

高等学校研究生用书

细胞与分子免疫学

CELLULAR &
MOLECULAR

IMMUNOLOGY

主 编 / 高美华 薛静波 王 静 李 冰

中国石油大学出版社

责任编辑/刘 静 封面设计/刘泽延

ISBN 978-7-5636-2553-6



9 787563 625536 >

定价 32.00元

高等学校研究生用书

细胞与分子免疫学

CELLULAR & MOLECULAR IMMUNOLOGY

主 编 / 高美华 薛静波 王 静 李 冰

副主编 / 任书荣 李武修 司传平

编 委 / 高美华 薛静波 王 静 李 冰 任书荣
李武修 司传平 王 冰 张 丽 张 蓓
李先平 孙庆燕 李健敏 解西河 石学香

中国石油大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

细胞与分子免疫学/高美华等主编. —东营:中国石油大学出版社, 2008. 6

ISBN 978-7-5636-2553-6

I. 细… II. 高… III. ①细胞学:免疫学②分子免疫
IV. R392.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 029660 号

书 名: 细胞与分子免疫学

主 编: 高美华 薛静波 王 静 李 冰

责任编辑: 刘 静(电话 0546—8395937)

封面设计: 刘泽延

出 版 者: 中国石油大学出版社(山东 东营 邮编 257061)

网 址: <http://www.uppbook.com.cn>

电子信箱: cbs2006@163.com

印 刷 者: 沂南县汇丰印刷有限公司

发 行 者: 中国石油大学出版社(电话 0546—8391810)

开 本: 185×260 印张: 19.5 字数: 462 千字

版 次: 2008 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

定 价: 32.00 元

细胞与分子免疫学已成为生命科学的前沿科学,尤其在消灭传染病方面获得了巨大成效,在揭示生命活动基本规律及促进生命科学和医学的发展中做出重大贡献。伴随着21世纪医疗模式向预防医学模式的转变,不仅艾滋病的诊断、治疗、预防依赖于免疫学,而且新型抗原疫苗(如重组疫苗、DNA疫苗)的研制、新免疫药物的开发(如抗体与生物毒素交联的药物以及特异杀死肿瘤细胞新型药物)也依赖免疫学。随着与分子生物学、细胞生物学、遗传学、神经科学等前沿学科互相交融、渗透,免疫学已经成为医学和生命科学中独具活力的生长点,其发展水平更是成为衡量一个国家综合科技实力的重要指标。

全书分为免疫分子、免疫细胞和免疫细胞的信号转导3部分共14章,就免疫学研究的热点,即:(1)免疫细胞的生成、分化、发育的条件与调控机制;(2)免疫细胞对抗原分子的识别、活化以及信号转导机制;(3)免疫效应细胞与效应分子对靶细胞的杀伤及作用机制;(4)新型免疫细胞的发现,其功能的调节作用;(5)新型免疫分子包括细胞因子、黏附分子的发展、结构与功能的研究;(6)免疫细胞活化及凋亡信号转导等问题进行详述。

本书编写的内容、深度及篇章安排基于以下几点:一是力求充分反映当前免疫学新的重要理论和知识;二是以分子免疫学为核心,结合国内研究生教学现状及基础免疫学、临床免疫学和相关学科研究的需要,着重从细胞和分子水平阐明免疫应答的本质;三是减少与本科生教材的重复内容,对新内容加以归纳和整理,每章主题明确、内容翔实。主要以基因活化及分子作用为基础,理解免疫细胞的生命活动与功能,理解细胞与细胞间及免疫系统与机体整体间的功能,了解疾病发生的免疫学机制已经成为各种临床疾病诊断和治疗的重要依据。免疫学制剂已经成为重要的新兴产业。根据免疫学原理研制的疫苗和制剂以及各种免疫学技术的应用,已经构成新的生物治疗模式并成功地应用于各种疾病防治,有望成为新兴的生物高科技产业。细胞与分子免疫学已逐渐发展成为一门完善的生命科学的前沿学科,对生命科学发展起了巨大的推动作用。

21世纪,细胞与分子免疫学必将在后基因组计划中,在揭示基因功能,解码生命活动机理,攻克传染病、心脑血管病、肿瘤,控制人类生育,提高人体生理功能,延缓衰老,改善人类生活质量,提高国防能力,防止生物恐怖袭击等诸多方面,发挥更加巨大的、无法估量的作用。

本书的编写形式与国内大多数教科书不同,风格独特、取材新颖,文字通俗易懂、简明扼要,插图简练、便于记忆。本书为免疫学及有关生命科学专业的硕士生设计,是指导硕

士生快速掌握免疫学基础知识的优秀教材。本书的简明扼要和提纲挈领对授课教师制订教学计划和备课也大有益处,可以使教师在课堂有充分发挥的余地。此外,本书对于相关专业的科研人员也具有较大的参考价值。

旨从免疫学科的需求及研究生教学的需要编写此书,但难以做到高瞻远瞩、全面、准确地阐述我国免疫学现状。本书仍存在大量有待深入探索和解决的问题。由于编者水平有限,本书在内容、文字、编排、图表等方面可能存在疏漏和错误之处,恳请读者和同道们指正。

