



中国出版集团
CHINA PUBLISHING GROUP

“十二五”国家级规划教材

全国高等医药院校教材

供临床、护理、药学、检验、口腔等专业用

医学免疫学

主编 张昌菊



世界图书出版公司

“十二五”国家级规划教材
全国高等医药院校教材
供临床、护理、药学、检验、口腔等专业用

医学免疫学

主 编 张昌菊

副主编 邓维秀 冯永堂 傅颖媛 明景裕

编 者 (按姓氏笔画排序)

马仁福 (武汉工业学院)

王晓红 (吉首大学)

邓维秀 (鄱阳医学院)

闫冬梅 (佳木斯大学)

明景裕 (昆明医学院海源学院)

高劲松 (长沙医学院)

龚 权 (长江大学)

傅颖媛 (南昌大学)

马碧书 (昆明医学院海源学院)

王嘉军 (三峡大学)

冯永堂 (潍坊医学院)

张昌菊 (三峡大学)

周小鸥 (九江学院)

梅 钧 (九江学院)

韩妮萍 (云南中医学院)

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学/张昌菊主编. —西安:世界图书出版西安公司,2010.1

ISBN 978-7-5100-1717-9

I. 医... II. 张... III. 医药学:免疫学—医学院校—教材 IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 000474 号

医学免疫学

主 编 张昌菊

责任编辑 汪信武

出 版 世界图书出版公司

发 行 世界图书出版西安公司

地 址 西安市北大街 85 号

邮 编 710003

电 话 029-87285225,87285507,87285879(医学教材分社)
029-87235105(总编室)

传 真 029-87285817

经 销 全国各地新华书店

印 刷 人民日报社西安印务中心

开 本 889×1194 1/16

印 张 15.5

字 数 450 千字

印 数 1~5000

前言

免疫学是推动生命科学发展的前沿学科之一，也是基础医学和临床医学的重要支撑学科，其发展日新月异，并显示出与疾病的发生发展、诊断、治疗息息相关，与生物技术的发展紧密相连的特征。地方医学院校主要培养面向基层的初级合格医师，强化能力培养，使毕业生掌握医学基本技能，能防能治，适应基层卫生工作的需要。为了及时更新免疫学的新理论、新技术，满足地方医学院校培养人才的需要，根据教育部、卫生部关于加强医学教育工作提高医学教育质量的若干意见的精神，针对地方医学院普通五年制本科教育的培养目标及全球医学教育最低基本要求，以适应国家执业医师考试为准则，世界图书出版公司组织全国十余所医学院校长期从事一线教学的专家、教授编写了《医学免疫学》。全书 45 万字，共 21 章，第 1 ~ 13 章主要介绍基础免疫学的内容，第 14 ~ 21 章主要介绍临床免疫学的基本内容。教材内容与人才培养目标一致，紧密结合执业医师资格考试大纲要求，强调少而精，保证基本理论、基本知识和基本技术的内容，突出教学的启发性、实用性、职业性，适当反映学科发展趋势和新进展。本书有以下特点：

1. 易教、易学，有利于理解与记忆：本书有较多的图表和模式图，以期将抽象的免疫学理论直观化，帮助师生理解教材文字内容。

2. 有利于学生自主学习和个性发展：本书力求通俗易懂，叙述条理化，便于记忆。每章前结合执业医师资格考试大纲，简要介绍免疫学教学重点和学习目标；文中有相关知识链接和介绍最新研究进展的阅读资料；章节末有极具启发性又能引起学生兴趣的思考题。

3. 有利于培养学生基层卫生服务能力：全书将免疫学基本理论和临床实践结合起来，用免疫学的知识来回答临床实际问题，系统阐述了因免疫缺陷、免疫耐受异常、超敏反应等所致的临床疾病。每章末有与免疫相关的临床案例，为学生早期接触临床奠定基础。

本书在内容的取舍上有些调整。基础免疫学部分：详述了医学上重要的抗原，新增新型免疫佐剂；对 CD 分子、黏附分子的结构、分布等适当精简，强调其功能。补充了新发现的免疫分子如 CD 分子、黏附分子、细胞因子等，充实了免疫分子在临床医学中的应用，对其与某些免疫缺陷病、自身免疫病、移植排斥反应的发生以及肿瘤的发展与转移的关系分别作了适当介绍；补体系统章节精减了补体系统的激活过程，增加了补体系统与疾病的内容；在阐述免疫细胞时，从造血干细胞谈起，改变了以往单纯论述淋巴细胞、单核-巨噬细胞的模式，在细胞分型、表面分子的表达等方面作了较深入阐述；从分子水平、细胞水平等不同层次阐述了免疫应答的调节机制及其意义。

临床免疫学部分：抗感染免疫章节新增病原体逃避免疫攻击的现象及其机制；章节以基本理论为框架，阐述了移植排斥反应的现象、条件、内在规律和机制，指移植的发展趋势及前景；肿瘤免疫章节补充了该领域最新的研究进展，如寻找与抗原的新方法、调节性 T 细胞与肿瘤治疗的策略等；免疫防治的重点是特异性预防 and 要介绍疫苗研制策略、疫苗的分类和我国最新颁布的《扩大国家免疫规划实施方案》靶向治疗、新的治疗性疫苗 (树突状细胞疫苗) 等。

