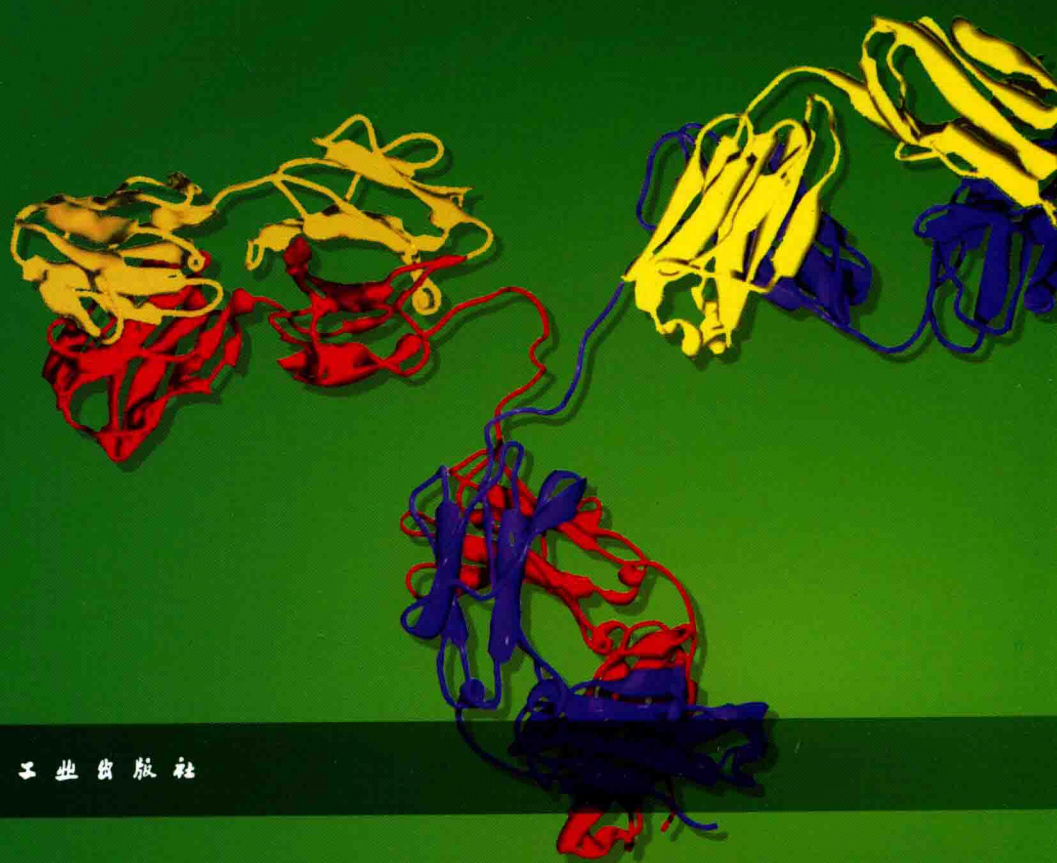


Principles and Techniques of Immunology

免疫学 原理与技术

颜世敢 主编



化学工业出版社

免疫学 原理与技术

颜世敢 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

《免疫学原理与技术》内容主要包括免疫学原理和免疫学技术两部分。免疫学原理部分从免疫器官、免疫细胞和免疫分子三个层次，系统介绍了免疫学的基本知识和重要理论，包括免疫系统、免疫应答及免疫调节机制，是免疫学技术及应用的理论基础；免疫学技术部分重点介绍了免疫检测技术、免疫制备技术和免疫防治技术，系统介绍了各种免疫技术的原理、操作步骤和应用。本书具有全面性、系统性、实用性、前沿性的特点，将理论与实践相结合，力求使学习者能利用掌握的免疫学原理和技术来解决生命科学研究和生产中的实际问题。

《免疫学原理与技术》是针对理工科高等院校和应用型大学的生物技术、生物工程、制药工程和生物医学等相关专业的本科生而编写的免疫学教材，也可作为农学、医学、师范类高校的生物学及医学相关专业的本科生的免疫学教材以及相关研究、临床检验和生产技术人员的参考书。

图书在版编目 (CIP) 数据

免疫学原理与技术/颜世敢主编. —北京: 化学工业出版社, 2017. 8
ISBN 978-7-122-30178-9

I. ①免… II. ①颜… III. ①免疫学-高等学校-教材
IV. ①R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 164144 号

责任编辑: 李 琰
责任校对: 宋 玮

装帧设计: 关 飞

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)
印 装: 高教社 (天津) 印务有限公司
787mm×1092mm 1/16 印张 17½ 字数 441 千字 2017 年 10 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899
网 址: <http://www.cip.com.cn>
凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 42.00 元

