

免疫学与免疫化学技术

北京医学院微生物教研组

1976年1月

目 录

第一篇 免疫学基本理论	1
第一章 机体的免疫系统.....	1
第一节 免疫的概念.....	1
第二节 非特异性免疫.....	3
第三节 特异性免疫.....	4
第四节 免疫系统的组织结构.....	4
第二章 免疫反应的过程与生理功能.....	10
第一节 抗 原.....	10
第二节 体液免疫反应.....	14
第三节 细胞免疫反应.....	36
第四节 免疫反应的生理功能.....	38
第三章 免疫病理.....	42
第一节 变态反应.....	42
第二节 自身免疫.....	46
第四章 免疫预防.....	53
第五章 免疫抑制疗法.....	63
第二篇 临床免疫	75
第一章 补体系统与疾病.....	75
第一节 补体系统.....	75
第二节 补体的生物活性与免疫病理.....	80
第二章 移植免疫.....	84
第一节 移植免疫的基本概念.....	84
第二节 移植免疫进展.....	88
第三章 肿瘤免疫.....	93
第四章 免疫缺损病.....	96
第五章 高免疫球蛋白血症.....	103
第六章 慢性支气管炎免疫球蛋白水平的动态分析.....	118
第七章 乙型肝炎.....	124
第三篇 免疫化学技术	143
第一章 免疫球蛋白.....	143
第一节 免疫球蛋白的提取与分.....	143
一、IgG 的提取.....	143
二、IgA 的提取.....	144
三、IgM 的提取.....	145

四、IgE 的提取	147
五、连续提取法	147
六、制备电泳分离法	150
第二节 免疫血清的制备	151
第三节 免疫球蛋白定量的标准	154
第四节 免疫球蛋白断链法	175
一、基本原理	175
二、巯基乙醇断裂 IgG 法	176
〔附一〕巯基乙醇制备法	180
〔附二〕碘乙酰胺制备法	183
第二章 凝胶过滤与离子交换层析术	186
第一节 凝胶过滤	186
第二节 离子交换层析法	194
第三章 亲和层析法纯化抗体和抗原	203
一、基本原理	203
二、基本操作方法	203
(一) 活化载体	203
(二) 偶联蛋白	203
(三) 层析吸附与解吸附	203
〔附一〕 Sepharose 4 B 的制备法	205
〔附二〕 溴化氰合成法	206
第四章 免疫化学鉴定技术	210
第一节 琼脂免疫电泳	210
第二节 醋酸纤维素膜电泳与免疫电泳	221
第三节 聚丙烯酰胺凝胶电泳与免疫电泳	231
第四节 单向定量免疫电泳	244
第五节 双向定量免疫电泳	245
第六节 单向免疫扩散技术	245
第七节 放射免疫分析技术	248
第八节 荧光抗体免疫电泳	251
第九节 对流免疫电泳	252
第五章 荧光免疫技术	254
一、基本原理	254
二、荧光色素标记抗体方法	256
三、非特异性荧光染色因素的去 除	258
四、标本的制作与染色方法	260
五、荧光显微镜与标本观察	265
六、荧光免疫法的应用	268
第六章 乙型肝炎的实验室诊断	270
第七章 肺癌的免疫化学诊断	288
第八章 痢疾活菌苗免疫效果检测	290

第一篇 免疫学基本理论

第一章 机体的免疫系统

(Immuno System of Organism)

第一节 免疫的概念

(The Conception of Immunity)

“对立统一规律是宇宙的根本规律”。当病原微生物侵入机体后，即与人体组成一对矛盾。在双方斗争过程中，如果体内正常组织结构，机能或代谢活动受到破坏，引起组织损伤性病变，就造成传染；人体受到病原体侵袭后，则动员全身各种防御机能来消除病原体及其毒性产物，在神经体液的调节下，不断增强抵抗力来消除病因，以恢复机体的相对稳定性，就表现为免疫。关于免疫的概念最早可能来自于十八世纪左右中国医书《免疫类方》，其意义是预防疾病或驱除疾病。在西方医学中免疫 (Immunity) 一词系起源于拉丁语 Immunis 系法律概念，意为免除负担，后引用于医学，意即免除感染。因此在医学领域里，人们最早把免疫看做是人体对疾病的一种防御机能。并且认为是对机体的一种保护作用。因此，病原体的感染作用，与机体的抗感染作用 (免疫)，是相反相成的，“失去一方，他方就不存在。”没有感染也就无所谓免疫，矛盾着的对立面又统一，又斗争，由此推动着疾病的发生与发展。“唯物辩证法认为外因是变化的条件，内因是变化的根据，外因通过内因而起作用。”当然，没有病原微生物的存在，就没有传染的发生，但是病原微生物侵入机体后是否能引起传染的发生呢？这就取决于病原微生物、机体，以及环境因素的影响。

从病原微生物方面讲，除去具有毒力以外，还要经适宜的侵入途径，例如经皮肤，粘膜的接触传染 (疖、痈、性病等)，经飞沫或灰尘块的呼吸道传染 (猩红热、肺结核、流行性脑脊髓膜炎等)，经消化道传染 (细菌性痢疾、伤寒或副伤寒病等)，经昆虫媒介传染 (鼠蚤可引起鼠疫)。除单一途径外，有些病原菌往往可通过多种途径使人得病，例如结核杆菌最常经呼吸道传染引起肺结核，但也可经消化道引起原发性肠结核，还可经皮肤引起皮肤结核等。当病原微生物经适宜途径进入机体后，除可在侵入局部繁殖外，一般都能直接播散，或经淋巴而入血流，或直接侵入血流而在适合的组织或器官内进行繁殖，如机体抵抗力低时则造成病变并出现临床症状，称为显性传染，即传染病的发生。如果机体抵抗力强时，则不产生病变或病变轻微而不出现临床症状，称为不显性传染或隐性传染。当传染病痊愈后，病原微生物可以不立即消失，而在机体内继续存留一个或长或短的时期，则称为带菌者 (如带

