

自然科学学科发展战略研究报告之九：免疫学

Strategic Research on Natural Science Disciplines: Immunology

龙振洲 谢蜀生

(北京医科大学免疫学教研室,教授 北京 100083)

童道玉

(国家自然科学基金委员会生命科学部,副研究员 北京 100083)

免疫学是一门新兴的生物医学前沿学科。人类应用免疫学方法预防传染病的历史,可以追溯到 16 世纪中国医学家用人痘预防天花的伟大实践。据我国医书记载,较为安全的人痘“种苗”于 17 世纪已在我国广泛使用,并先后传到了日本、朝鲜、俄国,后经土耳其传到英国。18 世纪末,英国医生琴纳(Jenner)又发明了用牛痘苗预防天花的方法,使这种严重威胁人类生命的烈性传染病得到了有效的控制。

奠定现代免疫学基础的是 19 世纪末以法国学者巴斯德(Pasteur)为代表的一批杰出的科学家。他们以对自然的敏锐观察力,巧妙的实验构思和勇敢的探索精神,将实验室研究与临床应用密切结合在一起,在传染病的诊断、预防和治疗方面取得了辉煌的成功。这个时期,由于对免疫学的贡献,有 6 位科学家获得了诺贝尔奖。

本世纪 50 年代起,在整个生物科学不断取得实破的背景下,免疫学的研究又有了新的进展。这个时期,由于胸腺功能的发现,淋巴细胞免疫功能的确认,以及抗体分子结构与功能关系的阐明,在器官、细胞和分子水平上全面揭示了机体的一个十分重要的功能系统——免疫系统的存在。1957 年,伯内特(Burnet)提出了“获得性免疫的克隆选择学说”,奠定了免疫学的理论基础。至此,免疫学开始成为一门独立的学科。30 多年来,免疫学的研究不断取得激动人心的巨大进展,对医学和生物学的发展都产生了深刻的影响。从 1960 年到 1990 年的 30 年间,有 14 位免疫学家获得了诺贝尔奖。

近年来,免疫学在基础研究不断深入的同时,其研究成果从实验室向市场的转化也以惊人的速度进行着。目前以单克隆抗体和基因重组细胞因子为主要产品的生物高技术产业已成为具有巨大市场潜力的新兴产业部门。据估计,到 2020 年,免疫

生物制品将广泛地应用于疾病的治疗,其年产值将达数百亿美元。免疫学正以一种典型的“基础研究—应用研究—高技术开发”的模式发展着。免疫学的发展不但将深刻地影响现代医学的发展进程,同时也必将产生巨大的社会、经济效益。毫无疑问,免疫学是当代生物医学中一门重要的前沿学科。

一、免疫学的现状与发展趋势

1. 免疫学向分子水平的发展深化了对免疫系统结构与功能的认识

70 年代初的研究发现,在抗体产生的过程中,在 B 细胞的活化、增殖与分化成抗体分泌细胞的过程中,需要巨噬细胞对抗原的处理与提呈,需要 T_H 细胞的协同,以及 T_S 细胞的调节,从而阐明对非己抗原的应答不是单个细胞的行为,而是多种免疫细胞相互作用的结果。此后金克纳克(Zinkernagel)等进一步发现,免疫细胞间相互作用,只有在二者主要组织相容性分子(MHC 分子)相一致时才能发生,即 MHC 限制性。在免疫应答的调节方面,耶纳(Jerne)根据抗体分子独特型的概念,提出了免疫应答中独特型网络调节的理论,是现代免疫学理论的重大发展。80 年代初开始,随着多种细胞因子基因的相继克隆化,已能用基因工程的方法生产各种纯化的重组细胞因子,促进了对细胞因子的作用以及细胞因子受体结构的研究,并形成了细胞因子的作用及调节的网络概念,对理解免疫细胞间相互作用的过程有重要的意义。

免疫应答过程中多种细胞的相互作用以及 MHC 限制性,独特型网络及细胞因子网络调节的概念,揭示了免疫系统对“自己”与“非己”的识别和应答是一个十分严密的,受多重控制的生物学过程,它保证了免疫系统能准确地识别“自己”与“非

己”，将免疫应答控制在适度的范围之内。目前已明确，免疫耐受的形成与维持也是多种细胞相互作用的结果，也受MHC限制，受独特型及细胞因子网络的调节。

免疫学基础研究另一方面的重大突破，是阐明了抗体多样性的遗传基础，以及T细胞抗原受体的结构及其基因组成。70年代末，利根川进用核酸分子杂交技术研究B淋巴细胞分化发育过程中，免疫球蛋白(Ig)基因结构的变化，阐明了Ig可变区(V区)基因重排及突变是形成V区基因结构多样性的原因，从而解释了抗体多样性的起源，同时也为基因工程抗体的研究提供了理论依据。此后，缪尔(Meur)和大卫(Davis)等用抗T细胞克隆型单抗证明了T细胞抗原受体的异二肽链结构，并明确了它们也是由可变区基因片断经重排后形成的V区基因以及稳定区(C区)基因编码的。但T细胞抗原受体的V—C基因与Ig的V—C基因分别存在于不同的染色体上，是完全不同的两组基因。T细胞抗原受体的本质及其基因结构的阐明，为进一步研究T细胞识别抗原的特点以及T细胞自身耐受的形成奠定了基础，在理论和实践上都具有重要意义。

