



医学免疫学

Medical Immunology

主编 章晓联



《医学免疫学》一书，为武汉大学“十一五”规划教材，是一本主要供高等院校大学生使用的最新免疫学的教材，也可供研究生及教师使用和参考。重点突出、内容清晰易懂、图文并茂。



WUHAN UNIVERSITY PRESS

武汉大学出版社

医学免疫学

Medical Immunology

主 编 章晓联
副主编 张昌菊 刘 仿
姚旌旗 邓维秀
主 审 刘君炎



WUHAN UNIVERSITY PRESS

武汉大学出版社

编写人员（以姓氏笔画为序）

方 敏（华中科技大学同济医学院）
王 瑾（武汉大学医学院）
邓维秀（鄱阳医学院）
冯胜军（广东医学院）
刘 仿（广东医学院）
刘 春（武汉大学医学院）
刘胜武（武汉大学医学院）
刘君炎（武汉大学医学院）
刘 焰（武汉大学医学院）
吴红艳（三峡大学医学院）
李平飞（鄱阳医学院）
李晋涛（第三军医大学）

张秀萍（广东医学院）
张昌菊（三峡大学医学院）
胡艺兰（武汉科技大学医学院）
姚旌旗（咸宁学院医学院）
章晓联（武汉大学医学院）
曾 洁（咸宁学院医学院）
韩 丽（三峡大学医学院）
廖纪元（咸宁学院医学院）
熊 洁（武汉大学医学院）
潘 勤（武汉大学医学院）
瞿少刚（广东医学院）

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学/章晓联主编. —武汉:武汉大学出版社, 2008. 1
ISBN 978-7-307-05885-9

I. 医… II. 章… III. 医药学:免疫学—医学院校—教材
IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 153166 号

责任编辑:黄汉平 责任校对:王 建 版式设计:詹锦玲

出版发行:武汉大学出版社 (430072 武昌 珞珈山)

(电子邮件:wdp4@whu.edu.cn 网址:www.wdp.whu.edu.cn)

印刷:湖北金海印务公司

开本:787×1092 1/16 印张:19.75 字数:479 千字 插页:1

版次:2008 年 1 月第 1 版 2008 年 1 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-307-05885-9/R · 123 定价:35.00 元

版权所有,不得翻印;凡购买我社的图书,如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请与当地图书销售部门联系调换。

序 言

《医学免疫学》一书，为武汉大学“十一五”规划教材，是一本主要供高等院校大学生使用的最新免疫学的教材，也可供研究生及教师使用和参考。免疫学是一门基础和交叉学科。免疫学的发展日新月异，为了适应目前免疫学的迅猛发展，满足高等院校教学的需要，编者在总结多年教学实践的基础上，组织多所医学院的多名在第一线教学中具有丰富医学免疫学教学经验的教授们，编写了这本最新医学免疫学教材。本书与国内外已出版的同类书籍比较，它的特点及独到之处是既重视基础理论，又概括了一些免疫学最新发展的内容；所有章节均有归纳小结，重点突出，内容清晰易懂，图文并茂，每章附有复习思考题；所有章节标题和重要词汇既有英文，又有中文，书后附有常用词汇的中英文对照和细胞因子及 CD 分子的种类和主要生物学活性的附表等便于查阅，可较好地满足当前教学的需要。希望本书的出版将对免疫学教学的发展起到积极的推动作用。由于时间及水平有限，难免有疏漏之处，希望读者对本书中的不足之处提出宝贵意见。

章晓联

2007 年 7 月

目 录

第一章 医学免疫学绪论	1
第一节 免疫学基本概念	1
第二节 免疫系统	3
第三节 免疫学发展史概述	4
第四节 免疫学的主要进展	8
第二章 免疫器官	12
第一节 中枢免疫器官	12
第二节 外周免疫器官	15
第三节 淋巴细胞循环	20
第三章 抗原	22
第一节 抗原的概念	22
第二节 决定抗原分子免疫原性的因素	22
第三节 抗原的特异性	24
第四节 抗原的分类及其医学意义	27
第五节 非特异性免疫刺激剂	30
第四章 免疫球蛋白	34
第一节 免疫球蛋白的结构	34
第二节 免疫球蛋白分子的抗原性	38
第三节 抗体的生物学功能	39
第四节 五类免疫球蛋白的生物学特性	40
第五节 抗体技术	42
第五章 补体系统	45
第一节 概述	45
第二节 补体的激活途径	48
第三节 补体活化的调控	54
第四节 补体受体	55
第五节 补体系统的功能及生物学意义	58
第六节 补体与疾病	59

