



普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

供检验、药学、生物技术、心理学、医学管理、信息等非临床专业本科生使用

现代免疫学概论

张燕燕 主编



科学出版社

普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

供检验、药学、生物技术、心理学、医学管理、信息等非临床专业本科生使用

现代免疫学概论

主 编 张燕燕

副主编 郑 芳 汪 蕾 田 昕

编 者 (按姓氏笔画排序)

王志刚 湖北中医药大学

付金容 武汉大学人民医院

江绍伟 湖北中医药大学

孙利华 广州军区广州总医院一五七分院

李红英 湖北省妇幼保健院

肖 凌 湖北中医药大学

汪 蕾 湖北中医药大学

陈 莉 湖北省中山医院

陈会敏 湖北中医药大学

姜 倩 武汉市第一医院

彭慧兰 湖北省妇幼保健院

田 昕 北京中医药大学

刘媛媛 武汉大学病毒所

孙玉洁 湖北中医药大学

严娟娟 武汉大学人民医院

杨慧敏 湖北中医药大学

邹进晶 武汉大学人民医院

张燕燕 湖北中医药大学

陈红霞 湖北科技学院

郑 芳 华中科技大学同济医学院

高尚民 湖北中医药大学

熊阿莉 武汉市中心医院

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本教材是普通高等教育“十三五”规划教材之一,全书内容共分40章。第一章至第十六章为基础免疫学部分,主要介绍基本免疫学原理,重点讲述固有免疫和特异性免疫应答的基本过程;第十七章至第四十章为临床免疫学部分,从免疫学的角度来阐明临床疾病的发病机制、相应的临床检测和免疫治疗措施,简明扼要地介绍免疫学经典理论和原理,强调基础免疫学与临床相结合。本书的特点是通过不同系统的常见多发病进行分别叙述,有针对性地从免疫学的角度来解释临床疾病的发病机制、相关检测项目的筛选,评估免疫学诊断项目的诊断价值。另外,对于目前临床上的热门话题,如肿瘤免疫与防治、衰老与免疫生殖和免疫治疗也做了适当介绍,反映了免疫学在这些前沿领域的应用,实用性强。

本书适用于检验、药学、生物技术、心理学、医学管理、信息、预防、中医、中西医结合等非临床专业本科生使用,也可作为成人教材,或供基层医务人员参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

现代免疫学概论 / 张海燕主编. —北京:科学出版社,2017.3

普通高等教育“十三五”规划教材 全国高等医药院校规划教材

ISBN 978-7-03-052345-7

I. ①现… II. ①张… III. ①免疫学—医学院校—教材 IV. ①Q939.91

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第054126号

责任编辑:郭海燕 / 责任校对:钟 洋

责任印制:赵 博 / 封面设计:陈 敬

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

三河市书文印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017年3月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2017年3月第一次印刷 印张:28 3/4

字数:792 000

定价:79.80元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

免疫学是医学类专业的一门支柱性学科,主要阐述人体的功能,探讨疾病的发病机制,从而为医学诊断和治疗提供线索和依据。

目前的医学免疫学教材力求为五年制本科临床医学专业的课程体系服务,同时为适应未来构建“5+3”(5年制本科教学衔接3年制研究生教学)为主体的临床医学人才培养体系而组织编写,内容上兼顾与研究生教材的衔接,对免疫学最新的突破和进展都有广泛涉及。但是对于学时较少,专业培养目标偏重临床技能的检验、药学专业学生和医学相关的非临床专业学生而言,本书的基础免疫学部分内容相对偏多,难度较深,在一些发展迅速的前沿领域,如免疫调节和免疫耐受章节,信息量大,概念比较抽象。在涉及与医技专业学生联系密切的临床免疫学范畴时,偏重于讲述机制、学说和进展,较少涉及与免疫相关的检测原理和项目的分析与介绍。

因此,我们根据检验、中医、药学及医学相关专业的学科发展特点,组织编写了《现代免疫学概论》教材。全书主要包括基础免疫学部分和临床免疫学部分,力求兼顾“三基”(基本理论、基本知识、基本技能)的同时,突出“三特定”(特定的对象、特定的要求、特定的限制)的原则。在基础免疫学部分,强调通俗易懂,深入浅出,以简明扼要的形式提供基本的免疫学知识,以抛砖引玉的形式介绍学科发展的前沿动态。对于概念抽象的免疫调节和免疫耐受章节,考虑到学时数量的限制,删减部分较深的内容,减少罗列各种相关的机制,简明扼要地讲述经典的理论和原理,并辅以适当解释和说明。在临床免疫学部分,介绍与临床诊疗密切相关的前沿知识,总结和概括公认的诊断标准和新理论。对于临床病例,主要从免疫学的角度分析发病机制、诊断要领和防治原则,并且评估诊断项目的诊断价值。通过对典型病例的分析,增强学生灵活应用基础免疫学知识的能力。此外,本书还适当介绍了肿瘤、移植、生殖及衰老等与免疫学密切相关的问题。

对于较前沿的研究热点则在小结中采取提问的方式引发读者思考,同时推荐相关的参考文献,给学生留有自学的空间,避免加重学生负担,混淆对基础知识的理解。在形式上,全书以图文并茂的形式来帮助初学者理解抽象的免疫学概念,力求使用各种生动的图示,明确重点和主线,同时注重总结和归纳,在每章内容后面列出要点,在内容上简明扼要,便于记忆。

《现代免疫学概论》教材是普通高等教育“十三五”规划教材之一,主要针对医学检验专业学生,同时为了使教材具有广泛的实用性和代表性,对于中医和中西医结合的各类临床专业、药学、医学生物技术、医学心理学及医事法学等与医学相关的非临床专业学生,以及临床一线工作者均可使用,具有较大的参考价值。

在本书的编写过程中,主要参考国内外高等院校相关教材及专著,并得到了湖北中医药大学、华中科技大学同济医学院、武汉大学人民医院、湖北省妇幼保健院、武汉市第一医院等高校和临床教学机构大力支持,均在此表示诚挚的谢意!

