

第三版

大学教材

医学免疫学

吴敏毓 刘恭植 主编
周瑶玺 审

中国科学技术大学出版社

1
R312
W117

医学免疫学

(第三版)

主 编 吴敏毓 刘恭植
副主编 祝文娴 孙汶生 李柏青
主 审 周瑶玺

yx31/25

中国科学技术大学出版社
1999·合肥

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学/吴敏毓,刘恭植主编. —3版, —合肥:中国科学技术大学出版社,1999.1

ISBN 7-312-01069-5

I. 医… II. ①吴… ②刘… III. 医药学:免疫学-医学院校-教材
IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字(98)第 33412 号

中国科学技术大学出版社出版发行

(安徽省合肥市金寨路 96 号,230026)

中国科学技术大学印刷厂印刷

全国新华书店经销

开本: 787×1092/16 印张: 12.75 字数: 310 千

1993 年 4 月第 1 版 1995 年 9 月第 2 版

1999 年 1 月第 3 版 1999 年 1 月第 3 次印刷

印数:25001—40000 册

ISBN 7-312-01069-5/R·53 定价:16.00 元

前 言

医学免疫学是医学基础学科中具有高理论,高技术,多边缘,多交叉的特点,又是发展最快的学科之一。

我们参考国家教委高教司(1991)颁布的《全国普通高校临床医学(本科)主要课程要求(试行)》中关于《医学免疫学课程的基本要求》,并结合本专业学科近年进展,于1993年出版《医学免疫学》第一版教材,1995年出版第二版,1998年出版第三版。均随学科进展的步伐,作了大幅度改写,每次改写的幅度在20%~80%。本书第一版和第二版出版后,得到读者的好评,1998年获得安徽省科技著作(教材)的科技进步奖,这些都是对我们的鼓励和鞭策。

本书第三版增补了“细胞因子”章节和附录“CD分子”、“细胞粘附分子”、“超抗原”及“核酸免疫”四部分。附录部分不作教学要求,仅供备查。为了突出《医学免疫学》课程的基本要求,有利于教师在任课过程中能精选教学内容,突出重点,有利于学生在有限的学习时间内能全面地和层次分明地掌握知识,我们编写了《医学免疫学》教学大纲,并注明“掌握”、“熟悉”、“了解”的三级基本要求。最后列出医学免疫学名词中英文对照表。

本书各版编写中力求内容简明扼要,着重论述基本知识,基本理论和基本技能,在选材的深度和广度方面,力求针对医学本科(五年制)学生的需要,结合临床实践,文字务求通顺易懂。由于水平有限,编写中缺点和错误在所难免,欢迎同行和广大学员指正。

参加编写的单位和执笔者(以单位笔画为序)如下:

上海铁道大学医学院	刘钟滨
山东医科大学	孙汶生 张利宁
扬州大学医学院	季明春 童 鲲
南京医科大学	周瑶玺 尤丽芬 纪晓辉 孙路虹
南京铁道医学院	蔡仙德 窦 骏 王立新
贵阳医学院	凌天翼 唐俊杰
济宁医学院	司传平
浙江大学	祝文娴 陈建中
徐州医学院	肖彭年
蚌埠医学院	夏佩莹 李柏青
泰山医学院	曲 讯 徐 新
皖南医学院	吴敏毓 董 群 宋春华 曲卫敏
镇江医学院	刘恭植 许化溪 严 俊 邵启祥

本书在编写和出版过程中得到各校领导的支持,在此谨致谢意。

编 者

1998 年秋

目 录

第一章 免疫学概论	(1)
第一节 免疫的基本概念.....	(1)
第二节 免疫学发展简史.....	(2)
第三节 医学免疫学发展近况及展望.....	(5)
第二章 抗原	(8)
第一节 抗原分子免疫原性的条件.....	(8)
第二节 抗原的特异性与交叉反应.....	(9)
第三节 抗原的分类.....	(12)
第四节 医学上重要的抗原.....	(13)
第五节 免疫佐剂.....	(15)
✓ 第三章 免疫球蛋白	(16)
第一节 免疫球蛋白的分子结构.....	(16)
第二节 五类免疫球蛋白的特点与功能.....	(19)
第三节 免疫球蛋白的生物学活性.....	(21)
第四节 免疫球蛋白的抗原性.....	(22)
第五节 免疫球蛋白的基因结构与抗体多样性.....	(23)
第六节 抗体的制备.....	(24)
✓ 第四章 补体系统	(26)
第一节 概述.....	(26)
第二节 补体系统的激活.....	(27)
第三节 补体受体.....	(32)
第四节 补体系统的生物学作用.....	(33)
第五节 补体系统与疾病.....	(34)
✓ 第五章 主要组织相容性复合体	(35)
第一节 概述.....	(35)
第二节 HLA 复合体的基因组成	(36)
第三节 HLA 的结构和分布	(37)
第四节 HLA 的生物学功能	(39)
第五节 HLA 复合体的遗传特点及分型技术	(40)