版权所有 违者必究

《免疫学原理与技术》编写组

主 编 颜世敢

副 主 编 朱丽萍

编 者 (按姓氏笔画排列)

朱丽萍 阮文科 张 楠

陈正涛 颜世敢

前言

免疫学是人类在与传染病的斗争过程中逐渐形成的学科，从萌芽到发展成为一门独立的学科经历了数百年的历程。免疫学作为一门独立的学科，诞生于二十世纪。一个世纪以来，尤其是 20 世纪 80 年代以后，随着微生物学、分子生物学、基因工程、细胞工程、发酵工程、蛋白质组学、生物信息学等学科的迅猛发展，以及与其他学科间的交叉与融合，免疫学取得了长足进展，已成为生命科学的支柱学科，免疫学理论与技术对生物学的研究和实践产生了巨大推动作用。基于上述原因，除医学类高等院校外，普通理工科高等院校及应用型大学的生物学、生物技术、生物工程、生物医学工程和制药工程等相关专业相继开设了免疫学课程，并将其作为必修课或选修课。

作为理工科高等院校的一线教师和科研人员，我们在免疫学教学中发现，适合理工科高等院校尤其是应用型大学的免疫学教材很少，多数理工科高校只能采用医学类免疫学教材。医学类免疫学教材重原理、重理论、内容深、难、多。而理工科高校生物类专业的免疫学课程的教学课时较少，学生的免疫学基础较薄弱，学生学习免疫学技术及应用部分的愿望更强烈。所以基于理工科高等院校和应用型大学的生物类专业的实际情况，我们在多年免疫学研究和教学的基础上，集合齐鲁工业大学、齐鲁医科大学、北京农学院等高校及科研单位专门从事免疫学教学和研究的一线教师，编写了这本免疫学教材，填补理工科高校和应用型大学缺乏适合的免疫学教材的空白。

本书内容主要包括免疫学原理和免疫学技术两部分。免疫学原理部分从免疫器官、免疫细胞和免疫分子三个层面，系统介绍了免疫学的基本知识和重要理论，包括免疫系统、免疫应答及免疫调节机制，是免疫学技术及应用的理论基础；免疫学技术部分重点介绍了免疫检测技术、免疫制备技术和免疫防治技术，系统介绍了各种免疫技术的原理、操作步骤和应用。本书将理论与实践相结合，力求使学习者能利用掌握的免疫学原理和技术来解决生命科学研究和生产中的实际问题。

本书具备以下鲜明特色：（1）全面性，即知识结构完整，既包括免疫学基本原理又包括免疫学技术及应用；（2）系统性，知识模块化设计，条理清晰，层次分明。全书包括免疫系统、免疫应答机理、免疫检测技术、免疫制备技术和免疫防治技术五个知识板块；（3）实用性，做到理论与实践相结合，既有免疫学基本理论也有免疫学技术及应用，特别适合理工科高等院校和应用型大学的生物学相关专业的本科生、研究生使用，难度适中，针对性及实用性强；（4）前沿性，跟踪国内外最新免疫学研究进展，及时吸纳免疫学领域的新方法、新技术、新应用，深入到细胞、分子层面。

本书的内容编写分工为：补体、细胞因子、主要组织相容性复合体、白细胞分化抗原、黏附分子由北京农学院的阮文科编写，免疫器官、免疫细胞部分由齐鲁医科大学的陈正涛编写，抗原及天然蛋白抗原制备部分由齐鲁工业大学张楠编写，抗体、抗体制备技术、免疫治

疗、基因工程疫苗等部分由齐鲁工业大学朱丽萍编写，其余部分由齐鲁工业大学颜世敢编写，全书统稿和审校工作由颜世敢完成。

本书是专门针对理工科高等院校、应用型大学的生物学及生物医学相关专业本科生的免疫学教材，还可作为农学、医学、师范类高校生物学及医学相关专业本科生的免疫学教材或参考书，也可作为从事免疫学科研和临床检验人员的参考书。

本书在编写过程中得到齐鲁工业大学的领导、老师的关心和帮助，在正式出版前已经在本科生中进行了试用，部分同学也提出了宝贵的意见，在出版过程中还得到化学工业出版社相关编辑的帮助，在此一并表示感谢。

由于编者的水平有限，书中的不妥之处在所难免，恳请读者提出宝贵意见和建议，请电邮 yanshigan@qlu.edu.cn 告知，编者在此表示感谢。

编者

2017 年 5 月

目 录

绪论	1
----------	---

第一篇 免疫学原理——免疫系统 / 7

第一章 免疫器官	8
第一节 中枢免疫器官	8
第二节 外周免疫器官	12
第二章 免疫细胞	21
第一节 适应性免疫细胞	22
第二节 固有免疫细胞	31
第三节 抗原提呈细胞	43
第三章 免疫分子	46
第一节 抗原	46
第二节 抗体	52
第三节 补体	69
第四节 细胞因子	76
第五节 主要组织相容性复合体	81
第六节 白细胞分化抗原	87
第七节 黏附分子	90

