

第一章 免疫学导论

1 免疫的本质

1.1 免疫的定义

现代免疫的概念：机体识别和排除「异己」的应答过程中所产生的生物学效应，正常情况下维持机体内环境的平衡和稳定，但异常情况下对机体有害。

免疫学（Immunology）是研究免疫系统的结构与功能的学科，包括免疫识别、免疫应答与免疫耐受/免疫调节机器在相关疾病发展中的作用、免疫学技术在疾病诊断、治疗与预防中的作用。

2 免疫进化

免疫有固有免疫（天然免疫）和适应性免疫（获得性免疫）两种，他们有不同的机制和起源。

- 固有免疫
 - 在无脊椎动物和脊椎动物中都有
 - 在某种意义上是病理性起源，所以最初应是防御「非我」信号识别。
- 适应性免疫
 - 只在脊椎动物中才开始出现
 - 为生理性起源，其最初很可能只是按自身细胞（抗原）发育阶段/类型的不同而区别，其识别的基础是「自己」。

2.1 固有免疫的进化

- 植物免疫
 - 通过植物-病原物相互作用协同进化。
- 原生动物
- 腔肠动物
 - 吞噬细胞：出现细胞介导的移植排斥反应。
- 原口动物
 - 环节动物：体腔细胞，出现免疫记忆和移植排斥反应。
 - 节肢动物：血细胞，Toll-like 样受体，抗微生物肽，凝集素。
 - 原索动物：白血细胞，类凝集素蛋白，免疫记忆和移植排斥反应

- 后口动物
 - 棘皮动物：淋巴细胞；补体 C3b 受体蛋白，Toll-like 样受体。
- 无颌类脊椎动物
 - 开始出现非特异的细胞毒细胞（NK 样细胞），有吞噬细胞，尚无补体经典激活和终末途径，有旁路途径和凝集素途径；抗微生物肽。
- 硬骨鱼类
 - 吞噬细胞、非特异的细胞毒细胞（NK 样细胞）和树突状细胞；溶菌酶、抗菌肽、补体（补体激活有三条途径）、干扰素、白细胞介素和铁传递蛋白。
- 人类 哺乳类动物
 - 吞噬细胞，自然杀伤细胞，补体有补体成分和受体组成的 30 多种组分，有更完善的补体的三个激活途径；抗菌肽、干扰素、白细胞介素和铁传递蛋白。

2.2 适应性免疫的进化

- 无颌类脊椎动物
 - 有 T 细胞样受体（TCR-like），可变淋巴受体（VLR），无抗体。
 - 只有淋巴样组织，小淋巴细胞，细胞免疫。
- 鱼类
 - 首先出现 IgM
 - 有 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞，有「T 细胞样」和「B 细胞样」两个亚群的初步分化以及发生的抗体应答。
- 两栖类动物
 - 有 IgM 和 IgG
 - T 细胞和 B 细胞有了明显分化
- 爬行类动物
 - 有 IgM、IgG 和 IgA
 - T 细胞有调节和辅助功能
- 鸟类
 - 有 IgM、IgY、IgA 和 IgD
 - 出现较发达的淋巴组织，有大量的淋巴细胞
- 人类 哺乳动物
 - 产生 IgM、IgG、IgA、IgE 和 IgD，免疫应答迅速

3 免疫学的重要性

3.1 推动现代生命科前进的三驾马车

- 分子生物学
- 免疫学
- 细胞生物学

4 现代免疫学的特点及发展趋势

4.1 现代免疫学的特点

基础研究与应用研究并重且紧密结合；以免疫学体系为实验模型，进行多学科交叉及渗透。免疫学带动了多学科发展，多学科交叉又促进了免疫学的发展。免疫学理论研究成果向应用转化迅速，产生高产值的生物高科技工业。

4.2 免疫学发展趋势

1. 基础免疫学研究更加深入
2. 基础免疫学与应用免疫学结合更加紧密
3. 免疫学发展了许多新的分支学科
4. 分子免疫学是今后免疫学发展的热点
5. 植物免疫系统抵抗病原体的分子机制，利用植物免疫的分子机制研究成果对植物进行改造使之具有更强的病原体免疫力，植物疫苗。
6. 应用免疫学的发展