第六节	HLA 在医学上的意义	(42)
✓ 第六章	免疫系统——免疫器官和免疫细胞	(45)
第一节	免疫器官	(45)
第二节	免疫细胞概述	(49)
第三节	T 淋巴细胞	(51)
第四节	B 淋巴细胞	(57)
第五节	NK 细胞	(60)
第六节	抗原递呈细胞 (APC)	(62)
第七节	粒细胞等其他免疫细胞	(65)
✓ 第七章	细胞因子	(67)
✓ 第八章	免疫应答	(73)
第一节	概述	(73)
第二节	B 细胞介导的免疫应答	(74)
第三节	T 细胞介导的免疫应答	(79)
第九章	免疫耐受	(83)
第一节	免疫耐受现象	(83)
第二节	免疫耐受形成的条件和免疫耐受的细胞学基础	(83)
第三节	免疫耐受性形成的机制	(85)
第四节	研究免疫耐受性的意义	(87)
第十章	免疫调节	(89)
第一节	免疫应答的遗传控制	(89)
第二节	抗原抗体的免疫调节	(89)
第三节	免疫细胞的调节和细胞因子的免疫调节	(90)
第四节	免疫调节学说	(93)
第五节	神经内分泌系统与免疫调节	(94)
第十一章	超敏反应	(96)
第一节	I 型超敏反应	(96)
第二节	II 型超敏反应	(101)
第三节	III 型超敏反应	(103)
第四节	IV 型超敏反应	(105)
✓ 第十二章	抗感染免疫	(107)
第一节	抗细菌免疫	(107)
第二节	抗病毒免疫	(110)

第十三章	自身免疫与自身免疫病	(112)
第一节	自身免疫病的分类.....	(112)
第二节	原发性自身免疫病举例.....	(113)
第三节	自身免疫病的诊断和治疗原则.....	(115)
第四节	自身免疫病的发病理论.....	(115)
第十四章	免疫缺陷病	(117)
第一节	免疫缺陷病的分类及一般特征.....	(117)
第二节	常见的免疫缺陷病.....	(118)
第三节	联合免疫缺陷病.....	(119)
第四节	吞噬细胞功能缺陷病和补体系统缺陷病.....	(120)
第五节	获得性免疫缺陷综合症.....	(121)
第十五章	免疫增生病	(123)
第一节	单核细胞增多综合症.....	(123)
第二节	淋巴细胞白血病.....	(124)
第三节	淋巴瘤.....	(126)
第四节	浆细胞恶性增生病.....	(127)
第十六章	移植免疫	(129)
第一节	移植排斥反应的机制和类型.....	(129)
第二节	移植排斥反应的防治.....	(132)
第三节	临床移植举例.....	(133)
第十七章	肿瘤免疫	(135)
第一节	肿瘤抗原.....	(135)
第二节	机体抗肿瘤免疫的机制.....	(137)
第三节	肿瘤的免疫学检查与治疗.....	(138)
第十八章	免疫学检测方法	(141)
第一节	检测抗原抗体的体外方法.....	(141)
第二节	检测免疫细胞的方法.....	(148)
第三节	细胞因子的检测.....	(152)
第四节	分子生物学技术在免疫检测中的应用.....	(153)
第十九章	免疫预防和免疫治疗	(155)
第一节	免疫预防.....	(155)
第二节	免疫治疗.....	(158)
附录 1	CD 分子的主要特征	(163)

附录 2	细胞粘附分子	(169)
附录 3	超抗原	(172)
附录 4	核酸免疫	(174)
附录 5	《医学免疫学》教学大纲	(176)
附录 6	中英文名词对照表	(181)
参考文献		(195)

第一章 免疫学概论

免疫学是一门既古老又年轻的学科,最早是研究抗细菌感染问题,如公元 16 世纪前人们就观察到很多传染病患者康复后,一般不再患同样的传染病,对该病具有终身免疫。长期以来的主要研究是利用免疫学方法防治传染病。随着实验研究的进展,发现许多免疫现象与微生物无关。因此,免疫学在医学中已成为与众多领域相关的边缘学科,也是一门实验生物医学的基础课程。

第一节 免疫的基本概念

一、免疫(性)的含义

免疫(immune)是从拉丁字 immunis 而来,其原意是免税(except from “charges”),引伸为免除疾病。免疫性(immunity)是指机体接触抗原性异物(如各种微生物)后,能产生一种特异性排除这些异物的保护性生理反应,因此长期以来免疫性仅指机体抗感染的防御能力。近代免疫的概念是指机体对“自己”(self)或“非己”(nonself)的识别并排除非己的功能,具体地说:免疫是机体的一种生理反应,当抗原性异物进入机体后,机体能识别“自己”或“非己”,并发生特异性的免疫应答,排除抗原性的非己物质,此称正免疫应答,或被诱导而处于对这种抗原性物质呈不活化状态,此称免疫耐受或负免疫应答。

