

面向21世纪高等医药院校精品课程教材

(供临床、护理、预防、麻醉、口腔、药学等专业用)

Y I X U E

M I A N Y U X U E

医学免疫学

主 编 邵传森 周丽萍

副主编 夏大静 陈玮琳 林巧爱

浙江大学出版社

面向 21 世纪高等医药院校精品课程教材
(供临床、护理、预防、麻醉、口腔、药学等专业用)

医学免疫学

主 编 邵传森 周丽萍

副主编 夏大静 陈玮琳 林巧爱

浙江大学出版社

内容简介

本书是根据高等医学成人教育的特点,结合近年免疫学的研究进展所编写的免疫学教材。全书内容包括免疫分子、免疫细胞和临床免疫等共 19 章。书中系统地介绍了免疫学的基本概念和基本理论,从不同水平阐述了免疫系统的组成和功能,以及免疫应答的规律和调节,并深入浅出地阐明了免疫现象中的分子机制。

本书适合高等医学成人教育本科生使用,也可作为全日制医学本科生的教材。

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学 / 邵传森、周丽萍主编. —杭州:浙江大学出版社,2003.7

面向 21 世纪高等医药院校精品课程教材

ISBN 7-308-03334-1

I. 医... II. ①邵...②周... III. 医药学:免疫学
—医学院校—教材 IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 042615 号

责任编辑 阮海潮

出版发行 浙江大学出版社

(杭州浙大路 38 号 邮政编码 310027)

(网址: <http://www.zjupress.com>)

(E-mail: zupress@mail.hz.zj.cn)

排版 浙江大学出版社电脑排版中心

印刷 杭州杭新印务有限公司

开本 787mm×1092mm 1/16

印张 12.5

字数 312 千

版印次 2003 年 7 月第 1 版 2003 年 7 月第 1 次印刷

印数 0001—3000

书号 ISBN 7-308-03334-1/R·119

定价 22.50 元

前 言

医学免疫学是一门新兴且发展很快的学科,尤其是近年来的研究不断取得令人瞩目的成果。如抗原递呈细胞加工、处理和递呈抗原的机制、T/B 细胞识别抗原后发生免疫应答或无能应答的机制、免疫细胞凋亡的机制、多种免疫分子(MHC 分子、细胞因子、黏附分子、CD 分子等)的生物学特征及作用机制等,均在分子水平上给予了阐明。同时,随着对基础免疫学的深入研究,临床上许多与免疫相关的疾病的发病机制也更深入地得到了了解,使免疫学的应用范围日益扩大。面对迅速更新的免疫学知识,针对高等医学成人教育本科教学时数偏少且又需更多结合临床实际的特点,我们组织编写了这本《医学免疫学》教材。

为了使不同专业的学生能在有限的教学时间内系统掌握免疫学的基本理论和知识,了解免疫学的新进展,在选定教材内容,安排章节次序等方面,我们听取了不少教师的意见,编写力求简明扼要、重点突出、深入浅出,介绍了本学科近年来的新进展及复杂的免疫机制,使本教材适合成教本科或专升本的教学需要。本教材也可作为全日制医学本科生的教材。

参加本书编写的人员多数为浙江大学医学院、温州医学院和浙江省内其他医学院的青年教师,他们为本书的完成付出了极大的努力,但由于免疫学内容更新太快,编写时间仓促,加之我们的知识和能力有限,书中错误和不当之处在所难免,敬请前辈、同道及广大读者批评指正。

主 编

2003 年 5 月

《医学免疫学》编写人员

主 编：邵传森 周丽萍

副主编：夏大静 陈玮琳 林巧爱

编著者：(按姓氏笔画为序)