第六章 细胞因子	61
第一节 细胞因子概述	61
第二节 细胞因子的分类和功能	63
第三节 细胞因子受体	64
第四节 细胞因子与临床	65
附:代表性细胞因子	68
第七章 白细胞分化抗原和黏附分子	82
第一节 白细胞分化抗原	82
第二节 黏附分子	93
第八章 主要组织相容性抗原	99
第一节 MHC 基因的结构	99
第二节 MHC 基因的遗传学特点	101
第三节 MHC 分子的分布、结构与功能	103
第四节 HLA 与医学实践	106
第九章 淋巴细胞的发育	109
第一节 造血干细胞的特性和分化	109
第二节 T 淋巴细胞的发育与成熟	112
第三节 B 淋巴细胞的发育与成熟	115
第四节 自然杀伤细胞的发育	121
第五节 调节性 T 细胞的发育	124
第十章 抗原提呈细胞及抗原提呈	127
第一节 抗原提呈细胞	127
第二节 抗原的处理和提呈	132
第十一章 T 淋巴细胞与 T 细胞介导的细胞免疫应答	137
第一节 T 细胞表面标志	137
第二节 T 细胞亚群及功能	138
第三节 T 细胞对抗原的识别	142
第四节 T 细胞的活化、增殖和分化	143
第五节 T 细胞应答的效应及其机制	147
第十二章 B 淋巴细胞与 B 细胞介导的体液免疫应答	152
第一节 B 淋巴细胞表面标记分子和亚群	152
第二节 B 细胞对抗原的识别	155
第三节 B 细胞活化、增殖和分化	157

第四节 抗体生成的理论	161
第五节 B 细胞介导的体液免疫应答效应	163
第六节 体液免疫应答规律	165
第十三章 固有免疫	168
第一节 固有免疫的组成	168
第二节 固有免疫应答	174
第三节 固有免疫的生物学意义	178
第十四章 免疫调节与免疫耐受	181
第一节 免疫调节	181
第二节 免疫耐受	191
第十五章 超敏反应	198
第一节 I 型超敏反应	198
第二节 II 型超敏反应	203
第三节 III 型超敏反应	205
第四节 IV 型超敏反应	207
第十六章 自身免疫和自身免疫性疾病	211
第一节 概述	211
第二节 自身免疫性疾病的致病因素及机制	212
第三节 自身免疫性疾病的组织损伤机制	214
第四节 自身免疫性疾病治疗原则	216
第五节 常见的自身免疫性疾病	217
第十七章 抗感染免疫	219
第一节 抗细菌感染的免疫	219
第二节 抗病毒感染的免疫	221
第三节 抗真菌感染的免疫	223
第四节 抗寄生虫感染的免疫	224
第五节 抗感染免疫中的病理损伤	225
第十八章 免疫缺陷病	227
第一节 原发性免疫缺陷病	227
第二节 继发性免疫缺陷病	232
第十九章 移植免疫	236
第一节 同种异型抗原的识别机制	236

4

第一章 医学免疫学绪论

(Introduction to Immunology)

第一节 免疫学基本概念 (Basic Concept of Immunology)

一、免疫学 (Immunology)

免疫学是研究机体免疫系统结构和功能的科学,包括:免疫系统的组织结构、免疫系统对自身和非己的识别及应答、免疫系统对非己的排异效应及其机制、免疫耐受的诱导、维持、破坏及其机制等。医学免疫学则在上述研究领域外,还探讨免疫功能异常所致的病理过程及其机制,以及免疫学理论、方法和技术在疾病预防、诊断和治疗中的应用等。

二、免疫 (Immunity)

对免疫的认识源于人类对传染性疾病的抵御能力。“免疫 (immunity)”一词即源于拉丁文 *immunitas*, 其原意是免除税赋和差役,引入医学领域则指免除瘟疫 (传染病)。通过人们百余年的科学实践,已极大拓宽了对免疫的认识,现代免疫学将“免疫”的概念定义为:机体对“自己”和“异己 (非己)”识别、应答过程中所产生的生物学效应的总和,正常情况下是维持内环境稳定的一种生理性功能。换言之:机体识别非己抗原,对其产生免疫应答并清除之;正常机体对自身组织抗原成分则不产生免疫应答,即维持耐受。

三、抗原 (Antigen)

