

★ 服务热线: 400-615-1233  
★ 配套精品教学资料包  
★ www.huatengedu.com.cn

(第2版)  
**病原生物与免疫学**  
BINGYUAN SHENGWU YU MIANYIXUE

“十四五”职业教育河南省规划教材



“十四五”职业教育河南省规划教材

(第2版)

**病原生物与免疫学**

BINGYUAN SHENGWU YU MIANYIXUE

主编 王爱华 何万里

病原生物与免疫学 (第2版)  
主编 王爱华 何万里

中国协和医科大学出版社



中国协和医科大学出版社



“十四五” 职业教育河南省规划教材

(第2版)

# 病原生物与免疫学

BINGYUAN SHENGWU YU MIANYIXUE

主 编 王爱华 何万里  
副主编 黄 淼 王胜红 夏东昌 尉晓晖  
编 者 (按姓氏笔画排序)

王 炎 (商丘工学院医学院)

王胜红 (南阳医学高等专科学校第一附属医院)

王爱华 (商丘工学院医学院)

何万里 (商丘工学院医学院)

夏东昌 (沧州医学高等专科学校)

高 霏 (南阳医学高等专科学校)

黄 淼 (南阳医学高等专科学校第一附属医院)

尉晓晖 (南阳医学高等专科学校)



中国协和医科大学出版社

北 京

## 图书在版编目 (CIP) 数据

病原生物与免疫学 / 王爱华, 何万里主编. — 2 版. — 北京: 中国协和医科大学出版社, 2024. 2

ISBN 978-7-5679-2295-2

I. ①病… II. ①王… ②何… III. ①病原微生物 ②免疫学 IV. ①R37 ②R392

中国国家版本馆 CIP 数据核字 (2023) 第 198097 号

## 病原生物与免疫学 (第 2 版)

主 编: 王爱华 何万里

策 划: 曹晓旭

责任编辑: 杨小杰

封面设计: 刘文东

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京市东城区东单三条 9 号 邮编 100730 电话 010-65260431)

网 址: [www.pumcp.com](http://www.pumcp.com)

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 三河市龙大印装有限公司

开 本: 850mm×1168mm 1/16

印 张: 25

字 数: 700 千字

版 次: 2024 年 2 月第 2 版

印 次: 2024 年 2 月第 1 次印刷

定 价: 75.00 元

ISBN 978-7-5679-2295-2

(版权所有, 侵权必究, 如有印装质量问题, 由本社发行部调换)

为深入贯彻党的二十大精神,坚持以高质量党建引领教育教学和医疗卫生事业高质量发展,本书的编写遵循理论与实践相结合、技能与就业相结合的原则,旨在培养有较强专业能力、较强实践技能,能从事社区卫生保健及疾病预防工作的技术技能型人才。本书各章节既注重内容的简明精练,又强调与临床内容的衔接,体现实用性和系统性,力求把提高学生的职业能力放在重要位置。本书本着“实用为先,够用即可”的原则,删繁就简,削减一些深奥内容,避免成为本科教材的压缩版。

本书的内容分为三篇:第一篇为免疫学基础,第二篇为医学微生物学,第三篇为人体寄生虫学,共三十四章。病原生物与免疫学是一门形态科学,为学生直观性强的感受,本书安排了大量插图。本书每章章首设有“学习目标”,并在内容里适当插入了“素养之窗”“知识链接”“临床案例”栏目,旨在培养学生的爱国、敬业、遵守职业道德思想,并使学生树立学习目标,尽早对临床相关知识有所了解,以此提高学习兴趣。另外,每章章后均附有“思考题”,以帮助学生理解和记忆所学知识。

本书可供三年制或五年制临床医学、护理、助产、口腔等专业学生使用,建议学时数为72~96,各学校可根据专业特点自行安排。

本书的编写人员均为具有多年教学经验和教材编写经验的教师。本书由商丘工学院医学院王爱华和何万里任主编,南阳医学高等专科学校第一附属医院黄森和王胜红、沧州医学高等专科学校夏东昌、南阳医学高等专科学校尉晓晖任副主编,商丘工学院医学院王炎、南阳医学高等专科学校高霏参与编写。具体编写分工如下:第一章、第十章、第二十三章、第三十一章由王爱华编写,第二至第五章、第三十三章由何万里编写,第六至第九章、第三十四章由王炎编写,第十一至第十三章、第十五章由王胜红编写,第十四章、第十六至第二十一章由高霏编写,第二十二章、第三十二章由尉晓晖编写,第二十四至第三



## 前 言

十章由黄森编写,夏东昌负责全书各章节“素养之窗”的编写及全书各章节的政治性问题审核。

在本书的编写过程中,编者参考了与专业相关的文献和资料,在此无法一一列出,谨向相关作者表示诚挚的感谢!

由于编者水平有限,书中难免有不足之处,敬请广大读者批评指正。

王爱华 何万里

2023年7月

## 第一篇 免疫学基础

<b>第一章</b>	<b>免疫学概述</b> .....	<b>3</b>
<b>第二章</b>	<b>免疫系统</b> .....	<b>6</b>
	第一节 免疫器官和组织 .....	6
	第二节 免疫细胞 .....	9
	第三节 免疫分子 .....	14
<b>第三章</b>	<b>抗原</b> .....	<b>21</b>
	第一节 抗原概述 .....	21
	第二节 影响抗原免疫原性的因素 .....	23
	第三节 抗原的特异性 .....	25
	第四节 丝裂原、超抗原和佐剂 .....	27
<b>第四章</b>	<b>抗体与免疫球蛋白</b> .....	<b>30</b>
	第一节 抗体与免疫球蛋白概述 .....	30
	第二节 免疫球蛋白的结构 .....	31
	第三节 各类免疫球蛋白的主要特性和功能 .....	33
	第四节 抗体的生物学活性 .....	36
	第五节 人工制备抗体的类型 .....	38
<b>第五章</b>	<b>补体系统</b> .....	<b>40</b>
	第一节 补体系统概述 .....	40
	第二节 补体系统的激活 .....	41
	第三节 补体系统的主要生物学作用 .....	45

## 第六章 主要组织相容性复合体及其编码的分子 ..... 48

- 第一节 HLA 复合体及其产物 ..... 48
- 第二节 HLA-Ⅰ类分子和 HLA-Ⅱ类分子的结构 ..... 50
- 第三节 HLA-Ⅰ类抗原和 HLA-Ⅱ类抗原的分布和生物学功能 ..... 51
- 第四节 HLA 复合体的遗传特征 ..... 52
- 第五节 HLA 与医学 ..... 53

## 第七章 免疫应答 ..... 56

- 第一节 免疫应答概述 ..... 56
- 第二节 T 淋巴细胞介导的细胞免疫应答 ..... 58
- 第三节 B 淋巴细胞介导的体液免疫应答 ..... 64
- 第四节 固有免疫应答 ..... 67

## 第八章 超敏反应 ..... 73

- 第一节 Ⅰ型超敏反应 ..... 73
- 第二节 Ⅱ型超敏反应 ..... 78
- 第三节 Ⅲ型超敏反应 ..... 79
- 第四节 Ⅳ型超敏反应 ..... 82

## 第九章 免疫学应用 ..... 85

- 第一节 免疫学诊断 ..... 85
- 第二节 免疫学预防 ..... 91
- 第三节 免疫学治疗 ..... 94

# 第二篇 医学微生物学

## 第十章 医学微生物概述 ..... 101

- 第一节 微生物 ..... 101
- 第二节 医学微生物学的发展 ..... 102

## 第十一章 细菌的生物学特性 ..... 105

- 第一节 细菌的大小与形态 ..... 105
- 第二节 细菌的结构 ..... 107
- 第三节 细菌的理化性状 ..... 113
- 第四节 细菌的营养与生长繁殖 ..... 114
- 第五节 细菌的新陈代谢 ..... 116
- 第六节 细菌的遗传与变异 ..... 118
- 第七节 细菌的形态结构检查与人工培养 ..... 123

