

请你读一读
这本书!

抗原抗体反应动力学

——在免疫血清学检测技术中的应用实例

你知道吗?

- 在抗原抗体反应机理研究的历史长河中有四位主要人物。他们投身到这项事业长达十几年;他们在别的领域中都曾获诺贝尔奖,有的获得过两次。
- 在化学发光免疫分析等很多现代免疫血清学检测技术中需要做标准曲线。对于一对抗原抗体,可做出无穷多个标准曲线。哪一条是最佳的?怎样做才能得到它?
- 抗原抗体反应的时最比和抗原抗体哪些分子参数有关?怎么求算它?
- 免疫血清学离不开测抗血清效价。可是,测抗血清效价时应该用多大浓度的抗原……

贾万钧 著



军事医学科学出版社

抗原抗体反应动力学

——在免疫血清学检测 技术中的应用实例

贾万钧 著

军事医学科学出版社

·北 京·

图书在版编目(CIP)数据

抗原抗体反应动力学/贾万均著. - 北京:军事医学科学出版社, 2004

ISBN 7-80121-571-0

I. 抗… II. 贾… III. 抗原-抗体反应-动力学

IV. R392.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 047209 号

出 版: 军事医学科学出版社

地 址: 北京市海淀区太平路 27 号

邮 编: 100850

联系电话: 发行部: (010)66931034

66931048

编辑部: (010)66931127

传 真: (010)68186077

E-MAIL: mmsped@nic.bmi.ac.cn

印 刷: 潮河印装厂

装 订: 潮河印装厂

发 行: 新华书店总店北京发行所

开 本: 787mm × 1092mm 1/32

印 张: 8.5

字 数: 186 千字

版 次: 2004 年 7 月第 1 版

印 次: 2004 年 7 月第 1 次

印 数: 1-2500 册

定 价: 12.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

内 容 提 要

本书详细介绍了免疫血清学工作中抗原抗体反应动力学理论及新概念,重点介绍了抗原抗体的配体-竞争反应动态模型,对解决实际工作中抗血清效价、抗原抗体反应的时最适比、抗体板和抗原板的铺制等问题有重要意义。本书适合从事免疫学工作的临床和科研人员阅读。

作者简介

贾万钧

男,1939年出生于辽宁昌图。

1965年毕业于吉林大学化学系生物化学专业,分配到军事医学科学院,后调入解放军总医院,任研究员,中心研究室主任(该室设有免疫学专业、生物化学专业、分子生物学专业)。多次获得国家及全军科技成果大奖,荣获中国人民解放军总政治部颁发“建设社会主义精神文明先进个人”奖章,其事迹被中央人民广播电台等媒体报道,并写成报告文学收集在《无名者的事业》(解放军出版社)。享受政府特殊津贴。1990年被评为国家级“中青年有突出贡献专家”。

在免疫血清学理论研究项目中,提出了“抗原抗体的配位—竞争反应模型及反应动力学”,开创了免疫学的新领域——免疫物理化学。获国内外同行好评。该理论获全军科技成果一等奖,该理论的应用成果获全军科技成果一等奖1项,二等奖2项,三等奖

多项。在免疫血清学理论研究项目中,发表论文数十篇,出版专著三部:《免疫血清学理论及应用》(1983年)、《免疫血清学检验指导》(1988年)、《Immunophysical chemistry》(1993年),获全国优秀科技图书奖。

前 言

众所周知,化学有化学反应动力学,生物化学有酶促反应动力学,胶体化学也有动力学……那么,免疫血清学应不应该有抗原抗体反应动力学呢?我们举四个例子。

某医院硕士研究生,她找到贾教授哭着说:“还有三个月我就要进行毕业论文答辩了,可试验就是做不出来。”她的毕业论文题目是:结肠癌的免疫血清学诊断(单克隆抗体)。贾教授发现她的标准曲线有问题,不是处于最佳状态,灵敏度低,准确度和精密度都很差。贾教授按照他的《抗原抗体的配位—竞争反应模型及反应动力学》给她重新设计了标准曲线。结果,她仅用一个月就做完了全部试验,顺利地通过了毕业论文答辩。

某医院一位巨球蛋白血症病人,因免疫血清学检测结果呈阴性,不能确诊。病人、家属、医生都很着急,后来找到贾教授,在他的理论指导下,重新稀释病人血清,检测结果是强阳性。

医学科学院某所,研究地中海贫血免疫血清学诊断的教授夫妇(与美国协作项目),俩人整夜地观察,可就是做不出沉淀线(双扩散法)。非常着急,因为他们要去美国,出国前必须把试验完成。贾教授按照他的《抗原抗体的配位—竞争反应

模型及反应动力学》为他们重新设计试验，一次成功，结果非常好，比文献报道的结果高一个滴度，文献报道的是 1:64，他们的结果是 1:128，且沉淀线清晰稳定。他们高高兴兴地去了美国，给贾教授寄回一封热情洋溢的感谢信。

