

高等医药院校教材

医学基础免疫学

主 编

林飞卿

余传霖

何球藻

GAODENG YIYAO YUANXIAO JIAOCAI

上海医科大学出版社

特 约 编 辑 王 龙 妹

医学基础免疫学

主编 林飞卿 余传霖 何球藻

上海医科大学出版社出版发行
(上海市医学院路138号)

新华书店上海发行所经销

江苏句容排印厂排版

上海市印刷三厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 24.5 字数 598000

1990年6月第1版 1990年6月第1次印刷

印数 1-1000

ISBN 7-5627-0052-4/R·46

定价: 5.15 元

前 言

自 1979 年起我校在研究生教学中陆续开设了基础免疫学、免疫生物学、免疫病理学等课程,并于 1981 年起先后编写了《基础免疫学讲义》、《免疫生物学》、《免疫病理学讲义》、《免疫病理学》,作为本校研究生选修免疫学基础和免疫病理学的教材,获得了较好的效果。近年来免疫学发展迅猛,且正在继续向纵深发展,其分支越来越多,许多方面已向分子水平进展,从而对机体的免疫应答的发生机理有了进一步了解,并有可能将其用于多种疾病的诊断和防治。由于有关知识的不断充实更新,原有教材内容已不能反映学科发展的现代水平,故在原有教材的基础上作适当修改,除保留原来章节外,并增加了近年来发展较快且受广泛重视的部分内容。除由本校教师编写外,还邀请国内其他医学院校和科研单位从事免疫学工作的教授和专家共同编写。在编写过程中,力求能反映免疫学领域中的新进展,但仍顾及原有的基本资料,采用的资料一般均较为成熟。对于重大的发现尚介绍了发现的经过情况或有启发性的实验,或提出有关内容的发展方向。各章内容均经过反复修正,力求材料可靠,观点无误,论述严谨。因此本书为一内容新颖,理论性较强的免疫学参考书,它不但可作为研究生免疫学专业的教材,也可供进修生及临床医师参考。

本书共分 27 章,包括:①免疫细胞和免疫系统;②免疫球蛋白和受体;③补体;④主要组织相容性复合体;⑤免疫应答的调节;⑥免疫效应机理;⑦免疫病理;⑧有关技术在免疫学中的应用等。以上内容主要属于基础免疫学和免疫病理学,而免疫化学或临床免疫学较少涉及。

由于编写人员的水平有限,内容难免有缺点和错误,恳切希望读者不吝指正,俾能作进一步的修改。

编 者

1989年3月

目 录

绪 论	1
第一节 免疫学的发展历史	1
第二节 免疫学发展现状与展望	5
第一章 免疫系统的结构和功能	10
第一节 免疫系统的种系发生和个体发育	10
第二节 人体免疫器官及免疫细胞的个体发生	13
第三节 神经内分泌系统与免疫系统的关系	23
第二章 B 淋巴细胞	27
第一节 B 细胞的个体发育	27
第二节 B 细胞的分化	29
第三节 B 细胞表面的受体和分化抗原	31
第四节 调节 B 细胞分化的细胞和分子	34
第五节 B 细胞分化与免疫缺陷性疾病	38
第三章 T 淋巴细胞	39
第一节 T 细胞表面的标志	39
第二节 T 细胞亚群	43
第三节 T 细胞的功能	45
第四节 T 细胞在胸腺内的分化	48
第五节 T 细胞缺陷与疾病	52
第四章 巨噬细胞及其他辅佐细胞	54
第一节 细胞种类和发育	54
第二节 单核巨噬细胞的生物学特性	56
第三节 其他 A 细胞的生物学性状	59
第四节 巨噬细胞的激活过程及作用机理	60
第五节 巨噬细胞功能失常与疾病的关系	69
第五章 自然杀伤(NK)细胞	72
第一节 NK 细胞的基本特征	72
第二节 NK 细胞的异质性	74
第三节 NK 细胞和LAK细胞	76
第四节 NK 细胞的主要功能	77
第五节 NK 细胞在临床疾病中的地位	79
第六章 免疫球蛋白的结构和功能	81
第一节 免疫球蛋白的分子结构	81
第二节 各类免疫球蛋白的结构和主要性状	85

第三节	免疫球蛋白的同种异型和独特型	89
第四节	免疫球蛋白的生物功能	90
第七章	免疫球蛋白分子遗传学	94
第一节	免疫球蛋白的抗原特异结合多样性	94
第二节	免疫球蛋白重链不变区基因	100
第三节	免疫球蛋白的等位基因排除现象	102
第四节	产生抗体分子的基因工程	102
第五节	免疫球蛋白基因的激活调控和肿瘤	104
第八章	淋巴细胞的膜受体	106
第一节	T、B 细胞共同的膜受体	107
第二节	T 细胞的膜受体	112
第三节	B 细胞的膜受体	118
第九章	淋巴细胞的活化	122
第一节	活化淋巴细胞的物质	123
第二节	T 细胞的活化	125
第三节	B 细胞的活化	128
第十章	补体系统	133
第一节	补体的活化	133
第二节	补体反应的调控因素	140
第三节	补体的生物学活性作用	142
第四节	补体与血液凝固系统的关系	145
第五节	补体组分的血清水平与临床疾病的关系	145
第十一章	主要组织相容性复合体	147
第一节	小鼠主要组织相容性系统	148
第二节	人类主要组织相容性系统	154
第十二章	免疫细胞间相互作用的 MHC 限制	164
第一节	MHC 限制现象	164
第二节	胸腺微环境在 MHC 限制中的作用	168
第三节	MHC 限制现象的解释	169
第四节	T 细胞受体与限制性识别的关系	170
第十三章	辅助性和抑制性 T 细胞在免疫调节中的作用	176
第一节	免疫应答中的细胞间相互作用	176
第二节	辅助性 T 细胞	177
第三节	抑制性 T 细胞	180
第四节	免疫调节环路	186
第十四章	免疫耐受性	189
第一节	现象和简史	189
第二节	影响免疫耐受性形成的因素	190
第三节	免疫耐受的维持和终止	193

