

521567

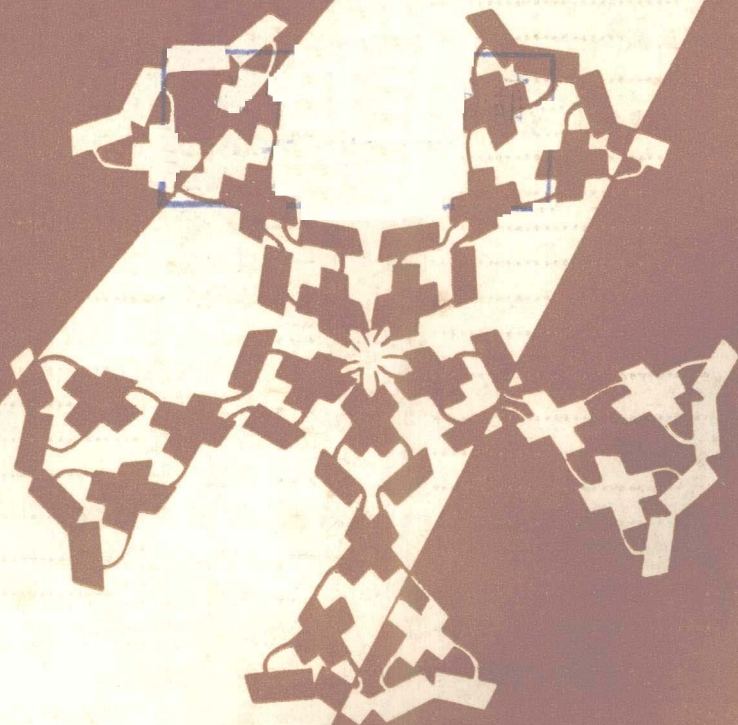
医学免疫学

(供研究生用)

编写单位

微生物学教研室

病理生理学教研室



武汉医学院

一九八一年三月

R371
41

目 录

第一章 免疫学发展简史及概况..... 1	相互关系.....71
一、免疫学发展简史..... 1	二、体液免疫与细胞免疫的相互关
二、免疫学近代研究的概况..... 3	系.....71
三、免疫学研究的展望..... 6	三、各类免疫细胞之间的相互作用.....72
附：免疫学研究重要成就的编年史..... 8	四、抗体的反馈作用及抗个体型抗
第二章 非特异性免疫概述.....10	体的免疫调节.....74
一、机体的自然屏障作用.....10	五、其他与免疫调节有关的因素.....74
二、吞噬作用.....11	第九章 免疫反应的基因控制.....75
三、正常体液和组织中的抗微生物	第十章 变态反应.....78
物质.....11	一、变态反应的概念.....78
第三章 吞噬细胞.....12	二、变态反应发生的原因.....78
一、嗜中性粒细胞.....12	三、变态反应的分型和发病机制.....80
二、单核巨噬细胞系统.....14	四、变态反应的防治原则.....95
第四章 补体系统.....19	第十一章 抗感染免疫.....97
一、补体的命名及各成分的理化性	一、细菌感染的免疫性.....97
质.....20	二、病毒感染的免疫性..... 104
二、激活补体的物质.....22	三、真菌感染的免疫性..... 110
三、补体的激活途径.....22	第十二章 免疫病理学..... 116
四、补体激活的调控.....25	一、现代免疫学的某些基本理论和基
五、补体的生物学作用.....26	本概念..... 116
六、补体与临床的关系.....27	二、自身免疫性疾病..... 119
第五章 抗原.....28	三、免疫缺陷病..... 124
一、抗原的概念.....28	四、免疫增生病..... 130
二、抗原必须具备的条件.....29	五、肿瘤免疫..... 133
三、抗原的特异性.....31	六、移植免疫..... 142
四、抗原的种类.....34	第十三章 免疫学应用..... 149
五、医学上重要的抗原物质举例.....34	一、免疫学防治..... 149
六、共同抗原.....35	二、免疫学诊断..... 154
七、佐 剂.....36	第十四章 预防接种的免疫学基础..... 166
第六章 免疫系统.....37	一、细菌传染的免疫反应..... 166
一、淋巴器官.....38	二、病毒传染的免疫反应..... 167
二、淋巴细胞.....42	三、寄生虫病的免疫反应..... 169
第七章 特异性免疫.....51	四、机体对于预防接种的免疫反应..... 171
一、特异性体液免疫.....52	五、免疫佐剂..... 175
二、特异性细胞免疫.....64	六、活菌活毒制剂与死菌死毒制剂..... 177
第八章 各种免疫反应及免疫细胞之	七、联合免疫..... 179
间的相互关系.....71	八、异常反应与免疫禁忌..... 182
一、非特异性免疫与特异性免疫的	九、预防接种的展望..... 184

第一章 免疫学发展简史及概况

一、免疫学发展简史

免疫学是一门既古老又年轻的学科，原是细菌学的一个分支，因为它最早是研究抗细菌感染的问题。所谓免疫(Immune)是从拉丁字Immunis而来，其意思是免除税收(Excepta from "Charges")。将近一个世纪，免疫的含义是对传染性因子有抵抗力。但近三十年来免疫学已有了很大的发展，目前已成为医学中一门重要的基础课。免疫学能够得到如此快的发展，这与近代生物学的发展及很多新技术的建立是不能分开的，例如等电聚焦(Isoelectric focussing)，扫描电镜(Scanning electron microscopy)，亲和层析(Affinity Chromatography)，同位素标记(Radioisotope labelling)及免疫荧光显微镜(Immunofluorescence microscopy)等生物化学及生物物理方法有密切关系。

为了更好地了解免疫学的知识及其发展的可能性，回顾其发展的历史是有一定的帮助。任何一门科学的发展，总是经历着三个阶段，即经验阶段、实验阶段及理论阶段，反复循环，不断提高，不断深入，免疫学的发展也不例外。

(一) 免疫学的经验阶段：公元16世纪或更早一些人们就观察到很多传染病患者，在其康复以后，一般不再患同样的传染病，根据这些事实，我国最早通过对天花病长期防治的实践过程中，创造性的发明了人痘苗，即用人工轻度感染的方法，以达到预防天花的目的，这一发明可以说是免疫学的开端，人痘始于何时说法不一，据我国医书上的考证，认为人痘的文字记载见于宋真宗(公元998~1022)时代，但一直到明隆庆年间(公元1567~1572)人痘才有了重大改进及普遍的应用。在17世纪人痘预防天花不但我国已经普遍实行，而且也引起了邻国的注意。在1721年英国驻土耳其大使夫人(Lady Mary Worthy Montagou)从土耳其将此方法传至英国，在英国曾进行人体实验，把接种人痘者移居到天花流行区，结果证明接种者获得了免疫力，此后人痘法在英国很快得到了发展，无疑人痘法为以后牛痘苗的发明和巴斯德减毒菌苗的发明都提供了宝贵的经验。

除了人痘之外，希腊波斯古代一个王帝叫Mithridats IV为了抵抗某些毒物，先少量服用，这种方法被称为Mithridatism。一个葡萄牙军官Serpa Pinto用蛇头及蚂蚁混合制剂来预防蛇咬伤。非常有趣的是，近代的研究证明这些蚂蚁体内中含有甲醛成份，甲醛仍然是当前脱毒的一种好方法。总之人们从各种现象及经历中获得了一套免疫方法，但尚未系统进行科学实验及提高到理论的解释，在这时期的科学仅仅是经验的阶段。

