

臨床免疫学

“临床免疫学” 翻譯組

福建医科大学

一九七五年十二月

前 言

本书是加拿大S. O. Freedman等人所著的英文Clinical Immunology (1971)的译本。原书全面系统地论述了常见免疫性疾病的病原学、发病机理、临床表现和治疗等问题,并有专门章节介绍与临床有关的免疫学基础知识及免疫学实验室检查法等问题。因此,本书既可供临床医师也可供免疫工作者参阅。

为了保持原著的面貌,我们将原书全文译出。但由于原著者世界观的限制,书中必然存在着唯心主义和形而上学的观点。希望读者阅读时本着“洋为中用”“去其糟粕,取其精华”的精神,批判地吸收其有用的部分。

本译本虽经译校者多次修改,但限于业务和外文水平,翻译不妥和错误之处仍不能避免。希望同志们批评指正。由于印刷条件限制,略去原著中16幅照相插图,顺此说明。

“临床免疫学”翻译组

1975年12月

目 录

第一章 免疫反应的生物学	1
第二章 人类的过敏症和血清病	33
第三章 鼻和支气管的临床免疫学(变应性鼻炎和支气管哮喘)	44
第四章 肺实质的临床免疫学	55
第五章 皮肤的临床免疫学	65
第六章 肾脏的临床免疫学	81
第七章 心脏的临床免疫学	99
第八章 胶原-血管性疾病	108
第九章 免疫血液学	142
第十章 并发高丙球蛋白血症和偏蛋白血症的疾病	170
第十一章 免疫缺陷病	184
第十二章 淋巴网状系统的临床免疫学	200
第十三章 人类肿瘤免疫学	214
第十四章 器官移植	224
第十五章 内分泌系统的临床免疫学	248
第十六章 消化系统的临床免疫学	258
第十七章 眼的临床免疫学	269
第十八章 神经系统的临床免疫学	279
第十九章 骨骼肌的临床免疫学	287
第二十章 药物的超敏感性	294
第二十一章 传染病(血清学、皮肤试验及预防接种法)	303
第二十二章 临床免疫学的实验室检查	327

第一章 免疫反应的生物学

一、什么是临床免疫学？

免疫学作为医学的一门分科，开始于1796年，那时Edward Jenner对下述民间传说曾作了调查研究。这个传说是，格洛斯特郡挤奶女工中凡染过牛痘者以后就不会发生天花。通过观察和实验，他证明了该传说是可靠的。而在大约100年以后，Landsteiner才证实了人类红细胞之间存在着抗原性区别，最终称之为ABO血型抗原；Richet也描述了变态反应或超敏感性的现象。这三个显然互无关联的事件，对于奠定现代免疫学的基础都作出了重要贡献，因为这三者都涉及人类宿主对异物物质或对自身成分的反应。

（一）免疫性，变态反应，超敏感性

免疫反应可对宿主有益，例如预防传染病的免疫接种，也可对宿主有害，例如变应性哮喘、枯草热或与自身抗体有关的疾病。在上述两种情况中，“异物”物质（抗原）激发了一种免疫反应，其结果或是导致合成特异性反应蛋白（抗体），或是形成特异改造过的反应细胞，或是两者兼而有之。根据最古老最狭隘的定义，免疫学是研究免疫性的一门学问，而免疫性是抗病力增强的一种状态。可是，有一种较新的观点，认为免疫学研究的是免疫反应的各个方面，因为它既影响人也影响实验动物。

根据von Pirquet在本世纪初所下的原始定义，变态反应一词系用以指抗原刺激引起反应性改变的状态，它对宿主有害。其后许多年中，变态反应和超敏感性这两个术语几乎可以通用，都用来描述对异物物质有害的临床反应，这正和免疫性的保护作用相反。可是，免疫性与变态反应或超敏感性之间的区别多少是人为的，因为这两种状态所致的结果都绝非互不相容。例如，天花接种的普通方法通常都能产生高度的保护性免疫，但也有小部分人可发生有害的变应性脑炎（见18章）。为了避免词义上的混乱，有些作者试图用诸如自身变态反应之类的术语来代替自身免疫，以恢复变态反应一词的原始意义，但这个建议迄今未被广泛采纳。

（二）临床免疫学家

临床免疫学家的任务主要是：（1）为具有各种免疫性病程，或者接受器官移植的患者消除不良的免疫反应；（2）研究和处理具有免疫缺陷状态的病人；（3）使暴露于或可能暴露于传染病的个体产生保护性免疫。因此，临床免疫学家是以病程为研究方向的医学专家，而不是像心脏病学家、眼科学家或神经病学家那样以器官或系统为研究方向的专家。

理想的临床免疫学家，应当对免疫学的临床方面和实验室方面都能谙熟，因为这两个方面与人类的病程都有关系。换言之，现代医院里临床免疫学家的作用可以被认为既是内科医师又是科学家，他应当精通于对免疫疾病患者进行临床估价，又能熟练地操作和解释与临床免疫学有关的一般实验技术。（见第22章临床免疫学实验室操作的讨论）

临床免疫学家的医学知识范围应有广泛的基础,它包括特异质性疾病(atopic diseases)、胶元血管疾病、与自身抗体有关的疾病、免疫缺陷状态、移植免疫学、癌症免疫学、变应性药物反应、对感染因子的超敏感性、免疫技术、以及诸如风湿病、皮肤病、血液病、肺病、肾病、内分泌病、心脏病、胃肠病、眼科病和神经病之类疾患的免疫学特征。

在许多研究所里,临床免疫学家除了其临床和实验室的职责之外,往往还要完成重要的研究任务。事实上,免疫学总是医学的这样一门分科,它一旦出现根本性的进展,很快就会找到特别重要的实际应用。脊髓灰质炎的有效控制,新生儿溶血性疾病恶劣后果的预防,以及器官移植方面的不断进展,这些只不过是说明免疫学基础研究和根治人类疾病之间有着密切联系的几个新近例证。

二、抗 原

(一) 免疫原和抗原

虽然免疫原(Immunogen)和抗原这两个术语经常可以通用,但它们未必就是同义词。免疫原性的定义是某种物质引起体液性或细胞中介性免疫反应的能力,而抗原性的定义则是某种物质特异地同它所诱发产生的抗体分子相结合的能力,也有用配体(Ligand)一词来描述与抗体特异性结合的这种性质。免疫原这一术语正确应用时特指一种作用于免疫反应传入枝的物质(见本章以下关于免疫反应传入枝与传出枝的讨论)。可是,抗原这一术语,除非另作说明,在本书中始终用于指那种具有免疫原能力、抗原能力或两者兼备的物质。

