

第二章 抗 原

抗原 (antigen, Ag) 通常是指能与 T 细胞抗原受体 (TCR) 和 B 细胞抗原受体 (BCR) 特异性结合，诱导 T/B 淋巴细胞活化产生正免疫应答，即诱导抗体和/或效应 T 细胞产生，并能与之特异性结合，产生免疫效应或反应的物质。在某些特定条件下，抗原也可诱导机体产生负免疫应答，即对抗原产生特异性免疫无应答状态，又称免疫耐受。

抗原通常具有两种基本特性：① 免疫原性 (immunogenicity)，系指抗原能够刺激机体产生特异性免疫应答，即诱导 B 细胞产生抗体，诱导 T 细胞分化为效应 T 细胞的能力；② 抗原性 (antigenicity) 或免疫反应性 (immunoreactivity)，系指抗原能与免疫应答产物，即相应抗体和/或效应 T 细胞特异性结合，产生免疫效应或反应的能力。既有免疫原性又有抗原性的物质称为完全抗原 (complete antigen)，如病原微生物、动物血清和蛋白质等物质。通常所说的抗原均指完全抗原。本身只有抗原性而无免疫原性的简单小分子物质称为半抗原 (hapten) 或不完全抗原 (incomplete antigen)，如某些多糖、脂类和药物等。半抗原单独作用无免疫原性，当与蛋白质载体结合形成完全抗原后可获得免疫原性，能够刺激机体产生针对半抗原的特异性抗体。

第一节 抗原的异物性和特异性

一、抗原的异物性

具有免疫原性的物质通常是非己大分子有机物质，即抗原性物质具有异物性。一般情况下，抗原性异物免疫原性的强弱与宿主亲缘关系的远近有关，二者亲缘关系越远 (异物性强)，其抗原的免疫原性就越强；二者亲缘关系越近 (异物性弱)，其抗原的免疫原性就越弱。例如，鸡卵蛋白对哺乳动物是强抗原，对鸭则是弱抗原。免疫学中的“非己抗原性异物”不仅包括来自体外的非己抗原物质，如各种病原体、动物蛋白和同种异体移植植物；还包括某些结构改变的自身物质和机体发育过程中未与免疫细胞接触的正常自身物质 (如眼晶状体蛋白和甲状腺球蛋白等)，在外伤或感染情况下，当上述隐蔽自身物质释放后，即可被自身免疫系统视为“非己抗原性异物”而对其产生免疫应答。

二、抗原的特异性

抗原特异性是指抗原能够诱导体内具有相应抗原识别受体的 T、B 淋巴细胞产生免疫应答，并能与免疫应答产物 (即相应抗体和/或效应 T 细胞) 结合相互作用的高度专一性。决定抗原特异性的结构基础是存在于抗原分子中的抗原决定基。

1. 抗原决定基 (antigenic determinant)：是指抗原分子中决定抗原特异性的特殊化学基团，又称表位 (epitope)。一个抗原决定基通常由 5~17 个氨基酸残基或 5~7 个多糖残基/核苷酸组成。抗原决定基是 T 细胞 (通过 TCR)、B 细胞 (通过 BCR) 和抗体特异性识别结

合的基本结构单位。一个半抗原相当于一个抗原决定基（表位）。

抗原决定基对抗原特异性的影响是通过人工结合抗原（conjugated antigen）证实的，实验方法简述如下：(1) 将已知特殊化学基团（半抗原/表位）分别与同一种载体蛋白结合组成人工结合抗原，免疫动物获得抗血清；(2) 将载体蛋白吸收后的抗血清（含半抗原特异性抗体）分别与上述已知特殊化学基团（半抗原/表位）进行反应。结果如表 2-1 所示，具有不同酸基的特殊化学基团只能与其相应抗血清结合，而不能与它种抗血清结合。这表明抗原分子中某些特殊的化学基团（表位）可决定抗原的特异性。

