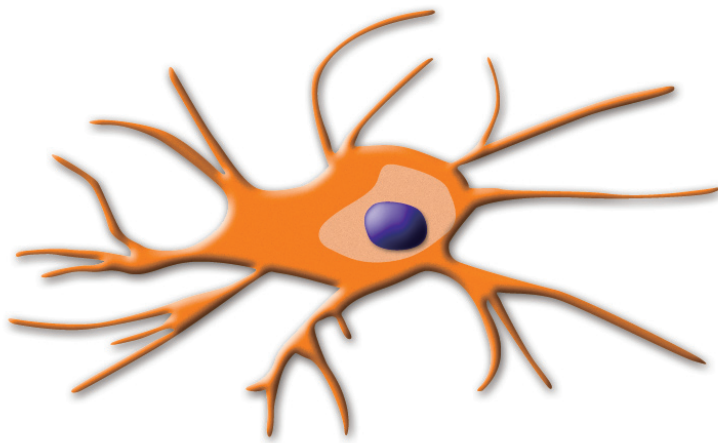
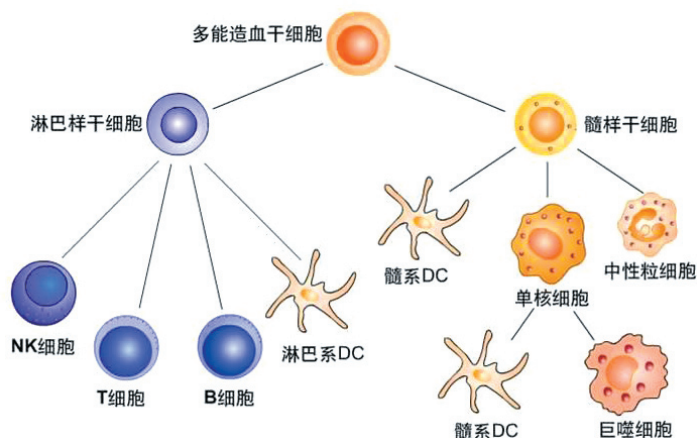
性免疫系统所调控。更重要的，他提出了一个崭新而又具体的概念：先天性免疫系统的分子基础源于一类“模式识别受体”，从而辨识异体和引发最初的免疫应答。因此，查理超前的理论也称为“模式识别理论”。这是现代生物历史中，理论和概念成功预测了实验结果的一个实例。

博伊特勒和霍夫曼成就在于用试验进而证明了查理·詹韦模式识别受体的存在和模式识别理论的正确。值得指出的是，

霍夫曼最初是在果蝇里发现了模式识别受体Toll。这类新发现的模式识别受体被进而称为“Toll样受体”。

Toll样受体家族在病原体的识别和激活天然免疫方面发挥着非常重要的作用。激活Toll样受体不仅可以诱导天然免疫应答，而且有利于特异性免疫反应的发生。因此，Toll样受体是天然免疫与获得性免疫之间的“桥梁”。不同的Toll样受体可以有相同的功能，例如诱导炎症因子的产生；也可以有特异的作用，例如诱导肿瘤坏死因子的产生。Toll样受体不单在抵御外来入侵者的免疫反应中非常关键，而且也表现在自身免疫反应中。因而，了解Toll样受体的结构、分布、分类及功能，可促进天然免疫机制研究的进一步深入；有利于对变态反应和自身免疫性疾病治疗措施的改进，也有利于解决诸如DNA疫苗、预防过敏反应等实际应用过程中存在的问题。

树突状细胞 (DC)



树突状细胞——一种控制获得性免疫的新型细胞

1973年，斯坦曼在分析小鼠脾脏细胞时发现，其中存在着少量与常见的巨噬细胞不太一样的异质细胞。这些细胞表面存在一些如树根样的长突触，在运动时会呈放射线样并出现膨胀现象。基于这一特殊细胞的形态，斯



树突状细胞分布于淋巴结等体内各个部位，一旦“敌人”（病原微生物）出现，立即能“揪”出来，并将其送给体内的免疫系统

绘图 / 桑新华

坦曼将其命名为“树突状细胞”（Dendritic cells, 简称DC）。此后，斯坦曼等人在1973年至1979年间，对小鼠的树突状细胞进行了系统研究，从小鼠树突状细胞的形态、数量和组织分布，小鼠树突状细胞的体内外功能特征，小鼠脾内树突状细胞的识别和分布，到小鼠脾树突状细胞的纯化、表面标志和体外培养等诸多方面做了大量的实验工作，并将研究成果总结成5篇极有价值的研究论著，连续发表于《实验医学杂志》上，从而得到了学术界的公认。

