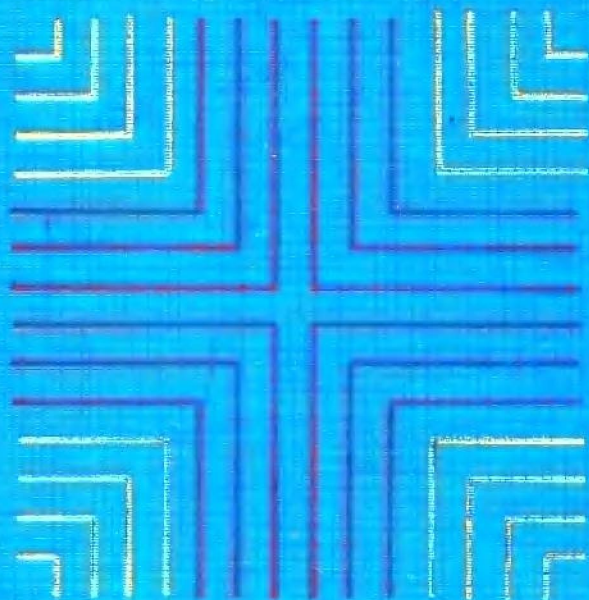
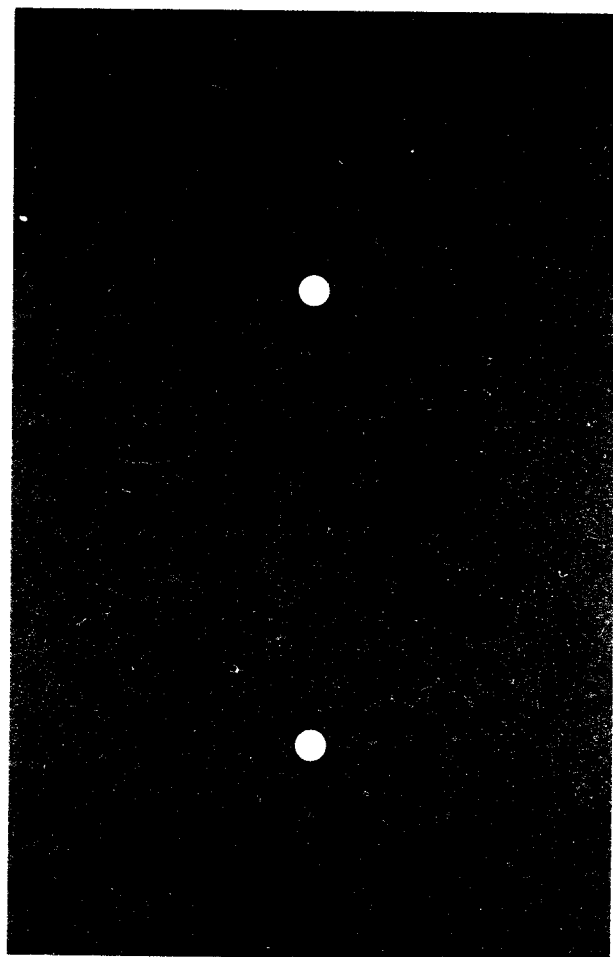


现代医学免疫学

主编 余传霖 叶天星 陆德源 章谷生



国家科学技术学术著作出版基金资助出版



A0291708

现代医学免疫学

Xiandai Yixue Mianyixue

主 编 余传霖 叶天星
陆德源 章谷生
责任编辑 何剑秋 宫建平
版面设计 丁 玮
责任校对 冯佳祺 蒋建安

出版发行 上海医科大学出版社

地 址 上海市医学院路 138 号(200032)

经 销 新华书店上海发行所

印 刷 江苏省句容市排印厂

开 本 787×1092 1/16

印 张 89

插 页 5

字 数 3 007 000

版 次 1998 年 10 月第 1 版 第 1 次印刷

印 数 1—3 000

书 号 ISBN 7-5627-0387-6/R · 367

定 价 220.00 元

如遇印、装质量问题,请直接与印刷厂联系
(地址:江苏省句容市春城集镇 邮编:212404)

内 容 提 要

本书分 4 篇,计 92 章,300 余万字,包括了免疫学的各个分科内容,如基础免疫学、抗感染免疫学、实验免疫学、临床免疫学(其中包含中医学与免疫的关系和老年免疫等)。内容新颖,能反映当代免疫学进展水平,即分子生物学水平。此外,书中有关临床免疫学的篇幅甚广,全面系统地阐述了免疫性疾病的免疫学理论和临床实践知识,对于临床医师的参考价值殊大。又因本书既全又新,故对从事免疫学教学和科研工作者而言,则不失为一本良好的参考书,可以从中获取丰富和有价值的资料。

编写者(按姓氏笔画为序)

于方治
王侠生
孔宪涛
叶元康
朱炳法
刘庆良
杨永年
李超荆
余传霖
陆佩华
陈永良
周光炎
秦慧莲
黄沁
崔君兆
童竞亚
潘胜利

王文君
王美英
石佑恩
叶自俊
朱晴晖
刘晶星
李大金
肖保国
应大明
陆森泉
林庚金
周荣汉
徐德胜
黄谷良
章谷生
童善庆
潘德济

王龙妹
王家俊
叶敏
田野苹
任红
孙晓溪
李子华
何礼贤
张罗修
陆德源
罗海波
胡月娟
胡翁孟武
曹岷
彭祚全
蔡琳芳
魏芳

王志伟
王福庆
叶天星
吕传真
向荣
严佩华
李允鹤
何俊民
张定凤
陈汉平
金若敏
胡永德
郭济贤
曹雪涛
程振球
熊思东

序 言

自免疫学的发展突破了抗感染免疫的范围以来,现代免疫学的进展极其迅速。不仅在免疫学的基础理论上有其长足深入的进展,解决了许多免疫学中的关键问题,而且在临床免疫学的实践上也是日新月异,进展神速。有鉴于此,上海医科大学教学、科研和临床工作者决心共同编写一本大型专著——现代医学免疫学,用以反映当前免疫学的快速进展。在内容上力求“全”与“新”。所谓“全”,即本书中包括了免疫学的各个分科内容,如基础免疫学、抗感染免疫学、实验免疫学、临床免疫学(其中包含中医药学与免疫的关系、老年免疫等);所谓“新”,则是书中内容新颖,能反映当代免疫学发展水平,即分子生物学水平。此外,本书中有关临床免疫学的篇幅甚广,全面系统地阐述免疫性疾病的免疫学理论基础和临床实践知识,对于临床医师的参考价值殊大。又因本书既全又新,故对从事免疫学教学和科研工作者而言,是一本很好的参考书,可从中获取丰富的、有价值的资料。