抗原 (antigen, Ag) 是指能刺激机体产生 (特异性) 免疫应答,并与免疫应答产物抗体和致敏淋巴细胞结合,发生免疫效应的物质。抗原与 T 淋巴细胞或 B 淋巴细胞表面的抗原识别受体结合,启动免疫应答产生抗体和/或效应淋巴细胞,并能与相应免疫应答产物在体内或体外特异性结合。抗原一般具有两种性质:一是免疫原性 (immunogenicity),即能与 B 细胞和 T 细胞抗原受体结合,刺激细胞活化、增殖、分化、产生抗体和致敏淋巴细胞的性能;二是抗原性 (antigenicity),即能与相应的免疫应答产物抗体和致敏淋巴细胞发生特异性结合的性能。同时具有此两种性能的抗原物质称为免疫原 (immunogen),又称完全抗原 (complete antigen),即通常所指的抗原,如病原微生物和蛋白质物质等;具有抗原性而不具有免疫原性的物质称为不完全性抗原 (incomplete antigen),又称半抗原 (hapten),如一些小分子的化学物质及药物等。

四、免疫的类型 (Types of Immunity)

机体的“免疫”可分为固有免疫和适应性免疫两类。

1. 固有免疫 (innate immunity)

固有免疫即天然免疫，是种群在长期进化过程中逐渐形成的，是机体抵御微生物侵袭的第一道防线。其特点是：个体出生时即具备，作用范围广，并非针对特定抗原，故亦称为非特异性免疫 (nonspecific immunity)。此类免疫的主要机制为：皮肤、黏膜及其分泌的抑菌/杀菌物质的屏障效应；体内多种非特异性免疫效应细胞和效应分子的生物学作用。

2. 适应性 (adaptive) 免疫或获得性免疫 (acquired immunity)

适应性免疫或获得性免疫乃个体接触特定抗原而产生，仅针对该特定抗原而发生的反应，故亦称为特异性免疫 (specific immunity)。此类免疫主要由能够特异性识别抗原的免疫细胞 (即 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞) 所承担，其所产生的效应在机体抗感染和其他免疫学机制中发挥主导作用。特异性免疫应答的基本过程是：T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞特异性识别抗原并被活化，继而分化为效应细胞，最终介导细胞免疫或体液免疫效应 (如清除病原体等)。固有免疫和适应性免疫的比较见表 1-1。

表 1-1

固有免疫和适应性免疫的比较

	固有免疫	适应性免疫
细胞组成	黏膜和上皮细胞、吞噬细胞、NK 细胞、NK1.1 ⁺ T 细胞、DC 细胞、中性粒细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、B ₁ 细胞	T 淋巴细胞、B ₂ 淋巴细胞
作用时效	即刻至数小时内 非特异性或泛特异性 无须增殖分化，作用迅速 无免疫记忆	数日 特异性 抗原特异性细胞克隆增殖和分化 有免疫记忆
作用时间	持续时间短	持续时间长

适应性免疫产生特异性免疫应答 (specific immune response)，是由抗原刺激机体免疫系统所致，包括抗原特异性淋巴细胞对抗原的识别、活化、增殖、分化及产生免疫效应的全过程。

特异性免疫应答具有如下特点：

(1) 特异性 获得性免疫的特异性表现为：一方面，特定的免疫细胞克隆仅能识别特定抗原；另一方面，应答中所形成的效应细胞和效应分子 (抗体) 仅能与诱导其产生的特定抗原发生反应。

(2) 记忆性 参与特异性免疫的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞均具有保存抗原信息的功能。它们初次接触特定抗原并产生应答后，可形成特异性记忆细胞，以后再次接触相同抗原刺激时，可迅速被激活并大量扩增，产生强的再次应答。

3. 耐受性

免疫细胞接受抗原刺激后，既可产生针对特定抗原的特异性应答，也可表现为针对特定抗原的特异性不应答，后者即为免疫耐受。机体对自身组织成分的耐受遭破坏或对致病抗原（如肿瘤抗原或病毒抗原）产生耐受，均可导致某些病理过程的发生。

第二节 免疫系统 (Immune System)

一、免疫系统的基本组成 (Basic Components of the Immune System)

免疫系统是机体负责执行免疫功能的组织系统，由中枢免疫器官（骨髓、胸腺）和外周免疫器官（脾脏、淋巴结和黏膜免疫系统）组成。免疫器官中具体执行免疫功能的主要是各类免疫细胞，包括淋巴细胞（如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞等）、抗原提呈细胞（包括树突状细胞、单核/巨噬细胞等）、粒细胞（包括中性粒细胞、嗜酸粒细胞和嗜碱粒细胞）及其他参与免疫应答和效应的细胞（如肥大细胞、红细胞、血小板等）。其中，T/B 淋巴细胞是参与特异性免疫应答的关键细胞，分别介导细胞免疫和体液免疫效应；抗原提呈细胞则具有摄取、加工、处理抗原的能力，并可将经过处理的抗原肽提呈给特异性 T 细胞；各类粒细胞主要发挥非特异性免疫效应。另外，所有免疫细胞均来源于骨髓造血干细胞，故后者也属于免疫细胞。

