

疫苗可预防传染病

血清学检测技术

THE SEROLOGICAL DETECTION TECHNIQUE FOR
THE VACCINE PREVENTABLE INFECTIOUS DISEASE

梁勇 主编



中国科学技术出版社

疫苗可预防传染病血清学 检测技术

梁 勇 主编

中国科学技术出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

疫苗可预防传染病血清学检测技术/梁勇主编. —北京:中国科学技术出版社,2006.3

ISBN 7-5046-4273-8

I. 疫... II. 梁... III. 传染病-血清诊断
IV. R510.4

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第007418号

中国科学技术出版社出版
北京市海淀区中关村南大街16号 邮政编码:100081
电话:010-62103210 传真:010-62183872
<http://www.kjpbooks.com.cn>
科学普及出版社发行部发行
北京长宁印刷有限公司印刷

*

开本:787毫米×1092毫米 1/16 印张:19.75 字数:450千字
2006年3月第1版 2006年3月第1次印刷
印数:1-1000册 定价:70.00元

(凡购买本社的图书,如有缺页、倒页、
脱页者,本社发行部负责调换)



主

编

简

介

梁勇，男，1964年生，河北省保定市人，现为河北省疾病预防控制中心副主任技师。1988年毕业于河北大学生物系微生物和生物化学专业，获理学学士学位。2000年获河北医科大学流行病与卫生统计学专业医学硕士学历和学位。自1988年大学毕业后，主要从事计划免疫相关疾病的流行病学和实验室检测工作。曾经组建过脊髓灰质炎实验室、麻疹实验室和生物安全三级实验室，并为广交会和全国人大、政协会议从事过卫生防疫工作。

多年来的流行病现场和实验室检测工作经历，积累了丰富的流行病学现场和实验经验，曾先后在国家级专业期刊发表具有较高学术价值的论著30多篇，著作1部。



执行主编简介

Ilona Kühlmann-Raben博士，1988年加盟德国维润赛润研发有限公司，现任德国维润赛润研发有限公司研究发展中心首席科学家。Kühlmann博士1949年出生于德国海尔布隆，19岁进入海德堡大学主修生物学，28岁获得生物学博士学位（1977）。之后十年先后在慕尼黑大学的生化研究所和汉诺威的单克隆抗体研究所任高级研究员，致力于抗体检测研究工作。先后在世界权威专业杂志上发表过数十篇有关抗体检测的论文，并在欧洲各大相关学术交流会议以及著名大学做过学术报告。Kühlmann博士为德国乃至欧洲的抗体检测研究和开发做出了突出贡献，是德国和欧洲抗体研究方面的重要领导者。加盟德国维润赛润以后，Kühlmann博士带领维润赛润研发有限公司研究发展中心的全体科学家，打造了一支实力强劲的研发团队，研制出了世界一流的抗体检测产品，并不断更新优化，使产品的质量和性能一直处于世界领先地位。

一个人的血清，包含着他的疾病与健康的全部信息，收集一个人的不同时期的血清，就像翻阅一个人的疾病与健康的档案。对一个群体而言，这个群体的血清也同样包含着这个群体的全部信息，收集这个群体不同时期的血清，我们会查阅到这个群体的疾病与健康状况的变化情况。