表 2-1 不同酸基对抗原表位特异性的影响

		半抗原（表位）			
		苯胺	对氨基苯甲酸	对氨基苯磺酸	对氨基苯砷酸
免疫血清（抗体）	苯胺				
	苯胺抗体	+++	-	-	-
对氨基苯甲酸抗体	-	++++	-	-	-
对氨基苯磺酸抗体	-	-	++++	-	-
对氨基苯砷酸抗体	-	-	-	-	+++

用氨基苯甲酸邻位、间位、对位三种异构体所做的实验进一步证实，特殊化学基团（表位）的空间位置可决定抗原的特异性。结果如表 2-2 所示，氨基苯甲酸邻位、间位、对位三种异构体与其相应抗血清（抗体）可发生强免疫反应（+++），而与其他抗血清（抗体）只产生微弱的免疫反应（±）。此外，用三种立体构象异构体所做的实验证实，特殊化学基团（表位）的立体构象也可影响抗原的特异性。

表 2-2 羧基空间位置对抗原表位特异性的影响

		半抗原（表位）			
		苯胺	邻位氨基苯甲酸	间位氨基苯甲酸	对位氨基苯甲酸
免疫血清（抗体）	苯胺				
	苯胺抗体	+++	-	-	-
邻位氨基苯甲酸抗体	-	++	±	±	±
间位氨基苯甲酸抗体	-	±	+++	++	±
对位氨基苯甲酸抗体	-	±	±	±	+++

2. 抗原决定基的分类：根据抗原决定基的结构特点，可将其分为顺序决定基和构象决定基（见图 2-1）。

(1) 顺序决定基 (sequential determinant): 是指肽链上由一段序列相连续的氨基酸残基所形成的决定基，又称线性表位。该种决定基是 T 细胞 (通过 TCR) 识别结合的抗原表位，即 T 细胞表位。

(2) 构象决定基 (conformational determinant): 是指多肽或多糖链上由空间位置相邻，而序列上不相连续的氨基酸或多糖残基所形成的决定基，又称非线性决定基。该种决定基是 B 细胞 (通过 BCR) 和抗体识别结合的抗原表位，又称 B 细胞表位。

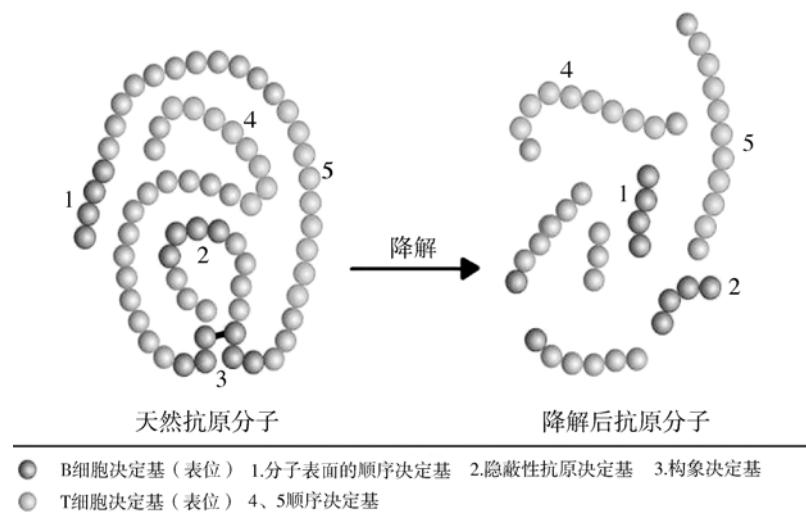


图 2-1 顺序决定基和构象决定基

根据抗原决定基的位置和功能，可将其分为功能性抗原决定基和隐蔽性抗原决定基。

(1) 功能性抗原决定基：系指位于抗原分子表面、能被 B 细胞 (通过 BCR) 或抗体直接识别结合的抗原表位，包括构象和线性表位。

(2) 隐蔽性抗原决定基：系指位于抗原分子内部不能被 B 细胞 (通过 BCR) 或抗体识别结合的抗原表位。此种抗原决定基可因理化因素而暴露于抗原分子表面，成为功能性表位；也可因酶解或修饰，而产生新的功能性表位。若体内隐蔽性抗原决定基成为功能性表位，则有可能作为自身抗原诱发自身免疫性疾病。

