

主 编 陆德源 副主编 马宝璠

现代免疫学

XIAN DAI
MIAN YI XUE

上海科学技术出版社

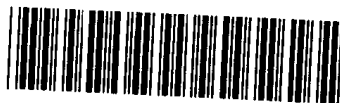
现代免疫学

主 编 陆德源

副主编 马宝骊

编 者 (按姓氏笔划为序)

马宝骊	王 易	叶 敏	刘晶星
朱云凤	朱炳法	何球藻	杜佩英
陆德源	周光炎	范丽安	杨黎明
姚光弼	徐文玉	钱宗立	黄冬生
曹鹤年	童善庆		



A0281470

上海科学技术出版社

内 容 提 要

本书是在医学院校本科生教材基础上,归纳、概括和分析必要的免疫学基础知识,充实近3~5年内免疫学进展性内容,包括分子和基因水平的资料,并将免疫学理论与临床诊断、治疗和预防的实际密切结合而编写的。

本书适合于医学院校硕士研究生用作免疫学教材;也可供本科生选修,还可供进修教师和医师以及教学、科研、医疗、卫生防疫等有关人员学习或参考之用。

现 代 免 疫 学

主编 陆德源

上海科学技术出版社出版、发行

(上海瑞金二路 450 号)

新华书店上海发行所经销 上海中华印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 18 插页 4 字数 427,000

1995年12月第1版 1995年12月第1次印刷

印数 1—4,000

ISBN 7-5323-3818-5/R·1058

定价: 32.30元

前 言

国家教委于 1988 年组团检查各医学院校硕士研究生质量时,了解到除个别院校有自编的供免疫学专业用的硕士生教材外,尚无适合于广大非免疫学专业硕士生使用的免疫学教材。1992 年上海市高教局下达给我校(上海市免疫学重点学科基地)编写该教材的任务。在编写中,除我校有关同志外,还邀请上海医科大学何球藻教授、静安区中心医院姚光弼教授和上海细胞生物研究所叶敏研究员等专家共同参与编写。经过一年多的努力,遂成此书。

免疫学自 1957 年从传统的抗感染免疫概念跃入现代免疫学阶段后,发展极为迅猛。尤其是近年来分子生物学、细胞生物学和遗传学的渗透,更使现代免疫学的研究深入到分子和基因水平。面对浩瀚的知识,又限于硕士生的学时,精选内容成为中心关键。经编写组反复琢磨,拟定编写原则是在本科生教材的基础上,归纳、概括和分析必要的基础知识,充实近 3~5 年内进展性内容,包括分子和基因水平的资料;并将基础理论与临床诊断、治疗和预防的实际密切结合。俾使硕士研究生学完后,在免疫学的深度和广度方面都有相应的提高,能到达一个新的起点。

本书的组织和编写得到我校微生物学教研室董善庆主任大力协助,并由朱佑明同志誊写和绘图,在此谨致衷心的感谢。

由于我们编写此类教材系属首次,又限于水平,错误和不足定有存在,恳望同道们多加批评指正。

陆德源

1993 年 10 月

目 录

绪论	1
一、免疫的几个基本概念	1
二、近年来免疫学进展	3
三、现代免疫学展望	8
第一章 免疫系统	12
一、免疫器官	12
二、粘膜免疫系统	14
三、红细胞免疫系统	17
第二章 免疫细胞	20
一、淋巴细胞	20
二、抗原递呈细胞	26
三、肥大细胞	27
第三章 抗原与抗体	31
一、抗原与抗体概述	31
二、抗原决定簇	33
三、超抗原	35
四、双特异性单克隆抗体	35
五、基因工程抗体	36
六、抗体酶	37
第四章 补体	39
一、补体激活的级联反应	39
二、补体激活过程的调控	43
三、补体的生物学功能	45
四、补体与疾病	46
第五章 细胞粘附分子	48
一、与T细胞活化有关的细胞粘附分子	49
二、整合素家族粘附分子	51
三、选择凝集素家族粘附分子	53
四、细胞粘附分子的一些共同特点及其调节	54
五、细胞粘附分子研究的实际应用	55
第六章 细胞因子	58
一、细胞因子的共同特性与分类	59
二、介导天然免疫的细胞因子	60

三、调节淋巴细胞活化、生长和分化的细胞因子	65
四、活化炎症细胞的细胞因子	68
五、刺激造血的细胞因子	70
六、新发现的细胞因子	72
第七章 主要组织相容性复合体	75
一、MHC 的发现	75
二、人类 MHC	77
三、HLA 系统的实际应用	84
第八章 抗原-MHC-TCR 三元体	87
一、三元体及其相关结构	87
二、抗原的加工和递呈	90
三、T 细胞受体库的发育	92
四、免疫应答个体差异与三元体	95
五、三元体和超抗原	96
第九章 免疫应答	98
一、抗原识别	98
二、T 细胞的激活和分化	100
三、B 细胞的激活和 CTL 的分化	104
四、免疫应答的效应机制	107
五、二次免疫应答和回忆反应	110
六、免疫应答的特异性问题	110
第十章 免疫网络	113
一、网络学说的主要内容	113
二、独特型的结构基础	114
三、免疫网络在应用上的意义	114
四、对网络学说的修正看法	116
第十一章 免疫记忆	120
一、记忆 B 细胞	120
二、记忆 T 细胞	124
第十二章 神经-内分泌与免疫的相互调控	129
一、中枢神经系统对免疫的调控作用	129
二、自主神经系统对免疫的调控作用	133
三、内分泌系统对免疫的调控作用	134
四、免疫对神经-内分泌的调控作用	135
五、神经-内分泌-免疫之间的调节环路	136
第十三章 调节免疫功能的药物	139
一、免疫抑制剂	139
二、免疫增强剂	141
第十四章 变态反应	144