主编 梁 勇

《疫苗可预防传染病血清学检测 技术》编委会名单

主 编：梁 勇

执行主编：Dr. Ilona Kühlmann-Raben

副 主 编：哈斯巴特尔 邹 霞 苏 明 魏 宾
杨度华 李向英 陈红梅 陈慧英
郑德钧 王宝峰 魏学前 宁克清
甘 云 赵宝刚 孙爱然 张双宅

编 委：梁 勇 张连山 李文莉 李小平 岳红卫
崔立周 李瑞芳 张锦霞 郭泽峰 刘淑华
张振国 曹秀芬 杨度华 苏 明 邹 霞
张双宅 魏学前 甘 云 宁克清

前 言

在人类与传染病斗争的历史中，疫苗的发明和推广应用给了人类与传染病斗争的有力可靠武器。20 世纪 70 年代，在全球范围内消灭了天花，成为人类与传染病斗争的一个里程碑。随着脊髓灰质炎疫苗、麻疹疫苗的大力推广应用，使得脊髓灰质炎和麻疹的发病率已经大幅度下降，并在一定范围内消灭了脊髓灰质炎的流行，预计在不久的将来，脊髓灰质炎将成为继天花之后第二个被人类消灭的传染病。麻疹作为候选的第三种在全球要消灭的传染病也加快了控制的步伐。20 世纪末，随着微生物学、免疫学和分子生物学的发展，相继开发了多种有效的疫苗被应用于传染病控制领域，经过几十年的计划免疫实践，不仅将脊髓灰质炎、麻疹、白喉、百日咳、破伤风、结核、流行性脑脊髓膜炎、流行性乙型脑炎和乙型肝炎这些儿童常见的传染病发病得到控制，而且为人类控制其他传染病提供了宝贵的经验。相信，随着甲肝疫苗、风疹疫苗、腮腺炎疫苗和水痘疫苗等多种安全有效的疫苗的问世，21 世纪将会有更多的疫苗纳入计划免疫。

然而，在人类使用疫苗进行免疫接种预防控制传染病的进程中，一时一刻也离不开实验室检测。疫苗的研制和开发本身就是实验室的产物；一种疫苗的免疫学效果如何是评价疫苗的一个重要方面，其免疫学效果如何离不开实验室血清学检测；疫苗的推广和应用需要监测其免疫成功率和免疫持久性；监测人群免疫水平能够预测预报传染病的发生；传染病的发生和定性需要实验室诊断，尤其是传染病的群体诊断。2003 年一场突如其来的 SARS 流行，脊髓灰质炎的消灭阶段以及麻疹的加速控制阶段都证明了实验室检测的重要性。研究一种传染病的流行史不仅仅是现场流行数据的收集和整理，更重要的是实验室检测数据的收集，检测不同年龄、不同时期的血清标本，因为一

个人的血清标本包含了一个人有关传染病的太多的信息。

卫生防疫作为一支与传染病作斗争的重要队伍，曾取得过辉煌的成绩，减少了数亿人口的发病、死亡或致残。2003 年的一场来势凶猛的 SARS 流行又一次给人们敲击了警钟，传染病的预防和控制工作是一项长期的内容。本人长期从事传染病预防控制工作，深知该领域的重要性，传染病的实验室检测尤其是血清学检测，在不同级别的疾病预防控制单位广泛应用，鉴于目前这方面的书籍非常少的特点，现特意编写了这本专业性书籍。该书详细、系统地介绍了血清学实验的基本原理、血清学实验的质量控制及标本采集与保存、血清流行病学研究方法、计划免疫监测、各种传染病的检测方法以及结果的统计分析方法。详细、系统和实用是本书的特点，特别适用于基层防疫人员阅读。希望广大读者能够从中汲取“营养”，提高工作水平和科研水平。

本书的出版得到了专门从事传染性疾病预防试剂研发的德国维润赛润研发有限公司的大力支持；同时，该书的出版也得到了竭诚致力于生物医学实验室建造的北京嘉诚科贸有限公司的大力支持，在此，对支持和帮助过该书出版的所有人士，表示衷心的感谢。

