

5+3

免疫学原理

张素雅 编译



MIAN YI XUE
YUAN LI

上海科学技术出版社

免 疫 学 原 理

张素雅 编译

刘学高 审校

参 加 者

张善澂 李道中 赖兆鸿

上海科学技术出版社

内 容 提 要

免疫学是近代发展较快的一门学科,在理论研究及临床实践上都有较大的进展,并已渗透到各个学科领域。本书用十章的篇幅介绍了免疫学基本理论研究方面的最新进展,另外用八章结合临床阐明有关疾病的免疫学机理。

本书可供从事于免疫学、微生物学、生理学、生物化学、病理学、实验生物学等学科的科学工作者及医务工作者参考。

2V53/1Y

免 疫 学 原 理

张素雅 编译

刘学高 审校

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 上海群众印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 13 字数 314,000

1979年11月第1版 1979年11月第1次印刷

印数 1—35,000

书号: 14119·1380 定价: 1.25元

序 言

免疫学是十几年来发展较快的一门科学，它与生物学及医学领域中很多学科有着密切的关系。免疫学方面的研究成就，有力地推动着生物学及医学基本理论的阐明及研究技术的革新，大大开扩了我们对客观世界的认识，和丰富了我们改造客观世界的手段。

为了适应我国生物学及医学的发展及科学技术的现代化，我们组织编译了这本《免疫学原理》。

本书主要参考 Nancy J. Bigley 《Immunologic Fundamentals》、J. L. Turk 《Immunology in Clinical Medicine》及武谷健二的《免疫生物学》三本著作编译而成。为了阐明基本理论介绍新的成就，将 Bigley 的著作全部收入本书的前半部，并适当增添武谷健二的著作中的一些内容。为了密切结合临床实践，将 Turk 的临床医学免疫学的几乎全部内容收入本书的后半部，个别图表取自 A. J. Salle 《Fundamental Principles of Bacteriology》第七版。

本书共分 18 章，基本理论占 10 章，临床免疫学占 8 章。内容的整个规划及前 17 章由暨南大学张素雅同志负责，第 18 章肿瘤免疫学由中山医学院肿瘤研究所赖兆鸿同志负责，移植免疫由广东中医学院张善澈同志负责、李道中同志校审。全书总校审，由暨南大学刘学高同志负责。由于水平所限，书中难免有不少缺点和错误，望读者批评指正。

1978 年 12 月

目 录

1. 免疫学总论

免疫学概况	1
免疫淋巴细胞的种类	2
宿主-寄生物之间相互关系	3
毒性	3
宿主为微生物生存较合适的环境	4
宿主的防御机制	4
机体内免疫反应的种类	6
免疫淋巴系的个体发生与系统发生	8

2. 抗原与免疫原

基本概念	10
免疫原的性质与种类	10
抗原决定簇; 价与免疫显性簇	12
免疫与免疫反应	13
免疫个体的反应性与遗传	13
免疫及免疫无反应性与抗原剂量关系	14
抗原与抗原制备的化学性质与物理状态	15
抗原与免疫反应	16
外源性微生物抗原	17
内源性抗原	17

3. 免疫球蛋白的分子生物学

免疫球蛋白的种类及功能	24
免疫球蛋白的结构与特性	26
人类免疫球蛋白的异型标志	30
抗体形成学说	31
抗体的产生	32
免疫球蛋白的水平	35
人类免疫球蛋白及其有关病理状态	36
多发性骨髓瘤	37
H链病: γ 、 α 与 μ 链病	38
其他免疫球蛋白的异常	39
补体与补体缺陷	39

传统补体激活途径	40
补体固定试验	41
生物学意义	41
第二补体途径	41
三种宿主链锁系统的相互关系	43
补体缺陷	44

4. 血清学: 体外抗原与抗体的相互作用

抗原与抗体结合的特征	47
抗原抗体结合力的性质	47
抗原-抗体相互作用的特异性	48
抗原-抗体在体外的反应	49
滴度(效价)	49
血清学实验在诊断中的应用	49
改变滴度	49
病原的鉴定	49
时程	50
免疫沉淀反应	50
沉淀素试验的种类	51
凝集反应	55
补体结合	57
组织分型	57
免疫粘连: 混合细胞凝集反应或 玫瑰花试验	58

5. 细胞性免疫

淋巴激活素	59
T细胞系统与T细胞功能的鉴定	61
抗原-特异性T细胞受体	62
CMI的转移性	62
细胞性免疫的诱导	62
体内细胞性免疫反应	63

6. 免疫反应的生物学

种族发生	65
------------	----

个体发生	65
胸腺的体液性因子	68
T细胞受体与玫瑰花形成细胞	68
淋巴细胞表面标志	68
小白鼠细胞标志	68
人类细胞标志	68
营养与免疫反应	69
功能性的免疫反应性	69
免疫反应诱导的双信号模型	71
淋巴细胞表面抗原与受体的运动	72
细胞的相互作用	73
免疫缺陷病	74
原发性免疫缺陷病	74
继发性免疫缺陷状态	76

7. 宿主-寄生物相互作用与保护性宿主免疫

宿主内微生物的持久性与局限性	82
微生物的毒性因子	85
保护性宿主免疫	86

8. 免疫损伤的机制

I型——过敏性损伤	91
II型——细胞毒性损伤	93
红细胞的免疫细胞溶解	93
其他细胞的抗体性细胞毒性	94
III型——免疫复合物性损伤	95
IV型——细胞性(迟发型超敏感性)损伤	97
抗体性刺激——免疫损伤的机制之一	98

