

全国高职高专卫生部规划教材
全国高等医药教材建设研究会规划教材

供医学检验专业用

免疫学检验

第3版

主 编 刘 辉



人民卫生出版社

全国高职高专卫生部规划教材
全国高等医药教材建设研究会规划教材
供医学检验专业用

免疫学检验

第3版

主 编 刘 辉

副主编 李 山 潘润存

编 者 (按姓氏笔画排序)

王玉爱 (怀化医学高等专科学校)

吕跃山 (哈尔滨医科大学大庆校区)

刘 辉 (大连医科大学)

李 山 (广西医科大学)

李 波 (佛山科学技术学院医学院)

李士军 (大连医科大学)

吴正吉 (重庆医药高等专科学校)

张晨光 (新乡医学院)

潘润存 (平凉医学高等专科学校)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

免疫学检验/刘辉主编. —3 版. —北京:人民卫生出版社,2010.6

ISBN 978-7-117-12947-3

I. ①免… II. ①刘… III. ①免疫学-医学检验-高等学校:技术学校-教材 IV. ①R446.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 079768 号

人卫社官网 www.pmph.com 出版物查询, 在线购书
人卫医学网 www.ipmph.com 医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

本书本印次封底贴有防伪标。请注意识别。

免疫学检验 第 3 版

主 编: 刘 辉

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 18.5

字 数: 449 千字

版 次: 1998 年 6 月第 1 版 2013 年 12 月第 3 版第 31 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-12947-3/R · 12948

定价(含光盘): 34.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

第 3 轮修订出版说明

为落实教育部、卫生部对医学高职高专教学改革的要求,为基层、社区、农村培养更多优秀的人才,卫生部教材办公室、全国高等医药教材建设研究会决定对医学检验专业高职高专规划教材进行修订。本次修订工作进行了大量调研、论证,为适应现阶段医学检验专业高职高专教学的需要,在原来第 2 轮的基础上,新增 2 门课程,即《临床医学概要》、《检验仪器分析》。编写中强调了教材的“三基、五性、三特定”以及“必须、够用”的原则,尤其强调了针对 3 年制高职高专学生的适用性。本套教材也配套编写了相应的实验指导或学习指导,部分教材为便于教学配有光盘。

临床检验基础(第 3 版)	主 编	罗春丽		
	副主编	龚道元	张家忠	
免疫学检验(第 3 版)	主 编	刘 辉		
	副主编	李 山	潘润存	
生物化学检验(第 3 版)	主 编	段满乐		
	副主编	马少宁	刘观昌	吴伟平
微生物学检验(第 3 版)	主 编	甘晓玲		
	副主编	李剑平	王晓娟	
血液学检验(第 3 版)	主 编	侯振江		
	副主编	杨晓斌	高丽君	
寄生虫学检验(第 3 版)	主 编	曹励民		
	副主编	汪晓静	王 瑛	
检验仪器分析	主 编	贺志安		
	副主编	秦 雪	蔡其洪	
临床医学概要	主 编	薛宏伟		
	副主编	吴文其	刘晓红	李思虹

前 言

免疫学检验是医学检验专业的一门重要课程。当前以成套试剂盒和大型设备为载体的新型免疫检验方法和技术不断出现,与经典免疫学检验不同,新型免疫学检验的操作趋于程序化和自动化,对操作者实验经验的依赖减少,这对实验者提出了新的要求,对检验人才的培养也提出了新的课题。

2009 年秋,卫生部教材办公室在佛山举行会议,专题研究医学检验类高职高专教材改版问题,根据会议精神及与会专家所形成的共识,本书做了较大的调整。总体原则是突出新的免疫学检验内容,降低基础免疫和免疫诊断部分的难度。为此,将经典免疫学实验,如沉淀类、凝集类和补体类实验作为基础知识放在基础部分的有关章节中阐述,这样有利于在基础教学中理论联系实际,并且符合免疫学检验技术发展的特点。在佛山会议上商定,将有关的微生物免疫和微生物免疫检验的内容放在免疫学检验中学习,故本书对微生物感染及其免疫学检验一章着墨较多,内容涉及病毒性肝炎和艾滋病等的免疫学诊断,各校可以根据自己的具体情况对教学内容进行调整。

