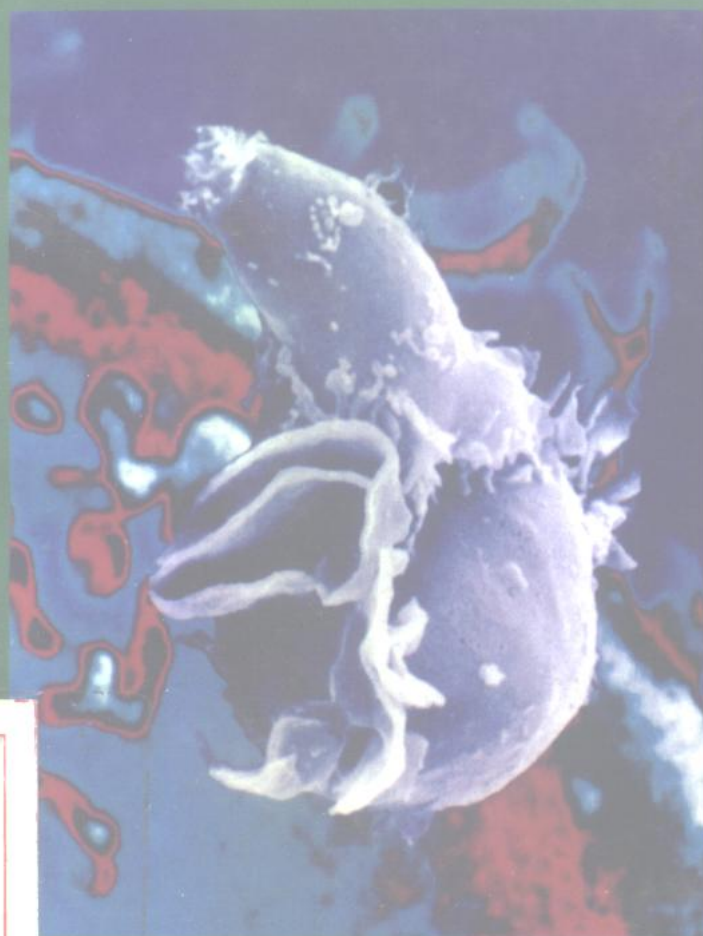


免疫遗传学

林剑编著



高等教育出版社

2.2

大学图书馆

DF11/54

免疫遗传学

林 剑 编著



高等教育出版社

R392.2
LT



A1C01172460

(京)112号

内 容 提 要

本书系统地介绍了免疫遗传学的基本内容,免疫现象的遗传本质。内容包括 MHC、H-2 等免疫排斥和免疫应答的基因系统,免疫系统的各种细胞及其表面的遗传标志,T 细胞受体及其基因,免疫识别的遗传背景,免疫应答的基因支配,免疫球蛋白变异体,编码免疫球蛋白的基因和基因装配,抗体多样性,补体系统及其遗传调节,血型遗传和免疫系统的进化等。本书深入浅出,图文并茂;既阐明免疫遗传的基本原理,又反映当前的发展。

此书是作为遗传学分支学科教材而编写的。可供医学院校和综合性大学免疫学、遗传学及有关专业的师生和科研工作者阅读和参考。

图书在版编目(CIP)数据

免疫遗传学/林剑编著. —北京:高等教育出版社,
1997
ISBN 7-04-005773-5

I. 免… II. 林… III. 免疫遗传学 N. Q939.91

中国版本图书馆 CIP 数据核字(96)第 02315 号

*

高等教育出版社出版

北京沙滩后街 55 号

邮政编码:100009 传真:64014048 电话:64054588

新华书店总店北京发行所发行

国防工业出版社印刷厂印刷

*

开本 787×1092 1/16 印张 13.5 字数 330 000

1997 年 7 月第 1 版 1997 年 7 月第 1 次印刷

印数 0 001—2 663

定价 11.30 元

凡购买高等教育出版社的图书,如有缺页、倒页、脱页等
质量问题者,请与当地图书销售部门联系调换

版权所有,不得翻印

前 言

免疫遗传学是遗传学的一个新分支,主要研究免疫现象的遗传本质和免疫应答过程的基因调控。因此,免疫遗传学又是免疫学的重要理论基础,也是免疫学的一个分支。M. Robert Irwin 根据当时所积累有关免疫与遗传关系的资料,于 1936 年首次提出免疫遗传学(immunogenetics)这个名词。当然,一个名词的提出不等于一个学科的建立。整个免疫遗传学的建立和发展经历了几十年,通过许多堪称里程碑的工作,对免疫的遗传本质有了比较深刻的了解,逐步形成自身的体系和特定的内容。归纳起来大体上是 MHC 基因系统,免疫识别和免疫应答的基因调控,免疫球蛋白和细胞因子合成的基因调控,血型遗传和免疫系统的进化等。随着科学技术的发展和多学科交叉渗透,使免疫遗传学从个体水平、细胞水平发展到分子水平。在认识的深度和广度上,从某些免疫现象与遗传现象的某种联系的模糊认识发展到对种种免疫现象、免疫细胞的各种功能和行为的遗传背景,对免疫识别的机制、受体的种类及其结构、淋巴细胞各种表面标志及其作用、免疫应答的机制、各种细胞因子的基因定位及其在免疫调节网络中的作用、免疫球蛋白生物合成的基因调控、类别转换的基因调控等方面的深刻认识。

现在是科学技术高速发展的时代,有关免疫遗传学新的研究成果、新的论点和见解,像潮水般涌来,令人应接不暇。由于编者水平所限,不能全面介绍给读者,只能请读者根据本书所介绍的线索去追索,去填补。