除免疫器官和免疫细胞外，多种免疫分子也被视为免疫系统的组分，例如：由活化的免疫细胞所产生的多种效应分子（如免疫球蛋白、细胞因子）、表达于免疫细胞表面的各类膜分子（如特异性抗原受体、CD 分子、黏附分子、主要组织相容性分子、各类受体）等。

表 1-2 免疫系统的组成

免疫器官		免疫细胞	免疫分子	
中枢	外周		膜型分子	分泌型分子
胸腺	脾脏	干细胞、	TCR	免疫球蛋白
骨髓	淋巴结	淋巴细胞	BCR	补体分子
法氏囊	黏膜相关	单核巨噬细胞	黏附分子	细胞因子
(禽类)	淋巴组织	其他 APC	MHC	
	皮肤相关	(树突状细胞、	其他	
	淋巴组织	内皮细胞等)		
		其他免疫细胞		
		(粒细胞、肥大		
		细胞、血小板、		
		红细胞等)		

二、免疫系统的功能 (Functions of Immune System)

免疫功能如同一把双刃剑，其对机体的影响具有双重性：正常情况下，免疫功能使机

体内环境得以维持稳定，具有保护性作用；异常情况下，免疫功能可能导致某些病理过程的发生和发展，对机体产生不利的免疫病理反应（图 1-1）。机体免疫系统通过对“自己”或“非己”物质的识别及应答，主要发挥如下三种功能：

1. 免疫防御（immune defence）即抗感染免疫，主要指机体针对外来抗原（如微生物及其毒素）的免疫保护作用。在异常情况下，此类功能也可能对机体产生不利影响，表现为：若应答过强或持续时间过长，则在清除致病微生物的同时，也可能导致组织损伤和功能异常，即发生超敏反应；若应答过低或缺如，可发生免疫缺陷病。

2. 免疫自稳（immune homeostasis）机体免疫系统存在极为复杂而有效的调节网络，以实现免疫系统功能的相对稳定性。该机制若发生异常，可能使机体对“自己”或“非己”抗原的应答出现紊乱，从而导致自身免疫病的发生。

3. 免疫监视（immune surveillance）由于各种体内外因素的影响，正常个体的组织细胞不断发生畸变和突变。机体免疫系统可识别此类异常细胞并将其清除，此为免疫监视。若该功能发生异常，可能导致肿瘤的发生或持续的病毒感染。

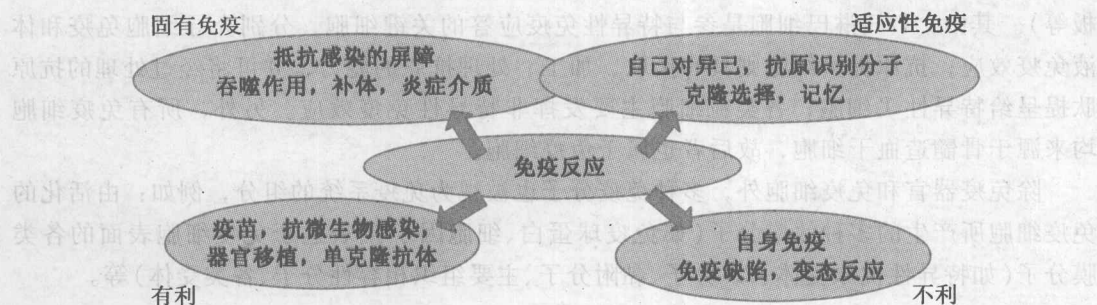


图 1-1 免疫系统的功能

第三节 免疫学发展史概述（Brief History of Immunology）

有关免疫学的发展至今已有数百年历史，根据其特点可分为若干时期。

一、经验免疫学时期（17～19 世纪）

早在 16～17 世纪（明代）我国史书已有正式记载：将沾有疱浆的天花患者衣服给正常儿童穿戴，或将天花愈合后的局部痂皮磨碎成细粉，经鼻给正常儿童吸入，可预防天花（图 1-2）。这种应用人痘苗预防疾病的医学实践，可视为人类认识机体免疫力的开端，也是我国传统医学对人类的伟大贡献。18 世纪初，我国应用人痘苗预防天花的方法传至国外，并为以后牛痘苗和减毒疫苗的发明提供了宝贵经验。

