

980

Q212-2-2-2
G52

高等医学院校选用教材

(供研究生用)

医学免疫学

龚非力 主编

科学出版社

2000

内 容 简 介

本书是同济医科大学免疫学教研室的教师根据多年教学和科研实践,充分考虑到目前高等院校研究生“医学免疫学”教学的现状和需要,并参考国内外最新文献所编撰的免疫学专著。全书涉及免疫系统解剖、免疫系统生理、免疫病理和免疫学应用等内容,共分为 21 章,约 60 万字,较为系统地阐述了免疫学基本概念和基础理论,并结合现代免疫学最新进展,简明扼要、深入浅出地介绍了重要免疫学现象的分子机制,是一部很有价值的医学参考书。本书主要适用于高等医学院校基础与临床各专业研究生,也可供免疫学专业人员和临床各科医务人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学/龚非力主编.-北京:科学出版社,2000.6

(高等医学院校选用教材)

ISBN 7-03-008467-5

I. 医… II. 龚… III. 医药学:免疫学-高等医学院校-教材

N. R392.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 07140 号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号
邮政编码:100717

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2000 年 6 月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2000 年 9 月第二次印刷 印张:28 3/4

印数:5 101—8 100 字数:589 000

定价:40.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈北燕〉)

前言

现代免疫学发展极为迅速,免疫学基础理论和应用领域不断取得引人瞩目的新成就。近年来,在 APC 加工、处理内源性/外源性抗原的胞内机制、T/B 细胞在胸腺和骨髓内外的分化发育、TCR/BCR 特异性识别抗原的分子机制、T/B 细胞激活信号的胞内传导途径、免疫细胞的凋亡机制及其生物学意义、MHC 生物学作用的本质、各种免疫分子(细胞因子及其受体、黏附分子及其配体、CD 分子等)的生物学特征及其功能、移植排斥反应的机制及移植耐受的建立、HIV 感染和致病的免疫学机制等方面,均获得令人鼓舞的新成果。同时,在基因工程抗体和其他新型免疫分子的研制、新型免疫生物疗法和现代免疫学技术的建立、分子疫苗的研制等免疫学应用领域,也获得长足进展。

面对日新月异的免疫学新理论、新技术,根据高等医学院校研究生教学现状,同时考虑到免疫学专业工作者和临床医师的知识更新,同济医科大学免疫学教研室重新编写了“医学免疫学”研究生教学参考书。此前,本教研室历年来已先后数次编写了相类似的教材,受到使用者的欢迎。为了尽可能反映当代免疫学理论和技术的进展,并适应医学院校不同层次和不同专业研究生“免疫学”教学的需要,本版内容做了较大篇幅的增删和修改:一方面,增加了“抗原提呈”、“细胞凋亡和免疫”等章节;另一方面,全书适当地侧重阐明免疫学现象的分子机制。

本书的主要读者群是医学院校临床和基础各学科研究生,以及综合大学相关学科研究生,其中多数为非免疫学专业。因此,本书仍遵循既往的编写原则,内容上坚持系统性和完整性,务求准确、详尽地阐明免疫学基本概念和基础理论,同时尽可能简明扼要、深入浅出地介绍现代免疫学的重要进展及其分子机制。

作为研究生“免疫学”教学参考书,对本书的体例和内容做如下说明:①由于各章内容存在交叉,一般在文内均已注明与之相关的章节,但必要的重复在所难免;②全书章节的划分及其排列先后,乃根据编者对免疫学理论的理解而定,在“教”与“学”时可根据具体情况适当调整;③为突出基础理论和基本概念,在内容取舍上尽可能少而精,文字力求简练,避免过于繁琐,一般不涉及未定论的学术观点,对获得共识的理论一般不提及相关的实验依据;④若干附录列于书末,乃着眼于扩大读者的知识面,可作为参考资料。

由于编者水平所限,本书在内容、文字、编排、图表等方面可能存在疏漏和错误之处,恳切希望读者和同道们指正。

本书是同济医科大学免疫学教研室全体教师和在读研究生共同努力的成果。

在编著过程中,除承担撰稿任务的诸位教师外,李清芬博士、李莉硕士和徐勇三位老师承担全书的主要编务,并与研究生郑芳和邱文洪等共同完成插图的绘制,保证了本书如期出版;博士后孙毅敏和叶飞,博士生郑芳、李凌波、丁洪波、周华蓉、明建扩、周春、王硕、韩军艳、朱俊,硕士生江侃、郑浩、林郁、尹丙娇、朱慧芬、熊士秋、辛利军、邱文洪、黄亚非、郝友华、王适群等分别承担了全书的校对和修改;近期先后出国进修的曾劲扬、周剑虹、杨志章、方敏等老师分别承担本书的编写、校对及杂务;教研室其他教师对本书的编著均在各方面给予支持;现在镇江医学院工作的邵启祥副教授也参加了本书的撰稿和校对;另外,“HLA”一章的部分内容为上海第二医科大学周光炎教授所撰写,在此一并致谢。

编 者

2000年3月于同济医科大学免疫学教研室

第一章

免疫器官和组织

免疫系统 (immune system) 是人和高等动物中识别自我和危险信号, 引发免疫应答、执行免疫效应和最终维持自身稳定的组织系统。免疫系统是在生物种系发育、进化过程中逐步建立和完善的。无脊椎动物的防御功能表现为吞噬细胞的吞噬作用和炎症反应; 软骨鱼已有胸腺和淋巴细胞以及特异的细胞免疫应答; 鸟类具有腔上囊, 出现了 B 淋巴细胞, 可产生特异性抗体; 哺乳类动物已能产生 IgM、IgG 和 IgA; 人类则可产生 5 类免疫球蛋白。在长期的物种进化过程中, 最早出现的免疫器官和组织并未被新出现的免疫器官和组织所代替, 而是与新的更高级的免疫器官和组织协调发挥作用。人类个体发育是种系发育的重演: 胚胎肝在第 9 周出现早期 B 细胞; 胚龄 20 周时部分 B 细胞发育成熟, 开始产生 IgM; 出生后在不同年龄阶段才产生 IgG、IgA、IgD 和 IgE。免疫系统包括免疫器官、免疫细胞、免疫分子。免疫器官主要分为中枢免疫器官 (central immune organ) 和外周免疫器官 (peripheral immune organ)。本章重点介绍免疫器官的组成和功能。

