

全国普通高等教育医学类系列教材

医学免疫学

Medical Immunology

王迎伟 主 编



科学出版社

014002162

R392
29

全国普通高等教育医学类系列教材

医学免疫学

王迎伟 主编



科学出版社



北航

C1689881

R392
29

S31S00210

全国普通高等教育医学类系列教材

内 容 简 介

本书面向全国高等医学院校的学生,由长期奋战在教学一线的多位教授和骨干教师编写而成。本教材内容精炼、循序渐进、图文并茂。书中不仅设有生动的引言和对话框,而且还附有小结、参考文献和问答题。全文共23章,既系统概括了免疫学的核心内容,又反映了该学科的前沿进展。本书覆盖了执业医师考试大纲中的全部内容和知识考点,是一本易学易记、精编实用的免疫学教材。

本书适合医学、生物学、预防、药学、护理学、医学影像学 and 口腔学等相关专业的本科生作为教材,也可作为研究生及相关学科医药工作者的参考书籍。

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学/王迎伟主编. —北京:科学出版社,2013.8

全国普通高等教育医学类系列教材

ISBN 978-7-03-037745-6

I. ①医… II. ①王… III. ①医学-免疫学 IV. ①R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 121406 号

责任编辑:潘志坚 闵 捷 侯彩霞 / 责任校对:赵桂芬
责任印制:刘 学 / 封面设计:殷 靓

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

上海锦佳印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2013年8月第 一 版 开本:889×1194 1/16

2013年8月第一次印刷 印张:16

字数:570 000

定价:50.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《医学免疫学》编委会

主 编 王迎伟

主 审 姚 堃 (南京医科大学)

副主编 许化溪 周 洪 汪晓莺

编 者 (按姓氏笔画排序)

王立新 (东南大学医学院)

王胜军 (江苏大学医学院)

冯东举 (南京医科大学)

刘英霞 (南京医科大学)

许化溪 (江苏大学医学院)

邱 文 (南京医科大学)

张明顺 (南京医科大学)

陈 云 (南京医科大学)

邵启祥 (江苏大学医学院)

季晓辉 (南京医科大学)

居颂光 (苏州大学医学院)

徐 娟 (南京医科大学)

鲁仲谋 (南京医科大学)

窦 骏 (东南大学医学院)

王迎伟 (南京医科大学)

王慧娟 (南京医科大学)

朱轶晴 (南通大学医学院)

汤仁仙 (徐州医学院)

孙可一 (南京医科大学)

汪晓莺 (南通大学医学院)

张建琼 (东南大学医学院)

陈 伟 (江南大学无锡医学院)

季明春 (扬州大学医学院)

周 洪 (南京医科大学)

侯亚义 (南京大学医学院)

龚卫娟 (扬州大学医学院)

谢芳艺 (南京医科大学)

前言

PREFACE

医学免疫学是研究机体免疫系统组成、功能及其相关疾病发生机制与防治的一门科学。免疫学既是生命科学和医学的前沿学科，又是密切联系临床实践和多学科相互渗透的应用学科。近年来，免疫学发展迅猛，知识更新速度极快，加上其又是医学生临床执业医师考试科目中的必考课程，故学好医学免疫学对于学生更好地掌握基础医学和临床医学的相关知识有着十分重要的意义。鉴于此，编者在广泛阅读国内外医学免疫学教材和相关文献的基础上，结合自身多年的教学经验，邀请了部分免疫学教授和有一定教学经验的骨干编写了这本《医学免疫学》精编版教材。

本教材分基础免疫学和临床免疫学两大篇，共 23 章。第一篇为基础免疫学（第一章～第十六章），分免疫学概论和发展史、免疫系统、抗原、免疫球蛋白、补体系统、细胞因子、白细胞分化抗原和黏附分子、固有免疫、主要组织相容性复合体及其编码分子、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、抗原提呈细胞及其抗原加工处理与提呈、T 细胞介导的细胞免疫应答、B 细胞介导的体液免疫应答、免疫调节及免疫耐受；第二篇为临床免疫学（第十七章～第二十三章），分超敏反应、自身免疫病、免疫缺陷病、肿瘤免疫、移植免疫、免疫学预防与治疗及免疫学检测技术。本教材最后加了 3 个附录，即细胞因子的主要来源与功能、人 CD 分子的主要特性与功能和英汉对照，以便学生学习时查找与参考。

本教材编写的特点是：每个章节的开头多用通俗易懂的语言提问，启迪学生思考，以激发学生的学习兴趣。然后切入章节由浅入深、循序渐进（如由结构到功能）地展开授课内容，同时在重点和难点之处增设对话框以拓展知识点或增强可读性和记忆性。此外，本书还适当增加了一些免疫学的新知识和新进展。总之，本教材力求图文并茂、内容精练、简明通顺，形象地阐明复杂的免疫学原理，以期为学生的易学易懂提供帮助。

