

高等医学院校教材

医学免疫学

YI XUE MIAN YI XUE

孙万邦 左 丽 主编

第一版

贵 州 科 技 出 版 社

前 言

为解决本科医学院校在多层次办学中增设专科教学的需要,从解决本科与专科教学衔接,以及保证教学质量的前提出发,由遵义医学院和贵阳医学院合作编写了这本《医学免疫学》高等医学院校教材。

九十年代以来,医学免疫学已从微生物学中独立出来,成为一门新兴的学科,其内容已涉及医学的诸多领域。为顾及医学免疫学知识体系的完整性和培养应用型医学人才的实际要求,本教材包涵基础免疫学与临床免疫学两部分内容。鉴于各校教学学时安排不尽相同,各自可根据实际情况在完成基础免疫学教学的前提下,选择性地介绍一些临床免疫学知识。

本书是在医学专科教材尚无借鉴的情况下,根据我们多年教学经验,参考国内外有关资料编写的,不当或错漏之处,恳切希望各位老师和同学及时指正,以便再版修订时改进。

本教材编写过程中得到贵州科技出版社以及两校领导 and 同仁们的关心支持,汪兴国老师为本书精心绘图,李官成老师为全书统稿和绘图做了大量的工作,在此一并表示衷心谢意。

孙万邦 1996年11月



目 录

第一章 免疫学概论.....	(1)
第一节 免疫的概念.....	(1)
第二节 免疫学的发展概况.....	(2)
第二章 抗原.....	(5)
第一节 抗原的概念.....	(5)
第二节 抗原免疫原性的条件.....	(5)
第三节 抗原的分类.....	(11)
第四节 医学上重要的抗原.....	(12)
第五节 有丝分裂原和超抗原.....	(15)
第三章 免疫球蛋白.....	(16)
第一节 免疫球蛋白的结构.....	(16)
第二节 免疫球蛋白的血清型.....	(21)
第三节 五类免疫球蛋白的特性与功能.....	(23)
第四节 抗体多样性的遗传控制.....	(24)
第五节 抗体的人工制备原则.....	(26)
第四章 补体系统.....	(29)
第一节 概述.....	(29)
第二节 补体系统的激活.....	(31)
第三节 补体系统激活的调控.....	(38)
第四节 补体系统的生物学功能.....	(40)
第五节 补体系统与疾病的关系.....	(43)
第五章 人类主要组织相容性系统.....	(47)
第一节 HLA 复合体的基因组成.....	(47)
第二节 HLA 的分子结构、分布和功能.....	(48)
第三节 HLA 的分型.....	(52)
第四节 HLA 在医学上的意义.....	(54)
第六章 免疫系统.....	(57)
第一节 免疫器官.....	(57)
第二节 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞.....	(61)
第三节 第三类淋巴细胞——自然杀伤细胞.....	(71)
第四节 抗原递呈细胞.....	(72)
第五节 粒细胞等其他免疫细胞.....	(75)

第六节 细胞因子	(76)
第七章 免疫应答	(80)
第一节 免疫应答的基本概念及其过程	(80)
第二节 体液免疫应答	(81)
第三节 细胞免疫应答	(88)
第四节 免疫应答的调节	(90)
第八章 抗感染免疫	(96)
第一节 非特异性免疫	(96)
第二节 特异性免疫	(100)
第九章 变态反应	(104)
第一节 I型变态反应	(104)
第二节 II型变态反应	(110)
第三节 III型变态反应	(112)
第四节 IV型变态反应	(115)
第五节 各型变态反应的特征	(116)
第十章 免疫学检测	(118)
第一节 抗原抗体反应的特点和种类	(118)
第二节 细胞免疫测定法	(127)
第三节 分子生物学技术在免疫检测中的应用	(128)
第十一章 免疫预防与治疗	(130)
第一节 人工自动免疫	(130)
第二节 人工被动免疫	(134)
第三节 免疫调节治疗	(136)
第十二章 免疫耐受性与自身免疫	(140)
第一节 免疫耐受性	(140)
第二节 自身免疫	(143)
第十三章 肿瘤免疫	(148)
第一节 肿瘤抗原	(148)
第二节 肿瘤免疫效应机制	(151)
第三节 肿瘤的免疫逃逸机制	(154)
第四节 肿瘤的免疫学检查	(156)
第五节 肿瘤的免疫治疗	(157)
第十四章 免疫缺陷与免疫增生	(161)
第一节 原发性免疫缺陷	(161)
第二节 继发性免疫缺陷	(166)
第三节 免疫增生	(169)
第十五章 移植免疫	(172)
第一节 概述	(172)

第二节 移植的类型.....	(172)
第三节 移植排斥反应及其类型.....	(173)
第四节 移植排斥反应的机制.....	(175)
第五节 移植排斥的预防和抑制.....	(177)
附1 医学免疫学教学大纲.....	(180)
附2 医学免疫学模拟试卷(1-11章).....	(185)
续医学免疫学模拟试卷(1~15章).....	(188)
附3 英汉对照常用免疫学缩略语.....	(192)

