



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

“十三五”全国高等医学院校本科规划教材

供基础、临床、护理、预防、  
口腔、中医、药学、医学技术类专业用

# 医学免疫学

Medical Immunology

· 第 4 版 ·

主编 安云庆 姚 智 李殿俊

非  
外  
借



北京大学医学出版社



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

“十三五”全国高等医学院校本科规划教材

供基础、临床、护理、预防、口腔、中医、药学、医学技术类专业用

# 医学免疫学

## Medical Immunology

(第4版)

主 编 安云庆 姚 智 李殿俊

副主编 王 炜 王月丹 钱中清 官 杰

沈敬华 宋文刚

编 委 (按姓名汉语拼音排序)

- |                   |                |
|-------------------|----------------|
| 安云庆 (首都医科大学)      | 庞 慧 (长治医学院)    |
| 白 虹 (天津医科大学)      | 钱中清 (蚌埠医学院)    |
| 初 明 (北京大学医学部)     | 沈敬华 (内蒙古医科大学)  |
| 高 翔 (青海大学医学院)     | 宋文刚 (山东第一医科大学) |
| 官 杰 (齐齐哈尔医学院)     | 宋向凤 (新乡医学院)    |
| 贾天军 (河北北方学院基础医学院) | 汪洪涛 (蚌埠医学院)    |
| 鞠环宇 (哈尔滨医科大学)     | 王 炜 (首都医科大学)   |
| 孔庆利 (首都医科大学)      | 王 玺 (首都医科大学)   |
| 李成文 (西南医科大学)      | 王月丹 (北京大学医学部)  |
| 李殿俊 (哈尔滨医科大学)     | 温铭杰 (首都医科大学)   |
| 李 蕴 (首都医科大学)      | 肖丽君 (承德医学院)    |
| 刘 平 (哈尔滨医科大学)     | 徐 雯 (哈尔滨医科大学)  |
| 刘晓霞 (河北工程大学医学院)   | 徐英萍 (南方医科大学)   |
| 刘 彦 (南华大学衡阳医学院)   | 姚 智 (天津医科大学)   |
| 栾希英 (滨州医学院)       | 张须龙 (首都医科大学)   |
| 罗文哲 (佳木斯大学基础医学院)  | 赵晋英 (邵阳学院医学院)  |
| 吕跃山 (哈尔滨医科大学大庆校区) | 周玉洁 (首都医科大学)   |
| 马新博 (广西科技大学医学院)   | 庄国洪 (厦门大学医学院)  |
| 马兴铭 (兰州大学基础医学院)   |                |

北京大学医学出版社

YIXUE MIANYIXUE

图书在版编目 ( CIP ) 数据

医学免疫学 / 安云庆, 姚智, 李殿俊主编. — 4 版. — 北京:  
北京大学医学出版社, 2018.12  
ISBN 978-7-5659-1883-4

I . ①医… II . ①安… ②姚… ③李… III . ①医药学  
— 免疫学 — 高等学校 — 教材 IV . ① R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 244151 号

医学免疫学 ( 第 4 版 )

---

主 编: 安云庆 姚 智 李殿俊

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: [booksale@bjmu.edu.cn](mailto:booksale@bjmu.edu.cn)

印 刷: 北京强华印刷厂

经 销: 新华书店

责任编辑: 韩忠刚 郭 颖 责任校对: 靳新强 责任印制: 李 啸

开 本: 850 mm × 1168 mm 1/16 印张: 16 字数: 461 千字

版 次: 2018 年 12 月第 4 版 2018 年 12 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1883-4

定 价: 60.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)



# 修订说明

国务院办公厅颁布《关于深化医教协同进一步推进医学教育改革与发展的意见》、以“5+3”为主体的临床医学人才培养体系改革、教育部本科临床医学专业认证等一系列重要举措，对新时期高等医学教育人才培养提出了新的要求，也为教材建设指明了方向。

北京大学医学出版社出版的临床医学专业本科教材，从2001年开始，历经3轮修订、17年的锤炼，各轮次教材都高比例入选了教育部“十五”“十一五”“十二五”国家级规划教材。为了顺应医教协同和医学教育改革与发展的要求，北京大学医学出版社在教育部、国家卫生健康委员会和中国高等教育学会医学教育专业委员会指导下，经过前期的广泛调研、综合论证，启动了第4轮教材的修订再版。

本轮教材基于学科制课程体系，在院校申报和作者遴选、编写指导思想、临床能力培养、教材体系架构、知识内容更新、数字资源建设等方面做了优化和创新。共启动47种教材，其中包含新增的《基础医学概论》《临床医学概论》《诊断学》《医患沟通艺术》4种。《基础医学概论》和《临床医学概论》虽然主要用于非临床医学类专业学生的学习，但须依托于临床医学的优秀师资才能高质量完成，故一并纳入本轮教材中。《诊断学》与《物理诊断学》《实验诊断学》教材并存，以满足不同院校课程设置差异。第4轮教材修订的主要特点如下：

