

医学情况交流

(副刊)

免疫学基本原理及临床应用

中华医学会上海分会 编
上海市医学科学情报站

一九七五年八月

PDG

前 言

近几年来,国内外对于免疫学的研究有了很大的进展,并且已广泛地应用于病的预防、诊断和治疗。为了使读者对这门学科的进展情况有所了解,以便进一步开展科学实验工作,更好地为防治劳动人民的常见病、多发病服务,今年年初,我们组织了有关科研、医疗、卫生防疫部门的医务人员,集体讨论、分工编写了这本《免疫学基本原理及临床应用》专辑,供同志们参考。

在这本专辑中,介绍了不少国外研究的材料,可以供我们借鉴。但是,一切外国的东西,如同我们对于食物一样,必须经过自己的口腔咀嚼和胃肠运动,送进胆汁胃液肠液,把它分解为精华和糟粕两部分,然后排泄其糟粕,吸收其精华,才能对我们的身体有益,决不能生吞活剥地毫无批判地吸收。在国外免疫学的研究和实践上,有不少资产阶级唯心主义、形而上学的东西。我们一定要用马克思主义的立场、观点和方法,批判地加以吸收,并注意研究外国的坏经验——引以为戒。要密切联系实际,开展免疫学领域里对资产阶级反动思潮的批判。

有关免疫学的一些问题,在祖国医药学中早就有所叙述,并应用于防病治病。无产阶级文化大革命以来,从中医中药方面开展对免疫学的研究,有了进展,并出现了一些可喜的苗子。本专辑收集这方面的材料还不多,今后应当努力发掘祖国医药学这个伟大宝库,坚定不移地走中西医结合的道路,在免疫学的理论和实践研究上,作出新的贡献。

本专辑的编辑工作,由于限于水平,时间又较仓促,内容中存在的缺点和错误,尚希读者给予批评指正。

《医学情况交流》编辑组

1975年8月

免疫学基本原理

上海第二医学院疾病学基础教研组

我国古代劳动人民在和疾病作斗争的实践中,早已认识到传染与免疫的关系。在古代医书中,早有应用免疫方法来防治疾病的记载。晋朝《肘后方》一书,载有防治狂犬病的方:“疗獠犬咬人方,乃杀所咬犬,取脑傅之,后不复发。”这与现今用狂犬疫苗来防治人类的狂犬病,其原理是一致的。明朝时,已应用贮藏过天花病人痘痂,接种于儿童鼻孔中来预防天花。这比英国琴纳用牛痘给人接种预防天花要早得多。所以,免疫学的真正起源应该是在我国。过去由于历代封建王朝和反动统治阶级的腐朽没落,使自然科学遭受到严重的摧残,以致免疫学方面的研究工作也停滞不前。解放后,特别是无产阶级文化大革命以来,在毛主席和党中央的英明领导下,在毛主席的革命路线指引下,免疫学方面的研究和实践都有了很大的发展。例如广泛应用各种菌苗、疫苗、类毒素等来消灭和控制危害劳动人民健康的各种传染病;在疾病诊断、治疗,以及抗原、免疫球蛋白等方面的研究工作,也正在迅速开展,为防治疾病将提供更多更新的成果。

免疫,一般也称为免疫力,是指机体对入侵的病原体的防卫或抵抗能力。免疫学的传统概念一直认为是研究传染病的特异预防、诊断和治疗的专门学科。随着临床实践的发展,免疫学的概念扩大了。除抗传染免疫外,还包括机体对非病原生物异物物质或改变了性质的自身组织、细胞所引起一切免疫反应的非传染性免疫。目前,免疫学已从微生物学中的一个分支发展为免疫遗传学、免疫生物学、免疫分子学、免疫化学、免疫生理学、免

疫病理学、免疫药理学和临床免疫学等有好几个分科的学科。

免疫学同其它学科一样,也是在唯物论与唯心论,辩证法与形而上学的两条认识路线的斗争中发展起来的。例如所谓体液免疫学派和细胞免疫学派都各自强调一方面的重要性,互相争论不休。近十年来,由于分子生物学、免疫化学等的发展和新技术的应用,完全证明无论是体液免疫或细胞免疫,都是机体整个免疫系统中的一个组成部分,它们互相协调,又互相制约,不能片面地强调一个方面。从免疫本身来讲,也要以“一分为二”的观点来看待。临床实践证明,免疫既可使机体获得或增加对疾病的抵抗力,但又可在一定条件下造成对机体的损害,从而构成某些疾病。所以,我们必须在辩证唯物主义思想的指导下,研究和掌握免疫系统活动规律,理论联系实际,以达到防治疾病的目的。

一、非特异性免疫防卫系统

非特异性免疫防卫系统是机体在长期的种族发育与进化过程中,不断与外界入侵的病原生物等抗原物质相互作用而逐步建立起来的一系列防卫机能。这种免疫机能人人都有。它不是针对某一抗原物质的,即这种反应不因抗原的不同而表现各异。非特异性免疫可以遗传给后代,个体在出生时就具有,初次与外来异物接触时即可发生反应。这种免疫受遗传因素的控制,具有相对稳定性,不受同一抗原接触次数的多少而增减;但这种稳定性并非绝对不变,可受许多因素的影响。

参与非特异性免疫的防卫系统有多种,可概括分为机械的、细胞的和体液的三类。

(一)屏障结构

是机体抗御病原体等外来异物侵入身体内部的各种特殊结构,分外部和内部两类。外部屏障即皮肤和粘膜,它们除了机械性阻挡作用外,又都能分泌一些杀菌物质。内部屏障有血脑屏障和血胎屏障。

1. 皮肤 健康完整的皮肤具有强大的阻挡病原体入侵的作用。当皮肤有破损时,病原体才能侵入。皮肤的汗腺能排泄乳酸,故汗液多呈酸性,酸硷度在 pH5.2~5.8 之间,不利于病菌的生长。同时,皮脂腺尚能分泌饱和及未饱和脂肪酸,也有一定的杀菌作用。

2. 粘膜 同皮肤一样,也是机体防御病原体入侵的重要机械性屏障,它复盖于呼吸道、消化道等的表面。呼吸道粘膜上皮细胞的纤毛运动,可使入侵的异物排出体外。粘膜还可分泌多种物质,例如胃酸、溶菌酶(Lysozyme)等。胃酸可杀菌。溶菌酶存在于鼻、气管等粘膜分泌液中,也存在于唾液、眼泪、乳汁中。它是一种由多种氨基酸组成的多肽,分子量 14,700~17,500,可溶解革兰氏阳性细菌细胞壁中的粘肽成分,促使细菌崩解。革兰氏阴性细菌的细胞壁,在粘肽层外尚有一层脂多糖和脂蛋白,因而不受溶菌酶的影响;除非在特异性抗体等存在的情况下,脂多糖和脂蛋白层受到了破坏,溶菌酶才能使某些革兰氏阴性菌发生裂解。人体的中性粒细胞中亦含有大量溶菌酶,此外,亦存在于鸡蛋清、某些细菌中。

3. 血脑屏障 是防止中枢神经系统发生感染的一个重要防御结构。实验证明,在幼年动物,脑炎病毒可经血流进入脑组织;但成年后,必须采用脑内接种才能造成感染。有些药物(如青霉素)也是由于不易通过血脑屏障,在治疗脑膜炎时往往不能发挥更大的疗效。

4. 血胎屏障 母体受感染后,病原体不易通过胎盘组织入侵胎儿,即所谓血胎屏障。例如患流行性乙型脑炎的产妇,其产儿往往不发生脑炎感染。血胎屏障与孕期有一定关系,如风疹病毒,在怀孕三个月内,常可通过胎盘引起胎儿死亡或造成畸形;当孕期在三个月以上,则母体的风疹病毒就被血胎屏障所阻挡,胎儿可不受其影响。

