



G D Y Y Y X G H J C

高等医药院校规划教材

医学免疫学

■ YIXUE MIANYIXUE

■ 主 编 余 平 伍参荣

■ 湖南科学技术出版社



GAODENG
YIYAO YUAXIAO
GUHUA
JIAOCAI

G D Y Y Y X G H J C

高等医药院校规划教材

医学免疫学

主 编: 余 平 伍参荣

副主编: 扈凤平 陈欲晓 张冉 黎明 杨志英

编 者: (以姓氏笔画为序)

王芙艳 (中南大学湘雅医学院)

王 洁 (中南大学湘雅医学院)

卢成英 (吉首大学医学院)

田 伟 (中南大学湘雅医学院)

伍参荣 (湖南中医药大学)

余 平 (中南大学湘雅医学院)

张 冉 (湖南师范大学医学院)

李立新 (中南大学湘雅医学院)

杨志英 (湘南学院)

杨慧军 (湖南师范大学医学院)

陈欲晓 (中南大学湘雅医学院)

罗奇志 (中南大学湘雅医学院)

常海艳 (湖南师范大学生命科学院)

郭实士 (中南大学湘雅医学院)

扈凤平 (中南大学湘雅医学院)

黎 明 (中南大学湘雅医学院)

燕美玉 (中南大学湘雅医学院)

霍 治 (中南大学湘雅医学院)

编写秘书:

王 洁 (中南大学湘雅医学院)

霍 治 (中南大学湘雅医学院)

湖南科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

医学免疫学 / 余平等主编. —长沙: 湖南科学技术出版社, 2007. 2
高等医药院校规划教材
ISBN 978-7-5357-4839-3

I. 医… II. 余… III. 免疫学-医学院校-教材 IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 023534 号

高等医药院校规划教材

医学免疫学

主 编: 余 平 伍参荣

责任编辑: 李 忠

出版发行: 湖南科学技术出版社

社 址: 长沙市湘雅路 276 号

<http://www.hnstp.com>

邮购联系: 本社直销科 0731-4375808

印 刷: 长沙市银北盛印务有限公司

(印装质量问题请直接与本厂联系)

厂 址: 长沙市岳麓区观沙岭

邮 编: 410013

出版日期: 2007 年 2 月第 1 版第 1 次

开 本: 787mm×1092mm 1/16

印 张: 15

字 数: 347000

书 号: ISBN 978-7-5357-4839-3

定 价: 22.50 元

(版权所有·翻印必究)

前 言

现代医学免疫学位于生命科学的前沿领域，是整个医学的支撑学科之一。目前，医学免疫学已列为医学教育中的一门主干课程，成为医学院校各专业的必修课。虽然在医学教育中免疫学非常重要，但是免疫学理论抽象、生涩，不容易理解和掌握，学生在学习中易产生畏难情绪；加之免疫学教材一般内容较多，而实际教学时数较少，更增添了学习难度。为了解决这些矛盾，我们组织有关专家及具有丰富经验的教学一线教师，根据教学大纲的要求，围绕学生必须掌握的基本知识和基础理论，对现有教材的内容进行精减与重新编排，突出教学重点和难点，编写适合课堂讲授与自学两用的教材。

本书分5篇19章，根据免疫分子、免疫细胞、免疫应答、免疫病理和免疫应用等内容进行编排。本书的特点是在阐明免疫学基本概念和基本理论时，采用适当的图表，使复杂的理论形象化、简明化，并以“小结”的形式总结本章内容，最后提出供复习参考的“复习思考题”，从而启迪思维，提高学习兴趣。本书的编写原则是力求准确阐明免疫学基本概念和基础理论，文字精练，避免繁琐。本书顾及到教学大纲的要求、学生的理解能力、学科的发展，以及免疫学作为一个独立学科的系统性，内容由浅入深，保持学科的系统性和完整性，并对部分内容进行了更新。

在本书编写过程中，高雅薇、李艳琴和李志华同志为图表绘制付出了辛勤的劳动，梅冰、杜昆、王帆、马淑慧同志为教材编写做了大量服务性工作，在此一并致谢。

本书主要对象为医学院校本科生，也可供研究生、专科生和教师参考。由于编者水平有限，时间仓促，不足之处在所难免，热忱欢迎读者、专家批评指正。

编 者

2007年1月

第一篇 免疫学概论

第一章 绪论	(1)	一、异物性	(19)
第一节 免疫学发展简史	(1)	二、抗原分子的理化性质	(19)
一、免疫学发展经历的阶段	(1)	三、机体因素对免疫原性的影响	(20)
二、免疫学研究进展概述	(2)	四、免疫的剂量和途径的影响	(21)
第二节 固有免疫和适应性免疫简介	(5)	第二节 抗原的特异性	(21)
一、固有免疫简介	(5)	一、抗原表位	(21)
二、适应性免疫简介	(6)	二、交叉反应	(22)
第二章 免疫组织和器官	(8)	第三节 抗原的种类	(23)
第一节 中枢免疫器官	(8)	一、根据引起免疫应答是否依赖 T 细胞	
一、胸腺	(8)	分类	(23)
二、骨髓	(11)	二、根据来源分类	(23)
第二节 外周免疫器官	(12)	三、其他分类方法	(24)
一、淋巴结	(12)	四、引起淋巴细胞增生的其他物质	(24)
二、脾脏	(14)	第四节 抗原的临床意义	(25)
三、黏膜免疫系统	(15)	一、辅助诊断疾病	(25)
四、皮肤相关淋巴组织	(18)	二、预防疾病	(25)
第三章 抗原	(19)	三、治疗疾病	(25)
第一节 影响免疫原性的因素	(19)	四、研究发病机制	(25)

