

华氏巨球蛋白血症

基础免疫学



SUPPORT • EDUCATION • RESEARCH

IWMF

International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation



华氏巨球蛋白血症基础免疫学

Basic immunology in Waldenstrom' s Macroglobulinemia

作者 盖-舍伍德医师 (Guy Sherwood, M.D)

国际华氏巨球蛋白血症基金会愿景宣言

在致力研究治愈疗法的同时，给予每一位华氏巨球蛋白血症病友支持。

国际华氏巨球蛋白血症基金会使命宣言

提供华氏巨球蛋白血症社群以及对此病症有兴趣者之间的互助与鼓励。

提供病友关切的相关信息和教育课程。

促进并支持相关研究，以寻找更好的治疗并最终达到治愈的方法。

国际华氏巨球蛋白血症基金会 (IWMF) 发行

本数据由国际华氏巨球蛋白血症基金会免费提供。敬请考虑加入或支持国际华氏巨球蛋白血症基金会，使我们可以继续提供这样的资源并支持病友服务与研究，以寻找更好的治疗方法，最终达到治愈华氏巨球蛋白血症的目的。您可以通过我们的网页加入或支持我们。我们的网址是 www.iwmf.com。您也可以将您的投稿邮寄到下列地址：

6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238。

国际华氏巨球蛋白血症基金会 (IWMF) 是根据第 501(c)(3) 美国国内税收法典的一个免税非营利性组织，联邦编号 Fed ID #54-1784426

修订2014, 2018

前言

这是与华氏巨球蛋白血症（Waldenstrom's Macroglobulinemia, WM）相关免疫学的最新全面性回顾。从华氏巨球蛋白血症的角度理解免疫系统是非常重要的。

这本手册一开始会先概述免疫系统，之后集中在参与的细胞，并简短讨论细胞生长与死亡。也会有一密集章节来探讨细胞因子，并且针对非常重要的免疫球蛋白有很精彩的综述。包含免疫球蛋白的基因结构以及简短清晰的免疫遗传学讨论。另也会简单讨论华氏巨球蛋白血症及相关疾病的新介入方式 - T 细胞输入疗法（adoptive cell therapy）。

对于华氏巨球蛋白血症来说，这是一个令人振奋的时刻。科学进步不断有新的发展，了解免疫系统对于利用新的科学进步是非常重要的。

罗伯特 A. 凯尔 医师 (Robert A. Kyle, MD)
梅约诊所 (The Mayo Clinic)
2014
2018

中文版翻译：台湾卫生福利部食品药物管理署 吴佳霖。
校阅：台湾高雄荣民总医院病理检验部 王志生医师。

目录

序	1
免疫系统的介绍	2
基础细胞生物学	3
细胞生长与死亡	6
免疫系统的细胞	7
免疫系统的生物分子	14
免疫系统的器官与组织	16
抗体/免疫球蛋白	19
抗体依赖性细胞媒介的细胞毒杀作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 及补体依赖型细胞毒杀作用 (complement-dependent cytotoxicity, CDC)	25
遗传学的基本原理	26
基础遗传学于免疫学上的应用	44
华氏巨球蛋白血症的病理生理学	50
基因研究所用工具	52
后记	54
致谢	56
术语解释汇编	57

序

这本手册于 2018 年更新并扩充，其构想源于本人在 2007 年时，对 2001 年所书“免疫 101”短文的延伸。当时我刚被诊断患有华氏巨球蛋白血症（Waldenstrom's macroglobulinemia, WM），因此开始搜索现有的医学文献，寻找这种神秘疾病的其他信息来源。

我发现，在基本参考数据的范围中寻找此罕见的免疫系统癌症，结果令人失望。大多数的医学期刊偶尔提及 WM，并且也是只言片语；因此我必须常常翻阅上世纪 80 年代陈旧并且已经过时的免疫学教科书。幸运的是，通过我最信赖的 *Dorland* 图解医学辞典和从地区医院图书馆长期借阅的最新版本标准医学院免疫学教科书，我开始慢慢地重温人类免疫学的迷人世界。

我发现，信息最重要来源显然是国际华氏巨球蛋白血症基金会（IWMMF）以及其优秀的互联网讨论列表 IWMMF-Talk（现名 IWMMF-Connect）。在 IWMMF-Connect，有来自真实患者提供的丰富实用信息并进行相关讨论，包括治疗相关议题、重要情感支持或处理奇异和无法治愈疾病的策略。很快，许多患者通过与其相关的疾病自我教育，明显获得了极大的慰藉。

医学研究的快速进展，国际华氏巨球蛋白血症基金会（IWMMF）向致力于 WM 研究的研究员提供非常完善的支持，使得在了解此疾病和治疗选择方面，出现重大及持续性的进步，而这也是为什么需要此修订版的主要原因。在世界各地，越来越多的新治疗方法正在进行临床试验，WM 患者现在比以往任何时候都需要教育自身关于此疾病以及其免疫系统在 WM 的发生与治疗反应所扮演的关键角色。

我已很认真努力的尽可能以通俗词语来写这本手册，对于首次提到的粗体标注的特定词语，也另外提供词汇表。您还会看到一些延伸阅读的文字框，里面主要讨论近期 WM 研究领域发现的遗传及基因学。我努力呈现目前最准确的可用信息；然而我也确信当有新的发现时，有些信息仍需再更新。当然，我也邀请大家提出任何更正，让这本手册可以更好。我鼓励 WM 患者寻找其他信息的来源并对精彩及迷人的人类免疫学世界保持持续的求知欲。

过去几年，已经有越来越多的研究投入免疫系统以及 WM 相关的分子生物学和遗传学。因此，IWMMF 董事鼓励我修订此手册，并增加一些基础细胞生物学的的数据，并扩充基础遗传学章节的内容。希望此手册有助于 WM 患者追求更深入了解此疾病，从而帮助其使用相关资源，以利其成功与 WM 奋斗，提升癌症存活率。

盖-舍伍德医师（Guy Sherwood, MD）

2018 年 1 月

著作权：国际华氏巨球蛋白血症基金会（IWMMF）及盖-舍伍德医师（Guy Sherwood, MD），2007

修订 2014, 2018

免疫系统的介绍

我们生活的环境不断受到种类庞大的致病微生物挑战，例如令人苦不堪言的鼻窦炎的细菌、病毒引起的可怕和让人疼痛的带状疱疹、让我们脚指甲变色的真菌生物、复杂有机体（例如疟疾，每年杀死数百万的人）以及与疯牛病有关的奇特蛋白质微粒 - 普恩 (prion) 蛋白。幸运的是，作为人类，我们逐渐演变出一套免疫系统来保护我们免受许多微生物侵袭，因此多数感染只是短暂造成伤害，很少留下永久性损伤。

免疫 (Immunity)、抗原 (antigen) 与免疫原 (immunogen)

免疫 (Immunity) 是身体用来保护自身、对抗相对身体而言陌生的外在环境因子的一种机制。致病因子（例如细菌、病毒，或其他致病原）表面上的外来分子即被称为抗原 (antigen)。**免疫原 (immunogen)** 是一种具有诱发免疫反应功能的抗原。免疫原性复合物的特征是相对身体而言外来、具有高分子量(大分子)，并且化学性复杂的组合物。因此，细菌及蛋白质（如花粉）可引起免疫反应，然而一般的小分子，例如最简单的药物基本上是不会引起免疫反应的，除非它们结合到载体分子 (carrier molecule) 上。本质上，所有免疫原都是抗原，但并不是所有抗原都是免疫原。

人体免疫系统

人体免疫有两种类型：**先天性免疫 (innate immunity)** 及**获得性免疫 (acquired immunity)**。

先天性免疫（也被称为非适应性免疫，non-adaptive immunity）是由从个体出生即一直存在，并且没有预先通知即可在很短时间内反应，保护个体免于感染的元素所组成。先天性免疫的例子包括皮肤的保护屏障、上呼吸道系统的黏膜、咳嗽反射、胃的酸性 pH，以及酶，如存在于眼泪中的**溶菌酶 (lysozyme)**。内部元素也在先天性免疫发挥作用，包含发烧、血液中特殊的蛋白质、化学物质如免疫细胞所释放的**干扰素 (interferon)**，以及某些免疫细胞对于任何外来侵入物的非特异性安全卫士。

然而，我们更有兴趣的是获得性免疫（也被称为适应性免疫，adaptive immunity）。此类型的免疫通常被认为是更专业化并且更复杂。事实上，获得性免疫是相对较新的演化表现，只存在于脊椎动物。先天性免疫与获得性免疫最主要的差别在于获得性免疫反应对于特定抗原具有高度的特异性。因此，个体需先与外来抗原有初始接触，接着才能启动后续的连锁反应发展出此类型的免疫。获得性免疫反应不仅随着连续接触特定抗原而有所改善，并能有效“记忆”特定传染性病原的抗原特性，防止其日后引起疾病。免疫系统初次接触外来因子或病原体时被称为**致敏化 (immunization)**。此免疫反应诱发许多事件，如激活某些被称为**白细胞 (leukocytes)** 的细胞和随后产生抗体细胞。

基础细胞生物学

细胞是所有生物基本结构及功能性生物单位。人体结构由数兆个细胞所组成的，从食物摄取营养、产生能量，并进行大量专一性工作。细胞还包含人体遗传物质，所以细胞也是生命的最小单位，可独立进行复制。

细胞拥有多个被称为细胞器官 (organelle) 的特殊部分，每个细胞器官都有着不同功能。简明起见，我们主要集中在细胞的 5 个部分：质膜 (plasma membrane)、细胞质 (cytoplasm)、线粒体 (mitochondria)、细胞核 (nucleus) 以及细胞许多细小结构中的 2 个：核糖体 (ribosomes) 和蛋白酶体 (proteasomes) (图 1)。

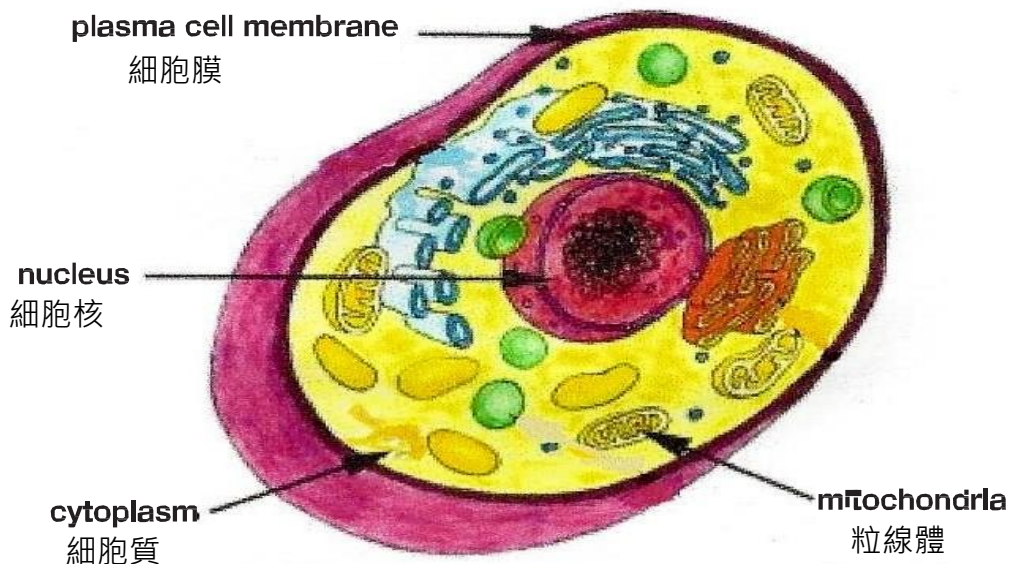


图 1. 典型细胞及一些相关结构

Zh-TW	Zh-CN
細胞膜	质膜
細胞質	细胞质
粒線體	线粒体
細胞核	细胞核

质膜是细胞的最外层。质膜将细胞和细胞的环境分开，是细胞与其环境重要的传递桥梁，并允许物质进入和离开细胞。在质膜里，各式各样的蛋白质分子嵌入其中，作为移动不同分子进出细胞的通道或泵。质膜的表面也含有受体蛋白，细胞可检测到外部信号分子（例如，CD20 受体可和常用的免疫治疗试剂利妥昔单抗传递）（图 2）。

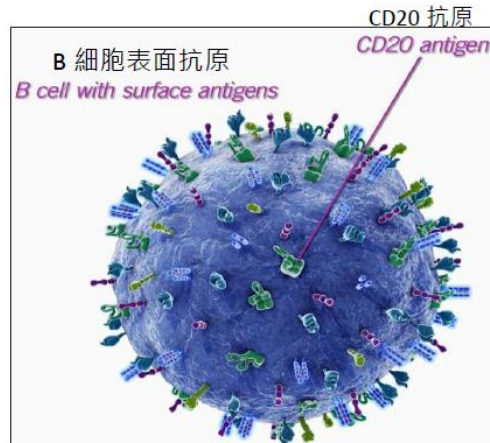


图 2. B 细胞和其表面抗原，包含 CD20。

Zh-TW	Zh-CN
B 細胞表面抗原	B 细胞表面抗原
C20 抗原	C20 抗原

细胞中，细胞质（原生质）包含的许多分子，例如蛋白质、核酸以及如线粒体和细胞核等细胞器官，都被质膜包围在里面。许多复杂的生化反应在细胞质内进行，这些反应常常由质膜上的接受器发出的信号启动，最终影响细胞核内的 DNA（脱氧核糖核酸，deoxyribonucleic acid）复制。

线粒体是复杂的细胞器官，会把食物转化为能量提供给细胞。它们有自身的遗传物质并可自行复制。

细胞核是细胞的指挥中心，下达指令指示细胞生长、成熟、分裂或死亡。细胞核内也是安置细胞遗传物质（DNA）的位置。细胞核被名为核膜（nuclear envelope）的膜包围，可以保护 DNA 并将细胞核与细胞其他物质隔离（图 3）。

有 2 种结构值得特别一提。核糖体（ribosomes）是细胞的蛋白质制造工厂，它们利用细胞遗传物质上的密码来创造多样不同种类的蛋白质。相反，蛋白酶体（proteasomes）是位于细胞核及细胞质中的结构，其主要功能是降解蛋白质和再利用。细胞可通过蛋白酶体，调节特定蛋白质的浓度。蛋白质可被分解为更小的蛋白质，使其可以被用来合成新的蛋白质。

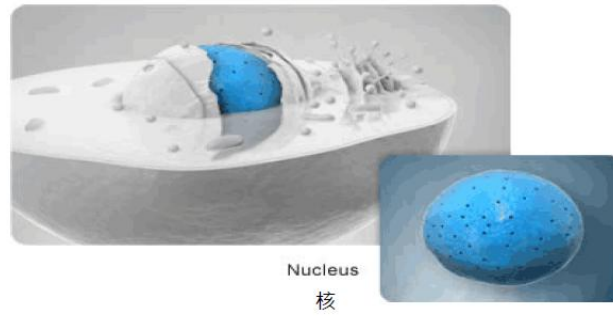


图 3. 细胞核

核-核

Bortezomib（或是总所周知的万珂（Velcade）注射剂）抑制蛋白酶体（proteasomes）的正常功能。其被认为可迅速且显著的增加细胞中未降解蛋白质的量而导致细胞死亡。具体而言，当垃圾车停止执行垃圾回收的工作，细胞就会被“垃圾”蛋白质塞满。蛋白质代谢越活跃的细胞（如大量制造 IgM 的 WM 细胞），特别容易受蛋白酶体抑制剂的影响。

细胞生长与死亡

维持细胞适当生长过程涉及很多复杂的过程。细胞生长与分裂是非常重要的任务，所以有许多查核点及平衡机制来确保所有参与的过程受到严格的控制。尽管存在 DNA 修补的保护措施，细胞内部或外部信号传递（或信号）若失败，仍会导致细胞不受控制生长。癌症可能由许多方式发生，但不变的是，其总是取决于多种信号错误。当细胞获得成长及分裂能力，即使信号正常或甚至缺乏该信号，癌症就会开始形成。当细胞失去对死亡信息的反应时，它将不受控制不断分裂增生，最终形成肿瘤。在功能正常的细胞中，失控的生长会触发自我毁灭的信号，被称为**细胞凋亡 (apoptosis)**。同样的，当细胞无法修复时，也会启动凋亡机制（图 4）。

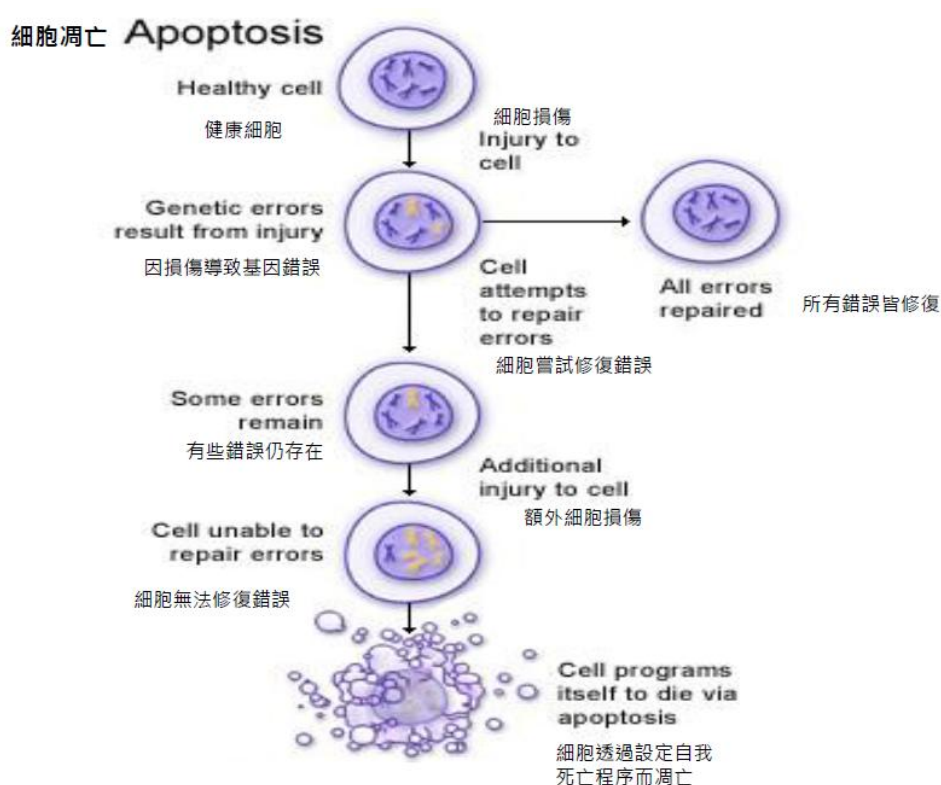


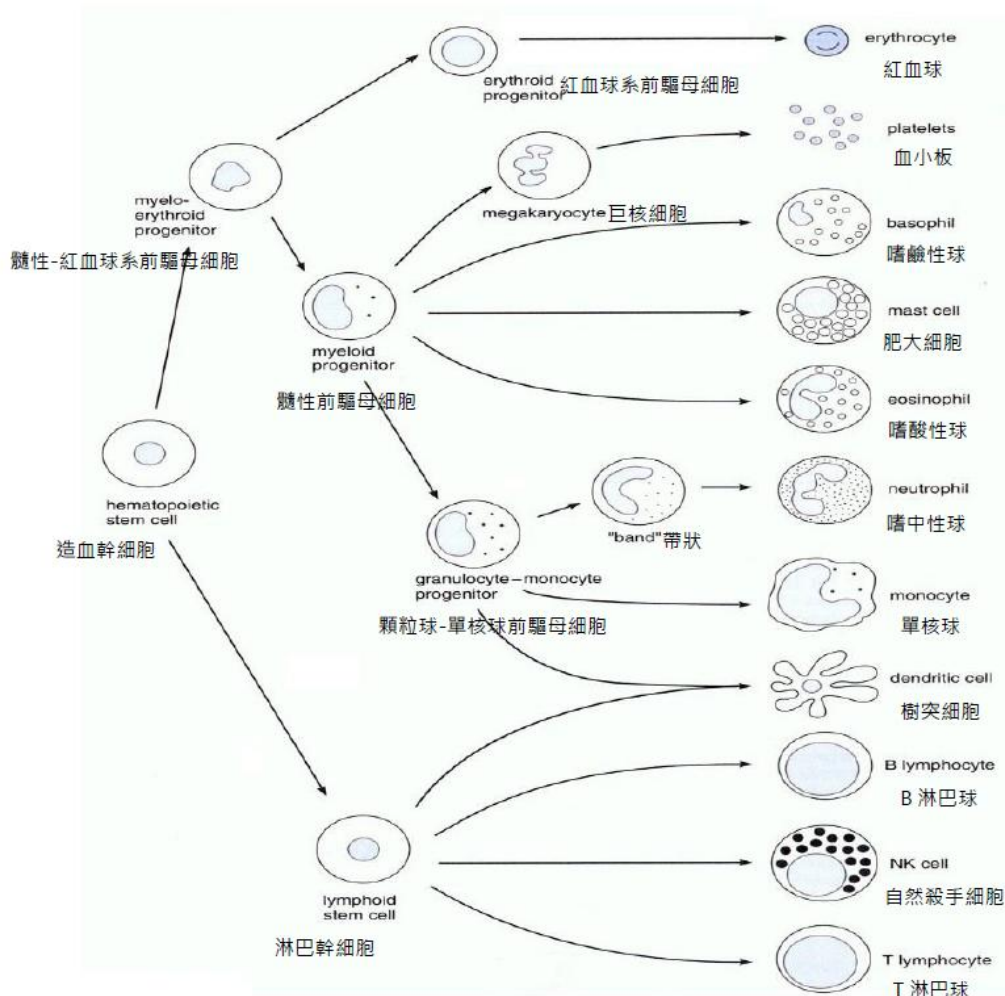
图 4. 细胞凋亡的过程（程序性细胞死亡）

zh-TW	zh-CN
細胞凋亡	细胞凋亡
健康細胞	健康细胞
因損傷導致基因錯誤	因损伤导致基因错误
有些錯誤仍存在	有些错误仍存在
細胞無法修復錯誤	细胞无法修复错误
細胞損傷	细胞损伤
細胞嘗試修復錯誤	细胞尝试修复错误
額外細胞損傷	额外细胞损伤
細胞透過設定自我死亡程序而凋亡	细胞通过设定自我死亡程序而凋亡
所有錯誤皆修復	所有错误均修复

