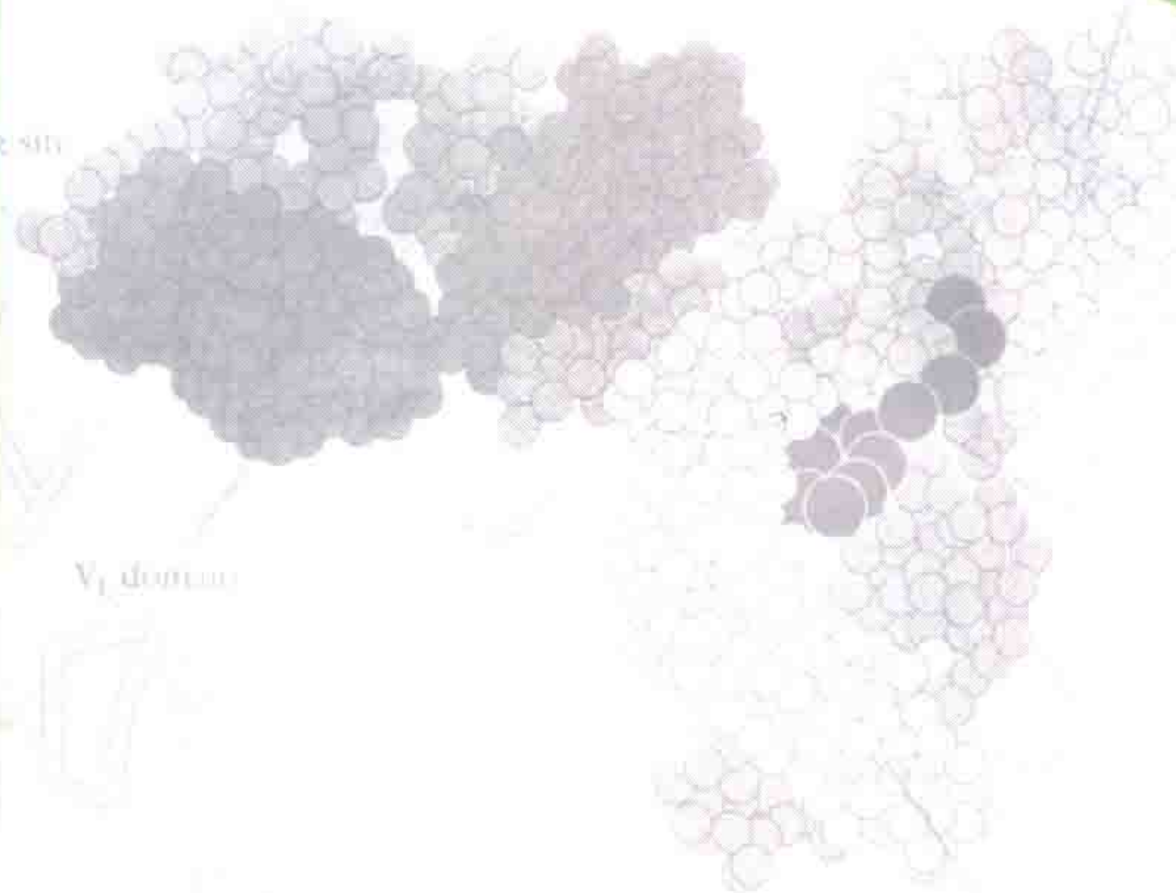


免疫学导论

Introduction to Immunology

于善谦 王洪海 朱乃硕 叶荣



CHEP

高等教育出版社



Springer

施普林格出版社

免疫学导论

Introduction to Immunology

于善谦 王洪海 朱乃硕 叶 荣

(复旦大学生命科学学院)



CHEP
高等教育出版社



Springer
施普林格出版社

(京) 112 号

图书在版编目(CIP)数据

免疫学导论/于善谦等. - 北京: 高等教育出版社;
德国: 施普林格出版社, 1999. 7
ISBN 7-04-006954-7

I. 免… II. 于… III. 免疫学 - 概论 IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 17635 号

免疫学导论

于善谦 王洪海 朱乃硕 叶 荣

出版发行 高等教育出版社 施普林格出版社

社 址 北京市东城区沙滩后街 55 号

邮政编码 100009

电 话 010 - 64054588

传 真 010 - 64014048

网 址 <http://www.hep.edu.cn>

经 销 新华书店北京发行所

印 刷 北京民族印刷厂

开 本 787×1092 1/16

版 次 1999 年 7 月第 1 版

印 张 18.5

印 次 1999 年 7 月第 1 次印刷

字 数 450 000

定 价 26.00 元

©China Higher Education Press Beijing and Springer-Verlag Heidelberg 1999

版权所有 侵权必究

前 言

免疫学是研究生物机体识别“非自身”的抗原物质并对其作出应答反应的复杂生理生化过程及其调控、遗传的基本理论与应用的科学。免疫学从微生物学中病原微生物的防御开始，随着生命科学的发展，特别是随着分子生物学的近代发展而迅速地发展。它的研究范畴已超出了传统的微生物学、医学等领域而成为一门有众多分支学科的独立的学科，它有自己的理论与方法体系，但又与细胞学、医学、生理学、生物化学、微生物学、遗传学、分子生物学等生命科学许多学科领域有着非常密切的关系。分子免疫学作为生命科学最活跃的领域之一而受到广泛的重视，这也是为什么在高等学校生命科学系科开设免疫学课程受到重视及学生广泛欢迎的原因所在。

