



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

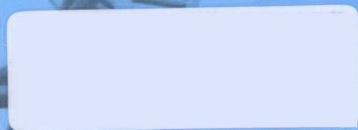
供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

案例版TM

医学免疫学

第2版

主 编 谭锦泉 刘 仿



科学出版社

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

案例版TM

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

医学免疫学

第2版

主 编 谭锦泉 刘 仿
副 主 编 李 芳 栾希英 邹 强
编 者 (以姓氏笔画为序)

丁剑冰(新疆医科大学)
王华民(海南医学院)
王迎伟(南京医科大学)
韦星呈(沈阳医学院)
邓维秀(湖北医药学院)
左 丽(贵阳医学院)
石艳春(内蒙古医学院)
卢小玲(广西医科大学)
刘 仿()
刘杰麟()
安云庆()
许礼发(安徽理工大学)
李会强(天津医科大学)
李 芳(大连医科大学)
李晋涛(第三军医大学)
吴学敏(辽宁医学院)

邹 强(成都医学院)
汪晓莺(南通大学)
张秋萍(武汉大学)
陈代雄(广州医学院)
官 杰(齐齐哈尔医学院)
孟繁平(延边大学)
姚旌旗(咸宁学院)
栾希英(滨州医学院)
涛(福建医科大学)
梅(宁夏医科大学)
...稀(重庆医科大学)
廖纪元(咸宁学院)
谭锦泉(武汉大学)
樊晓晖(广西医科大学)
戴亚蕾(同济大学)
魏 林(河北医科大学)



科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

郑 重 声 明

为顺应教育部教学改革潮流和改进现有的教学模式,适应目前高等医学院校的教育现状,提高医学教学质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才,科学出版社在充分调研的基础上,引进国外先进的教学模式,独创案例与教学内容相结合的编写形式,组织编写了国内首套引领医学教育发展趋势的案例版教材。案例教学在医学教育中,是培养高素质、创新型和实用型医学人才的有效途径。

案例版教材版权所有,其内容和引用案例的编写模式受法律保护,一切抄袭、模仿和盗版等侵权行为及不正当竞争行为,将被追究法律责任。

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学:案例版 / 谭锦泉,刘仿主编. —2版. —北京:科学出版社,2011.6

中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材
ISBN 978-7-03-031124-5

I. 医… II. ①谭… ②刘… III. 医药学:免疫学-医学院校-教材
IV. R392

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第091502号

责任编辑:邹梦娜 秦致中 / 责任校对:林青梅

责任印制:刘士平 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

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>

北京天时彩色印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007年1月第一版 开本:850×1168 1/16

2012年12月第二版 印张:16 1/4

2012年12月第四次印刷 字数:547 000

定价:64.80元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

医学免疫学是一门与其他学科存在广泛交叉的学科,近年来发展极为迅速。为跟上其发展步伐、与时俱进,医学免疫学教材必须不断发展更新,才能使我国医学免疫学教育与世界接轨,走在时代发展的前列。为此来自全国各省高等院校的专家、教授经过6个多月的共同努力,《医学免疫学》案例版第2版规划教材终于与广大师生见面了。

《医学免疫学》案例版第2版规划教材的特点是:继续秉承第1版的特点,同时也增添了许多新元素,在全书各个章节中都有相应配套的动画制作,便于学生更好地理解枯燥的理论知识。另外,本教材图文并茂,全书图、表多达两百多幅,以上这些动画、彩色插图都是为了用形象的表现形式将复杂抽象的免疫学理论阐释清楚,便于教师的教学和学生对主要知识的归纳、理解和掌握。

全书内容包括基础免疫学、临床免疫学和免疫学应用三个部分内容,共25章。第一篇为基础免疫学,分15章,系统、扼要地介绍经典免疫学基础知识,重点反映免疫学的新理论、新进展;第二篇为临床免疫学,分6章,这一部分侧重介绍免疫学相关疾病的发生机制;第三篇为免疫学应用。为便于配合双语教学的需要,附录内有中英文对照索引;CD分子的主要特征表也列于附录中,便于读者学习查找和临床、研究工作者参考,使本教材具有较强的实用性。

本教材在编写的过程中得到了各院校同行们的大力支持,在此由衷感谢各编委为《医学免疫学》案例版第2版教材编写所付出的努力和贡献!感谢首都医科大学的安云庆教授对教材编写提出的许多宝贵建议,以及对部分章节进行了审校。广东医学院的刘仿教授对全书进行了审校,咸宁学院姚旌旗教授、廖纪元老师为本教材的动画制作付出了巨大劳动,滨州医学院的栾希英教授为本教材的光盘案例及动画进行了审校,大连医科大学的李芳教授为本教材编写会议提供了场地,在此一并表示感谢!

本教材编写虽经多方努力,但由于我们水平有限,本教材在内容、文字、编排、图表等方面可能存在疏忽和不当之处,恳切希望读者和同道们提出宝贵意见,便于在今后的教材修订中日臻完善。

谭锦泉
2010年秋

目 录

前言		第七章 白细胞分化抗原和黏附分子	(52)
第一章 医学免疫学绪论	(1)	第一节 白细胞分化抗原	(52)
第一节 免疫学简介	(1)	第二节 黏附分子	(54)
第二节 免疫学发展简史	(4)	第八章 主要组织相容性复合体	(61)
第三节 免疫学的应用	(8)	第一节 MHC 的定位及基因组成	(61)
		第二节 MHC 的遗传特征	(63)
		第三节 MHC 分子的分布、结构及与抗原肽 的相互作用	(65)
		第四节 MHC 的生物学功能	(67)
		第五节 HLA 与临床医学	(68)
第一篇 基础免疫学		第九章 免疫细胞的分化与发育	(70)
第二章 免疫器官	(10)	第一节 造血干细胞的分化与发育	(70)
第一节 中枢免疫器官	(10)	第二节 T 淋巴细胞分化与发育	(72)
第二节 外周免疫器官	(13)	第三节 B 淋巴细胞分化与发育	(73)
第三节 淋巴细胞归巢和再循环	(15)	第四节 淋巴细胞抗原识别受体的编码基因 及多样性的形成	(74)
第三章 抗原	(17)	第十章 T 淋巴细胞	(78)
第一节 决定抗原免疫原性的因素	(17)	第一节 T 淋巴细胞表面标志	(78)
第二节 抗原特异性与交叉反应	(18)	第二节 T 淋巴细胞亚群及其功能	(82)
第三节 抗原的分类及其医学意义	(20)	第十一章 B 淋巴细胞	(87)
第四节 非特异性免疫刺激剂和免疫佐剂	(21)	第一节 B 细胞的分化发育	(87)
第四章 免疫球蛋白	(23)	第二节 B 淋巴细胞表面的分子及其作用	(89)
第一节 免疫球蛋白的结构	(23)	第三节 B 细胞的亚群	(91)
第二节 免疫球蛋白的抗原性	(26)	第四节 B 淋巴细胞的功能	(91)
第三节 抗体的生物学活性	(27)	第十二章 抗原提呈细胞与抗原提呈	(93)
第四节 各类免疫球蛋白的特性	(28)	第一节 抗原提呈细胞	(93)
第五节 人工制备的抗体	(29)	第二节 抗原的加工与提呈	(97)
第五章 补体系统	(31)	第十三章 适应性免疫应答	(102)
第一节 补体系统的组成、命名和理化性质	(31)	第一节 适应性免疫应答的概述	(102)
第二节 补体系统的激活	(32)	第二节 T 淋巴细胞介导的细胞免疫应答	(102)
第三节 补体激活的调控	(38)	第三节 B 淋巴细胞介导的体液免疫应答	(110)
第四节 补体受体及其免疫学功能	(39)	第十四章 固有免疫	(117)
第五节 补体系统的生物学功能	(39)	第一节 固有免疫屏障	(117)
第六节 补体与疾病	(41)	第二节 固有免疫细胞	(118)
第六章 细胞因子	(43)	第三节 固有免疫分子	(122)
第一节 细胞因子的共同特点	(43)		
第二节 细胞因子的分类	(45)		
第三节 细胞因子的受体	(47)		
第四节 细胞因子的主要生物学功能	(48)		
第五节 细胞因子与临床	(50)		