本书作者全部来自教学一线,其中有两位是医院检验科主任,对纳入教材的内容均进行了认真讨论和斟酌,使之符合高职高专的培养要求。在语言叙述风格上注意简明扼要,尽可能多采用图表,使篇幅大幅度缩减,适合教学和学习。同时还制作了配套光盘,内容包括各章可改写的 PPT 课件和部分补充材料,可以作为本书教学和阅读的补充资料。本书也可作为从事医学检验人员的专业参考书籍。

本书是在前两版的基础上,结合免疫学检验和免疫学检验教育的发展编写而成的,在此向本书前两版的主编和编者表示衷心感谢。本书成稿过程中,大连医科大学临床免疫学教研室的研究生做了大量的计算机录入和文字校对工作,在此一并表示感谢。免疫学和免疫学检验的发展日新月异,教育改革也在不断深入进行,本书也是医学检验教育改革一种新的尝试,书中难免会有各种缺点和不足,希望广大师生对本书提出宝贵意见。

刘 辉

2010 年 3 月

目 录

第一章 免疫学的基本内容	1
第一节 免疫学和免疫学检验概况	1
一、免疫应答的类型和特征	1
二、免疫学发展简史	2
三、免疫学检验	5
第二节 免疫系统	6
一、免疫器官	6
二、免疫细胞	10
三、免疫分子	13
第二章 免疫化学	14
第一节 抗原	14
一、抗原的性质	14
二、抗原的特异性	17
三、抗原的分类	19
第二节 免疫球蛋白	23
一、免疫球蛋白的结构	23
二、免疫球蛋白的抗原特异性	26
三、抗体的生物学活性	27
四、五类免疫球蛋白的特性和功能	29
第三节 抗原抗体反应	31
一、抗原抗体反应的基本原理	32
二、抗原抗体反应的特点	33
三、抗原抗体反应的影响因素	35
四、抗原抗体反应的类型	36
第四节 补体系统	41
一、概述	41
二、补体系统的激活	42
三、补体的生物学作用	44
四、补体的测定方法和临床意义	45

第三章 免疫分子	48
第一节 主要组织相容性复合体及其编码分子	48
一、人类主要组织相容性复合体	48
二、人类主要组织相容性抗原的结构和功能	50
三、人类白细胞抗原的主要生物学作用及医学意义	51
第二节 免疫膜分子	52
一、白细胞分化抗原	52
二、黏附分子	52
第三节 细胞因子	54
一、细胞因子的共同特性	54
二、细胞因子简介	55
三、细胞因子的主要生物学作用	57
四、细胞因子的医学意义	58
第四章 免疫应答	60
第一节 细胞免疫和体液免疫	60
一、免疫应答的基本过程	60
二、抗原的加工、处理和提呈过程	61
三、T 细胞介导的细胞免疫应答	62
四、B 细胞介导的体液免疫应答	63
第二节 免疫耐受	67
一、免疫耐受形成的条件	67
二、免疫耐受发生的机制	67
第三节 超敏反应	68
一、I 型超敏反应	68
二、II 型超敏反应	70
三、III 型超敏反应	71
四、IV 型超敏反应	73
第五章 抗体的制备技术	76
第一节 免疫原的制备	76
一、颗粒性免疫原的制备	76
二、可溶性抗原的制备	77
三、半抗原免疫原的制备	79
四、免疫佐剂	80
第二节 抗血清的制备	82
一、用于免疫的动物	82
二、免疫剂量、途径和时间	83
三、动物采血法	84

四、抗血清的鉴定和保存	84
五、抗血清中抗体的纯化	85
第三节 单克隆抗体的制备	86
一、单克隆抗体技术的基本原理	86
二、制备单克隆抗体的基本方法	86
三、单克隆抗体在医学中的应用	90
第四节 基因工程抗体	91
一、人源化抗体	91
二、小分子抗体	91
三、特殊基因工程抗体	92
四、完全人源化抗体	92
第六章 免疫比浊分析	93
第一节 免疫比浊技术原理	93
一、透射免疫比浊法	93
二、散射免疫比浊法	95
三、速率散射免疫比浊法	96
四、免疫胶乳比浊法	97
第二节 自动化免疫比浊分析	98
一、主流免疫比浊仪器概况	98
二、免疫比浊分析的主要影响因素	99
三、临床应用	99
第七章 酶免疫分析技术	100
第一节 概述	101
一、酶和酶底物	101
二、酶标抗体(抗原)的制备	102
三、固相载体	103
四、酶标比色仪	103
第二节 酶联免疫吸附试验	104
一、基本原理	104
二、技术类型	104
三、最适工作浓度的选择	108
四、酶联免疫吸附试验的应用和注意事项	110
第三节 其他酶标记免疫测定技术	111
一、均相酶免疫测定	111
二、非均相液相酶免疫测定	111
三、固相膜免疫测定	111
四、生物素-亲和素标记技术在 ELISA 中的应用	113

