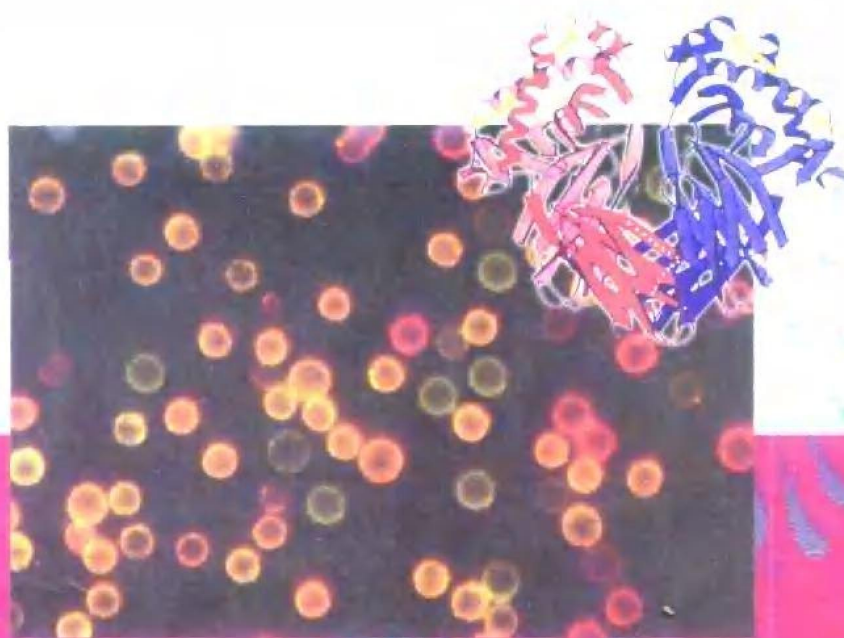


现代细胞与分子免疫学

林学颜 张 玲 主编



科学出版社

GF3P.81

LXY

7556/20

现代细胞与分子免疫学

林学颜 张 玲 主编

科学出版社

内 容 简 介

免疫学是生命科学中发展十分迅速的学科之一,已成为当今极为重要的前沿科学。本书参阅了国内外近期文献资料及当代免疫学的权威著作,全面而系统地阐述了细胞与分子免疫学内容。共二十五章,既有基础免疫学内容,又涉及临床免疫学,重点从细胞和分子水平阐明免疫学的实质与机理,并深入地探讨了免疫学的新内容。本书还特别介绍了目前在免疫学领域应用最为广泛的杂交瘤单克隆抗体技术、基因工程与抗体库技术以及转基因动物技术这三大技术。书后附有“常用免疫学名词解释”。全书图文并茂,突出实用性。

本书可作为免疫学及相关学科的研究生教材,并可供广大医务人员、医药院校师生以及从事医学免疫学、微生物学、生物化学等研究的科技人员以及高级临床医师等参阅。

图书在版编目(CIP)数据

现代细胞与分子免疫学/林学颜、张玲主编.-北京:科学出版社,1999.8
ISBN 7-03-007317-7

I. 现… I. ①林…②张… II. ①细胞学:免疫学②分子免疫 IV.
Q939.91

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (1999) 第 03831 号

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

北京双青印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1999年8月第一版 开本:787×1092 1/16

1999年8月第一次印刷 印张:36 1/4

印数:1—3 400 字数:840 000

定价:65.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

《现代细胞与分子免疫学》编辑委员会

主 编：林学颜 张 玲

编 写：(按姓氏笔划)

王 毅	龙 敏	白 丽	印湖莲
张 健	张 玲	张志方	张春艳
孟 瑛	林学颜	明文玉	陶剑平
都同功	彭延文	谭学方	

序 言

《现代细胞与分子免疫学》是一本供高等院校研究生使用的免疫学教科书。本书从器官、细胞及分子水平阐述机体免疫系统的组织结构与功能，反映了现代免疫学的进展。

免疫系统与神经内分泌系统相互关系的研究丰富了对机体内环境稳定机制的认识，本书“神经免疫调节”一章概括了本领域的研究进展。

免疫学的显著特点是它与临床医学有着紧密的联系，它不仅阐明了相关疾病的发病学，而且应用于疾病的诊断、治疗与预防。本书重点介绍了有关抗感染免疫、移植免疫、肿瘤免疫、自身免疫以及免疫缺陷等，使读者能了解上述领域的研究进展。

免疫学的进展与分子生物学技术、分子遗传学技术以及免疫学技术的应用是密切相关的，本书重点介绍了单克隆抗体技术、基因工程抗体技术以及转基因动物在免疫学中的应用。

本书不仅适合研究生做为教材之用，也可供医学生以及从事免疫学教学和科研的人员参考之用。

龙振洲

北京医科大学 免疫学系

1998.10.22 于北京

前 言

免疫学是生命科学中发展十分迅速的学科之一,它不仅已渗透到医学各基础学科,而且也融入临床医学领域,成为当今极为重要的前沿科学。为了适应学科发展的需要,更新免疫学的概念,为医学教育事业的发展服务,我们尝试编写了《现代细胞与分子免疫学》一书。它可作为免疫学和相关学科的硕士研究生和博士研究生的课本,并可供广大医务人员、医药院校的师生以及医学免疫学、微生物学、生物学、生物化学方面的专业人员和高级临床医师等参考。