1. 为更好地服务于全国高等院校的医学教育改革，对参与院校和作者的遴选精益求精。教材建设的骨干院校结合了研究型与教学型院校，并注重不同地区的院校代表性；由各学科的委员会主任委员或理事长和知名专家等担纲主编，由教学经验丰富的专家教授担任编委，为教材内容的权威性、院校普适性奠定了坚实基础。

2. 以“符合人才培养需求、体现教育改革成果、教材形式新颖创新”为指导思想，以深化岗位胜任力培养为导向，坚持“三基、五性、三特定”原则，密切结合国家执业医师资格考试、全国硕士研究生入学考试大纲。

3. 部分教材加入了联系临床的基础科学案例、临床实践应用案例,使教材更贴近基于案例的学习、以问题为导向的学习等启发式和研讨式教学模式,着力提升医学生的临床思维能力和解决临床实际问题的能力;适当加入知识拓展,引导学生自学。

4. 为体现教育信息化对医学教育的促进作用,将纸质教材与二维码技术、网络教学平台相结合,教材与微课、案例、习题、知识拓展、图片、临床影像资料等融为一体,实现了以纸质教材为核心、配套数字教学资源的融媒体教材建设。

在本轮教材修订编写时,各院校对教材建设提出了很好的修订建议,为第4轮教材建设的顶层设计和编写理念提供了详实可信的数据储备。第3轮教材的部分主编由于年事已高,此次不再担任主编,但他们对改版工作提出了很多宝贵的意见。前3轮教材的作者为本轮教材的日臻完善打下了坚实的基础。对他们的贡献,我们一并表示衷心的感谢。

尽管本轮教材的编委都是多年工作在教学一线的教师,但囿于现有水平,书中难免有不当之处。欢迎广大师生多提宝贵意见,反馈使用信息,以臻完善教材的内容,提高教材的质量。

# 序

国务院办公厅《关于深化医教协同进一步推进医学教育改革与发展的意见》(以下简称《意见》)指出,医教协同推进医学教育改革与发展,加强医学人才培养,是提高医疗卫生服务水平的基础工程,是深化医药卫生体制改革的重要任务,是推进健康中国建设的重要保障。《意见》明确要求加快构建标准化、规范化医学人才培养体系,全面提升人才培养质量。要求夯实5年制临床医学教育的基础地位,推动基础与临床融合、临床与预防融合,提升医学生解决临床实际问题的能力,推进信息技术与医学教育融合。从国家高度就推动医学教育改革作出了部署、明确了方向。

高质量的医学教材是满足医学教育改革、培养优秀医学人才的核心要素,与医学教育改革相辅相成。北京大学医学出版社出版的临床医学专业本科教材,立足于岗位胜任力的培养,促进自主学习能力建设,成为临床医学专业本科教学的精品教材,为全国高等医学院校教育教学与人才培养工作发挥了重要作用。

在医教协同的大背景下,北京大学医学出版社启动了第4轮教材的修订再版工作。全国医学院校一大批活跃在教学一线的专家教授,以无私奉献的敬业精神和严谨治学的科学态度,积极参与到本轮教材的修订和建设工作中。相信在全国高等医学院校的大力支持下,有广大专家教授的热情奉献,新一轮教材的出版将为我国高等医学院校人才培养质量的提高和医学教育改革的发展发挥积极的推动作用。

柯揚 詹小敏



# “十三五”全国高等医学院校 本科规划教材评审委员会

顾 问 王德炳

主任委员 柯 杨 詹启敏

副主任委员 吕兆丰 王维民

秘 书 长 王凤廷

委 员 (按姓名汉语拼音排序)

蔡景一 曹德品 崔慧先 邓峰美 丁元林

管又飞 黄爱民 黄元华 姜志胜 井西学

黎孟枫 李春江 李春鸣 李 燕 刘传勇

刘永年 刘志跃 罗自强 雒保军 宋晓亮

宋焱峰 宋印利 唐世英 陶仪声 王 滨

王鹏程 王松灵 温小军 文民刚 肖纯凌

尹思源 于春水 袁聚祥 张晓杰 朱望东

# 前 言

医学免疫学是基础医学中一门重要的主干桥梁课程。现代免疫学理论已广泛渗透到临床医学、预防医学和生命科学各领域中。免疫学发展日新月异,适时更新教材内容、提高教材质量是促进医学教育发展的一项重要工作。《医学免疫学》第3版教材自2013年12月出版,至今已有5年。为使教材内容与免疫学理论和应用发展相适应,同时根据新时期医学教育改革与发展要求,我们在认真学习、借鉴国内外医学免疫学教材精华和继承发扬前版教材优点基础上,编写了《医学免疫学》第4版教材。

本教材定位明确,使用对象主要是全国高等医学院校医学专业五年制学生,内容取舍符合五年制医学本科生培养目标,并兼顾国家执业医师资格考试的要求。在教材编写上我们坚持“三基”(基础理论、基本知识、基本技能)和“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性、实用性)原则,并力求做到:①教材各章节内容编排循序渐进符合认知规律,能够体现医学免疫学核心知识的内在联系,以及本专业科学严谨的逻辑思维方法;②全书体例规范,专业术语统一,文字表达精炼准确,内容表述简明易懂,条理清楚,重点突出,对书中知识难点力求讲细、讲透,并加以分析论证,使学生易于理解和掌握;③注重知识更新,对免疫学研究的新理论、新进展有一定的体现,使教材内容有所延伸、质量有所提高。

