

高等医药院校教材

免疫 药理学

张罗修主编



MIANYI YAO LI XUE

R967-43
ZLX

上海医科大学出版社

121608

免疫药理学

主 编

张罗修

编写者 (按姓氏笔划排列)

庄庆琪 李晓玉 吴厚生 余传霖

张罗修 林飞卿 闻玉梅 黄 沁

梅美珍

上海医科大学出版社

沪新登字 207 号

免疫药理学

主编 张罗修

上海医科大学出版社出版发行

(上海市医学院路 138 号)

新华书店上海发行所经销

常熟新华印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 14.75 字数 358 900

1990 年 6 月第 1 版 1992 年 4 月第 2 次印刷

印数 1 501—4 500

ISBN 7-5627-0051-6/R·45

定 价: 3.85 元

前 言

免疫药理学是一门新兴的学科,介于免疫学与药理学之间,主要研究药物对机体的免疫系统和免疫应答的作用及其机制,为某些疾病的药物治疗提供理论基础。本学科自1979年成立以来,在国际上已受到普遍重视,但迄今,国内有这方面的专著尚不多见。为适应我校药学院教学和药学界、医学界有关专业参考的需要,我校药学院药理室曾于1985年会同校内外专家共同编写了免疫药理学(下称“初版”)。试用以来,颇受读者的好评。有鉴于此,同时考虑到近年来国际上免疫药理学迅速发展,“初版”内容显得比较陈旧,极需加以修订与更新,以更好地满足读者的需要。

这次本书在许多方面作了较多修改,如原书为二十五章,经调整后成为十八章,其中有的章节被合并,如初版第五章“自然杀伤细胞”与第二章“免疫细胞”合并;第三章“T抑制细胞”与第十六章“免疫反应的调节”合并和第八、九与十章有关白细胞介素合并成为一章,有些章节被删去,如初版第十二章“肽和肽形成系统”;有些则一分为二,如初版第七章分为“补体、免疫复合物病及其临床策略”。此外本书中还增添了“单克隆抗体的在医学中的应用”,至于其余各章,也在不同程度上得到修改、更新与加深。

本书的阅读对象主要是药学院校的在校学生、研究生,也可作为药学界与医学界有关专业的教师、医师与研究工作者的参考资料。

限于编写者水平和鉴于免疫学、药理学的迅速发展,本书内容难免有许多欠缺,甚至错误之处,衷心欢迎读者随时予以指正。

林飞卿
1989年2月

编 者 的 话

免疫药理学原是免疫学的组成部分,直到 70 年代才逐渐发展成一个生物学边缘分支学科。它是在免疫学理论的基础上,应用药理学手段诱导免疫功能向有利于机体健康的方向发展,从而达到防病治病的目的。近 10 年来,免疫药理学发展突飞猛进,受到医学界的注意。不仅由于出现了一批康复机体免疫功能为主要药理作用的免疫药物,更由于它敏感地汲取了免疫学基础、分子生物学、细胞生物学及遗传工程等学科的最新科技成就,使免疫疗法的思维与手段有了突破性的进展,如单克隆抗体在器官移植、寄生虫、药物中毒等方面的应用和治疗;单克隆抗体与药物或毒素结合而形成的生物导弹——靶向治疗的发展;淋巴因子的发现在理论与实际应用中的价值;用淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)治疗肿瘤等均是 80 年代令人鼓舞的进展。一些与免疫有关的疾病如自身免疫病、免疫缺陷病、肿瘤、器官移植,病毒与细菌反复感染,尤其是近年来艾滋病的防治,均对本学科提出了新的挑战,客观上又不断推动着免疫药理学发展。

不少药学工作者参与了免疫药物的研究、生产与应用,为创造防治免疫疾病的新药作出了贡献。因此,免疫药理学知识对药学院校的学生是必需的,鉴于药学院校课程设置中尚未开设基础免疫学,故本教材的前面首先介绍了必需的免疫学基础知识,第 2、3、4、9、10 等章介绍了免疫反应有关的细胞、体液因子、免疫应答的基本过程与调节,以及当前研究活跃而又有重大突破的内容,如第 5、6、7、8、11、12、13 等章,主要阐述淋巴因子、花生四烯酸代谢、血小板激活因子,补体的药物调控,免疫复合物病及其临床对策,以及单克隆抗体的研究和应用。第 2 篇则介绍免疫药物的作用特点、分类及代表性药物。比较重视研究思路的发展,对主要药物作了较为详细地介绍,但对文献中已有报道而临床应用尚未成熟者则不列入。

