

全国高等学校“十二五”医学规划教材
(供临床·基础·预防·护理·检验·口腔·药学·法医·影像·麻醉等专业用)

医学免疫学

主编 孙万邦

全国高等学校“十二五”医学规划教材

(供临床·基础·预防·护理·检验·口腔·药学·法医·影像·麻醉等专业用)

医学免疫学

Y i x u e M i a n y i x u e

主 编 孙万邦

副主编 林英姿 沈敬华 官 杰 李成文

编者 (以姓氏汉语拼音为序)

常彩红	海南医学院	官 杰	齐齐哈尔医学院
罗军敏	遵义医学院	李成文	泸州医学院
林英姿	海南医学院	裴 华	海南医学院
彭洪涛	内蒙古医科大学	钱丽丽	齐齐哈尔医学院
苏和巴特	内蒙古医科大学	沈敬华	内蒙古医科大学
司传平	济宁医学院	孙万邦	遵义医学院
王华民	海南医学院	王 琪	齐齐哈尔医学院
王永霞	海南医学院	吴艳敏	齐齐哈尔医学院
徐 林	遵义医学院	新 燕	内蒙古医科大学
姚新生	遵义医学院	余 妍	遵义医学院



高等教育出版社·北京
HIGHER EDUCATION PRESS BEIJING

内容简介

全国高等学校“十二五”医学规划教材《医学免疫学》共23章。第1章免疫学绪论,主要介绍免疫的概念及发展;第2至15章为免疫学基础,主要介绍免疫器官、免疫细胞、免疫分子、免疫应答;第16至21章主要介绍临床免疫;第22和23章主要介绍免疫技术及应用。为方便学生掌握重点和复习,全书各章都写有思考题供学习参考。

本书可供临床、基础、预防、护理、检验、口腔、药学、法医、影像、麻醉学等医学类本科各种专业使用,亦可供生物学科类本科生和研究生选用。

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学 / 孙万邦主编. — 北京: 高等教育出版社, 2013. 1

供临床、基础、预防、护理、检验、口腔、药学、法医、影像、麻醉等专业用

ISBN 978-7-04-036467-5

I. ①医… II. ①孙… III. ①医药学-免疫学-高等学校-教材 IV. ①R392

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第316630号

策划编辑 席雁

责任编辑 席雁

书籍设计 张楠

责任印制 刘思涵

出版发行 高等教育出版社
社址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100120
印刷 北京人卫印刷厂
开本 787 mm×1092 mm 1/16
印张 18.25
字数 380千字
购书热线 010-58581118

咨询电话 400-810-0598
网址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>
版次 2013年1月第1版
印次 2013年1月第1次印刷
定价 46.00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
物料号 36467-00

前 言

免疫学是近年来生命科学领域发展最迅速的学科之一,医学免疫学是一门重要的医学教育主干课程,广泛渗透到基础医学、预防医学和临床医学的多个学科及专业,同时与人类的健康及疾病的防治,特别是一些重大的感染性疾病、自身免疫病和肿瘤等的致病、诊断、预防和治疗密切相关。

医学免疫学学科飞速发展,内容不断增加,在教学中,初学者普遍反映其抽象、概念多、理论多、难点多、与其他学科联系多、前后章节相互联系多。我们长期在一线教学,积累了“教”的体会,听到了“学”的呼声,为此,组织在教学实践中体会较为深刻的老师共同编写本教材,希望本教材能成为师生快乐学习的知识载体。本教材编写原则仍然强调基础理论、基本知识和基本技能,注重思想性、科学性、先进性和启发性,做到适教适学。内容上坚持系统性和完整性,阐述上力求做到概念准确、语言简明、由浅入深、循序渐进。本教材在贯彻教学大纲和执业医师考试大纲要求的基础上,在教材内容上大胆进行了精选。为了充分反映免疫学最新进展和系统知识介绍,部分内容以小5号字标识,供有兴趣的同学选读。建议理论教学学时为40~60学时,鉴于各校教学课时安排不同,在保证主要内容的基础上,各校根据教学实际可选择有关的内容教学。

本教材编写工作能顺利完成,得到了高等教育出版社、各编写院校的教务处和教研室的大力支持,特别是济宁医学院司传平教授为本教材提供精美的彩图,教材编委会学术秘书余妍老师作了大量编务工作,姚超群、覃明、秦娜琳老师及唐艳丽、