第二篇 免疫学原理——免疫应答 / 96

第四章 固有免疫应答	98
第一节 固有免疫系统	98
第二节 固有免疫应答机理	100
第三节 固有免疫与适应性免疫的关系	104
第五章 适应性免疫应答	106
第一节 抗原的加工与提呈	106
第二节 细胞免疫应答	110
第三节 体液免疫应答	117

第六章 免疫调节	125
第一节 基因水平的免疫调节	125
第二节 分子水平的免疫调节	126
第三节 细胞水平的免疫调节	131
第四节 整体水平的免疫调节	133
第七章 抗感染免疫	135
第一节 抗细菌感染免疫	135
第二节 抗病毒感染免疫	137
第三节 黏膜免疫应答	142

第三篇 免疫学技术——免疫检测技术 / 153

第八章 免疫检测技术的原理	154
第一节 抗原抗体结合反应的特点	154
第二节 抗原抗体反应的影响因素	155
第三节 体外抗原抗体检测技术	156
第九章 经典免疫检测技术	157
第一节 凝集反应	157
第二节 沉淀反应	158
第十章 免疫标记技术	161
第一节 酶免疫分析法	161
第二节 免疫荧光技术	165
第三节 放射免疫测定技术	169
第四节 化学发光免疫技术	169
第五节 胶体金免疫分析技术	171
第六节 免疫印迹	172
第十一章 免疫细胞的功能检测	174
第一节 免疫细胞的分离	174
第二节 免疫细胞的数量与功能测定	177
第三节 T 细胞的功能测定	177
第四节 B 细胞的功能测定	182
第五节 NK 细胞的功能测定	183
第六节 吞噬细胞的功能测定	184
第十二章 细胞因子的检测	187

第四篇 免疫学技术——免疫制备技术 / 189

第十三章 抗原制备技术	190
第一节 细菌性抗原的制备	191

第二节	病毒性抗原的制备	193
第三节	天然蛋白质抗原的制备	197
第四节	重组蛋白抗原的制备	200
第五节	半抗原-载体的制备	203
第六节	多糖抗原的制备	204
第七节	抗原的浓缩技术	209
第八节	抗原的鉴定技术	211
第九节	抗原的保存	212
第十四章	疫苗制备	213
第一节	疫苗制备基本知识	213
第二节	冻干活疫苗的制备	217
第三节	灭活疫苗的制备	218
第四节	类毒素的制备	219
第五节	多糖结合疫苗的制备	220
第六节	核酸疫苗的制备	221
第十五章	抗体制备	225
第一节	多克隆抗体制备	225
第二节	卵黄抗体制备	227
第三节	单克隆抗体制备	230
第十六章	干扰素制备	236
第一节	体外诱生干扰素制备工艺	236
第二节	基因工程制备干扰素	237
第三节	IFN 的检定	238
 第五篇 免疫学技术——免疫防治技术 / 240		
第十七章	免疫预防技术	241
第一节	疫苗	241
第二节	人工被动免疫	246
第三节	免疫程序	247
第四节	免疫监测	248
第五节	免疫副反应	249
第十八章	免疫治疗技术	252
第一节	分子免疫治疗	252
第二节	细胞免疫治疗	255
第三节	基因免疫治疗	257
第四节	免疫增强剂	258
第五节	免疫抑制剂	260
英文名词缩略语简表		263
参考文献		269

绪 论

一、免疫的概念及功能

(一) 免疫的概念

免疫 (immune) 一词源自拉丁语 *immunitas*, 原意是免除税收或劳役, 引申为免除瘟疫。免疫产生于人类与传染病的斗争过程中, 传统的免疫是指机体抗感染的能力。随着免疫学研究的深入, 发现许多免疫现象与微生物无关。现代免疫是指机体的一种生理反应, 当抗原物质进入机体后, 机体的免疫系统识别“自己”和“非己”, 对非己抗原产生免疫应答从而清除, 对自身抗原产生免疫耐受, 维持机体的生理平衡和稳定。通常的免疫指正免疫应答, 当免疫系统被诱导而处于对抗原物质呈不应答状态时, 称为免疫耐受或负免疫应答。