本书分为4篇。第1篇为基础免疫学:内容包括免疫细胞和免疫分子的种类、性能和相互作用,免疫应答的形成和调节,神经-内分泌-免疫网络和内在影像以及免疫遗传学等;第2篇为抗感染免疫学:分别阐述不同类型微生物和寄生虫的抗感染免疫机制,如细菌、病毒、螺旋体、支原体、衣原体、立克次体、真菌、原虫、蠕虫、线虫等的抗感染免疫特点;第3篇为实验免疫学:包括所有的免疫学技术,既有经典式的免疫学技术,亦有最为新颖的分子生物学技术在免疫学中的应用,以及应用于免疫学研究中的细胞株和动物模型等;第4篇为临床免疫学:内容包括免疫功能的异常,如变态反应、自身免疫、免疫缺陷、免疫增殖等,以及各个组织或器官的免疫学,如免疫血液学、生殖免疫学、神经免疫学、移植免疫学、肿瘤免疫学、呼吸道疾病与免疫、消化道疾病与免疫、皮肤病与免疫等的免疫学。此外,尚包括有免疫药物、中医学与免疫、针灸与免疫,以及老年免疫等内容。

因本书内容全面、新颖,使用价值较大,兹乐以为序。

林飞卿

1998年2月

目 录

1 绪论	1
------------	---

第 1 篇 基础免疫学

2 免疫系统的发生、发展及结构和功能	13
3 T 细胞	33
4 B 细胞	50
5 抗原呈递细胞	65
6 自然杀伤细胞	81
7 免疫球蛋白的结构和功能	96
8 补体系统	115
9 细胞因子及其受体	128
10 粘附分子	158
11 主要组织相容性复合体	168
12 免疫应答	185
13 超抗原	200
14 抗原呈递与免疫识别	209
15 抗原受体和免疫球蛋白超家族	224
16 Fc 受体和补体受体	251
17 淋巴细胞的活化	266
18 可溶性膜分子	278
19 热休克蛋白	287
20 细胞凋亡	295
21 粘膜免疫系统	310
22 抗原与抗体的结合反应	320
23 迟发型变态反应	332
24 细胞介导的细胞毒作用	342
25 免疫耐受性	349
26 调节性 T 细胞	358
27 免疫网络和内在影像	371
28 神经-内分泌-免疫网络的调控	380

29	免疫遗传学	396
----	-------------	-----

第2篇 抗感染免疫学

30	抗感染免疫学总论	429
31	胞内菌感染的免疫学	449
32	胞外菌感染的免疫学	463
33	病毒免疫学	473
34	螺旋体感染的免疫学	518
35	立克次体感染的免疫学	532
36	支原体感染的免疫学	542
37	衣原体感染的免疫学	550
38	细菌 L 型的免疫学	568
39	真菌感染的免疫学	576
40	寄生虫感染的体液免疫学	584
41	寄生虫感染的细胞免疫学	594
42	免疫预防和计划免疫	607

第3篇 实验免疫学

43	抗原抗体反应的规律及其影响因素	621
44	抗原的制备和纯化	626
45	抗体的制备和纯化	631
46	单克隆抗体和基因工程抗体制备技术	636
47	沉淀反应	646
48	凝集反应	654
49	补体参与反应	664
50	荧光免疫技术	668
51	酶免疫技术	677
52	放射性核素标记技术	694
53	放射免疫测定的应用	702
54	发光分析和发光免疫技术	716
55	免疫组织化学技术	723
56	免疫球蛋白的测定	728
57	补体的测定	733
58	免疫复合物的测定	737
59	自身抗体检测技术	742
60	免疫细胞分离技术	747
61	T 细胞标志和功能的检测	752
62	B 细胞标志和功能的检测	760

63	自然杀伤细胞活性的检测	765
64	吞噬细胞检测技术	769
65	变态反应和细胞免疫的皮肤试验	773
66	细胞粘附分子的测定	778
67	细胞因子的测定	783
68	分子生物学技术及其在免疫学中的应用	797
69	免疫学研究中所用的细胞株	815
70	免疫学研究中所用的动物模型	823

第 4 篇 临床免疫学

71	变态反应及变态反应性疾病	829
72	自身免疫性与自身免疫病	865
73	免疫球蛋白增殖和免疫球蛋白增殖病	894
74	免疫缺陷与免疫缺陷病	902
75	免疫血液学	924
76	神经免疫学	946
77	生殖免疫学	969
78	移植免疫学	996
79	肿瘤免疫学	1014
80	呼吸道疾病与免疫	1067
81	消化道疾病与免疫	1107
82	内分泌疾病与免疫	1119
83	皮肤病与免疫	1130
84	病毒性肝炎的免疫学	1152
85	获得性免疫缺陷病的免疫学	1168
86	弓形体病与免疫	1182
87	免疫抑制剂	1193
88	免疫调节剂	1217
89	天然免疫药物	1245
90	中医学与免疫	1290
91	针灸与免疫	1305
92	老年免疫	1317
附录 1 分化群抗原系统(CD 系统)		1331
附录 2 免疫细胞受体		1343
附录 3 与免疫学有关的缩略语		1369