(二) 免疫学的实验阶段：这一时期的特点是使人们对免疫现象的认识从人体的观察进入了科学实验时期。当然经验阶段与实验阶段不能截然划分，一般说免疫学的实验阶段是1796年Jenner创造牛痘苗开始。Edward Jenner是一个英国医生，他不仅观察到挤牛奶的工人感染牛痘后不再患天花，而且进行了实验，证明了其效果，在1798年系统的发表了论文，称这方法为牛痘苗接种法(Vaccination)，Vacca拉丁字牛的意思，可是科学的发展不是一帆风顺的，也不是单科独进的，由于当时传染病的病因没有解决，因此差不多免疫学有一个世纪没有很大发展。

一直到19世纪法国的科学家巴斯德 (Louis Pasteur) 在酿酒工业研究酒变质的问题, 他创造性地进行了实验, 证明酒的变质是由微生物引起, 并创造了巴斯德消毒法 (Pasteurization), 他不仅解决了这个实际问题, 而对传染病的原因提出了微生物学说 (Germ theory), 奠定了微生物学的基础 (当时称为细菌学), 在同一个时期德国医生 Robert Koch 解决了细菌分离培养的方法, 很快地各种病原菌得到分离, 在这基础上才有减毒菌苗的研究。减毒菌苗首先亦由巴斯德将鸡霍乱菌制备成减毒菌苗即鸡霍乱巴斯德杆菌培养物 (Culture of *Pasteurella aviseptica*)。巴斯德为了纪念一百年前 Jenner 的功勋, 将这种预防接种称为 Vaccination。1881年他又制备了炭疽的减毒菌苗, 其后他又将狂犬病毒在兔体内经连续传代的方法获得了减毒株, 制成了狂犬疫苗。巴斯德减毒菌苗的发明为实验免疫学建立了基础, 同时也为疫苗的发展开辟了广阔的前景。

各种病原菌发现编年表

年 份	发 现 者	菌 名
1874	Hansen	麻风杆菌
1879	Neisser	淋球菌
1880	Pasteur	鸡霍乱巴斯德杆菌
1881	Ogsten	葡萄球菌
1882	Koch	结核杆菌
1882	Loeffler, Schultz	鼻疽杆菌
1883	Koch	霍乱弧菌
1884	Loeffler, Klebs	白喉杆菌
1885	Gaffky	伤寒杆菌
1885	Loeffler	猪丹毒杆菌
1885	Kitt	牛出血败血杆菌
1885	Salmon, Smith	猪霍乱杆菌
1885	Nicolair	破伤风杆菌

在免疫学的实验时期, 规纳起来基本上有二大发展, 一是由于 Robert Koch 解决了细菌分离培养的方法, 因此在很短的时期内发现了很多种重要传染病的病原菌, 见表:

二是由于各种病原菌的发现, 才有可能进行大量减毒菌苗的试验, 即用免疫学方法来预防反治疗疾病, 这是免疫学发展的实验阶段。

(三) 免疫学的理论阶段: 为什么得了病或接种了减毒菌苗之后能获得免疫? 这是必然反映到人们思维中去的问题, 因此在19世纪末或20世纪初, 很多人就着手开展这方面的探索, 从此就进入了第三阶段, 即理论时期。当然这三个阶段肯定是在交错进行着的。

即不断从实践中看到现象, 用实验的方法证实提高, 进一步探索理论, 为了更好的实践。

最早探索免疫机制的是在1888年 Richet 及 Hericourt 用葡萄球菌感染动物, 发现这些动物的血液有部分保护机体免除葡萄球菌感染的作用。在1889年 Chanin 及 Roger 用绿脓杆菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 感染动物的血清能凝集这些细菌, 在同一年 Pfeiffer 用交错免疫豚鼠的方法研究霍乱的免疫作用, 即用二种不同弧菌, 一种是霍乱弧菌, 一种是腐生弧菌 (*Vibrio metchnikoff*), 从免疫性上可以明显的区别这二种细菌, 一种弧菌免疫的豚鼠并不能抵抗另一种弧菌, 就提出了免疫特异性的问题。对于免疫机制的理论探讨, 当时形成了二大派别:

1. 细胞免疫性 (Cellular immunity) 或称为细胞学说 (Celleular theory): 1882年在 Messina 一位俄国动物学家 Elie Metchnikoff (1845~1916) 研究游走细胞即海星幼虫细胞的游走作用对抵抗外力侵袭的问题及吞噬外来物质的能力等现象的启发, 同时有很多人观察到白细胞内有细菌存在, 1883年 Metchnikoff 观察水蚤 (*Daphnia*), 这是一种细的透明的多细胞动物, 能够杀灭霉菌的孢子, 而且发现是由于这种动物的血液细胞破坏孢子的作用, 而保护该动物。到1884年他将这些实验扩大到兔子及人类, 用不同的细菌进行试验, 均发现白

细胞有吞噬作用，（称此为“吞噬作用”（Phagocytosis），而作出了一个理论），于是便认为增强机体的防御功能，主要由于吞噬作用，提出了“细胞免疫性”的理论。1887年，他在法国巴黎巴斯德研究院工作时受到了其他一些科学家的批评，很多病理学家认为这种白细胞的产生是由于炎症反应，与免疫无关，1886年Fodor在进行抗炭疽杆菌的研究中，发现免疫血清有杀炭疽杆菌的作用。1890年Behring及Kitsato制备了抗白喉及抗破伤风的血清，而且第一个用到白喉病人身上获得了成功，并在德国Marburg大量制备马血清抗毒素，这些材料均有力地支持了体液学说反对细胞学说。

2. 体液学说 (Humoral theory)：1884年Robert Koch研究院工作的二位科学家Pfeiffer及Isaef用霍乱弧菌 (*Cholea vibrio*) 注射到已免疫的豚鼠腹腔，细菌就失去了活力，成团，不能再染色，最后发生溶解，称之为 Pfeiffer 现象，在 Metchnikoff 实验室中工作的一位年轻科学家 Jwles Bordet (1870~1961)，他从事凝集反应，对 Pfeiffer 现象很感兴趣，并证明细菌的溶解或红细胞的溶解需要二个因素，一个是致敏的耐温的特异性血清因素，另一个是不耐温的称为防御素 (Alexin)，当时 Metchnikoff 称为细胞溶解酶 (Cytase)，Ehrlich 称它为补体 (Complement)，Bordet 相信防御素具有酶的活性，并有多种成份，Bordet 体液因子的研究恰与其实验室负责人 Metchnikoff 的理论相反。

在这一段时期，提出了“抗原”这个名称 (Antigen)，抗原是指任何物质（当时是指各种细菌及细胞）能够引起针对其自身的反应，而抗体是指在血清中含有活性的因子，这些因子开始有不同的名称，根据其反应称为凝集素，沉淀素，致敏素 (Sensitizer) 及调理素 (Opsonins) 等。由于抗毒素或免疫血清的临床广泛应用，长期来体液学说的研究更受到重视。

这二派的争论相持不下，至1895年Denys及Leclef抗链球菌血清中具有固定链球菌作用的抗体，称此为亲菌素 (Bacteriotropin)，Neufeld及Rimpau同样发现在免疫血清中含有利于吞噬的物质。1903年Wright及Douglas仔细观察 Metchnikoff 提出的吞噬细菌作用，证明免疫动物的血清能加速吞噬细胞对细菌的吞噬，这些免疫血清含有一种活性因子，称为调理素，这种现象称为调理作用 (Opsonization)，从此便把细胞免疫及体液免疫二派的争论统一了起来。从近代免疫学的研究看来，免疫的机制是复杂的，是否要分细胞免疫及体液免疫有人提出了异议。

关于机体如何形成的问题，也是当时免疫学研究的重要理论课题。1896年Ehrlich提出了侧锁学说来解释机体形成的过程，并解释机体抗原的特异性反应象锁与钥匙的关系，是一种化学的反应。虽然他的理论并没有受到公认，但在近代研究免疫活性细胞的受体上是有启发的。

