



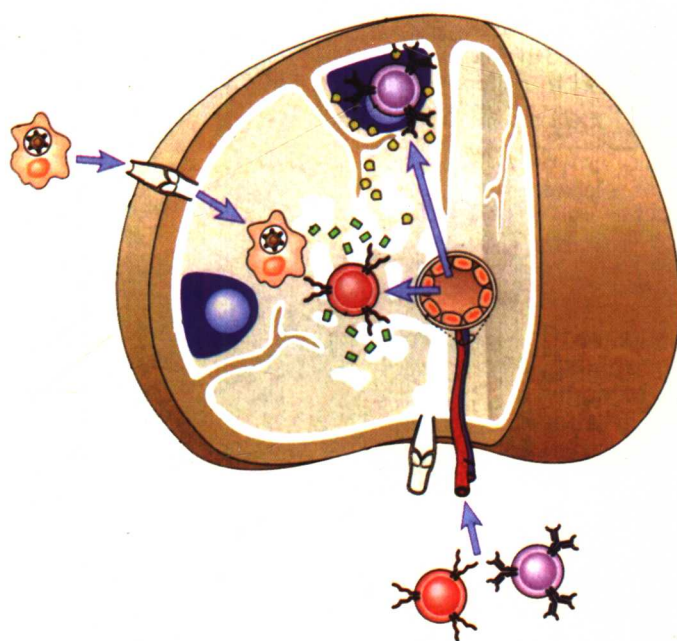
中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医学院校规划教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、
护理等专业使用



医学免疫学

吕世静 毕胜利 主编



 科学出版社
www.sciencep.com

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医学院校规划教材

案例版TM

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理等专业使用

医学免疫学

主 编 吕世静 毕胜利
副主编 李康生 夏克栋 邹 强
编 者 (以姓氏笔画为序)

邓维秀	鄯阳医学院	吕世静	广东医学院
刘 仿	广东医学院	毕胜利	北华大学
李会强	天津医科大学	李康生	汕头大学
邹 强	成都医学院	宋文刚	泰山医学院
宋向凤	新乡医学院	陈代雄	广州医学院
陈育民	河北工程大学	夏克栋	温州医学院
曾常茜	大连大学	谭立志	南华大学

制 图 李会强 天津医科大学

科 学 出 版 社

北 京

郑 重 声 明

为顺应教育部教学改革潮流和改进现有的教学模式,适应目前高等医学院校的教育现状,提高医学教学质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才,科学出版社在充分调研的基础上,引进国外先进的教学模式,独创案例与教学内容相结合的编写形式,编写了国内首套引领医学教育发展趋势的案例版教材。案例教学在医学教育中,是培养高素质、创新型和实用型医学人才的有效途径。

案例版教材版权所有,其内容和引用案例的编写模式受法律保护,一切抄袭、模仿和盗版等侵权行为及不正当竞争行为,将被追究法律责任。

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学:案例版 / 吕世静,毕胜利主编. —北京:科学出版社,2007
中国科学院教材建设专家委员会规划教材. 全国高等医药院校案例式规划教材

ISBN 978-7-03-018394-1

I. 医… II. ①吕…②毕… III. 医药学:免疫学—医学院校—教材
IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 162393 号

责任编辑:李 婷 李国红 / 责任校对:刘亚琦

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

天 时 彩 色 印 刷 有 限 公 司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 1 月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2007 年 1 月第一次印刷 印张:15

印数:1—5 000 字数:526 000

定价:49.80 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈双青〉)

前言

为适应 21 世纪医学飞速发展的需要,贯彻落实教育部关于“教材建设精品化,教材要适应多样化教学需要”的精神,并能与时俱进,跟上时代发展的步伐,医学免疫学教材必须不断发展更新,使我国医学免疫学教育与世界接轨,走在时代发展的前列。教材既要适应 21 世纪社会进步和发展的需要,又要保持教材的传统优势。为进一步提高教材学术水平和质量,来自全国多个高等院校的专家、教授经过 6 个多月的共同努力,《医学免疫学》案例版规划教材终于与广大师生见面。

《医学免疫学》案例版规划教材的特点是:教材除体现“三基”(基础理论、基本知识、基本技能)、“五性”(思想性、科学性、启发性、先进性、适应性)和“三特定”(特定的对象、特定的要求、特定的限制)的编写原则外,在教材内容编写的取舍上,我们搜集国内、外反映最新免疫学的重要进展,力求做到精度与深度相统一。本教材最大的改革突破点是:始终贯彻基础免疫学、临床免疫学与免疫学应用知识相互联系的编写原则;紧紧围绕各章主要的理论内容,画龙点睛地引入了临床相关疾病案例编写,打破了以往教材基础理论与临床实践脱节的束缚,克服了基础理论枯燥、抽象和难学的弊端;并增加了基础理论与临床疾病案例学习的趣味性、连贯性及可读性,便于拓宽学生医学知识视野,培养学生的独立思考和获取知识的能力。案例版教材的写作模式为基于强调“问题教学(PBT)及问题学习(PBL)”的教学改革提供支持。本教材另一突出点是:图文并茂,全书图、表多达 228 幅,其中彩图 172 幅;各章配彩色插图,力求用形象的图阐释复杂抽象的免疫学理论,便于教师的教学和学生对主要知识的归纳、理解和掌握。除此之外,我们还注意前后各章节的紧密衔接,概念前后一致。

全书内容包括基础免疫学、临床免疫学和免疫学应用三部分内容,共 25 章。第一篇为基础免疫学,分 15 章,系统、扼要地介绍经典免疫学基础知识,重点反映免疫学的新理论、新进展;第二篇为临床免疫学,分 6 章,这一部分侧重介绍免疫学相关疾病的发生机制;第三篇为免疫学应用。为便于配合双语教学的需要,附录内有英中文对照索引;CD 分子的主要特征表也列于附录中,便于读者学习查找和临床、研究工作参考,使本教材具有较强的实用性。

