

全国高等学校“十三五”医学规划教材
(供临床·基础·口腔·护理·预防·药学·检验·法医·影像·麻醉等专业用)

医学免疫学

第2版

主编 孙万邦 新燕 林英姿

高等教育出版社

全国高等学校“十三五”医学规划教材

(供临床·基础·口腔·护理·预防·药学·检验·法医·影像·麻醉等专业用)

医学免疫学

Y i x u e M i a n y i x u e

第2版

主 编 孙万邦 新 燕 林英姿

编 委 (以姓氏拼音为序)

常彩红	海南医学院	常晋霞	川北医学院
杜联峰	遵义医学院	富红丹	内蒙古医科大学
贺晓燕	遵义医学院	胡 宾	内蒙古医科大学
李成文	西南医科大学	林英姿	海南医学院
罗军敏	遵义医学院	裴 华	海南医学院
彭洪涛	内蒙古医科大学	司传平	济宁医学院
孙万邦	遵义医学院	王华民	海南医学院
王永霞	海南医学院	新 燕	内蒙古医科大学
徐 林	遵义医学院	姚新生	遵义医学院
余 妍	遵义医学院	周云刚	西南医科大学

高等教育出版社·北京

内容简介

全国高等学校“十三五”医学规划教材《医学免疫学》(第2版)共23章。第1章免疫学绪论,主要介绍免疫的概念及发展;第2章至第15章为免疫学基础,主要介绍免疫器官、免疫细胞、免疫分子、免疫应答;第16章至第21章主要介绍临床免疫;第22和第23章主要介绍免疫技术及应用。

医学免疫学知识进展日新月异,为了使学生对学科前沿、学科进展有所了解,本版教材配套数字课程(基础版),内容包括知识拓展、教学PPT及自测题等内容,方便教师教学和学生自主学习。

本书可供临床、基础、口腔、护理、预防、药学、检验、法医、影像和麻醉等医学类本科专业学生使用,亦可供生物学类本科生和研究生选用。

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学 / 孙万邦, 新燕, 林英姿主编. — 2版.
— 北京 : 高等教育出版社, 2018. 2
供临床、基础、口腔、护理、预防、药学、检验、法医、影像、麻醉等专业用
ISBN 978-7-04-048844-9

I. ①医… II. ①孙… ②新… ③林… III. ①医学-免疫学-高等学校-教材 IV. ①R392

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第008224号

策划编辑 瞿德竑 周 剑 责任编辑 瞿德竑 封面设计 杨立新 责任印制 毛斯璐

出版发行	高等教育出版社	网 址	http://www.hep.edu.cn
社 址	北京市西城区德外大街4号		http://www.hep.com.cn
邮政编码	100120	网上订购	http://www.hepmall.com.cn
印 刷	高教社(天津)印务有限公司		http://www.hepmall.com
开 本	787 mm×1092 mm 1/16		http://www.hepmall.cn
印 张	16.5	版 次	2013年1月第1版
字 数	320千字		2018年2月第2版
购书热线	010-58581118	印 次	2018年2月第1次印刷
咨询电话	400-810-0598	定 价	49.80元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换
版权所有 侵权必究
物 料 号 48844-00

数字课程（基础版）

医学免疫学

（第2版）

主编 孙万邦 新 燕 林英姿

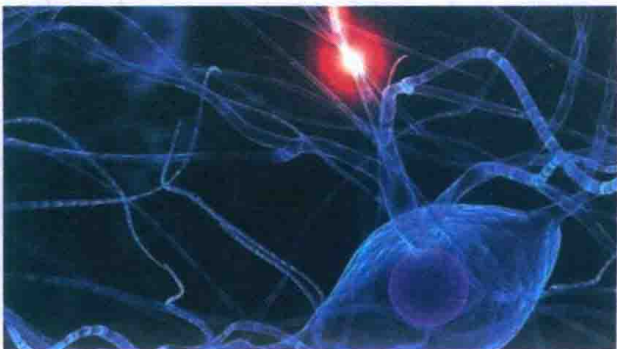


登录方法：

1. 电脑访问 <http://abook.hep.com.cn/48844>，或手机扫描下方二维码、下载并安装 Abook 应用。
2. 注册并登录，进入“我的课程”。
3. 输入封底数字课程账号（20 位密码，刮开涂层可见），或通过 Abook 应用扫描封底数字课程账号二维码，完成课程绑定。
4. 点击“进入学习”，开始本数字课程的学习。

