

免疫学作为一门自然科学，在最近 100 年中获得了快速的发展，已经成为生命科学最活跃的研究领域之一。

本书参考了大量最新的免疫学理论和技术编写而成。全书共分十八章，包括免疫学的发展及在生物学中的地位，免疫系统所包含的组织结构和各种免疫活性细胞，执行非特异性免疫功能的细胞和补体成分，抗原结构的特点，抗体结构、功能和基因调控，细胞免疫和体液免疫及它们在免疫应答中的作用，各种细胞因子及相互关系，抗原、抗体反应的特性和免疫学常用检测方法及实验技术。

本书适用于理工科生物类、药学类专业学生，也可供从事免疫学的工作者参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

简明免疫学原理/吴石金, 孙培龙主编. —北京: 化学工业出版社, 2008. 4

普通高等教育“十一五”规划教材

ISBN 978-7-122-02304-9

I. 简… II. ①吴…②孙… III. 医药学: 免疫学-高等学校-教材 IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 031394 号

责任编辑: 赵玉清

文字编辑: 马丽平

责任校对: 宋 夏

装帧设计: 风行书装

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: 北京云浩印刷有限责任公司

787mm×1092mm 1/16 印张 16 $\frac{3}{4}$ 字数 435 千字 2008 年 5 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: 29.00 元

版权所有 违者必究

第一章

免疫学概述

生命存在着许多奥秘，自然界在长期进化过程中产生了生命形式的多样性和生物功能的复杂性。万物能在世间生存离不开免疫功能，免疫是除了神经系统以外的最智能化的生命系统，是生物进化、生存、适应的必然性。免疫学（immunology）是研究生命免疫现象的一门科学。免疫学最早起源于中国，免疫学作为一门独立的学科，历史很短。其实，很早以前人们就观察到了机体发生的免疫现象，并将其应用到疾病的预防实践中去，但在日常生活实践中，人们经常会遇到以下复杂现象，但又很少去思考发生这些现象背后的原因。自然界存在着引起人类感染致病的微生物，人们对这些微生物的易感性不同；乙肝病毒侵入人体后，不同的机体，可表现为不同的发病形式，如急性肝炎、慢性肝炎、重型肝炎或病毒携带者；人类在患麻疹、流行性腮腺炎等疾病后，一般终身不再患同类疾病；当春暖花开，人们在花丛中散步时，个别人会发生哮喘；鱼、虾、蛋、蟹是美味佳肴，可有人食用后却会发生急性胃肠炎症状；引起 SARS（严重急性呼吸综合征）的病毒异常猖狂；亲子鉴定、个体识别的依据等。所有这些，都属于免疫学研究的范畴，可用免疫学的理论来解释。免疫学如今已是一门富有活力、欣欣向荣，具有巨大发展潜力的新兴学科。

第一节 免疫的概念与功能

一、免疫概念的演变

免疫（immune）这一名词衍生自拉丁文，起初只是一个法律概念，意即免除课税、免除奴役。很早以前，人们就注意到传染病患者痊愈后，对该病即产生不同程度的不感受性，即能够抗御病原微生物在机体内生长繁殖，解除毒素或毒性酶等有害代谢产物的毒害作用。因此，在相当长的时期内，就将这种不感受性称为“免疫”，意即免除瘟疫，对感染有抵抗之意。换言之，免疫是指机体对传染因子的再感染有抵抗力，即在初次感染后，对传染因子产生了免疫应答，而所谓传染因子是指细菌、病毒等病原微生物。可见，免疫学从一开始就是伴随着抗传染病的研究而发展起来的，如传染病的诊断和病原微生物的分离鉴定等常借助于一些免疫学方法提供的结果来解决；有些传染病的预防和治疗也是以免疫学的理论和方法为依据实施的。所有这些，使得免疫的内涵与微生物学更为密切相关，使人们长期误认为免疫仅指机体抗感染的防御功能，而且免疫对机体都是有利的。20 世纪中期以后，随着对更多现象的观察，这种传统的观念逐渐动摇了，人们逐渐认识到上述免疫的概念不能确切反映免疫的实质，如与传染病无关的超敏反应，器官移植排斥，肿瘤的发生、发展，不育，衰老等都与免疫有关。又如注射异种动物血清引起的血清病，血型不符输血引起受者的输血反应，以及有些物质引起的过敏反应等。现代免疫的概念是指机体识别“自身”和“异物”的活动，即机体识别和清除抗原性异物，维护自身生理平衡与稳定的一种功能。改变的观念包

2 简明免疫学原理

括：①免疫应答不一定由病原因子引起，免疫功能也不局限在抗感染方面；②免疫应答不一定对机体都有利，也可以有害。综合观察到的各种免疫现象认为，免疫是机体接触“抗原性异物”或“异己分子”所发生的一种特异性生理反应；其作用是识别自己和排除异己物质，以维持机体的动态生理平衡。这种维持机体动态平衡的生理反应，通常对机体是有利的，但在某些条件下也可以是有害的。由上所述，现代免疫的概念可以概括为：机体识别自己，排除异己，保持机体生理活动相对稳定的功能。作为抗原的传染因子，只是众多异己分子中的一大类而已，更有许多非传染性异己分子亦是抗原，免疫传统概念和现代概念的比较见表 1-1。

表 1-1 免疫传统概念和现代概念的比较

| 项 目 | 传统概念 | 现代概念 |
|-------|--------------|------------|
| 异物抗原 | 抗感染(清除病原微生物) | 识别和清除异物抗原 |
| 自身成分 | 耐受(不发生免疫应答) | 耐受(发生免疫应答) |
| 对机体有用 | 有利(有保护机体的作用) | 有利,也可能有害 |

二、免疫系统的基本功能

机体是由多个器官和系统组成，各自执行专职功能，如呼吸系统主要执行气体交换，呼出 CO₂、吸入 O₂，供新陈代谢需要；免疫系统则执行免疫功能，保护机体免受抗原性异物的侵害。免疫功能由机体内的免疫系统执行，免疫系统具有如下功能。①免疫防御功能：免疫防御功能是机体排除病原微生物和其他外来抗原性异物的功能。在异常情况下，此功能可对机体产生不利的影响，例如，若免疫应答过于强烈或持续时间过长，在清除抗原的同时，也可能导致组织损伤或生理功能异常，即超敏反应；若免疫应答功能缺陷或过低，则出现免疫缺陷病，或对致病菌甚至条件致病菌易感性增加，导致反复、严重的感染。②免疫监视功能：免疫监视功能是机体清除体内突变细胞和病毒感染细胞的功能。一旦此功能低下，易发生肿瘤或病毒持续感染。③免疫耐受功能：免疫系统对自身组织、细胞表达的抗原不产生免疫应答，不导致自身免疫病；反之，对外来病原体及有害生物分子表达的抗原，则产生免疫应答，予以清除，从这层功能上说，免疫系统具有“区分自我及非我”的功能。④免疫稳定功能：指机体识别和清除自身衰老、残损的组织、细胞

