



新世纪全国高等医药院校创新教材

新世纪全国高等医药院校创新教材

XIN SHI JI QUAN GUO GAO DENG YI YAO YUAN XIAO

CHUANG XIN JIAO CAI

临床免疫学

主 编 罗 晶 袁嘉丽

中国中医药出版社

中国医学科学院医学实验研究所 北京协和医学院

临床免疫学

第 1 卷 第 1 期 1982 年

中国科学院图书馆藏



新世纪全国高等医药院校创新教材

临床免疫学

主 编 罗 晶 (长春中医药大学)
袁嘉丽 (云南中医学院)
副主编 刘燕明 (天津中医药大学)
王 易 (上海中医药大学)

中国中医药出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

临床免疫学/罗晶, 袁嘉丽主编. —北京: 中国中医药出版社, 2008. 10
新世纪全国高等医药院校创新教材

ISBN 978 - 7 - 80231 - 501 - 3

I. 临… II. ①罗…②袁… III. 临床医学: 免疫学 - 医学院校 - 教材 IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 121643 号

学 医 类 本 部

中国中医药出版社出版

北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层

邮政编码 100013

传真 64405750

北京泰锐印刷有限公司印刷

各地新华书店经销

*

开本 850 × 1168 1/16 印张 11.25 字数 262 千字

2008 年 10 月第 1 版 2008 年 10 月第 1 次印刷

书号 ISBN 978 - 7 - 80231 - 501 - 3

*

定价 15.00 元

网址 www.cptcm.com

如有质量问题请与本社出版部调换

版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720

读者服务部电话 010 64065415 010 84042153

书店网址 csln.net/qksd/

新世纪全国高等医药院校创新教材

《临床免疫学》编委会

- 主 编 罗 晶 (长春中医药大学)
袁嘉丽 (云南中医学院)
- 副主编 刘燕明 (天津中医药大学)
王 易 (上海中医药大学)
- 编 委 (以姓氏笔画为序)
- 丁剑兵 (新疆医科大学)
马 萍 (成都中医药大学)
马兴铭 (兰州大学)
王 易 (上海中医药大学)
叶荷平 (江西中医学院)
田维毅 (贵阳中医学院)
刘永琦 (甘肃中医学院)
刘燕明 (天津中医药大学)
何秀娟 (首都医科大学)
杨梓梅 (长春市医院)
罗 晶 (长春中医药大学)
姜 欣 (辽宁中医药大学)
袁嘉丽 (云南中医学院)
郭 焱 (长春中医药大学)
席孝贤 (陕西中医学院)
韩妮萍 (云南中医学院)
颜培宇 (黑龙江中医药大学)

编写说明

根据教育部关于面向 21 世纪教材建设与改革精神，以构建合理的知识结构为目的，由来自全国十几所医学院校、具有丰富教学经验的专家教授及中青年骨干教师共同编写了《临床免疫学》教材。

教材内容分二篇，共 14 章。第一篇临床免疫学基础，主要介绍免疫系统的组成与功能、炎症与免疫、免疫损伤、免疫耐受与自身免疫、感染与免疫、肿瘤与免疫、移植与免疫、生殖与免疫、免疫缺陷、免疫诊断与免疫治疗。第二篇临床常见免疫性疾病举例主要介绍超敏反应性疾病、自身免疫性疾病、免疫缺陷性疾病和免疫系统肿瘤。

本教材的特点主要体现在：①科学性与实用性相结合：教材内容注重学生构建可持续发展的合理的知识结构，实用性强。②先进性与精炼性相结合：尽量吸收和采纳国内外优秀研究成果和最新进展，注意反映学科最新信息、最新成果和最新技术，在拓宽学生知识面的同时力求教材内容简洁精炼。③启发性与扩展性相结合：教材第二篇以案例式形式编写，对培养学生开拓性思维具有重要指导意义。教学内容的安排具有一定的弹性，将为教师和学生教与学提供更多的拓展空间。

