

免疫药理学

免疫药理学

人民卫生出版社

免疫药理学

主编者 黄沁

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 祝桥新华印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 15 字数 353,000

1986年6月第1版 1986年6月第1次印刷

印数 1-4,800

统一书号: 14119·1895

定价: 3.10元



前 言

近 20 余年来,在分子生物学迅猛发展的同时,免疫学也取得了新的进展,内容不断丰富、更新,对人类的免疫系统与内外环境适应形式的表现有了进一步的解释。随着这些免疫学科研究的步步深入,也促进了各边缘学科的多方面蝉联,由此诞生出不少分支,如免疫生物学、免疫生化学、免疫化学、免疫药理学等等。近年来在免疫作用的分子调节研究中,进行了药物对免疫增强、免疫抑制等多方面的探讨。也就是说,利用药物,研究细胞间和细胞内信息、受体、基因在分化和激活过程中的关系,以期控制免疫机构的发生、发展和功能,并加以利用,如治疗免疫功能失调的疾病时,免疫调整和免疫重建成了治疗学上十分活跃的内容。现将一些具有调节免疫作用的药物资料收集整理,这些研究虽然还属雏型阶段,但对药理学、免疫学等工作者作进一步的理论探讨和新药设计研究也有一定意义。因此,我们不揣浅陋,编写这本《免疫药理学》。正因为这项课题尚在揭示和发展中,加上我们的水平有限,难免有错误和不妥之处,恳请各地专家和读者不吝给予批评指正。

编 者 1986 年

目 录

前言

I. 免疫学基础	1
1. 免疫系统的组成	1
1.1 免疫细胞	1
1.2 免疫分子	11
2. 免疫系统的功能	19
2.1 抗原	19
2.2 免疫应答的形成过程	20
3. 免疫应答的调节	29
3.1 免疫细胞间的相互作用和调节	29
3.2 免疫应答的遗传控制	33
3.3 与免疫调节有关的因子	34
3.4 免疫应答的反馈调节作用	36
4. 免疫损伤与疾病	38
4.1 体液免疫反应引起的免疫损伤	38
4.2 细胞免疫反应引起的免疫损伤	39
4.3 移植排斥反应与 GVH 反应	40
4.4 免疫系统的疾病	41
5. 免疫学技术	44
II. 免疫药物及其资源	48
6. 免疫促进剂	48
6.1 概述	48
6.2 主要免疫促进剂	50
7. 免疫抑制剂	82
7.1 概述	82
7.2 重要的免疫抑制药物	86
8. 抗过敏药	113
8.1 组织胺 H ₁ 受体阻断剂	113
8.2 组胺酸脱羧酶抑制剂	120
8.3 过敏介质阻释剂	120
8.4 脂氧化酶抑制剂	124
8.5 β 受体兴奋剂	126
9. 免疫中草药	136
III. 免疫药物研究的展望	218
10. 免疫药物机理的探讨	218
11. 中医中药与免疫药物	222

12. 衰老与免疫药物	224
主要参考文献	225
中文药名索引	226
外文药名索引	229

I. 免疫学基础

免疫学原为微生物学的一分科。过去,免疫学的研究对象主要是抗感染免疫,在传染病的诊断、预防和治疗上起了积极的作用。在研究的内容上,过去多限制于抗体及疫苗的应用等方面。以后发现,由于抗原和抗体间的反应而导致变态反应的产生同临床的一些疾病的发病机理上有一定关系。近 20 年来,对于体内免疫系统以及淋巴细胞的种类和功能上有了进一步的认识;了解免疫细胞在免疫应答中的重要作用,因而免疫学就有了划时代的进展。人们发现机体对于微生物固然可以发生免疫应答,起到免疫防护的作用,但对其他物质也可发生免疫应答,且可对机体产生损伤作用。这样一种认识上的飞跃,从而使现代免疫学冲出了抗感染免疫的狭隘圈子,有可能应用到许多非传染病的情况中去;进而发展成为机体对“自我”与“非己”的识别,发生免疫细胞的增殖反应,产生多种效应作用,借以维持机体的平衡稳定性的生物学概念。目前认为免疫应答在生长、遗传、衰老、感染、肿瘤、移植以及自身免疫疾病的发生上都有重要的作用。它的研究范围涉及到生物学的许多方面,如细胞生物学、生物化学、分子生物学、分子遗传学以及临床医学的各个领域。免疫学研究成果突飞猛进,处于“知识更新”的状况下,它已成为医学和药学中的一门很重要的基础学科。

1. 免疫系统的组成

现代免疫学的研究表明,体内的免疫应答是一个十分复杂的过程,它包括了许多反应的综合作用。其中淋巴细胞、巨噬细胞、粒细胞、抗体、补体以及其他一些免疫分子等均参与这种复杂的相互作用,其结果使机体能处于平衡、稳定、和谐的状态。免疫应答并且受到基因的遗传控制。这样,体内就有一种与其他系统(神经系统、循环系统、呼吸系统、内分泌系统等)相似的、专司体内免疫应答的系统,称为免疫系统(immune system)。兹分别叙述免疫系统的主要组成与功能。

1.1 免疫细胞

体内免疫应答主要由淋巴样组织来完成,而淋巴样组织则主要由淋巴细胞所组成。过去对于淋巴细胞的功能了解不够,且把这些在形态学上一致的小淋巴细胞视为一种终末细胞,无特殊功能。现在已知淋巴细胞的种类甚多,功能复杂。其中主管体内免疫应答的主要细胞为免疫活性细胞(immunologically competent cells, ICC),即具有识别抗原,并能进一步增殖分化为具有不同免疫效应功能的细胞。免疫应答的含义是指体内各种淋巴细胞

及其他参与免疫应答细胞相互作用的表现。淋巴细胞的功能大致表现在两类免疫应答上,一类淋巴细胞称为T淋巴细胞,主管体内的细胞免疫。另一类淋巴细胞称为B淋巴细胞,主管体内的体液免疫。这两类细胞的功能虽不相同,但二者之间仍有联系,即除能分别表现其独特的免疫功能外,又互相联系,互相制约,而使体内的免疫应答呈现平衡稳定的功能状态。

证明体内有T淋巴细胞(T细胞)和B淋巴细胞(B细胞),最初是由临床上病例的观察而得到启发的。临床上有些先天遗传性疾病往往同免疫应答的缺陷有关。DiGeorge报告了一种以副甲状腺和胸腺不发育为特征的综合征。由于先天发育上的障碍,阻止了这些腺体的正常胚胎发育。病人的体液免疫应答正常,而迟发型变态反应消失,同种异体移植的排斥反应大大减弱。另外有一类遗传性的先天无丙种蛋白血症,对各种抗原刺激均不表现抗体的产生。但他们的细胞免疫应答完全正常。可见先天遗传缺陷能表现在两种不同的免疫应答上。

