



XIANDAI

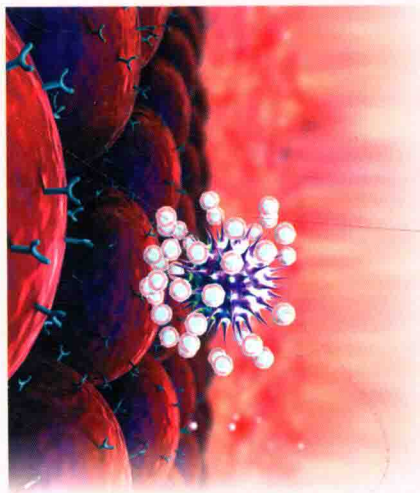
LINCHUANG MIANYIXUE JIANYAN

现代临床免疫学检验

主编

吴丛山 刘惠杰

邵平 何浩明



北京师范大学出版集团
BEIJING NORMAL UNIVERSITY PUBLISHING GROUP

安徽大学出版社

现代临床免疫学检验

主 编 吴丛山 刘惠杰
邵 平 何浩明



北京师范大学出版集团
BEIJING NORMAL UNIVERSITY PUBLISHING GROUP
安徽大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

现代临床免疫学检验/吴丛山等主编. —合肥:安徽大学出版社,
2018.3

ISBN 978-7-5664-1560-8

I. ①现… II. ①吴… III. ①免疫学—医学检验 IV. ①
R446.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 063520 号

现代临床免疫学检验

主编 吴丛山 刘惠杰
邵平 何浩明

出版发行: 北京师范大学出版集团
安徽大学出版社
(安徽省合肥市肥西路3号 邮编 230039)
www.bnupg.com.cn
www.ahupress.com.cn

印 刷: 安徽昶颜包装印务有限责任公司
经 销: 全国新华书店
开 本: 140mm×203mm
印 张: 11
字 数: 279 千字
版 次: 2018 年 3 月第 1 版
印 次: 2018 年 3 月第 1 次印刷
定 价: 36.00 元

ISBN 978-7-5664-1560-8

策划编辑: 刘中飞 武溪溪
责任编辑: 刘 贝 武溪溪
责任印制: 赵明炎

装帧设计: 李 军
美术编辑: 李 军

版权所有 侵权必究

反盗版、侵权举报电话: 0551-65106311

外埠邮购电话: 0551-65107716

本书如有印装质量问题, 请与印制管理部联系调换。

印制管理部电话: 0551-65106311

编 委 会

主 编

- | | |
|-----|----------------|
| 吴丛山 | 江苏省连云港市赣榆区人民医院 |
| 刘惠杰 | 江苏省连云港市第一人民医院 |
| 邵 平 | 江苏省连云港市第一人民医院 |
| 何浩明 | 江苏省连云港市第一人民医院 |

副主编(排名不分先后)

- | | |
|-----|----------------|
| 牟勛东 | 江苏省连云港市第一人民医院 |
| 陈 林 | 江苏省连云港市第一人民医院 |
| 孙占娟 | 江苏省连云港市第一人民医院 |
| 张化民 | 江苏省连云港市赣榆区人民医院 |
| 杨义伟 | 江苏省常州市金坛区人民医院 |
| 尚庆毅 | 江苏省连云港市赣榆区人民医院 |
| 王 波 | 江苏省连云港市东方医院 |
| 刘忠伦 | 江苏省连云港市第一人民医院 |
| 顾 莹 | 江苏省连云港市妇幼保健院 |

前 言

临床免疫学检验已广泛地应用于临床医学和实验研究的各个领域,它的主要任务是运用免疫学的理论和方法研究疾病的发病机理、诊断和治疗。自 20 世纪 70 年代以来,国内已在免疫功能测定、自身免疫性疾病、寄生虫病、血液病、肾脏病等临床医学各个学科取得了显著的成绩,有关免疫学与临床的著作也已有出版。