本书的编写参阅了国内外近期文献资料,主要包括 Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman 和 Jordan S. Pober 的 *Cellular and Molecular Immunology* (1991, 1994, 1997) 三个不同版本的内容。该书被免疫学工作者视为当代免疫学的权威性著作,现已是美国许多重点高等医药院校研究生的必读课本。此外,还参阅了 Robert R. Rich, Thomas A. Fleisher, Benjamin D. Schwartz, William T. Shearer 的 *Clinical Immunology: Principles and Practice*, Volume I、II (1996) 和 Eli Benjemini, Sidney S. Liskowitz 的 *Immunology: A Short Course* (1993) 等书。全书共分为 25 章,全面而系统地阐述了细胞与分子免疫学内容,既介绍了基础免疫学又涉及临床免疫学,重点从细胞和分子水平阐明免疫学的实质与机理,深入地介绍了免疫学的新内容。在阐明免疫学理论的基础上,本书还特别介绍了目前在免疫学领域应用最为广泛的三大技术,即杂交瘤单克隆抗体技术、基因工程与抗体库技术、转基因动物技术。近年来,由于免疫学的飞速发展,新名词、新概念大量涌现,为此我们特增编了“常用免疫学名词解释”。为了使读者易于理解本书的内容,我们尽力采用了大量图表,使之图文并茂。

本书的编写人员大部分是本室年轻的博士后、博士和硕士研究生,以及本教研室年轻的教师,他们在本专业的工作与学习中积累了丰富的理论知识和实践经验,在完成极其繁重的科研和教学任务的同时,利用休息时间,废寝忘食,努力完成了这部著作,它的确是我们老一辈和年轻一代免疫学工作者集体劳动、集体智慧的结晶。在本书编写过程中,得到中山医科大学校领导和教务处领导的大力支持,教材厂电脑组全体同志在书稿录入方面做了大量的工作,付出了辛勤的劳动,在此一并表示衷心的感谢!

本书得到中山医科大学“211 工程”重点学科建设经费资助。

由于我们的知识、能力和水平有限,虽已精心尽力地工作,但疏忽与错漏之处仍在所难免,如能得到同行专家和读者的批评指正,我们将不胜感激。

林学颜 张 玲
中山医科大学
1998.10.18

目 录

第一章	免疫应答的一般特性	(1)
第二章	免疫系统的细胞与组织	(12)
第三章	抗体分子的结构与特性	(39)
第四章	B 淋巴细胞的成熟和免疫球蛋白基因的表达	(62)
第五章	主要组织相容性复合体	(90)
第六章	抗原呈递与 T 细胞抗原识别	(108)
第七章	T 细胞抗原识别和活化的分子基础	(132)
第八章	T 细胞在胸腺内的成熟	(162)
第九章	B 细胞活化与抗体产生	(181)
第十章	免疫应答的调节	(199)
第十一章	免疫应答的功能剖析	(219)
第十二章	细胞因子	(233)
第十三章	T 细胞介导免疫反应的效应机制	(262)
第十四章	免疫球蛋白 E 介导免疫反应的效应机制	(280)
第十五章	补体系统	(297)
第十六章	抗微生物免疫	(323)
第十七章	组织移植的免疫应答	(347)
第十八章	肿瘤免疫	(368)
第十九章	先天性和获得性免疫缺陷	(390)
第二十章	自身耐受与自身免疫	(414)
第二十一章	免疫介导的组织损伤与疾病	(433)
第二十二章	神经免疫调节	(447)
第二十三章	杂交瘤单克隆抗体技术	(459)
第二十四章	基因工程抗体与抗体库技术	(489)
第二十五章	转基因动物技术在免疫学中的应用	(522)
附 录	常用免疫学名词解释	(537)

第一章 免疫应答的一般特性

一、免疫系统的进化	1	五、免疫应答的分期	7
二、天然免疫和获得性免疫	3	六、克隆选择假说	9
三、特异性免疫的类型	4	七、小结	11
四、免疫应答的主要特征	5		

免疫 (immunity) 一词来源于拉丁文 *immunitas*, 原意为罗马元老院的议员们, 在他们任职期间可免除各种公民的义务和法律起诉。历史上, 免疫是指保护机体不得疾病, 尤其是传染性疾病。现在我们知道许多针对传染性疾病的防御机制也参与机体对非感染性外源物质的应答。而且, 在正常情况下, 这些机制可保护机体不受传染, 并清除引起组织损伤和疾病的外源性物质。因此, 免疫的现代定义为一种针对外源性物质 (包括微生物和大分子物质如蛋白质和多糖) 的反应, 不论这种反应的生理和病理结果如何。免疫学是研究各种免疫现象及微生物和其他外源性大分子进入机体后发生的细胞和分子反应。参与这种免疫应答的细胞和分子组成了“免疫系统”, 它们共同协调地对外源性物质发生反应, 而构成了“免疫应答” (immune response)。

公元前 5 世纪, 在希腊首都雅典首次提到针对一种称为鼠疫的免疫 (但可能不是今天我们所认识的鼠疫)。在我国古代, 人们让孩子吸入由天花病人皮肤上的痘痂制成的粉末来预防天花, 显示出免疫的概念已存在很久。现代免疫学是一门实验科学, 它在实验的基础上解释免疫现象并据此得出结论。免疫学作为一门实验科学的发展, 要依靠我们在可控条件下有控制免疫系统功能的能力。历史上有记录的第一个免疫的典型例子, 是 Edward Jenner 成功地研制出天花疫苗。Jenner 是一个英国医生, 他注意到接触过牛痘的挤牛奶女工不患严重的天花。根据这一观察, 他将牛痘脓疱中的提出物, 注射到一个 8 岁男童的手臂内。后来有意地给这一男童接种天花脓疮液也未患该病。1798 年 Jenner 出版的关于疫苗 (拉丁文 *vaccus*) 的论文已成为一个历史的里程碑。他应用免疫预防传染性疾病的方法得到了广泛的接受。反映了免疫学发展的重要性并具有说服力的例子, 是在 1980 年, 世界卫生组织宣布天花成为第一个通过疫苗方案而在世界范围内被消灭的传染性疾病。

