

CLINICAL IMMU-临床免疫学 NOLOGY

[加] S. O. Freedman 等著 陈泽仪译 余 赟 总审校

上海科学技术出版社

67470

临 床 免 疫 学

〔加〕S. O. Freedman 等著

陈 泽 仪 译

余 赓 总审校

审 校 者

王振义	王康荪	邓伟吾	朱仲刚
朱炳法	江绍基	言穆琳	陆荣廷
陆德源	陈家伦	张传钧	胡曾吉
高 恪	徐德隆	童善庆	臧人杰

上海科学技术出版社

内 容 提 要

本书系根据 S. O. Freedman 及 P. Gold《Clinical Immunology》第二版翻译而成。该书为目前国际上较全面、较系统的临床免疫专著之一。

本书共分二十章。前两章重点阐述与临床各科疾病关系较大的免疫学原理。其他各章则结合免疫学的进展以及基本免疫病理学机理,对临床上各种免疫性疾病,包括变应性疾病、结缔组织病、高丙球蛋白血症、自身抗体的疾病、免疫缺陷状态、免疫血液病学、器官移植、肿瘤免疫学、药物过敏反应,以及系统性疾病的免疫学变化,作了精辟深入的论述。最后两章介绍了与临床免疫有关的各项实验室检查。

本书基本上反映了免疫学基础理论、临床实践和科学研究方面的较新进展,内容广泛,对临床实践中最常见或与免疫学关系较密切的疾病,均有详尽的探讨,可供免疫研究人员、临床各科医生以及希望获得临床免疫学知识的医学院学生、研究生在工作和学习中参考。

2183/32
17

责任编辑 蒋维麟 曾建设
封面设计 董黎明

临 床 免 疫 学

Clinical Immunology

〔加〕S. O. Freedman 等著

陈 泽 仪 译

余 贻 总审校

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路 450 号)

新华书店上海发行所发行 上海新华印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 32.5 插页 4 字数 805,000

1982 年 10 月第 1 版 1982 年 10 月第 1 次印刷

印数 1—10,300

统一书号: 14119·1555 定价: (科五) 3.70 元

目 录

第一章	免疫反应生物学	1
第二章	抗感染力	56
第三章	过敏反应和血清病	68
第四章	哮喘和过敏性鼻炎	79
	I. 免疫生理学	79
第五章	哮喘和过敏性鼻炎	109
	II. 临床方面	109
第六章	哮喘以外的其他免疫性肺病	141
第七章	皮肤的临床免疫学	163
第八章	肾脏的临床免疫学	192
第九章	弥漫性结缔组织病	216
	I. 系统性红斑狼疮和有关疾病	216
第十章	弥漫性结缔组织病	249
	II. 类风湿性关节炎、血清学阴性关节病和风湿热	249
第十一章	免疫血液病学	269
第十二章	高丙球蛋白血症和副球蛋白血症	303
第十三章	免疫缺陷性疾病	322
第十四章	癌肿免疫学	353
第十五章	器官移植	375
第十六章	内分泌、消化、眼、神经和成人胸腺组织等器官系统的临床免疫学	403
第十七章	免疫疗法和免疫抑制	440
第十八章	药物性变态反应	479
第十九章	临床医学中的免疫试验	492
第二十章	临床免疫学中的诊断性试验	501

第一章 免疫反应生物学

一、什么是临床免疫学?

免疫反应可以对宿主有益,如在预防传染病上用免疫接种而产生的免疫反应。免疫反应亦可对宿主有害,如过敏性哮喘、枯草热或由自身抗体而引起的疾病。对机体有益与有害两种情况都是异物(抗原)引起的免疫反应,最后导致特异性反应蛋白(抗体)的合成,或特异性反应细胞的产生,或两者兼有。根据最狭义的和最传统的定义,免疫学是研究免疫性(Immunity),而免疫性是对疾病抵抗力增强的一种状态。然而,现代免疫学的观点认为凡是研究人类和实验动物的免疫反应均属之。

变态反应(Allergy)这个词,根据本世纪初 Von Pirquet 的定义,是用来表示因接触抗原而引起的一种反应性改变,造成了对宿主有害的状态。其后多年来,变态反应和超敏反应(Hypersensitivity)这二个术语经常通用于描述对异物物质的一种有害的临床反应,这与免疫性的保护作用相反。然而,免疫反应和变态反应或超敏反应间的划分有些是人为的,因这些状态造成的结果并非相互无关,例如普通的天花预防接种通常产生一个高度保护性的免疫反应,但在一小部分个体中也可发生有害的变态反应性脑炎(见第 16 章)。为了避免语义上的混乱,有些作者试图用如“自身变态”等术语代替“自身免疫”以恢复“变态”这个字眼的原来意思,但这个建议尚未被广泛采纳。

临床免疫学家主要从事以下工作:

- (1) 在具有各种各样免疫学特征的疾病或进行器官移植的患者中排除不良免疫反应。
- (2) 研究和处理免疫缺陷状态的患者。
- (3) 在已接触或可能接触过传染病的个体中产生保护性免疫反应。

因此,临床免疫学家是研究某些特定疾病过程的医学专家,而不是象心脏病学专家、眼科学专家或神经学专家等研究一个器官或一个系统的专家。

理想的临床免疫学家应该熟悉免疫学的临床和实验室二个方面,因为他们是在同人类的疾病打交道。换言之,临床免疫学家在现代化医院里是起一个医生-科学家的作用,他应善于对免疫性疾病患者作出临床分析,亦应熟悉有关临床免疫学的普通实验方法的操作和解释。在许多机构中,临床免疫学专家除了临床和实验室职责外常进行重要的研究工作。事实上,免疫学始终是医学科学的一个分支,它的重大进展必然很快导致具有显著重要性的实际应用。脊髓灰质炎的有效控制,新生儿溶血病严重后果的预防,宿主对癌症抵抗力的探索和器官移植的不断进展,都是免疫学基础研究和根除人类疾病间紧密联系的一些新内容。

二、抗 原

(一) 免疫原和抗原

虽然免疫原(Immunogen)和抗原(Antigen)这二个术语经常地交换使用,但它们并非

同义词。免疫原性(Immunogenicity)是指一种物质诱发体液或细胞免疫反应的能力,而抗原性(Antigenicity)则指一种物质能与由它诱发而形成的抗体分子进行特异性结合的能力。配位子(Ligand)这个名词也被用于描述抗原和抗体发生特异性结合的性质。若正确应用,免疫原这个术语是指一种物质作用于免疫反应的感应阶段(Afferent limb)(见免疫反应节)。然而,除非另作说明,抗原这个术语在本书中用于描述具有免疫原或抗原或两者能力的物质。

