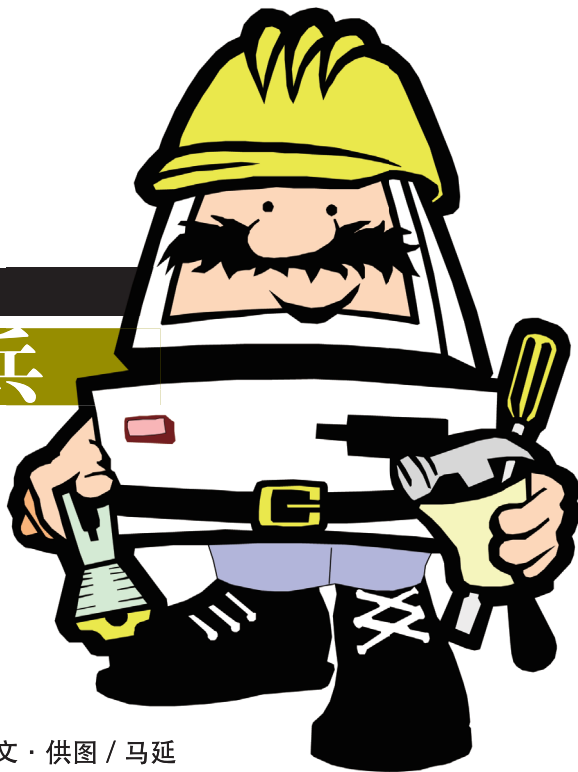




# 免疫系统

——人体防范外敌入侵的

忠诚卫兵



免疫系统似乎不像其他系统那样“看得见、摸得着”，比如循环系统的**心脏和血管**，消化系统的**肠和胃**。不过，免疫系统的重要性却不言而喻，它就像是人体抵抗病原体入侵的**忠诚卫兵**。

## 欲先取之 必先予之

免疫学是在人类与烈性传染病的斗争过程中发展起来的。早在明代隆庆年间，中国人采用“**鼻苗法**”预防天花就已有确凿的记载。当时的种痘师采用天花痊愈者皮肤的痘痂制备干粉，将干粉用银管吹入健康人鼻腔（**旱苗法**），或将干粉用水调和后塞入鼻孔（**水苗法**），造成预防性轻度感染，达到免疫的效果。然而，采用带有天花病毒的痘痂直接进行免疫，效果和安全性并不稳定，正如有关记载所写：“**苗顺者十无一死，苗凶者十只八存。**”正因为这一点，天花的预防最终在18世纪末被英国医生詹纳发明的更为安全的牛痘接种所取代，而免疫由此被正式提出。“**欲先取之，必先予之**”，这也许是最早的免疫学理念吧。

## 免疫与华丽的挑战

19世纪后半期，随着对病原菌研究的发展，从抗感染免疫研究，开始了科学免疫学时期。经历一百多年的时间，众多科学家为免疫学的发展付出了诸多辛劳，免疫学才发展成为一

□ 撰文·供图 / 马延

门独立的学科。免疫学诺贝尔奖史是免疫学发展的历史缩影，彰显了免疫学的重要性。

现代免疫学的开端是从澳大利亚免疫学家伯内特和英国科学家梅达沃发现免疫耐受现象，提出免疫耐受理论以及建立免疫克隆学说开始的。免疫耐受是指机体免疫系统接触某一抗原后形成的对该抗原的特异性无应答状态。1953年，梅达沃通过小鼠皮肤移植实验发现，当体内的免疫细胞处于发育阶段时，可人工诱导其对“非己”抗原产生耐受。1957年，伯内特为了解释以上的实验结果，提出了免疫耐受理论，并用克隆删除学说对免疫耐受现象进行了解释：在胚胎期给动物注射抗原，该动物不仅不能产生抗体，而且对该抗原还产生了耐受性。这个观点对免疫学的发展产生了深远的影响。

英国人耶纳，也被称为“免疫学之父”，他在免疫学领域的主要贡献之一即提出了有关抗体形成的自然选择学说。伯内特基于分子遗传学的发展和实验观察，1957年提出了抗体生成的克隆选择学说，补充并修正了耶纳的自然选择学说。伯内特学说提出后，他很快就发现了T、B淋巴细胞，并揭示T、B细胞分别负责细胞



