

第二版

# 医学免疫学

Medical Immunology

刘 仿 董 群 李会强 主编



WUHAN UNIVERSITY PRESS

武汉大学出版社

第2版

# 医学免疫学

Medical Immunology

第2版 第1次印刷

© 2008 年 10 月第 1 次印刷  
第 1 次印刷

第二版

# 医学免疫学

Medical Immunology

主编 刘 仿 董 群 李会强



WUHAN UNIVERSITY PRESS

武汉大学出版社

## 图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学/刘仿,董群,李会强主编.—2版.—武汉:武汉大学出版社, 2010.8

ISBN 978-7-307-07978-6

I. 医… II. ①刘… ②董… ③李… III. 医药学:免疫学—汉、英  
IV. R392

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第127235号

责任编辑:黄汉平

责任校对:黄添生

版式设计:马佳

---

出版发行:武汉大学出版社 (430072 武昌 珞珈山)

(电子邮件:cbs22@whu.edu.cn 网址:www.wdp.whu.edu.cn)

印刷:湖北省金海印务有限公司

开本:787×1092 1/16 印张:19.75 字数:501千字 插页:1

版次:2008年1月第1版 2010年8月第2版

2010年8月第2版第1次印刷

ISBN 978-7-307-07978-6/R·138

定价:48.00元

---

版权所有,不得翻印;凡购买我社的图书,如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请与当地图书销售部门联系调换。

# 医学免疫学（第二版）

主 编 刘 仿 董 群 李会强

---

副 主 编 米 娜 刘 辉 许礼发

---

编写人员（以姓氏笔画为序）

王 栩（泸州医学院）  
王 萍（皖南医学院）  
王 燕（广东医学院）  
冯胜军（广东医学院）  
李会强（天津医科大学）  
李成文（泸州医学院）  
刘 仿（广东医学院）  
刘 辉（皖南医学院）  
刘 菁（桂林医学院）  
米 娜（广东医学院）  
许礼发（安徽理工大学）  
余方流（皖南医学院）  
吴 璆（广东医学院）  
赵汉宁（广东医学院）  
赵 宇（东南大学医学院）  
赵 毅（广东医学院）  
黄颀刚（广西医科大学）  
董 群（皖南医学院）

制 图

---

李会强（天津医科大学）  
李 雪（天津医科大学）  
陈 寅（天津医科大学）

# 前 言

医学免疫学是一门与基础医学、临床医学广泛交叉的前沿学科，其发展极为迅速，并在基础理论和临床应用领域不断取得引人瞩目的新成就。目前，医学免疫学已成为基础医学的重要主干课程。面对日新月异的免疫学新理论、新技术，根据高等医学院校本科教学的现状，为适应不同层次和不同专业本科“免疫学”教学的需要，同时考虑到免疫学专业工作者和临床医师的知识更新，特编写《医学免疫学》教科书。

在多年的免疫学教学实践中，令教师和学生深感困惑的是：“教”与“学”存在诸多困难。面对以培养临床医生为主的基础医学教育，如何做到既介绍现代免疫学最新进展，又能适应医学本科生自身的专业特点。换言之，如何界定哪些内容是医学本科生必须掌握的免疫学知识，以及如何更有利于教师的“教”和学生的“学”，是编写本教材的出发点。本教材编者根据多年的教学经验，对医学免疫学教材的章节设置、内容编排和取舍、“文”“图”配合、教材版式设计、基础与临床的结合等方面作了某些改进，以期有助于提高本科生“医学免疫学”课程的教学质量。本教材与目前国内其他同类教材相比，进行了如下尝试和探索：

1. 全书分为“医学免疫学概论”、“免疫分子”、“免疫细胞”、“免疫应答”、“临床免疫”五篇。
2. 每章第一部分为本章的大纲，写出掌握、熟悉和了解的内容，并明示重要的专业术语。
3. 坚持系统性和完整性，务求准确阐明免疫学的基本概念和基础理论，在此基础上内容尽可能精炼，避免过于繁琐，主要介绍已成为定论的学术观点，对获得共识的理论一般不提及相关的实验依据。
4. 为有助于学生掌握复杂的免疫学理论，本教材尽量多地设计线条清楚的示意图，以期将复杂的理论问题简单化。
5. 本书增列附录，附中英文免疫学词汇对照、CD分子的主要特征和参考文献。

