

医学免疫学

主编 何球藻 吴厚生

上海医科大学出版社



R392
H62

医学免疫学

主编 何球藻 吴厚生

编者 (按姓氏笔画排列)

王美英 向 荣 刘村兰

汤晓雷 吴厚生 何球藻

张跃建 秦慧莲

秘书 汤晓雷



A0284733

上海医科大学出版社

(沪)新登字 207 号

责任编辑 王琰玫
封面设计 朱仰慈
责任校对 冯佳祺

医学免疫学

主编 何球藻 吴厚生

上海医科大学出版社出版发行

上海市医学院路 138 号

邮政编码 200032

新华书店上海发行所经销

江苏省句容市排印厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 14.75 字数 358 000

1997 年 1 月第 1 版 1997 年 1 月第 1 次印刷

印数 1—4 000

ISBN 7-5627-0353-1/R·333

定价: 23.80 元

前 言

② 《医学免疫学》在高等医学院校作为一门独立课程授课的历史很短,上海医科大学自1987年组建免疫学教研室后,曾先后编写了3本不同层次的教材,包括研究生用的《医学基础免疫学》(1990年)、本科生用的《医学免疫学》(1989年)和大专生用的《免疫学基础》(1994年)。免疫学是一门发展很快的学科,内容浩瀚。通过教学如何使医学生在有限的教学时数中掌握必要的现代免疫学基础理论知识,大家还在探索 and 改革中。近几年来国内外已出版、发行过多本免疫学的参考书和教科书,包括最近我国卫生部定的高等医药院校各类专业本科生使用的《医学免疫学》教材第2版。本来不想再花更多的力量改编原有的教材,但由于各院校教学计划中免疫学教学时数不同,尚无统一的教学大纲,所以在执行教学任务中如何选择教学内容和避免学科之间相关内容的重复,需要根据各校的具体情况取舍。另外,我们认为年轻教师参加编写教材是教学能力训练的一个环节,为使他们得到更多的锻炼和更快的成长,在决定修改原有教材时鼓励他们踊跃参加。事实说明青年教师中蕴藏着巨大的积极性和热情,他们认真学习了兄弟院校编写的教材,广泛阅读了近年来国外的一些免疫学教科书和有关文献,力求在教材中概括反映出近代免疫学进展的内容。通过编写教材极大地丰富和加深了对免疫学基本理论知识的理解,这对他们在讲授免疫学课程时带来莫大的裨益。本着爱护青年教师参加编写教材的积极性和热情,我们在审修教材时未作过多的删简,保留了一些可供参考的内容。为使学生在复习和自学中能掌握好各章节教学的基本要求,本教材附有教学大纲和复习及思考题,并在最末附有本教材使用免疫学名词的中英文对照。

我们的力量和水平是有限的,改编原教材的目的主要在于学习和加深理解,锻炼师资队伍,因此教材中的缺点和不妥之处在所难免,我们衷心希望得到读者和同行的批评和指正。

编 者

1996年4月

目 录

第一章 免疫学概论	1
第一节 免疫的基本概念	1
第二节 免疫学发展简史	2
第三节 免疫学研究的现状和发展趋向	5
第二章 抗原、超抗原和有丝分裂原	7
第一节 抗原	7
第二节 超抗原和有丝分裂原	15
第三节 佐剂	17
第三章 免疫球蛋白	19
第一节 概述	19
第二节 免疫球蛋白的结构	20
第三节 免疫球蛋白的分类和血清型	24
第四节 免疫球蛋白的生物学特性	25
第五节 免疫球蛋白超家族	30
第四章 补体系统	31
第一节 概述	31
第二节 补体系统的活化	33
第三节 补体系统的调节	37
第四节 补体受体及膜结合蛋白	37
第五节 补体系统的生物学功能	37
第六节 补体系统与临床	38
第五章 主要组织相容性复合体	41
第一节 小鼠 H-2 系统	41
第二节 人类 HLA 系统	43
第三节 HLA 两类抗原的生物学特性	45
第四节 HLA 抗原的合成与表达的调控	49
第五节 HLA 的遗传特点和分型技术	50
第六节 HLA 分型在医学实践中的意义	52
第六章 免疫系统	54
第一节 免疫器官及 T 细胞、B 细胞的发育和分化	54
第二节 免疫细胞	63
第三节 免疫分子	71
第七章 细胞因子	72
第一节 细胞因子总论	72
第二节 几种重要的白细胞介素	77
第三节 其他细胞因子	82
第四节 细胞因子与临床	85
第八章 免疫细胞膜分子	87
第一节 白细胞分化抗原	87
第二节 细胞粘附分子	91
第三节 淋巴细胞膜受体	93
第九章 免疫应答	96
第一节 概论	96
第二节 免疫应答过程	97
第三节 T 细胞介导的细胞免疫效应	102
第四节 B 细胞介导的体液免疫	104
第十章 免疫耐受	108
第一节 免疫耐受现象	108
第二节 影响免疫耐受形成的因素	109
第三节 免疫耐受的细胞学基础	110
第四节 免疫耐受的维持和终止	111
第五节 免疫耐受形成的机制	112
第六节 免疫耐受的生物学意义	114
第十一章 免疫应答的调节	115
第一节 抗原的调节作用	115
第二节 APC 的调节作用	115