免疫遗传学近十年来尽管有很大的发展,有很高的水平,但远不是完美无缺,还有许多疑点,还有许多争议,还有许多空白点,需要人们进一步去研究,去探索。

本书主要阅读对象是综合性大学和医学院校的大学生和研究生。因此除介绍免疫遗传学的某些近代成就之外,主要介绍作为这个学科的基础性研究工作、基本原理和基本概念。

由于编者水平有限,错误一定不少,恳请专家、读者指正。

林 剑

1995.12

目 录

第一章 绪论	(1)	二、HLA 基因复合体	(37)
第二章 免疫器官和免疫细胞系统	(4)	三、HLA 同种异体抗原的多态现象	(38)
一、淋巴器官	(4)	(一)多态概念及多态现象	(38)
(一)中枢淋巴器官	(4)	(二)多态性的遗传机理	(40)
(二)外周淋巴器官	(6)	(三)多态性的意义及其利用	(41)
二、免疫细胞	(9)	四、HLA 基因频率的分布	(41)
(一)单核-巨噬细胞系统的发育、分化和功能	(9)	(一)同一地区不同民族 HLA 基因频率的分布	(41)
(二)T 细胞的发育、分化和功能	(10)	(二)同一民族不同地区 HLA 基因频率的分布	(43)
(三)B 细胞的发育、分化和功能	(15)	五、HLA 基因产物的检出方法及其分型	(44)
(四)K 和 NK 细胞的特性	(19)	(一)分型血清的来源	(44)
(五)NS 细胞的功能和特性	(20)	(二)分型血清的筛选	(45)
(六)N 细胞、D 细胞和 A 细胞	(21)	(三)HLA-A、B、C 和 DR 分型	(45)
第三章 主要组织相容性基因复合体	(22)	(四)HLA-D 分型	(46)
一、主要组织相容性概念	(22)	六、HLA 配型与器官移植	(49)
二、人类和某些哺乳动物的 MHC 及其产物	(23)	第五章 HLA 与疾病	(51)
(一)Ⅰ类和Ⅱ类抗原结构	(23)	一、HLA 与某些疾病相关	(51)
(二)MHC 基因产物的分布及其功能	(25)	二、HLA 与疾病相关的机制	(53)
(三)MHC 基因产物的合成与表达	(27)	(一)受体学说	(54)
三、单倍型遗传与重组	(30)	(二)易感基因与 HLA 紧密连锁	(54)
四、基因频率、单倍型频率和连锁不平衡	(32)	(三)免疫应答基因异常	(54)
(一)基因频率和抗原频率及其计算	(32)	(四)分子拟似学说	(54)
(二)单倍型频率和连锁不平衡	(33)	第六章 H-2 基因系统	(57)
第四章 HLA 基因系统	(36)	一、H-2 基因座位	(57)
一、HLA 研究的由来与发展	(36)	二、H-2 抗原特性和功能	(60)
		(一)同种异体抗血清检出不	
		同的决定簇	(60)
		(二)H-2 抗原分子的功能	(63)
		三、同类系小鼠的培育和意义	(63)
		(一)培育方法	(64)
		(二)H-2 命名规则	(65)
		(三)遗传重组体	(66)