朱吉华、郭锦锦、王少慧和陈超等研究生在文字、图表核校方面付出了辛勤的劳动，在此一并致谢。

现代免疫学进展日新月异，限于我们的学识水平和编写能力，教材中难免有不妥之处，恳切希望各校师生提出批评、建议，以期在今后教材修订中更趋完善。

孙万邦

2012年12月

目 录

第一章 免疫学绪论 / 1	第一节 补体系统概述 / 45
第一节 免疫的基本概念 / 1	第二节 补体系统的激活途径 / 46
第二节 免疫学发展简史 / 3	第三节 补体系统的调控 / 53
第三节 免疫学发展趋势 / 9	第四节 补体的生物学作用 / 55
第二章 免疫器官和组织 / 12	第五节 补体与疾病的关系 / 56
第一节 中枢免疫器官 / 12	第六章 细胞因子 / 59
第二节 外周免疫器官 / 15	第一节 细胞因子的共同特征 / 59
第三节 淋巴细胞归巢与再循环 / 20	第二节 细胞因子的分类及生物 活性 / 61
第三章 抗原 / 23	第三节 细胞因子与临床应用 / 65
第一节 抗原的概念与特性 / 23	第七章 免疫细胞膜分子 / 67
第二节 影响抗原免疫原性的因素 / 27	第一节 白细胞分化抗原 / 67
第三节 抗原种类及医学中重要 抗原 / 28	第二节 黏附分子 / 71
第四节 免疫佐剂 / 32	第三节 CD 和黏附分子的应用 / 75
第四章 免疫球蛋白 / 33	第八章 人类主要组织相容性复合体 / 77
第一节 免疫球蛋白的结构 / 33	第一节 HLA 基因结构及多态性 / 77
第二节 免疫球蛋白的类型 / 38	第二节 HLA 分子的结构及功能 / 81
第三节 免疫球蛋白的生物学特性 / 39	第三节 HLA 与医学实践 / 86
第四节 人工抗体的制备 / 43	第九章 抗原呈递细胞 / 88
第五章 补体系统 / 45	第一节 抗原呈递细胞的种类 / 89

第二节	抗原的处理和呈递 / 98		
第十章	T 淋巴细胞 / 104	第十四章	免疫耐受 / 152
第一节	T 淋巴细胞的分化发育 / 104	第一节	免疫耐受的形成和表现 / 152
第二节	T 淋巴细胞的表面分子 / 108	第二节	免疫耐受的机制 / 155
第三节	T 细胞亚群及其功能 / 111	第三节	免疫耐受与临床医学 / 158
第十一章	B 淋巴细胞 / 114	第十五章	免疫调节 / 161
第一节	B 淋巴细胞的分化发育 / 114	第一节	分子水平的免疫调节 / 161
第二节	B 淋巴细胞的表面分子 / 117	第二节	细胞水平的免疫调节 / 165
第三节	B 细胞亚群及其功能 / 119	第三节	整体水平的免疫调节 / 168
第十二章	固有免疫 / 120	第十六章	抗感染免疫 / 170
第一节	固有免疫系统的组成 / 120	第一节	抗病毒免疫应答 / 170
第二节	固有免疫的识别机制 / 123	第二节	抗细菌免疫应答 / 172
第三节	固有免疫的生物学意义 / 132	第三节	抗感染所致免疫病理 / 174
第四节	固有免疫与疾病 / 133	第十七章	超敏反应 / 175
第十三章	适应性免疫应答 / 135	第一节	I 型超敏反应 / 175
第一节	适应性免疫应答的基本 过程 / 135	第二节	II 型超敏反应 / 181
第二节	T 细胞介导的细胞免疫 应答 / 136	第三节	III 型超敏反应 / 183
第三节	B 细胞介导的体液免疫 应答 / 145	第四节	IV 型超敏反应 / 185
		第十八章	自身免疫病 / 188
		第一节	概述 / 188

第二节 自身免疫病的免疫损伤因素 / 190	机制 / 233
第三节 常见的自身免疫病及治疗原则 / 195	第二节 移植排斥反应的类型 / 235
第十九章 免疫缺陷病 / 202	第三节 移植排斥反应的防治 / 238
第一节 原发性免疫缺陷病 / 202	第二十二章 免疫检测技术 / 242
第二节 获得性免疫缺陷病 / 208	第一节 免疫学检测原理 / 242
第二十章 肿瘤免疫 / 217	第二节 免疫分子的检测 / 247
第一节 肿瘤抗原 / 217	第三节 免疫细胞的检测 / 248
第二节 机体对肿瘤的免疫应答 / 220	第四节 免疫相关基因的检测 / 255
第三节 肿瘤细胞的免疫逃逸机制 / 224	第二十三章 免疫学防治 / 258
第四节 肿瘤的免疫治疗 / 226	第一节 免疫预防 / 258
第二十一章 移植免疫 / 233	第二节 免疫治疗 / 264
第一节 同种异体器官移植排斥的	第三节 肿瘤疫苗治疗新策略 / 269
	参考文献 / 272
	英汉名词对照索引 / 273

识的逐渐完善。免疫系统(immune system)是由免疫组织和器官、免疫细胞及免疫分子组成(表 1-1)。

表 1-1 免疫系统组成

免疫器官		免疫细胞	免疫分子	
中枢	外周		膜型分子	分泌型分子
胸腺	脾	干细胞系	TCR	免疫球蛋白
骨髓	淋巴结	淋巴细胞	BCR	补体分子
法氏囊(禽类)	黏膜相关淋巴组织	单核巨噬细胞	CD 分子	细胞因子
	皮肤相关淋巴组织	其他 APC(树突状细胞、内皮细胞等)	黏附分子 MHC	
		其他免疫细胞(粒细胞、肥大细胞、血小板、红细胞等)	其他	