第一章 免疫学概论

第一节 免疫的概念

人类在长期与疾病斗争的实践中发现，幸免于死亡的天花患者不再感染天花，从中认识到机体的免疫现象。我国早在宋代（公元998—1022年）就发现用天花患者的痘痂研磨制成的粉末，经鼻喷雾接种可预防天花，或可使天花患者的病症减轻。这是人类历史上第一次利用免疫现象预防传染病的记载。1798年英国医师 Jenner 从感染过牛痘的挤奶妇女不患天花的现象中得到启示，成功地制备了牛痘苗，并用以预防天花获得成功。免疫学就这样从实践中兴起，最初作为细菌学的一个部分，随后作为微生物学的一个分支，以研究抗病原微生物感染为主要内容蓬勃地发展起来。随着免疫学理论的发展与研究技术的进步，免疫学的内容已大大超出抗感染免疫的范畴。1971年第一届国际免疫学术会议的与会专家们一致认为，免疫学应从微生物学分出来，发展成为一门年轻的独立学科。因此，免疫学既是一门古老的学科，又是一门年轻的新兴的学科，它已渗透到基础医学与临床医学许多领域，并越来越显示出巨大的潜力。

一、免疫的概念

免疫 (immune) 一词，是从拉丁文 immunis 衍生而来，其原意本是“免除劳疫”，后来引申为免除瘟疫，也就是对抗感染之意。较长时期内，人们认为免疫就是机体对病原微生物及其代谢产物的不感受性，即机体阻止病原微生物入侵、遏制其在体内增殖，并中和毒素的毒性作用等方面的功能。20世纪初，从再次注射异种动物免疫血清治疗白喉引起血清病、临床因输血不当引起输血反应等事实中认识到，并非所有的免疫现象都对机体有利。随后又发现机体能针对病原微生物及其毒性产物以外的多种物质发生免疫反应，甚至导致产生对机体极为不利的病理反应。现代免疫学家从生物学的角度对免疫有了更深刻的了解。认识到免疫是机体识别和排除“抗原性异物”或“异己成分”，维持自身耐受，保持内环境稳定的生理功能。简言之，免疫是指机体识别和排除抗原性异物的功能。

二、医学免疫学

免疫学作为一门新兴的学科已涉及生物学、医学基础与临床的许多学科。作为一门医学课程，医学免疫学主要是：研究人体免疫系统的组成、免疫系统对抗原性异物刺激产生免疫应答的机理及规律；研究在免疫应答过程中各类免疫细胞所起的作用，以及免疫细胞和免疫分子之间的相互关系；研究它们是如何调节复杂的免疫应答，以及免疫应答产物如何发挥免

疫效应；研究应用免疫学理论和技术诊断、预防和治疗疾病等多方面的问题。医学免疫学包括基础免疫学和临床免疫学，作为一门边缘学科它已渗透到医学的方方面面。因此，医学免疫学已是医学基础不可缺少的一门课程，学习这门课程，认识免疫应答的生理和病理效应（参与或制约许多疾病的发生、发展与转归），并应用免疫学理论指导疾病的诊断与防治，对于一个医学生来说是须臾不可缺的。总之，医学免疫学已是医学中重要的一门基础课程。

三、免疫的功能

免疫功能是指免疫系统在识别和排除抗原过程中所发挥的各种生物学效应的总称，表现在若干方面。在正常生理情况下，可以此维持机体内环境的相对稳定，起到保护作用，但免疫功能失调又可使机体发生免疫病理变化。总结起来可归纳三类基本的功能（表1）。

表 1-1 免疫功能及其表现

功 能	正 常 表 现	异 常 表 现
免疫防御	抗感染免疫	变态反应，免疫缺陷病
免疫稳定	免疫调节，清除损伤或衰老细胞	自身免疫病
免疫监视	防止细胞癌变或持续感染	肿瘤或持续感染

1. **免疫防御** 是针对外来抗原物质（如微生物或其毒素）的一种免疫保护作用，或称抗感染免疫，但如果此种免疫应答表现过于强烈，则可在清除抗原的同时造成组织损伤或生理功能紊乱，其结果是发生变态反应。另一方面，免疫防御异常也可表现为功能低下或缺如，其结果是易发生严重感染或免疫缺陷病。

2. **免疫稳定** 是免疫系统内部自控调节的机制，以维持免疫功能在生理范围内的相对稳定，如及时清除损伤或衰老细胞，介导细胞与细胞、细胞与体液间的调节等。如果此种功能失调，免疫系统将把自身组织作为非己物质处理，而产生自身免疫应答，导致自身免疫病的发生。

3. **免疫监视** 体内有控制体细胞发生突变而成为肿瘤细胞的免疫机制存在，主要由体内的细胞免疫应答完成。如免疫监视功能低下，就有发生肿瘤的可能，或导致某些微生物的持续感染。

