

主编 / 曲政海 高美华

Childhood Allergology

儿童

变态反应病学

儿童变态反应病学

主编 曲政海 高美华

副主编 孙立荣 阎兆君 林荣军

赵 京 陈宗波

编委 (按姓氏笔画为序)

王春波	青岛大学医学院基础学院	陈宗波	青岛大学医学院附属医院
车淑玉	青岛大学医学院附属医院	周士英	山东中医药大学附属医院
任书荣	青岛大学医学院基础学院	林荣军	青岛大学医学院附属医院
刘 强	山西省儿童医院	罗晓明	浙江省人民医院
刘小梅	青岛大学医学院附属医院	赵 京	首都儿科研究所
刘小燕	首都儿科研究所	赵世武	山西省儿童医院
刘向荣	青岛市妇女儿童中心	陶礼华	湖南省儿童医院
华 青	青岛大学医学院附属医院	陶丽娟	湖南省儿童医院
孙广荣	青岛市妇女儿童中心	顾 菲	首都儿科研究所
孙立荣	青岛大学医学院附属医院	高美华	青岛大学医学院基础学院
曲政海	青岛大学医学院附属医院	曹鹏利	青岛市崂山区保健办公室
曲新栋	青岛大学医学院附属医院	盖志敏	青岛市市立医院
吴 和	陕西省友谊医院	营在道	山东中医药大学附属医院
宋爱琴	青岛大学医学院附属医院	阎兆君	山东中医药大学附属医院
张淑萍	济南军区空军第二疗养院	阎春玲	青岛大学医学院基础学院
张海英	山东中医药大学附属医院	谢 宁	青岛大学医学院附属医院
李自普	青岛大学医学院附属医院	潘玉娟	青岛市妇女儿童中心

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

儿童变态反应病学 / 曲政海等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2006.12

ISBN 7-117-07978-9

I. 儿... II. 曲... III. 小儿疾病: 变态反应病—
诊疗 IV. R725.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 105524 号

儿童变态反应病学

主 编: 曲政海 高美华

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010 - 67605754 010-65264830

印 刷: 尚艺印装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 42.5

字 数: 976 千字

版 次: 2006 年 12 月第 1 版 2006 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-07978-9/R · 7979

定 价: 116.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

内 容 提 要

这是目前国内比较系统全面介绍儿童变态反应疾病的临床医学专著，全书共五篇三十三章，各篇、章间相互联系，亦相互独立。第一篇主要介绍免疫学基础以及在免疫学基础上的变态反应学理论；第二篇为变态反应药理学，详细介绍儿童变态反应疾病治疗中常用药物的药理作用，用药途径，常见副作用及其预防，重点介绍了儿童变态反应疾病治疗中的最新药物及最新给药途径；第三篇为变态反应疾病各论，讲述儿童变态反应疾病的临床特点及治疗方法，虽然临床上变态反应疾病常指Ⅰ型变态反应引起的疾病，但为使临床工作者对变态反应有全面地了解，本书在重点介绍与Ⅰ型变态反应有关的疾病的基础上，也对其他类型的变态反应疾病有所介绍，对一些病因不完全明确的，可能与变态反应有关的疾病亦有涉猎；第四篇为中医学在变态反应的实践，介绍变态反应的中医理论，常用于变态反应疾病的中药的药理作用及组方、秘方以及儿童常见变态反应疾病的中医治疗。因此本书为儿科相关专业的必读书籍，亦可作为医学相关专业的教师及研究人员的参考用书。

序

“Allergy”一词的使用始于1906年，源于希腊文 Allos 与 Ergon 两词，前者为变化，后者为反应。当时主要用于描写在用人类血清预防或治疗某些传染病时出现的以高烧、全身淋巴结肿大、关节痛、肝脾肿大和肾功能衰竭，甚至死亡为主要表现的少数无法解释的反应。因此，将此变化了的反应，汉译为变态反应。

变态反应学的发展一直与免疫学的发展相伴随。1963年 Gell 与 Coombs 根据抗原抗体反应的不同形式与结果，将变态反应分为四型，使之更为合理；1978年以来，Ivan Roitt 和 Calde 又对此进行了补充。进入上世纪80年代以后随着免疫学技术的飞速发展，变态反应学亦日益收到重视，学科分化更为精细，进一步发展为包括“儿童变态反应学”、“耳鼻喉变态反应学”、“呼吸变态反应学”、“哮喘病学”、“皮肤变态反应学”、“大气生态学”、“环境医学”等在内的若干分支。

