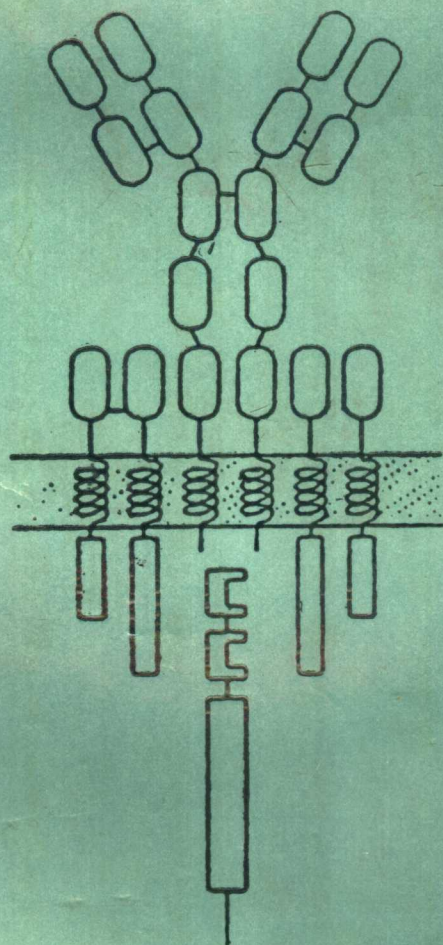


xiandai dongwu  
mianyi xue

# 现代动物免疫学

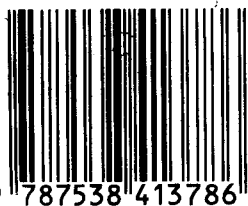
王世若 王兴龙 韩文瑜 主编



吉林科学技术出版社

插图 张 梅

ISBN 7-5384-1378-2



9 787538 413786 >

ISBN 7-5384-1378-2/S · 172

定价: ~~34~~.00元

# 现代动物免疫学

王世若 王兴龙 韩文瑜 主编

吉林科学技术出版社

主 编 王世若 王兴龙 韩文瑜

副主编 黄青云 刘公玺 潘 玲 梁焕春  
李乐静 张绍学 刘树华 沈 广

编 者 (以姓氏笔划为序)

王世若	王兴龙	卢中华	田在滋
冯来坤	许兰菊	刘公玺	刘树华
刘 健	沈 广	李乐静	吴 彤
李连昌	陈宗泽	张绍学	陈启军
张嘉保	李 权年	李德昌	房 海
周 虚	梁焕春	黄青云	韩文瑜
雷 成	黎诚耀	潘 玲	

主 审 王世若

## 前 言

免疫学是近些年来发展极为迅速的一门前沿学科,其理论和技术在深度和广度上都有了长足的进展。从深度上看,它已从整体水平、细胞水平,发展到分子水平,甚至基因水平;从广度上看,它已渗透到许多相关学科,形成了内容丰富多彩的分子免疫学、细胞免疫学、免疫生物学、免疫组织学、免疫生理学、免疫化学、免疫药理学、免疫毒理学、免疫病理学、免疫分类学、光免疫学、酶免疫学、免疫遗传学和临床免疫学等学科。

动物免疫学(或称兽医免疫学)是医学免疫学发展过程中派生出的一门分支学科,随着医学免疫学和其他相关学科的发展,动物免疫学也在不断地发展壮大。实际上,动物免疫学与医学免疫学是难分彼此的姊妹学科,许多医学免疫学的知识首先是从研究动物免疫中获得的。只不过动物免疫学除了研究免疫的普遍现象和基本规律外,还要涉及到不同动物的免疫特点。目前,国内外有关动物免疫学的专著较少,至于在分子水平,甚至在基因水平上介绍动物免疫学新知识、新理论的专著则更少。为此,我们特聘请了26位国内有关的专家教授共同编写了这本专著。

本书共分两篇,第一篇为免疫学理论,包括免疫学说、细胞因子、粘附因子、设计抗体、抗原递呈、免疫球蛋白遗传、免疫毒素、基因免疫、自由基与免疫、免疫复合物、红细胞免疫和膜免疫系统等35章。第二篇为免疫学实验技术,包括14个实验;在编写免疫学技术时,注重了实用性和可操作性,在众多的免疫学技术中筛选了14个在通常的实验室可以完成,特别是实践中应用较多的技术。

本书可作为高等农业院校、科研单位有关专业研究生的教材,同时也是从事畜牧、兽医、水产、经济动物、兽医公共卫生及医学等专业人员的必备书籍。

在本书编写过程中,充分发挥了各位编者的专长,在收集国内外大量文献资料的基础上,结合多年的教学、科研经验,使编写的内容更加充实、详尽、可靠,力求反映本学科的最新研究动态和90年代的发展水平。但由于文献浩瀚,加之受主客观条件的限制,无法面面俱到。再者,由于以专题形式编写,为保持每一专题(章)相对的独立性和完整性,故章与章之间的联系显得有些不够紧密。书中可能还有许多不尽人意之处,敬请广大读者批评指正。

主编

1996年8月

# 目 录

概 论 .....	1
<b>第一篇 免疫学理论</b> .....	15
第一章 免疫学说 .....	15
第二章 细胞因子 .....	21
第三章 粘附分子 .....	40
第四章 单克隆抗体 .....	45
第五章 设计抗体 .....	56
第六章 免疫球蛋白遗传 .....	63
第七章 抗原递呈 .....	72
第八章 主要组织相容性复合体 .....	78
第九章 免疫活性细胞 .....	89
第十章 补体系统 .....	102
第十一章 单核-吞噬细胞系统 .....	112
第十二章 膜免疫系统 .....	120
第十三章 免疫系统 .....	127
第十四章 免疫应答调节 .....	138
第十五章 免疫毒素 .....	150
第十六章 基因免疫 .....	154
第十七章 免疫调节剂 .....	159
第十八章 自由基与免疫 .....	172
第十九章 红细胞免疫 .....	184
第二十章 肿瘤免疫 .....	189
第二十一章 移植免疫 .....	203
第二十二章 自身免疫 .....	209
第二十三章 免疫缺陷 .....	217
第二十四章 免疫耐受 .....	224
第二十五章 血液免疫 .....	230
第二十六章 抗传染免疫 .....	245
第二十七章 抗寄生虫免疫 .....	251
第二十八章 药物免疫 .....	265
第二十九章 免疫复合物 .....	269
第三十章 迟发型变态反应 .....	276
第三十一章 繁殖免疫 .....	280
第三十二章 免疫诊断 .....	290
第三十三章 免疫制品 .....	315
第三十四章 传统动物医学与免疫 .....	326