第八章 荧光免疫技术	117
第一节 概述	117
一、荧光的基本知识	117
二、荧光抗体的制备	119
第二节 荧光免疫显微技术	120
一、标本的制作	120
二、荧光抗体染色的技术类型	120
三、荧光显微镜检查	121
第三节 共聚焦显微镜技术	124
一、CLSM 的工作原理	124
二、共聚焦免疫荧光显微技术及其特点	125
三、CLSM 的临床应用	125
第四节 荧光免疫测定技术	125
一、荧光偏振免疫测定	126
二、时间分辨荧光免疫测定	126
第五节 免疫芯片技术	127
一、免疫芯片的检测原理	127
二、免疫芯片的关键技术	128
三、免疫芯片的分类	128
四、免疫芯片的应用	129
第九章 其他标记免疫分析技术	130
第一节 放射免疫技术	130
一、放射免疫分析方法	130
二、免疫放射分析方法	131
三、IRMA 和 RIA 的比较	132
四、放射免疫分析技术的应用	133
第二节 金标记免疫分析技术	133
一、胶体金的一般特性	133
二、斑点金免疫渗滤试验	133
三、斑点金免疫层析试验	134
四、临床应用及评价	135
第三节 发光免疫分析技术	136
一、发光基本知识	136
二、化学发光免疫分析	139
三、化学发光酶免疫分析	140
四、电化学发光免疫分析	140

第十章 免疫细胞的分离和功能检测	143
第一节 吞噬细胞的分离及功能检测	143
一、吞噬细胞的分离	143
二、相关功能检测	144
第二节 外周血单个核细胞的分离和纯化	146
一、Ficoll 分离法	146
二、Percoll 分层液法	147
第三节 淋巴细胞及其亚群的分离	147
一、淋巴细胞的纯化	148
二、淋巴细胞亚群的分离	148
三、相关功能检测	150
第十一章 流式细胞术	157
第一节 流式细胞术的原理	157
一、细胞分析原理	157
二、细胞分选原理	160
三、流式细胞术的特点	160
四、流式细胞术定量分析的注意事项	161
第二节 流式细胞仪的技术要点	162
一、FCM 单细胞标本的制备	163
二、FCM 样品的荧光染色	164
三、FCM 常见荧光染料种类和特性	165
第三节 流式细胞仪的检测分析	165
一、单参数直方图	165
二、双参数直方图	166
三、多维数据的显示	168
第四节 流式免疫荧光技术的应用	169
第十二章 免疫学检验的质量保证	172
第一节 免疫检验质量控制的概念	172
一、基本概念	172
二、质量保证的有关概念	174
第二节 免疫检验质量控制的特殊性	174
一、标准品	174
二、定量、半定量和定性实验	176
三、检测试剂的批间差异	177
四、检测试剂的稳定性	178
第三节 免疫学实验常用评价指标	179
一、诊断灵敏度、特异度和正确诊断指数	179

二、Cutoff 值	179
第十三章 感染性疾病的免疫学检验	182
第一节 固有免疫	182
一、固有免疫的屏障结构	183
二、固有免疫的效应细胞	184
三、固有免疫的效应分子	185
四、固有免疫的应答机制	186
五、固有免疫的生物学意义	187
第二节 人工抗感染免疫	187
一、人工主动免疫	188
二、人工被动免疫	188
三、计划免疫	189
四、疫苗接种效果监测	190
第三节 有关检测抗体的感染诊断试验	190
一、不同病原体感染抗体产生的特点	190
二、检测抗体诊断感染的应用评价	192
第四节 有关检测抗原的感染诊断试验	205
一、不同微生物感染标本中的抗原特点	205
二、检测抗原诊断感染的应用评价	206
第十四章 超敏反应性疾病的免疫学检验	209
第一节 激发试验	209
一、皮肤试验	210
二、支气管激发试验	213
三、食物激发试验	214
四、其他方法	215
第二节 IgE 的检测	215
一、IgE 的测定	215
二、特异性 IgE 的测定	215
第三节 免疫复合物检测	216
一、抗原非特异性 CIC 检测技术	216
二、CIC 检测方法评价及应用	218
三、沉积于组织中的 IC 测定	218
第四节 抗球蛋白试验	219
一、直接抗球蛋白试验	219
二、间接抗球蛋白试验	220
第五节 药物过敏筛选实验	220
一、组胺含量测定	221