国内变态反应学的研究起步较晚，北京协和医院于上世纪50年代创立的变态反应科是国内最早的变态反应学科。全国性变态反应学组织始于上世纪80年代的中华微生物学与免疫学会的变态反应学组，直到2001年中华医学会直接领导的中华医学会变态反应分会才正式成立，并全面开展工作。长期以来，在儿科临床实践中，有关变态反应性疾病的处理是在相关科室里孤立地进行，如呼吸科处理哮喘儿童、五官科处理过敏性鼻炎、皮肤科处理异位性皮炎、儿童保健科处理食物过敏等。但是，儿童变态反应学作为独立学科的发展则显得非常迟后，直到2003年，儿童变态反应性疾病科（中心）才在重庆和上海相继成立。近年来，许多儿童变态反应性疾病专题学术研讨会，如《变态反应性疾病与营养》、《食物过敏》、《哮喘》等在全国和地区召开。值得提出的是，参加这些会议的代表已经跨越了科室的界限，这无疑有利于推动我国儿童变态反应学的发展。学术会议为来自儿童呼吸科、五官科、皮肤科和保健科的同道们提供了相互交流的平台，进一步促进了该学科发展。在这种情况下，撰写《儿童变态反应性疾病》专著的需要自然就显得尤为突出。

到目前为止，国内尚缺乏变态反应学专业性期刊。叶世泰、张庆松、顾瑞金、文昭明等从事变态反应研究的学者们相继编写了有关变态反应学的专著，对我国变态反应学的发展起到了巨大的推动作用。但是，这些书籍对儿童变态反应性疾病的描写相对较少，目前国内尚缺乏系统介绍儿童变态反应疾病的书目。

曲政海教授长期从事儿科儿童变态反应性疾病的医疗、教学和科研工作，他精心主编的《儿童变态反应病学》具有新颖、系统、实用、简明、信息量大等特点，对儿科变态反应性疾病的研究与学习具有很好的指导意义。该书除为广大儿科医师的需要，突出“实用”二字以外，还详细介绍了与变态反应性疾病相关的变态反应基础，药理等基础内容，有利于对儿童变态反应性疾病理论知识的系统掌握。该书的出版必将受到广大儿科临床医师及从事变态反应研究工作者的欢迎，对推动我国儿童变态反应性疾病的研究具有积极意义。



重庆医科大学附属儿童医院 儿科学教授

中华儿科学会 副主任委员

中华儿科学会免疫学组 组长

中华儿科杂志 总编辑

2006年9月25日

前言

变态反应学是一门年轻的科学,“Allergy”一词的产生才刚刚 100 年的历史,但随着免疫学和各边缘学科的发展,特别是近 20 年来由于计算机技术的飞速发展及其在医学领域的广泛应用,同时由于以遗传基因为核心的分子生物学的快速发展,变态反应学也得到迅速发展。虽然目前对许多变态反应性疾病没有“根治”的方法,但对其发病机制、病理过程的认识越来越深入,抗变态反应新药不断出现,为临床医师提供了更多的治疗手段,相信总有一天人们会战胜变态反应性疾病。

本人从事儿童变态反应性疾病的临床与研究多年,反复拜读过叶世泰、顾瑞金、文昭明等前辈编写的变态反应相关专著,但总感觉缺少一本专门系统介绍儿童变态反应性疾病的书目,因此才下决心编写此书。该书的构思力求把理论与临床应用紧密结合,对变态反应学基础、儿童变态反应疾病药理学、临床上儿童常见的变态反应性疾病、研究儿童变态反应性疾病的常用技术和中医学在儿童变态反应疾病的应用 5 个部分做了比较系统介绍,含有当前国际儿童变态反应学的许多新理论、新方法,对学习与研究儿童变态反应性疾病具有一定的参考价值,对指导儿科临床变态反应性疾病的治疗具有积极意义。

编写这本《儿童变态反应病学》的目的在于学习,在于相互交流,在于方便儿科医师们能够在最短时间内获取更多的有关儿童变态反应学知识,比较系统地提高儿科变态反应学理论水平。我也在汇总书稿的过程中受益匪浅,并产生两方面的感觉,一是我的儿童变态反应学方面的知识还很少,需要进一步学习,进一步提高。二是希望此书能够尽快出版,使其能够对更多象我一样正在从事或正准备从事儿童变态反应性疾病研究的同行、学者们有所帮助,少走弯路。