编 者

2008年3月

CONTENTS

目 录

第一章 绪 论..... (1)	第六章 白细胞分化抗原..... (109)
第一节 免疫学的基本内容..... (1)	第一节 概 述..... (109)
第二节 细胞与分子免疫学在生物医学发展中的作用 (11)	第二节 参与 T 细胞抗原识别、活化的主要 CD 分子 (110)
第三节 细胞与分子免疫学新进展 (12)	第三节 参与 B 细胞抗原识别、活化的主要 CD 分子 ... (117)
第四节 21 世纪现代细胞与分子免疫学发展之展望 (15)	第四节 属于 CD 的免疫球蛋白 Fc 受体 (121)
第二章 抗原与抗原提呈 (17)	第五节 CD 分子与临床 (122)
第一节 抗 原 (17)	第七章 黏附分子..... (124)
第二节 抗原提呈 (23)	第一节 概 述..... (124)
第三章 免疫球蛋白分子 (37)	第二节 各类黏附分子的特性 (124)
第一节 免疫球蛋白概述 (38)	第三节 黏附分子的生物学作用 (137)
第二节 免疫球蛋白超家族 ... (47)	第四节 黏附分子与临床..... (141)
第三节 人工制备抗体 (53)	第八章 主要组织相容性复合体及其编码的分子..... (144)
第四节 Ig 与临床 (56)	第一节 MHC 的结构 (144)
第四章 补体分子 (58)	第二节 HLA 分子的结构 ... (148)
第一节 补体分子概述 (58)	第三节 MHC 分子的表达 ... (150)
第二节 补体系统的结构 (59)	第四节 HLA 复合体遗传特征 (151)
第三节 补体的活化 (72)	第五节 HLA 等位基因及其编码产物的分类与命名 ... (154)
第四节 补体的调控 (76)	第六节 MHC 分子与抗原肽的相互作用..... (155)
第五节 补体的生物学功能 ... (85)	第七节 MHC 的生物学功能 (157)
第六节 补体异常与疾病 (86)	第八节 HLA 与临床医学 ... (159)
第五章 细胞因子及其受体 (87)	
第一节 细胞因子 (87)	
第二节 细胞因子受体..... (100)	
第三节 细胞因子的信号传导途径 (103)	
第四节 细胞因子的临床应用 (105)	

第九节 HLA 检测技术	(163)	基础	(224)
第九章 参与固有性免疫应答的细胞	(166)	第二节 细胞信号传递过程中所涉及 的酶和接头蛋白	(225)
第一节 吞噬细胞	(166)	第三节 T 细胞的活化与应答过程	(235)
第二节 树突状细胞	(174)	第四节 B 细胞的活化	(252)
第三节 自然杀伤细胞	(180)	第十三章 免疫细胞的凋亡	(258)
第四节 NKT 细胞	(185)	第一节 凋亡的生物学特征	(258)
第五节 $\gamma\delta$ T 细胞	(186)	第二节 细胞凋亡的诱导剂和抑制剂	(259)
第六节 B1 细胞	(188)	第三节 细胞凋亡的生化改变	(260)
第七节 嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细 胞与肥大细胞	(189)	第四节 凋亡的启动	(261)
第十章 参与适应性免疫应答的细胞	(192)	第五节 死亡受体介导的细胞凋亡	(262)
第一节 T 淋巴细胞及其亚群	(192)	第六节 与凋亡相关的基因	(273)
第二节 B 淋巴细胞及其亚群	(207)	第七节 免疫系统的细胞凋亡	(277)
第十一章 淋巴细胞受体的编码基因及多 样性的产生	(214)	第八节 细胞凋亡与疾病	(279)
第一节 BCR、TCR 基因结构	(214)	第十四章 免疫学检测技术	(281)
第二节 淋巴细胞分化成熟过程中 BCR/TCR 基因的重排	(218)	第一节 免疫学检测常用标记技术	(281)
第三节 BCR/TCR 多样性产生的机 制	(222)	第二节 免疫分子的检测	(292)
第十二章 淋巴细胞活化的分子机制以及 应答过程	(224)	第三节 免疫细胞的检测	(296)
第一节 细胞信号传递系统的分子基 础	(224)	第四节 免疫相关基因的检测技术	(304)

第一章 绪 论

细胞与分子免疫学是一门新兴学科。它是生命科学的前沿学科,也是紧密联系实际的应用学科,是研究机体免疫系统的组织结构和生理功能的学科。免疫系统的重要生理功能就是对“自己”和“非己”抗原的识别及应答。免疫系统在免疫功能正常的条件下,对“非己”抗原产生排异效应,发挥免疫保护作用,如抗感染免疫和抗肿瘤免疫,但在免疫功能失调的情况下,免疫应答可造成机体组织损伤,产生过敏性疾病。如打破对自身抗原的耐受,则可对自身抗原产生免疫应答,出现自身免疫现象,或造成组织损伤,就发生了自身免疫病。因此免疫系统以它识别和区分“自己”和“非己”抗原分子的能力,起着排异和维持自身耐受的作用。运用免疫学理论和方法对相关疾病进行预防、诊断和治疗的研究也是当代免疫学研究中的重要领域。

第一节 免疫学的基本内容

一、免疫和免疫学的概念

免疫(immune)是从拉丁文 immunis 衍生而来,原意是免除税收,后来引申为免除瘟疫。很早以前,人们就注意到传染病患者痊愈后,对该病有不同程度的抵抗能力,称之为免疫。因此,在相当长的时期内,免疫在微生物学和病毒学上是指对传染因子的再次感染有抵抗力,这是机体在初次感染后对该传染因子产生了免疫应答的结果。随着研究的不断深入,人们发现很多免疫现象与微生物无关,对机体也不一定有利。因此现代免疫的定义是:机体的免疫系统识别自身和异己物质,并通过免疫应答,排除抗原性异物,以维持机体的生理平衡的功能免疫,对机体通常是有利的,但在某些条件下可能有害。