免疫和体液免疫，阐明了两种细胞在免疫过程中的协同作用机制。1960年，伯内特和梅达沃获诺贝尔生理学或医学奖。

1957年，澳大利亚兽医多尔蒂和瑞士免疫学家津克耐格尔发现，切除鸡的充满淋巴细胞的腔上囊则导致抗体产生缺陷，这类能够产生抗体的淋巴细胞称为B细胞。1961年，澳大利亚免疫学家米勒发现切除新生期小鼠的胸腺将导致严重的细胞免疫缺陷，这类依赖于胸腺产生的淋巴细胞称为T细胞。B细胞在接受刺激后可以分泌抗体，抗体直接结合在病原体上，通过直接溶解杀灭病原体，或诱导吞噬细胞将病原体吞噬。T细胞则可再分为辅助型T细胞及细胞毒性T细胞。辅助型T细胞帮助B细胞产生抗体，而细胞毒性T细胞则能够直接把被感染的细胞杀死。其中细胞免疫反应对于彻底地杀灭病原体、清除被感染的“改变”了的自身细胞显得尤为重要。由于发现了组织相容性抗原及细胞介导免疫的保护功能，多尔蒂和津克耐格尔这两位免疫学者共同获得了1996年诺贝尔生

理学或医学奖。

既然B细胞负责体液免疫，那么体液免疫又是如何进行的呢？科学家后来发现，免疫细胞之一的B淋巴细胞能够合成各种免疫球蛋白（又称为抗体），参与体液免疫。抗体在防御感染方面有着极其重要的功能。血液中大概存在50 000~100 000种不同的抗体，各种抗体均只对特定的抗原产生反应。由于抗体分子巨大，构造复杂，所以人们对抗体化学结构的研究无法顺利进行。直到20世纪50年代末，科学家利用酶分解的方法将抗体分成小的片段，这个领域才有所突破。

1959年，美国免疫学家埃德尔曼和英国生物化学家波特首先把抗体分解成为小段来进行研究。埃德尔曼认为，抗体分子是由多肽链构成的，多肽链之间可能以二硫键连接。因此，在这个思路的指导下，他首先用化学方法将二硫键打开，结果却发现抗体失去了活性。之后，波特改用木瓜水解酶将抗体分解成为三个片段：两个较小的、相似的，可与抗原特异性结合



◆ 这幅油画描绘了医学上的一段历史：二百多年前，英国杰出的外科医生安特·爱德华·詹纳第一次将牛痘疫苗接种到了人体上，自此，天花病有了克星。



的片段和一个较大的、缺乏生物学活性，不与抗原结合的片段。波特在这些基础上，推断并构建了抗体的分子模型：抗体由4条多肽链组成——两条同样的轻链和两条同样的重链集成为一个字母“Y”型的生物大分子。免疫球蛋白的轻链具备与外来抗原结合的功能，重链用以维持其结构。1972年，埃德尔曼和波特由于发现抗体的化学结构而获得诺贝尔生理学或医学奖。抗体的结构是由基因决定的。据估计，我们体内只有1 000个左右的基因（占基因总数约3%）与生产免疫球蛋白有关，

那么，仅有的这些基因是如何制造千万个不同抗体，以对抗各种各样的致病性抗原呢？多年以来，免疫学家都在努力探索这个问题，始终没能得到解决。正如哈佛大学医学院的免疫学家莱德解释的“人类基因组只含有约3万个基因，以有限的基因去生产无限的不同抗体，这种自相矛盾的理论已经成为二十多年来免疫学家百思不解的难题”。