由于这些临床上观察,促使学者们进行广泛的实验室研究。其中具有代表性的实验为Miller等人所作的新生期动物的胸腺摘除实验。他们观察到出生后不久摘除胸腺的小鼠,表现多种免疫应答上的变化,如血液中淋巴细胞的数目明显减少,淋巴结深皮质区和脾脏白髓动脉周围淋巴细胞鞘退化萎缩,缺乏淋巴细胞,同种异体植皮后排斥反应减弱,对细胞内寄生微生物和肿瘤的感受性增高,提示细胞免疫应答受损。此外,对某些抗原刺激的抗体产生反应也有所降低。说明体液免疫应答也受到某种程度上的影响。最后动物可死亡于消瘦症(wasting syndrome)。

成年小鼠经X射线照射后,能破坏淋巴细胞增殖分裂的能力,因而影响其免疫应答。如注入骨髓细胞则可使其恢复。但骨髓细胞并不能恢复经X射线照射并在新生期摘除胸腺小鼠的免疫功能。如将成年小鼠的脾脏或淋巴结细胞注入则可恢复。由此可见,胸腺能作用于来自骨髓的未成熟细胞,使其分化成熟成为具有免疫活性的细胞。胸腺是诱导T细胞分化、成熟的场所,胸腺功能上的缺陷会造成细胞免疫功能的下降,以及对某些抗原的抗体生成反应受损。

1.1.1 免疫器官

免疫器官由淋巴组织组成,它既是免疫细胞发生、分化、成熟的场所,也是免疫应答进行的地点。免疫器官可以分为中枢免疫器官和周围免疫器官两类。

1. 中枢免疫器官

(1) 胸腺 胸腺是一种淋巴上皮器官,其中含有大量淋巴细胞和少量上皮细胞。来自骨髓的淋巴细胞通过胸腺时,受胸腺激素和胸腺微环境的作用,使之成为成熟的T细胞。胸腺上皮细胞具有分泌胸腺激素的功能,已由胸腺中已经提取了多种激素,如胸腺素(Thymosin)、胸腺生成素I、II(Thymopoietin I、II)、泛素(Ubiquitin)等。这些激素的功能各不相同,有的是促进幼稚淋巴细胞的分化成熟,有的是加速T细胞的分裂增殖。胸腺微循环包括淋巴细胞与上皮细胞的直接接触,作用环境中的各种体液成分等。这类微环境在T细胞的成熟过程中起重要作用。但其确切的作用机理尚待进一步阐明。

胸腺在新生期较大,青春期后开始退化,到老年期时绝大部分为脂肪组织所替代。成年动物摘除胸腺后,对免疫应答的影响并不严重,可能是因为在成年期中,通过胸腺诱发成熟

的 T 细胞已定位于周围免疫器官(淋巴结、脾脏等),在再循环库中已有不少长寿命的 T 细胞,它们相对地不依赖于胸腺的诱发作用,可以暂时对抗原刺激应付自如。但如延长观察时间,亦可看到不良的后果。有人发现成年期摘除胸腺一月后,脾脏中 T 细胞仅存留 55%,二月时仅剩 30%。说明胸腺在成年期后,仍继续释放 T 细胞到周围淋巴器官及再循环库中来,也说明成年期胸腺仍在起作用,仍有一定的免疫功能。

(2) 法氏囊(bursa of Fabricius) 法氏囊在免疫应答中的作用是 Glick 和 Chang 在偶然的机会中发现的,出生后无法氏囊的鸡不能产生抗体。由摘除法氏囊实验的结果证明,法氏囊有类似胸腺在 T 细胞分化成熟中的作用,它是鸟类 B 细胞分化成熟的场所。新生期法氏囊的摘除,能导致鸟类丧失产生抗体的能力。然而对细胞免疫应答则无影响(表 1-1)。人类和哺乳动物都无法氏囊,但看来也应当有与法氏囊相应的器官来诱发 B 细胞的分化成熟。过去有人认为 B 细胞在肠道相关淋巴组织(GALT),如小肠集合淋巴小体、阑尾等处成熟,但迄未获得实验证明。目前多认为人类和哺乳动物 B 细胞的分化成熟场所为骨髓。

表 1-1 胸腺或法氏囊摘除对免疫应答的影响

	胸 腺 摘 除	法 氏 囊 摘 除
细胞变化		
血流中淋巴细胞	↓↓	0
脾脏		
生发中心	0(↓)	↓↓
B 细胞区	0	↓↓
T 细胞区	↓↓	0
浆细胞	0(↓)	↓↓
功能变化		
血清中 Ig 水平	0(↓)	↓↓
抗体形成	0(↓)	↓↓
细胞免疫应答		
(迟发型变态反应,植皮后排斥反应等)	↓↓	0

注: ↓↓ 明显下降; 0(↓) 一定程度上的下降; 0 无变化

(3) 骨髓 骨髓是一切血细胞的来源,同时也是一个重要的中枢免疫器官。各种免疫细胞都是从骨髓中的多能干细胞分化而来。目前已知,骨髓可以从几个方面参与机体的免疫应答:①为造血干细胞生成和分化的场所;②提供各种免疫细胞的前身细胞;③为人类和哺乳动物 B 细胞的分化成熟场所;④单核-吞噬细胞、粒细胞、血小板成熟场所。

2. 周围免疫器官 周围免疫器官是接受抗原刺激产生免疫应答的场所,也是 T 细胞、B 细胞等定居之处,因而在这些器官内分别存有 T 细胞依赖区(或胸腺依赖区)及 B 细胞依赖区(胸腺非依赖区)。

(1) 淋巴结 淋巴结分为皮质和髓质两部。皮质又分为靠近外膜的浅皮质区和靠近髓质的深皮质区,又称副皮质区。浅皮质区中含有淋巴小结,结内有生发中心。其中主要是 B 淋巴细胞,另有网状细胞、巨噬细胞和树突细胞。在抗原刺激下,生发中心明显增大,有分裂活跃的 B 细胞。深皮质区中主要是 T 细胞,较少巨噬细胞,无树突细胞。髓质由髓索和髓窦构成。髓索中有 B 细胞、成熟的浆细胞、巨噬细胞和网状细胞。髓窦是淋巴液流过的通路。其中也有很多巨噬细胞,能吞噬异物。

