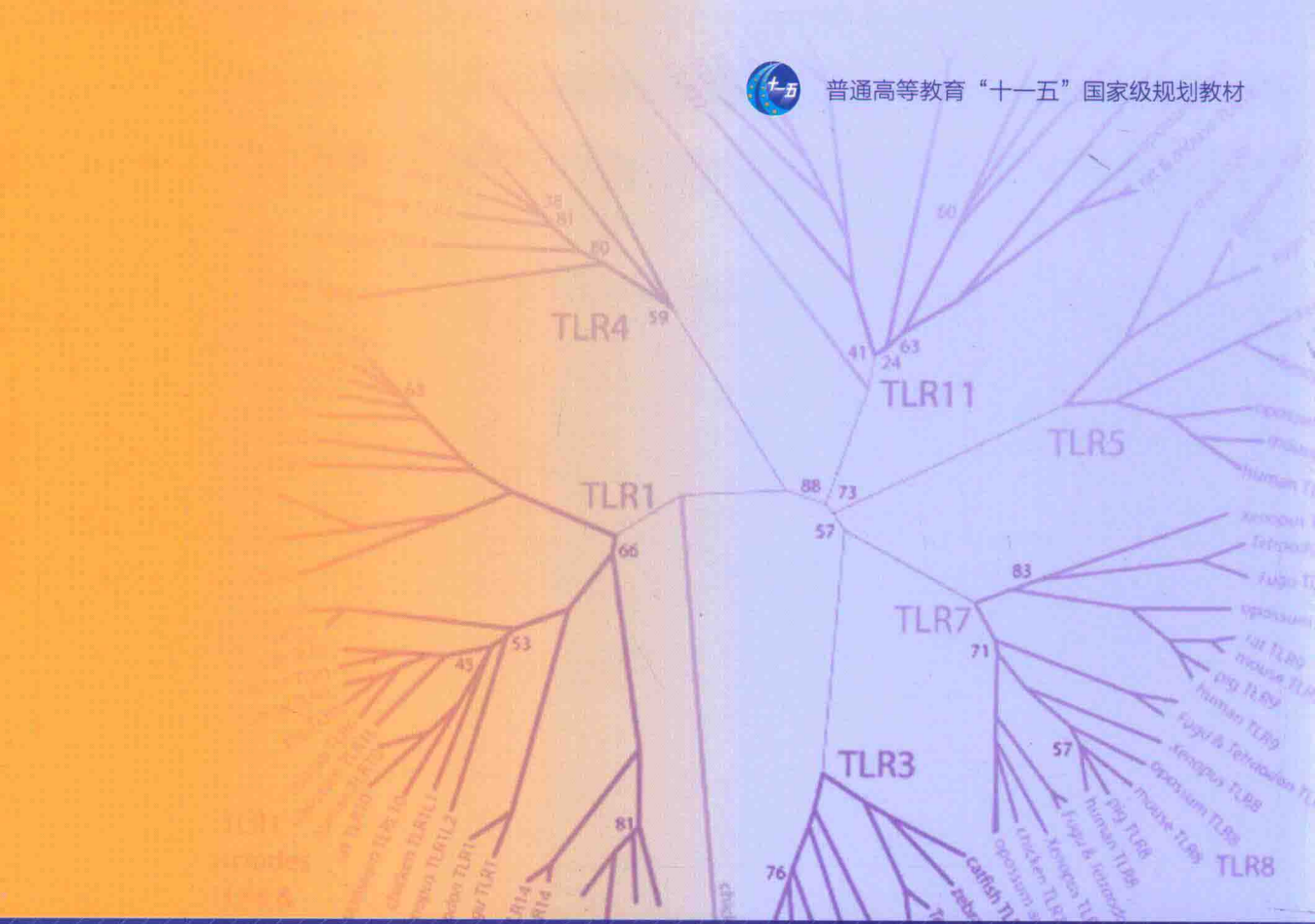
普通高等教育“十一五”国家级规划教材



免疫学导论

第3版 INTRODUCTION TO IMMUNOLOGY

■于善谦 王洪海 朱乃硕 叶荣 谢建平 编著



高等教育出版社

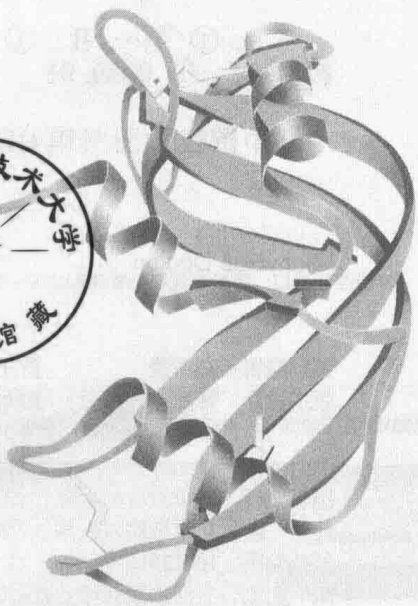
普通高等教育“十一五”国家级规划教材

免疫学导论

第3版 INTRODUCTION TO IMMUNOLOGY

于善谦 王洪海 朱乃硕 叶荣 谢建平 编著

中国科学技术大学 图书馆藏



高等教育出版社·北京

内容提要

免疫学是研究生物机体识别非自身（包括某些自身的）抗原物质并对其做出应答反应的复杂生理生化过程及其遗传调控的基础理论与应用的科学。本书简明扼要但又全面地介绍了免疫学的基础理论、基本概念和基本方法，以及应用途径。内容涵盖免疫系统的分子、细胞、组织、器官及其功能，自然免疫和获得免疫的特点及分子机制，细胞和体液免疫应答和异常免疫应答的机制，抗原和抗体在免疫应答中及免疫诊断和治疗中的作用，抗感染免疫和疫苗的重要性。本书最后一章“免疫系统的进化”还可以管窥生物进化过程中免疫系统发展进化及基因组免疫进化的线索，从而了解从低等生物到高等生物要维持自己的生命都离不开免疫分子、免疫细胞和免疫系统。为方便读者考察学习结果，每章后都附有阅读参考和练习题，还有部分为免疫学创建和发展做出重要贡献而获得诺贝尔生理学或医学奖的科学家简介。

