

高等医学院校教材

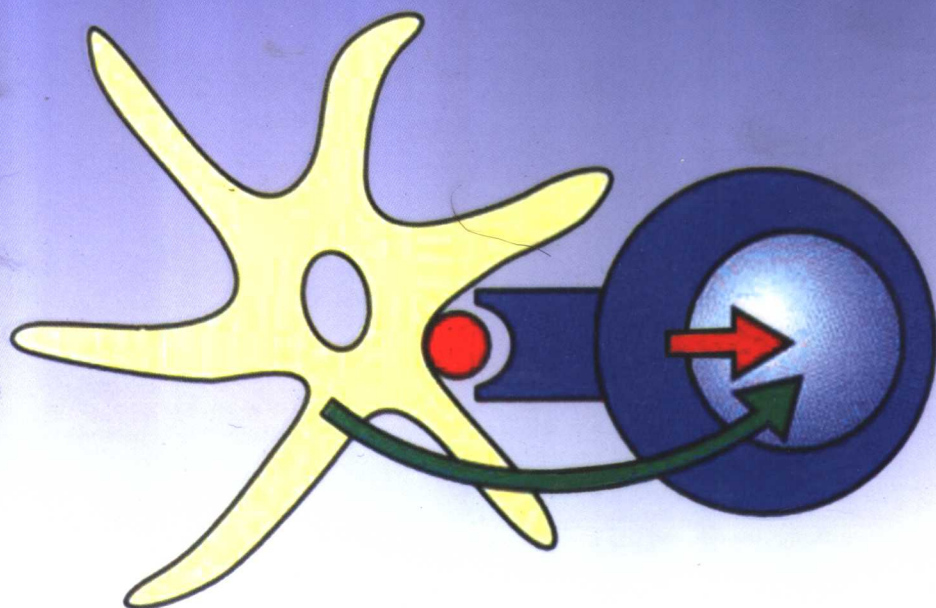
(供基础、预防、临床、口腔及药学专业用)

MEDICAL IMMUNOLOGY

医学免疫学

(第五版)

主编 杨贵贞



高等教育出版社

高等医学院校教材
(供基础、预防、临床、口腔及药学专业用)

医学免疫学

(第五版)

Medical Immunology

(Fifth Edition)

主 编 杨贵贞

副主编 吕昌龙 张凤蕴

高等教育出版社

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学/杨贵贞主编. - 5 版. - 北京:高等教育出版社,
2003.2

ISBN 7-04-009321-9

I. 医… II. 杨… 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(2002)第 097152 号

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市东城区沙滩后街 55 号
邮政编码 100009
传 真 010-64014048

购书热线 010-64054588
免费咨询 800-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>

经 销 新华书店北京发行所
印 刷 北京人卫印刷厂

开 本 850×1168 1/16
印 张 19
字 数 450 000

版 次 2003 年 2 月第 5 版
印 次 2003 年 2 月第 1 次印刷
定 价 30.10 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

前 言

本书是以中国医科大学、哈尔滨医科大学及白求恩医科大学(现改为吉林大学)免疫学教研室为主,并与东北地区其他高等院校免疫学教研室同志们共同编写完成的。自1986年初版发行以来,经历了4次修订,这次为第5次修订。

本书以供给医学本科生、成人教育等作为《免疫学》教材使用,东北三省各高等医学院校为主要使用单位,同时华北、华南地区亦有采用。在使用过程中,受到师生一致好评,公认本书概念明确,内容重点突出,使学生在有限授课时数内,能学到医学生必要的免疫学基本知识、基本理论,并由于及时修订,能使学生及时了解一些免疫学进展方面的新信息和走向,这就是每隔2~3年修订的初衷。

这次修订是在参阅了国内外一些教材的基础上,经编者讨论而重新构思的。在章节的排列上与以前各次修订版本皆有不同。第一章为概论,不仅介绍了免疫学科的形成及对人类健康的贡献,而且概括了免疫系统功能。

第二至第八章介绍了天然免疫系统及获得性免疫系统的细胞和分子。第九至十二章分别概括了免疫应答过程中的识别以及负免疫应答的免疫耐受。继之,第十三章在不同的水平上以免疫调节,阐述了免疫应答的主要过程。免疫应答的作用将分别在移植免疫、肿瘤免疫及疫苗接种(免疫学防治一章中)中表述。

本书最后一个领域介绍了免疫系统发育的缺陷及免疫应答发生的异常或错误,包括免疫缺陷病(AIDS等)、超敏反应及自身免疫病,并以急性炎症应答作为机体对侵入的物理、化学、生物因子的生理性或病理性效应的概括性机制。最后以免疫学技术作为本书结尾。

