基础和临床免疫学

ICHU HE LINCHUANG MIANYIXUE

需要全本请访问 www.ertongbook.com

基础和临床免疫学

北京医学院微生物学教研组　　主　编

北京医学院微生物学教研组
中国医学科学院基础医学研究所免疫室
北京第二医学院微生物学教研组　　编　写
中国医学科学院首都医院变态反应科

人民卫生出版社

基础和临床免疫学

北京医学院微生物学教研組　主编

人民卫生出版社出版
（北京市崇文区天坛西里10号）
北京通县印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本32号印张　8插页　760千字
1981年3月第1版第1次印刷
印数：1—15,300
统一书号：14048·3878　定价：3.25元

前　言

免疫学是一门较古老的医学科学。近二十年来，在理论和方法学方面有了十分迅速的发展，并在临床和实验工作中得到了广泛的应用。目前，免疫学已渗透到医学及生物学的许多领域中。由于进展迅速，因此免疫学内容的总结常常跟不上形势。几年以前的结论和理论，不少已被否定或发展。这就需要免疫学工作者不断分析文献材料，结合实际工作，修正过去的结论，提出对今后发展的看法。

近年来，有关免疫学的专著日益增多，但主要还是普及性的。这在学习免疫学的第一阶段是完全必要的。由于新内容的不断发表，也有必要熟悉国内外免疫学的现状。北京的几个单位合编的《基础和临床免疫学》，就是一个尝试。虽然本书尚存在不少不足之处，但作为一本参考书，可以为进一步学习免疫学打下基础。

特别值得一提的是，参加编写的同志中有不少是新成长起来的免疫学工作者，这对于研究免疫学这门迅速发展的学科，将会起到很大的促进作用。可以期望，这支队伍必将日益壮大，在四个现代化的长征中，发挥更大的作用。

我们希望全国免疫学工作者，在引用国外先进技术的同时，努力钻研，在本书再版时能更多地反映我们的成果，并在中西医结合的道路上也作出应有的贡献。

谢少文

目　录

第一部分　基础免疫学……（1）
第一章　免疫学的历史和现状……（1）
第二章　免疫器官……（11）
第三章　免疫细胞……（29）
第四章　免疫分子——免疫球蛋白……（59）
第五章　免疫分子——补体系统……（85）
第六章　免疫分子——淋巴因子……（108）
第七章　免疫分子——转移因子……（122）
第八章　机体的免疫反应……（136）
第九章　变态反应……（157）
第十章　免疫反应与炎症……（179）
第十一章　免疫抑制和免疫抑制剂……（194）
第二部分　临床免疫学……（209）
第十二章　临床免疫学的主要内容、任务和展望……（209）
第十三章　抗感染免疫……（217）
第十四章　疟疾免疫……（249）
第十五章　药物过敏……（261）
第十六章　免疫血液学……（274）
第十七章　受体病……（290）
第十八章　肾小球肾炎……（316）
第十九章　系统性红斑狼疮……（350）
第二十章　肝炎……（374）
第二十一章　免疫缺损病……（398）
第二十二章　免疫增殖病……（436）
第二十三章　肿瘤免疫……（448）
第二十四章　移植免疫……（483）
第二十五章　神经系统疾病和免疫……（500）

需要全本请访问 www.ertongbook.com

第一部分　基础免疫学

第一章　免疫学的历史和现状

一、免疫学的经验时期（16世纪～17世纪）……（1）
二、实验免疫学时期（18世纪末～20世纪中叶）……（2）
（一）牛痘苗的发明……（2）
（二）减毒菌苗的发明……（2）
（三）抗毒素的发现……（3）
（四）血清学的发展……（3）
（五）免疫化学的研究……（3）
（六）免疫学理论问题的提出……（4）
三、现代免疫学时期（1945年～现在）……（4）
（一）免疫生物学现象的发现……（5）
（二）免疫耐受现象……（5）
（三）细胞系选择学说的提出……（6）
四、免疫学发展的现状……（6）
（一）免疫生物学的进展……（6）
（二）免疫化学的进展……（7）
（三）免疫遗传学的进展……（8）

一、免疫学的经验时期（16世纪～17世纪）

公元16世纪，我国劳动人民和民间医家通过对天花病长期防治的实践过程中，积累了丰富的经验，并创造性地发明了人痘苗。即用人工轻度感染的方法，以达到预防天花的目的。这在天花病毒发现之前，在医学科学尚未发展之时，实是一项伟大贡献，也是近代免疫学的开端。

人痘始于何时说法不一，但据我国医书上的考证，认为人痘的文字记载见于宋真宗时代，即约公元10世纪。在明《治痘十全》及清《痘疹定论》中都有关于宋人王旦之子种痘故事的记载。但大量书籍证明，我国直到明隆庆年间（公元16世纪）人痘法才有了重大改进。

明代在痘苗选种上有了飞跃发展，此时已有时苗（生苗）与种苗（熟苗）之分。《种痘心法》评论说"种痘之派有二：其一为湖州派，其法选时痘之顺者，取其痂以为苗，是名时苗。种出之痘稀密不常，时或有失。……其一为松江派，其法专用种痘之痂以为苗，是名熟苗。种出之痘……轻者不过数颗，而毒已尽；……其苗传种愈久，则药力之提拔愈清，人工之选练愈熟，火毒汰尽，精气独存，所以万全而无患也。若时苗能连种七

次，精加选练，即为熟苗，不可不知。”