绪论 1

1.1 免疫学发展的历史

1.1.1 免疫学的开创阶段

1.1.2 免疫学的兴建阶段

1.1.3 现代免疫学

1.2 现代免疫学发展的现状

1.2.1 免疫生物学进展

1.2.2 免疫遗传学和分子生物学进展

1.2.3 免疫化学进展

1.2.4 免疫病理学进展

1.2.5 免疫学技术的进展

1.3 现代免疫学发展与展望

1.3.1 国际免疫学大会对现代免疫学成就的检阅

1.3.2 现代免疫学的研究方向

1.3.3 我国免疫学研究的概况及与其他国家免疫学研究的差距

免疫学是研究自身防御,机体如何识别异物并与之发生反应的一门基础医学。所谓“免疫”原由拉丁文“*immunis*”而来,其原意为“免除税收”(exception from charges),也包含着“免于疾患”之意。这门学科在生长、遗传、衰老、感染、肿瘤以及自身免疫的发生等方面均有重要作用。免疫学最早是研究抗感染问题,为微生物学的分科。自20世纪60年代后,免疫学有了迅猛的发展,已冲出了抗感染免疫的范畴,并涉及多种非感染性问题,它既有其本身的基础理论,又牵涉到许多与临床有关的实际问题,如移植免疫、肿瘤免疫、自身免疫、生殖免疫等。临床上有不少疾病可以用免疫学的基础理论来解释,免疫学已渗透到临床各学科中。免疫学本身既有其特有的研究方法,又吸收了细胞生物学、生物化学、生物物理学、分子生物学等学科的方法,为其进一步发展创造了有利条件。目前,免疫学中已形成了许多分支。研究免疫的基本理论和方法学的有免疫化学、免疫生物学、分子免疫学、免疫遗传学等,它们是免疫学发展的前沿,发展迅速。研究免疫与疾病关系的有免疫病理学,其中包括抗感染免疫、肿瘤免疫、移植免疫、自身免疫以及研究临床各专题的临床免疫学。关于免疫药物治疗的研究则有免疫药理学、免疫毒理学等。

1.1 免疫学发展的历史

1.1.1 免疫学的开创阶段

早在我国南宋时期,公元12世纪时,我国创造性地发明了人痘苗,即用人工轻度感染的方法,达到预防天花的目的。这实际上是免疫学的开端。至17世纪时,不但在我国已普遍实行以人痘苗接种预防天花,而且也引起邻近国家的注意,人痘苗接种法已传入朝鲜、日本及俄国,并由俄国传入土耳其,后经中东再传入欧洲。1721年英国驻土耳其公使夫人 Montagu 将人痘苗接种法传入英国,在英国曾进行了人体实验,把接种人痘苗者移居至天花流行区,结果发现接种者均获得免疫力。

1.1.2 免疫学的兴建阶段

继人痘苗发现以后,免疫学上的一个重要的发展是 Jenner 首创的牛痘苗。他观察到挤牛奶女工得过牛痘以后,就不再得天花的事实,通过长期的研究,证实牛痘苗可以预防天花。牛痘苗给人接种后,只引起局部反应。因牛痘苗对人体无害,以后它就完全代替了人痘苗。

自 Jenner 发明牛痘苗后,免疫学的发展停滞了将

近一个世纪。到 19 世纪末,由于微生物学的发展,相继地发现了许多病原微生物,免疫学也随之迅速发展。其中 Pasteur 受到人痘苗和牛痘苗的影响,通过系统研究,找到用理化和生物学方法使微生物的毒力减低,以减毒株制备菌苗或疫苗,如炭疽菌苗、狂犬病疫苗等。Pasteur 减毒苗的发明,不但为实验免疫学建立了基础,也为疫苗的发展开辟了前景。

Behring 和北里用白喉脱毒外毒素注射动物,在动物血清中发现有一种能中和白喉外毒素的物质,称为抗毒素。此种中和毒素的能力并能被动地转移给正常动物,使后者获得抗白喉毒素的免疫力。抗毒素可用于临床治疗,效果良好。以后很多人从免疫动物或传染病病人血清中发现有多种能和微生物或其产物发生结合反应的物质,通称为抗体,而引起抗体产生的物质称为抗原。抗原和抗体因能发生特异性结合,这样就为诊断传染病建立了血清学诊断方法。

随着免疫学研究的进展,免疫现象所涉及的本质问题就必然要被提出来。19 世纪末对于抗体免疫机制的认识,存在着两种不同的学术观点。Ehrlich 提出免疫反应必须具有化学反应基础,血清中的抗体是抗感染免疫的重要因素,即体液免疫学说。1904 年 Arhenius 在研究抗原-抗体反应时提出免疫化学概念。免疫化学研究首先从 Landsteiner 用偶氮蛋白人工抗原研究抗原-抗体反应的特异性开始。Haurowitz、Breinl 及 Marrack 等在此领域内丰富了研究的成果。Mitchnikoff 所提出的细胞免疫学说认为免疫由体内的吞噬细胞所决定。体液免疫和细胞免疫学说两种理论在当时曾有着不同程度的争论,然而它们只是说明了复杂免疫机制的一个方面,本身都存在着一定的片面性。