(四)同类系小鼠的利用	(67)
-------------------	------

第七章 T 细胞受体及其

附属结构	(69)
------------	------

一、T 细胞抗原受体的结构	(69)
---------------------	------

二、编码 T 细胞抗原受体的	
----------------	--

基因	(71)
----------	------

(一)TCR- β 链基因结构	(71)
-----------------------------	------

(二)TCR- α 链基因结构	(72)
------------------------------	------

(三)TCR 基因表达	(72)
-------------------	------

(四)TCR 的多样性	(74)
-------------------	------

三、T 细胞受体的附属结构及	
----------------	--

其功能	(75)
-----------	------

(一)CD3 结构及其功能	(75)
---------------------	------

(二)CD2 及其与 CD3-TCR	
--------------------	--

复合体的关系	(77)
--------------	------

(三)CD4 抗原结构及其功能	(77)
-----------------------	------

(四)CD8 抗原结构及其功能	(79)
-----------------------	------

(五)CD28 与 B7 对 T 细胞的	
----------------------	--

激活作用	(81)
------------	------

四、CD4 的基因定位及其基因	
-----------------	--

结构	(82)
----------	------

第八章 免疫识别的遗传背景

一、T 细胞应答过程中的双重	
----------------	--

识别	(85)
----------	------

(一)双重识别的遗传限制	(85)
--------------------	------

(二)双重识别模型	(86)
-----------------	------

二、识别的结构基础	(88)
-----------------	------

(一)TCR、Ag、MHC 三者的结	
--------------------	--

构关系	(88)
-----------	------

(二)识别的分子构型	(89)
------------------	------

(三)T 细胞与 B 细胞对抗原	
------------------	--

识别的差异	(91)
-------------	------

三、识别的基因调控	(95)
-----------------	------

第九章 免疫应答过程的基因

调控	(99)
----------	------

一、T 细胞对抗原识别的遗传	
----------------	--

限制	(99)
----------	------

(一)APC 对抗原的处理与呈	
-----------------	--

递	(99)
---------	------

(二)Th 细胞识别抗原的遗传	
-----------------	--

限制	(100)
----------	-------

(三)免疫应答过程中 Th1 和	
------------------	--

Th2 功能的异同	(103)
-----------------	-------

(四)Tc 细胞对靶细胞攻击的	
-----------------	--

遗传限制与非遗传限制	(103)
------------------	-------

二、T 细胞与 B 细胞协作的遗	
------------------	--

传限制与非遗传限制	(106)
-----------------	-------

(一)载体效应	(107)
---------------	-------

(二)遗传限制	(108)
---------------	-------

(三)非遗传限制	(109)
----------------	-------

三、T 辅助细胞(Th)与 T 抑制性	
---------------------	--

细胞(Ts)相互作用的基因	
---------------	--

调控	(111)
----------	-------

(一)Ts 细胞的基本特性	(111)
---------------------	-------

(二)反馈抑制过程	(112)
-----------------	-------

(三)反抑制过程	(113)
----------------	-------

第十章 免疫球蛋白的变体

一、免疫球蛋白的基本结构及其	
----------------	--

分类	(118)
----------	-------

(一)免疫球蛋白的基本结构和	
----------------	--

性质	(118)
----------	-------

(二)免疫球蛋白分类	(122)
------------------	-------

二、免疫球蛋白变体	(124)
-----------------	-------

(一)同种型及其基因	(125)
------------------	-------

(二)同种异型及其基因	(126)
-------------------	-------

(三)个体型	(135)
--------------	-------

三、等位排斥	(136)
--------------	-------

第十一章 免疫球蛋白基因

一、V 区和 C 区分别由两个基	
------------------	--

因编码	(138)
-----------	-------

二、淋巴细胞在分化过程中 V 基	
------------------	--

因和 C 基因的重排	(139)
------------------	-------

(一)轻链 V、J 基因节段	
----------------	--

重排	(139)
----------	-------

(二)轻链 V、C 基因重排	(141)
----------------------	-------

(三)重链 V、D、J 基因节段	
------------------	--

重排	(144)
----------	-------

(四)重链 V、C 基因重排	(145)
----------------------	-------

三、基因重排机制	(146)
----------------	-------

四、基因表达的调控	(148)
-----------------	-------

(一)等位排斥的基因调控	(148)
--------------------	-------

(二)分泌型和膜型 Ig 分子表达	
-------------------	--

的基因调控	(150)
-------------	-------

(三)同种型类别转换的调控	(150)	一、ABO 血型的遗传	(178)
(四)启动子和增强子对表达水 平的调控	(152)	(一)复等位基因	(178)
五、免疫球蛋白在细胞内装 配和分泌	(154)	(二)显性与隐性	(179)
六、免疫球蛋白基因的染色体 定位	(155)	(三)父母与子女的血型关系	(179)
第十二章 抗体多样性和单克 隆抗体	(158)	二、ABO 血型的基因支配	(180)
一、抗体多样性机制	(158)	(一)血型抗原的化学组成	(180)
(一)种系基因	(158)	(二)血型抗原生物合成的 基因支配	(182)
(二)体细胞突变	(158)	三、ABH 分泌型和非分泌型	(184)
二、单克隆抗体	(160)	四、Lewis 血型及其与 ABO 血型的关系	(185)
三、选择学说是抗体多样性和 单克隆抗体的理论基础	(161)	五、ABO 血型的基因频率及 其在人群中的分布	(186)
第十三章 补体系统及其遗传 调节	(164)	六、MNSs 血型的遗传	(188)
一、补体激活途径	(164)	七、Rh 血型的遗传	(189)
(一)激活补体的经典途径	(164)	八、Xg 血型的遗传	(191)
(二)激活补体的替代途径	(165)	第十五章 免疫系统的进化	(193)
(三)补体激活的调节	(166)	一、无脊椎动物的免疫应答 水平	(193)
二、补体结构及其性质	(168)	二、脊椎动物的免疫应答水平	(195)
三、补体系统的遗传学	(171)	三、免疫球蛋白的进化	(198)
第十四章 血型遗传	(177)	附录一 氨基酸缩写符号	(202)
		附录二 细胞因子某些特性 一览表	(205)

第一章 绪 论

免疫遗传学(immunogenetics)既是遗传学的一个新分支,又是免疫学的一个新分支,它主要研究免疫现象的遗传基础。包括机体排斥异物的遗传学本质,即编码组织相容性抗原的基因复合体(MHC)及其多态性和基因产物的结构与作用,免疫识别的分子基础,免疫应答过程的基因调控,抗体(免疫球蛋白)生物合成的基因调控,抗体多样性的遗传机理以及免疫系统的进化等。

对上述问题的认识经历了几十年,很难说谁是免疫遗传学的创始人。众多的免疫学家、微生物学家、化学家和其他方面的学者,在免疫学和遗传学的深厚基础上通过若干堪称为里程碑的工作,共同创立、发展了免疫遗传学。

1900~1901年K. Landsteiner发现,一个人的血清可以凝集自身以外的某些个体的红细胞,从而发现人类存在A、B、O三种血型。不久,他的学生又发现第四种血型,即AB型。由于血型存在个体特异性,即红细胞中存在同种异体抗原(allo-antigens),并且发现这种抗原非常稳定,终身不变,因而认为血型抗原可能是遗传的。至1910年,由Emil Von Dungern和Ludwik Hirsfeld确证和弄清血型的遗传模式,至此,第一次把抗原、抗体和遗传联系起来。K. Landsteiner的发现引起了许多学者对人的各种血型和各种动物的血型及其遗传规律研究的兴趣。1936年Gorer在研究小鼠血型时发现血型抗原-Ⅱ与小鼠对异体肿瘤移植的相容性存在某种关系。Snell和Gorer又证明机体对异体移植物的相容性是遗传的,是由基因决定的,并把这种基因称为组织相容性基因(histocompatibility gene),这就把组织相容性基因与编码小鼠血型抗原-Ⅱ联系起来。Gorer便把小鼠血型-Ⅱ改称为组织相容性-Ⅱ(histocompatibility-2, H-2)。不久,Snell和Gorer又进一步证明H-2基因不是单一基因,而是支配移植物排斥的若干个紧密连锁的基因群。50年代末,J. Dausset等发现人类和其它动物类似H-2的基因系统,统称为主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)。MHC除决定免疫排斥外,还决定许多主要的免疫应答。MHC的遗传模式完全符合孟德尔定律。此时遗传学已经深深介入免疫学领域。早在30年代,遗传学家就发现许多免疫现象具有遗传特征:如免疫应答的强弱与动物的血缘远近有关;不同品系的小鼠对同一抗原具有不同的应答水平,提示免疫应答与遗传性有关;抗体形成机制都具有深刻的遗传学机理。遗传学家也发现许多免疫学方法可以应用于遗传学研究。因此,M. Robert Irwin早在1936年就提出免疫遗传学这个名词,当然一个名词的提出不等于一个学科的建立。整个免疫遗传学的建立和发展大体上是沿着三个领域逐步发展的。

第一,关于MHC基因复合体认识的深化。这里包括人和各种动物MHC基因座位的确立,染色体定位,多态性,各民族和不同地区人群HLA基因频率的分布,各基因产物的结构和功能,组织配型的应用,HLA与疾病相关,MHC与免疫识别和免疫调节的关系等等。特别值得一提的是,从1958年Dausset得到人类第一个白细胞抗原开始,1964年召开第一届国际性的“组织相容性专题讨论会”(international histocompatibility workshop, IHW),至1995年已召开了12届专题讨论会,会议交流血清、统一技术、统一命名,极大地推动了MHC的研究,取得了丰硕成果。就以HLA分型技术来说,从血清学分型方法、细胞学分型方法,发展到DNA分型,研究工作迅速

进入分子水平。

第二,关于免疫球蛋白的遗传学研究,包括免疫球蛋白的遗传变异体,即同种型、同种异型和个体型及其相应的基因和基因定位,个体型识别网络,抗体多样性的遗传机理,编码免疫球蛋白基因的表达等。这是继承 Burnet(1959)的克隆选择学说,并在 R. R. Porter(1959)对免疫球蛋白分子结构研究的基础上发展而来的。对免疫球蛋白分子遗传学的研究,N. Hozumi, S. Tonegawa 和 T. Honjo 等作出了卓越的贡献。

第三,关于免疫识别和免疫调节的遗传学方面的研究。应该说,免疫的核心问题是识别,是机体对病原体或其它异物的识别。过去人们对这个问题的认识比较简单,更未与遗传机制联系。1974 年, M. Zinkernagel 等通过实验提出双识别模型,即淋巴细胞既要识别外来抗原(病原体),又要识别被感染的细胞 MHC 抗原,淋巴细胞才能被激活,从而提出识别的遗传限制,或称遗传约束(genetic restriction)的概念。

1948 年, George D. Snell 第一次培育出一种遗传背景相同唯独 H-2 不同的同类系小鼠(congenic mouse line),后因意外事件被毁灭,10 年后再次培育出同类系小鼠。这类小鼠对研究免疫识别的遗传限制和研究免疫调节的基因控制提供了重要工具。

