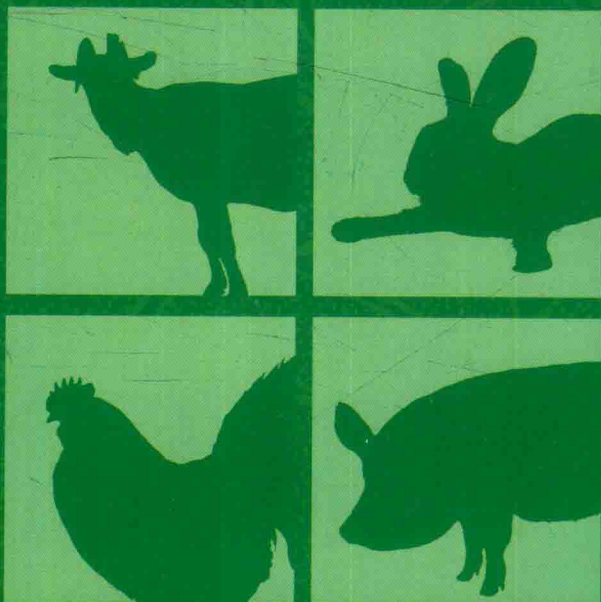



# 动物免疫学技术

DONGWU MIANYIXUE JISHU

主编 乔宏兴

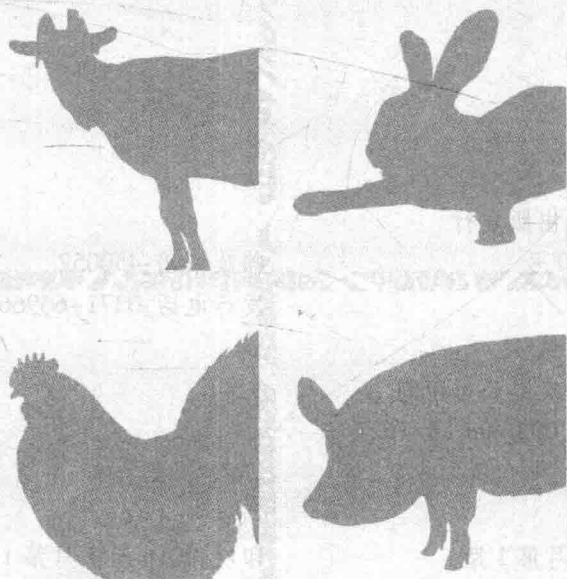



 郑州大学出版社

# 动物免疫学技术

DONGWU MIANYIXUE JISHU

主编 乔宏兴



 郑州大学出版社  
郑州

图书在版编目(CIP)数据

动物免疫学技术/乔宏兴主编. —郑州:郑州大学出版社,2016.7  
ISBN 978-7-5645-3134-8

I. ①动… II. ①乔… III. ①动物学-免疫学 IV. ①S852.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 138462 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人:张功员

全国新华书店经销

新乡市凤泉印务有限公司印制

开本:787 mm×1 092 mm 1/16

印张:17.75

字数:412 千字

版次:2016 年 7 月第 1 版

邮政编码:450052

发行电话:0371-66966070

印次:2016 年 7 月第 1 次印刷

---

书号:ISBN 978-7-5645-3134-8

定价:39.00 元

本书如有印装质量问题,由本社负责调换



## 作者名单

主 编 乔宏兴

副主编 郑宝亮 郑 鸣 赵绪永

马 辉 李华玮

参 编 宁豫昌 白 静 史洪涛

张 震 陈黄壘

主 审 王永芬





## 前 言

动物免疫学技术是动物医学专业、生物技术专业和动物制药专业一门重要的基础课程,同时与生物制品学、动物传染病学、兽医微生物学相互交叉和渗透,又形成了许多分支学科。近些年来,免疫学技术发展迅速,各项新技术不断涌现,免疫学技术在动物疫病的预防、诊断和治疗方面起到的作用越来越重要,养殖业和相关行业人员的重视程度也越来越高。目前,在许多高等农牧业院校中开设了本课程,但大多数教材偏重于理论介绍,能够适合应用型本科院校教学的教材不多。基于此,为适应社会需求和教学改革的需要,我们组织河南牧业经济学院教师编写了这本《动物免疫学技术》。

