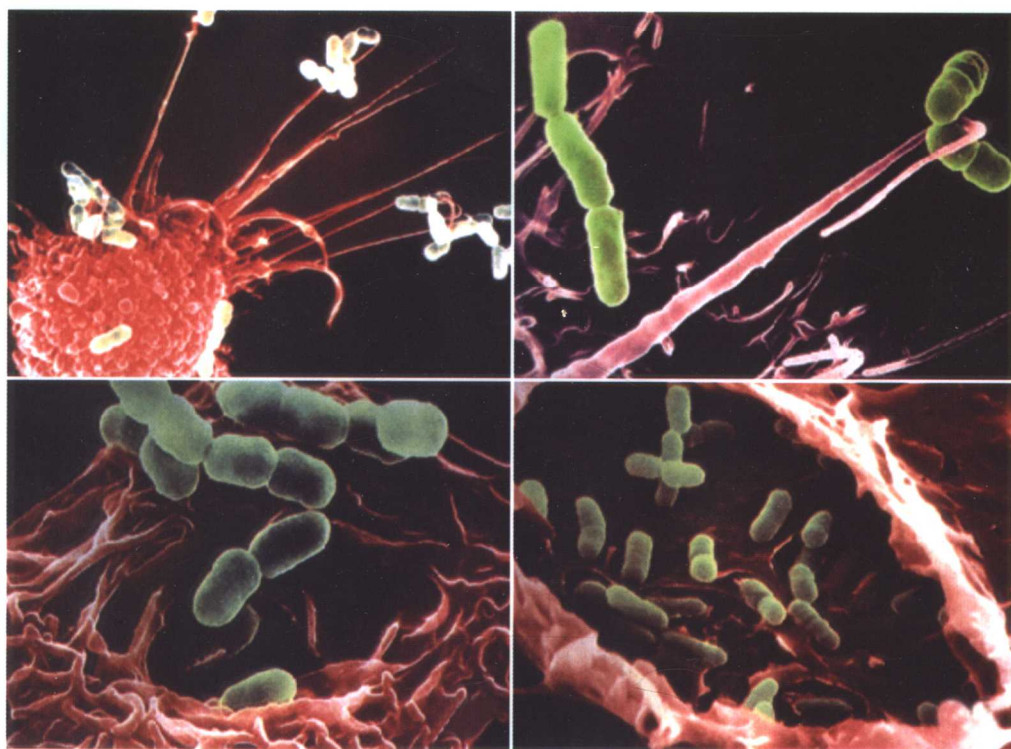


普通高等教育“十一五”规划教材

食品免疫学

胥传来 主编 金征宇 副主编



化学工业出版社

食品免疫学是食品科学与工程、食品质量与安全专业一门重要的专业基础课,本书是根据上述两个专业的教学特点,并参考生物医学专业的教学要求编写而成的。

编写本书的目的是使学生能够掌握生命机体免疫的基本规律,从免疫系统、免疫反应、食品免疫、免疫学技术多层次探讨食品免疫学及技术。为今后专业课的学习打下良好基础。全书共分7章38节,重点讨论了免疫学概论、抗原和抗体、食品营养和免疫、食物过敏、食品中毒物的免疫化学、新型现代食品和免疫、食品检验与免疫技术等,特别介绍了现代免疫学研究技术、单克隆抗体、基因工程和抗体库技术与生物科学的相互关系及应用等。

本书既可作为食品科学及其相关专业本科生、硕士研究生“食品免疫学”课程教材,也可作为农畜牧业、生物制药、卫生免疫等相关专业从事免疫学教学及科研工作者的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

食品免疫学/胥传来主编. —北京:化学工业出版社,2007.7

普通高等教育“十一五”规划教材

ISBN 978-7-5025-9603-3

I. 食… II. 胥… III. 食品卫生学:免疫学-高等学校-教材 IV. R15

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 107456 号

责任编辑:赵玉清

文字编辑:韩 墨 焦欣渝

责任校对:王素芹

装帧设计:潘 峰

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印 装:北京中科印刷有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张16½ 字数437千字 2007年8月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:30.00 元

版权所有 违者必究

前 言

食品安全问题是关系到人民健康和国计民生的重大问题。我国在基本解决食品量的问题的同时,食品品质的安全越来越引起全社会的关注。尤其是我国作为 WTO 的新成员,与世界各国的贸易日益增加,食品安全已经成为影响农业和食品工业竞争力的关键因素,并在某种程度上约束了我国农业和农村经济产品结构与产业结构的战略性调整。

免疫学及其分析技术是以抗原与抗体的特异性、可逆性结合反应为基础的分析技术。免疫反应涉及抗原与抗体分子间的立体化学、电荷、氢键和偶极间的综合作用,而具有常规理化分析技术无可比拟的选择性和很高的灵敏度,非常适用于复杂基质中痕量组分的分析,如动物组织中药物残留的分离与检测。Yallow 等于 1959 年创立的放射免疫测定法被公认为有机痕量分析化学方面的重大突破,并为此荣获 1977 年诺贝尔医学奖。尽管这种分析方法的免疫学和化学方面的理论基础在药物临床化学和生物医学中的应用早已获得巨大成功,但直到 20 世纪 80 年代才逐渐应用于药物残留分析。其主要原因是:①80 年代以前气相色谱法已经广泛应用,可满足大多数药物残留的测定;②近十几年来,药物的种类和应用规模剧增,化学结构日益复杂,并日趋高效或低剂量化,特别是人们对长期摄入低水平药物及其他化学污染物所致的各种慢性和远期效应的关注,以及国际间贸易等原因,使分析对象、样本数量和测定难度大大增加,常规的理化分析方法样本前处理过程通常十分复杂、效率低、分析成本高,难以满足实际测定需求,迫切需要发展简便、快速和灵敏的分析技术,免疫分析无疑是最有发展和应用潜力的技术之一;③药物残留的免疫分析是免疫学与分析化学相结合的一项技术,涉及免疫化学、分析化学和合成化学等学科,研究工作较复杂。另外,残留分析不同于临床化学分析,如基质复杂性、待测物水平、分析目的及分析策略等。90 年代初,美国化学学会出版了两本食品和环境中的化学污染物免疫分析方面的论文集,标志着免疫分析技术作为一种分析手段正日趋成熟并为分析化学界接受。

鉴于人们对药物残留问题的日益关注和常规理化分析方法的局限性,药物残留的免疫分析研究正方兴未艾,几乎所有重要的药物残留都已建立或试图建立免疫测定法。国际上许多机构在资助或进行这方面的研究,如美国国家环保署(EPA)、食品与药品管理局(FDA)、农业部食品安全调查处(FSIS)等。

本书首先对免疫学的基础知识做了简单介绍,在详细介绍食物营养素、食物中含有特殊生物学活性成分、食品中的有毒有害物质和人体免疫系统的关系后,对食物中抗原性、变应原性物质成分诱导生物机体免疫发生的内在规律和分子机理做了系统阐述,重点介绍了基于免疫学原理开发的免疫学分析技术在食物检验中的应用和进展。

本书适合于食品学科本科生及研究生专业基础课程学习。通过本书的教学,学生将对免疫学原理和系统免疫学有一个全面的认识,并了解和掌握免疫技术在食品功能、食品营养和食品安全等方面应用的基本知识和技能。

在本书的出版过程中,化学工业出版社做了大量而细致的工作,在此表示衷心的感谢!

