

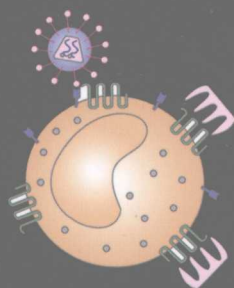
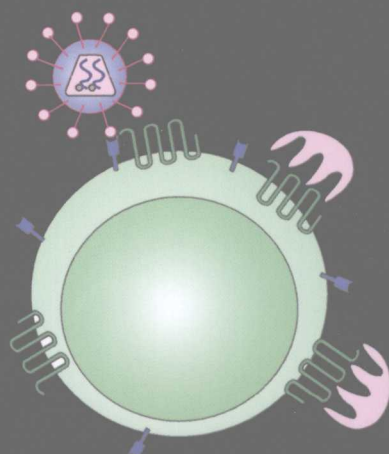
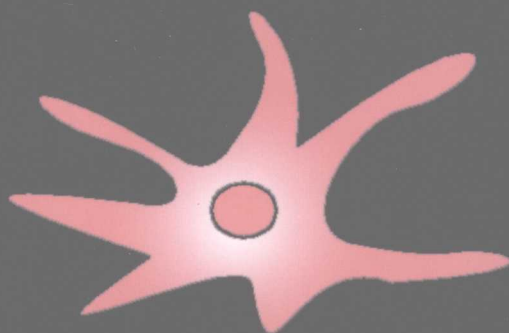
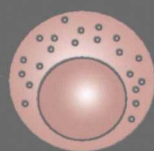
教育部推荐研究生教学用书
国家高等学校精品课程教材

医学免疫学

第 3 版

Medical Immunology

龚非力 主编



科学出版社

www.sciencep.com

教育部推荐研究生教学用书

国家高等学校精品课程教材

医学免疫学

Medical Immunology

第3版

龚非力 主编

科学出版社

北京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

内 容 简 介

本教材是华中科技大学同济医学院免疫学系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和专著所编撰的免疫学教科书。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70万字,并有200余幅插图和5篇附录。本书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,是一部很有参考价值的医学参考书。

本书主要适用于高等医学院校基础与临床医学和综合大学生命科学各专业研究生(博士和硕士)作为“医学免疫学”或“免疫生物学”课程的教材,也可供免疫学专业人员和临床各科医务人员作为掌握和学习现代免疫学理论的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学 / 龚非力主编. —3版. —北京:科学出版社,2009
教育部推荐研究生教学用书·国家高等学校精品课程教材
ISBN 978-7-03-024942-5

I. 医… II. 龚… III. 医药学:免疫学-研究生-教材 IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 112698 号

策划编辑:李国红 / 责任编辑:邹梦娜 李国红 / 责任校对:包志虹
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

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>

北京天时彩色印刷有限公司 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

2009年7月第 三 版 印张:24

2009年7月第十三次印刷 字数:829 000

印数:63 001—73 000

定价:59.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

本教材荣获全国普通高等学校
优秀教材二等奖



《医学免疫学》编委会

(第3版)

主 编 龚非力

副主编 沈关心 李卓娅 吴雄文

编 委 (按姓氏笔画排序)

王 晶 方 敏 尹丙姣 朱慧芬

刘君炎 杨渝珍 李卓娅 吴 砂

吴雄文 沈关心 陈政良 郑 芳

袁 萍 黄 波 龚非力 梁智辉

雷 萍 谭 政

第3版前言

现代免疫学发展极为迅速。根据高等医学院校研究生教学的现状,同时考虑到免疫学专业人员和临床医师的知识更新,故编写供研究生使用的《医学免疫学》第3版。为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,新版教材做了相应改进,特说明如下:

1. 本书主要读者群是医学院校临床和基础各学科研究生,以及综合大学生物科学各专业研究生,其中多数为非免疫学专业。另外,对研究生教育而言,更重要的是培养其自学能力。有鉴于此,本书编写原则是:①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;②文字简明扼要、深入浅出,尽可能全面地介绍现代免疫学相关领域的最新进展,为读者提供深入学习的思路和线索。

2. 对近年获得明显进展的若干领域,如“黏膜免疫”、“补体的 MBL 激活途径”、“新的细胞因子”、“固有免疫细胞”、“固有免疫模式识别”、“T 细胞功能亚类”、“TCR 识别机制及 T/B 细胞的联合识别”、“免疫应答和免疫调节的机制和特点”、“免疫记忆的分子与细胞学机制”、“免疫生物治疗原理”等,本书进行了较为详尽的介绍,并新设“免疫相关的信号转导”一章。

3. 体例和内容:①全书前后内容存在交叉,文内均已注明与之相关的章节,但某些必要的重复仍在所难免;②全书章节划分及其排列顺序,乃根据编者对免疫学理论的理解而定,在“教”与“学”时可根据具体情况而适当调整;③在突出基础理论和基本概念的同时,简要介绍某些最新进展,以利读者拓宽视野与思路;④某些尚未定论的观点(如“抗原”、DAMP 的概念等),作为拓宽知识面而值得略加介绍,某些内容与本科生教材有所重叠,为兼顾系统性而有必要保留,相关内容均以小字标识;⑤为加深读者对正文的理解,全书适当增加插图,并全部用彩色印刷;⑥若干附录列于书末,以供参考、查阅和检索。

本书是华中科技大学同济医学院免疫学系全体教师和在读研究生们共同努力的成果。在编著过程中,谭政讲师承担全书组稿,并与郑芳副教授共同承担附录的修订;博士生段利华承担全部插图的绘制;祝娜老师承担部分编务;免疫学系博士研究生张惠、童静、龚权、孔晓玲、朱平、李盼、田莉、汪蕾,硕士研究生兰琴、熊阿莉、熊涛、杜治国、陈杰、杨艳、胥琴、祁静等分别承担文字校对和专业词汇增补。另外,本书邀请武汉大学医学院刘君炎教授、南方医科大学陈政良教授、吴砂讲师、同济医学院生物化学系杨渝珍教授、黄波教授、袁萍讲师参与撰写相关章节,附录ⅢCD 分子总表由第四军医大学金伯泉教授提供资料,在此一并致谢。

