

大学教材

# 医学免疫学

(第二版)

(供基础、预防、临床、口腔医学专业用)

吴敏毓 刘恭植 编著

周瑶玺 审

中国科学技术大学出版社

医学免疫学

HF03/24

(第二版)

DF03/05

主 编 吴敏毓 刘恭植  
副主编 祝文娴 孙汶生  
主 审 周瑶玺

中国科学技术大学出

1995·合肥

R392  
WMT  
=2

**图书在版编目(CIP)数据**

**医学免疫学(第二版)/吴敏毓等 主编. —合肥:中国科学技术大学出版社,1995年9月**  
ISBN 7-312-00702-3

- I 医学免疫学(第二版)
- II 吴敏毓 刘恭植 主编
- III ①医学 ②免疫学 ③大学教材
- IV R

中国科学技术大学出版社出版发行  
(安徽省合肥市金寨路96号 邮编:230026)  
中国科学技术大学印刷厂印刷  
全国新华书店经销

开本:787×1092/16 印张:14.25 字数:348千  
1995年9月第2版 1995年9月第2次印刷  
印数:10001—25000册  
ISBN 7-312-00702-3/R·31 定价:12.00元

# 前 言

《医学免疫学》是医学基础学科中具有高理论、高技术、多边缘、多交叉的特点,又是发展最快的学科之一。我们根据国家教委高教司(1991)颁布的《全国普通高校临床医学、药学专业(本科)主要课程要求(试行)》中关于《医学免疫学课程基本要求》,并结合本地区实际,于1993年春出版了《医学免疫学》第一版教材,并受到了同行的好评。受此鼓励和鞭策,我们总结经验,弥补缺失,编写了第二版。为跟上学科进展步伐,弃旧图新,第二版各章在第一版的基础上相应增添了分子水平的内容,全书改写的篇幅约占一半。新增附录有四:CD分子主要特征表;粘附分子;细胞因子;超抗原。附录内容较新,成熟不足,不为教学内容要求之列,仅供参考备查。文献资料的引用,直到1994年,并以通达之词介绍。编写过程中,力求内容简明扼要。本书着重论述基本知识、基本理论和基本技能,结合临床实践,文字力求通顺易懂。由于水平有限,编写中的缺点错误在所难免,欢迎同行和广大学员指正。

参加编写的单位与作者有(以单位笔画数为序):

山东医科大学	孙汶生		
江西医学院	张成武	付颖媛	
扬州医学院	童 鲲	季明春	
南京医科大学	周瑶玺	尤丽芬	
南京铁道医学院	蔡仙德		
贵阳医学院	唐俊杰		
徐州医学院	肖彭年	周荷美	
蚌埠医学院	夏佩莹	李柏青	
泰山医学院	曲 汛	徐 新	
浙江医科大学	祝文娴	邵传森	
皖南医学院	吴敏毓	董 群	曲卫敏
镇江医学院	刘恭植	许化溪	严 俊
赣南医学院	童竞亚	马廉兰	

本书第二版编写与出版过程中受到各校领导的支持,在此致以衷心的感谢。

吴敏毓 刘恭植 周瑶玺

# 目 次

前 言	( 1 )
第一章 概论	( 1 )
第二章 抗原	( 9 )
第三章 免疫球蛋白	( 20 )
第四章 补体系统	( 32 )
第五章 主要组织相容性系统	( 43 )
第六章 免疫系统概述	( 57 )
第七章 淋巴细胞及免疫相关细胞	( 65 )
第八章 免疫应答	( 81 )
第九章 免疫耐受性	( 92 )
第十章 免疫调节	( 99 )
第十一章 超敏反应	( 108 )
第十二章 抗感染免疫	( 119 )
第十三章 免疫学防治	( 125 )
第十四章 免疫学检测	( 134 )
第十五章 自身免疫与自身免疫病	( 151 )
第十六章 免疫缺陷病	( 158 )
第十七章 免疫增生病	( 164 )
第十八章 移植免疫	( 171 )
第十九章 肿瘤免疫	( 178 )
第二十章 生殖免疫	( 186 )
附录 1 CD 分子的主要特征	( 191 )
附录 2 细胞粘附分子	( 197 )
附录 3 细胞因子	( 200 )
附录 4 超抗原	( 206 )
中英文名词对照表	( 208 )
参考文献	( 219 )

# 第一章 概 论

免疫学是一门既古老又年轻的学科,其最早是研究抗细菌感染的问题,如公元 16 世纪前人们就观察到很多传染病患者,在其康复后,一般不再患同样的传染病,对该病具有终身免疫。因此,免疫学不仅属于细菌学范畴,而且长期以来主要研究用免疫学的方法来防治传染病。随着研究的深入,发现许多免疫现象与微生物无关,且这种现象不再是仅仅对机体起保护作用,相反许多疾病由免疫机制引起。为此临床医学各科对此均感兴趣。目前,免疫学在医学中已成为飞跃发展并渗透到众多领域内的边缘学科,是一门不可缺少的医学基础课程。

