

全国高等教育自学考试教材(护理专业)

免疫学基础

MYXJC

安云庆 主编

光明日报出版社

89-91

免疫学基础

安云庆 主编

光明日报出版社出版发行

(北京永安路106号)

新华书店北京发行所经销

人民卫生出版社胶印厂印刷

787×1092 16开本 14.25印张 350千字

1990年12月第1版 1990年12月第一次印刷

1—12550册 定价：5.70元

ISBN 7-80091-064-4/G·415

出版前言

高等教育自学考试教材建设是高等教育自学考试工作的一项基本建设。经国家教育委员会同意，我们拟有计划、有步骤地组织编写一些高等教育自学考试教材，以满足社会自学和适应考试的需要。《免疫学基础》是为高等教育自学考试护理专业组编的一套教材中的一种。这本教材根据专业考试计划，从造就和选拔人才的需要出发，按照全国颁布的《免疫学基础大纲》的要求，结合自学考试的特点，委托北京市高等教育自学考试委员会组织高等院校的专家学者集体编写而成。

护理专业《免疫学基础》自学考试教材，是供个人自学、社会助学和国家考试使用的。无疑也是适用于其他相同专业方面的学习需要。现经审定同意予以出版发行。我们相信，随着高等教育自学考试教材的陆续出版，必将对我国高等教育事业的发展，保证自学考试的质量起到积极的促进作用。

编写高等教育自学考试教材是一种新的尝试，希望得到社会各方面的关怀和支持，使它在使用中不断提高和日臻完善。

全国高等教育自学考试指导委员会

一九九〇年七月

目 录

第一章	抗原	1
第一节	抗原的概念	1
第二节	抗原的性质	1
第三节	抗原的种类	5
第四节	主要组织相容性复合体和主要组织相容性抗原系统	10
第五节	免疫佐剂	19
第二章	免疫球蛋白	23
第一节	免疫球蛋白的结构	23
第二节	免疫球蛋白的血清型	26
第三节	免疫球蛋白的理化性质与生理学活性	28
第四节	免疫球蛋白的基因及其生物合成的基因控制	35
第五节	免疫球蛋白的异常	40
第六节	人工制备的抗体	41
第三章	补体系统	47
第一节	补体系统的组成和理化性质	47
第二节	几种重要补体成分的化学结构和生物学活性	48
第三节	补体的激活途径	53
第四节	补体激活的调节	60
第五节	补体系统的生物学活性	63
第六节	补体系统的异常	65
第四章	免疫系统	69
第一节	免疫器官	70
第二节	免疫细胞	77
第五章	免疫应答	95
第一节	概述	95
第二节	体液免疫应答	95
第三节	细胞免疫应答	111
第六章	免疫耐受性	121
第七章	免疫应答的负反馈调节	132
第八章	抗感型免疫	142

第一节	先天性免疫.....	142
第二节	获得性免疫.....	149
第九章	变态反应.....	156
第一节	I型变态反应.....	157
第二节	II型变态反应.....	169
第三节	III型变态反应.....	174
第四节	IV型变态反应.....	179
第五节	各型变态反应综合比较和相互关系.....	181
第十章	免疫学应用.....	185
第一节	免疫学防治.....	185
第二节	免疫学诊断.....	192

第一章 抗原

第一节 抗原的概念

抗原是一类能够刺激机体免疫系统，使之发生免疫应答，产生抗体和/或致敏淋巴细胞等免疫物质，同时又能在体内、外与相应抗体或致敏淋巴细胞发生特异性结合的物质。抗原具有两种性能：①刺激机体产生免疫反应的免疫原性（Immunogenicity）；②与相应抗体和/或致敏淋巴细胞发生特异性结合的反应原性（Immunoreactivity）。

在某些特定条件下，抗原也可引起机体产生免疫耐受性（Immunologic tolerance）。

第二节 抗原的性质

一、异物性

正常情况下，机体自身的物质或细胞不能刺激机体产生免疫应答。因此，抗原通常是指异种或异物物质。此外还包括那些胚胎期未与免疫系统接触的或化学组成或结构发生改变的自身物质，即隐蔽的自身抗原或改变的自身抗原。

关于在正常情况下，机体对自身组织不产生免疫应答的解释很多，其中以Burnet的无性细胞系选择学说（亦称克隆排除学说）较为合理，该学说认为在胚胎发育过程中，免疫活性细胞（淋巴细胞）通过基因突变和交换，能够形成多种多样可识别各种抗原物质的细胞系，称之为无性细胞系（一个无性细胞系是指由一个淋巴细胞通过自身分裂，增殖形成的一群性质完全相同的细胞群体）。当自身组织抗原在胚胎期与相应的无性细胞系细胞接触后，这些细胞便被破坏或处于抑制状态，即成为禁忌细胞株。所以，出生后，体内能够识别自身组织的免疫活性细胞不复存在或处于抑制状态。因而机体对自身组织不发生免疫反应，即形成先天性自身免疫耐受。

异种物质如微生物、异种动物的血清蛋白和组织细胞等均可刺激机体产生免疫应答。通常种属关系越远，抗原性越强，例如鸭血清蛋白对鸡是弱抗原，对家兔则是强抗原。

同种异物组织细胞成分之间也存在差异，因此具有不同的抗原性。例如人类红细胞表面具有A、B、H（O）三种不同的血型物质，所以可将血型分为A、B、O和AB四种类型。人体内有核细胞表面存在的组织相容性抗原更是千差万别，因而在不同血型之间输血，或不同个体之间进行器官移植，将导致输血反应和移植排斥反应。自身组织通常对机体自身没有免疫原性，但在外伤、感染、电离辐射、药物等影响下，自身组织成

分发生改变或原来与免疫系统隔绝的自身物质释放，其结果也可引起免疫应答，甚至导致自身免疫性疾病的发生。

二、理化性

构成抗原的物质通常为大分子胶体物质（分子量 >1 万）。一般而言，分子量越大抗原性越强，例如天然蛋白质分子量较大（ $>10,000$ ），故具有较强的免疫原性，而分子量小于 $5,000$ 的脂类和多糖则免疫原性极差或没有免疫原性。抗原性物质何以需为大分子物质，这可能是由于复杂的大分子物质表面抗原决定簇较多，化学结构稳定，不易被机体降解，清除之故。

