

修部讲义

医学免疫学

免疫学教研室 编写

上海第二医科大学

一九八六年二月

编 写 说 明

本书为适应我校高级医师进修班的教学需要而编写。内容主要涉及基础、临床免疫学的基本知识及新进展。有关免疫学技术部分着重其基本原理及临床应用的意义。

鉴于近代免疫学知识和技术已渗透至临床各科，本书力图对广大临床医生在运用免疫学知识来诊治疾病方面有所帮助。

在本书编写过程中，受到校内、外及兄弟教研室有关专家、教授在百忙中大力支持，积极写稿，使本书增色不少。在此深表感谢。

由于本人水平有限，并时间仓促，本书在前后内容统一平衡等方面尚有不少缺点。恳切希望前辈、同道及广大学员们多提宝贵意见，以利今后修订改正。

上海第二医科大学基础医学部免疫学教研室

马宝骊

上海市免疫学研究所基础免疫研究Ⅰ室

1986.2.20.

编 写 者 名 单

责任主编 马宝骊

责任校对 免疫学教研室

编 写 者 (按姓名笔划为序)

马宝骊 王一飞 王万超 王振义 陆德源

陈泽仪 陈顺乐 沈彩霞 陶义训 吴忠一

吴继琰 施秉钧 黄冬生 臧人杰 潘瑞鹏

目 录

第一篇 基础免疫篇

第一章	免疫学绪论	1
第二章	免疫系统概述	14
第三章	抗原	38
第四章	抗体	55
第五章	免疫活性细胞	79
第六章	变态反应	105
第七章	自身免疫	131
第八章	感染免疫	148
第九章	移植免疫	158
第十章	肿瘤免疫	179
第十一章	免疫应答的遗传、控制	201

第二篇 免疫技术篇

第十二章	单克隆抗体在医学上的应用	218
第十三章	体液免疫测定技术原理及应用	236
第十四章	免疫荧光技术原理及应用	248
第十五章	免疫酶技术原理及应用	261
第十六章	放射免疫分析技术	278
第十七章	免疫微球的制备和应用	293

第三篇 临床免疫篇

第十八章	免疫缺陷性疾病	308
------	---------	-----

第十九章	免疫增殖病	336
第二十章	血液免疫病理学	349
第二十一章	风湿性疾病的免疫学进展	366
第二十二章	皮肤病与免疫	379
第二十三章	病毒性肝炎的免疫诊断	393
第二十四章	哮喘的免疫病理学	409
第二十五章	生殖的免疫学	417
第二十六章	药物性变态反应	445
第二十七章	免疫抑制与增强疗法	452

第一章 免疫学绪论

免疫是机体免疫系统对抗原物质的一种生物学应答过程,其生理功能是“识别”和“排除”抗原性异物,以维持机体的生理平衡和稳定。

早期的免疫学是从19世纪抗细菌感染的研究中逐渐形成的。直至本世纪六十年代以前,免疫学属于细菌学的一个分支,主要研究传染病的特异性预防、诊断和治疗。近二十多年来,随着基础和临床研究迅速地向广深发展,使免疫学的传统概念发生改变。现代免疫学的范畴除感染免疫外,还涉及移植免疫、肿瘤免疫、自身免疫、生殖免疫等。通过学科间的相互渗透,形成了免疫生物学、免疫化学、免疫遗传学、免疫病理学、免疫药理学、免疫毒理学、临床免疫学、实验诊断免疫学等免疫学分支。

一、免疫学发展简史

免疫学的发展过程,大致可分为三个阶段。

(一) 免疫学开创阶段(公元10~18世纪)

免疫学起源于公元10世纪我国预防天花的人痘法,后传至亚欧诸国,此实为免疫学的经验时期。

(二) 免疫学兴起阶段(公元18世纪末~20世纪中叶)

1798年英Jenner创用牛痘苗替代人痘预防天花。随后法Pasteur制成炭疽、鸡霍乱、狂犬病等疫苗,法Behring和日北里用白喉毒素免疫血清治疗白喉病孩成功,这些都奠定了感染免

