

第四版

全国高等医药院校教材

医学免疫学

主编 吴敏毓
主审 周瑶玺

刘恭植

医学免疫学

(第四版)

主 编	吴敏毓	刘恭植	
副主编	祝文娴	孙汶生	李柏青
	刘钟滨	司传平	
主 审	周瑶玺		

中国科学技术大学出版社
2002·合肥

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学/吴敏毓,刘恭植主编. —4 版. —合肥:中国科学技术大学出版社,2002. 1

ISBN 7-312-01357-0

I. 医… II. ①吴… ②刘… III. 医药学:免疫学-高等学校-教材 IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 084366 号

中国科学技术大学出版社出版发行

(安徽省合肥市金寨路 96 号,230026)

中国科学技术大学印刷厂印刷

全国新华书店经销

开本:850×1072/16 印张:17 字数:430 千

1993 年 4 月第 1 版 2002 年 1 月第 4 版

2002 年 1 月第 7 次印刷

印数:1—11000 册

定价:23.00 元

第四版前言

医学免疫学是医学基础学科,具有高理论、高技术、多边缘、多交叉的特点,又是发展最快的学科之一。

本书为五年制临床医学专业学生用的教科书。已于1993年、1995年和1999年先后出版第一版、第二版和第三版,连续得到同行和读者们的好评,近年来又有要求编写第四版的呼声,都是对我们的鼓励和鞭策。

根据学科发展和以往使用的经验,每次再版都有较大幅度改写。随着科技发展和知识更新步伐,第四版各章均有若干更改,改写幅度在20%~40%。有些章,例如“MHC”章,改写幅度达80%。

第四版增加三章内容。分别为“CD分子和粘附分子”、“淋巴细胞”和“抗原递呈细胞”,均由浅入深地反映了当前分子水平的演变过程。减少了两章,分别为“抗感染免疫”和“免疫增生病”。前者因与《医学微生物学》相应章节的内容有很多的重复,后者内容可以压缩而并入“免疫缺陷病”章中。

第四版共有21章,前13章属于基础免疫学内容,第十四章至第十八章属于临床免疫学,尚有两章为“免疫学诊断”和“免疫学防治”。第二十一章为“免疫学实验”,主要包括非特异性免疫实验、体液免疫实验、细胞免疫实验、细胞因子检测和过敏反应实验等。保留附录中“CD分子的主要特征”表和“《医学免疫学》教学大纲”并注明“掌握”、“熟悉”和“了解”三级基本要求。最后列出“中英文名词对照表”,以便查考。

第四版的教材内容中有区分为大号字、小号字的编排方式,在文句中新出现又是较为重要的专业术语也以黑体字出现,以示教学要求上有主次之分,让学生一目了然。

本书各版编写都力求简明扼要,层次清楚,着重“三基”——基本知识、基本理论、基本技能的培养。选材的深度与广度力求针对五年制医学本科学生的需要,结合临床实践,文字务求畅达易懂,以期学生较易学习、教师较易讲授,不致遇到过多的困难,这就是这本书的特色,也是我们一贯追求的目标。

在编写和出版过程中得到各校领导的支持,邀请第二军医大学免疫学研究室孙卫民教授对部分章节给予审核修改,第四版的编写规划会议得到宁波大学医学院提供多方面的关照,在此一并致谢。由于水平有限,编写中有缺点和错误在所难免,欢迎同行和广大师生提出宝贵意见和批评指正。

参加编写的单位和执笔者(以单位笔画为序)如下:

山东大学医学院	孙汶生	张利宁	
江苏大学医学院	刘恭植	许化溪	邵启祥
宁波大学医学院	祝文娴	胡 荫	
同济大学医学院	刘钟滨	盛红华	
扬州大学医学院	季明春	申厚凤	
南京医科大学	周瑶玺		
贵阳医学院	左 丽		
济宁医学院	司传平		
蚌埠医学院	夏佩莹	李柏青	
泰山医学院	曲 迅	宋文刚	
皖南医学院	吴敏毓	董 群	

编者

2001. 秋

目 次

第四版前言	(i)
第一章 免疫学概论	(1)
第一节 免疫的基本概念	(1)
第二节 免疫学发展简史	(3)
第三节 免疫学发展近况及展望	(6)
第二章 抗原	(11)
第一节 抗原的概念	(11)
第二节 影响抗原分子免疫原性的因素	(11)
第三节 抗原的特异性与交叉反应	(13)
第四节 抗原的分类	(15)
第五节 医学上重要的抗原	(16)
第六节 佐剂	(19)
第三章 免疫球蛋白	(21)
第一节 免疫球蛋白的分子结构	(21)
第二节 五类免疫球蛋白的特点与功能	(24)
第三节 免疫球蛋白的生物学活性	(27)
第四节 免疫球蛋白的基因结构与抗体多样性	(28)
第五节 人工制备的抗体	(31)
第四章 补体系统	(33)
第一节 概述	(33)
第二节 补体系统的激活	(34)
第三节 补体活化的调节	(39)
第四节 补体受体	(40)
第五节 补体系统的生物学作用	(41)
第六节 补体系统与疾病	(42)
第五章 主要组织相容性复合体	(44)
第一节 MHC 的结构与特点	(44)
第二节 MHC 分子的结构与功能	(49)
第三节 HLA 等位基因分型技术	(53)
第四节 HLA 与医学	(54)
第六章 CD 分子和粘附分子	(57)
第一节 CD 分子	(57)
第二节 粘附分子	(60)