免疫系统的细胞

血细胞生成 (HEMATOPOIESIS)

血细胞生成是血液细胞在骨髓 (bone marrow) 中生长、分裂以及分化的过程。存在于骨髓中的造血干细胞 (hematopoietic stem cells), 是几乎所有在血液、淋巴及免疫系统器官中的功能性细胞的共同祖先 (图 5)。造血干细胞能自我再生; 分裂时, 部分子细胞仍为造血干细胞。通过这种方式, 储备的干细胞绝不会被耗尽。尽管造血干细胞在成人骨髓中所占的细胞比例不到 0.01%, 但能产生更多、中等分化的子细胞或祖细胞 (progenitor cells) 群, 这些细胞会再分裂好几次并分化成成熟细胞。当细胞完成程序设定的最后一次细胞分裂并达到最后指定的阶段时, 细胞就会失去增生或改变其功能状态的能力, 因此也被称为“终端分化” (terminally differentiated)。



zh-TW	zh-CN
髓性-紅血球系前驅母細胞	髓性-红血球系前驱母细胞
造血幹細胞	造血干细胞
髓性前驅母細胞	髓性前驱母细胞
淋巴幹細胞	淋巴干细胞
顆粒球-單核球前驅母細胞	颗粒球-单核球前驱母细胞
紅血球系前驅母細胞	红血球系前驱母细胞
巨核細胞	巨核细胞
桿狀核粒細胞(band)	杆状核粒细胞 (band)
紅血球	红血球
血小板	血小板
嗜鹼性球	嗜碱性粒细胞
肥大細胞	肥大细胞
嗜酸性球	嗜酸性粒细胞
嗜中性球	嗜中性粒细胞
單核球	单核细胞
樹突細胞	树突细胞
B 淋巴球	B 淋巴细胞
自然殺手細胞	自然杀伤细胞
T 淋巴球	T 淋巴细胞

图 5. 血细胞生成示意图，重点突出红细胞、骨髓、淋巴路径。这份极精简的描述省略了各路径中许多可识别的中间细胞种类。[摘自医学免疫学 (Medical Immunology) 第10版, Parslow, T.G., et al., 2001]

人类造血干细胞表达特有的表面蛋白 CD34（亦存在于血管内皮细胞），对于识别及分离造血干细胞很有帮助。

骨髓每天都会制造数量令人难以置信的成熟血球细胞，并精准控制各种细胞种类在不同层级的制造速率，以便（1）维持可用的造血干细胞储备量以自我再生，（2）调节所有阶段功能性细胞的增生与分化，（3）依据身体的生理需求调整各造血途径的反应。

骨髓造血干细胞制造的三种一般类型细胞为：（1）**红细胞**（erythrocytes, red blood cells），主要负责将氧气运送至人体各组织，（2）**血小板**（platelets），负责控制出血，和（3）**白细胞**（leukocytes, white blood cells），其中绝大多数参与防御身体对抗外来侵略者。

参与获得性免疫系统的细胞

后天或适应性免疫反应是由许多种类的细胞，及其分泌的生物活性分子（图 6）产生。虽然白细胞在大多数的免疫反应中扮演着主要角色，但其他在循环系统及组织中的细胞也会以特定方式参与免疫反应。在免疫系统中，细胞之间的传递以及激活特定目标细胞，是通过名为**细胞因子**（cytokines）的分子信号来进行。3 种细胞被认为是获得性免疫的主要参与者。

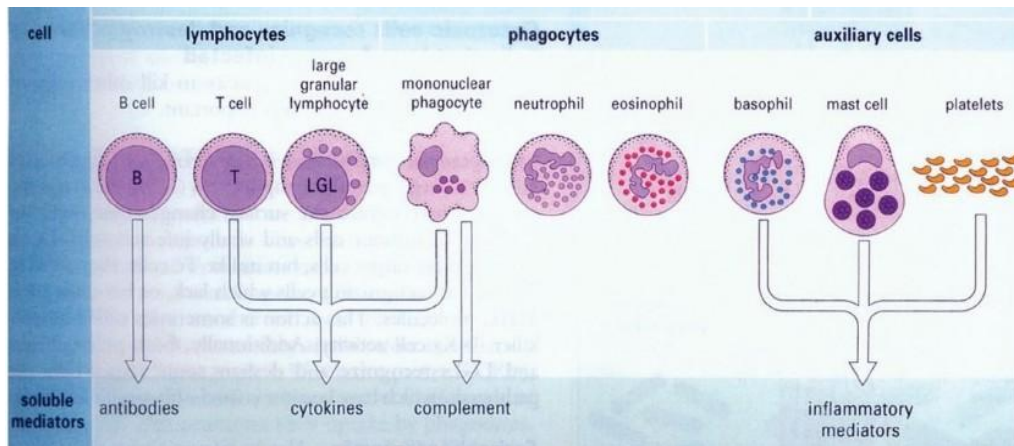
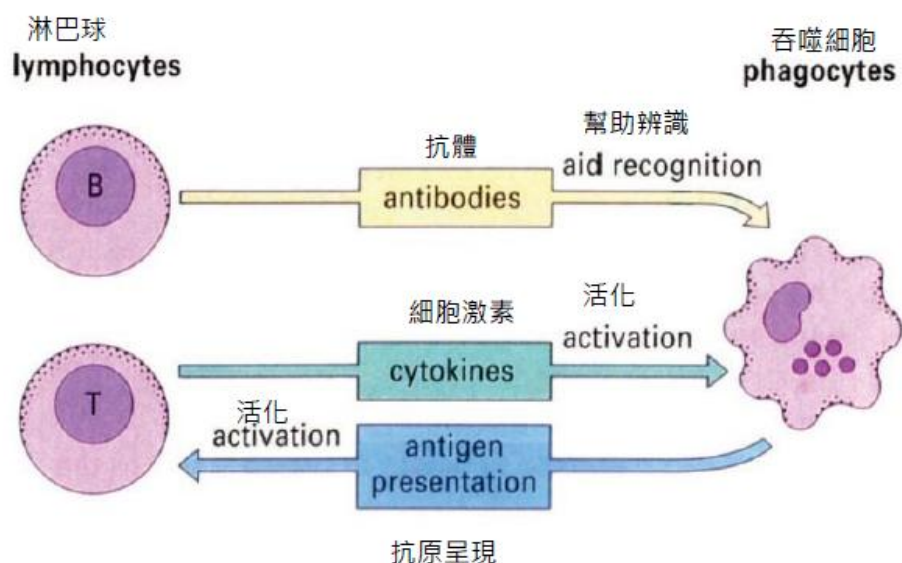


图 6. 白细胞及免疫系统相关可溶性成分[摘自免疫学 (*Immunology*) 第 6 版, Roitt, I, et al., 2001] 细胞 (cell), 可溶性介质 (soluble mediators), 淋巴细胞 (lymphocytes), B 细胞 (B cell), 抗体 (antibodies), T 细胞 (T cell), 大颗粒淋巴细胞 (large granular lymphocyte), 单核吞噬细胞 (mononuclear phagocyte), 细胞因子 (cytokines), 补体 (complement), 吞噬细胞 (phagocytes), 中性白细胞 (neutrophil), 嗜酸性粒细胞 (eosinophil), 辅细胞 (auxillary cells), 嗜碱性粒细胞 (basophil), 肥大细胞 (mast cell), 血小板 (platelets), 炎性介质 (inflammatory mediators)。

吞噬细胞 (Phagocytes)

吞噬细胞是实质上负责处理外来侵略者的白细胞。巨噬细胞 (Macrophages) 可以“摄取 (ingest) 并消化 (digest)”抗原, 将其处理后呈现, 并随着激活获得性免疫系统的 T 细胞 (图 7)。这些长寿的抗原处理细胞 (antigen-processing cells) 或吞噬细胞在激活特异性 T 细胞上扮演着必要且非常有效的角色, 并战略性的安置在全身各处能最佳拦截及捕获抗原的位置。当这些吞噬细胞迁移到不同组织时, 在肝脏就成为 Kupffer 细胞, 在脑为小胶质细胞 (microglial cells), 在滑膜关节为“A”细胞, 肺中的肺泡巨噬细胞 (alveolar macrophages), 肾脏的间质吞噬细胞 (mesangial phagocytes), 淋巴结 (lymph nodes) 及脾脏 (spleen) 的巨噬细胞以及最后在血液自由循环的单核细胞 (monocytes)。

多形核中性白细胞 (Polymorphonuclear neutrophils) 或简称中性白细胞 (neutrophils), 为另一重要的吞噬细胞种类。它们存活时间较短, 却占血液中白细胞的大多数。它们非常活跃、繁殖非常迅速 (例如, 感染时白细胞计数会升高), 也可以迁移到组织中 - 通常是对发炎的反应。



zh-TW	zh-CN
淋巴球	淋巴细胞
吞噬細胞	吞噬细胞
幫助辨識	帮助分辨
抗體	抗体
細胞激素	细胞因子
活化	激活
活化	激活
抗原呈現	抗原呈递

图 7. 淋巴细胞和吞噬细胞间的互相影响 [摘自免疫学 (Immunology) 第六版, Roitt, I, et al., 2001]

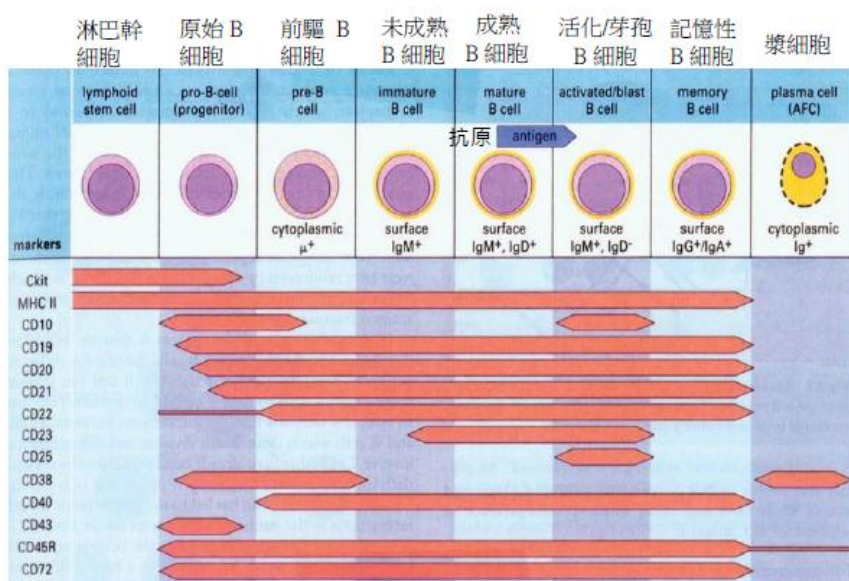
淋巴细胞 (Lymphocytes)

人体中有超过一万亿淋巴细胞，主要由两种类型组成，B 细胞（骨髓来源，Bone marrow-derived）和 T 细胞（胸腺来源，Thymus-derived）。在血液中，75% 的淋巴细胞为 T 细胞，10% 为 B 细胞（剩下的 15% 为自然杀伤细胞（natural killer (NK) cells）和树突细胞（dendritic cells），见下图）。骨髓的造血干细胞会分化成被称为淋巴干细胞（lymphoid stem cell）的祖细胞（progenitor cell），即 T 细胞和 B 细胞以及自然杀伤细胞和树突细胞的共同前身。人类 B 细胞的发育完全在骨髓中，而 T 细胞在尚未成熟的祖细胞阶段时即离开骨髓，经由血液流动到胸腺（thymus），并且在此增殖及分化成成熟 T 细胞。

B 细胞或 B 淋巴细胞在基因层面就编码决定其外部存在专门针对某种特定抗原的受体分子。受到此特定抗原的刺激后，B 细胞就会增殖并分化成浆细胞（plasma cells）。这些不再具有繁殖能力的浆细胞会针对与其祖细胞质膜上的受体所认识的特定抗原分泌大量相同特异性的抗体。同时，部分细胞转变为静止的成熟 B 细胞，此成熟 B 细胞

能够被激活，产生后续甚至更快速的反应。这些静止的成熟 B 细胞，成为定型**记忆细胞 (memory cells)** (图 8)。抗体，也被称为**免疫球蛋白 (immunoglobulins, Igs)**，与 B 细胞上原来的接受器分子实际上是同一种，使其对最初激活该 B 细胞的抗原具有高度的专一性。

这些细胞成熟时，它们会呈现不同的表面分子，名为 **CD 标志物 (CD markers)**。例如，一个 B 细胞的成长过程中，其大部分会一直表达 CD20 标志物，但是当它们成为浆细胞时，即会失去 CD20，转而表达 CD38 标志物。这种表面分子呈现的变化，可以通过不同的标志物，方便地辨别不同成长阶段的 B 细胞以及不同阶段分化的 B 细胞癌症种类。



zh-TW	zh-CN
淋巴幹細胞	淋巴干细胞
原始 B 細胞	原始 B 细胞
前驅 B 細胞	前驱 B 细胞
未成熟 B 細胞	未成熟 B 细胞
成熟 B 細胞	成熟 B 细胞
活化/芽孢 B 細胞	激活/芽孢 B 细胞
記憶性 B 細胞	记忆 B 细胞
漿細胞	浆细胞

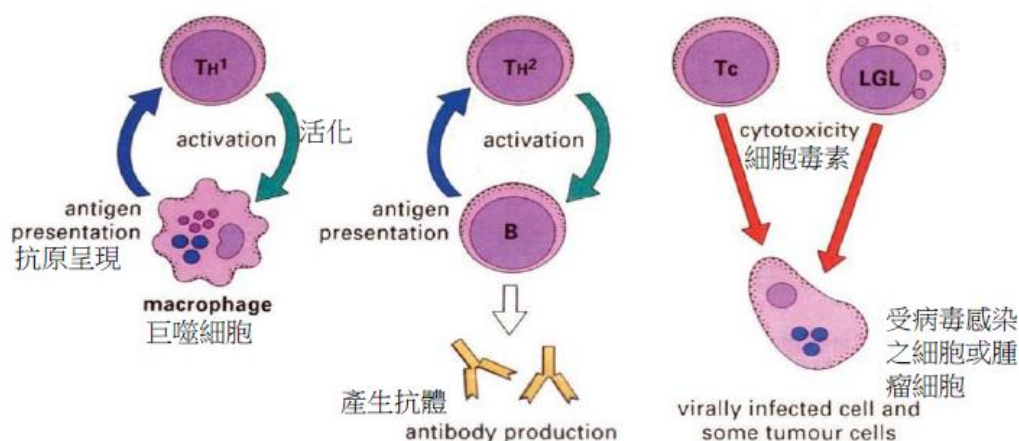
图 8. B 细胞，从淋巴干细胞分化成原始 B 细胞，随后可被抗原激活成为记忆细胞或浆细胞。[摘自 *免疫学 (Immunology)* 第六版，Roitt, I., et al., 2001]

T 细胞或 T 淋巴细胞 (T-lymphocytes)，种类多样，同样也经由表面接受器 (T 细胞受体, T-cell receptors) 对特定抗原表达出专一性，且当它们被抗原呈递细胞 (antigen-presenting cells) 激活时，也会增生并分化。T 细胞受体和 B 细胞的免疫球蛋白受体有许多共同点。通常，T 细胞受体数量较多也比较复杂，参与非常庞大的免疫系统功能。被激活的 T 细胞在血液循环中释放的物质被称为淋巴因子 (lymphokines)，后者在免疫反应中扮演重要的生化角色。T 细胞是由不同的亚群组

成，各个亚群的免疫功能非常不同，且各自表达独特的表面标志物。T 细胞不会制造抗体，但它们却有其他各式各样非常有趣的功能。

超过 75% 的成熟 T 细胞呈现 Cd4 表面标志物，而这些 CD4 辅助性 T 细胞(CD4 T-helper cells, Th cells) 又依其所产生的主要细胞因子种类，进一步分成辅助 T-1 细胞 (T-helper-1 cells, Th1 cells) 和辅助 T-2 细胞 (T-helper-2 cells, Th2 细胞)。Th1 细胞对于加强有巨噬细胞及其他吞噬细胞参与的免疫反应特别有效。它们与通过抗原呈递细胞 (巨噬细胞、树突细胞等) 所呈现出的 II 类主要组织相容性复合体 (class II major histocompatibility complex molecules, class II MHC) 交互作用。交互作用后导致细胞因子 (例如 IL-2) 从 T 细胞释放，并接着激活 B 细胞，帮助 B 细胞增生并制造抗体，同时也激活巨噬细胞及其他吞噬细胞，以中和或破坏前面所讨论到的抗原。Th2 细胞主要的角色是激活产生抗体的 B 细胞 (图 9)，也与过敏性疾病相关的肥大细胞 (mast cells) 及嗜酸性粒细胞 (eosinophils) 相互作用。

CD8 T 毒杀细胞 (CD8 T-cytotoxic cells, Tc 细胞) 呈现表面标志物 CD8。它们主要和 I 类主要组织相容性复合体 (class I major histocompatibility complex molecules, MHC I) 相互作用，且具有辨别及破坏被病毒或其他细胞内病原体感染的细胞的功能。Tc 细胞是在捐赠移植 (同种异体移植, allograft) 排斥反应中很重要的细胞，且在恶性肿瘤的免疫监视中发挥作用。



zh-TW	zh-CN
抗原呈現	抗原呈递
活化	激活
巨噬細胞	巨噬细胞
產生抗體	产生抗体
細胞毒素	细胞毒素
受病毒感染之細胞或腫瘤細胞	被病毒感染的细胞或肿瘤细胞

图 9. 淋巴细胞功能。[摘自免疫学 (*Immunology*) 第六版, Roitt, I., et al., 2001]

自然杀伤细胞 (Natural killer cells, NK 细胞) 或大颗粒淋巴细胞能够辨别肿瘤细胞及受病毒感染并倾向于细胞表面呈现变化的细胞。在这方面, NK 细胞和 Tc 细胞之间紧密合作。NK 细胞也能破坏被特定抗体包围的细胞 (例如在 B 细胞上的利妥昔单抗)。

名为“T 细胞输入疗法或 CAR-T”的新研究令人振奋, 其设法获取并从基因层面改变患者的 T 细胞, 使其攻击癌细胞。T 细胞行遍整个身体并扫描陌生细胞的表面抗原, 若有抗原和 T 细胞受体吻合, T 细胞随即激活并出击。现已证实, 一种 T 细胞受体可以辨别名为 MYD88 (一种抗原) 的异常结构蛋白, 多数 WM 患者中都能发现 MYD88 蛋白。一项新的研究计划将设计改造 WM 患者的 T 细胞, 使其可以辨别此抗原, 再将大量这种 T 细胞重新注入该 WM 患者。这种 T 细胞预计能找到并摧毁全身的 WM 细胞。希望此类经改造的 T 细胞可以改善疾病的控制, 甚至有可能成为治愈方法。

其他种类的白细胞及免疫系统细胞

嗜酸性粒细胞具有辨别及参与破坏大型寄生虫的能力, 例如寄生虫。受到刺激时, 嗜酸性粒细胞会释放位于细胞内颗粒名为溶菌酶 (lysozymes) 的有毒化学物质。

肥大细胞 (mast cell) 与**嗜碱性粒细胞 (basophil)** 来自相同的共同骨髓祖细胞。组织肥大细胞具有可与 IgE 结合的表面质膜受体, 两者相互作用的结果, 会释放许多与典型过敏反应有关的化学物质。在骨髓细胞微环境中肥大细胞与 WM B 细胞之间的相互作用是近期许多深入研究的主题。骨髓中肥大细胞的存在有助于提高诊断 WM 的可能性。

与肥大细胞相似, 嗜碱性粒细胞也释放生物性分子使组织产生炎症反应, 但与肥大细胞不同的是, 嗜碱性粒细胞可以移动并能循环到各处。

树突细胞为骨髓衍生细胞 (bone marrow-derived cells), 可迁移到几乎所有的组织, 是抗原呈递及 T 细胞激活的主角。

血小板, 虽然非白细胞细胞谱系且以血液凝固作用著称, 然而它们也通过发炎的角色参与免疫反应。它们聚集在受伤血管处时, 会释放一种物质来吸引白细胞。

免疫系统的生物分子

许多免疫系统细胞之间重要的交互作用由存在于血液、淋巴结、淋巴组织及骨髓中的蛋白分子调控。在免疫反应期，部分分子在血清中的浓度会迅速增加，因此它们也被称为急性期蛋白，或**急性期反应物**（acute phase reactants，例如 C 反应蛋白（C-reactive protein 或 CRP））。细胞因子、抗体（免疫球蛋白）及**补体蛋白**（complement proteins）是参与免疫反应三个主要生物分子。