学生在学习免疫学之前，一般都经过了一年或两年的数理化与生命科学的基础学科的学习，如生物学、生物化学、微生物学、遗传学、细胞学、生理学等。面对生命科学的快速发展及上述学科教学内容的更新，如何适应在这些学科基础上进行免疫学教学是教师要考虑的重要问题，也是我们编写“免疫学导论”一书的出发点。我们希望通过教学既要使学生系统地掌握这一学科领域的基本概念和基本理论，又要使学生了解本学科的现代发展及与其他生命科学的衔接，特别是与上述基础学科相适应的发展。所以，我们除了系统有序地介绍免疫学的基本理论与方法外，还特别注重免疫学在细胞水平及分子水平上的近代发展。我们试图从近10年来复旦大学生命科学学院免疫学教学实践中，补充和修改使用多年的“免疫学导论”讲义，编写一本能适应当前大学生和未修过免疫学的硕士研究生的基础教学用书。当然本书也可以供医学院校的大学生与研究生做基础教学或参考用书。为了便于学生阅读和理解，书中使用了较多的图表。大多数图表是编者自行绘制的。

本书共分12章，由于善谦主编（第一、四、五、十二章及第十一章第三节），王洪海（第二、十章及第九章第三节）、朱乃硕（第六、八章及第九章第一、二、四节，第十一章第一、二节）、叶荣（第三、七章及第十一章第四节）等先生编写。四人都分别参加过复旦大学生命科学学院本科生、硕士研究生的“免疫学”及“分子免疫学”，医学院本科生的“微生物及免疫学”教学多年。尽管如此，在编写过程由于知识的局限和时间的紧迫，书中还可能有不妥甚至错误，诚望读者提出宝贵意见以便改正。

本书编写过程中得到过建行湖北分行的基金奖励，得到了复旦大学研究生院及生命科学学院有关领导的鼓励和支持，得到实验室有关同志在绘图方面的大力帮助，在此表示衷心感谢。

于善谦

复旦大学生命科学学院, 1999/1/20

责任编辑 吴雪梅
封面设计 于文燕
版式设计 李 杰
责任印制 陈伟光

目 录

第一章 绪 论	(1)
第一节 免疫学的由来和发展.....	(1)
一、疾病的传染与免疫.....	(1)
二、免疫科学的诞生和发展.....	(2)
三、免疫学的近代发展.....	(3)
第二节 免疫学概念要览.....	(5)
一、自然免疫和获得免疫.....	(5)
二、免疫应答.....	(6)
三、免疫学与应用实践.....	(8)
四、免疫学的分支学科及其发展.....	(9)
第二章 抗 原	(13)
第一节 抗原的基本概念及类别.....	(13)
一、抗原和免疫原.....	(13)
二、抗原类别.....	(13)
第二节 抗原的分子基础.....	(16)
一、抗原的化学性质.....	(16)
二、抗原决定簇.....	(17)
第三节 抗原的免疫特性.....	(21)
一、抗原的外源性.....	(22)
二、免疫原性与免疫个体及免疫方式的关系.....	(22)
三、抗原的特异性和免疫优势.....	(22)
四、半抗原的免疫特性.....	(23)
第四节 侵染性抗原.....	(25)
一、细菌.....	(25)
二、真菌.....	(27)
三、病毒.....	(28)
第五节 疫苗.....	(31)
一、常规疫苗.....	(31)
二、重组活疫苗.....	(32)
三、多肽疫苗.....	(34)
四、DNA 疫苗.....	(36)

第三章 抗 体	(41)
第一节 免疫球蛋白的结构与类别	(41)
一、抗体的基本结构	(41)
二、免疫球蛋白的类别	(49)
第二节 免疫球蛋白基因	(52)
一、免疫球蛋白基因结构	(52)
二、免疫球蛋白基因的重排与表达	(55)
三、免疫球蛋白基因的多样性	(59)
第三节 免疫球蛋白的合成与分泌	(60)
一、体液免疫应答与抗体的产生	(60)
二、免疫球蛋白的表达,装配与分泌	(63)
第四章 补体系统	(68)
第一节 补体组成及理化特性	(68)
一、补体成分的命名	(68)
二、补体组成成分及理化特性	(69)
第二节 补体活化	(72)
一、补体活化的经典途径	(72)
二、补体活化的凝集素途径	(76)
三、补体活化的替换途径	(76)
四、补体活化的后期阶段溶膜复合物的形成	(80)
五、补体活化 3 条途径的比较	(82)
第三节 补体反应的调控及补体的生物学效应	(83)
一、血清中的补体活化调节蛋白	(83)
二、细胞膜上的调节蛋白	(85)
三、补体的受体	(85)
四、补体蛋白的生物学功能	(87)
第四节 补体的生物合成与补体缺陷	(88)
一、补体基因	(88)
二、补体的生物合成	(89)
三、补体缺陷与补体缺陷病	(90)
第五章 免疫系统的细胞与组织器官	(93)
第一节 淋巴组织器官的结构和功能	(93)
一、初级淋巴器官的组成与结构	(93)
二、次级淋巴器官的组成与结构	(96)
三、淋巴细胞的循环	(100)
第二节 免疫系统的细胞	(101)