1.1.3 现代免疫学

20 世纪 60 年代,免疫学有了迅速进展,最大的突破是对体内淋巴细胞的种类和功能有了进一步的认识。Glick 发现早期摘除鸡的法氏囊(腔上囊)可影响抗

体的产生。Miller 在新生期小鼠中进行胸腺摘除实验,发现此种动物不能排除同种异体植皮,证明了胸腺在多数淋巴样组织的发生以及维持免疫应答的完整性上是必需的。Claman, Miller, Mitchell, Davies 等提出了 T 淋巴细胞(T 细胞)和 B 淋巴细胞(B 细胞)的概念。Good 等对临床上免疫缺陷症病人进行观察,从先天性无胸腺的德乔治序列征(DiGeorge sequence)和先天性无丙种球蛋白血症病人中也证实了胸腺的免疫功能和存在两类淋巴细胞。由于这些研究成果,使视机体免疫应答过程为单纯化学反应的片面看法得到了纠正,并转向以生物学观点来看待免疫学,使人们逐渐考虑到免疫应答是机体对“自身”和“异己”的识别与反应的生物学现象。在理论上起着主导作用并导致免疫学能进一步发展的学说,应归之于 Burnet 所提出的克隆选择学说(clonal selection theory)。这一学说认为体内事先就存有能识别各种抗原的细胞克隆(clone),每一细胞表面均有特定抗原的受体,能与相应抗原结合而识别它们。抗原的作用在于选择与其相应的细胞克隆及其受体结合后,引起细胞的增殖分化,产生免疫应答。此学说对免疫学中的根本问题——自我识别有了比较满意的解释,对免疫学中的其他重要问题,诸如免疫记忆、免疫耐受性、自身免疫性等现象也能作出恰当的说明,故已被多数免疫学家所接受。

随着学科的进展,特别是 20 世纪 70 年代中期关于单克隆抗体技术的发展以及嗣后分子生物学技术在免疫学上的应用,大大地推动了免疫学进一步的发展。目前,免疫学研究已经进入了分子水平,在此基础上阐明了许多悬而未决问题的机制。研究成果层出不穷,呈现“三年一小变,五年一大变”的局面,且所涉及的面甚为广泛。祖国医学在免疫学中的应用更能丰富免疫学中的内容。本书中为力图反映这一现代免疫学的发展概况,故在内容上包括现代医学免疫学中的各个领域,即基础免疫学、抗感染免疫学、实验免疫学和临床免疫学 4 篇。

兹将免疫学发展中的重要成就简列如表 1-1。

表 1-1 免疫学发展一览表

年 份	研 究 者	主 要 成 果
1798	Jenner	牛痘苗预防天花
1880	Pasteur	减毒疫苗
1883	Metchnikoff	吞噬作用、细胞免疫学说
1888	Roux, Yersin	细菌毒素
1890	von Behring, Kitasato	抗毒素、血清治疗的建立
1891	Koch	郭霍现象

(续上表)

年 份	研 究 者	主 要 成 果
1893	Haffkine	在印度首次大量预防接种
1894	Pfeiffer, Isaëff	溶菌现象
1894	Bordet	补体和溶菌中抗体的作用
1896	Durham, von Gruber	特异性凝集现象
1896	Widal, Sicard	伤寒血清诊断(肥达反应)
1900	Landsteiner	人类 A、B、O 血型抗原
1900	Bordet, Gengou	补体结合试验
1902	Richet, Portier	过敏反应
1903	Arthus	Arthus 现象
1903	Wright, Douglas	调理作用
1905	von Pirquet, Schick	血清病
1908	Ehrlich	抗体形成的侧锁学说
1910	Dale, Laidlaw	组胺的生物学活性
1910	Schutz	过敏反应中舒尔茨-戴尔试验(Schutz-Dale test)
1921	Calmette, Guérin	卡介苗预防接种
1921	Prausnitz, Küstner	皮肤过敏反应
1923	Ramon	白喉毒素脱毒形成类毒素
1928	Shwartzman	Shwartzman 现象
1930	Breidl, Haurowitz	抗体形成的模板学说
1935	Besredka	局部免疫
1935~1936	Heidelberger, Kendall	纯化抗体、定量沉淀反应
1936	Gorer	小鼠 H-2 组织相容性系统
1938	Tielius, Kabat	证实抗体为 γ 球蛋白
1942	Coons, et al.	免疫荧光法
1942	Freund	免疫佐剂
1944	Medawar, Burnet	获得性免疫耐受性
1945	Coombs, et al.	猕猴不全 Rh 抗体抗球蛋白试验
1946	Oudin	凝胶中沉淀反应
1948	Ouchterlony, Elek	双向(琼脂)扩散试验
1948	Fagraeus	浆细胞中抗体的形成
1948	Snell	组织相容性抗原
1948~1949	Kabat, et al.	A、B、O 血型抗原的结构
1952	Bruton	人类无丙种球蛋白血症
1953	Grabar, William	免疫电泳分析, 免疫球蛋白(Ig)多样性
1955~1957	Jerne, Burnet	克隆选择学说
1956	Glick	法氏囊的免疫功能
1956	Witebsky, Rose	动物中诱发自身免疫性
1957	Fudenberg, Kunkel	具有抗体活性的巨球蛋白(冷凝集素、类风湿因子)
1958	Dausset, Rapaport	白细胞组织相容性抗原
1959	Porter, Edelman	免疫球蛋白分子结构
1960	Yalow, Berson	放射免疫测定
1961	Miller	胸腺的免疫功能
1962	George	巨噬细胞游动抑制因子
1963	Benacerraf, McDevitt	免疫应答基因
1966	Avrameas, Pierce	酶标抗体
1966	Claman, et al.	B 细胞与 T 细胞相互作用
1968	Miller, Mitchell	辅助性 T 细胞(Th 细胞)、T-B 协同作用
1969	Dumonde	淋巴因子
1971	Gershon, Baker	抑制性 T 细胞(Ts 细胞)

(续上表)

