

湖北高校“十三五”规划教材
高职医学专业系列

免疫与病原生物 (第二版)

总策划 李友玉
主 编 韩乐云 熊 操
副主编 余志刚 许丹丹 肖述稳

编 者 (以姓氏笔画为序)

叶泽秀 (荆州职业技术学院)

孙 莉 (襄阳职业技术学院)

许丹丹 (仙桃职业学院)

许正敏 (襄阳职业技术学院)

何 宁 (随州职业技术学院)

余志刚 (随州职业技术学院)

吴鹏飞 (随州职业技术学院)

张 静 (荆州市荆州区妇幼保健计划生育服务中心)

李友玉 (湖北省教育科学研究院)

李星军 (上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院)

李智山 (湖北文理学院医学院)

肖述稳 (荆州职业技术学院)

武小樱 (襄阳职业技术学院)

胡生梅 (襄阳职业技术学院)

赵建忠 (湖北文理学院附属医院)

徐 芳 (仙桃职业学院)

韩乐云 (随州职业技术学院)

熊 操 (荆州职业技术学院)

镇 磊 (荆州职业技术学院)

复旦大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

免疫与病原生物/韩乐云,熊操主编. —2版. —上海:复旦大学出版社,2016.1
湖北高校“十三五”规划教材 高职医学专业系列
ISBN 978-7-309-11534-5

I. 免… II. ①韩…②熊… III. ①医药学:免疫学-高等职业教育-教材②病原微生物-高等职业教育-教材 IV. ①R392②R37

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第131804号

免疫与病原生物(第二版)

韩乐云 熊操 主编
责任编辑/魏 岚

复旦大学出版社有限公司出版发行

上海市国权路579号 邮编:200433

网址:fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

门市零售:86-21-65642857 团体订购:86-21-65118853

外埠邮购:86-21-65109143

大丰市科星印刷有限责任公司

开本 787×1092 1/16 印张 21.75 字数 503 千

2016年1月第2版第1次印刷

印数 1—6 100

ISBN 978-7-309-11534-5/R·1472

定价:58.00元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社有限公司发行部调换。

版权所有 侵权必究

前言

《免疫与病原生物》为湖北高校“十三五”规划教材(高职医学专业系列),为湖北省高等教育学会组织开展的“师资队伍建设、专业建设、课程建设、教材建设”合作研究的成果。

全书共4篇,包括免疫学基础、医学微生物、人体寄生虫、实验指导与附录。本书的主要特点是淡化了知识的学科体系和教材的系统性,重构了教材的编写顺序。附录中有可供师生参考的教学大纲及拓展学生综合素质的第二课堂选修内容,突出学生的综合素质与职业能力的培养。

本书由襄阳职业技术学院、随州职业技术学院、荆州职业技术学院、仙桃职业学院、湖北省荆州市荆州区妇幼保健计划生育服务中心、湖北文理学院医学院、湖北文理学院附属医院、上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院、湖北省教育科学研究院等科研、医疗单位和高职院校的专业人员与骨干教师共同编写完成,是集体智慧的结晶。

本书继承了湖北高职“十一五”、“十二五”规划教材的成果,在编写过程中,参考、借鉴了许多同行的研究成果和文献资料;得到了湖北省教育科学研究院、湖北省高等教育学会和各参与院校、单位及许多专家、学者和朋友,特别是“十一五”、“十二五”期间担任本书主编的许正敏教授的大力支持与关注;得到了复旦大学出版社有限公司的大力支持,在此一一表示感谢。

