

临床免疫学基础

(综述资料汇编)

江苏新医学院

1975

目 录

免疫的细胞学基础

.....解剖组织学教研组 郭仁强 1

细胞免疫及其抗感染作用

.....病原生物学教研组 余雪轩 2 5

免疫耐性概念

.....病原生物学教研组 李葆华 3 6

免疫球蛋白和免疫球蛋白病

..... { 生理生化教研组 陈育英 4 2
二附院内科血液组 敖忠芳

人工被动免疫临床应用进展

.....病原生物学教研组 倪 斌 6 2

免疫缺陷病

.....病原生物学教研组 周瑶玺 7 3

免疫缺陷和严重感染

.....病原生物学教研组 周瑶玺 9 0

变态反应的概念、分类和临床举例

.....病原生物学教研组 金锦仁 1 0 4

免疫复合物疾病与感染

..... { 二附院传染病教研组 贾辅忠 1 2 4
病原生物学教研组 吴观陵

移植免疫

.....病原生物学教研组 李葆华 1 3 3

肿瘤免疫

.....病原生物学教研组 周宝治 1 5 3

自身免疫(自身变态反应)疾病

.....病原生物学教研组 周瑶玺 165

药物过敏

.....二附院皮肤病学教研组 赵 辨 186

免疫抑制剂的临床应用

.....二附院皮肤病学教研组 赵 辨 205

神经系统变态反应疾病

.....二附院神经科 侯熙德 221

肾脏疾病与免疫

.....二附院儿科教研组 姜新猷 232

细胞免疫的体外试验

.....病原生物学教研组 倪 斌 242

补 体

.....生化研究组 徐 愤 252

免疫的细胞学基础

解剖组织学教研组 郭仁强

一、淋巴细胞和浆细胞

- 1、干细胞
- 2、胸腺依赖淋巴细胞
- 3、骨髓依赖淋巴细胞
- 4、两类淋巴细胞的比较
- 5、淋巴细胞的分化过程
- 6、抗原激发淋巴细胞的机制
- 7、免疫佐剂的概念
- 8、初级淋巴器官
- 9、周围淋巴器官

二、单核细胞和巨噬细胞

- 1、单核细胞
 - 2、巨噬细胞
 - 3、吞饮与吞噬
 - 4、树状细胞
- ## 三、嗜中性粒细胞
- ## 四、嗜酸性粒细胞
- ## 五、嗜硷性粒细胞
- ## 六、肥大细胞
- ## 七、血小板

近十数年来由于细胞免疫学、免疫化学以及遗传免疫学等的进展发生了突飞猛进的变化，对医学实践具有重大的意义。免疫是有机体防御细菌、病毒、肿瘤或异体细胞侵害的有效手段，这是一种极为复杂的生理机制，它是有机体在亿万年的进化过程中对复杂的环境适应的结果。机体内有许多种细胞参与了免疫机能的活动。每一种细胞均具有特定的功能，它们之间既有分工又有协作，共同完成免疫机能。有些细胞如巨噬细胞、嗜中性粒白血细胞等，它们的作用是不带特异性的，即凡异物及衰老陈旧的组织碎片均可吞噬。另一些细胞如淋巴细胞、浆细胞等，它们的作用具有高度的特异性，它们的作用要通过复杂的抗原识别过程（致敏）。某一类的细胞只对某相应的抗原起反应。

总的说来免疫反应主要有三大机能：①防御作用，使有机体免受外来微生物的侵害；②稳定作用，经常清除衰老或损伤了的本身组织，以免阻碍了正常的生理机能或引起自身免疫病；③监视作用，随时清除突变了的本身细胞，防止发生肿瘤。

一、淋巴细胞及浆细胞

细胞免疫学的最突出的进展就是发现了两种具有不同机能特性的淋巴细胞和对于胸腺功能的发现。Gowons (1957) 发现了淋巴细胞重循环的现象，淋巴细胞可以经血流到淋巴结，穿过毛细血管后静脉而进入淋巴结的副皮质区，然后经淋巴出管、胸导管又

回到血流。Nowell (1960) 证明小淋巴细胞并非终末细胞。它们是处在休息期的细胞，若给予抗原刺激，它们可以母细胞化，並具有很强的分裂和增殖能力。Caffrey (1964) 以同位素标记法证明淋巴细胞的寿命有长有短，短的在一周以内，长的数月、数年或更长。随后关于淋巴细胞的研究愈来愈多，形成了当前对淋巴细胞的概念。即淋巴细胞应包括好几种功能不同而形态相似的细胞，如干细胞、胸腺淋巴细胞、胸腺依赖淋巴细胞和骨髓依赖淋巴细胞（它们中间又有效应细胞，记忆细胞之分）。浆细胞虽形态与淋巴细胞不同，但它是骨髓依赖淋巴细胞分化而来的终末细胞（功能细胞）。

（一）、干细胞（成血细胞）

干细胞是最原始的血细胞，数量不多，主要分布于骨髓，脾内也有少量存在。它的外形有如一个小淋巴细胞，核圆形有核仁，细胞质少，弱嗜硷性，不含颗粒。可以不断地分裂，以保持有一定量的干细胞，其中一部分在一定激素的刺激下，可以向一定的方向分裂和分化形成某种血细胞。各种的血细胞均由干细胞分裂分化而来。干细胞对于X射线的照射十分敏锐，若一实验动物给与950伦琴的X射线照射后，其体内的干细胞可全部死亡，随后即无血细胞形成。此时若输给同种异体骨髓细胞，便可逐渐恢复造血。若以同位素标记这些输入的细胞，输入后十天检查受体动物的脾，可见一些由标记细胞单株繁殖而形成的造血细胞小结，每一小结由许多同类型分化的细胞所组成，它们原系由一个干细胞分裂分化而来。过去一般认为网状细胞是血细胞的原始细胞，现因在实验中发现它们对X射线不那么敏感，当血细胞大量死亡后残存的网状细胞並不能分裂分化成为各种血细胞，故近来有人认为在成年机体中它们与血细胞发生无关。

（二）、胸腺依赖淋巴细胞（T淋巴细胞）

部分干细胞通过血循环进入胸腺后，受到胸腺激素的影响，初步分化和分裂形成大量的胸腺淋巴细胞，在鼠体中由不带 θ 抗原变为带有 θ 抗原。胸腺淋巴细胞在胸腺内大量形成並大量死亡，只有少数可进入血流成为胸腺依赖淋巴细胞，故在胸腺内的胸腺淋巴细胞大多数是短寿的，只有离开胸腺后的胸腺依赖淋巴细胞是长寿的，是血流内淋巴细胞重循环中的重要成分。抗原物质不能进入胸腺皮质但可以到达胸腺髓质，胸腺皮质内形成大量可以分别对付不同抗原的胸腺淋巴细胞，离开胸腺，淋巴细胞可能已经过初步的选择。胸腺依赖淋巴细胞离开胸腺后，便播种到脾、淋巴结及其他淋巴组织，它们可在这些器官或组织的胸腺依赖区（如脾的中央动脉周围区，淋巴结的副皮质区等）居留或不断进行重循环。在无抗原物质的刺激下，它们一般不分裂。数量的减少要依赖胸腺补充。在血液中胸腺依赖淋巴细胞占淋巴细胞总数的80%，在胸导管中更高，可达95%。是重循环的细胞的主要成分。