细胞因子（Cytokines）

细胞因子为不同群体的生物分子，参与细胞间传递，并影响目标细胞的生长、迁移、分化及功能。它们共同参与免疫及炎症反应、伤口愈合、血细胞生成、**血管生成**（angiogenesis，**血管新生**）及其他许多生物过程。细胞因子通过与目标细胞的特定表面受体结合发挥其作用。某些细胞因子，如**红细胞生成素**（erythropoietin，Procrit）和**粒细胞集落刺激因子**（G-CSF，Neupogen），可影响远端细胞；而绝大多数细胞因子在邻近的细胞局部作用，例如骨髓中肥大细胞与 WM 细胞间的相互作用（被称为**旁分泌效应**，paracrine action）或在分泌细胞自身上作用（**自分泌作用**，autocrine action）。淋巴细胞产生的细胞因子被称为**淋巴因子**（lymphokines），而由单核细胞或巨噬细胞产生的细胞因子被称为**单核因子**（monokines）。

白细胞介素（白介素 Interleukins，ILs）主要由 T 细胞分泌，主要参与其他细胞的分裂和分化。

干扰素（Interferons，IFNs）受到病毒感染时产生：有些是由受病毒感染细胞本身产生，另一些则是由某些激活的 T 细胞产生。

集落刺激因子（Colony-stimulating factors，CSFs）主要参与骨髓干细胞的分裂增殖以及分化，以及白细胞和红细胞祖细胞的分裂增殖及分化。有些 CSFs 也能够 在骨髓外发挥其作用。

趋化因子（Chemokines）主要参与细胞在体内的移动，从周边血管移动到适当的组织。还有许多其他细胞因子，其中**肿瘤坏死因子**（tumor necrosis factor，TNF）家族及**转化生长因子**（transforming growth factor，TGF）家族为分子生物学积极研究的对象。

IWMF 支持的研究试图了解导致 WM 患者 IgM 血清浓度上升的机制，并找出骨髓中哪些因子支持 WM 细胞生长。一些被称为细胞因子的蛋白质在促进 IgM 制造及分泌上扮演很重要的角色。名称复杂的细胞因子（如 BlyS/BAFF、IL-6 及 I1-21）在支持 WM 细胞生长及促进 IgM 的产生上扮演关键性角色。这些细胞因子利用信号传递路径增加 IgM 的分泌，而阻断这些非常复杂的路径会显著减少 IgM 的产生。

补体蛋白 (Complement Proteins)

补体蛋白由血液中发现的 20 种蛋白质组成，它们以特定的、有规律的序列共同作用，促进炎症反应。补体蛋白也可以和免疫系统的其他成分（例如吞噬细胞和抗体）相互作用，破坏病原体。补体系统将在后面深入讨论。

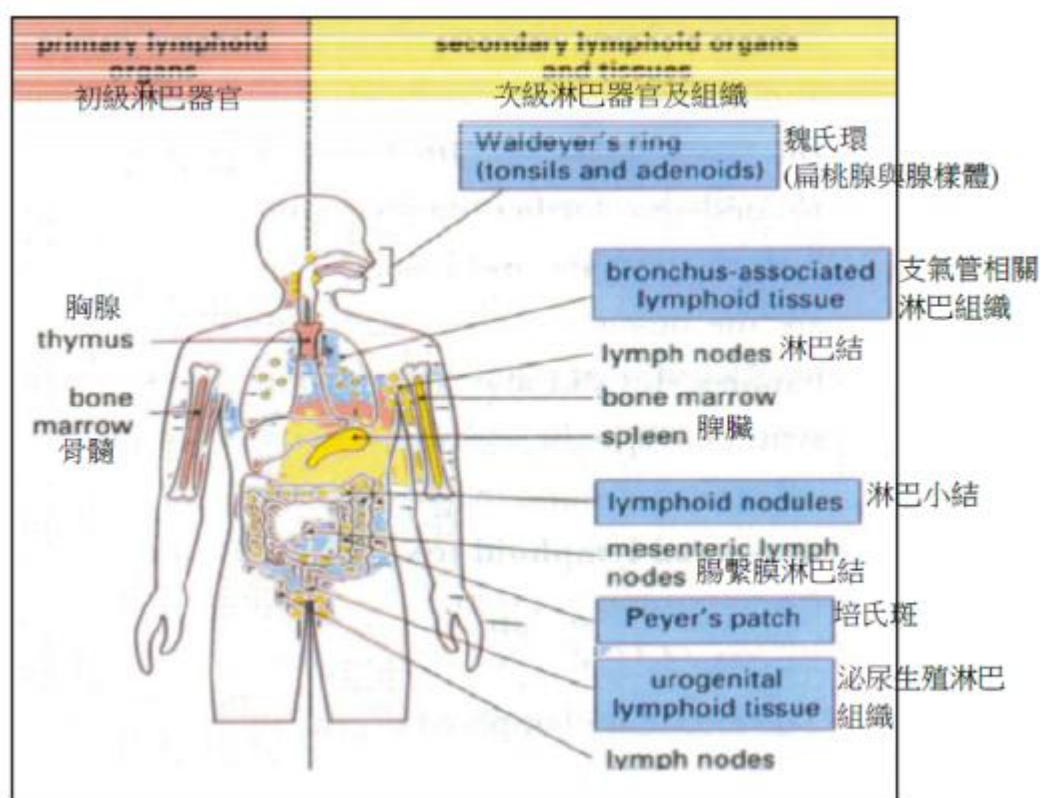
抗体 (Antibodies)/免疫球蛋白 (Immunoglobulins)

抗体 (Antibodies, Abs) 也被称为免疫球蛋白 (immunoglobulins, Igs)，是 B 细胞分泌的一组免疫系统分子。这些将在“抗体/免疫球蛋白”章节中进行更为详细的讨论。

免疫系统的器官与组织

淋巴细胞的增生、分化及成熟发生在免疫系统的器官与组织中，统称为淋巴器官。

T 细胞和 B 细胞在初级淋巴器官 (primary lymphoid organs) 或中枢淋巴器官 (central lymphoid organs) 中发展成熟为可辨别抗原的淋巴细胞。淋巴细胞在初级淋巴器官产生后，会迁移到次级淋巴器官和组织 (secondary lymphoid organs and tissues)，在此处可被抗原刺激并进一步分裂及分化 (图 10)。



zh-TW	zh-CN
初級淋巴器官	初级淋巴器官
次級淋巴器官及組織	次级淋巴器官及组织
胸腺	胸腺
骨髓	骨髓
魏氏環 (扁桃腺與腺樣體)	韦氏环 (扁桃体与腺状体)
支氣管相關淋巴組織	支气管相关淋巴组织
淋巴結	淋巴结
脾臟	脾脏
淋巴小結	淋巴小结

腸系膜淋巴結	腸系膜淋巴結
培氏斑	派尔集合淋巴結
泌尿生殖淋巴組織	泌尿生殖淋巴組織

图 10. 主要淋巴器官与组织。胸腺与骨髓为初级淋巴器官，分别为 T 和 B 细胞成熟的位置。免疫反应发生在次级淋巴器官与组织。[摘自免疫学 (*immunology*) 第六版, Roitt, I., et al., 2001]

初级淋巴器官 (primary lymphoid organs)

骨髓（和胎儿的肝脏），是 B 细胞成长与成熟的位置。红细胞、粒细胞（中性白细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞）、单核细胞及血小板也都是经由在骨髓中的血细胞生成。

胸腺是位于胸腔内的一个器官，覆盖在心脏和大血管上面。此器官由两叶组成，是 T 细胞成长和成熟的位置。从骨髓生成的 T 祖细胞 (Progenitor T-cells) 迁移到胸腺后，在此经过进一步分化，成为可对特定抗原产生反应的细胞，并发展出名为 T 细胞受体 (T-cell receptors, TCRs) 的细胞表面蛋白。

次级淋巴器官和组织 (Secondary lymphoid organs and tissues)

成熟淋巴细胞经由抗原刺激后，在次级淋巴器官及组织（主要为脾脏和淋巴结）中进行分裂及分化。成熟淋巴细胞也可以在身体其他部位和抗原相互作用并分化成可以合成特异性抗体；例如**黏膜表面（黏膜相关淋巴组织，mucosa-associated lymphoid tissue 或 MALT）、扁桃腺以及阑尾。**

次级淋巴器官和组织在免疫系统中的主要角色有 2 个：它们能有效捕捉及浓缩外来抗原物质，也是制造抗体及产生抗原特异性 T 细胞的主要所在地。

脾脏位于胃后方的左上腹部，是最大的次级淋巴器官，能有效地过滤及浓缩在血液中的外来物质。脾脏有将近 50% 的 B 细胞和大约 30-40% 的 T 细胞。脾脏中的巨噬细胞可以辨别老化或受损的血小板和红细胞，并通过**吞噬作用**将其清除。

淋巴结和淋巴管系统构成一个错综复杂的网络（淋巴管）及过滤站（淋巴结），并策略性遍布全身，包含器官附近的深层区域以及皮肤下的表层区域。和脾脏一样，淋巴系统非常善于捕捉存在于淋巴循环的抗原，在此循环中的巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞可相互作用并引起免疫反应。经抗原刺激后，淋巴结会形成以 B 细胞为主，含有密集淋巴

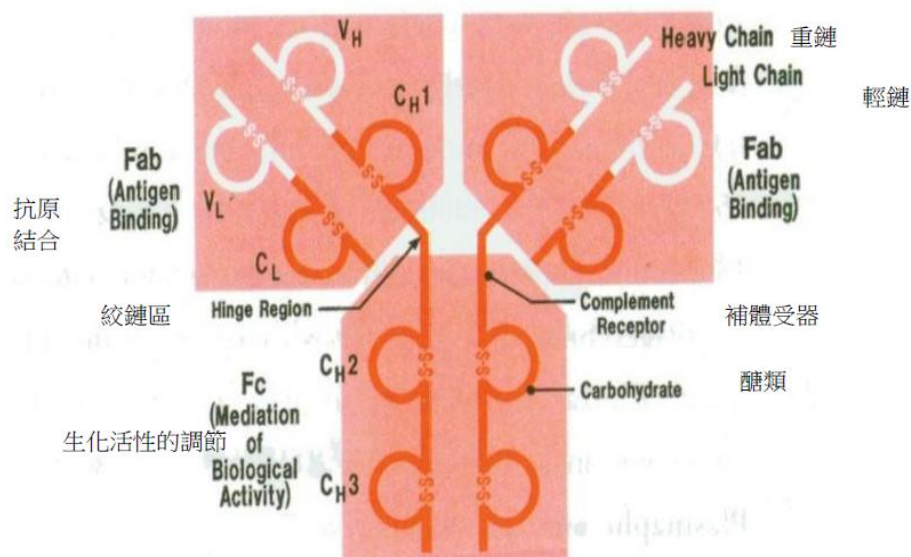
细胞的生发中心结构，B 细胞在此生发中心活跃地分裂及分化。淋巴细胞不断地在全身各处移动，让免疫系统的细胞分布在战略性位置，使其能和外来微生物互相作用的可能性达到最高。

抗体/免疫球蛋白

抗体或免疫球蛋白 (Igs) 是自然界解决抗原或“外来”物质问题最卓越的方法之一。获得性免疫，正如我们所知是相对较新的演化模式，特征是免疫系统具有对特定抗原反应并产生特定抗体的能力。初次与抗原接触并导致该抗体产生的过程被称为免疫作用 (immunization)。随后的淋巴细胞激活及免疫球蛋白的产生中和了外来的致病原。

免疫球蛋白 (Ig) 是相关但不相同的生物活性分子大家族的一部分，是获得性免疫每个阶段中的关键要素。每个免疫球蛋白 (Ig) 分子都是**双功能 (bifunctional)**。分子的一个区域或片段被称为 Fab 片段，与抗原的结合有关；而免疫球蛋白分子的另一个片段则为 Fc 片段，促进所谓的**效应功能 (effector functions)**，可结合到**效应细胞 (effector cells)**。效应功能包括 Ig 结合到宿主组织、免疫系统的各种细胞以及补体系统的激活。免疫系统细胞，例如巨噬细胞、中性白细胞、自然杀伤 (NK) 细胞、嗜酸性粒细胞以及肥大细胞，其表面受体可结合免疫球蛋白。这些细胞与免疫球蛋白的 Fc 区域相互作用，并启动如吞噬作用 (phagocytosis)、杀死肿瘤细胞及释放生物活性分子等功能。

免疫球蛋白有很多相同的结构特征，但它们彼此不同之处在于与相对应抗原结合的特异区部分。基本上，每个免疫球蛋白分子包含 2 个相同的轻链及 2 个相同的重链，并通过双硫化学键连接在一起。典型的免疫球蛋白分子可以“Y”示意图表示 (图 11)。重链 (大小是轻链的 2 倍) 形成“Y”型结构的中心部分，分子两侧各有一个轻链。2 个抗原结合部位 (Fab) 通常位于“Y”型的两臂，而效应区 (Fc) 则位于“Y”型抗体结构的基部。



zh-TW	zh-CN
抗原結合	抗原结合
絞鏈區	铰链区

生化活性調節	生物活性调节
重鏈	重链
輕鏈	轻链
補體受器	补体受体
醣類	糖类

图 11. 免疫球蛋白分子的基本图示。在 Y 型两臂上的白色区域代表着抗原结合部位，而基部则与效应细胞结合。[摘自 *Immunology - A Short Course*, Benjamini, E., et al., 1988]

有两种明显不同的轻链， κ 轻链 (kappa light chains) 及 λ 轻链 (lambda light chains)。这两种轻链目前没有已知的功能上差异，且每一种轻链均可与各种不同类型的重链相结合。

人类拥有 5 种类别不同（或同型 isotypes）的重链，其物理及生物属性不同。任一个免疫球蛋白的两条重链是相同的。重链决定了免疫球蛋白的类别，分别为 IgG、IgM、IgA、IgD 或 IgE。

IgG 免疫球蛋白

IgG 被认为是典型的抗体，且为正常人体血液中主要的免疫球蛋白，约占总免疫球蛋白的 70-80%。为身体内部成分，如血液、脑脊髓液及腹膜液（存在于腹腔中的液体）中最主要的免疫球蛋白。IgG 是唯一可通过胎盘的免疫球蛋白，将母亲的免疫力给予胎儿（胎儿及刚出生新生儿只具有合成 IgM 的能力）。IgG 最小的免疫球蛋白，其分子量大约为 150,000 道尔顿 (Daltons, 一个水分子的分子量约为 18 道尔顿)。它可再分为 4 个亚类 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4。IgG 的合成大部分是由抗原刺激支配，因此在无菌的动物中 IgG 浓度非常低，但当无菌的动物接触正常环境下时，IgG 浓度会快速上升。IgG 是生命相对较为短暂的抗体，IgG3 的半衰期 (half-life) 为 8 天，而 IgG1、IgG2、IgG4 为 21 天。它可以轻易地从身体循环中扩散到组织里 - 体内的 IgG 抗体只有 45% 是在血液中。基于此因素，血浆分离术 (plasmapheresis, PP) 理论上只能移除一些 IgG 抗体。

常被用来治疗 WM 患者的单株抗体，利妥昔单抗 (rituximab)，是一种 IgG 免疫球蛋白。事实上，即使非全部，许多使用中或临床研究中的单株抗体都属于 IgG 免疫球蛋白。

IgG 分子在抗体依赖性细胞媒介毒杀作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) (见下一章节) 扮演重要的角色。IgG 通过其自身 Fab 区域附着到病原体以及 Fc 区域连接到吞噬细胞上的 Fc 受体 (Fc receptors)，大大提高了吞噬细胞（巨噬细胞、中性白细胞及自然杀伤细胞）摧毁病原体的能力。IgG 可在补体依赖的细胞毒作用 (complement-dependent cytotoxicity, CDC) 激活补体系统 (见

下一章节)。IgG 分子可导致**抗原-抗体复合物 (antibody-antigen complexes)** 的凝集或聚集在一起，使抗原-抗体复合物可被吞噬细胞吸收及破坏。IgG 也可通过附着到病毒的表面受体中和病毒，进而防止病毒附着到目标细胞以预防感染。

异常大量的单株 IgG 抗体往往是恶性多发性骨髓瘤 (multiple myeloma) 的一个特征性标志。IgG 抗体常与多发性硬化症 (multiple sclerosis) 及其他自体免疫性疾病有关。

IgM 免疫球蛋白

IgM 抗体因其体积大所以被称为巨球蛋白 (macroglobulin) (因此称华氏巨球蛋白血症 WM)。由细胞分泌的 IgM 抗体是由五个基本免疫球蛋白结构 (Y 型单体) 以“J”链连接排列而成的五聚体 (pentamer) 型态。它是最大的免疫球蛋白，分子量约为 900,000 道尔顿。由于大小的原因，80% 的 IgM 抗体是在血液循环中，因此通过血浆分离术可以轻易将其移除。正常人的 IgM 占总免疫球蛋白的 6-8%，其半衰期大约为 7-8 天。大多数抗原的早期初级免疫反应中是以 IgM 抗体为主，尽管之后 IgM 的数量往往会减少。当正常个体的 IgM 浓度上升时，通常表示近期受到感染或近期曾接触抗原 (或近期免疫接种)。胎儿只能合成 IgM 抗体，开始于妊娠 5 个月左右；IgM 分子并不会通过胎盘，因此若新生儿 (或胎儿) IgM 浓度上升，代表有先天性或产期感染。IgM，通常伴随着 IgD，是未成熟 B 细胞表面最常见的免疫球蛋白。WM 细胞表面同时呈现 IgM 和 IgD 抗体。另一方面，成熟的浆细胞通常不会表达 IgM 和 IgD。

IgM 抗体是非常强大的抗体。是引发补体依赖性细胞毒杀作用 (CDC) 最有效的抗体。IgM 也是非常有效的凝聚抗体，主要是由于其大型五聚体型态 (图 12)。

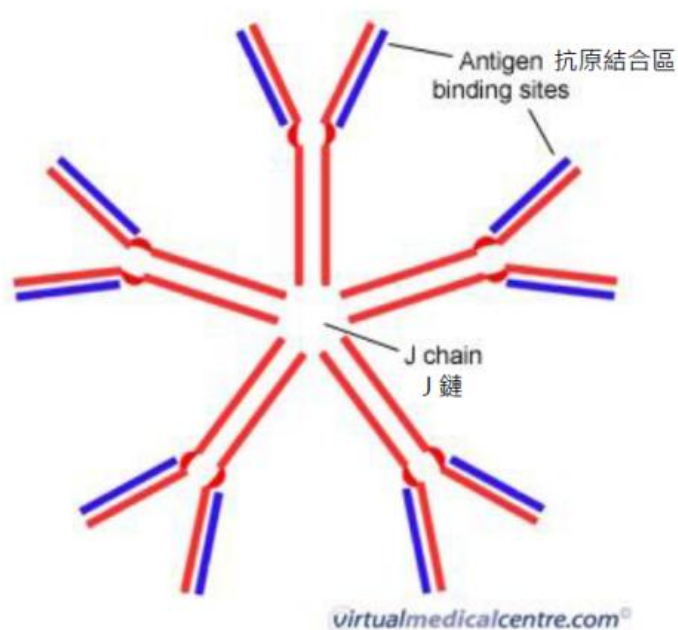


图 12. IgM 表现为 J 链连接的五聚体结构图示。

抗原結合區-抗原结合部位 J 鏈-J 链

IgM 抗体包含**同种血球凝集素 (isoheamagglutinins)** 为自然发生的抗 ABO 血型中红细胞抗原的 IgM 抗体。血型为 A 型的人有对 B 型抗原的 IgM 同种血球凝集素；B 型的人有对 A 型抗原的抗体；而 AB 型的人没有抗 A 抗原也没有抗 B 抗原的抗体。有趣的是，O 型的人可以有抗 A 抗原和抗 B 抗原的 IgM 及 IgG 同种血球凝集素。输血反应是因为 ABO 血型不合所引起的，即接受者的同种血球凝集素与捐赠者的红细胞作用所引起。

自体免疫性溶血性贫血 (Autoimmune hemolytic anemia) (红细胞的破坏) 可以由 IgM **自体抗体 (autoantibodies)** 及 IgG 自体抗体引发。自体免疫性溶血性贫血可见于下列因素之一：例如没有潜在疾病证据的特发性溶血性贫血 (idiopathic hemolytic anemia)；异常药物反应；恶性淋巴瘤 (malignant lymphomas)，如华氏巨球蛋白血症 (WM) 及慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 以及少数多发性骨髓瘤 (multiple myeloma)；以及自体免疫疾病例如全身性红斑性狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)。常需大剂量的皮质类固醇或脾切除术 (splenectomy) 来控制此症状。**冷凝集素症 (Cold agglutinin disease)**，主要由感染或如淋巴瘤的癌症所引起，其特征通常是有高浓度的凝集性 IgM 抗体导致补体依赖性免疫溶血，造成红细胞破坏。这些自体抗体对温度非常敏感，在冷刺激下反应最好。**冷凝球蛋白血症 - 冷凝球蛋白**是在冷却时沉淀，加热时溶解的蛋白质。可分为 I 型 (单克隆：IgG、IgM 或 IgA)。只有 IgM 与 WM 有关。它们很少有临床意义，因为它们形成于摄氏 0 度，因此是无症状的，没有临床意义。它们发生在大约 10% 的 WM 患者。

