

●国家“九五”重点图书
出版规划项目
▲全国高新技术丛书

临床医学免疫学丛书

丛书主编：裘法祖 武忠弼
吴在德 龚非力

免疫病理学

湖北科学技术出版社

MIANYI BINGLIXUE
阮幼冰 武忠弼 主编

临床医学免疫学丛书

丛书主编：裘法祖 武忠弼 吴在德 龚非力

免疫病理学

MIANYI BINGLIXUE

阮幼冰 武忠弼 主编



国家“九五”重点图书
出版规划项目
全国高新技术丛书
湖北科学技术出版社

临床医学免疫学丛书

吴阶平题



《临床医学免疫学丛书》

主 编

裘法祖 武忠弼 吴在德 龚非力

副 主 编

(以姓氏笔画为序)

王椿森 叶嗣颖 李家文 阮幼冰
许贤豪 沈 迪 沈关心 陈 实
杨 镇 杨东亮 邹 萍 罗丽兰
周汝麟 董永绥

《免疫病理学》分册

主 编 阮幼冰 武忠弼

编写人员 (以姓氏笔画为序)

阮幼冰 张世羽 官 阳 武忠弼
杨光华 徐增绶 黄 蓓

序

免疫学是一门既古老又崭新的学科,涉及医学各个领域,并与理工农各学科相互渗透。近年来,基础免疫学和免疫学实验技术迅速发展,免疫学相关学科和交叉学科不断建立和充实,从而对整个基础医学的理论体系和临床实践起着极大的推动作用。

现代免疫学的发展具有以下几个主要特点:①免疫学向分子水平的发展深化了对免疫系统结构与功能的认识;②免疫系统与神经、内分泌系统相互关系的研究极大地丰富了对机体内环境稳定机制的认识;③免疫学向生物学、基础医学、临床医学及预防医学各学科的渗透促进了生物学及医学的发展,产生了许多免疫学分支学科和交叉学科,如免疫病理学、细胞免疫学、免疫遗传学、免疫药理学、免疫毒理学、肿瘤免疫学、移植免疫学、生殖免疫学和免疫预防学等;④免疫学的应用研究促进了生物学技术及生物制品的发展。当今免疫学正以一种典型的“基础研究—应用研究—高科技开发”的模式向前发展,并必将产生巨大的社会效益和经济效益,造福于人类。因此,普及与更新免疫学知识,将国内外免疫学的新进展、新理论、新成果、新技术较全面系统地整理,撰写一套丛书供国内同道参考,是一项非常必要而有意义的工作。有鉴于此,在湖北科学技术出版社的倡议下,由中科院院士裘法祖教授领衔,同济医科大学组织全国数百名专家教授编写了这套《临床医学免疫学丛书》。

该丛书共十一个分册,对免疫学的基础理论和临床实践进行了全面介绍。其内容包括免疫学最新进展,免疫学基础理论与临床医学及生物科学的相互关系,涉及免疫病理学、感染免疫学、内科免疫学、儿科免疫学、生殖免疫学、神经免疫学、肿瘤免疫学、移植免疫学、皮肤性病免疫学以及免疫学实验技术等分支学科的理论与实践。该丛书在内容的广泛性与新颖性、理论的系统性与科学性以及技术方法的先进性与实用性等方面均达到了较高水平。

期望该丛书的出版能受到医务工作者和医学院校师生的欢迎,对于从事其他生物科学研究的人员也能有所裨益。丛书各分册可作为临床工作人员的专业参考书,也可作为医学院校和生物学系研究生、本科生的选修教材。

卫生部部长

陈敏章

1998年1月

前言

随着医学科学的不断发展进步,人们对于诸多疾病的免疫学发病机制认识愈益深刻,为这些疾病的防治奠定了基础。由此,医学免疫学乃应运而生,并受到愈来愈广泛的重视,广大医务工作者和医学科学研究人员迫切希望扩大和加深免疫学知识,以促进自身的临床诊疗和科研工作。

有鉴于此,同济医科大学的有关专家教授们和湖北科学技术出版社共同发起,首次组织编写了这套《临床医学免疫学丛书》,共十一个分册,由基础、方法学到临床各相关专业,深入浅出地系统阐述了医学免疫学的基本内容,并对其当前的新进展和前景进行了较深入的探讨,是目前我国唯一的一套较完整的临床医学免疫学参考书,并被列为国家“九五”重点图书出版规划项目和全国高新技术丛书。

可以预言,这套丛书的出版将会受到广大读者,特别是广大临床医务工作者和医学科研人员的欢迎,并将会对提高临床诊疗工作和促进医学科研工作,作出自己的贡献。对此,我谨向全体编者和湖北科学技术出版社的辛勤工作和宝贵努力,致以由衷的感谢和深切的敬意。也希望广大读者共同关心这套丛书的出版问世,并提供宝贵意见,使其日臻完善。