第三十五章 鱼类与昆虫免疫.....	333
<b>第二篇 免疫学技术</b> .....	<b>343</b>
实验一 电泳技术.....	343
实验二 间接凝集试验.....	353
实验三 与补体有关的血清学试验.....	363
实验四 免疫酶技术.....	365
实验五 免疫荧光菌团法.....	374
实验六 单克隆抗体制备技术.....	376
实验七 循环免疫复合物检测法.....	383
实验八 B淋巴细胞 SmIg 检测法 .....	394
实验九 T淋巴细胞酸性 $\alpha$ -醋酸萘酯酶染色法 .....	395
实验十 E-玫瑰花环试验 .....	396
实验十一 EY-混合玫瑰花环试验 .....	399
实验十二 淋巴细胞转化试验.....	400
实验十三 免疫生化制品的制备及检定.....	405
实验十四 红细胞免疫功能检测法.....	412
附录1 免疫学常用略语 .....	414
附录2 与《免疫学》有关的主要期刊 .....	423
主要参考书.....	424



# 概 论

人们很早就观察到免疫现象,并将其利用到疾病的预防实践中去,但免疫学作为一门自然科学,只有100年左右的历史。免疫学最早是作为细菌学的一部分,随后又作为微生物学的一部分来看待,它是以研究抗微生物感染而发展起来的一门科学。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。在本世纪70年代末期,由于细胞生物学、生物化学和遗传学的发展及渗透,免疫学逐渐成为一门独立的学科。因此说,免疫学既是一门源远流长的古老科学,又是一门富有活力、欣欣向荣,具有巨大发展潜力的新兴学科。

## 一、免疫概念的演变

immune(免疫、免疫的)一词是从拉丁文immunis衍生而来的,是一个法律概念,意即免除捐税,免除奴役。很早以前,人们就注意到传染病患者痊愈后,对该病即产生不同程度的不感性,即所抗御病原微生物在机体内生长繁殖,解除毒素或毒性酶等有害代谢产物的毒害作用。因此,在相当长的时期内,就将这种不感受性称为“免疫”,意即免除感染、免除疫病。换言之,免疫是指机体对传染因子的再感染有抵抗力,这就是机体在初次感染后,对传染因子产生了免疫应答的结果。免疫学从一开始就是伴随着抗传染病的研究而发展起来的。传染病的诊断和病原的分离鉴定常借助于一些免疫学方法,有些传染病的预防和治疗也是以免疫学的理论和方法为依据的。所有这些,使得免疫与微生物学更为密切相关,使人们认为免疫仅指机体抗感染的防御功能,而且免疫对机体都是有利的。随着更多现象的观察,这种传统的概念逐渐动摇了。在20世纪早期,已经揭示了一些与抗感染无关的免疫现象,如注射异种动物血清引起的血清病,同种异体间组织移植发生的排斥现象,血型不符的输血引起的输血反应,有些物质引起的过敏反应等。由于这些观察的积累及对其科学的分析,使人们对传统免疫学的认识发生了改变。这些观念的改变包括:①免疫应答不一定由病原因子引起,免疫功能不局限在抗感染方面;②免疫应答不一定对机体都有利,也可以有害。

综合各种免疫现象而言,免疫(immunity)是指机体接触“抗原性异物”或“异己成分”的一种特异性生理反应,其作用是识别和排除抗原物质,以维持机体的生理平衡。这种维持机体稳定性的反应,通常对机体是有利的,但在某些条件下也可以是有利的。所以,免疫的现代概念可以概括地指机体识别和排除抗原性异物的功能,即机体区分自身与异己(self-non-self)的功能。传染因子作为抗原只是众多的抗原性异物中的一大类而已。

## 二、免疫学及其发展简史

免疫学(immunology)是研究抗原性异物的结构与功能,免疫应答,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阐明引起免疫应答的抗原、执行免疫应答的免疫系统、免疫应答现象和机制,免疫应答产物的种类及其特性,以及它们与对应抗原的反应和后果;免疫学在应用方面的研究包括建立免疫反应方法,以检测抗原、免疫应答产物等,阐述某些疾病的免疫学发病机制,以及研究如何促进或阻遏甚至中断不利于机体的免疫过程。

免疫学和其他自然科学一样,都是经历着经验阶段、实验阶段和理论阶段,而螺旋式地



上升。在发展的各阶段中,有所重叠,难以截然分开,免疫学亦不例外,回顾免疫学的发展简史,将有助于了解其形成的历史背景、现状和发展动态。

(一) 免疫学的萌芽期(16世纪至19世纪末) 传染病古称瘟疫,天花是一种烈性传染病,健康人一旦接触患者,几乎无不遭受感染,但感染后幸存者,即不会再次感染。到公元16世纪(明隆庆年间),我国劳动人民在长期防治天花的实践中,发明了用人痘痂皮进行接种,造成人工轻度感染,达到了预防天花的目的。17世纪时,人痘接种被广泛地传至邻近国家。人痘接种是我国对预防医学的一大贡献。这是最早的经验式的免疫学实践,客观地证实了患过一次即使是轻微的或不典型的传染病后,即可以获得免疫。这种免疫是特异性的。

