

基础医学讲座用书

免疫学基础

MIANYIXUE JICHU

人民卫生出版社

免 疫 学 基 础

(北京电视基础医学讲座用书)

陈 仁 汇编

人 民 卫 生 出 版 社

免疫学基础

陈 仁 汇编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 10印张 228千字

1982年5月第1版第1次印刷

印数: 1—42,100

统一书号: 14048·4199 定价: 1.05元

编写说明

近年来，免疫学的发展突飞猛进，日新月异，并已渗透到基础医学和临床医学的各个学科之中。北京市电视基础医学讲座开设免疫学基础课，需要医学免疫学课本；原高等医药院校统编的教材无单独的免疫学课本，而时间紧迫又不及另行组织重新编写，因此从上海第二医学院微生物教研组编写即将出版的《医学微生物学》参考书、原高等医药院校试用教材，以及近一两年出版的其他免疫学参考书中分别选出若干章节，略加修改汇集而成本书。

本书共分六章，包括：免疫学发展史；非特异性免疫；特异性免疫；变态反应；免疫学防治；免疫学诊断。书中内容稍深于原高等医药院校教材，学员阅读以讲座教员讲授要求的范围和深度为准；未讲授部分可根据个人情况或作为补充阅读材料，或留待日后参考。

由于我们水平不高，修改后又未能全部送原作者过目，一定有不少缺点乃至错误，敬希读者们批评指正。

编 者

一九八一年九月

目 录

第一章 免疫学发展史	1
第一节 免疫学的经验时期 (16 世纪~17 世纪).....	1
第二节 实验免疫学时期 (18 世纪末~20 世纪中叶).....	1
第三节 现代免疫学时期 (1945 年~现在).....	4
第四节 免疫学发展的现状.....	5
第二章 非特异性免疫	10
第一节 吞噬作用.....	12
一、吞噬细胞的种类、产生和分布.....	12
二、吞噬过程.....	14
(一) 趋化作用.....	14
(二) 调理和识别机理.....	16
(三) 吞入和脱颗粒.....	17
(四) 杀菌和消化.....	18
第二节 补体系统.....	21
一、前言.....	21
二、补体的命名.....	21
三、激活补体的物质.....	22
四、补体激活的途径.....	22
五、补体系统的生物学作用.....	30
六、补体及其调节因子水平异常与临床的联系.....	33
第三节 干扰素.....	33
一、干扰素的化学本质.....	34
二、干扰素的活性.....	34
三、干扰素诱生剂.....	36
四、干扰素诱生原理.....	37
五、干扰素的作用原理.....	37
六、干扰素系统的生理功能.....	38
七、干扰素的临床应用.....	38
第三章 特异性免疫	40
第一节 免疫器官和免疫细胞.....	40
一、淋巴细胞的个体发生.....	40
二、淋巴细胞的膜受体.....	43
三、淋巴细胞的亚群.....	45
第二节 抗原.....	50
一、抗原的性质.....	50

二、抗原的种类·····	54
三、佐剂·····	59
第三节 免疫球蛋白·····	62
一、免疫球蛋白的结构·····	62
二、免疫球蛋白的功能·····	66
三、免疫球蛋白的种类和性状·····	68
四、人类免疫球蛋白的遗传学标记·····	71
五、免疫球蛋白的生物合成·····	73
六、异常免疫球蛋白症·····	76
第四节 免疫应答·····	77
一、免疫应答的基本过程·····	77
二、细胞免疫·····	82
三、体液免疫·····	85
四、影响免疫应答的因素·····	88
第四章 变态反应 ·····	90
第一节 I型变态反应·····	90
一、动物实验性过敏反应·····	91
二、人类I型变态反应性疾病·····	91
三、I型变态反应的发病机理·····	92
四、影响因素·····	94
第二节 II型变态反应·····	95
一、II型变态反应性疾病·····	95
二、II型变态反应的发病机理·····	95
第三节 III型变态反应·····	96
一、III型变态反应性疾病·····	96
二、III型变态反应的发病机理·····	98
第四节 IV型变态反应性疾病·····	100
一、IV型变态反应性疾病·····	100
二、IV型变态反应的发病机理·····	101
第五节 变态反应的防治原则·····	103
一、寻找变应原并制成脱敏制剂·····	103
二、脱敏疗法·····	103
三、阻止生物活性物质释放·····	104
四、生物活性物质拮抗药·····	104
五、改善效应器官反应性·····	105
六、免疫抑制药·····	105
七、其他·····	105
第五章 免疫学防治 ·····	106
第一节 增强免疫功能的措施·····	106

第一章 免疫学发展史

第一节 免疫学的经验时期 (16世纪~17世纪)

公元16世纪,我国劳动人民和民间医家在长期防治天花的实践过程中,积累了丰富的经验,并发明了人痘苗。即用人工轻度感染的方法,达到预防天花的目的。这在天花病毒发现之前,在医学科学尚未发展之时,是一项伟大贡献,也是近代免疫学的开端。

人痘始于何时说法不一,据我国医书上的考证,认为人痘的文字记载见于宋真宗时代,即约公元10世纪。在明《治痘十全》及清《痘疹定论》中都有关于宋人王旦之子种痘故事的记载。但大量书籍证明,我国直到明隆庆年间(公元16世纪)人痘法才有了重大改进。

明代在痘苗选种上有了飞跃发展,此时已有时苗(生苗)与种苗(熟苗)之分。《种痘心法》评论说“种痘之派有二:其一为湖州派,其法选时痘之顺者,取其痂以为苗,是名时苗。种出之痘稀密不常,时或有失。……其一为松江派,其法专用种痘之痂以为苗,是名熟苗。种出之痘……轻者不过数颗,而毒已尽;……其苗传种愈久,则药力之提拔愈精,人工之选练愈熟,火毒汰尽,精气独存,所以万全而无患也。若时苗能连种七次,精加选练,即为熟苗,不可不知。”