本书适用于高等医药院校五年制本科学生，也可作为教师用书。

在本书的编写过程中，承蒙三峡大学医学院及兄弟院校的帮助与支持，九江学老师，云南中医学院的韩妮萍老师对插图进行绘制，在此一并致谢。

医学免疫学的发展迅速，内容极其丰富，由于作者水平有限，错误与不当之处尚祈读者批评指正。

张昌菊

2009 年 1

目 录

第一章 绪 论	(1)	一、根据抗原来源与机体亲缘关系分类	(23)
第一节 医学免疫学概述	(1)	二、根据抗原刺激机体产生抗体是否需要 依赖 T 细胞分类	(26)
一、免疫的概念	(1)	三、根据是否在 APC 内合成分类	(26)
二、免疫系统的组成及其功能	(1)	四、其他分类	(26)
三、免疫应答的类型及其特征	(2)	第四节 超抗原与免疫佐剂	(27)
第二节 免疫学发展概况	(3)	一、超抗原	(27)
一、经验免疫学时期	(3)	二、免疫佐剂	(27)
二、科学免疫学时期	(3)	第四章 免疫球蛋白	(30)
三、现代免疫学时期	(4)	第一节 免疫球蛋白的分子结构	(30)
第三节 免疫学在生命科学和医学发展中的 重要作用	(6)	一、基本结构	(31)
一、免疫学与预防医学	(6)	二、功能区	(31)
二、免疫学与临床医学	(7)	三、铰链区	(32)
三、免疫学促进了生命科学的发展	(7)	四、免疫球蛋白的水解片段	(32)
第二章 免疫器官的结构与功能	(9)	五、J 链和分泌片	(32)
第一节 中枢免疫器官	(9)	第二节 免疫球蛋白的生物学活性	(33)
一、骨 髓	(9)	一、抗原结合作用	(33)
二、胸 腺	(11)	二、补体活化作用	(33)
第二节 外周免疫器官	(12)	三、亲细胞作用	(33)
一、淋巴结	(13)	四、其他生物活性	(34)
二、脾	(14)	第三节 五类免疫球蛋白的特点与功能 ...	(34)
三、黏膜相关淋巴组织	(15)	一、IgG	(34)
第三节 淋巴细胞归巢与再循环	(16)	二、IgM	(34)
一、淋巴细胞归巢	(17)	三、IgA	(35)
二、淋巴细胞再循环	(17)	四、IgD	(36)
第三章 抗 原	(19)	五、IgE	(36)
第一节 影响抗原诱导免疫应答的因素 ...	(19)	第四节 免疫球蛋白的血清型	(36)
一、抗原因素	(19)	一、同种型	(37)
二、机体因素	(21)	二、同种异型	(37)
三、免疫方式	(21)	三、独特型、抗独特型、独特型网络 ...	(37)
第二节 抗原的特异性	(21)	第五节 人工制备抗体	(37)
一、抗原特异性的分子基础	(22)	一、PcAb	(38)
二、共同表位及交叉反应	(23)	二、McAb	(38)
第三节 抗原的分类及医学意义	(23)	三、基因工程抗体	(39)

四、改型抗体	(39)	五、趋化因子	(64)
第五章 补体系统	(41)	六、生长因子	(65)
第一节 概述	(41)	第三节 细胞因子的生物学活性	(65)
一、补体系统的组成	(41)	第四节 细胞因子受体	(66)
二、补体系统的命名	(42)	第五节 细胞因子的临床意义	(67)
三、补体的生物合成与理化性质	(42)	第八章 主要组织相容性复合体及其 编码分子	(70)
第二节 补体系统的激活	(42)	第一节 HLA 复合体的定位及结构	(71)
一、补体活化的经典途径	(43)	一、经典 HLA 基因	(71)
二、补体活化的 MBL 途径	(44)	二、免疫功能相关基因	(72)
三、补体活化的旁路途径	(45)	三、免疫无关基因	(73)
四、补体三条激活途径的比较	(46)	第二节 HLA 分子的结构、分布与功能	(73)
第三节 补体系统激活的调节	(47)	一、HLA I 类和 II 类分子的结构	(73)
一、补体的自身调控	(47)	二、HLA 抗原的组织分布	(75)
二、补体调节蛋白的调控	(47)	三、HLA 分子的主要生物学功能	(75)
第四节 补体受体	(48)	第三节 HLA 复合体的遗传特性	(76)
第五节 补体系统的生物学作用	(49)	一、多基因性	(76)
第六节 补体系统与疾病	(50)	二、高度多态性	(77)
第六章 白细胞分化抗原和黏附分子	(53)	三、单体型遗传	(78)
第一节 白细胞分化抗原	(53)	四、连锁不平衡	(78)
一、与 T 细胞识别、黏附和活化过程有 关的 CD 分子	(54)	第四节 HLA 与临床医学的关系	(79)
二、与 B 细胞识别、黏附和活化过程有 关的 CD 分子	(54)	一、HLA 与器官移植	(79)
三、参与免疫效应的 CD 分子	(54)	二、HLA 分子的异常表达和疾病	(79)
第二节 黏附分子	(55)	三、HLA 与疾病的关联	(80)
一、黏附分子的类别及其特点	(55)	四、HLA 与输血反应	(81)
二、黏附分子的生物学作用	(57)	五、HLA 与法医学	(81)
第三节 CD 分子和黏附分子的临床应用	(58)	第九章 免疫细胞	(82)
一、阐明发病机制	(58)	第一节 造血干细胞	(82)
二、在诊断中的应用	(59)	一、造血干细胞的特性	(82)
三、在疾病预防和治疗中的应用	(59)	二、造血干细胞的分化与发育	(82)
第七章 细胞因子	(61)	第二节 淋巴细胞	(83)
第一节 细胞因子的共同特性	(61)	一、T 淋巴细胞	(83)
第二节 细胞因子的分类	(63)	二、B 淋巴细胞	(88)
一、白细胞介素	(63)	三、自然杀伤细胞	(90)
二、干扰素	(63)	第三节 抗原提呈细胞	(90)
三、肿瘤坏死因子	(63)	一、APC 的种类及特点	(90)
四、集落刺激因子	(64)	二、抗原加工处理和提呈	(92)
		第四节 其他免疫细胞	(95)
		第十章 免疫应答	(97)