本教材编写坚持“贴近生活、适应岗位、契合学生”的基本原则,贯彻应用型本科院校注重培养学生的专业素质、突出能力培养为主,注重学生职业综合能力的培养要求。从提高学生的学习兴趣入手,简化高深理论知识,突出实用性,达到教师易教、学生易学的目的。

全书分为动物免疫学理论和免疫学实验技术两部分,各章节之前均列出相应的学习目标 and 能力目标,不仅有相关理论知识,还有最新的学科、最新的知识链接,达到学习性和趣味性相结合;章后附有复习思考题,以便学生明确目标,掌握重点。在免疫学实验技术中以畜禽疫病中常用的实验技术为目标,契合临床当中经常用到的免疫学诊断技术,旨在培养学生的综合能力。本书内容上力求浅显易懂,注重免疫学技术的科学性、前瞻性、实用性的有机统一;语言上通俗易懂,图文并茂,适应应用型本科院校和职业院校学生,激发学生的学习兴趣。

在本书编写过程中,得到了本专业专家的指导和帮助,参考了国内外同行和网上的一些资料,在此一并表示感谢!由于时间仓促,加上编者水平有限,难免有不足之处,敬请同行专家批评指正,欢迎提出宝贵意见。

本书受国家级生物技术及应用教学团队和河南牧业经济学院科技创新团队项目(HUAHE2005001)资助,以示感谢。

编 者

2016年3月



# 目 录

## 第一部分 动物免疫学理论

第一章 绪论	2
第一节 免疫的基本概念	3
第二节 免疫学发展简史	7
第三节 免疫学在临床实践中的应用	10
第二章 免疫系统	14
第一节 免疫器官	16
第二节 免疫细胞	27
第三节 抗原提呈细胞	41
第三章 抗原	47
第一节 抗原与免疫原的概念	47
第二节 影响免疫原性的因素	49
第三节 抗原表位与交叉反应	53
第四节 抗原的分类	58
第五节 重要的抗原	61
第六节 佐剂与免疫调节剂	66
第四章 免疫球蛋白	72
第一节 免疫球蛋白与抗体的概念	73
第二节 免疫球蛋白的结构	74
第三节 各类免疫球蛋白的主要特性与功能	80

第四节	抗体产生的克隆选择学说 .....	86
第五节	抗体的分类 .....	87
<b>第五章</b>	<b>抗体的人工制备 .....</b>	<b>90</b>
第一节	多克隆抗体 .....	91
第二节	单克隆抗体 .....	91
第三节	基因工程抗体 .....	100
第四节	催化抗体 .....	102
<b>第六章</b>	<b>补体系统 .....</b>	<b>107</b>
第一节	补体系统的组成和性质 .....	107
第二节	补体的激活 .....	110
第三节	补体激活的调控 .....	112
第四节	补体的生物学作用 .....	113
第五节	补体异常与疾病 .....	115
<b>第七章</b>	<b>细胞因子 .....</b>	<b>118</b>
第一节	细胞因子的共同特性 .....	118
第二节	几种重要的细胞因子 .....	120
第三节	细胞因子主要生物学作用 .....	123
<b>第八章</b>	<b>免疫应答 .....</b>	<b>127</b>
第一节	概述 .....	127
第二节	免疫应答的基本过程 .....	128
第三节	体液免疫 .....	133
第四节	细胞免疫 .....	136
<b>第九章</b>	<b>超敏反应和免疫耐受 .....</b>	<b>142</b>
第一节	速发型(I型)超敏反应 .....	144
第二节	细胞毒型(II型)变态反应 .....	150
第三节	免疫复合物型(III型)过敏变态反应 .....	154
第四节	迟发型(IV型)变态反应 .....	158
第五节	免疫耐受 .....	162
<b>第十章</b>	<b>抗感染免疫 .....</b>	<b>168</b>
第一节	非特异固定性免疫 .....	169
第二节	适应性免疫 .....	175
第三节	抗各类病原生物体的免疫 .....	177