第二篇 免疫分子与免疫细胞

第四章 免疫球蛋白	(27)	一、免疫球蛋白的基本结构	(27)
第一节 免疫球蛋白的结构	(27)	二、免疫球蛋白的水解片段	(29)
		第二节 免疫球蛋白的功能	(30)

一、V 区的功能	(30)	二、补体含量增高	(46)
二、C 区的功能	(30)	三、补体的遗传性缺陷	(47)
第三节 免疫球蛋白的异质性	(31)	四、补体介导的组织损伤	(47)
一、免疫球蛋白的多样性	(31)	第六章 细胞因子	(49)
二、免疫球蛋白的血清型	(31)	第一节 细胞因子的共同特点	(49)
第四节 免疫球蛋白多样性机制	(32)	一、理化特性	(49)
一、免疫球蛋白生物合成特点	(33)	二、分泌特点	(49)
二、免疫球蛋白的基因	(33)	三、生物学作用特点	(50)
三、抗体多样性的遗传机制	(34)	第二节 细胞因子的分类	(50)
第五节 五类免疫球蛋白的生物学特 性	(35)	一、根据细胞因子的主要功能分类	(51)
一、IgG	(35)	二、根据细胞因子的来源分类	(52)
二、IgM	(35)	第三节 细胞因子受体	(53)
三、IgA	(35)	一、细胞因子受体的分类	(53)
四、IgD	(36)	二、细胞因子受体的肽链组成	(54)
五、IgE	(36)	三、可溶性细胞因子受体	(55)
第六节 人工制备抗体	(36)	第四节 细胞因子的生物学作用	(55)
一、多克隆抗体	(36)	一、参与免疫应答和免疫调节	(55)
二、单克隆抗体	(36)	二、刺激造血功能	(56)
三、基因工程抗体	(36)	第五节 细胞因子与临床医学	(56)
第五章 补体系统	(38)	一、细胞因子与疾病的发生	(57)
第一节 概述	(38)	二、细胞因子与疾病的治疗	(57)
一、补体系统的组成	(38)	第七章 主要组织相容性复合体及其编 码分子	(59)
二、补体系统的命名	(38)	第一节 HLA 的基因结构和特点	(59)
三、补体的理化性质	(39)	一、HLA 的基因结构	(59)
四、补体的产生	(39)	二、MHC 的复杂性	(61)
第二节 补体的激活	(39)	第二节 HLA 基因的遗传学特点	(62)
一、补体活化的经典途径	(39)	一、单元型遗传	(62)
二、补体活化的 MBL 途径	(41)	二、高度多态性	(62)
三、补体活化的旁路途径	(41)	三、连锁不平衡	(63)
四、补体活化的终末过程	(42)	第三节 HLA 分子的分布、结构和 功能	(63)
第三节 补体活化的调控	(43)	一、HLA 分子的组织分布	(63)
一、补体的自身调控	(43)	二、HLA 分子的结构	(63)
二、补体调节因子的作用	(43)	三、MHC 分子的功能	(66)
第四节 补体的生物学功能	(44)	第四节 HLA 与临床	(67)
一、溶细胞作用	(44)	一、器官移植	(67)
二、调理作用	(45)	二、HLA 与疾病的关联	(67)
三、参与炎症反应	(45)	三、HLA 分子的异常表达和临床疾病	
四、清除循环免疫复合物	(45)		
五、免疫调节作用	(46)		
第五节 补体与临床医学	(46)		
一、补体含量降低	(46)		