由于编者水平所限，本书在内容、文字、编排、图表等方面可能存在疏漏和错误之处，恳切希望读者和同道们指正。

刘 仿

2010年6月

# 目 录

## 第一篇 医学免疫学概论

|                   |    |
|-------------------|----|
| 第一章 绪论            | 1  |
| 第一节 免疫学简介         | 1  |
| 第二节 免疫学发展简史       | 3  |
| 第二章 免疫系统          | 8  |
| 第一节 免疫器官和组织       | 9  |
| 第二节 免疫细胞和免疫分子概述   | 16 |
| 第三节 淋巴细胞归巢和再循环    | 17 |
| 第三章 抗原            | 19 |
| 第一节 抗原的概念         | 19 |
| 第二节 影响抗原免疫原性的因素   | 19 |
| 第三节 抗原的特异性        | 21 |
| 第四节 抗原的分类         | 24 |
| 第五节 诱导免疫细胞增殖的其他成分 | 25 |

## 第二篇 免疫分子

|                 |    |
|-----------------|----|
| 第四章 免疫球蛋白       | 28 |
| 第一节 免疫球蛋白的结构    | 28 |
| 第二节 免疫球蛋白的异质性   | 32 |
| 第三节 免疫球蛋白的生物学特性 | 36 |
| 第四节 人工制备抗体      | 40 |
| 第五章 补体          | 43 |
| 第一节 补体系统概述      | 43 |
| 第二节 补体的激活途径     | 44 |
| 第三节 补体系统的调节     | 50 |
| 第四节 补体系统的生物学特性  | 51 |
| 第五节 补体与疾病       | 54 |
| 第六章 细胞因子        | 56 |

|            |                               |           |
|------------|-------------------------------|-----------|
| 第一节        | 细胞因子概述 .....                  | 56        |
| 第二节        | 细胞因子的分类 .....                 | 57        |
| 第三节        | 细胞因子的生物学活性 .....              | 58        |
| 第四节        | 细胞因子受体 .....                  | 60        |
| 第五节        | 细胞因子与临床 .....                 | 62        |
| <b>第七章</b> | <b>白细胞分化抗原和粘附分子 .....</b>     | <b>67</b> |
| 第一节        | 人白细胞分化抗原 .....                | 67        |
| 第二节        | 粘附分子 .....                    | 69        |
| 第三节        | CD 和粘附分子及其单克隆抗体的临床应用 .....    | 75        |
| <b>第八章</b> | <b>主要组织相容性复合体及其编码分子 .....</b> | <b>77</b> |
| 第一节        | 概述 .....                      | 77        |
| 第二节        | MHC 结构及多基因特性 .....            | 78        |
| 第三节        | MHC 的遗传特点 .....               | 80        |
| 第四节        | 人类 MHC 的表达产物——HLA 分子 .....    | 83        |
| 第五节        | MHC 分子和抗原肽的相互作用 .....         | 85        |
| 第六节        | MHC 分子的生物学功能 .....            | 87        |
| 第七节        | HLA 与临床医学 .....               | 88        |

**第三篇 免疫细胞**

|             |                              |            |
|-------------|------------------------------|------------|
| <b>第九章</b>  | <b>T 淋巴细胞 .....</b>          | <b>91</b>  |
| 第一节         | 概述 .....                     | 91         |
| 第二节         | T 细胞的发育 .....                | 91         |
| 第三节         | T 细胞表面标志 .....               | 95         |
| 第四节         | T 细胞亚群及功能 .....              | 98         |
| <b>第十章</b>  | <b>B 淋巴细胞 .....</b>          | <b>104</b> |
| 第一节         | 概述 .....                     | 104        |
| 第二节         | B 细胞发育 .....                 | 104        |
| 第三节         | B 细胞表面标志 .....               | 114        |
| 第四节         | B 细胞亚群和功能 .....              | 117        |
| <b>第十一章</b> | <b>抗原提呈细胞与抗原的处理及提呈 .....</b> | <b>119</b> |
| 第一节         | 抗原提呈细胞 .....                 | 119        |
| 第二节         | 抗原的处理与提呈 .....               | 125        |

