



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

免疫学导论

(第2版)

Introduction to Immunology

于善谦 王洪海 朱乃硕 叶荣 编著



高等教育出版社
Higher Education Press



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

内容提要

本书是普通高等教育“十一五”国家级规划教材，由教育部组织编写，旨在为免疫学专业的学生提供系统的理论知识。本书共分八章，主要内容包括：绪论、抗原、抗体、免疫器官和细胞、免疫应答、免疫调节、免疫病理、免疫治疗。本书可作为免疫学专业的教材，也可供从事免疫学研究的科研人员参考。

免疫学导论

(第2版)

Introduction to Immunology

于善谦 王洪海 朱乃硕 叶 荣 编著

责任编辑：王洪海、朱乃硕、叶荣、于善谦
封面设计：王洪海、朱乃硕、叶荣、于善谦
版式设计：王洪海、朱乃硕、叶荣、于善谦
校对：王洪海、朱乃硕、叶荣、于善谦

地址：北京市西城区德胜门内大街2号
邮编：100088
电话：010-82881000
网址：<http://www.hep.com.cn>
<http://www.jbnc.com.cn>
<http://www.jbnc.com.cn>
<http://www.widened.com>

2008年5月第2版
2008年5月第1次印刷
32.00元

北京理工大学出版社
地址：北京市西城区德胜门内大街2号
邮编：100088
电话：010-82881000
网址：<http://www.bupt.cn>
北京理工大学出版社
地址：北京市西城区德胜门内大街2号
邮编：100088
电话：010-82881000
网址：<http://www.bupt.cn>



高等教育出版社
Higher Education Press

33346-00

内容提要

本书内容共分 13 章,包括绪论、抗原、抗体、补体系统、免疫系统的组织器官与细胞、主要组织相容性复合物、抗原抗体反应及应用、细胞介导的免疫应答、免疫调节、感染免疫与疫苗、超敏反应、异常免疫应答、免疫系统的进化。每章前有引言,后有小结,并附有参考文献和练习及部分诺贝尔奖获奖者的简介。全书文字流畅,简明易懂,注重基本概念、基本原理和实际应用途径的阐述,并力求反映学科的最新研究成果。

本书主要是为生命科学、医学及农业科学等专业学生编写的基础免疫学教材,也可供相关学科的科技工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

免疫学导论/于善谦等编著. —2 版. —北京:高等教育出版社,2008. 5

ISBN 978-7-04-023346-9

I. 免… II. 于… III. 免疫学-高等学校-教材
IV. Q939. 91

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 042843 号

策划编辑	吴雪梅	责任编辑	薛 玥	封面设计	张 楠	责任绘图	朱 静
版式设计	陆瑞红	责任校对	杨凤玲	责任印制	韩 刚		

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街 4 号
邮政编码 100120
总 机 010-58581000

经 销 蓝色畅想图书发行有限公司
印 刷 北京汇林印务有限公司

购书热线 010-58581118
免费咨询 800-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>
畅想教育 <http://www.widedu.com>

开 本 787×1092 1/16
印 张 22.25
字 数 530 000

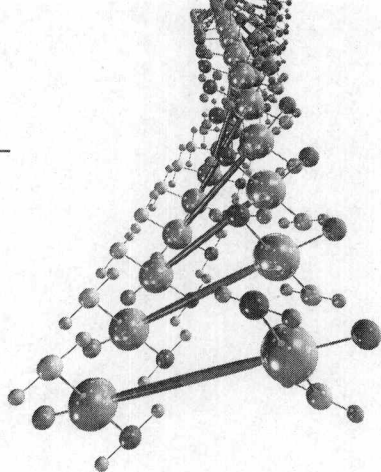
版 次 1999 年 6 月第 1 版
2008 年 5 月第 2 版
印 次 2008 年 5 月第 1 次印刷
定 价 32.00 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 23346-00

Higher Education Press



第二版前言

《免疫学导论》自 1999 年 7 月第一版出版至今已有八年,八年中先后重印过十一次,六万余册,并由台湾“九州图书文物有限公司”于 2001 年 3 月以繁体字出版发行。该书荣获 2005 年教育部优秀教材二等奖。在此,作者感谢广大读者对本书的使用及提出的宝贵意见,感谢高等教育出版社在编辑、出版、发行方面所作出的努力和贡献。

