

免疫皮肤病学

康克非 朱学骏 赵辨 主 编



人 民 卫 生 出 版 社

免疫皮肤病学

康克非 朱学骏 赵 辨 主 编

人 民 卫 生 出 版 社

(京)新登字081号



责任编辑 陈懿 姚冰

封面设计 王淑琴

免疫皮肤病学

康克非 朱学骏 赵 辨 主编

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

北京市卫顺印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 13¹/₄印张 316千字
1992年11月第1版 1992年11月第1版第1次印刷
印数: 00 001—4 000

ISBN 7-117-01721-X/R·1722 定价: 8.90元

〔科技新书目 270—203〕

编写人员

(按姓氏笔画为序)

马成林	中国医科大学第一附属医院
王端礼	北京医科大学第一附属医院
叶干运	中国医学科学院皮肤病研究所
朱学骏	北京医科大学第一附属医院
邱丙森	上海医科大学华山医院
李世荫	北京医科大学第三附属医院
陈洪铎	中国医科大学第一附属医院
张传钧	上海第二医科大学附属瑞金医院
赵 辨	南京医学院第一附属医院
施守义	上海医科大学华山医院
顾绍裘	中国医科大学第一附属医院
翁孟武	上海医科大学华山医院
康克非	上海医科大学华山医院
强能贤	中国医学科学院皮肤病研究所
彭世瑜	中国医学科学院皮肤病研究所
靳培英	中国医学科学院皮肤病研究所

前 言

自 60 年代以来,免疫学取得了一系列重大突破,并对生物学及医学的发展产生了深刻的影响。皮肤与免疫的关系密切,许多皮肤病的发病与免疫系统的紊乱有关,同时免疫学新技术及新治疗手段也大大提高了对皮肤病的诊断及治疗水平。总之,现代免疫学已对皮肤科学的发展起着积极的推动作用,并已成为临床医师及研究工作者所必需具备的知识。鉴于此,我们邀请了国内十余位同道编写了本书,对免疫学的基本理论、免疫性皮肤病的临床及最新应用,作了系统和扼要的论述。

全书分二部分,共二十二章。第一部分为总论,共六章,概述了免疫学的基本理论,着重讨论了皮肤与免疫的关系,介绍了与皮肤密切相关的一些基础研究,诊断技术和免疫治疗。第二部分为各论,共十六章,对与免疫有确切关系的疾病,如接触性皮炎、遗传过敏性皮炎、麻风、红斑狼疮、大疱性皮肤病等作了较详细的讨论。爱滋病是近年来在西方世界流行的一种以性传染为主的具有代表性的获得性免疫缺陷病,又有特殊的皮肤表现,故另增一章。对关系不太明确的疾病如银屑病、白癜风等则一并在“其他皮肤病与免疫”一章中作简要介绍。

编写本书,我们力求内容能反映免疫学在皮肤科学领域中的新进展、新观点。但免疫学的发展日新月异,尽管我们的努力,有的内容可能仍未写入,作者殷切期望读者们予以批评指正,以便再版时改进。

本书蒙杨国亮教授最后审定,特此志谢!

主编者

一九九一年十一月

目 录

总 论

第一章	免疫学基础·····	朱学骏·····	1
第二章	皮肤与免疫·····	康克非·····	29
第三章	朗格罕细胞·····	陈洪铎 马成林·····	36
第四章	HLA 与皮肤病·····	张传钧·····	43
第五章	皮肤免疫病理·····	翁孟武 康克非·····	48
第六章	皮肤病的免疫治疗学·····	朱学骏·····	53

各 论

第七章	真菌病·····	王端礼·····	65
第八章	麻风·····	叶干运·····	79
第九章	荨麻疹·····	赵 辨·····	88
第十章	遗传过敏性皮炎·····	康克非·····	94
第十一章	血管炎·····	靳培英·····	103
第十二章	药疹·····	赵 辨·····	121
第十三章	接触性皮炎·····	赵 辨 顾绍裘·····	127
第十四章	光敏性皮炎·····	张传钧·····	131
第十五章	红斑狼疮·····	施守义·····	137
第十六章	其他免疫结缔组织性疾病·····	施守义·····	150
第十七章	大疱性皮肤病·····	朱学骏·····	159
第十八章	移植物抗宿主病·····	彭世瑜·····	174
第十九章	皮肤恶性淋巴瘤·····	康克非 邱丙森·····	178
第二十章	原发性免疫缺陷病及其皮肤表现·····	强能贤·····	183
第二十一章	获得性免疫缺陷综合征又称爱滋病(AIDS)·····	李世荫·····	194
第二十二章	其他皮肤病与免疫·····	施守义·····	204

总 论

第一章 免疫学基础

一、免疫学的基本概念·····	1
二、抗原·····	5
三、B细胞、抗体与体液免疫·····	6
四、T细胞、淋巴因子与细胞免疫·····	12
五、补体系统及炎症介质·····	15
六、变态反应·····	21
七、免疫耐受性·····	25
八、自身免疫病·····	26

一、免疫学的基本概念

免疫 (Immunity) 这个名词由来已久。最初的概念是与传染病的预防有关, 认为免疫就是指对传染病的不感染状态。我国早在公元十世纪的宋代就已有了种痘的记载, 到公元十六世纪, 则总结了以人痘苗接种预防天花的方法。十七世纪后该法传至欧洲。1798 年, 英国医生 Jenner 发表论文“天花痘苗的由来和效果的研究”, 以牛痘苗代替人痘苗进行了预防接种, 为近代免疫学的发展揭开了序幕。人类又通过了近两个世纪的努力, 今天天花已从地球上消声匿迹了。这个例子突出地反映了免疫学在人类与疾病斗争中的重要作用与地位。

今天, 免疫学已成为生物医学的一个重要分支, 正在迅速地发展着, 免疫的概念也已远远超出了预防疾病的范畴。目前认为免疫是机体识别并清除抗原性异物的能力与过程, 它对机体正常生理功能的进行是极为重要的, 免疫应答的异常将导致一系列疾病的发生。免疫学 (Immunology) 是研究抗原性异物、免疫应答规律, 以及免疫应答物与抗原反应的理论和技术的生物科学。

