

免疫学基础

N. J. Bigley 著

丘文宣 包幼迪 译
朱 忠 戴 金

福建医科大学

一九七九年五月十日

原 著 前 言

免疫学的基本生物学概念是现代医学实践的基础。作为一门自然科学，免疫学包括免疫化学和免疫生物学。而作为一门生物科学，免疫学则包括进化生物学、遗传学、生物化学、解剖学、微生物学和医学。完整的免疫系统仅是作用于个体的多种调节机制中的一种。免疫应答是对外来刺激（如微生物、花粉）和内在刺激（已死和垂死的组织细胞、病毒改造的细胞、可能还有癌细胞）的一种适应性反应。全部遗传信息（包括两支免疫系统遗传信息在内）存在于受精卵中，免疫系统在胚胎发生期发展，此时识别正常“自我”刺激的能力受抑制或竟遭破坏，而对外来的、改变了的“自我”的刺激之反应力却告增长。本书旨在提供免疫学的基本概念，使医学生对功能性免疫系统有一形象的理解。可以期望，这种基本概念能为学生进一步研究免疫学迅速发展的丰富内容奠定基础，从而使本门知识裨益于临床工作。

包幼迪 译

目 录

第一章 宿主寄生物之间相互关系的概述	(1)
一、毒力	(1)
二、宿主成为一种有利的微环境	(2)
三、确定毒力及毒力的测定	(4)
四、微生物在宿主体内的播散	(4)
五、宿主防御机构	(4)
第二章 抗原与免疫原	(7)
一、基本定义	(7)
二、那些物质是良好的免疫原?	(7)
(一) 天然生物物质	(7)
(二) 人工的以及合成的免疫原	(7)
三、抗原决定簇、价和免疫显性基因	(8)
四、免疫接种及免疫应答	(9)
(一) 免疫个体的遗传能力	(9)
(二) 免疫接种抗免疫无应答性以及抗原剂量	(10)
五、抗原的化学性质和物理状态以及抗原处理	(11)
六、佐剂	(12)
七、注射途径	(13)
八、抗原和免疫应答	(13)
九、外源性微生物抗原	(14)
十、内源性抗原	(15)
第三章 免疫球蛋白	(19)
一、免疫球蛋白	(19)
二、免疫球蛋白的结构和性质	(20)
三、人的免疫球蛋白的同种异型标记	(24)
四、抗体形成的学说	(25)
五、抗体产生	(27)
六、免疫球蛋白的水平	(32)
七、人类免疫球蛋白的生物学功能	(33)
八、人类免疫球蛋白的病理对应物 (表 3—4)	(34)
(一) 多发性骨髓瘤	(35)
(二) 重链病	(36)

(三) 其他的免疫球蛋白异常.....	(37)
第四章 补 体	(37)
一、补体激活的经典途径.....	(38)
二、补体结合试验.....	(39)
三、生物学意义.....	(40)
四、补体活化旁路.....	(40)
五、三个宿主链锁系统的相互关系.....	(41)
六、补体缺陷.....	(42)
第五章 血清学 (抗原抗体在体外的相互作用)	(43)
一、抗原抗体结合的特性.....	(43)
二、抗原与抗体相结合各种作用力的性质.....	(43)
三、抗原抗体相互作用的特异性.....	(44)
四、体外反应.....	(45)
五、效价.....	(45)
六、血清学试验在诊断上的应用.....	(46)
七、免疫沉淀反应.....	(47)
八、沉淀试验的种类.....	(48)
九、凝集反应.....	(52)
十、补体结合.....	(53)
十一、组织定型.....	(53)
十二、免疫细胞粘附作用: 混和细胞凝集反应或花结试验.....	(53)
第六章 细胞参与的免疫	(54)
一、淋巴因子.....	(55)
二、T细胞系统.....	(56)
三、T细胞功能的检测.....	(56)
四、抗原特异的T细胞受体.....	(57)
五、CMI的可转移性.....	(57)
六、细胞免疫的诱发.....	(57)
七、在体内的细胞免疫应答.....	(58)
第七章 免疫应答的生物学	(58)
一、种族发生.....	(58)
二、个体发生.....	(59)
三、胸腺体液性因子.....	(61)
四、T细胞受体和形成花结细胞.....	(61)
五、淋巴细胞的表面标志.....	(62)
(一) 小鼠细胞的标志.....	(62)

(二) 人类细胞的标志	(62)
六、营养和免疫应答	(63)
七、功能性免疫应答性	(63)
八、诱发免疫应答的两个信号模型	(64)
九、淋巴细胞表面抗原和受体的移动性	(65)
十、细胞间的相互作用	(65)
十一、免疫缺陷病	(68)
(一) 原发性免疫缺陷病	(68)
(二) 继发性免疫缺陷状态	(71)
第八章 宿主与寄生物的相互作用和宿主保护性免疫	(73)
一、微生物在宿主体内的定位和存留	(73)
二、微生物的毒力因素	(76)
三、宿主的保护性免疫	(78)
第九章 免疫损伤的机理	(81)
一、第 I 型 过敏症型的损伤	(81)
二、第 II 型 细胞毒型损伤	(85)
(一) 红细胞的免疫性细胞溶解	(85)
(二) 抗体参与的对其他细胞的细胞毒性	(86)
三、第 III 型 免疫复合物媒介的损伤	(87)
四、第 IV 型 细胞媒介 (迟发型过敏反应) 的损伤	(91)
五、抗体参与的刺激作用成为免疫损伤的一种机理	(92)
第十章 自身免疫性	(92)
一、自身免疫性疾病可能的病因机理	(94)
二、微生物作为自身免疫性疾病的诱发者	(94)
三、慢病毒感染和自身免疫性	(95)
四、药物诱发的自身免疫性	(97)
第十一章 肿瘤和同种异体移植免疫	(98)
一、宿主对组织抗原的应答	(98)
二、宿主对同种异体移植物的反应	(99)
三、肿瘤发生与宿主免疫系统间可能的相互关系	(100)
四、胚胎是一种同种异体移植植物吗?	(101)
五、HLA 抗原和用于组织分型的混和白细胞培养 (MLC) 抗原	(101)
六、 β_2 微球蛋白, HL-A 系统和淋巴细胞受体	(101)
第十二章 免疫应答的人工调节	(102)
一、疫苗接种	(102)