<b>第十二章 细菌的致病性与细菌感染</b> .....	<b>126</b>
第一节 致病菌与机会致病菌 .....	126
第二节 细菌的致病性 .....	127
第三节 细菌的毒力物质 .....	128
第四节 细菌性感染的发生、发展与结局 .....	131
<b>第十三章 消毒与灭菌</b> .....	<b>135</b>
第一节 消毒与灭菌的相关概念 .....	135
第二节 物理消毒灭菌法 .....	136
第三节 化学消毒灭菌法 .....	138
<b>第十四章 细菌感染的实验室检查与防治原则</b> .....	<b>144</b>
第一节 细菌感染的实验室检查原则 .....	144
第二节 细菌感染的药物防治原则 .....	146
<b>第十五章 化脓性球菌</b> .....	<b>149</b>
第一节 葡萄球菌属 .....	149
第二节 链球菌属 .....	152
第三节 奈瑟菌属 .....	157
<b>第十六章 分枝杆菌属</b> .....	<b>161</b>
第一节 结核分枝杆菌 .....	161
第二节 麻风分枝杆菌 .....	165
<b>第十七章 肠道杆菌</b> .....	<b>167</b>
第一节 肠道杆菌概述 .....	167
第二节 埃希菌属 .....	168
第三节 沙门菌属 .....	171
第四节 志贺菌属 .....	174
第五节 其他肠道杆菌 .....	176
<b>第十八章 弧菌属、弯曲菌属与螺杆菌属</b> .....	<b>178</b>
第一节 弧菌属 .....	178
第二节 弯曲菌属 .....	180
第三节 螺杆菌属 .....	182
<b>第十九章 厌氧性细菌</b> .....	<b>185</b>
第一节 厌氧芽孢梭菌属 .....	185
第二节 无芽孢厌氧菌 .....	189



<b>第二十章 其他致病性细菌</b> .....	<b>193</b>
第一节 人畜共患病病原菌 .....	193
第二节 嗜肺军团菌 .....	196
第三节 白喉棒状杆菌 .....	197
第四节 铜绿假单胞菌 .....	199
第五节 百日咳鲍特菌 .....	199
第六节 流感嗜血杆菌 .....	199
<b>第二十一章 其他原核细胞型微生物</b> .....	<b>201</b>
第一节 支原体 .....	201
第二节 衣原体 .....	204
第三节 立克次体 .....	206
第四节 螺旋体 .....	209
第五节 放线菌 .....	214
<b>第二十二章 真菌</b> .....	<b>217</b>
第一节 真菌的基本特性 .....	217
第二节 致病性真菌 .....	221
<b>第二十三章 病毒概论</b> .....	<b>225</b>
第一节 病毒的生物学特性 .....	225
第二节 病毒的感染与致病机制 .....	234
第三节 病毒感染的实验室检查和药物防治 .....	238
<b>第二十四章 呼吸道病毒</b> .....	<b>243</b>
第一节 流行性感冒病毒 .....	243
第二节 其他呼吸道病毒 .....	246
<b>第二十五章 肠道病毒</b> .....	<b>251</b>
第一节 脊髓灰质炎病毒 .....	251
第二节 其他肠道病毒 .....	253
<b>第二十六章 肝炎病毒</b> .....	<b>258</b>
第一节 甲型肝炎病毒 .....	258
第二节 乙型肝炎病毒 .....	260
第三节 其他肝炎病毒 .....	266
<b>第二十七章 人类免疫缺陷病毒</b> .....	<b>270</b>

<b>第二十八章 虫媒病毒</b> .....	<b>275</b>
第一节 流行性乙型脑炎病毒 .....	275
第二节 登革病毒 .....	276
第三节 出血热病毒 .....	277
<b>第二十九章 疱疹病毒</b> .....	<b>280</b>
第一节 疱疹病毒概述 .....	280
第二节 单纯疱疹病毒 .....	282
第三节 EB 病毒 .....	283
第四节 水痘-带状疱疹病毒 .....	285
第五节 巨细胞病毒 .....	286
<b>第三十章 其他病毒</b> .....	<b>289</b>
第一节 狂犬病毒 .....	289
第二节 人乳头瘤病毒 .....	291
第三节 朊粒 .....	292
<b>第三篇 人体寄生虫学</b>	
<b>第三十一章 人体寄生虫学概述</b> .....	<b>297</b>
第一节 寄生虫与宿主概述 .....	297
第二节 人体寄生虫学的发展概况与现状 .....	301
<b>第三十二章 医学蠕虫</b> .....	<b>303</b>
第一节 医学蠕虫概述 .....	303
第二节 线虫 .....	304
第三节 吸虫 .....	318
第四节 绦虫 .....	332
<b>第三十三章 医学原虫</b> .....	<b>345</b>
第一节 医学原虫概述 .....	345
第二节 叶足纲 .....	347
第三节 鞭毛虫 .....	354
第四节 孢子虫 .....	359
<b>第三十四章 医学节肢动物</b> .....	<b>371</b>
第一节 医学节肢动物概述 .....	371
第二节 常见的医学节肢动物 .....	373
<b>参考文献</b> .....	<b>390</b>



第一篇

# 免疫学基础



# 第一章

## 免疫学概述

### 学习目标

1. 掌握免疫学的概念。
2. 掌握免疫系统的功能。

### 一、免疫及免疫功能

免疫(immunity)是指人体免除疫病及抵抗多种疾病的能力。免疫系统能够识别、区分“自己”与“非己”成分,并破坏和排斥“非己”成分,而对“自己”成分则能产生免疫耐受,不发生排斥反应,以维持机体的自身免疫稳定。

免疫功能主要包括如下三个方面。

#### (一) 免疫防御

免疫防御(immune defence)是机体排除病原微生物及其他外来抗原性异物的功能。免疫防御反应异常增高可引起超敏反应(hypersensitivity),反应过低或缺失则可引发免疫缺陷病或对病原体高度易感。

#### (二) 免疫自稳

免疫自稳(immune homeostasis)是清除体内损伤或衰老的细胞,维持自身生理平衡和稳定的功能。免疫稳定功能失调可引发自身免疫病和超敏反应性疾病。

#### (三) 免疫监视

免疫监视(immune surveillance)是机体清除体内突变细胞和病毒感染细胞的功能。免疫监视功能失调可引发肿瘤或病毒持续性感染。

### 二、免疫学及其在生物学和医学发展中的作用

免疫学(immunology)是研究机体免疫系统的组织结构与生理功能及其在疾病预防、诊断和治疗



过程中应用的一门基础科学,在生物学和医学的发展中起重要作用。

### (一) 免疫学与医学

免疫学的发展及其向医学各学科的渗透产生了许多免疫学分支学科和交叉学科,如免疫病理学、免疫遗传学、免疫药理学、免疫毒理学、神经免疫学、肿瘤免疫学、移植免疫学、生殖免疫学、临床免疫学等。对这些分支学科的研究极大地促进了现代生物学和医学的发展。免疫学的发展必将在恶性肿瘤的防治、器官移植、传染病的防治、免疫性疾病的防治、生殖控制及延缓衰老等方面推动医学的进步。

### (二) 免疫学与生物学

免疫系统对“自己”与“非己”的识别,以及对“自己”成分的免疫耐受和对“非己”成分的免疫应答(immune response, IR),都涉及细胞间的信息传递、细胞内信号传导和能量转换等生命过程的基本特性。

1. 免疫系统的功能受遗传控制 目前,人们对机体各种生理功能的遗传控制知之甚少。而免疫遗传学的研究第一次揭开了机体生理功能系统的遗传控制机制。这对在基因水平研究机体的生理功能具有重要意义。

2. 免疫细胞在发育成熟的过程中都伴随有膜表面标志的变化 在发育的任何阶段发生恶变的免疫细胞都具有其固有的、特定的膜标志。这些不同分化阶段的恶性肿瘤细胞是研究细胞恶变机制的理想模型,对研究恶性肿瘤发生学具有重要意义。

3. 免疫学技术的发展为生命科学的研究提供了有力手段 单克隆抗体的应用给生物科学的发展带来了突破性的变革,免疫组化技术与分子杂交技术的结合使得对基因及其表达的研究可达到定量、定性、定位的程度。