近十多年来,免疫学取得了更为长足的进步,特别是由于新仪器、新设备的不断更新,使免疫学检验的项目越来越多,在临床上的地位日趋提高。为了进一步提高临床医师的实践工作能力,我们通过收集国内外实验诊断技术,并结合我们的临床实践经验,撰写了《现代临床免疫学检验》一书,以供广大临床医师在实践中参考。

本书共十一章,第一章介绍免疫学基础,第二章介绍免疫学测定技术与分子生物学在医学免疫检验中的应用,第三章介绍细胞免疫功能的测定,第四章介绍免疫球蛋白的测定,第五章介绍补体系统的检测,第六章介绍细胞因子的检测,第七章介绍非特异性免疫学检验,第八章介绍感染免疫的检测,第九章介绍变态反应性疾病的免疫学检测,第十章介绍自身免疫性疾病的免疫学检测,第十

一章介绍肿瘤的免疫学检测。由于本书主要供临床医师参考,故只介绍实验原理、参考值及临床意义,而不详细阐述具体的实验操作方法。

本书实用性强,主要适用于临床各科医师及基层医务工作者阅读,也可供医学检验的各级人员及高等医学院校医疗系、卫生系和检验系的学生参考。

本书在编写过程中参阅了部分医学文献,在此对相关作者表示真挚的谢意。同时,本书能顺利出版,也要感谢安徽大学出版社的大力支持。

由于编者的水平有限,书中难免有疏漏和不妥之处,欢迎广大读者批评指正。

编 者

2017 年 10 月

目 录

第一章 免疫学基础	(1)
第一节 免疫器官	(1)
第二节 免疫细胞	(3)
第二章 免疫学测定技术与分子生物学在医学免疫检验中的 应用	(17)
第一节 免疫学测定技术的新进展	(17)
第二节 分子生物学在医学检验中的应用	(25)
第三节 单克隆抗体诊断技术	(30)
第三章 细胞免疫功能的测定	(37)
第一节 T 淋巴细胞功能的体内试验	(37)
第二节 T 细胞花环试验	(39)
第三节 B 细胞测定	(43)
第四节 淋巴细胞转化试验	(45)
第五节 酸性 α -醋酸酯酶测定	(49)
第六节 外周血白细胞促凝血活性测定	(52)
第七节 白细胞介素测定	(53)

第八节	K 细胞活性测定	(57)
第九节	NK 细胞活性测定	(60)
第十节	有关移植免疫的细胞免疫功能测定	(61)
第四章	免疫球蛋白的测定	(67)
第一节	免疫球蛋白的结构	(68)
第二节	免疫球蛋白的生物学活性	(70)
第三节	免疫球蛋白的特性和作用	(73)
第四节	单克隆抗体和基因工程抗体	(78)
第五章	补体系统的检测	(80)
第一节	概述	(80)
第二节	补体的激活	(82)
第三节	补体的生物学功能	(86)
第四节	补体系统与疾病	(90)
第六章	细胞因子的检测	(92)
第一节	细胞因子的命名、来源和分类	(92)
第二节	细胞因子的共同特点	(96)
第三节	细胞因子与临床	(97)
第四节	细胞因子各论	(103)
第七章	非特异性免疫学检验	(126)
第一节	中性粒细胞趋化功能测定	(126)
第二节	中性粒细胞吞噬与杀菌功能测定	(127)
第三节	溶菌酶的测定	(128)
第四节	C 反应蛋白的测定	(130)

