

● 医学成人高等学历教育专科教材 ●

# 医学免疫学

主 编 高美华 许化溪



人民军医出版社

· 医学成人高等学历教育专科教材 ·

# 医学免疫学

YIXUE MIANYIXUE

主 编 高美华 许化溪  
副主编 张永法 张青晓 李风云  
孟繁平 司传平 康润田  
董 群  
编 者 (以姓氏笔画为序)  
王运平 司传平 李风云  
许化溪 孟繁平 张永法  
张青晓 胡 涛 高美华  
康润田 董 群

人民军医出版社  
北 京

(京)新登字 128 号

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学/高美华,许化溪主编. —北京:人民军医出版社,1999.1

医学成人高等学历教育专科教材

ISBN 7-80020-861-3

I. 医… II. ①高… ②许… III. 医药学:免疫学-成人教育:高等教育-教材 IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字(98)第 22510 号

人民军医出版社出版

(北京市复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码:100842 电话:68222916)

人民军医出版社激光照排中心排版

北京京海印刷厂印刷

新华书店总店北京发行所发行

\*

开本:787×1092mm 1/16 • 印张:12.5 • 字数:295 千字

1999 年 1 月第 1 版 1999 年 1 月(北京)第 1 次印刷

印数:00001~10100 定价:13.00 元

ISBN 7-80020-861-3/R • 790

[99 秋教目:5438—3]

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

# 医学成人高等学历教育专科教材

## 编审委员会名单

主 任 委 员 郑宗秀

常务副主任委员 高体健

副 主 任 委 员 (以姓氏笔画为序)

|     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| 王南南 | 王庸晋 | 刘文弟 | 刘湘斌 | 孙新华 |
| 李鸿光 | 何宏铨 | 余满松 | 张 力 | 金东洙 |
| 胡永华 | 郝瑞生 | 闻宏山 | 高永瑞 | 常兴哲 |
| 程本芳 |     |     |     |     |

委 员 (以姓氏笔画为序)

|     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| 马洪林 | 马槐舟 | 王南南 | 王庸晋 | 王德启 |
| 左传康 | 司传平 | 刘文弟 | 刘晓远 | 刘湘斌 |
| 孙新华 | 纪道怀 | 李治淮 | 李鸿光 | 何宏铨 |
| 余满松 | 辛 青 | 张 力 | 张凤凯 | 金东洙 |
| 郑宗秀 | 赵启超 | 赵富玺 | 胡永华 | 郝瑞生 |
| 闻宏山 | 钱向红 | 倪衡建 | 高永瑞 | 高体健 |
| 常兴哲 | 韩贵清 | 董艳丽 | 程本芳 | 雷贞武 |

## 医学成人高等学历教育专科教材 学科与主编名单

|             |     |     |     |
|-------------|-----|-----|-----|
| 1.《医用化学》    | 涂剑平 | 郑信福 | 杨洁茹 |
| 2.《医学遗传学》   | 王德启 | 孙惠兰 | 杨保胜 |
| 3.《系统解剖学》   | 杨镇洙 | 丁文龙 | 郭志坤 |
| 4.《局部解剖学》   | 杨文亮 | 秦登友 | 韩东日 |
| 5.《组织胚胎学》   | 王淑钗 | 朱清仙 | 顾栋良 |
| 6.《生物化学》    | 李亚娟 | 李 萍 | 闻宏山 |
| 7.《生理学》     | 金秀吉 | 周定邦 | 李东亮 |
| 8.《病理学》     | 和瑞芝 | 王 斌 | 张祥盛 |
| 9.《病理生理学》   | 张建龙 | 王佐贤 | 赵子文 |
| 10.《药理学》    | 孙瑞元 | 曹中亮 | 于肯明 |
| 11.《医学微生物学》 | 赵富玺 | 姜国枢 |     |
| 12.《医学免疫学》  | 高美华 | 许化溪 |     |
| 13.《人体寄生虫学》 | 陈兴保 | 仇锦波 | 严 涛 |
| 14.《预防医学》   | 胡怀明 | 郝恩柱 | 王洪林 |
| 15.《医学统计学》  | 袁兆康 | 马洪林 |     |
| 16.《诊断学》    | 汪及元 | 黄正文 | 马国珍 |
| 17.《内科学》    | 王庸晋 | 黄永齐 |     |
| 18.《外科学》    | 席鸿钧 | 周荣科 | 程庆君 |
| 19.《妇产科学》   | 雷贞武 | 蔡莉珊 |     |
| 20.《儿科学》    | 郭学鹏 | 贾汝贤 |     |
| 21.《传染病学》   | 乔汉臣 |     |     |
| 22.《眼科学》    | 李贺敏 |     |     |
| 23.《耳鼻咽喉科学》 | 蔡一龙 |     |     |