抗原物质还要求有一定的化学组成和结构。例如明胶分子量虽高达 10 万，但因其组成为直链氨基酸，在体内易被降解，故抗原性极差。若在明胶分子上连接少量酪氨酸，苯丙氨酸等苯环氨基酸，其抗原性便显著增强。又如人工合成的“多聚丙氨酸—多聚赖氨酸”复合物，也是一种抗原性很弱的大分子物质（分子量 >10000 ）。若将一定量酪氨酸和谷氨酸连接到多聚丙氨酸末端（外端），即可使之呈现出良好的抗原性；若将这两种氨基酸连接在多聚丙氨酸内端，则抗原性减弱或消失（图1-1）。这一现象表明，抗原不仅需要一定的化学基团，而且这些基团还必须暴露于抗原分子表面方能呈现作用。

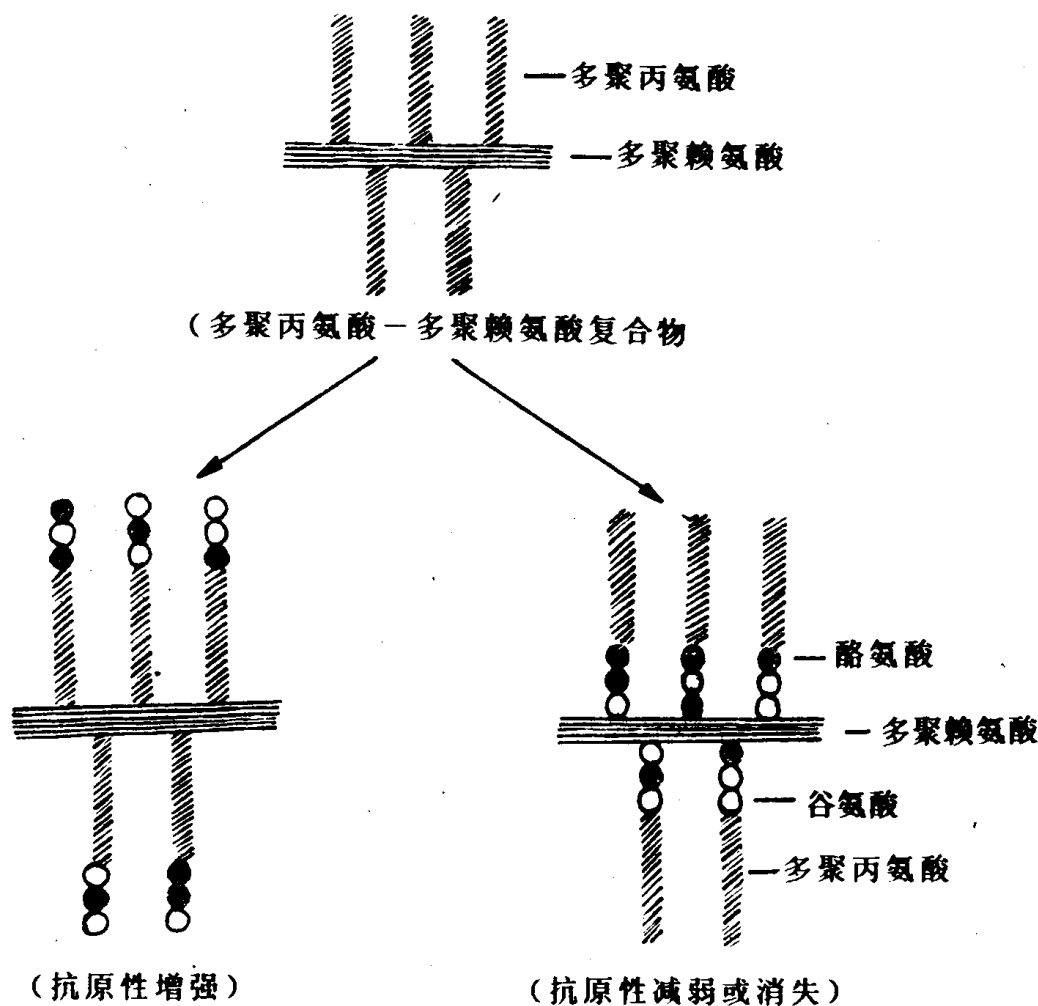


图1-1 谷氨酸、酪氨酸连接在多聚丙氨酸上的位置与抗原性强弱的关系

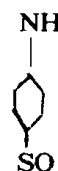
此外，抗原分子的物理状态，对其免疫原性也有影响。通常聚合状态的蛋白质较单体蛋白质的抗原性强。例如将蛋白质溶液进行离心，即可发现其上清液的抗原性不如沉淀的聚合物强。这可能是大多数抗原分子的状态也可反映出抗原分子结构的复杂性，抗原决定簇的数目以及抗原被机体细胞吞噬或阻留的能力。因此，目前对多种抗原性较弱的物质，多采用设法使之聚集或吸附于某些大分子颗粒（如高岭土，氢氧化铝等）表面的方式，来增强其免疫原性。

三、特异性

抗原只能与由它刺激产生的抗体或致敏淋巴细胞结合，这种结合具有高度特异性。例如伤寒杆菌抗体只对伤寒杆菌起作用，对痢疾杆菌不起作用，反之亦然。研究发现，用化学方法降解抗原后所获得的小分子降解产物（分子量200~1000道尔顿）具有与相应抗体特异性结合的能力。这表明抗原这一大分子物质中真正与抗体分子结合的化学基团仅仅是抗原分子表面的一小部分，这种抗原分子表面与抗体特异性结合的化学基团称为抗原决定簇。抗原特异性正是由抗原物质表面的特殊化学基团即抗原决定簇（antigenic determinant）的性质、数目和空间构型所决定的。