第五节 纤维结合蛋白的测定·····	(132)
第六节 嗜异性凝集试验·····	(133)
第七节 免疫复合物的测定·····	(134)
第八节 寒冷凝集试验·····	(139)
 第八章 感染免疫的检测·····	(141)
第一节 病毒性肝炎的免疫学诊断·····	(141)
第二节 流行性出血热病毒的免疫学诊断·····	(153)
第三节 虫媒病毒的免疫学诊断·····	(156)
第四节 呼吸道病毒的免疫学诊断·····	(159)
第五节 肠道病毒的免疫学诊断·····	(167)
第六节 疱疹病毒的免疫学诊断·····	(173)
第七节 狂犬病毒的免疫学诊断·····	(181)
第八节 人类反转录病毒的免疫学诊断·····	(183)
第九节 人类免疫缺陷病毒的免疫学诊断·····	(184)
第十节 伤寒与副伤寒的血清学测定·····	(191)
第十一节 抗链球菌溶血素 O 的测定 ·····	(195)
第十二节 脑膜炎奈瑟菌的血清学检测·····	(196)
第十三节 布氏菌病的血清学诊断·····	(197)
第十四节 结核病的免疫学诊断·····	(198)
第十五节 衣原体抗体的检测·····	(199)
第十六节 支原体的血清学诊断·····	(201)
第十七节 立克次体的血清学诊断·····	(204)
第十八节 螺旋体的免疫学诊断·····	(206)
第十九节 内毒素检查及临床意义·····	(214)
第二十节 血吸虫病的免疫学诊断·····	(217)
第二十一节 囊虫病的免疫学诊断·····	(224)

第二十二节	弓形虫病的免疫学诊断·····	(227)
第二十三节	并殖吸虫病的免疫学诊断·····	(231)
第二十四节	真菌感染的快速检测·····	(234)
第九章	变态反应性疾病的免疫学检测·····	(236)
第一节	I型变态反应性疾病的免疫学检测·····	(236)
第二节	II型变态反应性疾病的免疫学检测·····	(246)
第三节	III型变态反应性疾病的免疫学检测·····	(248)
第四节	IV型变态反应性疾病的免疫学检测·····	(251)
第十章	自身免疫性疾病的免疫学检测·····	(254)
第一节	抗核抗体的间接免疫荧光法测定·····	(254)
第二节	抗脱氧核糖核酸抗体的测定·····	(257)
第三节	抗 Sm 抗体的测定·····	(261)
第四节	抗 U1RNP 抗体的测定·····	(262)
第五节	抗 SSA/Ro 抗体、抗 SSB/La 抗体的测定·····	(263)
第六节	抗组蛋白抗体的测定·····	(266)
第七节	抗着丝粒抗体的测定·····	(267)
第八节	抗 Scl-70 抗体的测定·····	(269)
第九节	抗 PM-1 抗体的测定·····	(270)
第十节	抗 Sa 抗体的测定·····	(271)
第十一节	抗 Ku 抗体的测定·····	(272)
第十二节	抗嗜中性粒细胞胞质抗体的测定·····	(273)
第十三节	抗线粒体抗体的测定·····	(276)
第十四节	抗甲状腺球蛋白抗体的测定·····	(277)
第十五节	抗甲状腺微粒体抗体的测定·····	(279)
第十六节	抗心肌抗体的测定·····	(280)

第十七节	抗心磷脂抗体的测定	(282)
第十八节	抗透明带抗体的测定	(284)
第十九节	抗子宫内膜抗体的测定	(285)
第二十节	抗精子抗体的测定	(287)
第二十一节	类风湿因子的测定	(290)
第二十二节	抗骨骼肌抗体的测定	(291)
第二十三节	抗胰岛素抗体、抗胰岛细胞抗体与抗胰岛 素受体抗体的测定	(292)
第二十四节	抗乙酰胆碱受体抗体的测定	(295)
第二十五节	抗肝细胞膜特异性脂蛋白抗体的测定	(297)
第二十六节	抗肝细胞膜抗原抗体的测定	(298)
第二十七节	抗肾上腺皮质抗体的测定	(299)
第二十八节	抗胃壁细胞抗体的测定	(300)
第二十九节	抗平滑肌抗体的测定	(301)
第三十节	抗肾小球基底膜抗体的测定	(302)
第三十一节	自身抗体的临床研究现状	(303)
第十一章	肿瘤的免疫学检测	(310)
第一节	甲胎蛋白	(310)
第二节	癌胚抗原	(316)
第三节	人绒毛膜促性腺激素	(319)
第四节	甲状腺球蛋白	(323)
第五节	铁蛋白	(325)
第六节	碱性胎儿蛋白	(329)
第七节	其他肿瘤的相关抗原	(332)
参考文献		(339)