本教材编写过程中得到各编者单位领导和同行们的大力支持,泰山医学院提供了定稿会议场地;由衷感谢各位编委为《医学免疫学》的编写所做出的辛勤努力和贡献!李会强老师为此书的绘图付出了巨大的劳动;宋文刚老师对教材的编写提出了许多宝贵的建议,并对部分章节进行了审校;曾常茜老师负责英中文对照索引的编排整理、外文及部分章节的校对、部分章节内容的审校工作;上海交通大学医学院蒋黎华老师应邀编写了 CD 分子主要特征的附录材料;汕头大学医学院辛岗老师参与了第 2、13 章编写工作,北华大学医学院艾金霞老师参与了第 2、13 章编写工作,广东医学院米娜老师分别参与了第 5、8 章的编写、陈文青参与了教材校对工作,对于他们的辛勤劳动,在此一并表示

真诚的感谢!

《医学免疫学》案例版教材的诞生是一个新的尝试,其目的是站在新世纪的高度,培养新世纪的医学人才,与时俱进,以适应新世纪教学和临床的需要。本教材编写虽经多方的努力,但由于我们水平有限,组稿时间较短,加上在基础理论教材中首次融入案例编写内容,本书中难免存在缺点和不当之处,编者恳切希望广大教师、同学、临床工作者和同道们,在使用过程中多多提出宝贵意见,以便于在今后的教材修订中使之日臻完善。

吕世静

2006年11月28日

目 录

第1章 医学免疫学绪论	(1)	第三节 免疫学在医学中的地位	(5)
第一节 免疫的概念与功能	(1)	第四节 免疫学的应用	(6)
第二节 免疫学发展简史	(3)		

第一篇 基础免疫学

第2章 免疫器官	(11)	第三节 细胞因子的生物学作用	(46)
第一节 中枢免疫器官	(11)	第四节 细胞因子受体	(47)
第二节 外周免疫器官和组织	(13)	第五节 细胞因子在医学上的意义	(48)
第三节 淋巴细胞归巢和再循环	(16)	第7章 白细胞分化抗原和黏附分子	(50)
第3章 抗原	(18)	第一节 白细胞分化抗原	(50)
第一节 决定抗原免疫原性的因素	(18)	第二节 黏附分子	(52)
第二节 抗原的特异性	(19)	第8章 主要组织相容性复合体	(58)
第三节 抗原的分类及其医学意义	(21)	第一节 MHC的结构及其编码分子	(58)
第四节 非特异性免疫刺激剂和免疫佐剂	(21)	第二节 MHC复合体遗传特征	(61)
第4章 免疫球蛋白	(24)	第三节 MHC分子和抗原肽的相互作用	(63)
第一节 免疫球蛋白的结构	(24)	第四节 HLA与临床医学	(64)
第二节 免疫球蛋白的抗原性	(27)	第五节 MHC的生物学功能	(65)
第三节 抗体的生物学活性	(27)	第9章 免疫细胞的分化与发育	(67)
第四节 五类免疫球蛋白的特性	(29)	第一节 造血干细胞的分化与发育	(67)
第五节 人工抗体的制备	(30)	第二节 T细胞分化与发育	(68)
第5章 补体系统	(32)	第三节 B细胞分化与发育	(70)
第一节 补体系统的组成、命名和理化性质	(32)	第四节 淋巴细胞抗原识别受体的编码基因及多样性的形成	(71)
第二节 补体系统的激活	(33)	第10章 T淋巴细胞	(75)
第三节 补体激活的调控	(38)	第一节 T淋巴细胞表面分子	(75)
第四节 补体受体及其免疫学功能	(39)	第二节 T淋巴细胞亚群及其功能	(79)
第五节 补体系统的生物学功能	(40)	第11章 B淋巴细胞	(83)
第六节 补体与疾病	(42)	第一节 B淋巴细胞表面分子	(83)
第6章 细胞因子	(43)	第二节 B淋巴细胞亚群及其功能	(85)
第一节 细胞因子的共同特点	(43)	第12章 抗原提呈细胞与抗原提呈	(88)
第二节 细胞因子的分类及特性	(44)	第一节 抗原提呈细胞	(88)

第二节 抗原的处理及提呈	(93)	第 15 章 免疫调节	(118)
第 13 章 适应性免疫应答	(97)	第一节 分子水平的免疫调节	(118)
第一节 适应性免疫应答的概述	(97)	第二节 细胞水平的免疫调节	(120)
第二节 T 细胞介导的细胞免疫应答	(98)	第三节 整体水平的免疫调节	(122)
第三节 B 细胞介导的体液免疫应答	(105)	第四节 基因与群体水平的免疫调节	(123)
第 14 章 固有免疫	(112)	第 16 章 免疫耐受	(125)
第一节 固有免疫屏障	(112)	第一节 免疫耐受的形成及特征	(125)
第二节 固有免疫细胞	(113)	第二节 免疫耐受发生的机制	(127)
第三节 固有免疫分子	(117)	第三节 免疫耐受与临床医学	(129)