疫的基础。免疫机制的探讨则始自19世纪末俄 Metchnikoff 和德 Ehrlich，他们分别提出细胞免疫和体液免疫的原始学说。20世纪初 Portier 和 Richet 用海葵浸液造成了狗的变态反应。此外，在此实验免疫学时期，不少学者对抗原和抗体性质、血清学反应，以及免疫化学等均有很多贡献。

（三）免疫学飞跃阶段（公元1957年~迄今）

1957年澳 Burnet 总结前人研究成果并结合自己工作，以生物学和遗传学的发展为基础，提出著名的“细胞系选择学说”，受到了广泛的重视。这一学说不仅阐明抗体产生的机制，同时对抗原识别、免疫记忆、免疫耐受、自身免疫以及同种移植排斥反应等许多重要的免疫生物学现象都作了较为满意的解释。尤为重要的是，此说使免疫学从感染免疫的传统概念中解脱出来，进而发展为生物体对“自己”和“非己”的识别，借以维持机体自稳性的生物学概念。从而使免疫学今日成为生物医学（biomedicine）的重要基础学科之一。因此，从1957年起，免疫学进入了现代免疫学时期。

60年代后，免疫学在以下几个方面有重大进展。

免疫生物学方面有：①机体免疫系统的种系发生和个体发生；②免疫细胞的起源、分化、特征和功能；③淋巴细胞的识别、活化和效应机制；④机体免疫反应的调节等。

免疫化学方面有：①免疫球蛋白的分子结构、生物功能及其遗传控制；②抗原的纯化和人工合成抗原；③补体系统各组分的分离提取、分子结构等。

免疫遗传方面有：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，免疫球蛋白分子和补体分子的遗传控制等。

二. 免疫系统的基本功能

免疫系统的基本功能是对非己的抗原物质进行免疫应答 (immune response)。一般情况下，免疫应答的结果对机体有利，起到生理性保护作用。在免疫缺陷或功能失调时，免疫应答过度或不足，甚至发生质的改变，可造成病理损伤，对机体不利 (表 1—1)。

表 1—1 免疫功能

功 能	生理性 (有利)	病 理性 (有害)
免疫 防 护	抗病原体侵袭	变态反应 免疫缺陷病
免疫 稳 定	清除损伤、衰老细胞 免疫调控	自身免疫病
免疫 监 视	清除癌变细胞、病毒 感染细胞等异常细胞	肿瘤、病毒 持续性感染

1979年世界卫生组织宣布全世界已经消灭天花，这是在感染免疫的理论指导下，采取人工预防接种痘苗，经过一百多年的持续努力取得的巨大成就。天花这一烈性传染病的扑灭，也为今后控制和消灭其他传染病树立了坚强的信心。新中国成立后，我国的最后一例天花发生在1963年。目前人间鼠疫已经消灭，白喉、麻

疹、结核等传染病发病率大幅度下降。具体表现在我国人民的平均寿命从解放前的35岁左右，到1980年增加至男性69岁，女性71岁，其中一个重要因素是积极开展了全面的免疫防护措施。

免疫稳定是免疫系统的另一基本功能。通过扫描电镜，以标记IgG、IgM和IgA检测，发现年老的红细胞表面出现新的IgG受体，年轻者未见。这种IgG被血流中少量的生理性IgG抗体结合后，易为吞噬细胞清除。特异性免疫应答的激发和控制除Th—Ts的T细胞网络外，尚有针对免疫球蛋白抗体或免疫细胞膜表面标志、受体等的独特型—抗独特型(idiotype antiidiotype)调控网络等。上述这些调控一旦失常，免疫稳定就将破坏，一些疾病随之发生。

一个成年人体约有100万亿个细胞组成，每天平均有300亿个细胞分裂。按突变率 10^{-6} 计算，约每3秒钟将有一个突变细胞产生。这样，每天可有几万个突变细胞形成。当然，其中极大多数由于突变影响其主要代谢环节而死亡，但有少数能残留存活，后者中可有个别成为癌细胞。1975年发现的自然杀伤细胞(NK cells)，很可能是机体抗早期肿瘤细胞等突变细胞的免疫监视的重要的“第一道防线”。NK细胞的作用不需预先的免疫刺激，就能溶解或破坏多种肿瘤细胞和受病毒感染的宿主细胞。肿瘤细胞、病毒、佐剂等干扰素诱生剂和干扰素本身均有增强NK细胞活性的作用。