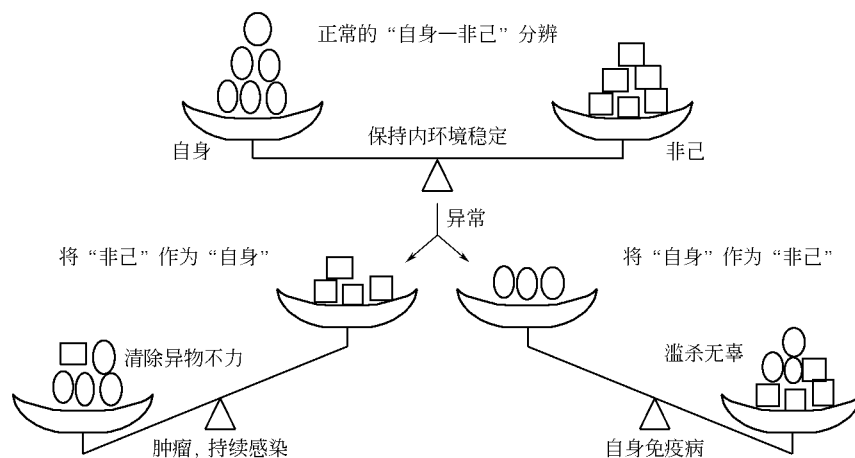


图 1-1 自身和非己分辨的失误与疾病的发生

的能力，这是机体维持正常内环境稳定的重要机制。这种自身稳定功能失调易导致某些生理平衡的紊乱或者自身免疫病。⑤免疫调节功能：免疫系统参与机体整体功能的调节，与神经系统及内分泌系统连接，构成神经-内分泌-免疫网络调节系统，不仅调节机体的整体功能，亦调节免疫系统本身的功能。

自身和非己分辨的失误与疾病的发生见图 1-1。

上述免疫系统功能可由两种方式获得：①由先天遗传获得的免疫力。主要由皮肤、黏膜及其他屏障，吞噬细胞，自然杀伤细胞以及多种体液成分（如补体、溶菌酶等）构成。面对病原体的入侵，人体出现的这两类免疫反应，亦可称为两道防线（图 1-2）。这些因素能非特异地阻挡或清除入侵体内的微生物及体内衰老、死亡、突变的细胞，故称为非特异性免疫、先天性免疫或固有性免疫。这种免疫的特点是能识别多种病原体的共有成分，如细菌脂多糖。非特异性免疫在感染早期发挥作用，不产生免疫记忆。②个体出生后因感染了某种病原微生物或受其他抗原物质刺激而获得的免疫力，主要由 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞执行。T 淋巴细胞、B 淋巴细胞针对某一特定病原体或其他抗原物质发挥作用，称特异性免疫、获得性免疫或适应性免疫。这种免疫的特点是识别某种病原体的特定成分，特异性免疫继非特异性免疫应答之后发挥作用，可产生免疫记忆。

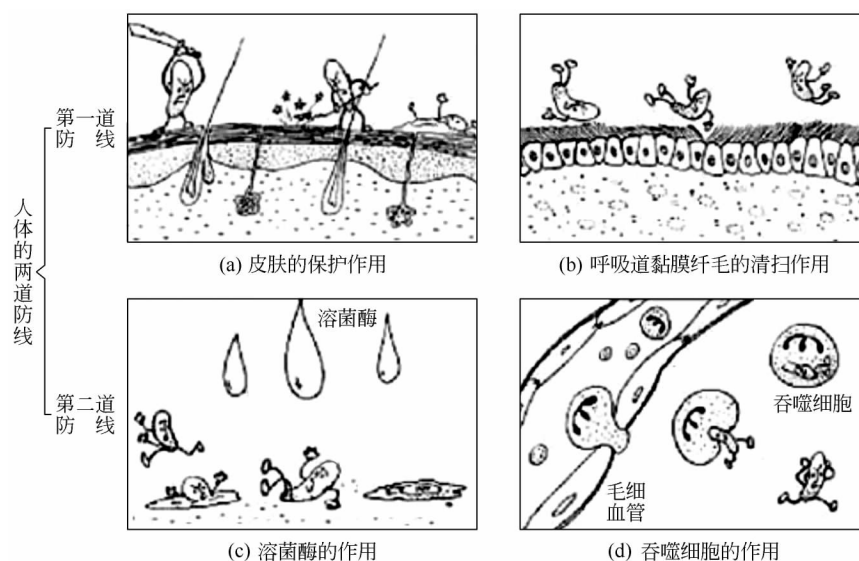


图 1-2 由先天遗传获得的两道免疫防线

固有性免疫和适应性免疫并不是孤立地存在，而是相互关联和相互作用的（图 1-3）。

免疫系统的功能是机体的免疫系统在清除病原微生物等抗原性物质的过程中所产生的各种生物学作用的总和，主要包括 5 个方面的内容（表 1-2）。

表 1-2 免疫系统的功能

| 项目 | 生理功能 | 病理表现 |
|--------|-----------------|---------------------|
| 免疫防御功能 | 清除病原微生物及其他抗原性异物 | 超敏反应(强) 免疫缺陷病(弱) |
| 免疫监视功能 | 清除突变细胞和病毒感染细胞 | 肿瘤、病毒持续性感染 |
| 免疫耐受功能 | 区分自我及非我 | 自身免疫病 |
| 免疫稳定功能 | 清除损伤或衰老的细胞 | 自身免疫病 |
| 免疫调节功能 | 机体整体功能的调节 | 功能失调,各种免疫系统疾病 |

4 简明免疫学原理

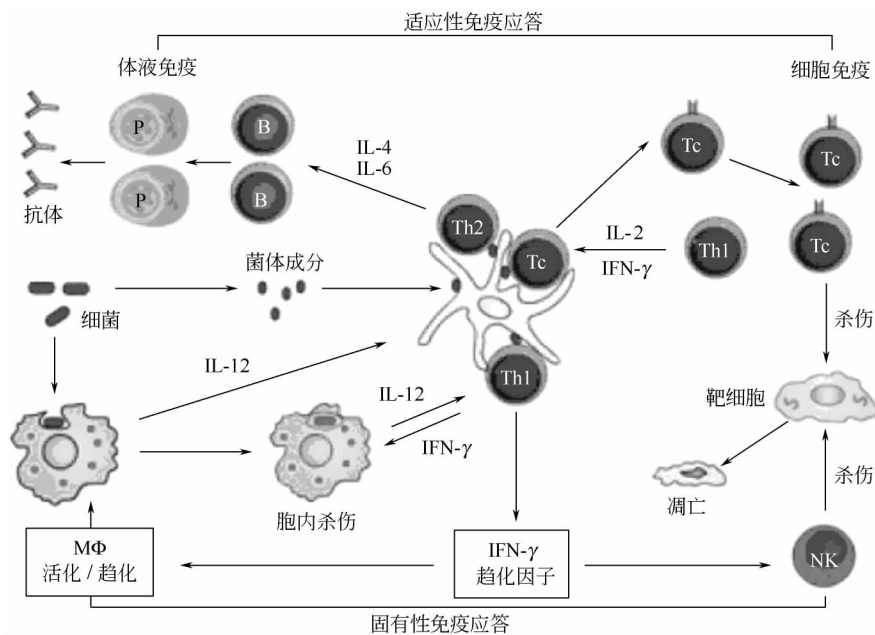


图 1-3 固有性免疫和适应性免疫的关联和作用

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与相应疾病发病机制及防治措施的科学。对免疫的认识是人类在与传染病斗争过程中发展起来的。从中国人接种“人痘”预防天花的正式记载算起，到其后的 Jenner 接种牛痘苗预防天花，直至今日，已经历了三个半世纪。免疫学和其他自然科学一样，都是经历着经验阶段、实验阶段和理论阶段，螺旋式地发展上升。发展的各阶段，有所重叠，难以截然分开，前后走过经验免疫学时期、科学免疫学时期、现代免疫学时期。

