

普通高等教育“十二五”规划教材

· 医学教材系列 ·

病原微生物与免疫学

BING YUAN WEI SHENG WU YU MIAN YI XUE

李建华 满永宏◎主编

辽宁大学出版社

第 11 卷第 1 期 2019 年 1 月 第 11 卷第 1 期

ISSN 1005-1227

病原微生物与免疫学

第 11 卷第 1 期 2019 年 1 月 第 11 卷第 1 期

ISSN 1005-1227

第 11 卷第 1 期

普通高等教育“十二五”规划教材
· 医学教材系列 ·

病原微生物与免疫学

主 编 李建华 满永宏

副主编 杨增茹 包东武

编 者 (按姓氏笔画为序)

王革新 (南阳医学高等专科学校)

包东武 (南阳医学高等专科学校)

刘 前 (南阳医专第一附属医院)

李建华 (南阳医学高等专科学校)

张 驰 (南阳医学高等专科学校)

杨增茹 (南阳医学高等专科学校)

杨 静 (南阳市中心医院)

苗英慧 (南阳医学高等专科学校)

赵 健 (南阳医学高等专科学校)

满永宏 (南阳医学高等专科学校)

辽宁大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

病原微生物与免疫学 / 李建华, 满永宏主编. —沈阳: 辽宁大学出版社, 2013. 6

普通高等教育“十二五”规划教材. 医学教材系列

ISBN 978-7-5610-7339-1

I. ①病… II. ①李… ②满… III. ①病原微生物—高等学校—教材②免疫学—高等学校—教材 IV. ①R37②R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 139389 号

出版者: 辽宁大学出版社有限责任公司

(地址: 沈阳市皇姑区崇山中路 66 号 邮政编码: 110036)

印刷者: 北京明兴印务有限公司

发行者: 辽宁大学出版社有限责任公司

幅面尺寸: 185mm×260mm

印 张: 23.5

字 数: 500 千字

出版时间: 2013 年 6 月第 1 版

印刷时间: 2013 年 8 月第 1 次印刷

责任编辑: 张琢石 黄 铮

封面设计: 可可工作室

责任校对: 齐 悦

书 号: ISBN 978-7-5610-7339-1

定 价: 48.00 元

联系电话: 86864613

邮购热线: 86830665

网 址: <http://www.lnupshop.com>

电子邮件: lnupress@vip.163.com

前 言

《病原微生物与免疫学》是高等医药院校教学计划所规定开设的、临床医学专业的一门重要基础医学课程。病原微生物学主要研究病原微生物与人类疾病的关系,包括研究病原微生物的生命特征或生物学特性、致病性与致病机理、感染与免疫、特异性诊断和防治等;医学免疫学主要研究机体免疫系统的组成、结构与功能、免疫应答的发生机制以及免疫学在疾病诊断与防治中的应用等。

近年来,国际、国内医学免疫学与医学微生物学进展迅速,知识更新很快。为了适应国内、外新的形势,反映学科研究的新进展,达到国家教委对于高等医药院校人才培养的新要求,在各级教材建设委员会、教材建设办公室及全体编者的共同努力下,本书的编写工作得以顺利完成,并将与广大师生见面。

为了适应不同学校、不同体制的教学要求,本书共分为上、下两篇,上篇为医学免疫学,下篇为医学微生物学。本书总体结构在保持各学科知识系统性和完整性的基础上,以培养学生科学的创造性思维为出发点,加强了学科知识的横向联系,为学生个性化、探索性学习提供了思路 and 空间。在编写过程中,力争做到符合教学规律,使教师易“教”,学生易“学”;在保持内容条理清晰、简明实用的基础上,融入学科发展新知识、新进展,并有机地将多学科知识贯穿于各章节之中;在教材内容上突出“科学性、实用性和先进性”的原则,注重学生基本理论、基本知识和基本技能的培养;在教学内容编排上,注意由浅入深,难点之处辅以示意图以及直观感强的照片,易于为学生掌握。此外,针对每一章节的重点内容配备知识链接和复习题,以便深入理解、记忆,提高分析归纳能力。