在最近的 30 年, 我们对免疫系统及其功能的认识有一个显著的转变。细胞培养技术、脱氧核糖核酸 (DNA) 重组方法和蛋白质生物化学的发展都使免疫学从一个以描述性为主的学科转变成为一个将各种免疫现象联系在一起并精确地解释其结构和生化特性的学科。本章概要地介绍免疫应答的一般特性和现代免疫学基本概念。

一、免疫系统的进化

机体抵御外源性物质的侵入和自我修复机制存在于无脊椎动物门的各种生物上。这

些机制都属于天然免疫。只有在脊椎动物身上才能找到能区分外源性抗原并具有特异性防御的机制。脊椎动物的各种细胞能对引起感染性疾病的微生物起聚集和杀灭作用。这些反应细胞类似于吞噬细胞，在无体腔动物中称为阿米巴样细胞，在软体动物和节肢动物中称为血细胞，在环节动物中称为体腔细胞，在被囊类动物中称为血液白细胞。无脊椎动物不含有抗原特异性淋巴细胞，也不产生免疫球蛋白分子或补体蛋白。然而，它们含有大量可与微生物结合并使其溶解的可溶性分子。这些分子包括能与微生物细胞壁上碳水化合物结合并凝集和溶解微生物的溶菌酶。某些无脊椎动物的吞噬细胞能分泌类似于脊椎动物的巨噬细胞所分泌的细胞因子。这样，无脊椎动物的防御系统是由类似于高等动物天然免疫效应机制的细胞和分子介导的。许多研究表明，无脊椎动物能对外源性的组织移植或同种异体移植产生排斥反应。如果用机械的方法使两群不同的海绵（多孔动物）共生，1~2周后它们便坏死，而来源于同一群的海绵就能融合并能继续生长。环节动物蚯蚓和棘皮动物海星也能排斥其他物种的移植物。这些排斥反应主要是吞噬细胞样细胞介导的。而脊椎动物对移植物排斥的不同之处是，具有对移植组织有特异性记忆。这些结果表明即使是无脊椎动物也表达细胞表面分子，以区分自我和非我，这些分子可能是脊椎动物组织相容性分子的前身。

表 1-1 在种系发生上，免疫系统的各种成分

	天然免疫		获得性（特异性）免疫		
	吞噬细胞	NK 细胞	抗体	T 和 B 淋巴细胞	淋巴结
无脊椎动物					
原生动物门	+	—	—	—	—
海绵	+	—	—	—	—
环节动物	+	+	—	—	—
节肢动物	+	—	—	—	—
脊椎动物					
ELAS (鲨鱼, 鳐, 魮)	+	+	+ (只有 IgM)	+	—
硬骨鱼 (一般的鱼)	+	+	+ (IgM, ? 其他)	+	—
两栖动物	+	+	+ (2 或 3 种)	+	—
爬行动物	+	+	+ (3 种)	+	—
鸟类	+	+	+ (3 种)	+	+ (某些种属)
哺乳动物	+	+	+ (7 或 8 种)	+	+

缩写: NK, 自然杀伤 代号: +, 存在; —, 缺乏

在种系发生上，哺乳动物才出现免疫系统的各种成分，而且在演变过程中特异性日益增强（见表 1-1）。这些特异性免疫应答的主要特征，如特异性、记忆性、区分自我和非我以及自我调节的能力已出现在较低等的脊椎动物中，在较高等的动物中还有对多种抗原的识别能力。所有的脊椎动物都含有抗体分子。鱼类只有一种抗体称为 IgM；在两栖动物如非洲蟾蜍属，则有两种抗体，而哺乳动物有七种。尽管它们编码抗体的基因结构都相似，但非洲蟾蜍属的抗体多样性比哺乳动物要少得多。具有 B 和 T 细胞某些特点的淋巴细胞可能出现在早期的脊椎动物中，如八目鳗，而两栖动物就已具有功能特异性

和不同表型的免疫系统，这在鸟类和哺乳类动物中免疫系统的发育表现得更清楚。主要组织相容性复合体是控制移植排斥反应和 T 淋巴细胞抗原识别的基因位点，它存在于两栖动物和鱼类中较高等的物种以及所有的鸟类及哺乳动物中。某些两栖动物和鱼类缺乏这种基因位点，说明这些组织相容性基因在脊椎动物的进化过程中是独立发展的。在进化过程中，最早的有机体淋巴样组织是内脏相关的淋巴组织，在更高等的脊椎动物中才有脾、胸腺和淋巴结。

高等脊椎动物和人类具有高度发达、分化完整的免疫系统，它的免疫功能是识别外源性物质和自身物质并起中和、排除和同化作用，使自身组织免受损伤。

二、天然免疫和获得性免疫

健康的机体能够通过许多不同的机制保护自己防御微生物和有害物质的侵袭，这些机制包括物理屏障、血液和组织中的吞噬细胞、自然杀伤 (NK) 细胞以及各种细胞因子，所有这些都参与到有潜在微生物或有害物质的环境中保护机体。这些防御机制是预先与感染性微生物或其他外源性大分子接触而产生的，通过如此多次的接触也不增强，而且不能区别其中的大多数物质，这些便组成了天然免疫，其他防御机制是由于与外源性物质接触而被诱导或激活的，对不同的的大分子具有高度特异性，每次与颗粒性大分子物质接触后其防御能力就增强。这些机制构成了获得性或特异性免疫（表 1-2）。诱导特异性免疫的外源性物质被称为抗原。通常免疫学是研究特异性免疫，“免疫应答”是指针对不同诱导抗原的特异性应答。