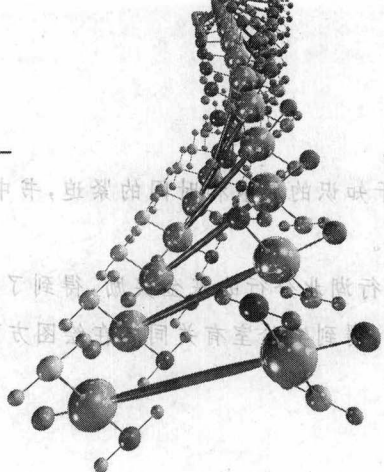
免疫学,特别是在分子免疫方面与其他生命科学一样,在过去十年来有了很大的发展。在基因组学和蛋白质组学基础上发展起来的抗原组学对预测和鉴定疫苗抗原方面发挥着重要的作用。在自然免疫方面因为一些新受体的发现而大大提升了其在机体免疫应答中的重要性。在免疫应答和免疫调节方面发现了更多的 HLA 等位基因,更多的细胞介素和更多的细胞分化抗原。此外,在免疫治疗方面有更多疫苗技术的发展。鉴于免疫科学近年来的发展和教学实践的需要,我们现对本书进行必要的修改补充。第二版基本保持第一版的格局,增加了“感染免疫与疫苗”一章作为新的第十章(第一、三、四、五节王洪海;第二节朱乃硕),通过这一章来展示机体对不同感染原的免疫特性及作为免疫预防和治疗的重要手段——疫苗的最新发展。将原来的第十,第十一,第十二章依次改为第十一,十二,十三章。对于全书各章节的内容进行了必要的增删,例如第二章抗原中删去了“侵染性抗原”一节,增加了“抗原组学”的内容;第七章调整了原来的内容和图表,增加了一些新的实验方法。第九章增补了一些新的细胞介素对免疫调节的作用。第十三章增加了第一节“基因组免疫系统与进化”,第二节改为“自然免疫的进化”,除了包含原来的第一节的内容外还增加了新的模式识别受体的内容。全书的修改力求体现免疫学科的最新研究成果。为了方便读者了解免疫学重大发现的来历,特增加了该领域一些诺贝尔奖获奖者的简介,放在有关章节后面,以求方便教学和自学阅读。

免疫科学在日新月异地发展,本书只能尽力追赶。在适应现阶段教学方面一定还会有不足之处,敬请广大读者提出宝贵意见。

于善谦

复旦大学生命科学学院

2007 年 8 月 30 日



第一版前言

潘善谦

复旦大学生命学院教授

2001年10月

免疫学是研究生物机体识别“非自身”的抗原物质并对其作出应答反应的复杂生理生化过程及其调控、遗传的基本理论与应用的科学。免疫学从微生物学中病原微生物的防御开始,随着生命科学的发展,特别是随着分子生物学的近代发展而迅速地发展。它的研究范畴已超出了传统的微生物学、医学等领域而成为一门有众多分支学科的独立的学科,它有自己的理论与方法体系,但又与细胞学、医学、生理学、生物化学、微生物学、遗传学、分子生物学等生命科学许多学科领域有着非常密切的关系。分子免疫学作为生命科学最活跃的领域之一而受到广泛的重视,这也是为什么在高等学校生命科学系科开设免疫学课程受到重视及学生广泛欢迎的原因所在。

学生在学习免疫学之前,一般都经过了一年或两年的数理化与生命科学的基础学科的学习,如生物学、生物化学、微生物学、遗传学、细胞学、生理学等。面对生物科学的快速发展及上述学科教学内容的更新,如何适应在这些学科基础上进行免疫学教学是教师要考虑的重要问题,也是我们编写“免疫学导论”一书的出发点。我们希望通过教学既要使学生系统地掌握这一学科领域的基本概念和基本理论,又要使学生了解本学科的现代发展及与其他生命科学的衔接,特别是与上述基础学科相适应的发展。所以,我们除了系统有序地介绍免疫学的基本理论与方法外,还特别注重免疫学在细胞水平及分子水平上的近代发展。我们试图从近10年来复旦大学生命科学学院免疫学教学实践中,补充和修改使用多年的“免疫学导论”讲义,编写一本能适应当前大学生和未修过免疫学的硕士研究生的基础教学用书。当然本书也可以供医学院校的大学生与研究生做基础教学或参考用书。为了便于学生阅读和理解,书中使用了较多的图表。大多数图表是编者自行绘制的。

本书共分12章,由于潘善谦主编(第一、四、五、十二章及第十一章第三节),王洪海(第二、十章及第九章第三节)、朱乃硕(第六、八章及第九章第一、二、四节,第十一章第一、二节)、叶荣(第三、七章及第十一章第四节)等先生编写。四人都分别参加过复旦大学生命科学学院本科生、硕士研究生的“免疫学”及“分子免疫学”,医学院本科生的“微生物及免疫学”教学多

年。尽管如此,在编写过程由于知识的局限和时间的紧迫,书中还可能有不妥甚至错误,诚望读者提出宝贵意见以便改正。

本书编写过程中得到过建行湖北分行的基金奖励,得到了复旦大学研究生院及生命科学学院有关领导的鼓励和支持,得到实验室有关同志在绘图方面的大力帮助,在此表示衷心感谢。

前言

于善谦

复旦大学生命科学学院

1999年1月20日

本书主要讲述免疫学的基本原理和实验技术,旨在为从事免疫学研究的科研人员提供一本实用的参考书。本书在编写过程中,参考了国内外大量的文献资料,力求做到概念清晰、重点突出、由浅入深、循序渐进。本书可作为免疫学专业的教材,也可供从事免疫学研究的科研人员参考。本书在编写过程中,得到了复旦大学研究生院及生命科学学院有关领导的鼓励和支持,得到了实验室有关同志在绘图方面的大力帮助,在此表示衷心感谢。