我们衷心希望广大师生在教学实践中提出宝贵的意见,使教材更趋完善。

编 者

2016年10月

目 录

前言	
第一章 免疫学概论	1
第一节 免疫学发展简史	1
第二节 免疫学基本概念	3
第三节 免疫学发展趋势	5
第二章 免疫器官和组织	7
第一节 中枢免疫器官和组织	7
第二节 外周免疫器官和组织	10
第三节 淋巴细胞归巢与再循环	14
第三章 抗原	16
第一节 抗原的免疫原性	16
第二节 抗原的特异性	18
第三节 抗原的分类	22
第四节 淋巴细胞多克隆激活剂 和免疫佐剂	25
第四章 免疫球蛋白	27
第一节 免疫球蛋白的结构	27
第二节 免疫球蛋白的功能	30
第三节 免疫球蛋白基因及抗体的 多样性	32
第四节 人工制备抗体	33
第五章 补体系统	35
第一节 补体概述	35
第二节 补体激活及调节因素	36
第三节 补体的生物学意义	41
第六章 细胞因子、白细胞分化抗原 与黏附分子	45
第一节 细胞因子的共同特点	45
第二节 细胞因子的分类	46
第三节 细胞因子的生物学活性	49
第四节 白细胞分化抗原的概念 和功能	51
第五节 黏附分子的概念和功能	53
第七章 固有免疫系统及其应答	59
第一节 概述	59
第二节 固有免疫的早期应答—— 免疫系统最初的防线	59
第三节 固有免疫的中期应答—— 诱导性反应	63
第八章 主要组织相容性复合体	73
第一节 人类 MHC 结构及其遗传 特性	73
第二节 人类 MHC 产物 -HLA 分子	76
第三节 HLA 与临床医学	78
第九章 抗原提呈细胞与抗原提呈	80
第一节 抗原递呈细胞	80
第二节 抗原的加工与提呈	83
第十章 T 淋巴细胞	87
第一节 T 细胞的分化发育	87
第二节 T 淋巴细胞的表面分子及其 作用	88
第三节 T 细胞的分类和功能	91
第十一章 B 淋巴细胞	94
第一节 B 细胞的分化发育	94
第二节 B 细胞的表面分子及其 作用	97
第三节 B 细胞的分类	99
第四节 B 淋巴细胞的功能	99
第十二章 适应性免疫应答	101
第一节 T 细胞对胸腺依赖性抗原 的识别	102
第二节 T 细胞的活化、增殖和分化	104
第三节 T 细胞介导的细胞免疫的 效应、功能及其转归	106
第四节 B 细胞对胸腺依赖性抗原的 识别	110
第五节 B 细胞的增殖活化和分化	112
第六节 B 细胞介导的体液免疫效应 的效应和功能	114
第七节 体液免疫应答抗体产生的 一般规律	115
第八节 B 细胞对胸腺非依赖性抗原 的应答及其意义	116
第十三章 黏膜免疫系统	118
第一节 黏膜免疫系统的组成结构	

特点	118	免疫诊断方法	190
第二节 肠黏膜免疫系统对抗原的识别和应答	119	第二节 细菌感染的发病机制及其免疫诊断方法	194
第三节 肠黏膜免疫系统的免疫学特点	121	第三节 真菌感染的发病机制及其免疫诊断方法	197
第十四章 超敏反应	124	第四节 寄生虫感染的发病机制及其免疫诊断方法	199
第一节 I 型超敏反应	124	第二十一章 呼吸系统疾病与免疫	202
第二节 II 型超敏反应	130	第一节 肺部感染	202
第三节 III 型超敏反应	134	第二节 支气管哮喘	205
第四节 IV 型超敏反应	137	第三节 弥漫性间质性肺疾病及肉芽肿疾病	207
第十五章 自身免疫与自身免疫病	140	第二十二章 心血管疾病与免疫	213
第一节 自身免疫病的分类和基本特征	140	第一节 风湿热的发病机制、免疫诊断方法及其免疫治疗	213
第二节 免疫耐受的概念和机体维持自身耐受的机制	141	第二节 扩张型心肌病的发病机制、免疫诊断方法及其免疫治疗	214
第三节 打破免疫耐受及自身免疫应答	147	第二十三章 消化系统疾病与免疫	217
第十六章 免疫调节	153	第一节 炎症性肠病	217
第一节 免疫调节是免疫系统本身具有的能力	153	第二节 自身免疫性肝炎	224
第二节 免疫分子的调节作用	154	第三节 原发性胆汁性肝硬化	228
第三节 免疫细胞及其他形式的调节作用	157	第二十四章 内分泌系统疾病与免疫	231
第四节 利用药物来干预和调节免疫应答	159	第一节 弥漫性毒性甲状腺肿的发病机制、免疫诊断方法及其免疫治疗	231
第十七章 临床免疫学概论	163	第二节 慢性自身免疫性甲状腺炎的发病机制、免疫诊断方法及其免疫治疗	234
第一节 临床免疫学的概述	163	第三节 1 型糖尿病的发病机制、免疫诊断方法及其免疫治疗	236
第二节 临床免疫学的发展	163	第四节 2 型糖尿病相关的免疫学发病机制	239
第三节 临床免疫学的研究内容	164	第二十五章 肾脏疾病与免疫	241
第十八章 免疫缺陷性疾病	168	第一节 急性链球菌感染后肾小球肾炎的发病机制、免疫诊断方法及其免疫治疗	241
第一节 原发性免疫缺陷病	168	第二节 IgA 肾病的发病机制、免疫诊断方法及其免疫治疗	243
第二节 继发性免疫缺陷病	171	第三节 膜性肾病的发病机制、免疫诊断方法及其免疫治疗	245
第三节 免疫缺陷病的治疗原则	174	第二十六章 血液系统疾病与免疫	248
第十九章 过敏性疾病	176	第一节 免疫性溶血性贫血的发病机制、免疫诊断方法及其免疫	
第一节 吸入变应原导致的过敏性疾病的发病机制及其免疫诊断方法	176		
第二节 食物过敏的发病机制及免疫诊断方法	180		
第三节 过敏性休克的发病机制及其免疫诊断方法	184		
第四节 常用的免疫治疗方法	187		
第二十章 感染性疾病与免疫	190		
第一节 病毒感染的发病机制及其			