年 份	研 究 者	主 要 成 果
1974	Jerne	免疫网络学说
1974	Zinkernagel, Doherty	主要组织相容性复合体(MHC)限制性
1975	Milstein, Köhler	杂交瘤细胞和单克隆抗体
1978	Nathenson, Strominger	MHC 产物抗原结构
1979	Oppenheim, et al.	白细胞介素(IL)
1980	Tonegawa	免疫球蛋白基因结构
1981	Herberman, Kaplan	自然杀伤细胞(NK 细胞)
1983	Klein, Mellor	MHC I 类和 II 类基因
1984	McNamara, Ward	抗独特型抗体疫苗
1985	Owen, Collins	T 细胞抗原受体
1985	Taniguchi	白细胞介素-2(IL-2)基因的分子克隆
1986	Green, Ptak	反抑制性 T 细胞
1986	Kyewski	胸腺护理细胞
1986	Shaw, et al.	人类 T 细胞分化群抗原(CD)系统
1987	Smith	IL-2 受体结构
1987	Herberman, Grimm	淋巴因子活化杀伤细胞
1988	Trowsdale, Duncan	人类白细胞抗原(HLA)基因图
1988	Marchalouis, et al.	T 细胞受体 $\gamma(\delta)$ 链
1989	Stoolman, et al.	粘附分子
1990	Fleischer, et al.	超抗原
1991	Kaufmann, et al.	热休克蛋白
1992	Carel et al.	B 细胞抗原受体
1993	Balkwill, et al.	细胞因子与细胞因子网络
1994	Mckenzie et al.	白细胞介素-13(IL-13)
1995	Kerr, et al.	细胞凋亡
1996	Center, Crunkshank	白细胞介素-16(IL-16)

免疫学中的诺贝尔奖金获得者见表 1-2。

表 1-2 免疫学中诺贝尔奖金获得者及其主要成果

年 份	获 得 者	主 要 成 果
1901	von Behring	白喉的血清治疗
1908	Ehrlich, Metchnikoff	基础免疫学中研究成果和吞噬作用
1913	Richet	发现过敏反应
1920	Bordet	免疫学中的新发现——补体
1928	Nicolle	斑疹伤寒的研究
1930	Landsteiner	发现人类血型
1960	Burnet, Medawar	发现获得性免疫耐受性
1972	Edelman, Porter	抗体的分子结构
1977	Yalow	肽激素的放射免疫测定
1980	Snell, Dausset, Benacerraf	发现人类和动物的组织相容性抗原和免疫应答的遗传控制
1984	Köhler, Milstein, Jerne	体细胞杂交技术和单克隆抗体
1987	Tonegawa	免疫球蛋白基因结构
1996	Zinkernagel, Doherty	病毒感染中的双重识别

1.2 现代免疫学发展的现状

1.2.1 免疫生物学进展

免疫生物学研究的主要内容包括:① 机体免疫系统的种系发生与个体发生;② 免疫细胞的起源、分化、特征和功能;③ 淋巴细胞的识别、活化与效应机制;④ 免疫应答的调控,细胞和体液因子的调节等。

以 T 细胞为中心的免疫生物学是当前免疫学中研究最为活跃的领域之一,对不同淋巴细胞亚群的发生、分化和功能的研究涉及范围甚广,且很深入细致。其中对于 T 细胞识别抗原受体的研究尤为突出,已了解此种受体的分子结构,并使此研究进入了分子生物学水平。T 细胞亚群中 Th 和 Ts 细胞的相互作用形成 T 细胞网络,对机体免疫应答的调控和维持免疫平衡稳定甚为重要。应用人类 T 细胞表面抗原单克隆抗体(单抗)所鉴定的亚群的研究更大大地丰富了对 T 细胞的了解,并对 T 细胞的分化抗原统一了命名,建立了分化群抗原(cluster of differentiation antigen, CD)命名系统。此外在 B 细胞的成熟、分化与与细胞因子间关系上的研究也是比较系统与全面的,对抗原呈递细胞及具有不同特性杀伤细胞的研究也很广泛。

通过对于免疫细胞间相互作用(T/B、T/T、T/M)的实验研究,揭示了免疫细胞间调节和控制的复杂性,其间不仅取决于细胞间的相互作用,同时也有免疫因子(淋巴因子、细胞因子等)的参与作用。而且它们之间往往以组成免疫网络的形式,通过负反馈机制来完成调控作用,维持体内环境的平衡稳定。在这方面 Jerne 的免疫网络学说有一定的指导性意义。

另一重大的进展是多种免疫细胞系的体外长期传代培养成功,这与 IL-2 维持 T 细胞在体外长期生长的特性是分不开的。目前在小鼠和人类中的细胞毒性 T 细胞(Tc)、Th 细胞、Ts 细胞、B 细胞、NK 细胞等均已建株成功,这对研究这些免疫细胞的功能以及了解它们之间的相互关系提供了有利的途径,也为开展免疫工程工作创造了条件。

有关淋巴因子及细胞因子的研究进展迅速,目前以白细胞介素命名的细胞因子已至 IL-16,而且还有一些正在积极地研究,其中有的已获克隆化。对于这些细胞因子的研究涉及其理化特性、分子生物学特征、编码基因、细胞表达、作用靶细胞、免疫功能等。此外,并证明它们彼此之间构成网络系统,对免疫调节功能起着重要作用。随着这些细胞因子及其相应受体的不断发现,对于基础免疫学理论的发展起到推动作用。同

时,试图利用细胞因子的有效免疫调节作用来进行肿瘤的免疫生物学治疗,如试用 IL-2 治疗肿瘤和获得性免疫缺陷综合征,是有其前途的。

另外,近年来对于粘附分子的研究进展殊多。研究成果包括淋巴细胞的移动、淋巴细胞与内皮细胞的相互关系、淋巴细胞的“归巢”(homing)、免疫应答的形成以及淋巴细胞的活化等方面均有很大的理论和实践意义。

1.2.2 免疫遗传学和分子生物学进展

对于免疫遗传学的研究同样也取得很大的进展,表现在几个方面:① 遗传对机体易感性和免疫应答的控制;② MHC 及其基因产物的研究;③ Ig 遗传标志及 Ig 基因结构的研究;④ 补体分子的遗传控制和补体基因的研究;⑤ 人类血型的免疫遗传。

