

现代免疫学

IMMUNOLOGY TODAY

高美华 主编

山东科学技术出版社

现 代 免 疫 学

高美华 主编

山东科学技术出版社

现代免疫学

高美华 主编

*

山东科学技术出版社出版发行

山东省东营市包装装潢印刷厂激光照排印制

*

850×1168 毫米 32 开本 11 印张 275 千字

1989 年 12 月第一版 1989 年 12 月第一次印刷

印数 1—4000 册

ISBN7—5331—0689—X/R • 186

定价:4.25 元

主 编 高美华

副主编 李武修 王英才 袁玉华

主 审 曲云英

编 委 (按姓氏笔画为序)

王海燕	王英才	李连花	李武修
杨兰青	杨玉亮	何宗明	延 瑛
陈英玉	袁玉华	袁 俐	高欣义
高美华	臧云娟		

序

近三十年来,免疫学的进展十分迅速,其研究范围也日益扩大。现代免疫学已发展成为一门独立的学科,在医学方面,它的研究内容涉及到人体在健康时和在患病条件下发生的免疫现象,并应用免疫学的理论知识和方法对许多疾病进行诊断和防治。

高美华等同志从事教学和免疫学研究工作,她(他)们收集整理了近年来的许多文献资料,编写成《现代免疫学》一书,集中反映了近年来的免疫学最新进展。全书分为十六章,分别阐述免疫细胞,主要组织相容性复合体、单克隆抗体、白细胞介素、干扰素、生殖免疫、移植免疫、肿瘤免疫等这些重要的基础免疫学和临床免疫学问题。内容新颖充实,既有理论知识,又有实际应用。

本书对医学院校师生、临床医师和卫生防疫工作者是有重要参考价值的。

王家英

1989年11月

前 言

近年来,随着分子生物学的发展,免疫学以极其迅速的步骤发展成为一门尖端科学,免疫学的理论已渗透到临床及基础各个学科,为能使广大医务工作者窥见现代免疫学概貌,了解免疫学的最新成就和现状,特编写此书。

本书内容包括基础免疫学与临床免疫学两部分,重点介绍近年来国内外免疫学研究的最新进展,如单克隆抗体、白细胞介素、免疫调节、独特型与抗独特型、AIDS、生殖免疫、衰老免疫、营养免疫等。内容丰富、新颖,是广大医学生、研究生、医务工作者必备的参考书。

期望本书问世之后,能达到我们预期的宗旨,并得到同道们的指教。

编 者

1989. 10. 31

目 录

第一章 免疫学研究现状	1
第一节 免疫学研究近况	1
第二节 现代免疫学研究要点	5
第三节 免疫学研究展望	15
第二章 白细胞介素研究新进展	21
第一节 白细胞介素 1(IL-1)	22
第二节 白细胞介素 2(IL-2)	30
第三节 白细胞介素 3(IL-3)	36
第四节 白细胞介素 4(IL-4)	41
第五节 白细胞介素 5(IL-5)	47
第六节 白细胞介素 6(IL-6)	52
第七节 白细胞介素网络	57
第三章 免疫细胞研究新进展	62
第一节 T 淋巴细胞研究近况	62
第二节 B 淋巴细胞研究进展	70
第三节 抗原递呈细胞(APC)	74
第四节 淋巴因子激活的杀伤细胞—LAK 细胞	79
第五节 大颗粒淋巴细胞	84
第六节 红细胞免疫系统	87
第四章 抗体的独特型与抗独特型抗体	93
第一节 抗体的独特型	93
第二节 抗独特型抗体与免疫网络	95
第三节 抗独特型抗体对免疫应答的调控	98
第四节 抗独特型抗体的临床应用	99

第五章 主要组织相容性复合体(MHC)	107
第一节 MHC 的结构与遗传特性	108
第二节 MHC 在免疫应答中的作用	111
第三节 MHC 基因产物与疾病	119
第四节 MHC 基因产物的检测	126
第六章 人单克隆抗体研究新进展	131
第一节 双特异性单克隆抗体	132
第二节 免疫毒素	137
第三节 单克隆抗体应用前景	143
第七章 免疫调节	151
第一节 各类免疫细胞间的调节作用	151
第二节 抗体及各种体液因子的免疫调节作用	158
第三节 神经内分泌系统和免疫系统的相互作用	163
第八章 干扰素研究新进展	168
第一节 干扰素的特性	168
第二节 干扰素的基因、基因产物及干扰素的诱生	169
第三节 干扰素的生物学功能	173
第四节 干扰素的临床应用	181
第九章 移植免疫	186
第一节 移植抗原	186
第二节 移植排斥反应的类型	186
第三节 移植排斥反应发生机理	189
第四节 移植排斥反应的防治	191
第十章 肿瘤免疫研究进展	195
第一节 肿瘤抗原	195
第二节 机体抗肿瘤的免疫应答	201
第三节 肿瘤逃避免疫的机制	207
第四节 肿瘤的免疫治疗	211

