

- 免疫学基础
- 神经系统免疫特殊性
- 肌肉的免疫性疾病
- 神经肌肉接头的自身免疫性疾病
- 周围神经病与免疫
- 脑、脊髓的免疫学
- 神经系统肿瘤
- 系统性自身免疫病与神经系统损害
- 免疫缺陷与慢病毒感染
- 免疫治疗
- 神经免疫研究的进展



袁锦楣 主编

临床

神经免疫学

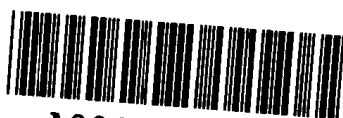
北京科学技术出版社

临床神经免疫学

袁锦楣 主编

吕传真 阮旭中 副主编

7-26119



A0043293

北京科学技术出版社

285580

(京)新登字207号

临床神经免疫学

袁锦楣 主编

北京科学技术出版社出版

(北京西直门南大街16号)

邮政编码:100035

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

河北省固安印刷厂印刷

787×1092毫米 16开本 18.75印张 468千字

1992年4月第一版 1992年4月第一次印刷

印数1—4800 册

ISBN 7-5304-0963-8/R·152 定价:10.60元

内 容 简 介

本书内容包括三部分：第一部分是基础，主要讲述了免疫学的基本理论及神经系统的免疫特性。第二部分是临床，包括肌肉、神经肌肉接头、周围神经、脑及脊髓、肿瘤、系统性自身免疫病、免疫缺陷与慢性病毒感染等。这部分内容实用为主，兼顾提高，以满足广大医务人员临床的需要，每一章节均介绍了国内外最新的进展及研究成果。

每章后列出了主要参考文献，以便进一步探索。

本书是神经内科、外科、儿科、检验科医师们的必备参考书。也可供精神科医师、免疫、生理、生化、病理生理等基础医学工作者及学生们参考。

前 言

临床神经免疫学是免疫学与神经病学的边缘学科，它涉及许多免疫学的基本理论，但又密切联系临床神经病学中的具体问题。由于我国从事基础理论研究的人员与临床医务人员之间交流还不够充分；再加上神经系统又具有本身的免疫特异性，不同于一般的临床免疫学，因此，增加了这门学科的特殊性及难度。70年代以来，国外已出版了不少神经免疫学或临床神经免疫学专著，而我国这一领域还是一片处女地。广大医务人员迫切地要求出版我国自己的“临床神经免疫学”。编者们深感到这是一个艰巨的任务，但迫于形势的需要，我们五个医药院校，联合编写了这本书。虽然我们尽量做到每一章节的编者即是有关章节内容的专家，但由于神经免疫学的发展日新月异，难免有疏漏或不当之处。加之本书编写者23名之多，虽然编写前主编们对编写目的、内容进行过多次研究、讨论，并规定了编写大纲及体例，全书编写完成后又经主编进行了审核，但限于编者的经验、水平以及时间的仓促，编写这样一本专业性较强、难度较大的专著，错误之处定有不少。好在我们的目的，只是为了促进我国神经免疫学的发展而抛砖引玉，如果能通过本书的出版引起医学界对临床神经免疫学的兴趣或重视，我们的目的也就达到了。不足之处欢迎读者批评指正。

编 者

1991年3月1日北京

作者名录 (以笔画为序)

- 丁桂凤 北京医科大学免疫教研组
方思羽 武汉同济医科大学同济医院神经科
王象昌 北京医科大学第一医院神经外科
王宏毅 武汉同济医科大学同济医院神经科
毛仁玲 上海医科大学神经病学研究所
乔健 上海医科大学神经病学研究所
吕传真 上海医科大学神经病学研究所
孙嘉斌 上海医科大学神经病学研究所
阮旭中 武汉同济医科大学同济医院神经科
许予明 北京医科大学第一医院神经科
肖保国 上海医科大学神经病学研究所
陈仁 首都医学院微生物及免疫教研组
陈清棠 北京医科大学第一医院神经科
沈关心 武汉同济医科大学同济医院中心实验室
张苏明 武汉同济医科大学同济医院神经科
张福林 上海医科大学神经病学研究所
李颖异 北京医科大学第一医院神经科
范少光 北京医科大学生理教研组
郝中顺 上海医科大学神经病学研究所
殷慧君 北京医科大学人民医院小儿科
徐文桢 成都华西医科大学附属医院神经科
袁锦楮 北京医科大学第一医院神经科
蒋雨平 上海医科大学神经病学研究所