邓俊芳 李和权 阮 萍 邵圣文

邵传森 陈玮琳 寿佩勤 张建华

林巧爱 林 霞 周丽萍 周智东

夏大静 陶志华

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 免疫的基本概念	(1)
第二节 免疫学发展简史及展望	(2)
第二章 抗原	(5)
第一节 概述	(5)
第二节 影响抗原免疫原性的因素	(6)
第三节 抗原的特异性与交叉反应性	(7)
第四节 抗原的分类	(10)
第五节 医学上重要的抗原物质	(10)
第六节 超抗原	(11)
第三章 免疫球蛋白	(13)
第一节 免疫球蛋白的分子结构	(13)
第二节 免疫球蛋白的抗原性	(16)
第三节 五类免疫球蛋白的特性与功能	(17)
第四节 免疫球蛋白的生物学活性	(19)
第五节 抗体的种类	(20)
第四章 补体系统	(22)
第一节 概述	(22)
第二节 补体系统的激活	(23)
第三节 补体系统激活的调控	(26)
第四节 补体系统的生物学作用	(28)
第五节 补体系统与疾病	(29)
第五章 主要组织相容性复合体	(31)
第一节 HLA 复合体的基因组成	(31)
第二节 HLA 的结构和分布	(33)
第三节 HLA 的生物学功能	(34)
第四节 HLA 表达的调控	(36)
第五节 HLA 的遗传特点	(36)

第六节 HLA 在医学中的意义	(37)
第六章 免疫系统	(39)
第一节 免疫器官	(39)
第二节 淋巴细胞	(43)
第三节 抗原递呈细胞	(52)
第四节 其他免疫细胞	(55)
第五节 免疫细胞表面的膜分子	(57)
第七章 细胞因子	(63)
第一节 概述	(63)
第二节 细胞因子的分类和生物学活性	(63)
第三节 细胞因子受体	(68)
第四节 细胞因子的临床应用	(69)
第八章 免疫应答	(70)
第一节 概述	(70)
第二节 T 细胞介导的细胞免疫应答	(71)
第三节 B 细胞介导的体液免疫应答	(78)
第九章 免疫耐受	(83)
第一节 免疫耐受现象	(83)
第二节 诱导免疫耐受的条件的	(84)
第三节 免疫耐受的机制	(85)
第四节 免疫耐受的意义	(87)
第十章 免疫调节	(89)
第一节 基因水平的免疫调节	(89)
第二节 分子和细胞水平的免疫调节	(90)
第三节 神经-内分泌-免疫网络的调节	(93)
第十一章 凋亡与免疫	(97)
第一节 概述	(97)
第二节 细胞凋亡的调控	(99)
第三节 凋亡与免疫生理	(103)
第四节 凋亡与临床疾病	(106)
第十二章 过敏反应	(110)
第一节 I 型过敏反应	(110)
第二节 II 型过敏反应	(115)
第三节 III 型过敏反应	(118)
第四节 IV 型过敏反应	(121)

第十三章 免疫学检测	(124)
第一节 抗原抗体的检测.....	(124)
第二节 抗原和抗体的制备.....	(135)
第三节 机体细胞免疫功能的检测.....	(136)
第十四章 免疫预防与治疗	(141)
第一节 免疫预防.....	(141)
第二节 免疫治疗.....	(144)
第三节 免疫调节剂.....	(146)
第十五章 抗感染免疫	(149)
第一节 抗细菌免疫.....	(149)
第二节 抗病毒免疫.....	(152)
第三节 抗寄生虫免疫.....	(155)
第十六章 自身免疫病	(157)
第一节 概述.....	(157)
第二节 自身免疫病的发病机制.....	(158)
第三节 自身免疫病的组织损伤机制.....	(160)
第四节 自身免疫病的治疗原则.....	(161)
第十七章 免疫缺陷病	(163)
第一节 免疫缺陷病的分类及一般特征.....	(163)
第二节 原发性免疫缺陷病.....	(164)
第三节 继发性免疫缺陷病.....	(168)
第十八章 肿瘤免疫	(172)
第一节 肿瘤抗原.....	(172)
第二节 机体抗肿瘤免疫的机制.....	(173)
第三节 肿瘤逃避机体免疫攻击的机制.....	(175)
第四节 肿瘤的免疫检测和治疗.....	(176)
第十九章 移植免疫	(177)
第一节 移植抗原.....	(177)
第二节 同种移植排斥反应的机制.....	(178)
第三节 同种移植排斥反应的类型.....	(180)
第四节 移植排斥反应的防治.....	(181)
附录 本书缩略语中英文对照	(184)