在编写过程中,曾参阅伦敦大学 Dale M. M. & Foreman J. C. 编写的 *Text Book of Immunopharmacology* (1984 年) 的结构并适当充实新的内容。限于编者的水平及时间匆促,错误在所难免,敬希同道和读者提出批评,以便再版时修正。

上海医科大学药学院

张罗修

1989 年 2 月

目 录

I. 免疫药理学基础知识	1
1. 免疫药理学绪论	1
1.1 免疫药理学发展的历史背景	1
1.2 免疫药理学发展的现状	1
1.3 免疫药理学的任务与展望	2
1.3.1 研究机体的整体调节系统	2
1.3.2 阐明免疫过程的某些基本规律, 促进基础理论的发展	2
1.3.3 促进移植外科的发展	3
1.3.4 新的免疫措施辅助治疗肿瘤的研究	3
1.3.5 促进艾滋病、自身免疫病等疾病的免疫病理研究; 发展有效免疫药物理论与应用	3
1.3.6 中药的免疫药理学研究	4
2. 免疫反应的细胞基础	5
2.1 干细胞	5
2.2 淋巴细胞	6
2.2.1 T 细胞(胸腺依赖淋巴细胞)	6
2.2.2 B 细胞(非胸腺依赖细胞)	7
2.3 NK 细胞	10
2.3.1 NK 细胞的来源和分布	10
2.3.2 NK 细胞的特征	10
2.3.3 NK 细胞与其他免疫细胞之区别	11
2.3.4 NK 细胞在肿瘤免疫监督及炎症防御中的作用	11
2.4 粒细胞	12
2.4.1 嗜中性粒细胞	12
2.4.2 嗜碱性粒细胞与肥大细胞 (Mast cell)	12
2.4.3 嗜酸性粒细胞	13
3. 单核巨噬细胞的来源、分化与功能	14
3.1 来源与分布	14
3.2 发生及形态结构	14
3.3 细胞受体	15
3.4 巨噬细胞的功能	16
3.4.1 吞噬与分解异物	16
3.4.2 病原体被杀死及消化	16
3.4.3 杀伤肿瘤细胞的作用	17
3.4.4 巨噬细胞在免疫应答中的作用	18
4. 免疫球蛋白	20
4.1 研究简史	20
4.2 免疫球蛋白(Ig)的结构	20
4.2.1 Ig 的基本结构	20

4.2.2 Ig 的三级结构	22
4.2.3 J 链与分泌小体	22
4.3 免疫球蛋白的不均一性	22
4.3.1 外源不均一性	23
4.3.2 内源不均一性	23
4.4 免疫球蛋白的理化性质与生物学活性	23
4.4.1 理化性质	23
4.4.2 生物学特性	24
4.5 免疫球蛋白基因的结构与装配(Oranization and dssembly)	25
4.5.1 Ig 的基因组	25
4.5.2 抗体不均一性的遗传控制	26
4.6 各类免疫球蛋白的结构与功能	26
4.6.1 IgG	26
4.6.2 IgA	27
4.6.3 IgM	27
4.6.4 IgD	28
4.6.5 IgE	28
4.7 免疫球蛋白的检测与临床意义	29
4.7.1 检测	29
4.7.2 临床意义	29
5. 淋巴因子	30
5.1 淋巴因子概述	30
5.1.1 基本概念	30
5.1.2 淋巴因子的发现	30
5.1.3 淋巴因子的命名	30
5.1.4 淋巴因子的一般特性	31
5.1.5 淋巴因子的未来	31
5.2 白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)	32
5.2.1 白细胞介素-1(IL-1)的命名	32
5.2.2 白细胞介素-1(IL-1)的产生	32
5.2.3 白细胞介素-1(IL-1)的生化特性	32
5.2.4 白细胞介素-1(IL-1)的生物学功能	33
5.3 白细胞介素-2(Interleukin-2, IL-2)	33
5.3.1 历史	33
5.3.2 白细胞介素-2(IL-2)的产生	34
5.3.3 白细胞介素-2(IL-2)作用的靶细胞和 IL-2 受体	35
5.3.4 T 细胞增殖过程的解释	36
5.3.5 白细胞介素-2(IL-2)的分子生物学	36
5.3.6 白细胞介素-2(IL-2)的功能	37
5.3.7 白细胞介素-2(IL-2)受体的生物学性质	38
5.3.8 抗白细胞介素-2(IL-2)受体的单克隆抗体	39
5.4 白细胞介素-3(Interleukin-3, IL-3)	40
5.4.1 白细胞介素-3(IL-3)的来源	40
5.4.2 产生白细胞介素-3(IL-3)的细胞	40
5.4.3 白细胞介素-3(IL-3)的分子生物学研究	40