胸腺依赖淋巴细胞又可区分为数个亚群。第一种是主要的，它们是效应细胞的祖先，对可的松极敏感，在抗原刺激后它们可分化和分裂成大量效应细胞。第二种是协助细胞，对可的松较不敏感，分化程度较高，它们在抗原识别过程中十分重要，可发出信息使前者母细胞化。第三种是压抑细胞，它们能抑制产生效应细胞或抗体形成细胞，对免疫机能具有调节作用，可能与产生免疫耐性有关。

胸腺依赖淋巴细胞的形态是小淋巴细胞，大小约 7μ ，圆形，细胞核也为圆形，近

中心体处常有一深的凹陷，核染色质块状，核仁常被密集的染色质块隐蔽而不见。细胞质淡蓝色而透明，可有数个天青颗粒。在电子显微镜下可见淋巴细胞的表面有少数微绒毛，胞质内有少数线粒体，高尔基体不很发达，胞质内多游离的核糖体，或散在，或排列成花束状，近细胞边沿常有微丝状结构。

当它们分化为效应细胞时，可见微绒毛略增多，胞质内小泡增多，微丝大量增加，多在细胞的边沿及尾侧，即核凹陷和有中心体及高尔基体的一侧，常见有一粗而长的尾足。因此效应细胞常似一手持有柄镜形，当效应细胞与靶细胞接触之时，即由此尾足紧贴在靶细胞膜上，靶细胞的溶解即由此开始，若抗体或其他物质附着于效应细胞的膜上时，可见它们很快地集中到此尾足上。看来尾足与淋巴细胞的功能有关。

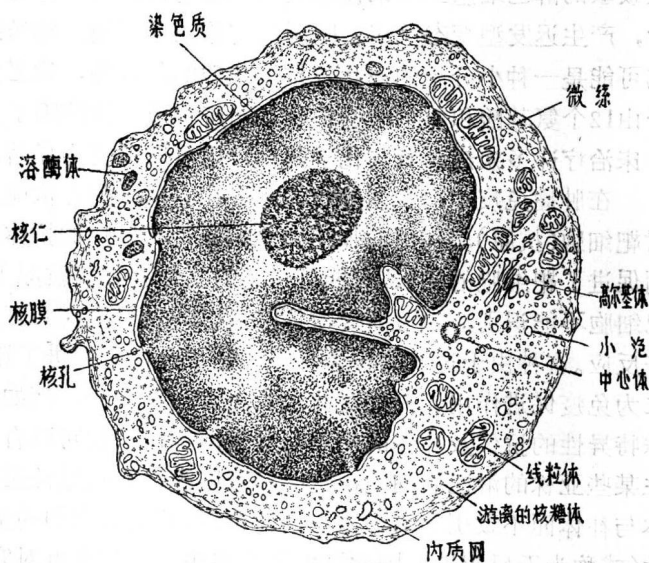


图1 小淋巴细胞结构模式图

胸腺依赖淋巴细胞对抗原的识别（致敏）：当抗原物质进入机体后，一般要经过巨噬细胞对抗原的吞噬和处理，还需要巨噬细胞与淋巴细胞的密切接触和有协助细胞的存在才能识别抗原而使胸腺依赖淋巴细胞母细胞化，从静止状态转变为活跃状态。此时细胞体增大三倍左右，细胞核也增大，染色质变疏松，核仁显著且增多，细胞质嗜硷性增强，其中核糖体增多，并加速细胞分裂。此一变化又叫做淋巴细胞的转形或转化。当局部感染后或植皮后数天，常在淋巴回流的淋巴结的副皮质区见到大量的淋巴细胞增殖，副皮质区内细胞增多而显著扩大。通过增殖（约4—7天）后的淋巴细胞形态上仍为小淋巴细胞，但已有质的不同，它们是带有特异性的效应细胞，又叫做致敏的淋巴细胞。它们离开淋巴组织经血液循环到病灶附近，穿出血管集中在靶细胞（例如植皮片、肿瘤细胞、被细菌或病毒感染的细胞等）周围。在电子显微镜下可见效应细胞与靶细胞相贴甚紧，往往由效应细胞的尾足部的细胞膜与靶细胞紧贴，形成有如上皮细胞连接处的状态。此时效应细胞释放出大量淋巴素，淋巴素并无特异性，但它们的释放需要特异性的抗原的刺激，否则其分泌量是很少的。此后可见到靶细胞肿胀，细胞膜穿孔，细胞崩解，或抑制了靶细胞的新陈代谢和细胞分裂，使之不能分裂，这就是效应细胞的作用。有人形容为“有力的一击”。往往一个靶细胞的崩解需要多个效应细胞的连续作用。同时它们释放的巨噬细胞游走抑制因子使大量的单核细胞和巨噬细胞集中到病灶附近。往往还需要适量的抗体起调理作用，促进巨噬细胞等的吞噬作用。这对清除抗原及破碎的组织有很大的作用。细胞免疫的特点就是由细胞的直接作用，即通过淋巴细胞，单核细

胞和巨噬细胞集中到靶细胞周围与靶细胞直接作用而消灭之。为了与抗体抗原反应的体液免疫相区分，故称之为细胞免疫。

致敏的胸腺依赖淋巴细胞可以产生一种有特异性的转移因子，可使休息状态的胸腺依赖淋巴细胞母细胞化并带有特异性，在近期内繁殖成大量效应细胞。此反应可由被动输入致敏的淋巴细胞至从未接触该抗原的动物，使受体动物致敏而具有对该抗原的免疫能力，产生迟发型变态反应。同样的转移还可以通过输送致敏淋巴细胞的碎片而获成功。它可能是一种小分子的多肽与核糖核酸的复合物，称之为转移因子。据分析有的转移因子由12个氨基酸和3个核糖核酸基团所构成。转移因子无抗原性，已开始试验性应用于临床治疗许多疾病，若与化学药物合用可取得更为显著的疗效。

在肿瘤免疫中，少量的抗体的存在有助于胸腺依赖淋巴细胞的效应细胞及巨噬细胞对靶细胞(抗原)起作用而加速消灭抗原，若过量的抗体存在则往往产生相反的效果，反而促进了靶细胞的生长。可能是过量的抗体存在将抗原上的决定簇全部掩盖起来了，使淋巴细胞不能识别，也可能是抗体(或抗体抗原复合物)有反馈作用，抑制了淋巴细胞的免疫反应。这种由于过多的抗体存在抑制了免疫而促进了靶细胞增生的现象常见于肿瘤，称之为免疫促进作用。最近对此现象还有一种解释，例如单株的淋巴瘤细胞，通常可被单株特异性的抗体及补体的作用而发生溶解，从而可以有效地消灭。但往往由于变异而产生某些亚株的淋巴瘤细胞，这些瘤细胞表面的抗原性是有所变化的，因而虽有大量的抗体与补体而不致引起溶细胞作用。再者，开始时它们的量是很少的，常常导致产生免疫耐受性(或称为无反应性)。因此肿瘤细胞逃脱了体液免疫对它的有效的作用。同时，大量的抗体存在对淋巴细胞的分裂及分化确有抑制作用。这样使得有机体的免疫监视作用失灵而促进了亚株肿瘤细胞的生长。

