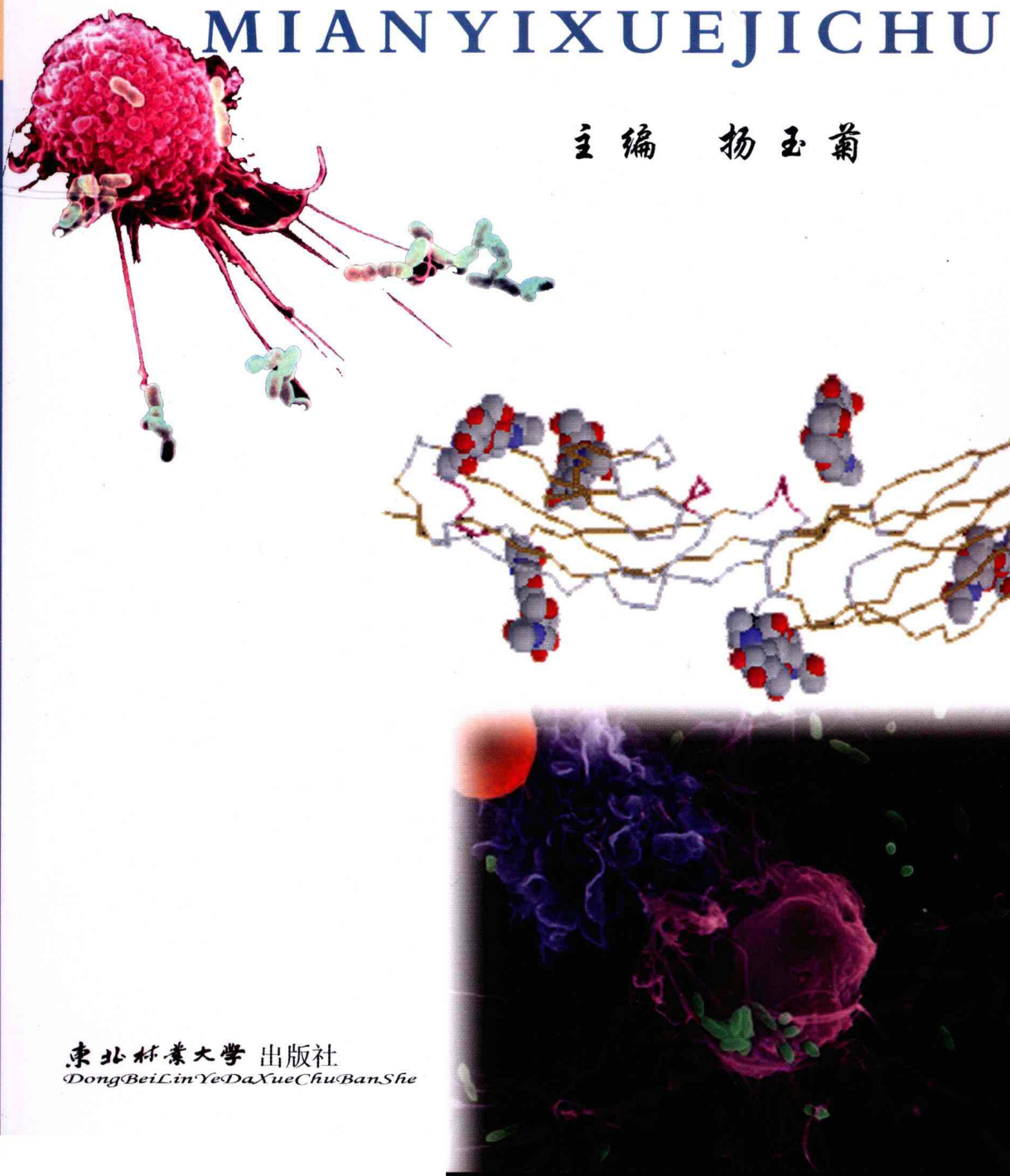


免疫学基础

MIANYIXUEJICHU

主编 杨玉菊



东北林业大学 出版社
DongBeiLinYeDaXueChuBanShe

免疫学基础

主编 杨玉菊

东北林业大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

免疫学基础/杨玉菊主编. —哈尔滨: 东北林业大学出版社, 2008. 7

ISBN 978-7-81131-274-4

I. 免… II. 杨… III. 医药学: 免疫学 IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 104019 号

责任编辑: 姜俊清

封面设计: 陶 睿



NEFUP

免疫学基础

Mianyixue Jichu

主编 杨玉菊

东北林业大学出版社出版发行

(哈尔滨市和兴路 26 号)

哈尔滨市工大节能印刷厂印装

开本 787 × 1092 1/16 印张 12 字数 280 千字

2008 年 7 月第 1 版 2008 年 7 月第 1 次印刷

印数 1—1 000 册

ISBN 978-7-81131-274-4

R · 85 定价: 25.00 元

《免疫学基础》编委会

主 编 杨玉菊

副 主 编 邢明伟 王会芳

编写人员 杨玉菊 邢明伟 王会芳 何海娟

主 审 王君伟

前 言

近 30 多年来,由于免疫学的飞速发展,使其由一门古老的学科一跃而成为一门新兴的学科。它涉及组织、细胞、生理、生化和遗传等生物学领域中诸多学科,因此也是一门综合性学科和边缘学科。免疫学检测技术因其具有高度的特异性和灵敏度,成为生物学研究中超微量分析的重要手段和医学临床中快速、准确、简便的检测方法。因此免疫学是生命科学中发展十分迅速的学科之一,已成为当今极为重要的前沿科学。

本书参阅了国内外近期文献资料及当代免疫学的权威著作,全面而系统地阐述了免疫学的基本内容。主要阐述基础免疫学内容,重点从细胞和分子水平阐明免疫学的实质与机理,并深入地探讨了免疫学的新内容。本书还特别介绍了目前在免疫学领域应用最为广泛的杂交瘤单克隆抗体技术、基因工程等主要技术。