限于编者的能力和水平,书中不足之处,敬请同行和读者批评指正。

编 者
2007 年 5 月

目 录

第一章 免疫学概论	1	五、超抗原	51
第一节 免疫学发展概况	1	六、天然抗原的表位	51
一、经验免疫学时期	1	第二节 抗体	51
二、经典免疫学时期	2	一、免疫球蛋白的结构	52
三、近代免疫学时期	5	二、抗体的类别	54
四、现代免疫学时期	6	三、抗体的主要生物活性	56
第二节 免疫系统	10	第三节 抗体工程	57
一、免疫器官	10	一、人工抗体的发展	58
二、免疫细胞	13	二、细胞工程抗体	58
三、抗原和抗体	16	三、基因工程抗体	60
四、细胞因子	18	四、抗体库技术	64
五、免疫系统的功能	24	五、抗体分子的应用	71
第三节 补体系统	27	第四节 抗原抗体反应	72
一、补体系统的结构和组成	28	一、抗原抗体反应的化学本质(原理)	72
二、补体活化的途径	28	二、抗原抗体反应的特点	74
三、补体的作用	31	三、影响抗原抗体反应的因素	75
第四节 免疫细胞膜分子	32	四、抗原抗体反应的种类	76
一、主要组织相容性抗原	32	小结	78
二、人类 HLA 复合体	32	参考文献	78
三、HLA 的分布	33	第三章 食品营养和免疫	81
四、MHC 分子的作用	34	第一节 中医对食品营养和免疫关系的认识	82
五、HLA 在医学中的应用	36	第二节 食品营养素和免疫的关系	83
第五节 免疫应答	37	一、维生素和免疫	84
一、免疫应答的基本过程	37	二、氨基酸和蛋白质与免疫	91
二、免疫应答的定位	38	三、脂肪酸和免疫调节	97
三、免疫应答的类型	38	四、微量元素和矿物质的免疫作用	100
四、抗体的产生	39	五、糖类物质和免疫	104
五、免疫记忆	40	六、核酸和核苷酸的免疫调节作用	108
六、体液免疫的效应	41	七、食物中的一些活性成分	110
七、体液免疫的调节	41	第三节 微生态营养和免疫	111
八、T 细胞介导的免疫应答	41	一、微生态免疫的主要内容	111
小结	44	二、微生态调节剂	111
参考文献	44	第四节 营养障碍和免疫	113
第二章 抗原和抗体	45	一、营养状态和细胞因子的生成	114
第一节 抗原	45	二、营养对淋巴器官的影响	116
一、抗原的分类	45	三、营养对细胞免疫功能的影响	116
二、抗原的免疫原性	45	四、营养不良对抗体生产的影响	116
三、抗原的特异性	47	五、营养不良对补体系统的影响	117
四、半抗原及其应用	50	六、营养对吞噬细胞作用的影响	117

七、营养不良和溶菌酶的关系	117	参考文献	155
八、营养不良和铁结合蛋白的关系	117	第五章 食品中毒物的免疫化学	157
九、营养过剩对免疫功能的影响	117	第一节 对食品中毒素的识别过程	157
小结	118	第二节 毒物对免疫系统的影响	159
参考文献	119	一、超敏反应	159
第四章 食物过敏	121	二、免疫抑制	160
第一节 食物过敏的发现和开展历史	121	三、自身免疫	160
一、中医有关食物过敏的研究	121	第三节 食品中细菌性毒素和机体免疫	160
二、国外对食物过敏的研究历史	122	一、食品中的主要细菌毒素	161
第二节 食物不良反响	122	二、人体对细菌及其毒素的免疫应答	162
一、不良反响的分类	122	第四节 食品中的化学性毒物	164
二、食物过敏的流行情况及其特征	127	一、食品中残留农药/兽药免疫化学	165
三、食物致敏原	128	二、重金属的免疫化学	166
四、食物诱发过敏的途径	132	三、食品添加剂的免疫化学	167
五、影响食物过敏的因素	133	四、食品加工中产生的有害毒物	167
第三节 食物过敏性疾病	134	五、酒精	168
一、皮肤过敏症状	134	第五节 霉菌的免疫化学	170
二、变应性嗜酸性粒细胞胃肠病	135	一、常见的霉菌种类	170
三、婴儿肠绞痛	135	二、霉菌毒素造成的免疫抑制	173
四、依赖食物的运动诱发严重过敏反应	135	第六节 食品中的天然毒素	174
五、口腔变态反响综合征	135	一、植物毒素	174
六、过敏性休克	135	二、海洋生物毒素	179
第四节 食物过敏的发生机制	135	三、动植物毒素的免疫学应用	181
一、食物蛋白质和胃肠黏膜系统的相互 作用	136	小结	185
二、细胞主要成员在口服免疫耐受或食 物过敏反应中的作用	139	参考文献	185
三、食物过敏反响的三个阶段	141	第六章 新型现代食品免疫	187
四、食物过敏反响的动物模型	143	第一节 现代化生活的隐忧	187
第五节 食物过敏的预防和治疗	145	第二节 新型食品的种类	189
一、避免食物致敏原	145	一、保健食品	189
二、致敏食物标签	147	二、有机/绿色食品	192
三、加强食品厂商的安全意识	147	三、纳米食品	194
四、严格把关食品上市，规范农药、兽药 在食品中的残留标准	147	四、转基因食品	196
五、食品加工	148	第三节 免疫食品	198
六、了解食物致敏的流行规律	148	一、天然免疫调节食品	199
七、开展食物致敏诊断和治疗研究	148	二、疫苗食品	201
第六节 转基因作物的潜在致敏性评价	150	三、抗体食品	203
一、转基因作物食用潜在致敏安全性评价 策略	150	小结	211
二、转基因作物食用前在安全性评价程序	150	参考文献	211
三、转基因作物的评价	151	第七章 食品检验与免疫技术	214
小结	154	第一节 食品检验的方法	214
		一、感官检验	214
		二、微生物检验	215
		三、分子生物学技术	215
		四、理化检验	217