治疗	248	第二节	免疫学不孕不育	349
第二节	特发性血小板减少性紫癜的 发病机制、免疫诊断方法及其 免疫治疗	253	第三节	避孕与免疫
第三节	白血病的发病机制、免疫诊 断方法及其免疫治疗	256	第四节	新生儿溶血与免疫
第四节	霍奇金淋巴瘤和非霍奇金 淋巴瘤的发病机制、免疫诊断 方法及其免疫治疗	258	第三十三章	临床输血与免疫学
第五节	骨髓瘤的发病机制、免疫诊断 方法及其免疫治疗	265	第一节	血液成分的抗原性
第六节	浆细胞病的发病机制、免疫 诊断方法及其免疫治疗	268	第二节	输血诱导的免疫应答
第二十七章	神经系统疾病与免疫	270	第三节	输血不良反应和相关疾病 的免疫学基础
第一节	概述	270	第四节	输血反应的防治
第二节	重症肌无力	275	第三十四章	免疫预防
第三节	多发性硬化	280	第一节	疫苗的种类以及生产、运输 和存储要求
第四节	吉兰 - 巴雷综合征	288	第二节	疫苗的生产、运输和存储 要求
第二十八章	皮肤病结缔组织病与免疫	291	第三十五章	免疫治疗
第一节	系统性红斑狼疮	291	第一节	非特异性免疫治疗
第二节	类风湿关节炎	299	第二节	特异性免疫治疗
第三节	过敏性接触性皮炎	303	第三节	免疫重建与免疫替代疗法
第四节	荨麻疹	307	第四节	中药的免疫治疗作用
第五节	银屑病	310	第三十六章	ELISA 检测
第二十九章	肿瘤免疫与防治	315	第一节	概述
第一节	肿瘤发生机制	315	第二节	酶联免疫吸附试验
第二节	肿瘤抗原	316	第三节	膜载体的酶免疫测定
第三节	机体抗肿瘤的免疫效应	319	第四节	生物素亲和素系统酶联免疫 吸附试验
第四节	肿瘤的免疫逃逸	321	第五节	酶免疫测定的应用
第五节	肿瘤的免疫学诊断和免疫 治疗	324	第三十七章	免疫组织化学技术
第三十章	移植免疫	327	第一节	免疫组化技术的原理
第一节	同种异型移植排斥的机制	327	第二节	免疫组化技术的结果判断
第二节	临床移植排斥反应的类型	330	第三节	免疫组化技术在临床中的 应用
第三节	移植排斥反应的防治原则	332	第三十八章	免疫细胞功能的检测
第三十一章	衰老与免疫	337	第一节	分离免疫细胞的方法
第一节	衰老过程中伴随的免疫系统 变化特点	337	第二节	免疫细胞的功能检测
第二节	老年人免疫调节异常相关的 疾病	340	第三节	检测免疫细胞功能的临床 应用
第三节	抗衰老保健与延年益寿	343	第三十九章	免疫电泳技术
第三十二章	生殖、儿科学与免疫	346	第一节	免疫电泳技术的原理
第一节	妊娠与免疫	346	第二节	免疫电泳技术的临床应用
			第四十章	免疫荧光
			第一节	免疫荧光的原理
			第二节	免疫荧光的临床应用
			参考文献	450

第一章 免疫学概论

第一节 免疫学发展简史

一、免疫与免疫学

免疫 (immunity)，来源于拉丁文 *immunitas* (免除劳役、苛税)。在医学上，免疫广义指的是免于疾患，狭义特指免于感染性疾病。参与免疫的分子、细胞和器官组成了免疫系统 (immune system)。免疫系统的成员分工协作，对抗原 (antigen)，包括入侵的微生物、大分子物质、某些自身成分等作出反应，称为免疫应答 (immune response)。若免疫应答的结果是清除了抗原，对机体无明显损伤，称为生理性免疫应答；若免疫应答的结果是清除抗原的同时，明显损伤机体，则称为病理性免疫应答。

免疫学 (immunology)，是关于机体 (动物和植物) 免疫系统的组成、结构和功能，免疫系统识别抗原及发生免疫应答的过程及其机制的科学，是生命科学中一门独立的前沿学科。人体免疫学又称为医学免疫学，是医学的主要课程之一，具体阐述人体如何防御 (免除) 疾病特别是病原体感染性疾病。研究回答下列问题：人体如何保护自己不被病原体感染或抗原入侵？如何清除病原体或抗原？如何在被病原体感染或抗原刺激后，“吃一堑，长一智”？

二、免疫学的发展简史

(一) 免疫学的起源

人类对感染性疾病的认知，特别是对烈性传染病天花的预防奠定了免疫学基础并推动了其发展。免疫学究竟发源于何时何地，众说纷纭，如有历史学家认为在公元前 5 世纪，古希腊的修昔底德 (Thucydides) 首次提到对鼠疫的免疫。而对保护性免疫的认知可以追溯至中国唐代，唐代有人观察到：患天花的幸存者此生不再罹患该病，遂即开始对这一免疫现象的认识和经验性应用，发现取天花患者痘疮痂屑置于健康人鼻孔中，幸愈者可终生不再患天花病，开创了“人痘”预防天花的先河。宋真宗时代 (998 ~ 1022 年) 此法已被广泛采用，并于明代隆庆年间 (1567 ~ 1572 年) 逐渐传至亚洲、非洲及欧洲诸国。而免疫学作为一门以实验为基础的学科得以出现和发展，学界共识应归功于英国人爱德华·詹纳 (Edward Jenner) 对天花的预防。其在 18 世纪后期观察到患过牛痘的挤牛奶女工不会患天花。他推测人工主动接种较温和的牛痘，能够预防致死性的天花，并且在 1796 年发明了疫苗接种 (vaccination)，证明了这个假说。疫苗接种指的是用较弱的或减弱了致病性的抗原接种健康人以预防疾病。因为牛痘接种在世界范围内的广泛使用，人类最终战胜了天花。1979 年，世界卫生组织 (WHO) 宣布天花已被消灭，这是现代医学最大的胜利。詹纳之后，若干代表性人物的重要发现标志着免疫学在不断发展。