新版教材在章节和内容编排上做了如下改进:①将前版教材第9~13章内容合并为两章,即第9章固有免疫和第10章适应性免疫,合并后教材不仅能够克服分章过细给读者带来的免疫学知识零散、难以融会贯通和掌握的老大难问题,还避免了不必要的内容重复并使相关内容间的联系更加密切;②新版教材增加第13章抗感染免疫,不仅能使医学免疫学课程内容更趋完善,还将前面所学免疫学基础理论知识与机体抗感染免疫作用机制密切结合,使相对独立的免疫学知识点合理有序地在抗感染免疫一章中得到应用,起到前后呼应和知识融会贯通的作用;③新版教材第9章、第10章、第13章和第14章超敏反应参照 Kenneth Murphy 和 Casey Weaver 主编的 *Janeway's Immunobiology* (第



9版)和Abul K. Abbas等主编的*Cellular and Molecular Immunology*(第9版)教材内容进行了知识更新和较大幅度的修改,以适应现代免疫学的飞速发展;④精心设计、绘制图表195个(新增图表55个),将复杂抽象的免疫学理论生动形象地展现出来,对教材核心内容起到归纳总结和画龙点睛的作用,使教材图文并茂,更具可读性;⑤为帮助学生了解、掌握教材核心内容,每章正文后增加了小结和复习思考题;⑥新版教材除纸质主教材外,还采用数字教学平台加二维码技术及微课展示等方式,帮助学生更好地学习掌握主教材内容和拓展免疫学知识。

《医学免疫学》第4版教材编写任务是在主编、副主编和全体编委共同努力下完成的。书中绝大多数图表由首都医科大学安云庆主编和王炜副主编设计提供,上述图表在北京大学医学出版社支持和邢台医学高等专科学校徐鹤老师帮助下绘制完成。山东第一医科大学宋文刚教授和兰州大学基础医学院马兴铭教授及其教学团队分别组织安排了教材编写会议和定稿会议,为教材编写任务的顺利完成提供了保障。在教材最后定稿期间,哈尔滨医科大学刘平教授和天津医科大学白虹教授及其免疫学系教学骨干陈小军、房家立、李娟、郁春艳、张永慈老师对教材内容进行了全面认真的审阅,提出了许多宝贵的修改意见。在此,向上述所有人员以及对教材编写工作给予全力支持北京大学医学出版社领导和责任编辑韩忠刚、郭颖表示衷心感谢。

现代免疫学发展日新月异,由于编者学识和水平所限,编写内容难免有疏漏和错误之处,恳请读者和同道批评指正。

安云庆

# 二维码资源索引

资源名称	资源类型	页码
基因工程抗体	下载资源	35
补体的发现	下载资源	37
细胞因子风暴	下载资源	58
损伤相关模式分子	下载资源	88
NOD2和NLRP3介导的信号转导	下载资源	88
T细胞活化信号的转导	下载资源	114
B细胞活化信号的转导	下载资源	123
通过阻断细胞表面免疫抑制分子治疗肿瘤新方法的建立和应用	下载资源	151
获得性免疫缺陷综合征“鸡尾酒疗法”	下载资源	202
基因水平证实肿瘤特异性抗原（TSTA）存在的实验	下载资源	204
CAR-T细胞及其在肿瘤治疗中的作用	下载资源	210

# 目 录

<b>第1章 绪论</b> .....1	<b>第6章 白细胞分化抗原和黏附分子</b> .....60
第一节 医学免疫学概述.....1	第一节 白细胞分化抗原.....60
第二节 免疫学发展简史和重要成就.....6	第二节 黏附分子.....61
<b>第2章 抗原</b> .....11	<b>第7章 主要组织相容性复合体及其编码产物</b> .....67
第一节 抗原的异物性和特异性.....11	第一节 HLA 复合体及其产物.....67
第二节 影响抗原免疫原性的因素.....14	第二节 HLA 分子的结构和主要作用.....69
第三节 抗原的种类.....15	第三节 HLA 分子表达特点及其分布和主要功能.....70
第四节 超抗原、丝裂原和佐剂.....18	第四节 HLA 复合体的遗传特征.....71
<b>第3章 抗体</b> .....21	第五节 HLA 与临床医学的关系.....72
第一节 抗体的结构.....21	<b>第8章 免疫器官和组织及其主要作用</b> .....75
第二节 抗体分子的免疫原性及其血清型.....24	第一节 中枢免疫器官.....75
第三节 抗体的主要功能.....25	第二节 外周免疫器官.....80
第四节 各类抗体的主要特性和功能.....29	<b>第9章 固有免疫</b> .....86
第五节 免疫球蛋白的基因结构及其重排和表达.....31	第一节 固有免疫系统概述.....86
第六节 人工制备抗体.....33	第二节 固有免疫细胞及其主要作用.....90
第七节 免疫球蛋白超家族.....35	第三节 固有免疫应答.....104
<b>第4章 补体系统</b> .....37	<b>第10章 适应性免疫</b> .....108
第一节 补体系统概述.....37	第一节 适应性免疫细胞.....108
第二节 补体系统的激活.....38	第二节 抗原提呈细胞.....125
第三节 补体激活的调节.....44	第三节 适应性免疫应答.....130
第四节 补体的生物学功能.....46	<b>第11章 免疫耐受</b> .....141
第五节 补体系统缺陷与疾病.....48	第一节 免疫耐受的发现和人工诱导的免疫耐受.....141
<b>第5章 细胞因子</b> .....50	第二节 免疫耐受的细胞学基础和特点.....143
第一节 细胞因子的分类.....50	第三节 影响免疫耐受形成的因素.....144
第二节 细胞因子受体.....55	第四节 免疫耐受的类型及其形成机制.....145
第三节 细胞因子的共同特性和主要生物学作用.....56	
第四节 细胞因子与疾病的关系和在疾病防治中的应用.....58	



