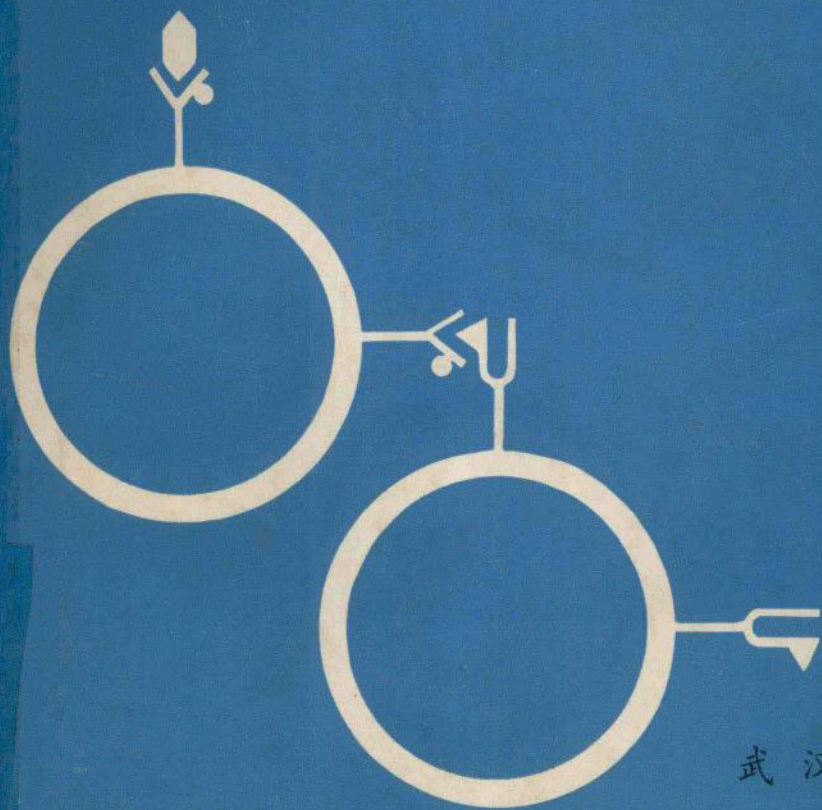


医学免疫学

微生物教研室主编

(供研究生用)



武汉医学院

1983 第二版

前 言

我国古代人民早已应用免疫学于防治有关疾病，但免疫学作为一门科学则是近代的事。近一、二十年来，免疫学发展迅速，已形成一门独立学科，但至今在我国多数医学院校中仍属医学微生物学范畴之内。为我院研究生学习需要，我室同事与病理生理学教研室个别同仁曾于1981年合编《医学免疫学》（供研究生用）一书，并深得兄弟院校同仁关怀支持。本书即在原书基础上加以修改付印，希能适于研究生学习之用，亦借以为祖国“四化”建设贡献微薄力量。由于编写人员学识有限，经验不足，内容难免欠缺，甚至有错误之处，务请同仁们不吝赐教，多提宝贵意见，以便今后修改，庶能较为适用。

武汉医学院微生物学教研室邓瑞麟谨志

1983年4月

目 录

前 言

第一章 免疫学发展简史及概况.....	1—11
一、免疫学发展简史	
二、免疫学近代研究概况	
三、免疫学研究的展望	
附 免疫学研究重要成就的编年史	
第二章 吞噬细胞.....	11—20
一、嗜中性粒细胞	
二、单核巨噬细胞系统	
第三章 补体系统.....	20—30
引 言	
一、补体的命名及各成分的理化性质	
二、激活补体的物质	
三、补体的激活途径	
四、补体激活的调控	
五、补体的生物学作用	
六、补体与临床的关系	
第四章 抗原.....	31—39
一、抗原的概念	
二、抗原必须具备的条件	
三、抗原的种类	
四、医学上重要的抗原物质举例	
五、共同抗原	
第五章 免疫球蛋白.....	39—53
一、免疫球蛋白的基本结构	
二、免疫球蛋白的分类	
三、免疫球蛋白的生物学活性	
四、五类免疫球蛋白的特性和作用	
五、免疫球蛋白的水平及临床意义	