本教材是在全体编委和主审专家的共同努力下完成的。在编著过程中，南京医科大学微生物与免疫学系的赵聘和邱文老师承担了部分编务和图表的修改工作，在此向上述人员表示由衷的感谢。此外，由于编写水平有限，书中难免存在不足之处，在此恳请读者多提宝贵意见，以便在今后的工作中加以改正和进一步完善。

王迎伟
2013 年 6 月

目 录

CONTENTS

前言

第一篇 基础免疫学

第一章 免疫学概论和发展史	2
第一节 免疫学概况	2
第二节 免疫学发展简史及主要成就	3
第三节 21 世纪现代免疫学研究的主要任务与展望	8
小结	9
第二章 免疫系统	11
第一节 免疫器官	11
第二节 免疫细胞	15
第三节 免疫分子	17
小结	19
第三章 抗原	20
第一节 抗原的概念和特性	20
第二节 影响抗原免疫原性的因素	20
第三节 抗原的特异性	22
第四节 抗原的分类	25
第五节 非特异性免疫细胞刺激剂	26
小结	27
第四章 免疫球蛋白	29
第一节 免疫球蛋白的结构	29
第二节 免疫球蛋白的功能	32
第三节 各类免疫球蛋白的主要特性	34
第四节 人工制备抗体	36
小结	37
第五章 补体系统	39
第一节 补体概述	39
第二节 补体系统的激活	40
第三节 补体受体	42
第四节 补体系统的调节	43
第五节 补体的生物学作用	45

第六节 补体系统与疾病	47
小结	48
第六章 细胞因子	49
第一节 概述和特点	49
第二节 细胞因子的分类	52
第三节 细胞因子的生物学活性	56
第四节 细胞因子的受体及其种类	57
第五节 细胞因子的临床意义	58
小结	59
第七章 白细胞分化抗原和黏附分子	60
第一节 人白细胞分化抗原	60
第二节 黏附分子	61
第三节 CD 和黏附分子及其单克隆抗体的临床应用	65
小结	65
第八章 固有免疫	66
第一节 固有免疫系统的组成	66
第二节 固有免疫细胞	67
第三节 固有免疫应答的识别机制	70
第四节 固有免疫应答	75
小结	76
第九章 主要组织相容性复合体及其编码分子	78
第一节 人类主要组织相容性复合体结构及其多基因特性	78
第二节 HLA 分子的结构、功能和分布	80
第三节 HLA 基因的多态性和遗传特征	83
第四节 HLA 的生物学功能	84
第五节 HLA 和临床医学	85
小结	87
第十章 T 淋巴细胞	88
第一节 T 细胞表面分子及其作用	88
第二节 T 细胞的发育	91
第三节 T 细胞亚群	93
第四节 T 细胞功能	95
小结	96
第十一章 B 淋巴细胞	98
第一节 B 细胞的分化发育过程	98
第二节 B 细胞表面分子及其功能	101
第三节 B 细胞亚群与功能	103
小结	104

第十二章 抗原提呈细胞及其抗原加工处理与提呈	105
第一节 抗原提呈细胞的种类与特点	105
第二节 抗原提呈	106
小结	111
第十三章 T 细胞介导的细胞免疫应答	113
第一节 T 细胞对抗原的识别过程及 T 细胞的活化	113
第二节 T 细胞的增殖与分化	117
第三节 T 细胞的主要效应	119
小结	122
第十四章 B 细胞介导的体液免疫应答	123
第一节 B 细胞对 TD 抗原的免疫应答	123
第二节 B 细胞对 TI 抗原的免疫应答	125
第三节 B 细胞的增殖分化与生发中心的形成	127
第四节 体液免疫应答的一般规律	131
小结	133
第十五章 免疫调节	134
第一节 概述	134
第二节 MHC 基因对免疫应答的调控作用	134
第三节 抗体对免疫应答的反馈调节	136
第四节 细胞因子的免疫调节作用	138
第五节 免疫细胞的调节作用	139
第六节 免疫细胞表面膜分子介导的调节作用	143
第七节 神经-内分泌的免疫调节作用	145
小结	146
第十六章 免疫耐受	147
第一节 免疫耐受的概念	147
第二节 免疫耐受的形成及特征	147
第三节 免疫耐受发生的机制	149
第四节 免疫耐受与临床医学	152
小结	153

第二篇 临床免疫学

第十七章 超敏反应	156
第一节 I 型超敏反应	156
第二节 II 型超敏反应	160
第三节 III 型超敏反应	162
第四节 IV 型超敏反应	163