(二)细胞因素

机体的血液和多种组织中含有抗御和破坏病原生物的吞噬细胞,是非特异性免疫防卫系统中的一个重要组成部分。当病原生物一旦通过皮肤或粘膜的屏障侵入机体后,首先在局部繁殖,引起炎症,促使血液中的中性白细胞聚集于炎症部位,并对入侵的病原体进行吞噬。未被吞噬的则经淋巴管到达局部淋巴结,此时,又可被窦壁的巨噬细胞吞噬,而使感染中止。人和脊椎动物的吞噬细胞主要是网状内皮系统的巨噬细胞和外周血液循环中的中性粒细胞。巨噬细胞广泛分布于体内各组织,例如肝窦中的星状细胞、脾脏中的窦细胞、中枢神经系统的小胶质细胞、肺泡壁的巨噬细胞,以及骨髓、淋巴结等窦的内皮细胞等。上述这些吞噬细胞都是固定的。另有一些吞噬细胞是可以游动的,例如外周血液中单核细胞和中性白细胞,后者通常称为小吞噬细胞。

1. 吞噬细胞在抗传染和免疫中的作用 过去仅认识到它能对异物进行吞噬、消化和排除细菌、细胞碎片及已死亡的细胞,这种作用并可在抗体和补体的协助下得到加强。现知巨噬细胞的功能是多方面的,除上述外,尚有①在特异性免疫抗体的形成上有“识别”和“处理”抗原的作用;②与T淋巴细胞及B淋巴细胞相互作用杀灭肿瘤细胞;③可使细菌内毒素、外毒素或其它有害物质灭活;④参与第Ⅳ型变态反应中的炎症反应;⑤在适当刺激下能合成并释放干扰素。实验证明,当直接用抗原或间接用佐剂,或人工合成的

核作酸、细菌内毒素等物质刺激巨噬细胞,均可增强其吞噬作用,并加强其对淋巴细胞功能和活力的刺激作用^[1]。据近年来的研究,巨噬细胞在免疫中的作用可因特异性免疫而非特异地得到加强。例如在牛血清蛋白抗原的作用下,淋巴细胞释放巨噬细胞移动抑制因子(MIF),在后者影响下,可使巨噬细胞对分枝杆菌的吞噬能力增强一倍。Freund佐剂能加强特异性免疫的形成,同时也具有刺激网状内皮系统,使吞噬细胞的作用加强。

小吞噬细胞在炎症反应中,通过补体中某种成分的作用,可使之迅速到达损伤部位,发挥一系列重要防御功能。现知中性白细胞可直接或间接产生慢反应物质(SRS-A)及硷性蛋白等,是变态反应中重要的反应介质。

2. 吞噬反应和吞噬过程 当病原生物侵入机体后,吞噬细胞首先对之发生反应。某些细菌如革兰氏阳性球菌,其所含多糖类物质具有吸引吞噬细胞向感染部位移行和集中的作用,这称为阳性趋化作用。而另些细菌如产生外毒素的厌氧性芽胞杆菌,则可使吞噬细胞的运动陷于麻痹状态,不能向炎症部位移行,此称为阴性趋化作用。细菌被吞噬后,若能被消化或杀死,是为完全吞噬。有的病菌虽被吞噬但不被消化或杀死,反能在吞噬细胞内寄生或繁殖,且有可能随着吞噬细胞的游动而扩散到机体的其它部位,这种吞噬形式称为不完全吞噬。

吞噬细胞在遇到细菌或其它颗粒性抗原进行吞噬时,细胞膜先内陷将颗粒包围,然后细胞膜封闭,将颗粒吞入胞浆,形成一个空

泡,称为噬粒体(Phagosome)。接着,吞噬细胞内的颗粒聚集于噬粒体周围,最后与之融合,称脱颗粒现象。此时,吞噬细胞内的新陈代谢活性增加,通过糖酵解供应所需能量,并激活过氧化氢酶,产生新生态氧,与细胞内碘和从脱颗粒作用来的髓过氧化物酶一起作用,形成醛杀死病原菌。吞噬细胞内的颗粒实质上是一种溶酶体(Lysosome,溶酶体是一种有膜的亚细胞结构,大小不一,含酸性磷酸酶、组织蛋白酶、酸性DNA酶、酸性RNA酶、溶菌酶、 β -葡萄糖醛酸酶、髓过氧化物酶等),含有多蛋白水解酶类,与噬粒体融合后被释出,加强了对吞入细菌的消化作用。其作用之一是水解酶破坏菌壁,使醛更易进入菌体把它杀死。

(三)体液因素

机体正常体液中存在着许多杀菌灭毒因素,如补体、备解素等。这些因素具有一定的抗菌作用和其它免疫生物学作用,同样是机体非特异性防卫系统中的一个重要组成部分。

1. 补体(Complement, C)是一组存在于人和动物正常血清中的具有酶活性的球蛋白成分,不耐热,加热56°C经30分钟即被灭活。补体具有杀菌作用,并参与多种抗原抗体反应,导致细菌、红细胞等溶解,此种作用不具特异性,即能与任何抗原抗体的复合物结合而发生反应。近年来,补体各成分的分离、纯化和鉴定已告成功,临床上已经用于某些疾病的诊断和推测预后。

(1) 补体系统的理化性质及其化学组成

表1 补体各种成分的性质

成分	C1q	C1r	C1s	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9
血清浓度(微克/毫升)	190	—	120	20~40	1,200	430	75	—	—	<10	<10
沉降系数(S)	11.1	7.0	4.0	5.5	9.5	10.0	8.7	5~6	5~6	8.0	4.5
分子量	400,000	—	79,000	117,000	185,000	240,000	—	—	—	150,000	79,000
电泳位置	γ_2	β	α_2	β_1	β_1	β_{10}	β_1	β_2	β_2	γ_1	α
含糖量(%)	15	—	—	—	2.7	14	19	—	—	—	—

补体系统由 9 个血清蛋白成分组成,按其发现的先后次序,分别命名为 C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8 和 C9。其中 C1 又由三个亚单位即 C1q、C1r 及 C1s 所组成。因而,整个补体系统含有 11 个补体成分。所有补体各成分均为大分子物质;除 C1q 外,皆以不活动形式存在于血清中,其理化性质见表 1^[2]。

(2) 补体系统的反应 现知有两条途径,即 C1 激活系统与 C3 激活系统两种。

① C1 激活系统的反应 即过去所谓传统的补体反应途径。如以羊红细胞的免疫性溶血为例,其反应程序为图 1。

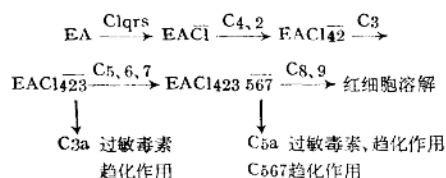


图 1 羊红细胞的溶血反应过程

E 代表羊红细胞(抗原)
A 代表溶血素(抗体)
EA 代表抗原抗体复合物
C 代表补体

当羊红细胞与其相应抗体(溶血素)结合形成抗原抗体复合物时, C1 首先与抗体的重链的 Fc 部分相结合, 其中 C1s(酯酶前体)被激活为酯酶(以 $\bar{C}1$ 表示), $\bar{C}1$ 可催化 C4 及 C2, 形成一个酶复合物 $\bar{C}42$, 称为 C3 转化酶, 使 C3 分解为 C3a 及 C3b。C3a 则游离于溶液中, 具过敏毒素及中性白细胞趋化作用。C3b 又与 $\bar{C}42$ 结合, 形成具酶活性的 $\bar{C}423$ (肽酶)。C423 与 C5 相结合, 使后者分解为 C5a(过敏毒素及趋化因子)和 C5b。C5b 再与 C6、C7 结合为 C567 复合物, 继而再激活 C8、C9, 使抗原表面产生不可逆的细胞膜损伤, 从而导致细胞裂解。