本书可供高等医学院校临床医学类各专业本科生使用，也可供临床医生及其他各专业学生使用和参考。

由于编者水平有限，书中难免存在缺点或不足之处，敬请同行专家和使用本书的师生及其他读者批评指正。

编 者
2008 年 9 月

目 录

第一篇 临床免疫学基础

第一章 绪论	(1)
第一节 免疫系统的组成	(1)
第二节 免疫应答过程	(6)
第三节 免疫应答的类型与后果	(9)
第二章 免疫与炎症	(11)
第一节 炎症的成因与过程	(11)
第二节 炎症机制	(15)
第三节 免疫应答效应对炎症的影响	(19)
第三章 免疫损伤	(21)
第一节 免疫损伤的基本概念	(21)
第二节 抗体介导的免疫损伤	(22)
第三节 T细胞介导的免疫损伤	(34)
第四节 肉芽肿反应	(39)
第四章 免疫耐受与自身免疫	(43)
第一节 免疫耐受与自身免疫的基本概念	(43)
第二节 自身耐受的形成机制	(44)
第三节 自身耐受的破坏因素	(46)
第四节 自身免疫病	(50)
第五章 感染与免疫	(55)
第一节 病原生物体的感染	(55)
第二节 抗感染免疫	(59)
第三节 不同病原体感染的免疫防御特点	(61)
第四节 病原体的免疫逃逸现象与机制	(65)
第六章 肿瘤与免疫	(69)
第一节 肿瘤的免疫学研究	(69)
第二节 肿瘤抗原	(70)
第三节 免疫监视	(72)
第四节 免疫系统肿瘤	(74)
第五节 肿瘤的免疫逃逸	(78)
第六节 肿瘤的免疫诊断与免疫治疗	(79)

第七章 移植与免疫	(83)
第一节 同种移植排斥反应的机制与类型	(83)
第二节 临床常见的移植	(86)
第三节 同种移植排斥的预防与处理	(88)
第八章 生殖与免疫	(92)
第一节 生殖系统的免疫学特征	(92)
第二节 配子免疫	(94)
第三节 母胎免疫	(97)
第九章 免疫缺陷	(102)
第一节 原发性免疫缺陷	(102)
第二节 继发性免疫缺陷	(107)
第三节 免疫缺陷病的治疗原则	(110)
第十章 免疫诊断与免疫治疗	(112)
第一节 免疫诊断	(112)
第二节 免疫治疗	(118)

第二篇 临床常见免疫性疾病举例

第十一章 超敏反应性疾病	(123)
第一节 支气管哮喘	(123)
第二节 过敏性鼻炎	(127)
第三节 荨麻疹	(129)
第四节 特应性皮炎	(132)
第五节 急性肾小球肾炎	(134)
第十二章 自身免疫性疾病	(137)
第一节 系统性红斑狼疮	(137)
第二节 类风湿性关节炎	(141)
第三节 重症肌无力	(144)
第四节 系统性硬化症	(146)
第五节 白塞病	(149)
第十三章 免疫缺陷性疾病	(152)
第一节 X 连锁无丙种球蛋白血症	(152)
第二节 联合免疫缺陷病	(155)
第三节 获得性免疫缺陷综合征	(157)
第十四章 免疫系统肿瘤	(162)
第一节 急性淋巴细胞性白血病	(162)
第二节 多发性骨髓瘤	(165)
第三节 淋巴瘤	(167)

第一篇

临床免疫学基础

第一章

绪论

临床免疫学是一门研究与免疫相关疾病的发生和发展过程的科学。随着医学界对机体免疫系统及其生物学作用认识的深化,临床工作者认识到许多疾病的发生发展与机体的免疫活动密切相关;用现代免疫学的理论、方法可以诠释内、外、妇、儿各科所面临的诸多疑难杂症;愈来愈多的实验性研究提示多种疾病(如感染、肿瘤、炎症乃至代谢性疾病)存在免疫异常的现象。于是,免疫生物学作为生命科学的“领头羊”在生命科学领域大展风采,临床免疫学也成为愈来愈多的医学工作者和医学生的必修课程。

在本书将大家带入临床免疫学之前,本章仅就机体免疫系统的组成及其涉及疾病发生发展的生物学作用作一简要的回顾,以便温故而知新。

第一节 免疫系统的组成

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。

一、免疫分子

与免疫细胞相联系的免疫分子大致可分成三类,即介导免疫活性细胞与抗原识别和结合的抗原结合分子;介导各种效应的免疫效应分子;介导各类免疫细胞间相互作用的免疫调节分子。