淋巴结有两个主要的功能,其一是滤过作用。细菌、毒素、癌细胞等有害物质随组织液

流入淋巴结,通过淋巴结中的免疫作用予以清除。此时淋巴结由于细胞增殖活跃,往往体积增大。若有害物质超过淋巴结的防御机能,则可沿淋巴结继续蔓延,进入血流,向全身扩散。另一功能为产生免疫应答的基地。淋巴结中含有75%的T细胞、25%的B细胞。血流中T细胞与B细胞接触抗原后,进入淋巴结,两者分别发展,生成致敏淋巴细胞或转变为浆细胞产生抗体。

(2) 脾脏 脾脏分为被膜和实质两部。实质又分为白髓和红髓。白髓系包围在中央动脉外的淋巴组织。相当于淋巴结的深皮质区,其中多为T细胞,偶有浆细胞和巨噬细胞。白髓有淋巴小结和生发中心,为B细胞所在地。红髓中有脾索和脾窦,脾索中以B细胞为主,并含有大量巨噬细胞和浆细胞。红髓与白髓间的移行区亦称边缘区。其中含有丰富的巨噬细胞,有较强的吞噬能力。能捕获抗原。脾脏对进入血液的细菌、病毒及抗原具有重要的免疫功能。抗原一般首先被边缘区中的巨噬细胞吞噬、处理,然后迁移至白髓及淋巴小结周围,到达T细胞和B细胞混杂之处。脾脏中的T细胞约占40%,B细胞占60%。在生命早期当其他淋巴网状系统发育尚未成熟时是重要的。但在成年期摘除脾脏对生命并不构成重要的影响,只是在短期内抵抗力可能有所降低。

(3) 肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT) 肠壁上有许多淋巴细胞(主要生成IgA),弥散存在或聚集成堆于肠管内壁。较大的聚集的淋巴组织形成淋巴滤泡和生发中心。有的淋巴滤泡融合成小的淋巴上皮结构。此种淋巴上皮结构并不象胸腺或法氏囊那样会因年龄的增长而退化萎缩,可终生存在。人类中的GALT为扁桃体(咽壁)、阑尾、肠集合淋巴结(Peyer's patches)等。

1.1.2 淋巴细胞

淋巴细胞是一个很复杂的细胞群。按其个体发生、表面标志和功能的不同,可分为T细胞和B细胞两大类。这两类淋巴细胞亦称为免疫活性细胞。因其在抗原或有丝分裂原(mitogens)的刺激下,能转化成为淋巴母细胞,再进行多次分裂与分化成为具有不同免疫功能的效应细胞。所以它们可视为一种处于休止期的细胞,而非退化的终末细胞。除T、B细胞外,尚有K细胞、NK细胞,其特性与前者不同。

1. T细胞与B细胞 T细胞和B细胞都是小淋巴细胞,形态上极为相似,在光学显微镜下难以区别。用扫描电镜观察时,虽可发现T细胞表面较平滑,而B细胞表面凹凸不平,表面的微绒毛(microvilli)较多,但通常多根据细胞膜表面抗原或受体的不同而鉴别。

(1) 表面标志 T细胞和B细胞有许多表面分子不同。这些表面分子亦称分化抗原(differential antigens)。当细胞由分化的某一阶段转变为另一阶段时,这些抗原有所改变。有些分化抗原为同种异体抗原(allo-antigens),如免疫球蛋白的同种异型(allotypes)。鉴定淋巴细胞的表面抗原常用细胞毒试验(cytotoxicity assays)。即用相应的抗体与细胞表面抗原结合,结合后再加入补体,可导致细胞膜的损伤,发生裂解。以阴离子染料(如台盼蓝)染色可检出死亡的细胞。此外用免疫荧光抗体染色法,可测出细胞表面存在的表面免疫球蛋白(SmIg)。

A. 表面抗原 小鼠中淋巴细胞的表面抗原研究得较为深入。这些抗原不但可用作鉴别T细胞与B细胞的重要标志,而且也可以为研究它们的分化成熟过程以及具有不同免疫功能的亚群(sub-populations)提供有效的工具。

a. **Thy-1 抗原** 用纯系鼠 AKR 及 C₃H 的胸腺细胞以交叉免疫获得的抗血清(须经吸收)与淋巴细胞作细胞毒试验而检测的一种表面同种异体抗原,称为 Thy-1 抗原(过去称为 θ 抗原)。这种抗原主要存在于小鼠的胸腺细胞和周围淋巴组织中的 T 细胞上,在脑组织、上皮细胞和成纤维细胞上也能发现。B 细胞细胞膜上无 Thy-1 抗原,但有大量的表面膜免疫球蛋白。T 细胞上虽无免疫球蛋白的完整分子,现已证实其表面上有免疫球蛋白重链 V 功能区的受体 (V_H)。因之,可用 Thy-1 抗原和 Ig 来区别小鼠的两类主要淋巴细胞,即 T 细胞为 Thy-1⁺Ig⁻, B 细胞为 Thy-1⁻Ig⁺。

b. **Ly 抗原** Lyt 抗原存在于小鼠的 T 细胞上; Lyb 抗原则在小鼠的 B 细胞上发现。Boyse 与 Cantor 证实 Lyt 抗原能作为鉴别 T 细胞亚群的标志。所有的胸腺细胞与 50% 周围血中 T 细胞为 Lyt-1, 2, 3⁺。这种亚群的 T 细胞能被抗 Lyt-1, Lyt-2 和 Lyt-3 抗血清加入补体后而裂解。35% 的周围血中 T 细胞为 Lyt-1⁺, 仅被抗 Lyt-1 血清裂解, 5~10% 为 Lyt-2, 3⁺, 可为抗 Lyt-2 或 Lyt-3 血清所裂解。这些不同的 T 细胞亚群具有不同的免疫活性,在免疫调节上有其重要作用。