200多年后,又一重要发明问世。英国乡村医师 Jenner 曾接诊一位主诉发热、背痛和呕吐的挤奶女工,他考虑病人可能感染天花,女工肯定地说:“我不可能得这种病,因为我已患过牛痘了!”Jenner 已知奶牛乳房溃疡,常可传至挤奶的工人,引起类似天花的脓疱(牛痘),但并不致命。他从正在患牛痘的一名挤奶女工 Sarab Nelmes 身上的脓疱中取少许脓液注射至一个8岁男孩 James Phipps 臂内,6周后男孩的牛痘反应消退,Jenner 为了证实其效果,竟用同样方法先后给 Phipps 注射达20次!但 Phipps 安然无恙。据此 Jenner 于1798年出版其专著 Inquiry(探究),书中称此技术为 Vaccination(种痘),取意于拉丁字 Vacca(牛)。经过一段旧习惯势力阻挠后,应用接种牛痘预防天花的方法终于被广泛地接受了。

(二) 免疫学的兴盛期(19世纪末叶至20世纪中叶) 经过几百年经验免疫学实践后,免疫学的发展进入了以实验为主的第二阶段。Jenner 的牛痘苗预防正是这两个阶段的过渡和联系。法国科学家巴斯德(Louis Pasteur, 1822~1895)和德国科学家郭霍(Robert Koch, 1843~1910)奠基的微生物学从一开始就与传染病发生了紧密的联系,为发现各种传染病的病原提供了实用的方法学。巴斯德(1880)意外地观察到陈旧的鸡霍乱杆菌培养物注射到鸡体内,鸡不被感染。他进一步的实验表明,用新鲜培养的鸡霍乱杆菌再给这些鸡注射,它们仍不发病,而未注射过陈旧培养物的对照鸡多数发病死亡。巴斯德为了纪念100年前 Jenner 的功勋,将这种接种也称为 Vaccination,将接种的制剂相应地称为 vaccine(疫苗、菌苗)。在此基础上,巴斯德于1881年用高温培养法获得炭疽杆菌减毒株,继而用动物传代和干燥法获得了狂犬病病毒减毒株,二者均有显著的预防效果。这些实例说明细菌学的发展,使人们成功地分离培养病原菌,并进而使制备菌苗成为可能,为应用免疫学方法预防传染病打开了局面,并获得了许多成果,详见表3。

Roux 和 Yersin(1888)发现白喉的病原菌能产生毒素,初步说明了白喉的发病机制。在此基础上,Von Behring 和北里(Kitasato)将对白喉毒素有抵抗力的动物血清(免疫血清)注射于健康动物,可使后者同样获得对白喉毒素有抵抗力。这是因为该免疫血清中含有一种称为抗毒素的物质。免疫血清用于治疗白喉,是人工被动免疫建立的先声。在19世纪末和20世纪初,许多科学家先后发现了免疫血清在体内和试管内可以凝集细菌、杀灭细菌和溶解细菌。将血清中能与相应细菌或毒素反应的物质称为抗体,引起抗体产生的刺激物质(细菌、细胞、病毒)则称为抗原。体外抗原抗体反应的研究形成了免疫学的一个分支——血清学。这对病原的鉴定和传染病的诊断起到相当重要的作用。至此,随着细菌学的发展而兴起的免疫学对于传染病的预防、治疗和诊断的重要作用,已被公认。这个时期免疫学在传染病的预防和治疗上取得了很大的成功,形成了免疫学历史上的一个高峰。但另一方面,免疫的概念和免疫学的发展,在相当长的一段时期内,又受到微生物的束缚和影响。

血清学的发展又促进了免疫化学的发展。本世纪 30 年代,人们开始对抗原的特异性、抗体的理化性质、抗原抗体反应机制进行了广泛的研究。40 年代以后,在经典的血清学反应的基础上,一些影响检验和检定抗原或抗体的方法陆续问世,进一步推动了免疫化学的发展。

在血清学和抗感染免疫学发展的同时,人们从不同方面探讨了机体保护性免疫的机制。以俄国科学家 Metchnikoff(1890)为代表的细胞免疫学派认为机体免疫中吞噬作用是主要的,而以 Ehrlich(1897)为代表的体液免疫学派则认为血清抗体的防御作用是首要的。Wright 和 Douglas(1903)研究吞噬作用时,发现了调理素(血清和其他体液中存在的一种有助于吞噬细胞对细菌等吞噬的成分),证明吞噬作用在体液因素参与下可大为增加,从而初步统一了两个学派的争论,使人们开始认识对机体免疫机制应全面地理解。但由于当时血清学和免疫化学的发展与免疫其他分支相比,处于相对领先地位,因此对于很多问题的阐述还是侧重于抗体或体液免疫的作用。

至此,所涉及的免疫都是对机体的保护作用,事实上早在 20 世纪初已观察到一些完全相反的现象。Richet 和 Portier 在用海葵触角的甘油提取液给犬注射的实验中,观察到提取液对犬有毒性,可引起死亡,但其中有些犬可以因注射剂量不足或其他原因而幸存。经 2~4 周后,当他们用这些犬重复试验时,结果出现极反常的现象。即使对这些犬注射极少量毒素(如原注射量的 1/20),它们亦会立即出现严重的症状:呕吐、便血、晕厥、窒息以至死亡,他们经多次重复证实后,于 1902 年提出三个主要事实:①过去注射过毒素的动物比未注射者敏感得多;②第二次注射引起的症状完全不同于第一次;③需要 3~4 周的潜伏期。Richet 和 Portier 移这种现象为 anaphylaxis(取意于希腊字 ana 和 phylaxis,意即无保护作用),中文译为过敏反应,意即经过注射后,未起到保护效果,反而引起敏感性增高。