80 年代,对 T 细胞受体的研究使免疫识别的研究进入分子遗传学水平,使对双识别和识别的遗传限制等问题有了更深入的了解。

免疫识别与免疫调节两者不可分割,主要在 70 年代深刻地揭示了抗原呈递细胞激活辅助性 T(Th)细胞。Th 细胞激活 B 细胞这一免疫应答过程,自始至终存在识别的遗传限制。Th 细胞受抑制性 T(Ts)细胞的制约,使机体免疫水平处于平衡状态。80 年代又发现反抑制细胞(contrasuppressor)制约 Ts 细胞,环环相扣。在免疫应答和免疫调节过程中要依赖各种淋巴因子的介导。80 年代对各种淋巴因子的功能,受体和编码各种淋巴因子基因的克隆有重大进展。90 年代初,对激活 T 细胞的条件、共刺激、信号传递等又有更深入研究。这些巨大的成就在人们面前展示了一幅错综复杂的,然而条理大体清晰的免疫应答及其基因调节的图象。预计在 90 年代后期还会在这宽广的领域里有重大突破性进展。

此外,补体的遗传学,雄性特异抗原,免疫系统的进化等方面的研究都大大丰富了免疫遗传学的内容。

前面所提到的 Landsteiner, Burnet, Medawar, Benacerraf, Snell, Porter, Dausset, Tonegawa 等人由于他们的卓越贡献先后获得了诺贝尔奖。

生物技术的发展,如免疫荧光技术、酶联吸附技术、杂交瘤技术、DNA 重组技术和 X 光衍射技术,极大地促进了免疫遗传学的发展。

免疫遗传学是免疫学的重要理论基础,是免疫学的深入,使许多免疫现象的理论解释深入到遗传本质。免疫遗传学的发展又丰富了遗传学理论,成为现代遗传学的一个分支。

由于对免疫现象的深入研究为生物进化提供了重要的材料。从变形虫简单的吞噬作用发展到高等生物复杂的免疫系统,每一个进化阶梯都伴随着免疫系统的进步。免疫球蛋白、MHC 分子、T 细胞受体和各种淋巴细胞表面标志具有同源关系,形成一个庞大的免疫球蛋白超家族。他们似乎来自一个共同的原始的基因,在进化过程中基因发生了重复、缺失、颠换等各种变化,使机体获得了多种免疫机能。

免疫遗传学深刻揭示生命的一些重要特征:有序性和对立统一性。从病原体的侵入开始,免

免疫系统的基因经其编码产物发出各种指令,识别、调节、裂解或排斥,表现出各种因素准确配合,井然有序,体现生命活动严格的有序性。免疫过程中,上调与下调、辅助与抑制、抑制与反抑制,免疫系统机能总是处在对立统一状态。一个系统如比,甚至一个细胞也存在相互对立的因素。例如,巨噬细胞既分泌促进免疫应答的因素(IL-1),又分泌抑制免疫应答的因素(前列腺素 E₂);Th 细胞分泌 B 细胞生长因子,又分泌具有抑制 B 细胞增殖能力的 γ 干扰素。对立双方视条件而转化。

免疫系统这种双向的调节能力是在进化过程中逐步发展和完善的重要生理机能,进化过程是 DNA 增殖、突变、重组的积累过程。

免疫遗传学已成为免疫学,遗传学,分子生物学等学科的组成部分,然而,免疫遗传学又可以自成系统,成为一门独立的学科,国外已出版多本专著,也有专门的刊物,还有定期召开的专门的国际会议。可以肯定,随着研究的深入,免疫遗传学的内容将更丰富,更深入。在我国,在生命学科范围内,广泛介绍免疫遗传学是具有重要意义的。

第二章 免疫器官和免疫细胞系统

动物和人的各种生理功能都由相应的器官、组织和细胞的活动来完成。免疫功能也不例外。执行机体免疫功能的主要有两大类细胞：吞噬细胞(phagocytes)或称单核-巨噬细胞系统(mononuclear phagocyte system)和淋巴细胞(lymphocytes),统称为免疫细胞(immunocytes)。这两大类细胞的发生、发育、分化和成熟所定位的器官称为免疫器官,或称淋巴器官(lymphoid organs)。免疫器官、免疫细胞和免疫细胞的产物(如抗体、补体和各种淋巴因子)组成机体的免疫系统(immune system)。免疫系统和神经系统是机体内最为复杂的系统。要了解免疫识别和免疫应答的遗传调节等问题,需要对免疫器官的结构和功能,以及免疫细胞的发生、特性、表面标志和功能等方面具备基本的知识。

一、淋巴器官

根据淋巴器官的功能或作用不同,分为中枢淋巴器官和外周淋巴器官。前者包括骨髓、胸腺和法氏囊,后者包括脾、淋巴结、粘膜和皮下分散的淋巴组织。

(一) 中枢淋巴器官

中枢淋巴器官(primary lymphoid organs)是免疫细胞发生、发育、分化和成熟的场所。各种淋巴样细胞(lymphoid cells)均来源于骨髓的干细胞(stem cell),干细胞在中枢淋巴器官分化为成熟的淋巴细胞。在此阶段,细胞的分化和成熟不需要抗原的刺激,而是在淋巴器官的各种活性物质的作用下发育分化。

1. 骨髓

骨髓(bone marrow)实际上是一种造血器官,但因为骨髓细胞主要成分为多能干细胞(multipotential stem cells),或称生血干细胞(Hematopoietic stem cells),可以分化为髓样干细胞和淋巴干细胞,后者发育成淋巴细胞,故此从免疫学角度把骨髓列入淋巴器官(组织)。

骨髓的多能干细胞的分化是十分复杂的,它有多向的分化路线,一个分化方向是形成粒细胞的干细胞(granulocyte stem cells),再由此分化为嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞;另一个分化方向是形成淋巴干细胞,由此再分化为T、B淋巴细胞(也简称为T、B细胞)。骨髓干细胞还可以分化成单核-巨噬细胞,以及N细胞等。在骨髓形成的淋巴干细胞进入胸腺发育、分化为成熟的T细胞,再迁移至外周淋巴器官,在抗原刺激下分化为效应淋巴细胞。哺乳动物在胚胎发育的早期,生血干细胞发生在卵黄囊、胚肝,再迁入骨髓。鸟类淋巴干细胞从骨髓进入法氏囊(bursa of Fabricius),分化为B细胞,再迁入外周淋巴器官,在抗原刺激下分化为浆细胞,产生抗体。人类和哺乳动物没有法氏囊,淋巴干细胞在骨髓中分化为B淋巴细胞。