有伤寒、痢疾杆菌、白喉杆菌或脑膜炎双球菌等)。至于病原微生物为什么常定位于一定的组织或器官而引起疾病,如肺炎双球菌主要定位于肺脏,脑膜炎双球菌主要侵犯脑脊髓膜部位而引起病变。一般认为,这和病原微生物的性质、机体解剖学、生理学的特点,不同组织的生化反应,以及机体的防御机能等有关,但目前对这方面的知识还很肤浅,具体资料也不够多,因此,对这些问题还有待于进行深入的研究。

在构成传染方面,机体因素是起主导作用的,病原体是外因,外因只有通过内因才能起作用。中国医学对于机体防御机能在疾病发生发展中的重要作用早有认识,如《内经》中记载“正存于内,邪不可干”,“邪之所凑,其气必虚”。由此可见,中国古代医学早已提出:正气存于体内,邪气是不能侵害机体的,若人的正气先虚,邪气才有可乘之机。说明致病因子只是引起疾病的条件,机体才是疾病发生的依据,致病因子必须通过机体才起作用。

中国医学也早已观察到患过某些传染病后,不再被传染的事实,即病后免疫现象,例如称天花(痘疮)为“百岁疮”,意思是指得过一次天花以后,可以太平终身,寿至百岁。十六世纪,中国民间就已应用患轻天花病人的痘痂给健康儿童接种,以预防天花,并引起邻国的注意,当时俄罗斯、土耳其等国曾派医生到中国学习种痘术。直到一九〇六年英国医生琴纳(Edward Jenner)发现用牛痘疫苗接种也能预防天花,并且比用人痘安全,才改用牛痘苗。天花的预防接种,可以说是免疫学的开端。通过以上记载不难看出,中国古代医学对机体防御机能已经有了比较全面的认识,即不但观察到对传染病具有一般的抵抗力,而且还观察到有特异的病后免疫力,并把这种现象应用于医学实践,以预防传染病的发生。在当时的医学水平上是不可能具体回答什么是引起传染病的外因,什么是机体的防御机能,但是中国古代医学的这些发现,已被现代医学证明是符合科学事实的。

人们对抗感染免疫现象本质的认识是从十九世纪末期开始的,这是因为在本世纪已经有了细胞学的发展,以及一些基础医学的发展,这大大促进了对机体防御机能的研究。当时对机体免疫性的认识有两派不同的观点,一派是以俄国学者梅奇尼柯夫(Metchnikoff)为代表,他首先发现细菌侵入机体后,可被体内具有吞噬能力的细胞所吞噬,再由吞噬细胞的酶将细菌消化,并提出机体的白血球及肝脾等内皮细胞具有吞噬微生物的特性,如机体内的各种吞噬细胞具有强大的吞噬作用就有免疫性,如作用微弱或者没有吞噬能力就没有免疫性。因此,提出了细胞免疫学说,并认为是机体抵抗传染病的主要因素。另一派是以欧立希(Paul Ehrlich)为首的体液学派,他们用生物化学方法研究免疫现象,认为机体受病原微生物或其毒素刺激后,机体细胞能产生一种杀菌物质或能中和毒素的物质,称为抗体或抗毒素,它们存在于体液或血清内,认为是机体抵抗传染病的主要因素。两个学派长期以来发生争论,这是由于他们从不同的角度,用不同的方法都只阐明了部分免疫现象,他们的结论对机体免疫性的认识,无疑是起到了积极的作用。但是,他们的学术观点却都存在着片面性。以后的研究证明吞噬细胞的作用在体液因素的参予下,细胞吞噬细菌的能力大大增强,因此二种免疫因素在机体的调节下起着协同的作用。

第二节 非特异性免疫

(Non-specific Immunity)

这种免疫功能是生物在种系发展过程中不断与病原微生物斗争中形成的并可遗传给后代。由于这种免疫力不是某一个体所特有，也不是专对某一病原微生物起作用。所以，称为非特异性免疫，它是与人体的组织结构和生理机能密切相关的。

1. 皮肤和粘膜的保护作用 (The Protection of Skin and Mucous Membrane): 正常的皮肤表层与粘膜具有机械保护作用。能阻止一般病原微生物的侵入，如鼻孔中的鼻毛、上呼吸道上皮的纤毛及分泌的粘液均可协助除菌。此外，汗腺分泌的乳酸，皮脂腺分泌的脂肪酸，唾液与眼泪中的溶菌酶，胃酸以及消化道内的蛋白分解酶都有杀灭病原微生物的作用。机体的血脑屏障对于脑膜炎双球菌、流行性乙型脑炎病毒等的侵袭具有一定的防御能力，如有些病人的血流及皮疹中可分出脑膜炎双球菌，但无脑膜炎病变发现。孕妇的血胎屏障对胎儿也有一定的保护作用。

2. 吞噬作用 (Phagocytosis): 体内的中性多形核白细胞、肝、脾、肺、淋巴窦、骨髓等网状内皮系统的巨噬细胞及大单核细胞都有吞噬能力。在病原菌被吞噬后，由于吞噬细胞内的酸碱度较低 (pH 约 4—5)，加上胞内的吞菌素与溶菌酶等作用，可将原菌杀灭。但也有些细菌，如脑膜炎双球菌、结核杆菌、布鲁氏杆菌等被白血球大单核细胞吞入后，不但不被杀死，反而能在吞噬细胞中繁殖，使细胞死亡，这种不完全吞噬 (或未完全吞噬) 不仅未能消灭细菌，反而帮助了它们在体内的扩散与蔓延。