某检定所从美国进口纯免疫球蛋白 IgG，用来免疫羊，制备抗血清。几个月过去了，可羊血清测不出效价。放血吧，没效价，不放血吧，放血时间到了，焦急之际，他们按照贾教授的《抗原抗体的配位—竞争反应模型及反应动力学》的理论计算值，重新稀释抗原 (IgG)，测定羊血清效价，结果显示羊血清具有很高的效价。

上述这些例子被贾教授分别收集到他已出版的专著《免疫血清学检验指导》、《Immunophysical Chemistry》中。在鉴定这项成果时，有关单位和人员都出具证明材料。

这样的例子不胜枚举。

我国医学院校，免疫血清学是必修课。有的院校还专门开设了检验系、检验专业 (主要是免疫血清学)。可免疫血清学中存在很多问题。比如，抗原抗体反应的阻滞现象往往造成临床检验中的假阴性，可是怎么才能避免阻滞现象？抗原抗体反应的五个反应域的域值是什么？抗原抗体反应最适比是什么？怎么求算？为什么有那么多最适比？它们的关系为什么又那么复杂？对于一对抗原抗体，变化它们的用量 (浓度) 可做出无穷多个标准曲线，那么，哪一条是最佳的？怎么做才能得到最佳标准曲线？……。讲课时，学生每每提到这些问题，老师不能做答，学生着急，老师尴尬。

如此重要的一门学科，应用范围如此之广的一门学科，诸多问题长时间得不到解决，这对于一个从事免疫血清学研究的人来讲，无疑是一大憾事。难道我们就让这些问题永远存

在下去吗？当然不能！怎么办？办法只有一个，那就是建立抗原抗体反应动力学。免疫血清学的实践和理论都急需建立抗原抗体反应动力学。其实，抗原抗体反应本身就存在动力学，但是，时至今日，不但中国，乃至世界，这仍是个空白！

贾万钧教授在近百年的免疫血清学实践和理论研究基础上，综合现代免疫化学新成就以及他自己三十多年的免疫血清学理论研究成果，首先解决了抗原表面决定基数目的问题。抗原的决定基数目在免疫血清学的理论和实践中的作用非常重要，它相当于化学反应中元素的化合价。这个问题是免疫血清学理论研究的一大障碍。贾教授给出了理论计算式并列成表格。查找非常便捷，比从元素周期表查找元素化合价还方便。接着他建立了抗原抗体的配位-竞争反应模型及反应动力学，阐明了抗原抗体反应的分子机理，将免疫血清学的理论提高到分子水平和定量水平；对免疫血清学实践和理论中存在的长期得不到阐明的各种问题，做了全面、系统、圆满的解释；开创了免疫学的新领域——抗原抗体反应动力学；并在实践中获得了广泛的、成功的应用。

一个计算式，他往往从不同的角度和侧面，比如运用动力学、热力学、统计力学的原理和方法进行推导，都能得到同样的结果，获得殊途同归的效果。这不是偶然的，这表明，他所建立的配位-竞争反应模型和反应动力学就是客观存在的真实过程。因此，他的理论值和实测值非常吻合，特别是和文献报道中他人的实测值非常吻合。实践是检验真理的唯一标准。他的理论首先通过了实践的检验，得到了实践的认可。

贾万钧教授的成就在免疫学中具有划时代的意义。正如李文简教授所说：他是建立完善的、系统的、准确的免疫血清学理论的第一人。

我国第一代最具权威的免疫学家谢少文教授说：“这在我国还是第一次，给我国的免疫学研究提出一个方向，提高了免疫学中一个方面的基础。”

贾教授专著的出版被同行们视为喜讯，辗转传阅，爱不释手。

他先后在十一个学习班上讲授。学员们说：“用贾万钧同志的理论武装检验人员的头脑，其指导意义及对实际工作的影响是无法估量的。”

贾教授的理论被免疫学界知名的教授们看成是宝贵的研究成果，并积极地推广应用。中国医学科学院、军事医学科学院、解放军总医院、卫生部药品生物制品检定所、中国人民解放军总后直属防疫大队、卫生部上海生物制品所、卫生部长春生物制品所等单位有关人员应用了这项科研成果之后非常满意。张儒珍教授在书评中指出：“在工作中所遇到的这些问题，让他们煞费苦心，走投无路，焦急万分；但对于贾教授的理论来说，那只是三言两语之事，犹如探囊取物一般容易。”据不完全统计，他的一部专著，仅 1988 ~ 2000 年，就被引用三十多次。