一、B 细胞	(101)
二、T 细胞	(106)
三、自然杀伤细胞和自然抑制细胞	(114)
四、吞噬细胞、粒细胞和肥大细胞	(115)
五、朗汉细胞与树突细胞	(118)
第六章 主要组织相容性复合物	(120)
第一节 主要组织相容性抗原的结构与功能	(121)
一、第一类主要组织相容性抗原(MHC - I)分子	(122)
二、第二类主要组织相容性抗原(MHC - II)分子	(123)
三、肽与 MHC 分子结合的结构基础	(124)
第二节 主要组织相容性抗原基因结构及遗传	(125)
一、MHC 的遗传及多态性	(126)
二、小鼠 MHC(H - 2)基因结构	(127)
三、人的 MHC(HLA)基因结构	(128)
四、HLA 的发现及基因的命名	(131)
第三节 MHC 的检测原理及应用	(131)
一、HLA - I 类抗原的检测	(132)
二、HLA - II 类抗原的检测	(132)
三、HLA 基因定型法	(133)
四、HLA 检测的应用	(134)
第七章 抗原抗体反应及应用	(137)
第一节 抗体的制备	(137)
一、抗血清的制备	(137)
二、单克隆抗体的制备	(139)
三、基因工程抗体的制备	(143)
四、催化性抗体的制备	(146)
第二节 抗原抗体反应原理	(147)
一、抗原抗体作用的热力学与动力学	(148)
二、抗体与单价抗原的作用	(150)
三、抗体与大分子多价抗原的反应	(152)
第三节 常见免疫分析方法	(153)
一、免疫沉淀	(154)
二、免疫标记	(156)
三、免疫定位分析	(162)
四、抗原抗体反应的其他应用	(165)

第八章 细胞介导的免疫应答	(169)
第一节 免疫应答基本概念	(169)
一、免疫应答的非特异性与特异性	(169)
二、主动免疫、被动免疫和“过继”免疫	(170)
三、无应答	(171)
第二节 免疫应答的基本过程	(171)
一、抗原递呈细胞	(171)
二、T 细胞活化	(172)
三、外源性抗原免疫应答	(172)
四、内源性抗原免疫应答	(175)
第三节 细胞凋亡与免疫	(177)
一、细胞凋亡的特征	(177)
二、细胞凋亡的检测	(178)
三、细胞凋亡与免疫	(180)
第九章 免疫调节	(183)
第一节 抗原、抗体对免疫应答的调节	(183)
一、抗原的调节	(183)
二、抗体的调节	(184)
三、独特型和抗独特型的免疫网络调节效应	(186)
第二节 免疫细胞对免疫应答的调节	(188)
一、T 细胞的免疫调节	(188)
二、其他细胞的免疫调节	(190)
第三节 细胞介素与免疫调节	(191)
一、细胞介素的分类	(192)
二、白细胞介素	(192)
三、由 T 细胞产生的其他细胞因子	(206)
第四节 免疫耐受	(210)
一、免疫耐受的发现	(210)
二、免疫耐受形成的条件和诱导途径	(210)
三、免疫耐受的机理	(212)
第十章 超敏反应	(218)
第一节 I 型超敏反应	(218)
一、I 型超敏反应发生的机制	(218)
二、I 型超敏反应的变应原	(219)
三、IgE 和 IgE 受体	(219)
四、常见的 I 型超敏反应疾病	(224)

第二节 II型超敏反应(即细胞毒型超敏反应)·····	(224)
一、II型超敏反应的损伤机制·····	(224)
二、II型超敏反应与疾病:·····	(226)
第三节 III型超敏反应(即免疫复合物型超敏反应)·····	(228)
一、III型超敏反应发生的原因·····	(229)
二、常见免疫复合物病·····	(230)
第四节 IV型超敏反应(即迟发型超敏反应)·····	(232)
一、迟发型超敏反应·····	(232)
二、迟发型超敏反应中细胞之间的作用·····	(234)
三、常见IV型超敏反应病·····	(236)
第十一章 异常免疫应答 ·····	(237)
第一节 自身免疫应答·····	(237)
一、自身免疫应答发生的原因·····	(237)
二、自身免疫病·····	(242)
第二节 移植免疫·····	(244)
一、移植的类型及同种异型移植的免疫应答·····	(244)
二、移植抗原与移植免疫·····	(246)
三、减小移植排斥的途径·····	(247)
第三节 肿瘤免疫·····	(249)
一、肿瘤抗原·····	(249)
二、宿主对肿瘤的免疫应答·····	(252)
三、肿瘤免疫的监视与逃避·····	(253)
四、肿瘤免疫治疗的策略·····	(255)
第四节 免疫缺陷·····	(258)
一、先天性免疫缺陷·····	(258)
二、获得性免疫缺陷综合症·····	(262)
第十二章 免疫系统的进化 ·····	(269)
第一节 无脊椎动物的免疫性·····	(269)
一、免疫细胞及其防御·····	(269)
二、体液中各种可溶性免疫因子的作用·····	(270)
三、移植免疫与类似MHC功能·····	(271)
第二节 脊椎动物的免疫进化·····	(273)
一、低等脊椎动物的淋巴样组织·····	(273)
二、无脊椎动物与脊椎动物淋巴组织进化的比较·····	(274)
三、脊椎动物淋巴细胞和分子的进化·····	(275)

第一章 绪 论

免疫性(immunity)通常是指机体对感染疾病有高度的抗性。免疫性有先天的(innate)抗性,也有获得的(acquired)抗性。实际上机体免疫性不仅只是对疾病因子表现抗性,而且是对所有能被机体免疫系统识别的物质,包括外来的生物的和非生物的物质,甚至于机体内部的某些能被识别的成分都表现出抗性,所以免疫性也可以说是机体具有保护自己免受其他物质损害的特性。而免疫学(immunology)的研究核心就是机体怎么区别“自身”和“非自身”。不难看出现代免疫学的研究早已超出了感染免疫的概念,它已经发展成一门独立的学科,并由它派生出许多相关的分支学科。本章将对免疫学的产生与发展作一概要的回顾,并对免疫学的一些基本概念及免疫学在生命科学中的地位和作用作一概括的介绍。