第七章 细胞因子	(65)
第一节 细胞因子的概念和特点	(65)
第二节 细胞因子的种类及其生物学活性	(65)
第三节 细胞因子受体	(69)
第四节 细胞因子的临床意义	(70)
第八章 免疫器官	(72)
第一节 中枢免疫器官	(72)
第二节 外周免疫器官	(74)
第九章 淋巴细胞	(77)
第一节 T 淋巴细胞	(77)
第二节 B 淋巴细胞	(85)
第三节 NK 细胞	(89)
第十章 抗原递呈细胞和其他免疫细胞	(91)
第一节 抗原递呈细胞	(91)
第二节 APC 和 MHC 分子处理和递呈抗原的过程	(95)
第三节 粒细胞等炎症细胞	(100)
第十一章 免疫应答	(102)
第一节 概述	(102)
第二节 T 细胞介导的免疫应答	(103)
第三节 B 细胞介导的免疫应答	(111)
第四节 粘膜免疫应答	(117)
第十二章 免疫耐受	(120)
第一节 免疫耐受现象	(120)
第二节 免疫耐受形成的条件	(121)
第三节 免疫耐受的细胞学基础及形成机制	(121)
第四节 研究免疫耐受性的意义	(125)
第十三章 免疫调节	(127)
第一节 免疫应答的遗传控制	(127)
第二节 抗原抗体的免疫调节	(127)
第三节 分子与信号转导水平的免疫调节	(128)
第四节 免疫细胞和细胞因子的免疫调节	(130)
第五节 免疫调节学说	(133)
第六节 神经内分泌系统与免疫调节	(134)
第十四章 超敏反应	(136)
第一节 I 型超敏反应	(136)
第二节 II 型超敏反应	(142)
第三节 III 型超敏反应	(144)
第四节 IV 型超敏反应	(147)
第十五章 自身免疫和自身免疫病	(149)
第一节 自身免疫病的分类	(149)
第二节 常见 AID 举例	(150)

第三节	常见自身免疫病的免疫病理·····	(152)
第四节	自身免疫病的发生机制·····	(152)
第五节	自身免疫病的诊断和治疗原则·····	(154)
第十六章	免疫缺陷病 ·····	(155)
第一节	原发性免疫缺陷病·····	(155)
第二节	继发性免疫缺陷病·····	(160)
第三节	免疫缺陷病的治疗原则·····	(162)
第十七章	移植免疫 ·····	(163)
第一节	同种异基因移植排斥反应的机理·····	(163)
第二节	同种异基因移植排斥反应的类型和机制·····	(166)
第三节	同种异基因移植排斥反应的防治·····	(167)
第四节	临床移植举例·····	(169)
第五节	异种移植·····	(170)
第十八章	肿瘤免疫 ·····	(171)
第一节	肿瘤抗原·····	(171)
第二节	机体抗肿瘤免疫的机制·····	(173)
第三节	肿瘤的免疫逃逸机制·····	(175)
第四节	肿瘤的免疫学治疗·····	(176)
第十九章	免疫学检测 ·····	(179)
第一节	抗原抗体的测定·····	(179)
第二节	免疫细胞的检测·····	(187)
第三节	细胞因子的检测·····	(191)
第四节	分子生物学技术在免疫检测中的应用·····	(192)
第二十章	免疫预防和免疫治疗 ·····	(194)
第一节	免疫预防·····	(194)
第二节	免疫治疗·····	(197)
第二十一章	免疫学实验 ·····	(203)
第一节	非特异性免疫实验·····	(203)
第二节	体液免疫试验·····	(206)
第三节	细胞免疫实验·····	(222)
第四节	细胞因子的检测·····	(228)
第五节	过敏反应性实验·····	(231)
附录 1	CD 分子的主要特征 ·····	(233)
	在第七届 HLD 会议上命名的 2001 年公布的 CD 分子表 ·····	(240)
附录 2	《医学免疫学》教学大纲 ·····	(242)
附录 3	中英文名词对照表 ·····	(248)
参考文献	·····	(264)

第一章 免疫学概论

免疫学是一门既古老又年轻的学科,是在人类与传染病作斗争中发展起来的,最早是研究机体抗微生物感染的问题,如公元 16 世纪前就已观察到某些传染病患者,在其康复后,不再患同样的传染病,对该病具有终身免疫。长期以来免疫学的研究主要用于防治传染病,但随着实验研究的进展,发现许多免疫现象与感染无关,因此现代免疫学已经超出了机体抗感染的范畴,在医学中已成为与众多领域相关的主要学科,也是实验生物医学的一门基础课程。

第一节 免疫的基本概念

一、免疫的含义

免疫(immune)是从拉丁字 immunis 而来,其原意是免税(except from “charges”),引伸为免除疾病。从抗感染角度来说,免疫性(immunity)是指机体接触抗原性异物(如各种微生物)后,能产生一种特异性排除这些异物的保护性生理反应,因此长期以来的传统概念认为:免疫只是针对外来病原微生物而产生对机体有利的抗感染防御能力,对机体的自身成分不发生免疫应答。