（二）感染性疾病病原体的发现

虽然詹纳发明了疫苗接种，但当时对感染性疾病的病原体仍一无所知。直至 19 世纪后期，Robert Koch 发现感染性疾病是由微生物引起的。目前已知引起疾病的四大类病原体包括病毒、细菌、真菌和寄生虫。Koch 和其他 19 世纪伟大的微生物学家将疫苗接种的策略扩展至其他疾病。如 19 世纪 80 年代，Louis Pasteur 设计了预防鸡霍乱的疫苗、预防狂犬病的疫苗，这些疫苗的成功使用激发了对其保护机制的研究，促进了免疫学作为一门学科的发展。

（三）抗体和巨噬细胞的发现

在 19 世纪 90 年代，Emil von Behring 和 Shibasaburo Kitasato 发现对白喉和破伤风免疫的動物血清中含有一种特异的“抗毒活性”，将这种血清注射给未免疫者能够短时保护人体不受白喉和破伤风毒素的影响，开启了体液免疫的研究与发展。现在已经知道这种“抗毒活性”由抗体介导。抗体能够特异性结合毒素，中和其毒性。在 Emil von Behring 发明血清疗法治疗白喉的同时，俄国免疫学家 Elie Metchnikoff 发现许多微生物可以被吞噬细胞吞噬和降解，将这些吞噬细胞称为巨噬细胞，建立了细胞免疫理论。

（四）克隆选择学说与人工制备单克隆抗体成功

20 世纪 50 年代，Macfarlane Burnet 提出克隆选择学说，每一个淋巴系祖先细胞都能生成大量的淋巴细胞，每一个淋巴细胞都携带一个与众不同的抗原受体。携带自身抗原受体的淋巴细胞在完全成熟之前即被清除，以保证对自身抗原的耐受。当一个外源性抗原与一个成熟的未致敏淋巴细胞表面的受体结合时，细胞被激活并且开始分裂增殖，形成一个具有相同前体的克隆，该克隆中所有细胞的抗原受体是相同的，具有相同的抗原结合特异性，发挥免疫效应。一旦抗原被清除，大部分增殖的免疫细胞死亡，少量长期存活保留以介导免疫记忆。克隆选择学说奠定了抗体生成的理论基础。

1975 年，Georges Kohler 和 César Milstein 建立了杂交瘤技术。将抗原致敏的脾细胞与骨髓瘤细胞融合，通过适当的筛选，获得杂交瘤细胞。每个杂交瘤细胞由一个脾细胞和一个骨髓瘤细胞融合而成，兼具脾细胞生成特异性抗体的能力和骨髓瘤细胞无限增殖并持续分泌抗体的能力。即便大量增殖，仍属一个克隆，因此能够产生结构和功能完全相同的抗体分子，即单克隆抗体。人工制备单克隆抗体的成功具有革命性的意义，也证明了克隆选择学说的正确性。目前单克隆抗体在科学研究、临床诊疗等方面应用广泛。

（五）三类淋巴细胞的发现

20 世纪是免疫学迅速发展的世纪。40 年代，Merrill Chase 和 Karl Landsteiner 进行细胞转输实验时发现，只有活细胞才能介导迟发型超敏反应，死细胞或者抗血清不能，进而提出适应性免疫应答分细胞介导的和体液介导的两种。50 年代中期，Bruce Glick 发现新孵出小鸡的腔上囊（bursa of fabricius，又称法氏囊）被移除后，无法产生正常的抗体应答。遂将腔上囊的囊壁中存在的，介导抗体生成的淋巴细胞称为腔上囊依赖的淋巴细胞，简称为 B 细胞。人的 B 细胞来源于骨髓。现已知 B 细胞是介导体液免疫应答的关键细胞。60 年代通过动物胸腺切除实验，和对先天性胸腺缺陷患者的观察，发现了胸腺依赖的淋巴细胞，简称为 T 细胞。T 细胞是介导细胞免疫应答的关键细胞。70 年代，在研究细胞介导的抗肿瘤效应时，Hugh Pross 等在人和小鼠都发现了第三类淋巴细胞，该细胞无需预先激活即可杀伤肿瘤细胞，所以称为自然杀伤细胞（natural killer cell）。

（六）对固有免疫的认识

虽然对 T 细胞、B 细胞和特异性免疫应答的研究获得了丰硕的成果，但特异性的免疫应答如何获取微生物的相关信息这一问题迟迟没有找到答案。直至 20 世纪 70 年代 Steinman 发现了树突状细胞，该细胞具有强大的摄取微生物和提呈抗原的能力，80 年代，Charles Janeway 提出了固有免疫及模式识别理论，指出固有免疫系统通过模式识别受体结合微生物所表达的病原相关分子模式对入侵的微生物进行识别，获取微生物的相关信息，继而启动针对该微生物的特异性免疫应答。如固有免疫系统中的树突状细胞可结合并摄取微生物，将相关信息进行提取并呈递给特异性 T 细胞，导致其活化并产生特异性免疫效应以清除微生物。90 年代，Matzinger 提出了危险模式识别理论，阐述了组织损伤时，释放危险信号分子，通过刺激固有免疫细胞，进而激活针对损伤组织的特异性免疫应答。