小结	164
第十八章 自身免疫病	166
第一节 自身免疫病的概念与类型	166
第二节 临床常见的自身免疫病举例及其免疫病理损伤机制	167
第三节 自身免疫病的发病相关因素	170
第四节 自身免疫病的诊断和治疗	172
小结	173
第十九章 免疫缺陷病	175
第一节 原发性免疫缺陷病	175
第二节 获得性免疫缺陷病	180
第三节 免疫缺陷病的治疗原则	181
小结	181
第二十章 肿瘤免疫	183
第一节 肿瘤抗原	183
第二节 机体对肿瘤的免疫应答	186
第三节 肿瘤的免疫逃逸机制	188
第四节 肿瘤免疫诊断、免疫治疗和预防	189
小结	191
第二十一章 移植免疫	192
第一节 移植概述	192
第二节 同种异基因器官移植排斥反应的类型	194
第三节 同种异基因器官移植排斥反应的机制	195
第四节 同种异基因移植排斥反应的防治原则	200
第五节 器官移植的展望	202
小结	203
第二十二章 免疫学预防与治疗	204
第一节 免疫预防	204
第二节 免疫治疗	207
小结	209
第二十三章 免疫学检测技术	210
第一节 抗原抗体结合反应的基本原理	210
第二节 抗原或抗体的体外检测技术	212
第三节 免疫细胞的分离及功能测定	218
小结	221
附录 I 细胞因子的主要来源与功能	222
附录 II 人 CD 分子的主要特征与功能	227
附录 III 英汉对照	244

第一章

CHAPTER 1

免疫学概论和发展史

大千世界，微生物无处不在，病原微生物可引起人和动物的疾病。但你可曾想过，为何漫长的几十年，你很少患病？人体防御病原体感染的保护系统是什么？当病原体入侵人体后，机体又如何将它们清除使身体得以康复？为何第一次感染某种病原微生物后会使人患病，而当再次感染相同的病原体时却表现不出感染的症状？上述诸多问题，必然将你带入一门新的学科——免疫学。而现代免疫学不仅要研究抗感染免疫，而且还要探讨机体的抗肿瘤及自身免疫病（autoimmune disease, AD）的发生机制等。免疫学已渗透到基础和临床医学的大多学科，目前，已成为生命科学和现代医学的前沿学科。

第一节 免疫学概况

一、免疫和免疫学的概念

（一）免疫的概念

1. 古老的免疫概念 古老的免疫（immunity）主要指免除疾病，即抵抗多种疾病的发生，使机体免患感染性疾病的意思。

2. 现代的免疫概念 现代的免疫指机体能够识别“自己”和“异己”，并最终排除“异己”，保护“自己”，维持机体生理功能的稳定。

（二）免疫学的概念与分类

1. 免疫学 免疫学（immunology）是研究机体免疫系统识别和排除抗原性有害异物、产生免疫应答的过程、机制与病理损伤，并探讨免疫性疾病的诊断方法与防治手段的一门学科。

2. 医学免疫学 医学免疫学（medical immunology）是专门研究人体免疫系统结构与功能，免疫性疾病的发生机制、诊断与防治的生物科学。当今医学免疫学主要分为基础免疫学和临床免疫学两大部分。前者主要研究抗原（antigen, Ag）、机体免疫系统、免疫识别应答及效应过程、免疫调节（immune regulation）与耐受等现象，以阐明机体免疫的基本问题；后者则主要探讨免疫与临床相关疾病的关系，如超敏反应（hypersensitivity）、自身免疫病（autoimmune disease, AD）、免疫缺陷病（immunodeficiency disease, IDD）、肿瘤免疫（tumor immunity）和移植免疫等，目的在于用免疫学的原理来揭示相关疾病的发生机制，并用于疾病的诊断与防治。临床免疫学一般根据其学科的研究方向不同，可分为神经免疫学（neuro immunology）、肿瘤免疫学（tumor immunology）、移植免疫学（transplantation immunology）、生殖免疫学（reproductive immunology）和风湿免疫学（rheumatic immunology）等不同领域。

二、免疫系统的基本功能

免疫系统主要由免疫器官、免疫组织、免疫细胞和免疫分子所组成，其基本功能在于下列4个方面。①免疫防御（immune defence）：指机体防御外界病原体入侵和清除已进入的病原体及其有害产物的功能。②免疫监视（immune surveillance）：指机体能监察出体内突变或早期肿瘤细胞并予以清除的功能。③免疫耐受（immune tolerance）：指机体对某种抗原刺激表现出低应答或无应答状态。正常情况下，免疫系统对自身组织成分不发生免疫应答，即自身免疫耐受。④免疫调节（immune regulation）：指机体的免疫系统参与整体的调节，与神经系统和内分泌系统构成网络调节系统，既调节免疫系统本身，又调节机体整体功能。