胸腺依赖淋巴细胞接受抗原刺激后，有的分化为记忆细胞，它们的形态是一个休息的小淋巴细胞，可不断进行重循环，它们是一种长寿的淋巴细胞，当第二次抗原进入机体时时，它们便很快能引起反应，消灭或抑制抗原，使机体免于发病。如长时期无该抗原的刺激，记忆能力有减退的现象。可能是细胞数量减少之故。若连续给以少量该抗原刺激则可以增强记忆能力。多次地防疫注射即有使机体获得免疫力和增强记忆能力的作用，可能是特异的致敏细胞增多(Clonal expansion)之故。

(三)、骨髓依赖淋巴细胞(B淋巴细胞)

骨髓依赖淋巴细胞在鸟类已证明它们要通过泄殖腔后的法氏囊，在那里受到激素的作用分化成为抗体形成细胞的祖先，故又称为囊依赖淋巴细胞。在哺乳动物，与此囊的等同结构是什么？有人认为是盲肠的淋巴集结及阑尾，但无可靠的结论。因此现在改称为骨髓依赖淋巴细胞。它们也是小淋巴细胞样的细胞，扫描电子显微镜观察，它们的细胞表面有较多的小突起。荧光染色法证明在细胞膜表面具有许多附着的抗体即抗原的受体。切片电镜观察结构与胸腺依赖淋巴细胞相似，但含有较多粗面型内质网的断面及较多的核糖体群。它们也进入血液循环不断重循环但数量较少。骨髓依赖淋巴细胞对抗原的识别有两种情况，大多数情况下抗原要先经过巨噬细胞的吞噬和处理，还需要胸腺依赖淋巴细胞(协助细胞)的协助作用，它们在淋巴器官内与巨噬细胞紧贴在一起形成一花束状，约经过数小时骨髓依赖淋巴细胞识别抗原的过程结束，接着母细胞化。在

有机体内识别抗原的过程发生在淋巴组织内。母细胞化过程则常在淋巴小结的生发中心，然后分裂分化并转移到淋巴结的髓质和脾的红髓，在那里形成浆细胞，由浆细胞产生和分泌抗体（参考图2）。

浆细胞是一圆形或卵圆形细胞，较淋巴细胞略大，细胞质较丰富，细胞核圆形，染色质致密呈粗块状多位于核膜下方。细胞质一般为嗜硷性，但当抗体储存量多时可变为嗜酸性或不均匀状态。近核处常有一着色淡的亮区是中心体和高尔基体的部位，在电子显微镜下最突出的特征就是含有大量粗面型内质网，由相互连通的扁形膜囊组成，膜上有许多核糖体（见图2）。粗面型内质网是一种合成蛋白质的重要结构，骨髓依赖淋巴细胞在母细胞化后，一方面从细胞核内染色体的某基因上转录特异性免疫球蛋白的信息形成信使RNA，一方面细胞质内形成大量粗面型内质网。信使RNA穿出核孔到粗面型内质网上与

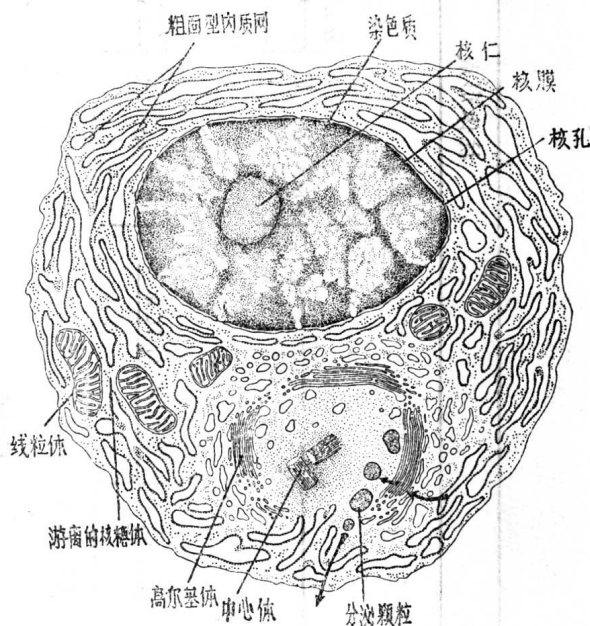


图2 浆细胞模式结构图

核糖体装配后，运转RNA便运来氨基酸，按照信息排列形成蛋白质，形成的蛋白质位于内质网内，由内质网转运到高尔基体，经过处理形成含抗体的分泌颗粒。在正常结缔组织内浆细胞是很少的。在感染后的慢性炎症灶周围及回流区淋巴结或脾内，可见大量的浆细胞。浆细胞有高度的特异性，由某抗原引起分化而成的浆细胞只能形成与该抗原相结合的抗体。浆细胞的寿命短，仅数天，故当炎症痊愈时它们即消失，若抗原继续存在它们可由骨髓依赖淋巴细胞不断形成。骨髓依赖淋巴细胞也有记忆细胞。它们在抗原刺激下母细胞化后分裂成为小淋巴细胞样的记忆细胞，它们是长寿的，可不断重循环，它们在该抗原再度侵入机体时可很快引起比初次反应更强的抗体反应，抗体的形成速度快，滴定量高，可有效地消灭或抑制抗原。这就是体液免疫的细胞学基础。现知的五类抗体IgM，IgG，IgA，IgE，IgD，都是由浆细胞产生的。处于不同的分化阶段的浆细胞可以产生不同类的抗体，这种设想尚待证明。在抗原引起骨髓依赖淋巴细胞的母细胞化反应之后，最初的几代细胞只能形成IgM。若有足够的抗原存在，细胞继续分裂和分化，可能发生了基因的调节变化，在分裂5—7代之后分化形成的浆细胞可产生IgG抗体。有的细胞继续分裂分化，可能又发生了基因的调节或分化，最后几代形成的浆细胞可形成IgA，IgE或IgD。就单个的浆细胞来说只能产生一种免疫球蛋白，而且只能形成一种轻链与重链的免疫球蛋白。其所形成的抗体其与母细胞所携带的膜抗原的结构是一致的（见后）。浆细胞所形成的五种免疫球蛋白的特性及作用请见本书另文《免疫球蛋白和免疫球蛋白病》。