二、当前应用的疫苗类型.....	(102)
(一) 病毒疫苗.....	(102)
(二) 细菌菌苗.....	(104)
三、疫苗接种安排和应考虑的事项.....	(106)
免疫应答的生物学调节——通过7S (IgG) 抑制抗体产生.....	(108)
四、脱敏.....	(108)
(一) 输血.....	(109)
(二) 被动免疫的“输注”.....	(109)
五、免疫应答的实验性调节.....	(110)
(一) 抗淋巴细胞血清.....	(110)
(二) 利用抗原作为特异性探子和细胞毒剂来破坏抗原反应性 细胞以防止致敏.....	(110)
(三) 非特异的巨噬细胞活化.....	(110)
(四) 应用细菌产物抗恶性肿瘤.....	(110)
六、免疫应答的物理和化学调节.....	(110)
(一) 物理免疫抑制剂 (X线照射).....	(110)
(二) 化学免疫抑制剂.....	(111)
七、细胞毒化疗免疫抑制剂.....	(111)
附：吞噬细胞.....	(112)
一、中性白细胞和巨噬细胞.....	(113)
二、吞噬过程.....	(114)
三、巨噬细胞对淋巴细胞激活的调节作用.....	(118)
四、中性白细胞与免疫损伤.....	(120)

第一章

宿主寄生物之间相互关系的概述

宿主寄生物间的相互作用实乃细胞之间、甚至分子之间（例如病毒的寄生）亲密的共生关系。简言之，共生现象就是两种不同生物的共同生活或所发生的密切关系。人体或动物体内的正常菌丛被看做是宿主的共栖者（Commensals），而其相互关系叫做共生生活（Commensalism）。共生生活对微生物有利，而对宿主亦常属无害。可是，在某种情况下，正常菌丛和宿主之间可发生寄生（Parasitism）关系，此时宿主可遭损害，而寄生物则从中获益。

一、毒力

毒力一词虽常用于描述某一微生物的病原性（引起疾病的能力），实际上，是表示一特定微生物对个体宿主所显示的病原性的程度，并且是宿主和寄生物之间相互作用的结果。某些微生物具有侵袭宿主的能力，这种性能叫做侵袭力。例如，肺炎球菌，此类具有荚膜的细菌因能抵抗宿主吞噬细胞的吞食，故暂时有利于它们在宿主体内的繁殖。能分泌毒性物质的微生物，因能伤害宿主及其防御机构，它们亦能繁殖而不遭宿主的干涉，直至引起感染。A族乙型化脓性链球菌的某些菌株和致病性金黄色葡萄球菌菌株，因能产生破坏宿主吞噬细胞的毒性分子而引起感染，这些均属于后一种致病之例。

缺乏侵袭力的微生物偶而亦可进入宿主体内。无侵袭力的厌氧芽胞杆菌，原系存在于土壤中及人体或动物胃肠道内的腐生菌。但某些梭菌或其芽胞可经创口或外伤而进入人体或动物的组织。破伤风杆菌所致的破伤风、梭菌属中的若干种别（如产气荚膜梭菌）所致的气性坏疽乃因深部伤口或组织受伤处遭受泥土和（或）粪便的污染所引起。外伤性损害造成宿主细胞坏死和有伤害性的乳酸蓄积，可提供梭菌生长所需求的严格厌氧条件。而存在于创伤部位的需氧菌则可把剩余的氧气消耗从而形成一厌氧隐窝。厌氧条件既经确立，梭菌就可生长，其产物就是它所分泌的强毒力的外毒素。梭菌感染通常局限于损伤部位，但它的毒素可进入血循环及其他组织并引起严重后果。白喉是局部感染和全身性毒血症的另一例子。白喉杆菌通常在鼻咽部、偶而亦可在创伤处引起局部感染（后者称为创伤白喉），并分泌外毒素而进入宿主体内。值得指出，白喉病损的特征性伪膜就是宿主对细菌及其毒素所发生的炎症应答的产物。尽管不是本书范围，但还要指出，白喉杆菌及某些肉毒杆菌的菌株，它们所以能产生并分泌强烈的外毒素是受到噬菌体DNA基因的控制。此种过程叫做噬菌体或溶原性转化。缺乏特异的噬菌体时，此类细菌就不具毒性。此类细菌和它们自身的分子寄生物构成了一种特殊类型的共生现象。

无侵袭力的微生物尚可通过昆虫或节肢动物的叮咬而侵入人或动物体内。许多外源性疾病是通过这种方式传播的。病毒性脑炎系以昆虫和节肢动物为媒介，从动物传染到人体或传染到他种动物。黄热病是由埃及伊蚊雌蚊传播的。目前，凡是由昆虫（主要是蚊子）或节肢

动物（如蝉）传播给人的病毒均归属于虫媒病毒（节肢动物媒介的病毒）。全部虫媒病毒似乎都能够在媒介体内复制。这些已受感染的媒介，在其存活期间持续带毒而不显症状。多种立克次氏体病是由昆虫传播给人类的。立克次氏体选择在血管内皮细胞内繁殖、积聚并散播到其他内皮细胞。鼠疫杆菌系以鼠蚤或人蚤为媒介传播与人。在中美、南美以及美国的西南部，鼠疫杆菌呈地方性地寄生在啮齿类动物宿主和适当的昆虫体内。人类多种原虫性疾病亦以昆虫为媒介。某些病原性原虫在不同种宿主体内，可经历数次无性和有性繁殖周期。人类不幸亦为宿主之一。人类最严重的原虫病无疑是疟疾。在此病过程中，人类成为疟原虫无性周期的宿主，亦即成为疟原虫的中间宿主，而疟原虫的有性生活周期则发生于某些雌蚊体内，后者称为最后宿主（definitive host）。

微生物必须穿越宿主屏障（完整的皮肤、结合膜或粘膜）才能引起传染病的发生。这些屏障也就成了微生物进入宿主的途径或门户。除了虫媒传播外，大多数微生物或通过直接方式（经由吸入、食入、性交）或通过污染物（受污染的物体）间接地在患者和易感宿主之间传播。