第二节 免疫学的发展概况

一、免疫学的发展简史

免疫学是一门新兴的学科，但免疫的现象则早在 11 世纪就引起了劳动人民的重视。我国南宋时期，劳动人民创造性地发明了人痘苗预防天花，这实际上是免疫学的开端。至 17 世纪时不但我国普遍实行人痘苗接种，也传入朝鲜、日本及俄国，并由俄国传入土耳其，经中东传入欧洲。继人痘苗之后，免疫学上一个重要发展是，Jenner 首创安全有效的牛痘苗预防天花，此后它完全代替了人痘苗。到 19 世纪末期，由于微生物学的发展，免疫学也随之有了很快的进展。其中 Pasteur 通过系统研究，使微生物的毒力减低，以减毒株成功地制备

活疫苗，如炭疽菌苗、狂犬病疫苗等。

Behring 和北里用白喉减毒外毒素注射动物，发现动物血清中有一种能中和白喉外毒素的物质，称为抗毒素。应用这种免疫血清治疗白喉，效果很好，这便是免疫治疗的开端。后来将免疫的动物或传染病人血清中与抗原发生反应的物质统称为抗体，抗原和抗体能发生特异性结合，这样就为诊断传染病建立起一些血清学诊断方法。如 1896 年 Widal 用患者血清与伤寒杆菌作凝集反应以诊断伤寒；1900 年 Landsteiner 用凝集反应建立了 ABO 血型系统等。抗原抗体反应技术不断发展，到 1942 年 Coons 发明免疫荧光抗体法，1960 年 Yalow 和 Berson 建立放射免疫技术，1966 年 Avrameas 发展免疫酶标记技术，不仅广泛用于微量抗原或半抗原的检测，也促进了免疫学研究的飞跃发展。

随着研究的进展，免疫现象所涉及的本质问题就必然引起有关学者的关注。19 世纪末，对于抗感染免疫的机制就有两派学说：Metchnikoff 提出的细胞免疫学说，认为免疫是由体内的吞噬细胞所决定；而 Ehrlich 等则认为血清中的抗体是抗感染免疫的重要因素，即体液免疫学说。

20 世纪 60 年代以后，免疫学又有了迅速的进展，最大的突破是对体内淋巴细胞的种类和功能有了进一步的认识。而在理论上起主导作用并导致免疫学进一步发展的学说，应归功于 Burnet 所提出的细胞系选择学说。这一学说认为，体内原本就存在有能识别各种抗原的细胞株（克隆），每一细胞表面均有特定的受体，能与相应抗原结合而识别它们。

二、现代免疫学的研究概况与趋势

20 世纪 60 年代前后，免疫学有了很大的发展，形成了新的免疫概念，认识到免疫的本质是识别“抗原性异物”。由于免疫学的重要发展，多项研究成果获得诺贝尔奖（表 1-2）：如免疫耐受性的理论和实验、免疫球蛋白的结构、免疫球蛋白的基因结构、放射免疫技术；组织相容性抗原、免疫应答的遗传控制、体细胞杂交技术和单克隆抗体等研究。1968 年，Claman 等提出 T、B 细胞亚群的划分，Cooper 等证明免疫淋巴细胞在外周淋巴组织的分布。在这些研究的基础上，逐渐认识到机体内存在一个主宰和执行免疫功能的免疫系统，在此免疫系统理论的指导下免疫学取得许多突破性进展：Ts 对免疫调节的作用；自然杀伤细胞的发现；CD 命名系统的建立等。特别是 80 年代以来，一系列细胞因子的研究与鉴定，对其结构、功能、相互作用和临床应用可能性的研究等，均为免疫生物工程创造了条件。免疫遗传学与分子免疫学的研究，也促进了免疫生物工程技术的进展。而基因和细胞克隆、细胞融合技术的建立、淋巴细胞杂交瘤与单克隆抗体的生产、转基因技术、多聚酶链反应技术等使得免疫学的研究进入分子水平、基因水平。当代医学面临的重大问题给免疫学的发展又提出了新的挑战，诸如控制器官移植排斥反应、控制生殖、控制传染病或直至消灭某些传染病、抗衰老、抗肿瘤，以及免疫性疾病的防治等都有待继续深入研究。展望未来，免疫学的飞速发展将是生物科学发展的一个新的里程碑。

表 1-2

免疫学方面诺贝尔奖获得者及其主要成果

年 份	获 奖 者	主 要 成 果
1901	EA von Behring	血清疗法
1908	P Ehrlich	基础免疫学中研究成果
	E Metchnikoff	吞噬作用和细胞学说
1912	A Carrell	器官移植
1913	CR Richet	过敏反应
1919	J Bordet	补体结合现象和免疫
1928	CJH Nicolle	斑疹伤寒的研究
1930	I. Landsteiner	ABO 血型系统
1951	M Theiler	黄热病疫苗
1957	D Bovet	抗组织胺研究
1960	FM Burnet, PB Medawar	免疫耐受性的理论和实验
1972	GM Edelman, RR Porter	免疫球蛋白的结构
1977	R Yalow	放射免疫测定
1980	GD Snell, J Dausset, B Benacerraf	组织相容性抗原和免疫应答的遗传控制
1984	G Koehler, C Milstein NK Jerne	体细胞杂交技术和单克隆抗体 免疫网络学说
1987	S Tonegawa	免疫球蛋白基因结构
1990	JE Muiray ED Thomas	第一个肾移植成功, 创立全身照射免疫抑制 骨髓移植降低移植植物抗宿主反应