杨贵贞

2002年6月

目 录

第一章 概论	1	四、补体受体	26
第一节 免疫学科的形成	1	五、补体的生物学功能	27
一、免疫学的开创期	1	第二节 急性期蛋白	28
二、抗传染免疫的兴隆期	1	一、急性期蛋白的产生和种类	28
三、免疫学科的逐渐形成	2	二、急性期蛋白功能	29
第二节 人体免疫系统三大功能	3	第三节 参与天然免疫的其他分子	29
一、免疫防御功能	3	一、干扰素	29
二、免疫监视功能	4	二、集合素	29
三、免疫稳定功能	4	三、肽抗生素	29
第三节 免疫学研究重要成就编 年史	4	四、趋化性细胞因子	30
第四节 获得诺贝尔奖崇高荣誉的 免疫学家及其贡献	7	五、其他	30
第二章 天然免疫系统细胞	16	第四章 获得性免疫系统的组织与 细胞	31
第一节 吞噬细胞	16	第一节 免疫器官与组织	31
一、单核吞噬细胞系统	16	一、中枢免疫器官	31
二、中性粒细胞	17	二、外周免疫器官与组织	39
第二节 NK 细胞	17	三、淋巴细胞再循环	42
一、NK 细胞的来源和发育	18	第二节 免疫细胞	42
二、NK 细胞的受体	18	一、T 淋巴细胞	42
三、NK 细胞的主要生物学作用	19	二、B 淋巴细胞	47
第三节 肥大细胞和嗜碱性粒细胞	19	三、抗原提呈细胞	48
第四节 其他细胞	20	第五章 抗原	51
一、嗜酸性粒细胞	20	第一节 抗原的类型	51
二、血小板	20	一、根据抗原性能分类	51
三、红细胞	20	二、根据抗原刺激 B 细胞产生抗体时, 是否需要 Th 细胞的辅助而分类	51
四、内皮细胞	20	三、根据抗原合成的方式不同而分类	52
第三章 天然免疫系统的分子	21	四、根据与人体的亲缘关系分类	52
第一节 补体	21	第二节 医学上重要的抗原	52
一、基本概念	21	一、病原微生物	52
二、补体系统的激活	22	二、细菌的外毒素和类毒素	53
三、补体激活的调节	25	三、异种动物血清	53

四、异嗜性抗原	53	三、基因工程抗体	70
五、血型抗原	53	第七章 细胞因子	72
六、主要组织相容性抗原	55	第一节 细胞因子概述	72
七、肿瘤抗原	55	一、细胞因子的概念	72
八、超抗原	55	二、细胞因子的共同特性	72
九、基因工程抗原	55	第二节 细胞因子的种类与功能	73
第三节 构成抗原的条件	55	一、白细胞介素	73
一、影响免疫原性的因素	56	二、干扰素	75
二、抗原性	57	三、肿瘤坏死因子	76
第六章 抗体	59	四、集落刺激因子	76
第一节 免疫球蛋白的结构	59	五、趋化因子	77
一、基本结构	59	六、生长因子	78
二、功能区	61	第三节 细胞因子受体家族及信号 传导机制	78
三、水解片段	61	一、细胞因子受体家族	78
四、其他成分	62	二、细胞因子受体的信号传导	80
第二节 免疫球蛋白的类型	62	第四节 细胞因子在临床上的应用	81
一、同种型	62	一、细胞因子与疾病的发生	81
二、同种异型	63	二、细胞因子与疾病的诊断及治疗	82
三、独特型	63	第八章 主要组织相容性复合体	85
第三节 免疫球蛋白的基因结构及其 表达	64	第一节 概述	85
一、免疫球蛋白的基因库	64	第二节 MHC 的基因构成	86
二、免疫球蛋白的基因结构及其重排 和表达	64	一、小鼠 H-2 复合体	86
三、免疫球蛋白的类别转换	66	二、人类 HLA 复合体	86
第四节 抗体的功能	66	第三节 HLA 分子结构与功能	87
一、V 区的功能	66	一、HLA-I 类分子的分布、结构和 功能	87
二、C 区的功能	67	二、HLA-II 类分子的分布、结构和 功能	89
第五节 各类免疫球蛋白的特性和 功能	68	三、非经典 HLA 分子	91
一、IgG	68	四、HLA 分子表达	91
二、IgM	68	第四节 HLA 多态性的遗传基础	92
三、IgA	69	一、复等位基因	92
四、IgD	69	二、共显性表达	93
五、IgE	69	三、单元型遗传	93
第六节 单克隆抗体和基因工程 抗体	69	四、HLA 遗传连锁不平衡	93
一、多克隆抗体	69	第五节 HLA 分型	94
二、单克隆抗体	70	第六节 HLA 在医学上的意义	94
		一、器官移植	94