从《种痘心法》这段叙述，清楚地表明种苗比时苗更为安全可靠，同时创造了通过人体连续传代的方法可使苗种毒力降低，并可将时苗变为种苗。我国古代劳动人民和民间医家在人痘苗的选种培育上是完全符合现代疫苗制备的科学原理的。也为以后疫苗的发明提供了丰富的经验。人痘的发明，确是我国医学史上的光辉成就之一。但后来，由于我国社会制度腐朽，人民深受三座大山压迫，医学科学的发展受到长期阻遏，致使人痘法未能得到进一步的研究和发展。

在17世纪时，不但我国已经普遍实行用人痘预防天花，而且也引起了邻国的注意。当时俄罗斯等国曾先后派留学生到中国学习种痘技术，因之人痘法很快传入俄国、朝鲜以及日本等国，并经由俄国传入土耳其；他们在接种方法上又有了进一步改进，用针刺法代替了其他接种法。当时英国驻土耳其大使夫人Montagu，于公元1721年将人痘法传入英国。在英国曾进行了人体实验，把接种人痘者移居到天花流行区，结果证明接种者都获得了免疫力。此后人痘法在英国很快得到了发展。

无疑，人痘法为以后英国医生Jenner发明牛痘苗和法国免疫学家Pasteur发明减毒菌苗都提供了宝贵的经验。因此可以认为近代免疫学的发展是从我国的人痘苗开始的。

二、实验免疫学时期(18世纪末～20世纪中叶)

这一时期的特点是人们对免疫现象的认识从人体的观察进入了科学实验时期。它的发展是与医学微生物学的发展分不开的，并成为医学微生物学的一个重要分枝。这一时期的主要成就有下述一些方面。

(一)牛痘苗的发明

继人痘苗之后，免疫学的进一步重要发展当首推牛痘苗的发明。它弥补了人痘苗的不足，在1804年传入我国后很快便代替了人痘苗。

牛痘苗的发明应归功于Jenner(1798)，但在他发明之前，英国已经有人注意到牛痘能抵抗天花的事实了。在18世纪欧洲天花流行时，特别在英国的奶牛群中牛痘也很猖厥。如挤奶人的手有伤口，牛痘也可由牛传染给人，但不引起全身感染，只发生局部痘疮。当时英国劳动人民和医生在实际观察中，已发现凡是患过牛痘的人，再接种天花浆也不会得病。如英国医生Sutton和Fewster曾报告患过牛痘的人，再接种天花浆也不会得病。1774年英国农民Jesty曾将牛痘浆用针刺法给他的家人接种。1791年英国一教师Plett已知用人痘和牛痘都能预防天花，并且在他的小孩手上种了牛痘。但这些观察都不够系统，因而缺乏足够的说服力。

Jenner在观察到一个挤奶女工得过牛痘之后不再得天花的事实后，通过对牛痘苗的长期系统的实验，确证牛痘可以预防天花。同时证明牛痘一经给人接种后，只引起局部的反应，对人的毒力并不增加。在1798年发表了他的牛痘苗著作，为人类传染病的预防指出了人工免疫的可能性。

(二)减毒菌苗的发明

免疫学的发展自Jenner发明牛痘苗之后，停滞了将近一个世纪。进入19世纪后，微生物学在Pasteur以及德国细菌学家Koch等人的努力下得到了迅速的发展。当时法国由于酿酒工业的发展发生了腐败问题，以及畜牧业的发展发生了传染病的问题，这些促使

Pasteur由研究化学转向研究有机物的发酵问题。他经过一系列精细的实验室实验，终于证明了发酵是由空气中的多种微生物引起的，并建立了细菌的体外液体培养法。这使他相信传染病也是由微生物引起的，并提出了传染病的微生物学说。与此同时，Koch在技术上创造性地应用固体培养基解决了细菌的体外分离培养问题，从而获得了纯种细菌，为人工菌苗的制备提供了条件。

此后，Pasteur的注意力又转向如何解决传染病的实际预防问题。他的工作受到人痘苗和牛痘苗的巨大影响，因为当时法国医学科学院为了寻求对免疫问题的线索，曾对人痘及牛痘进行过一系列的讨论。

Pasteur对Jenner的工作经过深思熟虑，更有意识地研究获得减毒菌株的方法，通过系统的科学实验，终于找到了利用物理、化学以及生物学的方法，使病原微生物的毒力减低，然后应用减毒株制造菌苗。

在1881年，终于利用高温培养获得了炭疽菌的减毒株，从而制成了炭疽菌苗。其后，他又将狂犬病毒在兔体内经过连续传代的方法获得了减毒病毒株，制成了狂犬疫苗。Pasteur减毒菌苗的发明，为实验免疫学建立了基础，同时也为疫苗的发展开辟了广阔前景。

(三)抗毒素的发现

德国学者Behring和日本学者北里于1890年在Koch研究所，用白喉减毒外毒素给动物注射，发现在其血清中有一种能中和外毒素的物质，称为抗毒素。这种中和毒素的能力也可以用免疫血清转移给正常动物。这种被动免疫法很快用于临床治疗。Behring在1891年应用来自动物的免疫血清成功地治疗了一个德国女孩。这是第一个被动免疫治疗的病例。自此，引起了研究者们从血清中寻找杀菌物质，导致了血清学的发展。