大多数常见的抗原都具有免疫原能力和抗原能力,可是,在某些情况下,由于免疫不反应性的状态(见本章以下的讨论)或由于宿主先天无能合成某种特异的抗体,这些抗原的两种能力都可能不明显。一种物质可作为免疫原其分子量最低约为10,000,因此大多数免疫原都是蛋白质、多糖、多肽和多核苷酸之类的大分子。

(二) 半抗原

进入人体的低分子量物质可同组织中或血液循环中的蛋白成分结合,使免疫原性复合体的最后分子变大。研究针对简单化学物质的抗体产生最能说明这个概念,像2,4-二硝基苯(DNP)或2,4-二硝基氟苯(DNFB)等,其分子量不超过数百,本身无免疫原性,可是当这些物质与大蛋白分子结合后,所形成的结合物就获得免疫原能力,并引起主要是针对作为抗原决定簇的简单化学基团的抗体反应,此外也会引起针对载体分子的某些反应性。参与这类免疫反应的低分子量物质称为半抗原。

可与载体蛋白结合的许多半抗原基团,其中每一个都可以作为免疫原结合物上的一个单一结合部位(单价位)。因为抗原抗体相互作用出现血清学的可见反应要求抗原是多价的(见第22章),所以半抗原如无载体蛋白就不能参与这种可见反应。可是,半抗原又是一种配体,能够与相应抗体的反应部位相结合。因此,半抗原的作用可由其下述能力加以妥善证实:半抗原能抑制相应的特异性抗体与完全抗原(即半抗原加载体蛋白)的反应。

业经证明,半抗原和载体蛋白所形成的免疫原,其主要特异性与蛋白分子无关。因此,DNP-牛血清白蛋白所引发的抗体也可同DNP-牛丙球蛋白起反应。产生免疫原性需要一种

载体蛋白，其理由还不清楚。一种可能的解释是，为了免疫反应传入进行抗原处理，需要最低限度的分子大小。

(三) 变态反应原

变态反应原是一组特殊的抗原，对大多数人无害，但当易感个体由于吸入，摄入，注射或皮肤表面接触而暴露于该抗原时，就可致病。变应原可以是很简单的化合物（如磺胺嘧啶），当其作为免疫原时，大概需要蛋白载体。属于变应原的其他物质就更复杂了（如豚草花粉），常常既含有蛋白质又含有碳水化合物，其分子量可高达四万。

具有暴露于外界变应原时能产生反应素（皮肤致敏抗体）这种遗传素质的个体容易发生诸如变应性支气管哮喘和枯草热之类的特异质性疾病。也有证据提示，特异质个体对组织胺、乙酰胆碱或五羟色胺之类的变态反应化学介质敏感性可能增高（见3章）。

当考虑变应原在特异质个体中的作用时，变应原进入的门户颇为重要。具有易于发生特异质性疾病这种遗传素质的个体，往往因支气管粘膜和胃肠粘膜受到变应原的刺激而致敏。在粘膜面与变应原之间是否需要一种特殊型式的相互反应，使变应原能以免疫原的形式进入体内，这个问题还不能确定。不论其机制如何，特异质个体暴露于一定的变应原，其结果是产生属于免疫球蛋白IgE组的特异性抗体（反应素、皮肤致敏抗体）。另一方面，不论对特异质个体还是非特异质个体注射变应原，通常产生IgG抗体，或IgE抗体，或两者兼而有之。

(四) 微生物抗原

免疫系统很大部分的作用是针对微生物抗原的，这一论点系根据下述观察：无菌动物血清的免疫球蛋白水平通常很低。细菌、病毒、真菌和立克次氏体的抗原成分是极不相同又极其复杂的。有效的微生物抗原可包括化学组成上互不相同的物质，如肺炎球菌荚膜的多糖成分，种种细菌含有大量蛋白质的内毒素以及分枝杆菌主要为类脂的抗原。微生物侵入体内之后，引起抗体反应的特异性抗原决定簇实际上仍无所知。尽管有许多颇为重要的例外情形，但是，在微生物侵入时所形成的大多数抗体对宿主都有保护作用。

(五) 组织抗原

组织成分构成一组具有高度免疫原性的抗原，这些物质包括能引起体液免疫或细胞免疫反应的多种多样的蛋白、多糖、和类脂。妊娠、用外来抗血清进行被动免疫、以及输血，这些都是人类对组织成分产生免疫性的最常见的方式。可是，人类器官移植例数越来越多，这就大大刺激了对暴露于组织抗原而产生免疫反应的研究。这后一个问题将在本章的下节以及14章里详加讨论。

三、免疫球蛋白的结构和合成

用各种电泳技术分离出来的血清蛋白成分最初命名为白蛋白、 α_1 ， α_2 ， β 和 γ 球蛋白。免疫球蛋白一词与 γ 球蛋白一词不同，其使用范围通常更广泛些，它是指具有抗体性质的血清蛋白，包括 γ 球蛋白，且扩展到电泳移动图的 β 和 α_2 区域（图1—1）。人类至少有五组主要的免疫球蛋白，称为IgG、IgA、IgM、IgD和IgE。

(一) 免疫球蛋白的结构

在所有能够合成体液抗体的脊椎动物中，其免疫球蛋白的基本结构是一样的，都是由四条多肽链组成的。每一个免疫球蛋白分子都有两条同样的重链和两条同样的轻链，这些链凭藉共价的双硫键和非共价的疏水键联结在一起（图1—2）。在这四链结构原型的基础上，各免疫球蛋白组的不同抗体分子在大小、生物学特性、碳水化合物含量和抗原性方面都存在着差别（表1—1）。

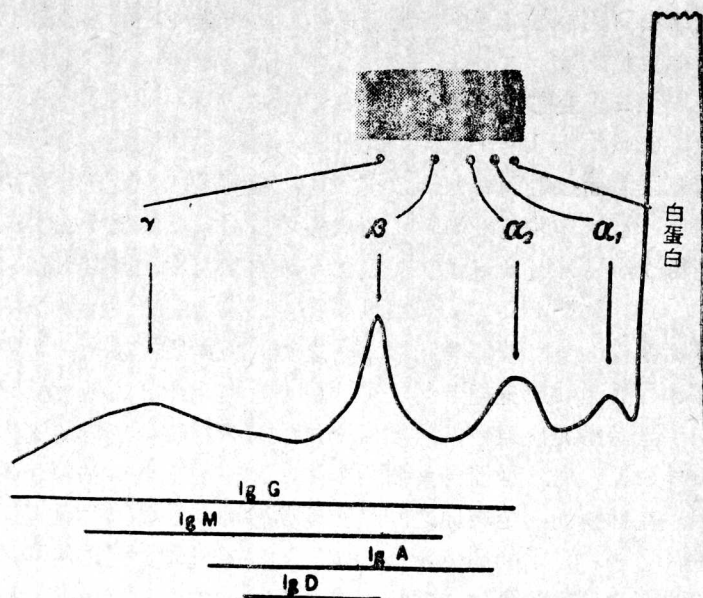


图1—1 人类免疫球蛋白电泳分布图解

电镜研究证明IgG分子为Y型。实线表示氨基酸顺序不变区，虚线表示可变区。注意分子结构的对称性。沿着重链和轻链每110—120氨基酸残基就有一个链内双硫环，每一双硫环内大约含有60个残基。根据重链亚组的不同，每一分子中有1—5个重链间双硫键。图中指明番木瓜酶、胰酶、胃蛋白酶等蛋白分解对重链的分解点以及和重链间双硫键的关系。