树突状细胞是机体免疫系统中最强有力的一种专职的抗原呈递细胞，可以分泌很多的细胞因子，促进体内特异性和非特异性免疫功能。树突状细胞是机体免

疫应答的激发者，最大的特点是能刺激体内初始型T细胞，被称为机体免疫防御系统的“哨兵”。

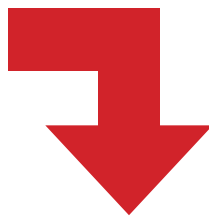
由于树突状细胞在免疫应答中的地位独特，所以它在肿瘤免疫、感染免疫、移植排斥、自身免疫性疾病的发生发展方面都具有重要作用。通俗地说，人体的免疫系统就是“认识敌人”并且“排斥敌人”。树突状细胞分布于淋巴结等体内各个部位，一旦“敌人”出现，立即能将其揪出来，并把“敌人”送给体内的免疫系统，进行分解，然后将病原微生物或恶变细胞从体内清除出去。它还参与体内的排斥过程，包括消灭、吞噬、溶解等。与此同时，它在细胞表面提示异物的特征信息，向其他免疫细胞通报攻击对象。

树突状细胞在体内分布甚广，

全身除脑以外，各脏器皆有其分布。根据来源，可将树突状细胞分为两类，即来源于髓系干细胞的髓系树突状细胞和来源于淋巴系干细胞的淋巴系树突状细胞。

髓系树突状细胞是研究最早和最广泛的一类树突状细胞，通常所称的树突状细胞皆指髓系树突状细胞。髓系树突状细胞的强大免疫提呈功能是其其他专职抗原提呈细胞所不及的。髓系树突状细胞高表达激活T细胞所需的一系列分子，其激活T细胞的能力是巨噬细胞和B细胞的10~100倍。更独特的是，髓系树突状细胞能激活初始型T细胞。因此，它作为免疫应答的启动者是其他专职抗原提呈细胞所不可替代的。

淋巴系树突状细胞是起源于



绘图 / 桑新华

骨髓多能造血干细胞的另一类树突状细胞。成熟的淋巴系树突状细胞，主要存在于小鼠和人的胸腺和次级淋巴组织的T细胞区。特别是胸腺内树突状细胞，是用于体外研究淋巴系树突状细胞的主要对象。淋巴系树突状细胞与髓系树突状细胞在功能上差异甚大，髓系树突状细胞的主要功能为加工处理和提呈外源性抗原（包括自身细胞衰老、突变等产生的抗原），而淋巴系树突状细胞主要参与中枢和外周的免疫耐受。在胸腺的淋巴系树突状细胞——胸腺树突状细胞，还是T细胞阴性选择的主要承担细胞。

体内树突状细胞的分布虽然广泛，但数量却极微，为痕量细胞群体。如在人外周血单个核细胞中，树突状细胞仅占1%以下；在小鼠脾脏单个核细胞中，树突状细胞量更少，仅占0.2%~0.5%。如此微量的树突状细胞，又无特异性的标志，在一般染色中无法加以鉴别，分离更为困难。这种状况致使树突状细胞

在20世纪70年代末被确认后，虽以其强有力的抗原提呈功能引起高度重视，但终因分离培养方法不成熟而给研究带来重重困难，导致一度陷入困境，甚至有些学者对于树突状细胞的研究是否能够深入下去产生了怀疑的态度，乃于20世纪80年代中期对树突状细胞的研究转入低谷。直到1992年，斯坦曼实验室首先建立了用重组粒细胞—巨噬细胞集落刺激因子从小鼠骨

树突状细胞还参与体内对病原微生物的排斥过程，包括消灭、吞噬、溶解等

髓中大规模培养制备小鼠骨髓树突状细胞的方法，才使树突状细胞的研究重新进入高潮，并取得突飞猛进的进展。

临床意义：开创自身免疫治疗的新方法

人体内大部分树突状细胞处于非成熟状态，体外激发淋巴



树突状细胞在肿瘤、艾滋病、血液疾病等诸多疾病的治疗上都有突出作用

细胞增殖反应的能力较低；但未成熟树突状细胞具有极强的抗原吞噬能力，在摄取抗原或受到某些因素刺激时即分化为成熟树突状细胞。树突状细胞在成熟的过程中，由接触抗原的外周组织迁移进入次级淋巴器官，与T细胞接触并激发免疫应答。

通常情况下，人体内一旦出现癌细胞，所有的免疫细胞都会群起而攻之。但是，由于某种原因而逃脱攻击的癌细胞持续增加后，会释放出抑制免疫的物质。如何使免疫系统对不再贴上异物标签的癌细胞再次发动攻击，是免疫疗法亟待解决的难题。

