


“十二五”国家重点图书出版规划项目

# 动物分子免疫学

VETERINARY MOLECULAR IMMUNOLOGY

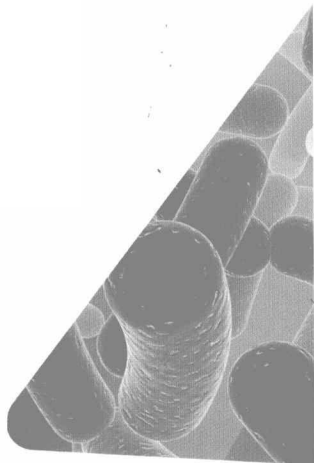
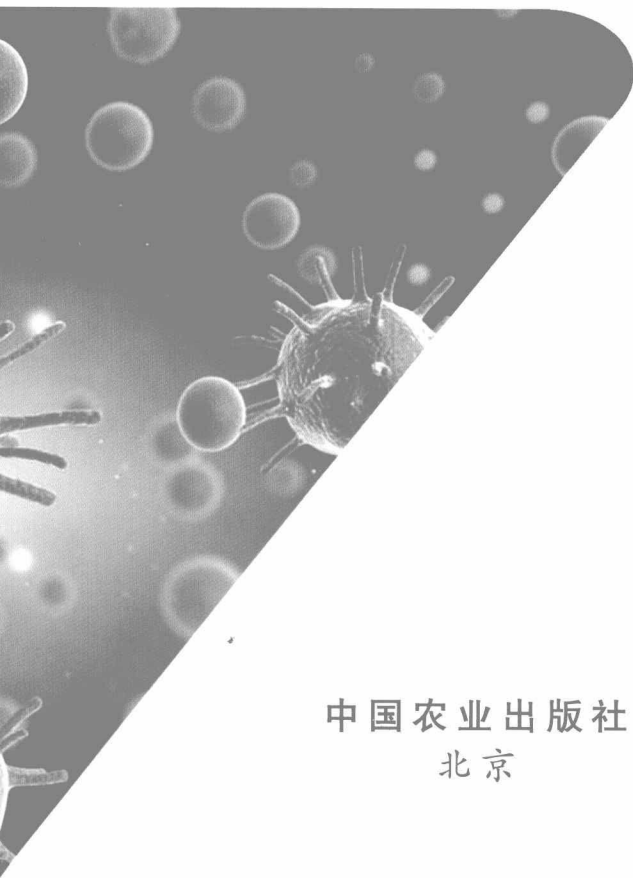
郑世军 著

 中国农业出版社

“十二五”国家重点图书出版规划项目

# 动物分子 免疫学

郑世军 著



中国农业出版社  
北京

## 图书在版编目 (CIP) 数据

动物分子免疫学/郑世军著. —北京: 中国农业出版社, 2015. 9

“十二五”国家重点图书出版规划项目

ISBN 978-7-109-20184-2

I. ①动… II. ①郑… III. ①动物学—分子免疫  
IV. ①S852.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 033032 号

中国农业出版社出版

(北京市朝阳区麦子店街 18 号楼)

(邮政编码 100125)

责任编辑 黄向阳 周锦玉

北京通州皇家印刷厂印刷 新华书店北京发行所发行

2015 年 9 月第 1 版 2015 年 9 月北京第 1 次印刷

开本: 700mm×1000mm 1/16 印张: 18.5

字数: 335 千字

定价: 190.00 元

(凡本版图书出现印刷、装订错误, 请向出版社发行部调换)

## 内容简介

本书针对免疫学领域最新知识及理论进行阐述，具有内容新颖、直观易懂、结合实际等特点。内容新颖，体现在对某些重要的热门领域阐明新理论、新技术和重要的原创性试验；直观易懂，体现在图文并茂，书中配有 126 幅彩图，有助于理解文中内容；结合实际，体现在如何利用免疫学服务于动物疫病防控，尤其是第八章及附录三至附录七，针对猪免疫防控的总结和应用，使该课程更接近于实践。