第六章 免疫系统.....	54—69
一、淋巴器官	
二、淋巴细胞	
第七章 免疫应答.....	70—82
一、免疫应答的形成过程	
二、细胞免疫	
三、体液免疫	
四、影响免疫反应的因素	
第八章 免疫耐受性.....	82—89
一、免疫耐受性的形成	
二、免疫耐受性的机制	
三、免疫耐受性的医学意义	
第九章 免疫调节.....	89—97
(一) 巨噬细胞-T细胞-B细胞之间相互关系	
(二) 各类免疫细胞的免疫调节作用	
(三) 遗传水平上的免疫调控	
第十章 变态反应.....	97—127
一、变态反应发生的条件	
二、变态反应的分类	
三、变态反应的发病机理	
第一节 I型变态反应	
第二节 II型变态反应	
第三节 III型变态反应	
第四节 IV型变态反应	
四、变态反应的防治原则	
第十一章 抗感染免疫.....	127—143
第一节 抗细菌感染的免疫	
第二节 抗病毒性免疫	
第三节 抗真菌感染的免疫	
第十二章 移植免疫.....	143—152
一、移植的类型及移植物的种类	
二、组织相容性抗原	

三、免疫排斥反应的机理	
四、常见移植排斥反应	
五、供者的选择	
六、延长移植物存活措施	
第十三章 免疫病理学	152—172
第一节 自身免疫性疾病	
第二节 免疫缺陷病	
第三节 免疫增生病	
第十四章 肿瘤免疫	173—181
一、肿瘤免疫存在的根据	
二、肿瘤抗原问题	
三、肿瘤与机体免疫反应的相互关系	
第十五章 预防接种的免疫学基础	181—202
一、细菌传染的免疫反应	
二、病毒传染的免疫反应	
三、寄生虫病的免疫反应	
四、机体对于预防接种的免疫反应	
五、免疫佐剂	
六、活菌活毒制剂与死菌死毒制剂	
七、联合免疫	
八、异常反应与免疫禁忌	
九、预防接种的展望	
第十六章 免疫学实验技术	202—224
第一节 凝集反应	
第二节 沉淀反应	
第三节 补体参与的反应及补体的测定	
第四节 免疫荧光法	
第五节 放射免疫测定	
第六节 酶标记免疫法	
第七节 细胞免疫测定法	
第八节 其他免疫技术	

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，它最早是研究抗细菌感染的问题，因此原是细菌学的一个分支，近来免疫学发展很快，远远超出了抗细菌感染的范围，已成为一门独立的学科，将在医学及生物学中发挥更大的作用。

所谓免疫 (Immune) 是从拉丁字 *Immunis* 而来，其意思是免除税收 (*Exempta 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*)，扫描电镜术 (*Scanning electronmicroscopy*)，亲和层析 (*Affinity Chromatograph*)，同位素标记 (*Radioisotope labelling*)及免疫荧光显微镜检 (*Immunofluorescence microscopy*) 等生物化学及生物物理学方法有密切关系。

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，创造性地发明了人痘苗，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 Wortley Montagu*) 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疫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 *Mithridates 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防蛇咬伤。非常有趣的是，近代的研究证明这些蚂蚁体中含有甲醛成份，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, 归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, 见左表。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及治疗疾病。

1889年 Koch 的一个学生 Pfeiffer, 它研究霍乱弧菌 (*V. cholerae*) 及麦奇尼科夫氏弧菌 (*V. metchnikovii*) 对豚鼠的交叉免疫作用, 证明它们间是有不同的免疫性, 因为用霍乱弧菌免疫的豚鼠并不能抵抗麦奇尼科夫氏弧菌的作用, 相反亦然, 因此更精确的提出了各种细菌免疫的特异性。

(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世纪末和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 aeroginca*) 感染动物的血清能凝集这些细菌。

对于免疫机制的理论探讨, 当时形成了二大学派:

1. 细胞免疫性 (Cellular immunity) 学说或称为细胞学说 (Cellular 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来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)，于是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Kitasato证明了用白喉及破伤风毒素免疫动物的血清具有抗白喉及破伤风毒素的作用，而且第一个用到白喉病人身上获得了成功。1894年Calmette证明蛇毒的免疫血清亦有中和蛇毒的作用，此时开始在德国Marburg，在法国巴士德研究院；在英国Lister研究院大量制备马血清抗毒素供临床治疗之用，50余年来取得了显著的成绩。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 (Cholera 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Jules 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”(Antigen)，这个名称抗原是指任何物质(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。

由于抗原与抗体在一定条件下可以发生特异性结合，并有可见反应如凝集、沉淀或结合补体，很多科学家就应用于临床诊断疾病，如1896年Widal在法国，Gruber在德国用凝集反应诊断伤寒；1902年Neufeld利用荚膜肿胀的方法对肺炎球菌进行分型；1906年Wassermann等用补体结合反应诊断梅毒，开创了用免疫学方法诊断疾病的道路。

细胞学说与体液学说的争论相持不下，至1895年Denys及Leclef发现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 提出的吞噬细胞作用，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，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异议。

关于抗体如何形成的问题，也是当时免疫学研究的重要理论课题。1896年Ehrlich提出了侧锁学说解释抗体形成的过程，并解释抗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。

1875年 L. Landois 首先在输血的刊物上发表了同种不同个体间的细胞有区别，因为不同

个体供体的血清可以溶解受体的细胞，1898年 Bordet 提出了同种抗体 (isoantibody) 或同种血凝素 (isohemagglutinin) 的名称，1902年 Landsteiner 用凝集反应的方法发现了人类 ABO 血型，后来又发现了 Rh 的特异性，解决了临床上输血的问题，为人类医学做出了极大的贡献。

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等各个领域。

1971年在美国华盛顿召开了第一次国际性的免疫学会议，相继第二次在英国 Brighton (1974)，第三次在奥地利 (1977)，以及第四次在法国巴黎 (1980) 召开学术会议讨论免疫学各方面的问题。在第一次会议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的学科，目前国内外已开始与医学微生物学分开。它包括免疫生物学、分子免疫学，免疫遗传学，免疫病理学及临床免疫学等。三十年来免疫学研究的成就很多，无论在理论上，实际应用方面及免疫学技术上均有不少成果，下面仅举几个主要的例子：

(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时，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 自阵发性寒血色素尿患者第一次发现了抗自身红细胞的抗体。Domcshek (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，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 Medawar (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，作为诊断及治疗之后，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 (原被称为 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，并知道抗原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。

近年来对免疫球蛋白的基因结构及抗体多样性 (Diversity) 的遗传控制，从 DNA 与蛋白质的水平研究，已获得了新的进展。如免疫球蛋白的肽链至少由二个不同的基因分别编码免疫球蛋白的 V 区和 C 区，免疫球蛋白 V 区由 V 基因片段与 J 基因片段或 V. D. J 基因片段组成，其相互作用产生了抗体多样性。

(四) 免疫系统的研究: 近二十年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 1961~1962 年 J. F. A. P. Miller 在伦敦，Waksman 及 Yankowic 在波士顿，通过切除新生小鼠和大鼠的胸腺进行实验观察以后，证明胸腺切除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；脾骨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，在外周血液中单核形的细胞有二类，一类称大单核细胞，一类为淋巴细胞，可是它们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，按衍生和功能，可分为T细胞和B细胞两大类。它们在淋巴细胞器官中的分布、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Pelman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。以及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。

近年来发现从正常的实验动物或人类得到一些淋巴细胞能够杀伤一系列的靶细胞，如某些肿瘤细胞，此种效应淋巴细胞被称为自然杀伤细胞（Natural Killer Cells: NK-cells），此类细胞可能在机体免疫的早期发挥了重要作用。