本书在编写过程中,参考了国内外大量的文献资料,力求做到概念清晰、重点突出、由浅入深、循序渐进。本书可作为免疫学专业的教材,也可供从事免疫学研究的科研人员参考。本书在编写过程中,得到了复旦大学研究生院及生命科学学院有关领导的鼓励和支持,得到了实验室有关同志在绘图方面的大力帮助,在此表示衷心感谢。

本书在编写过程中,参考了国内外大量的文献资料,力求做到概念清晰、重点突出、由浅入深、循序渐进。本书可作为免疫学专业的教材,也可供从事免疫学研究的科研人员参考。本书在编写过程中,得到了复旦大学研究生院及生命科学学院有关领导的鼓励和支持,得到了实验室有关同志在绘图方面的大力帮助,在此表示衷心感谢。

介简主册奖尔贝街

郑重声明

Andrew A. Fire (1958) 和 Craig C. Mello (1958) 1998 年因发现 RNA 干扰 (RNAi) 现象而获得诺贝尔生理学或医学奖。

地 文 学 部 的 论 文 “Potential specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*” 的论文。

高等教育出版社依法对本书享有专有出版权。任何未经许可的复制、销售行为均违反《中华人民共和国著作权法》，其行为人将承担相应的民事责任和行政责任，构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。为了维护市场秩序，保护读者的合法权益，避免读者误用盗版书造成不良后果，我社将配合行政执法部门和司法机关对违法犯罪的单位和个人给予严厉打击。社会各界人士如发现上述侵权行为，希望及时举报，本社将奖励举报有功人员。