第二篇 临床免疫学

第 17 章 超敏反应	(133)	第 20 章 抗感染免疫	(160)
第一节 I 型超敏反应	(133)	第一节 抗感染免疫的类型	(160)
第二节 II 型超敏反应	(138)	第二节 抗感染免疫的类型与特点	(160)
第三节 III 型超敏反应	(140)	第三节 病原体的免疫逃避机制	(167)
第四节 IV 型超敏反应	(143)	第 21 章 肿瘤免疫	(169)
第 18 章 自身免疫病	(146)	第一节 肿瘤抗原	(169)
第一节 自身免疫病的基本概念及分类	(146)	第二节 机体抗肿瘤的免疫效应机制	(172)
第二节 自身免疫性疾病的发病机制	(147)	第三节 肿瘤的免疫逃逸机制	(173)
第三节 自身免疫病的免疫损伤机制	(149)	第四节 肿瘤的免疫学检验	(175)
第四节 自身免疫病举例	(150)	第五节 肿瘤的免疫治疗	(177)
第五节 自身免疫病的治疗原则	(151)	第 22 章 移植免疫	(179)
第 19 章 免疫缺陷病	(152)	第一节 移植免疫的类型	(179)
第一节 免疫缺陷病的分类和特征	(152)	第二节 移植排斥反应的免疫学基础	(179)
第二节 原发性免疫缺陷病	(153)	第三节 移植排斥反应的类型及效应机制	(181)
第三节 获得性免疫缺陷病	(156)	第四节 移植排斥反应的免疫防治原则	(182)
第四节 免疫缺陷病的治疗原则	(158)		

第三篇 免疫学应用

第 23 章 免疫学检测技术及应用	(187)	第五节 免疫学检测技术的临床应用	(197)
第一节 抗原或抗体的特点及其影响因素	(187)	第 24 章 免疫预防	(199)
第二节 抗原或抗体的检测	(188)	第一节 人工免疫的概念及种类	(199)
第三节 免疫细胞的分离与检测	(194)	第二节 疫苗的分类	(200)
第四节 细胞因子的检测	(197)	第三节 疫苗的应用	(201)

第 25 章 免疫治疗	(203)	第五节 细胞为基础的免疫治疗	(208)
第一节 免疫治疗的分类	(203)	第六节 免疫调节剂	(208)
第二节 抗体为基础的免疫治疗	(204)	附录 I 人 CD 分子的主要特征	(210)
第三节 抗原为基础的免疫治疗	(206)	附录 II 英中文对照索引	(223)
第四节 细胞因子及其拮抗剂为基础的 免疫治疗	(207)	附录 III 主要参考文献	(230)

第1章 医学免疫学绪论

Chapter 1 Introduction of Medical Immunology

免疫学(immunology)是一门以研究免疫系统的组成、功能、免疫应答机制及免疫相关疾病为主的独立学科。其最初的重点是研究机体抗微生物感染,即抗感染免疫。近年来由于分子生物学技术的不断发展和完善,免疫学出现了突飞猛进的发展,随着免疫学的发展和对免疫本质的认识,免疫学超越了其抗感染免疫的范畴,已渗透到临床及基础的各个领域,逐渐发展成为一门独立的学科。免疫学与其他学科如分子生物学、细胞生物学、生物化学等的日益交叉渗透极大地促进了现代免疫学及这些学科本身的发展。在生物医学史上,每次免疫学研究的突破都对整个生物医学产生巨大的推动作用。

第一节 免疫的概念与功能

一、免疫的概念

免疫(immunity)一词是从拉丁文 immunis 而来的,原意指免除劳役、苛税,为免疫学引申为免除疾病。随着人们对疾病发生发展认识的深入,免疫的概念也被赋予了新的内涵。现代免疫的概念除指抵御传染病的能力外,还内涵机体免疫系统对自我和危险信号的识别和应答,通过识别和排除抗原性异物,以维持机体内环境的生理平衡和稳定。

二、免疫的类型及特点

机体能够识别和清除抗原性异物的生理反应称之为**免疫应答**(immune response)。从免疫应答来看,任何免疫应答都包括首先是识别病原体及其他外源性物质,然后是清除病原体或其他外源性物质的反应。广义而言,这两种不同的免疫应答可将机体免疫分为两类:**固有免疫**(innate immunity)和**适应性免疫**(adaptive immunity)。免疫应答一般是指适应性免疫。固有免疫是机体防御感染的第一道防线,对外源性物质无选择性,故又称为**非特异性免疫**(non-specific immunity)或**天然免疫**(natural immunity)。适应性免疫和固有免疫的最重要的区别在于,适应性免疫对某一特定的病原微生物具有高度的特异性,且对感染过的病原体具有免疫记忆效应,当同一病原微生物再次进入机体时,能够产生快速、更强烈的再次应答,从而能有效的预防该病原微生物所致疾病的发生。因

而适应性免疫的两个主要特征是特异性和记忆性,故又称其为**特异性免疫**(specific immunity)或**获得性免疫**(acquired immunity)。

三、免疫系统及其功能

(一) 免疫系统的组成

免疫系统(immune system)是机体产生免疫功能的物质结构基础。免疫系统由免疫器官、免疫细胞和免疫分子组成。

免疫器官按其功能不同,可分为中枢免疫器官和外周免疫器官及组织(图 1-1)。中枢免疫器官是免疫细胞分化、发育及成熟的场所,包括骨髓和胸腺,禽类还有腔上囊(法氏囊);外周免疫器官是免疫细胞定居、增殖和产生免疫应答的场所,包括脾脏、淋巴结和黏膜免疫系统。

免疫细胞是执行免疫功能的功能单元,包括造血干细胞、淋巴细胞(T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞等)、抗原提呈细胞(树突状细胞、单核-吞噬细胞等)、粒细胞、肥大细胞和红细胞等,其中 T、B 淋巴细胞是特异性免疫细胞,分别发挥着细胞免疫和体液免疫效应。

免疫分子是由免疫细胞或其他细胞产生或分泌的,是免疫应答和免疫效应的介质,包括抗体(免疫球蛋白)、补体、细胞因子、黏附分子、主要组织相容性分子、CD 分子、抗原识别受体等。