3. 体液中杀微生物物质 (Antimicrobial Substances of Body Fluids): 在正常体液中，特别是在血清中含有多种非特异性的杀灭微生物的物质，如补体系统 (Complement System)、备介素 (Properdin)、溶菌酶 (Lysozyme) 等。补体 (C_1-C_9) 是蛋白质，在新鲜血清中含量丰富，对热不稳定，补体具有溶解细胞 (溶菌溶血) 及促进吞噬的作用。当特异性抗体存在时，补体对许多阴性细菌有显著的杀菌或溶菌作用。备介素是正常乙种球蛋白。当备介素、补体和镁离子在一起时，在体外可溶解阴性杆菌。动物实验和临床资料发现在大量失血、烧伤等以后，机体非特异性免疫力的降低可能与体内备介素水平的下降有关。溶菌酶也是蛋白质，且存在于白血球内，能杀死多种细菌，并能溶解一些阳性细菌。乙型溶菌素是赖氨酸多肽，只存在于血清中，也能溶解阳性细菌，但其作用不如溶菌酶强。

4. 组织中的杀微生物物质 (Antimicrobial Substances of Tissue): 在正常组织中也含有一些能杀灭微生物的非特异性物质。如：脾、脑等组织和红细胞中都有不同氨基酸组成的碱性多肽 (Basic polypeptide) 能杀灭多种细菌。除上述非特异性物质外，组织内氧的分压等对一些病原菌也不适宜，因此，一些厌氧芽胞杆菌就不能在正常组织中生长。

此外，机体的正常菌丛对于一些病原菌也有拮抗作用。例如，口腔中涎液链球菌可以产生过氧化氢，它对白喉杆菌与脑膜炎双球菌有毒性作用；阴道粘膜有嗜酸乳杆菌能发酵从阴道上皮分泌的糖原，而使阴道分泌物呈强酸性，具有抑制多种细菌 (包括链球菌与葡萄球菌在内) 的作用。

机体在营养不良，代谢紊乱如糖尿病、消耗性疾病，以及创伤失血、放射病等情况下，机体抗传染的天然防御机能都可降低。这时，一些原来对机体无害或为害不大的微生物，如大肠杆菌、变形杆菌、绿脓杆菌等，就可以引起严重的甚至是致死性的疾病。

近年来，对如何提高机体非特异性免疫的研究，受到很大重视，因为它可以提高机体的抗感染、抗辐射、抗肿瘤的能力，因此对这些病的预防和治疗可能有很大意义。人们发现给机体注射一定量的脂多糖，或注射卡介苗（B、C、G）均可增强机体网状内皮系统的功能。关于中国医学中针灸能增强机体免疫力的作用，也开始受到国内外的重视。根据初步观察，针灸能使血液中多核细胞数增高，能增强白血球及网状内皮细胞的吞噬能力，以及可增高血液中补体及抗体的含量，这些工作目前正处于研究阶段，是一个提高机体抵抗力的重要途径。

第三节 特异性免疫

(Specific Immunity)

对机体这种免疫功能的认识，是从病后免疫现象开始的，正如上节已经介绍过的人们早已观察到出过一次天花以后，在一生中就很少再得第二次天花，但是，这种天花的病后免疫力却不能防止感染其它传染病，所以，把这种免疫现象称之为特异性免疫。这种免疫功能只能在高等动物体内才有，从脊椎动物开始到哺乳动物，直到人类，而且动物愈进化，这种功能愈完备，而无脊椎动物则只具有非特异性免疫。由此可见，这种免疫现象是一种复杂的生理机能，因此它需要在高度分化的组织和细胞的参予下才能完成的。

近十年来，由于免疫生物学的进展，人们发现在高等动物体内存在着具有免疫功能的组织系统，即免疫淋巴组织和免疫活性细胞（即能接受抗原刺激产生免疫反应的淋巴细胞）。这些细胞受到刺激后，即可分化，增殖，最后产生二种具有生物活性的成分，即免疫球蛋白形成体液免疫和免疫效应淋巴细胞形成细胞免疫。体液免疫和细胞免疫既可引起对机体具有保护作用的抗感染免疫，也可在一定条件下引起机体组织或细胞损伤，即免疫病理作用。

第四节 免疫系统的组织结构

(The Histological Structure of Immune System)

生物体，无论从低等到高等生物都有一种排除侵入体内异物的本能，这可看做是生物体的一种生理防御机能，一般都是由细胞吞噬作用来完成这种功能。而在高等生物，由于组织机能进一步分化，则是由血液内的多形核白细胞和网状内皮系统的吞噬细胞来完成，这种排除异物的作用是没有选择的，所以，把它看成是一种非特异的免疫功能。对高等生物机体来说，不仅有排除异物的机能，而且还有“识别”和排除异构分子的机能，特别是对异构蛋白质分子的识别和排除作用。所谓异构蛋白质分子（非己成分）是指和机体自身组织蛋白质分子（自己成分）在化学结构上不相同的蛋白质分子而言，这种异构蛋白质分子，也往往引起

对高等生物体的有害作用。因此，这种对异构分子的识别和排除机能，是高等生物机体更为精细的防御机能，也是生物机体高度进化的反映。这种对“自己”与“非己”物质在分子水平上的“识别”与排除作用是有特异性的，是由机体特定的免疫活性细胞完成“识别”异构分子的作用。因此，把这种作用称为特异性免疫。对机体免疫系统组织结构的认识，是最近十年来从动物实验以及从人体所间接观察到的一些事实得到的。因此，对人体免疫系统结构与功能的认识，还有很多不清楚的问题，需要今后进行更多的研究工作。

在高等动物体内免疫系统是由免疫淋巴组织，可分为中枢淋巴组织与周围淋巴组织，和免疫淋巴细胞组成。总结如下表：（表1）

表 1 机体的免疫系统

免 疫 系 统 (特 异)			扩 大 系 统 (非特异)	
中 枢 淋 巴 组 织	周 围 淋 巴 组 织	免 疫 活 性 淋 巴 细 胞	细 胞	体 液
胸 腺	脾 淋 巴 节	T. 淋 巴 细 胞	巨 噬 细 胞 白 细 胞 血 小 板	补 体 系 统 凝 血 系 统 碱 性 肽 干 扰 素
法 氏 囊 或 类 似 组 织	其 他 淋 巴 组 织	B. 淋 巴 细 胞	肥 大 细 胞	其 他 因 子