《种痘心法》这段叙述,清楚地表明种苗比时苗更为安全可靠,同时创造了通过人体连续传代的方法可使苗种毒力降低,并可及时苗变为种苗。我国古代劳动人民和民间医家在入痘苗的选种培育上是完全符合现代疫苗制备的科学原理的。也为以后疫苗的发明提供了丰富的经验。人痘的发明,确是我国医学史上的光辉成就之一。

在17世纪时,不但我国已经用人痘预防天花,而且也引起了邻国的注意。当时俄罗斯等国曾先后派留学生到中国学习种痘技术,因之人痘法很快传入俄国、朝鲜以及日本等国,并经由俄国传入土耳其;他们在接种方法上又有了进一步改进,用针刺法代替了其他接种法。当时英国驻土耳其大使夫人 Montagu,于公元1721年将人痘法传入英国。在英国曾进行了人体实验,把接种人痘者移居到天花流行区,结果证明接种者获得了免疫力。此后人痘法在英国很快得到了发展。

无疑,人痘法为以后英国医生 Jenner 发明牛痘苗和法国免疫学家 Pasteur 发明减毒菌苗都提供了宝贵的经验。因此可以认为近代免疫学的发展是从我国的人痘苗开始的。

第二节 实验免疫学时期(18世纪末~20世纪中叶)

这一时期的特点是人们对免疫现象的认识从人体的观察进入了科学实验时期。它的发展是与医学微生物学的发展分不开的,并成为医学微生物学的一个重要分枝。这一时期的主要成就有下述一些方面。

(一) 牛痘苗的发明

继人痘苗之后,免疫学的进一步重要发展当首推牛痘苗的发明。它弥补了人痘苗的不足,在1804年传入我国后很快便代替了人痘苗。

牛痘的发明应归功于 Jenner (1798), 但在他之前, 英国已经有人注意到得过牛痘的人能抵抗天花的事实了。在 18 世纪, 欧洲特别在英国的奶牛群中牛痘也很猖獗。如挤奶人的手有伤口, 牛痘也可由牛传染给人, 但不引起全身感染, 只发生局部痘疮。

Jenner 在观察到挤奶女工得过牛痘不再得天花的事实后, 通过对牛痘的长期系统的实验, 确证牛痘可以预防天花。同时证明牛痘一经给人接种后, 只引起局部的反应, 对人的毒力并不增加。在 1798 年发表了牛痘著作, 为人类传染病的预防指出了人工免疫的可能性。

(二) 减毒菌苗的发明

免疫学的发展自 Jenner 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 Pasteur 以及德国细菌学家 Koch 等人的努力下得到了迅速的发展。当时法国由于酿酒工业发生了酒变质问题, 以及畜牧业的传染病的问题, 这些促使 Pasteur 由研究化学转向研究有机物的发酵问题。他经过一系列精细的实验室实验, 终于证明了发酵是由空气中的多种微生物引起的, 并建立了细菌的体外液体培养法。这使他相信传染病也是由微生物引起的, 并提出了传染病的微生物学说。与此同时, Koch 在技术上创造性地应用固体培养基解决了细菌的体外分离培养问题, 从而获得了纯种细菌, 为人工菌苗的制备提供了条件。

此后, Pasteur 的注意力又转向如何解决传染病的实际预防问题。他的工作受到人痘和牛痘的巨大影响, 因为当时法国医学科学院为了寻求对免疫问题的线索, 曾对人痘及牛痘进行过一系列的讨论。

Pasteur 对 Jenner 的工作经过深思熟虑, 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, 终于找到了利用物理、化学以及生物学的方法, 使病原微生物的毒力减低, 然后应用减毒株制造菌苗。在 1881 年, 终于利用高温培养获得了炭疽菌的减毒株, 从而制成了炭疽菌苗。其后, 他又将狂犬病毒在兔体内经过连续传代的方法获得了减毒病毒株, 制成了狂犬病疫苗。Pasteur 减毒菌苗的发明, 为实验免疫学建立了基础, 同时也为疫苗的发展开辟了广阔前景。

(三) 抗毒素的发现

德国学者 Behring 和日本学者北里于 1890 年在 Koch 研究所, 用白喉减毒外毒素给动物注射, 发现在其血清中有一种能中和外毒素的物质, 称为抗毒素。这种中和毒素的能力也可以用免疫血清转移给正常动物。这种被动免疫法很快用于临床治疗。Behring 在 1891 年应用来自动物的免疫血清成功地治疗了一个德国女孩。这是第一个被动免疫治疗的病例。自此, 引起了研究者们从血清中寻找杀菌物质, 导致了血清学的发展。

(四) 血清学的发展

在抗毒素发现以后的十年中 (1890~1900), 不断从血清中发现多种杀菌物质。Pfeiffer 在免疫豚鼠腹腔内观察到霍乱弧菌的溶菌现象。Bordet 在试管内亦看到此现象, 称此物质为溶菌素。Gruber 等发现免疫血清对细菌的凝集现象, 称此物质为凝集素, 并应用这种方法鉴定细菌。Widal 应用凝集反应检查伤寒病患者血清凝集素, 从此开创了血清学诊断法。Bordet 发现动物新鲜血清中有一种不耐热的溶菌物质, 称之为补体, Bordet 和 Gengou 并建立了补体结合反应。其后, 将抗毒素、溶菌素、凝集素等各种不同的反应物质统称为抗体, 将能引起抗体产生的物质通称为抗原, 从而建立了抗原、