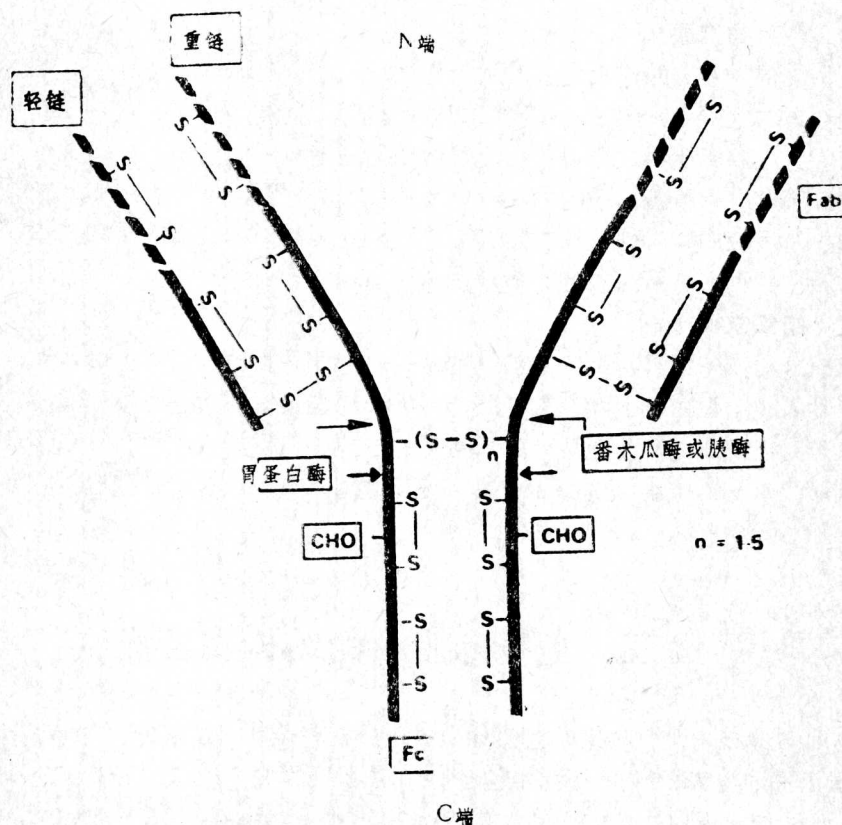


图1—2 免疫球蛋白IgG的结构

对于结构的研究最初是在IgG组抗体分子上进行的,以后又扩展到其他免疫球蛋白。IgG的轻链分子量为22,500,且在结构上同某些多发性骨髓瘤病人尿中或血清中所发现的Ben-
-ce-Jones蛋白的单体单位一样(见第10章)。另一方面IgG分子的重链(γ 链)分子量为53,000。用家兔制备的分别抗轻链和抗重链血清没有交叉反应,这一观察结果表明这两型链的抗原性是不同的。

胰蛋白酶、番木瓜酶和胃蛋白等蛋白水解酶水解IgG分子所产生的特殊产物如图1—2的图解所示。番木瓜酶和胰蛋白酶在重链间双硫键的N端(氨基端)一侧分解重链,产生三

表1—1 人类免疫球蛋白分组

特 性	组				
	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
分子量	150,000	170,000—500,000	900,000	200,000	200,000
重链					
组	γ	α	μ	δ	ϵ
亚组	$\gamma 1, 2, 3, 4$	$\alpha 1, 2$	$\mu 1, 2$	—	—
分子量	53,000	63,000	75,000	77,000	75,000
同种异体基因型	Gm	Am	—	—	—
轻链					
组	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ
分子量	22,500	22,500	22,500	22,500	22,500
同种异体基因型	Inv	Inv	Inv	Inv	Inv
分子式	$(\kappa_2\gamma_2)$ 或 $(\lambda_3\gamma_2)$	$(\kappa_2\alpha_2)_n$ 或 $(\lambda_2\alpha_2)_n$	$(\kappa_2\mu_2)_5$ 或 $(\lambda_2\mu_2)_5$	$(\kappa_2\delta_2)$ 或 $(\lambda_2\delta_2)$	$(\kappa_2\epsilon_2)$ 或 $(\lambda_2\epsilon_2)$
抗原结合位	2	2	5—10	2	2
沉淀常数($S_{20,W}$)	6.5—7.0	7, 10, 13, 15	18—20	6.2—6.8	8.2
碳水化合物(%)	2.9	7.5	11.8	14.8	10.7
血清中水平(毫克/%)	600—1,600	20—500	60—200	0.1—40	0.01—0.9
合成作用 (毫克/公斤/天)	20—40	3—55	3—17	0.03—1.5	0.2
分解作用 (%静脉池/天)	4—7	14—34	14—25	18—60	89
结合补体	+	0	+		0
皮肤致敏	异种	0	0	0	人反应素
胎盘传递	+	0	0	0	0
在脑脊髓液中	+	+	0	0	
在外分泌液中	+	+++	+	±	±

个断片：Fc断片和两个Fab断片。Fc断片是重链C端（羧基端）的一个双体，而两个Fab断片各由一个完整的轻链和重链的N端那一半（Fd断片）组成，重轻链藉一个双硫键互相连结。正是这个Fab断片含有抗体的结合部位，因而IgG免疫球蛋白分子是双价的。

Fc断片含有碳水化合物的大部分，易于形成结晶，但不能同抗原结合。然而此断片却赋予抗体分子的重要生物学特性，使其有结合补体，通过胎盘，结合类风湿因子，吸附于组织肥大细胞的能力。反之，单价的Fab断片则保持了结合抗原的能力。