最常见的抗原既具有免疫原能力,又具有抗原能力。在某些情况下,这些能力可以不明显,例如由于免疫无反应性(Unresponsiveness)(见免疫无反应性节),或宿主对某些抗原反应的遗传性无能。大多数免疫原是大分子,例如蛋白质、多糖、多肽和多核苷酸。

(二) 合成抗原

很多年前已能合成氨基酸的某些同种和协同聚合体,这些复合物对于研究抗原性的分子基础和免疫反应的遗传控制均特别有用。合成多肽可为线形或分枝状,且具有种类有限的、重复的抗原决定簇(Repeating antigenic determinant)。例如合成多肽(T, G)-A-L由一条聚-L-赖氨酸(L)主要结构,附有分枝的聚-D, L-丙氨酸(A),其末端是短而排列不规则的 L-酪氨酸和 L-谷氨酸(T, G)组成,后者的谷氨酸常是抗原决定簇(图 1-1)。半抗原替代的氨基酸聚合体,例如 2,4 二硝基苯(DNP)共价连结的聚-L-赖氨酸(PLL)亦已被广泛地应用。

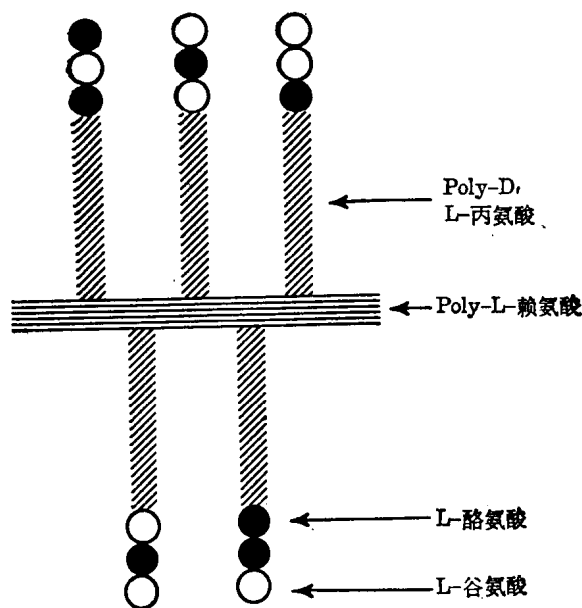


图 1-1

一个多链协同聚合体,其中 L-酪氨酸和 L-谷氨酸残基与多聚-DL-丙氨酸-聚-L-赖氨酸相连:缩写为聚(酪、谷)-聚DL 丙-聚赖或(苏、甘)-丙亮

(三) 半抗原

半抗原(Hapten)是一种低分子量物质,其本身没有免疫原性,但具有配位子功能。半抗原可通过与较大分子称为载体的结合而变为一种强免疫原。自身、同种异体或异种的蛋白分子均可作为载体。一些简单化学物质如二硝基苯(DNP)或 2,4-二硝基氟苯(DNFB)

抗体产生的研究,对半抗原这个概念是最好的说明。这些简单化学物质分子量不过几百,它们本身没有免疫原性。然而,当它们与大分子蛋白质结合时,形成的结合物就获得了免疫原能力,并产生主要针对简单化学物质的抗体反应,这些简单化学基团起着抗原决定簇的作用。

多个半抗原基团可以结合于同一载体蛋白质,其中每一个在和免疫原结合方面均有一个单独的结合点(单价点)。由于抗原-抗体的血清学表现需要多价抗原(见第二十章),所以一个半抗原在缺乏载体蛋白时不能参与这样的反应。然而,半抗原是一个配位子,能够结合到其相应抗体上的反应点。因此,借助于半抗原抑制其特异性抗体与完全抗原反应的能力(即半抗原加载体蛋白质),是对半抗原作用的最好验证。

近来,根据抗体形成中 T、B 细胞的协同反应资料,可部分阐明载体蛋白的作用(见免疫反应节)。半抗原主要刺激 B 淋巴细胞,使之发展成制造抗半抗原抗体的细胞,而载体蛋白主要刺激 T 淋巴细胞使之变为辅助细胞,以帮助 B 细胞形成抗体。也可形成少量抗载体蛋白抗体。由此可见,某些 B 细胞也能与载体蛋白的某些点发生反应。有些针对半抗原-载体蛋白结合物的抗体专门与半抗原基团起反应,而另一些抗体尚呈现有“载体特异性”,即它们对连结在相同载体上半抗原的亲合力要比在不同载体上者强。在这种情况下,完全的抗原结合点可能包括半抗原以及载体蛋白的邻近部分。

(四) 变应原

变应原(Allergen)是一组特殊的抗原,它们对于大多数人群是无害的,但是当具有过敏体质的人经吸入、摄入、注射或皮肤接触变应原时,就可引起疾病。变应原可以是很简单的复合物(例如磺胺嘧啶),它们在发生免疫原作用期间大多需要载体蛋白。但大多数变应原物质,如豕草等花粉比较复杂,含有蛋白质和多糖,分子量高达 40,000。过敏性疾病,例如支气管哮喘和枯草热,常见于遗传性过敏体质的个体,在接触外界变应原时产生 IgE 反应素抗体。同时,有证据表明,过敏性个体对于变态反应的化学介质,例如组织胺、乙酰胆碱或前列腺素的敏感性增高(见第四章)。

就变应原在过敏性个体中的作用来说,进入的途径是很重要的。在遗传上容易发生过敏性疾病的个体,通常经由支气管或胃肠道粘膜的变应原而被致敏。至于这种以免疫原形式进入机体的物质,是否需要粘膜层和变应原之间的特殊相互作用或由于粘膜缺损,还不能肯定。不管机理如何,过敏个体接触相应变应原后能产生一种特殊的 IgE 类免疫球蛋白抗体,称为反应素。另一方面,无论给过敏个体或非过敏个体注射变应原,通常产生 IgG 和 IgE 两种抗体。

(五) 微生物抗原

一般认为免疫系统的大部分活动是针对微生物抗原,这是根据无菌动物的免疫球蛋白含量通常低下而推论的。细菌、病毒、真菌和立克次体的抗原成分极其繁多和复杂。化学上不同的一些物质,例如肺炎球菌荚膜多糖成分,各种细菌的大蛋白分子内毒素,分枝杆菌的类脂质抗原等都是强微生物抗原。微生物侵入机体后,引起抗体反应的特异性抗原决定簇尚不清楚。当微生物侵入机体所形成的抗体,大多数是对宿主起着保护作用的(见第二章),虽然也有许多例外。

