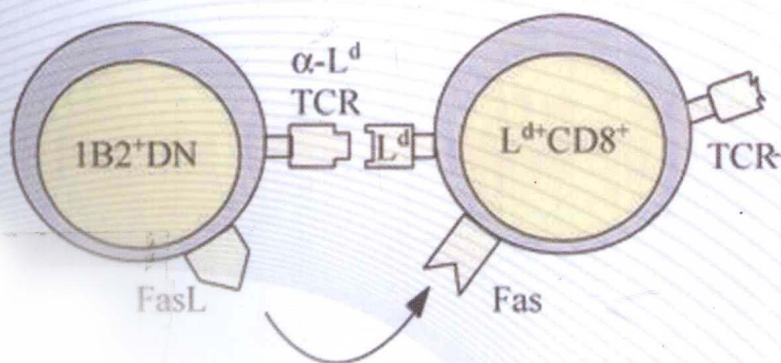




西安交通大学研究生教育系列教材

医学免疫学

袁育康 主编



科学出版社
www.sciencep.com

西安交通大学研究生教育系列教材

医学免疫学

袁育康 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书是西安交通大学研究生院为配合研究生学位课程教学改革而组织编写的研究生系列教材之一,由国内7所医科大学和综合性大学医学院免疫学专业教师共同编写而成。在编写过程中,根据编者多年的免疫学教学经验及对研究生、本科生免疫学学习的了解,为减少与本科教材的重复,本书在内容的取舍上做了尝试,省略了在本科阶段已重点学习过的抗原、抗体、补体三个章节,免疫系统也仅作一简要的介绍。另考虑到自身免疫病的发病机制可以理解为针对自身成分的过度的、不受控制的应答分别属于II、III、IV型超敏反应,故本书尝试将它与超敏反应合为一章,旨在突出在研究生学习阶段免疫学需掌握的重点。

本书各章重点突出,层次清晰,文字力求简洁通顺。结合研究生阶段的学习特点,全书在内容上既强调“三基”,又适当增加了现代免疫学最新进展及免疫学研究历史上的经典实验,以期学生能有所借鉴。

本书主要读者对象为医学院校基础及临床专业的研究生,也可供本科生、长学制医学生及有关专业临床医生作为参考书。

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学 / 袁育康主编. —北京:科学出版社,2010

(西安交通大学研究生教育系列教材)

ISBN 978-7-03-029329-9

I. 医… II. 袁… III. 免疫学-研究生-教材 IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 207357 号

责任编辑:罗 静 李秀伟 李 锋 刘 晶 / 责任校对:朱光兰

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:鑫联必升

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010年11月第 一 版 开本:B5(720×1000)

2010年11月第一次印刷 印张:23

印数:1—2 500 字数:442 000

定价:48.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《医学免疫学》编写人员名单

主 编 袁育康

参编人员 (按姓氏笔画排序)

王军阳

王福庆

史 霖

朱道银

任 欢

刘如意

沈关心

张凤蕴

陈雪玲

范桂香

周 娅

周晓勃

袁育康

唐建民

富东旭

谢 明

雷艳君

前 言

20 世纪 70 年代以来,分子生物学理论及技术在免疫学研究中的应用再一次极大地推动了免疫学的发展。如今免疫学已成为当今生命科学的前沿学科和现代医学的支撑学科之一,并与其他基础医学和临床医学学科广泛交叉形成了不少边缘学科。免疫学已成为医学教育中的一门重要的主干课程。

本书是西安交通大学研究生院为配合研究生学位课程教学改革而组织编写的研究生系列教材之一。在编写过程中,根据编者对研究生免疫学教学多年的了解,为减少与本科教材的重复,在内容的取舍上做了尝试,省略了在本科阶段已重点学习过的抗原、抗体、补体三个章节,免疫系统也仅作一简要的介绍,旨在突出在研究生学习阶段免疫学需掌握的重点。另考虑到自身免疫病的发病机制可以理解为针对自身成分的过度的、不受控制的应答,分别属于 II、III、IV 型超敏反应,故本书尝试将它与超敏反应合为一章。