本书作为普通高等学校生命科学有关专业的专业基础课教材，较为全面地介绍了免疫学的基础知识。第3版修订时又着重补充了这一领域近年来的最新研究成果及发展趋势。本书适合于高校本科生、未修读过免疫学课程的研究生及研究人员阅读学习。

图书在版编目（CIP）数据

免疫学导论 / 于善谦等编著. --3版. -- 北京：高等教育出版社，2019.9
ISBN 978-7-04-049021-3

Ⅰ. ① 免… Ⅱ. ① 于… Ⅲ. ① 免疫学－高等学校－教材 Ⅳ. ① Q939.91

中国版本图书馆CIP数据核字（2018）第294337号

Mianyixue Daolun

策划编辑 高新景　　责任编辑 高新景　　特约编辑 赵君怡
版式设计 锋尚设计　　封面设计 张申申　　责任校对 刘娟娟　　责任印制 赵义民

出版发行 高等教育出版社
社　　址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100120
印　　刷 三河市潮河印业有限公司
开　　本 787mm×1092mm 1/16
印　　张 23.25
字　　数 560千字
购书热线 010-58581118
咨询电话 400-810-0598

网　　址 http://www.hep.edu.cn
　　http://www.hep.com.cn
网上订购 http://www.hepmall.com.cn
　　http://www.hepmall.com
　　http://www.hepmall.cn
版　　次 1999年6月第1版
　　2019年9月第3版
印　　次 2019年9月第1次印刷
定　　价 42.00元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题，请到所购图书销售部门联系调换
版权所有 侵权必究
物 料 号 49021-00

数字课程（基础版）

免疫学导论

（第3版）

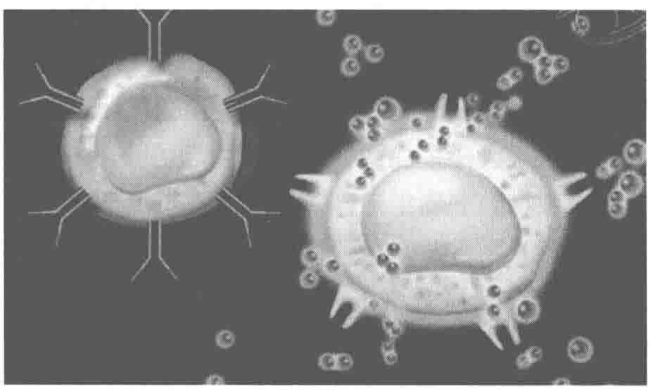
主编　于善谦

登录方法：

1. 电脑访问http://abook.hep.com.cn/49021，或手机扫描下方二维码、下载并安装Abook应用。
2. 注册并登录，进入“我的课程”。
3. 输入封底数字课程账号（20位密码，刮开涂层可见），或通过Abook应用扫描封底数字课程账号二维码，完成课程绑定。
4. 点击“进入学习”，开始本数字课程的学习。

课程绑定后一年为数字课程使用有效期。如有使用问题，请点击页面右下角的“自动答疑”按钮。

Abook



免疫学导论（第3版）

本数字课程是《免疫学导论》（第3版）的配套资源，设有电子图表、拓展阅读等，后续还将陆续补充优质教学资源，以拓展免疫学课程教学内容，便于读者进行自主学习。

用户名：　密码：　验证码：　5293　忘记密码？　登录　注册　记住我(30天内免登录)

http://abook.hep.com.cn/49021

扫描二维码，下载Abook应用

第3版前言

免疫学像生命科学的其他领域一样，在过去的十多年中也有很多重要进展。在免疫学领域中，不仅对免疫组织器官有新的共识，如认定肝是一种新的免疫器官，同时对一些新的免疫细胞如自然淋巴细胞（ILC）及其功能也有了新的认识。近年来，有许多新的免疫基因、免疫分子及其功能被发现，例如，人的HLA等位基因从十多年前报道的两千多个到现在已记载了一万八千多个，白细胞介素从十多年前的二十几种到现在已有四十多种的报道，有关人的细胞分化分子（CD）到现在已经记载有371种之多。在免疫细胞对免疫调控方面有许多新的研究成果，如Treg的免疫调节新功能、免疫检查点的调节功能等对维持免疫系统的稳定起着非常重要的作用。最为引人关注的是，免疫疗法及新型疫苗对癌症治疗方面的研究和应用有更为深入的进展和长足的进步。有的研究成果已进入临床试验甚至实际应用于免疫治疗。通过封闭免疫检查点开辟癌症治疗新途径的研究获得了2018年的诺贝尔生理学或医学奖。总之，随着分子生物学的发展，特别是分子生物学技术在免疫学研究中的应用，免疫学特别是分子免疫学领域也必将得到迅速的发展并展现更为广阔的应用前景。

我们编写《免疫学导论》第2版已经过去整整11年。为了适应教学的需要，跟上学科的发展，我们在保持原来章的格局下，对全书内容进行了修改。简化了部分内容，补充了近年来研究的最新成果。有的章节增加了较多内容，如第九章“免疫细胞对免疫应答的调节”和“细胞因子与免疫调节”等做了较多的补充和调整。第十章合并了第五节和第六节，改为新的第五节“疫苗”。其他的章节也都进行了修改和补充。