- |                |             |
|----------------|-------------|
| 24.《口腔科学》      | 杨佑成 王海潮     |
| 25.《皮肤性病学》     | 张信江         |
| 26.《神经病学》      | 苏长海         |
| 27.《精神病学》      | 成俊祥 吕路线     |
| 28.《急诊医学》      | 刘仁树 严新志     |
| 29.《医学影像学》     | 廉道永         |
| 30.《中医学》       | 韩贵清 刘云岫 陈忠义 |
| 31.《护理学概论》     | 陈继红 李玉翠 计惠民 |
| 32.《医学心理学》     | 张开汉         |
| 33.《医学伦理学》     | 郑宗秀         |
| 34.《医学文献检索与利用》 | 常兴哲         |
| 35.《医学写作》      | 高体健 刘雪立     |
| 36.《医师接诊技巧》    | 高体健 杨盛轩 李永生 |

# 前 言

近年来,细胞生物学和分子生物学的迅速发展,杂交瘤技术和基因重组技术的广泛应用使免疫学的知识日新月异,尤其分子免疫学的进展更加令人瞩目。人们对免疫应答过程中抗原的识别、免疫细胞间信号的传递以及免疫调节的分子基础均有了深入的了解,不仅对正常免疫应答的机制已明确,而且对病理状态下机体的免疫异常性疾病已阐明。免疫学知识已渗透到临床各个学科,高新的免疫学检测技术为临床许多疾病的诊断提供了新的手段,基因重组细胞因子、转基因技术及单克隆抗体的大量生产为疾病治疗展现出新的乐观前景。

为适应免疫学快速发展的需要,结合成人教育的特点,我们编写了成人教育专用教材《医学免疫学》。全书共 14 章,分别讲述免疫应答的物质基础,即抗原、抗体、补体、免疫系统;免疫应答过程,即体液免疫应答、细胞免疫应答、免疫耐受、免疫应答的调节;免疫应答的作用,即抗感染免疫、抗肿瘤免疫;免疫应答异常与疾病,即超敏反应、免疫缺陷、自身免疫病、移植排斥反应;以及免疫学应用,即免疫学诊断、免疫学防治。本书力求简明、实用、新颖、易懂并富有科学性。

虽然本教材在结构体系方面有所改进,内容有所更新,但能否成功地用于成人教育还有待在使用过程中检验。敬请《医学免疫学》教师和教材使用者提出宝贵意见。

高美华 许化溪

1998 年 8 月

# 目 录

|                            |       |
|----------------------------|-------|
| <b>第一章 绪论</b> .....        | ( 1 ) |
| 第一节 免疫的概念与功能 .....         | ( 1 ) |
| 第二节 免疫应答的类型 .....          | ( 1 ) |
| 第三节 免疫学发展史 .....           | ( 2 ) |
| 第四节 免疫学在医学中的地位和作用 .....    | ( 7 ) |
| <b>第二章 抗原</b> .....        | ( 9 ) |
| 第一节 抗原的概念与特性 .....         | ( 9 ) |
| 第二节 抗原的免疫原性 .....          | ( 9 ) |
| 第三节 抗原的反应原性 .....          | (12)  |
| 第四节 抗原的分类 .....            | (17)  |
| 第五节 医学上重要的抗原物质 .....       | (19)  |
| <b>第三章 免疫球蛋白(Ig)</b> ..... | (28)  |
| 第一节 Ig 的发现及理化特性 .....      | (28)  |
| 第二节 Ig 的结构与功能 .....        | (29)  |
| 第三节 Ig 的生物学活性 .....        | (40)  |
| 第四节 Ig 基因结构和抗体多样性 .....    | (43)  |
| 第五节 抗体的制备 .....            | (48)  |
| <b>第四章 补体系统</b> .....      | (51)  |
| 第一节 补体系统的组成和理化性质 .....     | (51)  |
| 第二节 补体的激活途径 .....          | (53)  |
| 第三节 补体受体的种类及免疫学功能 .....    | (59)  |
| 第四节 补体的生物学活性 .....         | (60)  |
| 第五节 补体水平与疾病 .....          | (62)  |
| <b>第五章 免疫系统</b> .....      | (63)  |
| 第一节 免疫器官 .....             | (63)  |
| 第二节 免疫细胞 .....             | (71)  |
| 第三节 免疫分子 .....             | (79)  |
| <b>第六章 免疫应答</b> .....      | (87)  |
| 第一节 概述 .....               | (87)  |
| 第二节 抗原的处理与呈递 .....         | (88)  |
| 第三节 T 细胞介导的细胞免疫 .....      | (90)  |
| 第四节 B 细胞介导的体液免疫 .....      | (93)  |
| 第五节 免疫耐受 .....             | (97)  |
| <b>第七章 免疫应答的调节</b> .....   | (101) |