促进我国神经系统免疫学的发展

代 序

神经免疫学在神经病学中,是一门较新兴的学科,它在我国起步更晚,但近年来发展颇快,因为它无论在临床上或科学研究上,都同神经病学有广泛的关系。神经系统的免疫反应,不能用全身免疫来解释,因为神经系统存在血脑屏障,所以它有相对的独立性。在神经系统的疾病中,有神经系统自身免疫性疾病,也有一些疾病虽不一定是神经系统自身免疫性疾病,但免疫因素参与了这类疾病的发生与发展,例如癫痫和脑血管病。另有些过去传统认为与免疫无关的疾病,近年来也发现免疫因素可能在它们的发病或发展过程中起重要作用,例如肌萎缩侧索硬化。如将免疫学作为一种技术则更被广泛地应用于许多神经系统疾病。免疫学与精神科疾病也有密切关系,如精神应激对免疫系统就有重大影响。此外,免疫与许多内科疾病、儿科疾病也密切相关,如许多心身疾病,像原发性高血压、动脉粥样硬化、支气管哮喘、糖尿病、溃疡病、恶性肿瘤、类风湿性关节炎等。主要见于儿童的亚急性全脑炎,这与免疫缺陷有关。

由上可知,神经免疫学在神经病学中将成为一门重要学科。神经病学的发展将更多地依赖神经免疫学的发展。我国神经免疫学虽起步晚但发展快,当然与国外相比,仍有较大差距。目前国外已有许多神经免疫学及临床神经免疫学的专著,这些专著国内读者虽可借鉴,但原著在国内获得较晚,而且很少结合国内情况,又受到语种的限制。所以,为了我国更好地发展神经免疫学,在国内出版神经免疫的专著,甚有必要。袁锦楣、吕传真、阮旭中教授等为了适应这种需要,联合国内多位从事这项事业的专业人员,共同执笔写了《临床神经免疫学》这本专著。此书包括三大部分:(1)免疫学基础。主要叙述了它的基本理论及神经系统的免疫特性。(2)临床。包括神经系统自身免疫病,多种系统性自身免疫病的神经系统合并症、免疫缺陷和慢病毒感染等神经免疫问题。(3)进展。介绍了国内外这项专业近年来的研究成果及进展。有神经内分泌调节,包括应激对免疫系统的影响,单克隆抗体,免疫细胞化学技术在神经科的应用等。每章后列出主要参考文献,以便读者进一步探索。

相信此书可作为神经科、神经外科、精神科、内科、儿科、检验科的医师们的重要参考资料;并可供免疫、生理、生物化学、病理生理等基础医学工作者参考;也可作为医学生的参考读物。

陈学诗

目 录

第一章 免疫学基础	(1)
第一节 抗原	(1)
第二节 抗体	(7)
第三节 补体系统	(10)
第四节 免疫系统	(11)
第五节 免疫应答	(15)
第六节 超敏反应	(18)
第二章 神经系统免疫特殊性	(21)
第一节 血—脑—脑脊液屏障与免疫	(21)
第二节 中枢神经系统免疫特免性和特殊性	(26)
第三节 中枢神经系统的免疫活性细胞及其临床意义	(28)
第四节 脑脊液免疫球蛋白、自身抗体及其临床意义	(33)
第五节 神经系统对免疫功能的调节	(40)
第三章 肌肉的免疫性疾病	(47)
第一节 实验性变态反应性肌炎	(47)
第二节 多发性肌炎与皮肌炎	(49)
第三节 强直性肌营养不良的免疫学改变	(57)
第四章 神经肌肉接头的自身免疫性疾病	(60)
第一节 神经肌肉接头的解剖与功能	(60)
第二节 Lambert—Eaton综合征与突触前膜抗体	(67)
第三节 乙酰胆碱受体和乙酰胆碱受体抗体	(69)
第四节 重症肌无力与肌无力综合征	(75)
第五节 神经肌肉接头病的免疫学进展	(80)
第五章 周围神经病与免疫	(85)
第一节 实验性变态反应性神经炎	(85)
第二节 急性炎症性脱髓鞘性多神经根炎	(88)
第三节 慢性炎症性脱髓鞘性多神经炎	(100)
第四节 急性炎症性脱髓鞘性多神经根炎变异型	(104)
第五节 单克隆丙球蛋白伴周围神经病	(107)
第六节 POEMS综合征	(115)
第七节 带状疱疹与免疫机能	(116)
第六章 脑脊髓病的免疫学	(123)
第一节 实验性变态反应性脑脊髓炎	(123)
第二节 脱髓鞘脑病	(128)