《免疫学导论》第3版的主编为于善谦，并与谢建平一起对第一章、第四章、第五章及第十三章进行了修改，与王洪海一起对第二章、第十章、第十一章以及第九章第三节进行了修改。朱乃硕对第六章，第八章，第九章第一、二、四节及第十二章的第一、第二节进行了修改。叶荣对第三章、第七章及第十二章第三、第四节进行了修改。

尽管我们力图使《免疫学导论》第3版能满足高等学校教学和其他读者的需求，但仍然会有不足之处，敬请广大读者提出宝贵意见。

于善谦
复旦大学生命科学学院
2018年11月1日

第2版前言

《免疫学导论》自1999年7月第1版出版至今已有8年，8年中先后重印过11次，6万余册，并由中国台湾“九州图书文物有限公司”于2001年3月以中文繁体字出版发行。该书荣获2005年教育部优秀教材二等奖。在此，作者感谢广大读者对本书的使用及提出的宝贵意见，感谢高等教育出版社在编辑、出版、发行方面所作出的努力和贡献。

免疫学，特别是在分子免疫方面与其他生命科学一样，在过去十年来有了很大的发展。在基因组学和蛋白质组学基础上发展起来的抗原组学对预测和鉴定疫苗抗原方面发挥着重要的作用。在自然免疫方面因为一些新受体的发现而大大提升了其在机体免疫应答中的重要性。在免疫应答和免疫调节方面发现了更多的HLA等位基因，更多的细胞介素和更多的细胞分化抗原。此外，在免疫治疗方面有更多疫苗技术的发展。鉴于免疫科学近年来的发展和教学实践的需要，我们现对本书进行必要的修改补充。第2版基本保持第1版的格局，增加了“感染免疫与疫苗”一章作为新的第十章（第一、三、四、五节王洪海；第二节朱乃硕），通过这一章来展示机体对不同感染原的免疫特性及作为免疫预防和治疗的重要手段——疫苗的最新发展。将原来的第十、第十一、第十二章依次改为第十一、十二、十三章。对全书各章节的内容进行了必要的增删，例如第二章抗原中删去了“侵染性抗原”一节，增加了“抗原组学”的内容；第七章调整了原来的内容和图表，增加了一些新的实验方法，第九章增补了一些新的细胞介素对免疫调节的作用。第十三章增加了第一节“基因组免疫系统与进化”，第二节改为“自然免疫的进化”，除了包含原来的第一节的内容外还增加了新的模式识别受体的内容。全书的修改力求体现免疫学科的最新研究成果。为了方便读者了解免疫学重大发现的来历，特增加了该领域一些诺贝尔奖获奖者的简介，放在有关章节后面，以求方便教学和自学阅读。

免疫科学在日新月异地发展，本书只能尽力追赶。在适应现阶段教学方面一定还会有不足之处，敬请广大读者提出宝贵意见。

于善谦
复旦大学生命科学学院
2007年8月30日

第1版前言

免疫学是研究生物机体识别“非自身”的抗原物质并对其作出应答反应的复杂生理生化过程及其调控、遗传的基本理论与应用的科学。免疫学从微生物学中病原微生物的防御开始，随着生命科学的发展，特别是随着分子生物学的近代发展而迅速地发展。它的研究范筹已超出了传统的微生物学、医学等领域而成为一门有众多分支学科的独立的学科，它有自己独立的理论与方法体系，但又与细胞学、医学、生理学、生物化学、微生物学、遗传学、分子生物学等生命科学许多学科领域有着非常密切的关系。分子免疫学作为生命科学最活跃的领域之一而受到广泛的重视，这也是在高等学校生命科学系科开设免疫学课程受到重视及学生广泛欢迎的原因所在。

学生在学习免疫学之前，一般都经过了一年或两年的数理化与生命科学的基础学科的学习，如生物学、生物化学、微生物学、遗传学、细胞学、生理学等。面对生命科学的快速发展及上述学科教学内容的更新，如何适应在这些学科基础上进行免疫学教学是教师要考虑的重要问题，也是我们编写“免疫学导论”一书的出发点。我们希望通过教学既要使学生系统地掌握这一学科领域的基本概念和基本理论，又要使学生了解本学科的现代发展及与其他生命科学的衔接，特别是与上述基础学科相适应的发展。所以，我们除了系统有序地介绍免疫学的基本理论与方法外，还特别注重免疫学在细胞水平及分子水平上的近代发展。我们试图从近10年来复旦大学生命科学学院免疫学教学实践中，补充和修改使用多年的“免疫学导论”讲义，编写一本能适应当前大学生和未修过免疫学的硕士研究生的基础教学用书。当然本书也可以供医学院校的大学生与研究生做基础教学或参考用书。为了便于学生阅读和理解，书中使用了较多的图表。大多数图表是编者自行绘制的。

本书共分12章，由于善谦主编（第一、四、五、十二章及第十一章第三节），王洪海（第二、十章及第九章第三节）、朱乃硕（第六、八章及第九章第一、二、四节，第十一章第一、二节）、叶荣（第三、七章及第十一章第四节）等先生编写。四人都分别参加过复旦大学生命科学学院本科生、硕士研究生的“免疫学”及“分子免疫学”，医学院本科生的“微生物及免疫学”教学多年。尽管如此，在编写过程由于知识的局限和时间的紧迫，书中还可能有不妥甚至错误，诚望读者提出宝贵意见以便改正。

本书编写过程中得到过建设银行湖北分行的基金奖励，得到了复旦大学研究生院及生命科学学院有关领导的鼓励和支持，得到实验室有关同志在绘图方面的大力帮助，在此表示衷心感谢。

于善谦

复旦大学生命科学学院

1999年1月20日

目录

第一章　绪论 …… 1
第一节　免疫学的由来和发展 …… 2
一、疾病的传染与免疫 …… 2
二、免疫学的诞生和发展 …… 2
三、免疫学的近代发展 …… 5
第二节　免疫学概念要览 …… 7
一、自然免疫和获得性免疫 …… 8
二、免疫应答 …… 8
三、免疫学与应用实践 …… 12
四、展望 …… 12