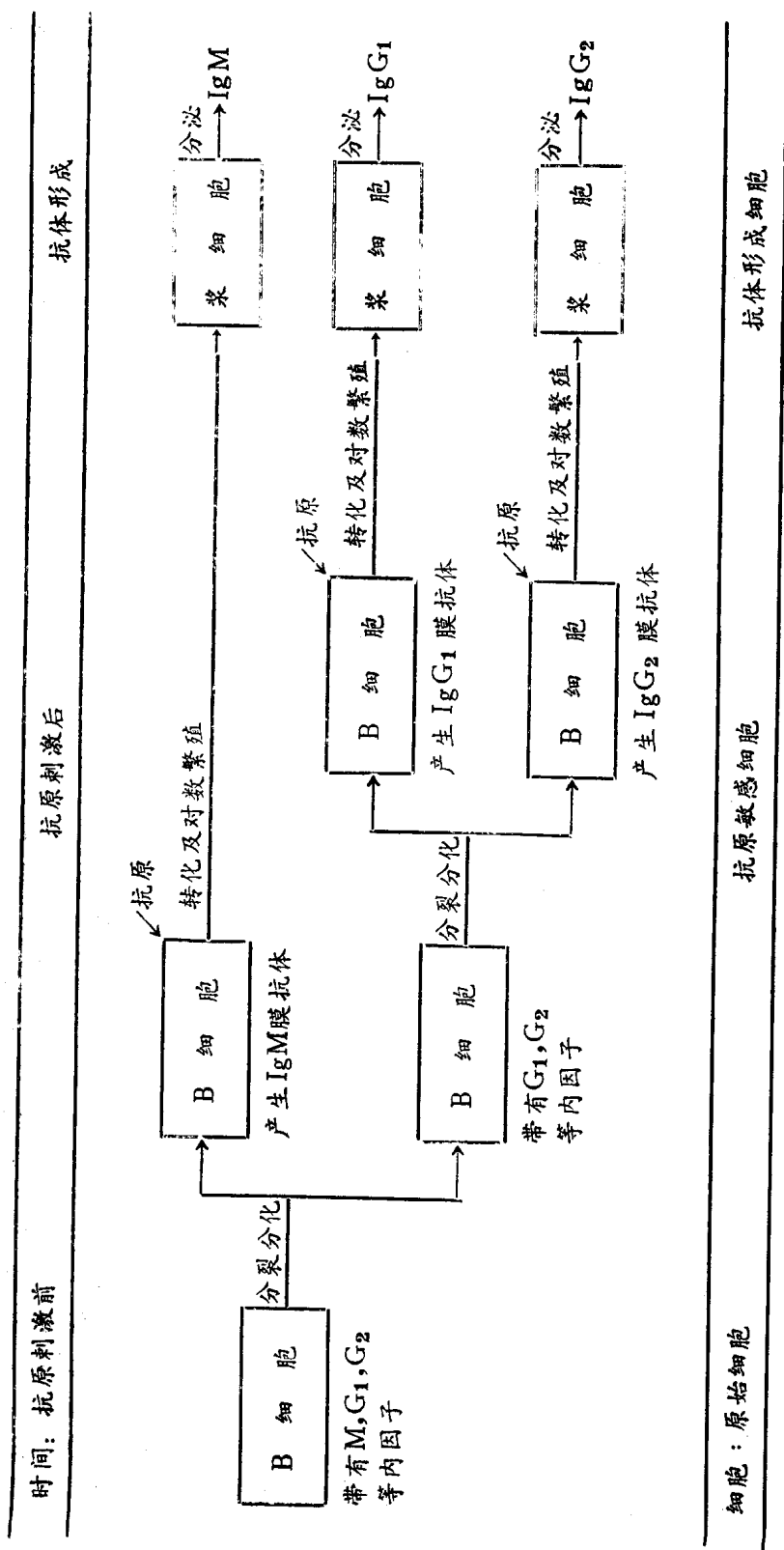


图3 骨髓依赖淋巴细胞分化示意图

(四)、两类淋巴细胞的比较

表 1、胸腺依赖淋巴细胞和骨髓依赖淋巴细胞特征的比较

特 征		胸腺依赖淋巴细胞 T	骨髓依赖淋巴细胞 B
起 源		骨髓干细胞	骨髓干细胞
寿 命		较长,数月、数年或终身	较短,数天数周
重 循 环 库		大多数 > 60%	少 数
主要分布	淋 巴 结	副皮质区淋巴小结周围	生发中心,髓质
	脾	中央动脉周围白髓	生发中心,红髓
	迴肠淋巴集结	滤 泡 周 围	生发中心及周围
促分裂素反应	植物血凝素(PHA)	+	-
	刀豆蛋白A(Con A)	+	-
	扁豆促分裂素(Lentil M)	+	-
	美洲商陆促分裂素(PWM)	+	+
	细菌内毒素(Lipopolysaccharide)	-	+
	抗-抗体(Anti-Ig)	-	+
细胞膜特征	抗θ因子(鼠类)	+	-
	抗体 IgG	-	+
	对补体C ₃ 的受体	-	+
	对抗体或抗原抗体复合物的受体	-	+
	对羊红血细胞的受体	+	-
其他分离方法	特异性的吸着于被有抗原的玻璃珠	-	+
	混合淋巴细胞培养反应性	+	-
	引起植片对宿主反应(GVH)	+	-
	电泳向阳极速度	较 快	较 慢
免 疫	细 胞 免 疫	+	-
	体 液 免 疫	-	+
	记 忆 细 胞	+	+

细胞膜是由内外两层蛋白质分子和嵌于其间的两层脂类分子所构成的,在细胞膜的外表面常有一薄层多糖与蛋白质的复合物复盖,细胞膜的外表面具有一些化学结构,如膜抗原(抗原决定簇)、受体和膜抗体(也是一种受体)。都具有高度的特异性。它们与细胞的生理活动及功能密切相关。

利用细胞膜上的抗原、受体和抗体的不同,用许多实验的方法可以区分两类淋巴细胞,例如 T 淋巴细胞有对羊红血细胞的受体,而 B 淋巴细胞没有。B 淋巴细胞有对补体的受体,而 T 淋巴细胞没有。又例如 B 淋巴细胞表面具有 IgG 抗体,而 T 淋巴细胞则没有。促分裂素引起淋巴细胞母细胞化的反应(又叫转化或转形反应)在两类淋巴细胞也有不

同。例如植物血凝素 (PHA) 和刀豆蛋白 A (ConA) 仅能引起 T 淋巴细胞的母细胞化, 另一些促分裂素, 如内毒素 (是一种脂多糖) 和抗-抗体则仅能使 B 淋巴细胞母细胞化, 而美洲商陆促分裂素 (Pokeweed Mitogen) 则对两类淋巴细胞都引起母细胞化反应。这些试验可以用来鉴别病人血液中的两类淋巴细胞是否正常, 或是缺乏那一类淋巴细胞。

近来发现许多种病人, 例如结核、麻风、梅毒、特发性脂肪痢、胆汁性肝硬化、急性肝炎和一些恶化病人的血清中含有一种抑制因子, 可抑制淋巴细胞的母细胞化。若在体外培养淋巴细胞时加入促分裂剂同时加入含有抑制因子的病人血清, 母细胞化反应即甚低。说明了某些慢性病长期迁延的原因可能是抑制了机体的免疫反应之故。