抗原物质进入机体后激发的免疫系统识别和产生效的应过程称免疫应答(immune response),根据免疫系统识别和清除抗原的过程,免疫应答可分为固有免疫(innate immunity)和适应性免疫(adaptive immunity)两种类型。固有免疫又称为天然免疫(natural immunity)或非特异性免疫(non-specific immunity),是生物在长期进化过程中逐渐形成的,是抵御病原生物入侵机体的第一道防线。每一个健全的个体都在通过多种防卫机制抵御外来病原体的侵犯以保护自己。这些机制包括物理屏障、细胞吞噬和杀伤、补体系统,以及体液内多种因子的作用。这些机制是机体无需与抗原接触就已固有的,其固有免疫的识别机制不具有高度特异性,但可以通过模式识别受体(pattern-recognition receptor, PRR)去识别病原体相关模式分子(pathogen associated molecule pattern, PAMP),从而产生固有免疫应答。适应性免疫是另一种防御机制,是机体在接触抗原后产生的特异性免疫反应,即获得性免疫(acquired immunity)或特异性免疫(specific immunity),它包括 B 淋巴细胞介导的体液免疫(humoral immunity)和 T 淋巴细胞介导的细胞免疫(cell immunity)。在免疫应答过程中,由 B 细胞抗原受体(B cell receptor, BCR)、T 细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)特异性识别、主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)系统,以及多种细胞因子(cytokine)等多因素参与发挥生物学效应。在正常生理情况下,可以此维持机体内环境的相对稳定,免疫功能失调可使机体发生免疫病理变化。免疫的功能是通过免疫系统精细的识别而介导复杂的生物学效应,是一个相互作用、相互联系的网络级联反应。为理解方便,将其归纳为三方面介绍。

1. 免疫防御(immune defence) 是针对外来抗原物质(如病原微生物等)的免疫保护作用,即抗感染免疫。免疫防御功能正常时能防止外界病原体的入侵,及时清除入侵的病原微生物,或中和细菌毒素等;但如果表现过于强烈,则可在清除抗原的同时造成组织损伤或生理功能紊乱,发生超敏反应。免疫防御功能低下或缺如,则易发生严重感染或免疫缺陷病。

2. 免疫监视(immune surveillance) 体内存在监视体细胞发生突变的调控机制,是机体抗肿瘤重要的免疫机制,能够随时发现和清除体内出现的“非己”成分,如清除由基因突变而发生的肿瘤细胞以及衰老、凋亡的细胞等。如果免疫监视功能低下,就有发生肿瘤的可能,或导致病毒的持续感染。

3. 免疫稳定(immunologic homeostasis) 是通过自身耐受和免疫系统内部自控调节的机制,以维持免疫功能在生理范围内的相对稳定,如及时清除损伤或衰老细胞,介导细胞与细胞、细胞与体液间的调节,参与神经系统及内分泌系统之间的网络调节。机体在胚胎发育期,未成熟的 T 细胞及 B 细胞接触自身发育有关的抗原后,则形成自身耐受。如果此种功能失调,免疫系统将把自身组织作为非己物质处理,可产生自身免疫应答,甚至导致自身免疫病的发生。

第二节 免疫学发展简史

一、免疫现象认识的经验时期

人类对免疫的认识是从与传染病作斗争中开始的,我国东晋时代医学家葛洪(281—341)在公元 303 年所著的《肘后备急方》中记载了有关医治“癩疯狗病”的方法,“乃杀所咬犬,取脑敷上,后不复发”。宋真宗时期(998—1022),丞相王旦从四川请了一位医生为其子种“人痘”,结果免患天花。在 11 世纪多种传染病流行,其中烈性传染病天花感染率高,死亡率高,严重威胁人类的生存。人们用天花患者的痘痂研磨成粉末,吹入人的鼻内预防天花(图 1-1)。针对“人痘苗”的毒性,明代隆庆年间(1566—1572)将痘痂在微微加热下研磨成粉末制成“太平苗”,在中国广泛推广应