B 细胞的亚群有各种分化抗原,称为 Lyb 抗原。其中 Lyb-5, 抗原能决定纯系小鼠 B 细胞对于特定胸腺非依赖抗原(如三硝基苯基-Ficoll)的增殖反应及抗体的生成。CBA/N 系小鼠的 B 细胞因缺少这种抗原,就不能对此种抗原发生反应。新生期小鼠亦缺少带有 Lyb-5 的 B 细胞,但出生 2 周后, Lyb-5 的 B 细胞出现,小鼠即能对该抗原产生抗体形成的反应。

c. **TL 抗原(胸腺-白血病抗原)** 仅存在于胸腺细胞上。当胸腺细胞分化成熟为外周 T 细胞时,此抗原消失。所以它是胸腺内不成熟细胞的主要标志。TL 抗原并不存在于所有纯系小鼠的胸腺细胞上。根据胸腺细胞上有无 TL 抗原,可将小鼠分为 TL⁺ 和 TL⁻ 系。TL⁻ 系小鼠患白血病时, T 细胞表面出现 TL 抗原。说明 TL 系小鼠有 TL 基因,在正常情况下受调节基因的控制,该基因受到抑制而不表现。只是在有了白血病时才表现出来。已证实 TL 抗原系由位于小鼠 17 对染色体的 H-2 区右端的 TLa 位点中基因所编码。

d. **Qa 抗原** Qa 抗原是受 H-2D 和 TLa 之间位点编码的一组抗原 (Qa-1~Qa-5)。可用血清学方法检出。Qa-1 和 Qa-2 存在于胸腺细胞以及外周血中某些 T 细胞亚群。Qa-3、Qa-4 和 Qa-5 则在外周血中 T 细胞上发现。

e. **Ia 抗原** Ia 抗原是小鼠的 H-2 系统(或称组织相容性复合体中 I 区的基因产物)。主要存在于 B 细胞上。巨噬细胞、朗罕氏细胞(Langerhans cells)、上皮细胞、精子细胞以及 T 细胞的某些亚群(抑制性 T 细胞)上也有存在。一般而言,由 IA、IB、IC 与 IE 亚区位点所编码的 Ia 抗原存在于 B 细胞,而由 I-J 亚区位点编码者则存在于某些 T 细胞亚群上。

B. 表面受体

a. **异种红细胞受体** 人的 T 细胞在体外能和羊红细胞结合,形成花环,称为 E 花环。这是因为人 T 细胞表面有羊红细胞受体,而羊红细胞表面有与 T 细胞上受体相应的化学基因,即配体(ligand),两者在一定条件下发生结合,羊红细胞围绕在 T 细胞表面而形成花环。这种受体是一种糖蛋白,分子量为 30,000 至 60,000。由 T 细胞合成,对胰酶敏感,经胰酶处理后受体脱落,但在 37°C 孵育 6~24 小时后又可再生。E 花环试验可用作人外周血中 T 细胞的计数。小鼠 T 细胞不形成 E 花环。

b. Fc 受体(FcR) 在B细胞、单核-巨噬细胞、中性粒细胞、K 细胞以及某些 T 细胞上有一种能与 IgG 的 Fc 段相结合的受体, 称 IgG-Fc 受体。Fc 受体与游离状态的 IgG 结合力弱, 且易分离, 但与抗原结合的 IgG 型抗体复合物或聚合 IgGFc 段结合牢固。如用牛红细胞抗体与牛红细胞的复合物与 B 淋巴细胞混合, 亦能出现花环, 称为 EA 花环。也可以用荧光素标记的聚合 IgG 着染淋巴细胞, 在荧光显微镜下计数带有 FcR 的淋巴细胞。

c. 补体受体 B 细胞表面尚有 C_{3b}、C_{3d}、和 C_{4b} 受体。能结合相应的活化补体成分。此外在巨噬细胞、中性粒细胞、K 细胞、哺乳动物的血小板, 人及灵长类动物的红细胞上也有 C_{3b} 受体。检查补体受体可用 EAC 花环试验, 即用特异性 IgM 抗体致敏牛红细胞, 加入补体后形成 EAC 复合物。被抗原抗体复合物所激活的补体成分吸附在细胞的补体受体上, 形成 EAC 花环。此外酵母菌的脂多糖可通过补体激活的旁路途径激活补体, 因此酵母菌与补体的复合物也能与 B 细胞形成花环。

表 1-2 T 细胞和 B 细胞的表面标志

表面标志	种 属	T 细胞	B 细胞	备 注
SmIg	多种	-	+	脑组织、上皮细胞、成纤维细胞上也有存在, 有 Thy-1.1 与 Thy-1.2 两种 每一 Lyt 基因有两种对位基因型, 即 1.1 与 1.2; 2.1 与 2.2; 3.1 与 3.2 仅见于胸腺细胞
Thy-1	小鼠	+	-	
Lyt-1, 2, 3	小鼠	+	-	
TL	小鼠	+	-	
Qa	小鼠	+	-	
Ia	小鼠	-	+	某些 T 细胞、单核-巨噬细胞、中性粒细胞上也有
H ₂ 复合体 1-A	人、猪	+	-	
IE 位点编码		-	+	
H ₂ 复合体 I-J		+	-	
位点编码		-	+	
E 受体		+	-	
Fc 受体	多种	-/+	+	单核-巨噬细胞, 灵长类红细胞也有
IgG-FcR		+/-	-	
IgM-FcR		-	+	
C _{3b} 受体	多种	-	+	

(2) T 细胞与 B 细胞对有丝分裂原的增殖反应 将淋巴细胞在体外培养, 并在培养液中加入各种有丝分裂原时, 淋巴细胞能发生形态上的改变, 出现细胞体积增大, 胞浆增多, 并有空泡, 核内核仁明显, 且可出现核分裂相。这种在体外出现的刺激静止淋巴细胞向淋巴母细胞转化的现象, 称为淋巴细胞转化(lymphocyte transformation)。体外的淋巴细胞转化试验, 除用有丝分裂原刺激后观察淋巴母细胞的形成外, 尚可测定 ³H 胸腺嘧啶核苷的掺入量。因淋巴细胞转化时可发生核酸和蛋白质合成的增加。

有丝分裂原是植物蛋白、细菌产物等。有些仅作用于 T 细胞, 如植物血凝素 (Phytohemagglutinin, PHA)、刀豆蛋白 A (Concanavalin-A)。有些仅作用于 B 细胞, 如细菌脂多糖和聚合鞭毛素。美洲商陆有丝分裂原(poke weed mitogen, PWM) 能活化 B 细胞, 但需要 T 细胞的辅助。有丝分裂原对淋巴细胞的增殖反应一般是多克隆性 (polyclonal) 的, 即它们能使多种淋巴细胞克隆发生转化。它们能与淋巴细胞上的受体 (细胞表面糖蛋白) 结合, 这种结合可被单糖所抑制, 如甲基甘露糖苷 (Methyl mannoside) 能抑制 Con-A