二、免疫应答	95	三、记忆 B 细胞对抗原再次攻击的 应答	121
三、HLA 与疾病的关系	95	四、记忆库的填充	122
四、HLA 与肿瘤的关系	96	第十一章 T 细胞介导的细胞免疫	
五、HLA 检测在法医学上的应用	96	应答	123
六、HLA 分型在人类学研究方面的应用 ...	97	第一节 T 细胞的抗原识别	123
第九章 抗原识别	98	第二节 T 细胞的活化	123
第一节 天然免疫系统的非己 识别	98	一、T 细胞活化的信号刺激	124
一、Toll 样受体	99	二、T 细胞活化信号的传导及基因表达 ...	124
二、甘露糖受体	100	第三节 T 细胞介导的特异性免疫 效应	126
三、CD14	100	一、CD8 CTL 介导的特异性免疫 效应	126
四、清除受体	100	二、CD4 Th1 细胞介导的特异性免疫 效应	126
第二节 B 细胞对抗原的识别	101	第十二章 免疫耐受	128
一、B 细胞受体复合体	101	第一节 免疫耐受的研究历史	128
二、B 细胞共受体	102	第二节 免疫耐受形成的机制	130
三、B 细胞对抗原的识别	102	一、固有性免疫耐受	130
第三节 T 细胞对抗原的识别	103	二、中枢耐受	130
一、T 细胞抗原受体	103	三、外周耐受	131
二、T 细胞受体复合物	103	第三节 人工诱导免疫耐受形成	133
三、T 细胞对抗原的识别	103	一、人工诱导免疫耐受形成的意义	133
第十章 B 细胞介导的体液免疫应 答——抗体应答	106	二、人工诱导免疫耐受形成的条件	133
第一节 B 细胞对抗原的识别和抗原 提呈	106	第四节 人工终止耐受	138
一、TI 抗原	107	第十三章 免疫调节	139
二、TD 抗原	107	第一节 分子水平的调节	139
三、TD 抗原提呈给 Th 细胞	107	一、抗原的调节	139
第二节 B 细胞激活和信号传导	108	二、特异性抗体的调节	140
一、细胞的协同作用	108	三、补体活化片段的调节	141
二、细胞因子的作用	110	四、协同刺激分子受体的调节	142
三、BCR 介导的信号传导	112	第二节 细胞水平的调节	142
第三节 抗体介导的免疫效应	117	一、T 细胞的调节	142
一、抗体的产生	117	二、B 细胞的调节	144
二、Ig 类别转换	118	三、NK 细胞的调节	144
三、抗体产生的一般规律	118	四、巨噬细胞的调节	144
四、抗体的免疫效应	118	第三节 整体水平的调节	145
第四节 免疫记忆	119	一、神经 - 内分泌 - 免疫系统之间的调节 通路	145
一、B 细胞记忆的诱导	119		
二、记忆 B 细胞库的维持	121		

二、神经 - 内分泌 - 免疫系统之间的 调节	146	第四节 延长移植存活措施	177
第四节 遗传水平的调节	148	一、免疫抑制剂	177
一、MHC 对 T 细胞的选择调节	148	二、物理学方法延长移植存活	180
二、B 细胞的选择调节	149	三、诱导移植免疫耐受	181
三、遗传因素对免疫应答的调控	149	第十六章 免疫缺陷	183
第五节 群体水平的调节	151	第一节 原发性免疫缺陷	183
一、MHC 基因的变异与选择	152	一、原发性 B 细胞缺陷	184
二、MHC 基因的遗传和进化	152	二、原发性 T 细胞缺陷	185
三、群体水平的调节	152	三、联合免疫缺陷	186
第十四章 肿瘤免疫	153	四、吞噬功能缺陷	188
第一节 肿瘤抗原	153	五、补体缺陷	190
一、肿瘤抗原研究的历史沿革	153	第二节 继发性免疫缺陷	190
二、肿瘤抗原的种类	154	一、获得性免疫缺陷综合征	190
三、肿瘤抗原与肿瘤标志	156	二、其他继发性免疫缺陷	198
第二节 机体抗肿瘤免疫效应机制	156	第三节 免疫缺陷病的免疫学检查 与治疗原则	198
一、细胞介导的抗肿瘤免疫	156	一、免疫缺陷病的免疫学检查原则	199
二、体液介导的抗肿瘤免疫	158	二、免疫缺陷病的治疗原则	200
第三节 影响有效抗肿瘤免疫应答 的因素	158	第十七章 过敏反应	201
第四节 肿瘤免疫治疗	160	第一节 I 型超敏反应	201
一、细胞因子疗法	160	一、概述	201
二、过继性细胞免疫治疗	162	二、I 型超敏反应的发生机制	203
三、抗体及其偶联物的抗癌疗法	162	三、I 型超敏反应的常见疾病	205
四、肿瘤主动特异性免疫治疗——肿瘤 疫苗	164	四、I 型超敏反应的防治原则	206
五、基因治疗	165	第二节 II 型超敏反应	207
第十五章 移植免疫	167	一、II 型超敏反应的发生机制	207
第一节 移植排斥反应类型	168	二、II 型超敏反应的常见疾病	208
一、宿主抗移植反应	168	第三节 III 型超敏反应	210
二、骨髓移植与移植抗宿主反应	170	一、III 型超敏反应的发生机制	210
第二节 移植排斥的抗原分子、细 胞基础及损伤机制	171	二、III 型超敏反应的常见疾病	211
一、移植排斥的抗原分子	171	第四节 IV 型超敏反应	213
二、移植排斥的细胞基础	172	第十八章 自身免疫及自身免疫病	214
三、移植排斥的损伤机制	174	第一节 自身免疫病概念及图谱	214
第三节 移植物的组织配型	175	一、自身免疫及自身免疫病	214
一、ABO 血型相容实验	175	二、自身免疫病图谱	215
二、HLA 配型	175	第二节 自身免疫病发病因素	215
		一、年龄与性别	215
		二、遗传因素	216
		三、感染	216

