

第1章 绪 论

医学免疫学 (medical immunology) 是研究人体免疫系统的结构和功能、免疫应答的规律和效应, 探讨免疫功能异常所致疾病及其发生的机制, 发展有效免疫学诊断和防治手段的一门生物科学。医学免疫学源于医学微生物学, 以研究抗感染免疫为主, 现已广泛渗透到医学科学的各个领域, 发展成为具有多个分支并与生物学等多学科交叉融合的医学主干课程。理论与应用的紧密联系是免疫学的重要特色, 在重大疾病发生机制研究和防治以及生物高科技产品开发和应用等方面正发挥着越来越大的作用, 已发展成为生命科学和现代医学的前沿学科及支撑学科之一。

第1节 医学免疫学概述

一、免疫的概念与功能

1. 基本概念 **免疫** (immunity) 一词是从拉丁文 *immunis* 衍生而来, 其原意是免除赋税或差役。人们早期已注意到传染病患者恢复后, 对该病产生不同程度的抵御能力 (免疫力), 故在医学上引申为免除瘟疫, 即抵御传染病的能力, 在相当长的一段时期内, 人们认为机体的“免疫”必然对机体有利。随着免疫学研究的发展, 人们对免疫的概念有了新的认识。现代“免疫”的概念指机体免疫系统识别“自己”和“非己”, 对自身成分产生天然免疫耐受, 对非己异物产生免疫应答并清除, 维持机体生理平衡和稳定的能力。正常情况下, 此种生理反应可维持机体内环境稳定, 产生对机体有益的保护作用。在有些情况下, 免疫功能失调也能产生对机体有害的病理损伤或功能障碍, 如引发超敏反应、自身免疫性疾病和肿瘤等。

2. 免疫系统的基本功能 机体免疫系统通过对“自己”和“非己”物质的识别及应答, 主要有以下三方面的功能 (表 1-1)。

表 1-1 免疫系统主要功能及其生理和病理表现

主要功能	生理表现 (有利)	病理表现 (有害)
免疫防御	抗感染免疫作用, 清除病原体及其毒素	超敏反应性疾病 免疫缺陷病
免疫自稳	清除衰老或损伤的细胞, 维持自身耐受状态, 对非己抗原产生适度的免疫应答	自身免疫性疾病
免疫监视	清除突变细胞 (包括肿瘤细胞) 清除病毒感染细胞	发生肿瘤 病毒持续性感染

(1) 免疫防御 (immunological defense): 是机体阻止病原体侵袭和对已侵入病原体及其有害产物清除的一种免疫保护功能, 即通常所指的抗感染免疫作用。免疫防御反应异常增高有可能引发超敏反应; 反应过低或缺失, 则可引发免疫缺陷病或对病原体高度易感。

(2) **免疫自稳** (immunological homeostasis): 是机体免疫系统通过自身免疫耐受和免疫调节机制, 及时清除体内衰老、损伤或变性细胞, 对自身成分处于耐受状态, 对非己抗原刺激产生适度免疫应答的一种生理功能。免疫自稳功能失调, 可引发自身免疫性疾病。

(3) **免疫监视** (immunological surveillance): 是机体免疫系统及时识别、清除体内突变细胞 (包括肿瘤细胞) 和病毒感染细胞的一种生理性保护作用。若该功能发生异常, 可引发肿瘤或病毒持续性感染。

二、免疫系统的组成

免疫系统 (immune system) 是机体执行免疫功能的组织系统, 由免疫器官、免疫细胞和免疫分子三部分组成 (表 1-2)。

表 1-2 人体免疫系统的组成

免疫器官		免疫细胞	免疫分子	
中 枢	外 周		膜 型 分 子	分 泌 型 分 子
骨髓	淋巴结	固有免疫的组成细胞	T 细胞受体 (TCR)	抗体
胸腺	脾脏	单核 - 巨噬细胞	B 细胞受体 (BCR)	补体系统
	黏膜相关淋巴组织	树突状细胞	MHC 分子	细胞因子
	皮肤相关淋巴组织	NK 细胞	CD 分子	
		NKT 细胞	黏附分子	
		粒细胞	细胞因子受体	
		$\gamma\delta$ T 细胞	其他受体分子	
		B1 细胞		
		适应性免疫的组成细胞		
		T 细胞 ($\alpha\beta$ T 细胞)		
		B 细胞 (B2 细胞)		

1. 免疫器官 由中枢免疫器官和外周免疫器官组成, 二者通过血液循环和淋巴循环相互联系。人和其他哺乳动物的中枢免疫器官包括胸腺和骨髓, 胸腺是 T 细胞发育成熟的场所; 骨髓是造血器官, 也是 B 细胞发育成熟的场所。外周免疫器官是成熟 T、B 细胞定居和接受抗原刺激后产生免疫应答的主要场所, 主要包括淋巴结、脾脏和皮肤黏膜相关淋巴组织 (见第 8 章)。