由于两类淋巴细胞细胞膜的结构有所不同, 其膜表面的带电也有所不同。用电泳法证明 T 淋巴细胞要比 B 淋巴细胞带有较多的负电荷, 因此 T 淋巴细胞电泳时的游动速率较快。已能有效地用电泳法分离两类淋巴细胞, 但尚未能纯化。用此法分离时脾的淋巴细胞中含有少量游动速率不快不慢, 介于两类淋巴细胞之间的一种淋巴细胞。他们的膜的特性经试验既缺少 T 淋巴细胞的一些反应, 又缺少 B 淋巴细胞的一些反应, 故暂称为“双重阴性细胞”。其功能未明, 可能是一种干细胞或幼稚的 B 淋巴细胞。

(五)、淋巴细胞的分化过程

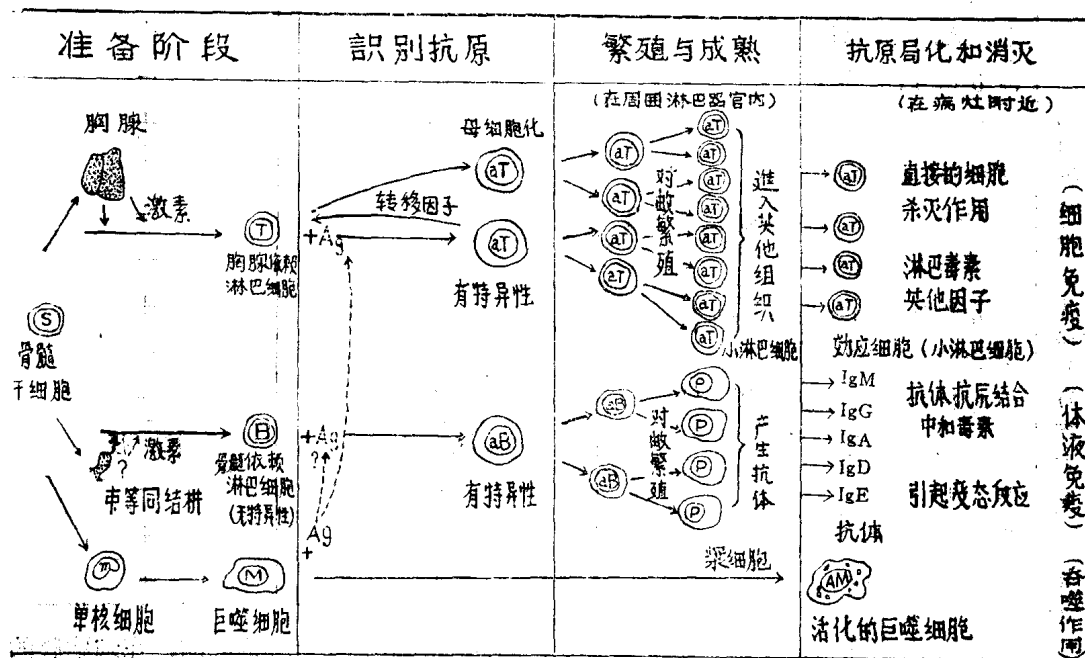


图 4 淋巴细胞的分化过程图解

从图 4 可以看出两类淋巴细胞的分裂和分化过程, 细胞在形态及功能上逐渐显示出差异和特异性就叫做分化, 常表现在细胞质内特殊的结构或特殊的酶或化学成分的出现, 系指量的变化。细胞通过有丝分裂在数量上的增多简称分裂, 系指质的变化。分裂和分化往往有一定的联系, 在分化的过程中常伴随着分裂, 但当细胞高度分化时则常丧失了细胞分裂的能力。淋巴细胞的分化受到激素, 抗原和环境因子的触发, 影响到该细

胞由静止转为活动引起一系列的连锁反应，可能是激素或抗原作用于细胞膜上的受体而触发了细胞内的一系列重要变化，影响到染色体DNA上某操纵基因发起了某些基因的转录，形成了信使RNA，信使RNA转移到细胞质内与核糖体串接起来，核糖体便能按照信息（遗传密码）合成某些酶及蛋白质，形成某些特殊的结构或物质，最终引起了细胞的分化。分化是有阶段性的，例如胸腺激素使干细胞分化形成胸腺依赖淋巴细胞后它又呈静止期状态，要等到由抗原致敏才能母细胞化，又进一步分裂和分化，产生效应细胞。

1、准备阶段 由未分化的无明确功能的骨髓干细胞分别初步分化为胸腺依赖淋巴细胞、骨髓依赖淋巴细胞和巨噬细胞。不同的激素在不同的环境下引起细胞向不同方向的分化，一经分化后一般是不可逆转的，它们分别为进一步的分化作了准备。但这时仍无免疫作用。

2、识别抗原 识别抗原要巨噬细胞对抗原的处理。并且需要协助细胞的协助，一经识别后它们便母细胞化（转形或转化）。这是一个重要的质变过程，它们由无特异性到有特异性（即专门对付引起它们变化的该抗原），由基本上不形成淋巴素到能产生大量的淋巴素（各种因子）。起初转移因子很重要，它能加速使休息状态的胸腺依赖淋巴细胞母细胞化，有效地扩大免疫反应。此阶段主要在回流区淋巴器官内进行。

3、繁殖与成熟 这一阶段主要是数量的增多，每10小时左右可分裂一次，每一细胞约可分裂20代左右。经过此阶段胸腺依赖淋巴细胞便形成大量的效应细胞（致敏淋巴细胞），它们是小淋巴细胞样的细胞，它们离开淋巴器官经血循环到病灶抗原处直接作用于抗原。骨髓依赖淋巴细胞在此阶段同样地进行对数繁殖而大量增生，并且形态上逐渐变化成为浆细胞。它们早期可有少数经血循环到病灶处，但大多数定居于淋巴器官内产生抗体并释放到血循环中。在此阶段的早期两类淋巴细胞均有少数细胞带有特异性地保留下来成为记忆细胞，要等到第二次该抗原进入机体才继续分裂与分化。此阶段在淋巴器官或淋巴组织内。

4、作用于抗原使抗原局化或消灭 此阶段是执行免疫机能的时候，细胞已分化成熟，不再分裂。效应细胞（即致敏的淋巴细胞）与活化的巨噬细胞可在病灶对靶细胞（植皮片，肿瘤细胞，细菌，感染病毒的细胞和自身改变了抗原性的细胞）进行直接作用以破坏靶细胞或抑制它们的代谢与分裂，这是细胞免疫。抗体与补体对抗原作用后使它们凝集，沉淀，溶解或中和（解除毒性与灭活）叫体液免疫。巨噬细胞则受到淋巴素及抗体的调理作用而活化，胞体增大，溶酶体增多，代谢增强，吞噬能力也增强。以上三类细胞间有协助作用。

（六）、抗原激发淋巴细胞的机制

抗原如何作用于淋巴细胞，是免疫反应全程中极为重要的一个环节，它有如扣动枪机引起了一系列的反应，通过近数年来许多实验研究及探讨，有关这方面的理论已逐渐形成，但说法仍不很一致，仍不完整，现将较通行的说法综述如下：