一、中枢淋巴组织 (Central Lymphoid Tissue)

1. 胸腺 (Thymus)：关于胸腺的功能，过去一直不明了，现在通过很多动物实验证明，它对机体免疫功能的建立起重要作用。如果生物在出生时摘除胸腺，则可阻止动物淋巴组织的正常发育，而且在体循环内小淋巴细胞明显减少，在脾和淋巴节一定区域的小淋巴细胞数下降，对机体的体液性免疫影响不大，而对细胞免疫则明显降低。但成年动物胸腺摘除则对机体免疫功能影响不大。可见，胸腺的作用是在胚胎和新生期对机体免疫功能的形成有关。现已证明胸腺能分泌胸腺激素和淋巴细胞增多刺激因子，在胚胎期能把来自骨髓的淋巴样细胞转化为具有免疫活性的淋巴细胞。然后，此种淋巴细胞经血流转移至周围淋巴组织脾白髓和淋巴节的付皮质区 (White pulp of spleen and subcortical regions of lymphnode) 生长繁殖。因为这种淋巴细胞是受胸腺 (Thymus) 控制形成的，所以，称为胸腺依赖性淋巴细胞或T淋巴细胞 (Thymic-dependent lymphocyte)，此种细胞如受抗原刺激则能生成免疫淋巴细胞，而不产生免疫球蛋白，所以和细胞免疫有关。

2. 法氏囊 (Bursa of Fabricius)：为机体内另一种免疫中枢淋巴组织，这种组织可在鸡体内发现，是靠近泄殖腔附近的一种淋巴组织，它在胚胎期也能控制形成一种免疫活性淋巴细胞，此种细胞到周围淋巴组织脾红髓和淋巴节的皮质区 (Red pulp of spleen and cortical regions of lymphnode) 繁殖。因为它是受法氏囊控制形成的，而不是由胸腺控制形成的，所以把这种细胞称为非胸腺依赖性细胞或B淋巴细胞 (Thymic-independent lymphocyte)。这种免疫活性细胞受抗原刺激后，可转化为浆细胞，并能产生各种免疫球

蛋白。所以，这种细胞和体液免疫有关，但在动物和人体内尚未发现和法氏囊相类似的淋巴组织，推测人的骨髓、肠道淋巴组织和扁桃体有类似法氏囊的作用。关于免疫活性细胞发生过程可见下图。（图1）

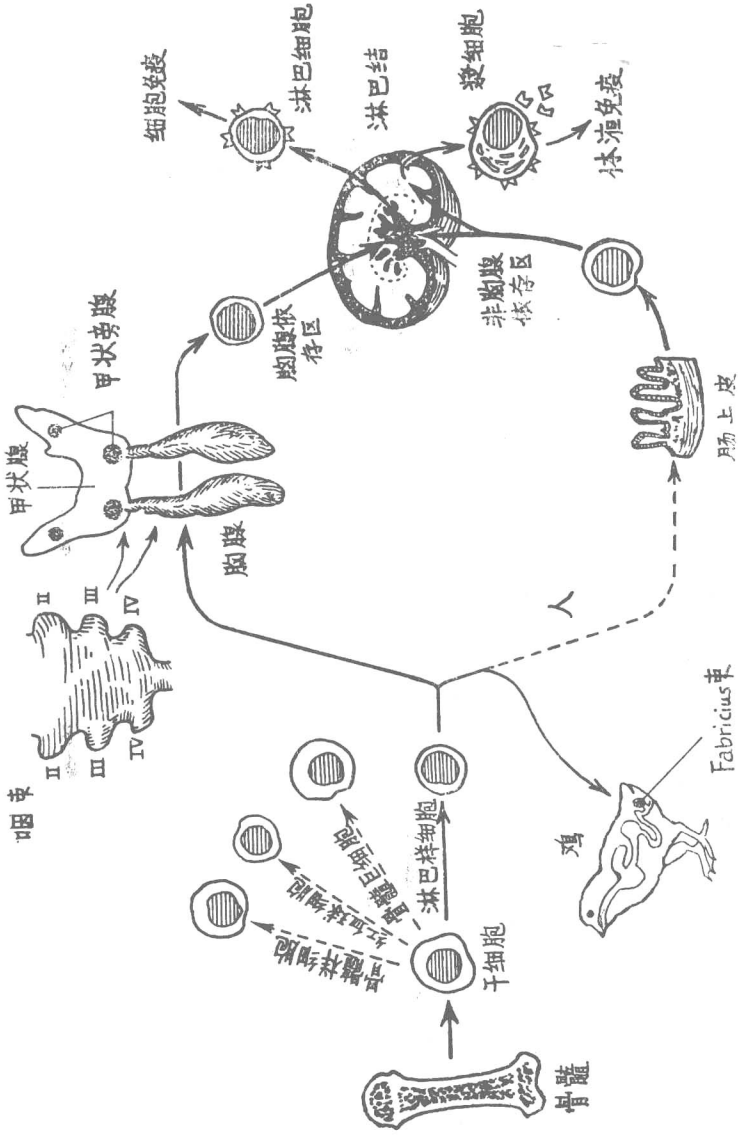


图 1 免疫系统

二、周围淋巴组织 (Peripheral Lymphoid Tissue) (图2)

1. 淋巴结 (Lymphnode)：是最重要的免疫活性器官，沿周围淋巴管分布于机体的许多重要部位，有收集大分子和抗原性物质的作用。其结构包含有衬以巨噬细胞的淋巴窦，对异物和抗原性物质具有吞噬作用。淋巴窦和含有淋巴滤泡的皮质紧密相连，淋巴滤泡数目的多少和大小反映淋巴结的免疫活性。在皮质下部为副皮质，为聚集淋巴细胞的胸腺依赖区。通向输出淋巴管的髓索，在受抗原刺激的淋巴结中可含有极大量的浆细胞。