（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，目前已知免疫应答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应答基因（Ir基因），Ir基因存在于染色体上特定的位置（或称为座位Locus），动物对某一抗原发生免疫应答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。免疫应答的基因研究得较为详细的是小鼠的主要组织相容性复合体 (MHC)，它是小鼠第十七对染色体上的第Ⅱ连锁群中许多座位上的基因集团，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。

(六) 抗体形成的理论研究：自从发现抗体以来，有很多理论来解释抗体形成的机制，如侧链学说，指令学说或模板学说及选择学说等。1977年Jerne提出免疫系统的网络学说，其基本观点是淋巴细胞表面的Ig分子兼有两种功能，即作为抗原受体与抗原特异地结合，但又是特异的抗原决定基，又称为独特型决定基 (idiotype determinant)。在同一机体内一个抗体分子上的独特型决定基可被另一组抗独特型抗体分子的结合部位所识别；而另一淋巴细胞受体分子上的独特型抗原决定基也可被另一组淋巴细胞受体分子的结合部位所识别，形成了淋巴细胞与抗体分子组成的网络结构，来调节抗体的产生。

(七) 单克隆抗体技术的发展：每个B细胞表面的抗原受体只特异地识别一种抗原决定簇，因此产生的抗体非常纯。这种从一株单细胞系产生的抗体就称为单克隆抗体 (简称McAb)，要获得大量的单克隆抗体，就需要在体外培养繁殖这种分泌抗体的B细胞系，但淋巴细胞本身很难在体外生长繁殖，1975年Köhler及Milstein用杂交瘤的技术解决了此问题，能大量制备单克隆抗体，目前国际上公认为这是免疫学技术上一个革命性改革。

以上所述仅是三十余年来免疫学研究中的—些基本问题，免疫学研究的范围很广，涉及到生物学及医学的各个领域，如肿瘤免疫，移植免疫，各种免疫性疾病，以及生物的进化遗传等问题，近年来的研究均有不少进展，不一—叙述。

三、免疫学研究的展望

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座谈会，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 (MHS) 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与老年医学的关系；HLA的检查在法医学上的意义，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，我国有十亿人口，其HLA系统一定有其独特之处，不应完全照搬外国资料，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。此外在抗原较多的情况下, 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。因此免疫病理学的研究与免疫生理学的研究不能分开。

从目前国际对免疫学研究的现状来看, 重点放在分子免疫学的研究, 它包括免疫球蛋白的研究; 补体的研究; 胸腺素及免疫核酸的研究; T细胞因子及单核细胞因子的研究, 尤其是单核细胞因子, 白细胞介素(Interleukin)的研究受到重视。免疫遗传学的研究亦是当前感兴趣的问题, 其中免疫应答的遗传控制的研究有了不少进展。在免疫技术方面单克隆抗体的技术及遗传工程技术是当前的重要课题。

(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 死菌菌苗
- 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氏现象
- 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. Isaefff 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 Friedich 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 从麦角中分离组织胺 (1911年从动物肠粘膜中分离)
- 1910 Henry H. Dale & Patrick Playfair Laidlaw 示范由组织胺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 白喉病毒, 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.
- 1935-36 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 et al 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根据.
- 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 Jacquese 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 Ouchterlony & 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 et al ABO 血型抗原的结构.
- 1952 Ogdon Carr Bruton 人类无丙球血症.
- 1952 James F. Riley & Geoffrey B. West 组织胺在肥大细胞中.
- 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. Jerue & Frank Macfarlane Burnet 克隆选择学说, 发现人类免疫缺损.
- 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GM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. P. Nowell 发现植物血凝素 (PHA) 促进淋巴细胞转化.