第一节 概 述	(97)	二、固有免疫在适应性免疫应答中的作用	(131)
一、免疫应答的概念	(97)		
二、免疫应答的类型	(97)		
三、免疫应答的过程	(98)		
第二节 T细胞介导的免疫应答	(98)	第十三章 免疫调节	(133)
一、T细胞特异性识别抗原	(98)	第一节 分子水平的调节	(133)
二、T细胞的活化、增殖和分化	(100)	一、抗原的免疫调节作用	(133)
三、T细胞应答的效应	(102)	二、抗体和免疫复合物的免疫调节作用	(134)
四、细胞免疫应答的生物学功能	(105)	三、补体的免疫调节作用	(135)
第三节 B细胞介导的免疫应答	(105)	四、细胞因子的免疫调节作用	(135)
一、TD抗原诱导的体液免疫应答	(105)	五、激活性受体和抑制性受体的免疫调节作用	(136)
二、TI抗原诱导的体液免疫应答	(108)	第二节 细胞水平的调节	(137)
三、体液免疫应答的一般规律	(109)	一、T细胞的免疫调节作用	(137)
四、B细胞应答的效应	(110)	二、B细胞的免疫调节作用	(139)
第十一章 免疫耐受	(112)	三、NK细胞的免疫调节作用	(139)
第一节 免疫耐受现象	(112)	四、APC的免疫调节作用	(139)
一、天然免疫耐受现象	(112)	五、活化诱导的细胞死亡与免疫应答的负调节	(139)
二、人工诱导免疫耐受	(112)	六、独特型-抗独特型网络与免疫调节	(140)
第二节 免疫耐受形成的条件	(113)	第三节 神经-内分泌系统的调节	(141)
一、抗原因素	(114)	一、神经-内分泌系统对免疫系统的调节	(142)
二、机体因素	(115)	二、免疫系统对神经-内分泌系统的调节	(142)
第三节 免疫耐受的细胞学基础及形成机制	(115)	第十四章 超敏反应	(143)
一、免疫耐受的细胞学基础	(115)	第一节 I型超敏反应	(143)
二、免疫耐受的形成机制	(116)	一、I型超敏反应发生的条件	(143)
第四节 研究免疫耐受性的意义	(118)	二、I型超敏反应发生的机制	(146)
一、建立免疫耐受	(118)	三、临床常见疾病	(148)
二、打破免疫耐受	(118)	四、防治原则	(149)
第十二章 固有免疫	(120)	第二节 II型超敏反应	(151)
第一节 固有免疫系统的组成	(120)	一、参与反应的主要成分	(151)
一、固有免疫组织屏障及其作用	(120)	二、发生机制	(152)
二、固有免疫细胞	(121)	三、临床常见疾病	(153)
三、固有免疫分子	(127)	第三节 III型超敏反应	(154)
第二节 固有免疫应答的分子识别	(128)	一、参与反应的主要成分	(154)
一、模式识别受体	(128)	二、发生机制	(154)
二、病原相关分子模式	(129)	三、临床常见疾病	(156)
三、识别特点	(129)	第四节 IV型超敏反应	(157)
第三节 固有免疫与适应性免疫应答的关系	(130)	一、参与反应的主要成分	(157)
一、固有免疫的作用时相	(130)	二、发生机制	(157)
		三、临床常见的IV型超敏反应	(158)