骨髓中的各种前体细胞(precursors)是在各种细胞因子作用下发育和分化为红细胞、巨核细胞、粒细胞、单核细胞和淋巴细胞等。其中集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)起了重

要的作用。例如,白细胞介素-3(IL-3)又称多能-CSF,它作用在所有干细胞,又如,GM-CSF 可刺激形成粒细胞和单核细胞。骨髓的基质细胞和巨噬细胞产生 GM-CSF,还可以产生 IL-1 和 IL-6,它们可以进一步增强生血细胞的前体细胞集落的形成。骨髓基质细胞产生的 IL-7 可以刺激 B 细胞的前体细胞分化成熟为 B 细胞(图 2-1)。

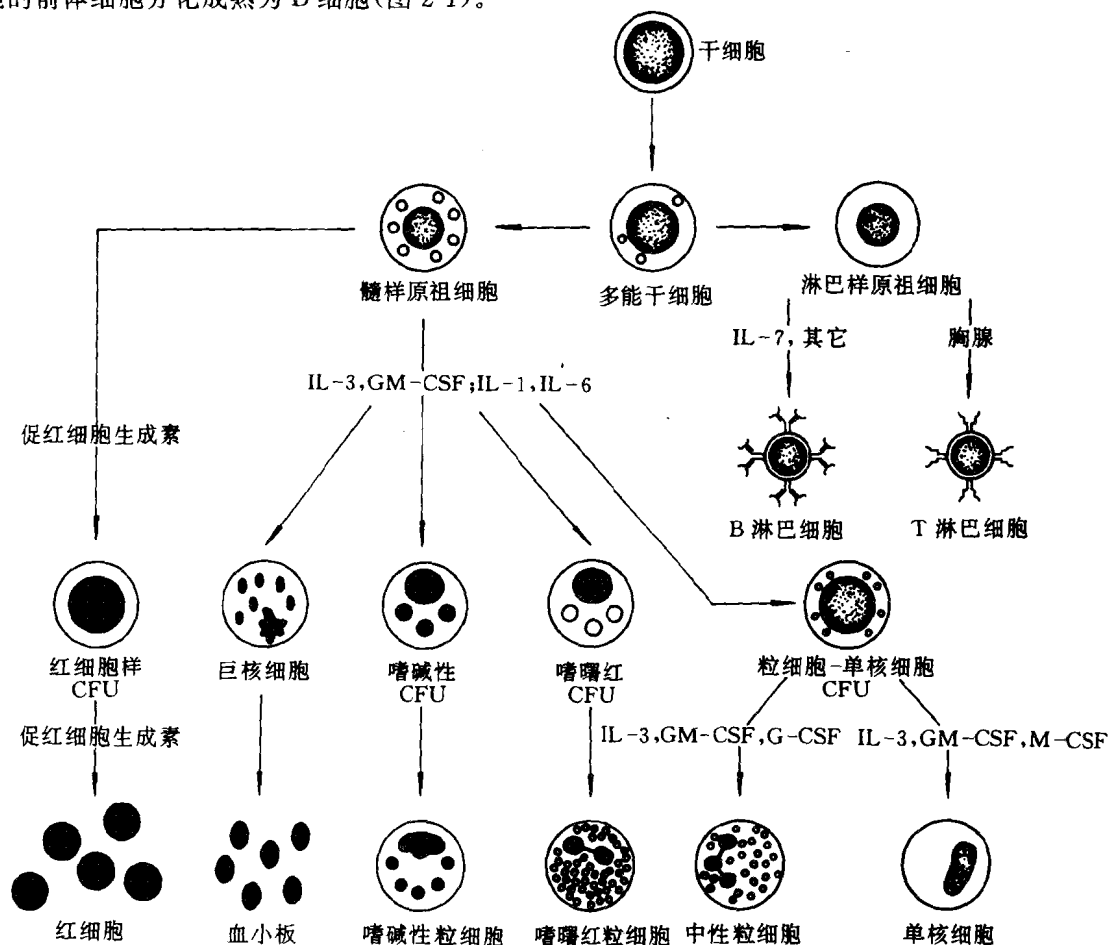


图 2-1 血细胞分化过程中各种细胞因子的调控
CFU. 集落形成单位;IL. 白细胞介素;GM-CSF. 粒细胞单核细胞集落刺激因子;
M-CSF;单核细胞集落刺激因子;G-CSF. 粒细胞集落刺激因子

2. 胸腺

哺乳动物的胸腺(thymus)位于胸骨柄后方,在胚胎期由第 3、4 对咽囊衍化而来。胸腺分左右两叶,呈扁平状的腺体。豚鼠和鸟类的胸腺呈条索状,沿颈静脉处分布。胸腺有被膜,被膜向内伸展把胸腺分隔成许多小叶。小叶的外层为皮质,内层为髓质。

皮质主要有两种细胞,即网状上皮细胞和密集的由骨髓迁移来的前 T 细胞(pre-T-cell),在胚胎时期亦有来自卵黄囊和胚肝的干细胞。淋巴细胞在胸腺逐步分化成熟,体积由大变小,由器官表层向深层位移,80%~85%的淋巴细胞分布于皮质。除以上两种细胞外,还有少量的巨噬细胞散布其间。

髓质内有较多的网状上皮细胞,较少的淋巴细胞(约占10%~15%)和巨噬细胞,此外,还有哈氏小体(Hassall's corpuscles),又称胸腺小体,是由数层退化网状上皮细胞环绕而成,是胸腺的特殊结构,其功能不详。

胸腺对机体免疫功能的建立起着十分重要的作用。胸腺网状上皮细胞可以分泌多种胸腺激素,主要有胸腺素(thymosin)、胸腺生成素(thymopoietin)、淋巴细胞刺激激素(lymphocyte stimulating hormone)、胸腺体液因子(thymic humoral factor)等。来自骨髓的干细胞在这些激素的作用下,绝大部分淋巴细胞死亡,极少部分(~1%)分化成熟,最后离开胸腺进入血管,通过血液和淋巴进入外周淋巴器官。这一过程普遍认为是一个免疫自稳过程,即消除对自身细胞或组织具有攻击作用的禁忌细胞株。摘除新生鼠的胸腺,T淋巴细胞(thymus-derived lymphocytes)发育受到严重影响,甚至在外周淋巴器官出现T淋巴细胞空竭,脾和淋巴结变小。此时,同种异体甚至种间小鼠皮片移植有较好的耐受性,数月不至脱落,说明T细胞功能发育不全。

胸腺相对重量(胸腺重量与体重比)在出生时达到最大值。绝对重量不断增加,直至青春期可重达30余克,此后随年龄的增长,重量和体积逐步减小,青春期后开始退化,至老年期已明显萎缩。胸腺细胞从皮质开始减少以至消失,间隔不断扩大,这似乎是由胸腺激素所调控。

