



普通高等教育“十二五”规划教材

护理学专业器官系统教学创新教材

免疫与 病原生物学

主编◎张 佩 卢 颖



科学出版社

普通高等教育“十二五”规划教材

护理学专业器官系统教学创新教材

免疫与病原生物学

主 编 张 佩 卢 颖

副 主 编 单 颖 佟 伟

编 委 (按姓氏笔画排序)

于 广 王光川 卢 颖 田 鹤

李永刚 吴 因 吴学敏 佟 伟

沈雁飞 张 佩 张轶博 金旭鹏

金梅花 单 颖 柳明杰 董 颖

程 峰 曾瑞霞

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本教材是针对护理专业实施“以器官系统为中心”的教学模式改革而编写的系列教材之一。本教材包含医学免疫学和病原生物学两篇,共 54 章。其中第 1 章至第 17 章为医学免疫学,包括抗原、抗体、补体、主要组织相容性复合体、细胞因子、免疫组织与器官、适应性免疫细胞、固有免疫、适应性免疫应答等免疫学基础知识以及超敏反应、自身免疫、免疫缺陷、肿瘤免疫、移植免疫等临床免疫和免疫学应用的内容。其中整合了原《解剖学》和《组织学》中的有关免疫器官和免疫组织的内容,保证学生对免疫器官组织学习的系统性;病原生物学则包含了医学微生物学和人体寄生虫学两部分内容。其中第 18 章至第 49 章为医学微生物学,包括细菌学、病毒学以及真菌学。第 50 章至第 53 章为人体寄生虫学,包含原虫、蠕虫和节肢动物。

本教材既保留了传统医学免疫学、医学微生物学、人体寄生虫学教材的基本内容,体现“三基五性”的编写原则,又在传统教材的基础上有所突破、有所创新。适用于各类医学院校开展“以器官系统为中心”的医学课程。

图书在版编目(CIP)数据

免疫与病原生物学 / 张佩, 卢颖主编. —北京: 科学出版社, 2015.3
普通高等教育“十二五”规划教材·护理学专业器官系统教学创新教材
ISBN 978-7-03-043470-8

I. ①免… II. ①张…, ②卢… III. ①医学-免疫学-高等学校-教材
②病原微生物-高等学校-教材 IV. ①R392②R37

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 034312 号

责任编辑: 朱 华 / 责任校对: 胡小洁
责任印制: 李 利 / 封面设计: 范璧合

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

四季青双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015 年 3 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2015 年 3 月第一次印刷 印张: 28 插页: 4

字数: 699 000

定价: 69.80 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

前 言

我校护理专业自 1999 年起实施“以器官系统为中心”的医学基础课程模式改革,并编写了《现代医学基础》,共 6 册教材,并正式出版发行。该套教材打破了原有的学科界限,开创了具有中国特色的医学教育课程新模式。该项改革项目曾获得国家级教学成果二等奖。

经过 15 年的教学实践,在充分论证的基础上,我们总结了《现代医学基础》教材在编写和应用过程中的经验与不足,在原有机能与形态、微观与宏观、生理与病理融合的基础上,实现基础与临床的对接。按照护理专业培养目标的要求,结合现代医学新进展,增加学生必须掌握的知识点,重新组合成新的基础医学教材共 8 个分册,即《人体基本形态与结构》、《细胞与分子生物学》、《免疫与病原生物学》、《病理学与药理学基础》、《血液、循环和呼吸系统》、《消化和内分泌系统》、《泌尿和生殖系统》、《皮肤、感觉器官和神经系统》。同时对护理专业课程的基础护理学、内科护理学、外科护理学、妇产科护理学、儿科护理学、急救护理学、五官科护理学、精神护理学 8 门课程按人体器官系统进行整合,将不宜纳入器官系统的内容独立成册,重新组合成新的护理学教材共 7 个分册,即《护理基本技术》、《急危重症护理》、《血液、循环和呼吸系统疾病护理》、《消化、代谢和内分泌系统及风湿免疫性疾病护理》、《泌尿和生殖系统疾病护理》、《皮肤、感觉器官、神经精神和运动系统疾病护理》和《传染病护理》。本套教材是供护理专业“以器官系统为中心”课程模式使用的全新教材。

教材编写中各位专家教授不辞辛苦,夜以继日,查阅了大量文献资料,并结合多年教学和临床实践,梳理教材内容,完善编写思路,反复讨论修改,高质量地完成了编写任务。

在本套教材出版之际,我们特别感谢国家教育部、卫生和计划生育委员会、科学出版社等单位领导的关心和支持。感谢学校各级领导和老师的大力支持与帮助。感谢各位编委的辛勤工作。