抗体的概念。血清学的基本方法在短时期内都建立起来了, 这为病原菌的鉴定, 以及对患者血清抗体的检查提供了可靠的方法, 从而大大有助于传染病的诊断和流行病学调查, 而动物免疫血清的制备又开创了血清疗法。

抗体发现后, 一方面对临床医学起了巨大的推动作用, 另一方面对试管内抗原、抗体反应的物理化学性质, 抗原、抗体反应特异性的化学基础, 以及抗原、抗体的理化性质等问题, 引起人们的极大注意, 使抗原、抗体的研究向另外一个方向发展, 逐渐形成了免疫化学的研究领域。

(五) 免疫化学的研究

免疫化学研究首先是从 Landsteiner (1910) 用偶氮蛋白人工抗原研究抗原、抗体反应特异性的化学基开始的。Heidelberger 等人用肺炎球菌荚膜多糖抗原进行了抗原抗体反应的定量研究。Marrack (1934) 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的反应现象。Tiselius 和 Kabat (1938) 等人创建了血清蛋白电泳技术, 从而证明了抗体的活性存在于血清 γ -球蛋白部分, 其后又建立了分离、纯化抗体球蛋白的方法, 因而对抗体的理化性质有了进一步了解。其后, 研究的重点转向对抗体分子结构与功能的研究。

在 40 年代建立了对蛋白质抗原性鉴定的新方法, 如 Elek、Oudin 及 Ouchterlony 等人建立的凝胶扩散法, Grabar (1953) 建立的免疫电泳法, 从而发现了抗体分子的不均一性, 使抗体的纯化遇到了困难, 因而对抗体分子结构及其活性的研究进展缓慢。直至免疫生物学得到进一步的发展, 对抗体分子的不均一性有了本质的了解, 改进了研究材料之后, 才使抗体分子的化学结构与功能的研究取得重大进展。

(六) 免疫学理论问题的提出

人们对抗感染免疫现象本质的认识是从 19 世纪末开始的。当时, 对机体免疫机制的认识有两派不同的学术观点: 一派是以俄国生物学家 Metchnikoff 为代表的细胞免疫学说, 另一派是以德国学者 Ehrlich 为首的体液学说。当时 Ehrlich 与发现抗毒素的 Behring 等人同在 Koch 研究所工作。他认为血清抗体是抗感染免疫的主要因素。这两个学派长期以来存在着争论。以后, Wright 在血清中发现了调理素, 并证明吞噬细胞的作用在体液因素参与下可以大大增强, 两种免疫因素是相辅相成的。从而统一了两个学派之间的矛盾, 使人们对免疫机制有了比较全面的认识, 同时也反映了机体免疫机制的复杂性。

Ehrlich 在 Behring 工作的基础上, 又创造性地提出了关于抗体生成的理论。1897 年, 他首先提出抗体生成的侧链学说, 也是受体学说的首创者。他认为抗毒素分子存在于细胞表面上(即细胞受体), 当外毒素进入体内后, 与之特异结合, 刺激细胞产生更多的抗毒素分子, 并自细胞表面脱落进入血流, 即是抗体。他的学说在当时未能得到大多数免疫学家的支持, 并遭到 Landsteiner 等人的责难, 致使这一学说长期淹没无闻。

在本世纪 30 年代, Haurowitz 等人认为抗体分子的结构是在抗原直接影响下形成的, 并提出了抗体生成的指令学说(即直接模板学说)。在分子遗传学的影响下, Pauling 等人又进一步对指令学说进行了修正, 认为抗原是通过干扰胞核 DNA 而间接决定抗体分子构型的所谓间接模板学说。总之, 这一学派不承认产生抗体的细胞在其膜上具有识别抗原的受体, 而是以抗原为主导决定了抗体的特异结构。这一学派主宰了将近 30 年的免疫学进程, 它比较片面地强调了抗原对机体免疫反应的作用, 而忽视了机体免疫反

应的生物学过程，回避了机体免疫反应的基本生物学规律——“自己”与“非己”的识别作用，从而忽视了对免疫生物学应有的重视与研究。直到细胞系选择学说提出以后，免疫学才又有了新的进展。

第三节 现代免疫学时期（1945年～现在）

由于在免疫学发展的早期形成了牢固的抗感染免疫的概念以及模板学说的影响，使人们对机体免疫性的认识存在很大的片面性，也使免疫学的进一步发展受到很大束缚。

机体免疫反应性是单纯的化学过程还是生物学过程？是机体对外源性抗原的特有反应，还是机体对“自己”与“非己”识别的普遍性生物学现象？这是从认识免疫现象开始就存在着的分歧。由于近代免疫生物学的发展以及细胞系选择学说的提出，才使这些问题获得比较正确的解答，同时对生物机体的免疫反应性也有了比较全面的认识。

（一）免疫生物学现象的发现

伴随抗体的发现和血清疗法的应用，出现了许多新的与免疫保护相对立的事实，即免疫病理反应，并且也出现了不能用抗体形成加以阐明的免疫生物学现象。

Koch (1876) 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，却引起了局部组织坏死现象，称之为 Koch 现象。这是第一例实验性的免疫生物学现象。此后，Landsteiner (1900) 发现了 A、B、O 血型 and 同族凝集素，从而阐明了输血反应的免疫学机制。Portier 与 Richet (1902) 用海葵浸液给狗二次注射并未得到保护作用，相反却出现了急性休克死亡现象，称之为无保护反应 (Anaphylaxis)。Pirquet 和 Schick 用马免疫血清治疗白喉患者，发现有些人出现一系列临床症状，称之为超敏反应 (hypersensitivity)。Arthus (1903) 给兔皮下反复注射异种血清引起局部组织坏死现象，称之为 Arthus 现象。Pirquet (1906) 总结上述现象，提出了变态反应 (allergy) 的概念。他的原意是指机体对抗原的反应能力在时间上和量与质的方面的变化，称此变化的反应性为变态反应。它包括免疫保护与免疫病理反应。其后，变态反应与超敏反应演变为同义词，专指免疫病理反应而言。