由于我们水平有限,加之时间紧张,书中难免有疏漏和错误,在此,恳请广大师生和专家提出宝贵意见,以便我们今后进行修订,使之不断提高和完善。

编者
2015年12月

第一篇 免疫学基础

第一章 免疫学概述	2
第一节 免疫的概念	2
第二节 免疫学发展简史与现状	3
第三节 免疫学在医学中的作用	5
第二章 抗原	6
第一节 抗原的概念与分类	6
第二节 决定抗原免疫原性的因素	7
第三节 抗原的特异性与交叉反应	8
第四节 医学上重要的抗原	9
第三章 免疫球蛋白	12
第一节 免疫球蛋白的分子结构	13
第二节 五类免疫球蛋白的特性与功能	15
第三节 免疫球蛋白的生物学作用	17
第四节 人工制备抗体的类型	18
第四章 补体系统	20
第一节 补体系统的组成与性质	20
第二节 补体系统的激活与调节	21
第三节 补体系统的生物学作用	25
第五章 免疫系统	27
第一节 免疫器官	28
第二节 免疫细胞	29
第三节 免疫分子	33
第六章 主要组织相容性复合体	36
第一节 主要组织相容性复合体的概念及基因结构	36
第二节 HLA 的分子结构、分布与功能	37
第三节 HLA 在医学上的意义	39
第七章 免疫应答	41
第一节 免疫应答的概念、分类、过程及特点	41

第二节 T 细胞介导的细胞免疫应答	42
第三节 B 细胞介导的体液免疫应答	45
[附] 免疫调节与免疫耐受	47
第八章 抗感染免疫	50
第一节 概述	50
第二节 抗菌免疫	52
第三节 抗病毒免疫	53
第九章 超敏反应	54
第一节 I 型超敏反应	54
第二节 II 型超敏反应	56
第三节 III 型超敏反应	58
第四节 IV 型超敏反应	59
第五节 超敏反应的防治原则	61
[附] 免疫缺陷病与自身免疫病	62
第十章 免疫学应用	64
第一节 免疫诊断	64
第二节 免疫预防	68
第三节 免疫治疗	71

第二篇 医学微生物

第十一章 微生物概述	74
第十二章 细菌的形态与结构	78
第一节 细菌的大小和形态	78
第二节 细菌的结构	80
第三节 细菌的形态检查法	86
第十三章 细菌的生长繁殖与代谢	88
第一节 细菌的生长繁殖	88
第二节 细菌的人工培养	91
第三节 细菌的代谢产物及意义	93
第十四章 细菌的分布与消毒灭菌	95
第一节 细菌的分布	95
第二节 消毒与灭菌	97
第十五章 细菌的变异	102
第一节 细菌的变异现象	102
第二节 细菌遗传变异的物质基础	103
第三节 细菌变异的机制	104
第四节 细菌变异的实际意义	105
第十六章 细菌的致病性与感染	107
第一节 细菌的致病性	107
第二节 感染的来源与类型	110

第三节 医院感染	113
第十七章 球菌	119
第一节 葡萄球菌属	119
第二节 链球菌属	122
第三节 奈瑟菌属	126
第十八章 肠道杆菌	130
第一节 埃希菌属	131
第二节 志贺菌属	133
第三节 沙门菌属	135
第四节 其他菌属	138
第十九章 厌氧性细菌	140
第一节 厌氧芽胞梭菌	140
第二节 无芽胞厌氧菌	145
第二十章 分枝杆菌属和放线菌	147
第一节 分枝杆菌属	147
第二节 放线菌	151
第二十一章 其他病原性细菌	153
第一节 革兰阳性致病杆菌	153
第二节 革兰阴性致病杆菌	156
第三节 弧菌属和弯曲菌属	159
第四节 螺杆菌属和柯克斯体属	162
第二十二章 其他原核细胞型微生物	164
第一节 支原体	164
第二节 立克次体	165
第三节 衣原体	167
第四节 螺旋体	168
第二十三章 真菌	173
第一节 概述	173
第二节 常见病原性真菌	176
第三节 实验室检查及防治原则	179
第二十四章 病毒的基本性状	180
第一节 病毒的大小与形态	180
第二节 病毒的结构与化学组成	181
第三节 病毒的增殖	182
第四节 病毒的干扰现象	184
第五节 理化因素对病毒的影响	184
第六节 病毒的变异	185
第二十五章 病毒的感染与免疫	186
第一节 病毒感染的途径与类型	186
第二节 病毒的致病机制	188