(六) 组织抗原

组织成分形成一类高度免疫原性的抗原。这些物质包括各种蛋白质、多糖和类脂质,它

们能够诱发体液免疫反应或细胞免疫反应。妊娠、异种抗血清的被动免疫和输血是最常见的人体对组织成分的免疫途径。人体器官移植的不断增加,成了研究接触组织抗原而形成的免疫反应的主要推动力。后一问题将在第十五章作更详细的讨论。

(七) 抗原性的分子基础

一种物质诱发抗体产生的能力取决于该物质的大小和化学结构。一种物质成为免疫原的最小分子量极限似为 1000。一般免疫原性随分子的增大而逐渐增强。应用合成和人工抗原,发现芳香族氨基酸,特别是酪氨酸,可以增强免疫原性。反之,电荷没有明显的作用。脂类本身没有抗原性。

一个抗原具有数量有限的抗原决定簇(表位、Epitope 或结合部位),即能与抗体或膜受体结合部位起反应的抗原分子的那些片段。对于蛋白质来说,估计约每 5,000 分子量有一个抗原决定簇。抗原决定簇的最大体积已明确,约相当于 5~6 个氨基酸残基,它具有一个免疫显性部位(Immunodominant portion),后者是抗原决定簇具有特异性的主要因素。有可靠的实验证据表明,抗原决定簇暴露在抗原分子的表面上。例如重新排列一个合成性抗原使其决定簇隐藏起来,则此抗原就不再具有免疫原性。一个简单聚合物上的若干抗原决定簇具有相同的或少数几种不同的特异性,而一个天然球形蛋白上的抗原决定簇则表现出多种特异性。对于每一个抗原决定簇,将产生一个特异性的抗体,因此,抗蛋白的抗血清显然是一种很多不同抗体群的异质性混合物。

抗原决定簇的特异性可以是顺序性的(Sequential),或是结构性的(Conformational),前者仅取决于特别氨基酸的排列顺序,后者是由于其二级、三级、甚至四级结构的分子空间排列的结果所致。所以,结构性决定簇可能是由天然蛋白上并列但各个分散地位于不褶迭多肽链的氨基酸残基所组成。对于体液免疫反应,天然球形蛋白上的大多数抗原决定簇显然是结构性的,因抗天然蛋白的抗体与变性蛋白间完全缺乏或仅有轻微的交叉反应。这个现象,以及被遮盖抗原决定簇无抗原性的事实,有力证明天然蛋白抗原在体内刺激体液抗体形成前是未被降解的。有趣的是,在细胞免疫反应中未发现有相应的结构性特异性。例如,溶菌酶的未褶迭“环区”(“Loop”)不能与抗天然抗原的抗血清发生交叉反应,但当采用迟发型皮肤变态反应和体外淋巴细胞转化试验时,则有强度交叉反应。因此,T 细胞介导的识别似乎取决于顺序性决定簇而不是结构性决定簇,且 T 细胞介导的识别对特异性的要求似不如 B 细胞者严格。有关细胞和体液免疫反应的细胞基础在免疫反应节中讨论。

同一种抗原在触发体液和细胞免疫反应的免疫原性方面并不一定是相同的。事实上,有证据证明存在着相反的关系。这是“免疫偏离”的一种形式(见免疫无反应性节)。例如,经化学改变的细菌蛋白鞭毛素或绵羊红细胞引起的抗体反应比未改变者弱,但产生的迟发型变态反应则较强。同样,变性蛋白易引起细胞免疫反应,这种选择性地刺激一种类型免疫反应的机理尚不了解,但与之有关的可能是在 T 和 B 细胞对抗原的识别方面的不同。

三、免疫球蛋白的结构和合成

通过各种电泳分离技术,最初可将血清蛋白各成分分别命名为白蛋白 α_1 、 α_2 、 β 和 γ 球蛋白。免疫球蛋白(Ig)这个名词不同于丙种球蛋白,通常用于描述具有抗体特性的血清蛋白,包括丙种球蛋白,以及扩展到电泳迁移范围 β 和 α_2 区的球蛋白(图 1-2)。

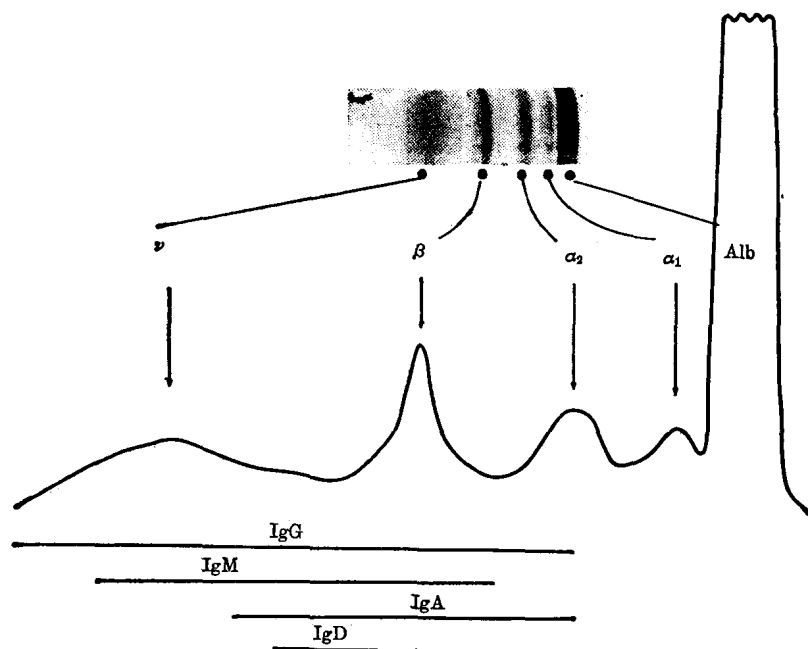


图 1-2 人类免疫球蛋白电泳分布图

(一) 免疫球蛋白的结构

免疫球蛋白分子的核心或单体单位结构由四条多肽链，即二个相同的重链(H)和二个相同的轻链(L)组成，可用 H_2L_2 的分子式来表示。在每一个分子中，重链和轻链之间由二硫键和由疏水非共价链联结在一起。除这个基本的四联结构原型外，尚有分子大小、糖类含量、生物活性和抗原性等的区别(表 1-1 和 1-2)。这些区别，主要见于重链，借此可将免疫