一、经验免疫学的发展（16 世纪至 19 世纪末叶）

人们很早以前就认识到天花是一种烈性传染病，传染性强，病死率高。在欧洲，17 世纪中叶，患天花死亡者达 30%，是主要致死原因之一。但人们发现，一旦病愈康复，就不会再患天花。传说我国早在宋朝（11 世纪）就利用吸入天花痂粉来预防天花，到明代，即公元 17 世纪 70 年代左右，则有正式接种“人痘”预防天花的记载（图 1-4）。当时是将粘有天花痂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碎成细粉，经鼻给正常儿童吸入。这些方法在现在的北京地区较为流行，且经陆上丝绸之路西传至欧、亚各国，18 世纪传至英国；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。种“人痘”预防天花虽有一定的危险性，使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。

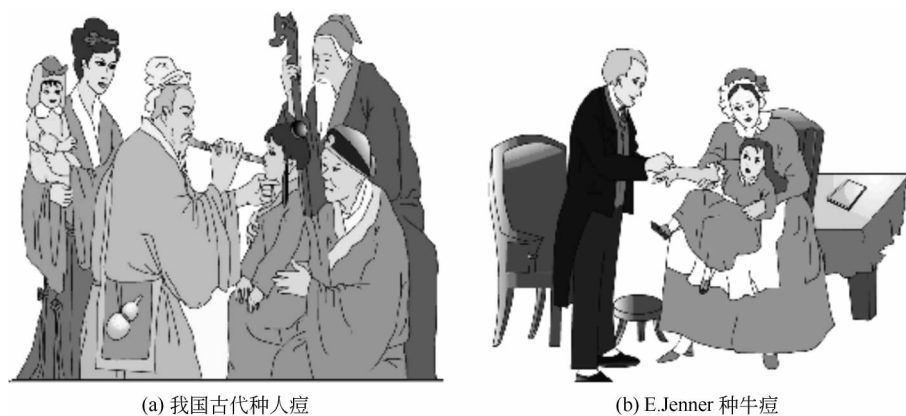


图 1-4 古代种痘图

历史上天花曾经肆虐：

- ① 3000 年前在古代中国、印度和埃及的古医书及僧侣经文中，就有了天花这种急性传染病的相关记录。
- ② 公元前 1160 年统治古埃及的法老拉美西斯五世，从其木乃伊考证出他面部就有天花瘢痕。
- ③ 公元 3~4 世纪罗马帝国出现大规模天花流行，饱受天花的肆虐。
- ④ 大约到了 6 世纪，非洲暴发天花，8 世纪欧洲也难逃一劫。
- ⑤ 17~18 世纪天花传入大洋洲，在西半球肆虐；
- ⑥ 18 世纪末在欧洲的所有盲人中，1/3 以上是由天花引起的失明。

到了 18 世纪末，英格兰乡村医生 E. Jenner 从挤奶女工多患牛痘、但不患天花的现象中得到启示。E. Jenner 观察到牛患有牛痘（一种轻型的局部痘疹），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”，但却不患天花。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，2 个月后，再接种来自天花患者的痘液，只致局部手臂疱疹，未引起全身天花。经过一系列实验后，于 1798 年成功地制出牛痘苗，并公开推行牛痘疫苗接种法。这是世界上第一例成功的疫苗，在 19 世纪初至中叶，在欧洲广泛推广，为人类最终战胜天花做出了不朽的贡献。他于 1798 年公布了他的论文，把接种牛痘称为“Vaccination”（拉丁语中，牛写为 Vacca），即接种牛痘，预防天花。但当时微生物学尚未发展起来，人们尚不认识天花和牛痘的病原体，对病原体及获得免疫的道理却全然不知，所以这种孤立的成功并未得到理论上的升华。此后一个世纪内，免疫学一直停留在这种原始的经验状态。

二、实验免疫学的发展（19 世纪末叶至 20 世纪初叶）

经过了经验免疫实践后，免疫学的发展进入了以实验为主的第二阶段。Jenner 的牛痘苗预防正是这两个阶段的过渡和联系。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。法国科学家巴斯德（Louis Pasteur, 1822—1895）和德国科学家柯赫（Robert Koch, 1843—1910）奠基的微生物学从一开始就与传染病发生

6 简明免疫学原理

了紧密的联系，为发现各种传染病的病原提供了实用的方法学。1880年，法国微生物学家 L. Pasteur 偶然发现接种陈旧的鸡霍乱杆菌培养物可使鸡免受毒性株的感染，将鸡霍乱病原培养物在室温长期放置而减毒，将炭疽杆菌培养于 42~43℃，制成人工减毒活菌苗；以及将当时尚不知的病原体——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，从而成功地创制了炭疽杆菌减毒疫苗和狂犬病疫苗，并开始了人工主动免疫机制的研究。1883年，俄国动物学家 E. Metchnikoff 发现了白细胞的吞噬作用并提出了细胞免疫 (cellular immunity) 学说。1890年，德国医师 E. von Behring 和日本学者北里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，开创了人工被动免疫机制的研究。人工主动免疫机制和人工被动免疫机制见图 1-5。1894年比利时血清学家 J. Bordet 发现了补体。这些发现支持体液免疫 (humoral immunity) 学说。两种学派曾一度论战不休，直到 20 世纪初英国医师 A. Wright 发现了调理素，德国学者 P. Ehrlich 提出侧链学说，才将两种学说统一起来。1901年，“免疫学”一词首先出现在“Index Medicus”中，1916年“Journal of Immunology”创刊。作为一门学科，免疫学至此才正式为人们所承认。与此同时，研究抗原、抗体反应的学问——血清学 (serology) 也逐渐形成和发展起来。1896年 H. Durham 等人发现了凝集反应，1897年 R. Kraus 发现了沉淀反应，1900年 K. Landsteiner 发现了人类 ABO 血型，J. Bordet 发现了补体结合反应。这些实验逐渐在临床检验中得到应用。应用动物来源的抗体作临床治疗，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。

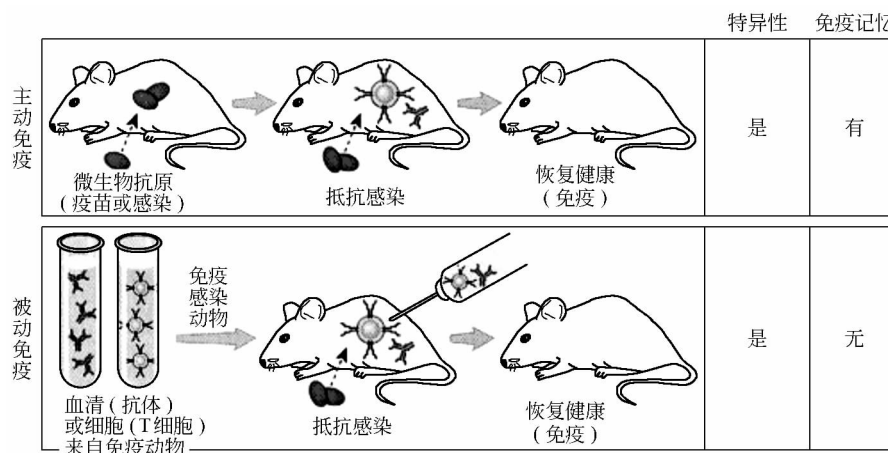


图 1-5 人工主动免疫机制和人工被动免疫机制

总之，经历一个世纪的发展，免疫学研究揭示了免疫系统结构组成及功能，固有免疫及适应性免疫，体液免疫及细胞免疫，T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的特异免疫应答过程，以及免疫调节及免疫应答异常与疾病，并在免疫学理论指导下，形成了独立的免疫学科。