|             |                 |       |
|-------------|-----------------|-------|
| 第一节         | 抗原刺激的调节         | (101) |
| 第二节         | 免疫系统内部的调节       | (102) |
| 第三节         | 免疫系统外部的调节       | (107) |
| <b>第八章</b>  | <b>超敏反应</b>     | (109) |
| 第一节         | I 型超敏反应         | (109) |
| 第二节         | II 型超敏反应        | (117) |
| 第三节         | III 型超敏反应       | (119) |
| 第四节         | IV 型超敏反应        | (123) |
| 第五节         | 四型超敏反应的比较及其相互关系 | (126) |
| <b>第九章</b>  | <b>自身免疫病</b>    | (128) |
| 第一节         | 生理性自身免疫         | (128) |
| 第二节         | 自身免疫病的诱因        | (128) |
| 第三节         | 自身免疫病的发生机制      | (131) |
| 第四节         | 自身免疫病           | (133) |
| 第五节         | 自身免疫病的治疗原则      | (135) |
| <b>第十章</b>  | <b>免疫缺陷病</b>    | (138) |
| 第一节         | 免疫缺陷病分类         | (138) |
| 第二节         | 免疫缺陷病的一般特性      | (139) |
| 第三节         | 常见的原发性免疫缺陷病     | (140) |
| 第四节         | 继发性免疫缺陷病-AIDS   | (143) |
| <b>第十一章</b> | <b>肿瘤免疫</b>     | (148) |
| 第一节         | 肿瘤抗原            | (148) |
| 第二节         | 机体抗肿瘤免疫机制       | (150) |
| 第三节         | 肿瘤逃避免疫的机制       | (153) |
| 第四节         | 肿瘤的免疫诊断与治疗      | (154) |
| <b>第十二章</b> | <b>移植免疫</b>     | (159) |
| 第一节         | 移植的类型           | (159) |
| 第二节         | 移植排斥反应的机制       | (160) |
| 第三节         | 移植排斥反应的类型       | (161) |
| 第四节         | 移植排斥的防治         | (163) |
| <b>第十三章</b> | <b>抗感染免疫</b>    | (167) |
| 第一节         | 非特异性免疫          | (167) |
| 第二节         | 特异性免疫           | (169) |
| <b>第十四章</b> | <b>免疫学应用</b>    | (173) |
| 第一节         | 免疫学诊断           | (173) |
| 第二节         | 免疫学防治           | (184) |

# 第一章 绪 论

医学免疫学是一门既古老而又新兴的医学学科,它是研究免疫应答的物质基础、免疫应答过程及作用的科学。近年来,由于分子生物学技术的不断发展和完善,使免疫学更加快速发展,成为医学的龙头学科之一。并且以免疫学为主干延伸出许多分支学科:如免疫药理学、免疫遗传学、生殖免疫学、肿瘤免疫学等。特别是用免疫原理揭示了许多疾病的本质。免疫学的方法具有高度特异性和敏感性,为疾病的诊断和治疗提供了新的手段,导致疾病的诊断模式、方法、策略上的更新。因此,医学免疫学对一个医学生来讲是一门非常重要的桥梁学科,掌握免疫学理论与方法对指导临床工作具有重要意义。

## 第一节 免疫的概念与功能

### 一、免疫的概念

免疫(immune)最初是由拉丁文(immunis)衍化而来,其原意是“免除疫情”“免除感染”。现代免疫的概念是指机体免疫系统识别及排除抗原性异物的功能。

### 二、免疫的功能

免疫系统是机体的一个重要的功能系统,它具有精确的识别性能,担负着免疫防御、免疫监视与免疫稳定的功能。正常的免疫功能对机体是有利的,对非己抗原如病原微生物、细菌毒素等产生排异效应,发挥免疫保护作用,如抗感染免疫及抗肿瘤免疫。异常的免疫功能可造成机体组织损伤,导致超敏反应、自身免疫病及免疫缺陷等。简言之,机体免疫系统“排异保己”为正常,“排己保异”为异常。免疫功能正常对机体有利,异常对机体有害(表 1-1)

表 1-1 免疫功能与表现

| 功 能  | 表 现        |           |
|------|------------|-----------|
|      | 正 常        | 异 常       |
| 免疫防御 | 清除病原微生物及毒素 | 超敏反应、免疫缺陷 |
| 免疫监视 | 清除突变的肿瘤细胞  | 易发生肿瘤     |
| 免疫自稳 | 清除自身衰老死亡细胞 | 自身免疫病     |

## 第二节 免疫应答的类型

机体对抗原物质的免疫应答分为两种类型,即先天具有的非特异免疫应答和后天获得的特异性免疫应答。

## 一、非特异性免疫

非特异性免疫又称先天性免疫,是机体在长期进化过程中所形成的一系列天然防御功能。其特点是:先天具备;作用无针对性;人人皆有。非特异性免疫是特异性免疫的基础,其组成包括①生理屏障;②吞噬细胞;③体液及组织中的杀菌物质。