表 1-2 天然免疫和特异性（获得性）免疫的特点

天然免疫		特异性（获得性）免疫
理化屏障	皮肤，粘膜	皮肤粘膜免疫系统，粘膜分泌的抗体
循环分子	补体	抗体
细胞	吞噬细胞（巨噬细胞、自然杀伤细胞、中性粒细胞）	淋巴细胞
其他细胞分泌的可溶性介质	巨噬细胞衍生的细胞因子，如 α 和 β 干扰素，肿瘤坏死因子 (TNF)	淋巴细胞衍生的细胞因子，如 γ 干扰素

特异性免疫应答是机体防御系统的一个组成部分，它是由许多细胞和分子共同组成的。特异性免疫系统还保留着许多天然免疫的机制，这是清除外源性物质所必须的，除此之外它们有两个重要的特征：

第一，特异性免疫系统能“记忆”(remember) 每一个接触过的微生物或外源性抗原，因此，再次接触同一刺激物可增强其防御功能。这就是使用保护性疫苗防止传染性疾病的基础。

第二，特异性免疫应答可增强天然免疫的保护性机制，直接或集中地作用在抗原进入部位，使它们能更有效地清除抗原。

特异性免疫应答能增强天然免疫，这也反映在防御机制的种系发生上。无脊椎动物抵御外来的侵入在很大程度上依赖天然免疫机制，包括吞噬细胞和类似于哺乳动物补体

的循环分子。特异性免疫由淋巴细胞及其分泌产物所组成，如抗体，它们出现在脊椎动物中，在鱼类表现得更清楚。而吞噬细胞和补体不能区分不同抗原，也不能被同一抗原的重复接触而特异性地增强。淋巴细胞和抗体具有高度的特异性；它们能因外源性抗原的刺激而产生和增强。为了执行其清除抗原保护宿主的功能，淋巴细胞和抗体都需要吞噬细胞和补体的参与。同样，皮肤和粘膜上发生的特异性免疫应答也能增强物理屏障作用，这些屏障是天然免疫的重要组成成分。

三、特异性免疫的类型

在正常情况下，机体接触外源性抗原时受刺激而产生特异性免疫应答。这一过程称为免疫(immunization)，由这种免疫过程所诱导产生的免疫形式称为主动免疫(active immunity)，因为免疫的个体在对抗原的反应中发挥主动作用而得名。特异性免疫也可通过输入特殊免疫个体的细胞或血清而获得。这种过继转移(adoptive transfer)的受者，对未接触过的抗原或还未对抗原产生反应的情况下也能对一定的抗原产生免疫。因此这种免疫称为被动免疫(passive immunity)。被动免疫是一种能提供快速抵抗力的有效方法，它不需要等待主动免疫的发生才产生抵抗力。例如，用已免疫个体的抗体来抵抗蛇毒的被动免疫方法，可能是挽救被剧毒的毒蛇咬伤病人的治疗方法。特异性免疫的过继技术使机体获得各种介导免疫应答的细胞和分子成为可能。

根据介导免疫应答的成分特异性免疫应答可分为两类：

(1) 体液免疫(humoral immunity)，可通过无细胞成分的血液，即血浆或血清传递给未免疫者(也称未接触者)。体液免疫是由血液中的抗体分子介导的，这种分子能特异性地识别和清除抗原。

(2) 细胞介导的免疫(cell-mediated immunity)，也称为细胞免疫(cellular immunity)，它是由T淋巴细胞介导的，可通过细胞从已免疫者传递给未免疫者而不需要血清或血浆。

1890年 Emil von Behring 和 Shibasaburo Kitasato 首次进行了体液免疫的实验。他们发现，如果把已感染过白喉的动物血清输入未感染过白喉的动物，该动物获得对白喉感染的抵抗力，血清中的活性成分称为抗毒素，因为它能中和细菌毒素。在本世纪早期，Karl Landsteiner 和其他研究者发现不仅是毒素，其他非微生物物质也能诱导体液免疫。根据这些研究将介导体液免疫的血清蛋白质称为抗体(antibody)。能与抗体结合并能诱导抗体产生的物质称为抗原(antigen)。1900年 Paul Ehrlich 对特异性抗原-抗体反应提出了支架学说。在此后的50年内，Landsteiner 和其他人用简单的化合物作抗原为这一理论提供了实验证据。Ehrlich 关于抗原和抗体理化互补的理论正确地预见他们的实验。由于早期研究的重点在抗体，使得介导免疫的物质存在于体液中的理论得到了广泛的认同。

细胞免疫理论认为机体免疫主要是由细胞介导的，与开始的 Elie Metchnikoff 的理论相互支持。1893年报道的在半透明的海星幼虫周围有吞噬细胞，可能是对外源性物质产生细胞反应的第一个证据。在本世纪早期，Almroth Wright 已经观察到免疫血清能增强对细菌的吞噬作用，这一过程是通常所说的调理作用，它支持抗体只是为吞噬细胞消