三、现代免疫学的发展 (20 世纪初叶至中叶)

从第一次世界大战后，免疫学由于相关学科发展的促进，有了质的飞跃。在理论上出现

了崭新的理论体系，在方法学上更是出现了许多新仪器和新技术，使免疫学充满了生机，渗透至许多生物医学学科中。有的成果获诺贝尔奖，具体见表 1-3。20 世纪中期以后，免疫学众多新发现频频向传统免疫学观念挑战。1945 年 R. Owen 发现同卵双生的两只小牛的不同血型可以互相耐受，1948 年 C. Snell 发现了组织相容性抗原，1953 年 R. Billingham 等人成功地进行了人工耐受试验，1956 年 Witebsky 等人建立了自身免疫病动物模型。这些免疫生物学现象迫使人们必须跳出抗感染的圈子，甚至站在医学领域之外去看待免疫学。

表 1-3 20 世纪获得诺贝尔生理学或医学奖的免疫学家

| 年代 | 学者 | 国家 | 获奖成就 |
|------|-------------|------|--------------------------|
| 1901 | Behring | 德国 | 发现抗毒素, 开创免疫血清疗法 |
| 1905 | Koch | 德国 | 发现病原菌 |
| 1908 | Ehrlich | 德国 | 提出抗体生成侧链学说和体液免疫学说 |
| | Metchnikov | 俄国 | 发现细胞吞噬作用, 提出细胞免疫学说 |
| 1912 | Carrel | 法国 | 器官移植 |
| 1913 | Richet | 法国 | 发现过敏现象 |
| 1919 | Bordet | 比利时 | 发现补体 |
| 1930 | Landsteiner | 奥地利 | 发现人红细胞血型 |
| 1951 | Theiler | 南非 | 发明人黄热病疫苗 |
| 1957 | Bover | 意大利 | 用抗组胺药治疗超敏反应 |
| 1960 | Burnet | 澳大利亚 | 提出抗体生成的克隆选择学说 |
| | Medawar | 英国 | 发现获得性移植免疫耐受性 |
| 1972 | Edelman | 美国 | 阐明抗体的化学结构 |
| | Porter | 英国 | 阐明抗体的化学结构 |
| 1977 | Yalow | 美国 | 创立放射免疫测定法 |
| 1980 | Dausset | 法国 | 发现人白细胞抗原 |
| | Snell | 美国 | 发现小鼠 H-2 系统 |
| | Benacerraf | 美国 | 发现免疫反应的遗传控制 |
| 1984 | Jerne | 丹麦 | 提出免疫网络学说 |
| | Kohler | 德国 | 用杂交瘤技术制备单克隆抗体 |
| | Milstein | 英国 | 单克隆抗体技术及免疫球蛋白基因表达的遗传控制 |
| 1987 | Tonegawa | 日本 | 发现抗体多样性的遗传基础 |
| 1990 | Murray | 美国 | 第一例肾移植成功 |
| | Thomas | 美国 | 第一例骨髓移植成功 |
| 1996 | Doherty | 澳大利亚 | 提出 MHC 线执行, 即 T 细胞的双识别模式 |
| | Zinkernagel | 瑞士 | 发现细胞介导免疫的特征 |

于是一个免疫学的新理论——克隆选择学说 (clone selection theory) 于 1958 年由澳大利亚学者 F. Burnet 提出 (图 1-6)。该学说认为: 体内存在识别各种抗原的免疫细胞克隆; 抗原通过细胞受体选择相应的克隆并使之活化和增殖, 变成抗体产生细胞和免疫记忆细胞; 胚胎时期与抗原接触的免疫细胞可被破坏或抑制, 称为禁忌细胞株 (forbidden clone); 部分免疫细胞可因突变而与自身抗原起反应。这个理论虽不十分完善, 但解释了大部分免疫现象, 为多数学者所接受并被后来的实验所证明, 可以说是一个划时代的免疫学理论。

嗣后, 细胞免疫以一个崭新的面貌再度兴起。1956 年 B. Glick 发现了腔上囊的作用, 1961 年 J. Miller 发现了胸腺的功能, 1966 年 H. Claman 等人区分出 B 细胞与 T 细胞, 并且发现了它们的免疫协同作用, 以后又相继发现了 T 细胞中不同的亚群及其鉴定方法, 以及免疫细胞间朴素作用的机制和主要组织相容性复合体限制性。

同时, 体液免疫继续向纵深发展。自 20 世纪 40 年代初确认抗体是血清丙种球蛋白之后, 1950 年 R. Porter 用蛋白酶水解获得了抗体的片段, G. Edelman 用化学断裂法得到了抗体的多肽链, 共同证明了抗体的分子结构; 60 年代统一了免疫球蛋白的分类和名称; 1957

8 简明免疫学原理

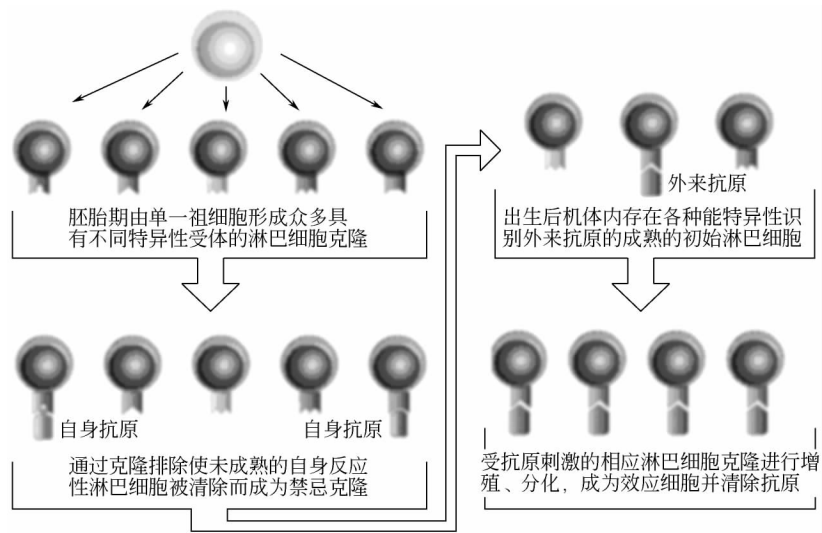


图 1-6 克隆选择学说

年 G. Köhler 和 C. Milstein 等人用 B 细胞杂交瘤技术制备出单克隆抗体；1978 年 S. Tonegawa 发现了免疫球蛋白的基因重排。

20 世纪 80 年代以来，众多的细胞因子相继被发现。对它们的受体、基因及其生物活性的研究促进了分子免疫学的蓬勃发展，有人称之为“分子免疫学时期”，但从理论上并未突破克隆选择学说，只是从技术手段上把免疫学研究推向一个新水平。

第三节 免疫学的分支学科

免疫学的发展日新月异，涉及的领域越来越广，学科分支也越来越细，主要可分为基础免疫学和临床免疫学两大类。

一、基础免疫学

基础免疫学 (basic immunology) 主要研究引起机体发生免疫应答的始动因素——抗原物质，机体发挥免疫应答的物质基础——免疫系统组织结构，免疫应答的过程、生理机制和调节，免疫耐受的形成机制及意义，免疫遗传的规律等几个学科分支。包括以下几个方面。