(孙万邦)

第二章 抗原

第一节 抗原的概念

(一) 抗原的含义

生活中绝大多数人,尤其是婴幼儿和青少年,可因接受预防接种,如口服脊髓灰质炎疫苗,接种卡介苗、麻疹疫苗、乙脑疫苗等而增强机体抗御相应疾病的能力;也有少数人会因为再次使用了某些药物,或食入鱼、虾等食物后,发生一些不适的反应。这些情况的发生皆因为接种疫苗,或服用药物,或食用某种食物后引起体内发生特殊的免疫应答反应,免疫学上将这类的物质统称为抗原(antigen, Ag)。

凡是能刺激机体的免疫系统,使之产生免疫应答,引起抗体和/或致敏淋巴细胞产生,并且能与相应的抗体或致敏淋巴细胞在体内外发生特异性结合的物质称为抗原。

(二) 抗原的主要性质

由上述概念所知,抗原有两个主要的性质:

1. **免疫原性** 免疫原性(immunogenicity)是指抗原刺激机体产生抗体和/或致敏淋巴细胞的性质。
2. **反应原性或免疫反应性** 免疫反应性(immunoreactivity)是指抗原与相应抗体或致敏淋巴细胞发生特异性结合的性质。

(三) 完全抗原和半抗原

1. **完全抗原** 既具有免疫原性、又具有反应原性的抗原称为完全抗原(complete antigen)。
2. **半抗原** 有的物质由于分子太简单,单独不具有免疫原性,但它与某些大分子物质结合后能刺激机体产生抗体和/或致敏淋巴细胞。这种物质称为半抗原(hepten),或不完全抗原(incomplete antigen)。而可赋予半抗原免疫原性的大分子物质称为载体。例如二硝基苯(DNP)是半抗原,若将它与卵白蛋白(OVA)交联形成DNP·OVA复合物,则该复合物即具有了免疫原性,能刺激小鼠或家兔产生相应抗体;此抗体除能与DNP·OVA复合物结合外,尚能单独与DNP结合。所以在DNP·OVA复合物中,OVA赋予DNP免疫原性,而DNP则决定该复合物的反应性和特异性。

第二节 抗原免疫原性的条件

什么样的物质能刺激机体产生抗体和/或致敏淋巴细胞?也就是说,物质要具备哪些条件

才能具有免疫原性？现详述于下。

一、异物性

异物性是构成抗原物质免疫原性的首要条件。所谓异物性，是指①抗原物质的化学结构与受刺激的机体正常成分有所不同；②或是该机体的免疫系统从未接触过这种物质；③或者是由于机体自身的组织细胞成分或结构发生了改变，免疫系统视其为异物。

（一）异种物质

异种物质指在生物学上与受刺激的机体属于不同种属的物质，如各类微生物、异种动物血清蛋白等一旦进入人体，均可刺激人体产生免疫应答，引起抗体和/或致敏淋巴细胞产生。通常种系亲缘关系越远的生物之间，大分子物质结构差异越大，抗原性也就越强。例如鸭血清蛋白对鸡是弱抗原，而对家兔则是强抗原。

（二）同种异体物质

同种不同个体之间，由于遗传基因不同，组织细胞或体液中某些成分的化学结构也就不尽相同。例如在人类，不同个体的红细胞有不同的血型抗原；白细胞等有核细胞存在着复杂的组织相容性抗原；免疫球蛋白也在抗原性上存在着同种异型的差异等。因此，在不同个体之间不能进行血型不配合的输血或器官移植，否则会引起严重的免疫反应。

（三）自身物质

正常的组织或细胞成分对机体自身通常无抗原性。这是因为免疫细胞在胚胎发育的过程中，在体内特定的微环境条件下获得了识别自身遗传特征的能力，形成了对自身正常的组织或细胞成分的天然免疫耐受性。但是在某些特殊的情况下，自身成分也会起抗原作用。

1. **隐蔽的自身抗原** 体内的某些成分，如眼球晶状体蛋白、甲状腺球蛋白等在正常情况下不进入血循环，它们与免疫系统是相对隔绝的、隐蔽的，免疫细胞对它们不具有先天的自身免疫耐受性。当外伤、感染或手术不慎等原因，使这些物质进入血流，便会被作为抗原引发免疫应答，结果是引起某些自身免疫反应或者自身免疫性疾病。

2. **改变或经修饰的自身抗原** 由于受某些病原微生物感染、电离辐射或化学药物等的影响，机体的某些组织细胞或分子结构可以发生变化，形成或暴露出某些新的化学基团，构成所谓经修饰的自身抗原。它们能引起机体发生自身免疫应答，甚至造成自身免疫性疾病。如某些药物引起的血细胞减少症，溶血性贫血等疾病都是如此机制所致。