国外从20世纪90年代初就开始对树突状细胞进行实质性的基础研究，针对树突状细胞来

源、种类、表面标志、体外诱导扩增、功能、基因转移、抗原激活、抗原信号传递、诱导抗原特异性CTL、肿瘤杀伤及DC诱导因子等进行了深入的研究，并具备了临床应用治疗肿瘤的前提条件。临床研究中，目前已经完成Ⅱ期临床试验，在对白血病、肾癌、淋巴瘤、黑色素瘤、前列腺癌、多发性骨髓瘤及其他恶性肿瘤的临床免疫治疗中，取得了明显的疗效，为临床进一步安全、有效应用树突状细胞奠定了坚实的基础。

利用树突状细胞在患者体内建立起特异性的、持久的抗肿瘤免疫应答，是目前应用树突状细胞治疗肿瘤的主要方向和目的。研究表明，多数肿瘤患者体内的抗肿瘤免疫应答受到抑制。

究其原因，一方面来源于肿瘤患者体内抗原提呈细胞的发生或功能受到抑制；另一方面是患者体内的肿瘤细胞免疫原性较弱。因此，借助于体外培养技术，诱导活化树突状细胞，增强肿瘤细胞的抗原刺激活性，成为诱导机体抗肿瘤免疫应答反应的主要手段。

国内树突状细胞研究起步较晚，在初期，主要是重复国外的研究，研究方向零散，不够深入。近年来，我国树突状细胞研究取得了可喜的成果，主要是一些重要的科研机构 and 医院的参与，使树突状细胞基础和临床研究逐步深入并规范化、规模化，为进一步临床应用奠定了基础。

目前研制的肿瘤疫苗主要

知识框

由于不同部位树突状细胞在发育程度、表型及功能等方面不完全一致，甚至有很大差异，因此，树突状细胞又有不同的命名。例如，位于表皮和胃肠上皮组织中的树突状细胞称为朗格汉斯细胞；心、肺、肝、肾等器官结缔组织中的树突状细胞称为间质树突状细胞；外周免疫器官胸腺依赖区和胸腺髓质区的树突状细胞称为并指树突状细胞；外周免疫器官淋巴滤泡区的树突状细胞称为滤泡树突状细胞；淋巴液中的树突状细胞称为隐蔽细胞。

有基因修饰的树突状细胞疫苗、负载肿瘤抗原多肽的树突状细胞疫苗、转染肿瘤抗原mRNA或RNA的树突状细胞疫苗、完全肿瘤细胞抗原致敏的树突状细胞疫苗等几个种类。

2010年4月，首个由树突状细胞制成的治疗前列腺癌的疫苗Provenge被美国食品和药品管理局批准用于临床试验治疗。先前用Provenge疫苗对512名男子进行临床试验，得到Provenge治疗的病人平均存活时间为25.8个月；而那些对照组的病人平均存活时间为21.7个月，治疗者生存时间增加了4个月。三年之后，Provenge治疗的病人中32%仍然存活；而对照组只有23%存活。但是，由于每个人的树突状细胞是不同的，因此Provenge疫苗需要为每个病人单独定制，这也造成了治疗费用较为昂贵，治疗一个病人开支接近10万美元，疗法为一个月内三次注射。

人体中有一种粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(简称GM-CSF)，可以刺激巨噬细胞和树突状细胞等抗原递呈细胞增殖、分化和成熟。用GM-CSF基因修饰肿瘤细胞之后，可以成为一种树突状细胞疫苗，称为GVAX瘤苗。GVAX瘤苗经放射线灭活后注射到患者肿瘤周围，可分泌GM-CSF，以增加局

部的炎性反应，从而吸引大量多核细胞、巨噬细胞和树突状细胞等聚集浸润。这些细胞能吞噬注射局部的肿瘤细胞。试验表明，GVAX疫苗对前列腺癌、肺癌、胰腺癌、肾脏肿瘤及黑素瘤5种肿瘤都具有抗癌活性。

在临床试验中，应用树突状细胞疫苗治疗肿瘤的研究已获得了很大的成功，并且成为当今生物治疗领域备受关注的热点研究课题，但现有的各种树突状细胞疫苗均存在一定的缺陷和技术难度，树突状细胞疫苗介导的肿瘤免疫治疗以何种方式最佳，目前尚无定论。今后研究面临的问题是寻找更有效的肿瘤抗原，提高树突状细胞对肿瘤细胞的特异杀伤活性，寻找更有效的诱导树突状细胞的途径，以及树突状细胞联合放射疗法、化学疗法抗肿瘤的进一步研究。■

作者简介

奇云，安徽淮南联合大学副教授，淮南市科普作家协会理事长，长期从事高校教学与科研工作，主要专业特长为生命科学基础理论与高级科普创作。

李大可，复旦大学生命科学学院在读博士，早期从事临床医学和生物物理学研究，现专业研究方向为神经生物学。

(责编 桑新华)