值此《临床医学免疫学丛书》出版之际,谨识数语,藉申贺忱。

袁法祖

目 录

第一章 免疫病理学概论

第一节 免疫病理学的基本内容	(1)
一、非特异性免疫	(1)
二、特异性免疫	(1)
第二节 抗原在免疫病理学中的地位和意义	(2)
一、全抗原	(3)
二、不完全抗原	(3)
第三节 抗原的分类	(3)
一、根据抗原的亲缘关系分类	(4)
二、根据引起免疫应答依赖 T 细胞的关系分类	(5)
三、其他分类方法	(5)
第四节 抗原的排除	(5)
一、体液免疫	(5)
二、细胞免疫	(6)

第二章 机体的免疫系统

第一节 中枢免疫器官	(7)
一、胸腺	(7)
二、骨髓	(9)
第二节 外周免疫器官	(9)
一、淋巴结	(9)
二、脾脏	(11)
第三节 免疫细胞	(13)
一、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞	(14)
二、其他淋巴细胞	(24)
第四节 辅佐细胞	(26)
一、单核吞噬细胞系统	(26)
二、树突细胞	(28)
第五节 其他免疫细胞	(29)
一、中性粒细胞	(29)
二、嗜酸性粒细胞	(29)

三、嗜碱性粒细胞	(30)
四、肥大细胞	(30)

第三章 HLA 系统及其与疾病的关系

第一节 人类主要组织相容性复合体	(33)
一、HLA 的概念	(33)
二、HLA 基因定位及结构	(33)
三、HLA 复合体的遗传方式	(36)
四、HLA 抗原的分子结构	(38)
五、HLA 抗原的表达与调控	(39)
第二节 HLA 的功能	(40)
一、参与对免疫应答的遗传控制	(40)
二、约束免疫细胞间相互作用	(40)
三、参与抗原的处理	(41)
四、参与免疫调节	(41)
五、参与免疫细胞分化	(42)
第三节 HLA 与疾病的关联	(42)
一、HLA 与疾病的关联	(42)
二、HLA 与疾病关联的机理	(44)
三、HLA 与疾病的发生	(44)

第四章 超敏反应

第一节 I 型超敏反应	(47)
第二节 II 型超敏反应	(49)
第三节 III 型超敏反应	(51)
第四节 IV 型超敏反应	(53)
第五节 V 型超敏反应	(56)

第五章 免疫耐受性及自身免疫性疾病

第一节 免疫耐受性	(57)
一、免疫耐受性的概念	(57)
二、诱导产生免疫耐受性的条件	(57)
三、产生免疫耐受性的机制	(58)
第二节 自身免疫性疾病	(59)

一、自身免疫性疾病的定义	(59)	一、何杰金淋巴瘤	(116)
二、自身免疫病的发生机制	(59)	二、非何杰金淋巴瘤	(120)
三、自身免疫性疾病的组织损害机制 ...	(61)	第四节 淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤病因及发病机制	(123)
四、自身免疫性疾病的类型和举例	(61)	一、病毒感染	(125)
第六章 免疫缺陷病		二、辐射	(126)
第一节 原发性 B 细胞系统缺陷	(80)	三、免疫抑制	(126)
一、男童无丙种球蛋白血症	(80)	四、遗传因素	(126)
二、孤立性 IgA 缺乏症	(82)	第八章 移植免疫	
三、普通易变性免疫缺陷病	(82)	第一节 移植免疫概念及免疫学基础 ...	(130)
第二节 原发性 T 细胞系统缺陷	(82)	一、组织相容性抗原系统(HLA 系统) ...	(130)
一、迪乔治综合征	(83)	二、HLA 系统与临床器官移植	(132)
二、奈泽洛夫综合征	(83)	三、移植的类型	(132)
三、粘膜皮肤念珠菌病	(83)	第二节 移植排斥反应病理学	(133)
第三节 原发性联合免疫缺陷病	(83)	一、移植排斥反应的机制	(133)
一、重症联合免疫缺陷病	(84)	二、移植排斥反应的类型和基本病变 ...	(135)
二、Wiskott - Aldrich 综合征	(85)	第三节 常见移植器官的排斥反应 ...	(138)
三、毛细血管扩张性共济失调症	(86)	一、移植肾的排斥反应病理	(138)
四、腺苷酸脱氨酶缺乏症	(86)	二、移植肝的排斥反应病理	(153)
第四节 吞噬细胞功能缺陷病	(86)	三、移植心的排斥反应病理	(164)
一、Chédiak - Higashi 综合征	(87)	四、移植胰腺的排斥反应病理	(165)
二、慢性肉芽肿病	(87)	第九章 肿瘤免疫	
三、髓过氧化物酶缺乏病	(88)	第一节 肿瘤抗原	(167)
四、白细胞粘附功能缺陷症	(88)	一、根据肿瘤抗原特异性分类	(167)
五、迟钝白细胞综合征	(88)	二、根据肿瘤诱发和发生情况的不同分类	(169)
第五节 补体缺陷病	(89)	第二节 抗肿瘤免疫反应机制	(172)
一、补体成分的缺陷	(89)	一、细胞免疫介导的抗肿瘤机制	(172)
二、补体调节因子缺陷病	(89)	二、体液免疫介导的抗肿瘤机制	(175)
三、正常补体系统的病理效应	(91)	第三节 肿瘤免疫监视	(176)
第六节 继发性免疫缺陷综合征	(92)	第四节 肿瘤逃避免疫监视及肿瘤形成	(177)
一、丙种球蛋白病	(92)	第五节 肿瘤的免疫组织病理学诊断	(179)
二、获得性免疫缺陷综合征(艾滋病) ...	(93)	一、胚胎性抗原	(180)
第七章 免疫增生病		二、分化抗原	(180)
第一节 浆细胞恶病质	(99)	三、酶及同工酶	(184)
一、多发性骨髓瘤	(99)	中英对照专业词汇	(189)
二、巨球蛋白血症	(105)		
三、重链病	(105)		
第二节 淋巴细胞白血病	(105)		
一、急性淋巴细胞白血病	(107)		
二、慢性淋巴细胞白血病	(111)		
第三节 恶性淋巴瘤	(115)		