..... (68)	一、B细胞的发育 (84)
四、HLA 检测在法医学上的应用 (68)	二、B细胞的表面标志 (85)
第八章 白细胞分化抗原和黏附分子	三、B细胞亚群及功能 (86)
..... (69)	第三节 自然杀伤细胞 (87)
第一节 白细胞分化抗原的概念 (69)	一、NK细胞的来源和分布 (87)
第二节 细胞黏附分子的种类、结构	二、NK细胞的表面分子 (88)
和特点 (69)	三、NK细胞的作用 (88)
一、选择素家族 (70)	第四节 吞噬细胞 (89)
二、整合素家族 (71)	一、单核吞噬细胞系统的来源和分化发育
三、免疫球蛋白超家族 (71)	 (90)
第三节 黏附分子的功能 (72)	二、单核吞噬细胞系统的表面分子 (90)
一、参与特异性免疫应答 (72)	三、单核吞噬细胞系统的主要生物学功能
二、参与炎症过程 (72)	 (91)
三、参与淋巴细胞归巢与再循环 (73)	第五节 树突状细胞 (92)
第四节 炎症反应 (74)	一、DC的来源与发育 (92)
一、白细胞迁移 (74)	二、DC的分布与分类 (94)
二、炎症分子 (74)	三、DC的表面标志及功能 (94)
第九章 免疫细胞 (77)	第六节 其他免疫细胞 (95)
第一节 T淋巴细胞 (77)	一、造血干细胞 (95)
一、T细胞的发育 (77)	二、红细胞 (96)
二、T细胞的表面标志 (79)	三、血小板 (96)
三、T细胞亚群及功能 (82)	四、嗜酸性粒细胞 (96)
第二节 B淋巴细胞 (84)	五、嗜碱性粒细胞和肥大细胞 (96)

第三篇 免疫应答

第十章 固有免疫应答 (98)	第十一章 抗原提呈 (106)
第一节 参与固有免疫的组分及其效	第一节 抗原提呈细胞 (106)
应机制 (98)	一、巨噬细胞 (106)
一、组织屏障 (98)	二、树突状细胞 (107)
二、参与固有免疫的效应分子 (99)	三、B细胞 (107)
第二节 固有免疫识别抗原的特点	第二节 溶酶体提呈途径 (107)
..... (101)	一、外源性抗原的摄取、加工处理 (108)
一、病原相关分子模式 (101)	二、外源性抗原的提呈 (109)
二、模式识别受体 (101)	第三节 胞质溶胶提呈途径 (109)
三、固有免疫应答识别抗原的特点 (102)	一、内源性抗原的加工处理 (109)
第三节 固有免疫应答作用时相及与	二、内源性抗原的提呈 (110)
特异性免疫应答的关系 (103)	第四节 CD1 分子提呈途径 (110)
一、固有免疫应答作用时相 (103)	第十二章 T细胞介导的免疫应答 (112)
二、固有免疫应答与特异性免疫应答的	第一节 T细胞的活化、增殖和分化
关系 (104)	 (112)

一、T 细胞识别抗原和活化信号	(112)	二、B 细胞对 TI-2 抗原的应答	(130)
二、T 细胞活化的信号转导	(113)	第三节 初次应答与再次应答	(131)
三、T 细胞克隆扩增和分化	(115)	一、初次免疫应答	(131)
第二节 T 效应细胞的效应机制	(118)	二、再次免疫应答	(131)
一、CD4 ⁺ Th1 效应细胞	(118)	第十四章 免疫调节	(133)
二、CD4 ⁺ Th2 效应细胞	(120)	第一节 免疫系统内的调节机制	(133)
三、CTL 效应细胞	(120)	一、分子水平的调节	(133)
第三节 临床应用研究	(122)	二、细胞水平的调节	(135)
第十三章 B 细胞介导的免疫应答	(124)	第二节 免疫系统外的调节机制	(137)
第一节 B 细胞对 TD 抗原的免疫应 答	(124)	一、整体水平的调节	(137)
一、B 细胞对 TD 抗原的识别	(124)	二、群体水平的调节	(138)
二、B 细胞活化的第一信号	(124)	第十五章 免疫耐受	(140)
三、T 细胞和 B 细胞的相互作用	(125)	第一节 免疫耐受的形成及表现	(140)
四、B 细胞活化的信号转导	(126)	一、免疫耐受现象的发现	(140)
五、B 细胞在生发中心的激活和分化	(127)	二、免疫耐受形成的条件	(140)
第二节 B 细胞对 TI 抗原的免疫应 答	(129)	第二节 免疫耐受的机制	(141)
一、B 细胞对 TI-1 抗原的应答	(130)	一、中枢性耐受	(142)
		二、外周耐受	(142)
		第三节 免疫耐受与临床医学	(143)

第四篇 临床免疫

第十六章 超敏反应	(145)	第一节 免疫缺陷病	(158)
第一节 I 型超敏反应	(146)	一、原发性免疫缺陷病	(160)
一、发病机制	(146)	二、获得性免疫缺陷综合征	(160)
二、发生过程	(148)	第二节 自身免疫与自身免疫性疾病	(163)
三、常见过敏反应疾病	(149)	一、概念和分类	(163)
四、防治原则	(150)	二、自身免疫性疾病发生的相关因素	(164)
第二节 II 型超敏反应	(151)	三、自身免疫性疾病的组织损伤机制	(166)
一、发病机制	(151)	四、自身免疫性疾病的治疗原则	(166)
二、常见 II 型超敏反应疾病	(151)	第三节 肿瘤免疫	(167)
第三节 III 型超敏反应	(153)	一、肿瘤抗原	(167)
一、发病机制	(153)	二、机体抗肿瘤的免疫机制	(168)
二、发生过程	(154)	三、肿瘤的免疫逃逸机制	(169)
三、常见 III 型超敏反应疾病	(154)	四、肿瘤免疫学诊断	(169)
第四节 IV 型超敏反应	(156)	五、肿瘤的免疫治疗	(170)
一、发病机制	(156)	第四节 移植免疫	(172)
二、常见 IV 型超敏反应疾病	(156)		
第十七章 几种常见的临床免疫病理	(158)		