3. 法氏囊

法氏囊(bursa of Fabricius)是以意大利胚胎学和解剖学家 Hieronymus Fabricius Ab Aquapendente(1537~1619)的名字命名的,是鸟类特有的器官。它是泄殖腔顶部的一个梨状腔囊,故也称腔上囊。有一短的管道与泄殖腔相通。腔上囊的内层上皮细胞衍化成淋巴滤泡(lymphoid follicle)。滤泡外层为皮质,内层为髓质。在胚胎发育的第7或第8天,来自卵黄囊的淋巴干细胞移入囊内,第10天进入滤泡而分化为淋巴细胞,在滤泡的髓质增殖,然后再进入皮质。除部分是新移入的淋巴干细胞外,主要还是滤泡内的淋巴细胞迅速增殖,平均7~9小时可以增殖一代细胞。迁入的淋巴干细胞在囊激素的影响下分化为B淋巴细胞(bursa-derived lymphocyte),然后通过血流进入外周淋巴器官,主要是脾。切除法氏囊,体液性免疫受到严重影响,即抗体水平低下。但对细胞性免疫影响不大。法氏囊亦随年龄的增长而逐步退化,大约在孵化后的第7~13周随着性的成熟而逐步变小。

人和哺乳动物没有法氏囊,B细胞是在骨髓完成分化过程的,故认为骨髓相当于“类囊器官”。

(二) 外周淋巴器官

外周淋巴器官(secondary lymphoid organs)从淋巴细胞运行的程序上接受来自中枢淋巴器官的淋巴细胞,从功能上它不是淋巴细胞发生的场所,而是接受抗原刺激产生免疫应答的场所。因此,在淋巴器官系统中是属于外周性的,或次级性的淋巴器官。

1. 脾

脾(spleen)既是淋巴器官,又是血液循环的过滤器,有滤血、破血和贮血等作用,在胚胎时期还有造血作用。成年动物如果大量失血,还会恢复胚胎时期的造血功能。两栖类、啮齿类等动物的成体,脾仍有造血作用。因此,在结构和成分上脾有发达的血窦,发挥血库的作用,有丰富的微血管网和血窦构成的红髓(red pulp)。含有各种淋巴细胞、巨噬细胞、单核细胞的脾索(splenic cords)穿行于红髓区。脾索主要功能是过滤血液。从脾小动脉来的血液绝大部分通过脾索再入血窦。巨噬细胞吞噬血流中的微生物颗粒和死细胞,监视每一个通过成分。脾还有由密集淋巴细胞

组成的白髓(white pulp),白髓有中央小动脉,周围有致密淋巴细胞形成动脉周围的淋巴鞘,主要成分是T细胞。白髓外缘有以B淋巴细胞和巨噬细胞为主要成分的脾淋巴滤泡或称脾淋巴小结(splenic lymphoid follicles),当受到抗原刺激,小结中央出现生发中心(germinal center),这是产生抗体的主要场所。红髓、白髓、脾淋巴小结等的组织学关系见图 2-2 和表 2-1。

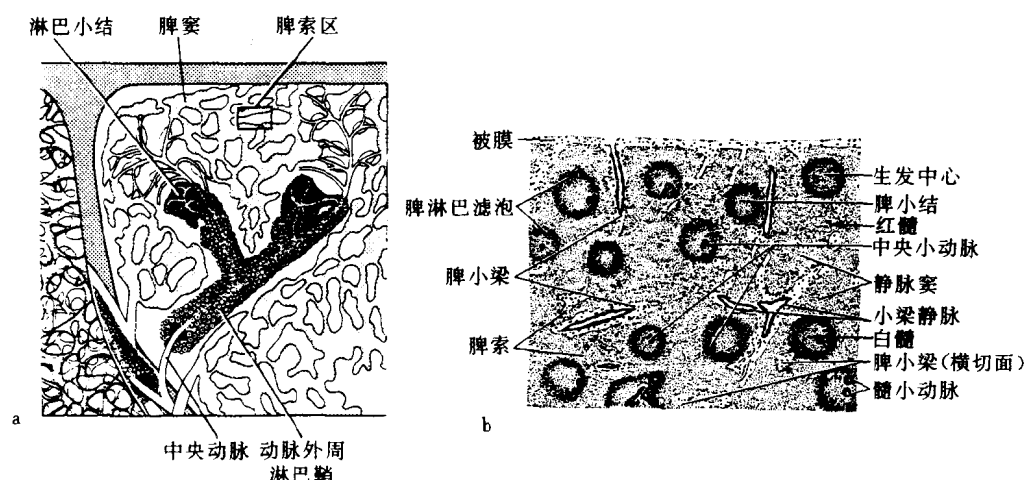


图 2-2 脾组织切片,示脾脏各种成分的关系

a. 示中央小动脉淋巴鞘和脾淋巴小结的关系;b. 示红髓、白髓、脾小结和生发中心的组织学关系

表 2-1 脾实质的主要结构成分

白髓	- 动脉外周淋巴鞘: T 淋巴细胞 - 淋巴小结 - B 淋巴细胞、巨噬细胞、树状突细胞 - 生发中心: B 淋巴细胞、母细胞
红髓	- 脾索: 生血细胞、浆细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞 - 血窦: 迁入的血细胞,包括 T、B 淋巴细胞
白髓边缘区	B 淋巴细胞、少量 T 淋巴细胞

红、白髓的比例视机体的免疫状态而定。一般情况下,白髓约占整个脾体积的 20%,若处于高度免疫状态,可达整个脾体积的 50%,这种改变的标志是淋巴鞘出现母细胞化,细胞增殖,生发中心出现年青的浆细胞。中度和成熟的浆细胞移向边缘区并进入红髓。可以说,脾为淋巴细胞和巨噬细胞提供了一个接受抗原刺激的场所。细胞增殖和分化产生抗体或淋巴因子,作出免疫应答,并在这个场所进行清除异物,防卫病原体的侵入。切除脾会导致 B 细胞减少,严重影响体液免疫,吞噬功能下降,甚至引起局部或全身感染。

脾中 B 细胞约占 60%,T 细胞约占 40%。

2. 淋巴结

人体的淋巴结(lymphnodes)形如球状或豆状,大小不一,大如核桃,小如针头,分布于全身各处的淋巴通道上。大淋巴结主要分布在颈部、腋下、腹股沟、肠系膜等处。内脏的淋巴结多沿血管排列和位于器官门脉附近。人体全身淋巴结数量非常可观,约有 500~600 个,严密监视各处通道,清除异物或作出各种免疫应答。