入侵的微生物如果是病毒则必须在宿主的微环境内很好地存活，直至到达适宜的宿主细胞并进入胞内，且在细胞内存活或复制。如果入侵者是原核型（如细菌）或真核型（如真菌或原虫）微生物，它们亦需存活一定时间，借以繁殖到足使宿主致病（结构和（或）功能的改变）的数量。在宿主皮肤、结合膜或粘膜表面存活的入侵微生物则须和原居的菌丛竞争其生活的空间和养料。婴儿在出生后的数小时内就有葡萄球菌定居，而在生后数天到数周内，则有革兰氏阴性肠道菌（例如大肠杆菌）定居。由定居菌丛所组成的种属，在相当时期内颇为稳定。例如，已发现定居在人体皮肤、粘膜、尤其在前鼻腔粘膜的葡萄球菌群，它们有助于防止其他葡萄球菌菌株在该处定居。小白鼠肠道内存在的类杆菌能帮助其免受沙门氏菌的实验性感染。正常菌群彼此之间建立了空间及营养方面的平衡，并与其宿主之间保持平衡。某些抗菌素的使用则可破坏在口腔、胃肠道、阴道等粘膜上菌群成员间的平衡。结果，敏感菌暂时被消除，而真菌丛（对抗菌素不敏感）则过度生长从而引起疾病。最后，正常菌群间的平衡仍可重建。

二、宿主成为一种有利的微环境

宿主组织能为微生物的生长提供所需的最适环境（例如，营养物、氧气、二氧化碳、pH等）。多数病原菌，它们在人体内对氧的需求属于兼性厌氧菌，而在37°C生长最好。有几种分枝杆菌，其最适生长温度远低于37°C，因而构成较特殊的感染。溃疡分枝杆菌（*Mycobacterium ulcerans*）（初次培养在30—33°C时，生长缓慢，而在37°C则不生长）和游泳池分枝杆菌（*M. balnei* 亦称 *M. marium*）（能在31°C生长，而在37°C则不生长）仅能在宿主上低于37°C的四肢部位，如脚趾、鼻、手指、肘部、膝部及腿部处引起皮肤感染和溃疡。后一种细菌（*M. balnei* 或 *M. marinum*）原是从咸水鱼分离获得，它曾引起散发性流行，并可侵犯在咸水及淡水中的游泳者。有迹象表明麻风杆菌的最适生长温度亦低于37°C。

已有精巧的实验证明，宿主是寄生性微生物主要养料的丰富来源。用营养缺陷型病原菌所作的实验表明，宿主体内的主要养分显然能支持某些病原菌的生长。利用此类细菌注射小鼠，动物不发病。而在注射该菌之时，同时注入或饲以其所需求的养分或代谢物，则见细菌繁殖，小鼠发病。多赤藓醇可刺激布氏杆菌的生长，而此物在胎牛中存量很高。肺炎球菌缺

乏触酶系统故易在肉汤培养中死亡和自溶。其天然宿主——人体因可提供触酶，使该菌能将它代谢过程自产的过氧化物灭活，故能在宿主体内繁殖和存活。

正常菌丛在宿主体内的部位或习惯若有改变，或者宿主的抵抗力下降时则可引起疾病。以异位为例，脑膜炎双球菌乃某些人鼻咽部的正常菌丛成员。当它以某种方式得以进入神经系统和（或）血循环（见内毒素休克，第四章），则可引起迅速致死的疾病。大肠杆菌乃人体胃肠道的正常菌丛，但若进入膀胱时，则可引起膀胱炎。由于抗菌素的使用，继而在肠道菌（艾氏菌属、少门氏菌属、志贺氏菌等）中发生了耐药性遗传因子的广泛交换，由大肠杆菌所致的吸入性肺炎的发病率因而上升。牙科操作能成为微生物进入血循环（菌血症）并在体内再定居的原因。

宿主抵抗力下降时正常菌丛因而引起疾病，其最突出的实例莫过于细菌性肺炎。某些衰弱或衰老者受流感病毒感染后常患细菌性肺炎。有些人其上呼吸道的正常菌丛中就具有肺炎球菌和流感杆菌的某些型别。这两种细菌均属有荚膜的病原菌。大概由于分泌性抗体可以和它结合，这些细菌易被粘膜分泌物中的吞噬细胞所吞噬，故在正常时可防止其发病（见第三章和第八章）。当流感病毒引起原发感染时，肺部细胞严重受犯，病毒在细胞内复制。此时，宿主吞噬细胞虽然未遭破坏，但它们从葡萄糖产生能量的活性则暂遭严重损伤。试管内研究表明，吞噬细胞酵解途径，90%受到流感病毒的抑制。病毒的抑制似发生在磷酸己糖异构酶这一级，因而葡萄糖和6磷酸葡萄糖均不能代谢。机体内若可出现这种过程，则流感流行后所见的继发性肺炎就可以有类似的解释。与此类似，金黄色葡萄球菌或乙型溶血性链球菌亦可成为继发性肺炎的病因。

一般来说，宿主营养不良与感染之间有协同作用。营养不良者受感染更易造成严重后果，而且感染本身又能把接近于营养缺乏者转化成严重的营养不良。偶而，低营养的宿主却可提供对抗某些病毒及寄生原虫的环境。（可能这种现象是由于病毒及某些原虫乃定居于宿主细胞内所致。倘若宿主呈严重的营养不良，其细胞或许缺乏某种基本养分。这样的细胞则成为病毒复制和原虫寄生的不良微环境。）重度营养缺乏时，可干扰宿主的功能（例如，皮肤和粘膜屏障的完整性、抗微生物的体液及酶类的产生、吞噬细胞功能、抗体产生、以及肠道菌群的变化）。