Prausnitz 与 Küstner (1921) 自哮喘患者和食物变态反应患者血清内，发现能引起变态反应的抗体，称之为反应素 (reagin)。这是第一次确认能引起组织损伤的抗体。40 年后，经石坂证明为 IgE，从而揭露了反应素的本质。

Zinsser (1925) 第一次提出存在两型超敏反应的概念，即速发型与迟发型。但两者本质上的差别当时还不明了。直到 Chase 和 Landsteiner (1942) 对 Koch 现象进行了深入研究，看到用致敏豚鼠血清转移给正常动物不能引起结核菌素反应，而用细胞转移则能引起阳性反应，才首先证明了结核菌素反应不是由血清抗体引起，而是由致敏的细胞引起的，从而说明了两型超敏反应的区别，逐步形成了现代的细胞性免疫的概念。

Ehrlich (1901) 认为在正常情况下机体不能形成对自身组织成分的免疫反应，并提出了“自身中毒禁忌” (horror autotoxicus) 的概念。Donath 和 Landsteiner (1907) 自阵发性寒冷血红蛋白尿患者第一次发现了抗自身红细胞的抗体。Domeshek (1938) 再次发现自身溶血性贫血时，提出自身免疫现象可能是极为通常的现象。Witebsky (1956) 等人建立了多种自身免疫损伤的动物模型。自 Coons (1942) 发明了免疫荧光技术后，可自患者血清内证明自身抗体的存在。

（二）免疫耐受现象

Owen (1945) 发现异卵双生的两只小牛，个体内存在着抗原性不同的两种血型红细胞，称之为血型细胞镶嵌现象。这种不同型血细胞，在彼此体内互不引起免疫反应，把这种现象称之为天然耐受。这是一个十分重要的发现，同时也提出了一个耐人深思的问题：为什么在胚胎期接受异型抗原刺激，不引起免疫反应而产生免疫耐受现象呢？Burnet (1949) 从生物学角度提出了一种假说，认为宿主淋巴细胞有识别“自己”与“非己”的能力。其后，Billingham、Brent 和 Medawar (1953) 等人企图证明是否机体在免疫成熟前引入异物，可作为“自己”成分加以识别。他们用遗传性不同的纯系小白鼠的淋巴细胞注入另一纯系胚胎鼠内，在出生后发育为成体时，可接受供体的皮肤移植，而不产生移植排斥反应，成功地进行了人工诱导耐受实验。自此，经典免疫学的观点受到了严重挑战，人们开始注意研究免疫生物学问题了。

（三）细胞系选择学说的提出

澳大利亚免疫学家 Burnet 以生物学及遗传学的发展为基础，在 Ehrlich 受体学说及 Jerne (1955) 天然抗体选择学说的影响下，以及人工诱导耐受成功的启发下，于 1958 年提出了关于抗体形成的细胞系选择学说。这一学说的基本观点，是把机体的免疫现象建立在生物学的基础上。即：①认为体内存在有识别各种抗原的免疫细胞系，它们的识别作用是通过细胞表面受体。②抗原选择相应受体的免疫细胞，使之活化、增殖与分化，最后成为抗体产生细胞及免疫记忆细胞。③胎生期免疫细胞与抗原性物质相接触，则可被破坏、排除或使之失活，处于受抑制状态，失去对抗原的反应性，形成所谓天然耐受状态。此种受抑制的细胞系，称之为禁忌细胞株。④免疫细胞系可因突变产生出与自身抗原起反应的细胞系，因之可形成自身免疫反应。

此学说不仅阐明了抗体产生的机制，同时对许多重要的免疫生物学现象都作了解答，如抗原的识别、免疫记忆、免疫耐受、自身免疫以及同种移植排斥反应等现象。这一学说虽被大多数免疫学者所接受，并对现代免疫学的发展占有支配地位，但仍存在一些不足之处：①体内是否具有如此大量的能与自然界存在的抗原以及与人工合成的抗原发生反应的免疫细胞系。②一种细胞系只产生一种抗体的概念与一些实验结果不一致，有的体外实验认为一种细胞系可产生两种以上的抗体。③同时给予不同的抗原，可产生抗原竞争现象。④同一抗原决定基可引起各类免疫球蛋白及各亚类免疫球蛋白的抗体产生。⑤免疫耐受现象是由复杂的机制所引起，不只是免疫细胞系的被排除。因此，近年来对细胞系选择学说提出了一些修正或重大改变的学说。如 Lederberg (1968) 提出的在亚细胞水平上的基因选择学说；Jerne (1973) 提出的免疫系统的“网”学说；Good (1974) 提出的抗体形成活化——诱导学说。

第四节 免疫学发展的现状

自天然耐受现象的发现到细胞系选择学说的提出，使现代免疫学的发展方向发生了很大的变化，使免疫学从抗感染免疫的概念中解脱出来，进而发展为生物机体对“自己”与“非己”的识别，借以维持机体稳定性的生物学概念。它的研究范畴涉及生物学的许多方面，如细胞生物学、分子生物学、分子遗传学以及临床医学的各个领域。免疫学今日已成为生物学与医学的最重要的基础学科之一。1971 年在美国召开的第一次世界免疫学

会议上,一致认为免疫学应从微生物学的一个分支发展成为一门独立的学科。它可包括以下分支学科:免疫化学,免疫生物学,免疫遗传学,分子免疫学,免疫病理学,临床免疫学,肿瘤免疫与移植免疫。60年代后,免疫学在以下几方面有重大进展。