第三节	多发性硬化	(134)
第四节	癫痫	(150)
第五节	发作性睡病	(156)
第六节	偏头痛的免疫学	(158)
第七节	脑血管病的免疫学改变	(161)
第八节	Alzheimer病与免疫	(166)
第九节	肌萎缩侧索硬化免疫研究的进展	(168)
第十节	Borrelia burgdorferi螺旋体病	(171)
第七章	神经系统肿瘤	(179)
第一节	胶质瘤的免疫学	(179)
第二节	肿瘤的非转移性神经系统综合征	(188)
第三节	脑转移性肿瘤及其免疫组织化学	(194)
第八章	系统性自身免疫病与神经系统损害	(202)
第一节	系统性红斑狼疮	(202)
第二节	进行性系统性硬化征	(205)
第三节	干燥综合征	(208)
第四节	过敏性血管炎	(212)
第五节	白塞氏综合征	(215)
第六节	其他免疫性疾病	(218)
第九章	免疫缺陷与慢病毒感染	(225)
第一节	伴发于免疫缺陷的神经系统合并征	(225)
第二节	获得性免疫缺陷综合征的神经系统损害	(228)
第三节	神经系统慢病毒感染	(235)
第四节	亚急性硬化性全脑炎	(238)
第五节	皮质纹状体脊髓变性	(241)
第十章	免疫治疗	(245)
第一节	免疫治疗的一般概念	(245)
第二节	免疫增强治疗法	(246)
第三节	免疫抑制疗法	(247)
第四节	免疫治疗的展望	(251)
第十一章	神经免疫研究的进展	(255)
第一节	临床神经免疫学的进展	(255)
第二节	神经、内分泌和免疫系统间的关系——神经免疫调节	(258)
第三节	单克隆抗体技术在神经病学研究中的应用	(269)
第四节	免疫组化技术在神经病理学中的应用	(281)

第一章 免疫学基础

本章的内容安排是为了给本书读者，特别是临床医生阅读后面各章节提供些方便，对临床神经免疫学涉及的免疫学基础知识予以概括性的归纳与复习，以便于读者查索、理解后续各章中可能出现的有关的基础方面的问题。

免疫学是在迅速发展中的一个学科，用日新月异来形容它的变化并不为过。为了前述的目的，本章在编写中不“求新、求全”，不受本学科系统性的限制，文字配合以图解式的插图，以期易于理解。对于有关问题希望深入、仔细地了解的同志们可再进一步阅读有关的书刊杂志。

免疫的概念是指机体识别和排除抗原性异物的功能，即机体区分自己和非己的功能。使人致病的各种病原体是抗原性异物；无致病性的花粉、药物甚至食物对某些人也可以是抗原性异物，正常机体内经常出现的衰残细胞以及偶尔突变出现的癌细胞也属于非己的抗原性异物。由此可见，通过识别和清除这些抗原性异物，可以维持机体内部的相对的自身稳定。

免疫是从研究人体抗感染即抗病原微生物的抵抗力开始的，尽管目前免疫已远远超过了单纯抗感染的狭隘范畴。抗感染的抵抗力，有的天生即具有，即在种系进化过程中形成，经遗传而获得的，称为先天性免疫，因其并非专门针对某一种病原微生物，故又称为非特异性免疫。例如人皆具有的血脑屏障、吞噬细胞及体液中的杀菌物质，并非专针对某一病原微生物，均属于非特异性免疫的物质基础。另一种抗感染抵抗力，是个体在生活中受病原微生物感染或接种疫苗而获得的免疫称为获得性免疫。接受病原微生物（异物性抗原）刺激的个体才能形成这种免疫，并且仅仅针对该种病原微生物引起的疾病，故又称为特异性免疫。

通常所提的免疫即指特异性免疫，本章介绍的免疫亦仅限于特异性免疫。

没有抗原性物质的刺激，没有机体的应答就不会形成特异性免疫，也不会表现出免疫效应。因此，本章将先后介绍什么是抗原性物质，它需要具备哪些条件；机体为什么能识别抗原，执行免疫功能的免疫系统由哪些组织与细胞组成；免疫系统怎样发挥免疫效应的；发挥免疫效应对机体的利与弊等等问题。

第一节 抗原

抗原（antigen）是指能与相应克隆的淋巴细胞上独特的抗原受体特异性结合，诱导（活化或抑制）淋巴细胞发生免疫应答的物质。所谓克隆（clone）曾译作无性繁殖细胞系，是指由一个祖先细胞分裂繁殖（非有性繁殖）而形成的一簇细胞纯系。同一克隆中的细胞，如无突变发生，其基固是完全相同的。一旦发生突变，其后代即形成新的细胞克隆。

按照Burnet的克隆选择学说，在胚胎时期体内已具有识别各种抗原的、即具有各种抗原受体的免疫细胞克隆。但在胚胎时期某一克隆与相应抗原（自身的各种可与之接触的细胞

或其它物质以及外来物质)接触后,被诱导而产生负免疫应答,即该克隆被消除或抑制,成为禁忌克隆。此个体在出生、成长后对曾在胚胎期接触过的抗原物质不再发生正免疫应答,形成免疫耐受性。这样就可以解释为什么在正常情况下机体不会对自身组织发生免疫应答(免疫应答通常指正免疫应答)(图1-1)。

