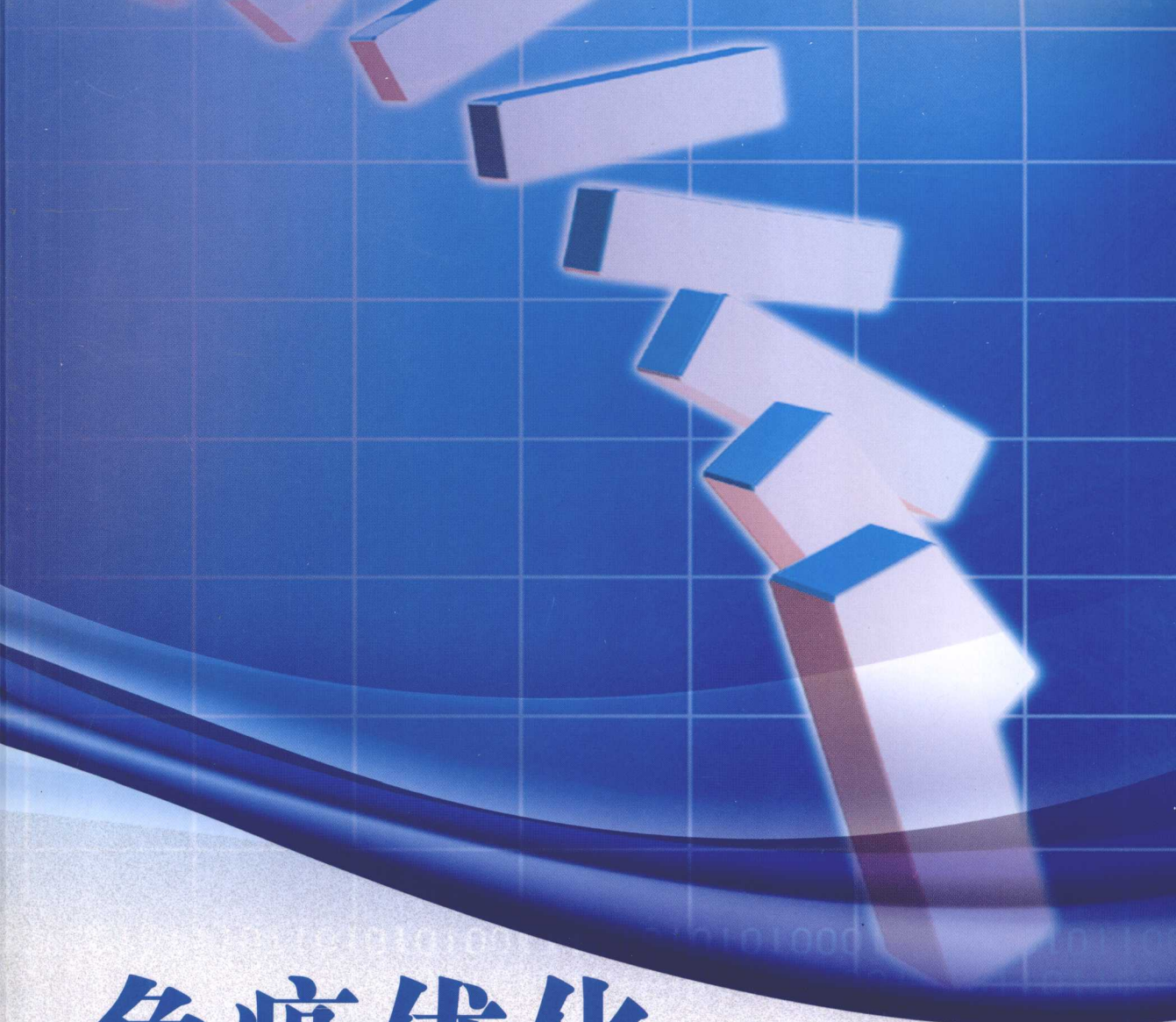




免疫优化 算法、模型及应用

田玉玲 段富 著



国防工业出版社

National Defense Industry Press

013032204

Q939.91

13

免疫优化算法、模型及应用

田玉玲 段富 著



国防工业出版社

· 北京 ·



北航

C1639456

Q939.91
13

内 容 简 介

本书内容涉及多个领域,主要包括生物免疫机理、免疫系统动力学模型、人工免疫系统概述、否定选择算法、克隆选择算法、人工免疫网络模型、树突状细胞算法、基于生物网络的计算框架、多层免疫模型及其在故障诊断中的应用和引黄工程免疫优化调度模型及其应用。为便于读者使用和研究,书中给出了主要算法流程对应的测试结果,源程序可与作者联系获得。本书可供计算机科学等相关领域的高年级本科生和研究生阅读,也可供相关科研人员阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

免疫优化算法、模型及应用 / 田玉玲, 段富著. —北京: 国防工业出版社, 2013. 2
ISBN 978-7-118-08658-4

I. ①免… II. ①田… ②段… III. ①免疫学—模函数—研究 ②免疫学—系统模型—研究
IV. ①Q939.91

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 033283 号

※

国防工业出版社 出版发行

(北京市海淀区紫竹院南路 23 号 邮政编码 100048)

北京奥鑫印刷厂印刷

新华书店经售

*

开本 787 × 1092 1/16 印张 15¼ 字数 362 千字

2013 年 2 月第 1 版第 1 次印刷 印数 1—3000 册 定价 68.00 元

(本书如有印装错误, 我社负责调换)