五、生物传感器	217	一、免疫印迹法	238
六、免疫学检验	219	二、免疫核酸探针技术	239
第二节 免疫分析技术和食品检测	220	三、重组免疫结合试验	239
一、免疫检测技术的基本原理	221	第九节 免疫微粒技术	239
二、抗体的分类	222	第十节 免疫检验方法的新发展	240
三、标记免疫检测技术	223	一、流动注射免疫分析	240
第三节 免疫生物传感器	229	二、电化学免疫检测	240
第四节 免疫胶体金标记技术	230	三、脂质体免疫检测	241
一、胶体金试纸条	232	四、免疫色谱技术	241
二、试纸条的使用实例	232	五、免疫电泳技术	242
三、板型	233	六、表面增强拉曼光谱	242
第五节 斑点酶联免疫吸附检测技术	233	七、分子导线灵敏检测技术	243
第六节 免疫 PCR	234	八、免疫微流控技术	243
一、免疫 PCR 的基本原理	235	九、纳米标记技术	245
二、多分析物免疫 PCR	236	十、热点新技术	247
三、免疫 PCR 扩增产物的 ELISA 检测	236	小结	250
第七节 免疫亲和色谱	237	参考文献	251
第八节 免疫分析新技术	238		

第一章 免疫学概论

第一节 免疫学发展概况

免疫学 (immunology) 是研究宿主免疫系统识别并消除有害生物及其成分的应答过程及机制的科学。免疫系统的重要生理功能就是对“自己”和“非己”抗原的识别及应答。免疫系统在免疫功能正常的情况下,对“非己”抗原产生排异效应,发挥免疫保护作用,如抗感染免疫和抗肿瘤免疫。但在免疫功能失调的情况下,免疫应答可造成机体组织损伤,产生过敏性疾病。如打破对自身抗原的耐受,则可对自身抗原产生免疫应答,出现自身免疫现象,或造成组织损伤,就发生了自身免疫病。因此免疫系统以它识别和区分“自己”和“非己”抗原分子的能力,起着排异和维持自身耐受的作用。运用免疫学理论和方法对相关疾病进行预防、诊断和治疗的研究也是当代免疫学研究中的重要领域。

近几十年来,免疫学以其辉煌的成就令人瞩目,其技术优势有力地推动了免疫学向各学科的渗透,产生了许多免疫学分支学科和交叉学科。现在,对免疫学的研究已经达到细胞水平和分子水平,把免疫学研究推向了一个新高度,其已成为具有巨大市场潜力的新兴产业。

和其他学科一样,免疫学也是随着社会的发展和科学的进步而逐渐发生、发展和成熟的。一般认为免疫学的发展经历了四个时期,即经验免疫学时期、经典免疫学时期、近代免疫学时期和现代免疫学时期。

一、经验免疫学时期

人们对人体免疫功能的认识首先从抗感染免疫开始。我国古代医学家在长期的临床实践过程中,对天花的预防积累了丰富的经验,发现康复后的天花患者及护理者,或穿过沾染患者痘痂的衣服的人不再患天花,于是就大胆创用了将天花痂粉吹入正常人鼻孔来预防天花的方法,这是世界上最早的原始疫苗(图 1-1)。这在天花病毒(图 1-2)发现之前,在医学科学尚未发展之时,是一项伟大的贡献。



图 1-1 人痘法

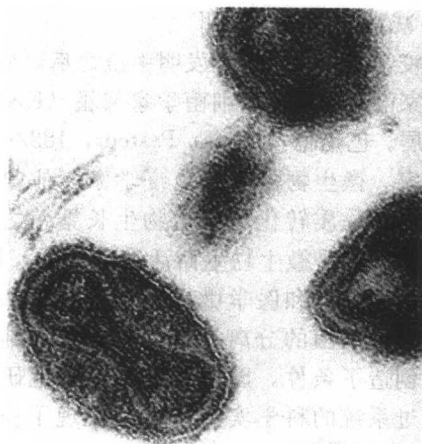


图 1-2 天花病毒

大约在 15 世纪,人痘苗法传到中东。当地人把鼻孔吹入法改良为皮内接种法,免疫效果更加显著。1721 年,英国驻土耳其大使夫人 Mary Montagu 把这种接种法传入英国,并且很快

遍及欧洲。但是这种经验性的人痘苗虽然有一定免疫效果，却不十分可靠，而且还有人工感染的危险，所以未能为人们普遍接受。

此即经验免疫学时期，它是人类认识机体免疫性的开端。无疑，人痘法为以后英国医生琴纳发明牛痘苗和法国免疫学家巴斯德发明减毒疫苗都提供了宝贵经验。该时期发现了免疫现象，对医学是一项伟大的贡献。

二、经典免疫学时期

18 世纪至 20 世纪中叶为经典免疫学时期。这一时期，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时期。在此期间取得的重要成果包括以下几方面。

1. 牛痘苗的发明

继人痘苗之后，免疫学的一个重要发展首推牛痘苗的发明。它不但弥补了人痘苗的不足，并且可在实验室大量生产。于 1804 年传入我国后很快代替了人痘苗。牛痘苗的发明应归功于英国医生琴纳。



图 1-3 琴纳为男孩
接种牛痘

18 世纪末，英国乡村医生琴纳（Edward Jenner, 1749—1822）从挤奶女工接触牛痘而不生天花这一现象得到了启发，把牛痘（cowpox）的脓疱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（图 1-3）。经过一系列实验后，1798 年他发表了开创新纪元的牛痘疫苗的 report。这一创造性的发现当时被称为琴纳牛痘疫苗接种。

在免疫科学真正确立之前，琴纳的贡献是巨大的，所以人们通常把免疫学的起源归于他于 1798 年成功地创制出牛痘苗，并公开推行牛痘苗接种法。这是世界上第一例成功的疫苗，为人类最终战胜天花做出了不朽的贡献 [1980 年 5 月 8 日在日内瓦召开的第 33 届世界卫生大会（WHA）上宣布全球消灭天花]。该疫苗给人体接种后，只引起局部反应，并不造成严重损害，但能有效地预防天花。它不仅弥补了人痘苗的不足，而且可在实验室大量生产，因此很快就代替了人痘苗，被医学界所接受。但当时微生物学尚未发展起来，人们尚不认识天花和牛痘的病原体，所以这种孤立的成功并未得到理论上的升华。

2. 减毒活疫苗的发明

免疫学的发展自琴纳发明牛痘之后，停滞了将近一个世纪。进入 19 世纪后微生物学在法国免疫学家巴斯德和德国细菌学家郭霍（Koch）等的努力下得到了迅速发展。巴斯德（Louis Pasteur, 1822—1895）（图 1-4）是一位化学家、微生物学家和免疫学家。他曾定量分析酒类发酵过程中的各种物质转化与微生物生长繁殖之间的关系，证明了乳酸和酒精发酵是微生物生命活动的结果，提出加温灭菌的方法，为工业微生物学和医学微生物学奠定了基础。在方法学上创造性地解决了细菌的分离培养，从而获得纯种细菌，为人工菌苗的制备创造了条件。巴斯德更有意识地研究获得减毒菌株的方法，通过系统的科学实验，终于发现了应用物理、化学以及生物学方法可获得的减毒菌株。