2. 免疫系统与神经、内分泌系统相互关系的研究丰富了对机体内环境稳定机制的认识

80年代初发现，免疫细胞可以合成和释放阿片肽。此后，对免疫系统与神经、内分泌系统相互关系的研究取得了迅速的进展。目前已经证实，免疫细胞表面具有多种神经递质和内分泌激素的受体，而神经细胞表面也具有免疫细胞因子(如白细胞介素，干扰素等)的受体。进一步的研究发现，免疫细胞可以合成和释放内分泌激素(如ACTH)和神经递质(如脑啡肽)。这样，免疫系统和神经、内分泌系统之间可以通过各自的细胞表面受体及释放的介质进行信息交流和功能调节，共同维持机体内环境的稳定。

用微观分子的活动来解释机体整体功能的特征，是神经、内分泌、免疫系统相互关系研究的一个重要特点。这标志着人体科学的研究进入了一个新的阶段，即对生物大分子结构与功能的研究不是分割，而是导致了对生物整体功能的更深刻的认识，因而在整个生命科学的研究中都有重要的意义。

3. 免疫学向基础医学和临床医学各学科的渗透促进了医学的发展

免疫学的发展对基础医学和临床医学的发展都产生了重大的影响。免疫生物学的研究揭示了机体免疫系统的结构和功能，大大地丰富了解剖学、组织学和生理学的内容；免疫病理学的研究阐明了许多原来病因不明的疾病的发病机理，同时加深了对许多疾病病理基础的认识，促进了病理学的发展；免疫药理学研究不但丰富了传统药理学的内

容，而且导致了一大类与传统药物不同的新型药物——生物应答调节剂的问世；抗感染免疫的研究探讨了病毒免疫、细菌免疫、寄生虫免疫的机理，并开展了新型疫苗的研制，促进了病原学的发展。

免疫学向临床医学的渗透更深刻地改变了医学的面貌。免疫学的发展将有可能在下列重要领域内进一步推动医学的进展：

第一，恶性肿瘤的防治。近十多年来，免疫学研究发现了一大类具有广泛生物活性和抗肿瘤作用的生物制剂，称为生物应答调节剂(Biological Response Modifier, BRM)，BRM包括：抗肿瘤单克隆抗体及其导向药物，细胞因子及造血生长因子，过继转移的免疫活性细胞(LAK和Till)，分子疫苗，细胞因子基因治疗等。BRM的出现使肿瘤生物治疗有可能成为继手术、放疗、化疗之后的第四种肿瘤治疗方法，从而为人类战胜肿瘤开辟了新的途径。

第二，器官移植。同种异体器官移植的主要障碍是受体对移植物的免疫排斥。HLA配型及免疫抑制药物的应用明显地提高了器官移植的成功率。70年代以来发现的环孢素A(C₀A)和FK-506具有更强的抑制活性和特异性，它们的临床应用使器官移植进入了一个新时期。免疫药理学研究将发现更为有效的新型免疫抑制药物，进一步推动临床器官移植的发展。免疫耐受的人工诱导是解决器官移植排斥的理想方法。80年代起，免疫耐受的研究已取得了重大的进展，它的研究成果必将为移植排斥问题的最终解决开辟道路。

第三，传染病的防治。细菌和病毒疫苗的发明对多种烈性传染病的防治作出过重要贡献。目前，人工合成多肽疫苗、基因重组疫苗、独特型疫苗等新一代分子疫苗的研究将为传染病的控制开辟新的前景。基因重组肝炎疫苗已成功地用于高危人群的预防，艾滋病的最终防治也可能有赖于高效疫苗的发明。

第四，免疫性疾病的防治。免疫性疾病主要指过敏性疾病、自身免疫病、免疫缺损病等。新型免疫调节药物的研究将为免疫性疾病的治疗提供新的手段。免疫调节的研究将最终阐明免疫性疾病的发病机理和发病过程，从而为这类疾病的治疗和预防提供新的思路。

第五，生殖控制。生殖免疫学的研究可能为避孕和人工流产提供新的手段。目前，抗精子疫苗及抗早期胚胎抗原的疫苗正在研制中。生殖免疫的研究也为不孕症的治疗提供了可能。

第六，延缓衰老。免疫功能的衰退与衰老的发生互为因果，密切相关。抗衰老免疫的研究可能发现一大类具有恢复和促进老年机体免疫功能的药物，它们的应用将为延缓衰老作出贡献。