反盗版举报电话：(010) 58581897/58581896/58581879

传 真：(010) 82086060

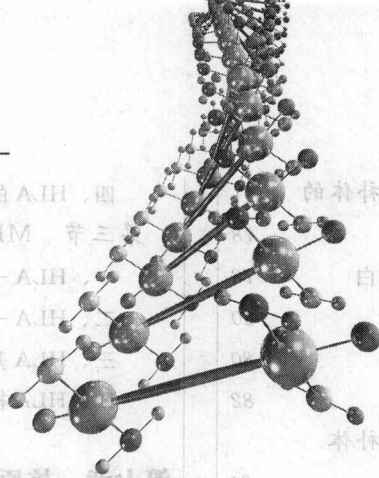
E - mail: dd@hep.com.cn

通信地址：北京市西城区德外大街 4 号

高等教育出版社打击盗版办公室

邮 编：100120

购书请拨打电话：(010)58581118



目 录

第一章 绪论

第一节 免疫学的由来和发展

一、疾病的传染与免疫

二、免疫学的诞生和发展

三、免疫学的近代发展

第二节 免疫学概念要览

一、自然免疫和获得免疫

二、免疫应答

三、免疫学应用实践

四、展望

第二章 抗原

第一节 抗原的基本概念及类别

一、抗原和免疫原

二、普通抗原的类别

三、超抗原

第二节 抗原的分子基础

一、抗原的化学性质

二、抗原决定簇

第三节 抗原的免疫特性

一、抗原的外源性

二、免疫原性与免疫个体及免疫方式的关系

三、抗原的特异性和免疫优势

四、半抗原的免疫特性

第四节 抗原组学

一、抗原组学的定义

二、抗原组学在疫苗研究中的重要作用

三、反向疫苗学源自于抗原组学

四、结核杆菌新型抗原筛选

第三章 抗体

第一节 免疫球蛋白的结构与功能

一、抗体的结构

二、免疫球蛋白的类别与功能多样性

第二节 免疫球蛋白基因

一、免疫球蛋白基因结构

二、免疫球蛋白基因的重排与表达调控

三、抗体多样性的形成

第三节 免疫球蛋白的合成与分泌

一、体液免疫应答与抗体的产生

二、免疫球蛋白的表达、装配与分泌

第四章 补体系统

第一节 补体组成及理化特性

一、补体成分的命名

二、补体组成成分及理化特性

第二节 补体活化

一、补体活化的经典途径

二、补体活化的凝集素途径

三、补体活化的旁路途径

四、补体活化的后期阶段溶膜复合物的形成

五、补体活化三条途径的比较

第三节 补体反应的调控及补体的生物学效应	78	四、HLA 的发现及基因的命名	132
一、血清中的补体活化调节蛋白	78	第三节 MHC 的检测原理及应用	133
二、细胞膜上的调节蛋白	80	一、HLA - I 类抗原的检测	133
三、补体的受体	80	二、HLA - II 类抗原的检测	134
四、补体蛋白的生物学功能	82	三、HLA 基因定型法	134
第四节 补体的生物合成与补体缺陷	84	四、HLA 检测的应用	135
一、补体基因	84	第七章 抗原抗体反应及应用	140
二、补体的生物合成	85	第一节 抗体的制备与应用	140
三、补体缺陷与补体缺陷病	85	一、抗血清的制备	141
第五章 免疫系统的组织、器官与细胞	89	二、单克隆抗体的制备	143
第一节 淋巴组织和器官的结构与功能	89	三、抗体工程	146
一、初级淋巴器官的组成与结构	90	四、催化性抗体	148
二、次级淋巴器官的组成与结构	93	五、抗体在抗肿瘤治疗中的应用	149
三、淋巴细胞的循环	96	第二节 抗原抗体反应的原理	151
第二节 免疫系统的细胞	97	一、抗原抗体作用的热力学与动力学	151
一、B 细胞	98	二、抗体与单价抗原的作用	153
二、T 细胞	103	三、抗体与大分子多价抗原的反应	155
三、自然杀伤细胞和自然抑制细胞	112	第三节 抗原抗体反应的应用	157
四、单核吞噬细胞、粒细胞和肥大细胞	113	一、免疫沉淀与免疫凝集	157
五、朗格汉斯细胞与树突细胞	117	二、免疫标记	161
第六章 主要组织相容性复合物	120	三、免疫定位分析	165
第一节 主要组织相容性抗原的结构与功能	121	四、抗原抗体反应的其他应用	169
一、第一类主要组织相容性抗原 (MHC - I) 分子	121	第八章 细胞介导的免疫应答	174
二、第二类主要组织相容性抗原 (MHC - II) 分子	124	第一节 免疫应答基本概念	175
三、肽与 MHC 分子结合的结构基础	125	一、免疫应答的非特异性与特异性	175
第二节 主要组织相容性抗原基因结构及遗传	126	二、主动免疫、被动免疫和“过继”免疫	176
一、MHC 的遗传及多态性	126	三、无应答和免疫耐受	176
二、小鼠 MHC (H - 2) 基因结构	128	第二节 特异性免疫应答的基本过程	177
三、人的 MHC (HLA) 基因结构	129	一、抗原呈递细胞	177
		二、T 细胞活化	178
		三、外源性抗原的免疫应答	179
		四、内源性抗原的免疫应答	182
		五、抗原交叉呈递途径	184
		第三节 细胞凋亡与免疫	184
		一、细胞凋亡的特征	184
		二、细胞凋亡的检测	185

三、细胞凋亡与免疫	187
第九章 免疫调节	190
第一节 抗原抗体对免疫应答的调节	190
一、抗原的调节	190
二、抗体的调节	192
三、独特型和抗独特型的免疫网络调节效应	194
第二节 免疫细胞对免疫应答的调节	196
一、T细胞的免疫调节	197
二、活化细胞表面受体的调节	198
三、其他细胞的免疫调节	199
第三节 细胞介素与免疫调节	200
一、细胞介素的分类	200
二、白细胞介素	202
三、由T细胞产生的其他细胞因子	215
第四节 免疫耐受	219
一、免疫耐受的发现	219
二、免疫耐受形成的条件和诱导途径	220
三、免疫耐受的机制	221
第十章 感染免疫与疫苗	228
第一节 细菌的感染免疫	228
一、细菌抗原	229
二、细菌的感染免疫	230
第二节 病毒的感染免疫	232
一、病毒抗原	233
二、病毒的侵染性	233
三、病毒的非特异性免疫	234
四、病毒的特异性免疫	236
五、病毒免疫逃逸和免疫耐受机制	238
六、病毒性疾病的免疫预防和免疫治疗	239
七、朊病毒	240
第三节 真菌的感染免疫	240
一、真菌的基本构造	241
二、真菌的致病性	241

三、真菌的免疫性	242
第四节 低等生物——血吸虫、疟原虫和其他寄生虫的感染免疫	242
一、蠕虫类寄生虫的感染与预防免疫	242
二、疟原虫的感染与预防免疫	245
第五节 预防性疫苗	246
一、常规疫苗	246
二、重组活疫苗	247
三、多肽疫苗	249
四、DNA疫苗	251
第六节 治疗性疫苗	254
一、治疗性疫苗的概念	254
二、治疗性疫苗的分类	255
三、治疗性疫苗和预防性疫苗的区别	255
四、治疗性疫苗的组成特性	256
五、影响治疗性疫苗效果的因素及其机制	257
六、治疗性疫苗分子设计的基本策略	259
七、治疗性疫苗应用的范例——乙肝疫苗	261
八、结核病的治疗性疫苗	263
第十一章 超敏反应	267
第一节 I型超敏反应	268
一、I型超敏反应发生的机制	268
二、I型超敏反应的变应原	269
三、IgE和IgE受体	269
四、肥大细胞和嗜碱性粒细胞的活化	271
五、肥大细胞释放的介质及效应	271
六、常见的I型超敏反应性疾病	273
七、常见的I型超敏反应性疾病的诊断、治疗与预防	274
第二节 II型超敏反应	274
一、II型超敏反应的损伤机制	275
二、II型超敏反应与疾病	276
第三节 III型超敏反应	279
一、III型超敏反应发生的原因	279
二、常见免疫复合物病	281

第一章

绪论

免疫性(immunity)通常是指机体对感染疾病的抵抗性。免疫性有先天的免疫性(innate immunity)即自然的免疫性,也有获得的免疫性(acquired immunity)。实际上机体免疫性不仅只是对疾病因子表现抗性,而且是对所有能被机体免疫系统识别的物质,包括外来的生物的和非生物的物质,甚至于机体内部的某些能被识别的成分都表现出抗性。所以免疫性也可以说是机体具有保护自己免受其他物质损害的特性,而免疫学(immunology)的研究核心就是机体怎么区别“自身”和“非自身”。从而不难看出,现代免疫学的研究早已超出了感染免疫的概念。它已经发展成一门独立的学科,并由它派生出许多相关的分支学科。本章将对免疫学的产生与发展作一概要的回顾,并对免疫学中的一些基本概念及免疫学在生命科学中的地位和作用作一概括的介绍。