二、免疫的功能

免疫功能包括:①免疫防御(immunologic defence):是指机体防御病原微生物的感染,但异常情况下可引起超敏反应或免疫缺陷病。②免疫稳定(immunologic homeostasis)或称免疫自身稳定:机体能通过免疫功能经常消除损伤或衰老的细胞,以维护机体的生理平衡,亦即自身稳定功能。若此功能失调可导致自身免疫性疾病。③免疫监视(immunologic surveillance);体内细胞在新陈代谢过程中,总有极少数由于种种原因发生突变(mutation),这种突变的或异常的细胞可能成为肿瘤,机体可通过免疫功能防止或消除这种异常细胞,称为免疫监视。若此功能失调可导致肿瘤的发生(见表 1.1)。

表 1.1 免疫功能的分类及其表现

功 能	正常表现	异常表现
免疫防御	抗病原微生物的侵袭	超敏反应、免疫缺陷病
免疫稳定	消除损伤或衰老的细胞	自身免疫性疾病
免疫监视	防止细胞癌变或持续性感染	肿瘤或持续性感染

三、免疫学的分类

免疫学是一门重要的实验生物科学,来源于微生物学和病理学,以研究抗感染免疫为主。

当前将医学免疫学分为两大部分,一部分为**基础免疫学**(fundamental immunology),主要研究:抗原物质;机体的免疫系统包括免疫器官、免疫细胞、免疫分子;免疫应答过程;及免疫耐受;免疫调节;免疫效应;免疫遗传等生理现象。研究的对象不仅限于人体,大量材料来自被研究的各种动物,从而阐明机体免疫现象的基本问题;另一部分称为**临床免疫学**(clinical immunology),主要研究与人体健康(临床)密切相关的各种免疫现象,用免疫学的理论和方法来阐明发病机理和用于疾病的诊断与防治。医学免疫学已为人类作出了极大的贡献。例如接种牛痘苗预防天花,已取得惊人的效果,1979年10月26日世界卫生组织宣布全世界已消灭天花,并预言脊髓灰质炎将于廿世纪末在全球消灭。免疫学方法在疾病的诊断方面也有重要应用,不仅应用于微生物学领域,其他领域如生物化学、药物测定等亦常采用,因为这些方法简便、特异、快速、灵敏。在疾病的治疗方面,除了应用抗毒素防治白喉、破伤风等以及应用丙种球蛋白防治某些病毒性疾病外,现已发展的**免疫应答调节剂**已广泛应用于临床,发挥了很大作用,现已形成免疫药理学(immuno-pharmakology)。

临床免疫学根据其结合各专业研究方向的不同,又可分为很多领域,如超敏反应(hypersensitivity)、抗感染免疫、免疫性疾病(如免疫缺陷病、免疫增生病和自身免疫病)、肿瘤免疫、移植免疫、生殖免疫和老年免疫等。

分子生物学是一门从分子水平研究生命现象的科学,主要研究生物大分子的结构和功能,如核酸、蛋白质、酶等。1953年Watson和Crick发现了DNA的双螺旋结构,从而开辟了分子生物学的新纪元。此后,这门学科发展极快,二十多年来已成为生物科学包括医学中的带头学科。免疫应答是机体重要的生命现象,必然要用分子生物学的理论和技术来研究和探讨。当前已成为一门独立学科,称之为**分子免疫学**(molecular immunology),主要研究MHC、B细胞和免疫球蛋白、T细胞和T细胞抗原受体、以及各种细胞因子(cytokine)、蛋白工程等。在此基础上预计免疫学的研究将会有更大的突破。

第二节 免疫学发展简史

为了更好地了解和学习免疫学知识,回顾前人对科学事业的探索、积累、创造和发展的历史是有益的。

根据所用技术和方法,免疫学的发展历史可分为三期,简述如下:

一、免疫学的萌芽时期,即经验时期

公元16世纪前人们就观察到很多传染病患者,在其康复以后,一般不再患同样的传染病。根据这些事实,我国最早创立了预防天花的方法,即用人痘苗接种,是人工地使健康儿童感染人痘而患轻度天花,达到预防天花的目的,这一发明可说是免疫学的开端。

1796年英国乡村医生琴纳(Edward Jenner)创造了接种牛痘预防天花的方法称为牛痘苗接种法或种痘(vaccination)。Vacca在拉丁文中为牛的意思,并在人体上进行了实验,证实有效。

二、免疫学的初盛时期,即整体动物(包括人体)实验和早期免疫学说的兴起

(一)人工主动和被动免疫的研究

Jenner创造牛痘苗之后,免疫的研究几乎近一个世纪没有很大进展,主要由于传染病的病原没有解决,一直到19世纪末法国科学家巴斯德(Louis Pasteur)和德国科学家郭霍(Robert