淋巴结外包一被膜,被膜内伸形成小梁。淋巴结的实质分为皮质和髓质,被膜下为皮质区,靠近被膜部位为浅皮质区,靠近髓质部位为副皮质区。浅皮质区分布有淋巴滤泡或称淋巴小结,主

要密集 B 淋巴细胞。通常情况下,淋巴细胞不活跃,称为初级滤泡(primary follicles)。受到抗原刺激后,滤泡中央出现生发中心,称次级滤泡(secondary follicles)。生发中心 B 淋巴细胞分裂活跃,分化为浆细胞进入髓质。此外,生发中心还有巨噬细胞,树状突细胞和极少量 T 细胞。皮质区分布有网状细胞、巨噬细胞和树状突细胞,这些细胞能捕捉抗原。

副皮质区与皮质区无明显界限,滤泡之间和皮质深层都属副皮质区,来自胸腺的 T 淋巴细胞聚集于该区,故又称为胸腺依赖区(thymus dependent area)。

髓质位于淋巴结的深层,由髓索(medullary cords)和髓窦(medullary sinus)构成。髓索是由 B 淋巴细胞密集而成,此外,还有巨噬细胞、网状细胞和浆细胞。来自法氏囊或骨髓的 B 细胞聚集于此,故髓质区和浅皮质区又称为非胸腺依赖区(thymus independent area)。

T、B 细胞在淋巴结的分布概括如表 2-2。

表 2-2 T、B 细胞在淋巴结的分布

皮质区	滤泡	初级滤泡: B 细胞、树状突细胞
		次级滤泡: 外层—B 细胞、树状突细胞、生发中心—B 细胞、母细胞
	滤泡间组织	T 细胞、巨噬细胞
副皮质区		T 细胞
髓质区	髓索	浆细胞、巨大淋巴母细胞
	髓窦	吞噬细胞、母细胞和将迁出的 T、B 细胞

淋巴结内以 T 细胞居多,约占 70%~75%,B 细胞约占 25%~30%,此外,还充满巨噬细胞、网状组织。因此,当异物颗粒、微生物、恶性细胞、毒素等随淋巴进入窦腔而被拦阻、抑留、吞噬,起了过滤作用。此外,巨噬细胞、树状突细胞捕捉随淋巴进入的抗原,然后呈递给 T 细胞或 B 细胞。T、B 细胞接受抗原刺激后开始增殖分化,T 细胞变为效应淋巴细胞,执行细胞性免疫,B 细胞分化为浆细胞,分泌抗体。

淋巴细胞的发育分化与免疫器官的关系,概括于图 2-3。

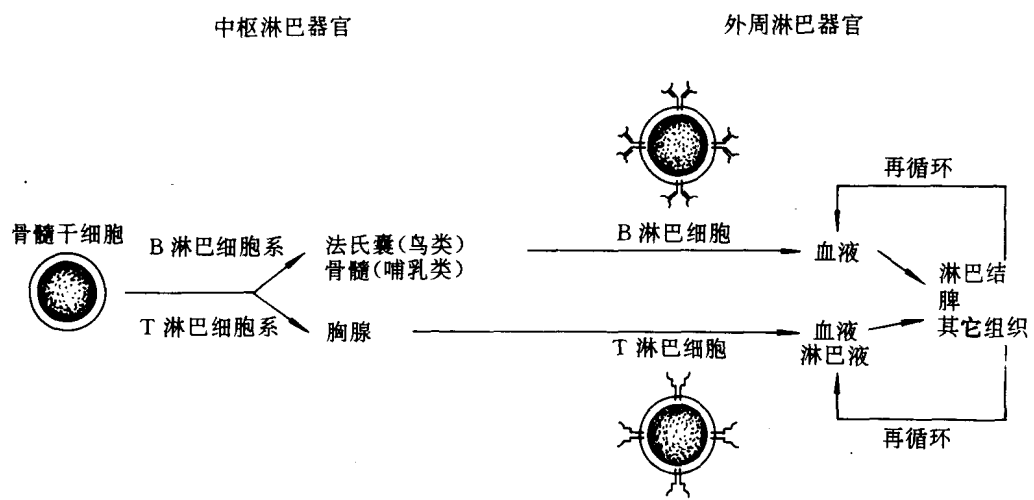


图 2-3 来自骨髓的淋巴干细胞,一部分进入胸腺进一步分化、增殖,再进入外周淋巴结副皮质区接受抗原刺激后,分化为效应淋巴细胞;一部分进入法氏囊(鸟类)增殖、分化,进入淋巴结髓质区,再分化为 B 淋巴细胞,接受抗原刺激后分化为浆细胞。哺乳动物无法氏囊,B 淋巴细胞在骨髓或在其它类囊器官分化;还有一部分干细胞分化为单核-巨噬细胞(未显示)

二、免疫细胞

免疫应答主要依赖于 3 群细胞:巨噬细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞,此外,还有 K 细胞、NK 细胞、N 细胞、单核细胞、粒细胞、肥大细胞、辅佐细胞等,统称为免疫细胞(immunocytes)。现将主要的免疫细胞的发育、分化和功能介绍如下:

(一) 单核-巨噬细胞系统的发育、分化和功能

单核-巨噬细胞系统,前称为网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES),是由德国病理学家 K. A. Ludwig Aschoff 提出的,当时只着眼于吞噬颗粒的作用,而又认为起主要吞噬作用的是网状细胞和内皮细胞。直到本世纪 60 年代末,许多免疫学家认为与防卫相关的吞噬作用主要是血液中的单核细胞(monocyte)和游走的、或固定于组织中的巨噬细胞(macrophage, M ϕ)。1969 年, Van Furth 提出把 RES 改名为单核-巨噬细胞系统(mononuclear-phagocyte system, MPS)。

巨噬细胞是由单核细胞分化而来的。骨髓干细胞在骨髓中经过若干阶段的分化成单核细胞而离开骨髓进入血流,存留数小时至数天,游离出血管进入外周淋巴器官、肝及各种组织,发育分化为巨噬细胞。单核-巨噬细胞系统的分化和在不同组织中分布及其名称如图 2-4。