第十五章 自身免疫病	(161)	一、诱导同种移植排斥反应的抗原	(196)
第一节 自身免疫病的分类	(161)	二、T 细胞识别同种异型抗原的机制	(196)
第二节 自身免疫病的发病机制	(162)	三、移植排斥反应的效应机制	(197)
一、抗原方面的因素	(162)	第二节 同种异基因移植排斥反应的类型	(198)
二、机体免疫功能的异常	(163)	一、宿主抗移植物反应	(198)
三、遗传因素	(166)	二、移植物抗宿主反应	(199)
四、其他因素	(166)	三、排斥反应的特殊情况	(199)
第三节 自身免疫病的免疫病理	(167)	第三节 同种异基因移植排斥反应的防治	(200)
第四节 自身免疫病的诊断和治疗原则	(168)	一、选择理想的供者	(200)
第十六章 免疫缺陷病	(170)	二、移植物和受者的预处理	(200)
第一节 免疫缺陷病的分类及共同特征	(170)	三、抑制受者免疫应答	(201)
第二节 原发性免疫缺陷病	(171)	四、诱导受者对移植物的耐受	(201)
一、原发性 B 细胞缺陷	(171)	五、移植后的免疫检测	(202)
二、原发性 T 细胞缺陷	(171)	第四节 临床移植	(202)
三、原发性联合免疫缺陷	(172)	一、肾移植	(202)
四、原发性补体缺陷	(173)	二、肝移植	(202)
五、原发性吞噬细胞缺陷	(173)	三、心脏移植	(203)
第三节 继发性免疫缺陷病	(174)	四、骨髓及造血干细胞移植	(203)
一、继发性免疫缺陷病的常见原因	(174)	第五节 异种移植	(204)
二、AIDS	(175)	第二十章 免疫学防治	(206)
第四节 免疫缺陷病的防治原则	(178)	第一节 免疫预防	(206)
第十七章 抗感染免疫	(180)	第二节 免疫治疗	(210)
第一节 抗感染的效应机制	(180)	第二十一章 免疫学检测	(216)
一、抗细菌免疫应答	(180)	第一节 抗原抗体的检测	(216)
二、抗病毒免疫应答	(181)	一、检测的基本原理	(216)
三、抗寄生虫免疫应答	(182)	二、影响反应体系的因素	(217)
四、抗真菌免疫应答	(183)	三、抗原或抗体检测的实用意义	(217)
第二节 病原体的免疫逃逸机制	(184)	四、抗原或抗体检测的方法	(218)
第十八章 肿瘤免疫	(186)	第二节 免疫细胞的检测	(224)
第一节 肿瘤抗原	(186)	一、免疫细胞的分离	(224)
一、肿瘤抗原产生的分子机制	(187)	二、免疫细胞的检测	(226)
二、肿瘤抗原的分类和特征	(187)	三、免疫细胞功能测定	(226)
第二节 机体抗肿瘤免疫的机制	(189)	第三节 细胞因子的检测	(229)
第三节 肿瘤的免疫逃逸机制	(191)	附录：已发现的白细胞介素	(231)
第四节 肿瘤的免疫诊断与治疗	(193)	中英文词汇对照	(233)
第十九章 移植免疫	(195)	参考文献	(239)
第一节 同种异基因移植排斥反应的机制	(196)		

第一章 绪论

【本章重点】免疫和免疫学概念。免疫系统的组成及功能。免疫应答的类型与作用。

【学习目标】掌握免疫的概念、免疫系统的组成与功能、免疫应答的类型及特征。熟悉克隆选择学说的内涵及其对免疫学发展的贡献。了解免疫学的发展历史、免疫学在生物医学发展中的重要作用。

免疫学是研究机体免疫系统的组织结构和生理功能的一门新型学科。起始于微生物学和抗感染免疫，现已独立并广泛渗透到医学和生物学的各个领域，并发展成具有多分支和多学科交叉的学科。医学免疫学是研究人体免疫系统的组成和功能、免疫应答的规律、免疫应答产物及有关疾病的免疫学发病机制、诊断和防治的一门生物学科。因此，医学免疫学已列为医学本科生必修的主干课程。

第一节 医学免疫学概述

一、免疫的概念

免疫 (immunity) 一词源于拉丁词immunitas，其原意是免税，引申为免除疾病。传统的免疫是指机体抗感染的能力。长期的科学实践发现，许多免疫现象与感染无关，且在有些情况下，机体抗感染的机制也可造成组织的损伤并引起疾病。因此，现代免疫的概念是指机体识别“自己”和“非己”，并排除“非己”，保持机体内环境稳定的一种生理功能。当抗原性异物进入机体后，机体能识别“自己”和“非己”，并通过免疫应答排除非己的抗原性异物。正常机体对自身组织不发生免疫应答而形成免疫耐受。

二、免疫系统的组成及其功能

(一) 免疫系统的组成

免疫系统 (immune system) 是机体担负免疫功能的组织系统，由免疫器官、免疫细胞和免疫分子组成。骨髓、胸腺为中枢免疫器官，是免疫细胞发育分化的场所；淋巴结、脾脏、黏膜免疫系统为外周免疫器官，是免疫活性细胞定居和发生免疫应答的场所。各类免疫细胞负责执行免疫功能，包括造血干细胞，T淋巴细胞（简称T细胞）、B淋巴细胞（简称B细胞）、自然杀伤细胞（NK细胞），APC（树突状细胞、单核-巨噬细胞等），粒细胞（中性粒细胞，嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞）及其他参与免疫应答的细胞（肥大细胞、红细胞、血小板等）。免疫分子是免疫应答和免疫效应的介质，包括由活化的免疫细胞产生的免疫球蛋白、细胞因子、补体，表达于免疫细胞表面的各类膜分子（抗原受体、CD分子、黏附分子、各类受体等）。

(二) 免疫系统的功能

免疫功能是机体免疫系统在识别和排除非己物质过程中所产生的各种生物学效应。其结

学习笔记

果表现为对机体有利和有害两个方面，归纳起来有以下三大功能：

1. **免疫防御 (immune defence)** 是指机体防御外来病原微生物的抗感染免疫，但在异常情况下免疫反应过分强烈，可引起超敏反应，免疫功能过低或缺陷则表现为易受感染或免疫缺陷病。

2. **免疫稳定 (immune homeostasis)** 是机体免疫系统内部自控调节机制，以清除体内出现的变性、衰老死亡细胞等，从而维持机体在生理范围内的相对稳定。若此功能失调可导致自身免疫病。

3. **免疫监视 (immune surveillance)** 是指机体的免疫系统能识别、清除各种突变细胞和防止持续性感染。若此功能失调可导致肿瘤的发生或持续的病毒感染。