(1) 免疫生物学 (immunobiology) 是研究免疫系统组成、免疫应答发生的机制、类型及其调节的学科。目前已经大体清楚了淋巴样细胞各类群和单核-巨噬细胞的发育过程、主要特征、免疫功能与检测方法，以及它们在免疫应答中识别与递呈抗原、相互识别与协作的基本过程及机制。免疫生物学的成果可望能够对免疫应答进行特异性的人工调节，克服超敏反应对机体的损害，抑制器官移植的排斥反应，使自身免疫病患者重返对自身抗原的免疫耐受状态。

(2) 分子免疫学 (molecular immunology) 是研究免疫分子及其受体的化学结构、基因表达、生物活性及其检测的学科，免疫化学 (immunochemistry) 的大部分内容可以包含在这个学科中。免疫球蛋白基因的研究、独特型抗体的发现、杂交瘤单克隆抗体技术的创立、基因工程抗体的制备、免疫细胞因子的进展等使得分子免疫学成为整个免疫学中最活跃

的一个分支。从微观入手研究整体效应可望取得意想不到的效果，不久将会有更多的免疫分子应用到临床诊断、治疗以及疾病预防中。

(3) 免疫遗传学 (immunogenetics) 是从遗传学角度研究免疫应答发生及其调控的学科。人类的免疫应答主要受控于人类白细胞抗原 (HLA) 基因组——人的主要组织相容性复合体 (MHC)，机体对某抗原是否产生应答、应答过程中免疫细胞间的相互识别与合作、Tc 细胞的杀伤活性等都受 MHC 的限制。器官移植排斥反应和某些变态反应都与 MHC 有关；MHC 还与多种疾病、与母胎关系和衰老等多种临床和生物学现象相关联。免疫遗传学的研究正日益受到重视，许多免疫学上的难题可望从遗传学方面找到答案。

(4) 免疫病理学 (immunopathology) 是研究免疫相关疾病的发生、发展和转归及其机制的学科，是基础免疫研究通向临床医学的桥梁。目前对免疫炎症的发生机制已经基本了解，过去许多原因不明、机制不清的疾病都已证明是自身免疫病或免疫相关性疾病。这些成果为有关疾病的诊断和治疗提供了理论基础。另外，免疫系统本身的异常，例如免疫缺陷病 (包括艾滋病) 和免疫增殖病等，也都得到了较为深入的研究。

(5) 营养免疫学 (nutrient immunology) 营养免疫学是一门独特的科学，它专门研究有关人体抵抗疾病和健康长寿的必要条件。它主要探讨营养与免疫系统之间的关联，并提倡预防胜于治疗。免疫系统就像汽车引擎一样需要充分的保养才能保持最佳状态。因此，适当地摄取预防疾病的营养，如抗氧化剂、植物营养素能够滋养人体，让免疫系统能够有效地保护人体不受病毒、细菌和其他危险疾病的威胁。

二、临床免疫学

临床免疫学 (clinical immunology) 是利用免疫学理论与技术研究与人体的健康和疾病密切相关的各种免疫现象，用免疫学理论来阐明相关疾病的发病机制和诊断、防治方法，如抗感染免疫、超敏反应、免疫缺陷病、自身免疫病、肿瘤免疫、移植免疫以及免疫学在疾病的诊断、预防和治疗中的应用。

(1) 感染免疫学 (infection immunology) 是研究病原微生物与宿主相互关系从而控制感染的学科，是传统免疫学的核心。现在已经对大多数传染病的诊断和治疗建立了一系列的方法，尤其是在预防传染病方面取得了辉煌的成就。传染与免疫的研究进展将为人类最终战胜传染病做出巨大的贡献。

(2) 移植免疫学 (transplantation immunology) 是研究移植物与宿主相互关系从而选择移植物和延长移植物存活时间的学科。目前已经能够通过检测 HLA 或其基因的办法来选择移植物，并且可以通过一定的免疫学方法延缓排斥反应的发生；移植器官的长期存活最终还要依赖移植免疫的研究。

(3) 肿瘤免疫学 (oncoimmunology) 是研究肿瘤与宿主的免疫相关性及其实验诊断和生物治疗的学科。免疫系统有免疫监督功能，这种功能的降低与宿主发生肿瘤有很大的相关性，有关这方面的研究尚未取得实用性成果；但肿瘤的免疫诊断方法已经广泛地用于临床，免疫治疗的研究也取得了令人瞩目的进展。

(4) 免疫性疾病 (immunologic diseases) 包括变态反应病、自身免疫病、免疫缺陷病和免疫增殖病等，是各种原因引起的机体免疫应答异常所致的疾病。现在已经明确了许多免疫性疾病的发病机制和诊断方法，但对多数这类疾病的治疗和预防尚需进一步深入研究。

此外，尚有免疫药理学 (immunopharmacology)、预防免疫学 (prophylactic immunology)、衰老免疫学 (aging immunology) 和生殖免疫学 (reproductive immunology) 等免疫学分支学科。所有这些分支学科都从不同角度促进了免疫学的整体发展，已经并仍将为


类健康事业做出积极的贡献。

第四节 21 世纪的免疫学

分子生物学、免疫学和细胞生物学被称为现代生命科学前进的三驾马车。免疫学已成为生命科学的前沿领域和现代医学的支撑学科之一。如今，21 世纪伊始，以人类基因组计划完成为标志，小鼠基因组序列测定亦已基本完成，病原体，如痢疾杆菌、结核杆菌、艾滋病病毒（HIV）及最近的致严重急性呼吸道综合征（SARS）的新型冠状病毒的基因组序列均已测出。进入后基因组时代的基本任务是研究功能基因在时空上的表达顺序及其功能。基因组的揭示已成为免疫学发展的新动力，反向免疫学（reverse immunology）应运而生，即以基因序列推测功能基因，再以生物实验验证阐明，这也加快了有效重组疫苗的研制，如成功制成新型的结核菌苗及更为有效的 HIV 疫苗等。应用 cDNA 微阵列法（microarray）及蛋白质组学，结合生物信息学，用于研究基因表达谱与细胞处于不同状态（静息、活化）下的功能特点，更深入理解免疫应答机制。新世纪免疫学的研究，将更重视体内的免疫细胞间在时间与空间的动态相互作用及功能表达，这种研究远较体外实验更为复杂，但更符合生理的、在整体调节下的实际情况。在免疫学技术上，创立的多种转基因动物、基因敲除及基因缺陷动物都为体内功能研究提供了基础。免疫学的重要任务，仍为预防和治疗传染病。人类的多种疾病，如自身免疫病、超敏反应、移植物排斥、肿瘤、多发性硬化、动脉粥样硬化等均与免疫学相关。对于在发病上可能与免疫不直接相关的疾病，如 Alzheimer 病（老年性痴呆）及疯牛病，亦可望以免疫学手段，清除有害致病蛋白，而得以治疗。今后的免疫学防治，将以免疫应答的特异性及免疫应答的可调节性为根本，寻求有效的措施，而不损及整个机体的免疫功能。自然界生物物种间的共同进化，使人类总会有新的传染病发生的危险，如艾滋病及 2002 年发生的 SARS，免疫学的使命是早期发现和消灭传染病。目前在人类的各个器官、系统中，以免疫系统的组成及其功能研究最为清楚，今后，仍要以免疫细胞及免疫学方法为主要手段，研究并开发功能基因及功能蛋白，以防治疾病、提高健康、预防生物恐怖。在新的世纪中，免疫学对医学及生命科学的发展，必将有更大贡献。