**第四篇 免疫应答**

|             |                              |            |
|-------------|------------------------------|------------|
| <b>第十二章</b> | <b>T 淋巴细胞介导的细胞免疫应答 .....</b> | <b>131</b> |
| 第一节         | T 细胞对抗原的识别 .....             | 131        |

|                 |                              |            |
|-----------------|------------------------------|------------|
| 第二节             | T 细胞活化、增殖和分化 .....           | 132        |
| 第三节             | T 细胞的应答效应 .....              | 138        |
| <b>第十三章</b>     | <b>B 淋巴细胞介导的体液免疫应答 .....</b> | <b>143</b> |
| 第一节             | 概述 .....                     | 143        |
| 第二节             | B 细胞对 TD 抗原的免疫应答 .....       | 143        |
| 第三节             | 体液免疫应答抗体产生的一般规律 .....        | 150        |
| 第四节             | B 细胞对 TI 抗原的免疫应答 .....       | 152        |
| <b>第十四章</b>     | <b>固有免疫组成及固有免疫应答 .....</b>   | <b>155</b> |
| 第一节             | 参与固有免疫的组织、细胞和分子 .....        | 155        |
| 第二节             | 固有免疫应答 .....                 | 166        |
| 第三节             | 固有免疫应答的生物学意义 .....           | 168        |
| <b>第十五章</b>     | <b>免疫耐受 .....</b>            | <b>170</b> |
| 第一节             | 概述 .....                     | 170        |
| 第二节             | 免疫耐受的机制 .....                | 175        |
| 第三节             | 免疫耐受与临床 .....                | 178        |
| <b>第十六章</b>     | <b>免疫调节 .....</b>            | <b>181</b> |
| 第一节             | 概述 .....                     | 181        |
| 第二节             | 固有免疫分子的调节 .....              | 181        |
| 第三节             | 抑制性受体介导的免疫调节 .....           | 185        |
| 第四节             | 调节性 T 细胞的免疫调节 .....          | 187        |
| 第五节             | 独特型-抗独特型网络调节 .....           | 188        |
| 第六节             | 其他形式的免疫调节 .....              | 189        |
| <b>第五篇 临床免疫</b> |                              |            |
| <b>第十七章</b>     | <b>超敏反应 .....</b>            | <b>192</b> |
| 第一节             | I 型超敏反应 .....                | 192        |
| 第二节             | II 型超敏反应 .....               | 200        |
| 第三节             | III 型超敏反应 .....              | 203        |
| 第四节             | IV 型超敏反应 .....               | 207        |
| <b>第十八章</b>     | <b>自身免疫病 .....</b>           | <b>211</b> |
| 第一节             | 概述 .....                     | 211        |
| 第二节             | AID 发病的相关因素 .....            | 213        |
| 第三节             | AID 的组织损伤机制 .....            | 217        |
| 第四节             | AID 的治疗原则 .....              | 218        |
| 第五节             | AID 举例 .....                 | 220        |

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| <b>第十九章 免疫缺陷病</b> .....       | 222 |
| 第一节 基本概念与临床特征 .....           | 222 |
| 第二节 原发性免疫缺陷病 .....            | 224 |
| 第三节 获得性免疫缺陷综合征 .....          | 228 |
| 第四节 免疫缺陷病的治疗原则 .....          | 232 |
| <b>第二十章 肿瘤免疫</b> .....        | 233 |
| 第一节 肿瘤抗原 .....                | 234 |
| 第二节 机体对肿瘤抗原的免疫应答 .....        | 236 |
| 第三节 肿瘤的免疫逃逸机制 .....           | 239 |
| 第四节 肿瘤免疫诊断和免疫治疗 .....         | 241 |
| <b>第二十一章 移植免疫</b> .....       | 244 |
| 第一节 概述 .....                  | 244 |
| 第二节 同种异基因移植排斥反应的机制 .....      | 244 |
| 第三节 同种异基因移植排斥反应的类型 .....      | 249 |
| 第四节 同种异基因移植排斥的防治原则 .....      | 251 |
| 第五节 移植免疫新进展 .....             | 253 |
| <b>第二十二章 免疫学诊断</b> .....      | 255 |
| 第一节 抗原或抗体的检测 .....            | 255 |
| 第二节 免疫细胞的测定 .....             | 260 |
| <b>第二十三章 免疫学防治</b> .....      | 267 |
| 第一节 免疫预防 .....                | 267 |
| 第二节 免疫治疗 .....                | 271 |
| <b>附录 I CD 分子的主要特征</b> .....  | 276 |
| <b>附录 II 中英文免疫学词汇对照</b> ..... | 294 |
| <b>参考文献</b> .....             | 307 |