一、变态反应发生的原因	144
二、变态反应的发病机制及其分型	145
三、I型变态反应	147
四、II型变态反应	151
五、III型变态反应	153
六、IV型变态反应	155
七、各型变态反应在临床疾病发生发展中的相互关系	156
八、变态反应的防治原则	157
第十五章 自身免疫与自身免疫病	159
一、自身免疫与自身耐受	159
二、自身免疫病的基本特征和分类	161
三、自身免疫病的病因及发生发展机制	163
第十六章 免疫增殖病	171
一、浆细胞疾病	171
二、淋巴细胞性白血病	174
三、恶性淋巴瘤	175
第十七章 免疫缺陷病	178
一、原发性免疫缺陷病	178
二、继发性免疫缺陷病	192
三、获得性免疫缺陷综合征	193
第十八章 肿瘤免疫	201
一、肿瘤抗原	201
二、化学致癌、病毒致癌和癌基因	205
三、机体抗肿瘤的效应机制	207
四、免疫监视与肿瘤逃脱免疫监视的机制	209
五、肿瘤免疫治疗	211
第十九章 移植免疫	215
一、排斥反应的本质	215
二、排斥反应的作用机制与临床表现	217
三、排斥反应的预防和处理	218
第二十章 抗病毒免疫	221
一、病毒的感染	221
二、抗病毒感染的非特异性免疫	222
三、抗病毒感染的特异性免疫	224
四、抗人类免疫缺陷病毒免疫	225
五、抗丙型肝炎病毒免疫	227
六、病毒感染的免疫预防	227
第二十一章 抗微生物免疫	231
一、抗细菌免疫	231

二、抗梅毒螺旋体免疫	236
三、抗真菌免疫	237
第二十二章 抗寄生虫免疫	241
一、抗寄生虫感染免疫的特点	241
二、寄生虫感染的免疫效应机制	242
三、寄生虫感染的免疫病理后果	247
四、抗寄生虫感染免疫的应用	247
第二十三章 细胞免疫检测技术	251
一、概述	251
二、细胞因子检测技术	251
三、细胞受体的检测	254
四、荧光激活细胞分离器	255
第二十四章 体液免疫检测技术	258
一、免疫酶技术	258
二、免疫胶体金技术	260
三、免疫比浊技术	261
四、时间分辨荧光测量技术	261
五、固相免疫吸附凝集技术	263
附录 1 免疫学发展大事记	265
附录 2 人类白细胞分化抗原—CD 分子(1993 年)	268
附录 3 免疫学常用略语英汉对照	274

绪 论

免疫(immune)或免疫性(immunity),是生物体识别和清除抗原性异物的一种生理性反应。引起免疫的抗原物质大多不是生物体自身的外源性物质,它们进入生物体后能被机体的免疫系统迅速识别,并通过一系列免疫应答过程予以消灭,使机体恢复原来的平衡状态。但在某些特殊情况下,自身组织受到理化、生物因素影响发生结构改变后可成为自身抗原,这样就犹如“外源性异物”,能激发生物体自身免疫系统对之产生自身免疫应答,导致自身组织的损伤。

免疫学(immunology)是一门研究生物体对抗原物质免疫应答理论及其方法学的生物医学(biomedicine)科学。它起源于抗微生物的感染免疫。随着研究的深入和有关学科的发展,证实生物体的免疫系统对非传染因子的大分子蛋白质等“异己”物质同样具有识别和清除作用。特别是1957年澳大利亚学者 Burnet 总结前人研究成果并结合自己的大量实验资料,以生物学和遗传学为基础,提出著名的“克隆选择学说(clonal selection theory)”后,使免疫学从感染免疫的传统概念中解脱出来,进入了现代免疫学时期。

当今,现代免疫学不仅是一门具有自身理论体系和特殊研究方法的独立学科,且伴随科学技术的发展,陆续派生出多种分支学科。与现代生物学关系密切的有分子免疫学、免疫生物学、免疫遗传学、免疫化学、免疫生态学、比较免疫学等;与医学有联系的有免疫病理学、免疫药理学、免疫毒理学、感染免疫学、临床免疫学、辐射免疫学、血液免疫学、肿瘤免疫学、移植免疫学、生殖免疫学、变态反应学、神经免疫学、免疫诊断学等。目前,现代免疫学的理论和技术仍在继续发展之中。因之,免疫学的内容日新月异,其应用亦日趋广泛。

一、免疫的几个基本概念

(一) 天然免疫与获得性免疫 天然免疫(natural immunity)是生物体在长期的种系发育和进化过程中逐步建立起来的一系列防卫功能。其特点是:① 作用范围比较广泛,不是针对某一特定抗原,故也称非特异性免疫(nonspecific immunity);② 同种系不同个体都有,代代遗传,较为稳定,因而也称天生或先天免疫(native or innate immunity);③ 个体在出生时就具备,对外来抗原应答迅速,担负“第一道防线”作用;④ 再次接触相同抗原,其作用不会增减。天然免疫主要由组织屏障(皮肤、粘膜、胎盘、血脑等屏障)、某些免疫细胞(中性粒细胞、单核吞噬细胞、自然杀伤细胞等)和正常免疫因子(补体、溶菌酶等)组成。

