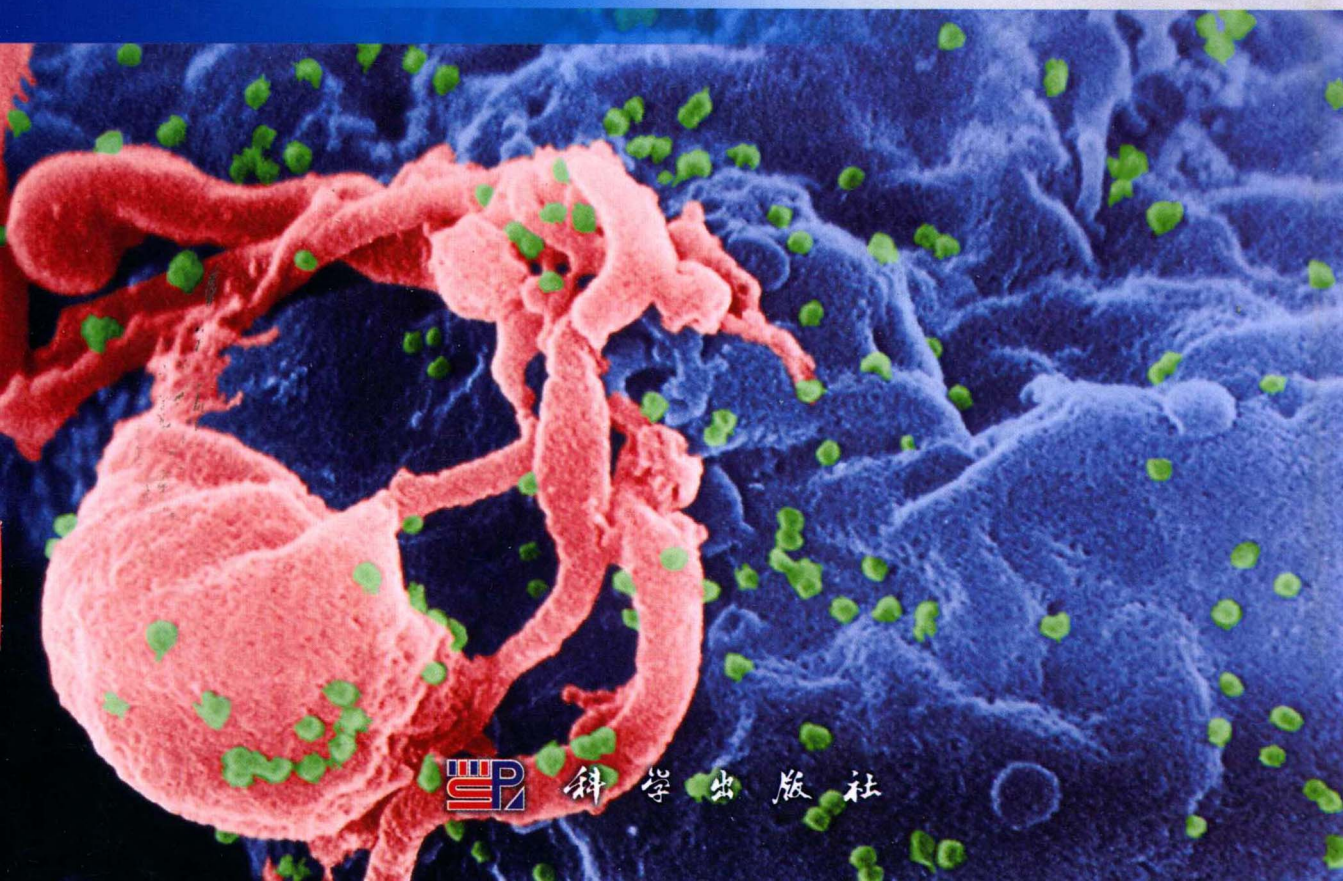
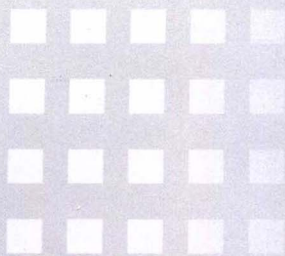