第五节	研究免疫耐受的意义	147	第二节	获得性免疫缺陷病	200
			第三节	免疫缺陷病的临床治疗原则	202
<b>第 12 章</b>	<b>免疫调节</b>	<b>149</b>	<b>第 17 章</b>	<b>肿瘤免疫</b>	<b>204</b>
第一节	体液免疫应答中的负向调节作用	149	第一节	肿瘤抗原	204
第二节	免疫细胞抑制性膜分子介导的免疫调节作用	151	第二节	机体抗肿瘤免疫效应机制	206
第三节	免疫细胞分泌细胞因子介导的免疫调节作用	152	第三节	肿瘤免疫逃逸机制	208
第四节	其他形式的免疫调节作用	154	第四节	肿瘤的免疫诊断和防治	208
<b>第 13 章</b>	<b>抗感染免疫</b>	<b>156</b>	<b>第 18 章</b>	<b>移植免疫</b>	<b>211</b>
第一节	抗病原菌感染的免疫作用	156	第一节	移植免疫概述	211
第二节	抗病毒感染的免疫作用	161	第二节	同种异体器官移植排斥反应的机制	211
第三节	抗真菌感染的免疫作用	163	第三节	同种异体器官移植排斥反应的类型	213
第四节	抗寄生虫感染的免疫作用	165	第四节	同种异体器官移植排斥反应的防治原则	214
第五节	病原体免疫逃逸	167	<b>第 19 章</b>	<b>免疫学检测及其应用</b>	<b>217</b>
<b>第 14 章</b>	<b>超敏反应</b>	<b>170</b>	第一节	体外抗原 - 抗体反应的特点和影响因素	217
第一节	I 型超敏反应	170	第二节	体外抗原 - 抗体反应的检测方法	218
第二节	II 型超敏反应	178	第三节	免疫细胞及其功能检测	225
第三节	III 型超敏反应	181	<b>第 20 章</b>	<b>免疫学防治</b>	<b>230</b>
第四节	IV 型超敏反应	184	第一节	免疫预防	230
第五节	各型超敏反应比较及其与疾病的关系	187	第二节	免疫治疗	234
<b>第 15 章</b>	<b>自身免疫病</b>	<b>190</b>	<b>中英文专业词汇索引</b>	<b>238</b>	
第一节	自身免疫病分类及其诱发因素和作用机制	190	<b>主要参考文献</b>	<b>244</b>	
第二节	自身免疫病及其组织细胞损伤机制和防治原则	193			
<b>第 16 章</b>	<b>免疫缺陷病</b>	<b>196</b>			
第一节	原发性免疫缺陷病	196			

糖、革兰氏阳性菌肽聚糖、细菌甘露糖等病原体相关模式分子的识别结合产生应答。鉴于病原体相关模式分子广泛表达于多种病原体，因此经典固有免疫细胞对病原体的识别是非特异性的。上述经典固有免疫细胞中巨噬细胞和中性粒细胞具有吞噬、杀菌等抗感染免疫作用；树突状细胞和巨噬细胞作为抗原提呈细胞在摄取病原体等抗原性异物后，还具有加工提呈抗原、启动适应性免疫应答的能力。

(2) 固有淋巴样细胞 (innate lymphoid cells, ILCs)：是由骨髓共同淋巴样前体分化发育而成的一类不表达特异性或有限多样性抗原识别受体的固有免疫细胞。固有淋巴样细胞主要包括 ILC1、ILC2、ILC3 和自然杀伤细胞；其中 ILCs 通过表面活化受体接受相关细胞因子刺激活化后，可通过分泌不同类型细胞因子参与机体早期抗胞内病原菌、抗寄生虫、抗胞外病原菌和真菌感染的免疫保护作用；自然杀伤细胞 (natural killer, NK) 通过表面杀伤活化 / 杀伤抑制受体对体内正常组织细胞和某些病毒感染或肿瘤细胞表面相关配体的识别，可选择性杀伤破坏病毒感染或肿瘤靶细胞发挥免疫监视作用。