5.4.4 白细胞介素-3(IL-3)的生物学意义	40
5.4.5 白细胞介素-3(IL-3)诱导的细胞分化过程	41
5.4.6 人体中有无白细胞介素-3(IL-3)	41
5.5 白细胞介素-4与-5(Interleukin-4 & -5, IL-4, IL-5)	42
5.5.1 概述	42
5.5.2 白细胞介素-4a(IL-4a)	42
5.5.3 白细胞介素-4b(IL-4b)与白细胞介素-5(IL-5)	42
5.6 白细胞介素-6(Interleukin-6)	43
5.6.1 白细胞介素-6(IL-6)的来源	43
5.6.2 白细胞介素-6(IL-6)的检测原理	43
5.6.3 白细胞介素-6(IL-6)的理化特性	44
5.6.4 白细胞介素-6(IL-6)的作用机理与生物学作用	44
5.6.5 白细胞介素-6(IL-6)异常的临床意义	44
6. 组织胺	45
6.1 组织胺受体(HR)	45
6.2 组织胺——炎症及变态反应的介质	45
6.3 组织胺对免疫功能的调节作用	46
6.3.1 组织胺具有反馈性调节作用	46
6.3.2 抑制粒细胞的趋化反应	46
6.3.3 抑制迟发型变态反应	47
6.3.4 影响淋巴因子产生	47
6.3.5 抑制抗体与补体产生	47
7. 花生四烯酸代谢物的生理作用	49
7.1 花生四烯酸转变成前列腺素	49
7.2 花生四烯酸转变成脂质过氧化物和白三烯	50
7.3 前列腺素对免疫系统的作用	52
7.3.1 PG 对细胞免疫的作用	53
7.3.2 PG 对体液免疫的作用	53
7.3.3 PG 对巨噬细胞的作用	54
7.4 脂质过氧化物与白三烯的生理作用	55
7.4.1 脂质过氧化物的生理作用	55
7.4.2 白三烯的生理作用	55
8. 血小板激活因子	58
8.1 血小板的形态与结构	58
8.2 PAF 的来源	59
8.2.1 PAF 与免疫	59
8.2.2 PAF 与炎症	60
8.2.3 PAF 的血流动力学性质	60
8.3 化学结构	60
8.4 PAF 效应	61
8.4.1 体外作用	61
8.4.2 体内作用	62
8.5 病理生理研究	62
8.6 PAF 拮抗药的研究	64