第一节 免疫学的由来和发展

一、疾病的传染与免疫

早在中世纪前人们就认识到有一些传染性疾病,当时统称为瘟疫,得病康复以后便不再感染此病。这种认识导致从中世纪便开始探索诱导对天花(smallpox)的免疫。在10世纪,穆斯林医生 Rhazes 第一次对天花做了清楚的临床描述。他不仅把天花与麻疹及其他疹类疾病区别开来,而且指出了天花病人复原后对天花具有持续的免疫性。这可能是人们从文献中能看到的最先提出的关于获得性免疫的概念。当时对获得性免疫的原因并不了解,甚至错误地认为天花能感染湿度很高的血液。当天花感染的脓疱破裂以后,驱逐了血液中的湿度,使血液的湿度降低,便不再受天花的感染了。当时称为获得免疫驱逐理论。

在11世纪中国宋真宗时代,人们已经知道吸入天花脓疱的结痂可以预防天花。用小银管取天花康复后的结痂接种到鼻子里,男左女右,以此诱导对天花的防御。到18世纪这种用人痘接种预防天花的方法在东方颇为盛行,并广泛传入邻国乃至中东和英国。蒙塔格夫人(Mary Wortley Montagu)为这一方法在英国的传播起了重要作用。

1798年英国一位医学院学生 Edward Jenner 发表了他的开创新纪元的牛痘疫苗的报告。他从挤奶人接触牛痘而不生天花这一现象得到了启发。他把牛痘(cowpox)的脓液接种于健康的男孩,待反应消退之后再用同样方法接种天花,男孩不再发病。这一创造性的发现引起人们极大的兴趣。当时称这种方法为 Jenner 牛痘疫苗接种(Jennerian vaccination)。然而当时对于为什么接种牛痘能防天花的原因并不清楚。Jenner 似乎也从未设想过他的疫苗为什么有免疫性。当时关于流行病的病原存在一些模糊观念,这也限制了人们关于致病及免疫原因的正确思考。然而不管怎样,在免疫科学真正确立之前,Jenner 的贡献是巨大的。他所创立的牛痘疫苗成为人们与天花奋斗长达200年之久的最重要的武器。1976年世界上仅剩了最后一例天花病人,三年后的1979年世界卫生组织郑重宣布天花已被清除。所以人们通常把免疫学的起源归功于 Jenner 1798年关于牛痘疫苗的发现。

二、免疫科学的诞生和发展

1. 免疫学的创立

19世纪科学医学产生的最重要的因素之一是越来越多的人接受了病菌致病的理论。1880年法国科学家巴斯德(Louis Pasteur)关于鸡霍乱(*Pasteurella aviseptica*, cholera)预防免疫作用的报道是科学免疫学诞生的重要标志。他使用老化的霍乱病菌培养物,即已失去了致病力的霍乱病菌作为疫苗,成功地防止了有致病力的霍乱病菌的传染致病。1881年巴斯德更进一步证明杀死的霍乱菌以及病毒、炭疽菌(*Bacillus anthracis*)等都能成功地诱发免疫。为了纪念 Jenner 的伟大功绩,他将这类接种诱导免疫的制剂称为疫苗(vaccine,来自拉丁字 vacca 即牛的意思)。同时柯赫(Robert Koch)首次分离了炭疽病菌。他与巴斯德常常为炭疽病病原及预防而有颇多争论。1880年柯赫在细菌病原研究中发现了结核菌(*Tuberculosis bacillus*),并且研究了用疫苗来预防结核病的方法。他首次观察到现在知道的属于结核菌引发的迟发型超敏反应现象,并且建立了病原分离鉴定的著名法则——柯赫法则(Koch's postulates)。由于上述开创性的工作,人们对于使用减毒或者杀死的病菌制作疫苗的方法以控制动物和人体传染性疾病树立了信心和希望。

以后的10多年的研究对免疫诱发物质有了更深入的认识。1888年 Emile Ronx 和 Alexander Yersin 发现了白喉杆菌(*Diphtheria bacilli*)的培养液中含有可溶性毒素,这种毒素能引发实验动物的白喉典型症状。1890年 E. Adolf von Behring 等用白喉细菌培养液的过滤液,以非致病剂量注射动物,得到的动物抗血清具有中和毒素的作用,称为抗毒素(antitoxin)。这种抗毒素血清的中和能力又可通过转移血清的方法转移到未被免疫的动物身上,这就是被动免疫(passive immunization)。后来就把抗毒素物质称为抗体(antibody),把诱导抗体产生的物质称为抗原(antigen)。他们还证明破伤风菌(*Clostridium tetani*)外毒素的抗体也有中和毒素的作用。1890年 Paul Ehrlich 证明植物毒素蓖麻蛋白(ricin)和红豆碱(abrin)也能诱发机体产生抗毒素,而且在体外试验中也证实能中和毒素,使红细胞免受毒素的伤害。这些实验结果对当时风靡医学界的 E. A. von Behring 抗毒素治疗方法无疑是极为重要的支持。在这期间还证明不但毒素能诱发抗体产生,非毒素物质如牛奶以及其他蛋白质类物质都能诱导机体产生特异性抗体。这表明抗体的形成是机体的一种免疫应答现象。1894年 R. F. J. Pfeiffer 和 J. J. B. V. Bordet 从血清中分离出一类与抗体不同的成分,但能参与对细菌的破坏作用,这就是补体(complement)。1896年 M. von Gruger 和 H. E. Durham 发现抗体能在体外特异性地凝集细菌。1897年 R. Kraus 发现抗原和抗体能形成沉淀,并用这种方法进行伤寒病菌的诊断,称为 Widal 试验。另外 P. Ehrlich 在此期间对白喉毒素和抗毒素进行了更直接的有重要意义的定量研究,使当时最重要的免疫治疗法更为合理化。他在1897年发表的关于白喉抗毒素的重要文献中对抗原抗体反应的定量研究,对抗体特异性与化学结构的关系以及补体与抗原抗体复合物结合的本质等理论和实践提出了重要解释,为免疫化学和血清学做出了重要的贡献。他和梅契尼可夫以关于抗体形成的侧链学说共获1908年的诺贝尔生理和医学奖。