9. 自身免疫

自身免疫病的可能发病机制	101
微生物诱发的自身免疫	101
慢病毒感染与自身免疫	102
药物诱发的自身免疫	104

10. 免疫的促进及控制

免疫的促进	107
免疫反应的控制	108

疫苗接种	108
目前使用的疫苗种类	109
接种方法与注意事项	112
免疫反应的生物学控制, 7S (IgG) 抗体产生的抑制	114
脱过敏作用	115
输血	115
被动免疫的输入	115
免疫反应的实验性控制	116
抗淋巴血清	116
抗原反应细胞的破坏与致敏作用的预防	116
非特异性巨噬细胞的活化	117
用细菌性产物抗恶变疾病	117
免疫反应的物理与化学控制	117
物理免疫抑制因子 (X-辐射)	117
化学免疫抑制剂	118

11. 结缔组织病的免疫学过程

全身性红斑狼疮	124
类风湿关节炎	127
类风湿因子	127
类风湿关节炎的可能致病机制与治疗	128
风湿热	129
结节性多发性动脉炎	129
皮炎	130
弥散性硬皮病	130
口眼干燥关节炎综合征	130

12. 肾脏疾病的免疫学过程

实验性肾病	132
实验性血清病	132
肾毒血清肾炎	133
自身免疫肾炎	133
动物病毒感染性肾炎	134
NZB小鼠	134
其他动物病毒性疾病	134
人类肾脏病	134
急性链球菌感染后肾小球肾炎	134
慢性肾脏病	135
全身性红斑狼疮并发肾炎	135
人类疾病中发现不同类型的肾小球沉积	135

补体在肾小球肾炎中的作用	136
慢性肾脏病治疗中免疫抑制药物的应用	136

13. 皮肤免疫学疾病

实验动物与人类免疫反应性皮肤损伤的	
比较	138
皮肤的过敏反应	138
免疫复合物引起的皮肤反应	138
由于细胞性免疫反应引起的皮肤反应	140
皮肤病变与细菌抗原的吸收	141
慢性粘膜念珠菌炎	141
肿瘤组织抗原与皮肤损伤	142
物理因素引起的皮肤免疫反应	142
特异性皮炎(特异性湿疹)	142
盘状红斑狼疮	143
皮肤的大疱疹病与 Behçet's 综合征的	
自身抗体	144

14. 有关器官特异性免疫疾病——甲状腺、肾上腺、甲状旁腺与胃

甲状腺病	146
桥本氏甲状腺肿——慢性淋巴腺样	
甲状腺肿	146
甲状腺功能亢进症	147
肾上腺——慢性肾上腺皮质机能不全	148
甲状旁腺机能减退	149
胃的免疫疾病——恶性贫血	149

15. 肠道、呼吸道、肝脏与淀粉样变性疾病

溃疡性结肠炎与其他胃肠道的变应性	
疾病	152
呼吸道疾病	153
婴儿卧床死亡(“Cat death”)	153
局部过敏坏死反应在慢性肺部疾病中	
的作用	154
肺部疾病和类风湿关节炎与抗核因子的	
关系	154
肺出血肾炎综合征	155
结节病(或称肉瘤样病)	155

肝脏疾病	156
活动性慢性肝炎	156
原发性胆汁性肝硬化	157
乙型肝炎抗原	157
淀粉样变性	158

16. 溶血性疾病与血小板减少性紫癜

新生儿 Rh 溶血性贫血	160
“自身免疫”溶血性贫血	161
疾病过程的免疫机制	161
抗体的类型	161
溶血性自身抗体的抗原特异性	162
自身免疫溶血性贫血与其他疾病状态的	
关系	163
药物诱发的溶血性贫血	163
血小板减少性紫癜	164
自身免疫溶血性贫血与血小板减少性紫癜	
的治疗	165
皮质类固醇	165
脾切除	166
免疫抑制药物	166

17. 免疫学过程对眼与神经系统的影响

眼	168
眼对外来抗原的反应	168
感染性眼色素膜炎	169
自身免疫眼色素膜炎——交感神经	
性眼炎	170
晶体诱发性眼色素膜炎	171
中枢神经系统的变应性疾病造成的	
眼色素膜炎	171
中枢神经系统	171
自身免疫变应性脑脊髓炎	172
病毒感染并发的中枢神经系统疾病	172
其他脱髓鞘疾病的免疫学机制	174
重症肌无力	175

18. 器官移植与肿瘤免疫学

宿主对组织抗原的反应	177
宿主对同种异体移植组织的反应	178
肿瘤发生与宿主免疫系统之间的可能	

关系	179
胎儿作为一种同种异体移植物	180
用于组织分型的 HL-A 抗原和混合白细胞 培养 (MLC) 的抗原	180
β_2 微球蛋白, HL-A 系统和淋巴细胞 受体	181
组织和器官的移植	181
同种异体(即同种)移植物排斥作用的 免疫学背景	181
细胞性免疫反应	181
在器官移植排斥中体液性抗体的作用	183
参与同种异体移植物排斥的抗原性质和 遗传——供体和受体配型的可能性 ——HL-A 抗原	184
骨髓的移植——移植物抗宿主病	185

免疫抑制和移植	186
预防移植物排斥或“移植物抗宿主”病中 “免疫增强”的应用	187
肝脏和其他器官移植	188
角膜移植	189
软骨和骨的移植	189
肿瘤免疫学	190
肿瘤细胞的免疫学改变	190
机体抗肿瘤的免疫反应	191
免疫控制的缺陷与引起肿瘤发病率的增加	194
抗肿瘤免疫反应的化学或物理性抑制	195
原发性肿瘤的外科切除对抗肿瘤免疫防御 机制的影响	196
肿瘤的免疫治疗	196

1. 免疫学总论

免疫学概况

自然界存在许多微生物，机体本身也存在有各种各样的微生物，有些对机体是有害的。这些微生物侵入机体，机体将对之进行排除。许多微生物侵入机体要在合适条件下才能开始繁殖，另方面机体可发动各种防御机制来对抗之。系统发生上免疫系统未分化的动物无获得性免疫存在，血液中小分子及大分子的杀菌物质以及巨噬细胞吞噬酶的作用，是机体对侵入的微生物进行排除的物质基础。