混合型冷凝球蛋白血症 (II 型)是由与类风湿因子活性相似的单株 IgM 蛋白所造成。类风湿因子常见于许多自体免疫疾病，例如类风湿性关节炎。IgM **和多株 IgG 冷凝球蛋白 (polyclonal IgG cryoglobulins)** 的 Fc 部分反应，形成 **IgM-IgG 冷凝沉淀型免疫复合物 (IgM-IgG cryoprecipitable immunocomplex)**，该复合物在血液中的溶解度有限 (尤其是遇冷的时候)，因而导致许多临床症状表达。最常受影响的组织包括皮肤及肾脏。此外，近期也发现混合型冷凝球蛋白血症与 C 型肝炎 (hepatitis C virus, HCV) 间有很强的关联性。III 型**冷凝球蛋白为多株蛋白**，没有单株蛋白。有冷凝球蛋白的患者，其血液样本应在身体温度的条件下进行收集及处理，以避免部分血液检查产生不准确的化验结果。

周边神经病变 (Peripheral neuropathy)：高达 30% 的华氏巨球蛋白血症患者有**周边神经病变**。至今为止，已找出有 5 个不同的周边神经抗原目标可被 IgM 免疫球蛋白辨别。治疗包含症状的减缓，或通过化疗、免疫治疗或血浆分离术来减少引起问题的 IgM 分子。

血液中含有大量的 IgM 免疫球蛋白，例如华氏巨球蛋白血症，会使血液黏稠度上升。高血液黏滞症状往往由患者首先查觉，包括鼻子、牙龈及消化道（较少见）慢性出血；头痛；耳鸣（tinnitus）；头晕（眩晕）；听力受损；视力模糊或丧失；视网膜血管像香肠形状般扩张，以及位于眼睛后方的视神经盘肿胀（视乳头水肿）。这些症状常需以血浆分离术立即治疗，后续并辅以其他疗法，以控制潜在的疾病。

IgA 免疫球蛋白

IgA 免疫球蛋白的大小为 160,000 道尔顿。IgA 占血清免疫球蛋白含量的 10-15%，其半衰期估计为 5.5 天。在 B 细胞表面或在血液中，IgA 以仅包含一个四链单位的单体结构存在。绝大多数的 IgA 不存在于血液中，而是在唾液、泪液、汗水、乳汁、生殖泌尿和胃肠系统以及气管支气管的分泌液中。分泌型 IgA 经常结合，以二聚体的形式为主，极少数可能形成三至五聚体（也会导致血液的高黏滞性）。

IgE 免疫球蛋白

尽管在正常中仅占血清抗体的一小部分（0.004%），IgE 因参与过敏疾病相关反应，所以从临床观点来看极其重要。IgE 分子量约为 200,000 道尔顿，其半衰期为 2 天。肥大细胞（mast cell）和嗜碱性粒细胞（basophil cell）具有特别针对 IgE 抗体的非常独特且高活性的 Fc 受体，因此看到的 IgE 分子主要是连接在这些细胞上。当 IgE 与抗原（此情况下被称为过敏原（allergen））接触时，肥大细胞或嗜碱性粒细胞会释放发炎分子，引发过敏反应中的许多急性临床表现。血清 IgE 浓度上升也可见于多细胞寄生虫（例如蛔虫）感染。

IgD 免疫球蛋白

IgD 是最不为人所知的免疫球蛋白，其特征也最不为人所了解。它的含量非常少，不到总血浆免疫球蛋白含量的 1%。IgD 的分子量约为 185,000 道尔顿，是非常脆弱的分子，其半衰期为 2-3 天。IgD 不由浆细胞分泌，且在血清中的功能未明。它是许多 B 细胞质膜上的主要成分，可作为 B 细胞分化的标志物，且可能控制淋巴细胞的激活及抑制。在癌症研究中进一步理解 IgD 免疫球蛋白所扮演的复杂角色备受关注，因为它与 B 细胞异常分化成恶性细胞有关。如前所述，华氏巨球蛋白血症细胞的质膜表面会表达 IgM 和 IgD 分子。

免疫球蛋白与抗原间的相互作用

免疫球蛋白的 Fab 区段上与抗原形成许多键。虽然这些键结和典型生化中的共价键比起相对较弱，但大量的相互作用使总结合能量（**总亲和力，avidity**）变大。这些键结的强度会受到两相互作用群之间的距离影响。抗原与抗体 Fab 结合部位之间“良好的契合”非常有必要。抗原和免疫球蛋白之间键结的强度也被称为**抗体亲和力（antibody affinity）**。免疫球蛋白针对抗原表现出显著的特异性，且能分辨抗原间微小的化学组成差异。抗原的电荷、抗原的蛋白质氨基酸序列以及抗原的三维结构，是抗原-抗体特异性、总亲和力（avidity）以及亲和力（affinity）的关键决定因素。

抗体依赖性细胞媒介的细胞毒杀作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC）及补体依赖型细胞毒杀作用（complement-dependent cytotoxicity, CDC）

IgG 抗体，免疫球蛋白的主要类别之一，在抗体依赖性细胞媒介的细胞毒杀作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)）扮演重要角色。在此形式的细胞毒杀作用中，特异性 IgG 的 Fab 部分与目标细胞的抗原结合，可以是微生物或是肿瘤细胞（例如被利妥昔单抗利妥昔单抗包裹的肿瘤细胞），而 IgG 的 Fc 部分则结合到自然杀伤细胞以及其他细胞上的特异性 Fc 受体。通过这样的方式，自然杀伤细胞就可以和携带抗原的目标细胞（可以是细菌、多细胞寄生虫或甚至肿瘤）接触，并通过释放多种名为细胞毒素的物质来

在 WM 患者中，较多的循环 NK 细胞数量以及对利妥昔单抗（rituximab）反应较好，似乎受到自然杀伤细胞 Fc 受体上 Fc γ R11A(CD16) 的基因多型性（自然遗传变异）影响。Fc γ R11A 受体第 158 位置上一个简单的氨基酸差异，从苯丙氨酸（phenylalanine）变成缬氨酸（valine），就会使得利妥昔单抗与 NK 细胞的结合明显变得更好，因而造成更强的抗体依赖性细胞媒介的细胞毒杀作用（ADCC）作用以及对利妥昔单抗治疗更好的反应。一些研究人员因此建议，利妥昔单抗的给药方式可以依据个人的 Fc γ R11A 基因结构进行调整。

破坏目标细胞。抗体因此可以说是武装自然杀伤细胞来执行 ADCC。这似乎也是利妥昔单抗发挥其细胞毒杀作用摧毁 WM 细胞的主要机制。利妥昔单抗将其 Fab 区段附着到 WM B-细胞的 CD20 分子（目标抗原）上，并将其 Fc 区段附着到效应细胞（自然杀伤细胞和巨噬细胞）上的 Fc 受体。利妥昔单抗借此征召个体自身的免疫系统来摧毁 WM B-细胞。

某些类型的抗体当结合到抗原时，可以激活补体路径。IgM 和 IgG 抗体主要参与补体依赖性细胞毒杀作用（complement-dependent cytotoxicity, CDC）。补体激活后会释放许多重要的生物活性分子，如果抗原是在目标细胞表面，就会导致目标细胞的质膜破坏或溶解。补体的某些部分会结合到目标抗原，并导致携带有特殊补体蛋白受体的吞噬细胞来破坏该目标抗原。补体路径的激活可以导致趋化分子的产生，趋化分子可用来吸引吞噬细胞。补体的成分也可促进肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放组胺及其他发炎分子。简而言之，经 IgG 抗体（例如利妥昔单抗）激活的补体系统，对宿主及目标抗原（如果是活的细胞，例如恶性 WM B-细胞）有着深远影响。

遗传学的基本原理

在过去的几年里，针对 WM 患者癌症基因学的研究及发现发展飞速。应许多有求知欲的 WM 患者及照顾者的要求，本修订版将会向感兴趣的读者介绍基因学的基础概念，并解释如何将此原则应用到 WM 相关的基因变异研究。

遗传物质

细胞的遗传物质存在于细胞核及线粒体中。细胞中有 2 种不同的遗传物质：脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 及核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA)。

基本上，DNA 含有制造生命所必需的蛋白质的指令。DNA 会携带细胞或生命体所有物理特征上所需求的信号，并可决定哪些细胞应该生长。在什么时候生长。哪些细胞应该要死亡。在什么时候死亡。实际上，DNA 所含信号确保细胞或生命体能正确的运作。

DNA 制造蛋白质所需的遗传信号是以由 4 个化学碱基（腺嘌呤(A) (adenine)、鸟粪嘌呤(G) (guanine)、胞嘧啶(C) (cytosine)、胸腺嘧啶(T) (thymine)组成的密码方式来储存。这些碱基的序列决定了建造蛋白质的蓝图，并确保细胞（进而扩展到生命体）有正确的功能。此蓝图被认为是“基因密码 (genetic code)”。DNA 碱基彼此相互配对，A 对 T，C 对 G，配对所组成的单位名为碱基对。每个碱基会连到一个糖分子（脱氧核糖 (deoxyribose)）以及一个磷酸分子，并组成名为“**核苷酸 (nucleotide)**”的分子。核苷酸在两条长链形成的双螺旋中排列。双螺旋的结构类似一个梯子：碱基对是梯子的横条，而糖及磷酸分子则形成梯子的垂直侧边（图 13）。在双螺旋结构中，DNA 的每条长链都可以当做自我复制的模版，此为 DNA 重要特性。

RNA（核糖核酸）是与 DNA 相似的核酸分子，但其中所含的是核糖而非脱氧核糖。RNA 用于传递信号（信使 RNA (messenger RNA) (mRNA)），执行酶功能（核糖体 RNA (ribosomal RNA)），并帮助建造蛋白质（转移 RNA (transfer RNA) (tRNA)）。

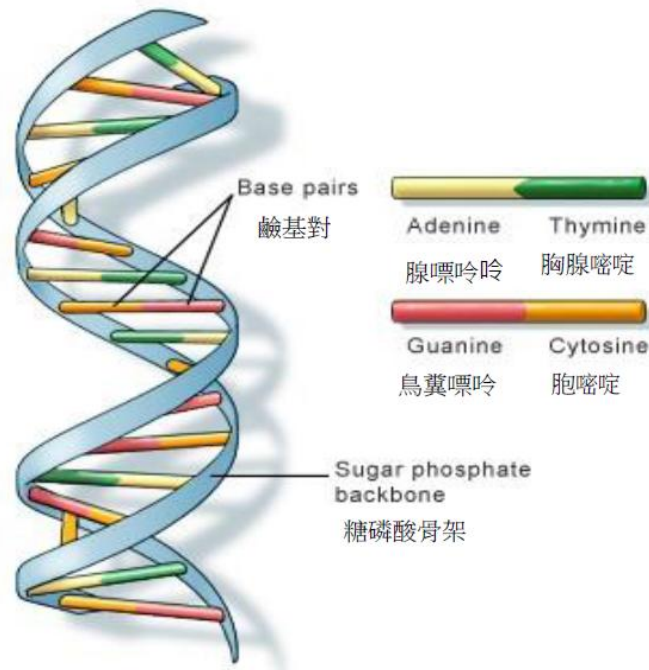


图 13. DNA 双螺旋结构。

zh-TW	zh-CN
碱基对	碱基对
腺嘌呤	腺嘌呤
鸟嘌呤	鸟嘌呤
胞嘧啶	胞嘧啶
胸腺嘧啶	胸腺嘧啶
糖磷酸骨架	糖磷酸骨架

基因

基因是遗传的基本物质及功能单位。基因 DNA 核苷酸的序列明确指定制造特定蛋白所需蓝图。据估计，人类有超过 20,000 个基因，其大小差异很大，可由几百个 DNA 碱基到超过 2 亿个碱基。人与人之间，只有少数基因（不到总数的 1%）不同。基因中 DNA 碱基序列的微小差异造就了每个个体的独特身体特征，这被称为**对偶基因 (alleles)**。简言之，对偶基因是基因的变异。

染色体

由 DNA 分子构成的基因，被包装成一条名为**染色体 (chromosomes)**的线性结构，紧紧地卷绕在名为组织蛋白 (histones) 的特化结构蛋白周围。每个染色体由名为**着丝粒 (centromere)**的紧束点分成两部分（或两臂）。染色体的短臂名为“P”臂，长臂则名为“q”臂。着丝粒的位置决定染色体的形状特征，并有助于描述特定基因的位置（图 14）。

过去 WM 研究主要障碍之一是缺乏多个研究中心一起合作的大规模基因研究。WM 靶向治疗的设计因缺乏适当的 WM 细胞基因及分子特征而一直受限。为了解决此问题，IWMF 提供资金协助综合组织库（骨髓样本、血液样本及唾液样本）发展，并与不同阶段 WM 患者的临床表征连结。组织库将可提供这些样本给其他研究人员，可筛选 WM 患者的基因，找出在其他癌症中已被描述过的常见致癌基因突变。

我们可能长得像父母，但我们永远不会跟他们一样。人类的基因体 (genome) 分为 46 个染色体，包括 22 个成对的染色体及一对性染色体，X 和 Y (图 15)。我们的 DNA 约有一半来自自身的母亲，而另一半则来自自身的父亲。我们从父母所得到的染色体，其分布几乎是随机的，每个小孩可能得到不同分组的父母亲 DNA (除非他或她是同卵双胞胎)。女性携带 2 个 X 性染色体，男性则携带 1 个 X 和 1 个 Y 染色体，所以，后代子女的性别由父亲决定，父亲的 X 加上母亲的 X 是女性 (女儿)，父亲的 Y 加上母亲的 X 是男性 (儿子)。

蛋白质

蛋白质是大的、复杂的分子，是细胞 (扩大到身体组织与器官) 结构上、功能上、以及调节上不可或缺的物质。

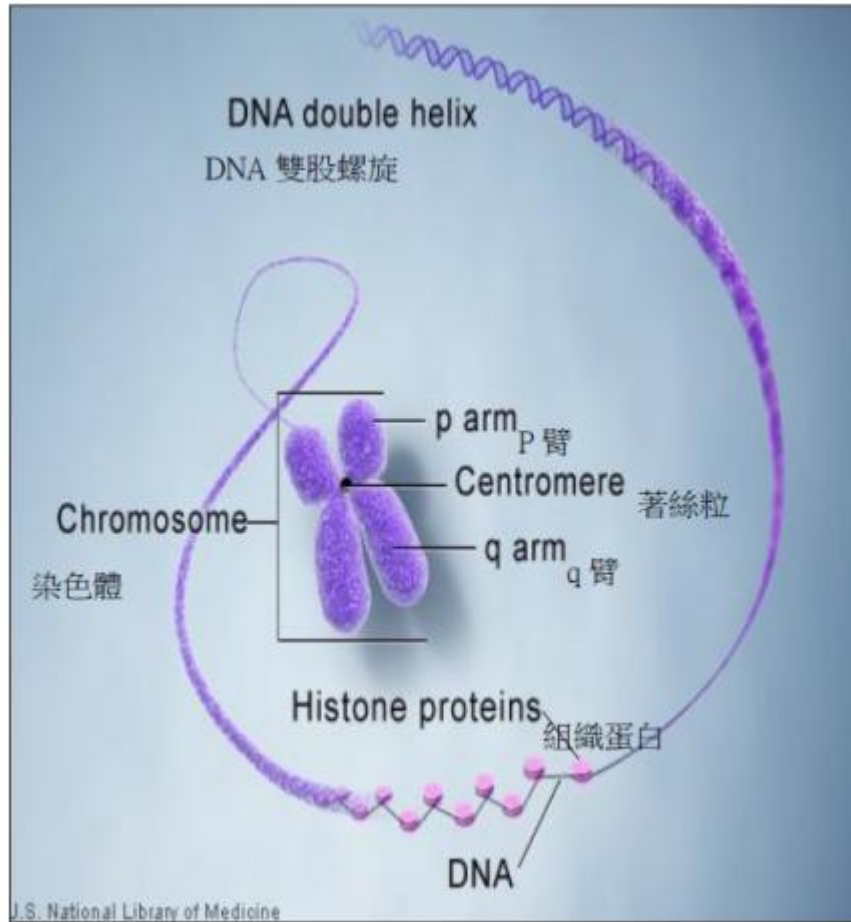


图 14. DNA 紧紧盘卷在组织蛋白周围，形成包括短臂 (p) 及长臂 (q) 的染色体。

zh-TW	zh-CN
DNA 雙股螺旋	DNA 双螺旋
染色體	染色体
P 臂	P 臂
著絲粒	着丝粒
q 臂	q 臂
組織蛋白	组织蛋白

蛋白质是由名为**氨基酸 (amino acids)** 的小单位组成，可由数百个或数千个氨基酸组成链状(多胜肽链, polypeptides)。共有 20 种不同种类的氨基酸可以组合形成蛋白质。蛋白质里的氨基酸序列是由基因中的 DNA 碱基对序列定义(之后会有更多说明)。蛋白质独特的三级结构定义它的特定功能。

蛋白质在免疫学上的重要性常见例子包括：

- 免疫球蛋白（抗体）结合到特定外来粒子，并帮助保护身体免受病毒及细菌威胁。
- 酶（Enzymes）是重要的蛋白质，可让细胞以非常快速及有效率的方式进行几乎所有在细胞里的数千种化学反应。

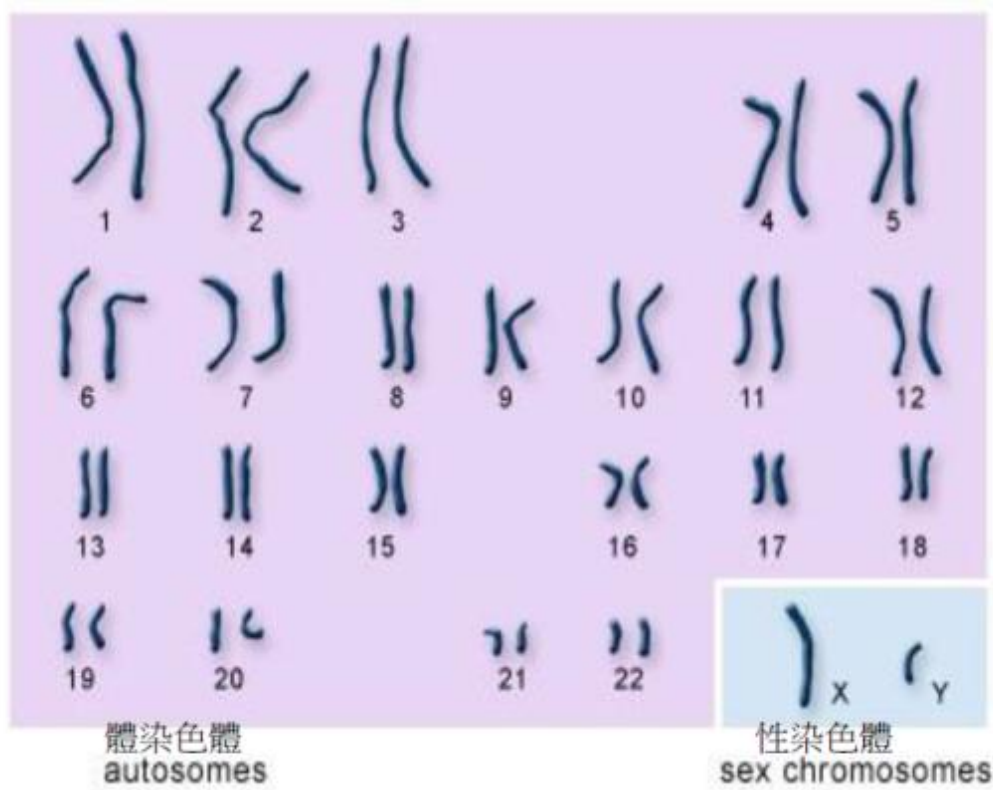


图 15. 人类典型 23 对染色体。

zh-TW	zh-CN
體染色體	体染色体
性染色體	性染色体

- 信使蛋白质在不同细胞、组织及器官之间传输讯号，并帮助协调生物作用。
- 转移/结合蛋白质可结合或携带细胞内及全身各处的原子或小分子。

基因表达

蛋白质具有自身独特的氨基酸序列，是利用在基因里的信号编码组装而成。遗传密码（genetic code）是一套**密码子**（codons），每个**密码子**由三个核苷酸组成。而这些密

密码子决定了 20 种氨基酸中的哪一种要包含在蛋白质里；每个三核苷酸组合（密码子）编码指定特定的氨基酸（图 16）。密码子约有 64 种，但标准氨基酸只有 20 种，因此遗传密码可能有部分重复。基因中密码子的顺序决定蛋白质的氨基酸排列顺序。一个基因是由“起始”密码子（“start” codon）开始，在“终止”密码子（“stop” codon）结束。



图 16. 从基因密码指令来组合氨基酸链。

zh-TW	zh-CN
DNA 基因密碼指令決定胺基酸種類與順序	DNA 基因密码指令决定氨基酸种类与顺序
DNA 序列	DNA 序列
遺傳密碼	遗传密码
蛋白質鏈	蛋白质链

由基因制造蛋白质的过程被称为基因表达（图 17）。双螺旋中的每股 DNA 都可作为碱基序列复制的模板。基因表达的两个主要步骤为：**转录**（transcription）与**转译**（translation）。

在转录（transcription）过程中，基因的 DNA 序列会被抄录到单股的信使 RNA 分子（mRNA），而此 mRNA 的核苷酸序列会和转录的 DNA 互补。转录作用是由名为 RNA 聚合酶（RNA polymerase）的酶所进行。所产生的信号编码在 mRNA 里，从细胞核携带出来，进入细胞质中。