第一章 绪 论

免疫学是一门古老而近年来又得到迅猛发展的学科。早在数千年前人们就发现,曾患过某种传染病的患者,在疾病恢复后可获得对该病长期甚至终生的抵抗力,如患过天花的人一般不会再患天花。人们把这种现象称为免疫(immunity),即含“免除瘟疫”或“免除疫患”的意思。长期以来,免疫的概念主要局限在机体对病原微生物的抵抗力,因而医学免疫学作为一门学科的分支隶属于医学微生物学。自 20 世纪 60 年代起,由于免疫学的迅猛发展,发现许多免疫现象与微生物无关,而且免疫现象不仅仅是指对机体的保护作用,也涉及到组织损伤、某些疾病的发生以及机体的衰老等多个方面。免疫学已发展成一门与医学科学中众多领域相关的独立的学科。

第一节 免疫的基本概念

一、免疫的现代概念

机体的免疫系统具有辨认“自己”和“非己”的功能,对自身的抗原一般不产生免疫应答,而对外来的抗原性物质则能识别并产生免疫应答给予清除,借此保持机体内环境的相对稳定,此称正免疫应答;但在抗原性物质的诱导下,机体的免疫系统也可以对该抗原性物质呈不活化状态,称负免疫应答或免疫耐受。

机体能通过正免疫应答清除入侵的病原体、内环境中的损伤或衰老的细胞以及少数突变细胞,实现免疫防卫功能;而对自身组织细胞抗原产生负免疫应答,形成自身耐受,对机体产生有利的一方面。但当正、负免疫应答发生异常时,均可引起疾病,对机体产生不利影响。

二、免疫系统的功能

免疫系统有三大功能:①免疫防御(immunologic defence) 是机体针对外来病原体或毒素的一种保护作用。正常的机体均具备免疫防御功能,但在异常情况下,如果对病原体抗原产生的免疫应答过强,则会在清除抗原的同时引起组织损伤或功能紊乱,导致超敏反应;如果对抗原产生的免疫应答过弱甚至缺陷,则可发生反复感染或免疫缺陷症。②免疫稳定(immunologic homeostasis) 指机体能经常清除体内损伤或衰老细胞的功能。若免疫稳定功能失调,则机体免疫系统误将正常组织细胞进行清除,结果可导致自身免疫病。③免疫监视(immunologic surveillance) 指免疫系统能及时识别并清除体内突变细胞的功能。若此功能降低,则可导致肿瘤发生或病毒持续感染。

三、免疫应答的类型

机体的免疫应答按生成的原因可分为固有性免疫应答和适应性免疫应答。

(一) 固有性免疫应答(innate immune response)

固有性免疫应答,又称非特异性免疫应答(non-specific immune response)或天然免疫(natural immunity),指机体遇病原体后,首先并迅速起防卫作用的免疫应答。固有性免疫应答包括结构上的屏障作用(如皮肤黏膜屏障、血脑屏障和血胎屏障)、吞噬细胞的吞噬作用、自然杀伤(NK)细胞的杀伤作用以及体液中多种抗菌物质的抗菌作用等。固有性免疫应答是在种系发育进化过程中形成,经遗传而获得的,其作用并非针对某一种病原体,而能作用于多种病原体。当接触病原体时,即刻或短时间内就能发挥效应功能,此后也不留下免疫记忆。

(二) 适应性免疫应答(adaptive immune response)

适应性免疫应答,又称特异性免疫应答(specific immune response)或获得性免疫(acquired immunity),是T淋巴细胞和B淋巴细胞识别抗原后所产生的免疫应答。适应性免疫应答是机体在生活过程中接触抗原而产生的,其作用发挥较慢,一般需经4~5天后才形成效应细胞,然后对所识别的特定抗原进行清除。适应性免疫应答是继固有免疫应答之后发挥作用的,在最终清除病原体、促进机体康复及防止再感染中,发挥关键作用。

根据T、B淋巴细胞对抗原的反应状态,适应性免疫应答可表现为正免疫应答和负免疫应答(详见第八章免疫应答)。

第二节 免疫学发展简史及展望

一、免疫现象的发现

早在1000年前我国宋朝就已有文字记载,当时我们的祖先将天花病人的痘痂研成粉末,吹入健康人鼻孔以预防天花。至明朝已总结出痘苗经不同人体连续接种后,其毒力降低,安全性提高。18世纪该法经丝绸之路西传至欧亚各国,东传至朝鲜、日本等国家。