第三节	抗体的调节作用	116	第二节	浆细胞恶病质	164
第四节	淋巴细胞的调节作用	117	第三节	淋巴细胞白血病	165
第五节	独特型网络的调节作用	117	第四节	淋巴瘤	167
第六节	神经—内分泌的调节作用	118			
第七节	免疫应答的基因调控	119			
第十二章	抗感染免疫	121	第十七章	移植免疫	168
第一节	非特异性免疫的抗感染作用	121	第一节	移植排斥反应的过程及机制	168
第二节	特异性免疫的抗感染作用	124	第二节	移植排斥反应的类型和发生机制	171
第三节	抗各类细菌、病毒感染的免疫特征	125	第三节	防治移植排斥反应的可能措施	173
第十三章	变态反应	129	第十八章	肿瘤免疫	177
第一节	概论	129	第一节	肿瘤的发生	178
第二节	I型变态反应	130	第二节	肿瘤抗原	178
第三节	II型变态反应	134	第三节	肿瘤免疫的效应机制	182
第四节	III型变态反应	136	第四节	肿瘤逃避免疫攻击的可能机制	183
第五节	IV型变态反应	138	第五节	肿瘤的免疫学治疗	185
第十四章	自身免疫与自身免疫病	140	第十九章	免疫学检测方法及其原理	187
第一节	自身免疫	140	第一节	检测抗原或抗体的体外试验	187
第二节	自身免疫病的发病机制	142	第二节	免疫细胞表面标志和功能的检测	198
第三节	自身免疫反应引起组织损伤的机制	147	第三节	细胞因子的检测	201
第四节	自身免疫病的基本特征及分类	148	第二十章	免疫学在医学实践中的应用	203
第五节	自身免疫病的举例	150	第一节	免疫学在诊断疾病中的应用	203
第十五章	免疫缺陷性疾病	152	第二节	主动免疫、被动免疫和继承性免疫疗法的应用	205
第一节	概论	152	第三节	调节免疫功能的药物或生物制剂的应用	206
第二节	原发性免疫缺陷病	152	第四节	干预免疫应答调节免疫功能	208
第三节	继发性免疫缺陷病	159	附录(一)教学大纲		210
第十六章	免疫增生病	162	附录(二)医学免疫学名词中英文对照		218
第一节	淋巴细胞恶性增生的病因和分类	162			

第一章 免疫学概论

免疫学的研究工作最早是从研究人体抵御传染性疾病的免疫现象开始的。数千年前就发现,曾经罹患过某种传染病的患者,在康复后可终身获得对这种传染病的抵抗能力,这在天花流行中表现最为突出。患天花后康复的病人一般不再罹患天花。人们把这种现象称为免疫(immunity)。该词原系由拉丁字“immunis”而来,其原意为“免除税收”(exempt from charge),包含“免于疾患”之意。长期以来,免疫学主要是研究用免疫学方法来防治传染性疾病,因而隶属于微生物学的一个分支学科。自本世纪 60 年代后,免疫学的研究迅猛发展,发现许多免疫现象与微生物无关,而且免疫现象不单纯是对机体有保护作用。相反,免疫反应可以导致机体组织的损伤和某些疾病的发生。在许多疾病的发病过程中,如变态反应性疾病、自身免疫病、免疫缺陷病、肿瘤性疾病、器官组织移植等都有免疫机制的参与。免疫学已渗透到医学科学的各个领域,发展成为一门独立的学科。

第一节 免疫的基本概念

传统的免疫概念是指机体免疫系统具有“自我识别”的功能,对自身的抗原不产生免疫应答,而对外来的“非己”抗原性物质则产生免疫应答并清除之,借此以保持机体内环境的相对稳定性。机体就是通过免疫应答来清除入侵的病原微生物,达到抗御传染性疾病的目,因而它对机体是有利的。但目前认为免疫系统不仅能识别非己的抗原性物质,也能识别自身的抗原;不仅能识别传染性的病原体,几乎能够识别一切外来的抗原物质。免疫应答既有对机体有利的一面,也可造成机体组织损伤而致病的一面。因此,现代对免疫概念的认识与传统的看法已发生改变(表 1-1)。

表 1-1 免疫的现代概念与传统概念的区别

目 标	传 统 概 念	现 代 概 念
针对抗原	感染因子	感染因子及其他一切抗原
对机体影响	有利	有利或有害
对自身抗原	无免疫应答	可发生免疫应答

机体的免疫功能包括天然防御功能和获得性免疫两部分。前者如皮肤、粘膜屏障,吞噬细胞作用等,又称为非特异性免疫。它是机体在长期进化过程中逐渐形成的防御功能,是个体出生时就具备的,不针对某一抗原物质。后者则是个体在发育过程中与非己物质接触后所产生,针对某一特定抗原物质而起作用,所以有特异性,又称特异性免疫,主要包括体液免疫和细胞免疫。现已证实免疫应答是甚为复杂的过程,包括了许多反应的综合作用。机体有一个完整的免疫系统,它由免疫器官、免疫细胞和免疫分子等组成,专门识别与排斥异己抗原。其中有些称为免疫活性细胞,如 T 细胞和 B 细胞,能识别抗原,发生增殖、分化,最后表