第一章 免疫学基础

医学免疫学(medical immunology)是研究人体免疫系统的结构和功能、免疫相关性疾病的发生机制及应用免疫学方法诊断与防治疾病的一门学科。医学免疫学与医药学的关系密切,是医药学及其相关专业学生必修的专业基础课程之一。

“免疫”(immunity)一词起源于拉丁文 *immunitas*,原意为免除劳役和赋税。2000 多年前,人们发现患过某种传染病而康复的人对同种疾病的再感染具有抵抗力,也称之为“免疫”,寓意为抵御传染病的能力。后来,人们发现一些与抗感染无关的现象也属于免疫的范畴,对免疫的认识逐渐深入。因此,“免疫”的概念随之变化,现代“免疫”的概念也随之变化。现代“免疫”是指机体免疫系统识别“自己”和“非己”,对自身成分产生免疫耐受,对非己异物进行清除的一种生理反应。免疫在正常情况下可维持机体内环境的稳定,但在异常情况下也可导致机体的病理性损伤。

第一节 免疫器官

免疫器官又称为免疫组织,是免疫细胞分化、增殖或定居的场所。由于骨髓和胸腺能使淋巴细胞增殖,进行一定程度的分化,成为成熟的免疫细胞并输送到外周淋巴组织定居,因而骨髓和胸腺被称为中枢免疫器官。接受这些细胞的组织——淋巴结、脾、扁桃体、回肠末端淋巴结及阑尾等,则被称为外周免疫器官或末梢淋巴组织。

一、中枢免疫器官

(一)胸腺

胸腺是 T 细胞的发源地和贮备库。胸腺髓质网状上皮细胞分泌的胸腺激素可促进 T 细胞的分化和成熟。胸腺能消除对自身抗原有受体的禁忌细胞株及产生的抑制性 T 细胞,因而能防止自身免疫性疾病的发生。

T 细胞在胸腺中成熟的基本过程为:由淋巴 T 细胞衍生的前 T 细胞经血流进入胸腺,先在皮质内迅速大量增殖,然后逐渐移向皮质深层,并分裂增殖成许多小型胸腺细胞,绝大多数小型胸腺细胞不久即死亡,仅有少数($<5\%$)可在胸腺髓质内继续发育成成熟 T 细胞。成熟 T 细胞随血流迁移至外周免疫器官的一定区域——胸腺依赖区定居。

(二)骨髓

骨髓产生各类淋巴细胞的前体细胞、巨噬细胞及各种血细胞。一切血细胞源于骨髓多能干细胞。骨髓多能干细胞具有强大的分化能力,分化为髓样干细胞后,发育成红细胞系、粒细胞系、单核-巨噬细胞系等;分化为淋巴干细胞后,发育成 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、K 淋巴细胞、NK 淋巴细胞等。

二、外周免疫器官

(一)淋巴结

淋巴结是淋巴细胞定居和增殖的场所,可捕捉淋巴液中的异物。人体有 500~600 个淋巴结,它们的主要功能是净化血液,也是免疫活性细胞增殖、贮备和免疫反应的场所,进入淋巴结的微生物、肿瘤细胞等被巨噬细胞吞噬。其胞浆突起膜上有 F_c 受体及 $C3b$ 受体,能迅速捕获抗原并提呈给 B 细胞,使之转化为浆细胞并

产生抗体。

(二)脾脏

脾脏可分为白髓和红髓。白髓由密集的淋巴细胞组成,其内的中央小动脉周围的淋巴鞘是 T 细胞定居的部位,与淋巴结中的淋巴滤泡相似,亦可有生发中心,它是 B 细胞的定居部位。红髓由条索状的淋巴组织——脾索和通连成网的血窦——脾窦构成。脾脏除具有与淋巴结相似的功能外,还有造血、储血、调节血量及消除自身衰老的细胞和免疫复合物的功能。