全书共 10 章。编写分工:杨玉菊编写 1,2,10 章;邢明伟编写 5,6,8 章;王会芳编写 3,7 章;何海娟编写 4,9 章。全书由杨玉菊审校。全书定稿后,得到东北农业大学动物医学院王君伟教授的审阅,并更正和修改了许多内容,谨此表示谢意。本教材在编排过程中力求文字简练,语言流畅,内容简明扼要、深入浅出、图文并茂,并在每一章后安排复习思考题,希望能适合教师的“教”和学生的“学”。本书可作为综合性大学理科生物学本科生、研究生以及相关专业的教材或教学参考书,也可供从事免疫学的工作者参考。

因编者水平所限,本书在内容、文字、编排、图表等方面可能存在疏漏和错误之处,恳请读者和同行们指正,以便再版及时修订。

杨玉菊
2008 年 6 月

目 录

第一章 免疫学概论	(1)
第一节 免疫学基本概念	(1)
第二节 免疫学的发展简史	(3)
第三节 免疫学主要分支学科的形成	(10)
第四节 免疫技术的进展	(12)
第五节 免疫学在生命科学和医学中的作用	(14)
复习思考题	(17)
第二章 免疫组织和器官	(18)
第一节 免疫系统的发生与发展	(18)
第二节 中枢免疫组织和器官	(19)
第三节 外周免疫组织和器官	(24)
第四节 黏膜免疫系统	(27)
第五节 皮肤相关淋巴组织	(29)
第六节 淋巴细胞归巢与再循环	(30)
复习思考题	(31)
第三章 免疫细胞	(32)
第一节 淋巴样细胞	(32)
第二节 抗原提呈细胞和抗原提呈	(44)
第三节 其他免疫细胞	(56)
复习思考题	(58)
第四章 抗原	(59)
第一节 抗原的概念	(59)
第二节 构成抗原的条件	(60)
第三节 抗原特异性与抗原决定簇	(62)
第四节 影响抗原免疫应答的因素	(64)
第五节 抗原的种类	(66)
第六节 佐剂	(68)
第七节 重要的天然抗原	(69)
复习思考题	(76)
第五章 免疫球蛋白和抗体	(77)
第一节 概述	(77)
第二节 免疫球蛋白的结构	(78)
第三节 免疫球蛋白的异质性	(82)
第四节 免疫球蛋白的功能	(84)
第五节 各类免疫球蛋白的特性与功能	(86)

第六节 免疫球蛋白的基因结构及重排	(89)
第七节 人工抗体的制备	(91)
复习思考题	(94)
第六章 细胞因子	(95)
第一节 细胞因子的概述	(95)
第二节 各类细胞因子的结构与功能	(101)
第三节 细胞因子临床应用及研究进展	(109)
复习思考题	(110)
第七章 补体系统	(111)
第一节 补体系统概述	(111)
第二节 补体系统的激活	(114)
第三节 补体激活的调控	(118)
第四节 补体受体及膜结合蛋白	(120)
第五节 补体的生物学作用	(120)
第六节 补体系统与临床	(122)
复习思考题	(123)
第八章 主要组织相容性复合体及其编码分子	(124)
第一节 MHC I 类分子的结构	(124)
第二节 MHC II 类分子的结构	(126)
第三节 MHC 分子与抗原多肽的相互作用	(126)
第四节 T 细胞受体与 MHC 分子及抗原的相互作用	(128)
第五节 MHC 基因组结构	(129)
第六节 MHC 的多态性与抗原提呈的遗传特异性	(131)
第七节 HLA 的生物学功能	(133)
第八节 HLA 与医学的关系	(134)
第九节 HLA 分型技术	(136)
复习思考题	(137)
第九章 白细胞分化抗原和黏附分子	(138)
第一节 白细胞分化抗原和黏附分子的概述	(138)
第二节 常见的白细胞分化抗原	(139)
第三节 常见的黏附分子	(144)
第四节 黏附分子的功能	(148)
第五节 CD 和黏附分子及其相应的单克隆抗体的应用	(150)
复习思考题	(150)
第十章 免疫应答	(151)
第一节 概论	(151)
第二节 免疫应答过程	(152)
第三节 T 细胞介导的细胞免疫	(157)
第四节 B 细胞介导的体液免疫	(166)
复习思考题	(180)
参考文献	(181)

第一章 免疫学概论

免疫学作为一门自然科学只有 100 年左右的历史,它是随着以抗微生物感染而发展起来的一门学科。随着研究的深入,人们发现许多免疫现象是与微生物无关的。随着细胞生物学、生物化学和遗传学的发展及渗透,于 20 世纪 40 年代中期,免疫学飞速发展,成为一门独立学科。它已渗入到许多基础学科领域中。因此,免疫学既是一门古老学科,又是一门具有发展潜力的新兴学科。

第一节 免疫学基本概念

在 Jenner 和 Pasteur 等人的古典免疫概念中,免疫被看做是对微生物感染的抵抗力和对同种微生物再感染的特异性的防御能力。一个世纪以来的研究证实,有很多免疫现象与微生物无关,如动物的血型、对异种蛋白的反应、过敏反应、自身免疫病和肿瘤免疫等。免疫的概念实际上已大大地超过了抵抗感染的范围,由于发现了与抗感染无关的免疫现象,因此改变了旧的观点。这些观念的改变包括:

(1) 免疫应答不一定由病原体引起,免疫功能不局限抗感染方面,它只是免疫功能的一部分。

(2) 免疫应答并不一定对机体有利,也可以有害。

现代免疫学认为:免疫(immunity)是指机体接触“免疫反应性异物”或“异己成分”的一种特异性生理反应,其作用是识别和排除免疫反应性异物,以此维持机体的生理平衡。这些维持机体稳定的反应,通常对机体有利,但在某些条件下也可以是有害的。所以免疫的现代概念可以概括地指机体识别和排除免疫反应性异物的功能,即机体区分自身与异己的功能。

免疫学:是研究免疫反应性异物,免疫应答规律以及免疫应答产物与抗原反应的理论和技术的生物科学。

免疫学的基础研究包括:①抗原;②免疫系统;③免疫应答的现象和机制;④免疫应答产物的种类及其特性;⑤它们与对应抗原的反应和后果。

免疫学应用方面的研究包括:①建立免疫反应方法;②阐明某些疾病的免疫学发病机制以及如何促进或阻止一些免疫过程。

一、免疫的基本特性

(一) 识别自身和非自身(recognition of self and nonself)