第四节 固有免疫应答	(123)	第三节 肿瘤的免疫逃逸机制	(182)
第十五章 免疫调节	(126)	第四节 肿瘤的免疫学检验	(183)
第一节 分子水平的免疫调节	(126)	第五节 肿瘤的免疫治疗	(185)
第二节 细胞水平的免疫调节	(128)	第二十二章 移植免疫	(187)
第三节 独特型网络的免疫调节	(129)	第一节 移植的一般规律及其免疫应答的 类型	(188)
第四节 整体水平的免疫调节	(130)	第二节 同种异型移植排斥反应的免疫学 基础	(189)
第五节 群体水平的免疫调节	(130)	第三节 同种异型移植排斥反应的类型 ...	(191)
第十六章 免疫耐受	(132)	第四节 同种异型移植排斥反应的免疫防治 原则	(193)
第一节 免疫耐受的形成及特性	(132)	第五节 异种移植	(194)
第二节 免疫耐受的形成机制	(135)		
第三节 免疫耐受的终止	(138)		
第四节 免疫耐受与临床医学	(139)		
第二篇 临床免疫学		第三篇 免疫学应用	
第十七章 超敏反应	(142)	第二十三章 免疫学检测技术及应用	(196)
第一节 I 型超敏反应	(142)	第一节 抗原抗体结合反应	(196)
第二节 II 型超敏反应	(148)	第二节 检测抗原和抗体的体外试验	(197)
第三节 III 型超敏反应	(150)	第三节 免疫细胞的分离与检测	(203)
第四节 IV 型超敏反应	(152)	第四节 细胞因子的检测	(206)
第十八章 自身免疫病	(154)	第五节 免疫学检测技术的临床应用	(207)
第一节 自身免疫病的基本概念及分类 ...	(154)	第二十四章 免疫预防	(209)
第二节 自身免疫病发生的相关因素	(155)	第一节 人工免疫的概念及种类	(209)
第三节 自身免疫病的免疫损伤机制	(158)	第二节 疫苗的分类	(210)
第四节 自身免疫病的实验室检查和防治 ...	(159)	第三节 疫苗的应用	(211)
第十九章 免疫缺陷病	(161)	第四节 计划免疫	(212)
第一节 免疫缺陷病的分类和特征	(162)	第二十五章 免疫治疗	(214)
第二节 原发性免疫缺陷病	(162)	第一节 免疫治疗的分类	(214)
第三节 获得性免疫缺陷病	(166)	第二节 抗体为基础的免疫治疗	(215)
第四节 免疫缺陷病的治疗原则	(168)	第三节 抗原为基础的免疫治疗	(219)
第二十章 抗感染免疫	(170)	第四节 细胞因子及其拮抗剂为基础的免疫 治疗	(219)
第一节 概述	(170)	第五节 细胞为基础的免疫治疗	(220)
第二节 抗感染的免疫机制	(171)	第六节 生物应答调节剂与免疫抑制剂 ...	(221)
第三节 病原体的免疫逃逸机制	(175)		
第四节 感染相关的其他免疫病理现象 ...	(176)		
第二十一章 肿瘤免疫	(177)	附录 I 人 CD 分子的主要特征	(223)
第一节 肿瘤抗原	(177)	附录 II 英中文名词对照	(246)
第二节 机体抗肿瘤免疫效应机制	(180)	附录 III 主要参考文献	(253)

第一章 医学免疫学绪论

Chapter 1 Introduction of Medical Immunology

案例 1-1:

外伤感染并发右侧腹股沟淋巴结炎及菌血症

患者李某,男,11岁3个月,因高热、头痛,右侧腹股沟疼痛,行走不便而入院,病史自述可靠。

患儿于6天前参加学校组织到郊外的夏令营活动,不慎右足底被刺伤,因伤口小,不以为然,未做任何处理。3天后伤口有轻度肿痛,第5天半夜开始发高热,无抽搐,右侧腹股沟疼痛,行走明显感不便,未进行任何治疗,第6天早就诊入院。

体格检查:T39.7℃,P143次/分,R41次/分,发育正常,营养中等,神志清,咽部稍红,扁桃体不大,右足底伤口及右侧腹股沟皮肤红肿、触之微热,腹股沟淋巴结肿大、边缘不清、触痛明显,其余浅表淋巴结无肿大;生理反射存在,病理反射未引出。血象:WBC $12 \times 10^9/L$,血细胞分类:中性分叶杆状核粒细胞76%、淋巴细胞10%、单核细胞2%。临床诊断:右足底外伤感染并发右侧腹股沟淋巴结炎及菌血症。

问题:

从免疫的角度来考虑,患儿右足底被刺伤后,局部感染,为什么右侧腹股沟淋巴结会出现肿大、疼痛,并出现高热?

在我们生活的环境中存在着不计其数肉眼看不见、必须借助光学或电子显微镜放大数百数千、乃至数万倍才能看得见的微生物,包括细菌、病毒、真菌、支原体、衣原体、立克次体等,有些微生物可以寄生于宿主达到共生状态(commensalism),例如肠道的肠杆菌就是人体内的常驻寄生菌,但是,有的微生物入侵到人体后会引起病害,严重者可危及生命,这些具有致病性的微生物称为病原微生物(pathogenic micro-organism)。那么,是什么让人类在这样的环境中得以生存下来了?在长期的进化过程中,哺乳动物特别是人类体内对病原微生物的侵害形成了特殊的生理性防御机制,通过识别“自己”和“非己”成分从而破坏和排斥进入人体的异物,这种抵御疾病的机制就称为**免疫**(immunity),相应的防御系统就是**免疫系统**(immune system),而研究免疫系统组成和功能的学科称之为**免疫学**(immunology)。在此基础上,**医学免疫学**(medical immunology)是一门研究人体免疫系统结构与功能、免疫相关疾病及其发病机理、免疫学诊断及防治的生物学科。医学免疫学起始于医学微生物学,最初是以研究抗感染免疫为主,近年来随着其他学科的发展与完善,免疫学出现了突飞猛进的发展。如今免疫学早已打破传统抗感染免疫的范畴,深入到肿瘤免疫、移植免疫、自身免疫、免疫耐受等诸多方面,并渗透到临床及基础的各个领域,使免疫学成

为当今生命科学的前沿科学和现代医学的支撑学科之一。

第一节 免疫学简介

免疫的英文单词 immunity 最早来源于拉丁文 immunitas,原意为免除赋税,在医学上引申为免除瘟疫,即机体抗感染的抵抗力。随着免疫学的飞速发展,人们对免疫的概念有了深层次的了解与认识。现代“免疫”的含义是指机体免疫系统能够识别“自己”与“非己”,对自身成分则产生天然免疫耐受,对非己异物则通过免疫应答产生排除作用的一种生理功能。正常情况下,这种生理功能可维持机体内环境稳定,从而形成对机体的保护;但在免疫超常或低下时也会产生对机体有害的结果,如引发超敏反应、自身免疫性疾病等。