3. 抗原结合价 (antigenic valence): 是指抗原分子表面能与相应抗体结合的功能性抗原决定基的数目。天然抗原为大分子物质，由多种、多个抗原决定基组成，是既含 T 细胞表位又有 B 细胞表位的多价抗原。半抗原和肺炎球菌荚膜多糖水解产物只有一个功能性抗原表位，为单价抗原。

4. 共同抗原 (common antigen) 和交叉反应 (cross-reaction): 天然抗原为多价抗原，有多种功能性抗原表位。理论上，每种 B 细胞表位都能诱导机体产生一种与之相对应的抗体。因此，天然抗原免疫机体后，可产生多种抗体。如果两种不同的抗原分子具有某种相同或相似的抗原表位，那么由这两种抗原刺激机体产生的抗血清 (抗体)，不仅能与诱导它们产生的抗原特异性结合，还能与含有相同或相似抗原表位的其他抗原发生反应，但反应强度明显减弱 (图 2-2)。免疫学中，将上述含有相同的或相似的抗原决定基的抗原称为共同抗

原或交叉抗原 (cross antigen)；将某种抗原刺激机体产生的抗体与具有相同或相似抗原表位的他种抗原发生的反应称为交叉反应。

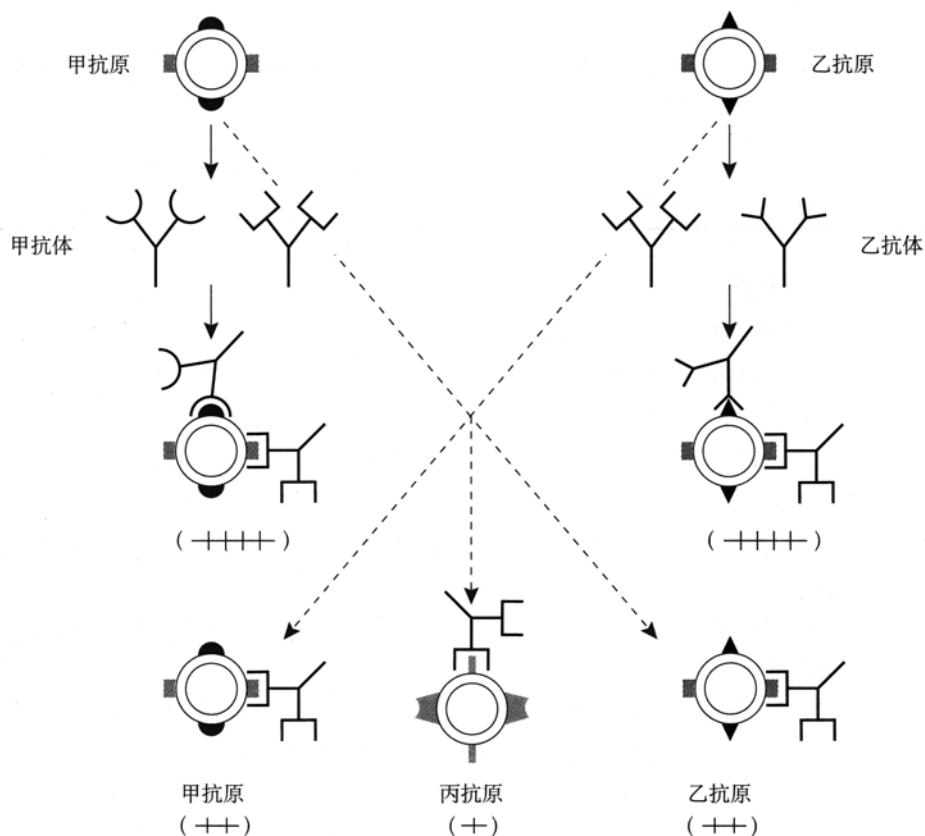


图 2-2 交叉反应示意图

第二节 影响抗原免疫原性的因素

某种物质是否具有免疫原性、能否诱导机体产生免疫应答，主要取决于物质本身的理化性质及其与机体的相互作用。

一、抗原理化性质

1. 化学性质：具有免疫原性的物质通常是大分子有机物质，无机物没有免疫原性。蛋白质、糖蛋白和脂蛋白免疫原性强，多糖和多肽有一定的免疫原性，脂类与核酸正常情况下难以诱导免疫应答。

2. 分子大小：具有免疫原性的物质分子量一般大于 10kD，通常分子量越大，免疫原性越强。以蛋白质为例，当其分子量大于 10kD 时具有较强的免疫原性，小于 10kD 时免疫原性较弱，低于 4kD 则几乎无免疫原性。