在本书编写过程中,马耀民先生协助对插图进行精心的绘制与修改,在此谨表示衷心的感谢。

受编者学识水平及教学经验所限,本书仍存在诸多不足甚至错误之处,恳请同道及读者不吝赐教。

编 者
2010 年 5 月

目 录

前言

第一章 绪论	(1)
第一节 免疫学概论	(1)
一、免疫的概念与功能	(1)
二、免疫应答的类型	(2)
第二节 免疫学发展简史	(3)
一、经验免疫学时期	(3)
二、科学免疫学时期	(4)
三、现代免疫学时期	(7)
第三节 免疫系统简介	(9)
一、中枢免疫器官	(10)
二、外周免疫器官	(13)
三、免疫细胞	(18)
参考文献	(21)
第二章 细胞因子	(22)
第一节 细胞因子概述	(22)
一、细胞因子的分类与命名	(22)
二、细胞因子的共同特点	(27)
第二节 细胞因子受体	(28)
一、细胞因子受体的分类	(29)
二、细胞因子受体的公有亚基	(29)
三、可溶性细胞因子受体	(30)
第三节 细胞因子的生物学作用及其机制	(31)
一、细胞因子的生物学作用	(31)
二、细胞因子的效应机制	(33)
第四节 细胞因子与临床	(33)
一、细胞因子与疾病的发生	(34)
二、细胞因子与疾病的诊断	(37)
三、细胞因子与疾病的治疗	(37)
参考文献	(39)
第三章 白细胞分化抗原和黏附分子	(40)
第一节 人白细胞分化抗原	(40)
一、参与抗原摄取与提呈的 CD 分子	(41)

二、参与 T 细胞识别、活化与信号转导的 CD 分子	(42)
三、参与 B 细胞识别、活化与信号转导的 CD 分子	(43)
四、参与免疫效应的 CD 分子	(43)
第二节 黏附分子	(46)
一、黏附分子的类别及其特征	(46)
二、黏附分子的生物学作用	(52)
三、黏附分子与临床	(55)
参考文献	(57)
第四章 主要组织相容性复合体及其编码分子	(59)
第一节 HLA 基因命名法	(59)
一、HLA 基因命名法	(60)
二、经典 HLA I 类和 II 类分子命名法	(60)
第二节 HLA 复合体	(61)
一、HLA I 类区	(62)
二、HLA II 类区	(62)
三、HLA III 类区	(62)
第三节 HLA 基因特点与遗传特点	(63)
一、HLA 基因特点	(63)
二、HLA 遗传特点	(65)
第四节 HLA 基因结构与 HLA 分子结构	(66)
一、HLA 基因结构	(66)
二、HLA 分子结构	(67)
第五节 MHC 分子和抗原肽的相互作用	(70)
一、与 HLA 分子结合的肽的特征	(70)
二、HLA 分子与肽结合的分子基础	(71)
第六节 HLA 分子的生物学意义及 HLA 与临床医学	(74)
一、HLA 的生物学意义	(75)
二、HLA 的临床意义	(76)
参考文献	(78)
第五章 固有免疫	(79)
第一节 固有免疫的屏障与体液分子	(79)
一、屏障作用	(79)
二、参与固有免疫的体液分子	(80)
第二节 固有免疫细胞	(84)
一、吞噬细胞	(84)
二、NK 细胞	(90)
三、 $\gamma\delta$ T 细胞	(94)
四、NKT 细胞	(94)