18世纪后叶,英国乡村医生Jenner注意到奶牛可患有牛痘,挤奶女工为患有牛痘的病牛挤奶后,其手臂亦可感染“牛痘”,但却不再患天花。为了证实“牛痘”可预防天花的设想,他在健康人体内进行了试验并获得了成功,这一划时代的发现拉开了欧洲免疫学研究的历史序幕。

二、近代免疫学时期

自痘苗用于预防天花之后,免疫学的发展停滞了近1个世纪。直至19世纪末,由于细菌分离培养获得成功,为研制人工疫苗创造了条件,推动了免疫学的发展。其中法国学者Pasteur利用理化和生物学方法获得了细菌的减毒株,用于预防接种,开创了人工自动免疫疗法的先河。德国学者Behring等用白喉减毒外毒素免疫动物获得抗毒素,用于治疗白喉获得成功,这是最早的人工被动免疫疗法。此后,又从免疫动物或传染病患者的血清中发现有多种能与微生物起结合反应的物质,如抗体、补体等,相继建立了一系列血清学方法,用于传

染病的诊断。随着研究的进展,免疫现象所涉及到的深层次问题引起了人们的关注。俄国学者 Metchnikoff 提出机体的免疫功能是由吞噬细胞执行的,而德国学者 Ehrlich 等则认为血清中的抗体是抗感染免疫的重要因素。同时,Ehrlich 等还提出了抗体形成的侧链学说,认为抗体分子本来就存在于正常细胞表面,当抗原进入体内后与之发生特异性结合,刺激细胞产生更多的抗体分子,并从细胞表面脱落进入血流而形成抗体,奠定了抗体形成的受体学说的基础。

三、免疫学飞速发展的 20 世纪

20 世纪初,法国学者 Richet 等在研究海葵的毒性作用时意外地发现,曾接受过海葵毒液而幸免于死亡的狗,数周后再接受极小剂量的同一毒液时可迅速引起其死亡,称此现象为过敏反应。当时还发现,将动物来源的抗体进行治疗,能引起患者的血清病。这些免疫反应对机体不利,由此引出了免疫病理的概念。

20 世纪 20 年代后,免疫学的研究内容主要集中在免疫化学方面。Landsteiner 研究了芳香族化合物的分子结构与活性基团的部位对产生的抗体特异性的影响,认识到决定抗原特异性的是很小的分子,其结构不同,则抗原性也不同。随后,Tiselius 用电泳方法证明抗体是 γ -球蛋白。Potter 等从分子水平阐明了抗体的四肽链结构及部分功能。

20 世纪 40 年代,Owen 观察到异卵双生的小牛作胎盘血管吻合后,每只小牛体内均存在自身和对方两种不同血型的红细胞,成长后可接受相互皮肤的移植而不发生排斥,于是提出了免疫耐受的概念。澳大利亚学者 Burnet 等在分析这一现象时认为,免疫系统在胚胎期发育尚未成熟,此时受抗原刺激将导致成年机体的免疫耐受。50 年代英国学者 Medawar 等给新生小鼠注入同种脾细胞,成功地诱导出获得性移植耐受,有力地支持了 Burnet 的理论。

1957 年 Burnet 在总结免疫生物学和遗传学研究成果的基础上,提出了抗体形成的克隆选择学说(clone selection theory)。该学说认为机体免疫细胞是随机形成的多样性的细胞克隆,每一克隆细胞表面都有识别特定抗原的受体,不同抗原在进入体内后,结合于不同特异性的细胞表面受体,选择性地活化不同的细胞克隆,使其增殖分化并产生不同特异性的抗体。但在免疫系统尚未发育成熟之前,受到抗原刺激的细胞克隆并不增殖,而是被清除或被抑制成为禁忌克隆。克隆选择学说不仅能说明抗体形成的机制,而且可以解释许多免疫生物现象,从而奠定了现代免疫学的基础。

20 世纪 50 年代后期和 60 年代,B 细胞和 T 细胞先后被发现,并证明 B 细胞和 T 细胞分别负责机体的体液免疫和细胞免疫,开始对细胞免疫进行深入的研究。