免疫应答基因控制的发现是现代免疫学中的一项目重大进展。现已阐明,机体对特定抗原是否发生反应是 MHC 的功能表现。MHC 的功能可表达于基因水平及基因产物水平。共分为三区,即 I、II、III 区;分别有其基因产物,即 I 类、II 类和 III 类分子。T 细胞识别抗原过程较 B 细胞的识别更为复杂。B 细胞一般通过其细胞表面免疫球蛋白(sIg)受体识别抗原;Th 细胞则必须在抗原和 MHC-II 类分子相互作用下才可被活化。因而免疫应答的遗传控制实际上取决于 T 细胞抗原受体的性质。T 细胞抗原受体已被证实为具有 $\alpha(\beta)$ 链的异二聚体(heterodimer),并有 $\gamma(\delta)$ 链参与作用。其他 T 细胞表面分化抗原(CD3、CD4、CD8)分子也与之有关。这些参与作用的分子均由相应的基因所编码,其基因结构装配方式和 Ig 相同,也有 V、D、J、C 基因,进行基因重排、转录、剪接等步骤,完成整个编码过程。但是 T 细胞受体分子和血清抗体 Ig 并不完全相同。T 细胞和 B 细胞的抗原识别分子虽近似,但并不相同,可能它们发源于同一种系基因。

就分子免疫学研究的年代而言,Ig 的分子结构和抗体多样性的遗传机制研究早于 T 细胞受体的发现。Ig 多肽链分别由 V、C、J、D 基因编码的事实,显然与遗传学中的“一个基因,一个多肽链”传统概念是不相符合的。了解 Ig 形成时编码基因组的装配过程,就不难理解抗体的多样性,体内如何形成能与百万以上抗原发生反应的数百万 T 细胞和 B 细胞克隆的原因,可能尚与基因物质的选择和重组以及体细胞的突变均有关。

重组 DNA 技术的发展在阐明 Ig 的遗传上有重大的贡献。如将小鼠 Ig κ 链的 cDNA 克隆 λ 质粒,随后又

将鼠 Ig 的 λ 链克隆成功,并获得蛋白质表达,与鼠骨髓瘤血清中 λ 链氨基酸序列分析相同。应用这些克隆为探针与鼠精子细胞或 B 细胞的 DNA,经 Southern 印迹转移后,进行分子杂交,不仅可确定编码 Ig 不同片段基因的定位,亦可了解 Ig 基因的组成、变化和功能,从而发展了 Ig 免疫遗传学。此外,也有可能发展具有新功能的重组抗体。已有报道在体外组建 Ig 基因 DNA,使其合成嵌合蛋白,即一端具有与抗原结合的特异性,另一端则具有化学毒性物质。将这些组建的 Ig 基因转染骨髓瘤细胞,使其产生重组的 Ig,具有新的功能。因此,Ig 遗传学的研究将沟通基因工程和细胞工程,具有广阔的前景。

免疫遗传学的研究尚涉及免疫性疾病发生原因的问题,通过对遗传基因本质的了解,采取适当的基因疗法,很有可能根治这类疾病。

1.2.3 免疫化学进展

由于骨髓瘤蛋白质具有极为均一的理化性质、抗原特性和遗传学特性,为研究 Ig 的分子结构提供了理想的条件。这样,Ig 免疫化学的研究有了很大的进展,解决了 Ig 肽链的分子结构问题,并对 Ig 分子的氨基酸序列作了分析。如对 IgG 和 IgD 骨髓瘤蛋白质全部氨基酸序列或全部结构均已阐明。IgM 的全部氨基酸序列和 IgE 的全部结构亦已了解。此外,涉及 Ig 分子的三维结构问题,摸清了 IgG 及 IgM 的空间构型和其他 Ig 分子(IgA、IgE、IgD)的构型。对于 Ig 分子中的 J 链结构亦已阐明。由于 T 细胞受体的分子结构和 Ig 有其相似处,对于其三维结构也有所了解。在对独特型抗体分子结构的研究方面,对其分子定位在 V 区已证实有几处存在,分别位于结合部位的内部及邻近结合部位。目前,对 Ig 分子结构、理化性质、化学分析、生物学功能等问题均已获得解决,Ig 分子的遗传控制研究亦有较大的进展,将为 Ig 分子的遗传工程研究开拓更为广阔的前景。

在微生物抗原的研究方面亦有长足的进展,如由细菌菌体中提取保护性抗原,用以制备化学纯化疫苗(脑膜炎球菌多糖化学疫苗)已取得良好的效果。将乙型肝炎病毒表面抗原裂解制备小肽分子疫苗(多肽疫苗)。但是,多肽疫苗或纯化分子疫苗的免疫原性一般较弱,除非使其发生天然聚合作用(natural polymerization),如乙型肝炎疫苗等。

1.2.4 免疫病理学进展

1.2.4.1 移植免疫

对于移植后排斥反应的研究系渊源于人类和小鼠中关于组织相容性抗原的研究。由于这种抗原存在于白细胞上,故使组织配型成为可能,这样就为器官移植前选择可靠的供体创造了条件。与此同时,对于人类中某些 HLA 表型与疾病(特别是免疫性疾病)的关系问题受到重视,并取得一些进展。

移植免疫中的进展在很大程度上应归功于纯系动物,特别是小鼠纯系动物的建立,并在此基础上培育出同类系小鼠。以此等动物进行研究不仅丰富了小鼠的免疫遗传内容,也为了解人类的组织相容性遗传规律提供借鉴,贡献甚大。

此外,对于免疫无反应性或免疫耐受性也进行大量的研究,且与免疫性的研究相互配合进行。Billingham, Brent, Medawar 的实验证明在胚胎期或新生期小鼠中输入成年动物细胞可诱发特异性移植耐受性。此实验的中心思想是建立在 Burnet 的克隆选择学说基础上,同时也是宿主抗移植反应(HVGR)理论上的起始点。在此基础上,另一相反的现象,即移植植物抗原反应(GVHR)因而受到注意,开始进行研究,为嗣后的骨髓移植的成功提供了条件。