- 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. Gorge & J. H. 巨噬细胞移动抑制因子 (MIF)
- 1963 G. J. Abelev 发现 α FP (甲胎蛋白)
- 1965 P. Gold et al 发现癌胚抗原 (CEA)
- 1965 J. Dausset 发现人类白细胞抗原系统 (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 抗独特型 (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. Sveiguard HLA 与疾病易感性的关系.
- 1974 H. O. Mc Devitt & M. Laudy 发现免疫应答基因 (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. Schreffler et al. 发现Ia抗原.
- 1974 P. Doherty, R. Zinkernagel 发现K、D区对细胞毒性T细胞的约束性.
- 1974 N. K. Jerne 提出独特基因型网络理论.
- 1975 G. Köhler, C. Milstein 骨髓瘤细胞与产生抗体的浆细胞融合成功, 创造了单克隆抗体技术.
- 1978 Stanley G. Nathenson, J. Strominger 确定MHC (H-2及HLA) 产物抗原的结构
- 1978 J. Sprent 限定巨噬细胞~T细胞合作的I区.
- 1980 Suzuma Tonegawa 阐证免疫球蛋白的基因结构.

第二章 吞噬细胞

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 (IgG₁及IgG₃的Fc受体及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 (Epithels)

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IgG Fc及C3受体, 吞噬功能很差。

一、嗜中性粒细胞

成熟的人类嗜中性粒细胞是一种终末细胞, 从骨髓中释放, 在血液中循环, 在外周血液内的半衰期为6~20小时, 每天大约有 1.6×10^9 嗜中性白细胞更新。嗜中性粒细胞可进行阿米巴样运动, 借助这种运动, 可穿过血管壁进入组织, 集聚在微生物感染部位, 大部份病菌可被吞噬消灭。粒细胞在骨髓中由多能干细胞分化而来, 成熟的粒细胞一部份进入血循环, 其他大部份储存于骨髓之中以备急性感染所需。

对嗜中性粒细胞的吞噬作用研究较细, 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微生物处。一般来说吞噬细胞游走速度并不改变, 只改变吞噬细胞运动的方向。趋化作用的因子, 虽也有直接由入侵病原微生物而来, 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的来源。特异性的抗原抗体复合物或非特异性的一些组织及细菌蛋白酶, 通过经典途径或旁路激活了补体系统, 使C3与C5裂解成C3a及C5a, 这两种低分子多肽均有趋化作用, 见下图。此外纤溶系统及激肽系统亦含有白细胞趋化活性的因子。致敏淋巴细胞产生的淋巴因子中亦有白细胞的趋化因子 (Leukotactic lymphokine)。

有一些微生物如肠毒素原性的大肠杆菌可刺激人类白细胞产生cAMP, 这种白细胞能对抗趋化因子。

嗜中性粒细胞的趋化运动是一个需要能量的过程。当趋化因子作用在嗜中性粒细胞的表面, 其脂酶 (esterase) 被激活, 单磷酸葡萄糖分路 (Hexose monophosphate shunt) 也被激活, 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, 在吞噬细胞中也有肌凝蛋白 (myosin), 运动很象肌肉的收缩。嗜中性粒细胞内在的活动性比单核细胞较大, 因此更迅速的集合在感染病灶处。

(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。很多有毒力的微生物能逃避吞噬作用, 主要具有抗吞噬作用的表面抗原。如肺炎球菌、肺炎杆菌的荚膜多糖、炭疽杆菌的荚膜多肽、金黄色葡萄球菌的A蛋白, 它能与IgG Fc片段结合, 竞争了吞噬细胞与IgG的结合。调理作用机制有: (1) 单独的特异性抗体的作用。(2) 特异性抗体与病原微生物结合后, 激活补体的经典途径 (C1, C4, C2), 裂解C3成C3a及C3b, 通过吞噬细胞的C3b受体加强吞噬作用。(3) 调理作用也可以通过一些非特异性物质如细菌或真菌的多糖来激活C3旁路, 产生C3b, 发生调理作用, 这种调理作用在免疫的早期起了重要作用。(见图)

除上述各种因素可以促进吞噬现象外, 尚有另外三个因素也能促进吞噬作用。(1) 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。(2) 自然抗体: 所谓自然抗体是指机体没有明显接触特异性抗原而产生的抗体, 这些抗体能与某些病原微生物结合, 其原因可能有某些交叉抗原。例如一岁以上的幼儿80%具有抗7型肺炎球菌的抗体, 虽然正常机体带有该型细菌的仅占1%。实际上因为机体产生的