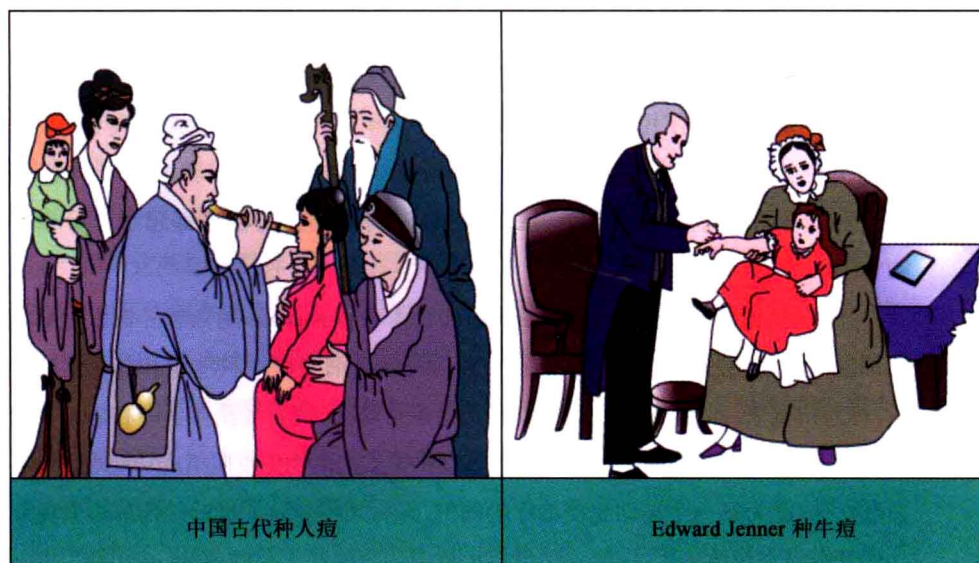


图 1-1 种痘示意图

用。17—18 世纪,中国“人痘苗”接种预防天花的方法引起邻国的关注,其中,英国驻土耳其大使夫人 M. W. Montagu 专程到中国学习种痘技术,于 1717 年将此技术传入英国。随后,中国早期的种痘技术先后传入欧洲、亚洲各国,进而使“人痘苗”预防天花的方法得以推广和验证。人痘苗接种预防天花是我国在预防医学上的一大贡献。继人痘苗之后免疫学的一个重要发明是,18 世纪后叶,英国医生 Edward Jenner 从患过牛痘的挤奶女工不再患天花的现象中得到启发,在简易的实验条件下进行多年的“牛痘苗”研究。他将挤牛奶女工手上感染的牛痘小脓疱中取材制备牛痘苗,接种于健康人手臂皮肤上,发现接种者开始有数天不适,但很快就恢复了健康。经过 6 周后,用天花患者的脓疱液再给接种者注射,结果只引起局部反应,并不造成严重损害,这证明牛痘苗能有效地预防天花。牛痘苗的发明不仅弥补了人痘苗的不足,而且因其可在实验室大量生产,故很快地代替了人痘苗,并为医学界和大众普遍接受。1798 年 Jenner 发表了论文“Vaccination”,从此,由牛痘苗开创的免疫预防接种在全球普遍开展,经过人类近 180 年的努力,1979 年 10 月 26 日,经世界卫生组织(World Health Organization, WHO)专家鉴定,世界上最后一位天花患者痊愈后没有新发病例发生,WHO 宣布全球已经消灭天花。通过免疫接种在全球消灭天花,这是人类与传染病的抗争史上具有里程碑意义的事件。

二、免疫学科学理论的形成时期

在 Jenner 发明牛痘苗之后的一个世纪左右,免疫学发展处于停滞时期,18 世纪至 20 世纪中叶,人们对免疫功能的认识由对人体现象的观察期进入了科学实验时期。在此期间取得的重要成果包括:法国微生物学家、免疫学家 Louis Pasteur (巴斯德)提出传染病原因微生物学说;德国细菌学家 Koch 体外分离细菌成功使得人工制备疫苗有了理论和技术基础;Pasteur 以高温培养法制备了炭疽疫苗,用狂犬病毒在兔体内经连续传代制备了狂犬疫苗,而后还制备鸡霍乱疫苗等多种疫苗,这些疫苗的发明不但为实验免疫学打下了基础,也在当今的传染病控制中发挥重要作用。我国从 20 世纪 50 年代以来研制了大量疫苗,实行计划免疫接种,有效消灭和控制了许多传染病,包括 SARS 和 H1N1 流感等新发和再发传染病,疫苗的应用对疾病的控制和社会的稳定都起了十分重要的作用。

1890 年,德国学者 Emil von Behring 和日本学者 Kitasato 用白喉外毒素逐渐加大剂量免疫动物的实验中发现,在被免疫的动物血清中有一种能中和外毒素的物质,称为抗毒素。将此免疫血清被动转移给正常动物,使后者获得了中和外毒素的能力。1891 年,Behring 与 Kitasato 用含白喉抗毒素的动物免疫血清成功地治愈一名白喉女孩,此为第一个被动免疫治疗的病例,其后又用非致死量的破伤风毒素免疫动物获得破伤风抗毒素,在第一次世界大战中用于战伤人员的救治,并获得了良好效果,Behring 也因此于 1901 年成为第一届诺贝尔生理学或医学奖得主,他开创了

人工被动免疫疗法的先河。1896年,美国科学家 Widal 发明了凝集反应,用伤寒杆菌与患者血清反应诊断伤寒,并相继建立沉淀反应、补体结合反应等。免疫诊断方法的建立为传染病的诊断和流行病学调查提供了新的重要手段,这些传统的方法在今天虽然不常用了,但是,它们却是现代免疫学新技术的建立的奠基石。标记技术引入抗原抗体检测方法,大大提高了抗原抗体反应的敏感性和特异性。1941年,Coons 发明免疫荧光标记技术,1960年,Yalow 和 Berson 发明放射免疫标记技术;1966年,法国 Avramis 和 Uriel,美国 Nakane 和 Pierce 等科学家同时报道了免疫酶标记技术,这些新技术的建立推动了现代免疫技术的进步与发展。

1894年,Pfeiffer 发现了免疫溶菌现象,他用霍乱弧菌免疫豚鼠的新鲜血清与细菌作凝集反应,在观察到明显的凝集结果后又意外发现凝集块的消失;他将霍乱弧菌注射到已被该菌免疫的豚鼠腹腔内,发现新注入的霍乱弧菌迅速溶解。比利时科学家 Jules Bordet 将新鲜免疫血清加热 30 min 后,再加入相应细菌,发现只出现凝集反应,而血清丧失了溶菌能力,Jules Boder 凭借此项研究于 1919 年获得了诺贝尔生理学或医学奖。上项研究认为,免疫血清中可能存在两种与溶菌有关的物质,一种是对热稳定的物质,即抗体,它能与相应细菌或细胞特异结合,引起凝集;另一种是对热不稳定的物质,称之为补体,它是正常血清中的成分,无特异性,但具有协助抗体溶解细菌或细胞的作用。