现代免疫的概念是指机体对“自己”(self)或“非己”(nonself)的识别,并排除“非己”以保持体内环境稳定的一种生理反应。当抗原性异物进入机体后,机体能识别“自己”或“非己”,并通过特异性免疫应答,排除非己的抗原性异物,对自身物质不发生免疫应答而形成免疫耐受性。

表 1-1 免疫的传统概念和现代概念

	传统概念	现代概念
对异物抗原	抗感染	抗感染及排除非己抗原
对自身成分	有利	有利也可有害
对机体作用	不发生免疫应答	耐受,也可发生免疫应答

二、免疫的功能

免疫功能包括:①**免疫防御**(immunologic defence):是指机体防御外来病原生物的抗感染免疫,但异常情况下免疫反应过分强烈可引起超敏反应,或免疫功能过低(或缺如)则表现为易受感染或免疫缺陷病。②**免疫稳定**(immunologic homeostasis)或称免疫自身稳定:正常情况下机体对自身组织成分不发生免疫反应,处于自身耐受状态,即免疫自身稳定功能。若此功能失调可导致自身免疫性疾病。③**免疫监视**(immunologic surveillance):体内细胞在增殖过程中,总有极少数由于种种原因而发生突变(mutation),这种突变的或异常的有害细胞可能成为

肿瘤,机体的免疫功能可识别并清除这些有害细胞,称为免疫监视。若此功能失调可导致肿瘤的发生或持续的病毒感染(见表 1-2)。

表 1-2 三大免疫功能的表现

功 能	正常表现(有利)	异常表现(有害)
免疫防御	抗病原微生物的侵袭	超敏反应、易受感染或免疫缺陷病
免疫稳定	对自身组织成分的耐受	自身免疫性疾病
免疫监视	防止细胞癌变或持续性感染	肿瘤或持续性病毒感染

三、免疫的类型及其特征

根据作用方式及其特点的不同,机体存在两类免疫:一类是先天性免疫或固有性免疫(innate immunity),是个体出生时就具有的天然免疫,可通过遗传获得,是机体在长期进化过程中逐渐建立起来的主要针对入侵病原体的天然防御功能。其主要特征是反应迅速,针对外来异物的范围较广,不针对某个特定异物抗原,也称**非特异性免疫**(nonspecific immunity);另一类是适应性免疫(adaptive immunity),是个体出生后,接触到生活环境中的多种异物抗原,并在不断刺激中逐渐建立起来的后天免疫,也称**获得性免疫**(aquired immunity)。其主要特征是针对某个特定的异物抗原而产生免疫应答,开始的应答过程比较缓慢,一旦建立起特异性免疫后,清除该抗原的效率很高,特异性很强,所以也称**特异性免疫**(specific immunity)。这两类免疫的主要特征见表 1-3。

表 1-3 两类免疫的主要特征比较

	固有性免疫(非特异性免疫)	适应性免疫(特异性免疫)
获得方式	出生时即具有,先天遗传获得	出生后,在环境中抗原刺激下,后天产生获得
针对异物	范围广,无抗原特异性及免疫记忆性	特定抗原,有抗原特异性及免疫记忆性
作用时间	迅速,几分钟至几小时,在感染早期起防御作用,排异效率低	缓慢,要经过对抗原的识别、细胞活化,克隆扩增和分化等,约 5~6 天后才建立免疫,作用时间长,排异效率高
表现方式	天然防御屏障反应等	特异性免疫应答
参与的免疫细胞	粒细胞,单核/巨噬细胞,NK 细胞等	抗原递呈细胞(APC),T 细胞和 B 细胞
参与的免疫分子	补体、溶菌酶等体液成分,细胞因子等	抗体,细胞因子等

(一)固有性免疫

其表现方式是一种天然的防御性屏障反应,包括以下四个方面:

1. 解剖学屏障 指机体完整的皮肤和粘膜组织,有机械阻挡病原体入侵的作用,皮肤表面的酸性环境可阻止病原体侵犯,粘膜表面的正常菌群可抑制病原体生长,粘膜纤毛可排出病原体。
2. 生理学屏障 机体的正常体温及发热可抑制某些病原体的生长,胃酸可杀死大多数吞入的病原体;体液中存在着多种抵抗病原体的物质,如溶菌酶可溶解细菌细胞壁,干扰素的抗病毒活性,补体可溶解细菌或促进吞噬细胞的吞噬。
3. 吞噬细胞屏障 许多种细胞具有内吞和分解生物大分子的作用,还有些专职吞噬细胞可以吞噬、杀死和消化病原体。
4. 炎症屏障 在组织损伤局部,由于炎症反应导致血管渗出,血清中的杀菌物质可在炎症局部发挥杀菌作用,炎症反应性产物可吸引吞噬细胞游出血管并促进其吞噬病原体的功能。