## 第一节 免疫的基本概念

### 一、免疫(性)的含义

免疫(immune)是从拉丁字 immunis 而来,其原意是免除税收(except from “charges”)。所谓免疫性(immunity)是指机体接触抗原性异物(如各种微生物)后,能产生一种特异性的生理反应,其作用可排除这些异物保护机体,因此长期以来免疫性仅指机体抗感染的防御能力。通过仔细的观察及深入的研究,发现很多免疫(性)现象与微生物无关,对机体也不一定有利,甚至有很大的损伤。因此,近代免疫(性)的概念是指机体对“自己”(self)或“非己”(nonself)的识别并排除非己的功能,藉以维持机体的稳定性。具体说,免疫是机体的一种生理反应,当抗原性异物进入机体后,机体能识别“自己”或“非己”,并发生特异性的免疫应答,排除抗原性的非己物质,又称为正免疫应答,或被诱导而处于对这种抗原性物质呈不活化状态,称为免疫耐受或负免疫应答。在排异的过程中可保护机体,亦可损伤机体。

### 二、免疫的功能

免疫功能包括:①免疫防御(immunologic defence):是指机体防御病原微生物的感染,但异常情况如反应过高,可引起超敏反应;如免疫反应过低或缺陷即成为免疫缺陷病。②免疫稳定(immunologic homeostasis)或称免疫自身稳定:机体能通过免疫功能经常消除损伤或衰老的细胞,以维护机体的生理平衡,亦即自身稳定功能。若此功能失调可导致自身免疫性疾病。③免疫监视(immunologic surveillance):体内细胞在新陈代谢过程中,总有极少数由于种种原因发生突变(mutation),这种突变的或异常的细胞可能成为肿瘤,机体可通过免疫功能防止或消除这种异常细胞,称为免疫监视。若此功能失调可导致肿瘤的发生(见表 1.1)。

表 1.1 免疫功能的分类及其表现

功 能	正常表现	异常表现
免疫防御	抗病原微生物的侵袭	超敏反应、免疫缺陷病
免疫稳定	消除损伤或衰老的细胞	自身免疫性疾病
免疫监视	防止细胞癌变或持续性感染	肿瘤或持续性感染

除上述三大功能外,事实上,免疫功能是多方面的。近来有人研究免疫系统的功能与机体其他系统的相互关系,如神经内分泌系统、心血管系统,已证明均有相互作用。所以,从生理角度来说,免疫是机体另一重要系统,具有调节机体的生理功能。

### 三、免疫学的分类

免疫学是一门重要的生物科学,该学科来源于微生物学,以研究抗感染免疫为主,并且与医学的关系特别密切。因此,常将医学免疫学与免疫学等同起来,实际上医学免疫学仅是免疫学的一个主要分支。当前将医学免疫学分为两大部分:一部分称为基础免疫学(fundamental immunology):主要研究抗原物质、机体的免疫系统包括免疫器官、免疫细胞、免疫分子和免疫应答过程及其调节、免疫效应及免疫遗传等生理现象。研究的对象不仅限于人体,大量材料来自被研究的各种动物,从而阐明机体免疫现象的基本问题;另一部分称为临床免疫学(clinical immunology),主要研究与人体健康(临床)密切相关的各种免疫现象,用免疫学的理论和方法来阐明发病机理和用于疾病的诊断与防治。医学免疫学已为人类作出了极大的贡献。例如接种牛痘苗预防天花,已取得惊人的效果,1979年10月26日世界卫生组织宣布全世界已消灭天花。医学免疫学在疾病的诊断方面也有重要应用,如梅毒的诊断主要依赖免疫学方法。近年来免疫学的技术不仅应用于微生物学的领域,其他领域如生物化学、药物测定等亦常采用,因为这些方法简便、特异、快速、灵敏。在疾病的治疗方面,除了应用抗毒素防治白喉、破伤风等以及应用丙种球蛋白防治某些病毒性疾病外,现已发展的免疫增强剂(调节剂)或免疫抑制剂广泛应用于临床,发挥了很大作用,并已成立了免疫药理学(immuno-pharmakology)。

临床免疫学根据其结合各专业研究方向的不同,又可分为很多领域,如超敏反应(hypersensitivity),抗感染免疫,免疫性疾病(如免疫缺陷病、免疫增生病和自身免疫病),肿瘤免疫,移植免疫,生殖免疫和老年免疫等。这些研究结合临床,深受各界重视。

分子生物学是一门从分子水平研究生命现象的科学,主要着重研究生物大分子的结构和功能,如核酸、糖蛋白、糖脂等。1953年Watson和Crick发现了DNA的双螺旋结构,从而开辟了分子生物学的新纪元,此后,这门学科发展极快,已成为生物科学包括医学中的带头学科。免疫应答是机体重要的生命现象,必然要用分子生物学的理论和方法来研究和探讨,当前已成立了一门独立学科,称分子免疫学(molecular immunology),主要研究MHC、B细胞和免疫球蛋白、T细胞和T细胞抗原受体,以及各种细胞因子(cytokine)等,预计免疫学的研究将会有更大的突破。

## 第二节 免疫学发展简史

为了更好地了解和学习免疫学知识,回顾前人对科学事业的探索、积累、创造和发展的历史是有益的。

任何一门科学的发展,总是经历着三个阶段,即经验阶段、实验阶段和理论阶段,这样反复循环,不断深入不断提高,把这门科学推向前进。当然这三个阶段的划分,并没有严格的界线。一门科学发展的速度,往往取决于新技术的发展,一种新技术的创建可以促进该门科学的突破,例如血清蛋白电泳技术的建立,阐明了抗体活性的主要部分是丙种球蛋白等。