### (三) 免疫学与生物技术的发展

免疫学的每一步重要进展都能够推动生物技术的发展。19世纪末至20世纪初,免疫学在抗感染方面的巨大成功促进了生物制品产业的发展。人工主动免疫和被动免疫的应用有力地控制了多种传染病的传播。20世纪60年代以后,免疫学的巨大进展在更深的层次和更广阔的范围内推动了生物高技术产业的发展。细胞工程产生的单克隆抗体和用基因工程产生的细胞因子的应用为临床医学提供了一大类具有免疫调节作用的新型药物。这些新型药物着重调节机体的免疫功能,不良反应较少,因而在多种疾病的治疗上具有传统药物所不可替代的作用。目前,以单克隆抗体和免疫细胞因子为主要产品的生物高技术产业已成为具有巨大市场潜力的新兴产业。



### 素养之窗

谢少文(1903—1995),又名绍文,祖籍浙江绍兴,1903年9月15日生于上海,中国医学微生物学家、免疫学家、医学教育家、中国科学院生物学部委员(院士)。

少年时期,谢少文曾目睹因病在死亡线上挣扎的患者,于是立志做一名为民众解除病痛的医生。谢少文1921年毕业于苏州东吴大学,1926年获长沙湘雅医学院医学博士学位,当年受聘于北京协和医学院。1932年,他到美国哈佛大学医学院进修,并于1936年回国任细菌学教授。1952年,谢少文主持反细菌战东北调查团的实验室鉴定工作,用科学证据揭露了美帝国主义的反人类罪行。谢少文曾在国际上首次用鸡胚培养斑疹伤寒立克次体成功。谢少文十分注重理论与实践的结合,着力探索符合医学科学规律的教学方法。即使到了晚年,他仍然谦虚好学,探索中医与免疫相关性研究的方法。他倡议和领导建立了中华医学会微生物学与免疫学会。

谢少文一生为国为民,无私奉献,用一生的坚持为我们诠释了“大医精诚”的伟大内涵,值得所有人尊敬和怀念!

 【思考题】

1. 简述免疫学的概念。
2. 简述免疫系统的功能。



## 第二章 免疫系统

### 学习目标

1. 掌握人体免疫器官和组织的构成、免疫细胞的概念与种类。
2. 熟悉人体免疫器官和组织的功能、免疫细胞的表面标志及其功能。
3. 了解免疫细胞的分化发育。



视频  
人体的免疫系统是如何工作的

免疫系统(immune system)是机体执行免疫应答及免疫功能的一个重要系统。免疫系统由免疫器官和组织、免疫细胞及免疫分子组成。

### 第一节 免疫器官和组织

按发生和功能的不同,免疫器官可分为中枢免疫器官(central immune organ)和外周免疫器官(peripheral immune organ),两者通过血液循环及淋巴循环互相联系。中枢免疫器官发生较早,多能造血干细胞在其中发育为成熟免疫细胞,并通过血液循环输送至外周免疫器官。外周免疫器官的发生相对较晚,成熟免疫细胞在这些部位定居,并在接受抗原刺激后产生免疫应答。

免疫组织(immune tissue)又称淋巴组织(lymphoid tissue),在人体内分布广泛。其中,胃肠道、呼吸道、泌尿生殖道等黏膜下含有大量非包膜化的弥散淋巴组织(diffuse lymphoid tissue)和淋巴小结(lymphoid nodule),在黏膜局部抗感染免疫中发挥主要作用。淋巴组织是胸腺(thymus)、脾(spleen)、淋巴结(lymph node)等包膜化淋巴器官(lymphoid organ)的主要组分。淋巴器官因具有免疫功能,故又被称为免疫器官(immune organ)。

人体的免疫器官和组织如图 2-1 所示。

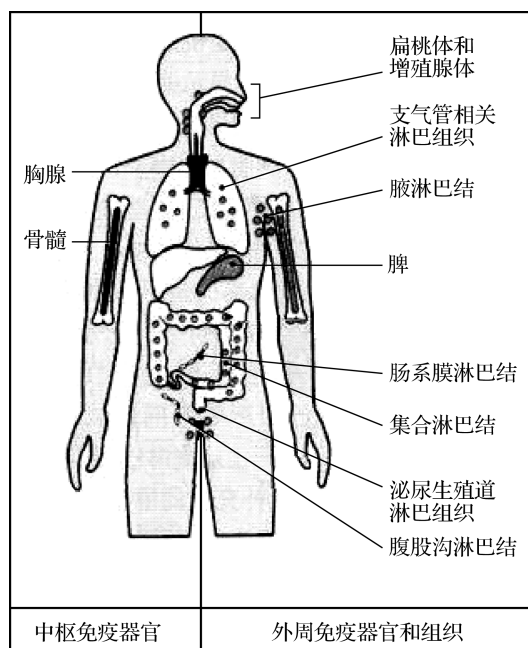


图 2-1 人体的免疫器官和组织

## 一、中枢免疫器官

中枢免疫器官又称初级淋巴器官(primary lymphoid organ),是免疫细胞发生、分化、发育和成熟的场所。人或哺乳动物的中枢免疫器官包括骨髓(bone marrow)和胸腺。鸟类的腔上囊(法氏囊)是B细胞分化发育的场所。

### (一) 骨髓

骨髓是所有血细胞发生及成熟的场所,是机体重要的中枢免疫器官。骨髓的主要功能如下。

1. 各类血细胞和免疫细胞发生的场所 骨髓多能造血干细胞(multiple hematopoietic stem cell, HSC)在骨髓造血微环境中首先分化为髓系祖细胞(myeloid progenitor)和淋巴系祖细胞(lymphoid stem cell)。前者进一步分化成熟为粒细胞、单核细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)、红细胞和血小板,后者则发育为各种淋巴细胞(如T细胞、B细胞、NK细胞)的前体细胞。

2. B细胞分化、成熟的场所 在骨髓中产生的各种淋巴细胞的祖细胞及前体细胞一部分随血流进入胸腺,发育为成熟T细胞;另一部分则在骨髓内继续分化为成熟B细胞。成熟的B细胞和NK细胞随血液迁移并定居于外周免疫器官。

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的主要部位。记忆性B细胞在外周免疫器官受抗原刺激后被活化,随后可经淋巴液和血液返回骨髓,在骨髓中分化成熟为浆细胞,浆细胞产生大量抗体(antibody, Ab)并将其释放至血液循环。在脾和淋巴结等外周免疫器官发生的再次免疫应答,其抗体产生速度快,但持续时间相对较短;而在骨髓发生的再次免疫应答,则可持久地产生大量抗体,成为血清抗体的主要来源。

### (二) 胸腺

胸腺在胚胎早期由双侧第Ⅲ、Ⅳ对咽囊及相对应的鳃沟发育而成。胸腺位于纵隔内、心脏上方,



其主要功能如下。

1. T 细胞分化、发育、成熟的场所 从骨髓迁入胸腺的前 T 细胞按被膜下、皮质、髓质的顺序移行,在独特的胸腺微环境作用下分化、发育。经过复杂的阳性选择和阴性选择过程,90%以上的胸腺细胞死亡,只有少部分胸腺细胞最终分化发育为成熟的  $CD4^+$  T 细胞或  $CD8^+$  T 细胞,并获得自身免疫耐受和主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)限制性。

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除促进胸腺细胞的分化和发育外,还对其他免疫器官和免疫细胞具有调节作用。

3. 建立自身耐受 在胸腺微环境发育的过程中,自身反应性 T 细胞可通过抗原识别受体与胸腺基质细胞表面表达的自身抗原肽-MHC 分子复合物呈高亲和力结合,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,形成自身耐受。

## 二、外周免疫器官

外周免疫器官是成熟 T 细胞和 B 细胞定居的场所,也是发生初次免疫应答的主要部位。外周免疫器官包括脾、淋巴结和黏膜相关淋巴组织(mucosal-associated lymphoid tissue, MALT)等。