三、免疫应答的种类、特点及参与成分

根据免疫应答效应机制和作用方式与特点，可将机体的免疫分为固有免疫和适应性免疫两种类型。

(一) 固有免疫

固有免疫 (innate immunity) 又称天然免疫 (natural immunity) 或非特异性免疫 (nonspecific immunity), 是个体出生时已具有的免疫, 经遗传获得, 是机体在长期种系发育和进化过程逐渐形成的一种天然防御功能。

- 1. 主要特点 ①对各种病原体的感染或其他抗原性异物应答迅速。②作用无特异性, 具有广泛性。③参与适应性免疫应答的启动与效应阶段。
- 2. 参与成分 有解剖学屏障如皮肤或黏膜组织, 生理学屏障如胃酸、溶菌酶 (lysozyme) 等, 固有免疫细胞如吞噬细胞 (phagocyte)、树突状细胞 (dendritic cell, DC) 及自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell) 等, 固有免疫分子如补体 (complement, C)、细胞因子 (cytokine, CK)、抑菌肽等。

(二) 适应性免疫

适应性免疫 (adaptive immunity) 又称获得性免疫 (acquired immunity) 或特异性免疫 (specific immunity)。指个体出生后, 生活中不断接触到病原微生物等多种抗原刺激后逐渐建立起来的后天获得的免疫功能, 与固有免疫的比较见表 1-1-1。

表 1-1-1 固有免疫与适应性免疫的比较

	固有免疫	适应性免疫
获得方式	固有性 (或先天性) 不需抗原激发	获得性免疫 需要抗原刺激
发挥效应时间	早期, 快速 (几分钟至几天)	4~5d 后起效
抗原识别受体	模式识别受体 (如 TLR)	抗原识别受体 (如 TCR、BCR)
特异性	无	有
免疫记忆	无	有 (能产生记忆细胞)
举例	杀菌物质、补体、炎症因子 吞噬细胞、NK 细胞等	T 细胞——细胞免疫 B 细胞——体液免疫

- 1. 主要特点 ①开始应答的过程较慢, 一般需要 4~5d。②作用具有特异性, 只针对某种特定的抗原产生应答。③清除特定抗原异物效率较高。④有免疫记忆性和耐受性。
- 2. 参与成分 主要为 T 淋巴细胞 (简称 T 细胞)、B 淋巴细胞 (简称 B 细胞) 和一些抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC)。
- 3. 两种分支 即分为 T 细胞介导的细胞免疫和 B 细胞介导的体液免疫。

第二节 免疫学发展简史及主要成就

免疫学是一门既古老又年轻的学科。从中国人有接种“人痘”预防天花记载算起, 至今已有 300 多年的历史, 先后经历了经验免疫学时期、科学免疫学时期、近代免疫学时期和现代免疫学时期 4 个阶段。

一、经验免疫学时期的主要成就

(一) 中国明代接种人痘防治天花

天花是一种由天花病毒引起的烈性传染病。我国明代 (公元 17 世纪 70 年代) 已有记载接种“人痘”可预防天花。根据经验, 若将沾有天花痘浆的衣服给正常儿童穿戴或将天花患者愈合后痂皮磨碎让儿童吸入均可预防天花, 此项发现后被传至欧洲、朝鲜、日本及俄国等地, 开创了免疫学应用的先河 (图 1-1-1A)。

(二) 英国 Edward Jenner 接种牛痘防治天花

1776 年, 英国乡村医生 Edward Jenner 发现, 奶牛患牛痘时病变与天花十分相似, 挤奶女工给病牛挤奶, 其手臂部亦会发生“牛痘”, 但不再患天花。于是, Jenner 给一名 8 岁男童手臂接种牛痘液, 2 个月后再用天花患者的痘液注射, 男童仅手臂局部有疱疹, 但未得天花 (图 1-1-1B)。1798 年, Jenner 发表了论文, 把接种牛痘称为“vaccination”, 即接种牛痘可预防天花。这项成果曾在欧洲推广应用, Jenner 为人类预防烈性传染病——天花作出了重要的贡献。



A



B

图 1-1-1 中国明代的人痘接种和欧洲早期的牛痘接种

A. 明代的种痘师为一名儿童接种人痘。B. 欧洲的医生为一名儿童接种牛痘

二、科学免疫学时期的主要成就

(一) 人工免疫制剂的制备与应用

1. Pasteur 的贡献 19 世纪中叶, 由于显微镜制造成功, 人们观察到了细菌的存在。之后, 法国微生物学家 Pasteur (1865 年) 实验证实: ①培养的炭疽杆菌可感染动物导致发病, 炭疽杆菌经高温灭活制备的死菌苗接种机体可预防炭疽病。②鸡霍乱杆菌在室温下长期放置能减轻其毒性, 可给禽类预防接种。③狂犬病毒经兔脑传代能制备成减毒活疫苗预防狂犬病。由于 Pasteur 的科学研究成果丰硕, 同时, 他也使免疫学成为了一门科学, 被人们誉为“科学之父”(图 1-1-2)。