3. 化学组成：大分子有机物质并不一定都具有良好的免疫原性，如明胶分子量可达

100kD, 但因其由直链氨基酸组成, 在体内易被降解, 故免疫原性很弱。若在明胶分子上连接少量酪氨酸等含苯环的芳香族氨基酸, 则能显著增强其免疫原性。胰岛素分子量只有5.7kD, 但其序列中含芳香族氨基酸, 因此具有较强免疫原性。

4. 物理状态: 化学性质相同的抗原物质可因其物理状态不同而呈现不同的免疫原性。一般而言, 聚合状态抗原的免疫原性较其单体显著增强; 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抗原吸附于某些大颗粒物质表面或使其聚合, 以增强其免疫原性。

5. 易接近性: 系指抗原分子中抗原表位与淋巴细胞抗原受体所接近的程度。如图2-3所示: 抗原分子由多聚赖氨酸骨架和以多聚丙氨酸与酪氨酸、谷氨酸构成的外侧链组成。(A) 当酪氨酸和谷氨酸残基位于多聚丙氨酸外侧时, 抗原具有较强免疫原性; (B) 当酪氨酸和谷氨酸残基位于多聚丙氨酸内侧时, 抗原免疫原性明显减弱或消失; (C) 加大抗原分子外侧链间距, 即使酪氨酸和谷氨酸残基位于多聚丙氨酸内侧, 抗原也具有较强的免疫原性。

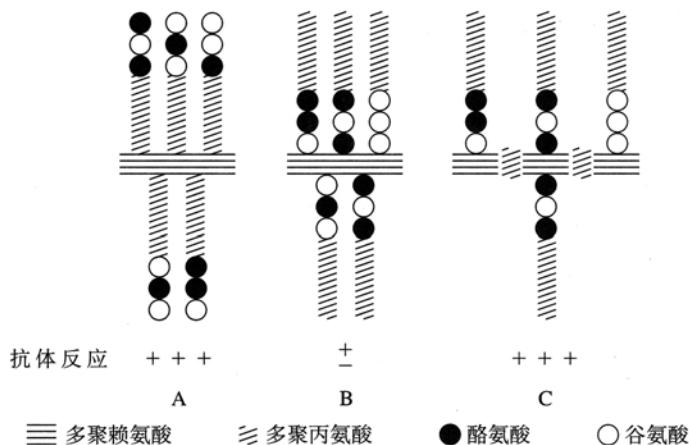


图2-3 抗原分子的氨基酸残基位置和间距与其免疫原性的关系

二、宿主因素

1. 遗传因素: 机体对抗原性异物的应答能力受遗传因素控制, 如多糖抗原对小鼠具有免疫原性, 而对豚鼠则无免疫原性。同种不同品系动物接受同一种抗原刺激后, 产生免疫应答的情况也不尽相同。如人工合成抗原(二硝基苯-多聚-左旋-赖氨酸)对品系2豚鼠具有免疫原性, 能使之产生免疫应答, 而对品系3豚鼠则无免疫原性。