免疫学的发展史实际上也是免疫学家的成长史，这些科学家在成长过程中百折不挠，有着各种曲折的励志故事。这些故事不仅十分有趣，对我们也是一种激励。作者挑选了部分经典故事并亲自讲述，编者将其制成 CD 随书发行。希望读者在学习之余，通过聆听免疫学家的成长史及相关故事，加深对免疫学的学习兴趣，更好地理解免疫学的发展过程！



## 作者简介

郑世军，1964年8月生，免疫学博士，博士生导师，国家杰出青年基金获得者，新世纪百千万人才工程国家级人选，中国农业科学院教学名师，获国务院特殊津贴。主要从事抗感染免疫的分子机制及畜禽传染病免疫防制的研究。主要研究成果以第一或共同第一作者或通讯作者的文章发表于 *Nature Immunology*、*J Clinical Investigation*、*J Immunology*、*Diabetes*、*J Virology*、*Immunobiology*、*Veterinary Microbiology*、*Virus Research*、*PLoS ONE*、*BBRC*、*Virology J*、*Poultry Science* 等重要国际刊物，特约撰写的研究综述发表于美国 *Immunological Research* 期刊。担任中国农学会理事，中国畜牧兽医学会禽病学分会理事兼副秘书长，动物传染病学分会常务理事，第一届全国动物防疫专家委员会委员，《亚洲兽医病例研究》主编，《中国兽医杂志》副主编，《生物工程学报》《中国禽病杂志》及 *Frontier in Agriculture and Engineering* 编委，美国 *Open J Veterinary Medicine*、*Frontier in Microbial Immunology*、*Frontier in Microbial Medicine*、*Frontiers in Biotechnology*、*Immunology and Immunobiotechniques* 及 *World J Virology* 学术期刊编委。担任 *J Immunology*、*Immunobiology*、*J genetics and genomics*、*The Veterinary Journal* 等 SCI 期刊论文审稿专家。担任《中国农业科学》《生物工程学报》《微生物学报》期刊论文审稿专家。

## 自序

免疫学发展迅速，知识更新快、周期短，尤其是近年来先天性免疫研究领域的突飞猛进，使人们对免疫系统生理功能的了解有了质的飞跃。然而对于免疫学知识，初次接触免疫学的学生往往既渴望了解其中蕴含的深刻道理，又感到力不从心；有一定免疫学基础的学生要在短期内更新知识也不是件容易的事。

自从1986年接触免疫学课程以来，我深深被该课程揭示的众多科学问题所吸引，并于1990—1996年教授动物医学专业本科生“动物免疫学”课程。虽然努力，但水平的确有限，试验技能仅限于掌握血清学检测技术，主要针对猪和家禽。1996年获美国麻省大学（UMass）全额奖学金自费到该校攻读博士学位，研究的课题是以免疫学技术调节马的繁殖周期。学习期间曾师从于免疫学家 Dr. Richard Goldsby (*Kuby Immunology* 教材主编)、Dr. Barbara Osborne (*Kuby Immunology* 教材主编)、Dr. Samuel Black, 以及 Dr. Cynthia Baldwin, 聆听大师们的教诲，感受他们对免疫学深邃的热爱和孜孜以求的精神。现在还时常回忆起他们谦逊的话语及和蔼的微笑，尤其是 Goldsby 教授讲课时，他渊博的知识和优雅的风度给学生树立了光辉典范。在研究中，逐渐了解和体会到

自身免疫病发病机制是免疫学研究中最深奥的课题之一。于是博士毕业后前往美国宾夕法尼亚大学医学院，在分子免疫学家 Dr. Youhai Chen 的指导下进行自身免疫病发病机制及感染与免疫机制的研究工作，以小鼠为模型研究人的免疫学。在此期间真正体会到免疫学试验的奥妙和乐趣，从此我成为一名实实在在的免疫学研究实践者。