一、同种异体器官移植排斥的机制	(172)	二、延长移植植物存活措施	(173)
-----------------------	-------	--------------------	-------

第五篇 免疫学应用

第十八章 免疫学检测	(177)	二、循环免疫复合物检测	(192)
第一节 抗原-抗体反应	(177)	第四节 免疫学诊断和监测	(193)
一、抗原-抗体反应的特点	(177)	一、免疫学诊断	(193)
二、影响抗原-抗体反应的因素	(179)	二、免疫学监测	(193)
三、抗体的制备	(179)	第十九章 免疫学治疗和预防	(195)
四、抗原-抗体反应的基本检测方法	(179)	第一节 免疫治疗	(195)
第二节 淋巴细胞的测定	(186)	一、主动免疫治疗	(195)
一、免疫细胞的分离与纯化	(186)	二、被动免疫治疗	(196)
二、淋巴细胞功能测定	(188)	第二节 免疫预防	(197)
三、吞噬细胞功能测定	(190)	一、人工主动免疫	(198)
四、免疫因子检测	(190)	二、人工被动免疫	(199)
第三节 补体及循环免疫复合物的测定	(192)	三、计划免疫	(199)
一、补体活性检测	(192)	四、免疫调节药	(200)

附 录

一、白细胞介素 (interleukin, IL) 及其受体	(202)	四、集落刺激因子 (colony stimulating factor, CSF)	(204)
二、干扰素 (interferon, IFN)	(204)	五、趋化性细胞因子 (chemotaxis cytokine, CC)	(205)
三、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)	(204)	六、CD 分子的主要特征	(205)

英汉缩略语对照

.....	(223)
-------	-------

第一篇 免疫学概论

第一章 绪 论

免疫 (immunity) 是从拉丁文 *immunitas* 衍生而来的, 其原意是免除服役或免除课税。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免疫力。因此, 在相当长时期内, 免疫在微生物学上是指免除瘟疫之意。现代免疫学已极大地拓宽了这一含义。现代免疫学认为, 免疫是机体针对抗原性异物的一种生理反应, 其本质是识别和排除抗原性异物, 即机体区分自己和异己 (self-nonself), 对异己抗原进行清除以维持机体的生理平衡和稳定的功能。免疫功能由免疫系统承担, 包括免疫防御、免疫自稳和免疫监视三大功能。目前, 免疫学已发展成为一门与医学、生物学等多学科广泛交叉, 理论体系极为复杂的学科。

第一节 免疫学发展简史

一、免疫学发展经历的阶段

免疫学是人类在与传染病不断斗争的过程中发展起来的, 从有文字记载中国人接种“人痘”预防天花至今, 免疫学的发展已有数百年历史。免疫学的发展先后走过了经验免疫学时期、经典免疫学时期、近代和现代免疫学时期。

(一) 经验免疫学时期 (17~19 世纪)

天花是一种烈性传染病, 正常人一旦接触患者, 几乎都会感染, 但感染后幸存者不会再患天花。在明代, 即公元 17 世纪左右, 我国就有了关于预防天花的记载: 将沾有疱浆的天花患者衣服给正常儿童穿戴, 或将天花愈合后的局部痂皮磨碎成细粉, 给正常儿童经鼻吸入, 可预防天花。这种应用人痘苗预防疾病的医学实践, 可视为人类认识机体免疫力的开端。18 世纪末, 英国乡村医生 Edward Jenner (1749~1823) 发现挤奶女工感染牛痘后不易患天花, 继而通过人体实验确认接种牛痘苗可预防天花。他把接种牛痘称为“Vaccination” (拉丁文 *Vacca* 为牛)。接种牛痘苗是人类预防传染病划时代的开创性发现, 是人工免疫的先声。尽管人们从经验中得知接种人痘或牛痘可预防天花, 但对获得免疫的机制全然不知。在这一时期对免疫学现象的认识主要是经验性的认知, 所以称为经验免疫学时期。

(二) 经典免疫学时期 (19 世纪中叶~20 世纪中叶)

自 19 世纪中叶, 多种病原菌的发现极大地促进了疫苗的发展和使用。人们开始尝试应用灭活及减毒的病原体制成多种疫苗, 对不同传染性疾病预防。在这一时期免疫学的发展与微生物学密切相关, 并成为微生物学的一个分支。此时, 人们对“免疫”的认识已不仅限于单纯的经验性的认知, 同时还开展各种科学试验, 进入了科学实验时期。此阶段取得的主要进展有: 发现免疫血清具有抵抗病原菌的作用, 并研制出白喉抗毒素, 提出了体液免疫理论; 发现细胞吞噬作用, 提出细胞免疫理论; 对多种免疫学基本现象的本质有了初步的理性认识。