(二) 适应性免疫

其表现方式是在抗原刺激后产生特异性免疫应答,根据参与的免疫细胞及免疫应答产物的不同,特异性免疫应答又可分为两个分支,分别称为体液免疫和细胞免疫。

1. 体液免疫 由 B 淋巴细胞介导。当病原体等外来抗原进入体内时, B 细胞可直接识别和结合,并发生激活,在 T 细胞及其产生的细胞因子协助下, B 细胞发生增殖并分化成浆细胞,浆细胞可产生和分泌抗体,抗体具有结合、中和以及清除外来异物抗原的作用。

2. 细胞免疫 由 T 淋巴细胞介导。病原体等抗原进入体内后,首先由吞噬细胞等**抗原递呈细胞**(antigen presenting cell, APC)吞噬或摄取抗原,加工处理后递呈给 T 细胞, T 细胞可发生活化、增殖和分化,产生效应性 T 细胞,当再次遇到抗原时,效应性 T 细胞可释放细胞因子及杀伤性 T 细胞,可杀伤抗原性靶细胞。

适应性免疫的基本特征有:①**特异性**,对某个特定的异物性抗原能引起特异性免疫应答;②**多样性**,机体可针对环境中多种多样的异物抗原,分别建立起不同的特异性免疫应答;③**记忆性**,当异物抗原再次入侵时,可产生快而强的再次免疫应答效应;④**耐受性**,正常情况下,免疫系统对自身成分有保护性的免疫耐受;⑤**自限性**,异物抗原激发免疫应答的程度和水平可以自我调控在一定的范围内,以免扩大和累及正常组织。

虽然固有性免疫和特异性免疫在许多方面有明显的不同,但实际上两者是相互密切联系、相互促进的。例如,当异物抗原进入机体后,首先由吞噬细胞摄取和处理,并将加工的抗原递呈给淋巴细胞,淋巴细胞受到抗原激活和增殖分化后可产生特异性抗体和多种细胞因子等免疫分子,这些免疫分子又具有增强吞噬细胞活性的作用。

四、免疫学的分类

免疫学是一门重要的实验生物学科,来源于微生物学和病理学,是研究机体免疫系统识别和排除抗原性有害物质,产生免疫应答的防卫机制和病理过程,从而有利于对免疫性疾病的诊断和防治的一门学科。当前将医学免疫学分为两大部分:一部分为**基础免疫学**(fundamental immunology);主要研究抗原物质、机体的免疫系统、免疫应答过程及免疫耐受、免疫调节、免疫效应、免疫遗传等生理现象。研究的对象包括人体和各种动物,从而阐明机体免疫现象的基本问题;另一部分为**临床免疫学**(clinical immunology),主要研究人体健康和临床疾病密切相关的各种免疫现象,如超敏反应(hypersensitivity)、免疫缺陷病、自身免疫病、肿瘤免疫和移植免疫等,用免疫学的理论和方法来阐明发病机理和用于疾病的诊断与防治。

临床免疫学根据其结合各专业研究方向的不同,又可分为很多领域,如生殖免疫学、老年免疫学、神经免疫学和免疫药理学等。

第二节 免疫学发展简史

自从 17 世纪我国明代已有接种人痘预防天花的正式记载和 18 世纪英国乡村医生 Jenner 接种牛痘预防天花至今,免疫学的发展已达三个多世纪,说明免疫学是一门古老的科学。但长期以来发展缓慢,直到 1957 年 Burnet 全面总结当时免疫学的成就,提出淋巴细胞克隆选择学说,推动了细胞免疫学时代的来临,使免疫学的发展有了突飞猛进的变化。因此,免疫学又是一门崭新的年轻科学。

根据所用的技术和方法,免疫学的发展历史可分为三个时期,简述如下。

一、免疫学的经验时期

公元 16 世纪前人们就观察到很多曾患某种传染病的人,康复后,一般不再患同种传染病的经验。根据这些事实,我国最早创立了用人痘苗(如衣苗、旱苗、水苗等)接种预防天花,是人工地使健康儿童感染人痘而患轻度天花,达到预防目的。此法曾被传到俄国、日本、朝鲜、东南亚及欧洲各国。这一发明可说是免疫学应用的开端。

1796 年英国乡村医生 Jenner 发现奶牛患牛痘时的局部病变酷似天花,挤奶姑娘受到传染后,只发生局部牛痘性疱疹而不再患人的天花。他经过对 8 岁男孩的实践后,证实了接种牛痘液后只产生局部疱疹,再接种天花液就不患天花,却获得了对天花的永久免疫力。他创造了接种牛痘预防天花的方法称为牛痘苗接种法或种痘(vaccination)。Vacca 在拉丁文中为牛的意思,并在 1798 年公布了他的种痘论文。

二、免疫学的兴盛(科学免疫学)时期

(一)人工主动和被动免疫的研究

Jenner 创造牛痘苗之后,对免疫学的研究几乎近一个世纪没有很大进展,主要由于传染病的病原没有解决,一直到 19 世纪中叶随着显微镜的发明并提高了放大倍数后,能在显微镜下直接观察到细菌和用人工方法培养的细菌,从而发现了病原性细菌。19 世纪末法国科学家 Pasteur 和德国科学家 Koch 解决了若干传染病的病原主要是细菌,并能将其分离培养,从而奠定了制备疫苗的基础。