(四)血清学的发展

在抗毒素发现以后的十年中(1890～1900)，不断从血清中发现多种杀菌物质。Pfeiffer在免疫豚鼠腹腔内观察到霍乱弧菌的溶菌现象。Bordet在试管内亦看到此现象，称此物质为溶菌素。Gruber等发现免疫血清对细菌的凝集现象，称此物质为凝集素，并应用这种方法鉴定细菌。Widal应用凝集反应检查伤寒病患者血清凝集素，从此开创了血清学诊断法。Bordet发现动物新鲜血清中有一种不耐热的溶菌物质，称之为补体，Bordet和Gengou并建立了补体结合反应。其后，将各种不同的反应物质通称为抗体，将能引起抗体产生的物质通称为抗原，从而建立了抗原、抗体的概念。血清学的基本方法在短时期内都建立起来了，这为病原菌的鉴定，以及对患者血清抗体的检查提供了可靠的方法，从而大大有助于传染病的诊断和流行病学调查，而动物免疫血清的制备又开创了血清疗法。

抗体发现后，一方面对临床医学起了巨大的推动作用，另一方面对试管内抗原、抗体反应的物理化学性质，抗原、抗体反应特异性的化学基础，以及抗原、抗体的理化性质等问题，引起了人们的极大注意，使抗原、抗体的研究向另外一个方向发展，逐渐形成了免疫化学的研究领域。

(五)免疫化学的研究

免疫化学研究首先是从Landsteiner (1910) 用偶氮蛋白人工抗原研究抗原、抗体反应特异性的化学基开始的。Heidelberger等人用肺炎球菌荚膜多糖抗原进行了抗原抗体

反应的定量研究。Marrack(1934)提出了关于抗原抗体反应的格子学说，从理论上解释了血清学的反应现象。Tiselius和Kabat(1938)等人创建了血清蛋白电泳技术，从而证明了抗体的活性存在于血清γ-球蛋白部分，其后又建立了分离、纯化抗体球蛋白的方法，因而对抗体的理化性质有了进一步了解。其后，研究的重点转向对抗体分子结构与功能的研究。

在40年代建立了对蛋白质抗原性鉴定的新方法，如Elek、Oudin及Ouchterlony等人建立的凝胶扩散法，Grabar(1953)建立的免疫电泳法，从而发现了抗体分子的不均一性，使抗体的纯化遇到了困难，因而对抗体分子结构及其活性的研究进展缓慢。直至免疫生物学得到进一步的发展，对抗体分子的不均一性有了本质的了解，改进了研究材料之后，才使抗体分子的化学结构与功能的研究取得重大进展。

(六)免疫学理论问题的提出

人们对抗感染免疫现象本质的认识是从19世纪末开始的。当时，对机体免疫机制的认识有两派不同的学术观点：一派是以俄国生物学家 Metchnikoff 为代表的细胞免疫学说，另一派是以德国学者Ehrlich为首的体液学说。当时Ehrlich与发现抗毒素的Behring等人同在 Koch 研究所工作。他认为血清抗体是抗感染免疫的主要因素。这两个学派长期以来存在着争论。以后，Wright在血清中发现了调理素，并证明吞噬细胞的作用在体液因素参与下可以大大增强，两种免疫因素是相辅相成的。从而统一了两个学派之间的矛盾，使人们对免疫机制有了比较全面的认识，同时也反映了机体免疫机制的复杂性。

Ehrlich 在 Behring 工作的基础上，又创造性地提出了关于抗体生成的理论。1897年，他首先提出抗体生成的侧链学说，也是受体学说的首创者。他认为抗毒素分子存在于细胞表面上(即细胞受体)，当外毒素进入体内后，与之特异结合，刺激细胞产生更多的抗毒素分子，并自细胞表面脱落进入血流，即是抗体。他的学说在当时未能得到大多数免疫学家的支持，并遭到了Landsteiner等人的责难，致使这一学说长期淹没无闻。

在本世纪30年代，Haurowitz 等人认为抗体分子的结构是在抗原直接影响下形成的，并提出了抗体生成的指令学说(即直接模板学说)。在分子遗传学的影响下，Pauling 等人又进一步对指令学说进行了修正，认为抗原是通过干扰胞核 DNA 而间接决定抗体分子构型的所谓间接模板学说。总之，这一学派不承认产生抗体的细胞在其膜上具有识别抗原的受体，而是以抗原为主导决定了抗体的特异结构。这一学派主宰了将近30年的免疫学进程，它比较片面地强调了抗原对机体免疫反应的作用，而忽视了机体免疫反应的生物学过程，回避了机体免疫反应的基本生物学规律——“自己”与“非己”的识别作用，从而忽视了对免疫生物学应有的重视与研究。直到细胞系选择学说提出以后，免疫学才又有了新的进展。

三、现代免疫学时期(1945年～现在)

由于在免疫学发展的早期形成了牢固的抗感染免疫的概念以及模板学说的影响，使人们对机体免疫性的认识存在很大的片面性，也使免疫学的进一步发展受到很大束缚。

机体免疫反应性是单纯的化学过程还是生物学过程？是机体对外源性抗原的特有反应，还是机体对“自己”与“非己”识别的普遍性生物学现象？这是从认识免疫现象开始就

存在着的分歧。由于近代免疫生物学的发展以及细胞系选择学说的提出，才使这些问题获得比较正确的解答，同时对生物机体的免疫反应性也有了比较全面的认识。

(一)免疫生物学现象的发现

伴随抗体的发现和血清疗法的应用，出现了许多新的与免疫保护反应相对立的事实，即免疫病理反应，并且也不能用抗体形成加以阐明的免疫生物学现象。

Koch(1876)在发现结核杆菌之后，企图用结核杆菌给患者皮下再感染，以期达到免疫治疗的目的。结果相反，却引起了局部组织坏死现象，称之为Koch现象。这是第一例免疫生物学现象。此后，Landsteiner(1900)发现了A、B、O血型和同族凝集素，从而阐明了输血反应的免疫学机制。Portier与Richet(1902)用海葵浸液给狗二次注射并未得到保护作用，相反却出现了急性休克死亡现象，称之为无保护反应(Anaphylaxis)。Pirquet和Schick用马免疫血清治疗白喉患者，发现有些人出现一系列临床症状，称之为超敏性(Hypersensitivity)。Arthus(1903)给兔皮下反复注射异种血清引起局部组织坏死现象，称之为Arthus现象。Pirquet(1906)总结上述现象，提出了变态反应(Allergy)的概念。他的原意是指机体对抗原的反应能力在时间上和量与质的方面的变化，称此变化的反应性为变态反应。它包括免疫保护与免疫病理反应。其后，变态反应与超敏性演变为同义词，专指免疫病理反应而言。