Von Pirquet 和 Schick 在应用异种动物血清(如马的抗白喉毒素血清)治疗患者时,发现患者在注射抗血清后,经 7~14 天出现发热、皮疹、水肿、关节肿等症状。病程短暂,且能自愈。由于这是因为应用治疗血清而引起的,因此称为血清病。过敏反应和血清病以及有关现象虽然各自的机制有所不同,但其共同点是机体对刺激物不是增强抵抗力,而是呈现了敏感性。因此,它们被称为超敏感反应(hypersensitivity)。Von Pirquet 认为免疫和超敏反应是一个现象的两个对立面;前者是提高了抵抗力(保护作用),后者是提高了敏感性(损伤作用)。因此,他将这些现象统称为 allergy(源于希腊字 Allos,另一种;ergon,作用),即变态反应。

超敏反应的研究,一方面动摇了免疫的传统概念,同时,开创了免疫原的一个新的分支—免疫病理学,研究免疫应答引起的组织损伤效应。从此,免疫学除了仍与微生物学和传染病有着传统的联系外,还延伸至其他临床学科。

(三)免疫学的腾飞期(20 世纪中叶至现在) 从第二次世界大战后,免疫学由于相关学科发展的促进,有了质的飞跃。在理论上出现了崭新的理论体系,在方法学上更是出现了许多新仪器和新技术,因此使免疫学充满了生机,渗透至许多生物医学学科中。有的成果获诺贝尔奖,具体见表 4。

在叙述现代免疫学奠基理论前,追溯一些早期理论和发现是有助于加深理解的。早在 1901 年,Ehrlich 提出了“自身中毒禁忌”的概念,他认为机体虽然对异物有免疫应答,但对自身成分并不如此。后来一些观察揭示机体也有针对自身成分的应答。Donath 和 Landsteiner(1907)从阵发性寒冷血红蛋白尿患者首次发现了抗自身红细胞的抗体。Dameshek(1938)再次研究自身溶血性贫血时,提出自身免疫现象似乎是极为常见的观点。Witebsky

(1956)等成功地建立了多种出现自身免疫损伤的动物模型。这样,对传统免疫学的认识又出现了一个改变,即免疫应答不一定单是针对进入体内的异物(细菌、异种血清),自身成分在某些特殊情况下也可诱导产生免疫应答。

另一方面,却发现了对异物不产生免疫应答的现象。Owen(1945)报道了一个有趣的观察。两只遗传基因不同的异卵双生牛的血流中,彼此有另一方的异型细胞,成为不同血型嵌合体。这是因为双胎牛不同于人,双胎牛共有—个胎盘,因此,两个胎牛的血细胞可以互相交流。不同型的血液可以共处而不互相排斥,这种现象称为天然耐受现象。这种双生牛虽然是异卵双生,但彼此的皮肤可以互相移植而不被排斥。这一现象的发现提出了自身识别和免疫耐受的问题,标志着现代免疫学的开始。Burnet(1949)提出了免疫耐受的—理论,解释了血型嵌合的现象。在此基础上,Medawar等(1953)研究人工耐受现象取得成功,出色地证明了胚胎期耐受的—理论。这些发现极大地推动了现代免疫理论的形成。

早在1900年Ehrlich提出抗体生成的侧锁学说,他是受体学说雏型的首创者。他认为抗毒素分子是细胞表面的一种受体,外毒素进入机体后,与之结合,刺激细胞产生更多的抗毒素分子,后者自细胞表面脱落进入血液,即是抗体。当时,此学说由于证明不足,遭到多方面的反对,长期束之高阁。随后几十年中,各种假说莫衷一是。对创立现代免疫学说有突出贡献的,首推Jerne(1955)的天然抗体选择学说。他认为机体体液循环内存在着很低浓度的针对各种抗原的天然抗体,当机体接触某一抗原时,此抗原即与相对应的特异性抗体反应。所形成的抗原抗体复合物,即抗原可刺激更多细胞产生针对该抗原的特异性抗体。Burnet也提过一些假说,以后他根据生物学和遗传的理论,在上述学说和免疫耐受现象的观察和发现的启示下,逐步形成了克隆选择学说(clonal selection theory,1959)。其重点是:①体内存在着具有各种不同受体的免疫细胞克隆(clone),即细胞系,所谓克隆是指由一个祖先细胞分裂繁殖而形成的一群细胞,在这群所有的细胞中,如无突变发生,其基因则是相同的,一旦发生突变,则其后代即形成新的细胞克隆。②抗原进入机体可选择具有相应受体的克隆,使之活化、增殖和分化,最后形成产生抗体的细胞或免疫记忆细胞。③胚胎期某一克隆如接触相应抗原,包括外来的抗原及自身物质,即被消除或抑制,称为禁忌克隆(forbidden clone)或禁系,即机体对这些抗原产生了免疫耐受性。④禁忌克隆可以复活或突变,成为能与自身成分起反应的克隆。

这个学说不仅较完善地解释了抗体的产生机制,同时对许多现象(如对抗原的识别、免疫记忆、免疫耐受、血型抗体、自身免疫、移植排斥等)都能作出较合理的解释。同时,许多科学家作了一些独具匠心的实验,支持了这个学说。但该学说也还有不足之处,对此,有些学者作了补充和修正。尤其是70年代的Jerne提出的免疫网络学说是现代免疫学的重要发展。他打破了Burnet关于免疫应答只是单克隆承担的局限性,把免疫应答看成是免疫细胞和免疫分子相互作用的网络调节的结果,从而从一个新的角度解释了免疫耐受、自身免疫和超敏反应等问题,在理论和实践上都有重要意义。这就使免疫学从抗传染免疫的概念中彻底解脱出来,成为—门研究机体自我识别和对抗原性异物排斥反应的—科学,即以识别“自身”与“异己”为中心,从而维持机体自身稳定的独特的生物科学。