视频

外周免疫器官

### (一) 脾

脾是人体最大的外周免疫器官。脾在胚胎时期是造血器官。人出生后,脾失去造血功能,主要由骨髓造血。脾的主要功能如下。

1. T 细胞和 B 细胞定居的场所 脾是各种成熟淋巴细胞定居的场所。其中, B 细胞约占脾淋巴细胞总数的 60%, T 细胞约占脾淋巴细胞总数的 40%。

2. 免疫应答发生的场所 脾是机体对抗原产生免疫应答的主要场所。血液中的病原微生物等抗原性异物经血液进入脾,可被巨噬细胞(macrophage)吞噬处理、呈递,使 T 细胞和 B 细胞活化、增殖,产生效应 T 细胞和浆细胞,并分泌抗体,发挥免疫效应。脾是机体产生抗体的主要器官,在机体的防御、免疫应答中具有重要地位。

3. 过滤作用 人体内约 90%的循环血液流经脾。脾内的巨噬细胞和树突状细胞均有较强的吞噬作用,可清除血液中的病原体、衰老的红细胞和白细胞、免疫复合物(immune complex, IC)及其他异物,从而发挥过滤作用,使血液得到净化。

### (二) 淋巴结

人体有 500~600 个淋巴结。淋巴结是结构最完备的外周免疫器官,广泛存在于全身非黏膜部位的淋巴通道上。在身体浅表部位,淋巴结常位于凹陷隐蔽处,如颈部、腋窝、腹股沟等处;内脏的淋巴结多成群存在于器官门部附近,沿血管干排列,如支气管肺门淋巴结等。这些部位的淋巴结易被病原微生物和其他抗原性异物侵入。淋巴结的主要功能如下。

1. T 淋巴细胞(T lymphocyte,简称 T 细胞)和 B 淋巴细胞(B lymphocyte,简称 B 细胞)定居的场所 淋巴结是 T 细胞和 B 细胞的主要定居部位。其中, T 细胞约占淋巴结内淋巴细胞总数的 75%, B 细胞约占淋巴结内淋巴细胞总数的 25%。

2. 免疫应答发生的场所 抗原通过淋巴液进入局部引流淋巴结,被深皮质区的树突状细胞捕获、处理,并提呈给辅助性 T 细胞(helper T cell,简称 Th 细胞),使其活化、增殖、分化成为效应 T 细胞。淋巴结中 B 细胞的活化首先在富含 T 细胞的副皮质区发生,部分 B 细胞吞噬抗原,通过 T 细胞与

B 细胞的协同作用, B 细胞增殖、分化为浆细胞并分泌抗体。小部分 B 细胞和 Th 细胞迁移至皮质初级淋巴滤泡, 通过树突状细胞、B 细胞和 T 细胞的相互作用, B 细胞大量增殖形成生发中心。在生发中心产生的浆细胞部分迁移至髓质区, 大部分经输出淋巴管, 再经胸导管进入血流并迁移至骨髓, 成为再次免疫应答时抗体的主要来源。效应 T 细胞分布至全身, 发挥免疫应答效应。

3. 参与淋巴细胞再循环 淋巴结深皮质区的高内皮微静脉(high endothelial venule, HEV)在淋巴细胞再循环中起重要作用。来自血液循环的淋巴细胞穿过高内皮微静脉进入淋巴结实质, 然后通过输出淋巴管汇入胸导管, 最终经左锁骨下静脉返回血液循环, 这一过程称为淋巴细胞再循环。

4. 过滤作用 侵入机体的病原微生物或其他有害异物通常随淋巴液进入局部淋巴结。淋巴液在淋巴结内流动缓慢, 有利于窦内巨噬细胞吞噬、清除抗原性异物, 从而发挥过滤作用。

### (三) 黏膜相关淋巴组织

黏膜相关淋巴组织又称黏膜免疫系统(mucosal immune system, MIS), 主要指呼吸道、消化道及泌尿生殖道黏膜固有层和上皮细胞下层散在的无被膜的淋巴组织, 以及某些带有生发中心的器官化的淋巴组织, 其中最重要的是肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)和支气管相关淋巴组织(bronchial-associated lymphoid tissue, BALT)。肠道相关淋巴组织包括阑尾、肠集合淋巴结和大量的弥散淋巴组织; 支气管相关淋巴组织包括咽部的扁桃体和弥散的淋巴组织, 构成呼吸道和消化道入口处的防御结构, 称为咽淋巴环(Waldeyer 环)。

除消化道和呼吸道外, 泪腺、乳腺、唾液腺及泌尿生殖道等黏膜处也存在弥散的黏膜相关淋巴组织。人体黏膜是病原微生物等抗原性异物侵入机体的主要途径, 因此, 黏膜相关淋巴组织是人体重要的防御屏障。

## 第二节 免疫细胞

免疫细胞泛指所有与免疫应答有关的细胞及其前体细胞, 包括造血干细胞、淋巴细胞、抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)、粒细胞、肥大细胞和红细胞等。淋巴细胞是免疫系统的主要细胞, 占外周血白细胞总数的 20%~45%。正常成人淋巴细胞总数约为  $10^{12}$  个。淋巴细胞的形态相似但表型与功能不同, 据此可分为 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞等。



视频  
免疫细胞

### 一、T 细胞

T 细胞因在胸腺发育成熟而得名。T 细胞介导细胞免疫应答, 并在 TD-Ag 诱导的体液免疫应答中发挥重要作用。在外周血中, T 细胞占淋巴细胞总数的 65%~75%。

#### (一) T 细胞的分化发育

骨髓中的淋巴样干细胞随血液进入胸腺后, 经历早期发育、阳性选择和阴性选择三个阶段, 分化为能特异性识别抗原肽-MHC 分子复合物、具有 MHC 限制性及对自身抗原具有耐受性的成熟 T 细胞。成熟的 T 细胞离开胸腺, 到达外周免疫器官定居。

#### (二) T 细胞表面标志

1. T 细胞抗原受体(T-cell antigen receptor, TCR) TCR 是 T 细胞特异性识别抗原的受体, 也

是所有 T 细胞的特征性表面标志。TCR 是由两条不同肽链以链间二硫键连接组成的异二聚体。在 T 细胞表面,TCR 与 CD3 分子呈非共价键结合,形成 TCR-CD3 复合物(图 2-2)。T 细胞不能识别游离的抗原,只能识别抗原提呈细胞或靶细胞表面的抗原肽-MHC 分子复合物。TCR 识别抗原所产生的活化信号由 CD3 分子传入 T 细胞内。

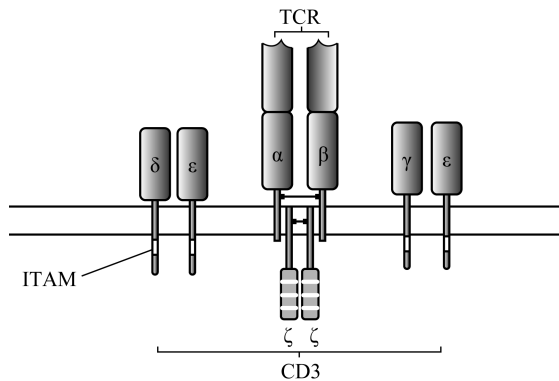


图 2-2 TCR-CD3 复合物

2. CD 分子 CD 分子即白细胞分化抗原,是不同谱系白细胞在正常分化成熟的不同阶段及活化过程中出现或消失的表面分子,以分化群(cluster of differentiation, CD)统一命名。T 细胞表面重要的 CD 分子有以下几种。

(1)CD3 分子:成熟 T 细胞表面标志,可与 TCR 结合形成 TCR-CD3 复合分子,将 TCR 与抗原结合所产生的活化信号传递到细胞内。

(2)CD4 和 CD8 分子:成熟的 T 细胞一般只表达 CD4 或 CD8。CD4 和 CD8 分子能够分别与 MHC-II 类分子和 MHC-I 类分子结合,辅助 T 细胞识别抗原,并参与活化信号的传导。

(3)CD28 分子:T 细胞表面重要的协同刺激分子,其配体是 B7 分子(CD80)。两者结合产生的协同刺激信号在 T 细胞活化中可发挥重要作用。

(4)CD2 分子:又称淋巴细胞功能相关抗原-2(lymphocyte function associated antigen-2, LFA-2),可与配体 CD58 分子结合,产生协同刺激信号,诱导 T 细胞活化。CD2 分子因能与绵羊红细胞结合,故又称绵羊红细胞受体(E 受体)。