与番木瓜酶和胰蛋白酶不同，胃蛋白酶在重链间双硫键的C端一侧水解免疫球蛋白分子，释放出一个称之为 $F(ab')_2$ 的双价的抗体断片，此断片的分子量为110,000，而且仍具有抗体的活性。轻度降解和烷基化作用可使 $F(ab')_2$ 断片的重链间双硫键分裂，产生两个同样的称为Fab'的断片，此断片在免疫化学上和功能上同用番木瓜酶和胰蛋白酶消化所产生的单价Fab断片一样。胃蛋白酶使重链C端部分全部水解成为小肽，所以此酶并不产生Fc样断片。

在所有其他免疫球蛋白组里都有同样的四链核心结构。IgG、IgA、IgM、IgD和IgE免疫球蛋白其轻链的抗原性相同，而重链的抗原性各不相同（图1—3）。

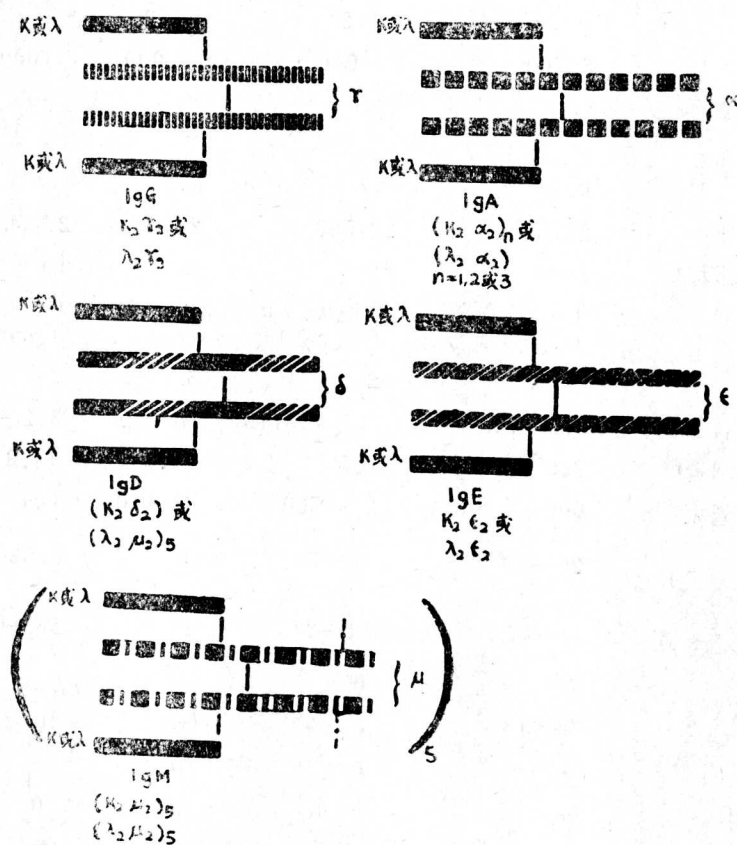


图1—3 不同免疫球蛋白组的分子结构和分子式的图解说明

所有各类免疫球蛋白的轻链可分为两种抗原型， κ 和 λ 。任何一定的正常免疫球蛋白分子不是含有两个 κ 链就是含有两个 λ 链，而绝不会各含一个。 κ 和 λ 链之间抗原的差别可能与轻链C端那一半的特殊的氨基酸排列顺序不同互有关系。

IgG、IgA、IgM、IgD和IgE分子的重链分别定名为 γ (gamma)， α (alpha)， μ (mu)， δ (delta)和 ϵ (epsilon)链。除了各种免疫球蛋白组的重链之间在结构和抗原上不同之外（见表1—1），对每个大组重链内的抗原差异也已作了描述。在 γ 链中发现了称为 $\gamma_1\gamma_2\gamma_3\gamma_4$ 的四种亚组。在 α 和 μ 链中也发现各有两种亚组。正常人的全部血清免疫球蛋白中含有全部重链亚组，但单一个免疫球蛋白分子只属于一种抗原亚组。

γ_3 分子可很快被分解，可能是由于对蛋白水解酶的作用易感的缘故。而 γ_4 分子不能结合补体，也不能附着于异种皮肤上。只有 γ_1 和 γ_3 分子能为巨噬细胞表面上的受体所识别。 α_1 和 α_2 亚组的不同与重链和轻链之间连结类型上的结构不同互有关系。在 α_2 亚组中，重链和轻链之间不存在双硫键，它们藉非共价力连结在一起。 μ 链的两个亚组的不同似乎同结合Clq的能力不同有关，Clq为补体系统的第一成分。

只在IgM和分泌性IgA分子里才发现有免疫球蛋白分子四链原型的结构变体。IgM免疫球蛋白或巨球蛋白的分子量为900,000，似乎是由四链原型组成的五联体。构成一个IgM分子的五个分子量各为160,000的单体单位是藉重链间的双硫键结合在一起的。

在暴露于外环境的外分泌物中，分泌性IgA分子构成免疫球蛋白的主要成分，如见于泪液、唾液、胃液、小肠和大肠的分泌物和初乳中。分泌性IgA分子与血清IgA分子的不同在于它不但含有与血清IgA中类似的重轻链，而且还含有一个特别的抗原链，称为分泌碎片或运输碎片。从结构上看，分泌性IgA似是一个分子量为400,000的三分子复合物，它由两个单体的四链单位藉双硫键同分泌碎片联结一起而组成。

在外分泌物中的IgA免疫球蛋白部分是由位于外分泌腺粘膜下组织的浆细胞合成的。而分泌碎片是由柱状上皮细胞合成的，推测它是当IgA分子在上皮细胞之间通过时加到IgA上去的。另一种假说认为分泌碎片和IgA是在外分泌腺腔的分泌物中结合的。

（二）免疫球蛋白的合成

免疫球蛋白一般是按控制蛋白质合成的规律产生的。业经证明各免疫球蛋白分子的各个多肽链是作为一个单独的单位在各别的核糖体上装配的。氨基酸残基和开始于N端的正在形成的多肽链结合。随后轻链和重链用双硫键结合成蛋白分子，使得这些链整个呈立体排列。碳水化合物是在多肽链正在形成的时候以及单独的链已构成为一完全的分子之后联接上去的。

（三）抗体特异性化学基础

如前所述，单价抗体结合部位已发现是在Fab断片上，为了最适于抗原的结合，此断片的重链和轻链两者都是必需的。近来的实验观察清楚地指明，抗体的特异性是由免疫球蛋白的多肽链上不同的氨基酸排列所决定的。此观点同各种较旧的抗体形成“指令者”（instructionist）学说不同，那些学说认为具有共同氨基酸顺序的免疫球蛋白多肽链为适应抗原的模板而发生某种折叠。

对人和鼠类的骨髓瘤蛋白和Bence-Jones蛋白质的氨基酸顺序作了详细研究，因为这些偏蛋白提供了比较大量的单株（或单系）新生浆细胞的产物——同源性免疫球蛋白。在这些研