第二章　抗原 …… 17
第一节　抗原的基本概念及类别 …… 18
一、抗原和免疫原 …… 18
二、天然抗原 …… 18
三、人工抗原 …… 19
四、超抗原 …… 20
第二节　抗原的分子基础 …… 21
一、抗原的化学性质 …… 21
二、抗原决定簇 …… 23
第三节　抗原的免疫特性 …… 26
一、抗原的外源性 …… 26
二、免疫原性与免疫个体及免疫方式的关系 …… 27
三、抗原的特异性和免疫优势 …… 27
四、半抗原的免疫特性 …… 28
第四节　抗原组学 …… 30
一、抗原组学的定义 …… 30
二、抗原组学在疫苗研究中的应用 …… 30
三、反向疫苗学源自于抗原组学 …… 32
四、新抗原筛选技术的发展 …… 33

第三章　抗体 …… 37
第一节　免疫球蛋白的结构与功能 …… 38
一、抗体的结构 …… 38
二、免疫球蛋白的类别与功能多样性 …… 45
第二节　免疫球蛋白基因 …… 50
一、免疫球蛋白基因结构 …… 51
二、免疫球蛋白基因的重排与表达调控 …… 54
三、抗体多样性的形成 …… 56
第三节　免疫球蛋白的合成与分泌 …… 58
一、体液免疫应答与抗体的产生 …… 59
二、免疫球蛋白的表达、装配与分泌 …… 62

第四章　补体系统 …… 67
第一节　补体组成及理化特性 …… 68
一、补体成分的命名 …… 68
二、补体组成成分及理化特性 …… 70
第二节　补体活化 …… 71
一、补体活化的经典途径 …… 72
二、补体活化的凝集素途径 …… 77
三、补体活化的旁路途径 …… 78
四、补体活化的后期阶段攻膜复合物的形成 …… 80
五、补体活化三条途径的比较 …… 82
第三节　补体反应的调控及补体的生物学效应 …… 83
一、血清中的补体活化调节蛋白 …… 83
二、细胞膜上的调节蛋白 …… 85
三、补体的受体 …… 85
四、补体蛋白的生物学功能 …… 87
第四节　补体的生物合成与补体缺陷 …… 89
一、补体基因 …… 89
二、补体的生物合成 …… 90
三、补体缺陷与补体缺陷病 …… 90

第五章　免疫系统的组织器官与细胞 … 95
第一节　淋巴组织器官的结构和功能……96
一、初级淋巴器官的组成与结构……97
二、次级淋巴器官的组成与结构……99
三、淋巴细胞的循环……103
第二节　免疫系统的细胞……104
一、B细胞……105
二、T细胞……110
三、自然淋巴细胞……119
四、自然杀伤细胞和自然抑制细胞……120
五、吞噬细胞、粒细胞和肥大细胞……121
六、朗格汉斯细胞与树突细胞……124

第六章　主要组织相容性复合物 …… 127
第一节　主要组织相容性抗原的结构与功能
……129
一、第一类主要组织相容性抗原（MHC Ⅰ）类分子……129
二、第二类主要组织相容性复合物（MHC Ⅱ）分子……132
三、肽与MHC分子结合的结构基础 ……133
四、抗原的加工与肽-MHC复合物的形成 …134
第二节　主要组织相容性抗原基因结构及遗传
……135
一、MHC的遗传及多态性 ……135
二、小鼠MHC（H-2）基因结构 ……137
三、人的MHC（HLA）基因结构 ……138
四、HLA的发现及基因的命名 ……141
第三节　MHC的检测原理及应用 ……142
一、HLA-Ⅰ类抗原的检测 ……142
二、HLA-Ⅱ类抗原检测 ……143
三、HLA基因定型法 ……144
四、HLA检测的应用 ……145

第七章　抗原抗体反应及应用 …… 149
第一节　抗体的制备与应用……150
一、抗血清的制备……150
二、单克隆抗体的制备……152
三、抗体工程……156
四、催化性抗体……158
五、抗体在治疗中的应用……159
第二节　抗原抗体反应的特性……162
一、抗原抗体作用的热力学与动力学……162
二、抗体与单价抗原的作用……164
三、抗体与大分子多价抗原的反应……166
第三节　抗原抗体反应的应用……168
一、免疫沉淀与免疫凝集……169
二、免疫标记……172
三、免疫定位分析……177
四、抗原抗体反应的其他应用……181

第八章　细胞介导的免疫应答 …… 185
第一节　免疫应答基本概念……186
一、免疫应答的非特异性与特异性……186
二、主动免疫、被动免疫和“过继”免疫…187
三、无应答和免疫耐受……188
第二节　特异性免疫应答的基本过程……188
一、抗原呈递细胞……189
二、T细胞活化 ……190
三、外源性抗原的免疫应答……191
四、内源性抗原的免疫应答……194
五、抗原交叉呈递途径……196
第三节　细胞凋亡与免疫……197
一、细胞凋亡的特征……197
二、细胞凋亡的检测……199
三、细胞凋亡与免疫……199

第九章　免疫调节 …… 203
第一节　抗原抗体对免疫应答的调节……204
一、抗原的调节……204
二、抗体的调节……206
三、独特型和抗独特型的免疫网络调节效应
……208
第二节　免疫细胞对免疫应答的调节……210

一、T细胞的免疫调节……210
二、活化细胞表面受体的调节……213
三、其他细胞的免疫调节……216
第三节　细胞因子与免疫调节……218
一、第一类细胞因子家族……218
二、第二类细胞因子家族……226
三、TNF超家族细胞因子……228
四、IL-1家族细胞介素……229
五、其他细胞因子……231
第四节　免疫耐受……233
一、免疫耐受的发现……233
二、免疫耐受形成的条件和诱导途径……234
三、免疫耐受的机制……235
附录　细胞因子和亚类的来源及效应……241