自 20 世纪 70 年代以来,由于单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)技术的建立和 mAb 的广泛使用,鉴定了细胞表面的多种膜分子。细胞膜分子是免疫细胞间或细胞与介质间相互识别的物质基础,包括 T 细胞和 B 细胞抗原识别受体、主要组织相容性抗原、白细胞分化抗原(CD 分子)、细胞因子受体和黏附分子等。膜分子的研究对于分出免疫细胞亚群,深入了解免疫应答机制以及对临床某些疾病的诊断和防治都具有重要意义。随着分子生物学和细胞生物学技术的发展和运用,迄今已基因克隆成功数百种细胞因子、黏附分子和其他免疫分子,并对它们的分子结构、基因组成、生物学功能等多方面进行了深入研究。通过研究,已能从基因和分子水平解释 B 细胞和 T 细胞抗原识别受体(BCR、TCR)多样性形成的机制,初步查清信号转导通路,阐明免疫细胞活化、增殖、分化、效应和凋亡等多方面的机制。

同时,免疫学的飞速发展亦促进了许多相关学科的发展。如对主要组织相容性复合体结构和功能的研究,对免疫球蛋白以及其他免疫分子基因的研究,对 DNA 结合蛋白调节细胞因子表达的研究等都大大地丰富了分子生物学和细胞生物学的研究内容,促进了对真核细胞基因结构和表达调控的认识。免疫学作为生命科学的一门前沿学科,揭示了细胞生命活动的一些基本规律,推动了整个生命科学的发展。

免疫学向医学各学科的渗透,产生了许多免疫学分支学科和交叉学科,如免疫病理学、免疫遗传学、免疫药理学、免疫毒理学、神经免疫学及临床免疫学等。这些分支学科的研究极大地促进了现代医学的发展。免疫学的发展必将在恶性肿瘤的防治、器官移植、传染病的防治、免疫性疾病的防治、生殖的控制,以及延缓衰老等方面推动医学的进步。

免疫学既具有重要的理论研究意义,又具有很大的实际应用价值,基因工程技术和杂交瘤技术已使实验室的研究直接转向生物高新技术产品的开发。近 20 年来,市场上已出现大量生物高新技术产品,如单克隆抗体及其试剂盒、重组细胞因子、基因工程抗体和一些新型疫苗,已经或正在投入临床使用,创造出巨大的社会效益和经济效益。在新的世纪中,我们期望免疫学将在控制人类疾病中创造出更多的奇迹。

(邵传森)

第二章 抗 原

第一节 概 述

一、抗原的概念

机体的免疫系统依据“非己”物质的若干抗原而识别入侵物。抗原通过诱导机体的淋巴细胞增殖和产生特异性抗体的方式激发相应的免疫应答。能够诱导免疫应答的任何物质(包括蛋白质、碳水化合物、类脂和核酸)均是抗原。

抗原(antigen, Ag)是一类能刺激和诱导机体免疫系统产生特异性免疫应答,并能与相应的免疫应答产物(抗体和/或致敏淋巴细胞)在体内或体外发生特异性结合的物质。

二、抗原的性质

抗原具有两大特性:①免疫原性(immunogenicity) 指抗原能刺激特定的免疫细胞,使之活化、增殖、分化,最终产生免疫效应物质(抗体和/或致敏淋巴细胞)的特性;免疫原性是针对某些种类的动物机体而言的,有些物质能促使某类动物产生免疫应答,而对另外的动物则不能引起免疫应答。②免疫反应性(immunoreactivity) 又称抗原性(antigenicity),指抗原能在体内或体外与相应的免疫效应物质发生特异性结合的特性。

同时具有免疫原性和免疫反应性的物质称为完全抗原(complete antigen);只有免疫反应性而没有免疫原性的物质称为不完全抗原(incomplete antigen)或半抗原(hapten)。大多数蛋白质、细菌、病毒等属于完全抗原,而不完全抗原多为简单的小分子物质,单独作用时没有免疫原性,但与蛋白质载体(carrier)结合后可具有免疫原性。大多数的多糖、类脂、某些药物等均属于不完全抗原。

三、克隆选择学说

抗原刺激机体免疫细胞使之活化是引起机体产生特异性免疫应答的先决条件。Burnet的克隆选择学说(clonal selection theory)认为,在胚胎期由于细胞的分裂分化,体内已形成许多淋巴细胞克隆(clone),每个克隆的淋巴细胞表面均带有一种特定的抗原识别受体,抗原进入体内后选择具有相应受体的淋巴细胞使之活化、增殖、分化,从而导致特异性免疫应答的发生。在某些情况下,抗原也可诱导相应的淋巴细胞克隆对该抗原表现为特异性的无应答状态,称为免疫耐受(immune tolerance),该抗原称为耐受原(tolerogen)。有些抗原可引起机体产生病理性的免疫应答,如超敏反应(hypersensitivity),则称该抗原为变应原(allergen)。