在个体出生之后,抗原性异物与相应克隆的淋巴细胞上的独特的抗原受体相结合,会诱导淋巴细胞发生正免疫应答,产生出抗体或/和致敏淋巴细胞,发挥免疫效应,(图1-2)。

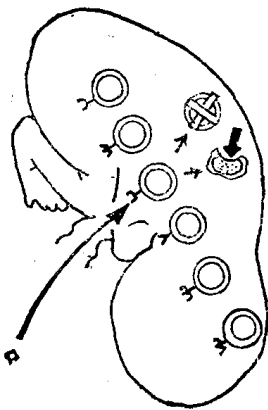


图 1-1 胚胎时期受某抗原刺激,相应的细胞克隆被消除或抑制

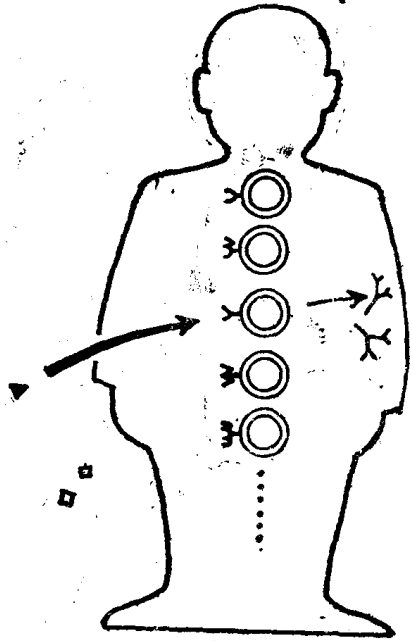


图 1-2 个体出生后受抗原刺激时,相应的细胞克隆被诱导活化,产生出免疫应答产物

由此可见,机体所以能够区分自己和非己,有赖于体内的相应免疫细胞克隆是否存在。凡已被消除或抑制的细胞克隆(禁忌克隆),不再对自身的正常成分发生正免疫应答,即能识别该成分为自己;而在出生后仍存在于体内的克隆,可对外来的抗原性异物、自身衰残或突变的细胞发生免疫应答,表现为识别出非己。

仅就正免疫应答而言,抗原的概念可理解为:能刺激机体发生免疫应答,产生出抗体或/和致敏淋巴细胞,即应有免疫应答产物出现;并能与免疫应答产物在体内或/和体外发生特异性反应的物质(图1-3)。这里涉及两种性能:一是能引起免疫应答—具有免疫原性;二是能与免疫应答产物相互作用起反应—具有免疫反应性(反应原性)。通常所说的抗原即指兼备这两种性能的物质,也称为完全抗原。

有些简单的有机分子,分子量多小于 4000dal,它本身不能引起免疫应答,但能与免疫应答产物结合,即无免疫原性,有免疫反应性,这样的物质称

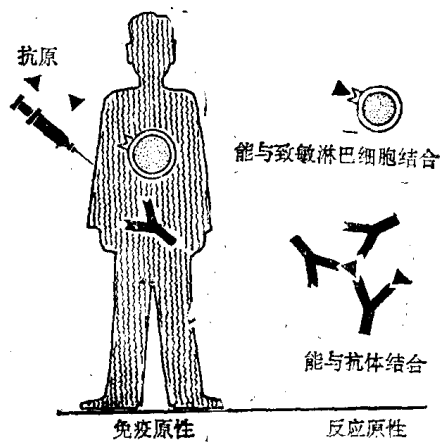


图 1-3 抗原刺激机体发生免疫应答,并能与免疫应答产物在体内或体外发生特异性免疫反应

为半抗原(hapten)。半抗原与蛋白载体(carrier)结合后可获得免疫原性。某些药物或其降解产物、日用品或生产资料中的某些化学物质,多属半抗原。当其在某些人体内与机体的蛋白成份结合获得免疫原性时,可引起免疫应答,可能是这些人对其过敏的原因之一。

一、抗原物质所需具备的条件

某物质是否能成为抗原,首先由它本身的某些性质所决定,至于在某一具体个体中能否引起免疫应答,又取决于宿主和一些具体条件。一般而言,有关抗原物质本身必须具备的性质有:

(一) 异物性 异物性是指抗原与所刺激的机体的自身物质的差异。从前面讲过的“自己”、“非己”来判断,可以说“非己即异”。抗原与机体的种系关系越远(如人和病原微生物)其抗原性就越强;种系关系较近(如鸡与鸭)其抗原性相对也弱。自身物质一般也无抗原性,但与淋巴细胞从未接触过的自身物质(如晶体蛋白)或理化性质发生了改变的自身物质,也属于非己物质。这是因为能识别它们的(细胞表面有相应的独特的抗原受体的)克隆仍存在于体内的缘故。可见这里讲的异物性并非专指来自体外的物质,而是包括了该个体的免疫细胞在胚胎期从未与之接触过的自身物质或发生了改变的自身物质。参阅本节的附

(二) 大分子 凡具有抗原性的物质,其分子量一般大于10000dal,个别的大于100000dal。总的规律是分子量越大,抗原性越强。这可能与分子量大的物质结构和成份复杂,在体内存留时间较长,不易被迅速降解有关。但也有例外,分子量仅5734dal的胰岛素也有抗原性。