第十章　感染免疫与疫苗……245
第一节　细菌的感染免疫……246
一、细菌抗原……246
二、细菌的感染免疫……248
第二节　病毒的感染免疫……250
一、病毒抗原……250
二、病毒的侵染性……250
三、病毒的非特异性免疫……252
四、病毒的特异性免疫……254
五、病毒免疫逃逸和免疫耐受机制……255
六、病毒性疾病的免疫预防和免疫治疗……257
七、朊病毒……258
第三节　真菌的感染免疫……258
一、真菌的基本结构……258
二、真菌的致病性……258
三、真菌的免疫性及免疫治疗……259
第四节　低等生物——血吸虫、疟原虫和其他寄生虫的感染免疫……260
一、蠕虫类寄生虫的感染与预防免疫……260
二、疟原虫的感染与预防免疫……263
第五节　疫苗……264
一、预防性疫苗……264
二、治疗性疫苗……271
三、疫苗的发展趋势……274

第十一章　超敏反应……277
第一节　Ⅰ型超敏反应……278
一、Ⅰ型超敏反应发生的机制……278
二、Ⅰ型超敏反应的变应原……279
三、IgE和IgE受体……280
四、肥大细胞和嗜碱性粒细胞的活化……281
五、肥大细胞释放的介质及效应……282
六、常见的Ⅰ型超敏反应性疾病……283
七、常见的Ⅰ型超敏反应性疾病的诊断、治疗与预防……283
第二节　Ⅱ型超敏反应……285
一、Ⅱ型超敏反应的损伤机制……285
二、Ⅱ型超敏反应与疾病……287
第三节　Ⅲ型超敏反应……290
一、Ⅲ型超敏反应发生的原因……291
二、常见免疫复合物病……293
第四节　Ⅳ型超敏反应……294
一、Ⅳ型超敏反应的类型……294
二、Ⅳ型超敏反应中细胞之间的作用……296
三、常见Ⅳ型超敏反应性疾病……298

第十二章　异常免疫应答……300
第一节　自身免疫应答……301
一、自身免疫应答发生的原因……301
二、自身免疫病……306
第二节　移植免疫……308
一、移植的类型及同种异型移植的免疫应答……309
二、移植抗原与移植免疫……311
三、减小移植排斥的途径……313
四、造血干细胞移植……314
第三节　肿瘤免疫……315
一、肿瘤抗原……315
二、宿主对肿瘤的免疫应答……318

三、肿瘤免疫的监视与逃避……320
四、肿瘤的免疫治疗……322
第四节　免疫缺陷 ……325
一、天然免疫缺陷……325
二、获得性免疫缺陷综合征……330

第十三章　免疫系统的进化 …… 338
第一节　基因组的免疫系统与进化 ……339
一、基因组免疫反应的特点……340
二、RNA干扰基因沉默的机制 ……340
三、基因组免疫系统与进化……342
第二节　自然免疫的进化 ……343
一、无脊椎动物的自然免疫进化……343
二、自然免疫中的识别受体及其信号转导…348
第三节　脊椎动物的免疫进化 ……350
一、低等脊椎动物的淋巴样组织……351
二、脊椎动物淋巴细胞和分子的进化……353

第一章

绪论

免疫性（immunity）通常是指机体对感染疾病的抵抗性。免疫性有先天的（innate immunity）即自然的免疫性，也有获得的免疫性（acquired immunity）。实际上机体免疫性不仅只是对疾病因子表现出抗性，而且是对所有能被机体免疫系统识别的物质，包括外来的生物的和非生物的物质，甚至于机体内部的某些能被识别的成分都表现出抗性。所以，免疫性也可以说是机体具有保护自己免受其他物质损害的特性。而免疫学（immunology）的研究核心就是机体怎么区别“自身”和“非自身”。从而不难看出，现代免疫学的研究早已超出了感染免疫的概念。它已经发展成一门独立的学科，并由它派生出许多相关的分支学科。本章将对免疫学的产生与发展作一概要的回顾，并对免疫学中的一些基本概念及免疫学在生命科学中的地位和作用作一概括的介绍。

第一节　免疫学的由来和发展

一、疾病的传染与免疫

早在中世纪前人们就认识到有一些传染性疾病（当时统称为瘟疫），得病康复以后便不再感染此病。这种认识导致从中世纪便开始探索诱导对天花（smallpox）的免疫。在10世纪，穆斯林医生Rhazes第一次对天花做了清楚的临床描述。他不仅把天花与麻疹及其他疹类疾病区别开来，而且指出天花患者康复后对天花具有持续的免疫性。这可能是人们从文献中能看到的最先提出的关于获得性免疫的概念。当时对获得性免疫的原因并不了解，甚至错误地认为天花能感染湿度很高的血液。当天花感染的脓疱破裂以后，驱逐了血液中的湿度，使血液的湿度降低，便不再受天花的感染了。当时这被称为获得免疫驱逐理论。

11世纪中国宋真宗时代，人们已经知道吸入用天花脓疱结痂制备的粉末可以预防天花。当时用小银管取天花患者康复后的结痂粉末接种到鼻子里，男左女右，以此诱导对天花的防御。这是用人痘接种预防天花的创举。到18世纪这种用人痘接种预防天花的方法在东方颇为盛行，并广泛传入邻国乃至于中东和英国。蒙塔格夫人（Mary Wortley Montagu）为这一方法在英国的传播起了重要作用。