获得性免疫(acquired immunity)是生物个体出生后,在生活过程中与抗原物质接触后产生的一系列防卫功能。其特点是:① 针对性强,只对引发免疫力的同一抗原有作用,对它种抗原无效,故也称特异性免疫(specific immunity);② 不能遗传给后代,需个体自身接触抗原后形成,因而消除抗原物质较慢,一般需10~14天;③ 再次接触相同抗原,其

免疫强度增加。获得性免疫主要由多种免疫细胞(T细胞、B细胞、抗原递呈细胞等)以及它们相互作用后产生的特异性免疫效应物质(抗体、杀伤T细胞、淋巴因子等)组成。

生物体的天然免疫和获得性免疫两者是相辅相成的。前者在个体出生时就已存在,反应快,但强度低;后者产生需一定时间,但强度高。若进入生物体的抗原物质数量少,单凭天然免疫功能就可及时将之消灭。反之,入侵抗原众多,获得性免疫形成的效应产物能扩大天然免疫中的吞噬细胞等功能,相互配合,协同去除抗原性异物。因此,天然免疫是获得性免疫的基础。临床上根据这一原则,在免疫防治时,常用卡介苗、短小棒状杆菌菌苗等来提高患者的天然免疫基础,以增强获得性免疫的效果。

(二) 体液免疫和细胞免疫 获得性免疫包括体液免疫和细胞免疫两大类。凡通过血浆、血清或组织液能将免疫个体的免疫性转移给无免疫个体者是为体液免疫(humoral immunity, HI),其中有关物质是存在于体液中能与相应抗原特异性结合的抗体,即特异性免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)。若转移获得性免疫的介导物质是免疫T细胞或转移因子等,则为细胞免疫(cell-mediated immunity, CMI; cellular immunity)。

抗体由源自B细胞的浆细胞产生,免疫T细胞从T细胞分化而成。因此,体液免疫和细胞免疫分别由B细胞和T细胞主宰。天然的抗原物质一般具有多个多种抗原表位(antigenic epitope),或称抗原决定簇(antigenic determinant)。一个表位只能与B细胞上的Ig分子或T细胞上的抗原受体(Tcell receptor, TCR)结合,继而引发免疫应答。若天然抗原物质中含有能分别与B细胞和T细胞结合的不同表位,则HI和CMI并存。但这些不同表位常有抗原性强弱和数量不一的差异,根据与其中优势抗原表位结合的是B细胞抑或T细胞,就决定了HI或CMI孰为主的免疫应答。例如在感染免疫中,抗葡萄球菌的免疫,以HI为主;抗结核杆菌则以CMI为主。至于抗病毒免疫中,一般HI和CMI都产生,两者从不同角度相互配合协同发挥作用。其HI的中和抗体针对血液和组织液中的游离病毒,而CMI主要攻击寄居在宿主靶细胞内的病毒。

(三) 免疫应答的特征 生物体免疫系统对抗原性异物产生的免疫应答,不论是HI或是CMI,均具有下列特征。

1. 特异性 甲抗原表位激发免疫应答产生的效应物质只能专一地同甲表位结合,对乙表位无作用。生物体中有众多的带有不同抗原表位受体的B细胞和T细胞,任一抗原表位只能选择其中一个具有相应表位受体的淋巴细胞与之特异性结合;因而整个免疫应答过程以及其最终免疫产物始终保持着配体和受体的对应关系。免疫应答特异性的形成即基于此。

2. 多样性 生物体的免疫系统可与多种多样的抗原物质发生特异性免疫应答,原因是在生物体出生时已存在数量极为庞大的淋巴细胞库(lymphocyte repertoire)。据推算,哺乳动物的免疫系统至少能识别 $10^8 \sim 10^{12}$ 个不同的抗原表位,如此众多的不同抗原受体体系因在其形成过程中有关编码基因不同排列组合所致。生物体有了极度多样性的抗原受体的淋巴细胞库,就能接受几乎所有的天然抗原物质和人工合成抗原的激发而产生相应的免疫应答。

3. 记忆性 生物体免疫系统再次接触相同抗原时,引发的免疫应答有别于初次应答,常呈现应答快速和强度增大。这种免疫记忆(immunologic memory)的机制,一般认为系因:①初次免疫应答过程中有大量的与抗原特异的B细胞或T细胞扩增,当相同抗原再次进入,就与这些扩增的细胞群迅速结合,导致剧烈应答;②在初次免疫应答中有长命的特异性记忆细胞形成,它们一旦再次遇到相同抗原,即能迅速大量扩增,作出反应。

4. 自我调节 由抗原诱发的免疫应答不会无限度地长期延续不止,而是随着时间逐渐减弱直至最后消失。这种自我调节机制通过多个环节的免疫网络,包括外来抗原在体内的降解、抗体负反馈调节、抑制 T 细胞(Ts)的诱生、抗独特型等。由于这一特征,可避免免疫效应物质过量形成的“浪费”。

5. 区别“自己”和“非己” 正常情况下,生物体的免疫系统能区别外来抗原和体内潜在的自身抗原。对前者发生免疫应答,将之清除;对后者无反应,称为免疫无应答(immune unresponsiveness)或免疫耐受(immune tolerance)。按 Burnet 克隆选择学说,胚胎期未成熟免疫细胞克隆与自身抗原接触后将会使其死亡或灭活。若该机制失常,则将引起自身免疫性疾病。