第四节	免疫耐受诱导和维持的机理	194
第五节	免疫耐受的临床意义	198
第十五章	细胞因子和免疫调节	200
第一节	细胞因子共有的特性	200
第二节	细胞因子的分类	201
第三节	白细胞介素	202
第十六章	独特型网络	213
第一节	独特型网络的基本概念	213
第二节	天然自身抗体及其网络	217
第三节	独特型网络和 T、B 细胞库的选择	219
第四节	内在影像和抗独特型疫苗	220
第五节	独特型网络和自身免疫病	222
第十七章	抗原与抗体相互作用	225
第一节	抗体的亲和力	225
第二节	抗原决定簇的分析	228
第三节	抗原抗体相互作用的结果	233
第十八章	补体在免疫应答过程中的作用	236
第一节	补体在免疫感应阶段中的作用	236
第二节	补体在免疫反应阶段中的作用	238
第三节	补体在免疫效应阶段中的作用	243
第四节	补体活性片段的免疫调节作用	245
第十九章	细胞介导的细胞毒作用	249
第一节	细胞毒细胞的类型	249
第二节	效应细胞对靶细胞的识别	250
第三节	溶解作用的准备相	252
第四节	靶细胞的死亡	254
第五节	细胞介导的细胞毒杀伤作用的其他研究	256
第六节	细胞毒细胞的生物学意义	257
第二十章	迟发型变态反应	259
第一节	迟发型变态反应的细胞学基础	259
第二节	迟发型变态反应机理和研究方法	260
第三节	迟发性皮肤过敏反应	261
第四节	微生物感染中的迟发型变态反应	262
第五节	T_{DTH} 细胞在移植排斥中的作用	264
第六节	$I\gamma T-1^+$ T_{DTH} 细胞在抗肿瘤中的作用	264
第七节	迟发型变态反应的调节	265
第二十一章	抗感染免疫	267
第一节	抗感染免疫的效应作用	267
第二节	抗细菌性感染的免疫	269

第三节	抗病毒感染免疫	278
第四节	抗真菌感染的免疫	283
第二十二章	I 型变态反应	286
第一节	变应原	286
第二节	引起 I 型变态反应的抗体	287
第三节	与 I 型变态反应有关的靶细胞	288
第四节	I 型变态反应的介质	289
第五节	I 型变态反应的发生过程及机理	292
第六节	临床常见的 I 型变态反应性疾病	294
第七节	I 型变态反应性疾病的治疗原则	295
第二十三章	自身免疫和自身免疫病	298
第一节	自身免疫与自身免疫病的关系	298
第二节	自身免疫发生的原因	299
第三节	自身免疫发生机理	302
第四节	自身免疫性疾病	305
第二十四章	移植免疫	312
第一节	机体对移植物的排斥反应	312
第二节	移植排斥反应的类型及其发生机理	317
第三节	延长移植物存活的可能措施	319
第二十五章	肿瘤免疫	323
第一节	肿瘤细胞的抗原性	323
第二节	机体抗肿瘤免疫效应机理	328
第三节	机体免疫系统功能与肿瘤发生发展的关系	331
第四节	肿瘤免疫治疗的可能性	333
第二十六章	B 淋巴细胞杂交瘤技术和单克隆抗体的应用	336
第一节	细胞融合技术的发展	336
第二节	B 细胞杂交瘤技术	337
第三节	单克隆抗体的制备和特性	341
第四节	单克隆抗体的实际应用	343
第二十七章	重组 DNA 在免疫学中的地位	349
第一节	基本概念	349
第二节	重组 DNA 技术的常用工具	351
第三节	重组 DNA 技术常用的方法	355
第四节	重组 DNA 技术在免疫学中的应用	364
附录	英汉缩略语名词对照	375

绪 论

免疫学是研究自身防御,机体如何识别异物并与之发生反应的一门基础医学。所谓“免疫”原由拉丁字“immunis”而来,其原意为“免除税收”(exception from charges),也包含着“免于疾患”之意。这门学科在生长、遗传、衰老、感染、肿瘤以及自身免疫的发生等方面均有重要作用。免疫学最早是研究抗感染问题,为微生物学的分科。然而自 60 年代后,免疫学有了迅猛的发展,已冲出了抗感染免疫的范畴,而涉及多种非感染性的问题,它既有其本身的基础理论,又牵涉到许多实际问题,如移植免疫、肿瘤免疫、自身免疫、生殖免疫等。临床上有不少疾病可以免疫学的基础理论来理解,免疫学已渗透到临床各学科中。免疫学学科本身既有其特有的研究方法,又吸收了细胞生物学、生物化学、生物物理学、分子生物学等学科的方法,为其进一步发展创造了有利条件。目前免疫学中已形成许多分支,研究免疫的基本理论和方法学的有免疫化学、免疫生物学、分子免疫学、免疫遗传学等,它们是免疫学发展的前沿,发展迅速。研究免疫与疾病关系的有免疫病理学,其中包括抗感染免疫、肿瘤免疫、移植免疫、自身免疫以及研究临床各专题的临床免疫学。关于免疫药物治疗的研究则有免疫药理学、免疫毒理学等。