三、免疫应答的类型及其特征

根据作用方式及其特点不同，可将机体的免疫分为两大类：

(一) 固有免疫

固有免疫 (innate immunity) 是机体出生时就具有的天然免疫 (natural immunity)，通过遗传获得。固有免疫是机体在长期进化过程中逐渐形成的主要针对入侵病原生物的第一道防线，并启动和参与适应性免疫应答。其主要特征是反应快，作用范围广，不针对某个特定抗原，也称非特异性免疫 (non-specific immunity)。此类免疫应答的主要机制是皮肤黏膜及其分泌的杀菌物质等屏障效应，各种免疫效应细胞和效应分子的生物学作用。

● 知识链接 ●

现代免疫学取得的进展之一是固有免疫也有识别功能，其刺激应答的物质是病原体或组织损伤相关的分子模式，如细菌脂多糖、类脂、病毒产物、热休克蛋白等。识别这些分子模式的物质基础是吞噬细胞、树突状细胞等表面的模式识别受体，如Toll样受体等。有关固有免疫详见第十二章。

(二) 适应性免疫

适应性免疫是机体在出生后受抗原刺激而产生的获得性免疫 (acquired immunity)。由于适应性免疫应答能够识别不同抗原之间的微细差异，也称特异性免疫 (specific immunity)。

适应性免疫主要由T细胞和B细胞承担，在机体抗感染免疫和其他免疫学机制中起主导作用。其主要特征为特异性、多样性、记忆性、耐受性。

1. **特异性 (specificity)** 特定的淋巴细胞克隆仅能识别特定抗原；应答产生的效应细胞和效应分子仅能与诱导其产生的抗原发生反应。其特异性的结构基础是淋巴细胞抗原受体决定的。

2. **多样性 (diversity)** 机体存在数量巨大的淋巴细胞库，这一性质称为多样性。据估计，体内约有 10^{12} ~ 10^{13} 个淋巴细胞克隆，可识别自然界存在的各种抗原物质。

3. **记忆性 (memory)** T细胞和B细胞初次接触特定抗原并产生应答后，可形成特异性的记忆细胞，以后再次接受相同抗原的刺激时，可产生快速的更强烈的再次免疫应答，这种现象称为记忆性。

4. **耐受性 (tolerance)** 免疫细胞接触特定抗原后产生的一种无应答状态称为免疫耐受。机体免疫系统对自身组织成分不产生免疫应答，即自我耐受。自我耐受的异常可导致针对自身成分免疫应答的产生并造成自身免疫病。有关免疫耐受的内容详见第十一章。

两类免疫应答的主要特征见表1-1。

表1-1 固有免疫和适应性免疫的主要特征

	固有免疫 (非特异性免疫)	适应性免疫 (特异性免疫)
参与免疫细胞	单核-巨噬细胞、NK 细胞等	APC、T 细胞、B 细胞
刺激应答物质	病原体相关分子模式	非己抗原
识别分子	模式识别受体	T 细胞抗原受体 (TCR)、B 细胞抗原受体 (BCR)、免疫球蛋白
参与的免疫分子	补体、溶菌酶、细胞因子等	抗体、细胞因子等
作用特点	迅速, 范围广, 持续时间短, 无免疫记忆	缓慢, 特定抗原, 持续时间长, 有免疫记忆

学习笔记

第二节 免疫学发展概况

免疫学的发展已达三个多世纪，历经了三个时期，概述如下。

一、经验免疫学时期

公元16世纪前，人们就观察到很多曾患某种传染病的人，康复后，一般不再患同种传染病。用免疫方法预防传染病的概念最早萌芽于我国东晋时代医学家葛洪（281—341年），他在公元303年左右所著的《肘后备急方》中记载了有关医治“癫疯狗病”的方法，即杀所咬犬，取脑敷上，后不复发。后来又创立了用人工痘苗接种预防天花，就是人为使健康儿童感染人痘而患轻度天花，达到预防目的。如衣苗：将有疱浆的天花患者的衣服给正常儿童穿；旱苗：将天花患者愈合后的皮肤痘痂磨碎成细粉，经鼻给正常儿童吸入；水苗：将干粉用水调和后塞入鼻孔。此法曾被传到俄国、日本、朝鲜、东南亚及欧洲各国。这些发明可以说是免疫学应用的开端，是中国医学对人类的贡献，也为其后牛痘苗和减毒疫苗的发明提供了宝贵经验。1796年，英国乡村医生Jenner发现奶牛患牛痘时的局部病变酷似天花，挤奶姑娘受到传染后，只发生局部牛痘性疱疹而不再患人的天花，他经过对8岁男孩的实践后，证实了接种牛痘液后只产生局部疱疹，再接种天花液就不会患天花，从而获得了对天花的永久免疫力。他创造的接种牛痘预防天花的方法称为牛痘苗接种法或种痘（vaccination）。

二、科学免疫学时期

这一时期，人们开始用科学实验的方法来观察免疫现象并探讨其规律，取得的主要进展如下：

- 1. 人工主动和人工被动免疫的研究 19世纪后，法国免疫学家Pasteur和德国科学家Köch发现若干传染病的病原是细菌，并能将其分离培养，极大促进了疫苗的发展和使用。人们开始尝试用物理、化学及毒力变异方法制备多种疫苗，以预防不同的传染病，开创了人工主动免疫的方法；1888年，Roux和Yersin发现白喉的致病机制是因白喉杆菌产生的外毒素所致，Behring和Kitasato用白喉外毒素免疫马，获得白喉抗毒素血清，治疗白喉取得成功，开创了人工被动免疫的方法。
- 2. 免疫化学研究取得突破性进展 证明抗体是丙种球蛋白；建立了纯化抗体的方法；应用偶氮蛋白的人工结合抗原研究抗原-抗体反应的特异性，发现抗原分子的某些特殊化学基团决定抗原的特异性。
- 3. 免疫应答机制研究取得了初步结果 提出了以吞噬细胞作用为主的细胞免疫学说和以