(二) 免疫的功能

免疫功能是指机体免疫系统在识别和排除抗原性异物过程中所发挥的各种生物学效应。在正常情况下,免疫功能能够维持机体内环境的平衡与稳定,对机体是有利的;异常情况下,免疫可损害机体引起疾病。在一定条件下,免疫功能对机体有利还是有害都是相对的。概括起来,免疫具有如下四大功能:

1. **免疫防御**(immunologic defense) 是指机体防御病原微生物和外来抗原性异物侵袭的抗感染免疫。在正常情况下,可防御或消灭病原微生物及其毒性产物或其他异物的侵害,以保护机体免受感染(图 1-2)。在异常情况下,如果防御反应过低(或缺陷),机体易发生反复感染或免疫缺陷病;如果防御反应过强可引起超敏反应。

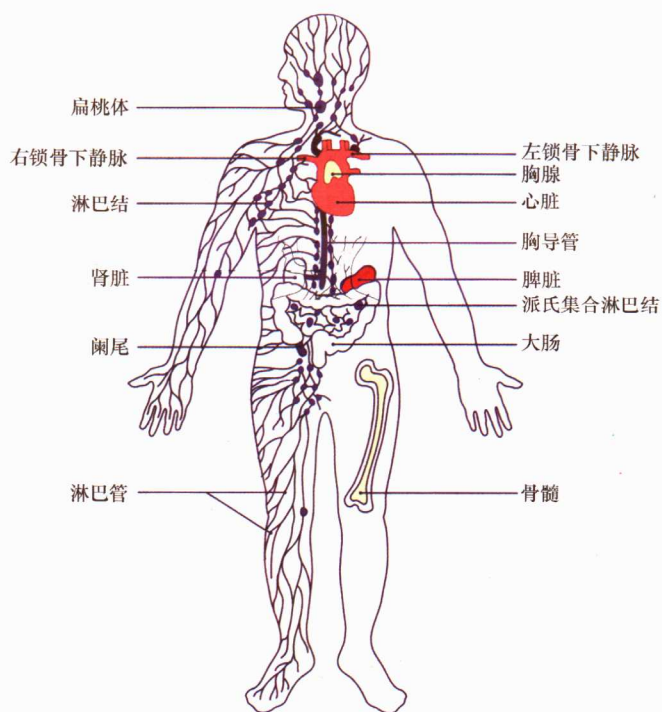


图 1-1 免疫器官与组织

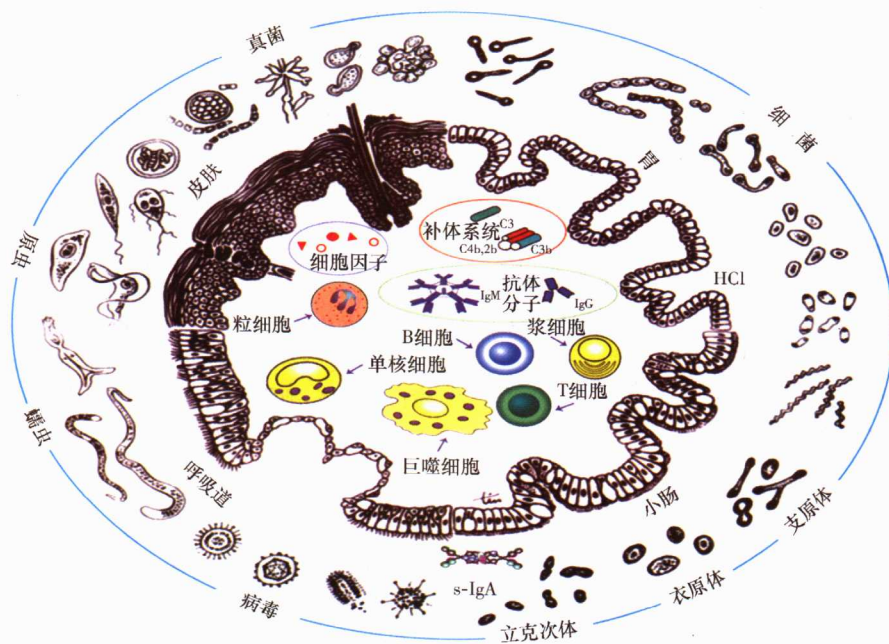


图 1-2 机体防御系统及其所面临外环境中的致病病原体

2. **免疫稳定**(immunologic homeostasis) 是机体免疫系统维持内环境稳定的一种生理功能。正常情况下,免疫系统能及时清除体内损伤、衰老或死亡的细胞或抗原抗体复合物,而对自身组织成分不发生免疫应答,处于免疫耐受状态。若此功能失调,则可出现自身免疫病。

3. **免疫监视**(immunologic surveillance) 是机体

免疫系统及时识别、清除体内出现的突变细胞和异常的有害细胞的一种生理功能。如果此功能降低或失调,则可发生肿瘤或持续性感染。

4. **免疫调节**(immunoregulation) 是机体的免疫系统、神经系统及内分泌系统共同构成的神经-内分泌-免疫网络调节系统,其不仅调节机体的整体功能,亦调节免疫系统本身的功能。

第二节 免疫学发展简史

免疫学是人类与传染病做斗争过程中发展起来的。根据其特点可分为三个时期:经验免疫学时期、科学免疫学时期和现代免疫学时期。

一、经验免疫学的发展

我国早在宋朝(公元11世纪)已有吸入天花痂粉预防天花的传说(图1-3A)。到明代,即17世纪70年代,已有接种“人痘”预防天花的正式记载。18世纪传至朝鲜、日本、俄国、东南亚及欧洲等国家,并在英国