至 18 世纪末，英国医生 Edward Jenner 首先观察到挤奶女工感染牛痘后不易患天花，继而通过人体实验确认接种牛痘苗可预防天花（图 1-2、图 1-3）。他把接种牛痘称为“Vaccination”（拉丁文 Vacca 为牛），并于 1798 年发表了相关论文。接种牛痘苗乃划时代

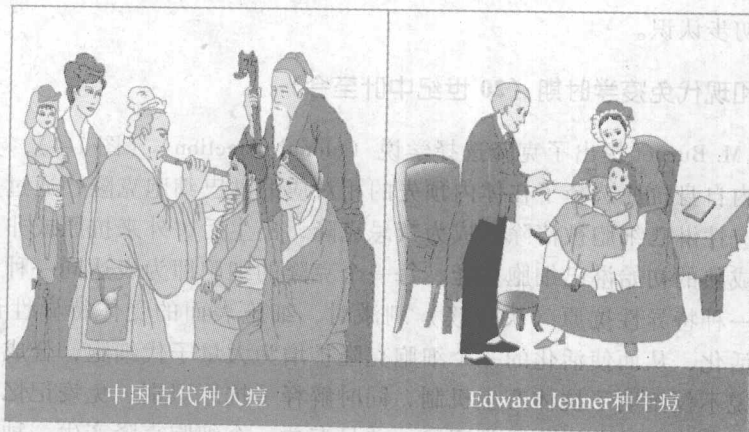


图 1-2 疫苗的应用

的发明，为人类传染病的预防开创了人工免疫的先声。在此阶段，人们对免疫学现象主要为感性认识，故被称为经验免疫学时期。

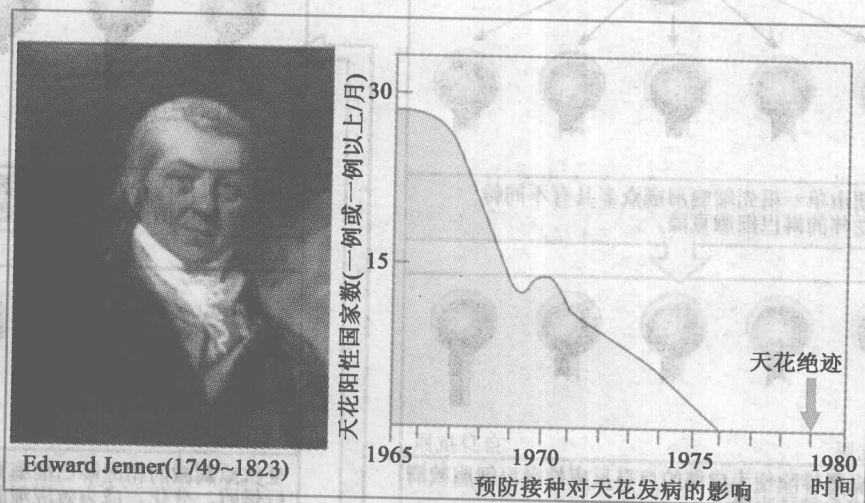


图 1-3 英国医生 Edward Jenner 与天花灭绝

二、经典免疫学时期 (19 世纪中叶至 20 世纪中叶)

自 19 世纪中叶开始，L. Pastuer 等先后发现了多种病原菌，极大地促进了疫苗的发展和使⽤。人们开始尝试应用灭活及减毒的病原体制成多种疫苗，分别预防不同传染性疾⽤。免疫学在此期的发展与微生物学密切相关，并成为微生物学的一个分支。此时，人们对“免疫”的认识已不仅限于单纯地观察人体现象，而是进入了科学实验时期。此阶段取得的主要进展还包括：E. Metchnikoff 于 19 世纪末发现了细胞吞噬作用，提出了细胞免疫理论；E. A. Behring 和 P. Ehrlich 发现了免疫血清具有抵抗病原菌的作用，并研制出白

喉抗毒素，提出了体液免疫理论；免疫化学研究获得重要突破；对多种基本免疫学现象的本质开始获得初步认识。

三、近代和现代免疫学时期（20 世纪中叶至今）

1957 年 r. M. Burnet 提出了克隆选择学说 (clonal selection) (图 1-4)，克隆选择学说认为胚胎期体内自身抗原选择了在体内预先的相对应的淋巴细胞克隆，通过克隆排除使未成熟的自身反应性淋巴细胞被清除而成为禁忌克隆，出生后，外来抗原或非己抗原识别体内存在的各种成熟的初始淋巴细胞克隆，每一个克隆的细胞即为表达同一种特异性的抗原受体。当受到一种特异性抗原（决定簇）刺激时，细胞表面的受体特异性识别并结合抗原，导致细胞活化，从而使活化的一个细胞克隆扩增为大量子代细胞，合成大量相同的特异抗体。该学说不仅阐明了抗体产生机制，同时解释了抗原识别、免疫记忆、自身耐受以及自身免疫应答等重要的免疫生物学现象。并且有关一个细胞克隆产生一种特异性抗体的学说也被后来发展的单克隆抗体技术（1975 年）所证实。