尽管竭尽全力，精心编写，但由于水平有限，错误之处在所难免，在此，也诚恳希望广大读者和同行能够提出宝贵意见。

梁 勇
2006 年 1 月

目 录

第一章 血清学实验诊断概述	1
第一节 血清学实验	1
第二节 血清学实验方法的选用及其结果分析判断的原则	6
第二章 经典的血清学实验	9
第一节 凝集试验	9
第二节 沉淀试验	13
第三节 补体参与的抗原抗体反应	16
第四节 中和试验	19
第五节 免疫电泳技术	21
第六节 免疫微粒技术	25
第三章 抗原抗体反应中的标记技术	28
第一节 免疫荧光技术	28
第二节 放射免疫技术	32
第三节 免疫酶技术	38
第四节 免疫电镜技术概况	53
第五节 胶体金标记技术	54
第六节 生物素与亲和素标记技术	61
第七节 化学—生物发光及发光免疫分析简介	70
第四章 血清学实验的质量控制及标本采集与保存	81
第一节 血清学试验误差	81
第二节 血清学试验的质量控制指标	82
第三节 精密度、准确度、敏感度分析	83
第四节 不同试验方法的比较和评价	85
第五节 血清学试验中偏离值的处理方法	88
第六节 血清标本的采集与保存	90
第五章 血清流行病学	96
第一节 血清流行病学调查研究方法	96
第二节 血清流行病学调查研究中的抽样方法	99
第三节 多阶段抽样	103
第四节 血清流行病学的应用	107
第六章 样本例数的估计	110
第一节 对平均数作抽样调查时样本大小的计算	111

第二节	对率作抽样调查时样本大小的计算方法	112
第三节	样本均数与总体均数作统计检验时样本大小的计算方法	113
第四节	成组比较两个样本均数作统计检验时样本大小的计算方法	114
第五节	成对比较或自身前后作差别的样本大小的计算	115
第六节	多个样本均数差别比较作统计检验时样本大小的计算方法	116
第七节	两个样本率差别比较作统计检验时样本大小的计算方法	117
第八节	配对分类资料两个率差别比较作统计检验时样本大小的计算方法	118
第九节	多个样本率差别比较作统计检验时样本大小的计算方法	119
第七章	计划免疫监测及其评价	121
第一节	免疫监测的对象和内容	121
第二节	监测方法	123
第三节	血清学检测方法	123
第四节	免疫监测应注意的事项	125
第八章	麻疹抗体检测	127
第一节	麻疹血凝抑制试验	128
第二节	麻疹被动血球凝集试验	131
第三节	间接 ELISA 法检测麻疹 IgG 抗体	132
第四节	麻疹 IgM 抗体检测	136
第九章	脊髓灰质炎抗体检测	139
第一节	脊髓灰质炎中和抗体测定	140
第二节	脊髓灰质炎 IgG 抗体检测	143
第十章	白喉、破伤风抗体检测	146
第一节	间接血凝法检测白喉破伤风抗体	147
第二节	ELISA 法检测白喉破伤风抗毒素	151
第三节	固相放射免疫法检测白喉破伤风抗体	152
第四节	白喉类毒素试验	154
第十一章	百日咳凝集抗体检测	155
第一节	百日咳试管凝集试验(半量法)	157
第二节	百日咳微量凝集试验	158
第三节	百日咳抗 PT 和抗 FHA IgG 抗体测定	161
第十二章	乙型肝炎血清学检测	164
第一节	间接血凝法(RPHA)检测 HBsAg	165
第二节	酶联免疫吸附试验(ELISA)	167
第三节	固相放射免疫分析(RIA)	171
第四节	多聚酶链反应检测乙肝核酸	175
第五节	乙肝表面抗原胶体金检测试纸	177

第十三章	风疹抗体检测	179
第一节	风疹血凝抑制试验	179
第二节	间接 ELISA 法检测风疹 IgG 抗体	182
第三节	捕捉 ELISA 法检测风疹 IgM 抗体	184
第四节	间接 ELISA 法检测风疹 IgM 抗体	186
第十四章	流行性乙型脑炎抗体检测	189
第一节	反向被动血凝试验检测乙脑抗体	190
第二节	间接 ELISA 法检测乙脑 IgG 抗体	192
第三节	捕捉 ELISA 法检测乙脑 IgM 抗体	194
第十五章	流行性出血热抗体检测	197
第一节	间接免疫荧光法检测流行性出血热抗体	197
第二节	捕获 ELISA 法检测流行性出血热 IgM 抗体	199
第三节	间接 ELISA 法检测流行性出血热 IgG 抗体	201
第四节	流行性出血热反向被动血凝抑制试验	202
第五节	流行性出血热血凝抑制试验	204
第十六章	狂犬病抗体检测	206
第一节	狂犬病毒及其血清型分类	206
第二节	间接免疫荧光法检测狂犬病毒抗体	207
第十七章	结核细胞免疫测定	209
第一节	结核菌素	209
第二节	结核菌素试验	209
第十八章	统计学的几个基本概念	211
第一节	总体、个体和样本	211
第二节	统计推断和抽样误差	211
第三节	参数估计和统计假设检验	212
第四节	概率	212
第五节	可信区间、可信限、准确度和精度	213
第六节	显著性和显著性检验	213
第七节	随机化	214
第八节	资料的分类	215
第九节	平均数	215
第十节	标准差	219
第十一节	标准差的应用	220
第十九章	计量资料的统计分析	223
第一节	均数的抽样误差与标准误	223
第二节	总体均数的估计	224
第三节	样本均数与总体均数比较的检验方法	227