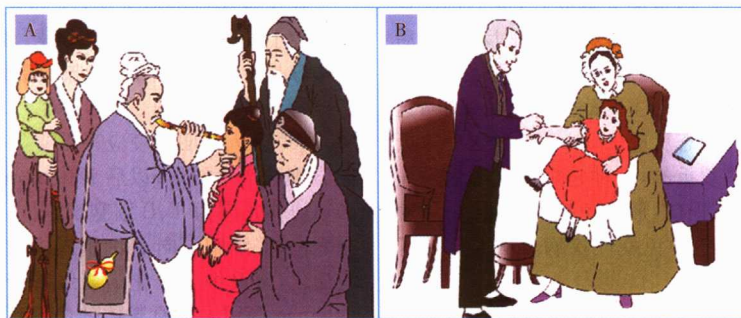


图1-3 种痘

A. 中国古代接种人痘苗; B. Edward Jenner 接种牛痘苗

二、科学免疫学的发展

(一) 人工主动免疫和被动免疫的研究

19世纪中叶开始,随着显微镜的发展及应用,病原菌被发现,1850年,首先在感染羊的血液发现了炭疽杆菌。微生物学的发展推动了抗感染免疫的发展。法国科学家 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以培养细菌。继而德国医生 Koch 发明了固体培养基,并成功培养分离出结核杆菌,并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 采用理化和生物学方法,成功制备了灭活及减毒疫苗,如炭疽杆菌减毒疫苗和狂犬减毒疫苗,将其进行预防接种,并有效地预防了人类的多种传染病,开创了人工主动免疫的方法,极大地促进了疫苗的发展和使用。

1888年, Roux 和 Yersin 发现了白喉杆菌产生的白喉外毒素能够导致白喉疾病的发生。1890年, Behring 和 Kitasato 用白喉外毒素免疫动物,在动物血清中发现能中和白喉外毒素的物质,称为抗毒素;并在1891年正式用白喉抗毒素成功治愈首例白喉病人。稍后,他们用甲醛处理将白喉及破伤风外毒素减毒成类毒素,进行预防接种,开创了人工被动免疫的方法。为此 Behring 在1901年获得诺贝尔奖。

得到了应用和发展,为 Jenner 发明牛痘苗提供了经验。

18世纪后叶,英国医生 Jenner 观察到挤牛奶工人手臂部感染牛痘,却不得天花。为此,他将牛痘接种于男孩手臂(图1-3B),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。这一实验确认了用牛痘可预防天花,且较人痘更为安全、可靠。1798年,他发表了有关的论文,把接种牛痘称为 vaccination。1804年,该疫苗传入我国,并很快代替了人痘苗,从而开创了人工免疫的先河。但由于当时传染病的病因没有解决,免疫学的研究几乎近一个世纪没有很大进展。

(二) 免疫应答机制的研究

19世纪末,对人体免疫应答机制的认识,出现了两种不同的学术学说,即体液免疫学说和细胞免疫学说。前者是以 Ehrlich 为首的学者们提出的,认为体液中产生了针对各种病原微生物的相应抗体,而这些抗体是抗感染免疫的重要因素;后者是俄国动物学家 Metchnikoff 等学者在实验中发现了白细胞吞噬细菌的现象,称之为吞噬作用(phagocytosis),认为细胞的吞噬功能在机体的免疫机制中起主导作用。由于这两种学说有着不同程度的争论,从而推动了免疫学的发展。1903年, Wright 及 Douglas 观察到相应抗体能够增强吞噬细胞对相应细菌的吞噬作用,这种抗体被称之为调理素(opsonin),这一现象称为调理作用(opsonization),从而才将这两种学说统一起来,并认识到体液免疫和细胞免疫是相辅相成,互相统一的。

(三) 抗体生成理论的提出

1896年, Ehrlich 提出了抗体生成的侧链(side chain)学说,认为抗毒素分子存在于细胞表面,当外毒素与之结合后,可刺激细胞产生更多的抗毒素分子,从而解释了抗原和抗体的反应呈锁与钥匙的关系,是一种化学反应。Tiselius 和 Kabat 于1938年创建了血清蛋白电泳技术,并研究发现血清中的抗体主要是丙种球蛋白。20世纪30年代, Breinl 和 Haurowitz 提出模板(template)学说,认为抗原分子是模板,抗体是

直接按抗原分子的特点形成的。1940年,Pauling提出可变折叠(variable folding)学说,即抗体是 γ 球蛋白多肽,按抗原分子特点进行结构互补折叠形成。这两种学说都片面强调了抗原对机体的免疫反应作用,认为抗原决定了抗体的特异结构,忽视了机体免疫系统的识别功能。直到克隆选择学说提出后才使免疫学有了新的进展。

(四) 免疫病理概念的形成

早在20世纪初,Richert和Portier用海葵触角的甘油提取液给狗注射实验中,观察到提取液对狗有毒性,而引起狗的死亡,但也有因种种原因存活的狗,经3~4周后,再注射同一提取液时,这些狗却出现反常现象,即使注射剂量很少,也会立即死亡,他们称此现象为无保护作用(anaphylaxis,现称为超敏反应)。后来Pirguet证明用结核菌素皮肤划痕法可致结核患者局部产生以单核细胞浸润为主的病理改变,并说明这是由免疫应答所致的变态反应(allergy)现象。后来证明免疫应答的效应是双重的,一种是生理性的保护作用,另一种对机体是有损伤,形成免疫病理现象,即表现为各型超敏反应和各种免疫性疾病。从而开始了对免疫病理的认识过程。

(五) 免疫耐受的发现

1945年,Owen发现胚胎期共用同一胎盘的异卵双生的小牛体内存在两种不同血型的红细胞,但不排斥,这种现象被称为**免疫耐受**(immunological tolerance)。这一发现证明了天然耐受的存在,同时提示免疫耐受是在胚胎期诱导形成的。1953年,英国学者Medawar通过动物实验发现了对抗原特异性不应答的免疫耐受,并指出动物在胚胎期或新生期接触抗原后,可对之发生免疫耐受,使其到成年期,对该抗原不发生免疫应答。然而,当机体在出生后受到胚胎期未曾接触的抗原时,则发生针对该抗原的特异性免疫应答。因此,免疫耐受是指机体对抗原的特异性无应答状态,机体对自身组织成分具有天然免疫耐受性。