2. Behring 的贡献 1890 年, 德国科学家 Behring 和他的日本同事 Kitasato 将白喉杆菌产生的外毒素进行减毒制成类毒素, 免疫动物产生白喉抗毒素获得成功, 给人接种白喉抗毒素后可治疗和预防白喉病。因此, 1901 年, Behring 成为了第一届诺贝尔生理学或医学奖得主(图 1-1-3)。Behring 的血清被动免疫疗法为紧急防治各种传染病提供了启示, 推动了当时医学的进步。

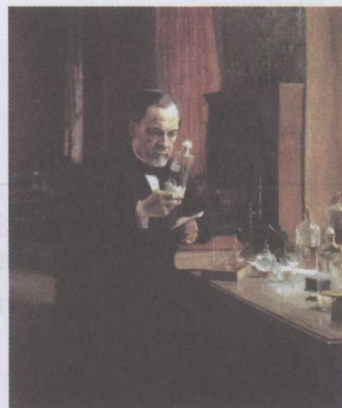


图 1-1-2 被誉为“科学之父”的著名科学家 Pasteur (1821~1895 年)

有着“科学之父”之称的 Pasteur, 除了本书中提到的对人类的贡献外, 还有哪些发明与创造? 举举例子。

(1) 创立了巴斯德消毒法。(2) 提出了发酵的生物学理论。(3) 找出了“蚕痘”的病原体。(4) 研究了多种传染病, 如猪丹毒等。

(二) 细胞免疫和体液免疫的提出与统一

1. Metchnikoff 的学说 1855 年, 俄国生物学家 Metchnikoff 发现, 吞噬细胞具有清除微生物和其他异物的天然免疫功能, 因此, 提出了原始的细胞免疫学说, 即吞噬细胞是抗感染免疫的主要细胞。之后, 该学说得到了许多学者的验证。1908 年, 他与德国科学家 Ehrlich 分享了诺贝尔生理学或医学奖。

2. Koch 的发现 1891 年, 德国细菌学家 Koch 不仅培养出了结核杆菌, 还发现感染过结核杆菌的豚鼠, 当再次皮下注射少量结核杆菌后可引发局部组织坏死, 这种 Koch (郭霍) 现象也给后来的细胞免疫学理论提供了实验依据。由于 Koch 对结核病研究作出的卓越贡献, 1905 年被授予诺贝尔生理学或医学奖。

3. Ehrlich 的学说与理论 1900 年, Ehrlich 用植物毒素免疫小鼠后发现, 小鼠的血清中产生了具有能中和该毒素的抗毒素。据此, Ehrlich 提出机体的免疫以体液免疫为主的学说。由于他还提出抗体 (antibody, Ab) 产生



A



B

图 1-1-3 第一届诺贝尔生理学或医学奖得主及诺贝尔奖章的照片

A. 德国科学家 Behring. B. 诺贝尔奖牌正面

的侧链理论,当时人们将 Ehrlich 尊称为“免疫血液学之父”和“免疫化学的先驱”。

4. Wright 和 Douglas 的实验 1894 年,有学者发现了溶菌素抗体。同年, Bordet 又发现了补体,故人体免疫究竟以细胞免疫为主还是以体液免疫为主一直是个争论不休的问题。1903 年,英国 Wright 和 Douglas 实验证实,动物免疫血清能加速吞噬细胞对相应细菌的吞噬,提出了含抗体和补体的免疫血清具有调理吞噬细胞吞噬的作用。此时,两个学说有了初步的统一。

知道“补体”一词的来源和它的发现者吗?说说这个故事的来历。

1894 年,比利时科学家 Jules Bordet 做实验时发现,抗体能凝聚相应的细菌,但不能使细菌溶解死亡,而加入一定量的血清后,细菌可发生溶解。因此,他认为血清中有一种补充成分能杀死细菌,故命名为补体。

(三) 免疫病理概念和血清学技术的建立

1. 法国科学家 Richet 过敏反应的发现 1902 年,法国科学家 Richet 等实验用海葵触角的甘油提取液注射狗后可引起狗的死亡,但少量幸免于难的狗经 3~4 周后再用极少量的上述提取液注射,狗会立即发生死亡。据此他提出了过敏反应(anaphylaxis),即免疫病理的概念。此外,他的过继血清疗法也是对医学的重大贡献。为此,他获得了 1913 年的诺贝尔生理学或医学奖。

2. Landsteiner (血清检测) 和 Bordet (补体结合实验) 的建立 1900 年,奥地利科学家 Landsteiner 发现了 ABO 血型抗原,并建立了检测血型的玻片凝集实验(获得了 1930 年的诺贝尔奖)。同年,比利时科学家 Bordet 继发现补体后又创立了补体结合实验,获得了 1919 年的诺贝尔生理学或医学奖。