（七）揭示“免疫”本质的历程

“免疫”的本质究竟是什么？对“免疫”本质的揭示是依赖人类主要罹患的疾病变化而展开的。百年以前，人类罹患的疾病主要是感染性疾病，由外源性病原体所致。免疫就是“免除瘟疫（传染性疾病）”。因此最初认为免疫的本质是免疫系统识别区分“自己”（self）与“非己”（non-self），对“自己”成分没有应答，谓之免疫耐受；识别“非己”成分并作出相应反应清除之，谓之免疫应答。随着抗生素的广泛使用，感染性疾病得到有效遏制，非感染性疾病越来越多，如自身免疫病、肿瘤、无菌性的炎症等，对“免疫”本质的认识在“自己非己学说”的基础上进一步拓展，即免疫系统既要识别区分“自己”与“非己”，也要识别区分“危险”与“不危险”，如果机体遭受伤害，处于危险之中，释放危险信号。免疫系统也会对“自己”的成分产生免疫应答，这就是“危险信号学说”。

第二节 免疫学基本概念

一、免疫系统

免疫系统由免疫器官、免疫细胞和免疫分子组成。

免疫器官分为中枢免疫器官和外周免疫器官。人的中枢免疫器官是胸腺和骨髓，外周免疫器官包括脾脏、淋巴结、扁桃体和黏膜相关淋巴组织；黏膜相关淋巴组织又分为呼吸道、消化道和泌尿生殖道黏膜相关淋巴组织。中枢免疫器官是免疫细胞新生和发育成熟的场所，外周免疫器官是成熟免疫细胞定居和发生免疫应答的场所。

免疫细胞都起源于骨髓的多能造血干细胞（HSC）。HSC 分裂生成共同淋巴样祖细胞（CLP）和共同髓样祖细胞（CMP）。CLP 发育为淋巴细胞，包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和自然杀伤细胞。CMP 可以发育为巨噬细胞、粒细胞、肥大细胞和树突状细胞。

免疫分子包括细胞表面的膜分子和存在于体液中的可溶性分子。膜分子主要包括主要组织相容性分子、细胞因子受体、黏附分子等。可溶性分子主要有抗体、补体和细胞因子等。

根据发生应答的时相和机制差异，免疫系统又可分为固有免疫系统和适应性免疫系统。固有免疫系统包括机体的屏障结构、补体系统和固有免疫细胞等。固有免疫细胞主要包括树突状细胞、巨噬细胞、肥大细胞、粒细胞、NK 细胞等。适应性免疫系统主要包括特异性免疫细胞，如 T 细

胞和 B 细胞等。

二、免疫系统的功能

免疫系统的功能包括免疫自稳、免疫监视和免疫防御。

(1) 免疫自稳：免疫系统维持自身正常的结构，细胞组成、数量和功能的能力。

(2) 免疫监视：及时清除病毒感染细胞与恶变细胞的能力。

(3) 免疫防御：对外来抗原或病原体入侵作出应答并清除之的能力。

只有免疫系统自身稳定，才能正常发挥监视功能，保证机体其他系统良好运行，共同以最佳状态防御外敌入侵。

三、免疫应答

固有免疫应答：遭受微生物或抗原刺激时，能够立即发生的应答，由固有免疫系统介导。天然的，与生俱来的固有免疫应答，又称为天然免疫应答；没有抗原特异性的固有免疫应答，又称为非特异性免疫应答。固有免疫应答是机体抗感染的第一道防线，在抗感染的同时，启动第二道防线，即适应性免疫应答。

适应性免疫应答：遭受微生物或抗原刺激后，经过一定潜伏期才出现的，有针对性的应答，由适应性免疫系统介导。有抗原特异性的适应性免疫应答，又称为特异性免疫应答。

适应性免疫应答分为体液免疫应答和细胞免疫应答两类。体液免疫应答主要由 B 细胞介导，因其应答产物是抗体，存在于体液中，故得名。细胞免疫应答主要由 T 细胞介导，应答产物是效应 T 细胞。

适应性免疫应答有记忆性，所以有初次应答和再次应答之分。初次免疫应答是机体第一次接触抗原所发生的特异性应答，潜伏期长，应答较弱，产生的抗体量少，亲和力低，以 IgM 为主，维持时间短。再次免疫应答是机体又一次接触抗原所发生的特异性应答，潜伏期短，应答较强，产生的抗体量多，亲和力高，以 IgG 为主，维持时间长。

适应性免疫应答的时相：适应性免疫应答的过程分为五个时相：抗原识别阶段、淋巴细胞活化阶段、抗原清除阶段（又称效应阶段）、应答消退恢复稳态阶段、记忆阶段。各阶段具体的细胞和分子机制将在后续章节介绍，在此只做概述。

(1) 抗原识别阶段：抗原被抗原提呈细胞摄取加工处理，供特异性的 T 细胞结合识别；抗原无需处理，直接被特异性的 B 细胞结合识别。整体表现为潜伏期。

(2) 淋巴细胞活化阶段：结合识别了抗原的特异性 T、B 细胞活化、增殖、分化。T 细胞分化为效应 T 细胞，B 细胞分化为浆细胞。

(3) 抗原清除阶段：效应 T 细胞通过释放细胞因子或直接杀伤病原体侵犯的细胞，以清除病原体；浆细胞释放抗体，由抗体介导对病原体的清除。

(4) 应答消退恢复稳态阶段：大部分抗原已被清除，对免疫细胞的刺激作用减弱。活化的淋巴细胞发生凋亡，数量显著减少，免疫系统趋向稳定，接近应答前的状态，但不会完全恢复。

(5) 记忆阶段：少量的效应 T 细胞和活化的 B 细胞成为记忆细胞，长期存活，维持免疫记忆。当同样的抗原再次入侵时，这些记忆细胞会快速作出应答，是再次应答的主力军。记忆细胞的存在意味着免疫系统能够“吃一堑，长一智”。