第一章 免疫病理学概论

随着人们对疾病病因、发病学认识的不断深入,以及新病种的相继出现,经典的病理学也随之不断发展和分化,逐渐形成了不同的分支,免疫病理学(immunopathology)便是其中之一。所谓免疫,顾名思义乃机体借助自身的防御功能以抵抗致病因子,达到自我保护的能力和过程,是机体在进化过程中获得的“识别自我,排斥异己”的重要功能。

迄今已了解,许多疾病的发生、发展,与机体的免疫状态密切相关。因而,研究机体免疫状态与疾病发生发展的关系,便成为深入认识和防治有关疾病的重要内容和关键环节。免疫病理学的任务便是研究免疫与疾病的关系,探讨有关疾病发生发展过程中的免疫学机制,以及所出现的病理改变。

御或特异性免疫。

一、非特异性免疫 (nonspecific immunity)

非特异性免疫表现为机体的一般抵抗力(resistance)。在此过程中,机体对入侵的致病因子(如细菌等),无需特殊的识别过程而直接对其加以防御,例如,体表的皮肤和腔道器官的粘膜可直接对入侵因子加以拦阻;胃酸和阴道的乳酸可直接杀灭入侵的细菌;吞噬细胞、补体系统、干扰素以及一般炎症过程等,都具有非特异性的防御作用,等等。

二、特异性免疫 (specific immunity)

特异性免疫即一般所称的免疫,与上述非特异性免疫或一般抵抗力不同,特异性免疫的基础是机体所具有的针对某种特殊致病因子的特异性反应能力,即机体通过进化及专门的“培训”,能对自身的物质(“自我”)和非自身的异己物质(“非我”)加以识别,当遭遇这些物质时则能予以区别对待和处理,或不发生反应,或针对该物质发生反应而加以破坏、排除,或自身遭受破坏。但必须说明的是,这里所说的“异己”或“非我”物质并非一定来自外界(如细菌、病毒等),机体本身的细胞或细胞成分也可由于突变或因诸如病毒等因素引起的转化,而变为“非我”,于是机体的

第一节 免疫病理学的基本内容

人类机体始终都处在错综复杂的内外环境中,经受着各种各样环境因子的影响和侵袭,由此不断发生自我保护性的反应,以维护自身的完整和生存。这种反应,概言之即机体的防御反应,亦即免疫反应(immune reaction)。

机体的自身防御机制可概括为两大类,即非特异性防御或非特异性免疫和特异性防

免疫系统也可予以识别,并通过特异性的免疫反应而加以清除。机体即通过这种特异性的免疫反应而进行自我防护,以维持自身的个体特性和完整性。免疫病理学的内容和任务即主要研究这种特异性免疫反应的发生发展及其病变的过程。如果免疫反应过程引起了局部细胞及组织的损伤和结缔组织及血管反应,在形态学上即表现为炎症。

由此可见,机体的防御反应即免疫反应,乃由一系列“异己”或“非我”的物质所诱发。此类物质的种类繁多,性质各异,但其共同特点是能引起机体对之产生相应的对抗物质即抗体(antibody)或细胞,故统称之为抗原(antigen)。抗原是免疫病理学的重要研究内容之一。免疫病理学还必然要涉及机体的免疫系统(immune system),机体的免疫耐受性(immune tolerance),可引起疾病的免疫反应如各种自身免疫性疾病(autoimmune diseases),免疫缺陷情况下的免疫缺陷病特别是当今已引起全世界严重关注的获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)即通常所称的艾滋病等;在肿瘤防治研究方面,肿瘤发生发展中的免疫学机制也日益受到广泛重视;还有,随着器官移植研究的发展,作为移植学核心内容的移植免疫学,包括移植排斥反应和抗排斥反应的研究等等,都是免疫病理学的重要内容。本书将分别逐一加以介绍和探讨。