对免疫现象本质认识的真正讨论始于 19 世纪末,机体免疫保护机制的探讨引起人们的关注,在此期间形成两大学派。一派是以俄国科学家 Elie Metchnikoff 为代表的细胞免疫学说派,他首先发现体内白细胞及肝、脾的吞噬细胞有吞噬消化入侵细菌的能力,因此,认为抗感染免疫是由体内的吞噬细胞所决定。以达尔文的进化论为基础,1864年,Metchnikoff 提出细胞免疫理论,提出低等动物形态所具有的原始的细胞消化功能在多细胞动物门和高等形态动物上仍然存在,表现为游动的吞噬细胞能吞噬消化外来物质。推测吞噬细胞是天然免疫中的主要部分,并且对获得性免疫也至关重要。另一派是以德国科学家 Paul Ehrlich 为代表的体液免疫学说派,他用生物化学方法研究免疫现象,认为机体受病原微生物及其毒素刺激后,能产生抗毒素等抗体,而抗体存在于血清和其他体液中,因此,认为血清中的抗体是抗感染免疫的主要因素,Ehrlich 认为抗体是体内自然产生的,具有细胞膜表面特异性受体的功能,推断这些抗体受体可能是合适的抗原分子特异性选择的结果,由于它们从细胞表面脱落而刺激细胞代偿过度产生,从而出现在血液中成为循环抗体。这两种学派仅仅反映了复杂免疫机制的不同侧面,存在一定的片面性。直至 1903 年,Wright 和 Douglas 在研究吞噬现象时,发现血清和其他体液中存在一种调理素物质,能大大增强吞噬作用,从而初步将两大学派统一起来,使人们开始认识到机体的免疫机制包括两个方面:体液免疫和细胞免疫。

1897年,Ehrlich 提出关于抗体产生的侧链学说。20 世纪 30 年代 Haurowitz 和 Pauling 等先后提出抗体生成的直接模板学说和间接模板学说,他们均认为抗原决定

了抗体的特异结构,否认产生抗体的细胞膜上具有识别抗原受体,直到克隆选择学说提出后,才对免疫识别的本质有了新的进展。1957年,Burnet提出了关于抗体生成的克隆选择学说(图1-2)。该学说的基本观点是将机体的免疫现象建立在生物学的基础上,该学说基本观点为:①认为机体内存在识别不同抗原的多种细胞系,每一细胞系的细胞表面表达识别相应抗原的同一受体;②抗原进入机体后,选择性地与具有相应受体细胞系结合,使之活化、增殖、分化成效应细胞或记忆细胞;③胚胎期针对自身抗原的免疫细胞与自身抗原接触后可被破坏、排除或处于抑制状态;④免疫细胞可突变形成与自身抗原反应的细胞系,导致自身免疫病。克隆选择学说不仅阐明了抗体产生机制,同时也可对抗原识别、免疫记忆形成、自身耐受建立和自身免疫发生等重要免疫生物学现象作出解答。至此,免疫学跨越了感染免疫的范畴,逐渐发展成为生物医学中的一门新的学科。

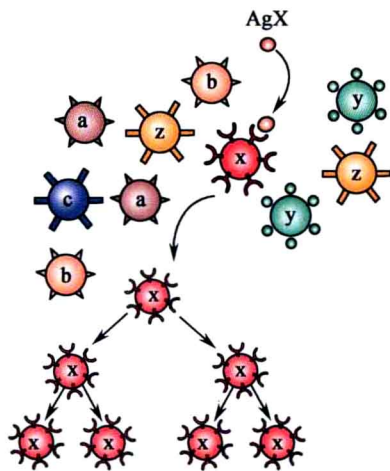


图 1-2 克隆选择学说

三、现代免疫学时期

20世纪下半叶为现代免疫学时期,这一时期免疫学开始研究生物学问题,出现了全新的免疫学理论。1957年,Click发现摘除鸡腔上囊,可导致鸡在注射免疫抗原后,不产生抗体,即出现抗体产生缺陷,认为腔上囊是鸡淋巴细胞存在的主要场所,并将产生抗体的淋巴细胞称为B细胞(B为腔上囊bursa的第一个字母)。1961年,Miller通过实验发现,在哺乳类动物发育早期摘除胸腺会引起其外周血和淋巴器官中淋巴细胞数量减少,导致细胞免疫缺陷和抗体产生严重下降。将依赖于胸腺发育的淋巴细胞称为T淋巴细胞或称之为T细胞(T为胸腺thymus的第一个字母)。Good在临床上观察到一先天性胸腺发育缺陷的新生儿,也是由于外周血和淋巴器官中淋巴细胞数量减少,导致细胞免疫缺陷。1969年Claman和Mitchell等提出了T细胞亚群的概念。此后,人们进一步证实了经胸腺和腔上囊分化、成熟的T、B细胞在外周淋巴组织中的分布,以及T、B细胞在抗体产生中的协同作用,从而建立了免疫器官与免疫细胞发育分化的生物学理论。1945年,Owen发现异卵双生的两头小牛体内有两种血型红细胞共存,称其为血型细胞相嵌现象。由于不同血型细胞天然存在于同一机体内不引起免疫应答故又称为天然耐受。此后,Medawar等在新生期小鼠体内成功地进行了人工诱导异己抗原耐受实验,揭示了体内处于发育阶段的免疫细胞无论接触自身抗原还是异己抗原,均可导致对相应抗原的耐受。