免疫学的发展历史,也可分为三个时期,即免疫学的萌芽时期、兴盛时期和飞跃时期。

### 一、免疫学的萌芽时期

公元16世纪前人们就观察到很多传染病患者,在其康复以后,一般不再患同样的传染病。根据这些事实,我国最早创造了预防天花的方法,即用人痘苗接种,是人工地使健康儿童感染人痘而患轻度天花,达到预防天花的目的,这一发明可说是免疫学的开端。

除了人痘接种预防天花之外,希腊波斯古代一个帝王叫 Mithridates IV 为了抵抗某些毒物,先少量服用,这种方法被称为 Mithridatism。一个葡萄牙军官 Serpa Pinto 用蛇头及蚂蚁混合制剂来预防毒蛇咬伤。非常有趣的是:近代研究证明蚂蚁体中含有甲醛成分,甲醛仍是当前脱毒的一种好方法。总之,人们从各种实践经验中开创了人工免疫的方法。

1796年英国乡村医生琴纳(Edward Jenner)创造了接种牛痘预防天花的方法称为牛痘苗接种法或种痘(Vaccination)。Vacca 在拉丁文中为牛的意思,并在人体上进行了实验,证实有效,揭开了免疫学的实验阶段。

### 二、免疫学的兴盛时期

#### (一)人工主动和被动免疫的研究

Jenner 创造牛痘苗之后,免疫的研究几乎近一个世纪没有很大进展,主要由于传染病的病原没有解决,一直到19世纪末法国科学家巴斯德(Louis Pasteur)和德国科学家郭霍(Robert Koch),解决了传染病的病原主要是细菌,并能将其分离和培养,从而奠定了制备疫苗的基础。

1880年巴斯德发现鸡霍乱杆菌的陈旧培养物能预防鸡霍乱杆菌的感染,首先创造了减毒疫苗,他为了纪念一个世纪前 Jenner 的功勋而将这种方法称之为预防接种(vaccination),并将这种制剂称之为疫苗(vaccine),相继他又创制了炭疽杆菌减毒疫苗、狂犬病的减毒疫苗,兴起了主动免疫的方法(active immunization)。

1888年 Roux 和 Yersin 发现了白喉的致病机制是因白喉杆菌产生的外毒素所致。培林(Von Behring)和北里(Kitasato),用白喉杆菌外毒素给马作免疫,然后采用这种马的血清(免疫血清)即抗毒素来治疗白喉,首先在人体上获得成功,开辟了人工被动免疫的方法(passive immunization)。

此时主动免疫和被动免疫已成为防治传染病的重要手段。



## (二) 免疫应答机制的研究

在感染了某种传染病恢复后或接种了减毒疫苗后为什么能对这种病获得免疫力? 机体的免疫系统是什么? 这些必然成为研究的关键性问题。虽然目前在这方面的研究已有很大突破及进展, 但仍然是现代研究免疫的中心, 亦是基础免疫学的重要内容。最早探讨免疫机制的有二派学说: ①细胞学说又称细胞免疫性 (cellular immunity): 这是俄国科学家梅契尼可夫 (Elie Metchnikoff) 研究游走细胞即海星幼虫细胞的游走作用, 发现能吞噬外来的异物, 并观察到水蚤 (daphnia) 的血液细胞能杀灭霉菌孢子, 后来在兔及人体中用各种细菌进行实验, 也发现白细胞有吞噬各种细菌的作用, 因此认为机体的免疫机制, 主要就是已增强了吞噬功能的白细胞所发挥的吞噬作用 (phagocytosis), 称为细胞学说; ②体液学说: 这是以欧立希 (Paul Ehrlich) 为首的学者们提出, 认为主要是体液中产生了针对各种病原微生物的相应抗体, 并发现在试管中这些抗体能与相应的病原微生物发生凝集、沉淀等现象从而确立了体液免疫学说。1890 年 Von Behring 及 Kitasato 证明了用白喉和破伤风外毒素免疫动物 (马), 其血清具有能中和白喉及破伤风毒素的抗毒素, 而且首先用于治疗白喉病人获得成功, 这些材料有力地支持体液学说, 反对细胞学说。此时两派学说有很大的争论。1903 年 Wright 及 Douglas 仔细观察了 Metchnikoff 提出的吞噬作用, 并证明免疫动物的血清能加速吞噬细胞对相应细菌的吞噬, 认为是免疫血清中含有起调理作用 (opsonization) 的因子, 称为调理素 (opsonin) 即抗体, 从此把细胞学说与体液学说统一起来。近代对免疫机制的研究仍然可分为细胞免疫和体液免疫两大类。

## (三) 抗体形成机制的研究

机体经抗原刺激后, 在体液中所出现的特异性反应物质, 称为抗体 (antibody)。关于抗体如何形成的问题, 也是当时免疫学研究的重要课题, 主要有三种假设:

1. 侧链假设 (side chain postulate): 这是 Ehrlich 提出的最早一个假设, 认为抗毒素分子 (抗体) 本来存在于正常机体细胞表面, 当外毒素 (抗原) 进入体内后, 与之特异性结合, 刺激细胞产生更多的抗毒素分子, 并从细胞表面脱落进入血流, 即是抗体的来源。这一假设后来遭到很多人的反对, 认为不可能在正常机体细胞上预先就存在着针对各种抗原的抗体, 可是近代免疫学的研究, 确实已证明 B 细胞表面具有接受抗原的受体, 而这种受体的化学结构也是免疫球蛋白, 因此是受体学说的雏型。