3. 丝裂原受体 T 细胞表面具有植物血凝素(phytohemagglutinin, PHA)受体、刀豆蛋白 A(Con-A)受体和美洲商陆(PWM)受体,在与相应的丝裂原结合后,T 细胞可发生有丝分裂,转化为淋巴母细胞。在体外用 PHA 刺激人外周血 T 细胞,观察其转化程度可检测细胞免疫功能状态,称为淋巴细胞转化试验。

4. 细胞因子受体 静止和不同分化阶段的 T 细胞可表达多种细胞因子受体,如白细胞介素-1 受体(IL-1R)、IL-2R、IL-4R、IL-12R 等。这些受体与相应细胞因子结合后,可诱导或促进 T 细胞活化、增殖和分化。

### (三) T 细胞亚群及其功能

T 细胞是不均一的细胞群体,按不同的分类方法可分为不同的亚群。根据所处的分化阶段,T 细胞可分为初始 T 细胞、效应 T 细胞和记忆性 T 细胞(memory T cell, T<sub>m</sub> 细胞);根据是否表达 CD4 或 CD8 分子,T 细胞可分为 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞。这里主要介绍 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞。

1. CD4<sup>+</sup>T 细胞 CD4<sup>+</sup>T 细胞又称辅助性 T 细胞,即 Th 细胞。初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞受到抗原的刺激后可分化为 Th0 细胞,Th0 细胞继续分化为不同的 Th 细胞亚群,即 Th1 细胞、Th2 细胞和 Th3 细胞。

(1)Th1 细胞:又称炎性 T 细胞,主要分泌 IL-2、 $\gamma$  干扰素(IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子  $\beta$ (TNF- $\beta$ )等细胞因子,主要参与细胞免疫应答,可介导炎症反应和迟发型超敏反应。

(2)Th2 细胞:主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10 等细胞因子,主要参与体液免疫应答,可刺激和促进 B 细胞增殖、分化、产生抗体。

(3)Th3 细胞:能分泌大量转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ ),主要功能是抑制 Th1 细胞介导的免疫应答和炎症反应,对免疫应答发挥负调节作用。

2. CD8<sup>+</sup>T 细胞 CD8<sup>+</sup>T 细胞包括细胞毒性 T 细胞(简称 Tc 细胞或 CTL)和抑制性 T 细胞(Ts 细胞)。Tc 细胞是细胞免疫的效应细胞,具有细胞毒作用,可特异性杀伤带致敏抗原的靶细胞,如感染病毒的细胞和肿瘤细胞。Ts 细胞可通过分泌抑制性细胞因子抑制体液免疫和细胞免疫。

### 知识链接

#### 活性型 T 细胞和非活性型 T 细胞

国外一个研究小组经研究发现,对人体免疫功能有调节作用的 T 细胞按活力大小可分为活性型 T 细胞与非活性型 T 细胞两种。活性型 T 细胞对免疫反应的抑制力很强,而非活性型 T 细胞的抑制力则很小。但如果受到相应的刺激,非活性型 T 细胞可以转化成活性型 T 细胞。

对人类而言,胎儿的血液中非活性型 T 细胞比较多,老年人体内则是活性型 T 细胞比较多。有研究人员称,自身免疫疾病和脏器移植中排斥反应的轻重与这两种 T 细胞的比例有直接关系,如果活性型 T 细胞减少,个体就容易患病或出现排斥反应。如果能够控制这两种 T 细胞的比例,找到抑制排斥反应的方法,就有可能开发出治疗自身免疫障碍和过敏性疾病,以及抑制器官移植排斥反应的药品。

## 二、B 细胞

B 细胞在哺乳动物骨髓或禽类法氏囊(腔上囊)中分化成熟。在外周血中,B 细胞约占淋巴细胞总数的 20%。B 细胞不仅能通过产生抗体发挥体液免疫作用,还是重要的抗原提呈细胞,可启动特异性体液免疫应答。

### (一) B 细胞的分化发育

B 细胞分化过程可分为两个阶段,即抗原非依赖期和抗原依赖期。在抗原非依赖期,B 细胞分化与抗原刺激无关,主要在中枢免疫器官内进行;抗原依赖期是指成熟 B 细胞受抗原刺激后,可继续分化为合成和分泌抗体的浆细胞阶段,主要在外周免疫器官内进行。

### (二) B 细胞表面标志

B 细胞表面标志包括以下几类。

1. B 细胞受体(B cell receptor,BCR) BCR 是指镶嵌于细胞膜类脂质分子中的免疫球蛋白(immunoglobulin,Ig),又称膜表面免疫球蛋白(surface membrane immunoglobulin,SmIg)。B 细胞表面的 BCR 与另外的膜分子免疫球蛋白  $\alpha$ (Ig $\alpha$ /CD79a)、免疫球蛋白  $\beta$ (Ig $\beta$ /CD79b)链结合为复合体

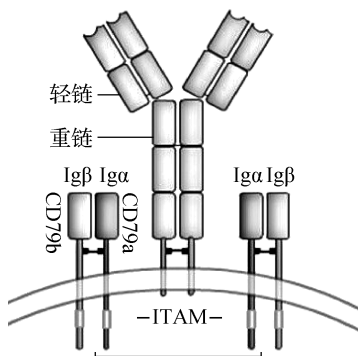


图 2-3 B 细胞抗原受体

(图 2-3),有利于信号传递,活化 B 细胞。BCR 既是 B 细胞表面受体又是表面抗原,它能与抗免疫球蛋白抗体特异性结合。因此,可用荧光素标记抗免疫球蛋白抗体检测 B 细胞。

2. IgG Fc 受体 IgG Fc 受体是 B 细胞表面能与 IgG Fc 片段结合的结构,称为 FcγR。该受体不是 B 细胞特有的标志,其他免疫细胞,如中性粒细胞、NK 细胞、巨噬细胞和其他抗原提呈细胞表面也可表达。在不同细胞上表达的 FcγR 具有不同的作用,吞噬细胞(如中性粒细胞和巨噬细胞)可通过表面的 FcγR 介导调理吞噬作用,NK 细胞通过 FcγR 介导抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(antibody dependent cell mediated cytotoxicity,ADCC)。FcγR 可与 IgG 结合,促进 B 细胞的活化、增殖与分化,并产生调节作用。

3. 白细胞分化抗原 Igα 和 Igβ 为免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily,IgSF)的成员,可与 BCR 非共价结合形成复合物,为 BCR 传递信号。CD19、CD21、CD81、CD225 的作用是促进 B 细胞的活化,其中 CD21(CR2)是补体(complement,C)片段 C3d 的受体,也是 EB 病毒(Epstein-Barr virus,EBV)的受体。CD72 的配体为 CD100,两者结合能促进 B 细胞的活化;但 CD72(含 ITIM)也能抑制 B 细胞的活化。CR II 是 EB 病毒的受体。

4. 促分裂原受体 B 细胞表面有脂多糖受体(LPS-R)、葡萄球菌 A 蛋白受体(SPA-R)和美洲商陆受体(PWM-R),促分裂原可诱导多克隆细胞活化和有丝分裂。

5. 白介素受体 B 细胞接受抗原或促分裂原刺激后,在活化、增殖、分化不同阶段可以表达一系列的白介素受体(IL-R),对 B 细胞有重要的调节作用。

6. 补体受体 B 细胞表面补体受体(complement receptor,CR)主要包括能与补体裂解片段 C3b 和 C3d 结合的受体,分别称为 CR I 和 CR II。其中,CR I 在成熟的 B 细胞和活化的 B 细胞表面高密度表达,作用与 FcγR 相似。