课程绑定后一年为数字课程使用有效期。如有使用问题，请发邮件至：

medicine@pub.hep.cn



医学免疫学（第2版）

医学免疫学（第2版）数字课程与纸质教材一体化设计，紧密配合。数字课程内容涵盖知识拓展、教学PPT和自测题等资源，拓展了教材内容。在提升课程教学效果同时，为学生学习提供思维与探索的空间。

用户名： 密码： 验证码： 6659 忘记密码？

☐ 记住我(30天内免登录)

<http://abook.hep.com.cn/48844>

扫描二维码，下载 Abook 应用



医学免疫学(第2版)数字课程编委会

主 编 罗军敏 李成文

编委 (以姓氏拼音为序)

常彩红	海南医学院	常晋霞	川北医学院
杜联峰	遵义医学院	富红丹	海南医学院
贺晓燕	遵义医学院	胡 宾	内蒙古医科大学
李成文	西南医科大学	罗军敏	遵义医学院
马 龙	遵义医学院	潘海婷	内蒙古医科大学
裴 华	海南医学院	彭洪涛	内蒙古医科大学
秦娜琳	遵义医学院	王 利	内蒙古医科大学
王永霞	海南医学院	徐 林	遵义医学院
姚新生	遵义医学院	余 妍	遵义医学院
张继东	遵义医学院	郑 静	遵义医学院
周云刚	西南医科大学		

前 言

免疫学是近年来生命科学领域发展迅速的学科之一,医学免疫学是一门重要的医学教育主干课程,广泛渗透到基础医学、预防医学和临床医学的多个学科及专业,特别是与一些重大的感染性疾病、自身免疫病和肿瘤等的致病、诊断、预防和治疗密切相关。

医学免疫学学科飞速发展,新理论、新技术不断呈现,在教学中,初学者普遍反映其概念多、难点多,且与其他学科联系多、前后章节相互联系多,抽象、难学。我们长期在第一线教学,积累了“教”的体会,听到了“学”的呼声,为此,组织在教学实践中体会较为深刻的老师共同编写本教材,希望本教材能成为师生快乐学习的知识载体。本教材编写原则仍然强调基础理论、基本知识和基本技能,注重思想性、科学性、先进性和启发性,做到适教适学。内容上坚持系统性和完整性,阐述上力求做到概念准确、语言简明、由浅入深、循序渐进。本教材在贯彻教学大纲和执业医师考试大纲要求的基础上,在教材内容上大胆进行了精选。本教材第1版使用以来受到师生的好评,同时也收到一些批评与建议,在第2版修改中充分考虑了这些建议,在文字上作了进一步的精简。各学校教学课时不同,建议理论教学学时为40~60学时,鉴于各校教学课时安排不同,在保证主要内容的基础上,各校根据教学实际可选择有关的内容教学。

为充分反映免疫学最新进展和系统知识,方便学生学习巩固,本教材配套数字课程(基础版),内容包括知识拓展、教学PPT及自测题(含近年执业医师考试有关免

疫学的试题),供学生拓展学习。

本教材编写工作能顺利完成,得到了高等教育出版社、各编写院校的教务处和教研室的大力支持,特别是济宁医学院司传平教授为本教材提供精美的彩图,此外,教材编委会秘书罗军敏教授作了大量联系和审校稿的工作,秦娜琳、郑静、马龙、张继东、龙润莹、丁涛等在文字、图表核校方面付出了辛勤的劳动,在此一并致谢。

现代免疫学进展日新月异,限于我们的学识水平和编写能力,教材中难免有不妥之处,恳切希望各校师生提出批评、建议,以期在今后教材修订中更趋完善。

孙万邦 新 燕 林英姿

2017年8月1日

目 录

第一章 免疫学绪论 / 1

- 第一节 免疫的基本概念 / 1
- 第二节 免疫学发展简史 / 3
- 第三节 免疫学发展趋势 / 7

第二章 免疫器官和组织 / 10

- 第一节 中枢免疫器官 / 11
- 第二节 外周免疫器官 / 14
- 第三节 淋巴细胞归巢与再循环 / 18

第三章 抗原 / 20

- 第一节 抗原的异物性与特异性 / 20
- 第二节 影响抗原免疫原性的因素 / 23
- 第三节 抗原种类及医学中重要的抗原 / 25
- 第四节 免疫佐剂 / 28

第四章 免疫球蛋白 / 30

- 第一节 免疫球蛋白的结构 / 30
- 第二节 免疫球蛋白的类型 / 35
- 第三节 免疫球蛋白的生物学特性 / 37
- 第四节 人工制备抗体 / 40

第五章 补体系统 / 42

- 第一节 补体系统概述 / 42
- 第二节 补体系统的激活途径 / 43
- 第三节 补体系统的调控 / 49
- 第四节 补体的生物学作用 / 50
- 第五节 补体与疾病的关系 / 52