(三) 化学性质及结构的复杂性 蛋白质、尤以其中含有大量芳香族氨基酸(如酪氨酸)的蛋白质抗原性最强。以非芳香族氨基酸(即直链氨基酸结构)为主的蛋白质,如明胶,其分子量虽高达100000dal左右,但其抗原性很弱。

有些多糖对某些种属动物有强抗原性,但对另一些种属动物却无免疫原性。

核酸的抗原性很低,但与蛋白载体结合后可获得免疫原性,刺激机体产生抗核抗体,后者可见于多种自身免疫病患者。

脂类一般无抗原性。

除抗原物质本身的条件之外,机体方面的有关因素以及抗原物质进入机体的途径和数量多少也影响到免疫效果。例如对同一抗原物质而言有些个体表现为高免疫应答;而另一些则表现为低免疫应答。据认为这种差异也是由遗传所决定的。又如机体的健康和营养状况也是影响免疫应答的重要因素。在进行人工免疫时,多数抗原(脊髓灰质炎糖丸疫苗等除外)非经口注入体内方可引起免疫应答,并且疫苗的剂量、接种的次数、有无免疫佐剂均影响免疫应答。例如在建立变态反应性脑脊髓炎实验动物模型时,必须用适量抗原(脑和脊髓组织)与佐剂相混和注射后方能造成病变。

二、抗原物质的特异性

特异性是免疫应答的一个重要特征。抗原的特异性既表现在免疫原性上,也表现在免疫

反应性上。前者是指某一特定抗原只诱导具有相应抗原受体的细胞克隆活化，发生免疫应答，只产生出针对该抗原的独特的免疫应答产物（抗体或/和致敏淋巴细胞）。后者是指某一特定抗原只与其相应的免疫应答产物特异性地结合而出现反应（如抗原抗体反应）。就完全抗原而言，免疫原性的特异性决定了免疫反应的特异性。有人将抗原和抗体的特异性比喻钥匙和锁的关系。

“一把钥匙开一把锁”，表明钥匙和锁都有特异性。就钥匙而言，它的特异性是由什么决定的呢？决定其特异性的关键是钥匙齿的大小、高低和多少。

抗原分子虽大至 10 000~100 000dal，但决定其特异性的却非整个分子，而是其中很小一部分，可以由几个氨基酸、单糖或核苷酸残基所组成。

决定抗原特异性的是什么，这个问题由Landsteiner用很出色的实验作出了回答。他经实验证明，决定抗原特异性的，只是抗原分子上的某些特殊化学基团。例如他用对氨基苯甲酸、对氨基苯磺酸与对氨基苯砷酸等半抗原进行的实验表明，决定各该半抗原特异性的只是其中的 $-\text{COOH}$ ， $-\text{SO}_3\text{H}$ ， $-\text{ASO}_3\text{H}_2$ 等化学基团。

抗原性物质表面决定该抗原特异性的特殊化学基团称为抗原决定簇(antigenic determinant)，它是决定免疫应答和免疫反应具有特异性的物质基础。

一个抗原分子可以有一种，也可以有多种，有一个或多个抗原决定簇。抗原决定簇位于抗原分子表面时易于被淋巴细胞接触、识别。在分子内部处于隐蔽状态的抗原决定簇，只有经理化因素处理暴露之后才能发挥决定簇的功能。当蛋白质变性时可失去原有的某些特异性（决定簇消失或改变），出现新的特异性（决定簇）。

让我们返回到钥匙和锁的例子中来。一把锁有时可被另一把钥匙打开，那么这两把钥匙之间一定存在有某些相似之处，特别是在决定“特异性”的齿部。抗原除与相应的抗体发生特异性反应之外，有时也和其它抗体结合发生反应，后一情况称为交叉反应，以区别于特异性反应。

为什么会发生交叉反应呢？从抗原方面来分析的话，引起上述两种抗体产生的抗原性物质虽属不同，但其中均含有多种抗原分子。若是在这些抗原分子中有一种或几种相同的抗原分子（共同抗原），那么就会发生交叉反应。若是从更为精确的水平来考虑交叉反应时，一种抗原分子A如带有若干抗原决定簇，就可以刺激机体产生含有各决定簇抗体的抗A抗血清。如另一抗原分子B，只要与A的某一个决定簇相同，那么抗原B会同抗A抗血清也发生反应（图1-4）。利用交叉反应的道理，可以使用易于获得的抗原代替难于制备的抗原作血清学反应

诊断某些疾病。例如用变形杆菌代替立克次体的外-斐氏反应，用牛心肌类脂质代替梅毒螺旋体的华氏反应和康氏反应等等。某些病原微生物与人的某些组织有共同的抗原成份，据此又可解释某些疾病的发病机制。如溶血性链球菌的某些抗原成分，分别与肾小球基底膜和心肌组织有共同抗原，因此当受该菌感染并产生相应抗体时，这些抗体可与这些组织发生交叉反应，引起组织损伤，发生急性肾小球肾炎或风湿病。