图 1-4 巴斯德

1880 年，巴斯德发现鸡霍乱杆菌的接种方法；1881 年，巴斯德应用高温培养法制备了炭疽杆菌减毒疫苗；1885 年，巴斯德在兔体内连续传代获得了减毒株，用狂犬病病毒在兔体内经

连续传代制备了狂犬病疫苗，开创了主动免疫的方法（active immunization）。为了纪念琴纳的功勋，他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）。这些减毒疫苗的发明不但为实验免疫学打下了基础，也为疫苗的发展开辟了新局面。微生物学的发展为免疫学的形成奠定了基础。

1883年，俄国动物学家梅契尼可夫（Elie. Metchnikoff）（图1-5）在研究游走细胞（即海星幼虫细胞）的游走作用时，发现其能吞噬外来的异物，并观察到水蚤的血液细胞能杀灭霉菌孢子。后来在兔及人体中用各种细胞进行实验，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增强了吞噬功能的白细胞所发挥的吞噬作用，即细胞学说。1908年他与Paul. Ehrlich以关于抗体形成的侧链学说共获诺贝尔生理学和医学奖。



图1-5 梅契尼可夫

3. 抗体的发现

1890年德国学者贝苓（Emil. von. Behring, 1854—1917）和日本学者北里柴三郎（S. Kitasato）在郭霍实验室使用白喉脱毒外毒素注射动物（马），在动物血清中发现了一种能中和白喉外毒素的物质，称为抗毒素（图1-6）。将此免疫血清被动转移给正常动物，使后者获得了中和外毒素的能力，这种方法称为人工被动免疫法。贝苓于1891年应用来自动物的免疫血清成功治疗了一个白喉患者，这是第一个被动免疫治疗的病例，同年这种被动免疫法很快应用于临床治疗。贝苓与北里柴三郎将白喉抗毒素正式用于白喉的治疗，开创了人工被动免疫疗法之先河。此二人在1901年共同获得诺贝尔生理学和医学奖。



图1-6 贝苓与北里柴三郎

此后很多人从免疫动物或传染病病人血清中发现了多种能和微生物或其产物发生结合反应的物质，如凝集素、沉淀素等，统称为抗体，而引起抗体产生的物质称为抗原。抗原和抗体能发生

特异性结合，为诊断传染病建立了血清学诊断方法。

4. 补体的发现

19世纪末，继抗毒素之后，又很快发现了免疫溶菌现象。1894年，Pfeiffer发现了免疫溶菌现象。他将霍乱弧菌注射到已被该菌免疫的豚鼠腹腔内，发现新注入的霍乱弧菌迅速溶解。此外，取细菌免疫血清与相应细菌注入正常豚鼠腹腔也可得到同样结果。1895年，Jules. Bordet（1870—1961）（图1-7）将新鲜免疫血清在60℃加热30min后，再加入相应细菌，发现只出现凝集，丧失了溶菌能力。据此他认为，在免疫血清中可能存在两种与溶菌有关的物质：一种是对热稳定的物质，即抗体，其能与相应细菌或细胞特异性结合，引起凝集；另一种是对热不稳定的物质，称之为补体，它是正常血清中的成分，无特异性，但具有协助抗体溶解细菌或细胞的作用，必须在有抗体存在的条件下才发挥作用。

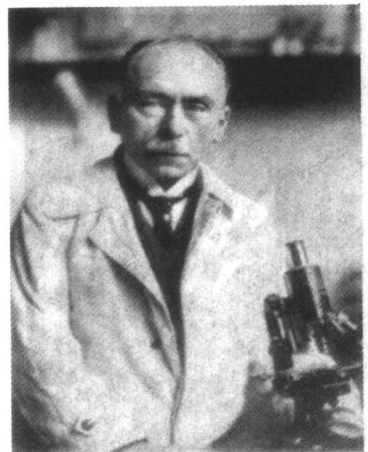


图1-7 Jules. Bordet

5. 血清学方法的建立

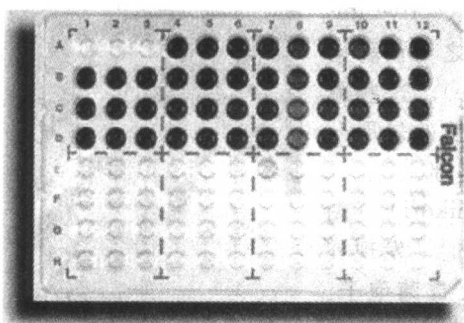


图 1-8 血清学反应

渐在临床检验中得到应用。此后的几十年中，血清学研究代表了免疫学发展的主流。根据抗原和抗体特异性结合的特点，建立了许多体外检测抗原、抗体的血清学方法，如凝集反应、沉淀反应、补体结合反应等，为传染病的诊断和流行病学调查提供了新的的重要手段（图 1-8）。

6. 免疫化学的研究

在抗原和抗体概念确立后，人们对其理化性质、抗原与抗体特异性结合的化学基础等问题产生了兴趣。20 世纪初，K. Landsteiner（图 1-9）等应用偶氮蛋白的人工结合抗原，即以芳香族有机化学分子偶联到蛋白质分子上形成的抗原，研究抗原抗体反应特异性的物质基础，从中认识到，抗原特异性实际上是由一些小分子的结构及构象决定的。

1929 年，M. Heidelberger 进行抗原抗体反应的定量研究。1934 年，J. R. Marrack 进而提出了关于抗原抗体反应的格子学说，从理论上解释了血清学反应现象。1938 年，A. W. Tiselius 和 E. A. Kabat 建立了血清蛋白电泳技术，证明抗体是丙种球蛋白，并利用分离、纯化抗体的方法对抗体分子的结构与功能进行研究。1941 年，A. H. Coons 发明了免疫荧光技术。1942 年，J. T. Freund 发明了佐剂。1955 年，P. Grabar 等建立了免疫电泳技术，发现了抗体分子的不均一性的本质，从而使抗体分子及其结构的研究取得了重大进展。



图 1-9 K. Landsteiner

7. 抗体生成理论的提出

1897 年，Paul. Ehrlich（图 1-10）提出关于抗体产生的学说，即侧链学说。他认为抗毒素分子存在于细胞表面，当外毒素进入机体与其结合后，可刺激细胞产生更多的抗毒素分子，由细胞表面脱落入血。他是体液免疫的倡导者。他证实了毒素以及非毒素均能在体内诱发抗体产生，并且抗体能在体外中和相应的诱导原，发生凝集、沉淀等现象。由此认为抗体的形成是机体的一种免疫应答现象，主要是体液中产生了相应抗体，从而确立了体液免疫学说，该学说当时未被免疫学界接受。他的试验也给贝茛抗毒素治疗方法提供极为重要的支持，使之合理化。由于他在 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的提出和解释，