国防书店: (010)88540777

发行邮购: (010)88540776

发行传真: (010)88540755

发行业务: (010)88540717

前 言

免疫系统是生物体中除了神经系统以外的最为复杂和智能化的系统,是生物进化、生存、适应的必然结果。主要功能是保护生物自身免受外部病原体以及其他抗原性异物的侵袭。为了抵御各种威胁,免疫系统必须具有多种重叠机制,可以被看成是一个多层系统,在各层中都有防御机制,主要包括固有免疫系统和适应性免疫系统两个子系统,并通过多重作用时共同完成免疫防御、免疫自稳及免疫监视作用。这使得生物免疫系统不仅复杂,而且迄今仍有许多机制没有被完全了解。由于生物免疫系统为人工计算模型提供了丰富的资源,所以这种复杂性也体现了其优势。

人工免疫系统是借鉴、利用生物免疫系统(主要是人类的免疫系统)各种原理和机制而发展的各类信息处理技术、计算技术及其在工程和科学中应用而产生的各种智能系统。人工免疫系统本质上是依据免疫系统的机理、特征、原理开发的,并能解决工程问题的计算或信息系统。

基于免疫机理发展的人工免疫系统具有许多人工系统所没有的、而其他的启发源也不具有的特性。目前,许多免疫机制和理论在人工免疫系统都得到了应用,包括 B 细胞、T 细胞、树突细胞、抗体、抗原、免疫学习、免疫记忆、免疫网络理论、免疫危险理论、克隆选择理论、亲合力成熟、自己非己识别、阴性选择、亲合力、基因库、多样性、分布式、固有免疫系统、适应免疫系统、免疫应答、免疫耐受、免疫系统层次等。但许多免疫系统的性质只是隐喻使用,并没有真正在人工系统中得到实现。

优化问题大量存在于科学研究和工程应用中的各个领域,因而开展最优化方法的研究具有重要的理论意义和应用价值。传统的确定性优化方法存在诸多的局限性,难以解决当今社会日益增多的复杂问题。而以生物免疫系统高度并行、分布式、自适应信息处理机理为基础的免疫优化算法,具有简单通用、鲁棒性好、适于并行处并且具有学习、记忆和自适应调节能力等特点,成为解决复杂优化问题的有力工具。免疫优化算法提供了一种求解复杂系统优化问题的新方法,它不依赖于问题的具体领域,对问题的种类有很强的鲁棒性,所以在求解非线性最优化问题和组合优化问题、控制工程、机器人、故障诊断、病毒检测、图像处理、数据挖掘、信息处理、联想记忆等方面被广泛应用。

从 2003 年开始,结合我们主持或参与国家自然科学基金重点项目“大型复杂机电系统早期故障智能预示的理论与技术”、山西省自然基金项目“基于免疫多主体的主动式诊断方法的研究”、山西省自然科学基金项目“大型梯级引水工程自主优化调度模型及应用研究”及国家水利重点工程建设项目“山西省万家寨引黄工程自动化系统”的研究和实践,组成了由计算机、自动控制、网络通信、机械电子、水利工程和生物工程等多个学科领域的研究人员组成的研究室,形成稳定的智能优化算法及应用的研究方向,系统地开展生物免疫系统机理、免疫优化算法、模型及其在工程的应用研究,培养博士 4 位,硕士 23 位,

发表相关研究论文 42 篇,获得了两项山西省科技进步一等奖。本书正是我们研究工作的阶段总结。

本书内容及应用涉及多个领域,包括医学免疫学、计算机科学技术、计算智能、人工智能、模式识别、智能系统、控制理论与控制工程等,希望从免疫系统获得灵感和启发,研究和设计多种形式的免疫优化算法、模型,找到解决工程和科学问题的新型计算方法。研究工作一方面与人工神经网络、模糊系统、遗传算法和 DNA 计算一样,都是基于生物现象和体系而产生的计算方法和系统;另一方面是免疫优化算法、模型的应用研究,包括各种免疫计算智能技术在工程中的应用研究,建立利用生物免疫系统某一特性或某些特性解决特定工程问题的人工智能系统;基于免疫学原理研发各种保安系统、疾病诊断系统、各种计算机安全和网络入侵诊断和检测系统、各种工业生产中的故障诊断、异常检测系统及智能优化调度系统等。全书共分 10 章,主要内容包括生物免疫机理、免疫系统动力学模型、人工免疫系统概述、否定选择算法、克隆选择算法、人工免疫网络模型、树突状细胞算法、基于生物网络的计算框架、多层免疫模型及其在故障诊断中的应用和引黄工程免疫优化调度模型及其应用。为便于读者使用和研究,书中给出了主要算法的流程对应的测试结果,源程序可与作者联系获得。

本书第 1 章、第 3 章、第 4 章、第 6 章、第 9 章由田玉玲编写,第 2 章、第 5 章、第 7 章、第 8 章、第 10 章由段富编写。感谢寇殊静、任婧、李晓琴、邱实、于彩燕和赵振兴对本书算法仿真所作的工作,感谢张弘弦、张伟、薛景文、连晓燕、余喜萍、白鹏祥、郭艳妮等对本书所作的文字编辑和图表绘制工作。