② C3 激活系统的反应 又称补体系统激活的交替途径, 其与传统途径不同处, 在于跳过 C1、C4 及 C2 而直接激活 C3, 完成 C5~C9 的补体反应。这一途径, 是通过人血清中

备解素(Properdin)系统来完成的。血清中存在一种激活剂前体(C3PA), 即备解素系统中的 B 因素(是一种不耐热的 β 球蛋白), 在一定条件下, 例如与腹蛇毒蛋白 COF 结合成复合物, 或被 C3PA 转化酶分解等, 可被激活为 C3 激活剂, 选择性地分解 C3 为 C3a 与 C3b, 然后顺序激活 C5~C9。C3 激活剂前体转化酶在人血清中多以无活性的酶原形式存在, 能被酵母多糖, 细菌脂多糖、菊糖、IgG₄、IgA 等物质激活, 使其转化为 C3 激活剂转化酶, 再作用于 C3 激活剂前体, 使分解为 C3 激活剂, 而后发挥这一途径的反应作用^[3](图 2)。

(3) 补体的作用 补体参与多种免疫反应, 在机体的正常防御机能上, 具有维持机体生理平衡的作用。在变态反应性疾病与自身免疫性疾病中, 补体也参与组织损伤和炎症反应。

① 杀菌、灭毒和溶细胞作用 当病原体被相应抗体作用时, 需有补体的参加, 才能促进杀菌、溶菌、灭活病毒、杀死螺旋体和原虫的作用。红细胞与其抗体作用时, 若无补体参加, 只能引起凝集现象; 加入补体后, 红细胞被破坏而出现溶血。在病理状态下, 某些组织的细胞在相应抗体和补体的作用下, 可使细胞改变其生理功能, 最后导致死亡。有人在电镜下发现抗体只能作用于细胞膜, 使之结构发生改变, 当加入补体后, 细胞的内质网和线粒体出现肿胀, 数分钟内, 可丧失蛋白质、钾离子等。某些补体连锁反应中的产物如 C1、C4, 可中和单纯疱疹病毒。大分子的 C3b 和 C5b 可增强吞噬细胞的吞噬作用, 在抗传染中有很重要的意义。

② 吸引白细胞的作用 中性白细胞被吸引并向局部集中是炎症反应的先决条件。从 C3 分解出来的 C3a、以及 C5a 和 C567, 均具有趋化因子的作用, 吸引中性粒细胞使之集中在炎症部位, 参与细胞坏死与组织损伤反应。

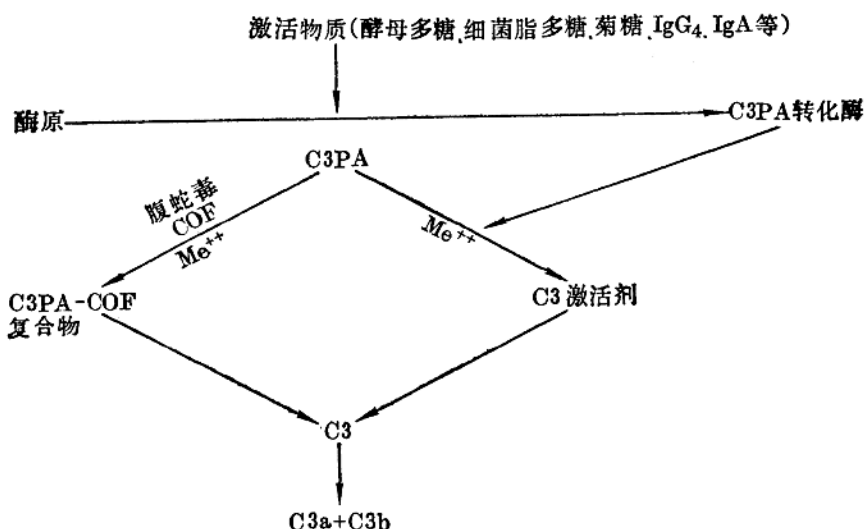


图 2 C₃ 激活系统的反应

③ 免疫粘着现象 (Immune adherence phenomenon) 是指抗原抗体补体复合物粘着到哺乳类动物的正常红细胞、白细胞或血小板上的现象。例如病毒与相应抗体结合成的复合物, 再同补体结合, 就可使血小板、红细胞等相互粘着, 形成较大的凝集物, 有利于被网状内皮系统所清除。又如中性白细胞和一个面积巨大的如基底膜免疫复合物接触时, 虽不能进行吞噬, 但却能释放出溶酶体使之消化崩解。免疫粘着反应本身可能起着发动吞噬活动和酶的释放作用。补体在免疫粘着反应中起作用的成分是 C₃b。

④ 血清内补体量的动态变化在临床上的意义 补体的 11 种蛋白质共占血清蛋白总量的 10% 左右, 各成分间含量差异很大, 每毫升 10~1,200 微克左右。在许多疾病情况下, 血清补体各成分的含量可以发生变动。因抗原抗体复合物可以固定补体, 因而患某些变态反应性疾病或自身免疫性疾病时, 其补体含量往往下降。例如在实验性过敏性休克和血清病时, 补体量均显著减少。急性肾小球肾炎患者的补体 C₂、C₃ 成分常下降; 全身性红斑狼疮病人的 C₃ 和补体总量亦下降。

相反, 在类风湿性关节炎、皮肤炎病人补体含量可升高。许多严重蛋白尿病人的血清 C₃ 可升高。多发性骨髓瘤患者 C₄ 水平可较正常人高 8 倍。

2. 备解素 是存在于人和哺乳动物血清中的一种 β-球蛋白, 约占人体血清蛋白总量的 0.02%。应用酵母多糖可将备解素从血清中提纯, 其分子量约为 10⁶, 等电点为 pH 5.6 左右。正常血清中的备解素不耐热, 56°C 经 30 分钟可被灭活; 提纯后的备解素较耐热, 60°C 半小时不被破坏, 100°C 经 5 分钟才被全部灭活。原因是正常血清加热后, 白蛋白及其它球蛋白部分转变为 α₂ 球蛋白, 有抑制备解素的作用, 提纯后则不受 α₂ 球蛋白的影响。提纯的备解素, 在 0~4°C 或冻干保存, 可经久不变。备解素因分子量大, 具有抗原性; 经部分提纯的人备解素, 注射家兔数日后, 可产生抗体。

正常血清对某些革兰氏阴性杆菌如大肠、痢疾、沙门氏、肺炎、绿脓杆菌等的杀菌作用, 与备解素的作用有关。若将正常血清中的备解素, 用酵母多糖或其特异性免疫血清予以吸除, 则杀菌作用下降或丧失; 如加入提

纯的备解素，则又恢复杀菌作用。备解素的杀菌作用，需有补体及镁离子的参加，故称备解素-补体-镁离子系统，简称为备解素系统。其杀菌最适温度为 37℃，低于 10℃ 不能发挥作用，最适宜的酸硷度为 pH6.8。

备解素对新城鸡瘟、流感、单纯疱疹等病毒，有明显杀灭能力；对麻疹、腮腺炎、牛痘、天花、西方马脑炎、登革热等病毒，也有一定的杀灭作用；但对 ECHO、脊髓灰质炎等肠道病毒以及腺病毒则无作用。在灭活病毒中，备解素系统所需各项条件，除不需补体参加外，其它皆与杀菌时者相同。

在电离辐射、灼伤或过敏性休克时，血清中的备解素含量均下降。在肺炎、腹膜炎等急性炎症时，含量可升高。这种含量的改变，有何实际意义尚明白了。

3. 乙型溶素(β -Lysin) 是一种存在于正常人及啮齿动物血清中含赖氨酸的多肽，能溶解革兰氏阳性细菌。耐热，60℃ 半小时不被破坏。其杀菌作用不需镁离子及补体的参加；破坏革兰氏阳性菌的细胞壁，不如溶菌酶彻底。乙型溶素不存在于中性白细胞中。