第十一章 血清学技术	199
第一节 血清学技术概论	199
第二节 凝集反应	202
第三节 沉淀反应	209
第四节 酶联免疫吸附技术	214
第五节 中和试验	217
第六节 免疫检测新技术	220
第十二章 疫苗与免疫预防	224
第一节 主动免疫与被动免疫	224
第二节 疫苗免疫接种	227
第三节 免疫失败	232

## 第二部分 免疫学实验技术

实验一 动物采血和剖检技术	239
实验二 人类 ABO 血型鉴定实验	242
实验三 单核细胞的分离	244
实验四 中性粒细胞吞噬实验	247
实验五 多克隆抗体的制备技术	249
实验六 血凝实验	251
实验七 血凝抑制实验	254
实验八 琼脂扩散实验	256
实验九 乳胶凝集实验	259
实验十 酶联免疫吸附实验 (ELISA)	261
实验十一 免疫球蛋白提取	264
实验十二 E-玫瑰花环实验	266
实验十三 EA 玫瑰花环实验	268
实验十四 EAC 玫瑰花环实验	270
实验十五 酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定克伦特罗	272
参考文献	276



## 第一部分

# 动物免疫学理论

# 第一章

## 绪论

### 教学目标



### 学习目标

1. 免疫的概念。
2. 传统免疫与现代免疫的概念。
3. 免疫功能对机体正反两方面的作用。

### 能力目标

1. 能够认知免疫功能的类型及其特点。
2. 能够认知免疫学在临床实践中的应用范围。

人们经常听到“免疫”一词,一般会简单地认为免疫就是指人体的抵抗力,但对免疫的真正含义并不十分了解。从本质上讲,免疫是指机体的一种生理性保护功能。它包括机体对异物(病原生物性或非病原生物性)的识别、排除或消灭等一系列过程。这种过程可能引起自身组织损伤,也可能不引起组织损伤。概括起来说,免疫系统的功能主要表现为三个方面,即防御功能、稳定功能及免疫监视作用。这些功能一旦失调,即产生免疫病理反应。据古书记载,人们早就发现了在传染病流行的过程中,受到传染得病而幸免于死亡的人,以后对这种传染病就有抵抗力,当该病再流行时,可以安然无恙。这种现象,在天花的流行中大概最容易被人们发现。因为得过天花的人多半会留下麻子,有麻子的人几乎不再得天花。这就好像交过税可以不再交税,尽了义务就可以免去再尽该种义务一样,于是人们使用“免疫”(它的含义是“免除债务”“免去义务”)这个词来表示这种现象。

机体的免疫能力可大致分为特异性免疫与非特异性免疫两种,两者是密切联系的。非特异性免疫是生物在种系发展过程中不断与病原微生物斗争所形成的,并可遗传给后代的一种免疫功能。它是与人体的组织结构和生理功能密切相关的。特异性免疫是机体在后天受内外环境因素的刺激而获得的免疫功能,它能识别再次接触的共同抗原,并

做出相应的反应,它需要在高度分化的组织和细胞的参与下才能完成。

免疫学(immunology)是研究机体自我识别和对抗原性异物排斥反应的一门科学。传统免疫学起源于抗感染的研究,在19世纪末20世纪初逐渐形成和发展起来。医学家借用拉丁语“immunis”表示免疫(immunity),其原意为“免除税役”,转意为“免除瘟疫”。在以后长达半个世纪的历史时期内,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。