四、自身抗原的性质	216	第一节 免疫预防	232
五、药物及自身免疫反应性	216	一、人工主动免疫	232
六、免疫缺陷	217	二、佐剂	235
第三节 自身免疫病的发病机制	217	三、计划免疫	235
一、分子模拟	217	四、人工被动免疫	236
二、决定基扩展	217	第二节 免疫治疗	236
三、隐蔽抗原的释放	218	一、采用抗体进行的免疫治疗	237
四、自身抗原被修饰	218	二、采用细胞因子及其拮抗剂进行的免疫治疗	237
五、Th 与 Ts 细胞调节异常	218	三、采用免疫细胞进行的免疫治疗	237
六、B 细胞多克隆激活	218	四、采用免疫增强剂进行的免疫治疗	238
七、独特型网络失调	219	五、采用免疫抑制剂进行的免疫治疗	238
第四节 自身免疫病致病的效应机制	219	第二十一章 免疫学检测技术	239
一、自身抗体直接介导细胞破坏	219	第一节 抗原-抗体反应	239
二、自身抗体调变细胞功能	219	一、沉淀反应	241
三、自身抗体形成损伤性免疫复合物	220	二、凝集反应	243
四、细胞介导免疫的炎症性效应	220	三、免疫标记技术	245
第五节 自身免疫病的诊断和治疗	220	第二节 淋巴细胞的检测技术	248
一、免疫学诊断	220	一、淋巴细胞的分离	248
二、免疫治疗	220	二、淋巴细胞的功能测定技术	249
第六节 常见自身免疫病的免疫学特征	221	第三节 细胞因子的检测技术	252
一、系统性红斑狼疮	221	一、生物活性检测	252
二、类风湿性关节炎	221	二、免疫学检测	252
三、多发性硬化症	222	三、分子杂交	252
四、重症肌无力	222	四、PCR 检测	252
五、胰岛素依赖性糖尿病	223	第四节 免疫学常用的分子生物学技术	252
六、自身免疫性甲状腺炎	223	一、免疫印迹试验	253
第十九章 急性炎症应答	224	二、免疫 PCR	253
第一节 炎症细胞与炎症介质	224	三、免疫沉淀	254
一、参与炎症应答的细胞	224	主要参考书目	255
二、炎症介质	226	附录 I CD 抗原	256
第二节 急性炎症应答过程	228	附录 II 细胞粘附分子	280
一、急性炎症应答的启动	228	中英文对照表	282
二、急性炎症应答的血管变化	229		
三、炎症应答终止与修复	231		
第二十章 免疫学防治	232		

第一章 概 论

免疫学(Immunology)是研究免疫系统静态的结构和功能及动态免疫应答引起的获得性防御功能及所致疾病的过程和机制。因此,它是生命科学中不可缺少的一门课程。

第一节 免疫学科的形成

概论分为四节进行介绍。首先简单介绍免疫学科的形成,使读者粗略了解免疫学科形成的时代背景及对人类健康所作的贡献。免疫学的发展,如果由英国医生 Edward Jenner 制备牛痘疫苗预防天花开始计算,至今已有 200 多年了;若是由 16 世纪中国人采用“人痘接种”预防天花计算,则免疫学创始年代还要向前推算一个世纪。不论是 16 世纪还是 17 世纪,也不论是中国祖先还是外国科学家,免疫学在预防烈性传染病方面都做出了辉煌的成绩。而后,免疫学对人类健康不断地做出了重大功绩,且在该领域中众多的科学家获得了诺贝尔奖。从中,我们不仅敬慕他们的伟大成就,更应学习他们创新意识和对科学研究坚忍不拔的钻研精神。

一、免疫学的开创期

16~17 世纪我们祖先开始应用人痘“种苗”预防烈性传染性疾病天花。

二、抗传染免疫的兴隆期

18~20 世纪初抗传染免疫(anti-infectious immunity)得到充分的发展,其内容概括如下:

(一) 确定了免疫性(immunity)的分类

由历史进程看,首先出现的是英国 Jenner 制备牛痘疫苗预防天花;法国 Pasture 用炭疽减毒活疫苗及狂犬病减毒活疫苗分别预防炭疽病及防治狂犬病,使人体主动产生针对上述两种疫苗的免疫力,称之主动免疫(active immunization)。被动免疫(passive immunization)开始于德国的 Behring、日本的北里,他们首先用动物制备抗白喉毒素血清防治白喉。主动免疫和被动免疫又称为特异免疫(specific immunity),因为它们都针对特定病原体或其产生的毒素发生免疫效应。

继之,人们亦注意到人体天然的解剖结构和生理功能在机体免疫中的作用。除了人体皮肤、粘膜的屏障外,比利时 Bordet 发现了补体的功能,俄国 Metchnikov 发现了巨噬细胞消灭异物的功能,后两者即是建立非特异免疫的重要成分。总之,免疫性概括为非特异性免疫和特异性免疫,正如上述,后者又分为主动免疫和被动免疫。