现各种效应作用,达到破坏、清除抗原的目的。

免疫应答有几个重要的特征:① 特异性——即免疫活性细胞和抗体分子仅能与相应的抗原起反应,而与无关的抗原不发生反应;② 排他性——免疫系统能识别“自己”和“非己”抗原,对“非己”的外来抗原产生免疫应答而清除之,对“自己”抗原一般不产生免疫反应;③ 多样性——免疫系统具有庞大的 T 细胞和 B 细胞库(repertoire),可与外界抗原发生免疫应答;④ 记忆性——免疫活性细胞具有保存抗原信息的功能,在初次接触某一抗原产生免疫应答后,形成特异性记忆的免疫活性细胞,在再次接触相同抗原时,这些免疫活性细胞迅速大量扩增而发生再次应答,再次应答出现快,反应强;⑤ 转移性——特异性免疫可通过免疫活性细胞或抗体转移给正常个体,使受者对原始抗原发生特异反应;⑥ 耐受性——抗原可诱导产生特异的无应答性,对原先接触的抗原不产生免疫应答,而与无关的抗原仍能产生正常的免疫应答。

免疫功能是指免疫系统通过识别和清除外来抗原过程中所发挥的各种生物学效应的总称。在正常生理条件下,借此以维持机体内环境的相对稳定性,起到保护性的作用;当免疫功能异常时,机体将发生不同的病理变化而致病。概括而言,免疫系统的主要功能是通过对“自己”和“非己”抗原的识别和应答,担负着三方面的基本功能:① 免疫防御(immunologic defence),是针对外来抗原(如微生物或其毒素)的一种免疫保护作用,即通常指的抗感染免疫。但在异常情况下,如果免疫应答表现过于强烈,则在清除抗原的同时,也会造成组织损伤或功能变化,其结果是发生变态反应。另一方面,如免疫应答过低或缺如,则可发生免疫缺陷病。② 免疫自稳(immunologic homeostasis),是免疫系统内部自控调节的机制,借此以维持免疫功能在生理范围内的相对稳定性,如通过免疫机制不断清除自身衰老的红细胞或抗原抗体一复合物,通过免疫网络调节免疫应答的平衡。若免疫自稳功能失调,可导致发生自身免疫性疾病。③ 免疫监视(immunologic surveillance),免疫系统能识别体内不断发生突变或畸变的细胞,并通过免疫应答而清除,此即免疫监视功能。若此功能失调,即可能导致肿瘤发生或持久的病毒感染状态。表 1-2 概括免疫系统三大功能的生理和病理表现。

表 1-2 免疫系统三大功能的生理和病理表现

功 能	生理性(有利)	病理性(有害)
免疫防御	清除病原微生物及其他抗原	变态反应(过度)、免疫缺陷病(不足)
免疫自稳	清除损伤或衰老的细胞,免疫网络调节免疫应答	自身免疫病
免疫监视	清除突变或畸变的恶性细胞	肿瘤发生,持久病毒感染

第二节 免疫学发展简史

从英国医生 Jenner 发明牛痘苗预防天花开始,免疫学的发展已有 200 年的历史,应当说它是一门较老的科学。但是现代免疫学研究内容的广度和深度已远远超出了 Jenner 时代而发生了根本的变化,所以它又是一门崭新的年轻学科。如果说经典免疫学着重于研究机体免疫系统的抗感染功能,那么现代免疫学是研究免疫系统的组织结构和生理功能的科学,从不同的角度和水平,揭示免疫系统识别自己和非己抗原产生免疫应答的现象和规律,并应

用这些规律以揭示疾病发生的机制和规律,以达到防治疾病的目的。回顾免疫学发展的历史,现代免疫学的形成大致经历4个时期。

一、免疫学经验时期(16~17世纪)

从16世纪或更早的时候起,中国医生已创造性地发明了人痘苗预防天花的方法,这实际上是免疫学的开端。至17世纪,这一方法已传入邻国(朝鲜、日本、俄国),并在英国得到发展。

二、经典免疫学时期(18世纪末~20世纪中叶)

继人痘苗之后,18世纪末,英国医生 Jenner 首创用对人体无害的牛痘苗代替人痘苗接种可有效预防天花的研究,是免疫学发展史上最重要的成就之一。随后,免疫学的发展停滞了将近1个世纪,主要是由于传染病的病原没有解决。到19世纪末期,由于微生物学的发展,细菌的分离培养获得成功,为各种人工疫苗的制备创造了条件,推动了免疫学的进步。其中法国学者 Pasteur 受到人痘苗和牛痘苗的启发,通过系统的动物实验研究,利用理化和生物学方法获得了细菌的减毒株,首先创造了减毒疫苗,用于预防接种(vaccination),这就是人工主动免疫(active immunization)疗法的开端。德国学者 Behring 和日本学者 Kitasato(北里)用白喉减毒外毒素免疫动物,获得抗毒素用于治疗白喉获得成功,从而开创了人工被动免疫(passive immunization)疗法。以后,从免疫动物或传染病患者的血清中发现有多种能与微生物起结合反应的物质(抗体、补体),相继建立了一些血清学方法(凝集反应、沉淀反应、补体结合反应)用于诊断传染病。随着研究的进展,免疫现象所涉及的本质问题就必然要被提出来。19世纪末,对机体免疫机制的认识存在着两种不同的学术观点。俄国学者 Metchnikoff 提出的细胞免疫学说认为,机体的免疫机制是由吞噬细胞来执行的,而德国学者 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。这两种理论在当时曾有过争论,实际上他们各自只说明了复杂免疫机制的一个侧面,本身都存在一定的片面性。在同一时期,Ehrlich 还提出了抗体形成的侧链学说,认为抗体分子本来就存在于正常细胞表面,当抗原进入体内后与之特异结合,刺激细胞产生更多的抗体分子,并从细胞表面脱落进入血流而形成抗体,奠定了近代免疫学研究提出抗体形成的受体学说的基础。20世纪初期,法国学者 Richet 和 Portier 在研究海葵的毒性作用时意外地发现曾接受过海葵提取液幸免于死亡的狗,数周后再接受极小量的同一提取液可迅速引起动物死亡,他们称此现象为过敏反应(anaphylaxis,意即无保护作用)。这就是后来被证明接触抗原后机体发生改变了的反应性而统称的变态反应。这种反应对机体是不利的,从而出现了免疫病理的概念。在本世纪20年代后,免疫学的研究内容较集中在免疫化学方面,包括抗原、抗体的理化性质,抗原-抗体反应特异性的化学基础等。