Prausnitz与Küstner(1921)自哮喘患者和食物变态反应患者的血清内，发现能引起变态反应的抗体，称之为反应素(Reagin)。这是第一次确认能引起组织损伤的抗体。40年后，为石坂证明为IgE，从而揭示了反应素的本质。

Zinsser(1925)第一次提出存在二型超敏性的概念，即速发型与迟发型。但二者本质上的差别当时还不明了。直到Chase和Landsteiner(1942)对Koch现象进行了深入研究，看到用致敏豚鼠血清转移给正常动物不能引起结核菌素反应，而用细胞转移则能引起阳性反应，才首先证明了结核菌素反应不是由血清抗体引起，而是由致敏的细胞引起的，从而说明了二型超敏性的区别，逐步形成了现代的细胞性免疫的概念。

Ehrlich(1901)认为在正常情况下抗体不能形成对自身组织成分的免疫反应，并提出了"自身中毒禁忌"(Horror autotoxicus)的概念。Donath和Landsteiner(1907)自阵发性寒冷血红蛋白尿患者第一次发现了抗自身红细胞的抗体。Domeshek(1938)再次发现自身溶血性贫血时，提出自身免疫现象可能是极为通常的现象。Witebsky(1956)等人建立了多种自身免疫损伤的动物模型。自Coons(1942)发明了免疫荧光技术后，可自患者血清内证明自身抗体的存在。

(二)免疫耐受现象

Owen(1945)发现异卵双生的两只小牛，个体内存在着抗原性不同的两种血型红细胞，称之为血型细胞嵌镶现象。这种不同型血细胞，在彼此体内互不引起免疫反应，把这种现象称之为天然耐受。这是一个十分重要的发现，同时也提出了一个耐人深思的问题：为什么在胚胎期接受异型抗原刺激，不引起免疫反应而产生免疫耐受现象呢？Burnet(1949)从生物学角度提出了一种假说，认为宿主淋巴细胞有识别"自己"与"非己"的能力。其后，Billingham、Brent和Medawar(1953)等人企图证明是否机体在免疫成熟前引入异物，可作为"自己"成分加以识别。他们用遗传性不同的纯系小白鼠的淋巴细胞注入另一纯系胚胎鼠内，在出生后发育为成体时，可接受供体的皮肤移植，而不产生移植

排斥反应，成功地进行了人工诱导耐受实验。自此，经典免疫学的观点受到了严重挑战，人们开始注意研究免疫生物学问题了。

（三）细胞系选择学说的提出

澳大利亚免疫学家 Burnet 以生物学及遗传学的发展为基础，在 Ehrlich 受体学说及 Jerne(1955)天然抗体选择学说的影响下，以及人工诱导耐受成功的启发下，于 1958 年提出了关于抗体形成的细胞系选择学说。这一学说的基本观点，是把机体的免疫现象建立在生物学的基础上。即：（1）认为体内存在有识别各种抗原的免疫细胞系，它们的识别作用是通过细胞表面受体。（2）抗原选择相应受体的免疫细胞，使之活化、增殖与分化，最后成为抗体产生细胞及免疫记忆细胞。（3）胎生期免疫细胞与抗原性物质相接触，则可被破坏、排除或使之失活，处于受抑制状态，失去对抗原的反应性，形成所谓天然耐受状态。此种受抑制的细胞系，称之为禁忌细胞株。（4）免疫细胞系可因突变，能产生与自身抗原起反应的细胞系，因之可形成自身免疫反应。

此学说不只阐明了抗体产生的机制，同时对许多重要的免疫生物学现象都作了解答，如抗原的识别、免疫记忆、免疫耐受、自身免疫以及同种移植排斥反应等现象。这一学说虽被大多数免疫学者所接受，并对现代免疫学的发展占有支配地位，但仍存在一些不足之处：（1）体内是否具有如此大量的能与自然界存在的抗原以及与人工合成的抗原发生反应的免疫细胞系。（2）一种细胞系只产生一种抗体的概念与一些实验结果不一致，有的体外实验认为一种细胞系可产生两种以上的抗体。（3）同时给予不同的抗原，可产生抗原竞争现象。（4）同一抗原决定基可引起各类免疫球蛋白及各亚类免疫球蛋白的抗体产生。（5）免疫耐受现象是由复杂的机制所引起，不只是免疫细胞系的被排除。因此，近年来对细胞系选择学说提出了一些修正或重大改变的学说。如Lederberg(1968)提出的在亚细胞水平上的基因选择学说；Jerne (1973) 提出的免疫系统的“网”学说；Good(1974)提出的抗体形成活化—诱导学说。