正常菌丛成员间的一种协同作用亦可引起人类（通常在口腔中）疾病。此病称为梭形菌螺旋体症（奋森氏咽峡炎或口腔牙肉炎）此类共生菌常是齿龈部的正常菌丛。梭形杆菌（梭形菌）和螺旋体（颊部包柔氏螺旋体、奋森氏螺旋体、小牙密螺旋体、粘液密螺旋体以及类杆菌）可因外伤或维生素缺乏所致的宿主局部抵抗力下降而菌量增加。在这种协同作用中，其他菌种显然亦可成为共生者。例如，一种弧菌与一种厌氧性链球菌及梭形的小牙密螺旋体的结合，能在豚鼠复制此病。适当的共生菌必须存在于宿主体内才能够引起感染。有些证据表明共生菌间存在有一种营养的依赖性，即一种细菌的产物是另一种细菌基本的生长因子。试管内极难满足依赖共生菌（尤其是螺旋体）的培养需求。例如，若不是类白喉杆菌在口腔中供应类似维生素K的萘醌（Naphthaquinone），则产黑色素类杆菌就不能生长。而且，此共生菌的生长还要求有组织损伤之类所致的厌氧条件。梭形菌螺旋体共生者可成为多种感染过程原发或续发的入侵者。这些感染累及人的上下呼吸道，偶而还累及皮肤、生殖区及胃肠道。间或，局部的病损可转移而感染机体任何组织。宿主抗厌氧菌感染主要防御机制之一是在多数人体正常组织中的正常氧化还原电势（ $E_h = +120$ 毫伏）。氧化还原电势下降时，即使是在口腔及肺部，厌氧菌亦可繁殖。坏死、血液供应受损以及创伤中兼性厌氧菌预先生长可导

致氧化还原电势下降。在厌氧环境中,中性粒细胞及其他粒细胞吞噬作用的能力可严重损害。

甚至龋齿的发生,也是正常菌丛成员侵犯的结果。既能抵抗酸性环境(耐酸的)又能发酵碳水化合物产酸(产酸的)的微生物和龋齿的发生有关。酵母菌和三种细菌(链球菌、葡萄球菌及乳酸杆菌)均有牵连。这些微生物存在于牙齿的珐琅质表面的齿斑中,并在此处产酸,因而成为珐琅质脱矿物质作用的原因。

三、确定毒力及毒力的测定

微生物的毒力是宿主寄生物相互作用的结果。在研究微生物疾病的早期,Koch曾确立一套标准(Koch氏定则)。一特定的微生物要据此标准进行试验,借以证明受检微生物是某特殊传染病的真正病原因子。Koch定则是:患有此特殊传染病的全部患者身上,均能分离出此特殊微生物;此微生物能纯培养生长;以所分离的纯培养注射入另一易感宿主可复制出同样疾病,且可从中分离出同一微生物并生长成纯培养。

至今,不是每种病原微生物都能符合Koch氏标准。例如,专性寄生性梅毒螺旋体和麻风杆菌,从患者病损处取材,接种于实验室培养基中,仍然不能培养成功。

即使从人体梅毒病损取材,注射于家兔阴囊组织,可于家兔诱发一局部感染,在家兔生长的螺旋体对人类是否有病原性,仍有疑问。而且,生长于家兔的螺旋体并不能引起与人类梅毒相似的疾病。仅在近年内,对培养基营养成分和培养环境作了改良,毒力型的淋球菌才终于被培养出来。在这种改良条件下可以观察到四型菌落,1和2型菌落保持对人类的毒力,而3和4型菌落则属无毒。

已经找到测定特定微生物毒力(不管其毒力是由侵袭力、毒素性或兼由二者所构成)的标准方法。例如,使用标准的易感动物宿主(年龄、体重、性别等)采用标准的接种途径、标准的时间间隔以及标准的终点判断(死亡或症状)。测定的结果通常是在规定时间内,以能够杀死50%受接种动物的平均剂量(细菌或毒素)来表示。能产生此结果的细菌数称之为半致死量 LD_{50} 。

以确定 LD_{50} 剂量来测定毒力,较之以100%致死剂量法更为准确。

四、微生物在宿主体内的播散

宿主屏障的完整性一旦遭到破坏,微生物可通过血流、淋巴系统、在吞噬细胞内、通过蔓延(传染因子在同一组织或器官内蔓延)以及通过接触(接触播散是已感染的器官或组织污染邻近的器官或组织)等方式而播散。结核杆菌可采取上述任一方式或全部方式在机体蔓延。按照经典的说法,仅在血液中出现细菌时称之为菌血症。有人声称,正常个体可周期性出现菌血症而不发生疾病者叫做阵菌(Bactremias)。病毒出现于血流中时,则称为病毒血症。而败血症一词通常用于描述:在血循环中有微生物(通常为细菌)存在,并有活跃的新陈代谢、繁殖以及分泌毒性产物的过程。

五、宿主防御机构

宿主防御微生物的三道主要防线基本上包括:皮肤、结合膜和粘膜的屏障作用;炎症反

应和吞噬作用；以及特异性免疫反应。

在解剖上，宿主屏障可分为三个不同区域。健全完整的皮肤是微生物难以入侵的屏障。可是，皮肤的表面却可支持微生物的生长。纤维样蛋白角质构成皮肤表层，表层之下就是那些在合成角质过程中死亡的上皮细胞。皮肤的汗腺给细菌提供所需的淡盐溶液及少量含氮营养物。皮肤的毛囊所分泌的皮脂是由皮脂腺产生的。皮脂可为细菌提供脂质和不饱和脂肪酸。皮癣菌（皮肤真菌）能分解角质，因而可为微生物提供生长所需的氨基酸。皮肤及其分泌物中仅有少量碳水化合物及维生素，但也足够供细菌生长。在很多部位上，皮肤呈弱酸性，其温度和水量亦适于微生物的存活。人体的皮肤菌丛包括有革兰氏阳性的需氧和厌氧菌，而在皮脂腺内亦可存在有若干革兰氏阴性厌氧微生物。Finegold及其协作者发现，人体皮肤上厌氧菌与需氧菌之比为10：1。厌氧性皮肤菌丛以类白喉杆菌和革兰氏阳性球菌占优势。