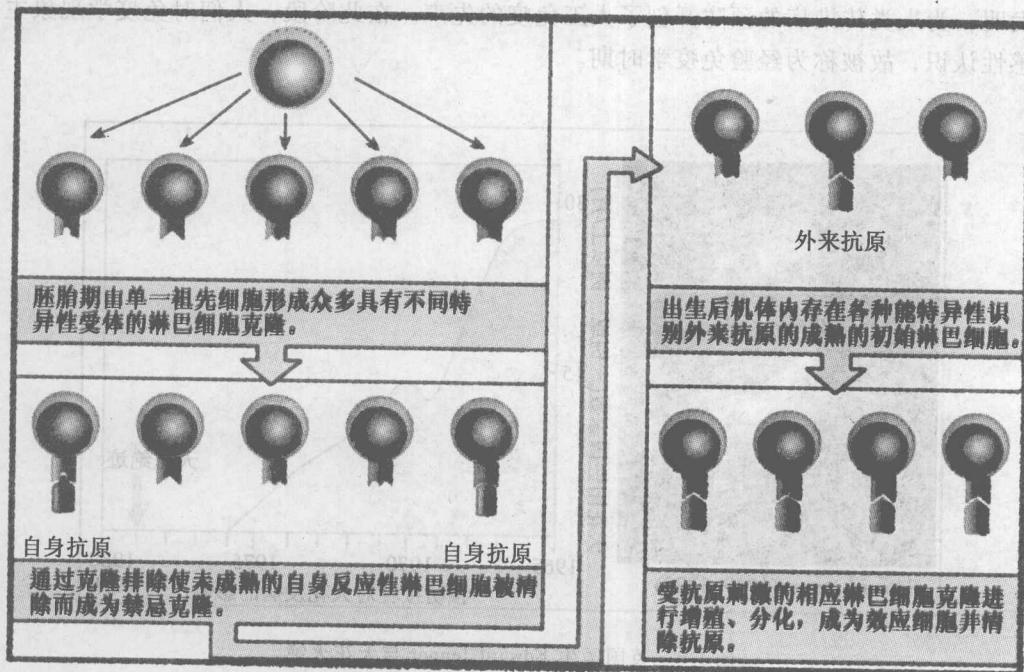


图 1-4 克隆选择学说示意图

克隆选择学说为免疫生物学的发展奠定了理论基础，使免疫学超越了传统的抗感染免疫，从而开启了现代免疫学新阶段。50 余年来，人们从整体、器官、细胞、分子和基因水平探讨了免疫系统的结构与功能，并阐明了基本免疫学现象的本质及其机制，在涉及免疫学基础理论和实践应用的各领域展开了深入而系统的研究，并不断取得突破性进展：如免疫系统的研究（免疫器官、免疫细胞、免疫分子）、抗体的研究（Ig、TCR 分子结构和基因重排）、免疫遗传学的研究（MHC）和单克隆抗体技术的发展（monoclonal antibody-

y)、细胞因子应用研究、T 淋巴细胞的特异性识别、激活和效应机制、T 淋巴细胞识别抗原的 MHC 限制性、T 淋巴细胞活化需要双信号作用、抗原提呈的机制和阐明特异性免疫应答的启动及其本质等,免疫学的发展对生物学和医学发展产生了深刻影响。

总而言之,20 世纪 60 年代后免疫学有了飞速发展,成为生命科学的前沿、支柱、交叉学科。免疫学不仅自己发展成为一门独立的学科,并已逐渐形成诸多分支学科和交叉学科,如免疫生物学、免疫病理学、免疫遗传学、免疫药理学、免疫毒理学、神经免疫学、肿瘤免疫学、移植免疫学、生殖免疫学、老年免疫学、感染免疫学、临床免疫学等,而且还反渗透到其他学科之中,从而极大地促进了现代医学的发展。在基础医学领域,免疫学与细胞生物学、分子生物学、医学遗传学、生物化学、胚胎发育学等学科同步发展,互相促进;在临床医学领域,许多疾病的免疫学发病机制不断被阐明,免疫学研究进展成为临床医学各学科的重要理论基础。因此,医学免疫学不仅是一门独立的前沿学科,也成为与医学各分支学科具有广泛联系的交叉学科。免疫学理论和技术的发展将对生物技术和医学产生巨大的推动作用,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。