自20世纪60年代,随着生物科学技术的飞速发展,各学科之间的相互渗透与相互影响,人们对免疫学的认识有了质的飞跃。近年来在抗原提呈细胞加工、处理内源性/外源性抗原的胞内机制、T/B细胞在胸腺和骨髓内外的分化发育、TCR/BCR特异性识别抗原的分子机制、T/B细胞激活信号的胞内传导途径、免疫细胞的凋亡机制和生物学意义、MHC生物学作用的本质、各种免疫分子的生物学特征及其功能等方面,均获得令人鼓舞的新成果。同时,在基因工程抗体和其他新型免疫分子的研制、新型免疫生物疗法和现代免疫学技术的建立、分子疫苗的研发等免疫学应用领域,也获得了飞速的发展。

**小小测验:**看看你的免疫力有多高(每小题1分,共10分),你能得到8分吗?

- (1)每天从事体育锻炼1 h以上。
- (2)几乎很少感冒。
- (3)每天喝足够的水。
- (4)有点毛病也不吃药。
- (5)不做“猫头鹰”的生活。
- (6)不是“独行侠”。
- (7)不持续几小时玩电脑、手机,看电视。
- (8)有很广泛的兴趣。
- (9)处于热恋之中。
- (10)爱吃蔬菜、水果。

## 第一节 免疫的基本概念

传统的免疫概念是指机体免疫系统具有“自我识别”的功能,对自身组织的抗原成分不产生免疫应答,而对外来的“非己”抗原性物质则产生免疫应答并将其清除,借以保持机体内环境的相对稳定。机体就是通过免疫应答来清除入侵的病原微生物,达到抵御传染性疾病的目的,因而它对机体是有利的。相对传统免疫而言,现代免疫的概念已经不再局限于抵抗微生物感染这个范畴,它是指人(动物)机体对自身和非自身的识别,并清除非自身的大分子物质,从而保持机体内环境平衡的一种生理学反应。执行这种功能的是人(动物)机体的免疫系统,它是人(动物)长期进化过程中形成的与自身内(肿瘤)、外(微生物)敌人斗争的防御系统,能对进入体内的非自身大分子物质产生特异性的免疫应答,从而使机体获得特异性的免疫力,同时又能对内部的肿瘤产生免疫反应而加以清除,

维持自身稳定。因此,现代对免疫概念的认识与传统的看法已有明显不同(表 1-1)。

表 1-1 现代免疫与传统免疫概念的区别

目标	传统概念	现代概念
针对的抗原	感染因子	感染因子及其他一切抗原
对机体的影响	有利	有利或有害
对自身抗原	无免疫应答	可发生免疫应答

近些年来,免疫学以其辉煌的成就令人瞩目,免疫学技术的优势有力地推动了医学和生物学各领域的研究,并促进了临床医学的进步。目前,免疫学已经成为医学和生物学领域的带头学科之一。

为此,我们可以把免疫的概念归纳为:免疫是机体的一种保护性生理反应,其作用是“识别”和排除抗原性异物(如病原微生物、衰老的自身细胞、突变产生的异常体细胞等)以维持机体内环境的平衡和稳定。免疫反应在正常的情况下对机体是有利的,但在某些情况下也可能造成不利的后果。

## 一、免疫功能的类型

机体的免疫功能可分为固有免疫和适应性免疫两类(表 1-2)。

表 1-2 固有免疫和适应性免疫的比较

项目	固有免疫	适应性免疫
获得形式	先天性,无须抗原激发	获得性,须抗原激发
作用时间	早期,快速(数分钟至 4 d)	4~5 d 后发挥效应
免疫原识别受体	模式识别受体等	特异性的抗原识别受体
免疫记忆	无	有,产生免疫记忆细胞
细胞组成	黏膜和上皮细胞、吞噬细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)、T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、B1 细胞	T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、抗原提呈细胞

1. 固有免疫功能 固有免疫功能主要包括:皮肤、黏膜的机械阻挡作用;皮肤与黏膜局部分泌的抑菌和杀菌物质的化学效应;体内多种固有免疫效应细胞(如各类粒细胞、吞噬细胞、自然杀伤细胞等)和效应分子(如补体)的生物学作用。固有免疫是机体抵御微生物侵袭的第一道防线,它是机体在长期进化过程中逐渐形成的防御功能,是个体出生时就具备的,不针对某一特定的抗原物质。