究中发现轻链和重链含有不变的和可变的氨基酸顺序(图1—2)。轻链的N端一半和重链N端 $\frac{1}{2}$ 构成多肽链的可变部分,而余下的C端部分对每个免疫球蛋白组来说都是相对不变的。因此每一个轻链(κ 和 λ)和每一个重链(γ 、 α 、 μ 、 δ 和 ϵ)亚组在多肽链的不变部分各有不同的氨基酸顺序。但是在链的不变部分中肯定存在着氨基酸顺序上的小差异,这似乎是遗传所决定的。重链和轻链不可变部分中的顺序差异也许就足以说明随不同抗原而产生不同的抗体特异性。

四、免疫反应

免疫反应经典地分为体液抗体中介反应和细胞中介反应两种。这二种免疫反应的显著特点都是具有特异性。特异性的特征是机体具有识别外来抗原的能力,合成特异性反应性免疫球蛋白(体液抗体),产生特异性致敏淋巴细胞(细胞中介免疫),或兼具上述两种反应的能力。

因为几乎所有的抗原都有大量的免疫原性构型,所以详细研究识别过程的化学基础是相当困难的。但是,显然抗体产生细胞在某些方面应该能够区别会诱发免疫反应的抗原和宿主天然抗原的化学构型。一旦识别了一种特别的外来抗原,以后遇此同样抗原时,往往形成比第一次反应更快更强的第二次反应。这种免疫记忆能力和抗原识别能力一样,对免疫反应的特性具有重大的意义。

关于构成免疫反应的一系列复杂的生物学现象可按以下几点加以考虑:①免疫系统的发生和组成,②抗原的捕获与处理,③抗原识别,④细胞中介免疫性和⑤体液抗体中介免疫性,⑥免疫学不反应性,⑦自身免疫性。抗原的捕获、处理和识别有时被称为免疫反应的传入枝,而抗原识别之后的一系列变化则称为免疫反应的传出枝。

图1—4所概括的和本节所叙述的免疫反应的概念是一个实用的概念,它以最近大部分得自动物模型的现有实验材料为根据。随着人类免疫反应的进一步为人们所了解,将来无疑地要对这些概念加以修改。

(一) 免疫系统的发生和组成

抗原识别和免疫记忆两者都和小淋巴细胞有关,这些细胞本身主要来自骨髓的前身。此外,免疫活性的性质,或识别外来抗原并对之起反应的能力,则依赖于—独特的淋巴器官——胸腺。例如,已证明在初生动物中,切除胸腺使免疫活性明显受害,以后再植入胸腺组织则免疫活性可恢复。因此,为了具有充分的免疫学活性,动物在子宫中就应该有一发育正常的胸腺,而且胸腺在出生后的几天内应保持其完整性。但须强调,关于胸腺在免疫性中的作用的大部分实验是在近亲繁殖的小鼠中进行的,而这些实验与人类免疫反应的关系如何尚未确定。

即使在小鼠中,至今亦未确定中枢淋巴组织(即胸腺)究竟是向周围淋巴组织(脾和淋巴结)提供淋巴细胞,或仅是对从其他淋巴细胞生成处如骨髓和髓外部位带来的淋巴细胞加以制约。有些实验证明,胸腺分泌一种激素,它对周围淋巴组织正常功能来说是必不可少的。

从小鸡的实验中获得了胸腺作用的一定见解。在这种动物中,新生小鸡切除胸腺能防

止以后发生诸如同种移植反应和迟发型超敏感性,以及对某些抗原的体液反应。反之,切除小鸡法氏囊则大大损害动物产生循环性抗体的能力,但对细胞中介免疫性没有影响。当前虽然扁桃腺和肠道淋巴样组织已被认为可能相当于法氏囊,但人类和哺乳类中的法氏囊类似物并未确定。

总而言之,所有这些观察产生这样一个假设:骨髓来的干细胞分化成为两组不同的淋巴细胞群,即引起细胞中介免疫的胸腺依赖性T淋巴细胞和引起体液抗体合成的胸腺不依赖性B淋巴细胞(法氏囊同等物)(图1—4)。T淋巴细胞构成小淋巴细胞循环池的大部分,且具较长的生命期,而B淋巴细胞倾向于逗留在淋巴组织中,且生命期较短。再者,T淋巴细胞表面带有一称之为 θ 抗原的特异抗原。有人认为, θ 抗原为T淋巴细胞在胸腺中寄居期间所获得的。

(二) 抗原的捕获和处理

抗原的捕获主要是由两种细胞来进行的:①固定吞噬细胞,如衬列于肝、脾、淋巴结的窦状隙中的巨噬细胞,②游走吞噬细胞如血液中和组织间隙中的中性粒细胞、单核白细胞和组织细胞。

吞噬作用的最初阶段为抗原颗粒和吞噬细胞表面之间的接触。就在这个阶段,血清调理素(见11章)对促进抗原物质进入细胞是重要的。但应强调,并非所有的吞噬细胞(例如中性粒细胞)都能处理抗原。而且吞噬作用本身并不一定涉及对所有抗原的免疫反应。对免疫反应的发生看来关键的是抗原和抗原处理细胞之间或抗原和抗原反应细胞之间的相互作用。

最近流行的一种说法是:对微生物抗原和一些大分子抗原的免疫反应,其第一阶段是巨噬细胞对抗原的吞噬作用。一旦吞噬细胞吞入了颗粒性的或大分子的抗原,这些细胞往往把抗原分解为免疫原断片。有些免疫原断片可附着在本身查不出有免疫原性的一种小分子RNA上,形成一种“超抗原复合物”。另一些较大型的信息RNA可能并不结合抗原,但似乎能按特异性免疫学信息而排列。这两型特异改变了的RNA显然能刺激小淋巴细胞,即免疫反应的下一步细胞。也有证据提示,在某些情况下,免疫原断片可以单独从抗原处理细胞中释放出来(见图1—4)。

另一种假设则认为,在某些情况下,抗原吸附在抗原处理细胞的表面,并不进入胞浆。

(三) 抗原识别

T淋巴细胞和B淋巴细胞群似都含有能够识别抗原的抗原反应细胞(ARC,抗原敏感细胞)。最近有人认为,抗原的识别是由在细胞中合成并结合于细胞膜表面的抗体样分子负责的。按照这个理论,表面抗体的特异性是由各别淋巴细胞的遗传程序所决定的,而表面抗体同其相应抗原的结合可引起免疫反应的后续步骤。