2. 指令假说或模板假说 (instruction postulate): 这是 Breinl 和 Haurowitz 及以后 Pauling 等提出的假设, 认为产生抗体的细胞以抗原为模板而生成相应的抗体。抗体构型的变化可与抗原决定簇起互补作用, 即现在所指的抗原抗体的结合部位, 在这基础上 Burnet 和 Fenner 提出机体受抗原的作用后, 使细胞中的适应酶活化, 合成相应抗体, 这种适应酶的变化可在子代细胞中复制下去, 从而解释了免疫记忆和抗体的对数增长现象, 该假设又称为间接模板假说, 但不能解释再次抗原免疫时还能增强抗体的产生等情况。

3. 克隆选择假说 (clonal selection postulate): 1959 年 Burnet 提出体内有很多针对各种抗原的抗体产生细胞系 (克隆 clone), 抗原进入机体选择相应细胞系与之结合, 活化该细胞系, 使之增殖并产生特异性抗体, 因此称为克隆选择学说 (假设)。若在胚胎期间某抗原选择相应细胞系接触后, 这些细胞系即被排除或失去活性, 处于抑制状态, 称此为禁忌克隆 (forbidden clone), 而机体就失去针对这种抗原的反应性, 形成耐受 (tolerance), 从而解释机体对自身抗原的耐受性。此假设不仅能说明抗体形成的机制, 而且能解释不少免疫生物学现象, 如对抗原的识别、免疫的记忆、免疫耐受性和自身免疫等。此假设对近代免疫学的发展起了很大的推动作用。

#### (四) 免疫病理概念的形成

早在 20 世纪初 Richet 和 Portier 用海葵(*actinia equina*)触角的甘油提取液给狗注射的实验中,观察到该液体对狗有毒性,而引起死亡,但也有因种种原因而存活的狗,经 3~4 周后,若再注射这种提取液时,这些狗却出现极反常的现象,即使注射量很少,仅原注射量的 1/20 也会立即死亡。Richet 和 Portier 称此现象为无保护作用(anaphylaxis),中文译为过敏反应,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,另一种对机体有损伤,形成了免疫病理现象,如机体所表现的各种超敏反应。

### 三、免疫学的飞跃时期

第二次世界大战以后,自然科学和各种新技术发展很快,免疫学亦有了很大的进展,并从抗感染的概念中解脱出来,进而发展为机体对“自己”与“非己”的识别,藉以维持机体稳定性的免疫生物学概念。自 1971 年在美国华盛顿召开了第一次国际性免疫学会以来,至今已召开过很多次的国际性学术会议。在第一次会议上,与会者一致认为免疫学的内容已无法包含于微生物学中,必须发展成为一门独立学科。目前国内外已正式将医学免疫学与医学微生物学分开。1989 年全国已编写了独立的教材,各医学院校纷纷成立了独立教研室以承担这门医学中的重要基础课。这个时期我们将它划为免疫学发展的飞跃时期,免疫学发展如此之快,是因为解决了下列几个免疫学中的关键问题。

#### (一) 免疫系统的研究

主要证实了淋巴系统在免疫应答中的主导地位,其中小淋巴细胞按其成熟时的来源可分为 T 细胞和 B 细胞两大类。在抗原的作用下,T 细胞可转化为淋巴母细胞,最后分化为致敏小淋巴细胞,在转化的过程中释放各种生物活性因子即淋巴因子(lymphokine)及表达相应的受体,完成细胞免疫应答。B 细胞可转化为浆母细胞,最后成为浆细胞,产生和分泌免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig),完成体液免疫应答。目前已证明 T 细胞和 B 细胞不是一个单一的群体,有很大的异质性,在免疫应答和免疫反应中具有不同的功能。1960 年 Gowans 证明外周淋巴细胞不是终末细胞,可以再循环(recirculation),同时在再次接触抗原时,又可以母细胞化,进行增殖及分裂。

在免疫系统的研究中,发现胸腺是中枢免疫器官。并证明来自骨髓的干细胞,通过胸腺作用发育成 T 细胞。T 细胞的成熟是由于胸腺分泌的一系列激素所致。现已分离到多种胸腺激素,如胸腺素(thymosin)、胸腺生成素(thymopoitin)等。有些已提取纯化,并应用于临床,加强细胞免疫,起一定的治疗效果。

#### (二) 抗体的研究

自从发现抗体后,除了利用抗原抗体特异性反应作为诊断或用免疫血清作为治疗外,对抗体的本质进行了大量研究。1949 年 Astrid Fagreus 证明了浆细胞产生抗体。Tiselius 和 Kabat 于 1938 年创建了血清蛋白电泳技术,并证明抗体的活性部分主要在丙种球蛋白组分中。本世纪 50 年代 Porter 及 Edelman 等利用多发性骨髓瘤患者的血清及尿液作为材料,用酶切等多种化学方法,最后阐明了抗体的基本化学结构,抗体是由四条多肽链组成,即由二条相同的重链和二条相同的轻链组成。1964 年世界卫生组织将其统一命名为免疫球蛋白。70 年代 S. Tonegawa (利根川进)进一步阐明了免疫球蛋白的基因结构。