第六章 细胞因子 / 54

- 第一节 细胞因子的共同特征 / 54
- 第二节 细胞因子的分类及生物学作用 / 56
- 第三节 细胞因子与临床应用 / 60

第七章 免疫细胞膜分子 / 62

- 第一节 白细胞分化抗原 / 62
- 第二节 黏附分子 / 66
- 第三节 CD 和黏附分子的应用 / 70

第八章 人类主要组织相容性复合体 / 72

- 第一节 HLA 复合体结构及其遗传特征 / 72
- 第二节 HLA 分子的结构及功能 / 76

第三节 HLA 与医学实践 / 80

第九章 抗原呈递细胞 / 83

第一节 抗原呈递细胞的种类 / 84

第二节 抗原的处理和呈递 / 93

第十章 T 淋巴细胞 / 99

第一节 T 淋巴细胞的分化发育 / 99

第二节 T 淋巴细胞的表面分子 / 103

第三节 T 细胞亚群及其功能 / 106

第十一章 B 淋巴细胞 / 110

第一节 B 淋巴细胞的分化发育 / 110

第二节 B 淋巴细胞的表面分子 / 112

第三节 B 淋巴细胞亚群及功能 / 114

第十二章 固有免疫 / 116

第一节 固有免疫系统的组成 / 116

第二节 固有免疫的识别机制 / 119

第三节 固有免疫的生物学意义 / 124

第四节 固有免疫与疾病 / 126

第十三章 适应性免疫应答 / 127

第一节 适应性免疫应答的基本

过程 / 127

第二节 T 细胞介导的细胞免疫

应答 / 128

第三节 B 细胞介导的体液免疫应答 / 136

第十四章 免疫耐受 / 143

第一节 免疫耐受的形成和表现 / 143

第二节 免疫耐受的机制 / 146

第三节 免疫耐受与临床医学 / 149

第十五章 免疫调节 / 152

第一节 分子水平的免疫调节 / 152

第二节 细胞水平的免疫调节 / 156

第三节 整体水平的免疫调节 / 158

第十六章 抗感染免疫 / 160

第一节 抗病毒免疫应答 / 160

第二节 抗细菌免疫应答 / 162

第三节 抗感染所致免疫病理 / 164

第十七章 超敏反应 / 166

第一节 I 型超敏反应 / 166

第二节 II 型超敏反应 / 171

第三节 III 型超敏反应 / 174

第四节 IV 型超敏反应 / 176

第十八章 自身免疫病 / 179

第一节 自身免疫概述 / 179

第二节 自身免疫病的诱发因素 / 181

第三节 常见的自身免疫病及治疗原则 / 184

第十九章 免疫缺陷病 / 188

第一节 原发性免疫缺陷病 / 188

第二节 获得性免疫缺陷病 / 194

第二十章 肿瘤免疫 / 203

第一节 肿瘤抗原 / 203

第二节 机体抗肿瘤免疫 / 204

第三节 肿瘤细胞的免疫逃逸机制 / 207

第四节 肿瘤的免疫诊断、预防及治疗 / 208

第五节 肿瘤疫苗治疗新策略 / 210

第二十一章 移植免疫 / 213

第一节 同种异体器官移植排斥的机制 / 213

第二节 移植排斥反应的类型 / 216

第三节 移植排斥反应的防治 / 218

第二十二章 免疫学检测技术 / 223

第一节 免疫学检测原理 / 223

第二节 免疫分子的检测 / 227

第三节 免疫细胞的检测 / 229

第四节 免疫相关基因的检测 / 235

第二十三章 免疫学防治 / 239

第一节 免疫预防 / 239

第二节 免疫治疗 / 245

参考文献 / 251

第一章 免疫学绪论

免疫学(immunology)是研究人体免疫系统的结构与功能、免疫应答机制及免疫性疾病诊断、预防与治疗的一门学科。随着免疫学的迅速发展及细胞生物学、分子生物学和分子遗传学的渗透,目前已形成了多个分支学科,从不同角度进一步推动了免疫学的整体发展,免疫学已成为生命科学与医学的一门支撑学科和前沿学科。