生物体的免疫系统欲发挥正常免疫功能,上述 5 种特征都必须具备。免疫应答的特异性 and 记忆性可使免疫系统对接触或反复接触的外来抗原保持高度特异应答,从而消除病原体等抗原物质的入侵。免疫应答的多样性,有利于个体对付环境中存在的众多的抗原物质。免疫应答的自我调节可保证当免疫系统消除某一外来抗原后恢复至原来的“静止”状态,以备随后遇到其他抗原时产生应答。区别“自己”和“非己”的特征,既保持一个多样性淋巴细胞库以针对多种外来抗原,亦避免了对生物体自身组织产生有害应答。

二、近年来免疫学进展

免疫学的发展过程,大致可分为 3 个阶段:① 免疫学开创阶段(公元 10~18 世纪),此为免疫学的经验时期;② 免疫学兴起阶段(公元 18 世纪末~20 世纪中叶),是实验免疫学时期;③ 免疫学飞跃阶段(公元 1957 年迄今),系现代免疫学时期。免疫学发展过程中的主要成就参见附录 1。

近年来随着细胞生物学、免疫遗传学和分子生物学等理论的发展和新技术的创建,现代免疫学有了很大的进展。

(一) 基础免疫

1. 主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) 生物体免疫应答的遗传学基础及其基因调控,主要涉及 Ig、TCR 和 MHC 3 个基因系统。Ig 和 TCR 主要在个体内的细胞或分子克隆水平呈现其多样性,而 MHC 则主要在群体内的个体水平显示其多态性。其中的 MHC 在区别同一种群内个体免疫应答能力和疾病易感性的差异方面起重要作用,因而 MHC 是近年来免疫遗传学中最为活跃的部分。

人类 MHC,即人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)的研究,已从血清学分型、细胞学分型技术,发展到直接分析等位基因结构的 HLA 基因分型或 DNA 分型。使 HLA 分型的效率和精确度大为提高,在 HLA 的结构和多态性研究中是一个重大变革。例如在基因水平上检出了一组新的肽链转运蛋白基因 1 和 2,以及蛋白酶体相关基因 2 和 7 的新的免疫功能相关基因(immune function related gene),这些基因在免疫应答的抗原加工和递呈中可能极具重要性(Trowsdale 等,1991)。

HLA 的新基因位点不断被发现。到 1991 年底,HLA-Ⅰ、HLA-Ⅱ、HLA-Ⅲ类和免疫功能相关基因中已确定的基因位点已近 60 个,正式命名的等位基因有 278 个。

自引入重组 DNA 技术后,HLA 结构和功能分析出现新的突破。Bodmer(1991)提出

了区分 3 类基因的新标准: ① 第 1 类由原 HLA-I、HLA-II 类基因组成; ② 第 2 类为免疫功能相关基因, 包括原 HLA-III 类基因、肿瘤坏死因子基因, 新发现的肽链转运基因和蛋白酶体相关基因, 以及热休克蛋白 70 基因; ③ 第 3 类基因和免疫学无关, 其中 21 羟化酶基因等功能已知, 但多数未明。

2. TCR 早已明确膜表面免疫球蛋白是 B 细胞接受抗原分子的受体, 但 TCR 是近年来随着抗原特异性 T 细胞克隆和分子杂交技术的应用才逐渐清楚的。

TCR 是由两条不同肽链组合的异二聚体。根据肽链结构不一, 分为 TCR-1 和 TCR-2 两个型。TCR-2 型由 α 、 β 链组成, 亦称 $\alpha\beta$ TCR; TCR-1 型由 γ 、 δ 链组成, 亦称 $\gamma\delta$ TCR。人类 α 和 δ 多肽链的编码基因位于第 14 号染色体, β 和 γ 基因则位于第 7 号染色体。 α 和 γ 基因群含有数个 V、J、C 基因, β 和 δ 基因群尚有 D 基因。当两链的基因群重排时, 通过不同的排列组合, 编码数量庞大的不同特异性 TCR, 以识别多种多样的外来抗原因子。

TCR 的发现, 无疑使人们对 T 细胞识别抗原的机制有了较完整的认识。

3. 细胞因子 是一组具有激素样功能的低分子量的肽类或糖蛋白, 能传递免疫信息, 激活、调节细胞的生长、分化和增殖, 并参与免疫应答和炎症反应。由多种免疫细胞和非免疫细胞产生。单核吞噬细胞产生的细胞因子称为单核因子, 如白细胞介素-1、 α 肿瘤坏死因子等。由淋巴细胞产生的称淋巴因子, 如白细胞介素-2, γ 干扰素、 β 肿瘤坏死因子等。另有刺激未成熟血细胞使之分化增殖的称集落刺激因子 (colony-stimulating factor, CSF), 如巨噬细胞-CSF、粒细胞-巨噬细胞-CSF 等。一般将由白细胞产生而作用于另一种白细胞的细胞因子通称为白细胞介素(interleukin, IL)。

细胞因子的作用特点有: ① 高效性, $10^{-12} \sim 10^{-10}$ mol 就可发挥作用; ② 多效性, 一种因子可有多重效能; ③ 网络性, 一种免疫细胞能受多种因子调节, 不同因子间具有协同或制约作用, 构成复杂的因子免疫调节网络; ④ 一过性, 产生短暂, 具有自分泌和旁分泌特性; ⑤ 多数为上调作用, 即促进细胞生长和增强其活性, 结果导致加强免疫功能和炎症反应。