第三节	抗病毒免疫	188
第二十六章	病毒感染的检查方法与防治原则	191
第一节	病毒感染的检查方法	191
第二节	病毒感染的防治原则	192
第二十七章	呼吸道病毒	194
第一节	流行性感冒病毒	194
第二节	麻疹病毒	196
第三节	腮腺炎病毒	197
第四节	风疹病毒	198
第五节	冠状病毒	198
第二十八章	肠道病毒	200
第一节	脊髓灰质炎病毒	200
第二节	柯萨奇病毒与埃可病毒	202
第三节	轮状病毒	202
第二十九章	肝炎病毒	204
第一节	甲型肝炎病毒	205
第二节	乙型肝炎病毒	206
第三节	丙型肝炎病毒	211
第四节	其他肝炎病毒	211
第三十章	虫媒病毒	214
第一节	流行性乙型脑炎病毒	214
第二节	登革病毒	216
第三节	森林脑炎病毒	216
第三十一章	疱疹病毒	218
第一节	单纯疱疹病毒	218
第二节	水痘-带状疱疹病毒	220
第三节	EB 病毒	221
第四节	巨细胞病毒	222
第三十二章	逆转录病毒	224
第一节	人类免疫缺陷病毒	224
第二节	人类嗜 T 细胞病毒	227
第三十三章	其他病毒及朊粒	228
第一节	肾综合征出血热病毒	228
第二节	狂犬病病毒	229
第三节	人乳头瘤病毒	230
第四节	朊粒	231

第三篇 人体寄生虫

第三十四章	人体寄生虫概述	234
第三十五章	医学蠕虫	241

第一节	概述	241
第二节	消化系统蠕虫	243
第三节	血液和组织蠕虫	255
第三十六章	医学原虫	265
第一节	概述	265
第二节	腔道原虫	266
第三节	血液和组织原虫	269
第四节	其他机会致病原虫	273
第三十七章	医学节肢动物	276
第一节	概述	276
第二节	常见医学节肢动物	278

第四篇 实验指导

第三十八章	实验目的及实验室规则	282
第三十九章	实验	283
实验一	免疫系统与补体系统	283
实验二	抗原抗体反应及常用生物制品	284
实验三	细菌形态、结构与形态检查方法	287
实验四	细菌分布与细菌的人工培养	289
实验五	外界因素对细菌的影响	292
实验六	化脓性球菌	294
实验七	肠道杆菌	296
实验八	分枝杆菌与其他细菌	299
实验九	病毒及其他微生物	300
实验十	医学蠕虫	302
实验十一	医学原虫、医学节肢动物	304
附录		305
附录一	常见的人畜共患病病原生物及相关动物	305
附录二	常见性传播疾病及相关病原生物	306
附录三	常见食源性感染寄生虫及所致疾病	307
附录四	常用预防接种制剂及其用法	307
附录五	临床病原生物检查标本的采集、送检、注意事项及常见病原生物	311
附录六	第二课堂选修实验	314
附录七	新型肠道病毒	314
附录八	生物安全	315
附录九	专业名词中英文对照及缩写	316
附录十	教学大纲(参考)	329
附录十一	主要参考文献	331

第一篇

免疫学基础

第一章

免疫学概述

学习目标

1. 掌握免疫的定义及免疫的3大功能。
2. 理解免疫学在医学中的作用。
3. 了解免疫学的发展简史。

第一节 免疫的概念

免疫(immunity)一词是借用拉丁语“immunis”演变而来,其原意为免除瘟疫。免疫是指当人体患某种传染病痊愈后,患者对所患传染病有了不同程度的抵抗力,如天花的幸存者不会再次患天花。人们一直以为免疫就是对机体有利的抗感染的防御功能。进入20世纪后,免疫学的发展逐渐突破了抗感染研究的局限。一些与抗感染无关的免疫现象被揭示,如注射青霉素会引起过敏反应,异型输血会导致严重的输血反应以及移植排斥反应等。人们认识到机体不仅对微生物,而是对各种非己物质都能够进行识别和排斥。而且,免疫应答并非对机体都有利。因此,现代免疫的概念是指机体识别和排除抗原性异物的一种功能,其目的是维持机体的生理平衡。

免疫的功能具体表现在以下几个方面。

1. 免疫防御 是指机体排斥外源性抗原性异物的能力。这种功能一是抗感染,二是排斥异种或同种异体的细胞和器官。免疫防御功能低下,易出现免疫缺陷;免疫防御功能过强,则引起超敏反应。