(二) 提出了体液和细胞免疫学说

20 世纪初叶,两位伟大的免疫学家,德国 Ehrlich 和俄国 Metchnikov 分别提出了抗体产生的

侧链学说及细胞免疫学说。前者认为机体的免疫功能是以抗体为主,而后者则主张以细胞免疫为主。这两种学说的争论推动了免疫学的发展,但长时期在抗传染免疫方面,体液免疫学说占主导地位,传染病的诊断、治疗也多采用体液免疫学方法。

(三) 观察到免疫效应的两面性

免疫效应的两面性主要表现在生理性和病理性两个方面,前者以抗传染免疫防御性功能为主,即对传染因子具有抵抗能力,同时对恶性肿瘤的生长具有免疫监视功能。免疫防御功能及免疫监视功能对人体是有益的。在免疫效应的病理性方面,则主要表现为各种类型的超敏反应(hypersensitivity)或称之为变态反应(allergy)。免疫效应的两面性给人们带来很大的启示,表明“免疫”并非就是免去灾疫,也有可能是带来灾难。例如目前在临床上所见的变态反应类型疾病、自身免疫病和同种免疫病等多种难治之症,即为免疫病理性效应的后果。也可以说是免疫自稳机制失调或免疫调节失常的结果,所以说免疫功能是“生命的双刃剑”。

(四) 建立了血清学技术

为了对传染病进行诊断,人类建立了以抗原-抗体反应为主的免疫学最基本的技术,即凝集反应、沉淀反应、中和作用及补体结合反应等。这些技术不但在当时对传染病的诊断、流行病学调查起了很主要的作用,而且对后来免疫新技术的开展亦起了奠基石的作用。

由发现抗传染免疫客观现象到提出相关理论,以及相关技术方法的建立与发展,多方面的成就推动了非传染免疫的研究工作。20世纪初,奥地利 Landsteiner 开展了血型抗原的研究,为人类的输血带来了开创性的成果。以后又以偶氮蛋白人工结合抗原,研究了半抗原、抗原-抗体反应等诸多问题。免疫学这门学科正是在抗传染免疫大发展的基础上形成的。

三、免疫学科的逐渐形成

免疫学科既是一个古老的,又是一个发展兴旺的学科。它所研究的范围极其广泛。构成机体免疫功能表现的物质基础是免疫系统,免疫应答是免疫系统在体内外各种因素影响下的动态变化。因此,在免疫学科逐渐形成过程中(20世纪中叶至今),首先必然是免疫系统的确立及对免疫应答认识的逐渐完善。

(一) 对免疫系统结构与功能的认识逐渐完善

从种系和个体的免疫系统的发育过程对免疫系统进行分类,可分为天然免疫系统(natural immune system)和获得性免疫系统(acquired immunity)。天然免疫系统又称固有免疫系统(innate immune system)或非特异性免疫系统(non-specific immune system)。该系统包括有皮肤、粘膜屏障、天然免疫细胞及天然免疫分子的免疫作用。他们是免疫防御的第一道防线,是生而具有的,一生中很少有变化。免疫学工作者虽然很早就认识到天然(固有)免疫系统在抵御传染性疾病中的重要作用,但对其机制和结构方面的研究甚少。近年来,对天然免疫系统的研究逐渐深入,这也是这本教材本次修订重点加添的内容。

获得性免疫系统又称适应性免疫系统(adaptive immune system)或称特异性免疫系统(specific immune system)。它是20世纪60年代免疫学重点研究的内容。特异性免疫系统的免疫器官除淋巴结、脾脏和骨髓作为免疫器官较早已被人们所承认外,胸腺作为免疫器官则迟至60年代初期才被认识。同时在60年代后期免疫系统确立时有几大发现:①确认胸腺作为中枢免疫器官,且有胸腺激素产生,并为T细胞成熟和分化场所;②小淋巴细胞不是终末细胞,可转化为母

细胞,再进行分裂增殖,且有长短寿命两种;③骨髓不仅是造血器官,并且是免疫系统的重要器官,具有多潜能干细胞,可分化成各种类型的免疫细胞;④小淋巴细胞再循环,可大面积接触各种抗原,活化淋巴细胞,引起广泛的免疫应答;⑤免疫细胞类型及其产物——免疫分子逐渐被人们所认识,已为今日的免疫器官、免疫细胞和免疫分子的深入研究打下基础。近年来粘膜免疫系统包括肠道粘膜、呼吸道粘膜等也越来越多地受到重视。

(二) 免疫应答的认识逐渐完善

免疫应答包括非特异性免疫应答和特异性免疫应答,它们皆始于免疫细胞对抗原的识别、激活、增殖和分化,且两种应答常发生协同作用。免疫应答与炎症的发生有着密切的关系,实质上炎症是机体对外来侵入的物理、化学和生物因子的一种防御反应,同时通过特异性免疫应答以生理性或病理性效应而告终。