表 1-1 人类免疫球蛋白的分类

特 性	分 类				
	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
分子式	$(\kappa_2 \gamma_2)$ 或 $(\lambda_2 \gamma_2)$	$(\kappa_2 \alpha_2)_n$ * 或 $(\lambda_2 \alpha_2)_n$	$(\kappa_2 \mu_2)_5$ 或 $(\lambda_2 \mu_2)_5$	$(\kappa_2 \delta_2)$ 或 $(\lambda_2 \delta_2)$	$(\kappa_2 \epsilon_2)$ 或 $(\lambda_2 \epsilon_2)$
分子量	150,000	$(160,000)_n$	900,000	180,000	200,000
重链					
类	γ	α	μ	δ	ϵ
亚类	$\gamma 1, 2, 3, 4$	$\alpha 1, 2$	$\mu 1, 2$	-	-
分子量	53,000	58,000	70,000	65,000	72,000
同种异体型	Gm	Am	-	-	-
轻链					
型	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ
分子量	22,500	22,500	22,500	22,500	22,500
同种异体型	Inv	Inv	Inv	Inv	Inv
J 链	-	+	+	-	-
分泌片	-	+	+	-	-
含糖量(%)	3	7	12	13	11
抗原结合部位	2	2	5~10	2	2
血清浓度(mg/100ml)	600~1800	200~500	60~200	0.1~4.0	0.01~0.9

* 见于分泌性 IgM

** $n=1-3$

表 1-2 免疫球蛋白的生物学活性

性 质	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgM	IgD	IgE
血清(mg/ml)	5~12	2~6	0.5~1	0.2~1	0.5~2	0~0.2	0.5~2	0~0.4	0~0.002
在分泌液中的分布	-	-	-	-	+++	+++	++	-	-
半衰期(天)	23	23	16	23	6	6	5	3	2
更换率(%)	7	7	17	7	25		18	37	89
合成毫微克/公斤/日	25		3.4		24		7	0.4	0.02
胎盘转移	+	+	+	+	-	-	-	-	-
P-K 反应性	-	-	-	-	-	-	-	-	+
补体结合:									
传统途径	+++	+	+++	-	-	-	+++	-	-
替代途径	-	-	-		+	+	-	+	+
逆转被动皮肤过敏症	+	-	+	+	-	-	-	-	-
Fc 受体位于:									
巨噬细胞	+	-	+	-	-	-	-	-	-
嗜碱性细胞	-	-	-	-	-	-	-	-	+
中性细胞	+	-	+	-	-	-	-	-	-
血小板	+	+	+	+	-	-	-	-	-
淋巴细胞	+	?	+	?	-	-	-	-	-
类风湿因子抗原	+++	+++	-	+++	+		+		+
类风湿因子抗体	+	+	+	+	+	+	+++	-	-

注: (+)阳性 (-)阴性 (空白)未试 (?)不肯定

球蛋白分成五类: IgG、IgA、IgM、IgD 和 IgE。用希腊字母 γ 、 μ 、 α 、 δ 和 ϵ 分别命名 IgG、IgM、IgA、IgD 和 IgE 分子的重链(图 1-3)。免疫球蛋白的类型取决于重链的性质, 各类免疫球蛋白的轻链都是相同的。

根据重链和轻链抗原性的区别来鉴定免疫球蛋白分子是最简单和最常用的方法。用完整的免疫球蛋白或其多肽链使动物免疫后产生的抗体, 可区分出五种类型的免疫球蛋白重链。此外, 产生的抗血清表明, 轻链有二种主要的抗原型, 即称为 Kappa (κ) 型和 Lambda (λ) 型轻链。每种免疫球蛋白单体单位的四链结构由一对相同的 κ 型或 λ 型轻链组成, 无二种轻链型混合存在的现象。

通过对单细胞系骨髓瘤和巨球蛋白血症蛋白的研究, 对免疫球蛋白分子的结构已有相当了解。这些蛋白质在结构上与血循环中的免疫球蛋白相似, 代表着单细胞系肿瘤浆细胞的同质性产物。有些浆细胞肿瘤能合成称为本周氏蛋白的低分子量产物, 这种蛋白容易从尿中排出。本周氏蛋白具有特殊的温度特性。加热到 45~60°C 时这种蛋白发生沉淀, 煮沸时重新溶解, 冷却后再次沉淀。大多数其他蛋白质在沸点时出现不可逆的凝固。后来发现本周氏蛋白与轻链是相同的。因这种浆细胞肿瘤的产物是来自单株系细胞的同质性分子, 并可从血清或尿中分离获得大量纯品, 因而已被广泛用于氨基酸顺序分析和免疫球蛋白的遗传学研究。正常情况下, 血循环中的免疫球蛋白是异质性的, 代表着几千株不同抗体形成细胞的产物总和。