普通高等教育“十二五”规划教材

免疫学基础

李春艳 主编



科学出版社



普通高等教育“十二五”规划教材

免疫学基础

张维杰 主编

第1版
第1次印刷
2014年11月
ISBN 978-7-309-11111-1

普通高等教育“十二五”规划教材

免疫学基础

李春艳 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

全书共有 17 章,包括绪论、免疫器官与组织、抗原、免疫球蛋白和抗体、细胞因子、补体系统、免疫细胞表面膜分子、主要组织相容性复合体、非特异性免疫应答、抗原提呈细胞及抗原的提呈、T 淋巴细胞对抗原的特异性免疫应答、B 淋巴细胞对抗原的特异性体液免疫应答、免疫调节、免疫耐受、抗感染免疫等,最后还介绍了基于抗原-抗体反应的免疫学试验技术和细胞免疫学技术。

本书可作为生物科学类相关专业本科生的免疫学教材,也可供研究生及相关科研人员学习及参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

免疫学基础/李春艳主编. —北京:科学出版社,2012.8

普通高等教育“十二五”规划教材

ISBN 978-7-03-035351-1

I. ①免… II. ①李… III. ①医药学-免疫学-高等学校-教材
IV. ①R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 189950 号

责任编辑:丛楠 孙青 / 责任校对:刘亚琦

责任印制:阎磊 / 封面设计:耕者设计工作室

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新科印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012 年 8 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2012 年 8 月第一次印刷 印张:15 3/4

字数:383 000

定价:35.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《免疫学基础》编写委员会

主 编 李春艳
副主编 唐丽杰 刘永杰 袁学军
主 审 华育平
编 者 (按姓氏汉语拼音排序)
李 衡 内蒙古农业大学
李春艳 东北农业大学
刘永杰 南京农业大学
刘玉芬 哈尔滨师范大学
马 建 东北林业大学
宋佰芬 黑龙江八一农垦大学
唐丽杰 东北农业大学
徐凤宇 吉林农业大学
袁学军 山东农业大学

前 言

免疫学基础是高等学校生命科学相关专业，如生物科学、生物技术和生物工程等的专业基础课，既满足各高等学校生物类学科本科教学的需要，同时也满足不同层次和其他相关专业的研究生的教学需要。本书在编写过程中力图体现本科教材的科学性和实用性，同时也注重系统性和新颖性等几个方面。

在编写内容上，根据本学科的基本要求和教学规律，把免疫器官与组织、抗原、免疫球蛋白和抗体、细胞因子、补体系统、免疫细胞表面膜分子以及主要组织相容性复合体等作为基本知识，再重点学习免疫应答和免疫调节的相关内容。另外，免疫耐受、抗感染免疫等章节可供学时配置高的学校或研究生教学及自学使用。在最后两章分别设置了血清学试验技术和细胞免疫测定技术，既有原理，又有方法，通过此技术的学习将有助于学生更全面地深入理解免疫学基础这门课程，培养学生独立分析问题和解决问题的能力，有利于学生对免疫学基本技术的理解与掌握。

本书在生动形象地阐述免疫学基本原理、概念和难点的基础上，回顾学科发展历史，在突出免疫学研究国内外最新进展及成果的同时，更注重与免疫学有关的热点问题。本书的写作特点是图文并茂、深入浅出、通俗易懂，力求既能涵盖免疫学的基础知识，又能反映现阶段国际免疫学的发展水平。

本书是在全体编者的共同努力下完成的，各位参编同仁均为在教学一线的年轻教师，书中附有大量图片，有些图片为编者自绘完成，有些是来自于相应的教材书籍或网络的文献，其中部分引用图片由于没有找到确切出处，没能标出来源，请涉及的作者及时和我们联系，以便再版时注明出处。非常感谢东北林业大学华育平教授对全书的认真审阅。