现代免疫学进展日新月异,由于编者学识和水平所限,本书在内容、文字、编排、图表等方面必然存在疏漏和错误之处,恳切希望读者和同道们指正。

龚非力(flgong@163.com)

2009年3月于武汉

第1版前言

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的现状,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

目 录

第1篇 免疫系统

第1章 免疫系统	(1)
第1节 中枢免疫器官	(2)
一、胸腺	(2)
二、骨髓	(4)
第2节 造血干细胞	(5)
一、造血干细胞概述	(5)
二、HSC的自我更新与分化	(7)
第3节 外周免疫器官	(9)
一、淋巴结	(9)
二、脾	(10)
三、黏膜免疫系统	(11)
四、淋巴管道与淋巴细胞再循环	(13)
第2章 免疫球蛋白	(16)
第1节 免疫球蛋白分子结构	(16)
一、免疫球蛋白的基本结构	(16)
二、免疫球蛋白的立体结构	(17)
三、免疫球蛋白的其他成分和水解片段	(18)
第2节 抗体的异质性	(19)
一、抗体可变区和恒定区的异质性	(19)
二、免疫球蛋白的独特型	(19)
第3节 免疫球蛋白的生物合成与表达	(21)
一、免疫球蛋白的生物合成与组装	(21)
二、免疫球蛋白的表达	(21)
三、免疫球蛋白的代谢	(23)
第4节 免疫球蛋白的生物学功能与特性	(23)
一、免疫球蛋白的主要生物学功能	(23)
二、各类免疫球蛋白的特性和作用	(23)
第5节 免疫球蛋白基因超家族	(25)
第6节 人工制备抗体	(26)
一、多克隆抗体	(26)
二、单克隆抗体	(26)
三、基因工程抗体	(27)

第3章 补体	(31)
第1节 补体概述	(31)
一、补体系统的组成	(31)
二、补体系统的激活	(31)
三、补体的生物学作用	(33)
第2节 凝集素途径	(34)
一、参与凝集素途径的组分	(35)
二、凝集素途径	(37)
第3节 补体调节蛋白对补体激活途径的调控作用	(37)
一、针对C3转化酶C4b2a的调节作用	(37)
二、针对旁路途径C3转化酶C3bBb的调节作用	(38)
三、针对攻膜复合体的调节作用	(38)
第4节 补体相关疾病及干预策略	(39)
一、遗传性补体缺陷与临床	(39)
二、补体功能异常相关的主要临床疾病	(42)
三、补体相关的生物治疗策略	(44)
第4章 细胞因子	(46)
第1节 细胞因子概述	(46)
一、细胞因子的分类	(46)
二、细胞因子的共同特点	(46)
三、细胞因子表达与功能的调节	(47)
四、细胞因子受体	(48)
五、细胞因子的生物学作用	(50)
六、细胞因子参与某些病理过程	(52)
第2节 细胞因子各论	(53)
一、白介素	(53)
二、肿瘤坏死因子家族	(57)
三、干扰素(IFN)	(58)
四、集落刺激因子(CSF)	(59)
五、趋化因子家族	(60)
六、其他细胞因子	(61)
第5章 免疫细胞膜分子	(63)
第1节 白细胞分化抗原	(63)
一、参与抗原摄取与提呈的CD分子	(63)

二、参与淋巴细胞识别抗原与活化的 主要 CD 分子	(63)	三、NK 细胞主要生物学功能	(105)
三、参与免疫效应的 CD 分子	(70)	第 4 节 树突状细胞及其他抗原提呈 细胞	(106)
四、CD 分子与临床	(71)	一、树突状细胞	(106)
第 2 节 黏附分子	(72)	二、抗原提呈细胞概述	(111)
一、黏附分子分类及其特性	(72)	第 5 节 其他免疫相关细胞	(113)
二、黏附分子的生物学作用	(76)	第 8 章 T/B 淋巴细胞	(115)
三、黏附分子与临床	(78)	第 1 节 T 淋巴细胞	(115)
第 6 章 主要组织相容性复合体及其编码 分子	(80)	一、T 细胞的个体发育	(115)
第 1 节 MHC 概述	(80)	二、T 细胞表面标志	(117)
一、MHC 的基本概念	(80)	三、T 细胞亚群及功能	(118)
二、小鼠 MHC(H-2 复合体)	(80)	第 2 节 B 淋巴细胞	(125)
第 2 节 人类 MHC(HLA 复合体)	(81)	一、B 细胞的个体发育	(125)
一、HLA 复合体定位及结构	(81)	二、B 细胞表面标志	(126)
二、HLA 等位基因及编码产物的分类 与命名	(84)	三、B 细胞亚群及功能	(127)
三、HLA 复合体遗传特征	(85)	第 2 篇 免疫应答	
第 3 节 HLA 抗原	(87)	第 9 章 固有免疫	(128)
一、HLA 抗原的分子结构	(87)	第 1 节 固有免疫系统的组成	(128)
二、抗原肽-MHC 分子复合物	(87)	第 2 节 固有免疫的识别机制	(130)
三、HLA 抗原的表达及其调控	(90)	一、病原相关分子模式	(130)
第 4 节 MHC 的功能	(91)	二、模式识别受体	(130)
一、作为抗原提呈分子参与特异性免疫 应答	(91)	第 3 节 固有免疫的生物学意义	(137)
二、MHC 分子的其他生物学作用	(91)	一、固有免疫参与并调控适应性 免疫应答的启动	(137)
第 5 节 HLA 与医学的关系	(92)	二、固有免疫影响特异性免疫应答的 强度与类型	(139)
一、HLA 与疾病关联	(92)	三、固有免疫影响 B 细胞记忆、阴性 选择和自身耐受	(139)
二、HLA 抗原表达异常与疾病的关系	(94)	第 4 节 固有免疫与疾病	(140)
三、HLA 与其他病理生理过程的关系	(94)	第 10 章 抗原与抗原提呈	(141)
第 7 章 固有免疫细胞	(95)	第 1 节 抗原概述	(141)
第 1 节 吞噬细胞	(95)	一、抗原的性质	(141)
一、吞噬细胞概述	(95)	二、抗原特异性	(142)
二、单个核吞噬细胞系统	(97)	三、抗原的种类	(145)
第 2 节 固有免疫样淋巴细胞	(99)	四、诱导免疫细胞增殖的其他成分	(146)
一、B1 细胞	(99)	附:关于抗原和免疫原定义的新认识—— 一家之说	(149)
二、 $\gamma\delta$ T 细胞	(100)	第 2 节 抗原提呈	(151)
三、NKT 细胞	(101)	一、溶酶体提呈途径	(151)
第 3 节 NK 细胞	(102)	二、胞质溶胶提呈途径	(153)
一、NK 细胞的一般特征	(102)	三、交叉提呈途径	(154)
二、NK 细胞杀伤功能相关的调节性 受体	(103)		