机体免疫系统具有精确的识别机能,表现在不仅能识别异种蛋白质,甚至对同一种动物的不同个体的组织和细胞也能识别,这是免疫应答的基础。像这样微细的差别即使用目前最先进的理化测试手段也是无法区别的。

识别功能对保证机体的健康是十分重要的。识别功能的降低就会延缓免疫应答的启动,从而降低或丧失对传染或肿瘤的防御能力。识别功能的紊乱,更易招致严重的生理失调,如把

自身的蛋白质或细胞误认作“非己”,就会造成自身免疫病。

(二) 特异性(specificity)

机体免疫系统不仅能识别自身和非自身,还能识别非自身物质间的微小差异,甚至某些同分异构体,如氨基苯磺酸的磺酸基位置(邻位、对位、间位)、酒石酸的旋光性(左旋、右旋、消旋)等均能予以识别。这是免疫系统对抗原物质特异性免疫应答的基础,这也奠定了免疫学技术在生物活性物质的定性、定量和定位中的不可替代的地位。

(三) 多样性(diversity)

免疫系统具有庞大的 T 细胞和 B 细胞库(repertoire)。可与外界多种多样的抗原物质发生免疫应答。而且,这种免疫应答精确、复杂、多样。

(四) 免疫记忆(immunememory)

免疫活性细胞具有保存抗原信息的功能,在初次接触某一抗原产生免疫应答后,形成特异性记忆的免疫活性细胞,在再次接触相同抗原时,这些免疫活性细胞迅速大量扩增而发生再次应答,再次应答出现快,反应强。这是因为在初次接触抗原之际,除刺激机体产生多种效应成分外,同时还形成了免疫记忆细胞(immunememory cell)。某些传染病康复后或用某些疫苗免疫后之所以能获得长期的免疫力,就是免疫记忆的功能。

(五) 转移性(transformability)

特异性免疫可通过免疫活性细胞或抗体转移给正常个体,使受者对原始抗原发生特异反应。免疫转移性为一些传染病的紧急预防和治疗、肿瘤的免疫学治疗奠定了基础。

(六) 耐受性(tolerance)

抗原可诱导产生特异的无应答性,对原先接触的抗原不产生免疫应答,而与无关的抗原仍能产生正常的免疫应答,这就是免疫耐受性。免疫耐受性是免疫系统识别“自身”和“非自身”物质建立的基础,在调节机体免疫应答中也发挥着重要的作用。

二、免疫的基本功能

体现在对免疫反应性异物的识别和清除。可归纳为三个功能:

(一) 免疫防御(immunologic defence)

是指宿主抵御、清除入侵病原微生物的免疫保护作用。这是免疫系统最基本的功能,即通常所指的抗感染免疫,也是在科学上免疫学所获依据较充分、理论阐释较清楚的方面。免疫防御应答异常增高可导致超敏反应;应答低或缺失,则可发生免疫缺陷病。

(二) 免疫监视(immunologic surveillance)

指机体识别和清除突变细胞,防止发生肿瘤。

生物体最危险的“敌人”来自身体内部。正常细胞在化学、物理和病毒等致癌因素的诱导下可以变为肿瘤细胞。免疫的第二个重要功能就是严密监视这些肿瘤细胞的出现,一旦出现就能立即予以识别,并调动免疫系统在其尚未形成肿瘤组织之前将其歼灭。免疫功能降低或抑制就会使肿瘤细胞大量增殖,从而出现临床的肿瘤。肾移植患者应用免疫抑制疗法,以及老龄动物因免疫功能低下,癌症的发病率均较高。因此,保持动物健康,加强免疫功能是预防肿瘤的有效方法。

(三) 免疫自稳(immunologic homeostasis)

指机体清除衰老或损伤的细胞,进行自身调节,维持体内生理平衡的功能。

在新陈代谢中,每天都有大量的细胞衰老死亡,这些失去了功能的细胞积累在体内,必然会影响正常细胞的活动。免疫系统的第三个重要功能就是消除这些废物,保持机体正常细胞

的生理活动,使机体的各部门都能精确地执行正常功能,充满活力。

当细胞衰老死亡时,可刺激机体产生自身抗体,以便及时清除这些细胞。但是,如果此种机能异常亢进,产生过多的自身抗体;从而危及正常细胞时,就会引起自身免疫病(表 1-1)。

表 1-1 免疫系统三大功能的生理和病理表现

功 能	生理性(有利)	病理性(有害)
免疫防御	清除病原微生物及其他抗原	变态反应、免疫缺陷病
免疫自稳	清除损伤或衰老的细胞、免疫网络调节免疫应答	自身免疫病
免疫监视	清除突变或畸变的恶性细胞	肿瘤发生、持久病毒感染

三、免疫的辩证观

免疫是一个动态过程,在抗感染免疫中,致病微生物侵入→被免疫系统识别→淋巴细胞选择性活化→产生特异的体液免疫和细胞免疫→机体进入免疫状态→病原微生物被清除。这是初次免疫应答过程,在这以后,机体的免疫状态仍可保持一定时间,在此期间如再次接触同类微生物,即可触发再次免疫应答,迅速将侵入者清除,并使机体获得更强的、更长期的免疫力。为此,先驱者们创造了疫苗,以模拟这一过程,使动物获得人工自动免疫。

免疫应答通常分体液免疫和细胞免疫,但两者相互协作、相互制约形成一个不可分割的整体。抗体的形成有赖于辅助性 T 细胞的介导;巨噬细胞和 K 细胞对靶细胞的杀伤作用,也需借助于抗体的识别。此外,两者还存在着巧妙的、精密的自动调节网络,能调整免疫应答水平,避免因反应过强或过弱而造成的损害。