五、B1 细胞	(94)
六、肥大细胞	(94)
第三节 固有免疫的识别机制	(94)
一、病原相关分子模式是固有免疫识别的“抗原”	(95)
二、体液中的模式识别分子	(95)
三、模式识别受体	(96)
第四节 固有免疫应答	(102)
一、固有免疫应答的时相	(102)
二、固有免疫应答的效应机制	(104)
第五节 固有免疫应答的生物学意义	(106)
一、抗感染	(106)
二、参与适应性免疫应答的启动	(106)
三、参与对适应性免疫应答的调控	(108)
四、影响适应性免疫应答的类型	(108)
五、在适应性免疫应答的效应中发挥作用	(109)
参考文献	(109)
第六章 抗原提呈细胞与抗原加工提呈	(110)
第一节 抗原提呈细胞	(110)
一、树突状细胞	(111)
二、巨噬细胞	(116)
三、B 细胞	(119)
第二节 APC 对抗原的加工及抗原提呈途径的实验研究	(119)
第三节 蛋白质抗原提呈途径及其机制	(121)
一、内源性抗原提呈途径	(121)
二、外源性抗原提呈途径	(124)
三、抗原的交叉提呈	(127)
第四节 脂类抗原提呈途径	(128)
参考文献	(129)
第七章 T 淋巴细胞及 T 淋巴细胞介导的免疫应答	(130)
第一节 T 淋巴细胞	(130)
一、T 细胞的分化发育	(130)
二、T 细胞的表面标志	(135)
三、T 细胞亚群及其功能	(141)
第二节 T 细胞对抗原的识别	(149)
一、T 细胞与 APC 的非特异性结合	(149)
二、T 细胞与 APC 的特异性结合	(149)
三、T 细胞和 APC 表面共刺激分子的结合	(150)
四、免疫突触	(150)

第三节 T 细胞活化、增殖和分化	(151)
一、T 细胞活化	(151)
二、T 细胞增殖和分化	(155)
三、活化 T 细胞的转归	(156)
四、记忆性 T 细胞的形成	(158)
第四节 T 细胞应答的效应及其机制	(160)
一、效应性 T 细胞的生物学特征	(160)
二、Th1 细胞介导的免疫效应	(160)
三、CTL 介导的细胞毒效应	(162)
四、T 细胞免疫应答的生理与病理学意义	(165)
参考文献	(165)
第八章 B 淋巴细胞及 B 淋巴细胞介导的体液免疫应答	(166)
第一节 B 淋巴细胞	(166)
一、B 淋巴细胞的分化与发育	(166)
二、B 细胞的主要表面分子	(168)
三、B 细胞亚群及功能	(170)
第二节 B 细胞对 TD 抗原的免疫应答	(171)
一、B 细胞对 TD 抗原的识别	(171)
二、B 细胞的活化	(171)
三、B 细胞增殖与分化	(175)
四、抗体多样性的机制	(178)
第三节 B 细胞对 TI 抗原的应答	(182)
一、B 细胞对 TI-1 抗原的应答	(182)
二、B 细胞对 TI-2 抗原的应答	(182)
第四节 黏膜免疫应答	(184)
一、黏膜伴随淋巴组织的结构特点	(184)
二、分泌型 IgA 及其胞吞转运作用	(184)
第五节 体液免疫应答的一般规律	(185)
一、初次免疫应答	(186)
二、再次免疫应答	(186)
第六节 体液免疫应答的效应	(187)
一、中和作用	(187)
二、免疫调理作用	(187)
三、激活补体	(187)
四、抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC)	(188)
五、阻止病原体黏附细胞	(188)
六、免疫损伤作用	(188)

参考文献	(188)
第九章 免疫耐受	(189)
第一节 免疫耐受的特性和分类	(189)
一、免疫耐受的特性	(189)
二、免疫耐受的分类	(189)
第二节 自身免疫耐受	(190)
第三节 母胎耐受	(193)
一、妊娠时母体的免疫学特征	(193)
二、母-胎界面的局部免疫调节	(194)
三、妊娠免疫调节异常与病理妊娠	(196)
第四节 诱导性免疫耐受	(197)
一、诱导性免疫耐受形成的条件	(197)
二、诱导性免疫耐受的维持与终止	(198)
第五节 免疫耐受与临床医学	(199)
一、建立免疫耐受的途径与意义	(199)
二、打破免疫耐受的途径与意义	(201)
参考文献	(202)
第十章 免疫调节	(203)
第一节 基因水平的免疫调节	(203)
一、MHC 对免疫应答的调节	(203)
二、非 MHC 基因的免疫调节作用	(205)
第二节 分子水平的免疫调节	(206)
一、抗原的免疫调节作用	(206)
二、抗体的免疫调节作用	(207)
三、补体的免疫调节作用	(209)
四、激活性受体或抑制性受体	(209)
五、细胞因子	(210)
第三节 细胞水平的免疫调节	(210)
一、APC 的免疫调节作用	(211)
二、T 细胞的免疫调节作用	(211)
三、B 细胞的免疫调节作用	(213)
四、NK 细胞的免疫调节作用	(213)
五、细胞凋亡的免疫调节作用	(214)
第四节 独特型网络的免疫调节	(215)
一、独特型网络的概念及其形成	(215)
二、独特型网络的免疫调节作用	(215)
第五节 整体水平的免疫调节	(216)
一、神经、内分泌系统对免疫系统的调节	(218)