学习记忆

抗体为主的体液免疫学说。

4. 免疫耐受和自身免疫耐受学说的提出 1945年, Owen在胎盘血管融合的异卵双生小牛体内发现了天然耐受现象; Burnet等分析这一现象并提出自身免疫耐受学说。1953年, Medawar等人, 人工诱导免疫耐受获得成功。

5. 免疫病理概念的形成 证明免疫应答的效应是双重的, 一种是生理性保护作用, 另一种对机体有损伤, 即表现为各型超敏反应和多种免疫性疾病。

6. 克隆选择学说的建立 1959年, Burnet提出克隆选择学说, 为免疫生物学发展奠定了理论基础, 使免疫学从抗感染的概念中解脱出来。克隆选择学说的基本观点为: 免疫细胞在分化成熟过程中, 能随机的形成多样性免疫细胞克隆, 每一克隆的细胞只表达某一特异性的抗原受体, 抗原进入机体后选择相应的细胞系与之结合, 活化使之增殖并产生大量的特异性抗体。此学说不仅阐明了抗体产生机制, 而且能解释不少免疫生物学现象, 如对抗原的识别、免疫记忆、免疫耐受和自身免疫等。Burnet认为一株细胞系只产生一种特异性抗体的预见已在1975年被Köhler和Milstein发明的McAb技术所证明。这一学说对现代免疫学的发展起了很大的推动作用。

三、现代免疫学时期

20世纪70年代中后期, 免疫学进入现代免疫学发展时期。在分子生物学、细胞生物学、遗传学等学科的渗透下, 人们从整体、器官、细胞、分子和基因水平探讨了免疫系统的结构与功能, 阐明了抗原受体和抗体分子多样性产生的机制, 免疫细胞相互作用和免疫识别的分子基础与机制, 免疫细胞发育分化的分子机制等。免疫学的发展日新月异, 并显示出与疾病的发生、发展、诊断、治疗密切相关, 与生物技术的发展及产业化紧密相连的特点, 进而成为生命科学的前沿学科, 是基础医学和临床医学的支撑学科之一。

1. 抗体多样性产生机制的研究 通过克隆编码免疫球蛋白分子可变区和恒定区的基因, 证明编码免疫球蛋白的基因是由胚胎期彼此分开的基因群组成。在B细胞分化过程中, 这些基因群的重排和拼接、体细胞突变、N区插入以及L链、H链相互随机配对等机制, 使体内可产生数目众多、具有不同特异性的抗体。

2. 免疫遗传学的研究 揭示免疫应答的产生与否受遗传控制, 并证明人类免疫应答基因存在于第6号染色体上, 即主要组织相容性复合体中。

3. 细胞因子的研究是现代免疫学最为瞩目的成果之一 根据来源和生物学作用, 可将细胞因子分为白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、集落刺激因子和生长因子等。细胞因子的特点是高效性、多效性、重叠性, 细胞因子具有多种生物学功能, 它们既是免疫细胞的调节剂、造血细胞的刺激剂, 又是炎症反应的促进剂。细胞因子检测可用于评价机体的免疫功能状态和协助临床疾病的诊断, 通过基因工程技术获得纯化的重组细胞因子, 进行批量生产, 可供临床治疗及实验研究。

4. 淋巴细胞信号转导途径的发现 淋巴细胞在接受外来抗原向胞内传递信号的活化过程中, 需要双信号的作用使之充分活化后才能产生免疫效应。其特异性活化的第一信号是由抗原提呈细胞(APC)提呈主要组织相容性分子-抗原肽-TCR途径。特异性活化的第二信号是APC表达的B7分子等协同刺激分子与淋巴细胞的相应受体(CD28分子等)结合的信号转导途径, 从而产生激酶间的级联活化, 使转录因子活化, 传至核内, 使基因活化, 同时编码出活性产物(如细胞因子等), 促使细胞增殖及分化, 成为能清除抗原的效应细胞并发挥免疫效应。若没有APC表达协同刺激信号作为活化的第二信号, 则淋巴细胞不能充分活化而产生免疫

耐受。这一信号转导途径的发现使免疫应答的细胞水平和分子水平融为一体。

5. 免疫耐受的研究 免疫耐受性是免疫学中一个重要的理论问题，也是与临床免疫密切相关的实际问题，如探究自身免疫病的发病机制、抗器官移植的排斥反应、肿瘤的免疫治疗等，目前已进入分子水平的研究。发现APC和T细胞所携带的不同信号将导致不同的免疫效果，有的起活化作用，有的造成耐受。研究不同的刺激信号可能是解决免疫耐受的方法之一。

6. 细胞凋亡的研究 细胞凋亡 (apoptosis) 或细胞程序性死亡 (programmed cell death, PCD)，是细胞自我结束生命的生理性死亡，与炎症和细胞的坏死决然不同，其特点是细胞发生皱缩、核裂解、细胞膜内折，形成凋亡小体。大量资料表明，许多重要的免疫生物现象与细胞凋亡有关。例如杀伤性T细胞 (CTL) 在杀伤靶细胞时，CTL表达的FasL配体与靶细胞表达的Fas受体结合后即可使靶细胞内一组能启动凋亡的半胱天门冬氨酸蛋白酶活化，继而呈级联性活化，使DNA断裂，细胞凋亡；各种依赖细胞因子增殖的免疫细胞，一旦细胞因子缺乏，将造成这些细胞自然死亡，也属于PCD；免疫耐受机制中T细胞的死亡可能也属于凋亡现象；同种异体器官移植时发生的移植排斥反应，可能亦有凋亡的机制；在肿瘤免疫中，若能活化肿瘤抑制基因p53基因，可以造成某些肿瘤细胞的凋亡。