第一节 免疫学的发展历史

一、免疫学开创阶段

早在我国南宋时期,公元 11 世纪时,我国创造性地发明了人痘苗,即用人工轻度感染的方法,达到预防天花的目的。这实际上是免疫学的开端。至 17 世纪时,不但在我国已普遍实行以人痘苗接种预防天花,而且也引起邻近国家的注意,人痘法已传入朝鲜、日本及俄国,并由俄国传入土耳其,后经中东再传入欧洲。1721 年英国驻土耳其公使夫人 Montagu 将人痘法传入英国,在英国曾进行了人体实验,把接种人痘者移居至天花流行区,结果发现接种者均获得免疫力。

二、免疫学的兴建阶段

继人痘苗以后,免疫学上的一个重要的发展是 Jenner 首创的牛痘苗。他观察到挤牛奶女工得过牛痘以后,就不再得天花的事实,通过长期的研究,证实牛痘苗可以预防天花。牛痘给人接种后,只引起局部反应,对人的毒力并不增加。因牛痘苗对于人体无害,以后它就完全代替了人痘苗。

自 Jenner 发明牛痘苗后,免疫学的发展停滞了将近一个世纪。到 19 世纪末,由于微生物学的发展,相继地发现了许多病原微生物,免疫学也随之迅速发展。其中 Pasteur 受到人痘和牛痘苗的影响,通过系统研究,找到用理化和生物学方法,使微生物的毒力减低,以减毒株制备菌苗或疫苗,如炭疽菌苗、狂犬病疫苗等。Pasteur 减毒苗的发明,不但为实验免疫学建立了基础,也为疫苗的发展开辟了前景。

Behring 和北里用白喉脱毒外毒素注射动物,在动物血清中发现有一种能中和白喉外毒素的物质,称为抗毒素。此种中和毒素的能力并能被动地转移给正常动物,使后者获得抗白喉毒素的免疫力。抗毒素可用于临床治疗,效果良好。以后很多人从免疫动物或传染病病人血清中发现有多种能和微生物或其产物发生结合反应的物质,通称为抗体,而引起抗体产生的物质称为抗原。抗原和抗体因能发生特异性结合,这样就为诊断传染病建立了血清学诊断方法。

随着研究的进展,免疫现象所涉及的本质问题就必然要被提出来。19 世纪末对于抗体免疫机理的认识,存在着两种不同的学术观点。Ehrlich 提出免疫反应必须具有其化学反应基础,血清中的抗体是抗感染免疫的重要因素,即体液免疫学说。1904 年 Arrhenius 在研究抗原-抗体反应时提出免疫化学概念。免疫化学研究首先从 Landsteiner 用偶氮蛋白人工抗原研究抗原-抗体反应的特异性问题开始。Haurowitz、Breinl 及 Marraek 等在此领域内丰富了研究的成果。Mitchnikoff 所提出的细胞免疫学说认为免疫由体内的吞噬细胞所决定。体液免疫和细胞免疫学说两种理论在当时曾有着不同程度的争论,然而它们只是说明了复杂免疫机理的一面,本身都存在着一一定的片面性。

三、现代免疫学

20 世纪的 60 年代,免疫学有了迅速进展,最大的突破是对体内淋巴细胞的种类和功能有了进一步的认识。Glick 发现早期摘除鸡的腔上囊可影响抗体的产生。Miller 在新生小鼠中进行胸腺摘除实验,发现此种动物不能排除同种异体植皮,证明了胸腺在多数淋巴组织的发生以及维持免疫应答的完整性上是必需的。Claman, Miller, Mitchell, Davies 等提出了 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的概念。Good 等对临床上免疫缺陷症病人进行观察,从先天性无胸腺的 Di-George 综合征和先天性无丙种球蛋白血症病人中也证实了胸腺的免疫功能 and 存在两类淋巴细胞。由于这些研究成果,使视机体免疫应答过程为单纯化学反应的片面看法得到了纠正,并转向以生物学观点来看待免疫学。使人们逐渐考虑到免疫应答是机体对“自身”和“异己”的识别与反应的生物学现象。在理论上起着主导作用并导致免疫学能进一步发展的学说,应归之于 Burnet 所提出的细胞克隆选择学说(clonal selection theory)。这一学说认为体内事先就存有能识别各种抗原的细胞克隆(clone),每一细胞表面均有对特定抗原的受体,能与相应抗原结合而识别它们。抗原的作用在于选择与其相应的细胞克隆与其受体结合后,引起细胞的增殖分化,产生免疫应答。此学说对免疫学中的根本问题——自我识别有了比较满意的解释,对免疫学中的其他重要问题,诸如免疫记忆、免疫耐受性、自身免疫性等现象也能作出恰当的说明,故已被多数免疫学家所接受。

兹将免疫学发展中的重要成就简列如表 1:

表 1 免疫学发展一览表

年 份	作 者	主 要 成 果
1798	Edward Jenner	牛痘预防天花
1880	Louis Pasteur	减毒疫苗
1883	Elie I. I. Metchnikoff	吞噬作用、细胞免疫学说
1888	P. P. Emile Roux, A. E. J. Yersin	细菌毒素
1890	Emil A. von Behring, Shibusaburo Kitasato	抗毒素、血清治疗的建立

年 份	作 者	主 要 成 果
1891	Robert Koch	郭霍现象
1893	Waldemar M.W.Haffkine	在印度首次大量预防接种
1894	Richard F.J.Pfeiffer, Vasily I.Isaef	溶菌现象
1894	Jules J.B.V.Bordet	补体和溶菌中抗体的作用
1896	Herbert E.Durham, Max von Gruber	特异性凝集现象
1896	George F.I.Widal, Arthur Sicard	伤寒血清诊断(肥达反应)
1900	Karl Landsteiner	人类A、B、O血型
1900	Jules J.B.V.Bordet, Octave Gengou	补体结合反应
1902	Charles R.Richet, Paul J.Portier	过敏反应
1903	Nicolas M.Arthus	Arthus现象
1903	Almroth E.Wright, Stewart R.Douglas	调理作用
1905	Clemens P.von Pirquet, Bela Schick	血清病
1908	Paul Ehrlich	抗体形成的侧链学说
1910	Henry H.Dale, Patrick P.Laidlaw	组胺的生物学活性
1910	William H.Schutz	过敏反应中Schutz-Dale试验
1921	Abert L.C.Calmette, Camille Guérin	卡介苗预防接种
1921	Carl W.Prausnitz, Heinz Küstner	皮肤过敏反应
1923	Gaston Ramon	白喉毒素脱毒形成类毒素
1928	Gregory Schwartzman	Schwartzman 现象
1930	Friedrich Breinl, Felix Haurowitz	抗体形成的模板学说
1935	Alexandre Besredka	局部免疫
1935~1936	Michael Heidelberger, Forrest E.Kendall	纯化抗体、定量沉淀反应
1936	R.A.Gorer	小鼠H-2系统
1838	Arne W.Tiellius, Elvin E.Kabat	证实抗体为 γ 球蛋白
1942	Albert H.Coons et.al.	免疫荧光法
1942	Jules T.Freund	免疫佐剂
1944	Peter B.Medawar, F.M.Burnet	获得性免疫耐受性
1945	Robin R.A.Coombs et.al.	不完全Rh抗体抗球蛋白试验
1946	Jacques Oudin	凝胶中沉淀反应
1948	Orjan Ouchterlony, S.D.Elek	双向琼脂扩散法
1948	Astrid Fagraeus	浆细胞中抗体的形成
1948	G.D.Snell	组织相容性抗原
1948~1949	Elvin Kabat et.al.	ABO 血型抗原的结构
1952	O.C.Bruton	人类中无丙球蛋白血症
1953	Pirre Grabar, C.A.William	免疫电泳分析,免疫球蛋白(I_g)多样性
1955~1957	Niels K.Jerne, F.M.Burnet	细胞克隆选择学说
1956	B.Glick	腔上囊的免疫功能
1956	Ernest Witebsky, N.R.Rose	动物中诱发自身免疫性
1957	H.H.Fudenberg, H.G.Kunkel	具有抗体活性的巨球蛋白(冷凝集素、类风湿因子)
1958	J.Dausset, F.Rapaport	白细胞组织相容性抗原
1959	R.R.Porter, G.M.Edelman	免疫球蛋白分子结构
1960	R.Yalow, S.A.Berson	放射免疫分析
1961	J.F.Miller	胸腺的免疫功能
1962	M.George	巨噬细胞游动抑制因子
1963	B.Benacerraf, H.O.McDevitt	免疫应答基因

(续表)

年 份	作 者	主 要 成 果
1966	S. Avrameas, G. Pierce	酶标抗体
1966	H.N. Claman et. al.	B 细胞与T 细胞相互作用
1968	J.F. Miller, G.F. Mitchell	辅助性 T 细胞(T _H 细胞), T-B 协同作用
1969	D.C. Dumonde	淋巴因子
1971	R.F. Gershon, P.J. Baker	抑制性 T 细胞(T _s 细胞)
1974	Niels K. Jerne	免疫网络学说
1974	R. Zinkernagel, P. Doherty	MHC 限制性
1975	C. Milstein, G.J.F. Köhler	杂交瘤细胞和单克隆抗体
1978	S.G. Nathenson, J. Strominger	MHC 产物抗原结构
1979	J.J. Oppenheim et. al	白细胞介素(IL)
1980	S. Tonegawa	免疫球蛋白基因结构
1981	R.B. Herberman, J. Kaplan	自然杀伤细胞(NK 细胞)
1983~1984	J. Klein, A. Mellor	MHC I 类和 II 类基因
1984	M.K. McNamara, R.E. Ward	抗独特型抗体疫苗
1985	M.J. Owen, K.L. Collins	T 细胞抗原受体
1985	T. Taniguchi	IL-2 基因的分子克隆
1986	D.R. Green, W. Ptak	反抑制性 T 细胞
1986	B.A. Kyewski	胸腺护理细胞
1986	Stephan Shaw et. al	人类 T 细胞 CD 系统
1987	K.A. Smith	IL-2 受体结构
1987	R.B. Herberman, E.A. Grimm	淋巴因子活化杀伤细胞
1988	J. Trowsdale, R. Duncan	人类 HLA 基因图
1988	J.J. Marchalouis et. al.	T 细胞受体 γ -链