图 1-10 Paul. Ehrlich

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年的诺贝尔生理学和医学奖。

20世纪30年代 Haurowitz 和 Pauling 等先后提出抗体生成的直接模板学说和间接模板学说，他们均认为抗原决定了抗体的特异结构，否认产生抗体的细胞的膜上具有识别抗原的受体。这种只片面强调抗原对机体免疫反应的作用，忽视机体免疫系统对抗原识别的本质的理论，违背了免疫反应的基本规律，阻碍了抗体生成研究的进展。直到细胞系选择学说提出后，才使免疫学有了新的进展。

8. 对机体保护性免疫机制的探讨

1890年，德国医师贝苓（图1-11）和日本学者北里柴三郎发现了白喉抗毒素。1901贝苓因其对抗毒素血清的研究，尤其在运用血清防治白喉和破伤风等病症方面的贡献被授予诺贝尔生理学及医学奖。



图1-11 贝苓

对机体保护性免疫机制的探讨引起人们的关注，在此期间形成两大学派：一为以梅契尼可夫为代表的细胞免疫学派，该学派认为抗感染免疫是由体内的吞噬细胞所决定的；一为以 Ehrlich 为代表的体液免疫学派，该学派认为血清中的抗体是抗感染免疫的主要因素。补体的发现为体液免疫（humoral immunity）学说提供了支持。他们各持己见，争论不休，但每一学派的学说都仅仅反映了复杂免疫机制的不同侧面，存在一定的片面性。直至1903年，Wright 和 Douglas 在研究吞噬现象时，发现血清和其他体液中存在一种物质（调理素），能大大增强吞噬作用；Ehrlich 提出侧链学说，从而初步将两大学派统一起来，使人们开始认识到机体的免疫机制包括两个方面：体液免疫和细胞免疫。

三、近代免疫学时期

20世纪中叶至60年代，为近代免疫学时期。这一时期人们冲破了抗感染免疫模板学说的束缚，对生物体的免疫反应性有了比较全面的认识，免疫学众多新发现频频向传统免疫学观念挑战，出现了全新的免疫学理论。因此，这一时期实际上是免疫生物学时期。在此期间获得的主要成就包括以下几方面。

1. 迟发型超敏反应的发现

郭霍在发现结核杆菌之后，企图用结核杆菌给患者皮下再感染，以期达到免疫治疗的目的，结果相反，引起了局部组织坏死，称之为郭霍现象。这一现象具有特异性但与抗体产生无关。直到1942年，M. W. Chase 等对郭霍现象进行了深入研究，他们以致敏豚鼠血清转移给正

常动物，未能引起结核菌素反应；而用其淋巴细胞转移则引起了阳性反应。由此证明了结核菌素反应不是由抗体引起的，而是由致敏细胞引起的，从而证明了机体免疫性除能产生体液免疫外还能形成细胞免疫（图1-12）。

2. 免疫耐受的发现

1945年，R. D. Owen 发现异卵双生的两头小牛体内有两种血型的红细胞共存，称之为血型细胞镶嵌现象。这种不同血型细胞在彼此体内互不引起免疫反应的现象称为天然耐受。此后，Medawar 等在新生期小鼠体内成功地进

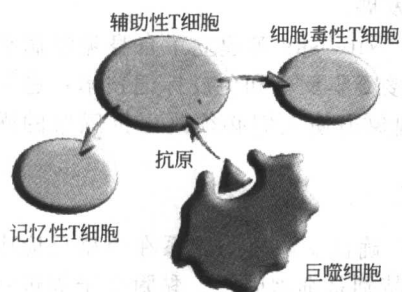


图1-12 细胞免疫

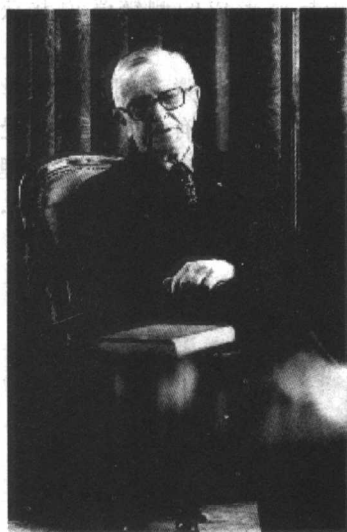


图 1-13 F. M. Burnet

行了人工诱导异己抗原耐受实验，揭示了体内处于发育阶段的免疫细胞无论接触自身抗原还是异己抗原，均可导致对相应抗原的耐受。1953 年，R. E. Billingham 和 P. B. Medawar 等在小鼠体内成功地进行了人工诱导耐受实验，给予 Burnet 学说以有力的支持。自此，经典免疫学的观点受到严重挑战，人们开始注意研究免疫生物学问题。使免疫学的发展进入了一个新的时期，即免疫生物学时期。

3. 细胞系选择学说的提出

1958 年，澳大利亚免疫学家 F. M. Burnet (图 1-13) 受 Ehrlich 侧链学说影响和 Jerne “自然选择”学说启发，提出体内有很多针对各种抗原的相应细胞系 (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 (clone selection theory)。

若在胚胎期间由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，称之为禁忌克隆 (forbidden clone)，而机体就失去针对这种抗原的反应性，形成耐受 (tolerance)，从而解释了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、免疫记忆、免疫耐受性和自身免疫等，对近代免疫学的发展起了很大的推动作用。1960 年 Burnet 与 Medawar 以对获得性免疫耐受性的研究共同获得诺贝尔奖 (图 1-14)。

克隆选择学说基本观点有以下几方面。

① 机体内存在识别不同抗原的多种细胞系，每一细胞系的细胞表面表达识别相应抗原的同一受体。

② 抗原进入机体后，选择性地与具有相应受体细胞系的细胞作用，使之活化、增殖、分化成效应细胞或记忆细胞。

③ 胚胎期针对自身抗原的免疫细胞与自身抗原接触后可被破坏、排除或处于抑制状态，称为禁忌克隆 (forbidden clone)。

④ 免疫细胞可突变形成与自身抗原反应的细胞系，导致自身免疫病。

这个理论虽不十分完善，但解释了大部分免疫现象，如对抗原的识别、免疫记忆的形成、自身耐受的建立以及自身免疫的发生等。此学说为多数学者所接受并被后来的实验所证明，促进了现代免疫学的发展。

此外，1948 年 C. Snell 发现了组织相容性抗原，1956 年 Witebsky 等建立了自身免疫病动物模型。在此期间，免疫学技术也得到快速发展，建立了间接凝集反应和免疫标记技术，进一步促进了免疫学基础理论的研究和应用。这些免疫生物学现象迫使人们必须跳出抗感染的圈子，甚至站在医学领域之外去看待免疫学。