针对病原体的初次应答的基本过程是，当病原体突破解剖学屏障侵入体内时，固有免疫应答即时发生，血液、细胞外液中存在的或上皮细胞分泌的一些可溶性分子可立即杀伤病原体。如溶

菌酶可直接消化细菌的细胞壁、防御素可直接裂解细菌的细胞膜、补体系统激活可直接裂解细菌等。随后,固有免疫细胞被募集至病原体所在部位,通过识别病原相关分子模式(PAMP),激活自身,增强对病原体的吞噬和降解;分泌促炎因子,引起炎症,促进对病原体的清除。进而,病原体可独立或被固有免疫细胞中的抗原提呈细胞(APC),如树突状细胞吞噬携带,通过淋巴管进入引流淋巴结,在此分别被特异性的B细胞或T细胞识别;T细胞和B细胞活化,克隆增殖,分化为效应T细胞或浆细胞;效应T细胞和浆细胞分泌的抗体发挥作用,特异性地清除病原体。

四、免疫调节

生理性的免疫应答是一个有序可控的过程。免疫系统内有多种成分对应答的各个阶段进行调节,以使应答的强度和时程维持在适当的范围。如属于固有免疫应答的补体系统活化时,多种补体灭活因子对活化的补体成分及时调控可保证不对正常细胞造成伤害。在适应性免疫应答阶段,特异性的淋巴细胞被激活的同时,各种调节性的淋巴细胞也会逐渐增加,如调节性的T细胞、调节性的B细胞等,通过抑制效应细胞的数量和功能而达到控制免疫应答强度的效果。而效应性的T细胞过度活化,也会启动自身的死亡程序,称为活化诱导的细胞死亡(AICD),使免疫应答及时终止,避免伤及无辜。

神经内分泌系统对免疫系统的功能也有调节作用。例如,应激状态下,下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素,刺激腺垂体释放促肾上腺皮质激素,促进肾上腺释放糖皮质激素,而糖皮质激素可通过抑制细胞因子释放等抑制免疫应答。

生理性免疫应答一旦失调,就会发展为病理性免疫应答,不仅不能“免疫”,反而会导致疾病。

第三节 免疫学发展趋势

随着研究手段和技术的不断精进,未来在免疫学的多个领域将会取得长足的进步与发展。未来免疫学的研究不仅会延续免疫系统对其他系统、对外部环境的作用,而且会拓展至免疫系统所遭受的反作用,即外环境,特别是微生物对免疫系统的塑造与调控。在研究方法方面,免疫学不仅会解析至基因、分子甚至原子水平,而且会加强整合研究,揭示分子网络、细胞网络的关键节点与特征;免疫系统与其他系统的相互影响,相互协作,相互调控。在研究节点方面,不再局限于时间的横断面,将会拓展至动态观察免疫学现象,揭示其动力学特征。免疫学在疾病的临床诊断、治疗和预防等方面会得到更广泛的应用。

一、基础免疫研究的深入与扩展

(1) 传统免疫器官的精细结构:细胞组成、细胞间的相互作用等会得到进一步揭示。固有免疫应答和适应性免疫应答的相关分子机制会愈加明晰。会有更多的实验证据支持克隆选择学说,也可能有新的学说诞生,补充、完善甚至替代“自我非自我学说”或“危险信号学说”,阐明免疫应答的本质。传统非免疫器官的免疫功能将会逐渐被认知,如肝脏的免疫功能等。也可能发现一些新的免疫相关结构。会不断有新的免疫细胞亚群、新的免疫分子被发现。

(2) 对黏膜免疫的研究将会阐明寄生在消化道、呼吸道和泌尿生殖道的正常菌群对局部免疫组织的结构与功能发育的调控作用;揭示无害抗原持续刺激下,即“脏”环境中针对有害抗原的免疫应答和外周免疫器官相对洁净环境中的免疫应答相同与不同之处;揭示局部黏膜的免疫状

态对整体免疫系统和系统性疾病的影响及机制。

二、应用研究的深入与扩展

(1) 疾病预防: 疫苗的研发依然是免疫学应用研究的主要方向。针对各种传染病病原体, 特别是变异速度快、程度大的病原体的疫苗研发依然任重道远。未来对疾病的防治原则将更加强调以防为主, 利用疫苗防患于未然。

(2) 疾病诊断: 随着各种免疫相关疾病发病机制的明晰和多种分子标志物的发现, 再结合大规模高通量的免疫检测技术与方法的应用, 对自身免疫病、肿瘤和变态反应性疾病的诊断将会更加快速与准确。

(3) 疾病治疗: 未来对疾病的治疗将是个体化精准医疗, 同时也更强调针对病因进行治疗。免疫生物治疗是个体化精准医疗的重要方式, 而抗体和特异性免疫细胞将会是免疫生物治疗的主要手段。

思考题

1. 试述免疫系统的组成。
2. 免疫系统的功能有哪些?

(郑 芳)

第二章 免疫器官和组织

免疫系统(immune system)由免疫器官和组织、免疫细胞(如淋巴细胞、树突状细胞、NK 细胞、单核巨噬细胞、粒细胞、肥大细胞等)及免疫分子(如免疫球蛋白、补体、各种膜分子及细胞因子等)组成,其作用是执行免疫功能。本章重点介绍免疫器官和组织的结构与功能,免疫细胞和免疫分子在后续相关章节介绍(图 2-1)。