2005 年夏，我回到母校中国农业大学动物医学院从事免疫学教学和研究工作。同年曾经与出版社联系，计划翻译 *Kuby Immunology* 这部教材。然而，由于插图版权问题没能达成协议，十分遗憾。于是，计划编撰一本与时俱进的《动物分子免疫学》的理想由此萌生。能坐下来潜心编写一部著作，的确是对意志的巨大考验，经过多年的努力，本书终于完成！

本书对免疫学核心内容进行了重点描述。免疫学最本质的核心内容是 T、B 淋巴细胞发育、成熟和活化（第四章和第五章），这部分是免疫学的根基和主干。如果将这部分内容完全深刻地理解了，遇到问题就能够迎刃而解，其他内容只是细枝末节问题。每章针对免疫学科最新研究成果进行阐述、针对最热门研究领域进行介绍，章节后设置“阅读心得”空间，读者可针对阅读中的问题进行提炼和总结。本书以专题性质重点讲述免疫学核心理论和疫病防控，可供生物医学，尤其是动物医学领域的研究人员参考使用。

这本书仅由我一人执笔，文中插图除图 11-3 是引用文献外，其余 125 幅彩图均由我一人用鼠标勾画完成。鉴于水平有限，书中难免存在纰漏或不足之处，真诚希望读者提出批评和指正，也希望志同道合者能精诚合作，将这本书不断更新和丰富！

郑心军

2015 年 4 月于北京



自序	
第一章 绪论	1
一、免疫学的诞生及其发展历程	1
二、免疫学理论的形成及其发展历程	4
三、分子免疫学时代的到来	5
四、分子免疫学迅速发展	7
五、动物分子免疫学的特点及其应用	7
思考题	8
参考文献	9
阅读心得	10
第二章 免疫系统	11
第一节 免疫器官	11
第二节 免疫细胞	14
一、淋巴细胞	15
二、髓类细胞	19
第三节 免疫分子	21
思考题	21
参考文献	21
阅读心得	23
第三章 天然免疫	24
第一节 天然免疫分子	25
一、抗菌肽的种类和作用	26
二、溶菌酶	27
第二节 天然免疫细胞	28



一、吞噬细胞 .....	28
二、非吞噬性先天性免疫细胞 .....	29
第三节 天然免疫细胞识别和清除病原的作用机制 .....	29
一、模式识别受体和病原相关分子模式的概念 .....	29
二、模式识别受体的种类和结构 .....	30
三、模式识别受体识别病原相关分子模式的种类 .....	32
四、吞噬细胞识别病原产生免疫应答的分子机制 .....	32
五、NF- $\kappa$ B 信号传递途径 .....	39
六、模式识别受体的表达和调控 .....	41
第四节 模式识别分子的应用 .....	42
思考题 .....	42
参考文献 .....	43
阅读心得 .....	44
第四章 T 细胞发育、成熟与活化 .....	45
第一节 胸腺 .....	45
一、胸腺基本结构与胸腺细胞 .....	45
二、胸腺是 T 细胞发育和成熟的场所 .....	45
第二节 T 细胞发育和成熟的开拓性试验发现 .....	47
第三节 T 细胞受体 .....	51
一、T 细胞受体的发现 .....	51
二、TCR 复合分子的结构与功能 .....	53
第四节 影响 T 细胞发育的重要分子 .....	55
一、主要组织相容性复合体和抗原在胸腺细胞发育与成熟中的作用 .....	55
二、转录调控因子在胸腺细胞发育与成熟中的作用 .....	57
第五节 Th 细胞活化的分子机制 .....	57
一、TCR-CD3 复合分子识别抗原和信号转导机制 .....	57
二、调控 T 细胞活化的共刺激分子 .....	59
三、超抗原对 T 细胞的活化作用 .....	60
思考题 .....	60
参考文献 .....	61
阅读心得 .....	63
第五章 B 细胞发育、成熟与活化 .....	64
第一节 B 细胞发育与成熟 .....	64
第二节 B 细胞克隆与 B 细胞受体的基本结构 .....	65