与其他生理系统一样,在免疫反应中神经—激素的调节作用,对保证机体能在复杂的情况下,维持其免疫功能的相对稳定起着一定的作用。而免疫系统接受非感觉刺激后所产生的免疫活性(immuo reactive, ir)肽类激素,如 ir 促肾上腺皮质激素和 ir 内啡肽等,又可反馈地作用于神经系统,形成淋巴—肾上腺的调节环路。

免疫亦有其两面性,它既是重要的防御反应,但亦往往陪伴着有害的病理过程,如传染性变态反应,它是机体为了清除抗原异物的一种特殊形式的免疫反应,但其反应程度往往超越了正常的生理范围,从而导致功能紊乱和组织损伤,其病理作用也是显而易见的,由此可见,免疫也与其他事物一样,是可以一分为二的,对机体的利弊也都是相对的,可以转化的。全面准确地理解免疫学理论和实践,就是要充分利用和发挥其有利的一面,抑制和清除其有害的一面。

近代免疫学从抗传染免疫发展到研究免疫性疾病,从免疫生理发展到免疫病理,克服了认识上的片面性,在免疫学发展中是一个重大的突破。

第二节 免疫学的发展简史

免疫学是研究机体免疫系统识别并消除有害生物及其成分(体外入侵,体内产生)的应答过程及机制的科学;是研究免疫系统对自身抗原耐受,防止自身免疫病发生的科学;是研究免疫系统功能异常与相应疾病发病机制及其防治措施的科学。免疫学是人类在与传染病斗争过程中发展起来的。从中国人接种“人痘”预防天花的正式记载算起,到其后的 Jenner 接种牛痘苗预防天花,直至今日,免疫学的发展已有三个半世纪。前后走过经验免疫学时期、科学免疫学时期、现代免疫学时期。在后两个时期中,随着科学发展,免疫学经历了四个迅速发展阶段,

即:①1876年后,多种病原菌被发现,用已灭活及减毒的病原体制成疫苗,预防多种传染病,从而疫苗得以广泛发展和使用;②1900年前后,抗原(Ag)与抗体(Ab)的发现,揭示出“抗原诱导特异抗体产生”这一免疫学的根本问题,促进了免疫化学的发展及Ab的临床应用;③1957年后,细胞免疫学的兴起,人类理解到特异免疫是T及B淋巴细胞对抗原刺激所进行的主动免疫应答过程的结果,理解到细胞免疫和体液免疫的不同效应与协同功能;④1977年后分子免疫学的发展,得以从基因活化的分子水平,理解抗原刺激与淋巴细胞应答类型的内在联系与机制。当今,免疫学正进入第五个迅速发展阶段,即后基因组时代,从功能基因入手,研究免疫应答与耐受的分子机制,及新型疫苗的设计研制。现代免疫学已超越狭义“免疫”的范围,以分子、细胞、器官及整体调节为基础,发展起来的现代免疫学,研究生命中的生、老、病、死等基本问题,是生命科学中的前沿学科之一,推动着医学和科学的发展。免疫学发展的另一特色,是其理论与应用的紧密联系。免疫学的应用,为治疗和预防人类的疾病做出了卓越的贡献。从Jenner发明牛痘苗,到1980年世界卫生组织宣布“天花已在全世界被消灭”这一事实,被认为是有史以来,人类征服疾病的最为辉煌的成绩。

一、经验免疫学时期(16~19世纪)

免疫学是在人类与传染病的斗争过程中发展起来的。人们在长期实践中看到有很多流行性疾病,如麻疹、天花、腮腺炎、百日咳等,一旦患病康复后很少二次感染。

公元16世纪,中国人种人痘。在明朝的《治痘十全》和清朝的《痘疹定论》中,都记载了描写公元10世纪宋真宗朝代(998~1022年)预防天花的一段史实,说的是宰相王旦恐其爱子王素患天花夭折,心常担忧。时有蜀人向他推荐,言蜀峨嵋有“神医”峨嵋山人,善种痘术,可免小儿患天花之苦。王素种痘后,果未患天花。这可能是世界上最早接种人痘获得人工免疫的记载(图1-1)。到了明朝隆庆年



图1-1 中国古代种人痘

(公元16世纪)人痘法才有了重大进展。当时分生苗(生苗)和熟苗(熟苗)。将人痘(生苗)反复传代,连种7次,即为熟苗。熟苗免疫反应性保存而毒性尽除,使用无危险却有效。到了17世纪,不仅我国已普遍实行人痘免疫天花,也因此引起了邻国的注意。当时俄罗斯等国曾先后派留学生到中国学习种痘技术,人痘法先后传入俄国、朝鲜和日本等国。后又经俄国传入土耳其。在1721年,经英国驻土耳其大使夫人 Montagu 将其法传入英国。

人痘法的意义在于可以用人工的方法预防传染病,即使传染源是可以致命的。这无疑给研究医学的科学家打开了一扇窗子,看见了一片海阔天空。18世纪时,欧洲流行天花,就连牛群也不能幸免。人们发现当挤奶工人手有伤口时,牛痘也可由牛传染给人,但不会引起全身感染。在英国很多医生也都知道凡患过牛痘的人,不再患天花疾病。到19世纪,也就是中国人发明人痘法的1900年后,才有重大发展。当时一个英国乡村医生叫 Jenner,在他接诊一位挤奶女工 Sarah Nelmes 时,发现有发热、背痛和呕吐症状,怀疑可能是患有天花,Nelmes 因曾患过牛痘而加以否定。Jenner 为证实此事,用 Nelmes 身患的牛痘浓液少许,注射到一个8岁男孩 James Phipps 臂内,6周后 Phipps 牛痘反应消退而无天花症状。Jenner 又先后对 Phipps 进行了20次注射,而 Phipps 安然无恙,这样就证明牛痘可以接种给人,只引起局部反应(图1-2)。

因他观察到挤奶工人不患天花,所以这种接种牛痘预防天花的方法后来被广泛地接受了。他于 1798 年发表了专著,把这种接法称为 Vaccination,“预防接种”一词即源于此,并将疫苗称为 vaccine。Jenner 的这种发明获得英国国会金奖。