第一节 免疫的基本概念

一、免疫的概念

古代人们早已认识到天花是一种烈性传染病,如与患者接触,很容易受到感染。但病愈康复者去护理天花病人,一般不会再得天花。这种免除瘟疫的现象,是“免疫”一词的最早概念。免疫(immune)是从拉丁文 *immunitas* 衍生而来,其原为免除税收(exception from charges)和免除劳役之意,而后引申为免除瘟疫,意为抵抗病原生物感染,即阻止病原体侵入机体、中和毒素或病毒。在 20 世纪,科学家发现了一些与抗感染无关的免疫现象,如注射异种动物血清引起的血清病,血型不符输血引起的输血后溶血反应,人食入某些食物或应用某些药物引起的过敏反应等,通过对这些发现的科学分析,认识到免疫应答不一定由病原体引起,免疫功能也不仅限于抗感染,免疫应答的后果并不都对机体有利。

现代免疫学认为,免疫(immunity)是机体接触“抗原性异物”或“异己成分”的一种生理反应,是机体免疫系统通过固有免疫和适应性免疫识别排除“抗原性异物”以维持机体生理平衡的一种功能。这些维持机体内环境稳定的生理反应,通常对机体是有利的,但在某些条件下也可造成对机体组织细胞的损伤或生理功能紊乱。所以,现代免疫的概念可以概括地指机体识别和排除“抗原性异物”的生理功能。

二、免疫系统的组成及应答类型

在免疫学科逐渐发展形成的过程中,首先是免疫系统的确立及对免疫应答认识的逐渐完善。免疫系统(immune system)由免疫组织和器官、免疫细胞及免疫分子组成(表 1-1)。

表 1-1 免疫系统组成

免疫器官		免疫细胞	免疫分子	
中枢	外周		膜型分子	分泌型分子
胸腺	脾	干细胞系	TCR	免疫球蛋白
骨髓	淋巴结	淋巴细胞	BCR	补体分子
法氏囊(禽类)	黏膜相关淋巴组织	单核吞噬细胞	CD 分子	细胞因子
	皮肤相关淋巴组织	其他 APC(树突状细胞、内皮细胞等)	黏附分子	
		其他免疫细胞(粒细胞、肥大细胞、血小板、红细胞等)	MHC	
			其他	

抗原物质进入机体后激发的免疫系统识别和产生效应过程称免疫应答(immune response),根据免疫系统识别和清除抗原的过程,免疫应答可分为固有免疫(innate immunity)和适应性免疫(adaptive immunity)两种类型。固有免疫又称为天然免疫(natural immunity)或非特异性免疫(non-specific immunity),是生物在长期进化过程中逐渐形成的,是抵御病原生物入侵机体的第一道防线。每一个健全的个体都可通过多种防御机制抵御外来病原体的侵犯,如皮肤黏膜的屏障作用、细胞吞噬杀伤作用、补体的溶菌作用等。这些机制是机体无需与抗原接触就已固有的,其识别不具有高度特异性,是通过模式识别受体(pattern-recognition receptor,PRR)来区分“自己”和“非己”,从而产生固有免疫应答。适应性免疫应答是另一种防御机制,是机体在接触抗原后产生的特异性免疫反应,即获得性免疫(acquired immunity)或特异性免疫,它包括 B 淋巴细胞介导的体液免疫和 T 淋巴细胞介导的细胞免疫。在免疫应答过程中,B 淋巴细胞抗原受体(B cell receptor,BCR)、T 淋巴细胞抗原受体(T cell receptor,TCR)、主要组织相容性复合体系统,以及多种细胞因子等多因素参与发挥生物学效应。

三、免疫功能与表现

免疫的功能是通过免疫系统精细的识别而介导的复杂生物学效应,是一个相互作用、相互联系的网络级联反应。正常生理情况下,免疫功能的发挥可维持机体内环境的相对稳定;异常情况下,免疫功能失调可使机体发生免疫病理变化并导致疾病。

1. 免疫防御(immune defense) 是针对外来抗原物质(如病原微生物等)的免疫保护作用,即抗感染免疫。免疫防御功能正常时,能防止外界病原体的入侵,及时清除入侵的病原体,或产生中和毒素等效应;但如果表现过于强烈,则可在清除抗原的同时造成组织损伤或生理功能紊乱,发生超敏反应。免疫防御功能低下或缺如则易发生严重感染或免疫缺陷病。

2. 免疫监视(immune surveillance) 体内存在监视体细胞发生突变的调控机制,是机体抗肿瘤的重要免疫机制,随时发现和清除体内出现的“非己”成分,如清除