9. 机体的免疫应答	64
9.1 概述	66
9.2 第一阶段: 感应阶段	66
9.2.1 抗原进入体内与定位	66
9.2.2 巨噬细胞摄取、处理和递交抗原	67
9.2.3 淋巴细胞识别抗原	67
9.3 第二阶段: 反应阶段	68
9.3.1 免疫因子	68
9.3.2 淋巴细胞的活化、增殖与分化	68
9.4 第三阶段: 效应阶段	71
9.4.1 体液免疫	71
9.4.2 细胞介导免疫 (Cell-mediated immunity)	73
10. 辅助性和抑制性 T 细胞在免疫调节中的作用	76
10.1 免疫应答中的细胞间相互作用	76
10.1.1 相关识别 (Associated recognition)	77
10.1.2 连锁识别 (Linked recognition)	77
10.1.3 多克隆相互作用 (Polyclonal interaction)	77
10.1.4 独特型-抗独特型相互作用	77
10.2 辅助性 T 细胞	77
10.2.1 T 细胞对 B 细胞在抗体形成中的作用	77
10.2.2 载体效应 (Carrier effect)	78
10.2.3 辅助性 T 细胞的作用方式	79
10.2.4 辅助性 T 细胞的多样性	80
10.3 抑制性 T 细胞	82
10.3.1 抑制性 T 细胞的发现	82
10.3.2 Ts 细胞的特点	83
10.3.3 Ts 细胞的多样性	85
10.4 免疫调节环路	87
11. 药物对补体系统的调控	89
11.1 补体	89
11.2 经典通路活化剂	90
11.3 替代通路活化剂	90
11.4 几类与补体有关的药物示例	90
11.4.1 巯基化合物	90
11.4.2 蛋白分解酶抑制剂	91
11.4.3 非甾体抗炎药	90
11.4.4 凝血与抗凝剂	91
11.4.5 甾体激素类	91
11.4.6 血管扩张药脑益嗪 (Cinnarizine)	91
11.4.7 抗锥虫、血吸虫病药苏拉明 (Antrypol, Suramin)	91
11.4.8 多糖类物质	91
12. 免疫复合物病及其临床策略	94
12.1 引言	94
12.2 免疫复合物的致病机理	94

12.2.1 免疫复合物的形成和清除	93
12.2.2 免疫复合物引起组织损伤的机制	96
12.2.3 免疫复合物和补体	96
12.3 免疫复合物病分类	97
12.3.1 与内源性抗原有关	97
12.3.2 与外源性抗原有关	97
12.4 已查出免疫复合物的人类疾病	97
12.5 干预免疫复合物造成组织损伤的策略和措施	98
12.5.1 消除免疫复合物的致炎作用	98
12.5.2 封闭免疫复合物的效应系统	99
13. 单克隆抗体在医学中的应用	100
13.1 概述	100
13.2 杂交瘤技术的基本原理	100
13.3 单克隆抗体在医学中的应用	102
13.3.1 利用单克隆抗体分析淋巴组织中淋巴细胞的分化与成熟	102
13.3.2 研究免疫调节紊乱及监测治疗的进展	103
13.3.3 传统病的诊断及其发病机理和流行病学研究	105
13.3.4 肿瘤	105
13.3.5 单克隆抗体-毒素结合物, 作为生物导弹治疗疾病	105
13.3.6 药物的单克隆抗体	107
13.3.7 其他	108
I. 免疫药理学各论	109
14. 免疫促进剂的作用特点、临床应用及分类	109
14.1 概述	109
14.2 免疫调节剂的分类及其作用特点	109
14.2.1 作用的双方向性	111
14.2.2 抗原的抗原性、数量与释放活性因子的作用同免疫制剂疗效的关系	111
14.2.3 不同动物品种、性别、年龄对免疫疗法的反应不同	111
14.3 主要临床用途	111
14.3.1 免疫缺陷病	111
14.3.2 自身免疫病	112
14.3.3 恶性肿瘤的辅助治疗	112
14.3.4 慢性细菌或病毒感染	112
15. 重要的免疫促进剂	113
15.1 细菌来源	113
卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin Vaccine, BCG)	113
短小棒状杆菌菌苗(Corynebacterium Parvum, CP)	114
溶血性链球菌制剂(OK-432)	116
胞壁酰二肽(Muramyl Dipeptide, MDP)	117
15.2 免疫系统来源	119
胸腺素(Thymosin)	119
干扰素(Interferon, IFN)	124
免疫血清球蛋白(Immune Serum Globulin, ISG, γ -Globulin)	130
免疫核糖核酸(Immunogenic RNA, iRNA)	131