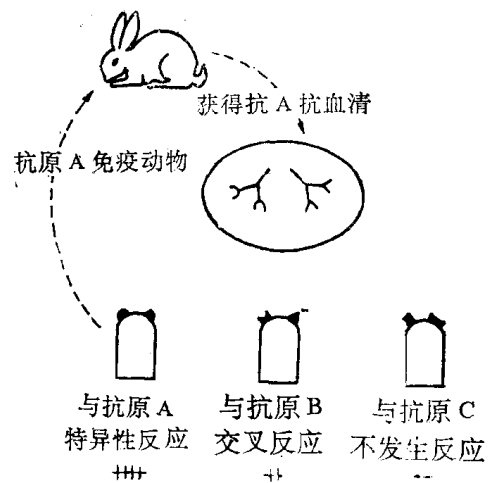


图 1-4 特异性反应和交叉反应

三、医学上的重要抗原

抗原按其来源与机体的亲缘关系可分为异种抗原、同种异型抗原和自身抗原三大类(图1-5)。

(一) **异种抗原** 指来自另一物种的抗原性物质。各种微生物及其代谢产物(如细菌、病毒、螺旋体、立克次体、衣原体及细菌的外毒素和酶等代谢产物),免疫异种动物制备的抗血清(如马血清),对人而言均系异种抗原。

(二) **同种异型抗原** 指来自同种而基因型不同的个体的抗原性物质。人类的红细胞(如ABO血型系统, Rh血型系统)、各种有核细胞及白细胞(如HLA系统, 参见本节附一)和免疫球蛋白(如Gm、Am、Km)均有同种异型抗原。

(三) **自身抗原** 指能引起自身免疫应答的自身组织成分。如在胚胎期从未与自身淋巴细胞接触过的隔绝成分(晶体蛋白、脑组织、精子等);又如虽非隔绝,但受感染或理化因素作用使其构型发生变化(出现新决定簇)的自身成分(参见本节附二)。

抗原除上面介绍的按其来源和与机体亲缘关系的分类之外,尚可按其有无免疫原性分为完全抗原和半抗原,按其化学性质分为蛋白质抗原和多糖抗原等;按其来源分为天然抗原、人工抗原和合成抗原。近来有按其引起免疫应答(指产生抗体的体液免疫应答)时是否需要T细胞的辅助而分为胸腺依赖性抗原(thymus-dependent antigen, TD抗原)和非胸腺依赖性抗原(thymus-independent antigen, TI抗原)。如血细胞、血清成分、细菌等绝大多数抗原均为TD抗原。

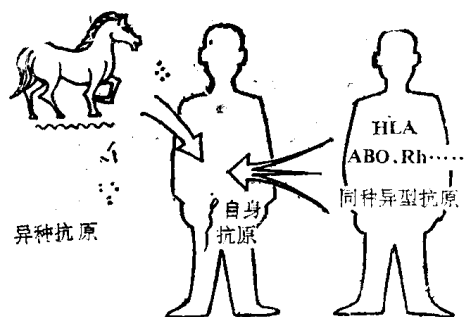


图 1-5 异种抗原、同种异型抗原和自身抗原

附一 人类白细胞抗原

在同种系不同个体之间进行组织或器官移植时发现,移植物的存活与否,是由受体与存在于移植物细胞表面的某些抗原能否相容而决定的。这些抗原称为组织相容性抗原(histocompatibility antigen),亦称为移植抗原,是由主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)编码的。在鸟类与哺乳类动物中均发现有MHC,在人称为HLA,小鼠称为H-2,狗称为DLA。

在人类有核细胞第六对染色体的短臂上,有一组密切连锁的基因群(即MHC)编码HLA(human leucocyte antigen)系统的抗原。已知其中有7个连锁的基因位点,分别命名为HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-D、HLA-DR、HLA-DQ和HLA-DP。各位点上均有复等位基因,且又均为共显性。这些同大家所熟悉的ABO血型抗原系统仅由一个基因位点、三个等位基因(且有隐性基因在内)编码,表达出四种血型相比,要复杂得多。几乎可以说,在人类中,除同卵孪生者之外,不同个体的HLA是不完全相同的,这也是移植物难于长期存活的关键所在。

HLA按其分子结构、组织分布及功能的不同分为三类基因，编码三类MHC产物。由HLA-A、B、C位点基因编码的产物称为Ⅰ类抗原。全部有核细胞表面均有此类抗原，尤以淋巴细胞表面为最多，肝、肺、肾次之，脑及骨骼肌仅有少许。人的绒毛膜滋养层无HLA-A、B、C成分的表达。由HLA-D(DR、DQ、DP)位点基因编码的产物称为Ⅱ类抗原，其分布不如Ⅰ类抗原广泛，主要表达在B淋巴细胞、巨噬细胞和其它抗原递呈细胞(如皮肤的郎格罕细胞)等的细胞表面。与补体C₃转化酶有关的几种成分(C₂、C₄及B因子)由Ⅲ类基因编码，故称为Ⅲ类抗原。