总之,在 19 世纪以前,人们从经验得知接种人痘或牛痘,可获得免疫力,预防天花,但对病原体及获得免疫的道理却全然不知。



图 1-2 Jenner 种牛痘

二、科学免疫学时期(19 世纪中叶~20 世纪中叶)

19 世纪中叶开始,病原体被发现,微生物学的发展推动了抗感染免疫的发展。19 世纪末,抗体的发现导致了 20 世纪初对抗原的研究,以实验生物学为基础,研究宿主在受抗原刺激后所致的免疫应答,从而使免疫学发展至科学免疫学时期,成为一门独立的学科。在此期间,对抗原与抗体特性的详细研究,创立了免疫化学,发展了体液免疫;以无毒或减毒的病原体制成的菌苗得以广泛使用;在抗体的应用中,发现了免疫应答所致的超敏反应性疾病,认识到适宜的免疫应答有免疫防卫作用,不适宜的免疫应答则有致病作用。1957 年, Burnet 提出克隆选择学说,全面总结了当时免疫学的成就,推动了细胞免疫学时期的到来,认识到体液免疫和细胞免疫的协同作用。

(一)病原菌的发现与疫苗使用的推广

19 世纪中叶,显微镜的改进使放大倍数得以提高,可直接观察到细菌,导致病原菌的发现。1850 年,首先在感染羊的血液中看到了炭疽杆菌。随后, Pasteur 证明实验室培养的炭疽杆菌能使动物感染致病,并发明了液体培养基用于细菌培养。继而 Koch 发明了固体培养基,分离培养结核杆菌成功,提出病原菌致病的概念。病原菌致病的概念被确认后,人们进而认识到病原体感染恢复后的患者能获得免疫的现象。为此, Pasteur 将炭疽杆菌培养于 $42 \sim 43^{\circ}\text{C}$, 制成人工减毒活菌苗,将鸡霍乱病原培养物在室温长期放置而减毒,以及将当时尚不知的病原体—狂犬病病毒,经兔脑传代,亦能获减毒株,制成减毒活疫苗,进行预防接种。不仅预防了牲畜间的严重传染病,使畜牧业得到发展,而且预防了人的多种传染病。病原体致病及病后免疫现象,使人类认识到病原体感染能使动物及人产生免疫力,防止再感染。从而,正式认识到 Jenner 的接种牛痘苗、预防天花的科学性和重大意义,推动了疫苗的研制和广泛使用,成为以免疫接种方法使人类主动产生免疫,征服传染病的强有力工具。时至今日,预防接种仍是人类控制并消灭传染病的主要手段。总之,在此阶段,以科学实验方法发现并证实了感染与免疫的关系,即接种一种灭活或减毒病原体,可使机体获得对该病原体的保护性免疫,故免疫有特异性。但对免疫如何产生却不知晓。

(二)抗体的发现、应用及细胞免疫的研究

1. 抗体的发现

19 世纪 80 年代后期,在研究病原菌的过程中,发现白喉杆菌经其分泌的白喉外毒素致病,进而发现再感染者的血清中有“杀菌素”(bactericidins),此为最早发现的抗体。von Behring 和 Kitasato 于 1890 年正式用白喉抗毒素治疗白喉病,稍后他们又研制成功将白喉及破伤风外毒素减毒成类毒素,进行预防接种。鉴于细菌分泌的无生命的蛋白质性毒素亦可致抗体产生,当时的科学家们把能刺激宿主产生抗体的物质称为抗原。

2. 抗原的结构与抗原特异性

20 世纪初开始, Landsteiner 将芳香族有机化学分子偶联到蛋白质载体上, 免疫动物, 研究芳香族分子的结构与活性基团的部位与所产生抗体的特异性的关系, 认识到决定抗原特异性的是很小的分子, 它们的结构不同, 使其免疫反应性不同。据此, Landsteiner 发现人红细胞表面表达的糖蛋白中, 其末端寡糖特点决定了它的免疫反应性, 从而发现了 ABO 血型, 避免了输血导致严重超敏反应的问题。Landsteiner 的工作开拓了免疫化学的领域, 并使以抗体为中心的体液免疫, 在 20 世纪上半叶占据免疫学研究的主导地位。

3. 抗体是免疫球蛋白

20 世纪 30 年代, Tiselius 和 Kabat 用电泳鉴定, 证明 Ab 是 γ -球蛋白。动物在免疫后, 血清中 γ -球蛋白显著增高, 此部分有 Ab 活性, 即 Ab 主要存在于 γ -球蛋白中, 从而可将 Ab 从血清中分离出来。此技术解决了 Ab 的纯化, 但未涉及 Ab 的特异性。

4. 抗体是四肽链结构

1959 年, Porter 和 Edelman 分别对 Ab 结构进行了研究, 证明它是由四肽链组成, 即二硫键连接在一起。Ab 的氨基端结合抗原, 决定抗原结合特异性, 称 $F(ab')_2$ 段; Ab 羧基端不能结合抗原, 而具有 Ab 的其他功能, 此段易产生结晶, 称 Fc 段。Ab 结构在分子水平上的阐明不仅在应用上, 经酶解获得 Ab 的 $F(ab')_2$ 段, 可减少使用中的超敏反应, 而且在理论上, 将 Ab 特异性的研究集中于分析 $F(ab')_2$ 段的氨基酸组成特点, 导致以后的 Ab 可变区及其抗原结合部位的发现。

5. 免疫耐受的发现

1945 年, Owen 观察到异卵胎盘融合双生的小牛, 其体内并存有两种血型不同的红细胞, 互不排斥。1953 年 Medawar 等进一步用实验证实了这一免疫耐受现象。他们在新生鼠时期, 移植以另一品系小鼠的骨髓, 至小鼠长至 4 周后, 再移植以该骨髓来源品系小鼠的皮肤, 此皮肤不被排斥, 长期存活。但对移植无关品系小鼠的皮肤, 仍发生排斥。Medawar 等发现了对抗原特异不应答的免疫耐受, 并指出在动物胚胎发育期或新生期接触抗原, 可对其发生免疫耐受, 使动物到成年期对该抗原不发生免疫应答。从而指出, 动物在成年期接触适宜量的抗原, 可进行特异免疫应答; 在胚胎或新生期接触抗原, 则导致特异免疫耐受。