四、免疫学发展的现状

自天然耐受现象的发现到细胞系选择学说的提出，使现代免疫学的发展方向发生了很大的变化，使免疫学从抗感染免疫的概念中解脱出来，进而发展为生物机体对“自己”与“非己”的识别，借以维持机体稳定性的生物学概念。它的研究范畴涉及生物学的许多方面，如细胞生物学、分子生物学、分子遗传学以及临床医学的各个领域。免疫学今日已成为生物学与医学的最重要的基础科学之一。1971年在美国召开的第一次世界免疫学会上，一致认为免疫学应从微生物学的一个分支发展成为一门独立的学科。它可包括以下分支学科：免疫化学，免疫生物学，免疫遗传学，分子免疫学，免疫病理学，临床免疫学，肿瘤免疫与移植免疫。60年代后，免疫学在以下几方面有重大进展。

（一）免疫生物学的进展

免疫生物学研究的主要内容有：（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、特征与功能；（3）淋巴细胞的识别、活化与效应机制；（4）机体免疫反应的调节。

Glick(1957)发现早期摘除鸡的法氏囊组织可影响抗体的产生，证明了法氏囊组织与免疫的关系。60年代初期Miller(1961)和Good(1962)分别在哺乳类动物体内进行早期

需要全本请访问 www.ertongbook.com

胸腺摘除，证明了胸腺与免疫的关系。Gowan等(1965)首先证明了淋巴细胞的免疫功能，并描述了淋巴细胞的异源性。Claman (1969)、Miller (1969)、Mitchell (1969)、Davies(1969)等提出了T和B淋巴细胞亚群的概念。Cooper等人证明了免疫淋巴细胞在周围淋巴组织的分布。自此，建立了在高等生物体内的免疫系统的组织学和细胞学基础。在人体内，从先天性无胸腺症患者(DiGeorge综合征，1968)和先天性无丙种球蛋白血症患者(Bruton，1952)，也证明了胸腺的免疫功能和存在两类淋巴细胞亚群。

进入70年代，Pernis用免疫荧光法证明淋巴细胞膜Ig受体的存在，并认为是B淋巴细胞的特征。Feldman等人应用半抗原载体效应，证明了T和B淋巴细胞在抗体产生中的协同作用。Unanue(1972)证明了巨噬细胞在免疫反应中起重要作用，它是参予机体免疫反应的第3类细胞。从而确立了机体免疫反应的发生是由多细胞相互作用的结果。并初步揭示了B淋巴细胞的识别、活化和效应机制，使免疫学的研究进入了细胞生物学和分子生物学的领域。

近年来，在动物和人的周围血循环内，进一步发现存在有功能相异的T淋巴细胞亚类(Subset)。Mitchell和Miller(1969)证明了辅助性T淋巴细胞的存在，Gershon (1970)证明了抑制性T淋巴细胞的存在，它们对免疫反应的调节起着重要作用。最近，Cantor (1975)用鼠T淋巴细胞膜Ly异型抗原，可将T淋巴细胞分成不同的亚类，这些亚类具有不同的生物学功能。这一发现，提示有可能用抗原分析法对不同的T淋巴细胞亚类进行鉴定。Trinchier(1975)、Grenberg(1975)等发现，在人、大鼠和小鼠体内存在有第三亚群淋巴细胞，无T和B淋巴细胞的表面标记和抗原性，称之为K细胞。在体外通过靶细胞特异抗体的介导能杀伤靶细胞，称为依赖抗体的细胞毒性(Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC)实验，其在体内的生物学意义尚在研究中。

以T淋巴细胞为中心的免疫生物学，是70年代免疫学研究最活跃的领域之一。对T淋巴细胞的识别机制，即其受体的性质的研究，对不同T淋巴细胞亚类的发生、分化与功能的研究正在进行中。这些研究也将促进对肿瘤免疫、移植免疫以及自身免疫机制的进一步了解。

(二)免疫化学的进展

1.免疫球蛋白的研究进展　自40年代确定了抗体的血清球蛋白性质后，便集中精力研究抗体的分子结构与生物学功能。50年代Porter用胃蛋白酶水解兎抗体分子，获得了具有抗体活性的断片(称为Fab段)和能结晶的断片(称为Fc段)。其后，Edelman用化学断裂法，证明抗体球蛋白由多肽链组成。此外，有人用抗原分析法证明了抗体分子的不均一性。60年代统一了抗体球蛋白的名称，并建立了免疫球蛋白的分类，即IgG、IgM和IgA三类。Rowe和Fahey(1965)自骨髓瘤患者体内发现了IgD。石坂(1966)自枯草热患者血清中证明了IgE。自此，关于Ig分子结构和生物活性的研究便成为免疫化学的中心课题。

由于骨髓瘤蛋白质具有均一的抗原性，均一的理化性质以及遗传学的均一性，为Ig分子结构的研究提供了最理想的材料，因此Ig的免疫化学研究有了急速的进展，在60年代末期达到了高峰。60年代前半期以研究Ig肽链结构为主，60年代后半期进入了对Ig分子氨基酸序列的分析，直到1969年Edelman分析了IgG(Eμ)骨髓瘤蛋白质的全部氨基酸序列。Spiegelberg(1970)分析了IgD骨髓瘤的全部结构。Putnam(1973)分析了IgM的全

部氨基酸序列。Bennich(1974)分析了IgE的全部结构。IgG、IgM的空间构型问题也已获得解决。随着对Ig分子氨基酸序列的分析，提出了肽链可变区(V)及稳定区(C)的概念，以及Ig分子同源区的功能学说。目前，对Ig分子的结构、理化性质、化学分析及生物学功能均已获得解决，现正对Ig分子的遗传控制进行研究；这一问题的解决，将为Ig分子的遗传工程学提供前景。