### (三) B 细胞亚群及其功能

根据是否表达 CD5 分子,B 细胞可分为 B1(CD5<sup>+</sup>)细胞和 B2(CD5<sup>-</sup>)细胞两个亚群。

1. B1 细胞 B1 细胞在个体发育过程中出现较早,在胚胎期即可产生,具有自我更新能力,主要定居于腹腔腔、胸膜腔及肠壁固有层。B1 细胞主要识别多糖类抗原,可产生低亲和力抗体。

2. B2 细胞 B2 细胞即通常所称的 B 细胞。在抗原刺激及 Th 细胞的辅助下,B2 细胞最终可分化为浆细胞,产生高亲和力抗体,发挥特异性体液免疫作用。

### 知识链接

#### B 细胞的命运

澳大利亚沃尔特与伊丽莎-霍尔研究所(Walter and Eliza Hall Institute)的研究人员在研究 B 细胞后,发现细胞对它们自己的命运存在某种控制,从而在科学家们理解是什么决定了细胞命运方面引起了震动。

B 细胞能够有多种命运,其中较为常见的是死亡、分裂,成为能够分泌抗体的细胞或改变它们制造的抗体。当 B 细胞在淋巴结增殖时,这些都在发生。科学界普遍持有的观点是细胞命运是由外部信号,如特定激素或细胞信号传导因子决定的。然而,该研究所免疫学部预测细胞命运

在更大程度上是由细胞内部过程决定的。对此,沃尔特与伊丽莎-霍尔研究所给出了这样的解释:从某种意义上讲,每个细胞都设置为每种命运结果开始滴答作响的时钟,哪个时钟首先关闭是细胞做出的决定。细胞试图做任何事情,但是只有一种命运胜出。

沃尔特与伊丽莎-霍尔研究所希望可以构建准确预测外部信号如何改变免疫细胞群体将做什么的概率的数学模型。构建这些模型将有助于设计改进疫苗,以及为自身免疫疾病开发出新的免疫治疗方法。

### 三、自然杀伤细胞

自然杀伤细胞(natural killer cell)简称NK细胞,来源于骨髓淋巴样干细胞,主要分布于脾及外周血中。NK细胞占淋巴细胞总数的5%~10%。

#### (一) NK细胞的发育及生物学活性

目前,研究人员认为NK细胞的发育和成熟主要依赖于骨髓微环境,是一个极其复杂的生理过程,受到一系列细胞因子的调控,其中IL-2和IL-15是最重要的两个细胞因子。IL-2和IL-15共用IL-2受体 $\beta\gamma$ 亚单位,激活相同的信号通路,都能诱导 $CD34^+$ 造血干细胞分化为 $CD56^+$ NK细胞。

#### (二) NK细胞表面标志

1. CD分子 NK细胞表面有多种CD分子,如CD2、CD16、CD56、CD69、CD94、CD96、CD158a、CD159a、CD161和CD244等,均非其特有。目前,NK细胞表面标志多以 $CD3^-$ 、 $CD16^+$ 和 $CD56^+$ 为典型。

2. 识别靶细胞的受体 NK细胞表面具有KIR和KAR,具有识别自身正常组织细胞和异常组织细胞的功能。

#### (三) NK细胞的免疫学功能

1. 杀伤肿瘤细胞和被病毒感染的细胞 NK细胞不表达特异性抗原识别受体,属于非特异性免疫细胞,无须抗原预先致敏即可直接杀伤某些肿瘤细胞和被病毒感染的细胞,故在机体抗肿瘤、早期抗病毒感染的免疫应答中发挥重要作用。

2. 抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用 NK细胞借 $Fc\gamma R III$ 识别与IgG特异性结合肿瘤或病毒感染的靶细胞,发挥抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用,简称ADCC效应。

3. 免疫调节作用 活化的NK细胞可分泌 $IFN-\gamma$ 、IL-2、TNF等,能够发挥多重作用。



#### 知识链接

#### NK细胞的临床应用研究

目前,临床主要通过利用细胞因子体内扩增、激活NK细胞和体外产生LAK、CIK细胞杀伤自体肿瘤细胞,但并未取得实质性进展。自然杀伤细胞抑制性受体(KIR)及其他NK细胞受体(NKR)的发现,以及对NK细胞受体在识别和裂解肿瘤细胞中的重要作用的不断了解为肿瘤的免疫治疗提供了新的策略。由KIR独特型不相容引发的NK细胞异源反应性在异基因造血干细胞移植中促进移植物植入预防移植物抗宿主病(GVHD)以及增强移植物抗白血病(GVL)的作用已成为国内外学者研究的热点。



## 第三节 免疫分子

免疫分子由免疫球蛋白、补体、各种细胞因子和膜分子等组成。其中,免疫球蛋白、补体分别在相应章节中叙述,本节主要介绍细胞因子。

### 一、细胞因子概述

机体的免疫细胞和非免疫细胞能合成与分泌小分子的多肽类因子,这些因子统称为细胞因子(cytokine),它们可调节多种细胞生理功能。细胞因子包括淋巴细胞产生的淋巴因子和单核巨噬细胞产生的单核因子等。目前,已知的白细胞介素(interleukin, IL)、集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)、干扰素(interferon, IFN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)等均是免疫细胞产生的细胞因子,它们在免疫系统中起着非常重要的调控作用,但在异常情况下也会导致病理反应。

研究细胞因子有助于阐明分子水平的免疫调节机制,有助于疾病的预防、诊断和治疗,特别是利用细胞因子治疗肿瘤、感染、造血功能障碍、自身免疫病等已收到初步疗效,具有非常广阔的应用前景。

### 二、几种重要的细胞因子

#### (一) 白细胞介素

白细胞介素是一组由淋巴细胞、单核巨噬细胞和其他细胞产生的,介导白细胞与其他细胞间相互作用的细胞因子。白细胞介素的重要作用是调节细胞生长、分化,促进免疫应答和介导炎症反应。几种重要的白细胞介素及其功能如表 2-1 所示。

表 2-1 几种重要的白细胞介素及其功能

IL	曾用名	产生细胞	功能
IL-1	淋巴细胞活化因子(LAF)	单核巨噬细胞、树突状细胞、成纤维细胞、内皮细胞	促进 T 细胞和 B 细胞的增殖与分化,刺激造血细胞,参与细胞炎症反应
IL-2	T 细胞生长因子	活化 T 细胞	促进 T 细胞和 B 细胞的增殖与分化,增强 NK 细胞、单核细胞的杀伤活性
IL-3	多集落刺激因子(multi-CSF)	活化 T 细胞	促进多能造血干细胞增殖,促进肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞增殖与分化
IL-4	B 细胞刺激因子(BSF-1)、B 细胞生长因子(BCGF-1)	活化 T 细胞	促进 B 细胞和 T 细胞的增殖,刺激造血祖细胞的增殖与分化,诱导 IgE、IgG 产生
IL-5	B 细胞生长因子-II(BCGF-II)	活化 T 细胞	促进 B 细胞的增殖与分化,促进嗜酸性粒细胞的增殖与分化,诱导 IgA 产生

续表

IL	曾用名	产生细胞	功能
IL-6	B 细胞刺激因子-2(BSF-2)、 B 细胞分化因子(BCDF)	淋巴细胞、单核细胞、成纤维细胞	促进 B 细胞的分化,促进肝细胞产生急性期蛋白,抑制乳腺癌细胞,刺激骨髓瘤细胞,刺激造血细胞,参与炎症反应
IL-7	淋巴细胞生成素(LPO)	骨髓及胸腺基质细胞	促进前 T 细胞、前 B 细胞的增殖,促进成熟 T 细胞的生长,促进血小板生成
IL-8	中性粒细胞趋化因子(NCF)、 粒细胞活化因子(NAF)	单核巨噬细胞、血管内皮细胞	有中性粒细胞活化和趋化作用、T 细胞趋化作用,促进血管生成,参与炎症反应
IL-9	P40 肥大细胞生长增强刺激剂、T 细胞生长因子Ⅲ(TCGFⅢ)	活化 T 细胞	促进 Th 细胞产生细胞因子,促进肥大细胞的增殖,刺激造血细胞
IL-10	细胞因子合成抑制因子(CSIF)	活化 T 细胞、B 细胞、单核巨噬细胞	抑制 Th 细胞产生细胞因子,促进胸腺细胞的增殖,促进 B 细胞的增殖
IL-11		骨髓基质细胞	促进 B 细胞的分化,刺激造血细胞,促进血小板的生成
IL-12	细胞毒性淋巴细胞成熟因子(CLMF)	B 细胞	促进 Tc 细胞、NK 细胞、LAK 细胞的杀伤功能,诱导细胞免疫
IL-13	P600	活化 T 细胞	抑制细胞因子的分泌和表达,刺激 B 细胞增殖和 CD23 表达,诱导 IgE 产生