转移因子(Transfer Factor, TF)	131
15.3 合成药物	133
左旋咪唑(Levamisole, LMS)	133
二乙基二硫基氨基甲酸钠(Sodium Diethyldithiocarbamate, DTC)	136
异丙酯肌苷(Isoprinosine, Inosiplex, IPI)	138
羟壬烷基次黄嘌呤(NPT-15392)	140
聚腺苷酸-聚尿苷酸(Polyadenylic-Polyuridylic acid, Poly A: U)	141
聚肌胞苷酸(Polyinosinic-Polycylidylic acid, Poly I: C)	141
氨甲酰氰丙烷(Azimexone)	142
泰洛龙(Tilorone)	143
Pyran-MVE	145
维生素A(Vitamin A, Vit A)	146
15.4 植物来源	146
15.4.1 多糖类化合物(Polysaccharides)	146
香菇多糖(Lentinan)	147
裂褶多糖(Schizophyllan, SP)	149
云芝多糖(Krestin, PSK)	150
其他多糖	150
15.4.2 其他化合物	151
16. 免疫抑制剂概述	152
16.1 免疫抑制剂的作用特点	152
16.1.1 前言	152
16.1.2 定义	152
16.1.3 理想免疫抑制剂的条件	152
16.1.4 免疫抑制剂作用特征	153
16.2 新的免疫抑制剂的评价问题	154
16.2.1 研究新药的基本问题	154
16.2.2 实验室主要筛选过程	154
16.3 免疫抑制剂的分类	156
16.3.1 激素类	156
16.3.2 抗代谢药	156
16.3.3 烷化剂	156
16.3.4 真菌产物	156
16.3.5 生物制剂	156
16.3.6 抗生素	156
16.3.7 其他	156
17. 重要免疫抑制剂	157
17.1 激素	157
糖皮质激素(Corticosteroids)	157
性激素(Sex hormone)	170
17.2 抗代谢药物	170
硫唑嘌呤与 6-巯嘌呤(Azathioprine, Aza; 6-Mercaptourine, 6-MP)	170
氨甲蝶呤(Methotrexate, MTX)	176
阿糖胞苷(Cytosine Arabinoside, Ara-C)	177
17.3 烷化剂	177

环磷酰胺(Cyclophosphamide, CY)	173
17.4 真菌产物	182
环孢霉素-A(Cyclosporin A, CYA)	182
优青糖苷(Bredinin)	188
新月环六肽(Cyclomunine)	188
17.5 生物制品	189
抗淋巴细胞血清(Antilymphocyte Serum, ALS)	189
抗 Rh 抗体(Rho(D) immune globulin)	195
17.6 其他	195
硝咪唑(Niridazole)	195
青霉胺(Penicillamine)	196
氯喹(Chloroquin, Aralen)	197
SA96	197
Lobenzarit(CCA)	198
18. 中药与免疫	199
人参(199) 女贞子(201) 大枣(201) 马兜铃(202) 云芝(202) 灵芝(203) 甘草(205)	
丹参(206) 白术(206) 白药子(207) 粉防己(207) 白花蛇舌草(208) 艾叶(209) 地黄(209)	
当归(210) 补骨脂(211) 何首乌(211) 苦参(212) 刺五加(212) 香菇多糖(213) 茯苓	
(214) 猪苓(214) 党参(215) 菜豆(红肾豆)(215) 扁豆(216) 黄芪(216) 黄芩(218)	
淫羊藿(218) 雷公藤(219) 银耳(220) 柴胡(220) 青蒿(221)	

I. 免疫药理学基础知识

1. 免疫药理学绪论

1.1 免疫药理学发展的历史背景

免疫药理学是免疫学的一个新分支,是药理学发展的最新阶段,它是在近年免疫与药理学这两个重要的医学基础学科高速发展后产生的一门边缘分支学科。

现代免疫学经过了几十年的努力,从过去抗感染免疫的概念中解脱出来,逐渐确定了免疫是生物机体对“自身”与“非己”的识别,借以维持机体稳定性的生物学概念。此后,发展更为迅速。60年代起在免疫生物学方面认识了机体免疫系统的种系发生与个体发生,免疫细胞的起源、分化、特征与功能。在细胞免疫方面认识了中枢性免疫器官,尤其是过去不受重视的器官——胸腺的功能及其在免疫系统中的地位,确定了淋巴细胞群及其亚群,并力图发展一些方法纯化及鉴定这些细胞,进而分析这些细胞的功能。在体液免疫方面,从建立特异的血清学反应开始,发展了定量测定抗体及抗原的方法,进而描述抗体的化学结构。在免疫化学方面,由于骨髓瘤免疫球蛋白均一性的发现,60年代后有了迅速进展,促进了免疫球蛋白肽链及氨基酸序列的肯定。又由于免疫遗传学的发展,研究了抗体产生差异性的分子生物学基础及基因控制,认识到遗传对机体免疫反应性的控制,遗传对机体易感性及免疫球蛋白分子和补体分子的遗传控制。