化微生物作准备。这些早期的“细胞学家”不能证明特异性免疫反应是细胞介导的。1942年, Landsteiner 和 Merrill Chase 报道针对不同化合物产生皮肤反应的性质, 可通过细胞从特异性免疫的动物传递到幼稚动物身上。当 George Mackaness 在 50 年代发现细胞内的细菌, 即一种引起单核细胞增多的李斯特菌属的细菌能通过细胞而不是血清过继的现象后, 细胞免疫的理论才稳定地建立起来。现在我们知道细胞免疫的特异性是由淋巴细胞决定的, 它们通常与其他细胞, 如吞噬细胞, 共同作用而控制或清除微生物。

特异性免疫的过继是分析免疫反应的一项主要技术。现在可通过体外实验来完成, 免疫系统的细胞可通过确定的抗原刺激而诱导产生, 发生的特异性免疫应答可以检测出来。这些研究表明体液免疫和细胞介导的免疫都是通过不同的淋巴细胞介导而发生的反应。某些 B 淋巴细胞通过发育成为产生抗体的细胞, 对外源性抗原能发生反应, 而其他的称为 T 淋巴细胞的则是介导细胞免疫。体液免疫是防御细胞外微生物及其毒素的主要机制, 因为抗体能与这些分子结合, 使其破坏。相反, 细胞内微生物如病毒和某些在宿主细胞内增生的细菌不能与循环系统中的抗体结合。这些抗感染的防御机制主要是细胞介导的免疫, 通过促进在细胞内将微生物破坏或溶解感染的细胞来执行的 (图 1-1)。

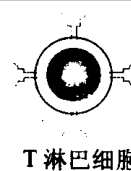
	细胞外细菌	吞噬细胞内的微生物	细胞内微生物(如病毒) 在感染的细胞内复制
应答的淋巴细胞	 B 淋巴细胞	 T 淋巴细胞	 T 淋巴细胞
效应机制	分泌的抗体  清除细菌	 吞噬细胞的激活 → 微生物杀伤	 感染细胞的溶解
传递途径	血清(抗体)	淋巴细胞	淋巴细胞

图 1-1 特异性免疫应答的形式

体液免疫中, B 淋巴细胞分泌抗体, 清除细胞外微生物, 在细胞免疫中, T 淋巴细胞激活巨噬细胞, 杀伤细胞内微生物或破坏感染细胞 (如病毒感染的细胞)。

四、免疫应答的主要特征

所有对抗原的体液和细胞免疫应答都有许多基本的特征。免疫应答的实验分析就是试图解释特异性免疫应答的主要特征的分子基础和机制。

1. 特异性

免疫应答对不同的抗原具有特异性。事实上，免疫应答对大多数蛋白质和多糖复合抗原的不同结构具有特异性。这些能被不同淋巴细胞特异性识别的抗原部分称为决定簇(determinant)或表位(epitope)。因为B和T淋巴细胞表达的膜受体能区别不同的抗原，并与不同的抗原发生反应，从而具有良好的特异性。抗原特异性淋巴细胞的存在不需要抗原的刺激，因此，具有不同抗原受体和特异性细胞克隆，未免疫的个体即可识别外源性抗原并与其发生反应。这一理论是克隆选择假说的基础。

2. 多样性

在一个个体内的抗原特异性淋巴细胞的总数是非常多的，称为淋巴细胞所有组成部分(lymphocyte repertoire)或淋巴细胞库。哺乳动物的免疫系统至少可清除 10^9 种不同的抗原决定簇。淋巴细胞的组成部分有如此丰富的多样性是由淋巴细胞抗原受体的抗原结合部位的结构变化所引起的。换句话说，不同淋巴细胞克隆的抗原受体结构不同，因此，它们对抗原的特异性引起了淋巴细胞组成部分的多样性。免疫学上最大的进展是阐明了产生这种结构多样性的分子机制。

3. 记忆性

免疫系统接触抗原能增强它对抗原应答的能力。这样对同一抗原的第二次和以后的应答称为再次免疫应答，通常比第一次或原发免疫反应更快、更强，有质的区别。特异性免疫的这一特性称为免疫记忆性。淋巴细胞有许多特点决定了记忆性：

- 1) 当抗原刺激淋巴细胞增生时，产生特殊的抗原应答，淋巴细胞子代也具有与亲代相同的抗原受体。因此，每一次与抗原接触都能扩大该抗原特异性淋巴细胞克隆。
- 2) 记忆细胞是曾对抗原发生应答的淋巴细胞，甚至在缺乏抗原的情况下也能存活。这样，记忆细胞为再次与抗原接触而发生的快速反应做了准备。
- 3) 记忆B细胞能对低浓度的抗原发生应答，产生与抗原具有高亲合力的抗体，而不需预先刺激B细胞。

4. 自我调节

所有正常的免疫应答，在抗原刺激后逐渐减弱。免疫应答的自限性有许多原因。

- 1) 免疫应答是抗原诱导的，它具有清除抗原的功能。这样就清除了对淋巴细胞激活的刺激。
- 2) 淋巴细胞在抗原刺激后的一段时间内行使其功能，而后这些细胞成为静止的细胞，或发展成为记忆细胞，或分化成具有很短半衰期的终止细胞。
- 3) 抗原和针对这些抗原刺激的免疫应答可产生大量的反馈调节机制以调节自身应答。