4. “天然”抗体 是指未经明显自然感染或人工免疫接种的人或动物血清中存在的各种抗体。一般效价不高，比较稳定，存在时间长，例如血型抗体及团集素 (Conglutinin 有使免疫复合体-补体结合物的聚集作用) 等都是天然抗体。关于天然抗体的来源，有认为是个体进化过程中所获得的，亦有认为是机体由于受到抗原相近的其它微生物感染所产生，或因隐性感染而产生。从无菌动物实验中，发现当动物出生后处于无菌环境中时，备解素等不能检出，因而有人推论天然抗体的存在可能与机体呼吸道及消化道中的正常菌群寄居有关。

5. 干扰素 (Interferon) 是一种蛋白质，由灭活的或活病毒作用于易感细胞后所产生的一种抗病毒物质。除病毒外，尚有细菌、真菌、原虫、立克次体、植物血凝素(PHA)

和某些人工合成多聚化合物等都能刺激机体产生干扰素。这些能诱使机体产生干扰素的物质，统称为干扰素诱导剂。

干扰素是一种小分子量的蛋白质，分子量 2~10 万，不含核酸，对热和酸、硷相当稳定，60℃ 加热 1 小时，活力不丧失。易被蛋白酶分解破坏。因其分子量较小，只具弱抗原性。干扰素的主要性状见表 2。

表 2 干扰素的主要性状

物理性状	化学性状	生物学性状
1.不能透析	1.含糖蛋白质	1.具种特异性
2.对热较稳定	2.非球蛋白	2.作用范围较广，非特异性
3.等电点pH6.5~7.0	3.分子量 2~10 万	3.抗原性弱
4.pH2~11 间稳定	4.对蛋白酶敏感	4.无毒性
5.对紫外线不敏感	5.不受脂酶、DNA酶、RNA酶等影响	5.非直接作用于病毒，系通过宿主细胞起作用
6.对乙醚、氯仿敏感		

干扰素是由于干扰素诱导剂作用于易感细胞后，由细胞产生的一种抗病毒、抗某些胞内寄生的原虫、抗真菌等感染的物质。它不同于由浆细胞产生的抗体，其最主要的区别是干扰素不具特异性，即由一种病毒所致生的干扰素，能抗御多种病毒和其它病原生物的能力，因而亦属非特异性的防御系统。外源性干扰素无任何毒性。干扰素可由多种细胞产生，但具有一定的种属特异性，即同一种属细胞产生的干扰素，对本种属细胞的保护作用，较对其它种属细胞的保护作用为强。干扰素的产生，成年组织较胚胎组织为佳，用减毒株较有毒株佳。一些因素可影响干扰素的合成，例如二乙基氨基乙基-右旋糖酐(DEAE-Dextran)，环磷酸腺苷(CAMP)、新霉素等可加强干扰素诱导剂的作用；而放线菌素 D、环磷酸胺等免疫抑制剂，以及 RNA 或蛋白质抑制剂则可抑制干扰素的产生。

干扰素的产生过程及作用机理 目前一

般认为是当病毒进入细胞后,与细胞 DNA 中干扰素基因的抑制物相结合,解除抑制物对干扰素基因的抑制作用,产生特异性的 RNA,从而合成了干扰素。合成的干扰素被释放后,进入另一细胞,与细胞中的作用子(Cistron)约束物相结合。作用子是合成抗病毒蛋白的密码,干扰素与其约束物相结合,解除了它对合成干扰素的抑制作用,从而产生了干扰素。另外,干扰素也干扰了病毒复制时所需的各种酶类,如 RNA 复制酶、DNA 多聚酶等,使新的病毒不能合成。

由于干扰素可抑制多种病毒及病原生物的生长,故其在临床使用上已引起人们的注意,加上外源性干扰素无毒性、抗原性低、性质较稳定,似乎是一个在防治某些疾病上较有前途的新制剂。但因其一般须在感染前使用,只有预防而无治疗效果;它只能保护小剂量病毒的攻击;外源性干扰素纯化技术复杂,且受到种属特异性的限制,不能大量供应,故实际应用上尚有不少问题。近年来,由于人工合成能诱导干扰素的化学多聚物的发现,并进行了大量研究,其中较成熟的如聚肌苷酸(Polyinosinic acid)和聚胞嘧啶酸(Polycytidylic acid)的多聚体,简称 Poly I:C,已试用于呼吸道感染,采用气雾疗法,发现有一定疗效。在疱疹性角膜炎、疟疾、某些肿瘤等方面,亦有试用的报道。这种使用干扰素诱导剂,使机体自己产生干扰素来抗御某些疾患,将为临床的防治工作提供了一条较有实际意义的新途径。

二、特异性免疫防卫系统

特异性免疫防卫系统是个体在生活过程中与抗原物质接触后而产生的。这种免疫防卫功能具有针对性,又因是在机体出生后逐渐形成,所以也叫做后天获得性特异性免疫。

特异性免疫包括细胞免疫和体液免疫,这些免疫反应必须由抗原物质进入机体刺激

免疫系统后才形成。

(一) 抗原

凡能刺激机体产生特异性免疫反应,并能与之发生特异性结合的物质称为抗原(又称免疫原)。

1. 抗原性质 抗原必须具备下列几种特性。

(1) 异种物质 抗原物质一般是异种物质,亦是机体形成免疫反应的细胞从未接触过的异物。例如多种病原生物、毒素等产物,以及含有抗毒素的动物血清等。异种动物间,种系关系越远,组织和细胞的结构差别越大,抗原性就越强;反之,抗原性就弱。

一般自身的组织对机体自己没有抗原性,但在外伤、感染^[4,5]、药物等影响下,可以成为自身抗原。例如原与免疫组织隔绝的眼睛晶体蛋白、甲状腺蛋白等,当外伤或其它原因进入血流后,就可刺激机体发生免疫反应。又如某些病员服用安替比林、匹拉米洞等药物后,这些药物改变了白细胞的某些表面化学结构,形成新的特异性抗原决定簇,也就能激发自身产生相应的抗白细胞的自身抗体。

(2) 大分子胶体 抗原通常是分子量在 10,000 以上的大分子胶体物质,分子量越大,抗原性越强。蛋白质一般是良好的抗原物质,若被消化酶降解成分子量较小的肽或胨时,则失去抗原性。分子量较小的多糖和类脂没有抗原性,但与蛋白质结合成多糖蛋白或类脂多糖蛋白复合物后,就可具有抗原性。

一个抗原物质除需有较大的分子量外,且要求有一定的化学组成和结构。例如明胶分子量高达 100,000,但抗原性极弱。理由可能是明胶主要由直链氨基酸组成,缺乏苯环氨基酸,稳定性很差,进入机体后,容易被酶降解成小分子量物质之故。

(3) 特异性 抗原具有能与相应抗体发生反应的特异性。例如伤寒杆菌抗体只对伤寒杆菌起作用,对痢疾杆菌无作用;反之亦然。这种特异性取决于抗原物质表面的特殊

化学基团,叫做抗原决定簇。例如沙门菌属中各菌抗原的特异性与菌体抗原中的多糖有关(图3)。

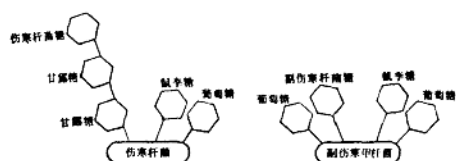


图3 沙门氏菌属中菌体多糖抗原的分布

一种抗原物质常具有一个以上的抗原决定簇。若甲、乙两种不同物质含有相同的抗原决定簇,则甲物质产生的抗体,除与甲物质起反应外,亦可同乙物质起反应。这种甲、乙物质中相同的抗原成分,叫做共同抗原,引起的相应抗体叫做共同抗体。甲物质的抗体与乙物质,或乙物质的抗体与甲物质间的反应叫做交叉反应。