免疫对机体的重要性表现在三个方面, 首先是防御作用, 是机体抵御微生物入侵, 抗感染的主要手段。免疫反应有缺陷者, 无论是先天性还是后天获得性, 均易发生各种感染。而反应过强时, 又出现过敏反应即变态反应。第二是自稳作用, 在新陈代谢过程中, 机体内不断有衰老及死亡的细胞及组织成分, 它们由免疫系统予以处理及清除, 以维持机体内环境的稳定。自稳作用的异常可导致自身免疫病的发生。第三是监视作用, 在生命过程中, 机体内可能会出现个别变异的细胞, 这种可能常随年龄的增长而增大, 有时一些外界因素特别是化学物质可促进个别细胞发生突变。对这种变异的细胞成分, 由于免疫系统监视作用减弱就可能增殖, 最后导致肿瘤的发生。

这些作用的完成有赖于免疫系统的完整与健全。免疫系统包括有免疫器官、免疫细

胞以及免疫分子，如免疫球蛋白、补体和细胞因子等。

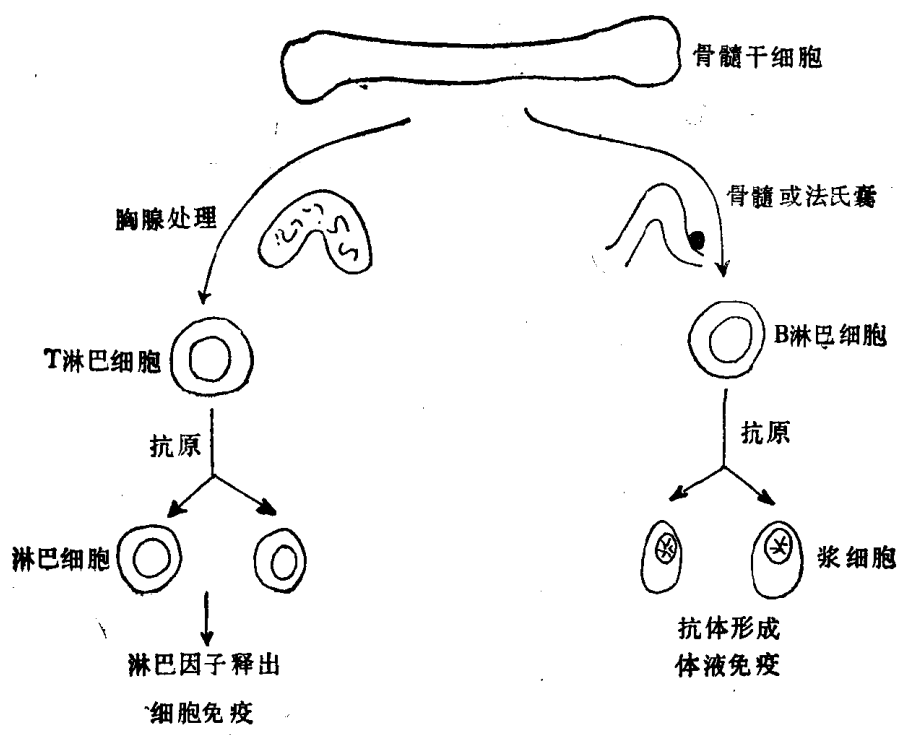


图 1-1 免疫系统

免疫器官可分为两类：中枢（或一级）免疫器官及周围（或二级）免疫器官。中枢免疫器官包括骨髓、胸腺、腔上囊或其类似器官，这些器官的发生较早，多能干细胞在此分化发育成为成熟的T淋巴细胞及B淋巴细胞。淋巴细胞在此增殖不需要抗原的刺激。周围免疫器官包括淋巴结、脾脏和其它淋巴组织，如扁桃体、阑尾、肠道集合淋巴结，以及消化道和呼吸道粘膜下层的淋巴组织，它们的发生较迟，其中含有成熟的T细胞、B细胞及具有吞噬及处理、递呈抗原的巨噬细胞、抗原在此集结并刺激淋巴细胞增殖而产生特异的免疫反应。参与免疫应答或与之有关的细胞有多种类型，统称为免疫细胞（Immunocyte），主要是淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、嗜碱性细胞及肥大细胞等。淋巴细胞在其细胞膜上具有受体分子，能识别抗原。在抗原刺激下，相应淋巴细胞可被激活而发挥不同的效应功能。这种能接受抗原刺激而活化、增生分化、发生特异性免疫应答的淋巴细胞，称为免疫活性细胞或免疫效应细胞（Immunocompetent cell）。根据功能的不同，淋巴细胞主要可分为两大类，即T细胞及B细胞。T细胞在胸腺中分化成熟，它参与细胞免疫，在抗原的刺激下最终将产生一系列淋巴因子，它还在免疫反应中起重要的调节功能；B细胞在哺乳动物的骨髓或鸟类的法氏囊中分化成熟，它参与体液免疫，在抗原的刺激下最终将导致抗体的产生。此后又发现了第三类淋巴细胞，称为无标记细胞或裸细胞（Null cell），这是由于它既不具有T细胞，也不具有B细胞的表面标记，这类细胞可能包括了干细胞及一些细胞溶解细胞，如自然杀伤细胞（Natural killer cell, NK 细胞）和杀伤细胞（Killer cell, K细胞）。K细胞表面具有 IgG 的 Fc 受体，因此凡结合有 IgG 抗体的靶细胞均可触发 K 细胞的杀伤作用。由于这种杀伤作用需依赖 IgG 抗体的存在，故称为抗体依赖性细胞介导细胞毒作用（Ant-

body-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。K细胞占人外周血中淋巴细胞总数的5~10%。NK细胞不同于K细胞,它不需抗体的存在,也无需经抗原致敏,就可杀伤某些肿瘤细胞或病毒感染的细胞。