1798年，英国一位医学院学生Edward Jenner发表了他的开创性的牛痘疫苗的报告。他从挤奶人接触牛痘而不生天花这一现象得到了启发。他把牛痘（cowpox）的脓疱液接种于健康的男孩，待反应消退之后再用同样方法接种天花，男孩不再发病。这一创造性的发现引起人们极大的兴趣。当时称这种方法为甄妮牛痘疫苗接种（Jennerian vaccination）。然而，当时对于为什么接种牛痘能防天花的原因并不清楚。Jenner似乎也从未设想过他的疫苗为什么有免疫性。当时关于流行病的病原存在一些模糊观念，这也限制了人们关于致病及免疫原因的正确思考。然而，在免疫科学真正确立之前，Jenner的贡献是巨大的。他所创立的牛痘疫苗成为人们与天花奋斗长达200年之久的最重要的武器。1976年，世界上仅剩了最后一例天花患者，3年后的1979年，世界卫生组织郑重宣布天花已被清除。所以，人们通常把免疫学的起源归功于Jenner在1798年关于牛痘疫苗的发现。

二、免疫学的诞生和发展

1．免疫学的创立

19世纪医学科学产生的最重要的因素之一是越来越多的人接受了病菌致病的理论。1880年，法国科学家巴斯德（Louis Pasteur，1822—1895）关于鸡霍乱（*Pasteurella aviseptica*，cholera）预防免疫作用的报道是免疫学诞生的重要标志。他使用老化的霍乱病菌培养物，即已失去了致病力的霍乱病菌作为疫苗，成功地防止了有致病力的霍乱病菌的传染致病。1881年，巴斯德更进一步证明杀死的霍乱菌以及病毒、炭疽芽胞杆菌（*Bacillus anthracis*）等都能成功地诱发免疫。为了纪念Jenner的伟大功绩，他将这类接种诱导免疫的制剂称为疫苗（vaccine，来自拉丁字vacca即牛的意思）。同时，科赫（Robert Koch，1843—1910）首次分离了炭疽病菌。他与巴斯德常常为炭疽病病原及预防而有颇多争论。1880年，科赫在细菌病原

研究中发现了结核分枝杆菌（*Mycobacterium tuberculosis*），并且研究了用疫苗来预防结核病的方法。他首次观察到现在知道是属于结核菌引发的迟发型超敏反应现象，并且建立了病原分离鉴定的著名的科赫法则（Koch's postulates）。由于上述开创性的工作，他获得了1905年的诺贝尔生理学或医学奖。他的工作使人们对于使用减毒或者杀死的病菌制作疫苗的方法以控制动物和人体传染性疾病树立了信心和希望。

科赫
Robert Koch
1843—1910

德国细菌学家，近代微生物学的奠基人之一。建立了研究微生物的基本操作，提出了确定疾病病原菌的科赫法则。发现了炭疽芽胞杆菌是炭疽的病原体，霍乱的致病菌是霍乱弧菌，结核病的病原体是结核分枝杆菌并获得其纯培养物。因对结核菌的一系列研究获1905年诺贝尔生理学或医学奖。建立了多种微生物的纯培养及染色方法，设计了细菌培养用的肉汤培养基和营养琼脂培养基；建立了细菌涂片染色的基本方法，使用甲基蓝及复红使细菌染色。1890年，首先公布发现结核菌素，并于同年4月4日在第10届世界医学会上匆忙报告结核菌素可以预防豚鼠结核病，并有治疗作用。后来发现其没有治疗功能，但启发了卡介苗的研制。结核菌素试验可为接种卡介苗及测定免疫效果提供依据。

以后10多年的研究对免疫诱发物质有了更深入的认识。1888年，Emile Ronx和Alexander Yersin发现了白喉棒杆菌（*Corynebacterium diphtheriae*）的培养液中含有可溶性毒素，能引发实验动物的白喉典型症状。1890年，E. Adolf von Behring等用白喉细菌培养液的过滤液，以非致病剂量注射动物，得到的动物抗血清具有中和毒素的作用，称为抗毒素（antitoxin）。这种抗毒素血清的中和能力又可通过转移血清的方法转移到未被免疫的动物身上。这就是被动免疫（passive immunization）。后来就把抗毒素物质称为抗体（antibody），把诱导抗体产生的物质称为抗原（antigen）。他们还证明破伤风梭菌（*Clostridium tetani*）外毒素的抗体也有中和毒素的作用。E.A. von Behring因为在白喉和破伤风抗毒素作用及抗毒素血清治疗方面的贡献而获得1901年诺贝尔生理学或医学奖，成为在免疫学领域获得诺贝尔奖的第一人。1890年，Panl Ehrlich（1854—1915）证明植物毒素蓖麻蛋白（ricin）和红豆碱（abrin）也能诱发机体产生抗毒素。而且在体外试验中也证实它们能中和毒素，使红细胞免受毒素的伤害。这些实验结果对当时风靡医学界的E.A. von Behring抗毒素治疗方法无疑是极为重要的支持。在这期间，医学界还证明不但毒素能诱发抗体产生，非毒素物质（如牛奶以及其他蛋白质类物质）都能诱导机体产生特异性抗体。这表明，抗体的形成是机体的一种免疫应答现象。1894年，RFJ. Pfeiffer和JJBV. Bordet从血清中分离出一类与抗体不同的成分，但能参与对细菌的破坏作用，这就是补体（complement）。1896年，M. von Gruger和HE. Durham 发现抗体能在体外特异性地凝集细菌。1897年，R. Kraus发现抗原和抗体能形成沉淀，并用这种方法进行伤寒病菌的诊断，称为Widal试验。另外，P. Ehrlich 在此期间对白喉毒素和抗毒素进行了更直接的有重要意义的定量研究，使当时最重要的免疫治疗方法更为合理。他在1897年发表的关于白喉抗毒素的重要文献中对抗原抗体反应的定量研究，对抗体特异性与化学结构的关系以及补体与抗原-抗体复合物结合的本质等理论和实践提出了重要解释，为免疫化学和血清学做出了重要的贡