免疫学中的诺贝尔奖金获得者见表2:

表 2 免疫学中诺贝尔奖金获得者及其主要成果

年 份	获 得 者	主 要 成 果
1901	Emil von Behring	白喉的血清治疗
1908	Paul Ehrlich, Elie Metchnikoff	基础免疫学中研究成果和吞噬作用
1913	Charles R. Richet	发现过敏反应
1920	Jules Bordet	免疫学中的新发现, 补体
1928	Charles J.H. Nicolle	斑疹伤寒的研究
1930	Karl Landsteiner	发现人类血型
1960	F.M. Burnet, P.B. Medawar	发现获得性免疫耐受性
1972	G.M. Edelman, R.R. Porter	抗体的分子结构
1977	Rosalyn Yalow	肽激素的放射免疫测定
1980	G.D. Snell, Jean Dausset, B. Benacerraf	发现人类和动物中的组织相容性抗原和 免疫应答的遗传控制
1984	George J.F. Köhler Cesar Milstein, Niel K. Jerne	体细胞杂交技术和单克隆抗体
1987	S. Tonegawa	免疫球蛋白基因结构

第二节 免疫学发展现状和展望

一、免疫生物学的进展

免疫生物学研究的主要内容包括：①机体免疫系统的种系发生与个体发生；②免疫细胞的起源、分化、特征和功能；③淋巴细胞的识别、活化与效应机理；④免疫应答的调控，细胞和体液因素的调节等。

以 T 淋巴细胞为中心的免疫生物学是当前免疫学中研究最为活跃的领域之一，对不同淋巴细胞亚群的发生、分化和功能的研究涉及的范围甚广，且很深入细致。其中对于 T 细胞识别抗原受体的研究尤为突出，了解此种受体的分子结构，并使此研究进入了分子生物学水平。T 细胞亚群中 T_H 和 T_S 细胞的相互作用，形成 T 细胞网络，对机体免疫应答的调控和维持免疫平衡稳定甚为重要。应用人类 T 细胞表面抗原单克隆抗体所鉴定的亚群上的研究更大大地丰富了对 T 细胞的了解，并对 T 细胞的分化抗原统一了命名，建立了 CD (clusters of differentiation) 命名系统。此外在 B 淋巴细胞的成熟、分化和与细胞因子间关系上的研究也是比较系统与全面的，对抗原提呈细胞以及具有不同特性的杀伤细胞上的研究也很广泛。

通过对于免疫细胞间相互作用 (T/B、T/T、T/M ϕ) 的实验研究，揭示了免疫细胞间调节和控制的复杂性，其间不仅取决于细胞间的相互作用，同时也有免疫因子 (淋巴因子、细胞因子等) 的参与作用。而且它们之间往往以组成免疫网络的形式，通过负反馈机理来完成调控作用，维持体内环境的平衡稳定。在这方面，Jerne 的免疫网络学说有一定的指导性意义。

另一重大的进展是多种免疫细胞系的体外长期传代培养成功，这与 IL-2 维持 T 细胞在体外长期生长的特性是分不开的。目前在小鼠和人类中的 T_c 细胞、 T_H 细胞、 T_S 细胞、B 细胞、NK 细胞等均已建株成功，这对研究这些免疫细胞的功能以及了解它们间的相互关系，提供了有利的途径，也为开展免疫工程工作创造了条件。

淋巴因子及细胞因子的研究进展迅速，截至目前，以 IL 命名的细胞因子已有 IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7 和 IL-8。对这些细胞因子的研究涉及了其理化特性、细胞来源、作用的靶细胞、免疫功能以及它们间的相互关系等。随着这些因子及其相应受体的发现，证实环孢菌素 A 能通过抑制 T_H 细胞辅助巨噬细胞合成 IL-1；阻止 IL-2 产生细胞表面 IL-1 受体的表达，从而抑制 IL-2 的合成；通过效应 T 细胞对 IL-2 不起反应的几种途径来阻止 T 细胞的激活。为这种新型免疫抑制剂的强大免疫抑制作用提供了明确的解释。试用 IL-2 治疗肿瘤和获得性免疫缺陷症是有其前途的。

二、免疫遗传学和分子生物学进展

对于免疫遗传学的研究同样也取得很大的进展，表现在几个方面：①遗传对机体易感性和免疫应答的控制；②主要组织相容性复合体 (MHC) 及其基因产物的研究；③ Ig 遗传标志及 Ig 基因结构的研究；④补体分子的遗传控制和补体基因的研究；⑤人类血型的免疫遗传。

免疫应答基因控制的发现是现代免疫学中的一项目重大进展。现已阐明, 机体对特定抗原是否发生反应是 MHC 的功能表现。MHC 的功能可表达于基因水平及基因产物水平。共分为三区, 即 I、II、III 区; 分别有其基因产物, 即 I 类、II 类和 III 类分子。T 细胞识别抗原过程较 B 细胞的识别更为复杂。B 细胞一般通过其细胞表面免疫球蛋白受体 (SIg) 识别抗原; T_H 细胞则必须在抗原和 MHC II 类分子相互作用下才可被活化。因而免疫应答的遗传控制实际上取决于 T 细胞抗原受体的性质。T 细胞抗原受体已被证实为具有 α/β 链的异二聚体 (heterodimer), 并有 γ/δ 链参与作用。其他 T 细胞表面分化抗原 (CD3、CD4、CD8) 分子也与之有关。这些参与作用的分子均由相应的基因所编码, 其基因结构装配方式和 Ig 相同, 也有 V、D、J、C 基因, 进行基因重排、转录、剪接等步骤, 完成整个编码过程。但是 T 细胞受体分子和血清抗体 Ig 并不完全相同, T 细胞和 B 细胞的抗原识别分子虽近似, 但并不相同, 可能它们发源于同一种系基因。