单核吞噬细胞广泛分布于体内,如血液、骨髓、肝、脾、淋巴组织、小血管基底膜的周围、结缔组织等。在血循环的称为单核细胞,在组织的称为巨噬细胞,其中在肝脏的称为枯否细胞,在肺脏的称为肺泡巨噬细胞、在结缔组织包括皮肤结缔组织的称为组织细胞。当在组织中的巨噬细胞彼此融合则成为多核巨噬细胞,如郎罕氏巨细胞、异物巨细胞等。由于这类细胞均具有很强的吞噬能力,故而统称为单核吞噬细胞系统(Mononuclear phagocyte system, MPS),以往则称为网状内皮系统(Reticuloendothelial system, RES)。单核吞噬细胞均来自骨髓多能干细胞。

单核吞噬细胞系统的主要作用是:

(一) 机体防御体系中的一个重要组成部分 该系统的细胞均具有强的吞噬及胞饮作用,以清除血循环及组织中衰老、死亡的细胞,清除侵入体内的各种微生物,特别是能在宿主细胞中生存的细菌、病毒及原虫。在细胞介导的免疫应答中单核吞噬细胞是主要的炎症浸润细胞。

(二) 吞噬、处理并递呈抗原,激发机体的特异性免疫应答 抗原性物质进入机体后,先由单核吞噬细胞吞噬、处理、在细胞内部分被溶酶体酶消化降解而失去抗原性,部分经过加工处理,使抗原性更为突出后呈现在细胞膜上,与巨噬细胞表面受主要组织相容性复合体(Major Histocompatibility complex, MHC)所支配的产物,如小鼠的I。抗原或人的HLA-DR抗原(均为MHC II类抗原)一起递呈给相应的T细胞,进而激发特异的体液免疫或细胞免疫。

(三) 分泌功能 在特异性抗原或多种非特异性因子刺激下可合成、分泌多种物质,主要有溶酶体酶、补体成分、干扰素;有作用于细胞外蛋白质的酶如纤维蛋白酶原激活因子,能将纤维蛋白酶原转化成为纤维蛋白溶酶,参与纤维溶解系统;有对周围细胞起调节作用的因子如白细胞介素1(Interleukin 1 IL-1),它能诱导受抗原激活的T细胞产生白细胞介素2(IL-2)。单核吞噬细胞还分泌一些低分子物质,如前列腺素,白三烯等花生四烯酸的代谢物。这些因子都在免疫应答中起重要作用。

单核细胞及吞噬细胞至少具有两种表面受体,即IgG Fc受体及补体C₃受体。在人类的IgG亚型中,巨噬细胞与IgG₁、IgG₃结合力最强,与IgG₂结合力很弱,与IgG₄不发生结合。C₃受体能与C₃的主要裂解产物C₃b发生结合。由于单核吞噬细胞具有这两个受体,因此当抗原结合了抗体及/或补体后,就更容易被吞噬。

已证实表皮中的郎格罕细胞(Langerhans cell LC)是来源于骨髓的一种单核吞噬细胞,具有递呈抗原等作用。郎格罕细胞是一种树突状细胞,与单核吞噬细胞一样,在细胞膜上具有IgG Fc受体及C₃受体,还有MHC II类抗原(Ia或HLA-DR抗原),对皮肤上的免疫应答特别是细胞介导免疫反应的产生上起着重要作用(详见第3章)。在脾脏及淋巴结的深皮质区也有一种与郎格罕细胞相似的树突状细胞,具有递呈抗原等作用。所有具有抗原处理、递呈功能的细胞,统称为抗原递呈细胞(Antigen-presenting cell, APC)。

除了淋巴细胞及单核吞噬细胞外,嗜中性粒细胞、嗜酸性细胞、嗜碱性细胞及肥大

细胞也参与免疫应答所致的炎症过程，并释放炎症介质。

免疫系统的发生是由低级向高级逐渐发展和完善的。在低等动物，只有原始的吞噬作用作为自身防卫手段。进化到哺乳动物乃至人类，机体不仅有低等动物所具有的非特异性免疫，更具有了特异性免疫的能力。在人类，前者主要表现为吞噬细胞，包括巨噬细胞及嗜中性粒细胞对异物的吞噬作用及可溶性化学因子，如溶菌酶、C反应蛋白、 α 巨球蛋白、纤维蛋白溶酶原等的抗菌及杀菌作用。这种反应能力在个体出生时就已存在，对异物的反应既无选择性，也无特异性，故又称为先天性非特异性免疫。特异性免疫则是后天获得的，它具有三个显著的特点：特异性、记忆能力及识别异己。机体的免疫系统可以识别许多种不同的抗原，而且其反应具有高度的特异性。一般，具有某特异性受体的淋巴细胞只能选择性地与相应的抗原发生特异结合，而对其它不相关的抗原则无识别能力。如人类感染麻疹后，虽然对再次感染具有免疫力，但对其它病毒如带状疱疹、风疹等并无免疫力。机体的免疫系统在与抗原初次接触后，还会留下记忆力，当它再次进入机体，就能迅速地作出反应。免疫系统这一记忆能力在机体抵御微生物的入侵上具有重要意义。如往从未感染过葡萄球菌的家兔体内注射葡萄球菌类毒素，经过几天的潜伏期后，循环中逐渐可测得一低滴度的抗体——初次反应。如果让家兔休息一段时间后再次注入类毒素，2~3 天内血中抗体的量就急剧上升，而且与抗原的结合力也大大增强——再次反应（图 1-2）。这个例子也代表了当机体初次和再次接触抗原后，免疫应答的基本过程。