### 三、免疫学分支学科的建立

1971年7月在美国华盛顿成立了国际免疫学联合会(IUIS),并召开了第一届国际免疫

学会联合会会议(当时有 42 个成员协会, 3 万多名会员, 下设六个工作委员会: 临床免疫、教育、标准化、兽医、专题、一个奖金: 山道士免疫学奖), 自此以后, 免疫学又经历了三次重大突破。第一次是 70 年代对 T、B 细胞的研究, 阐明了免疫细胞及其相互作用在免疫调节中的作用。第二次是 80 年代由分子生物学技术的应用引发的, 结果是阐明了抗体的多样性问题, 发现了许多具有重要功能的细胞表面分子(如 CD 分子), 对多种细胞因子的基因及其功能进行了广泛的研究。现在免疫学正处在第三次突破中, 对免疫系统的发展以及免疫应答过程中信号传递的分子基础的研究, 是当代免疫学研究的主要前沿。对各种分子的功能从整体上进行综合, 将使我们可以更全面, 更深刻地理解免疫系统的结构与功能及其相互关系。另外在第一届 IUIS 会议上还一致认为, 再将免疫部分包含在医学微生物学中是不合理的, 而且影响它的发展, 应当自成体系, 单独建立免疫学。进入到 80 年代, 随着分子生物学、细胞生物学、分子遗传学和生物技术等诸多学科的发展, 免疫学的基本理论和操作技术又获得了更深入的发展, 其内容已渗透到化学、生物学、生理学、病理学、药理学、毒理学、遗传学、组织学、数学、光学及临床医学等其他许多有关学科中去, 不但又建立了下述的许多分支学科, 而且在深度上和广度上均有许多新的发展和突破, 为医学的发展作出了重要的贡献。

#### 四、免疫学在深度和广度上的发展

(一) 在深度上已由单一层次发展成多层次的学科 免疫学的研究内容已从群体生物学(population biology)、个体生物学(organismal biology)和细胞生物学(cellular biology)向分子生物学(molecular biology)水平迈进, 继而向原子生物学(atomic biology)水平发展, 这是历史发展的必然, 我们要清醒的看到这一趋势。

但从辩证统一的观点出发, 仅以三个层次或多个层次观察研究免疫的实质是不科学的, 因为各层次彼此间是不能割裂开的, 没有整体就没有细胞, 没有细胞又如何谈及分子和原子呢? 所以对免疫学必须采取综合性研究, 才是正确途径。

(二) 在广度上已由单一学科发展成多分支多边缘的学科 免疫学新出现的分支学科有免疫化学、免疫生物学、免疫生理学、免疫病理学、免疫药理学、免疫毒理学、免疫遗传学、免疫组织学、免疫分类学、数学免疫分类学、光免疫学、临床免疫学、免疫血液学、移植免疫学、肿瘤免疫学、免疫酶学、神经内分泌免疫学等, 现将这些免疫分支学科所包括的一些基本内容简述如下:

1. 免疫化学(immunochemistry) 这是对抗原、抗体、淋巴因子和补体的化学组成、纯化、结构和功能等进行研究的一门免疫分支学科。对免疫化学基本理论的深入研究, 必然会加深对细胞免疫、肿瘤免疫、移植免疫、变态反应和自身免疫病等的认识, 并促使其对某些问题的解决。但近些年来, 又建立一门与免疫化学相关的分子免疫学(molecular immunology), 他是研究免疫分子及其受体的化学结构, 基因表达, 生物活性及其检测的学科, 免疫化学的一些内容也可包含在这个学科中, 而分子免疫学是从微观入手, 研究整体效应的学科, 可望获得意想不到的效果, 不久将有更多的免疫分子用于疾病的诊防治。

(1) 抗原 是引起一切免疫现象的最基本物质, 可以不夸张地讲, 没有抗原的存在, 就谈不到有免疫反应的发生。一向认为生物大分子是抗原的必备条件, 其实还不完全如此, 因为它是由两部分构成的, 一部分是较大分子的主干—蛋白质, 通常称为载体, 其本身并无抗原性或很少有抗原性; 另一部分为小分子的化学基团, 即抗原决定基(簇), 它是由几个氨基

酸组成的短肽链,或由几个六炭糖组成的短糖链,或由几个核苷酸组成的核酸。抗原决定基是真正的抗原,是刺激机体产生抗体,或与相应抗体结合的特异部分。

在抗原是由蛋白质和决定基两部分组成理论的指导下,进行抗原的人工合成研究已经成功,这对于探索某些物质的化学结构和免疫学特异性之间的关系,提供了重要依据,如同一种蛋白质与左旋(l)、右旋(d)、消旋(d1)酒石酸结合后,获得的抗原,则具有三种完全不同的特异性,这种特异性完全由决定基所决定,而与大分子的蛋白质载体无关。

目前所用疫苗均由完整微生物制成,其中不少成分不但与特异性免疫无关,而且还可以引起许多不必要的副作用。人工合成抗原的成功,告诉我们可以人工的保留抗原的有效成分,去掉无用部分,为研制合成肽疫苗提供可靠的根据,并已做出了成绩。如 Sela 研究了免疫有意义的流感病毒血凝素的 91~108 氨基酸序列,和口蹄疫病毒 VP<sub>1</sub> 的 141~160 氨基酸序列的多肽链的人工合成,证明合成的这种多肽链与载体结合后,可作为人工合成肽疫苗应用,对小鼠、家兔等动物都产生一定的免疫力。

(2) 抗体 当前对免疫球蛋白方面的研究十分活跃,已由古典的机体整体水平,如制备免疫血清后,以凝集反应、沉淀反应、中和试验和补体结合反应等检测体内的抗体水平,进而转向细胞水平的研究,如 Jerne 于 1963 年建立了溶血空斑试验,可在体外检测单个抗体形成细胞——B 淋巴细胞的数目;1975 年 Köhler 等在体外培育成 B 淋巴细胞杂交瘤后,获得了单一的、化学纯的 McAb,现在又成功地建立了可以产生淋巴因子的 T 淋巴细胞杂交瘤,为癌的治疗增添了新的手段。近些年来,对抗体的研究已达到分子水平阶段,在以下四方面取得的成绩更为突出:

Edelman 于 1959 年用化学断链法将免疫球蛋白 G 分子断开后,得知它由四条肽链组成,即两条长的具有抗原特异性的称为重链(heavy chain, H 链),分子量约为 55 000,由 420~460 个氨基酸组成,两条短的具有共性的称为轻链(light chain, L 链),分子量约为 22 500,由 213~216 个氨基酸组成,四条肽链间均由双硫键连接一起,组成一个单体。由此而对组成免疫球蛋白氨基酸排列顺序的研究,提供了方便。

根据免疫球蛋白分子各部位的作用不同,可将其区分为四个功能区,即由 VL 和 VH 组成的 N 末端,系与相应抗原进行特异性结合部位,通称为抗原结合簇(Fab 片段)。重链 C 末端系与具有 Fc 受体的 B 淋巴细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、巨噬细胞和血小板结合的部位,且因为这一部分已提纯结晶,故通称为结晶片段(Fc 片段),由于 Fc 片段的分子量大,会引起异种动物发生过敏反应,如将其用酶裂解成小肽,可减少副作用。CH<sub>2</sub> 处具有补体结合点,当 IgG 分子与特异性抗原结合后,免疫球蛋白分子则由 T 形变为 Y 形,补体结合点暴露出来,补体便可与其结合而被激活。于 CL 区和 CH<sub>1</sub> 区处为遗传标记所在,它控制着免疫球蛋白重链和轻链的合成。

Porter 用木瓜蛋白酶将 IgG 切成三个片段,即 2 个 Fab 片段和一个 Fc 片段,具体见表 1;Edelman 用胃蛋白酶将 IgG 切成一个较大的 F(ab')<sub>2</sub> 片段和二一个 Fc 片段,但 Fc 片段可被胃蛋白酶再继续水解成若干个小肽片,由此而使我们有可能对 Ig 分子作进一步研究,从而提出了肽链可变区(V)和稳定区(C)的概念。进而在重链和轻链可变区中,各有三个氨基酸的特殊排列区(位于 VL 区中的 25 个氨基酸内,VH 区中的 30 个氨基酸内),在这三个区内,氨基酸排列顺序的可变性大大超过可变区的其他部位,因此称为高变区,高变区可提供适当的三度空间,构成与相应抗原互补的形状,造成一个适当的凹陷,以便抗原决定基

与 Ig 结合,由此认为高变区是 Ig 与抗原进行特异性结合的部位。

表 1 木瓜蛋白酶裂解 IgG 后的片段的组成和功能

	Fab	Fc
组 成	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 重链氨基端的一半和整条轻链,由二硫键相连</li> <li>2. 异常排列</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 重链二聚体的羧基端</li> <li>2. 含有糖类</li> <li>3. 可结晶</li> <li>4. 恒定的氨基酸序列</li> </ol>
功 能	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 结合抗原的片段或抗体活性片段</li> <li>2. 抗原性(独特型、轻链型等)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 能结合补体</li> <li>2. 能通过胎盘(IgG)和粘膜(SIgA)</li> <li>3. 能结合至皮肤(豚鼠)</li> <li>4. 能结合葡萄球菌 A 蛋白</li> <li>5. 使其具有抗原性(同种型、同种异型等)</li> </ol>

浆细胞恶性增生时,血液中可出现大量的、结构均一的,但抗体活性很小的一种免疫球蛋白片段,临床上将其称为副蛋白或 M-成分,由这种异常的免疫球蛋白引起的疾病,常统称为单克隆 Y 球蛋白病,如 H 链病、L 链病,即属于这种疾病类型。动物对自身组织产生的自身抗体,是大家所共知的引起自身免疫的重要原因,但对它的深入研究发现,有的自身抗体,如抗核、抗甲状腺、抗心肌、抗平滑肌、抗线粒体等等的自身抗体,对机体不一定完全有害,因为它们可以清除衰老的或死亡的细胞,反而是消除自身免疫病的原因。

(3) 补体 早在 1889 年即由 Buchner 所发现,但近些年来对它的研究更加深入。已证明补体是存在于新鲜动物血清中不耐热的,具有酶原性质的,经激活剂作用后可以产生生物效应的一组球蛋白,它由 C1q、r、s, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 等 9 种 11 个成分构成。通过经典途径或替代途径激活后,除呈现防御功能外,激活后的某些成分还参予 II 型和 III 型变态反应,引起有害的病理损伤。

(4) 淋巴因子(lymphokine) 是淋巴细胞受非特异性信号丝裂原如 PHA、Con-A,或特异性信号如相应抗原作用后,转变为效应细胞,该细胞除能直接杀伤抗原或靶细胞外,还能释放(处于分裂时期的)多种具有生物活性的不能透析的可溶性物质, Dumonde 等 1962 年首先建议,将该种物质总称为淋巴因子,也有的资料将其称淋巴介质、淋巴素、淋巴细胞活性产物、激活淋巴细胞产物、免疫效应因子、免疫调节因子或细胞免疫化学介质等。

最先认为只有 T 细胞才能分泌淋巴因子,并认为是细胞免疫应答的产物,就是淋巴因子;后来发现 B 细胞在 LPS、多聚鞭毛素、美洲商陆等一些物质的刺激下,也能产生淋巴因子,甚至传代的淋巴样细胞,即使没有抗原等物质刺激,也可以产生淋巴因子样物质。所以用淋巴因子代表细胞免疫,还需要进一步探讨研究,至于发生应答的是 T 细胞还是 B 细胞,这决定于信号刺激物的性质。