三、我国免疫学的发展现状

1. 涉及的领域

近十余年来,我国免疫学研究范围逐步扩大。据自然科学基金委员会提供的资料,1982~1991年的10年间,在免疫学的项目下共资助了135项课题的研究,已涉及现代免疫学研究的大部分领域。其中对细胞因子的研究、HLA及抗原多态性的研究、免疫耐受与免疫重建的研究、免疫细胞分化的研究、单克隆抗体与导向药物的研究、中药免疫药理研究、白细胞分化抗原的研究、免疫性疾病的发病机理的研究,以及临床免疫的有关研究等都取得了较好的成绩。在免疫学技术方面,血清学及免疫化学技术和各种标记技术都已广泛应用于生物医学研究的许多领域。单克隆抗体技术已相当成熟,基因工程技术也已在逐步推广开展。这些都标志着我国生物高技术研究已经具备了深入发展的条件。

2. 水平估计

80年代是我国免疫学发展的重要时期,目前已初具规模。主要表现在:

(1)队伍形成。据初步估计,我国目前从事免疫学研究的人员大约有700人左右,其中有一批素质较好,水平较高的学科带头人。他们都受过国内外免疫学的严格训练,大多具有博士、硕士学位。这是我国免疫学现在和将来发展的重要保证。

(2)已经形成了若干各具特色的免疫学研究中心,它们分布在各大区和主要城市,具有较好的设备条件和研究队伍。

(3)在免疫学研究的某些领域已取得了较好的成绩。如中药免疫药理研究已建立了从整体到细胞、分子水平的,比较全面的免疫学检测技术和多种实验动物模型,开辟了具有我国特色的免疫药理学研究领域。在临床免疫的某些领域,如骨髓移植与免疫重建的研究方面也都达到了世界先进水平。

尽管如此,从总体上看我国免疫学研究水平与世界先进水平相比,仍有很大差距,主要表现在研究领域偏重于免疫学的应用研究和应用基础研究,基础研究明显落后。当代基础免疫学是整个免疫学研究中最具特色,最光彩夺目的部分,它的研究成果在生命科学中都是出类拔萃的。我国免疫学研究在基础免疫学方面最为薄弱,这个领域的大多数重要前沿在我国尚未涉及或水平不高,几无独创性的研究成果。1992年8月召开的第八届世界免疫学大会共收到论文4094篇,我国只有70篇,占1.7%;分组报告1743篇,我国只有4篇入选,占0.2%。我们必须正视这个严峻的现实。

3. 制约因素

(1)人才短缺。表现在队伍不稳定,尤其是青

年人才流失严重;学术带头人年龄渐趋老化,本世纪末,80%以上的学术带头人将退休,人才断层问题应引起高度重视。

(2)研究经费投入不足。据自然科学基金委员会的资料,1982~1991年10年间,我国投入免疫学基础研究的经费为449.6万元,平均每个课题为3.3万元。经费投入不足不但制约了研究水平的提高,而且难以聚集人才。

(3)支撑产业落后。我国实验动物品种以及研究用试剂的供应很落后。小型仪器陈旧,大型仪器缺乏,尤其是质量难以保证,使我国对研究的有限投入有相当大部分流入科研运转之外。

四、我国免疫学的中、近期发展战略

1. 战略目标

我国免疫学发展战略目标必须与我国科学发展的总体水平和综合国力相适应,同时也必须考虑到我国免疫学研究的现有基础。综合上述考虑,我国免疫学发展的中、近期目标应是力争在2000年达到:在若干已有较好基础的研究领域逐步接近世界先进水平,并努力创新,力争在世界免疫学前沿有一席之地,同时要有重点地扩展新的基础研究领域;在我国资源较好的领域,如中药免疫药理研究方面应有较大发展,在用免疫学方法治疗肿瘤、防治传染病、生育控制等方面能做出有独创性的成果;免疫学支撑领域的研究要有较大发展,能提供品种比较齐全的实验动物和试剂,高级实验室仪器尽量做到国产化。

2. 优先发展的领域及定向课题

(1)免疫生物学:免疫细胞发育与分化的研究,免疫耐受与免疫重建的研究,免疫系统与神经、内分泌系统关系的研究。

(2)分子免疫学与免疫遗传学:免疫分子(抗体、补体、细胞因子)的基因及其调控的研究,基因重组抗体、补体、细胞因子的研究,HLA的结构与功能的研究。

(3)免疫药理学:BRM作用及机理的研究,中药免疫调节作用及其机理的研究,微生物来源的免疫调节药物的作用及机理的研究。

(4)免疫病理学:自身免疫病、免疫缺损病及过敏性疾病的发病机理及治疗的研究。

(5)生殖免疫学:母胎耐受机理的研究,不孕的免疫学机理和免疫避孕的研究。

(6)临床免疫学:移植排斥机理与抗移植排斥的研究,肿瘤与免疫系统关系及肿瘤生物治疗的研究,艾滋病的诊断、预防与治疗的研究,新型抗感染疫苗的研制。

(责任编辑 冷远猷)