第四节	配对设计资料两样本均数比较的检验方法	228
第五节	成组设计的两样本均数差别比较的检验方法	231
第六节	方差齐性检验及方差不齐时的小样本均数的比较	233
第七节	几个样本平均数差别的检验方法	233
第二十章	计数资料的统计分析	233
第一节	基本概念	241
第二节	应用相对数时应注意的问题	242
第三节	用样本百分率估计总体百分率	243
第四节	样本率与总体率比较的假设检验	245
第五节	两个样本率比较的假设检验方法	246
第六节	几个样本百分率差异的假设检验	254
第二十一章	其他统计分析方法	257
第一节	非参数统计的概念	257
第二节	成组设计两个样本比较的秩和检验	257
第三节	直线相关	260
第四节	统计分析方法及其应用注意的问题	264
附表		266
表 1	随机数字表	266
表 2	t 界值表	270
表 3	对平均数作抽样调查(在 S/δ 取不同数值时)所需样本大小(n)	272
表 4	对率作抽样调查时所需样本大小(n)	274
表 5	对样本均数与总体均数的差别作统计意义检验(配对比较 t 检验)时 所需样本例数(n)	276
表 6	两个样本均数比较(t 检验)时所需样本例数(n)	278
表 7	ϕ 值表(多个样本均数比较时所需样本例数)	280
表 8	两样本率比较时所需样本例数(单侧)	282
表 9	λ 值表(多个样本率比较时所需样本例数的估计用表)	284
表 10	F 界值表(方差分析用,单侧)(I ~ IV)	286
表 10	F 界值表(方差齐性分析用,双侧)(V)	290
表 11	百分率的可信区间	291
表 12	χ^2 界值表	297
表 13	T 界值表	298
表 14	r 界值表	300
表 15	希腊字母及其注音	302
表 16	拉丁字母及其注音	303

第一章 血清学实验诊断概述

第一节 血清学实验

一、血清学反应

用已知抗体检测抗原或用已知抗原检测抗体的方法，是临床诊断和实验研究中一种重要工具。由抗原物质刺激机体产生相应的抗体后，二者在体内或体外发生的特异性结合反应，这就是抗原抗体反应。这种特异性抗原抗体结合反应可产生特异的生物学效应，在机体内，它可以产生杀菌、溶菌、中和毒素及促进吞噬等免疫保护性反应，但在某些情况下也可以引起超敏反应或其他免疫性疾病，对机体造成损伤。

许多抗原抗体反应还可在体外发生，当抗原抗体在体外发生结合反应时，可因抗原的物理性状不同或参与反应的成分不同而出现各种反应或现象。例如，凝集反应、沉淀反应、补体结合反应以及中和反应等，这四种抗原抗体反应就是经典的血清学反应，被广泛地应用于研究机体的免疫应答、抗原抗体的特异性以及疾病的辅助诊断中。

传统的抗原抗体反应由于实验时多采用人或动物的血清作为抗体标本，所以习惯上讲体外的抗原抗体反应常称为血清学反应（serologic reactions）或血清学实验。