本教材适合作为全国高等医药院校临床医学、口腔、预防、护理、药学、医学技术类专业使用,也适用于有关的医学专业人员、进修人员、实习人员的专业学习和参考。

由于时间仓促,我们的学术水平和编写能力有限,尽管作了最大的努力,但缺点和错误仍难以避免,恳请广大师生和读者批评指正。

编者

2013年1月



目 录

第一篇 医学免疫学	(1)
医学免疫学概述	(1)
第一节 免疫学简介	(1)
第二节 免疫学发展简史	(3)
第一章 抗原	(10)
第一节 影响抗原免疫原性的因素	(10)
第二节 抗原特异性与交叉反应	(12)
第三节 抗原的种类	(14)
第四节 丝裂原、超抗原及佐剂	(18)
第二章 抗体与免疫球蛋白	(20)
第一节 免疫球蛋白的结构	(20)
第二节 抗体的生物学活性	(24)
第三节 各类免疫球蛋白的特性与功能	(26)
第四节 人工制备的抗体	(28)
第三章 补体系统	(30)
第一节 补体系统的概念和组成	(30)
第二节 补体系统的激活与调节	(31)
第三节 补体系统的生物学功能	(35)
第四章 人类主要组织相容性复合体及其分子	(38)
第一节 人类主要组织相容性复合体	(38)
第二节 HLA 分子的结构、分布与功能	(41)
第三节 HLA 的临床意义	(43)
第五章 免疫系统	(46)



第一节	免疫器官和组织	(46)
第二节	免疫细胞	(49)
第六章	细胞因子	(55)
第一节	细胞因子的概念和共同作用	(55)
第二节	细胞因子简介	(57)
第三节	细胞因子的生物学作用	(59)
第四节	细胞因子受体	(60)
第五节	细胞因子与临床	(61)
第七章	固有免疫应答	(63)
第一节	参与固有免疫的组织、细胞和分子	(63)
第二节	固有免疫应答	(67)
第八章	适应性免疫应答	(69)
第一节	概述	(69)
第二节	T淋巴细胞介导的细胞免疫应答	(71)
第三节	B淋巴细胞介导的体液免疫应答	(77)
第九章	超敏反应	(81)
第一节	I型超敏反应	(81)
第二节	II型超敏反应	(87)
第三节	III型超敏反应	(89)
第四节	IV型超敏反应	(91)
第十章	自身免疫病与免疫缺陷病	(95)
第一节	自身免疫病	(95)
第二节	免疫缺陷病	(98)
第十一章	肿瘤免疫与移植免疫	(102)
第一节	肿瘤免疫	(102)
第二节	移植免疫	(108)
第十二章	免疫学应用	(112)
第一节	免疫学诊断	(112)
第二节	免疫学预防	(118)
第三节	免疫学治疗	(121)
第二篇	医学微生物学	(125)

医学微生物学概述	(125)
第一节 微生物与病原微生物	(125)
第二节 医学微生物学发展简史	(126)
第十三章 细菌的形态与结构	(130)
第一节 细菌的大小与形态	(130)
第二节 细菌的结构	(131)
第三节 细菌的形态检查	(139)
第四节 细菌感染的检查方法与治疗原则	(140)
第十四章 细菌的生长繁殖与代谢	(145)
第一节 细菌的理化性状	(145)
第二节 细菌的营养与生长繁殖	(146)
第三节 细菌的人工培养	(149)
第四节 细菌的代谢产物	(152)
第十五章 细菌的遗传与变异	(154)
第一节 细菌的变异现象	(155)
第二节 细菌遗传性变异的物质基础	(156)
第三节 细菌遗传变异的机制	(158)
第四节 细菌遗传变异的应用	(163)
第五节 噬菌体	(164)
第十六章 细菌的分布与消毒灭菌	(169)
第一节 细菌的分布	(169)
第二节 消毒与灭菌的概念	(171)
第三节 物理消毒灭菌法	(172)
第四节 化学消毒灭菌法	(175)
第五节 影响消毒灭菌效果的因素	(176)
第十七章 细菌的致病性与细菌感染	(178)
第一节 正常菌群与条件致病菌	(178)
第二节 细菌的致病性	(179)
第三节 宿主的抗菌免疫机制	(182)
第四节 感染的种类与类型	(183)
第五节 医院感染	(186)