四、现代免疫学时期

20 世纪 60 年代至今，是现代免疫学时期。在这一时期，确认了淋巴细胞系在免疫反应中的地位，阐明了免疫球蛋白的分子结构与功能，对免疫系统特别是细胞因子、黏附分子等进行了大量研究，并从分子水平对免疫球蛋白的多样性、类别转化等进行了有益的探讨，在许多方

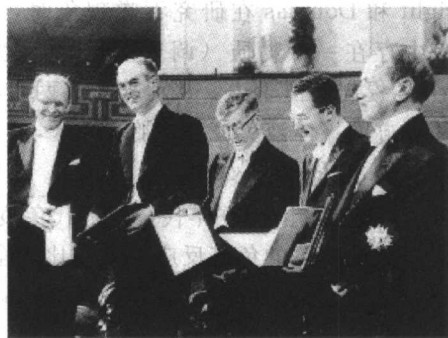


图 1-14 Medawar 与 Burnet 在诺贝尔颁奖典礼上

面取得了突破性成就。进入 80 年代后在分子免疫学的研究方面取得了重大进展。首先是抗体多样性遗传控制的研究取得了突破性进展，这大大促进了免疫学发展。由于生物技术的发展，抗原特异性 T 细胞克隆在体外的建立，以及细胞和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。

1. 免疫系统的研究

1957 年，Click 发现摘除鸡法氏囊可引起抗体产生缺陷，认为法氏囊是抗体产生细胞存在的主要场所，并将产生抗体的细胞称为 B 细胞。Miller 和 Good 通过在哺乳类动物体内进行早期胸腺摘除，导致细胞免疫缺陷和抗体产生严重下降，证明了存在于胸腺的免疫细胞主要执行细胞免疫，称之为 T 细胞。1969 年 Claman 和 Mitchell 等提出了 T 细胞亚群的概念。此后，人们进一步证实了经胸腺和法氏囊分化、成熟的 T 细胞、B 细胞在外周淋巴组织的分布，以及 T 细胞、B 细胞在抗体产生中的协同作用，从而建立了免疫系统的组织学和细胞学基础。

2. 抗体结构与功能的研究

20 世纪 60 年代，Porter 用木瓜蛋白酶水解抗体，获得了抗体活性片段 (Fab) 和可结晶片段 (Fc)。G. Edelman 用化学断裂法得到了抗体的多肽链，共同证明了抗体的分子结构；用化学还原法证明抗体是由多肽链组成，并以抗原分析法证明了抗体分子的不均一性。此后，人们统一了免疫球蛋白名称，并建立了免疫球蛋白的分类 IgG、IgM、IgA，发现了 IgD、IgE (图 1-15)。

20 世纪 50 年代 Edelman (1929—) (图 1-16) 与 Rodney R. Porter (英，1917—1986) 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，研究了抗体的基本化学结构。1964 年世界卫生组织将其统一命名为免疫球蛋白。1969 年 Edelman 完成了人类免疫球蛋白全部一级结构的测定，并于 1972 年获得诺贝尔生理学和医学奖。

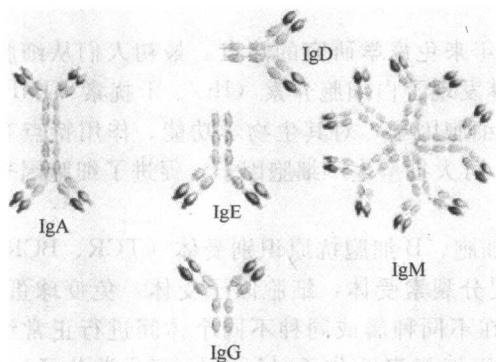


图 1-15 免疫球蛋白



图 1-16 Edelman

3. 免疫网络学说的提出

1972 年，N. K. Jerne (图 1-17) 提出免疫网络学说。该学说认为抗体和淋巴细胞表面的抗原受体存在独特性，在抗原进入前，抗体处于相对稳定状态，当抗原进入机体后，这种平衡被打破，导致特异性抗体产生，当后者达到一定量时，可引起抗独特型抗体产生。由此可见，在同一机体内一组抗体的独特型决定基可被另一组抗独特型抗体分子识别；而一组淋巴细胞表面的抗原受体可被另一组淋巴细胞表面抗独特型表面受体所识别，这样在淋巴细胞和抗体之间就形成了独特型-抗独特型免疫网络。网络学说探讨了免疫调节机制，提出由抗原刺激引起的免疫应答不是无休止地进行，而是受独特型抗体的制约，借以维持机体的生理稳定和平衡。由于 Jerne 深入的研究，他于 1984 年获得诺贝尔生理学与医学奖。

4. 抗体多样性研究

早在 20 世纪 60 年代 Dreyer 和 Benner 等曾提出一种假设，认为编码免疫球蛋白 (Ig) 肽

链的基因是由两种基因组成的。在胚胎期，它们彼此分隔存在，在 B 细胞分化、发育过程中重排和拼接在一起。他们推测真核细胞的基因可能是彼此分离的，必须在细胞分化过程中重排和拼接在一起才能表达。日本学者利根川进（图 1-18）等应用分子杂交技术克隆出编码免疫球蛋白分子 V 区和 C 区的基因，并应用 cDNA 克隆探针证明了 B 细胞在分化发育过程中编码免疫球蛋白的基因结构，进而阐明了抗原结合部位多样性的遗传控制，使免疫球蛋白多样性的遗传控制找到了依据。为此利根川进获得了 1987 年诺贝尔生理学和医学奖。免疫学逐步发展成为既有自身的理论体系又有特殊研究方法的独立学科。



图 1-17 N. K. Jerne

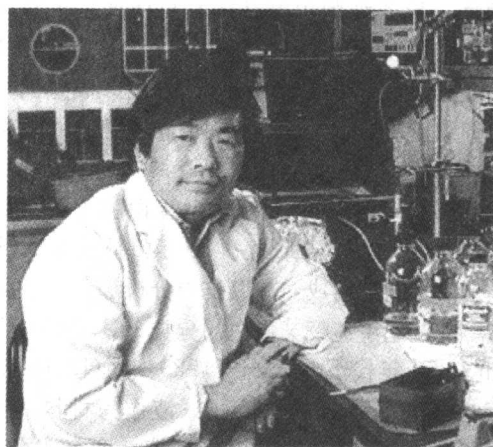


图 1-18 利根川进

5. 细胞因子与免疫细胞膜分子研究

细胞因子与免疫细胞膜分子研究是近 20 年来免疫学研究的热点。最初人们从细胞培养液中提取细胞因子进行功能和结构的研究，相继发现了白细胞介素（IL）、干扰素（INF）、肿瘤坏死因子（TNF）、集落刺激因子（CSF）等细胞因子，对其生物学功能、作用特点有了进一步的了解。在此基础上，通过基因工程技术，可大批量生产细胞因子，促进了细胞因子在临床治疗和实验研究中的应用。