20 世纪 20 年代以前，人们只能用询问传染病史的方法了解人群的免疫状态，像天花、麻疹以显性感染为主的传染病。20 世纪 20 年代初，随着免疫学的发展，开始采用皮肤试验的方法测定人群的免疫水平，如锡克氏试验和结核菌素试验，分别用于测定人体对白喉和结核病的免疫状态。

1896 年 Hebert 等人建立了特异性凝集反应，同年 Widal 等人创立了著名的诊断伤寒的特异性肥达氏反应，使用已知的伤寒、副伤寒杆菌的 O 及 H 抗原来检测病人血清中有无相应的抗体。

1916 年美国使用华氏反应调查梅毒患者，某些医院的产前门诊也将华氏反应列为孕妇常规检查项目之一。

1930 年，发明了中和实验方法，首先用于脊髓灰质炎人群血清学流行病学调查，发现了不显性感染在脊髓灰质炎传播中占有重要地位，中和实验的诞生被视为血清学调查史上的里程碑。

1932 年 Soper 等人应用抗体检测的方法把黄热病作了广泛的血清学调查，并绘制了黄热病在巴西的流行地图，同时证明了该病在美洲及非洲广泛存在。

1933 年首次分离到猪型甲型流感病毒毒株（Hsw₁N₁），接着建立了流感的血凝及血凝抑制试验，对不同年龄组人群进行广泛的血清学流行病学调查，证实了 1918 年严重的世界性流感大流行是由猪型甲型流感病毒株（Hsw₁N₁）引起的。

1940 年以后开始对乙型脑炎等虫媒病毒感染进行广泛的血清学流行病学调查，这种

调查对人群免疫水平的了解、既往流行毒株的判断、免疫预防效果的评价及疫情监测等方面都提供了科学资料。

这些不同的检查抗原抗体技术和方法,很快被用于检测患各种传染病的个体或群体的抗体水平,用于判定个体或群体的免疫状态、毒株的变异情况监测,以及免疫预防效果的评价和健康状况指标的评价等方面。

需要说明的是,随着单克隆抗体技术和基因技术的建立和实际应用,抗体的来源已不再局限于动物或人的血清;同时抗原抗体反应也常用于细胞表面抗原和受体的分析与鉴定;抗原抗体的反应也不再局限于一对抗原抗体之间的反应,抗原抗体之间的反应还得到进一步延伸。因此,使用抗原抗体反应一词更能代表其广义性。

就血清学起源而论,它属于免疫学中的一个重要组成部分。血清学产生于免疫学又独立于免疫学,血清学有其独立的理论系统。

近年来,随着免疫化学、细胞生物学和分子生物学的新进展,以及各种现代高新技术在免疫学中的应用,在各种抗原物质和生物活性分子的分离、纯化与鉴定、特异性抗体的制备等方面都取得了突破性进展,建立了许多微量、快速、高度特异和灵敏,并能进行自动化检测 and 数据分析处理的新方法。不断更新和充实的以抗原抗体反应为基础的现代免疫学实验技术,已成为当今生命科学各个领域中实验研究的重要手段。

二、血清学反应的基本原理

抗原抗体的特异结合,主要基于抗原和抗体分子结构和立体构型的互补,以及由多种因素造成二者分子间引力参与下发生的可逆性免疫化学反应。

1. 抗原抗体特异互补结合

抗体是抗原进入机体并刺激机体免疫系统而产生的特异的蛋白质分子,它在立体构型上能够与相应的抗原分子发生互补而特异结合,因而,抗原抗体的结合是特异的、契合的、互补的。如果抗原抗体分子构型不互补,分子间的引力再大也不能牢固结合。

2. 抗原抗体的胶体特性与极性集团的吸附作用

抗体是蛋白质分子,抗原大多也是蛋白质分子,它们在水溶液中都具有胶体分子的特性并带有电荷。蛋白质分子中的氨基、羧基和其他极性集团与水分子有很强的亲和力,在这些分子表面形成水化膜而成为亲水胶体。同一种胶体粒子在一定 pH 的水溶液中带有相同的电荷,互相排斥。亲水胶体凭借其所带的水层和电荷,能够均匀地分布于液体介质中,保持相对稳定,不发生凝集或沉淀。