1、抗原的一般特性，膜抗原，和抗原对T细胞的依赖性

欲了解抗原作用于细胞的机制，必先对抗原的结构和特性有一个大概的了解，凡能引起免疫反应的化学物质均称之为抗原，一般为较大分子的蛋白质、多糖类、脂类或它们的复合物，其分子量常在5000以上。一抗原分子通常包含两种成分，一种是较大分子

的分子主干，称为载体，其本身无抗原性或很少抗原性，另一种为小分子的基团，称之为抗原决定簇，是真正的抗原，常为一种芳香簇的基团，具有特异性，是与特异性抗体相结合的部分。一个抗原分子要有两个以上的抗原决定簇才能引起免疫反应。例如牛血清白蛋白分子约有6个位于表面的抗原决定簇。

半抗原 (Hapten) 系指一些小分子量的仅带有1—2个抗原决定簇的化学物质，其分子量常小于1000，它不刺激机体产生免疫反应，但当它与一载体相结合时就变成了抗原。

并非所有的蛋白质均为抗原，例如白明胶由于缺少芳香簇的酪氨酸和色氨酸等，虽然白明胶是大分子蛋白质，但因缺乏抗原决定簇而无抗原性。

人体细胞的细胞膜表面抗原在医学上有非常重要的意义，它与肿瘤、移植、自身免疫和免疫遗传学等都有十分密切的关系，现在介绍如下：

许多抗原物质位于细胞膜的表面，常称之为膜抗原或表面抗原。它是细胞膜上的固有结构，是受到遗传基因所控制的一个精细而又复杂的体系，在许多生理机能上具有重大意义。不同个体的细胞的膜抗原是不同的，同一个体的不同的细胞的膜抗原也是不同的，但同个体的细胞在正常情况下不引起免疫反应，而异体间的细胞膜上的膜抗原的不同会引起免疫反应。一般说来在异种之间差异大，同种之间差异小，只有一卵性孪生的两个个体之间由于遗传的基因型完全相同，所以细胞膜上的膜抗原的结构也全相同。在一卵性孪生个体之间植皮，不会引起排斥反应(又称为排异反应)。其他一般同种异体之间均有排斥反应，只是强弱各有不同而已。排斥反应是一种细胞免疫反应。当异体植皮后，植皮片最初几天生长很好，周缘平整而肤色红润(因此时特异性的淋巴细胞尚未形成)。到第7天左右，植皮片即转变为苍白色，皱缩卷边而渐脱落，这就是排斥反应。此时若以组织学方法用显微镜观察，可见在植皮片的下方及附近有大量的致敏淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞浸润的现象。它们的共同作用对植皮片的细胞(靶细胞)起着抑制及破坏的作用。

自身细胞的膜抗原受到化学药物的作用、病毒感染、放射照射、或癌变的时候，细胞膜表面的膜抗原发生了变化，就要引起抗体抗原反应和细胞免疫反应，将这些变化了的细胞清除，这是免疫机制功能的一个重要方面，通常叫做免疫监视作用。因此在免疫机能正常时是不容易发生肿瘤的。

鼠类胸腺依赖淋巴细胞的膜表面有 θ 抗原及Ly抗原等，骨髓依赖淋巴细胞则具有MBLA抗原，PC抗原等。就 θ 抗原来说，在干细胞阶段尚无 θ 抗原，干细胞进入胸腺后成为胸腺淋巴细胞后便带有大量 θ 抗原(θ 抗原在脑组织中也存在)，而当这些细胞进入周围淋巴器官成为胸腺依赖淋巴细胞时， θ 抗原的量又减少。鼠的 θ 抗原有两种，是受到同一基因点上的两个等位基因所支配的， $\theta C3H$ 在C3H鼠系及大多数其他鼠系， θAKR 则仅在AKR鼠系。在两种不同 θ 的鼠间往往其主要的组织相容性相同，但使用胸腺细胞引起免疫可以获得抗 θ 抗体。人的淋巴细胞的HLA抗原系统与此类似。骨髓依赖淋巴细胞表面的MBLA抗原随着细胞分化为浆细胞时逐渐消失，而浆细胞所具有的PC抗原是在分化成浆细胞时才出现的。

根据抗原引起免疫反应时需不需要胸腺依赖淋巴细胞的存在，常将抗原分为胸腺依赖抗原和非胸腺依赖抗原两类。大多数抗原都属于胸腺依赖抗原，只有极少数如脂多糖

(Lipopolysaccharide) 聚乙烯吡咯烷酮 (Polyvinylpyrrolidone), 多聚鞭毛素 (Polymerized Flagelin), 呋喃果聚糖 (Levan) 等属于非胸腺依赖抗原。

抗原进入有机体的方式与引起免疫反应有关, 有的抗原若从静脉注入常引起体液免疫, 若从皮下注入则不仅引起体液免疫, 还引起细胞免疫。小分子含有少量决定簇的抗原常引起细胞免疫, 大分子的含有多量决定簇的抗原常引起体液免疫。

抗原物质进入机体后一般都要经过巨噬细胞的吞噬和处理, 将抗原分解为较小的分子但仍保留其原有的抗原性, 然后巨噬细胞可将此处理后的抗原传递给淋巴细胞, 一般先给协助细胞从而发动免疫反应。

2、受体及淋巴细胞的转化 (母细胞化)

在细胞膜的表面结构中, 不仅有抗原还有许多的受体。受体是带有特异性的, 这也就是为什么某种激素只影响到某种靶细胞, 某种特异性的抗原决定簇只引起某种B细胞产生某种特异性抗体的重要原因。骨髓依赖淋巴细胞 (B细胞) 的细胞膜上具有大量的膜抗体, 实际上是附着在细胞膜上的抗体球蛋白分子, 有IgM、IgG₁、IgG₂等, 这些结构现在认为是一种特殊受体, 某一B细胞只能有一种这样的受体, 当它们与抗原结合后, 也只能产生与膜抗体相同结构的抗体, 而与该抗原引起反应。B细胞膜上还普遍带有对补体C₃的受体, 有对抗体Fc端的, 以及对抗体Fab端的受体等。

T细胞的细胞膜上也带有许多的受体, 但其数量要少得多, 根据近年来的研究认为它们也是一种抗体球蛋白。有人认为它是一种IgX, 也有人认为它是一种IgM或是一种轻链。协助细胞当它们与抗原结合后可以产生大量这种受体并将它释放下来转移到巨噬细胞的细胞膜上以增强巨噬细胞的吞噬能力。有人把这种现象叫做协助细胞对巨噬细胞的教育。T细胞中的效应细胞膜表面也具有受体, 可能也是一种亲细胞抗体的结构。T细胞对羊红血细胞具有自然花瓣形成的能力, 也因为在细胞膜上具有这种受体。抗原物质与受体结合后可以促使效应细胞释放各种因子及淋巴毒素。

3、抗原如何触发了免疫机制

关于抗原如何触发了免疫机制是一个十分复杂的过程, 就抗原如何触发了骨髓依赖淋巴细胞转变为浆细胞产生抗体的问题, 至少可有下列三条途径:

(1) 通过胸腺依赖淋巴细胞、巨噬细胞和骨髓依赖淋巴细胞的协同作用。

胸腺依赖性抗原, 经巨噬细胞处理之后往往是小分子但抗原性强的物质。它们被传递到胸腺依赖淋巴细胞 (协助细胞) 的细胞膜上的特异性受体上。一种协助细胞大概只有一种特异性的受体。当抗原与受体结合时, 协助细胞可以复制许多这样的受体, 并将受体 (包括与抗原相结合的受体) 释放下来, 再度结合到巨噬细胞的细胞膜上, 巨噬细胞带有这种受体后, 一方面可增强吞噬作用, 另一方面与骨髓依赖淋巴细胞相接触, 将已与受体结合的抗原和骨髓依赖淋巴细胞膜上的膜抗体相结合, 因此抗原上的决定簇其中有一个与T细胞的受体相结合 (对号) 另一个则与B细胞的膜抗体相结合。当此受体—抗原—抗体复合物形成时引起巨噬细胞内溶酶体释放某种解蛋白酶, 它使补体C₃裂解而活化, 此一裂解活化后的C₃很快地结合到B细胞膜上的C₃受体上, 这是引起B细胞母细胞化的关键性的一环。此后B细胞发生了一系列重要的变化, 若用荧光抗体法观察及其他的活体外实验证明, 此时B细胞已离开了巨噬细胞, B细胞的细胞膜发生了激烈的流动而使分散的膜抗体向一侧集中而形成一帽形物 (Cap), 然后这些膜抗体便内吞而摄入细

胞的内部,此为一种信息传递,影响到染色体上某基因的复制,随后此B细胞内DNA和RNA合成量急剧增高,细胞质内出现大量的核糖体,细胞增大,发生一系列的细胞分裂并逐渐分化成为浆细胞,浆细胞含有大量粗面型内质网,能形成抗体,所形成的抗体与原来细胞膜上与抗原结合的膜抗体是一样的。一种浆细胞往往只能形成一种抗体。一种抗原往往引起产生多种抗体,可结合于不同的决定簇,但它们是由不同株的浆细胞所产生的。抗原激发产生抗体的这种途径是常见的。这种观点有利于抗体产生的细胞选择学说。

(2) 通过胸腺依赖淋巴细胞和骨髓依赖淋巴细胞的协同作用。

胸腺依赖抗原结合到胸腺依赖淋巴细胞上的受体之后由胸腺依赖淋巴细胞与骨髓依赖淋巴细胞相接触,抗原的两个决定簇一个与T细胞的受体相结合,一个与B细胞的膜抗体相结合,当此受体—抗原—抗体复合物形成时,引起T细胞产生某种物质,可能是蛋白分解酶,它使C₃裂解而活化并结合到B细胞膜的C₃受体上而引起了与前面所说的相同的一系列变化,即B细胞的转化、繁殖和分化为浆细胞等。

(3) 由骨髓依赖淋巴细胞单独识别抗原。

这是一条旁路或捷径,但只有少数抗原即非胸腺依赖抗原可以引起,这些抗原具有一定的特性,可能分子的结构比较致密坚固,是具有一分子主干及许多复杂结构的大分子物质。例如PHA及ConA本来是只引起T细胞母细胞化的促分裂剂,但当它们加入某种佐

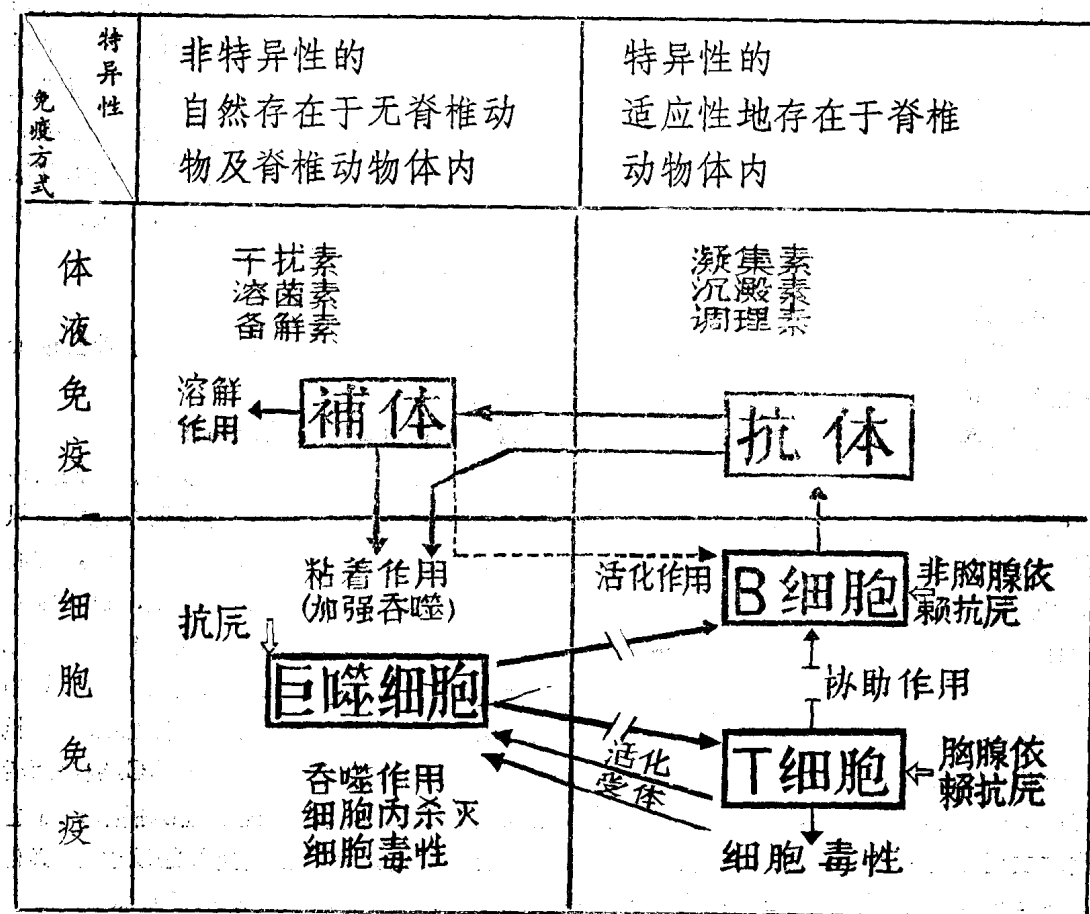


图5 免疫机制中有关细胞及体液因子相互关系示意图

剂吸附后,使它们由溶解状变为颗粒状即可以引起B细胞的母细胞化而不引起T细胞的母细胞化。这类抗原可以直接与骨髓依赖淋巴细胞膜上的膜抗体相结合,可由抗体抗原复合物引起补体系统的一系列变化,使C₃裂解而结合于膜上的C₃受体之上引起了一系列如前面所述的变化。但一般只能产生IgM。胸腺依赖抗原若与B细胞的受体相结合(在无胸腺依赖淋巴细胞的协助下)有可能产生免疫耐性或免疫麻痹。