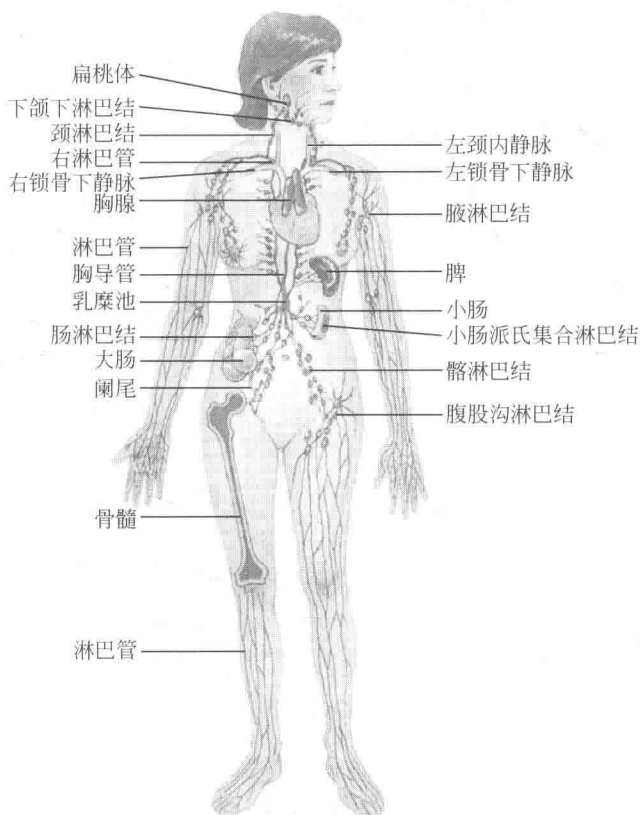


图 2-1 人体的免疫器官和组织

第一节 中枢免疫器官和组织

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。

一、骨髓

骨髓是各类血细胞(包括免疫细胞)的发源地,也是人类和哺乳动物 B 细胞发育成熟的场所。

（一）骨髓的结构与细胞组成

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，由造血组织和血窦组成。造血组织主要由造血细胞和基质细胞组成。基质细胞包括网状细胞、成纤维细胞、血窦内皮细胞、巨噬细胞等。基质细胞及其所分泌的多种造血生长因子〔白细胞介素-3（interleukin-3，IL-3）、IL-4、IL-6、IL-7、干细胞因子（stemcell factor，SCF）、粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）等〕与细胞外基质共同构成了造血细胞赖以分化发育和成熟的环境，称为造血诱导微环境。

（二）骨髓的功能

1. 各类血细胞和免疫细胞发生的场所 在骨髓造血诱导微环境中，造血干细胞最初分化为定向干细胞，包括髓样干细胞（myeloid stem cell）和淋巴样干细胞（lymphoid stem cell）。髓样干细胞最终分化为粒细胞、单核细胞、红细胞和血小板等。淋巴样干细胞分化为祖 B 细胞（pro-B）和祖 T 细胞（pro-T）。祖 B 细胞在骨髓继续分化为成熟 B 细胞；祖 T 细胞则经血液循环迁移至胸腺，在胸腺微环境诱导下进一步分化为成熟 T 细胞。成熟的 B 细胞、T 细胞离开骨髓或胸腺，经血液循环迁移并定居于外周免疫器官。尚未接触过抗原的成熟 T、B 细胞被称为初始淋巴细胞，树突状细胞分别来源于髓样干细胞和淋巴样干细胞（图 2-2）。

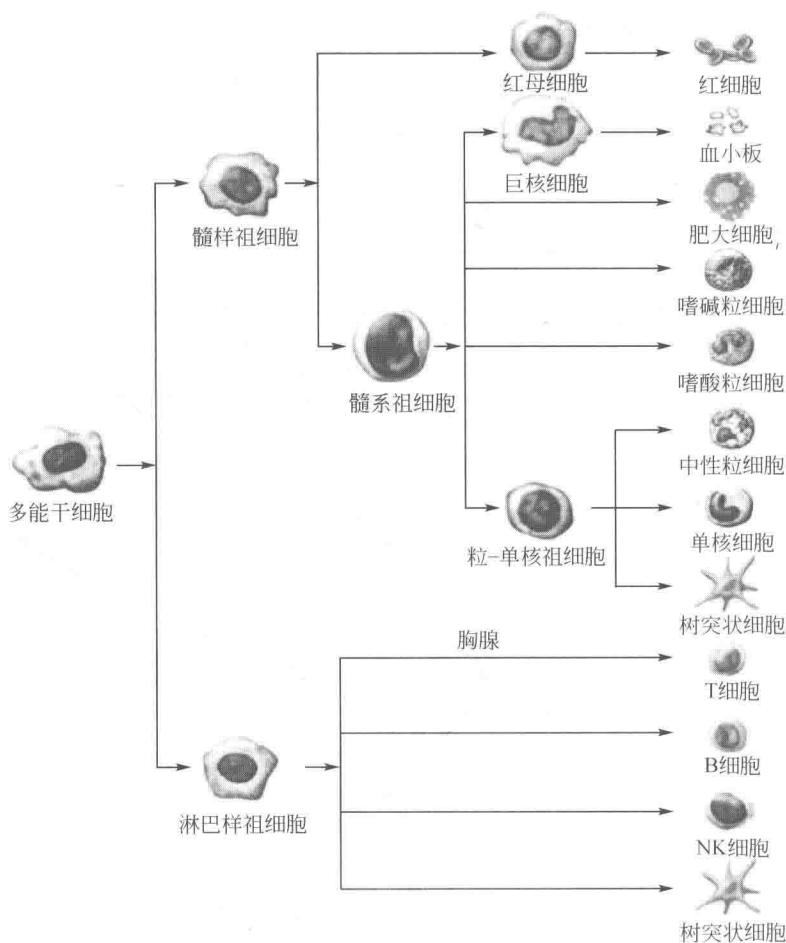


图 2-2 造血干细胞的分化过程

2. B 细胞和 NK 细胞分化成熟的场所 在骨髓造血微环境中, 祖 B 细胞经历前 B 细胞、未成熟 B 细胞, 最终发育为成熟 B 细胞。部分淋巴样干细胞在骨髓中发育为成熟 NK 细胞。有关 T、B 细胞分化与发育的具体过程见第十章和第十一章。