目 录

第 1 章 生物免疫机理	1
1.1 生物免疫系统	1
1.1.1 生物免疫系统组成	1
1.1.2 生物免疫系统的几个概念	5
1.2 免疫系统的作用及功能	7
1.2.1 生物免疫防御机理	7
1.2.2 免疫系统的功能	7
1.3 生物免疫多层防御机制	8
1.3.1 身体屏障	9
1.3.2 固有免疫系统和适应性免疫系统	9
1.3.3 免疫细胞的相互作用及其活化信号	12
1.3.4 体液免疫	12
1.4 树突状细胞对抗原的处理及提呈	14
1.4.1 树突状细胞	14
1.4.2 树突状细胞的抗原处理与提呈功能	17
1.4.3 树突状细胞与免疫激活和免疫耐受	18
1.4.4 树突状细胞的三种状态及激活信号	18
1.5 生物免疫系统的重要机制	20
1.5.1 免疫系统的信息处理特性	20
1.5.2 免疫学习和记忆	21
1.5.3 免疫响应	22
1.5.4 初次响应和二次响应	24
1.5.5 自己/非己识别	26
1.6 否定选择机制	27
1.7 克隆选择原理	27
1.8 免疫网络理论	29
1.9 神经免疫内分泌网络学说	31
1.9.1 免疫、神经及内分泌系统间相互作用的物质基础	32
1.9.2 神经、免疫、内分泌系统间的关系	32
第 2 章 免疫系统动力学模型	35
2.1 抗原的动力学模型	35
2.2 抗体的动力学模型	36

2.3	免疫响应模型	38
2.4	自体/非自体的区别以及识别概率	40
2.5	克隆选择动力学模型	41
2.6	免疫网络模型	45
2.7	状态空间描述	49
第3章	人工免疫系统概述	51
3.1	基于免疫的计算智能	51
3.2	人工免疫系统的工程应用	53
3.3	免疫系统的结构	54
3.4	基于最基本免疫机制的免疫算法	56
第4章	否定选择算法	57
4.1	否定选择算法	57
4.1.1	否定选择算法描述	57
4.1.2	标准否定选择算法	58
4.1.3	否定选择算法过程	58
4.1.4	特征空间中否定选择算法概念图示	59
4.1.5	否定选择算法的模型描述	60
4.1.6	检测器的生成算法	61
4.2	否定选择算法应用于网络入侵检测	64
4.3	实值否定选择算法	69
4.3.1	实值否定选择算法的具体描述	69
4.3.2	检测器生成阶段	70
4.3.3	检测过程	72
4.4	实值否定选择算法应用	73
4.4.1	飞机飞行监测实例	73
4.4.2	实验及结果	74
第5章	克隆选择算法	76
5.1	克隆选择算法描述	76
5.1.1	克隆选择算法的基本过程	77
5.1.2	克隆选择算法伪代码	78
5.1.3	特征空间中克隆选择算法概念图示	78
5.1.4	克隆选择算法模型描述	79
5.2	克隆选择算法应用于优化问题	80
5.3	动态克隆选择算法	82
5.3.1	简介	82
5.3.2	动态克隆选择算法的运行机制	83
5.3.3	动态克隆选择算法的流程图	83
5.3.4	动态克隆选择算法的伪代码	84
5.4	DynamiCS 在入侵检测中的应用	85

5.5	一种改进的快速克隆选择算法及实验	88
第 6 章	人工免疫网络模型	94
6.1	通用免疫网络模型	94
6.2	aiNet 免疫网络模型	96
6.2.1	模型概述	96
6.2.2	基本原理	97
6.2.3	aiNet 网络模型算法	98
6.2.4	aiNet 网络模型分析	101
6.3	有限资源人工免疫系统模型	101
6.3.1	网络定义与描述	102
6.3.2	ARB 对象和激励值计算	103
6.3.3	RLAIS 算法	104
6.4	多值免疫网络模型	104
6.4.1	模型中的免疫细胞	104
6.4.2	免疫模型	105
6.4.3	免疫反馈原理	106
6.4.4	多值免疫模型基本原理	106
6.5	动态免疫网络模型	108
6.5.1	基本思想	108
6.5.2	诊断的概念	109
6.5.3	构成和工作原理	109
6.6	Multi-Agent 人工免疫模型	111
6.6.1	Multi-Agent 的框架	112
6.6.2	免疫 Agent 模型	112
6.6.3	免疫规则在 Multi-Agent 模型的应用	113
6.6.4	基于 Multi-Agent 的人工免疫模型	114
6.6.5	基于免疫 Agent 的动态诊断	115
第 7 章	树突状细胞算法	117
7.1	概述	117
7.2	树突状细胞算法	118
7.2.1	危险理论	118
7.2.2	DCA 算法的基本原理与定义	119
7.2.3	DCA 算法描述及流程	120
7.2.4	DC 特征提取	121
7.2.5	DCA 伪代码	122
7.3	Libtissue 框架	122
7.4	实验结果与分析	123
7.4.1	数据源分析	123
7.4.2	参数分析与确定	124

7.4.3	性能分析	125
7.5	DCA 存在的问题	126
第 8 章	基于生物网络的计算框架	127
8.1	人工子生物系统	127
8.1.1	人工神经网络(ANN)	127
8.1.2	人工免疫系统(AIS)	127
8.1.3	人工内分泌系统(AES)	128
8.2	生物网络结构	128
8.2.1	神经内分泌系统(ANE)	128
8.2.2	神经免疫系统(ANI)	129
8.2.3	内分泌免疫系统(AEI)	129
8.2.4	三大生物网络集成的系统——生物网络结构	129
8.2.5	人工生物网络的应用	130
8.3	基于神经内分泌免疫网络的计算模型	130
8.3.1	总体框架设计	130
8.3.2	生物网络平台的设计与实现	131
第 9 章	多层免疫模型及其在故障诊断中的应用	134
9.1	引言	134
9.2	面向故障诊断的多层免疫模型结构	135
9.3	故障诊断问题定义	137
9.4	固有诊断层	138
9.4.1	自体库	138
9.4.2	故障知识库	138
9.4.3	自体/非自体识别	140
9.4.4	固有免疫诊断	140
9.5	故障传播诊断层	143
9.5.1	概述	143
9.5.2	基于免疫网络的故障传播模型	145
9.5.3	基于故障传播模型的诊断过程	147
9.5.4	算法描述	151
9.5.5	故障传播模型举例	152
9.6	基于体液免疫的双重学习方法	154
9.6.1	机器学习概述	155
9.6.2	基于体液免疫的双重学习模型	156
9.6.3	记忆细胞库生成阶段	157
9.6.4	故障检测阶段	160
9.6.5	抗原学习过程	160
9.6.6	检测效率的比较	164
9.7	多层免疫诊断模型在电机故障诊断中的应用	166