5. 区分自我和非我

免疫系统有一个最显著的特性是能区分外源性抗原和自身抗原。这样，每一个体的淋巴细胞都能识别外源性抗原并能与之发生应答，而在正常情况下不与具有抗原性的自

身物质发生反应。这种免疫无应答性称为耐受 (tolerance)。自身耐受是每一个体的淋巴细胞在发育过程中获得的。某些淋巴细胞在发育的某个阶段中因接触抗原而引起它们的死亡或不激活。这种具有潜在的自我识别能力的淋巴细胞，在其未成熟阶段与自身抗原接触，使其不能发育到与自身抗原发生反应的阶段。现在已知大量的选择过程导致了自身耐受，这些将在以后章节内讨论。在诱导和维持自身耐受的过程中发生异常性，导致对自身抗原的免疫反应，称为自身免疫性疾病 (autoimmune disease)。

以上五个特异性免疫的主要特征是免疫系统行使其正常的防御功能所必需的。特异性和记忆性使免疫系统在持续或再次接触同一抗原时，能增强免疫应答的强度，从而在抵抗持续和重复感染的过程中能发挥作用。多样性是机体免疫系统保护自身抵抗外来病原体所必需的。自我调节使免疫系统在每次清除抗原后能恢复到静止状态，这样使其能对机体接触的其他抗原能发生最适宜的应答。区分自我和非我以及自身耐受的能力使淋巴细胞在保持对外源性抗原应答的同时，保护机体的细胞和组织不与之发生反应。

五、免疫应答的分期

所有的免疫应答都以识别外源性抗原开始。这样能使特异性识别抗原的淋巴细胞激活，并使产生生理性应答即清除抗原的机制发挥最大作用。特异性免疫应答可分为①识别阶段，②激活阶段，③效应阶段。本章将讨论特异性免疫应答三个阶段的机制。

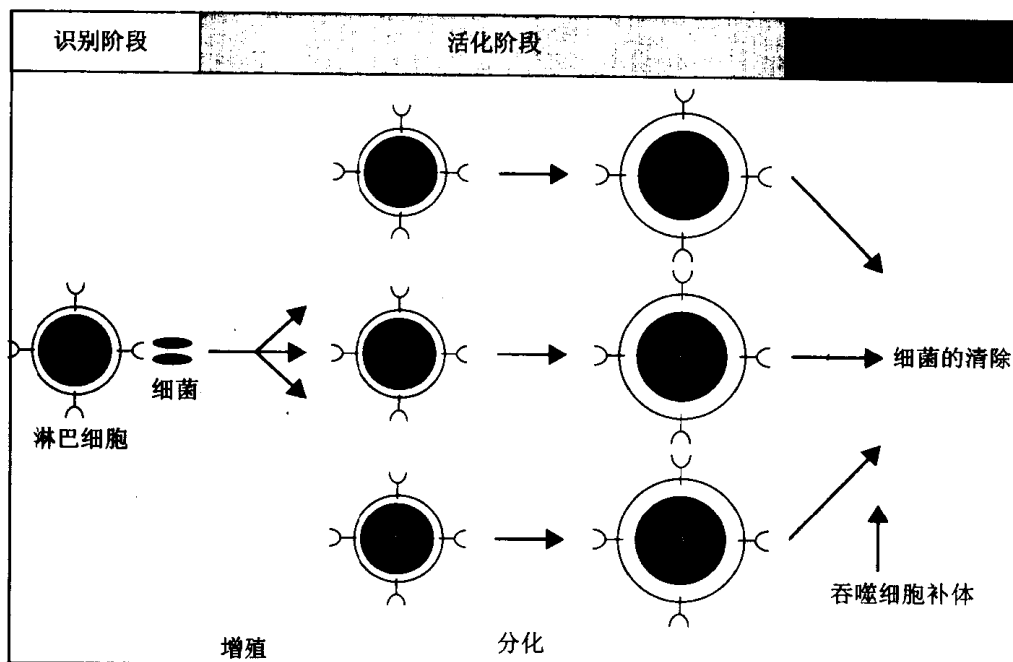


图 1-2 特异性免疫应答的分期

免疫应答由三个时期组成：识别期（抗原识别），激活期（淋巴细胞的增殖和分化），以及效应期（清除抗原）。本图以针对微生物的免疫应答为例，但所有的特异性免疫应答过程都相同。本图适用于 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的免疫应答。

1. 识别阶段

免疫应答的识别阶段是指成熟淋巴细胞上特异性抗原受体与抗原结合的过程。B 淋巴细胞是体液免疫细胞，在其表面能表达与外源性可溶性蛋白，多糖和脂类结合的抗体分子。T 淋巴细胞能参与细胞介导免疫，它表达的受体只能识别蛋白质抗原的小肽序列。而且，T 淋巴细胞有其独特的性质，能识别其他细胞表面的肽类抗原，并与之反应。

2. 激活阶段

免疫应答的激活阶段是在识别特异性抗原后随之而来的一系列反应。所有淋巴细胞在对抗原的应答中都要经历两个主要变化。首先是增殖，抗原特异性淋巴细胞克隆增多并增强保护性反应。第二，淋巴细胞从具有识别功能的细胞分化成具有清除抗原功能的细胞。这样，能识别抗原的 B 淋巴细胞，即分化成抗体分泌细胞，并分泌结合可溶性（细胞外）抗原的抗体，触发清除抗原的机制。有些 T 淋巴细胞分化成能激活巨噬细胞杀灭细胞内微生物的细胞，而另一些 T 淋巴细胞能直接溶解外源性抗原，如含有病毒蛋白的细胞。T 细胞能识别与细胞结合的抗原。引起细胞介导免疫的 T 细胞应答，是抗细胞内微生物有效的免疫应答。淋巴细胞的激活通常需要两种信号：一是由抗原提供的，另一种可以由辅助细胞（helper cells）或辅佐细胞（accessory cells）提供。淋巴细胞激活的两个方面对于使少量细胞能对某一抗原发生反应并行使多种功能以清除抗原是十分重要的。首先是免疫细胞识别抗原触发大量的扩增机制，快速增加抗原特异性应答细胞的数目，减少其他无关的细胞。其次是淋巴细胞移动到抗原入侵和免疫应答部位。