四、非经典 MHC 分子(CDI)提呈途径	(155)	二、TCR 信号转导途径	(208)
第 11 章 免疫应答分子机制	(158)	三、TCR 信号转导的负调节	(210)
第 1 节 T 细胞介导的细胞免疫应答	(159)	第 5 节 BCR 介导的信号转导	(210)
一、T 细胞对抗原的识别	(159)	一、BCR 信号途径的分子基础	(210)
二、T 细胞活化、增殖和分化	(160)	二、BCR 信号转导途径	(211)
三、效应性 T 细胞的作用	(165)	三、BCR 信号转导的调节	(212)
第 2 节 B 细胞介导的体液免疫应答	(168)	第 6 节 T/B 细胞激活的共刺激信号	(212)
一、B 细胞对 TD 抗原的应答	(168)	一、共刺激信号途径	(212)
二、初次应答和再次应答产生抗体的特点	(173)	二、共刺激信号途径的调节	(213)
三、B 细胞对 TI 抗原的应答	(174)	第 7 节 免疫球蛋白 Fc 受体介导的信号转导	(213)
四、B 细胞应答的效应	(175)	一、FcR 信号转导途径及生物学效应	(213)
第 12 章 适应性免疫应答的特点及免疫调节	(176)	二、FcR 介导的信号转导的调节	(215)
第 1 节 免疫应答的特异性	(176)	第 3 篇 免疫病理	
一、BCR(Ig)多样性及其分子基础	(176)	第 14 章 超敏反应	(216)
二、TCR 多样性及其分子基础	(181)	第 1 节 I 型超敏反应	(216)
第 2 节 免疫应答的记忆性	(183)	一、发病机制	(216)
一、免疫记忆的特点	(183)	二、临床上常见的 I 型超敏反应性疾病	(222)
二、记忆性 B 细胞特征	(183)	三、决定 I 型超敏反应易感性的因素	(222)
三、记忆性 T 细胞特征	(184)	四、I 型超敏反应的防治原则	(224)
第 3 节 免疫耐受性	(185)	第 2 节 II 型超敏反应	(225)
一、免疫耐受的概念及特性	(186)	一、发病机制	(225)
二、诱导免疫耐受的条件	(186)	二、常见的 II 型超敏反应性疾病	(226)
三、免疫耐受形成的机制	(187)	第 3 节 III 型超敏反应	(227)
四、免疫耐受的维持和终止	(190)	一、发病机制	(227)
第 4 节 免疫应答的调节	(191)	二、常见的免疫复合物病	(228)
一、感知是免疫调节的前提	(191)	第 4 节 IV 型超敏反应	(229)
二、网络化的调节模式	(192)	一、发病机制	(230)
三、负调节机制的主导作用	(195)	二、常见的 IV 型超敏反应性疾病	(230)
第 13 章 免疫相关的信号转导	(197)	三、IV 型超敏反应的局部和全身反应	(231)
第 1 节 细胞内信号转导概述	(197)	第 5 节 各型超敏反应比较及其相互关系	(231)
一、细胞信号转导系统的分子基础	(197)	第 15 章 自身免疫与自身免疫病	(232)
二、主要的信号转导途径	(200)	第 1 节 概述	(232)
第 2 节 Toll 样受体介导的信号转导	(203)	一、基本概念	(232)
一、TLR 信号转导途径概述	(203)	二、自身免疫病的分类与特征	(233)
二、TLR 信号转导途径的调节	(203)	第 2 节 自身免疫病的致病因素及机制	(234)
第 3 节 细胞因子的信号转导途径	(204)	一、遗传因素与 AID	(234)
一、细胞因子信号转导概述	(204)	二、自身抗原改变与 AID	(235)
二、不同 CKR 介导的信号转导	(205)	三、免疫系统异常与 AID	(238)
第 4 节 TCR/CD3 介导的信号转导	(208)		
一、TCR/CD3 信号途径的分子基础	(208)		