2. 抗原种类

(1) 完全抗原 具有两种特性,即单独能刺激机体产生抗体或免疫淋巴细胞,又能与这些产物在体内、外发生特异性结合反应。大多数蛋白质、个别大分子多糖是完全抗原。

(2) 半抗原(Hapten) 也称不完全抗原,单独不能刺激机体产生抗体或免疫淋巴细胞,但与蛋白质结合后,即成为完全抗原。半抗原能和相应的抗体或免疫淋巴细胞起特异性结合反应。极大多数多糖和所有类脂均属半抗原。此外,有些简单的化学物质或多种药物,本身虽不具抗原性,但当进入过敏体质的机体后,与体内组织蛋白相结合,可引起免疫反应。

3 医学上重要的抗原物质

(1) 病原生物 细菌、细菌外毒素、病毒、立克次体等都有较强的抗原性。这些微生物的结构虽简单,但其化学组成相当复杂。每种微生物都含有性质不同的蛋白质和与蛋白质结合的多糖及类脂,所以是具有多种抗原成分的复合体。例如细菌可有菌体抗原(O抗原)、鞭毛抗原(H抗原)、表面抗原(Vi抗

原、K抗原、荚膜抗原);病毒有病毒颗粒抗原(V抗原)、可溶性抗原(S或G抗原)等等。疟原虫、痢疾阿米巴、各种蠕虫的虫体和虫卵亦具有特异的抗原成分。医学上根据病原生物是良好的抗原物质,有的用来制成菌苗、疫苗等生物制品,供作预防接种之用;有的利用抗原与相应的免疫物质起特异性结合反应,可供皮肤试验或体外血清学试验,以协助某些疾病的诊断。

(2) 动物免疫血清 临床上用来防治白喉、破伤风等细菌外毒素疾病,以及治疗毒蛇咬伤的抗毒素,一般都是用马来制备的。因此,这种动物性的抗毒素免疫血清,对病人具有抗体和抗原的两重性。一方面它向病员提供了特异的抗毒素抗体,可中和体内相应的外毒素,起到防治疾病的作用;另一方面,它又是具有抗原性的异种蛋白,能刺激人体产生抗马血清蛋白的抗体,以后若再次接受马的免疫血清时,有可能发生变态反应。

(3) 异嗜性抗原(Heterophile antigen) 是一类与种属特异性无关的动物、细菌等之间存在着性质相同的抗原,实则是共同抗原,或称类属抗原。例如用豚鼠的肝、脾、肾上腺等脏器生理盐水悬液免疫家兔所得的抗体,除能与原来相应的脏器抗原起反应外,还可凝集绵羊红细胞。这一类异嗜性抗原又称Forssman抗原。又某些细菌的异嗜性抗原和人的血型抗原类同,例如大肠杆菌086型含B血型物质,肺炎球菌XIV型含A血型物质,因而有人推测,人类血清中的 α 或 β 血型抗体,可能是在婴儿期受到带有A或B血型抗原的细菌刺激而形成的。

(4) 同种异体血细胞和组织的细胞 人类不同血型间相互输血,可以引起严重后果。例如A型红细胞输入B型体内,则B型机体血清中的 α 抗体能凝集,并在补体参与下能溶解A型红细胞,导致临床上的严重输血反应。除红细胞外,人类白细胞和其它组织的细胞也具有抗原性,不同个体间在抗原性质

上存在着差异。例如将异体皮肤或脏器移植给病人时,因供受两者的组织抗原性不完全相同,可以引起移植免疫反应,出现排异现象。

4. 佐剂(Adjuvant)和抗原混合在一起注射到机体后,能增加其抗原性的物质,称为佐剂。佐剂种类很多,有氢氧化铝、甲基纤维素、细菌内毒素、百日咳菌苗等,但以 Freund 佐剂最常用。

Freund 佐剂分不完全和完全两种。不完全佐剂系将抗原和一种油剂(石蜡油或植物油)混合,再加乳化剂(羊毛脂或 Tween 80),使成为油包水乳剂。在不完全佐剂中再加入死的分枝杆菌(结核杆菌或卡介苗),就成为完全佐剂。完全佐剂的抗原性增强作用大于不完全佐剂,但前者往往在注射局部出现肉芽肿和较持久的溃疡,造成较严重的组织损伤,因而主要用于动物实验,不适宜供人体应用。

近来,发展了一种比较安全的佐剂,叫做佐剂 65,它由花生油、单硬脂酸铝和甘露酐单油酸脂组成。这种佐剂当和流感疫苗共同使用于预防接种时,有很好的免疫效果,且只引起很轻的炎症反应。若佐剂 65 内,加入双链多聚核苷酸(Poly I: C 或 Poly A: U)时,其作用还可增强好多倍。

佐剂加强免疫作用的机理尚未全部清楚。一般认为除能推迟排泄、延长抗原刺激时间外,主要是激发网状内皮系统组织细胞的增生,促进巨噬细胞活力,因而提高机体的免疫反应性。

(二)免疫组织和细胞

免疫反应是在种系发育和进化过程中逐步建立起来的。无脊椎动物只有吞噬作用;软骨鱼开始有淋巴细胞特异性反应,移植鳞片遭到排斥;爬虫类能产生抗体;到了高等动物,才具备完善的免疫系统。

免疫系统由免疫淋巴组织和免疫活性细胞组成,两者的存在和功能的正常,是建立机

体免疫稳定性的基本保证。任何一方有缺陷,都能导致免疫功能不全,或丧失抗感染能力,或形成各种类型的免疫性疾病。

1. 免疫淋巴组织

(1) 中枢淋巴组织

① 胸腺 胸腺的皮质能衍生淋巴细胞,腺体的上皮细胞分泌胸腺素,影响外周淋巴组织中淋巴细胞的分化、繁殖。胸腺中有两种不同寿命的淋巴细胞,一种是生命期短的淋巴细胞,在胸腺中很快死亡,原因不详;另一种是生命期长的,可转移到外周淋巴组织中去。

胸腺在胚胎期和初生期对免疫功能的建立占重要地位。动物出生后摘除胸腺,可影响外周淋巴组织的发育,循环血液中和淋巴结、脾脏内特定部位的淋巴细胞均显著降低。若成年后去除胸腺,因有关细胞已移居到外周淋巴组织中,故对细胞免疫影响较少。

② 腔上囊(Bursa of Fabricius) 是禽类中位于泄殖腔上方的一个囊状体,囊壁充满着淋巴组织。若出生后即去除,体液抗体的形成将受影响,而细胞免疫功能仍正常。在人类及哺乳动物中,相当于禽类腔上囊的结构不很明确,一般认为可能就是肠道淋巴组织或骨髓。

③ 骨髓 骨髓中的多能干细胞,可分化成不同功能的淋巴细胞。

(2) 外周淋巴组织

① 淋巴结 分皮质和髓质,表面具有被膜。皮质中有大量淋巴细胞组成的淋巴小结,其中央为生发中心,主要是B细胞的集中区。深皮质区或称副皮质区,主要是T细胞的集中区。髓质中有能合成抗体的浆细胞。T细胞集中区称依赖胸腺区(Thymus-dependent area),B细胞集中区称不依赖胸腺区(Thymus-independent area)或囊依赖区(Bursa-dependent area)。