#### (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差异性,并受遗传基因控制。现已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中(major histocompatibility complex, MHC)。MHC 是研究小鼠肿瘤移植时发现的。人类 MHC 在第六对染色体的短臂靠近着丝点起依次包括①MHC I 类基因(HLA-DP、HLA-DQ、HLA-DR)。②补体基因。③细胞因子基因(TNF 及 LT)。④MHC I 类基因(HLA-B、HLA-C 及 HLA-A)。所有 MHC 基因具有一个共同的外显子-内含子(exon-intron)结构及大多数调节顺序在 5'flanking 区。每个等位基因在人群中呈高度多态性。研究 MHC 及其表达产物,不但在免疫应答过程中和炎症反应中起重要作用,也在疾病学,法医学乃至人类学、生物学中占有重要地位。

#### (四)单克隆抗体技术的发展

每个 B 细胞系表面的抗原受体只能特异地识别一种抗原决定簇,因此产生的抗体非常纯粹,这种从一株细胞系(克隆)产生的抗体称为单克隆抗体(monoclonal antibody McAb)。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。1975 年 Köhler 及 Milstein 用杂交瘤技术解决了此问题,并能大量制备单克隆抗体,这对免疫学的研究起了很大的推动作用。利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,这些抗原称之为 CD 抗原(cluster of differentiation antigen, CD-Ag),相应的抗体以 CD 来编号,如抗 CD3、CD4、CD8 等单抗。

### 第三节 医学免疫学发展近况及展望

近十年来由于分子生物学的理论与技术迅猛发展,医学免疫学亦随之很快地发展,几乎在基础免疫学和临床免疫学的各个领域中均有明显突破,成立了独立的分子免疫学学科。

分子生物学技术除了将各种生物大分子提取纯化并测定其沉降系数和分子量外,常用 Southern 印迹法(DNA 的固定和结构分析法)、Northern 印迹法(mRNA 的固定和分析法)和 Western 免疫印迹法(蛋白质的固定和分析法)等技术来分析。近来,广泛应用分子克隆技术、转基因技术和聚合酶链式反应(PCR)等对免疫学的研究起了更大的促进作用。所谓分子克隆技术、转基因技术和聚合酶链式反应,三者虽侧重点有所不同,实质上均属于分子克隆技术(molecular cloning)的范畴。近来分子克隆技术已进入商业化,可以购到各种成套的试剂及酶,方便了科学工作者进行研究。

近十年医学免疫学发展的内容很多,结合临床感兴趣的如下:

#### 一、免疫遗传学研究

免疫球蛋白基因的研究早在 1965 年 W. J. Dreyer 和 J. C. Bennett 曾提出一个假设,认为免疫球蛋白肽链的恒定区(C 区)和可变区(V 区)分别由不同基因编码,随着 B 细胞的分化成熟,这些基因以各种不同的组合方式形成各种类别的抗体,但在当时尚无充分的实验证据。本世纪 70 年代由 Susumu Tonegawa(利根川进)及其同事正式弄清免疫球蛋白基因,他们主要采用 Southern 印迹杂交技术(Southern blot hybridization)及限制性内切酶消化 DNA 基因组,检测和

分析免疫球蛋白各种 DNA 片段的大小。首先从 Balb/c 小鼠的早期胚胎和 MOPC321 浆细胞瘤中纯化出高分子量的 DNA,经酶消化后,分别收集 DNA 片段。使用 V 区和 C 区 mRNA 标记物与之进行杂交反应,发现这些 DNA 片段含有编码 V 区和 C 区的基因序列。负责编码重链 V 区有 V、D、J 三种基因,负责编码轻链 V 区有 V 和 J 两种基因。进一步他们比较了早期胚胎细胞和分化成熟的瘤细胞中免疫球蛋白基因的结构,发现这两种基因组在构建上有明显不同,前者的 DNA 含有两种组分,而肿瘤细胞的 DNA 却只存在一种组分。由此表明,当淋巴细胞分化发育时,V 区和 C 区基因相互趋近,联结成完整的多核苷酸链而搞清抗体多样性的遗传原理,现代对免疫球蛋白的基因组成已完全得到解决。

MHC 的研究仍然是免疫遗传学研究的重要内容。近十年着重从分子水平研究 MHC 分子在抗原递呈过程中及淋巴细胞识别抗原过程中所起的重要作用,并证明是免疫应答过程中不可缺少的调节因素。

## 二、细胞因子的研究

在 80 年代已成为热潮,很多细胞因子(cytokines)被提纯、克隆。重要的包括白细胞介素(Interleukin),现已达 13 种(IL-1~IL-13),集落刺激因子,干扰素及肿瘤坏死因子等。目前对其继续研究的趋势是①虽然对各种细胞因子在体外的功能,已做了大量工作,但对其在体内特异性效应的研究仍不多,现主要采用细胞因子转基因动物,来研究其功能,并用相应的中和抗体进行特异性抑制方法来证实其功能;②在临床上也开辟了应用细胞因子治疗某些疾病。

凋亡(Apoptosis)是当前研究生物细胞的一个新课题。凋亡是细胞死亡的独特方式,这是指细胞在一定病理或生理条件下,遵循一定的规律主动结束自身生存的过程,这一过程是主动的连续的程序化反应,又称为程序化细胞死亡(programmed cell death),可被种种因素激发诱导或抑制,目前有很多材料研究各种细胞因子对此过程的调控作用,将来很可能应用于临床。