四、参与 AID 发生的其他因素	(241)	三、排斥反应的特殊情况	(278)
第 3 节 自身免疫病组织损伤机制	(242)	第 3 节 移植排斥反应的防治原则	(279)
第 4 节 自身免疫病治疗原则	(244)	一、供者的选择	(279)
一、自身免疫病的常规治疗	(244)	二、移植物和受者的预处理	(279)
二、自身免疫病的免疫生物疗法	(244)	三、免疫抑制疗法	(279)
第 16 章 感染与免疫	(246)	四、移植后的免疫监测	(280)
第 1 节 感染免疫概述	(246)	第 4 节 移植相关的免疫学问题	(281)
第 2 节 胞外菌感染与免疫	(248)	一、诱导同种移植耐受(或延长移植物 存活)的主要策略	(281)
一、胞外菌感染的致病机制	(248)	二、异种移植的实验研究	(284)
二、宿主抗胞外菌感染的免疫机制	(249)	三、母胎耐受	(285)
三、胞外菌的免疫逃逸机制	(250)	四、造血干细胞移植	(285)
第 3 节 胞内菌感染与免疫	(250)	第 19 章 肿瘤免疫学	(287)
一、胞内菌感染的特点及致病机制	(250)	第 1 节 机体对肿瘤细胞的免疫识别	(287)
二、宿主抗胞内菌感染的免疫学机制	(251)	一、固有免疫细胞对肿瘤细胞的识别	(287)
第 4 节 病毒感染与免疫	(253)	二、适应性免疫细胞对肿瘤细胞的识别	(287)
一、病毒的致病作用及其机制	(253)	第 2 节 机体抗肿瘤的免疫效应	(291)
二、机体抗病毒的免疫防御机制	(254)	一、抗肿瘤的固有免疫效应	(291)
三、病毒的免疫逃逸机制	(256)	二、抗肿瘤的特异性免疫效应	(291)
第 5 节 寄生虫感染与免疫	(257)	第 3 节 肿瘤的免疫逃逸	(293)
一、寄生虫与宿主的相互作用	(257)	一、肿瘤相关的抑制分子	(293)
二、寄生虫感染的特点及表现	(258)	二、肿瘤相关的抑制性细胞	(293)
三、抗寄生虫免疫	(258)	三、抑制抗肿瘤效应细胞	(294)
第 17 章 免疫缺陷性疾病	(261)	四、肿瘤细胞直接逃避免疫监视	(294)
第 1 节 概述	(261)	第 4 节 肿瘤标志物及肿瘤免疫诊断和 预后评估	(295)
第 2 节 原发性免疫缺陷病	(262)	第 5 节 肿瘤干细胞——可能的肿瘤免疫 盲区	(296)
一、原发性 B 细胞缺陷	(262)		
二、原发性 T 细胞缺陷	(263)		
三、原发性联合免疫缺陷	(264)		
四、原发性吞噬细胞缺陷	(265)		
五、原发性补体缺陷	(265)		
第 3 节 继发性免疫缺陷病	(265)		
一、获得性免疫缺陷综合征	(266)		
二、免疫系统增生性疾病	(270)		
第 18 章 移植免疫	(271)		
第 1 节 同种异体移植排斥的机制	(271)		
一、引起同种异体移植排斥反应 的抗原	(271)		
二、T 细胞识别同种抗原的机制	(272)		
三、移植排斥反应的效应机制	(275)		
第 2 节 移植排斥反应的类型	(276)		
一、宿主抗移植物反应	(276)		
二、移植物抗宿主反应	(277)		
		第 4 篇 应用免疫学	
		第 20 章 免疫生物治疗原理	(297)
		第 1 节 免疫生物治疗概述	(297)
		一、免疫生物治疗的基本原理	(297)
		二、免疫生物治疗的主要策略	(298)
		三、基于信号转导的干预策略	(298)
		第 2 节 免疫生物治疗的应用	(300)
		一、肿瘤特异性主动免疫治疗	(300)
		二、基于抗体的生物治疗	(301)
		三、细胞因子治疗	(303)
		四、过继性细胞免疫治疗	(303)
		五、肿瘤的基因治疗	(304)
		六、细菌疫苗治疗	(306)

第3节 免疫生物治疗展望	(306)	三、细胞工程与细胞分析技术	(321)
第21章 免疫学检测及相关实验技术	(308)	四、免疫学研究相关的动物模型	(323)
第1节 免疫学检测原理	(308)	附录	(325)
一、免疫细胞的检测	(308)	附录I 细胞因子	(325)
二、免疫分子的检测	(312)	附录II 趋化因子及其受体	(327)
三、免疫相关基因检测	(314)	附录III 人CD分子的主要特征	(328)
四、免疫学检测常用标记技术	(315)	附录IV 中英文名词及缩略语对照	(343)
第2节 免疫学研究相关技术	(317)	参考文献	(355)
一、基因分析与基因干预技术	(317)	索引	(361)
二、抗体工程与蛋白质分析常用技术 ...	(318)		

第1篇 免疫系统

第1章 免疫系统

免疫系统(immune system)是人和高等动物体内识别自我和危险信号从而执行免疫功能的系统。免疫系统由多种免疫器官、免疫细胞及独立于血管体系之外的各级淋巴管道组成。

免疫器官按其功能不同,可分为两类:①**中枢免疫器官**(central immune organ)或**初级免疫器官**(primary immune organ),包括胸腺、骨髓和腔上囊(禽类),多能造血干细胞在这些部位产生,并发育、成熟为免疫细胞;②**外周免疫器官**(peripheral immune organ)或**次级免疫器官**(secondary immune organ),包括淋巴结、脾及黏膜相关免疫系统,成熟免疫细胞定居在这些部位,并在此执行应答功能。

组织液大部分经毛细血管静脉端吸收进入血循环,小部分进入毛细淋巴管形成淋巴。淋巴循各级淋巴管道向心流动,最后注入静脉而重新进入血循环。外周淋巴器官由各级淋巴管道相连,具有过滤淋巴液的作用。组织局部发生病原微生物感染出现炎症反

应时,毛细血管通透性增加,组织水肿,淋巴液随之增多,从而使抗原及捕获抗原的DC等APC更易进入局部引流淋巴结,从而引起适应性免疫应答。

免疫系统随生物种系进化而逐步建立和完善。无脊椎动物,甚至植物已具备固有免疫系统。无脊椎动物的防御功能仅表现为吞噬细胞的吞噬作用和炎症反应。脊椎动物门才进化出淋巴细胞和淋巴器官,进而发展出适应性免疫应答。长期物种进化过程中,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。