第一节 中枢免疫器官

中枢免疫器官是免疫细胞产生、发育、接受抗原 (主要是自身抗原) 刺激和分化、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, 禽类还有腔上囊。目前发现, T 细胞和 B 细胞都存在着胸腺外和骨髓外发育的情况, 这些发育场所 (如肝脏和肠道黏膜免疫系统) 是否属于中枢免疫器官尚未定论。

一、胸 腺

胸腺 (thymus) 由胚胎期第 III、IV 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: 出生时重量约 10~15g; 出生后两年内迅速增大, 属于胸腺活动高峰期; 此后增大渐缓, 至青春期达 30~40g; 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取代，但仍残留一定功能。胸腺随年龄增长而萎缩，被称为生理性胸腺萎缩，并同时伴有脾脏和淋巴结内 T 细胞区缩小。

(一) 胸腺的结构

胸腺分左右两叶，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 (outer cortex)，可分为被膜下浅皮质区和深皮质区两部分；深部为髓质区 (inter medulla)，相邻小叶的髓质彼此相通。皮质-髓质交界处含有大量血管 (图 1-1)。

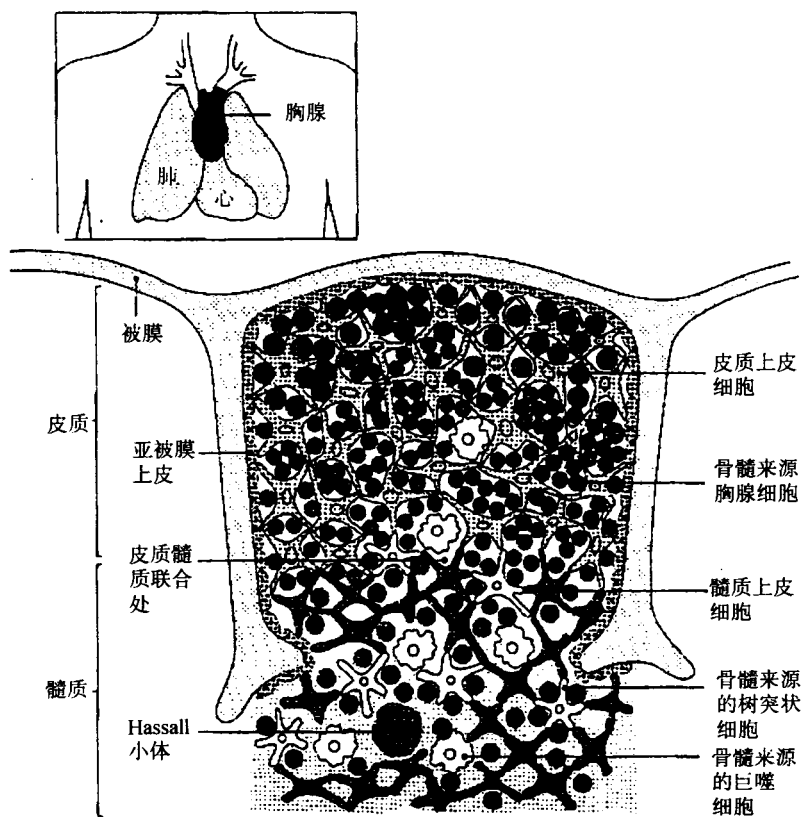


图 1-1 胸腺的组织结构

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 (Hassall body)，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两类, 即胸腺细胞 (正在发育的 T 淋巴细胞) 和胸腺基质细胞 (stromal cell)。

(1) 胸腺细胞: 骨髓来源的 pre-T 细胞进入胸腺后即称为胸腺细胞, 不同分化阶段的胸腺细胞按其 CD4 和 CD8 表达情况可分为 4 个亚群:

1) CD4⁻、CD8⁻ 双阴性 (double-negative, DN) T 细胞: 这是最早出现的 T 细胞亚群, 占胸腺细胞的 1%~5%, 其中 80% 为 TCR⁻、10% 为 TCRαβ⁺ 细胞、10% 为 TCRγδ⁺ 细胞, 主要位于被膜下区。

2) CD4⁺、CD8⁺ 双阳性 (double-positive, DP) T 细胞: 属中期分化细胞, 占胸腺细胞的 80%~85%, 其中 50% 为 TCR⁻、50% 为 TCRαβ⁺ 细胞, 无 TCRγδ⁺ 细胞, 主要分布于胸腺皮质内。

3) CD4⁺ 或 CD8⁺ 单阳性 (single-positive, SP) T 细胞: 这主要是成熟的 T 细胞, 占胸腺细胞的 10%~15%。CD4⁺ 胸腺细胞中 99% 是 TCRαβ⁺ 细胞, CD8⁺ 胸腺细胞中 50% 是 TCRγδ⁺ 细胞。这些细胞主要分布在髓质部分并迅速离开胸腺, 定居于外周免疫器官和组织。

(2) 胸腺基质细胞: 胸腺上皮细胞、巨噬细胞及胸腺树突状细胞 (thymic dendritic cell, TDC) 等构成胸腺基质细胞, 其中以上皮细胞为主, 其来源、类型、分布和功能具有高度异质性。胸腺基质细胞相互连接成网状结构, 不仅起网状支架作用, 而且由于这些细胞表面携带大量表面分子、并可分泌多种胸腺激素和细胞因子, 从而为胸腺细胞的发育和成熟提供合适的微环境。在胸腺小叶皮质内有一类特殊的上皮细胞, 即抚育细胞 (nurse cell), 胸腺细胞似乎被其包围。此类细胞的功能不十分清楚, 可能是通过其与胸腺细胞表面黏附分子间的接触, 为胸腺细胞的发育提供必需信号。胸腺基质细胞对胸腺细胞分化过程中 MHC 限制性的形成、抗原受体的表达以及 T 细胞功能亚群的形成等起着决定性作用。