一、免疫系统的组成与功能

(一) 免疫系统的组成

免疫系统是机体执行免疫应答和行使免疫功能的物质基础,由免疫器官、免疫细胞、免疫分子三部分组成(表1-1)。

表 1-1 免疫系统的组成

免疫器官		免疫细胞		免疫分子	
中枢	外周	固有免疫细胞	适应性免疫细胞	膜型分子	分泌型分子
胸腺	脾脏	吞噬细胞	T 淋巴细胞	TCR	免疫球蛋白
骨髓	淋巴结	树突状细胞	B 淋巴细胞	BCR	补体
法氏囊(禽类)	黏膜相关淋巴组织	NK 细胞		CD 分子	细胞因子
	皮肤相关淋巴组织	NKT 细胞		黏附分子	
		其他(嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞等)		MHC 分子	
				细胞因子受体	

1. 免疫器官 根据其发生和功能,免疫器官可分为中枢免疫器官(central immune organ)和外周免疫器官(peripheral immune organ),前者又称为初级淋巴器官(primary lymphoid organ),后者又称为次级淋巴器官(secondary lymphoid organ)(图 1-1)。人和哺乳动物的中枢免疫器官是免疫细胞分化、发育及成熟的场所,包括骨髓和胸腺。骨髓是造血器官,也是 B 淋巴细胞发育成熟的场所;胸腺是 T 淋巴细胞发育及成熟的场所。外周免疫器官是免疫细胞定居、增殖和产生免疫应答的场所,包括脾脏、淋巴结和黏膜免疫系统。

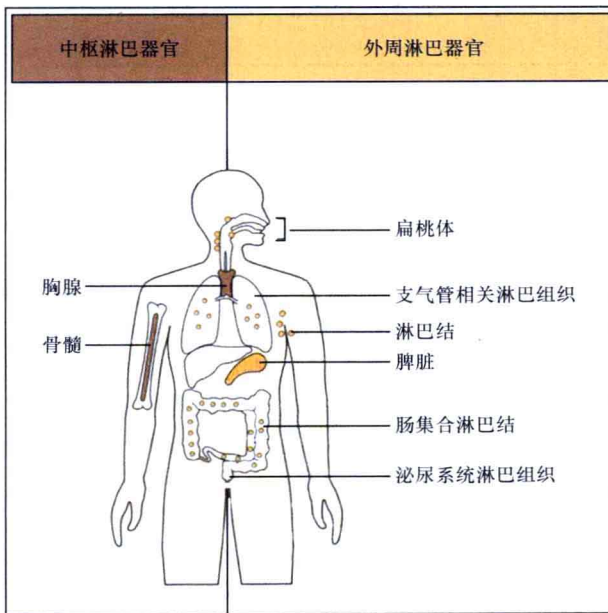


图 1-1 免疫器官与组织

2. 免疫细胞 根据功能,免疫细胞可分为固有免疫细胞和适应性免疫细胞。前者执行非特异性免疫应答,后者执行特异性免疫应答。固有免疫细胞主要包括单核/巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞、NKT 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、B1 细胞、肥大细胞和粒细胞等;适应性免疫细胞包括 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞。绝大多数免疫细胞由多能造血干细胞(multi potent hematopoietic stem cells, HSC)分化而来,不同免疫谱系的发育和分化取决于细胞间的相互作用和细胞因子,每种细胞类型表达特定的生物标志分子,形成其

独特的表型。

3. 免疫分子 由免疫细胞或其他细胞产生或分泌的,参与机体免疫应答的各种相关分子。机体内各种免疫活动都离不开免疫分子,其包括许多种类:抗体(免疫球蛋白)、补体、细胞因子、黏附分子、MHC 分子、CD 分子、抗原识别受体(TCR、BCR)、膜式识别受体(pattern recognition receptors, PRR)等。

(二) 免疫系统的功能

大多数情况下,免疫系统所执行的免疫功能可维持机体内环境的平衡与稳定,是有利的免疫保护性反应,对机体有利;但在一定条件下,对机体也会产生病理性的免疫损害作用。概括起来,免疫系统有以下三大功能(表 1-2)。

表 1-2 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	清除病原体和其他有害物质	过敏反应 免疫缺陷病
免疫监视	清除突变或畸变的恶性细胞	恶性肿瘤 持续性病毒感染
免疫自稳	清除损伤及衰老的细胞	自身免疫性疾病

1. 免疫防御(immunologic defense) 是机体防御病原体入侵及清除已入侵的病原体和其他有害物质(图 1-2),简单来说,就是发挥抗感染免疫作用。可是当免疫防御反应异常增高的情况下,则在清除病原体的同时也会导致机体组织损伤或功能异常而引发过敏反应;防御反应低下或缺陷时,可发生免疫缺陷病。

2. 免疫监视(immunologic surveillance) 是机体免疫系统及时识别、清除体内突变细胞(包括肿瘤细胞)和病毒感染细胞的一种生理性保护作用。若此功能发生障碍,可引发肿瘤或持续性病毒感染。

3. 免疫自稳(immunologic homeostasis) 通过自身免疫耐受和免疫调节两种机制来达到免疫系统内环境稳定的一种生理功能。正常情况下,免疫系统及时清除体内衰老、损伤或凋亡细胞,并对自身组织成分不产生免疫应答,处于免疫耐受状态。若此功能失调,可引发自身免疫性疾病和超敏反应性疾病。

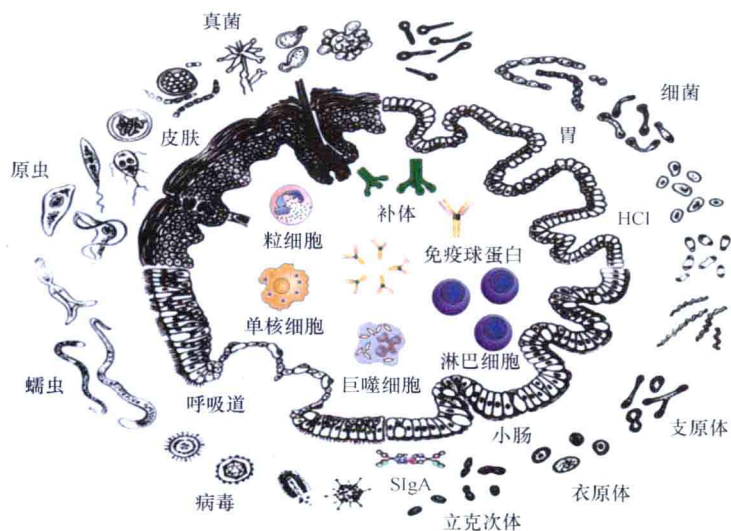


图 1-2 机体防御系统及其所面临外环境中的致病病原体

二、免疫应答的类型及特点

免疫应答 (immune response) 是指机体免疫系统在识别“自己”和“非己”的基础上对入侵的病原体或其他抗原性异物进行有效清除的整个过程。根据免疫应答识别的特点、获得形式以及效应机制,可分为固有免疫 (innate immunity) 和适应性免疫 (adaptive immunity) 两大类 (表 1-3)。固有免疫又称为天然免疫 (natural immunity) 或非特异性免疫 (nonspecific immunity), 适应性免疫又称为获得性免疫 (acquired immunity) 或特异性免疫 (specific immunity)。

表 1-3 固有免疫和适应免疫的比较

	固有免疫	适应性免疫
获得形式	固有性(或先天性) 无需抗原激发	获得性免疫 需接触抗原
发挥作用时相	早期、快速(数分钟~ 4天)	4~5天后发挥效应
免疫原识别受体	模式识别受体	特异性抗原识别受体
免疫细胞	吞噬细胞、NK 细胞、 NKT 细胞	T 淋巴细胞 B 淋巴细胞
免疫分子	PRR、补体、黏附分子等	抗体、TCR、BCR 等
免疫记忆	无	有,产生记忆细胞