Ⅰ类抗原是引起移植排斥的主要抗原，但更为重要的生理功能是对细胞毒性T(T_c)细胞的识别功能起制约作用。例如在抗病毒感染中，致敏的T_c细胞必需在识别Ⅰ类抗原的前提下识别病毒抗原，发挥杀伤靶细胞(病毒感染的细胞)的效应。Ⅱ类抗原与免疫应答及免疫调节有关。T_H细胞对抗原刺激的应答，必需先通过细胞表面的受体来识别抗原递呈细胞上的Ⅱ类抗原分子。在T_H细胞和B细胞相互作用过程中，T_H细胞也必需识别B细胞表面的Ⅱ类抗原，故Ⅱ类抗原与机体免疫应答的发生与调节密切相关。几种补体成分也由MHC编码，因此被命名为Ⅲ类抗原。

附二 自身抗原

在本节(第一节 抗原)的开头，已经按克隆选择学说解释了机体的免疫系统(免疫细胞)怎样区别自己和非己。在“医学上的重要抗原”中又提到自身抗原。这里拟对自身的组织成分为什么会被识别为非己，再进一步加以说明。

既然在胚胎时期，与自身组织接触过的抗原特异性淋巴细胞(即表面有独特的抗原受体的淋巴细胞)已成为禁忌克隆，那么自身抗原又如何引起免疫应答呢？原来自身成分当中，有的与淋巴细胞处于隔绝状态(如晶体、脑、眼色素层等)或在出生后、成年后方才出现(如精子)。因此，相应的抗原特异性淋巴细胞从未曾与之接触，当然不会成为禁忌克隆。而含有这些隔绝抗原的组织受到损伤时，释放出来的成分(从隔绝状态中暴露出来)就会与相应的抗原特异性淋巴细胞接触，引起免疫应答。(图1-6a)

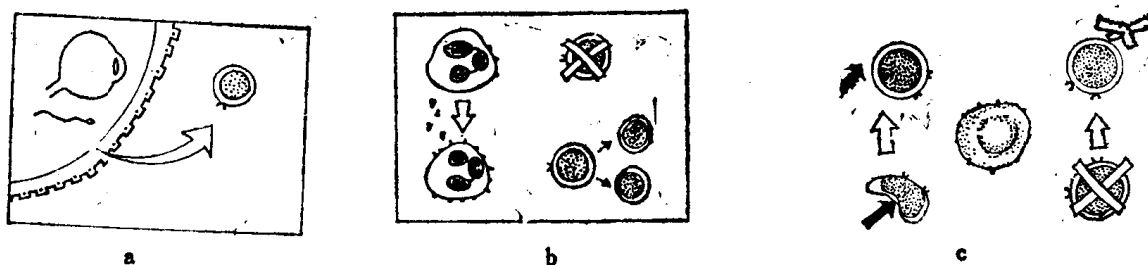


图 1-6 自身免疫的发生 a.隔绝抗原的释放；b.自身成分的改变；c.禁忌克隆的解禁

另一种可能是原为自身成分，由于合成上的缺陷或溶酶体酶异常的破坏作用，产生出新的抗原决定簇，同样会与相应的抗原特异性淋巴细胞结合启动免疫应答。物理、化学或生物(以病毒感染为多)因素也可使自身成分(血浆蛋白、血细胞及皮肤、粘膜、心肌、肝组织的细胞等)发生有异于正常的构型而成为“非己”。如某些药物半抗原与血细胞结合即可产生这种效果。(图1-6b)

上面两种情况，不论是隔绝（隐蔽）抗原的释放，或是自身成分的改变，都是抗原方面的异常。当抗原特异性淋巴细胞方面发生异常时，自身成分虽毫无异常变化，也可启动免疫应答。抗原特异性淋巴细胞，在胚胎时期与其接触后已成为禁忌克隆，即被消除或处于被抑制状态。当自身稳定机制失调时，禁忌克隆解禁，恢复了与自身成分反应的能力。此外，抗原特异性淋巴细胞克隆，可因理化或生物因素的影响或细胞突变，使其失去原有的识别能力，并误认自己为异己引发免疫应答。例如自身免疫性溶血性贫血患者的红细胞并无异常，但体内却产生了抗红细胞自身抗体，就属于抗原抗异性淋巴细胞识别能力发生改变所致。（图1-6c）

第二节 抗 体

抗体（antibody, Ab）和免疫球蛋白（immunoglobulin, Ig）这两个名词常被混同使用，但两者涵义不同。抗体是指能与相应抗原特异性结合的、具有免疫功能的球蛋白，这是一个生物学的和功能的概念。免疫球蛋白则是指具有抗体活性（能与抗原特异性结合）或化学结构与抗体相似（无抗体活性）的球蛋白。显然后者是化学的和结构的概念，它包括了抗体，也包括了骨髓瘤、巨球蛋白血症、冷球蛋白血症等患者血清中出现的异常免疫球蛋白或免疫球蛋白的亚单位。由此可见，抗体是免疫球蛋白，但免疫球蛋白不一定是抗体。