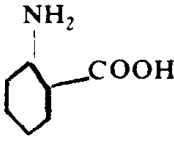
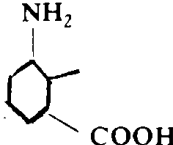
有关这方面的研究，首先是用人工结合的抗原来阐明的。如将比较简单的化学分子连接于苯胺（或其它芳香胺）上，通过偶氮化，再与同一种载体蛋白结合，形成了所谓的结合抗原（conjugated antigen）或偶氮蛋白（azoprotein）。用这种人工结合抗原注射动物所获得的抗体来检查不同化学基团连接的结合抗原，完全可以证明抗原特异性决定于所结合的化学基团—抗原决定簇，而不是由整个抗原分子所决定。例如分别用苯胺、对氨基苯甲酸、对氨基苯磺酸和对氨基苯砷酸连接同一种载体蛋白，并获得相应的抗血清。然后用每种抗血清分别与上述四种化学基团（抗原决定簇）作用，结果发现，每种抗血清只能与其中相对应的一种化学基团起反应（表1-1）。

表1-1：不同酸基对抗原特异性的影响

抗原 反应 针对下列物质 的抗血清	含有下列化学基团（酸基）的抗原			
	苯 胺 NH ₂ 	对氨基苯甲酸 NH ₂  COOH	对氨基苯磺酸 NH ₂  SO ₃ H	对氨基苯砷酸 NH ₂  AsO ₃ H ₂
载体—苯胺	+	-	-	-
载体—对氨基苯甲酸	-	+	-	-
载体—对氨基苯磺酸	-	-	+	-
载体—对氨基苯砷酸	-	-	-	+

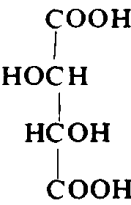
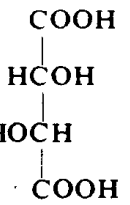
此外，被结合的化学基团的空间排列，同样是决定抗原特异性的重要因素。如用氨基苯甲酸的邻位、间位和对位三种异构物分别与同一种蛋白质结合，再免疫动物所得的抗体均具有高度的特异性（表1-2）。

表 1-2: 羧基的空间分布对抗原特异性的影响

抗原 反应 针对下列物质的抗血清	含有下列化学基团的抗原			
	氨基苯甲酸			
	苯 胺	邻位	间位	对位
				
载体—苯胺	+	-	-	-
载体—邻位氨基苯甲酸	-	+	-	-
载体—间位氨基苯甲酸	-	-	+	-
载体—对位氨基苯甲酸	-	-	-	+

用左旋和右旋酒石酸结合抗原所做的实验结果进一步表明, 化学基团的旋光度 (立体异构) 在决定抗原特异性上也具有重要意义。如表 1-3 所示, 右旋酒石酸结合抗原激发产生的抗体只能对右旋酒石酸结合起反应, 而与左旋酒石酸不起反应, 反之亦然。这是因为二者的结合呈互补方式, 状如左手的手套不能适合于右手一样。

表 1-3 化学基团的立体异构对抗原特异性的影响

抗原 反应 针对下列物质的抗血清	含有下列化学基团的抗原	
	酒 石 酸	
	左旋	右旋
		
载体—左旋酒石酸	+	-
载体—右旋酒石酸	-	+

上述结果说明在蛋白质分子上结合的特殊化学基团决定了抗原的特异性。一种抗体分子只能与抗原表面相应的特殊化学基团—抗原决定簇起反应。上述人工结合抗原的蛋白质部分称为载体, 与蛋白质结合的简单分子称为半抗原。

在一个蛋白质载体上可同时连接两种以上不同的半抗原, 免疫后可刺激机体产生两种以上抗体。每一种抗

体只能与其相应的一种半抗原结合。

天然蛋白质抗原分子结构一般都很复杂, 其表面具有许多相同的和不同的抗原决定簇, 用这类抗原物质免疫机体, 可产生多种抗体。而每种抗体只能与相应的抗原决定簇结合。如果甲乙两种抗原物质表面具有某种相同的抗原决定簇, 那么由这两种抗原物质刺激机体产生的抗体, 不但能够分别与相应的甲、乙两种抗原物质发生特异性反应, 而且能够彼此发生交叉反应。只是反应程度较弱而已, 我们将这种引起交叉反应的抗原称为交叉抗原或共同抗原 (图 1-2)。