Koch),解决了传染病的病原主要是细菌,并能将其分离培养,从而奠定了制备疫苗的基础。

1880年巴斯德发现鸡霍乱杆菌的陈旧培养物能预防鸡霍乱的感染,首先创造了减毒疫苗,他为了纪念一个世纪前 Jenner 的功勋而将这种方法称之为预防接种(vaccination),并将这种制剂称之为疫苗(vaccine),相继他又创造了炭疽杆菌减毒疫苗、狂犬病的减毒疫苗,兴起了主动免疫的方法(active immunization)。

1888年 Roux 和 Yersin 发现了白喉的致病机制是由白喉杆菌产生的外毒素所致。培林(von Behring)和北里(Kitasato),用白喉杆菌外毒素免疫马,然后用这种免疫血清,即抗毒素来治疗白喉,首先在人体获得成功,开辟了人工被动免疫的方法(passive immunization)。

(二)免疫应答机制的研究

最早探讨免疫机制的有二派学说:①细胞学说又称细胞免疫性(cellular immunity)。这是俄国科学家梅契尼可夫(Elie Metchnikoff)研究游走细胞即海星幼虫细胞的游走作用时,发现能吞噬外来的异物,并观察到水蚤(daphnia)的血液细胞能杀灭霉菌孢子,后来在兔及人体中用各种细胞进行实验,也发现白细胞有吞噬各种细菌的作用,因此认为机体的免疫机制,就是以增强了吞噬功能的白细胞所发挥的吞噬作用,称为细胞学说;②体液学说。这是以欧立希(Paul Ehrlich)为首的学者们提出,认为主要是体液中产生了针对各种病原微生物的相应抗体,并发现在试管中这些抗体能与相应的病原微生物发生凝集、沉淀等现象,从而确立了体液免疫学说。此时两派学说有很大争论。1903年 Wright 及 Douglas 仔细观察了 Metchnikoff 提出的吞噬作用(phagocytosis),并证明相应的抗体能增强吞噬细胞对相应细菌的吞噬,这种抗体被称为调理素(opsonin),从此把细胞学说与体液学说统一起来。近代免疫机制的研究仍然可分为细胞免疫和体液免疫两大类,先驱者的理论对后继者的影响是深远的。

(三)抗体形成机制的研究

机体经抗原刺激后,在体液中出现的特异性反应物质,称为抗体(antibody)。关于抗体如何形成的问题,当时有三种假设,即侧链假设(side chain postulate);指令假设或模板假设(instruction postulate);克隆选择假设(clonal selection postulate)。前两种假设,因与事实不符,现已淡化。第三种假设仍为当前研究的热点。

1959年 Burnet 提出体内有很多针对各种抗原的相应细胞系(克隆 clone),抗原进入机体选择相应细胞系与之结合,活化该细胞系,使之增殖并产生特异性抗体,因此称为克隆选择学说。若在胚胎期间由某抗原选择相应细胞系接触后,这些细胞系即被排除或失去活性,处于抑制状态,称此为**禁忌克隆**(forbidden clone),而机体就失去针对这种抗原的反应性,形成耐受(tolerance),从而解释机体对自身抗原的耐受性。此假设不仅能说明抗体形成的机制,而且能解释不少免疫生物学现象,如对抗原的识别、免疫的记忆、免疫耐受性和自身免疫等。此假设对近代免疫学的发展起了很大的推动作用。

(四)免疫病理概念的形成

早在20世纪初 Richet 和 Portier 用海葵(actinia equina)触角的甘油提取液给狗注射的实验中,观察到该液体对狗有毒性,而引起死亡,但也有因种种原因而存活的狗,经3—4周后,若再注射这种提取液时,这些狗却出现反常的现象,即使注射量很少,仅原注射量的1/20也会立即死亡。Richet 和 Portier 称此现象为**无保护作用**(anaphylaxis),中文译为**过敏反应**,后来证明免疫应答的效应是双重的,一种是生理性的保护作用,另一种对机体有损伤,形成了免疫病理现象,如表现为各种超敏反应和多种免疫性疾病。

三、免疫学的飞跃时期,即细胞免疫学和分子免疫学的兴起

第二次世界大战以后,自然科学和各种新技术发展很快,免疫学亦有很大的进展,并从感染的概念中解脱出来,进而发展为机体对“自己”与“非己”的识别,藉以维护机体稳定性的免疫生物学概念。自 1971 年在美国华盛顿召开了第一次国际免疫学会议以来,至今已召开过很多次国际性学术会议。在第一次会议上,与会者一致认为免疫学的内容已无法包含于微生物学中,势必发展成为一门独立学科。目前国内外已将医学免疫学与医学微生物学分开。1989 年我国已编写了独立的教材,各医学院校纷纷成立独立的教研室以承担这门医学中重要的基础课。这个时期因新技术新方法的建立,解决了不少免疫学中的关键问题,举例如下:

(一)免疫系统研究

主要证实了淋巴系统在免疫应答中的主导实体,其中小淋巴细胞按其成熟时的来源可分为 T 细胞和 B 细胞两大类。在抗原的作用下,T 细胞可转化为淋巴母细胞,最后分化为致敏小淋巴细胞,在转化过程中释放各种生物活性因子即淋巴因子(lymphokine)及表达相应的受体,完成细胞免疫应答。B 细胞可转化为浆母细胞,最后成为浆细胞,产生免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig),完成体液免疫应答。目前已证明 T 细胞和 B 细胞不是单一的群体,有很大的异质性,在免疫应答和免疫反应中具有不同的功能。1960 年 Gowans 证明外周淋巴细胞不是终末细胞,可以再循环(recirculation),同时在再次接触抗原时,又可以母细胞化,进行增殖及分裂,其中一小部分成为记忆细胞。

在免疫系统研究中,发现胸腺是中枢免疫器官,并证明来自骨髓的干细胞,通过胸腺作用发育成 T 细胞。T 细胞的成熟与胸腺微环境及一系列胸腺激素有关。同时发现胚胎期 T 淋巴细胞迅速增殖后又迅速凋亡(Apoptosis, 见后),这也许与自身免疫耐受的形成有关。总之免疫系统非常复杂,仍然是当前研究的重要对象。

(二)抗体的研究

自从发现抗体后,除了利用抗原抗体特异性反应作为诊断或用免疫血清作为治疗外,对抗体的本质进行了大量研究。1949 年 Astrid Fagreus 证明了浆细胞产生抗体。Tiselius 和 Kabat 于 1938 年创建了血清蛋白电泳技术,并证明抗体活性部分主要在丙种球蛋白组分中。20 世纪 50 年代 Porter 及 Edelman 等利用多发性骨髓瘤患者的血清及尿液作为材料,用酶切等多种化学方法,阐明了抗体的基本化学结构。1964 年世界卫生组织将其统一命名为免疫球蛋白。20 世纪 70 年代 S. Tonegawa(利根川进)进一步阐明了免疫球蛋白的基因结构,其重排和突变是抗体多样性的根据。

(三)免疫遗传学的研究

免疫应答的产生与否与遗传因素密切相关。人们早就注意到免疫应答的强弱具有个体差异性和种系特异性,并受遗传基因控制。现已证明人类免疫应答基因(immune response gene, Ir-gene)存在于第六对染色体的短臂上,即**主要组织相容性复合体**(major histocompatibility complex, MHC)中。MHC 是由高度多态性基因座位组成的染色体上的一个遗传区域(人在第六对染色体上;小鼠在第十七对染色体上)。其基因产物能在各种细胞表面表达,称为 MHC 分子或抗原。最早是在研究小鼠肿瘤移植时发现,现已证明是同种异体器官移植排斥反应的主要决定簇。除上述功能外,大量资料证明,MHC 在免疫应答中如识别抗原、细胞活化和杀伤靶细胞等均起了重要作用,在许多临床疾病、法医学乃至人类学、古生物学中亦占重要地位。

(四)单克隆抗体技术的发展

每个 B 细胞系表面的抗原受体只能特异地识别一种抗原决定簇,因此产生的抗体非常纯粹,这种从一株细胞系(克隆)产生的抗体称为**单克隆抗体**(monoclonal antibody, McAb)。要获得大量的单克隆抗体,必须借体外繁殖的方法以获得能分化成产生这种抗体的 B 细胞系,但淋巴细胞很难在体外生长繁殖。1975 年 Koehler 及 Milstein 用杂交瘤技术解决了此问题,并能大量制备单克隆抗体,这对免疫学的研究起了很大的推动作用。利用单抗技术检测免疫细胞表面所表达的各种不同的特异性抗原,这些抗原称之为 **CD 抗原**(cluster of differentiation antigen, CD-Ag),相应的抗体以 CD 来编码,如 CD3、CD4、CD8 单抗。在各种白血病中,可用于对各种白血病细胞的鉴定和免疫学诊断。

第三节 医学免疫学发展近况及展望

近十年来由于分子生物学的理论与技术迅猛发展,医学免疫学亦随之很快地发展,几乎在基础免疫学和临床免疫学的各领域中均有明显突破,已成立了独立的分子免疫学学科。

分子生物学技术除了将各种生物大分子提取纯化并测定其沉降系数、分子量和氨基酸序列外,常用 Southern 印迹法(DNA 的固定和结构分析法)、Northern 印迹法(mRNA 的固定和分析法)和 Western 免疫印迹法(蛋白质的固定和分析法)等技术来分析。近年来广泛应用分子克隆技术、转基因技术、蛋白工程和聚合酶链反应(PCR)等对免疫学的研究起了更大的促进作用。上述各种技术虽侧重点各有不同,实质上均属于分子克隆(molecular cloning)的范畴。分子克隆技术已进入商品化,可以购到各种成套的试剂及酶,方便了科学工作者进行研究。