就分子免疫学研究的年代而言, Ig 的分子结构和抗体多样性的遗传机理研究早于 T 细胞受体的发现。Ig 多肽链分别由 V、C、J、D 基因编码的事实, 显然与遗传学中的“一个基因, 一个多肽链”传统概念是不相符合的。了解 Ig 形成时编码基因组的装配过程, 就不难理解抗体的多样性, 体内如何形成能与百万以上抗原发生反应的数百万 T 细胞和 B 细胞克隆的原因, 可能尚和基因物质的选择和重组以及体细胞的突变均有关系。

重组 DNA 技术的发展在阐明 Ig 的遗传上有重大的贡献。如将小鼠 Ig κ 链的 cDNA 克隆 λ 质粒, 随后又将鼠 Ig 的 λ 链克隆成功, 并获得蛋白质表达, 与鼠骨髓瘤血清中 λ 链氨基酸序列分析相同。应用这些克隆为探针与鼠精子细胞或 B 细胞的 DNA, 经 Southern 印迹转移后, 进行分子杂交, 不仅可确定编码 Ig 不同片段基因的定位, 亦可了解 Ig 基因的组成、变化和功能, 从而发展了 Ig 免疫遗传学。此外, 也有可能发展具有新功能的重组抗体。已有报道在体外组建 Ig 基因 DNA、使其合成的嵌合蛋白, 即一端具有与抗原结合的特异性, 另一端则具有化学毒性物质。将这些组建的 Ig 基因转染骨髓瘤细胞, 使其产生重组的 Ig, 具有新的功能。因此 Ig 遗传学的研究将沟通基因工程和细胞工程, 具有广阔的前景。

免疫遗传学的研究尚涉及免疫性疾病发生原因的问题, 通过对遗传基因本质的了解, 采取适当的基因疗法, 很有可能根治这类疾病。

三、免疫化学的进展

由于骨髓瘤蛋白质具有极为均一的理化性质、抗原特性和遗传学特性, 为研究 Ig 的分子结构提供了理想的条件。这样, 在 Ig 免疫化学的研究上有了很大的进展, 解决了 Ig 肽链的分子结构问题, 并对 Ig 分子的氨基酸序列作了分析。如对 IgG 和 IgD 骨髓瘤蛋白质全部氨基酸序列或全部结构均已阐明。IgM 的全部氨基酸序列和 IgE 的全部结构亦已了解。此外并进一步涉及 Ig 分子的三维结构问题, 摸清了 IgG 及 IgM 的空间构型和其他 Ig 分子 (IgA、IgE、IgD) 的构型。对于 Ig 分子中的 J 链结构亦已阐明。由于 T 细胞受体的分子结构和 Ig 有其相似处, 日前对于其三维结构也有所了解。在对独特型抗体分子结构的研究上, 对其分子定位, 在 V 区已证实有几处存在, 分别位于结合部位的内部及邻近结合部位。目前对 Ig 分子结构、理化性质、化学分析、生物学功能等问题均已获得解决, Ig 分子的遗传控制研究亦有较大的进展, 将为 Ig 分子的遗传工程研究开拓更为广阔的

景。

在微生物抗原的研究方面亦有长足的进展,如由细菌菌体中提取保护性抗原,用以制备化学纯化菌苗(脑膜炎球菌多糖化学菌苗)已取得良好的效果。将乙型肝炎病毒表面抗原裂解制备小肽分子疫苗(多肽疫苗)。但是,多肽疫苗或纯化分子疫苗的免疫原性一般较弱,除非使其发生天然聚合作用(natural polymerization),如乙型肝炎疫苗等。

四、免疫病理学的进展

(一) 移植免疫 对于移植后排斥反应的研究系渊源于人类和小鼠中关于组织相容性抗原的研究。由于这种抗原存在于白细胞上,故使组织配型成为可能,这样就为器官移植前选择可靠的供体创造了条件。与此同时,对于人类中某些 HLA 表型与疾病(特别是免疫性疾病)的关系问题受到重视,并取得一些进展。

移植免疫中的进展在很大程度上应归功于纯系动物,特别是小鼠纯系动物的建立,并在此基础上培育出同类系小鼠。以此等动物进行研究不仅丰富了小鼠的免疫遗传内容,也为了解人类的组织相容性遗传规律提供借镜,贡献甚大。

此外,对于免疫无反应性或免疫耐受性也进行大量的研究,且与免疫性的研究相互配合进行。Billingham, Brent, Medawar 的实验证明在胚胎期或新生期小鼠中输入成年动物细胞可诱发特异性移植耐受性。此实验的中心思想是建立在 Brunet 的细胞克隆选择学说基础上,同时也是宿主抗移植反应(HVGR)理论上的起始点。在此基础上,另一相反的现象,即移植抗宿主反应(GVHR)因而受到注意,开始进行研究,为嗣后的骨髓移植的成功提供了条件。