一、免疫球蛋白的基本结构

免疫球蛋白（以Ig为例）的基本结构如图1-7所示，是由两对（四条）多肽链经二硫键连结而组成。多肽链的氨基端称为N端，羧基端称为C端，其中的一对多肽链由约450个氨基酸组成，分子量约50000dal，故称重（H）链；另一对由约214个氨基酸组成，分子量约25000dal，故称轻（L）链。

H链的氨基酸和糖分子的组成不同，据此将其分为 γ 、 α 、 μ 、 δ 和 ϵ 五类，由它们组成的免疫球蛋白分别称为IgG、IgA、IgM、IgD和IgE。L链同样可分为K和 λ 两型。每个免疫球蛋白分子的两条L链是相同的或为一对K或为一对 λ 。

L链近N端的1/2，H链近N端的1/4，这两段内的氨基酸排列顺序随抗体特异性的不同而有所变化，故称可变区（variable region, V区）。其余的部位，因其氨基酸排列顺序与糖含量比较稳定，故称为恒定区（constant region, C区）。更确切地讲，V区中随抗体特异性不同而变化的并不是一百多个氨基酸的全部，而只是其中比较集中的某些部位的少量氨基酸在随之而变，这些部位称为超变区（hypervariable region）。其实超变区、抗原结合部位及免疫球蛋白的独特型决定簇三个概念是从不同角度反映出的同一结构。

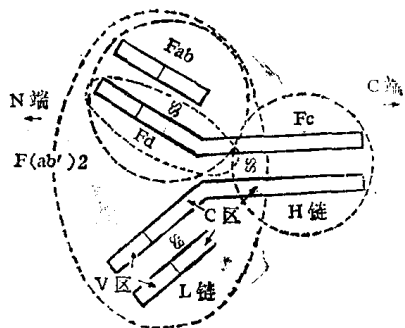


图 1-7 免疫球蛋白的基本结构

二、免疫球蛋白的功能区

免疫球蛋白的H链及L链并非伸直的多肽链，每100个左右的氨基酸残基组成一个环形亚单位称为功能区（domain）。各功能区的命名如图1-8所示，其功能（以IgG为例）见表（1-1）。

三、免疫球蛋白的水解片段

IgG经木瓜蛋白酶水解，可将其H链由二硫键近N端处切断，得到两个相同的Fab片段，（fragment antigen binding）和一个Fc片段，（fragment crystallizable）（图1-9）。每个Fab仍可与抗原结合，但只能结合一个抗原决定簇。当用胃蛋白酶与IgG作用时，可将其H链于二硫键近C端处切开，获得一个具有双价（可与两个抗原决定簇结合）的 $F(ab')_2$ 片段和无任何生物学活性的小分子多肽碎片（pFc'）参见图1-9。

对IgG水解片段的研究，不仅在理论上有助于了解IgG的结构与生物学特性的关系，在

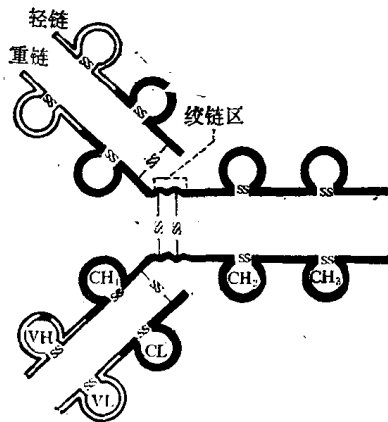


图 1-8 免疫球蛋白IgG的功能区

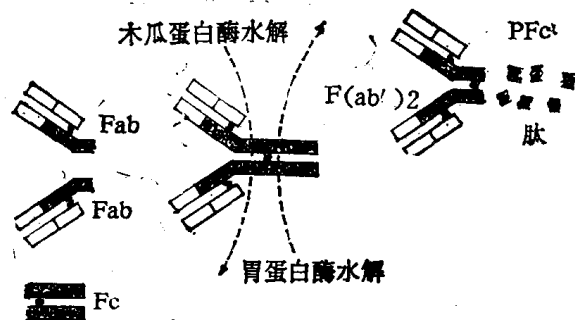


图 1-9 免疫球蛋白IgG的水解片段

表1-1 IgG各功能区的功能

功 能 区	功 能
VH + VL	结合抗原
CH1 (Cr1)	结合C4b
CH2 (Cr2)	固定C1q
CH3 (Cr3)	与单核-巨噬细胞的F _c 受体结合
Cr2 + Cr3	与葡萄球菌A蛋白 (SPA) 结合
	与胎盘滋养层细胞、中性粒细胞
	及K细胞上的F _c 受体结合