二、特异性的抗体测定	221
第十五章 自身免疫性疾病的免疫学检验	222
第一节 概述	222
一、自身免疫病与风湿性疾病	222
二、自身免疫病的共同特征	223
三、自身免疫病的分类	223
四、自身免疫病的发病机制	224
第二节 自身免疫性疾病的免疫学检查	226
一、抗核抗体测定	227
二、类风湿因子测定	230
三、其他自身抗体测定	231
第三节 自身抗体的检测实验选择的原则	232
一、自身抗体检测的一般原则	232
二、实验室方法的选择及结果的确认	232
第十六章 肿瘤标志物检验	234
第一节 概述	234
一、肿瘤抗原	234
二、肿瘤标志物	235
第二节 常见肿瘤标志物	235
一、胚胎抗原类肿瘤标志物	235
二、糖链抗原类肿瘤标志物	236
三、酶类肿瘤标志物	238
四、激素类肿瘤标志物	238
五、蛋白质类肿瘤标志物	239
六、其他常用的肿瘤标志物	240
第三节 单克隆免疫球蛋白增殖病的免疫学检测	240
一、血清蛋白区带电泳	241
二、血清免疫球蛋白定量	241
三、免疫固定电泳	242
四、其他相关的检测	243
第四节 肿瘤标志物的检测和联合应用	244
一、肿瘤标志物的检测技术	244
二、肿瘤标志物的联合应用	244
第十七章 器官移植及其免疫检测	246
第一节 移植排斥反应的类型和机制	248
一、超急性排斥反应	248

二、急性排斥反应	248
三、慢性排斥反应	248
四、移植物抗宿主反应	249
第二节 组织配型及配型方法	249
一、HLA 分型	249
二、红细胞血型抗原	251
三、交叉配型	251
第三节 避免排斥反应的免疫学检验及意义	252
一、HLA 抗原配型	252
二、其他组织相容性抗原配型	253
三、新的组织配型策略	254
四、受者体内抗 HLA 抗体筛选	254
第四节 移植后的免疫监测	254
一、淋巴细胞亚群的百分比和功能测定	255
二、杀伤细胞活性测定	255
三、免疫分子水平测定	255
第五节 移植的结局及对策	255
一、免疫抑制剂的使用	256
二、移植免疫学面临的主要问题和解决方案设想	256
附录	258
参考文献	275
中英文对照索引	276

第一章

免疫学的基本内容



本章要点:

1. 免疫基本概念,免疫学研究的基本内容。
2. 免疫应答的类型和特征。
3. 有关免疫学的主要成就及其与医学和检验医学的关系。
4. 免疫系统的组成,免疫器官、免疫细胞和免疫分子的关系。
5. 淋巴细胞亚群及其主要功能。

免疫学检验(laboratory immunology)是用实验的手段获取机体免疫系统的信息,对机体的免疫系统的功能作出恰当的评估。随着人们认识的深入,发现很多疾病都伴有免疫的变化或直接与异常的免疫应答有关,因此很多有关免疫指标都可以用于疾病的诊断和病情评价。学习免疫学的基本概念,了解临床免疫学的理论基础,掌握免疫技术的检测原理是学习和研究临床免疫学与免疫技术的重要保障。

第一节 免疫学和免疫学检验概况

当机体受到各种刺激(物理的、化学的或是生物的)时,机体将本能地产生相应的应答,这是生命活动的基本特征。免疫就是机体针对随时存在的生物性刺激所构筑的防御系统,该系统以免疫应答的方式对外源生物性的刺激(抗原)产生反应,其结果是有效地将抗原清除到体外,从而确保自身的完整和稳定。免疫学(immunology)是研究机体防御、机体如何识别异物并与之发生反应的一门科学。目前虽然认为免疫系统在肿瘤排斥中也发挥重要作用,但主流的观点仍认为免疫系统及其产生的免疫反应主要针对微生物。免疫缺陷综合征(AIDS)从反面展示了免疫应答在抗微生物感染中的核心作用。