2. 免疫稳定 是指机体识别和清除自身衰老、死亡和损伤细胞的能力。这是机体维护正常内环境稳定的重要生理机制。免疫稳定功能失调,易导致自身免疫病,如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等。

3. 免疫监视 指机体杀伤和清除体内异常突变细胞,防止发生肿瘤的能力。一旦免疫监视功能低下,宿主易患恶性肿瘤。

第二节 免疫学发展简史与现状

免疫学(immunology)是研究机体免疫系统组成、结构与功能,免疫应答发生机制及免疫学在疾病诊断与防治中应用的一门科学。免疫学的形成和发展已经历了2 000多年,可分为免疫学的经验时期、免疫学学科的形成与发展时期和现代免疫学时期。

一、免疫学的经验时期

对人体免疫功能的认识首先从抗感染免疫开始。我国医学家通过长期临床观察,对天花病的预防积累了丰富的经验,并创造性地发明了用人痘苗预防天花病的方法。这在天花病毒发现之前,实是一项伟大贡献,也是认识机体免疫功能的开端。

17世纪,我国实行人痘苗预防天花引起邻国的注意,并很快地传入了俄国、朝鲜、日本、土耳其和英国等国家。无疑,人痘法为以后英国医生 Jenner 发明牛痘苗和法国免疫学家 Pasteur 发明减毒疫苗都提供了宝贵经验。

继人痘苗之后,免疫学的一个重要发展为牛痘苗的发明。它不但弥补了人痘苗的不足,并且可在实验室大量生产,于1804年传入我国后很快代替了人痘苗。英国医生 Jenner 观察到挤奶女工感染牛痘后不易得天花病的事实,通过对牛痘苗人体的长期实验,确证接种牛痘苗后可以预防天花,并对人体无害。于是,在1793年发表了他的牛痘苗著作,为人类传染病的预防开创了人工免疫的先河。

二、免疫学学科的形成与发展时期

这一时期起始于19世纪中叶至20世纪中叶。其特点是人们对免疫功能的认识从人体现象的观察进入了科学实验时期。各种基于科学实验的理论和学说迅速建立,这一时期内的成就显著,使免疫学形成一门独立的学科。

1. 减毒疫苗的发明 自 Jenner 发明牛痘苗之后,免疫学的发展停滞了将近一个世纪。进入19世纪后微生物学在法国免疫学家 Pasteur 和德国细菌学家 Koch 等人的努力下得到了迅速发展。在方法学上创造性地解决了细菌的分离培养,从而能获得纯种细菌,为人工菌苗的制备创造了条件。在1881年 Pasteur 应用高温培养法获得了减毒株,从而制备了炭疽菌苗。其后他又将狂犬病毒在兔体内经连续传代获得了减毒株,从而制备了减毒活菌苗。巴氏减毒菌苗的发明为实验免疫学建立了基础。

2. 抗毒素的发明 德国学者 Behring 和日本学者北里于1890年在 Koch 研究所应用白喉外毒素免疫动物,发现其血清中有一种能中和外毒素的物质,称为抗毒素。将这种免疫血清转移给正常动物也有中和外毒素的作用。这种被动免疫法很快应用于临床治疗。Behring 于1891年应用来自动物的免疫血清成功地治疗了一个白喉患者,这是第一个被动免疫治疗的病例。为此形成了抗原、抗体的概念,并为20世纪中叶抗体本质、结构的发现奠定了基础。

3. 补体的发现 19世纪末,继抗毒素之后,又很快发现了免疫溶菌现象。Pfeiffer

(1894)用新鲜免疫血清在豚鼠体内观察到对霍乱弧菌的溶菌现象。Bordet 发现如将新鲜免疫血清加热 60°C 30 min 可丧失溶菌能力。他认为在新鲜免疫血清内存在 2 种不同物质与溶菌作用有关。一种对热稳定的物质称为溶菌素即抗体,有特异性;另一种对热不稳定的物质,可存在于正常血清中,为非特异性成分,称之为补体。补体具有溶菌或溶细胞作用,但这种作用必须有抗体存在才能实现。

4. 抗原特异性的发现 20 世纪初 Landesteiner 以芳香族有机物偶联到蛋白质上,经免疫动物得到具有不同特异性的抗体,证实抗原特异性由抗原决定基的差异所致,从而发现了 ABO 血型系统,开拓了免疫化学新领域。