1938年Tiselius和Knbat对血清蛋白电泳时发现清蛋白及 α 、 β 、 γ 球蛋白4个主要部分,并发现抗体活性主要存在于 γ 区。1953年Grabar和Williams用免疫电泳分析法发现免疫球

蛋白 (immunoglobulin, Ig) 多态化, 借助骨髓瘤 Ig 在理化性、抗原性和遗传学上的均一化进行 Ig 的结构研究。20 世纪 50 年代, 经过 Porter 用木瓜蛋白酶水解抗体, 获得了抗体活性片段 (Fab) 和可结晶片段 (Fc)。用化学还原法证明抗体是由多肽链组成, 并以抗原分析法证明了抗体分子的不均一性。此后, 免疫工作者们陆续建立了免疫球蛋白的分类, 证明了 Ig 单体四肽链结构, 分析了氨基酸的序列和分子空间构型, 找出了肽链功能区的划分等。20 世纪 60 年代, Dreyer 和 Benner 等曾提出一种假设, 认为编码 Ig 肽链的基因是两种基因组成。在胚胎早期, 它们彼此分隔存在, 在 B 细胞分化、发育过程中才重排和拼接在一起。日本科学家 Susumu Tonegawa (利川根进) 进行 Ig 基因多样性研究, 他应用分子杂交技术克隆出编码 Ig 分子 V 区和 C 区基因, 并应用 cDNA 克隆探针证明了 B 细胞在分化发育过程中编码 Ig 的基因结构, 进而阐明了抗原结合部位多样性的遗传控制机制。

1972 年, 丹麦科学家 N. K. Jerne 提出免疫网络学说。该学说认为: 抗体和淋巴细胞表面的抗原受体存在独特型, 在抗原进入前, 抗体处于相对稳定状态, 当抗原进入机体后, 这种平衡被打破, 导致特异性抗体产生, 当后者达到一定量时, 可引起抗独特型抗体产生。由此可见, 在同一机体内一组抗体的独特型决定簇可被另一组抗独特型抗体分子识别; 而一组淋巴细胞表面的抗原受体可被另一组淋巴细胞表面抗独特型表面受体所识别, 这样在淋巴细胞和抗体之间就形成了独特型 - 抗独特型免疫网络。网络学说探讨了免疫调节机制, 提出由抗原刺激引起的免疫应答不是无休止进行, 而是受独特型抗体的制约, 借此以维持机体的生理稳定和平衡。

细胞因子和免疫细胞膜分子研究是近 20 多年来免疫学研究的热点。最初人们从细胞培养液中提取细胞因子进行功能和结构的研究, 相继发现了白细胞介素 (简称白介素)、干扰素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子等细胞因子, 对其生物学功能、作用特点有了进一步的了解。在此基础上, 通过基因工程技术, 可大批量生产细胞因子, 促进了细胞因子在实验研究和临床治疗中的应用。与此同时发现免疫细胞膜分子种类很多, 主要包括 T、B 细胞抗原识别受体 (TCR / BCR)、主要组织相容性抗原、白细胞分化抗原 (CD)、促分裂素受体、细胞因子受体、免疫球蛋白受体, 以及其他受体和分子。20 世纪初, 人们发现在不同种属或同种不同个体间进行正常组织或肿瘤移植时出现的排斥反应是由细胞表面主要组织相容性分子 (MHC I / II 类分子) 决定的。此后, 人们又注意到 T 细胞识别抗原时, 存在 MHC 的限制性, 即 T 细胞抗原受体 (TCR) 在识别异己抗原时, 同时识别自身 MHC 分子。人们对白细胞分化抗原的大量研究, 揭示了 T 细胞亚群的功能、细胞激活途径和膜信号的转导及细胞分化过程中的调控等机制。此外, 在研究细胞毒性 T 细胞 (CTL) 杀伤作用时, 发现 CTL 表达的 FasL 可与靶细胞表达的 Fas 结合, 引起靶细胞内半胱天冬蛋白酶 (caspase) 级联活化, DNA 裂解, 导致靶细胞凋亡 (apoptosis)。

20 世纪免疫学的这些研究使免疫学进展到以基因活化及分子作用为基础, 阐明免疫细胞生命活动和功能, 理解细胞与细胞之间、免疫系统与神经 - 内分泌系统之间的整体调节, 20 世纪免疫学的发展, 取得了许多令人瞩目成就, 共有 16 次 23 位科学家获得了诺贝尔生理学或医学奖 (表 1-2)。