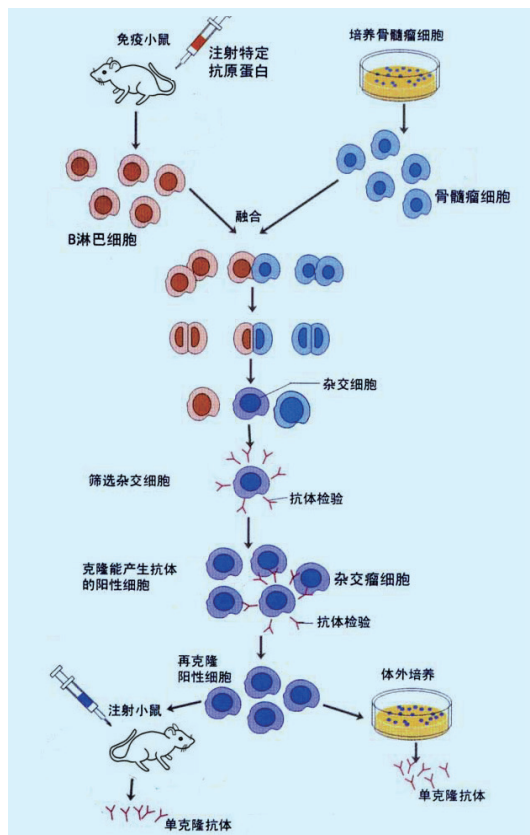
20世纪70年代中期，日本分子生物学家利根川进在瑞士巴塞尔研究所研究细胞如何制造抗体以及抗体蛋白链的基因密码排列情况。他发现，在哺乳动物的发育期间，细胞进行分化时其基因被打乱重排，致使染色体上每一种类的不同基因会随机组合而聚在一起，因此就会产生数千个不同的可变异区域，从而产生各种各样特异性抗体。由于每个抗体具有4个可变异区域，而基因本身又是按照随机的方式遗传，因此抗体具有上亿种变异的可能。于是在1976年，利根川进在《美国国家科学院院刊》发表的一篇论文《编码免疫球蛋白V区和C区基因重排的证据》，结合免疫学与分子生物学两个不同领域的研究成果揭示出，抗体的遗传密码在染色体上可随机移动、重排，重排后形成不同基因节段组成的功能基因。正是此种随机移动、重排，才能使1 000个左右基因产生无限

的不同抗体。由于这项发现，利根川进在1987年获得诺贝尔生理学或医学奖。

利根川进使用基因工程方法探讨抗体的遗传基因，不仅解决了不同抗体分子是如何形成的难题，也阐明了生命中遗传基因的形成是随着生物个体的成熟而产生了巨大的变动。

### 免疫系统的“火眼金睛”

免疫系统既然作为机体抵御外敌入侵的忠诚卫兵，那么它是如何区别“自我”和“敌



◆ 1974年，科研人员使鼠淋巴细胞和鼠肿瘤浆细胞在体外进行融合。结果发现，这种杂交瘤细胞能分泌特定的抗体，亦能在组织培养中一直存活并且无限生长繁殖。它们是由识别一种抗原决定簇的细胞克隆所产生的均一性抗体，所以也称为单抗。这一过程为人类提供了源源不断的单克隆抗体。图为单克隆抗体制备的示意图。



人”的呢？也就是说，究竟是什么神秘角色能够区分哪些细胞是机体应该保留的正常细胞，哪些是威胁机体，并应该予以清除的不正常细胞，例如病毒感染的、恶性转化的，甚至是正常生理衰老的细胞呢？这个神秘角色就是多塞发现的主要组织相容性复合体（MHC）。MHC系统在人体中又通常称为人类白细胞抗原（HLA），它是一个具有高灵敏度的细胞监控系统，也是清除那些“非己”以及体内变成“非己”细胞的一个重要机制。

美国遗传学家斯内尔发现了组织相容性；法国免疫学家多塞在人体内发现了MHC系统；委内瑞拉免疫学家贝纳塞拉夫则证明了HLA系统在免疫中的作用，发现对疾病的易感性系由遗传决定。这3位免疫学家因发现细胞表面免疫反应及其遗传决定结构而共同荣获1980年诺贝尔生理学或医学奖。

MHC和HLA的发现具有不可估量的医学意义，其在组织配型和器官移植治疗中起绝对的关键作用。在贝纳塞拉夫组织的哈佛医学院“MHC研讨会”里，各国有关研究人员比对了他们的研究结果，交换实验试剂，统一有关术语，建立数据库等，他们的研究成果也就很快运用到临床上来，这的确堪称是经典的国际协作典范。

在20世纪70年代初期，免疫学家已经知道具有免疫保护能力的淋巴细胞可分为T细胞和B细胞。其中B细胞产生抗体、识别抗原及消灭病毒细菌的功能已很清楚，但是T细胞如何辨认被感染的细胞并加以清除消灭的问题尚未得出结论。