(一) 抗原结合分子

所谓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CD1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)。

(二) 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。

(三) 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分成分泌型和膜型两类,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,组成了一个被称为神经-内分泌-免疫网络的整体性调节机制。

二、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。

(一) 淋巴细胞

作为一个形态学的术语,淋巴细胞实际上是一群在光学显微镜下具有相同形态特征的细胞群体。而在其膜分子表达与生物学作用上,这群细胞仍有着很大差异。按目前对淋巴细胞所承担的免疫生物学作用的认识,淋巴细胞被划分为三大群,即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。

（二）单核 - 巨噬细胞

巨噬细胞在细胞悬液中直径约为 $12 \sim 15 \mu\text{m}$ ，在组织内随细胞浆的扩展，直径可达 $15 \sim 18 \mu\text{m}$ 。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。

（三）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，晚近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（即对 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。

（四）粒细胞与肥大细胞

粒细胞按其胞浆颗粒的染色性质分成三大群。即中性粒细胞、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，约占外周血白细胞含量的 $1\% \sim 3\%$ 。嗜酸性粒细胞的颗粒中含有大量的水解酶，如过氧化物酶等。这些酶可能与玻璃样结构的形成密切相关。嗜酸性粒细胞含有的碱性蛋白、芳基硫酸酯酶等，对寄生虫具有毒性作用，是限制体内寄生虫感染扩展的重要因素。嗜酸性粒细胞含有的组胺酶，是限制和调节肥大细胞

介导的炎症的重要因素。嗜酸性粒细胞的趋化过程与中性粒细胞的趋化过程非常相似。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。肥大细胞胞质中也含有与嗜碱性粒细胞相似的颗粒，除此以外，肥大细胞还可产生多种类型的细胞因子，包括从IL-1至IL-6、TNF和可以对中性粒细胞与嗜酸性粒细胞产生趋化作用的炎症因子。对于一个足以引起反应的刺激，嗜碱性粒细胞与肥大细胞都能释放出细胞内所含颗粒的60%~70%，引起一系列的血管变化与炎症反应。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。

三、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 immune organs），主要提供淋巴细胞定居并发挥效应的场所。

（一）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（yolk sac）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。

(二) 外周免疫器官

外周免疫器官系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。

如同淋巴结起着过滤和截留组织液中抗原的作用一样,脾脏作为一个淋巴器官,起到了对血循环中的抗原截留和过滤的作用。脾脏的结构分为白髓 (white pulp) 与红髓 (red pulp) 两部分,在两者的交界处称为边缘区 (marginal zone)。脾脏的白髓与淋巴结的皮质十分相似,围绕于中央动脉周围的一层弥散淋巴组织,称为动脉周围淋巴鞘 (periarteriolar lymphoid sheath PALS), 是 T 细胞聚集区。而淋巴滤泡也叫脾小结,是 B 细胞聚集区。循环中的 T、B 淋巴细胞进入脾脏白髓时,都要通过边缘区,故该区呈现 T、B 淋巴细胞混居现象。在边缘区的 B 细胞都呈活化状态,推测是由抗原激活所致。作为抗原提呈细胞的巨噬细胞以四种方式存在于脾脏: ①游离于脾窦之中。②固定于脾窦内皮上。③在脾窦间形成网状条索。④环绕于白髓,形成滤泡旁区 (perifollicular zone)。脾脏无引流淋巴管,进入脾脏的淋巴细胞通过脾窦,经髓静脉重新回到再循环。脾脏对清除血循环中的感染因子具有十分重要的意义。

黏膜相关淋巴组织是指位于胃肠道与呼吸道黏膜下层的淋巴组织。此类淋巴组织具有两种形式,一种是具有组织结构的形式,如扁桃体和阑尾和 Peyer 氏小结等,另一种是无组织结构的弥散淋巴组织。黏膜相关淋巴组织在结构上也分成滤泡与胸腺依赖区。其中含有大量分泌 IgA 的浆细胞、CD8⁺ 的 T 杀伤细胞 (Tc)、部分 CD4⁺ 的 T 辅助细胞 (Th) 以及数量较多的 $\gamma\delta$ 型 T 细胞。结合黏膜相关淋巴组织中的淋巴细胞都有很高的增殖率和凋亡率这一现象,似乎提示黏膜相关淋巴组织可能是继胸腺功能衰退后而存在的一个胸腺外 T 细胞成熟场