T淋巴细胞同抗原接触时,经历了一系列不太清楚的细胞内过程,最后产生细胞中介免疫,而B淋巴细胞分化增殖,最后生成合成体液抗体的浆细胞。体外研究提出,同抗原接触之后,T淋巴细胞和B淋巴细胞都转化为大的母细胞。另一方面,可能母细胞是来自共同干细胞或干细胞的前身,而只有在发生母细胞生成之后才分化为改造过的特异性淋巴细胞和浆细胞、提供免疫学记忆的致敏抗原反应细胞也被认为是来自长寿的T淋巴细胞(见图1—4)。

至今没有证据表明抗原反应细胞能够产生抗体。把它们注入免疫上相容的动物体内,由

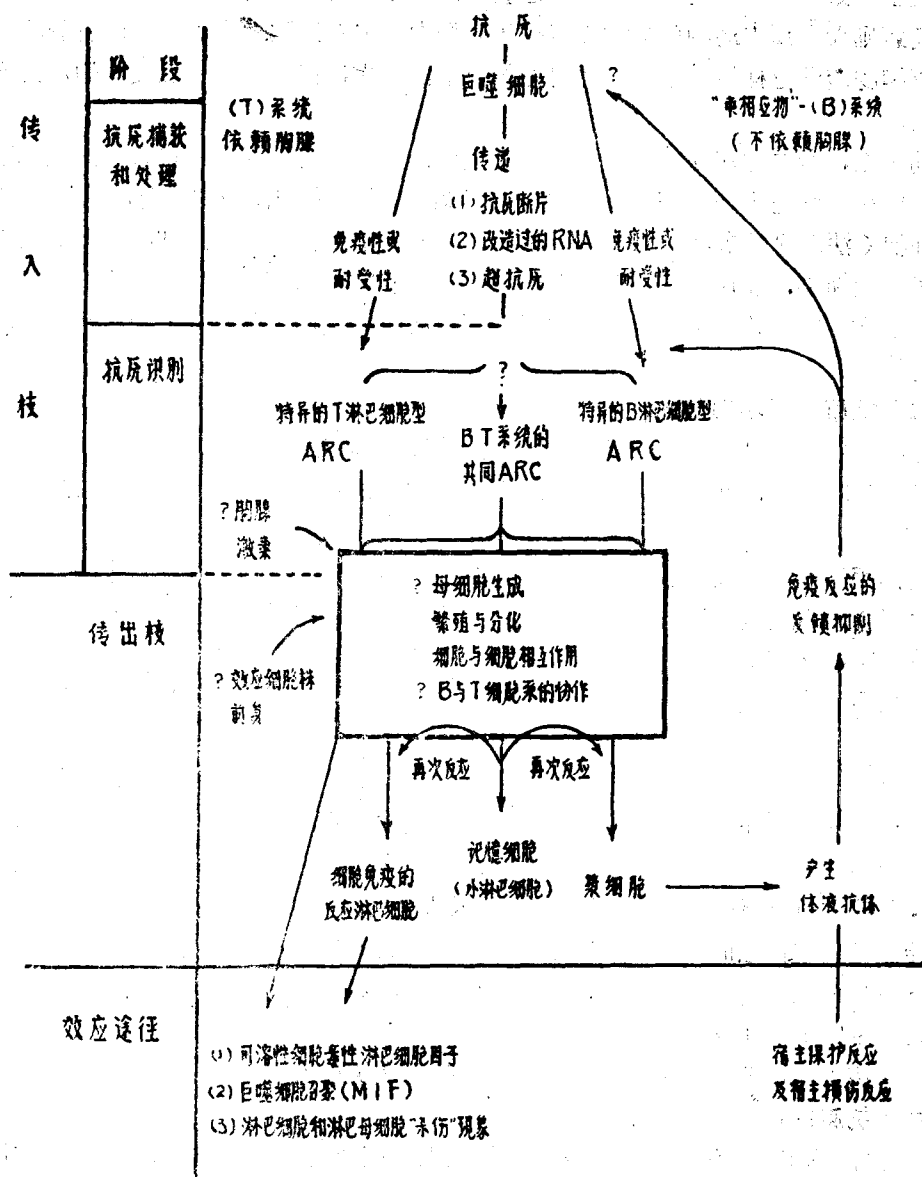


图 1—4 关于免疫反应生物学过程现代假说的图解(解释见正文)

于它们能刺激抗体生成细胞群的发生，可实地观察到它们的存在。例如把来自免疫动物的致敏细胞静脉注入一个经放射治疗过的同系 (syngeneic) 受体，可发现抗体生成细胞丛散布在整个脾脏和淋巴样组织中。

单个的抗原反应细胞似乎并不能识别每一种抗原，但是现在还不知道它们究竟是能对几种抗原起反应或仅能对一种抗原起反应。然而，在免疫反应的早期阶段，每一抗原反应细胞或许能够补充大量的未定型的抗体生成细胞，并能增殖形成更多的抗原反应细胞。后一类细胞可来自免疫记忆细胞。

(四) 细胞中介免疫

从培养中的淋巴细胞转化作用, 巨噬细胞移动抑制因子 (MIF) 和 Lawrence 氏转移因子等这些不同“模型系统”的迟发型超敏感性的研究工作中, 已获得大量的关于细胞中介免疫反应性质的知识。

1. 培养中的淋巴细胞转化

一种抗原引起培养中淋巴细胞转化的能力和同样的抗原在白细胞供者体内诱发细胞中介超敏感性的能力之间似乎有一定的, 但并非绝对的相互关系。如果承认先前的假设, 即有两种抗原反应细胞 (ARC) 群的话, 那么参与体外淋巴细胞转化现象的就是 T 淋巴细胞。

在人类周围血液细胞的培养物中, 加入非特异性促分裂因子如植物血凝素 (PHA), 就会使多数的小淋巴细胞增大成为形态学上与同种移植排斥时由小淋巴细胞产生的嗜派若宁大细胞一样的母细胞 (见 14 章)。这些已转化的细胞有的继续分裂, 而且像嗜派若宁细胞一样能够合成新的 DNA。把特异性抗原加入到来自对相应的致敏过的人周围血液培养物中去, 也必然产生同样类型的母细胞生成作用, 尽管受作用细胞的百分率比用 PHA 作用的要小得多。定量测定母细胞生成作用的程度的最方便方法是测定掺合到细胞转化期间所合成的 DNA 中去的 H^3 胸腺嘧啶的含量。