因时间和学术水平有限，教材中定有不妥和疏漏之处，恳请读者和同行批评指正，作为进一步修订的依据。

编 者

2012年5月

目 录

前言

第一章 绪论	1
第一节 免疫学简介	1
一、免疫系统的基本功能	1
二、免疫应答的种类及其特点	2
三、免疫学的应用	3
第二节 免疫学发展简史及展望	4
一、经验免疫学时期	4
二、实验免疫学时期	4
三、免疫学的发展时期	5
四、现代免疫学时期	6
五、免疫学展望	7
小结	8
复习思考题	8
第二章 免疫器官与组织	9
第一节 中枢免疫器官	9
一、胸腺	9
二、骨髓	11
三、法氏囊	13
第二节 外周免疫器官	13
一、淋巴结	14
二、脾脏	15
三、黏膜相关淋巴组织	16
第三节 淋巴细胞归巢与再循环	17
一、淋巴细胞归巢	17
二、淋巴细胞再循环及其生物学意义	17
三、淋巴细胞再循环途径	18
小结	19
复习思考题	19
第三章 抗原	20
第一节 抗原的概念	20
一、抗原	20
二、抗原的特性	20
三、半抗原和载体	20

第二节 抗原特性的影响因素	21
一、影响抗原免疫原性的因素	21
二、影响抗原特异性的因素	24
三、非特异性免疫刺激剂	25
第三节 抗原的类型	28
一、按诱导免疫应答的性能分类	28
二、按与宿主亲缘相关性分类	29
三、其他分类方法	30
小结	30
复习思考题	30
第四章 免疫球蛋白和抗体	31
第一节 免疫球蛋白和抗体的关系	31
第二节 免疫球蛋白基本结构与功能	31
一、免疫球蛋白基本结构	31
二、免疫球蛋白分子的功能	36
第三节 免疫球蛋白的种类及特性	38
一、IgG	38
二、IgM	39
三、IgA	39
四、IgD	40
五、IgE	40
第四节 抗体的特异性和多样性	40
一、同种型特异性	40
二、同种异型特异性	41
三、独特型特异性	41
四、抗体多样性	41
第五节 单克隆抗体	42
一、概念	42
二、原理	42
三、单克隆抗体的制备过程	43
四、单克隆抗体的应用	45
小结	45
复习思考题	46
第五章 细胞因子	47
第一节 细胞因子概述	47
一、细胞因子的概念	47
二、细胞因子的共同特点	47
第二节 细胞因子的种类及其生物学活性	49
一、细胞因子的分类	49

二、细胞因子的生物学作用及其与某些病理过程的关系	54
第三节 细胞因子受体	56
一、细胞因子受体	56
二、细胞因子拮抗物	57
小结	58
复习思考题	58
第六章 补体系统	59
第一节 补体及组成	59
一、补体的概念	59
二、补体系统的组成与命名	59
三、补体成分的基本特性	60
第二节 补体的激活途径	60
一、补体激活的经典途径	61
二、补体激活的替代激活途径	63
三、MBL 途径	63
四、终末补体途径	64
第三节 补体激活的调控	66
一、补体的自身调控	66
二、调节因子的作用	66
第四节 补体的生物学功能	67
一、溶菌、溶细胞作用	67
二、调理作用	68
三、加速清除免疫复合物	68
四、免疫调节作用	68
五、介质作用	68
六、中和及溶解病毒作用	68
小结	68
复习思考题	69
第七章 免疫细胞表面膜分子	70
第一节 白细胞分化抗原	70
一、白细胞分化抗原的分布	70
二、CD 分子的概念	70
三、白细胞分化抗原的主要功能	71
第二节 与 T 细胞识别和活化有关的 CD 分子	71
一、TCR-CD3 复合物	72
二、参与 T 细胞第一信号的共受体	73
三、共刺激分子	74
四、共抑制分子	75
五、其他参与 T 细胞活化的 CD 分子	75