第三节 B 细胞受体与 Ig 形成的分子机制 .....	67
一、Ig 可变区 DNA 重排 .....	68
二、轻链和重链组合 .....	69
三、体细胞超突变 .....	69
四、恒定区基因变化与抗体型别转换 .....	70
五、免疫球蛋白的合成、组装和分泌 .....	70
第四节 B 细胞活化、增殖与分化过程 .....	71
一、B 细胞活化与抗原类型 .....	72
二、B 细胞活化的分子机制 .....	72
三、共刺激分子在 B 细胞增殖过程中的作用 .....	75
四、细胞因子对 B 细胞免疫应答的影响 .....	77
五、B 细胞的分化与抗体的亲和力成熟 .....	78
六、半抗原与载体效应 .....	79
第五节 B 细胞发育和成熟的开拓性试验发现 .....	79
思考题 .....	80
参考文献 .....	80
阅读心得 .....	82
第六章 抗原与抗体 .....	83
第一节 抗原 .....	83
一、抗原的基本特性 .....	83
二、抗原表位 .....	83
三、半抗原与完全抗原 .....	84
四、影响免疫原性的因素 .....	85
第二节 抗体 .....	89
一、抗体的基本结构 .....	89
二、免疫球蛋白的种类 .....	89
三、抗体的可变区和多样性 .....	91
四、抗体分子不同区域的作用 .....	93
五、抗体的水解片段 .....	93
六、抗体的功能 .....	94
七、动物抗体演化 .....	94
八、单克隆抗体 .....	96
九、免疫球蛋白的抗原性 .....	97
十、抗体的临床应用 .....	98
第三节 抗原-抗体相互作用 .....	99
一、琼脂凝胶扩散试验 .....	99

二、红细胞凝集试验和红细胞凝集抑制试验	101
三、间接血凝试验	102
四、凝集抑制试验	103
五、酶联免疫吸附试验	104
六、荧光抗体检测	105
七、放射性免疫检测技术	105
八、免疫聚合酶链式反应	106
九、酶联免疫斑点试验	107
十、流式细胞术	107
十一、基因芯片技术检测基因表达	108
思考题	110
参考文献	111
阅读心得	112
<b>第七章 主要组织相容性复合体与抗原递呈</b>	<b>113</b>
<b>第一节 MHC 的组成和遗传特点</b>	<b>113</b>
一、MHC 的发现	113
二、MHC 的组成	113
三、MHC 基因在基因组中的位置	114
四、HLA 遗传特点	115
<b>第二节 MHC 分布与表达调控</b>	<b>117</b>
一、MHC- I 类分子的结构与分布	117
二、MHC- II 类分子的结构与分布	118
三、MHC- I、MHC- II 类分子的基因排列	118
四、MHC 分子表达调控	119
<b>第三节 MHC 在医学上的意义</b>	<b>120</b>
一、MHC 与疾病之间的关系	120
二、MHC 与肿瘤的关系	123
三、MHC 与器官移植	123
<b>第四节 抗原加工与递呈</b>	<b>124</b>
一、内源性抗原递呈	124
二、外源性抗原递呈	124
三、交叉抗原递呈	125
四、CD1 分子与脂类抗原递呈	125
五、抗原递呈细胞分类	126
<b>第五节 MHC 与进化</b>	<b>127</b>
<b>第六节 MHC 与抗原递呈重要试验发现</b>	<b>127</b>