(一) 固有免疫

固有免疫是机体在长期种系发育和进化中逐渐形成的一种天然防御功能,是机体防御病原体侵害的第一道防线。经遗传获得,与生俱来,对各种入侵的病原体或其他抗原性异物可迅速应答,产生非特异性免疫效应,同时在特异性免疫应答的各阶段也发挥重要作用。

固有免疫的屏障主要有皮肤、口腔、消化道与呼吸道中的黏膜及其分泌物等。人体的皮肤能阻止大多数细菌和病毒进入体内,皮肤腺体分泌的脂类物质和汗液中的酸性物质也能抑制多种微生物的生长。另外,汗液、唾液、泪液中都具有破坏细菌细胞壁的蛋白酶。与外部相通的消化道和呼吸道也各自具有对入侵病原体的防御机制。固有免疫细胞主要包括巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞等 (图 1-3)。当外来的侵害物一旦越过了外表的物理化学屏障进入机体后,这些细胞便担起破坏及清除外来物的作用。这些细胞除了能直接吞噬抗原外,还可以通过其表面受体识别表达于多种病原体上的一些分子即病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), 这些受体称为模式识别受体 (PRR)。该受体是机体识别“自己”与“非己”的关键分子,这不仅能增强细胞的吞噬杀伤能力,同时也是启动适应性免疫的基础。



图 1-3 巨噬细胞图

(二) 适应性免疫

适应性免疫是机体接受病原体等抗原性异物刺激后产生的,对某一特定病原体具有高度特异性的免疫反应,并将其清除体外的防御功能。当同一病原体再次进入机体之后,能够产生快速、更强烈的免疫应答,从而能有效地预防该病原体所致疾病的发生。适应性免疫具有特异性、记忆性、多样性三个主要特征。多样性是产生特异性的基础,参与适应性免疫应答的淋巴细胞抗原受体在结构上显示高度异质性,赋予机体具有识别极大数量的抗原并与之起反应的能力。

执行适应性免疫的细胞是表面具有特异性抗原识别受体的 T/B 淋巴细胞(图 1-4)。该细胞识别抗原后,在协同刺激分子(co-stimulatory molecule)的参与下,发生细胞的活化、扩增、分化,产生效应细胞、效应分子和记忆细胞,最后由效应细胞和效应分子清除抗原。

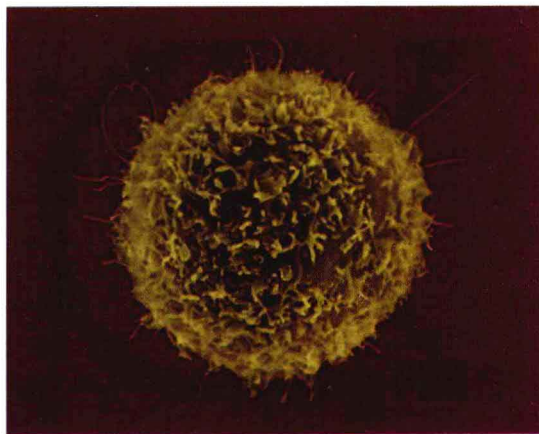


图 1-4 淋巴细胞

第二节 免疫学发展简史

对免疫学的认识是在人类与传染病的长期斗争过程中逐渐发展起来的。免疫学的发展大致可分为以下三个阶段,分别是经验免疫学时期、科学免疫学时期和现代免疫学时期。

一、经验免疫学时期 (公元 16~18 世纪后叶)

天花又名痘疮,曾是世界上传染性最强的疾病之一,因感染痘病毒而引起的,无药可治,死亡率极高,严重威胁人类的生存。18 世纪,欧洲蔓延天花,死亡人数曾高达 1 亿 5 千万人以上(图 1-5)。据考证,我国早在宋朝(公元 11 世纪)已有吸入天花痂粉预防天花的传说(图 1-6)。到明朝隆庆年间(公元 16 世纪)已有接种“人痘”预防天花的正式记载。将天花患者康复后的皮肤痂皮磨碎成粉,吹入未患病儿童的鼻腔可预防天花。这种种痘的方法不仅在当时国内盛行,

还传到了朝鲜、日本、俄国、东南亚及欧洲等国家。据记载,在天花流行时期,种过痘的人群中死亡率只有不接种人群的 1/5 到 1/10。虽然种痘预防天花也存在着一一定的危险性,但为后来 Edward Jenner(图 1-7)发明牛痘苗提供了宝贵的经验。



图 1-5 瘟疫大爆发

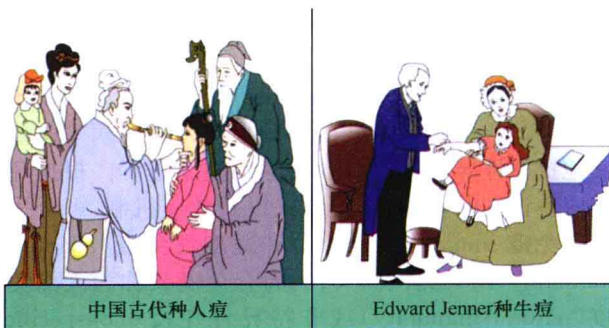


图 1-6 种痘图



图 1-7 Edward Jenner

公元 18 世纪后叶英国乡村医生 Edward Jenner (1749~1823)观察到挤牛奶女工因接触患有牛痘的牛后,手臂部长出类似牛痘的疱疹,这些得过牛痘的女工却不会得天花。他开始意识到人工接种牛痘可

能会预防天花,并将牛痘接种于男孩手臂(图 1-6),两个月后,再接种从天花患者来源的痘液,结果只致局部手臂疱疹,未引起全身天花。这一实验确认了用牛痘可预防天花,且较人痘更为安全、可靠。1798 年 Edward Jenner 发表了“vaccination”的论文(vacca 在拉丁语中是牛的意思,意为接种牛痘),开创了人工自动免疫的先河。1979 年 10 月 26 日联合国世界卫生组织(WHO)在肯尼亚首都内罗毕宣布,全世界已经消灭了天花病,该事件具有划时代的伟大意义。

二、科学免疫学时期 (19 世纪~20 世纪中叶)

(一) 人工主动免疫和被动免疫的开创

19 世纪中叶,人们开始认识到瘟疫实质是由病原微生物感染人体所造成的传染病。随着显微镜的问世,使得医学研究工作者可以观察到细菌的存在,许多病原菌相继被分离成功。1850 年,首先在病羊的血液发现了炭疽杆菌。其后,法国微生物学家 Pasteur 证明实验室内培养的炭疽杆菌能使动物感染致病,并发明了液体培养基以培养细菌。而德国细菌学家 Robert Koch 发明了固体培养基,成功培养分离出结核杆菌,并提出病原菌致病的概念。在此基础上,人们进一步认识到感染病原体恢复健康的患者可以获得抵御同样病原体再次感染的抵抗力。Pasteur 采用理化和生物学方法,成功制备了灭活及减毒疫苗,如炭疽杆菌减毒疫苗和狂犬减毒疫苗,将其进行预防接种,并有效地预防了人类的多种传染病,开创了人工主动免疫的方法,极大地促进了疫苗的发展和应用。1888 年,Emile Roux 和 Alexandre Yersin 发现了白喉杆菌产生的白喉外毒素能够导致白喉疾病的发生。1890 年,Behring 和 Kitasato 用白喉外毒素免疫动物,在动物血清中发现能中和白喉外毒素的物质,称为抗毒素;并在 1891 年正式用白喉抗毒素成功治愈首例白喉病人。稍后,他们用甲醛处理将白喉及破伤风外毒素减毒成类毒素,进行预防接种,开创了人工被动免疫的先河。为此 1901 年 Behring 获得了诺贝尔生理学及医学奖。