5. 免疫耐受现象的发现 Owen (1945)发现自异卵双生的两头小牛个体内有两种血型红细胞共存,称之为血型细胞镶嵌现象。这种不同血型细胞,在彼此体内互不引起免疫反应,把这种现象称之为天然耐受。这是一个重要的发现,同时也提出一个引人深思的问题。为什么在胚胎期接受异种抗原刺激,不引起免疫反应而形成免疫耐受现象? Burnet 从生物学角度提出了一种假说说明这个现象。他认为宿主淋巴细胞有识别“自己”与“非己”的能力。如在机体免疫功能成熟之前引入异物,可作为“自己”成分加以识别,故在成体后对该异物即不引起免疫反应。其后 Billingham 和 Medawar 等人(1953)在小鼠体内成功地进行了人工诱导耐受实验,给予 Burnet 学说以有力支持。自此经典免疫学的观点受到严重挑战,人们开始注意研究免疫生物学问题了,使免疫学的发展进入了一个新的时期,即免疫生物学时期。

6. 抗体生成克隆(或细胞系)选择学说的提出 澳大利亚免疫学家 Burnet 以生物学及分子遗传学的发展为基础,在 Ehrlich 侧链学说和 Jerne 等天然抗体选择学说的影响下,以及人工耐受诱导成功的启发下,于 1958 年提出了关于抗体生成的克隆选择学说。这一学说的基本观点是把机体的免疫现象建立在生物学的基础上,他的基本观点如下:①认为机体内存在有识别多种抗原的细胞系,在其细胞表面有识别抗原的受体;②抗原进入体内后,选择相应受体的免疫细胞使之活化、增殖,最后成为抗体产生细胞及免疫记忆细胞;③胎生期免疫细胞与自己抗原相接触则可被破坏,排除或处于抑制状态,因之成体动物失去对“自己”抗原的反应性,形成天然自身耐受状态,此种被排除或受抑制的细胞系称为禁忌细胞系;④免疫细胞系可突变,产生与自己抗原发生反应的细胞系,因之可形成自身免疫反应。

此学说不仅阐明了抗体产生机制,同时对许多重要免疫生物学现象都做了解答,如对抗原的识别、免疫记忆的形成、自身耐受的建立以及自身免疫的发生等现象。此学说已被免疫学者所接受,促进了现代免疫学的发展。

7. 细胞免疫学的发展 早在 1883 年,俄国动物学家 E. Metchnikoff 发现了白细胞的吞噬作用并提出了细胞免疫(cellular immunity)学说。但由于体液免疫(humoral immunity)学说占据当时免疫学主导地位,细胞免疫学发展迟缓。直到 20 世纪 40 年代 Chase 等对 Koch 现象进行了深入研究,证明用致敏豚鼠血清转移给正常动物不能引起结核菌素反应,而用细胞转移则能引起阳性反应,首先证明了结核菌素是由致敏细胞引起,从而证明了机体细胞免疫的存在。1961 年 Miller 和 Good 等发现切除胸腺的小鼠和先天性胸腺缺陷的新生儿均致严重细胞免疫缺陷,且抗体生成降低。1964 年 Warner 和 Szenberg 证实切除小鸡腔上囊只影响抗体产生,不影响移植排斥反应,证明了 T、B 细胞分别负责细胞免疫和体液免疫。

8. 固有免疫与抗原提呈 1880 年, E. Metchnikoff 就发现了吞噬细胞的吞噬杀菌作用,

后来又发现单核-巨噬细胞、多型核细胞及 20 世纪 80 年代发现的树突状细胞都具有吞噬杀菌作用,并能将抗原信息提呈给 T 细胞,引发适应性免疫应答。从而使免疫系统经固有免疫→抗原提呈→适应性免疫构成一个完整的免疫网络。

9. 超敏反应与自身免疫病 20 世纪初期,人们对动物来源的抗体,在临床应用而引发的血清病及结核菌素试验所致局部的病理改变,已充分认识到是一种超敏反应性疾病,其实质为免疫应答引起。从而揭示不适宜的免疫应答对人体有害。正常状态下,免疫系统对自身耐受,感染及炎症时,免疫系统会对自身抗原产生应答,致自身免疫病。