2. 适应性免疫功能 适应性免疫功能指个体发育过程中与非己物质接触后所产生,针对某一特定抗原物质而起的作用,具有特异性,又称特异性免疫功能,主要包括体液免疫和细胞免疫。适应性免疫应答在机体抗感染和其他免疫学机制中发挥主导作用。

机体有一个完整的免疫系统,它由免疫器官、免疫细胞和免疫分子等组成,专门识别与排斥异己抗原。其中有些称为免疫活性细胞,如 T 细胞和 B 细胞,它们能识别抗原,发生增殖、分化,最后表现各种效应作用,达到破坏、清除抗原的目的。

## 二、适应性免疫应答特点

1. 适应性免疫应答的概念 适应性免疫应答(adaptive immune response)是指体内抗原特异性淋巴细胞接受抗原刺激后,自身活化、增殖、分化为效应细胞,产生一系列生物学效应的全过程。

免疫应答的重要生物学意义是通过识别“自身”和“非己”,有效排除体内抗原性异物,以保持机体内环境的相对稳定。但在某些情况下,免疫应答也可对机体造成损伤,引起超敏反应或其他免疫性疾病,此种免疫应答为病理性免疫应答。

### 2. 适应性免疫应答的类型和发生场所

(1)类型:根据参与免疫应答的细胞种类及其机制的不同,可将适应性免疫应答分为 B 淋巴细胞介导的体液免疫应答和 T 淋巴细胞介导的细胞免疫应答两种类型。在某种情况下,抗原也可以诱导机体免疫系统对其产生特异性不应答状态,即形成免疫耐受(immunological tolerance),又称负免疫应答。

(2)场所:淋巴结、脾等外周免疫器官是发生免疫应答的主要场所。抗原无论经血流进入脾或经淋巴循环到达相应引流区的淋巴结,通常均被相应区域的抗原提呈细胞摄取,滞留于细胞表面,使抗原性明显增强,提供给 B 细胞直接识别和结合。或者经加工处理后,与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子结合而表达于细胞表面,提呈给 T 细胞识别和结合。免疫活性细胞受抗原刺激而活化、增殖、分化, B 细胞最终分化为浆细胞,产生抗体, T 细胞分化为效应 T 细胞发挥细胞免疫作用。在免疫应答过程中所形成的记忆 T、B 细胞,多数游出淋巴组织参加再循环,扩大免疫效应。活跃的免疫应答常伴有局部淋巴结肿大,在抗原刺激后 4~5 d 起,可保持相当长的时间,这不仅是特异性淋巴细胞的增殖所致,更是由于活化的 T、B 细胞所释放的多种细胞因子(如趋化因子、炎症因子等)造成炎症细胞的集聚、浸润,血管渗出物的增加,组织水肿等多因素作用的结果。当免疫应答逐渐减弱时,肿大的淋巴结也将恢复正常。免疫应答的效应可表现于局部,也可为全身性反应。

3. 适应性免疫应答的基本过程 适应性免疫应答可人为地分为以下三个部分。

①识别活化阶段:是指抗原提呈细胞加工处理、提呈抗原和抗原特异性 T/B 淋巴细胞识别抗原后在细胞间黏附分子协同作用下,启动活化的阶段,又称抗原识别阶段;②增殖分化阶段:是指抗原特异性 T/B 淋巴细胞接受相应抗原刺激后,在细胞间共刺激分子和细胞因子协同作用下,活化、增殖、分化为免疫效应细胞的阶段;③效应阶段:是浆细胞分泌抗体和效应 T 细胞释放细胞因子和细胞毒性介质,并在固有免疫细胞和分子参与下产生