(一) 免疫生物学的进展

免疫生物学研究的主要内容有: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、特征与功能;③淋巴细胞的识别、活化与效应机制;④机体免疫反应的调节。

Glick (1957) 发现早期摘除鸡的腔上囊组织可影响抗体的产生,证明了腔上囊组织与免疫的关系。60年代初期 Miller (1961) 和 Good (1962) 分别在哺乳类动物体内进行早期胸腺摘除,证明了胸腺与免疫的关系。Gowan 等 (1965) 首先证明了淋巴细胞的免疫功能,并描述了淋巴细胞的异源性。Claman (1969)、Miller (1969)、Mitchell (1969)、Davies (1969) 等提出了T和B淋巴细胞亚群的概念。Cooper 等人证明了免疫淋巴细胞在周围淋巴组织的分布。自此,建立了在高等生物体内的免疫系统的组织学和细胞学基础。在人体内,从先天性无胸腺症患者 (Di George 综合征, 1968) 和先天性无丙种球蛋白血症患者 (Bruton, 1952), 也证明了胸腺的免疫功能和存在两类淋巴细胞亚群。

进入70年代, Pernis 用免疫荧光法证明淋巴细胞膜 Ig 受体的存在,并认为是B淋巴细胞的特征。Feldman 等人应用半抗原载体效应,证明了T和B淋巴细胞在抗体产生中的协同作用。Unanue (1972) 证明了巨噬细胞在免疫反应中起重要作用,它是参予机体免疫反应的第3类细胞。从而确立了机体免疫反应的发生是由多细胞相互作用的结果。并初步揭示了B淋巴细胞的识别、活化和效应机制,使免疫学的研究进入了细胞生物学和分子生物学的领域。

近年来,在动物和人的周围血循环内,进一步发现存在有功能相异的T淋巴细胞亚类 (Subset)。Mitchell 和 Miller (1969) 证明了辅助性T淋巴细胞的存在, Gershon (1970) 证明了抑制性T淋巴细胞的存在,它们对免疫反应的调节起着重要作用。最近, Cantor (1975) 用鼠T淋巴细胞膜 Ly 异型抗原,可将T淋巴细胞分成不同的亚类,这些亚类具有不同的生物学功能。这一发现,提示有可能用抗原分析法对不同的T淋巴细胞亚类进行鉴定。Trinchier (1975)、Grenberg (1975) 等发现,在人、大鼠和小鼠体内存在有第三亚群淋巴细胞,无T和B淋巴细胞的表面标记和抗原性,称之为K细胞。在体外通过靶细胞特异抗体的介导能杀伤靶细胞,称为抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用 (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), 其在体内的生物学意义尚在研究中。

以T淋巴细胞为中心的免疫生物学,是七十年代免疫学研究最活跃的领域之一。对T淋巴细胞的识别机制,即其受体的性质的研究,对不同T淋巴细胞亚类的发生、分化与功能的研究正在进行中。这些研究也将促进对肿瘤免疫、移植免疫以及自身免疫机制的进一步了解。

(二) 免疫化学的进展

1. 免疫球蛋白的研究进展 自四十年代确定了抗体的血清球蛋白性质后,便集中精力研究抗体的分子结构与生物学功能。五十年代 Porter 用木瓜蛋白酶水解兔抗体分子,获

得了具有抗体活性的断片(称为 Fab 段)和能结晶的断片(称为 Fc 段)。其后, Edelman 用化学断裂法, 证明抗体球蛋白由多肽链组成。此外, 有人用抗原分析法证明了抗体分子的不均一性。六十年代统一了抗体球蛋白的名称, 并建立了免疫球蛋白的分类, 即 IgG、IgM 和 IgA 三类。Rowe 和 Fahey (1965) 自骨髓瘤患者体内发现了 LgD。石坂 (1966) 自枯草热患者血清中证明了 IgE。自此, 关于 Ig 分子结构和生物活性的研究便成为免疫化学的中心课题。

由于骨髓瘤蛋白质具有均一的抗原性, 均一的理化性质以及遗传学的均一性, 为 Ig 分子结构的研究提供了最理想的材料, 因此 Ig 的免疫化学研究有了急速的进展, 在六十年代末期达到了高峰。六十年代前半期以研究 Ig 肽链结构为主, 六十年代后半期进入了对 Ig 分子氨基酸序列的分析, 直到 1969 年 Edelman 分析了 IgG (Eu) 骨髓瘤蛋白质的全部氨基酸序列。Spiegelberg (1970) 分析了 IgD 骨髓瘤的全部结构。Putnam (1973) 分析了 IgM 的全部氨基酸序列。Bennich (1974) 分析了 IgE 的全部结构。IgG、IgM 的空间构型问题也已获得解决。随着对 Ig 分子氨基酸序列的分析, 提出了肽链可变区(V) 及稳定区(C) 的概念, 以及 Ig 分子同源区的功能学说。目前, 对 Ig 分子的结构、理化性质、化学分析及生物学功能均已获得解决, 现正对 Ig 分子的遗传控制进行研究, 这一问题的解决, 将为 Ig 分子的遗传工程学提供前景。

2. 抗原的免疫化学研究在微生物抗原的研究方面, 关于如何提取各种保护性抗原, 以制备化学纯化菌苗方面取得了一定的进展。如自流行性脑膜炎双球菌提取的多糖化学菌苗, 已获得良好效果。提取纯化的乙型肝炎病毒表面抗原制备疫苗, 以及将表面抗原裂解制备小肽分子疫苗已有报道。此外, 自各种微生物提取有效佐剂成分作为免疫增强剂, 已有大量报道。如自分枝杆菌提取的各种有效成分, 自革兰氏阴性杆菌及放线菌提取的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS), 都可作为非特异的免疫增强剂, 目前多用于肿瘤实验性治疗研究。