自 50 年代晚期,从 Lawrance 发现转移因子开始到现在的 30 多年来,尤其是最近 20 多年来,已报告的淋巴因子不下几十种之多,由于各个研究者的报道,一般均根据其所发现的作用命名,因而有的可能是同一种物质,只是名称不同罢了,有的可能是完全不同的物质,但

其作用雷同,所以命名一样。因而对各种淋巴因子至今还没有一个比较清晰的、不易混淆的命名。所以在1975年召开的第二届国际淋巴因子工作会议上,Waksman将所有呈现免疫活性的物质按其作用方式、特异性及其基因控制等,共列出96种淋巴因子,但目前比较公认的淋巴因子主要有MCF、MIF、MAF、SRF、TF、LT、IEN等,具体见表2。

表2 各种淋巴因子的主要作用

作用对象	淋巴因子	观察到的作用
巨噬细胞	巨噬细胞移动抑制因子(MIF) 巨噬细胞凝集因子(MAggF) 巨噬细胞扩散抑制因子(MSF) 巨噬细胞趋化因子(MCF) 巨噬细胞激活因子(MAF) 巨噬细胞武装因子(SMAF)	抑制试管内巨噬细胞的移动 在悬液里凝集巨噬细胞 抑制巨噬细胞在血细胞表面扩散 吸引单核细胞通过膜微孔 增强巨噬细胞氧消耗、脂类的生物合成和糖发酵 诱导或加强M $\phi$ 的毒性及对抗肿瘤细胞的作用
淋巴细胞	移动因子或生成母细胞的生殖因子(MF、BF) T细胞替代因子(TRF) 抗体的特异和非特异辅助因子和抑制因子	促进淋巴细胞转化和正常淋巴细胞的分裂 提高B细胞的分化演变,转为抗体形成细胞 辅助或抑制T或B细胞分化演变的活性
粒细胞	白细胞抑制因子(LIF) 趋化因子(CF) 嗜酸性粒细胞趋化因子(ECF) 嗜酸性粒细胞促进因子	抑制粒细胞移动 加速粒细胞的渗透 吸引嗜酸性细胞,既能单独作用,又能和抗原抗体复合物作用 促进嗜酸性粒细胞在琼脂糖凝胶上的移动
传代细胞系	嗜碱性细胞趋化因子(BCF) 淋巴毒素(LT) 增生抑制因子和集落抑制因子(PIF、CIF) 干扰素(IFN) 胶原生产因子	吸引嗜碱性细胞 对某些细胞系(特别是淋巴细胞)发挥细胞毒作用 抑制细胞增生和集落形成 削弱病毒在细胞中的致病作用 诱导胶原的产生
造血细胞	集落刺激因子(CSF)	刺激骨髓干细胞演变成髓样细胞或单核细胞
破骨细胞	破骨细胞刺激因子(OAF)	增强破骨细胞的活性
免疫球蛋白G	免疫球蛋白结合因子(IBF)	结合IgG分子
体内因子	皮肤反应因子(SRF) 巨噬细胞移动抑制因子(MIF) 干扰素(IFN) 淋巴毒素(LT)	增强毛细血管的渗透性,通过单核细胞浸润,有助于促进炎症反应 减少循环的单核细胞水平(腹腔内注射) 减少腹腔渗出液的水平(静脉内注射) 破坏靶细胞

淋巴细胞是如何产生淋巴因子的? 据用<sup>3</sup>H标记的胸腺嘧啶掺入增殖的细胞,然后用放射自显影观察,可把细胞繁殖过程分为细胞分裂间期和细胞分裂期,二者构成细胞繁殖周期。分裂间期就是新的淋巴细胞周期开始,可分为三个分期:DNA合成前期(G<sub>1</sub>期)、DNA



合成期(S期)、DNA合成后期(G<sub>2</sub>期)。当G<sub>2</sub>期结束后,即进入分裂期(M期),淋巴因子主要在G<sub>1</sub>期释放,当进入S期时,就停止产生。关于一个致敏淋巴细胞能产生多种淋巴因子,或是只产生一种淋巴因子还不清楚,不过从细胞学的基因观点出发,后一种的可能性较大一些。至于产生淋巴因子的淋巴细胞可否分化为记忆细胞尚不清楚。

淋巴因子在体内的产量很少,但作用很大,它能直接地或间接地促进免疫活性细胞分裂增殖,杀伤靶细胞,破坏靶组织。在体外,人们也经常通过对某些淋巴因子的测定,作为检验机体细胞免疫功能强度的指标。

由于对淋巴因子的深入研究,只有20多年的历史,而且大部分的实验工作,如淋巴因子的产生与释放,理化性质和生物活性等,均仅在体外试验,所得的实验结果是否与体内情况一致,还不十分清楚。由于对许多淋巴因子还未能克隆提纯及进行化学鉴定,因此对淋巴因子的全面科学评价,可能还须要一段时间。

另外,由单核-巨噬细胞等产生的生物活性物质称为单核细胞因子,现在已将淋巴因子和单核细胞因子统称为细胞因子,也是免疫化学研究的重要内容,详见第2章细胞因子。

2. 免疫生物学(immunobiology) 他是用生物学的普遍规律解释免疫现象,重点研究动物种系发展和个体发育过程中免疫器官的形成,免疫活性细胞的种类和功能,免疫分子的历史形成过程,以及免疫应答和其调节等的一门免疫学分支。

(1) 免疫器官 和其他生理器官一样,免疫器官是在动物种系发生与发展过程中逐步进化建立起来的。根据其作用不同,可分为两类:一类称为中枢免疫器官,包括骨髓、胸腺、腔上囊,它控制着机体的免疫反应,可赋予小淋巴细胞以免疫功能,使其成为T、B淋巴细胞。另一类是外周免疫器官,包括淋巴结和脾等,它是免疫活性细胞定居、增生,及其与抗原发生应答的场所。