第十八章 化脓性细菌	(189)
第一节 葡萄球菌属	(189)
第二节 链球菌属	(196)
第三节 肠球菌属	(202)
第四节 奈瑟菌属和布兰汉菌属	(203)
第十九章 呼吸道感染细菌	(209)
第一节 分枝杆菌属	(209)
第二节 白喉棒状杆菌	(215)
第三节 其他呼吸道感染细菌	(219)
第二十章 消化道感染细菌	(222)
第一节 埃希菌属	(223)
第二节 志贺菌属	(226)
第三节 沙门菌属	(229)
第四节 其他肠道杆菌	(233)
第五节 弧菌属	(235)
第六节 幽门螺杆菌	(238)
第二十一章 厌氧性细菌	(241)
概述	(241)
第一节 厌氧芽胞梭菌属	(241)
第二节 无芽胞厌氧菌	(247)
第二十二章 动物源性细菌及其他病原菌	(251)
第一节 布鲁氏菌属	(251)
第二节 耶尔森菌属	(252)
第三节 炭疽芽胞杆菌	(254)
第四节 铜绿假单胞菌	(255)
第二十三章 其他原核细胞型微生物	(256)
第一节 支原体	(256)
第二节 螺旋体	(259)
第三节 立克次体	(265)
第四节 衣原体	(268)
第五节 放线菌	(272)



第二十四章	病毒概述	(275)
第一节	病毒的生物学特性	(276)
第二节	病毒的感染与致病	(282)
第三节	抗病毒免疫	(285)
第四节	病毒感染的检查方法与防治原则	(287)
第二十五章	呼吸道病毒	(291)
第一节	流行性感冒病毒	(291)
第二节	副粘病毒	(295)
第三节	风疹病毒	(298)
第四节	腺病毒	(299)
第五节	冠状病毒及 SARS 冠状病毒	(300)
第六节	鼻病毒与呼肠病毒	(302)
第二十六章	肠道病毒	(304)
第一节	脊髓灰质炎病毒	(304)
第二节	柯萨奇病毒、埃可病毒与新型肠道病毒	(307)
第三节	急性胃肠炎病毒	(308)
第二十七章	肝炎病毒	(312)
第一节	甲型肝炎病毒	(312)
第二节	乙型肝炎病毒	(314)
第三节	其他肝炎病毒	(321)
第二十八章	疱疹病毒	(326)
	概述	(326)
第一节	单纯疱疹病毒	(327)
第二节	EB 病毒	(328)
第三节	水痘-带状疱疹病毒	(329)
第四节	巨细胞病毒	(330)
第五节	其他疱疹病毒	(331)
第二十九章	虫媒病毒	(333)
第一节	流行性乙型脑炎病毒	(333)
第二节	登革病毒	(335)
第三节	森林脑炎病毒	(337)



第三十章 逆转录病毒	(339)
第一节 人类免疫缺陷病毒	(339)
第二节 人类嗜 T 细胞病毒	(344)
第三十一章 其他病毒及朊粒	(346)
第一节 出血热病毒	(346)
第二节 狂犬病毒	(348)
第三节 人乳头瘤病毒	(350)
第四节 人类微小病毒 B19	(351)
第五节 朊粒	(352)
第三十二章 真菌概述	(354)
第一节 真菌的生物学特性	(354)
第二节 真菌的致病性和免疫性	(357)
第三节 常见病原性真菌	(359)
第四节 真菌实验室检查及防治原则	(364)
参考文献	(366)