细胞因子中研究最多的是 IL, 经国际免疫学会 IL 命名委员会 1992 年确认的有 10 种 (IL-1~IL-10)。寺村(1991)报道了 IL-11, 认为可使干细胞的 G_0 期缩短, 作用与 IL-6 相似, 与造血和免疫都有关。Maurice(1991)报道了 IL-12, 认为是杀伤 T 细胞的成熟因子, 亦是活化 T 细胞和 NK 细胞的生长因子; 同已确定的 3 种 T 细胞生长因子(IL-2、4、7)相比, IL-12 是最强的, 它比 IL-2 大 6 倍, 比 IL-4、7 大 9~35 倍。

近年来, 已克隆成功数十种细胞因子的 cDNA, 这为其氨基酸顺序分析、基因探针制备和生产重组纯品奠定了基础。目前, IL-2、肿瘤坏死因子、干扰素等已可批量生产, 能满足实验研究和临床试用于某些疾病的防治需要。

4. 超抗原 一般抗原只能与具有相应 TCR 的 T 细胞结合而引发免疫应答, 但有些细菌外毒素能激活多种 T 细胞, 后者称为超抗原(superantigen)。

经研究, 超抗原呈 U 形结构, 一端与 T 细胞的 TCR- V_β 或 TCR- V_γ 结合, 另一端与抗原递呈细胞(APC)上 MHC-II 类分子结合; 两端均结合于 TCR 和 MHC 分子的外侧。由于多种 T 细胞的 TCR 外侧结构相同或相似, 因而它们都可与同一超抗原结合而触发免疫应答。超抗原的特性尚有: ① 不需抗原递呈细胞处理; ② 不受 MHC 约束; ③ 极微量 (10^{-12} mol) 就能使大量 T 细胞激活、增殖; ④ 超抗原只激活带有 TCR- V_β 或 TCR- V_γ 的 T 细胞, 不受其他细胞表面标志的影响。

超抗原具有外源性和内源性两类。研究最多的外源性超抗原是葡萄球菌、链球菌、支原体等微生物的毒素蛋白,其中尤以葡萄球菌肠毒素(staphylococcal enterotoxin, SE)为主。Herman等(1991)发现HLA-DR上的 β_1 区为A型SE的结合点。内源性超抗原较少,且不一定是细菌性产物。例如小鼠有一种多态基因称MLS(minor lymphocyte stimulating),能编码次要淋巴细胞刺激抗原。若将T细胞的MHC基因位点全同,仅MLS不同的两鼠进行混合淋巴细胞培养,则刺激细胞上的异质MLS抗原呈超抗原功能。

超抗原对机体具有利和弊的两重性。当少量细菌侵入机体产生微量毒素时,就能激发大量T细胞,继而辅助B细胞克隆扩增分化形成体液免疫,对机体起保护作用。但若毒素量较多,过量增殖的T细胞释放大量IL-2、 γ 干扰素和肿瘤坏死因子等细胞因子,能造成休克等严重后果(Miethe等,1992)。亦有可能,超抗原使宿主呈现无或低免疫应答,适于病菌生长;或激活某些与宿主组织反应的T细胞群,导致自身免疫病的发生。

超抗原的临床应用研究已有报道。Wallgren等(1992)将葡萄球菌肠毒素依赖的细胞介导细胞毒(SE-dependent cell-mediated cytotoxicity, SDCC)用于杀伤对NK(natural killer)细胞和LAK(lymphokine activated killer)细胞高度抵抗的白血病细胞,杀伤率从对照的13%提高到47%。Dohlsten等(1991)将肿瘤单抗和SEA(staphylococcal enterotoxin A)偶联制成免疫毒素,使SDCC导向地作用于表达HLA-I类抗原的大肠癌细胞靶目标。这些都是良好的开端。

5. 免疫球蛋白基因超家族 Ig的结构在70年代已经阐明,是由V区和C区组成。在脊椎动物中,有许多免疫细胞和非免疫细胞膜表面存在着与Ig V或C区结构甚为相似的分子,推测它们在进化上有同源性,并由同一祖先基因衍生。这些编码Ig自身和Ig同源功能区的一系列糖蛋白分子的基因总称为Ig基因超家族(Ig gene superfamily)。

Ig基因超家族中成员复杂,且继续在发展之中。现已知有:①免疫识别分子,如Ig、TCR和MHC-I、MHC-II类分子;这些系该家族中的最重要基因产物;② β_2 微球蛋白(β_2 microglobulin, β_2m)相关分子,如Qa及Tla, CD(cluster of differentiation)1;③T细胞相关分子,如CD7、CD28、CD2、CD3、CD4、CD8;④Ig结合分子,如小鼠FcR、多聚Ig受体;⑤T细胞和神经细胞相关分子,如小鼠Thy-1抗原、大鼠Ox-2细胞表面抗原;⑥神经系统分子,如神经细胞粘附分子、大鼠髓磷脂相关糖蛋白、外周髓磷脂糖蛋白;⑦生长因子受体,如血小板衍生生长因子受体、巨噬细胞集落刺激因子受体;⑧其他分子,如癌胚抗原、 1β 糖蛋白、 γ 软骨联结蛋白、淋巴细胞功能相关抗原3、IL-1受体(IL-1R)和IL-6受体(IL-6R)等。

Ig基因超家族诸成员主要参与细胞间的识别、粘附和结合,与免疫应答、神经信息传递,以及胚胎发生等密切相关。它们既可与族外分子作用,也可在族内相互识别结合。后者如TCR与MHC-I、MHC-II类分子、IgG与IgG Fc段受体1、CD2与淋巴细胞功能相关抗原3作用等。