第二节 抗原在免疫病理学中的地位 and 意义

抗原(antigen)乃“抗体原”(antimatogen)一词的简化,意即可以引起抗体形成的物质。此种物质如经由胃肠外(parenteral)途径接触

或进入机体,可引起机体产生相应的抗体(antibody)并与之发生反应(抗原抗体反应)。但如过量进入机体,或在胚胎期或新生儿期进入机体,则亦可阻抑相应抗体的形成。故抗原的含义实际上包含三个特性:①具有引起抗体形成的能力,②可与相应抗体发生特异性反应,③在一定前提下可阻抑抗体的形成,即具有“耐受原性”(tolerogenicity)。在耐受原(tolerogen)的作用下,机体可形成免疫耐受性,即对一定的抗原不发生免疫反应,但对其他抗原的反应性则仍保持,例如机体对自身的抗原即具有耐受性。

由此可见,抗原实为一切免疫反应的始动因子,故在机体的免疫过程中具有必不可少的作用。从化学性质上看,抗原为具有特异性的高分子物质,其分子量通常在10000以上,且大都为生物源性异体蛋白质,但也可为大分子多糖、脂蛋白、蛋白多糖或脂多糖。非结合核酸及纯脂质则一般不具抗原性。

一个自然抗原具有二种结构成分,即高分子的载体(具抗原性)和抗原决定簇(决定抗体的特异性)。由于其物理-化学特性,抗原被机体识别为“异己”或“非我”,故机体乃对其发生特异性的防御反应,即免疫反应。

在免疫反应过程中,抗原物质能激活机体的免疫活性细胞,并使之产生相应的抗体(免疫球蛋白,immunoglobulin),广泛分布于体液内,引起免疫反应,即体液免疫(humoral immunity);抗原物质也可特异性地致敏免疫细胞,对之发生免疫反应,即细胞免疫(cellular immunity)。免疫反应的结果是,或者将进入机体的异己物质加以无害化,或加以破坏,从而发挥对机体的保护作用(防御性免疫反应);或对机体造成损伤,引起疾病症状(致病性免疫反应)。与此同时,机体通常会发生改变而处于一种特定的状态,当机体再次接触该抗原时,则更迅速、更强烈和更有效地发生免疫反应,这反映了机体的免疫记忆(immune memory)能力。免疫记忆能力在免疫病理学中具有重要意义。

根据抗原的结构和性质上的差异,可将其区分为全抗原和半抗原,二者在免疫反应和免疫病理学中的作用和地位有所不同。

一、全 抗 原 (complete antigen)

所谓全抗原乃指任何一种能诱发免疫反应的亦即具有免疫原性的物质,并且能与其反应产物发生特异性反应,如上述异性性大分子物质(蛋白质、脂蛋白、糖脂、多糖等,特别是致病菌的表面结构物质)。其抗原特异性并非由整个抗原大分子,而只是由其表面的较小区域引起。这种较小的表面区域称为抗原决定簇,在蛋白质抗原中,这种抗原决定簇乃由少数氨基酸组成,在多糖类抗原中则由少数糖残基组成。这种抗原大分子可带有多个抗原决定簇,因而为多价抗原。每一抗原决定簇又有与其各自相应的特异性抗体,犹如一把钥匙开一把锁。若二种不同抗原具有相同的或结构上相似的抗原决定簇,则同一种抗体既可与其中一种抗原发生反应,也可与另一种抗原发生反应,即所谓交叉反应(cross reaction)。

抗原决定簇对于决定免疫应答的特异性,具有重要作用。这是因为淋巴细胞的表面具有特异的抗原受体,淋巴细胞只有通过这种特异性受体去识别某一定的抗原决定簇,从而特异地识别该抗原。由于淋巴细胞抗原受体的特异性是由遗传决定的,故可想象,对于所有的抗原决定簇应当都有先期形成的、与抗原相应的淋巴细胞。这种淋巴细胞中之具有一致的抗原受体者乃构成一个克隆(clone)。每个克隆一般仅由为数不多的淋巴细胞构成,估计人体共约有 2×10^{12} 个淋巴细胞,分属于约 10^8 个克隆。

在某一抗原决定簇表达时,只有那些带有相应抗原受体的淋巴细胞克隆被选择性激活,即所谓克隆选择(clonal selection)。由于大多

数抗原具有多个抗原决定簇,故通常总是有多个淋巴细胞克隆被选择,并激发其增生和分化为能产生抗体的 B 淋巴细胞或 T 效应器细胞(多克隆性免疫应答)。(图 1-1)

抗原受体的结构业已查明:在 B 淋巴细胞为结合在细胞膜上的免疫球蛋白分子(IgM 或 IgD 单体),在 T 淋巴细胞则为由二硫键结合的二股多肽链(α 和 β)。抗原受体的特异性则系由受体蛋白不同区域的不同氨基酸序列决定的。