免疫性 (immunity) 是指机体接触抗原物质 (如微生物) 后, 能产生一种特异性排除抗原性异物的保护性生理反应。长期以来免疫性仅指机体抗感染的防御能力。

(二) 免疫的功能

免疫防御 (immunologic defence): 指机体防御病原微生物的感染。正常情况下通过免疫防御来清除病原微生物及其他抗原物质; 异常情况下会引起疾病, 如免疫应答强度过强或持续时间过长可引起超敏反应, 而免疫应答强度过低或功能丧失会导致免疫缺陷病。

免疫稳定 (immunologic homeostasis): 指机体通过免疫功能清除损伤或衰老的细胞, 以维护机体的生理平衡。该功能失调会导致自身免疫性疾病。

免疫监视 (immunologic surveillance): 体内极少数细胞由于种种原因在新陈代谢过程中会发生基因突变或癌变, 机体通过免疫监视来识别并清除异常细胞。该功能失调会导致肿瘤、持续性感染。

二、免疫学的分类、地位

免疫学 (immunology) 是研究机体免疫系统的组成与功能、免疫应答机制及免疫疾病的学科。免疫学来源于微生物学和病理学, 最早研究抗细菌感染问题, 长期以来免疫学的主要任务是利用免疫学方法防治传染病, 但现代免疫学的研究范畴已不局限于抗感染免疫。

(一) 免疫学的分类

根据研究内容, 免疫学分为基础免疫学 (fundamental immunology) 和临床免疫学 (clinical immunology)。基础免疫学主要研究免疫系统 (包括免疫器官、免疫细胞、免疫分子) 及免疫应答、免疫耐受、免疫调节、免疫效应、免疫遗传等免疫学基本问题。临床免疫学主要是用免疫学的理论和方法来阐明免疫疾病的发病机理、免疫诊断与免疫防治。根据研究领域不同, 临床免疫学又分为抗感染免疫、超敏反应、免疫缺陷病、自身免疫病、肿瘤免疫、移植免疫、生殖免疫、血液免疫、免疫药理、衰老免疫、营养免疫等。

根据研究对象不同, 免疫学分为研究人体的医学免疫学和研究动物的兽医免疫学。

（二）免疫学在生命科学中的地位

免疫学是生命科学的重要组成部分，并且已经发展成为生命科学的前沿学科。免疫学与生命科学的多个学科相互渗透、相互促进。

免疫学促进了生命科学的发展和进步。免疫学方法和技术为生命科学的其他学科提供了普遍而有效的研究手段。基于单克隆抗体、免疫标记、细胞因子及膜型免疫分子等的免疫检测技术，已成为生物学、医学及其他学科的重要研究手段，在细胞亚群及其功能鉴定、微量分析、特异性测定中显示出优越性。免疫学自诞生以来在消灭传染病及非感染性疾病方面取得了巨大成效，极大促进了生命科学和医学的发展。

生命科学的发展推动免疫学的进步。免疫学的发展离不开生命科学其他学科的支持，微生物学、细胞生物学、发育生物学、系统生物学、分子生物学、生物信息学、表观遗传学、基因组学、蛋白组学、结构生物学、生物化学、生理学等学科快速发展，促进了免疫学的发展。尤其是分子生物学与免疫学结合形成的分子免疫学，在分子水平研究免疫分子及其受体的结构、功能及其在免疫应答中的作用机制，为免疫学研究提供了新思路，推动了免疫学在理论与应用上的快速发展和突破，从而更好地理解生命的基本现象，揭示疾病的发病机制。

三、免疫学发展简史

免疫学是在人类与传染病的相互斗争过程中逐渐形成的，从萌芽到发展成为一门独立的学科经历了数百年的历程。根据所采用技术和方法，免疫学的发展史分为经验免疫学、科学免疫学和现代免疫学三个时期。

（一）经验免疫学时期（17世纪70年代～19世纪50年代）

经验免疫学时期是免疫学的萌芽时期。人们对免疫有了感性认识，观察到很多传染病患者康复后，一般不再患同样的传染病。该时期发明了用于预防天花的人痘苗和牛痘苗，开创了免疫学新纪元。

我国最早创立了接种人痘苗预防天花的免疫学方法，使健康儿童人工感染人痘而患轻度天花，达到预防天花的目的，这一发明是免疫学的开端。明朝的《治痘十全》（1628年）和清朝的《痘疹定论》（1713年）等古医书记载，我国早在宋代（998～1022年）就开始接种人痘苗且技术相当完善。当时的人痘苗有生苗、熟苗，人痘接种法有痘衣法、痘浆法、旱苗法、水苗法。明朝（1567～1572年）人痘法已在全国广泛使用。人痘法还经陆上丝绸之路向西传至欧亚各国，经海上丝绸之路向东传至朝鲜、日本及东南亚国家。人痘苗的发明是我国对世界免疫学的一大贡献，为牛痘苗和减毒疫苗的发明奠定了基础。