免疫学(immunology)是研究免疫系统的结构、组成,各类免疫应答发生发展的过程和规律,以及利用免疫学的原理和技术应用于临床疾病的预防、治疗、诊断及发病机制的探讨的学科。它包括基础免疫学和临床免疫学,现已衍生出许多分支学科,如分子免疫学、免疫遗传学、移植免疫学、血液免疫学、感染免疫学等。

二、免疫的功能

免疫系统的功能包括:(1) 免疫防御(immune defense):指机体防御病原微生物感染的能力,但异常情况如反应过高,可引起超敏反应;反应过低或缺陷即成为免疫缺陷病。(2) 免疫稳定或称为免疫自稳(immune homeostasis):机体通过免疫系统消除衰老或损伤的细胞,以维护机体的生理平衡。若此功能失调可导致自身免疫病。(3) 免疫监视(immune surveillance):免疫系统识别并清除内环境中因基因突变产生的肿瘤细胞的能

力,若此功能失调可导致肿瘤的发生。另外,近来研究发现免疫系统参与机体的整体功能的调节,与神经系统及内分泌系统一起构成神经-内分泌-免疫网络调节系统,不仅调节机体的整体功能,亦调节免疫系统本身的功能。若免疫调节功能异常可引起上述病理性反应。免疫系统的功能如表 1-1 所示。

表 1-1 免疫系统的功能

功 能	生理性反应(有利)	病理性反应(有害)
免疫防御	清除病原微生物及其他抗原	过敏反应免疫缺陷病
免疫自稳	清除损伤细胞或衰老的细胞	自身免疫病
免疫监视	清除突变或畸变的恶性细胞	恶性肿瘤

三、免疫应答的类型、作用及特点

根据机体接触抗原后免疫应答发生时间的早晚及参与细胞的不同,可将其分为固有性免疫应答(innate immune response)和适应性免疫应答(adaptive immune response)两种。发生过程及特点各不相同,如图 1-1 所示。

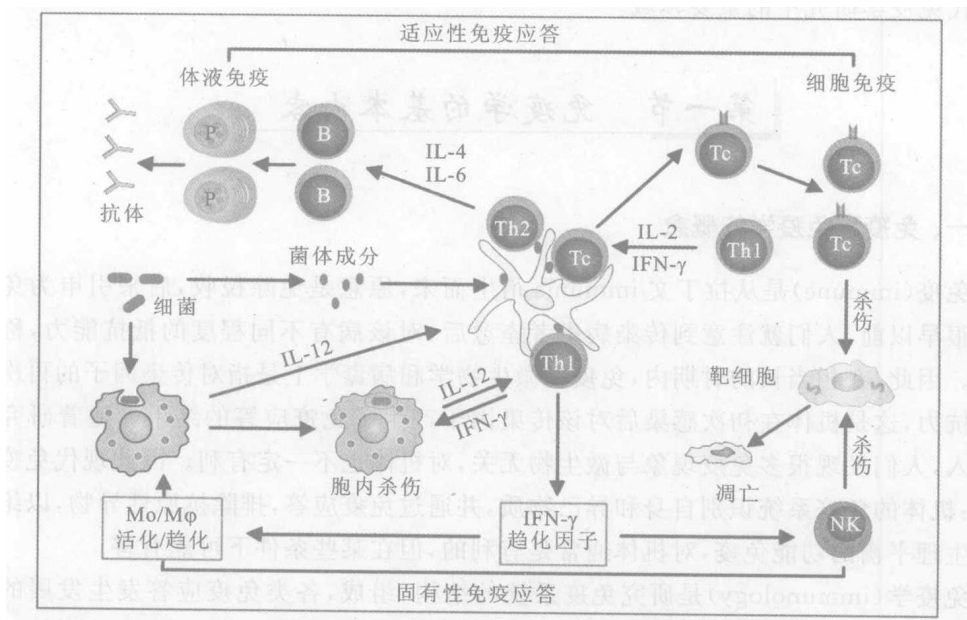


图 1-1 固有性免疫应答和适应性免疫应答的关联和作用

(一) 固有性免疫应答

机体遇病原体后首先并迅速起防卫作用的免疫应答称为固有性免疫应答。参与固有性免疫应答的物质主要包括:组织屏障,固有免疫细胞,固有免疫分子如补体、细胞因子及具有抗菌作用的多肽、蛋白和酶类物质。