一、组织器官移植排斥试验 .....	127
二、小鼠 B 品系通过遗传选育获得 A 品系遗传背景但保留 H-2 <sup>k/k</sup> 纯系特点试验 .....	128
三、试验发现 T 细胞活化需要抗原加工和递呈 .....	128
四、试验发现抗原加工与递呈有两个途径 .....	129
思考题 .....	130
参考文献 .....	130
阅读心得 .....	132
<b>第八章 适应性免疫与免疫防治 .....</b>	<b>133</b>
<b>第一节 适应性免疫应答 .....</b>	<b>133</b>
一、体液免疫 .....	133
二、细胞免疫 .....	134
<b>第二节 病原感染与群体免疫力 .....</b>	<b>136</b>
一、感染的概念 .....	136
二、感染与后果 .....	136
三、免疫力与疾病间的关系 .....	136
<b>第三节 疫苗与免疫防控 .....</b>	<b>138</b>
一、免疫类型 .....	138
二、疫苗种类 .....	139
三、多价苗和联苗 .....	139
四、免疫途径 .....	139
五、免疫程序 .....	140
六、免疫效果监测 .....	140
七、免疫失败的因素 .....	140
八、免疫剂量与免疫效果的关系 .....	141
<b>第四节 免疫佐剂与免疫增强剂 .....</b>	<b>144</b>
一、免疫佐剂 .....	144
二、免疫增强剂 .....	144
思考题 .....	145
参考文献 .....	145
阅读心得 .....	146
<b>第九章 免疫调控 .....</b>	<b>147</b>
<b>第一节 重要的免疫调节细胞 .....</b>	<b>147</b>
<b>第二节 调节性 T 细胞 .....</b>	<b>148</b>
一、调节性 T 细胞概述 .....	148

二、调节性 T 细胞的作用方式 .....	151
三、调节性 T 细胞作用的分子机制 .....	154
第三节 调节性 T 细胞与疾病的关系及其在治疗中的应用 .....	156
一、调节性 T 细胞与疾病的关系 .....	156
二、调节性 T 细胞在免疫治疗中的应用 .....	157
思考题 .....	157
参考文献 .....	157
阅读心得 .....	159
<b>第十章 细胞因子</b> .....	<b>160</b>
第一节 细胞因子的生物学特性 .....	160
一、细胞因子的作用方式 .....	160
二、细胞因子的活性作用 .....	161
第二节 细胞因子的研究历史与涵盖范围 .....	162
第三节 细胞因子的结构与功能 .....	163
一、IL-10 及相关细胞因子 .....	163
二、IL-12 及相关细胞因子 .....	164
三、IL-17 及相关细胞因子 .....	166
四、干扰素及相关细胞因子 .....	168
五、肿瘤坏死因子超级家族及相应的细胞受体 .....	170
六、肿瘤生长因子及相应的细胞受体 .....	174
思考题 .....	176
参考文献 .....	176
阅读心得 .....	178
<b>第十一章 补体系统</b> .....	<b>179</b>
第一节 补体的研究历史 .....	179
第二节 补体的生物学特性 .....	179
一、补体的生物学作用概述 .....	179
二、补体成分的产生和命名 .....	180
三、补体活化途径 .....	181
四、补体系统活化后的生物学效应 .....	183
五、补体系统的调控 .....	185
六、补体的免疫调节作用 .....	186
七、补体与疾病 .....	186
思考题 .....	187
参考文献 .....	187

阅读心得 .....	189
<b>第十二章 超敏反应与自身免疫病 .....</b>	<b>190</b>
<b>第一节 超敏反应类型与作用机制 .....</b>	<b>190</b>
一、I型超敏反应 .....	191
二、II型超敏反应 .....	194
三、III型超敏反应 .....	196
四、IV型超敏反应 .....	197
<b>第二节 自身免疫病 .....</b>	<b>198</b>
一、自身免疫病的主要类型 .....	199
二、自身免疫病的原因与机制 .....	201
三、自身免疫病的治疗 .....	202
思考题 .....	203
参考文献 .....	203
阅读心得 .....	205
<b>第十三章 黏膜免疫与免疫耐受 .....</b>	<b>206</b>
<b>第一节 肠道黏膜组织与黏膜免疫 .....</b>	<b>206</b>
一、肠道共生菌对黏膜免疫有重要作用 .....	206
二、肠上皮细胞分化 .....	206
三、肠黏膜免疫 .....	208
<b>第二节 免疫耐受的机制 .....</b>	<b>210</b>
一、特异性淋巴细胞被清除 .....	211
二、不应答 .....	211
三、调节性T细胞产生的免疫抑制 .....	211
<b>第三节 黏膜免疫与免疫耐受平衡 .....</b>	<b>212</b>
一、黏膜的抗感染免疫 .....	212
二、口服抗原免疫耐受 .....	213
思考题 .....	215
参考文献 .....	215
阅读心得 .....	217
<b>第十四章 免疫抑制与免疫逃逸 .....</b>	<b>218</b>
<b>第一节 病原抑制免疫应答的主要方式 .....</b>	<b>218</b>
一、破坏免疫细胞 .....	219
二、抑制抗原递呈 .....	219