第一篇 医学免疫学



教学目标

1. 掌握:免疫的概念与功能
2. 熟悉:免疫系统的组成、免疫应答的类型
3. 了解:医学免疫学发展简史

医学免疫学概述

免疫学(Immunology)是一门研究机体免疫系统的组成及其功能,免疫系统对自身抗原耐受,防止自身免疫病发生,以及免疫功能异常与相应疾病发病机制及其防治措施的学科。

医学免疫学(medical immunology)是研究人体免疫系统的组成及其功能,并应用免疫学理论和方法进行诊断、预防、治疗相关疾病的一门学科。

免疫学研究在生命科学和医学中有着非常重要的作用和地位。它是生命科学的前沿学科和支柱学科之一,促进了生命科学的发展,深化了对生命过程的基本特性的认识,极大促进了生物技术及生物产业的发展,免疫学技术已成为生命科学和医学领域普遍应用的研究技术。它还是医学基础学科与支柱学科之一,免疫学理论覆盖面极广,涉及基础、临床医学各学科,对临床医学有重要指导作用,同时与临床各学科广泛交叉,形成与医学相关的诸多分支学科;此外,免疫学预防、免疫学诊断、免疫学治疗等免疫技术和制剂在临床实践中得到了广泛应用。

第一节 免疫学简介

一、免疫的概念

免疫(immune)最早从拉丁文 immunitas 衍生而来,是免除服役或免疫苛税之意,转意为免除瘟疫,即抗感染之意。20世纪中期以前,免疫一直被理解为机体的抗感染能力,被描述为宿主对病原微生物的不同程度的不感受性。之后,免疫学的发展逐渐突破了抗感染研究的局限。发现机体不仅是对微生物,而是对各种抗原性异物都能够进行识别和排斥,以维持正常的生命内环境。所以,现代免疫概念是机体识别和排除抗原性异物,以保护机体内环境稳定的一种生理反应。

二、免疫系统的组成

现代免疫学发现,人体内存在一个负责免疫功能的完整的解剖系统,即免疫系统。它是由



免疫器官、免疫细胞和免疫分子三部分组成,见表 1。

表 1 人体免疫系统的组成

免疫系统	免疫系统的组成部分
免疫器官	中枢免疫器官:骨髓、胸腺 外周免疫器官:脾、淋巴结、粘膜相关淋巴组织
免疫细胞	T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、单核吞噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞
免疫分子	分泌型分子:免疫球蛋白和抗体、补体、细胞因子 膜型分子:T 细胞抗原受体(TCR)、B 细胞抗原受体(BCR)、MHC 分子、CD 分子

三、免疫的功能

免疫系统与神经和内分泌等其他系统一样,有着自身的运行机制,并可与其他系统相互配合、相互制约,共同维持机体在生命过程的生理平衡,具体表现为以下几种生理功能:

1. 免疫防御(immunological defence) 是机体排除外源性抗原性异物的能力。这是动物藉以自净、不受外来物质干扰和保持物种纯洁的生理机制。这种功能一是抗感染,即传统的免疫概念;二是排斥异种或同种异体的细胞和器官,这是器官移植需要克服的主要障碍。这种能力低下时机体易出现免疫缺陷病,而过高时易出现超敏反应性组织损伤。

2. 免疫自稳(immunological homeostasis) 指机体识别和清除自身衰老残损的组织、细胞的能力,这是机体藉以维持正常内环境稳定的重要机制。这种自身稳定功能失调时易导致某些生理平衡的紊乱或者自身免疫病。

3. 免疫监视(immunological surveillance) 指机体杀伤和清除异常突变细胞的能力,机体藉以监视和抑制恶性肿瘤在体内生长。一旦功能低下,宿主易患恶性肿瘤。

