

二十一世纪创新立体化医学教材
普通高等教育“十二五”全国高等学校教材

医学免疫学 与医学微生物学

主 编：管远志 郝素珍

副主编：车昌燕 胡晓年 邱志峰 章 毅 李 林

编 委：（以姓氏拼音为序）

车昌燕 陈云霞 高艳萍 管远志 郝素珍 胡晓年 霍丽蓉
刘俊琴 米树文 秦庆颖 邱志峰 任云青 王信隆 谢 斌
姚 红 姚 黎 原素梅 章 毅

编委所在单位：

中国医学科学院

北京协和医学院

首都医科大学

首都儿科研究所

山西医科大学

山西医科大学汾阳学院

西安医学高等专科学校

曲靖医学高等专科学校

黔西南民族职业学院



中国协和医科大学出版社
Peking Union Medical College Press

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学与医学微生物学/管远志,郝素珍主编. —北京:中国协和医科大学出版社,2012. 02

二十一世纪创新立体化医学教材

ISBN 978-7-81136-509-2

I. 医… II. ①管… ②郝… III. ①医学免疫学与医学微生物学—教材 IV. ①R392 ②R37

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 076316 号

二十一世纪创新立体化医学教材

医学免疫学与医学微生物学

总 主 编 郑超强

主 编 管远志 郝素珍

策划编辑 邓明俊 向 前

责任编辑 邓明俊 向 前 赵瑞芹

出版发行 中国协和医科大学出版社

社 址 北京东单三条 9 号

网 址 www.pumcp.com

印 刷 成都市海翔印务有限公司

开 本 1/16 787×1092

印 张 21

字 数 600 千字

版 次 2012 年 02 月第 1 版 2013 年 05 月第 2 版

印 次 2013 年 05 月第 2 次

书 号 ISBN 978-7-81136-509-2/R·509

定 价 58.00 元

目 录

绪论	1
第一节 免疫学概述	1
第二节 微生物学概述	6
第一章 抗原	13
第一节 抗原的概念与分类	13
第二节 决定抗原免疫原性的条件	14
第三节 抗原的特异性	15
第四节 医学上重要的抗原物质	17
第五节 主要组织相容性复合体及其编码分子	19
第二章 抗体和免疫球蛋白	25
第一节 免疫球蛋白的结构	25
第二节 抗体的生物学作用	28
第三节 各类免疫球蛋白的特性	30
第四节 抗体的制备	33
第三章 补体系统	35
第一节 概述	35
第二节 补体系统的激活	36
第三节 补体激活的调节	39
第四节 补体系统的生物学活性	40
第五节 血清补体异常与疾病	42
第四章 免疫系统	44
第一节 免疫器官	44
第二节 免疫细胞	49
第三节 免疫分子	62
第五章 免疫应答	71
第一节 免疫应答概述	71
第二节 免疫应答的基本过程	72
第三节 B细胞介导的体液免疫应答	76

目 录

第四节	T 细胞介导的细胞免疫应答	82
第五节	免疫耐受	85
第六章	超敏反应	89
第一节	I 型超敏反应	89
第二节	II 型超敏反应	92
第三节	III 型超敏反应	94
第四节	IV 型超敏反应	96
第七章	临床免疫	98
第一节	自身免疫性疾病	98
第二节	免疫缺陷病	102
第三节	移植免疫	106
第四节	肿瘤免疫	110
第八章	免疫学应用	115
第一节	免疫学防治	115
第二节	免疫学诊断	123
第九章	细菌的形态和结构	130
第一节	细菌大小与形态	130
第二节	细菌的结构	131
第三节	细菌形态检查法	138
第十章	细菌的生理	140
第一节	细菌的生长繁殖	140
第二节	细菌的人工培养	142
第三节	细菌的代谢产物及意义	143
第四节	细菌的分类和命名原则	145
第十一章	消毒灭菌与生物安全	146
第一节	消毒灭菌的概念	146
第二节	消毒灭菌的方法	146
第三节	微生物实验室的生物安全	150
第十二章	细菌的遗传与变异	152
第一节	噬菌体	152
第二节	细菌的变异现象	153
第三节	细菌遗传变异的物质基础	155
第四节	细菌遗传变异的发生机制	156
第五节	细菌遗传变异在医学中的应用	158
第十三章	细菌的感染与免疫	160
第一节	正常菌群与条件致病菌	160
第二节	细菌的致病性	162
第三节	感染的发生与发展	165
第四节	机体的抗感染免疫	167

第十四章	细菌感染的检查方法与防治原则	172
第一节	细菌感染的检查方法	172
第二节	细菌感染防治原则	174
第十五章	球菌	176
第一节	葡萄球菌属	176
第二节	链球菌属	179
第三节	奈瑟菌属	182
第十六章	肠道杆菌	187
第一节	概述	187
第二节	埃希菌属	188
第三节	志贺菌属	189
第四节	沙门菌属	191
第五节	其他肠道杆菌	193
第十七章	螺形菌	195
第一节	弧菌属	195
第二节	空肠弯曲菌	198
第三节	幽门螺杆菌	199
第十八章	厌氧性细菌	202
第一节	厌氧芽胞梭菌属	202
第二节	无芽胞厌氧菌	207
第十九章	分枝杆菌属、放线菌属与诺卡菌属	210
第一节	结核分枝杆菌	210
第二节	麻风分枝杆菌	215
第三节	放线菌属与诺卡菌属	216
第二十章	动物源性细菌	219
第一节	布鲁菌属	219
第二节	耶尔森菌属	221
第三节	芽胞杆菌属	224
第二十一章	其他致病菌	227
第一节	白喉棒状杆菌	227
第二节	流感嗜血杆菌	228
第三节	百日咳鲍特菌	229
第四节	铜绿假单胞菌	230
第五节	嗜肺军团菌	230
第二十二章	支原体、立克次体和衣原体	232
第一节	支原体	232
第二节	立克次体	234
第三节	衣原体	237
第二十三章	螺旋体	240

目 录

第一节 钩端螺旋体·····	240
第二节 梅毒螺旋体·····	242
第三节 其他螺旋体·····	244
第二十四章 医学真菌学 ·····	245
第一节 真菌的生物学特性·····	245
第二节 常见的病原性真菌·····	251
第三节 真菌的微生物学检查与防治原则·····	256
第二十五章 病毒学概述 ·····	258
第一节 病毒的分类·····	258
第二节 病毒的大小与形态·····	260
第三节 病毒的结构及化学组成·····	261
第四节 病毒的增殖·····	262
第五节 病毒的遗传与变异·····	265
第六节 病毒的干扰现象·····	266
第七节 理化因素对病毒的影响·····	267
第二十六章 病毒的感染与免疫 ·····	268
第一节 病毒的传播方式·····	268
第二节 病毒感染的类型·····	269
第三节 病毒的致病机制·····	271
第四节 抗病毒感染免疫·····	273
第二十七章 病毒感染的检查方法及防治 ·····	277
第一节 病毒感染的检查方法·····	277
第二节 病毒感染的防治原则·····	279
第二十八章 呼吸道病毒 ·····	282
第一节 流行性感冒病毒·····	282
第二节 麻疹病毒·····	284
第三节 腮腺炎病毒·····	286
第四节 冠状病毒·····	286
第五节 风疹病毒·····	288
第六节 腺病毒·····	288
第七节 呼吸道合胞病毒·····	289
第二十九章 肠道病毒 ·····	290
第一节 脊髓灰质炎病毒·····	290
第二节 柯萨奇病毒与埃可病毒·····	292
第三节 轮状病毒·····	293
第四节 其他肠道感染病毒·····	294
第三十章 肝炎病毒 ·····	296
第一节 甲型肝炎病毒·····	296
第二节 乙型肝炎病毒·····	299

第三节 丙型肝炎病毒·····	305
第四节 丁型肝炎病毒与戊型肝炎病毒·····	307
第五节 肝炎相关病毒·····	308
第三十一章 反转录病毒·····	310
第一节 人类免疫缺陷病毒·····	310
第二节 人类嗜 T 细胞病毒 ·····	314
第三十二章 虫媒病毒和出血热病毒·····	316
第一节 虫媒病毒·····	316
第二节 出血热病毒·····	318
第三十三章 疱疹病毒·····	321
第一节 单纯疱疹病毒·····	321
第二节 水痘-带状疱疹病毒 ·····	323
第三节 EB 病毒 ·····	324
第四节 人巨细胞病毒·····	325
第五节 其他人疱疹病毒·····	327
第三十四章 其他病毒及朊粒·····	328
第一节 狂犬病病毒·····	328
第二节 人乳头瘤病毒·····	329
第三节 人类细小 DNA 病毒 B19 ·····	330
第四节 朊粒·····	330