免疫效应的阶段。

4. 适应性免疫应答的特征 适应性免疫应答的主要特征如下。①抗原特异性: T 淋巴细胞、B 淋巴细胞通常对自身正常组织细胞产生天然免疫耐受, 对非己抗原性异物产生免疫排斥反应。②反应特异性: 即机体接受某种抗原刺激后, 只能产生对该种抗原特异性的免疫应答, 相应的免疫应答产物(抗体和效应 T 细胞)只能对该种抗原和表达此种抗原的靶细胞产生作用, 而不能对其他抗原产生反应。③免疫记忆性: 在抗原特异性 T/B 淋巴细胞增殖、分化阶段, 有部分 T/B 淋巴细胞中途停止分化, 成为静息状态的免疫记忆细胞。当机体再次接触相同抗原时, 这些免疫记忆细胞可迅速增殖分化为免疫效应细胞, 产生相应体液和(或)细胞免疫效应。

### 三、免疫系统功能

机体的免疫功能是在淋巴细胞、单核细胞和其他有关细胞及其产物相互作用下完成的。这些具有免疫作用的细胞、相关组织和器官构成机体的免疫系统, 是执行免疫功能的机构。免疫系统在体内分布广泛, 如外周淋巴器官位于全身各个部位。淋巴细胞和其他免疫细胞不仅定居在淋巴器官中, 也分布在黏膜和皮肤等组织中。免疫细胞及其产物即免疫分子还可通过血液循环在体内各处巡游, 可持续地执行识别和排除抗原性异物的功能。各种免疫细胞和免疫分子既相互协作, 又相互制约, 使免疫应答既能有效地又能在适度的范围内进行。通常可将免疫系统划分为免疫防御、免疫稳定、免疫监视三种类型。



#### 知识链接

#### 什么是自身免疫性疾病?

正常情况下, 免疫系统对自身成分不会产生免疫应答, 或只产生极微弱的免疫应答。在正常人血清中可以有多种对抗自身组织成分的抗体, 其效价很低, 因而不足以破坏自身正常成分, 但可以协助清除衰老退变的自身成分。这种机体对自身组织成分产生自身抗体或致敏淋巴细胞的反应, 称为自身免疫反应。自身免疫反应如果达到一定强度, 以致破坏正常组织结构, 并引起临床症状时, 就称为自身免疫性疾病。例如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、桥本甲状腺炎、重症肌无力等。

1. 免疫防御(immune defence) 是指免疫系统通过正常免疫应答, 阻止和清除入侵病原体及其毒素的功能, 即抗感染免疫作用。如果免疫应答表现过于强烈, 则在清除抗原的同时, 也会造成组织损伤, 即发生超敏反应(变态反应)。如免疫应答过低, 则可发生免疫缺陷病。

2. 免疫稳定(immune homeostasis) 机体能通过免疫功能经常消除损伤或衰老的细胞, 以维护机体的生理平衡, 亦即自身稳定功能。若此功能失调可导致自身免疫性疾病。

3. 免疫监视(immune surveillance) 体内细胞在新陈代谢过程中, 总有极少数由于种

种原因发生突变(mutation),这种突变的或异常的细胞可能成为肿瘤,机体可通过免疫功能防止或消除这种异常细胞,称为免疫监视。若此功能失调可导致肿瘤的发生。

## 第二节 免疫学发展简史

为了更好地了解和学习免疫学知识,回顾前人对科学事业的探索、积累、创造和发展的历史是必要的。根据所用技术和方法,免疫学的发展历史可分为四个时期,简述如下。

### 一、经验免疫学时期

天花曾是人类历史上的烈性传染病,是威胁人类的主要杀手之一。在欧洲,10世纪中叶,患天花死亡者达30%。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,17世纪70年代左右,则有接种“人痘”预防天花的正式记载。从经验观察,将沾有疱浆的患者的衣服给正常儿童穿戴,或将天花愈合后的局部痂皮磨成细粉,经鼻给正常儿童吸入,可预防天花。这些方法在北京地区较为流行,且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、日本及东南亚国家。英国于1721年流行天花期间,曾以少数犯人试种人痘预防天花成功,但因当时英国学者的保守,未予推广。由于种“人痘”预防天花具有一定的危险性,这一方法未能非常广泛地应用。然而,其传播至世界各国,对人类寻求预防天花的方法有重要的影响。