二、免疫学近代研究的概况

在第二次世界大战以后，免疫学有了很大的发展，已从抗感染免疫的概念中解脱出来，进而发展为生物机体对“自己”与“非己”的识别，籍以维持机体稳定性的生物学概念。它的研究范畴涉及生物学的许多方面，如细胞生物学，分子生物学，分子遗传学以及临床医学的各个领域。1971年在美国召开的第一次世界免疫学会上一致认为免疫学应从微生物学的一个分支发展成为一门独立学科，它包括免疫生物学，免疫化学，免疫遗传学，免疫病理学及临床免疫等。三十年来免疫学研究的成就就很多，无论在细胞免疫，体液免疫或变态反应等方面均有不少成果，下面仅举几个基本成就的例子：

(一) 免疫病理及自身免疫性的识别: 伴随抗体的发现和血清疗法的应用, 出现了许多新的, 与免疫保护反应相对立的事实, 即免疫病理反应。Koch (1876) 在发现结核杆菌之后, 企图用结核杆菌给患者皮下注射使发生再感染, 以期达到免疫治疗的目的。结果相反地引起了局部组织坏死现象。Portier与Richet (1902) 用海葵浸液给狗二次注射并未得到保护作用, 相反, 却出现了急性休克死亡现象, 称之为无保护反应 (Anaphylaxis)。Pirquet和Shick用马免疫血清治疗白喉患者, 发现有些人出现一系列临床症状, 称为超敏感性 (Hypersensitivity), Arthus (1903) 给兔皮下反复注射异种血清引起局部组织坏死现象, 称为Arthus现象。Pirquet (1906) 总结上述现象提出了变态反应 (Allergy) 的概念。他的原意是指机体对抗原的反应能力在时间上, 量与质的方面的变化, 称此变化的反应性为变态反应, 包括免疫保护与免疫病理反应。其后演变为变态反应与超敏反应为同义词, 专指免疫病理反应。Zinsser (1925) 第一次提出存在两型超敏性的概念, 即速发型与迟发型。但二者本质上的差别当时还不明了, 直到Chase和Landsteiner (1942) 对Koch氏现象进行了深入研究, 证明用致敏豚鼠血清转移给正常动物, 不能引起结核菌素反应, 而用细胞转移则能引起阳性反应, 证明结核菌素反应不是由血清抗体引起, 而是由致敏细胞引起的, 从而形成细胞性免疫的概念。

Praunitz与Küstner (1921) 自哮喘患者和食物变态反应患者血清内发现能引起变态反应的抗体称为反应素 (Reagin), 这是第一次确认引起组织损伤的抗体。40年后石坂证明为IgE, 揭示了反应素的本质。

Ehrlich (1901) 认为机体虽然对异物起免疫反应, 但是它对其自身组织并不起反应, 因此提出了一个称为自身中毒禁忌 (Horror autotoxicus) 的理论。Donath及Landsteiner自阵发性寒色素尿患者第一次发现了抗自身红细胞的抗体。Domeshek (1938) 及Schwartz再次发现自身溶血性贫血, 提出自身免疫现象可能是极为通常的现象。Witebsky (1956) 等人建立了多种自身免疫损伤的动物模型, 其最常用的方法是用组织提出液加福氏佐剂注射动物。自身抗体引起人类的疾病, 自Coons (1955) 免疫荧光技术发明后逐渐被证实。最近来证明在动物或可能在人类中某些自发性自身免疫性疾病, 病毒起了重要作用, 这些均有助于进一步说明传染性疾病发病机制中宿主因子的副作用。

(二) 免疫耐受现象的发现: Owen (1945) 发现自异卵双生的二只小牛个体内有抗原性不同的二种血型红细胞共存, 称为血型细胞镶嵌现象, 这种不同型血细胞, 在彼此体内互不引起免疫反应, 把这种现象称为天然耐受, 这是一个十分重要的发现, 同时也提出了一个耐人深思的问题, 为什么在胚胎期接受异型抗原刺激不引起免疫反应, 而产生免疫耐受现象呢? Burnet从生物学角度提出了一种假说, 认为宿主淋巴细胞有识别“自己”与“非己”的能力, 机体在胚胎期宿主淋巴细胞与抗原物质相接触, 则可被破坏排除或失活, 处于受抑制状态, 失去对此种抗原的反应性, 形成天然耐受状态。此种受抑制的细胞称为禁忌细胞株。其后Billingham, Burnet和Medwar (1953) 等人企图证明是否机体在免疫成熟前引入异种抗原, 可作为“自己”成份加以识别, 他们用遗传性不同的纯系小鼠的淋巴细胞注入另一纯系胚胎鼠内, 在出生后可接受供体的皮肤移植, 而不产生移植排斥反应, 成功地进行了人工诱导耐受试验, 此发现在器官移植及免疫生物学上均提供了新的情况。

(三) 抗体的研究, 自从发现抗体以后, 除了利用抗原抗体特异性反应, 作为诊断及治疗之外, 如Widal氏反应, Neufeld对肺炎球菌的分型以及抗毒素的临床应用等, 在研究抗

体的本质方面进行了大量的工作。1949年Astrid Fagraeus证明了浆细胞产生抗体。1953年Grabar及Williams指出免疫球蛋白的多样性,并证明存在IgA(本被称为X球蛋白Globulin X,以后称为 β_2A),这对今后免疫球蛋白的分类起了促进作用。大量的免疫化学工作是由Kabat, Porter, Edelman, Hilschman, Putnam等进行的,不仅了解到抗体主要是丙种球蛋白,而且Porter及Edelman搞清了免疫球蛋白的化学结构,在这基础上才有可能了解抗体特异性的问题。同时对抗原物质的化学结构亦进行了研究,并知道抗体的特异性主要表现在决定簇的基团,有一些免疫学家将抗原表面上的决定簇(Determinants)称为表位(Epitope),与抗体结合的相应部位称为互补位或旁位(Paratope)。目前用X线衍射(X-Ray diffraction)已经证明在每一个蛋白抗原分子表面,有不同的多种决定簇,因此一个纯结晶蛋白质可导致产生很多不同的抗体。

(四) 免疫系统的研究:近二十年来免疫学能得到迅速发展,主要由于证实了淋巴组织在免疫系统中的主导地位。很多人认为淋巴系统就是免疫的基本结构,胸腺在免疫过程中的中心作用,过去对胸腺的功能不甚清楚,自从1961~1962年J. F. A. P. Miller在伦敦, Waksman及Yankowic在波斯登,通过切除新生小鼠和大鼠的胸腺进行实验观察以后,证明胸腺可导致小鼠循环淋巴细胞的降低;移植物排斥反应的受损;对某些抗原(胸腺依赖抗原)的体液抗体反应降低;脾白髓小动脉周围和淋巴结的副皮质区出现一个缺乏淋巴细胞的区域;在1~3个月以后发生消耗病等,以上事实充分说明了胸腺与免疫应答的发生有密切关系,进一步证明胸腺的作用是使来自骨髓的干细胞发育成免疫活性细胞(T细胞),是通过释放一系列体液因子(内分泌素)发挥作用的。现在已能分离出多种胸腺激素,如胸腺素(Thymosin),胸腺生成素(Thymopoitin),胸腺体液因子(Thymic humoral factor THF)胸腺因子(Thymic factor T F)及淋巴细胞刺激激素(Lymphocyte stimulating hormone LSH)等,有些已提取并作为临床上应用,收到一定的效果。