第二节 影响抗原免疫原性的因素

抗原物质是否具有免疫原性及免疫原性的强弱,不仅取决于抗原本身的性质,而且取决于机体对抗原刺激的反应性。

一、异物性

作为抗原,首先必须具有异物性,即其化学结构与宿主的自身成分相异或从未与宿主胚胎期免疫细胞接触过。机体的免疫系统在正常情况下具有高度精确识别“自己”和“非己”物质,并对“非己”物质加以排斥的能力。抗原即被免疫系统视为“非己”的异物。异物性物质主要包括以下几类:

(一) 异种物质

异种蛋白质、各种微生物及其代谢产物,对人体而言均属于具有强免疫原性的异种物质。一般来说,抗原与机体之间种系关系越远,其组织成分的化学结构差异越大,免疫原性也越强。例如,鸭血清蛋白对鸡是弱抗原,对家兔则是强抗原。

(二) 同种异体物质

由于遗传基因的个体差异性,同种动物的不同个体之间其组织成分的化学结构亦有差异,因此同种异体物质也可以是抗原物质,如人类红细胞表面的血型抗原,白细胞表面的组织相容性抗原等。

(三) 自身物质

自身组织成分通常没有免疫原性。但在某些异常情况下,自身组织成分也可被免疫系统视为“非己”物质而成为抗原,对机体具有免疫原性。例如某些理化因素(辐射线、药物)或生物因素(外伤、感染)导致自身组织成分的结构发生改变或胚胎期未与免疫细胞接触过的隐蔽性自身组织成分(如眼晶体蛋白、甲状腺球蛋白)的释放,均可引起相应的免疫应答。

二、结构复杂的大分子物质

(一) 化学组成和结构

抗原物质的化学组成和结构的复杂性影响其免疫原性。含芳香族氨基酸(尤其是酪氨酸)的蛋白质,免疫原性较强。如在明胶分子中加入少量酪氨酸,就可以大大增加其免疫原性。多糖的免疫原性由组成它的单糖的数目和类型决定。核酸免疫原性较弱。脂类一般无免疫原性。

(二) 相对分子质量

具有免疫原性的物质多为大分子物质,相对分子质量通常在 10000 以上,小于 10000 多为弱抗原,甚至无免疫原性。相对分子质量越大,免疫原性越强,其原因是:①相对分子质量越大,表面的抗原决定簇(antigenic determinant, AD)越多,对淋巴细胞的刺激作用更强;②大分子胶体物质的化学结构稳定,在体内存留时间长,能持续刺激淋巴细胞,有利于免疫应答的发生。

(三) 分子构象与易接近性

抗原分子中一些特殊化学基团的立体构象(conformation)决定其能否与相应的淋巴细

细胞表面的抗原受体相吻合,从而启动免疫应答。抗原分子构象的细微变化,就可能导致其免疫原性发生改变。

易接近性(accessibility)是指抗原分子的特殊化学基团与淋巴细胞表面相应的抗原受体相互接触的难易程度。易接近性与这些特殊化学基团在抗原分子中分布的部位有关,一般认为分布在抗原分子表面的化学基团易与淋巴细胞表面的抗原受体接近而结合,免疫原性较强;而存在于抗原分子内部的化学基团较难与淋巴细胞表面的抗原受体接近,免疫原性不易显现。

(四) 物理性状

抗原物质的物理性状与免疫原性的强弱有关。通常,环状结构的蛋白质免疫原性比直链结构的强;聚合状态的蛋白质免疫原性比单体的强;颗粒状抗原的免疫原性比可溶性抗原的免疫原性强。抗原分子的完整与否直接影响其免疫原性。如蛋白质抗原经消化道途径酶解成小分子肽段或氨基酸,抗原决定簇遭破坏,免疫原性就丧失。若经非消化道途径(如吸入、注射、混入伤口等),并接触免疫活性细胞,才能成为良好抗原。