免疫功能的正常表现对机体有利,发生异常时则可损害机体,甚至导致疾病,见表 2。

表 2 免疫功能与表现

免疫功能	正常表现(有利)	异常表现(有害)
免疫防御	防御外来病原生物及其代谢产物的毒性作用	超敏反应(过强),易受感染或免疫缺陷(过低)
免疫自稳	对自身组织成分不发生免疫反应,处于自身耐受	自身免疫性疾病
免疫监视	清除突变的或异常的有害细胞	肿瘤或持续的病毒感染

四、免疫的类型与特点

机体内有两种类型免疫,一是天然免疫,又称为固有免疫或非特异性免疫;二是获得性免疫,又称为适应性免疫或特异性免疫。

(一)天然免疫

天然免疫是物种在长期进化中获得的,个体生来就有的一种免疫功能,是机体抵御生物侵袭的第一道防线。它能识别各种抗原的共性部分,并不针对某种特定抗原,也不会接触特定抗原后出现清除能力提升。其主要机制包括:皮肤、粘膜及其分泌的抑菌、杀菌物质构成的屏



障;体内各种非特异性免疫效应细胞(如粒细胞、单核吞噬细胞)和补体的效应分子。

天然免疫的特征是:①无特异性,作用广泛;②先天具备;③初次与抗原接触即能发挥效应,但无记忆性;④可稳定遗传;⑤同一物种的正常个体间差异不大。非特异性免疫是机体的第一道免疫防线,也是特异性免疫的基础。

(二) 获得性免疫

获得性免疫是经后天感染(病愈或无症状的感染)或人工预防接种(菌苗、疫苗、类毒素、免疫球蛋白等)而使机体获得抵抗感染的免疫能力。一般是在微生物等抗原物质刺激后才形成的(免疫球蛋白、免疫淋巴细胞),并能与该抗原起特异性反应。特异性免疫具有特异性,能抵抗同一种微生物的重复感染,但不能遗传。

获得性免疫的特征是:①特异性,即 T、B 淋巴细胞仅能针对相应抗原表位发生免疫应答,而机体的再次免疫反应是针对再次进入机体的同一抗原,而不是针对其他初次进入机体的抗原;②获得性,是指个体出生后受特定抗原刺激而获得的免疫;③记忆性,即再次遇到相同抗原刺激时,仍存在于体内的记忆细胞产生免疫效应,出现迅速而增强的应答;④可传递性,特异性免疫应答产物(抗体、致敏 T 细胞)可直接输注使受者获得相应的特异免疫力(该过程称为被动免疫)。⑤自限性,可通过免疫调节,使免疫应答控制在适度水平或自限终止。

第二节 免疫学发展简史

免疫学是人类在与传染病长期斗争过程中逐渐发展起来的。从中国人接种“人痘”预防天花开始,及其后的英国医师 Jenner 发明牛痘苗预防天花,一直至今,免疫学的发展已有三个半世纪,先后经历了经验免疫学时期、科学免疫学时期、现代免疫学时期三个时期。在后两个时期中,免疫学发展经历了四个快速发展阶段,即:①1876 年后,随着多种病原菌被发现,研制出了灭活及减毒的病原体疫苗,预防传染病,促进疫苗的广泛发展和使用;②1900 年前后,发现抗原与抗体,奠定了“抗原诱导特异性抗体产生”这一免疫学的基石,推动了免疫化学的发展及抗体在临床的应用;③1957 年后,随着细胞免疫学的兴起,人类认识到特异性免疫是 T 及 B 淋巴细胞对抗原刺激所进行的免疫应答过程,并认识到体液免疫和细胞免疫的不同功能与协同效应;④1977 年后,分子免疫学的发展使人类得以从基因水平,理解抗原刺激与免疫应答类型的联系与机制。从此,在分子、细胞、器官及整体调节的基础上,发展起来的现代免疫学,成为推动生命科学的全面发展前沿学科之一。