图1-1显示脊椎动物亚门中从七鳃鳗到哺乳类动物免疫器官进化进程:所有脊椎动物亚门动物均具有肠相关淋巴组织(GALT);大多数门类具有脾和胸腺,但并非所有动物都具有骨髓、淋巴结和形成生发中心的能力;仅在有颌总纲(如鲨鱼、鳐鱼等软骨鱼)后,才出现可参与适应性免疫应答的T细胞、B细胞发育。

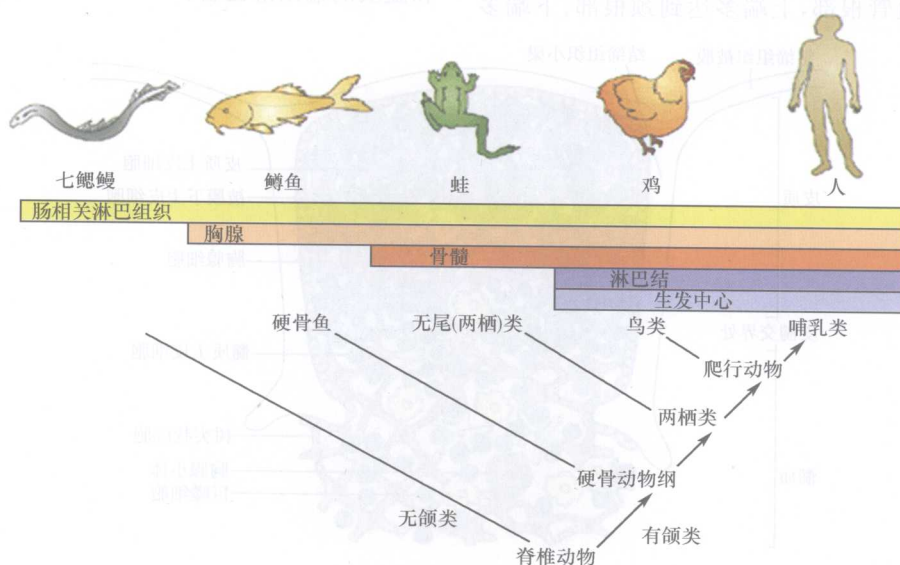


图1-1 免疫器官的进化

进化过程也反映在免疫系统的功能:①软骨鱼已有胸腺、淋巴细胞,能引发特异性细胞免疫应答;②鸟

类则具有腔上囊,出现B细胞,可产生特异性抗体,从而进化出体液免疫应答;③哺乳类动物已能产生

IgM、IgG 和 IgA;④人类则可产生 5 类免疫球蛋白 (IgM、IgG、IgA、IgD 和 IgE)。

人类个体发育是种系发育的重演:①胚胎肝在第 9 周出现早期 B 细胞;②胚龄 20 周,部分 B 细胞发育成熟,开始产生 IgM;③出生后不同年龄段,陆续产生 IgG、IgA、IgD 和 IgE。

第1节 中枢免疫器官

中枢免疫器官包括胸腺、骨髓和腔上囊(又称法氏囊, bursa of Fabricius, 为禽类所特有, 功能与骨髓类似), 是免疫细胞产生、发育、接受抗原刺激和分化、成熟的场所。胎儿和青少年其中枢淋巴器官产生大量淋巴细胞, 后者经历克隆选择而成熟, 继而迁移至外周淋巴器官。B 细胞主要在骨髓发育分化成熟, 少数可在胎肝和新生儿脾脏中产生、分化、发育、成熟。多数 T 细胞前体细胞迁移至胸腺分化、发育、成熟。另外, 某些 T 细胞前体细胞由骨髓迁移至肠上皮细胞形成的肠上皮隐窝下发育、成熟。成人胸腺产生新生 T 细胞的数目减少, 体内 T 细胞数量有赖于长寿命 T 细胞和成熟 T 细胞在中枢淋巴器官外分裂而维持。

一、胸 腺

胸腺(thymus)属中枢免疫器官, 且具有内分泌功能。其位于胸骨柄后方、上纵隔前部, 后方毗邻心包上方和心脏大血管根部, 上端多达到颈根部、下端多

至第四肋软骨水平。约 25% 人类有异位胸腺组织。胸腺大小亦随年龄而变化: 出生时约 10~15g; 青春期末重量约 35g; 以后开始缓慢退化; 老年期胸腺仅 6g, 其内淋巴细胞被脂肪组织取代, 胸腺小体数量增多、体积增大, 但仍承担 T 细胞分化、发育的功能。

胸腺提供独特的微环境, 使胸腺细胞得以在胸腺内经历分化、发育、克隆扩增和克隆选择, 最终形成成熟 T 细胞, 进入血液循环。

(一) 胸腺组织的结构

胸腺多分为左、右两叶, 表面有结缔组织构成的被膜, 伸入胸腺形成许多小梁, 将其分为若干不完全、不规则的小叶。每个小叶直径约 0.5~2.0mm, 均由浅层的皮质(cortex)和深层的髓质(medulla)构成。皮质区又可分为浅皮质区(outer cortex)和深皮质区(inner cortex)。皮质主要由密集的胸腺细胞组成, 而髓质由少量淋巴细胞和大量结缔组织构成。相邻小叶的髓质相连, 小叶间结缔组织富含血管、输出淋巴管和神经, 大部分细胞亦借此进入胸腺(图 1-2)。

分布于胸腺的动脉主要来自胸廓内动脉和甲状腺下动脉的分支, 有时还有甲状腺上动脉分支。这些动脉进入小叶间隔深部后, 在皮质、髓质交界处进入胸腺。胸腺小叶中央内有 1 条或多条静脉, 汇聚成一总干与左头臂静脉、胸廓内静脉和甲状腺下静脉相连。胸腺无输入淋巴管, 但有起至皮质、髓质交界处和髓质的输出淋巴管。