表 1-2 20 世纪获得诺贝尔奖的免疫学家及其成就

年代	学者姓名	国家	研究成就
1901	Emil von Behring	德国	白喉抗毒素治疗白喉患者
1905	Robert Koch	德国	结核病的研究具有诸多发现, 结核菌素及其反应、Koch 现象
1908	Elie Mechnikov	俄罗斯	吞噬作用的理论研究
	Paul Ehrlich	德国	抗体产生的侧链学说
1913	Charles Richet	法国	发现过敏反应
1919	Jules Bordet	比利时	补体溶菌的原理
1930	Karl Landsteiner	美国	人类红细胞血型抗原
1951	Max Theiler	南非	发现黄热病病毒, 研制出黄热病防治方法
1957	Daniel Bovet	意大利	关于抗组胺药物和肌肉松弛剂的研究
1960	FM. Burnet	澳大利亚	发现获得性免疫耐受
	PB. Medawar	英国	
1972	Rodney R. Porter	英国	抗体的化学结构
	Gerald M. Edelman	美国	
1977	R. Yalow	美国	放射免疫分析技术
1980	George Snell	美国	细胞表面调节免疫
	Jean Dausset	法国	反应的基因结构
	Bartuj Benacerraf	美国	
1984	Cesar Milstein	英国	单克隆抗体技术
	Georges F. Köhler	德国	
	Niels K. Jerne	丹麦	提出抗原选择抗体学说
1987	Susumu Tonegawa	日本	Ig 基因并阐明抗体多样性
1990	E Donnall Thomas	美国	关于器官移植和细胞移植在治疗人类疾病中的作用的研究
	Joseph Murray	美国	
1996	Peter C. Doherty	澳大利亚	关于细胞介导免疫防御的特异性的研究
	Rolf M. Zinkernagel	瑞士	

2011 年诺贝尔生理学或医学奖授予了 3 位免疫学家, Bruce A. Beutler (美国) 和 Jules A. Hoffmann (法国公民, 出生于卢森堡), 获奖理由是“先天免疫激活方面的发现”; Ralph M. Steinman (加拿大), 获奖理由是“发现树突状细胞及其在获得性免疫中的作用”。他们发现了免疫系统激活的关键原理, 从而彻底革新了我们对免疫系统的认识。免疫应答作为一种能帮助人类抵御微生物的生理过程, 长久以来, 科学家们一直在寻找它的“守护者”。Bruce A. Beutler 和 Jules A. Hoffmann 发现了能识别微生物并激活先天性免疫的受体蛋白质, 从而揭示了机体免疫应答过程的第一步。Ralph M. Steinman 则发现了免疫系统中的树突状细胞, 及其可激活并控制获得性免疫的功能, 从而完成机体免疫应答过程的下一步, 即将微生物清除出体内。3 位科学家揭示了免疫应答中的固有免疫和适应性免疫的激活过程, 从而让我们对疾病发病机制有了一个新的认识, 他们的工作为传染病、癌症以及炎症的防治开辟了新的道路。

第三节 免疫学发展趋势

现代免疫学的重要任务,除深入加强理论研究外,仍然是以理论为指导,为传染病的预防、诊断和治疗不断探索新方法、新技术,同时,针对自身免疫病、超敏反应、肿瘤等与免疫相关的多种疾病寻找有效的防治措施,为提高及促进人类健康做贡献。1975年,Köhler和Milstein首创杂交瘤技术,将小鼠骨髓瘤细胞与致敏的B细胞在体外进行融合形成杂交瘤(hybridoma)。这种杂交瘤细胞既保持了骨髓瘤细胞大量无限制生长繁殖的特性,又具有合成和分泌抗体的能力。应用该技术可产生均一的、只针对单一抗原表位的抗体,称为单克隆抗体(mAb)。mAb具有纯度高、特异性强、可大量生产等优点,已被广泛应用于免疫诊断、免疫细胞及其他组织细胞表面分子的检测,并通过与核素、各种毒素或药物化学偶联进行肿瘤导向治疗研究。目前,利用分子杂交技术和分子遗传学理论制备基因工程抗体(如完全人源化抗体、单链抗体及双特异抗体等)较mAb更具优越性。分子杂交技术也被用于研究免疫球蛋白分子、T细胞受体分子、补体、细胞因子,以及MHC分子等的基因结构、功能及其表达机制研究。20世纪80年代出现聚合酶链反应(PCR)技术后,应用该技术制备重组疫苗、DNA疫苗及转基因植物疫苗,为免疫预防开辟了崭新的前景。而利用基因工程制备重组细胞因子的广泛开展,已取得了较大的经济效益和社会效益。