贾教授的理论获得国外专家的肯定和好评，专著《免疫物理化学》一书参加国际书展，受到一些国家出版社的重视，西德施普林格出版社组织有关专家审阅，认为此著作有创新，决定出版。《Immunophysical Chemistry》出版后，国外同行如获至宝，有的用一个假期进行研读后，来函要求与他协作。

在研究过程中，贾教授先后出版了三部专著：《免疫血清学理论及应用》、《免疫血清学检验指导》、《Immunophysical Chemistry》，获全国优秀科技图书奖。建立“抗原抗体的配位—竞争反应模型及反应动力学”是贾教授一生的研究成就和

*** 前 言 ***

积累,是在前三部专著的基础上写成的,与前三部专著相比较,则更全面、系统、简明扼要、通俗易懂。

作者助手 韩志涛

2003.11.19

目 录

导 论	(1)
第一章 免疫血清学的实践与理论研究	(6)
第一节 抗原抗体反应动力学所面临的问题	(6)
第二节 沉淀(或凝集)曲线及反应场	(8)
第三节 抗原抗体反应的几个学说	(13)
第二章 抗原抗体的配位—竞争反应模型及 反应动力学	(16)
第一节 抗原表面决定基数的理论计算值	(16)
第二节 抗原抗体结合价	(18)
第三节 配位—竞争反应模型	(21)
第四节 抗原抗体反应动力学	(25)
第五节 配位—竞争反应模型及反应 动力学的验证	(50)
第三章 现象解释	(54)
第一节 有关定性方面的现象解释	(54)
第二节 有关定量方面的现象解释	(56)

第四章 抗原抗体反应定量表	(79)
第一节 凝集反应的抗原最佳浓度参考表	(80)
第二节 絮状沉淀的抗原最佳浓度参考表	(85)
第三节 抗血清中抗体含量测定参考表	(88)
第四节 最佳抗原板制备表	(96)
第五节 最佳抗体板制备表	(99)
第六节 抗原表面决定基数目参考表	(123)
第七节 抗原抗体最适比参考表	(127)
第八节 液相化学发光免疫分析理论标准 曲线的抗原浓度参考表	(138)
第九节 固相化学发光免疫分析理论标准 曲线的抗原浓度参考表	(159)
第十节 酶标抗体(单克隆或多克隆)效价 参考表	(164)
第五章 抗原抗体反应定量表在免疫血清学 检验中的应用	(182)
第一节 在试管凝集、沉淀反应中的应用	(182)
第二节 在琼脂板免疫扩散反应中的应用	(193)
第三节 在免疫电泳中的应用	(205)
第四节 在酶联免疫吸附试验中的应用	(220)
第五节 在化学发光免疫分析及放免 分析中的应用	(228)
第六节 在血清抗体含量测定中的应用	(248)
作者在免疫血清学理论研究中的主要论著	(254)

导 论

一、诺贝尔奖得主云集在这里

免疫血清学理论(抗原抗体反应机理)的研究受到人们高度的重视。先后有四位诺贝尔奖获得者投身到这项研究中。德国细菌学家 Ehrlich(曾获诺贝尔医学和生理学奖)首先提出抗原抗体反应的化学学说,形成了免疫血清学理论中的化学学派。比利时细菌学家 Bordet(曾获诺贝尔医学和生理学奖)提出了吸附学说。在美国的奥地利免疫学家 Landsteiner(曾获诺贝尔医学和生理学奖)令人信服地证实了抗原抗体反应的特异性。Pauling(曾获诺贝尔化学奖及和平奖)等提出了格子论。Pauling 从事免疫血清学理论研究长达十余年!

二、以往理论的历史局限性

格子论诞生于 20 世纪中叶,一直延用至今。但是,那时人们对抗原抗体及其反应的了解还远远不够。换言之,当时的科学实践还没有为解决抗原抗体反应机理提供一个历史舞台,提供必要且充分的条件。因此,格子论受到当时历史条件的局限,不可能那么尽善尽美。

第一,人们对抗原抗体的结合价,特别是对结合价的变化知之甚少。然而,这个参数对于免疫血清学来说是十分重要的。它的作用就如同元素的化合价在化学反应中的作用一样。试想,不了解元素的化合价,怎么能阐明化学反应机理

呢！因此，抗原抗体的结合价是免疫血清学理论研究中的必要条件。在当时，也就成了免疫血清学理论研究中的一大障碍。

第二，对抗原抗体，特别是抗体的形态结构、结构与功能的关系等了解甚少。在当时人们脑海里，抗原只不过是个“球”，抗体只不过是个“棍”而已，把抗原抗体看成是一个无任何结构的实体粒子。这就不可能建立一个客观的接近实际的抗原抗体反应的微观动态模型。而建立这样一个模型是免疫血清学理论研究中的核心。它的作用就如同化学反应中的反应方程式一样。众所周知，没有一个反应方程式就无法对化学反应进行理论研究，特别是定量理论研究。换言之，对于抗原抗体反应机理研究，也需要一个“反应方程式”。这个反应方程式不是别的，正是抗原抗体反应的微观动态模型。这是由于抗原抗体的形态结构及其反应历程远比化学反应复杂，不可能写出一个简单的抗原抗体反应方程式来，只能建立一个比较客观的、接近实际的抗原抗体反应动态模型。在以往的理论研究中，这些科学家回避对抗原抗体反应过程的研究，而着重研究反应产物（抗原抗体复合物）的组成。这样建立起来的理论，不可能阐明抗原抗体反应所表现出来的规律和一系列复杂的现象。