限于编者水平,教材中难免有不足之处,恳请同行和专家批评指正。

刘学政

2015 年 1 月 12 日

目 录

第一篇 医学免疫学

第一章 医学免疫学绪论	(1)	第二节 细胞因子的分类	(31)
第一节 免疫学概述	(1)	第三节 细胞因子受体	(33)
第二节 免疫学发展简史	(3)	第四节 细胞因子的生物学功能 及与临床的关系	(35)
第二章 抗原	(5)	附:白细胞分化抗原及黏附分子	(37)
第一节 抗原的异物性与特异性	(5)	第七章 免疫组织和免疫器官	(39)
第二节 影响抗原诱导免疫应答的 因素	(7)	第一节 免疫组织	(39)
第三节 抗原的种类	(8)	第二节 免疫器官	(40)
第四节 非特异性免疫刺激剂	(9)	第三节 淋巴细胞归巢和再循环	(51)
第三章 免疫球蛋白与抗体	(11)	第八章 适应性免疫细胞	(53)
第一节 免疫球蛋白的结构	(11)	第一节 T淋巴细胞	(53)
第二节 免疫球蛋白的血清型	(13)	第二节 B淋巴细胞	(58)
第三节 免疫球蛋白的生物学功能	(14)	第九章 固有免疫	(60)
第四节 各类免疫球蛋白的特性 和作用	(15)	第一节 固有免疫屏障	(60)
第五节 人工制备抗体	(17)	第二节 固有免疫细胞	(61)
第四章 补体系统	(18)	第三节 固有免疫分子	(68)
第一节 补体系统的组成和理化 性质	(18)	第四节 固有免疫应答	(69)
第二节 补体系统的激活	(19)	第十章 适应性免疫应答	(72)
第三节 补体系统的调节	(21)	第一节 概述	(72)
第四节 补体的生物学功能	(22)	第二节 T细胞介导的细胞免疫 应答	(72)
第五节 补体系统与疾病	(23)	第三节 B细胞介导的体液免疫 应答	(78)
第五章 主要组织相容性复合体及其编码 分子	(24)	第四节 免疫耐受	(84)
第一节 MHC 的基因结构和遗传 特点	(24)	第十一章 超敏反应	(86)
第二节 HLA 与抗原肽的相互 作用	(26)	第一节 I型超敏反应	(86)
第三节 HLA 分子的功能	(27)	第二节 II型超敏反应	(91)
第四节 HLA 与临床医学	(28)	第三节 III型超敏反应	(92)
第六章 细胞因子	(30)	第四节 IV型超敏反应	(94)
第一节 细胞因子的共同特点	(30)	第十二章 自身免疫病	(97)
		第一节 概述	(97)
		第二节 自身免疫病发生的相关 因素	(97)

第三节	自身免疫病的组织损伤	第一节	概述	(118)
	机制	第二节	移植抗原	(118)
第四节	自身免疫病的治疗原则	第三节	同种移植排斥反应的机制	(119)
第十三章	免疫缺陷和免疫缺陷病			(119)
		第四节	同种移植排斥反应的类型	(121)
第一节	原发性免疫缺陷病	第五节	同种移植排斥反应的防治	(122)
第二节	获得性免疫缺陷病			(122)
第三节	免疫缺陷病的治疗原则	第十六章	免疫学检测技术	(125)
		第一节	抗原或抗体的检测	(125)
第十四章	肿瘤免疫	第二节	免疫细胞及其功能检测	(130)
第一节	肿瘤抗原及其分类			(130)
第二节	机体抗肿瘤免疫机制	第十七章	免疫学防治	(134)
第三节	肿瘤的免疫逃逸机制	第一节	免疫预防	(134)
第四节	肿瘤的免疫学诊断和防治	第二节	免疫治疗	(137)
				(137)
第十五章	移植免疫			(118)

第二篇 病原生物学

第十八章	病原生物学绪论	第二十二章	细菌的遗传和变异	(167)
第一节	微生物与病原微生物	第一节	细菌的变异现象	(167)
第二节	医学微生物学及其发展简史	第二节	细菌遗传变异的物质基础	(168)
				(168)
第三节	寄生虫与寄生虫学	第三节	细菌变异的机制	(171)
第十九章	细菌的形态与结构	第四节	细菌遗传变异在医学上的实际意义	(174)
第一节	细菌的大小与形态			(174)
第二节	细菌的结构	第二十三章	细菌的耐药性	(175)
第三节	细菌形态结构的检查方法	第一节	抗菌药物的作用机制	(175)
		第二节	细菌耐药性产生机制	(175)
		第三节	细菌耐药性的控制策略	(176)
第二十章	细菌的生理			(176)
第一节	细菌的理化性状	第二十四章	细菌的感染与免疫	(177)
第二节	细菌营养与生长繁殖	第一节	正常菌群	(177)
第三节	细菌新陈代谢和能量转换	第二节	细菌的致病性	(178)
		第三节	宿主的免疫防御机制	(181)
		第四节	感染的发生与发展	(183)
第四节	细菌的人工培养			(183)
第二十一章	消毒与灭菌	第二十五章	细菌感染的检查方法与防治原则	(186)
第一节	消毒灭菌常用术语			(186)
第二节	消毒与灭菌的方法	第一节	细菌学诊断	(186)
第三节	影响消毒灭菌效果的因素	第二节	血清学诊断	(187)
		第三节	人工主动免疫	(188)
				(188)