免疫学发展中贯穿着理论与应用的紧密联系,免疫学的临床应用广泛用于治疗和预防人类的疾病。迄今为止,人类征服疾病最为辉煌的成绩就是 1980 年世界卫生组织宣布“天花已在全世界被消灭”,而这正归功于牛痘苗的发明和广泛应用。

一、经验免疫学时期

早在宋朝(公元 11 世纪)我国就有吸入天花痂粉以预防天花的传说。到明代(即公元 17 世纪 70 年代左右),则有接种“人痘”预防天花的正式记载。古代人们从经验总结出,给正常儿童穿戴沾有痂浆的患者衣服,或将天花愈合后的痂皮磨碎成细粉,吹入正常儿童的鼻腔就可预防



天花。这些方法经陆上丝绸之路,西传至欧亚各国,经海上丝绸之路,东传至朝鲜、日本及东南亚各国。但是接种“人痘”预防天花有危险性,有可能患天花,因此这一方法未得到广泛的应用。尽管“人痘”预防天花具有局限性,但其在世界范围的传播对人类寻求如何预防天花产生了重要影响。

公元 18 世纪后叶,英国医师 Jenner 观察到牛类感染的牛痘,其局部痘疹酷似人类天花,挤奶工在为患牛痘的病牛挤奶后,其手臂部亦出现“牛痘”症状,但从此不再患天花。于是萌发了种“牛痘”预防天花的想法。为证实这一设想,他先将“牛痘”接种于一个 8 岁男孩手臂,两个月后再感染天花患者来源的痘液,结果引起局部手臂疱疹,但未引起致死性天花(图 1)。他将接种牛痘称为“Vaccination”,并于 1798 年发表了她的论文。他从实践观察中,总结发现的种牛痘苗预防天花,既安全又有效,是一项划时代的发明。但在 Jenner 生活的年代,人类还不知天花的病原体,由于人类对生物科学认识的局限性,导致“牛痘”疫苗的推广非常缓慢。



图 1 琴纳为孩子接种牛痘疫苗

二、科学免疫学时期

从 19 世纪中叶开始,病原体的发现及微生物学的发展推动了抗感染免疫的发展。19 世纪末,抗体的发现推动 20 世纪初的抗原研究,此后,科学家以实验生物学为基础,开始研究宿主在受抗原刺激后的免疫应答,从而使免疫学发展过渡到科学免疫学时期,并成为一门独立的学科。在此时期,在抗原与抗体特性的研究基础上创立了免疫化学,发展了体液免疫,并开始广泛使用以无毒或减毒的病原体制成的菌苗。此外,在抗体的临床应用,发现了免疫应答引起的超敏反应性疾病,从而认识到只有适宜的免疫应答才具有免疫防卫作用,而不适宜的免疫应答则能致病。1957 年, Burnet 提出的克隆选择学说,全面总结了当时免疫学的成就,它不仅认识到体液免疫和细胞免疫的双重作用,还推动了细胞免疫学的发展。

(一)病原菌的发现与疫苗使用的推广

19 世纪中叶,由于显微镜的改进使放大倍率的提高,人类可以直接在镜下观察到细菌,从



而发现了病原菌。1850年,首先从炭疽感染羊的血液中观察到了炭疽杆菌。随后,法国 Pasteur 证明实验室内培养的炭疽杆菌能使动物致病。Pasteur 还发明了液体培养基用于培养细菌。此后 Koch 发明固体培养基,并成功分离培养了结核杆菌。Koch 还提出病原菌致病的概念,使人们发现病原体感染痊愈后的患者能获得免疫的现象。基于这些发现,Pasteur 先后利用病原菌制成炭疽杆菌死菌苗、鸡霍乱减毒活疫苗、狂犬减毒活疫苗。值得注意的是,当时科学界尚未直接观察到狂犬病的病原体—病毒。这些疫苗不仅预防了牲畜间的严重传染病,发展了欧洲的畜牧业,同时还预防了多种人类传染病。病原体致病及病后免疫现象,使人类认识到病原体感染后产生免疫力的作用,并认识到牛痘苗接种、天花预防的科学性,从而推动了疫苗的研制和广泛使用,通过免疫接种使人类主动产生免疫成为人类征服传染病的强有力工具。时至今日,免疫接种仍是人类控制并消灭传染病的主要手段。