2. 胸腺微环境 主要由胸腺基质细胞及其产生的胸腺激素和细胞因子所组成。

(1) 胸腺基质细胞: 它们在胸腺中以三维立体交联构成网状支架结构, 为胸腺细胞提供了最大接触面积, 使胸腺细胞能与基质细胞表面 MHC 分子和自身抗原充分接触, 完成阳性选择和阴性选择, 并在胸腺激素和细胞因子参与下发育成熟。

(2) 胸腺激素: 这是一类小分子蛋白质或多肽, 其确切生理功能尚不甚清楚, 包括胸腺素 (thymosin)、淋巴细胞刺激因子 (lymphocyte stimulating factor)、胸腺血清因子 (thymulin 或 serum thymic factor, STF)、促胸腺生成素 (thymopoietin)、胸腺体液因子 (thymic humoral factor, THF)、胸腺抑素 (thymic chalone) 和胸腺毒素 (thymic toxin) 等。

1) 胸腺素: 可分为 α、β 两个家族。胸腺素 α 前体为胸腺素原 α (prothymosin α, ProTα), 主要来源于胸腺, 但其他免疫器官 (如脾脏、扁桃体、淋巴结) 和非

淋巴器官(如肺、脑、肾)也可分泌。胸腺素 α 主要功能是:促进T细胞分泌IL-2、MIF、TNF- α 、IFN- α 和表达高亲和力IL-2R;活化脾脏生发中心的功能;提高慢性病毒性肝炎患者体内CD3⁺CD4⁺T细胞绝对数;除此之外,还具有抗瘤作用和免疫调节作用,等等。胸腺素 β 能促进胸腺细胞生长和分化、诱导T_{DTH}活性、抑制巨噬细胞移动等。

2) 促胸腺生成素:在体外可诱导骨髓细胞或未成熟胸腺细胞表达某些T细胞的特异性表面标志,并增强T细胞应答能力,同时调节神经肌肉接头功能。

3) THF:可参与T细胞的分化和成熟;维持CD4⁺/CD8⁺细胞正常比例;促进IL-2R表达和TNF- α 分泌。

4) STF:由9个氨基酸组成,具有高度保守性,能促进造血,恢复已降低的免疫功能。另外,AIDS、SLE患者体内STF水平明显下降。

5) 胸腺抑素:能抑制小鼠体液和细胞免疫功能,并抑制同种异体移植排斥反应的发生。

(3) 细胞因子:基质细胞可分泌多种具有调节作用的细胞因子,主要为IL-1、IL-6、IL-7、IL-12、G-CSF和GM-CSF。IL-7可刺激胸腺细胞增生和成熟;IL-12可促进NK细胞增生,诱导CTL和LAK细胞活性,诱导T细胞和NK细胞分泌IFN- γ ,促进T_{H0}细胞分化为T_{H1}细胞,但其在胸腺中的确切作用尚不清楚。其他因子详见第四章。

由胸腺基质细胞及其分泌的胸腺激素、细胞因子构成的胸腺微环境不仅对骨髓来源的前体细胞或未成熟皮质胸腺细胞具有调节作用,且可影响表达TCR的T细胞在胸腺外的发育,但具体机制尚不清楚。

此外,胸腺还受交感神经和副交感神经纤维支配,这些神经末梢能产生多种神经激素和神经肽,影响胸腺激素分泌、胸腺器官的发育、胸腺细胞和胸腺基质细胞的发育成熟等,故也可被视为胸腺微环境的组成部分。

(三) 胸腺的功能

1. 胸腺是T细胞分化成熟的场所 虽已发现T细胞并非全部在胸腺中发育成熟,但90%成熟TCR $\alpha\beta$ T细胞来源于胸腺,故胸腺是T细胞发育的主要场所。胚胎期的前胸腺细胞即前T细胞(pre-thymocyte, pre-T)持续从卵黄囊及胚肝(或成年期从骨髓)迁入胸腺。胸腺小叶内充满处于不同发育阶段的未成熟T细胞,后者多存在于皮质内,而较成熟或充分发育的T细胞位于髓质。

一般认为,胸腺上皮细胞产生的一种细胞因子(thymotaxin)可吸引干细胞进入胸腺,继而从皮质游走到髓质,这一逐渐内移的过程即是胸腺细胞分化成熟的过程。在此过程中,胸腺基质细胞及其分泌的胸腺激素、细胞因子提供了胸腺细胞分化成熟的微环境。骨髓来源的前体细胞在皮质中经过有丝分裂产生多个子代细胞,但95%以上的皮质胸腺细胞未到达髓质前即被淘汰,这表明机体对胸腺细胞进行了严格的选择。

TCR以及CD4、CD8的表达,均首先发生在皮质胸腺细胞,表明胸腺选择过

程发生在皮质中。胸腺细胞的分化成熟伴随其胞膜表面标志的改变,并同时获得新的功能。胸腺内绝大多数正在迅速分裂的细胞是体积较大的淋巴母细胞。约 3/4 的胸腺细胞位于深皮质区,它们表达 TCR $\alpha\beta$ 或 TCR $\gamma\delta$,也同时表达 CD4 和 CD8 分子。髓质内成熟 T 细胞分化成 CD4⁺CD8⁻或 CD4⁻CD8⁺两大亚群,可高表达 MHC-I 类抗原,它们均表达 CD2、CD3,并均可特异性识别外来抗原。进入胸腺的 T 细胞仅 1% 左右最终分化为成熟 T 细胞,并经血流迁移至外周淋巴组织中。