虽然很早(1958年)Rudolf Virchow对淋巴细胞已进行了描述,在外周血液中单形核的细胞有二类,一类称大单核细胞,一类为淋巴细胞,可是它的功能始终不十分清楚。直至1960年Gowans证明外周淋巴细胞不是终末细胞,可以再循环(Recirculation)。相继对淋巴细胞及淋巴样组织进行了深入的研究,证明机体的免疫系统,由中枢性、周围性淋巴器官和淋巴样细胞所组成。淋巴样细胞有多种,其中小淋巴细胞在机体免疫功能方面有重要地位,按衍化和功能,可分为T细胞和B细胞两大类。它们在淋巴器官中的分布、生物和理化性质皆有不同,各具有独立的免疫功能,在抗原刺激下,T细胞可转化为淋巴母细胞和致敏小淋巴细胞并释放各种生物活性因子(淋巴因子Lymphokine);B细胞可转化为浆母细胞和浆细胞,产生并分泌免疫球蛋白(Ig)。应用纯系动物,高度纯化以及体外培养淋巴细胞等技术,在体外条件下,可以对淋巴细胞的性质及其在免疫反应中的相互作用和作用机理等进行研究。目前已经认识到T和B细胞都不是一个单一的群体,有许多亚群,它们在免疫反应的发生和调节上具有不同的功能和作用。

1965年Möller观察到未经免疫的小鼠淋巴细胞在抗肉瘤血清参与下,能杀伤同种异体的肉瘤细胞,其后Perlman和Calder等人对这一现象继续进行了深入的探讨,发现在许多种试验系统中都有类似的反应,例如用卡介苗免疫家兔,取其免疫血清,加入正常兔脾细胞和以PPD致敏的鸡红细胞,则红细胞被裂解,而单用免疫血清或正常兔脾细胞,则靶细胞不被杀伤,因此这一反应说明要求有某些正常淋巴细胞和抗体参加,故称抗体依赖性细胞介导的细

胞毒作用 (Antibody dependent cell-mediated Cytotoxicity ADCC), 参与 ADCC 的淋巴细胞不是 T 细胞或 B 细胞, 而是另一种特殊的淋巴细胞亚群, 称为杀伤细胞 (K 细胞), 约占淋巴细胞总数的 5~15%。

巨噬细胞 (M Φ) 长期被认为通过吞噬和杀菌作用担负着机体的非特异性防御功能。近年来已普遍承认 M Φ 是免疫系统中一类重要的细胞, 虽然它不象淋巴细胞那样, 具有特异识别抗原和贮存免疫信息的功能, 但 M Φ 在调节淋巴细胞功能和免疫应答过程中起着十分重要的作用。在这方面, M Φ 执行着两个主要功能即 M Φ 对抗原“处理”, 并有效地“传递”给淋巴细胞, 以引起免疫应答的最大效应。再 M Φ 与淋巴细胞通过表面的直接接触或释放某些可溶性物质来传递免疫信息或增强淋巴细胞的活力。

(五) 免疫遗传学的研究: 机体免疫反应的产生是否和遗传因素有关, 这个问题在免疫学中是一个重要的课题, 人们早就注意到免疫反应的产生具有个体差异性, 用同一抗原免疫不同种类动物时, 产生抗体的含量和性质上往往有所不同, 因而提出免疫反应的产生可能受到遗传基因控制, 目前已知免疫反应的遗传是通过染色体上的基因来控制, 控制免疫反应的基因称为免疫反应基因 (Ir 基因), Ir 基因存在于染色体上特定的位点 (或称为位点 Locus), 动物对某一抗原发生免疫反应是因为染色体上有这种基因, 而对另一抗原不起反应是由于染色体上缺乏这种基因。免疫反应的基因研究得较为详细的是小鼠的主要组织相容性复合物 (MHC), 它是小鼠第十七对染色体上的第Ⅱ连锁群中许多位点上的基因集团, 过去发现这些基因群在小鼠皮肤移植排斥反应及组织相容性起着重要作用, 在小鼠称为 H-2 系统, 在人类称为 HLA 系统。H-2 及 HLA 的研究为免疫遗传学的研究开辟了一条道路。

以上所述仅是三十年来免疫学研究中的—些基本问题, 免疫学研究的范围很广, 涉及到医学的各个领域, 如肿瘤免疫, 移植免疫, 各种免疫性疾病, 以及免疫学的基本理论, 近年来的研究均有不少进展, 不一一叙述。

三、免疫学的展望

免疫学的研究, 虽然有了很大进展, 积累了不少资料, 但免疫学是涉及到机体内在的问题, 生物机体非常复杂, 远远尚未搞清, 决不能将获得的各种现象, 简单相加, 作为整体。因此, 仍然有很多基本问题需要深入研究, 如机体形成抗体; 各种免疫活性细胞在细胞免疫中的作用; 体液免疫及细胞免疫的调控; 免疫应答的遗传问题等, 均急待深入研究。1979 年夏季我国在安徽召开了一次免疫学理论研究会, 从免疫遗传学, 免疫生物学及免疫病理学等方面进行, 深入讨论, 并提出了一些今后研究方向, 现节录部份内容作为展望。

(一) 免疫遗传学: 主要组织相容性系统 (MHC) 是研究免疫遗传的主要课题, 该课题不仅涉及到遗传学的内容, 与很多问题有关; 如 HLA 在器官移植中的重要性; HLA 与疾病的关系; HLA 与输血的关系; HLA 与母胎的关系; HLA 与疫苗接种后的抗体应答的关系; HLA 与老年学的关系; HLA 的检查在法医上的意义, 以及 HLA 抗原分型与人种进化的问题。因此深入研究 HLA 系统对免疫学理论探讨和临床应用, 将会起到很大的促进作用, 我国有九亿人口, 其 HLA 系统一定有其独特之处, 不应完全照搬外国的资料, 应努力建立该项研究工作, 做出成绩。

(二) 免疫化学的研究: 普遍感到 1. 关于 Ig 的研究现需要解决的, 已不再是它的结

构, 而应进一步探讨遗传控制抗体多样性的有关问题。2. 在实际工作方面应加强对 IgE 骨髓瘤病人的普查, 研究各种疾病中 IgE 的水平以及 IgE 在免疫调节中的作用。3. 过去对抗原化学的研究以及新佐剂的发现还做得不够, 值得今后重视。

(三) 免疫生物学的研究: 免疫生物学的范围大家一致的意见是, 免疫生物学应包括种系发展和个体发育过程中免疫系统的确定, 免疫活性细胞 (小淋巴细胞及其它各种免疫反应细胞, 如吞噬细胞) 种类, 结构和功能等, 以及淋巴细胞的产物——各种淋巴因子, 而免疫应答的调节将成为免疫生物学的中心。

今后免疫生物学工作很重要, 要突破的问题很多, 总起来讲, 应从两个大方面着手:

(1) 建立确实可靠, 敏感, 特异的细胞免疫技术。(2) 基础理论的研究着重在免疫器官及其产物的研究; 免疫活性细胞, 特别是以 T 细胞为中心的免疫活性细胞的研究; 对机体的调节应从整体、细胞、分子三个水平进行研究。