三、机体因素

抗原免疫原性与机体的免疫应答能力有关,后者由个体遗传因素、年龄、性别和健康状况决定。如将对人和小鼠均具有免疫原性的纯多糖注射给豚鼠却不能引起相应的免疫应答。机体对抗原的免疫应答是受主要组织相容性复合体(MHC)控制的(详见第五章),故人群中不同个体对同一抗原可产生强度不同的免疫应答。

第三节 抗原的特异性与交叉反应性

一、抗原的特异性

抗原的特异性(specificity)表现在两个方面,即免疫原性的特异性和免疫反应性的特异性。前者是指某一特定抗原只能激发机体产生特定的免疫应答,形成针对该抗原的特异性抗体和/或致敏淋巴细胞;后者是指某一特定抗原只能与其相应的抗体和/或致敏淋巴细胞特异性结合而发生反应。

特异性是免疫应答最重要的特点,也是免疫学诊断与防治的理论依据。决定抗原特异性的物质基础是抗原分子中的抗原决定簇(antigenic determinant, AD)。

(一) 抗原决定簇的概念

抗原决定簇是指存在于抗原分子中决定抗原特异性的特殊化学基团,又称表位(epitope)。抗原决定簇一般由5~8个氨基酸、单糖或核苷酸残基组成。抗原通过抗原决定簇与相应淋巴细胞表面的抗原受体结合,激活淋巴细胞,引起免疫应答;抗原通过抗原决定簇与相应的抗体或致敏淋巴细胞发生特异性结合而发挥免疫效应。抗原决定簇的性质、数目和空间构象决定着抗原的特异性。

(二) 构象决定簇和顺序决定簇

抗原决定簇是被免疫细胞识别的靶结构和具有免疫反应特异性的物质基础。根据结构可将抗原决定簇分为构象决定簇(conformational determinant)和顺序决定簇(sequential

determinant)。构象决定簇是指在序列上不相连而依赖于蛋白质或多糖的空间构象而形成的决定簇,一般存在于抗原分子的表面。顺序决定簇是由序列上相连的氨基酸片段组成的,主要存在于抗原分子内部的疏水区,又称为线性决定簇(linear determinant)。

(三) 功能性决定簇和隐蔽性决定簇

一个抗原分子可具有一种或多种不同的抗原决定簇,每种决定簇仅具有一种特异性。位于抗原分子表面的决定簇易被相应的淋巴细胞识别,具有易接近性,可直接启动免疫应答,称为功能性决定簇。抗原分子表面能与抗体结合的功能决定簇的总数称为抗原结合价(antigenic valence)。其中与抗原特异性相关的关键基团称为免疫优势基团。存在于抗原分子内部的决定簇无触发免疫应答的功能,称为隐蔽性决定簇。若通过理化因素处理抗原,使分子内部的隐蔽性决定簇暴露,可能成为有新功能的决定簇。例如因感染创伤作用后,使自身组织变性成为抗原,是导致自身免疫病的原因之一。

(四) 载体决定簇与半抗原决定簇

Ovary 用半抗原二硝基苯(DNP)偶氮化后与作为载体的牛丙种球蛋白(BGG)结合,成为半抗原-蛋白质载体结合物,此结合物称为人工结合抗原(DNP-BGG)。用 DNP-BGG 免疫三组家兔。再次免疫时,对第一组注射 DNP-BGG(与初次免疫相同);第二组将载体蛋白换为卵白蛋白(OA),即注射 DNP-OA(半抗原相同,载体不相同);第三组注射 BGG(载体相同,但无半抗原)。实验结果是:仅第一组家兔产生高效价的抗 DNP 抗体,这表明再次免疫时半抗原需结合在与初次相同的载体上,才能产生针对半抗原的再次抗体应答,称为载体效应(carrier effect),见表 2-1 所示。上述实验结果说明,载体不是单纯起运载半抗原的作用,而是参与影响免疫应答,具有载体特异性。由此得出结论:一个完全抗原分子必须具有载体决定簇与半抗原决定簇。

表 2-1 载体半抗原效应

实验组别	初次免疫	再次免疫	抗 DNP 抗体产生情况
1	DNP-BGG	DNP-BGG	+++
2	DNP-BGG	DNP-OA	±
3	DNP-BGG	BGG	+