2. 胸腺细胞的阳性选择和阴性选择 前 T 细胞必须在胸腺中经历阳性选择和阴性选择才能分化为具有 MHC 限制性识别能力的、对自身抗原耐受的成熟 T 细胞(详见第八章)。

3. 胸腺的免疫调节功能 胸腺具有重要的免疫调节作用。首先,多种胸腺基质细胞表面表达 MHC 分子,如皮质中巨噬细胞、上皮细胞和树突状细胞均高表达 MHC-II 类分子;髓质上皮细胞和 DC 表达 MHC-I、II 类分子;髓质巨噬细胞高表达 MHC-I 类分子。胸腺中未成熟胸腺细胞与基质细胞表面 MHC 分子相互作用,这对 T 细胞成熟起重要作用。其次,胸腺基质细胞可分泌胸腺激素和多种细胞因子,它们是促进 T 细胞成熟的必要条件。

4. 建立自身耐受及维持免疫自稳 胸腺内发育过程中,自身反应性 T 细胞被消除或抑制,形成对自身抗原的耐受性。胸腺功能障碍时,TCR 基因重排异常,不能消除(或抑制)自身反应性 T 细胞克隆,表现为自身耐受中止,可能导致自身免疫病的发生。

二、胸腺外的 T 细胞发育场所

T 细胞主要在胸腺中发育成熟,但也能在其他组织器官发育成熟。已发现,肝脏、小肠上皮内淋巴细胞(intra-epithelial lymphocyte, IEL)组织中存在不同于胸腺发育来源的 T 细胞。

(一) 肝脏中的非胸腺 T 细胞

肝脏内 T 细胞前体来源于骨髓中 Thy-1⁺CD3⁻细胞,其在肝脏中分化发育的过程尚不清楚。分化成熟的肝脏内非胸腺 T 细胞定居在肝窦中,与枯否细胞、肝窦内皮细胞紧密接触,后两种细胞对骨髓来源的前体 T 细胞在肝脏中的分化成熟可能具有重要作用。肝脏非胸腺 T 细胞的特点为:表面 TCR 密度低于胸腺来源的成熟 T 细胞;静止时亦高表达 IL-2R β 链;主要由 CD4⁻CD8⁻细胞(>30%)和 CD4⁺或 CD8⁺SP 细胞组成,无 CD4⁺CD8⁺细胞,属成熟 T 细胞。肝脏中非胸腺 T 细胞的免疫学功能尚不清楚,可能与自身免疫病、感染免疫、肿瘤免疫有关。另外,此类 T 细胞中含有较高比例自身反应性细胞克隆,其适度活化对体内出现的变异细胞可能具有监视作用,若过度活化则可能导致某些自身免疫病的发生。

(二) 小肠上皮内淋巴细胞 (IEL)

1. 来源与分布 IEL 来源主要为: ①T 细胞在胸腺发育后分布于集合淋巴结 (Peyer's patch, PP), 经抗原刺激而增生分化, 通过小肠淋巴网络到达肠系膜淋巴结, 然后循环定位于肠黏膜, 此部分约占 IEL 的 40%; ②60% 的 IEL 直接来源于骨髓, 它们在肠上皮微环境中分化为主要表达 CD3、CD8 α 和 TCR $\gamma\delta$ 的 T 细胞。

IEL 主要分布于小肠绒毛上皮细胞之间, 正常成人每 100 个肠上皮细胞中有 6~40 个 IEL, 其中 90% 以上是 CD3⁺T 细胞, 6% 为 SmIg⁺ B 细胞, 极少数是裸细胞。

2. 功能

(1) 抑制肠黏膜的超敏反应: 饮食中蛋白质经肠道酶消化降解后被肠上皮细胞吸收, 并优先提呈给 CD8⁺T 细胞, 诱导对食物蛋白质的特异性免疫耐受。

(2) 对肠道病原体的防御功能: IEL 具有自发性胞毒作用、丝裂原诱导的胞毒作用和 ADCC 作用; 能抑制痢疾杆菌和沙门菌生长 (存在分泌型 IgA 时作用更强); 寄生虫感染可促进 IEL 活化和增生; IEL 也可通过清除被感染的肠道上皮细胞而发挥抗病毒作用。

(3) 其他功能: IEL 能分泌多种细胞因子, 如 IL-2、TNF- α 、IL-5 和 IFN- γ ; 急性排斥反应中 IEL 可被激活, 导致肠上皮坏死。

三、骨 髓

骨髓 (bone marrow) 是人和其他哺乳动物的造血器官, 也是各种免疫细胞的发源地。广义上说, 所有的血细胞均属于免疫细胞。骨髓虽非淋巴组织, 但含有具强大分化潜力的多能干细胞 (pluripotent stem cell or multipotential stem cell), 它们可在某些因素作用下分化为不同的造血祖细胞, 进而再分化为形态和功能不同的髓样干细胞和淋巴干细胞。前者发育为红细胞系、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系。另外, 这两者可能都是树突状细胞的前体细胞。

淋巴干细胞在胸腺、腔上囊或类囊器官 (骨髓) 中分别衍生为 T 细胞或 B 细胞, 最后定位于外周免疫器官。哺乳动物和人的骨髓也是 B 细胞成熟的场所。B 细胞在骨髓微环境和激素样物质作用下发育为成熟的 B 细胞, 其确切机制尚不清楚。另外, 非 T 非 B 的第三类淋巴细胞前体也在骨髓内增生、分化、成熟。

成年人骨髓不仅是 B 细胞分化成熟场所, 还含有成熟 T 细胞和产生抗体的 B 细胞, 即骨髓也是发生免疫应答的场所。因此, 骨髓兼有中枢和外周免疫器官的作用。

骨髓主要由红骨髓和黄骨髓组成, 其中红骨髓具有活跃的造血功能。其位于骨松质的腔隙中, 呈海绵样, 主要由结缔组织、血管、神经和造血实质细胞组成。骨髓中有丰富的血管系统, 其中血窦是最突出的结构。血窦中有成熟血细胞, 血窦