三、近代免疫学时期的主要成就

(一) 天然免疫耐受现象和人工诱导免疫耐受模型的建立

1. Owen 的发现 1945 年, Owen 发现两个异卵双生的小牛因胎盘血管融合使各自含有两种不同血型的红细胞,成年后如果进行皮肤移植(transplant),双方均能接受对方的皮肤而不发生排斥反应,此种现象称为天然免疫耐受。

2. Medawar 的实验模型 为了能建立人工诱导天然免疫耐受的模型,1953 年,英国免疫学家 Medawar 等进行了小鼠的实验,即给胚胎期小鼠注入同种异型的脾细胞,成年后再行皮肤移植则不发生排斥反应。据此, Medawar 成功建立了人工诱导免疫耐受的动物模型。

（二）抗体克隆选择学说的提出

1959年，澳大利亚的 Burnet 提出，免疫细胞在分化成熟过程中，能随机形成多种细胞克隆（clone），而每一克隆（或称系）只表达同一特异性的抗原受体。体内有庞大针对各种抗原的相应的细胞克隆，抗原进入人体后可与相应的细胞克隆结合，并使其活化增殖，产生大量的特异性抗体（即为抗体克隆选择学说）。若在胚胎期间，某种抗原（如自身抗原）选择结合了相应的细胞克隆后，这些克隆发育过程中容易发生流产或被排除，致使机体失去了针对这种抗原的反应性，导致免疫耐受（如自身免疫耐受）。Burnet 这一学说的建立，不仅解释了自身耐受和 Medawar 人工诱导免疫耐受模型的机制，也为推动免疫耐受等研究指明了方向。1960年，Burnet 和 Medawar 同时荣获了诺贝尔生理学或医学奖。

（三）免疫球蛋白基本结构的揭示

1937年，有两位科学家创建了血清蛋白电泳技术，证实抗体的活性部分主要存在于丙种球蛋白组分中。1959年，美国的 Edelman 和英国的 Porter 从多发性骨髓瘤患者血清中获得了均质性的免疫球蛋白（immunoglobulin, Ig），用酶切法和化学还原法揭示了免疫球蛋白的本质和4条肽链的基本结构，从而分享了1972年的诺贝尔生理学或医学奖。

（四）其他免疫相关领域的研究

1. 黄热病疫苗 南非学者 Theiler 研究发现，黄热病为一种病毒所引起，该病毒经连续在小鼠和鸡胚传代后可演变成减毒株，该减毒株不具备致病性但却保留了免疫原性。由此，1951年，Theiler 被授予了诺贝尔生理学或医学奖。

2. 抗组胺药治疗超敏反应 瑞士生理学家 Bovet 热衷于免疫及其超敏反应的研究，发现组胺是过敏反应中最主要的因子，而5-羟色胺及其他的一些活性因子也起一定的作用。随后，他发现了对哮喘和登革热有显著疗效的药物。1957年，Bovet 成为了诺贝尔生理学或医学奖的得主。

四、现代免疫学时期的主要成就

20世纪70年代中后期，免疫学研究进入了现代免疫学的发展时期。在此期间，免疫学家建立了放射免疫测定技术、发现了主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC）、提出了免疫调节网络学说、研制了单克隆抗体（monoclonal antibody, mAb）、阐明了抗体多样性的产生机制等，使得免疫学成为生命科学中的前沿学科，其重要性日益显现。

（一）放射免疫测定法的建立

Yalow 是一位美国的女科学家，她的主要贡献是创立了放射免疫测定法。放射免疫抗体能使人们检测的一些抗原和半抗原达到纳克或皮克的水平，尤其是对某些激素、酶、肿瘤抗原及其病毒抗原的测定更是意义重大。而放射免疫法的建立当时也推动了其他标记技术（如酶标记抗原或抗体等）的发展。为此，1977年，Yalow 获得了诺贝尔生理学或医学奖。

（二）免疫遗传学的研究

1. Snell 发现了小鼠的 H-2 复合体 美国遗传学家 Snell 是创建移植免疫和免疫遗传学的主要奠基人。他提出了主要组织相容性复合体的概念、建立了研究人体组织相容性基因的新方法、发现了小鼠的 MHC（即 H-2 复合体）。

2. Dausset 揭示人类的 HLA 系统 法国免疫学家 Dausset 是世界上第一个研究 MHC 抗原与疾病关系的科学家。他对人类的主要贡献在于1965年发现了人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）系统，即 HLA 系统。1972年，他还组织人员建立了 HLA 系统人类学分布状况的资料库。

3. Benacerraf 提出了免疫应答的遗传控制的观点 1963年，美国免疫学家 Benacerraf 等在 MHC 中发现了免疫应答基因（immune response gene, Ir gene），并证实 Ir 基因位于小鼠 H-2 复合体的 I 区内。之后，有2位科学家（1974年）证实，在免疫应答的过程中，免疫细胞间的相互作用受到了 MHC 的控制。