三、近代免疫学时期(20世纪中叶)

这一时期内一些重要免疫生物学现象的发现重新唤起了人们对细胞免疫学的关注。40年代初期 Coons 等应用免疫荧光技术发现细胞内抗原、抗体的存在;Chase 和 Landsteiner 发现迟发型变态反应可通过细胞,而不是血清转移到正常的个体。更为重要的是 Owen 发现异卵双生的两只小牛体内各自存在两种红细胞血型的嵌合体,成长后可接受相互皮肤的移植,因而提出了免疫识别和自身耐受的问题。澳大利亚学者 Burnet 和 Finner 在分析这一现象时认为,只有在胚胎内孪生动物一方对另一方的造血干细胞丧失了免疫应答能力时才有可能形成这种血型嵌合体,从而提出了自身耐受形成的假说,认为个体免疫系统在胚胎时期

发育尚未成熟,此时接受抗原的刺激将导致成年机体的免疫耐受。1953年英国学者 Medawar 等在小鼠新生期注入同种异型脾细胞,成功地诱导出获得性移植耐受性,有力地支持了 Burnet 提出的假说。丹麦学者 Jerne 于 1956 年提出抗体生成的自然选择学说 (natural selection theory)。Burnet 在总结上述免疫生物学和遗传学研究的成果基础,系统完整地提出抗体形成的克隆选择学说 (clonal selection theory)。该理论的主要内容认为,机体免疫系统事先就存在能识别各种抗原的细胞克隆(clone),每个克隆细胞表面都有针对不同特定抗原的受体,不同抗原选择与之相适应的受体结合,从而刺激该细胞克隆的增殖分化,产生免疫应答而生成多样性的各种抗体。但在免疫系统尚未发育成熟前,受到抗原刺激的细胞克隆并不发生增殖,而是被清除或使之处于抑制状态成为禁闭克隆(forbidden clone)。当免疫系统发育成熟后,体内丧失针对这种抗原应答的能力,只是在免疫系统功能紊乱时,这种克隆细胞可能被重新激活而产生免疫应答。细胞克隆选择学说不仅能说明抗体形成的机制,而且可以解释不少免疫生物学现象,如免疫系统对抗原的识别、免疫记忆、自身耐受、自身免疫等一系列重大问题,从而奠定了现代免疫学的基础。

四、现代免疫学时期(20 世纪 60 年代后)

50年代后期和 60 年代初,对胸腺免疫功能的认识、淋巴细胞免疫功能的确认、免疫球蛋白结构的阐明以及主要组织相容性复合体(MHC)中免疫应答相关基因的发现,推动了免疫系统组织结构与生理功能研究的全面开展。免疫系统被认为是体内一个十分重要的功能系统,免疫学已发展成为一门独立性的学科。1971 年成立了国际免疫学联合会,并在美国华盛顿召开了第 1 次国际免疫学学术大会,以后每隔 3 年举行 1 次,至今已召开过 9 次大会。每次大会都按不同领域分为若干个主题,每个主题都分成许多专题报告(symposium)和研究报告

表 1-3 对免疫学研究作出贡献的诺贝尔医学奖获得者

年份	学 者	国 家	成 就
1901	Behring	德国	发现抗毒素,开创免疫血清疗法
1905	Koch	德国	发现病原菌
1908	Ehrlich	德国	提出抗体生成侧链学说、体液免疫学说
	Metchnikoff	俄国	发现细胞吞噬作用,提出细胞免疫学说
1912	Carrel	法国	器官移植
1913	Richet	法国	发现过敏现象
1919	Bordet	比利时	发现补体
1930	Landsteiner	奥地利	发现人红细胞血型
1951	Theler	南非	创造黄热病疫苗
1957	Bovet	意大利	抗组胺药治疗超敏反应
1960	Burnet	澳大利亚	提出抗体生成细胞克隆选择学说
	Medawar	英国	发现获得性移植免疫耐受性
1972	Edelman	美国	阐明抗体的化学结构
	Porter	英国	阐明抗体的化学结构
1977	Yalow	美国	创立放射免疫测定法
1980	Dausset	法国	发现人白细胞抗原
	Snell	美国	发现小鼠 H-2 系统
	Benacerraf	美国	发现免疫应答的遗传控制
1984	Jerne	丹麦	提出免疫网络学说
	Köhler	德国	杂交瘤技术制备单克隆抗体
	Milstein	英国	单克隆抗体技术及免疫球蛋白基因表达的遗传控制
1987	Tonegawa	日本	抗体多样性的遗传基础
1990	Murray	美国	第 1 例肾移植成功,建立全身放射免疫抑制
	Thomas	美国	骨髓移植降低移植排斥反应