间则是骨髓实质，称血素，即造血细胞。骨髓中的造血细胞按一定部位分布。

(一) 骨髓微环境

骨髓微环境是指造血器官实质细胞周边的支架细胞、组织。它包括微血管系统、末梢神经、网状细胞、基质细胞以及它们分泌的细胞因子。

1. 骨髓微血管系统 骨髓微血管系统是骨髓微环境的重要组成部分，血窦内皮细胞对淋巴细胞前体的迁移和成熟发挥重要作用。

2. 基质细胞及其分泌的细胞因子 基质细胞在骨髓中呈网状，能直接黏附造血干细胞并支持其增生分化。基质细胞有丰富的细胞外基质，主要包括胶原、层黏素 (laminin) 和纤维连接素 (fibronectin, FN)，后者和多种基质细胞分泌到细胞表面的蛋白多糖、氨基多糖构成黏附层。某些分泌物如硫酸类肝素 (heparansulfate) 可选择性结合一些细胞因子 (如 IL-3、干细胞因子和 GM-CSF 等)，从而间接使表达相应受体的造血干细胞和祖细胞与基质细胞黏附。

骨髓中的细胞因子可调节造血干细胞的增生和分化。例如：各种集落刺激因子 (CSF) 在体内外均可刺激造血祖细胞的增生和分化；IL-4 对 B 细胞和其他血细胞具有促增生效应。另外，基质细胞表面表达大量黏附分子和黏附分子配体，可促进造血干细胞和祖细胞的黏附和分化发育。某些细胞因子还可作用于基质细胞，影响基质细胞的增生和分泌，或诱生其他细胞因子。

3. 末梢神经细胞的免疫调节作用 脊神经中的内脏纤维伴随骨动脉经滋养孔进入骨髓，与细胞的发生、发育、分化和成熟有密切关系。这些纤维属含有 P 物质 (substance P, SP) 的肽能神经纤维。P 物质能促进 B 细胞分泌 Ig；促进 T 细胞活化、增生；能促进单核/巨噬细胞、中性粒细胞和嗜酸粒细胞趋化运动；可促进肥大细胞脱颗粒作用。

(二) 骨髓的功能

1. B 细胞分化发育的场所 在胚胎期，B 细胞分化部位是胚肝；出生后至成年期，B 细胞仅在骨髓内发育成熟。如同 T 细胞在胸腺中的经历，B 细胞分化成熟过程中也需要基质细胞和细胞因子的参与，并伴随表面标志的变化。有关 B 细胞在骨髓分化、发育的具体过程，详见第八章。

2. 再次体液免疫应答发生的场所 脾脏是产生初次免疫应答的主要场所，而骨髓是发生再次免疫应答的主要部位之一。骨髓在免疫系统中的重要地位即表现为它是抗体产生的主要部位。抗原再次免疫动物后 2~3 天，脾脏、淋巴结等外周免疫器官内的活化记忆性 B 细胞经淋巴或血流迁移至骨髓，在此进一步分化为成熟浆细胞，并产生抗体 (主要是 IgG，其次为 IgA)。抗原再次免疫动物后，外周免疫器官可快速应答，但产生抗体的持续时间短；而骨髓可缓慢、持久地大量产生抗体。后者是血清抗体的主要来源。

四、骨髓外的 B 细胞发育场所

70 年代即发现, 人胚肝在造血过程中参与 B 淋巴细胞系的发生和发育; 以后证实人胚胎肝脏是 B 细胞最早的发源地。但 B 系淋巴细胞在胚胎肝脏中的发生、发育情况及其机理目前仍知之甚少。此外, 人和哺乳动物的肠相关淋巴组织 (gut-associated lymphoid tissue, GALT) 可能也是 B 细胞发育成熟的场所。

第二节 外周免疫器官

外周免疫器官又称二级免疫器官 (secondary immune organ), 是成熟淋巴细胞定居的场所, 也是这些淋巴细胞对外来抗原产生免疫应答的部位之一。外周免疫器官包括淋巴结、脾脏、扁桃体和黏膜淋巴组织。另外, 除中枢神经系统外, 几乎所有器官的结缔组织中均存在一些尚难以定义的淋巴细胞聚集群, 它们也属于外周淋巴组织 (图 1-2)。