6. 热休克蛋白 当生物体受到环境温度突然升高时会产生一种蛋白质,称之为热休克蛋白(heat shock protein, HSP)。后发现炎症、辐射、发热、病毒感染、恶性转化、缺氧以及接触氧化剂、重金属离子等多种有害刺激均可诱导原核和真核细胞合成这类蛋白质,有学者建议将HSP改名为应激蛋白(stress protein)似更确切。

经对许多进化程度不同物种的HSP家族成员进行基因克隆和序列分析,发现HSP属生物界分布广泛的一类高度保守蛋白。例如大肠杆菌到人类,氨基酸顺序的同源性竟达

50%。HSP 在正常细胞中也能以低水平持续表达,对维持其正常生理功能有着重要作用。

根据 HSP 的分子量大小,可分成数个家族。同家族中成员具有一些共同特性(表绪 1)。

表绪 1 HSP 家 族

家 族	主要成员	生理功能	可能免疫作用
HSP 90	HSP 90, HSP 63	阻止醇受体与 DNA 结合; 酪氨酸激酶磷酸化	抗肿瘤;自身免疫性
HP 70	HSP 70, Bip, hsc 70, grp 78, dnaK	蛋白质折叠与去折叠;蛋白 质转位;多聚物组装	Ig 组装; MHC II 类抗原处理加工; 多种病原体抗原;自身免疫性
HSP 60	HSP 65, groEL	蛋白质折叠与去折叠;多聚 物组装	多种病原体抗原;自身免疫性
泛素	泛素(ubiquitin)	蛋白质降解	MHC-I 类抗原处理加工;淋巴细胞 返巢;自身免疫性

在病原体和宿主细胞中存在着多种 HSP,且 HSP 是病原体中的优势免疫原。病原体一旦进入宿主体,两者都可因原来的平衡受到破坏而使各自 HSP 大量增多,达到分别保护自身的作用。但在某些情况下,病原体和宿主体共有的抗原表位可在感染和自身免疫间形成一种连锁,甚至导致自身免疫病(臧星星,1993)。对小鼠关节炎、大鼠糖尿病等实验动物研究和人类关节炎等临床观察资料表明,HSP 在自身免疫病的发病和预防中占重要地位。

(二) 临床免疫

1. 免疫治疗剂

(1) FK-506 它是继 1976 年发现环孢菌素 A(cyclosporin A, CsA)后的又一高效免疫抑制剂。1984 年日本 Fujisawa 制药公司从一株土壤真菌 *Streptomyces tsukubaensis* 中分离得,属大环内酯抗生素,分子量 822 000。其结构和 CsA 完全不同,但生物学活性相似,其免疫抑制作用较 CsA 为强。

FK-506 能抑制啮齿动物的 HI 和 CMI,有效剂量要比 CsA 低 10 倍左右;亦能阻抑大鼠、小鼠实验性自身免疫病的发生,包括胶原诱生的关节炎、系统性红斑狼疮、变应性脑脊髓炎、葡萄膜炎。Starzyk 等(1990)首先用 FK-506 于人肝移植,发现能挽救抗 CD3 或激素治疗的急性和慢性排斥的早期患者。FK-506 副作用小,无 CsA 的肾或硫唑嘌呤的骨髓损伤作用;另一优点是能明显减少严重病毒感染并发症,特别是巨细胞病毒感染,且费用较低。体外实验提示 CsA 和 FK-506 有协同免疫抑制作用;但临床观察,两者合用可使 CsA 血浓度明显增高,加剧肾脏损害,故不主张合用。

FK-506 的作用机制是通过对宿主体的多种细胞因子(IL-2、IL-3、 γ 干扰素等)及其受体(IL-2R、转移因子受体等)的强烈抑制而达到抑制免疫效应细胞功能的,因而作用不是单一的。FK-506 对抗体产生亦有抑制作用,可能是通过抑制 T_H 细胞实现的;目前尚未发现对 B 细胞和巨噬细胞有直接抑制作用。

(2) 天花粉蛋白 天花粉蛋白(trichosanthin, TCS)是从葫芦科植物栝 蓼球根中提取的一种碱性蛋白,主要用作引产药,并对葡萄胎、宫外孕等有独特疗效。Mc Grath 等(1989)用高度纯化的 26000 组分 GLQ223 处理经人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus1, HIV-1)体外感染人正常外周血单核-巨噬细胞和 T 细胞系 VB,证实 GLQ 223 可杀伤 HIV-1 感染的 $CD4^+$ T 细胞和储存 HIV 的巨噬细胞,提示治疗 HIV 急、慢性感染均可。GLQ 223 不影响宿主细胞 RNA 的合成,有效剂量下仅对宿主细胞 DNA 有轻

微抑制,是一种很有希望的抗 HIV 药,可能优于美国食品药品监督管理局(FDA)批准的第一个临床 AIDS(艾滋病)治疗的叠氮胸苷。GLQ 223 的第一期临床试验结果,51 例中 HIV P 24 抗原水平下降 50%~60%,CD4⁺ T 细胞升高 7%~101%,CD8⁺ T 细胞则下降,血沉明显下降。

TCS 与蓖麻毒素 A 链(ricin A)的氨基酸顺序有 65%的相似性;其作用机制与 ricin A 相同,即专一水解真核细胞核蛋白体 28 S rRNA 的第 4324 位腺苷的糖苷链而使核蛋白体功能失活,抑制蛋白的合成。