转译 (translation) 是从 mRNA 分子合成蛋白质分子的过程。转译是通过名为核糖体 (ribosomes) 的专门细胞器官进行。mRNA 会被装载到核糖体上, 核糖体会配对每密码子到与之对应的氨基酸, 并添加新的氨基酸到合成中的蛋白质分子。新的蛋白质必须折叠成具有活性的三维立体结构, 才能执行其细胞功能。

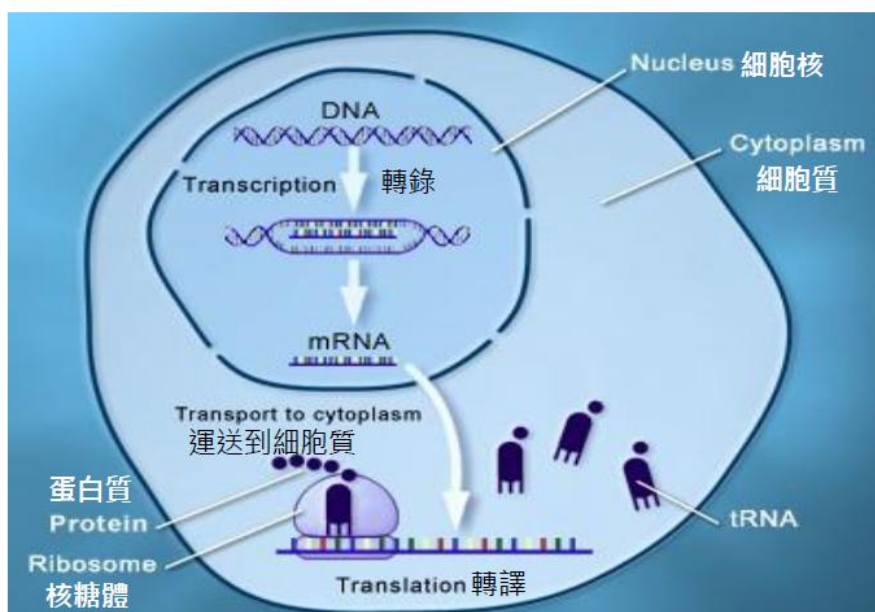


图 17. 基因表达的过程 - 通过转录及转译作用组装蛋白质。

zh-TW	zh-CN
細胞核	细胞核
細胞質	细胞质
蛋白質	蛋白质
核糖體	核糖体
轉錄	转录
運送到細胞質	运送到细胞质
轉譯	转译

基因调控

细胞只能开启或关闭许多基因的一小部分, 这被称为基因调控 (gene regulation)。基

因调控最常发生在转录(transcription)期间，但可以在基因表达的任何一点上发生。基因调控使胚胎干细胞可以发育为红细胞或是白细胞（或者是其他种类的细胞），并可以对周围环境的改变做出快速反应。转录因子（Transcription factors）是特化蛋白质，可以结合到基因的调控区以增加或降低转录的水平，因而可决定从基因制成某特定蛋白质的总量。细胞的生长与分裂在紧密的调控下，确保分裂中细胞的 DNA 能被正确复制。

微型 RNAs (MicroRNAs 或 miRNAs) 属于小型非编码 RNA 分子，功能是作为基因表达过程中转录和后转录调控者。它们可以结合到信使 RNA，只要结合上，信使 RNA 便会静默，再也无法通过核糖体转译成蛋白质。微型 RNAs 的异常表达已和许许多多疾病有关，其中包括癌症，目前也在研究与 WM 的关联。

表观遗传学 (Epigenetics)

虽然人类基因组仍保留其作为细胞蓝图的地位，但**表观基因组** (epigenome)，一种 DNA 与基因通过增加化学复合物而在细胞核内被标志及组装的方式，指导着细胞应遵循或忽略蓝图中的哪个指示。基因活动可被修饰，即使这些修饰并不改变其实际的 DNA 序列（基因序列不变，但表达的外观改变，被称为 epigenetic changes）。基因的表观修饰说明为什么即使白细胞和脑细胞都携带同样的 DNA，但白细胞的长相和功能完全不像脑细胞。表观基因修饰可以影响蛋白质在某特定细胞的制造，确保只有必需蛋白质被制造，或不制造，而且往往是为什么完全正常的细胞逐渐变糟并转变成癌细胞的原因。

一些化学复合物增加到单一基因后，可调节基因的活性。迄今为止，有两种主要的表观基因修饰过程 (epigenetic processes) 已被确认 (图 18)。名为甲基 (methyl groups) 的小分子可以增加到某特定基因，使该基因被关闭或沉默而无法制造蛋白质 (DNA 甲基化, DNA methylation)。将乙酰基 (acetyl groups) 增加至名为组蛋白 (DNA 分子紧密缠绕在组蛋白周围) 的特殊结构蛋白上，可以修饰该组蛋白，通过允许或阻止转录因子以及其他蛋白质进入 DNA，可让不同的基因激活或者不激活，此过程名为组蛋白乙酰化 (histone acetylation)。

表观基因修饰的型态因人而异，甚至同一个体的不同细胞也可能不同。当细胞分裂时，表观基因修饰仍然保留，在某些情况下也可以遗传。

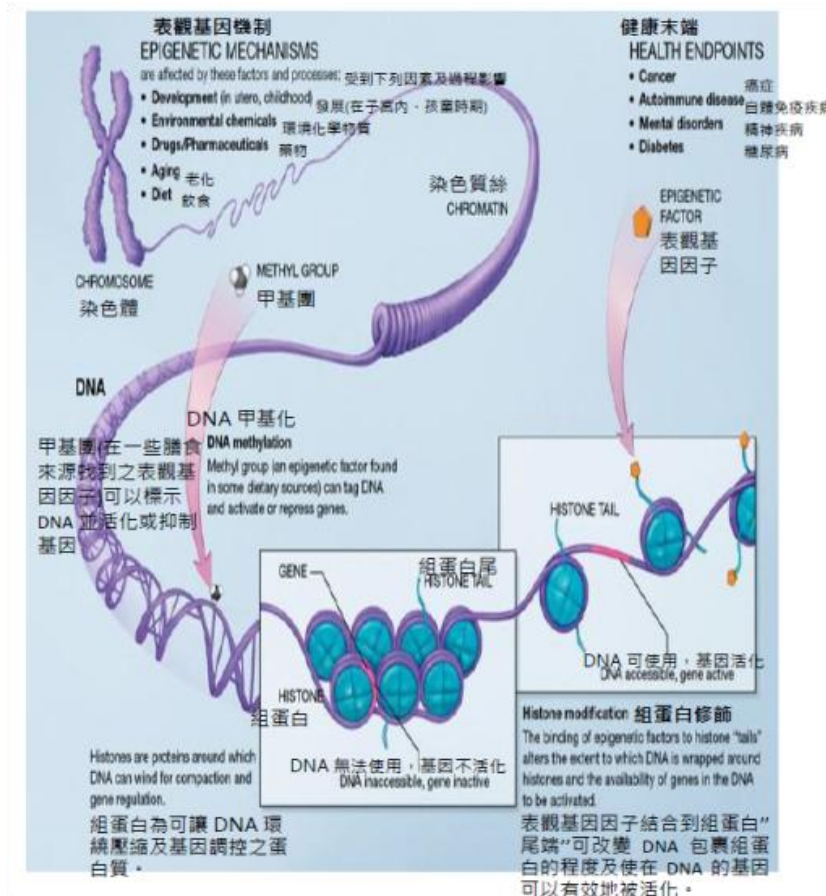


图 18. 表观基因修饰的过程。

zh-TW	zh-CN
表觀基因機制	表观基因机制
受到下列因素及過程影響	受到下列因素及过程影响
發展（在子宮內、孩童時期）	发展（在子宫内、孩童时期）
環境化學物質	环境化学物质
藥物	药物
老化	老化
飲食	饮食
健康末端	健康末端
癌症	癌症

自體免疫疾病	自体免疫疾病
精神疾病	精神疾病
糖尿病	糖尿病
染色體	染色体
甲基團	甲基团
染色質絲	染色质丝
表觀基因因數	表观基因因子
DNA 甲基化	DNA 甲基化
甲基團（在一些膳食來源找到之表觀基因因數）可以標示 DNA 並活化或抑制基因	甲基团（在一些膳食来源找到的表观基因因子）可以标示 DNA 并活化或抑制基因
組蛋白	组蛋白
組蛋白尾	组蛋白尾
DNA 無法使用，基因不活化	DNA 无法使用，基因未激活
DNA 可使用，基因活化	DNA 可使用，基因激活
組蛋白修飾	组蛋白修饰
組蛋白為可讓 DNA 環繞壓縮及基因調控之蛋白質	组蛋白为可让 DNA 环绕压缩及基因调控之蛋白质
表觀基因因數結合到組蛋白“尾端”可改變 DNA 包裹組蛋白的程度及使在 DNA 的基因可以有效地被活化	表观基因因子结合到组蛋白“尾端”可改变 DNA 包裹组蛋白的程度及使在 DNA 的基因可以有效地被激活

WM 细胞具有不平衡的表观基因活性。以组蛋白乙酰化为标靶并诱发细胞死亡的一些新药已在临床试验研究中。组蛋白乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitor) Panobinostat 在复发/难治性 WM 患者中显示出活性，提示组蛋白乙酰化酶抑制作用在 WM 中具有潜在的角色。

环境因子，例如饮食接触环境污染下，均可导致表观基因修饰。表观基因错误目前已知和癌症、代谢性疾病如糖尿病，以及其他退化性疾病如肌萎缩性脊髓侧索硬化症

(amyotrophic lateral sclerosis(ALS), 渐冻人) 相关。

基因位置的辨别

人类基因组计划 (Human Genome Project), 是一项国际性研究, 于 2003 年完成, 确认了人类每个染色体的碱基对序列。这使得研究人员可以针对许多基因的位置提供更明确的“地址”。分子定位, 以碱基对为依据, 描述了基因的精确位置, 指出基因的大小, 也使研究人员能够决定在同一条染色体上的某个基因与其他基因的精确距离。

研究学者使用的另一种图谱是运用基因在染色体上的细胞遗传学定位 (cytogenetic location) 描述基因的位置。细胞遗传学定位是以独特的带状图为基础, 以特定化学物质来染染色体时会产生独特的带状图。

数字与字母的组合提供了基因在染色体上的地址 (图 19)。地址包含了几个关键的部分: 基因所在的染色体的编号 (第 1 到 22 号染色体, 加上性染色体 X 或 Y); 染色体的短臂或长臂 (p 为短臂, q 为长臂); 以及基因在 p 或 q 臂上的位置 (以染色体经过染色后所呈现的独特明暗带为依据)。

存在于大多数 WM 患者的 MYD88 基因的 L265P 体细胞突变, 是位于 3p22.2 的 38182641 分子位置。(MYD88 基因 (myeloid differentiation primary response gene 88) 指骨髓分化主要应答基因 88)。虽然不太普遍, 但另一组发生在 CXCR4 基因中的突变, 会导致 WM 患者疾病进展及预后较差。IWMF 正在资助一项研究, 测试 CXCR 4 的抑制剂, 观察其是否有潜力治疗发生这种突变的 WM 患者。

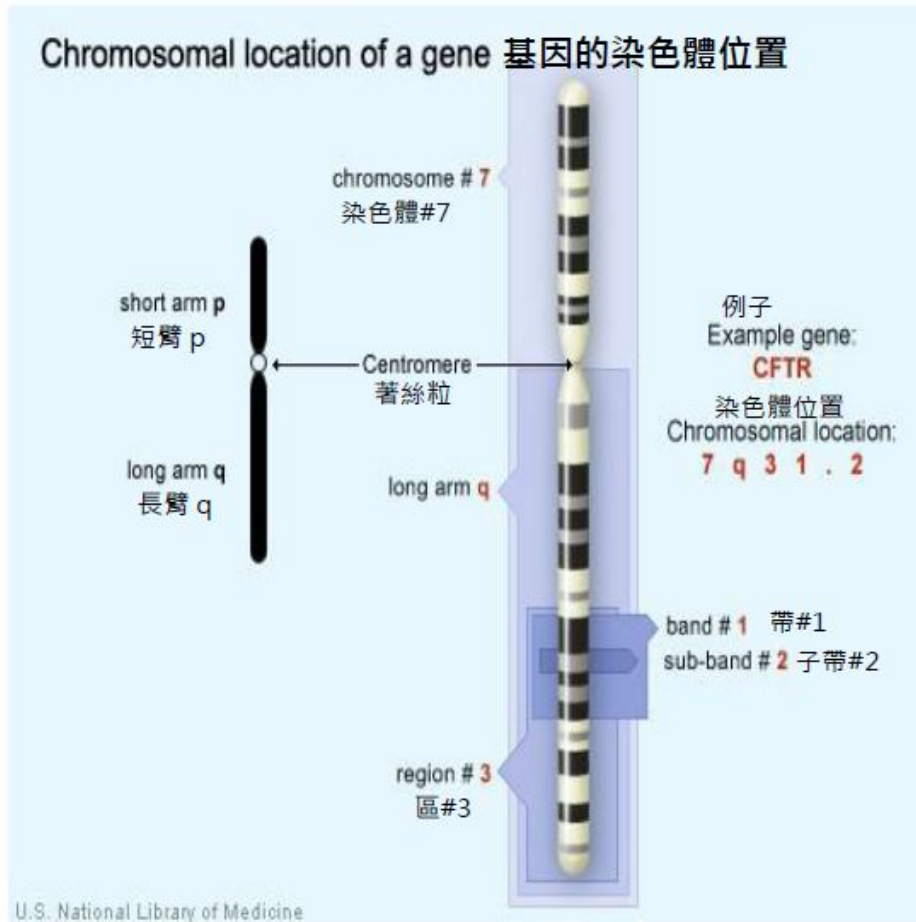


图 19. 定义基因在染色体上的地址。

zh-TW	zh-CN
基因的染色體位置	基因的染色体位置
染色體#7	染色体 #7
著絲粒	着丝粒
短臂 p	短臂 p
長臂 q	长臂 q
例子	例子
染色體位置	染色体位置
帶#1	带 #1
子帶#2	子带 #2
區#3	区 #3

基因家族

基因家族是一组由好几个相似基因组成，通常由单一原始基因通过复制而产生，提供指令制作具有相似生物化学功能的蛋白质。基因家族也可以包含不同的基因，这些基因所制造的蛋白质彼此密切相关，参与相同的生物化学功能，以此为依据而组合在一起。研究学者通过和已知的基因家族比对，来协助确认新鉴定基因的功能。决定 A、B 和 O 血型种类的 ABO 血型家族是经充分研究过的基因家族。

基因突变 (Gene Mutation)

前面章节提到，人类估计约有 20,000-25,000 基因；每天都有新的基因被辨别。这些基因的大小可以从几百个 DNA 碱基到超过 200 万个碱基不等。鉴于人类基因体固有的复杂性及体内细胞快速的转换率，虽然并不像人们所预期得那么频繁，有时候细胞在复制的过程中会产生一些错误（就像打字排版错误）。这些“错误”就被称为**基因突变 (mutations)**。

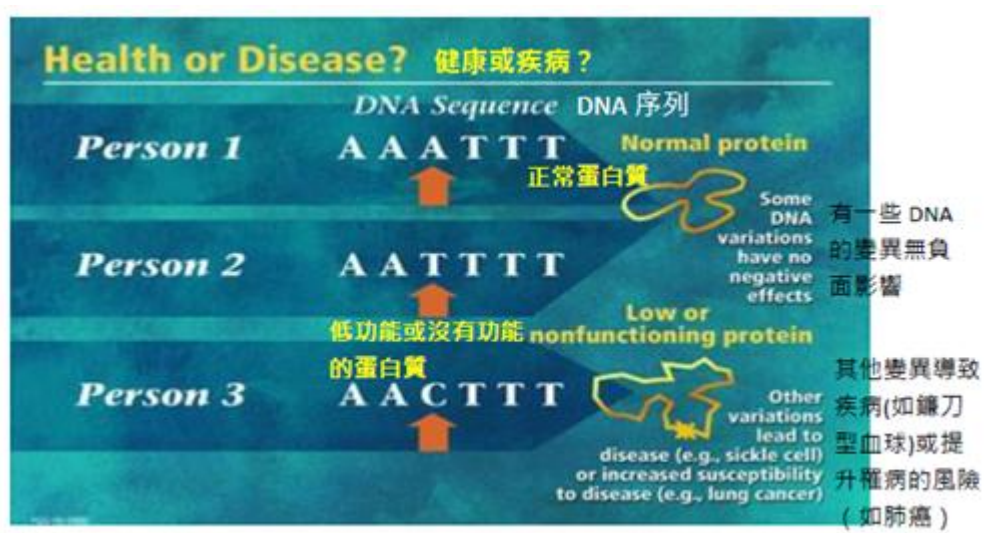


图 20. DNA 序列发生突变，可能没有负面影响，也可能导致疾病。

zh-TW	zh-CN
健康或疾病?	健康或疾病?
DNA 序列	DNA 序列
正常蛋白質	正常蛋白质
有一些 DNA 的變異無負面影響	有一些 DNA 的变异无负面影响
低功能或沒有功能的蛋白質	低功能或没有功能的蛋白质

其他變異導致疾病（如镰刀型血球）或提升罹病的風險（如肺癌）	其他变异导致疾病（如镰状血球）或提升患病的风险（如肺癌）
-------------------------------	------------------------------

基因突变是 DNA 序列的永久性改变。突变的范围从单个 DNA 组件（DNA 碱基）到一条染色体的一大段不等。由于基因密码本身就有冗余的性质，因此这些错误不会每次都对基因所制造的蛋白质产生影响。在某些例子中，错误可能在密码子的第三个碱基，而所制造的氨基酸仍然是该蛋白质中相同的氨基酸。在其他情况下，错误可能发生在密码子的任何位置，而制造出不同的氨基酸。若改变的氨基酸不是该蛋白质重要的部分，则可能不会有不利的影响。然而，若改变的氨基酸在蛋白质中占有很重要的地位，则可能会使蛋白质产生缺陷，甚至无法作用（例如在 WM 中发现 MYD88 突变）。这种类型的改变可导致疾病。

基因突变可由 2 种方式产生：它们可遗传自父母亲（遗传性突变或生殖系突变）(hereditary mutations or germline mutations) 或者是在个人一生当中所产生（体细胞突变）(somatic mutations)。遗传性突变可以通过父母亲的生殖细胞传递给后代，通常会终生一直带有此突变基因。后天（体细胞）突变为个体细胞中的 DNA 突变，可以发生在个体一生中的某个时间点。这类型的突变并非遗传自父母，除非这变异发生在卵子或精子，否则也不会遗传给下一代。后天突变可由环境因素（污染、病毒感染、辐射）或者 DNA 在复制时发生错误所造成。

基因中的自然变异通常对人体健康很少或完全没有任何有害的影响（例如血型、发色、瞳孔颜色）。一般群体中因正常基因变异而导致的个体间产生不同的特征，其发生频率颇高，被称为**基因多型性 (polymorphisms)**。

因基因突变而导致 DNA 序列中的特定位置发生变异者，名为单一核苷酸多型性 (single nucleotide polymorphism) 或简称为 SNP (读作 snip)。多数的 SNP 对健康或成长没有影响。然而，一些这样的基因的差异已被证实在人类健康的研究中非常重要。研究人员发现 SNP 可能有助于预测个体对某些药物的反应，对环境因子（如毒素）的敏感性，以及会产生某特定疾病的风险。SNP 也可以用来追踪家族成员是否遗传到家族疾病的基因。

如前所述，不是所有的基因突变都会产生不好的结果；有些突变会改变基因的 DNA 序列，但是由此基因制造的蛋白质功能不会改变。基因突变创造了基因的多样性，基因多样性反而能维持族群的健康。然而，有些突变会导致蛋白质的遗失 (missing) 或变形 (malformed)，并引发疾病（例如，囊状纤维化 cystic fibrosis、镰状细胞性贫血 sickle cell anemia）。绝大多数的遗传性基因疾病是隐性的，这表示一个人必须同时遗传到 2 份该突变基因才能发展成疾病；因此，两个基因相似的父母，较容易同时给小孩两份同一个缺陷基因 - 这也是为什么不鼓励近亲之间结婚的原因。

癌症通常是由单一个细胞发生一系列的突变而导致的；该突变可以是来自遗传也可以是体细胞突变，或者是两者都有。通常基因错误、损坏或遗失是造成癌症的主要元凶。例如，p53 基因所制造的蛋白质可以抑制突变细胞的分裂，若无此蛋白，则细胞分裂无法适时被抑制而转变为肿瘤。

MYD88 基因序列中的单一突变导致位于 265 位置上的其中一个氨基酸（白氨酸 leucine）被另一个氨基酸（脯氨酸 proline）取代（MYD88 L265P）。大多数的华氏巨球蛋白血症患者有此突变，因而导致异常级联信号传递（abnormal signaling cascade）（B 细胞信号传递路径）。MYD88L265P 在该 B 细胞信号途径中启动名为 Bruton 酪氨酸激酶（Bruton tyrosine kinase, BTK）的酶，BTK 随后通过启动名为 NF κ B 的蛋白来增强 WM 细胞的存活。靶向药**依鲁替尼（Ibrutinib）**通过抑制 BTK 靶向该突变。

基因突变的种类

正如我们之前所说，突变起因是无法修复 DNA 损伤（通常由辐射或化学物质引起）、复制过程中出现错误、或是基因中插入或删除 DNA 片段（通常是由病毒所导致）。

点突变(Point mutations)，通常是由化学物质或 DNA 复制机能异常引起，导致基因蛋白质编码区的单一个核苷酸被替换成另一种核苷酸。产生的错误分为以下几类：