由基因突变而发生的肿瘤细胞以及衰老、凋亡的细胞等。如果免疫监视功能低下,就有发生肿瘤的可能,或导致病毒的持续感染的可能。

3. 免疫稳定(immune homeostasis) 是通过自身耐受和免疫系统内部自控调节的机制,以维持免疫功能在生理范围内的相对稳定,如及时清除损伤或衰老细胞,介导细胞与细胞、细胞与体液间的调节,参与神经系统及内分泌系统之间的网络调节。机体在胚胎发育期,未成熟的 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞接触自身发育有关的抗原后,则形成自身耐受。如果此种功能失调,免疫系统将把自身组织作为非己物质处理,可产生自身免疫应答,甚至导致自身免疫病的发生。

第二节 免疫学发展简史

从中国人发明人痘苗得以传播开始,免疫学的形成和发展已经历了两千多年,按其学科形成特征可分为三个时期。

一、经验免疫学时期

人类对免疫的认识首先是从与传染病作斗争中开始的,我国东晋时代医学家葛洪(281—341),在公元 303 年所著的《肘后备急方》中记载了有关医治“癫疯狗病”的方法,“乃杀所咬犬,取脑敷上,后不复发”。宋真宗时期(998—1022),丞相王旦从四川请了一位医生为其子种“人痘”,结果免患天花。在 11 世纪,烈性传染病天花感染率高,死亡率高,严重威胁人类的生存。人们用天花病人的痘痂研磨成粉末,吹入人的鼻内预防天花(图 1-1),后来为减弱“人痘苗”的毒性,明代隆庆年间(1567—1572)将痘痂在微微加热下研磨成粉末制成“太平苗”在中国广泛推广应用。17—18 世纪,

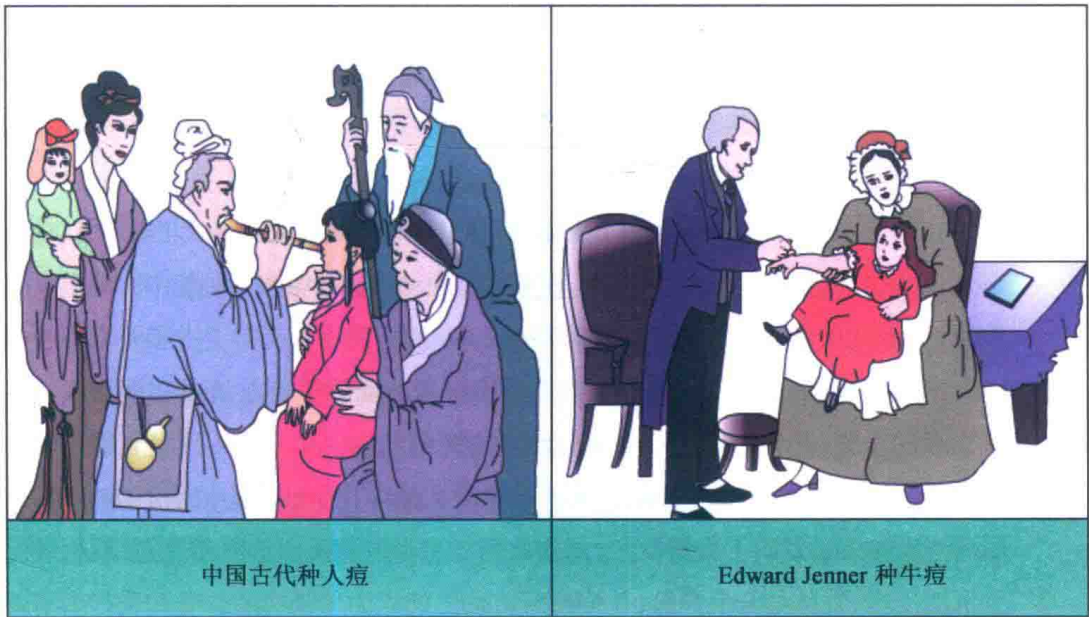


图 1-1 种痘

人痘接种预防天花的方法引起邻国的注意,其中,英国驻土耳其大使夫人 M. W. Montague(蒙塔古)专程到中国学习种痘技术,1717 年在大使馆外科医生的照顾下, Montague 为她的儿子种了人痘,1718 年 6 月 Montague 返回英国之后,又大力提倡种痘,从此,人痘接种术在英国流传起来。随后,欧洲各国和印度也试行接种人痘,进而使人痘预防天花的方法得以推广和验证。继人痘之后免疫学的一个重要发明是,18 世纪后叶,英国医生 Edward Jenner 从患过牛痘的挤奶女工不再患天花的现象观察中得到启发,在简易的实验条件下进行多年的“牛痘苗”研究;他将挤牛奶女工 Sarah Nelmes(尼姆斯)手上感染的牛痘小脓疱中取出的材料制备成“牛痘苗”,接种到 James Phipps(菲普斯)手臂皮肤上,发现 Phipps 开始有数天不适,很快就恢复了健康。6 周后,用天花病人的脓疱液再给 Phipps 注射,结果只引起局部反应,并不造成严重损害,未发展为天花。牛痘苗的发明不仅弥补了人痘苗的不足,而且可在实验室大量生产,因此很快地代替了人痘苗,并为医学界和大众普遍接受。1798 年 Jenner 发表了论文“Vaccination”,从此,由牛痘苗开创的免疫预防接种在全球普遍开展,经过人类近 180 年努力,1979 年 10 月 26 日,经 WHO 专家鉴定,世界上最后一位天花病人痊愈后没有新发病例,WHO 宣布全球已经消灭天花。通过免疫接种在全球消灭天花,这是人类战胜传染病的具有里程碑意义的事件。