为方便阅读和查索,本书在书尾列出中英文缩写对照和中文索引,以方便读者检索。

由于我们的学识水平和精力限制,同时由于当代变态反应学的飞速发展,变态反应学原理、技术的日新月异,书中难免出现纰漏和错误,敬请理解并予以指正。

曲政海 高美华

于青岛大学医学院

2006 年 8 月

目录

第一篇 变态反应学基础	1
第一章 免疫学的基本内容	1
第二章 变态反应	91

第二篇 变态反应性疾病的药理学	115
第三章 糖皮质激素	115
第四章 组胺受体拮抗剂	135
第五章 甲基黄嘌呤类药物	150
第六章 β 肾上腺素受体激动剂	156
第七章 白三烯拮抗剂	172
第八章 炎症细胞膜稳定剂	179
第九章 抗变态反应病新药	187
第十章 特异性变态反应疫苗治疗	197

第三篇 各论	215
第十一章 变态反应性疾病的诊断	215
第十二章 食物变态反应	241
第十三章 药物变态反应	263
第十四章 儿童支气管哮喘	301
第十五章 耳鼻喉科变态反应疾病	385
第十六章 花粉变态反应	408
第十七章 皮肤变态反应疾病	421
第十八章 眼变态反应疾病	448
第十九章 消化系统变态反应疾病	453
第二十章 免疫接种	473
第二十一章 血液系统变态反应疾病	489
第二十二章 变态反应性血管炎	505
第二十三章 过敏性反应	529
第二十四章 嗜酸性粒细胞增多的评估 ...	545

第四篇 变态反应性疾病的中医理论 557

第二十五章 变态反应的中医辨证理论 ... 557

第二十六章 作用于变态反应的中药 561

第二十七章 常见儿童变态反应性疾病的
中医辨证治疗 573**第五篇 变态反应性疾病的实验技术 611**第二十八章 变态反应性疾病实验研究常
用的动物模型 611第二十九章 嗜酸性粒细胞的分离与
研究 623

第三十章 肥大细胞 627

第三十一章 支气管肺泡灌洗液的处理和
分析 633第三十二章 研究气道平滑肌的实验
技术 635第三十三章 研究支气管上皮细胞的实验
方法 640

参考文献 644

英文缩写词 661

索引 664

第一篇 变态反应学基础

第一章 免疫学的基本内容

第一节 免疫学概述 2

- 一、免疫和免疫学的概念 2
- 二、免疫的功能 2
- 三、免疫应答的类型、作用及特点 2

第二节 免疫组织和免疫器官 5

- 一、中枢免疫器官 5
- 二、外周免疫组织和器官 7

第三节 免疫细胞 12

- 一、造血干细胞及分化 12
- 二、淋巴细胞 14
- 三、其他免疫细胞 24

第四节 免疫球蛋白 27

- 一、免疫球蛋白的结构与功能 28
- 二、各类免疫球蛋白的生物学活性 36
- 三、免疫球蛋白基因的结构和抗体多样性 39
- 四、人工制备抗体 42

第五节 补体系统 44

- 一、概述 44
- 二、补体的激活 45
- 三、补体的生物学活性 51
- 四、血清补体水平与疾病 53

第六节 细胞因子 53

- 一、概述 53

- 二、细胞因子的分类 54

- 三、细胞因子及其受体的结构 57

- 四、细胞因子的生物学活性 58

- 五、细胞因子的临床意义 59

第七节 主要组织相容性复合体 62

- 一、MHC 基因结构 62
- 二、HLA 抗原 65
- 三、HLA 分子的功能 66

第八节 白细胞分化抗原和粘附分子 68

- 一、白细胞分化抗原 68
- 二、粘附分子 68
- 三、CD 和粘附分子及其单克隆抗体的临床应用 74

第九节 抗原 74

- 一、抗原的概念和特性 74
- 二、决定抗原免疫原性的条件 75
- 三、抗原的特异性 76
- 四、抗原的种类 79
- 五、非特异性免疫刺激剂 81

第十节 免疫应答 82

- 一、概述 82
- 二、B 细胞介导的体液免疫应答 83
- 三、T 细胞介导的细胞免疫应答 88

第一节 免疫学概述

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，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。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。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、抗感染免疫等。

二、免疫的功能

免疫系统的功能包括：①免疫防御：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：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：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。④免疫调节：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，共同构成神经-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（表 1-1）。

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	超敏反应免疫缺陷病
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）

两种类型。发生过程及特点各不相同。

(一) 固有免疫应答

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. 固有免疫应答的过程 固有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相。

(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低分子量炎性介质如白三烯、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在低分子量炎性介质作用下，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；③TNF 和血小板活化因子可使局部血管内皮细胞和血小板活化，引起血凝形成血栓封闭血管，从而有效阻止局部病原体进入血流向全身扩散；④促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 作为内热原，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中性粒细胞入血，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杀伤破