2. 肿瘤免疫 近年来,对肿瘤的过继性免疫治疗有较大的进展。1980 年 Rosenberg 等发现荷瘤小鼠脾细胞在含有 IL-2 培养液中短期孵育后,对瘤细胞有高度杀伤活性;在人类中也证实有类似现象。1982 年 Grimm 等称此新型杀伤细胞为淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK 细胞)。经临床试用,合用 IL-2 的 LAK 细胞(IL-2/LAK)疗法对肾癌、黑色素瘤、直肠癌等有一定疗效。但该疗法需与大剂量 IL-2 并用,后者常导致患者难以忍受的较严重毒副反应,使应用受限。1986 年,发现从实体肿瘤组织中分离的肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)在体外经 IL-2 激活、扩增后,对肿瘤细胞具有高度杀伤活性,其抗癌效果比 LAK 细胞要强 50~100 倍。由于 TIL 治疗时只需合用少量 IL-2,副作用较轻,因而比 IL-2/LAK 疗法更具潜在的实用价值。此外,尚有用 CD3 单抗激活的杀伤细胞(CD3 AK cell)、胞壁二肽-脂多糖和(或)细胞因子(γ 干扰素、肿瘤坏死因子等)激活的巨噬细胞来进行抗肿瘤治疗研究的,据谓亦有一定疗效。

3. 移植免疫 延长移植物存活措施除 FK-506 新药外,Pamphilon 等(1991)发现紫外线(UV)照射有高度免疫调节作用。UV 直接照射 BALB/c (H-2^d)小鼠的骨髓和脾细胞,随后移植至 CBA(H-2^k)小鼠,结果 50%受鼠不出现排斥或 GVH 反应。ACI 大鼠的骨髓经 UV 处理后移植至 Lewis 大鼠,14 只受鼠仅 1 只发生移植物抗宿主病。在临床观察中发现 UV 灭活供体移植物中的 APC 是阻止发生排斥反应的核心,但对其机制尚不清楚。在体外,UV 照射可抑制有丝分裂原和同种抗原的反应性;引发抑制 T 细胞和抑制因子;影响细胞因子的分泌等。UV 中以 B 分段(290~320 nm)在防止移植物排斥反应中最为适用,因它不损伤宿主细胞,而 C 分段(200~290 nm)可危及宿主的造血干细胞。

(三) 免疫技术

1. 体液免疫技术 标记技术中的标记物主要有荧光素、酶和核素三大类,标记抗体或抗原后用于不同要求的研究领域。近年来,在技术的特异性、敏感性、微量化、自动化等方面都有所改进或创新。

免疫荧光定量技术从较常用的仪器显微荧光光度计发展到流式细胞仪(flow cytometer)或称荧光激活细胞分离器(fluorescein activated cell sorter, FACS),藉此可在较短时间内利用免疫荧光原理将染有不同荧光色素的特异表位的细胞予以分离。新发展的时间分辨荧光免疫分析(time-resolved fluoroimmunoassay, TRFIA)是以荧光衰变时间长和特定波长范围内的镧等镧系元素标记抗体或抗原,经脉冲光激发后采用相应的延时读取等光电子检测技术再进行分析的一种新型超微量分析方法。其优点是特异、敏感、线性范围宽、分析速度快,并可避免背景干扰。

酶免疫是目前应用最广的一种标记技术,现改进的重点是引入放大机制。其中以生物素-亲和素系统(biotin-avidin system, BAS)效果最为满意,比普通酶标法的灵敏度可提

高数倍至数百倍。近来又发现链霉亲和素(streptavidin, SA), 其特性与亲和素相似, 但由 SA 构成的生物素-链霉亲和素的放大系统更具有明显减低非特异性反应和进一步提高灵敏度的优点。

2. 细胞免疫技术 目前已有多种单克隆抗体通过检测不同抗原表位来区分淋巴细胞亚群、单核吞噬细胞等免疫细胞类型, 以及这些细胞带有的种种受体。采用相应的细胞依赖株可检测 IL-2、IL-6 等细胞因子。利用化学发光技术可测定吞噬细胞的吞噬功能、NK 细胞的杀伤活性等。

3. 重组 DNA 技术 免疫系统的结构及其功能极为复杂, 重组 DNA 技术的发展, 从分子水平有可能进一步揭示其本质。研究参与免疫应答有关物质的基因结构、功能、表达和调控的有 Southern、RNA 等印迹分析法。近年发展的多聚酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 新技术, 是一种无细胞的分子克隆技术, 能在体外经数小时处理即可扩增成上百万个同一基因分子, 具有快速、灵敏和特异性强的特点, 现已用于免疫相关基因的结构和表达等研究。

4. 实验动物 将外源基因导入小鼠等哺乳动物的受精卵或其早期胚胎的转基因技术是生物技术中的一项突破性成就。建成的转基因动物, 不需通过有性杂交就能获得新的基因。这在 Ig 基因重排、MHC 基因的表达和功能, 以及 TCR、细胞因子、生长激素和癌基因的表达研究中非常有用。

近年来在培育免疫缺陷动物方面也有成就。1983 年 Bosma 培育成功一种 T 细胞及 B 细胞同时缺陷的严重联合免疫缺陷 (severe combined immunodeficient disease, SCID) 近交系小鼠。1991 年陈桦等又将 NK 细胞缺失的 bg 基因引入 SCID 鼠, 建成 T 细胞、B 细胞、NK 细胞和 LAK 细胞均缺陷的极严重联合免疫缺陷 (superscid) 鼠。这些免疫缺陷小鼠可用于构建人-鼠嵌合体模型, 为免疫学提供一种新的实验研究材料, 造成具有人类特征的免疫、造血系统等, 利于深入研究过去难以进行的课题。