第四节 人工被动免疫	(189)	第三十五章 立克次体	(256)
第五节 细菌感染的治疗原则 ...	(190)	第一节 立克次体概述	(256)
第二十六章 病原性球菌	(191)	第二节 主要致病立克次体	(257)
第一节 葡萄球菌属	(191)	第三十六章 衣原体	(260)
第二节 链球菌属	(194)	第一节 衣原体概述	(260)
第三节 奈瑟菌属	(199)	第二节 主要致病衣原体	(261)
第二十七章 肠杆菌科	(203)	第三十七章 放线菌属与诺卡菌属 ...	(264)
第一节 埃希菌属	(203)	第一节 放线菌属	(264)
第二节 志贺菌属	(207)	第二节 诺卡菌属	(265)
第三节 沙门菌属	(210)	第三十八章 病毒基本性状	(266)
第二十八章 弧菌属	(215)	第一节 病毒的形态与结构	(266)
第一节 霍乱弧菌	(215)	第二节 病毒的增殖	(269)
第二节 副溶血性弧菌	(218)	第三节 病毒的遗传与变异	(272)
第二十九章 厌氧性细菌	(220)	第四节 理化因素对病毒的影响 ...	(273)
第一节 厌氧芽胞梭菌属	(220)	第五节 病毒的分类	(274)
第二节 无芽胞厌氧菌	(224)	第三十九章 病毒感染与免疫	(275)
第三十章 分枝杆菌属	(227)	第一节 病毒的致病作用	(275)
第一节 结核分枝杆菌	(227)	第二节 抗病毒感染免疫	(278)
第二节 麻风分枝杆菌	(231)	第四十章 病毒感染的检查方法	
第三十一章 动物源性细菌	(233)	与防治原则	(280)
第一节 布鲁菌属	(233)	第一节 病毒感染的检查方法 ...	(280)
第二节 炭疽芽胞杆菌	(235)	第二节 病毒感染的预防	(282)
第三节 鼠疫耶尔森菌	(236)	第三节 病毒感染的治疗	(283)
第三十二章 其他细菌	(239)	第四十一章 呼吸道感染病毒	(285)
第一节 白喉棒状杆菌	(239)	第一节 正黏病毒	(285)
第二节 流感嗜血杆菌	(241)	第二节 副黏病毒	(288)
第三节 百日咳鲍特菌	(242)	第三节 其他呼吸道感染病毒 ...	(291)
第四节 嗜肺军团菌	(243)	第四十二章 肠道感染病毒	(294)
第五节 铜绿假单胞菌	(243)	第一节 肠道病毒	(294)
第六节 幽门螺杆菌	(244)	第二节 急性胃肠炎病毒	(297)
第七节 弯曲菌属	(246)	第四十三章 肝炎病毒	(300)
第三十三章 螺旋体	(247)	第一节 甲型肝炎病毒	(300)
第一节 螺旋体概述	(247)	第二节 乙型肝炎病毒	(301)
第二节 钩端螺旋体属	(247)	第三节 丙型肝炎病毒	(306)
第三节 密螺旋体属	(249)	第四节 丁型肝炎病毒	(307)
第四节 疏螺旋体属	(251)	第五节 戊型肝炎病毒	(308)
第三十四章 支原体和脲原体	(253)	第四十四章 虫媒病毒和出血热	
第一节 支原体概述	(253)	病毒	(309)
第二节 主要致病性支原体	(254)	第一节 虫媒病毒	(309)
		第二节 出血热病毒	(313)

第四十五章 人类疱疹病毒	(316)	真菌	(340)
第一节 单纯疱疹病毒	(317)	第二节 皮下感染真菌	(341)
第二节 水痘-带状疱疹病毒	(318)	第三节 机会致病性真菌	(342)
第三节 人巨细胞病毒	(319)	第五十一章 人体寄生虫学总论 ...	(347)
第四节 EB 病毒	(321)	第一节 寄生虫的生物学	(347)
第四十六章 反转录病毒	(323)	第二节 寄生虫与宿主的相互关系 及寄生虫感染的特点 ...	(350)
第一节 人类免疫缺陷病毒	(323)	第三节 寄生虫感染的免疫	(352)
第二节 人类嗜 T 细胞病毒	(327)	第四节 寄生虫病的流行与防治 ...	(354)
第四十七章 其他病毒	(328)	第五十二章 医学原虫学	(357)
第一节 狂犬病病毒	(328)	第一节 概述	(357)
第二节 人乳头瘤病毒	(330)	第二节 叶足虫	(360)
第三节 人类细小病毒 B19	(331)	第三节 鞭毛虫	(365)
第四节 痘病毒	(331)	第四节 孢子虫	(372)
第四十八章 朊粒	(333)	第五十三章 医学蠕虫学	(382)
第四十九章 真菌学总论	(334)	第一节 吸虫	(382)
第一节 真菌的生物学性状	(334)	第二节 绦虫	(394)
第二节 真菌的致病性与免疫性	(337)	第三节 线虫	(402)
第三节 微生物学检查法与防治 原则	(338)	第五十四章 医学节肢动物	(420)
第五十章 主要致病性真菌	(340)	第一节 概述	(420)
第一节 表面感染真菌、皮肤癣	(340)	第二节 昆虫纲	(422)
		第三节 蛛形纲	(432)
参考文献	(440)		
彩图			

第一篇 医学免疫学

第一章 医学免疫学绪论

医学免疫学(medical immunology)是研究人体免疫系统组成和功能的一门学科,是基础医学的一个重要组成部分,是具有多个分支学科并与多个学科交叉融合的生命科学的前沿学科之一。