2. 免疫细胞 包括介导非特异性免疫应答的固有免疫细胞和执行特异性免疫应答的适应性免疫细胞。

固有免疫细胞主要包括树突状细胞、单核 - 巨噬细胞、NK 细胞、NKT 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、B1 细胞和粒细胞等 (见第 9 章)。① **树突状细胞** (dendritic cell, DC) 和 **巨噬细胞** (macrophage) 不表达特异性抗原识别受体, 但能表达可直接识别结合病原体表面某些共有特定分子的受体, 即**模式识别受体** (pattern recognition receptor, PRR)。它们对病原微生物等非己异物的识别缺少专一性, 即对各种病原微生物和其他抗原性异物均可识别, 并迅速产生免疫应答, 其中巨噬细胞能够发挥吞噬、杀菌等非特异性抗感染免疫作用。DC 和巨噬细胞作为**抗原提呈细胞** (antigen presenting cell, APC), 还具有摄取、加工处理和提呈抗原的能力, 通过细胞内 MHC 分子将加工处理后形成的抗原肽运送到细胞表面, 供抗原特异性淋巴细胞识别结合并启动适应性免疫应

答(见第10章)。**②自然杀伤细胞**(natural killer cell, NK)可直接杀伤某些肿瘤或病毒等胞内病原体感染的靶细胞,是执行机体免疫监视作用的重要效应细胞。**③NKT细胞**为表达NK1.1分子和泛特异性**T细胞受体**(T cell receptor, TCR)复合分子,可直接识别结合某些病原体的共有糖脂类抗原产生细胞毒和免疫调节效应。**④ $\gamma\delta$ T细胞**的TCR由 γ 和 δ 两条肽链组成,不同于执行特异性免疫功能的 $\alpha\beta$ T细胞(即通常所说的T细胞),其TCR为泛特异性抗原识别受体,可直接识别结合某些病原体或感染、突变细胞表达的共同抗原,迅速产生免疫效应。**⑤B1细胞**是执行非特异免疫功能的B细胞,与执行特异免疫功能的B2细胞(即通常所说的B细胞)相比,其表面**抗原识别受体**(B cell receptor, BCR)也为泛特异性抗原识别受体,主要识别某些病原体表面共有的多糖抗原,并迅速产生以IgM类抗体为主的抗体,发挥非特异性抗感染免疫效应。

适应性免疫细胞主要包括 $\alpha\beta$ T细胞和B2细胞,即通常所说的T、B细胞(见第11章)。此类T、B细胞表面具有特异性抗原识别受体,即T细胞受体(TCR)和B细胞受体(BCR)。每个T细胞和B细胞克隆只表达一种TCR或BCR,只能识别结合一种与之相对应的抗原分子。T细胞表面的TCR不能直接识别结合抗原分子,只能识别被APC摄取、加工处理后,以抗原肽形式表达于APC表面的抗原分子,即抗原肽-MHC分子复合物。B细胞则可通过表面BCR直接识别结合相应的抗原分子,而无需抗原提呈细胞参与。T/B细胞识别结合抗原后,可启动特异性细胞或体液免疫应答,产生免疫效应。

3. 免疫分子 主要包括补体、抗体、细胞因子和表达于细胞膜表面参与免疫应答及发挥免疫效应的各种膜型分子,如主要组织相容性抗原(MHC分子)、白细胞分化抗原(CD分子)、黏附分子、TCR或BCR、细胞因子受体和模式识别受体等。**①补体**(complement, C):是存在于血清、组织液和细胞膜表面的一组不耐热的蛋白质,又称补体系统。生理条件下,存在于血清和组织液中的补体成分通常以酶原或无活性形式存在。当病原微生物进入体内或抗原与抗体在体内结合形成抗原-抗体复合物时,可使补体系统激活,产生溶细胞溶菌、促进调理吞噬、免疫调节及释放炎症介质参与炎症反应等作用(见第4章)。**②抗体**(antibody, Ab):是B细胞接受抗原刺激,增殖分化为浆细胞后合成分泌的一种能与相应抗原特异性结合的球蛋白,并在补体、吞噬细胞和NK细胞参与下,产生溶菌、促进吞噬杀菌的调理作用和抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(见第3章)。**③细胞因子**(cytokine, CK):是由多种免疫细胞或非免疫细胞合成分泌的一类具有多种生物学活性的小分子蛋白。细胞因子在免疫细胞分化发育、免疫应答及炎症反应等过程中发挥重要作用(见第5章)。**④主要组织相容性抗原**:是由**主要组织相容性复合体**(major histocompatibility complex, MHC)基因编码的抗原分子,简称MHC分子,在人和哺乳动物细胞内质网中形成,广泛分布于淋巴细胞等有核细胞表面。生理条件下,MHC分子的主要功能是结合、提呈抗原肽,启动适应性免疫应答(见第7章)。**⑤白细胞分化抗原**(leukocyte differentiation antigen, LDA):是指不同谱系白细胞在分化成熟的不同阶段及活化过程中,出现或消失的细胞表面标志。通常将来源于不同实验室的单克隆抗体所识别鉴定的同一分化抗原统一命名,归为同一**分化群**(cluster of differentiation, CD),亦称CD分子或CD抗原。**⑥黏附分子**:是介导细胞间或细胞与细胞外基质间相互接触和结合的膜分子。CD分子和黏附分子种类很多,其功能各不相同,也可作为鉴定免疫细胞的表面标志。如生理条件下,CD3分子与TCR非共价结合组成TCR-CD3复合受体分子,其主要作用是转