20 世纪 80 年代中,应用区分 T 细胞亚群的单抗和细胞克隆技术来分析参与急性移植排斥反应的细胞基础,对提高移植物的存活取得了较好的效果。如近年来用单抗处理供体骨髓细胞,使骨髓移植的存活率大大提高。

1.2.4.2 肿瘤免疫

通过肿瘤免疫以及对人类和动物肿瘤及白血病细胞免疫化学分析的研究,已澄清了若干重要问题。如在肿瘤细胞缺少各种正常组织成分;正常存在于胚胎期的某些抗原的再现;在一些肿瘤中出现新抗原(neoantigen)等。肿瘤新抗原的出现提示肿瘤细胞已获取了新的遗传信息,也可能是由于导入了病毒的基因组至细胞中所致。

肿瘤免疫中存在的问题殊多,均需进行广泛深入的研究来加以解决。如对癌症转移的免疫学机制的研究,如何进行有效的癌症免疫治疗,均为亟待解决的问题。由于对一些免疫调节剂进行分子克隆,使癌症的免疫治疗获得有效的工具。如用 α 和 β 干扰素对毛细胞白血病(hairy cell leukemia, HCL)进行治疗,获得较好的效果。IL-2 能使一些转移性肾细胞癌病人的肿瘤消

退。用淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)过继治疗肿瘤也取得一些成果。目前,对分离肿瘤浸润 Tc 细胞的研究受到很大的关注,期望获得有效的免疫治疗方法。

1.2.4.3 自身免疫与自身免疫病

正常情况下,机体对其自身组织成分不产生免疫应答的现象一般称为自身耐受性(self tolerance)。而当自身耐受性受到破坏时,免疫系统就会对自身成分产生免疫应答,即为自身免疫。过去一直认为自身耐受是绝对的,但以后证明体内存在极微量的自身抗体。体内存在的一些抗独特型抗体(anti-idiotypic antibody)实际上也是一种自身抗体。因为,它是针对体内抗体或淋巴细胞表面受体的独特型决定簇。所以,这些抗体不与外界发生直接联系。但是,在调节外来抗原所诱发的免疫应答中则起着重要的作用。然而,过度而持久的自身免疫应答则是病理过程,可导致自身免疫病。现已证明,免疫系统不仅能识别外来抗原,而且也能识别自身抗原。这对理解免疫调节紊乱的自身免疫病发生中的作用甚为重要。

1.2.4.4 变态反应性疾病

蠕虫感染时常产生 IgE 抗体,发生 I 型变态反应,如在多种寄生虫病人中出现荨麻疹。某些细菌性感染时发生过敏性鼻炎、支气管哮喘等。A 群链球菌 M 蛋白与人类肺、肾血管基膜有共同抗原,故感染了这种细菌后往往发生肺肾综合征或肾炎,其发病机制属于 II 型变态反应。近年来,发现某些抗组织细胞受体的抗体并不杀伤靶细胞,但可刺激某种激素的生理功能,因而可将甲状腺功能亢进症、重症肌无力症、抗胰岛素性糖尿病等疾病列入 II 型变态反应性疾病范畴。有不少传染病的免疫损伤是由于抗原-抗体免疫复合物的形成而发生,属 III 型变态反应,如麻风结节性红斑,即是特异性抗体与皮肤病灶中高浓度麻风杆菌抗原所形成的免疫复合物而发生的。此外,某些链球菌感染、乙型肝炎、传染性单核细胞增多症、伤寒、疟疾、血吸虫病等常可因免疫复合物的形成而产生肾脏病变。

1.2.5 免疫学技术的进展

免疫学在理论和实际应用上的进展与免疫学技术的进展神速是分不开的。从免疫学的发展史中也能看出技术促进学科发展的关系。由于 Leeuwenhoek 对显微镜的完善,才有可能使 Pasteur 在细菌学上、Metchnikoff 在吞噬现象的研究上取得成就。Landstiener 在免疫学特异性的研究中,其所应用的化学方法起到很

大的作用。物理学和物理化学方法的建立对开拓新的研究领域极为重要,如超速离心沉淀法、液相中电泳法、吸附柱过滤法(Sephadex)、电子显微镜、放射性核素标记法、免疫荧光法、免疫酶标法等均为免疫学在各个研究领域中取得长足进展的保证。

此外,免疫学本身亦有其特有的技术,它们在不同的要求下得到应用。如补体结合试验、被动血凝试验、花环形成、溶血空斑试验等。标记技术中主要的三项即荧光素标记、酶标和核素标记技术用于对抗体或抗原的标记,它们在免疫学的研究上应用很广,可取长补短,相互配合使用,在不同的情况和不同的要求下分别选用,能得到较好的效果。Oudin 和 Ouchterlony 等所创用的琼脂扩散试验已在免疫学及其他学科得到广泛的应用,使抗原抗体反应有可能进行定量分析和检测,也能用于抗原和抗体的定性分析,确定其数量和性质。免疫电泳法则用于其进一步的分析,在免疫学及其他学科的应用亦甚广泛。

Milstein 和 Köhler 首创淋巴细胞杂交瘤制备单抗技术,这一技术已在医学的各个领域中,如免疫学、微生物学、生物化学、寄生虫学、传染病学和流行病学、肿瘤学及其他临床医学方面都得到广泛的应用。它的出现可视为免疫学技术上的一次革命,可取代传统的获得抗体的方法,而能在体外制备高效价、高度特异的抗体,应用于各个方面。如用单抗作为免疫诊断试剂可替代现用的常规诊断试剂,具有快速、简便、敏感等优点。目前,已制备出各种抗肿瘤相关抗原的单抗,用其对肿瘤作出早期诊断。此外,在检测免疫细胞上的表面分化抗原,区分不同细胞亚群的分化,了解免疫细胞的来源、分布和功能,都可应用针对细胞分化抗原的单抗。对于各类病原微生物感染的病因诊断,单抗的应用也很广泛,具有灵敏、准确和快速的特点,可大大地提高诊断效率。利用单抗的免疫中和作用来进行被动免疫治疗和预防性处理,对实验动物模型进行治疗已显示其有效,并已初步试用于临床治疗;或将其单独作为被动免疫治疗剂,直接作用于肿瘤细胞;或将其作为运载工具(载体)与各种类型细胞毒制剂结合,直接导向定位于肿瘤细胞,达到导向治疗的目的。