# 第一篇 医学免疫学概论

## 第一章 绪 论

**教学目的：**掌握现代免疫的概念、免疫的三大功能、异常情况以及固有免疫和适应性免疫的概念；熟悉固有免疫和适应性免疫的不同特征；了解免疫学的发展简史。

**基本概念：**免疫、免疫防御、免疫稳定、免疫监视、固有免疫（非特异性免疫）、适应性免疫（特异性免疫）。

### 第一节 免疫学简介

免疫学是一门古老而又年轻的学科，是在人类与传染病作斗争中发展起来的。建立之初，主要研究机体对致病微生物的免疫力，故在很长一段时期内，免疫学为从属于微生物学的一个分支。随着生物医学研究的进展，人们对免疫的本质及重要免疫学现象的机制有了更加全面的认识。免疫学已发展为一门独立的学科，且是一门与细胞生物学、分子生物学和遗传学等多学科广泛交叉和渗透、理论体系不断更新的学科。

#### 一、免疫系统的基本功能

##### 1. 免疫的概念

“免疫（immunity）”一词即源于拉丁文 *immunitas*，其原意是免除税赋和差役，引入医学领域则指免除瘟疫（传染病）。现代免疫学认为“免疫”是指机体对“自己”和“异己（非己）”识别、应答的过程。表现为清除“非己”；耐受“自己”，维持机体的生理平衡。

##### 2. 免疫的功能

正常情况下，机体免疫系统通过对“自己”或“非己”物质的识别及应答，来执行免疫功能，维护着机体内环境的稳定；异常情况下，可能导致某些病理过程的发生和发展。免疫功能可以概括为（表 1-1）。

表 1-1

免疫系统的基本功能

| 功能   | 生理性（正常有利）    | 病理性（异常有害）   |
|------|--------------|-------------|
| 免疫防御 | 抗病原生物的侵袭     | 感染，免疫缺陷病（低） |
|      | 清除毒素等有害物质    | 超敏反应（高）     |
| 免疫稳定 | 对自身正常组织不应答   | 自身免疫性疾病     |
|      | 清除损伤、衰老的自身细胞 |             |
| 免疫监视 | 防止细胞癌变       | 肿瘤、持续性病毒感染  |
|      | 防止持续性感染      | 持续性感染（低）    |

(1) 免疫防御 (immune defence): 即抗感染免疫。主要是防止或清除外来抗原 (如微生物及其毒素) 等有害物质对机体的损伤。异常情况下, 若应答过强或持续时间过长, 则在清除致病微生物的同时, 也可能导致组织损伤和功能异常, 即发生超敏反应; 若应答过低或缺如, 可发生免疫缺陷病。

(2) 免疫稳定 (immune homeostasis): 机体免疫系统存在极为复杂而有效的调节网络。正常情况下, 机体对自身组织成分不发生免疫反应, 处于自身耐受状态; 并及时清除损伤、衰老的自身细胞。通过自身免疫耐受和免疫调节的机制, 以实现免疫系统功能的相对稳定性。该机制若发生异常, 可能使机体对“自己”应答出现紊乱, 从而导致自身免疫病的发生。

(3) 免疫监视 (immune surveillance): 由于各种体内外因素的影响, 正常个体的组织细胞不断发生畸变和突变。机体免疫系统可识别此类异常细胞并将其清除, 此为免疫监视。若该功能发生异常, 可能导致肿瘤的发生或持续的病毒感染。

## 二、免疫应答的基本类型

免疫应答 (immune response) 是指免疫系统识别和清除抗原的整个过程。根据免疫应答的获得形式、识别特点和效应机制, 分为固有免疫 (innate immunity) 和适应性免疫 (adaptive immunity) 两大类。

### 1. 固有免疫

固有免疫又称先天性免疫, 系生物种群在长期进化过程中逐渐形成的, 机体抵御微生物侵袭的第一道防线。其特点是: 个体出生时即具备, 作用范围广, 并非针对特定抗原, 故亦称为非特异性免疫 (nonspecific immunity)。

此类免疫主要包括: 皮肤、黏膜及其分泌的抑菌/杀菌物质的屏障效应; 体内多种非特异性免疫效应细胞和效应分子的生物学作用。

### 2. 适应性免疫

适应性免疫即获得性免疫 (acquired immunity), 系个体接触特定抗原而产生, 仅针对特定抗原而发生反应, 故亦称为特异性免疫 (specific immunity)。

此类免疫主要由能够特异性识别抗原的免疫细胞 (即 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞) 所承担, 其所产生的效应在机体抗感染和其他免疫学机制中发挥主导作用。根据参与的主要免疫细胞和免疫应答产物的不同, 可分为体液免疫和细胞免疫。