免疫细胞膜分子种类很多，主要包括 T 细胞、B 细胞抗原识别受体（TCR、BCR），主要组织相容性抗原，白细胞分化抗原（CD），促分裂素受体，细胞因子受体，免疫球蛋白受体，以及其他受体和分子。20 世纪初，人们发现在不同种属或同种不同个体间进行正常组织或肿瘤移植时出现的排斥反应是由细胞表面主要组织相容性分子（MHC-I/II 类分子）决定的。此后，人们又注意到 T 细胞识别抗原时，存在 MHC 限制性，即 T 细胞抗原受体（TCR）在识别异己抗原的同时识别自身 MHC 分子。人们对白细胞分化抗原的大量研究，揭示了 T 细胞亚群的功能、细胞激活途径和膜信号的转导及细胞分化过程中的调控等机制。此外，在研究细胞毒性 T 细胞（CTL）杀伤作用时，发现 CTL 表达的 FasL 可与靶细胞表达的 Fas 结合，引起靶细胞内半胱天冬蛋白酶（caspase）级联活化，裂解 DNA，导致靶细胞死亡，称为程序性细胞死亡（PCD）或细胞凋亡（apoptosis）。

6. 应用免疫学的发展

1956 年 B. Glick 发现了腔上囊的作用，1961 年 J. Miller 发现了胸腺的功能，1966 年 H. Claman 等区分出 B 细胞与 T 细胞，并且发现了它们的免疫协同作用，以后又相继发现了 T 细胞中不同的亚群及其鉴定方法，以及免疫细胞间朴素作用的机制和 MHC 限制性。同时，体液免疫继续向纵深发展。

1975 年 Georges J. F. Kohler（图 1-19）和 Milstein（图 1-20）首创杂交瘤技术。他们将小



图 1-19 Georges、J. F. Kohler



图 1-20 Milstein

鼠骨髓瘤细胞和经绵羊红细胞 (SRBC) 致敏的 B 细胞在体外进行融合形成杂交瘤 (hybridoma)。这种杂交瘤细胞既保持了骨髓瘤细胞大量无限制生长繁殖的特性, 又具有合成和分泌抗体的能力。应用该技术可产生均一的、只针对单一抗原决定基的抗体, 称为单克隆抗体 (单抗, McAb)。McAb 具有纯度高、特异性强、可大量生产等优点, 已被广泛应用于血清学诊断、免疫细胞及其他组织细胞表面分子的检测, 并通过与核素、各种毒素或药物化学偶联进行肿瘤导向治疗研究。用 McAb 作分子探针进行免疫鉴定、免疫治疗和治疗药物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。

将分子生物学技术应用于免疫学研究也是一项突破性成就。利用分子杂交技术和分子遗传学理论制备的基因工程抗体 (如完全人源化抗体、单链抗体及双特异性抗体等) 较 McAb 更具优越性。目前, 分子杂交技术也被用于研究免疫球蛋白分子、TcR 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。20 世纪 80 年代出现的聚合酶链反应 (PCR) 是一种体外核酸扩增技术。应用该技术制备重组疫苗、DNA 疫苗及转基因植物疫苗, 为免疫预防开辟了崭新的前景。而利用基因工程制备重组细胞因子的广泛开展, 已取得了较大的经济效益和社会效益。

由于反转录 PCR (RT-PCR) 技术的发展, 大肠杆菌直接表达功能性抗体分子片段的成功以及噬菌体显示技术 (phage display) 的问世, 在 20 世纪 90 年代初出现了噬菌体抗体库 (phage antibody library) 技术。该技术使得人们从应用 DNA 重组技术改造现有的单抗发展到用基因工程技术克隆新的单抗, 从而使抗体工程进入一个全新的时期。

转基因动物 (transgenic animal) 作为动物模型, 在科学研究中发挥了重要的作用。这种动物是指基因组中整合有外源基因的一类动物, 整入动物基因组的外源基因被称为转基因 (transgene), 制备转基因可能只整合入动物的部分组织细胞的基因组, 也可能整合进动物所有组织的基因。把只有部分组织细胞的基因组中整合有外源基因的动物, 称为嵌合体动物 (chimera mosaic animal)。如果动物所有的细胞均整合有外源基因, 则具有将外源基因遗传给子代的能力, 通常把这类动物称为转基因动物。

在当代生命科学领域中, 干细胞研究的巨大进展正引起人们高度的关注。美国《科学》杂志连续两次将“干细胞研究与应用”评为十大科学成果之首, 使干细胞研究成为继人类基因组计划之后最有影响的生命科学的前沿学科, 成为当代生命科学领域的热点。

干细胞 (stem cells) 是一种具有多分化潜能和自我复制能力的早期未分化细胞。在一定条件下, 它可以分化成多种功能细胞, 形成多种组织和器官。如果能将干细胞分离并使它们向特定的方向分化, 就可以用健康的组织细胞取代病人体内损坏了的组织细胞, 达到治疗疾病的目的。

科学家们认为, 干细胞研究有着不可估量的医学价值。从理论上说, 干细胞可以用来治疗各种

人类疾病。科学家发现，取自人胚胎或骨髓的干细胞可用于培育不同的人体细胞、组织或器官，这有望成为移植器官的新来源。组织、器官移植，有可能成为攻克人类心脑血管疾病、癌症等重大疾病的根本措施。干细胞及其衍生组织、器官的临床广泛应用，将导致新的医疗技术革命。

第二节 免疫系统

现代免疫学认为，机体的免疫功能是对抗原刺激的应答，而免疫应答又表现为免疫系统识别自己和排除非己的能力。免疫功能根据免疫识别发挥作用。这种功能大致有：对外源性异物（主要是传染性因子）的免疫防御；去除衰退或损伤细胞的免疫，以保持自身稳定；消除突变细胞的免疫监视。只有免疫系统在正常条件下发挥相应的作用和保持相对的平衡，机体才能维持生存。如果免疫功能发生异常，必然导致机体平衡失调，出现免疫病理变化。

免疫系统是机体一个重要的功能系统，与神经系统和内分泌系统等一样，这个系统有着自身的运行机制，并可与其他系统相互配合、相互制约，共同维持机体在生命过程中总的生理平衡，具体表现为免疫防御、免疫监视与免疫自稳的功能。

人体的免疫系统像一支严密的军队，24小时昼夜不停地保护着我们的健康。它是一个了不起的杰作。在任何一刻，免疫系统都能协调调派不计其数、不同职能的免疫“部队”从事复杂的任务。它不仅时刻保护人体免受外来入侵物的危害，同时也能预防体内细胞突变引发癌症的威胁。如果没有免疫系统的保护，即使是一粒灰尘也足以让人致命。根据医学研究显示，人体90%以上的疾病与免疫系统失调有关。