9.7.1	异步电动机故障机理分析	166
9.7.2	信号采集及故障特征分析	167
9.7.3	基于多层免疫模型的故障诊断实验	170
9.7.4	实验结果分析	181
第 10 章	引黄工程免疫优化调度模型及其应用	182
10.1	工程概况	182
10.1.1	全线自动化系统	183
10.1.2	工程监控和调度模式	184
10.1.3	工程的优化调度	188
10.2	供水水库的长期优化调度	190
10.2.1	水库概况	190
10.2.2	供水水库优化调度模型	194
10.2.3	径流预测神经网络	195
10.2.4	水库优化调度的免疫规划算法	197
10.2.5	典型年的识别方法	198
10.2.6	仿真计算	200
10.3	梯级输水工程段的优化调度	203
10.3.1	上层输水子系统的数学模型	203
10.3.2	下层泵站的数学模型	204
10.3.3	梯级泵站优化调度的分层克隆选择算法	206
10.3.4	算法详细设计	208
10.3.5	仿真计算	213
10.4	梯级引水工程的自主优化调度	217
10.4.1	长期自主优化调度器	218
10.4.2	短期自主优化调度器	221
10.4.3	仿真计算	222
参考文献		227

第 1 章 生物免疫机理

人们长期生存在充满传染性病原体的环境中,可是大部分情况下,我们能够抵御这些感染,那是因为人类的免疫系统保护机体抗御病原体等的侵害。生物免疫系统是由具有免疫功能的器官、组织和细胞等组成的复杂多层系统。外部有害病原入侵机体并激活免疫细胞,诱导其发生反应并消灭病原。生物免疫系统的防御机制及其强大的信息处理特性提供了一种用于工程问题求解的新方法。

1.1 生物免疫系统

现在免疫学的发展已证明高等动物和人体内存在着一套完整的免疫系统,它主宰和执行机体的免疫功能,是机体发生免疫应答的物质基础。免疫是指机体对感染具有抵抗能力,从而不患疾病或传染病。免疫系统是由免疫活性因子、免疫细胞、免疫组织和器官组成的复杂系统,具有识别机制,能够从人体自体细胞或自体分子和外因感染的微组织中检测并消除病毒等病原体本身以及因感染而引起的机能不良、功能紊乱、官能障碍等症状。免疫系统和其它几个系统及器官的相互作用调节着身体的状态,保障身体处于稳定、正常的功能状态。

1.1.1 生物免疫系统组成

免疫系统是由免疫分子、免疫细胞和免疫器官三个层次构成的统一体。免疫器官根据它们的作用可分为中枢免疫器官和周围免疫器官。免疫细胞广义上可包括造血干细胞系、淋巴细胞系、单核吞噬细胞系、黏细胞系、红细胞、肥大细胞和血小板等。免疫分子包括免疫细胞膜分子、免疫球蛋白分子、补体分子和细胞因子等。免疫系统是生物在长期进化中与各种致病因子的不断斗争中逐渐形成的,在个体发育中也需抗原的刺激才能发育完善。人体免疫系统结构图如图 1-1 所示。

1. 免疫分子

1) 抗原结合分子

抗原结合分子可分为三种:一是位于抗原提呈细胞上的抗原结合分子,通常以 MHC 分子为代表,也包括 CDI 分子和位于抗原提呈细胞内的抗原转运蛋白,它们与被处理后的抗原肽相结合,负

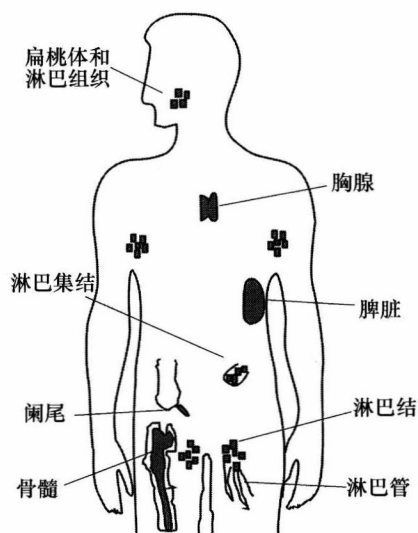


图 1-1 人体免疫系统结构图

责向免疫活性细胞提呈抗原;二是位于免疫活性细胞上的抗原受体,其代表为 T 细胞抗原受体(TCR)和 B 细胞抗原受体(BCR);三是游离于体液内的抗体分子(由于抗体分子是一个重要的免疫效应分子,故将其列入免疫效应分子)。