与细胞的结合。特异性抗原对于淋巴细胞的增殖和淋转反应则不同,其作用并非多克隆性的,而是仅活化一种或少数几种 T 细胞或 B 细胞的克隆引起淋转反应。

(3) 淋巴细胞的分化、成熟和亚群 在哺乳动物中,原始淋巴细胞的前身细胞来源于骨髓的多能干细胞,干细胞具有广泛增生的自我更新能力,并分化成为前定向细胞(pre-committed cells)。它在特定的组织微循环内相互作用而分化为定向细胞(committed cells)。定向细胞上带有对特异刺激物的表面抗原或受体,并在特异刺激物的激活下而分化为具有不同功能的效应细胞。因之淋巴细胞的分化成熟可分为抗原非依赖期和抗原诱发期,每一期中又有几个分化阶段,每一阶段均有代表某一成熟时期的细胞,而成熟时期可由细胞上所带有的特定细胞表面标志来确定。故这些标志亦可视为分化的标志。在此过程中,其细胞的表面抗原发生了变化,获得了某些新的抗原和失去某些原有的抗原。

A. T 细胞的分化与成熟 骨髓中多能干细胞分化为 T 定向干细胞,再分化成前 T 细胞。前 T 细胞即开始带有 Thy-1 抗原,然后进入胸腺皮质区增殖分化成为胸腺幼稚型细胞,细胞表面出现重要的表面标志,其中 Thy-1 含量增加,TL、Lyt-1、-2、-3、Qa 抗原均可检出。幼稚型胸腺细胞对可的松敏感,无免疫活性,迅速繁殖,大部分在皮质内死亡。仅少数细胞继续分化发育,并向髓质推进成为成熟型胸腺细胞,为长寿的淋巴细胞。对可的松抵抗,TL 抗原消失,Thy-1 量减少,出现免疫活性。在胸腺中分化成熟的胸腺细胞离开胸腺后进入周围淋巴器官及外周血液。在胸腺素的影响下继续分化成熟为具有不同免疫功能的效应细胞或亚群。其 Lyt 抗原和 Qa 抗原等均有所差异。

B. T 细胞的亚群和功能 就 T 细胞亚群的功能而言,一般可分为效应性 T 细胞(T_e)和调节性 T 细胞(T_r)两类。效应性 T 细胞引起各种细胞免疫应答:如迟发变态反应 T 细胞(T_{DTH})引起延缓产生的炎症反应,即迟发型变态反应与细胞内寄生的微生物(如结核杆菌、麻风杆菌、某些病毒和深部真菌)感染后所导致的细胞免疫。杀伤性 T 细胞(T_c 或 TK、CTL)则引起带有抗原靶细胞的裂解或细胞膜损伤。调节性 T 细胞则能控制效应性 T 细胞,调节各种效应性 T 细胞以及 B 细胞的作用。如辅助性 T 细胞(T_h 细胞)能辅助 B 细胞形成抗体和效应性 T 细胞的作用。抑制性 T 细胞(T_s 细胞)则能抑制 T_h 细胞的活性或直接对 B 细胞表现抑制作用。而 T_h 和 T_s 细胞的分化又受到其他具有调节作用的 T 细胞(T_r)的控制。T 细胞亚群除表现其免疫功能上的不一致外,其细胞表面标志也有差异。

表 1-3 T 细胞亚群及其功能

亚 群	免 疫 功 能
辅助性 T 细胞(T_h)	辅助 B 细胞产生抗体和效应性 T 细胞(T_{DTH} 、 T_c)
抑制性 T 细胞(T_s)	抑制 T_h 细胞或 B 细胞
调节性 T 细胞(T_r)	分化成 T_h 或 T_s 细胞,控制对抗原增强与抑制反应间平衡
迟发变态反应 T 细胞(T_{DTH})	引起迟发型变态反应,及对胞内微生物的细胞免疫
杀伤性 T 细胞(T_c 、TK、CTLs)	杀伤带有抗原的靶细胞

a. 小鼠的 T 细胞亚群和功能 根据小鼠 T 细胞表面的 Lyt 抗原,可将小鼠 T 细胞分为 3 个亚群,各具不同的功能和特性。

(a) Lyt-1, 2, 3⁺ 细胞是一种短寿的前身细胞,发生早,较不成熟,能进一步分化成为 Lyt-1⁺ 和 Lyt-2, 3⁺ 细胞。

(b) Lyt-1^+ 细胞是长寿细胞, 又称辅助细胞, 其中 $\text{Lyt-1}^+\text{Qa-1}^-$ (Qa-1 阴性) 细胞能诱导 B 细胞产生抗体和激活单核巨噬细胞、参与迟发型变态反应 (T_{DTH} 细胞)。另一种 $\text{Lyt-1}^+\text{Qa-1}^+$ (Qa-1 阳性) 细胞能扩大诱导前杀伤性 T 细胞分化成为杀伤性 T 细胞和诱导抑制性 T 细胞的形成。

(c) Lyt-2, 3^+ 细胞 (Ts/Tc 细胞) 具有 Ts 细胞和 Tc 细胞的功能。

表 1-4 小鼠 Lyt 表面抗原和 T 细胞功能

Lyt 抗原	功 能	百 分 率
Lyt-1, 2, 3^+	Lyt-1^+ 和 Lyt-2, 3^+ 的前身细胞调节 Th 和 Ts 细胞的发生	50% 外周血 T 细胞 >90% 胸腺细胞
Lyt-1^+	Th 细胞: 辅助 B 细胞与 Tc 细胞 T_{DTH} 细胞: 引起迟发型变态反应	>95% 新生期外周血 T 细胞 30~35% 外周血 T 细胞
Lyt-2, 3^+	Ts 细胞: 抑制 Th 细胞与 B 细胞 Tc 细胞: 杀伤靶细胞	5~10% 外周血 T 细胞

b. 人类 T 细胞的亚群和功能: Moretta 等证明人的 T 细胞表面有两种 Fc 受体, 用兔抗牛红细胞的 IgG 和 IgM 抗体致敏牛红细胞, 作 EA 花环试验。可将人 T 细胞分为两个亚群, 有 IgG-Fc 受体的细胞称 Tr 细胞, 而具有 IgM-Fc 受体者称为 Tu 细胞。 Tu 细胞有辅助 B 细胞分化合成抗体的作用, 而 Tr 细胞则有抑制细胞的作用。以后发现 T 细胞的 Fc 受体不稳, 且可互变, Tr 细胞并非纯一的细胞, 可能包括了有 Tc 细胞、K 细胞或 NK 细胞活性的细胞, 故以此法来分人 T 细胞的亚群并无实际上的意义。