第十一章	生殖与免疫	219
第一节	女性生殖道免疫系统	219
第二节	免疫性不孕症	221
第三节	流产与免疫	230
第四节	性别与免疫	235
第五节	免疫与避孕	237
第十二章	营养与免疫	242
第一节	饮食与免疫	242
第二节	营养不良对免疫的影响	245
第三节	限食与免疫	249
第四节	营养不良所致免疫异常的防治	251
第十三章	衰老与免疫	252
第一节	免疫系统的衰老	253
第二节	衰老相关的免疫失调	261
第三节	衰老相关免疫失调的防治	269
第十四章	口腔与免疫	272
第一节	口腔免疫防御系统	272
第二节	常见口腔免疫病	281
第十五章	艾滋病的免疫学	286
第一节	HIV 的基因与抗原	286
第二节	AIDS 的免疫学发病的机理	288
第三节	AIDS 病人的免疫异常表现	291
第四节	AIDS 病原学及免疫学诊断	292
第五节	HIV 疫苗	294
第十六章	自身免疫病	297
第一节	维持自身耐受性的机制	298
第二节	自身免疫病发病机制及组织损伤机制	302
第三节	自身免疫病的种类	311

第四节 自身免疫病的基本特征	316
第五节 自身免疫病诊断及治疗	317
附 英文名词索引	320~338
主要参考文献	339

第一章 免疫学研究现状

免疫学是一门进展最快而又最时髦的学科,特别是近几年来,免疫学以极其迅速的步伐发展到了一个新的高峰,它不仅从传统的细菌学的一个分支发展成为一门独立的学科,而且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、临床免疫学等许多分支。免疫学的理论已渗透到生物医学的各个领域,它不仅借助于生物化学、细菌学、遗传学等生物科学、丰富和发展了自己,并且以其在生命现象和生命过程中的重要意义和本身的迅猛发展吸引着其他学科把它作为研究的对象;它不仅因为研究着免疫对人体的保护作用,而成为现代医学造福于人类的有力工具,而且因其能造成人体组织损伤,而被临床医务工作者所关注。

第一节 免疫学研究近况

在第二次世界大战以后,免疫学有了很大的发展,已从抗感染免疫的概念中解脱出来,进而发展为机体对“自己”与“非己”的识别,籍以维持机体稳定性的生物概念,因此,免疫的确切定义应该是:免疫是机体识别、中和、清除抗原性异物的过程,正常情况下,对机体有利,但在一定条件下,亦可以是对机体有害,造成变态反应损伤,它的功能包括免疫防御,免疫稳定以及免疫监视。

1971年,在美国华盛顿召开了第一次国际性的免疫学会议,

第二次相继在美国 Brighton(1974),第三次在奥地利(1977),第四次在法国巴黎(1980),第五次在日本的京都召开了学术会议,讨论免疫学各方面的问题。在第一次会议上,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。目前国内、外已开始与医学微生物分开。它包括免疫生物学、分子免疫学、免疫遗传学、免疫病理学或临床免疫学等。20多年来免疫学研究的成就很多,无论在理论上,还是在实际应用方面及免疫学技术上均有不少成果。下面仅举几个主要例子。

一、抗体的研究

自从发现抗体以后,除了利用抗原抗体特异性反应作为诊断及治疗外,在研究抗体的本质方面进行了大量的工作,1949年,Fagraeus 证明了浆细胞产生抗体。1953年 Grabar 及 Williams 指出免疫球蛋白的多样性,并证明存在 IgA,这对以后的免疫球蛋白的分类起了促进作用。大量的免疫化学工作是由 Kabat、Porter、Edelman、Hilschman、Putnam 等进行的。不仅了解到抗体主要是丙种球蛋白,而且 Porter 及 Edelman 搞清了免疫球蛋白的化学结构,在此基础上,弄清了抗体特异性问题,同时对抗原物质的化学结构亦进行了研究,并知道抗原的特异性主要表现在决定簇基团。有一些免疫学家将抗原表面的决定簇称为表位(epitope),与抗体结合的相应部位称为互补位或旁位(paratope),目前用 x 线衍射法证明在每一个蛋白抗原分子表面,有不同的多种决定簇,每一种决定簇可导致不同抗体的产生。