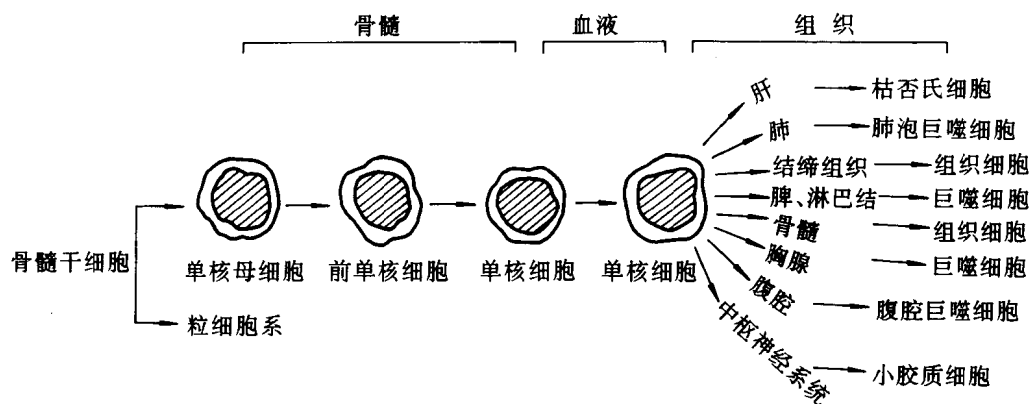


图 2-4 单核-巨噬细胞的发育和分布

单核细胞为球形细胞,直径约 $10\sim 20\mu\text{m}$,核呈马蹄形。静止时细胞表面光滑,活动时表面有突起和皱褶。在血液约占白细胞总数的 $2\%\sim 8\%$,无吸附玻璃表面的能力,吞噬能力也弱。巨噬细胞直径约 $10\sim 40\mu\text{m}$,表面有丰富的指状突起和皱褶,有伪足,可变形运动,有固定在组织中亦有游走于组织间,为长寿细胞,在组织中可生存数日至数月。成熟的巨噬细胞一般情况下不分裂,细胞膜表面具有 Fc 受体、C3b 受体和某些淋巴因子,如 MAF、MIF 等受体。在接受抗原刺激后可表达 Ia 抗原。巨噬细胞是一种多功能细胞,过去的认识过于简单,认为仅具吞噬异物颗粒的功能。现在已经知道巨噬细胞的功能有以下几方面。①除具非特异性免疫功能外,更重要的是参与特异性免疫,捕捉、消化和呈递抗原给 T 细胞或 B 细胞(详见第九章)。②能分泌多种活性物质

调节免疫应答。例如,当巨噬细胞被激活,把抗原呈递给辅助性 T 细胞(Th)时,释放白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1),激活 Th 细胞,启动免疫应答的过程;巨噬细胞在一定条件下亦可产生巨噬细胞抑制因子(MSF),抑制接触性变态反应的细胞;还可产生另一种 T 细胞抑制因子,使细胞性免疫功能下降;巨噬细胞分泌的前列腺素 E_2 (PGE_2),能抑制 IL-1 的产生和抑制 Ia 抗原的表达,这是一种自身限制性调节。③非特异性免疫功能除吞噬细菌、死细胞甚至肿瘤细胞和其它异物外,还通过分泌与防御有关的物质,如补体某些成分(C1~C5)、干扰素、溶菌酶。④在炎症过程或脂多糖(LPS)等刺激下合成和分泌肿瘤坏死因子(TNF)。TNF 深刻影响中性粒细胞,可以增强其吞噬能力和杀伤异物的能力,并可促使中性粒细胞脱粒作用(degranulation),产生 H_2O_2 等过氧化物。TNF 可以刺激单核吞噬细胞产生 IL-1 和增强其杀灭肿瘤的能力,可以导致某些移植性肿瘤出血性坏死。TNF 还有多种其它方面的功能。⑤巨噬细胞本身也是一种效应细胞。T 细胞释放巨噬细胞激活因子(MAF),激活巨噬细胞,可以特异地杀伤靶细胞。例如,当巨噬细胞非特异吞噬肿瘤细胞或肿瘤细胞的碎片,它提供某种形式的肿瘤抗原激活 T 细胞,分泌 MAF,MAF 吸引单核细胞固定在肿瘤细胞上,并使单核细胞转化为巨噬细胞,活化的巨噬细胞可以杀伤肿瘤细胞。杀伤的机制未完全明了,可能是巨噬细胞与靶细胞直接接触,通过胞吐作用(exocytosis),溶酶体由前者转移到后者,既可杀灭靶细胞,巨噬细胞自身亦同时被摧毁,如同神风敢死队(kamikage mission)。还有可能存在另一种机制:巨噬细胞释放细胞毒因子(cytotoxic factors)。这种细胞毒因子是确实存在的,但这只是辅佐性的作用,可能增高细胞膜的液化性。

单核-巨噬细胞具有多种功能,分泌多达几十种活性物质,其表面标志、细胞特性都存在着差异。据目前资料显示,单核-巨噬细胞不是单一的细胞群落,而可能是存在不同的亚群,不同的起源。另一种观点认为,该群细胞在不同发育阶段、不同的微环境的作用下而表现出功能和特性的多样性或异质性。

(二) T 细胞的发育、分化和功能

T 细胞在成熟过程中大体上经历 3 个紧密相连的进程:

1. 在胚胎期和新生儿,干细胞从胎肝、胎脾,成体后从骨髓进入胸腺,在胸腺皮质区开始增殖。这一时期 T 细胞还没有 T 细胞受体(TCR)和其它相关分子的表达,因而没有免疫应答功能。但已表达部分 T 细胞表面抗原,如 CD1, CD2 等,称为前 T 细胞(pre-T-cell)。

通过对鸟类研究观察,在胸腺发生的第 6 天,干细胞通过毛细血管后静脉选择性地(别的血细胞不能进入)、单向地进入胸腺。进入方式是波浪式的,第一波之后每相隔约 6 天出现下一波。小鼠约在胚龄的第 11 天淋巴干细胞开始出现在胸腺。

2. 最早进入胸腺的淋巴干细胞位于胸腺被膜下区,然后进入皮质区,主要在此增殖。细胞进行急剧的有丝分裂,约持续 3 天,平均每 9 小时为一个分裂周期,胸腺细胞大量增殖,随后又大量选择性死亡,这意味着在微环境的胸腺激素作用下细胞开始分化。

进入胸腺的干细胞迅速增殖的同时,表达 Thy-1 抗原。在小鼠胎龄 14 天,几乎所有的胸腺细胞表面的分化抗原为 $Thy-1^+CD4^-$, $CD8^-$ (双阴性细胞)。约在第 16~17 天,CD4 和 CD8 抗原开始在淋巴细胞表面出现,双阴性细胞分化为双阳性细胞 $CD4^+CD8^+$ 。随后(第 18、19 天)双阳性细胞分化为单阳性细胞,即部分细胞保留 CD4 抗原,CD8 消失, $CD4^+$ 分化为 Th 细胞;部分细胞表达 CD8 抗原,CD4 消失, $CD8^+$ 分化为 CTL 和 Ts 细胞。Th 细胞与 Ts 细胞是 T 淋巴细胞的