第一节 免疫学的由来和发展

一、疾病的传染与免疫

早在中世纪前人们就认识到有一些传染性疾病,当时统称为瘟疫,得病康复以后便不再感染此病。这种认识导致从中世纪便开始探索诱导对天花(smallpox)的免疫。在10世纪,Rhazes医生第一次对天花做了清楚的临床描述。他不仅把天花与麻疹及其他疹类疾病区别开来,而且指出了天花患者康复后对天花具有持续的免疫性,这可能是人

们从文献中能看到的最先提出的关于获得性免疫的概念。当时对获得性免疫的原因并不了解,甚至错误地认为天花能感染湿度很高的血液。当天花感染的脓疱破裂以后,驱逐了血液中的湿度,使血液的湿度降低,便不再受天花的感染了。这当时称为获得免疫驱逐理论。

在 11 世纪中国宋真宗时代,人们已经知道吸入用天花脓疱结痂制备的粉末可以预防天花。用小银管取天花患者康复后的结痂粉末接种到鼻子里,男左女右,以此诱导对天花的防御。这是用人痘接种预防天花的创举。到 18 世纪,这种用人痘接种预防天花的方法在东方颇为盛行,并广泛传入邻国乃至中东和英国。蒙塔格夫人(Mary Wortley Montagu)为这一方法在英国的传播起了重要作用。

1798 年,英国一位医学生 Edward Jenner 发表了他的开创性的牛痘疫苗的报告。他从挤奶人接触牛痘而不生天花这一现象得到了启发。他把牛痘(cowpox)的脓液接种于健康的男孩,待反应消退之后再用同样方法接种天花,男孩不再发病。这一创造性的发现引起人们极大的兴趣。当时称这种方法为詹纳牛痘疫苗接种(Jennerian vaccination)。然而当时对于为什么接种牛痘能防天花的原因并不清楚。Jenner 似乎也从未设想过他的疫苗为什么有免疫性。当时关于流行病的病原存在一些模糊观念,这也限制了人们关于致病及免疫原因的正确思考。不管怎样,在免疫科学真正确立之前,Jenner 的贡献是巨大的。他所创立的牛痘疫苗成为人们与天花奋斗长达 200 年之久的最重要的武器。1976 年,世界上仅剩了最后一例天花患者,三年后的 1979 年,世界卫生组织郑重宣布天花已被清除。所以人们通常把免疫学的起源归功于 Jenner 在 1798 年关于牛痘疫苗的发现。

二、免疫学的诞生和发展

1. 免疫学的创立

19 世纪医学产生的最重要的因素之一是越来越多的人接受了病菌致病的理论。1880 年法国科学家巴斯德(Louis Pasteur, 1822—1895)关于鸡霍乱(*Pasteurella aviseptica*, cholera)预防免疫作用的报道是免疫学诞生的重要标志。他使用老化的霍乱病菌培养物,即已失去了致病力的霍乱病菌作为疫苗,成功地防止了有致病力的霍乱病菌的传染致病。1881 年巴斯德更进一步证明杀死的霍乱菌以及病毒、炭疽菌(*Bacillus anthracis*)等都能成功地诱发免疫。为了纪念 Jenner 的伟大功绩,他将这类接种诱导免疫的制剂称为疫苗(vaccine, 来自拉丁字 vacca 即牛的意思)。同时,科赫(Robert Koch, 1843—1910)首次分离了炭疽病菌。他与巴斯德常常为炭疽病病原及预防而有颇多争论。1880 年,科赫在细菌病原研究中发现了结核菌(*Tuberculosis bacillus*),并且研究了用疫苗来预防结核病的方法。他首次观察到现在知道是属于结核菌引发的迟发型超敏反应现象,并且建立了病原分离鉴定的著名法则(Koch's postulates)。由于上述开创性的工作,他获得了 1905 年的诺贝尔生理学或医学奖。他的工作使人们对于使用减毒或者杀死的病菌制作疫苗的方法以控制动物和人体传染性疾病树立了信心和希望。

以后的 10 多年里,对免疫诱发物质的研究更加深入。1888 年,Emile Ronx 和 Alexander Yersin 发现了白喉杆菌(*Diphtheria bacilli*)的培养液中含有可溶性毒素,能引发实验动物的白喉典型症状。1890 年, E. Adolf von Behring 等用白喉细菌培养液的过滤液,以非致病剂量注射动物,得到的动物抗血清具有中和毒素的作用,称为抗毒素(antitoxin)。这种抗毒素血清的中和能力又可通过转移血清的方法转移到未被免疫的动物身上。这就是被动