(1) 体液免疫: 由 B 淋巴细胞介导。在抗原的刺激下, B 细胞活化、增殖分化成浆细胞。浆细胞产生和分泌抗体, 发挥免疫效应。

(2) 细胞免疫: 由 T 淋巴细胞介导。在抗原的刺激下, 经过抗原提呈细胞的协助, T 细胞活化、增殖分化成效应 T 细胞来发挥效应。

适应性免疫的基本特征有①特异性: 表现在不仅特定的免疫细胞克隆仅能识别特定抗原; 而且应答中所形成的效应细胞和效应分子 (抗体) 仅能与诱导其产生的特定抗原发生反应。②记忆性: 参与特异性免疫的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞均具有保存抗原信息的功能。它们初次接触特定抗原并产生应答后, 可形成特异性记忆细胞, 以后再次接触相同抗原刺激时, 可迅速被激活并大量扩增, 产生强的再次应答。③耐受性: 免疫细胞接受抗原刺激后, 既可产生针对特定抗原的特异性应答, 也可表现为针对特定抗原的特异性不应答, 后者即为免疫耐受。

虽然固有性免疫和适应性免疫在许多方面有明显不同，但两者是密切联系、相互促进的。当抗原进入机体时，首先是固有性免疫发挥清除作用，继之适应性免疫起作用。但后者作用特异、强而有力，在清除感染和防止再感染中起重要作用（表1-2）。

表 1-2

### 固有性免疫和适应性免疫的比较

|        | 固有性免疫                 | 适应性免疫               |
|--------|-----------------------|---------------------|
| 获得方式   | 出生时具有, 遗传而来           | 出生后, 接受抗原刺激后获得      |
| 作用时效   | 即刻 ~ 96 小时内           | 96 小时后              |
| 作用特点   | 作用时间短, 非特异性           | 作用时间长, 有特异性, 有免疫记忆性 |
| 参与主要细胞 | 粒细胞、单核/巨噬细胞<br>NK 细胞等 | T 细胞、B 细胞、抗原提呈细胞    |

## 第二节 免疫学发展简史

免疫学是研究机体免疫系统识别并消除有害生物及其成分（体外入侵、体内产生）的应答过程及机制的科学；是研究免疫系统对自身抗原耐受，防止自身免疫病发生的科学；是研究免疫系统功能异常、相应疾病发病机制及其防治措施的科学。

免疫学是人类在与传染病作斗争的过程中发展起来的。从中国人接种“人痘”预防天花的正式记载算起，直至今日，免疫学的发展已经历了三个半世纪。前后经过了经验免疫学时期、近代和现代免疫学时期。概述如下：

## 一、经验免疫学时期

我国早在宋朝（11 世纪）已有吸入天花痂粉预防天花的传说。到明代（公元 16 ~ 17 世纪）我国史书已有正式记载：将沾有疱浆的天花患者衣服给正常儿童穿戴，或将天花愈合后的局部痂皮磨碎成细粉，经鼻给正常儿童吸入，可预防天花。此法曾被传至俄国、日本、东南亚及欧洲各国，也为以后牛痘苗和减毒疫苗的发明提供了宝贵经验。所以，这种应用人痘苗预防疾病的医学实践，可视为人类认识机体免疫力的开端，也是我国传统医学对人类的伟大贡献。

18 世纪末，英国医生 Edward Jenner 首先观察到牛患有牛痘，局部痘疹酷似人类天花，挤奶女工为患有牛痘的病牛挤奶，其手臂可得“牛痘”，但却不患天花。于是他意识到感染“牛痘”可预防天花。继而通过人体实验确认接种牛痘苗可预防天花。他把接种牛痘称为“Vaccination”（拉丁文 Vacca 为牛），于 1798 年发表了相关论文。接种牛痘苗预防天花，既安全、又有效，是一划时代的发明。为人类传染病的预防开创了人工免疫的先河。

然而当时对于为什么接种牛痘能预防天花的原因并不清楚。Jenner 虽发明了牛痘苗, 但对于牛痘预防天花的基本原理还缺乏根本论据。在此阶段, 人们对免疫学现象主要为感性认识, 故被称为经验免疫学时期。自此以后, 免疫学的发展停滞了将近一个世纪。