三. 现代免疫学研究的几个重点

(一) 主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC)

MHC 是指其一物种某一号染色体上的一组密切连锁的基因, 由其编码的抗原具有多种功能。较高等脊椎动物中的移植抗原主要是由 MHC 控制的。现有许多实验资料证实机体的很多免疫应答特性也是受 MHC 控制的。因此, 一般认为 MHC 和免疫球蛋白可变区基因两者构成了近代免疫遗传学的核心。前者影响 T 细胞参与的特异性免疫应答, 而后者决定抗体分子亦即 B 细胞抗原受体的特异性和多样性。目前已确定有 MHC 的动物在 10 种以上, 其中研究较多的是小鼠 H—2 系统和人类 HLA 系统。

小鼠 H—2 系统位于第 17 号染色体第 9 连锁群, 由 K、I、S、G 和 D 五个主要区组成。I 区的主要功能是调节各种免疫应答。I 区曾被分 I—A、I—B、I—J、I—E 和 I—C 五个亚区, 1982 年 Klein 建议将之改称为 A_α 、 A_β 、 E_β 、J 和 E_α 位点, 编码 I—A、I—J 和 I—E 抗原。H—2 系统所含基因数约 500 个。

人类 HLA 系统位于第 6 号染色体短臂。HLA 是 human leucocyte group A (人类白细胞第一系统) 的缩写, 也可代表 histocompatibility locus A (组织相容性 A 位点)。文献中亦常见代表 human leucocyte antigen (人类白细胞抗原)。

1980 年第 8 届国际组织相容性会议时, 确定的 HLA 抗原

有92个,分属于A、B、C、D和DR五个位点。1984年5月第9届国际组织相容性会议后,HLA命名委员会根据HLA研究进展,将HLA—D区产物分成三组,分别命名为HLA—DR、HLA—DQ(曾称DC、DS、MB等)和HLA—DP(曾称SB)。HLA—D区是小鼠H—2系统I区的对应物,I—A相当于DQ,I—E相当于DR。

近年来,HLA与疾病的相关性受到注意。以HLA—D区产物较突出,B位点次之。关于HLA与疾病相关性的机制,有多种假说:①Ir基因和Is(免疫抑制)基因同HLA连锁;②HLA抗原作为受体;③HLA抗原在结构和抗原性上与致病因子相似;④免疫细胞的细胞毒性功能缺失;⑤补体组分功能不足等。HLA与疾病相关性的研究,在临床实际中有下列意义:①疾病分类;②疾病诊断;③预报疾病发展趋势;④疾病治疗;⑤优生等。

此外,HLA抗原研究尚有移植配型、亲子鉴定、法医上的个人确定和人类学研究等用途。

(二) T细胞亚群

T细胞亚群是当前免疫生物学中研究活跃课题之一。 T_H 和 T_S 两者相互诱导、相互制约所形成的T细胞网络,对机体免疫应答的调控和维持免疫稳定具有重要作用。

前几年,对 T_H 、 T_S 的检测曾有用不同免疫球蛋白Fc受体作为鉴别的,即具有IgG Fc受体的 T_G (或称 T_r)是 T_S ,IgM Fc受体的 T_M (或称 T_u)是 T_H 。后经深入研究,发现 T_G 不是一个均一群体;又在特定条件下,Fc受体的性质可以改变。以后,经有关的单克隆抗体(mAb)证实上述结果。创建借不同Fc

受体来检定 T_H 和 T_S 的Moretta本人,在其1980年的一篇论著中已修改了他的原先看法。

用T细胞表面抗原来鉴定T细胞亚群是从1977年开始的。1980年Reinherz等制得10种不同反应性的抗T细胞mAb,称OKT系统。不久,Wang等制成4种,称Leu系统。前者的OKT4、OKT5或8和后者的Leu 3a、3b及Leu 2a、2b分别可检出 T_H 和 T_S 。但亦发现,同一种mAb可与二种或以上的细胞发生反应;近还有报道OKT4⁺的细胞在体外经一定时间培养后却具有抑制功能等。因此,在检出的细胞表面标志和其功能之间并不总是可以划等号的。