(2) 免疫活性细胞 能特异地识别抗原决定基的刺激,并通过自身分化增殖,形成能产生淋巴因子或抗体的一类细胞。在这类细胞的核内有各种与免疫有关的基因,在细胞膜上带有不同的受体,以与抗原发生反应。免疫活性细胞通常包括T、B(Claman于1969年提出)、K(Grenberz等于1975年提出)、NK(Herbermaun于1975年提出)、D、N细胞等。另外,还有巨噬细胞、单核细胞、肥大细胞及粒细胞等。这些细胞在特异的细胞免疫和体液免疫中都发挥着重要的作用。

(3) 免疫分子 动物血清虽然可能含有千百种性质不同的免疫球蛋白,但从种族发生的角度看,也不是所有动物体内均有免疫球蛋白,如无脊椎动物是不产生免疫球蛋白的,对外界抗原性物质的刺激,主要靠吞噬细胞及炎症反应排除。到鱼类出现IgM,两栖类出现IgM、IgG,家兔出现IgM、IgG、IgA及IgE,发展到鼠及人类,则IgG、IgM、IgA、IgD、IgE等五类免疫球蛋白俱全。这些免疫蛋白是构成体液免疫的物质基础。

(4) 免疫调节 是免疫生物学中另一个被研究的活跃领域,它涉及的范围很广,概括地讲,既有机体自身的免疫调节,又有借助于外周的调节,在这些调节中,还有正反馈调节和负反馈调节,其调节效应又可以从细胞或分子等不同的水平产生。从细胞水平讲,T细胞亚群中细胞间的相互诱导,相互制约所形成的T细胞网络,对于调节免疫反应和维持自身稳定具有重要作用;在细胞网络中,T与T,T与B,淋巴细胞与巨噬细胞之间,相互间的信息调节又都受遗传基因的控制,因此免疫生物学所涉及的这些内容,必然要与免疫遗传学相联系。

3. 免疫生理学(immunophysiology) 是正在研究建立的一个免疫学分支,人们熟知的

免疫防御、自身稳定和免疫监视等是维持机体正常生命活动所不可缺少的一种免疫应答,也是免疫生理学研究的主要内容,如:

(1) 免疫防御(**immunologic defence**) 即防御各种病原微生物及其毒素侵袭的功能,以销毁或清除侵入机体的各种病原微生物等,以防发生传染病。

(2) 自身稳定(**homeostasis**) 即保证机体组织和细胞,进行正常代谢活动的一种功能。清除衰老和破坏的组织细胞,去除代谢和损伤所产生的废物,使机体内部的细胞保持均一性,以防发生自身免疫病。

(3) 免疫监视(**immunosurveillance**) 机体内细胞由于受理化学因素或病毒等的作用,或由于遗传误差,经常会产生非正常型的突变细胞,其机率可达十亿分之一,免疫监视功能主要是发现和处理这些突变细胞,以防癌的发生。

机体的上述三大功能,必然与机体的神经-体液系统密切相关,受神经系统的兴奋与抑制调节,依靠脑下垂体-肾上腺皮质系统的作用,来维持机体内环境的相对稳定。

4. 免疫病理学(**immunopathology**) 这是在免疫生理学的基础上,建立的一门免疫学分支,主要研究机体由正常的生理状态转向病理过程的免疫机制,像自身免疫病(如鹿多发性结节性动脉炎、鸡神经型马立克氏病等)、免疫缺陷病(如体液免疫缺陷病、细胞免疫缺陷病、T和B细胞联合免疫缺陷病)及衰老等的发生原理等,以为这类疾病的防治提供理论根据。

5. 免疫药理学(**immunopharmacology**) 是在人们发现免疫性疾病以后,由于临床治疗的需要,才逐渐产生了这个免疫学分支。它是利用药物研究细胞间和细胞内信息、受体、基因在分化和激活过程中的关系,以控制免疫机构的发生、发展和功能,并加以利用,如治疗免疫功能失调的疾病时,可用药物调整或重建免疫,以达到治疗的目的。免疫药理学的发展深度与免疫病理学的发展状况密切相关,目前临床上广泛应用的免疫增强剂如转移因子、干扰素、胸腺肽、iRNA、厌氧性棒状杆菌、卡介苗、吡喃、左旋咪唑等,和免疫抑制剂如环磷酰胺、氨基嘌呤、可的松和抗淋巴细胞血清等均属免疫性药物,对它的筛选、药效控制、作用机理等,均为免疫药理学研究范畴。两类药物具有相辅相成的作用,可以根据需要灵活选用,以调节和改善机体的免疫功能,恢复到正常水平。由于免疫抑制剂往往产生副作用,给临床工作带来不少麻烦,所以比较起来,免疫增强剂在临床上应用,更有现实意义。另外,还有一类是抗过敏药物如苯海拉明、扑尔敏及非那根等也属于免疫药理学研究的范畴。

目前,又在免疫药理学的基础上产生了免疫工程学,它是研究如何应用手术切除或移植免疫器官、细胞等,以重建或改善机体免疫功能的一门新兴学科。

6. 免疫毒理学(**immunotoxicology**) 是在毒理学与免疫学之间新建的一门边缘学科,也是毒理学的一个分支学科,本学科主要研究外源性化学物质对机体免疫系统产生的不良影响,及其影响机制。为什么要研究化学物质对免疫系统的影响呢?因为随着工业生产的发展,有越来越多的化学物质用于农业生产和食品工业生产,同时也有许多新的药物出现。过去对一个新的化学物质及药物进行系统的毒理评价时,常根据一般的毒理指标进行,包括生长率或功能低下,重要靶器官的重量及功能变化,血液及神经系统的改变等。但是人们发现,在长期小剂量接触某种化学物质后,虽未引起上述各方面的变化,但免疫系统却受到了影响,如1ppm的甲基汞、5ppm的五氯苯酚,或10ppm的多氯联苯,就能引起免疫功能的改变。