抗原 (的) 结合价是指一个抗原分子上能与抗体分子结合的抗原决定簇的总数。有

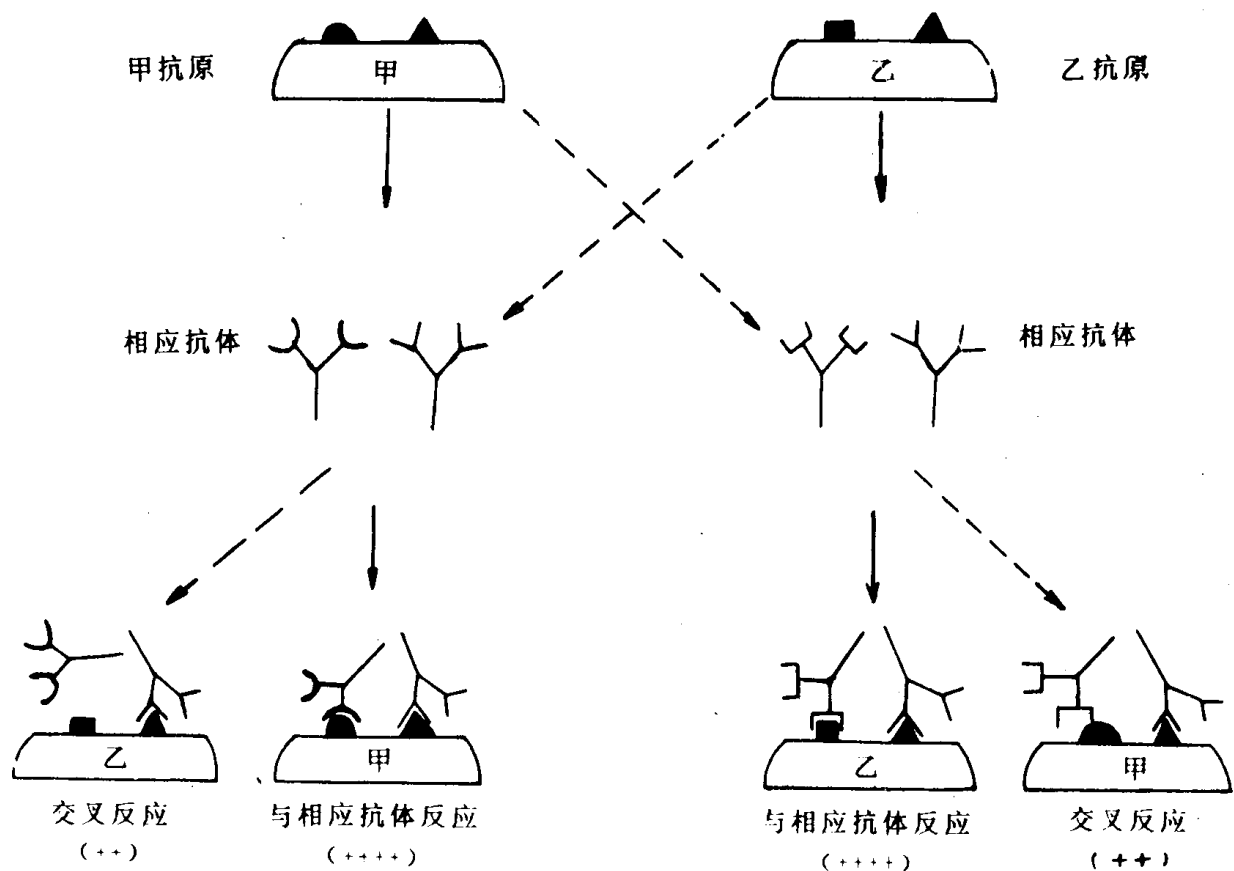


图1-2：交叉反应示意图

些半抗原只能与一个抗体分子结合，是单价抗原。天然抗原物质的分子结构，一般都很复杂，分子表面上有许多相同和不同的抗原决定簇，是多价抗原。例如鸡卵清蛋白分子上有10个决定簇；牛血清白蛋白有18个决定簇；甲状腺球蛋白有40个决定簇等。每一个决定簇又由一定数量的残基所组成，如蛋白质抗原分子上的每个决定簇约有5个氨基酸残基；葡聚糖分子上的每个决定簇有6个己糖残基组成；核酸分子上的每个决定簇则由6~8个核苷酸残基组成。

蛋白质受理化因素影响后，其结构和立体构型常发生改变，从而形成或暴露出新的抗原决定簇，因此，常常表现为原有抗原性消失，和新的抗原性产生。这可能也是某些自身组织成为自身抗原，从而引起自身免疫病的原因之一。

第三节 抗原的种类

一、根据抗原的免疫原性和反应原性分类

1. 完全抗原：具有免疫原性同时又具有反应原性的物质称为完全抗原。
2. 半抗原：只有反应原性而无免疫原性的物质称为半抗原或不完全抗原。半抗原分子量很小，本身没有免疫原性，但与蛋白载体结合后可获得免疫原性。载体通常是大分

子蛋白质，它们能与做为抗原决定簇的半抗原分子结合，从而形成半抗原-载体复合物。这种复合物通常具有半抗原和载体蛋白特异的免疫原性，或只具有半抗原特异的免疫原性。

二、根据抗原的化学组成分类

可分为蛋白质、脂蛋白、多糖体、脂多糖、糖蛋白、多肽和核蛋白等抗原（表1-5）。

表1-4 根据抗原化学组成的分类

类 别	来 源
蛋白质	血清蛋白、细菌毒素、酶
脂蛋白	血清脂蛋白、细胞膜
多 糖	细菌荚膜（肺炎球菌）
脂多糖	革兰氏阴性细菌的细胞壁
糖蛋白	血型物质
多 肽	激素（胰岛素、生长激素等）、合成化合物
核 酸	核蛋白、单链脱氧核糖核酸、病毒

三、根据刺激机体产生抗体是否需要T细胞辅助分类

1. 胸腺依赖抗原（Thymus dependent antigen, TD-Ag）

刺激B细胞产生抗体需要有巨噬细胞和T淋巴细胞协助的抗原称为胸腺依赖抗原—TD-Ag，又称T细胞依赖性抗原。天然抗原大多为TD-Ag，如人血清球蛋白，牛血清白蛋白，卵白蛋白，外毒素，羊红细胞等。这类抗原分子较大，结构复杂，决定簇种类繁多且分布不规则，它们引起免疫反应的特点如下：①不仅能够引起体液免疫，也能引起细胞免疫；②产生抗体以IgG为主，同时也可产生其它类别抗体；③可产生免疫记忆。

2. 非胸腺依赖抗原（Thymus independent antigen, TI-Ag）

激活B细胞产生抗体不需要巨噬细胞和T淋巴细胞协助的抗原称为非胸腺依赖抗原—TI-Ag，又称非T细胞依赖性抗原。这类抗原结构比较简单，决定簇种类单纯，排列密集而有规律，故能直接激活B细胞。天然TI-Ag种类较少，主要有细菌脂多糖，肺炎球菌荚膜多糖和聚合鞭毛素等。TI-Ag引起免疫反应特点如下：①只引起体液免疫，不产生细胞免疫；②只产生IgM类抗体；③无免疫记忆。

四、根据抗原来源和抗原与机体的亲缘关系分类

（一）异种抗原

异种抗原来自外界生物，其中与医学有关的异种抗原主要包括动物血清（如马血清）、病原微生物及其产物。

1. 病原微生物

病原微生物如细菌，病毒，立克次体和螺旋体等均为良好的抗原，这些微生物虽然结构简单，但其化学组成相当复杂，含有多种性质不同的蛋白质以及与蛋白质结合的类

脂和多糖。因此是具有多种抗原成分的复合体。例如细菌具有菌体抗原（又称O抗原）；鞭毛抗原（又称H抗原）；表面抗原，如肺炎双球菌的荚膜抗原、痢疾杆菌的K抗原和伤寒杆菌的Vi抗原；以及菌毛抗原等（图1-3）。这些抗原都能刺激机体产生相应的抗体。