## 二、特异性免疫

特异性免疫是指机体与抗原异物接触后建立的免疫。其特点为:具有针对性;有明显个体差异。特异性免疫主要包括 B 细胞介导的体液免疫和 T 细胞介导的细胞免疫两大类。

当抗原进入机体后首先是非特异性免疫发挥作用,随之为特异性免疫,两者相辅相成,互相配合,共同完成清除抗原的免疫应答过程。

## 第三节 免疫学发展史

免疫学的发展,历经了四个时期,即:经验的免疫学时期;经典的免疫学时期;近代免疫学时期;现代免疫学时期。

### 一、经验免疫学时期(16~17 世纪)

早在 11 世纪,我国医学家已发现人体抗感染免疫现象。但大量医书证明我国直到明代隆庆年间即公元 16 世纪,才创立了应用人痘苗预防天花的方法,由此开创了免疫学的新纪元,也是人类认识机体免疫性的开端。直到公元 17 世纪,人痘苗在我国广泛应用,并迅速传入俄国、朝鲜、日本、土耳其和英国等国家,并对人痘苗预防天花的可靠性进行了验证。将接种人痘苗者移居于天花流行区,结果证实接种人痘苗者不再患天花。毫无疑问,人痘苗的使用为 Jenner 发明牛痘苗提供了经验。本时期的特点是仅仅发现了免疫现象,但未进行科学实验,缺乏理论依据。

### 二、经典免疫学时期(18~20 世纪中叶)

这一时期的特点是人们对免疫功能的认识由人体现象的观察进入了科学实验阶段,故又称实验免疫学时期,在此时期的重要成就包括:

#### (一)牛痘苗的发明

1798 年英国医生琴纳(Jenner)发现一挤奶女工在患牛痘后不再患天花的现象,通过大量实验证明接种牛痘苗可预防天花,并对人体无害。它不但弥补了人痘苗的不足并且可以大量生产。1804 年该疫苗传入我国,并很快代替了人痘苗,由此开创了人工免疫的先声。

#### (二)减毒活疫苗的发明

进入 19 世纪后,法国免疫学家 Pasteur 和德国细菌学家 Koch 创立了细菌分离培养技术,获得了细菌纯培养物,并通过物理、化学及毒力变异方法制备了减毒菌苗,巴氏减毒菌苗的发明为免疫预防打下了良好的基础。Koch 在此时期的主要贡献有二:一是建立了细菌分离培养方法,短期内发现了许多重要病原菌。二是将各种病原菌制成减毒菌苗,用来进行疾病的免疫预防和治疗。

### (三)发现了抗毒素

1890 年德国学者贝苓(Behring)和日本学者北里发现用白喉外毒素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。并于 1891 年应用动物免疫血清成功治愈首例白喉患者,为人工被动免疫方法在临床上的应用展现了广阔的前景。为此,他在 1901 年获得诺贝尔奖。

### (四)补体的发现

继抗毒素之后,Pfeiffer 发现了补体的溶菌现象。他将霍乱弧菌注入豚鼠体内,2 周后取豚鼠血清与霍乱弧菌加在一起,细菌很快被溶解。如将豚鼠血清加热 60℃30 分钟后,再与细菌加在一起,细菌只出现凝集而不被溶解。由此说明在新鲜的豚鼠免疫血清中含有两种免疫物质:一种是对热稳定的物质称为抗体,它具有能与相应细菌结合的高度特异性。另一种是不耐热的物质,与细菌刺激无关,正常存在于血清中,具有协助抗体溶解细菌(抗原)的作用,故称为补体。现证明补体具有多种生物学功能,如溶菌、溶细胞、调理吞噬作用等。

### (五)建立了血清学检测方法

在此期间内根据抗原、抗体能在体外发生特异结合之特点,相继建立了各种体外检测抗原、抗体反应的血清学技术,如凝集反应、沉淀反应、补体结合反应等,为病原菌的分离鉴定、血清抗体含量检测提供了可靠的方法。并为多种传染病的诊断及流行病学调查提供了依据。

### (六)免疫化学研究

血清学方法建立后,一方面对临床疾病的诊断、预防起了巨大的推动作用。另一方面人们对抗原、抗体的理化性质、抗原与抗体结合的化学基础等问题产生了极大兴趣。Landsteiner 应用偶氮蛋白的人工结合抗原研究抗原-抗体反应特异性的物质基础。Marrack 提出了关于抗原抗体反应格子学说,从理论上解释了血清学反应现象。Tiselius 和 Kabat 通过免疫电泳技术证明了抗体是丙种球蛋白,并建立了纯化抗体球蛋白的方法,同时发现抗体的不均一性,使抗体分子结构与功能的研究获得了重大进展。