而人体免疫系统的结构是繁多而复杂的，并不在某一个特定的位置或是器官，相反它是由人体多个器官共同协调运作的。骨髓和胸腺是人体主要的淋巴器官，外围的淋巴器官则包括扁桃体、脾、淋巴结、集合淋巴结与阑尾。这些关卡都是用来防堵入侵的毒素及微生物的。当喉咙发痒或眼睛流泪时，都是免疫系统在努力工作的信号。长久以来，人们因为阑尾和扁桃体没有明显的功能而选择割除它们，但是最近的研究显示阑尾和扁桃体内有大量的淋巴结，这些结构能够协助免疫系统运作。

人体防御疾病和感染的第一道防线就是皮肤及排汗系统的黏液组织，它们在很多有害成分进入人体之前，便能充分将其捕获，汗液和皮脂中的抗菌物质会捉住细菌，而眼泪和黏膜液中含有酵素以分解侵入者的细胞壁。免疫系统的第二道防线在体内，在这里，免疫系统的成员将持续其“寻找与摧毁”的任务。免疫系统的第三道防线包括若干器官，如淋巴结及脾脏，它们具有淋巴液及血液，是一个可循环的通行系统，在这个可循环系统中，免疫系统的各个成员在血液及淋巴液内的有害成分增殖之前，进行最后的狙杀任务。

现代免疫学的理论表明，免疫调节是辅助性T细胞（Th细胞）两个亚群Th1和Th2互为因果，此消彼长，互相制约实现的。细胞免疫抑制是患者免疫系统的自身调节功能发生障碍，T细胞两个亚群发生功能失衡。由Th1分泌的正调因子IL-2、INF主要介导细胞免疫反应和迟发型超敏反应，分泌显著减少。而Th2分泌的负调因子IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13分泌显著增加，主要介导体液免疫反应。正调因子的减少，削弱了对负调因子的抑制调节，又进一步增强了负调因子对前者的抑制，出现以Th2占优势的免疫偏斜，导致严重的细胞免疫缺陷。人类肿瘤细胞中Th2类细胞因子的强势表达可能与肿瘤的免疫逃逸有关。

一、免疫器官

（一）中枢免疫器官

中枢免疫器官又称中枢淋巴器官（central lymphoid organ）。是对免疫应答的发生起决定作用、能左右机体实现免疫应答功能的器官，主要包括胸腺（所有的脊椎动物）、法氏囊（鸟

类)及类囊组织(如骨髓)等。发生在胚胎期早期,为淋巴样上皮结构。来自骨髓的原始的淋巴干细胞在中枢免疫器官中接受激素或激素样物质的刺激,或由于这些器官所提供的微环境,最终分化、成熟为具有免疫活性的细胞——T细胞和B细胞。T细胞和B细胞一旦形成,就被输送到周围免疫器官中。图1-21为人体免疫器官的分布示意图。

骨髓负责红细胞和白细胞的制造,它们就像免疫系统中的士兵。据统计,每秒钟约有800万个血液细胞死亡,并有相同数量的细胞在这里生成,因此骨髓就像制造士兵的工厂一样。

胸腺(thymus)的功能主要是指派T细胞对抗入侵机体的异物,另外,胸腺分泌多种激素,促进胸腺细胞分化,是T细胞分化成熟的场所。新生儿胸腺相对较大,至青春期达30~40g,此后胸腺开始萎缩。

(二) 周围免疫器官

周围免疫器官(peripheral immuno-organ)又称周围淋巴器官。包括淋巴结、脾脏及肠道相关淋巴组织等,在胚胎发育过程中出现比中枢免疫器官迟。其淋巴细胞是由中枢免疫器官迁来的。因此可以说,周围免疫器官是免疫活性细胞定居及增殖的场所,也是这些细胞产生抗体、发育成致敏淋巴细胞及发挥免疫应答的重要部位。

成熟T细胞和B细胞通过血液循环到达淋巴结、脾脏和扁桃体等组织或器官,它们分别定居在固定的部位,成为机体的常驻警卫部队。若遇到病原体等抗原物质入侵,就能发生特异性免疫应答反应,产生免疫物质与之对抗。身体某个部位发生创伤炎症时,该部位附近的淋巴结便会肿大,这就是因为这些部位增加了“警卫部队”,并在和病原体作战。中枢免疫器官对周围免疫器官的发育起着主导作用。

1. 淋巴结

(1) 淋巴结的结构 见图1-22。

(2) 人体淋巴结的分布 见图1-23。

(3) 淋巴结的主要功能

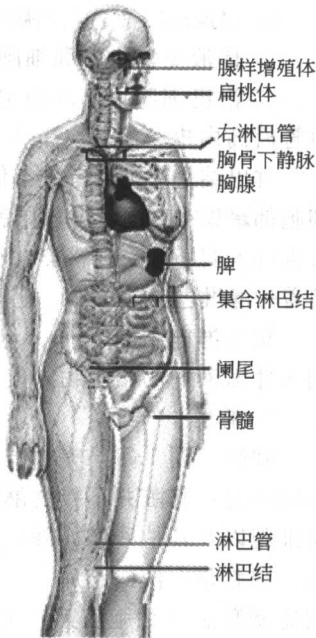


图1-21 人体免疫器官分布

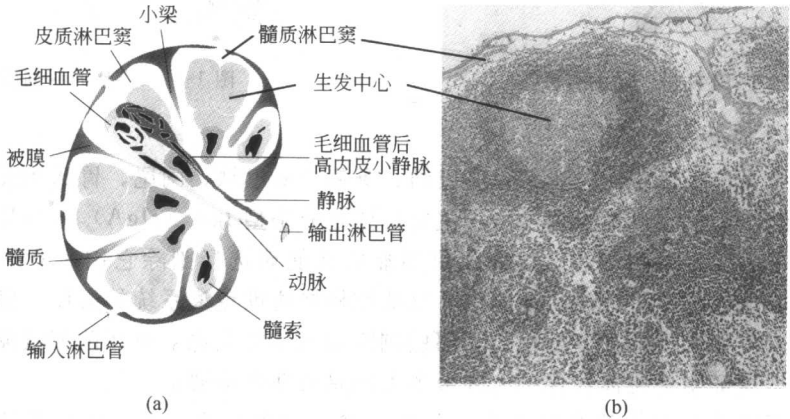


图1-22 淋巴结的基本结构

(a) 淋巴结被膜外侧有数条输入淋巴管,淋巴结门处有动脉、静脉、神经和输出淋巴管,实质分为皮质和髓质,靠近被膜的浅层皮质区有生发中心;(b) 生发中心的显微结构