Evans 用人外周 T 细胞免疫家兔。所获得的抗血清用人的 AB 型红细胞、健康人的 B 细胞系及慢性 T 细胞型淋巴细胞白血病的白细胞吸收, 所得到的抗血清称之为 TH_2 抗血清。用此种抗血清能将人的外周血中 T 细胞分为两个亚群: TH_2^+ 细胞占 T 细胞的 35~40%, 具有抑制性 T 细胞和杀伤性 T 细胞的功能 (Ts/Tc)。 TH_2^- 细胞为 T 细胞的 60~65%, 有辅助性 T 细胞 (Th) 的作用。此法虽可用于 T 细胞亚群的区分, 但抗血清制备困难, 不易推广。

Schlossman 及 Reinherz 用杂交瘤技术制成了多种抗 T 细胞的单克隆抗体 (monoclonal antibodies)。命名为 OKT1-OKT_{10} 。将这些单克隆抗体与胸腺细胞和外周血 T 细胞作用, 以间接免疫荧光技术及荧光激活细胞分类器 (FACS) 检测, 能鉴定 T 细胞各个发育阶段的细胞分化抗原。胸腺细胞的早期分化阶段仅表现 OKT_9 与 OKT_{10} 。随着进一步分化成熟, 胸腺细胞丧失 OKT_9 , 同时获得其他 OKT 抗原, 如 OKT_6 、 OKT_4 、 OKT_5 、 OKT_8 。当继续成熟时, OKT_6 丧失, 出现 OKT_1 和 OKT_3 。并形成 OKT_{10}^+ 、 OKT_1^+ 、 OKT_3^+ 、 OKT_4^+ 和 OKT_{10}^+ 、 OKT_1^+ 、 OKT_3^+ 、 OKT_5^+ 、 OKT_8^+ 两个亚群。离开胸腺后进入外周淋巴组织, 细胞丧失 OKT_{10} 。以 OKT_1^+ 、 OKT_3^+ 、 OKT_4^+ 亚群和 OKT_1^+ 、 OKT_3^+ 、 OKT_5^+ 、 OKT_8^+ 亚群出现于血液循环中。在外周血中 T 细胞均有 OKT_1 和 OKT_3 抗原。约有 60% T 细胞表现 OKT_4 抗原, 具有 Th 细胞的功能。20~30% T 细胞表现 $\text{OKT}_5/\text{OKT}_8$ 抗原, 表现 Tc 细胞和 Ts 细胞的功能。此种 T 细胞的亚群在临床上已用于研究白血病、某些原发性免疫缺陷病、自身免疫疾病、变态反应性疾病和一些传染病的免疫失调性质, 有其一定的理论和实际意义。

C. B 细胞的分化, 成熟和亚群: 人和哺乳类动物的 B 细胞在骨髓中发育成熟 (鸟类则在法氏囊)。应用免疫荧光及放射免疫技术研究, 发现随着 B 细胞的成熟分化, 其表面的免疫

球蛋白有相应的变化。最早出现的是细胞浆内含有 IgM 的前 B 细胞, 存在胚胎肝和骨髓中, 可分化成为不成熟的 B 细胞, 并开始出现 SmIgM, 存在于骨髓, 也可见于外周淋巴组织。以后进一步分化为成熟 B 细胞, 并离开骨髓进入外周淋巴组织, 此时细胞表面有 SmIgM 和 SmIgD 或与其他类型(IgG、或 IgA)免疫球蛋白同时存在。成熟 B 细胞由于 SmIgD 的出现, 受抗原刺激后能使 B 细胞定向地分化为能合成各类免疫球蛋白的浆细胞。B 细胞转化为浆细胞或记忆细胞时, SmIgD 必须丢失, 否则将起到 B 细胞分化成熟过程中的阻碍作用。在此分化阶段以前并不须有抗原的存在, 为抗原非依赖期。此期中细胞的增殖分化仅依赖于骨髓微循环的诱导。细胞上出现 SmIgD 后, B 细胞在抗原刺激后发生 SmIgD 的丢失, 并进一步分化为浆细胞或记忆细胞时, 则为抗原依赖期。

随着 B 细胞的分化, 细胞表面除有 SmIg 的变化外, 尚有其他标志的出现, 如 Fc 受体 C_{3b} 受体, Ia 抗原等。

B 细胞的亚群研究较少, 分类也不一致。有人根据 B 细胞产生抗体是否需要 Th 细胞的辅助而分为 B_1 和 B_2 。前者不需要 Th 细胞辅助, 能对胸腺非依赖抗原发生反应。后者需要 Th 细胞的辅助, 对胸腺依赖抗原起反应。

2. K 细胞和 NK 细胞 这是第三类的淋巴细胞, 具有对靶细胞的杀伤作用, 因其细胞表面无 T 细胞和 B 细胞所特有的标志, 所以有人也把它们称为裸细胞(null cells), 但其表面并非全无表面标志, 也可以有 IgG-Fc 受体, C_3 受体或低亲和力的 E 受体等。这类细胞均无粘附于玻璃或吞噬异物的能力。

(1) K 细胞(killer cells) K 细胞起源于骨髓, 在人外周血液中约占淋巴细胞总数的 5~10%。腹腔液、脾脏中也有, 淋巴结中则较少。胸腺和胸导管中缺如。

K 细胞具有抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。能杀伤特异性抗体(IgG)结合的带有抗原的靶细胞。抗体 IgG 与靶细胞表面抗原结合成为抗原抗体复合物, Fc 段被活化, 活化的 Fc 段可与 K 细胞表面的 Fc 受体结合, 从而激发 K 细胞的活性, 使靶细胞损伤, 表现渗透调节紊乱, 胞内成分外漏, 导致靶细胞裂解。可是 ADCC 现象的特异性取决于 IgG 分子的特异性, K 细胞的杀伤作用是非特异性的, 任何带有抗原的靶细胞与其相应抗体结合, K 细胞均可发挥 ADCC 的作用。IgG Fc 段起到集中 K 细胞至靶细胞上的作用。用胃蛋白酶水解 IgG, 破坏其 Fc 段, 或用聚合 IgG 先封闭 K 细胞的 Fc 受体, 均能使 K 细胞丧失其对靶细胞的杀伤作用。