## 三、细胞粘附分子

细胞粘附分子(cell adhesion molecules, CAMs)的研究是当前免疫学中又一热门课题,它是抗原递呈细胞(APC)与辅助性 T 细胞( $T_H$ )相互接触不可缺少的重要分子,这不仅是细胞膜表面的信号,可以活化免疫功能,还具有很多其他的免疫功能及致病作用。现已将其分为①免疫球蛋白超家族;②整合素家族;③选择素家族;④钙粘素家族(adherin factor),即钙离子依赖的细胞粘附素家族等。已制备成各种相应的单抗来鉴定,且可用特异性拮抗剂阻断其作用,是临床上很有前途的免疫治疗剂。

## 四、免疫耐受性的研究

虽然免疫耐受性的研究是免疫学中的一个重要理论性问题,但也与临床免疫学密切相关,如自身免疫性疾病的发病机制,抗器官移植的排斥反应等,因此,仍然是免疫学研究中的核心问题。目前已进入分子水平的研究,发现 T 细胞所携带的不同表面标志,将导致不同的免疫效应,有的是活化,有的是耐受。研究不同的刺激信号可能是解决免疫耐受性的一个重要方法。

总之,有很多因素或因子参与了免疫应答的过程。这些因素或因子在体内的作用均是双重的,即诱导活化或抑制,使达到生理的平衡状态。因此,网络学说(Network theory)必然亦适用于说明这些因素或因子的作用机制,相信将来定能从分子水平彻底解决免疫应答的规律。

附:免疫学方面获得医学诺贝尔奖的科学家及其成果

年份	姓名(国籍*、生卒年份)	成果
1901	Emil von Behring (德,1854~1917)	1892年他与 Kitasato 及 Wernicke 生产白喉及破伤风抗毒素,开创了免疫血清治疗法
1905	Robert Koch (德,1843~1910)	他既是免疫学家,又是微生物学家,主要研究结核病创造了结核菌素反应和 Koch 现象
1908	Elie Metchnikoff(俄,1845~1916) Paul Ehrlich (德,1854~1915)	发现吞噬作用,创立免疫的细胞学说 创立免疫的体液学说,建立检测白喉毒素抗毒素标准化方法,提出抗体形成的侧链学说,化学治疗梅毒器官移植
1912	A Carrel(法,1873~1944)	他与 Portier 发现了过敏反应
1913	Charles Richet(法,1850~1935)	补体结合反应,补体等
1919	Jules Bordet(比,1870~1961)	ABO 血型系统, MNP 系统,获得诺贝尔奖金后,进行了半抗原(hapten)与抗体的作用等研究
1930	Karl Landsteiner (奥地利,美,1868~1943)	创造黄热病疫苗
1951	Max Theiler(南非,美,1899~1972)	抗组织胺药物治疗超敏反应阐明 Schultz-Dale 现象
1957	Daniel Bovet(意,1907~ )	} 抗体形成的选择学说,获得性免疫耐受
1960	F Macfarlane Burnet(澳,1899~1986) Peter B Medawar(英,1915~ )	
1972	Rodney R Porter(英,1917~1986) Gerald M Edelman(美,1929~ )	} 免疫球蛋白的结构
1977	R S Yalow(美,1929~ ) 同年与另两位研究下丘脑激素的科学家分享	
1980	Baruj Benacerraf(美*,1920~ ) Jean Dausset(法,1916~ ) George Snell(美,1903~ )	} 主要组织相容性复合体
1984	G Köhler(德,1946~ ) C Milstein(英,阿根廷,1927~ ) NK Jerne(丹,1912~ )	
1987	S Tonegawa(日,利根川进 1939~ )	制备单克隆抗体 免疫网络学说,提出一个 B 细胞系产生一种抗体 免疫球蛋白基因结构,产生抗体多样性的遗传原理
1990	Joseph E Murray(美,1928~ ) E Donnall Thomas(美 1920~ )	1954 年第一个肾移植成功,创立全身照射免疫抑制 1950 年骨髓移植降低移植植物抗宿主反应

\* 受奖时所属国籍

(镇江医学院 刘恭植)  
(皖南医学院 吴敏毓)

## 第二章 抗原

### 第一节 抗原的概念

抗原(antigen, Ag)是一类能刺激机体的免疫系统使之产生特异性免疫应答,并能与相应的免疫应答产物在体内或体外发生特异性结合的物质。具体地说,抗原具有两种特性:①免疫原性(immunogenicity),即抗原能刺激特定的免疫细胞,使免疫细胞活化、增殖、分化,最终产生免疫效应物质(抗体和致敏淋巴细胞)的特性。②免疫反应性(immunoreactivity),即抗原与相应的免疫效应物质(抗体和致敏淋巴细胞)在体内或体外相遇时,可发生特异性结合而产生免疫反应的特性。总之,凡具有免疫原性和免疫反应性的物质称为抗原(或完全抗原 complete antigen),大多数蛋白质属完全抗原。有些简单的有机分子(分子量小于 4.0kD),单独无免疫原性,当与蛋白质载体(carrier)结合后可具有免疫原性,但单独能与相应的抗体结合,即具有免疫反应性,这些小分子物质称为半抗原(hapten)或不完全抗原(incomplete antigen),大多数多糖、类脂、某些药物均属半抗原。