18世纪后叶,英国乡村医生 Jenner 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,其手臂部亦得牛痘,但却不得天花。于是他意识到接种牛痘可预防天花。为证实这一设想,他将牛痘接种于一8岁男孩手臂,两个月后,再接种从天花患者来源的痘液,只致局部手臂疱疹,未引起全身天花。他于1798年公布了他的论文,把接种牛痘称为“vaccination”,即接种牛痘预防天花。在 Jenner 年代,人们全然不知天花是由天花病毒感染所致,而他在实践观察中总结发现的种牛痘预防天花,既安全又有效,是一划时代的发明。接种牛痘在19世纪初至中叶,在欧洲广泛推广(图1-1)。



中国古代种人痘

Jenner种牛痘

图1-1 种痘



总之,在 19 世纪以前,人们从经验得知接种人痘或牛痘,可获得免疫力,预防天花,但对病原体及获得免疫的道理却全然不知。

## 二、科学免疫学时期

19 世纪中叶开始,病原体被发现,微生物学的发展推动了抗感染免疫的发展。19 世纪末抗体的发现导致了 20 世纪初对抗原的研究,以实验生物学为基础,研究宿主在受抗原刺激后所致的免疫应答,从而使免疫学发展至科学免疫学时期,成为一门独立的学科。在此期间,对抗原与抗体特性的详细研究,创立了免疫化学,发展了体液免疫;以无毒或减毒的病原体制成的菌苗得以广泛使用;在抗体的应用中,发现了免疫应答所致的超敏感反应性疾病,认识到适宜的免疫应答有免疫防卫作用,不适宜的免疫应答则有致病作用。1957 年, Burnet 提出克隆选择学说,全面总结了当时免疫学的成就,推动了细胞免疫学时期的到来,认识到体液免疫和细胞免疫的协同作用。

### (一) 病原菌的发现与疫苗使用的推广

19 世纪中叶,显微镜的改进使放大倍数得以提高,可直接观察到细菌,导致病原菌的发现。1850 年,首先在感染羊的血液中看到了炭疽杆菌。随后, Pasteur 证明实验室培养的炭疽杆菌能使动物感染致病,并发明了液体培养基用于细菌培养。继而 Koch 发明了固体培养基,分离培养结核杆菌成功,提出病原菌致病的概念。病原菌致病的概念被确认后,人们进而认识到病原体感染恢复后的患者能获得免疫的现象。为此, Pasteur 将炭疽杆菌培养于 42~43℃,制成人工减毒活菌苗,将鸡霍乱病原培养物在室温长期放置而减毒,以及将狂犬病病毒经兔脑传代,亦能获减毒株,制成减毒活疫苗,进行预防接种。不仅预防了牲畜间的严重传染病,使畜牧业得到发展,而且预防了人类的多种传染病。病原体致病及病后免疫现象,使人类认识到病原体感染能使动物及人类产生免疫力,防止再感染。从而,人类正式认识到 Jenner 接种牛痘苗预防天花的科学性和重大意义,推动了疫苗的研制和广泛使用,使之成为以免疫接种方法使人类主动产生免疫,征服传染病的强有力工具。时至今日,预防接种仍是人类控制并消灭传染病的主要手段。

总之,在此阶段,以科学实验方法发现并证实了感染与免疫的关系,即接种一种灭活或减毒病原体,可使机体获得对该病原体的保护性免疫,故免疫有特异性。但对免疫如何产生却不知晓。