## 二、近代和现代免疫学时期

### 1. 病原菌的发现和疫苗的产生

自 19 世纪中叶始, 随着法国科学家巴斯德 (Louis Pasteur)、德国学者柯赫 (Robert Koch) 的病因微生物学的问世, 免疫学的发展才有了牢固的基础。1880 年 Pasteur 在研究霍乱病因时, 发现将鸡霍乱杆菌的陈旧培养物给鸡接种后, 能预防鸡霍乱的感染。在此基础上 Pasteur 于 1881 年用高温培养法获得了炭疽杆菌减毒株。使当时流行于欧洲的牛羊炭疽病受到控制。继之 Pasteur 又用动物传代和干燥法获得了狂犬病病毒减毒株, 为预防狂犬病对人类的危害作出了贡献。同时期 Koch 在细菌病原研究中发现了结核菌, 并且研究了用疫苗来预防结核病的方法。他首次观察到属于结核菌引起的迟发型超敏反应的现象, 并且建立了病原菌分离鉴定的著名法则——柯赫法则 (Koch's postulates)。免疫学在此期的发展与微生物学密切相关, 并成为微生物学的一个分支。

### 2. 细胞免疫和体液免疫学说的建立

19 世纪末, 俄国学者 E. Metchnikoff 发现鸡血中的吞噬细胞有吞噬炭疽杆菌的作用, 提出了细胞免疫学说。20 世纪 40 年代, Chase 证明将经结核杆菌免疫的豚鼠血液白细胞转输给未经结核杆菌免疫的豚鼠, 后者可获得抗结核杆菌的免疫力, 证明细胞免疫的存在。德国学者 E. A. Behring 和 Kitasato 用白喉抗毒素血清成功地救治了白喉病人; 继之研制成功将白喉及破伤风外毒素减毒成类毒素, 进行预防接种; 并提出了抗原抗体概念, 建立了体液免疫学说。

免疫化学的研究促使人们对多种基本免疫学现象的本质开始获得初步认识。20 世纪初, 发现抗原分子的某些特殊化学基团 (即抗原决定基) 决定抗原的特异性。20 世纪 30 年代, 发现抗体主要存在于血清的  $\gamma$ -球蛋白组分中, 其后证明抗体是四肽链结构, 以二硫键连接在一起, 并发现抗体分子的氨基端可变区是与抗原特异性结合的部位。20 世纪 60 年代初统一了抗体球蛋白的名称, 并建立了免疫球蛋白的分类, 即 IgG、IgM 和 IgA 三类。

### 3. 免疫系统的认识

1957 年 Glick 发现早期摘除鸡的腔上囊组织可影响抗体的产生, 证明了腔上囊的功能及主要细胞的功能。20 世纪 60 年代初 Miller 和 Good 分别在哺乳类动物体内进行早期胸腺摘除, 证明了胸腺的免疫功能和主要细胞的作用。先天无胸腺症患者和先天性无丙种球蛋白血症患者也证明了胸腺的免疫功能和存在二类淋巴细胞。Cooper 等人证明了免疫淋巴细胞在周围淋巴组织的分布。Claman、Mitchell 等人 (1969) 提出了 T 细胞和 B 细胞亚群的概念, 进一步证明在动物和人周围血循环内存在有功能相异的 T 细胞亚类。Mitchison 等证明了辅助性 T 细胞的存在。Gershon 等证明了抑制性 T 细胞的存在, 它们对免疫应答的调节起着重要作用。

20 世纪 70 年代初 Pernis 等用免疫荧光法证明了淋巴细胞膜 Ig 受体存在, 并认为是 B 细胞的特征。Feldman 等用半抗原载体效应证明了 T 细胞和 B 细胞在抗体产生中的协同作用。Unanue 等证明了巨噬细胞在免疫应答中的作用, 它是参与机体免疫应答的第三类细胞。从而证明了机体免疫应答的发生是由多细胞相互作用的结果, 并初步揭示了 B 细胞的识别、活化、分化和效应机制, 使免疫学的研究进入细胞生物学和分子生物学的领域。