二、不完全抗原 (incomplete antigen)

不完全抗原又称部分抗原(partial antigen)或半抗原(hapten),为低分子物质(其分子量一般都在 3000 以下)或简单的化合物,如短链肽及某些药物(如青霉素等)。半抗原的一个重要特性是其本身并不具免疫原性,但可与既存的抗体发生反应。半抗原只有与大分子的载体蛋白结合后才具有免疫原性和引起免疫应答,这种载体大分子通常大多为宿主机体本身的蛋白质,故半抗原亦常作为变应原(allergen)而引起变态反应,特别是在对某些药物的过敏反应中(如真性青霉素变态反应)具有重要意义。

实际上,大多数较大的抗原都是半抗原与载体蛋白的复合物,半抗原则是抗原决定簇上对免疫具有决定性意义的部分,因而对于抗原物质的免疫原性以及免疫反应都具有重要意义。

第三节 抗原的分类

抗原物质的种类繁多,就其化学本质来

看,不外乎蛋白质、糖蛋白、脂蛋白、核蛋白等。这样的分类不能概括所有抗原,根据研究工作或理论探讨的需要,常用不同的方法将抗原加以分类。

一、根据抗原的亲缘关系分类

(一)异种抗原(xenoantigen)

来自另一物种的抗原性物质称为异种抗原。各种动物血清(如马血清)、各种微生物及其代谢产物(如外毒素)对人来说都是异种抗原。从生物进化过程来看,各种动物间的亲缘关系越远,则其组织成分的化学结构差异越大,其抗原性越强。如鸭血清蛋白对鸡为弱抗原,而对兔则为强抗原。

(二)同种异型抗原(alloantigen)

来自同种而基因型不同的个体的抗原性物质称为同种异型抗原。高等动物同种不同个体之间,由于遗传基因不同,其组织成分的化学结构也有差异,因此同种异体物质也可以是抗原物质。如人类的红细胞抗原和白细胞抗原即属此类,错输异型血液引起的溶血性输血反应及器官移植后发生的排斥反应,都是由此类抗原引起的免疫应答。

(三)自身抗原(autoantigen)

能引起自身免疫应答的自身组织成分称为自身抗原。主要包括隐蔽的自身抗原和修饰的自身抗原二种。

1. 隐蔽的自身抗原 是指正常情况下与血液和免疫系统相对隔绝的组织成分。这些组织成分如眼晶状体蛋白、眼葡萄膜色素蛋白、甲状腺球蛋白和精子等,在胚胎期没有机会与免疫系统接触,不能建立先天性自身免疫耐受。因此一旦有外伤、感染和手术不慎等原因,使这些物质进入血流,便可引起自身免疫应答。如超量甲状腺球蛋白释放,可

引起变态反应性甲状腺炎;眼晶状体蛋白和葡萄膜色素抗原释放,可引起晶状体过敏性眼内炎和交感性眼炎;精子抗原释放可引起男性不育;脑脊髓和神经抗原释放则可引起脱髓鞘性脑脊髓炎和外周神经炎等。

2. 修饰的自身抗原 通常自身组织对机体自身没有抗原性,但在病原微生物感染、电离辐射或药物等因素的影响下,自身组织的分子结构可发生改变,形成或暴露出新的抗原决定簇,从而刺激机体产生免疫应答,引起自身免疫性疾病。例如服用甲基多巴、匹拉米洞、非那西丁等药物后,可改变血液细胞的表面结构,产生新抗原,引起自身免疫性溶血性贫血或粒细胞减少症。

自身免疫的发生,除体内出现自身抗原外,机体免疫系统功能发生异常,对“禁忌细胞株”失去抑制时,同样可引起自身免疫性疾病。

(四)异嗜性抗原(heterophil antigen)

在不同种属动物、植物和微生物细胞表面存在的共同抗原称为异嗜性抗原。它们之间有广泛的交叉反应性。如 Forssman 抗原, Forssman 发现,用豚鼠多种脏器制成的悬液免疫家兔,所得抗体除能与豚鼠的相应脏器抗原反应外,还可凝集绵羊红细胞。

目前发现某些病原微生物与人体组织之间也存在着一些共同抗原,是引起免疫病理的物质基础。如溶血性链球菌的一些多糖抗原或蛋白质抗原与人的心肌、心瓣膜及肾小球基底膜之间可有异嗜性抗原存在,当机体感染了溶血性链球菌并产生抗体后,可以与含异嗜性抗原的机体组织结合,通过免疫反应造成组织损伤,表现为风湿病或肾小球肾炎。又如大肠杆菌 O₁₄型的脂多糖与人的结肠粘膜间也有异嗜性抗原的存在,其与溃疡性结肠炎的发病有关。