随后 Mitchison 在 20 世纪 70 年代应用载体效应过继转移实验,证实了在抗体形成过程中,T 细胞是载体决定簇反应细胞,对抗体的产生起辅助作用;B 细胞是半抗原决定簇反应细胞,是产生抗体的细胞。自此阐明了载体效应的细胞学基础。

(五) T 细胞决定簇和 B 细胞决定簇

在免疫应答过程中,T 细胞抗原受体(T cell antigen receptor, TCR)和 B 细胞抗原受体(B cell antigen receptor, BCR)所识别的决定簇具有不同特点,分别被称为 T 细胞决定簇和 B 细胞决定簇。

1. T 细胞决定簇

研究证明,TCR 只能识别大约含 10~20 个氨基酸的小分子多肽。这些决定簇主要存在于抗原分子内部的疏水区,属于顺序决定簇。此类决定簇一般不位于抗原分子表面,需经抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC)加工处理成小分子多肽并与 MHC 分子结合,才能被 TCR 识别。T 细胞只能识别经过加工处理的决定簇,一般不识别天然抗原的构象决定

簇。近年研究发现,某些 MHC 样分子或非 MHC 类分子,如 CD1、H-2Q、H2-T 等也可结合简单多肽、多糖和脂类抗原,并直接递呈给 T 细胞。

2. B 细胞决定簇

B 细胞决定簇一般由序列上不相连,但在空间结构上相互连接的氨基酸或多糖构成,属于构象决定簇。B 细胞决定簇可直接与 B 细胞表面的抗原受体(BCR)或抗体结合,而无需经过 APC 的加工处理,也无需与 MHC 分子结合。

构成 B 细胞决定簇的氨基酸或单糖残基须形成严格的三维空间构型,才能保证与 BCR 或与抗体分子的超变区(CDR)特异性识别、接触(图 2-1)。

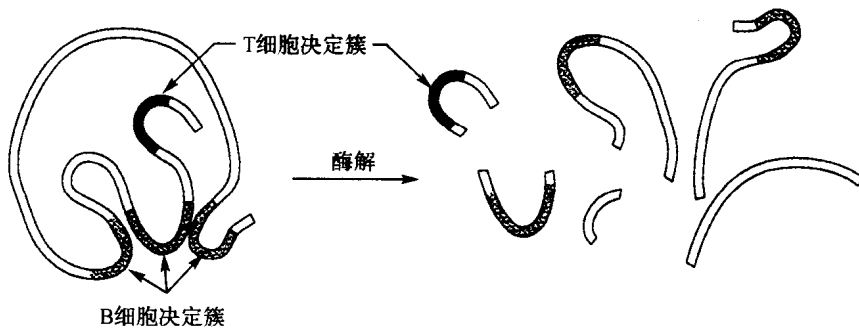


图 2-1 抗原分子中的 T 细胞决定簇和 B 细胞决定簇

研究证明:胸腺依赖性抗原分子中同时含有 T 细胞决定簇和 B 细胞决定簇,至今尚未发现有一个抗原决定簇既可与 BCR 或抗体结合,又可与 TCR 结合的报道。所以 T 细胞决定簇与 B 细胞决定簇是两种完全不同的决定簇。两种决定簇的主要特点如表 2-2 所示。

表 2-2 T 细胞决定簇与 B 细胞决定簇的主要特点

特 点	T 细胞决定簇	B 细胞决定簇
受体	TCR	BCR
MHC 递呈	需要	不需要
决定簇性质	变性后的肽片段	天然构象
决定簇位置	抗原分子内部	抗原分子表面
决定簇构型	顺序决定簇	构象决定簇、顺序决定簇

二、共同抗原与交叉反应

天然抗原分子常常带有多种抗原决定簇,每种抗原决定簇都能刺激机体产生一种特异性抗体或激活一种 T 细胞克隆。就抗体应答而言,天然抗原分子能刺激同一机体产生多种抗体。如果两种不同的微生物抗原具有一种相同或相似的抗原决定簇,则称为共同抗原(common antigen)。假如甲、乙两种微生物具有共同抗原,那么由甲种微生物的共同抗原刺激机体产生的抗体,也可与乙种微生物中相同的抗原决定簇结合(图 2-2),称为交叉反应(cross-reaction)。

当两种抗原决定簇构型相似时,也可发生交叉反应,但结合力弱,亲和力低。