(workshop),全面系统地展示每个阶段的免疫学研究成果。自第1次大会至今30多年来,特别是近10多年来分子生物学和基因工程技术的介入,使免疫学的研究不断深化,取得了举世瞩目的巨大进步。免疫学作为一门独立的学科,对生物科学和医学的发展产生了深远的影响。鉴于对免疫学研究作出的贡献,许多科学家先后获得了诺贝尔医学奖的殊荣(表1-3)。

第三节 免疫学研究的现状和发展趋向

现代免疫学的兴起只有30多年历史,但它所取得的成就充分显示出这门学科的强劲生命力。当今免疫学的发展有赖于其他学科发展起来的技术,用于深入研究本身的一些重要基础理论问题,另一方面将自身研究的成果应用到其他学科中。研究的领域十分广泛,概括起来主要有以下几个方面。

一、免疫学基础研究

这是免疫学研究的主干,包括许多传统的免疫学基础课题,如各类免疫细胞和免疫分子特异性受体分子的结构与功能及其多样性的产生;免疫识别和耐受性形成的机制;启动和调节免疫应答的众多因素(辅佐分子/细胞粘附分子、细胞因子及其他);免疫记忆的产生和效应功能的分子机制等。

二、应用基础免疫学研究

这是免疫学理论和技术的实际应用,主要研究内容是免疫性疾病的发生发展机制、疾病的诊断和防治等。由于研究对象和内容不同,免疫学出现了许多分支学科,如免疫化学、免疫遗传学、免疫病理学、免疫药理学、肿瘤免疫学、移植免疫学、神经-内分泌免疫学、生殖免疫学、临床免疫学等。

三、生物学基本问题研究

由于免疫学在生命现象和生命过程中的重要意义以及它的迅猛发展,引起了生物学家对免疫系统研究的兴趣,因而以免疫系统为对象,研究生物学的一些基本问题,如细胞的发育、分化、活化及其基因表达的调控,细胞内蛋白质的转运,膜信号的传递,生长的控制等。

四、免疫生物高技术产业的建立

70年代末杂交瘤技术的建立和细胞因子对免疫细胞发育、分化影响的发现,80年代初基因工程技术的发展,使实验室的研究直接转向生物高技术产品的开发。在近10多年来市场上已出现大量高生物技术产品,如重组细胞因子、单克隆抗体及其相应的试剂盒、基因工程抗体和疫苗等,已经或正在投入临床使用,并创造出巨大的社会效益和经济效益,这正是科技转化为生产力的佐证。

当前,免疫学正沿着基础研究—应用研究—高技术开发研究3条主线在开展,三者相互促进,推动着免疫学自身的发展;同时,它不断向生物学和医学各学科渗透,推动现代医学的发展。

(何球藻)

复习及思考题

思考题

(1) 免疫反应是机体的防御性反应,为什么又在什么情况下会对机体产生不利的影响?

- (2) 免疫应答有哪些特点?
- (3) 免疫系统的生理功能表现在哪几方面?
- (4) Burnet 的细胞克隆选择学说有哪些主要内容? 在免疫学的发展中有哪些意义?

第二章 抗原、超抗原和有丝分裂原

抗原、超抗原和有丝分裂原都是淋巴细胞刺激原,能使T细胞和(或)B细胞发生免疫应答,但它们的作用机制不尽相同。

第一节 抗 原

抗原(antigen, Ag)是一类能刺激机体免疫系统发生特异性免疫应答而产生抗体和(或)致敏淋巴细胞,并与相应的抗体或致敏淋巴细胞在体内或体外发生特异性结合的物质。抗原有两个基本特性,即① 免疫原性(immunogenicity):指刺激机体免疫系统发生免疫应答的能力;② 免疫反应性(immunoreactivity):指与相应的免疫应答产物——抗体或致敏淋巴细胞发生特异性结合的能力,又称反应原性(reactogenicity)。具备这两种特性的物质,称完全抗原(complete antigen),又称免疫原(immunogen),如各种微生物、异种蛋白质等。只具有免疫反应性而无免疫原性的物质称半抗原(hapten)。这种物质主要为相对分子质量(Mr) $<4 \times 10^3$ 的小分子物质,单独时无免疫原性,当与具有免疫原性的蛋白质载体(carrier)结合后,才具有免疫原性。大多数的多糖、类脂,某些药物等均属于半抗原。

在某些情况下,抗原也可诱导机体对该抗原产生特异性的不应答,称为免疫耐受,这类抗原称耐受原(tolerogen)。有些抗原可引起机体发生病理性的免疫应答即变态反应,这类抗原称变应原(allergen)。它们分别在“免疫耐受”和“变态反应”章中叙述。

一、抗原分子免疫原性的基础

(一) 抗原的特性

1. 异物性: 某一物质的化学结构与宿主的自身成分相异或从未与机体的免疫活性细胞接触过,这种物质称为异物。正常情况下,机体免疫系统具有精确识别“自己”和“非己”物质的能力。对前者不产生反应,对后者产生免疫应答并加以排斥。能激发免疫应答的抗原一般是异物性的,且抗原物质与宿主间的种属关系越远,组织结构差异越大,其免疫原性就越强。一般说,异种物质抗原性大于同种抗原,后者又大于自身抗原。