## (二) 集落刺激因子

最初的造血干细胞研究是从软琼脂的半固体培养基开始的,在这种培养基中,造血干细胞分化增殖,产生的大量子代细胞因不能扩散而形成细胞簇,称为集落。一些刺激造血干细胞的细胞因子可明显影响这些集落的数量和大小,因此被命名为集落刺激因子。根据作用范围,CSF 可分别命名为粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、粒细胞和巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、多集落刺激因子(又称 IL-3)。

不同发育阶段的造血干细胞起促增殖分化的作用,是血细胞发生必不可少的刺激因子。从广义上看,凡能刺激造血的细胞因子都可以称为集落刺激因子。例如,促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、刺激造血干细胞的干细胞因子(stem cell factor, SCF)、可刺激胚胎干细胞的白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)等均有集落刺激活性。此外,CSF 也作用于多种成熟的细胞,具有促进细胞功能多样性的作用。常见 CSF 及其功能如表 2-2 所示。

表 2-2 常见 CSF 及其功能

细胞因子	产生细胞	功能
multi-CSF	活化 T 细胞	刺激造血干细胞增殖,促进肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞的增殖与分化



续表

细胞因子	产生细胞	功能
GM-CSF	活化 T 细胞、巨噬细胞、成纤维细胞等	刺激粒细胞,巨噬细胞集落形成刺激粒细胞功能
G-CSF	成纤维细胞、骨髓基质细胞、膀胱癌细胞株等	刺激粒细胞集落,刺激粒细胞功能
M-CSF	巨噬细胞	刺激巨噬细胞集落,刺激粒细胞功能,降低血胆固醇
SCF	成纤维细胞、骨髓和胸腺的基质细胞	刺激髓系、红系、巨核系及淋巴系造血祖细胞
EPO	肾细胞	刺激红系造血祖细胞
LIF	基质细胞、单核细胞	促进某些白血病细胞株的分化,促进胚胎干(ES)细胞的增殖,抑制 ES 细胞的分化

### (三) 干扰素

IFN 是最先被发现的细胞因子。早在 1957 年,英国病毒生物学家吕萨克(Lessacs)等发现被病毒感染的细胞产生的一种因子可抵抗病毒感染,干扰病毒的复制,故而将其命名为干扰素。根据来源和结构,IFN 可分为 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$  和 IFN- $\gamma$ ,它们分别由白细胞、成纤维细胞和活化 T 细胞产生。IFN- $\alpha$  为多基因产物,有十余种不同的亚型,但它们的生物活性基本相同。IFN 除有抗病毒作用外,还有抗肿瘤、免疫调节、控制细胞增殖及引起发热等作用。

### (四) 肿瘤坏死因子

TNF 是一类能直接造成肿瘤细胞死亡的细胞因子。根据来源和结构,TNF 可分为两种,即 TNF- $\alpha$  和 TNF- $\beta$ 。前者由单核巨噬细胞产生;后者由活化的 T 细胞产生,又名淋巴毒素(lymphotoxin)。TNF 除有杀肿瘤细胞作用外,还可引起发热和炎症反应。大剂量使用 TNF- $\alpha$  可引起恶病质,患者表现为进行性消瘦,因此 TNF- $\alpha$  又称恶病质素(cachectin)。

### (五) 淋巴因子

由活化的淋巴细胞产生的细胞因子称为淋巴因子(lymphokine)。例如,IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、TNF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$  等均为淋巴因子。

### (六) 单核因子

由单核巨噬细胞产生的细胞因子统称为单核因子(monokine)。单核因子包括 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\alpha$  等。

## 三、细胞因子的作用特点

目前,临床已发现并正式命名的细胞因子有数十种,每种细胞均有其独特的、起主要作用的生物学活性。尽管种类繁多、产生细胞和作用细胞多样、生物学活性广泛、发挥作用的机制不同,但众多的细胞因子具有以下共同的特点。

1. 天然细胞因子是由细胞产生的 正常的静息或休止(resting)状态的细胞必须在激活后才能合成和分泌细胞因子。通常由抗原、丝裂原或其他刺激物激活免疫细胞和相关细胞,6~8 小时后细胞

培养上清液中即可检测出细胞因子,于 24~72 小时期间细胞因子水平最高。但是,有些细胞株不需要外源刺激就可以自发地分泌某些细胞因子。

2. 细胞因子的产生和作用具有多向性(pleiotropism) 单一刺激,如抗原、丝裂原、病毒感染等可使同一种细胞分泌多种细胞因子;而一种细胞因子由多种不同类型的细胞产生,可作用于多种不同类型的靶细胞。

3. 细胞因子的合成和分泌过程是一种自我调控的过程 在通常情况下,细胞因子极少储存,即不以前体形式储存在细胞内,而是在细胞受到适当的刺激后迅速合成,合成后便分泌至细胞外以发挥生物学作用;刺激消失后,细胞因子的合成亦较快停止,残余的细胞因子被迅速降解。

4. 细胞因子为低分子量的分泌型蛋白质,常被糖基化。细胞因子的分子量大小不等,大多数为 15~30kD,小者仅 8~10kD,一般不超过 80kD。

5. 细胞因子需与靶细胞上的高亲和力受体特异结合后才发挥生物学效应。

6. 生物学效应极强 极其微量( $10^{-15} \sim 10^{-10}$  mol/L)的细胞因子就能发挥显著的生物学效应,但作用时效短暂。这与细胞因子和靶细胞表面特异性受体之间的亲和力极高有关。

7. 单一细胞因子可具有多种生物学活性,但多种细胞因子也常具有某些相同或相似的生物学活性。

8. 细胞因子主要参与免疫反应和炎症反应,可影响反应的强度和持续时间,涉及感染免疫、肿瘤免疫、自身免疫、移植免疫等多个方面。

9. 细胞因子以非特异性方式发挥生物学作用且不受 MHC 限制。

10. 天然细胞因子大多在近距离发挥局部作用 大多细胞因子通过自分泌(autocrine,作用于自身产生细胞)方式和旁分泌(paracrine,作用于邻近的靶细胞)方式短暂性地产生并在局部发挥作用。

11. 细胞因子的作用并不是孤立存在的,它们可通过合成分泌的相互调节、受体表达的相互调控、生物学效应的相互影响组成细胞因子网络,从而产生协同效应(synergy),甚至取得两种细胞因子单用时所不具有的新的独特的效应。

## 四、细胞因子的生物学作用

细胞因子具有非常广泛的生物学作用,包括免疫调节作用、抗感染和抗肿瘤作用、刺激造血功能、参与炎症反应及其他作用。

### (一) 免疫调节作用

免疫细胞之间存在错综复杂的调节关系,细胞因子是传递这种调节信号必不可少的信息分子。例如,在 T 细胞和 B 细胞之间,T 细胞产生的 IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IFN- $\gamma$  等细胞因子可刺激 B 细胞的分化、增殖和抗体的产生,而 B 细胞产生的 IL-12 可调节 Th1 细胞活性和 Tc 细胞的活性。

在单核巨噬细胞与淋巴细胞之间,前者产生的 IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、IFN- $\alpha$ 、TNF- $\alpha$  等细胞因子可促进或抑制 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞的功能,而淋巴细胞产生的 IL-2、IL-6、IL-10、IFN- $\gamma$ 、GM-CSF、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)等细胞因子可调节单核巨噬细胞的功能。

许多免疫细胞还可通过分泌细胞因子产生自身调节作用。例如,T 细胞产生的 IL-2 可刺激 T 细胞的 IL-2 受体表达和 IL-2 进一步分泌;Th1 细胞通过产生干扰素  $\gamma$  抑制 Th2 细胞产生细胞因子,而

Th2 细胞通过 IL-10、IL-4 和 IL-13 抑制 Th1 细胞产生细胞因子(图 2-4)。

通过研究细胞因子的免疫网络调节,临床工作者可以更好地理解完整的免疫系统调节机制,并且有助于指导细胞因子作为生物应答调节剂(biological response modifier, BRM)被应用于临床治疗免疫性疾病。