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提呈细胞，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. 固有免疫应答的特点 固有免疫应答是先天所固有的，在感染早期执行防卫功能，对多种病原菌等均可发挥作用，故又被称为非特异性免疫应答。固有免疫应答不经历克隆扩增，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三个阶段即：识别阶段、活化阶段、效应阶段（详见本章第十节）。

(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、多糖等小分子，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 ）的协同下，淋巴细胞即增殖分化，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（蛋白质、小分子肽、多糖），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 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。

第二节 免疫组织和免疫器官

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和功能，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，二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。

(一) 骨髓

骨髓 (bone marrow) 是各种血细胞和免疫细胞发生和分化的场所，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 micro-environment, 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 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，在这点上说，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至免疫缺陷个体，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。

(二) 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 ~ 40g。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 (图 1-1)。

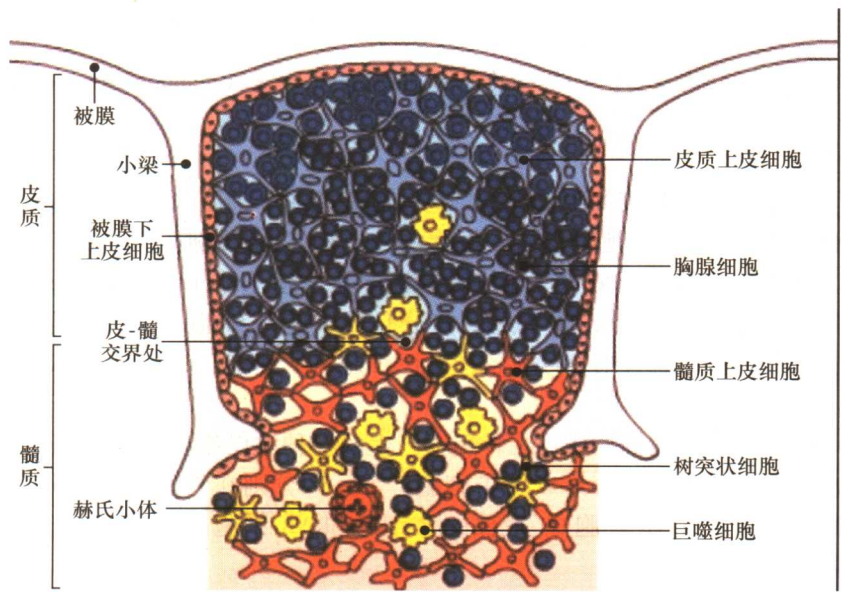


图 1-1 胸腺的结构

(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 ϕ) 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),由退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和胸腺肽类分子组成。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 ϕ 、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粘附分子及其配体、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行和成熟。

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,结果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。

(一) 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（图 1-2）。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。

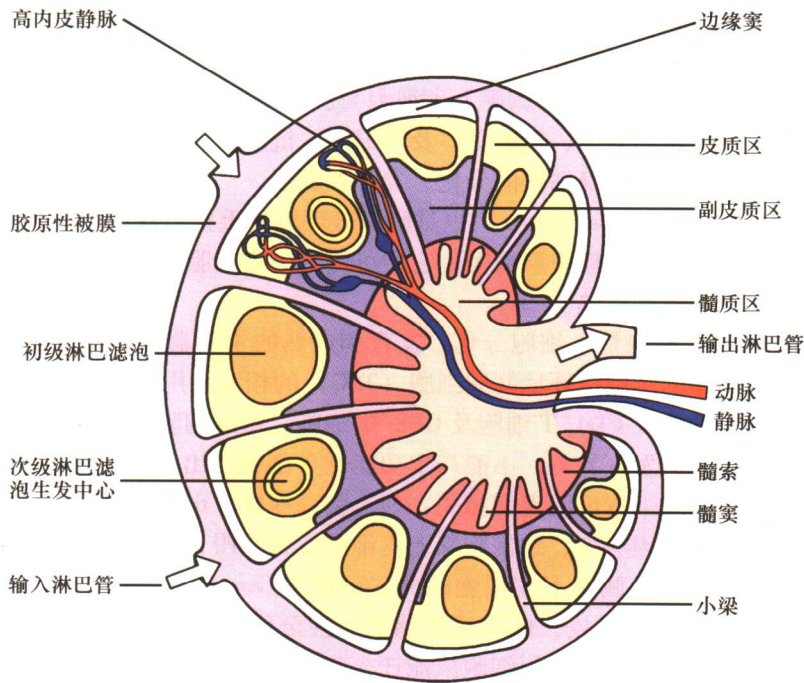


图 1-2 淋巴结的结构

髓质由髓索和髓窦组成。髓索中含有 B 细胞、浆细胞和巨噬细胞和部分 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