导 TCR 识别抗原后产生的活化信号，同时也是 T 细胞表面特有的、能与其他免疫细胞相鉴别的表面标志。

三、免疫应答的类型和作用特点

免疫应答 (immune response) 指机体免疫细胞通过识别“自身”或“非己”异物而发生活化、增殖和分化，有效清除抗原性异物的一系列生理效应过程。根据种系和个体免疫系统的发育过程及免疫细胞对抗原性异物的识别特点和效应机制的不同，可分为固有免疫和适应性免疫两种类型 (图 1-1)。

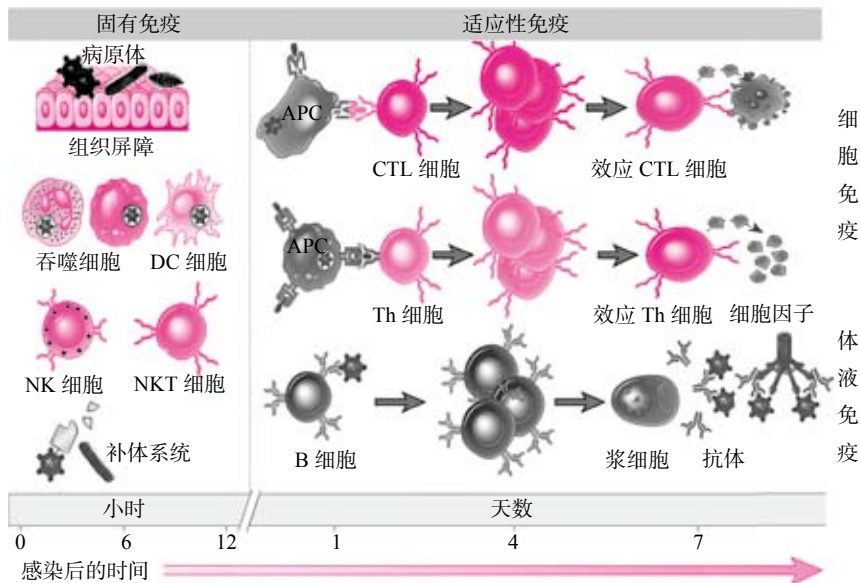


图 1-1 固有免疫和适应性免疫比较

1. 固有免疫 (innate immunity) 又称**天然免疫 (natural immunity)** 或**非特异性免疫 (nonspecific immunity)**，是机体在长期种系发育和进化过程中逐渐形成的一种天然防御功能，其特点：经遗传获得，与生俱有，作用范围广，并非针对特定抗原物质，即对各种侵入的病原体或其他抗原性异物均可迅速应答，产生非特异性免疫作用，同时也参与特异性免疫应答的各阶段。固有免疫应答系统组成主要包括：① 组织屏障，如皮肤黏膜及其附属成分组成的物理和化学屏障；② 固有免疫细胞，如吞噬细胞、NK 细胞和 DC 等；③ 固有免疫分子，如补体、细胞因子、警报素、蛋白质酶等 (见第 9 章)。

2. 适应性免疫 (adaptive immunity) 又称**获得性免疫 (acquired immunity)** 或**特异性免疫 (specific immunity)**，是机体接触特定抗原而产生的，只针对相应抗原性异物起作用的防御功能。执行适应性免疫应答的细胞是能够特异性识别抗原的 T、B 细胞。

(1) 适应性免疫应答的类型：根据参与免疫应答细胞种类及其效应机制的不同，可将适应性免疫应答分为 T 细胞介导的细胞免疫应答和 B 细胞介导的体液免疫应答两种主要类型 (见第 11 章)。

T 细胞是具有高度异质性的细胞群体，根据其表面标志（CD 分子）和功能特性的不同，可分为不同亚群。其中 $CD4^+$ Th1 细胞（T helper cell）和 $CD8^+$ CTL 细胞（cytotoxic T lymphocyte）是执行特异性细胞免疫应答的淋巴细胞（图 1-1）。活化后的 $CD4^+$ Th1 和 $CD8^+$ CTL 细胞在细胞因子作用下，可增殖分化为效应 T 细胞，通过释放细胞因子和细胞毒性介质产生免疫调节和细胞免疫效应； $CD4^+$ 调节 T 细胞（regulatory T cell, Treg）则是对不同 T 细胞亚群和某些固有免疫细胞具有免疫抑制作用的 T 细胞。