2. 年龄、性别和健康状态: 正常情况下, 青壮年个体对抗原的免疫应答能力强于幼年和老年个体, 如新生儿和新生动物对多糖类抗原不应答, 成年后可对此类抗原产生应答; 雌性动物产生抗体的能力高于雄性动物; 身体虚弱, 健康状态不佳或在感染情况下, 也能使机体对抗原的免疫应答能力显著下降。

三、免疫方法

抗原剂量、免疫途径、免疫次数及其间隔时间等因素, 均可影响机体对抗原的免疫应答

能力。通常抗原剂量要适中，太低和太高均易诱导产生免疫耐受；免疫途径以皮内最佳、皮下次之、腹腔和静脉效果较差，口服则可能诱导产生全身免疫耐受；减毒活疫苗所需免疫次数少，死疫苗和其他抗原所需免疫次数多；免疫间隔时间要适当，过频和间隔过长均不利于获得良好的免疫效果。

第三节 抗原的种类

抗原种类繁多，可根据不同标准对其进行分类。本节抗原分类情况介绍如下：

一、根据抗原与机体的亲缘关系分类

1. 异种抗原 (xenogeneic antigen)：是指来自其他物种的抗原性物质，与医学有关的异种抗原简要介绍如下：

(1) 病原微生物：细菌、病毒、立克次体和衣原体等病原微生物化学组成复杂，是含有多种抗原表位的蛋白复合体。病原微生物对人体有很好的免疫原性，将其制成疫苗进行预防接种，可诱导机体对相应病原体感染产生有效免疫保护作用。

(2) 外毒素、类毒素和抗毒素：外毒素 (exotoxin) 是某些细菌在生长代谢过程中分泌到菌体外的毒性蛋白物质。它们对机体某些特定组织细胞有极强的细胞毒作用，因此不能直接用外毒素制备抗毒素。外毒素经 0.3%~0.4% 甲醛溶液处理后，丧失毒性作用，仍保留原有免疫原性，即成为类毒素 (toxoid)。临床常用的类毒素有破伤风类毒素和白喉类毒素等。用类毒素给人接种，可预防由相应外毒素引起的疾病；免疫动物，可获得相应抗体即抗毒素 (antitoxin)。抗毒素源于动物免疫血清，作为抗体能与相应外毒素特异性结合，具有防治疾病的作用；作为异种蛋白有可能诱导机体产生超敏反应，因此临床应用此类生物制剂前，必须做皮肤过敏试验。

2. 同种异型抗原 (allogenic antigen)：是指同一种属不同个体间所具有的抗原性物质。人类同种异型抗原主要包括：① 红细胞血型抗原；② 人类主要组织相容性抗原（详见第六章）；③ 免疫球蛋白同种异型抗原（详见第三章）。

(1) ABO 血型抗原：根据红细胞表面所含 A、B 抗原的不同，可将人类血型分为 A、B、AB 和 O 四种类型（表 2-3）。每个人的血清中不含与其本人相对应的 IgM 类天然血型抗体。ABO 血型物质不仅存在于人红细胞膜上，也存在于胃、十二指肠、胰腺、胆囊等组织细胞上，在唾液、精液和胆汁等体液中也可检出。

表 2-3 人类 ABO 血型系统的分类

表型	基因型	红细胞表面抗原	血清中天然抗体
A	A/A, A/O	A	抗 B
B	B/B, B/O	B	抗 A
AB	A/B	A 和 B	无抗 A, 无抗 B
O	O/O	H (无 A、无 B)	抗 A 和抗 B