在预防方法上,20 世纪 90 年代发展了核酸免疫的方法,又称为 DNA 免疫或基因免疫,即由一段外源性的目的基因在体外质粒中增殖,作为疫苗,又称之为基因疫苗或 DNA 疫苗,这在疫苗学上又开辟了一种新途径(见附录 4)。

近十年医学免疫学发展的内容很多,结合临床感兴趣的如下:

一、细胞因子的研究

已成为研究的热潮,很多细胞因子(cytokine)被提纯、克隆。重要的包括白细胞介素(interleukine),已达 18 种(IL₁~IL₁₈),集落刺激因子,干扰素及肿瘤坏死因子等,现仍在不断扩大。目前对其继续研究的趋势是①各种细胞因子在体外的功能,已做了大量工作,但对其在体内特异性效应的研究仍不多,现主要采用细胞因子转基因动物,来研究其功能,并用相应的中和抗体进行特异性抑制方法来证实其功能;②在临床上已开辟应用细胞因子治疗某些疾病。

二、细胞粘附分子的研究

细胞粘附分子(cell adhesion molecules, CAMs)的研究是当前免疫学中又一热门课题,它是抗原递呈细胞(APC)与辅助性 T 细胞(T_H)相互接触不可缺少的重要分子,这不仅是细胞膜表面的信号,可以活化免疫细胞,还具有很多其他免疫功能及致病作用。现已将其分为①免疫球蛋白超家族;②整合素家族;③选择素家族;④粘蛋白样家族;⑤钙粘素家族,即钙离子依赖的细胞粘附素家族等等。已制备各种相应的单抗来鉴定,且可用特异性拮抗剂阻断其作用,是临床上有前途的免疫治疗剂(见附录 2)。

三、免疫耐受性的研究

虽然免疫耐受性是免疫学中的一个重要理论性问题,但也与临床免疫密切相关,如自身免

疫性疾病的发病机制,抗器官移植的排斥反应等,因此,仍然是临床感兴趣的问题。目前已进入分子水平的研究,发现 T 细胞所携带的不同表面标志,将导致不同的免疫效果,有的是活化,有的是造成耐受。研究不同的刺激信号可能是解决免疫耐受性的一个方法。

总之免疫应答的过程,有很多因素或因子参与。这些因素或因子在体内的作用均是双重性的,即诱导活化或抑制,使达到生理平衡状态。因此,网络学说(network theory)必然亦适用于说明这些因素或因子的作用机制,相信将来定能从更深的角度彻底解决免疫应答的规律。

四、细胞凋亡的研究

细胞凋亡(Apoptosis)又称细胞程序性死亡(programmed cell death,PCD),是细胞自我结束生命的生理性死亡,与炎症细胞的坏死绝然不同,特点是细胞皱缩、核崩解、细胞膜内陷,将细胞自行分割,形成凋亡小体(Apoptotic body)。近年在研究免疫系统和免疫应答过程中,有大量资料表明与凋亡有密切关系。例如 T 杀伤细胞(即 CTL 或 T_c)杀伤靶细胞时具有凋亡现象;各种依赖细胞因子增殖的免疫细胞,一旦缺乏细胞因子,将造成这些细胞自然消亡,属于 PCD;免疫耐受机制中 T 细胞的消亡也属于凋亡现象;同种异体器官移植时发生慢性排斥反应,可能亦有凋亡的机制;在肿瘤免疫中,若能激活肿瘤抑制基因 p53 基因,可以造成肿瘤细胞的凋亡。总之许多重要的免疫生物现象与凋亡有关。

五、蛋白工程新技术

蛋白工程又称为抗体工程。自 1975 年单抗问世以来,使抗体的制备产生了重大的革命,由于单抗多属鼠源性蛋白,在人体内应用易产生人抗鼠抗体,引起超敏反应,而人杂交瘤抗体的制备,尚存在很多障碍。因此兴起了蛋白工程或抗体工程。1984 年第一次报道人免疫球蛋白恒定区与鼠免疫球蛋白可变区基因连接,并在骨髓瘤细胞中表达人—鼠嵌合体,即将鼠的 CDR 区与人的 FR 区和恒定区连接构建“人源化抗体”,现在已利用抗体库技术获得了全人源化抗体,这一代抗体工程主要应用噬菌体抗体库,又称为噬菌体显示技术(phagedisplay technology)所使用的载体都含有噬菌体的外壳蛋白基因。在构建抗体基因库时,用 PCR 扩增的抗体基因以适当的内切酶消化,克隆入载体中。由于扩增的抗体基因是多样性的,因此有很大的可塑性。这种技术是继杂交瘤技术后,在制备抗体上的又一次革命。