鉴于以上3位科学家对免疫遗传学的卓越贡献,1980年,Snell、Dausset和 Benacerraf 被同时授予了诺贝尔生理学或医学奖。

(三) 免疫调节网络学说的提出

丹麦免疫学家 Jerne 是一位卓有成就的科学家,1974年,他提出了著名的免疫调节网络学说。该学说认为,某一抗原刺激机体产生了抗体,该抗体分子上的独特型表位在体内又可引起产生抗独特型表位的抗体,而抗独特型表位的抗体又能引起抗抗独特型表位抗体的产生。以此下去,在抗体(或淋巴细胞)中形成了一个级联的、相互调节的免疫网络,在免疫应答过程中起十分重要的作用。由于 Jerne 的免疫网络学说此后被众多学者的实验所证实,1984年,他获得了诺贝尔生理学或医学奖。

(四) 单克隆抗体的成功制备

1975年,德国科学家 Köhler 和英国科学家 Milstein 创立了 B 细胞杂交瘤技术,并成功制备出单克隆抗体,即由一个 B 细胞杂交瘤克隆产生的针对一种抗原表位(epitope)的均一抗体。单克隆抗体的产生对免疫学研究贡献巨大。人们利用该项技术不仅可检查细胞内外及表面的多种不同的特异抗原,而且还能从事临床治疗。故 1984 年, Köhler 和 Milstein 与 Jerne 分享了当年的诺贝尔生理学或医学奖。

(五) 抗体多样性形成的研究

1978年,日本科学家 Tonegawa 等应用分子生物学技术克隆出编码免疫球蛋白(Ig)分子可变区(variable region, V 区)和恒定区(constant region, C 区)的基因,同时,用克隆的 cDNA 片段为探针揭示了 Ig 的基因结构,包括 B 细胞抗原受体(B cell receptor, BCR)的结构。由于他的实验阐明了抗体多样性的起源及基因重排的原理,荣获了 1987 年的诺贝尔生理学或医学奖。

(六) T 细胞双识别模式的阐明

来自于澳大利亚的 Doherty 和瑞士的 Zinkernagel 对医学上重要的贡献是提出了 T 细胞双识别模式(MHC 限制性)学说,即细胞毒性 T 细胞发挥作用的前提在于其识别病毒感染的细胞上的两种标志,一种来自病毒,另一种来自被感染细胞表面正常的 MHC 分子。T 细胞表面的 TCR 一方面识别靶细胞表面表达的自身 MHC 分子(自我识别),另一方面识别与 MHC 分子结合的抗原肽(特异性抗原识别)。最终, T 细胞只对由自身靶细胞膜上 MHC 分子提呈的抗原肽起反应。Doherty 和 Zinkernagel 解释了 CTL 杀伤靶细胞时存在着 MHC 的限制性,故两人共享了 1996 年的诺贝尔生理学或医学奖。

20 世纪因免疫学研究而获得诺贝尔奖的科学家及其获奖成就见表 1-1-2。

表 1-1-2 20 世纪因免疫学研究而获得诺贝尔奖的科学家及其获奖成就

年 份	学者姓名	国 家	获奖成就
1901	Behring E	德国	发现了抗毒素,开创了免疫血清疗法
1905	Koch R	德国	发现了结核杆菌等多种病原菌,建立了结核菌素实验,提出郭霍法则
1908	Metchnikoff E	俄国	发现了细胞吞噬作用,提出细胞免疫学说
	Ehrlich P	德国	提出了体液免疫和抗体产生的侧链学理论
1913	Richet C	法国	发现了过敏反应,将免疫所致的疾病称为变态反应
1919	Bordet J	比利时	发现了补体介导的细菌溶解,建立了补体结合实验
1930	Landsteiner K	美国	发现了人红细胞 ABO 血型系统
1951	Theiler M	南非	制备了黄热病疫苗
1957	Bovet D	瑞士	首创抗组胺药治疗超敏反应
1960	Medawar P	英国	建立了人工诱导免疫耐受性模型
	Burnet F	澳大利亚	提出了抗体生成的克隆选择学说,解释了获得性免疫耐受
1972	Edelman G	美国	阐明了抗体的本质
	Porter R	英国	阐明了抗体的化学结构
1977	Yalow R	美国	创建了放射免疫测定法
1980	Snell G	美国	发现了小鼠 H-2 复合体
	Dausset J	法国	发现了人类白细胞抗原
	Benacerraf B	美国	发现了免疫应答的遗传控制性