3. **免疫活性细胞突变** 由于某些尚不清楚的原因，体内免疫活性细胞突变，将正常的组织细胞或体液成分视为异物，而发生免疫应答，甚至引发自身免疫性疾病。

二、分子复杂性

（一）大分子物质

具有免疫原性的物质通常为大分子胶体物质，一般分子量都为10kD以上。分子量越大，抗原性越强。大分子物质之所以免疫原性强，主要是因为它们的分子构型复杂，不易被酶降解，且在体内存留的时间较长，与免疫细胞有更多的接触机会，有利于刺激免疫系统引起免疫应答。有的大分子物质，如明胶，分子量100kD，却不是良好抗原。而有的小分子物质，如胰岛

素,分子量仅 5.734kD,却具有抗原性。又如青霉素、磺胺类等药物,单独并不具有免疫原性,当进入体内后,有的能直接与体液蛋白或组织细胞上的蛋白结合,有的经降解后,其降解产物能与体液蛋白或组织蛋白结合,从而获得免疫原性。

(二) 一定的理化性状

1. 化学组成 蛋白质、脂蛋白、糖蛋白、脂多糖、多糖、多肽和核蛋白等有机物均有抗原性。其中以蛋白质的抗原性最强,这与其构成中含芳香族氨基酸基团有关。明胶由直链氨基酸组成,在体内易被降解成低分子物质,故抗原性极差。将少量酪氨酸、苯丙氨酸等芳香族氨基酸连接于明胶分子上,其抗原性可显著增强。而胰岛素分子中含 9 个芳香族氨基酸残基,故其分子量虽小,仍具抗原性。所以,一定的化学基团对于决定物质的抗原性是十分重要的。

2. 化学基团 位于抗原物质表面,易被免疫细胞的抗原受体识别。人工合成的多聚丙氨酸-多聚赖氨酸复合物分子量虽大于 10kD,但因其为直链结构,抗原性很弱。如将一定量酪氨酸和谷氨酸连接到多聚丙氨酸末端,位于聚合物表面,则能使该聚合物具有良好的抗原性;若将酪氨酸和谷氨酸连接到多聚丙氨酸内侧,则抗原性减弱或消失(图 2-1)。这是因为,抗原物质表面决定抗原性的化学基团易被免疫活性细胞的抗原识别、受体识别和结合,从而易引起免疫应答。

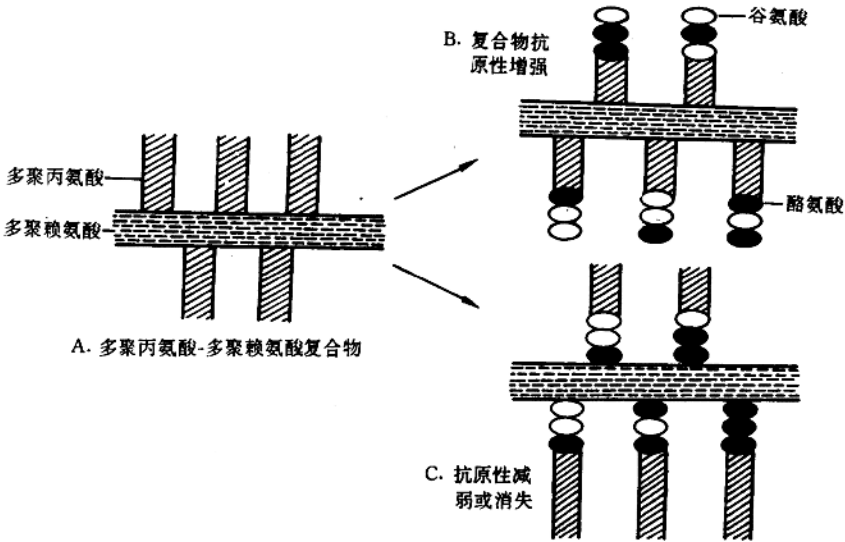


图 2-1 谷氨酸、酪氨酸连接在多聚丙氨酸上的位置和抗原性强弱的关系

A. 多聚丙氨酸-多聚赖氨酸复合物; B. 复合物抗原性增强; C. 抗原性减弱或消失

3. 抗原分子的立体构型 这是决定免疫原性的关键。鸡卵清溶菌酶分子量为 14.6kD,由 129 个氨基酸组成,在其第 64 和 83 位氨基酸之间形成链内二硫键,构成含 20 个氨基酸残基的环状结构(图 2-2)。完整的环状结构使溶菌酶具有免疫原性。如果应用还原剂使该二硫键断裂,则该溶菌酶的免疫原性消失。可见抗原分子的立体构型是决定免疫原性的关键。

4. 颗粒性抗原与可溶性抗原 这是一个关于抗原的物理性状的问题。一般来讲,细菌性

的或细胞性的抗原均属于颗粒性抗原,如培养的细菌悬液、红细胞、白细胞配制的细胞悬液均属此范围;可溶性的蛋白成分,如血清蛋白、卵清蛋白,以及某些细菌的代谢产物外毒素等,均属于可溶性抗原。两者相比,颗粒性抗原的免疫原性强于可溶性抗原。就可溶性蛋白抗原来说,聚合状态的蛋白质比单体蛋白质的抗原性强。实践中多采用聚集、交联,或将可溶性抗原吸附于某些固体表面的方式来增强抗原性