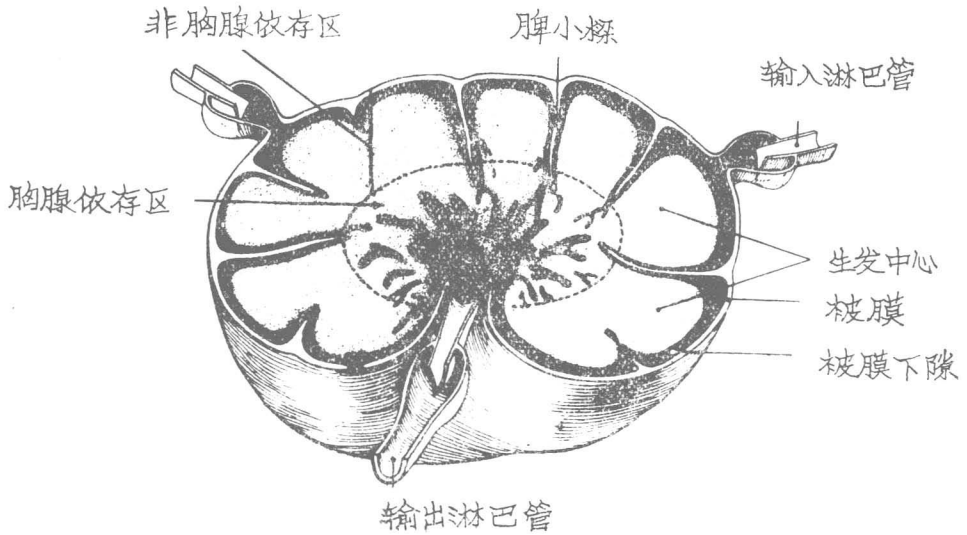


图2 淋巴结的结构

表 2 淋巴结的结构

部 位	细 胞 类 型	功 能
淋巴窦	巨噬细胞	吞噬异物和抗原性物质
皮质 (非胸腺依赖区)	B. 淋巴细胞	体液免疫 (产生各种免疫球蛋白)
副皮质 (胸腺依赖区)	T. 淋巴细胞	细胞性免疫 (免疫效应淋巴细胞)

2. 脾 (Spleen): 包括含有大量衬以巨噬细胞的脾窦, 聚集淋巴细胞的脾白髓 (胸腺依赖区) 和淋巴滤泡, 以及含有浆细胞的红髓 (非胸腺依赖区)。因此, 淋巴节与脾脏具有两种功能:

① 吞噬细胞成分, 可以清除流经各自器官的血液和淋巴中之异物。

② 淋巴滤泡、浆细胞、淋巴细胞 (包括 T 细胞和 B 细胞) 可参予对异构抗原的特异性免疫反应。(图 3)

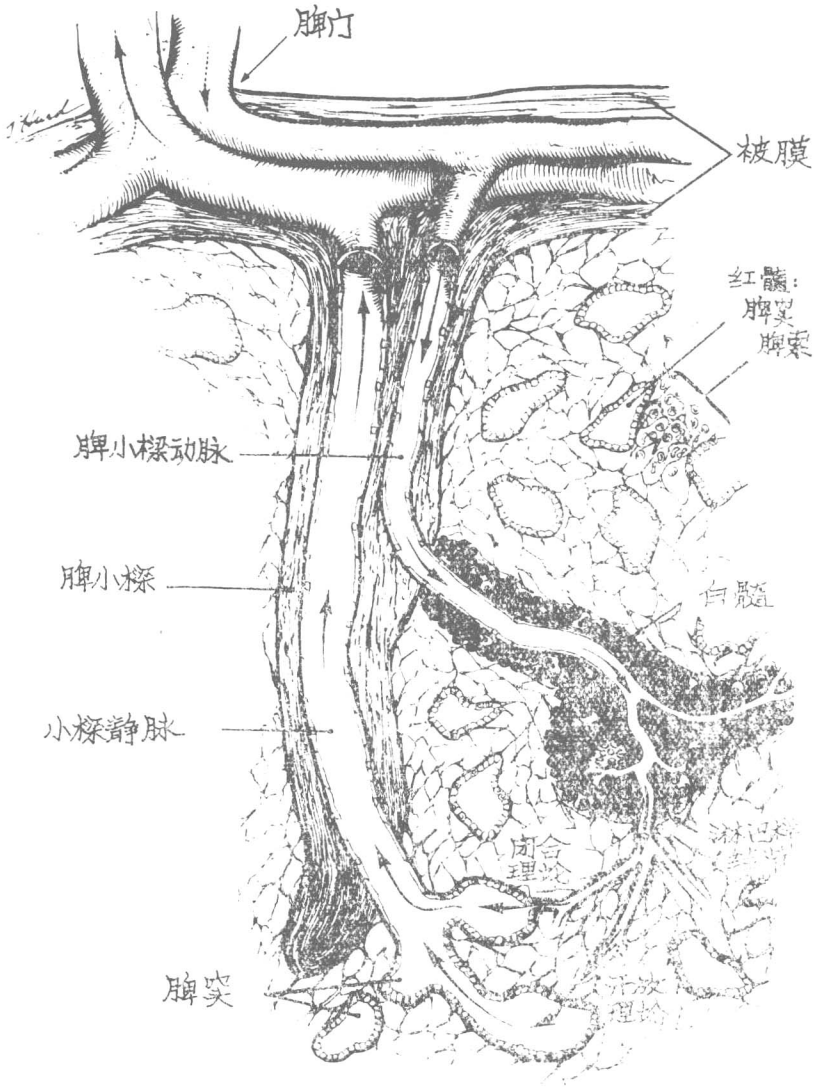


图3 脾 的 结 构

三、免疫活性细胞 (Immuno Competent Cell, I.C.C.)