(四) 免疫病理的研究: 免疫反应可以是防御性的, 对机体起着保护作用; 也可以是病理性的, 造成免疫损伤或导致疾病, 防御反应和病理反应也不能截然分开, 而须辩证地看待两者的关系, 有些免疫反应从本质上来说是防御性的, 而其后果可引起严重的组织损伤和或相应的功能障碍; 相反有些免疫反应外表上是病理性的, 其实, 对机体却有保护作用, 两类反应交织在一起, 有时几乎不能分开, 例如, 粒细胞和单核细胞浸润, 本质上是防御性的, 但在反应过程中由于吞噬细胞的大量游集, 释放溶酶体酶, 可引起强烈的炎症反应, 造成组织损伤; 另一方面, 炎症本身也可以使感染局限化, 防止扩散, 这对机体来说又具有防御性质, 又如, 适量的抗体与特异性抗原相遇, 形成较大的免疫复合物, 随血液循环, 它容易被巨噬细胞所清除, 这是防御性的; 但是, 在某些情况下, 由于吞噬了复合物, 溶酶体酶也可以造成病理损害。此外在抗原居多的情况下, 抗原和抗体形成可溶性免疫复合物, 有些可沉着在体内某些部位, 导致免疫复合物病, 这又成了对机体有害的因素。还有, 第 I 型超敏反应中有时可出现嗜酸性粒细胞浸润, 过去把它看成是病理现象, 现在认识到嗜酸性粒细胞释放的组织胺酶, 芳香基硫酸酯酶 (Aryl-Sulphatase) 和磷酸酯酶 D, 可分别消除肥大细胞释放的组织胺、缓慢反应物质 (SRS-A) 和血小板激活因子的作用, 也有利于病变的恢复。

从上述情况来看, 免疫病理学的研究是与免疫生理学的研究分不开的。

(刘恭植)

附免疫学研究重要成就的编年史

- 1798 Edward Jenner 牛痘苗预防接种
- 1880 Louis Pasteur 减毒疫苗 (活疫苗)
- 1883 Elie I.I Metchnikoff 吞噬作用, 细胞性防御理论
- 1886 D.E.Salmon & Theobald Smith 死菌苗苗
- 1888 P.P.Emile Roux & A.E.J. Yersin 细菌毒素
- 1889 H.Buchner 补体 (防御素 Alexin)
- 1890 Emil A von Behring & Shibasaburo Kitasato 抗毒素, 创立了血清治疗的基础
- 1891 R.Koch 发现 Koch 现象
- 1893 Waldemar M.W. Haffkine 在印度首先开展群众性预防接种
- 1894 Richard F.J. Pfeiffer & Vasily I. Isaeff 微生物的免疫溶解, 溶菌素。
- 1894 Jules J.B.V. Bordet, 在细菌溶解作用中补体及抗体的活性。
- 1896 Herbert E.Durham & Max von Gruber, 特异凝集反应。
- 1896 Georges F.I.Widal & Arthur Sicad, 肥达氏试验
- 1898 R. Kraus 沉淀反应
- 1899 J. Bordet 免疫溶血反应
- 1900 P.Ehrlich 阐明溶血反应的机制
- 1900 P.Ehrlich 提出侧链学说
- 1900 P.Ehrlich & Morgenorrh, 自身禁忌的原则
- 1900 Karl Landsteiner. ABO 血型
- 1901 Max Neisser & R.Lubowski, 补体偏向 (Complement deviation). 该现象同年 Friedrich Wechsberg 亦发现, 称为 Neisser-Wechsberg 现象。
- 1902 Charles R.Richet & Paul J.Portier, 过敏性
- 1903 Nicholas M.Arthus, 特异性坏死损伤: Arthus 现象
- 1903 Almroth E.Wright & Stewart R.Douglas, 调理反应
- 1905 Clemens P. von Pirquet & Bela Schick, 血清病
- 1906 Clemens P von Pirquet, 提出变态反应的名词
- 1906 P.Ehrlich 肿瘤移植的免疫试验
- 1906 A.P. von Wassermann 梅毒补体结合反应
- 1907 S. Arrhenius 毒素抗毒素反应的化学理论。
- 1910 Henry H.Dale & George Barger, 从麦角中分离组织氨 (1911 年从动物肠粘膜中分离)
- 1910 Henry H.Dale & Patrick Playfair Laidlaw, 示范由组织氨引起变态反应肌肉收缩。
- 1910 William Henry Schulz, 用于过敏性测定的 Schulz-Dale 试验
- 1910 [Francis] Peyton Rous, 实验病毒癌肿的免疫学
- 1921 Albert L.C. Calmette & Camille Guerin, BCG 预防接种, (这种菌苗 1906 年发明, 在 1921~1924 新生儿实验性使用, 然后群众性预防接种)

- 1921 Carl W. Prausnitz & Heinz Küstner: 皮肤反应.
- 1923 Gaston Ramon: 白喉毒素, 用甲醛处理生产类毒素 "Anatoxin (Toxoid)".
- 1928 Gregory Schwartzman: 坏死现象: Schwartzman 现象.
- 1930 Friedrich Breinl & Felix Haurowitz: 抗体形成的模板学说.
- 1935 Alexander Besredka: 局部免疫性: 口服免疫.
- 1935-36 Michael Heidelberger & Forrest E Kendall: 纯化抗体: 定量沉淀反应.
- 1936 R. A. Gorer 发现小鼠H-2抗原系统.
- 1938 W. Dameshek et al. 自身免疫溶血性贫血.
- 1938 Arne Wilhelm Tiselius & Elvin A. Kabat: 证明抗体是丙种球蛋白.
- 1942 Albert H. Coons & 其他: 荧光标记, 免疫荧光.
- 1942 Juees T. Freund: 佐剂.
- 1942 Lloyd D. Felton: 免疫无反应性.
- 1942 Karl Landsteiner & Merrill W. Chase: 在豚鼠体内细胞转移敏感性, ——迟发性变态反应.
- 1944 Peter Brian Medawar & Frank Macfarlane Burnet: 获得免疫耐受性的理论.
- 1945 Robin R.A. Coombs, R.R. Race, & A.E. Mourant 抗球蛋白试验测定不完全抗体.
- 1946 Jacques Oudin: 在凝胶中进行沉淀反应.
- 1947 Pierre Grabar 球蛋白的转运理论 (说明抗体形成的机制.)
- 1948 Örjan Uchterslong & Stephen D. Elek: 在凝胶中抗原抗体双扩试验.
- 1948 Astrid E. Fagraeus: 浆细胞形成抗体.
- 1948-49 Elvin A. Kabat, W.T.J. Morgan, W.H. Watkins 及其他: ABO 血型抗原的结构.
- 1952 Ogdon Carr Bruton: 人类无丙球蛋白血症.
- 1952 James F. Riley & Geoffrey B. West: 组织氨在肥大细胞中.
- 1953 Pierre Grabar & C.A. Williams: 免疫电泳分析, 免疫球蛋白的多样性.
- 1953 R.E. Billingham et. al. 免疫耐受的实验证明.
- 1953 J. Dunsford et. al. 发现人血型嵌合体.
- 1955-57 Niels K. Jerne & Frank Macfarlane Burnet: 克隆选择学说: 发现人类免疫缺陷.
- 1956 Ernest Witebsky & Noel R. Rose: 在动物中诱发自身免疫性.
- 1956 B. Glick 发现法氏囊的免疫作用.
- 1956 G.R. Grubb 发现人免疫球蛋白 G M 型.
- 1957 H. Hugh Fudenberg & Henry G. Kunkel: 巨球蛋白, 具有抗体活性 (冷凝集素, 类风湿因子)
- 1958 F.M. Burnet 提出细胞系选择学说.
- 1959 R.R. Porter, Gerald M. Edelman, and Alfred Nisonoff: 抗体分子结构及形成.
- 1960 P.C. Nowell 发现植物血凝素 (PHA) 促进淋巴球转化.
- 1961 J.F.A.P. Miller, Waksman & Yankowic: 胸腺在免疫中的中心作用.
- 1961 Müller Eberhard Nelson 阐明补体各种成份及其反应机制.