有意义的是在用作淋巴细胞转化的细胞制备标本中常可看到巨噬细胞同淋巴细胞的接触。而且, 如从细胞制备标本中除去吞噬细胞, 淋巴细胞对抗原的反应就减少。然而, 随后加入巨噬细胞或中性粒细胞又可恢复对抗原刺激产生母细胞生成作用的能力。这些观察表明, 至少在某些体外条件下巨噬细胞对抗原的处理是不可少的, 但抗原是否也可直接刺激 T 淋巴细胞, 至今仍不清楚。也有证据表明, 培养物中最初对抗原起反应的细胞释放一种母细胞生成因子, 它能非特异地使其他 T 淋巴细胞转化, 从而加速了转化的作用。

2. 巨噬细胞移动抑制因子 (MIF)

如果把豚鼠腹腔渗出细胞收集在毛细管中, 把毛细管平放于含有培养液的小室底部, 经几小时至两天之后, 细胞易于从毛细管的末端出来呈扇形移动。但是如果腹腔渗出细胞是取自对结核菌素或其他抗原敏感的动物, 而且把致敏抗原加入到培养物中去, 那么就会特异地抑制巨噬细胞的移动作用。在豚鼠中, 巨噬细胞抑制作用的程度似与细胞供者的迟发型皮肤反应性呈现密切的相互关系。

最近的看法是, 抗原同腹腔渗出物中致敏的 T 淋巴细胞相互作用导致一种可溶性的移动抑制因子的释放, 此因子能抑制组织培养物中游走巨噬细胞的移动。如果致敏豚鼠的腹腔渗出细胞同正常豚鼠腹腔渗出细胞混合, 那么 MIF 就会对制备标本中的所有巨噬细胞起作用。所以, 在这些实验条件下, MIF 的释放呈特异的现象, 但其作用似乎部分是非特异的性质。

3. Lawrence 转移因子

用人类完整的周围血液白细胞或白细胞提出物都可以成功地传递对结核菌素、链球菌蛋白和其他抗原的迟发型皮肤超敏感性。例如把结核菌素皮肤反应阳性者的白细胞提出物注射到一个结核菌素阴性受者的某一皮肤部位上, 尔后在受者身上的另一皮肤部位皮内注射结核菌素, 就会发生迟发型皮肤反应。Lawrence 白细胞转移因子是可溶性的、低分子量的、可耐受蛋白酶和核酸酶处理。体液抗体中介的免疫反应不能以这种方式传递。

转移因子在诱发细胞中介超敏感性中的作用方式问题尚欠了解。但它对人类受者的作用似乎是一种主动致敏作用，因为它所产生的超敏感性可保持数周至数月。现在看来很可能转移因子是一种作用于受者T淋巴细胞的致敏剂，而不是一种细胞中介免疫反应的效应物。

4. 其他可溶性淋巴细胞因子

其他的由致敏淋巴细胞释放出来的可溶性因子有以下几种作用：①杀死靶细胞（淋巴细胞毒因子），②在组织培养物中抑制靶细胞的生长，③增加实验动物皮肤血管通透性，④促进单核细胞的趋化性。

5. 人类细胞中介的超敏感性

从前面所讨论的实验资料加以推论，有可能构成一个关于人类细胞中介超敏感性机制的实用假设（见图1—4）。多年来用于描述细胞中介免疫临床表现的迟发型超敏感性一词使人感到有些混乱。虽然与体液抗体中介的皮肤反应比较起来，迟发型超敏感性对皮内试验的皮肤反应较慢，但经抗原刺激之后，其临床表现往往似比体液中介超敏感的临床表现为快。

解释细胞中介免疫性发生的最有价值的理论是，T淋巴细胞较大量地移经组织，得以接受组织内抗原的致敏或再刺激，抗原和ARC（抗原反应细胞）相接触可能引起体内的淋巴细胞转化。但此理论仍有待直接观察来证实。关于巨噬细胞处理抗原的意义或母细胞生成因子在诱发假定的人体内淋巴细胞转化中的作用现在仍无所知。近来的证据表明，特异的致敏淋巴细胞其行为如同“杀伤细胞”，它对移植片靶细胞的细胞毒作用可能是由于淋巴细胞直接释放C8和C9所引起的。（补体成分的作用将在本章以下部分讨论）。

此外，致敏淋巴细胞释放的可溶性因子可能导致具有迟发型超敏感性特征的一些其他组织改变。例如在熟知的结核菌素反应部位出现单核白细胞积聚和血管改变可能部分是由于可溶性淋巴细胞因子的作用所致。MIF在体内的作用可能是在抗原和致敏T淋巴细胞之间相互作用的地区制止盲目游走的巨噬细胞的移动。在这里的巨噬细胞其确切作用未明，不过有人主张，它们本身对靶细胞可能具有细胞毒作用。另一方面，积聚在局部的巨噬细胞可能仅起着清道夫的作用，它吞噬早已受损害的手机。

（五）体液抗体中介的免疫性

1. 体液抗体的形成

对抗原起反应的B淋巴细胞如何产生浆细胞系的抗体形成细胞其机制至今仍不清楚。特别是不了解在初次抗体反应中是否直接涉及巨噬细胞。此外，从动物试验获得的结论性证据表明，在某些情况下，体液抗体合成过程中T淋巴细胞和B淋巴细胞之间存在着直接的“合作”。有人提出，在与B淋巴细胞进行细胞与细胞间接触时，结合到T淋巴细胞表面的抗原，提供了一个比抗原均匀分散在体液中较高的局部浓度（见图1—4）。这一现象主要发生在淋巴结内。

经4—24小时的潜伏期之后，浆细胞系的抗体产生细胞出现、增殖并开始产生抗体。此后几天之中血清抗体水平按指数地与抗体产生细胞数成正比地增长。但是随着免疫反应的继续，可能由于循环抗体抑制作用的缘故，新的抗体产生细胞的补充降低了。这种类型的反馈抑制作用的存在是根据观察到小量的IgG抗体易于降低对相应抗原的免疫反应。事实上，这大概也是用注入少量的抗Rho（D）抗体藉以抑制Rh致敏作用的机制（见第9章）。因此，由于抗原的耗竭以及不能再补充新的抗体生成细胞的缘故，抗体合成逐渐降低且抗体效价下降。

很多研究者感到,应初次抗原刺激而出现的第一类型的抗体是IgM型免疫球蛋白,虽然此现象可能同抗体检验方法有关。在持续的抗原刺激或受同一抗原的再刺激之后,IgM抗体常为更大量的IgG抗体所取代。因此初次抗体反应的特点是抗体效价比较低,主要为IgM,而第二次反应的特点是抗体效价高得多,主要为IgG。可以想像,后面的IgG反应可以通过像前面所说的负反馈机制来抑制IgM抗体的合成。

因此,抗原刺激后诱导抗体的形成可以认为是一系列细胞内过程的顶点,它最终使细胞分泌出针对原来抗原的特异抗体。虽然一个细胞通常只能够产生具有单一抗原特异性的单一免疫球蛋白组,但机体可产生一群在多肽链可变部位具有不同氨基酸顺序的异源性抗体分子。