2) 免疫效应分子

除经典的效应性免疫分子—抗体与补体外,现代免疫学发现与揭示的免疫效应分子在不断增多。如在细胞毒作用中起介导作用的穿孔素、粒酶、TNF 等均可列入。穿孔素主要的作用是通过多个分子蛋白的衔接,在受攻击的靶细胞膜上组成一个开放性的通道,以利于其他毒性蛋白的渗入,或是造成细胞内环境的失衡。而粒酶——一组由细胞毒性 T 细胞或 NK 细胞释放的毒性蛋白,可通过穿孔素的介导进入细胞后启动靶细胞的凋亡。而 TNF 则依赖靶细胞膜上的相应受体,介导靶细胞的凋亡。

3) 免疫调节分子

免疫调节分子在免疫系统中,承担着各种不同生物学作用的细胞,其成熟、活化及产生效应等一系列活动都不是相互孤立、相互割裂的。这一系列的活动,只有在细胞间的相互作用下,才能得以完成与体现。可以介导细胞间相互作用的蛋白质分子即为免疫调节分子。典型的免疫调节分子成分分泌型和膜型两类,分泌型调节分子以细胞因子(cytokine)为代表。膜型调节分子则首推黏附分子(adhesion molecule)。细胞因子与黏附分子的生物学作用往往具有多向性、交叉性、衔接性等特点,这使得整个免疫调节活动多显现网络性特征。也因为这些特点,部分细胞因子与黏附分子在作为免疫调节分子的同时,也承担免疫效应分子的职责。此外,广义的免疫调节分子还包括多种内分泌激素和神经递质,如促肾上腺素(ACTH)、促甲状腺素(TSH)、雌激素、 β -内啡肽、胰岛素等。因为在许多免疫器官与免疫细胞上都有这些分子的受体。这些物质所构成的神经—内分泌系统与免疫系统间的联系通道,组成了一个称为神经—内分泌—免疫网络的整体性调节机制。

2. 免疫细胞

参与免疫应答或与免疫应答有关的细胞统称为免疫细胞(Immunocyte),包括淋巴细胞、单核-巨噬细胞、树突状细胞、粒细胞、肥大细胞等。其中接受抗原刺激后可发生活化、增殖、分化的淋巴细胞称为免疫活性细胞(Immunocompetent Cell, ICC),即 T、B 淋巴细胞。

根据免疫器官类型的不同,产生免疫细胞的类型也是不同的。不同类型的免疫细胞具有不同的生理功能和作用。免疫细胞可以分为干细胞系、淋巴细胞系、吞噬细胞系等多种类型,其中最常使用的免疫细胞是淋巴细胞系。各种吞噬细胞具有加工外来抗原信息的能力,是具有特征提取的预处理机。

1) 淋巴细胞

按目前对淋巴细胞所承担的免疫生物学作用的认识,淋巴细胞划分为三大群:T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和非 T 非 B 淋巴细胞——自然杀伤细胞(Natural Killer Cell, NK)。已知 T 淋巴细胞具有启动适应性免疫应答、辅助其他免疫细胞活化、形成细胞毒作用等功能。B 淋巴细胞则主要分化为浆细胞并分泌抗体。两者均具备抗原受体,其活化均受抗原的特异性激活。NK 细胞不具备特异性抗原受体,通过一种“丧失自我”的方式而激活。其活化虽非特异,但可与 T 淋巴细胞的功能互补。因此具有特异免疫识别功能的细胞系主要是由 T 细胞和 B 细胞两个子群组成。

2) 单核—巨噬细胞

巨噬细胞在细胞悬液中直径为 $12\mu\text{m} \sim 15\mu\text{m}$, 在组织内随细胞浆的扩展, 直径可达 $15\mu\text{m} \sim 18\mu\text{m}$, 因其硕大的个头及具有的吞噬能力而得名。单核细胞是血液内巨噬细胞的别名。巨噬细胞一般总是在粒细胞之后进入炎症区域, 清除坏死的组织碎片。它们较粒细胞具有更强的消化能力。因而在炎症反应中, 粒细胞扮演着冲锋陷阵的角色, 而巨噬细胞则着眼于打扫战场。巨噬细胞在适应性免疫应答中的一个重要作用是提呈抗原。其细胞表面丰富的 MHC II 类分子, 以及通过抗体与补体调理作用形成的对抗原的强大吞噬能力, 使得巨噬细胞成为机体内最为理想的具有抗原处理与提呈能力的细胞。巨噬细胞也参与迟发型超敏反应性炎症, 并因此而成为慢性炎症阶段与修复过程的主角。因此巨噬细胞可以视作固有免疫与适应性免疫之间的桥梁。

3) 树突状细胞

树突状细胞 (Dendritic Cell, DC) 是从网状—内皮系统这个古老的解剖学名词中演化出来的, 近年来的研究确认这类细胞是不同于巨噬细胞的一个谱系, 因其形态呈星状或表面呈树枝状而得名。树突状细胞的起源目前认为有两个: 一是源于髓样细胞系; 一是源于淋巴样细胞系。故按其分化谱系, 可分为髓样树突状细胞与淋巴样树突状细胞。前者的分布与巨噬细胞基本相同, 并可通过迁移完成抗原提呈。后者主要位于胸腺和淋巴结的 T 细胞区, 其作用尚不十分清楚。树突状细胞的生物学作用主要是抗原提呈和辅佐作用 (对 T、B 细胞的发育、成熟、活化、增殖、分化产生重要的影响)。与巨噬细胞类似, 不同部位的树突状细胞也有不同的名称, 如并指状细胞、朗格汉斯细胞等。