其他能使免疫学研究有所突破的技术有细胞或组织培养技术,分离各种细胞组分的技术,包括特异性免疫吸附剂的应用,以及纯系动物培育等。这些技术的建立和应用也是使免疫学的研究取得巨大进展的重要因素。

分子生物学技术在免疫学中的应用无疑将进一步推动现代免疫学的发展。许多新发现的免疫分子多是

应用分子生物学技术进行研究的,首先克隆出编码这些分子的基因,然后可通过基因核苷酸序列的研究而弄清其氨基酸序列以及其他理化特性。从此,免疫学的研究就逐步进入分子水平的阶段。

1.3 现代免疫学发展与展望

1.3.1 国际免疫学大会对现代免疫学成就的检阅

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,除了对传统的三项免疫学研究(即免疫球蛋白、T细胞受体和MHC系统)的遗传、进化、结构、功能、免疫活性细胞和补体等方面的研究有了极大的重视和进行了深入细致的研究以外,突出了抗原处理和呈递过程、细胞粘附及其相互作用的分子、细胞因子及其受体、淋巴细胞的活化、信号传导和功能性淋巴细胞亚群等方面的研究。会议上所讨论的各个主题不仅总结了自第7届国际免疫学大会以来免疫学发展的成就,也为以后的研究工作提出了重点和方向。

1995年7月在美国加州旧金山市召开了第9届国际免疫学大会。大会上所交流的内容包括:免疫识别的分子基础、免疫系统的发育生物学、淋巴细胞活化与免疫效应功能、宿主与病原体的相互作用、耐受和自然免疫以及临床免疫学。大会主题的内容覆盖了当代免疫学研究的各个领域,并且突出地显示了当前免疫学研究的前沿领域和研究热点。

1.3.2 现代免疫学的研究方向

展望未来,现代免疫学应从以下几个方面继续深入研究,以期获得更大的成就,解决基础免疫学和临床免疫学中的主要问题。

1.3.2.1 以分子生物学水平进行研究

分子生物学研究的迅速进展,使应用分子生物学技术对免疫学中的复杂现象以分子和基因水平进行研究成为可能。而且近十余年来的免疫学上的研究进展也充分地证实了这一论断。免疫细胞发育、分化和活化过程中的信号传导系统研究是现代免疫学研究的主要前沿领域。研究结果表明,只有抗原信号,免疫细胞还不能活化,还需要有其他辅助膜受体传导辅助刺激信号才能活化。可以提供这种信号的有:①细胞相互作用中的膜分子受体及其配体,如LFA-1/ICAM-1、CD2/LFA-3、CD28/B7(CD40)等;②细胞因子受体、免疫活性细胞接受抗原信号和辅助刺激信号后,可出现各种细胞因子受体。它们与相应的细胞因子结合,可

以提供细胞活化与分化的信号。抗原信号和多种辅助信号向免疫细胞内传导,使细胞发生一系列生物化学变化,包括 Ca^{2+} 流入和胞质内 Ca^{2+} 增加、激酶系统和其他酶系统的依次活化以及蛋白质磷酸化,产生不同的转录因子或DNA结合蛋白,促进相应基因转录,从而导致细胞活化、增殖和分化,产生抗体和细胞因子。

长期以来,对于抗原刺激导致免疫应答过程多只进行现象和功能表达的描述,而对抗原信号及其他辅助信号传导过程的分子细节则了解不够。近年来,在这一领域的研究已取得长足的进展,已深入到分子水平和基因水平。然而,有些问题还有待解决,如抗原受体基因重排过程,MHC分子的合成、装配和表达,抗原受体介导的信号传导,细胞因子受体介导的信号传导,辅助刺激信号分子的研究等均需作进一步的研究。

1.3.2.2 成熟细胞免疫耐受性的研究

近年来,免疫耐受性形成机制的研究取得很大的进展,研究重点已由研究胚胎期和新生儿期的免疫耐受性转向成年期成熟细胞的免疫耐受性。研究证明,不同形式的免疫耐受性都可发生在成熟的淋巴细胞上,如克隆失活、不识别(ignorance)、克隆缺失(clonal deletion)等。这就为诱导成年期的免疫耐受性来避免移植排斥反应和自身免疫病的特异性治疗提供了理论依据。但尚需深入研究其形成条件和机制等问题。

1.3.2.3 神经-内分泌-免疫网络调控的研究

神经系统、内分泌系统和免疫系统在体内组成相互作用的神经-内分泌-免疫网络调控,在维持机体内环境的相对稳定性上起着重要的作用。当机体在受到感染、创伤、应激等状况时,它们以各自的独特方式作出反应,其共同特点是释放多种递质,包括神经递质、激素和细胞因子。神经内分泌系统和免疫系统之间存在着双向的调节作用。前者可作用于后者;后者又可以反过来作用于前者,两者关系密切,相辅相成,互不分离。免疫分子对神经内分泌系统功能活性的影响是肯定的,但其生物学意义和在神经内分泌系统病理生理中的作用和地位尚需作进一步的阐明。此外,细胞因子在大脑中的作用与其在免疫系统和造血系统的功能有所不同,其机制也有待进一步的研究。

1.3.2.4 抗感染免疫机制的研究

抗感染免疫是自免疫学发展以来迄今所存在的一个老问题,在致病性细菌,特别是胞内菌的发病机制和免疫机制上仍有许多问题未获解决,有待深入研究。传