绪 论

第一节 免疫学概述

一、免疫的概念与功能

(一)免疫的基本概念

长期以来人类在生活实践中发现,机体在发生传染病时,有自我痊愈的情况发生,而且痊愈以后的机体往往不会再发生相同的传染病,人们便把机体对传染病的抵御能力称之为“免疫”,即机体能够“免除瘟疫”。瘟疫意指急性流行性传染病。因为免疫对机体的保护,对微生物入侵的抵抗,使人们认为免疫必然对机体有利。

随着人们对免疫研究的逐步深入,研究者发现许多免疫现象不一定都与微生物有关,也不一定总有益于机体,如药物过敏反应、血型不合的输血反应、移植排斥反应等的发生都与免疫有关。说明传统的概念已不能涵盖现代免疫的全部内容,因此现代免疫学将免疫定义为:免疫(immune)是机体免疫系统识别和排除抗原性异物,以维持自身生理平衡与稳定的一种生理功能,其结果通常对机体有利,但在某些条件下也可以有害。

(二)免疫的功能

免疫功能主要体现在机体对抗原性异物的识别与排除。依据清除对象性质等的不同,将免疫功能划分为三种:

1. 免疫防御 免疫防御是指机体免疫系统对入侵的病原微生物及其他外来性异物的识别与清除效应,对机体有保护作用。但在异常情况下,如反应过于强烈或持续时间过长等,可发生超敏反应;倘若反应过低或缺失,可致反复感染或免疫缺陷病。

2. 免疫监视 免疫监视是指机体免疫系统能监测体内随时出现的“非己”成分,如因基因突变形成的肿瘤细胞、被病毒感染的组织细胞以及衰老凋亡的细胞等,以维持组织细胞的正常生理结构与功能。若这一功能失调,有可能引发肿瘤和病毒等的持续性感染。

3. 免疫自稳 免疫自稳是指机体免疫系统通过自身免疫耐受和自身所具有的正、负反馈调控机制以及神经-内分泌-免疫网络等机制,维持免疫系统或整个机体内环境稳定的效应。一旦出现免疫调节功能紊乱,即会引发免疫相关性疾病。

(三)免疫应答的类型

免疫应答指免疫系统识别和清除抗原的全过程。依据免疫应答的形成方式、识别特

绪 论

点及效应机制,可分为两类。

1. 固有免疫 固有免疫是生物种系在发生和进化过程中逐渐建立起来的天然防御功能,是机体抵御病原微生物入侵的第一道防线。因该类免疫对识别排除的抗原没有严格特异性,故也被称为非特异性免疫。固有免疫主要由天然屏障结构、固有效应细胞和正常体液中的抗菌物质等组成的固有免疫系统完成。

2. 适应性免疫 适应性免疫是个体出生后因感染病原微生物或受其他抗原刺激建立起来的免疫力。因其对识别排除的抗原有较强的针对性,也被称为特异性免疫。适应性免疫主要通过 T 细胞介导的细胞免疫和 B 细胞介导的体液免疫实现,固有免疫系统的成员在适应性免疫的诱导、效应等重要环节中也发挥重要作用。

(四)免疫学研究内容

免疫学的发展极为迅速,内容日新月异,涉及的领域越来越广。根据研究内容可将其分为基础免疫学、临床免疫学和应用免疫学。

基础免疫学是研究机体免疫系统的结构、组成、功能及其对抗原产生排异效应的一门学科。由其派生出免疫生物学、分子免疫学、免疫遗传学及免疫病理学等分支学科,分别从不同的角度和深度揭示机体免疫生理功能的本质。

临床免疫学是利用基础免疫学理论与技术,研究临床各系统与免疫功能相关的疾病,形成了肿瘤免疫学、移植免疫学、免疫性疾病(如自身免疫性疾病、免疫缺陷病、免疫增生性疾病等)、生殖免疫学、免疫药理学及衰老免疫学等多个分支学科和交叉学科。

应用免疫学是研究免疫学检测技术的原理、方法和应用,及免疫生物制剂和药物开发的一门学科。多年来,免疫学的发展和细胞生物学、分子生物学等相关学科理论及技术的不断引入,使各种免疫学检测技术日趋完善,成为医学各学科和生物学各研究领域普遍应用的实验技术。

二、免疫学发展简史

(一)经验免疫学时期(公元 16~19 世纪中)

人类对免疫的认识源于长期与传染病抗争的实践。人们发现,患鼠疫、霍乱、天花等烈性传染病的幸存者,不会再次患同一疾病。在这种现象的启发下,我国人民早在公元 16 世纪(明隆庆年间)就创用将人痘痂皮粉经鼻给正常儿童吸入以预防天花(绪图-1)。这种人痘接种法为以后牛痘苗等减毒疫苗的发明提供了宝贵的经验。

公元 18 世纪后叶,英国乡村医生琴纳(Edward Jenner, 1749~1823, 绪图-2)观察到患过“牛痘”的挤奶女工不再患天花,使他想到接种“牛痘”也许可以预防天花。随后他经过人体试验证实了自己的推测(绪图-3),并于 1798 年公布了自己的研究论文,将接种牛痘称为“Vaccination”。这一划时代的发明开创了人工自动免疫的先河。



绪图-1 经鼻接种人痘痂皮粉



绪图-2 Edward Jenner



绪图-3 Jenner 接种牛痘苗

(二)科学免疫学时期(公元 19 世纪中叶~20 世纪中叶)

进入 19 世纪中叶,由于各种微生物学实验方法的相继建立,以及病原菌致病概念的确立,促进了医学微生物学的飞速发展,也使抗感染免疫的研究进入了科学实验阶段。

1. 减毒疫苗的发明与推广 1880 年,巴斯德意外观察到,用陈旧鸡霍乱病原菌培养物给鸡注射后,鸡不会再患鸡霍乱。由此得到启发,他将炭疽杆菌培养于 42~43℃ 高温;将狂犬病病原体经兔脑传代,成功获得这些病原体的减毒株。用这些减毒疫苗进行预防接种,均起到了显著的预防效果。之后人们纷纷尝试用物理、化学及毒力变异等方法制备多种疫苗,以预防各种传染病。

2. 抗体与抗原概念的形成 1888 年,Roux 和 Yersin 在研究病原菌的过程中,发现白喉杆菌是经其分泌的外毒素致病。1890 年,德国学者 Emil von Behring 和日本学者北里(Kitasato)以白喉外毒素免疫动物,发现免疫后的动物血清中有一种能中和外毒素的物质,称为抗毒素。1891 年,Emil von Behring 首次应用这一含抗毒素的血清(动物免疫血清)成功治愈了一名白喉患者,首创了免疫血清疗法,并因此获得 1901 年诺贝尔生理学 and 医学奖。此后,研究者又很快在免疫血清中发现多种能与相应细胞或细菌反应的溶菌素、凝集素、沉淀素等特异性组分,将其统称为抗体。将能引起抗体产生的物质称为抗原。抗原抗体特异结合观点的确立,使体外检测抗原或抗体的血清学技术得以迅速发展,从而为临床医学诊断提供了可靠方法。

3. 细胞免疫应答的提出 早在 1883 年,俄国学者 E Metchnikoff 即发现鸡血中存在能够吞噬炭疽杆菌的吞噬细胞,提出了细胞免疫学说。证明了机体除产生体液免疫外尚能形成细胞免疫。到 20 世纪 50 年代末至 60 年代初 T、B 细胞被发现后,细胞免疫才进入了迅速发展的黄金时段。

4. 免疫耐受现象的发现 1945 年,Owen 发现异卵双生小牛的血循环中流动着两种不同血型的血细胞,且互不排斥,称为血型嵌合体。澳大利亚著名学者 Burnet 认为,血型嵌合体的形成基于天然耐受的建立。他推测,宿主淋巴细胞有识别“自己”和“非己”的能力,但在胚胎期免疫系统发育尚未成熟前引入抗原异物,机体则将其视为“自己”,出生后即对该异物不发生免疫应答。1953 年,英国学者 Medawar(绪图-4)等人在小鼠体内成功地进行了人工诱导免疫耐受试验,有力支持了 Burnet 的假说,验证了胚胎期可形成免疫耐受的理論。