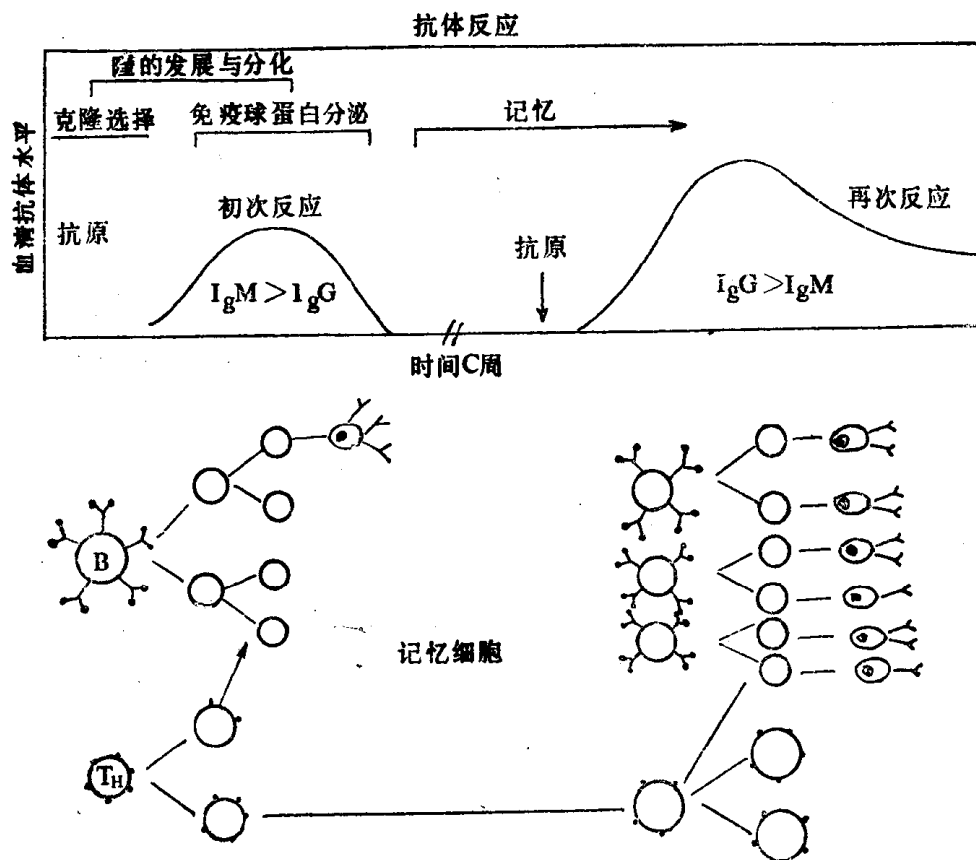


图 1-2 机体对胸腺依赖抗体的免疫应答过程。上半图表示血清中抗体水平的变化。下半图表示B细胞、T细胞、浆细胞等的变化。

由于免疫系统的这种记忆能力,使机体对各种病原微生物入侵经常处于戒备状态,一旦入侵,就能迅速地动员起来,产生大量高质量的抗体,以便与抗原结合并予以清除。特异性免疫的第三个特点是免疫系统能识别自己与异己,免疫应答具有识别异己,并将其清除的能力。如果由于各种原因,机体不能区别自己与异己,就将产生针对自身组织或细胞成分的抗体,即自身抗体,导致自身免疫性疾病的发生。

二、抗 原

凡能引起机体产生特异免疫应答的物质称为抗原 (Antigen, Ag)。抗原具有两个特性即免疫原性及免疫反应性。免疫原性 (Immunogenicity) 是指抗原能引起机体产生抗体和/或致敏淋巴细胞。免疫反应性 (Immunoreactivity) 是指抗原能与相应抗体和/或致敏淋巴细胞发生特异的结合与反应。

免疫原性的大小取决于:

(一) **异己性** 抗原物质对机体必须是异己的,而且种族发生的差异越大,其免疫原性也就越强。对于体液免疫来说,抗原的异己性越强,产生抗体的反应就越强。对细胞免疫来说,即使是同一种族,由于组织相容性抗原的不同,也可以产生十分强烈的反应。机体免疫系统对异己的识别是在胚胎发育过程中形成的。若胚胎期与免疫系统淋巴细胞接触过的物质则为自身物质,而未接触过的则为“异己”物质。在一般情况下,机体的免疫系统对自身组织成分是不发生免疫应答的。但个别在胚胎期从未与淋巴细胞接触过的自身物质,如眼晶状体蛋白或生后自身物质理化性状发生改变也会成为异己物质,被免疫系统识别而发生反应。

(二) **化学组成** 能引起机体发生免疫应答的物质很多,其中以蛋白质的抗原性最强,多糖次之,而脂质、核糖的抗原性则很弱。一般来说,抗原的结构及化学组成越复杂,其抗原性就越强,越易引起强的免疫应答,而分子量小于 10,000 的物质,免疫原性就很弱。这是因为抗原分子越大越复杂,被吞噬细胞摄入的机会就越大,而吞噬细胞对抗原的摄入及处理是机体产生免疫应答的最初步骤。更为重要的是抗原分子越大,化学组成越复杂,能被辅助性 T 细胞及 B 细胞识别的抗原决定簇数量就越多,被识别的机会就越大。抗原决定簇 (Antigenic determinant) 是抗原分子上能与抗体发生特异结合的部位,也就是说决定该抗原特异性的特殊化学基团。一个抗原分子不但可以有多个抗原决定簇,如一个甲状腺球蛋白分子可以有 40 个抗原决定簇,而且可以有具有不同特异性的抗原决定簇,其中抗原性最强的一个称为免疫优势簇 (Immunodominant)。抗原的特异性主要是由免疫优势簇所决定的。

(三) **抗原剂量、免疫途径** 大多数颗粒性抗原如细菌、红细胞、病毒等,均可通过静脉注射或皮内注射而引起抗体的产生,而许多可溶性蛋白质及碳水化合物则要通过多次注射才能产生抗体,而且使用抗原的量也很关键。佐剂 (常用的如 Freund 佐剂) 由于能增加吞噬细胞对抗原的吞噬能力及增强辅助性 T 细胞功能,而能增强免疫应答。

(四) **免疫发生** 吞噬细胞及树突状细胞对抗原的递呈与 MHC II 类抗原密切相关。只有当吞噬细胞或树突状细胞表面的 MHC II 类抗原与辅助性 T 细胞表面相应的受体相匹配时,抗原才能被递呈,也就是说,只有 T 细胞表面既具有识别相应抗原的受体,又具有识别自身 MHC II 类抗原的受体,且与吞噬细胞表面的相应抗原相匹配时,才能