自60年代末期至70年代人们对免疫应答的过程包括淋巴细胞的识别、活化与效应机制有了进一步了解,尤其是当淋巴因子被发现以后,免疫调控机制的研究进入了又一高潮,认识到不仅是免疫细胞还有免疫分子在免疫调节中起着重要作用。

在此基础上,免疫学已发展成许多分支学科。免疫药理学即是其中之一,它与免疫生物学、免疫病理学、临床免疫学互相促进。免疫药理学的主要任务是运用药理学手段促进免疫学基础理论的研究,以及调节免疫应答,使之向有利于机体的方向发展,进而达到防治疾病的目的。

1.2 免疫药理学发展的现状

免疫药理学的历史不太长,它的产生与移植免疫与肿瘤免疫的发展有着更为直接的关系。由于移植免疫的发展,认识到排异反应是移植器官丧失功能的主要原因,是器官移植的主要障碍后,有人曾试用肾上腺皮质激素或全身放射线照射作为免疫抑制措施,但未获成功。1959~1960年用6-巯基嘌呤及硫唑嘌呤,先后证明能延长实验动物的移植皮肤及肾脏的存活时间。1962年于临床上联合应用肾上腺皮质激素及硫唑嘌呤治疗尸体肾移植获得

成功。由于免疫抑制剂对移植外科的发展起有决定性作用,世界各国均重视免疫抑制剂的开发与作用机理的探讨。1942年 Freund 发现了卡介苗的免疫抑制作用,此后,在实验室与临床进行了卡介苗对免疫功能影响的研究,50年代观察到卡介苗对肿瘤生长的抑制作用,并在临床证明它能使黑色素瘤患者得到缓解,于是学者们注意到起用非特异性免疫增强剂作为肿瘤辅助治疗的前景。这样临床上对免疫抑制剂及免疫促进剂的迫切需要在客观上促进了免疫药理学的发展。

1975年 Rosenthate and Mansmann 发表了第一本免疫药理学专著。1977年 Good R. A. 在 Hadden J. W. 等主编的“Immunopharmacology”的前言中首先提出“免疫药理学是免疫学的一个新的分支”,他指出“免疫药理学虽然尚处于婴儿时期,但它具有强大的生命力。”国际免疫药理学杂志创刊于1979年。实际上大量有关免疫药理学的论文发表在有关免疫学或药理学的期刊中,首届国际免疫药理学会议于1980年召开,以后在1982,1985,1988年连续召开,根据最近一次国际会议的阵容分析,免疫药理学领域已拥有一支强大的队伍,经过近20年的努力,已经产生了一类免疫药物,它们已为器官移植、肿瘤、自身免疫病、细菌、病毒、寄生虫感染及变态反应等疾病的防治作出巨大的贡献。目前正在发展新型高效低毒药物,并摄取了免疫生物学、分子生物学、基因工程、单克隆抗体等最新发展,运用药理学手段进行研究,使免疫药理学成为近5年来研究最活跃、发展最迅速的一门生物学科。

1.3 免疫药理学的任务与展望

1.3.1 研究机体的整体调节系统

我们知道,现代药理学的发展是在本世纪初。当时它奠定了神经生理与神经药理的共同基础,到了30年代达到神经药理学的高峰,证实了神经递质的存在与传递神经信息的作用,此后,神经药理学继续向中枢神经系统发展,成为当今药理调控机体的最重要系统之一。第二重要发展阶段是激素与内分泌生化与药理的兴起。内分泌腺分泌的多种激素使机体维持在较稳定的精微动态平衡之中。现在由于免疫生物学的迅速发展,免疫功能成为机体维护自身稳定的一个极为精密的调节系统。免疫药理学的任务是进一步研究免疫调节系统如何与神经及内分泌系统共同作用,调节整体的功能,它们彼此之间如何联系与协调的机制,目前已经观察到某些免疫药物通过释放神经激素调节免疫功能,在神经系统处于应激状态下明显影响免疫功能,各类药物在发挥其主要的药理作用的同时是否也影响免疫系统呢?所以研究机体的整体调节系统是正在进行的一个研究领域,国际上已形成学术组织。