结合膜在解剖学上虽与粘膜有别，但其功能却有些相似。眼泪具有润湿结合膜的作用。眼泪中可含有抗体（IgA，见第三章）和溶菌酶，宿主的粘膜比起皮肤来说，则更易受微生物侵入。结合膜和鼻咽部、呼吸道、泌尿生殖道以及胃肠道的粘膜，可成为多种微生物的重要侵入门户。如前所述，这些膜的分泌物中含有抗体和溶菌酶，后者乃一种有效的、抗多数革兰阳性菌的抗菌物质。（金黄色葡萄球菌胞壁中溶菌酶敏感部位因受结构上的遮蔽，不受此酶作用，属于例外）。机械因素亦资助膜的健全性。例如，分泌物的洗涤作用有助于排除微生物。鼻前庭中沾有粘液的鼻毛可扣留微生物。粘附在粘膜表面的粘液层、喷嚏和咳嗽的驱除力、呼吸道粘膜上纤毛运动以及尿流的清洗作用，均有保护粘膜的作用。不同部位粘膜的各种化学因素均显示有效的抗菌作用。胃液的酸度常使胃内保持无菌。（食物颗粒中或有蛋白质保护的微生物，则能活着通过胃到达小肠）。伴有低胃酸症的恶性贫血患者，其胃粘膜上定居有大量微生物。人体肠道内的正常菌丛，对于宿主营养及生理方面所起的作用仍然欠详。兼性厌氧菌大肠杆菌和厌氧菌脆性类杆菌均能合成维生素K。在口腔中需氧菌和厌氧菌数量虽然相等，而脆性类杆菌与大肠杆菌在大肠中的比例却是1000：1。发育后和绝经期前的女性，由于雌激素的刺激作用，其阴道具有大量糖元的沉积。这种环境有利于一种乳酸杆菌（Döderlein氏杆菌）的生长。发育期前和绝经期后的女性，其阴道的菌丛则不同，它们主要由类白喉杆菌（或白色葡萄球菌）所组成。白色念珠菌（一种真菌）能引起后一组女性、孕妇及糖尿病者发生阴道炎或外阴阴道炎。经过产道感染的婴儿和衰弱的老年人的口腔粘膜可发生念珠菌症（鹅口疮）。溶菌酶不但存在于眼泪中，而且亦存在于鼻腔分泌物及唾液中。存在于精液中的多胺精胺是一种抗多种病原菌的广谱杀菌物质。全部粘膜表面上的分泌性抗体系统（IgA）是和宿主的抵抗力密切相关。

完整的屏障表面一旦遭损或受刺激，微生物就可侵入宿主的较深部位。上皮下结缔组织通常是入侵菌的最初居处，吞噬细胞（即游走的巨噬细胞、组织细胞或网状内皮系统的大单核细胞）就在该处出现。部分入侵的微生物迅被此类细胞吞噬。而那些逃逸的微生物则引起炎症反应。损伤是动员宿主对受侵部位产生炎症反应的信号。

简言之，该处周围出现血管扩张。血管通透性增加使血浆、白细胞、甚至少量的红细胞逸出。粒性白细胞（中性白细胞或简称PMNs）通过血管内皮细胞间隙而到达损伤部位。此种过程叫做白细胞渗出。在炎症反应的早期，PMNs是主要的吞噬细胞。因此，炎症的早期称为粒细胞时相。可是，在数小时后至12小时内，大单核细胞进入损伤部位，终而成为居优势的吞噬细胞。炎症反应的后一时相称做大单核细胞时相。在血浆渗出物中含有血清、免疫球蛋白（主要是I_gG、I_gM和血清I_gA）、补体以及纤维蛋白元。渗出液中若有抗入侵微生

物的抗体，此抗体就能包裹在细菌表面，而有利于吞噬细胞的吞食。宿主为了包围损伤部位故有纤维蛋白的沉积。

在炎症反应的初发部位，入侵体若未被遏制，局部病损将持续存在，微生物通过淋巴管到达引流淋巴结，在这里又重复出现“炎症处理”。此处，免疫应答亦被激发。网状内皮巨噬细胞能吞噬从输入淋巴管被冲刷进来的细菌。那些存留的细菌能刺激淋巴管产生急性炎症（淋巴管炎），淋巴管炎又能显著增强淋巴结的过滤能力。淋巴窦道内挤满了PMNs，后来则为大单核细胞所占。发生上述一系列过程之后，如仍有微生物存活，其中有些可逃脱、透过局部淋巴结而进入胸导管，继而进入血循环。在血循环中，粒细胞和大单核细胞均具吞噬性能。而且，在血流通过的肝脾之类器官内，还有衬于血管窦的网状内皮吞噬细胞。在血循环中散播的微生物最终可被消灭。但是，在此过程中，微生物也可再次定居，并侵入身体的其他部位。

特异性免疫应答是宿主抵抗微生物攻击的第三道防线。在讨论抗微生物免疫的定义和意义之前，必须认识：（1）宿主终于能战胜入侵微生物要归功于宿主细胞、主要是吞噬细胞，它们能成功地把完整的微生物或其产物分解；（2）抗体参与的、或由细胞参与的免疫性，此类免疫应答确能增强吞噬细胞的效力，使宿主能摆脱外来的入侵者。

免疫应答按经典分类简述如下。先天性免疫乃由遗传赋予的免疫性。在一种系内，以及在种内个体成员的整个生命过程中，这种免疫性是相对稳定的，并且不能转移。例如，人类对犬瘟疫病毒不易感，而犬类则对它易感。反之，人类对强毒力的金黄色葡萄球菌较大多数动物更为易感。（但奶牛乳房可受挤奶者所带的金葡菌感染。）先天性免疫无疑包括皮肤或表层结构、吞噬细胞、分泌物以及种免疫应答的遗传因素。

获得性免疫可于自然或人工免疫过程中自动或被动获得。机体在接触特异病原后、在得病恢复后所产生的针对此病原的免疫性，称之为自动天然获得性免疫。机体在预防接种活的减毒微生物（如牛痘菌病毒）、死的微生物或微生物产物（例如白喉和破伤风类毒素，即去除了毒性而保留免疫性的毒素）后，所产生的免疫力称为自动人工获得性免疫。个体在母体子宫内（如人胚中的母体IgG）或于产后短期内从母体获得的免疫性称此为被动天然获得性免疫。如在初乳中就富含抗体（IgA）。机体接受免疫个体的血清注射后，所获得的免疫力称为被动人工获得性免疫。过去常以白喉或破伤风类毒素免疫马匹或牛，以所获得的血清供被动免疫之用。近来，则采用人体（或动物）的丙种球蛋白制剂（含抗破伤风毒素的抗体，和含马抗狂犬病毒抗体）。使用血清或丙种球蛋白被动免疫，其有效期较短（人类IgG算是免疫球蛋白中半衰期最长者，其半衰期也不过是25天，见第三章），其效力约为六星期。除了在实验情况下，以及为使免疫缺陷患者恢复，人体上并不常规使用免疫活性淋巴细胞。这种淋巴细胞的转移称为过继性转移。正如第七章将谈到的，从有免疫力的人类淋巴细胞制备可透析的转移因子，用以治疗小儿慢性粘膜皮肤念珠菌病，能使患儿恢复其清除感染因子的免疫力。