接受吞噬细胞递呈的抗原而被活化。因此说T细胞识别抗原明显受与它相互作用的细胞,如吞噬细胞所表达 MHC 基因产物的约束,这种现象称为MHC制约 (MHC restriction)。

(五) 细胞间的相互作用 大多数抗原都能刺激T细胞。对B细胞则根据抗原刺激机体产生抗体时,是否需要T细胞的参与而分为非胸腺依赖性抗原 (Thymus Independent antigen TI 抗原) 及胸腺依赖性抗原 (Thymus Dependent antigen TD 抗原)。TI 抗原不需要辅助性T细胞的参与就能刺激B细胞,引起抗体 (多为IgM) 的产生,也就是说,在无胸腺或T细胞的生物体内能引起抗体产生。TI 抗原包括革兰氏阴性菌的脂多糖和许多碳水化合物。TD 抗原则要在辅助性T细胞的参与下,与B细胞相互作用才能引起抗体 (多为 IgG) 的产生。大多数蛋白质抗原属于 TD抗原。

半抗原 (Hapten) 是一种只具有反应原性,而不具有免疫原性的小分子物质。这是因为半抗原具有抗原决定簇,它能与抗体发生特异结合,但半抗原分子本身并不能刺激免疫应答即抗体的产生。半抗原只有与大分子物质 (载体) 结合后才能刺激机体产生免疫应答。

当异己的抗原性物质,如细菌及其毒素进入体内后,首先由单核吞噬细胞予以吞噬,在细胞内经一系列酶的处理,将其消化降解,成为不再具有抗原性的小分子物质而排出体外。若不能将其完全清除,则在细胞内经加工、处理使其抗原性更为突出,然后递呈给相应的淋巴细胞,刺激机体产生体液免疫或/和细胞免疫应答,以清除抗原。参与体液免疫及细胞免疫的淋巴细胞均具有高度特异性,只能与相应抗原发生结合,故为特异性免疫应答。

三、B细胞、抗体与体液免疫

B细胞起源于骨髓的多能干细胞→淋巴干细胞→前B细胞,在中枢免疫器官分化发育成为成熟的B淋巴细胞。这个器官在家禽为腔上囊 (或法氏囊),在哺乳动物及人类为骨髓。成熟的B细胞并不能产生、分泌抗体,但它在抗原刺激下,将大量增殖,成为抗体分泌细胞即浆细胞,导致体液免疫的发生。

B细胞具有许多表面标记 (Surface marker)。这些大分子物质一则可依此而与T细胞相鉴别,一则作为细胞表面的受体,是与其它细胞相互作用的关键部位。

(一) 表面免疫球蛋白 (SIg) 每个B细胞表面约有 $0.5 \sim 1.5 \times 10^5$ 个 SIg 分子,其中主要是单体 IgM 及 IgD。SIg 具有识别抗原的作用,因而是抗原受体。一般在巨噬细胞及T细胞的协同作用下,SIg 与抗原特异结合,并刺激该B细胞分化增殖成为浆细胞。后者所分泌的免疫球蛋白具有与该B细胞 SIg 相同识别抗原的特异性,但重链可以不相同。SIg 又是B细胞表面抗原,SIg 具有免疫球蛋白的抗原决定簇,能与相应抗体发生特异结合,据此可用免疫荧光法来识别B细胞。由于T细胞无 SIg,因此SIg 的存在还可作为区别T细胞与B细胞的一个标记(表 1-1)。

(二) Fc 受体 大多数B细胞表面具有能与 IgG Fc 段特异结合的 Fc 受体,这使B细胞能与抗原抗体复合物相结合。

(三) C₃ 受体 约 $\frac{1}{2} \sim \frac{3}{4}$ 的B细胞表面具有 C₃ 受体,这使B细胞能与结合了补体的抗原抗体复合物相结合。B细胞表面的 C₃ 受体有二种,一种能与C₃激活后的主要裂

解产物 C3b 相结合,称为 CR₁,另一种能与 C3b 的进一步裂解产物 C3d (详见补体节) 相结合,称为 CR₂。

(四) 组织相容性抗原 大多数B细胞表面具有 MHC II类抗原。不具有 MHC II类抗原的B细胞对胸腺依赖性抗原的反应很差。因此B细胞表面 MHC II类抗原在它与T细胞协同作用方面有重要意义。

B细胞表面虽然具有 SIg,但它仅仅是作为抗原受体,并不分泌到血循环中。浆细胞是B细胞受抗原刺激后分化增殖而成。浆细胞不再能进一步分裂、增殖,但在它的胞浆中具有丰富的粗面内质网,能合成并分泌 Ig。每个浆细胞所分泌的 Ig 均具有相同的 Fc 段和相同的抗原特异性。浆细胞每秒钟可合成约 300 个抗体分子,这些抗体在浆细胞内积聚时,可形成泡状,称为 Rusell's 小体,以后排出到浆细胞外。浆细胞寿命为 3~6 天。

凡是能与抗原发生特异性结合的蛋白质分子称为抗体 (Antibody, Ab)。免疫球蛋白 (Immunoglobulin, Ig) 是所有具有抗体活性或化学结构与抗体相似球蛋白的总称。

Ig 的基本单位是相同的,均是由二条重链 (Heavy chain) 及二条轻链 (Light chain) 共四条多肽键所组成的蛋白质。每条轻链分子量为 22.500,有 214 个氨基酸残基所组成。每条重链分子量为 50000~75000,有 450~576 个氨基酸残基所组成。H、L 链间依二硫键及非共价键相联结,形成Y形的单体分子 (图 1-3)。根据血清学反应,轻链可分为 k (Kappa) 型及 λ (Lamda) 型,各类 Ig 分子的两条轻链都是相同的。人血清中 65% IgG 为 k 链,35% 为 λ 链。不可能一个 Ig 分子中既有 k 链,又有 λ 链。重链决定了 Ig 的抗原性,根据重链抗原性的不同,可将 Ig 分为五大类,即 IgG (γ 链)、IgM (μ 链)、IgA (α 链)、IgD (δ 链) 及 IgE (ε 链)。