澳大利亚免疫学家多尔蒂和瑞士免疫学家津克耐格尔通过实验提出一个模型，指出T细胞识别病毒需要双重识别，一个是自己细胞上的组织抗原，另一个是外来病毒抗原。单独的组织抗原，或是单独的病毒抗原，不

会引起T细胞反应。如果病毒与不是自身的组织抗原同时出现，也不会被T细胞识别。多尔蒂和津克耐格尔的实验和模型分别发表在1974年4月及10月的《自然》杂志上。这项看似简单的实验设计，所获得的结果却为免疫学开创了新的篇章。

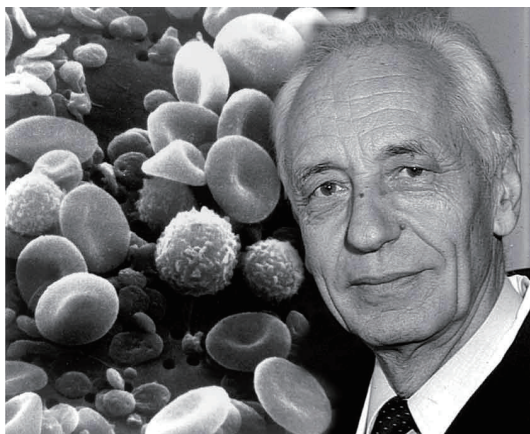
他们的研究使我们深入了解了传染病免疫机理，并可用于疫苗的开发，同样也可用于指导开发癌症疫苗。此外，对于自体免疫疾病，例如类风湿性关节炎、糖尿病等，也提供了较明确的研究方向。

### 耶纳和免疫网络

免疫学发展到现在，免疫系统的各个组成部分、各种免疫细胞似乎是分开来行使各自的功能，相互之间似乎没有什么联系，可事实真是如此吗？瑞士巴塞尔研究所的耶纳通过免疫理论研究提出了“免疫网络”的概念，即免疫系统的各个组成部分、各种免疫细胞之间组成了相互联系、相互作用、相互影响的复杂的网络结构，将免疫系统各个分散的概念组织在了一起。

作为一位免疫理论学家，耶纳在免疫学三大主要理论方面即免疫特异性、免疫应答的发育和免疫应答的调节均有建树。1955年，耶纳提出了有关抗体形成的自然选择学说。1971年，他提出免疫识别的体细胞学说，解释了在胸腺发育的免疫细胞系统是如何影响宿主的移植抗原反应。1974年，在前期研究的基础上，他提出免疫网络学说。

免疫网络学说认为，任何抗体分子或淋巴细胞的抗原受体上都存在着独特的抗原结合结构，它们可被机体内另一些淋巴细胞识别而刺激诱发产生抗-抗独特结构。以它们相互识别为基础，免疫系统内构成“网络”联系，在免



◆ 法国免疫学家多塞因为发现组织相容性复合基因而成为1980年诺贝尔生理学或医学奖得主。



◆ 贝纳塞拉夫是一位美国医学家，他的主要研究领域是免疫学和移植医学。

疫调节中起重要作用。这样的抗体系列反应，或称免疫网络，在正常情况下可以达到平衡。如果平衡被破坏，机体可能就会引起疾病，例如花粉过敏、自身免疫性疾病等。

耶纳的网络学说强调了免疫系统是各个细胞克隆之间相互联系、相互制约构成的对立统一整体，这是免疫学中的一个重大突破，它对于免疫学理论研究以及在生物学和医学领域中的实际应用都具有重大意义。网络调控的概念是开拓疾病预防、诊断和治疗的开端。正是因为耶纳对免疫学理论发展方面有着卓越的贡献，他于1984年获得诺贝尔生理学或医学奖。

## 器官移植和免疫

理论免疫学振奋人心的发展成就，直接导致了器官移植和移植免疫学的快速发展。作为治疗多种终末期疾病的有效手段，成功地施行器官移植是患者和医师一直以来的愿望。

器官移植的概念可以追溯到古代，人们曾经做过无数次尝试，但都未获得成功。直到20世纪初，1912年诺贝尔生理学或医学奖获得者卡吉尔指出，因为存在一种“生物力量”对抗移植的器官，从而导致移植的失败。到了40年代，梅达沃指出，这种生物力量是不可抗拒的，它始终制约着器官移植的发展。直到60年代，人们才发现这是因为人体内存在一种白细胞抗原，它可以识别移植物，并将其作为“异己成分”进行排斥，从而导致“宿主抗移植物反应”，严重者导致移植失败、移植器官的死亡。因此，人们的研究方向又转向如何去减弱并控制这种反应。