第三节 与 B 细胞识别抗原及活化有关的 CD 分子	76
一、BCR-CD79a (Ig α)/CD79b (Ig β) 复合物	77
二、CD19/CD21/CD81 复合物	77
三、CD20	78
四、CD22	78
五、CD40 与 CD40L	79
六、CD80 和 CD86	79
第四节 黏附分子	79
一、黏附分子的种类	79
二、黏附分子的功能	80
小结	81
复习思考题	82
第八章 主要组织相容性复合体	83
第一节 概述	83
一、MHC 的概念	83
二、MHC 的基因组成	83
第二节 经典 MHC I 类分子	84
一、MHC I 类分子的结构	84
二、MHC I 类分子的分布	86
三、MHC I 类分子的功能	86
第三节 经典 MHC II 类分子	86
一、MHC II 类分子的结构	86
二、MHC II 类分子的分布	87
三、MHC II 类分子的功能	88
第四节 免疫功能相关基因	89
一、血清补体成分编码基因	89
二、抗原加工提呈相关基因	89
三、非经典 I 类基因	90
四、炎症相关基因	91
小结	91
复习思考题	92
第九章 非特异性免疫应答	93
第一节 非特异性免疫应答的细胞成分	93
一、皮肤黏膜上皮细胞	93
二、吞噬细胞	93
三、NK 细胞	97
四、 $\gamma\delta$ T 细胞	97
五、B-1 细胞	100
六、肥大细胞	101

七、NK T 细胞	103
第二节 非特异性免疫应答的体液成分	106
一、补体	106
二、细胞因子	107
三、溶菌酶	107
四、乙型溶素	108
五、干扰素	108
六、C 反应蛋白	109
第三节 非特异性免疫应答的屏障结构	110
一、皮肤和黏膜及其附属物	110
二、血脑屏障	110
三、血胎屏障	111
小结	111
复习思考题	111
第十章 抗原提呈细胞及抗原的提呈	112
第一节 抗原提呈细胞及其作用	112
一、表达 MHC I 类分子的抗原提呈细胞及其作用	112
二、表达 MHC II 类分子的抗原提呈细胞及其作用	112
第二节 抗原的处理和提呈过程	120
一、外源性抗原的处理和提呈过程	120
二、内源性抗原的处理和提呈过程	122
三、交叉提呈过程	123
四、非 MHC 类分子的提呈过程	124
小结	126
复习思考题	126
第十一章 T 淋巴细胞对抗原的特异性免疫应答	127
第一节 T 淋巴细胞	127
一、T 细胞的来源及发育	127
二、T 细胞表面标志	129
三、T 细胞亚群及其功能	130
第二节 T 细胞对抗原的识别	131
一、APC 向 T 细胞提呈抗原	132
二、APC 与 T 细胞的相互作用	133
三、T 细胞对抗原识别的特性	134
第三节 T 细胞在抗原刺激下的活化过程	136
一、免疫突触	136
二、细胞活化过程中的信号转导途径以及涉及的靶基因	137
三、抗原特异性 T 细胞克隆的增殖分化	140
第四节 效应 T 细胞的作用	140

小结	142
复习思考题	142
第十二章 B 淋巴细胞对抗原的特异性体液免疫应答	143
第一节 B 淋巴细胞	143
一、B 细胞产生的进化	143
二、B 细胞的发育	144
三、B 细胞的表面分子	145
四、B 细胞的亚群及其功能	146
第二节 B 细胞对 TD 抗原的免疫应答	146
一、胸腺依赖性抗原 (TD 抗原)	146
二、B 细胞对 TD 抗原介导的体液免疫	146
第三节 B 细胞对 TI 抗原的免疫应答	149
一、胸腺非依赖性抗原 (TI-Ag)	149
二、TI-1 抗原诱导的抗体应答	149
三、TI-2 抗原诱导的抗体应答	150
第四节 体液免疫应答抗体产生的一般规律	150
一、初次应答	150
二、再次应答	150
小结	151
复习思考题	151
第十三章 免疫调节	152
第一节 分子水平的免疫调节	152
一、补体的调节	152
二、抗体的调节	153
三、抗原调节作用	155
第二节 细胞水平的免疫调节	155
一、T 细胞的调节	156
二、B 细胞	158
三、NK 细胞	158
四、抗原提呈细胞的免疫调节作用	158
五、细胞凋亡的免疫调节作用	159
小结	160
复习思考题	160
第十四章 免疫耐受	161
第一节 免疫耐受的发现与沿革	161
第二节 免疫耐受形成的条件	163
一、机体方面	163
二、抗原因素	164
第三节 免疫耐受的维持与终止	165