(3) 固有(样)淋巴细胞 (innate-like lymphocytes, ILLs)：是由骨髓共同淋巴样前体分化发育而成的一类不表达特异性而表达有限多样性抗原识别受体的淋巴细胞，简称固有淋巴细胞。固有淋巴细胞表面抗原识别受体缺乏多样性，对抗原识别具有泛特异性：其中  $\gamma\delta$ T 细胞和 NKT 细胞表面抗原识别受体，即 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 可直接识别结合某些肿瘤或病毒感染细胞表面异常表达的脂类或磷酸化抗原，并由此导致  $\gamma\delta$ T 细胞和 NKT 细胞对上述肿瘤和病原体感染靶细胞发挥泛特异性杀伤作用；B1 细胞表面抗原识别受体，即 B 细胞受体 (B cell receptor, BCR) 可直接识别某些病原体表面共有多糖类抗原或体内变性 Ig 和变性单股 DNA 等自身抗原，并在 48 小时内产生相应泛特异性抗体，在机体早期抗感染免疫和清除自身抗原过程中发挥重要作用。

2. 固有免疫分子及其主要作用 固有免疫分子种类很多 (表 1-2)，主要包括固有免疫细胞表达的模式识别受体、主要组织相容性复合体编码分子、黏附分子、补体系统和细胞因子等。

(1) 模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR)：吞噬细胞和树突状细胞等固有免疫细胞表达的可直接识别病原体或其产物某些共有特定分子，即病原体相关模式分子 (pathogen associated molecular pattern, PAMP) 介导产生固有免疫应答的受体分子。

(2) 主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 编码分子：简称 MHC 分子，在抗原提呈细胞内质网中形成，其主要生理功能是将抗原加工产物以抗原肽-MHC I / II 类分子复合物形式表达于细胞表面，供  $CD8^+$ / $CD4^+$ T 细胞识别结合启动适应性免疫应答。

(3) 黏附分子 (adhesion molecule, AM)：是介导细胞间或细胞与细胞外基质间相互作用的跨膜分子，通常以受体-配体结合形式参与细胞的识别活化、增殖分化、趋化迁徙等作用。

(4) 补体系统 (complement system)：是存在于体液和某些细胞膜表面的一组不耐热的蛋白质。生理条件下体液中补体固有成分通常以无活性形式存在，当某些病原体进入体内或与相应抗体结合形成抗原-抗体复合物时，可使补体系统活化介导产生溶菌、调理和免疫黏附作用，发挥抗感染或清除免疫复合物等对机体有益的免疫反应。

(5) 细胞因子 (cytokine, CK)：是由多种细胞，特别是活化免疫细胞合成分泌的一类具有多种生物学活性的小分子多肽或糖蛋白。细胞因子在免疫细胞发育分化、免疫应答及其调节、炎症反应和细胞凋亡等过程中发挥重要作用。

## (二) 适应性免疫

适应性免疫 (adaptive immunity) 是个体在生命过程中接受病原体等抗原性异物刺激后产生，且专门针对相关特定抗原产生应答的生理反应，又称特异性免疫 (specific immunity)。参



与和执行适应性免疫的淋巴细胞称为适应性免疫细胞 (adaptive immune cell), 包括在胸腺中发育成熟的  $\alpha\beta$ T 细胞和在骨髓中发育成熟的 B2 细胞, 即通常所说的表面具有特异性抗原识别受体的 T、B 淋巴细胞。

1. T 淋巴细胞及其主要作用 根据表面标志和功能特性, 可将 T 淋巴细胞分为以下三类, 即  $CD4^+$  辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th)、 $CD8^+$  细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 和  $CD4^+$  调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg)。上述 T 细胞表面抗原识别受体 (TCR) 具有高度多样性, 对抗原肽的识别具有高度特异性; 它们不能直接识别结合相关的游离抗原, 只能识别结合经抗原提呈细胞 (APC) 加工处理后以抗原肽-MHC 分子复合物形式表达于 APC 表面的抗原降解产物, 并由此导致 T 细胞活化启动适应性免疫应答。

(1)  $CD4^+$ Th 细胞: 包括 Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞和滤泡辅助性 T 细胞 (T follicular helper cell), 即 Tfh 细胞: ① Th1 细胞主要参与适应性细胞免疫应答, 介导产生抗胞内菌感染的免疫作用; ② Th2 细胞主要参与适应性体液免疫应答, 介导产生抗寄生虫感染的免疫作用; ③ Tfh 细胞主要参与适应性体液免疫应答, 介导产生抗多种病原体感染的免疫作用; ④ Th17 细胞主要参与适应性细胞免疫应答, 介导产生抗真菌和胞外菌感染的免疫作用。

(2)  $CD8^+$ CTL: 主要参与适应性细胞免疫应答, 可特异性识别结合某些肿瘤或病毒感染靶细胞, 并通过产生穿孔素、颗粒酶、淋巴毒素- $\alpha$  (lymphotoxina, LT- $\alpha$ ) 和表达 FasL 使上述靶细胞溶解破坏或凋亡。