### (七)抗体生成理论的提出

1897 年 Ehrlich 提出了抗体生成的侧链学说,他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,自细胞表面脱落入血即是抗毒素。该学说在当时未被承认。本世纪 30 年代,Haurowitz 和 Pauling 又先后提出了直接模板学说与间接模板学说,该学说不承认产生抗体的细胞在其膜上具有识别抗原的受体,而是以抗原为主导,决定了抗体的特异结构。它片面地强调抗原对机体免疫反应的作用,忽视了机体免疫系统的识别功能,违背了免疫反应的基本生物学规律。直到细胞系选择学说提出后才使免疫学有了新的进展。本学说主宰了以后近 30 年的免疫学发展过程。

## 三、近代免疫学时期(20 世纪中叶~60 年代)

从本世纪中期至 60 年代,医学免疫学研究超出了抗感染免疫的范畴,以其崭新的研究成果进入了生物医学的新领域,这一时期的主要成就包括:

### (一)细胞免疫现象的发现

Koch 将结核杆菌注入结核患者皮下,结果发现注射局部组织坏死,称为 Koch 现象。此现象具有特异性,但与抗体产生无关。Chase 等人对 Koch 现象进行了深入研究,证明用致敏豚鼠血清转移给正常动物不能引起结核菌素阳性反应。而将致敏豚鼠的致敏淋巴细胞转移给正常

动物,则能引起阳性反应,由此证明结核菌素反应不是由抗体引起,而由致敏淋巴细胞所致。机体的免疫反应除特异体液免疫外还有细胞免疫。

## (二)免疫耐受现象的发现

1945年Owen发现血型细胞镶嵌现象,即异卵双生的两头小牛个体内有两种不同血型细胞共存,在彼此体内互不引起免疫应答,而表现为天然耐受。Burnet认为这种天然耐受现象是由于宿主淋巴细胞具有识别“自己”与“非己”的能力。对在机体免疫功能成熟之前接触的物质,可作为“自己”成分加以识别、保存。而对免疫功能成熟后接触的异物,可作为“非己”异物加以识别、排除。从此,免疫学的发展进入了崭新的免疫生物学时代。

## (三)细胞系选择学说的提出

1958年Burnet提出了细胞系选择学说,该学说的基本论点是:①认为机体内存在有识别多种抗原的细胞系,各细胞系表面有识别不同抗原的受体;②抗原进入机体后,可选择性地与含有相应识别受体的免疫细胞结合,使细胞活化、增殖,最后成为免疫效应细胞;③胚胎时期免疫细胞与自身抗原相接触则可被破坏、排除或被抑制,从而产生对自身的耐受状态;④自身被禁忌的细胞一旦失禁,则可对自身抗原产生免疫反应,导致自身免疫损伤,引起自身免疫病。此学说不仅阐明了抗体产生机制,同时对许多重要的免疫生物学现象都做了解答,如:对抗原的识别、自身耐受机制以及自身免疫病的发生等现象。此学说已被广大免疫学家所接受,并大大促进了免疫学的发展。

## (四)免疫学技术的发展

在此期间免疫学技术取得了快速的发展,建立了间接凝集反应和三大标记技术(免疫荧光法、免疫酶标法、放射免疫法),三大免疫标记技术具有高度特异性、敏感性,既能定性又能定量、定位,现已广泛用于临床疾病的诊断。

# 四、现代免疫学时期(60年代~至今)

自本世纪60年代开始,免疫学取得了突飞猛进的进展,免疫学研究完全摆脱了抗感染免疫的束缚,其研究范围已涉及细胞生物学、分子生物学、分子遗传学等各个领域。

60年代的重要发现:证明了禽类的腔上囊是B细胞分化发育成熟的场所,胸腺是T细胞分化成熟的部位。并提出了T细胞和B细胞亚群的概念,证明淋巴细胞在胸腺、腔上囊分化成熟后,可分布于周围淋巴组织,发挥细胞免疫和体液免疫功能。另外,60年代的突破性进展是对抗体分子结构的研究,用木瓜蛋白酶水解抗体,可获得具有抗体活性的片段(Fab)和易结晶片段(Fc)。用化学还原法证明抗体球蛋白是由多肽链组成,用抗原分析法证明了抗体分子的不均一性。并初步统一了抗体球蛋白的名称,建立了免疫球蛋白(Ig)的分类,即IgG、IgM、IgA、IgD和IgE。此后有关Ig的结构和生物活性的研究成为免疫化学研究的热点问题。

70年代的重要发现:进入70年代,采用免疫荧光法证明B细胞膜Ig是B细胞识别抗原的受体,通过半抗原载体效应证明在体液免疫应答过程中B细胞识别抗原决定簇,T细胞识别抗原的载体,T细胞与B细胞在抗体产生过程中需协同作用。此外,证明巨噬细胞也参与免疫反应。巨噬细胞、T细胞及B细胞是免疫应答的主要细胞。尤其对T、B细胞活化及产生效应的机制更加明确,使免疫学的研究进入了细胞生物学和分子生物学的新领域。