在特异性免疫反应中起主要作用的为小淋巴细胞, 它们的免疫功能是在胚胎期形成的。把这种能接受特异抗原刺激的淋巴细胞称为免疫活性细胞。因为它们的来源不同, 功能亦不

同，如受胸腺影响生成的胸腺依赖性淋巴细胞（T细胞）受抗原刺激后，则可分化，增殖，最后形成具有细胞抗体的免疫淋巴细胞，可引起细胞性免疫反应。非胸腺依赖性淋巴细胞（B细胞）受抗原刺激后，则分化、增殖，最后为能产生各种免疫球蛋白的浆细胞，可引起体液免疫。

T细胞与B细胞的区别，可见下表三。

表 3 T 细胞与 B 细胞的区别

性 状	T 细 胞	B 细 胞
大小	较大	较小
负电荷	++	+
染色性	++	+
吸附力（玻璃、尼龙）	+	++
寿命	一年以上	数日——数周
再循环	60%	少
电镜观察	表面平滑，突起少	表面有毛状突起
θ 抗原（T抗原）	+	-
B抗原	-	+
表面免疫球蛋白	-	+
与羊红细胞结合	+	-
C ₃ 受体	-	+
PHA作用	+	-
对细胞毒性药物（环磷酰胺等） 和照射的敏感性	敏感性差	较敏感

第二章 免疫反应的过程与生理功能

(The Immune Response and Physiological Function)

机体的免疫反应是指抗原性物质进入机体后，如何产生体液免疫（即免疫球蛋白的产生），或细胞免疫（即免疫效应淋巴细胞的产生）。对这一问题的研究，不但在理论上具有重要意义，如研究抗体的生物合成过程，而且在医学实践上也有着重要意义，如对增强机体感染免疫提供了理论基础，从而促进了人工免疫的发展，并且大大有助于了解在免疫功能异常情况下，机体是如何产生免疫病理反应的，以及在医疗过程中，为正确应用免疫抑制疗法提供了理论根据。因此，在本章内首先讨论有关抗原抗体的免疫化学，然后讨论体液免疫和细胞免疫的形成过程与生理功能。

第一节 抗 原

(Antigen)

抗原的概念 (Conception of Antigen) 凡是能够激活机体免疫活性细胞并能与相应抗体或免疫效应淋巴细胞起特异结合，或特异反应的物质称为抗原。这种激活作用是建立在免疫细胞表面受体与相应抗原分子间的化学结合的基础上。因此，一种物质有没有抗原性（即有无引起机体免疫反应的作用），取决于二个因素，即抗原分子表面有没有特定的化学结构，和生物机体有没有相应的免疫活性细胞所决定。既不是任何物质都有抗原性，也不是凡有抗原性的物质，对任何机体都能引起免疫反应。从抗原性物质本身来讲，它必须具备以下几个条件：①抗原性物质必须具有特定的化学基团；②必需是大分子物质，否则易被机体排除（一般分子量需在一万以上）；③由于机体对自身组织蛋白质，在免疫功能正常条件下，不形成免疫反应，所以，抗原性物质必需是异构大分子物质；④在机体内不易被蛋白水解酶完全水解，否则，易丧失其抗原性。现代免疫学对了解抗原的分子结构和对细胞表面受体的化学性质的研究已成为十分重要的课题。

在化学组成上分析，一切抗原性物质，不外是由蛋白质 (Proteins)、多糖类与类脂 (Polysaccharides and Lipoids) 组成的。实验证明抗原性物质的分子量一般都在一万以上，若将大分子量的蛋白质水解为小分子量的腺或肽，则抗原性亦随之消失。这可能是由于大分子胶体不易自体内消失或排除有关。因之，蛋白质抗原性最强；结构复杂的高分子量多糖亦有抗原性。但低分子量多糖与类脂一般无抗原性，而类脂多糖复合物或类脂多糖蛋白质

复合物则均具有抗原性。我们把这种单独存在不具抗原性，而与蛋白质结合具有抗原性的低分子量物质称为半抗原。这种半抗原也可与相应抗体起特异结合反应。

抗原的特异性 (Antigenic Specificity) 抗原性物质能激活特定的免疫活性细胞，并能与相应抗体或免疫效应淋巴细胞起特异结合或特异反应的性质，称为抗原的特异性。决定抗原特异性的物质基础是什么呢？这是由于抗原分子表面具有某些特定的化学基团能与相应抗体分子起特异的化学结合。称这化学基团为抗原决定基。也就是说，抗原特异性决定于其分子表面的化学决定基。这一结论是根据人工抗原的研究结果得来的。所谓人工抗原，即将一些简单的化学基团，如羧基、磺酸基等化学基团借助于重氮化作用，使之和血清蛋白质之苯环相联接作为抗原，并与其相应抗体所作试验证明的，如下表所示：（表 4）

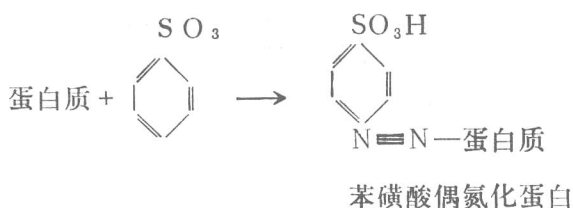
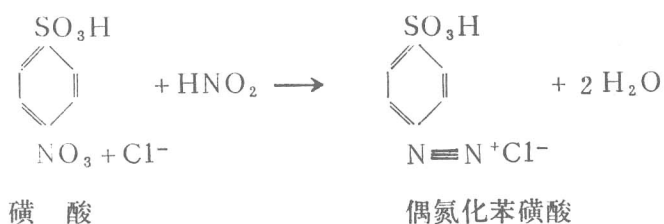
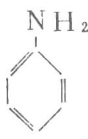