1880 年 Pasteur 发现鸡霍乱杆菌的陈旧培养物给鸡接种后,能预防鸡霍乱的感染,首先创造了减毒疫苗,他为了纪念一个世纪前 Jenner 的功勋而将这种方法称之为疫苗接种(vaccination),并将这种制剂称之为疫苗(vaccine),相继他又创造了炭疽杆菌减毒疫苗、狂犬病的减毒疫苗,开创了疫苗**主动免疫**(active immunization)的方法。

1888 年 Roux 和 Yersin 发现了白喉的致病机制是因白喉杆菌产生的外毒素所致。Behring 和 Kitasato(北里),用白喉杆菌外毒素免疫马匹,然后用这种免疫血清,即抗毒素血清来治疗白喉,首先在人体获得成功,他们又用甲醛处理白喉及破伤风外毒素,制成失去毒性保留免疫原性的类毒素。类毒素能够更安全地制备抗毒素以治疗白喉和破伤风,开创了人工**被动免疫**(passive immunization)的方法。

(二)免疫应答机制的研究

最早探讨免疫机制的有两派学说:①细胞学说。这是俄国科学家 Metchnikoff 研究游走细胞即海星幼虫细胞的游走作用时,发现它能吞噬外来的异物,并观察到水蚤(daphnia)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,主要就是以吞噬细胞所发挥的吞噬作用(phagocytosis),称为细胞学说;②体液学说。这是以 Ehrlich 为首的学者们提出的,认为主要是体液中产生了针对各种病原微生物的相应抗体,并发现在试管中这些抗体能与相应的病原微生物发生凝集、沉淀等现象,从而确立了体液免疫学说。此时两派学说有很大争论。1903 年 Wright 及 Douglas 仔细观察了 Metchnikoff 提出的吞噬作用(phagocytosis),并证明相应的抗体能增强吞噬细胞对相应细菌的吞噬,这种抗体被称之为调理素(opsonin),从此把细胞学说与体液学

说统一起来。近代免疫机制的研究仍然可分为细胞免疫和体液免疫两大类,先驱者的理论对后继者的影响是深远的。

(三)免疫病理概念的形成

早在 20 世纪初 Richet 和 Portier 用海葵(*actinia equina*)触角的甘油提取液给狗注射的实验中,观察到该液体对狗有毒性,而引起狗的死亡,但也有因种种原因而存活的狗,经 3~4 周后,若再注射这种提取液时,这些狗却出现反常现象,即使注射量极少,仅原注射量的 1/20 也会立即死亡。Richet 和 Portier 称此现象为无保护作用(anaphylaxis),临床上习惯译为**过敏反应**。用动物来源的抗毒素血清作治疗时易引起血清病,重者可致过敏性休克。后来 Pirquet 证明用结核菌素皮肤划痕法可致结核患者局部产生以单核细胞浸润为主的病理改变,并说明这是由免疫应答所致的**变态反应**(allergy)现象。后来证明免疫应答的效应是双重的,一种是生理性的保护作用,另一种对机体有损伤,形成了**免疫病理**现象,即表现为各型超敏反应和多种免疫性疾病。

三、近代免疫学时期

第二次世界大战以后,自然科学和各种新技术的快速发展,为免疫学的发展创造了有利条件,并使免疫学从抗感染的概念中解脱出来。

1959 年 Burnet 提出克隆选择学说认为:免疫细胞在分化成熟过程中,能随机地形成多样性的细胞克隆(clone,即细胞系)每一克隆只表达同一特异性的**抗原受体**,体内有很多针对各种抗原的相应细胞系,抗原进入机体后选择相应的细胞系与之结合、活化使之增殖并产生大量特异性抗体,因此称为**克隆选择学说**。若在胚胎期间某种抗原选择了相应细胞系接触后,这些细胞系即被排除或失去活性,处于抑制状态,称此为**禁忌克隆**(forbidden clone),致使机体失去针对这种抗原的反应性,形成免疫耐受性(immune tolerance),从而解释机体对自身抗原的耐受性。此学说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。Brunner 认为一株细胞系只产生一种特异性抗体的预见已在 1975 年被 Koehler 和 Milstein 发明的单克隆抗体技术所证明。这一学说对近代免疫学的全面发展起了很大的推动作用。但还有一些免疫现象尚未得到满意的解释。

(一)免疫系统的研究

1960 年 Gowans 证明外周淋巴细胞不是终末细胞,可以**再循环**(recirculation),同时在再次接触抗原时,又可以母细胞化,进行分化和增殖,其中一小部分成为记忆细胞。在免疫系统的研究中,主要确证了淋巴系统是执行免疫功能的主导实体,其中小淋巴细胞按其成熟时的来源不同可分为 T 细胞和 B 细胞两大类。在抗原的作用下,T 细胞可转化为淋巴母细胞,最后分化为致敏淋巴细胞,在转化的过程中释放各种生物活性因子即淋巴因子(lymphokine)或细胞因子及表达相应的受体,完成细胞免疫应答。B 细胞可转化为浆母细胞,最后成为浆细胞,产生免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig),完成体液免疫应答。已证明 T 细胞和 B 细胞均不是单一的群体,有很大的异质性,在免疫应答和免疫反应中具有不同的功能。