6. Burnet 学说及其对免疫学发展的推动作用

20 世纪 50 年代前后, 对 Ab 的分子结构及其功能的研究非常详尽, 对 Ab 的形成有不少学说。1930 年 Breinl 和 Haurowitz 提出模板 (templates) 学说, 认为抗原分子是模板, Ab 是直接按抗原分子的特点形成的。1940 年, Pauling 根据 Ab 是 γ -球蛋白的知识, 提出可变折叠 (variable folding) 学说, 即 Ab 是 γ -蛋白, 其肽链按抗原分子特点, 进行结构互补折叠形成。1955 年, Jerne 根据抗原刺激后, 特异 Ab 迅速形成的事实, 提出自然选择 (natural selection) 学说, 认为 γ -球蛋白是随机形成的多样性的分子 (randomly diversified molecules), 入侵的抗原分子与相应 Ab 分子结合, 致该 Ab 的复制增加。这些学说均以抗原及 Ab 化学分子为中心, 忽视了免疫细胞的作用。实际上, 1941 年 Coons 等用免疫荧光法证明免疫细胞内存在抗原及 Ab, 而免疫细胞表面只有 Ab 分子。1942 年 Chase 和 Landsteiner 等证明针对结核菌的迟发型超敏反应, 只能由免疫细胞引起, 而不能由血清 Ab 引起, 证实了 Metchnikoff 早年提出的细胞免疫的概念。1948 年, Fagraeus 证明 Ab 是抗原刺激后, 淋巴细胞转化成浆细胞后产生的。这些成就均启示免疫细胞在 Ab 合成及细胞介导免疫作用中的主导作用。1953 年, Watson 和 Crick 发现 DNA 的双螺旋结构, 阐明细胞核内 DNA 结构具有的遗传信息决定了生物活性分子的产生。

Burnet 十分重视当时细胞生物学及遗传学的发现, 全面总结了免疫学上的发现, 于 1957

年,提出克隆选择(colonal selection)学说。他以免疫细胞为核心,认为免疫细胞是随机形成的多样性的细胞克隆,每一克隆的细胞表达同一种特异性的受体,他认为受体即是胞膜 Ab 分子。当受抗原刺激,细胞表面的受体特异识别并结合抗原,致细胞活化,进行克隆扩增,产生大量子代细胞,合成大量相同特异性的 Ab。不同的抗原,则结合不同特异性的细胞表面受体,选择活化不同的细胞克隆,致不同的特异 Ab 产生。细胞产生 Ab 种类是受胞内遗传基因编码的,抗原只是选择表达相应受体的细胞,使之克隆扩增。因而 Burnet 学说发展了 Erhlich 的侧链(side chain)学说,侧链学说的核心是一把钥匙开一把锁,细胞表面有“锁”样受体,外来分子(抗原)如同“钥匙”,与“锁”特异结合,启动细胞产生大量锁样分子即 Ab,释入血液。Burnet 学说也修正了 Jerne 的自然选择学说。Burnet 的一个细胞克隆产生一种特异性 Ab 的预见,在 1975 年被 Kohler 和 Milstein 所创立的单克隆 Ab 技术所证明。Burnet 将以 Ab 为中心的免疫化学发展至以细胞应答为中心的细胞生物学阶段,全面推动了细胞的免疫应答及免疫耐受的形成及其机制的研究。

7. 细胞免疫学的发展

早在 19 世纪 80 年代,俄国学者 Metchnikoff 即发现鸡血中的吞噬细胞有吞噬炭疽杆菌的作用,提出细胞免疫学说。20 世纪 40 年代,Chase 证明经结核菌免疫的豚鼠,可以用其血液白细胞将免疫力转输给未经结核菌免疫的豚鼠,证实细胞免疫的存在。但在淋巴细胞未发现以前,细胞免疫发展迟缓。Burnet 学说提出后,T 及 B 淋巴细胞迅速被发现。1957 年 Glick 发现切除鸡的腔上囊(由淋巴细胞组成),则致 Ab 产生缺陷,提出鸡的腔上囊是 Ab 生成细胞的中心,他将这类细胞称为 B 细胞(bursa 的第一个字母)。1961 年 Miller 及 Good 等发现小鼠新生儿期切除胸腺及新生儿先天性胸腺缺陷,均致严重细胞免疫缺陷,且 Ab 产生亦严重下降,从而发现了执行细胞免疫的细胞,他们称为 T 细胞(源于 thymus 的第一个字母),并证明胸腺是 T 细胞发育成熟的器官。1962 年及 1964 年 Warner 和 Szenberg 发现切除鸡腔上囊,只影响 Ab 产生,不影响移植排斥,从而证明 T 细胞及 B 细胞分别负责细胞免疫及体液免疫。1967 年 Claman 和 Mitchell 等证明了 T 细胞与 B 细胞的协同作用,诱导 B 细胞产生 IgG 类 Ab,从而解释了胸腺切除后 Ab 产生缺陷的原因。随后,Mitchison 等证明 T-B 细胞协同的原因是:T 细胞和 B 细胞分别对同一抗原分子的不同抗原决定基应答,T 细胞向 B 细胞提供辅助后,B 细胞才能产生 Ab。