包幼迪 译

第二章

抗原和免疫原

一、基本定义

抗原一词，严格地说，意指功能的以及反应的两种能力。从功能上讲，凡引入机体内能诱发免疫应答的物质就是抗原。多年来受到重视的免疫应答是体液抗体产生方面。抗体（免疫球蛋白）以可检测的方式与激发抗原起反应。现在已知，对特定抗原的免疫应答也可导致具有特异反应性的淋巴细胞数量增加。有两群特异反应的淋巴细胞。由记忆细胞组成的一群产生抗体；而另一群细胞则涉及细胞（参与的）免疫，但缺乏产生体液抗体的能力。抗体以及这些特异的淋巴细胞都可与作为免疫剂（免疫原）的抗原起反应。抗原的免疫原性是指抗原在一系列特定条件下激发免疫应答的能力。这些条件包括被免疫个体的特征性因素，例如物种、遗传素质、年龄和健康状态等；以及免疫原的固有因素，诸如它的物理状态、化学组成和复杂程度。免疫剂可与能加强免疫应答的物质（佐剂）混合。

有些物质本身并不具有免疫原性，但与载体分子共价连接时，就能起抗原性基团的作用并左右免疫应答的特异性。这种物质叫做半抗原。抗体一旦形成，半抗原物质可与其结合。

二、那些物质是良好的免疫原？

（一）天然生物物质

一般地说，抗原对于被免疫的个体在化学组成和构造上越是“无关的”就对该个体越具有抗原性。大部分蛋白质与某些大的、复杂的多糖例如肺炎球菌荚膜多糖以及人的血型物质是优良的免疫原。寡糖是半抗原，本身无免疫原性，但共价结合于一高分子物质上时则激发免疫应答。某些同多糖例如纤维素或糖元无免疫原性，而另一些例如葡聚糖则有。脂类单独无免疫原性，但与载体分子结合或物理性地吸附于蛋白质上时则可具有半抗原的功能。核酸也是半抗原。噬菌体的脱氧核糖核酸（DNA），由于在甲基化基团的组成上与哺乳类细胞的DNA显著不同，就和热变性的哺乳类细胞DNA以及甲基化牛血清白蛋白盐连结的制剂一样，具有免疫原性。细菌及哺乳类细胞的核糖体含有核糖核酸（RNA）及蛋白质，可有免疫原性。颗粒性抗原例如病毒、细菌和外来的红细胞通常是比可溶性抗原更强的免疫原。从天然抗原的研究清楚地看出大多数免疫原具有10,000或更大的分子量。和生物学的一切领域一样有例外，例如多肽激素高血糖素的分子量只有3,800，与胰岛素（分子量6,000）及其他一些激素一样，可具有免疫原性。

（二）人工的以及合成的免疫原

通过对人工及合成抗原的研究，易于阐明决定抗原免疫原性和特异性的化学和结构特征。Landsteiner第一个通过重氮化使有机酸根（半抗原）共价连结于蛋白质载体的芳香族

氨基酸上来研究人工抗原。这样结合的重氮蛋白激发产生的抗体，能与半抗原单独起反应或者与半抗原及另一完全不同的蛋白载体结合物起反应，也能只与用于免疫的载体蛋白质起反应。通过这些研究确立了化学结构和免疫原性之间下列几个方面的相互关系。（1）酸根的空间排列对于酸结合重氮蛋白的特异的免疫原性以及抗原的反应性都是一个意义重大的因素。（2）极性CONH连接加强免疫原性。（3）结合到蛋白质上的脂肪链其长度影响复合物的特异性，针对其中短链的抗体只能与相应免疫抗原起特异反应。只要有一个或两个碳原子不同就改变短链的特异性。然而，针对较长脂肪链而制备的抗血清所含有的抗体，不仅可与相应免疫原起反应，也可与链较短的相似抗原起反应。（4）末端氨基酸在蛋白质的免疫原特异性中似起某种作用。（5）作为半抗原的有机根，即使是相当小的结构改变也对免疫应答有不可思议的影响。

近年来，合成多肽抗原用于更精确地研究有效的免疫原性所必需具备的理化特性，具有显著的优点。使用这种抗体可控制分子的大小，并可改变基本的重复单位。可研究分子结构的作用。也可控制分子上的净电荷。从这些研究已得到下列论据。（1）氨基酸的大多数同多体不是无免疫性就是很不好的免疫原。（2）D-氨基酸聚合体只是在低剂量范围才具有免疫原性。（3）含有两种不同氨基酸的直链不规则共聚体比同多体免疫性强。（4）针对天然存在的L-肽类的抗体与D-肽类无交叉反应。（5）含有三种或四种不同L-赖氨酸的线状不规则共聚体对大多数物种都具有免疫原性。（6）免疫原的结构与分子核心或“主干”之间必须存在最适距离。图2-1描绘的结构是一个赖氨酸残基主干以及联结于末端酪氨酸-谷酰胺二肽的DL-丙氨酸侧链“胡须”，它是一种强免疫原。只要颠倒化学“胡须”与分子主干部分关系的位置，就产生一种无免疫原性的物质，一级结构的氨基酸顺序影响分子的二级结构折叠。并且，根据合成抗原所做的研究，已证明免疫应答是在被免疫动物的基因控制之下。