抗原抗体分子间具有的相对应的极性基团,由于物理和化学的特性相吻合而相互吸引结合时,就会失去与水分子的结合,成为憎水胶体。由于其表面具有电荷,在水溶液中很稳定,但当加入一定浓度的电解质时,电解质中离子的电荷可以中和胶体粒子表面的电荷,使胶体离子发生凝集和沉淀。

3. 抗原抗体间的结合力

抗原抗体间的结合力包括以下几种:

(1) 库仑吸引作用 (Coulombic attraction) 库仑引力也称静电作用 (electrostatic force),是指抗原抗体分子上所带有的相反电荷如氨基 ($-\text{NH}_3^+$) 和羧基 ($-\text{COO}^-$) 之间的相互吸引而促进结合;抗原抗体分子在结合反应瞬间产生的吸引作用也可促进结合。

(2) 范德华引力 (Var der Waal's attraction) 抗原抗体分子的外层电子之间相互作用的扰动, 产生的分子间的吸引而促进结合。这种引力作用的发挥, 关键取决于抗原抗体分子间的构型是否互补。这种引力作用的程度小于静电引力。

(3) 氢键引力 (hydrogen bond) 在抗原抗体分子中除了氨基和羧基等一些极性基团外, 还有一些亲水基团如-OH、-NH₂、-COOH 等, 这些基团在互相接近时可形成微弱的互补可逆的氢键引力, 从而使抗原抗体结合的更加牢固。氢键引力比范德华引力强, 还具有特异性。

(4) 疏水基相互作用 (hydrophobic interaction) 抗原抗体蛋白质分子中的某些氨基酸, 如缬氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸等侧链, 存在疏水性基团, 这些疏水基团为憎水胶体。当抗原与抗体分子表面的这些疏水基团密切接触时, 可产生排斥水分子的力量, 在二者之间相互吸引而使抗原抗体分子结合。疏水基间的相互作用引力是非常大的, 约占抗原抗体分子总结合力量的一半。

三、血清学研究范围

机体受刺激后产生相应的特异性的各种血清学反应, 借助于血清学方法, 可以检查人体中的抗体水平, 从体液反应角度判定机体的免疫状态。

(1) 查明传染病在人群中感染情况和免疫水平, 如人群中各种传染病和寄生虫病的感染情况;

(2) 患某种传染病后免疫持久性和感染者的转归研究。如借助于间接免疫荧光抗体检测, 研究流行性出血热患者病后血清中特异性抗体持续时间; 检测丙型肝炎的各项指标, 研究丙型肝炎感染后慢性转化率;

(3) 用于判断传染病严重程度指标和疾病筛检指标。如采用双抗体夹心酶免疫吸附法, 测定各型肝炎患者血清中可溶性血细胞介素-2 受体水平变化, 以作为判定肝组织病变程度指标之一;

(4) 疫苗免疫效果观察, 如初免成功率监测;

(5) 传染病流行特点及传染病传播方式的研究。如用血清学技术对流行性出血热病毒在宿主动物间传播方式及流行病学意义研究, 发现在自然条件下, 主要宿主间存在水平和垂直传播等方式, 其中以密切接触传播为主, 经破溃皮肤感染为主要途径;

(6) 查明病原体变异;

(7) 分析传染病地理分布, 如对我国 23 个省、自治区、直辖市的 16 个民族 2300 余份 HBsAg 阳性血清标本分型, 显示乙型肝炎多数地区以 adr 亚型占优势, 新疆、西藏等地少数民族几乎都为 ayw;

(8) 疾病病因学研究。如在我国对鼻咽癌和 EB 病毒感染病因关系做了不少血清学研究, 证实在鼻咽癌病人血清中有特异性的 EB 病毒抗体。

血清学从免疫学中脱胎而来, 又在流行病学中得到应用与发展, 由此产生了一个新的分支学科——血清流行病学。它是免疫学与流行病学相联系的纽带。

血清流行病学是指应用血清学的技术和方法, 检测、调查人群血清中特异性抗原、抗体等各种成分的分布及其影响因素, 研究疾病及其各种指标在人群中的存在、分布和变化的情况, 为病因研究提供线索, 为疾病预防提供依据。