- 静默突变 (silent mutation)，一个 DNA 碱基对的改变，其结果仍产生相同或相似的氨基酸而不影响蛋白质的结构与功能。
- 错义突变 (Missense mutation)，由于单一 DNA 碱基对的改变，造成蛋白质的氨基酸被另一种氨基酸所取代，对蛋白质的结构与功能可能造成影响或不受影响（图 21）。

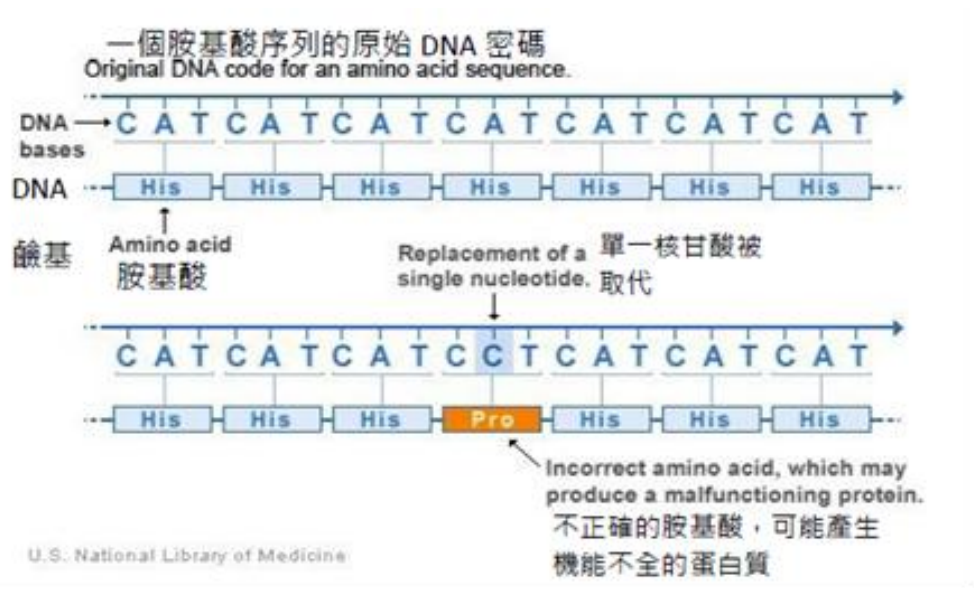


图 21. 错义突变 (missense mutation)。其中一个核苷酸改变，导致其中一个氨基酸 (His) 由另一个氨基酸 (Pro) 取代，因此改变了蛋白质。此改变对蛋白质的结构与功能可能造成影响或不受影响。

zh-TW	zh-CN
一個氨基酸序列的原始 DNA 密碼	一个氨基酸序列的原始 DNA 密码
碱基	碱基
氨基酸	氨基酸
單一核苷酸被取代	单一核苷酸被取代
不正確的氨基酸，可能產生機能不全的蛋白質	不正确的氨基酸，可能产生机能不全的蛋白质

- 无义突变 (nonsense mutation)，由于单一个核苷酸改变，导致终止密码子提早出现，使细胞停止建造蛋白质。此突变会造成结构较短，功能不全或完全没有功能的蛋白质。
- 移码突变 (frameshift mutation)，是指在基因的正常 DNA 序列中插入 (insertion) 或者是删除 (缺失 deletion) 一个或多个不是 3 (也就是一个密码子) 的倍数的核苷酸。由于基因表达的密码子三联性，这种插入或缺失会造成阅读框 (3 个碱基组成一个密码子，并对应一个特定的氨基酸) 的改变，导致产生与原本完全不同而且通常没有功能的蛋白质。插入或缺失可被视为是移码突变。

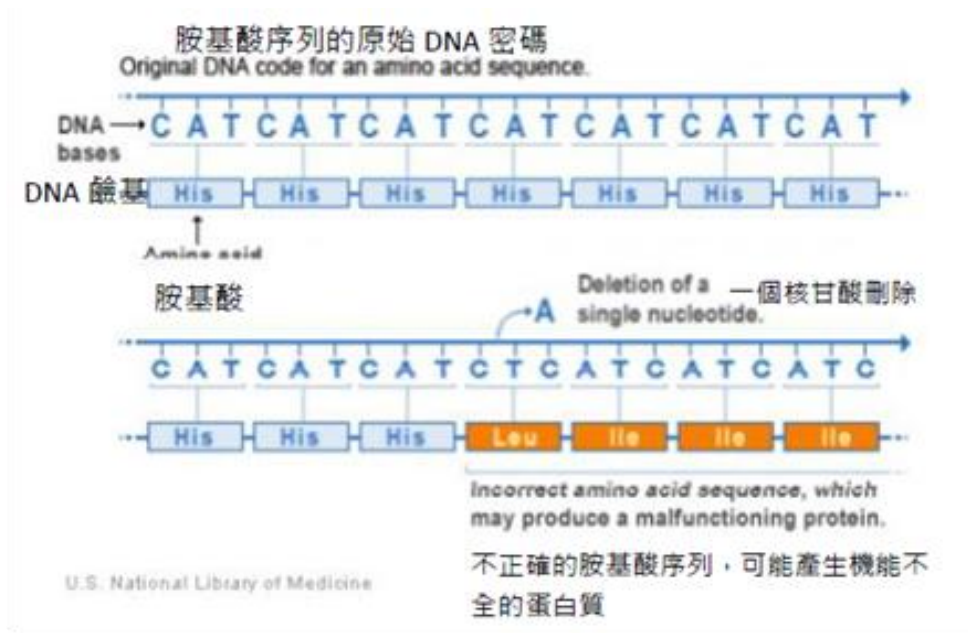


图 22. 移码突变。在此情况下，删除单一核苷酸会改变密码子读取序列，导致产生与原本不同的蛋白质。

zh-TW	zh-CN
氨基酸序列的原始 DNA 密碼	氨基酸序列的原始 DNA 密碼
DNA 碱基	DNA 碱基
氨基酸	氨基酸
一個核苷酸删除	一个核苷酸删除
不正确的氨基酸序列，可能產生機能不全的蛋白質	不正确的氨基酸序列，可能产生机能不全的蛋白质

- 插入 (Insertions) 是向 DNA 添加一个或多个核苷酸，因而改变了 DNA 的序列，会明显改变蛋白质的结构与功能。
- 缺失 (Deletions) 是从 DNA 中移除一个或多个核苷酸，也会使 DNA 序列跟着改变，并且改变蛋白质的结构与功能。小规模地插入或缺失可能添加或移除基因中一个或少数碱基对；反之，大规模的插入或缺失可能添加或移除整个基因或相邻好几个基因（图 22）。

外源遗传物质（绝大多数是 DNA，但也有 RNA）可以用人工方式植入细胞里，此过程名为转染 (transfection)。如果 DNA 非永久结合到细胞的基因体，则转染可以是短暂，不过外源基因仍然可以在有限时间内（24-96 小时）表达。如果外源 DNA 确实插入到细胞的基因体内，则可被认为是稳定的转染。转染技术是非常有用且常用的研究技术。

染色体异常

因染色体结构改变而造成的基因异常，会影响许多基因并导致蛋白质的结构与功能错误，进而引起生长、发育及功能上的缺陷。这样的改变可以发生在任何时间：可以在生殖细胞形成的过程中、早期胚胎发育过程、或在出生后。染色体异常可因染色体 DNA 缺失、多余或结构不规则而造成。DNA 片段可以在同一条染色体重新排列，或者是在两条或多条染色体之间转移。染色体结构的大小及位置之改变，可能会导致显著的医学上的问题，也可能对个体的健康没有任何影响。常见的染色体结构重组 (chromosome structural rearrangements) 包括：

- 染色体易位 (Translocations) - 一条染色体的一个片段从染色体中断裂并结合到另一条染色体上。如果基因物质在过程中没有损失或多余，染色体异位是平衡；反之，则失去平衡。
- 缺失 (Deletions) - 染色体断裂而导致基因物质遗失。
- 重复 (Duplications) - 指染色体上某一段重复出现，导致额外的基因物质。
- 倒转 (Inversions) - 染色体的一个片段断裂，转 180° 后再重新接合回去，结果使该片段的基因顺序颠倒；遗传物质可能会也可能不会遗失。

基因 (遗传) 倾向 (GENETIC PREDISPOSITION)

遗传倾向是由于遗传到一个或多个基因突变，而使得个体有更高的基因可能性或感受性比较容易产生某种疾病。这些基因突变有助于促进，但并不会直接引起某种疾病的产生。因此，了解具有遗传倾向的人并不一定都会发展成具有该倾向的疾病是很重要的。尽管基因可以是预测某些疾病的可靠因子，但是个人所选择的生活型态、环境、或其他未知的基因也是重要，或许是更重要的疾病促成因子。基本上，因为遗传到某基因而具有某种疾病倾向的个体，并不一定都会表达该遗传基因而发展成疾病。

一个与通过基因检测来评估遗传倾向真正有关的顾虑是会被当作与其他人不同 (或歧视) 的评估工具。健康保险公司、人寿保险公司，甚至是雇主可能要求基因检测，并且故意以因为具有较高罹患疾病风险基因为由而拒绝。像美国就已签署了法律禁止基于基因因素的区别或歧视，不过就像造成区别或歧视的其他形式一样，仍有违法或钻法律漏洞的可能。

基础遗传学于免疫学上的应用

免疫球蛋白的基因结构

免疫球蛋白是令人惊讶、多变化多端的一群生物分子。当想到环境中以数百万个形状不同的抗原，而免疫球蛋白却有能够提供足够的不同结合位置来辨别它们时，我们对大自然与演化机制的复杂性会真正感到惊叹。有人认为，我们制造的不同形式的免疫球蛋白种类，比身体所有其他蛋白质的种类加在一起的总数还多。我们事实上制造了比自身基因体内所有基因还要多的不同类型的免疫球蛋白！这么丰富的多样性如何实现呢？抗体形成的众多理论比比皆是，在此章节中，我们会先更加详细的回顾免疫球蛋白分子，之后尝试提供有关基础免疫球蛋白基因学的简要说明。

在之前的“免疫球蛋白”章节中，我们介绍了基本的四链“Y”型免疫球蛋白分子。两条较大的重（H）链（大约是较小轻（L）链的两倍）决定免疫球蛋白的类别或同种异体型（例如 IgG、IgM、IgA、IgE 或 IgD）。任一型轻链（ κ 或 λ 轻链）可与任一型重链结合，但在单个免疫球蛋白分子内，所有的轻链和所有的重链必为同一型。此四条链之间由很强的双硫键连接在一起，形成双侧对称的结构（图 11）。IgA，尤其是 IgM，结构是由多个免疫球蛋白分子所形成的聚合形式（IgM 形成五单位结构的五聚体（pentamer），由中心的“J”链连结在一起（见图 12））。

重链及轻链都是由折叠的球状型区（domains）构成，每一区（domain）长度约为 100-110 个氨基酸，且包含一个链内双硫键（见图 11）。轻链一般有 2 个区，而重链则有 4 或 5 个区。这些区通常由短的、未折叠而展开的链分开。

将不同的免疫球蛋白进行比较时，能发现重链和轻链的化学结构序列有很大的差异。此多样性最显著的位置是在免疫球蛋白的 Fab 区，位于 Y 型结构的尖端（也被称为 N 端区）。因此，此区被称为变异区（variable region），视此区是在重链还是在轻链，而分别简写为 VH 或 VL。

两条链上的第二个区及之后的区，其氨基酸序列就较为恒定许多，并依区所在位置是在轻链或重链而命名为 CL 或 CH1、CH2、CH3 等。免疫球蛋白分子的生物性功能来自于恒定区（constant region），同一类型的免疫球蛋白具有相同的恒定区。恒定区也是免疫球蛋白分子的 Fc 所在的位置，Fc 可附着到免疫系统中具有 Fc 受体的各种细胞上。免疫球蛋白分子的抗原结合部位（antigen-binding site, Fab）由 VL 和 VH 区所组成，一般直接位于彼此的对面。每个基本的四链免疫球蛋白单位都包含 2 个分开但相同的抗原结合部位。

一个免疫球蛋白分子的抗原特异性是由它的 VL 和 VH 两个区结合起来的序列所决定，也因此，免疫球蛋白之间的 VL 和 VH 会有很大的不同。实际上，在每个 VL 和 VH 区内各有 3 个 9-12 个氨基酸长度的高度可变区 (hypervariable regions)。抗原结合主要涉及到这些高度可变区，因此，此区的序列是抗原特异性的主要决定因素。绝大多数的免疫球蛋白，可在 H 链的 CH1 和 CH2 区之间发现一个短的氨基酸片段。此片段允许 Y 型抗体分子两个 Fab 臂之间的灵活，被称作绞链区 (hinge region)，可使两个 Fab 臂张开或闭合以适应及容纳两个抗原的结合。绞链区可被酶，例如木瓜蛋白酶 (papain) 或胃蛋白酶 (pepsin) 等，切割分开，而产生截然不同的 Fab 和 Fc 免疫球蛋白片段 (图 23)。

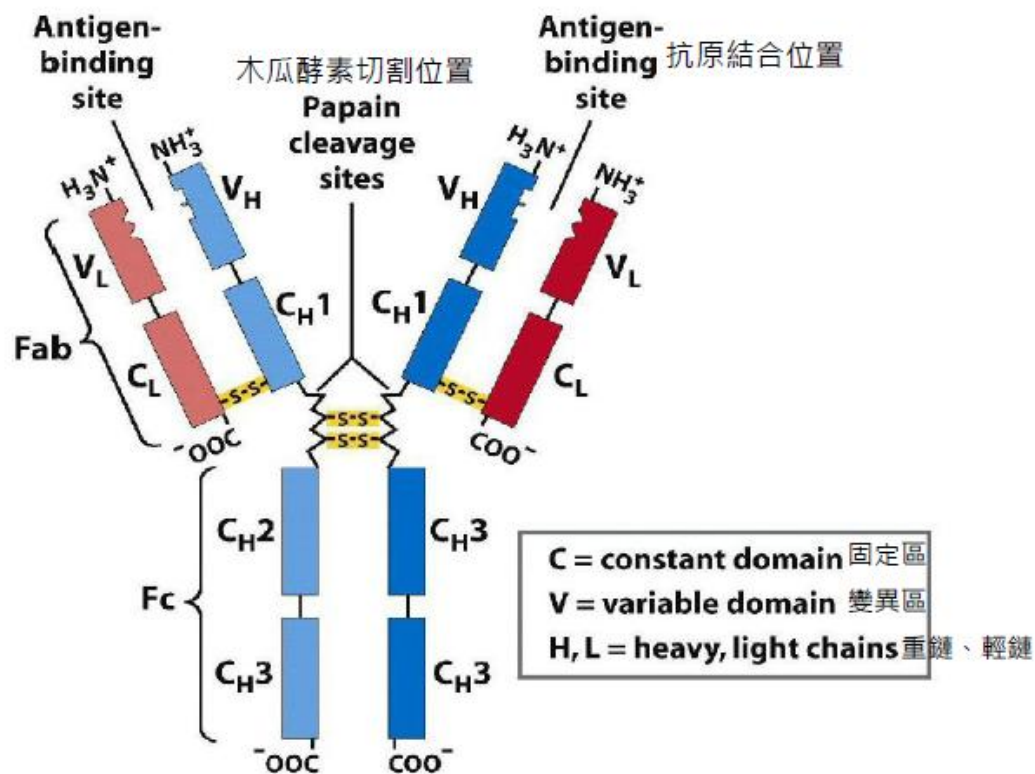


图 23. IgG 抗体分子示意图，基本四链结构与区 (domains)。[摘自 *Lehninger Principles of Biochemistry* 第 5 版, W.H. Freeman and Company, 2008]

zh-TW	zh-CN
木瓜酵素切割位置	木瓜酶切割位置
抗原結合位置	抗原结合位置
固定區	固定区
變異區	变异区
重鏈、輕鏈	重链、轻链

免疫球蛋白基因重组 (Immunoglobulin Gene Recombination)

免疫球蛋白基因在 B 细胞中经由 DNA 重组所形成。为了让免疫系统产生无限多种具有特异性的免疫球蛋白，以便与环境可能遇到的任何抗原战斗，B 细胞的基因设备必须能生产数量非常庞大的变异区序列。至于恒定区的序列，通常在同一类型的免疫球蛋白中的所有重链或轻链都是相同的。因此，免疫球蛋白是由种类相对较少的恒定区与几乎无限多种各式各样的变异区序列互相搭配组合而成。

轻链的合成

从未成熟的 B 细胞分化成可以制造抗体的浆细胞过程中，**kappa** 轻链的 V 段基因及 C 段基因之间是由一段相当短的 DNA 连接，名为连接段 (joining (J) segment) (不要与 IgM 的 J 链混淆)。在染色体重组中，此连接段自身先与 V 段基因连接，之后再和 C 段基因连接 (图 24)。这种重组是在过程复杂的转位作用 (transposition) 中进行。因此，轻链基因重新组合 V 和 J 段基因而形成 VJ 区 (VL domain)。在转位作用后，整个基因序列 (V 基因和 J 基因，和一个 C 基因) 在细胞的细胞核中被转录成一个大的初级 RNA 转录产物。接下来进行修饰或将不必要的 DNA 片段剪接，所产生的信使 RNA 则被携出细胞核外并由核糖体转译成一个完整的轻链。随后轻链再与重链连接形成免疫球蛋白，由细胞分泌。

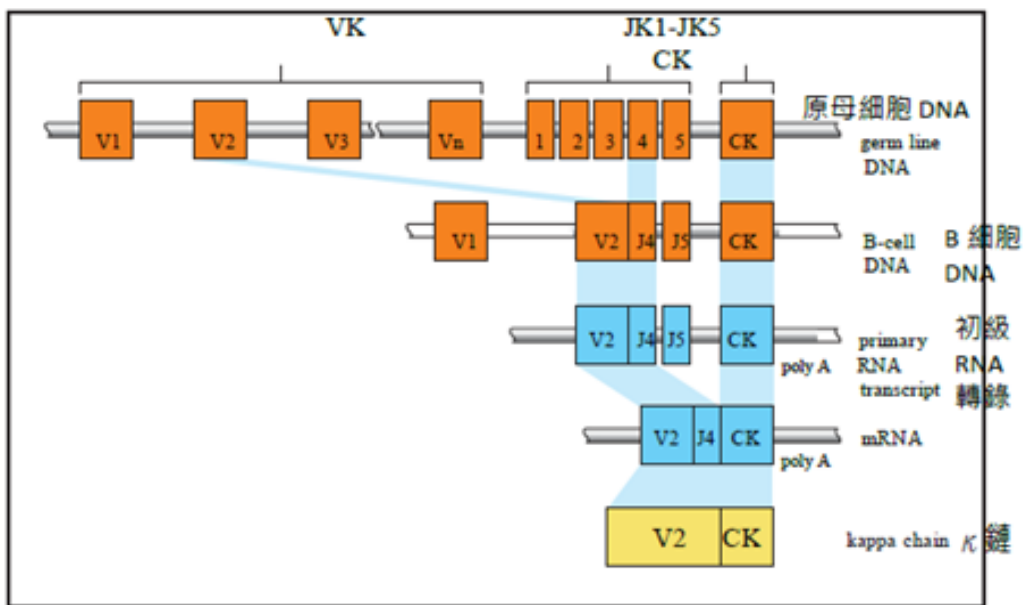


图 24. 人类 kappa 链的产生。[摘自免疫学 (Immunology) 第六版, Roitt, I., et al., 2001]

zh-TW	zh-CN
原母細胞 DNA	原母细胞 DNA
B 細胞	B 细胞

初級 RNA 轉錄	初级 RNA 转录
K 鏈	K 链

Lambda 轻链的合成和 kappa 轻链的合成相似，唯一不同的是，在 lambda 轻链中有 7 个 C 基因序列，每个 C 基因序列都拥有相对应的 J 段。Lambda 轻链的 V 段会先和其中的一个 J 段结合，之后再与相对应的 C 段结合（图 25）。

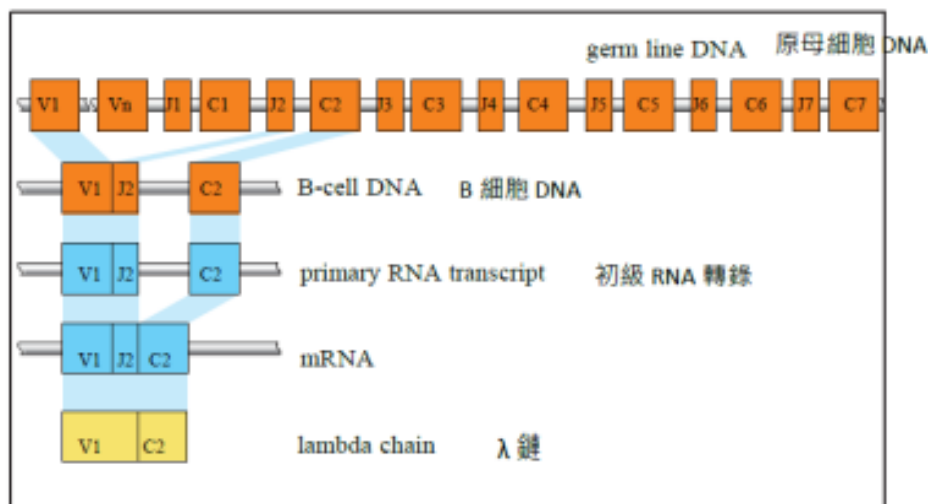


图 25. 人类 λ 链的产生. [摘自免疫学 (Immunology) 第六版, Roitt, I., et al., 2001]

zh-TW	zh-CN
原母細胞 DNA	原母细胞 DNA
B 細胞 DNA	B 细胞 DNA
初級 RNA 轉錄	初级 RNA 转录
λ 鏈	λ 链

重链的合成

重链的变异区也是由 V 和 J 段基因衍生而来。然而，和轻链相比，它多了第 3 种基因片段，被称为多样 (diversity) 段 (DH segment)，也作为形成 VH 区的基因（图 26）。目前还不清楚在人类 14 号染色体的 JH 和 VH 段间，有多少数目的 DH 序列在其中。DH 段的参与可进一步增加重链的多样性。因此，B 细胞必须完成 2 次 DNA 重组或转位作用事件。它必须先将一个 DH 和一个 JH 段组合，之后再将此组合片段与一个 VH 段结合，这被称为 VDJ 连接 (VDJ joining)。可能会有一些不精确的 VJ 和 VDJ 连接过程，以致于二片段之间的连接点可能略有差异。而这也导致处于这些片段连