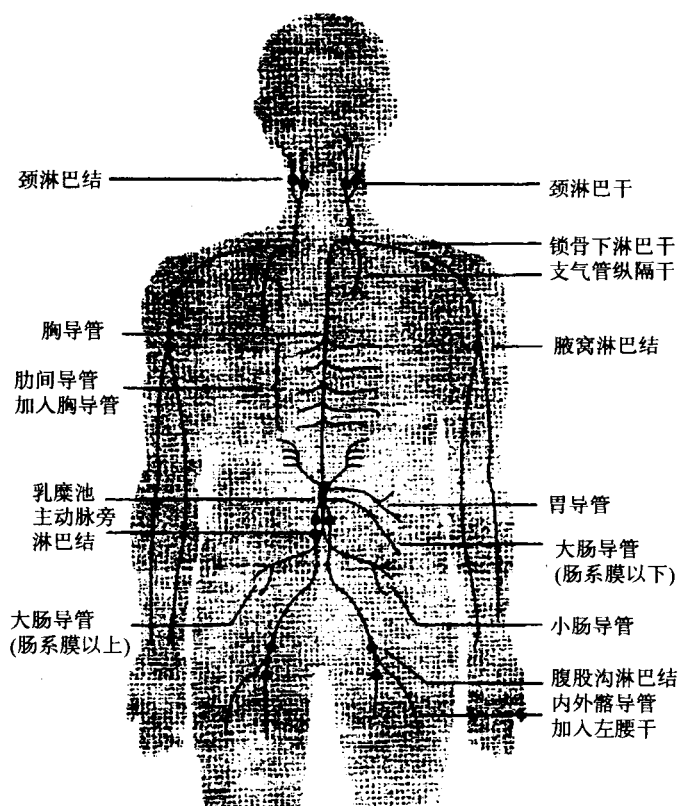


图 1-2 人类淋巴系统示意图

一、淋 巴 结

(一) 淋巴结在体内的分布

人体共约有 500~600 个淋巴结 (lymph node), 是结构完备的二级淋巴组织, 主要位于非黏膜部位。淋巴结广泛分布于全身淋巴通道上: 在身体浅表部位, 淋巴结常位于凹陷隐蔽处, 如腋窝、腹股沟等处; 内脏的淋巴结群多位于器官门附近, 沿着血管干排列, 如肺门部淋巴结。淋巴结分布处均为易受微生物或其他抗原异物侵入的部位。淋巴结内的淋巴细胞约 75% 为 T 细胞, 25% 为 B 细胞。

(二) 淋巴结的结构和功能

1. 淋巴结的结构 (图 1-3) 淋巴结外有被膜围绕, 被膜上有淋巴输入管, 通向被膜下周边窦。被膜结缔组织深入实质构成小梁。淋巴结实质由皮质和髓质两部分组成。浅皮质区是 B 细胞居留地, 称为非胸腺依赖区 (thymus independent area), 大量 B 细胞聚集成滤泡 (follicle), 可分为初级和次级淋巴滤泡。初级淋巴滤泡内多为未受抗原刺激的、成熟的、静止的 B 细胞, 内无生发中心 (germinal center)。生发中心是初级淋巴滤泡经抗原刺激而形成, 内含大量增生分化的 B 淋巴母细胞, 此细胞向内迁移至髓质转化为浆细胞, 可产生与抗原有高亲和力的抗体。生发中心的滤泡树突状细胞 (follicular dendritic cell, FDC) 可选择性将抗原提呈给表达高亲和力 BCR 的 B 细胞, 使之激活并产生抗体。皮质浅区与髓质之间是皮质深区, 又称副皮质区 (paracortical area), 为 T 细胞居留地, 称胸腺依赖区 (thymus dependent area)。副皮质区的 T 细胞多为 $CD4^+$ T 细胞, 少数为 $CD8^+$ T 细胞。深

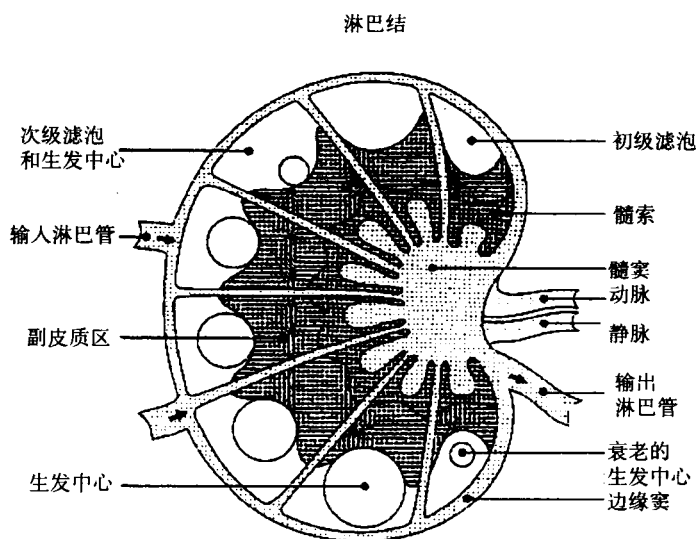


图 1-3 淋巴结的组织结构

皮质区中的毛细血管后小静脉在淋巴细胞再循环中起重要作用。

扁桃体结构类似于淋巴结,包括腭扁桃体和鼻咽扁桃体。由于扁桃体所处的解剖位置,使之可直接接触空气和食物中的抗原。扁桃体上皮构成的深的隐窝有利于捕捉抗原和异物颗粒,并大大增加淋巴组织和抗原物质间接触面积。抗原从隐窝穿过网状上皮到达淋巴滤泡。滤泡内细胞以 B 细胞为主,占淋巴细胞总数的 40%~50%。如同淋巴结一样,滤泡内的生发中心是抗原依赖性的 B 细胞区域。

2. 淋巴结的功能

(1) 免疫细胞居留的场所:淋巴结中广泛分布着 T、B 淋巴细胞。T 细胞主要分布于副皮质区,而 B 细胞主要分布于浅皮质区,在髓质部分均有 T、B 细胞的分布,但以 T 细胞为主。

(2) 发生初始免疫应答的场所:随血流来的淋巴细胞穿过小静脉壁进入淋巴组织实质内,其中 B 细胞被淋巴结内的 FDC 牵引至皮质浅区内定居, T 细胞则被深皮质区的并指树突状细胞(interdigitating dendritic cell, IDC)牵连留在此区内,一部分散在于淋巴滤泡周围。居留在淋巴结内的 T、B 细胞也可通过毛细血管后小静脉进入血循环中。免疫应答过程中,位于胸腺依赖区的树突状细胞将抗原提呈给 $CD4^+$ T_H 细胞;从血流进入淋巴结的 B 细胞必须经过富含 T_H 细胞的区域,然后进入滤泡,从而为 T-B 细胞间的相互作用提供最大的机会。而位于生发中心的 FDC 可将抗原提呈给 B 细胞。T、B 细胞接受抗原提呈细胞提呈的抗原,活化并分化为致敏 T 细胞或浆细胞,这些细胞及所产生的特异性抗体都汇集于淋巴结髓窦内,由淋巴输出管输出,最后进入血循环分布至全身。因此,淋巴结是淋巴细胞对抗原产生应答的起始部位。活化的淋巴细胞有少数恢复到静止状态,成为记忆细胞,分别返回相应的区域。