免疫(passive immunization)。后来就把抗毒素物质称为抗体(antibody),把诱导抗体产生的物质称为抗原(antigen)。他们还证明破伤风菌(*Clostridium tetani*)外毒素的抗体也有中和毒素的作用。E. A. von Behring 因为在白喉和破伤风抗毒素作用及抗毒素血清治疗方面的贡献而获得 1901 年诺贝尔生理学或医学奖,成为在免疫学领域获得诺贝尔奖的第一人。1890 年 Paul Ehrlich(1854—1915)证明植物毒素蓖麻蛋白(ricin)和红豆碱(abrin)也能诱发机体产生抗毒素。而且在体外试验中也证实能中和毒素,使红细胞免受毒素的伤害。这些实验结果对当时风靡医学界的 E. A. von Behring 抗毒素治疗方法无疑是极为重要的支持。在这期间,医学界还证明不但毒素能诱发抗体产生,非毒素物质(如牛奶以及其他蛋白质类物质)都能诱导机体产生特异性抗体。这表明抗体的形成是机体的一种免疫应答现象。1894 年,RFJ. Pfeiffer 和 JJBV. Bordet 从血清中分离出一类与抗体不同的成分,但能参与对细菌的破坏作用,这就是补体(complement)。1896 年, M. von Gruger 和 H. E. Durham 发现抗体能在体外特异性地凝集细菌。1897 年, R. Kraus 发现抗原和抗体能形成沉淀,并用这种方法进行伤寒病菌的诊断,称为 Widal 试验。另外, P. Ehrlich 在此期间对白喉毒素和抗毒素进行了更直接的有重要意义的定量研究,使当时最重要的免疫治疗方法更为合理。他在 1897 年发表的关于白喉抗毒素的重要文献中对抗原抗体反应的定量研究,对抗体特异性与化学结构的关系以及补体与抗原抗体复合物结合的本质等理论和实践提出了重要解释,为免疫化学和血清学做出了重要的贡献。P. Ehrlich 关于抗体形成的侧链学说和梅契尼可夫(Ilia Ilici Metchnikoff)关于免疫吞噬的理论共获 1908 年的诺贝尔奖。

2. 实验免疫学的发展

进入 20 世纪以后,免疫学侧重向两个方面发展:①体液免疫(humoral immunity),着重研究免疫细胞分泌的产物——抗体。②细胞免疫(cellular immunity),着重研究宿主对外来物质的应答中完整细胞的生物学作用。这两个方向的发展使免疫学进入了实验免疫学的发展时期。

在体液免疫方面,首先要提及的是 P. Ehrlich 的关于抗体形成的侧链学说。他提出细胞表面上预先存在一些受体,即侧链。受体能与毒素(即抗原)结合。细胞表面上产生的过多受体能以游离状态释放出来的便称为抗体。这是最早提出的关于抗体形成的理论和受体(receptor)的概念。虽然当时并没得到人们普遍接受,但他对现代免疫学理论的建立确有很大的影响。1901 年, K. Landsteiner(1868—1943)在研究抗红细胞抗体时发现,人有同种凝集素系统(isoglutinin),即 ABO 血型系统。1926 年,他与 P. Lérine 一起发现了 MV 和 P 两种血型系统,1940 年,他与 A. Wiener 发现了 Rh 抗原。此后,又发现了许多其他的红细胞抗原。这些免疫血液学的研究对理论免疫学,法医学及人类种族关系的研究具有重要的意义。同时对输血,新生儿溶血等临床免疫的实践作出了重要的贡献。

在抗原与抗体反应方面的实验研究还有 20 世纪 20 年代末 30 年代初关于抗原抗体定量沉淀反应和沉淀反应的“网格”结构理论。由于电泳技术的发展, E. A. Kabat 和 A. W. Tiselius 确定了抗体分子的本质是 γ -球蛋白。这些工作对血清学的应用起了推动作用,并为抗原抗体的关系及本质的理论研究打下了基础。

在细胞免疫方面,早期开创性的工作应首推 Elie Metchnikoff(1845—1916)。他生于俄国,1884 年在意大利从事海洋生物学研究。他首次发现海星幼体中含有吞噬细胞,能探索和清除外来物质。后来他在法国巴斯德研究所继续为创立他的吞噬细胞理论进行了大量研

究工作,对细胞免疫理论的建立有着深远的影响。第二次世界大战期间许多基础学科研究有了重要的发展。1949年,P. B. Medawar(1915—1987)在皮肤移植的研究中发现移植排斥现象和免疫特异性反应的规律是相同的。1945—1947年 R. Owen 报道了对双卵双生牛的研究。因为双生牛胚胎期共有循环系统而形成了血细胞嵌合体。这一对双胞胎之间没有移植排斥现象。1949年,澳大利亚医生,病毒学家 F. M. Burnet(1899—1985)和 F. Fenner 一起修改新版的“The Production of Antibodies”,在此书中对 R. Owen 的发现进行了理论解释。他们指出,在机体发育的一定时期内适应了抗原就是“自身”,机体对它有耐受性。反之超过这个时期而未被适应的抗原就是“非自身”。免疫系统能识别它,它能活化免疫系统。1953年,P. B. Medawar 等又进一步证实了 Burnet—Fenner 理论,并把这种现象称为获得免疫耐受性(acquired immunological tolerance)。