80 年代中,应用区分 T 细胞亚群的单克隆抗体和细胞克隆技术来分析参与急性移植排斥反应的细胞基础,对提高移植物的存活取得了较好的效果。如近年来用单克隆抗体处理供体骨髓细胞,使骨髓移植的存活率大大提高。

(二) 肿瘤免疫 通过肿瘤免疫以及对人类和动物肿瘤和白血病细胞免疫化学分析的研究,已澄清了若干重要问题,如在肿瘤细胞缺少各种正常组织成分;正常存在于胚胎期中某些抗原的再现;在一些肿瘤中出现新抗原(neoantigen)等。肿瘤新抗原的出现提示肿瘤细胞已获取了新的遗传信息,也可能是由于导入了病毒的基因组至细胞中所致。

肿瘤免疫中存在的问题殊多,均需进行广泛深入的研究来加以解决。如对癌症转移的免疫学机理的研究;如何进行有效的癌症免疫治疗,均为急待解决的问题。由于对一些免疫调节剂进行分子克隆,使对癌症的免疫治疗取得有效的工具。如用 α 和 β 干扰素对毛状白血病(hairy cell leukemia)进行治疗,获得较好的效果。IL-2 能使一些转移性肾细胞癌病人的肿瘤消退。用淋巴因子活化的杀伤细胞(LAK)过继治疗肿瘤也取得一些成果。目前对分离肿瘤浸润 T_H 细胞的研究受到很大的关注,期望获得有效的免疫治疗方法。

(三) 自身免疫与自身免疫性疾病 正常情况下,机体对其自身组织成分不产生免疫应答的现象一般称为自身耐受性(self tolerance)。而当自身耐受性受到破坏时,免疫系统就会对自身成分产生免疫应答,即为自身免疫。过去一直认为自身耐受是绝对的,但以后证明体内存在极微量的自身抗体。体内存在的一些抗独特型抗体(anti-idiotypic antibody)实际上也是一种自身抗体。因为它是针对体内抗体或淋巴细胞表面受体的独特型决定簇。这些抗体不与外界发生直接联系,但在调节外来抗原所诱发的免疫应答中则起着重要的作用。然

而,过度而持久的自身免疫应答则是病理过程,可导致自身免疫性疾病。现已证明,免疫系统不仅能识别外来抗原,而且也能识别自身抗原。这对理解免疫调节紊乱在自身免疫疾病发生中的作用甚为重要。

(四) 变态反应性疾病 蠕虫感染时常产生 IgE 抗体,发生 I 型变态反应,如在多种寄生虫病人中出现荨麻疹。某些细菌性感染时发生过敏性鼻炎、支气管哮喘等。A 群链球菌 M 蛋白与人类肺、肾血管基底膜有共同抗原,故感染了这种细菌后往往发生肺肾综合症或肾炎,其发病机理属于 II 型变态反应。近年来发现某些抗组织细胞受体的抗体并不杀伤靶细胞,但可刺激某种激素的生理功能,因而可将甲状腺亢进症、重症肌无力症、抗胰岛素性糖尿病等疾病列入 II 型变态反应性疾病范畴。有不少传染病的免疫损伤是由于抗原-抗体免疫复合物的形成而发生,属 III 型变态反应,如麻风结节性红斑,即是特异性抗体与皮肤病灶中高浓度麻风杆菌抗原所形成的免疫复合物而发生的。此外,某些链球菌感染、乙型肝炎、传染性单核细胞增多症、伤寒、疟疾、血吸虫病等,常可因免疫复合物的形成而产生肾脏病变。

五、免疫学技术的进展

免疫学在理论和实际应用上的进展和免疫学技术的进展神速、日新月异,是分不开的。从免疫学的发展史中,也能看出技术促进学科发展的关系。由于 Leeuwenhoek 对显微镜的完善,才有可能使 Pasteur 在细菌学上、Metchnikoff 在吞噬现象的研究上取得成就。Landstamier 在免疫学特异性的研究中,其所应用的化学方法起到很大的作用。物理学和物理化学方法的建立对开拓新的研究领域极为重要,如超速离心沉淀法、液相中电泳法、吸附柱过滤法(sephadex)、电泳、放射性核素标记法、免疫荧光法、免疫酶标法等均为免疫学在各个研究领域中,取得长足进展的保证。

此外,免疫学本身亦有其特有的技术,它们在不同的要求下得到应用。如补体结合试验、被动血凝试验、花环形成、溶血空斑试验等。标记技术中有主要的三项,即荧光素标记、酶标和核素标记技术,用于对抗体或抗原的标记。它们在免疫学的研究上应用很广,可取长补短,相互配合使用。在不同的情况和不同的要求下分别选用,能得到较好的效果。Oudin 和 Ouchterlony 等所创用的琼脂扩散试验已在免疫学及其他学科得到广泛的应用,使抗原抗体反应有可能进行定量分析和检测,也能用于抗原和抗体的定性分析,确定其数量和性质。免疫电泳法则用于其进一步的分析,在免疫学及其他学科的应用亦甚广泛。