7. 免疫突触的研究 免疫突触 (immunological synapse) 一词由Allen提出，是指T细胞与APC之间的一个接触区。1999年，Grakui及其同事在实验研究的基础上进一步阐述了免疫突触的概念，认为T细胞与APC之间的接触区相当于神经元与神经元之间或神经元与细胞之间的信号交流部位。免疫突触的含义是：在T细胞活化过程中，T细胞与APC间形成的超分子结构是T细胞抗原受体 (T cell antigen receptor, TCR) 与主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 多肽复合物结合以及T细胞活化所必需的结构微域，其形成过程涉及接头蛋白的相互作用，细胞骨架的活化及黏附分子的相互作用。与经典的神经系统的突触在结构和功能上有相似性，故称为免疫突触。免疫突触超分子结构在免疫细胞不同免疫受体的识别过程中可能具有普遍意义，对免疫突触形成的研究，有助于更好地了解免疫细胞表面分子的相互作用。

8. 免疫技术的发展 1975年，Köhler和Milstein创建了杂交瘤技术，这是一项突破性的生物技术，可用来制备大量McAb，该技术的发展对基础医学和临床医学起到了极大的推动作用。利用McAb检测免疫细胞表面所表达的各种不同的特异抗原，可用于对免疫细胞的鉴定；1976年，Morgan等创建了T细胞克隆技术，应用该技术建立了一系列抗原特异性T细胞克隆，对细胞免疫学的研究进展起到了巨大的促进作用；1980年，Gordon应用转基因技术获得转基因小鼠，这也是一项突破性的生物技术，可使动物不必通过有性杂交就能获得新的基因，表达新的性状和功能物质；分子杂交技术的应用，该技术是现代分子生物学和基因工程中的一项最基本最重要的技术之一，在医学免疫学中也有很大的应用价值，如Southern印迹、Northern印迹、斑点杂交和原位杂交等。

9. 免疫治疗 医学免疫学基础理论研究的根本目的是为人类健康服务，是希望能够研制出对于重大疾病如恶性肿瘤、传染性疾病等有效的治疗方法，也为自身免疫病等难治性疾病的治疗带来曙光。通过增强或者抑制免疫功能的免疫治疗方法有很多，其中McAb、疫苗、基因工程细胞因子等的临床应用已经显示出良好疗效。新一代高效靶向抗体药物正在不断涌现，治疗性疫苗受到越来越大的重视，树突状细胞疫苗已经在临床试用中显示出良好疗效，新型高效疫苗佐剂的研发提高了疫苗的预防、治疗效率。此外，肿瘤疫苗的应用理念也发生了改变，以2006年6月8日美国FDA正式批准美国默克公司生产的人类乳头瘤病毒 (HPV) 疫苗作为宫颈癌疫苗上市为标志，意味着宫颈癌有可能成为人类通过多种方法来全面预防和可能根除的第一个恶性肿瘤。免疫治疗的综合方案的应用，例如细胞毒T细胞抗原4 (cytotoxic T lym-

学习笔记

phocyte antigen 4, CTLA-4) 抗体阻断加瘤苗、IFN加化学治疗剂治疗肿瘤, 树突状细胞瘤苗与化学治疗剂序贯性联合应用方案治疗晚期转移性结肠癌等, 取得了令人兴奋的临床实验结果。可以预见, 随着多种免疫治疗技术(新型免疫基因治疗技术)的提高与改良, 免疫治疗将在疾病治疗中发挥越来越大的作用。

附: 免疫学方面获得诺贝尔医学奖的科学家及其成果

年 份	姓 名	成 果
1901 年	Behring	发现抗毒素, 开创免疫血清疗法
1903 年	Arrhenius	抗原与抗体结合, 免疫化学
1905 年	Koch	发现结核杆菌, 发明诊断结核病的结核菌素试验
1908 年	Ehrlich	提出体液免疫理论和抗体生成的侧链学说
	Metchnikoff	发现细胞吞噬作用, 提出细胞免疫理论
1913 年	Richet	发现过敏反应现象
1920 年	Bordet	发现补体, 建立补体结合试验
1928 年	Henricotille	斑疹伤寒免疫
1930 年	Landsteiner	发现人红细胞血型
1951 年	Thaler	发明黄热病疫苗
1957 年	Bovet	抗组胺药治疗超敏反应
1960 年	Burnet	提出抗体生成的克隆选择学说
	Medawar	发现获得性移植免疫耐受
1972 年	Edelman, Porter	抗体的分子结构
1977 年	Yalow	放射免疫技术
1980 年	Snell, Dausset, Benacerraf	发现了免疫应答基因
1984 年	Kohler, Milstein	发明单克隆抗体技术
	Jerne	独特型网络学说
1987 年	Tonegawa	发现免疫球蛋白基因结构
1996 年	Zinkernagel, Doherty	发现 T 细胞应答的自我 MHC 限制性

