

## 关于原始抗原效应 (OAS) 的几点讨论

刘 阳

(中国医学科学院基础医学研究所, 北京)

### On the Possible Mechanism of Original Antigenic Sin (OAS)

Liu Yang

(Institute of Basic medical sciences, Chinese Academy of medical sciences, Beijing)

#### 一、OAS的特异性

1953年, Davenport等<sup>[1]</sup>在研究不同年龄人群血清中流感病毒抗体的特点时发现一个十分有趣的现象: 人血清流感病毒抗体主要是针对该个体最先接触到的流感病毒株的。因此, 血清抗体反映的不是新近感染毒株的抗原特点, 而是反映该个体一生中初次接触的原始抗原刺激。根据不同年龄人群血清抗体的特点可推测不同年代人群中传播的流感毒株的抗原特性, 作者将这一现象称为原始抗原效应 (original antigenic sin, 简称OAS)。

其后, 不同作者在受到其它病毒 (如披膜病毒<sup>[2]</sup>、肠道病毒<sup>[3]</sup>、副粘病毒<sup>[4]</sup>) 和细菌 (如链球菌<sup>[5]</sup>) 的不同血清型或变异株的交替感染及相关蛋白质<sup>[6]</sup>、相关半抗原的交替免疫的机体中均观察到类似的现象, 表明OAS具有普遍意义。

大量结果表明, 当机体受到与原始免疫抗原相关但不相同的抗原再次刺激时, 其免疫应答有几种不同的情况: ①对这两种相关抗原均发生二次应答<sup>[6]</sup>; ②对这两个抗原的交叉抗原决定簇产生二次应答, 对加强免疫抗原上特有的抗原决定簇发生初次应答, 对原始抗原上特有的抗原决定簇发生轻度的二次应答<sup>[9, 10]</sup>; ③免疫反应主要是针对原始免疫抗原的回忆反应<sup>[11]</sup>; ④对原始抗原的二次应答和对加强刺激抗原的初次应答同时发生<sup>[12]</sup>。

上述现象有一个共同特点: 虽然对加强免疫的抗原的免疫应答差别较大, 但对原始抗原的免疫应答均为二次反应。这说明OAS是记忆细胞活化的结果。一种抗原不但能刺激机体对该抗原的免疫应答, 而且还能 (有时甚至主要是) 刺激机体以前接触过的相关抗原的回忆反应, 这一点与免疫应答的特异性似乎是矛盾的, 因而引起免疫学家的关注。

然而, OAS并不是一个抗原非特异现象。因为它只发生于结构上有一定关系的抗原

本文在写作过程中得到导师顾方舟教授指导, 并与GL Ada教授进行过有益的讨论, 谨此致谢。

之间(尽管这两者在血清学上并不总是交叉的),两者关系愈近,则OAS发生的频率愈高,对原始抗原的回忆反应愈烈。例如, Mientens 等<sup>[3]</sup>在用同组和不同组的多个血清型的肠道病毒交替免疫豚鼠时,发现同组肠道病毒之间比异组病毒之间容易发生OAS; Yarchoen 等<sup>[13]</sup>观察到抗原性无关的A、B型流感病毒之间不能发生OAS; Morita 等<sup>[14]</sup>证明一般只有同一亚型的A型流感病毒毒株之间能发生OAS。上述结果证明OAS是有特异性的,但能引起OAS的抗原之间的亲缘关系并不一定能在血清学试验中反映出来。

## 二、OAS的可能机理

在发生典型的OAS时,一个抗原能“特异性”地诱导不能与自身结合的抗体。这种偏差是抗原的抗原性和免疫抗原性的差异。抗原性指抗原与抗体或致敏淋巴细胞结合的能力;免疫原性指抗原诱导机体产生抗体或致敏淋巴细胞的能力。前者取决于抗原的结构;后者不仅受抗原本身结构的影响,而且还取决于机体免疫系统的功能状态和接触抗原的历史以及抗原与机体作用的途径与方式<sup>[22, 28]</sup>,由此不难理解抗原性与免疫原性的差别。目前对影响抗原免疫原性的因素的研究还处在比较初级阶段,在细胞水平对免疫应答的需求和限制了解多一些,而在整体水平则了解甚少。笔者试图从细胞水平讨论OAS的可能机理。