第三，没有一个接近客观实际的抗原抗体反应的微观动态模型，就无法建立一个准确的反应动力学，也就无法对抗原抗体反应进行理论定量。所以，抗原抗体反应表现出来的各种现象的数量界限和范围也就无法给出。

第四，抗原抗体反应是一个崭新的反应类型。免疫血清学是一个全新的领域或学科。抗原抗体的结合不仅仅是由于电子的转移或共有（像化学反应那样），而是它们的结合器在



空间上的吻合。抗体结合部位是一个小洞,决定基是抗原表面上的一个小突起。抗原抗体的结合是这个“小突起”和“小洞”在空间上的吻合。化学反应是按照严格的比例进行的,不管反应物的初始浓度如何,反应产物的组成总是恒定的。但抗原抗体反应却不然,反应产物(抗原抗体复合物)的组成在某种程度上是取决于抗原抗体初始浓度及其比例的。在化学反应中,一般来说,反应物一旦互相结合生成产物,那么反应便告结束,产物之间,反应物与产物之间,一般不再进行反应。相反,在抗原抗体反应中,反应物(抗原抗体)之间、反应产物(抗原抗体复合物)之间、反应产物与反应物之间仍能互相结合,直到反应体系中只有一种游离结合器(要么反应体系中的游离结合器全部是决定基,要么全都是结合部位),反应才告结束。这样一种反应与无机化学、有机化学、生物化学等任何一种反应都不同。我们只能老老实地观察、发现这种反应的新的独特的机理,才能解决问题。别无他路。简单地挪用别的学科(比如化学或物理)的现成理论是不行的。

三、理论应随实践而发展

免疫血清学是实用性极强、应用得最广泛的学科。医药卫生、农牧业、轻工业、食品业、司法部门等都离不开免疫血清学。免疫血清学检验技术发展很快,但它的理论却相形见绌,仍然沿用格子论,停留在二十世纪中叶的水平。因此,抗原抗体反应所表现出来的规律及一系列复杂的现象一直得不到解决,有些问题甚至长达百年之久!比如,抗原抗体反应为什么会有五个反应域(抗原过剩的阻滞域、抗原过剩域、抗体过剩的阻滞域、抗体过剩域、当量域)?这五个反应域的数量界限和域值是什么?怎么求算?为什么会有最适比?为什么最适



比又分为量最适比和时最适比？时最适比为什么又分为 Dean - Webb 最适比和 Ramon 最适比？为什么这些最适比又有那么复杂的关系？怎么求算最适比？为什么抗原抗体反应中抗原有一个临界浓度？怎么求算抗原的临界浓度？在现代免疫血清学技术中，常常要做标准曲线，众所周知，对于一对抗原抗体，变化它们的用量，可做出无限多的标准曲线，那么，哪一条是最佳的标准曲线？怎么做才能得到最佳标准曲线？等等。这诸多问题，既是免疫血清学理论问题，也是实际工作中经常碰到的问题。而且常常给工作带来麻烦，甚至造成临床误诊，酿成事故。这些本应在理论上阐明得清清楚楚的问题，可如今人们仍然单凭经验，在工作中通过试验慢慢摸索，“瞎猫碰死耗子”，费时费力，有时弄得人们晕头转向，不知从何下手，犹如坠入烟海，摸不到头绪。免疫血清学的实践强烈地要求人们将其理论向前推进一步。而且，目前免疫血清学及免疫化学的实践又恰恰为解决这一理论提供了充分且必要的条件。解决这个问题的历史使命便落在我们这代人的肩上。

四、我的贡献

我从 1969 年开始从事免疫血清学理论研究，迄今已三十多年。在这三十多年的风风雨雨中，几经调动工作，我仍把这项工作坚持下来。我在免疫血清学理论研究上的贡献有三个方面：第一，给出抗原表面决定基数目计算式。我们所接触的抗原多不胜数，用实测法确定所有抗原的表面决定基数是不可能的。前已述及，这是免疫血清学理论研究中的一大障碍。抗原表面决定基数也是免疫血清学理论研究的必要参数。我首先突破了这一大障碍，给出了计算式，并用电脑制成表格，查找便捷，为免疫血清学理论研究和应用创造了一个必要的