三、免疫学的近代发展

进入 20 世纪 50 年代以后,遗传学、细胞学、特别是分子生物学等生命科学的蓬勃发展,也推动了免疫学的快速发展。

1. 在体液免疫方面

关于抗体形成的理论,1955年 N. K. Jerne 提出了“自然选择”理论。他认为在血液中有小量的多种自然抗体。这些抗体能选择性地与抗原结合而传递给细胞,细胞才能产生大量的抗体。在这一理论的推动下,1957年,Burnet 等提出了重要的关于抗体形成的“克隆选择理论”。他认为抗体作为一种受体自然存在于细胞表面上。抗原能与受体选择性地结合,从而刺激了被选择的具有一定抗体特异性的细胞克隆。这一细胞克隆因受刺激而增殖。一些子细胞分化成为抗体形成细胞(antibody-forming cells),其余的成为免疫记忆细胞(immunologic memory cells)。克隆选择理论同时还指明,由于克隆流产(clonal abortion)而表现出对自身抗原成分的免疫耐受性。稍后,1974年 N. Jerne 提出了免疫系统内部调节的独特型(idiotype)和抗独特型(anti-idiotypic)的网络理论。他指出免疫球蛋白分子的异质性不仅表现在分子上有特殊的能结合抗原的互补位(paratope),而且表现在分子的可变区上许多不同的抗原决定簇。这些被称为独特位的抗原决定簇能被另外的抗体,即抗独特型抗体所识别。这种能与互补位内独特位结合的抗独特型抗体有模拟“非自身”或者“自身”抗原的作用,称为内像抗原(internal images of antigen)。网络理论对于克隆选择理论无疑是重要的补充和发展。它把免疫细胞与免疫分子的相互作用联系起来。然而 N. K. Jerne 的理论并没有阐明 T 细胞在抗体形成中的作用。到 80 年代末,有人又进一步提出了第二代免疫网络,在网络结构,暂时动力学及后动力学可塑性方面补充和发展了免疫网络理论。

随着分子生物学的发展,对抗原、抗体等免疫大分子的结构和功能,免疫球蛋白基因结构和功能等的研究方面起了巨大的推动作用,取得了重大进展。1969年,G. M. Edelman 关于人类免疫球蛋白全部一级结构的测定完成以后,其他各类免疫球蛋白的一级结构以及一些立体结构也相继确定。1975年,Cesar Milstein 和 Georges J. F. Köhler 创立了制备单克隆抗体的杂交瘤技术。用单克隆抗体做分子探针进行免疫鉴定及免疫治疗和治疗药物的抗体导向运载等研究和应用得到迅速的发展,对分子生物学、细胞学、免疫学、医学等许多学科领域的发展也起了重要的推动作用。1980年,Tonegawa 关于免疫球蛋白基因重排的证实,使免疫球蛋白多样性的遗传控制找到了科学的依据。这些重要的研究成果大大推动了分子

免疫学的发展而成为现代免疫学中飞速前进的一个分支。同时,与细胞免疫学的研究成果一起大大推动了分子免疫遗传学的发展。

2. 在细胞免疫和分子免疫方面

细胞免疫学方面的蓬勃发展是从胸腺功能发现以后才开始的。在1961年以前,人们对胸腺的免疫功能还不清楚。甚至仅把它当成一个退化的腺体。1962年,R. A. Tood 和 J. F. Miller 进行切除胸腺的试验证实,早期切除胸腺能使机体失去产生抗体和免疫移植排斥的能力。从而揭开了胸腺和胸腺细胞是具重要免疫功能的免疫组织和细胞的秘密。并且随着对胸腺细胞功能的认识而使细胞免疫学的研究不断深入发展。体液免疫主要是通过骨髓依赖性淋巴细胞(bone marrow dependent lymphocyte)即 B 细胞产生抗体而发挥作用。胸腺依赖性淋巴细胞(thymus dependent lymphocyte)即 T 细胞几乎能参与包括体液免疫应答和细胞免疫应答在内的所有类型的免疫应答。细胞介导的细胞毒作用(CTL),迟发型超敏反应,组织器官的移植免疫甚至干细胞移植免疫等都有 T 细胞的参加。T 细胞(如 Th 细胞)还对抗体应答的 B 细胞起着重要的辅助作用。1936年,PA. Gorer 发现了小鼠具有与移植排斥密切相关的主要组织相容性抗原 H-2,1950年 J. Dausset 在人的血液中又发现了具有与 H-2 同样作用的人体白细胞抗原,即 HLA(1959年发表)。以后大量工作集中在对这类抗原的结构与功能以及控制这类抗原的基因——主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的研究上。1974年,PC. Doherty 和 RM. Zinkernagel 确认 T 细胞抗原受体(TCR)对抗原的识别受到 MHC 的限制。MHC 对于细胞加工和呈递抗原至关重要。MHC 具有高度的多态性。它由许多基因座位组成,各基因座位上又有许多等位基因。到2006年,已报道的人类 MHC-I 和 MHC-II 类表面抗原的等位基因有2429个,仅 A 座位等位基因就有451个。随着鉴定方法的改进,可能还会有更多的等位基因被发现。MHC 还有编码与免疫相关的第三类抗原分子,包括由它编码的补体成分和肿瘤坏死因子等。研究 MHC 基因结构及 MHC 的单元型(haplotype)遗传规律是分子免疫遗传学的重要课题之一。