1975 年单克隆抗体(monoclonal Ab, mAb)技术的建立及其广泛应用,得以鉴定细胞表面不同的蛋白分子,Cantor 和 Reinherz 等以细胞表面特征性分子为标记,分别将小鼠及人的 T 细胞分为细胞毒性 T 细胞、辅助性 T 细胞等不同功能亚群,分别执行对靶细胞的杀伤作用及释放细胞因子,辅助其他免疫细胞的功能。Gershon 等还证明了抑制性 T 细胞的存在。1976 年,T 细胞生长因子(T cell growth factor, TCGF,即现知的 IL-2)的发现,使 T 细胞体外培养增殖成功。更多种类的细胞因子(cytokine)的发现,揭示了在免疫应答中,细胞因子具有介导和调节各类免疫细胞的作用,及各类细胞之间的相互作用。在细胞因子作用下,T 细胞及 B 细胞能在体外扩增并分化为效应细胞,进而证明,单纯可溶性抗原可活化 B 细胞,但不能活化 T 细胞,必须与组织相容性复合体编码的分子结合,表达于一种称之为抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC)的表面,被 T 细胞表达的受体识别,并由 APC 提供辅助信号,T 细胞才能活化,进行增殖。T 细胞及 B 淋巴细胞对抗原具有特异免疫应答,进行克隆扩增,并分化为效应细胞后,执行特异免疫功能,称为适应性免疫。适应性免疫具有免疫记忆作用,即再次接触相同抗原后,可迅速发挥效应。机体内具有免疫记忆的细胞只有神经细胞和免疫细胞。

8. 固有免疫与抗原提呈

在 1880 年 Metchnikoff 发现吞噬细胞具有吞噬清除细菌的作用后,发现机体内的单核—巨噬细胞、多形核粒细胞及 20 世纪 80 年代发现的成熟树突状细胞均具有吞噬病原体作用,即可执行免疫保护作用。除此之外,20 世纪 70 年代以后发现的自然杀伤(NK)细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞均能识别多种病原体,并具有普遍的即刻的杀伤清除作用,这类免疫作用称为固有性免疫,执行免疫保护作用,其作用早于适应性免疫,而不具有免疫记忆。20 世纪 90 年代,树突状细胞的功能迅速被揭示,单核细胞和朗格汉斯细胞在吞噬病原体后,于适宜条件下,分化为成熟的树突状细胞,它是很强的抗原提呈细胞,通过活化 T 细胞,启动适应性免疫。从而使免疫系统经固有性免疫—抗原提呈—适应性免疫构成一个完整的免疫网络。

9. 过敏反应及自身免疫病

早在 20 世纪初即发现,应用动物来源的 Ab 作临床治疗,可引起患者的血清病,它是一种超敏反应性疾病,严重者可致休克。后来 von Pirquet 证明在结核病患者中,进行结核菌素的皮肤划痕试验,能致局部显著的病理改变。他总结这类由免疫应答而致的超敏性疾病,称之为变态反应(allergy)。从而揭示,不适宜的超敏免疫应答对机体有害的一面,即变态反应病。在正常情况下,免疫系统对自身抗原耐受;在感染及炎症条件下,免疫系统会对自身抗原发生病理性免疫应答,致自身免疫病。故在免疫应答异常的情况下,可致免疫性疾患。

总之,经历一个世纪的发展,免疫学研究揭示了免疫系统结构组成及功能,固有免疫及适应性免疫,体液免疫及细胞免疫,T 细胞及 B 细胞的特异免疫应答过程,以及免疫调节及免疫应答异常与疾病,并在免疫学理论指导下,形成了独立的免疫学科。

三、现代免疫学时期(20 世纪中叶至今)

细胞免疫学的发展明确了 T 细胞及 B 细胞经表面受体识别抗原分子,受体与抗原结合的信号由细胞表面传至细胞核内,导致基因活化,使细胞进行克隆扩增,并分化为效应细胞,表达功能。接踵而来的问题是,外界抗原数目庞大,细胞的抗原识别受体的数目也必然庞大,如一个基因编码一个受体分子,体内不可能有如此庞大的基因数目。再则,细胞表面的信号,怎样才能传入核内? 信号类型与活化的基因种类及细胞功能之间是怎么联系的?

1975 年后分子生物学的兴起,从基因水平揭示了 B 细胞及 T 细胞抗原识别受体(BCR, TCR)多样性产生的机制;从分子水平阐明信号转导通路、信号类型与细胞因子对细胞增殖和分化的作用及效应机制;揭示出细胞毒性 T 细胞致靶细胞发生程序性细胞死亡的信号转导途径。这些研究不仅开创了分子免疫学,更使免疫学进展到以基因活化及分子作用为基础,来理解免疫细胞的生命活动与功能,理解细胞与细胞间及免疫系统与机体整体间的功能。免疫学的研究阐明并揭示出细胞生命活动的基本规律(如信号转导、程序性细胞死亡、细胞分化发育等等),促进了医学和整个生命科学的发展。

(一) 抗原识别受体多样性(diversity)的产生

基因重排现象被发现后,1978 年 Tonegawa 应用基因重排技术,发现了免疫球蛋白编码基因的重排。重排后,形成由不同基因节段组成的功能基因,编码不同氨基酸序列的蛋白,从而产生了不同特异性的抗体。抗体的膜结合形式,即为 B 细胞的抗原识别受体。

1984 年 Davis 及 Mak 实验室分别克隆出小鼠及人的 T 细胞抗原识别受体(TCR)的编码基因,证明其与 Ig 基因相似,亦经基因重排,编码不同特异性的受体。B 细胞及 T 细胞抗原识别受体基因重排发现的重大生物学意义在于:数量不大的基因数目,经重排后,可产生数量很大的特异性各异的蛋白;当今人类基因组计划证明,人类基因数约 3 万个,但其编码的蛋白却至少有 10 万~20 万个,即为例证。

(二) 信号转导途径的发现

在研究 T 细胞活化需要双信号作用(即 TCR 与抗原肽:MHC 分子结合产生信号 1, CD28 等协同刺激分子及其配基 B7 等结合后产生信号 2)的机制,发现了信号转导途径,即为激酶间的级联活化导致转录因子的活化,其转位至核内,结合于靶基因的调控区,使基因活化,编码产物可促使细胞增殖及分化,成为效应细胞。

(三) 程序性细胞死亡途径的发现

在研究细胞毒性 T 细胞(CTL)对靶细胞的杀伤机制中,发现 CTL 表达 FasL(为配体),靶细胞表达其受体 Fas,当 CTL 与靶细胞结合,Fas 结合 FasL,活化一组半胱天冬(氨酸)蛋白酶(caspase),caspase 呈级联活化,最后导致 DNA 断裂,细胞死亡。这种细胞死亡的程序在正常细胞内已经存在,此程序被活化后,则致细胞死亡。正常时,当细胞进入衰老,亦活化此过程,细胞死亡,迅速被吞噬细胞清除,不致炎症,故又称凋亡(apoptosis)。病理条件下,细胞凋亡可加剧。