自 1901 年以来已有 19 位免疫学研究者获得诺贝尔奖,见表 1-3。

表 1-3

20 世纪获得诺贝尔医学生理学奖的免疫学家

年代	学者姓名	国家	获奖成就
1901	E. A. Behring	德国	发现抗毒素,开创免疫血清疗法
1905	R. Koch	德国	发现结核杆菌,发现诊断结核病的结核菌素
1908	P. Ehrlich	德国	提出体液免疫理论和抗体生成的侧链学说
	E. Metchnikoff	俄国	发现细胞吞噬作用,提出细胞免疫理论
1913	C. Richet	法国	发现过敏现象
1919	J. Bordet	比利时	发现补体,建立补体结合试验
1930	K. Landsteiner	美国	发现人红细胞血型
1951	M. Theler	南非	发明黄热病疫苗
1957	D. Bovet	意大利	抗组胺药治疗超敏反应
1960	F. M. Burnet	澳大利亚	提出抗体生成的克隆选择学说
	P. B. Medawar	英国	发现获得性移植免疫耐受性
1972	G. M. Edelman	美国	阐明抗体的本质
	R. R. Porter	英国	阐明抗体的化学结构
1977	R. S. Yalow	美国	创立放射免疫测定法
1980	J. Dausset	法国	发现人白细胞抗原
	G. D. Snell	美国	发现小鼠 H-2 系统
	B. Benacerraf	美国	发现免疫应答的遗传控制
1984	N. Jerne	丹麦	提出天然抗体选择学说和免疫网络学说
	G. Kohler	德国	建立杂交瘤技术制备单克隆抗体
	C. Milstein	阿根廷	单克隆抗体技术及免疫球蛋白基因表达的遗传控制
1987	Tonegawa	日本	阐明抗体多样性的遗传基础
1988	J. Murray	美国	首创人类肾移植术
	E. Thomas	美国	首创人类骨髓移植术
1997	P. Doherty	澳大利亚	提出 MHC 限制性,即 T 细胞的双识别模式
	R. Zinkernagel	瑞士	同上

第四节 免疫学的主要进展 (Important Progresses in Immunology)

回顾 19 世纪中叶至今的发展史, 免疫学取得的主要进展可概述如下:

一、免疫化学进展

德国化学家 Paul Ehrlich 于 1900 年发现, 用植物毒素免疫小鼠后得到的血清具有中和植物毒素的作用, 称之为抗毒素, 即抗体 (Antibody)。19 世纪末发现免疫溶菌现象, 并证实参与该现象的除特异性抗体外, 还需要血清中一种热不稳定的非特异性物质, 即补体 (complement)。20 世纪 60 年代初将抗体统一命名为免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig), 可分为 IgG、IgM、IgA、IgD、IgE 五类。由于抗体、抗原和补体概念的形成, 人们开始研究它们的理化性质, 并探讨抗原-抗体反应特异性的化学基础, 逐渐形成免疫化学研究领域。Paul Ehrlich 就抗体产生的理论和应用做出了多方面的重大贡献, 于 1908 年获得诺贝尔奖医学和生理学奖。

二、细胞免疫学进展

1. 免疫系统的认识

1957 年发现禽类动物腔上囊组织的免疫功能; 20 世纪 60 年代初证明了胸腺的免疫功能; 1965 年证明了淋巴细胞的免疫功能; 1969 年提出了 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞亚群的概念; 20 世纪 60 年代末证明了淋巴细胞在周围淋巴组织的分布与定位。另外, 还证实所有的免疫细胞均来源于骨髓多能造血干细胞。

俄国生物学家 Elie Metchnikoff 于 1885 年发现用玫瑰刺扎进无脊椎动物 (invertebrates, 如海星) 体内, 其周围很快出现体积较大的, 具有变形运动和吞噬能力的细胞, 称之为巨大吞噬细胞。他此后证实哺乳动物体内也有类似的大吞噬细胞, 即巨噬细胞 (macrophages)。Metchnikoff 因关于巨噬细胞的研究于 1908 年获得诺贝尔奖医学和生理学奖。

近 20 年来对淋巴细胞分化、发育和死亡方式的微环境及其信号转导、淋巴细胞的类别及其亚类、以树突状细胞 (dendritic cell, DC) 为代表的抗原提呈细胞及其生物学功能、NK 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞等固有免疫细胞开展了深入研究。