(二) 重链和轻链之间的相互作用

二硫键是免疫球蛋白分子结构的一个重要部分。在重链和轻链之间, 以及在所有免疫球蛋白单体单位的二个重链之间均有链间二硫键, 但在维持免疫球蛋白的完整性上它们不

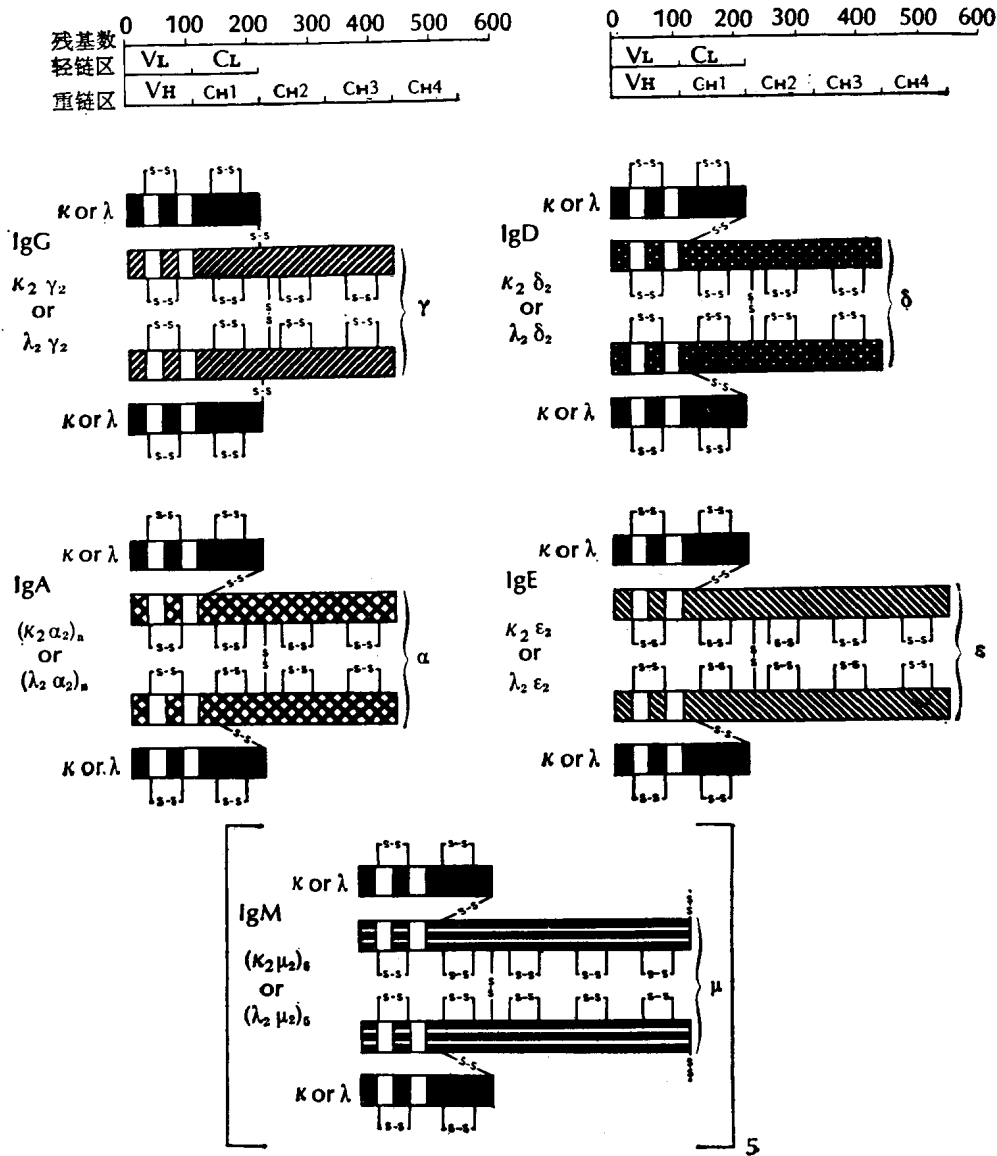


图 1-3 人类五类免疫球蛋白的四条多肽链的基本结构

纯黑线条代表轻链(κ或λ型)。五型重链以平行条纹(IgG、IgE), 十字交叉线(IgA), 横线(IgM)和白点(IgD)表示之。

比例尺(顶端)指示每条免疫球蛋白链各部分功能区的部位。每一功能区由约110个氨基酸残基构成, 如图所示, 每区包含一个链内二硫键。轻链可变区(V_L)和重链可变区(V_H)以间隔线条代表, 包含这些链中的110个氨基酸残基(也可参阅图1-6和1-7)。

是必需的。还原作用可使它们分裂, 接着通过烷化作用可阻止其重新构成。用这种方式, 并通过随后的分子筛色谱法, 可将重链和轻链两者分开。IgG分子的分离链可重新结合, 抗原结合能力亦可恢复, 表明这些分子结构的维持主要与非共价疏水键的相互作用有关。

在重链的不同类和亚类中, 以及在两种轻链型中, 链间二硫键的数量和位置均不相同。在一个重链轻链链间二硫键的形成中包括有一个半胱氨酸, 在κ链半胱氨酸位于C端, 而在λ链则在C端的倒数第二位置。在所有免疫球蛋白分子中, 重链上的相应半胱氨酸接近

这个多肽链的氨基端(大约 131 位)。IgG₁ 和 IgA₂ 两个亚类的分子是例外,前者中的半胱氨酸大约在 100 位置,接近重链C端,而后者则无重链间的二硫键。在这些分子的铰链区发现有重链间二硫键,它们在免疫球蛋白亚类中可有某些变化(图 1-3)。

与链间二硫键位置的变化不同,在整个重链和轻链上的链内二硫键则保持恒定。在所有各类免疫球蛋白的整个进化中保存有这些链内二硫键,表明它们在维持这些分子的整个结构方面具有重要意义。

(三) 免疫球蛋白的类型

1. IgG 这些分子占总循环抗体分子的 85% 以上。水动力学研究发现,以后经电镜和 X 线晶体分析证实, IgG 分子呈 Y 形(图 1-4)。通过蛋白分解酶使 IgG 分子裂解,取得了

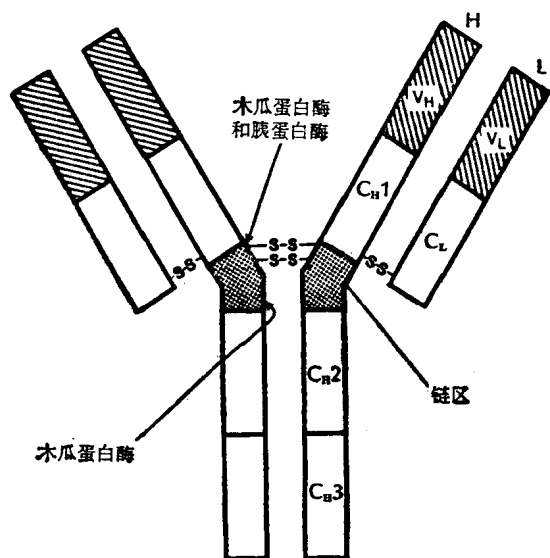


图 1-4 免疫球蛋白 IgG 的结构

这个 Y 形 IgG 分子图示轻链和重链区;铰链区含有重链间二硫键以及木瓜蛋白酶、胰蛋白酶和胃蛋白酶断裂重链的部位。大部分糖类位于 C3H 区内。糖类对免疫球蛋白分子有无功能尚不清楚。