二、免疫系统对神经、内分泌系统的调节	(218)
第六节 群体水平的免疫调节	(219)
参考文献	(219)
第十一章 抗感染免疫	(220)
第一节 抗细菌免疫	(222)
一、细菌的致病机制	(222)
二、抗细菌感染的免疫机制	(224)
三、细菌的免疫逃逸机制	(227)
第二节 抗病毒免疫	(230)
一、病毒的致病机制	(230)
二、抗病毒免疫	(232)
三、病毒的免疫逃逸机制	(234)
第三节 抗真菌免疫	(237)
一、真菌的致病机制	(237)
二、抗真菌感染免疫	(238)
三、真菌的免疫逃逸机制	(240)
第四节 抗寄生虫免疫	(240)
一、寄生虫的致病机制	(240)
二、抗寄生虫感染免疫机制	(241)
三、寄生虫的免疫逃逸机制	(244)
参考文献	(245)
第十二章 超敏反应与自身免疫病	(246)
第一节 超敏反应分类	(246)
第二节 I型超敏反应	(247)
一、变应原	(247)
二、IgE 抗体	(248)
三、IgE 受体	(249)
四、效应细胞	(251)
五、效应机制	(252)
六、常见的变态反应疾病	(255)
七、I型超敏反应的防治原则	(256)
第三节 II型超敏反应	(258)
第四节 III型超敏反应	(259)
一、III型超敏反应发生机制	(259)
二、III型超敏反应造成的疾病举例	(260)
第五节 IV型超敏反应	(261)
一、抗原	(261)

二、效应细胞	(261)
三、效应机制	(262)
第六节 自身免疫病	(263)
一、自身免疫病分类	(263)
二、自身耐受破坏的机制	(264)
三、T 细胞调节失常	(268)
四、自身免疫病治疗原则	(269)
参考文献	(270)
第十三章 免疫缺陷病	(271)
第一节 原发性免疫缺陷病	(271)
一、原发性 B 细胞缺陷	(272)
二、原发性 T 细胞缺陷	(274)
三、联合免疫缺陷	(275)
四、吞噬细胞缺陷	(279)
五、补体系统缺陷	(281)
第二节 继发性免疫缺陷病	(283)
一、继发性免疫缺陷的常见病因	(283)
二、获得性免疫缺陷综合征	(284)
参考文献	(294)
第十四章 移植免疫	(295)
第一节 移植排斥反应发生的机制	(296)
一、诱导移植排斥反应的同种异型抗原	(296)
二、介导同种异体移植排斥反应的主要细胞	(298)
三、同种异型抗原的提呈与识别机制	(300)
第二节 同种异型移植排斥反应的类型	(304)
一、宿主抗移植物反应	(304)
二、移植物抗宿主反应	(306)
三、双向移植排斥模式	(307)
四、免疫赦免区	(308)
第三节 同种异型移植排斥反应的防治	(309)
第四节 移植免疫相关的实验研究	(311)
一、移植耐受的诱导	(311)
二、异种移植的实验研究	(313)
参考文献	(316)
第十五章 肿瘤免疫	(317)
第一节 肿瘤干细胞	(318)
一、肿瘤干细胞的特性	(318)