5 免疫相关的产业

- 传染病疫苗
- 递送系统与核酸疫苗
- 癌症疫苗
- 自身免疫病疫苗
- 其他疫苗

课后习题

1. 免疫的本质是什么

(a) 机体识别和排除「异己」的应答过程中所产生的生物学效应。

2. 简述固有免疫进化与适应性免疫进化关系

(a) 固有免疫

(b) 在无脊椎动物和脊椎动物中都有

(c) 在某种意义上是病理性起源，所以最初应是防御「非我」信号识别。

固有免疫 (innate immunity)：在诱导适应性免疫之前，病原体首先遭遇的机体的各种现先天性防御机制，如组织屏障、抗菌肽、补体系统以及表达非特异性病原体识别受体的巨噬细胞和中性粒细胞等。固有免疫是所有个体与生俱来、始终存在的防御机制，不会因反复暴露与特定病原体而增强，对于一组相似的病原体均会产生反应，而不是只对特定病原体反应。

(d) 适应性免疫

(e) 只在脊椎动物中才开始出现

(f) 为生理性起源，其最初很可能只是按自身细胞（抗原）发育阶段/类型的不同而区别，其识别的基础是「自己」。

适应性免疫 (adaptive immunity)：由适应性免疫应答赋予的对感染的免疫力。

3. 哪个免疫学诺贝尔奖获奖科学家对你印象最深刻？简述他的发现历程及对你的启发。

(a) 对我印象最深刻的免疫学诺贝尔奖获奖科学家是詹姆斯·艾利森和本庶佑。他们因发现抑制负免疫调节的癌症疗法而获得 2018 年诺贝尔生理学或医学奖。

艾利森是美国科学家，本庶佑是日本科学家。他们在 20 世纪 90 年代初独立发现了 CTLA-4（细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 - 4）和 PD-1（程序性死亡受体 - 1）这两个蛋白质。CTLA-4 和 PD-1 都是免疫系统中的负调节因子，它们可以抑制 T 细胞的活性，从而阻止 T 细胞攻击肿瘤细胞。

艾利森和本庶佑发现这两个蛋白质后，开始研究如何利用它们来治疗癌症。他们发现，如果抑制 CTLA-4 或 PD-1 的活性，就可以激活 T 细胞对肿瘤细胞的攻击。

基于这一发现，艾利森和本庶佑等科学家开发了一系列抑制 CTLA-4 或 PD-1 的药物。这些药物已经在临床试验中显示出了良好的疗效，可以有效治疗多种癌症，包括黑色素瘤、肺癌、乳腺癌等。

艾利森和本庶佑的发现为癌症免疫治疗开辟了新的道路。他们的研究成果为癌症患者带来了新的希望，也为免疫学的发展做出了重要贡献。

艾利森和本庶佑的发现对我的启发是：科学研究需要持之以恒的努力和探索精神。他们在发现 CTLA-4 和 PD-1 之前，已经进行了多年的研究。他们在发现这两个蛋白质后，又进行了大量的实验研究，最终证明了它们在癌症治疗中的应用价值。

- (b) 我对詹姆斯·艾利森（James P. Allison）的印象最深刻。他是一位美国免疫学家，因他在免疫治疗癌症的疗法方面的贡献，与日本生物学家本庶佑一起获得了2018年诺贝尔生理学或医学奖。

艾利森的主要贡献在于他发现了可以通过药物解除免疫系统的抑制机制，从而赋予机体自动攻击肿瘤的能量¹。他发明了第一个免疫治疗药物Yervoy（ipilimumab），2011年获批上市治疗恶性皮肤癌。这种变革性的免疫疗法药物也被称为检查点抑制剂（checkpoint inhibitors），被认为是化疗之后肿瘤治疗历史上的最重要突破。

艾利森的研究启示我们，免疫系统的力量可以被用来对抗癌症，这种理念已经改变了癌症治疗的方式。他的工作也启发了更多的科学家去研究免疫系统如何被利用来治疗其他疾病。然而，值得注意的是，尽管免疫疗法在某些情况下非常有效，但并非所有的癌症患者都能从中受益¹。这提示我们，我们仍然需要更深入地理解免疫系统的工作机制，以便开发出更有效的治疗方法。