抗原作用于机体后,是否都要发生特异性免疫应答? 1945 年英国 Owen 观察到异卵双生两只小牛,每只小牛皆有两种血型红细胞,称血型嵌合体,小牛生存无恙,表明不同的血型抗原未引起受者小牛的免疫应答。由此,1948 年 Burnet 提出免疫耐受的概念。1953 年英国 Medawar 在小鼠胚胎期注入异型小鼠脾细胞,诱导了终生耐受。因此,在免疫应答中亦包括特异的不应答,即免疫耐受。

免疫学科的形成,将它概括为以上几个时期,当然是不够完善的,而且是从医学角度出发的。但不可否认,免疫学科是从抗传染免疫开始的。随后,随生物学、基础医学和临床各学科的迅速发展,免疫学所涉及的问题远远超出抗传染免疫范畴,并且广泛渗透到医学、生物学的方方面面,构成了多种交叉学科,我们将它又称为边缘学科。深度上,免疫学科已由整体→细胞→分子→基因多层次深入,且进展迅速。这些都成为当代免疫学发展的特色。

第二节 人体免疫系统三大功能

从免疫应答过程看,免疫功能的执行是由免疫系统实现的。当微生物等侵入机体后,首先与天然免疫系统的组织细胞和分子接触,发生急性炎症应答,若第一道防线不能将微生物排除,它们则将入侵第二道防线,即获得性(适应性)防御系统。

一、免疫防御功能

免疫系统的生理功能首先是由 immune 或 immunity 这个字开始的,其原意是免除税收(except from “charges”),在微生物学或医学中是指对瘟疫有抵抗力。免疫性(immunity)是指机体接触抗原性物质如各种微生物后,通过免疫应答,最终将异物排除,保护机体。因此,长期以来免疫性是机体抗感染防御能力的同义词。在抗传染病历史上有一件值得我们引以为豪的事件,那就是在 16 世纪我们的祖先就开始用人痘接种预防天花,后经英国医生 Edward Jenner 将其科学化,制备出牛痘苗(疫苗)预防天花。至今已经过几个世纪,天花虽已被消灭,但疫苗制备和预防接种都有很大进展(见第二十章)。

人们都知道注射了疫苗如脊髓灰质炎疫苗就可以预防脊髓灰质炎的发生,实质上这就是人体免疫系统的防御性功能(immunologic defense),也是免疫系统对人体健康的一大贡献。简而言之,这是免疫系统对抗原物质(疫苗等)生理性免疫应答(physiological immune response)的结果。

二、免疫监视功能

显然,免疫防御功能是免疫系统对外来有害物质,特别是对传染因子的抵抗而发挥的免疫功能。若体内的正常细胞发生癌变时,即正常细胞转化为恶性肿瘤细胞时,此时免疫系统对其亦具有识别和消灭的功能,这就是免疫系统的免疫监视功能(immunologic surveillance)。此功能表现在机体通过免疫细胞识别肿瘤细胞(很多肿瘤细胞都有特殊标志),通过特异或非特异免疫功能破坏肿瘤细胞,使后者在未能形成可检出的瘤块之前即逐渐被消灭,这就是免疫系统所发挥的抗肿瘤生长作用。若肿瘤细胞的生长速度超越了免疫监视功能的限度,免疫监视功能力不从心,使肿瘤细胞逃逸免疫监视,而发展成为临床所见的恶性肿瘤。

三、免疫稳定功能

免疫稳定功能的破坏将导致自身免疫性疾病发生,其机制比较复杂,概括讲是由于自身抗原、交叉抗原和分子模拟等因素或自身免疫反应细胞在体内出现,使体内自身耐受消失所致(见表1-1)。

表 1-1 免疫系统三大功能的分类及表现

功 能	正 常 表 现
免疫防御(immunologic defense)	抗感染性免疫
免疫稳定(immunologic homeostasis)	消除炎症或衰老细胞
免疫监视(immunologic surveillance)	防止细胞癌变