从系统发生来看，圆口类以上脊椎动物，对外界侵入的异物或与自身组分不同的物质可以识别并对之进行有效的排除。这种对抗原的特殊排除机制主要为血清中的抗体（免疫球蛋白），另一种为活化的淋巴细胞。正常情况下，这种反应对机体是有利的，少数反应则是有害的。

在较低等的动物，可看到有杀菌物质或巨噬细胞的存在，对异物可直接进行消灭；但对侵入的某一微生物不会出现相应的特异性机能亢进，其防御机制不十分发达，而是处于原始阶段，故称为非特异性的防御机制。另一方面也具有一定的抗原识别能力，从而出现免疫现象，产生特异性抗体以及活化的淋巴细胞，与侵入的微生物发生反应。在较高等的动物，机体具有非特异性的原始防御机制及特异性免疫反应两方面来维持机体的正常功能。

侵入机体后可产生免疫反应的病原微生物，原则上是与自身组分不同的蛋白质、多

糖类、脂类及各种化学物质等。但是自身成分当发生异常时，有些特殊病可对自身正常组织产生抗体，如众所周知的自身成分受损伤时可引起免疫现象。又如自然界存在的寄生物-宿主关系，就是这种现象存在的 可能性。

免疫学这门科学开始是研究对感染的免疫性。1798年 Jenner 对天花病毒感染通过种痘进行预防，所以 19 世纪后半期免疫学的研究都与细菌学的研究紧密结合在一起。至 20 世纪早期一些研究表明，机体对微生物感染除了获得性保护作用外，也可因具有同一机制而引起损伤性作用。在这期间已出现所谓“变态反应”、“超敏感性反应”等名词来描述对异体血清蛋白与细菌抽出液的反应。后来发现与其他大量物质接触也会发生同样反应。包括与来自动、植物以及皮肤和某些具有很简单的化学结构的物质接触都可发生。枯草热、哮喘、荨麻疹、过敏症与血清病等为最早认为是由于变应性或免疫机制所引起的。所谓“血清病”症状，可能是由于反复使用从动物制取的血清制备，来治疗细菌感染而造成对大量组织由于免疫反应而受到破坏，这些都是首先引起了病理学家注意的现象。

本世纪前半期，对于一些与免疫学机制有关疾病的研究，多局限于研究那些与典型的变应性现象有关的一些疾病。但是近 30 年来逐渐认识到疾病的免疫学机制并不局限于这些，即以前被认为是“变应性”的，而事实上它是与更广泛的一种病理状态有关。可能扩大免疫学研究范畴的最大推动作用，是在第二次世界大战前后研究同种移植物反应特

性而产生的。大部分这种工作是由于外科医生需要对这种反应本质的了解,这些研究最后将对于器官组织的移植能够在外科手术中成功起着重要作用。对于组织的同种移植物的排斥作用是免疫学现象。这就促进研究是否有这样可能来抑制这种反应。显然,这种现象是非常有价值的,因为免疫反应的抑制作用将会使得异体组织器官移植成为可能。在这个问题上的研究有两方面的发现是值得提出的:其一是对于单一的抗原产生某种特异状态免疫学的耐受性。其二是证明有大量免疫抑制效应的药物存在,这些药物已经证明在临床与实验方面是一种肿瘤化学治疗的有效药物。在这同时儿科医生也认识到少数新生儿的死亡可能由于缺乏免疫机制而造成的。通过对这些免疫缺陷疾病以及组织同种移植排斥的研究,很快使得科学工作者认识到胸腺这个一向比较神秘的组织,它在控制免疫过程中起了重要的作用。

同时,另一条研究途径是证明了在免疫过程中,机体在某种病理状态下可对抗机体本身的组织。Ehrlich 在本世纪初曾认为机体虽然对异物起免疫反应,但是它对其自身组织并不起反应,因此提出一个称为自身中毒禁忌(horror autotoxicus)的理论。后来证实是一般规律,例如血液中血型的同族抗体,它与个体自身红细胞上的血型抗原经常是不同的,因此不起反应。但是现在知道,在某些病理状态下,机体的这种自身中毒禁忌受到扰乱,从而发展出自身抗体来与他本身组织起作用。与此同时,也发现在实验动物血清中产生的自身抗体与自身甲状腺起反应而引起甲状腺疾病。这种类似的自身抗体,在人类桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)患者的血清中也存在,并能与甲状腺起反应。自此,自身免疫现象被认为在某种程度上与很多组织紊乱疾病有关。

另一类与免疫过程有关的疾病,是所谓结缔组织病,其中最重要的可能是那些与风

湿或类风湿有关的一类。20多年来对这些病的研究发现,感染与免疫过程所造成的损伤效应是极其复杂的。根据对这些或其他疾病的研究,逐步认识到组织的损伤是能够由于机体对于感染原所引起的免疫反应而造成的。这种损伤可能是感染原本身的直接毒性效应,同时还认识到机体能够与其自身组织起反应,这些组织可以由于感染原或物理的或化学的因素使之受到损伤而变成完全不同的异种组织。

近代免疫学引起广泛重视的领域是关于控制肿瘤方面的免疫反应机制的研究。机体识别肿瘤细胞为一种异物,在这种情况下即出现免疫反应来控制恶变细胞的生长与扩散。但是在大多数情况下,临床肿瘤的这种平衡状态一般都是有利于恶变细胞的生长比重占得大些,所以肿瘤就发展,但是比较慢。而恶变无性繁殖细胞(克隆 clones)或群落在机体整个生命过程连续不断地产生,但迅速被机体免疫过程所消灭。只有当免疫反应有某些程度缺陷的情况下,癌才能扩散到整个机体。这个事实的重要性在于它促进了一新的研究领域。即通过发展一种方法来加强机体对癌细胞的免疫反应来控制癌,使机体免疫反应与恶变细胞之间的平衡状态向有利的方向转化。