	溶菌酶	分离的环状多肽	还原的环状多肽
			
抗溶菌酶 Ab	++	+	-
抗环状多肽 Ab	+	++	-

图2-2 溶菌酶球蛋白的立体构型与抗原特异性的关系

较弱的物质的免疫原性。这些能增强抗原免疫原性的物质称为佐剂。

除了抗原物质本身的条件之外,还有其它条件对物质免疫原性的有无或强弱有影响。首先,机体的反应性至关重要。机体的反应性受遗传因素、年龄、生理状态及免疫功能正常与否等因素的影响。例如2系和13系豚鼠由于遗传背景不同,前者能针对多聚赖氨酸的刺激产生免疫应答,后者却不能;又如,针对肺炎球菌荚膜多糖的刺激,小白鼠和豚鼠都能产生免疫应答,家兔却不能。由此看出,不同种动物对相同抗原的应答能力不尽相同。有的抗原能引起成年人反应,却不能引起新生儿反应;有些物质对多数人无免疫原性,但能引起过敏体质者发生反应。此外,抗原进入机体的途径、引入抗原的剂量、检测抗原免疫效果的方法是否灵敏等,均对判断一种抗原物质免疫原性的强弱有影响。

三、抗原的特异性

(一) 抗原特异性的含义

抗原特异性是指一种抗原物质只能刺激机体产生与之相对应的抗体和/或致敏淋巴细胞,并且也只能和它相应的抗体或致敏淋巴细胞在体内或体外相结合的性质。

抗原特异性既体现在抗原的免疫原性,也体现在抗原的免疫反应性两个方面。可以把抗原特异性看作各种抗原物质之间抗原性差异的标志。例如,伤寒杆菌和痢疾杆菌是不同的抗原物质,它们均能刺激家兔产生与它们相对应的抗体。针对伤寒杆菌的刺激产生的抗体只与伤寒杆菌结合,不和痢疾杆菌结合;针对痢疾杆菌的刺激产生的抗体也只与痢疾杆菌结合,不与伤寒杆菌结合。究其原因,是伤寒杆菌与痢疾杆菌有不同的抗原特异性。

(二) 抗原特异性的物质基础——抗原决定簇


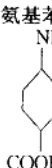


1. 抗原决定簇 抗原决定簇(antigenic determinant)又称表位(epitope),是抗原物质表面的、决定抗原特异性的特殊化学基团。

2. 抗原决定簇的性质和空间构型对抗原特异性的影响 抗原特异性是由抗原决定簇的

性质和空间构型决定的。下述经典试验能说明此问题。


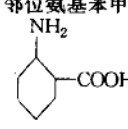
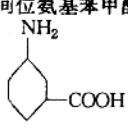

(1)不同酸基对抗原特异性的影响:如分别将甲酸、磺酸和砷酸基连接在苯胺上,构成对氨基苯甲酸、对氨基苯磺酸和对氨基苯砷酸,以这几种基团作为半抗原,通过偶氮化作用,分别与同一种载体蛋白结合成人工结合抗原。用这些抗原分别免疫家兔,获得各自相对应的抗血清。体外试验证明,每种抗血清只能与诱导它形成的抗原起反应(表2-1)。这就说明起半抗原作用的化学基团的性质决定了该人工结合抗原的抗原特异性。

表2-1 不同酸基对抗原特异性的影响

与下列抗体反应:	含有下列化学基团的抗原			
	苯胺 	对氨基苯甲酸 	对氨基苯磺酸 	对氨基苯砷酸 
抗载体——苯胺抗体	+	-	-	-
抗载体——对氨基苯甲酸抗体	-	+	-	-
抗载体——对氨基苯磺酸抗体	-	-	+	-
抗载体——对氨基苯砷酸抗体	-	-	-	+

(2)化学基团的空间构型对抗原特异性的影响:如分别用苯胺、邻位氨基苯甲酸、间位氨基苯甲酸及对位氨基苯甲酸与同一种载体蛋白偶联后,免疫家兔以制备抗血清。体外试验同样证明,这些化学基团各自决定了相应偶联的人工结合蛋白的抗原特异性(表2-2),这些人工结合蛋白的差异仅在于甲酰基的有无,以及该基团在半抗原分子空间构型上的差异。

表2-2 羧基的空间分布对抗原特异性的影响

与下列抗体反应:	含有下列化学基团的抗原			
	苯胺 	邻位氨基苯甲酸 	间位氨基苯甲酸 	对位氨基苯甲酸 
抗载体——苯胺抗体	+	-	-	-
抗载体——邻位氨基苯甲酸抗体	-	+	-	-
抗载体——间位氨基苯甲酸抗体	-	-	+	-
抗载体——对位氨基苯甲酸抗体	-	-	-	+