三、诱导产生调节性 T 细胞	219
四、抑制免疫信号转导	219
五、编码免疫抑制性细胞因子	220
六、藏匿于宿主细胞或炎性反应灶规避吞噬	220
第二节 肿瘤细胞免疫逃逸	220
一、病毒持续性感染引起肿瘤	220
二、通过共刺激分子抑制细胞免疫应答	221
三、抑制干扰素	221
四、产生免疫抑制细胞因子	221
五、趋化因子与免疫逃逸	221
第三节 病毒持续感染与肿瘤免疫逃逸的比较	222
思考题	223
参考文献	223
阅读心得	226
附录一 参与免疫信号转导的蛋白分子名词中英文对照及相应的功能	227
附录二 CD 抗原	232
附录三 猪病免疫防治基本理论概述	256
附录四 影响猪群免疫力的因素	259
附录五 猪场主要疫病免疫学诊断与监测技术	261
附录六 猪常见传染病免疫程序	273
附录七 猪病免疫防控推荐方案	275
索引	278



# 第一章 绪 论

**概述：**免疫系统 (immune system) 是动物机体长期进化形成的多功能防御系统，具有保护动物抵抗外来病原感染、防止肿瘤形成和维护自身稳定的功能。免疫学 (immunology) 是研究动物免疫系统的构成和功能，并揭示其作用机制的一门生物学学科。随着细胞生物学和分子生物学技术在免疫学研究中的应用，人们从更深层次上探索和发现免疫系统的作用机制，从而迎来了分子免疫学时代。免疫学研究中的特殊技术和方法也极大地推动了生命科学、分子医学等相关研究领域的发展，分子免疫学已经成为生物医学研究领域的重要核心内容。

## 一、免疫学的诞生及其发展历程

人们对免疫现象的认识已有 2 000 多年的历史，最早可追溯到公元前 430 年的一场战争 (Peloponnesian War-430BC)，据雅典历史学家 Thucydides 描述：士兵中发生了一场瘟疫，只有康复的士兵可以照顾生病的同伴而不再发病。公元 11 世纪，我国宋代民间医生将天花病人的痂皮研磨成粉末后，经竹筒吹鼻接种预防天花，该方法后来传至土耳其。18 世纪初期 (1718 年)，驻土耳其君士坦丁堡 (Constantinople，即现在的伊斯坦布尔) 的英国大使夫人 Mary Wortley Montagu 观察到该方法能有效预防天花，她对自己的孩子进行了接种，获得了预期的效果，随后该方法传入英国，但由于该法用强毒接种，有一定的风险，后来停止使用。18 世纪末，英国医生爱德华琴奈 (Edward Jenner) 观察到牛场挤奶女工除偶尔手上有少量的水疱外，面部光洁，不感染天花。他认识到被牛痘病毒感染的人可能产生了对天花的抵抗力，因此推测：将牛痘脓疱液给人注射可能会达到预防天花的目的。琴奈为了证实自己的推测，1798 年他将牛痘脓疱液注入一位 8 岁男孩体内，然后用天花病毒感染这位男孩，结果证实男孩没有发病，这是人类历史上首次对疫苗的保护力进行科学评价。琴奈以牛痘脓疱液给人注射预防天花的方法很快传遍了欧洲，为防控天花的流行做出了杰出贡献。然而，在随后的 100 多年，该技术并没有在防控其他疫病中得到推广和应用。