B 细胞是执行特异性体液免疫应答的淋巴细胞（图 1-1）。B 细胞接受抗原刺激后，在 $CD4^+$ Th 细胞及其分泌的细胞因子协助下，可增殖分化为浆细胞，通过合成分泌抗体产生体液免疫效应。

(2) 适应性免疫应答的基本过程：适应性免疫应答过程可人为的分为以下三个阶段：

① 抗原识别阶段：是指抗原提呈细胞摄取、加工处理、提呈抗原，及抗原特异性 T、B 细胞识别抗原后，在细胞间共刺激分子协同作用下，启动 T、B 细胞活化的阶段。② 活化增殖分化阶段：是指抗原特异性 T、B 细胞接受相应抗原刺激后，在细胞因子协同作用下，活化、增殖，进而分化为免疫效应细胞，即效应 T 细胞和浆细胞的阶段。③ 效应阶段：是效应 T 细胞释放细胞因子、细胞毒性介质和浆细胞分泌抗体后，在巨噬细胞、NK 细胞、补体和细胞因子等固有免疫细胞和分子参与下产生免疫效应的阶段。

(3) 适应性免疫应答的主要特点：与固有免疫应答相比，有明显个体差异的适应性免疫应答，其最根本的特点：① **特异性（specificity）**：人体中存在许许多多特异性识别抗原的 T/B 细胞克隆，但特定的 T/B 细胞克隆仅能识别并结合与之相应的抗原表位，在应答中形成的效应细胞和抗体仅能与诱导其产生的相应抗原发生反应；② **记忆性（memory）**：T/B 细胞在初次免疫应答过程中可产生免疫记忆，即形成特异性长寿记忆细胞，当再次与相应抗原相遇时能迅速产生应答，发挥免疫作用。此外，适应性免疫应答还具有**克隆扩增性（clonal expansion）**、调节自体内环境稳定（homeostasis）、维持自身耐受性（self-tolerance）及**多样性**等特点。

四、免疫性疾病

免疫应答是把“双刃剑”，机体接受“非己”抗原性异物刺激后，可产生对人体有益的抗感染、抗肿瘤等免疫保护作用。同时机体免疫应答的水平过高或针对自身免疫耐受被打破，可引发对人体有害的超敏反应（见第 15 章）。在感染、物理、化学因素刺激诱导下，机体免疫自稳功能紊乱，可引发自身免疫性疾病（见第 16 章），如系统性红斑狼疮和强直性脊柱炎。机体免疫应答过低和缺失则可引发严重或持续感染、肿瘤（见第 19 章）和免疫缺陷病（见第 17 章），如 X 性连锁无丙种球蛋白血症、重症联合免疫缺陷病和获得性免疫缺陷综合征等，这些内容无论是对于从事临床医学，还是预防医学、口腔医学、护理学等专业的医学生都是十分必要的。

五、免疫学的应用

现代免疫学理论直接指导和促进临床医学的基础和应用研究，在揭示免疫系统识别“自身”与“非己”和免疫应答调节基础上，对阐明超敏反应、移植排斥反应、自身免疫性疾病和肿瘤等相关疾病发生机制起到了重要作用，也对传染病等免疫相关疾病的诊断与防治提供了新的策略和方法。免疫学在临床医疗实践中的应用主要包括免疫学诊断、预防和治疗。

1. 免疫学诊断 主要是以抗原-抗体反应具有高度特异性为基础，并与其他相关学科如化学、物理手段相结合，利用已知抗原检测未知抗体或用已知抗体鉴定未知抗原，也可对免疫细胞、免疫球蛋白、补体和细胞因子等进行定性、定量检测。其方法主要包括凝集反应、沉淀反应、免疫标记及淋巴细胞和免疫分子等检测技术（见第20章）。上述检测方法广泛应用于感染性疾病、超敏反应、免疫缺陷病、自身免疫性疾病和肿瘤等的诊断及疗效评估。

2. 免疫预防 主要是通过接种疫苗（vaccine）控制和消灭传染病，目前人工主动免疫（artificial active immunization）常用的疫苗主要包括减毒活疫苗和灭活疫苗（见第21章）。**减毒活疫苗**（live-attenuated vaccine）是将毒力强的病原体在培养基或动物细胞中反复传代，使其丧失毒力或毒力明显降低后制成的疫苗，如卡介苗、脊髓灰质炎和麻疹病毒疫苗。**灭活疫苗**（inactivated vaccine）是选用免疫原性强的病原体，如伤寒、百日咳、霍乱、流感病毒和乙型脑炎病毒等，经人工大量培养，用理化方法灭活后制成的疫苗。此外，还包括类毒素疫苗，如破伤风和白喉类毒素；亚单位疫苗，如脑膜炎球菌和肺炎球菌多糖疫苗；重组抗原疫苗，如乙型肝炎和莱姆病疫苗。