2. Mr 大小: 不是所有的“异物”都具有免疫原性。一般认为有免疫原性的物质,Mr 通常在 1×10^4 以上。Mr 越大,免疫原性越强。Mr $<1 \times 10^4$ 的物质免疫原性很弱,甚至无免疫原性。这是因为:① 大分子物质表面化学基团(抗原决定簇)多,化学结构复杂,而淋巴细胞要求有一定数量的抗原决定簇的刺激才能活化;② 大分子物质的化学结构稳定,在体内不易被降解排除,停留时间长,能持续刺激淋巴细胞。如大分子的蛋白质往往免疫原性很强,而一些多糖、类脂往往因 Mr 太小而没有或仅有微弱的免疫原性。当然 Mr $>1 \times 10^4$ 对于抗原的免疫原性来说并不是绝对的界线。有些小分子多肽,如 Mr 仅为 5734 的胰岛素和 Mr 为 4.6×10^3 的胰高血糖素仍具有一定的免疫原性。

3. 结构的复杂性: 抗原物质还必须具有一定化学结构的复杂性。已知 Mr 为 1×10^5

的明胶，其免疫原性却很弱，原因在于明胶是由直链的氨基酸组成，缺乏苯环氨基酸，稳定性较差，进入体内后易被水解成小分子片段。如在明胶分子中接上少量的酪氨酸(2%)后，其免疫原性就大大增强。因此抗原物质除应为大分子外，其表面必须有一定的化学基团和结构。凡含有芳香族氨基酸(尤其是酪氨酸)的蛋白质，其免疫原性较强。某些多糖的抗原性是由单糖的数目和类型所决定的。核酸的免疫原性很弱，但与蛋白质载体连接后则可刺激机体发生免疫应答。类脂一般无免疫原性。

4. 分子构象(conformation)和易接近性(accessibility): 分子构象是指抗原分子中一些特殊化学基团的三维结构，它决定该抗原分子是否能与相应淋巴细胞表面的抗原受体互相吻合，从而启动免疫应答。抗原分子的构象发生细微变化，就可能导致其免疫原性发生改变。

易接近性是指抗原分子的特殊化学基团与淋巴细胞表面相应的抗原受体相互接触的难易程度。Sela 用多聚丙氨酸和多聚赖氨酸合成多肽的研究表明，抗原分子中的某些结构部位对于免疫原性起着关键性的作用，而且这些关键性的化学基团应处于与淋巴细胞间有较理想的易接近性时，才使抗原分子有较强的免疫原性(图 2-1)。多聚丙氨酸、多聚赖氨酸复合物，其 $M_r > 1 \times 10^4$ ，但缺乏免疫原性。若将酪氨酸和谷氨酸残基连接在多聚丙氨酸—赖氨酸主链骨架的外部，这种多聚体是良好的抗原(图 2-1A)；如连接在内部，则无免疫原性(图 2-1B)，因关键性的化学基团(酪氨酸和谷氨酸)不易与淋巴细胞表面的抗原受体接近，不能启动免疫应答。图 2-1 C 则是在图 2-1 B 的基础上加大了抗原侧链的距离，造成较理想的易接近性，这一聚合体又恢复了免疫原性。

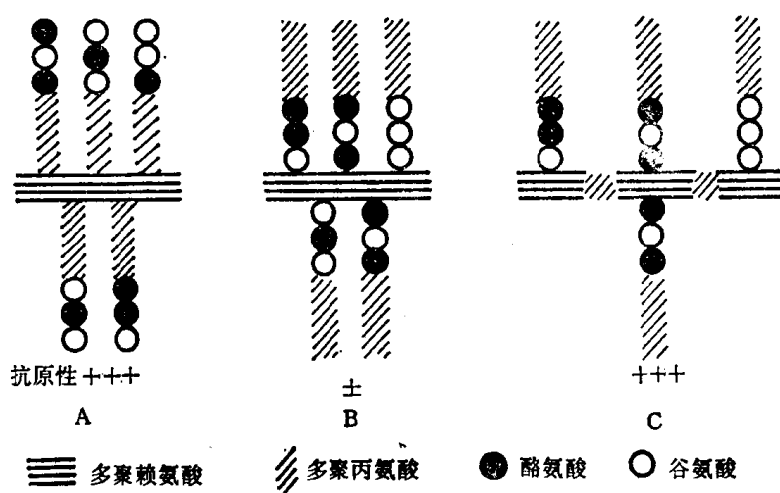


图 2-1 氨基酸残基在合成多肽骨架侧链上的位置与免疫原性的关系

5. 物理状态: 抗原的物理状态与免疫原性的强弱有关。一般聚合状态的蛋白质较其单体免疫原性强，颗粒性抗原较可溶性抗原的免疫原性强。因此，常将免疫原性弱的物质吸附在某些大颗粒的表面，以增强其免疫原性。