- 1962 M.George & J.H. 巨噬细胞移动抑制因子 (MIF)
- 1963 G.J.Abelev 发现 α FP (胎甲球)
- 1965 P.Gold et al 发现癌胚抗原 (CEA)
- 1965 J.Dausset 发现人白细胞型抗原 (HLA-抗原)
- 1968 J.F.A. Miller & G.F.Mitchell. 发现辅助性T细胞, T-B细胞间的协同作用
- 1969 D.C. Dumonde 淋巴因子.
- 1969 P. Perlmann & G. Holm 发现抗体依赖细胞介导细胞毒 (ADCC)
- 1971 R.F.Gershon & Kondo, P.J.Baker. et al 发现抑制性T细胞,
- 1972 H.Cosenza & H.Kohler: 抗个体型 (Anti-Idiotypic) 对抗体产生的调节.
- 1974 H.O.Mc Devitt & W.D.Bodmer H-2 复合体的遗传基因图.
- 1974 A.Svejgaard HLA 与疾病易感性的关系.
- 1974 H.O.Mc Devitt & M.Laudy 发现免疫反应基因 (Ir基因)
- 1974 多田富雄等证明I-J亚区中, 抑制因子的基因编码.
- 1974 D.C.Schreffer et al. 发现 Ia 抗原.

第二章 非特异性免疫概述

(Non Specific Immunity)

免疫的概念原是指抗感染, 虽然现代免疫的概念已经有了很大发展, 不单是抗感染了, 是对异种抗原的识别及排斥反应, 但是总的来讲还是包含着抗感染的作用。

免疫反应的机理根据它的发展过程及性质可分为三级, 即一级免疫应答反应, 二级免疫应答反应及三级免疫应答反应。从它们特性来看可以分为非特异性免疫机制及特异性免疫机制。

所谓一级免疫反应是种系发育过程中天然生成的, 是非特异性的, 二级及三级免疫反应是特异性的, 而且均是在非特异性免疫基础上发展起来的, 从效应来说二级免疫应答反应是排除异己, 三级是在排除异己的过程中发生的一系列反应或产物, 这些对机体亦有损伤作用。

非特异性免疫的含义: 非特异性免疫是指生物体在种系发育过程中和长期进化演变中发展而成的一种免疫, 它包括 (1) 机体各种自然屏障作用, (2) 各种细胞的非特异性防卫作用及, (3) 非特异性正常体液的杀菌解毒作用。

一、机体的自然屏障作用

(一) 机体的表面抵抗力: 人体表面被一层完整的皮肤及粘膜所包围, 形成生理的外围屏障, 健康完整的皮肤及粘膜可以阻挡病原微生物及其他有害物质的侵入。鼻孔中鼻毛, 呼

吸道粘膜表面的粘液及纤毛运动都能有助于阻挡和排除微生物及其异物的入侵。肠道中每天大约至少有 10^{12} 细菌排出，腹泻也可以排除微生物。

(二) 局部分泌抗微生物因子，皮肤粘膜能不断分泌杀菌性物质，例如溶菌酶 (Lysozyme)，是一种阳离子低分子酶，在泪液、唾液等分泌液中均有主要能溶解革兰氏阳性细菌的胞壁能降低局部细菌的数量和避免细胞层粘多肽的破坏。唾液中糖脂可以与细菌结合，避免了细菌与上皮细胞糖脂结合，在唾液中及乳质中有乳过氧化物酶 (Lacto Peroxidase $\text{SCN-H}_2\text{O}_2$) 系统的杀灭细菌，它的作用与过氧化物酶系统的作用相似。胃酸能杀死沙门氏菌及霍乱弧菌等肠道病原体，胃酸缺乏易发生肠道感染。

(三) 正常菌群的干扰作用、正常菌群在机体的表层，有部分的保护作用，如由于正常菌群的存在可以与致病菌发生营养性竞争，减少致病菌，某些正常菌群分泌一些杀菌物质杀死其他细菌如多种大肠菌素 (Colicines)，绿脓菌素，巨杆菌素等。此外，正常菌群复盖了上皮细胞，与上皮细胞受体结合，不可能再与致病细菌结合。

(四) 局部分泌抗体，有杀灭细菌作用，如IgA。

二、吞噬作用 (Phagocytosis)

1884年Metchnikoff指出阿米巴形细胞是脊椎动物体内必要的防御物，这些细胞是吞噬细胞，它们具有吞噬及杀死致病微生物及异物的能力。他的假说，现在已证明是正确的，细胞的吞噬作用是一种原始的生物防御异物侵害的非特异性功能，例如巨噬细胞及它的前身血液单核细胞不仅对致病微生物起作用，对其他免疫过程，包括淋巴细胞的致敏，淋巴细胞反应的调节及对肿瘤细胞的抵抗均起了重要作用，机体内的吞噬细胞有二大类，一类是小吞噬细胞，主要是嗜中性多形核白细胞另一类是大吞噬细胞、主要是血液中的大单核细胞和组织中的巨噬细胞，有人称它们是职业性吞噬细胞，因为他们膜上具有特异性受体 (Fc片段— IgG_1 及 IgG_3 的Fc及C3受体)，这些受体有利于增强吞噬过程，另外还有一些细胞也有一定的吞噬功能，称为非职业性吞噬细胞，例如内皮细胞 (Endothelial Cells)，上皮细胞 (Epithelial Cell)，纤维母细胞 (Fibroblast) 及其他细胞，它们在特殊情况下，也能吞噬一些微生物，但没有IgGFc及C3受体，吞噬功能很差。

三、正常体液和组织中的抗微生物物质

血液，淋巴液等正常体液和组织含有多种抗病原微生物物质，包括补体、溶菌酶，乙型溶素等，这些物质直接杀灭病原体的作用，不如吞噬细胞的作用强大，而往往是配合其他杀菌因素发挥作用的。

(一) 补体：是存在于正常人和动物血清中的具有酶活性的一组球蛋白，为血清球蛋白总量的10%，其含量不因免疫接种而增加。补体的主要作用有杀菌、溶菌、灭活病毒以及溶解细胞等。补体不仅参与自身稳定的保护性反应，还可引起免疫病理的损伤性反应。

(二) 溶菌酶：是一种低分子量 (14,700)、不耐热的碱性蛋白，其中精氨酸含量最多。体液和多种组织中都含有溶菌酶，尤以乳汁、唾液、肠道以及吞噬细胞溶酶体颗粒中含量较多，组织中含较少。无菌尿、脑脊液及汗液中无溶菌酶。溶菌酶能水解革兰氏阳性菌

细胞壁中粘肽的乙酰氨基多糖，使细胞壁破坏，水分进入，最后细菌崩解。革兰氏阴性细菌的细胞壁，在粘肽层外面尚有一层粘多糖和脂蛋白，因而不受溶菌酶的影响，除非在抗体存在下，脂多糖和脂蛋白受到破坏，溶菌酶才能发挥作用。当抗体、补体和溶菌酶三者共存时，溶菌作用更为显著。溶菌酶亦存在于鸡蛋清和某些细胞中，现已能提取制成各种制剂，用来治疗咽喉炎等疾病。

(三) 乙型溶素 (β -lysin) 是一种高度反应性、耐热的阳离子蛋白质，能杀死溶解革兰氏阳性菌 (链球菌除外)，不存在于中性粒细胞中，可从血小板内释放，血清中比血浆中的水平要高。 β -溶素作用在革兰氏阳性菌细胞膜上产生一种非酶性的破坏效应，其作用可能是组蛋白 (Histones)，对革兰氏阴性菌无作用，除非同时存在抗体、补体及溶菌酶。在血液内的浓度约 $1 \sim 2 \mu\text{g/ml}$ 。

(四) 干扰素 (Interferon IFN)、干扰素是由细胞编码诱导产生的一组低分子蛋白质，对细胞无毒性，但能抑制脊椎动物病毒在同种细胞中增殖，干扰素可根据其抗原特异性而分成不同的型别，并以 α 、 β 、 γ 表示之，这相当于过去的白细胞 (Lc)、成纤维细胞 (F) 和 II 型 (免疫) 干扰素。免疫干扰素常由有丝分裂素所诱导产生，而不是由免疫识别反应所产生。目前认为干扰素不仅能抑制病毒，且有抗肿瘤作用，受到了大家的重视。