一、免疫应答的类型和特征

一个简单的单细胞生物,其细胞膜可以视为最原始的免疫系统。随着生物的进化,免疫系统也逐渐完善,分化出专门执行免疫功能的细胞和器官,成为高等的免疫系统,保证了高等生物在自然环境中长期生存的需要。高等的免疫系统可以准确地识别对自身稳定构成威胁的异物信息,并根据这一信息有针对性地合成清除和消灭异物的物质,这一过程称特异性免疫(specific immunity),即对进入机体的异物有选择性的识别和清除。而非特异性免疫(nonspecific immunity)则是指机体对异物无选择性地阻挡、排斥和清除。从种系发育来看,无脊椎动物的免疫都是非特异性的;脊椎动物除非特异性免疫外,尚有特异性免疫。从免疫

应答上看,大分子异物进入机体首先发挥作用的是非特异性免疫,然后产生特异性免疫。由此可见,特异性免疫是在非特异性免疫基础之上建立起来的,所以非特异性免疫也称固有免疫(innate immunity),特异性免疫也称适应性免疫(adaptable immunity)。固有免疫和适应性免疫的主要区别在于:固有免疫应答可非特异性地防御各种入侵病原微生物,一个特定病原微生物的反复入侵体内并不改变固有免疫的应答模式;而适应性免疫应答则高度特异性地针对某一特定病原微生物,随着与相同病原微生物的反复相遇,适应性免疫应答则不断改善与增强,可产生针对特定病原微生物的“记忆”效应(表 1-1)。值得注意的是一般所提及的免疫概念是专指适应性免疫的,其外延包括适应性免疫和固有免疫。

表 1-1 固有免疫和适应性免疫的比较

要点	固有免疫	适应性免疫
获得形式	先天固有,无需抗原激发	由抗原激发后获得
发挥作用时间	即刻或早期发挥作用	接触抗原后 1 周左右发挥作用
免疫记忆	无	有

免疫应答具有如下特征:

- 1. 免疫识别 即免疫应答能本能地区分“自我”和“非我”。须知,免疫系统不对自身宿主反应也是一个主动的过程,此过程被称之为免疫耐受(immunotolerance)。免疫识别出现问题(误将自身组织识别为非自身组织)将导致自身免疫性疾病。
- 2. 特异性 即对特定抗原而言,免疫应答是“一对一”的反应。事实上,免疫系统能区分抗原的数量巨大,这一精细特异性之所以得以存在,是由于个体淋巴细胞表达能辨别不同抗原之间细微差别的抗原受体,称为淋巴细胞抗原受体(antigenic receptor)。某个抗原特异性淋巴细胞受抗原刺激后,将发生细胞分裂,导致淋巴细胞克隆性的数量扩增,产生免疫效应物质(主要是抗体和致敏淋巴细胞),这些免疫效应物质与抗原的反应也是特异的。
- 3. 主动防御 指适应性免疫应答以其特异性方式生成针对不同微生物“量身订制”反应产物,把抗微生物防御效应的效率提高到了最大化,反应副损伤(炎症反应)最小,以致多数的免疫反应是在未被察觉的情况下完成的。
- 4. 免疫记忆 初次免疫应答的结果之一就是被免疫个体成为免疫记忆状态。再次免疫指再次接触与初次免疫相同或类似的抗原而产生的免疫应答,其免疫应答的产生更快、更强。多数情况下,这种保护是基于高亲和力的抗体分子快速清除再次侵入的病原体,此即为疫苗接种预防疾病的理论基础。

二、免疫学发展简史

在人类社会的早期,疾病(主要指由微生物引起的传染性疾病)是威胁人类生存主要因素之一,因此征服疾病成为人类求得生存的现实需要。尽管人们还不清楚各种各样流行病的性质以及它们之间的关系,但已经观察到在疾病中幸免于难的人再次遇到相同疾病时会得到幸免。很快,这种对再次感染具有的抵抗力被称为“免疫”,来自拉丁文“immunitas”,在古罗马时代的本意是指免除个人劳役或对国家的义务。