(三) 单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)

被誉为现代免疫学中一大革命的杂交瘤产生mAb是进行分子免疫学研究的重要工具。自1975年Kohler和Milstein创建后,现已广泛应用于免疫学以及其他生物学和医学多个领域中。mAb的优点是纯度高、特异性高度专一;且革新了传统的生产工艺,可以体外培养法代替动物体内形成,产量要提高几十到数百倍。

现今mAb中以用于诊断方面占绝大多数。例如检测 T_H 和 T_S 亚群、B细胞、单核细胞、NK细胞、以及IgG、IgD、IgA、K链、入链,还有HLA-DR、 β_2m 等的体外诊断用mAb,国外都已商品供应。应用mAb,还可将 T_H 、 T_S 分成2~3个功能不全同的细胞群;又HBeAg可分为a、b两个亚型等。在治疗方面,Miuer等试用Leu-1 mAb治疗一例晚期皮肤T细胞瘤,局部肿块和全身症状大有改善;Nadler等使用淋巴瘤相关抗原的mAb

治疗淋巴瘤患者，有暂时性好转。这些为 mAb 治疗疾病开拓了一条新的途径。近来，有人以 mAb 为载体，结合毒性药物或生物性毒素制成免疫毒素 (immunotoxin)，谓可预防骨髓移植中移植物抗宿主反应 (GVHR) 的发生。在理论研究方面，mAb 可鉴别人类淋巴细胞、吞噬细胞、红细胞以及肾小球细胞上 C3b 受体的差异；使用抗乙酰胆碱受体的 mAb，在动物中可造成实验性重症肌无力模型；Reinherz 等用 mAb 发现急性多发性硬化症患者的 T_S 是缺少的等。最近一项突破性成就是使用 mAb 和建成免疫细胞系两项技术的结合，基本探明了多年来悬而未决的 T 细胞抗原受体的结构问题。此外，亦可用 mAb 来纯化干扰素，使浓度增高 5,000 倍等。将 mAb 与荧光色素结合后，通过荧光激活细胞分离器 (FACS)，有利于特定细胞的分离和功能等鉴定，为细胞免疫学研究提供一个有力手段。mAb 与生物素—抗生物系统 (biotin-avidin System, BAS) 相结合，可使抗原抗体反应的敏感性大为提高。

自 1980 年以来，人源的 mAb 陆续制成，这为克服异种 mAb 在防治人类疾病体内使用的短处大大前进了一步。

近年来，在 mAb 产生的技术和工艺亦有不少改进，例如采用电流、激光等提高免疫细胞和瘤细胞的融合率，研试微球法、微管法等大量生产 mAb 的工艺，又具有双功能的 mAb 亦已制备成功。

(四) 免疫系统的自身识别

经典的免疫学概念认为免疫系统主要识别外来抗原，对自身抗原是不起应答的。近年来的研究阐明免疫系统中的自身识别具有极其重要的意义，它是构成免疫细胞间相互作用以发生多种效应的基础。

现将免疫系统中两个建立于自身识别的免疫调节简介如下。

4. 对自身MHC抗原的识别——自身反应性T细胞和自身混合淋巴细胞反应。

1975年Opelz等将人的T细胞作为反应细胞，自身的非T淋巴样细胞作为刺激细胞共同培养时，发现有T细胞增殖现象。此种正常人的T细胞所引起的自身混合淋巴细胞反应 (autologous mixed lymphocyte reaction, AMLR) 在小鼠中亦证实同样存在。以后相继有人发现疾病对AMLR有影响，例如淋巴细胞增生性疾病（慢性淋巴细胞白血病，何杰金氏病等）中AMLR下降；自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等中亦下降，但多发性硬皮病中却上升。