所。在哺乳期，由于催乳素的作用，黏膜相关淋巴组织中的大量致敏淋巴细胞、浆细胞富集于乳腺组织，使乳汁富含多种抗体，以满足婴儿被动免疫的需要。一部分的T细胞也可通过导管相关淋巴组织提供被动细胞免疫。

皮肤相关淋巴组织由从再循环中进入皮肤表皮与真皮层的T细胞、皮肤上皮组织内的朗格汉斯细胞、产生上皮源性T细胞活化因子的角质细胞以及局部的引流淋巴结组成。其中朗格汉斯细胞表面带有MHC II类分子和Fc受体，在表皮的棘细胞层内组成一个近乎封闭的抗原提呈网络。只有在皮肤的引流淋巴结中才能发现具有朗格汉斯细胞表型的树突状细胞，这意味着捕获抗原的朗格汉斯细胞可以随组织液进入引流淋巴结，并在副皮质区向T细胞提呈抗原。虽然皮肤相关淋巴组织并非是一个真正解剖学意义上的器官，但现有的研究还是提示存在着一个向皮肤“归巢”的特殊T细胞亚群。如在Sezary综合征中出现的皮肤T细胞性淋巴瘤，其恶变的Sezary细胞就具有成熟的T辅助细胞表型，这提示可能存在着一群选择性的亲皮肤性T细胞。

（三）淋巴细胞再循环

所谓淋巴细胞再循环（lymphocyte recirculation）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）。

第二节 免疫应答过程

从生物学的观点看，进化赋予机体这样一个复杂、精细的免疫系统，其作用就是令机体可以从容应对自然界难以计数的抗原性刺激。而将这些刺激所引起的免疫系统的反应活动，称为免疫应答（immune response）。

近年来，人们发现由于免疫系统对刺激的反应方式有着较大的差别，于是将免疫应答划分为固有免疫应答与适应性免疫应答，以对应固有免疫与适应性免疫。前者系指先天存在的非选择性或低选择性的刺激-反应活动；后者则指习得的高选择性（特异性）的刺激-反应活动（由于长期以来免疫学界习惯于以免疫应答指代适应性免疫应答，故本书在讨论免疫应答时，均指适应性免疫应答）。

一、免疫应答的概念与特征

免疫系统对高选择性（特异性）刺激的反应活动，是一个较为复杂的过程。包括免疫

细胞对抗原的识别,免疫活性细胞的活化、分化,以及抗原的清除等阶段。其间可以归纳出一些特征性的品质因素。

识别性、特异性、记忆性可以作为适应性免疫应答的显著特点。

1. 识别性 免疫应答的识别性具有双重含义。一是适应性免疫应答的形成首先是建立在能够区分“自我”与“非己”这样一种识别机制的基础上。只有当免疫系统获得一个“非己”信号时,免疫应答才得以启动。二是免疫应答过程中存在对刺激信号强度的辨识与调节机制,并由此形成因抗原剂量所导致的高区与低区耐受现象。因此识别性既是免疫应答的条件,又是免疫应答的特点。

2. 特异性 根据克隆选择学说,在适应性免疫应答中,刺激-反应是以选择针对性来体现的,一种抗原决定簇激活一个淋巴细胞克隆,以此保证免疫应答的准确与高效。这种特异的选择针对性常常被形容为“锁-钥(lock and key)关系”。故特异性始终被视作免疫应答最本质的特征。

3. 记忆性 在适应性免疫应答的产生过程中,除了形成特异性的效应细胞与效应物质以外,一部分免疫细胞将以记忆细胞形式长期存留。当再次接触相同抗原时,记忆细胞形成的免疫应答比初次刺激更迅速、更强大,这一特点称为记忆性。