二、科学免疫学时期

在 Jenner 发明牛痘苗之后几乎一个世纪,免疫学发展处于停滞时期,18 世纪至 20 世纪中叶,人们对免疫功能的认识由人体现象的观察进入了科学实验时期。在此期间取得的重要成果包括:法国微生物学家、免疫学家 Louse Pasteur(巴斯德)提出传染病原因“微生物学说”,Koch 体外分离细菌成功使得人工制备疫苗有了理论和技术基础,Pasteur 以高温培养法制备了炭疽疫苗,用狂犬病毒在兔体内经连续传代制备了狂犬疫苗,而后还制备鸡霍乱疫苗等多种疫苗。我国从 20 世纪 50 年代以来研制大量疫苗,实行计划免疫接种,有效消灭和控制许多传染病,包括在 2003 年以来从 SARS 到 H1N1 流感等新发和再发传染病控制方面,疫苗的应用对疾病的控制和社会的稳定都起了十分重要的作用。

1890 年,德国学者 Emil von Behring(贝林)和日本学者 Kitasato(北里)用白喉外毒素逐渐加大剂量免疫动物时发现,在被免疫的动物血清中有一种能中和外毒素的物质,称为抗毒素。将此免疫血清转移给正常动物,使后者获得了中和外毒素的能力。1891 年,Behring 与 Kitasato 用含白喉抗毒素的动物免疫血清成功地治愈一名患白喉的女孩,此为第一个被动免疫治疗的病例。尔后又用非致死量的破伤风毒素免疫动物获得破伤风抗毒素,在第一次世界大战中用于战伤的救治。1896 年,美国科学家 Widal 发明了凝集反应,用伤寒菌与患者血清反应诊断伤寒,尔后相继建立沉淀反应、补体结合反应等,免疫诊断方法的建立为传染病的诊断和流行病学调查提供了新的的重要手段,这些传统的方法在现代医学发展的今天虽然不常用了,但

是,对现代免疫学新技术的建立起到了奠基石的作用。由于“抗原-抗体”检测方法引进了标记技术,大大提高了抗原-抗体反应的敏感性和特异性,1941年 Coons 发明免疫荧光标记技术,1960年 Yalow 和 Berson 发明放射免疫标记技术,1966年 Avrums 发明免疫酶标记技术,这些新技术的建立,推动了现代免疫技术的进步与发展。

1894年, Pfeiffer 发现了免疫溶菌现象,他用霍乱弧菌免疫豚鼠的新鲜血清与细菌作凝集反应,在观察到明显的凝集结果后又意外发现凝集块消失了,他将霍乱弧菌注射到已被该菌免疫的豚鼠腹腔内,发现新注入的霍乱弧菌迅速溶解。比利时科学家 Jules Bordet 将新鲜免疫血清加热 30 分钟后,再加入相应细菌,发现只出现凝集反应,丧失了溶菌能力,这项研究在 1919 年获得了诺贝尔生理学或医学奖,这一发现认为,免疫血清中可能存在两种与溶菌有关的物质,一种是对热稳定的物质即抗体,能与相应细菌或细胞特异性结合,引起凝集;另一种是对热不稳定的物质,称之为补体,它是正常血清中的成分,无特异性,但具有协助抗体溶解细菌或细胞的作用。