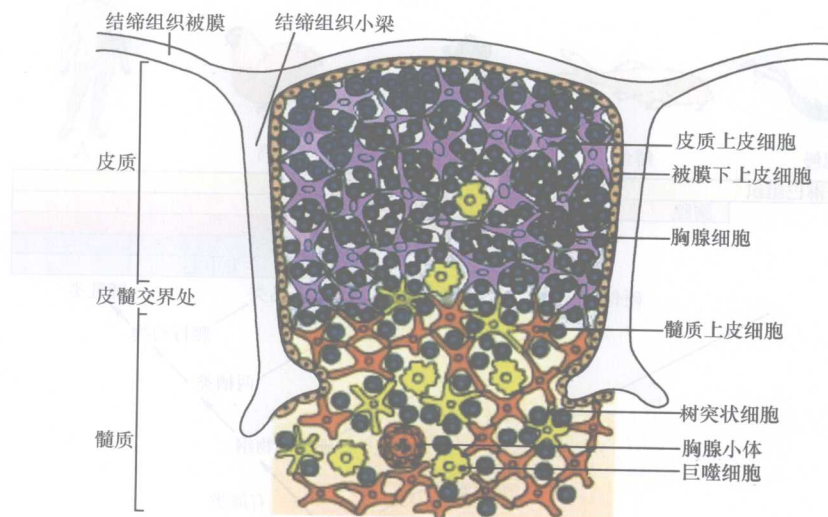


图 1-2 胸腺的组织结构

支配胸腺的神经来自交感神经星状神经节(或锁骨下丛)和迷走神经。其被膜则由膈神经和舌下

神经降支支配。胸腺髓质含多种可能来自神经嵴的神经-内分泌细胞, 如肠血管活性肽(vasoactive in-

testinal polypeptide, VIP) 阳性细胞、乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 阳性细胞等, 其功能不明。

(二) 胸腺的细胞组成和胸腺微环境

皮质中聚集的细胞有两类: ①胸腺细胞 (thymocyte), 主要为不成熟、形态较大的 T 细胞; ②胸腺基质细胞 (thymus stromal cell, TSC), 由上皮细胞、树突状细胞 (DC) 和巨噬细胞等组成 (图 1-2)。从皮质浅层至深层, 淋巴细胞由大变小, 逐渐发育成熟。深部为髓质区, 细胞疏松, 主要为上皮细胞及少量成熟 T 细胞、DC 和巨噬细胞。大量基质细胞在皮质和髓质中纵横交错而形成三维支架, 提供胸腺细胞发育、分化和成熟的微环境。髓质中还散在分布环状的胸腺小体 (Hassall's body), 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 (图 1-2)。

1. 上皮细胞骨架 (epithelial framework) 与其他淋巴组织由网状结缔组织构成容纳淋巴细胞的三维支架不同, 胸腺组织主要由胸腺上皮细胞相互连接而构成组织骨架。通过细胞间相互接触和释放某些旁分泌因子, 胸腺上皮细胞提供 T 细胞发育、成熟的适宜微环境。被膜下上皮细胞沿结缔组织被膜连续排列, 并包裹进出胸腺的血管而成鞘, 参与形成血-胸腺屏障 (blood-thymus barrier)。胸腺上皮细胞形成三维网状结构以容纳淋巴细胞。某些大的上皮细胞可包绕众多胸腺细胞, 此即胸腺抚育细胞 (thymic nurse cell)。

胸腺上皮细胞在胚胎发育早期由第三咽囊和第

三腮裂的内胚层发育而成, 这些上皮组织形成胸腺原基 (thymic anlage), 而源于骨髓的淋巴样前体细胞 (lymphoid progenitor) 迁移至胸腺原基产生大量胸腺细胞, 其随后分化为 T 细胞和胸腺内树突状细胞 (intrathymic dendritic cell)。胸腺细胞与胸腺上皮细胞相互作用; 胸腺细胞影响胸腺上皮细胞, 使之形成三维网状支撑; 胸腺上皮细胞则提供胸腺细胞存活信号。

2. 其他胸腺基质细胞 皮-髓质交界处有单核细胞, 成熟的巨噬细胞遍布胸腺各处, 但主要位于皮质区。并指状 DC 分布于皮-髓质交界处和髓质。成纤维细胞数量稀少, 分布于被膜、髓质等处。同样稀少的肌样细胞主要见于髓质, 其可能参与辅助淋巴细胞在胸腺中移动和迁出胸腺。

3. 胸腺细胞 皮质中主要细胞是胸腺细胞, 占新生儿胸腺重量的 90%。T 细胞、B 细胞均由骨髓淋巴样前体细胞发育而来。部分淋巴样前体细胞迁移至胸腺, 主要从基质细胞获得 Notch1 信号导致特定基因表达, 从而决定淋巴样前体细胞定向分化为 T 细胞, 而非 B 细胞。Notch 信号为 T 细胞发育所必需, 且参与调节 T 细胞亚类分化 (如 $CD4^+$ / $CD8^+$ T 细胞、 $\alpha\beta$ T/ $\gamma\delta$ T 细胞的选择)。

根据膜分子表达和细胞功能不同, 胸腺细胞分为双阴性细胞 (DN)、双阳性细胞 (DP) 和单阳性细胞 (SP)。DN 细胞按 $CD44$ 、 $CD25$ 等分子表达不同又分为 DN1 ($CD44^+$ $CD25^-$)、DN2 ($CD44^+$ $CD25^+$)、DN3 ($CD44^{low}$ $CD25^+$) 和 DN4 ($CD44^-$ $CD25^-$) 四个时期 (图 1-3)。发育完善的胸腺中, DN 细胞约占胸腺细胞的 60%, 20% DN 细胞发育为 $\gamma\delta$ T 细胞, 另有 20% DN 细胞分化为 NK T 细胞。(第 8 章)