(六) 克隆选择学说的提出

1957年,澳大利亚学者Burnet提出了**克隆选择**(clonal selection)学说,该学说的基本论点是:①机体存在有能识别多种抗原的细胞克隆,每一克隆的细胞表面有识别不同抗原的特异性受体;②当抗原进入机体后,细胞表面受体可特异性识别并结合抗原,使细胞活化、增殖,最后成为免疫效应细胞,产生免疫应答;③某一克隆在胚胎时期接触了相应的抗原(包括自身成分或外来抗原),该克隆就可被破坏、清除或抑制而成为**禁忌克隆**(forbidden clone),从而产生对自身的免疫耐受性;④禁忌克隆一旦失禁,则可对自身抗原产生免疫应答,导致自身免疫损伤,引起自身免疫病。此学说不仅说明了抗体产生机制,而且解释了不少免疫生物学现象,如对抗原的识别、免疫记忆、免

疫耐受和自身免疫等,对免疫学的全面发展起了很大的推动作用,奠定了近代免疫生物学研究的理论基础。

三、现代免疫学的发展

1971年召开第一次国际免疫学会议,将免疫学与微生物学分开,从此免疫学作为一门独立学科得到了长足发展。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阶段。

(一) 免疫系统的研究

在免疫系统的研究中,20世纪60年代证明了禽类的腔上囊是B细胞发育、分化、成熟的场所;研究发现胸腺是中枢免疫器官,胸腺基质细胞为T细胞提供了发育和分化成熟的微环境。1967年,Carnan和Mitchell等人证明免疫应答需要T-B细胞协作才能诱导B细胞产生抗体;以后Mitschison等证明T-B细胞必须协作是因为T、B细胞识别同一抗原分子上的不同表位,T细胞可向B细胞提供活化信号,刺激B细胞活化,使B细胞分化为浆细胞产生特异性抗体,而Feldman等用半抗原载体效应证明了T和B在抗体产生中的协同作用。

(二) 抗体的研究

1974年,Jerne提出了网络学说,认为抗体分子兼有两种功能,既是可以与抗原特异性结合的受体,又是一种抗原,它的抗原表位(epitope)为独特型抗原表位。在抗原进入机体前,机体处于相对稳定状态,抗原进入机体后这种平衡被打破,导致了特异性抗体的产生,当抗体达到一定量时,将引起抗独特型抗体的产生。同一机体可以产生抗体、抗独特型抗体即抗抗体或第三、四级抗体,抗体分子在识别抗原的同时,也能被抗独特型抗体所识别,免疫细胞通过独特型-抗独特型联系在一起,形成了一个网络结构,调节抗体产生和免疫反应。这种抗独特型抗体的产生在免疫调节中起着重要的作用。最终使受抗原刺激的细胞克隆受到抑制,从而终止免疫应答的过程。

1975年,德国学者Kohler和Milstein首次用小鼠骨髓瘤细胞和经绵羊红细胞免疫的小鼠脾细胞融合的杂交瘤技术研制出了单克隆抗体(monoclonal antibody,mAb)。此抗体只识别某一个抗原决定基,具有纯度高、特异性强、提高实验的敏感度等特点,这一技术极大地促进了分子免疫学的研究,因此他们获得了1984年的诺贝尔奖。1978年,Tonegawa应用分子生物技术克隆出编码免疫球蛋白(immunoglobulin,Ig)的可变区(variable region,V区)和恒定区(constant region,C区)的基因,同时应用基因重排技术,发现了Ig基因编码的重排。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,从而产生了不同特异性的游离抗体,尚有膜结合性Ig,

此即为 B 细胞的抗原识别受体 (B cell receptor, BCR), 从而阐明了抗体多样性形成的遗传机制。1984 年, Davis 和 Mak 实验室分别克隆出小鼠及人的 T 细胞抗原识别受体 (TCR) 的编码基因, 证明其与 Ig 基因相似, 也是经基因重排而编码出不同特异性的膜受体。

(三) 免疫遗传学的研究

免疫应答的产生与否与遗传因素密切相关。人们早就注意到免疫应答的强弱具有个体差异性和种系特异性, 并受遗传基因控制。现证明人类免疫应答基因 (immune response gene, Ir-gene) 存在于第六对染色体的短臂上, 即**主要组织相容性复合体** (major histocompatibility complex, MHC) 中。主要组织相容性复合体是由高度多态性基因座位所组成的、染色体上的一个遗传区域, 其基因产物能在各种细胞表面表达, 称为 MHC 分子。20 世纪 70 年代末发现了 MHC 限制性, 即巨噬细胞与 T 细胞或 T 细胞和 B 细胞间的相互协同作用受 MHC 的限制, 要求相互作用的双方细胞必须具有相对应的 MHC, 否则免疫应答不能产生, 提示 T 细胞抗原受体必须同时识别外来抗原和自身 MHC 分子时才能被活化。因此, 提出双识别假说及自身修饰假说两种识别模式。最早是在研究小鼠肿瘤移植时发现的, 现已证明是同种异体器官移植排斥反应的主要抗原表位。除上述功能外, 大量资料证明其在免疫应答中如识别抗原、细胞活化和杀伤靶细胞等均起了重要作用, 在许多临床疾病、法医学乃至人类学、古生物学中亦占有重要的地位。