2. 实验免疫学的发展

进入20世纪以后,免疫学侧重向两个方面发展:①体液免疫(humoral immunity),着重研究免疫细胞分泌的产物——抗体;②细胞免疫(cellular immunity),着重研究宿主对外来物质的应答中完整细胞的生物学作用。这两个方向的发展使免疫学进入了实验免疫学的发展时期。

在体液免疫方面首先要提及的是 P. Ehrlich 的关于抗体形成的侧链学说。他提出细胞表

面上预先存在一些受体,即侧链。受体能与毒素(即抗原)结合。细胞表面上产生的过多受体能以游离状态释放出来的便称为抗体。这是最早提出的关于抗体形成的理论和受体(receptor)的概念。虽然当时并没得到人们普遍接受,但他对现代免疫学理论的建立确有重要的影响。1901年 K. Landsteiner 在研究抗红细胞抗体时发现人有同种凝集素系统(isoglutarin),即 ABO 血型系统。1926年他与 P. Lering 一起又发现了 MN 和 P 两种血型系统,1940年他与 A. Wiener 发现了 Rh 抗原,此后又发现了许多其他的红细胞抗原。这些免疫血液学(immunohematology)的研究对理论免疫学、法医学及人类种族关系的研究具有重要的意义,同时对输血、新生儿溶血等临床免疫的实践作出了重要的贡献。

在抗原与抗体反应方面的实验研究还有 20 世纪 20 年代末 30 年代初关于抗原抗体定量沉淀反应和沉淀反应的“网格”结构理论。由于电泳技术的发展,E. A. Kabat 和 A. W. Tiselius 确定了抗体分子的本质是 γ -球蛋白。这些工作对血清学的应用起了推动作用,并为抗原抗体的关系及本质的理论研究打下了基础。

在细胞免疫方面,早期开创性的工作应首推梅契尼可夫。他生于俄国,1884 在意大利从事海洋生物学研究,首次发现海星(starfish)幼体中含有吞噬细胞,能探索和清除外来物质。后来他在法国巴斯德研究所继续为创立他的吞噬细胞理论进行了大量研究工作,对细胞免疫理论的建立有着深远的影响。第二次世界大战期间许多基础学科研究有了重要的发展。1949年 P. B. Medawar 在皮肤移植的研究中发现移植排斥现象和免疫特异性反应的规律是相同的。1945年~1947年 R. Owen 报道了对两卵双生牛的研究,因为双生牛胚胎期共有循环系统而形成了血细胞嵌合体,这一对双胞胎之间没有移植排斥现象。1949年澳大利亚医生,病毒学家 F. M. Burnet 和 F. Fenner 一起修改新版的《The Production of Antibodies》一书中对 R. Owen 的发现进行了理论解释。他们指出在机体发育的一定时期内适应了抗原就是“自身”,机体对它有耐受性,反之超过这个时期而未被适应的抗原就是“非自身”。免疫系统能识别它,它能活化免疫系统。1953年 P. B. Medawar 等又进一步证实了 Burnet - Fenner 理论,并把这种现象称为获得免疫耐受性(acquired immunological tolerance)。

三、免疫学的近代发展

进入 20 世纪 50 年代以后,遗传学、细胞学,特别是分子生物学等生命科学的蓬勃发展,也大大推动了免疫学的发展。

1. 在体液免疫方面

关于抗体形成的理论,1955年 N. K. Jerne 提出了“自然选择”理论。他认为在血液中有小量的多种自然抗体。这些抗体能选择性地与抗原结合而传递给细胞,细胞才能产生大量的抗体。在这一理论的促进下,1957年 Burnet 等提出了重要的关于抗体形成的“克隆选择理论”。他认为抗体作为一种受体自然存在于细胞表面上,抗原能与受体选择性地结合,从而刺激了被选择的具有一定抗体特异性的细胞克隆。这一细胞克隆因受刺激而增殖,一些子细胞分化成为抗体形成细胞(antibody-forming cells),其余的成为免疫记忆细胞(immunologic memory cells)。克隆选择理论同时还指明,由于克隆流产(clonal abortion)而表现出对自身抗原成分的免疫耐受性(immunologic tolerance)。稍后,1974年 N. K. Jerne 提出了免疫系统内部调节的独特型(idiotype)和抗独特型(anti-idiotype)的网络理论(network theory)。他指出免疫球蛋白分子的异质性不仅表现在分子上有特殊的能结合抗原的互补位(paratope),而且表现在分子的可变区上许多不同的抗原决定簇。这些被称为独特位(idiotope)的抗原决定簇能被另外