认识自然和改造自然是人类有别于其他动物的重要标志。我国古代医师在医治天花的

长期临床实践中,发现康复后的天花患者及护理者,或穿过沾染患者衣服的人不再患天花,于是就大胆创用了将天花痂粉吹入正常人鼻孔,试图用这种方法让健康人感染一次轻症天花,从而达到预防天花的目的。据考证,这种方法在唐代开元年间(公元713—公元741年)就已出现,至公元10世纪时已在民间广为流传,并逐渐传播到国外。目前看来,这种经验性的方法虽然有一定的风险,但其免疫预防的效果还是十分明显的。据记载,天花流行期间,感染者通常有15%~20%的死亡率,而采用接种后死亡率最多只有2%~3%,这是中国人对人类作出的巨大贡献。

到了18世纪末,英国乡村医生 E. Jenner 也有类似的发现。他发现挤奶女工多患牛痘(人感染牛天花而产生的一种轻型的局部痘疹),但不患人类天花。他认为人感染牛天花是一种轻症天花,从而免除了再感染天花的可能。为此, E. Jenner 做了人体试验,证明了这一假设,并公开推行牛痘苗接种法。牛痘苗接种是以实验为基础(而不是以经验为基础)的方法,与人痘接种法相比,牛痘苗接种法安全可靠,是世界上第一例成功的疫苗。表明免疫学由经验发展时期到了以科学实验为基础的科学发展时期(图1-1)。

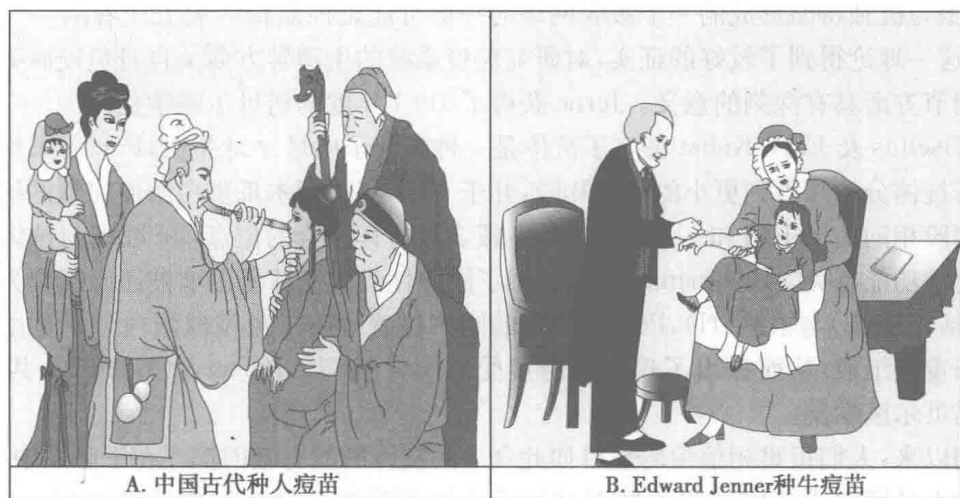


图1-1 种痘

嗣后,人们开始注意对机体产生免疫的机制进行研究。1883年,俄国动物学家 E. Metchnikoff 发现了白细胞的吞噬作用,并认为这是机体免疫的基础,提出了细胞免疫 (cellular immunity) 学说。1890年,德国医师 E. von Behring 和日本学者北里发现了白喉抗毒素;1894年比利时血清学家 J. Bordet 发现了补体。这些发现支持免疫的基础是化学物质,提出了体液免疫 (humoral immunity) 学说。两种学派曾一度论战不休,直到20世纪初英国医师 A. Wright 发现了调理素,德国学者 P. Ehrlich 提出侧链学说,才将两种学说统一起来。E. von Behring 因此成为第一届诺贝尔医学奖得主; Metchnikoff 和 Ehrlich 分享了1908年诺贝尔医学奖。

与此同时,研究抗原抗体反应的学问——血清学 (serology) 也逐渐形成和发展起来。1896年 H. Durham 等人发现了凝集反应;1897年 R. Kraus 发现了沉淀反应;1900年 K. Landsteiner 发现了人类 ABO 血型; J. Bordet 发现了补体结合反应。这些实验逐渐在临床检验中得到应用,此后的几十年中,血清学研究代表了免疫学发展的主流。J. Bordet 获