(2) Rh 血型抗原: Landsteiner 和 Wiener (1840 年) 发现恒河猴 (rhesus monkey) 红细胞抗血清, 能与多数人的红细胞发生凝集, 表明在人类红细胞和恒河猴红细胞表面具有某种相同的血型物质, 称之为 Rh 血型抗原。红细胞表面具有 Rh 抗原者, 其血型为 Rh 阳性; 不表达 Rh 抗原者, 其血型为 Rh 阴性。正常情况下, 人体血清中不存在针对 Rh 抗原的抗体; 当 Rh 阳性红细胞进入 Rh 阴性个体时, 可刺激机体产生针对 Rh 抗原的 IgG 类免疫血型抗体。此类血型抗体可通过胎盘, 当体内产生 Rh 抗体的妇女妊娠、且胎儿血型为 Rh 阳性时, 就有可能引起胎儿流产或发生新生儿溶血症。

3. 自身抗原 (autoantigen): 是指机体自身基因所编码的组织抗原, 通常自身抗原可诱导机体对其产生天然免疫耐受, 其中有些如结构改变的自身物质或与免疫系统相对隔绝的正常自身物质释放, 则可刺激机体免疫系统产生免疫应答。

(1) 隐蔽抗原 (sequestered antigen): 是指正常情况下, 体内与免疫系统相对隔绝, 即从未与 T、B 淋巴细胞接触过的某些正常自身组织成分, 如眼晶状体蛋白、甲状腺球蛋白、精子和脑组织等。在外伤、感染或手术不慎等情况下, 上述隐蔽的自身抗原释放、既可被体内免疫细胞视为“非己物质”, 从而产生自身免疫应答, 重者可引发自身免疫性疾病。

(2) 改变/修饰的自身抗原: 在病原微生物感染和某些物理 (如辐射) 和化学 (如药物) 因素影响下, 可使自身组织结构发生改变, 形成新的抗原表位或使隐蔽性抗原决定基暴露成为功能性表位。此种改变/修饰的自身抗原可刺激机体产生免疫应答, 重者可引发自身免疫性疾病。

4. 异嗜性抗原 (heterophilic antigen): 是指一类与种属无关, 存在于人、动物、植物和微生物之间的共同抗原。此类抗原可引发某些疾病, 如溶血性链球菌表面某些成分与人肾小球基底膜和心肌组织具有共同抗原。因此, 溶血性链球菌刺激机体产生的抗体有可能与人肾脏和心肌组织中的共同抗原发生交叉反应, 引起肾小球肾炎或心肌炎; 大肠杆菌 O₁₄ 型脂多糖与人结肠粘膜有共同抗原存在, 有可能引发溃疡性结肠炎。

二、根据诱导抗体产生是否需要 T 细胞参与分类

1. 胸腺依赖性抗原 (thymus dependent antigen, TD-Ag): 系指刺激 B 细胞产生抗体需要 Th 细胞辅助的抗原, 又称 T 细胞依赖性抗原, 简称 TD 抗原。绝大多数天然抗原都是 TD 抗原, 此类抗原既有 T 细胞表位又有 B 细胞表位, 如各种病原体、异种或同种异体细胞和血清蛋白等。

2. 胸腺非依赖性抗原 (thymus independent antigen, TI-Ag): 系指刺激 B 细胞产生抗体无需 Th 细胞辅助的抗原, 又称 T 细胞非依赖性抗原, 简称 TI 抗原。此类抗原具有单一重复 B 细胞表位而无 T 细胞表位, 可分为以下两类: (1) TI-1 抗原如细菌脂多糖 (LPS) 等, 可刺激成熟或未成熟 B 细胞产生免疫应答; (2) TI-2 抗原如细菌荚膜多糖和聚合鞭毛素等, 只能刺激成熟 B 细胞产生免疫应答。

三、根据抗原是否在抗原提呈细胞内合成分类

1. 内源性抗原 (endogenous antigen): 是指在抗原提呈细胞内新合成的存在于胞浆内的抗原性物质, 如病毒感染细胞生成的病毒蛋白和肿瘤细胞内生成的肿瘤抗原等。此类抗原在细胞内酶解后, 能以抗原肽-MHC-I 类分子复合物的形式表达于抗原提呈细胞表面, 供