(二) 抗体的发现、应用及细胞免疫的研究

1. 抗体的发现 19世纪80年代后期,在研究病原菌的过程中,发现白喉杆菌的致病物质是其分泌的白喉外毒素,进而发现了再感染者血清中的“杀菌素”(bactericidins),这是人类最早发现抗体。1890年,van Behring 和 Kitasato 用体外制备的白喉抗毒素治疗白喉病人。之后,他们又合作成功研制白喉及破伤风类毒素,并用于免疫接种。因为细菌分泌的外毒素可诱导抗体,当时的科学家们把这类能刺激宿主产生抗体的物质统称为抗原。

2. 抗原结构与抗原特异性 20世纪初,Landsteiner 用有机芳香族化学分子偶联的蛋白质分子免疫动物,研究芳香族分子的结构与活性基团对诱导的抗体特异性的影响,发现决定抗原特异性的是很小的结构不同的分子。据此,Landsteiner 发现人红细胞表面表达的糖蛋白抗原性决定于其末端寡糖特点,进而发现了 ABO 血型,解决了输血导致严重超敏反应的问题。Landsteiner 的工作开拓了免疫化学的研究领域,也使以抗体为中心的体液免疫,占据了20世纪上半叶免疫学研究的主导地位。

3. 免疫球蛋白 在20世纪30年代,Tiselius 和 Kabat 通过血清电泳证明抗体是 γ 球蛋白。免疫接种后,动物血清中 γ 球蛋白显著增高,且此部分蛋白有抗体活性,并可将抗体从血清中分离出来。

4. 抗体结构 1959年,Parser 和 Edelman 的研究证明抗体是由四肽链藉二硫键连接在一起。抗体的氨基端结合抗原,并决定抗体的结合特异性,称其为 $F(ab')_2$ 段;抗体的羧基端不能结合抗原,但具有其他功能,此段易形成结晶,称其为 Fc 段。这项研究在分子水平上阐明了抗体的结构。在临床应用上,对抗体进行酶解获得的特异性结合抗原的 $F(ab')_2$ 段,可减少抗体使用中的超敏反应;同时在理论上,将抗体结合特异性的研究集中于分析 $F(ab')_2$ 段氨基酸的组成特点,促进了抗体可变区及超变区的发现。

5. 超敏反应 早在20世纪初即发现:对患者应用动物来源的抗体进行临床治疗能引起的血清病,甚至导致休克。后来 von Pirquet 发现,结核病患者进行结核菌素的皮肤划痕试验,能使局部出现显著的病理改变。他将这类由于免疫应答导致的疾病称为变态反应(allergy),从而揭示了不适宜的免疫应答对机体有害的一面。

6. 免疫耐受 1945年,Owen 观察到异卵双生的小牛,其体内同时存在两种血型不同的红细胞,且互不排斥。1953年 Medawar 等进一步用实验研究证实了这一免疫耐受现象。他们向



新生鼠体内移植另一品系小鼠的骨髓,待小鼠长到4周,向其移植骨髓来源品系小鼠的皮肤,此皮肤不被排斥并长期存活。但该小鼠对移植自无关品系小鼠的皮肤仍发生排斥。据此,Medawar等发现了对抗原特异性不应答的免疫耐受,并指出动物在胚胎发育期或新生期接触抗原,可对之产生免疫耐受,并使其到成年期后对该抗原不发生免疫应答。进而指出,动物在发育期接触抗原,导致特异免疫耐受,而在成年期,则产生对抗原的特异免疫应答。