1. 固有性免疫应答的过程

固有性免疫应答可分为瞬时固有免疫应答阶段、早期固有免疫应答阶段和适应性免疫应答诱导阶段。

1) 瞬时固有免疫应答阶段。当病原体如细菌、真菌及寄生虫等感染 0~4 小时之内时,皮肤黏膜及其分泌液中的抗菌物质和正常菌群作为物理、化学和微生物屏障,可阻挡

外界病原体对机体的入侵,当少量病原体突破机体屏障结构,进入皮肤或黏膜下组织后,可被局部存在的巨噬细胞迅速吞噬清除。有些病原体如G⁻菌可通过直接激活补体旁路系统途径而被溶解破坏;补体活化产物C3b/C4b可介导调理作用,显著增强吞噬细胞的吞噬杀菌能力;C3a/C5a则可直接作用于组织中的肥大细胞,使之脱颗粒释放组胺、白三烯和前列腺素D₂等血管活性胺类物质和炎性介质,导致局部血管扩张,通透性增强。中性粒细胞是机体抗细菌、抗真菌感染的主要效应细胞,中性粒细胞浸润是细菌感染性炎症反应的重要特征。在感染部位组织细胞产生的促炎细胞因子(IL-8、IL-1和TNF等)和其他炎性介质的作用下,局部血管内中性粒细胞可被活化,并迅速穿过血管内皮细胞进入感染部位,发挥强大吞噬杀菌效应。通常绝大多数病原体感染终止于此时期。

2) 早期固有免疫应答阶段。发生于感染后4~96小时之内。此时,在某些细菌成分如脂多糖(LPS)和感染部位组织细胞产生的IFN- γ 、MIP-1 α 和GM-CSF等细胞因子的作用下,感染周围组织中的巨噬细胞被募集到炎症反应部位并被活化,以增强局部抗感染免疫应答能力。与此同时,活化巨噬细胞又可产生大量促炎细胞因子和其他相对低分子质量的炎性介质,如白三烯、前列腺素和血小板活化因子等,进一步增强扩大机体固有免疫应答能力和炎症反应,产生以下主要反应:(1)在低相对分子质量炎性介质的作用下,使局部血管扩张,通透性增强,有助于血管内补体、抗体等免疫效应分子和吞噬细胞进入感染部位发挥抗感染免疫作用;(2)在MIP-1 α / β 和MCP-1等趋化性细胞因子的作用下,使血管内单核细胞和周围组织中更多的吞噬细胞聚集至感染部位,使局部抗感染免疫作用显著增强;(3)TNF和血小板活化因子可使局部血管内皮细胞和血小板活化,引起血液凝固形成血栓封闭血管,从而有效阻止局部病原体进入血液向全身扩散;(4)促炎细胞因子TNF- α 、IL-1和IL-6作为内热源,可作用于下丘脑体温调节中枢,引起发热,对体内病原体的生长产生抑制作用;(5)促炎细胞因子也是引发急性期反应的主要物质,可促进骨髓细胞生成并释放大量的中性粒细胞进入血液,以提高机体抗感染免疫应答能力;还可刺激肝细胞合成分泌一系列急性期蛋白,如C-反应蛋白(CRP)、甘露聚糖结合凝集素(MBL)和脂多糖结合蛋白(LPS-binding protein,LBP)等。其中CRP和MBL可激活补体,进一步增强调理作用和产生溶菌效应。此外,B1细胞接受某些细菌共有多糖抗原,如脂多糖、荚膜多糖等刺激后,可在48小时之内产生相应的以IgM为主的抗菌抗体,此种抗体在血清补体协同作用下,可对少数进入血流的表达上述共有多糖抗原的病原菌产生作用;NK细胞、 $\gamma\delta$ T细胞和NKT细胞则可对某些病毒感染和胞内寄生菌感染的细胞起到破坏作用,在早期抗感染免疫过程中发挥作用。

3) 适应性免疫应答诱导阶段。发生于感染96小时之后。此时,活化巨噬细胞和树突状细胞作为专职抗原递呈细胞,可将摄入的病原体等外源性抗原或内源性抗原加工处理为具有免疫原性的小分子多肽,并以抗原肽-MHC分子复合物的形式表达于细胞表面,同时表面协同刺激分子(如B7和ICAM等)表达上调,为特异性免疫应答的启动做好准备;然后经淋巴、血液循环进入外周免疫器官,通过与抗原特异性淋巴细胞之间的相互作用,诱导产生特异性免疫应答。

2. 固有性免疫应答的特点

固有性免疫应答是机体在长期种系发育与进化过程中逐渐形成的一种天然免疫防御功能,对多种病原菌等均可发挥作用,故又被称为非特异性或天然免疫应答。其特点为经

遗传获得,与生俱有,针对病原微生物的入侵可迅速应答,应答模式与强度不因与病原微生物的反复接触而改变(不产生免疫记忆)。

(二) 适应性免疫应答

如在感染早期,病原体未能完全被清除,巨噬细胞可将加工处理后的抗原异物传递给 T 及 B 细胞,诱导 T 及 B 细胞活化、增殖、分化,发挥特异性免疫应答。

1. 适应性免疫应答的发生过程

适应性免疫应答可分为 3 个阶段,即:识别阶段、活化阶段、效应阶段(详见其他各有关章节)。

1) 识别阶段。T 及 B 细胞对抗原的识别。抗原是指能够刺激机体免疫系统产生免疫应答的物质,包括多肽、多糖等分子,其化学成分不同于自身正常组织,故能够被 T 及 B 细胞所识别。T 及 B 细胞表面表达的抗原识别受体(TCR 或 BCR)识别抗原。一个 T 或 B 细胞只能表达一种 TCR 或 BCR,只能特异地识别并结合一种抗原分子,所以 T 及 B 细胞对抗原的识别具有高度特异性,而在体内有数以万计种不同的 T 及 B 细胞群,可以识别各种各样的抗原分子。T 及 B 细胞与抗原结合后即开始活化。