(二) 免疫应答机制的研究

19 世纪后叶,对人体免疫应答机制的认识,出现了两种不同的学术学说,即体液免疫学说和细胞免疫学说。前者是以 Ehrlich 为首的学者们提出的,认为体液中产生了针对各种病原微生物的相应抗体,而这些抗体是抗感染免疫的重要因素;后者是俄国动物学家 Metchnikoff 在研究中发现,吞噬细胞具有清除微生物或其他异物的免疫功能,而白细胞在机体的炎症过程中有防御作用,于 1883 年提出细胞免疫假说——吞噬细胞理论。Metchnikoff 强调细胞的吞噬功

能在机体的免疫机制中起主导作用。体液免疫学派与细胞免疫学派之间的持久激烈的争论极大地推动了免疫学发展。在当时为了缓解两大学派间的争论,采取了两项措施:其一,1908 年瑞典科学院将诺贝尔医学奖同时授予细胞免疫学派的创始人 Metchnikoff 和体液免疫学说的代表 Ehrlich;其二,英国 Almroth Wright 爵士和 Douglas 观察到相应抗体能够增强吞噬细胞对相应细菌的吞噬作用,这种抗体被称之为调理素(opsonin),这一现象称为调理作用(opsonization)。他们试图通过相关调理的研究来解决两种学说的分歧,并声称体液免疫和细胞免疫是同等重要和相互依赖的。即便如此,在 19 世纪末 20 世纪初,体液免疫学说仍然压倒细胞免疫学说,占据着免疫学的统治地位。

(三) 抗体生成理论的提出

1897 年,Ehrlich 提出了抗体生成的侧链学说(side chain theory),认为抗体分子是细胞表面的一种受体,抗原进入机体与之发生互补性的特异性结合反应,刺激细胞产生更多的抗体,当受体大量产生并脱落到血液中便成为循环抗体。因此 Ehrlich 被认为是受体学说的创始人。Tiselius 和 Kabat 于 1937 年创建了血清蛋白电泳技术,并研究发现血清中的抗体主要是 γ 球蛋白。在相当一段时间内,抗体被称之为 γ 球蛋白。事实上,后来发现 α 和 β 球蛋白也有抗体活性。20 世纪 30 年代,Breml 和 Haurowitz 提出模板(template)学说,认为抗原分子是模板,抗体是直接按抗原分子的特点形成的。1940 年,Pauling 提出可变折叠(variable folding)学说,即抗体是 γ 球蛋白多肽,按抗原分子特点进行结构互补折叠形成。这两种学说都片面强调了抗原对机体的免疫反应作用,认为抗原决定了抗体的特异结构,忽视了机体免疫系统的识别功能。直到克隆选择学说提出后才使免疫学有了新的进展。

(四) 免疫病理概念的形成

早在 20 世纪初,Richet 和 Portier 用海葵触角的甘油提取液给狗注射实验中,观察到提取液对狗有毒性,而引起狗的死亡,但也有因种种原因存活的狗,经 3~4 周后,再注射同一提取液时,这些狗却出现反常现象,即使注射剂量很小,也会立即死亡,他们称此现象为无保护作用(anaphylaxis,现称为超敏反应)。后来 Pirquet 证明用结核菌素皮肤划痕法可致结核患者局部产生以单核细胞浸润为主的病理改变,并说明这是由免疫应答所致的变态反应(allergy)现象。后来证明免疫应答的效应是双重的,一种是生理性的保护作用,另一种对机体是有损伤,形成免疫病理现象,即表现为各型超敏反应和各种免疫性疾病。从而开始了对免疫病理的认识过程。

(五) 免疫耐受的发现

1945 年,Ray Owen 发现胚胎期共用同一胎盘的

异卵双生的小牛体内存在两种不同血型的红细胞,但互不排斥,这种现象被称为免疫耐受(immunological tolerance)。这一发现证明了天然耐受的存在,同时提示免疫耐受是在胚胎期诱导形成的。1953年,英国学者 Medawar 通过动物实验发现了对抗原特异性不应答的免疫耐受,并指出动物在胚胎期或新生期接触抗原后,可对之发生免疫耐受,使其到成年期,对该抗原不发生免疫应答。然而,当机体在出生后受到胚胎期未曾接触的抗原刺激时,则发生针对该抗原的特异性免疫应答。因此,免疫耐受是指机体对抗原的特异性无应答状态,机体对自身组织成分具有天然免疫耐受性。

(六) 克隆选择学说

1957年,澳大利亚免疫学家 Frank Macfarlane Burnet(图 1-8)提出了著名的抗体生成的克隆选择学说(clonal selection theory)。他以免疫细胞为核心,提出抗体作为天然产物存在于免疫细胞表面,是抗原特异性受体,与抗原选择性地反应结合。他认为,①机体存在有能识别多种抗原的细胞克隆,每一克隆的细胞表面有识别不同抗原的特异性受体;②当抗原进入机体后,细胞表面受体可特异性识别并结合抗原,使细胞活化、增殖,最后成为免疫效应细胞,产生免疫应答;③某一克隆在胚胎时期接触了相应的抗原(包括自身成分或外来抗原),该克隆就可被破坏、清除或抑制而成为禁忌克隆(forbidden clone),从而产生对自身的免疫耐受性;④禁忌克隆一旦失禁,则可对自身抗原产生免疫应答,导致自身免疫损伤,引起自身免疫病。该学说发展了 Ehrlich 的侧链学说,修正了 Jerne 的自然选择理论,是免疫学发展中最为重要的理论,不仅说明了抗体产生机制,而且解释了不少免疫生物学现象,如对抗原的识别、免疫记忆、免疫耐受和自身免疫等,对免疫学的全面发展起了很大的推动作用,奠定了近代免疫生物学的理论基础。为此,Burnet 获得了 1960 年诺贝尔生理学 and 医学奖。

(七) 抗体结构的阐明

1959年至1965年,美国生物化学家 Gerald Maurice Edelman 和英国生物化学家 Rodney Robert Porter 先后证明了抗体的四肽链结构,即含有两个轻重链对,轻链与重链之间及两条重链之间都有二硫键连接,但是轻链与轻链不连接。他们进一步研究发现,每条轻链都有两个区,从 N 端(氨基端)开始的是可变区,另一半是恒定区,整个轻链有 214 个氨基酸残基,其中可变区占 108 个。接下来发现重链也有可变区和恒定区,每条重链含有 446 个氨基酸残基,其中可变区占 115 个。Edelman 认为肽链的构型与抗体结合能力密切相关,而肽链的氨基酸顺序是抗体特异性的根源,抗体的可变区决定识别抗原的特异性,而恒定区不能结合抗原但与抗体的重要生物学功能



图 1-8 Frank Macfarlane Burnet

有关,如激活补体、调理作用等。鉴于 Edelman 和 Porter 在阐明抗体分子结构中的巨大贡献,1972 年他们二人共同获得诺贝尔生理学及医学奖。

(八) 主要组织相容性复合体的发现

美国遗传学家 George Davis Snell 是创建移植免疫和免疫遗传学的主要奠基人。1935 年,他领导一个小组研究小鼠器官组织移植中的免疫学和遗传学现象。当时伦敦的科学家已发现影响小鼠器官移植存活的基因中的一个位点,并将该基因命名为“组织相容性基因”。随后,Snell 在纯品系小鼠的染色体上找到了 11 个位点与组织相容性相关联,其中一个位点为组织相容性 H-2。Snell 进一步研究发现 H-2 不是一个单纯的位点,而是由 3 个密切相连的多形位点所组成,是一个复合体。这种复合体并不为小鼠所特有,在其他动物,包括人及哺乳动物的染色体中都有这种复合体。法国免疫学家、医学家 Jean Dausset 是世界上第一个研究组织相容性抗原与疾病关系的科学家。1954 年,Dausset 对白细胞抗原深入研究发现约有 10 种不同的抗原,称之为 Hu-1 系统,后改称为 HLA 系统,即人类白细胞抗原系统。1963 年,美国免疫学家 Baruj Benacerraf 发现染色体内含有免疫应答(Ir)基因,并发现 Ir 基因与 MHC 紧密连锁。为此,Snell、Dausset 和 Benacerraf 分享了 1980 年的诺贝尔生理学及医学奖。