免疫淋巴细胞的种类

与免疫反应有关的淋巴细胞主要来源于骨髓淋巴系统,见图 1-1。最初来源于骨髓中的干细胞。它们有些为造血系统细胞的前身,有些为淋巴细胞、巨噬细胞以及抗体产生前身细胞的细胞。所以,淋巴细胞通过血流而到达胸腺(中央淋巴器官之一)接受胸腺素的作用后,这部分淋巴细胞即分化为具有免疫功能的T细胞,也就是来源于胸腺的T细胞。但胸腺只在一定的个体发育阶段(出生前后)对淋巴细胞的分化起决定作用,成

年胸腺虽然萎缩,但由于T细胞已在周围淋巴组织中(淋巴结及脾等)定居,它们自己能够繁殖,因此胸腺的作用居次要地位。

第二种细胞是直接由骨髓释放出的抗体产生前身细胞,即来源于骨髓细胞的B细胞。存在于脾、淋巴结等外周淋巴系组织内。鸟类淋巴细胞在胚胎期通过腔上囊(bursa of Fabricius)改变成为抗体产生细胞系,在哺乳动物有人认为胃肠道中丰富的淋巴组织,可能具有腔上囊的同样功能。

第三种细胞为巨噬细胞,也是从骨髓直接释放出来的。巨噬细胞特有的功能为吞食与酶处理作用,因其所存在的部位的不同而有不同的形态与名称,如血液中的单核球为未成熟的巨噬细胞。血液中的单核球、腹腔的巨噬细胞、肺泡中的巨噬细胞等是呈游离状态存在。另一方面,肝窦星形细胞(Kupffer cell)、脾或淋巴结的巨噬细胞为树突性巨噬细胞呈固定状态存在的。再者,组织内巨噬细胞称为组织球。

有关免疫细胞的起源问题还有待进一步的研究。

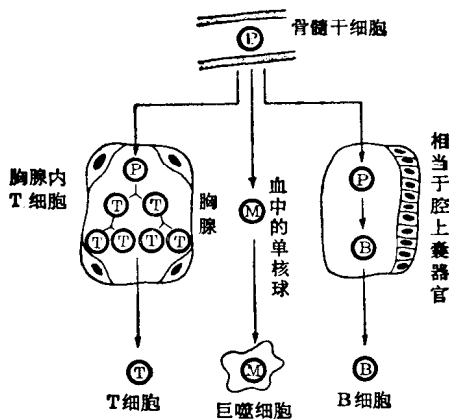


图 1-1 淋巴细胞的起源(小白鼠)

宿主-寄生物之间相互关系

宿主-寄生物相互作用是密切到细胞甚

至分子(例如病毒寄生)的共生关系,人类或动物宿主的正常微生物群落相当量是以共栖的关系(称共生)存在的。在某种情况下,正常的微生物群落可能发展为寄生关系。寄主对宿主是有害的,而对寄生物是有利的。

毒 性

这个名词用在描述一种特异性微生物在宿主体内的致病程度,以及宿主与寄生物之间相互作用的结果。某些微生物具有侵入宿主的能力,这种能力是指侵袭(攻击素)活性。例如有荚膜包围的肺炎双球菌能够抗宿主的吞噬作用,因而获得暂时的有利繁殖生长。微生物能够分泌有毒物质,这可损害宿主与他的防御机制,而获得有利生长繁殖不受宿主干扰的影响,且经一定时间具有足够能力时,则引起感染。

缺乏侵入特性的微生物,可通过外伤或外伤组织污染有粪便或土壤而进入宿主组织,如破伤风(由破伤风梭状芽胞杆菌所引起的)与产气坏疽(由产气荚膜梭状芽胞杆菌所引起的)。梭菌属要在厌氧环境才能生长,由于好气菌在伤口利用残存的氧气后,造成一个厌氧环境给梭菌属生长创造有利条件,并可分泌强的外毒素。虽然感染在局部,但毒素可进入循环与其他组织。其对宿主的影响是严重的。

另一种缺乏侵入能力的微生物,在人与动物的寄生是通过昆虫或节肢动物带菌者咬伤而进入宿主,许多传染性疾病来源于这些形式的传播。脑炎病毒是通过昆虫或节肢动物带菌者传播给人及其他动物。黄热病病毒是通过雌蚊所传播的,到目前为止所有寄生性病毒通过昆虫(主要蚊子)或节肢动物如蜱(壁虱)传染给人。不少立克次氏体疾病也是通过带菌的动物传给人。有些原生动动物疾病也是来源于动物,致病性原生动动物在不同宿主体内可经过几次无性与有性繁殖周期,而人仅是这些宿主中的一种。如疟疾,人为疟

原虫的无性生殖(即裂体生殖)周期的宿主,有性生殖(即孢子生殖)周期是在某些雌蚊,即其最后宿主。

微生物必须穿过宿主的屏障组织(完整的皮肤、结膜或粘膜)而进入宿主。除带菌者的传播外,许多微生物能够直接地通过吸入、摄取、性交或间接地通过污染物来传播。假如侵入的是病毒,则可残存在宿主微小环境,直到成功地进到合适的宿主细胞并可在其中残存与复制为止。假如侵入的是细菌、菌类、原生动物的话,它们可残存很长时间,繁殖到足够引起宿主患病(改变结构或功能)。残存在宿主的皮肤、结膜或粘膜表面的寄生物之间竞争空间与营养。个别微生物区系表现稳定的群落关系,例如皮肤与粘膜特别在前鼻孔粘膜的葡萄球菌群落,可阻止其他葡萄球菌的侵入。存在于小白鼠消化道的厌氧杆菌,可保护动物抗实验性沙门氏菌病。因此,正常微生物区系在它们与宿主之间建立起空间与营养的平衡关系。某些抗菌素可破坏存在于机体口腔、肠胃道、阴道粘膜内微生物成员群落的平衡。结果,敏感的细菌暂时性地减少,而对抗菌药物不敏感的菌类则大量繁殖而引起疾病。但至终正常微生物区系可重新建立平衡关系。