阅读材料：衰老与免疫

衰老是人体发展的自然规律，它的形成机制十分复杂。人们早就发现细胞免疫功能是随年龄的增加而降低的。例如，产生 T 细胞的中枢免疫器官胸腺随着年龄的增长急剧萎缩，致使与 T 细胞增殖、分化和成熟密切相关的胸腺素活性滴度降低。研究表明，人到 60 岁左右，在血中已检测不到胸腺素的活性。因此，免疫的衰老过程就表现在 T 细胞生长因子即细胞白介素-2（IL-2）减少和 IL-2 受体表达的降低，由此，T 细胞对抗原刺激的增殖反应也受到抑制。这一系列互为因果的反应，导致免疫系统对外来抗原的反应能力减退而对自身抗原的免疫应答亢进，以及免疫监视的失调。当免疫功能生理性衰退发展到一定程度时，机体就会出现病理性衰老，即老年人易为病原体所感染，并罹患自身免疫病和肿瘤。新近发现一种“老化基因”，由它所编码表达的蛋白质可使未成熟的细胞停止分裂，这种“老化蛋白”在老年人的淋巴细胞上亦有表达。一旦人们掌握了免疫衰老的机制，那么就有可能组织或延迟衰老，为人类延年益寿做出贡献。

 小结

免疫是机体识别和清除抗原性异物，以维持机体生理平衡和稳定的功能。正常情况下，对非己抗原产生排斥效应，发挥免疫保护作用，在某种条件下也可造成机体组织损伤。免疫学是人类在与传染病作斗争过程中发展起来的。经验免疫学时期的杰出成就是受中国人种人痘的影响，18世纪末，Jenner发明牛痘苗预防天花，免疫的概念由此被正式提出。免疫学的发展简史可分为三个阶段，即经验免疫学时期、实验免疫学时期和现代免疫学时期。作为三个前沿学科之一的免疫学，其理论和技术已渗透到生命科学的各个领域。免疫学充满生机，应用免疫学的理论和知识征服疾病、造福人类，是摆在我们面前的重要任务。19世纪后半期，病原菌的发现，从抗感染免疫研究开始了科学免疫学时期，经历100年时间，免疫学才发展成为一门独立的学科，揭示了免疫系统及免疫细胞的存在，揭示了免疫细胞的免疫应答过程及其生物功能；阐明了免疫防卫及免疫病理作用；认识免疫应答及免疫耐受的两种不同效应，免疫系统执行协调统一的生理功能等免疫学的基本问题。20世纪70年代后期，借助于各学科，尤其是分子生物学发展的成就，使免疫学发展到现代免疫学时期，即从基因、分子、细胞、整体的不同层次上，研究免疫细胞生命活动基本规律的机制，使细胞活化、信号转导、细胞凋亡、细胞活动的生物活性调节分子、细胞分化发育等根本问题得以被深入理解。从而开拓了认识生命奥秘的诸多重要途径，推动了生命科学的发展，免疫学自身也发展成为生命科学的前沿科学。在20世纪，有17次获诺贝尔奖是由于免疫学研究的直接成就而获得的。21世纪伊始的后基因组时代，促进了反向免疫学的发展，体内免疫应答将成重点，免疫学亦将为基因功能揭示做出新的贡献。现代免疫学的应用，开创了更多更有效的方法，以提高人类健康水平，防治人类的疾病发生。

 思考题

1. 简述免疫学发展史上的重大发现及其意义？
2. 现代免疫学时期的基本研究内容及免疫学的作用。

第二章

免疫系统

免疫系统 (immunological system) 是由主宰或执行机体免疫功能的器官、组织、细胞和分子组成, 是机体免疫机制发生的物质基础。免疫系统是生物体在同体内、外各种不同因素长期斗争过程中, 逐渐建立和发展起来的, 随着生物种系的发生进化而日趋完善。

免疫系统内的各种淋巴样器官和细胞在机体的整体免疫功能中分别担负着不同的角色, 根据其功能不同可将整个系统分成 3 个组织层次: ①免疫器官; ②免疫细胞; ③免疫分子 (图 2-1)。各层次不同类型的组织与细胞又有着不同的作用, 通过淋巴细胞再循环和各种免疫分子将各部分的功能协调统一起来。与机体的其他系统一样, 免疫系统虽有着一系列的内部调节机制, 但不是完全孤立运行, 而是与其他系统互相协调, 尤其是受神经-体液调节, 又可进行反馈影响, 共同维持机体的生理平衡。

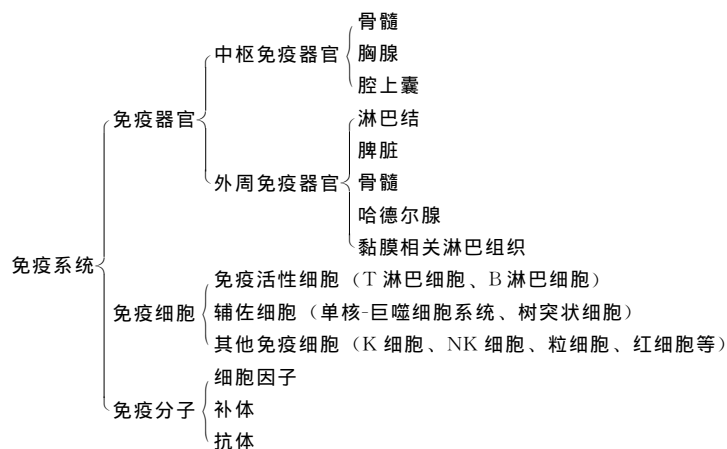


图 2-1 动物免疫系统的组成

第一节 免疫系统的种系发生及发展

免疫系统是伴随着生物种系发生和发展过程逐步进化而建立起来的。无脊椎动物只有非特异性的细胞吞噬和炎症反应能力, 为原始的准免疫性的防御功能。到了脊椎动物才开始有腔上囊, 出现特异性抗体。至哺乳动物才逐渐产生较多种类的免疫球蛋白。进化程序不同的动物中免疫球蛋白类型出现的多少不一。免疫系统各成分的系统发生顺序为吞噬细胞、细胞免疫、体液免疫; 在体液免疫中抗体产生的顺序是 IgM、IgG、IgA、IgD 和 IgE (图 2-2)。

一、无脊椎动物免疫功能的起源与演化

无脊椎动物没有单独的免疫系统, 只有非特异性的细胞吞噬和炎症反应能力, 为原始的

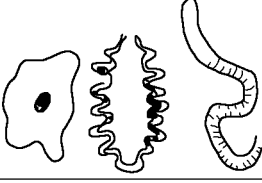




| 无脊椎动物 | 脊椎动物 | | | |
|---|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |
| 吞噬、炎症反应 | IgM | IgM IgG | IgM IgG IgA | IgM IgG IgA IgE IgD |

图 2-2 免疫应答的种系进化示意图

准免疫性的防御功能。吞噬作用是生物体最原始的非特异性抵抗力，原始的单细胞生物利用吞噬作用摄取养料，在比较高级的一些单细胞生物，吞噬作用则同时演化为防御手段。原始多细胞生物就分化形成了专司吞噬作用的吞噬细胞。原生动物能消化食物，销毁入侵的微生物，而不损及自身的细胞成分，这表明原生动物已能区分自身和非己。原生动物的吞噬功能在多细胞动物的一部分细胞中得到了保存和发展，成为免疫活动的重要环节之一。如多孔动物（海绵）可以观察到移植排斥的雏形，夏威夷产的一种紫海绵，能特异性地破坏同种异体移植植物，该种排斥有一定程度的记忆反应。腔肠动物（珊瑚、海蜇及海葵）可以发生慢性移植排斥反应，能导致移植物的坏死，并具有特异性识别和短时间记忆反应的表现。在珊瑚上还观察到在移植植物周围的细胞有增殖现象，即包囊形成作用。环节动物（蚯蚓）对于同种异体或异种的皮肤移植植物有特异性免疫应答，并伴有记忆反应。