二、肿瘤干细胞的来源	(319)
第二节 肿瘤抗原	(319)
一、根据肿瘤抗原的特异性分类	(320)
二、根据肿瘤抗原产生机制分类	(322)
第三节 免疫监视	(324)
第四节 抗肿瘤的免疫学效应机制	(325)
一、抗肿瘤固有免疫效应机制	(326)
二、特异性抗肿瘤免疫	(327)
第五节 肿瘤的免疫逃逸机制	(329)
一、缺乏激发机体免疫应答所必需的成分	(329)
二、肿瘤细胞的“漏逸”	(331)
三、肿瘤细胞抗凋亡或诱导免疫细胞凋亡	(331)
四、T 细胞表达免疫相关分子或胞内信号转导分子异常	(332)
五、肿瘤细胞分泌免疫抑制性因子	(332)
六、诱导抑制性细胞	(332)
七、表达膜结合补体调节蛋白	(332)
第六节 肿瘤的免疫检测	(333)
一、肿瘤标志物的检测	(333)
二、肿瘤患者免疫功能状态的检测	(334)
第七节 肿瘤的免疫治疗	(334)
一、肿瘤的主动免疫治疗	(334)
二、肿瘤的被动免疫治疗	(336)
三、细胞因子治疗	(337)
四、肿瘤的基因治疗	(337)
参考文献	(338)
第十六章 免疫学防治	(340)
第一节 免疫学预防	(340)
一、以完整病原体与毒素制备的疫苗	(340)
二、组分疫苗	(341)
三、疫苗设计的基本要求	(343)
第二节 免疫治疗	(344)
一、特异性免疫治疗	(344)
二、非特异性免疫治疗	(349)
三、免疫重建与免疫替代疗法	(350)
参考文献	(351)

第一章 绪 论

免疫学(immunology)是人类在与传染病斗争过程中发展起来的,原是微生物学的一个分支。对免疫的认识起源于人类对传染性疾病的抵御能力,早期免疫学主要是研究机体对致病微生物的免疫力。20世纪40年代以后,由于细胞生物学、生物化学和遗传学的发展与渗透,免疫学获得飞速的发展,并逐渐从微生物学中分离出来成为一门独立的学科。70年代以后,分子生物学理论及技术在免疫学研究中的应用再一次极大地推动了免疫学的发展。如今免疫学已成为生命科学的前沿学科和现代医学的支撑学科之一,并与其他基础医学和临床医学学科广泛交叉形成了不少边缘学科。

现代免疫学是研究机体免疫系统组织结构和生理功能的学科,已涉及许多领域,如免疫系统对抗原的识别及应答;对抗原的排异效应及机制;免疫病理过程及机制;免疫耐受的形成、维持、破坏及机制;免疫学理论和方法在疾病预防、诊断和治疗中的应用等。

第一节 免疫学概论

一、免疫的概念与功能

在古代,人们不知传染病因何而生,将之归结于“上天”对人类触犯“天条”的惩罚,称之为瘟疫。后来在实践中人们发现曾在瘟疫流行中染病而康复的人,对这种疾病的再次感染具有抵抗力,称之为“免疫”(immunity)。immunity源自拉丁文 *immunitas*,原意为古罗马时代对议员的法律豁免权及免除个人劳役和赋税,引用到医学中则指免除瘟疫、抵抗传染的能力,即机体抗感染的防御功能。后来在医疗实践中人们发现一些与抗感染无关的现象,如注射异种动物血清引起的血清病、同种异体皮肤移植引起的排斥反应等,其本质亦为机体排除非己异物的免疫现象,因此,免疫的概念逐渐拓宽完善。现代免疫的概念是指机体接触“抗原性异物”后所发生的特异性生理反应,其作用是识别和排除抗原性异物,以维持机体的生理平衡和稳定,通常对机体是有利的,但在某些条件下也可以是有害的。

免疫主要有三种功能。

(1) 免疫防御(immune defense),指机体抵抗病原微生物感染的能力,即抗感染免疫。该功能发生异常可对机体产生不利影响:免疫防御功能过低或缺如,可发生免疫缺陷病,主要表现为抗感染能力降低,易发生严重的反复感染;但若应答过强或持续时间过长,则在清除病原体的同时,也可导致机体的组织损伤或功能异

常,发生超敏反应。

(2) 免疫自稳(immune homeostasis),指机体识别和清除损伤、衰老的细胞,识别“自己”和“非己”,维持自身稳定的功能。该功能发生异常的机体可对自身抗原产生应答,由该应答引起的疾病称为自身免疫病。

(3) 免疫监视(immune surveillance),指机体识别和清除突变细胞的能力。由于各种因素的影响,正常机体的组织细胞也可以不断发生突变,机体通过免疫监视功能去除突变细胞。该功能发生异常,可能导致肿瘤或持续性病毒感染。