(二) 影响机体应答能力的因素

抗原分子的免疫原性强弱，除与上述抗原本身的性质有关外，还与接受抗原刺激的机体应答能力有关。

1. 遗传因素: 机体对抗原的应答是受免疫应答基因控制的。不同个体因遗传基因不

同,故对同一抗原可有高、中、低不同程度的应答。例如,将多糖抗原注射给豚鼠,不引起免疫应答,而注射给人和小鼠则有免疫原性,可引起免疫应答。

2. 动物的年龄、性别、健康状态都影响机体对抗原的应答;一般说青壮年动物比幼年和老年动物免疫应答强;雌性动物比雄性动物抗体生成高(因雌激素能促进抗体生成),但怀孕动物的免疫应答能力受到显著抑制;感染或免疫抑制剂都能明显干扰和抑制对抗原的应答。

(三) 免疫方法的影响

免疫抗原的剂量、途径、次数以及免疫佐剂的选择都明显影响机体对抗原的应答。

一般说抗原剂量太低和太高都不行,纯化抗原每次至少要达微克至毫克水平;免疫途径以皮内免疫和皮下免疫效果为好,腹腔内注射和静脉注射因抗原滞留时间短,刺激不强;注射间隔适当,次数不要太频;要选择好免疫佐剂,弗氏佐剂(Freund's adjuvant)一般用在诱导 IgG 类抗体,而明矾佐剂常用在诱导 IgE 类抗体。

二、抗原分子的免疫反应性和特异性的基础

特异性是免疫应答中最重要的特点,也是免疫学诊断和防治的理论依据。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。前者指抗原刺激机体相应的免疫细胞发生特异性的免疫应答,产生相应的抗体或致敏淋巴细胞;后者指抗原能与相应的抗体或致敏淋巴细胞发生特异性结合而产生免疫反应。就完全抗原而言,免疫原性的特异性也就决定了免疫反应性的特异性。

(一) 抗原决定簇

抗原分子中决定抗原特异性的特殊化学基团称为抗原决定簇 (antigenic determinant),又称抗原表位(epitope)。抗原借此与相应的淋巴细胞表面受体结合,从而激活淋巴细胞引起免疫应答;抗原也借此与相应的抗体或致敏淋巴细胞发生特异性结合。因此,抗原决定簇是使免疫应答和免疫反应具有特异性的物质基础。

抗原决定簇的化学性质、数目和空间构型决定着该抗原的特异性,也影响着该抗原免疫原性的强弱。有关这方面的研究主要是通过人工合成抗原进行的。早在 20 世纪初,Landsteiner 用化学方法将半抗原与载体结合成人工抗原,制备免疫血清,借此来研究抗原分子的特异性免疫反应。半抗原通过偶氮化后结合到蛋白质载体上成为半抗原—蛋白质复合物,免疫动物后可分别产生针对半抗原和针对载体的特异性抗体(图 2-2)。这种合成抗原除了带有蛋白质载体原有的抗原决定簇外,还附加了半抗原作为决定簇。因此每一个半抗原可理解为一个抗原决定簇。半抗原和抗原决定簇作为特殊的化学基团,可理解为同义词。

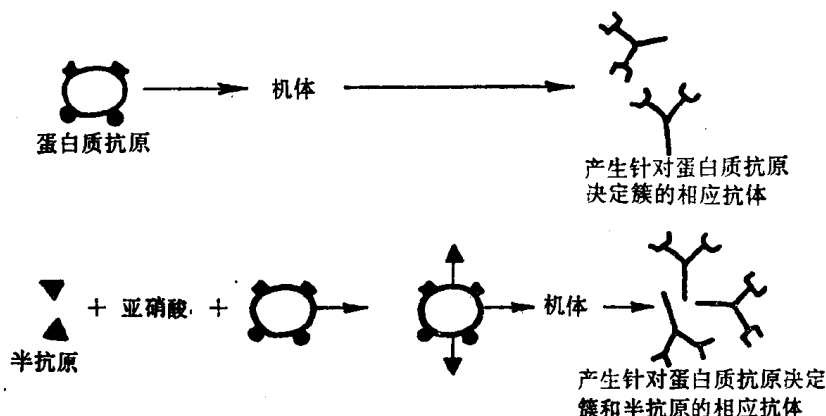


图 2-2 结合在抗原上的半抗原与载体决定簇起同样作用

用苯胺衍生物间位氨基苯磺酸作半抗原,以偶氮方式连接成人工抗原,免疫动物后获得抗间位氨基苯磺酸抗体。观察该抗体与不同的苯胺衍生物半抗原结合反应的情况,结果表明,特异性结合反应与半抗原的化学基团的组成和空间位置有关(表 2-1)。类似方法证明,抗原分子的免疫反应特异性还与化学基团的立体构型密切相关(表 2-2)。

表 2-1 化学基团的组成、空间位置对半抗原-抗体反应特异性的影响

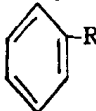
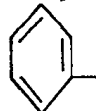
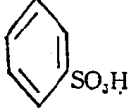
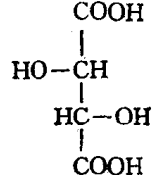
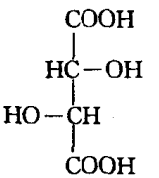
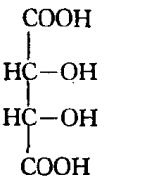
抗血清	基团的组成 基团的位置 反应	NH ₂  邻	NH ₂  间	NH ₂  对
抗 NH ₂  血清	R=SO ₃ H	++	+++	±
	R=ASO ₃ H ₂	-	+	-
	R=COOH	-	±	-