3. 免疫治疗 是针对疾病发生机制，人为增强或抑制机体免疫功能以达到治疗疾病目的的方法。目前用于免疫治疗的生物制剂主要包括抗体、细胞因子、免疫效应细胞、干细胞和细胞疫苗等（见第21章）。

第2节 免疫学发展简史和重要成就

免疫学是人类在与传染病斗争的过程中发展起来的，从中国人接种“人痘”预防天花的正式记载算起，免疫学的发展已有350年。免疫学的发展大致可分为传统免疫学时期、近代免疫学时期和现代免疫学时期。

一、传统免疫学时期（18世纪～20世纪初）

天花是由天花病毒引起的一种烈性传染病，在人类历史上曾是威胁人类健康的主要杀手之一，我国早在宋朝（11世纪）已有吸入天花痂粉预防天花的传说。明代（16～17世纪）史书已有正式记载：我国医师首次用人痘苗预防天花，将沾有疱浆的天花患者衣服给正常儿童穿戴，或取天花愈合后的局部痘痂研成细粉，经鼻给正常儿童接种，可预防天花（图1-2），这是



图1-2 种痘方法示意图

对人工主动免疫的一项重大贡献。18世纪初，人痘苗预防天花的方法传至国外，并为以后牛痘苗和减毒活疫苗的发明提供了宝贵经验。

1. 人工被动和人工主动免疫方法的建立

(1) 1798年，Edward Jenner 接种牛痘苗预防天花，开创了人工主动免疫的先河，称此项技术为种痘 (vaccination)。人类经过将近180年的努力，1980年，世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 庄严宣布，全球已经消灭了天花，这是一个具有划时代的里程碑式伟大事件 (图 1-2)，为了纪念 Jenner 的巨大贡献，将疫苗称之为 vaccine。

(2) 病原菌的发现推动了疫苗研制和应用，1880年，Pasteur 应用高温培养法获得炭疽杆菌的减毒株，制备了炭疽杆菌减毒活疫苗。其后他又将狂犬病毒在家兔体内经连续传代，制备狂犬病毒减毒活疫苗。

(3) 1889年，Berhring 依据对白喉杆菌致病机制的研究和中国传统医学中以毒攻毒的医理，提出了“抗毒素免疫”的概念。1891年，Berhring 和 Kitasato 用减毒白喉外毒素免疫动物，获得抗血清 (即白喉抗毒素)，用以治疗白喉并获得成功，开创了免疫血清疗法即人工被动免疫的先河，1901年，他们获得了首届诺贝尔医学与生理学奖。

2. 细胞免疫和体液免疫学说的提出及统一

(1) 1883—1890年，Metchnikoff 发现细胞吞噬作用，认为炎症反应是机体进化过程中出现的抵抗病原体入侵的保护性机制，提出原始的细胞免疫学说，认为吞噬细胞是执行抗感染免疫的细胞。

(2) 1890年，Ehrlich 发现免疫血清具有抵抗病原菌的作用，提出原始的体液免疫学说，认为血清中存在的抗菌物质在抗感染免疫中起决定作用。

(3) 1891年，Koch 发现结核分枝杆菌和 Koch 现象，即感染过结核分枝杆菌的豚鼠，再次皮下注射少量结核杆菌后，可使注射局部组织发生坏死。上述发现对日后阐明细胞免疫机制奠定了重要基础。

(4) 1890年，Berhring 和 Kitasato 发现白喉杆菌和破伤风杆菌的免疫是由抗体介导，1894年，Richard Pfeiffer 发现抗体可导致豚鼠腹腔霍乱弧菌的裂解，同年 Bordet 发现补体及其与抗体协作产生的溶菌现象，这些发现支持了体液免疫学说。

(5) 1903年，Wright 和 Douglas 发现动物免疫血清能促进吞噬细胞对细菌的吞噬现象，提出免疫血清 (含抗体和补体) 具有调理吞噬的作用，从而将体液和细胞免疫学说统一起来。

3. 过敏反应与免疫病理概念的建立 1901年，K. Landsteiner 观察到不同个体正常血液交叉混合，发生红细胞凝集现象，从而发现了人类红细胞 ABO 血型，避免了异型输血发生过敏反应。1902年，Richet 和 Portier 发现接受海葵提取液注射后幸免于难的狗，数周后再次接受极少量海葵提取液可立即死亡，据此提出过敏反应即免疫病理的概念。Richet 在此后过继免疫血清治疗和过敏反应研究中，发现异常免疫应答可导致机体发生过敏性疾病。

4. 经典血清学方法的建立 1896年，Von Gruber 和 Durham 发现特异性凝集反应，同年 Widal 进行了用凝集反应诊断伤寒的肥达试验。1898年，Kraus 进行了沉淀试验。1900年，Bordet 和 Gengou 进行了补体结合试验。1906年，Wassermann 进行了诊断梅毒的补体结合反应。1900年，Landsteiner 发现了 ABO 血型抗原，进行了检测血型的玻片凝集试验。