2.抗原的免疫化学研究　在微生物抗原的研究方面，关于如何提取各种保护性抗原，以制备化学纯化菌苗方面取得了一定的进展。如自流行性脑膜炎双球菌提取多糖化学菌苗，已获得良好效果。提取纯化的乙型肝炎病毒表面抗原制备疫苗，以及将表面抗原裂解制备小肽分子疫苗已有报道。此外，自各种微生物提取有效佐剂成分作为免疫增强剂，已有大量报道。如自分枝杆菌提取的各种有效成分，自革兰氏阴性杆菌及放线菌提取的脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)，都可作为非特异的免疫增强剂，目前多用于肿瘤实验性治疗研究。

在细胞抗原的研究方面，对红细胞血型抗原物质的化学组成已弄清楚。对白细胞的移植抗原，特别对小鼠H-2抗原系统、Ia抗原以及人的HLA(Human leukocyte antigen)抗原系的分离纯化和化学分析，都已获得显著进展，为制备移植抗原的异种免疫血清以及人工诱导免疫耐受的研究创造了条件。在肿瘤细胞抗原的提取纯化方面也取得了一定的进展。对人的癌胚抗原的提取纯化，如α-FP (α-Fetal protein) 及CEA (Carcinoembryonic antigen)均获成功。但对人体肿瘤的特异肿瘤移植抗原(Tumor specific transplantation antigen, TSTA)的分离纯化迄未成功。

此外，对过敏原的纯化，如对豕草抗原E的纯化、化学组成及理化性质的研究，已取得进展，这将有助于对IgE抗体形成机制的研究，以及对抗过敏的实验性免疫治疗的研究。人工合成抗原的研究，如人工合成多聚氨基酸、多聚核苷酸抗原的成功，对半抗原载体效应的研究，对免疫耐受机制的研究，以及对免疫反应遗传控制的研究提供了不可缺少的试剂。又如人工合成双糖半抗原，对制备沙门氏菌"O"因子免疫血清提供了新的途径。

除Ig分子外，对补体系统的免疫化学研究也取得了很大进展。如对补体各成分及其抑制物的分离提取已获成功，对一些补体成分的分子结构及氨基酸序列的分析也已完成。近年来，对调节免疫反应的其它生物活性因子的免疫化学研究也日益受到注意，如对淋巴因子、胸腺素、转移因子以及免疫核酸的分离纯化、理化性质的研究，都取得了很大进展。

(三)免疫遗传学的进展

过去15年，对免疫反应遗传控制的研究已取得很大进展，形成了免疫遗传学的新分支。它研究的主要内容有：(1)遗传对异型抗原的控制。(2)遗传对机体免疫反应性的控制。(3)遗传对机体易感性的控制。(4)Ig分子和补体分子的遗传控制。可以预见，80年代免疫学的发展，将是以研究免疫反应的遗传控制为中心的免疫遗传学时代。

1.异型抗原的遗传控制　在鼠体内的H-2抗原系统、Ly抗原系统、Thy-1抗原系统以及Ia抗原系统，均属异型抗原。人的HLA抗原系统、血型抗原系统、血清蛋白质的异型抗原以及Ig的异型抗原系统等均受遗传支配。其中对组织适合性抗原系统(鼠H-2、人HLA)已进行了深入广泛的研究。

Gorer(1936) 首先鉴定了小鼠的红细胞血型抗原，可分为 4 个型，命名为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ，并确定抗原Ⅱ为异型抗原。Snell (1948) 认为鼠红细胞抗原Ⅱ与移植反应有关(即第一个被发现的移植抗原)，其它三个抗原与移植反应无关，故称鼠移植抗原为H-2抗原。而控制此抗原的基因，称为H-2基因位点。为了研究 H 位点的作用，需要建立特殊的遗传学分析方法。Snell(1948) 自纯系鼠建立了同类系 (Congenic line)，即在一对同类系中只有一个H位点不同。这是自采用纯系动物后，同类系鼠的建立，在移植生物学中具有重要意义。Snell(1953)认为，H-2位点由两个基因成分组成。Klein(1971)提出H-2两个位点模式，即H-2D与H-2K 模式。以后证明 H-2 是由多基因组成，故改称为主要组织适合性基因群(Major histocompatibility complex, MHC)或称为H-2基因群，它存在于小鼠的第17染色体第 9 连锁群内。Klein(1974)、Shreffler (1975,1977)将鼠 H-2 基因群分为 5 个主要区域，即K、I、S、G、D区。I 区又可分为 5 个亚区：IA、IB、IJ、IE、IC。每区或亚区只少包含 1 个基因位点，命名为H-2K、Ia-1、Ia-2、Ia-4、Ia-5、Ia-3、Ss、H-2G、H-2D。(图1-1)

它们的功能是各不相同的：D区与K区基因控制H-2 抗原系统的特异性，I区基因控制机体的免疫反应性，S 区基因控制某些血清蛋白成分的含量及补体成分的水平，G 区与血型抗原有关。MHC的建立确定了移植免疫的遗传学基础，并对组织适合性抗原的遗传控制有了深入的了解。