70年代Jerne提出了免疫网络学说,他认为在抗原进入机体前,机体处于相对稳定状态,抗原进入机体后打破了这种平衡,导致了特异抗体的产生,当抗体达到一定量时,将引起抗独

特型抗体的产生。因此,抗体分子在识别抗原的同时,也能被抗独特型抗体所识别。这一点无论对血流中的抗体分子还是存在于淋巴细胞表面作为抗原受体的 Ig 分子都是同样的。在同一动物体内一组抗体分子上独特型决定簇可被另一组抗独特型抗体分子所识别。而一组淋巴细胞表面抗原受体分子亦可被另一组淋巴细胞表面抗独特型抗体分子所识别。这样在体内就形成了独特型与抗独特型免疫网络。这种抗独特型抗体的产生在免疫调节中起着重要作用。最终使受抗原刺激的细胞克隆受到抑制,而不至于无休止地进行增殖,藉以终止免疫应答过程。

此外,70 年代末发现了组织相容性抗原(MHC)的限制性,即巨噬细胞与 T 细胞或 T 细胞与 B 细胞间的相互协同作用受主要 MHC 的限制,要求相互作用的双方细胞必须具有相对应的 MHC,否则免疫反应不能产生。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。双识别假说认为 T 细胞表面有两种抗原识别受体,其中一种受体识别异种抗原,另一种受体识别自身 MHC 抗原;而自身修饰假说认为 T 细胞表面有一种受体,能同时识别异种抗原和自身 MHC 分子。后一种学说目前被大多数免疫学家所公认。

80 年代的重要发现:进入 80 年代,分子免疫学的研究取得了突破性进展。首先,对抗体多样性的遗传控制研究取得了可喜的成果。Dreyer 和 Bennet 等曾提出一种假设,认为编码 Ig 肽链的基因是由二种基因组成,并且在胚胎期是彼此分隔的,在 B 细胞分化发育过程中才彼此拼接在一起。日本学者利根川进等应用分子杂交技术证明并克隆出编码 Ig 分子 V 区和 C 区基因。同时应用克隆 cDNA 探针证明了 B 细胞在分化发育过程中进行 Ig 基因连接、重排,阐明了 Ig 多样性的遗传控制。为此获得了 1987 年诺贝尔医学奖。

在 80 年代,由于生物技术的发展,T 细胞克隆技术、细胞及分子杂交技术的应用,为在分子水平和基因水平研究 T 细胞受体的性质创造了良好的条件。应用抗 T 细胞单克隆抗体结合免疫化学技术证明了 T 细胞抗原受体的存在及异二聚体肽链结构。T 细胞抗原受体是由  $\alpha$  和  $\beta$  链通过二硫键相连,具有与 Ig 相似的可变区(V)和稳定区(C)结构,称此受体分子为 Ti,它具有识别抗原的功能。目前应用分子杂交技术证明 T 细胞抗原受体的基因包括  $\alpha$  链基因及  $\beta$  链基因,人  $\beta$  链基因位于第 17 对染色体,鼠  $\beta$  链基因位于第 6 对染色体上。编码 T 细胞抗原受体的基因除  $\alpha$  和  $\beta$  基因外,还有  $\gamma$  基因与 X 基因,前者编码  $\gamma$  链,后者编码  $\delta$  链。并通过实验证明 T 细胞受体有二种形式,即  $Ti\alpha\beta$  型 T 细胞和  $Ti\gamma\delta$  型 T 细胞。 $Ti\gamma\delta$  受体主要在未成熟双阴性( $CD_4^- CD_8^-$ )T 细胞表面,在成体中只少数 T 细胞(5%~10%)有此受体,而  $Ti\alpha\beta$  受体的表达则相反,在胚胎期中只有少量 T 细胞表达,在成体中则占优势(95%),构成成体 T 细胞的主体。能识别细胞膜上 MHC 分子与抗原分子结合的复合物,而不能识别可溶性抗原分子,这是与 B 细胞识别抗原的不同点。 $Ti\gamma\delta$  型 T 细胞的功能尚不清楚,它们可能是具有原始受体的第一防线的防御细胞,主要清除表皮及上皮细胞内异物。

细胞因子的研究是 80 年代免疫学研究的热点。细胞因子是由免疫细胞或非免疫细胞产生的具有调节细胞活性作用的小分子多肽类物质。种类繁多,主要包括白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、集落刺激因子(CSF)。细胞因子的特点是高效性、多向性、网络性、双重性。细胞因子具有多种生物学功能,它既是免疫细胞的调节剂、造血细胞的刺激剂,又是炎症反应的促进剂。细胞因子检测可帮助临床疾病的诊断,特别是通过基因工程技术,细胞因子基因可在原核及真核细胞中进行表达,由此获得纯化的重组型细胞因子,并进行批量生产,供临床治疗及实验研究。