4) 粒细胞和肥大细胞

粒细胞与肥大细胞按其胞浆颗粒的染色性质分成三大群: 中性粒细胞、嗜酸性粒细胞与嗜碱性粒细胞。均起源于髓样细胞系。中性粒细胞是外周血含量最高的有核细胞, 占外周血白细胞总数的 $50\% \sim 70\%$ 。中性粒细胞的集聚与浸润被视作是急性炎症与急性坏死的一种典型病理表现。通常, 中性粒细胞是对入侵的病原体发起攻击的第一细胞梯队。引起中性粒细胞趋化的物质包括细菌产物、由坏死组织产生的非特异性因子和由抗原抗体反应所诱生的趋化因子等。中性粒细胞的生物学作用涉及炎症、免疫损伤、免疫缺陷等多个层面。因此, 无论从固有免疫或适应性免疫的角度来看, 中性粒细胞都是一个重要的免疫细胞。嗜酸性粒细胞以其胞浆内的嗜伊红颗粒而得名, 占外周血白细胞含量的 $1\% \sim 3\%$ 。由于嗜酸性粒细胞在抗感染和炎症反应中的作用, 故也被认为是一种和免疫应答关系密切的细胞。嗜碱性粒细胞占外周血白细胞总数不足 1% 。嗜碱性粒细胞胞质中含有粗大的卵圆形颗粒, 颗粒内还有更细的颗粒或网状超微结构。这些颗粒中含有肝素、组织胺、血清素、前列腺素和白三烯的可代谢前体以及多种水解酶。这些颗粒所释放的物质, 可以引起一系列的血管变化与炎症反应。肥大细胞是分布于结缔组织中的一种细胞, 与嗜碱性粒细胞生物学作用十分相近, 只是在起源上不一致。因此, 从某种意义上说, 组织内的肥大细胞起到了炎症反应的“开关”作用。自然, 这也是肥大细胞成为免疫细胞的一个重要前提。

3. 免疫器官

根据淋巴细胞的分化、发育过程, 免疫器官分成两类: 一是中枢免疫器官 (Central Immune Organs), 主要负责淋巴细胞的产生与发育成熟; 二是外周免疫器官 (Peripheral Im-

mune Organs),主要提供淋巴细胞定居并发挥效应的场所。

1) 中枢免疫器官

中枢免疫器官就免疫细胞的发生而言,几乎所有免疫细胞的前体都来自胚胎发育早期的卵黄囊(yolksac)和胚肝,以及作为成体主要造血器官的骨髓。但就免疫细胞的分化而言,T、B淋巴细胞显然有着不同的发育器官。位于禽类消化道中的淋巴器官——法氏囊(Bursa of Fabricius)是最早被确定的B细胞赖以发育成熟的中枢免疫器官,而在哺乳动物中却不存在这个器官。稍后的研究发现,在胎儿肝脏内存在着由造血细胞形成的岛状结构,其中含有表达膜表面免疫球蛋白的细胞,从小鼠胚肝中取出的细胞,经体外培养后,也可获得前B细胞。这些都提示肝脏是胎儿期形成B细胞的主要组织。对于胚肝与骨髓的比较研究发现,这两种器官中都存在着B细胞发育过程中必须依赖的基质细胞(stromal cell),这些基质细胞提供了早期前B细胞结合所需的多种黏附分子——这是B细胞分化、发育的信号来源之一。由此可以确认,在出生后,骨髓是B细胞分化、发育的最主要场所。至于T淋巴细胞,则是由一部分淋巴样前体(干)细胞从骨髓进入了胸腺后,增殖发育、分化所形成,并因此获得T淋巴细胞(Thymus-Dependent Lymphocyte)的名称。进入胸腺的淋巴干细胞(原T细胞)也称胸腺细胞,在胸腺皮质环境中经历前T细胞阶段逐渐发育为具有TCR与同时表达CD4和CD8的双阳性T细胞。双阳性T细胞继续在胸腺内与作为胸腺基质细胞的树突状细胞等发生相互作用,经历阳性选择(Positive Selection)与阴性选择(Negative Selection)等发育过程,从而形成具有区分“自我”与“非己”能力的CD4+T细胞和CD8+T细胞。据研究发现,在胸腺增殖发育的淋巴细胞大约仅有1%可以离开胸腺,其余99%都在胸腺内发生凋亡。作为胸腺基质细胞的胸腺上皮细胞为T细胞的分化、成熟提供了多种必须的胸腺激素。这种内分泌作用也对机体的其他内分泌器官的发育产生重要的影响。

2) 外周免疫器官

外周免疫器官是成熟的淋巴细胞定居场所,包括淋巴结、脾脏,以及被称为黏膜相关淋巴组织(Mucosal-Associated Lymphoid Tissue, MALT)、皮肤相关淋巴组织(Skin-Associated Lymphoid Tissue, SALT)等无定型组织区域。淋巴结串联在全身引流淋巴管上,起着过滤组织液的作用。其结构分为髓质与皮质两部分。淋巴结的皮质部分是和免疫应答关系最为密切的地方。皮质内的淋巴细胞结节,称为初级滤泡(Primary Follicles)。当这些结节内充满增殖的淋巴细胞时则叫做次级滤泡(Secondary Follicles)。通过去除禽类的法氏囊,可使淋巴结滤泡及生发中心产生耗竭现象,故此区称为囊依赖区(Bursa-Dependent Area)。位于滤泡之间的结构称为副皮质区,切除新生实验动物的胸腺,可使该区出现耗竭现象。因而这一区域也叫胸腺依赖区(Thymus-Dependent area)。由此可知前者为B细胞聚集区(B-cell domain),后者是T细胞聚集区(T-Cell domain)。树突状细胞在这两个区域中都存在,在滤泡中的称为滤泡树突状细胞,在副皮质区的叫做并指细胞。在滤泡中也可出现T细胞,均为CD4+的辅助T细胞。在发生免疫应答的淋巴结中,这两个区域组成一个分界清楚的混合结节(composite nodule),这一结构作为T、B淋巴细胞相互作用的解剖学基础。