(3) 参与淋巴细胞的再循环:深皮质区中的高内皮小静脉(high endothelial venule, HEV)在淋巴细胞再循环中起重要作用。淋巴细胞穿过 HEV,离开血循环进入淋巴结,向髓质移动,最终通过输出淋巴管引流到胸导管或右淋巴管,从而再回到血循环。完成这一循环约需 24~48 小时。

(4) 过滤作用:从回流区进入淋巴结的淋巴液常带有抗原物质(如微生物及其毒素、癌细胞或大分子抗原等),它们缓慢流经淋巴结时,可被巨噬细胞和抗体清除,使淋巴液进入血液时纯净无异物,以保证安全。细菌毒力和宿主免疫力等因素可影响淋巴结的过滤功能。例如,结核杆菌进入一个未产生免疫力的动物淋巴结后,吞噬细胞可吞噬结核杆菌,但不能杀死和消灭细菌,反而造成病菌的蔓延。

二、脾 脏

(一) 脾脏的结构

脾脏(spleen)是人体最大的淋巴器官,也是血液循环中的一个滤器,其无输入淋巴管,也无淋巴窦,但有大量的血窦。脾脏外有结缔组织被膜,被膜向下伸展

成若干小梁。脾内分红髓和白髓。入脾动脉穿过被膜逐级分为小的分支，贯穿白髓部的小梁，成为中央小动脉。小动脉周围被 T 细胞包围，称为动脉周围淋巴鞘，为 T 细胞聚居区。鞘内的淋巴小结为初级淋巴滤泡，受抗原刺激后形成生发中心，内含大量 B 细胞，此为 B 细胞聚居区。淋巴鞘和滤泡周围围绕着淋巴细胞和巨噬细胞，称为边缘区。红髓量多，分布在白髓的周围，分为髓索和髓窦。髓索主要是 B 细胞聚居区，也有许多树突状细胞和巨噬细胞等。髓索围成无数髓窦（脾窦），窦内为循环的血液，侵入血中的病原体等异物可被密布在髓索内的巨噬细胞和树突状细胞捕捉、吞噬和杀灭。白髓较致密，主要由 T 细胞构成。红髓和白髓交界处为边缘区，是淋巴细胞和抗原物质进出的通道（图 1-4）。

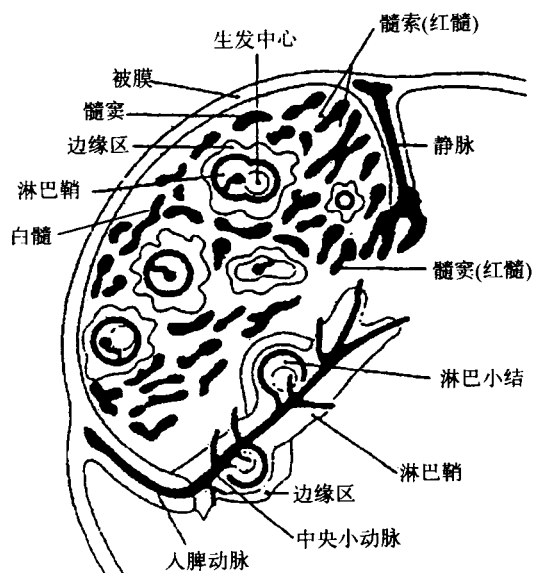


图 1-4 脾脏的组织结构

由动脉来的血液进入红髓后，血液中的淋巴细胞即通过边缘区进入白髓，白髓内的淋巴细胞又可逸出，穿过边缘区而进入血窦，参与再循环。与淋巴结相似，各类淋巴细胞和辅佐细胞在脾脏中的分布相对集中。淋巴鞘主要含 T 细胞，其中 $2/3$ 是 $CD4^+$ T 细胞， $1/3$ 为 $CD8^+$ T 细胞；滤泡和生发中心是 B 细胞区；边缘区主要含 B 细胞和 $CD4^+$ T 细胞。B 细胞的活化开始于边缘区，随后迁移到生发中心和红髓。脾脏中 B 细胞比例较大，约占脾脏中淋巴细胞的 60%，T 细胞约占 40%。

（二）脾脏的功能

脾脏除能贮存和调节血量外，还具有重要的免疫功能。

1. 脾脏是各类免疫细胞居住的场所，也是对抗原物质产生免疫应答及产生免疫效应物质（如抗体等）的重要基地。脾脏的功能及其对抗原刺激的应答过程非常类似于淋巴结，主要差别在于脾脏是对血源性抗原产生应答的主要场所，而淋巴结

还可对淋巴液中的抗原产生应答。

2. 脾脏也是全身血液的一个重要滤器。红髓中的巨噬细胞负责清除血液中的外来抗原以及发生突变和衰老的自身细胞。

3. 脾脏是合成免疫活性物质的重要场所。脾脏能合成吞噬细胞增强激素, 该物质由美国 Tuft 大学发现, 故名 Tuftsin。它是一种由苏氨酸、赖氨酸、脯氨酸、精氨酸组成的四肽物质, 能增强巨噬细胞和中性粒细胞的吞噬作用。脾脏还能合成干扰素、补体、细胞因子等生物活性物质。

三、黏膜免疫系统

人们早已发现在呼吸道、消化道、泌尿生殖道黏膜及黏膜下存在淋巴细胞, 但对其免疫学功能知之甚少。近 20 年来, 黏膜的防御作用日益受到重视, 被认为是执行局部特异性免疫功能的主要场所, 并提出了黏膜免疫系统 (mucosal immune system, MIS), 即黏膜相关的淋巴组织 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 的概念。