近年来,对免疫球蛋白的基因结构及抗体多样性的遗传控制,从 DNA 与蛋白质的水平上研究,已获得了新的进展。在 B 细胞内有三组免疫球蛋白的基因库,即两组轻链基因库(K 及 λ)和一组重链基因库。免疫球蛋白结构基因是由这三组独立的连锁基因群所组成。免疫球蛋白的肽链至少由三个不同的基因分别编码 V

区和 C 区, V 区由 V、D、J 基因所编码, C 区由 C 基因编码, 各类免疫球蛋白的转换机制也已从分子水平进入基因水平。

抗体形成的理论研究: 自从发现抗体以来, 有多种理论用来解释抗体形成的机制。1977 年 Jerne 提出免疫系统的网络学说, 其基本观点是淋巴细胞表面的 Ig 分子兼有两种功能, 即作为抗原受体, 与抗原特异地结合, 其本身又具有抗原特异性, 称为独特型决定基。在同一机体内一个抗体分子上的独特型决定基可被另一组抗独特型抗体分子的结合部位所识别, 而另一淋巴细胞分子上的独特型抗原决定基也可被另一组淋巴细胞受体分子的结合部位所识别, 形成了淋巴细胞与抗体分子组成的网络结构, 来调节抗体的产生。维持体内抗体的正常水平。

二、免疫细胞的研究

近 20 年免疫学能得到迅速发展, 主要由于证实了免疫细胞在免疫反应中的主导地位。参与免疫反应的细胞主要有两大类: 一类为淋巴细胞, 它们在抗原的激发下能进一步分化为浆细胞或致敏淋巴细胞, 淋巴细胞对抗原的反应有明显的专一性, 是特异免疫反应的主要细胞。第二类细胞具有捕获抗原、处理抗原及提呈抗原的作用, 这类细胞为单核巨噬细胞, 其主要任务是担负非特异性免疫反应, 但也积极参与特异免疫反应。

T 和 B 细胞的活化、增殖、分化的过程及机理是免疫学中研究的核心课题。近年来, 由于一系列新技术的应用, 使这个领域的研究工作得到较快的发展。尤其是白细胞介素 1、2、3、4、5、6、(Interleukin, IL) 的发现、提纯、以及从分子水平进行其功能分析, 这对免疫应答的产生过程、各类免疫细胞的相互作用有了更清楚的阐明。现已证明白细胞介素 1 (IL₁) 主要由 M ϕ 细胞分泌, 其主要功能是激活 T_H 细胞。而白细胞介素 2 (IL₂) 主要由 T_H 细胞产生, 其主要生物效应是激活 B 细胞。T_H 细胞尚能产生 IL3、4、5、6,

在免疫反应过程中,白细胞介素担负着白细胞群体间勾通信息、联络信号、激发细胞的作用。近年来又发现一些新的免疫活性细胞如淋巴因子激活的 K 细胞(LAK 细胞),淋巴因子诱导的细胞毒性细胞(LICC)。此外,巨噬细胞在免疫反应中的作用更加引人注目。虽然它不象淋巴细胞那样具有特异识别抗原和贮存免疫信息的功能。但 $M\phi$ 在调节淋巴细胞功能和免疫应答过程中起着十分重要的辅助作用。

三、免疫遗传学的研究

机体免疫反应的产生是否与遗传因素有关,这在免疫学中是一个重要课题。人们早就注意到,免疫反应的产生具有个体差异性。用同一抗原免疫不同种类的动物时,产生抗体的含量和性质有所不同,因而认为免疫反应的产生可能受到遗传基因控制。目前已知免疫应答是通过染色体上的基因控制的。控制免疫反应的基因称为免疫应答基因(Immune response gene, Ir 基因),Ir 基因存在于染色体上特定的位置。人的免疫应答基因位于第六对染色体短臂上,称为 HLA 系统,小鼠 Ir 基因位于第 17 号染色体上,称为 H-2,这些基因群在移植排斥反应及免疫应答的调控中发挥着重要作用。H-2 及 HLA 的研究为免疫遗传学的研究开辟了一条道路。

四、单克隆抗体技术的问世

每个 B 细胞表面的抗原受体只特异地识别一种抗原决定簇,因此产生的抗体非常纯。这种从一株单一 B 细胞系针对抗原分子上某一抗原决定簇产生的高度纯一特异性抗体称为单克隆抗体。这种抗体纯度高,因此避免常规血清(多克隆抗体)引起的交叉反应。提高了实验的敏感性及治疗方法的可靠性。1975 年 Kohler 及 Milstein 用杂交瘤技术解决了此问题,大量制备单克隆抗