5. 克隆选择学说的建立 随着人类对机体免疫本质认识的不断深入,1957 年,Burnet(绪图-5)提出了“克隆选择(clonal selection)学说”。该学说认为:①体内存在着能识别各种各样抗原的免疫细胞克隆,每一克隆细胞只表达一种识别相应抗原的受体;②抗原进入机体,刺激具有相应受体的细胞使之活化,克隆扩增,分化为产生同一特异性抗体的细胞和记忆细胞;③胚胎期接触相应抗原(包括外来抗原和自身物质)的细胞克隆可被消除或抑制,成为禁忌克隆,使机体对这些抗原建立耐受性;④禁忌克隆可因突变复活而对自身成分发生反应。这一学说不仅阐明了特异性抗体的产生机制,而且解释了抗原识别、免疫记忆、免疫耐受和自身免疫等多种免疫生物学现象,对现代免疫学的发展起了极大推动作用。



绪图-4 PB Medawar



绪图-5 F Macfarlane burnet

(三)现代免疫学时期(20 世纪中叶至今)

天然耐受现象的发现与克隆选择学说的提出将免疫学的发展进程从以抗体为中心的免疫化学研究推向细胞应答为中心的细胞生物学新阶段,从而使免疫学迅速从微生物学中分离出来,成为一门主要以研究识别“自己”与“非己”为中心的独立学科,并获得了许多重要进展。

1. 免疫系统的发现 1957 年, Glick 发现切除鸡的腔上囊可致抗体产生缺陷, 提出腔上囊是抗体产生细胞的中心, 将这类细胞称为 B 细胞。1961 年, Miller 与 Good 发现, 切除新生期小鼠胸腺可致细胞免疫功能严重低下, 并进一步证实了胸腺是执行细胞免疫功能细胞的发育成熟器官, 将这类细胞称为 T 细胞。1962~1964 年, Warner 和 Szenberg 发现切除鸡腔上囊只影响抗体产生, 不影响细胞免疫, 提出了 T、B 细胞分别负责细胞免疫与体液免疫的观点。20 世纪 70 年代后, 随着单克隆抗体的问世, 使免疫细胞表面多种膜蛋白分子得以成功鉴定, 从而将免疫细胞研究引入了飞速发展的时期。这一时期, 研究者在淋巴细胞的来源、发生、发育、细胞表面特征性标志、种类亚群及生物学功能等方面积累了大量的资料, 对单核-吞噬细胞和树突状细胞摄取、处理、提呈抗原的能力也给予了充分认识。基于对免疫细胞生物学的不断深入研究, 人们逐渐意识到这些与免疫有关的器官、细胞和分子自成一體, 形成了独特的免疫系统, 是机体行使免疫功能的物质基础。

2. 分子免疫学的进展 近 20 年来, 得益于分子生物学、分子遗传学的迅速发展, 诸多免疫学现象的本质在分子、基因水平得以揭示。例如: ①从基因水平阐明了抗体及抗原识别受体多样性的产生机制, 并于此后不久(1984 年)成功克隆了 T 细胞抗原受体(TCR)的基因; ②发现了 T 细胞识别抗原的 MHC 限制性; ③从分子水平揭示了 T、B 细胞活化所需的双信号及其双信号的胞内信号转导通路; ④深入认识了抗原提呈细胞提呈抗原的主要环节及其机制; ⑤证实了细胞毒 T 细胞通过 FasL/Fas 途径诱导靶细胞凋亡的效应作用; ⑥发现并克隆了一系列具有重要生物学功能的细胞因子及其受体, 并对他们的生物学特性及医学意义进行了深入研究。

3. 应用免疫学的研究 应用免疫学研究立足于: ①应用基因工程开发免疫学制品: 如预防和治疗性 DNA 疫苗的研制取得了重要进展, 基因工程制备的重组细胞因子广泛应用于临床, 完全人源化抗体的问世为肿瘤、自身免疫性疾病等的治疗提供了有效制剂; ②免疫学技术的建立与发展: 在传统血清学试验和各种免疫标记技术的基础上, 1975 年, Köhler 和 Milstein 创建了杂交瘤技术, 利用此项技术制备了大量单克隆抗体。1976 年, Morgan 等创建了 T 细胞克隆技术, 建立了一系列抗原特异性 T 细胞克隆。1980 年, Gordon 建立了转基因技术, 并获得转基因小鼠。这一系列突破性的生物技术的建立, 为

生物医学研究开辟了广阔的应用前景。

为更好了解免疫学发展的历程,将 20 世纪获得诺贝尔医学或生理学奖的免疫学家及其主要成就列表如下(绪表-1)。

绪表-1 20 世纪获得诺贝尔医学生理学奖的免疫学家

年代	姓名	国家	成就
1901	EA Behring	德国	用抗毒素治疗白喉、破伤风获成功,开创免疫血清疗法
1905	R Koch	德国	发现结核杆菌,发明诊断结核病的结核菌素试验
1908	P Ehrlich	德国	提出体液免疫理论和抗体生成的侧链学说
	E Metchnikoff	俄国	发现细胞吞噬作用,提出细胞免疫理论
1913	C Richet	法国	发现了过敏反应的现象
1919	J Bordet	比利时	发现补体,建立了补体结合实验
1930	K Landsteiner	奥地利	发现人红细胞血型
1951	M Theiler	南非	发明黄热病减毒疫苗
1957	D Bovet	瑞士	发明了治疗过敏性疾病的抗组胺药
1960	FM Burnet	澳大利亚	提出抗体生成的克隆选择学说
	PB Medawar	美国	发现获得性移植免疫耐受性
1972	GM Edelman	美国	阐明抗体的化学结构
	RR Porter	英国	阐明抗体的化学结构
1977	RS Yalow	美国	建立放射免疫测定技术
1980	J Dausset	法国	发现人类白细胞抗原
	G Snell	美国	发现小鼠 H-2 系统
	B Benacerraf	美国	发现免疫应答的遗传调控
1984	NK Jerne	丹麦	提出免疫网络与免疫调节理论
	G Köhler	德国	制备单克隆抗体
	C Milstein	阿根廷	免疫球蛋白基因表达的遗传控制
1987	S Tonegawa	日本	阐明抗体多样性的遗传机制
1990	J Murray	美国	首创人类肾移植
	E Thomas	美国	首创人类骨髓移植
1996	P Doherty	澳大利亚	提出 T 细胞免疫中的 MHC 限制性
	R Zinkernagel	瑞士	提出 T 细胞免疫中的 MHC 限制性

总之,免疫学是当今生命科学的前沿学科,也是现代医学的支撑学科。它在不断揭示人体生命活动基本规律的基础上,为临床医学众多免疫性与非免疫性疾病发生机制的探讨、治疗方案的建立,新型药物的开发提供了不可替代的理论指导,也为日新月异的免疫学诊断技术、免疫诊断试剂与疾病预防制剂的研制开拓了广阔的应用前景。因此,医学免疫学是一门医学生的重要必修课程。

第二节 微生物学概述

人类生活在一个充满微生物的世界里,在“朝夕相处中”与它们建立了密切联系。让我们走近微生物,探知它们的生命活动规律以及给人类带来的“是是非非”。

一、微生物与微生物学

(一)微生物的概念与特点

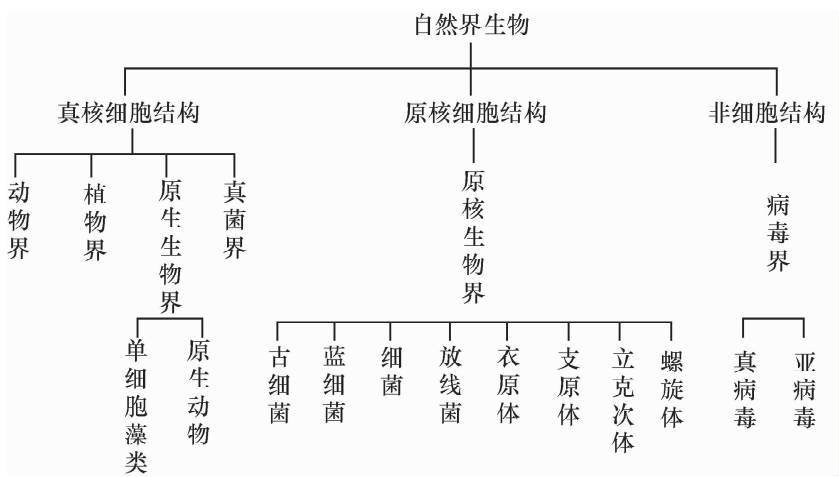
微生物(microorganism)是一群肉眼不能直接看见,必须借助光学显微镜或电子显微镜放大几百倍、几千倍甚至几万倍才能观察到的微小生物。它们具有个体微小、形态各异、结构简单;繁殖迅速、容易变异;种类繁多、分布广泛等特点。目前已知的微生物至少有数十万种,它们在自然界几乎无处不在,无时没有,对人类和动植物的生存产生着巨大影响。