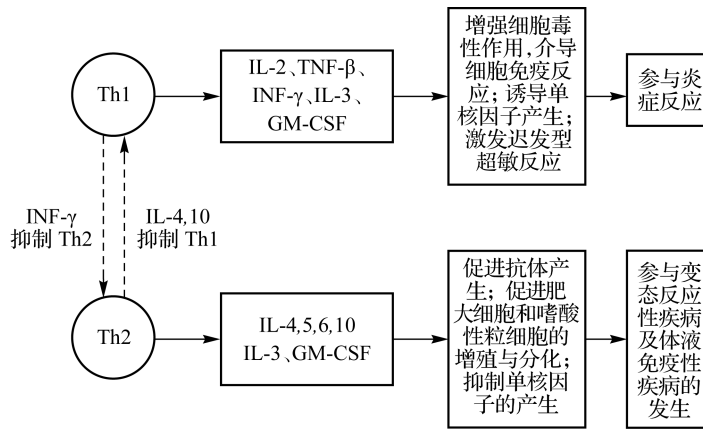


图 2-4 细胞因子与 Th1、Th2 的相互关系

## (二) 抗感染和抗肿瘤作用

在免疫细胞针对抗原(特别是细胞性抗原)行使免疫效应功能时,细胞因子是其中重要的效应分子之一。例如, TNF- $\alpha$  和 TNF- $\beta$  可直接造成肿瘤细胞凋亡(apoptosis),使肿瘤细胞 DNA 断裂,细胞萎缩死亡; IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$  可干扰各种病毒在细胞内的复制,从而防止病毒扩散; LIF 可直接作用于某些髓性白血病细胞,使其分化为单核细胞,丧失恶性增殖特性。此外,还一些细胞因子可通过激活效应细胞而发挥其功能,如 IL-2 和 IL-12 刺激 NK 细胞与 Tc 细胞的杀肿瘤细胞活性。与抗体和补体等其他免疫效应分子相比,细胞因子的免疫效应功能更强,因而在抗肿瘤、抗细胞内寄生感染、移植排斥等方面能够发挥重要作用。

## (三) 刺激造血功能

有研究表明, CSF 和 IL-3 作用于粒细胞系造血细胞, M-CSF 作用于单核系造血细胞, EPO 作用于红系造血细胞, IL-7 作用于淋巴系造血细胞, IL-6、IL-11 作用于巨核造血细胞等,由此构成了细胞因子对造血系统的庞大控制网络。某种细胞因子缺陷可能导致相应细胞的缺陷,如肾性贫血患者的发病就是由肾产生 EPO 缺陷导致的,因此,应用 EPO 治疗这一疾病收到了非常好的效果。目前,多种刺激造血的细胞因子已成功被应用于临床血液病的治疗,有非常好的发展前景。

## (四) 参与炎症反应

炎症是机体对外来刺激产生的一种病理反应过程,症状表现为局部的红、肿、热、痛,病理检查可发现有大量炎症细胞(如粒细胞、巨噬细胞)的局部浸润和组织坏死。在这一过程中,一些细胞因子可起到重要的促进作用,如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等可促进炎症细胞的聚集、活化和炎症介质的释放,可直接刺激发热中枢引起发热; IL-8 还可趋化中性粒细胞到炎症部位,加重炎症症状。在许多炎症性疾病中都可检测到上述细胞因子的水平升高。某些细胞因子可直接诱导实验动物产生炎症现象,这些实验充分证明了细胞因子在炎症过程中的重要作用。基于上述理论研究结果,目前临床工作者

已开始利用细胞因子抑制剂治疗炎症性疾病。例如,利用 IL-1 的受体拮抗剂(IL-1 receptor antagonist, IL-1ra)和抗 TNF- $\alpha$  抗体治疗败血性休克、类风湿关节炎等。

### (五) 其他作用

许多细胞因子除参与免疫系统的调节效应功能外,还参与非免疫系统的一些功能。例如,IL-8 具有促进新生血管形成的作用,M-CSF 可降低血胆固醇,IL-1 刺激破骨细胞、软骨细胞的生长,IL-6 促进肝细胞产生急性期蛋白等。这些作用为免疫系统与其他系统之间的相互调节提供了新的证据。

目前,已批准生产的细胞因子多肽药物包括 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、EPO、GM-CSF、G-CSF、IL-2 (表 2-3),已批准临床试验的细胞因子多肽药物包括 IL-1、IL-3、IL-4、IL-6、IL-11、M-CSF、SCF、TGF- $\beta$  等(表 2-4)。这些细胞因子的主要适应证包括肿瘤、感染[如肝炎、获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)]、造血功能障碍、创伤、炎症等。

表 2-3 已批准生产的细胞因子多肽药物

药物名称	适应证
IFN- $\alpha$	白血病、卡波西肉瘤、肝炎、恶性肿瘤、AIDS
IFN- $\beta$	多发性硬化症
IFN- $\gamma$	慢性肉芽肿、生殖器疣、恶性肿瘤、过敏性皮炎、感染性疾病、类风湿关节炎
EPO	慢性肾衰竭、恶性肿瘤或化疗导致的贫血,失血性贫血
GM-CSF	自身骨髓移植、化疗导致的血细胞减少症,AIDS,再生障碍性贫血,骨髓增生异常综合征
G-CSF	自身骨髓移植、化疗导致的粒细胞减少症,AIDS,白血病,再生障碍性贫血
IL-2	肾细胞癌、黑色素瘤、非霍奇金淋巴瘤、结肠直肠癌

表 2-4 已批准临床试验的细胞因子多肽药物

药物名称	适应证
IL-1 $\alpha$	放疗、化疗所致骨髓抑制,恶性肿瘤
IL-1 $\beta$	放疗、化疗所致骨髓抑制,癌症,促进伤口愈合
IL-3	骨髓衰竭、血小板缺乏、自身骨髓移植、应用化疗佐剂、外周血干细胞移植
IL-4	免疫缺陷、恶性肿瘤、应用疫苗佐剂
IL-6	放疗、化疗所致血小板减小,恶性肿瘤,应用疫苗佐剂
IL-11	血小板减少症
M-CSF	恶性肿瘤、白血病、骨髓移植、降胆固醇
SCF	骨髓衰竭
TGF- $\beta$	炎症
TNF	恶性肿瘤
IL-1 受体拮抗剂	败血性休克、类风湿关节炎
PLXY321	骨髓衰竭



素养之窗

汤飞凡(1897—1958),幼名瑞昭,湖南醴陵人,中国第一代医学病毒学家、医学微生物学家,曾任中国科学院生物学部委员、中华医学会理事、中国微生物学会理事长、全国生物制品委员会主任委员。

汤飞凡从小在家乡看到中国人被人讥笑为“东亚病夫”,于是他立志学医。1914年,汤飞凡考入湘雅医学专门学校(现中南大学湘雅医学院),获得湘雅医学院医学博士学位,后任教于北京协和医院。1926年,汤飞凡被派往美国哈佛大学医学院从事细菌学研究,并于1929年回国。抗日战争时期,他指导研究人员用自己分离的中国菌种生产中国首批5万单位一瓶的青霉素,挽救了无数战士的生命;解放战争时期,他带领有关人员赶制出10万份牛痘疫苗,支援解放区;中华人民共和国成立初期,汤飞凡带领突击小组赶制出中国自己的鼠疫减毒活疫苗;抗美援朝时期,他领导科研小组制成中国自己的黄热病减毒活疫苗。1958年元旦,汤飞凡曾冒着双目失明的风险故意感染沙眼“病毒”,收集到了十分可靠的临床资料。汤飞凡的崇高品质和卓越才能值得我们所有人敬仰和学习!



【思考题】

1. T细胞阴性选择和阳性选择有何意义?
2. T细胞有哪些表面标志?
3. 简述NK细胞的临床应用。
4. 试述人体中枢免疫器官和外周免疫器官的组成及功能。
5. 试述淋巴结、脾和肠黏膜相关淋巴组织的结构特点及与其功能的关系。
6. 什么是淋巴细胞再循环?它有何意义?