对免疫球蛋白生物学活性的重要认识。用胰蛋白酶、木瓜蛋白酶和胃蛋白酶等蛋白水解酶使 IgG 分子水解,可产生一些特殊产物(图 1-3)。木瓜蛋白酶和胰蛋白酶作用于重链间二硫键的 N 端或氨基端的重链。裂解成一个 Fc 片段和二个 Fab 片段。Fc 片段是重链 C 端的一个双体,而二个 Fab 片段由一个完整轻链和重链氨基端一半或 Fd 片段,通过一个重、轻链间二硫键连接在一起而组成。抗体分子含有抗原结合部位的是 Fab 段,故 IgG 免疫球蛋白是双价。Fc 片段含有 IgG 分子的大部分糖类易结晶,但没有与抗原结合的能力。与木瓜蛋白酶或胰蛋白酶不同,胃蛋白酶在重链间二硫键的 C 端水解免疫球蛋白分子,裂解成一个称为 F(ab')₂ 的双价抗体片段。该片段分子量为 110,000。

研究 Fab 和 Fc 片段的生物学特性,

发现免疫球蛋白可分成二个不同的功能

区。包含 Fab 片段的功能区,负责与特异性抗原结合,而重链的 Fc 片段承担抗体分子的效应功能,例如补体结合,通过胎盘和结合于肥大细胞等活性(表 1-2)。二个 Fab 片段由所谓的铰链区与 Fc 片段分开。铰链区含有大量脯氨酸残基和位于重链间二硫键中的数量不等的半胱氨酸残基。脯氨酸残基可能促使多肽链易于弯曲,有利于蛋白分解酶接触,产生上述的典型片段。

2. IgM 这些称为 19S 免疫球蛋白或巨球蛋白的分子,其分子量约 900,000 道尔顿,由 5 个二硫键连接的呈放射状排列的单体所组成(图 1-5)。位于接近重链 C 端的比较易变的链间二硫键将 5 个单体连接起来。在轻度还原条件下,这些二硫键可以断裂,致使 19S 分子分解为 7S IgM 单体亚单位。虽然在理论上 IgM 分子在体外应能结合 10 个抗原分子,而平衡透析研究发现这些分子通常是五价。结合部位多可能是 IgM 抗体对抗原具有较强亲和力的原因。也是该抗体具有高效能补体结合作用和体内外细胞凝集作用的原因(见第

十一章)。此外, IgM 分子含有一条额外的多肽链, 即 J 链, 此链分子量为 15,000 道尔顿。每个 19S 分子有一条 J 链(图 1-5)。虽然, J 链的功能不清楚, 但有人认为 7S IgG 单体开始聚合时需要 J 链。近来研究发现, 在积极合成各型免疫球蛋白的 B 细胞内有 J 链。聚合型循环免疫球蛋白中也含有 J 链。根据这些观察, 链的生物学功能显然仍有待于澄清。

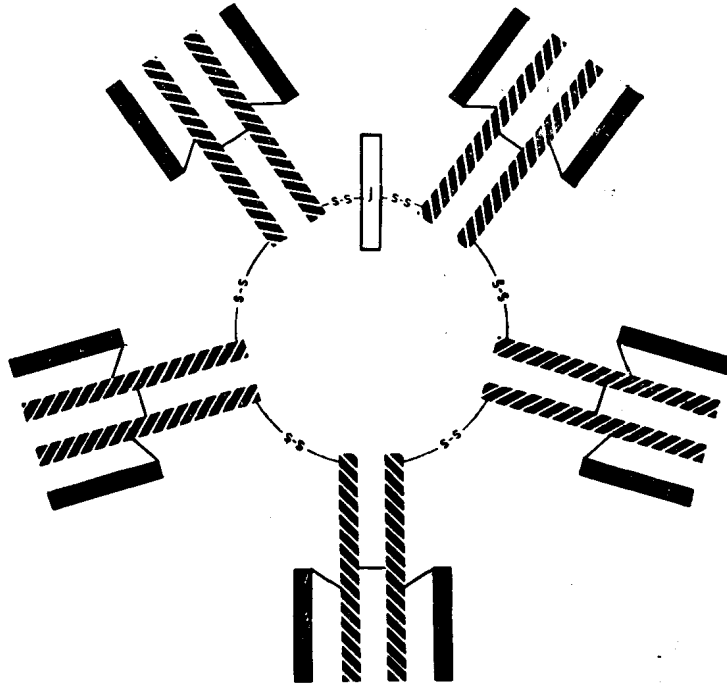


图 1-5 IgM 的结构

此蛋白分子是由 5 个四链 7S-亚单位通过二硫键连结起来的。图上显示 J 链的位置。

3. IgA 血清中 IgA 有多种结构形式, 其中以单体结构最为常见。但有各种多体, 包括双体(9S)、三体以至多体。这些多体由二硫键连结起来, 而每个多体结构含有一个 J 链。

在乳液、唾液、眼泪、呼吸道分泌物和肠液等外分泌液中, IgA 是主要的免疫球蛋白成分。外分泌(分泌性)IgA 结构与血清 IgA 略有不同, 前者大多为双体, 含有一个 J 链分子和一个第四多肽链称为分泌片。此四个多肽链结构通过链间二硫键和非共价键相互作用(Noncovalent interactions)而保持稳定(图 1-6)。这些分泌性 IgA 分子似可防止粘膜表面受病原体的侵犯。与连接链不同, 分泌片不是由浆细胞合成, 而由粘膜表面的上皮细胞产生的。当 IgA 分子通过上皮层屏障进入胃肠腔过程中获得分泌片。在分泌液中除分泌性 IgA 外, 还有 IgG 和 IgM 分子。这些 IgM 分子也有复杂的分泌片, 且在分泌液中可发现过多的分泌片。

分泌片的确切功能不清楚。分泌性 IgA 对蛋白分解酶消化作用的抵抗力较血清型 IgA 强, 表明分泌片可稳定和 protect 蛋白分子, 使免疫球蛋白不被分解和受胃液等分泌液的其他不利影响。由于分泌片对双体 IgA 和 19S IgM 有选择性亲和性, 近来有人认为这个分子可充当上皮受体蛋白, 承担含 J 链免疫球蛋白的外传递作用(External transmission)。