六、转基因动物和基因敲除(knockout)动物模型的应用

这种动物模型近来应用很广,所谓转基因动物(gene transfected animal),即将一个机体的某个基因,用基因工程的方法转入另一个机体,来观察这种基因的功能。所谓基因敲除(knockout)动物模型,就是造成该动物缺失某基因后,观察该动物的免疫功能。例如在不同系大鼠心脏移植的研究中,有人将甲系大鼠的 MHC I 类和 II 类基因转入乙系大鼠 L 细胞,然后将甲系大鼠的心脏移植给乙系大鼠,结果不用免疫抑制剂,远比对照组存活时间长。总之这些技术有广泛的应用前途。

附:免疫学方面获得医学诺贝尔奖的科学家及其成果

年份	姓名(国籍、生卒年份)	成 果
1901	Emil von Behring(德,1854~1917)	1892年他与 Kitasato 及 Wernicke 生产白喉及破伤风抗毒素,开创了免疫血清治疗法
1905	Robert Koch(德,1843~1910)	他既是免疫学家,又是微生物学家,主要研究结核病,创造了结核菌素反应和 Koch 现象
1908	Elie Metchnikoff(俄,1845~1916)	发现吞噬作用,创立细胞免疫学说
	Paul Ehrlich(德,1854~1916)	创立体液免疫学说,建立检测白喉抗毒素标准化方法,提出抗体形成的侧链学说,化学治疗梅毒
1912	A Carrel(法,1873~1944)	器官移植
1913	Charles Richet(法,1850~1935)	他与 Portier 发现了过敏反应
1919	Jules Bordet(比,1870~1961)	补体结合反应,补体等
1930	Karl Landsteiner(奥地利,美,1868~1943)	ABO 血型系统,MNP 系统,获得诺贝尔奖后,进行了半抗原与抗体的作用等研究
1951	Max Theier(南非,美,1899~1986)	创造黄热病疫苗
1957	Daniel Bovet(意,1907~)	抗组织胺药物治疗超敏反应阐明 SchultzDale 现象
1960	F Macfarlane Burnet(澳,1899~1986) Peter B Medawar(英,1915~)	Burnet 与 Medawar 合作,提出抗体形成的选择学说,获得性免疫耐受
1972	Rodney R Porter(英,1917~1986) Gerald M Edelman(美,1929~)	此二人阐明了免疫球蛋白的结构
1977	R S Yalow(美,1929~)	同年与另两位研究下丘脑激素的放射免疫测定科学家分享
1980	Baruj Benacerraf(美,1920~) Jean Dausset(法,1916~) George Snell(美,1903~)	此三人发现主要组织相容性复合体
1984	G Koehler(德,1946~19) C Milstein(英,阿根廷,1927~)	此二人制备了单克隆抗体
	NK Jerne(丹,1912~)	免疫网络学说,提出一个 B 细胞系产生一种抗体
1987	S Tonegawa(日,利根川进,1939~)	免疫球蛋白基因结构,抗体多样性遗传原理
1990	Joseph E Murray(美,1928~)	1954 年第一个肾移植成功,创立全身照射免疫抑制
	E Donnall Thomas(美,1920~)	1950 年骨髓移植降低移植排斥反应
1996	Doherty(美,奥地利) Zinkernagel(瑞士)	于 1974 年首先发现在免疫应答中的 MHC 限制性

(刘恭植 吴敏毓)

第二章 抗 原

抗原的概念

抗原(antigen, Ag)是一类能刺激机体免疫系统使之产生特异性免疫应答,并能与相应的免疫应答产物在体内或体外发生特异性结合的物质。抗原具有两种特性:①免疫原性(immunogenicity)即抗原能刺激特定的免疫细胞,使免疫细胞活化、增殖、分化,最终产生免疫效应物质(抗体和致敏淋巴细胞)的特性。②免疫反应性(immunoreactivity)即抗原与相应的免疫效应物质(抗体和致敏淋巴细胞)相遇时,可发生特异性结合而产生免疫反应的特性(又称反应原性)。具有这两种特性的物质称为**完全抗原**(complete antigen),又称**免疫原**(immunogen),大多数蛋白质类抗原属完全抗原。有些简单的有机分子(分子量小于 4.0 kD),单独存在时无免疫原性,当与蛋白质**载体**(carrier)结合后才有免疫原性,但单独时能与相应的抗体结合而具有免疫反应性,这些小分子物质称**半抗原**(hapten)或**不完全抗原**(incomplete antigen),如多糖、类脂、某些药物均属半抗原。