科学发现依赖于人们对事物敏锐的观察和深邃的思考，免疫学的发展同样遵循这一规律。19世纪末，法国著名科学家路易斯巴斯德（Louis Pasteur）在研究禽霍乱时成功地分离到病原菌，并发现用分离到的病原菌感染鸡能造成鸡死亡。巴斯德吩咐助手 Charles Chamberland 以病原菌培养物感染鸡，然后离开实验室去度暑假。该助手看巴斯德去度假，自己也偷偷离开实验室度假去了。1个月后巴斯德度假回来，助手也回来了，于是他们用放置了一个月的陈旧细菌培养物感染鸡，所有接种陈旧细菌培养物的鸡安然无恙。助手认为自己犯了严重的错误，于是想把剩下的陈旧培养物弃掉，巴斯德阻止了助手并将陈旧培养物保留下来。考虑到陈旧细菌培养物可能失效，巴斯德准备了新鲜培养的病原菌并用其感染鸡。由于试验鸡数量有限，不得不使用上次试验剩下的鸡，结果出乎意料，那些以前接种过陈旧细菌培养物的鸡仍然安然无恙，这一现象引起了他的高度重视。经过进一步重复试验证实，用陈旧病原菌培养物接种鸡的确能使鸡产生针对该病原的抵抗力。巴斯德提出假说：陈旧的细菌培养物毒力已经致弱，接种鸡后仅仅引起轻微的症状，然后很快康复，康复后的鸡可抵抗强毒攻击。他将这种弱毒株称为疫苗（vaccine），vaccine 源自拉丁语中的 vacca，词义为“牛”，以纪念琴奈接种牛痘预防天花所做出的杰出贡献。

巴斯德将这些研究发现扩展到防控其他疫病的研究中。当时炭疽暴发流行，在 Robert Koch（1876）发现炭疽是由细菌引起的基础上，巴斯德提高温度培养炭疽杆菌，获得了减毒菌株疫苗。1881年，在法国的 Pouilly-le-Fort，巴斯德进行了一次经典的免疫攻毒试验：用减毒炭疽杆菌疫苗免疫羊，12天后加强免疫一次，2周后用强毒炭疽杆菌进行攻毒。没有免疫的对照组动物全部死亡，而免疫组全部健康存活。这是人类历史上第一次利用智慧将强毒病原致弱并以之预防动物传染病。该试验的成功标志着免疫学的诞生。此外，巴斯德还将狂犬病病毒在家兔体内传代致弱，制备了狂犬病弱毒疫苗。1885年，巴斯德以超人的胆识给一位被疯狗严重咬伤的9岁男童（Joseph Meister）进行了狂犬病免疫，当时巴斯德没有行医资格，给人治病意味着可能被追究法律责任并坐牢，然而如果不给 Joseph 进行免疫治疗，他将必死无疑。权衡利弊后，巴斯德果敢地给 Joseph 进行了免疫，Joseph 活了下来，治疗非常成功。巴斯德因成功医救了 Joseph 而被誉为“英雄”，赢得了社会赞誉和慷慨捐助，巴斯德研究所也就此诞生。Joseph 长大后为了报答巴斯德的救命之恩，跟随巴斯德做安全管理工作，掌管研究所所有的钥匙，巴斯德去世（1895年）后遗体保存在巴斯德研究所的地窖密室里，Joseph 一直看守着这个密室。第二次世界大战期间，希特勒进攻法国，Joseph 是唯一坚持留下看管巴斯德研究所的人，德军想进入密室，Joseph 在密室门口自杀，以表自己的忠诚，Joseph 的勇气和责任感同样为后人传颂。