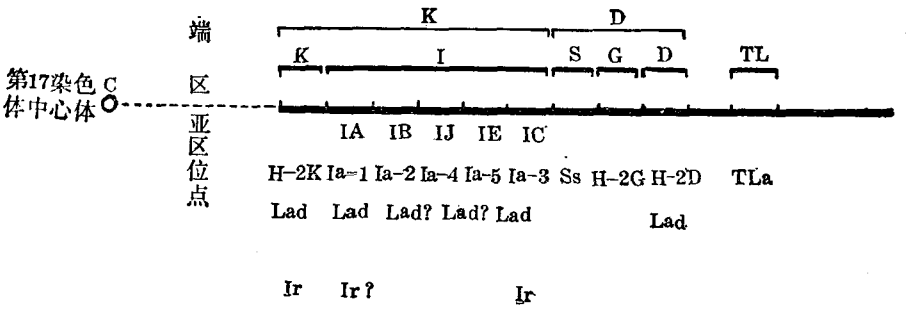

图1-1 鼠H-2基因群

2.免疫反应的遗传控制 在杂系动物的不同个体之间，对特定抗原的免疫反应性不同，有时可出现强反应性个体(Responder)及弱反应性个体 (Non-responder)。这个现象很早就被发现了。如Gorer(1935)发现对沙门氏菌的抵抗性，各鼠系之间有差异。Schei^{bel} (1953) 发现杂系豚鼠对白喉类毒素的免疫反应，可出现强反应性个体及弱反应性个体。如进行F_1代自交，则可获得反应性均一的纯系(强或弱反应系)。提示了免疫反应性的强弱受遗传控制。

近年来对免疫反应性的遗传控制进行了系统的研究，证明动物对多种抗原的免疫反应性是受常染色体显性基因控制，称此基因为免疫反应基因 (Immune response gene, Ir)。McDevitt (1967)用人工合成多肽抗原(T, G)-A-L在鼠体内进行实验，首先证明Ir基因与鼠 MHC 呈连锁关系，故称此基因为 H- 连锁免疫反应基因。此后 Benacerraf 用 DNP-PLL合成抗原，在豚鼠体内也确认 Ir 基因的存在。目前，在小鼠、大鼠及豚鼠体内，均已证明有 Ir 基因存在。在小鼠体内，Ir 基因位于 H-2K 与 Ss 位点之间，称此区

为I区。Ir基因主要存在于I-A及I-B亚区内。

目前对I区基因产物的生物学功能研究，引起人们的极大重视。此区基因除控制机体的免疫反应性外，Lilly (1966、1972、1973) 报道还控制动物对某些病毒感染的易感性及抵抗性。最近证明，I区基因产物还涉及对免疫功能的调节作用。如Bach (1972、1973)报道MLR(Mixed lymphocyte reaction)及Klein (1973) 报道GVH (Graft versus host)反应均与I区基因产物有关。Katz等(1975)认为免疫细胞间的相互作用也与I区产物相关。Taussig(1974、1975)认为，Ir基因产物可能是T淋巴细胞的抗原受体。

近年来，David(1973)、Götz(1973)、Härmmerling(1974)、Shreffler (1974) 等人的实验室，用同类系鼠的淋巴细胞交互免疫的方法，成功地制备了抗I区产物的免疫血清，并报道可用血清学方法检测I区抗原。这种由I区基因控制的能用血清学方法测定的抗原，开始命名为Ir-1.1和Ir-1.2(表示与Ir1基因位点不同)，后又命名为Lna(表示能用淋巴节细胞测出)。Shreffler(1974)又将由I区基因控制形成的抗原系统称之为Ia抗原(I Region associated antigen)，至今已鉴定了21个特异性Ia抗原。

Ia抗原与H-2抗原的细胞分布不同。H-2抗原可存在于多种细胞的细胞膜上，而Ia抗原只存在于少数种类的细胞膜上，主要存在于B淋巴细胞，其次为巨噬细胞、精子细胞、上皮细胞以及辅助性T淋巴细胞。而抑制性T淋巴细胞及效应T淋巴细胞则不存在。Ia抗原与H-2抗原在生化性质上亦不同，Collen(1974、1976)认为H-2抗原为多糖，分子量为44,000，而Ia抗原的分子量为25,000～33,000。用免疫荧光法可证明Ia分子与H-2抗原及膜Ig分子均为各自独立的分子。

直接或间接与抗Ia血清起反应的分子，或是细胞膜表面分子，或是其可溶性分子，都与多种免疫现象有关。这表明I区功能很复杂。因此，对I区生物学功能的研究，不只与阐明抗体的生成机制有关，也与阐明变态反应、自身免疫的发生机制有关，并可对肿瘤免疫、移植免疫等现代医学重大问题的解决提供线索。

北京医学院　尤振洲

主要参考文献

1. 中国科学院微生物研究所编：人工自动免疫疫苗发展史，1972
2. 山村雄一编：免疫Ⅰ.Ⅱ，现代生物科学13，岩波书店，东京，1974
3. 菊地浩吉等：医科免疫学，南江堂，东京，1976
4. Bellanti, J.A.: Immunology, pl-12, w.B.Saunders, Philadelphia, 1971
5. Dasgupta, A.: Morden Immunology, Pl-15, Tata McgrawHill Publishing Companny LTD, New Delhi, 1976
6. Fudenberg et al: Basic & Clinical Immunology, P3-14. Lange Medical Publication, Los Atlos, California, U S A 1976
7. Holborow & Reeves: Immunology in Medicine, Academic Press, London, 1977
8. Park, B.H.& Good, R.A.: Principles of Modern Immunobiology Basic & Clinical, Lead Febiger, Philadelphia, 1974
9. Topley & Wilson: Principles of Bacteriology & Immunology v.1, P1-15, 5th ed, Edward Arnold, London, 1965
10. International Union of Immunological Societies, Pl-8, 1974