CD8⁺ T 细胞识别。

2. 外源性抗原 (exogenous antigen)：是指抗原提呈细胞通过吞噬、吞饮等作用从外界摄入胞内的抗原性物质，如细菌和某些可溶性蛋白等。此类抗原在细胞内酶解后，能以抗原肽-MHC-II类分子复合物的形式表达于抗原提呈细胞表面，供 CD4⁺ T 细胞识别。

四、白细胞分化抗原及其命名

白细胞分化抗原 (leukocyte differentiation antigen) 是指不同谱系血细胞在其正常分化成熟的不同阶段及其活化过程中，出现或消失的细胞表面标志。白细胞分化抗原种类繁多，分布广泛，除表达于白细胞外，还表达于不同分化阶段的红细胞系、巨核细胞/血小板谱系，以及非造血细胞，如血管内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞和神经内分泌细胞等。这些细胞膜表面的抗原分子可用相应单克隆抗体检测鉴定。最初研究人员多采用自己制造、命名的特异性抗体对白细胞分化抗原进行分析和鉴定，故同一分化抗原可能有多个不同的名称。为此，人类白细胞分化抗原国际协作组会议决定：采用以单克隆抗体鉴定为主的聚类分析法，将来自不同实验室的单克隆抗体所识别鉴定的同一白细胞分化抗原归为同一分化群 (cluster of differentiation, CD) 抗原，即以 CD 分子代替以往的命名。目前人类 CD 的序号已从 CD1 命名到 CD339。CD 分子参与免疫细胞的识别、粘附、信号转导、活化与效应等多种生物学活动，也可作为细胞表面标志用于免疫细胞的鉴定。

第四节 超抗原、丝裂原和佐剂

通常所说的抗原是指能够通过其抗原表位与相应 T/B 淋巴细胞表面抗原受体 (TCR/BCR) 结合，启动特异性免疫应答的抗原性物质。此类抗原刺激淋巴细胞所需剂量相对较大，激活淋巴细胞的数量有限（约为淋巴细胞总数的百万分之一），其作用机制和作用特点与本节介绍的超抗原、丝裂原和免疫佐剂有很大差异。

1. 超抗原 (superantigen, SAg)：主要是指一类只需极低剂量就能非特异多克隆激活 T 淋巴细胞，产生大量细胞因子，引发强烈免疫反应的大分子蛋白物质。T 细胞超抗原无需抗原提呈细胞 (APC) 加工处理，能以完整蛋白形式，只需极低浓度 (1~10ng/ml) 即可激活多克隆 T 细胞（约占淋巴细胞总数 2%~20%）产生极强的免疫反应。T 细胞超抗原作用方式如图 2-4 所示，其一端可直接与 APC 表面 MHC-II 类分子抗原肽结合槽外侧某些保守氨基酸结合，另一端能与 T 细胞表面抗原受体 β 链可变区结构域 (V β) 外侧结合。因此，T 细胞超抗原在多克隆激活具有相同 V β 族的 T 细胞时，虽需 APC 参与，但其作用不受 MHC 限制。T 细胞超抗原主要包括金黄色葡萄球菌肠毒素 A-E、A 族链球菌 M 蛋白和致热外毒素及某些逆转录病毒合成产物如小鼠乳腺肿瘤病毒蛋白等，它们可能与细菌性食物中毒、某些自身免疫病和某些肿瘤的发生有关。

2. 丝裂原 (mitogen)：又称有丝分裂原，是指能够非特异多克隆刺激 T/B 淋巴细胞发生有丝分裂的物质。此类物质可直接与静息 T/B 淋巴细胞表面相应受体结合，使之发生母细胞转化和有丝分裂，而无需抗原提呈细胞参与。