有体腔的无脊椎动物包括环节动物、软体动物（蜗牛、蛤）、节肢动物、棘皮动物（海参）等，体腔内都有变形虫样游走性的体腔细胞，它们有吞噬功能，能吞噬细菌。对于不能吞入的大颗粒，则予以包围，形成包囊，类似于脊椎动物中的脓肿形成。所有有体腔的无脊椎动物，在体腔的血、淋巴中都有一些非特异的体液物质，可凝集红细胞，抑制纤毛运动和杀死某些细菌。软体动物的体液内还有能增强吞噬的调理素样物质。无脊椎动物没有发现在结构和功能上可以类比于脊椎动物免疫球蛋白的特异性体液成分。

二、脊椎动物免疫功能的起源与演化

与无脊椎动物相比，脊椎动物在免疫系统上的进化主要体现在三个方面：①包括最原始的无颌类在内，所有的脊椎动物都有淋巴细胞和特异性 IgM 抗体；免疫球蛋白的类别，随脊椎动物的演进而趋于多样；②免疫系统开始出现 T 细胞和 B 细胞的分化，器官结构上也有相应的体现，这种分化，在无颌类和软骨鱼类还不清楚，自硬骨鱼类起便已明显；③移植排斥的二次应答表现出典型的加速反应。

鸟类和哺乳类动物经实验证实，免疫作用是它们维持正常生活功能所必需的。而爬行类和两栖类动物体内虽然也发现了较为复杂的免疫器官，但它们的存在几乎不是维持其正常生活所绝对必需的，如将蟾蜍的脾脏切除，并不妨碍其免疫反应的功能。将蝶螈的胸腺、脾脏切除，尚能保持排斥移植物的功能。哺乳类动物的淋巴组织更发达，并开始具备淋巴结。脾也由造血器官变为淋巴器官。浆细胞能产生 IgM、IgG、IgA 和 IgE，T 细胞与 B 细胞分工精细，免疫应答迅速。

鸟类具有发达的胸腺和腔上囊，并出现较发达的淋巴组织。鸟类不具有真正的淋巴结，但常在某些淋巴管周围有较多的淋巴组织，并在肾、肝、胰等器官内有大量的淋巴细胞。浆细胞开始能产生 IgM、IgG 和 IgA。

爬行类动物（蛇、鳄、蜥蜴）的免疫系统，除缺法氏囊外，器官构成已与鸟类相似，T 细胞有调节和辅助功能。

两栖类动物中的有尾类（如蝾螈）较低等，虽有了胸腺和脾脏，但分化极为简单，尚未发现有淋巴结构，也无骨髓，其体内抗体和鱼类相似，也只有一种 IgM；而较高等的无尾类（如蛙、蟾蜍）的胸腺已有中枢免疫器官的功能，出自胸腺的淋巴细胞在外周淋巴器官中分布成细胞集落，幼体阶段的胸腺已出现皮质和髓质的分化，T 细胞和 B 细胞有了明显分化。实验表明，胸腺切除后的爪蟾蜍，可以产生抗体，但丧失了移植排斥和淋巴细胞对 T 细胞有丝分裂原应答的能力。而这些缺陷可通过输入组织相容的淋巴细胞予以恢复。此外，从无尾类两栖动物开始出现了 K 细胞的 ADCC 功能，并出现了 IgG。

软骨鱼类（鳐）和硬鳞鱼类（白鲟、鲤等）有分化良好的胸腺和脾脏，淋巴细胞也开始有大、中、小型的分化。就目前所知，鱼类淋巴细胞表面不具有感受组织相容性抗原的受体，或受体数极少，仅为哺乳动物的 1%~3%。所以，鱼类一般只有慢性移植排斥反应，而没有急性排斥反应。

圆口类动物尚未发现胸腺、脾脏、淋巴结，但已出现了小淋巴细胞。盲鳗消化道的固有层组织、七鳃鳗咽囊附近的造血组织，其周围见有小淋巴细胞集聚。

各类群的变温脊椎动物，免疫应答的速度表现出对于环境温度的依赖性。如维持在低温下的动物，不排斥移植物；一旦转入温暖环境，便迅速出现排斥反应。这一现象表明，免疫应答对温度的依赖，不是在免疫过程的识别、诱导时期，而主要是在效应时期。

第二节 免疫器官

免疫器官是指实现免疫功能的器官或组织。和其他生理器官一样，免疫器官是在动物种系发生与发展过程中逐步进化建立起来的。根据发生的时间顺序和功能差异，可分为两类：一类称为中枢免疫器官（central lymphoid organ），包括骨髓、胸腺、腔上囊，它控制着机体的免疫反应，可赋予小淋巴细胞以免疫功能，使其成为 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞，但不参与免疫应答。另一类是外周免疫器官（peripheral lymphoid organ），包括淋巴结、脾脏和扁桃体等，它是免疫活性细胞定居、增生及与抗原发生应答的场所（图 2-3）。

一、中枢免疫器官

中枢免疫器官又称一级免疫器官（primary lymphoid organ），包括骨髓、胸腺、鸟类法氏囊或其同功能器官。中枢免疫器官主导免疫活性细胞的产生、增殖和分化成熟，对外周淋巴器官发育和全身免疫功能起调节作用。

（一）骨髓

骨髓（bone marrow）是各种血细胞和免疫细胞发生和分化的场所，是机体重要的中枢免疫器官。

（1）骨髓的结构与造血微环境 骨髓位于骨髓腔中，分为红骨髓和黄骨髓。红骨髓具有活跃的造血功能，由造血组织和血窦构成。造血组织主要由基质细胞和造血细胞组成。基质

细胞包括网状细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、巨噬细胞等，由基质细胞及其所分泌的多种细胞因子（IL-3、IL-4、IL-6、IL-7、GM-CSF 等）与细胞外基质共同构成了造血细胞赖以分化发育的环境，称为造血诱导微环境（hemopoietic inductive microenvironment, HIM）。

(2) 骨髓的功能

① 各类血细胞和免疫细胞发生的场所：骨髓造血干细胞（hematopoietic stem cell, HSC）具有分化成不同血细胞的能力，故称之为多能造血干细胞（multi-plhematopoietic stem cell）。HSC 在骨髓微环境中首先分化为髓样祖细胞（myeloid progenitor）和淋巴样祖细胞（lymphoid progenitor），前者进一步分化成熟为粒细胞、单核细胞、树突状细胞、红细胞和血小板，后者则发育为各种淋巴细胞（T 细胞、B 细胞、NK 细胞）的前体细胞（图 2-4）。