2) 活化阶段。T 细胞表达的 TCR 仅能识别小分子抗原肽,故对大分子蛋白质性抗原必须经抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC)处理,降解为小分子多肽,并与 APC 细胞的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子相结合后,转运至 APC 表面,才能被 TCR 识别,产生活化的第一信号。T 细胞活化需要双信号,第二信号是活化的 APC B7 分子与 T 细胞的 CD28 分子相互作用而介导的。在双信号具备的情况下,在细胞生长因子(IL-2、IL-4、IL-6、IFN- γ 等)的协同下,淋巴细胞增殖分化,生成效应细胞。B 细胞表达的 BCR 可直接识别并特异结合抗原分子(如蛋白质、小分子肽、多糖等),亦在 B 细胞双信号作用(信号一:BCR 识别抗原表位;信号二:活化 T 细胞表面 CD40L 与 B 细胞 CD40 的相互作用)及 B 细胞生长因子的协同下,B 细胞开始增殖分化。

3) 效应阶段。B 细胞分化为浆细胞,分泌抗体,执行体液免疫功能。T 细胞转化为效应 T 细胞,其效应是杀伤抗原靶细胞,如病毒感染细胞、肿瘤细胞。在 T 及 B 细胞进行克隆扩增后,有一部分细胞分化为记忆细胞,它们不直接执行效应功能,而是再次与相同抗原相遇后,迅速活化增殖分化为效应细胞,执行高效而持久的再次免疫应答。

2. 适应性免疫应答的特点

适应性免疫应答的特点是后天获得的,作用具有高度特异性,在感染后期及在防止再感染中发挥关键作用,故又称为特异性免疫应答。适应性免疫应答具有记忆性。

细胞与分子免疫学重点讲述参与机体免疫反应的各种免疫分子(如 CD、AM、MHC、Ab、C、CK)、各类免疫细胞(如 T、B、NK、DC、巨噬细胞)的结构、分布、功能等与疾病的相关性。

四、免疫的职能部门——免疫系统

免疫系统是机体执行免疫应答及免疫功能的一个重要系统。由免疫组织和器官、免疫细胞和免疫分子组成。本节重点介绍免疫组织和器官的结构与功能,按其发生和功能的不同,免疫器官可分为中枢免疫器官和周围免疫器官,两者通过血液循环及淋巴循环互

相联系。

(一) 中枢免疫器官

中枢免疫器官(central immune organ)或称初级淋巴器官(primary lymphoid organ),是免疫细胞发生、分化、发育和成熟的场所。人或其他哺乳类动物的中枢免疫器官包括骨髓和胸腺。禽类的腔上囊(法氏囊)相当于哺乳类动物的骨髓。

1. 骨髓

骨髓(bone marrow)是各种血细胞和免疫细胞发生与分化的场所,是机体重要的中枢免疫器官。

1) 骨髓的结构与造血微环境。骨髓位于骨髓腔中,分为红骨髓和黄骨髓。红骨髓具有活跃的造血功能,由造血组织和血窦构成。造血组织主要由基质细胞和造血细胞组成。基质细胞包括网状细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、巨噬细胞等,由基质细胞及其所分泌的多种细胞因子(IL-3、IL-4、IL-6、IL-7、GM-CSF等)与细胞外基质共同构成了造血细胞赖以分化发育的环境,称为造血诱导微环境(hemopoietic inductive microenvironment, HIM)。

2) 骨髓的功能。(1) 各类血细胞和免疫细胞发生的场所。骨髓造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)具有分化成不同血细胞的能力,故称之为多能造血干细胞(multiple hematopoietic stem cell)。HSC在骨髓微环境中首先分化为髓样祖细胞(myeloid progenitor)和淋巴样祖细胞(lymphoid progenitor),前者进一步分化成熟为粒细胞、单核细胞、树突状细胞、红细胞和血小板;后者则发育为各种淋巴细胞(T细胞、B细胞、NK细胞)的前体细胞。(2) B细胞分化成熟的场所。在骨髓中产生的各种淋巴细胞的祖细胞及前体细胞,一部分随血流进入胸腺,发育为成熟的T细胞;另一部分则在骨髓内继续分化为成熟B细胞或自然杀伤细胞(NK细胞)。成熟的B细胞和NK细胞随血液循环迁移并定居于外周免疫器官。(3) 体液免疫应答发生的场所。骨髓是发生再次体液免疫应答的主要部位。记忆性B细胞在外周免疫器官受抗原刺激后被活化,随后可经淋巴液和血液返回骨髓,在骨髓中分化成熟为浆细胞,产生大量抗体(主要为IgG),并释放至血液循环。在脾和淋巴结等外周免疫器官所发生的再次免疫应答,其抗体产生速度快,但持续时间短;而在骨髓所发生的再次免疫应答,则缓慢地、持久地产生大量抗体,成为血清抗体的主要来源。因此,在这个意义上说,骨髓既是中枢免疫器官,又是外周免疫器官。由于骨髓是人体极为重要的造血器官和免疫器官,骨髓功能缺陷时,不仅会严重损害机体的造血功能,而且将导致严重的细胞免疫和体液免疫功能缺陷。如大剂量放射线照射可使机体的造血功能和免疫功能同时受到抑制或丧失,这时只有植入正常骨髓才能重建造血和免疫功能。另外,利用免疫重建,将免疫功能正常个体的造血干细胞或淋巴干细胞移植到免疫缺陷个体,使后者的造血功能和免疫功能全部或部分得到恢复,可用于治疗免疫缺陷病和白血病等。