IgG 以木瓜酶消化处理,可断裂为三个断片 (图 1-3),即 2 个 Fab 段及 1 个 Fc 段。Fab 段为抗原的结合部位,Fc 段可结合补体,通过胎盘、与巨噬细胞和粒细胞等表面的受体结合、与肥大细胞结合促进释放组织胺等,故而是体现 Ig 生物学活性的部位。

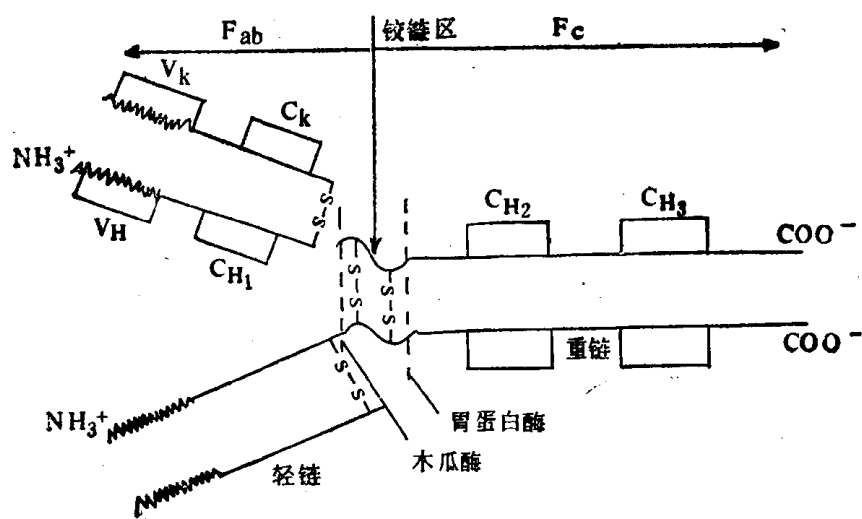


图 1-3 IgG 分子模式图

在 Ig 分子内,除了链间有二硫键相联结外,在每个链内也各有二硫键,使肽链内形成一些环形结构。每一个环形区都有其特殊的功能,称为区段或功能区(Domain)。在轻链及重链 Fab 段的氨基端各有一可变区(Variable region)称 V_L 及 V_H ,这一区段内的氨基酸排列在各个 Ig 分子间是不相同的。在有些部位氨基酸排列有高度差异,称为高度可变区。轻链的高度可变区有三个,分别位于从氨基端起始的第 26~32、48~55 及 90~95 位,重链的高度可变区有四个,即第 31~37、51~68、84~91 及 101~110 位。Fab 段中的 V_L 及 V_H 构成了 Ig 分子的抗原结合部位。由于 V_L 及 V_H 区段的广泛折叠,使 V_L 中的三个高度可变区与抗原决定簇之间成为结构上的互补而发生结合。这个高度可变区特称为互补决定区(Complementary determining region)由于互补决定区氨基酸组成的不同,就使 Ig 分子产生了大量独特的抗原决定部位,以适应存在于自然界成千上万不同的抗原。在 Fab 段的羧基端则为 CH1 区段, Fc 段为 CH2 及 CH3 等区段,其中 CH2 为与补体 C1q 发生结合的部位, CH3 为与巨噬细胞等细胞表面 Fc 受体发生结合的部位。每一类 Ig 的 CH1、CH2 及 CH3 的氨基酸排列大致是相同的,故而为 Ig 的恒定区(Constant region C 区。在 CH1 与 CH2 之间有一铰链区(Hinge region),该区域约有 30 个氨基酸残基组成,可自由折叠。Ig 分子经木瓜酶或胃蛋白酶处理时,均在铰链区发生断裂。在同一类 Ig 中,恒定区的氨基酸排列与组成虽然大致相同,但还是有细微的差别。根据恒定区细微结构及抗原特性的不同,可将 Ig 分为不同的亚类,如 IgG 可分为四个亚类, IgA 可分为二个亚类。

以上是各类 Ig 的共性。表 1-1 及表 1-2 则概括总结了各类 Ig 的个性。

IgG: 是人体中主要 Ig,在抗感染免疫上, IgG 起着重要作用,由于它能通过胎盘、母体 IgG 为新生儿出生几周内抵御感染的主要武器。以细菌感染为例, IgG 抗体可通过①与细菌中抗原性物质的特异性结合,而使细菌发生凝集与集聚,易于被吞噬细胞所吞噬。②调理作用:指 IgG 抗体能促进吞噬细胞的吞噬作用。这是由于 IgG 抗体与微生物结合后、抗体分子的 Fc (Fcr) 段可被吞噬细胞的 Fc 受体所结合,从而使微生物靠近吞噬细胞,利于被吞噬。此外抗原抗体复合物还能激活并固定补体,吞噬细胞上的 C3b 受体也能使吞噬细胞与其发生结合,从而促进了吞噬作用。③能激活补体的经典途径,最终产生溶菌作用(详见补体节),特别是对某些革兰氏阴性菌。④中和细菌毒素:抗体分子通过与毒素活性部位或活性部位附近抗原决定簇的结合,阻断了它的活性。具有中和毒素作用的抗体,除了 IgG 外,还有 IgM 及 IgA。

根据 γ 链抗原性不同, IgG 有四个亚型,即 IgG₁、IgG₂、IgG₃ 及 IgG₄,它们在血清中的比例分别为 65~70%、23~28%、4~7% 及 3~4%。受抗原刺激后产生的 IgG 类抗体中,各亚型一般也按比例分布。但某些抗原刺激后,产生的 IgG 抗体则可以某一亚型为主,如抗核抗体及抗 DNA 抗体主要是 IgG₁ 及 IgG₃。不同亚型 IgG 的生物学特性也有所不同,如 IgG₁、IgG₂ 及 IgG₃ 均能固定补体,而 IgG₄ 则不能与 C1q 发生结合,所有 IgG 亚型都能与多形核白细胞的 Fc 受体相结合,但只有 IgG₁ 及 IgG₃ 能与单核巨噬细胞的 Fc 受体结合。