1.3.2 阐明免疫过程的某些基本规律,促进基础理论的发展

以药物为工具,分析它们在免疫应答各个环节中的作用,研究它们对免疫细胞的表面抗原、受体识别与调节以及最后的效应阶段各个环节的作用,从而阐明免疫学的某些基本规律,例如通过干扰素对自然杀伤细胞(NK细胞)的作用研究认识到干扰素是NK细胞的内源性激活剂,进而分析干扰素-NK细胞-肿瘤的连锁正负反馈作用。通过对环孢霉素A的研究进一步认识 T_H 细胞及白细胞介素-2的免疫调控作用及其巨大影响。通过胸腺素在

特定条件下对 T_s 细胞的诱导来推测胸腺素对自身免疫病可能的治疗作用。

1.3.3 促进移植外科的发展

近 20 年来,移植外科虽已有了巨大成就,各种器官移植基本都已成功,心脏及肾脏移植的成功者,最长存活时间已超过 20 年。器官移植已被公认为是治疗某些器官功能衰竭,处于晚期患者的一项有效的治疗措施,但是在外科手术已日趋完善,组织配型亦在不断进步的基础上,外科学家迫切地等待着免疫抑制剂的更新,他们期待着选择性更强、高效低毒的免疫抑制剂。近年发展的环孢霉素 A 与单克隆抗体是研究的热点。新的药物亦在陆续报道。

1.3.4 新的免疫措施辅助治疗肿瘤的研究

目前,肿瘤对生命的威胁已经成为人们最关切的医学课题。近年来通过调节机体的免疫功能,增强免疫监督、延缓肿瘤的复发与转移而作的努力是巨大的,每年耗资数亿美元。这方面的工作可归纳如下:

(1) 发展免疫增强剂 已自细菌粗制剂开始进而一面深入分离纯化具有免疫调节作用的活性部分,确定其分子结构加以改造,〔另一方面又发展了化学合成的,植物来源的及免疫系统来源的多种免疫调节剂,以期通过调节机体的免疫功能,消灭残余的肿瘤细胞,延长病人的生命。

(2) 发展新型免疫治疗措施 自从淋巴因子被发现后,人们试用淋巴因子激活的淋巴细胞(LAK细胞)单独或联合淋巴因子(白细胞介素-2),灌注肿瘤局部或整体静脉输入,初步发现能使肿瘤退缩及延长生命,这是在 1986 年开始的一项新的尝试,受到各国学者的关注。

(3) 导向治疗 1980 年利用药物或毒物与抗肿瘤细胞表面抗原的单克隆抗体结合,形成一个既针对肿瘤细胞的特异性又具有杀伤瘤细胞的细胞毒作用生物导弹治疗高潮,它不仅避免损伤正常组织细胞,又因药物集中于瘤细胞,其效果更加显著,这种新型的治疗措施正吸引不少免疫药理学家。

1.3.5 促进艾滋病、自身免疫病等疾病的免疫病理研究;发展有效免疫药物的理论与应用

艾滋病是 1979 年以来震撼西方的一种严重传染病,患者因感染艾滋病毒,使机体的免疫功能极度衰竭,最后导致死亡,发病率在美国、非洲等地逐年增加,由于艾滋病毒的多型性,使疫苗的制备及效果受很大影响,至今尚无理想的抗艾滋病毒的药物,患者因免疫功能严重缺损,死于各种类型的感染,一旦发展,死亡很难幸免,为此,防治艾滋病已成为国际医药界的迫切任务。从理论上分析,研究抗艾滋病毒及提高免疫功能的药物为当务之急。此外,根据传统的概念由外源性抗原引起的超敏反应性疾病称为变态反应病,如哮喘、药物过敏等,而由内源性抗原引起的超敏反应则为自身免疫病,例如类风湿性关节炎、红斑狼疮及重症肌无力等,其发病原因多种多样,但免疫抑制剂对大多数自身免疫病有一定疗效,由于免疫抑制剂的副作用较大,使用尚有顾虑,但是这类疾病多数尚无理想的治疗方法,所以这