一、免疫耐受的维持	165
二、免疫耐受的终止	165
第四节 免疫耐受的机制	166
一、免疫耐受学说	166
二、免疫耐受的细胞机制	168
第五节 免疫耐受的临床意义	170
一、建立免疫耐受	170
二、打破免疫耐受	170
小结	171
复习思考题	171
第十五章 抗感染免疫	172
第一节 抗病毒感染免疫	172
一、抗病毒感染的非特异性免疫	172
二、抗病毒感染的特异性免疫	173
第二节 抗细菌和真菌感染免疫	174
一、抗细菌感染免疫	174
二、抗真菌感染免疫	176
第三节 抗寄生虫免疫	177
一、抗寄生虫感染的非特异性免疫	177
二、抗寄生虫感染的特异性免疫	178
第四节 免疫逃避	178
一、病毒感染与免疫逃避	178
二、细菌感染与免疫逃避	180
三、寄生虫感染与免疫逃避	181
小结	182
复习思考题	182
第十六章 基于抗原-抗体反应的免疫学试验技术	183
第一节 抗原-抗体反应概论	183
一、抗原-抗体反应的一般规律	183
二、抗原-抗体反应的影响因素与制定原则	185
三、抗原-抗体反应的应用	186
第二节 抗原-抗体反应类型	187
一、凝集反应	187
二、沉淀性反应	189
三、补体参与的反应	192
四、中和反应	193
五、免疫标记技术	194
小结	205
复习思考题	206

第十七章 细胞免疫学技术·····	207
第一节 淋巴细胞功能检测·····	207
一、T 细胞功能检测 ·····	207
二、B 细胞功能检测 ·····	210
三、NK 细胞和 K 细胞功能检测 ·····	212
第二节 吞噬细胞功能检测·····	213
一、中性粒细胞功能检测 ·····	214
二、巨噬细胞功能检测 ·····	216
小结·····	217
复习思考题·····	218
主要参考文献·····	219
附录 免疫学常用缩略语·····	223

第一章 绪 论

免疫学 (immunology) 是研究抗原性物质、机体的免疫系统和免疫应答的规律和调节以及免疫应答的各种产物和各种免疫现象的一门生物学科。免疫学最初从抗微生物感染的研究中发展起来。20 世纪 50 年代以来, 免疫学在理论和实践方面都产生了飞跃的发展, 已成为一门独立的、富有生命力的新兴学科。随着生物化学、分子生物学等学科的发展, 免疫学的研究进入分子水平时代, 而且已渗入到许多基础学科领域, 成为生命科学研究不可缺少的一门学科。

第一节 免疫学简介

免疫 (immune) 的概念经过了一个变迁的过程, 即从古典免疫到现代免疫的变更。在 Jenner (1749~1823) 和 Pasteur (1822~1895) 时代, 免疫的概念是指机体 (人或动物) 对微生物的抵抗力和对同种微生物再感染特异性的防御能力。然而随着免疫的发展和研究的深入, 人们发现很多现象, 如过敏反应、移植排斥反应、自身免疫病等均与病原微生物的感染无关。因此, 人们改变了旧的观念, 这些观念的改变包括: 免疫应答不一定由病原体引起, 免疫功能不局限于抗感染方面, 它只是免疫功能的一部分; 免疫应答并不一定对机体有利, 有些会对机体造成损害。现代免疫的概念是指机体对自身 (self) 和非自身 (nonself) 的识别, 并清除非自身的大分子物质, 从而保持机体内、外环境平衡的一种生理学反应。执行这种功能的是机体 (人或动物) 的免疫系统, 它是在长期进化过程中形成的与自身内、外敌人斗争的防御系统, 能对非经口途径进入机体内的非自身大分子物质产生特异性的免疫应答, 使机体获得特异性的免疫力, 同时又能对内部的肿瘤产生免疫反应而加以清除, 从而维持自身稳定。

一、免疫系统的基本功能

免疫系统是由免疫器官 (胸腺、骨髓、脾脏、淋巴结、黏膜相关淋巴组织等)、免疫细胞 (吞噬细胞、自然杀伤细胞、T 细胞及 B 细胞等) 及免疫分子 (细胞表面分子、抗体、细胞因子、补体等) 组成。其基本功能包括以下几个方面:

免疫防御 (immune defense) 是指机体排除外来抗原性异物的一种免疫保护功能。主要指抗感染, 这是免疫系统应该担负的最重要的功能。不仅因为入侵机体的病原体种类繁多, 包括细菌、病毒、真菌、支原体、寄生虫等, 还因为会有新的病原体出现, 并对人类和动物造成危害。该功能正常时, 机体能抵抗病原体的入侵, 通过机体的非特异性和特异性免疫力, 清除已入侵的病原体及有害的生物性分子。若免疫功能异常亢进时, 可引起变态反应 (如药物过敏、呼吸道过敏等); 而免疫功能低下或免疫缺陷, 可引起机体的反复感染。

免疫稳态 (immune homeostasis) 是指机体清除衰老或损伤的细胞, 进行自身调节, 维持体内生理平衡的功能, 涉及机体对自身应答的耐受和调节。免疫系统对自身表达抗

原不产生免疫应答,对少量、持续刺激的外源物质也不产生免疫应答。一旦调节失控会引发自身免疫病和过敏性疾病。

免疫监视 (immune surveillance) 是指机体识别和清除突变细胞,防止发生肿瘤,控制癌变细胞的功能。机体内的细胞常因物理、化学和病毒等致癌因素的作用突变为肿瘤细胞,这是体内最危险的“敌人”。机体免疫功能正常时可对这些肿瘤细胞加以识别,然后调动一切免疫因素将这些肿瘤细胞清除。若此功能低下或失调,可能导致肿瘤的发生或持续性病毒感染。

二、免疫应答的种类及其特点

免疫应答 (immune response) 是指免疫系统识别和清除抗原的整个过程。根据免疫应答识别的特点、获得形式以及效应机制,可将其分为固有免疫 (innate immunity) 和适应性免疫 (adaptive immunity) 两大类。固有免疫又称先天性免疫 (innate immunity) 或非特异性免疫 (non-specific immunity), 适应性免疫又称获得性免疫 (acquired immunity), 或特异性免疫 (specific immunity)。

固有免疫是生物在长期进化中逐渐形成的,是机体抵御病原体入侵的第一道防线。参与固有免疫的细胞,如单核-巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK 细胞)、粒细胞等,经其表面表达的受体能识别一种分子,这种分子表达于多种病原体表面,如单核-巨噬细胞表面的 Toll 样受体 (Toll-like-receptor4, TLR4) 能识别多种革兰氏阴性菌细胞壁成分脂多糖 (LPS), 经受体-配体作用,固有免疫细胞被活化,迅速执行免疫效应,吞噬杀伤病原体,并释放细胞因子 (如干扰素),抑制病原复制,这类细胞在病原体入侵早期即发挥免疫防御作用。固有免疫应答不经历克隆扩增,不产生免疫记忆。

适应性免疫应答可分为三个阶段。①识别阶段: T 细胞和 B 细胞分别通过 TCR 和 BCR 精确识别抗原,其中 T 细胞识别的抗原必须由抗原提呈细胞 (antigen-presenting cell, APC) 提呈。②活化增殖阶段: 识别抗原后的淋巴细胞在协同刺激分子 (co-stimulatory molecule) 的参与下,发生细胞的活化、增殖和分化,产生效应细胞 (如杀伤性 T 细胞)、效应分子 (如抗体、细胞因子等) 和记忆细胞。③效应阶段: 由效应细胞和效应分子清除抗原。

适应性免疫主要有以下几个特点:

识别自身与非自身 能识别自身与非自身的大分子物质是机体产生免疫应答的基础。机体的这种免疫识别功能相当精细,不仅能识别存在于异种个体之间的一切抗原物质,而且对于同种不同个体之间的组织和细胞,即使这些细胞和蛋白质成分存在微细的差别也能加以识别。免疫系统对非自身抗原能识别、清除,而对自身的成分表现耐受。由于某些原因也会使“自身成分”成为机体识别的抗原,机体则会发生自身免疫应答。

特异性 免疫系统的应答是针对不同的分子结构而发生的,一个细胞克隆的受体只能与一种抗原决定簇 (antigenic determinant) 结合而诱发免疫应答。结构已经确定的抗原决定簇称为抗原表位 (epitope)。