宿主为微生物生存较合适的环境

宿主提供合适的环境例如营养、氧气、二氧化碳、pH与温度等等,对微生物生长是有利条件。已经证明宿主是微生物寄生物的必须营养的丰富来源。应用某种致病性细菌营养缺陷型进行实验表明,这种必须营养物质是存在于宿主,因此这种微生物能在宿主内生长。正常微生物区系一旦改变它们在宿主的寄生部位,或宿主抵抗力减低时,可在宿主体内引起疾病。脑膜炎双球菌是某些人鼻咽部正常的微生物,一旦进入中枢神经系统或循环系统时,它就可引起急性致命性疾病。这种例子是很普遍的。

一般来说,宿主的营养条件与感染有一定的关系。有时营养较差的宿主对某些病毒与原动物寄生物来说提供一个拮抗环境。严重的营养缺陷将干扰宿主的正常功能(例如皮肤与粘膜屏障的完整性,体液酶与抗体的产生,吞噬功能以及肠道内微生物区系的改变等)。

一旦宿主的完整屏障被损伤,微生物可通过血液、淋巴系统的吞噬细胞内进行扩散,也可能通过同样组织或器官内的连续性扩散以及感染器官或组织的接触扩散。结核菌可通过任何方法在机体内扩散。一般来说仅仅血液中有细菌的存在称为“菌血症”,但有些健康的个体可间或地发生菌血而不表现病变者。血液里存在有病毒的感染称为病毒血症(viremia)。败血病是指血液中存在的微生物(经常是指细菌)具有旺盛的代谢、繁殖与分泌毒性产物而言。

宿主的防御机制

主要包括三方面:为皮肤、结膜与粘膜的屏障作用;炎症反应与吞噬作用;以及特异性免疫反应。

宿主的屏障可分为三个解剖学的不同区。健康完整的皮肤微生物很难侵入,但皮肤表面可支持微生物的生长。纤维样蛋白即角蛋白为表皮层,下面的上皮细胞在合成角蛋白过程中不断死亡。皮肤的汗腺提供弱盐溶液与少量含氮营养,皮肤上的毛囊、皮脂腺分泌的皮脂提供以磷脂和不饱和脂肪酸。皮肤真菌溶解角蛋白而分解出氨基酸而提供微生物生长。皮肤分泌物中除了糖类及维生素很少外,其他成分足够微生物生长的需要。皮肤为微酸性,温度及水分都适合微生物的生长。人类皮肤微生物群落包括有好气与厌氧革兰氏阳性微生物,甚至有些革兰氏阴性微生物可寄生在皮脂腺内。Finegold等发现人类皮肤好气菌与厌氧菌的比率为1:10。皮肤占优势的厌氧菌为类白喉(propionbac-

terium)与革兰氏阳性球菌。

虽然角膜在解剖学的观点来看是与粘膜不同,但其功能有某些相似。眼泪对角膜有洗涤作用;抗体(IgA 见第三章)和溶菌酶(muranidase)在泪水中可找到。角膜、鼻咽粘膜、呼吸道、泌尿生殖道与胃肠道,为许多微生物的侵入途径。这些粘膜分泌抗体与溶菌酶,又称胞壁质酶,这一种有效的抗菌活性物质,可抗许多革兰氏阳性细菌(除了金黄色葡萄球菌以外,因为其细胞壁内的溶菌酶-敏感部位,对溶菌酶的作用有结构性的障碍)。机械因素在膜的完整性方面也起一定的作用。如分泌物对微生物的冲洗作用;鼻前庭粘膜覆盖有毛可阻挡微生物等物质,另外粘膜表面有粘液保护,喷嚏与咳嗽的冲力,呼吸道粘膜的纤毛作用以及尿液流动对尿道的冲洗作用等。不同部位的粘膜具有不同的化学因素可有效地对抗微生物作用,胃酸保持对胃的经常消毒(食物内的微生物可能被保护在摄入的蛋白质中,而维持存活状态,由胃进入肠道),患有胃酸过少恶性贫血者,有大量微生物集聚在粘膜的严重情况发生。关于人类肠道正常微生物区系与宿主营养及生理的关系尚知道得很少。维生素K是由一种兼性厌氧菌大肠杆菌与一种厌氧杆菌属细菌(*Bacteroides fragilis*)相互作用所合成。在口腔中好气与厌氧微生物等量存在,但肠道中一种厌氧菌与大肠杆菌的数目比率为1000:1。在青春期后与停经前女性阴道受雌激素的刺激含有丰富的糖原沉积,这种环境有利于乳酸杆菌(*Döderlein's bacillus*)的生长,结果产酸抑制了阴道有害微生物的生长。在青春期前与停经后妇女阴道微生物改变为类白喉菌(*corynebacterium species*),肠道球菌(*streptococcus group D*)与白色葡萄球菌。白色念珠菌可在停经后或妊娠妇女以及糖尿病患者引起阴道炎或外阴阴道炎。白色念珠菌在口腔粘膜感染者称鹅口疮,是发生在婴儿的一种疾病。当年纪较大较弱的母体

分娩时婴儿经过阴道而污染的。溶菌酶不仅存在于泪水中,而且也存在于鼻腔分泌物与唾液中。多胺精素存在于精液之中,对广泛致病性细菌有杀菌作用。分泌性抗体系统(IgA)与人类整个粘膜表面宿主抵抗力有关。