3) 淋巴细胞再循环

淋巴细胞再循环(Lymphocyterecirculation)是一个解剖学意义上的网络状结构,将各级各类外周免疫器官串联在一起。这一网络状结构由淋巴结、脾脏、淋巴管、胸导管、血管

等共同构成。这一网络的存在使成熟淋巴细胞在外周免疫器官的定居呈现动态。淋巴细胞再循环的意义在于:①增加淋巴细胞与抗原发生接触的概率;②保证淋巴细胞在全身免疫器官中的适配分布;③促进淋巴细胞对不同组织微环境的适应性;④维持对迁徙淋巴细胞的选择压力。淋巴细胞再循环中的淋巴细胞迁徙并非是一种随机运动,而是具有很高的选择性的一种定向性迁徙。这种定向性迁徙取决于位于淋巴细胞表面的黏附分子——归巢受体(Homing Receptor)和外周免疫器官以及血管内皮上的配体——地址素(addressin)。

1.1.2 生物免疫系统的几个概念

1. 抗原的概念

抗原(Antigen, Ag):是一类能刺激机体免疫系统发生免疫应答,并能与相应免疫应答产物(抗体和致敏淋巴细胞)在体内外发生特异性结合的物质。

抗原具有两种特性:免疫原性和抗原性。免疫原性(immunogenicity),能刺激机体发生免疫应答,产生抗体和致敏淋巴细胞的能力。抗原性(antigenicity)是指抗原分子能与免疫应答产物抗体或效应T细胞发生特异性结合的能力。根据抗原物质与机体的亲缘关系,抗原可以分为“自己”(self)和“非己”(non-self)抗原。即与机体种系发生关系越远,其遗传差异越大,其免疫原性越强,称为“非己”抗原;否则,称为“自己”抗原。一般“非己”抗原是指来自免疫机体之外的物质,“自己”抗原是指免疫机体自身成分。通常免疫系统对“自己”抗原不产生免疫应答,即不产生克隆抗体消灭“自己”抗原,以保护机体自身组织。对“非己”抗原则产生免疫应答,即产生相应克隆抗体来消灭外来入侵的“非己”抗原。一般抗原都是指“非己”抗原。

2. 抗原决定簇

抗原决定簇(Antigenic Determinant, AD)是指抗原中决定抗原特异性的特殊化学基团,又称为表位(epitope)。表位的性质、数目和空间构象决定着抗原的特异性。抗原通过AD与相应淋巴细胞表面的抗原受体结合,激活淋巴细胞,引起免疫应答。

位于抗原表面的AD能直接被相应淋巴细胞所识别,称为功能性决定簇,存在抗原分子内部的AD无激发免疫应答的功能,称为隐蔽决定簇。只有理化因素处理后,使之暴露可能成为新的功能决定簇。抗原决定簇的大小与相应抗体的抗原结合部位相当。抗原结合价(antigenic valence)是指能和抗体分子结合的抗原决定簇的总数。

3. 抗体的概念

抗体是B细胞接受抗原刺激后,所分泌的具有免疫功能,并能与抗原发生特异性结合的免疫球蛋白。B细胞表面载有相同类型的抗体,当B细胞被激活后,其表面的抗体识别特别的外侵者。抗体能够与相应抗原发生特异性结合,从而引起机体的免疫反应,将抗原杀死。

抗体又称免疫球蛋白分子(简称Ig),现已发现有多种类型的Ig,如IgG、IgM、IgA等,其结构和功能是各不相同,表现在抗体的结构是非常复杂的。一般抗体的基本结构包括以下四个主要部分:①氨基酸排列变化很大的变化区(V区);②在肽链上有氨基酸数量和排列相对比较稳定的恒定区(C区);③多种功能区(D区);④多种链结构(J链区)。

一个抗体受抗原刺激可产生一群抗体,这种现象称为克隆。常见的克隆方法:①单克隆:是用同一克隆抗体增殖分泌在功能、分子结构、遗传标志等都完全相同的一群抗体;

②多克隆:是由于某种抗原具有多种表位,可刺激产生具有多种对位的抗体,即增殖分泌出一群抗多种表位的抗体;③基因工程克隆:是将抗体的结构与功能通过 DNA 重组或遗传技术,如采用切割、拼接、交叉、变异等操作所产生一群新型抗体。

4. 抗原决定簇

抗原分子表面能与抗体结合的部位称抗原决定簇,或称表位。抗原的抗原性是由表位的性质、数目和空间结构所决定的。一般抗原有两个表位:T 细胞表位和 B 细胞表位。其中抗原 T 表位被 T 细胞所识别,抗原 B 表位被 B 细胞所识别。T 表位反映抗原分子的免疫原性,B 表位反映抗原分子的抗原性。

抗体上能够被其他抗体识别的部位,称为独特型(Idiotype,Id)抗体决定簇。独特型抗体决定簇形成独特位(idiotope),又称为表位。抗体上能够识别抗原表位和其他抗体表位的部位,称为抗体决定簇(Paratope),又称为对位。抗体具有表位,反映抗体自身具有抗原的特性,它可以在无抗原作用下像抗原一样刺激其他抗体,而激活其他抗体,产生免疫应答的特征。抗体的对位可以用来识别抗原表位或识别其他抗体表位。这样,抗体便具有识别抗原或其他抗体、反过来又被其他抗体所识别的双重特性。