3. 效应阶段

免疫应答的效应阶段是淋巴细胞被抗原激活，行使其清除抗原的功能。在免疫应答的效应阶段发挥功能的淋巴细胞称为效应细胞。许多效应细胞行使功能需要其他非淋巴样细胞（通常也被称为“效应细胞”）的参与并执行天然免疫的防御机制。例如，抗体与外源性抗原结合，增强血液中性粒细胞和单核吞噬细胞的吞噬作用。抗体也能激活补体的血浆蛋白系统，参与溶解和吞噬微生物。其他抗体刺激肥大细胞脱颗粒、释放抗感染介质并作用于急性炎症的血管成分。被激活的淋巴细胞分泌的激素称为细胞因子（cytokines），它们能增强吞噬细胞的功能和刺激炎症反应。吞噬细胞、补体、肥大细胞、细胞因子和介导炎症反应的白细胞都是天然免疫的成分，因为它们都不能特异性地识别和区分不同的外源性抗原，甚至没有特异性免疫应答。这样，特异性免疫的效应阶段说明了一个基本概念，也是这一章前面强调的，特异性免疫应答能增强各种效应机制并集中作用在外源性抗原部位，这些效应机制即使在缺乏淋巴细胞激活的情况下也能发挥作用（图 1-3）。

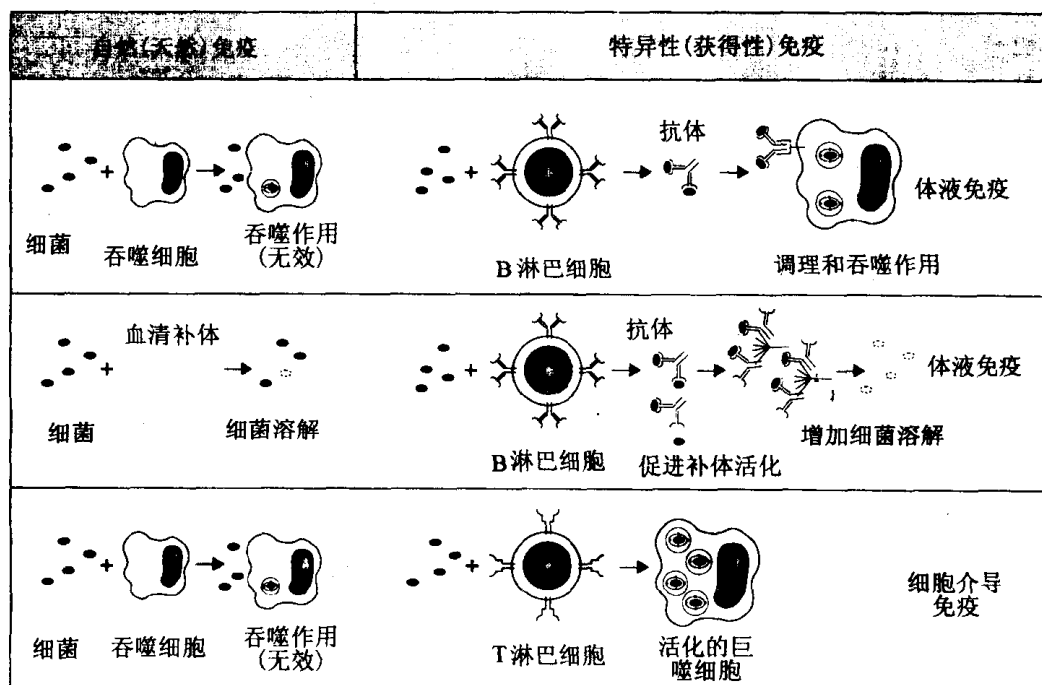


图 1-3 机体的特异性免疫和天然免疫共同作用，抵抗感染

如图所示，抗体增强巨噬细胞的吞噬作用，或激活血清补体杀死微生物。而 T 淋巴细胞增强巨噬细胞的吞噬和杀灭微生物的功能。

六、克隆选择假说

从证实免疫系统能特异性地与许多外源性抗原发生应答开始，免疫学家就面临着如何解释这一多样性的产生和保持的问题。两种不同的假说都试图解释免疫应答的特异性和多样性，它们甚至在了解淋巴细胞识别抗原的重要性以前就已存在了。按照课本上的说法，免疫活性细胞和抗体是在抗原介入后，通过改变抗原结合区域而获得特异性，从而能识别抗原。现在我们已经知道另一种正确的观点是 Niele Jerne 在 1955 年首先提出的，由 David Talmadge 和 Macfarlane Burnet 进行了修改，1957 年又由 Burnet 作了完整的阐述。这一理论的基本原理称为克隆选择假说，现已被各种实验所证实，成为现代淋巴细胞特异性和抗原识别观点的基石。克隆选择假说的内容如下（图 1-4）。