4. IgD IgD 占整个循环免疫球蛋白的小部分, 最初是从不属于 IgG、IgA 或 IgM 的特殊骨髓瘤蛋白中发现的。IgD 分子不象 IgG 那样致密折迭, IgD 的此特性是其易被蛋白

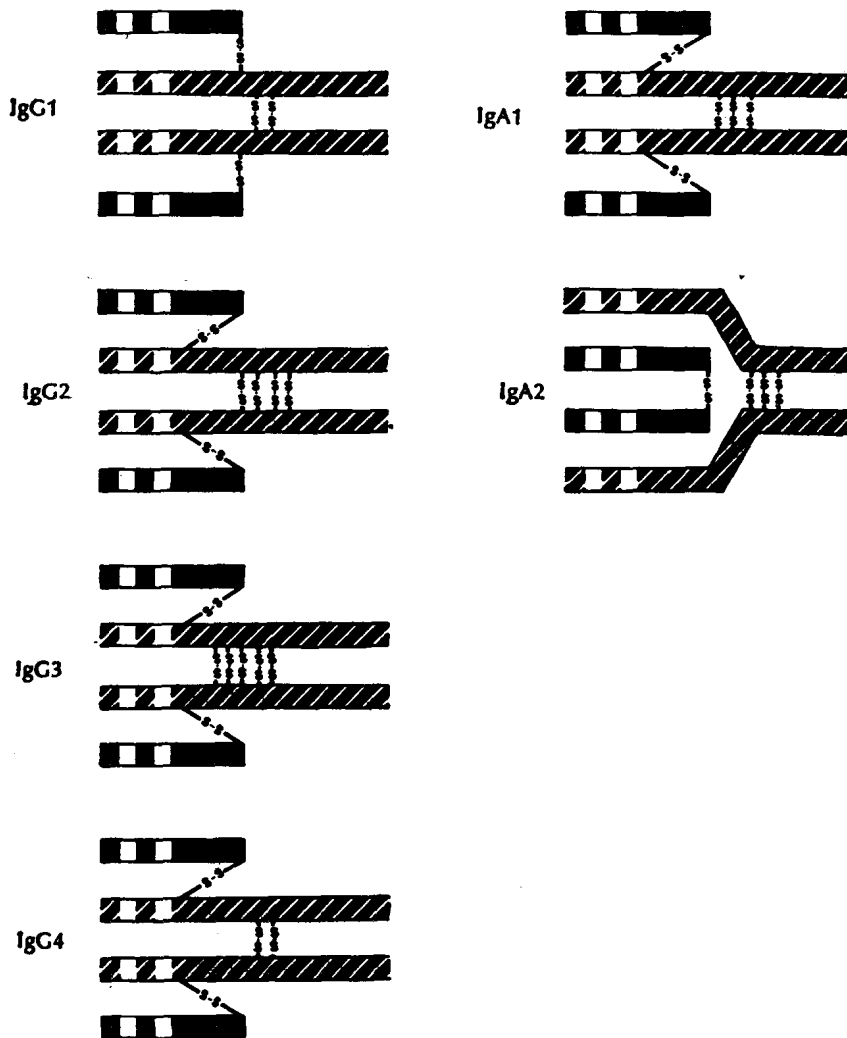


图 1-7 IgG 和 IgA 的亚类

可以见到 IgG 和 IgA 各亚类的独特结构。注意在 IgG 各亚类分子中的重链间二硫键数量上的区别, 以及在 IgG₁ 分子中重轻链间二硫键部位的不同。在 IgA₂ 分子中, 没有重轻链间的二硫键。

有二个亚类。这些亚类的功能尚不了解。

IgD 和 IgE 尚未发现有亚类。

(五) 免疫球蛋白的抗原结合功能

1. 免疫球蛋白显性 免疫球蛋白功能区木瓜蛋白酶和胃蛋白酶产生能够结合抗原的片段[Fab, F(ab)₂], 表明抗体活性仅限于完整免疫球蛋白的某一个部分。通过对骨髓瘤、巨球蛋白血症和本周氏蛋白的广泛氨基酸序列分析, 对抗体多样性的性质和化学基础有了进一步的了解。这样的研究发现, 免疫球蛋白的重链和轻链是由大约 110 个氨基酸残基节段的称为同质性单位(Homology units)组成的。在每个节段中, 由一个链内二硫键形成一个约 60 个氨基酸的环(图 1-3)。每个节段折迭成一个由二硫键稳定的致密球状区。这些功能区具有一个折迭多肽链的基本结构, 该结构由两个氢键结合, 方向相反的多肽链围绕内部疏水性侧链而形成的 β -折膜所组成。在轻链中有二个这样的功能区或相同单位, 在重链

则有 4 个或 5 个,其数目随免疫球蛋白的类型而异(见图 1-3)。

比较单株系免疫球蛋白氨基酸顺序分析,发现轻链和重链的氨基端功能区,在很多位置含有不同的氨基酸,这些称为链的可变节段(V)。轻链氨基端的区称为 VL,而重链者称为 VH。

每条轻链羧基端的一半显示出一种恒定的类特异性氨基酸顺序,例外是在 κ 链的 191 位有一个氨基酸置换,此与轻链的同种异型差异有关。这些是轻链恒定区(CL)。 κ 链恒定区(C_{κ})和 λ 链恒定区(C_{λ})是不同的。同样,在重链的某亚类内,除可变的氨基端节段(VH)外,在一个亚类中顺序的其余部分则相同,但与同种异型标志有联系的氨基酸置换则属例外。从氨基端功能区起算,重链恒定部位的相同功能区计有 C_H1 至 C_H4 。更特异些,当涉及不同免疫球蛋白的 CH 功能区时,可采用 C_{γ} 、 C_{α} 、 C_{μ} 、 C_{δ} 和 C_{ϵ} 分别命名免疫球蛋白 G、A、M、D 和 E 的相应区。至于重链的亚类, C_{H1} 指 IgG_1 分子的 C_H 区, C_{H2} 指 IgG_2 亚类,对于其余免疫球蛋白的亚类可用类似的命名法。在某一类免疫球蛋白内的重链恒定部分的氨基酸顺序,表现广泛的顺序相同性,提示有共同进化来源的可能。

以酶或化学法选择性地裂解重链和轻链功能区间直线部位的,可产生完整的相同单位,适用于研究免疫球蛋白重链的效应功能。

2. 可变(V)节段 比较某型可变部分(V_{κ} 、 V_{λ} 、 V_H)表明,它们可再分成许多亚型,其中每一亚型具有独特的氨基酸残基,散布在大部分可变节段的特殊部位。迄今,在人类的 V_{κ} 氨基酸顺序中已鉴定出三种亚型,称 $V_{\kappa I}$ 、 $V_{\kappa II}$ 和 $V_{\kappa III}$;在 V_{λ} 链发现五种亚型,称 $V_{\lambda I}$ 、 $V_{\lambda II}$ 、 $V_{\lambda III}$ 、 $V_{\lambda IV}$ 和 $V_{\lambda V}$;在 V_H 部分有四种亚型。 V_H 亚型不是免疫球蛋白类特异的,五类免疫球蛋白均可有。若将一已知型的 V 节段排列成谱系顺序(a geneologic order),指出它们可能衍化来自结构基因编码中的单点突变。