(四) 单克隆抗体技术的研究

每个 B 细胞系表面的抗原受体 (BCR) 只能特异地识别一种抗原表位, 因此产生的抗体纯度非常高且均一, 这种从一株细胞系 (克隆) 产生的抗体称为单克隆抗体。要获得大量的单克隆抗体, 必须借体外繁殖的方法获得这种分泌抗体的 B 细胞系, 但淋巴细胞很难在体外生长繁殖。采用单抗技术检测免疫细胞表面所表达的各种不同的特异抗原, 这些抗原统称为 **CD 抗原** (cluster of differentiation antigen, CD-Ag), 相应的抗体以 CD 来编码, 如 CD3、CD4、CD8 单抗, 可用于对各种免疫细胞的鉴定。

(五) 信号传导途径的研究

在研究 T 细胞活化时发现, T 细胞的完全活化有赖于双信号和细胞因子的作用机制。初始 T 细胞活化需要两个不同的细胞外信号的共同刺激: T 细胞活化的第一信号来自其受体 TCR (T cell receptor) 与抗原的特异性互相作用和结合, T 细胞活化的第二信号来自抗原提呈细胞 (antigen-presenting cells, APC) 表面的协同刺激分子与 T 细胞表面相应配体的相互作用与结合; 即为激酶间的级联活化、导致转录因子的活化, 其转位至核内, 结合于靶基因的调控区, 从而活

化基因、编码产物, 使细胞增殖、分化成为免疫效应细胞。

第三节 免疫学在医学中的地位

许多科学家预言, 生命科学将是 21 世纪的主导学科, 作为生命科学的前沿学科之一的现代免疫学, 将更有力地推动生命科学与医学的进展, 为人类的健康作出巨大的贡献。

一、免疫学与医学

现代免疫学的理论和实验技术的迅速发展及其向医学各学科领域的渗透, 已产生了许多免疫分支学科和交叉学科, 如临床免疫学、分子免疫学、免疫病理学、免疫遗传学、免疫药理学、免疫毒理学、神经免疫学、肿瘤免疫学、移植免疫学、老年免疫学、生殖免疫学等。这些分支学科的研究极大地促进了现代生物学和医学的发展。迄今, 现代免疫学理论直接指导和促进了临床医学的基础和应用研究, 并日益显示出它在医学领域中的重要地位, 如免疫遗传学进展阐明了排斥反应发生机制, 细胞免疫学与分子免疫学的发展, 为肿瘤的生物治疗开拓了新的前景。随着免疫学理论与技术的发展, 免疫学必将在恶性肿瘤的防治、器官移植、传染病的防治、免疫性疾病的防治、生殖的控制以及延缓衰老等方面发挥更为突出和重要的作用。

二、免疫学与生物学

细胞生物学、分子生物学、遗传学的发展, 特别是这些学科与人类基因组和后基因组研究的广泛交叉, 既促进了免疫学的发展, 又促进了其他学科的发展。当代免疫学是生命科学领域中发展迅速的前沿学科之一, 不仅为生命科学的研究提供了有用的手段, 而且也为了阐明生命过程的基本特性提供了十分有效的途径。

免疫系统对“自己”和“非己”的识别, 以及排除“非己”而对“自己”成分的免疫耐受, 都涉及复杂的细胞间的信息传递、细胞内信号传导和能量转换等生命过程基本特性; 免疫遗传学的研究第一次揭开了机体生理功能系统的遗传控制机制, 从而为在基因水平研究机体的生理功能提供了重要的依据; MHC 基因复合体的结构和功能的研究、免疫球蛋白基因表达的等位排斥现象的研究、免疫球蛋白及其免疫分子分子生物学特征的研究、细胞因子表达及调控机制的研究等均大大丰富了细胞生物学和分子生物学所涉及的内容。分子生物学的快速发展, 同时又加速了免疫学的进程, 并将其推至一个更高的阶段。可见, 免疫学的进步同样为生物学的发展起到了重要的桥梁作用。

三、免疫学与生物技术的发展

在免疫学发展史上,免疫学的每一重大进展都推动着生物技术的发展。20 世纪末 21 世纪初的抗感染免疫方面的基因工程疫苗研究进展,极大地促进了以疫苗研制为主的生物制品产业的发展。人工主动免疫和被动免疫的应用,有力地控制了多种传染病的传播。近年来现代免疫学的发展极大地推动了生物技术产业的发展,如细胞工程产生的单克隆

抗体及其相应试剂盒、重组细胞因子及免疫调节药物、基因工程抗体和疫苗等,在临床医学诊断、治疗和预防等方面得到了广泛的应用。相信,以免疫学为基础的生物高新技术的发展及其产品的开发和应用将会随着免疫学研究的深入而在生物高新技术产业中占有更高的比重,并将创造出更大的社会效益和经济效益。