二、近代免疫学时期（20 世纪初～ 20 世纪 50 年代）

1. 细胞转移的迟发型超敏反应实验获得成功 1942 年, Chase 和 Landsteiner 深入研究 Koch 现象, 用结核分枝杆菌感染豚鼠, 然后将豚鼠的血清和淋巴细胞分别被动转移给两组正常豚鼠, 再用结核杆菌抗原(结核菌素)给豚鼠作皮内注射, 结果发现: 前者局部皮肤无反应, 即结核菌素反应阴性; 后者局部组织坏死, 即出现阳性反应。该结果表明, 结核菌素反应不是由抗体引起, 而是由结核杆菌抗原致敏的淋巴细胞引起。

2. 天然免疫耐受和人工诱导的免疫耐受 1945 年, Owen 发现在共用胎盘的异卵双生小牛体内, 含有两种不同血型抗原的红细胞, 成年后小牛可接受对方移植的皮肤而不排斥。此后 Burnet 提出了自身耐受形成的假说解释该现象: 认为在免疫功能成熟之前, 免疫系统受抗原刺激将导致其成年个体对该抗原的免疫耐受。1953 年, Medawar 等给胎鼠注入同种异型脾细胞, 成功地诱导出获得性移植耐受, 也是对该假说的有力支持。

3. 克隆选择学说的建立 基于上述研究及在 Ehrlich 侧链学说和 Jerne 等提出的天然抗体选择学说影响下, Burnet 于 1957 年提出了抗体生成的克隆选择学说: ①认为体内存在随机形成的多样性免疫细胞克隆, 不同克隆的细胞表达不同的特异性受体; ②抗原进入体内后, 选择与相应细胞克隆的受体发生结合, 致该淋巴细胞克隆活化、增殖、分化为效应细胞, 继而清除抗原物质; ③机体自身的组织抗原成分在胚胎期就被相应的细胞克隆所识别, 这些在胚胎期结合自身成分的细胞克隆被删除或功能抑制, 形成天然自身免疫耐受, 赋予了免疫系统区分“自己”与“非己”的能力(图 1-3)。该学说的提出被视为免疫学发展史上的又一个里程碑式成就, 其不仅阐明了抗体产生机制, 同时解释了抗原识别、免疫记忆、自身耐受及自身免疫等重要现象, 促进了现代免疫学的发展。

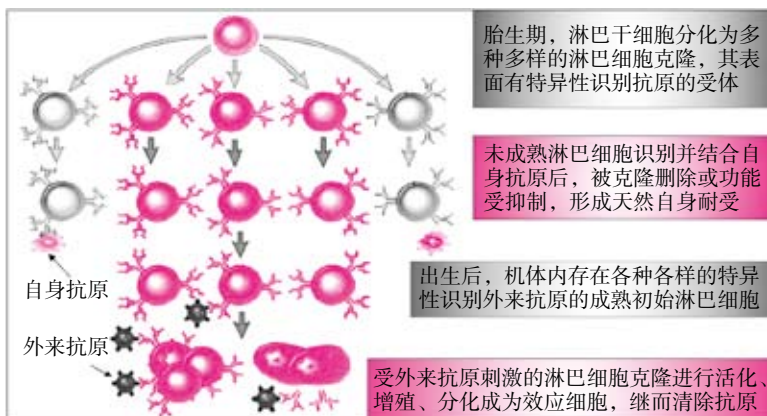


图 1-3 Burnet 克隆选择学说示意图

4. 免疫球蛋白基本结构的证明 自 19 世纪后期发现抗毒素之后, Arrhenius 提出电离学说, 开启了抗原抗体结合及免疫化学的研究。1937 年 Tiselus 和 Kabat 用电泳鉴定, 证明抗体是丙种球蛋白, 1958—1961 年, Porter 和 Edelman 从多发性骨髓瘤患者血清中获得均质性免疫球蛋白, 用酶切和多种化学还原法证明免疫球蛋白的基本结构是由四肽链组成, 此后 Porter 等阐明了抗体轻链(1965 年)和重链(1969 年)的氨基酸结构与功能。

三、现代免疫学时期（20世纪60年代初～21世纪初）

1. 免疫系统的确立和完善

(1) 1961年，Miller和Good等发现小鼠新生期切除胸腺或新生儿先天性胸腺缺陷，均致严重细胞免疫缺陷，证明胸腺是骨髓未成熟淋巴细胞发育成熟的免疫器官，将胸腺中发育成熟的淋巴细胞称为T淋巴细胞（源于thymus第一个字母），简称T细胞。

(2) 1962年及1964年，Warner和Szenberg发现切除鸡腔上囊，只影响抗体产生而不影响移植排斥，证明腔上囊是骨髓未成熟淋巴细胞发育成熟的免疫器官，将腔上囊中发育成熟的淋巴细胞称为B淋巴细胞（源于bursa第一个字母），简称B细胞。对人和哺乳动物而言，B细胞在骨髓（bone marrow）中发育成熟。