三、现代免疫学时期 (20 世纪 60 年代初至今)

1971 年召开第一次国际免疫学会议,将免疫学与微生物学分开,从此免疫学作为一门独立学科得到了长足发展。20 世纪 70 年代后期,分子生物学的迅速兴起,极大地推动了免疫学的发展,不仅大量的免疫分子的基因被克隆,新的免疫分子被表达,而且使

人们对免疫应答的研究深入到基因水平和分子水平,并取得了一系列重要成就。

(一) 免疫系统的建立

20 世纪下半叶,人们对免疫系统开始有了全面的认识。1961 年 Miller 和 Good 发现胸腺是骨髓未成熟淋巴细胞发育成熟的免疫器官,并将胸腺中发育成熟的淋巴细胞称为 T 淋巴细胞(源于 thymus 第一个字母)。1962 年 Warner 和 Szenberg 发现鸡腔上囊是骨髓未成熟淋巴细胞发育成熟的免疫器官,将腔上囊中发育成熟的淋巴细胞称为 B 淋巴细胞(源于 bursa 第一个字母)。对于人和哺乳动物而言,B 淋巴细胞是在骨髓(bone marrow)中发育成熟。1968 年 Claman 和 Mitchell 等发现了辅助性 T 细胞(Th)并证实抗体产生需要 T/B 细胞协同作用。随后, Mitchison 等证明 T/B 细胞必须协作是因为 T、B 细胞识别同一抗原分子上的不同表位,T 细胞可向 B 细胞提供活化信号,刺激 B 细胞活化,使 B 细胞分化为浆细胞产生特异性抗体,而 Feldman 等用半抗原载体效应证明了 T 细胞和 B 细胞在抗体产生中的协同作用。

(二) 单克隆抗体技术的研究

1975 年,德国免疫学家 Kohler 和美国著名生物化学家 Cesar Milstein 共同研究开发了一套制备单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)的新技术。该技术是在体外将小鼠骨髓瘤细胞与经抗原免疫后的纯系小鼠脾细胞进行融合,获取能分泌与免疫原起反应的抗体的杂交瘤细胞,该细胞株不仅能分泌大量单克隆抗体分子,而且能在组织中培养无限增殖。单克隆技术具有理化性状高度均一、生物活性单一、与抗原结合的特异性强等诸多特点,广泛应用于生物学和医学研究的各个领域。单克隆抗体技术的应用大大提高了疾病及各类病原体诊断的精确性;可鉴定各种免疫细胞表面的特征性分子,用于区分细胞亚群和细胞的分化阶段。如检测 CD 系列标志,有利于了解细胞的分化和 T 细胞亚群的数量和质量变化,这对多种疾病诊断具有参考意义;由于单克隆抗体能专一地与靶细胞(如某种癌细胞)牢牢结合,故可将化疗药物、细菌毒素、植物毒素或放射性同位素等细胞毒剂与抗肿瘤抗原的单克隆抗体直接交联,利用其导向作用,使细胞毒剂定位于肿瘤细胞将它直接杀伤。为表彰 Kohler 和 Milstein 所做的杰出贡献,他们分享了 1984 年的诺贝尔生理学及医学奖。

(三) 独特型网络学说

丹麦免疫学家 Niels K. Jerne(图 1-9)被誉为现代免疫学之父。1974 年,他提出独特型网络学说。该学说认为抗体分子不仅是一种可以与抗原特异性结合的受体,同时也是一种抗原,该抗原的抗原表位(epitope)是独特型抗原表位。即抗原刺激机体产生

抗体 Ab1,抗体上的独特型抗原表位又能引起抗独特型抗体 Ab2 的产生,而抗独特型抗体又相继引起抗独特型抗体 Ab3 的产生。如此下去,免疫相同的各个组成部分(抗体和淋巴细胞),通过独特型和抗独特型相互识别和相互作用而连接成网络。网络的主要作用是抑制抗体的产生,维持机体的免疫自稳状态。否则,抗体无休止地产生,会使机体患自身免疫性疾病。该学说开创了现代的细胞免疫学,因而获得 1984 年诺贝尔生理学及医学奖。



图 1-9 Niels K. Jerne

(四) 抗原识别受体的多样性产生机制

1978 年,日本分子生物学家利根川进(Susumu Tonegawa)克隆出编码免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)的可变区(variable region, V 区)和恒定区(constant region, C 区)的基因,同时发现免疫球蛋白编码基因 C、V、J、D 的重排可致抗体的多样性,抗体的膜结合形式即为 B 淋巴细胞的抗原识别受体(B cell receptor, BCR)。Tonegawa 因此获得 1987 年的诺贝尔奖。1984 年, Davis 和 Mak 发现了 T 淋巴细胞抗原识别受体(TCR)的基因重排现象。这一系列的研究成果的重要意义在于:为数不多的抗原识别受体基因,经重排后可产生数量巨大且各具特异性的抗原识别受体,从而保证了机体免疫系统对抗原的识别。

(五) 主要组织相容性复合体限制性的发现

1974 年, Zinkernagel 和 Doherty 首次报道主要组织相容性复合体(MHC)限制性。他们在研究小鼠淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)感染时发现, LCMV 感染的小鼠 T 细胞只杀伤具有相同等位基因 MHC 的靶细胞。可是,如果病毒感染特异性的细胞毒 T 细胞与病毒感染的靶细胞的 MHC 型别不同时,即它们来自不同品系的小鼠时,则靶细胞通常不能被有效杀伤。因此, Zinkernagel 和 Doherty 得出结论,

细胞毒 T 细胞发挥作用的前提是必须识别病毒感染细胞上两种标志:一种来自病毒,另一种来自细胞表面正常表达的 MHC 分子,即“双识别”。这就是著名的 T 细胞双重识别和 MHC 限制性学说。该发现获得了 1996 年诺贝尔生理学 and 医学奖。

(六) 信号传导途径的研究

免疫细胞通过其膜表面的免疫受体(TCR、BCR、NK 受体等)、细胞因子受体、模式识别受体、黏附分子等,感应来自胞内或胞外的各种刺激。参与这些刺激或是调节免疫应答都必须发生在与上述受体结合之后,通过受体介导的信号途径,调节特定基因的表达。免疫细胞的信号转导途径十分复杂,不同免疫膜分子介导的信号途径都不尽相同。而且不同信号转导之间存在着“串流”(cross-talking),在信号转导水平上形成网络。免疫细胞信号转导途径的下游是通

过活化特定的转录因子,使其进入胞核,调控基因的表达。不同的信号途径可以激活相同的转录因子,生物体的奇妙之处就在于巧妙地利用有限的基因与分子,完成极其复杂和精细的生物学功能。

第三节 免疫学的应用

免疫学基础理论主要是在研究免疫系统识别“自己”和“非己”及免疫应答的基础上,阐明肿瘤、感染性疾病、移植反应、自身免疫性疾病、过敏反应等疾病的作用机制。免疫学发展的早期阶段,其应用主要侧重于传染病的特异性预防、诊断及治疗。现代免疫学早已不局限于传染病的应用,而是扩展至上述疾病中的预防、诊断和治疗。随着免疫学发展,取得的研究成果也都载入史册(表 1-4)。