此外, 在现代免疫学中, 抗原-MHC-TCR 三元体、粘附分子、细胞因子受体、新型抗体、免疫毒素等也是近年来的研究热点, 且均取得了较大进展。

三、现代免疫学展望

30 多年来, 免疫学的发展极为迅速; 尤其近 10 多年, 受到分子生物学、细胞生物学和分子遗传学等邻近学科的影响, 使免疫学的研究进入分子和基因水平。

1992 年 8 月在匈牙利布达佩斯召开的第 8 届国际免疫学大会上, 会议内容除传统的三系统 (Ig、TCR、MHC) 的遗传、结构、功能、进化, 以及 T 细胞、B 细胞、补体外, 突出了抗原的加工和递呈、细胞粘附和相互作用分子、细胞因子及其受体、信号转送途径、功能性淋巴细胞亚群等方面。上述主题不仅总结了过去第 7 届会议以来的工作, 亦指出了今后的部分研究重点。

展望未来, 现代免疫学的研究仍应从以下三个方面努力。

(一) 以分子生物学水平研究 分子生物学进入到免疫学, 使对复杂的免疫现象从分子和基因角度进行分析成为可能。

免疫分子是免疫系统中一大组成部分, 其中的细胞因子是一组由免疫效应细胞和成纤

维细胞、内皮细胞等相关细胞产生的非免疫球蛋白性质的糖蛋白,在毫摩尔或微摩尔水平能以非酶样的作用方式调节细胞的功能,与神经介质、内分泌激素和自效应物质 (autacoid) 等共同组成细胞间的信号分子。细胞因子除了单独就具有多种生物学活性外,彼此间还在诱导、受体调节和生物学效应的发挥三个层次上相互作用,构成一个复杂的细胞因子网络。研究表明,细胞因子生物学功能的发挥依赖于细胞表面相应受体的表达。根据受体分子膜外区段的结构特征,细胞因子受体可分为免疫球蛋白、造血因子受体和神经生长因子/肿瘤坏死因子三个超家族。目前尽管对细胞因子及其受体的结构已有一定的了解,但关于两者相互作用过程中对细胞生物学行为的调节机制,如信号传递的起始、上游和下游过程等仍有待深入研究。近又发现一类对免疫应答起负调节作用的细胞因子,它们主要通过细胞表面相应受体和影响其他细胞表面标记和基因表达发挥作用。例如细胞因子合成抑制因子、淋巴细胞母细胞化抑制因子等。随着分子生物学研究手段的不断更新,终将加深对免疫应答过程中细胞增殖分化的复杂的自身调节和被调节机制的认识和理解。

抗体免疫球蛋白是免疫系统产生的最重要的免疫分子,对其结构、功能、基因组成和重排导致多样性的机制都已有深入了解。它不仅是一种与机体免疫防御和疾病发生有关的重要分子,在生物医学研究和临床疾病的防治中亦具广泛应用价值。1975 年淋巴细胞杂交瘤技术创建成功,高纯度、高特异的单克隆抗体问世,引起了免疫学界的轰动。10 余年来,单抗在免疫诊断方面独树一帜,但在体内防治应用中因鼠源性的抗原性问题受到极大限制。对人源单抗虽已研究多年,但迄今尚无一种能产生稳定分泌人源单抗的人-人杂交瘤技术方法。于是,有些学者就将杂交瘤技术和遗传工程技术结合,进行创构人-鼠嵌合抗体、改形 (reshaping) 抗体、小分子抗体 (Fab、单链抗体和单域抗体) 等新型抗体的尝试,在这些抗体的基础上,再研制双特异抗体和免疫毒素等,必将起到效果好、副反应低的防治作用。

(二) 从细胞生物学角度探索 现已确立人体有一个完整的免疫系统,但对各组分生物学功能及其相互间关系仍在不断认识,有待全部阐明。

胸腺是公认的 T 细胞分化发育的场所,愈来愈多的资料证实 B 细胞也是胸腺中的组成细胞之一。正常胸腺存在着不同发育阶段的 B 细胞,它们具有一定的生理功能,如参与胸腺内 T 细胞的分化发育过程。在病理状态下,胸腺内有 B 细胞浸润和淋巴滤泡形成,这些可能与某种自身免疫病相关联。至于胸腺内 B 细胞的来源、功能和病变状态下异常机制等均有待进一步研究。

中性粒细胞常被认为是一类终末分化细胞,仅与吞噬功能有关。现有资料表明,PMN 能产生 IL-1、 α 肿瘤坏死因子、粒细胞-巨噬细胞-CSF、IL-6、IL-8、IL-1ra (IL 受体拮抗物) 等一系列细胞因子,参与细胞免疫和体液免疫的调节。这样,就有必要修改对 PMN 的原来评定观点,且对其功能应在较全面的了解基础上重新予以评价。

神经系统和免疫系统是维持机体内环境相对稳定的重要调节系统。当机体在受到感染、创伤、应激等情况时,它们分别以各自独特方式作出应答,其共同特点是均释放多种体液分子,包括神经递质、激素和细胞因子。在中枢神经系统中存在细胞因子和相应受体,而免疫系统中亦有神经递质 (或神经肽) 及其受体。在免疫应答中起调控作用的淋巴因子,在控制脑功能亦呈现重要作用;反之亦然。又阿片肽类物质、神经内分泌激素等对免疫应答都有明显的调节作用;细胞因子在神经系统的生长发育和功能活动中亦有明显影响。这些资料提示神经系统和免疫系统两者关系密切,功能相辅相成,不是互相分离的。免疫分子对神经系统