第一节 免疫学概述

一、免疫的基本概念和功能

免疫(immunity)一词源于拉丁文“immunitas”,原意是指免除赋税或徭役,医学上指免除瘟疫,即机体抵御病原微生物的侵袭及抵抗多种传染性疾病的能力。机体执行免疫功能的物质基础是免疫系统(immune system),免疫系统由免疫器官、免疫细胞和免疫分子组成(表 1-1)。

表 1-1 免疫系统的组成

免疫器官		免疫细胞		免疫分子	
中枢	外周	固有免疫细胞	适应性免疫细胞	膜型分子	分泌型分子
骨髓	脾	吞噬细胞	T 细胞	TCR	免疫球蛋白
胸腺	淋巴结	树突状细胞	B 细胞	BCR	补体
	扁桃体	NK 细胞		CD 分子	细胞因子
	黏膜相关淋巴组织	NKT 细胞		黏附分子	
		$\gamma\delta$ T 细胞		MHC 分子	
		B ₁ 细胞		细胞因子受体	
		肥大细胞、嗜碱粒细胞、嗜酸粒细胞			

随着人类对疾病发生发展认识的不断深入,免疫的概念也被赋予了新的内涵。现代免疫概念除了指识别和清除外来入侵的病原微生物以抵御传染病的能力外,还包括能识别和清除体内发生突变的细胞、衰老死亡的细胞和其他有害的成分以维护机体稳定的功能。因此免疫的基本功能表现在 3 个方面:①免疫防御(immune defense)。指机体阻止外来病原体入侵体内并清除已侵入的病原体及有害物质的功能,正常情况下可保护机体免受感染。若功能过低或缺如,可发生反复感染或免疫缺陷病;而若防御过度或持续时间过长,在清除病原体的同时,也可导致机体的组织损伤或功能紊乱,发生超敏反应(hypersensitivity)。②免疫监视(immune surveillance)。是发现和清除体内因基因突变而产生的肿瘤细胞的功能。

能。此功能失调,可能导致肿瘤的发生和发展。③免疫稳定(immune homeostasis)。免疫系统在一般情况下,对自身组织细胞不产生应答,而形成免疫耐受(immunological tolerance)。机体通过自身免疫耐受和免疫调节两种机制维持免疫系统内环境的稳定。若免疫耐受被打破,免疫调节功能紊乱,会导致自身免疫病的发生。

二、免疫应答与病理性免疫

免疫系统识别并清除入侵体内的病原微生物和机体内突变和衰老、凋亡细胞的过程称为免疫应答(immune response)。根据免疫应答的效应机制和作用特征,通常把免疫应答分为固有免疫(innate immunity)和适应性免疫(adaptive immunity)两大类。

固有免疫是人类在种系进化过程中逐渐形成的天然防御功能,又称先天性免疫或非特异性免疫(non-specific immunity)。由组织屏障、固有免疫细胞和固有免疫分子组成。组织屏障包括皮肤黏膜及其附属结构组成的体表屏障和血脑屏障、血胎屏障等体内屏障。体表屏障是机体阻止外来病原体入侵的第一道防线,当病原体进入血液循环时,体内的血脑屏障或血胎屏障可阻止病原体进入中枢神经系统或胎儿体内,从而保护机体的重要器官或胎儿。固有免疫细胞主要包括单核/巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞、NK 细胞、NKT 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、 B_1 细胞、肥大细胞、嗜碱粒细胞和嗜酸粒细胞等。固有免疫细胞表达模式识别受体,可识别病原体及其感染细胞或自身衰老、损伤及突变细胞的某些特定表面分子,产生非特异性抗感染及抗肿瘤等免疫保护作用,同时启动适应性免疫应答,并参与适应性免疫应答的效应过程。固有免疫分子包括补体系统、细胞因子,以及抗菌肽、溶菌酶和乙型溶素等抗菌物质。固有免疫是经遗传获得的,生来就有,针对病原微生物的入侵可即刻发挥作用,不针对某种特定微生物,其应答模式和强度也不会因与病原微生物的反复接触而改变,无免疫记忆性。

适应性免疫是机体在长期与病原微生物等“非己”物质接触过程中产生的针对特定病原微生物的识别,最终将其清除体外的防御功能,又称获得性免疫(acquired immunity)或特异性免疫(specific immunity)。可诱导适应性免疫应答的“非己”物质称为抗原(antigen)。具有特异性免疫应答能力的淋巴细胞是 B 淋巴细胞(B lymphocyte)和 T 淋巴细胞(T lymphocyte)。根据参与成分和功能,适应性免疫应答可分为两种类型即由 B 淋巴细胞分泌抗体(antibody)所介导的体液免疫(humoral immunity)和由 T 淋巴细胞所介导的细胞免疫(cellular immunity)。抗体存在于血液和黏膜分泌液中,可特异性识别病原微生物的抗原分子,并通过各种效应机制来清除携带抗原分子的病原微生物。体液免疫主要发挥抗细胞外微生物感染及中和其毒素的防御功能。细胞免疫针对细胞内微生物感染,T 淋巴细胞通过直接杀灭或促进吞噬细胞杀灭受感染细胞,从而起到清除细胞内感染微生物及存储场所的作用。适应性免疫经后天获得,具有特异性、耐受性和记忆性。