免疫学技术的进展:由于免疫学方法日新月异,近几年来有关文献倍增,一些旧的方法不断被淘汰,新的免疫学技术不断涌现。如细胞融合技术,即单克隆抗体技术。体内免疫法很难获得单克隆抗体(McAb),如能将所需要的抗体形成细胞选出并在体外进行培养,可获得已知特异的单克隆抗体,但令人遗憾的是单一 B 细胞在体外生命力短暂,难以获得单克隆抗体。1975 年德国学者 Kohler 和 Milstein 将小鼠骨髓瘤细胞与经绵羊红细胞(SRBC)免疫的小鼠脾细胞融合,这种融合细胞既具有瘤细胞无限增殖的特点,又具有分泌抗体的能力。这是一项突破性生物技术,应用这种方法可制备针对某一抗原决定簇的单克隆抗体,此种抗体纯度高、特异性强、可提高实验的敏感度,又可作为生物导弹进行肿瘤的导向药物治疗。为生物医学的研究展现出广阔的前景。

T 细胞克隆技术的建立:Morgan 等(1976)首先证明了 T 细胞生长因子在体外培养条件下可刺激 T 细胞克隆长期生长,由此建立了 T 细胞克隆。在过去 10 年中应用 T 细胞克隆技术研究 T 细胞受体、淋巴因子的分泌以及细胞间的协同作用,为细胞免疫的研究作出了巨大贡献。

转基因技术的应用:转基因技术是将某种外源的目的基因导入真核细胞或哺乳类动物的受精卵或早期胚胎中,然后分析胚胎或其后代组织中的基因表达。这一技术促进了许多生物学和医学基本问题的研究。我们既可以运用这些技术高效表达蛋白质,研究其结构与生化特性,也可以运用这些技术阐明基因表达的调控机制。同时也使基因治疗成为可能。目前转基因技术已广泛用于基因的结构与功能分析、基因表达与调控、基因治疗与转基因动物等研究。尤其以小鼠为模型构建和培育不同性状的转基因鼠已在许多研究领域中得到应用。

分子杂交技术的应用:分子杂交的原则是根据双链核酸分子经高温解链、可形成两条互补的单链。两条不同单链分子根据碱基配对原则,只要碱基系列同源,就可发生全部或部分互补,即核酸杂交。通常两条待杂交的分子中有一条是已知的,并可预先用放射性同位素、生物素或地高辛进行标记,称为分子探针,以此探针识别或钓出另一种核酸分子中与其同源部分。它具有极高的特异性和敏感性,其实验方法可分为吸印杂交法、斑点杂交法和原位杂交法。这种方法已广泛用于分子生物学和分子遗传学的研究。核酸杂交技术也大大促进了分子免疫学的发展。目前该技术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。

聚合酶链反应技术(PCR)是 80 年代发展起来的一种体外核酸扩增系统。过去对于 DNA 扩增一般采用分子克隆法,需时长、操作复杂、敏感性差。而 PCR 以快速(数小时)、灵敏(ng 甚至 fg 量的靶 DNA)、简便(自动化)等优点使其在短短的数年内被广泛用于生物医学的多个领域。PCR 实际上是一种在模板 DNA、引物和四种脱氧核苷酸存在的情况下,通过 DNA 聚合酶依赖的酶促合成反应。扩增的特异性取决于引物与模板 DNA 的特异结合。整个扩增过程分为三步:①变性:在 94~97℃ 高温条件下,模板 DNA 双链间的氢键断裂而形成两条单链;②退火:突然将温度降至 25~65℃ 后,模板 DNA 与引物按碱基配对原则互补结合,也存在两条模板链之间的结合,但由于引物的高浓度、结构简单等特点,主要结合发生在模板与引物之间;③延伸:在中温(70~74℃)条件下,在 DNA 聚合酶及镁离子存在时,从引物的 3' 端开始,结合单核苷酸,形成与模板链互补的新 DNA 链。以上三步为一个循环。从理论上讲,每经过一个循环,样本中的 DNA 量增加一倍,经过 25~30 个循环后,DNA 的量可扩增  $10^6 \sim 10^9$  倍。大大提高了敏感度。已广泛用于分子生物学中。

## 第四节 免疫学在医学中的地位和作用

### 一、免疫学在预防医学中的地位及作用

从人痘接种至牛痘接种预防天花,经过不懈的努力,终于在1979年10月26日由世界卫生组织宣布全世界正式消灭天花。脊髓灰质炎曾给不少患者及家庭甚至社会带来不幸和负担,自从发明了脊髓灰质炎疫苗后,病例数呈直线下降。据统计,在发展中国家,每15秒钟就有一个儿童死于六种传染病(麻疹、白喉、百日咳、破伤风、脊髓灰质炎和结核)之一,目前通过6种有效疫苗的特异预防,使该6种疾病的发病率明显降低。这些都是抗感染免疫的结果。基于过去已取得的成就,世界卫生组织提出到2000年,人人享有健康的奋斗目标。