3. V 节段的高变区 在 V_L 和 V_H 节段内少数局限部位的变化性特别明显。在 L 链发现三个这样的高变部位,即 24~34、50~55、和 89~97 残基位置。H 链有四个,在 31~37、50~65、86~91 和 101~109 残基处。

4. 抗原结合部位 一些理化研究表明,免疫球蛋白多肽链的氨基酸顺序,决定免疫球蛋白分子抗原结合部位的形状、组成和特异性。广泛的氨基酸顺序材料提示,在 V 节段高变区存在的多个氨基酸置换,足以解释抗体特异性的各种各样性质。这个概念的较直接证据来自亲和性标记实验。在这些实验中,用半抗原来促发特异性抗半抗原抗体的产生。随后,半抗原通过非共价键与其相应抗体的活化抗原结合部位相结合。半抗原的结构起着这样的作用,即半抗原在抗体分子的活化部位内或与其接近处形成稳定的共价键。这样一些研究,连同半抗原保护实验表明,亲和性标记半抗原恰好位于 V_L 和 V_H 高变区内。

此外,新近的 X 线衍射研究证明,抗体的活化部位由重链和轻链构成的沟或裂缝所组成,方式与酶类相似。这种沟的壁与抗原的接触点,被证明是重链和轻链的高变区。用结合性研究(Binding Studies)来估计结合部位的大小,制备了抗葡聚糖、多丙氨酸和多胸腺嘧啶核苷酸的抗体,四、五、六糖、氨基酸或核酸的寡聚体产生了最大的结合,表明结合部位的大小是 $15 \times 11 \times 9 \text{ \AA}$ 至 $34 \times 12 \times 10 \text{ \AA}$ 。

5. 抗体多样性的产生 所取得的免疫球蛋白的氨基酸顺序难以与每个多肽链是由一个基因编码的定理相一致。但每个免疫球蛋白链似由二个基因编码,一个给 V 节段,一个给 C 节段。每个基因区含有多个位(见有关免疫球蛋白同种异型节中有关 Gm 因子的讨论)。

免疫球蛋白V和C基因区的连接,以及在基因水平上产生抗体多样性的机理,是令人感兴趣和推测很多的课题。有二种主要的假说旨在解释抗体多样性的产生。种系假说(Germ line hypothesis)认为,在进化期间从种系中形成的抗体多样性,并通过自然选择而增殖。按此假说,个体能产生的所有抗体品种已在种系中编码,这样V和C区节段就需要大量的基因密码。

体细胞突变学说认为,少量种系基因通过体细胞的突变,可导致多样性的免疫活性细胞株的产生。抗原在这种突变的产生和选择方面可能起一定的作用。体细胞重组假说认为多样性的形成是通过少数有限的种系V基因间的重组。对于种系和体细胞学说都有很多支持和反对的证据。近来有关直接测定淋巴细胞V基因数的研究,将对此问题给与较多的阐明。

(六) 免疫球蛋白分子的效应功能

根据上述结构研究,有人提出,每个同质部分折迭成一个致密功能区,该区至少提供一个活化部位以发挥免疫球蛋白分子的一种效应功能。VL和VH区的功能是与抗原结合,CL和C_H1区的功能不清楚,似乎起稳定和维持抗原结合部位结构的作用。H和L链区间的空间易受各种蛋白溶解酶作用。以这种方法可单独产生与各区相应的节段,并能研究其效应功能。结合补体的能力是IgG分子的C_{γ2}区的一种功能,而抗体能与巨噬细胞结合似为C_{γ1}节段的一个功能。虽然IgE分子Fc节段可抑制P-K反应,但还不可能产生保持这种活性较小的蛋白消化节段。有人试图提出这样的假设,即这种功能存在于ε链的一个额外功能区上。同样,μ链额外功能区的功能尚不肯定。

(七) 免疫球蛋白的同种异型

在某些个体的免疫球蛋白上发现有一些抗原成分,但在其他一些个体的免疫球蛋白上则无,这种差异似受等位基因的控制。当作免疫学研究时,这些成分称为同种异型(Allotype),事实上它们是免疫球蛋白分子上的同种异体抗原标志。同种异体抗原可用同种抗血清检测,并作为显性遗传性状的常染色体遗传。至今,在γ和α重链以及κ轻链上发现有同种异型。

1. IgG的同种异型 γ链上的同种异型称为Gm。Gm系由大约20个不同的抗原决定簇组成,这些抗原决定簇按数字或字母顺序命名法表示之(表1-3)。本书中则全部应用字母顺序命名法。血清Gm表现型是存在于单个抗体分子上的各个表现型的总和。骨髓瘤蛋白的研究表明,至今已了解的Gm因子是与γ¹、γ²、和γ³重链有关,而与γ⁴重链无联系(表1-4)。而且,在家族和人群中的研究发现,Gm基因是以连锁基因单位(基因复合物)或结合成表现群进行遗传的。

表 1-3 人类 Gm 和 Inv 同种异型

命 名 法		命 名 法		命 名 法	
数 字	字 母	数 字	字 母	数 字	字 母
Gm(1)	Gm(a)	Gm(10)	Gm(b ^a)*	Gm(20)	San Francisco 2
Gm(2)	Gm(x)	Gm(11)	Gm(b ³)or(b ²)	Gm(21)	Gm(g)
Gm(3)	Gm(b ²)*or(b ²)	Gm(12)	Gm(b ⁷)*	Gm(22)	Gm(v)
Gm(4)	Gm(f)*	Gm(13)	Gm(b ³)*	Gm(23)	Gm(n)
Gm(5)	Gm(b ¹)*	Gm(14)	Gm(b ⁴)	Gm(b ⁵)	Gm(c ⁵)
Gm(6)	Gm(c ³)	Gm(15)	Gm(s)	Inv(1)	Inv(1)
Gm(7)	Gm(r)	Gm(16)	Gm(t)	Inv(2)	Inv(a)
Gm(8)	Gm(e)	Gm(17)	Gm(z)	Inv(3)	Inv(b)
Gm(9)	Gm(p)				

* Gm(b²)和Gm(f)可能相同。同样,Gm(b¹)可能相当于Gm(b⁷), Gm(b^a)可能相当于Gm(b³)