关于抗原如何触发了T细胞的途径,其机制与上面所说的(2)相似。抗原物质对T细胞的作用也要通过协助细胞的协助。仅由抗原与T细胞结合不能引起母细胞化,反有一定的抑制作用。必需抗原上的两个决定簇分别与协助细胞及T细胞的受体相结合,此时协助细胞能产生一种信息传递给T细胞,T细胞同时受到两个信息,一个是本身受体与抗原结合后发出的信息,另一个是由协助细胞发出的,两个信息同时作用就使T细胞发生了触发作用,随即母细胞化,能合成多种因子及淋巴毒素。关于T细胞能否产生亲细胞抗体的问题尚未定论,但即使能产生其数量也是极少的。可能不到浆细胞所产生的百分之一。

免疫机制的增强或抑制,其因素是很多的。看来可能由反馈机制相互制约而调节。体液免疫与细胞免疫间有相互制约的作用,往往当发生了强的体液免疫时可抑制细胞免疫,反之也然。大量的抗体及抗体抗原复合物对免疫机制有反馈性抑制作用。抗原的性质和数量对免疫机制的起动及转归有极为重要的决定性作用,Medawar(1973)曾预期有促淋巴细胞素(Lymphocytotropic hormone)的存在,但此一学说仍处于孕育时期,有待今后进一步的实验证明。

(七)、免疫佐剂的概念

凡和抗原混合注入机体能增强免疫反应的物质均称之为佐剂(Adjuvants),现已应用于动物实验的佐剂很多,其性质各不相同,常见的佐剂有弗氏完全佐剂、百日咳杆菌、硫酸钾铝、氢氧化铝、卡介苗、矽粒、粘多糖、内毒素、鱼肝油等。弗氏完全佐剂是一种油包水乳剂,在油相中混有灭活的分枝杆菌。硫酸钾铝及氢氧化铝等则是一种不溶性微粒能吸附可溶性抗原。

佐剂怎样能增强免疫反应?这是一个复杂的问题,其作用可从以下几个方面来考虑:

①抗原物质混合佐剂后,由于改变了物理性状,缓慢地释放抗原后,可以延长抗原作用的时间从而增强了免疫反应。

②佐剂吸附了抗原使抗原易于被巨噬细胞吞噬。

③佐剂刺激了巨噬细胞系统的吞噬活动。

④佐剂促进了淋巴细胞之间的接触,增强了协助细胞的协助作用从而增强了免疫反应。

⑤佐剂刺激了致敏淋巴细胞的增殖率。

⑥佐剂抑制了某些反应因子。

⑦佐剂刺激了浆细胞产生抗体,且往往对IgG的增高大于对IgM的增高。

目前已有应用佐剂治疗某些肿瘤和某些疾病而已取得了一定的疗效。这是种很有希望的治疗手段,它的特点在于无特异性和有效地激发了体内消灭抗原的能力。常用的佐

剂有弗氏完全佐剂，灭活的百日咳杆菌和卡介苗等。

(八)、初级淋巴器官

初级淋巴器官系指胸腺及囊。它们的特点是：1、在胚胎早期出现，它比周围淋巴器官的出现要早，源于内外胚层邻接处，是淋巴上皮样结构。2、其淋巴细胞的成分由骨髓供应干细胞。3、在正常情况下初级淋巴器官与周围环境之间有屏障隔离，其内无抗原。4、如在淋巴器官形成之前除去一个初级淋巴器官（例如新生期切除胸腺），则缺少相应的特异性免疫反应。例如缺少细胞免疫方面，或缺少体液免疫方面。

1. 胸腺 胸腺是由咽囊上皮细胞衍化来的网状细胞组成支架，由造血器官迁移而来的干细胞在此分裂分化形成胸腺淋巴细胞，此种网状细胞在被膜下方及血管周围组成一完整的上皮层将淋巴细胞隔离开来。胸腺皮质内的毛细血管内皮连接紧密，不易透过。网状细胞和内皮二者共同形成了所谓的胸腺屏障。实验证明髓质的血管的内皮之间有间隙，是可漏出的。因此抗原可以进入髓质但不能到皮质。淋巴细胞可经过胸腺的毛细血管后静脉进入血流。

胸腺可以产生胸腺激素，使骨髓干细胞在此分化成为胸腺依赖淋巴细胞，（约需10~30天），胸腺内淋巴细胞分裂很快，经常大量解体，解体后由网状细胞吞噬以清除，只有少数可以离开胸腺播种到其他淋巴器官。胸腺皮质的淋巴细胞对可的松十分敏感，使用大量可的松常导致皮质淋巴细胞的空竭，而髓质的淋巴细胞受影响较小，离开胸腺进入血流的胸腺依赖淋巴细胞则受影响更小，可能系分化程度不同所致。

新生期去胸腺动物，其周围淋巴器官的某些特定区域便缺少淋巴细胞。细胞免疫反应能力很差，例如迟发型变态反应能力大大降低或无，可以较长时间保留异体植皮片。机体的抵抗力很差，数月后可因消耗症（腹泻、弓背、体重减轻等）而死亡。全身淋巴细胞很少，但浆细胞并不显著减少，血浆中仍有相当量的免疫球蛋白，但较正常略低，与DiGeorge综合症相似，此一症状可以通过输入骨髓细胞和同时植入胸腺组织而得到治疗。胸腺发生于胚胎第二月，至十岁左右便达到顶峰，以后便逐渐退化为一脂肪样结构。成年人切除胸腺，对细胞免疫反应无显著影响，因为细胞免疫的细胞已遍布全身各淋巴器官中。

2. 囊及类同结构囊 (Bursa of Fabricius) 是鸟类的特有结构，位于泄殖腔后上方。它发生于鸡胚第五天，至第十五天已有淋巴组织于其中。以标记法证明此种淋巴细胞是由骨髓迁移而来的。囊在性成熟时退化。如在胚胎时，用睾丸激素或可的松均可抑制囊的发育。用药物在胚胎期抑制其发育或于新生时切除并不影响动物生长，但影响到浆细胞的发生及抗体的产生。哺乳类曾用兔作试验，在新生期切除阑尾及回肠淋巴集结，该动物产生抗体的能力降低，故认为它们是囊的类同结构。

Bruton型无丙种球蛋白血症与囊切除后的症状相同。其淋巴组织中无可见的浆细胞，血浆中球蛋白极低，但细胞免疫反应仍存在。骨髓依赖淋巴细胞的寿命短，一般仅天左右，但也有少数是长寿的，是免疫记忆细胞。

骨髓依赖淋巴细胞繁殖并分化，可能受到遗传基因的作用而依次产生细胞膜上的IgM、IgG及IgA，但早期并不产生细胞质内的抗体。这些细胞要受到抗原的诱导之后，才可以很快地分裂，一个细胞约可变为20万之多。在淋巴组织中形成浆细胞。此时细胞