接处的 DNA 编码序列也会有差异，使得免疫球蛋白变异区的多样性更为广泛。此情形可以发生在轻链 VJ 序列和重链 VDJ 序列的合成。接着，一个重链的 VDJ 基因序列与一个特定的 CH 基因段结合，并决定免疫球蛋白的类型（IgM、IgG 等）。其余完成重链合成的过程与轻链合成相似。

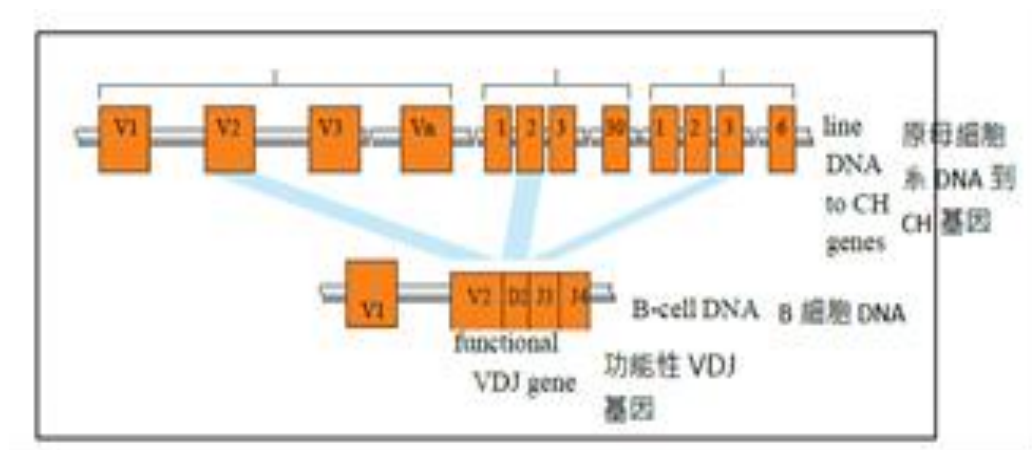


图 26. 人类的重链 VDJ 重组。[摘自免疫学 (*Immunology*) 第六版, Roitt, I., et al., 2001]

zh-TW	zh-CN
原母細胞系 DNA 到 CH 基因	原母细胞系 DNA 到 CH 基因
B 細胞 DNA	B 细胞 DNA
功能性 VDJ 基因	功能性 VDJ 基因

体细胞超突变和类型转换重组 (Somatic Hypermutation and Class Switch Recombination)

免疫球蛋白的重链及轻链基因经抗原刺激后，可经历结构改变（体细胞高频变异 (somatic hypermutation)）。显然变异区的 DNA 编码特别容易产生突变。在一个 B 细胞的有生之年都可以发生这样的免疫球蛋白基因突变，如此可进一步增加由 B 细胞所产生的抗体多样性。体细胞超变异发生在淋巴结的生发中心 (germinal centers)，而且会产生较高亲和力 (higher-affinity) 抗体的细胞会被选择可继续存活下来。

类型转换重组 (Class switch recombination, CSR)，为已制造具有单一特异性免疫球蛋白的一个 B 细胞可以从一个类型转换成另一个类型，例如从 IgM 类型转换成 IgG 类型。此类型转换的机制涉及 DNA 层级的重组。这相当复杂的过程主

要受抗原及辅助 T 细胞的影响，并涉及 VDJ 段转位到另一个 C 段基因。类型转换的机制不可逆（细胞无法再转换到之前的类型），并提供了免疫反应的机动性。

华氏巨球蛋白血症的病理生理学 PATHOPHYSIOLOGY OF Waldenstrom's MACROGLOBULINEMIA

WM 中的重链 VDJ 基因序列

Heavy Chain VDJ Gene Sequences in WM

WM 是一种 B 细胞癌症，特征是同时存在着各种细胞型态为：包括 B 细胞、淋巴浆细胞 (lymphoplasmacytic cells) 和浆细胞。这种多型性 (pleomorphism) (或假设是各种不同的细胞形式) 指出了肿瘤细胞族群本身存在着某种不同程度的分化。由于 WM 是 B 细胞恶性肿瘤，我们可以通过免疫球蛋白重链变异段 (Variable)、多样段 (Diversity) 及连接段 (Joining) (VDJ) 基因重组的序列来辨别出癌细胞。

人类的变异区基因有 6 个 VH 家族。正常人中，VH3 (55%) 和 VH4 (26%) 是最常见的 B 细胞重链变异段。表达 VH3 的 B 细胞似乎是发展成 WM 的目标细胞。

WM 中的体细胞超突变

Somatic hypermutation in WM

人们已经注意到，大多数 WM 细胞的 WM IgM VDJ 基因序列表达大量体细胞超突变的证据，显示 WM 细胞确实是经由抗原刺激的 B 细胞所衍生而来。然而，进一步的研究发现，这样的体细胞超突变并非典型的抗原驱动选择 (antigen-driven selection)，而且有些 WM 患者并没有 IgM 的 VDJ 基因序列体细胞超突变的证据。正常的体细胞超突变最常发生的位置是在次级淋巴器官的生发中心，这表示 WM 细胞可能是由绕道生发中心 (bypass the germinal center) 而来的记忆 B 细胞衍生而来。

WM 的类型转换重组

Class Switch Recombination in WM

WM 细胞通常无法进行类型转换重组 (class switch recombination, CSR)。接触生物分子，如 CD40L 和 IL-4，会诱发正常 B 细胞进行类型转换重组 (CSR)，但却对 WM 的 B 细胞无任何影响。没有能力执行改变免疫球蛋白类型所需的转换作用，可能表示基因上的“转换”区有缺陷。因此 WM 细胞被认为只有“预转换” (pre-switch)。不过，这种说法仍有争议，有些研究指出在某些情况下，WM 或 LPL 细胞仍可以进行类型转换重组 (CSR)。

WM 与免疫球蛋白基因重组间的关联 Relevance of Immunoglobulin Gene Recombination to WM

如此看来，从基因研究的最新证据显示，WM 可能主要是由表达 VH3 的 B 细胞子群 IgM 阳性记忆细胞 (IgM-positive memory cell) 衍生而来。表达 VH3 的 B 细胞子群可能在缺乏抗原驱动选择情况下经历体细胞超突变，绕道生发中心，且可能因为有基因“缺陷”而无法进行类型转换重组 (class switch recombination, CSR)，结果导致一直持续的制造 IgM。如前所述，这些有关 WM 细胞的起源以及类型转换重组 (CSR) 的主张，在现今免疫学中仍不断受到挑战。

基因研究所用工具

本节简要介绍研究学者用于基因学领域的一些现代工具。其中有几种以前非常昂贵的测试方法，现在使用起来已经变得较为简单而且较为便宜，并且开始应用于临床实验室许多疾病的例行诊断及监测。事实上，这些工具有助于发展更多针对导致疾病（例如癌症）的特定基因成分、表观基因修饰，以及蛋白质路径的靶向治疗。

免疫分型（Immunophenotyping），是根据细胞的抗原或表面标志物的种类来辨别细胞（例如 WM 细胞和 CD20 表面标志物）。这些表面标志物通常是参与细胞传递、黏附或代谢的功能性膜蛋白。它们可以通过与经标签的特异性抗体结合而在样品中被辨别出来。与它们结合的特异性抗体经染色或其他物质标签后，就可以在显微镜或其他特殊仪器下被检测到。免疫分型可在组织切片（新鲜或经固定的）和细胞悬浮液中进行，对白血病及淋巴瘤的诊断非常有用。

- 免疫组织化学染色法 (Immunohistochemistry) - 在组织切片中的细胞表面抗原，可通过与已被酶附着之抗体间的专一性结合而被辨别。附着在抗体上所用的酶通常为辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase) 或碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase)。当组织接触特殊的受质时，这些与表面抗原结合的酶标志物抗体将会沉淀，并使受质改变颜色。以上反应所得的颜色变化可用显微镜来检测。
- 流式细胞仪 (Flow cytometry) - 细胞表面抗原可通过荧光染料 (fluorescent dyes) 标志物的抗体来辨别。经抗体标志物的细胞悬浮在流动的液体中。当此流动的液体通过名为流式细胞仪的仪器（它是一个以电子激光为基础的检测工具，可每秒分析数千个细胞），就可根据细胞的大小、型态及细胞所表达荧光标示的表面标志物种类来分类。

全基因组测序让研究人员可以将生物体的整个 DNA 序列进行译码 - 其实就是可以“读出”DNA 的“蓝图”。以人类个体来说，这包含了约 30 亿的 DNA 核苷酸。从细胞中提取出 DNA，经由强大的计算机将其拼凑在一起并分析其基因序列。测序整个基因组可以提供线索找出某特定基因，包含致癌基因、所在位置。分析结果还可以使研究人员了解基因是如何一起运作，以引导细胞甚至是整个生物体的生长、发育与维持。由于全基因组测序需要强大的计算能力，因此价格较高，尽管现今成本已逐渐下降但仍未广泛应用。

相反，外显子组测序 (Exome sequencing) 使研究人员可以萃取及分析细胞中只含有蛋白质编码的 DNA。外显子组约占细胞中 DNA 的 1-2%。因此，相对于全基因组测序，外显子组测序是比较便宜及更有效率的替代方案。

聚合酶连锁反应 (Polymerase chain reaction, PCR) 是用来复制及扩增某精确 DNA 片

段的技术。PCR 是利用一种名为 DNA 聚合酶的酶，来合成与原始目标 DNA 互补的新 DNA 链。利用 PCR 技术可以将一个非常少量样本中的某一特定 DNA 序列放大到 10 亿倍来分析。类似的方法也可用于放大 RNA。PCR 在白血病及淋巴瘤的研究和诊断上非常有用，也广泛应用于其他生物科技、医学和基因学上，包含法医、亲子鉴定及传染病检测。

微阵列（芯片）(Microarray) 利用数百个已知的 DNA 序列或蛋白质分子，以规则的方式附着在支撑材料（例如玻璃或塑料的载玻片）上。样品中的 DNA 或蛋白质以荧光染料标志，然后放置在微阵列载玻片（芯片）上。任何在样品中的 DNA 或蛋白质，将会结合到载玻片上与其互补的点。之后，研究人员便利用特殊扫描器来测量每个点的荧光强度。如果一个特定基因或蛋白质在样品中表达非常活跃，就会产生一个明亮的荧光区域。若基因或蛋白质表达较不活跃，会产生较微弱的点；而不反应或缺少基因或蛋白质，则没有荧光产生。将肿瘤细胞中基因或蛋白质表达的图样与正常细胞的相比较，可为研究人员提供某特定癌症重要的、需进一步研究的基因或蛋白质等相关信息。

后记

免疫科学持续带给我们惊叹和神秘。新的发现让现存无数的免疫系统疾病有了更好的治疗方式。更新及更令人兴奋的发现几乎以每天的速度被提出，此外，更新及更安全的治疗方法必将持续发展，以帮助免疫系统疾病的患者。

对细胞因子化学信号的持续研究和发现，以及提升对免疫系统本身操控的可能性，使非常精准的医疗变为可能。令人眼花缭乱的分子基因学进展、WM 患者 MYD88 L265P 突变的盛行率令人惊艳的发现、以及先进研究工具和技术的例行使用，只会使治疗更专业化，依据患者自身的基因蓝图或特性提供个人化的治疗。

著名的学术期刊 Science (科学) 认为肿瘤免疫治疗学是 2013 年的年度科学性突破。这导向使用新的药物来启动免疫系统，以及使用改良的免疫细胞来治疗癌症，包括淋巴细胞和浆细胞恶性肿瘤。这项研究发现，免疫系统可以识别和消除癌症。使用这些方法的临床试验显示了长期安全控制疾病的潜力，并有可能成为治愈性治疗。

最近，基因组编辑（也被称为基因编辑）取得突破，这是一组能够改变生物体 DNA 的技术。这些技术允许在基因组的特定位置添加、移除或改变遗传物质。最近的一种名为 CRISPR 相关蛋白 9 (CRISPR-Cas9)，或称常间回文重复序列丛集蛋白系统 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats)，且 CRISPR 相关蛋白 9 是一种快速、廉价、准确和高效的基因组编辑方法，令人颇感兴趣。

CRISPR-Cas9 改编自细菌的天然基因组编辑系统。细菌捕获入侵病毒的 DNA 片段，用以创造名为 CRISPR 阵列的 DNA 片段。CRISPR 阵列允许细菌“记住”病毒（或密切相关者）。如果病毒再次攻击，细菌从 CRISPR 阵列产生 RNA 片段靶向病毒 DNA。接着细菌利用 Cas9 或类似的酶切割病毒 DNA，使病毒失去能力。

CRISPR-Cas 9 系统与在实验室中的运作原理类似。研究人员创造了一小块 RNA，并附有简短的“指南”序列，该序列与基因组中特定的 DNA 靶序列相结合。此 RNA 也与 Cas9 酶结合。和细菌一样，修饰过的 RNA 被用来识别 DNA 序列，而 Cas9 酶在目标位置切割 DNA。一旦 DNA 被切割，研究人员就会使用细胞自身的 DNA 修复机制来添加或删除一些遗传物质，或者用定制的 DNA 序列替换现有的片段来改变 DNA。

基因组编辑正在包括单基因疾病在内的各种疾病研究中进行探索，如囊性纤维化、血友病和镰状细胞疾病。它还有望用于治疗 and 预防或更复杂的疾病，如癌症、心脏病、精神疾病和人体免疫缺陷病毒 (HIV) 感染。

<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/genomeediting> (存取 accessed 1/7/18)

我希望有兴趣的读者看完这本有关 WM 的基础免疫学扩大回顾后，重新燃起希望。我也希望这本册子也许能鼓舞许多 WM 患者及其照顾者，继续寻求对免疫系统奇观及复杂性更进一步的认识与了解。请支持对这迷人而又神秘的复杂性疾病的研究。已经看到治愈

的曙光，治愈即将来临！

致谢

我要感谢国际华氏巨球蛋白血症基金会（International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation, IWMF），特别是前 IWMF 会长 Ben Rude 和 Judith May、现任会长 Carl Harrington、致力奉献的前任及现任 IWMF 理事会，以及所有在这充满活力的 WM 社群中出色的志工们，给予了帮助我 WM 朋友们的机会，期望我们在迈向治愈的旅程中继续成长茁壮。

这本小册或任何我参与过的 IWMF 小册，若没有 Sue Herms、Alice Riginos 和 Linda Nelson 这些朋友及志愿者，以及 Kyle 和 Ansell 两位医师必要的且令人感激不尽，以及迫切需要的编辑协助，我不可能会完成。谢谢大家！感谢大家！

我也非常感谢我过去及未来的老师们。

我的家庭是我的精神支柱，感谢他们的包容与爱。

盖舍伍德 (Guy Sherwood) 医师
2014 年春天
2018 年冬天

术语解释汇编

获得性免疫 (Acquired immunity) (又称适应性免疫, adaptive immunity): 由主动或被动免疫所产生的免疫力。涉及白细胞的激活以及抗体的产生。

急性期反应物 (Acute phase reactants, APRs): 在急性炎症反应时会上升 / 下降的各种蛋白质。急性期反应物的例子包括 C 反应蛋白 (C-reactive protein)、C3 补体蛋白 (C3 complement protein)、纤维蛋白原 (fibrinogen)、血红素结合球蛋白 (haptoglobin) 以及运铁蛋白 (transferrin)。

亲和力 (Affinity): 用来衡量一个抗原与其抗体结合的力量或强度。

凝集反应 (Agglutination): 通过抗体将抗原凝集在一起。凝集反应可应用于红细胞、细菌和经抗原覆盖的惰性粒子。

对偶基因 (Alleles): 位于一对同源染色体上同一个基因的不同型态, 会产生不同影响。

过敏原 (Allergen): 可诱发 IgE 形成来产生过敏反应的一种抗原。

氨基酸 (Amino acids): 为蛋白质的基本结构, 由碳、氮、氢及氧所组成, 可以形成名为多肽的长链, 是蛋白质的结构单位。

血管新生 (Angiogenesis): 新血管的形成。肿瘤血管新生, 即肿瘤细胞本身会释放一可溶性化学物质促使新血管的生成以供应肿瘤细胞养分, 已日益成为生物癌症疗法的重要标靶。

抗体 (Antibodies, Abs): 也称作免疫球蛋白。任何由 B 细胞所产生具有抗原专一性的结构上相关的分子; 可依结构及生物活性区分成五个基本类别或同种型 (IgG、IgM、IgA、IgE、IgD)。

抗原 (Antigen): 任一外来分子, 可与已存在抗体及 T 细胞和 B 细胞上的特异性受体反应; 广义来说, 也可用来描述用于疫苗接种的物质。

抗原-抗体复合物 (Antigen-antibody complexes): 由抗体与抗原结合所形成的复合物; 此类复合物绝大多数是无害的, 但有些可能会引起免疫系统的激活或刺激炎症反应而造成组织损伤。

抗体依赖性细胞媒介毒杀作用 (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC): 指被抗体包围的标靶细胞, 可被具有 Fc 受体的专业杀手

细胞（及其他作用细胞，例如巨噬细胞）所破坏的现象。这些 Fc 受体使作用细胞能与靶上所覆盖的抗体结合进而将经抗体覆盖的靶破坏。

抗原呈递细胞 (Antigen-processing cells): 为一种特化的细胞，携带细胞表面 II 型 MHC 抗原，参与处理与呈现抗原予辅助性 T 细胞。

细胞凋亡 (Apoptosis): 是细胞程序性死亡的过程。

自体抗体 (Autoantibody): 直接对抗自体抗原的抗体，即对抗自身的正常组织成分。IgM 抗体引起的周围神经病变被认为是一种自体抗体。

自泌作用 (Autocrine action): 指细胞所分泌细胞因子可作用在分泌该细胞因子的细胞本身上。

自体免疫溶血性贫血 (Autoimmune hemolytic anemia): 因自体抗体而使红细胞溶解或破坏，可见于某些疾病如淋巴瘤、使用某些药物后，以及一些无法解释的原因。冷凝集素症为见于某些 WM 患者的自体免疫溶血性贫血。

总亲和力 (Avidity): 许多亲和力的总和，例如当抗体结合到抗原上的多个区域。

嗜碱性粒细胞 (Basophils): 经特定碱性染料染色而呈现蓝色的白细胞。当受到刺激时（通常在过敏反应时），它们会参与组胺 (histamine) 及血清素 (serotonin) 的释放。

双官能 (Bifunctional): 就抗体而言，这是指其具有两种功能（例如，抗体的 Fab 末端会结合到抗原，而抗体的 Fc 末端则激活免疫系统细胞或补体系统）。

B (骨髓衍生) 细胞/B-淋巴细胞 (B- (bone marrow-derived) cells/B-lymphocytes B): 由造血干细胞在骨髓生成的白细胞，为最终分化为形成抗体的浆细胞的祖细胞。B 细胞表面会携带抗体及 II 型 MHC 抗原。WM 即为一种 B 细胞癌症。

骨髓 (Bone marrow): 充满骨头的中空中央腔室的海绵组织，也是血细胞生成的地方。青春期后，位于脊椎、肋骨、胸骨、骨盆、肩膀以及头颅的骨髓，最活跃的血球细胞形成所在位置。成人中，手、脚、腿及手臂的骨头都充满了脂肪细胞而不是活跃的红骨髓。

CAR-T 细胞疗法: 一种癌症免疫疗法，它通过使用 T 细胞（或战斗细胞）来与您的免疫系统协同工作。CAR-T 细胞疗法是通过在 T 细胞上添加新的受体（或

钩子) 来定制。这种受体被称为嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor), 或 CAR。您身体的 T 细胞加上新的 CAR 现在被称为 CAR-T 细胞。然后, 新的 CAR-T 细胞在体内工作, 找到在特殊细胞上与之匹配的抗原来攻击恶性细胞。因为大多数 CAR-T 细胞疗法使用自身的细胞来制造抗癌细胞, 所以每一种治疗都是客制化并有其独特的副作用。

分化抗原群标志物 (CD (cluster of differentiation) markers): 白血球或血小板上的细胞表面分子, 可被单株抗体辨认 (例如 CD20 和 rituximab), 可用来区分细胞群。