多样性 机体的免疫系统能对不同的分子作出特异免疫应答,甚至能对以前地球上从未出现过的新分子作出免疫应答。因为机体中有多种多样的细胞克隆分别与这些分子结合,这些特异性细胞克隆多达 10^{12} 以上,也就是说能与 10^{12} 以上各种不同的抗原决定簇结合。

记忆性 识别“自身”与“非自身”是通过淋巴细胞表面表达的分子进行的。第一次

接触过的外来分子能被淋巴细胞记忆，当再次遇到相同抗原分子时会作出更快和更强的应答，这些记忆的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞多为长命的细胞。

自我调节性 免疫应答有自我调节的能力，一方面受抗原刺激的淋巴细胞能被活化，另一方面也有一些细胞对活化的细胞有抑制作用或调节作用，如调节性 T 细胞 (Tr) 对辅助性 T 细胞 (Th) 的活化或抑制作用。同样，抗体的产生达到一定浓度也会出现抑制抗体产生的负调节。这种自我调节是机体维持正常的免疫应答平衡的重要机制，一旦自我调节失灵，机体免疫系统也会失去平衡，从而导致疾病发生。

适应性免疫应答比固有免疫应答产生晚，常在感染 5~7 天后才起作用，但其作用特异，强而有力，故能在消除病原体、促进疾病恢复及防止再感染中发挥重要作用。

固有免疫和适应性免疫相辅相成、密不可分。固有免疫往往是适应性免疫的先决条件，如树突状细胞和吞噬细胞吞噬病原生物实际上是一个加工和提呈抗原的过程，为适应性免疫应答的识别准备条件。适应性免疫的效应分子可大大促进固有免疫应答，如抗体可促进吞噬细胞的吞噬能力，或促进 NK 细胞的细胞毒作用；又如，许多由 T 细胞分泌的细胞因子可促进参与固有免疫应答细胞的成熟、迁移和杀伤功能。

三、免疫学的应用

(一) 免疫预防、诊断与治疗

免疫应答的结果是抵御、清除外来抗原对机体的伤害，维持机体的正常生理状态甚至监视预防病原的感染及肿瘤的发生，即感染免疫和免疫监视。疫苗的预防免疫已经在世界范围内消灭了“天花”。现今世界上许多重大流行性疾病，如麻疹、肺结核、小儿麻痹、乙型肝炎、流感以至于疟疾、艾滋病等还在继续使用疫苗及研制新疫苗进行积极有效的预防。而且疫苗技术近十多年来也得到了长足的发展，多肽疫苗、工程疫苗、DNA 疫苗和治疗性疫苗，以及耐受性疫苗等成为新一代疫苗研制的热点。

疫苗诊断与治疗是临床免疫学的重要研究内容。抗原与抗体的特异性反应及反应检测的灵敏技术是免疫诊断的基础。抗体，特别是单克隆抗体、工程抗体等已被广泛用于被动免疫治疗。白细胞介素和细胞因子，如白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、干扰素 (interferon, IFN) 等也被用于免疫治疗。协同信号刺激分子 CTLA-4 被用于免疫耐受性的诱导。白细胞介素活化的杀伤细胞 (LAK) 和肿瘤浸润的淋巴细胞 (TIL) 都被用于肿瘤的免疫治疗，树突状细胞的胞外体 (exosome) 分泌颗粒也有希望用做非细胞的新型治疗疫苗进行肿瘤治疗。RNA 干扰基因沉默很有希望用于肿瘤治疗。

(二) 免疫学在农业和生物科学中的应用

免疫学作为工具在农业及生物科学中的应用集中体现在免疫血清学技术的应用上，一些高特异性、高灵敏度、易于标准化和商品化、便于操作的血清学技术，如放射免疫分析、免疫酶技术等，已普遍用于各种微量的生物活性物质，如酶、激素等的检测，并实现了商品化生产。近些年来，农药和兽药残留的检测也开始采用血清学技术。免疫血清学技术在动物遗传育种、植物保护及其他农业科学上也得到了广泛应用。

总之，免疫学已发展成为一门进展最快、应用性和渗透性最强的生物学科。