2. T 淋巴细胞

T 淋巴细胞成为 20 世纪 70 ~ 80 年代的重要研究领域; T 淋巴细胞分为 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 两大类。 $CD4^+$ T 细胞又称为辅助性 T 淋巴细胞 (T helper cells, Th), $CD8^+$ T 细胞又称为细胞毒性或杀伤性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocytes, Tc), 能够直接杀伤肿瘤细胞或杀伤被微生物感染的靶细胞。1983 年证实 T 淋巴细胞表面均表达抗原受体 (T cell antigen receptor, TCR), 其由异二聚体肽链组成, 可特异性识别抗原肽和 MHC 分子; 20 世纪 80 年代证明人 TCR 基因与 Ig 基因相似, 亦由多个基因片段组成, 也存在基因重排现象, 由此阐明了 TCR 多样性和免疫应答特异性的遗传学基础。

3. B 淋巴细胞

1942 年发现了结核菌素反应并非由抗体引起, 而是由致敏细胞引起, 从而证实机体除能产生体液免疫外还能形成细胞免疫。至 20 世纪 70 年代, 逐步阐明了免疫应答的机

制：发现 B 淋巴细胞表达膜表面免疫球蛋白，即 B 淋巴细胞抗原受体 (B cell antigen receptor, BCR)，并证明其是 B 淋巴细胞的特征性表面标志；证明了 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞在抗体产生中的相互作用；发现巨噬细胞是参与免疫应答的重要细胞，进一步证明免疫应答涉及多细胞的相互作用，并初步揭示了 B 淋巴细胞识别、活化、分化和效应机制。

4. 免疫耐受及其细胞学机制

1945 年发现了异卵双生小牛体内发生血型嵌合现象，证明了免疫耐受的存在。澳大利亚免疫学家 F. M. Burnet 提出克隆选择假说，对耐受的形成作了如下解释：胚胎期个体的免疫系统与自身抗原接触，自身抗原特异性的细胞克隆可被清除或处于禁闭状态，使成年个体失去对“自身”抗原的反应性，即产生自身耐受。

5. 抗体生成的理论

1897 年 Paul Ehrlich 曾提出“侧链学说”，认为进入体内的外毒素与存在于细胞表面的抗毒素特异性结合，由此刺激细胞产生更多的抗毒素，并可由细胞表面脱落至血流；20 世纪 30 年代提出“模板学说”，认为抗体是以抗原为模板而生成。1957 年，Burnet 提出了抗体生成的克隆选择 (clonal selection) 学说。其基本论点为：体内存在随机形成的多样性免疫细胞克隆，每一克隆的细胞表达同一特异性受体；抗原进入体内后，与相应抗原受体结合，即选择表达特异性受体的免疫细胞与之反应，致该细胞发生克隆扩增，产生大量后代细胞，合成大量具有相同特异性的抗体。该学说的提出被视为免疫学发展史上一个里程碑式的成就，其不仅阐明了抗体产生机制，同时解释了抗原识别、免疫记忆、自身耐受以及自身免疫应答等重要的免疫生物学现象。有关一个细胞克隆产生一种特异性抗体的预见，在 1975 年被单克隆抗体技术所证实。

三、分子免疫学进展

1. 抗体多样性的遗传学基础

20 世纪 70 年代，通过克隆出编码 Ig 分子 V 区和 C 区的基因，证明编码免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 肽链的基因是由胚胎期彼此分隔的基因群组成，它们在 B 淋巴细胞分化发育过程中通过重排和拼接才能编码并表达产物 (即产生 Ig)，由此阐明了 Ig 分子抗原结合部位多样性的起源，以及遗传和体细胞突变在抗体多样性形成中发挥的关键作用。

2. 细胞因子的基础与应用研究

自 20 世纪 80 年代以来，陆续发现了一系列细胞因子，通过深入研究它们的生物学特征，已证实：细胞因子具有广泛的生理功能，参与多种疾病过程的发生和发展，也可用于临床治疗。

3. T 淋巴细胞的识别、活化和效应机制

20 世纪 80 年代发现了 T 淋巴细胞识别抗原的 MHC 限制性。至 20 世纪 90 年代，发现 T 淋巴细胞活化需要双信号作用。陆续证实细胞毒性 T 细胞 (CTL) 可通过 Fas/FasL 途径诱导靶细胞发生凋亡 (apoptosis)，从而对 CTL 的效应机制有了深入了解。

4. 抗原提呈的机制

20 世纪 90 年代中期以来，逐渐弄清了抗原提呈细胞摄取、加工、处理和提呈抗原的主要环节及其机制，从而初步阐明特异性免疫应答的启动及其本质。