2. 胸腺

胸腺(thymus)是T细胞分化、发育、成熟的场所。胸腺由胚胎期第Ⅲ、Ⅳ对咽囊的内胚层分化而来,它位于胸腔纵隔上部、胸骨后方。人胸腺的大小和结构随年龄的不同而有明显差异。胸腺出现于胚胎第9周,在胚胎第20周发育成熟,已具有正常胸腺的结构,是发生最早的免疫器官。新生儿胸腺约重15~20g,以后逐渐增大,至青春期末可达30~40

g. 青春期以后,胸腺随年龄增长而逐渐萎缩退化,表现为胸腺细胞减少,间质细胞增多,并含有大量脂肪细胞。老年期胸腺萎缩,多被脂肪组织取代,功能衰退,造成细胞免疫力下降,容易发生感染和肿瘤。

1) 胸腺的结构。胸腺分左右两叶,表面覆盖有一层结缔组织被膜,被膜伸入胸腺实质,将实质分隔成若干胸腺小叶。胸腺小叶的外层为皮质(cortex),内层为髓质(medulla)。皮髓质交界处含有大量血管,如图 1-2 所示。

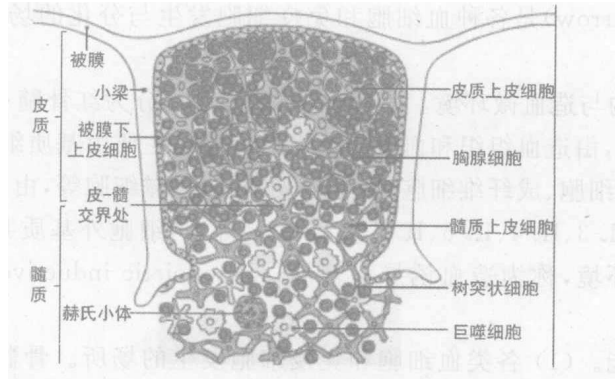


图 1-2 胸腺的结构

(1) 皮质。胸腺皮质分为浅皮质区(outer cortex)和深皮质区(inter cortex)。皮质内 85%~90% 的细胞为未成熟 T 细胞(即胸腺细胞),并有胸腺上皮细胞(thymus epithelial cell, TEC)、巨噬细胞(macrophage, $M\phi$)和树突状细胞(dendritic cell, DC)等。胸腺浅皮质区内的胸腺上皮细胞可包绕胸腺细胞,称为胸腺抚育细胞(Thymic nursing cell),可产生某些促进胸腺细胞分化发育的激素和细胞因子。深皮质区内主要为体积较小的皮质胸腺细胞。

(2) 髓质。髓质内含有大量胸腺上皮细胞和疏散分布的较成熟的胸腺细胞、单核巨噬细胞和 DC。髓质内常见赫氏小体(Hassall's corpuscle),也称胸腺小体(thymic corpuscle),由蜕变聚集的上皮细胞呈同心圆状包绕排列而成,是胸腺结构的重要特征。赫氏小体的功能尚不清楚,在胸腺炎症或肿瘤时该小体消失。

2) 胸腺微环境。胸腺微环境由胸腺基质细胞、细胞外基质和细胞因子及胸腺肽类分子组成。胸腺实质主要由胸腺细胞和胸腺基质细胞(thymic stromal cell, TSC)组成。前者绝大多数为处于不同分化阶段的未成熟 T 细胞,后者则以胸腺上皮细胞为主,还包括 $M\phi$ 、DC 及成纤维细胞等。TSC 构成了决定 T 细胞分化、增殖和选择性发育的胸腺微环境。胸腺上皮细胞是胸腺微环境最重要的组分,这些细胞以两种方式参与胸腺细胞的分化。

(1) 分泌细胞因子和胸腺肽类分子。胸腺基质细胞能产生多种细胞因子,如 SCF、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、TNF- α 、GM-CSF 趋化性细胞因子,这些细胞因子通过与胸腺细胞表面相应受体结合,调节胸腺细胞的发育和细胞间的相互作用。胸腺上皮细胞分泌的胸腺肽类分子包括胸腺素(thymosin)、胸腺 α 肽(thymulin)、胸腺生成素(thymopoietin, TP)等,具有促进胸腺细胞增殖、分化和发育等功能。

(2) 细胞-细胞间相互接触。胸腺上皮细胞与胸腺细胞间可通过细胞表面黏附分子及其配体、细胞因子及其受体、辅助受体及其配体、抗原肽-MHC 分子复合物与 TCR 的相互作用等,诱导和促进胸腺细胞的分化、发育和成熟。

细胞外基质(extracellular matrix)也是胸腺微环境的重要组成部分,包括多种胶原蛋白、网状纤维蛋白、葡萄糖胺聚糖等。它们可促进上皮细胞与胸腺细胞接触,并促进胸腺细胞在胸腺内移动和成熟。

3) 胸腺的功能。胸腺是 T 细胞分化、发育和成熟的主要器官。从骨髓迁入的淋巴样祖细胞,在与独特的胸腺微环境基质细胞(TSC)的相互作用下,经过复杂的分化发育过程,最终成为功能性 $CD4^+$ T 细胞及 $CD8^+$ T 细胞输出胸腺,定位于外周淋巴器官及组织。如果胸腺细胞发育异常,不能产生功能性 T 细胞,出生后则无 T 细胞免疫。