固有免疫是适应性免疫的先决条件和启动因素,适应性免疫的效应性分子又可大大促进固有免疫应答的发生。两者相辅相成、密切配合,共同完成宿主免疫防御、免疫监视和免疫自身稳定功能,产生对机体有益的免疫保护作用。

当免疫应答强度高或过低,或自身免疫耐受被打破或免疫调节功能紊乱时会导致免疫应答异常,而出现免疫相关疾病。如免疫系统针对外来抗原的免疫应答伴有局部组织的

炎症反应,有时甚至造成严重的组织损伤即为超敏反应(hypersensitivity)。某些情况下免疫系统对自身组织产生免疫应答,损伤自身组织或器官,将引起自身免疫病(auto-immune disease)。免疫系统因先天或后天因素造成功能紊乱或功能不全可导致免疫缺陷(immunodeficiency)。若免疫系统对由突变的自身细胞不能产生免疫应答而是处于耐受状态,则发生肿瘤。免疫系统针对他人或其他动物的组织或器官也会视为异物而产生免疫应答并引起的移植排斥反应,是导致器官移植失败的重要原因。

三、免疫学应用

应用免疫学理论和免疫学技术,可为疾病的诊断与预防和治疗提供理论指导和技术方法的支持。

免疫诊断(immunodiagnosis)是应用免疫学的理论、技术和方法诊断各种疾病和测定机体的免疫状态。免疫诊断对于确定疾病的病因、病变部位及确定机体免疫状态均有重要作用,此外,也在法医学、人类学及其他生命科学领域的研究中被广泛应用。免疫预防(immunoprophylaxis)是通过接种疫苗预防并消灭传染病的一种手段。天花在全球范围内被消灭就是通过接种牛痘疫苗实现的,这是免疫学对人类的巨大贡献。通过接种疫苗,麻疹、脊髓灰质炎、乙型肝炎等传染病也得到了有效控制。目前免疫预防已经扩大到肿瘤、自身免疫性疾病等传染病以外的领域,疫苗的内涵和应用也将进一步拓展。而免疫治疗(immunotherapy)是指针对疾病的发病机制,利用免疫学原理,人为地干预或调整机体的免疫功能,从而治疗免疫相关疾病的一种措施。现今的免疫治疗措施主要用于肿瘤、移植排斥反应、某些自身免疫病、免疫缺陷病等的治疗,有些已经取得了突破性的进展。

第二节 免疫学发展简史

免疫学是人类在与传染病斗争过程逐渐形成的。人类对免疫现象的观察、探索和应用最早可上溯至1000年前,我国宋朝真宗(赵恒)统治时期,已有人应用人痘苗预防天花;16世纪明朝隆庆年间,人痘苗预防天花的方法传至国外。18世纪90年代,英国乡村医生Edward Jenner从挤牛奶女孩Sarah Nelmes手臂上的脓疱取出牛痘病毒作为疫苗给小男孩James Phipps手臂上接种。1798年,Edward Jenner报道了接种牛痘苗可预防天花的研究结果,最终使人类战胜了天花病毒的感染。

19世纪中叶,随着显微镜的问世应用,很多传染病的病原体被发现,推动了免疫学的发展。法国化学家、微生物学奠基人Louis Pasteur发现食物腐败和人类传染病是由微生物引起的,并先后制备了炭疽杆菌疫苗和狂犬病疫苗。虽然那时对病毒一无所知,但通过观察,以他们的智慧在一定的程度上掌握和运用了预防传染病的规律。

进入20世纪,逐渐结束了感性认识阶段,免疫学开始进入理性研究阶段。

从20世纪初至20世纪末,先后有德国学者E. A. Behring发现抗毒素血清,开创人工被动免疫疗法;俄国学者E. Metchnikoff发现细胞吞噬现象,提出细胞免疫理论;法国学者C. Richet发现超敏反应;比利时学者J. Bordet发现补体,并建立补体结合实验;奥地利学者K. Landsteiner发现人类血型抗原;Owen和Medawar发现和证明了免疫耐受,为Burnet提出的克隆选择学说奠定了基础;F. M. Burnet提出克隆选择学说,建立了免疫学理论的核心内容;美国G. M. Edelman和英国R. R. Porter发现了抗体的本质和化学结构;R. S. Yalow创立

放免测定法;法国 J. Dausset 发现白细胞抗原;美国 G. D. Snell 发现小鼠 H-2 系统;美国 B. Benacerraf 发现免疫应答的遗传控制;丹麦 N. Jerne 建立独特型-抗独特型网络学说;德国 G. Kohler 创立杂交瘤制备单克隆抗体的方法,同时也证明了克隆选择学说的正确;阿根廷 C. Milstein 发现免疫球蛋白表达的遗传控制;S. Tonegawa 发现抗体多样性的遗传基础;澳大利亚 P. Doherty 和瑞士 R. Zinkernagel 分别提出免疫应答的 MHC 限制性;Steinman 发现了树突状细胞;Janeway 提出了固有免疫的模式识别理论等。以上科学家均为免疫学的发展做出了突出的贡献。

随着免疫学理论体系的逐步完善、免疫学技术和方法的广泛应用,未来免疫学还将在生命科学和医学发展中扮演更加重要的角色,也将为人类疾病的诊断、预防和治疗做出更大的贡献。