1721年人痘法传入英国。英国乡村医生琴纳（Edward Jenner）小学时曾接种过人痘苗，也看到人痘接种后的不安全现象。当时欧洲已经有人发现患过牛痘的人不会患天花。1796年5月14日Jenner从患牛痘的挤奶女工Sarab Nelmes身上的脓疱中取少许脓液，注射至8岁男孩James Phipps的手臂内，6周后Jenner先后给Phipps注射了天花患者的脓液达20次，但Phipps均安然无恙，证明牛痘可以预防天花。1798年Jenner发表题为《牛痘成因与作用》的著名论文，把接种牛痘称为vaccination，标志着医学界正式承认疫苗接种是一种行之有效的免疫方法，牛痘苗预防天花比人痘苗更安全、有效。自此牛痘法在英国快速推广并传播至欧洲、印度和北美。至1801年欧洲许多国家广泛推广牛痘法，使天花的发病率和死亡率显著下降。1948年世界卫生组织（WHO）成立，开展全球性大规模推广牛痘接

种法扑灭天花行动，终于在1979年在全球消灭了天花，这是人类免疫学史上最辉煌、最伟大的创举。

（二）科学免疫学时期（19世纪50年代～20世纪50年代）

科学免疫学时期是免疫学的初盛时期，即整体生物试验和早期免疫学说的兴起。

1. 人工主动免疫和被动免疫

Jenner发明牛痘苗之后的近一个世纪中，免疫学研究因为没有解决传染病的病原问题而没有取得很大进展。直到19世纪末，法国科学家巴斯德（Louis Pasteur）和德国科学家科赫（Robert Koch），解决了传染病的病原主要是细菌，并能将病原菌分离培养，奠定了制备疫苗的基础。1880年巴斯德用禽霍乱菌的陈旧培养物预防禽霍乱的感染，创造了第一支动物用减毒疫苗（vaccine）。巴斯德发明禽霍乱疫苗是科学免疫学诞生的重要标志。后来他又相继发明了炭疽杆菌、狂犬病的减毒疫苗，建立了主动免疫法（active immunization）。

1888年Roux和Yersin发现白喉是由白喉杆菌产生的外毒素所致。Behring和Kitasato用白喉杆菌外毒素免疫马，制备了免疫血清（即抗毒素）治疗白喉并首先在人体获得成功，开辟了人工被动免疫法（passive immunization）。

2. 免疫应答机制

1883年，俄国科学家梅契尼可夫（Elie Metchnikoff）发现海星的游走细胞（即幼虫细胞）能吞噬外来异物，水蚤的血液细胞能杀灭霉菌孢子，兔及人的白细胞能吞噬各种细菌等，提出细胞免疫假说，认为机体的免疫机制主要是白细胞的吞噬作用；1897年，欧立希（Paul Ehrlich）提出了体液免疫学说（humoral immunity），认为体液中产生了针对病原微生物的相应抗体，在试管中抗体能与相应的病原微生物发生凝集、沉淀等现象。1903年Wright及Douglas证明调理素（opsonin）能增强吞噬细胞对相应细菌的吞噬作用，把细胞免疫学说与体液免疫学说统一起来。1942年Chase用结核菌素致敏的豚鼠血清注射正常豚鼠，未引起结核菌素反应，而注射致敏细胞时引起结核菌素反应，揭示了机体能同时产生体液免疫和细胞免疫。为研究方便，现在仍延续细胞免疫和体液免疫的叫法。

3. 超敏反应与免疫病理

1890年Koch用结核菌素注射结核病患者，不但没有收到免疫预防效果，反而在注射部位引起局部组织坏死，称为结核菌素反应（Koch现象）。1902年Richet和Portier用海葵触角毒素甘油提取液给狗注射，引起部分狗死亡，但有的狗能存活下来，3~4周后再次注射该液体，即使注射量仅为初次的1/20也会立即引起狗休克、死亡，该现象被称为过敏反应（anaphylaxis）。Arthus给致敏的机体注射无刺激性抗原，也可在皮肤注射部位引起坏死（Arthus反应），证明过敏反应与物质的毒性无关，而与其抗原性有关。1906年Pirquet和Schick用马抗白喉血清治疗人的白喉，治疗7~14天患者出现血清病，表现为发热、皮疹、水肿、关节痛、淋巴肿大等症状。1907年Donath和Landsteiner从自身溶血性贫血患者体内发现了抗自身红细胞抗体。1908年，Dameshek提出自身免疫和自身免疫病的概念，证明免疫应答具有两面性，即生理性保护作用 and 免疫病理性损伤（如超敏反应和免疫疾病）。