(三)扁桃体、淋巴结和阑尾

淋巴液中的抗原由淋巴结捕捉,血流中的抗原多由脾脏捕捉,而由呼吸道进入人体内的抗原则由扁桃体及肠道淋巴组织捕捉。扁桃体和肠道淋巴组织也有滤泡和胸腺依赖区,除捕捉不同部位的抗原外,它们之间在结构上未见有本质差异。这些器官中可能有高立方形内皮细胞的血管,利于淋巴细胞出入。至于扁桃体和阑尾是否有同样的结构,目前尚不清楚。

(吴丛山 何浩明)

第二节 免疫细胞

免疫系统的主要功能是识别并排除体内的非己物质,执行此功能的细胞均属于免疫细胞。换言之,凡参与免疫应答或与免疫应答有关的细胞统称为免疫细胞,包括淋巴细胞、单核吞噬细胞及其他抗原提呈细胞、粒细胞、肥大细胞等。在免疫应答过程中起核心作用的细胞是淋巴细胞,其中能接受抗原刺激而活化、增殖分化、发生特异性免疫应答的淋巴细胞称为抗原特异性淋巴细胞或免疫活性细胞,即细胞表面有抗原特异性受体的 T 细胞和 B 细胞。巨噬细胞和 NK 细胞虽对非己物质也有某种程度的识别能力,但对抗原的识别并非特异性的。

免疫细胞几乎都是由多能干细胞分化而来的,多能干细胞在胚胎早期(2周)由卵黄囊形成,4周时开始移至肝脏,胚胎发育至4个月左右,迁移至骨髓,骨髓也是胎儿出生后主要的造血器官。骨髓中的多能干细胞在骨髓微环境和各种集落因子的刺激和其他造血因子(白细胞介素、红细胞生成素等)等的诱导下分化成各种免疫细胞。

一、T 淋巴细胞

(一) T 细胞在胸腺内发育

骨髓多能干细胞衍生的淋巴干细胞(lymphoid stem cells)分化为前 T 细胞,前 T 细胞在胸腺内分化,成熟后为 T 细胞。

T 细胞在胸腺内的分化过程中会发生一种重要的现象,即选择作用。具有能与自身反应的 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)的 T 细胞克隆被消灭,称为负选择(negative selection);具有能与非己抗原或自身主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)反应的 TCR 的 T 细胞克隆增殖、分化,称为正选择(positive selection)。研究认为,在 $CD4^+ CD8^+$ 胸腺细胞发育阶段,具有与自身 MHC 抗原高度亲和性的 TCR 的 T 细胞与胸腺基质细胞(thymus stromal cell, TSC, 包括上皮细胞、巨噬细胞、树突状细胞)上的 MHC 抗原反应而灭亡。具有与非己抗原或 MHC 复合物中相应的 MHC 抗原某种程度亲和性的 TCR 的 T 细胞,与 TSC 的 MHC 抗原反应,则扩大该细胞的克隆。

MHC 抗原分为 I 类和 II 类之分。针对 MHC I 类抗原与非己抗原复合物的 T 细胞, T 细胞上的 CD8 分子也与 MHC I 类抗原结合,因此, CD8 分子得以保留,而 CD4 分子消失不见。针对 MHC II 类抗原与非己抗原复合物的 T 细胞,同样也因此保留与 MHC II 类抗原相结合的 CD4 分子。其结果是成熟 T 细胞中,具有 CD4 分子者受 MHC II 类分子制约(自身 MHC II 类抗原和非