Milstein 和 Köhler 首创淋巴细胞杂交瘤制备单克隆抗体技术,这一技术已在医学的各个领域中,如免疫学、微生物学、生物化学、寄生虫学、传染病学和流行病学、肿瘤学及其他临床医学方面都得到广泛的应用。它的出现可视为免疫学技术上的一次“革命”,可取代传统的获得抗体的方法,而能在体外制备高效价、高度特异的抗体,应用于各个方面。如用单克隆抗体作为免疫诊断试剂可替代现用的常规诊断试剂,具有快速、简便、敏感等优点。目前已制备出各种抗肿瘤相关抗原的单克隆抗体,用其对肿瘤作出早期诊断。此外,在检测免疫细胞上的表面分化抗原,区分不同细胞亚群的分化,了解免疫细胞的来源、分布和功能,都可应用针对细胞上分化抗原的单克隆抗体。对于各类病原微生物感染的病因诊断,单克隆抗体的应用也很广泛,具有灵敏、准确和快速的特点,可大大地提高诊断效率。利用单克隆抗体的免疫中和作用来进行被动免疫治疗和预防性处理,对实验动物模型进行治疗已显示其有效,并已初步试用于临床治疗;或将其单独作为被动免疫治疗剂,直接作用肿瘤细胞;或将

其作为运载工具(载体)与各种类型细胞毒制剂结合,直接导向定位于肿瘤细胞,达到导向治疗的目的。

其他能使免疫学研究有所突破的技术,有细胞或组织培养技术,分离各种细胞组分的技术,包括特异性免疫吸附剂的应用,以及纯系动物培育等。这些技术的建立和应用也是使免疫学的研究取得巨大进展的重要因素。

(上海医科大学 余传霖)

参 考 文 献

1. Billingham RE: Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 1953 , 172:603.
2. Claman HN: The Development of Cellular Immunology: 1960-1985 in Stites, DP eds. *Basic and Clinical Immunology* 6th ed. Appleton & Lange, 1987, 15~19.
3. Foster WD: A History of Medical Bacteriology and Immunology. Heinmann, 1970.
4. Köhler G, Milstein C: Continuous culture of fused cells secreting antibody of pre-defined specificity. *Nature* 1975, 256:495.
5. Marrack P, John Kappler: Antigen-specific, major histocompatibility complex restricted Receptors on T cells. *Adv Immunol* 1986, 38: 1~30
6. Playfair JHL: *Immunology at a Glance* 4th ed. Blackwell Scientific Publication, 1987
7. Stroberg AD: Anti-idiotypic and Receptors in: Pruzanski W, Seligmann M eds *Clinical Immunology*. 1987, 21~34.
8. Wilson D: *Science of Self: A Report of the New Immunology*. Longmann, 1971.
9. Nossal GJV: Triumphs and trials of Immunology in the 1980s, *Immunology Today* 1988, 9 (10) 286~291.

第一章 免疫系统的结构和功能

免疫系统(immune system)是生物,特别是脊椎动物和人类所必备的防御机构,它由具有免疫功能的器官、组织、细胞、免疫效应分子及有关的基因等组成,可以保护机体抗御病原体、有害的异物及癌细胞等致病因子的侵害。这种免疫系统的功能是由生物长期进化和适应发展生成的。

第一节 免疫系统的种系发生和个体发育

一、免疫系统的种系发生

生物体是由无脊椎动物进化发展成为脊椎动物以至于人,经历了千百万年的演化。在进化过程中,为了防御外界有害因子对生物体的侵害和与它们不断斗争中发展生成各种特有的免疫防御机构及功能,并逐步壮大形成免疫系统。

(一) 无脊椎动物半免疫防御功能的发生与发展 无脊椎动物只生成原始的(primitive)、非特异性的(nonspecific)、半免疫性的(quasiimmunologic)防御功能。业已证明,生物界自从最初演化生成的单细胞原生动物即能吞噬、消毁和排斥非我(nonsel)的异物。例如单细胞的阿米巴原虫就能吞噬细菌及其它异物,这是为了消除它们的侵害和把它们化为自身的食物,以保护和壮大自己。又如当不同种的单细胞相互接触时偶尔被异种细胞的核融入另一种单细胞内,皆会被排斥,此因生物间对于非我的异种物质不能相容,必须予以排斥,以保持自身“种”的纯洁。现今人类和各种动物体内所见的细胞吞噬功能,即是由生物种系进化最初生成的这种功能长期保留下来的,但发展得更完善,异种及异体间组织或器官移植的排斥反应亦是起源于此,但作用更复杂。

由单细胞的原生动物进化发展成多细胞无脊椎的各类后生动物(metazoa),它们的防御功能也逐步发展增高(表1-1),都属于“自我”对“非我”识别和排斥“异己”(self versus nonself recognition and rejection of nonself)所表现的防御反应,归纳各类作用如表1-1。

1. 吞噬消毁: 见于原生动物、环节动物、软体动物、节肢动物、棘皮动物及原索动物。自环节动物(蚯蚓等)起又分化生成专司吞噬的细胞,能向异物趋化移行。

2. 排斥异己: 见于全部无脊椎动物,起初是由于不同种间的酶不相容;进化至多孔动物不同种的海绵(spongia)时颜色不同,生成各自“种”特异性糖蛋白成分,互相排斥,彼此不能相容聚合组成一个群体;随后发展又生成其它种型特异性抗原成分,种型间不能相容。

3. 包围防护: 见于各类多细胞无脊椎动物,例如腔肠动物的珊瑚(coral)、海蜇(jelly fish)及海葵(anemone)等,当异物进入其体内时,即由多数细胞来围聚,防止扩散并予以歼毁,表现为锥形的炎症防护反应,并对这种异物留有短期的免疫记忆,再遇该物时即可加速反应。