(二)微生物的类型

依据目前生物分类系统,自然界生物共分为六个界,即动物界、植物界、真核原生生物界、真菌界、原核生物界及病毒界。微生物在生物分类系统中分别归属于病毒界、原核生物界、真菌界及真核原生生物界。

从结构、化学组成、分化程度等差异将微生物分为三种类型。

- 1. 非细胞型微生物 该类微生物无细胞结构;需在宿主细胞内寄生,才能完成生命活动,如病毒界的真病毒与亚病毒。
- 2. 原核细胞型微生物 为单细胞生物,细胞分化程度低。有原始的核;细胞质内除核糖体外,无其他细胞器。广义上的细菌,还包括可在极端环境(如高温、高盐及低 pH 等)中生存的古细菌;可进行光合作用的蓝细菌。医学上有关的原核细胞型微生物有细菌、放线菌、衣原体、支原体、立克次体及螺旋体,均属于真细菌。
- 3. 真核细胞型微生物 细胞核分化程度较高,有核膜和核仁。细胞器较完备,如真菌等(绪图-6)。



绪图-6 微生物在自然界生物中的地位及分类示意图

(三)微生物与人类的关系

微生物广泛分布于空气、土壤、水源及一切物体表面。其中绝大多数微生物是人类和动、植物的益友,有些甚至是人类和动、植物生命活动所必需的。例如,存在于土壤中的微生物可将动、植物尸体,人和动物的排泄物等有机蛋白质转化为无机含氮化合物,供植物生长需要。而植物又是人类和动物重要的食物来源,因此,微生物在维持自然界物质循环、食物链的形成及生物的繁荣发展中发挥重要作用。

微生物也已被应用于人类生活的各个领域。在农业方面,利用微生物的特性发展细菌肥料,开辟了以菌增产的新途径;工业上,微生物被广泛应用于食品发酵酿造、石油勘探、制革纺织、垃圾处理等行业。尤其在医药工业中,临床多种抗生素都来源于微生物的代谢产物,一些维生素、辅酶等药物也是用微生物制造的。近年来,随着生物遗传学,分子生物学的迅速发展,微生物被更多地作为研究材料或工具应用于这一新领域,如与生物遗传变异有关的基因、遗传密码、基因转录与翻译、基因调控等都是通过对微生物的研究获得的;工程技术中使用的限制性内切酶、DNA 聚合酶等多种工具酶主要由微生物提供;噬菌体、病毒和细菌质粒是基因工程技术中进行基因转移的重要载体;大肠埃希菌、枯草芽胞杆菌及酵母菌等是基因产物表达的重要工程菌等。可以说自然界广泛存在的微生物与人类的衣食住行、经济建设、科学发展等密不可分。

除大部分对人类有益的微生物外,自然界尚有少数微生物可引起人类和动、植物疾病,称这些微生物为病原微生物。例如,一些微生物可引起农作物的水稻白叶枯病、小麦赤霉病等;动物的鸡霍乱、猪瘟、禽流感、牛炭疽等;人类的痢疾、破伤风、百日咳、白喉、霍乱、肝炎、艾滋病等。还有一些微生物在正常情况下不致病,但在某些特定条件下可引起疾病,称其为条件性病原微生物或机会致病性微生物。如正常寄居在机体肠道的大肠埃希菌一般不致病,但移位到腹腔、泌尿生殖道等处即可导致感染。

此外,有些微生物的破坏性还表现在能引起食品腐败及工农业产品、农副产品及生活用品等的腐蚀和霉烂,直接或间接威胁人体健康和工、农牧业生产。

(四)微生物学

微生物学(microbiology)是生命科学中的一门重要学科。主要研究微生物的形态结构,生长代谢,遗传变异等生命活动规律以及与机体、自然界相互关系的一门学科。以利用和发展有益的微生物,控制和消灭有害的微生物。

随着微生物学研究内容的纵深发展及应用领域的不断扩充,现代微生物学已形成了众多分支学科,包括重点研究微生物基本生命活动规律的普通微生物学、微生物分类学、微生物生理学、微生物遗传学、微生物生态学及分子微生物学等;依据研究对象不同分类的细菌学、放线菌学、病毒学、真菌学等;根据应用领域分支的工业微生物学、农业微生物学、海洋微生物学、环境微生物学、医学微生物学、兽医微生物学、卫生微生物学、食品微生物学、药物微生物学等;还有与细胞生物学融合的交叉学科细胞微生物学等。通过这些分支学科的相互配合研究,将为整个微生物学的飞速发展不断注入新的活力。

二、医学微生物学

医学微生物学(medical microbiology)是微生物学的一个分支学科,是研究与人类有关病原微生物的生物学特性、致病性、免疫性、微生物学诊断及其防治原则的一门学科,也

绪 论

是医学生必须掌握的一门基础学科。

(一)医学微生物学的研究对象

医学微生物学的主要研究对象是引起人类疾病的病原微生物,包括非细胞型微生物:病毒;原核细胞型微生物:细菌、放线菌、衣原体、支原体、立克次体及螺旋体;真核细胞型微生物:真菌,共三型八类。通过对这些病原微生物的深入研究,将对控制人类传染性疾病、降低发病率发挥重要作用。

(二)医学微生物学发展简史

医学微生物学是人类在与传染性疾病长期斗争的过程中,通过对传染病病因、流行规律及防治措施的不断认识、反复实践,并伴随科学技术的进步逐渐总结和发展起来的一门学科。它的发展大致经历了下列三个时期。

1. 经验微生物学时期 远古时代,尽管我们的祖先没有看到过微生物,但基于生活、生产实践及与自然界不断斗争的经验,已将微生物知识用于酿酒、制醋、沤肥;已采用盐腌、糖渍、烟熏及风干等方法保存食品,防止食物的腐败变质。

关于微生物与传染病流行的关系,我国早在黄帝内经《素问》中即有记载:“五疫之至,皆相染易,无问大小,症状相似”;11世纪时,我国北宋刘真人就有肺癆由“小虫”引起之说;16世纪中叶,意大利学者伏拉卡斯托罗(Fracastoro, 1483~1553)提出传染病的传播有直接、间接及通过空气等多种途径,传染是由肉眼看不见的微小生物引起的;清乾隆年间,我国云南诗人师道南就在《天愚集》“鼠死行”篇中,以“东死鼠,西死鼠,人见死鼠如见虎,鼠死没几日,人死如圻堵”生动描述了鼠疫在当时的流行状况。由此可见,人类在真正了解微生物之前已能推测出自然界可能存在与疾病发生相关的肉眼看不见的微小生物,并对一些疾病的流行规律有了较为清楚的认识。

在疾病预防方面,我国自古以来就有将水煮沸饮用的习惯。明朝《本草纲目》指出,对病人的衣服蒸过再穿就不会感染疾病。明代隆庆年间就已创立了预防天花的人痘接种法,拉开了预防医学的序幕。

2. 实验微生物学时期

(1)细菌的发现:首先看到微生物的是荷兰人吕文虎克(Leeuwenhoek, 1632~1723, 绪图-7)。1676年,他利用能放大200~300倍的自制原始显微镜,从井水、牙垢、腐败有机物及人与动物粪便中观察到许多形态各异的微小生物,称其为“活的野兽”,为微生物的客观存在提供了有力证据,也为微生物学的发展奠定了基础。但是,限于当时的研究条件,在此后的相当长时间内,微生物一直停留在形态学描述阶段。

(2)细菌作为病原菌的确定:虽然当时人们已认识到微生物是引起多种疾病的病因,但真正确立其病原性应归功于法国科学家巴斯德(Louis Pasteur, 1822~1895, 绪图-8)和德国学者郭霍(Robert Koch, 1843~1910, 绪图-9)这两位微生物学和医学微生物的奠基人。1857年,巴斯德在研究葡萄酒变质原因中,首先以实验证明了有机物发酵和腐败是由不同微生物引起,并随之创立了防止酒类变质的加温处理法,即目前一直沿用的巴氏消毒法。他提出了微生物之间不仅形态各异,而且在生理特性上也各不相同,从而开启了微生物学研究的生理时代,促进微生物学形成一门独立学科。