第三节 免疫学在生命科学和医学发展中的重要作用

现代免疫学已成为生命科学和医学中的前沿学科, 免疫学发展水平是反映一个国家的科技发展水平及综合国力的指标之一。免疫学在20世纪取得辉煌成就, 在消灭传染病及理解人类感染及非感染性疾病方面获得了巨大的成效, 在揭示生命活动规律, 发展生物学科支柱产业等方面作出的杰出贡献无不证明免疫学理论和方法上的任何一次突破和进展, 均会极大地促进生命科学和医学的发展。

一、免疫学与预防医学

人类生存和发展依赖于与有害的环境和疾病作斗争, 基于对免疫学基本要素“抗原与抗体”的认识和应用, 疫苗的预防接种使人类得以消灭及控制流行已久的严重传染病。从18世纪牛痘苗的发明应用, 到1980年世界卫生组织宣布消灭天花, 到霍乱、鼠疫、黄热病等传染病的有效控制, 以及在全球消灭脊髓灰质炎指日可待, 无一不是免疫学对人类作出的重大贡献。由治疗医学模式向预防医学模式的转变是现代医学发展的方向, 人们如何保持自己的健



学习笔记

2. 免疫分子是许多学科研究的共同手段 抗体、细胞因子等免疫分子, 以及一些基于免疫学原理的实验方法、技术, 为生命科学多个学科提供了研究其问题的普通而有效的手段。应用抗体进行细胞鉴定, 得以分析细胞亚群及其功能。利用免疫标记物标记抗体或抗原, 根据抗原抗体反应具有特异性原理建立的一系列免疫学检测技术, 已广泛用于微量物质的测定和分析。

3. 免疫学理论和技术对其他生命科学分支学科的发展具有辐射作用 and 平台作用 人类基因组计划的成功, 将生物学带入到基因组学时代, 直至现在的功能基因组学与蛋白组学时代。一方面, 基因组学促进了免疫学的发展, 为免疫学提供了新思路, 使多种免疫新分子相继被发现, 如病原体全基因组测序信息, 对设计有效疫苗, 研制基因工程抗体及细胞因子提供了有力支持。另一方面, 作为基因表达产物与功能体现产物的蛋白, 急需制备大量的相应抗体, 对抗原分子进行纯化、分析, 新蛋白的功能需要利用免疫系统、免疫细胞功能、免疫与疾病的关系作为研究对象进行分析。总之, 免疫学作为一个极好的研究手段与模型系统, 与基因组学、蛋白组学、遗传学、分子生物学、细胞生物学、生物化学、生物信息学等多个前沿学科结合, 必将产生新的理论与应用上的突破, 从而更好地理解生老病死的基本现象, 揭示疾病的发病机制。

4. 免疫学极大促进了生物高新技术产业化的发展 免疫药物如生物重组蛋白、多分子整合蛋白的研究得以实现药物既能特异杀伤病原体又能增强机体自身免疫力的双重作用。其中各种疫苗、基因工程细胞因子与抗体、细胞制剂, 诊断试剂等是当今生物学技术产生的支柱产品, 还有许多具备重大临床应用价值的免疫制品正在研制和开发中, 相信随着免疫学研究的发展, 会有更多、更先进、更有效的免疫制品问世。

【阅读资料】

免疫学发展趋势

国际免疫学研究发展趋势: 一是基础免疫学研究更加深入和广泛。其主要研究方向和热点包括免疫细胞的分化、发育的条件与调控机制; 免疫效应细胞与效应分子杀伤靶细胞的机制; 新型免疫细胞及其亚群的发现及功能的调节; 新型免疫分子的发现、结构与功能的研究; 免疫负性调节的方式及其机制; 免疫记忆的细胞与分子机制等。二是临床免疫学在临床的价值更明显。其在临床应用方面主要是: 新型疫苗的研制与开发; 自身免疫病、过敏反应及器官移植排斥的特异性防治方案的建立; 新型抗体及免疫分子的开发应用; 抗菌及增强免疫的双重作用药物的开发。三是基础免疫学与临床免疫学结合更加紧密。基础免疫学为众多免疫相关性疾病的发病机制和治疗的研究提供理论指导。如人类免疫缺陷病毒 (HIV) 疫苗研制, 类风湿性关节炎的靶向药物治疗等。临床免疫学的实际问题为基础免疫学发展提供新的需求, 如实验动物模型的建立, 为研究人类免疫相关疾病的发生奠定基础。四是免疫学与其他学科的交叉和整合更加有效。免疫学带动了多学科的发展, 多学科的交叉又促进了免疫学的发展。如神经-内分泌-免疫网络的研究, 结构生物学与免疫应答分子机制的研究, 病原基因组学与反向疫苗学的研究等。

【思考题】

1. 免疫系统的主要功能是什么? 其如何维持机体生理功能的平衡与稳定?
2. 谁提出了克隆选择学说? 其基本观点可解释哪些免疫生物学现象? 有什么方法可以证明此学说存在的依据?
3. 比较固有免疫与适应性免疫的异同, 并说明其生物学意义。

【临床病案】

患儿, 女, 10个月。上呼吸道感染两周, 伴发热、嗜睡, 体温最高41.7℃, 四肢痉挛, 在送往医院的途中死亡。实验室检查: 死后取血液、咽拭子、脑脊液培养均检出流感嗜血杆菌。尸体解剖发现无脾脏。诊断: 先天性无脾症。

问题: 结合病例资料, 试分析先天性无脾为什么可致患儿死亡?

(张昌菊)