三、现代免疫学时期

由于分子生物学、分子遗传学的进展,20 世纪 60 年代以来,将免疫学推向飞速发展的阶段。近 50 年来免疫学领域硕果累累。例如,对免疫细胞表面分子研究日益深入;揭示了主要组织相容性复合体及其产物在免疫调节、抗原提呈中的作用;抗原识别受体的多样性产生的机制;从分子水平阐明信号转导通路、信号类型和细胞因子对细胞增殖与分化的作用及效应机制;程序性细胞死亡途径的发现;免疫球蛋白基因结构及重排规律;单克隆抗体的制备及各种标记技术于医学研究中的广泛应用;基因工程应用在免疫领域而制备出来的 DNA 疫苗、重组细胞因子、免疫细胞治疗及完全人源化抗体已开始应用于临床。在 21 世纪中免疫学对医学、生命科学的发展必将作出更大的贡献。

第三节 免疫学在医学中的作用

免疫学的发展及其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、肿瘤免疫学、移植免疫学、生殖免疫学、临床免疫学等。这些分支学科的研究极大地促进了现代生物学和医学的发展。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。

思考题

1. 说出免疫的概念及功能。
2. 简述免疫在医学中的作用。

第二章

抗 原

学习目标

1. 掌握抗原的概念、抗原特异性与交叉反应、医学上重要的抗原及其意义。
2. 理解抗原免疫原性的条件。
3. 了解抗原的分类、超抗原的概念和意义。

第一节 抗原的概念与分类

一、抗原的概念

抗原(antigen, Ag)是指能与 T 细胞抗原受体(TCR)或 B 细胞抗原受体(BCR)特异性结合,刺激 T 细胞或 B 细胞增殖、分化,产生致敏淋巴细胞或抗体,并与之结合,继而发挥免疫效应的物质。

抗原具有两种特性,即免疫原性(immunogenicity)和抗原性(antigenicity)。免疫原性是指抗原分子能够刺激特定的免疫细胞,使之活化、增殖、分化,产生免疫应答产物(抗体或致敏淋巴细胞)的性能。抗原性是指抗原分子能与相应免疫应答产物(抗体或致敏淋巴细胞)发生特异性反应的性能。具备免疫原性和抗原性两种性能的物质称为完全抗原(complete antigen)或免疫原(immunogen)。只具有抗原性而无免疫原性的物质,称为半抗原(hapten)或不完全抗原(incomplete antigen)。半抗原与蛋白质结合后可获得免疫原性。

二、抗原的分类

(一) 根据抗原刺激 B 细胞产生抗体是否依赖 Th 细胞分类

1. 胸腺依赖性抗原(thymus dependent antigen, TD-Ag) 是指某些抗原刺激 B 细胞产生抗体时需要 Th 细胞的辅助,故又称 T 细胞依赖抗原,主要为蛋白质类抗原,如病原微生物、

血清蛋白、血细胞等。此类抗原可刺激细胞免疫和体液免疫应答,可诱导 B 细胞产生 IgM、IgG 和 IgA 等类型抗体,并产生免疫记忆。

2. 胸腺非依赖性抗原(thymus independent antigen, TI-Ag) 是指某些抗原刺激 B 细胞产生抗体时不需要 Th 细胞的辅助,又称 T 细胞非依赖性抗原,主要为多糖类抗原,如细菌脂多糖、荚膜多糖等。此类抗原只刺激体液免疫应答,仅产生 IgM 类抗体,无免疫记忆。

(二) 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) 是指抗原提呈细胞内新合成的抗原,如病毒感染的细胞合成的病毒蛋白、肿瘤细胞内合成的肿瘤抗原等属此类。此类抗原在细胞内加工处理为抗原短肽,与 MHC-I 类分子结合成复合物,被 $CD8^+$ T 细胞的 TCR 识别。抗原识别受 MHC-I 类分子限制。