机体 50% 以上的淋巴组织存在于黏膜系统, 它们在免疫防御中发挥重要作用。例如, 皮肤、黏膜的上皮是机体内部和外界环境之间的屏障, 构成重要的第一道防线。黏膜免疫系统与传统意义上的免疫系统有如下区别: ① MIS 分泌一类黏膜相关的免疫球蛋白, 即分泌型 IgA (secretory IgA, SIgA); ② MIS 内有一类能下调全身免疫应答的效应 T 细胞; ③ MIS 具有黏膜定向的细胞运输系统, 它使黏膜滤泡中细胞迁移至广泛的黏膜上皮淋巴组织中; ④口服抗原比其他途径给予抗原更易诱导 T 细胞耐受。上述事实表明, 黏膜免疫系统既是全身免疫系统的重要组成部分, 又是具有重要而独特功能的一个相对独立的免疫系统。

(一) MIS 的组成

根据形态、结构、分布和功能, MIS 分为两大部分: ①有结构的组织, 称为黏膜滤泡, 主要是肠相关淋巴组织 (GALT) 和支气管相关淋巴组织 (bronchus associated lymphoid tissue, BALT), 它们是免疫应答的传入淋巴区, 抗原由此进入 MIS, 被抗原提呈细胞捕获、处理和提呈给 T、B 细胞, 引发免疫应答; ②弥散淋巴组织, 广泛地分布于黏膜固有层中, 它们是免疫应答的传出淋巴区, 浆细胞和致敏淋巴细胞通过归巢机制迁移至弥散淋巴组织, 抗体和致敏淋巴细胞在此发挥生物学功能。在消化道的黏膜组织中, 淋巴细胞主要聚集在三个区域, 即集合淋巴结、固有层 (lamina propria) 和上皮细胞层, 每一部位的细胞均具有各自的表型和功能。前者为黏膜滤泡, 后两者为弥散淋巴组织 (图 1-5)。

1. 黏膜滤泡 集合淋巴结是小肠的黏膜淋巴滤泡组织。此外, 阑尾含有大量形态和功能相似的滤泡, 泌尿生殖道和呼吸道中也有少量滤泡存在。咽扁桃体也是一种类似于集合淋巴结的黏膜淋巴滤泡。黏膜滤泡主要由三个部分组成:

(1) 膜细胞 (membranous cell, M 细胞): 这是一种扁平的上皮细胞。它们没

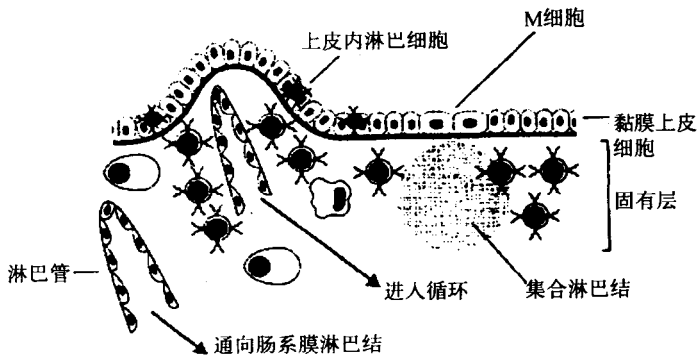


图 1-5 黏膜免疫系统的细胞组成

有微绒毛,覆盖在集合淋巴结上,属于一种活化的吞噬细胞,可将微小分子从管腔内转运至固有层。现认为 M 细胞在将抗原转运到集合淋巴结的过程中发挥重要作用,但其缺乏 MHC-II 类分子,故不能提呈抗原,不属于抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC)。其转运抗原的可能过程如下: M 细胞表面受体与抗原结合,通过吞饮方式将抗原摄入细胞内,对抗原进行处理和降解,继而传递给抗原提呈细胞,未降解的抗原被释放至上皮下区。

(2) APC: 主要包括树突状细胞、巨噬细胞和 B 细胞。这些细胞位于圆顶区 (dome area), 高表达 MHC-II 类分子,具有较强的抗原提呈能力。还有一种被称为吸收上皮细胞 (absorptive epithelial cell), 它们仅在局部发生炎症时才表达 MHC-II 类分子,并具有 APC 作用。

(3) 滤泡: 位于圆顶区的下方,与脾脏和淋巴结的淋巴滤泡一样,黏膜淋巴滤泡的中心区域是 B 细胞的富含区,并具有生发中心。但其中的 B 细胞有 40% 左右表达 SmIgA, 是黏膜分泌型 IgA 的主要来源。滤泡中也散在有 T 细胞,可能参与 T、B 细胞间的相互作用。在滤泡间区有大量 T 淋巴细胞,主要为 $CD8^+$ T 细胞。

2. 弥散淋巴组织

(1) 上皮内淋巴细胞 (IEL): 主要是 $CD8^+$ T 细胞,且多为 TCR $\gamma\delta$ T 细胞,在外周循环中罕见。IEL 与大多数 T 细胞不同,其 TCR 的抗原识别谱较窄,仅能识别固有层所遇到的共同抗原。IEL 表面可表达一种新的整合素,即人黏膜淋巴细胞抗原 (human mucosal lymphocyte antigen-1, HMLA-1), 它由一条 α 链和一条 β 链组成。据推测,这种黏附分子可介导特异性 T 细胞的归巢或使之滞留在固有层。IEL 的构成和功能详见前述。

(2) 固有层淋巴细胞 (lamina propria lymphocyte, LPL): 由比例几乎相同的 T 细胞和 B 细胞组成。T 细胞中约 2/3 为 $CD4^+$ T 细胞,1/3 为 $CD8^+$ T 细胞,这些细胞可能是在肠系膜淋巴结中识别抗原后迁移而来,主要是活化的 T 细胞,它们表达 IL-2R、MHC-II 类分子,并高表达 IL-2mRNA 和 IFN- γ mRNA。部分 T 细胞转为长寿免疫记忆细胞,长期存在于黏膜局部。LPL 中的 T 细胞可能以 T_H1 为主,活化后主要分泌具有辅助功能的细胞因子。LPL 中的 B 细胞主要是大量的活化 B