体。目前国际上公认为这是免疫学技术上一个革命性改革。为此 Kohler 及 Milstein 共同获得了 1984 年的诺贝尔医学奖。

以上所述仅是 30 多年免疫学研究中的一些基本问题。免疫学的研究范围甚广,涉及到生物学及医学各个领域,诸如肿瘤免疫、各种免疫性疾病、自身免疫病、移植免疫以及生物的进化遗传等问题。此外临床疾病的免疫学诊断及防治,免疫学新技术的应用,免疫机理的探讨、免疫反应的调节等方面,近年来均有明显的进展,现不一一叙述。

第二节 现代免疫学研究的几个要点

一、主要组织相容性复合体

Major Histocompatibility Complex, **MHC** 是指某一物种某一号染色体上的一组紧密连锁的基因群,它编码的基因产物 (HLA、H-2) 位于所有有核细胞的表面,主要与移植排斥反应有关,与免疫应答的调控有关,与疾病的易感性有关。较高等脊椎动物中的移植抗原主要受 MHC 控制,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、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 区曾分为 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 Aa、Ab、E β 、J 和 Ea 位点,编码 I-A、I-J、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 号染色体短臂上, HLA 是 Human Leucocyte System 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), 文献中亦常以此代表, 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 区产物分为三组, 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。HLA-DR、HLA-DQ 和 HLA-DP 这三组抗原可以统称为人类 Ia 抗原。

人类 HLA 系统的高度多态性使它成为人体第 6 号染色体极好的遗传标志, 可用于研究某些疾病的遗传学基础。例如先天性肾上腺增生, 是因 21-羟化酶缺乏所致。作者对 6 个有 1 例以上该病患者家系作 HLA 分型, 发现 5 个家系中同胞的 HLA 相同, 提示 21-羟化酶位点与 HLA 位点连锁。又已知各种疾病与特殊的 HLA 抗原有一定的关联性, 如强直性脊椎炎与 B27。慢性活动性肝炎, 重症肌无力, 突眼性甲状腺肿等与 B₈ 和 DR₃ 等关联。总之, HLA 与疾病的相关性以 HLA-D 区产物较突出, B 位点抗原次之。

关于 HLA 与疾病相关性的机制, 有多种假说:

(一) 免疫应答基因 (Ir 基因) 和免疫抑制基因 (Is 基因): 在小鼠和豚鼠中发现, 控制宿主对异物免疫应答的 Ir 基因和 Is 基因是和该动物的 MHC 连锁的。因而设想人的 MHC, 即 HLA 系统中可能也存在有 Ir 基因和 Is 基因, 它们严密地控制着人体的免疫应答。

(二) 拟态说 (Mimicry Hypothesis): HLA 抗原本身与某病原体相似, 因而不能将该致病物质识别为异物, 这样就不会产生有效

的免疫应答。根据此点,认为某些疾病的发生是由于 HLA 抗原与病原微生物分子拟态所致。

(三)受体学说:认为 HLA 抗原是外源性病因的受体,两者结合后有利于病原体进入细胞内,发挥致病作用。

(四)宿主抗原的摄取:外源性致病物质摄取宿主某特殊 HLA 抗原后将之包围在该种物质的表面,作为逃脱宿主对其发生免疫应答的一种方式。

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预测疾病发展趋势;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的课题之一。 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 的检测曾用不同免疫球蛋白 Fc 受体进行鉴别,即具有 IgG Fc 受体的为 T_r ,是 T_s ;有 Ig M Fc 受体的为 T_u 是 T_H 。后经深入研究,发现 T_r 不是一个均一群体;在特定条件下,Fc 受体的性质可以改变。以后,用相应的单克隆抗体证实了上述结果。

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 等制备出 10 种不同反应性的抗 T 细胞 MCAb,称 OKT 系统,随后,Wang 等制备 4 种鉴定 T 细胞分化抗原的单克隆抗体,称为 Leu 系统。前者的 OKT_4 、 OKT_5 / OKT_8 和后者的 $Leu_{3a/3b}$ 及 $Leu_{2a/2b}$ 分别为 T_H 和 T_s 。但亦发现,同一种 MCAb 可与两种或两种以上的细胞发生反应;近还有报道 OKT_4+ 的细胞在体外经一定时间孵育后可具有抑制功能等,因此,在检出的细胞表