(张 佩)

第二章 抗 原

抗原(antigen, Ag)是指能诱导机体免疫系统发生免疫应答,并能与免疫应答产物(抗体或致敏淋巴细胞)结合,产生免疫效应的物质。在某些特定条件下,抗原也可以诱导机体产生特异性的无应答状态,称为免疫耐受。

抗原具有两种基本特性:一是免疫原性(immunogenicity),即能刺激机体产生特异性免疫应答,诱导产生抗体或致敏T淋巴细胞的能力;二是免疫反应性(immunoreactivity),即抗原能与其诱导产物发生特异性结合、产生免疫效应的能力。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),如病原微生物和蛋白质等。只具有免疫反应性而不具有免疫原性的物质称为不完全抗原(incomplete antigen),又称半抗原(hapten),多为简单的小分子物质,如某些脂类、多糖及药物等。半抗原如与蛋白质载体(carrier)结合后成为完全抗原,可具有免疫原性。不同抗原刺激机体产生免疫应答的结果不同,诱导机体产生免疫耐受的抗原称为耐受原(tolerogen),诱导机体产生超敏反应的抗原称为变应原(allergen)。

第一节 抗原的异物性与特异性

一、异 物 性

具有免疫原性的物质通常是大分子有机的“非己”物质,即抗原的异物性(foreignness)。抗原的免疫原性强弱和其与宿主亲缘关系的远近有关,二者的亲缘关系越远其免疫原性就越强(如微生物和异种动物血清蛋白等对人是强抗原);反之则免疫原性越弱(如鸭的血清蛋白对鸡是弱抗原,对兔则是强抗原)。然而,如果自身组织成分发生改变和胚胎期末与免疫细胞接触过的正常自身物质,如眼晶状体蛋白和精子等,也可被机体免疫系统当做异物。抗原的异物性是决定抗原免疫原性的主要条件,也是抗原特异性的物质基础。

二、特 异 性

抗原的特异性(specificity)是指抗原与其受体(T细胞抗原受体和B细胞抗原受体)或免疫应答产物(抗体及致敏淋巴细胞)高度专一性结合的特性。抗原被淋巴细胞受体及抗体所识别和结合的是抗原的不同构成部位,即抗原决定基(antigenic determinant),又称表位(epitope),是抗原特异性的物质基础。

(一) 抗原决定基

1. 概念 抗原分子中决定抗原特异性的特殊化学基团称为抗原决定基,又称表位。表位是抗原与T/B细胞抗原识别受体(TCR/BCR)或抗体特异性结合的最小单位。表位一般由5~17个氨基酸残基或5~7个多糖残基或核苷酸组成。一个半抗原相当于一个抗原表

位。天然抗原一般是大分子,由多种、多个抗原表位组成,是多价抗原,可以结合多种、多个抗体分子。一个抗原分子中能与抗体结合的抗原表位总数称为抗原结合价(antigenic valence)。

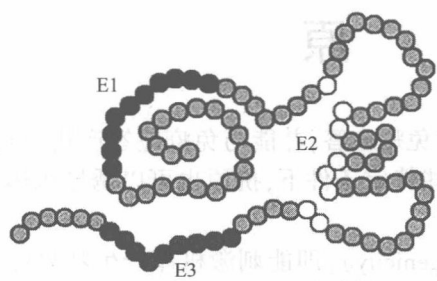


图 2-1 线性表位和构象表位

由连续性排列的氨基酸残基组成的短肽所构成的表位为线性表位(图中 E1、E3);由序列上不连续,但在空间上形成的特定构象为构象表位(图中 E2)

2. 抗原表位的类别 根据抗原表位的结构特点,可将其分为构象表位(conformational epitope)和顺序表位(sequential epitope)。构象表位又称非线性表位(non-linear epitope),由空间构象相连但序列上不连续的多肽或多糖组成,常位于抗原表面,可被 BCR 识别;顺序表位是指肽链上一段序列相连接的线性氨基酸构成,又称线性表位(linear epitope),可位于抗原分子的任意部位,主要被 TCR 识别,BCR 也可识别(图 2-1)。

TCR 和 BCR 所识别的抗原表位不同,可因此将表位分为 T 细胞表位和 B 细胞表位。T 细胞只能识别由 MHC 分子提呈于抗原提呈细胞(APC)表面的线性表位,称为 T 细胞表位。被 BCR 识别的表位称为 B 细胞表位,大多是抗原分子表面的构象表位,少数为线性表位。通常天然抗原既含有 T 细胞表位又有 B 细胞表位。T 细胞表位和 B 细胞表位的比较见表 2-1。

表 2-1 T 细胞表位与 B 细胞表位的比较

	T 细胞表位	B 细胞表位
表位受体	TCR	BCR
MHC 分子参与	必需	无需
表位性质	蛋白多肽	天然多糖、多肽
表位类型	线性表位	构象表位;线性表位
表位位置	抗原分子任意部位	抗原分子表面
表位大小	8~10 个氨基酸(CD8 ⁺ T 细胞) 13~17 个氨基酸(CD4 ⁺ T 细胞)	5~15 个氨基酸