(三) 近代和现代免疫学时期 (自 20 世纪中叶至今)

1957 年克隆选择学说的提出, 为免疫生物学发展奠定了理论基础, 使免疫学超越了传统的抗感染免疫, 从而开启了现代免疫学新阶段。迄今为止, 人们从整体、器官、细胞、分子和基因水平探讨免疫系统的结构与功能, 并阐明免疫学现象的本质及其机制, 在涉及免疫学基础理论和实践应用的各个领域展开了深入而系统的研究, 并不断取得突破性进展, 对生物学和医学发展产生了深刻影响。现代免疫学已发展成为一门与医学、生物学等多学科广泛交叉、理论体系极为复杂的学科, 并成为现代生物医学的支柱学科之一。

二、免疫学研究进展概述

回顾免疫学自 19 世纪中叶至今的发展史, 取得的主要进展可概述如下:

(一) 免疫化学进展

抗体、抗原和补体的发现是免疫化学研究中取得的重要进展。19 世纪 80 年代后期, 随着白喉杆菌再感染者血清中“杀菌素”的发现, 相继在患者血清中发现了溶菌素、凝集素、沉淀素等组分, 它们分别能与相应细胞或细菌发生特异性反应。据此, 人们将这些能发生特异性反应的物质统称为抗体 (antibody), 而将能引起抗体产生的物质统称为抗原 (antigen)。19 世纪末发现免疫溶菌现象, 并证实该现象的发生除需要特异性抗体外, 还需要血清中一种对热不稳定的非特异性物质, 即补体 (complement)。随着对抗体、抗原和补体的初步认识和相应概念的建立, 人们开始研究它们的理化性质, 并探讨抗原-抗体反应特异性的化学基础, 逐渐形成免疫化学研究领域。20 世纪初, 应用偶氮蛋白的人工结合抗原研究抗原-抗体反应的特异性, 发现抗原分子的某些特殊化学基团 (即抗原表位) 决定抗原的特异性。至 20 世纪 30 年代, 发现抗体主要存在于血清的 γ 球蛋白组分中, 其后证明抗体单体分子是四肽链结构, 借二硫键连接在一起, 并发现抗体分子的可变区是与抗原特异性结合的部位。20 世纪 60 年代初将抗体统一命名为免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig), 可分为 IgG、IgM、IgA、IgD、IgE 5 类。

(二) 免疫细胞生物学进展

1. 免疫系统的解剖学基础 20 世纪 50~60 年代发现了高等动物免疫系统的组织学和细胞学基础, 主要成就为: 1957 年发现禽类动物腔上囊组织的免疫功能; 20 世纪 60 年代初证明了胸腺的免疫功能; 1965 年证明了淋巴细胞的免疫功能; 1969 年提出了 T 细胞和 B 细胞亚群的概念; 20 世纪 60 年代末证明了淋巴细胞在周围淋巴组织的分布与定位。另外, 还证实所有的免疫细胞均来源于骨髓多能造血干细胞。在此基础上, 近 10 余年来对淋巴细胞分化、发育和死亡方式的调节及其信号转导、淋巴细胞的类别及其亚类、以树突状细胞为代

表的抗原提呈细胞及其生物学功能、NK 细胞的表面受体及其生物学特征等开展了深入研究。

2. T 细胞生物学特征 T 细胞成为 20 世纪 70~80 年代的重要研究领域,其进展包括:20 世纪 70 年代证明体内存在辅助性 T 细胞和抑制性 T 细胞,两者对免疫应答发挥重要的调节作用;1983 年证实小鼠和人 T 细胞表面均表达 T 细胞抗原受体 (TCR),它由异二聚体肽链组成,可特异性识别抗原和主要组织相容性复合体 (MHC) 分子;20 世纪 80 年代证明人 TCR 基因与 Ig 基因相似,亦由多个基因片段组成,也存在基因重排现象,由此阐明了 TCR 多样性和免疫应答特异性的遗传学基础。

3. 细胞免疫和体液免疫应答 1942 年发现结核菌素反应并非由抗体引起,而是由致敏细胞所致,从而证实机体除能产生体液免疫外还能形成细胞免疫。至 20 世纪 70 年代,逐步阐明了免疫应答的机制:发现 B 细胞表达膜表面免疫球蛋白,即 B 细胞抗原受体,并证明其是 B 细胞的特征性表面标志;证明 T 细胞和 B 细胞在抗体产生中的相互作用;发现巨噬细胞是参与免疫应答的重要细胞,进一步证明免疫应答涉及多细胞的相互作用,并初步揭示了 B 细胞的识别、活化、分化和效应机制。