绪图-7 吕文虎克

绪图-8 微生物学
奠基人巴斯德绪图-9 微生物
学奠基人郭霍

另一位微生物学奠基人郭霍是一位德国医生，他在微生物研究技术上贡献较大。他创用了固体培养基、细菌染色技术和实验动物感染法，使病原菌的分离培养鉴定成为可能，也为发现多种致病菌提供了实验手段。在他的带动下，医学微生物学的发展进入了黄金时段。各国细菌学家在较短时间内先后发现并分离培养成功包括炭疽芽胞杆菌、伤寒沙门菌、结核分枝杆菌、霍乱弧菌、白喉棒状杆菌、葡萄球菌、脑膜炎奈瑟菌、鼠疫耶尔森菌、肉毒梭菌、痢疾志贺菌等在内的多种病原菌。Koch 通过对这些不同病原体的实验观察，于 1884 年总结出了著名的郭霍法则(Koch postulates)，从而为确立微生物作为传染病病因做出了重要贡献。该法则指出：一种新病原菌的确定应符合：①该特定病原菌应在同一疾病中出现，在健康人体不存在；②能从患病机体中获得该菌的纯培养；③用特定菌的纯培养物感染易感动物能使动物表现相同症状；④能从感染动物中，重新获得特定菌的纯培养。从现代角度看，虽然以这一法则确认新病原体还存在某些不足，但毫不影响它在推动医学微生物学发展中所创的辉煌。

(3)病毒的发现：在细菌学研究不断取得进展的同时，1892 年，俄国学者伊万诺夫斯基(1864~1920)在致力于烟草花叶病的研究时，发现了烟草花叶病是由能通过滤菌器的传染性因子引起，第一个提出了自然界尚存在比细菌更小的微生物，开启了人类认识病毒之门；1897 年，德国细菌学家勒夫勒(Loeffler)和弗施(Frosch)发现了动物口蹄疫的病毒。1901 年，美国细菌学家里德(Reed)分离出第一株对人类有致病性的黄热病病毒。1915 年英国学者特沃特(Twort)发现了细菌病毒(噬菌体)。自此以后，许多感染人、动物、植物和细菌的病毒被相继分离出来。

(4)免疫学预防的兴起：免疫学预防的兴起始于 18 世纪末英国医生琴纳(Edward Jenner, 1749~1823)的划时代发明，他应用研制的牛痘苗出色地解决了天花病的预防难题。不仅使人类免受天花病的灾难，也为传染病的预防开创了人工自动免疫的先声。在此基础上，巴斯德提出了“减毒疫苗”的原则，并相继研制鸡霍乱、炭疽和狂犬病疫苗成功。1891 年，德国科学家 Behring 因应用研制的含白喉抗毒素的动物免疫血清成功治愈了白喉患者，创立了“血清治疗”的方法，为人工被动免疫的发展奠定了基础。

(5)化学治疗剂和抗生素的发现：在与传染病长期斗争的过程中，我国早有用植物黄连、大蒜治病的报道。化学治疗剂和抗生素的发现对挽救无数挣扎在死亡线上的传染病患者做出巨大贡献。首先合成化学治疗剂的是欧立希，他在经过无数次实验后，于 1910 年研制了治疗梅毒病的砷凡纳明(编号 606)，后又合成了新砷凡纳明(编号 914)，开辟了化学治疗的新途径；1935 年，德国医生杜马克(G Domagk)发现百浪多息(prontosil)可治疗病

绪 论

原性球菌感染,之后一系列磺胺药物相继问世,并广泛应用于传染性疾病的治疗中。

1929 年,英国人弗莱明(Alexander Fleming,1881~1955)在自己的研究实验中偶然发现污染在葡萄球菌培养平板上的青霉菌能抑制葡萄球菌的生长,并将青霉菌产生的这种抗菌物质称为青霉素。1940 年,英国 Florey 和 Chain 纯化了青霉素并将其用于临床。青霉素在临床应用的神奇疗效,激励了各国微生物学者向抗生素进军信心。此后,多种抗生素相继从不同微生物的代谢产物中获得,为临床传染病的治疗提供了有力武器。

3. 现代微生物学时期 20 世纪中期以来,随着遗传学、生物化学,细胞生物学和分子生物学等学科的发展,以及电子显微镜、组织细胞培养、超薄切片、免疫标记、单克隆抗体、分子生物学及气相和液相色谱、计算机等多种先进科学研究技术相继应用、医学微生物学有了飞速发展。

(1)不断发现新的病原体:自 1973 年以来,新发现的病原体达 30 余种(绪表-2)。

绪表-2 1973 年以来新发现的重要病原微生物

发现年代	病原微生物	所致疾病
1973	轮状病毒(rotavirus)	婴儿腹泻
1973	甲型肝炎病毒(HAV)	甲型肝炎
1975	人类细小病毒 B19(parvovirus B19)	儿童传染性红斑
1976	埃博拉病毒(Ebola virus)	埃博拉出血热
1977	嗜肺军团菌(L. pneumophila)	军团菌病
1977	汉坦病毒(hantavirus)	肾综合征出血热
1977	空肠弯曲菌(C. jejuni)	肠炎
1978	丁型肝炎病毒(hepatitis A virus)	丁型肝炎
1981	产毒金黄色葡萄球菌(TSST-1)	中毒休克综合征
1982	肠出血型大肠埃希菌(E. coli O157:H7)	出血性肠炎
1982	人类嗜 T 细胞病毒 II (HTLV- II)	毛细胞白血病
1982	朊粒(prion)	疯牛病、克-雅病
1983	肺炎衣原体(Chlamydiae pneumoniae)	肺炎衣原体病
1983	幽门螺杆菌(H. pylori)	慢性胃炎、消化性溃疡
1983	人类免疫缺陷病毒(HIV)	艾滋病(AIDS)
1986	人疱疹病毒-6 型(HHV-6)	幼儿急疹
1988	戊型肝炎病毒(HEV)	戊型肝炎
1989	丙型肝炎病毒(HCV)	丙型肝炎
1990	人疱疹病毒-7 型(HHV-7)	幼儿急疹、中枢神经系统感染
1995	庚型肝炎病毒(HGV)	庚型肝炎
1991	Gunarito 病毒	委内瑞拉出血热
1992	巴尔通体(Bartonella henselae)	猫抓病
1993	辛诺柏病毒(Sin number virus)	急性呼吸窘迫综合征

1994	人疱疹病毒-8 型(HHV-8)	艾滋病相关卡波西肉瘤
1997	输血后肝炎病毒(TTV)	输血后肝炎
1997	禽流感病毒(avian influenza virus)H5N1	流感
2003	SARS 冠状病毒	严重急性呼吸系统综合征
1998	西尼罗病毒(West Nile virus)	尼罗河热
1999	尼派病毒(West Nile virus)	脑炎
2003	SARS 冠状病毒	严重急性呼吸系统综合征

(2)获取了多种病原微生物的全基因组序列:自 1995 年首次完成了嗜血流感杆菌全基因组测序以来,目前基本完成了已发现病毒的基因组测序,以及包括幽门螺杆菌、结核分枝杆菌、大肠埃希菌、脑膜炎奈瑟菌、肺炎支原体、生殖器支原体及伯氏螺旋体等 150 余种细菌的全基因组序列分析工作。这些成就将对进一步揭示病原微生物的毒力、阐明其致病机制、开发与更新安全有效微生物预防疫苗、建立更加敏感快速诊断方法、设计与研制新型抗微生物药物等方面发挥重要作用。也为探讨人类相关基因的功能,认识人类遗传性疾病的机制提供参考。

(3)微生物学诊断技术的飞速发展:随着单克隆抗体的问世及分子生物学、免疫学检测手段的不断完善,微生物学诊断技术出现了振奋人心的飞跃。表现在:①微生物的鉴定分型已突破传统的以表型为主,逐渐转向对待测菌的基因扩增及遗传特征分析获得鉴定结果的基因分型技术,如聚合酶链反应(PCR)、限制性片段长度多态性(RFLP)分析、DNA 杂交、16S rRNA 寡核苷酸序列分析以及 DNA 的 G+C mol%测定等;②建立了较传统血清学试验更加敏感、微量、快速、特异、易自动化的放射性核素、荧光素、酶标记技术;③以高科技制备的微生物成套诊断试剂盒取代了各实验室自行配置的检测试剂;④用自动化检测分析仪改善了微生物学诊断中长期手工操作的缓慢与烦琐状态,使微生物诊断技术向着更加科学的方向发展。

(4)微生物学防治策略的不断拓宽:用于预防传染病的微生物疫苗已在原来较单一的灭活疫苗、减毒活疫苗的基础上,以全新的思路开发出微生物亚单位疫苗、基因工程蛋白疫苗、合成肽疫苗、核酸疫苗、植物疫苗、独特型疫苗等;疫苗的种类也向多联疫苗、黏膜疫苗、缓释疫苗等多样化发展;一些疫苗的功能也由原来单纯的预防扩展到预防加治疗;伴随疫苗的发展,增强疫苗免疫原性的多种新型疫苗佐剂也不断被开发。另外,新的抗菌抗病毒药物的研究有了重要进展。为应对临床不断增多的耐药菌,许多老药被有效修饰改造、新型抗菌药物大量研制,对细菌性疾病的治疗发挥了重要作用。