② 脾脏 是体内最大的淋巴器官,也是从事滤过血液的唯一淋巴组织。脾表面有被

膜,内部是质软而脆的脾髓,分白髓和红髓。白髓由致密的淋巴组织构成,呈球形或粗索状。球形的白髓称脾小体,其中可有生发中心,是B细胞的集中区。纵行于白髓内的小动脉称为中央动脉,其周围是T细胞集中区。在红髓的髓索部充满着B细胞,为不赖胸腺区。

在特异性免疫上,脾在出生后早期其它淋巴网状系统尚未发育成熟时是重要的。例如婴儿因患先天性溶血性贫血等网状内皮系统疾病去脾后,术后发生严重感染者比其它病种者要高得多;年龄较大后切脾,则较少发生感染。

2. 免疫活性细胞 (Immunologically competent cells, ICC) 是指受抗原物质刺激后能发生免疫反应、直径7微米左右的小淋巴细胞,亦即具有免疫潜能的细胞,主要包括T细胞和B细胞两类。

人类T细胞和B细胞,均来源于骨髓多能干细胞。其中一类进入胸腺,在胸腺素的作用下,繁殖和分化成为主要担负细胞免疫功能的胸腺依赖性淋巴细胞,简称T淋巴细胞或T细胞。另一类不通过胸腺,直接进入周围淋巴组织(脾、淋巴结和肠道集合淋巴结等)繁殖和分化成熟的不赖胸腺淋巴细胞,或称骨髓衍生或囊依赖淋巴细胞,简称B淋巴细胞或B细胞。

(1) T细胞和B细胞的亚群 根据存在部位、表面抗原、表面受体、再循环、寿命、功能等不同, T及B细胞又可分成若干亚群。T细胞有 $T_1 \sim T_4$ 四个亚群: T_1 无免疫活性; T_2 有免疫活性,长命,再循环; T_3 短命,非再循环,产淋巴因子; T_4 为免疫“记忆”细胞,对射线抗力强。B细胞有 B_1 、 B_2 二个亚群: B_1 能合成免疫球蛋白,但几乎不能分泌,具有C3受体; B_2 能分化成浆母细胞,产IgM,再继续分化成浆细胞,分泌大量IgG或IgA,这可解释为何IgM合成在IgG或IgA之前, B_2 无C3受体。

(2) 表面抗原和表面受体^[6]

① 表面抗原 免疫活性细胞的膜表面具有同种抗原。θ抗原存在于小白鼠的胸腺细胞、脑组织和T细胞中。TL抗原(胸腺细胞白血病抗原)的有无决定于小白鼠种系的不同,只见于胸腺细胞和白血病细胞中, T细胞中未发现。目前,还发现有作为B细胞标记抗原的小白鼠特异骨髓淋巴细胞抗原(MBLA)。此外,小白鼠的T细胞和B细胞共同具有主要的组织相容性抗原H-2。至于人类,有人报导谓胸腺细胞、T细胞表面有特异的HLT抗原。

② 表面受体 在细胞膜表面存在着与抗原决定簇发生特异结合反应的抗体受体。每一个T细胞有不到 10^3 的免疫球蛋白分子,而每一个B细胞则超过 10^5 。当用抗免疫球蛋白(Ig),抗K、入轻链及抗重链抗体进行细胞毒试验、荧光抗体法和放射自显影法检查时, T细胞不易检出,而B细胞则较易检出,因此Ig可作为B细胞的标记。T细胞的抗体免疫球蛋白受体也称为IgX或IgT,但其性质尚不清楚。

人的T细胞具有与羊红细胞非特异性结合的受体,两者结合后呈花环形成反应^[7]。此外,人和小白鼠的B细胞具有与补体3结合的C3受体,以及与抗体Fc片段结合的Fc受体,借此可作红细胞—抗体—补体(EAC)花环形成反应^[8],以同T细胞相区别。

(3) T细胞的免疫功能

① 产生各种淋巴因子。

② 辅助B细胞产生抗体,这种T细胞称为辅助T细胞(Helper T cell)。实验证明,大多数抗体(主要是IgG型)的产生需要T细胞的辅助协作。T细胞和B细胞在抗体产生上的协同作用,是借助于“抗原桥”而将两者联系起来的。

③ 抑制B细胞产生抗体。许多实验发现,若给动物先注射抗淋巴细胞血清(ALS),抑制T细胞的免疫活性后再以抗原进行免

疫,则可增加抗体的合成。

④ 在某些情况下, T细胞能成为杀伤T细胞(Killer T cell)^[9], 直接破坏抗原或带有抗原的靶细胞。有人认为其机理可能是T细胞中溶酶体的作用。

(4) B细胞的免疫功能

① 在抗原刺激下, B细胞分化繁殖成浆细胞,产生各种类型的免疫球蛋白抗体。

② 抑制或增强 T 细胞效应。如在变态反应中, 抗原致敏前使用环磷酸胺选择性地排空淋巴组织中的B细胞, 可以明显地提高T细胞的免疫功能。同样, 用环磷酸胺事先处理小白鼠, 亦可增强其对李斯特氏菌的抵抗力。但在另一些情况下, 如在免疫前先用药物排空B细胞, 则T细胞的免疫作用就降低, 迟发型皮肤变态反应也减弱。

(5) T细胞和B细胞的区别

T细胞与B细胞在体内的分布不同。T细胞主要分布在外周血液中, 一部分定居在淋巴结的副皮质区(淋巴滤泡周围、皮质深层), 脾的中央动脉周围区。B细胞主要分布于淋巴结和脾脏生发中心及骨髓中。

T细胞的寿命长, B细胞寿命短。有人认为T细胞的寿命可长达数年, 而B细胞仅几天。Sprent 等^[10]应用氘化胸腺嘧啶标记试验, 发现小白鼠T细胞寿命有4~6月, 在无T细胞而仅有B细胞的鼠中, 胸导管中B细胞寿命可达5~7周。

T细胞和B细胞除表面抗原和受体不同外, 尚有下列几种特征。

两种细胞所带电荷不等, 可用细胞电泳法将它们分开。因T细胞带的负电荷较多, 在电场中泳动快, 而B细胞电荷少, 泳动慢^[11]。

最近有人用扫描电镜观察到T细胞和B细胞的表面结构有显著不同, 前者较光滑, 后者凹凸不平。认为B细胞表面因有数千以上的受体, 而T细胞表面的受体要少得多之故^[12]。

此外, 这两种细胞在吸附力的大小^[13],

对药物和射线的敏感性, 以及对有丝分裂素的反应等方面的不同, 亦可用来鉴别它们。

T细胞和B细胞的特性比较见表3^[14, 15]。

表3 T细胞与B细胞的特性比较

特 性	T 细 胞	B 细 胞
寿 命	较 长 (数月~数年)	较 短 (数天~数周)
分布:		
外周血	60~70%	20~30%
胸导管	>95%	很少
淋巴结	25%	75%
脾 脏	约40%	约60%
细胞膜表面标记:		
表面抗原(θ, 小白鼠)	+	-
羊红细胞受体	+	-
免疫球蛋白抗体	-	+
补体3(C3)受体	-	+
抗体Fc片段(Fc)受体	-	+
对有丝分裂素的反应:		
植物血凝素(PHA)	+	-
刀豆素(Con.A)	+	-
细菌内毒素(LPS)	-	+
抗免疫球蛋白抗体	-	+
对药物等敏感性:		
甲基苯胍	+	-
巯唑嘌呤	+	-
环磷酸胺	-	+
抗淋巴细胞血清(ALS)	+	-
射线	-	+

(三) 特异性免疫反应

机体在抗原物质刺激下的免疫反应形成过程, 可分为三个阶段。

第一阶段, 感应或向心阶段: 一般是抗原进入机体后, 由巨噬细胞吞噬, 并经消化降解、浓缩处理, 将抗原信息传递给免疫活性细胞。

第二阶段, 反应或中心阶段: 免疫活性

细胞在抗原信息的刺激下进行分化并大量繁殖。由于抗原的性质不同,有的刺激T细胞,有的刺激B细胞,使分别分化成致敏T细胞或浆细胞。另有一部分免疫活性细胞成为“记忆”细胞,能保持抗原信息达数月甚至数年。