一旦完整的皮肤屏障受到损伤或刺激,微生物就可穿入较深的部位。表皮下结缔组织常是原发性病原菌的立足点,吞噬细胞(游走性巨噬细胞、组织细胞或网状内皮系统的单核细胞)也可出现。这些细胞立即吞噬部分侵入的微生物,而部分逃脱吞噬的微生物将引起炎症反应。损伤将是宿主调动其炎症反应到侵入部位的一种信号。

简单地说,周围血管扩张及血管通透性增加,使血浆、白细胞及少数红细胞渗出,粒性白细胞(多形核嗜中性白细胞或PMN)经过血管的内皮细胞间而浸润到损伤部位,这一过程称为白细胞渗出。在炎症反应的早期主要吞噬细胞是PMN,因此早期的炎症反应称为粒性白细胞期,但经数小时后一般在12小时内,单核吞噬细胞进入损伤部位而且至终占了优势地位,所以后期的炎症反应称为单核白细胞期。血浆渗出液中存在的是血清、免疫球蛋白(主要为IgG、IgM与IgA)、补体与纤维蛋白原。假如渗出液中的抗体活性是对抗侵入的微生物的话,则这种抗体即可包被在细菌的表面使之易被吞噬细胞所摄取,纤维蛋白沉积在损伤部位下层,形成一隔层使正常组织与损伤部位分开。

假如侵入的微生物不存在原始炎症反应部位,局部损伤持续,则微生物经淋巴系转移到淋巴结,在这里重新引起一个炎症处理过程,同样成为诱发免疫反应的部位。网状内皮的巨噬细胞吞噬从向中的淋巴系带来的细菌,遗留下来的那些细菌可能引起一个急性淋巴系炎症(淋巴腺炎),这反过来又大大的增强了淋巴结的滤过能力。窦管内为PMN所堵塞,至终为单核球所充满。如经过所有这些处理过程,活的微生物仍然存在,则可

能穿过局部淋巴结,经胸管,然后进入血液,在血液中被粒性白细胞与单核球所吞噬。另外网状内皮的吞噬细胞是衬在器官(肝、脾)的脉管窦状隙,即血液流过的组织。通过这些方法扩散的微生物至终将被消灭,不过在這些过程中,可能造成位移以及侵入机体的其他任何部分。

特异性免疫反应是宿主抗微生物进攻的第三道防线。在讨论微生物免疫学这专门名词及意义之前必须了解:(1)宿主最后战胜微生物的入侵,是通过宿主细胞主要吞噬细胞对所有微生物或它的有毒产物的完全分解作用;以及(2)免疫反应可能包括体液性或细胞性免疫。事实上,宿主在排除外来入侵物的作用中是增强吞噬细胞的效能。

免疫反应可以分为如下几种:先天性免疫是遗传性免疫,又称自然免疫。就每种动物来说整个生命过程中是相对稳定的,而且不能被转移的。众所周知,人类是不会感染瘟热病,而犬属宿主是可以感染的。相反,人类对高毒性的金黄色葡萄球菌是较敏感的,而其他动物宿主则不然(牛乳房被金黄色葡萄球菌感染是通过管理人员所传给)。无疑的先天性免疫就使得某一种动物在皮肤或外表面构造、吞噬细胞、分泌作用与免疫反应性等多方面具有特异的遗传因素。获得性免疫,机体经自然或人工免疫过程后所获得的一种免疫,又可分为主动与被动获得性免疫。主动、自然获得性免疫是个体对特异感染因素发展起来的,是经过与某种疾病接触或致病恢复后这种感染因素所诱发的。主动、人工获得免疫是个体经一种活的减毒微生物(如牛痘疫苗)、死的微生物或微生物产物(如白喉、破伤风类毒素,减低毒性但仍保留有毒素的免疫原性)疫苗接种之后而发展起来的免疫性。被动、自然获得性免疫是个体接受来自母体子宫所传递的(例如胎儿接受母体的 IgG)或出生后短期内由母体乳液所传递的含有丰富的 IgA 抗体免疫性。被动、

人工获得免疫是通过注射来自免疫个体的血清而获得的免疫性。过去是用马、牛经白喉或破伤风类毒素免疫后的血清做为被动免疫制备。近来国外是用人类丙种球蛋白制备(含有抗-破伤风类毒素抗体与马的抗-狂犬病毒抗体)。用血清或丙种球蛋白的被动免疫是短效的(免疫球蛋白的半衰期人类 IgG 最长为 25 天,见第 3 章,而且其有效期大约为 6 周),除了在实验的条件下以及为了恢复免疫缺陷患者个体的免疫性,一般常规情况下人类不用免疫活性淋巴样细胞。淋巴样细胞的转移称为继承性转移。如第 6 章讨论的那样,应用免疫人类淋巴样细胞制备成的可透析性转移因子,使慢性粘膜皮肤念珠菌病儿童成功地恢复了免疫能力。

机体内免疫反应的种类

机体内免疫反应随所用的抗原物质的性质、剂量、注射途径与免疫的方法的不同而异。免疫后体液性免疫与细胞性免疫随时间而增强。产生抗体有 IgM、IgG、IgA、IgD 与 IgE 等。这些种类的质和量与免疫的条件有关。抗体与敏感淋巴球在机体内达到有效量时,对残存的或再侵入的抗原,则可引起种种反应。各种免疫反应简单列入表 1-1。

体液性免疫反应

毒素的中和反应 毒素与抗毒素结合。与毒素活性起中和作用的抗体,主要为 IgG。病毒的中和反应是病毒与抗体的结合,使病毒对宿主细胞失去感染性,这种抗体称病毒中和性抗体。