在细胞免疫中发展迅速的另外一个方面是免疫细胞表面分子以及淋巴细胞分泌的细胞介素结构功能及分子克隆的研究。进入80年代,随着单克隆抗体技术的建立,已发现的细胞表面上具有免疫功能的分子越来越多。最近10年来的发展更为迅速,用单克隆抗体分组的 CD 抗原系列(clusters of differentiation, CD)命名的细胞表面分子目前已有的编号为 CD1~CD350。它们由各种免疫细胞表达,其中有整合素、受体、配体等蛋白分子,在免疫应答反应中起着识别、黏附和信号转导等极其重要的免疫功能。这些分子大多属于免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily),如 CD1、CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、CD28、CD80(B7.1)、CD86(B7.2)和 CD152(CTLA-4)等;整合素家族(integrin)的分子如 CD41、CD49(VLA)、CD103(HML-1)等;NGF 受体家族的分子如 CD30(Ki-1)和 CD40 等;TNF 家族的分子如 CD70(Ki-24)和 CD153(CD30L)等;TNF 受体家族的分子如 CD120a(TNFR-I)、CD120b(TNFR-II)和 CD154(TBAM);Toll 样受体家族的分子如 CD281~CD290 等许多不同的类别的分子。Toll 样受体家族是模式识别受体家族之一,它们在机体识别自身与非自身中起着关键作用,许多过去已知的 B 细胞受体、T 细胞受体对非自身的识别,现在知道都需要有 Toll 样受体的参与。淋巴细胞通过分泌细胞介素建立细胞之间的相互关系,调节免疫应答反应。1986年,多伦多第六届国际免疫学大会确定对白细胞分泌的一些因

子,已经明确了基因编码序列的,对靶细胞有介导效应的一些可溶性蛋白分子用“interleukin, IL”表示,称为白细胞介素(或白介素)。截至目前,已列入 IL 编号的白细胞介素有 24 种之多(IL-1~IL-24),比十年前增加了一倍以上。其实白细胞介素也远不止 24 种,随着研究的深入和检测方法的敏感性提高,还会发现更多的这类分子。另外,还有许多未以此系列命名的细胞因子如, γ , α , β -干扰素(IFN);肿瘤坏死因子(TNF)- α , β ;巨噬细胞趋化接触及活化因子(MCAF);粒细胞、巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF);白血病抑制因子(LIF)等。此外,还有很多免疫细胞分泌的一些可溶性的细胞因子不仅对建立免疫细胞间的关系起着重要的作用,而且还通过它们建立起神经系统与免疫系统的联系。成为神经免疫调节的重要组成部分。也是免疫学近代发展的一个较新的研究领域。

RNA 干扰基因沉默的发现为分子免疫学带来了新的课题,就是“基因组免疫系统”的研究。这是在基因水平上的免疫现象,从进化上看,它是一类古老的防御系统,在很低等的无脊椎动物中就已经存在,从防御的效果上看也是备受重视的。更加引人注目的是它在机体基因表达的调节、病毒及肿瘤防御和治疗方面的应用有令人鼓舞的前景。总之,在近代,特别是 20 世纪末至今的 10 年左右,免疫学特别是分子免疫学的发展可以说是突飞猛进的。

第二节 免疫学概念要览

免疫学是一门新兴的学科,它是由细菌学、微生物学而逐步发展为一门独立的学科。这门科学研究的核心就是弄清楚机体怎样区别“自身”和“非自身”的。免疫学导论一书也是围绕这一核心系统介绍免疫学的基本理论和概念及其现代发展。现就以下几个方面对免疫学的对象范围和内容作一概括。

一、自然免疫和获得免疫

免疫性是指保护机体不受外来侵害的特性,机体保护自己的机制有两大类。

1. 自然免疫性(natural immunity)

机体在接触外来的侵染物之前,防御机制就已经存在了。所以,自然免疫性又称为先天免疫性,是机体先天就有的而且始终存在的防御机制。这些起着天然免疫性作用的成分,包括在机体表面上的如皮肤、黏膜、机体分泌的脂肪酸等有效的物理和化学屏障;在机体内部的如 α 、 β 、 γ -干扰素及其他白细胞分泌的细胞介素物质、血清中的补体成分和溶菌酶等。它们对病原物都具有抑制或杀伤作用(见第四章)。另外机体中有一些细胞在天然免疫中也起着重要防御作用,例如,各种有吞噬作用和自然杀伤作用的细胞,中枢神经系统的小胶质细胞(microglial cells)等。当外来的侵害物一旦越过了外表的物理和化学屏障而进入机体后,这些细胞便起着破坏和清除外来物的作用。这些细胞除了能直接吞噬病原外,还可通过一些特殊受体介导,就是模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)。CR3、CR4 补体受体,糖结合蛋白受体,甘露糖受体和 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)等受体家族都属于模式识别受体。模式受体与相应的配体结合,这些配体是与病原有关分子,称为病原相