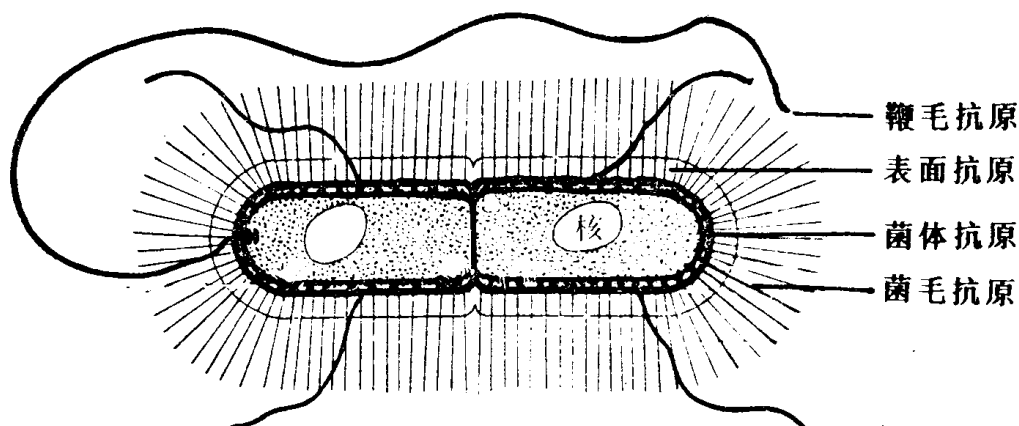


图1-3：细菌各部位抗原示意图

2. 细菌毒素抗原

（1）外毒素：是细菌在生长代谢过程中分泌到菌体外的毒性物质。外毒素的毒性极强，对组织的细胞毒性作用有高度选择性，可引起各自不同的特殊病变和临床表现。外毒素为蛋白质，有很强的抗原性，能刺激机体产生相应的抗体。

（2）类毒素：外毒素经0.3~0.4%甲醛溶液处理后，使其毒性丧失，仍保持抗原性，即成为类毒素。常用的类毒素有白喉类毒素和破伤风类毒素。

3. 抗毒素

临床治疗外毒素引起的疾病，通常使用抗毒素抗体，简称抗毒素。抗毒素是用类毒素免疫马匹制备的。这种动物免疫血清（含抗毒素）具有两重性。一方面它向病人提供了特异性抗毒素抗体，可中和体内的相应外毒素，具有防治疾病的作用；另一方面对人体来说，又是具有抗原性的异种蛋白，能够刺激机体产生相应抗体，並有可能发生变态反应。因此，在使用该类生物制剂之前，必须做皮肤过敏试验。

（二）异嗜性抗原

异嗜性抗原是指不同种属动物、植物和微生物细胞表面所共有的性质相同的抗原——交叉抗原。最初Forssman发现用豚鼠肝、脾、肾上腺等脏器制成悬液免疫家兔后，所获得的抗体除能与原来相应脏器抗原发生反应外，还能凝集绵羊红细胞。Forssman认为豚鼠脏器与绵羊红细胞间可能有相同的抗原成分，并将这类抗原称之为Forssman抗原。后来发现这类抗原也存在于人类，不同种类的动物和微生物之中，因此，统称异嗜性抗原。目前已发现多种具有重要意义的异嗜性抗原，现择要介绍如下：①大肠杆菌O₈₆含人类B血型物质；②肺炎球菌14型含A血型物质；③引起原发性非典型肺炎的肺炎支原体与MG株链球菌间有异嗜性抗原；④传染性单核细胞增多症患者血清能凝集绵羊红细胞，临床上常作异嗜性凝集以协助诊断；⑤有些病原微生物与人体某些组织具有共同抗原成分，是引起免疫性疾病的原因之一。例如溶血性链球菌的细胞膜与肾小球基底膜及心肌组织有共同抗原。因此，在链球菌感染后，有可能出现肾小球肾炎或心肌炎。此外，大

肠杆菌O₁₄型的脂多糖与人的结肠粘膜有异嗜性抗原存在,可导致溃疡性结肠炎的发生。

(三) 同种异体抗原

人体或同种动物不同个体间由于遗传基因存在差异,因此,在这些个体组织和细胞表面存在不同的抗原性物质,当某个体细胞,组织或器官进入另一个体时,便可引起免疫应答,这种引起同种间免疫反应的抗原称为同种异体抗原。

1. 血型抗原

(1) ABO血型抗原: 根据人类红细胞膜上所含抗原种类的不同,可将人类血型分为A、B、O和AB四种类型, A型和B型血红细胞膜上分别有A抗原和B抗原; AB型血红细胞膜上含有A和B两种抗原; 而在O型血红细胞膜上则既无A又无B抗原,但含有A、B抗原的前体——H物质。同一个人的血清中不含有与其本人血型相应的抗体。如不同血型者相互输血,则可因红细胞上抗原与相应抗体结合而发生溶血,故不同血型者切忌相互输血。ABO血型抗原是糖蛋白, A, B, H (O) 三种血型抗原的合成分别受A、B、H (O) 三个等位基因控制。A和B基因属于显性基因,并可共显性遗传, H基因属于隐性基因。因此,O型血一定是纯合子, AB型血一定是杂合子, 而A型和B型则可以是纯合子也可以是杂合子。血型分类及其抗原与抗体的存在如表1-5所示。

表1-5: 人类ABO血型分类

血型 (表型)	基因型	红细胞膜抗原	血清中抗体
A	AA, AO	A	抗B
B	BB, BO	B	抗A
AB	AB	A 和 B	无抗A和抗B
O	OO	H (无A, 无B)	抗A和抗B