血清流行病学始于 20 世纪 30 年代, 限于当时免疫学、微生物学和流行病学的发展水平, 血清流行病学主要以研究传染病为主, 检测项目多局限于抗体和抗原; 随着免疫学理论、微生物学、血清学检测技术和流行病学研究方法的发展, 血清流行病学的研究范围已从传染病迅速扩展到非传染病, 例如恶性肿瘤、心脑血管病、糖尿病、遗传性疾病和代谢性疾病等; 检测项目也从特异性抗原、抗体扩展到机体细胞免疫状态和血液中其他成分的测定, 例如血脂类、酶类、微量元素和人类白细胞抗原系统 (HLA) 等; 检测技术也越来越先进, 朝着微量化、标准化、半自动化和自动化方向发展。目前, 已出现的生物芯片检测技术, 使用微量血清即可同时检测血清中的各种成分, 方法自动, 检测速度快。血清流行病学在它的发展中, 已广泛应用于研究疾病的分布和流行特征, 探索疾病病因和流行因素, 以及评价疾病防治效果等。

鉴于血清流行病学的重要性及其应用非常广泛, 世界卫生组织 (WHO) 曾就如何进一步提高血清流行病学的水平提出了许多建议, 并先后在美国、英国、日本、中国等许多国家建立了多个血清参考中心, 以协调各个国家或地区的血清流行病学工作。

四、血清学反应的特点

1. 高度特异性

一种抗原分子只能与由它刺激产生的抗体结合而发生结合反应, 抗原的特异性取决于抗原决定簇的数量、性质及其立体构型; 而抗体的特异性取决于抗体 Ig Fab 端的高变区与相应抗原决定簇的结合能力。因此, Ig Fab 段的可变区与相应的抗原决定簇的立体构型必须吻合, 二者所带的电荷必须互相对应才能结合。但抗原成分复杂, 常含有多种抗原决定簇, 可以刺激机体分别产生相对应的抗体, 即单克隆抗体。但是如果两种不同抗原分子上如有相同的抗原决定簇, 则与抗体结合时可出现交叉反应。

2. 抗原与抗体的结合是分子表面的结合

这种结合虽相当稳定, 但为可逆反应。因为抗原与抗体的结合, 犹如酶与底物的结合, 是非共价键结合, 因此, 在一定条件下 (如低 pH、冻融、高浓度盐类等) 也可以发生解离。解离的可能程度, 视抗体 Fab 部位与抗原决定簇三级空间结构的适合性而定。若两者的适合性良好, 结合十分紧密, 解离的可能性就低, 这种抗体称为高亲和性抗体; 反之适合性较差, 结合不紧密, 就容易解离, 这种抗体称为低亲和性抗体。解离后抗原抗体的化学结构和性质保持不变。例如毒素与抗毒素结合后, 毒性被中和, 若加以稀释或冻融使二者分离, 毒性又重新出现。

3. 抗原与抗体的结合需要一定浓度范围或比例范围

只有抗原抗体两者分子比例合适时才出现结合最强和肉眼可见的反应。以沉淀反应为例, 分子比例合适, 沉淀物产生既快又多, 体积大; 分子比例不合适, 沉淀物少, 体积小, 或根本不产生沉淀物。

4. 血清学反应一般为两个阶段

第一阶段为抗原决定簇和相应抗体 Ig Fab 端的高变区相互吸引而发生特异性结合, 此阶段需时很短, 大多仅几秒钟到几分钟, 但无肉眼可见现象。紧接着为第二阶段——肉眼可见反应阶段, 在抗原与抗体特异结合的基础上, 受环境中电解质、温度、pH、补体等因素的参与影响, 表现为凝集、沉淀、细胞溶解、破坏等反应。此阶段需时较长,