献。P. Ehrlich关于抗体形成的侧链学说和梅契尼可夫（ÈLie Metchnikoff）关于免疫吞噬的理论共获1908年的诺贝尔奖。

埃黎耶·埃黎赫·梅契尼可夫
ÈLie Metchnikoff
1845—1916

出生于乌克兰，他的俄文名为Илья Ильич Мечников。他是一位俄国微生物学家与免疫学家，免疫系统研究的先驱者之一。曾在1908年因发现胞吞作用的研究，而得到诺贝尔生理学或医学奖。梅契尼可夫幼年就已经对博物学有着浓厚的兴趣。后来他前往哈尔科夫大学学习博物学，并且在2年之内，就完成了原本应该花费4年的学业。然后又先后进入吉森大学、哥廷根大学与慕尼黑大学深造。1862年，海克尔描述白细胞吞噬染料颗粒的现象。1865年，梅契尼科夫注意到一种圆虫的细胞内消化现象。1882年，他观察到海星幼虫体内一种透明、可移动的细胞包围侵入的异物，如靛蓝染料颗粒，这种细胞来自中胚层，这一现象类似于有脉管系统的动物的炎症反应。他认为这种细胞有防御功能。1883年，他发表了他的发现，并首次使用“吞噬作用”（phagocytosis）一词。以后又证明高等动物（包括人）的白细胞也有清除入侵的异物的功能。1883—1910年，他著文多篇捍卫并修正自己的学说，如《炎症的比较病理学教程》（1892）、《传染病的免疫》（1901）等。1888年，他应邀去法国巴斯德研究所工作，他到巴斯德研究所后继续研究免疫、发热及传染的机制。1895年巴斯德去世后，他继任该研究所所长直至1916年去世，享年71岁。

2．实验免疫学的发展

进入20世纪以后，免疫学侧重向两个方面发展：① 体液免疫（humoral immunity），着重研究免疫细胞分泌的产物——抗体。② 细胞免疫（celluler immunity），着重研究宿主对外来物质的应答中完整细胞的生物学作用。这两个方向的发展使免疫学进入了实验免疫学的发展时期。

在体液免疫方面，首先要提及的是P.Ehrlich的关于抗体形成的侧链学说。他提出，细胞表面上预先存在一些受体，即侧链。受体能与毒素（即抗原）结合。细胞表面上产生的过多受体能以游离状态释放出来的便称为抗体。这是最早提出的关于抗体形成的理论和受体（receptor）的概念。虽然当时并没得到人们普遍接受，但他对现代免疫学理论的建立确有重要的影响。1901年，K. Landsteiner（1868—1943）在研究抗红细胞抗体时发现，人有同种凝集素系统（isoglutinin），即ABO血型系统。1926年，他与P. Lerine 一起又发现了MV和P两种血型系统，1940年，他与A. Wiener发现了Rh抗原。此后，又发现了许多其他的红细胞抗原。这些免疫血液学的研究对理论免疫学、法医学及人类种族关系的研究具有重要的意义。同时，对输血、新生儿溶血等临床免疫的实践做出了重要的贡献。

在抗原与抗体反应方面的实验研究还有20世纪20年代末30年代初关于抗原抗体定量沉淀反应和沉淀反应的“网格”结构理论。由于电泳技术的发展，E.A. Kabat和A.W. Tiselius确定了抗体分子的本质是丙种球蛋白（γ球蛋白）。这些工作对血清学的应用起了推动作用，并为抗原抗体的关系及本质的理论研究打下了基础。

在细胞免疫方面，早期开创性的工作应首推诺贝尔奖得主俄国科学家梅契尼可夫。他生

于俄国，在1884年于意大利从事海洋生物学研究时，他首次发现海星幼体中含有吞噬细胞，能探索和清除外来物质。后来，他在法国巴斯德研究所继续为创立他的吞噬细胞理论进行了大量研究工作，对细胞免疫理论的建立有着深远的影响。第二次世界大战期间，许多基础学科研究有了重要的发展。1949年，P. B. Medawar（1915—1987）在皮肤移植的研究中发现，移植排斥现象和免疫特异性反应的规律是相同的。1945—1947年，R. Owen 报道了对双卵双生牛的研究。因为双生牛胚胎期共有循环系统而形成了血细胞嵌合体。这一对双胞胎之间没有移植排斥现象。1949年，澳大利亚医生、病毒学家F.M. Burnet（1899—1985）和F. Fenner一起修改新版的“The Production of Antibodies”一书中，对R. Owen的发现进行了理论解释。他们指出，在机体发育的一定时期内适应了的抗原就是“自身”，机体对它有耐受性。反之，超过这个时期而未被适应的抗原就是“非自身”。免疫系统能识别它，它能活化免疫系统。1953年，P.B. Medawar等又进一步证实了Burnet-Fenner理论，并把这种现象称为获得性免疫耐受性（acquired immunological tolerance）。