4. 免疫耐受及其细胞学机制 1945 年发现异卵双生小牛体内有血型嵌合现象,证明了天然耐受的存在。1953 年通过动物实验发现了对抗原特异性不应答的免疫耐受。澳大利亚免疫学家 Burnet 提出克隆选择学说,对耐受的形成做如下解释:胚胎期个体的免疫系统与自身抗原接触,自身抗原特异性的细胞克隆可被清除或处于无能状态,使成年个体失去对“自身”抗原的反应性,即产生自身耐受。

5. 抗体生成的理论 从 19 世纪末至 20 世纪中叶,有许多关于抗体生成的理论,重要的有:①1897 年提出“侧链学说”,认为进入体内的外毒素与存在于细胞表面的抗毒素特异性结合,由此刺激细胞产生更多的抗毒素,并可由细胞表面脱落至血流。②20 世纪 30 年代提出“模板学说”,认为抗体是以抗原为模板而生成。③至 20 世纪 50 年代末,以前人的研究成果为基础,Burnet 提出了抗体生成的克隆选择学说。其基本论点为:体内存在随机形成的多样性免疫细胞克隆,每一克隆的细胞表达同一特异性受体;抗原进入体内后,与相应抗原受体结合,即选择表达特异性受体的免疫细胞与之反应,使该细胞发生克隆扩增,产生大量后代细胞,合成大量具有相同特异性的抗体。该学说的提出被视为免疫学发展史上一个里程碑式的成就,不仅阐明了抗体产生机制,同时解释了抗原识别、免疫记忆、自身耐受以及自身免疫应答等重要的免疫生物学现象。Burnet 的一个细胞克隆产生一种特异性抗体的预见,在 1975 年被单克隆抗体技术所证实。

(三) 分子免疫学进展

近 20 余年免疫学研究领域取得的最重要进展是在分子水平阐明诸多免疫学现象的本质。

1. 抗体多样性的遗传学基础 20 世纪 70 年代,通过克隆出编码 Ig 分子可变区 (V 区) 和恒定区 (C 区) 的基因,证明编码 Ig 肽链的基因是由胚胎期彼此分隔的基因群组成,它们在 B 细胞分化发育过程中通过重排和拼接才能编码出表达产物 (即产生 Ig),由此阐明了 Ig 分子抗原结合部位多样性的起源以及遗传和体细胞突变在抗体多样性形成中发挥的关键作用。

2. 细胞因子的基础与应用研究 自 20 世纪 80 年代以来,陆续发现了一系列细胞因子,通过深入研究它们的生物学特征,已证实细胞因子具有广泛的生理功能,参与多种疾病的发

生和发展过程,也可用于临床治疗。

3. T细胞的特异性识别、激活和效应机制 20世纪80年代发现了T细胞识别抗原的MHC限制性。随后,发现T细胞活化需要双信号作用,即TCR与抗原肽-MHC分子结合产生第一信号;CD28/B7等共刺激分子的相互作用产生第二信号。其后,还逐渐发现了T细胞以及B细胞激活和发挥效应的胞内信号转导途径。至20世纪90年代,陆续证实细胞毒性T细胞(CTL)可通过Fas/FasL途径诱导靶细胞发生凋亡(apoptosis),从而对CTL的效应机制有了深入了解。

4. 抗原提呈的机制 20世纪90年代中期以来,逐渐弄清了抗原提呈细胞摄取、加工、处理和提呈抗原的主要环节及其机制,从而初步阐明特异性免疫应答的启动及其本质。

(四) 应用免疫学进展

免疫学理论和技术在生命科学研究及临床医学中得到广泛应用,并极大地推动相关学科的发展。

1. 疫苗的发明、应用及推广 19世纪中叶提出了病原菌致病的概念,并发现感染病原体的患者病愈后能获得免疫力。至19世纪后叶,细菌分离培养的方法被建立,继而获得多种病菌和病毒的减毒株,并制备了相关的疫苗(如炭疽菌苗和狂犬病疫苗等)。为纪念Jenner,乃将疫苗称为“Vaccine”。迄今,不断改进和完善的疫苗使多种烈性传染病得以有效控制或消灭(如天花),从而成为免疫学对人类的最大贡献。

2. 免疫学技术的建立和发展

(1) 血清学技术和免疫标记技术:自20世纪初开始,逐渐建立了各种体外检测抗原-抗体反应的血清学技术(沉淀反应、凝集反应、补体结合反应等),为鉴定病原菌和检查血清抗体提供了可靠方法,并被广泛用于传染病诊断和流行病学调查。从20世纪中叶起,又建立了各种免疫标记技术,从而极大地促进免疫学基础研究和临床应用。

(2) 细胞融合技术:1975年成功地建立了小鼠骨髓瘤细胞和致敏小鼠脾细胞的融合细胞(杂交瘤细胞),并用于制备针对单一抗原表位的单克隆抗体。此项突破性的生物技术为生物医学研究和应用开拓了广阔的前景。