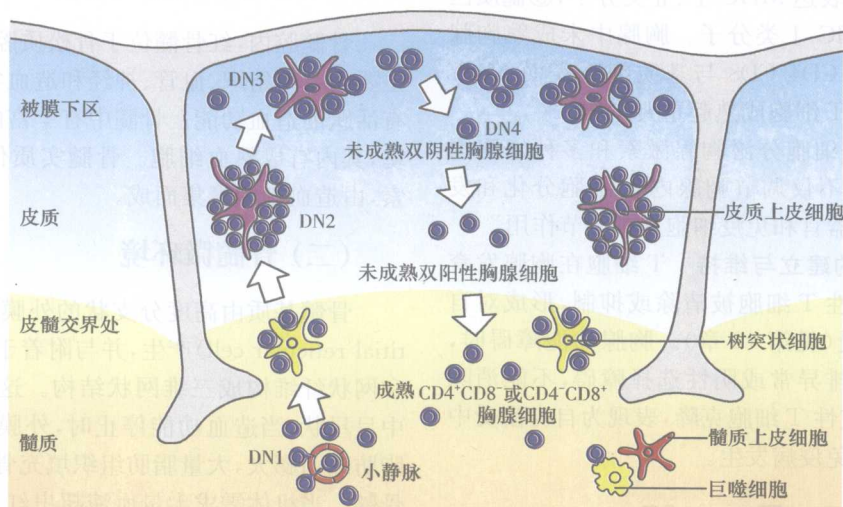


图 1-3 T 细胞在胸腺的发育过程

不同时期的胸腺细胞分布于胸腺不同部位:大的不成熟 DN 细胞在被膜下皮质区剧烈增生,小的 DP 细胞则位于皮质较深部位,经历阳性选择的 T 细胞(多为 SP 细胞)迁移至髓质,随后进行阴性选择。髓质 DC 和提呈外周抗原的髓质上皮细胞参与阴性选择。

(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,实验依据为:①新生小鼠胸腺切除术后(thymectomy)后发生免疫缺陷;②DiGeroge 综合征患者和裸鼠(nude mouse)不能形成正常胸腺,其可产生 B 细胞,但体内无 T 细胞。淋巴样前体细胞迁移至胸腺,经一周左右分化后进入强烈增殖期。年轻成年小鼠胸腺含 $10^8 \sim 2 \times 10^8$ 胸腺细胞,每天从骨髓新进入 5×10^7 细胞,但仅 2×10^6 成熟 T 细胞离开胸腺,约 98% 胸腺细胞发生凋亡而被清除,从而使得胸腺体积无明显变化。

胸腺基质在 T 细胞分化过程中起决定性作用,其依据为:①scid 小鼠因 DNA 依赖的蛋白激酶催化亚单位(DNA-PKcs)缺陷阻断基因重排而无淋巴细胞发育,导致重症联合免疫缺陷(severe combined immune deficiency, SCID);②将裸鼠骨髓移植给 scid 小鼠,则淋巴样干细胞能在 scid 小鼠胸腺内正常发育为 T 细胞;③将 scid 小鼠胸腺移植给裸鼠,裸鼠体内可产生正常 T 细胞。

2. 免疫调节 胸腺具有重要的免疫调节作用。

(1) 胸腺基质细胞调控胸腺细胞分化、发育:多种胸腺基质细胞表达 MHC 分子,例如:①皮质巨噬细胞、上皮细胞和 DC 均高表达 MHC II 类分子;②髓质上皮细胞和 DC 表达 MHC I、II 类分子;③髓质巨噬细胞高表达 MHC I 类分子。胸腺中未成熟胸腺细胞表面 TCR 和 CD4/CD8 与基质细胞表面 MHC 分子相互作用,对 T 细胞成熟起重要作用。

(2) 胸腺基质细胞分泌胸腺激素和多种细胞因子:这些活性因子不仅调节胸腺内 T 细胞分化和发育,也对外周免疫器官和免疫细胞具有调节作用。

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 细胞被清除或抑制,形成对自身抗原的中枢耐受(见第 12 章)。胸腺功能障碍时,由于 TCR 基因重排异常或阴性选择障碍,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发生。

二、骨髓

骨髓(bone marrow)存在于机体所有骨的骨髓腔

中,可分为红骨髓(red marrow)和黄骨髓(yellow marrow)。胎儿期和刚出生时,骨髓均为红骨髓;约 5 岁后,黄骨髓逐渐替代远端长骨中的红骨髓;20~25 岁时,红骨髓仅见于股骨、肱骨近端和椎骨、胸骨、锁骨、肩胛骨、肋骨、骨盆和颅骨等处。

红骨髓由网状疏松结缔组织组成的基质(stroma)构成支架,支持其内的造血细胞和血管。造血细胞形成条状的造血索(haemopoietic cord)和小岛状的造血岛(haemopoietic island),血管则多为血窦。黄骨髓主要成分是结缔组织,富含血管和脂肪细胞,其内亦见少量典型红骨髓细胞,当机体需要大量血细胞时重新活化造血。

骨髓是人和其他哺乳动物胚胎后期及成年期重要的造血器官,也是各种免疫细胞的发源地。骨髓含有具有强大分化潜能的造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC),其仅占成人骨髓细胞总数的 0.01%。在特定微环境中, HSC 分化为不同造血祖细胞,进而分化为红系祖细胞(erythroid progenitor)、髓样祖细胞(myeloid progenitor)和淋巴干细胞(lymphoid stem cell);最终分别发育为红细胞系、粒细胞系、单核/巨噬细胞系、巨核细胞系、淋巴细胞系和 DC 的前体细胞。髓样祖细胞和淋巴干细胞分别占骨髓细胞总数的 60% 及 15%。

骨髓是 B 细胞分化、成熟的场所。淋巴干细胞在骨髓微环境中发育为成熟 B 细胞。另外,非 T 非 B 的第三类淋巴细胞前体也在骨髓内增殖、分化和成熟。骨髓内还含成熟 T 细胞和产生抗体的 B 细胞,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功能。