免疫系统的功能实质上是免疫系统在对体内外抗原物质应答时所表现出的效应。

第三节 免疫学研究重要成就编年史

- 1798 Edward Jenner 牛痘疫苗预防接种
- 1880 Louis Pasteur 减毒(活疫苗)疫苗
- 1883 Elie I I Metchnikov 吞噬作用,细胞性防御理论
- 1886 Salmon D E & Theobald Smith 死菌菌苗
- 1888 Emile P P Roux & Yersin A E J 白喉毒素
- 1889 Buchner H 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 Koch R 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 Isaeff 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 Kraus R 沉淀反应
- 1899 Bordet J 免疫溶血反应
- 1900 Ehrlich P 阐明溶血反应的机制
- 1900 Ehrlich P 提出侧链学说
- 1900 Ehrlich P & Morgenorrh 自身禁忌的原则
- 1900 Karl Landsteiner ABO 血型
- 1901 Neisser Max & Lubowski R 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 Pirqute 提出变态反应的名词
- 1906 Ehrlich P 肿瘤移植的免疫试验
- 1906 A P von Wassermann 梅毒补体结合反应
- 1907 Arrhenius S 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 年又从动物肠粘膜中分离
- 1910 Henry H Dale & Patrick Playfair Laiblaw 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,1921 ~ 1924 年新生儿实验性使用,然后群众性预防接种。)
- 1921 Carl W Prausnitz & Heinz Küstner 皮肤反应
- 1923 Gaston Ramon 白喉毒素,用甲醛处理生产类毒素“Anatoxin (Toxoid)”
- 1928 Gregory Shwartzman 坏死现象、Schwartzman 现象
- 1930 Friedrich Breinl & Felix Haurowitz 抗体形成的模板学说
- 1935 ~ 1936 Michael Heidelberger & Forrest E Kendall 纯化抗体,定量沉淀反应
- 1936 Gorer R A 发现小鼠 H-2 抗原系统
- 1938 Dameshek W *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 Karl Landsteiner & Merrill W Chase 在豚鼠体内细胞转移敏感性——迟发型变态反应
- 1944 Peter Brian Medawar & Frank Mecafarlane Burnet 获得免疫耐受性的理论根据
- 1945 Robin R A, Coombs R R Race & Mourant A E 抗球蛋白试验,测定不完全抗体
- 1945 Owen R D 发现双生牛嵌合体
- 1946 Jacquse Oudin 凝胶沉淀反应
- 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 Burnet F M 获得性免疫耐受
- 1948 Fenner F & Snell G D 建立同类系小鼠
- 1948 ~ 1949 Elvin A. Kabat, Morgan W T J, Morgan, W H Watkins *et al* ABO 血型抗原结构
- 1952 Ogdon Carr Bruton 发现人类无丙球蛋白血症
- 1952 James F Riley & Geoffry B West 组织胺在肥大细胞中
- 1953 Pierre Grabar & Williams C A 免疫电泳分析, 免疫球蛋白的多样性
- 1953 Billingham R E 免疫耐受的实验证明
- 1953 Dunsford J 发现人血型嵌合体
- 1953 Simonsen M & Medawar P B 提出移植物抗宿主反应
- 1955 ~ 1957 Niels K Jerne & 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 Glick B 发现法氏囊的免疫作用
- 1956 Grubb G R 发现人免疫球蛋白 GM 型
- 1957 Witebsky E & Race N R 建立自身免疫动物模型
- 1957 Issacs A 发现干扰素
- 1957 Hugh H Fudenberg & Henry G Kunkel 巨球蛋白具有抗体活性(冷凝集素, 类风湿因子)
- 1958 Burnet F M 提出细胞系选择学说
- 1959 Porter R R, Gerald M Edelman & Alfred Nisonoff 抗体分子结构及形成
- 1959 Gowan J L 提出淋巴细胞再循环理论
- 1960 Nowell P P 发现植物血凝素(PHA)促进淋巴细胞转化
- 1960 Yalow R S & Rozsln S A 建立放射免疫方法
- 1961 Miller J F A P, Good R A & Yankowic 胸腺在免疫中的中心作用
- 1961 Müller H J 阐明补体各种成分及其反应机制
- 1962 George M 巨噬细胞移动抑制因子(MIF)
- 1963 Abelev G J 发现 AFP(甲胎蛋白)
- 1963 Benacerraf B 确定免疫应答基因
- 1964 Bain B 创立混合淋巴细胞反应
- 1965 Gold P 发现癌胚抗原(CEA)
- 1965 Dausset J 发现人类白细胞抗原系统(HLA-抗原)
- 1968 Miller J F A & Mitchell G F 发现辅助性 T 细胞, T ~ B 细胞间的协同作用
- 1968 McDevitt H & Tyan M 免疫应答基因位于 MHC 复合体
- 1969 Dumonde D C 淋巴因子
- 1969 Perlmann P & Holm G 发现抗体依赖细胞介导细胞毒(ADCC)
- 1971 Gershon R F & Kondo P J Baker *etal* 发现抑制性 T 细胞
- 1972 Cosenza H & Kohler H 抗独特型(Anti-Idiotypic)对抗体产生的调节
- 1974 McDevitt H O & Bodmer W D H-2 复合体的遗传基因图
- 1974 Sveiguard A HLA 与疾病易感性的关系

- 1974 McDevitt H O & Laudy M 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 Schreffer D C *etal* 发现 Ia 抗原
- 1974 Doherty P & Zinkernagal R 发现 K、D 区对细胞毒性 T 细胞的约束性
- 1974 Jerne N K 提出独特型抗独特型网络理论
- 1975 Köhler G & Milstein C 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 Sprent J 限定巨噬细胞-T 细胞合作的 I 区
- 1979 Kung P & Godstein G 制备 T 细胞上 CD4 分子的单克隆抗体
- 1980 Suzuma Tonegawa 阐明免疫球蛋白的基因结构
- 1980 Honjo, Davis & Hood 发现 Ig 重链的基因序列及由 μ 链转换为其他重链基因
- 1980 Early & Hood 证明从结合在细胞上的 μ 链转变为游离 μ 链是由单个 μ 基因鉴别性的转录而发生
- 1980 Seidman *etal* 发现 V 基因发生在多个属内,每属包含多个种系基因
- 1981 Selsing *etal* 发现 V 基因进行体突变
- 1982 Reinherz E L 以单克隆抗体确定细胞分化抗原群(CD 系统)
- 1983 ~ 1985 A Marrach 阐明 T 细胞受体基因
- 1989 Ito T K 淋巴细胞抗原受体研究
- 1991 Wurray T & Thomas D 器官移植及抗排斥反应药物
- 1996 Doherty P C & Zinkernagel R M 细胞介导免疫应答的特异性
- 1997 Prusiner S 朊蛋白(Prion)