5. B 淋巴细胞

B 细胞是机体内唯一能产生抗体的细胞,具有数据处理器器的作用。B 细胞的作用是产生抗体,并对入侵者做出应答。B 细胞表面载有相同类型的抗体,当 B 细胞被抗原激活后,其表面的抗体识别特别的外侵者。

B 细胞主要有三个功能:产生抗体,提呈抗原和分泌细胞因子参与免疫调节。每一个 B 细胞都被设定(基因编码)产生一种特异的抗体(抗原受体的简称,即 Antibody,Ab)。抗体是 B 细胞识别抗原(Antigen,Ag)后增殖分化为浆细胞所产生的一种特异蛋白质(免疫球蛋白),能够识别并结合其他特异蛋白质。

B 细胞清除病原体、分泌抗体结合抗原,要受到辅助 T 细胞的激活,当辅助 T 细胞对 B 细胞的刺激超过某一阈值(该阈值与抗体与抗原的结合程度有关)之后,B 细胞开始变大分裂,千百次复制自己,以非常高频率在基因中点变异,基因对抗体分子编码,该机制在免疫学上叫做体细胞高频变异(somatic hypermutation)。相反,如果刺激水平降低到一定阈值,B 细胞不再复制自己,到了一定时间则会死亡。

6. T 淋巴细胞

T 细胞是在胸腺中成熟的淋巴细胞,是血液和再循环中的主要淋巴细胞,具有控制处理器的作用。

T 细胞的功能主要是调节其他细胞的活动以及直接袭击宿主感染细胞。T 细胞分为两类:毒性 T 细胞和调节 T 细胞。调节 T 细胞又分为辅助性 T 细胞和抑制性 T 细胞。毒性 T 细胞能够清除病毒等入侵者。T 细胞一旦被激活,就会向病毒(细胞)注入毒素,杀死病毒细胞。所以毒性 T 细胞是维护免疫秩序的警察,没有毒性 T 细胞,免疫系统就不能实现免疫功能;辅助性 T 细胞的功能主要是刺激 B 细胞,传递当前病毒入侵的信息,激活 B 细胞。抑制性 T 细胞的功能主要是抑制 B 细胞的分裂。没有抑制性 T 细胞,就可能出现免疫过度的现象。

7. 抗原抗体结合力(亲和力)

亲和力是抗原决定簇与抗体决定簇之间的特异性结合力。抗原抗体的结合实质上是

抗原表位与抗体超变区中抗原结合点之间的结合。由于两者在化学结构和空间构型上呈互补关系,所以抗原与抗体的结合具有高度的特异性。这种特异性如同钥匙和锁的关系。例如,白喉抗毒素只能与相应的外毒素结合,而不能与破伤风外毒素结合。但较大分子的蛋白质常含有多种抗原表位。如果两种不同的抗原分子上有相同的抗原表位,或抗原、抗体间构型部分相同,皆可出现交叉反应。

1.2 免疫系统的作用及功能

1.2.1 生物免疫防御机理

所有活的生物体都暴露在多种不同的致病微生物和病毒之中,这些微生物称为病原体。一般来说,生物体都会利用各种不同的机制,包括高温、低 pH 值和能抵制或杀死入侵的活性分子等来保护自己,免受病原体的侵害。很多高级生物体(脊椎动物)已经进化出了一套更有效的防御机制,这种防御机制称为免疫系统。能够激励免疫系统特殊响应的物质一般称为抗原(病原体通常就是抗原)。

为了有效地保护自己,免疫系统应该只对外来抗原进行响应,因此,免疫系统必须能够区分自己和非己。自己和非己的识别是免疫系统的基本特性,对“非己”抗原成分,如入侵的病原体、自身衰老细胞或突变产生的肿瘤细胞等进行破坏和排斥,而对“自己”成分,即自身正常的组织细胞则产生耐受,以此维持机体内环境的平衡和稳定,免疫系统通过免疫细胞对这些不同抗原成分产生免疫应答,以实现其基本功能。免疫应答,是指机体的免疫细胞对抗原进行识别,继而活化、增殖、分化并最终产生对“非己”抗原进行清除和排斥、对“自己”成分产生耐受效应作用的过程。

1.2.2 免疫系统的功能

免疫系统作为“生命的卫士”,可在识别“自己”与“非己”抗原的基础上,针对外来微生物或其他抗原性异物产生免疫应答反应,从而发挥免疫防御、免疫自稳及免疫监视三大重要功能,以清除抗原,维持自身内环境稳定。

1. 免疫防御

免疫防御指免疫系统可阻止病原微生物侵入机体,抑制其在体内繁殖、扩散,并可清除病原微生物及其产物。这是生物借以自净、不受外来物质干扰和保持物种纯洁的生理机制。免疫防御功能:一是抗感染;二是排斥异种或同种异体的细胞和器官,这是器官移植需要克服的主要障碍。这种能力低下时机体易出现免疫缺陷病,而过高时易出现超敏反应性组织损伤。

2. 免疫自稳

免疫自稳指机体识别和清除自身衰老残损的组织、细胞的能力,这是机体借以维持正常内环境稳定的重要机制。这种自身稳定功能失调时易导致某些生理平衡的紊乱或者自身免疫病。

3. 免疫监视

免疫监视指免疫系统能够识别、杀伤和清除体内的突变细胞。由于各种体内外因素