1954年，美国外科医生默里首次成功地在双胞胎之间移植了肾脏。1961年，默里与英国剑桥大学的卡尔尼合作将免疫抑制药物硝基咪唑硫嘌呤用于肾脏移植病例后，克服了移植排斥的重大障碍，使肾脏移植在1960—1980年间成为全世界各医学中心用来治疗肾衰竭或尿毒症病人的重要医疗措施。在这以后，器官移植的领域又扩展到肝脏、胰腺以及心脏，甚至骨髓。

长久以来，诺贝尔生理学或医学奖总是颁给基础医学的研究者，而非临床医师。一般而言，临床医学比较倾向于应用科学，其创造性及影响层面比不上基础科学的成就。然而，移植医学的发展，除了为人类疾病的治疗开启了一条崭新的途径外，也掀起了免疫学极其重要的一页。作为临床移植医学两个大分支的开创者、奠基人及实际工作者，默里和美国医生托马斯在进行细胞和器官移植疗法中作出了重大



贡献,因此,他们获得了1990年诺贝尔生理学或医学奖。

### 免疫对其他学科的贡献

免疫学的迅速发展,同时伴随着其他学科的影响和渗透,促进了医学基础研究和临床应用的一些非常重要成果出现,在人类与疾病斗争中开启了新的篇章。在这辉煌巨卷之中,杂交瘤细胞和单克隆抗体技术绝对可以算得上是其浓重的一笔。

我们知道,经抗原免疫的脾细胞(含有大量的B细胞)能够产生抗体,但不能在体外无限增殖;而骨髓瘤细胞可以在体外无限增殖,但不分泌抗体。真可谓好事不成双。杂交瘤细胞是将B细胞和骨髓瘤这两种细胞进行融合之后得到的。它的出现则可称之为—箭双雕:它同时具备这两种细胞的优点,既具有免疫B细胞合成和分泌抗体的能力,又具有骨髓瘤细胞能够大量无限增殖的特性。

由一个B细胞克隆产生的抗体称为单克隆抗体。由于是同一个B细胞所产生的,所以单克隆抗体在结构和组成上高度均一,抗原特异性一致。单克隆抗体易于体外大量制备和纯化,同时制作成本低廉,已经广泛应用于生命科学的各个领域。1975年,英国MRC分子生物实验室的米尔斯坦和瑞士巴塞尔研究所的克勒建立第一个产生抗绵羊红细胞的单克隆抗体杂交瘤。第一次实验成功以后,他们并没有骄傲和懈怠。为了掌握杂交瘤技术的所有必要条件,他们又连续失败了24次,才重复出原来实验的结果。鉴于克勒和米尔斯坦在杂交瘤技术和抗克隆抗体技术上的卓越贡献,他们也获得了1984年诺贝尔生理学或医学奖。

免疫学发展到现在,广泛应用于三个大方面。第一个方面是传染病预防,即接种菌苗、疫苗,使机体主动产生免疫力。第二个方面是疾病

治疗,包括肿瘤、慢性传染病及超敏反应性疾病,可用抗体、细胞因子、体外扩增的免疫细胞及治疗性抗原疫苗进行治疗。第三个方面是免疫诊断,按照抗原能够与抗体及T细胞受体特异结合,活化特异的适应性免疫应答的原理,发展出多种特异敏感的免疫学诊断方法,已广泛用于ABO血型定型、传染病诊断、妊娠确诊等。

从微生物领域分离出来的免疫学,现已成为生命科学的前沿领域和现代医学的支撑学科之一。20世纪70年代之后,有8项诺贝尔奖是由于免疫学研究的直接成就而获得的,其比例之高,给人以深刻的印象。免疫学居于现代生命科学和医学的前沿,具有强大的生命力。21世纪伊始的后基因组时代,促进了反向免疫学的发展,体内免疫应答将成重点,免疫学亦将为基因功能揭示作出新的贡献。■

(责编 桑新华)

◆ 美国医生托马斯在器官移植领域作出了巨大贡献,同时也掀开了免疫学极其重要的一页。