第三阶段,效应或离心阶段:已致敏的T细胞再次遇到相应抗原物质,能产生多种具有生物活性的淋巴因子;而浆细胞则可形成各种免疫球蛋白类型的抗体。

1. 细胞免疫 是指致敏T细胞(或称免疫T细胞),再次接触到相应抗原后,可转化成淋巴母细胞,释放多种淋巴因子,清除、破坏或杀灭异物,发挥特异性的免疫作用。

细胞内寄生菌,如结核杆菌、麻风杆菌、布氏杆菌、李氏单胞菌等;白色念珠菌、组织胞浆菌、球孢子菌等真菌;肺炎支原体;疱疹、痘疹、麻疹、巨细胞等病毒;以及疟原虫、锥虫、丝虫、血吸虫等寄生虫感染的免疫性,都是以细胞免疫为主的,抗体作用不大。组织、脏器移植和肿瘤中出现的免疫反应,主要也和细胞免疫有关。

(1) 淋巴因子 免疫T细胞释放出的淋巴因子、或称淋巴介质(Lymphokines),发现的已达十种以上。

① 移动抑制因子(Migration inhibition factor, MIF);抑制进入靶组织区域的巨噬细胞和中性白细胞的移动,使它们停留在炎症或病原体集聚部位,有利于发挥局部作用。

② 趋化因子(Chemotactic factor, CF);至少有两种,一种吸引巨噬细胞,另一种吸引中性白细胞,使趋向抗原物质与致敏T细胞相互作用的部位移动。

③ 巨噬细胞激活因子(Macrophage activating factor, MAF);增强巨噬细胞的吞噬和消化能力。

④ 皮肤反应因子(Skin reactive factor, SRF);或称发炎因子,增加反应部位血管的通透性,有利于白细胞的渗出和集聚。

⑤ 淋巴毒素(Lymphotoxin, LT);具有

抑制、破裂或杀伤特异性抗原或带有特异性抗原靶细胞的作用。

⑥ 干扰素样因子(Interferon-like factor, IF);抑制病毒增殖,使宿主细胞对病毒感染具有抵抗力。

⑦ 促分裂因子(Mitogenic factor, MF; Blastogenic factor, BF);能使正常T细胞转化成淋巴母细胞。激活的淋巴母细胞还能合成和释放多种淋巴因子,但不能合成转移因子。

⑧ 转移因子(Transfer factor, TF);使正常T细胞转化成致敏T细胞。

淋巴因子除上述者外,尚有使悬液中巨噬细胞聚集的巨噬细胞聚集因子(Macrophage aggregation factor);使巨噬细胞非特异性地抗御某些细菌和病毒感染的巨噬细胞抵抗因子(Macrophage resistance factor);增加体外抗体产生细胞形成速度和数量的细胞协作因子(Cell cooperation or helper factor);抑制细胞培养株繁殖的繁殖抑制因子(Proliferation inhibition factor, PIF; Cloning inhibition factor, CLIF)等。

免疫T细胞产生的各种淋巴因子的理化及生物学性状见表4。

(2) 转移因子的临床应用 在应用免疫T细胞进行治疗细胞免疫功能减弱或缺陷的病人时,由于个体的特异性组织抗原的存在,使输入的细胞很快被排斥而不能发挥作用。转移因子是从致敏淋巴细胞抽提出来的一种小分子多肽或多核苷酸物质,分子量<10,000,不具抗原性,且很少量就起作用。近来报告,应用转移因子治疗全身性白色念珠菌病,珠孢子菌病,取得良好疗效。对麻风、全身性牛痘、带状疱疹及某些原发性免疫缺陷疾病等亦有一定效果。

2. 体液免疫 是指抗体即各种免疫球蛋白的免疫作用。它由B细胞在抗原影响下转化成的浆细胞所产生,能与相应的病原生物或其毒性产物相结合而杀死或解除其毒害

表 4 免疫 T 细胞产生的主要淋巴因子的性状

名 称	分 子 量	理 化 性 状	生 物 学 作 用
移动抑制因子 (MIF)	35,000~65,000	糖蛋白、不耐热、不能透析	抑制巨噬细胞和中性白细胞移动,使聚集病变处
趋化因子 (CF)	60,000	多 肽	吸引巨噬细胞或中性白细胞到炎症区
皮肤反应因子 (SRF)	70,000	蛋白质	增强血管通透性,促使发生炎症
淋巴毒素 (LT)	80,000~150,000	蛋白质、不耐热、不能透析	抑制或杀伤靶细胞
干扰素样因子 (IF)	20,000	糖蛋白、较耐热	抑制病毒增殖
促分裂因子 (MF,BF)	25,000	糖蛋白	使正常 T 细胞转化成淋巴母细胞
转移因子 (TF)	<10,000	多肽或多核苷酸、不耐热、可透析	使正常 T 细胞转化成致敏 T 细胞

作用,是抗传染免疫中的一个重要方面。但是,同致敏 T 细胞的细胞免疫作用一样,如果破坏的对象是机体的自身组织、细胞,则可形成多种对人体有害的免疫性疾病。

(1) 抗体形成过程 根据抗原性质的不同,抗体的形成过程,可能有三种途径^[16](图 4)。

① 途径 I: 细胞型或聚合体等颗粒性抗原为巨噬细胞依赖性抗原。这类抗原进入机体后,由巨噬细胞吞食后被消化、降解,并与 RNA 结合成免疫原性复合物(Immunogenic complex)。这种 RNA 抗原复合物从胞浆中排出,将抗原信息传递给 ARC (Antigen reactive cell, 抗原反应细胞,即辅导 T 细胞),再由 ARC 传给 AFC₁(Antibody forming cell, 抗体形成细胞,即 B 细胞);通过 AFC₁ 的分化和繁殖,形成 AFC₂(浆母细胞);AFC₂ 再

分化、繁殖,形成 AFC₃(浆细胞)。浆细胞合成、储存并分泌抗体。有的 AFC₁ 转化为“静止”的“记忆”细胞,这种细胞可因再次受到相应抗原刺激,引起“回忆”反应,迅速分化、繁殖而形成抗体。

巨噬细胞亦可直接与 ARC 接触而传递免疫信息。例如用绵羊红细胞免疫大白鼠,发现吞有红细胞的巨噬细胞周围聚集着淋巴细胞,并有胞浆突起与巨噬细胞相接触,可能在传递免疫信息。

巨噬细胞有调节抗原物质浓度的作用。一般是吞噬抗原后,与其 RNA 结合成复合物后再传递给 ARC,起着浓缩抗原作用。若抗原量过多时,它亦可消灭一部分抗原,防止免疫耐性的发生。又如有抗原剩余,可以储存于巨噬细胞及其后代中,能较长期地作用于 ARC。

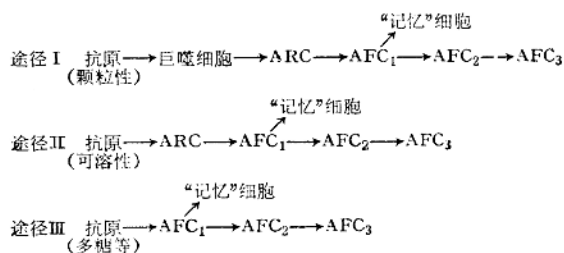


图 4 抗原类型与抗体形成的不同途径

T细胞与B细胞在抗体形成上的协同作用主要是借助于搭建“抗原桥”，将两种细胞相应的受体联系起来。至于此“桥”是直接连接T细胞和B细胞，还是B细胞和脱落的T细胞受体(或许通过巨噬细胞)相连接，目前还不清楚。“桥”的作用可能是使抗原决定簇高度集中，在正确的空间位置上传递给B细胞。