在细胞抗原的研究方面, 对红细胞血型抗原物质的化学组成已弄清楚。对白细胞的移植抗原, 特别对小鼠 H-2 抗原系统、Ia 抗原以及人的 HLA (human leukocyte antigen) 抗原系的分离纯化和化学分析, 都已获得显著进展, 为制备移植抗原的异种免疫血清以及人工诱导免疫耐受的研究创造了条件。在肿瘤细胞抗原的提取纯化方面也取得了一定的进展。对人的癌胚抗原的提取纯化, 如 α -FP (α -Fetal Protein) 及 CEA (carcinoembryonic antigen) 均获成功。但对人体肿瘤的特异肿瘤移植抗原 (tumor specific transplantation antigen, TSTA) 的分离纯化迄未成功。

此外, 对过敏原的纯化, 如对豕草抗原 E 的纯化、化学组成及理化性质的研究, 已取得进展, 这将有助于对 IgE 抗体形成机制的研究, 以及对抗过敏的实验性免疫治疗的研究。人工合成抗原的研究, 如人工合成多聚氨基酸、多聚核苷酸抗原的成功, 对半抗原载体效应的研究, 对免疫耐受机制的研究, 以及对免疫反应遗传控制的研究提供了不可缺少的试剂。又如人工合成双糖半抗原, 对制备沙门氏菌“O”因子免疫血清提供了新的途径。

除 Ig 分子外, 对补体系统的免疫化学研究也取得了很大进展。如对补体各成分及其抑制物的分离提取已获成功, 对一些补体成分的分子结构及氨基酸序列的分析也已完成。近年来, 对调节免疫反应的其它生物活性因子的免疫化学研究也日益受到注意, 如

对淋巴因子、胸腺素、转移因子以及免疫核酸的分离纯化、理化性质的研究，都取得了很大进展。

(三) 免疫遗传学的进展

过去 15 年，对免疫反应遗传控制的研究已取得很大进展，形成了免疫遗传学的新分支。它研究的主要内容有：①遗传对异型抗原的控制。②遗传对机体免疫反应性的控制。③遗传对机体易感性的控制。④Ig 分子和补体分子的遗传控制。可以预见，八十年代免疫学的发展，将是以研究免疫反应的遗传控制为中心的免疫遗传学时代。

1. 异型抗原的遗传控制 在鼠体内的 H-2 抗原系统、Ly 抗原系统、Thy-1 抗原系统以及 Ia 抗原系统，均属异型抗原。人的 HLA 抗原系统、血型抗原系统、血清蛋白质的异型抗原以及 Ig 的异型抗原系统等均受遗传支配。其中对组织适合性抗原系统（鼠 H-2、人 HLA）已进行了深入广泛的研究。

Gorer (1936) 首先鉴定了小鼠的红细胞血型抗原，可分为 4 个型，命名为 I、II、III 和 IV，并确定抗原 II 为异型抗原。Snell (1948) 认为鼠红细胞抗原 II 与移植反应有关（即第一个被发现的移植抗原），其它三个抗原与移植反应无关，故称鼠移植抗原为 H-2 抗原。而控制此抗原的基因，称为 H-2 基因位点。Snell (1953) 认为，H-2 位点由两个基因成分组成。Klein (1971) 提出 H-2 两个位点模式，即 H-2D 与 H-2K 模式。以后证明 H-2 是由多基因组成，故改称为主要组织适合性基因群 (major histocompatibility complex, MHC) 或称为 H-2 基因群，它存在于小鼠的第 17 染色体第 9 连锁群内。Klein (1974)、Shreffler (1975, 1977) 将鼠 H-2 基因群分为 5 个主要区域，即 K、I、S、G、D 区。I 区又可分为 5 个亚区：IA、IB、IJ、IE、IC。每区或亚区至少包含 1 个基因位点，命名为 H-2K、Ia-1、Ia-2、Ia-4、Ia-5、Ia-3、Ss、H-2G、H-2D (图 1-1)。

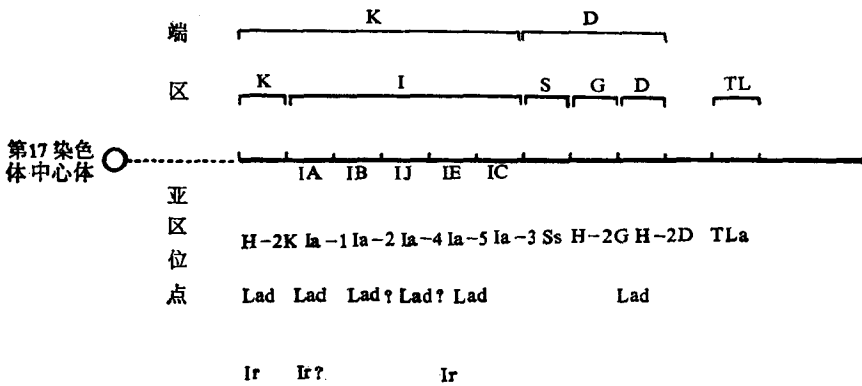


图1-1 小鼠H-2基因群

它们的功能是各不相同的：D区与K区基因控制 H-2 抗原系统的特异性，I 区基因控制机体的免疫反应性，S 区基因控制某些血清蛋白成分的含量及补体成分的水平，G 区与血型抗原有关。MHC 的建立确定了移植免疫的遗传学基础，并对组织适合性抗原的遗传控制有了深入的了解。