(3) T细胞克隆技术:1976年建立了T细胞克隆技术,直接应用于研究T细胞受体、淋巴因子分泌以及细胞间相互作用等,从而有力地推动了细胞免疫学发展。

(4) 分子生物学技术:近20年来,核酸杂交、聚合酶链反应(PCR)、基因工程、转基因动物等技术极大地促进分子免疫学发展。由此,逐步揭示了免疫球蛋白、T细胞受体、补体、细胞因子以及MHC分子等的基因结构、功能及其表达机制。

3. 免疫生物治疗 近年来,分子生物学理论和技术的发展促进了应用免疫学的极大发展。目前,应用DNA疫苗防治某些传染性疾病已指日可待;以基因工程抗体为主要导向分子的靶向治疗、基因工程细胞因子(包括基因被修饰的细胞因子)和其他肽类免疫分子等均已开始在临床得到应用;借助不断改善的细胞培养技术,包括造血干细胞及某些效应细胞(如效应性T细胞、树突状细胞)在内的细胞过继疗法已用于多种血液病及肿瘤的治疗。一般认为,肿瘤的免疫生物治疗有可能成为继化学疗法、手术疗法、放射疗法之后的又一重要疗法。

第二节 固有免疫和适应性免疫简介

固有免疫又称天然免疫 (innate immunity), 是机体在种系发育和进化过程中形成的免疫防御功能。固有免疫的特点是: 作用范围广, 不针对特定抗原; 先天获得, 出生后即具备。适应性免疫又称获得性免疫 (adaptive/acquired immunity), 指机体通过与外源性病原微生物接触后, 对特定的抗原所产生的一系列防御功能。获得性免疫具有特异性、多样性、记忆性等特点。

一、固有免疫简介

固有免疫是宿主抵抗病原微生物入侵的第一道防线, 也是启动适应性免疫应答的重要环节。机体通过防御性屏障作用阻止病原体入侵, 并通过吞噬细胞清除入侵病原体和防止病原体的扩散。

(一) 固有免疫的屏障

1. 皮肤黏膜的屏障作用 是防止病原体入侵的第一道防线。皮肤包括表皮和真皮, 表皮细胞排列紧密, 病原微生物难以入侵。真皮层由结缔组织组成, 带有血管、毛囊、汗腺和皮脂腺, 后者分泌油性的皮脂。皮脂含乳酸和脂肪酸, 使皮肤表面形成一个 pH 值为 3~5 的酸性环境, 抑制大部分微生物的生长。呼吸道、消化道、泌尿生殖道的黏膜组织对病原体的入侵起机械阻挡作用; 唾液、眼泪、黏膜分泌物可以洗去入侵物并带有抗菌和抗病毒物质; 黏膜上皮细胞分泌黏液捕获病原体。

2. 局部屏障结构 血-脑屏障、血-睾屏障、血-胎屏障和血-胸腺屏障是器官、组织内血液与组织之间进行物质交换所经过的多层屏障性结构, 能防御病原微生物入侵和维持内环境稳定。

(二) 固有免疫细胞的作用

固有免疫细胞包括吞噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞等。吞噬细胞可结合和杀灭病原微生物。病原微生物活化固有免疫导致炎症反应的发生, 使感染得以局限和控制, 是宿主抵御病原微生物的第一道防线。

固有免疫细胞通过其表面受体识别表达于多种病原微生物上的一些分子, 这些受体称为模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR)。模式识别受体主要包括甘露糖受体、清道夫受体和 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 等。PRR 能够识别病原微生物或宿主凋亡细胞表面某些共有的特定分子结构, 这些病原微生物表面的这些高度保守的分子结构称为病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP)。PAMP 多为多糖、多核苷酸等, 如革兰阴性菌表面的脂多糖、革兰阳性菌表面的肽聚糖和病毒的双股 RNA 等。PRR 分子与广泛存在于病原微生物表面的 PAMP 特异性结合, 启动即时效应。

单核吞噬细胞系统和树突状细胞可捕获进入机体的抗原物质, 并将抗原信息传递给 T 细胞, 这个过程称为抗原提呈 (antigen presentation), 这些能摄取、处理加工抗原并传递抗原信息的免疫细胞称为抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC)。APC 表面的 TLR

与 PAMP 相互作用进一步促进抗原提呈。因此,固有免疫细胞具有启动适应性免疫应答的功能。

二、适应性免疫简介

适应性免疫又称获得性免疫。适应性免疫的启动者和驱动力是抗原,抗原(以及提供抗原的病原体)一旦被清除,相应的应答即被关闭。这是免疫系统进化中形成的高度专一性的防御机制。适应性免疫应答分为体液免疫应答和细胞免疫应答两种类型。

(一) 主要特点

1. 特异性 特异性指的是对特定抗原而言,免疫应答是特异的。其产生基础是淋巴细胞表面存在识别抗原的特异性受体,能够识别抗原分子的一些特殊结构。

2. 多样性 参与获得性免疫应答的淋巴细胞抗原受体和相应分子(如抗体)在结构上显示高度的异质性,赋予机体具有识别数量极大的抗原并与之起反应的能力。多样性是产生特异性的基础。