(5)多种传染病得到有效控制:在国家以预防为主方针的指导下,通过大面积使用疫苗,包括霍乱、麻疹、流脑、百日咳、乙型脑炎、结核、白喉、脊髓灰质炎等许多传染病得到有效控制。1980 年 5 月 WHO 向世人庄严宣告全球消灭天花,这是人类疾病预防史上的辉煌成就。据报道,21 世纪初,脊髓灰质炎、麻疹、白喉等传染病也将可能从地球上灭迹。可以预期,随着医学微生物学的不断发展会有更多的传染病被战胜、被消灭。

在微生物学发展中,全球有 60 位左右的科学家因对该领域的突出成就而获诺贝尔奖殊荣。我国学者也为此做出了世人瞩目的贡献。20 世纪 30 年代,黄祯祥教授首创了病毒体外细胞培养技术;1955 年,我国第一代病毒学家汤飞凡首次分离出沙眼衣原体;中国

绪 论

科学院院士朱既明教授首次将流感病毒裂解为亚单位,提出了流感病毒的结构图像,为以后研究亚单位疫苗提供了原理和方法。其次,我国对流行性出血热的病因研究、EB病毒与鼻咽癌的关系及其发病机制研究、肝炎病毒的研究等已跨入了世界前列。

在预防医学方面,我国也取得了公认的重大成就。例如,较快消灭了天花;基本控制了包括鼠疫、霍乱等在内的烈性传染病的发生和流行;成功制备了脊髓灰质炎疫苗、麻疹疫苗、甲型肝炎等细菌、病毒疫苗,推广了计划免疫,明显降低了相应疾病的发病率;以基因工程生产的干扰素及乙型肝炎疫苗也大量投放市场等。

人类在与病原微生物的长期较量过程中积累了宝贵的经验,取得了巨大成绩。但是病原微生物作为自然界的重要成员将永远伴随人类而存在,旧的传染病被消灭,新的传染病还会出现,已经流行过的病原体也会因变异、耐药等原因重新流行。因此,人类与病原微生物的斗争任重而道远。在今后一段时间内,医学微生物学还需继续加强以下方面研究:①加强对新现和再现病原体的研究与监测,提高应对突发公共卫生事件的能力;②继续深入从机体、细胞及分子水平研究微生物的致病机制,特别通过基因组学研究,寻找重要病原微生物的致病基因和致病相关基因,为开发新型抗菌药物、抗真菌药物、抗病毒药物奠定基础;③进一步加强抗感染免疫的理论与应用研究,研制开发免疫原性好、副作用小的新型疫苗;④注重抗微生物药物的开发,特别是抗病毒药物的开发。加强对中草药作为天然抗菌药物的研究,筛选微生物次级代谢产物及海洋微生物中的新型活性物质,促进医药工业的发展;⑤高度重视、加大力度控制耐药菌株的出现。细菌耐药是全人类所面临的公共卫生挑战,为了减缓耐药菌株、耐药病毒株,以及“超级耐药细菌”的出现,除需进一步强化各级医疗机构规范使用抗微生物药物,控制医院内感染,密切关注国际耐药菌研究动态外,微生物工作者应从分子水平加强微生物耐药变异机制的研究,了解微生物抗药性的本质,及时发现新的靶点,加快针对性抗微生物药物研制开发的步伐、遏制耐药菌对人类的危害。

总之,随着人类社会的进步及科学技术的发展,通过广大医学微生物工作者的积极努力,彻底消灭危害人类健康的传染病或将其发病率控制在最低水平的目标一定能实现。

思考题

1. 免疫的概念及其功能。
2. 何谓固有免疫应答及适应性免疫应答。
3. 免疫学研究的内容,医学生学习免疫学的必要性与重要性。
4. 学习免疫学发展简史的体会与收获。
5. 何谓微生物,它主要有哪些特征?
6. 简述微生物与人类的关系。
7. 从细胞水平将微生物分为哪些类型,各类型的主要特征是什么?

第一篇 医学免疫学

第一章 抗原

第一节 抗原的概念与分类

一、抗原的概念

抗原(antigen, Ag)是指能刺激机体免疫系统产生特异性免疫应答,并能与相应的应答产物(抗体和致敏淋巴细胞)发生特异性结合的物质。抗原一般具备两个重要特性:一是免疫原性,即能刺激机体免疫系统产生特异性免疫应答,诱导产生抗体和致敏淋巴细胞的能力;二是结合原性,即能与其诱导产生的抗体和致敏淋巴细胞发生特异性结合的能力,亦称为免疫反应性。

同时具有两个特性的称完全抗原,即通常所称的抗原;仅具备结合原性而不具备免疫原性的,称为不完全抗原,又称半抗原。半抗原不能单独诱发免疫应答,只有与大分子蛋白质载体偶联后,才可获得免疫原性,刺激机体产生针对半抗原的抗体。

二、抗原的分类

抗原的种类繁多,可以从不同的角度对抗原进行分类。

(一)根据抗原刺激 B 细胞产生抗体时是否需要 T 细胞辅助分类

1. 胸腺依赖性抗原胸腺依赖性抗原(TD-Ag) 是指在刺激 B 细胞产生抗体时需 T 细胞辅助的抗原。主要为蛋白质类抗原,如病原微生物、血细胞、血清蛋白等。此类抗原能刺激机体产生体液免疫应答和细胞免疫应答;刺激机体主要产生 IgG 类抗体,能诱导机体产生免疫记忆。

2. 胸腺非依赖性抗原(TI-Ag) 是指可直接激活 B 细胞产生抗体无需 T 细胞辅助的抗原。仅少数抗原物质属 TI-Ag,如细菌脂多糖(LPS)、荚膜多糖、聚合鞭毛素等。刺激 B 细胞只产生 IgM 类抗体,不能诱导机体产生免疫记忆。

(二)根据抗原与机体亲缘关系分类

根据抗原与机体亲缘关系的不同,可将抗原分为异种抗原、异嗜性抗原、同种异型抗原及自身抗原。

(三)根据抗原的来源分类

1. 内源性抗原 是指免疫效应细胞的靶细胞自身所产生的抗原,如病毒感染细胞合成的病毒蛋白、肿瘤细胞内合成的肿瘤抗原等。此类抗原在细胞内加工处理为抗原短肽后,与 MHC I 类分子结合成复合物,表达于细胞表面,并通过 MHC I 类分子提呈给 $CD8^+$ T 细胞识别。病毒感染细胞和肿瘤细胞等靶细胞能将病毒抗原和肿瘤抗原提呈给 $CD8^+$ T 细胞识别,并刺激 $CD8^+$ T 活化杀伤靶细胞。

2. 外源性抗原 是指并非由抗原提呈细胞(APC)自身产生,而是来源于 APC 外的抗原。APC 可通过吞噬、胞饮和受体介导的内吞等作用摄取外源性抗原,如 APC 吞噬的细胞或细菌等,在内体及溶酶体内,此类物质被酶解加工为抗原短肽后,与 MHC II 类分子结合为复合物,表达于 APC 表面,并通过 MHC II 类分子提呈给 $CD4^+$ T 细胞识别,诱导 $CD4^+$ T 细胞参与的免疫应答。

(四)其他分类方法

根据抗原化学性质不同,可分为蛋白质抗原、脂蛋白抗原、糖蛋白抗原、多糖抗原及核蛋白抗原等;根据抗原物理性状,可分为颗粒性抗原和可溶性抗原;根据抗原产生方式,可分为天然抗原和人工抗原等。

第二节 决定抗原免疫原性的条件

免疫原性是抗原最重要的性质,一种抗原能否成功地诱导机体产生免疫应答取决于三方面的因素:抗原本身的性质、机体对抗原刺激的反应性及免疫方式。

一、决定抗原免疫原性的抗原因素

(一)异物性

异物性是指该抗原物质与所刺激机体的自身成分在化学结构上的差异性,或是机体的免疫细胞在胚胎期从未接触过的物质,这种物质则具有异物性。异物性是抗原的重要性质,一般来讲,异种动物间亲缘关系越远,其组织成分化学结构的差异则越大,免疫原性亦越强。具有异物性物质通常包括以下几类:

1. 异种物质 指来源于不同物种的物质。对人而言,各种微生物如细菌、病毒,动物免疫血清等均具有较强免疫原性,称为异种抗原。

2. 同种异体物质 同种不同个体间,由于遗传基因不同,其组织成分的化学结构也有差异,称为同种异型抗原。例如红细胞血型抗原、人类白细胞抗原等。

3. 自身抗原 自身组织成分通常无免疫原性。在某些情况下,自身成分发生改变或隐蔽成分暴露也可能对机体具有异物性,成为自身抗原。

(二)一定的理化性状

抗原均为有机物,但有机物成为抗原须具备一定理化性状。

1. 化学性质 天然抗原多为大分子有机物。一般来说蛋白质是良好的抗原,尤其是含有芳香族氨基酸(如酪氨酸等)的蛋白质免疫原性较强;多糖和核酸免疫原性较弱,但与蛋白质载体结合为糖蛋白和核蛋白后可获得较强的免疫原性;脂类则一般无免疫原性。

2. 分子量大小 抗原的分子量一般在 10 千道尔顿(kD)以上。一般来说,分子量越大,可能含有抗原表位越多,结构越复杂,免疫原性则越强。分子量大于 100kD 的免疫原

性强,小于 4kD 的通常免疫原性较弱,甚至无免疫原性。

3. 结构的复杂性 分子量大小并非决定免疫原性的绝对因素。明胶分子量为 100kD,免疫原性却很弱,原因在于明胶是由直链氨基酸组成,缺乏含苯环的氨基酸,稳定性差。如在明胶分子中引入 2% 的酪氨酸后,其免疫原性大大增强。胰岛素分子量仅 5.7kD,但其序列中含芳香族氨基酸,其免疫原性较强。

4. 物理状态 一般聚合状态的蛋白质较其单体有更强的免疫原性;颗粒性抗原的免疫原性强于可溶性抗原。因此常将免疫原性弱的物质吸附在某些大颗粒表面,可增强其免疫原性。

二、决定抗原免疫原性的机体因素

(一)遗传因素

机体对抗原的应答是受遗传(基因)控制的。研究发现,不同遗传背景的实验动物对同一抗原的免疫应答具有明显的差异。

(二)年龄、性别与健康状态

通常青壮年动物比幼年和老年动物对抗原的免疫应答强;雌性比雄性动物抗体生成高,但怀孕动物的应答能力受到显著抑制;感染或免疫抑制剂都能干扰和抑制免疫系统对抗原的应答。

三、免疫方式

抗原进入机体的数量、途径、次数、两次免疫的间隔时间以及免疫佐剂的应用和佐剂类型等都明显影响机体对抗原的应答。一般说抗原剂量要适中;免疫途径以皮内免疫最佳,皮下免疫次之,腹腔注射和静脉注射效果差,口服易诱导耐受;注射间隔时间要适当,次数不要太频;要选择好免疫佐剂,弗氏佐剂主要诱导 IgG 类抗体产生,明矾佐剂易诱导 IgE 类抗体产生。

第三节 抗原的特异性

特异性一般指两个物质成分之间严格的相对对应性。抗原特异性是指某一抗原刺激机体,只能产生相对应的抗体和致敏淋巴细胞,而该抗原仅能与相应的抗体和致敏淋巴细胞发生结合,即免疫原性的特异性和结合原性的特异性。决定抗原特异性的物质基础是存在于抗原分子上的抗原表位。

一、抗原表位

抗原表位又称抗原决定簇,是抗原分子中决定抗原特异性的特殊化学基团。通常由 5~17 个氨基酸残基或 5~7 个单糖或单核苷酸组成。能与抗体分子结合的抗原表位的总数称为抗原结合价。一个半抗原相当于一个抗原表位,仅能与抗体分子的一个结合部位结合。天然抗原一般是大分子,由多种、多个抗原表位组成,是多价抗原,可以和多个抗体分子结合。

二、功能性表位与隐蔽性表位

一个抗原分子可具有一种或多种不同抗原表位,位于抗原分子表面的表位易被淋巴细胞识别,即具有易接近性,可直接启动免疫应答,故称为功能性表位。位在于抗原分子内部的表位无直接触发免疫应答的功能,称为隐蔽性表位。

三、影响抗原特异性的因素

抗原表位的性质、位置 and 空间构象决定着抗原的特异性。一种类型的表位仅具有一种特异性。例如,虽然氨苯磺酸、氨苯砷酸和氨苯甲酸在结构上相似,仅一个有机酸基团的差异,但抗氨苯磺酸的抗体仅对氨苯磺酸起强烈反应,对氨苯砷酸和氨苯甲酸只呈中等和弱反应(表 1-1),表明化学基团的性质决定了抗原的特异性;即使均为氨苯磺酸,但抗间位氨苯磺酸的抗体只对间位氨苯磺酸产生强烈反应,对邻位氨苯磺酸和对位氨苯磺酸仅呈弱或无反应,表明了化学基团的位置对抗原特异性的作用(表 1-2);同样抗右旋、抗左旋和抗消旋酒石酸的抗体仅对相应旋光性的酒石酸起反应,即空间构象与抗原的特异性有关。

表 1-1 化学基团的性质对抗原特异性的影响

半抗原		反应强度
氨苯磺酸		+++
氨苯砷酸		+
氨苯甲酸		+/-

表 1-2 化学基团所在位置对抗原特异性的影响

半抗原		反应强度
间位氨苯磺酸		+++
对位氨苯砷酸		+/-
邻位氨苯甲酸		++

四、共同抗原表位与交叉反应

天然抗原常携带有多种抗原表位,每种表位都能刺激机体产生一种特异性抗体。因此,复杂抗原能使机体产生多种特异性抗体。有时不同抗原之间含有相同或相似的抗原表位,称为共同抗原表位,含有共同抗原表位的抗原称为共同抗原。抗体或致敏淋巴细胞

与具有共同表位的不同抗原的反应,称为交叉反应。所以共同抗原也可称交叉反应抗原。

第四节 医学上重要的抗原物质

一、病原微生物

如细菌、病毒、真菌等,对机体均具有良好的免疫原性,也具有复杂的抗原成分。因此每种病原微生物都是由多种抗原组成的复合体。例如细菌有表面抗原、菌体抗原、鞭毛抗原和菌毛抗原等。

病原生物侵入机体,作为病原因子能引起感染,发生传染性疾病,起损害作用;同时也作为抗原因子诱导免疫,识别和排除病原微生物,起保护作用

二、细菌外毒素和类毒素

细菌外毒素化学成分是蛋白质,不仅对机体具有较强的毒性作用,同时又具有很强的免疫原性,能刺激机体产生抗外毒素的抗体,即抗毒素。外毒素经 0.3%~0.4% 甲醛处理后,可使其失去毒性而保留其免疫原性,成为类毒素。类毒素可作为人工主动免疫制剂,常用于免疫预防的类毒素有白喉类毒素和破伤风类毒素等。

三、动物免疫血清

使用类毒素免疫动物获得的免疫血清其中含有抗毒素,可用于对外毒素引起疾病的治疗和紧急预防。但来源于动物的免疫血清给人注射具有两重性:一方面作为抗体,具有中和外毒素的作用;另一方面又是异种蛋白,对人体具有免疫原性,可刺激机体产生特异性免疫应答,反复使用可引起超敏反应。临床上常用的抗毒素有白喉抗毒素、破伤风抗毒素等。

四、同种异型抗原

同种异型抗原是指不同个体间存在的抗原,亦称同种异体抗原。常见的人类同种异型抗原有血型抗原和人类白细胞抗原。

(一)血型抗原

血型抗原是人类红细胞表面的同种异型抗原,有 40 余种抗原系统,主要有 ABO 血型抗原系统和 Rh 血型抗原系统。

1. ABO 血型抗原系统 根据人类红细胞表面 A、B 抗原的不同,可将血型分为 A 型、B 型、AB 型和 O 型。各种不同血型的红细胞表面的抗原及血清中所含的抗体见表 1-3。

表 1-3 ABO 血型抗原及抗体

血型	红细胞表面抗原	血清中抗体
A 型	A 抗原	抗 B
B 型	B 抗原	抗 A
AB 型	A 抗原、B 抗原	无抗 A、无抗 B
O 型	无 A 抗原、无 B 抗原	抗 A、抗 B

2. Rh 血型 红细胞表面有 Rh 抗原的称为 Rh 阳性(Rh^{+}),反之为 Rh 阴性(Rh^{-})。人群中 95%以上为 Rh 阳性血型,人类血清中不存在抗 Rh 的天然抗体,抗 Rh 的抗体仅在接受 Rh 抗原刺激后产生。

(二)人类白细胞抗原

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)是人类主要组织相容性复合体编码的抗原,因其首先在白细胞表面发现而得名。是人体最复杂的同种异型抗原,决定机体的组织相容性,参与机体的免疫应答和免疫调节,并且与人类某些疾病相关。