（三）现代免疫学时期（20世纪50年代至今）

现代免疫学时期是免疫学的飞跃时期，免疫学从抗感染的概念中解脱出来，并逐渐由原来的微生物学的附属物发展成为一门独立学科。随着细胞生物学、分子生物学的发展及其与免疫学的结合，细胞免疫学和分子免疫学诞生，极大推动了免疫学的发展，解决了很多免疫

学的关键问题。

1. 免疫器官和免疫细胞

1956 年 Glick 通过早期摘除鸡的法氏囊发现鸡不能产生抗体,证实法氏囊与体液免疫有关。1962 年 Warner 用类似手段证实哺乳动物的胸腺是免疫器官。1965 年 Cooper 在胸腺中发现了胸腺依赖性淋巴细胞 (T 细胞),在骨髓或法氏囊中发现了骨髓依赖性淋巴细胞或囊依赖性淋巴细胞 (B 细胞)。1969 年 Mitchell 等提出 T、B 细胞亚群的概念并发现了区分 T、B 细胞亚群的方法。Mitchison 证实在抗体产生过程中需要 B 细胞和辅助性 T 细胞 (Th 细胞) 的参与,证明 Th 细胞的存在。Gershon 证明抑制性 T 细胞的存在并且发现其在免疫应答中的重要作用。1960 年 Gowans 证明外周淋巴细胞不是终末细胞,可以再循环,再次接触抗原时能母细胞化、增殖及分裂,其中小部分分化成记忆细胞。20 世纪 70 年代,在肿瘤免疫研究中发现了自然杀伤细胞。T 细胞是不均一的细胞群,可分为辅助性 T 细胞 (Th)、细胞毒 T 细胞 (CTL) 和抑制性 T 细胞 (Ts) 等。1973 年 Steinman 发现树突状细胞,随后证实树突状细胞是功能最强的抗原提呈细胞,能够有效激活初始 T 细胞,在细胞免疫应答中发挥重要作用。单核细胞穿出内皮细胞进入组织脏器成为巨噬细胞,是同一个细胞谱系发育的不同阶段,提出单核/巨噬细胞系统。进一步研究发现,T 细胞中的 $\gamma\delta$ T 细胞和 NK T 细胞及 B1 亚群细胞参与固有免疫应答。

2. 抗体

1949 年 Astrid Fagreus 证明浆细胞产生抗体。Tiselius 和 Kabat 于 1938 年创建了蛋白电泳技术并证明血清抗体活性部分是 γ 球蛋白。1959 年 Porter 和 Edelman 等以多发性骨髓瘤患者的血清及尿液为材料,用酶切等化学方法,阐明了抗体分子的基本化学结构。1964 年 WHO 提出免疫球蛋白的概念。

关于抗体的形成机制,先后出现了侧链假设 (side chain postulate)、指令假设或模板假设 (instruction postulate)、克隆选择假设 (clonal selection postulate) 等。只有 Burnet (1959 年) 提出的克隆选择学说被普遍接受。克隆选择学说认为,体内有很多针对各种抗原的相应细胞克隆 (clone),抗原进入机体选择相应细胞克隆并与之结合,使该细胞克隆活化、增殖并产生特异性抗体。若在胚胎期由某抗原选择性接触相应细胞克隆,会引起这些细胞克隆被排除或失活,处于抑制状态,称为禁忌克隆 (forbidden clone),机体失去针对该抗原的反应性,形成耐受 (tolerance),从而解释了机体对自身抗原的耐受性。该学说能解释抗体的形成机制及很多免疫学现象,如抗原识别、免疫记忆、免疫耐受和自身免疫等,极大推动了免疫学的发展。

1974 年 Niels Jerne 提出抗体分子的独特型和抗独特型及其相互识别的免疫网络学说。1975 年 Georges Kohler 和 Cesar Milstein 创立了 B 细胞杂交瘤技术,实现了单克隆抗体的大量制备,同时证实了克隆选择学说的正确性,对免疫学研究产生了巨大推动作用。1978 年 Susumu Tonegawa 阐明造成抗体多样性、特异性的机制是抗体编码基因的重排。

3. 免疫遗传

免疫应答产生与否及其强弱具有种系和个体差异性,受遗传基因控制。人类免疫应答基因存在于主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 中。MHC 是由高度多态性基因座组成的染色体上的一个遗传区域,基因表达产物 (称为 MHC 分子) 能在各种细胞表面表达。MHC 分子是同种异体器官移植排斥反应的主要抗原,还在识别抗原、活化细胞和杀伤靶细胞等免疫应答中发挥重要作用。