ABO血型抗原是糖蛋白, 其抗原决定簇存在于多糖链上, 如图1-4所示, 在ABO血型物质的多肽骨架上有一个共同的前体物寡糖(precursor oligosaccharides)。在H基因编码的L-岩藻糖转移酶作用下, 可将L-岩藻糖(Fuc)连接到前体物寡糖末端的D-半乳糖(GaL)残基上, 从而产生H特异性, 形成H血型物质, 此时为O型血。H血型物质实际上就是A或B血型物质的前体, 当H物质形成后, A和B基因才能分别发挥各自的作用, A基因编码N-乙酰半乳糖胺转移酶, 可将N-乙酰基——氨基半乳糖胺(NAGA)附加到H血型物质的D-半乳糖(GaL)残基上, 从而形成A血型物质(A抗原), 此时个体为A型血。B基因可编码半乳糖胺转移酶, 能将另外一个D-半乳糖连接到H血型物质的D-半乳糖残基上, 从而形成B血型物质(B抗原), 此时个体为B型血, 若红细胞膜上同时具有A和B血型物质(A和B抗原)则为AB型血。

ABO (H) 血型物质也可存在于体液中, 其中唾液中含量最高。其次是血清, 精液, 胃液, 羊水, 汗液, 尿液和泪液中, 胆汁和乳汁中也可有少量存在。

(2) Rh血型抗原: 研究发现恒河猴(Macaqus rhesus)红细胞免疫家兔后所获得的免疫血清, 可与多数人的红细胞发生凝集。这表明在人的红细胞上, 有一些抗原与恒河猴红细胞膜上的抗原相同, 故称之为Rh抗原。红细胞表面具有Rh抗原者称为Rh阳性, 缺乏Rh抗原的, 称之为Rh阴性。人体血清中不存在抗Rh抗原的天然抗体, 只有在

免疫情况下Rh抗体才能产生,例如将Rh阳性人的血输给Rh阴性的人;或Rh阴性的母亲接受Rh阳性胎儿红细胞刺激后,方可产生Rh抗体。这种抗体主要是IgG类抗体,当体内产生Rh抗体的母亲再次怀有Rh阳性胎儿时,这种Rh抗体(IgG)便可通过胎盘由母体进入胎儿体内,从而引起新生儿溶血性症,或死胎流产。

2. 组织相容性抗原系统: 见本章第四节。

(四) 自身抗原

主要包括隐蔽的自身抗原和改变(修饰)的自身抗原二种。

1. 隐蔽的自身抗原

是指正常情况下与血流和免疫系统相对隔绝的组织成分。这些组

织成分如眼晶状体蛋白,眼葡萄膜色素蛋白,甲状腺球蛋白和精子等,在胚胎期没有机会与免疫系统接触,不能建立先天性自身免疫耐受。因此一但有外伤、感染或手术不慎等原因,使这些物质进入血流,便可引起自身免疫应答。如甲状腺球蛋白抗原释放,可引起变态反应性甲状腺炎(即桥本氏甲状腺炎);眼晶状体蛋白和眼葡萄膜色素抗原释放,可引起晶体过敏性眼内炎和交感性眼炎;精子抗原释放可引起男性不育;脑脊髓和神经抗原释放则引起脱髓鞘脑脊髓炎和外周神经炎等。

2. 改变的自身抗原

通常自身组织对机体自身没有抗原性,但在病原微生物感染、电离辐射或药物等影响下,自身组织的分子结构可以发生改变,形成或暴露出新的抗原决定簇,从而刺激机体产生免疫应答,引起自身免疫性疾病。目前已知,服用安替比林,匹拉米洞,非那西丁等药物引起的白细胞减少和溶血性贫血等疾病均属上述机制所致。

自身免疫的发生,除体内出现自身抗原外,机体免疫系统功能发生异常,对“禁忌细胞株”失去抑制时,同样可以引起自身免疫性疾病。

(五) 肿瘤抗原

可分为肿瘤特异性抗原和肿瘤相关抗原两大类。

1. 肿瘤特异性抗原(Tumor Specific antigen, TSA)

只存在于某种癌变细胞表面,而不存在于相应正常细胞或其他种类肿瘤细胞表面的新抗原称为肿瘤特异性抗原。由于肿瘤组织很不均一,因此给研究工作带来很大困难,目前仅在少数肿瘤,如黑色素瘤、结肠癌等肿瘤细胞表面证明有特异性抗原存在。

2. 肿瘤相关抗原(Tumor associated antigen, TAA)

是指非肿瘤细胞所特有、正常细胞上也存在的抗原,只是在细胞癌变时其含量明显增加。由于这类抗原只表现出量的变化而无严格肿瘤特异性,故称肿瘤相关抗原。主要

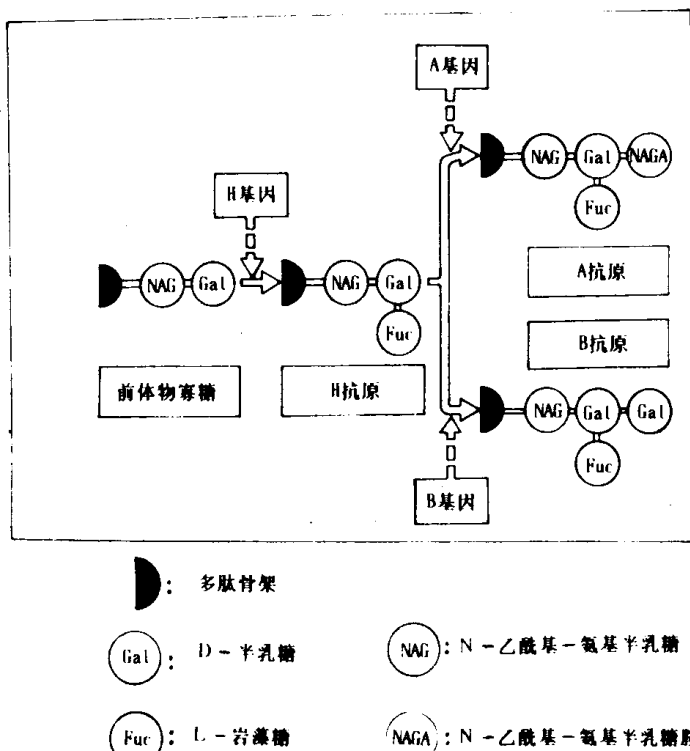


图 1-4: ABO 血型物质形成过程示意图

有以下两种:

(1) 胚胎性抗原: 某些恶性肿瘤可使人体细胞返祖, 产生胚胎性抗原, 例如甲胎蛋白(AFP)是胚胎细胞产生的一种糖蛋白, 是胎儿血清中的正常成分, 出生后直至成年在血清中含量极微, 但是当患原发性肝癌或畸胎瘤时, 病人血清中甲胎蛋白含量显著增高。因此, 这类抗原的检出, 对肿瘤的诊断有一定的应用价值。目前甲胎蛋白的试验已广泛用于原发性肝癌的诊断和普查。

(2) 与肿瘤相关的病毒抗原: 研究表明, 人类某些肿瘤与病毒有密切关系。如鼻咽癌, Burkitt淋巴瘤可能与EB(Epstein-Barr)病毒感染有关, 在该种患者癌组织中可检出EB(Epstein-Barr)病毒颗粒, 在病人血清中有高滴度EB病毒抗体。宫颈癌与人类疱疹病毒Ⅱ型有关, 病人宫颈脱离的细胞中含有该种病毒, 血清中可检出针对该种病毒的抗体。

第四节 主要组织相容性复合体和 主要组织相容性抗原系统

一、基本概念

人和动物正常体细胞中均含有一定数量的染色体对(人: $23 \times 2 = 46$ 条, 小鼠: $40 \times 2 = 80$ 条)称为二倍体, 它们是由来自父母双方生殖细胞中的单倍体组成。在这些同源染色体中存在一系列基因, 其中主要组织相容性复合体(Major Histocompatibility Complex, MHC)基因分别位于人类第6对, 小鼠第17对染色体上。在MHC中存在不同的基因位点, 属于同一位点上的基因称为等位基因, 由于MHC每个基因位点可由几个至几十个等位基因组成, 所以是复等位基因。但每条染色体上的一个基因位点只能容纳复等位基因中的一个基因。若一对染色体的各等位基因完全相同则为纯合子, 若两条同源染色体上的等位基因不同则为杂合子。

MHC基因的遗传完全从属于孟德尔定律, 即在遗传中, 父母双方各传入一套染色体于子代, 使子一代(F_1)表现双亲的基因特性, 例如 $a \times b = F_1 (a/b)$, 此为任意杂交所得的结果, F_1 为杂合子。

(一) 主要组织相容性复合体 (Major Histocompatibility Complex, MHC)

MHC是编码主要组织相容性抗原的基因组, 这些基因是彼此连锁在一起的, 具有控制同种移植排斥反应, 免疫应答和某些补体组分生成等复杂的功能。其中编码移植抗原的基因称为Ⅰ类基因, 编码免疫应答相关抗原的基因称为Ⅱ类基因, 而编码血清成分的基因称为Ⅲ类基因(详见H-2, HLA复合体及其基因产物)。MHC在哺乳动物中普遍存在, 但是不同动物的MHC有不同的命名(见表1-5), 小鼠的MHC称为H-2复合体, 人的MHC称之为HLA复合体, 我们对MHC的了解主要来自对纯系小鼠和同类系小鼠的研究。

(二) 组织相容性抗原系统 (Histocompatibility antigen system, HAS)

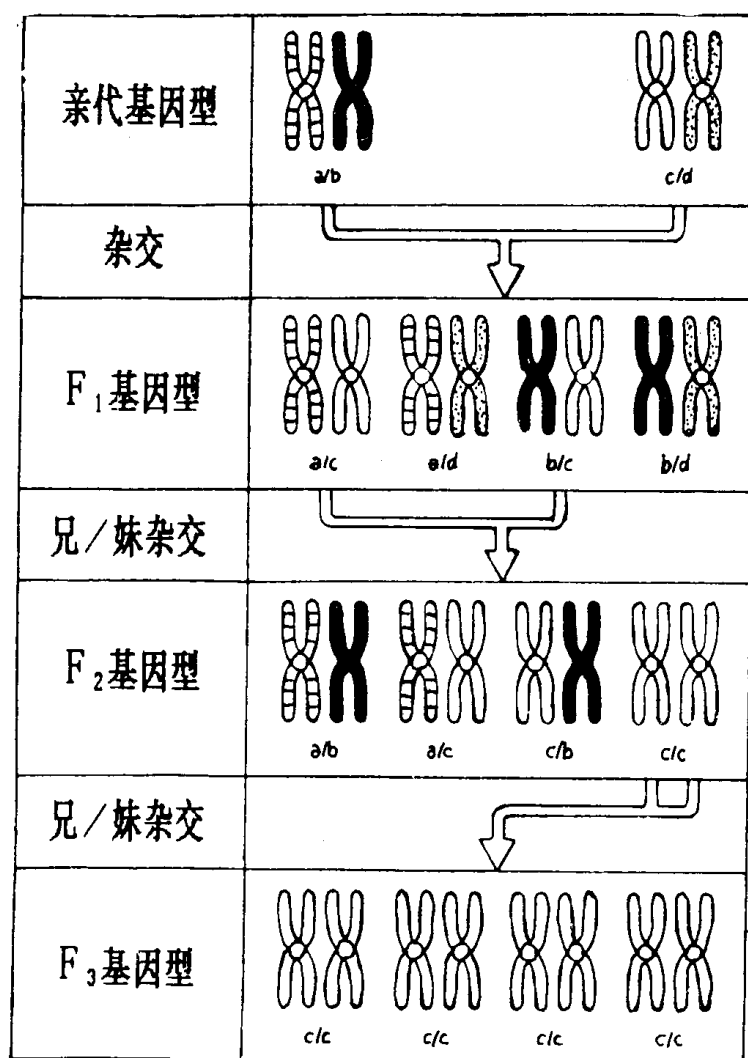
是与机体识别和排除外来组织有关的抗原系统, 简称组织相容性系统。组织相容性最初是指器官移植时供者的移植物被受者接受的程度。当两者相容, 移植物不被排斥(如