对免疫现象本质认识的真正讨论始于 19 世纪末,机体免疫保护机制的探讨引起人们的关注,在此期间形成两大学派。一派为以俄国科学家 Elie Metchnikoff (梅契尼可夫)为代表的细胞免疫学说派,他首先发现体内白细胞及肝、脾的吞噬细胞有吞噬消化入侵细菌的能力,因此认为抗感染免疫是由体内的吞噬细胞所决定的,1864年 Metchnikoff 提出细胞免疫理论。另一派以德国科学家 Paul Ehrlich (欧立希)为代表的体液免疫学说派,他用生物化学方法研究免疫现象,认为机体受病原微生物及其毒素刺激后,能产生抗毒素等抗体,而存在于血清和其他体液中,因此认为血清中的抗体是抗感染免疫的主要因素。Ehrlich 认为抗体是体内自然而然产生的,行使细胞膜表面特异性受体的功能,推断这些抗体受体可能是合适的抗原分子特异性选择的结果,由于它们从细胞表面脱落而刺激细胞代偿过度产生,从而出现在血液中成为循环抗体。直至 1903 年, Wright 和 Douglas 在研究吞噬现象时,发现血清和其他体液中存在一种调理素物质,能大大增强吞噬作用,从而初步将两大学派统一起来,使人们开始认识到机体的免疫机制包括两个方面:体液免疫和细胞免疫。

1897 年, Ehrlich 提出关于抗体产生的侧链学说。20 世纪 30 年代, Haurowitz 和 Pauling 等先后提出抗体生成的直接模板学说和间接模板学说,他们均认为抗原决定了抗体的特异结构,否认产生抗体的细胞膜上具有识别抗原受体,直到克隆选择学说提出后,才使人们对免疫识别的本质有了新的认识。1957 年, Burnet 提出了关于抗体生成的克隆选择学说(图 1-2)。该学说是将机体的免疫现象建立在生物学的基础上,其基本观点为:①机体内存在识别不同抗原的多种细胞系,每一细胞系的细胞表面表达识别相应抗原的同一受体。②抗原进入机体后,选择性地与具有相应受体的细胞系结合,使之活化、增殖、分化成效应细胞或记忆细胞。③在胚胎时期,针

对自身抗原的免疫细胞与自身抗原接触后可被破坏、排除或处于抑制状态。

④免疫细胞可突变形成与自身抗原反应的细胞系,导致自身免疫病。克隆选择学说不仅阐明了抗体产生机制,同时也可对抗原的识别、免疫记忆的形成、自身耐受的建立和自身免疫发生等重要免疫生物学现象进行解答。至此,免疫学跨越了感染免疫的范畴,逐渐形成生物医学中的一门新的学科。

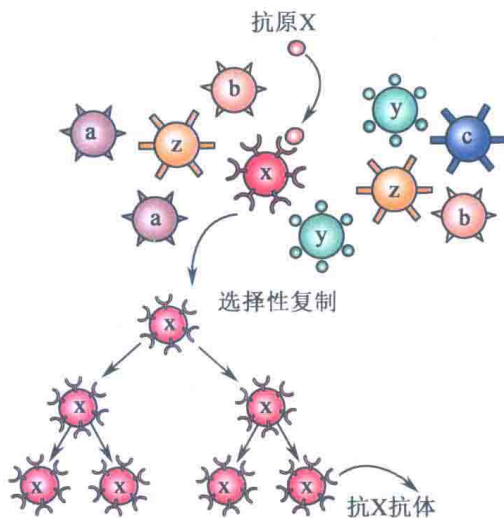


图 1-2 克隆选择学说

三、现代免疫学时期

20 世纪下半叶为现代免疫学时期,这一时期使免疫学开始研究生物学问题,出现了全新的免疫学理论。1957 年,Click 发现摘除鸡腔上囊,可引起抗体产生缺陷,认为腔上囊是抗体产生淋巴细胞存在的主要场所,并将产生抗体的淋巴细胞称为 B 淋巴细胞。1961 年,Miller 通过在哺乳类动物发育早期摘除其胸腺,发现小鼠在新生期摘除胸腺后,其外周血和淋巴器官中淋巴细胞数量减少,导致细胞免疫缺陷和抗体产生严重下降,证明了依赖于胸腺发育的淋巴细胞为 T 淋巴细胞。Good 在临床上观察一先天性胸腺发育缺陷新生儿,其外周血和淋巴器官中淋巴细胞数量减少,导致细胞免疫缺陷。1969 年,Claman 和 Mitchell 等提出了 T 淋巴细胞亚群的概念。此后,人们进一步证实了经胸腺和腔上囊分化、成熟的 T、B 淋巴细胞在外周淋巴组织的分布,以及 T、B 淋巴细胞在抗体产生中的协同作用,从而建立了免疫器官与免疫细胞发育分化的生物学理论。1945 年,Owen 发现异卵双生的两头小牛体内有两种血型红细胞共存,称其为血型细胞相嵌现象。由于不同血型细胞天然存在于同一机体内不引起免疫应答故又称为天然耐受。此后,Medawar 等在新生期小鼠体内成功地进行了人工诱导异己抗原耐受实验,揭示了体内处于发育阶段的免疫细胞无论接触自身抗原还是异己抗原,均可导致对相应抗原的耐受。