ADCC 的作用不需补体参加, 而需要淋巴细胞(K 细胞)与抗体两者的共同作用。所以, 从某种意义上来说, ADCC 在特异性体液免疫和细胞免疫之间架起了一座桥梁, 表明两者是不可能截然分开的。ADCC 作用在体内免疫机理上的意义尚有待证实, 有人报告它在肿瘤免疫、自身免疫的组织损伤、移植物的排斥反应或某些传染病的免疫机理中可能有一定的作用。

(2) NK 细胞 是另一种杀伤细胞, 但其杀伤作用不需要事先致敏(不依赖抗体), 亦不依赖补体参与, 所以称为自然杀伤细胞(natural killer cells)。大多数 NK 细胞是大颗粒淋巴细胞。其来源、体内分布和细胞表面的受体基本上和 K 细胞相同。但细胞表面尚有低密度的 T 细胞抗原。关于 NK 细胞属性, 目前尚无统一的看法, 但多认为它是独立于 T 细胞和 B 细胞以外的一类淋巴细胞, 但与 K 细胞比较接近, 也可能是同一细胞的不同发育阶段。也有人认为它是一种异质性细胞群(heterogenous cell population)。NK 细胞对靶

细胞的裂解作用机理尚不明确,其杀伤作用不需要抗体的存在,但需要 NK 细胞与靶细胞的密切接触。无胸腺小鼠(裸鼠)缺乏由 T 细胞所介导的细胞杀伤作用,但 NK 细胞活性增高,数量增多,而此种动物中肿瘤的发生率并不增高,可见 NK 细胞在体内有杀伤肿瘤细胞的作用,因而它在对肿瘤的免疫监视作用上有其一定的意义。此外,有的资料提示机体对某些微生物感染的抵抗力与 NK 细胞的活性有关。在某些病毒的刺激下, NK 细胞可以产生干扰素,另一方面干扰素能显著地加强 NK 细胞的活性,其作用机理是促进 NK 细胞的发育成熟。

1.1.3 巨噬细胞

巨噬细胞在体内免疫应答中占有重要地位,它不仅是一种吞噬细胞,具有吞噬异物的功能,而且在特异性免疫应答的形成以及与淋巴细胞相互作用中也有重要的作用,所以它是一种多功能性的细胞。巨噬细胞的主要功能有 4 种:① 与其环境中的异物相互作用,吞噬与降解异物;② 诱发和增强淋巴细胞的免疫活性;③ 本身也是效应细胞,能杀死某些微生物和肿瘤细胞;④ 对免疫应答表现抑制作用。并非所有的巨噬细胞在同一时间都表现这些功能,而是在其分化的不同阶段中表现。

1. 吞噬作用 巨噬细胞的吞噬作用是机体防御机能的重要组成部分。包括消灭微生物、清除异物。清除体内衰老或死亡的细胞或肿瘤细胞以及吞噬处理抗原等。在吞噬过程中,首先是巨噬细胞对被吞噬物发生趋向反应而向其移动,趋向作用可通过微生物产生趋向因子或由于补体激活后的产物(C_{3a} 、 C_{5a} 、 $C_{5,6,7}$)而引起。当接近吞噬物后,便将其包入胞浆内,形成吞噬体,随后吞噬体与溶酶体融合,使溶酶体内的酶与被吞噬物发生作用,将其消化降解,或将微生物杀灭。

2. 诱发和增强免疫应答 在特异性免疫应答的形成过程中,巨噬细胞参与作用。一般是先由巨噬细胞吞噬进入体内的抗原,其中大部(90%)被吞噬的抗原被降解,而剩余部分保留于细胞膜上,并转而激活淋巴细胞。这一作用称为对抗原的处理(processing)。抗原经处理后,其免疫原性大大增强,能有效地激发免疫应答。

要有免疫应答的产生,尚须要由巨噬细胞将抗原传递至淋巴细胞,从而使后者活化。这一作用称为抗原的提呈(presentation)。提呈的机理尚不很清楚,不过在提呈时往往观察到巨噬细胞和淋巴细胞的密切接触,形成聚集物或花环。此外并发现:只有 Ia 阳性的巨噬细胞才能有效地作为免疫应答的协同细胞。淋巴细胞通过其非特异性受体与巨噬细胞相接触。具有免疫活性的淋巴细胞在接触到被处理的抗原和 Ia 抗原的复合物时活化,激发免疫应答的形成。

实验结果表明:在处理和提呈抗原的过程中,仅由巨噬细胞和淋巴细胞的相互接触,相互作用尚不足以使淋巴细胞活化,还必须有巨噬细胞在此作用中产生可溶性免疫刺激因子的作用。如巨噬细胞所产生的淋巴细胞活化因子(lymphocyte activating factor LAF 现称白细胞介素 1, $1L-1$)。

3. 效应作用 活化的淋巴细胞(或致敏淋巴细胞)能产生各种淋巴因子(lymphokines)。其中有些能作用于巨噬细胞,使其表现多种效应作用。巨噬细胞的效应作用大致表现在以下两方面:

(1) 杀伤肿瘤的作用 在肿瘤病人的肿瘤内常可找到巨噬细胞。如将巨噬细胞从肿瘤

中分出,常能在体外杀灭肿瘤细胞,特别是肿瘤细胞很小或在消退时。若用抗巨噬细胞抗血清处理,则肿瘤长大。淋巴因子中的巨噬细胞活化因子(MAF),能非特异地激活正常巨噬细胞,通过活化巨噬细胞(activated macrophage)来杀灭肿瘤细胞。此外,巨噬细胞武装因子(SMAF)能诱导正常巨噬细胞特异地杀伤肿瘤细胞。

(2) 杀灭微生物的作用 细胞内寄生的微生物和原虫能抵抗正常巨噬细胞胞内杀灭作用。故能在体内长期存在,引起持续性感染。但最后要消灭这类微生物,必须由MAF等淋巴因子活化的巨噬细胞来完成,故此作用在抗感染免疫上十分重要。

4. 对免疫应答的抑制作用 前述由于淋巴因子的作用使正常巨噬细胞活化,成为活化巨噬细胞,他们能表现对肿瘤或微生物的杀灭功能。但是活化巨噬细胞亦能损伤其他组织细胞而引起组织损伤。因此,巨噬细胞也有抑制免疫应答的作用。如卡介苗、短小棒状杆菌、内毒素等除能诱发具有抗微生物或抗肿瘤的活化巨噬细胞外,也可产生免疫抑制现象。如除去巨噬细胞后,则免疫抑制作用消失。巨噬细胞抑制免疫应答的机理可能是多方面的。有人认为巨噬细胞可以产生一些可溶性的抑制因子,如一种低分子量的胸腺嘧啶核苷能干扰DNA复制所必需的多种酶,因而封闭免疫应答。此外前列腺素和干扰素亦有免疫抑制作用。在伴有高度的巨噬细胞活化的疾病中,如粟粒性结核或瘤型麻风时,往往呈现免疫抑制或免疫无反应状态,此时能发现有抗原特异性的粘附细胞(巨噬细胞)所介导的抑制细胞存在。