2. 外源性抗原(exogenous antigen) 是指不需要由抗原提呈细胞合成、来源于细胞外的抗原。抗原提呈细胞可通过胞噬、胞饮和受体介导的内吞作用摄取外源性抗原,如吞噬的细胞或细菌等。此类抗原被溶酶体降解、加工成为抗原短肽后,与 MHC-II 类分子结合为复合物,被 $CD4^+$ T 细胞的 TCR 识别。抗原识别受 MHC-II 类分子限制。

(三) 其他分类

(1) 根据抗原与机体的亲缘关系分为异种抗原(xenoantigen)、同种异型抗原(allogenic antigen)、异嗜性抗原(heterophilic antigen)和自身抗原(autoantigen)。

(2) 根据抗原的化学组成不同分为蛋白质抗原、脂蛋白抗原、糖蛋白抗原、多糖和核蛋白抗原等。

(3) 根据抗原来源不同分为天然抗原、人工抗原、人工合成抗原和基因工程抗原等。

(4) 根据抗原的性质不同分为完全抗原和半抗原。

第二节 决定抗原免疫原性的因素

一、异物性

异物性是指抗原与自身正常组织成分的差异程度。异物即“非己”物质,是一种物质成为抗原的重要条件。正常情况下,机体的免疫系统能精确识别“自己”和“非己”物质,凡在胚胎期未能与免疫细胞接触过的物质,或自身成分发生改变,或修饰的自身成分和隐藏的自身成分的释放,都认为是“非己”的。一般生物种之间种系关系越远,免疫原性越强。但并非只有不相同的物种之间存在“异物性”,也表达在同种异体之间,如人类血型(A、B、O、Rh)抗原、主要组织相容性抗原等。

二、相对分子质量大小

构成抗原的物质,相对分子质量一般在 10 000 以上,相对分子质量越大,免疫原性越强。少数例外,如胰岛素相对分子质量仅为 5 700,因其序列中含有芳香族氨基酸,结构较复杂,故具有一定的免疫原性;明胶相对分子质量虽然高达 100 000,但由于明胶是由直链氨基酸组成,易被机体内蛋白酶水解,因此免疫性弱。一般蛋白质是良好的抗原,如糖蛋白、脂蛋白和脂多糖都具有免疫原性。

三、分子的构象和易接近性

分子构象与易接近性是指抗原分子表面的特殊化学基团结构与淋巴细胞表面受体相互接触的难易程度。如果抗原物质其具有免疫原性的结构未暴露于分子表面,则不易与免疫细胞接触,也不能刺激机体产生免疫应答。

四、其他影响因素

决定某些物质是否具有免疫原性,除上述条件外,还受遗传、年龄、生理状态、个体差异、抗原进入体内的方式及途径和机体免疫系统功能正常与否等因素影响。

第三节 抗原的特异性与交叉反应

一、特异性

抗原特异性(specificity)是指抗原刺激机体产生免疫应答及其与应答产物发生反应所显示的专一性,即指某一特定抗原只能刺激机体产生特异性抗体或致敏淋巴细胞,并且也只能与相应的抗体或致敏淋巴细胞特异性结合。抗原的特异性由抗原表位决定。

(一) 抗原表位与抗原结合价

抗原分子中决定抗原特异性的特殊化学基团称为表位(epitope),又称抗原决定基(antigenic determinant, AD)。抗原表位具有两种类型,一种为顺序表位(sequential epitope),是由连续性线性排列的短肽构成,又称线性表位;另一种为构象表位(conformational epitope),是指短肽或多糖残基在序列上不连续性排列,在空间上形成特定的构象,又称非线性表位。因此,根据 T、B 细胞所识别的抗原表位不同,将其分为 T 细胞表位和 B 细胞表位。

抗原结合价(antigenic valence)是指能和抗体分子结合的抗原表位的总数目。一个半抗原分子只能和抗体分子中的一个结合部位结合。天然抗原分子表面有多种或多个抗原表位,是多价抗原,可以与多个抗体分子结合。

(二) 抗原表位对抗原特异性的影响

知识小贴士

卡尔·兰德斯坦纳(Karl Landsteiner)是奥地利著名医学家。他因发现了 A、B、O、AB 4 种血型中的前三种,而于 1930 年获得诺贝尔医学及生理学奖。