- 1) 每一个体都含有许多淋巴细胞克隆，每一克隆由一个前体细胞产生，每一克隆能识别不同的抗原决定簇并与之发生反应。这样，抗原特异性的淋巴细胞克隆能在接触抗原前独立产生而不依赖抗原。每一克隆的细胞都有独特的抗原受体，与其他克隆的细胞受体不同。尽管哺乳动物免疫系统所能识别的抗原决定簇的数量难以确定，但通常认为是 10^9 ，这是产生抗原受体蛋白的大概数目，因而也可以反映出每一个体存在不同的淋巴细胞克隆的数量。
- 2) 抗原选择预先存在的特异性克隆并激活它，使其增殖和分化成效应与记忆细胞。再次免疫应答要比初次免疫应答更快、更强，这可用抗原引发的（第一次免疫）抗原特异性淋巴细胞克隆的增殖作解释。因为对任一抗原应答的克隆都是机体总淋巴细胞的一小部分，在大多数免疫应答中，血液淋巴细胞的总数不会发生显著改变。

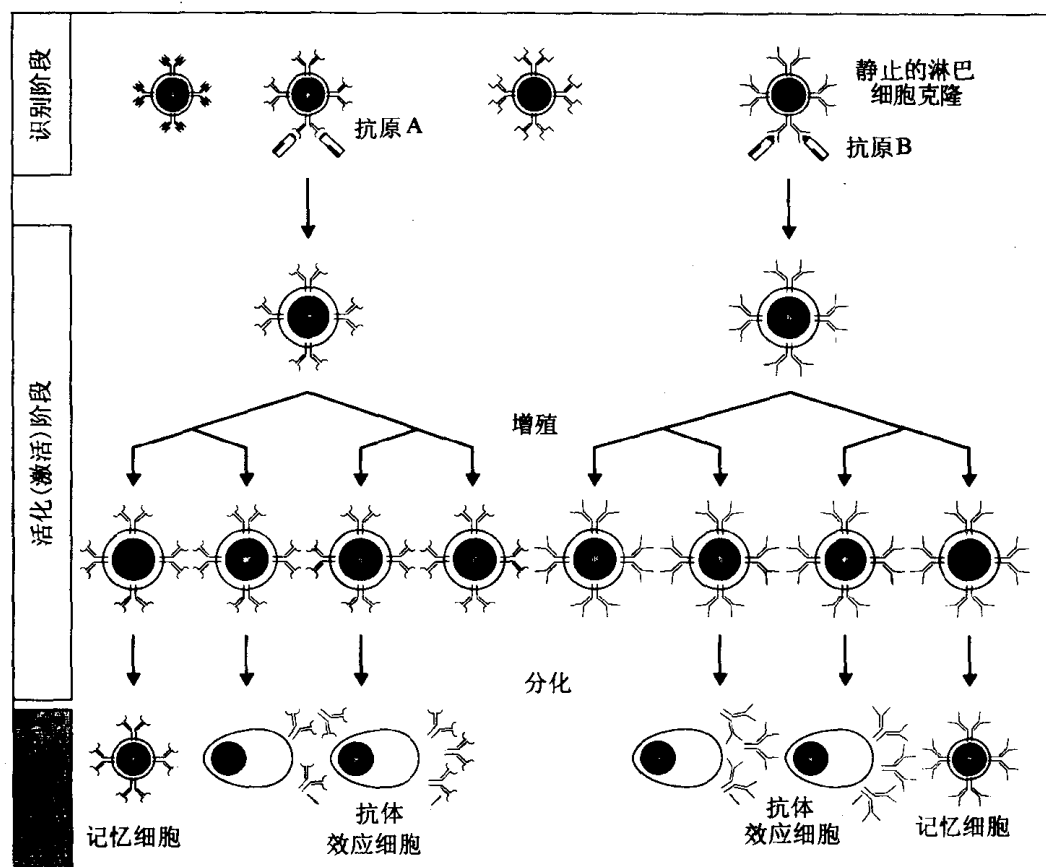


图 1-4 克隆选择假说

每种抗原 (A 或 B) 选择一个特异性淋巴细胞的静止克隆, 刺激它增殖分化。本图显示的只是 B 淋巴细胞分化成抗体分泌细胞和记忆细胞, 但同样的原理也适用于 T 淋巴细胞。

许多细胞系的证据已经证实 B 和 T 淋巴细胞在抗原诱导前就具有多样化的受体和特异性, 具有不同特异性的克隆能被不同抗原选择性地激活。

- 1) 如果从一个已免疫动物中分离的淋巴细胞在含有抗原的条件下培养, 使每一培养皿中开始只含有一个产生抗体的 B 细胞, 这样, 即使与多种抗原接触, 每一培养皿中也只产生一种抗体。
- 2) 不同的抗原与不同的淋巴细胞结合, 两种结构不同的外源性抗原不能与同一种淋巴细胞结合。
- 3) 如果一个动物注射了带有高放射性标记的抗原, 该抗原能与特异性淋巴细胞结合, 具有放射敏感性的淋巴细胞即被杀死。因此, 注射这种抗原的动物不能与该抗原发生反应 (直到新的淋巴细胞产生为止), 但该动物能与其他结构不同的抗原发生正常的应答。
- 4) 具有不同特异性的淋巴细胞, 其抗原受体有不同结构的结合位点。这已用于淋巴细胞克隆, 分离核苷酸和氨基酸序列的受体。
- 5) 每一单克隆淋巴样肿瘤或细胞株含有一套抗原受体基因, 表达与其他所有肿瘤不同的、独特的抗原受体蛋白。

特异性免疫系统最显著的特点是它的复杂性和多样性。免疫应答需要许多不同细胞及其分泌的细胞因子相互协调和相互作用。现代免疫学最大的成就可能是应用简化的方法去分析免疫系统的复杂性。本书就是将免疫系统的各种成分分割开来, 分别讨论它们