1.2 免疫分子

机体免疫应答的表现,除免疫细胞外,尚有一些免疫分子与之有关。它们除了决定或影响免疫应答的效应作用外,也和免疫应答的调节有关。免疫分子包括免疫球蛋白、补体、淋巴因子和单核因子以及其他一些与免疫调节有关的因子等。

1.2.1 免疫球蛋白

免疫球蛋白在免疫应答中主要有两个功能:①与抗原发生特异性的结合;②与体内组织细胞或蛋白成分相互作用,从而表现多种不同的效应作用,如活化补体、巨噬细胞吞噬异物及微生物、触发肥大细胞释放血管活性物质等。这两种主要的功能分别由免疫球蛋白分子的不同部位来完成。

1. 基本结构 各种免疫球蛋白的基本结构是由1~几个单体所组成。每个单体有两条重链(H)和两条轻链。各链之间由二硫键($-S'-S'-$)相连。每条重链是由420~460个氨基酸组成的多肽,分子量为50,000~55,000。有5种不同类型的重链(氨基酸排列顺序不同),分别称为 γ 、 α 、 μ 、 δ 和 ϵ ,一条重链可分为4~5段。每段中各有110个左右的氨基酸。在近氨基端(N端)的第一段是重链的可变区(V_H),其中氨基酸顺序和种类在不同免疫球蛋白中变化较大。其余几段为重链的恒定区(C_H)。恒定区中氨基酸的变化不大,基本上恒定。轻链由213~216个氨基酸组成,分子量为22,000~25,000。每条轻链分为两段;即 V_L 和 C_L 。轻链有两种类型,即 κ 型和 λ 型。一种免疫球蛋白的轻链或为 κ 型、或为 λ 型,无两型共存的情况。

免疫球蛋白用木瓜酶(Papain)消化后,可分为三个部分,即两个单独的“抗原结合片段”(Fab段)和一个“可结晶的片段”(Fc段)。Fab段中 V_H 与 V_L 共同构成与抗原结合的

部位。但具体与抗原发生特异性结合之处则在此两部中氨基酸变化最多的高变区(hyper variable region)。Fc段无抗体活性,但能和补体结合,通过胎盘,结合至肥大细胞或巨噬细胞受体上等生物学活性。

在重链的 Fab 和 Fc 段连接处,称绞链区(hinge region)。由于此区含有较多的脯氨酸,与免疫球蛋白分子的柔曲性和对酶的敏感性有关。免疫球蛋白若与抗原结合后能使其分子构型发生改变、使原呈 T 型的分子变为 Y 型。便于位于 CH₂ 处的补体结合暴露,从而激活补体。

免疫球蛋白分子中,除重链与轻链之间、重链和重链之间有二硫键联接外,在重链和轻链内部也有二硫键,因而多肽呈环状,而非直线状。而且环状结构并能各自折迭而形成球状结构(三维结构)。

2. 免疫球蛋白的多样性 正常抗体形成反应往往使多种抗体形成细胞活化,因而抗血清中所存在的抗体或免疫球蛋白就不会是均一的,而是有各种不同类型免疫球蛋白存在,即免疫球蛋白具有明显的多样性(heterogeneity)。所以这种抗血清在用其作为氨基酸顺序的研究时,就受到很大的限制。对免疫球蛋白生化研究的最理想制剂为均一性免疫球蛋白(homogeneous immunoglobulins),此种免疫球蛋白系由抗体形成细胞的单一细胞株所产生,故有高度的均一性或同源性。

(1) 均一性免疫球蛋白 均一性免疫球蛋白的来源主要有两种:即骨髓瘤蛋白和单克隆抗体。

A. 骨髓瘤蛋白 由于抗体形成细胞(浆细胞)的恶性增殖(浆细胞瘤)而合成的一种均一性免疫球蛋白,称为骨髓瘤蛋白(myeloma protein)。小鼠骨髓瘤中,此种蛋白的血清含量可高达 10 毫克/毫升。与正常血清免疫球蛋白不同,它在电泳分析中呈单一的尖峰。其分子结构和正常免疫球蛋白相同,也能与特异性抗原结合。因之,用骨髓瘤蛋白来进行免疫球蛋白氨基酸顺序上的研究,甚为有利。

B. 单克隆抗体 单克隆抗体(monoclonal antibodies)是 Köhler 与 Milstein 利用杂交瘤(hybridoma)技术所制备的一种极为均一的免疫球蛋白。即用特异性抗原免疫动物,取其脾脏细胞在体外与浆细胞瘤细胞混合培养。并以融合剂(聚乙二醇, PEG)促使两者的融合。经过一段时间培养后形成异核细胞(heterokaryons)。此种细胞能在体外大量增殖,并保留免疫细胞形成抗体的能力。经过筛选技术(克隆化, cloning)后,这种融合细胞就能在体外大量地产生抗体,并能稳定地生长繁殖,而形成一种在体外产生抗体的细胞株。这样,不仅使我们能够可以不用常规用免疫动物的方法产生抗体,而且也能把此种细胞株接种于小鼠腹腔,使小鼠腹腔液(腹水)中产生大量的均一性抗体。这种均一性抗体目前已广泛地应用于生物学和医学的各个领域,有人把它推崇为“免疫学上的革命”。

(2) 免疫球蛋白的抗原特异性 免疫球蛋白具有结构上的高度异质性,因而使其抗原特异性上有高度的多样性,表现极端复杂、多变。同种系所有个体的免疫球蛋白,其重链 Fc 段含有不同的抗原特异性,因而可将免疫球蛋白分为五类,分别为 IgG、IgA、IgM、IgD 和 IgE。同一类免疫球蛋白,因其重链抗原结构以及二硫键的位置和数目的不同,可再分为亚类。如 IgG 有 IgG₁、IgG₂、IgG₃ 和 IgG₄ 四个亚类。IgA 有 IgA₁ 和 IgA₂。同一种系各个体可同时有各种类或亚类的免疫球蛋白,只是数量上的多少有所不同。抗体和抗原结合的特异性同免疫球蛋白的类或亚类的不同无关,因机体对同一抗原常可产生各类或亚类的