的抗体,即抗独特型抗体所识别。这种能与互补位内独特位结合的抗独特型抗体有模拟“非自身”或者“自身”抗原的作用,称为内象抗原(internal images of antigen)。网络理论对于克隆选择理论无疑是重要的补充和发展,它把免疫细胞与免疫分子的相互作用联系起来。然而 N. K. Jerne 的理论并没有阐明 T 细胞在抗体形成中的作用。到 20 世纪 80 年代末有人又进一步提出了第二代免疫网络,在网络结构、暂时动力学及后动力学可塑性方面补充和发展了免疫网络理论。

随着分子生物学的发展,抗原、抗体等免疫大分子的结构和功能,免疫球蛋白基因结构和功能等方面的研究取得了重大进展。G. M. Edelman 1969 年关于人类免疫球蛋白全部一级结构的测定完成以后,其他各类免疫球蛋白的一级结构以及一些立体结构也相继确定。1975 年 Cesar Milstein 和 Georges J. F. Köhler 创立了制备单克隆抗体的杂交瘤技术。用单克隆做分子探针进行免疫鉴定及免疫治疗和药物抗体的抗体导向运载等研究和应用得到迅速的发展,对分子生物学、细胞学、免疫学、医学等许多学科领域的发展也起了重要的推动作用。1980 年 Tonegawa 证实了免疫球蛋白基因的重排,使免疫球蛋白多样性的遗传控制找到了科学的依据。这些重要的研究成果大大推动了分子免疫学的发展而成为现代免疫学中飞速前进的一个分支,同时与细胞免疫学的研究成果一起大大推动了分子免疫遗传学的发展。

2. 在细胞免疫学方面

细胞免疫学方面的蓬勃发展是从胸腺功能发现以后才开始的。在 1961 年以前,人们对胸腺的免疫功能还不清楚,甚至仅把它当成一个退化的腺体。1962 年 R. A. Tood 和 J. F. Miller 进行切除胸腺的试验证实,早期切除胸腺能使机体失去产生抗体和免疫移植排斥的能力,从而揭开了胸腺和胸腺细胞是具重要免疫功能的免疫组织和细胞的秘密,并且随着对胸腺细胞功能的认识而使细胞免疫学的研究不断深入发展。体液免疫主要是通过骨髓依赖性淋巴细胞(bone marrow dependent lymphocyte)即 B 细胞产生抗体而发挥作用。胸腺依赖性淋巴细胞(thymus dependent lymphocyte)即 T 细胞几乎能参与包括体液免疫应答和细胞免疫应答在内的所有类型的免疫应答。细胞介导的细胞毒作用(CTL),迟发型超敏反应,组织器官的移植免疫等也都有 T 细胞的参加,T 细胞(如 Th 细胞)甚至对抗体应答的 B 细胞也起着重要的辅助作用。1936 年 P. A. Gorer 发现了小鼠具有与移植排斥密切相关的主要组织相容性抗原 H-2 之后,1950 年 J. Dausset 在人的血液中又发现了具有与 H-2 同样作用的人体白细胞抗原即 HLA(1959 年发表),以后大量工作集中在对这类抗原的结构与功能以及控制这类抗原的基因——主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的研究上。1974 P. C. Doherty 和 R. M. Zinkernagel 确认 T 细胞抗原受体(TCR)对抗原的识别受到 MHC 的限制。MHC 对于细胞加工和递呈抗原至关重要。MHC 具有高度的多态性,它由许多基因座位组成,各基因座位上又有许多等位基因。目前已报道的编码 MHC - I 和 MHC - II 类表面抗原的等位基因有 438 个,是 10 年前报道数的一倍多。随着鉴定方法的改进,可能还会有更多的等位基因被发现。MHC 还能编码与免疫相关的第三类抗原分子,包括由它编码的补体成分和肿瘤坏死因子等。研究 MHC 基因结构及 MHC 的单元型(haplotype)遗传规律是分子免疫遗传学的重要课题之一。

在细胞免疫中发展迅速的另外一个方面是免疫细胞表面分子以及淋巴细胞分泌的细胞介素的结构功能及分子克隆的研究。进入 20 世纪 80 年代,随着单克隆抗体技术的建立,越来越多的细胞表面上具有免疫功能的分子被发现。用单克隆抗体分组的 CD 抗原系列命名的细胞

表面分子目前已有 166 种以上(CD1 ~ CD166),如整合素、受体、配体等,它们由各种免疫细胞表达,在免疫应答反应中具有识别、粘附和信号传导等极其重要的免疫功能。这些分子大多属于免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily)如 CD1、CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、CD28、CD80(B7. 1)、CD86(B7. 2)和 CD152(CTLA - 4)等;此外还有整合素家族(integrin)的如 CD41、CD49(VLA)、CD103(HML - 1)等;NGF 受体家族的 CD30(Ki - 1)和 CD40 等;TNF 家族的 CD70(Ki - 24)和 CD153(CD30L)等及 TNF 受体家族的 CD120a(TNFR - I)、CD120b(TNFR - II)和 CD154(TBAM)等许多不同类别的分子。淋巴细胞通过分泌细胞介素建立细胞之间的相互关系,调节免疫应答反应。1986 年多伦多第六届国际免疫学大会确定对已经明确了基因编码序列及对靶细胞效应的一些可溶性蛋白分子用 interleukin(简称为 IL)表示。到目前为止已列入 IL 编号的白细胞介素有 18 种之多(IL - 1 ~ IL - 18),比 10 年前增加了一倍。其实白细胞介素也远不止 18 种,随着研究的深入和检测方法的敏感性提高还会有更多的这类分子被发现。另外还有许多未以此系列命名的细胞因子如 γ 、 α 、 β 干扰素(IFN), α 、 β 肿瘤坏死因子(TNF),巨噬细胞趋化接触及活化因子(MCAF),粒细胞,巨噬细胞集落刺激因子(GM - CSF),白血病抑制因子(LIF)等。此外还有很多免疫细胞分泌的一些可溶性的细胞因子不仅对建立免疫细胞间的关系起着重要的作用,而且通过它们还建立起了神经系统与免疫系统的联系,成为神经免疫调节的重要组成部分。这也是免疫学近代发展的一个较新的研究领域。