一卵双生者), 反之, 移植物被排斥。故组织相容性抗原亦称移植抗原。动物和人具有多种复杂的组织相容性抗原, 但引起排斥反应的强弱有所不同。其中能够引起强移植排斥反应的抗原系统称为主要组织相容性抗原系统, 而那些引起弱排斥反应的抗原系统称为次要组织相容性抗原系统。主要组织相容性抗原系统是MHC基因编码的产物, 它们存在于人或动物的有核细胞表面, 其化学成分主要是脂蛋白或糖蛋白。这类抗原不仅参与移植排斥反应, 而且在免疫应答中起重要调节作用。通常我们将参与移植排斥反应的主要组织相容性抗原称为MHC I 类抗原, 而把与免疫应答有关的主要组织相容性抗原称为MHC II 类抗原。

表 1-5 不同物种MHC名称

物种	人	小鼠	恒河猴	黑猩猩	狗	豚鼠	大鼠	兔
MHC	HLA	H 2	RhL-A	ChL A	DL A	GPL-A	AgBH-1	RL-A

(三) 纯系小鼠及其培育



是指除性染色体外, 常染色体基因完全一致的纯合子小鼠。该种小鼠又称纯系小鼠或同品系小鼠。

纯系小鼠是通过子代近亲杂交产生的, 现仅以一对染色体纯合过程为例 (图 1-5), 说明纯系小鼠的培育过程。在远交亲代交配 ($a/b \times c/d$) 产生的F₁代中, 可有四种不同的基因型 ($a/c, a/d, b/c, b/d$)。从F₁代中选择基因型分别为 a/c 和 b/c 的小鼠进行兄/妹杂交, 在它们产生的F₂代小鼠中, 将会出现基因型为 c/c 的小鼠, 用这种基因纯合的小鼠进行兄/妹杂交, 即可获得一对染色体基因完全相同的F₃代小鼠, 以上是一对染色体纯合的过程, 若产生除性染色体外, 所有常染色体基因完全相同的小鼠——纯系小鼠, 则需要按上述纯合过程继续繁殖20代。

(四) 同类系小鼠

1958年Snell首先用纯系小鼠

图 1-5: 小鼠染色体 (一对) 纯合过程示意图

培育出来一类遗传背景完全一致，唯独第17对染色体上H-2基因存在差异的小鼠，该品系小鼠被称为同类系小鼠。这种小鼠的培育成功为H-2复合体基因及其功能的确定奠定了基础。

选两种纯系小鼠A和B，设法把B系小鼠的H-2复合体转入A系小鼠的遗传背景中，即用B系小鼠的H-2复合体代替A系小鼠的H-2复合体。这样培育成的A·B小鼠即为同类系小鼠。在这种同类系小鼠的40对染色体中，除第17对染色体中H-2复合体来自B系小鼠外，其余染色体均来自A系小鼠。以这种方法，我们可以培育出多种同类系小鼠。可以设想，由于自身抗原不能诱导自身产生免疫反应，所以，用同类系小鼠脾细胞（含T和B淋巴细胞）互相免疫，我们就可以获得针对H-2基因产物的抗血清，经适当吸收后，便能够得到针对某种H-2基因产物的因子血清，这种因子血清是我们研究H-2复合体基因及其产物的有力工具。

A·B同类系小鼠的产生如图1-6所示，先用A和B两个纯系小鼠杂交获得杂种一代（ F_1 ）。 F_1 的基因组成1/2来自A鼠，1/2来自B鼠。即每一对同源染色体一个单体来自A系小鼠，另一个来自B系小鼠，第17对染色体也不例外。为了不断以A系小鼠的染色体取代B系小鼠的染色体，造成一个相同的遗传背景，就要不断用杂交子代小鼠与A系亲代小鼠回交，但是在这个过程中，又不能使B系小鼠的H-2复合体丢失，所以每回交一代必须用抗B系小鼠H-2基因产物的抗血清选择具有B系小鼠H-2复合体的子代与A系小鼠回交，如此进行10~20代就可以得到遗传背景相同，而又保留B系小鼠H-2复合体的新个体，即H-2为杂合子的后代（ $H-2^A H-2^B$ ）。然后再通过兄妹交配（ $H-2^A H-2^B \times H-2^A H-2^B$ ），就能获得H-2复合体完全纯合的子代小鼠（ $H-2^B H-2^B$ ）。这样一种遗传背景来自A系小鼠，而第17对染色体中H-2复合体来自B系小鼠的新品系——A·B同类系小鼠即告育成。以同样的方式目前已培育出H-2复合体各不相同的同类系小鼠达75种之多，如A·B，A·C，A·D，A·E，A·F……等。这些同类系小鼠可供我们用来研究在遗传背景完全相同条件下，各种H-2复合体的作用。

（五）重组同类系小鼠

重组同类系小鼠是在H-2复合体各不相同的两个同类系小鼠交配后。由于H-2复合体基因发生重组而产生。如图1-7所示，在这种小鼠的H-2复合体中，只有一个或几个基因与亲代小鼠不同。因此，该种小鼠可用来研究和确定H-2复合体中每个基因的功能。由于每个基因编码一种抗原，故每个基因的功能可通过由它编码的细胞表面相应抗原的作用来判断。由于自身抗原不能诱导自身产生免疫应答，所以，根据A·B同类系小鼠和A·B¹重组同类系小鼠H-2复合体的基因组成（图1-7），可以确定，若用A·B¹重组同类系小鼠的脾细胞免疫A·B同类系小鼠将只能产生一种抗体，即针对D^c基因编码抗原的抗体（抗D^c抗体）。反之亦然，用AB同类系小鼠的脾细胞免疫A·B¹重组同类系小鼠将获得抗D^b抗体。这是因为在这两个不同品系小鼠中，除H-2复合体D位点基因不同外，其它位点基因完全相同（图1-7）。也就是说，在这两种小鼠脾细胞表面只有H-2复合体中D位点基因编码的抗原存在差异。所以用两者脾细胞互相免疫将分别获得抗D^c抗体和抗D^b抗体。用这种抗体分别与相应脾细胞作用，然后观察脾细胞（含T和B淋巴细胞）功能变化，便可测知该位点基因的作用。这种针对