IgA: 血清中大多为单体分子,仅 5~10% 为由 2 个单体所组成的二聚体,单体间依分子量为 15,000 的 J 链相互联结。分泌性 IgA (SIgA) 存在于浆液、粘液性分泌液如唾液、泪液、鼻腔分泌物、气管、支气管、胃肠道、宫颈的分泌物及初乳中。它由二个

表 1-1 各类 Ig 的主要理化性质

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
重链	γ	α	μ	δ	ϵ
轻链	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ
分子量	150.000	160.000~ 350.000	900.000	185.000	200.000
沉降系数	7S	7S.9S 11S	19S	7S	8S
占血清中 Ig总量%	75~85	7~15	5~10	0.3	0.008
正常血清 浓度范围	8.0~ 16.0mg/ml	0.9~ 4.5mg/ml	0.6~ 2.5mg/ml	0.003~ 0.4mg/ml	17~ 450ng/ml
<平均值>	12.0mg/ml	2.0mg/ml	1.0mg/ml	0.03mg/ml	300ng/ml
糖含量%	3	8	10	9	13

表 1-2 各类 Ig 的主要生物学特性

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
主要特性	体内含量最多，特别是在血管外液中。是抵御微生物并中和其毒素主要的Ig	浆液—粘液性分泌物中主要的Ig。是粘膜面主要的保获性Ig	免疫反应时，首先出现的Ig，是抵御菌血症的第一道有力防线。与抗原的结合价高，有很强的凝集作用。	大多数存在于淋巴细胞的表面	保护体表—门卫作用，动员抗微生物因子；寄生虫感染时水平增高；遗传过敏反应时的症状由IgE所致
固定补体					
经典途径	卅	-	卅	-	-
替代途径	-	±	-	-	-
通过胎盘	+	-	-	-	-
固定于同种肥大细胞及嗜碱性细胞	-	-	-	-	+
结合到巨噬细胞及多形核白细胞	+	±	-	-	-

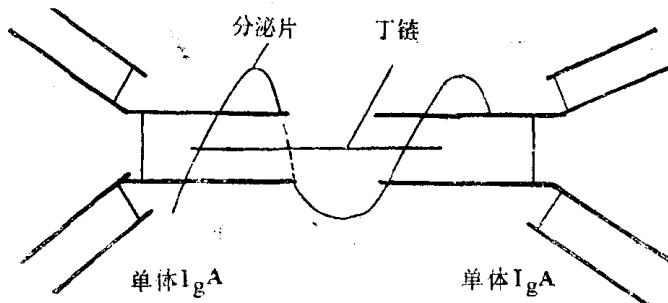


图 1-4 分泌性 IgA 分子结构模式图

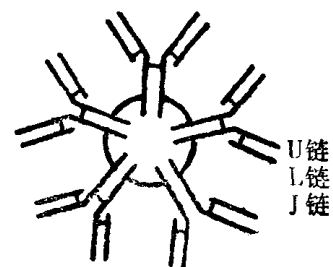


图 1-5 IgM 分子结构模式图

单体分子，一个J链及一个分子量为60,000的分泌片（Secretory component）所组成（图1-4）。SIgA中Ig单体分子及J链是由消化道及呼吸道固有膜中的浆细胞所产生，分泌片则在局部上皮细胞合成。它们在上皮细胞中结合成SIgA，以后被释放到粘膜表面。分泌片的作用是保获IgA单体分子不被消化道中蛋白酶所解离。SIgA是存在于消化道、呼吸道等粘膜表面主要的保获性Ig，它能阻止细菌等微生物吸附在粘膜表面，从而阻断它们进入体内。在胃肠道的SIgA还能阻止完整的可溶性蛋白质进入血循环，其机理可能是先由SIgA在粘膜表面与抗原性物质（主要是蛋白质）结合形成复合物，然后被消化道中各种酶降解，从而失去抗原性。聚合IgA还能激活补体的替代途径。在人体的胃肠道中，每天约产生3g SIgA。IgA有两个亚型即IgA₁及IgA₂。正常人血清中IgA₁占80~90%、IgA₂占10~20%。

IgM：由五个Ig单体组成，彼此间依J链相互联结呈星状排列（图1-5），分子量为900,000，故又称巨球蛋白。IgM μ 链的分子量为70,000，其恒定区有四个功能区即CH₁、CH₂、CH₃及CH₄所组成。IgM由于有五个Ig单体，因此就有10个Fab段，也就是说有10个抗原结合部位。IgM能有力地聚集细菌等病原微生物，是一个有效的凝集性抗体。IgM的CH₂能固定补体，激活补体的经典途径，并可通过C3b结合到巨噬细胞表面的C₃受体上，从而促进对抗原性物质如细菌的吞噬及溶解作用。在感染过程中，血循环中首先出现的是IgM类抗体，由于它有强的凝集作用及固定补体能力，因此在菌血症时是有力的第一道防线。另外，在B细胞表面存在有单体IgM，它是B细胞识别抗原的主要受体。

IgD：在血液中的含量仅占有Ig的1%。血清中IgD的浓度在正常个体间可有很大差异，约70%个体血清中的浓度在20~50 μ g/ml，15%小于3 μ g/ml，15%则在100~400 μ g/ml之间。IgD易受蛋白水解而降解，在血浆中的半衰期仅2.8天。IgD的生物学特性尚不清楚。在大多数B细胞表面有IgD，它是B细胞的抗原受体。

IgE：在所有Ig中，IgE在血清中的含量最低、合成率最低，半衰期亦最短，仅2~3天。与其它Ig比较，IgE及IgD以加热或以还原因子处理，较易发生变性。IgE重链的分子量为75,000，其恒定区有四个功能区即CH₁、CH₂、CH₃及CH₄。CH₃及CH₄能特异性的与肥大细胞受体发生结合。当IgE与抗原结合后，就使肥大细胞释出药理学介质如组胺，5羟色胺等（详见变态反应节），它们能使小血管扩张、血管通透性增加，从而使更多的抗体分子及吞噬细胞凝集于局部，以清除抗原性物质，因此IgE抗体-肥大细胞-介质系统就在某些部位起到了一个门卫的功能，这些部位包括皮肤及与外环境相接触的粘膜面，如呼吸道粘膜。