7. Burnet 学说 20世纪前半叶,对抗体的分子结构及功能的研究已经非常详尽。对Ab的形成过程有不少学说。1930年Breinl和Haurowitz提出的模板(templates)学说认为,抗原分子是模板,抗体是直接按抗原分子的特点形成的。1940年,Pauling根据抗体是 γ 球蛋白的研究结论,提出了可变折叠(variable folding)学说,认为抗体是由 γ 球蛋白多肽按抗原分子特点进行结构互补折叠形成。至1955年,Jerner根据抗原刺激后诱导特异抗体的事实,提出自然选择(natural selection)学说,认为 γ 球蛋白是随机形成的多样性的分子(randomly diversified molecules),入侵的抗原分子与相应抗体分子结合,导致该特异抗体复制的增加。这些学说都以抗原及抗体化学分子结构特点为中心,忽视了免疫细胞的作用。实际上,Coons等在1941年就用免疫荧光法,证明免疫细胞内存在抗原及抗体,且免疫细胞表面有抗体分子;1942年Chase和Landsteiner等证明机体对结核菌的迟发型超敏反应,不能由血清Ab引起,而只能由免疫细胞引起,从而证实了早年Metchnikoff提出的细胞免疫概念。1942年,Fagraeus证明抗体是机体受到抗原刺激后,由淋巴细胞转化成的浆细胞产生。这些事实均提示了免疫细胞在抗体合成及细胞介导免疫应答中的主导作用。1953年,Wastan和Crick阐明了DNA的双螺旋结构,并提出生物信息中心法则,即细胞核内DNA具有的遗传信息决定了生物活性分子的产生。Burnet非常重视这些细胞生物学及遗传学领域的新进展,在全面总结免疫学成就的基础上,于1957年,提出克隆选择(clonal selection)学说。他将免疫细胞作为核心,认为免疫细胞是由随机形成的多样性的细胞克隆构成的集合,其中每一克隆细胞表达一种特异性的受体,即膜抗体分子。在受到抗原刺激后,细胞表面受体特异识别并结合抗原,使细胞进行克隆增殖,产生大量后代细胞和合成大量特异性抗体。由于不同抗原结合不同特异性的细胞表面受体,因而可以选择活化不同的细胞克隆,诱生不同的特异性抗体。Burnet的学说不仅发展了Ehrlich的侧链(side chain)学说,还修正了Jerner的自然选择学说。

Burnet的一个细胞克隆产生一种特异性抗体的设想,在1975年被单克隆抗体技术所证明。实际上,Borne将以抗体为中心的免疫化学发展到以细胞应答为中心的细胞生物学阶段,从而全面推动了对细胞免疫应答及免疫耐受形成及机制的研究。

8. 细胞免疫学的发展 在Burnet的克隆选择学说提出后不久,T及B淋巴细胞被迅速发现。1957年Glick发现切除鸡的腔上囊(由淋巴细胞组成)能导致鸡抗体产生缺陷,认为鸡的腔上囊是其抗体产生细胞所在的核心位置,并将这种细胞称为B细胞(bursa的第一字母)。1961年Miller等发现,在切除新生期小鼠的胸腺或新生儿先天性胸腺缺陷时均导致严重的细胞免疫缺陷,同时伴有抗体产生的严重下降,进而发现了细胞免疫功能的细胞,他们称其为T细胞(源于thymus的第一字母),并证明胸腺是T细胞发育成熟的器官。在1962年及1964年Warner和Szenberg先后发现切除鸡腔上囊只影响抗体产生,但不影响移植排斥,从而证明了T细胞及B细胞分别执行细胞免疫及体液免疫。1967年Claman等证明了T细胞及B细胞之间存在的