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和抗体产生的主要部位。记忆性 B 细胞在外周免疫器官受抗原再次刺激而被活化, 随后经淋巴液和血液迁移至骨髓, 在此分化为成熟浆细胞, 持久地产生大量抗体(主要是 IgG 和 IgA)并释放至血液循环, 是血清抗体的主要来源。而在外周免疫器官发生的再次免疫应答, 其抗体产生速度快, 但持续的时间相对较短。

骨髓功能缺陷时, 不仅会严重损害机体的造血功能, 而且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。

二、胸 腺

胸腺(thymus)是 T 细胞分化、发育、成熟的场所。胸腺位于胸骨后、心脏上方。人胸腺的大小和结构随年龄的不同而有明显差异。老年期胸腺明显缩小, 皮质和髓质被脂肪组织取代, 胸腺微环境改变, T 细胞发育成熟减弱, 导致老年个体免疫功能减退。

(一) 胸腺的结构

胸腺分左右两叶, 表面覆盖一层结缔组织被膜, 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, 内层为髓质, 皮-髓质交界处含有大量血管(图 2-3)。

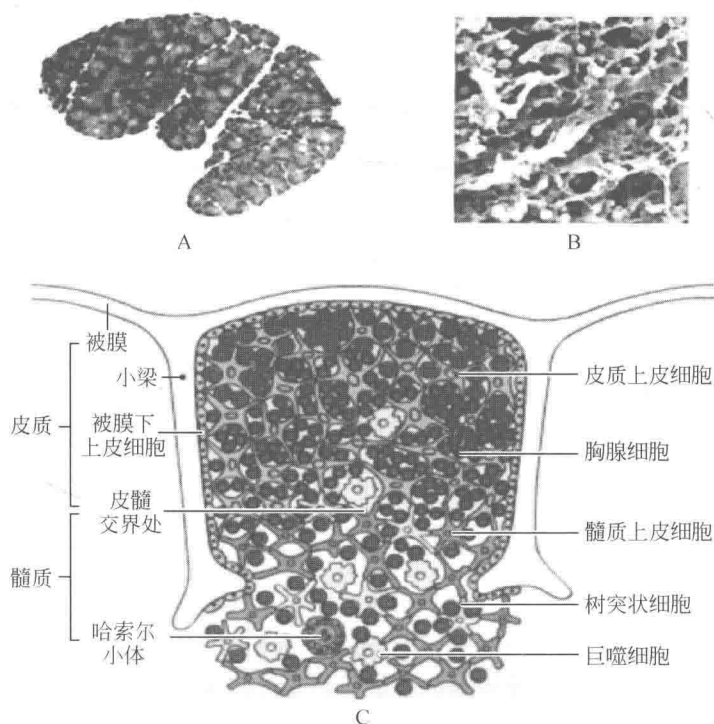


图 2-3 胸腺的结构

1. 皮质 胸腺皮质分为浅皮质区和深皮质区。皮质内 85% ~ 90% 的细胞为胸腺细胞（主要为未成熟 T 细胞），并含有 TEC、巨噬细胞（Mφ）和树突状细胞（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，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 髓质内常见胸腺小体，又称哈索尔小体，由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。胸腺小体在胸腺炎症或肿瘤时消失。

（二）胸腺微环境

胸腺微环境主要由胸腺基质细胞（TSC）、细胞外基质及局部活性因子组成，是决定 T 细胞分化、增殖和选择性发育的重要条件。胸腺上皮细胞是胸腺微环境最重要的组分，其以两种方式影响胸腺细胞的分化、发育。

1. 分泌细胞因子和胸腺肽类分子 胸腺上皮细胞可产生 SCF、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、TNF-α、GM-CSF 和趋化因子等多种细胞因子，这些细胞因子通过与胸腺细胞表面的相应受体结合，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、胸腺肽、胸腺生成素等，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分子的相互作用，诱导和促进胸腺细胞的分化、发育和成熟。

细胞外基质也是胸腺微环境的重要组成部分，包括多种胶原、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，并帮助胸腺细胞由皮质向髓质移行及成熟。

（三）胸腺的功能

1. T 细胞分化、成熟的场所 胸腺是 T 细胞发育的主要场所。从骨髓迁入到胸腺的 T 细胞前体（胸腺细胞）循被膜下→皮质→髓质移行，在胸腺微环境中经过阳性选择和阴性选择过程，约 90% 以上的胸腺细胞发生凋亡，少部分胸腺细胞获得自身免疫耐受和主要组织相容性复合体（MHC）限制性抗原识别能力，发育成熟为初始 T 细胞，离开胸腺经血液循环至外周免疫器官。若胸腺发育不全或缺失，则导致 T 细胞缺乏和细胞免疫功能缺陷。

2. 免疫调节作用 胸腺基质细胞所产生的多种细胞因子和胸腺肽类分子，不仅能调控胸腺细胞的分化、发育，而且对外周免疫器官也有调节作用。

3. 自身耐受的建立与维持 T 细胞在胸腺发育过程中，自身反应性 T 细胞通过其抗原受体（TCR）与胸腺基质细胞表面表达的自身抗原肽-MHC 复合物发生高亲和力结合，引发阴性选择，启动细胞程序性死亡，导致自身反应性 T 细胞克隆消除或被抑制，形成对自身抗原的中枢耐受。在胸腺基质细胞缺陷时，阴性选择机制发生障碍，不能消除或抑制自身反应性 T 细胞克隆，出生后易患自身免疫性疾病。

第二节 外周免疫器官和组织

外周免疫器官（peripheral immune organ）或称次级淋巴器官（secondary lymphoid organ），是成熟淋巴细胞（T 细胞、B 细胞）定居的场所，也是这些淋巴细胞针对外来抗原刺激后启动初次免疫应答的主要部位。外周免疫器官和组织包括淋巴结、脾和黏膜相关淋巴组织等。