在某些情况下,抗原也可诱导相应克隆的淋巴细胞对该抗原表现为特异性的负免疫应答,称为**免疫耐受**(immune tolerance)(详见第 9 章)。有时,抗原还可引起病理性的高免疫应答即**超敏反应**(hypersensitivity)(详见第 11 章)。这些抗原分别称为**耐受原**(tolerogen)和**变应原**(allergen)(表 2.1)。

表 2.1 抗原的命名和性能

免疫应答刺激物广义命名	引起免疫应答类型	表现形式	免疫原性	免疫反应性	免疫应答刺激物狭义命名
抗 原	正免疫应答	正常免疫应答	+	+	抗 原
		超敏反应	+	+	变应原
	负免疫应答	免疫耐受	+	-	耐受原

第一节 抗原分子免疫原性的条件

一、异物性

异物性是指抗原与自身成分相异或未与宿主胚胎期免疫细胞接触过的物质。正常情况下,机体的免疫系统具有精确识别“自己”和“非己”物质的能力。抗原是指非己的异种或异物物质。抗原与机体之间的种系关系越远、组织结构差异越大、抗原性越强。例如鸭血清蛋白对鸡的抗原性较弱,而对家兔则是强抗原。各种病原微生物、动物血清等对人也是强抗原。同种异体间,由于遗传类型不同、组织细胞结构也有差异,因而也具有抗原性。例如人体红细胞表面的 ABO 血型抗原、白细胞及一切有核细胞表面的**组织相容性抗原**系统等。

二、理化状态

(一)分子大小

凡具有抗原性的物质,分子量较大,一般在10.0 kD以上,分子量小于4.0 kD者一般无抗原性。在有机物中,蛋白质的抗原性最强,某些复杂的多糖也具有抗原性。大分子物质抗原性较强的原因是:①分子量越大,其表面的化学基团(抗原决定簇)越多,而淋巴细胞要求有一定数量的抗原决定簇才能活化。②大分子的胶体物质,化学结构稳定,在体内不易降解清除,停留时间长,能使淋巴细胞得到持久刺激,有利于免疫应答的发生。大分子物质经降解成小分子后即降低或失去抗原性。分子量小于4.0 kD的物质并非绝对没有抗原性,如胰高血糖素分子量仅为4.6 kD,仍具有一定的免疫原性。

(二)化学结构的复杂性

抗原物质表面必须有较复杂的化学结构。抗原表面若含有大量的芳香族氨基酸,尤其是酪氨酸时,抗原性较强;以直链氨基酸为主组成的蛋白质,抗原性较弱。例如明胶蛋白,分子量虽高达100.0 kD但由于其主要成分为直链氨基酸,在体内易被降解,故抗原性很弱,如在明胶分子中加入少量酪氨酸(2%)就可增强其抗原性。某些多糖抗原其抗原性由单糖的数目和类型决定。核酸的抗原性较弱,但与蛋白质载体连接后可具有抗原性。类脂一般无抗原性。

抗原性的强弱还与抗原分子的物理状态有关,一般聚合状态的颗粒性抗原比胶体状态的可溶性抗原免疫原性强,因此,可将抗原性弱的物质吸附于颗粒物质表面以增强其抗原性。

三、分子结构和易接近性

抗原分子中一些特殊化学基团的立体结构(构象 conformation)是决定此分子是否能与相应淋巴细胞表面的抗原受体吻合,从而启动免疫应答的物质基础。当抗原表面分子构象发生轻微变化时,就可导致抗原性发生改变。

易接近性(accessibility)是指抗原表面这些特殊的化学基团与淋巴细胞表面相应的抗原受体相互接触的难易程度。易接近性的难易程度常与这些化学基团在抗原分子中分布的部位有关,如存在于抗原分子表面的化学基团易与淋巴细胞抗原受体结合,免疫原性强;若存在于抗原分子的内部,则不易与淋巴细胞表面的抗原受体接近,而不表现免疫原性。

决定某一物质是否具有免疫原性,除与上述条件有关外,还受机体的遗传、年龄、生理状态、个体差异等诸多因素的影响。此外,抗原进入机体的方式和途径也可影响抗原性的强弱程度。

第二节 抗原的特异性与交叉反应

特异性(specificity)是免疫应答中最重要的特点,也是免疫学诊断和免疫学防治的理论依据。抗原的特异性既表现在免疫原性上,也表现在免疫反应性上。前者是指抗原只能激活具有相应受体的淋巴细胞系,使之发生免疫应答,产生特异性抗体和致敏淋巴细胞;后者是指抗原只能与相应的抗体和致敏淋巴细胞特异性结合而发生免疫反应。

一、抗原决定簇

抗原决定簇(antigenic determinant)存在于抗原分子表面,是决定抗原特异性的特殊化学基团,又称**表位**(epitope)。决定簇的性质、数目和空间构象决定着抗原的特异性,抗原藉此与相应淋巴细胞表面的抗原受体结合,激活淋巴细胞引起免疫应答;抗原也藉此与相应抗体发生