五、自身抗原

在正常情况下,机体免疫系统对自身组织细胞不会产生免疫应答,但在某些特殊情况下,自身成分可以成为具有免疫原性物质,诱导机体产生免疫应答,成为自身抗原。

(一)释放的隐蔽抗原

隐蔽抗原是指在正常情况下与机体免疫系统在解剖位置上隔绝的一些抗原成分。这些抗原成分在机体胚胎期未曾与机体免疫系统接触过,机体免疫系统视其为异物。若发生外伤、感染或手术等情况下,隐蔽的自身抗原进入血流,即隐蔽的自身抗原被释放,暴露于免疫系统,引起自身免疫应答,如眼晶状体蛋白、精子和脑组织等。

(二)修饰的自身成分

修饰的自身成分是指机体自身组织成分在感染、烧伤、电离辐射和化学药物等因素的作用下,发生改变而形成新的抗原表位,成为被修饰的自身抗原,也能刺激机体产生免疫应答。

六、异嗜性抗原

异嗜性抗原是指一类与种属无关,存在于人、动物、植物及微生物之间的共同抗原。例如,溶血性链球菌的表面成分与人肾小球基底膜及心肌组织具有共同抗原存在,故在链球菌感染后,其刺激机体产生的抗体可与具有共同抗原的心、肾组织发生交叉反应,导致肾小球肾炎或心肌炎;大肠埃希菌 O_{14} 型脂多糖与人结肠黏膜有共同抗原存在,有可能导致溃疡性结肠炎的发生。

七、肿瘤抗原

肿瘤抗原是指机体细胞在癌变过程中出现的新抗原和肿瘤细胞异常或过度表达的抗原物质的总称。通常将肿瘤抗原分为两大类。

(一)肿瘤特异性抗原

肿瘤特异性抗原指某肿瘤细胞本身特有的新抗原,而正常细胞及其他肿瘤细胞不存在。近年来,应用单克隆技术已在人类黑色素瘤、结肠癌、乳腺癌等肿瘤细胞表面检测到此类抗原。

(二)肿瘤相关抗原

肿瘤相关抗原(TAA)是肿瘤细胞和正常组织细胞均可表达的抗原,只是其含量在细胞癌变时明显增高。此类抗原只表现出量的变化而无严格的肿瘤特异性。检测 TAA 对某些肿瘤的诊断及预后判断有一定的价值。胚胎抗原是其中的代表。

胚胎抗原是指在胚胎发育阶段由胚胎组织产生的正常成分,出生后逐渐消失或仅存留极微量。但当细胞癌变时,此类抗原又重新合成而大量表达。例如,甲胎蛋白(AFP)是胎儿发育早期由肝细胞合成的一种血清糖蛋白,胎儿出生后不久即逐渐消失,成年人AFP含量的异常增高往往与原发性肝癌的发生有关。

八、超抗原

超抗原(SAg)是一种特殊的抗原类型,在极低浓度(1~10ng/ml)即可激活高比例(2%~20%)的T细胞或B细胞克隆,并产生极强的免疫应答。超抗原与普通抗原不同,刺激淋巴细胞活化,不需要APC加工处理,也无需MHC限制。

(一)T细胞超抗原

T细胞超抗原激活T细胞时,是以完整的蛋白质分子的形式发挥作用,其一端直接与APC表面的MHCⅡ类分子抗原结合槽的外侧结合,另一端与TCR的 β 链V区结合。

作用于 $\alpha\beta$ T细胞的外源性超抗原主要有某些细菌毒素,包括金黄色葡萄球菌肠毒素、A族链球菌M蛋白和致热外毒素等;内源性超抗原主要有反转录病毒如小鼠乳腺肿瘤病毒、人类免疫缺陷病毒等表达的病毒蛋白质产物及热休克蛋白等。

(二)B细胞超抗原

B细胞超抗原包括外源性的葡萄球菌A蛋白A(SPA)和人类免疫缺陷病毒(HIV)gp120。

第五节 主要组织相容性复合体及其编码分子

一、概述

早在20世纪40年代就发现不同个体间进行正常组织器官移植时会出现排斥反应。其后证明,排斥现象本质上是一种免疫应答,由存在于个体组织细胞表面的同种异型抗原诱导产生。这种代表个体特异性的抗原称为移植抗原或组织相容性抗原。此抗原系统较为复杂,其中能引起强烈、迅速排斥反应的抗原称为主要组织相容性抗原(MHA)。而引起较弱排斥反应的抗原称为次要组织相容性抗原。在哺乳动物中,编码主要组织相容性抗原的基因是一组紧密连锁的基因群,称为主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)。

人类主要组织相容性抗原称为人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA),即HLA抗原,编码HLA分子的基因群称为HLA复合体。本节介绍HLA复合体及其编码产物的结构、分布和功能,以及HLA的生物学功能及其在医学上的意义。

二、HLA复合体

(一)HLA复合体的基因结构及组成

HLA复合体位于人体细胞的第6号染色体短臂,全长3600kb,共有224个基因座位,其中128个为功能性基因(有产物表达),96个为假基因。是迄今已知人类基因组中遗传多态性最高的基因复合体。根据结构、功能及免疫原性的不同将HLA复合体从着

丝点起分成 3 个基因区(图 1-1)。

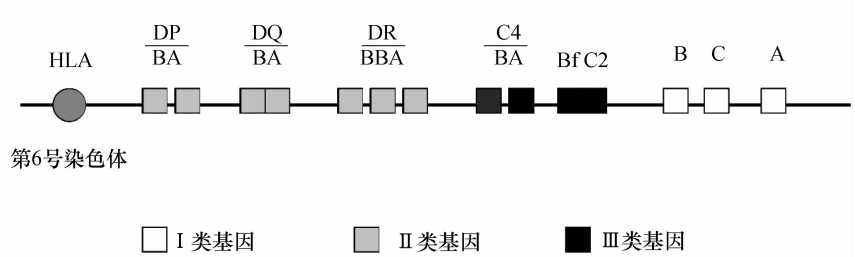


图 1-1 HLA 基因组结构图

1. I 类基因区 I 类基因区位于 HLA 复合体远离着丝点的一端,含数十个基因座位。其中 HLA-A、B、C 为经典 HLA I 类基因,编码 HLA I 类分子的重链(α 链)。其轻链为 β_2 微球蛋白(β_2m),由第 15 号染色体上基因编码。位于 I 类基因区的还有 HLA-E、F、G 等基因座位,为非经典 I 类基因(图 1-2)。

2. II 类基因区 该区基因靠近着丝点,含数十个基因座位,由 HLA-DP、DQ、DR 三个经典 HLA II 类基因亚区和一些与抗原加工处理和提呈有关的基因座位组成(图 1-2)。其中 HLA-DP、DQ、DR 每一亚区又包括两个或两个以上的功能基因座位,分别编码分子量相近的 α 链和 β 链,构成经典 HLA II 类分子的异二聚体。

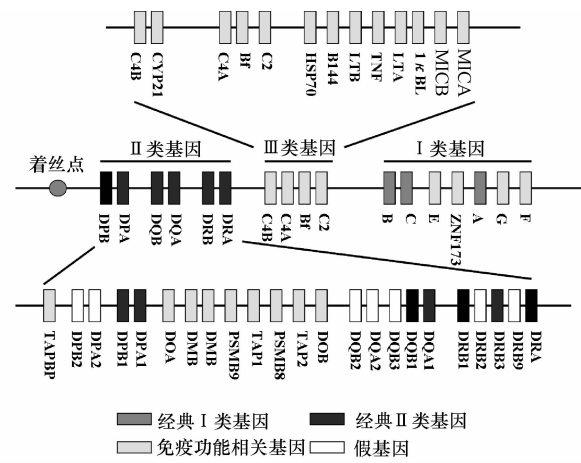


图 1-2 HLA 复合体基因

(二)HLA 复合体的遗传特征

1. 多态性 多态性是指一个基因座位上存在两个以上的等位基因(allele)。对一个个体而言,染色体上任一基因座位只能有两个等位基因,分别来自父、母的同源染色体。但在随机婚配的群体中,同一基因座位可能存在两个以上的等位基因,此现象被称为多态性。HLA 复合体多态性的遗传学基础为:

(1)复等位基因:位于同源染色体上对应位置的一对基因称为等位基因。由于群体中出现的突变,同一座位可能出现的基因系列称为复等位基因。HLA 复合体的每一座位均存在为数众多的复等位基因,这是其高度多态性的主要原因。例如,HLA-A 座位已发现 282 个复等位基因;HLA-B 座位已发现 537 个复等位基因。