细胞溶解以及免疫粘连 细菌、红细胞、淋巴细胞等细胞性抗原与抗体结合,在有补体存在的条件下,引起细胞溶解,也可引起免疫粘连被吞噬细胞清除最后导致死亡。

局部过敏坏死反应 当机体内存在高浓度的 IgG 抗体时,局部皮内注射特异抗原后

数小时内即发生红肿,多形核白细胞浸润,毛细管内血栓形成、出血、坏死。

过敏反应 主要是附着在肥大细胞上的IgE性抗体,当这种抗体与抗原接触时将引起全身反应,即呼吸困难,严重者引起过敏性休克。全身结缔组织内的肥大细胞表面,引起特异结合形成抗原-抗体复合物,刺激肥大细胞放出组织胺、五羟色胺等药理活性因子,引起休克状态。除了上述全身性过敏反应外,还有局部性如呼吸道粘膜过敏,即所谓过敏性哮喘也属于这一类。

调理素效应 在有特异性抗体IgG存在的情况下,对巨噬细胞吞噬颗粒性异物有促进作用。

细胞性免疫反应

迟发性超敏感性 典型的对结核菌敏感的个体,于结核菌素皮内注射12小时后开始有红肿现象。24~48小时为反应高峰,72小时后逐渐消失。如果数小时内反应即达高峰称速发性,24小时达高峰称迟发性。此外,蛋白抗原(Jones-Mote)引起的迟发性皮内反应、接触过敏症、直接与转移反应等都属迟

发性超敏感性反应。

同种移植物的排斥反应 是发生在同种动物之间(遗传因子相同,相互间抗原差异小的动物)的皮肤移植。在小白鼠同种皮肤移植被移植10日后,就产生排斥反应(称为同种移植物排斥反应)。皮肤移植为免疫原,刺激机体产生敏感淋巴细胞,通过血液向移植物浸润与移植物抗原细胞结合,最后导致这些细胞的破坏,为引起排斥的主要原因。正常淋巴细胞接种到同种个体,一般个体起强烈反应,对移入的淋巴细胞进行排斥,称为宿主抗移植物反应(GVH)。主要症状为全身性的发育下降及脾的肿大等。

机体正常细胞恶变后产生新的肿瘤特异性抗原。 机体随即能够识别之而产生敏感淋巴细胞,而对这种恶变细胞进行破坏,与同种移植物的排斥反应相似。称为肿瘤免疫。

感染的防御免疫 念珠菌、结核、沙门氏菌、李司忒氏菌属等的细菌性感染防御免疫,经研究认为是以淋巴系细胞为主体的细胞性免疫。最近研究天花、疱疹等部分病毒感染症,也发现是细胞性免疫为主。

表 1-1 机体内免疫反应的种类及有关因子

免疫反应 的 种 类	与 抗 原 特 异 结 合	其 他 参 与 反 应 的 细 胞	补 体	发 生 的 反 应 类 型	机 体 内 的 免 疫 反 应 现 象
体液性免疫	免疫球蛋白	-	-	中和反应	(1)病毒的中和反应;(2)毒性的中和反应;
		-	+	细胞溶解 免疫粘连 局部过敏坏死反应	(3)细胞溶解,免疫粘连(血型不适合输血等);
		肥大细胞 嗜碱球	-?	过敏反应 特异性反应	(4)局部过敏坏死反应;(5)全身性或局部性的过敏反应;(6)特异性疾病;(7)调理素效应(吞噬作用的促进);(8)血清病;(9)自身免疫疾病的一部分。以上以(1)、(2)、(3)、(7)直接与感染防御免疫有关
细胞性免疫	敏感淋巴细胞	-	-	同种移植物 排斥作用	同种移植物排斥反应,移植物抗宿主反应,肿瘤免疫,自身免疫病的一部分
		巨噬细胞	-	迟发性超敏感性反应	结核菌素皮内反应,蛋白抗原皮内反应,接触过敏症,直接反应以及转移反应
				感染防御免疫的一部分	真菌(白色念珠菌等),细菌(结核,沙门氏菌等)与病毒(天花病毒)的感染

免疫淋巴系的个体发生 与系统发生

从哺乳类的胎儿与母体的关系的研究中可看到,胎儿的遗传因子是来自父母双方,胎儿的遗传构造与母体不完全同。因此二者的关系就意味着类似移植物与宿主的关系那样。出生后子代与母亲之间进行皮肤移植就有同种移植物排斥反应产生。经研究主要原因之一是与胎盘的特殊性质有关。

一般许多动物直到出生后免疫淋巴系未充分成熟,这时新生儿对外界微生物的感染有一定的抵抗力,是靠母体传给。就人或猴子的胎盘来说,母体与胎儿循环组织层为2层,母体的IgG抗体可由胎盘被动地传给仔胎。另一方面,牛、猪母体与仔胎的循环组织层为5~6层,因此母体的抗体不可能通过胎盘而传给。这些动物直到出生后,通过母体在分泌的初乳中含有免疫球蛋白,经消化道被动传入。小白鼠、大白鼠等啮齿类则为两型的中间类型。可从二方面获得母体的免疫球蛋白。

新生儿(人及动物等)产生免疫球蛋白的能力随动物种类不同而异。牛与猪由于不能从胎盘获得母体的免疫球蛋白,因此犊、仔猪的血液中是查不到有免疫球蛋白存在的。猪在3~8周龄之间开始有产生免疫球蛋白的能力。人为3~10周开始有这种能力。在1~4岁之间才达到成人的水平。动物的种类不同,出生时的免疫淋巴系的成熟度也不同。寿命不同,成熟需要的时间也不同。一般动物在出生后没有产生免疫球蛋白的能力,但很快急速上升。