20 世纪 30 年代 George Snell 建立了同类系小鼠模型，发现了同种移植排斥反应中 H-2 基因复合体发挥重要作用。50 年代 Jean Dausset 发现了与 H-2 复合体类似的人类白细胞抗原系统（HLA）。早期的 MHC、HLA 研究都集中在移植免疫上，直到 Baruj Benacerraf 发现免疫应答基因（*Ir*），并证实该基因控制特定抗原的免疫应答能力，且该基因位于小鼠 H-2 的 I 区中，开启了 MHC 全面生物学功能研究的时代。Peter Doherty 和 Rolf Zinkernagel 证实细胞毒性 T 细胞在识别病毒抗原时存在 MHC 限制性。

4. 免疫受体分子及其信号转导

TCR 及 BCR：Pernis 用荧光免疫法证明 B 细胞表面抗原结合受体（BCR）只能特异性识别一种抗原表位，产生的抗体只针对单一的抗原表位。1983 年 Meur 等用基于 T 细胞的单克隆抗体的免疫组化法证明了 T 细胞受体（TCR）的存在。1984 年 Davis 和 Satio 用分子杂交技术克隆了 TCR 的编码基因，发现 TCR 的 α 、 β 链基因分别与 Ig 的 L、H 链基因的结构及重排高度相似，TCR 的多样性可能比 BCR 还多。

细胞因子及细胞因子受体：20 世纪 80 年代后，IL、IFN、TNF、集落刺激因子、转化生长因子、趋化因子、黏附分子等一系列细胞因子相继被发现，这些细胞因子在细胞活化增殖分化、造血、免疫调节、细胞黏附等方面的重要作用及其与疾病发生发展的关系也被揭示。随着分子生物学、生物信息学、基因组学的发展，众多新细胞因子及其受体相继被发现，新细胞因子及其受体的结构与功能研究进展飞速，重组细胞因子进入临床应用。

1989 年 Janeway 提出固有免疫的模式识别理论，1994 年 Matzinger 在此基础上进一步提出危险模式理论，这两个理论认为固有免疫细胞通过其表面的模式识别受体（PRR）与病原相关分子模式（PAMP）结合，引发细胞信号转导并导致炎症介质释放，吞噬并清除病原体，同时有些吞噬细胞的活化诱导反应进入固有免疫早期作用时相，诱导炎症反应来封闭感染部位，防止病原体扩散。这两个理论从另外角度解释了免疫防御和免疫耐受的机制。

5. 免疫调节网络

1977 年 Besedovsky 提出神经-内分泌-免疫调节网络学说，神经系统、内分泌系统、免疫系统三个在解剖学上没有直接联系的系统，通过神经递质、内分泌激素、细胞因子等小分子介质进行彼此沟通，构成免疫调节网络。1990 年 Khansari 提出，免疫系统通过受体识别进入体内的抗原，发生免疫应答，同时淋巴细胞产生细胞因子，将抗原信息反馈给神经系统、内分泌系统，从而对免疫系统做出精准调控，维持免疫功能处于动态平衡状态。

获得诺贝尔生理或医学奖项的免疫学研究成果见表 0-1。

表 0-1 获得诺贝尔生理或医学奖项的免疫学研究成果

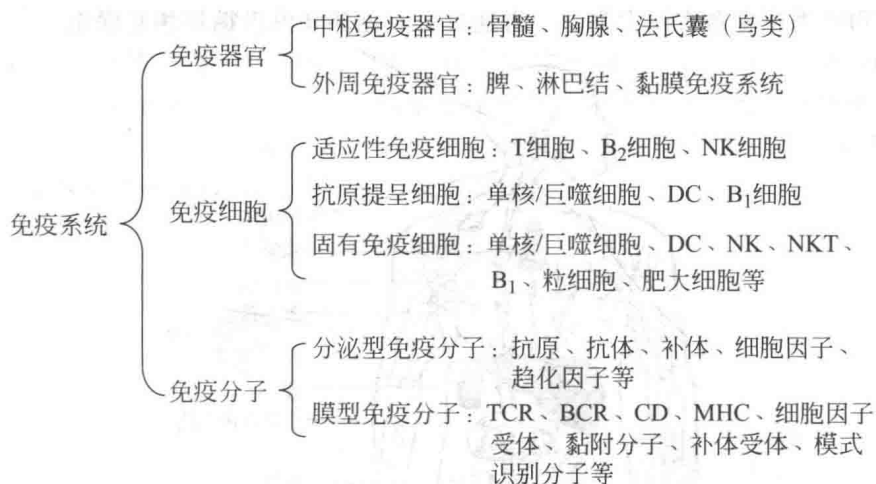
时间	获奖人	免疫学成就
1901 年	德国 Emil A. von Behring	血清抗毒素
1905 年	德国 Robert Koch	结核
1908 年	俄国 Elie Metchnikoff	免疫吞噬作用
	德国 Paul Ehrlich	体液免疫
1912 年	法国 A. Carrel	器官移植
1913 年	法国 Charles Richet	过敏反应
1919 年	比利时 Jules Bordet	补体溶菌试验
1930 年	奥地利 Karl Landsteiner	人 ABO 血型
1951 年	南非 Max Theiler	发明黄热病疫苗