方面的研究工作是很重要的。至今虽然已出现不少免疫药物,为了发崛高效低毒的药物,以及使现有药物得到合理应用,尚需继续努力。

1.3.6 中药的免疫药理学研究

中医中药的理论与实践是我国医药学的宝贵财富,其中“调整阴阳”的治疗原则以及扶正固本的论述对机体防御体内外邪气,提供了粗略而又有指导意义的启示,在中药方面有数量丰富的调补阴阳,益气活血的方药。运用现代药理学的研究方法,研究中药调节机体免疫功能的作用及其机理,为祖国中药药理学的现代化,为中药的免疫药理研究作出贡献是我国的免疫药理工作者主要任务之一。

不能否认免疫药理学还是一个年轻的分支,有着强大的生命力,但很多方面尚不成熟,发展亦不平衡。免疫药物的研究无论在作用原理的探讨及临床用药的经验方面尚处于早期阶段,远不及其他各类药物成熟,但是学者们已经预言,很可能免疫药物将成为21世纪重点发展的药物。我们深信免疫药理学必将不断茁壮成长和更趋完美。

(张罗修)

2. 免疫反应的细胞基础

免疫是机体防御细菌、病毒、肿瘤或异体大分子结构对机体侵害的有效手段,这是一种极为复杂的生理功能。免疫系统包括淋巴器官、淋巴组织和多种细胞,其中起主要作用的是淋巴细胞。淋巴细胞是有机体内最为复杂的一个细胞系,它包括了许多形态相似而功能完全不同的细胞,从大的类群来说,它包括干细胞、胸腺依赖淋巴细胞(T淋巴细胞,简称T细胞)、骨髓依赖淋巴细胞(B淋巴细胞,简称B细胞)、抗体依赖毒性细胞(ADCC或K细胞)及自然杀伤细胞(NK细胞)等。其中T、B细胞还可以分为许多亚群。淋巴细胞虽种类繁多,但分工明确,相互之间可以有协作,也有抑制,或毫不相关。淋巴细胞有“学校”,胸腺及法氏囊就是学校,从此处可以培养各种不同功能的淋巴细胞;淋巴细胞有战场,脾、淋巴结、淋巴组织及结缔组织就是战场,在这里与抗原交锋;淋巴细胞还有交通线,那就是淋巴细胞再循环的通路,包括血管及淋巴管,它使全身各处的淋巴细胞联系成一个整体,进而使免疫反应成为全身性的反应。

2.1 干细胞

干细胞是原始的血细胞,数量不多,约占骨髓细胞的0.1%,但经常维持在一定量。主要分布于骨髓,在脾脏内也可以有少量。

干细胞又可分为多能干细胞和单能干细胞。多能干细胞最初由卵黄囊血岛的原始血细胞发育而来,在胚胎早期(第2~3月)迁至肝、脾,第5个月又从肝、脾迁至骨髓。

多能干细胞可不断分裂,在维持一定数量的基础上,其余的分化为单能干细胞(定向干细胞)。当受到一定的激素刺激后使母细胞化,形成我们所认为的成血细胞,实际上他们已是单能定向干细胞了(见图2-1)。

人胚早在第8~9周就开始有单能干细胞进入胸腺,并在那里分裂增生,发育成为T淋巴细胞系统。在第9周的人胚肝中即发现带有IgM及IgG膜抗体的B淋巴细胞,11周即有带IgA膜抗体的B淋巴细胞。看来胚胎时期的肝对B淋巴细胞的分化有重大作用。

干细胞表面尚无T或B淋巴细胞的标志,它们对抗原不能识别,不起反应,对X射线或药物敏感。

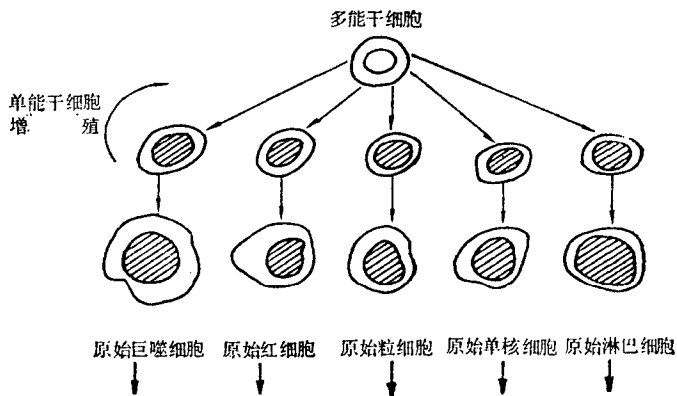


图2-1 干细胞分化示意图