丝裂原通常来自植物种子中的糖蛋白和某些细菌的结构成分或产物 (表 2-4)，主要包括：植物血凝素 (phytohemagglutinin, PHA)、刀豆蛋白 A (concanavalin A, ConA)、美

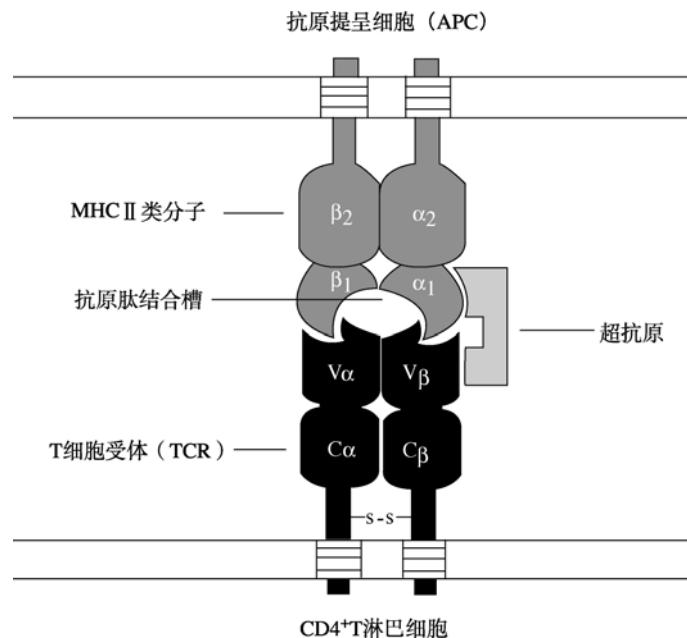


图 2-4 超抗原作用示意图

洲商陆丝裂原 (pokeweed mitogen, PWM)、脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 和葡萄球蛋白 A (SPA)。T/B 淋巴细胞表面具有多种丝裂原受体，可接受相应丝裂原刺激产生增殖反应。据此，建立的淋巴细胞转化试验，已广泛用于机体免疫功能的检测。

表 2-4 作用于人和小鼠 T、B 淋巴细胞的丝裂原

丝裂原	人		小鼠	
	T 细胞	B 细胞	T 细胞	B 细胞
刀豆蛋白 A (ConA)	+	-	+	-
植物血凝素 (PHA)	+	-	+	-
美洲商陆 (PWM)	+	+	+	-
脂多糖 (LPS)	-	-	-	+
葡萄球菌蛋白 A (SPA)	-	+	-	-

3. 佐剂 (adjuvant)：是指预先或与抗原同时注入体内后，能够增强机体对该抗原的免疫应答能力或改变免疫应答类型的物质。佐剂的种类很多，主要包括：① 生物性佐剂，如卡介苗、短小棒状杆菌、百日咳杆菌、细菌脂多糖、分枝杆菌的胞壁酰二肽和细胞因子等；② 无机化合物佐剂，如氢氧化铝、磷酸铝和磷酸钙；③ 人工合成佐剂，如多聚肌苷酸：胞苷酸 (polyI : C) 和多聚腺苷酸：鸟苷酸 (polyA : U)。

目前在人体疫苗中添加的佐剂主要包括氢氧化铝、磷酸钙等。动物实验中最常使用的佐剂是弗氏不完全佐剂和弗氏完全佐剂。弗氏不完全佐剂是由液体石蜡 (或植物油) 和羊毛脂

(或吐温)混合而成，使用时与水溶液抗原充分乳化，使抗原与佐剂形成油包水乳剂；在上述不完全佐剂中加入死分枝杆菌或卡介苗就成为弗氏完全佐剂。

佐剂的作用机制如下：①改变抗原物理性状，延缓抗原降解和排除，更加有效的刺激免疫应答；②刺激单核-巨噬细胞，增强它们对抗原的处理和提呈能力；③刺激淋巴细胞增殖分化，增强和扩大免疫应答能力。

(周小鸥 安云庆)