鸡在孵化中,以大肠杆菌噬菌体或病毒等为抗原注入鸡胚,实验证明其中尚未产生抗体。在孵化后4~5周龄时再以抗原刺激之则可见抗体急速上升。到一年时上升达到

4~5周龄时的4倍。

怀孕小白鼠以羊红细胞为抗原进行免疫,发现仔鼠直到出生后没有抗体产生。3日龄时免疫之,则在免疫的第10天可测出有IgM抗体,但无IgG抗体。4~8周龄后抗体产生能力达到成熟。兔、竺鼠直到出生时对抗原的刺激产生抗体能力很弱。但如果加强抗原性而且大量注入,则认为2~3周龄也可产生抗体。例如以牛血清白蛋白单独进行注射,在4周龄前不产生抗体,而加完全福氏佐剂(Freund's adjuvant)进行免疫,则16日龄的情况下进行免疫也有抗体的产生。

细胞性免疫的成熟情况主要以移植免疫来说明。一般移植物免疫的成熟与抗体产生的成熟大致平行。孵化中的鸡胚进行肿瘤细胞移植在孵化18日前不产生排斥作用。刚孵化出的雏鸡以同种移植物进行移植时,则需要较长时间才形成排斥作用。羊仔胎80~117日胎龄时以同种皮肤移植之,直到出生后(135日龄出生)再进行移植,则可看到第二次排斥反应。羊胎期的皮肤移植表示可以产生同种移植物免疫反应。移植免疫能力的成熟与抗体产生能力的成熟因动物的种类不同而有很大差异。例如羊到出生时已达到十分发达的能力,小白鼠、大白鼠、鸡等则出生后要经过一定时期才发展起来。兔则为这两型的中间类型,出生后具有一定能力,随后急速上升。

这些抗体的产生或细胞性免疫的基础与淋巴系的发达情况有关。哺乳类胎生初期除胸腺外其他淋巴系组织开始形成(见表1-2)。以人来说,胎儿在35 mm大时首先在胸腺内产生淋巴球,到90 mm大时脾内也有新生的淋巴球及造血细胞。小白鼠妊娠期20日,在妊娠第14日胎龄就可观察到胎鼠胸腺内有新生淋巴球,第16日则以淋巴球为主体。而脾与淋巴结到出生初还没有淋巴球的出现。鸡孵化需要20日,12日胎龄时才有淋巴组织。胸腺与腔上囊出现时外周淋巴

系组织还未十分成熟，如果这些中枢淋巴系组织被切除，则以后的发育中免疫反应能力维持在未成熟的阶段。

免疫淋巴系的系统发生：无脊椎动物不具备有对抗原的识别能力及出现免疫反应的机能。但对外界侵入的微生物也有一定的抵抗力来维持机体的正常状态。例如一种蛾的幼虫对结核菌、白喉杆菌、鼠疫杆菌等具有抵抗性而对变形杆菌、绿脓杆菌等具有敏感性。即使蚯蚓对不同细菌也具有不同的抵抗性或敏感性。此外无脊椎动物经注射某死菌后再以同样的活菌注射时，则表现症状减轻或死亡率减低的事实。因此认为可将这些细菌进行预防接种，但这些作用机理还不清楚。

无脊椎动物对异物的处理，主要为白细胞样细胞或巨噬样细胞对异物进行包围和消化作用。

表 1-2 出生时免疫淋巴系的成熟度

动物种类	淋巴系组织的存在			新生时胸腺切除的影响		
	胸腺	脾	淋巴结	细胞性免疫	体液性免疫	
					胸腺依赖	不依赖胸腺
鸡	++++	-	-	↓	?	→
小白鼠	++++	-	-	↓	↓	→
大白鼠	++++	+--	-	↓	↓	→
大鼠	++++	-	-	↓	↓	→
竺鼠	++++	++	+	→(↓)	→	→
家兔	++++	+--	-	↓	↓→	→
犬	++++	++++	++	→	→	→
猫	++++	++++	++	?	?	?
人	++++	++++	++	?	?	?

表 1-2 中“→”：示体液性免疫正常发展。

“↓”：示体液性免疫或细胞性免疫减低。

由于无脊椎动物不具备对抗原的识别的免疫能力。因此同种移植物容易存活，而异种移植物多数不能存活。这不是排斥反应，而是细胞表面遗传性不同而产生的同种异体抑制(allogeneic inhibition)，为细胞组织构

造或功能的不同所致。

圆口类以上的脊椎动物对抗原有识别能力，具有获得性免疫，圆口类中的盲鳗，认为没有胸腺淋巴系构造的，八目鳗存在有原始的上皮性胸腺，硬骨鱼类被认为有淋巴系构造及胸腺的存在。八目鳗由于具有不十分典型的胸腺与脾的存在，因此产生抗体能力弱，而硬骨鱼类则可产生沉淀抗体、凝集抗体及中和抗体。移植物的免疫能力与抗体产生能力的出现是平行的，因此可看到(表1-3)免疫能力的系统发生是与胸腺淋巴系的发达相平行的。

表 1-3 低等鱼类免疫能力的系统发生

鱼 类	血清素抗体		对嗜菌体的中和抗体	脾 的发育	胸 腺发育
	沉淀反应	被动血凝反应			
鲛	NT*	NT	+	+	+
鲈	+	+	NT	+	+
弓鳍鱼	+	+	+	+	+
鲛鲨鱼	-	+	+	+	+
一种鳐鱼	-	+	+	+	+
八目鳗	-	±	±	+	+(幼鱼) -(成鱼)
盲鳗	-	-	-	±	-

* 未进行实验。

参 考 文 献

- Marples, M. J.: Life on the human skin, Sci. Am. 220:108, 1969.
- Braun, W.: Bacterial Genetics (2nd ed.; Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1965).
- Burnet, M.: Trauma and Local Infection, in Cellular Immunology (Carlton: Melbourne University Press; London: Cambridge University Press, 1969).
- Davis, B. D., Dulbecco, R., et al.: Microbiology (2nd ed.; Hagerstown, Md.: Harper & Row, 1973).
- Finegold, S. M., Rosenblatt, J. E., et al.: Scope Monograph on Anaerobic Infections (Kalamazoo, Mich.: The Upjohn Co., 1972).