现代免疫学认为:体内的免疫细胞(主要是 T、B 淋巴细胞)受抗原刺激后被活化是整个免疫应答发生的先决条件。关于抗原进入机体后如何刺激免疫细胞使之活化,曾有过多种学说,其中 Burnet(1957)的细胞克隆选择学说(clonal selection theory)已被多数免疫学家接受。该学说认为:胚胎期由于细胞的分化,体内已形成许多淋巴细胞系(即克隆 clone),每一克隆淋巴细胞表面有一种特定的抗原受体,抗原进入体内选择具有相应受体的淋巴细胞系并与其表面的抗原受体发生特异性结合,导致该克隆的淋巴细胞活化、增殖、分化,从而引起特异性免疫应答。

在某些情况下,抗原也可诱导相应克隆的淋巴细胞对该抗原不表现特异性免疫应答,称为免疫耐受(immune tolerance)(详见第 9 章)。有时,抗原还可引起过强的免疫应答即超敏反应(hypersensitivity)(详见第 11 章)。这些抗原分别又称为耐受原(tolerogen)和变应原(allergen)(表 2.1)。

表 2.1 抗原的命名和性能

免疫应答刺激物广义命名	引起免疫应答类型	表现形式	免疫原性	免疫反应性	免疫应答刺激物狭义命名
抗原	正免疫应答	正常的免疫应答	+	+	抗原
		超敏反应	+	+	变应原
	负免疫反应	免疫耐受	+	-	耐受原

## 第二节 决定免疫原性的条件

### 一、异物性

异物性是指抗原与自身物质之间的差异。一般情况下,抗原是指非己的异种或异物物质。抗原与机体之间种系关系相距越远,组织结构差异越大,抗原性越强。例如鸭血清蛋白对鸡的抗原性较弱,而对家兔则是一种强抗原。各种病原微生物、动物血清等对人也是强抗原。同种异物间,由于遗传类型不同,组织细胞结构也有差异,因而也具有抗原性。例如人体红细胞表面有 ABO 血型抗原,白细胞及一切有核细胞表面均存在着复杂的抗原系统等。

机体自身的物质或细胞对本身一般不具抗原性。根据 Burnet 的克隆选择学说认为:机体对异物的识别是在胚胎发育过程中通过淋巴细胞与抗原接触而形成的“非己即异”的免疫识别功能。凡在胚胎期与相应抗原接触过的淋巴细胞克隆,就受到破坏或处于抑制状态,成为禁忌细胞株(forbidden clone),一般不再活化,不会发生免疫应答而形成天然耐受状态;而出生后与相应抗原接触的淋巴细胞克隆,就可被活化,发生特异性免疫应答。因此,自身物质一般不具抗原性。然而,在胚胎期从未与淋巴细胞接触过的自身物质如甲状腺球蛋白、眼晶体蛋白及精子等若因外伤、感染、手术等原因误入血流时,如同外来抗原一样,也能引起免疫应答。此外,自身组织在理化、生物等因素作用下,抗原结构发生改变,也会被免疫细胞视为异己抗原,刺激免疫系统发生特异性免疫应答而导致自身免疫性疾病。由此可见,异物性不是专指体外的物质而言,而是以淋巴细胞在胚胎期是否与之接触过而定。

### 二、理化性状

#### (一)分子大小

凡具有抗原性的物质,分子量较大,一般在 10.0kD 以上。分子量越大,抗原性越强,分子量小于 4.0kD 者一般无抗原性。在有机物中,蛋白质的抗原性最强,某些复杂的多糖也具有抗原性。大分子物质抗原性较强的原因是:①分子量越大,其表面携带的抗原决定簇越多,而淋巴细胞要求有一定数量的抗原决定簇刺激才能活化。②大分子的胶体物质,化学结构较稳定,在体内不易被破坏和清除,得以在体内较长期存留,使淋巴细胞得到持久刺激,有利于免疫应答的发生。大分子物质经水解成为小分子后不再具有抗原性。

#### (二)化学组成

抗原物质表面必须有一定的化学组成。蛋白质抗原须含有大量的芳香族氨基酸尤其是酪氨酸,抗原性较强。化学组成中以非芳香族氨基酸为主的蛋白质,抗原性较弱。例如明胶蛋白,分子量虽高达 100.0kD 但由于其主要成分为直链氨基酸,在体内易被降解,故抗原性很弱,如在明胶分子中加入少量酪氨酸(2%),就可增强其抗原性。某些多糖抗原其抗原性由单糖的数目和类型决定。核酸的抗原性很弱,但与蛋白质载体连接后可具有抗原性。类脂一般无抗原性。

### 三、分子结构和易接近性

抗原分子中一些特殊化学基团的立体结构(构象 conformation)是决定此分子是否能与相

应淋巴细胞表面的抗原受体结合,从而作为启动免疫应答的物质基础。当抗原表面的分子构象发生轻微变化时,就可导致抗原性发生改变。

易接近性(accessibility)是指抗原表面这些特殊的化学基团与淋巴细胞表面相应的抗原受体相互接触的难易程度。易接近性的难易程度常与这些化学基团在抗原分子中分布的部位有关,如存在于抗原分子表面,就易于与淋巴细胞表面抗原受体结合而抗原性强;若存在于抗原分子内部,则不易与淋巴细胞表面的抗原受体接近,而不表现免疫原性。