(一) 骨髓的组织结构

骨髓腔内,红骨髓位于骨松质腔隙中,呈海绵样,主要由结缔组织、血管、神经和造血实质细胞组成,具有活跃的造血功能。骨髓中有丰富的血管系统,如血窦,其内有成熟血细胞。骨髓实质位于血窦间,称血索,由造血细胞聚集而成。

(二) 骨髓微环境

骨髓基质由高度分支状的外膜网状细胞(adventitial reticular cell)产生,并与附着于其上的胶原纤维和网状纤维构成三维网状结构。这些细胞在红骨髓中呈星状,当造血功能停止时,外膜网状细胞因富含脂肪球而膨大,大量脂肪组织填充骨髓基质而形成黄骨髓。当机体需求大量血液超出红骨髓造血能力时,外膜网状细胞恢复为星形。基质中还有大量巨噬细胞,可吞噬造血过程中产生的细胞碎片,并在调控造

血细胞分化、增殖和成熟中发挥重要作用。

骨髓血窦由单层内皮细胞构成,其外有起支持作用的网状纤维,它们紧密连接而构成屏障,其胞质可形成临时性的大孔(large fenestrae),供新生的血细胞进入血流。

(三) 骨髓的功能

1. 造血功能 血细胞在骨髓中生长、分裂及分化的过程称为造血(hematopoiesis)。多能造血干细胞(HSC)最后分化为成熟的血细胞,即红细胞、血小板和白细胞。

骨髓并非机体最早的造血部位:①妊娠第三周,卵黄囊间充质血岛开始造血,仅产生幼巨红细胞(megaloblast),随后被有核胚胎幼红细胞代替(nucleated fetal erythroblast);②妊娠第4个月,由无核双凹状胚胎红细胞代替,至足月方能产生成人红细胞;③胚胎第6周,HSC迁入肝内造血;④胚胎第4~5个月,脾内HSC增殖分化为各种血细胞;⑤胚胎末期开始,骨髓成为主要造血器官(图1-4)。

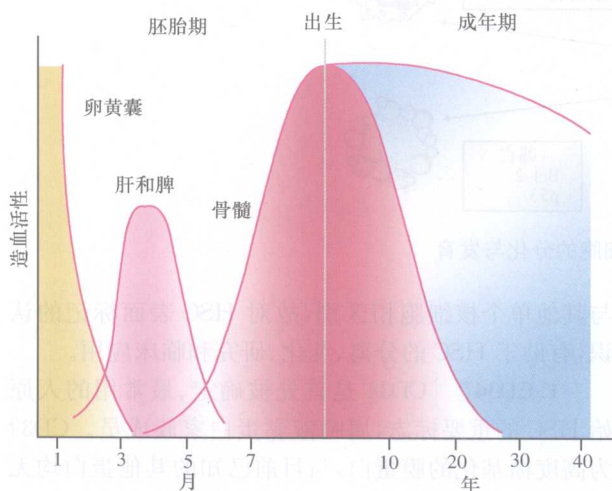


图 1-4 不同发育时期的造血部位

2. B 细胞分化发育的场所 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。祖 B 细胞(B cell progenitor, pro-B)在骨髓微环境中逐渐发育为成熟 B 细胞,其经历前 B 细胞(pre-B)、未成熟 B 细胞及成熟 B 细胞 4 个阶段(见第 8 章)。

3. 再次体液免疫应答发生的场所 外周免疫器官(如脾和淋巴结)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和产生抗体的主要部位。相同抗原再次免疫动物后 2~3 天,脾、淋巴结等外周免疫器官内活化的记忆性 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,并成为血清抗体的主要来源。

(四) 骨髓外的 B 细胞发育场所

20 世纪 70 年代即发现:人胚肝在造血过程中参与 B 细胞系发生和发育,以后证实人胚胎肝脏是 B 细胞最早的发源地。有关 B 系淋巴细胞在胚胎肝脏中发生、发育情况及其机制,目前仍知之甚少。此外,人和哺乳动物的肠相关淋巴组织可能也是 B 细胞发育成熟的场所。

第 2 节 造血干细胞

干细胞(stem cell)指具有自我更新、高度增殖及多分化潜能的细胞,它能产生表型和基因型完全相同的子代细胞,是机体其他细胞的起源细胞。根据干细胞的分化潜能,可将其分为两类:①全能干细胞(受精卵、胚胎干细胞),具有自我更新并分化为任何类型组织细胞的能力;②多能干细胞,属分化方向已确定的干细胞(如造血干细胞、肝脏干细胞等),可分化为特定组织。多能干细胞分化的下游是定向祖细胞(committed progenitor),可定向分化为某种成熟细胞,但已丧失自我更新能力。

根据干细胞的分化方向,可分为神经干细胞、造血干细胞、上皮干细胞、视网膜干细胞等。这些干细胞均属组织专一干细胞,它们分别是特定组织的起源细胞,具有分化、发育潜能。成体动物多数组织均保留有干细胞,且不同组织来源的干细胞可能互相转化(表 1-1)。

表 1-1 不同干细胞的来源及分化潜力

干细胞类型	来源	分化方向
胚胎干细胞	ICM 或原始生殖细胞	各种细胞类型
造血干细胞	骨髓	血液细胞、神经细胞
神经干细胞	脑	神经细胞、胶质细胞、血细胞
间质干细胞	骨髓	肌细胞、骨骼、脂肪细胞

一、造血干细胞概述

造血干细胞(haematopoietic stem cell, HSC)是具有高度自我更新能力和多能分化潜能的造血前体细胞。前体细胞(precursor)指在发育过程中较另一细胞更早期的细胞,某些情况下泛指干细胞和祖细胞。HSC 属一群原始造血细胞,其存在于造血组织及血