3. 记忆性 免疫系统与一个抗原接触后,产生初次应答。当再次遇到同一抗原时,一般产生快速、强烈的再次应答,称为免疫记忆。

(二) 应答类型

1. 体液免疫和细胞免疫 由抗体介导的免疫应答称为体液免疫;由免疫细胞主要是 T 细胞介导的免疫应答称为细胞免疫。免疫系统启动的是体液免疫还是细胞免疫,取决于入侵病原体的种类和入侵途径。对于细胞外病原体,免疫系统可以直接进行清除或直接中和其产物(如毒素),其中抗体起重要作用;对于细胞内病原体,免疫系统往往动员 T 细胞,或者直接杀伤受感染的细胞(细胞毒性);或者通过释放细胞因子激活其他细胞(如巨噬细胞),由它们发挥清除胞内病原体的作用。

2. 初次应答和再次应答 免疫系统两次接触同一抗原,呈现不同的应答特点。初次应答潜伏期长,应答强度低;再次应答潜伏期短,应答强度大。这一特点对体液免疫(例如抗体产生)和细胞免疫(例如移植排斥反应)都适用。如果再次用抗原进行攻击时,这种抗原同时包含初次致敏的抗原和另一个新的抗原,可以看出,增强应答仅针对初次致敏过的抗原,对另一个抗原仍显示初次应答的特点。这一现象说明,再次应答显示抗原特异性,因此,适应性免疫中的特异性和记忆性,只有通过再次应答才能得到体现。

小 结

免疫是指机体识别和排除抗原性异物的功能。免疫系统是机体一个重要的功能系统,担负着免疫防御、免疫监视与免疫自稳的功能。机体免疫包括固有免疫和适应性免疫,适应性免疫应答主要具有特异性、多样性和记忆性等特点,包括体液免疫应答和细胞免疫应答两种类型。

现代免疫学已发展为一门与医学、生物学等多学科广泛交叉、理论体系极为复杂的学科。免疫学的发展经历了经验免疫学时期、经典免疫学时期、近代和现代免疫学时期。随着分子生物学等学科的发展,免疫学必将迅速发展。

复习思考题

1. 简述免疫的基本概念和免疫系统的基本功能。
2. 试比较固有免疫和适应性免疫的特点。

第二章 免疫组织和器官

免疫系统由免疫组织和器官、免疫细胞和免疫分子组成。免疫组织和器官是免疫系统的重要组成部分，是产生免疫细胞和发生免疫应答的场所。免疫器官包括中枢免疫器官和外周免疫器官。

第一节 中枢免疫器官

中枢免疫器官 (central immune organ) 是免疫细胞产生、分化、成熟的场所，并对外周免疫器官的发育起主导作用。中枢免疫器官包括骨髓、胸腺和腔上囊 (禽类)。

一、胸腺

胸腺 (thymus) 是 T 细胞分化、发育和成熟的场所。胸腺由胚胎期第 3、第 4 对咽囊的内胚层分化而来，其大小和结构随年龄和机体状态而改变：出生时质量为 10~15 g；出生后 2 年内迅速增大，属于胸腺活动高峰期；此后增率渐缓，至青春期达 30~40 g；青春期后胸腺开始缓慢退化，老年期胸腺组织大部分被脂肪组织所代替，但仍有一定功能。胸腺随年龄增长而萎缩，被称为生理性胸腺萎缩，同时伴有脾脏和淋巴结内 T 细胞区缩小。

(一) 胸腺的结构

胸腺分左、右 2 叶，其表面有结缔组织形成的被膜，伸入胸腺实质形成许多小梁，将胸腺实质分隔成若干小叶。胸腺实质的外层为皮质区，可分为被膜下浅皮质区和深皮质区两部分，深部为髓质区，相邻小叶的髓质彼此相通。皮质-髓质交界处含有大量的血管。(图 2-1)

1. 皮质 骨髓来源的前 T 细胞通过某种机制定向进入胸腺，成为胸腺细胞。它们在皮质内迅速大量增生，故皮质中聚集的细胞主要由不成熟的、形态较大的 T 细胞组成，也存在上皮细胞、树突状细胞和巨噬细胞等。由皮质浅层至深层，淋巴细胞由大变小，显示淋巴细胞增生、分化、成熟的个体发育过程。

2. 髓质 髓质中细胞群不如皮质那样密集，主要含有较多的上皮细胞，较少的淋巴细胞、树突状细胞和巨噬细胞。胸腺髓质内散在有胸腺小体 (thymic corpuscle)，呈环形，由上皮细胞、巨噬细胞和细胞碎片环抱而成，是胸腺正常发育的标志，其功能不甚清楚，可能是胸腺细胞凋亡后的处理场所或处理后的残迹。

(二) 胸腺细胞的组成和胸腺微环境

1. 胸腺细胞的组成 胸腺内的细胞主要分为 2 类，即胸腺细胞 (正在发育的 T 细胞)