第四节 获得诺贝尔奖崇高荣誉的 免疫学家及其贡献

1901 年,冯·贝令(Emil von Behring,1854—1917)

1901 年是颁发 Nobel 医学奖的第一个年头。这一崇高荣誉授给了当时就职于柏林科霍研究所并在罗伯特·科霍(Robert Koch)领导下从事研究的冯·贝令(von Behring)。1883 年,吕弗勒(Löffler)分离了白喉杆菌,洛克斯(Roux)和耶尔森(Yersin)1888 年鉴定了白喉外毒素;1890 ~ 1992 年间贝令及其同事证明白喉及破伤风的特异性免疫力来自循环性抗毒素。他的研究显示,给这两种疾病的患者被动应用抗毒素血清可能促进病人恢复,因而开创了多种疾病的免疫血清治疗时代。他的获奖证书是这样说的:“由于贝令在血清学治疗特别是把抗血清用于白喉,他在医学科学领域开拓出一条新路,因此把战胜疾病和死亡的致胜武器交给了内科医师们。”

1905 年,罗伯特·科霍(Robert Koch,1843—1910)

由于其对结核病的研究和诸多发现,1905 年 Nobel 奖授给了科霍。他原为德国一个小

镇的内科医生,1876年,他对炭疽病(一种烈性的动物传媒传染病)的病因学和炭疽杆菌生活周期的特性研究轰动了医学界。他因此而获得资助,先是在柏林建立了一个实验室,继而成立了科霍研究所。正是在那里,在他的许多有影响学生的参与下,科霍使细菌学真正成为一门科学。他建立了严谨的细菌分离和培养技术;他提出了著名的病因学证明理论。科霍在多种不同疾病的研究中居功甚伟,然而使他获得诺贝尔奖荣誉的卓越成就是他对结核杆菌、结核菌素以及对结核病的长期研究。他发现的科霍现象即在敏感动物皮肤出现的对结核菌素的过敏反应,以及结核菌素反应这一免疫学诊断技术,在阐明细胞免疫性的机制中发挥了重要作用。

**1908年,梅奇尼科夫(Elie Metchnikoff,1845—1915)和艾利希
(Paul Ehrlich,1854—1915)**

1908年Nobel医学奖由埃里·梅奇尼科夫(Elie Metchnikoff)和保尔·艾里希(Paul Ehrlich)分享,以纪念他们对免疫性的研究。梅奇尼科夫出生于乌克兰,最初从事动物比较胚胎学研究。1884年在意大利海洋生物学实验室工作期间,他对星鱼(starfish)幼鱼吞噬细胞进行了初步观察,奠定了他的免疫性细胞(吞噬)理论基础。后来由于政治原因离开俄国,巴斯德(Pasteur)聘请他到巴黎新建成的研究所继续从事研究。梅奇尼科夫穷其余生开展了大量的深入研究以获取支持吞噬理论的证据,同时与主张免疫性基于体液(即后来的抗体、补体)理论的学者进行旷日持久的争论。

艾里希生于德国,这位医学家早年对组织细胞染色反应产生了浓厚兴趣,曾经设计了几种效力卓越的结核菌及白血细胞染色剂。1891年,他在感染性疾病研究所为科霍做助手,从此开始其免疫学研究。1897年,艾里希发表了最引人注目论文:阐述了第一个具有实用性的白喉毒素和抗毒素制备的标准化方法;这是他对免疫学发展的早期贡献之一。而实际上在更早些时候,艾里希已在植物毒素(plant toxins)抗体反应的领域做了多年研究。在他的1897年论文中,艾里希还概括了他的抗体生成侧链学说,这一学说影响免疫学理论达数十年之久。他与朱利叶斯·摩尔金洛斯(Julius Morgenroth)合作,出版了一系列关于免疫溶血反应的重要论文。20世纪初,艾里希放弃了对免疫学的研究工作,转而探索疾病的化学治疗,其重要发现是对锥虫病和梅毒的治疗方法,成为科学药理学的奠基人。

1913年,查理·雷切特(Charles Richet,1850—1935)

因对过敏反应的研究,查尔斯·雷切特(Charles Richet)获得1913年Nobel医学奖。雷切特生长于巴黎,医学生理学造诣颇深。在乘坐摩纳哥国王的帆船出游中,他开始研讨海洋无脊椎生物毒素对哺乳动物的生理功能的影响,因而与其同事保尔·波梯尔(Paul Portier)共同发现了过敏反应的现象。这种反应与注射给动物的毒素毒性无关,而取决于是否事先致敏了同样抗原有关。这在当时是令医学界大为震惊的新发现:原认为免疫性的“保护”机制同样可能具有致病性!后来阐明的实验性过敏反应与为人们熟知的过敏性疾病的相关性对于免疫学理论和临床观察都产生了重要影响。