决定某一物质是否具有免疫原性,除与上述条件有关外,还受机体的遗传、年龄、生理状态、个体差异等诸多因素的影响。此外,抗原进入机体的方式和途径也与抗原性的强弱有关。

### 第三节 抗原的特异性与交叉反应

特异性(specificity)是免疫应答中最重要的特点,也是免疫学诊断和免疫学防治的理论依据。抗原的特异性既表现在免疫原性上,也表现在免疫反应性上。前者是指抗原只能激活具有与它相应受体的淋巴细胞系,使之发生免疫应答,产生特异性抗体和致敏淋巴细胞;后者是指抗原只能与相应的抗体和致敏淋巴细胞特异性结合而发生免疫反应。

#### 一、抗原决定簇

抗原决定簇(antigenic determinant)存在于抗原分子表面、是决定抗原特异性的特殊化学基团,又称表位(epitope)。抗原藉此与相应淋巴细胞表面的抗原受体结合,激活淋巴细胞引起免疫应答;抗原也藉此与相应抗体发生特异性结合。因此,抗原决定簇是被免疫细胞识别的标志和免疫反应具有特异性的物质基础。

抗原决定簇很小,一般由5~8个氨基酸残基、短寡糖残基或核苷酸残基组成。

一个抗原分子可具有一种或多种不同的抗原决定簇。位于分子表面的决定簇,易被相应的淋巴细胞识别,即具有易接近性,可以启动免疫应答,称为有功能的抗原决定簇。位于抗原分子内部的决定簇,是不具备抗原活性的,称为隐蔽的抗原决定簇。若因各种理化因素的作用而暴露出内部的决定簇即可使抗原结构发生改变,成为变性抗原。例如因创伤、感染或射线的作用后,可使自身组织变性的自身抗原是引起自身免疫病的原因之一。

抗原的结合价(antigenic valence)是指能和抗体分子结合的抗原决定簇的数目。有些半抗原只能和抗体分子中的一个抗原结合点结合,是单价抗原。大多数天然抗原的分子结构十分复杂,分子表面常有很多种、多个抗原决定簇,是多价抗原,它们可以和多个抗体分子交互结合。

将一种半抗原偶氮化后再结合到蛋白质载体上,成为人工合成的半抗原与蛋白质的复合抗原(conjugated antigen),又称为偶氮蛋白(azoprotein)。用此复合抗原免疫动物后可获得分别针对半抗原和载体蛋白的相应抗体(图2.1)。因为这种复合抗原除带有蛋白质载体上原有的抗原决定簇,还附加了半抗原这一决定簇。因此,每一种半抗原可以理解为单一的抗原决定簇,而天然抗原(蛋白质载体),常带有多种不同的抗原决定簇,也可以说是带有多种半抗原的大分子。因此,“半抗原”和“抗原决定簇”作为特殊的化学基团可以理解为同义词。



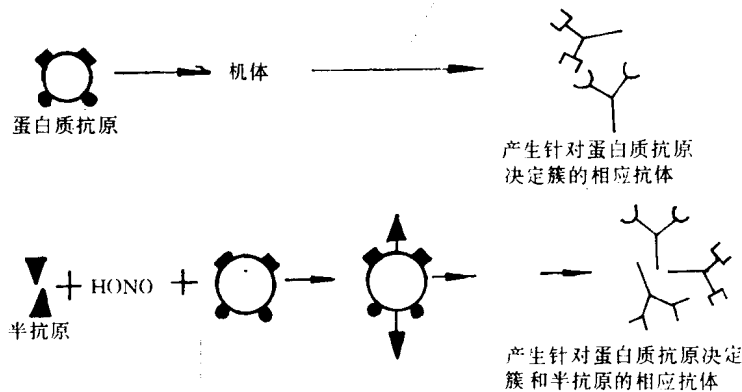

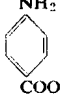
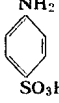



图 2.1 结合在蛋白质上的半抗原与载体决定簇起同样作用

## 二、抗原抗体反应的特异性

抗原抗体反应的高度特异性能精确区分抗原物质间的微细差异,这种特异性是由抗原分子表面决定簇的化学组成、空间排列和立体构型决定的。用连接有不同化学基团的苯氨衍生物制备成复合抗原,将其分别免疫动物得到相应抗体,再用相应抗体与上述抗原分别进行反应,结果证明各种复合抗原均只能与相应抗体发生结合(表 2.2),说明不同的化学基团决定了抗

表 2.2 不同化学基团对抗原特异性的影响

抗 体	含有不同化学基团的合成抗原			
	苯 胺	对氨基苯甲酸	对氨基苯磺酸	对氨基苯砷酸
				
苯胺抗体	+	-	-	-
对氨基苯甲酸抗体	-	+	-	-
对氨基苯磺酸抗体	-	-	+	-
对氨基苯砷酸抗体	-	-	-	+

原抗体反应的特异性。不仅如此,即使用同种化学基团,仅是连接的位置不同,所获得的抗体也只能与相应抗原发生结合。另有试验表明,同种化学基团如酒石酸仅由于旋光性不同,所制备出的抗体同样具有特异性。左旋酒石酸复合抗原只能与相应抗体结合,不能与右旋或消旋酒石酸抗体结合。

抗原特异性虽取决于半抗原(即抗原决定簇)的结构,但载体蛋白并非只是半抗原的附加物,载体蛋白对半抗原在体内导致抗体的产生具有重要的调节作用(详见第八章)。