② 途径Ⅱ：可溶性抗原为ARC依赖性抗原。这类抗原可直接作用于ARC，再由ARC传递信息与AFC₁，通过AFC₁的分化、繁殖成为AFC₂、AFC₃，形成抗体。有的AFC₁也可转化为“记忆”细胞。

③ 途径Ⅲ：肺炎球菌多糖、沙门氏菌鞭毛裂解物等抗原为ARC不依赖性抗原。这些抗原不必经过T细胞的辅助，能直接与AFC₁作用，使之分化、繁殖，最后形成抗体及“记忆”细胞。

抗原进入机体后，抗体检出的时间随抗原的不同而异。红细胞抗原的抗体一般是3~4天后，在4~5天时达高峰；可溶性蛋白抗原的是5~7天后，在9~10天时达高峰；细菌抗原的抗体是10~14天后，其高峰出现较迟，如白喉类毒素抗体的高峰要在第三个月时才到达。

人体在第一次接受抗原刺激后，血液及体液中最早出现的是IgM，随后逐渐减少并代之以IgG的出现并增多。经一定时间达高峰后，再渐下降。若机体再次受到同样抗原，则抗体量迅速上升，且主要是IgG，持续一个较长时间后再逐步减少(图5)。



图5 抗体产生的变动过程

(2) 抗体与免疫球蛋白

抗体是由抗原刺激人体或动物后产生的

具有特异性的免疫球蛋白，主要是丙种球蛋白，也有些抗体属于甲种或乙种球蛋白，存在于血清或体液中。在体外，它能与相应的抗原发生特异性结合，形成各种血清学反应。在体内，根据抗体作用的对象而定。如对抗病原生物，起抗传染的作用，则对机体有利；若损害及机体自身组织和细胞，如各种变态反应，则反损害机体。

抗体对理化因素的抵抗力与一般球蛋白相同。不耐热，加温至60~70℃即被破坏。多种酶以及能使蛋白质凝固或变性的物质，均能破坏抗体的作用。

抗体可被中性盐类沉淀，在生产上常用硫酸铵或硫酸钠从免疫血清中沉淀出含有抗体成分的球蛋白，再经透析除去盐类以纯化抗体。

免疫球蛋白(Immunoglobulin)除抗体外，尚包括一类无抗体活性的蛋白质，例如多发性骨髓瘤患者血清中的髓细胞瘤蛋白(Myeloma protein)，尿中的凝溶蛋白(BenceJones Protein)，以及存在于血清中尚未连接集聚的免疫球蛋白亚基。

免疫球蛋白不仅存在于血液，也存在于其它体液、外分泌液，以及B淋巴细胞的细胞膜上。

人和动物血清中可能含有千百种不同的抗体，每一种抗体的氨基酸排列顺序都不一样。但按其理化及免疫学性状，目前已在人、小鼠等血液中先后分纯出五种类型的免疫球蛋白，分别命名为免疫球蛋白G、A、M、D和E，简写成IgG、IgA、IgM、IgD和IgE，或 γ G、 γ A、 γ M、 γ D和 γ E^[17]。

有几种免疫球蛋白还可进一步分成若干亚型。例如IgG有IgG₁、IgG₂、IgG₃和IgG₄四个亚型，IgA有IgA₁、IgA₂和IgA₃三个亚型，IgM有IgM₁和IgM₂两个亚型。

(3) 免疫球蛋白基本结构

脊椎动物所有具抗体性能的免疫球蛋白，其基本结构都是以二硫键连接的两对相

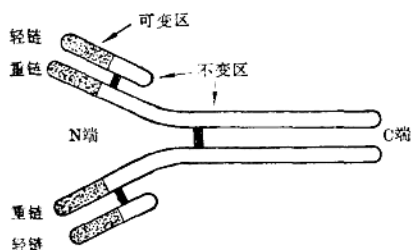


图 6 免疫球蛋白的基本结构

同的多肽链组成(图 6)。其中短的一对叫轻链(Light chain, L 或 B 链),长的一对叫重链(Heavy chain, H 或 A 链)。每条轻链或重链又分为两个部分。在多肽链的 C (羧基)端,轻链的 1/2 与重链的 2/3 部分为不变区(Constant regions, C 区),或叫稳定区,这区的氨基酸排列顺序比较恒定。在 N(氨基)端,轻链的另 1/2 与重链的 1/3 部分,氨基酸的排列顺序可随免疫球蛋白种类的不同而有所变化,这部分叫可变区(Variable regions, V 区),是抗体的活性部分,即与特异性抗原结合的部位。抗体的多样化、特异性、以及各种免疫球蛋白的血清学特异性,均在 V 区反映出来。

两条相同的重链通过二硫键和非共价键连接起来,从而形成 Y 形;两条相同的轻链通过二硫键连接在 Y 形的两侧,故免疫球蛋白均为对称的分子。IgG、IgD 和 IgE 分子中只含有一个 Y 形结构,血清型 IgA 含有 1~3 个 Y 形结构,分泌型 IgA 含有两个 Y 形结构,IgM 则含有五个 Y 形结构。

构成各种免疫球蛋白的轻链只有两种抗原型别,即 K (Kappa)型与 λ (Lamda)型两种。单个抗体分子的两条轻链总是同型的,尚未发现两种抗原型同时存在于同个抗体分子上。人血清免疫球蛋白的轻链中,约 65% 是 K 型,其余是 λ 型。

五种免疫球蛋白彼此各异的原因在于构成它们分子中的重链结构不同,亦即各重链的抗原性不同,分别以 γ (Gamma)、 α (Alpha)、 μ (Mu)、 δ (Delta)和 ϵ (Epsilon)符号代表

IgG、IgA、IgM、IgD 和 IgE 的两条重链。免疫球蛋白亚型间的区别主要是由于重链上 V 区中氨基酸的差异。正常人血清中含有所有重链亚型,但一个免疫球蛋白分子只属于一种抗原亚型。

因此,各种免疫球蛋白间各有特异处,系由重链决定;但也有共同点,系由轻链所决定。

骨髓瘤患者的尿中常可检出凝溶蛋白,现知该蛋白即免疫球蛋白(多数是 IgG)中的轻链, K 或 λ 。患重链症病员,则有重链的过多形成。

各型免疫球蛋白分子中,重链上还结合少量的糖类。

(4) 免疫球蛋白水解片段

用木瓜蛋白酶 (Papain) 或胰蛋白酶 (Trypsin) 可将 IgG 水解得三个片段:两个 Fab 片 (Fragment antigen binding), 一个 Fc 片 (Fragment crystallizable)。因上述酶从免疫球蛋白重链间的二硫键的左方切断,每一 Fab 片含一条完整的轻链和重链的一部分 (Fd 片), 每一 Fc 片含两条重链的剩余部分 (图 7)。Fab 片仍保持着一定的抗体活性。Fc 片则无抗体活性,但与补体结合、凝集反应、组织致敏、穿透胎盘等活性有关。每一种免疫球蛋白都有其特异抗原性,而这种抗原性就存在于 Fc 片上。多数人认为重链的 Fd 片是主要的抗原结合部分,但亦有谓轻链的 N 端亦具有结合抗原的功能。

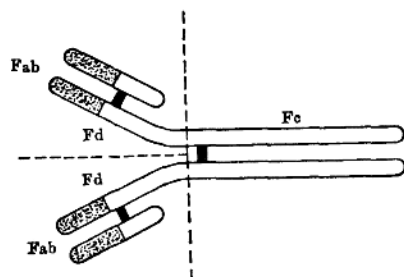


图 7 免疫球蛋白的木瓜蛋白酶或胰蛋白酶的水解片段