AMLR中的反应细胞是 OKT_4^+ 的T细胞（自身反应性T细胞）存在于所有淋巴组织中。它们对刀豆蛋白A起反应，并具有对自身红细胞受体。这些反应细胞被激活后分泌白细胞介素2 (interleukin 2, IL-2)，此外尚有T细胞替代因子 (TRF)、B细胞生长因子 (BCGF)、B细胞分化因子 (BCDF)、干扰素 (IFN)、细胞集落刺激因子 (CSF) 等。AMLR中的刺激细胞究竟为何？何者起主要作用？迄今尚未定论，可能不同的刺激细胞刺激不同的反应细胞亚类。在小鼠中引起AMLR的主要刺激细胞可能是巨噬细胞，在人类也许是B细胞和无标志细胞。被识别的抗原是 I_a ，但是单一的 I_a 抗原，抑或尚需同时识别其他自身抗原甚至外来抗原还不清楚。

总之，自身反应性T细胞是正常存在的T淋巴细胞，不是禁忌株。它们在免疫系统中的作用虽然还未完全清楚，但从已有资料来看在维持正常免疫系统的功能上具有不容忽视的意义。

近年来，有些学者在体外混合淋巴细胞培养中观察到机体中还存在有一类具有抑制功能称为Veto（禁止）细胞的细胞群。这些细胞膜表面的MHC抗原被细胞毒性T淋巴细胞前体细胞 (CTLp) 识别后，即可产生一种抑制信号使该CTLp活化受阻。Veto细胞存在于无胸腺裸鼠的骨髓和脾脏中，而正常有胸腺小鼠则胸腺、骨

髓及胚肝中均有 Veto 细胞。有实验表明, Veto 细胞似不是 T 细胞系统中一个独立亚群, 而亦属于 CTL。认为在不同条件下, CTL 可有禁止 (Vetoing) 或杀死靶细胞, 甚至释放 r 型干扰素等不同功能。Veto 细胞可能在禁止自身反应性 CTL、同种免疫耐受性形成等方面有关。

2 对自身独特型的识别

独特型就是抗体免疫球蛋白超变区的抗原决定簇, 它们又能被其它的相应抗体或 T、B 细胞的受体所识别, 此即抗独特型的抗体或独特型特异的 T、B 细胞。以这种成对的, 互补的独特型—抗独特型为基础的体液因子间、细胞间、以及体液因子和细胞间的复杂关系形成了免疫网络。免疫网络内的识别和外来抗原无关, 是正常免疫系统内部的识别, 是一种自身识别。这种建立在识别自身独特型上的免疫网络关系, 不但在机体受到外来抗原入侵引起免疫应答后起作用, 现认为它更重要的是在维持一个正常的、动态的免疫系统。这一理论在实际中已得到部分验证, 最近有报道, 应用抗乙肝病毒表面抗原或抗肺炎球菌荚膜多糖抗原的抗体的抗独特型抗体, 接种后的机体内出现能抵抗乙肝病毒或脑炎球菌的攻击。因而, 有人设想今后有可能利用有关的抗独特型抗体来替代价格昂贵的, 难以制备的或对机体有害的抗原制成疫苗, 这也表明识别外来抗原也是建立在识别自身抗原的基础上的。

(五) 其他

尚有免疫细胞建系、白细胞解素、干扰素等。

四、免疫学研究展望

近二十多年来, 由于免疫化学、细胞生物学、分子生物学、分子遗传学等有关学科的发展, 在免疫学的理论、技术和应用诸方面, 都取得了大量成果。但仍有许多理论问题有待进一步阐明, 尤其是如何运用于实际, 解决临床上的诊、防、治更存在着很大的差距。展望未来, 免疫学研究应从以下三个方面努力。