在免疫系统的研究中,发现胸腺是中枢免疫器官,并证明来自骨髓的干细胞,通过胸腺作用发育成 T 细胞。T 细胞的成熟与胸腺微环境及一系列激素有关。1967 年 Caman 和 Mitchell 等人证明免疫应答需要 T-B 细胞协作才能诱导 B 细胞产生抗体,以后 Mitchison 等证明 T-B 细胞必需协作是因为 T、B 细胞识别同一抗原分子上的不同决定簇,T 细胞可向 B 细胞提

供辅助信号使 B 细胞分化为浆细胞产生特异性抗体。同时发现胚胎期 T 淋巴细胞迅速增殖后又迅速凋亡(Apoptosis, 见后), 这也许与自身免疫耐受的形成有关。

(二) 抗体的研究

自从发现抗体后, 除了利用抗原抗体特异性反应作为诊断或用免疫血清作为治疗外, 还对抗体的本质进行了大量研究。1949 年 Fagreu 证明了浆细胞产生抗体。Tiselius 和 Kabat 于 1938 年创建了血清蛋白电泳技术, 并证明抗体的活性部分主要存在于丙种球蛋白组分中。20 世纪 50 年代 Porter 及 Edelman 等利用多发性骨髓瘤患者的血清及尿液作为研究材料, 用酶切等多种化学方法, 阐明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(immunoglobulin, Ig)。

1978 年 Tonegawa(利根川进)等应用分子生物技术克隆出编码免疫球蛋白 V 区与 C 区的基因, 同时用克隆 cDNA 片段为探针的基因重排技术证明了 B 细胞在分化发育中编码免疫球蛋白基因的重排, 重排后可形成由不同基因节段组成的功能性基因, 再编码出不同氨基酸序列的 Ig 产生了不同特异性的游离抗体, 尚有膜结合性 Ig, 此即为 B 细胞的抗原识别受体(B cell receptor, BCR)。从此阐明了抗体多样性形成的原因及其遗传基础, 因而获得了 1987 年诺贝尔奖。

1984 年 M. Davis 和 T. Mak 等分别克隆出人和小鼠 T 细胞抗原识别受体(T cell receptor, TCR)的编码基因, 并证明也是经基因重排而编码出不同特异性的膜受体。

(三) 免疫遗传学的研究

免疫应答的产生与否与遗传因素密切相关。人们早就注意到免疫应答的强弱具有个体差异性和种系特异性, 并受遗传基因控制。现已证明人类免疫应答基因(immune response gene, Ir-gene)存在于第六对染色体的短臂上, 即**主要组织相容性复合体**(major histocompatibility complex, MHC)中。主要组织相容性复合体是由高度多态性基因座位所组成的、染色体上的一个遗传区域, 其基因产物能在各种细胞表面表达, 称为 MHC 分子。最早是在研究小鼠肿瘤移植时发现的, 现已证明是同种异体器官移植排斥反应的主要决定簇。除上述功能外, 大量资料证明其在免疫应答中如识别抗原、细胞活化和杀伤靶细胞等均起了重要作用, 在许多临床疾病、法医学乃至人类学、古生物学中亦占有重要的地位(详见第五章)。

(四) 单克隆抗体技术的发展(详见第三章)

每个 B 细胞系表面的抗原受体(BCR)只能特异地识别一种抗原决定簇, 因此产生的抗体非常纯粹, 这种从一株细胞系(克隆)产生的抗体称为单克隆抗体(monoclonal antibody, McAb)。要获得大量的单克隆抗体, 必须借体外繁殖的方法获得这种分泌抗体的 B 细胞系, 但淋巴细胞很难在体外生长繁殖。1975 年 Koehler 及 Milstein 用杂交瘤技术解决了此问题, 并能大量制备单克隆抗体, 这对免疫学的研究起了很大的推动作用。利用单抗技术检测免疫细胞表面所表达的各种不同的特异抗原, 这些抗原统称为 CD 抗原(cluster of differentiation antigen, CD-Ag), 相应的抗体以 CD 来编码, 如 CD3、CD4、CD8 单抗, 可用于对各种免疫细胞的鉴定。

第三节 免疫学发展近况及展望

由于分子生物学理论与技术的迅猛发展, 免疫学亦随之很快地发展, 几乎在基础免疫学和

临床免疫学的各个领域中均有明显突破,成立了独立的分子免疫学学科。

分子生物学技术除了将各种生物大分子提取纯化并测定其沉降系数、分子量和氨基酸序列外,常用 Southern 印迹法分析样本中的 DNA、Northern 印迹法分析样本中的 mRNA、Western 免疫印迹法分析样本中的蛋白质等技术。现已广泛应用的分子克隆技术、转基因技术、蛋白工程和聚合酶链反应(PCR)等对免疫学的研究起了更大的促进作用。分子克隆技术已进入商品化,可以购到各种成套的试剂及酶,方便了科学工作者进行深入研究。