二、免疫应答的基本过程

多年来,适应性免疫应答被人为分成三个阶段,即抗原识别阶段(antigen-recognizing phase)、淋巴细胞活化阶段(lymphocyte-activating phase)和抗原清除阶段(antigen-eliminating phase)。尽管这三个阶段的名称各异,但其划分的依据却是完全一致的,即以免疫应答过程中发生的主要生物学事件作为划分的标志。①抗原识别阶段:此阶段包括APC对抗原的摄取、加工处理,抗原提呈,以及免疫活性细胞对抗原的特异性识别。②淋巴细胞活化阶段:此阶段包括活化“双信号”对免疫活性细胞的激活,多种细胞因子维持的免疫活性细胞增殖,初始免疫活性细胞向致敏免疫活性细胞以及效应细胞和记忆细胞的分化。③抗原清除阶段:此阶段包括效应细胞的形成和效应分子的产生,以及由此激发的一系列以抗原清除为目的连锁性生物学效应的发生。

根据参与免疫应答过程中被激活的免疫活性细胞类型及其形成的效应机制,可分为T细胞介导与B细胞介导的免疫应答。

(一) T细胞介导的免疫应答

抗原激活未致敏T淋巴细胞,直至被效应性T淋巴细胞清除的过程称为T淋巴细胞介导的免疫应答。

1. 抗原识别阶段 T细胞的抗原受体不能直接识别具有复杂构象的天然抗原,只能识别经过加工的抗原肽。故T细胞对抗原的识别需通过巨噬细胞(macrophag, MΦ)、树突状细胞(dendritic cell, DC)、B细胞等抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)的帮助。抗原提呈细胞通过多种方式将抗原转运至细胞内进行加工处理,然后使之与MHC分子结合,再以结合抗原的MHC分子形式提呈给T细胞识别。因此在T细胞介导的免疫应答过程的抗

原识别阶段，主要发生的生物学事件可以划分为两件，即：①抗原的加工处理，APC 完成外源性或内源性抗原的加工处理，并使之与 MHC 分子结合。②T 细胞对抗原的识别，提呈抗原的 APC 与特异性识别的 T 细胞克隆形成“双识别”——既需要识别被提呈的抗原肽，又需要识别自身的 MHC 分子。

2. 淋巴细胞活化阶段 T 细胞活化通常需要两组活化信号（“双信号”学说），第一组激活信号来自抗原肽 - MHC 复合物与 TCR 的特异性结合；第二组激活信号来自 APC 表面协同刺激分子与 T 细胞表面相应配体的相互作用或 $CD4^+$ Th 细胞分泌的细胞因子的作用。接受两组激活信号的 T 细胞可通过“免疫突触”（immunological synapse）的形成完成胞外刺激信号传递至胞内的过程（即信号转导）。活化后的效应 T 细胞一般须经历扩增、收缩、记忆三个时相，形成效应 T 细胞与记忆 T 细胞。

3. 抗原清除阶段 效应 T 细胞分为 $CD8^+$ T 细胞和 $CD4^+$ T 细胞两大类：① $CD8^+$ T 细胞，其作用是直接特异性杀伤靶细胞。机制为通过穿孔素 - 颗粒酶方式、TNF - TNFR 方式或 Fas - FasL 方式使靶细胞凋亡。② $CD4^+$ T 细胞，其作用是通过分泌的多种细胞因子募集、激活巨噬细胞，以清除与抗原相关的组织与细胞。

（二）B 细胞介导的免疫应答

未致敏 B 淋巴细胞经抗原激活，分化为抗体形成细胞——浆细胞，并分泌特异性抗体的过程称为 B 淋巴细胞介导的免疫应答。

1. 抗原识别阶段 B 细胞的抗原受体可直接识别天然抗原的构象决定簇与序列决定簇。但不同的 B 细胞亚群（B1 与 B2 细胞）可识别不同抗原决定簇构成类型的抗原。多数天然抗原缺乏重复类型的抗原决定簇，故同一抗原上仅有的特定抗原决定簇可供一个 B 细胞克隆识别，此类抗原称为 T 细胞依赖性（T cell dependent, TD）抗原（因此类抗原在激活 B 细胞时需要 T 细胞辅助而得名）。另一部分抗原则可具有大量重复类型的抗原决定簇，这使得部分 B 细胞克隆可以同时与这类抗原的多个重复抗原决定簇结合，此类抗原称为 T 细胞非依赖性（T cell independent, TI）抗原（因此类抗原在激活 B 细胞时无需 T 细胞辅助而得名）。通常 B1 细胞可以通过与 TI 抗原的多个重复抗原决定簇结合而被直接激活。