二、免疫应答的类型

免疫应答(immune response)是指免疫系统识别和清除抗原的整个过程。根据免疫应答识别的特点、获得形式及效应机制,可分为固有免疫(innate immunity)和适应性免疫(adaptive immunity)(表 1-1)。

表 1-1 固有免疫和适应性免疫比较

	固有免疫	适应性免疫
获得形式	与生俱来,无需抗原激发	后天接触抗原后获得
发挥作用时相	早期,快速(数分钟~4 天)	4~5 天后发挥效应
抗原识别	模式识别受体	特异性抗原识别受体
免疫记忆	无	有,产生记忆细胞

1. 固有免疫

固有免疫亦称天然免疫(nature 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,为机体抵抗病原体入侵的第一道防线,主要包括屏障结构(皮肤-黏膜屏障、血-脑屏障、血-胎盘屏障)、多种参与固有免疫的效应细胞(吞噬细胞、自然杀伤细胞、NKT 细胞等)和免疫分子(补体、溶菌酶、急性期蛋白等)。其作用广泛,并非针对特定抗原,是非特异的。参与固有免疫的细胞(如单核-巨噬细胞)可通过一类**模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)**去识别病原微生物表达的称为**病原相关分子模式(pathogen associated molecule pattern, PAMP)**的结构。PAMP 指一类微生物共有的、高度保守的分子结构,只存在于微生物而不存在于哺乳动物细胞。例如,许多革兰氏阴性菌细胞壁成分脂多糖(LPS),可被单核-巨噬细胞和树突状细胞等细胞表面的 Toll 样受体 4(TLR-4)识别,从而产生固有免疫应答。固有免疫在感染早期(96h 之内)发挥作用。

2. 适应性免疫

适应性免疫亦称获得性免疫(acquired immunity)或特异性免疫(specific im-

munity),是在个体发育过程中受到抗原刺激产生的,可分为三个阶段。①识别阶段:T细胞和B细胞分别通过TCR和BCR精确识别抗原,其中T细胞只能识别由**抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)**加工提呈的MHC-抗原肽复合物,B细胞可直接识别天然抗原分子表面的抗原表位。②活化、增殖、分化阶段:识别抗原后的淋巴细胞在**协同刺激分子(co-stimulatory molecule)**的参与下活化、增殖和分化,产生效应细胞(如杀伤性T细胞)、效应分子(如抗体、细胞因子等)和记忆细胞。③效应阶段:由效应细胞和效应分子清除抗原。

适应性免疫继固有性免疫应答之后发挥作用(96h之后),其有三个主要特点。①**特异性和多样性**:一种抗原只能诱导相应的淋巴细胞克隆活化,产生特异性的应答反应;淋巴细胞与相应抗原的结合具有高度的特异性,多样性是指体内淋巴细胞库(repertoire)呈高度的异质性,估计有 10^{12} 以上种不同的淋巴细胞克隆,可识别周围环境中各种不同种类的抗原并与之发生反应。②**排异性**:免疫系统具有精确区分“自我”和“非我”的能力,在淋巴细胞发育成熟的过程中,识别自身抗原的自身反应性淋巴细胞通过阴性选择被删除(deletion)或被禁忌(forbidden),形成**自身免疫耐受(auto-immunotolerance)**,但完好地保留了针对“非己”抗原的识别和反应能力。自身免疫耐受的形成是免疫系统区别“自我”和“非我”的关键。③**记忆性**:在初次免疫应答过程中,部分经抗原刺激活化、增殖的淋巴细胞可分化成为记忆细胞,当这种记忆细胞再次遇到相同抗原时,可产生潜伏期短、强度大、持续时间长的再次免疫应答。

固有免疫与适应性免疫是相辅相成、密不可分的。两者通过直接的细胞接触及化学介质、细胞因子、趋化因子的相互作用,共同完成免疫效应。固有免疫是适应性免疫的基础,适应性免疫的效应分子又可促进增强固有免疫应答。