胸腺的发育与胸腺上皮细胞密切相关,如无胸腺裸鼠(thymic nude mouse)即因胚胎早期某种转录因子基因突变,致使胸腺上皮细胞发育障碍,导致胸腺发育不全或缺失,及 T 细胞缺乏。人胸腺上皮细胞缺失,可致 DiGeorge 综合征,患儿因先天性胸腺发育不全和缺乏 T 细胞免疫,极易反复感染,甚至死亡。另外,如果骨髓造血干细胞某种基因突变或缺失,淋巴样祖细胞虽能迁入胸腺,且胸腺微环境基质细胞正常,但仍不能发育为功能性 T 细胞,这种情况见于患有重症联合免疫缺陷的小鼠和人。

(二) 外周免疫组织和器官

外周免疫器官(peripheral immune organ)或称次级淋巴器官(secondary lymphoid organ),是成熟 T 细胞、B 细胞等免疫细胞定居的场所,也是产生免疫应答的部位。外周免疫器官包括淋巴结、脾和黏膜免疫系统。

1. 淋巴结

人体约有 500~600 个淋巴结,分布于全身各处非黏膜部位淋巴通道上。在身体浅表部位,淋巴结常位于凹陷隐蔽处,如颈部、腋窝、腹股沟等处;内脏的淋巴结多成群存在于器官门附近,沿血管干排列,如肺门淋巴结。这些部位都是易受病原微生物和其他抗原性异物侵入的部位。

1) 淋巴结的结构。淋巴结外包有结缔组织被膜,被膜上有输入淋巴管,直通被膜下窦。被膜结缔组织向内伸入实质使形成许多小梁,将淋巴结分成许多小叶。淋巴结的实质分为皮质和髓质两个部分,如图 1-3 所示。

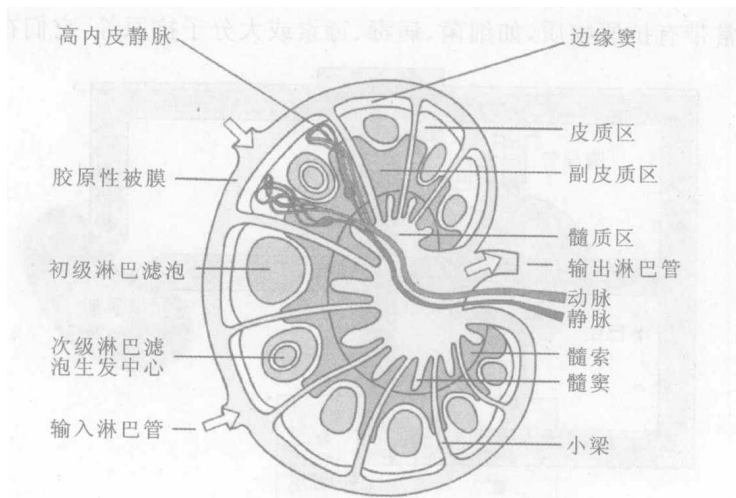


图 1-3 淋巴结的结构

淋巴结的外周部分为皮质,中央部分为髓质。浅皮质区含有淋巴小结,也称初级淋巴滤泡,主要由 B 细胞聚集而成,又称非胸腺依赖区。受抗原刺激后,此处的 B 细胞增殖分化形成生发中心,称为次级淋巴滤泡。皮质深层和滤泡间隙为副皮质区,因富含 T 细胞又称为胸腺依赖区。在此区域内还有大量树突状细胞,具有处理和提呈抗原的作用。副皮质区有许多由立方形内皮细胞构成的毛细血管后微静脉,来自血液的淋巴细胞可穿过这种高内皮微静脉(high endothelial venule, HEV)进入淋巴结实质,再回到淋巴液中,实现淋巴细胞再循环。

髓质由髓索和髓窦组成。髓索中含有 B 细胞、浆细胞和巨噬细胞及部分 T 细胞,是抗体合成和分泌的部位。髓窦内为淋巴液通道,与输出淋巴管相通。T、B 细胞在免疫应答过程中所产生的致敏 T 细胞和特异性抗体都汇集于髓窦中,经输出淋巴管,最后进入血循环,分布至全身并发挥免疫功能。

2) 淋巴结的功能。(1) T 及 B 细胞定居的场所。淋巴结是成熟 T 细胞和 B 细胞的主要定居部位。其中, T 细胞约占淋巴结内淋巴细胞总数的 75%, B 细胞约占 25%。(2) 免疫应答发生的场所。巨噬细胞或树突状细胞等抗原提呈细胞在周围组织中摄取抗原后可迁移至淋巴结,并将加工处理的抗原肽提呈给 T 细胞,使 T 细胞活化、增殖、分化为效应 T 细胞。淋巴结中的 B 细胞可识别和结合游离的或被滤泡树突状细胞(FDC)捕获的抗原,通过 T-B 细胞的协同作用, B 细胞增殖、分化为浆细胞,并分泌抗体。效应 T 细胞除在淋巴结内发挥免疫效应外,更主要的是与抗体一样,随输出淋巴管,经胸导管进入血流,再分布至全身,发挥免疫应答效应。(3) 参与淋巴细胞再循环。深皮质区中的高内皮微静脉(HEV)在淋巴细胞再循环中起重要作用。淋巴细胞穿过 HEV,离开血循环进入淋巴结,向髓质移动,最终通过输出淋巴管引流到胸导管或右淋巴管,从而再回到血循环。完成这一循环约需 24~48 小时。淋巴细胞再循环的意义主要有两方面:① 增加抗原与淋巴细胞的接触机会;淋巴细胞不断地从淋巴组织到外周血液,使更多的带有不同抗原受体的淋巴细胞有机会接触抗原,引起免疫应答。② 充实淋巴组织,即淋巴组织可从反复循环的“细胞库”中补充新的淋巴细胞,如图 1-4 所示。(4) 过滤作用。从回流区进入淋巴结的淋巴液常带有抗原物质,如细菌、病毒、毒素或大分子抗原等,它们在缓慢地流经淋