三、免疫学的近代发展

进入20世纪50年代以后，遗传学、细胞学特别是分子生物学等生命科学的蓬勃发展，推动了免疫学的快速发展。

1．在体液免疫方面

关于抗体形成，1955年，N.K. Jerne提出了“自然选择”理论。他认为，在血液中有小量的多种自然抗体。这些抗体能选择性地与抗原结合而传递给细胞，细胞才能产生大量的抗体。在这一理论的推动下，1957年，Burnet等提出了重要的关于抗体形成的“克隆选择理论”。他认为，抗体作为一种受体自然存在于细胞表面。抗原能与受体选择性地结合，从而刺激了被选择的具有一定抗体特异性的细胞克隆。这一细胞克隆因受刺激而增殖。一些子细胞分化成为抗体形成细胞（antibody-forming cells），其余的成为免疫记忆细胞（immunologic memory cells）。克隆选择理论同时还指明，由于克隆流产（clonal abortion）而表现出对自身抗原成分的免疫耐受性。稍后，1974年 N. Jerne提出了免疫系统内部调节的独特型（idiotype）和抗独特型（anti-idiotype）的网络理论。他指出，免疫球蛋白分子的异质性不仅表现在分子上有特殊的能结合抗原的互补位（paratope），而且表现在分子的可变区上许多不同的抗原决定簇。这些被称为独特位的抗原决定簇能被另外的抗体，即抗独特型抗体所识别。这种能与互补位内独特位结合的抗独特型抗体有模拟“非自身”或者“自身”抗原的作用，称为抗原内影像（internal image of antigen）。网络理论对于克隆选择理论无疑是重要的补充和发展。它把免疫细胞与免疫分子的相互作用联系起来。然而，N.K. Jerne的理论并没有阐明T细胞在抗体形成中的作用。到20世纪80年代末，有人又进一步提出了第二代免疫网络，在网络结构、暂时动力学及后动力学可塑性方面补充和发展了免疫网络理论。

分子生物学的发展，对抗原、抗体等免疫大分子的结构和功能，免疫球蛋白基因结构和功能等的研究方面起了巨大的推动作用，取得了重大进展。1969年，G.M. Edelman关于人类免疫球蛋白全部一级结构的测定完成以后，其他各类免疫球蛋白的一级结构以及一些立体结构也相继确定。1975年，Cesar Milstein和Georges J.F. Köhler创立了制备单克隆抗体的杂交瘤技术。用单

克隆做分子探针进行免疫鉴定及免疫治疗和治疗药物的抗体导向运载等研究和应用得到迅速的发展，对分子生物学、细胞学、免疫学、医学等许多学科领域的发展也起了重要的推动作用。1980年，Tonegawa关于免疫球蛋白基因重排的证实，使免疫球蛋白多样性的遗传控制找到了科学的依据。这些重要的研究成果大大推动了分子免疫学的发展而成为现代免疫学中飞速前进的一个分支。同时，与细胞免疫学的研究成果一起大大推动了分子免疫遗传学的发展。

2．在细胞免疫和分子免疫方面

细胞免疫学方面的蓬勃发展是从胸腺功能发现以后才开始的。在1961年以前，人们对胸腺的免疫功能还不清楚，甚至仅把它当成一个退化的腺体。1962年，R.A. Tood和J.F. Miller进行切除胸腺的试验证实，早期切除胸腺能使机体失去产生抗体和免疫移植排斥的能力。从而揭开了胸腺和胸腺细胞是具重要免疫功能的免疫组织和细胞的秘密。并且对胸腺细胞功能的认识使细胞免疫学的研究得到不断深入发展。体液免疫主要是通过骨髓依赖性淋巴细胞（bone marrow dependent lymphocyte）即B细胞产生抗体而发挥作用。胸腺依赖性淋巴细胞（thymus dependent lymphocyte）即T细胞几乎能参与包括体液免疫应答和细胞免疫应答在内的所有类型的免疫应答。细胞介导的细胞毒作用（CTL）、迟发型超敏反应、组织器官的移植免疫甚至于干细胞的移植免疫等都有T细胞的参加。T细胞［如辅助性T细胞（Th细胞）］还对抗体应答的B细胞起着重要的辅助作用。1936年，PA. Gorer发现了小鼠具有与移植排斥密切相关的主要组织相容性抗原H-2之后，1950年，J. Dausset在人的血液中又发现了具有与H-2同样作用的人体白细胞抗原即HLA（1959年发表）。以后的大量工作是集中在对这类抗原的结构与功能以及控制这类抗原的基因——主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）的研究上。1974年，PC. Doherty和 RM. Zinkernagel 确认T细胞抗原受体（TCR）对抗原的识别受到MHC的限制。MHC具有高度的多态性，对细胞加工和抗原呈递至关重要。它由许多基因座位组成，各基因座位上又有许多等位基因。到2006年，已报道的人类MHC Ⅰ和MHC Ⅱ类表面抗原的等位基因有2 429个，仅A座位等位基因就有451个。随着鉴定方法的改进，可能还会有更多的等位基因被发现。MHC还有编码与免疫相关的第三类抗原分子，包括由它编码的补体成分和肿瘤坏死因子等。研究MHC基因结构及MHC的单元型或者单倍型（haplotype）遗传规律是分子免疫遗传学的重要课题之一。

在细胞免疫中发展迅速的另外一个方面是免疫细胞表面分子以及淋巴细胞分泌的细胞介素结构功能及分子克隆的研究。进入20世纪80年代，随着单克隆抗体技术的建立，已发现的细胞表面上具有免疫功能的分子越来越多。最近10年来的发展更为迅速。用单克隆抗体分组的CD抗原系列（clusters of differentiation，CD）命名的细胞表面分子目前已有的编号从CD1～CD371（截至2016年4月21日）。它们由各种免疫细胞表达，其中有整合素、受体、配体等蛋白质分子，在免疫应答反应中起着识别、黏附和信号转导等极其重要的免疫功能。这些分子大多属于免疫球蛋白超家族（immunoglobulin superfamily），如CD1、CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、CD28、CD80（B7.1）、CD86（B7.2）和CD152（CTLA-4）等；整合素家族（intigrin）的分子，如CD41、CD49（VLA）和CD103（HML-1）等；神经生长因子（NGF）受体家族的分子，如CD30（Ki-1）和CD40等；肿瘤坏死因子（TNF）家族的分子，如CD70（Ki-24）和CD153（CD30L）等；TNF受体家族的分子，如CD120a（TNFR-Ⅰ）、CD120b（TNFR-Ⅱ）和CD154（TBAM）；Toll样受体家族的分子，如CD281～CD290等许