(二) 半抗原-载体效应

天然抗原通常为多价抗原,既含有 T 细胞表位又有 B 细胞表位,虽可分别激活 T 细胞和 B 细胞,但激活 B 细胞要依靠 T 细胞辅助。而半抗原分子质量小,免疫原性很低,不能引起免疫应答,但能与应答产物结合。如果将半抗原和蛋白质载体偶联,则可刺激机体发生免疫应答,产生抗体。

(三) 共同抗原与交叉反应

天然抗原含有多种抗原表位,在不同抗原之间可能含有结构相同或相似的抗原表位,称为共同抗原(common antigen)。当某些抗原诱发免疫应答时,应答产物不仅能和诱导其产生的抗原特异性结合,还能和具有相同或相似表位的其他抗原发生反应。将某种抗原刺激机体产生的抗体与具有相同或相似表位的不同抗原的反应称为交叉反应(cross-reaction)。

第二节 影响抗原诱导免疫应答的因素

一、抗原的理化性质

1. 分子质量 具有免疫原性的抗原分子质量一般大于 10kDa。通常抗原的分子质量越大,免疫原性越强。以蛋白质抗原为例,分子质量大于 100kDa 为强抗原,小于 10kDa 多为弱免疫原性,低于 4kDa 则不具备免疫原性。

2. 分子结构 大分子有机物并不一定都具有强免疫原性。抗原的分子结构也能决定免疫原性强弱。如明胶分子质量可达 100kDa,但因其由直链氨基酸组成容易被降解,故免疫原性很弱。但将其偶联 2% 的酪氨酸后其免疫原性会显著增强。因此抗原的结构越复杂,其免疫原性越强,反之则越弱。

3. 化学组成 抗原的化学组成也决定其免疫原性。天然抗原多是大分子质量有机物和蛋白质,免疫原性最强,其次是多糖,脂类和核酸免疫原性最弱。

4. 分子构象 抗原表位的空间构象也会影响抗原的免疫原性。天然抗原变性后,构象表位改变时,其免疫原性也会相应的改变。如针对邻苯胺酸抗原产生的抗体,只能与邻苯胺酸反应,而不能与苯胺、间苯胺酸和对苯胺酸反应(表 2-2)。

表 2-2 抗原表位组成对抗原特异性的影响

抗血清	半抗原			
	苯胺	邻苯胺酸	间苯胺酸	对苯胺酸
苯胺	+++	-	-	-
邻苯胺酸	-	+++	-	-
间苯胺酸	-	-	+++	-
对苯胺酸	-	-	-	+++

5. 物理性状 化学性质相同但物理性状不同的抗原也可呈现不同的免疫原性。聚合体抗原比单体的免疫原性更强,颗粒性抗原免疫原性强于可溶性抗原。将免疫原性弱的可溶性抗原吸附在颗粒性物质上或使其聚合时,其免疫原性也会相应增强。

二、宿主方面的因素

1. 遗传因素 机体对抗原的应答能力受遗传基因的影响。如多糖类抗原对小鼠具有免疫原性,对豚鼠则没有免疫原性。人群中不同个体对某种抗原的应答能力不同也和遗传因素有关。这种应答能力的强弱受 MHC 基因控制。

2. 年龄、性别与健康状态 通常青壮年个体比幼年和老年个体对抗原的免疫应答强;新生动物或婴儿对多糖类抗原不应答,故易发生细菌感染,而成年后则应答能力明显增强。雌性动物产生抗体能力比雄性动物高,但怀孕个体的应答能力受到显著抑制。营养不良、身体虚弱或感染时都能使机体对抗原的应答能力降低。

三、免疫方法

抗原的剂量、免疫途径、次数及间隔时间、免疫佐剂的选择等因素都可以显著影响机体

免疫应答的强弱。通常抗原剂量应适中,剂量过低或过高均可引起免疫耐受。免疫途径以皮内最佳,皮下次之,肌肉注射再次之,腹腔和静脉注射效果较差,口服则易诱导免疫耐受。适当间隔注射可诱导强免疫应答,频繁注射和间隔过长则易诱导耐受。

第三节 抗原的种类

一、根据诱生抗体是否需要 Th 细胞辅助分类

- 1. 胸腺依赖性抗原 (thymus-dependent antigen, TD-Ag) 指刺激 B 细胞产生抗体需要 Th 细胞辅助的抗原。绝大多数天然抗原都是 TD 抗原,如病原微生物、血清蛋白、大分子化合物、血细胞等,又称 T 细胞依赖性抗原。
- 2. 胸腺非依赖性抗原 (thymus-independent antigen, TI-Ag) 指刺激 B 细胞产生抗体不需要 Th 细胞辅助的抗原,简称 TI 抗原。TI 抗原可分为 TI-1 抗原和 TI-2 抗原。TI-1 抗原具有丝裂原结构,如细菌脂多糖 (LPS); TI-2 抗原往往为多聚体,有重复的 B 细胞抗原表位,如荚膜多糖和聚合鞭毛素等。TD 抗原和 TI 抗原的区别见表 2-3。

表 2-3 TD-Ag 与 TI-Ag 的比较

	TD-Ag	TI-Ag
表位组成	B 和 T 细胞表位	B 细胞表位
Th 细胞辅助	必需	无需
免疫应答类型	体液和细胞免疫	体液免疫
抗体类型	IgM、IgG、IgA	IgM
免疫记忆	有	无
MHC 限制性	有	无