第二章 免 疫 器 官

一、胸腺……(12)
（一）胸腺的胚胎发生……(12)
（二）胸腺的组织结构……(12)
（三）胸腺的功能……(14)
（四）T淋巴细胞的发生、发育及其誘导因素……(15)
二、法氏囊（腔上囊）……(16)
（一）法氏囊的基本结构……(16)
（二）法氏囊的发育和退化……(16)
（三）法氏囊造血干细胞的来源及其分化……(17)
（四）法氏囊与周围淋巴器官……(17)
三、淋巴结……(18)
（一）淋巴结的结构……(18)
（二）淋巴结的发育与退化……(19)
（三）淋巴结的功能……(20)
四、脾脏……(22)
（一）脾脏的结构……(22)
（二）脾脏的功能……(24)
五、扁桃体……(25)
六、阑尾……(26)
七、红骨髓……(26)

高等动物机体一般都具有完善的免疫功能，这些免疫功能是由一个免疫系统实现的。免疫系统包括有免疫器官、无被膜淋巴组织、参与免疫的细胞（其中最主要的是淋巴细胞、巨噬细胞等）以及免疫分子（如免疫球蛋白、补体、淋巴因子）等。

免疫器官有胸腺、腔上囊或腔上囊类似器官、淋巴结、脾脏、扁桃体及肠道淋巴组织等。这些器官的重要组成成分是淋巴组织，它们的功能是产生淋巴细胞，滤过淋巴液或血液，参与免疫反应。机体内除了这些有一定形态、包有被膜的免疫器官外，还分散着大量无被膜的淋巴组织，后者主要分布在消化道和呼吸道粘膜。这些无被膜的淋巴组织在免疫中亦起着重要作用。

免疫器官根据其发生和作用的不同，可分为两类：一类称中枢免疫器官，包括胸腺、腔上囊或腔上囊类似器官；一类是周围免疫器官，包括淋巴结、脾脏、扁桃体等。中枢与周围免疫器官的主要区别是：中枢免疫器官发生较早，是造血干细胞增殖发育分化为T淋巴细胞（T细胞）或B淋巴细胞（B细胞）的场所，淋巴细胞在此增殖不需要抗原刺激，它们向周围免疫器官输送T细胞或B细胞，决定着周围免疫器官的发育。周围免

疫器官则发育较迟，其淋巴细胞最初是由中枢免疫器官迁来的，往往要靠抗原刺激而增殖，继而执行免疫功能，是免疫反应的重要场所。

一、胸　腺

胸腺位于胸腔前纵隔，形态及大小随年龄变化很不一致。人类发育中的胸腺一般是两叶，呈不太规则的三角扁片状。过去只知道它是免疫器官，青春期后逐渐退化萎缩，对其功能很不了解。60年代初，Archer、Pierce和Miller首先报道了摘除新生小鼠的胸腺，可引起免疫功能损害和周围淋巴器官发育障碍。此后，大量实验和临床研究表明，胸腺是一个很重要的、中枢性的淋巴器官。

（一）胸腺的胚胎发生

胸腺是由第三、四咽囊腹侧（以第三为主）演化发育成的。从胚胎第六周末，第三、四咽囊腹侧部的上皮细胞增厚、突起，形成上皮芽，伸长成上皮管。细胞增殖很快，管腔消失，成上皮索，就是胸腺原基。胸腺原基边增大，边向胸腔下降迁移。在下降中，左右原基相互接近，会合，并逐渐与咽囊分离。最后定位在心包腹侧。与此同时，第三、四咽囊背侧上皮逐渐也与咽囊分离，发育成甲状旁腺原基。由于胸腺与甲状旁腺发生起源十分接近，因此，先天性胸腺发育缺损患者，除表现免疫缺陷外，常伴有甲状旁腺功能低下症状。

随着胸腺原基内的上皮细胞不断增殖，细胞的分布排列也发生改变。在细胞索的中心，有些细胞同心环抱排列，形成胸腺小体。周围的细胞变得星状多突，细胞与细胞借突起连接，形成上皮细胞网。不久，网孔中出现淋巴细胞，并迅速分裂增殖，密集分布，使胸腺成为一个淋巴器官。

关于胸腺淋巴细胞的起源，过去曾认为起源于上皮细胞或间充质。最近研究表明，胸腺的淋巴细胞是由卵黄囊血岛处的多能造血干细胞发生发育的。这些干细胞很早（小鼠在胚胎发育第10～11天）经血流播种在胸腺，在胸腺分化发育成胸腺小淋巴细胞，即前T淋巴细胞。

胚胎后期及初生时期的胸腺约10～15克，是一生中胸腺相对重量最大的时期。随年龄增长，胸腺增大，至青春期为30～40克。此后，胸腺逐渐退化萎缩，腺实质中脂肪细胞增多，到老年仅重15克。这种缩小退化，主要是由于胸腺皮质淋巴细胞减少所致。

若胚胎时期胸腺原基没有发育或发育不良，就会形成胸腺先天缺损，称为先天性胸腺发育不全。生后，由于各种意外刺激，胸腺可发生急性萎缩退化，称为胸腺意外性退化。这种急性退化可发生在全身重病、应激状态、饥饿、射线照射和注射细菌内毒素、肾上腺皮质激素以及肾上腺素等情况下。此时胸腺体积急骤减小，胸腺淋巴细胞成堆地死亡、解体，并被巨噬细胞吞噬。

（二）胸腺的组织结构

胸腺表面有结缔组织形成的被膜。被膜结缔组织伸入胸腺实质成为胸腺隔（septum）。胸腺隔把胸腺分成许多不完全分隔的小叶。小叶周边为皮质，深部为髓质。皮质不全包裹髓质，相邻小叶的髓质可彼此连续（图2-1）。

1.皮质　主要由淋巴细胞和网状细胞密集构成（图2-1,2）。网状细胞呈星状，多突，由于是从内胚层上皮分化来的，故又称上皮性网状细胞（Epithelial-reticular cells）。

需要全本请访问 www.ertongbook.com