表 2-2 立体构型对半抗原-抗体反应特异性的影响

半抗原 反应 针对下列物质的抗血清	右旋 	左旋 	消旋 
载体-右旋酒石酸	+++	-	±
载体-左旋酒石酸	-	++	±
载体-消旋酒石酸	±	-	+++

抗原决定簇的大小相当于相应抗体的抗原结合部位。一般蛋白质的决定簇为 5~6 个氨基酸残基; 1 个多糖决定簇由 5~7 个单糖残基组成; 1 个核酸决定簇由 6~8 个核苷酸组成。

(二) 抗原分子与抗原决定簇的关系

抗原通常是大分子物质,可带有多个抗原决定簇,含一种或多种决定簇,每一种决定簇决定一种抗原特异性。位于抗原表面的决定簇容易与相应的 B 细胞相接触并被识别,从而启动免疫应答,故称为功能性决定簇。实际上抗原分子内部也存在着抗原决定簇,只是一般情况下它们被包绕于分子内部未能触发免疫应答,这些决定簇称为隐蔽性决定簇。然而在某些理化因素的影响下,原有的抗原立体结构被破坏,一些表面决定簇可能消失,而原先位于

还分子内部的决定簇可能暴露出来。因而变性蛋白质常表现免疫原性的降低,并出现新的抗原特异性。自身组织成分在外伤、感染或辐射等因素作用下常发生变性,成为新的自身抗原,是引起自身免疫病的原因之一。

一个抗原分子中能与相应抗体发生特异性结合的抗原决定簇的总数,称为抗原结合价 (antigen valence)。大多数天然抗原分子结构十分复杂,分子表面可带有许多相同或不同的抗原决定簇,因而是多价抗原。例如鲸肌红蛋白(图 2-3)从其分子三维结构来看,其抗原决定簇有 5 个,分别位于肽链第 16~21、56~62、94~99、113~119 和 146~151 位氨基酸残基。这些抗原决定簇分布于分子表面的突出部位,即肽链的转弯处或末端。对其他抗原的研究也发现类似现象。

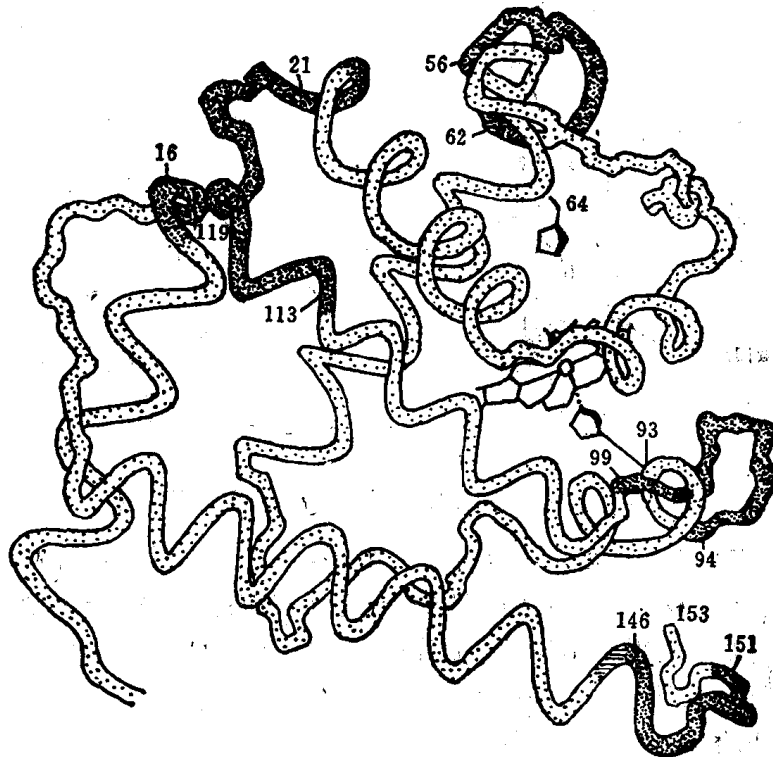


图 2-3 鲸肌红蛋白空间折叠结构示意图

(三) 抗原分子的 T 细胞决定簇和 B 细胞决定簇

用牛血清白蛋白(BSA)免疫动物,既可获得 B 细胞产生的抗 BSA 抗体,又可获得对 BSA 特异的致敏 T 细胞。天然 BSA 既可与抗 BSA 抗体结合,又能刺激 T 细胞发生增殖反应。加热变性的 BSA 则不能与抗 BSA 抗体结合,但仍然能刺激 T 细胞发生增殖反应,提示 BSA 含有两类不同性质的抗原决定簇。对小分子免疫原胰高血糖素(由 29 个氨基酸组成)的分析证实了有两类不同的抗原决定簇,氨基端(N 端,1~18 个氨基酸残基)为 B 细胞决定簇,羧基端(C 端,19~29 个氨基酸残基)为 T 细胞决定簇(表 2-3)。

大量研究证明,T 细胞依赖的抗原分子一定含有 T 细胞和 B 细胞这两类决定簇,也就是载体和半抗原。迄今尚未见报道一个抗原决定簇既可与抗体结合,又可与 T 细胞受体(TCR)结合的现象,可见 T 细胞与 B 细胞决定簇是两个完全不同的决定簇。

B 细胞决定簇是天然的,有三级结构,呈一定的空间构型,位于抗原分子的表面或转折