免疫学的发展为人类战胜疾病的历史谱写了光辉的篇章,免疫学在生物学和医学中的地位有目共睹,免疫学的研究成果和业绩已载入史册(表 1-1)。

表 1-1 20 世纪获得诺贝尔医学生理学奖的免疫学家

年 代	获 奖 成 就	学 者 姓 名	国 家
1901	发现抗毒素,开创免疫血清疗法	E. A. Behring	德国
1905	发现结核杆菌,发明诊断结核病的结核菌素	R. Koch	德国
1908	提出体液免疫理论和抗体侧链形成学说	P. Ehrlich	德国
	发现细胞吞噬作用,提出并证明了细胞免疫理论	E. Mechnikov	俄国
1913	发现过敏现象	C. Richet	法国
1919	发现补体,建立补体结合试验	J. Bordet	比利时
1930	发现人血型抗原,并发现四种主要血型	K. Landsteiner	奥地利
1951	发现黄热病疫苗	M. Thelier	南非
1957	抗组胺药物治疗过敏反应	D. Bovet	意大利
1960	提出克隆选择学说,并以此学说解释免疫耐受现象	F. M. Burnet	澳大利亚
	发现并证实动物抗体的获得性免疫耐受性	P. B. Medawar	英国
1972	阐明抗体的本质	G. M. Edelman	美国
	阐明抗体的化学结构	R. R. Porter	英国
1977	建立放射免疫检测法	R. S. Yallow	美国
1980	发现人白细胞抗原	J. Dausset	法国
	发现小鼠 H-2 系统	G. D. Snell	美国
	发现免疫应答能力的遗传控制	B. Benacerraf	美国
1984	提出天然抗体选择学说和独特型网络学说	N. Jerne	丹麦
	建立单克隆抗体制备技术	G. Köhler	德国
	单克隆抗体技术及免疫球蛋白基因表达的遗传控制	C. Milstein	阿根廷
1987	阐明抗体产生多样性的遗传基础	Tonegawa	日本
1990	首创人类肾移植术	J. Murray	美国
	首创人类骨髓移植术	E. Thomas	美国
1996	提出 MHC 限制性,即 T 细胞的双识别模式及机制	P. Doherty	奥地利
	提出 MHC 限制性,即 T 细胞的双识别模式及机制	R. Zinkernagel	瑞士

第四节 免疫学的应用

在免疫学发展的早期阶段,免疫学应用主要侧重于传染病的特异性预防、诊断及治疗。随着现代免疫学的理论和技术的不断发展,免疫学应用不仅仅局限在传染病领域,也扩展到其他非传染性疾病,如过敏反应、免疫缺陷病、自身免疫疾病、肿瘤、器官移植后的排斥反应等方面的预防、诊断和治疗。

一、免疫预防

免疫预防是根据特异性免疫产生的原理及方法而采取的预防传染病发生的措施。通过人为地接种疫苗、菌苗、类毒素及抗毒素等,使机体获得特异性免疫,以达到预防和治疗疾病的目的。由于传统疫苗中存在不少问题,如稳定性不好、会引起一些不良反应或者制剂成分中有一些致癌物质等,所以现在研究者

正在致力于研究一些高效、低毒性的新型疫苗,如亚单位疫苗、结合疫苗、合成多肽疫苗、基因工程疫苗等。而一些严重性传染病的预防,如严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)、获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)、禽流感等,最终也将有赖于疫苗的发明。

二、免疫治疗

免疫治疗是指采用生物制剂或药物调节免疫功能,来增强或抑制机体的免疫应答,从而达到治疗疾病的目的。在机体免疫应答过程中,机体免疫功能的亢进或不足(或缺陷),都会破坏机体内环境的平衡与稳定,从而引起疫病,如过敏反应、自身免疫性疾病、肿瘤、感染性疾病等。通过抗体、细胞因子、体外扩增的免疫细胞及治疗性抗原疫苗等免疫手段,来治疗或控制疾病的发生与发展。目前 DNA 疫苗、基因工程制备重组细胞因子、人源化抗体、小分子功能性抗体片段、免疫细胞治疗等现代免疫类生物技术制剂的发展和应用,给临床对疾病的研究、治疗或控制,开拓提供了更广阔、更高水平的治疗效果,免疫类生物技术制剂的研发必将对各种疾病的防治发挥其更重要的作用。

三、免疫诊断

人体感染病原微生物后,体内可以产生特异性的体液免疫或细胞免疫反应。这些免疫反应可以通过一定的免疫学测定方法进行体内或体外的检测,称为免疫学诊断。它不仅包括特异性体液免疫反应的测定,还包括特异与非特异的细胞免疫反应,以及非特异性体液成分的测定等。免疫诊断技术及检测技术具有高度特异、灵敏度高、简便、快速等优点。尤其单克隆抗体标记技术、免疫转印技术、流式细胞术、免疫 PCR 等新技术的发展,已广泛应用于各种疾病的病因、疗效评价及发病机制的研究,对临床疾病的诊断、治疗均具有重大的作用。免疫学诊断技术其应用的范围除用于免疫性疾病、传染性疾病、血液学、肿

瘤……,已遍及医学检测诊断的各个领域。

目前免疫学技术与高通量的分子生物学技术结合、抗体与生物芯片技术结合、产生的“抗体芯片”的研究,将可能产生的新型生物技术,利用其高通量筛选的特点对蛋白功能与结构进行研究及诊断,在生命科学研究中必将起到重要的条件支撑作用。

由于免疫学所具有的独特理论和技术,免疫学在未来的医学发展中可能将成为医学和生命科学发展关键性技术平台。

案例 1-1 外伤感染并发右侧腹股沟淋巴结炎及菌血症

患者李×,男,11岁3个月,因高热、头痛,右侧腹股沟疼痛,行走不便而入院,病史自述可靠。

患儿于6天前参加学校组织到郊外的夏令营活动,不慎右足底被刺伤,因伤口小,不以为然,未做任何处理。3天后伤口有轻度肿痛,第5天半夜开始发高热、无抽搐,右侧腹股沟疼痛、行走明显感不便,未进行任何治疗,第6天早就诊入院。

体格检查: T 39.7℃, P 143 次/分, R 41 次/分,发育正常,营养中等,神志清,咽部稍红,扁桃体不大,右足底伤口及右侧腹股沟皮肤红肿、触之微热,腹股沟淋巴结肿大、边缘清楚、触痛明显,其余浅表淋巴结无肿大;生理反射存在,病理反射未引出。血象: WBC $12 \times 10^9/L$, 血细胞分类: 中性杆状核粒细胞 12%、中性分叶核粒细胞 76%、淋巴细胞 10%、单核细胞 2%。临床诊断: 右足底外伤性感染并发右侧腹股沟淋巴结炎及菌血症。

问题:

从免疫的角度考虑,患儿右足底被刺伤后,局部感染,为什么右侧腹股沟淋巴结会出现肿大、疼痛,并出现高热?

(吕世静)

第一篇 基础免疫学