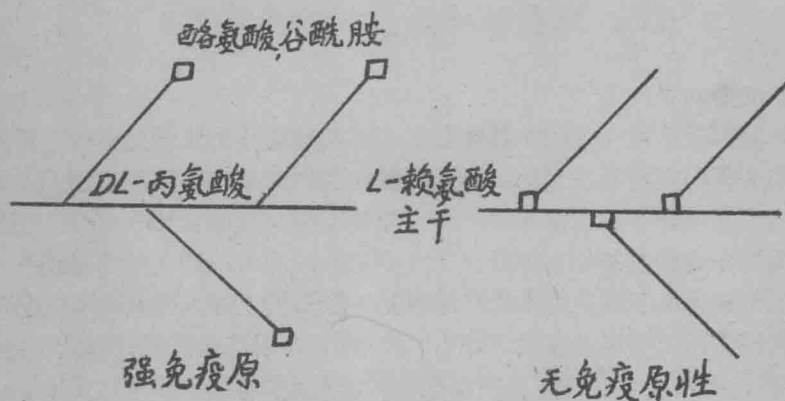


图2-1 含有相同氨基酸的免疫原性和非免疫原性多肽结构

L-赖氨酸主干——聚赖氨酸

DL-丙氨酸——聚DL-丙氨酸；

酪氨酸、谷酰胺——聚（酪氨酸、谷氨酸）

三、抗原决定簇、价和免疫显性基团

抗原分子的那些能诱发免疫应答又能与抗体或者致敏淋巴细胞起反应（即赋予免疫应答

以特异性)的部分称为抗原决定簇。每个抗原分子含有抗原决定簇的总数就是该抗原的价。位于抗原分子外部的抗原决定簇其功能易于测定,例如通过与抗体结合来测定。用酶降解时抗原分子的结构改变,暴露出内在的抗原决定簇,或许也使决定簇改变。有些决定簇的结构可能被这种降解所破坏。实际上,所有天然抗原,其抗原决定簇的确切本质和数目是不清楚的。在天然抗原中,对血清白蛋白特性的了解最为充分,未降解的白蛋白每一分子含有6~7个抗原决定簇。蛋白质抗原一个抗原决定簇中大约有五个氨基酸;糖抗原例如葡聚糖,抗原决定簇中己糖单位的最适数目大约是6。核酸半抗原一个抗原决定簇含有6至8个核苷酸。

免疫显性基团是抗原决定簇的关键部分,赋予决定簇以免疫原性,并且在决定簇与抗体相互作用期间提供最大的结合能量。有些系统,免疫显性基团必须处于分子的末端位置上,而在其他系统,免疫显性基团是隐蔽的还是在免疫原一级结构的末端位置上似乎无关重要。无疑地,免疫显性基团大大有助于抗原分子三级结构的具体化,或者事实上就是暴露于抗原分子的具体化的三级结构中。

抗原决定簇是否容易接近对于一种物质的免疫原性看来是个重要因素。用酶降解,由于抗原的三级或四级结构的改变,可暴露“新的”抗原决定簇。但不是所有降解过程都导致抗原决定簇三级结构的丢失。Sela和Arnon从溶菌酶分子中发现了一种20—氨基酸的“环”,这种“环”不仅可与溶菌酶的抗体起反应而且连接于一种多肽载体分子上也具有免疫原性。它所生成的抗体与20—氨基酸“环”以及完整的溶菌酶都可起反应。显然,溶菌酶分子的免疫显性部分是保存于20—氨基酸“环”的结构中。

四、免疫接种及免疫应答

(一) 免疫个体的遗传能力

以后还要广泛讨论参与免疫应答的淋巴细胞群。在这里,可先如图2—2所绘那样,认为在抗体免疫球蛋白形成中,负责对抗原应答的细胞叫做B淋巴细胞或B细胞。有些B细胞分化为免疫球蛋白分泌细胞(浆细胞)。与此相反,负责参与特异性细胞免疫的细胞叫做T淋巴细胞或T细胞。初次与抗原接触,这些细胞看来只在数量上增加但仍保持淋巴细胞的特征。某些抗原诱发抗体产生必须有T细胞与B细胞之间的合作。引起这种应答及产生抗体的抗原叫做T细胞依赖的或胸腺依赖的抗原。

用合成半抗原及天然抗原在小鼠及豚鼠的近亲繁殖株中所做的研究清楚地表明,在动物的遗传素质及其应答性之间有一种相互关系。对一种特定抗原能形成抗体的个体叫做应答者,不能形成的叫做非应答者。负责对特定抗原免疫应答性的基因,至少在小鼠,看来是与负责组织相容性的基因连结在一起的。McDevitt和Benacerraf已鉴定了几种常染色体的显性基因,每一显性基因与建立对一种特定抗原的特异性免疫应答的能力有关。免疫应答性的特征是持久的抗体形成和细胞免疫。这些基因看来是影响动物免疫系统的淋巴样细胞识别抗原并且只在T细胞上显示出来。许多天然抗原是相当复杂的抗原,具有各式各样的抗原决定簇。因此,Sela提出,由于动物只对存在于免疫原中的一部分抗原决定簇具有反应的能力,这类种系从属的免疫应答的差异也许是无法检测的。

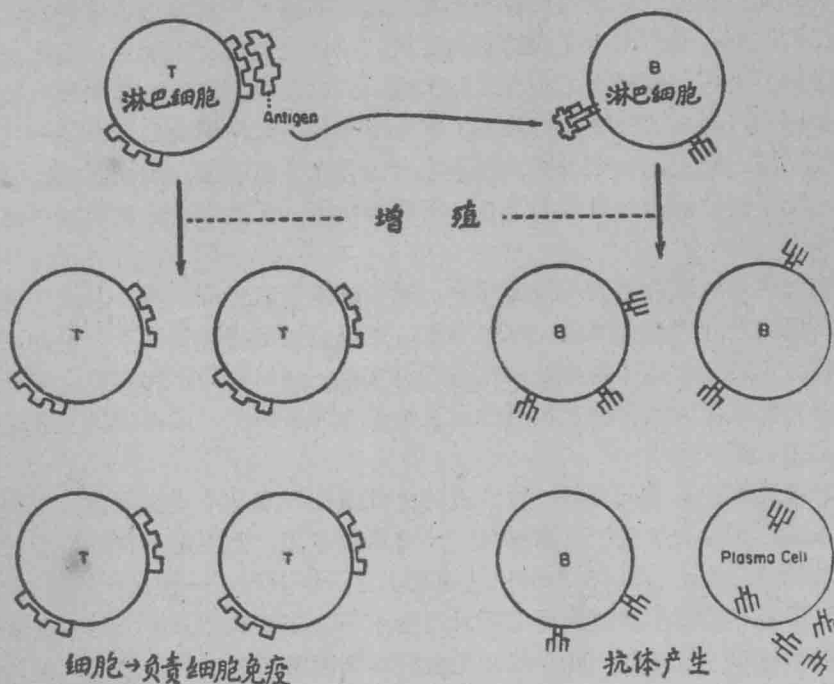


图2—2 抗原诱发抗原特异性B及T细胞增殖示意图

(二) 免疫接种抗免疫无应答性以及抗原剂量

为了激发充分的免疫应答（例如循环中高抗体水平）要求采用最适量抗原。这种剂量称为免疫原剂量。超过或低于此剂量的抗原量产生较差的免疫应答，有些场合，根本不产生免疫应答。此种无应答性是抗原特异的，再以该特定抗原的免疫原剂量来免疫这样一个个体，在长期内不能成功。这种特异的无应答性状态叫做免疫耐受性。无论是使用大量抗原（高带耐受）或小量抗原（低带耐受）诱发耐受性，都缺乏适当的解释。