### 二、免疫学在临床医学中的地位及作用

免疫学从不同方面对临床医学作出的贡献是人所公认的。免疫学的研究,使临床医学明确了以往未明确诊断的病种。如免疫缺陷病、免疫性不育症、I型糖尿病、乙型肝炎、系统性红斑狼疮、重症肌无力、贫血等。移植免疫的研究成果更为突出,通过免疫学的研究阐明了移植排斥的免疫学机制,移植排斥反应是由于供者与受者之间的人类白细胞抗原(HLA)不同所致。尽管除同卵双生者外,几乎很难找到HLA抗原完全相同者,但通过免疫学的组织配型可以选择最适供者。同时,利用免疫学方法可检测移植的预后,防治或控制排斥的发生,延长移植物在体内存留时间。

由于抗原抗体反应具有任何其他方法不能比拟的特异性,故免疫学的方法已广泛用于临床多种疾病的诊断。如内分泌疾病,各种激素的作用虽然复杂,但在体内的含量甚微,放射免疫测定法的应用,使许多激素的检测和定量成为可能,这对内分泌疾病的确诊、病情和疗效的监测均具有重要参考价值。免疫疗法简单易行,免疫增强剂及免疫抑制剂种类繁多,现已用于肿瘤、免疫缺陷病、超敏反应、移植排斥反应的治疗,取得了显著的疗效。

### 三、免疫学在医学研究领域中的应用

由于免疫学方法具有高度特异性及敏感性,现被广泛用于科学研究中。免疫学的重要性和新颖性可由诺贝尔奖的颁发中体现出来。1901年首次医学和生理学的诺贝尔奖获得者就是免疫学家Behring。截止至1987年,该奖共颁发78次,而免疫学以及与免疫学密切相关的科学成果就占了15项,为获奖次数的19%(表1-2),这是任何单一医学学科都无法比拟的。这一事实说明免疫学在医学研究领域中的重要性,同时也反映了免疫学是生物医学领域中的一块肥沃的原野,研究范围极为广阔。免疫学不仅其固有领域有待深入开发,而且由于免疫学已渗透至生物医学的各个领域,形成了众多的边缘学科,亟待探索和研究的奥秘俯拾皆是,从而吸引了大批科学家为之辛勤耕耘,并硕果累累。近年来,由于分子生物学的快速发展,无疑将加速免疫学的进程,并将其推至一个更高的阶段。



表 1-2 免疫学方面获得诺贝尔奖的科学家

| 年 份  | 姓名(国籍,生卒年份)                 | 成 就              |
|------|-----------------------------|------------------|
| 1901 | EA von Behring(德,1854~1917) | 血清疗法             |
| 1905 | R Koch(德,1843~1910)         | 结核病的研究           |
| 1908 | P Ehrlich(德,1854~1915)      | 抗体形成体液学说及免疫学其它方面 |
|      | E Metchnikoff(俄,1845~1916)  | 吞噬作用和细胞学说        |
| 1912 | A Carrell(法,1873~1944)      | 器官移植             |
| 1913 | CR Richet(法,1850~1935)      | 过敏反应             |
| 1919 | J Bordet(比,1870~1961)       | 补体结合现象和免疫        |
| 1930 | L Landsteiner(美,1868~1943)  | ABO 血型系统         |
| 1951 | M Theiler(南非,1899~1972)     | 黄热病疫苗            |
| 1957 | D Bovet(意,1907~)            | 抗组胺研究            |
| 1960 | FM Burnet(澳,1899~1986)      | 免疫耐受性理论和实验       |
|      | PB Medawar(英,1915~)         |                  |
| 1972 | GM Edelman(美,1929~)         | 免疫球蛋白的结构         |
|      | RR Porter(英,1917~1986)      |                  |
| 1977 | RS Yalow(美,1921~)           | 放射免疫测定           |
| 1980 | GD Snell(美,1903~)           | 主要组织相容性复合体       |
|      | J Dausset(法,1916~)          |                  |
|      | B Benacerraf(美,1920~)       |                  |
| 1984 | G Kohler(德,1946~)           | 产生单抗的杂交瘤技术       |
|      | C Milstein(阿根廷,1927~)       |                  |
|      | NK Jerne(英-丹,1912~)         | 免疫网络学说           |
| 1987 | S Tonegawa(日,利根川进,1939~)    | 免疫球蛋白基因结构        |

思考题:

1. 免疫的概念及功能?
2. 免疫的类型?
3. 免疫学发展各个时期的主要成就有哪些?
4. 免疫学在医学中的重要地位和作用?

(高美华)