### (二) 抗体的发现、应用及细胞免疫的研究

19 世纪 80 年代后期,在研究病原菌的过程中,发现白喉杆菌经其分泌的白喉外毒素致病,进而发现再感染者的血清中有“杀菌素”(bactericidins),此为最早发现的抗体。Von Behring 和 Kitasato 于 1890 年正式用白喉抗毒素治疗白喉患者,稍后他们又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。鉴于细菌分泌的无生命的蛋白质毒素亦可致抗体产生,当时的科学家们把能刺激宿主产生抗体的物质称为抗原。

20 世纪初开始, Landsteiner 将芳香族有机化学分子偶联到蛋白质载体上,研究芳香族分子的结构与活性基团的部位与所产生抗体特异性的关系,认识到决定抗原特异性的

是很小的分子,它们的结构不同,其抗原性不同。据此, Landsteiner 发现人红细胞表面表达的糖蛋白中,其末端寡糖特点决定了它的抗原性,从而发现了 ABO 血型,避免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领域,并使以抗体为中心的体液免疫,在 20 世纪上半叶占据免疫学研究的主导地位。

在 1880 年 Metchnikoff 发现吞噬细胞具有吞噬清除细菌的作用,后发现机体内的单核-巨噬细胞、多形核粒细胞及 20 世纪 80 年代发现的不成熟树突状细胞均具有吞噬病原体作用,即刻执行免疫保护作用。除此之外,20 世纪 70 年代以后发现的自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、 $\gamma\delta$ T 细胞及 B1 细胞均能识别多种病原体,并具有普遍的即刻杀伤清除作用,这类免疫作用称为固有免疫,它执行免疫保护作用,其作用早于适应性免疫。它不具有免疫记忆。

早在 20 世纪初即发现,应用动物来源的抗体做临床治疗,可引起患者的血清病,它是一种超敏反应性疾病,严重者可致休克。后来 Von Pirquet 证明在结核病患者中,进行结核菌素的皮肤划痕试验,能致局部引起显著的病理改变。他总结这类由免疫应答而致的过敏性疾病,称之为变态反应(allergy)。从而揭示不适宜的超敏免疫应答对机体有害的一面,即变态反应病。在正常情况下,免疫系统对自身抗原耐受;在感染及炎症条件下,免疫系统会对自身抗原发生病理性免疫应答,致自身免疫病。故在免疫应答异常情况下,可致免疫性疾病。

Burnet 于 1957 年提出克隆选择(clonal selection)学说。他以免疫细胞为核心,认为免疫细胞是随机形成的多样性的细胞克隆,每一克隆的细胞表达同一种特异性的受体,他认为受体即是胞膜抗体分子。当受抗原刺激时,细胞表面的受体特异识别并结合抗原,致细胞活化,进行克隆扩增,产生大量后代细胞,合成大量相同特异性的抗体。不同的抗原,则结合不同特异性的细胞表面受体,选择活化不同的细胞克隆,致不同的特异抗体产生。细胞产生抗体种类是受胞内遗传基因编码的,抗原只是选择表达相应受体的细胞,使之克隆扩增。

### 三、近代免疫学时期

细胞免疫学的发展明确了 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞经表面受体识别抗原分子,受体与抗原结合的信号由细胞表面传至细胞核内,导致基因活化,使细胞进行克隆扩增,并分化为效应细胞而表达功能。接踵而来的问题是,外界抗原数目庞大,细胞的抗原识别受体的数目也必然庞大,如一个基因编码一个受体分子,体内不可能有如此庞大的基因数目。再则,细胞表面的信号,怎么才能传入核内? 信号类型与活化的基因种类及细胞功能之间是怎么联系的?

1975 年后分子生物学的兴起,从基因水平揭示了 B 细胞及 T 细胞抗原识别受体(BCR, TCR)多样性产生的机制,从分子水平阐明信号转导通路、信号类型与细胞因子对细胞增殖和分化的作用及效应机制,揭示出细胞毒性 T 细胞致靶细胞发生程序性死亡的信号转导途径。这些研究不仅开创了分子免疫学,更使免疫学进展到以基因活化及分子作用为基础,理解免疫细胞的生命活动与功能,理解细胞与细胞间及免疫系统与机体整