有些异嗜性抗原的存在可以协助疾病的诊断,如引起原发性非典型肺炎的支原体与

链球菌 MG 株之间有交叉抗原存在;EB 病毒所致的传染性单核细胞增多症患者血清中出现能凝集绵羊红细胞的异嗜性抗体等,这些疾病都可采用异嗜性凝集反应来协助诊断。

二、根据引起免疫应答依赖 T 细胞的关系分类

(一) 胸腺依赖性抗原 (thymus-dependent antigen, TDAg)

这类抗原须在巨噬细胞及 T_H 细胞参与下才能激活 B 细胞产生抗体。绝大多数蛋白质抗原属于 TDAg,如血细胞、血清成分、细菌等。其共同特点是由蛋白质组成,分子量较大,表面决定簇多,但每种决定簇数量不多,且分布不均匀。因此,TDAg 虽能与 B 细胞结合,但单独不足以激活 B 细胞,此外,它们应具有被 T_H 细胞识别的载体决定簇。TDAg 刺激机体所产生的抗体多为免疫球蛋白 G,还可诱发机体产生细胞免疫和引起回忆应答。

(二) 非胸腺依赖性抗原 (thymus-independent antigen TIAg)

这类抗原刺激 B 细胞产生抗体时不需要 T 细胞辅助。仅少数抗原物质属于 TIAg,如细菌脂多糖 (LPS),聚合鞭毛素等。TIAg 无载体决定簇,不能激活 T_H 细胞。它们刺激机体所产生的抗体仅是免疫球蛋白 M,不引起回忆应答,也不能引起细胞免疫。

近来有人将 TIAg 分为 I 型和 II 型。I 型 TIAg 不需要巨噬细胞参与,高浓度时,直接与 B 细胞表面的丝裂原受体结合激活 B 细胞,为多克隆激活剂。低浓度时,则与 B 细胞表面抗原受体结合,激活 B 细胞,分泌 IgM、IgG2 或 IgG3 抗体。II 型 TIAg 激活 B 细胞须吸附到巨噬细胞表面,再与 B 细胞上的抗原受体结合,交联成帽状,使 B 细胞活化,生成 IgM 或 IgG3 类抗体。

三、其他分类方法

抗原还可根据其自然来源分为内源性抗原(endogenous antigen)和外源性抗原(exogenous antigen);根据其制备来源和方法分为天然抗原(natural antigen)、人工抗原(artificial antigen)和合成抗原(synthetic antigen);根据其性能可分为完全抗原(complete antigen)和不完全抗原(incomplete antigen)。

第四节 抗原的排除

抗原进入机体后,刺激机体的免疫系统发生一系列的复杂变化,即产生免疫应答。其中包括抗原呈递细胞对抗原的处理和呈递,以及免疫淋巴细胞识别抗原后的自身活化、增殖、分化、成熟,进而产生免疫效应清除抗原的过程。

免疫淋巴细胞在抗原的刺激诱导下,可形成由 B 淋巴细胞介导的体液免疫和 T 淋巴细胞介导的细胞免疫。

一、体液免疫

B 细胞介导的体液免疫应答(humoral immunoresponse, HI)可由 TI 或 TD 抗原诱发。参与体液免疫应答的细胞主要包括 B 细胞、辅助 T 细胞和抗原呈递细胞(巨噬细胞等),其最终以浆细胞产生抗体并发挥效应功能。抗体是介导体液免疫的重要分子,它通过多种机制发挥免疫效应,在多数情况下对机体是有利的,但在某些情况下也可导致病理损伤。抗体的作用主要有:中和毒素;免疫调量和促进吞噬;免疫溶解;介导细胞毒性作用;

分泌型 IgA 的局部抗感染作用和某些抗体易引起 I、II、III 型超敏反应及自身免疫病的免疫损伤作用。

二、细胞免疫

T 细胞介导的细胞免疫应答 (cellular immunoresponse, CI) 仅由 TD 抗原引起。因此需要抗原呈递细胞和辅助 T 细胞参加, 效应细

胞为 T_D 和 T_C 细胞。T 细胞介导的免疫效应有两种基本形式, 一是 T_D 细胞通过释放淋巴因子引起的以单核细胞浸润为主的炎症反应, 另一种为 T_C 细胞特异性细胞毒作用。两种类型的免疫细胞在体内可表现为多种效应功能, 主要有: 对细胞内寄生性病原体的抗感染作用; 抗肿瘤作用; IV 型超敏反应; 同种异体移植物的排斥反应; 某些自身免疫性疾病。

(官阳 武忠弼)

第二章 机体的免疫系统

免疫系统(immune system)由执行机体免疫功能的免疫器官、免疫细胞和免疫分子所组成。免疫器官依其功能不同分为中枢免疫器官(central immune organ)及外周免疫器官(peripheral immune organ)。中枢免疫器官包括胸腺及骨髓、外周免疫器官包括淋巴结、脾脏和其他淋巴组织。

构成免疫系统的核心成分是淋巴细胞。人类的免疫系统大约有1万亿(10^{12})个淋巴细胞,重约1kg。巨噬细胞也是免疫系统中的重要成分。本章将分别介绍免疫器官和各种免疫细胞。