第二节 免疫学发展简史

一、经验免疫学时期

公元17~19世纪中叶是免疫学的开创期,也称经验免疫学时期,人们通过对现象的观察认识免疫。在抗传染病的历史中,中国人首先用种人痘苗的方法预防天花。据考证,公元16世纪我国明朝隆庆年间已有有关种痘的医书记载。将天花患者康复后的皮肤痂皮磨碎成粉,吹入未患病的儿童的鼻腔可预防天花。这种种痘的方法后来还传到俄国、朝鲜、日本、土耳其和英国等国家。1798年,英国医生Edward Jenner观察到挤牛奶女工因接触患有牛痘的牛后,可被传染并在其手臂上长出类似牛痘的疱疹,而这些患过牛痘的女工不会得天花。他意识到人工接种“牛痘”可能会预防天花,并在一名8岁的男孩身上进行了接种“牛痘”预防天花的试验,取得了成功。接种牛痘预防天花,他把种牛痘称为“Vaccination”(拉丁文Vaccina为牛)。这被认为是人类在科学预防疾病的道路上迈出的第一步。在此阶段,人

们对免疫现象的认识主要为感性认识。

二、科学免疫学时期

19 世纪中叶至 20 世纪 70 年代为科学免疫学时期,人们通过科学实验认识免疫,尤其自 20 世纪 50 年代后期免疫学研究取得了划时代的发展,免疫学超越了传统的抗感染免疫的范畴。该阶段的主要成就如下所述。

(1) 疫苗的发现与应用。19 世纪中叶,微生物学在法国免疫学家 Louice Pasteur 与德国细菌学家 Robert Koch 等的努力下得到迅速的发展,随着多种病原体被发现,科学家们用已灭活的及减毒的病原体制备疫苗,预防多种传染病。Louice Pasteur 经过实验研究发明了无毒疫苗和减毒活疫苗,如炭疽菌苗、狂犬病疫苗。为了纪念 Jenner 的贡献,Pasteur 将疫苗称为“Vaccine”。

(2) 抗体的发现与免疫血清疗法。1890 年,德国学者 von Behring 和日本学者 Kitasato 在研究白喉杆菌的致病性时发现给动物注射白喉外毒素,数天后在动物血清中出现了一种能中和外毒素的物质,称之为抗毒素。次年他们用白喉抗毒素血清成功救治了一名患白喉的儿童,开创了免疫血清疗法即人工被动免疫的先河。白喉抗毒素的问世,挽救了成千上万患儿,因此,1901 年 von Behring 成为第一届诺贝尔生理学或医学奖得主。随后 Behring 和 Ehrlich 在发现免疫血清具有抵抗病原菌作用的基础上提出体液免疫学说。在抗毒素发现后不久,又相继在动物免疫血清中发现有凝集素、沉淀素等特异性组分,并能与相应的细胞、微生物及异种血清发生特异性结合。其后将血清中多种不同的特异性反应物质称为**抗体 (antibody, Ab)**,而将能诱导体液免疫产生的物质统称为**抗原 (antigen, Ag)**,提出了抗原抗体的概念,并陆续建立了体外检测抗原或抗体的多种血清学技术,兴起了体液免疫的研究。

(3) 抗体产生的侧链学说。1897 年,Paul Ehrlich 提出了抗体产生的**侧链学说 (side chain theory)**,该学说认为抗体分子是细胞表面的一种受体(侧链),抗原进入机体后与这种受体可特异性结合,刺激细胞产生更多的抗体,当受体大量产生并脱落到血液中便成为循环抗体。他是受体学说的首创者,因创立侧链学说 Ehrlich 与 Metchnikoff 分享了 1908 年度诺贝尔生理学或医学奖。

(4) 过继血清治疗法和过敏反应的发现。差不多与 von Behring 同时,法国生理学家 Charles Richet 发现将一个动物的免疫血清注射给第二个动物,第一个动物的免疫性也随之转移给第二个动物,成功地建立了过继血清疗法,而更重要的贡献是他揭示了异常的免疫应答可产生对机体不利的影响,即变态反应。他因在该方面研究取得的成就而获得 1913 年度诺贝尔生理学或医学奖。

(5) 补体的发现。19 世纪末,继抗毒素之后,又发现免疫血清具有溶解细菌的作用,1899 年比利时医生 Jules Bordet 发现,免疫血清的溶菌作用与血清中一种对