### 4. 克隆选择学说的提出

从 1945 年发现了异卵双生小牛体内发生血型嵌合现象, 证明了天然耐受的存在; 到

1953 年通过动物实验发现了对抗原特异性不应答的免疫耐受等。Burner 在此基础上，提出了抗体生成的克隆选择（clonal selection）学说。其基本论点为：体内存在随机形成的多样性免疫细胞克隆，每一克隆的细胞表达同一特异性受体；抗原进入体内后，与相应抗原受体结合，即选择表达特异性受体的免疫细胞与之反应，致该细胞发生克隆扩增，产生大量后代细胞，合成大量具有相同特异性的抗体。若在胚胎期间某种抗原选择了相应细胞系并接触后，这些细胞系即被排除或失去活性，处于抑制状态，此称为禁忌克隆（forbidden clone），致使机体失去针对这种抗原的反应性，形成免疫耐受（immune tolerance），从而解释了机体对自身抗原的耐受性。该学说的提出被视为免疫学发展史上一个里程碑式的成就，其不仅阐明了抗体产生机制，同时解释了抗原识别、免疫记忆、自身耐受以及自身免疫应答等重要的免疫生物学现象。从而开启了现代免疫学新阶段。

### 5. 免疫网络学说的提出

这一学说是 1972 年 Jerne 根据现代免疫学对抗体分子独特型的认识而提出的。这一学说认为在抗原刺激发生之前，机体处于一种相对的免疫稳定状态，当抗原进入机体后打破了这种平衡，导致了特异抗体分子的产生，当达到一定量时将引起抗 Ig 分子独特型的免疫应答，即抗独特型抗体的产生。因此抗体分子在识别抗原的同时，也能被其抗独特型抗体分子所识别。这一点无论对血流中的抗体分子或是存在于淋巴细胞表面作为抗原受体的 Ig 分子都是一样的。在同一动物体内一组抗体分子上独特型决定簇可被另一组抗独特型抗体分子所识别。而一组淋巴细胞表面抗原受体分子亦可被另一组淋巴细胞表面抗独特型抗体分子所识别。这样在体内就形成了淋巴细胞与抗体分子所组成的网络结构。网络学说认为，这种抗独特型抗体的产生在免疫应答调节中起着重要作用。使受抗原刺激增殖的克隆受到抑制，而不至于无休止地进行增殖，以维持免疫应答的稳定平衡。

## 三、现代免疫学的主要进展

自天然耐受现象的发现，克隆选择学说的提出为免疫生物学的发展奠定了理论基础，使现代免疫学的发展方向发生了重大变化。分子生物学的迅速兴起，极大地推动了免疫学的发展，不仅大量的基因被克隆，新的免疫分子被表达，而且使得人们对免疫应答的研究深入到基因和分子水平，分子免疫学应运而生，而且成为免疫学诸多分支中的核心。

### 1. 抗体多样性遗传控制

早在 20 世纪 60 年代 Dreyer 和 Bennet 等曾提出了“关于 Ig 合成的遗传学问题”的假说。他们认为编码 Ig 肽链的基因是由两种基因组成，并且在胚胎期是彼此分隔的，在 B 细胞分化发育过程中才彼此拼接在一起。他们是第一个推测真核细胞的基因可能是彼此分离的，必须在细胞分化过程中发生重排和拼接在一起才能表达。

1978 年日本生物学家 Susumu Tonegawa 等应用基因重组技术证明并克隆出编码 Ig 分子 V 区和 C 区基因。证实 IgC 区和 V 区基因在胚系的 DNA 是分隔的，而 V 区包括了被分隔的数目众多的 V 基因、D 基因和 J 基因片段。V、D、J 基因片段重排后，形成由不同基因节段组成的功能基因，编码不同氨基酸序列的蛋白，是产生抗体多样性的最重要的一种机制。而 C 基因片段则决定了免疫球蛋白的类、亚类和型，相同的 VDJ 按一定顺序分别与不同的 C 基因片段的重组是 Ig 类别转换的遗传学基础。抗体的膜结合形式，即为 B 细胞抗原受体。

### 2. T 细胞抗原受体的证明

Meur 等人应用抗 T 细胞克隆型单克隆抗体结合免疫化学技术，几乎同时证实了小鼠和

人 T 细胞表面抗原受体的存在，并分离出这种受体分子。Reinherz 等应用抗人 T 细胞克隆抗体研究人 T 细胞受体也获得了相似的结果，并于 1984 年提出了关于人 T 细胞抗原受体构型的设想，认为 T 细胞抗原受体是由异二聚体组成的单一受体，能同时识别异种抗原分子和自体 MHC 分子。