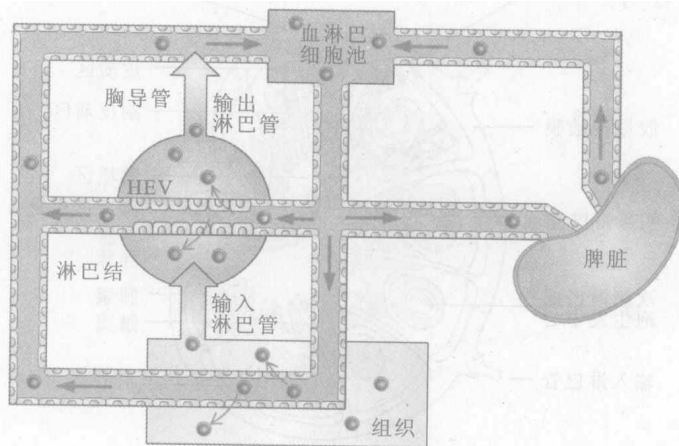


图 1-4 淋巴细胞再循环模式图

巴结时,可被巨噬细胞清除,使淋巴液进入血液时纯净无异物,以保证安全。若从输入淋巴管注入一定量的细菌,观察在输出淋巴管内的细菌含量,可计算出清除率达 99%,但这一情况常因细菌的毒力和宿主的免疫力不同而有所变化。当结核杆菌进入一个未产生免疫力的动物淋巴结时,吞噬细胞吞噬了结核杆菌,但不能杀死与消灭细菌,反而造成病菌的蔓延。

2. 脾

脾(spleen)是胚胎时期的造血器官,自骨髓开始造血后,脾演变成人体最大的外周免疫器官。

1) 脾的组织结构。脾脏外有结缔组织被膜,被膜向内伸展形成若干小梁。脾实质分为白髓与红髓,红髓量多,包绕白髓,如图 1-5 所示。白髓与红髓交界的狭窄区域为边缘区,内含 T 细胞、B 细胞和较多 $M\phi$ 。入脾的动脉分支贯穿白髓部的小梁,称为中央小动脉。小动脉周围有 T 细胞包围形成的淋巴鞘,为胸腺依赖区。鞘内有淋巴小结,受抗原刺激后出现生发中心,内含大量 B 细胞,为非胸腺依赖区。红髓分布在白髓周围,分为髓索和髓窦。髓索主要是 B 细胞居住区,也有许多树突状细胞和巨噬细胞等。髓索围成无数脾窦(髓窦)。窦内充满循环中的血液,混入血中的病原体等异物被密布在髓索内的巨噬细胞和树突状细胞捕获、吞噬和杀灭。红髓与白髓交界处为边缘区,是淋巴细胞和抗原物质进出的通道。由动脉来的血液进入红髓后,随血流而来的淋巴细胞即通过边缘区进入白髓。白髓内的淋巴细胞又可逸出,穿过边缘区而进入血窦,参与再循环。

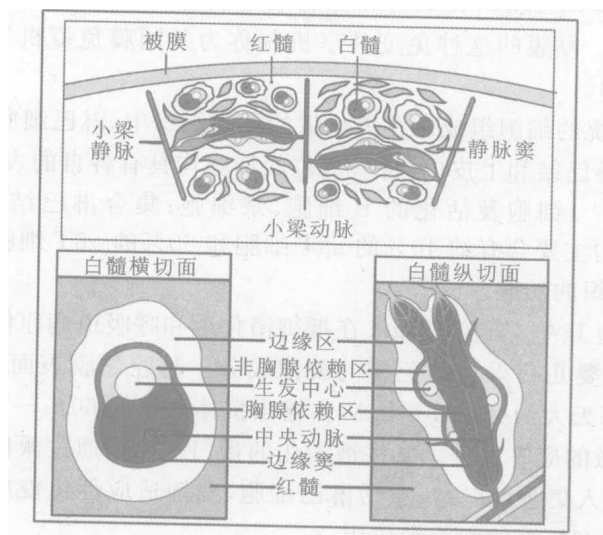


图 1-5 脾的结构

2) 脾的功能。脾脏除能贮存和调节血量外,还具有重要的免疫功能:

(1) 过滤作用。体内约 90% 的循环血液要流经脾,脾内的 $M\phi$ 和网状内皮细胞具有较强的吞噬作用,可清除血液中的病原体、自身衰老的细胞、免疫复合物和异物,从而发挥过滤作用。

(2) 免疫细胞定居的场所。脾脏是各种成熟淋巴细胞定居的场所。其中, B 细胞约占脾脏中淋巴细胞的 60%, T 细胞约占 40%。

(3) 免疫应答发生的场所。脾是各种免疫细胞定居、增殖和产生免疫应答及免疫效