(3)  $CD4^+$ Treg 细胞: 是对某些抗原特异性 T 细胞和固有免疫细胞具有负向调节作用的 T 细胞, 包括自然调节 T 细胞 (natural regulatory T cell, nTreg) 和诱导性调节 T 细胞 (induced regulatory T cell, iTreg)。

2. B 淋巴细胞及其主要作用 B 淋巴细胞 (简称 B 细胞) 表面抗原识别受体 (BCR) 具有高度多样性, 对抗原的识别具有高度特异性。B 细胞是参与启动适应性体液免疫应答的抗原提呈细胞, 也是执行适应性体液免疫应答的效应细胞。它们通过表面 BCR 识别结合抗原后, 在 Th2/Tfh 细胞协助下可增殖分化为浆细胞、通过合成分泌不同类型抗体介导产生特异性体液免疫效应。抗体 (antibody, Ab) 是浆细胞合成分泌的一类具有特异性免疫作用的效应分子, 其化学本质为免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig)。抗体与病原体等相应抗原特异性结合后, 在某些固有免疫细胞和分子协同作用下, 可有效吞噬杀伤和清除病原体等抗原性异物。

3. 适应性免疫细胞的主要特性 适应性免疫细胞具有以下主要特性: ①细胞群体的高度多样性和对抗原性异物识别/应答的高度特异性; ②对自身组织细胞成分不应答, 具有天然免疫耐受性; ③在免疫应答过程中可产生长寿记忆免疫细胞对相同抗原刺激迅速应答, 具有免疫记忆性。

### 三、抗原及其引发的免疫应答

抗原 (antigen, Ag) 泛指能够被固有和适应性免疫细胞识别结合, 导致上述免疫细胞活化发生免疫应答的物质。抗原不仅包括病原体等外来非己抗原性异物, 还包括体内某些结构发生改变的自身物质和体内免疫豁免部位释放的组织蛋白, 如眼晶状体蛋白和甲状腺球蛋白等。本书介绍的狭义抗原通常是指能与 T/B 淋巴细胞表面抗原受体 (TCR/BCR) 特异性结合, 使其活化、增殖、分化、产生效应 T 细胞和抗体, 并能与之特异性结合发挥免疫效应的物质。根据免疫细胞种类及其对抗原性异物的识别特点和效应机制, 可将免疫应答分为以下两种类型。

1. 固有免疫应答 (innate immune response) 是指机体固有免疫细胞和固有免疫分子在外来入侵病原体或体内衰老损伤和突变肿瘤细胞等抗原性异物刺激下迅速活化, 有效吞噬杀伤、清除病原体等抗原性异物产生非特异性免疫保护作用的过程。固有免疫细胞和分子不仅



在机体早期抗感染、抗肿瘤免疫防御和监视过程中发挥重要作用，同时也参与适应性免疫应答的全过程。

2. **适应性免疫应答** (adaptive immune response) 是指体内抗原特异性 T/B 淋巴细胞被病原体等抗原性异物激活、增殖分化为效应 T 细胞 / 浆细胞后，通过释放不同类型细胞因子、细胞毒性介质或抗体将上述病原体等抗原性异物杀伤破坏从体内清除的免疫应答过程。

#### 四、抗原提呈细胞及其介导产生的适应性免疫应答

抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 是一类具有摄取、加工、提呈抗原，诱导 T 细胞活化启动适应性免疫应答的免疫细胞，包括专职 APC (树突状细胞、巨噬细胞、B 细胞) 和非专职 APC (如某些肿瘤或病毒感染的靶细胞)。根据参与免疫应答的细胞种类及其效应机制的不同，可将适应性免疫应答分为 T 细胞介导的细胞免疫应答和 B 细胞介导的体液免疫应答两种类型。

1. **细胞免疫应答** (cellular immune response) 参与和执行细胞免疫应答的细胞主要包括抗原提呈细胞 (APC)、CD4<sup>+</sup>Th1 细胞、CD4<sup>+</sup>Th17 细胞和 CD8<sup>+</sup>CTL。上述抗原特异性 T 细胞通过表面 TCR 接受 APC 表面 MHC 分子提呈的抗原降解产物 (即抗原肽-MHC 分子复合物) 刺激活化后，在不同类型细胞因子诱导下可增殖分化为效应 Th1 细胞、效应 Th17 细胞和效应 CTL。其中 CD4<sup>+</sup> 效应 Th1/Th17 细胞再次接受相同抗原刺激后，可通过分泌 IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  或 IL-17、IL-22 等细胞因子，同时在某些固有免疫细胞和分子协同作用下产生抗胞内菌、抗胞外菌和抗真菌感染的免疫效应。CD8<sup>+</sup> 效应 CTL 与肿瘤 / 病毒感染靶细胞表面相应抗原特异性结合后，可通过分泌穿孔素、颗粒酶等细胞毒性介质和表达 FasL 使上述靶细胞溶解破坏和发生凋亡。