近10年来,免疫学发展日新月异,基础免疫学理论研究出现了新的突破,新型免疫学技术不断涌现,与此同时,免疫学与其他生命科学与医学学科的交叉更加广泛和深入,从而极大地推动了免疫学理论与技术在重大临床疾病发病机制研究和预防治疗中的应用。免疫学的发展趋势体现在如下几个方面:①基础方面。从原来的细胞水平深入到分子和基因水平,免疫理论得到极大地丰富和完善,与此同时也产生了许多新的研究方向和热点。近年来一个重要的热点是固有免疫的识别机制,树突状细胞、巨噬细胞、粒细胞及自然杀伤细胞等如何识别病毒、细菌等病原体感染以及随后触发的免疫与炎症过程和调控。固有免疫的模式识别受体,其中Toll(Toll-like receptors)在识别PAMP中起重要作用,免疫细胞的分化发育、功能调控及其信号机制,新型免疫细胞及其亚群的发现,T细胞亚群的区分与功能特征研究也一直是免疫学的研究热点。Th17是最近研究发现的一类不同于Th1、Th2和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的CD4⁺T细胞亚群,在自身免疫病中发挥重要作用。继Th17细胞亚群之后,新近发现了Th9、Th22、Tfh和HOZOT细胞等,进一步完善了T细胞分化的途径,丰富了Th1、Th2、Th3、Treg的T细胞亚群的种类。关于抗原分子结构与特异性应答的细胞与分子机制,包括免疫效应细胞与效应分子杀伤靶细胞的机制,免疫负性调节的方式及其机制,自身免疫耐受的机制,免疫记忆的细胞与分子机制都成为研究热点,调节性细胞在自身免疫病和肿瘤发生方面有了深入的研究。临床免疫学在临床的价值更为明显,免疫学几乎已经渗透到每一门临床学科,应用免疫学技术和方法研究和治疗疾病越来越受到重视。②临床免疫学方面。研究的热点包括应用基础免疫学研究的成果阐明肿瘤、感染、移植排斥、自身免疫病等的发生机制的研究,特异性的预防和治疗措施的建立,新型疫苗的研制和开发、免疫相关生物制品的研制和应用等。

基础免疫学与临床免疫学结合更加紧密,基础研究与应用研究并重且紧密结合,两者相辅相成,基础免疫学为众多免疫相关性疾病的发生机制和治疗的研究提供理论指导。

近代生物学研究主要是以分子生物学和细胞生物学研究为主,其研究方法采用典型的还原论方法。虽然在细胞甚至在分子层次对生物体有了很具体的认识,但对生物体整体的行为却很难给出系统、圆满的解释。2000年,人类首次完成人类基因组的工作框架图,完成了一系列模式生物和微生物的基因组序列分析,它被列为2000年最重要科学进展之首。2001年2月, *Nature* 和 *Science* 分别发表了人类基因组序列的精细图谱,报道了一系列人类基因组的令人惊奇的新发现,标志着生命科学研究进入了新的阶段。在21世纪,除了完成人类基因组全图外,还将解析包括小鼠、大鼠及大部分重要致病微生物的基因组序列,表明已经进入了后基因组时代(post-genome era),即以基因组学为代表的各种组学研究进展,生命科学新的大科学运作方式进入了系统科学时代。系统生物学(Systems Biology)与免疫学研究的拓展与深入,医学研究领域诞生了基因组医学(Genomic Medicine)的新概念。基因组医学需要解决的新问题是:在人类基因组序列和多种致病微生物基因组序列已知的条件下,面对海量的生物信息数据,如何调整医学研究战略和研究方向,如何将基因组知识应用到医学研究领域。在免疫学研究方面,系统生物技术主要集中在:免疫细胞活化和功能发挥的信号网络,病原体感染时免疫系统的变化,自身免疫病中相关基因的变化网络。系统生物学也为新型药物疫苗研发提供了更为广阔的空间,且缩短了研发周期,如美国 Emnory 与 Querec 分析黄热病毒疫苗 YE-17D 免疫后的固有免疫、CD8⁺T 细胞、B 细胞反应等显著相关的特征性基因变化谱,为其他疫苗免疫效力预测评价提供新的方法与思路。2011年,麻省理工学院林肯实验室报道了一种来自自身免疫防御系统活细胞名为 DRACO(Double-strandedRNA activated caspase oligomerizers)的药物,当病毒感染细胞时,病毒会产生一长串双链 RNA(dsRNA),这种 RNA 在人类和其他动物的健康细胞中并不存在,当 DRACO 的一端结合到 dsRNA 上,它向 DRACO 的另一端发出信号,令病毒感染细胞凋亡。因此,从理论上讲,它应该对所有病毒都有效。如果这种新药真正获得成功,将是人类免疫学的一大进步。

现代免疫学是生物-医学的一个分支,但是,随着免疫学技术、分子生物学技术的发展,单克隆抗体和基因工程抗体技术的发展,以及医学与生物学学科不断的交叉渗透,免疫学又派生出许多独立的分支学科,例如,与现代生物学有密切关系的分子免疫学、免疫生物学和免疫遗传学。医学免疫学(Medical Immunology)是研究人体免疫系统的组成、功能、免疫应答规律、免疫应答产物、相关疾病的免疫学发病机制及免疫诊断和免疫防治的学科,是医学类专业的重要基础课程,包括与医学有密切关系的免疫血液学、免疫药理学、免疫病理学、生殖免疫学、移植免疫学、肿瘤免疫学、抗感染免疫学、临床免疫学等。免疫学理论与临床医学相互渗透,医学中的许多重要问题,如自身免疫、超敏反应、肿瘤免疫、移植免疫、免疫遗传等必将深入到更新的层面进行探讨。免疫学预防、免疫学诊断和免疫学治疗在深入的分子水平研究中将取得突破。在应用领域,免疫学技术已成为医学领域广泛应用的实验技术。

现代免疫学的研究已经达到细胞水平和分子水平,人们正在努力探讨生物体的