2. 淋巴细胞活化阶段 B2 细胞的活化同样需要两组活化信号。第一组激活信号来自抗原与 BCR 的特异性结合；第二组激活信号来自活化的 $CD4^+$ Th 细胞提供的协同刺激分子与细胞因子。B1 细胞则通过重复抗原决定簇引起的 BCR 交联而获得激活信号。接受激活信号的 B 细胞以类似 T 细胞的方式完成信号转导。活化的 B 细胞一部分在淋巴结髓质增殖、分化为短寿命浆细胞，分泌早期抗体（IgM）。另一部分进入淋巴结的淋巴滤泡，形成生发中心。在生发中心经历体细胞高频突变（somatic hypermutation）、受体编辑（receptor editing）、转类（class switch）等发育过程形成记忆 B 细胞和长寿命浆细胞。

3. 抗原清除阶段 B 细胞分化为浆细胞后可产生大量分泌型的免疫球蛋白——抗体（antibody）。抗体具有与 B 细胞抗原受体相同的识别特异性。当它们与抗原结合后，可产生多种的生物学作用以破坏抗原的生物学特性及结构。也可通过一些间接的方式，触发炎症反应而达到清除抗原之目的。抗体的效应作用有：①中和作用（neutralization），即抗体与抗原

上具有细胞毒性作用或侵袭作用的分子结合，就能阻断抗原物质的毒性与侵袭性。②调理作用 (opsonization)，即抗体结合抗原后，再通过吞噬细胞上的 Fc 受体与吞噬细胞结合，从而提高了吞噬细胞吞噬抗原的能力。③抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)，即抗体同细胞膜抗原结合后，再通过 Fc 受体与细胞毒细胞相结合，使得细胞毒细胞对靶细胞产生攻击与破坏。④激活补体系统，即某些类型抗体与抗原结合后能够激活补体系统，通过活化的补体分子造成对抗原的破坏。⑤激发炎症反应，即抗体通过激活补体、介导肥大细胞、嗜碱性粒细胞释放炎症介质等引起局部炎症反应，达到清除抗原的结果。

第三节 免疫应答的类型与后果

免疫应答对于免疫生物学而言，只是特异性的刺激——应答而引发的一系列连锁的生物学事件。但由此生物学事件而引发的后果却可以构成多种类型疾病发生的病因与病机。因此由免疫应答而致的病理生理变化是临床医学更关注的问题。从临床医学的角度出发，对免疫应答形成的效应与结局进行分类，对相关疾病的发生发展过程进行分析判断、正确的诊断、合适的治疗措施具有指导意义。

一、体液免疫与细胞免疫

体液免疫 (humoral immunity) 与细胞免疫 (cellular immunity) 是使用频率极高的两个免疫学词汇，通常就临床医学而言，这两个免疫学词汇是对抗体介导的抗原清除方式和 T 细胞介导的抗原清除方式的一种划分。使用这种分类的意义是，从感染性疾病的角度看，体液免疫主要针对细胞外感染的病原体；而细胞免疫主要针对细胞内感染的病原体。从免疫损伤性疾病 (超敏反应或自身免疫病) 的角度看，体液免疫主要引起 I、II、III 型超敏反应；细胞免疫主要引起 IV 型超敏反应。从 Th 亚群的辅助作用角度看，Th1 亚群增强细胞免疫的效应格局，弱化体液免疫的效应格局。Th2 亚群则与之相反。

显然，这样的分类对于明确疾病发生发展过程中免疫活动的变化以及对疾病的影响具有重要意义。

二、正向应答与负向应答

由于受到抗原刺激的 T、B 淋巴细胞并不一定能够活化而产生效应，因此引出了正向应答与负向应答的概念，即将可以产生免疫效应的应答称为正向应答，将不能产生免疫效应的应答称为负向应答。

引起负向应答的因素十分广泛，最主要的原因是在抗原刺激 T、B 淋巴细胞时，缺乏合适的第二信号。此外，体内的多种免疫调节机制也可能导致负向应答的发生。遭遇负向应答的 T、B 淋巴细胞，可以导致“克隆清除” (clonal deletion)、“克隆无能” (clonal anergy) 与“克隆忽视” (clonal ignorance) 等结局，最终有可能将抗原反应性淋巴细胞逐出淋巴细