体液免疫（Humoral immunity）是指抗原与特异性抗体间的免疫应答过程。由于抗体是B细胞受抗原刺激后，增殖分化为浆细胞所合成并分泌的各类免疫球蛋白，所以体液免疫又称抗体介导免疫。体液免疫大多由TD抗原引起，少数由TI抗原引起。

体液免疫大致可分为三个阶段，即感应阶段、增殖和分化阶段以及效应阶段。

（一）感应阶段 大多数抗原（即TD抗原）经巨噬细胞摄取并处理后递呈给具有相应特异抗原受体的B细胞。这个过程需要辅助性T细胞（T_H）的协助，而且这种T_H细胞、B细胞及巨噬细胞间的相互协同作用，只有在MHC II类抗原相互匹配的情况下才能实现（MHC制约）。

(二) **增殖分化阶段** 在B细胞接受抗原刺激的过程中, 首先 T_H 通过识别抗原决定簇和 MHC II 类抗原与递呈抗原的巨噬细胞相互作用, 使巨噬细胞产生 IL-1。IL-1 能激活 T 细胞、使其母细胞化, 增殖分化产生效应 T_H 。效应 T_H 细胞产生能诱导巨噬细胞表达 MHC II 类抗原的 I_a (鼠)或 HLA-DR 人抗原诱导因子及 B 细胞激活因子如 IL-4, 即 B 细胞生长因子 (B cell growth factor, BCGF), B 细胞分化因子 (B cell differentiation factor, BCDF), 然后活化的 T_H 再通过抗原受体及 MHC II 类抗原受体去识别 B 细胞所结合的抗原及 B 细胞自身的 MHC II 类抗原, 导致 B 细胞活化、增殖分化为浆母细胞以至浆细胞, 产生对抗原具有特异性的免疫球蛋白分子。活化的 B 细胞部分发展为记忆细胞 (Memory cell, B_m), 在抗原再次进入体内后能迅速地增殖分化为浆细胞, 产生抗体 (图 1-6)。在这增殖分化的过程中, 抑制性 T 细胞 (T_s) 不断在产生抑制因子以调节 B 细胞的免疫应答。

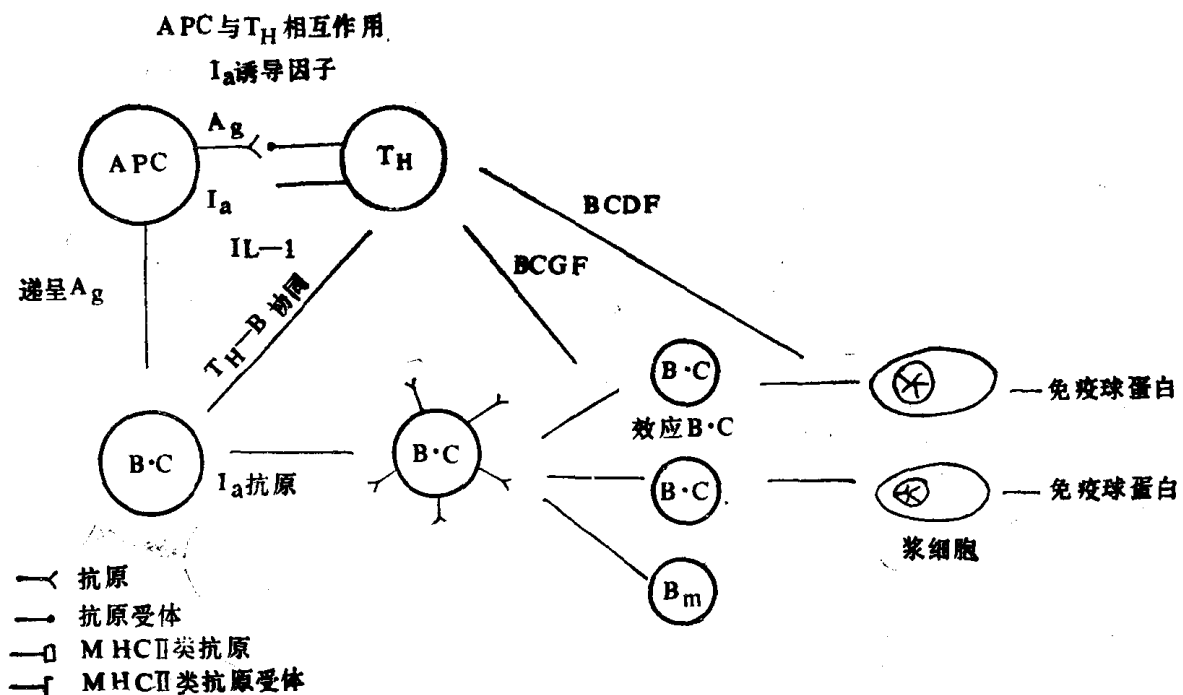


图 1-6 B 细胞激活过程示意图

(三) **效应阶段** 浆细胞所分泌的免疫球蛋白将与相应的抗原发生特异结合而产生生物学效应。这些生物学效应有的已在本节抗体部分作了介绍、概括起来为①对微生物的凝集作用、调理作用及中和毒素的作用。该作用以 IgG、IgM 类抗体尤为显著。②抗原抗体结合后激活补体系统、产生细胞溶解作用及杀菌作用。IgG 及 IgM 能激活补体的经典途径, IgA 则能激活补体的替代途径。③抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用: IgG、IgM 类抗体与相应靶细胞结合后, 其 Fc 段与 K 细胞、巨噬细胞表面的 Fc 受体相结合后, 可造成对靶细胞的杀伤作用。④防御作用: IgA 在呼吸道、消化道粘膜表面起着重要的保护作用, IgE 则与肥大细胞及其介质在皮肤及与外环境相接触的粘膜面起着保护作用。此外, 抗原抗体的作用还可导致异常反应, 造成组织损伤, 这将在变态反应一节详述。