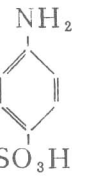



表 4

酸基对于偶氮蛋白质特异性的影响

含有下列物质的偶氮蛋白质抗体	试验抗原含有下列物质的偶氮蛋白			
	苯胺 	对氨基苯甲酸 	对氨基苯磺酸 	对氨基苯砷酸 
苯胺	+++	-	-	-
对氨基苯甲酸	-	+++±	-	-
对氨基苯磺酸	-	-	+++±	-
对氨基苯砷酸	-	-	-	++++

+: 阳性反应

-: 阴性反应

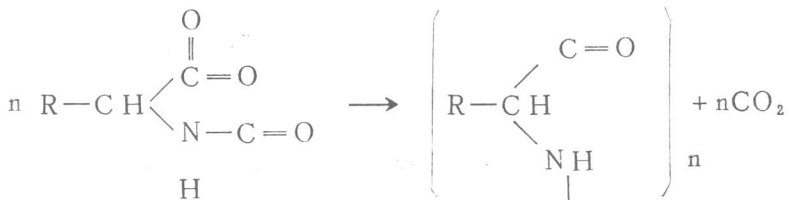
±: 微量

表 5

决定基的异构体对于偶氮蛋白质特异性的影响

	左旋酒石酸	消旋酒石酸	右旋酒石酸
含有下列物质 的偶氮蛋白质 抗体	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{HOCH} \\ \\ \text{HCOH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{HCOH} \\ \\ \text{HCOH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{HCOH} \\ \\ \text{HOCH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$
左旋酒石酸	++±	±	-
消旋酒石酸	±	+++	-
右旋酒石酸	-	±	++±

对蛋白质抗原来讲，其特异性决定于它所含的氨基酸种类、数量以及排列顺序；但每种天然蛋白质的化学决定基的结构是什么？现在还非常不清楚。这是由于蛋白质是高分子的生物活性物质，对其化学结构的分析是极其困难的。但这一问题的研究对了解蛋白质抗原特异性是十分重要的。近年来用人工合成的氨基酸聚合体为实验模型，氨基酸聚合体是由碳氨基酸酐聚合而成的，氨基酸聚合体与蛋白质不同，它是一种同质型分子。纯聚合体需与载体结合



或加佐剂才能增强其抗原性，通过多聚氨基酸的一些实验结果，证明天然蛋白质的抗原特异性是与下列氨基酸残基有关，即酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、谷氨酸、赖氨酸、胱氨酸等的左旋型。而且认为这些氨基酸残基必须在蛋白质分子的表面。人工合成多聚氨基酸的工作为研究天然蛋白质的抗原性开辟了新途径，并为抗体的生物合成问题提供了更多的知识。高分子多糖类抗原以及多糖与蛋白质结合的复合抗原，其抗原决定基有赖于多糖类的分子结构。

影响抗原性的因素 对蛋白质抗原来讲，凡能使蛋白质变性的因素都能改变其抗原特异性，如加热可使蛋白质变性，因而抗原性也随之发生改变。同样，紫外线也能减弱蛋白质的抗原性。但用适当剂量的紫外线照射时，可以做到既能杀菌而又不致减弱其抗原性。强酸、强碱、石炭酸与甘油等化学物质也能改变细菌的抗原性，但低浓度石炭酸则可作为防腐剂而不减低其抗原性。细菌外毒素经一定浓度的甲醛液作用后，其毒性可完全消失，而抗原性很少发生改变，这在免疫学应用上很有意义。此外亦可在抗原内混以佐剂，有增强抗原性的作用。如，加入氢氧化铝吸附剂或加入明矾使之沉淀，或用乳化剂使可溶性抗原与油类混合。经常使用的弗氏佐剂 (Freunds Adjuvant) 即为含有乳化剂、矿物油与分枝杆菌所制成。

可与定量抗原溶液混合。这些佐剂增加抗原性的原理，一般认为与延缓抗原的吸收以及增强网内系统的功能有关。

病原菌的抗原结构 (The Antigenic Structure of Bacteria)

细菌虽是结构简单的单细胞生物，但其抗原结构却相当复杂，这与其化学组成有一定关系。例如，细菌的细胞壁一般是由糖、氨基酸和脂类组成。但在阳性菌细胞壁中，氨基酸的种类较少，没有芳香族氨基酸、含硫氨基酸、脯氨酸、组氨酸和精氨酸，脂类含量较低约1~2%；但氨基酸含量比阴性菌高。阴性菌细胞壁中的氨基酸组成与普通蛋白质相似，脂类含量较高约为20%；氨基酸含量较低，细胞壁中的糖和蛋白质一般具有抗原性，而且是与免疫血清发生作用的部位。通常是以细胞壁或荚膜的多糖类抗原作细菌的分类，而从蛋白质原来分组(或族)。但链球菌的分型与分组则与这一规律相反，其蛋白质具型特异性，而糖类抗原则为组特异性。胞浆的化学组成变化很大，其中核蛋白的抗原性弱，特异性也低。由于细菌的鞭毛及外毒素都是蛋白质，故抗原性均强。总之，细菌细胞含有多种抗原物质，是个抗原复合体。而且这些抗原都可能有抗原性，只是有些抗原性强，有些抗原性弱。它们在细菌细胞上的定位不同，在鞭毛内者称鞭毛抗原；在菌体内者称菌体抗原；分布在菌体最外层者统称表面抗原。细菌的每一种抗原都可能使机体产生相应的抗体，而且有保护作用的抗体只是其中的少数。例如：鼠疫杆菌含有20个不同抗原，但其中与致病和免疫有关者只有三个抗原。究竟哪些抗原能引起保护性抗体的产生呢？一般说来，凡与毒力有关的抗原，就可引起保护性抗体的形成，如伤寒杆菌的菌体抗原，乙型溶血性链球菌的蛋白质抗原，肺炎球菌的荚膜抗原等。