(一) 以分子生物水平研究

过去研究免疫学，大多从机体的整体、系统、器官或细胞水平出发的，今后尚须从亚细胞结构甚至基团的分子水平着眼。只有这样，才有可能深入阐明复杂的免疫应答，以及改进并最后达到人工合成一些生物制剂的目的。例如流行性感病毒之所以容易引起变异造成多次的全世界性大流行，主要因其包膜上的血凝素和神经氨酸酶刺突的不稳定所致，而免疫原性亦正是以这些基团为物质基础的。所以，制备特异的血凝素等亚单位疫苗，即可提高免疫效果，亦能减少非免疫原性的病毒蛋白导致的不良副反应。又以前用未经纯化的白喉抗毒素血清（马免疫血清）治疗时，血清病发生率在90%以上；如今用其IgG，发生率则在5%以上。将来若能人工合成白喉抗毒素特异结合的Fab段，则必然疗效更可提高，而血清病等副反应减至最低限度甚至消失。

目前发现或试用于临床的一些免疫调节性生物活性物质，大多纯度不够高，活性基团尚未分离，这些均有待于继续研究的。此外，中草药中有效成分的提取，纯化和分析亦是急待解决的。

(二) 从细胞生物学角度探索

已经确知人体有一个完整的免疫系统；淋巴细胞是构成特异性免疫的主要细胞，它们由不同功能的亚群组成；巨噬细胞的免疫功能是多种的；各类免疫细胞间是相互协同、制约的等。但神经内分泌系统对免疫细胞及其反应的调节，免疫系统中各组织、各细胞间的确切关系等仍须深入研究。

在现代免疫学技术中，可与mAb技术比美的另一重大进展是多种免疫细胞系的体外长期传代培养成功。目前已有小鼠或/和人的Tc、TH、Ts、B、NK等细胞系建成。这对研究复杂免疫系统中各细胞组分的特性、功能、相互关系、以及组织配型，开展免疫工程等都有重大意义。

免疫细胞间相互作用的物质基础已有初步了解。初步纯化的白细胞解素有1和2，亦有学者提出IL-3的。随着这些因子及其相应受体的发现，证实环孢菌素(cyclosporin A, CyA)能通过

抑制 Th 辅助巨噬细胞合成 IL-1;阻止 IL-2 产生细胞表面 IL-1 受体的表达。从而抑制 IL-2 的合成和使效应 T 细胞对 IL-2 无反应等三条途径阻止 T 细胞的激活,这就为这一新型免疫抑制剂为何有如此强大的免疫抑制作用提供明确的机制。近有报道, IL-2 可提高老年机体的免疫功能;试用于 2 例直接肿瘤内注射及 13 例癌症和 2 例获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 反复静脉内注射,初步结果令人鼓舞。

大颗粒淋巴细胞 (large granular lymphocyte, LGL) 的免疫功能近来受到注目。它们中有部分具有 NK 细胞活性; LGL 能分泌多种淋巴因子等。LGL 的本质有待进一步研究。

1981 年 Siegel 等提出红细胞免疫系统之说。他们根据红细胞可识别 C3b 或 C4b 而粘附抗原-抗体-复合物,这种免疫粘附亦见于淋巴细胞和血小板;又红细胞还能粘附于自身胸腺细胞和非胸腺细胞,这些作用与巨噬细胞类似。他们希望能对该系统的免疫调节诸因素,异常功能时引起的疾病,其功能的检测以及疾病预后关系等作进一步的研究。

(二) 向免疫遗传学方向迈进

在免疫遗传学研究中,必须选用特定的实验动物。目前近交小鼠品系有 500 种以上,大鼠有 200 多种。只有一个基因位点差异的同类系 (congeneic) 动物,在有些研究中是必须的,选择或培育出合适的模型动物,有利于对人类一些疾病发病机制的研究。例如 NZB 和 NZB/NZW 的 F₁ 有自发性自身免疫性贫血等类似人类的 SLE 的病症。近发现 MRL-Lpr 小鼠,它带有常染色体隐性基因 Lpr,导致全身性淋巴结增生,形成抗核抗体和免疫复合物,诱发肾小球肾炎,直至死亡。病程进展比 NZB 更为快速。

免疫遗传学的研究涉及免疫性疾病发病原因及机理的本质问题。但已有的研究很大部分是在小鼠体中进行的,且这些研究大多还停留在表面现象。在人类,生物学位置比小鼠高得多,基因系统更为复杂。又在实验手段上,难度比小鼠大得多。免疫调节剂的使用仅