2. **体液免疫应答** (humoral immune response) 参与和执行体液免疫应答的细胞主要包括抗原提呈细胞 (APC)、CD4<sup>+</sup>Th2 细胞、CD4<sup>+</sup>Tfh 细胞和 B 细胞。抗原特异性 B 细胞通过表面 BCR 接受相应抗原刺激后，在 CD4<sup>+</sup>Th2/Tfh 细胞及其分泌的细胞因子协助下可增殖分化为浆细胞，并通过合成分泌不同类型的抗体和在某些固有免疫细胞和分子参与下介导产生特异性体液免疫效应。

3. **适应性免疫应答过程** 分为识别活化、增殖分化和效应三个阶段：①识别活化阶段是指抗原提呈细胞摄取、加工、提呈抗原和抗原特异性 T/B 淋巴细胞识别抗原后，在细胞间共刺激分子协同作用下启动 T/B 淋巴细胞活化的阶段；②增殖分化阶段是指抗原特异性 T/B 淋巴细胞接受相应抗原刺激后，在相关细胞因子作用下增殖分化为效应 T 细胞 / 浆细胞和形成免疫记忆细胞的阶段；③效应阶段是指效应 T 细胞或浆细胞通过释放不同类型的细胞因子、细胞毒性介质或抗体，同时在某些固有免疫细胞和分子参与下介导产生免疫效应的阶段。

#### 五、免疫应答异常及其所致疾病

机体针对病原体等抗原性异物刺激引发的适度免疫应答，可产生对人体有益的抗感染 / 抗肿瘤等免疫保护作用。机体免疫应答过高可引发对人体有害的超敏反应，其中包括特异性 IgE 抗体介导的速发型超敏反应 (如青霉素过敏性休克) 和效应 T 细胞介导的迟发型超敏反应 (如接触性皮炎) 等；在感染、物理、化学等因素刺激诱导下，机体免疫自稳功能紊乱有可能引发类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等自身免疫病；机体免疫应答过低或缺失则可引发肿瘤、严重 / 持续感染或免疫缺陷等疾病。

#### 六、免疫学的应用

现代免疫学基础理论的深入研究对超敏反应、移植排斥反应、自身免疫病和肿瘤等疾病发



生机制的阐明起到了重要促进作用,并为上述疾病的诊断与防治提供了新的策略和方法。

免疫诊断学(immunodiagnosics)是应用免疫学理论、技术和方法对相关疾病进行诊断和对机体免疫状态进行测定评估的一门学科。免疫学诊断方法主要包括凝集反应、沉淀反应、免疫标记技术、免疫细胞及其功能检测等技术。上述检测方法已广泛应用于感染性疾病、超敏反应、免疫缺陷病、自身免疫病和肿瘤等疾病的诊断及疗效评估。

免疫预防(immunoprophylaxis)是指通过接种疫苗或注射抗体等免疫效应分子,使机体对某些特定疾病产生免疫力的方法或策略。目前用于人工主动免疫的疫苗包括:①灭活疫苗(inactivated vaccine),如伤寒和霍乱疫苗等;②减毒活疫苗(live-attenuated vaccine),如卡介苗和脊髓灰质炎病毒疫苗等;③其他疫苗,包括类毒素(如破伤风和白喉类毒素)、亚单位疫苗(如脑膜炎球菌和肺炎链球菌多糖疫苗)和重组抗原疫苗(如乙型肝炎和莱姆病疫苗)等。

免疫治疗(immunotherapy)是根据疾病发生机制,人为增强或抑制机体免疫功能以达到治疗疾病为目的的方法。目前用于免疫治疗的生物制剂主要包括抗体、细胞因子、免疫效应细胞、造血干细胞、细胞疫苗和微生物制剂等。上述生物制剂在治疗肿瘤、造血系统疾病、移植排斥反应、感染性疾病和自身免疫病等方面取得了较好疗效。

## 第二节 免疫学发展简史和重要成就

中国医师早在公元16世纪就采用人痘苗预防天花,开创了免疫预防的先河。免疫学的发展大致可分为三个时期,即经典免疫学时期、科学免疫学时期和现代免疫学时期。

### 一、经典免疫学时期(18-20世纪初)

#### 1. 人工主动和人工被动免疫方法的建立

(1) Jenner (1798) 接种牛痘苗预防天花获得成功。

(2) Pasteur (1880) 制备炭疽等减毒活疫苗,预防炭疽等疾病。

(3) Behring 和 Kitasato (1890) 用减毒白喉外毒素免疫动物获得抗血清(即白喉抗毒素),用以治疗白喉取得成功。

#### 2. 原始细胞免疫和体液免疫学说的提出及两者的统一

(1) Metchnikoff (1883-1890) 提出原始的细胞免疫学说,认为吞噬细胞是执行抗感染免疫作用的细胞。

(2) Koch (1891) 发现结核杆菌和 Koch 现象,即感染过结核杆菌的豚鼠再次皮下注射少量结核杆菌后,可使注射局部组织发生坏死。上述发现对日后阐明细胞免疫的作用具有重要意义。