在特殊情况下可使小鼠对注射大剂量肺炎球菌多糖的反应难于产生抗体，这是 Felton 最先描述的，并命名为免疫麻痹。因此这样的动物在以后的日子里（例如12个月以后）可以检出对该抗原的反应。有人认为这些动物不是真正麻痹不产生抗体，而是该抗原存留于组织中与其所产生的抗体结合。因此，用常规血清学方法不能测出抗体。

即使还没有关于诱发耐受性的明确知识，对耐受现象的研究已使近来的观察有助于选择一种适当的抗原剂量用于人工免疫接种，以及认识为何某些人对自身抗原出现免疫应答。Weigle 及同事们发现可使小鼠的T和B细胞丧失对人类丙种球蛋白（HGG）抗原的应答性，并提出某些T及B细胞具有HGG所含抗原的受体。此外，他们指出，只要使整个动物的一个细胞型别不起反应即可产生对特定抗原的免疫无应答性。在T细胞中诱发耐受性需要的抗原量较小。

从正常（不耐受）个体转输淋巴样细胞，可使近亲繁殖的动物解除耐受状态。注射抗原处理的胸腺细胞（T细胞）后，Mitchison 终止了小鼠的低带耐受性。Weigle 使家兔在出生时对牛血清白蛋白（BSA，高带耐受）产生耐受性，再用与致耐受抗原相关但不一致的抗

原免疫接种家兔，也能终止这种耐受状态。他提出，耐受的家兔产生了只针对致耐受抗原与相关抗原间共有的那些抗原决定簇的抗体，从而使无应答性终止。以后给予几次致耐受抗原（BSA）注射，家兔又回到BSA无应答状态。Mitchison的实验表明，对特异的致耐受抗原的低带耐受性是T细胞耐受性，而高带耐受性则是T及B两种细胞群的耐受性。同样地，有迹象表明，对一种特定抗原的耐受性在建立之前可有抗体形成。

对某些抗原，例如鞭毛素（阿德莱德沙门氏菌Sal. adelaide的鞭毛蛋白）的免疫应答，在大鼠，看来需要T及B细胞之间的合作。Parish用醋酸乙酰化法在化学上改变鞭毛素，观察到它与原鞭毛素抗体的结合能力随乙酰化的程度增加而降低。醋酸乙酰化鞭毛素用于诱发抗体形成是一种致耐受的抗原，但用于诱发细胞免疫却是一种优良的免疫原。Parish曾提出，对于一种特定抗原，抗体产生和细胞免疫的发生是一种相反的过程。如果这样，使用这种抗原，T细胞的作用无论在那一过程都是决定性的。鞭毛素在醋酸乙酰化中变性，无疑地产生了一组新的抗原决定簇，大鼠对这组新的抗原决定簇在抗体产生方面无应答性。

特定抗原与T及/（或）B细胞群的抗原反应性细胞相互作用必须具有适当的浓度和三级分子结构，才能触发一种易于检测的免疫应答。

五、抗原的化学性质和物理状态以及抗原处理

根据观察，事实上凡能激发强的，持久的细胞免疫应答的抗原都含有结构脂类。Coon和Idunter合成月桂BSA（牛血清白蛋白〔BSA〕结合月桂酸酐〔十二烷酸〕）并在豚鼠中与BSA比较检查其免疫原性。把BSA注入豚鼠足掌中时只诱发抗体产生。但以同法注入月桂BSA时则引起细胞免疫伴有少量抗体或者无抗体产生。使用 ^{125}I 标记的抗原，他们看到BSA在引流淋巴结的滤泡中定居（这些部位在抗原的作用下B淋巴细胞分化为产生抗体的细胞），而月桂BSA主要定居于淋巴结的胸腺依赖区（T细胞占优势的付皮质区和外皮质区）。这些结果清楚地表明：脂类所以能增进细胞免疫反应的产生是通过促进某些抗原定居于淋巴样组织的富含T细胞的区域中。

抗原的物理形式对于免疫应答的诱发有重大意义。蛋白质易于在溶液中凝聚，通常是优良的免疫原。热凝聚甚至可增进蛋白质抗原的免疫原效力。但是，把抗原蛋白质的溶液置于 $100,000 \times g$ 离心几小时使凝聚物沉降，则所产生的上清溶液（以未经离心的蛋白质溶液同一水平的剂量）却诱发免疫耐受性。颗粒性抗原，例如微生物、羊红细胞以及其他哺乳类细胞是可被吞噬的物质。为搞清吞噬细胞，特别是巨噬细胞在免疫反应诱发中的作用，曾做了许多努力。

Fishman和Adler最初的工作提示巨噬细胞对抗原“加工”，产生核糖核酸（RNA）及/（或）RNA—抗原断片作为一种激活的或者“超”抗原，然后这种抗原以某些方式影响淋巴细胞以产生抗体。这种抗原处理机理近来尚有争论。但不管怎样，颗粒性抗原要引起免疫发生显然必须有巨噬细胞。许多研究者已证明巨噬细胞结合的抗原（蛋白质、半抗原结合的蛋白质以及羊红细胞）具有激活T细胞的能力。被激活的T细胞参与细胞免疫而且也有助于B细胞产生抗体。巨噬细胞结合的抗原事实上可诱发细胞免疫。但对血清抗体的产生只是使动物事先做好准备，即增加B细胞的“辅助”细胞（抗原反应性T细胞）的数量。履行这些效应，巨噬细胞无需是活的。结核菌素（纯化蛋白衍化物 PPD）结合于巨噬细胞只诱发对 PPD的细胞免疫，而游离的可溶性 PPD在豚鼠仅激发体液抗体产生。