在预防方法上,20 世纪 90 年代发展了核酸免疫的方法,又称为 DNA 免疫或基因免疫,即由一段外源性的目的基因,如由一段编码病原体有效免疫原的基因与细菌质粒构建的重组体,可以直接免疫机体,使其持续表达保护性抗原,诱导机体产生特异性免疫。作为疫苗,可称为基因疫苗、DNA 疫苗,这在疫苗学上又开辟了一种新途径(详见第二十章)。

近年医学免疫学发展的内容很多,结合临床感兴趣的举例如下。

一、淋巴细胞信号转导途径的发现

现已确证淋巴细胞在接受外来抗原向胞内传递信号的活化过程中,需要双(多)信号的作用使之充分活化后才能产生免疫效应。其特异性活化的第一信号是由 APC 递呈的 MHC-抗原肽-TCR 途径。特异性活化的第二信号是 APC 表达的 B7 分子等协同刺激分子与淋巴细胞的相应受体(CD28 分子等)结合的信号转导途径,从而产生激酶间的级联活化,使转录因子活化,传至核内,使基因活化,同时编码出活性产物(如细胞因子等),产生细胞增殖和分化,成为能清除抗原的效应细胞发挥免疫效应。若没有 APC 表达协同刺激信号来作为活化的第二信号,则淋巴细胞不能充分活化而产生免疫耐受。这一信号转导途径的发现使免疫应答的细胞水平和分子水平融为一体。

二、免疫突触的研究

免疫突触(immunological synapse)最早(1987 年)由 Allen 提出,是指 T 细胞与 APC 之间有一个接触区。1999 年 Grakui 及其同事在实验研究的基础上对 T 细胞的活化过程提出免疫突触的概念,认为 T 细胞与 APC 之间的这个接触区相当于神经元与神经元之间或神经元与细胞之间的信号交流部位。并给予了定义:在 T 细胞活化过程中,T 细胞与 APC 之间形成一圈被整合素家族的粘附分子所包围的中心簇 TCR-MHC-多肽结合的特殊结构。Grakoui 等利用功能性免疫突触的实时显影技术和定量分析方法证明了免疫突触形成的模式是一个多阶段过程。第一阶段是 TCR 与 MHC-多肽连接的形成,是在最初的 0.5 分钟内完成。此时 T 细胞停止迁移,许多粘附分子(如 LFA-1, ICAM-1 等)锚着于早期免疫突触的中央,提供一个紧密连接的支点,使 TCR 有合适的空间去选择与特异性的 MHC-多肽结合,依赖于 Ca^{2+} 的增加。第二阶段是 MHC-多肽的运输,约需 5 分钟,由肌动蛋白为基础介导 MHC-多肽到达免疫突触中央,形成中央群,可被细胞松弛素所抑制。第三阶段是稳定状态的维持,可存在 1 小时以上,使 MHC-多肽锁定在中央区,其机制尚不清楚。对免疫突触形成的分析,有助于更好地理解细胞表面分子的相互作用与 T 细胞活化间的联系。

三、免疫耐受的研究

免疫耐受性是免疫学中一个重要的理论问题,也是与临床免疫密切相关的实际问题,如探究自身免疫性疾病的发病机制,抗器官移植的排斥反应,肿瘤的免疫治疗等,因此,仍然是临床感兴趣的问题。目前已进入分子水平的研究,发现 APC 和 T 细胞所携带的不同信号将导致不同的免疫效果,有的起活化作用,有的造成耐受。研究不同的刺激信号可能是解决免疫耐受

性的方法之一(详见第十二章)。

总之免疫应答的过程,有很多因素或因子参与。这些因素或因子在体内的作用均是双重的,即诱导活化或抑制,使达到生理平衡状态。因此,免疫学中所提出的网络学说(network theory)必然亦适用于说明这些因素或因子的作用机制,相信将来定能从分子水平彻底解决免疫应答和免疫耐受的规律。

四、危险信号假说

在免疫的基本理论方面,对于“免疫是识别自己和非己”的现代概念提出了新的假说。1996年 Matzinger 提出了危险信号(danger signal)的假说,认为免疫系统的功能并不能区分自己和非己,而是对危险信号和无害信号产生不同的反应。当危险信号出现时,能触发静止的 APC 激活、递呈抗原给淋巴细胞(第一活化信号),并表达协同刺激分子(第二活化信号),使淋巴细胞充分活化产生免疫应答效应。反之,则 APC 不表达协同刺激分子,淋巴细胞就不能充分活化而产生免疫耐受。危险信号来源于受损伤的组织、非正常死亡的细胞和病原微生物及其产物等。因此 APC 对刺激能否提供第二信号起了决定性的作用。该假说虽然尚不完善,其正确与否有待进一步考证,但对“免疫是识别自己和非己”的传统观念提出了质疑,能启示人们在解决问题受阻时,应对免疫学基本理论作进一步反思和研究。该假说对移植排斥问题、自身免疫问题和肿瘤的发生、发展问题做出了较好的解释,正引起学术界的广泛关注。