第一节 中枢免疫器官

中枢免疫器官又称一级免疫器官,是免疫细胞发生、分化和成熟的场所,对外周免疫器官的发育起主导作用。

一、胸腺

在胚胎第二个月末时,胸腺(thymus)仅为一个纯上皮性器官,其后,来自胚胎造血组织的淋巴样细胞进入胸腺,并成为胸腺淋巴细胞,一部分进入血流,并移居于外周淋巴器官。胸腺作为中心免疫器官是由于他对外周免疫器官的发育及功能起主导作用,实验证

明,摘除刚出生大鼠胸腺后,其外周淋巴器官发育不良,而且功能也受到抑制,血液循环中淋巴细胞数量明显减少。此外,某些自身免疫性疾病如红斑性狼疮、类风湿性关节炎等常出现于胸腺增生症后,这又从另一方面阐明了胸腺在免疫系统中的中心地位。

(一)胸腺结构

胸腺表面有一层较薄的结缔组织构成的被膜,结缔组织被膜伸入胸腺实质形成小叶间隔,将胸腺分为若干小叶。每一小叶按其形态结构和功能不同又可区分为位于周边的皮质和位于中央的髓质。由于小叶间隔不完整,故小叶髓质彼此相通,连接成片。

1. 皮质 胸腺皮质由网状上皮细胞、淋巴细胞及巨噬细胞组成。网状上皮细胞在胸腺皮质处较少,由其构成胸腺组织的支架,网状上皮细胞具如下超微结构特征:细胞扁平或星形,表面有细胞膜形成的突起,胞浆内线粒体及粗面内质网均较丰富,合成分泌活跃时,高尔基器明显,有少量溶酶体及一些糖原颗粒,成束的细纤维丝多位于细胞膜周及胞浆内。细胞核圆或不规则形,以常染色质为主,异染色质仅沿核周分布,相邻细胞突起以桥粒相连,形成海绵状多孔结构。按超微形态结构差异,可将网状上皮细胞分为二型,即明细胞和暗细胞。他们之间的细微结构差异见表2-1。

胸腺中的淋巴细胞又称胸腺细胞,他们由骨髓中的前T细胞经血流而进入胸腺。靠近胸腺外层的淋巴细胞最大,是较为原始的

表 2-1 胸腺明、暗网状上皮
细胞超微结构区别

	亮细胞	暗细胞
核形	卵圆形	不规则形
核染色质	以常染色质为主,异染色质仅沿核膜分布	以常染色质为主,异染色质沿核膜及核内均有存在
糖原	较多	较少
细胞器	较少	较发达
胞浆电子致密度	小	大
胞浆内纤维束	较少	较多

淋巴细胞,因而增殖也较快,中层为中等大小淋巴细胞,深层淋巴细胞较小而成熟,因此,由浅层向深层表现出淋巴细胞增生、分化、成熟的推移过程。随着细胞分化成熟过程的演变,细胞的形态结构亦随之发生改变。大淋

巴细胞核具散在的染色质,以常染色质为主,1~多个突出核仁,胞浆内富于多聚核糖核蛋白体,粗面内质网中等发达;小淋巴细胞核致密,以异染色质为主,核仁小,胞浆内细胞器亦很简单,线粒体、内质网均不发达,游离核蛋白体也较大淋巴细胞少。中等大小淋巴细胞的形态结构及细胞器的发育程度则居于大、小淋巴细胞之间。

由于胸腺皮层内分化的T细胞只有1%最终发育为成熟的T细胞,并经血流迁移至外周淋巴组织中,大部分增殖的T细胞则不能发育成熟而死亡,而且大多发生在分化的早期阶段。因此,在胸腺皮质区常可见处于死亡初级阶段,尚未能及时被巨噬细胞吞噬的T淋巴细胞,这种细胞的超微结构特征表现为核染色质边集(chromatin margination),但整个细胞轮廓尚保持完整(图2-1)。