20 世纪初期, Landsteiner 以芳香族有机化学分子偶联到蛋白质载体上,免疫动物,研究芳香族分子的结构与活性基团的部位与所产生抗体的特异性的关系,认识到决定抗原特异性的是很小的分子,从而揭开了抗原的结构与抗原特异性的面纱。据此, Landsteiner 发现人红细胞表面表达的糖蛋白中,其末端寡糖特点决定了它的抗原性,从而发现了 ABO 血型,避免了输血错误导致严重超敏反应的问题。他的工作开拓了免疫化学的领域,并使以抗体为中心的体液免疫,在 20 世纪上半叶占据免疫学研究的主导地位。

抗原表位的化学组成、排列及空间结构决定了抗原的特异性。如分别用连接不同酸基的苯胺衍生物作为半抗原,与同一种载体偶联制备成人工抗原,然后免疫动物。结果证明,各种带有不同酸基的半抗原只能与相应的抗体结合。用氨基苯甲酸的 3 种异构物(邻位、间位、对位)分别与同一种载体蛋白偶联,免疫动物所获得的抗体也只能与相应的半抗原结合。因此,抗原表位是免疫细胞识别的标志和免疫反应具有特异性的物质基础。在天然抗原中,常同时存在 T 及 B 细胞表位,可分别活化 T 细胞和 B 细胞。

二、共同抗原表位和交叉反应

共同抗原表位(common antigen epitope)是指某些抗原分子中具有多种抗原表位,不同抗原之间含有相同或相似的抗原表位。这种现象的存在,常使某些抗原不仅可与其诱生的抗体或致敏淋巴细胞反应,还能与其他相同或相似的抗原表位诱生的抗体或致敏淋巴细胞反应,称为交叉反应(图 2-1)。根据交叉反应原理,可利用容易获得的某种共同抗原(或抗体),在血清学诊断中检测体内相应抗体(或抗原),以辅助诊断疾病。同时,血清学诊断出现交叉反应时,易造成判断上的错误。

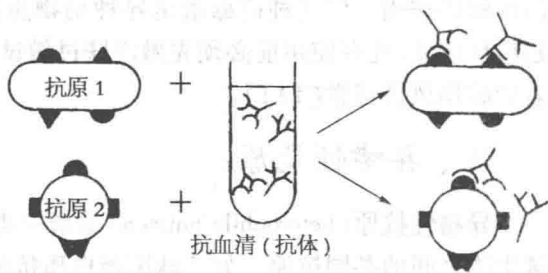


图 2-1 交叉反应示意图

第四节 医学上重要的抗原

一、病原微生物及其代谢产物

各种病原微生物如细菌、病毒、支原体等结构简单,但化学组成复杂,具有不同的抗原成分,如表面抗原、菌毛抗原、菌体抗原等。病原菌的代谢产物如外毒素是蛋白质,具有很强的免疫原性,能刺激机体产生相应的抗体(即抗毒素)。外毒素经 0.3%~0.4% 甲醛处理后,可使其失去毒性而保留免疫原性称为类毒素,如破伤风类毒素为人工自动免疫制剂,用于疾病的预防。

二、同种异型抗原

人类同种异型抗原有两大类,一类是血型抗原,包括 ABO 血型抗原和 Rh 血型抗原。另一类是人类白细胞抗原(HLA),又称主要组织相容性抗原,该抗原受染色体上的基因控制。

三、自身抗原

自身抗原(autoantigen)包括修饰的自身抗原和隐蔽的自身抗原。

正常情况下机体组织成分处于免疫耐受状态,当受到感染、电离辐射、药物等作用时,使自身组织成分及结构发生改变,形成新的抗原表位或暴露出内部隐蔽的决定基,这些自身组织成分称为修饰的自身抗原。其可以刺激机体产生免疫应答,如药物引起的血细胞减少症等,有时可引起严重的自身免疫性疾病。

一些自身组织成分虽具有免疫原性,但在正常情况下,由于组织屏障,不能进入血流,因此不能与免疫细胞接触,也不能激发免疫应答,此种抗原称为隐蔽性自身抗原,如脑组织、眼晶状体蛋白。一旦其因外伤或手术等原因进入血流时,则可引起自身免疫应答,引起脑膜炎、眼部炎症。