(3) Cooper等发现T/B细胞分布于脾脏和淋巴结等外周淋巴组织中，提出了外周免疫器官的概念。

(4) 1968年，Claman和Mitchell等发现了辅助性T细胞（Th）并证实抗体产生需要T-B细胞协同作用。随后Mitchison等证明T-B细胞协同的原因是T、B细胞分别识别同一抗原分子的不同抗原决定基。继Benacener证明载体效应后，1970年Mitchison应用载体效应过继转移实验证明，在抗体形成过程中有载体特异性淋巴细胞和半抗原特异性淋巴细胞参与。Raff通过载体效应阻断实验证明：T细胞是载体特异性淋巴细胞，对抗体的产生起辅助作用；B细胞是半抗原特异性淋巴细胞，是产生抗体的细胞。1986年，Mosmann等发现体内辅助性T细胞根据功能不同可分为Th1和Th2亚群。

(5) 1971年，Gershon等证明了抑制性T细胞的存在，在此基础上于1995年Sakaguchi发现了下调免疫功能的调节T细胞（Treg）。

(6) 1973年，Steinman发现了树突状细胞（DC），随后证明DC细胞是功能最强的抗原提呈细胞。

(7) 1975年，Kiessling等发现一群预先不需要抗原刺激，可直接杀伤肿瘤细胞的自然杀伤淋巴细胞（NK细胞），此后的研究中发现了NKT细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、B1细胞等细胞群。

2. 与免疫应答相关的细胞膜分子研究

(1) 1935年，Snell发现影响小鼠体内移植器官存活的组织相容性基因H-2，提出“主要组织相容性复合体（MHC）”的概念，并认为其存在于所有脊椎动物。1965年Jean Dausset发现人类白细胞抗原（HLA）。1963年，Benacerraf等在主要组织相容性复合体中发现免疫应答相关基因后，Zinkernagal和Doherty于1974年证实在免疫应答过程中，T细胞需双重识别和具有MHC限制性。1978年Nathansen和Strominger阐明了MHC基因产物，即MHC分子的结构；20世纪80年代后从分子水平研究证实，MHC分子在抗原提呈和淋巴细胞识别抗原过程中起重要作用。

(2) 1978年，Tonegawa等应用分子杂交技术证明并克隆出编码Ig分子V区和C区的基因，同时用cDNA片段为探针进一步阐明了免疫球蛋白的基因结构，解释了抗体识别和多样性的产生机制。

(3) 1983年，Haskius等证实T细胞表面存在抗原受体分子，并分离出这种表面受体分子；1984年，Davis等分离出编码T细胞受体的基因；1985年，Owen和Collins阐明了T细胞

受体的分子结构。21 世纪初证明 Foxp3 是参与调节 T 细胞发育和介导功能的最重要分子之一。

3. 免疫系统区分“自我-非己”和“危险信号”理论

(1) “自我-非己”的识别模式假说最初由 Burnet 和 Medawar 提出，即淋巴细胞克隆性地携带抗原特异性受体，与抗原相互作用启动免疫应答，自身应答性淋巴细胞早在个体发育时就被删除了。直到 1969 年 Brescher 和 Cohn 创立了 B 细胞活化需要辅助细胞提供第二信号的“双信号”模式，1974 年，Lafferty 等更新双信号模式假说，即 T 细胞活化需要 APC 提供的非特异性共刺激信号。此后，相继发现 CD28-B7、CD40-CD40L 等多种共刺激分子。

(2) 1989 年，Charlie Janeway 提出天然免疫细胞通过模式识别受体识别在进化上有区别的生物体的保守分子（病原相关的分子模式）启动免疫应答。Beutler 等因发现识别细菌脂多糖的 Toll 样受体，成为 2011 年诺贝尔奖得主之一。

(3) 1994 年，Polly Matzinger 提出了著名的危险模式理论，认为机体组织的正常细胞处于危险境地时，如感染、应激、损伤等，可向 APC 发出危险和预警信号，触发 APC。在此基础上，近年学术界又提出损伤相关的分子模式，即受损或坏死组织和某些激活的免疫细胞释放内源性分子（如热休克蛋白、高迁移率组蛋白 B1），向 APC 发出危险信号，使其活化并启动免疫应答。

4. 免疫技术和其他免疫相关技术的发展

(1) 1975 年，Kohler 和 Milstein 创建了杂交瘤技术，这是一项突破性的生物技术，可用来大量制备单克隆抗体，对基础医学和临床医学研究起到了巨大的推动作用。

(2) 1976 年，Morgan 等创建了 T 细胞克隆技术。应用这项技术建立了一系列抗原特异性 T 细胞克隆，对细胞免疫学研究起到了巨大的促进作用。

(3) 1980 年，Gordon 等应用转基因技术获得转基因小鼠。该技术是一项突破性的生物技术，可使动物不必通过有性杂交就能获得新的基因，表达新的性状和功能物质，在此基础上发展起来基因敲除（gene knockout）技术，为免疫学的发展提供了一个全新的研究手段，建立基因敲除模型小鼠，对分子免疫学和免疫遗传学研究起到了推动作用。