如在本章关于抗体合成一节所指出的,近代的实验证据支持抗体形成选择学说而不支持“指令”学说。按照细胞系选择学说原来的提法,认为细胞形成特异性抗体的能力受遗传因素的约束。换句话说,特定细胞(细胞系或细胞群)只能对一种抗原产生抗体,因而只有有限数量的特异性定型细胞与该抗原接触会增殖起来。单一新生浆细胞系释放大同源性免疫球蛋白提供了这一型细胞系增殖的例证。

随后,有人指出,在某些实验条件下,一单一细胞可能产生对一种以上抗原的特异分子。但最近的观点仍认为某些型式的选择过程是对抗原刺激起体液抗体反应的基础。抗体形成的选择理论意味着在特定的个体中,含有所必需的全部信息,以决定各种结构不同的抗体分子的抗原结合部位。从重链和轻链的N端区不同部分的氨基酸顺序所见到的变化足以说明人或实验动物能够产生种类繁多的抗体特异性。

近年来,关于引起细胞系反应和抗体多样性的遗传因素有相当多的推测。一种观点认为在种的进化期间,定向变异和选择造成了在种系基因中贮存了大量各别抗体特异性的密码。一些其他的假说是基于体细胞突变和少数免疫球蛋白基因的重组合。可是不管是种系理论或是体细胞突变理论,至今都不能为近来得到的氨基酸顺序的资料作出完全的解释。

2. 体液抗体的保护作用

在考虑体液抗体的生物学意义时,应当记住,免疫系统最重要的功能之一是排除和中和诸如细菌、细菌毒素、病毒、真菌或免疫复合物这些可能有害的物质。一般地说,抗颗粒性抗原的体液抗体具有保护作用,它能使刺激物最终遭到破坏。体液抗体形成不足的结果用对传染的感受性增高这一术语放在10章和11章讨论,而体液抗体在传染病的预防,治疗和诊断上的意义放在21章讨论。

3. 抗原抗体相互作用的不利后果

体液抗体中介的免疫反应可以各种方式损害机体。许多机制之间的差别多少有点是人为的,因为一种单一的临床综合征可以是几种机制的结果,或一种抗体可通过几种方式起作用。虽然如此,至少有三种不同的途径,抗体藉此可引起组织损害:①亲同种细胞,②细胞毒(细胞溶解),和③免疫复合物。必须强调指出,并非抗体本身有害于机体。相反的,这里及本章后面所讨论的却是抗原抗体相互作用后的结果造成组织的损伤。

(1) 亲同种细胞机制

在人类,看来只有IgE免疫球蛋白具有粘着组织肥大细胞或周围血液白细胞的特性,推测是由于IgE重链Fc部分特殊多肽构型的关系。因为IgE(反应素)抗体能固定于靶器官的

细胞上,它们往往被认为是亲同种细胞性抗体。但是,亲同种细胞性抗体对受作用细胞并不具免疫特异性。于是人们认为,亲同种细胞型免疫反应是由一种变应原与被体内别处产生的IgE 致敏的组织细胞起反应所引起的。这种发生细胞表面的抗原抗体反应通过一系列尚不明确的变化最终造成肥大细胞释放出诸如组织胺与五羟色胺等化学介质,和中性粒细胞释放出慢反应物质(SRSA)。

人类亲同种细胞的机制的临床表现是特异质性疾病,如支气管哮喘、枯草热和某些类型的荨麻疹以及与实验动物发生相似的过敏症。

1921年 Prausnitz 首次记述了特异质病人血清中存在着反应素,在这个经典的实验中,他经皮内注射了一个名叫 Küstner 变态反应病人的血清,使自己皮肤局部对鱼致敏。已致敏的皮肤局部受到鱼的抽出物再次刺激时,发生丘疹和炎症反应。从那时起, Prausnitz-Küstner 被动传递试验被很多研究者用各种变态反应原如动物皮屑、花粉和异种血清所复制。但是,只是在最近几年内,才证明反应素抗体即使不是全部也大部分与 IgE 免疫球蛋白有关(见第8章)。

(2) 细胞毒(细胞溶解)机制

与亲同种细胞型机制不同,细胞溶解性抗体结合到细胞上是因为它们的特异性抗原位于细胞表面。此抗原可以是组织细胞的一种固有成分,如 Rh 不合所致的新生儿溶血性疾病,或者,抗原可以是与血液细胞密切结合的抗原或半抗原,如青霉素所引起的溶血性贫血。因此,致病性免疫球蛋白结合于组织细胞上是通过 Fab 部分对抗原特异的构型,而不是通过亲同种细胞性抗体所要求的那种非抗原特异性的结合。除了 IgM 冷血凝素这一重要例外,细胞溶解性抗体几乎总是属于 IgG 组免疫球蛋白。

由于细胞被溶细胞性抗体所复盖,使得它们对血管内和血管外的破坏更加易感(见第9章关于抗体复盖的血细胞命运的评论)。在引起多数类型的免疫细胞溶解的一系列变化中,有补体成分参加,这一点与亲同种细胞机制不一样。

人类细胞毒机制最常见于输血反应、新生儿溶血性疾病、自身免疫性溶血性贫血、免疫性白细胞减少症、免疫血小板减少症、或许还有同种移植排斥的某些表现。

除了抗体是针对固定的组织而不是分散的细胞这一点外,免疫损伤的“抗组织”机制实际上是一种细胞毒机制的变体。Goodpasture 氏综合征(见第6章)中所看到的抗 GBM (肾小球基底膜)抗体是组织抗体的一个例子。

(3) 免疫复合物机制

在人类和实验动物中,不溶性的抗原抗体复合物,以及大的可溶性复合物通常由网状内皮系统的细胞把它们从血循环和组织间隙中清除出去,并使之变成无害。但是,如果在抗原中等过多的情况下形成的中等大小的可溶性复合物,它们就不能从循环中被移去。没有被清除的免疫复合物容易沉着于像肾脏这样滤过大量血液的器官或是沉着在透过性异常增高的血管中。此外,组织中的吞噬细胞摄取免疫复合物也可以激起局部炎症。

引起人类免疫复合物疾病的抗体属于 IgG 或 IgM 免疫球蛋白组。免疫复合物通过激活补体系统和其他免疫损伤介质而产生组织损伤的机制将在本章下面部分讨论。

Arthus 反应和实验性血清病是动物免疫复合物疾病的例子。当一种免疫反应物(如抗原)由血管内注入,而另一反应物(如抗体)由血管外(通常是皮内)注射时,就发生了典