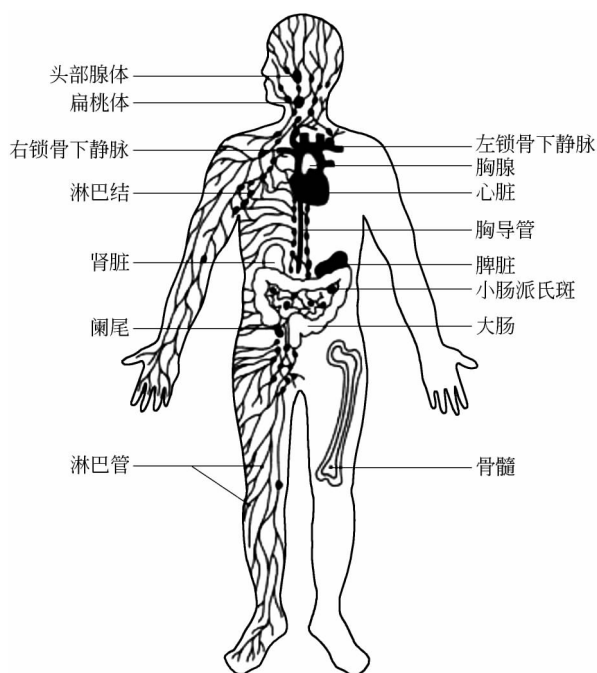


图 2-3 人体免疫系统示意图

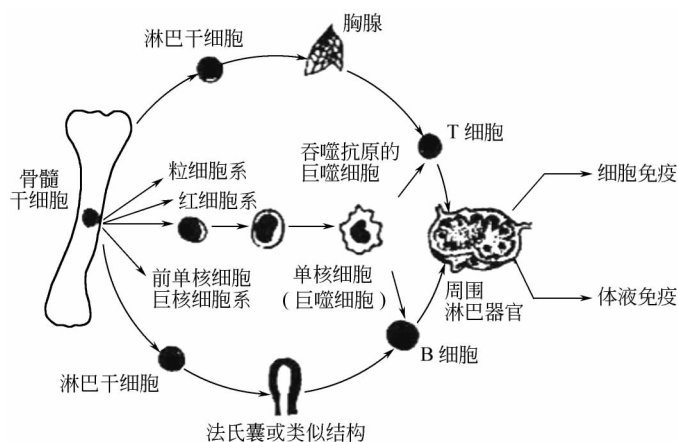


图 2-4 T 细胞和 B 细胞的来源、演化及迁移

② B 细胞分化成熟的场所：在骨髓中产生的各种淋巴细胞的前体细胞，一部分随血流进入胸腺，发育为成熟 T 细胞；另一部分则在骨髓内继续分化为成熟 B 细胞或自然杀伤细胞（NK 细胞）。成熟的 B 细胞和 NK 细胞随血液循环迁移并定居于外周免疫器官。

③ 体液免疫应答发生的场所：骨髓是发生再次体液免疫应答的主要部位。记忆性 B 细胞在外周免疫器官受抗原刺激后被活化，随后可经淋巴液和血液返回骨髓，在骨髓中分化成熟为浆细胞，产生大量抗体（主要为 IgG），并释放至血液循环。在脾脏和淋巴结等外周免疫器官所发生的再次免疫应答，其抗体产生速度快，但持续时间短；而在骨髓发生的再次免疫应答，则缓慢、持久地产生大量抗体，成为血清抗体的主要来源。因此，在这点上说，骨髓既是中枢免疫器官，又是外周免疫器官。由于骨髓是人体极为重要的造血器官和免

疫器官，骨髓功能缺陷时，不仅会严重损害机体的造血功能，而且将导致严重的细胞免疫和体液免疫功能缺陷。如大剂量放射线照射可使机体的造血功能和免疫功能同时受到抑制或丧失，这时只有植入正常骨髓才能重建造血和免疫功能。另外，利用免疫重建，将免疫功能正常个体的造血干细胞或淋巴干细胞移植给免疫缺陷个体，使后者的造血功能和免疫功能全部或部分得到恢复，可用于治疗免疫缺陷病和白血病等。

(二) 胸腺

(1) 胸腺 (thymus) 的组织结构 胸腺位于前纵隔、胸骨后。胸腺分为左、右两叶，外包结缔组织被膜；被膜伸入胸腺实质内形成隔膜，将胸腺分成许多小叶；小叶的外周部分称为皮质，中央部分称为髓质；相邻的小叶髓质彼此相连 (图 2-5)。

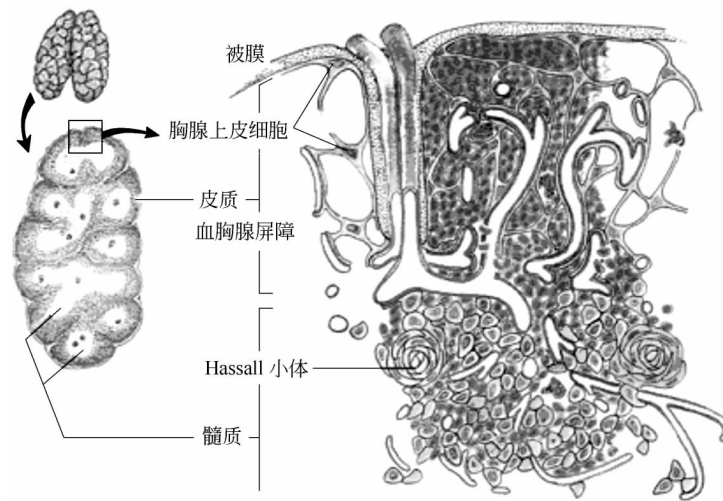


图 2-5 胸腺结构模式图

胸腺细胞分为淋巴细胞和非淋巴细胞两类。淋巴细胞包括原始 T 细胞向成熟 T 细胞分化过程中各种不同阶段的细胞，统称为胸腺细胞。胸腺细胞是胸腺内的主体细胞，其分布从皮质到髓质逐渐减少。非淋巴细胞包括上皮细胞、巨噬细胞、树突状细胞、抚育细胞、成纤维细胞和网状细胞等。这些细胞一方面构成胸腺组织的支架，另一方面构成胸腺细胞营养和分化的微环境，统称为基质细胞。

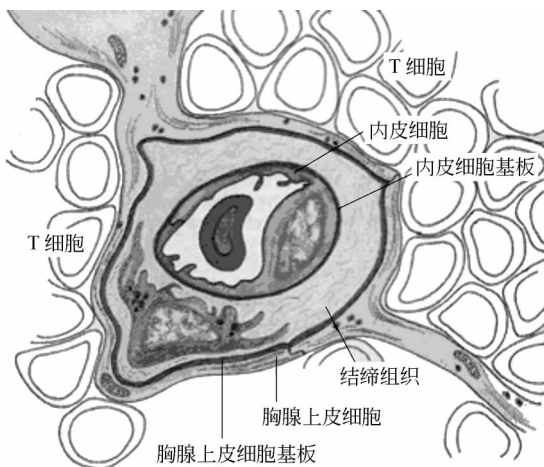


图 2-6 血液-胸腺屏障结构模式图

胸腺皮质的毛细血管内皮细胞连接紧密，与网状细胞共同形成血液-胸腺屏障，使循环中的抗原物质不能进入胸腺 (图 2-6)。血液-胸腺屏障是体内为数不多的几个生理屏障之一，其意义目前尚不清楚。胸腺髓质的毛细血管内皮细胞之间有间隙，抗原性物质可进入髓质，在髓质内还可见多层扁平上皮细胞呈同心圆状排列成的 Hassall 小体，或称胸腺小体，直径约 $25\sim 50\mu\text{m}$ ，其功能尚不清楚。

(2) 胸腺的免疫功能 长期以来对胸腺的功能不甚了解，直到 20 世纪 60 年代初 Miller 和 Good 分别用切除新生小鼠和