对 T 细胞抗原受体研究的另一突破性进展是应用分子杂交技术分离出编码 T 细胞受体的基因。Davis 于 1984 年首先分离出小鼠 T 细胞受体的基因，并获得了一个 cDNA 克隆 (TM36)，从其预测的肽图分析与经免疫化学法分离的 T 细胞受体肽图 ( $\beta$  链) 相一致，从而认为它是鼠 T 细胞受体  $\beta$  链的基因。Yanagi 等几乎同时自人 T 细胞白血病株获得一个 cDNA 克隆 (YT35)，经证明是人 T 细胞受体  $\beta$  链的基因。其后经核苷酸序列分析证明 T 细胞  $\beta$  受体基因与 Ig 重链相似，亦由 V $\beta$ 、D $\beta$ 、J $\beta$  及 C $\beta$  基因片段组成，也存在基因重排现象。但 Orcia 证明人  $\beta$  链基因定位于第 17 对染色体，鼠则定位于第 6 对染色体上。而编码 Ig 的基因则定位于其他染色体上，所以编码 Ig 的基因与 T 细胞受体基因是两组完全不同的基因。

Chien 和 Saito 于 1984 年分别从小鼠 T 细胞中分离出编码 T 细胞受体的另一组基因，即  $\alpha$  基因，与 Ig 轻链基因的结构和重排有着惊人的相似。其编码肽链也含有 V 区和 C 区。不难看出，应用抗 T 细胞克隆型单克隆抗体对 T 细胞受体在蛋白质分子水平的研究结果与用分子杂交技术在基因水平的研究结果是一致的。

### 3. 细胞因子研究进展

细胞因子是一组异质性肽类细胞调节因子。包括白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子和转化生长因子等。它们是由体内各种免疫细胞和非免疫细胞产生，具有多种生理功能，如介导细胞的相互作用，促进和调节细胞的活化、增殖、分化和效应功能。它们也涉及相关疾病的病理生理作用，也具有临床治疗应用的潜在可能性。

仅在数年前，人们还只能从细胞培养液中提取有限数量的细胞因子进行功能和结构研究，而现在可通过基因工程技术在原核或真核细胞中进行表达，可以获得纯化的重组型细胞因子，并可进行批量生产，供实验研究和临床应用。

### 4. 信号转导的研究

免疫细胞通过其膜表面的抗原识别受体（如 TCR、BCR、NK 受体等）、细胞因子受体、固有免疫识别受体、粘附分子以及死亡受体等感应来自细胞外或细胞内的各种刺激。这种刺激必须和相应的受体结合后，通过受体介导的信号途径，调节特定基因的表达，才能参与或调节免疫应答。免疫细胞的信号转导途径十分复杂，不同免疫膜分子介导的信号途径各不相同，反映免疫应答和免疫调节的复杂性。而且不同信号途径之间存在着“串流”，在信号转导水平上形成了网络，共同调控基因的表达。

### 5. 应用免疫学进展

免疫学理论和技术在生命科学研究及临床医学中得到广泛应用，并极大推动了相关学科的发展。

(1) 细胞融合技术：1975 年 Kohler 和 Milstein 首先报道应用小鼠骨髓瘤细胞和经绵羊红细胞致敏的小鼠脾细胞融合。结果发现一部分融合的杂交细胞既能继续生长，又能分泌抗羊红细胞抗体，将这种杂交细胞系统称为杂交瘤。这是一项突破性生物技术，应用这种方法可制备单一抗原决定簇的单克隆抗体，为生命科学和医学的研究提供了广阔的应用前景。

(2) T 细胞克隆技术的建立：1976 年建立了 T 淋巴细胞克隆技术，直接应用于研究 T 淋

巴细胞受体 (TCR)、淋巴因子分泌以及细胞间相互作用等,从而有力地推动了细胞免疫学的发展。

(3) 分子生物学技术:近 20 年来,核酸杂交、多聚酶链式反应 (PCR)、基因工程、转基因动物等技术极大地促进了分子免疫学的发展。由此,逐步揭示了免疫球蛋白分子、T 细胞受体分子、补体分子、细胞因子以及 MHC 分子等的基因结构、功能及其表达机制的研究。对一些细胞因子通过基因工程已获得了纯化和有活性的重组分子,为进一步研究免疫分子的结构与功能以及临床诊断和治疗提供了理想的制剂。

免疫生物治疗 DNA 疫苗、基因工程抗体靶向治疗、基因工程细胞因子和其他肽类分子等均已开始在临床得到应用;细胞过继疗法已用于多种血液病及肿瘤的治疗。一般认为,肿瘤的免疫生物治疗有可能成为继化学疗法、手术疗法、放射疗法之后的又一重要疗法。

(董群)