(3)化学基团的立体异构对抗原特异性的影响:用左旋酒石酸和右旋酒石酸作半抗原形成的结合蛋白所进行的类似实验结果进一步说明,化学基团的旋光度在决定抗原特异性上也具有重要意义,参见表2-3。

上述实验结果说明,蛋白质分子上所结合的特殊化学基团的性质以及空间构型决定了抗原的特异性。此中,半抗原实际上起着抗原决定簇的作用。如果在一种蛋白质载体上同时连

接两种以上的不同半抗原,针对这种结合抗原的刺激,机体能产生两种以上的不同抗体,每一种抗体都能和相应的半抗原结合。

现知,构成蛋白质抗原的决定簇是氨基酸残基,每一个蛋白质抗原决定簇约由5~7个氨基酸残基组成;构成葡聚糖抗原的决定簇是己糖残基,一个多糖抗原的决定簇约由5~7个己糖残基组成;而核酸抗原的决定簇则多为核苷酸,通常由6~8个核苷酸残基组成。

表2-3 化学基团的立体异构对抗原特异性的影响

含有下列化学基团的抗原		
	左旋酒石酸 COOH HC—OH HO—CH COOH	右旋酒石酸 COOH HO—CH HC—OH COOH
与下列抗体反应:		
抗载体——左旋酒石酸抗体	+	-
抗载体——右旋酒石酸抗体	-	+

3. 抗原决定簇的数目与抗原结合价 天然的抗原物质通常不只含有一种抗原决定簇,而是含有多种不同抗原决定簇的抗原。这种具有多种抗原决定簇的抗原称为多价抗原。所谓抗原结合价,是指一个抗原分子上能与抗体分子结合的抗原决定簇总数。细菌和各类其他的微生物、血清蛋白、卵清蛋白等均具有许多相同的或不同的抗原决定簇,所以都是多价抗原。

(三) 特异性抗原、共同抗原和交叉反应

1. 特异性抗原 只为某种抗原物质特有,而不为其它抗原物质具有的抗原决定簇称为特异性抗原或特有抗原(specific antigen)。例如伤寒杆菌、甲型副伤寒杆菌和乙型副伤寒杆菌分别具有特异的鞭毛抗原d、a和b,对这三种抗原的检出,即可以分别作为鉴定这三种细菌的主要依据。

2. 共同抗原 两种或多种抗原物质中所存在的相同的抗原决定簇或构型上相似的抗原决定簇称为共同抗原。共同抗原可存在于种属相近的微生物中,如伤寒杆菌、甲型和乙型副伤寒杆菌都是沙门氏菌属的肠道杆菌,除有各自特异的鞭毛抗原d、a和b以及菌体抗原特异多糖链外,还含有共同抗原,即菌体抗原的核心多糖成分。这种亲缘关系很近的生物间存在的共同抗原称为类属抗原。而种属上关系极远的生物间也存在的共同抗原,称异嗜性抗原。例如大肠杆菌O₁₄的脂多糖与人的结肠粘膜间,绵羊红细胞与EB病毒间,立克次体与变形杆菌之间均有共同抗原。

3. 交叉反应 一种抗体除了与相应的抗原结合外,还能与具有相同或相似抗原决定簇的共同抗原结合发生的反应称交叉反应。例如甲、乙两菌间有共同抗原存在,针对甲菌的刺激所产生的抗体除能与甲菌结合外,还能与乙菌的相同抗原决定簇结合,产生交叉反应;也能和其他抗原上构型相似的另一抗原决定簇发生交叉反应,但由于抗原决定簇与抗体之间并不完全吻合,故结合力较弱。血清学诊断时应考虑并排除交叉反应的干扰,以免造成误诊。有时也利用交叉反应的原理对某些疾病进行血清学诊断。

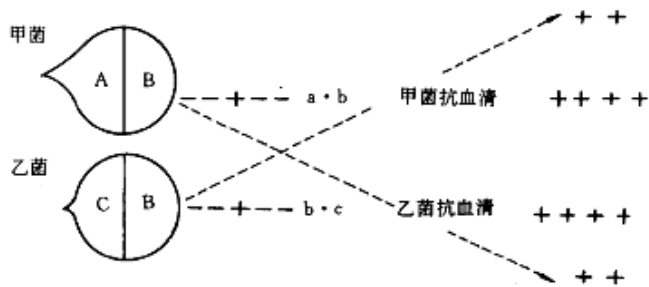


图 2-3 共同抗原和交叉反应

第三节 抗原的分类

抗原的分类方法有多种,一般按如下几种方法分类。

(一) 根据抗原物质的化学性质分类

按抗原化学性质不同,有蛋白质抗原、多糖抗原、脂蛋白抗原、糖蛋白抗原、核蛋白抗原等。

(二) 根据抗原的来源分类

1. 外源性抗原 外源性抗原包括各类病原微生物、动物蛋白、植物蛋白等异种抗原,同种不同个体间的红细胞血型抗原和主要组织相容性抗原等。

2. 内源性抗原 内源性抗原包括前节所述的各种自身抗原。此类抗原常是引起自身免疫现象或自身免疫性疾病的主要原因。

(三) 胸腺依赖抗原与非胸腺依赖抗原

根据抗原刺激机体产生抗体时是否需 T 淋巴细胞的辅助,分为胸腺依赖抗原(thymus dependent antigen, TD - Ag)和非胸腺依赖抗原(thymus independent antigen, TI - Ag)。