2. 髓质 含有较多的网状上皮细胞,淋

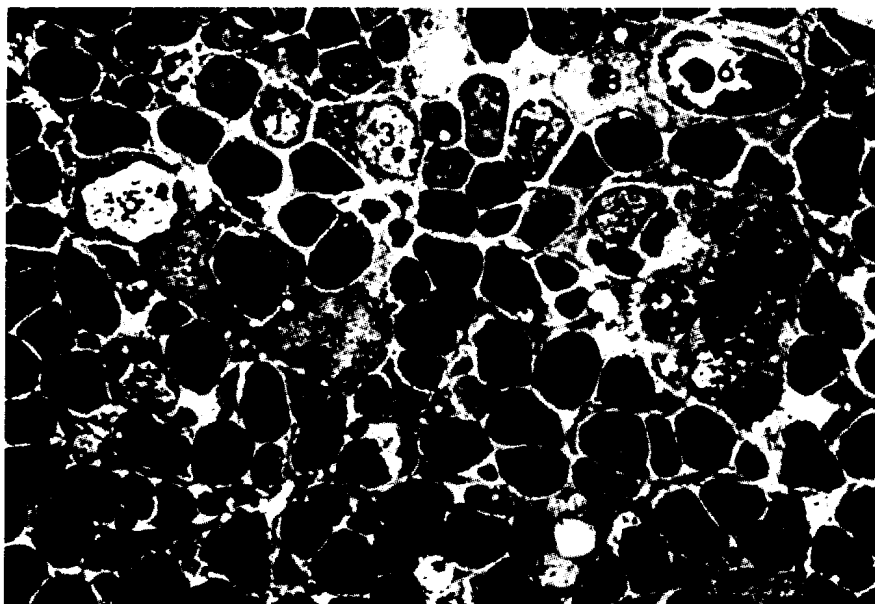


图 2-1 胸腺皮质

1. 小胸腺淋巴细胞 2. 中等大小胸腺淋巴细胞 3. 上皮网织细胞核 4. 巨噬细胞 5. 胸腺细胞(核染色质边集) 6. 毛细血管腔,腔内有一红细胞

巴细胞较少,髓质内见有胸腺小体(thymic corpuscle)或称 Hassal 小体,由多层扁平网状上皮组成,外层细胞较幼稚,近内层细胞逐渐角化,中央细胞已变性,核消失。胸腺小体的功能尚不清楚,但无胸腺小体的胸腺不能培养出功能完善的 T 细胞,因此,它是胸腺发育正常所必须。

(二)胸腺的功能

胸腺是 T 细胞分化、成熟的良好场所,胸腺内网状上皮细胞能产生多种激素如胸腺素(thymosin)、胸腺生成素(thymopoietin)及胸腺体液因子(thymic humoral factor)、淋巴细胞刺激因子(lymphocyte stimulating factor)、血清胸腺因子(serum thymic factor)等,胸腺内巨噬细胞能分泌白细胞介素 1(interleukin 1),这些激素均参与组成胸腺的微环境,在胸腺微环境中,前 T 细胞发育成熟,成熟细胞能表达抗原受体并识别外来抗原,再进一步分化,形成各种功能不同的 T 细胞亚群,经血流或淋巴流移出胸腺,定居于外周免疫器官的胸腺依赖区,以发挥细胞免疫作用和辅助 B 细胞产生抗体。胸腺内形成的大量 T 细胞大部分通过凋落或其他死亡途径而死亡,并最后被胸腺内巨噬细胞所吞噬,因此,胸腺具有选择性地清除那些能识别自身抗原的淋巴细胞的能力,从而形成对自身抗原的耐受性,维持自身的稳定,防止自身免疫病的发生。胸腺异常的动物,TCR 基因重排异常,故不能消除对自身抗原应答的 T 细胞克隆,表现为对自身抗原耐受发生障碍。

二、骨髓

哺乳动物和人的骨髓(bone marrow)既是各种免疫细胞的发源地,也是 B 细胞的成熟场所。骨髓分化产生的多能干细胞能分化为髓样干细胞和淋巴干细胞,前者发育成红细胞系、粒细胞系、单核/巨噬细胞系和巨核细胞系等,后者发育成淋巴细胞。

由骨髓进入胸腺的前 T 细胞,在胸腺微环境中发育、成熟为 T 细胞,出胸腺,最后定居于外周免疫器官。

B 细胞则在骨髓内发育,经由前 B 细胞、不成熟 B 细胞到成熟 B 细胞,然后离开造血组织进入外周淋巴组织,最后分化为浆细胞。因此,B 细胞的完全发育需经过二个阶段:第一阶段为发育成熟阶段,在骨髓内进行,此阶段细胞发育不需抗原刺激。第二阶段为分化阶段,在外周淋巴组织中完成,此阶段细胞的分化需在抗原刺激下方能活化、增殖,最后分化为浆细胞。从幼稚不成熟 B 细胞到成熟 B 细胞的发育过程中,超微结构发生改变:幼稚不成熟 B 细胞体积较大,核内以常染色质为主,异染色质仅沿核膜下周边分布,胞浆内细胞器较丰富,多聚核糖核蛋白体(polyribosome)多见。成熟 B 细胞体积变小,核质比增大,核内异染色质明显增多,胞浆细胞器变为简单。

其他淋巴细胞如 K 细胞、NK 细胞也在骨髓内增殖、成熟。骨髓中的单核细胞、巨噬细胞也参与抗体的防御和免疫功能。

第二节 外周免疫器官

外周免疫器官(peripheral immune organ)又称二级免疫器官,是 T 细胞、B 细胞定居的场所,也是它们识别外来抗原后发生免疫应答的所在位置。外周免疫器官包括淋巴结、脾脏及其他淋巴组织。

一、淋巴结

(一)淋巴结的结构

淋巴结表面有由薄层致密结缔组织构成