(4) 基因操作与分析技术：基因打靶和各类反义技术可用于分析特定免疫分子或胞内信息分子的生物学功能；大规模 DNA 测序、新型基因分析技术（微卫星、单核苷酸多态性分析等）和 DNA 芯片等技术有可能进行快速、高通量的基因分析；多聚酶链式反应及其衍生技术，可为分子免疫学研究提供有效手段。

(5) 分子杂交技术的应用：分子杂交技术是现代分子生物学和基因工程中的一项最基本、最重要的技术之一，在医学免疫学中也有巨大的应用价值。常用的方法有 Southern 印迹、Northern 印迹、斑点杂交和原位杂交等。

(6) 蛋白分析技术：噬菌体展示技术、酵母双杂交、计算机分子模拟等技术，可用于分析抗原表位和（或）免疫分子间的相互作用；氨基酸多肽合成技术可用于分析多肽分子间细微的结构差异及其生物学功能的改变，并指导新型疫苗和药物设计；二维电泳和高分辨质谱技术可用于分析复杂的蛋白谱和发现新的免疫功能分子。

四、获得诺贝尔医学与生理学奖的免疫学家及其贡献

获得诺贝尔医学与生理学奖的免疫学家及其主要成就见表 1-3 所示。

表 1-3 获得诺贝尔医学与生理学奖的免疫学家及其主要成就

年份	学者姓名	获奖成就
1901	E.A.Behring (德国)	发现抗毒素, 开创免疫血清疗法
1905	R.Koch (德国)	发现多种病原菌, 建立结核菌素实验
1908	P.Ehrlich (德国) E.Metchnikoff (俄国)	提出体液免疫理论和抗体生成的侧链学说 发现细胞吞噬作用, 提出细胞免疫理论
1913	C.Richet (法国)	发现过敏现象
1919	J.Bordet (比利时)	发现补体, 建立补体结合试验
1930	K.Landsteiner (奥地利)	发现人红细胞血型
1951	M.Theiler (南非)	发明黄热病疫苗
1957	D.Bovet (意大利)	发现抗组胺药可治疗超敏反应
1960	F.M.Burnet (澳大利亚) P.B.Medawar (英国)	提出抗体生成的克隆选择学说 发现获得性移植免疫耐受性
1972	G.M.Edelman (美国) R.R.Porter (英国)	阐明抗体的本质与化学结构
1977	R.S.Yalow (美国)	创立放射免疫测定法
1980	J.Dausset (法国) G.D.Snell (美国) B.Benaceraf (美国)	发现人白细胞抗原 发现小鼠 H-2 系统 发现免疫应答的遗传控制
1984	N.K.Jerne (丹麦) G.Kohler (德国) C.Milstein (阿根廷/英国)	提出免疫调节网络学说 建立杂交瘤技术, 制备单克隆抗体 单克隆抗体技术及 Ig 基因表达的遗传控制
1987	S.Tonegawa (日本)	阐明抗体多样性的遗传基础与基因重排
1990	Joseph E Murray (美国) E Donnall Thomas (美国)	肾移植成功, 创立全身照射免疫抑制 骨髓移植降低移植物抗宿主反应
1996	P.Doherty (澳大利亚) R.Zinkernagel (瑞士)	提出 MHC 限制性, 即 T 细胞双识别模式
2002	Sydney Brenner (英国) H. Robert Horvitz (美国) John E. Sulston (英国)	对器官发育和程序性细胞死亡过程中的基因调节作用做出重大贡献
2008	Harald zur Hausen (德国) Françoise Barré-Sinoussi/ Luc Montagnier (法国)	发现人乳头状瘤病毒可诱发导致宫颈癌 发现艾滋病是由人类免疫缺陷病毒感染所致
2011	Bruce A. Beutler (美国) Jules A. Hoffmann (法国) Ralph M. Steinman (加拿大)	发现识别 LPS 的 Toll 样受体及固有免疫机制 发现树突状细胞及其在免疫应答中的作用

五、21 世纪免疫学发展趋势

随着人类基因组计划的完成，基因和蛋白的数据正在以指数增加的速度积累，基于基因组和蛋白质组学的研究成果也为免疫学研究带来新的契机，促使免疫学研究的方法、思路和观念发生巨大的改变。免疫基因组学、免疫蛋白质组学和免疫信息学将进入快速发展期，大规模开展免疫系统和免疫应答分子机制研究，为全面系统了解免疫系统和免疫应答提供基础。免疫学与其他医学学科的相互交叉和渗透的趋势将进一步凸显，免疫学独特的理论和技术也将成为未来医学发展的关键性技术平台，最终可能成为解决肿瘤、器官移植、心脑血管性疾病、免疫性疾病等相关疾病的重要策略和手段来源。

(马兴铭 丁剑冰)