(3) Ehrlich (1890) 提出原始的体液免疫学说,认为血清中存在的抗菌物质在抗感染免疫中起决定作用。

(4) Pfeiffer 等 (1894) 发现溶菌素(抗体);同年 Bordet 发现补体及其与抗体协作产生的溶菌作用,这些发现支持了体液免疫学说。

(5) Wright 和 Douglas (1903) 发现动物免疫血清能加速吞噬细胞对相应细菌的吞噬,提出免疫血清(含抗体和补体)具有调理吞噬作用,从而将体液和细胞免疫学说统一起来。

3. 免疫病理概念的建立 Richet 和 Portier (1902) 发现,接受海葵提取液注射后幸免于难的狗,数周后再次接受极小量海葵提取液可立即死亡,据此提出过敏反应即免疫病理的概念。

#### 4. 经典血清学技术的建立

(1) Durham 等 (1896) 发现特异性凝集反应,同年 Widal 建立了诊断伤寒的肥达试验。



- (2) Kraus (1898) 建立了沉淀试验。
- (3) Bordet 和 Gengou (1900) 建立了补体结合试验。
- (4) Landsteiner (1900) 发现了 ABO 血型抗原, 建立了检测血型的玻片凝集试验。

## 二、科学免疫学时期 (20 世纪中叶)

1. 细胞转移迟发型超敏反应实验 Chase 和 Landsteiner (1942) 用结核杆菌感染豚鼠, 然后将豚鼠的血清和淋巴细胞分别被动转移给两组正常豚鼠, 再用结核菌抗原 (结核菌素) 给豚鼠进行皮内注射。结果发现: 前者局部皮肤无反应, 即结核菌素反应阴性; 后者局部组织坏死, 即出现阳性反应。上述结果表明, 结核菌素反应不是由抗体引起, 而是由结核菌抗原致敏的淋巴细胞所致。

2. 天然免疫耐受和人工诱导的免疫耐受 Owen (1945) 发现在胎盘血管融合的异卵双生小牛体内, 各自含有两种不同血型抗原的红细胞; 此类血型嵌合体小牛可接受对方移植的皮肤而不排斥。Medawar 等 (1953) 给 A 品系胚胎期小鼠和新生期小鼠注入 CBA 品系小鼠组织细胞后, 可人工诱导上述 A 品系小鼠对 CBA 品系小鼠皮肤移植产生免疫耐受。

3. 克隆选择学说的建立 Burnet (1957) 在上述天然免疫耐受和人工诱导免疫耐受研究结果基础上, 结合 Erlich (1897) 的抗体生成侧链学说和 Jerne (1955) 的抗体生成“天然”选择学说, 提出了抗体生成的克隆选择学说。

4. 免疫球蛋白基本结构的阐明 继 Tiselius 和 Kabat (1938) 证明抗体是丙种球蛋白后, Porter 和 Edelman (1959-1961) 从多发性骨髓瘤患者血清中获得均质性免疫球蛋白, 用酶切和多种化学还原法阐明了免疫球蛋白的基本结构。

### 5. T、B 淋巴细胞及其主要免疫功能的研究

(1) Glick (1957) 发现切除鸡的腔上囊 (富含淋巴细胞) 可导致抗体产生缺陷, 遂将腔上囊中发育成熟的淋巴细胞称为 B 淋巴细胞 (源于 bursa 第一个字母);

(2) Miller 和 Good (1961) 发现胸腺是骨髓未成熟淋巴细胞发育成熟的免疫器官, 将胸腺中发育成熟的淋巴细胞称为 T 淋巴细胞 (源于 thymus 第一个字母);

(3) Warner 和 Szenberg (1962/1964) 发现切除鸡的腔上囊只影响抗体生成, 而不影响移植排斥反应, 提示 B 细胞主要负责体液免疫, T 细胞主要负责细胞免疫;

(4) Claman 和 Mitchell 等 (1967) 发现 T 细胞与 B 细胞之间有协同作用, T 细胞可辅助 B 细胞产生 IgG 类抗体。

## 三、现代免疫学时期 (70 年代至今)

1. Mitchison (1970) 应用载体效应过继转移实验证实, 在抗体形成过程中有载体特异性淋巴细胞和半抗原特异性淋巴细胞参与; Raff (1970) 通过载体效应阻断实验证明: T 细胞是载体特异性淋巴细胞, 对抗体的产生起辅助作用; B 细胞是半抗原特异性淋巴细胞, 是产生抗体的淋巴细胞。

2. Steinman (1973) 发现树突状细胞, 并证实树突状细胞是抗原提呈能力最强的抗原提呈细胞, 可有效激活初始 T 细胞。

3. Gershon (1971) 发现抑制性 T 淋巴细胞的存在。

4. Jerne (1974) 根据现代免疫学对抗体分子独特型的认识, 提出免疫网络学说。

5. Doherty 和 Zinkernagel (1974) 发现在免疫应答过程中免疫细胞间的相互作用受 MHC 限制, 并提出 T 细胞双识别模式和 MHC 限制性学说。

6. Nathansen 和 Strominger (1978) 阐明了 MHC 的分子结构, 并证实 MHC 分子在抗原提呈和 T 淋巴细胞识别抗原过程中的重要作用。