2. 免疫反应的遗传控制 在杂系动物的不同个体之间，对特定抗原的免疫反应性不

同,有时可出现强反应性个体 (responder) 及弱反应性个体 (non-responder)。如 Gorer (1935) 发现对沙门氏菌的抵抗力, 各鼠系之间有差异。Schebiel (1953) 发现杂系豚鼠对白喉类毒素的免疫反应, 可出现强反应性个体及弱反应性个体。如进行 F_1 代自交, 则可获得反应性均一的纯系(强或弱反应系)。提示了免疫反应性的强弱受遗传控制。

近年来对免疫反应性的遗传控制进行了系统的研究, 证明动物对多种抗原的免疫反应性是受常染色体显性基因控制, 称此基因为免疫反应基因 (immune response gene, Ir)。McDevitt (1967) 用人工合成多肽抗原在鼠体内进行实验, 首先证明 Ir 基因与鼠 MHC 呈连锁关系, 故称此基因为 H-连锁免疫反应基因。此后 Benacerraf 用合成抗原, 在豚鼠体内也确认 Ir 基因的存在。目前, 在小鼠、大鼠及豚鼠体内, 均已证明有 Ir 基因存在。在小鼠体内, Ir 基因位于 H-2K 与 Ss 位点之间, 称此区为 I 区。Ir 基因主要存在于 I-A 及 I-B 亚区内。

目前对 I 区基因产物的生物学功能研究, 引起人们的极大重视。此区基因除控制机体的免疫反应性外, Lilly (1966、1972、1973) 报道还控制动物对某些病毒感染的易感性及抵抗力。最近证明, I 区基因产物还涉及对免疫功能的调节作用。如 Bach (1972、1973) 报道混合淋巴细胞反应 (mixed lymphocyte reaction, MLR) 及 Klein (1973) 报道移植植物抗宿主 (graft versus host, GVH) 反应均与 I 区基因产物有关。Katz 等 (1975) 认为免疫细胞间的相互作用也与 I 区产物相关。Taussig (1974、1975) 认为, Ir 基因产物可能是 T 淋巴细胞的抗原受体。

近年来, David (1973)、Götz (1973)、Härmmerring (1974)、Shreffler (1974) 等人的实验室, 用同类系鼠的淋巴细胞交互免疫的方法, 成功地制备了抗 I 区产物的免疫血清, 并报道可用血清学方法检测 I 区抗原。这种由 I 区基因控制的能用血清学方法测定的抗原, 开始命名为 Ir-1.1 和 Ir-1.2 (表示与 Ir1 基因位点不同), 后又命名为 Lna (表示能用淋巴结细胞测出)。Shreffler (1974) 又将由 I 区基因控制形成的抗原系统称之为 Ia 抗原 (I region associated antigen), 至今已鉴定了 21 个特异性 Ia 抗原。

Ia 抗原与 H-2 抗原的细胞分布不同。H-2 抗原可存在于多种细胞的细胞膜上, 而 Ia 抗原只存在于少数种类的细胞膜上, 主要存在于 B 淋巴细胞, 其次为巨噬细胞、精子细胞、上皮细胞以及辅助性 T 淋巴细胞。而抑制性 T 淋巴细胞及效应 T 淋巴细胞则不存在。Ia 抗原与 H-2 抗原在生化性质上亦不同, Collen (1974、1976) 认为 H-2 抗原为多糖, 分子量为 44,000, 而 Ia 抗原的分子量为 25,000~33,000。用免疫荧光法可证明 Ia 分子与 H-2 抗原及膜 Ig 分子均为各自独立的分子。

直接或间接与抗 Ia 血清反应的分子, 或是细胞膜表面分子, 或是其可溶性分子, 都与多种免疫现象有关。这表明 I 区功能很复杂。因此, 对 I 区生物学功能的研究, 不只与阐明抗体的生成机制有关, 也与阐明变态反应、自身免疫的发生机制有关, 并可对肿瘤免疫、移植免疫等现代医学重大问题的解决提供线索。

(龙振洲)

第二章 非特异性免疫

非特异性免疫 (nonspecific immunity) 也叫做先天性免疫或天然免疫,是人类在长期的进化过程中逐渐建立起来的天然防御功能。这种免疫受遗传因素的控制,具有相对稳定性。它的特点是人人人生来就有,对多种病原生物都有一定程度的防御作用,没有特殊的针对性,所以叫非特异性免疫。非特异性免疫与机体的组织结构和生理功能密切相关。非特异性免疫有种的差异,例如人对鸡霍乱弧菌或犬瘟病毒天然地不感受;鸡和蛙对炭疽杆菌天然地不感受。

一、屏障结构

1. 体表屏障 避免感染最简单的方式是阻挡病原微生物进入机体。皮肤和粘膜构成机体的第一道防线,起着重要的作用,但往往不被注意。当皮肤损伤时,特别是在大面积烧伤时,皮肤的屏障被破坏,易于发生严重的感染,甚至造成死亡。皮肤和粘膜的防御作用主要有以下三方面。

1) 机械阻挡作用:人体与外界直接接触的体表被覆着完整的皮肤,和外界相通的腔道表面也有完整的粘膜包围着。健康完整的皮肤和粘膜,鼻孔中的鼻毛,呼吸道粘膜表面的粘液和纤毛,都能阻挡或排除微生物。当机体因受寒冷,有害气体或病原微生物等刺激或侵犯,粘膜屏障作用减弱时,易患气管炎、支气管炎、肺炎等疾病。

2) 分泌抑菌杀菌物质:皮肤和粘膜除上述机械保护作用外,还能经常分泌一些具有杀菌或抑菌作用的物质。皮肤的汗腺能分泌乳酸,使汗液及皮肤表面呈酸性 (pH 5.2~5.8) 不利于大多数病原菌的生长。皮脂腺分泌的脂肪酸,也有杀灭某些细菌和真菌的作用。儿童的皮脂腺发育尚未完善,容易受真菌感染而生癣。