1. 鞭毛抗原 (Flagellar antigen) (H 抗原，为德文Hauch的缩写)：存在于细菌鞭毛内，化学成分为蛋白质。抗原性强，不耐热，易被乙醇所破坏，但可用0.1~0.2%甲醛液生理盐水保存。将鞭毛抗原注射机体后，可形成抗鞭毛抗体。由于沙门氏菌含有不同的鞭毛抗原，应用含有抗体的特异性诊断血清，可进行沙门氏菌的血清学分类。

2. 菌体抗原 (Somatic antigen) (O 抗原，O为德文 Ohne Hauch 的缩写)：存在于菌体，即其细胞壁部分，系多种抗原成分镶嵌排列。化学成分为类脂、多糖和蛋白质所组成的复合物。较耐热，不易被乙醇破坏，其中有些成分是某种或某些细菌所特有的抗原，称特异性抗原。有些成分为数种细菌所共有的抗原，称共同抗原。特异性抗原所形成的抗体为特异性抗体，它只能和一种或一型细菌起作用。共同抗原所产生的抗体，它能与含共同抗原的多种细菌发生作用，但作用较弱。

3. 表面抗原 (Surface antigen) 包围于细菌细胞壁的外面。其命名因菌种而异。例如：肺炎双球菌的表面抗原，即其荚膜多糖，通称荚膜抗原；伤寒杆菌称为 Vi 抗原 (Vi为Viruenc 的缩写)；而痢疾杆菌与大肠杆菌的表面抗原则称K抗原 (K为德文 Kapasel 的缩写)。

此外，病原菌的外毒素 (或类毒素)，多种酶如透明质酸酶，链球菌溶血素“O”等也都具有抗原性，其特异性抗体对相应抗原具有特异的中和作用。

研究病原菌抗原结构的意义：

1. 传染病因的诊断方面：包括菌种鉴定或分型，以及测定血清抗体。有些细菌如沙门氏菌、痢疾杆菌等当从病人标本中分离出来后，单靠其形态、菌落、生化反应并不能确诊其为某种或某型细菌。需结合其抗原结构进行血清学鉴定。即以已知的标准诊断血清 (多价血清、单价或因子血清，菌体抗体或鞭毛抗体等) 与疑似菌株，进行玻片凝集试验。在一些情

况下，由于未能从患者体内分离出病原菌，或病人就诊较迟，不适于再检查病原菌时，可以测定其血清抗体。如，辅助诊断伤寒或付伤寒病的特异性凝集反应（或交叉凝集反应）。

2. 传染病的防治方面：白喉或破伤风类毒素及相应抗毒素在传染病的防治上是最好的例子。当然用细菌细胞所做成的菌苗也可进行预防接种，且已获得了很大成绩。但一般说来，病原菌的毒力与其抗原性往往是平行的，即其毒力强时，抗原性也强，而毒力减弱后，则抗原性也弱，因之还要继续研究解决。至于深入研究病原菌抗原的化学结构不只是在阐明抗原特异性的基础，更重要的是可以为人工合成抗原的工作开辟途径。

第二节 体液免疫反应

(Humoral Immune Response)

一、抗体的理化性质 (Physical and Chemical Properties of Antibody)

自19世纪末叶 欧立希 (Paul Ehrlich) 等人发现血清中存在一种特殊的杀菌物质或能中和细菌毒素的物质，称为抗体，并认为这是机体抗感染的主要因素，创立了所谓机体免疫学说的体液学派。此后，人们对抗体理化性质的研究极为重视，并形成了一门新学科，免疫化学。这是由于在抗菌素和化学剂未发现以前免疫血清（即含有抗体的血清）疗法，已成为对传染病治疗和预防的重要手段。另一方面发现抗体与抗原的结合具有严格的特异性，这种特异性与抗原抗体的分子结构有何关系？抗体是一种蛋白质，分子量很大。而抗体的免疫活性是与整个分子结构有关，还是抗体具有与抗原相结合的免疫活性中心，或特异结合部位。若有此活性中心或部位，那么在抗体蛋白质的生物合成过程中是如何形成的，有一系列理论问题。因此，免疫化学的研究直到本世纪60年代以前，成为免疫学研究的中心问题，并取得了很大进展，下述理论问题得到了基本阐明，并推动了临床医学的发展。

无论从临床医学要求或从理论研究来看，首先都需要从血清中将抗体有效成分提出。由于研究蛋白质化学技术的不断发展，使我们对抗体蛋白质的理化性质有了比较清楚的了解。

人血清大约有 150 种结构和功能，不同的蛋白质，是一种复杂的混合物，主要是由清蛋白和球蛋白组成，清蛋白约占 50%。人们首先应用血清内各种蛋白质成分溶解度的不同，用以分离蛋白质各种成分。球蛋白较清蛋白不易溶解，脱水后即可沉淀。因此可用中性盐如硫酸铵、硫酸钠或各种有机溶剂如甲醇、乙醇等来分离提取蛋白质。常用 50% 硫酸铵可使球蛋白沉淀。实验证明抗体活性大部存在于球蛋白内。其后，有人利用球蛋白的另一特性，即不同蛋白质组分其等电点不同，故在电场内可有不同迁移率，在一定 pH 范围内，通电后，血清中各组分以不同速率向正极移动，这就是分离蛋白质的电泳法。用这种方法可将蛋白质依次分为清蛋白、 α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 以及 γ 球蛋白等组分，而大部分抗体活性存在于 γ 球蛋白内。

但发现存在于 γ 球蛋白内的抗体分子并不是均一的，其分子量差别很大，可由 16 万至 90 万。以后有人利用各种不同分子量的蛋白质分子，应用超速离心法 (50,000 转/分) 来分离各种蛋白质成分，可用沉降常数 (S) 表示之。正常血清可分为 X、A、G、M 四部分。M 部分为巨球蛋白高分子量蛋白质，沉降常数为 19 S；G 部分沉降数为 7 S；A 部分沉降常数 4 ~ 5 S，大部分为清蛋白；X 部分为不稳定复合体 β -球蛋白分子：具有抗体活性的球蛋