时间	获奖人	免疫学成就
1957 年	意大利 Daniel Bovert	抗组胺药治疗过敏反应
1960 年	澳大利亚 Farlane Burnet, 英国 Peter B. Medawar	发现获得性免疫耐受现象
1972 年	美国 Gerald M. Edelman, 英国 Rodney Robert Porter	抗体的化学结构
1977 年	美国 Rosalyn Sussman Yalow	创立放射免疫测定法
1980 年	美国 George Davis Snell	小鼠 MHC
	美国 Baruj Benacerraf	免疫应答的遗传控制
	法国 Jean Dausset	人白细胞抗原
1984 年	德国 Georges Kohler, 英国 Cesar Milstein	单克隆抗体技术
	丹麦 Niels K. Jerne	免疫网络学说
1987 年	日本 Susumu Tonegawa	抗体多样性机制
1991 年	美国 Joseph E. Murray, E. Donnall Thomas	器官移植排斥
1996 年	澳大利亚 Peter C. Doherty, 瑞士 Rolf M. Zinkernagel	免疫应答中的 MHC 限制性
2011 年	加拿大 Ralph M. Steinman	DC 及其在适应性免疫中的作用
	美国 Bruce A. Beutler	Toll 样受体及其在固有免疫中的作用
	法国 Jules A. Hoffmann	

第一篇

免疫学原理——免疫系统

知识导图



免疫系统（immune system）是人类和脊椎动物在长期适应外界环境过程中形成的防御系统，由免疫器官、免疫细胞及免疫分子组成，是机体执行免疫功能的物质基础。免疫系统能识别“自己”和“非己”成分，对“非己”成分通过免疫应答排除，对“自己”成分形成免疫耐受，维持机体内环境的自身稳定。各种免疫器官、免疫细胞、免疫分子之间既相互协作又相互制约，使免疫应答既能有效发挥作用又能被控制在一定的范围内适度进行。

第一章 免疫器官

免疫器官 (immune organ) 是免疫细胞产生、分化和成熟的场所,也是过滤、贮存抗原及免疫应答的发生地,如图 1-1 所示。根据发生的时间顺序和功能差异,免疫器官分为中枢免疫器官和外周免疫器官两大类,二者通过血液循环和淋巴循环相互联系。

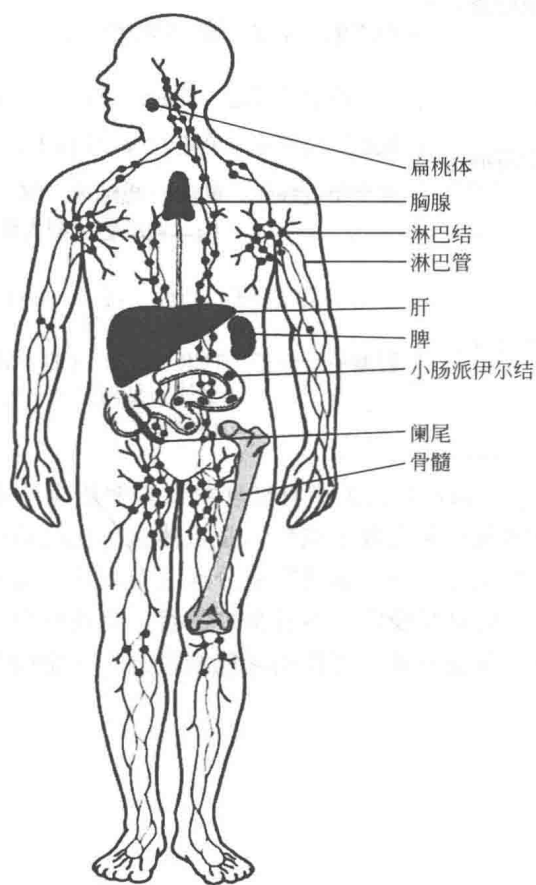


图 1-1 免疫器官

第一节 中枢免疫器官

中枢免疫器官 (central immune organ), 又称初级淋巴器官 (primary lymphoid organ), 是免疫细胞发生、分化、发育和成熟的场所,还对外周淋巴器官的发育起主导作用。