得 1919 年诺贝尔医学奖;K. Landsteiner 获得 1930 年诺贝尔医学奖。

1945 年 R. Owen 发现异卵双生的两只小牛的不同血型可以互相耐受,Macfarlane Burnet 对 Owen 的发现提供了理论上的解释,认为免疫应答发生于胚胎较晚期的动物体内。这种假设认为,在关键时期任何进入机体的抗原都将被视为自身成分而产生耐受,以后不能激活免疫系统。这些概念被 Burnet 进一步发展到他的抗体形成的克隆选择理论中。Medawar 用 Burnet 的免疫耐受假说开展实验,并于 1953 年利用近交系小鼠给予了广泛的证实。Medawar 将这种现象称为“获得性免疫耐受”。F. Macfarlane Burnet 和 Peter. B. Medawar 两人因发现“获得性免疫耐受”而获 1960 年度诺贝尔医学奖。

1955 年,Jerne 是第一个对当时流行的抗体形成指令理论提出了挑战,并建立了选择学说:即抗原通过对一个预先存在的有抗体形成能力的库行使选择功能来形成特异性抗体。虽然 Jerne 假说有个别地方需要修正,但它的创立对 Macfarlane Burnet 克隆选择学说的形成起了重要的促进作用。1971 年,Jerne 推测刺激胸腺内淋巴细胞分化和高度变异的主要动力是个体 MHC 抗原分子。1974 年 Jerne 提出抗体独特型网络理论。Jerne 假说的要点是:独特型与抗独特型形成的一个级联网络的平衡可能是控制抗体免疫应答的一个重要调节机制,这一理论得到了较好的证实,对研究免疫系统的生理学方面及自身免疫病等病理状态时的调节方面具有深刻的意义。Jerne 获得了 1984 年度的诺贝尔医学奖。

A. Tiselius 及 E. A. Kabat 证实了抗体是一种高分子质量 γ -球蛋白;Porter 采用酶解的方法断开抗体分子来得到更小的活性片段,并于 1958 年使用木瓜蛋白酶使完整的抗体分子分解为两段相同的 Fab 段和一条 Fc 段,Fab 段含有抗体结合的位点,Fc 段则与抗体继发产生的生物学功能有关。Edelman 随后也证明了同源性骨髓瘤球蛋白能被还原断裂为多肽链成分,包括轻链(L)与重链(H),Porter 和他的同事接着证明了免疫球蛋白分子是由两条轻链与两条重链组成,从而提出了现在普遍接受的 IgG 模型。Porter 和 Edelman 共获 1972 年度的诺贝尔医学奖。

长期以来,人们很难相信编码数目如此众多的抗体的所有基因都存在于胚系中,因而大部分研究人员倾向于认同有限的胚系基因发生体细胞变异的体细胞突变学说。1965 年,Dreyer 和 Bennett 提出假说认为:如果大量的可变 V 区基因能与单个 C 区基因,组成特定的同种型(两条基因一条肽链理论),则只需数目较少的 DNA。这一猜测在 1976 年被 Tonegawa 与 Hozumi 证实。Tonegawa、Gilbert 和 Maxam 又证实,分化细胞中这两个基因的重排还和它们被不编码的 DNA(内含子)分开有关。在研究抗体重链基因的重排时,Tonegawa 与 Leroy Hood 同时发现三段分离的 DNA 片段(V、D、J 片段)必须联结在一起,才能完成编码轻链与重链的序列。除了在 V、D、J 片段中选择组合外,重链还可通过三联密码的中间部分发生缺失所产生的移码转换来增加多样性,最终对如何用有限的基因编码无限多的蛋白作出了令人信服的解释。Tonegawa 因此获 1987 年度的诺贝尔医学奖。

个体对不同抗原免疫应答的差异性早已受到广泛关注。身为遗传学家的 Snell 决定寻找产生这一现象的基因。20 世纪 40 年代中期,Snell 培育出了同类系小鼠(一种遗传学上除一个基因座或遗传区域外的遗传学特性不同,其他区域的遗传学特性均相同),并鉴定出了在同种移植排斥中起重要作用的基因座,记为 H-2(H-histocompatibility 组织相容性),继而证实它是一组由许多紧密连续的基因组成的复合体,每个基因座上都有许多不同的等位基因存在。这项探索性工作为更好地理解这一段复合 DNA 片段(现在被称为 MHC,主