1. 胸腺依赖抗原 这类抗原刺激机体时,必需有辅助性 T 淋巴细胞(T_H)和巨噬细胞的参与,才能诱导机体产生相应的抗体或致敏淋巴细胞,因此称这类抗原为胸腺依赖抗原或 T 细胞依赖性抗原。天然抗原,如人血清球蛋白、牛血清白蛋白、卵白蛋白、外毒素、红细胞、白细胞等多为 TD - Ag。TD - Ag 有下述特点:①分子较大,结构复杂;②抗原决定簇种类较多,但它们在抗原分子上的分布极不规则,且比较稀疏,不能直接启动 B 淋巴细胞活化;③在 T_H 和巨噬细胞参与下,既可引发体液免疫应答,也可引发细胞免疫应答;④由 TD - Ag 所引发的免疫应答具有记忆性,所产生的抗体有类别转换;初次刺激机体时,引起以 IgM 为主的初次应答;再次刺激机体时则引起以 IgG 为主的、持续时间长的再次应答。

2. 非胸腺依赖抗原 非胸腺依赖抗原刺激机体时,不需辅助性 T 淋巴细胞和巨噬细胞的参与,可以直接诱导 B 细胞活化,引起抗体产生。天然的 TI - Ag 种类较少。细菌脂多糖、肺炎球菌荚膜多糖和聚合鞭毛素等均为 TI - Ag。TI - Ag 有如下特点:①其抗原决定簇结构简单、均一,多重复排列于抗原表面;②能直接启动 B 淋巴细胞活化,不需 T_H 细胞和巨噬细胞的

辅助;③只引发体液免疫应答,不诱发细胞免疫应答;④主要引起 IgM 类抗体产生;⑤由 TI-Ag 引发的免疫应答不具有免疫记忆性。

第四节 医学上重要的抗原

一、病原微生物及其产物

1. **各类病原微生物** 各类病原微生物均为良好的抗原,如各类细菌、病毒、立克次体、螺旋体及真菌等。它们虽然结构简单,但化学组成相当复杂,可以说,每种病原微生物都是具有多种抗原成分的复合体。例如肠道杆菌具有菌体抗原(O 抗原)、鞭毛抗原(H 抗原)、表面抗原(K 抗原、Vi 抗原)、菌毛抗原等。由于每类或每种病原微生物均具有其特异抗原,因此,可以使用免疫学方法,鉴定由患者的各种标本分离出的病原微生物,以诊断传染或传染病。机体在受到各类病原微生物感染的过程中,病原体在机体内作为抗原,能刺激机体的免疫系统,产生相应的抗体或/和致敏淋巴细胞。临床常以测定患者血清中的特异性抗体或测定患者血中的特异性可溶性抗原,以辅助诊断传染病或其他疾病。在免疫防御方面,常将病原微生物的毒力减弱或消除,但仍保留其抗原性,制备疫苗给人群作预防注射或接种,以提高人群的特异性免疫力,控制传染病的流行。

2. **外毒素** 外毒素是某些病原性细菌的合成代谢产物。多数致病性革兰阳性细菌在生长代谢过程中将外毒素分泌到菌细胞外的周围环境中;某些致病性革兰阴性细菌产生的外毒素则存在于细胞质内,当细菌细胞裂解时释放出来。

外毒素为蛋白质,除对机体有强烈的毒性外,还具有很强的抗原性。外毒素能刺激机体产生相应的抗体——抗毒素。

3. **类毒素** 类毒素是外毒素经用 0.3~0.4% 甲醛溶液在一定条件下人工处理后,使其丧失毒性,但仍保留抗原性的生物制品。最常见的类毒素制品有白喉类毒素和破伤风类毒素,分别用来预防白喉流行和防止因外伤感染发生破伤风。类毒素所诱发机体产生的抗毒素能中和相应外毒素的毒性作用,主要是抗毒素与相应外毒素结合后能阻止外毒素与易感细胞上的相应受体结合,阻断其发挥毒性作用。

二、动物免疫血清

将类毒素注射给动物(如马),可生产大量的抗毒类。临床上可将这种动物来源的抗毒素(亦称动物免疫血清)注入人体,治疗或应急预防产生外毒类的病原菌引起的传染,如白喉、破伤风等。含抗毒素的免疫马血清针对相应外毒素或类毒素而言,它起抗体作用;对人体来说,因是异种物质,它又是抗原,能引起机体产生抗马血清的抗体。一个体内已产生抗马血清抗体的人若再次接受含抗毒素的马血清注射时,可能发生过敏性休克,严重者引起死亡。因此在使用这类制品之前,必须做皮肤过敏试验。

三、红细胞血型抗原

人类不同个体之间由于遗传基因的差异,红细胞膜上存在着不同的糖肽或蛋白质抗原。