第二节 免疫学概念要览

免疫学是一门新兴的学科,它是从细菌学、微生物学逐步发展为一门独立的学科。这门科学研究的核心就是弄清楚机体怎样区别“自身”和“非自身”的。免疫学导论一书也是围绕这一核心系统介绍免疫学的基本理论和概念及其现代发展。现就以下几个方面对免疫学的对象范围和内容作一概括。

一、自然免疫和获得免疫

免疫性是指保护机体不受外来侵害的特性,机体保护自己的机制有两大类。

1. 自然免疫性(natural immunity)

自然免疫性又称先天免疫性(innate immunity),是机体在接触外来的侵染物之前就已经存在的免疫性,所以自然免疫性是机体先天就有的,而且始终存在的防御机制。这些起着自然免疫性机制的成分,是机体表面上的如皮肤、粘膜、机体分泌的脂肪酸等有效的物理和化学屏障。在机体内部的如 α 、 β 、 γ 干扰素及其他白细胞分泌的细胞介素物质、血清中的补体成分和溶菌酶等,它们对病原物都具有抑制或杀伤作用(见第四章)。另外机体中有一些细胞在自然免疫中也是起着重要防御作用,如各种有吞噬作用和自然杀伤作用的细胞,中枢神经系统的小胶质细胞(microglial cells)等。当外来的侵害物一旦越过了外表的物理和化学屏障而进入机体后,这些细胞便起着破坏和清除外来物的作用。总之,这些物理的和化学的以及细胞的防御的一个共同特点是先天就有的,而不是病原侵染后才产生的,而且它们的作用都没有特异性。

2. 获得免疫性(acquired immunity)

获得免疫性是当机体与外来侵害物接触(称为免疫作用)之后才获得的免疫特性。这种获得的免疫性对诱发的抗原具有特异性,所以获得免疫又称为特异免疫性(specific immunity)或者适应免疫性(adaptive immunity)。获得免疫性与自然免疫性的关系见图 1 - 1。从生物进化系

统来看自然免疫性是在最低等的无脊椎动物上就存在的,而获得免疫性是在脊椎动物中才有的,而且是随着进化渐趋完善的。自然免疫的机制在无脊椎动物和脊椎动物中都有(见第十二章)。

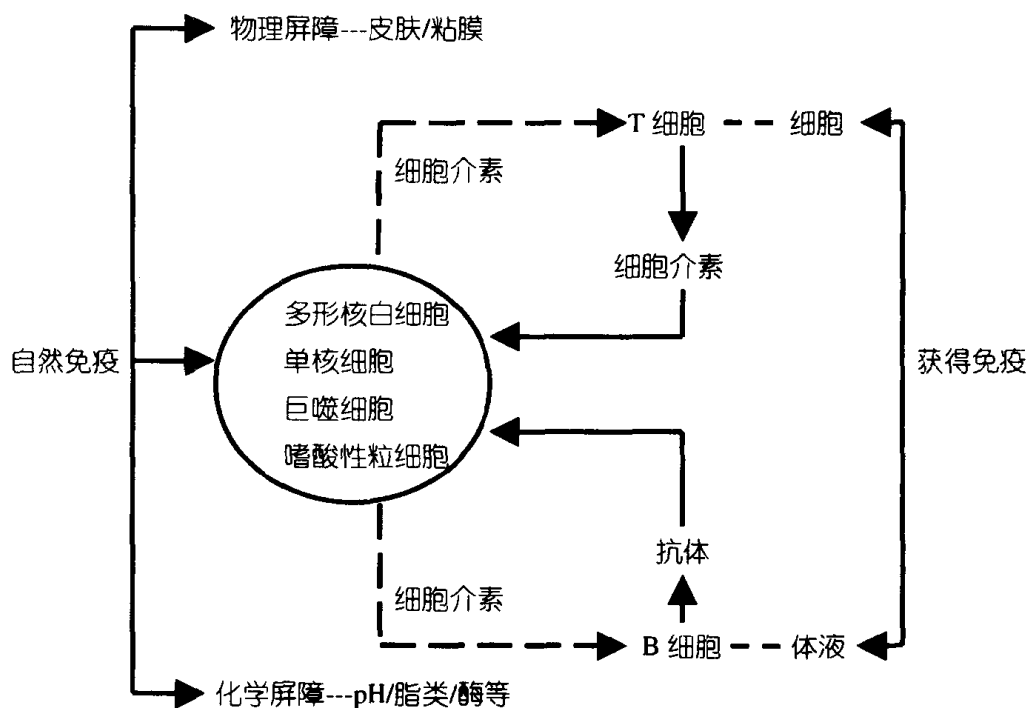


图 1-1 自然(先天)免疫与获得(特异)免疫相互关系

二、免疫应答

简单地说免疫应答是机体对侵染的自身防御反应(见第八章)。当然这里讲的“侵染”应当是广义的,不仅有病原生物及其产物,还有非生物的物质;不仅有外来的,还有体内的能被免疫系统识别的细胞和抗原物质。防御反应的结果可能是杀伤,排除“侵染”物质,恢复和保持机体的免疫平衡,也可能使机体受到不同程度的损伤。