(五) 团集素 (Conglutinin)：存在于正常牛血清中的一种耐热蛋白质，它在补体 C3 参与下，可以使已致敏的红细胞发生凝集。

(刘恭植)

第三章 吞噬细胞

吞噬细胞根据形态大小，可分为两类，一类是小吞噬细胞，即血液中的嗜中性粒细胞，另一类是大吞噬细胞，即各种组织中的巨噬细胞和血液中的大单核细胞。

一、嗜中性粒细胞

成熟的人类嗜中性粒细胞是一个末期细胞，从骨髓中释放，在血液中循环，半衰期为 $6 \sim 7$ 小时，每天每人大约有 1.6×10^9 嗜中性白细胞更新，这类吞噬细胞吞噬能力很强，通过皮肤、粘膜的病原微生物侵入组织后，嗜中性粒细胞首先从毛细血管游出，集聚在微生物部位，大部份病菌可被吞噬消灭，其吞噬作用研究较细，有四个连续过程，即趋化作用 (Chemotaxis)，调理作用 (Opsonization)，摄食 (Ingestion) 及杀灭 (killing)。

(一) 趋化作用：是指吞噬细胞吸引至入侵的病原体处，并不改变吞噬细胞的速度，只改变吞噬细胞运动的方向，这些趋化作用的因子，虽也有直接由入侵病原微生物来，但大部分是由宿主本身产生。看来补体系统是最重要的白细胞趋化因子及调理作用因子，特异性的抗原抗体复合物或非特异性的一些蛋白酶，通过经典途径或旁路激活了补体系统，使 C3 与 C5 裂解成的 C3a 及 C5a，这二种低分子多肽均有趋化作用，见下图。

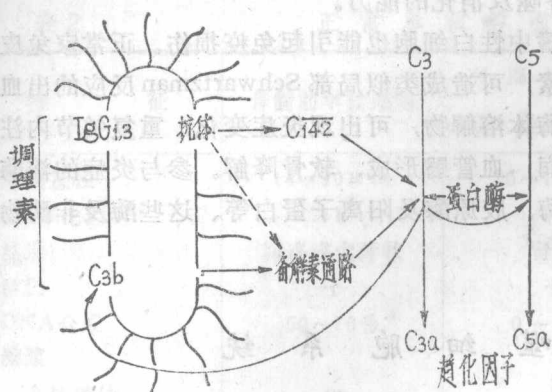


图1 趋化作用模式图

除上述各种因素可以促进吞噬现象外，尚有一些理化因素也能促进吞噬作用。如表面吞噬现象 (Surface Phagocytosis)，有些细菌接触吞噬细胞，就可通过物理现象被吞噬细胞吞噬；在机体内也存在自然抗体，这些抗体与特异性抗体相同，例如一岁以上的幼儿80%具有抗7型肺炎球菌的抗体，再机体脾脏产生一种非特异性的调理因子称为 Tuftsin (Tuftsin 是一所大学的名称，由该校发现，因此命名为 Tuftsin)，是一种白细胞激肽，也是一种球蛋白，复盖在嗜中性白细胞上，能促进吞噬作用，其多肽链含苏氨酸—赖氨酸—脯氨酸—精氨酸 (Thr-Lys-Pro-Arg)，因此切除脾脏，对机体抵抗力有影响，而易发生感染。

(三) 摄食 (Ingestion)；吞噬细胞同病原微生物接触后，通过吞噬或吞饮作用 (Pinocytosis) 将病原微生物摄入细胞内，对于细菌等较大物质，吞噬细胞伸出伪足，将它们包围，并入细胞浆内，形成一层膜包绕的吞噬体 (Phagosome)。对于病毒等较小物质，则在其附着处的吞噬细胞膜向细胞浆内陷形成吞饮小泡，将病毒等包在小泡中。

(四) 杀灭 (Killing)；吞噬的细菌在嗜中性白细胞内被破坏杀灭，主要与脱颗粒有关 (Degranulation)，人类嗜中性白细胞含有三种类型的颗粒，一类相当于光学显微镜下的嗜天青颗粒，约占20%，较大，致密而均匀，含有髓过氧化物酶，碱性多肽等，具有杀菌作用；另一类颗粒较小，数量较多，每一细胞内均有200个，但染色性较差，含有大量酶。第三类颗粒是用酸性磷酸酶来鉴别，但无杀菌作用。这些颗粒含有许多种活动物质，其中主要的是水解酶，即溶酶体 (Lysosomes)，当与吞噬体靠近接触，两者融合成吞噬溶酶体 (Phagolysosomes) 通过溶酶体内的溶菌酶、髓过氧化物酶、乳铁蛋白、吞噬细胞杀菌素、碱性磷酸酶等杀死微生物，而水解蛋白酶，多糖酶，核酸酶，脂酶又将它们消化分解，最后残渣排出至细胞外，溶酶体与吞噬体合并，并将酶类排入其中，这一现象称为脱颗粒 (Degranulation)。

趋化因子作用在嗜中性粒细胞的表面，其脂酶 (Esterase) 被激活，葡萄糖单磷酸分路也将激活 (Hexose monophosphate shunt)，结合钙离子的作用，吞噬细胞的微丝 (Microfilaments) 及微管 (Microtubules) 进行活动，使细胞趋向病原微生物，在吞噬细胞中也出现有肌凝蛋白 (Myosin)，运动很象肌肉的收缩。

(二) 调理作用：血清中的调理素，作用在病原体上，使吞噬细胞容易吞噬。

调理作用机制有：(1) 单独的特异性抗体作用 (见图)，(2) 特异性抗体通过

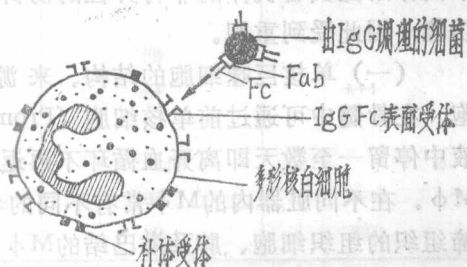


图2 调理作用模式图

调理作用也可以通过一些非特异性物质来激活 C₃ 旁路。

除上述各种因素可以促进吞噬现象外，尚有一些理化因素也能促进吞噬作用。如表面吞噬现象 (Surface Phagocytosis)，有些细菌接触吞噬细胞，就可通过物理现象被吞噬细胞吞噬；在机体内也存在自然抗体，这些抗体与特异性抗体相同，例如一岁以上的幼儿80%具有抗7型肺炎球菌的抗体，再机体脾脏产生一种非特异性的调理因子称为 Tuftsin (Tuftsin 是一所大学的名称，由该校发现，因此命名为 Tuftsin)，是一种白细胞激肽，也是一种球蛋白，复盖在嗜中性白细胞上，能促进吞噬作用，其多肽链含苏氨酸—赖氨酸—脯氨酸—精氨酸 (Thr-Lys-Pro-Arg)，因此切除脾脏，对机体抵抗力有影响，而易发生感染。

(三) 摄食 (Ingestion)；吞噬细胞同病原微生物接触后，通过吞噬或吞饮作用 (Pinocytosis) 将病原微生物摄入细胞内，对于细菌等较大物质，吞噬细胞伸出伪足，将它们包围，并入细胞浆内，形成一层膜包绕的吞噬体 (Phagosome)。对于病毒等较小物质，则在其附着处的吞噬细胞膜向细胞浆内陷形成吞饮小泡，将病毒等包在小泡中。