(四) 造血与免疫细胞的发育

对人类细胞生成研究最为清楚的是免疫细胞,鉴定出多能造血干细胞(HSC),证明它能分化为不同类型的血细胞及免疫细胞。这项研究的推广,导致神经干细胞的发现,并证明它能分化为各类神经细胞和免疫细胞。现已有多种组织器官特异的干细胞被鉴定成功。

四、免疫学的发展特点

免疫学当前发展是以广度上的“多边缘性”及深度上的“多层次性”作为其主要特点,并由此引发了其他方面的进步。

(一) 广度的多交叉性

现已由单一学科发展为多学科交叉性发展,随着分子生物学、细胞生物学及分子遗传学的发展,已形成了分子免疫学、免疫遗传学等当前的前沿分支学科。在应用基础方面形成了免疫药理学、免疫病理学、免疫生理学、心理神经免疫学、免疫生物学、神经内分泌免疫学等。

(二) 深度的多层次性

20 世纪 70 年代以来,免疫学已由整体水平向细胞及分子水平迅速迈进。从抗体检测到细胞检测进入到功能应用。由于分子生物学的快速发展,对细胞产物的细胞因子进行了深入研究,不仅把它作为测定指标,而且它的基因工程产品有些已用于疾病的治疗。因此,分子免疫学已是当代免疫学发展的热门。以分子基因为主线,向 RNA、蛋白质、细胞及整体水平渗透的研究已广泛展开。

(三) 发展上的高速度

1. 细胞因子的 cDNA 克隆

自 1983 年以来,已构建了 20 多种 cDNA 克隆。

2. 人类白细胞分化抗原(HLA)

人类白细胞分化抗原(HLA)的进展速度是十分惊人的,1982 年命名的 CD 只有 15 个(CD1 - CD15)。到现在为止,已命名了近 200 个。

3. 免疫学界获诺贝尔奖者

从 20 世纪 70 年代获诺贝尔奖者显著增加,在医学界、生物学界占显赫地位,8 届中共有 15 名免疫学者获此奖。

第三节 免疫学主要分支学科的形成

进入 20 世纪后,免疫学在很多方面得到了深入发展,形成了很多分支学科。以下为其中的几个分支学科简介:

一、免疫生物学 (immunobiology)

Bordet(1898)观察到,注射异种红细胞后,动物的血清在补体的协同作用下,能使该动物红细胞溶解。Landsteiner(1901)发现人的 ABO 式血型。Bordet(1899)报道动物能对异种蛋白产生抗体。Forssman(1911)发现不同种属间存在着共同的异嗜抗原(heterophile antigen)。这些发现使人们认识到产生抗体不限于对病原微生物,而是一种对异种蛋白的普遍的生物学反应。

抗体的发现自然引起许多学者对抗体产生机理的探索。Ehrlich(1897)提出有名的侧链学说(side chain theory),认为在抗体产生细胞的表面有一种能与抗原特异性结合的侧链,在抗原刺激下,细胞膜上同类侧链产生过剩,脱落游离至血液中即为抗体。这一学说由于认为机体事先就已准备好各式各样的侧链,令人感到不可思议,并终于被否定了。随着蛋白质化学研究的进展,Breinl 和 Haurowitz 提出抗体蛋白是抗原模板形成的,Pauling(1940)从蛋白质二级和三级结构的形成过程补充了模板学说。但近代分子生物学的知识很快否定了这一学说,因为蛋白质的形成决定于细胞的 DNA,决不因抗原的刺激、诱导而改变。

1948 年,Fragrucus 用荧光抗体技术证明抗体是从浆细胞产生的。Medawar 和 Burnet(1944)提出免疫耐性假说,Billingham(1953)人工诱导免疫耐性成功。在这些工作的基础上,Jerne(1955)提出抗体产生的自然选择学说。3 年后,Burnet(1958)发展和完善了这一学说,进一步提出克隆选择学说,不仅使抗体形成的机理与现代分子生物学的概念相符合,并且能比较合理地解释诸如免疫反应的特异性、免疫记忆、自身识别和免疫耐性等免疫学中的核心问题,奠定了近代免疫生物学研究的理论基础。

张先光和 Glick(1956)发现孵化时摘除腔上囊能显著抑制抗体产生,从而明确了腔上囊诱导的囊依赖淋巴细胞(bursa derived lymphocyte, B 细胞)与抗体产生有关。Miller(1961)发现初生小鼠摘除胸腺后,迟发性变态反应和其他细胞免疫应答被显著抑制,确立了与细胞免疫有关的胸腺依赖淋巴细胞(thymus derived lymphocyte, T 细胞)系。

以后十多年中,不少学者对 T 细胞, B 细胞系进行了广泛的研究:Miller 和 Mitchell(1966)明确 B 细胞系产生抗体时必须有助性(helper) T 细胞的协同作用, Gershon, Kondo, Bake 和多田等(1971)同时发现能抑制 B 细胞产生抗体的抑制性(suppressor) T 细胞的存在。说明 T 细胞, B 细胞在免疫应答中的相互调节作用。

近年来,对 T 细胞、B 细胞细胞膜上能与抗原结合的受体(T 细胞的 TCR 和 B 细胞的 SmIg)的发现以及利用杂交细胞生产单克隆抗体的研究,都雄辩地证实了 Burnet 克隆选择学说所得出的假设,使免疫生物学的研究上升到了更高阶段。

20 世纪 80 年代以来,在分子免疫学研究方面取得了重大进展。首先是利根川进和 Loder 等在抗体多样性的基因调控研究方面取得了突破;随后, Jensenius 和 Miller 等提出 T 细胞受体(TCR)的基因调控假设,明确 B 细胞受体(BCR)和 TCR 者的可变区(V)基因,经重排、连接,可以形成数以百万计的淋巴细胞克隆,在分子水平上解决了克隆选择学说中,事先准备好那么