1939 年,Tiselius 和 Knbat 进行血清蛋白电泳时发现白蛋白、 α 、 β 、 γ 球蛋白 4 个主要部分,并发现抗体活性主要存在于 γ 区。1953 年,Grab 和 Williams 用免疫电泳分析法发现 Ig 多态化,借助骨髓瘤 Ig 在理化性、抗原性和遗传学上的均一化进行 Ig 结构研究。此后,建立了免疫球蛋白的分类,证明了 Ig 单体四肽链结构,分析了氨基酸的序列和分子空间构型,找出了肽链功能区的划分、抗体多样性的遗传控制等重大研究进展。1972 年,丹麦科学家 Jerne 提出免疫网络学说,该学说认为在同一机体内一组抗体的独特型决定簇可被另一组抗独特型抗体分子识别;而一组淋巴细胞表面的抗原受体可被另一组淋巴细胞表面抗独特型表面受体所识别,这样在淋巴细胞

和抗体之间就形成了独特型-抗独特型免疫网络。

细胞因子和免疫细胞膜分子研究是近 20 多年来免疫学研究的热点。最初人们从细胞培养液中提取细胞因子进行功能和结构的研究,相继发现了白细胞介素、干扰素等,通过基因工程技术,可大批量产生细胞因子,促进了细胞因子在临床治疗和实验研究中的应用。与此同时发现免疫细胞膜分子种类很多,主要包括 T、B 淋巴细胞抗原识别受体(TCR/BCR)、主要组织相容性抗原、白细胞分化抗原(CD)、促分裂素受体、细胞因子受体、免疫球蛋白受体等。20 世纪初,人们发现在不同种属或同种不同个体间进行正常组织或肿瘤移植时出现的排斥反应,是由细胞表面主要组织相容性分子(MHC-I/II 类分子)决定的。此后,人们又注意到 T 细胞识别抗原时,存在 MHC 的限制性,即 T 淋巴细胞抗原受体(TCR)在识别异己抗原时,同时识别自身 MHC 分子。人们对白细胞分化抗原的大量研究,揭示了 T 淋巴细胞亚群的功能、细胞激活途径和膜信号的转导及细胞分化过程中的调控等机制。此外,在研究细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)杀伤作用时,发现 CTL 表达的 FasL 可与靶细胞表达的 Fas 结合,引起靶细胞内半胱天冬蛋白酶(caspase)级联活化,裂解 DNA,导致靶细胞凋亡(apoptosis)。20 世纪免疫学的这些研究使免疫学进展到以基因活化及分子作用为基础,阐明免疫细胞生命活动与功能,理解细胞与细胞之间、免疫系统与神经-内分泌系统之间的整体调节。现代免疫学的发展,取得了许多令世人瞩目的成就,多位科学家获得了诺贝尔生理学或医学奖。



知识拓展 1-1

获诺贝尔生理或医学奖的免疫学家及相关成就

第三节 免疫学发展趋势

现代免疫学的重要任务是:深入加强理论研究,为传染病的预防、诊断和治疗不断探索新方法、新技术,针对自身免疫病、超敏反应、肿瘤等与免疫相关的多种疾病寻找有效的防治措施,为提高及促进人类健康作贡献。1975 年,Kohler 和 Milstein 首创杂交瘤技术,将小鼠骨髓瘤细胞与致敏的 B 细胞在体外进行融合形成杂交瘤(hybridoma),这种杂交瘤细胞既保持了骨髓瘤细胞无限制生长繁殖的特性,又具有合成和分泌抗体的能力。应用该技术可产生均一的、只针对单一抗原表位的抗体,称为单克隆抗体(mAb)。mAb 具有纯度高、特异性强、可大量生产等优点,已被广泛应用于免疫检测和治疗。目前,利用分子杂交技术和分子遗传学理论制备的基因工程抗体,如完全人源化抗体、单链抗体及双特异抗体等,较 mAb 更具优越性。分子杂交技术也被用于研究免疫球蛋白分子、T 淋巴细胞受体分子、补体、细胞因子,以及 MHC 分子等的基因结构、功能及其表达机制研究。20 世纪 80 年代,采用基因重组技术制备的重组疫苗、DNA 疫苗及转基因植物疫苗,为免疫预防开辟了崭新的前景。而利用基因工程制备重组细胞因子的广泛开展,已取得了较大的经济效益和社会效益。

近 10 年来,免疫学发展日新月异,基础免疫学理论研究出现了新的突破,新型