五、细胞凋亡的研究

细胞凋亡(Apoptosis)或细胞程序性死亡(programmed cell death,PCD),是细胞自我结束生命的生理性死亡,与炎症和细胞的坏死绝然不同,其特点是细胞发生皱缩、核崩解、细胞膜内折,形成凋亡小体(Apoptotic body)。近年在对免疫系统的发生和免疫应答过程的研究中有大量资料表明与细胞凋亡有密切关系。例如 T 杀伤细胞(即 CTL 或 TC)杀伤靶细胞时,CTL 表达 FasL 配体与靶细胞表达的 Fas 受体结合后即可使靶细胞内一组能启动凋亡的半胱天门冬氨酸蛋白酶(Caspase)活化,继而呈级联反应性活化,使 DNA 断裂,细胞凋亡;各种依赖细胞因子增殖的免疫细胞,一旦细胞因子缺乏,将造成这些细胞自然消亡,也属于 PCD;免疫耐受机制中 T 细胞的消亡可能也属于凋亡现象;同种异体器官移植时发生的移植排斥反应,可能亦有凋亡的机制;在肿瘤免疫中,若能活化肿瘤抑制基因 p53 基因,可以造成某些肿瘤细胞的凋亡;当细胞进入正常衰老死亡时也活化凋亡过程。总之许多重要的免疫生物现象与细胞凋亡有关。

六、蛋白工程新技术(参见第三章)

自 1975 年单克隆抗体(单抗)问世以来,使抗体的制备产生了一次重大的革命,但单克隆抗体多属鼠源性蛋白,在人体内应用易产生人抗鼠抗体,引起超敏反应,而人杂交瘤抗体的制备,尚存在很多障碍。因此蛋白工程或抗体工程于 20 世纪 80 年代兴起。1984 年第一次报道人免疫球蛋白恒定区与鼠免疫球蛋白可变区基因连接,并在骨髓瘤细胞中表达人-鼠嵌合体;第二代为重组抗体,即将鼠的 CDR 区与人的 FC 区和恒定区连接构建“人源化抗体”;第三代抗体的设计是利用抗体库技术获得了全人源化抗体。这代抗体工程是 20 世纪 90 年代发展起来的,主要应用噬菌体抗体基因文库,又称之为噬菌体显示技术(phage display technology),使用的载体都含有噬菌体的外壳蛋白基因。在构建抗体基因库时,用 PCR 扩增的抗体基因,以适当的内切酶消化,克隆于载体中。由于扩增的抗体基因是多样性的,因此有很大的可塑性。

这种技术是继杂交瘤技术后,在制备抗体上的又一次革命。

七、转基因动物和基因敲除动物模型的应用

这种动物模型近来应用很广,所谓转基因动物(gene transfected animal),即将一个机体的某基因,用基因工程的方法转入另一个机体,来观察这种基因的功能。所谓基因敲除(knockout)动物模型,就是造成该动物缺失某基因后,观察该动物的免疫功能。例如在不同系大鼠心脏移植的研究中,有人将甲系大鼠的MHC I类和II类基因转入乙系大鼠L细胞,然后将甲系大鼠的心脏移植给乙系大鼠,结果不用免疫抑制剂,远比对照组存活时间长。总之,这些技术已有广泛的应用成果。

八、展望免疫学的发展

在基础免疫学方面:由于分子生物学的兴起,已从基因水平揭示了T、B细胞抗原识别受体(TCR,BCR)多样性产生的机制、细胞活化与细胞凋亡时信号传导的主要类型和通路,原始造血干细胞(hemopoietic stem cell, HSC)是多能的,可以产生自我更新和定向分化等现象。现今免疫学家正深入研究其内在规律和相互关系。例如:细胞活化与细胞凋亡是如何加以控制或调整的;免疫细胞均来源于多能干细胞,如何在体内适时地调控其定向分化(体外培养时加入骨髓或胸腺的基质细胞,在不同细胞因子和激素的支持下,已可刺激和诱导产生多种不同谱系的定向干细胞);各类细胞的表面分子和受体的表达与结合的量化关系及数学模型是什么;要深入研究对“免疫突触”的形成机制及其普遍意义和动力学常数的分析;抗原对机体刺激的性质、强度、时间及其量效关系和时效关系的有关规律;如何启动非特异性免疫功能使之定向地发展成特异性免疫应答;各种细胞因子的网络联系及其关键性的输入敏感点和输出敏感点何在;等等。现阶段基础免疫学研究的进展极快,各种纷繁的细胞内部现象已逐渐深入,逐步展开。但这些彼此关联又相互制约的网络关系尚未进入量化研究,各种现象还有待于综合性地分析它们与机体整体间的功能关系,才能进一步揭示细胞生命活动的基本规律,促进整个生命科学的发展。

在临床免疫学方面:下述问题已成为普遍关注的前沿热点。是什么样的危险信号能破坏机体对自身成分的免疫耐受性而导致自身免疫病?突变的自身细胞是在怎样的信号条件下才能逃避免疫监视而发展成为恶性肿瘤细胞的?如何启动或促进体内抗肿瘤免疫功能的重建?II、III、IV型超敏反应与自身免疫病的关系是怎样转化和相互交杂的?在异体移植成功者身上其免疫识别与免疫耐受的分子机制是如何变化的?这些属于免疫学范畴的临床实际问题,正吸引着许多科学家去进行深入研究。揭示其内部奥秘,探索有效的对策,必将为人类的健康和延长寿命作出重要贡献。