(四) 杀灭 (Killing)；吞噬的细菌在嗜中性白细胞内被破坏杀灭，主要与脱颗粒有关 (Degranulation)，人类嗜中性白细胞含有三种类型的颗粒，一类相当于光学显微镜下的嗜天青颗粒，约占20%，较大，致密而均匀，含有髓过氧化物酶，碱性多肽等，具有杀菌作用；另一类颗粒较小，数量较多，每一细胞内均有200个，但染色性较差，含有大量酶。第三类颗粒是用酸性磷酸酶来鉴别，但无杀菌作用。这些颗粒含有许多种活动物质，其中主要的是水解酶，即溶酶体 (Lysosomes)，当与吞噬体靠近接触，两者融合成吞噬溶酶体 (Phagolysosomes) 通过溶酶体内的溶菌酶、髓过氧化物酶、乳铁蛋白、吞噬细胞杀菌素、碱性磷酸酶等杀死微生物，而水解蛋白酶，多糖酶，核酸酶，脂酶又将它们消化分解，最后残渣排出至细胞外，溶酶体与吞噬体合并，并将酶类排入其中，这一现象称为脱颗粒 (Degranulation)。

tion), 脱颗粒的吞噬细胞即丧失了再继续吞噬及消化的能力。

在上述嗜中性白细胞吞噬杀菌过程中, 嗜中性白细胞也能引起免疫损伤。正常家兔皮内注射中性粒细胞的颗粒, 再静脉内注射内毒素, 可造成类似局部 Schwartzman 反应的出血性坏死。家兔皮内或关节内注射中性粒细胞溶酶体溶解物, 可出现炎症变化, 重复关节内注射可引起滑膜衬里细胞肥大增生, 圆形细胞浸润, 血管翳形成, 软骨降解。参与炎症的溶酶体酶及非酶物质主要有酸性水解酶, 中性蛋白酶, 胶原酶及阳离子蛋白等、这些酶及非酶物质均有直接损伤组织的作用。

二、单核巨噬细胞系统

单核巨噬细胞包括血液中大单核细胞和组织中的巨噬细胞 ($M\phi$)。过去把组织中的巨噬细胞连同网状细胞, 血窦内皮细胞一起, 统称为网状内皮系统, 这种归类不甚确切, 因为网状细胞和血窦内皮细胞吞噬功能很低, 且与单核巨噬细胞的来源不同, 故现称为单核巨噬细胞系统。主要是指具有高度吞噬能力, 并能迅速清除摄入之物的细胞、不仅能通过吞噬和杀菌作用担负着机体的非特异性的防御功能, 而且具有抗肿瘤作用和参与调节免疫应答的功能, 因此受到重视。

(一) 单核巨噬细胞的结构、来源及分化: 现已证实单核吞噬细胞起源于骨髓的干细胞, 在骨髓中可通过前单核细胞 (Promonocyte) 演化为单核细胞进入血液、单核细胞在血液中停留一至数天即离开血循环不再返回, 以后分布于全身各处组织中, 分化成各种类型的 $M\phi$ 。在不同脏器内的 $M\phi$ 常有不同的名称, 如肝脏的 Kupffer 细胞、肺泡 $M\phi$ 或尘细胞、结缔组织的组织细胞、脾及淋巴结的 $M\phi$ 等。

表 1 单核吞噬细胞的起源与分化

骨髓	血液	组织
单核细胞	→ 单核细胞	→ 肝脏 → Kuffer's 细胞
前单核细胞		→ 肺 → 尘细胞
↑		→ 结缔组织 → 组织细胞
干细胞		→ 骨髓 → 组织细胞
髓母细胞		→ 脾 → 游离 → 固定 → $M\phi$
↓		→ 浆膜腔 → 胸膜腔或腹腔 $M\phi$
前髓细胞		↓
髓细胞		→ 炎症区 → $M\phi$
↓		→ 类上皮细胞
中髓细胞		→ 巨细胞
↓		
多形核细胞	→ 多形核细胞	→ 多形核细胞

血液中单核细胞进入组织后体积增大, 细胞表面伪足增多, 溶酶体和线粒体增多, 吞噬功能也增强, 是 $M\phi$ 的主要功能期, 见上表。

$M\phi$ 在组织中仍有分裂增殖的潜能, 但一般很少见到分裂现象, 主要通过血液中的单细胞补充。只是在特殊情况下, 如局部注入佐剂时, 可在注射部位见到明显的 $M\phi$ 增殖反应。在体内发生细胞反应或炎症反应时, 常可见到局部单核细胞的积聚, 形成肉芽肿的损害病灶。有的还可见到它转化成类上皮细胞或融合成多核巨细胞。 $M\phi$ 在组织

中寿命很长, 可存活数周或数月或更长时间。

关于正常单核细胞的特征详见下表, 从表中可见到单核细胞成熟的过程, 在组织中游离的 $M\phi$ 细胞吞噬及吞饮功能较强。

(二) 单核吞噬细胞的激活: 几十年来已经知道动物的巨噬细胞 ($M\phi$) 激活的与未激活的功能不同, 例如巨噬细胞吞噬了李司忒菌 (*Listeria monocytogenes*), 若是激活的巨噬细胞就能很有效杀灭该菌, 因此 $M\phi$ 要发挥它最大的生物效应需要经过激活的过程。激活的

表 2

正常单核吞噬细胞的特征

特 征	骨髓前单核细胞	外周细胞中 单核细胞	组 织	
			游 离 Mφ	固 定 Mφ
细胞直径	14~20 μm	10~14 μm	10~25 μm	<10 μm
核/浆比例	>1	~1	<1	<1
核形	切迹成大牙状	肾形	肾形或卵形	肾形或卵形
核仁	+	+	+	+
DNA合成	50~70%	0~1%	0.5~3%	0.5~2.5%
胞浆				
多核糖体	+++	+	±	±
内质网	+	+	++	++
Golgi体	大	较小	大小不等	大小不等
线粒体	++	++	++→+++	++→+++
溶酶体	+	+	++→+++	++→+++
泡内囊泡	+	+	++→+++	++→+++
表面膜				
皱折	++	+++	+++	+++
微绒毛	+	++	+++	+++
功能特点				
粘附玻璃表面	+++	+++	+++→+++	+++
吞饮作用	+	++	+++	+++
免疫吞噬作用	++	+++	+++	+++

Mφ在形态, 功能和代谢活性都有明显的变化, 只有激活的 Mφ 才能抑制某些细胞内寄生病原体的增殖。激活的巨噬细胞与正常巨噬细胞性质的比较可见下表:

表 3

激活巨噬细胞的性质

1. 细胞体积增大, 向外扩展能力增强。
2. 细胞表面皱折膜的活性增强。
3. 细胞粘附于玻面上的性能增强。
4. 细胞通过单磷酸己糖支路利用葡萄糖的作用增强。
5. 通过载体运输葡萄糖及氨基酸的能力增强。
6. 细胞膜的环腺苷酸和细胞浆的乳酸脱氢酶增高。
7. 胶原酶的生成和释放增多。
8. 纤溶酶原激活剂和前列腺素的生成增多。
9. Ca^{++} 的内流增加
10. 环鸟嘌呤单核苷酸 (cGMP) 增多。
11. 细胞浆内颗粒数目增多。
12. 对某些颗粒物质(吸附了IgG的颗粒)的吞噬作用增强, 而对另一些颗粒物质(聚合血红蛋白)则否。
13. 对C3b吸附的颗粒物质吞噬作用增强。
14. 吞饮作用增强。
15. 杀菌能力增强。
16. 对肿瘤有抑制和杀伤作用。

给动物注射卡介苗迅速引起体内单核吞噬细胞数量增多, 除能特异性消灭强毒的结核杆