表 1-4 获诺贝尔生理学 and 医学奖的免疫学家及其成就

年代	学者姓名	国家	获奖成就
1901	E. A. Behring	德国	发现抗毒素,开创免疫血清疗法
1905	R. Koch	德国	发现结核杆菌,发明诊断结核病的结核菌素
1908	P. Ehrlich	德国	提出体液免疫理论和抗体侧链形成学说
	E. Mechnikov	俄国	发现细胞吞噬作用,提出并证明了细胞免疫理论
1913	C. Richet	法国	发现过敏现象
1919	J. Bordet	比利时	发现补体,建立补体结合实验
1930	K. Landsteiner	奥地利	发现人血型抗原,并发现四种主要血型
1951	M. Theler	南非	发现黄热病疫苗
1957	D. Bove t	意大利	发现抗组胺药物可治疗过敏反应
1960	F. M. Burnet P. B.	澳大利亚	提出抗体生成的克隆选择学说
	Medawar	英国	发现获得性移植免疫耐受
1972	G. M. Edelman	美国	阐明抗体的本质
	R. R. Porter	英国	阐明抗体的化学结构
1977	R. S. Yalow	美国	创立放射免疫测定法
1980	J. Dausset	法国	发现人白细胞抗原
	G. D. Snell	美国	发现小鼠 H-2 系统
	B. Benaceraf	美国	发现免疫应答的遗传控制
1984	N. K. Jerne	丹麦	提出天然抗体选择学说和独特型网络学说
	G. Kohler	德国	建立杂交瘤技术,制备单克隆抗体
	C. Milstein	阿根廷	单克隆抗体技术及免疫球蛋白基因表达的遗传控制
1987	Tonegawa	日本	阐明抗体多样性的遗传机制
1990	J. Murray E. Thomas	美国	首创人类肾移植术
		美国	首创人类骨髓移植术
1996	P. Doherty	奥地利	提出 MHC 限制性,即 T 细胞双识别模式
	R. Zinkernagel	美国	
2002	Sydney Brenner/H. Robert Horvitz/John E. Sulston	英国/美国/英国	对器官发育和程序性细胞死亡过程中的基因调节作用做出重大贡献
2008	Harald zur Hausen Francoise Barre-Sinoussi/	德国	发现人乳头瘤病毒可诱发宫颈癌
	Luc Montagnier	法国	发现艾滋病是由人类免疫缺陷病毒感染所致

(一) 免疫预防

免疫预防是指将减毒的活病原体或保留抗原特性的经杀死的病原体接种到人体内,使人体内产生抗体并形成记忆细胞以预防传染病的方法。其主要措施是接种疫苗(vaccine),目前用于人工主动免疫(artificial active immunization)的疫苗主要包括灭活疫苗和减毒活疫苗。灭活疫苗(inactivated vaccine)是用理化方法灭活的病原体制成的疫苗。伤寒、百日咳、霍乱、钩端螺旋体病、流感、狂犬病、乙型脑炎的病原体均已被制成了灭活疫苗;减毒活疫苗(live-attenuated vaccine)是将病原体在培养基或是动物细胞中反复传代,使其丧失毒力或毒力明显降低后制成的疫苗。该疫苗的免疫效果良好、持久,但也有减毒活疫苗恢复毒力,在接种后引发相应疾病的报道,故免疫缺陷者和孕妇一般不宜接种该疫苗。卡介苗、麻疹病毒、脊髓灰质炎病毒活疫苗是常用的减毒活疫苗。此外,还包括类毒素疫苗,如破伤风类毒素和白喉类毒素等;亚单位疫苗,如脑膜炎球菌、肺炎球菌、b型流感杆菌的多糖疫苗;基因工程疫苗,如乙型肝炎和莱姆病疫苗。

(二) 免疫诊断

免疫诊断是利用抗原抗体之间的高度特异性结合反应,检测抗原或抗体。免疫学诊断方法主要包括凝集反应和沉淀反应等血清学实验、免疫标记、免疫细胞及免疫分子等检测技术。这些检测方法具有高度特异、灵敏度高、简便、快速等优点,对临床疾病的诊断、治疗均具有重大的作用,已广泛应用于传染病、感染性疾病、超敏反应、免疫缺陷和肿瘤等免疫相关疾病的诊断、病情监测与疗效评估等。

(三) 免疫治疗

免疫治疗是指采用生物制剂或药物调节免疫功能,来增强或抑制机体的免疫应答,从而达到治疗疾病的目的。目前用于免疫治疗的生物制剂主要包括抗体、细胞因子、体外扩增的免疫细胞、治疗性抗原疫苗等。目前 DNA 疫苗、基因工程制备重组细胞因子、人源化抗体、小分子功能性抗体片段、免疫细胞治疗等现代免疫类生物技术制剂的研发和应用,给临床对疾病的研究、治疗或控制,开拓提供了更广阔、更高水平的治疗效果,免疫类生物技术制剂的研发必将对各种疾病的防治发挥其更重要的作用。

案例 1-1 分析讨论:

系统性红斑狼疮可累及全身多个脏器和系统,临床表现复杂多变,没有固定的模式,给诊断带来困难,因而常需借助一些实验室检查以帮助临床确诊。ANA(+),抗 dsDNA 抗体(+),抗 SSA 抗体(+),抗 SSB 抗体(+),说明多种自身抗体阳性。胸部 X 线片显示双侧少量胸腔积液。说明有双侧胸膜炎。

系统性红斑狼疮是全身性的自体免疫性疾病,血清出现多种自身抗体,有明显的免疫功能紊乱。本病以年轻女性多见,男女之比为 1:7~1:10,我国患病率高于西方国家。

患者在医生的指导下进行针对性治疗,治疗期间,保持合理的饮食起居,做好相关护理保健,只要患者坚持治疗,积极配合医生,系统性红斑狼疮是一定可以治愈的。

(谭锦泉)

第一篇 基础免疫学

第二章 免疫器官 Chapter 2 Immune Organ

案例 2-1:

患儿,女,7个月。1个月前受凉后出现咳嗽,逐渐加重,5天前无明显诱因头面部、躯干出现许多鲜红色丘疹,皮疹很快波及全身,并形成水疱,当地卫生所输注抗生素(不详)无效,病情进行性加重,遂入院诊治。体格检查: T36.5℃, P120次/分, R32次/分;全身皮肤可见大小不等、散在及成簇丘疱疹,疱液透亮,疹间皮肤正常,部分水疱破溃及结痂。双肺可闻及小水泡音,余未见明显异常。实验室检查:血常规:红细胞 $4.32 \times 10^{12}/L$ [正常值 $(3.5 \sim 5.0) \times 10^{12}/L$], 血红蛋白 102g/L (正常值 110~150g/L), 白细胞 $2.5 \times 10^9/L$ [正常值 $(11.0 \sim 12.0) \times 10^9/L$]; 白细胞分类: 中性粒细胞 79% (正常值 50%~70%), 淋巴细胞 10% (正常值 20%~40%); 免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 均正常。尿、大便常规未见异常。胸片示支气管肺炎; 肺部 CT 示双肺斑片状阴影, 胸腺缺如。诊断为先天性胸腺发育不良(DiGeorge 综合征)。入院后给予头孢类抗生素、干扰素等药物治疗, 同时给予胸腺肽、丙种球蛋白等增强免疫力及对症支持治疗, 患儿病情稍有所好转。入院第7天继发败血症及中毒性脑病, 第10天死于多器官功能衰竭。

问题:

1. 该患儿应如何诊断? 本病的病因是什么?
2. 试述胸腺在免疫器官中的地位和作用。

免疫系统(immune system)是机体执行免疫功能的组织系统,是机体对抗原刺激产生应答、发挥免疫效应的物质基础。免疫系统由免疫器官(和组织)、免疫细胞及免疫分子(及相关的编码基因)组成。本章重点介绍免疫器官的结构与功能,免疫细胞及免疫分子将在后续的章节中分别介绍。

免疫器官按其发生和功能不同可分为中枢免疫器官(central immune organs)和外周免疫器官(peripheral immune organs),二者通过血液循环和淋巴循环相互联系。

第一节 中枢免疫器官

中枢免疫器官(central immune organ)也称为初级淋巴器官(primary lymphoid organ),是免疫细胞分化、发育、成熟的场所,并对外周免疫器官的发育起主导作用。人和其他哺乳动物的中枢免疫器官包括胸腺和骨髓,腔上囊是禽类特有的中枢免疫器官。

一、骨髓

骨髓(bone marrow)是绝大多数血细胞和免疫细

胞发生、分化和成熟的场所,是机体重要的中枢免疫器官。在胚胎发育过程中,所有血细胞的发生称为造血(hematopoiesis)。从胚胎后期至出生后及终身,骨髓是主要的造血器官,主要产生红细胞系、粒细胞系、单核细胞系、巨核细胞系和淋巴系的血细胞;同时骨髓也是B细胞发育成熟的场所。

(一) 骨髓的结构

骨髓位于骨髓腔中,约占体重的4%~6%,分为红骨髓和黄骨髓。红骨髓由造血组织(包括基质细胞和造血细胞)和血窦组成,具有活跃的造血功能。胎儿和婴幼儿时期的骨髓都是红骨髓,大约从5岁开始,长骨干的骨髓腔出现脂肪组织,并随年龄的增长而增多,即为黄骨髓。成人的红骨髓和黄骨髓各占一半。红骨髓主要分布在扁骨、不规则骨和长骨骺端的松质骨中,造血功能活跃。黄骨髓内仅有少量幼稚血细胞,故仍保持造血潜能,当机体需要时可转变为红骨髓。

(二) 骨髓造血微环境

骨髓造血微环境(hemopoietic inductive microenvironment, HIM)由骨髓基质细胞(包括网状细胞、成

纤维细胞、血管内皮细胞及巨噬细胞等)及其分泌的细胞因子(包括 IL-3、IL-4、IL-6、IL-7、GM-CSF 等)和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)组成。HIM 的作用主要是通过细胞因子调节造血细胞的增殖与分化,通过细胞表面黏附分子使造血细胞与基质细胞相互接触,有利于造血细胞的定位和成熟细胞的迁出。

(三) 骨髓的功能

1. 各类血细胞和免疫细胞发生的部位 血细胞的发生是多能造血干细胞(multipotent hematopoietic stem cell, HSC)经过增殖、分化直至成为各种成熟血

细胞的过程。造血干细胞是生成各种血细胞的原始细胞,又称多能干细胞(multipotential stem cell)。骨髓造血干细胞的主要表面标志为 CD34 和 c-kit (CD117),不表达谱系(lineage)特异性标志。这些标志物用于鉴定造血干细胞。多能干细胞在骨髓微环境中,首先分化为髓样祖细胞(myeloid progenitor)和淋巴样祖细胞(lymphoid progenitor)。髓样祖细胞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;淋巴样祖细胞则分化为各种淋巴细胞包括 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞(图 2-1)。

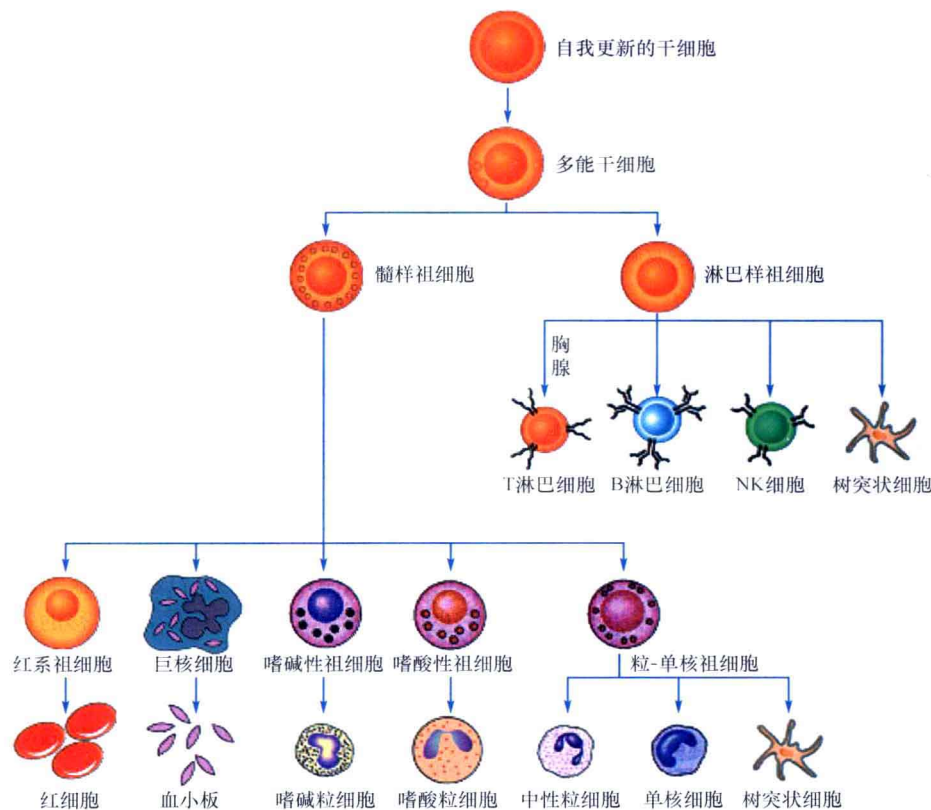


图 2-1 造血干细胞的分化

2. B 淋巴细胞分化成熟的场所 骨髓中产生的淋巴样祖细胞经不同的途径分化发育,一部分经血液迁入胸腺,发育成熟为 T 细胞;另一部分则在骨髓内继续分化为成熟 B 细胞。B 细胞在骨髓中发育与 T 细胞在胸腺中的发育过程类似,B 细胞在骨髓中也经历选择性发育,并发生表型改变(如 B 细胞受体等表面标志的改变)。分化成熟的 B 细胞随血液循环迁移并定居于外周免疫器官。有关 B 细胞在骨髓中分化、发育的具体过程详见第 11 章。

3. 再次免疫应答产生抗体的主要部位 成人骨髓不仅是 B 细胞分化成熟的场所,也是再次体液免疫产生抗体的主要部位。初次应答中产生的记忆性 B 细胞定居于外周免疫器官,当再次被相同抗原刺激后活化,经淋巴循环和血液循环进入骨髓,分化成熟为

浆细胞,并产生大量抗体(主要为 IgG 类抗体)释放至血液循环。最近研究发现,外周免疫器官产生的浆细胞中,有些在合成分泌抗体后凋亡;有些则迁移至骨髓,并在较长时间内持续产生抗体。从这个意义上,骨髓既是中枢免疫器官,又是外周免疫器官。

二、胸 腺

胸腺(thymus)是 T 细胞分化、发育和成熟的场所,是发生最早的免疫器官。出现于胚胎第 9 周,至第 20 周发育成熟,具有正常胸腺结构。出生时胸腺重量约为 10~20g,青春期达顶峰,约 30~40g;青春期后胸腺开始缓慢退化,进入老年,胸腺组织大部分被脂肪组织所取代,但仍残留一定的功能。