粘膜能分泌多种杀菌物质,如溶菌酶、粘多糖、胃酸、肠道的蛋白分解酶等。溶菌酶存在于唾液、泪液、乳汁以及鼻、气管等分泌液中,能溶解革兰氏阳性细菌。鼻腔分泌物和唾液中含有粘多糖,能灭活某些病毒。胃酸有很强的杀菌力,在防止肠道病原菌侵入中起着重要作用。肠分泌液中的多种蛋白分解酶,也有杀灭某些病原体的作用。

3) 正常菌群的拮抗作用:虽然皮肤和粘膜有一定的抑菌或杀菌能力,但在皮肤和粘膜上仍有一定数量的微生物长期寄生,叫正常菌群。它们在一般情况下并不致病,且对一些病原菌有拮抗作用。例如口腔中的唾液链球菌产生过氧化氢,可抑制白喉杆菌和脑膜炎双球菌;肠道中的大肠杆菌分解糖类产酸,能抑制痢疾杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌等。临床上在治疗某些疾病过程中,由于长期、大量使用广谱抗菌素容易出现耐药性葡萄球菌性肠炎、白色念珠菌病、绿脓杆菌肠道感染等。这种因菌群关系失调而产生的疾病叫菌群失调症,也叫菌群交替症或二重感染。

2. 血脑屏障 在解剖学上,血脑屏障不是一个特殊的专有结构。一般认为这个屏障主要是由软脑膜、脉络丛、脑血管及星状胶质细胞等组成。近年来,根据电子显微镜和酶标记技术的研究,发现血脑屏障的组织学部位主要是毛细血管内皮细胞层。这层细胞具有连接紧密、胞饮作用微弱的特点,这和星状胶质细胞分泌的某种体液因子有关。

血脑屏障的作用是阻挡病原微生物及其毒性产物从血流进入脑组织或脑脊液，从而保护中枢神经系统。婴幼儿的血脑屏障尚未发育完善，故婴幼儿同成年人相比较易于发生脑膜炎、流行性乙型脑炎等。

3. 胎盘屏障 胎盘屏障主要由母体子宫内壁的基蜕膜和胎儿绒毛膜组成。母体与胎儿血液不相流通，只让小分子营养物质透过，微生物及大分子物质则不能通过，因此在正常情况下，母体发生感染时，胎儿仍可免受感染。但是，这个屏障的作用与妊娠的时期有关，在妊娠的前三个月内，它的作用尚不完善，如果孕妇在此期间感染风疹病毒，病毒可侵入胎儿体内，可引起胎儿发生畸形或死亡。

二、正常体液中的抗微生物物质

血液、淋巴液及细胞间液等正常体液中含有多抗微生物的非特异性防御因素，包括补体、备解素、乙型溶素及溶菌酶等十余种物质(参见表2-1)。

表2-1 正常体液和组织中的抗微生物物质

名 称	主 要 来 源	化 学 性 质	作 用 范 围
溶菌酶	吞噬细胞溶酶体、泪液、唾液、乳汁等	小分子碱性蛋白	革兰氏阳性细菌
补体	血清	球蛋白	革兰氏阴性细菌、病毒、螺旋体
乙型溶素	血清	多肽	革兰氏阳性细菌
吞噬素	中性粒细胞	球蛋白	革兰氏阴性细菌、少数革兰氏阳性细菌
组蛋白 (histone)	淋巴系统	小分子碱性蛋白	革兰氏阴性细菌
组织多肽 (tissue polypeptide)	淋巴系统	碱性多肽	革兰氏阳性细菌、大肠杆菌、某些病毒
白细胞素 (leukin)	中性粒细胞	碱性多肽	革兰氏阳性细菌
血小板溶素 (plakin)	血小板	多肽(?)	革兰氏阳性细菌
正铁血黄素 (hematin)	红细胞	含铁卟啉	革兰氏阳性细菌
精素、精氨碱 (spermin, spermidin)	胰、肾、前列腺	碱性多肽	革兰氏阳性细菌、结核杆菌
乳素 (lactenin)	乳汁	蛋白质	革兰氏阳性细菌 (主要是链球菌)
团集素 (conglutinin)	血清	球蛋白	细菌

1. 补体 补体是存在于正常人和动物血清中的一组蛋白质，具有重要的生物学活性，能协助增强抗体的免疫效应故名补体。在正常情况下，这组蛋白质是以活性的前体形式存在于血清中的多分子系统，故又称为补体系统。它不因免疫而增加。当补体系统被激活时，各成分按一定顺序发生连锁反应，表现出多种生物学活性，如杀菌、溶菌，吸引吞噬细胞和调理吞噬作用等，参加机体的防御功能。(详见21页“补体系统”)

2. 溶菌酶 溶菌酶是一种小分子(分子量14,700)不耐热的碱性蛋白质，广泛存在于唾液、泪液、乳汁、肠分泌液和吞噬细胞的溶酶体颗粒中。溶菌酶能水解革兰氏阳性细菌细胞壁中粘肽的乙酰氨基多糖，使胞壁破坏，细菌易于溶解。革兰氏阴性细菌细胞壁中的粘肽层外面尚有一层脂多糖和脂蛋白，对溶菌酶不敏感。但在抗体存在下，脂多糖和脂蛋白受到破坏，溶菌酶才能对革兰氏阴性菌发挥作用。当抗体、补体、溶菌酶三者共存时，溶菌作用更为显著。溶菌酶还有激活补体和促进吞噬的作用。

3. 乙型溶素 乙型溶素(β -lysin)是存在于人血清中的一种含赖氨酸的多肽,60℃