CD4 (分化抗原群 4): 辅助性 T 细胞及其他白细胞细胞的细胞表面受体蛋白。在抗原的作用下, CD4 会诱发 T 细胞增生, 并使 B 细胞产生抗体。CD4 也作为 AIDS 病毒的受体。

CD4 细胞/辅助性 T 细胞/Th 细胞 (CD4/T-helper/Th cells): T 细胞的功能性亚型, 表面呈现的 CD4 标志物有助于 B 细胞制造抗体。CD4 细胞也可促进毒杀性 T 细胞 (Tc) 的产生, 可与 II 型 MHC 分子联合来辨别抗原。

CD8 (分化抗原群 8): 细胞表面受体蛋白, 为辨别具抑制及细胞毒杀活性的 T 细胞标志物; 可与抗原呈递细胞上的 I 型 MHC 抗原结合。

CD8 细胞/毒杀性 T 细胞/Tc 细胞 (CD8/T-cytotoxic/Tc cells): 为 T 细胞的功能性亚型, 细胞表面表达 CD8 标志物。恶性或受病毒感染的细胞可通过质膜上的 I 型 MHC 分子呈现抗原片段给 CD8 细胞, 使 CD8 细胞可杀死是类细胞。

Cd34 (分化抗原群 34): 为造血干细胞的细胞表面受体标志物; 可用于辨别在流式细胞仪中以及分离出来的造血干细胞。

着丝粒 (Centromere): 为连接染色体双臂的中央紧缩点。着丝粒在细胞分裂时的 DNA 复制过程扮演重要的角色。

趋化因子 (Chemokines): 由特殊免疫细胞产生的细胞因子, 具有激活和促进目标细胞迁移或吸引目标细胞沿着该趋化分子浓度梯度方向移动。

染色体 (Chromosomes): 为细胞核内的浓缩杆状结构, 内含基因。

I 型主要组织相容性复合物分子 (Class I major histocompatibility complex molecules (class I MHC)): 几乎所有细胞的表面都会呈现此蛋白, 用来将抗原物质呈现给 CD8 毒杀性 T 细胞。因此, I 型 MHCs 对于免疫系统在

辨别自身细胞中扮演重要角色，并可识别被病毒感染或恶性的细胞。

II 型主要组织相容性复合物分子 (Class II major histocompatibility complex molecules (class II MHC)): 表达在 B 细胞、巨噬细胞、树突细胞及其他辅助性的免疫系统细胞。II 型 MHCs 的特征在于具有刺激淋巴细胞的能力。

类型转换重组 (Class switch recombination (CSR)): 使 B 细胞或其后代细胞免疫球蛋白重链的恒定 (C) 基因与重组后的可变 (V) 基因连结，产生不同类型但专一性相同的免疫球蛋白的过程。此过程为不可逆 (可由 IgM 经重组后转变为 IgG，但无法再转变回去)。

密码子 (Codons): 基本的三单位核苷酸结构，为一个特定氨基酸的编码。

冷凝集素症 (Cold agglutinin disease): 是自体免疫性溶血性贫血，由 IgM 自体抗体在温度较低的皮肤及皮下组织微血管，与红细胞结合，导致红细胞的破坏 (溶血 hemolysis)。

集落刺激因子 (Colony-stimulating factors (CSFs)): 控制造血干细胞分化的一群细胞因子。

补体依赖性细胞毒杀作用 (Complement-dependent cytotoxicity (CDC)): 其作用机制为抗原抗体复合体 (antigen-antibody complexes) 形成后引发一连续补体蛋白激活反应，进而破坏细胞。

补体蛋白 (Complement proteins): 为一群血清蛋白，参与炎症反应的控制、吞噬细胞的激活，以及攻击质膜导致细胞溶解。此系统可通过与免疫系统的抗体相互作用而被激活。

恒定区 (Constant region): 为抗体重链和轻链的终端部分，在同一种抗体类型中不会有所变异，可附着到人体免疫系统的作用细胞及补体蛋白。

CRISPR-Cas9: 一种独特的技术，通过删除、添加或改变 DNA 序列片段，使遗传学家和医学研究人员能够编辑基因组的一部分。

冷凝球蛋白血症 (Cryoglobulinemia): 血清中含冷凝球蛋白 (cryoglobulins) 的临床疾病；经常与抗原-抗体免疫复合物沉积在肾脏及其他相关组织。主要可被分成 3 型：I 型 (单株免疫球蛋白)；II 型 (混合型，单株与多株都有) 最早在 WM 中被注意到，也可在自体免疫疾病中看到；III 型 (混合多株免疫球蛋白) 可在自体免疫疾病、感染及其他疾病中发现。

冷凝球蛋白 (Cryoglobulins): 异常的抗体蛋白，在实验室将血清冷却到低于 32 摄氏度时，此蛋白变为不溶性并形成沉淀物。而在正常体温 37 摄氏度时，此冷凝球蛋白可溶。因此直到做测试之前，从患者取出含冷凝球蛋白的血清样本，必须维持温暖。

冷冻沉淀免疫复合体 (Cryoprecipitable immunocomplex): 当接触低于正常体温 37 摄氏度时，会形成沉淀物的抗体-冷凝集蛋白免疫复合体。临床表现包括关节疼痛、红色出血性疹子 (red non-blanching rashes)、不耐受寒 (尤其是四肢，例如手指、脚趾和鼻子) 及其他症状。

细胞因子 (Cytokines): 这是一个通用术语，用来指由一个细胞群在免疫反应产生时所释放的非抗体蛋白，作为细胞内促进者。

树突细胞 (Dendritic cells): 一组存在于组织的免疫细胞，可捕捉抗原并迁移到淋巴结和脾脏，它们在此特别活跃积极将处理过的抗原呈递给 T 细胞。

脱氧核糖核酸 (DNA (deoxyribonucleic acid)): 含有遗传物质的分子，存在于人类及几乎所有有生命的有机体中。

区 (Domain): 抗体分子的紧密区段，由大约 100-110 个氨基酸环绕在一个双硫键所组成，并由 DNA 的一个独特片段所编码。

作用细胞 (Effector cells): 指那些导致抗原破坏或中和作用最终效应的淋巴细胞或吞噬细胞。

作用功能 (Effector functions): 在免疫系统里，此词语是指激活的免疫系统细胞作用所产生的最终结果，包含补体蛋白的固定和吞噬作用。

嗜酸性粒细胞 (Eosinophils): 受到特定酸性染料染色而呈现红色的白细胞。它们参与对抗寄生虫的反应及一些涉及 IgE 抗体的过敏反应。

表观基因组 (Epigenome): 由经过化合物修饰或标志物的基因组构成，告诉基因要做什么，在哪里做以及什么时候做。这些不属于 DNA 本身的修饰作用，可以在细胞分裂时从一细胞传到另一细胞，也可从一代传到下一代。

红细胞 (Erythrocytes (red blood cells)): 这些细胞含有可与氧结合的血红蛋白，当它经过肺部时可与氧结合，携带氧气，然后释放到身体的组织中。健康的人体中，红细胞占血液总体积不到一半。

红细胞生成素 (Erythropoietin, EPO): 一种激素, 主要由肾脏所产生, 为红细胞正常生产所必须。当血液中的氧气浓度降低 (如贫血) 时, 会释放到血液中, 红细胞生成素 (EPO) 与红细胞祖细胞上的 EPO 受体相互作用, 以增加红细胞的生成。Epoetin alfa (Epogen, Procrit) 及 darbepoetin alfa (Aranesp) 为由实验室合成的 EPO, 可用于治疗贫血。

Fab: 抗体分子的一部分, 具有抗原结合部位, 为一条轻链与部分重链所形成。

Fc: 抗体分子的一部分, 具有作用细胞及补体结合部位, 由一部分重链所形成。

Fc 受体 (Fc receptors): 不同种类作用细胞上的表面分子, 可与抗体的 Fc 区结合。它们具有抗体类型专一性。

粒细胞集落刺激因子 (G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor)): 为一种细胞因子, 可刺激骨髓产生粒细胞及干细胞, 并促使其释放到血液中。

半衰期/抗体半衰期 (Half-life/antibody half-life): 衡量抗体分子形成后的平均存活时间。通常用来表示身体中某已知抗体的量降为已知量的一半 (50%) 所需的时间 - 每个抗体类型的半衰期都不同。

重链 (Heavy chains): 构成正常抗体分子中较大的那一条链。

血细胞生成 (Hematopoiesis): 血球细胞生成的过程。

造血干细胞 (Hematopoietic stem cells (HSCs)): 造血干细胞存在于骨髓, 是所有血液及免疫系统中功能性细胞的单一共同祖先。在成人的骨髓中, HSCs 只占不到所有骨髓细胞 0.01%, 并可形成更大群的中度分化的祖细胞 (progenitor cells)。这些祖细胞会更进一步经过好几个阶段的分裂增殖及分化, 而成为可执行特定任务的成熟细胞。这些干细胞也可以自我更新; 此种潜在的无限寿命及未来分裂增殖的潜力是**造血干细胞**最重要的定义属性。

铰链区 (Hinge region): 位于抗体重链上, 介于 Fc 和 Fab 区之间的部分, 此区允许分子内的弹性, 使得两个结合部位可以独立操作。

超变异区 (Hypervariable regions): 在抗体轻链和重链的变异区的一小段氨基酸序列, 此段氨基酸序列在不同的抗体分子之间表达高度的变异性, 并构成一个抗体分子的抗原结合部位。

免疫力 (Immunity): 产生免疫的状态; 通过疫苗接种、以前曾经感染, 或其他非免疫

因素所产生之免疫反应来保护我们以对抗感染性疾病。

免疫 (Immunization): 通过以下方式来诱发免疫力的生成: (1) 接触抗原而刺激免疫系统并产生抗体, 以提供保护来对抗疾病 (例如使用疫苗接种产生的主动免疫) 或 (2) 先前未产生免疫的个体, 通过给予致敏化的淋巴细胞或具有免疫者的血清, 而使之得到免疫力 (例如使用静脉注射 IgG 的被动免疫)。

免疫原 (Immunogen): 一种可诱发免疫反应的物质, 大多数情况会使用“抗原”一词代替 (但非每次)。

免疫球蛋白 (Immunoglobulins (Igs)): 请见“抗体 (Antibodies)”。

先天性免疫 (非适应性免疫) (Innate immunity (non-adaptive immunity)): 由个体一出生就含有的保护性成分所组成, 会一直存在, 并可在短时间内保护个体免受感染。先天性免疫的例子包括皮肤屏障、上呼吸系统的黏膜、咳嗽反应、胃中的酸性 pH 值环境、以及眼泪。身体内部元素也参与先天性免疫, 包含发烧、血液中的特定蛋白质、某些化学物质、以及某些扮演非特异性安全卫士, 抵御外来入侵者的免疫细胞。

干扰素 (Interferons (IFNs)): 免疫调节蛋白家族的任何一个, 主要由 T 细胞对 DNA、病毒、抗原以及其他物质 (通常与感染或恶性细胞有关), 引起反应所产生。干扰素可提升巨噬细胞的杀伤能力。

白介素 (Interleukins (ILs)): 由淋巴细胞、单核细胞及其他可诱发淋巴细胞和造血干细胞生长及分化的细胞, 所产生的一群分子家族。

同族血球凝集素 (Isohemagglutinins): 自然发生的, 对抗主要血型红细胞抗原的 IgM 和 IgG 抗体。

同种型 (Isotypes): 以抗体来说, 这些抗体的类型存在于所有正常个体中 (例如 IgG、IgM、IgA、IgE、IgD)。

κ 轻链 (Kappa light chain): 是基本抗体中 2 种轻链 (κ 及 λ 轻链) 的其中一种。2 种类型的轻链都存在于所有个体中, 且不管是 κ 或是 λ 轻链都可和任何类型的重链结合, 但在任一个抗体分子中的两个轻链都是同一种类型, 两个重链也是同一种类型。在某些异常情况下, 可在尿液中发现轻链成二单位结构 (二聚体, dimers), 特别是在多发性骨髓瘤, 名为本斯琼斯氏蛋白 (Bence-Jones protein)。

λ 轻链 (Lambda light chain): 请见 κ 轻链。

白细胞 (Leukocytes): 在骨髓生成的白细胞；包含淋巴细胞、吞噬细胞及一些辅细胞。

轻链 (Light chains): 构成正常抗体分子中较小的那一条链。

淋巴结 (Lymph nodes): 次级淋巴系统的一部分；豆状的器官，可在腋下、鼠蹊部、颈部及腹部发现，作为过滤器过滤经过其淋巴液。淋巴结是淋巴细胞捕捉抗原并激活免疫反应的主要位置。

淋巴干细胞 (Lymphoid stem cell): 淋巴细胞的前驱干细胞。

淋巴因子 (lymphokines): 由淋巴细胞所产生的细胞因子。干扰素、介白素及集落刺激因子都属于淋巴因子。

溶菌酶 (Lysozyme): 又称溶解酶。任何在唾液、泪液及其他体液发现，具有抗细菌活性的酶。

巨噬细胞 (Macrophages): 与抗原相互作用，并将这些抗原呈递给 T 细胞，因而激活 T 细胞的白细胞。在血液循环的巨噬细胞被称为单核细胞；存在于某些组织中的则被称为组织巨噬细胞。巨噬细胞具有吞噬的能力，且它们会分泌多种不同的物质，可提升对感染原及恶性细胞的免疫反应。

肥大细胞 (Mast cells): 分布在大多阵列织邻近血管处非移动性细胞。这些细胞充满具有发炎促进因子的颗粒，且经常与过敏反应相关。

记忆细胞 (Memory cells): 长寿的 B 细胞，已经被抗原所刺激，但尚未分化成最后的浆细胞。当受到相同抗原再刺激时，比原始淋巴细胞更能快速反应。

单株 (Monoclonal): 一群源自单一祖先细胞不断分裂增殖所衍生的细胞。

单核细胞 (Monocytes): 在血液中移动的巨噬细胞，构成血液循环中白细胞的 2-5%。

单核因子 (Monokines): 是指由巨噬细胞产生的细胞因子，作为没有抗体及补体参与的免疫反应促进因子。

黏膜相关淋巴组织 (Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)): 与肠胃道、支气管及其他黏膜组织有关的淋巴组织的通称。

突变 (Mutation): 一个基因的核苷酸序列改变。生殖细胞突变是遗传的，体细胞突变则为个体有生之年后天获得。

自然杀伤细胞 (Natural killer cells (NK cells)): 本身就具有杀死各种目标细胞能力的白细胞。

中性白细胞 (Neutrophils): 是粒细胞中数量最多的一种, 它们寿命较短, 可移动且为先天免疫系统的一部分。

核苷酸 (Nucleotide): DNA 和 RNA 的次单位, 由含氮碱基、一个糖 (不管是脱氧核糖或是核糖) 以及一个到多个磷酸盐所组成。

旁分泌效应 (Paracrine action): 是指一个细胞所产生及释放的激素或细胞因子等物质, 会作用在其邻近其他细胞, 并影响邻近其他细胞的功能。

周边神经病变 (Peripheral neuropathy (PN)): 一种临床症状, 发生原因为脊髓外的神经出现短暂或永久性功能异常。周边神经病变的症状可能包含感觉麻木、无力、灼热痛和失去反射作用。可能是轻微的疼痛, 如果严重也会致残。

吞噬细胞 (Phagocytes): 是指在免疫系统具有吞噬微生物和其他被抗体或补体包围的抗原粒子细胞 (巨噬细胞和中性白细胞)。此过程可经由特定细胞表面受体 (被称为 Fc 受体) 所促进。

吞噬作用 (Phagocytosis): 细胞吞噬物体并将其包裹在细胞质内特殊区域 (吞噬小体 phagosome) 的过程。

浆细胞 (Plasma cells): 是 B 细胞谱系最终分化成可产生抗体的白细胞。在多发性骨髓瘤中, 浆细胞转变为恶性细胞并且在大多数案例中会产生大量的 IgG 抗体。

血浆分离术 (Plasmapheresis): 将血液成分移出、处理与输回的技术。此程序用来治疗许多种血液疾病, 包含华氏巨球蛋白血症。

血小板 (Platelets): 是造血干细胞在骨髓中生成的细胞, 在血液中循环并帮助血液凝固及控制出血。

多株 (Polyclonal): 由不同细胞衍生而来。正常的 IgM 是多株的, 因其由许多不同的 B 细胞衍生而来; 反之, 由 WM 细胞产生的 IgM 是单株的。

多型性 (Polymorphism): 在遗传学中, 是指在同一个族群中出现两个或两个以上由基因决定的表达型。两性异型 (Sexual dimorphism, 同种生物雌性和雄性的外表不同) 是其中一个例子。

多形核嗜中性球 (Polymorphonuclear neutrophils): 见嗜中性球 (Neutrophils)。

初级淋巴器官（中央淋巴器官）(Primary lymphoid organs (central lymphoid organs))：是淋巴细胞完成其开始成熟步骤的位置。成人的初级淋巴器官为骨髓与胸腺。

祖细胞 (Progenitor cells)：由造血干细胞衍生而来，作为其他细胞种类成熟及分化发展过程的中间过渡期干细胞。

蛋白酶体 (Proteasomes)：是细胞里的蛋白质复合体，功能为降解已不需要或受损的蛋白质。

核糖体 (Ribosomes)：由两个次单位组成的细胞内大分子结构，是蛋白质合成的位置。

RNA (核糖核酸) (RNA (ribonucleic acid))：是基因编码、译码、调节和表达中扮演重要角色的核苷酸。

次级淋巴器官与组织 (Secondary lymphoid organs and tissues)：包括有完整组织及包囊的器官，如脾脏、淋巴结，以及没有包囊的淋巴样组织聚积；通常为免疫细胞与抗原第一次相遇的位置。一般情况下，淋巴细胞在初级淋巴器官产生，在次级淋巴器官及组织中发挥功能。

血清黏度 (Serum viscosity (SV))：血清中与黏度有关的物理性质。血清黏度受到血清中各种成份的浓度影响。

体基因超变异 (Somatic hypermutation)：发生在 B 细胞的成熟过程，会影响抗体基因区，使抗体的特异性更加精炼细致。

脾脏 (Spleen)：为淋巴系统中最大的结构，位于左上腹腔内像腺体一样的器官。作为血液的储存库，产生淋巴细胞与浆细胞，且具有过滤血液的功能，可将损坏的红细胞从血液循环中移除。

T (胸腺衍生) 细胞 /T 淋巴细胞 (T- (thymus-derived) cells/T-lymphocytes)：这些细胞可能是免疫系统里最复杂的细胞：因为 T 细胞种类的多样性；由激活的 T 细胞所产生的种类广泛的细胞因子、生长因子、以及免疫调节因子；T 细胞与抗原相互作用的复杂机制；以及 T 细胞在胸腺中成熟的复杂过程。

T 细胞受体(T-cell receptors (TCRs))：结构上与抗体相关，T 细胞上的 T 细胞受体 (TCRs) 会与免疫系统中抗原呈递细胞上所呈现其 I 型或 II 型 MHC 分子相互作用。TCRs 激活导引 T 细胞执行各种功能。TCRs 无法辨认游离的抗原。

细胞毒性 T 细胞 (T-cytotoxic cells (Tc cells)): 是 CD8 T 细胞，会对目标细胞表面的 I 型 MHC 呈现的病毒或肿瘤抗原反应，并破坏或溶解受感染或恶性的目标细胞。

辅助性 T1 细胞 (T-helper-1 cells (Th1 cells)): 是 Th1 型 CD4 T 细胞，会产生与细胞媒介炎症反应有关的细胞因子，激活补体和/或巨噬细胞，以及抗体依赖性 - 细胞媒介性 - 细胞毒杀作用。

辅助性 T2 细胞 (T-helper-2 cells (Th2 cells)): 是 Th2 型 CD4 T 细胞，产生的细胞因子，是提供强的抗体反应及过敏反应的最佳辅助。

胸腺 (Thymus): 是 T 细胞分化的主要所在地，被视为初级淋巴器官，位于胸腔内的心脏上方。

转录 (Transcription): 是基因表达的第一个步骤，通过 RNA 聚合酶将特定的 DNA 片段复制到信使 RNA。

转译 (Translation): 是核糖体制造蛋白质的过程。

转位作用 (Transposition): 是指 DNA 的某一段转移到其他部位，或是被其他的基因片段所取代和/或与之交换。

可变区 (Variable region): 负责与抗原结合的抗体轻链和重链的一部分。这区域容易遭受频繁的基因操作/突变。

白血球 (White blood cells (WBCs)): 见 Leukocytes。

国际华氏巨球蛋白血症基金会的愿景宣言 致力研究治愈疗法的同时，给予每一位华氏巨球蛋白血症病友支持。

国际华氏巨球蛋白血症基金会的使命宣言 为华氏巨球蛋白血症群和其他关心此疾病的人群提供相互支持和鼓励。

提供病友关切的相关信息和教育课程。促进并支持相关研究，以寻找更佳的治疗、及最终达到治愈的方法。

国际华氏巨球蛋白血症基金会(IWMF) 出版

此信息免费提供。请考虑加入和/或捐助国际华氏巨球蛋白血症基金会，让我们可以持续提供这样的免费服务并支持相关研究，以发现更好的治疗和治愈华氏巨球蛋白血症的方法。您可以通过我们的网站

(www.iwmf.com)加入和/或捐助，或者您可以邮寄您的贡献到以下地址：
6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.



6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238
Ph: 941-927-4963 Fax: 941-927-4467
www.iwmf.com
Email: info@iwmf.com

国际华氏巨球蛋白血症基金会是一个免税非营利组织，联邦编号为
Fed ID # 54-1784426 °