年 份	学者姓名	国 家	获奖成就
1984	Jerne N	丹麦	以上3人的贡献在于发现了主要组织相容性复合体
	Köhler G	德国	提出了免疫调节网络学说
	Milstein C	英国	建立了杂交瘤技术, 研制出单克隆抗体
1987	Tonegawa S	日本	建立了单克隆抗体技术及 I_g 基因表达的遗传控制
1996	Doherty P	澳大利亚	阐明了抗体多样性的遗传学原理及产生机制
	Zinkernagel R	瑞士	提出了 T 细胞双识别模式, 即 MHC 的限制性
2011	Beutler B	美国	发现了能识别病原微生物的受体蛋白, 提出了固有免疫的激活机制
	Hoffmann J	法国	
	Steinmann R	加拿大、美国	发现了树突状细胞, 将固有免疫和适应性免疫联系起来, 提供了疾病发病机制的新见解

第三节 21 世纪现代免疫学研究的主要任务与展望

现代免疫学是生命科学中重要的前沿学科之一, 其研究领域涉及广泛。免疫学的理论不仅能推动医学相关理论的发展, 而且还能为感染性疾病、肿瘤、自身免疫病、器官移植、过敏性疾病、免疫缺陷病的诊断与防治等提供理论指导和技术支撑, 并可促进整个生命科学的进步。

一、现代免疫学研究的主要任务

1. 抗感染 抗感染指机体在生活中抗御病原体感染的防御功能。现代免疫学中抗感染的研究依然是首要任务。抗感染免疫包括固有免疫和适应性免疫两大方面, 其研究既是免疫学发展的重要基础, 也有助于预防和诊断人类重要的传染病, 如结核、乙型肝炎、艾滋病等。毋庸置疑的是: 在抗感染免疫的研究中, 疫苗的研制较为重要。近些年来, 一些新型疫苗, 如亚单位疫苗、表位疫苗、核酸疫苗、载体疫苗和多肽疫苗的研究已为人类防治重要的传染病作出了贡献。

2. 抗肿瘤 机体免疫系统另一强大的功能是免疫监视。因此, 如何提高机体免疫监视能力、发挥强大的抗肿瘤效应是现代免疫学需要解决的另一问题。肿瘤免疫的研究不仅要寻找肿瘤特异性抗原 (tumor specific antigen, TSA)、增强机体的抗肿瘤效应, 还要探讨肿瘤细胞的“逃逸”机制及肿瘤的诊断与预防。未来, 肿瘤的基因治疗、靶向治疗、细胞免疫治疗 (immunotherapy) 等将成为肿瘤治疗的新模式。

3. 降低器官移植的排斥反应 移植指应用自体或异体的正常器官、组织或细胞作为供体 (donor) 置换受体 (recipient) 病变或功能缺损的器官、组织或细胞, 以达到重建或维持机体生理功能的目的。移植技术已成为治疗多种终末期疾病的有效手段, 故当今免疫学的任务之一是尽量降低同种异体移植的排斥反应。对于现代免疫学而言, 诱导受体对移植体 (graft) 产生的特异性免疫耐受是防治移植排斥 (transplant rejection) 的理想途径。鉴于免疫耐受的机制较为复杂, 有些机制目前仍不知晓, 故这方面的相关研究依然任重道远。

4. 减少自身免疫病的发生 自身免疫病是机体对自身细胞或成分产生免疫应答而导致的疾病状态, 主要分为器官特异性和全身性自身免疫病两种。目前, 已发现的自身免疫病有 40 余种, 几乎涉及人体的所有器官和组织, 属于危害人类健康且难以治愈的一大类疾病。因此, 现代免疫学对自身免疫病的研究主要在于: 探讨自身免疫病的病因与发病机制、阐明其发生的相关因素、寻找其防治的有效措施, 以期减少自身免疫病的发生和保护人类健康作出努力。

5. 防治过敏性疾病 人类过敏性疾病种类繁多, 其发病机制属于机体的超敏反应, 即机体接受某种抗原刺激时, 出现了生理功能紊乱和组织细胞损伤为主的特异性免疫应答, 主要分为 I ~ IV 型。近年的研究发现, 由于环境污染、微生物变异及人体接触变应原 (allergen) 的机会改变等, 目前国内外由超敏反应引起疾病的发病率呈明显上升趋势。因此, 现代免疫学已将由超敏反应引发的过敏性疾病的研究当成了一项艰巨的科学任务。

6. 治疗免疫缺陷和其他免疫相关疾病 免疫缺陷病是免疫系统中任一成分因先天发育不全或后天损害而导致免疫功能障碍所引发的疾病。根据病因不同, 免疫缺陷病可分为原发性和继发性两种类型。前者, 发生机制主要与免疫系统遗传基因异常有关, 但有些发病机制尚不明瞭; 而后者通常与后天因素 (如药物、感染、肿瘤和放射线等) 有关。不论是原发性还是继发性的免疫缺陷病均涉及免疫器官、免疫细胞和免疫分子, 故阐明免疫缺陷病的