二、根据抗原与机体的亲缘关系分类

- 1. 异种抗原 (xenoantigen) 指来自于其他物种的抗原,如病原微生物及其外毒素、植物蛋白、异种动物抗毒素血清及异种器官移植植物等。
- 2. 同种异型抗原 (allogenic antigen) 指同一种属不同个体之间存在的抗原。人类同种异型抗原主要有血型抗原、主要组织相容性抗原 (HLA) 等。HLA 是人体最复杂的同种异型抗原,是介导个体间移植排斥反应的主要抗原。
- 3. 自身抗原 (autoantigen) 指在机体发育过程中与免疫系统隔离的自身物质或被改变、修饰的自身物质。正常情况下,机体对自身抗原不会产生免疫应答,即自身耐受。但是在感染、外伤、服用药物等影响下,自身抗原发生改变或被修饰,或隔离部位的隐蔽抗原被释放等,可诱发针对自身抗原的免疫应答。
- 4. 异嗜性抗原 (heterophilic antigen) 指与种属无关,存在于人、动物、植物及微生物之间的共同抗原。因 Forssman 首先发现这种抗原,故又称 Forssman 抗原。此类抗原可引发某些由交叉反应引起的疾病。如溶血性链球菌的表面成分与人肾小球基底膜及心肌组织具有共同抗原,故感染后机体产生的抗体可与心、肾组织的共同抗原发生交叉反应,引起肾小

球肾炎或心肌炎。

三、根据抗原是否在抗原提呈细胞内合成分类

1. 内源性抗原(endogenous antigen) 指在机体细胞内新合成的存在于细胞质内的抗原,如肿瘤细胞合成的肿瘤抗原及病毒感染细胞合成的病毒蛋白等。此类抗原在胞内被降解成抗原肽后,与 MHC I 类分子形成复合物提呈到 APC 表面,供 $CD8^+$ T 细胞识别。

2. 外源性抗原(exogenous antigen) 指抗原提呈细胞从细胞外(如细菌和某些可溶性蛋白质等)摄入的抗原,在胞内被降解为抗原肽后,与 MHC II 类分子形成复合物提呈于 APC 表面,被 $CD4^+$ T 细胞识别。

四、其他分类

除上述常见的几种分类外,还可根据抗原的来源不同分为天然抗原和人工抗原;根据物理性状分为可溶性抗原和颗粒性抗原;根据化学性质分为蛋白质抗原、多糖抗原及核酸抗原等;根据抗原诱导免疫应答的不同,可分为移植抗原、肿瘤抗原、变应原及耐受原等。

第四节 非特异性免疫刺激剂

除通过 TCR/BCR 特异性激活淋巴细胞的抗原外,某些物质能非特异性激活全部或多数 T/B 淋巴细胞克隆,不受 TCR/BCR 特异性限制,包括超抗原、佐剂和丝裂原。

一、超 抗 原

某些抗原只需要极低浓度就能激活 T 细胞总数中 5%~20% 的 T 细胞克隆,产生极强的免疫应答,称为超抗原(superantigen, SAg)。超抗原不与 MHC 分子的抗原肽结合槽结合,而是以其一端直接结合 TCR 的 $V\beta$ 链外侧,另一端结合 MHC II 类分子的抗原肽结合槽外侧,以完整蛋白质的形式非特异性激活 T 细胞,故其作用不受 MHC 限制(图 2-2)。

超抗原可分为内源性超抗原和外源性超抗原。前者主要是细菌毒素,如金黄色葡萄球菌肠毒素(staphylococcus enterotoxin, SE)、A 族链球菌 M 蛋白等;后者如小鼠乳腺肿瘤病毒蛋白等。

二、佐 剂

佐剂(adjuvant)是指预先或同时与抗原注射入体内后,可增强机体对抗原的免疫应答或改变免疫应答类型的物质。佐剂的种类很多,包括生物性佐剂,如卡介苗(BCG)、短小棒状杆菌(CP)、百日咳杆菌及革兰阴性菌的脂多糖(LPS)等;无机化合物,如磷酸铝、氢氧化铝及磷酸钙等;人工合成物,如胞苷酸(poly I:C)和双链多聚肌苷酸:尿苷酸

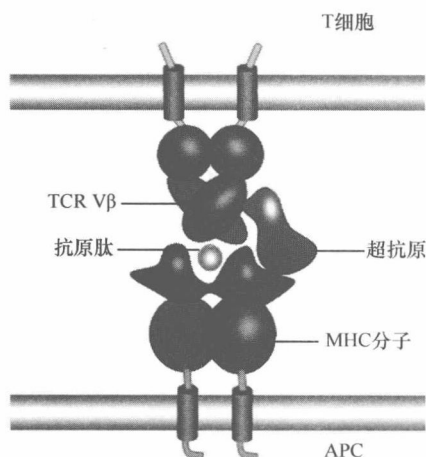


图 2-2 超抗原激活 T 细胞机制示意图
超抗原与 TCR 和 MHC 的结合与普通抗原肽不同。其一端与 TCR 的 $V\beta$ 链外侧结合,另一端和 MHC II 类分子抗原肽结合槽外侧结合,故无 MHC 限制性