己抗原);具有 CD8 分子者受 MHC I 类分子制约。

(二)与 T 细胞识别、黏附、活化有关的细胞表面分子

细胞表面分子可作为鉴定细胞的标志,故又称为表面标志,根据其鉴定方法不同,可分为表面抗原和表面受体。前者常用相应抗体鉴定,后者多用其相应配体鉴定。细胞的表面分子不仅可用于鉴别细胞,还与细胞识别、活化和信息传递有关。

1. T 细胞抗原识别受体 TCR 与 CD 呈复合物形式存在于抗原特异性 T 细胞表面

在识别靶细胞的过程中,还有特异性的其他细胞表面分子的辅助,这些分子主要包括 CD4、CD8、MHC I 类分子、MHC II 类分子、淋巴细胞功能相关抗原-1 (lymphocyte function associated antigen-1, LFA-1)、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1, 即 CD54)、LFA-2 (CD2) 和 LFA-3 (CD58)。

TCR 的多肽链是异质性的,根据抗原结构和编码基因的不同,已发现有 α 、 β 、 γ 和 δ 四种多肽链。根据其组成不同,可分为两种类型,即 $\alpha\beta$ TCR 和 $\gamma\delta$ TCR。大多数 TCR 是 $\alpha\beta$ TCR,其中 $CD4^+ \alpha\beta$ TCR T 细胞可识别非己 MHC II 类抗原(同种异体抗原)或自身 MHC II 类抗原与外来抗原复合物, $CD8^+ \alpha\beta$ TCR T 细胞则可识别非己 MHC I 类抗原与外来抗原复合物。 $\alpha\beta$ TCR 识别外来抗原必须经过抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)的加工处理,在外来抗原与 APC 表面的 MHC 抗原结合成复合物才能被 Th 细胞识别。少数 TCR 由 $\gamma\delta$ TCR 链组成, $\gamma\delta$ TCR 在体内的生理功能尚未完全清楚。

2. 白细胞分化抗原

T 细胞的表面抗原是在细胞分化过程中产生的,故又称为分化抗原(differentiation antigen)。近年来,利用单克隆抗体在人的 T 细胞膜上发现了多种表面抗原。例如,常应用 OKT 系统单克隆抗体和 Leu 系统单克隆抗体检测相应的表面抗原。

自 1983 年第一届人类白细胞分化抗原国际会议之后,逐渐以分化群(cluster of differentiation,CD)命名取代上述抗体名称,但目前新旧命名法均有使用。故将几种临床上常见到的 T 细胞分化抗原的新旧命名列于表 1-1。

表 1-1 常见的 T 细胞分化抗原的新旧命名表

CD	相对分子质量 /10 ³	单克隆抗体		主要的反应细胞
		OKT	Leu	
CD1	43~49	OKT6	Leu-6	胸腺细胞,树突状细胞
CD2	50	OKT11	Leu-5b	T 细胞,NK 细胞
CD3	22~29	OKT3	Leu-4	髓质胸腺细胞, T 细胞
CD4	55	OKT4	Leu-3a	Ti/Th
CD5	67	OKCLL	Leu-1	T 细胞,B 细胞
CD6	120			成熟的 T 细胞, 成熟的 B 细胞
CD7	41	OKT16	Leu-9	T 细胞,NK 细胞
CD8	32	OKT8	Leu-2a	Ts/Tc,NK 细胞, 巨噬细胞

目前认为,前 T 细胞在进入胸腺时,其细胞表面尚未表达 CD2、CD3、CD4 或 CD8 抗原。随后,当其在胸腺皮质中开始分化的早期阶段,表达 CD2,进一步分化表达 CD3,继而在同一 T 细胞上表达出 CD4 和 CD8。在胸腺髓质内,T 细胞分化成两群。两群虽均有 CD2 和 CD3,但其中一群只有 CD4,CD8 消失;另一群只有 CD8,CD4 消失。

在此仅介绍几种与 T 细胞功能有关的 CD 抗原。

(1)CD3。CD3 分子分布于成熟 T 细胞表面,由 $\gamma\delta\epsilon\zeta\eta$ 5 条多