1. 免疫应答的特点

获得免疫应答有如下几个特点:

(1)特异性:免疫系统的应答不是随机发生的,是针对不同的分子结构而发生的,是一个细胞克隆的受体只能与一种相应的抗原决定簇(antigenic determinant)结合而诱发免疫应答。结构已经确定了抗原决定簇称抗原表位(epitope)。

(2)适应性:机体的免疫系统能对所有各种各样分子做出特异性免疫应答,甚至对以前地球上从未出现过的新分子而作出免疫应答,因为机体中有多种多样的细胞克隆分别与这些分子结合,这些特异性细胞克隆多达 10^{10} 以上,也就是说能与 10^{10} 以上各种不同的抗原决定簇结合。

(3)区别“自身”与“非自身”:一般说“非自身”是指外来的抗原物质,而自己体内的分子是“自身”。免疫系统对“非自身”抗原能识别、清除,而对自身的成分表现耐受,不引起免疫应答反应。但因某些原因会使“自身成分”也能成为机体识别的抗原,机体则会发生自身免疫应答(见第十一章)。

(4)记忆性:识别“自身”与“非自身”是通过淋巴细胞表面表达的分子进行的。第一次接触过的外来分子能被淋巴细胞记忆,当再次遇到相同抗原分子会作出更快和更强的应答。这些记忆的淋巴细胞多为长命的细胞。

(5)自我调节性:免疫应答有自我调节的能力,一方面受抗原刺激淋巴细胞活化,另一方面也有一些细胞对免疫有抑制作用,如抑制性 T 细胞(T_s)对 T_h 细胞有抑制作用。同样抗体的产生达到一定浓度也会出现抑制抗体的产生的负调节。这种自我调节性是机体维持正常的免疫应答平衡的重要机制,一旦自我调节失灵,机体免疫系统也会失去平衡,而导致某些疾病发生(见第九章)。

2. 免疫系统

机体的免疫系统是由许多免疫的组织器官和免疫细胞以及免疫分子组成的。骨髓是最重要的造血器官,也是所有淋巴细胞及免疫细胞的发生地,如 B 细胞、T 细胞、单核细胞、巨噬细胞和粒细胞等。B 细胞是在骨髓中发生和成熟的,但 T 细胞要运往胸腺器官中去分化发育成熟。当然在成熟前有 90% 的 T 细胞发生程序性死亡。这两种免疫器官称中枢淋巴器官,也称为初级淋巴器官。淋巴细胞由初级淋巴器官转到淋巴结、脾脏以及全身各部的淋巴组织中去,这些淋巴组织都称为外周淋巴器官或者次级淋巴器官。淋巴细胞通过血淋巴循环能遍布全身,成为机体免疫应答的组织学和细胞学基础(见第五章)。

3. 体液和细胞免疫应答

能诱导机体产生免疫应答的物质就是抗原(见第二章)。抗原的种类很多,有微生物、低等动物等生物体或者细胞,也有许多生物大分子如蛋白质、多糖、核酸等。还有一些小分子的所谓半抗原。一种抗原上可能有多种不同结构的抗原决定簇。抗原进入机体以后一方面能诱导 B 细胞分泌抗体,有一些 B 细胞虽不产生抗体,但对于接触过的抗原有记忆能力,如果再次接触同样的抗原,机体可产生更多的抗体,这些抗体与入侵的抗原特异地结合,抑制或破坏抗原使其失去致病能力,这种由抗原免疫机体诱导而获得免疫性的方式是主动免疫(active immunization)的方式。如果把具有特异性的抗体人工转移给一个未经抗原直接免疫的机体,使机体也获得了特异免疫性,这称为被动免疫(passive immunization)。不管主动免疫还是被动免疫,它们的免疫应答都是通过特异抗体介导的,也可以通过抗体转移,这是体液免疫的重要特征(见第三章)。

细胞介导的免疫应答的抗原特异性主要表现在 T 淋巴细胞上。T 淋巴细胞有特异性抗原受体(TCR),它与 CD3 及 CD4(T 辅助细胞, T_h)或 CD8(细胞毒性 T 细胞,CTL)分子组成复合体,而抗原是通过抗原递呈细胞(APC)加工递呈给 T 细胞的。APC 细胞表面上带一类重要的限制性分子,就是主要组织相容性抗原(MHC - I 及 MHC - II),经过加工的抗原与 APC 细胞表面上 MHC - II 分子结合,便递呈给带 CD4 的 T_h 细胞。 T_h 细胞被激活以后能帮助 B 细胞产生抗体,而与 APC 细胞上 MHC - I 分子结合的抗原能递呈给带 CD8 的 CTL 细胞,激活 CTL 的杀伤功能,包括杀伤肿瘤细胞。这种通过细胞介导的获得免疫性也可以转移给未受抗原刺激的个体,或者通过辐照个体,使这些个体也具有相同特异性的免疫性。但转移的是淋巴细胞而不是抗体。这种方法称为“过继”免疫(adoptive immunity),实际上也是属于被动的获得性免疫。

在体液免疫和细胞免疫应答中细胞对抗原的识别实际上都是分子的识别。B 细胞和 T 细胞库中有数量十分庞大的多样性特异受体。这些受体分子多样性的基础是来自胚系 DNA 上遗传基因的重排,即由许多基因片段上的基因随机组合成某种特异性受体的完整基因(见第三