在体内,抗原与B细胞的作用是特异性抗体产生的必要前提。已经知道:B细胞表面的免疫球蛋白(抗体)分子是该细胞的抗原受体,应受体与B细胞将来分泌的抗体的特异性是相同的;抗原通过与细胞表面的抗体结合而激活B细胞。那么,为什么能与B细胞结合而引起OAS的抗原在体外不能与该B细胞的产物—抗体结合呢?一个可能的解释是:体外测定与体内活化B细胞对抗原—抗体结合的亲合力的要求不同。

在体外实验中,抗原抗体结合的亲合力只有达到一定的阈值,这种结合才是可测出的,否则测定的灵敏度则大大降低。换言之,一个抗原在体外血清学实验中不能与特定抗体结合仅说明它与抗体结合的亲合力低于某一阈值。常用测定方法要求的阈值见表1。

表1 几种血清学方法要求的亲和力阈值及其灵敏度\*  
Tab1 The Affinity Threshold and Sensitivity of Several Serological methods

方 法	亲和力阈值 ( $\times 10^6$ 升/克分子)		亲和力高于阈值时的灵敏度 (ng/ml)	
	IgG	IgM	IgG	IgM
固相放射免疫	0.30	$\leq 0.06$	7	6
酶联免疫吸附	0.30	0.20	14	18
补体溶血	2.0	0.20	60,000	60,000
血 凝	0.50	0.09	400	70
Farr 测定	1.0	0.20	1,100	1,100
沉 淀	2.0	0.20	60,000	60,000

\*当亲和力低于阈值时,则测定灵敏度显著降低,高于阈值时灵敏度基本恒定

可以推测,对某一抗原而言,机体可能存在着一系列不同亲合力的细胞克隆,OAS则可能是由于抗原与一些亲合力较低的淋巴细胞结合并使之活化的结果。目前已有部分证据支持这一观点。

1969年,Byrt等<sup>[16]</sup>采用同位素标记的细菌鞭毛蛋白或血蓝素与淋巴细胞共同孵育,再用放射性自显影方法检测与该抗原结合的B细胞的比例。发现在相当大的浓度范围内,随着抗原浓度的加大,检出的特异性B淋巴细胞的比例愈大。如果用未标记的抗原来抑制这种结合,则未标记的抗原只有在10,000倍过量时,才能抑制标记抗原与淋巴细胞结合。说明潜在的与该抗原结合的淋巴细胞的比例是很大的( $\geq 5\%$ )。考虑到免疫系统有 $10^6$ 个以上的克隆存在,最简单的解释是:多个不同亲合力的克隆与单个抗原决定簇结合,单个克隆以不同的亲合力与一系列不同的抗原结合。Little等<sup>[17]</sup>表明:在DNP-载体复合物诱导的抗体中,某些抗体与免疫抗原的亲合力低,而与TNP载体系统的亲合力要高得多,进一步证明了这一点。

Yarchoan等<sup>[13]</sup>提供了记忆B细胞能接受低亲合力抗原刺激的一个直接证明。1984年,他们将可能受过流感病毒H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>亚型早期毒株感染的人单个核细胞(经玫瑰花法除去T细胞)在体外作限度稀释并与同一亚型的晚期毒株A/Bangkok/79(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)共同培养,用酶联免疫吸附实验分析体外克隆培养所产生的抗体的特异性。不同孔产生的抗体的特异性各异。部分克隆产生的抗体只与某些早期流行毒株(如A/Aichi/68, A/Udorn/72, A/Victoria/75)结合,而不与刺激抗原A/Bangkok/79结合。在同一实验中,B型流感病毒不能刺激B细胞产生对A型流感病毒的抗体,说明实验系统的特异性。由此可见,尽管A/Bangkok/79不能与特定克隆产生的抗体结合,它能与该克隆的B细胞结合,并诱导其产生抗体。

在正常情况下,少量抗原能选择性地活化亲合力高的克隆,因而机体产生的抗体与免疫抗原有较高的亲合力。那么,在发生OAS时,为什么针对原始抗原但与新接触抗原只呈低亲合力结合的克隆能被优先地活化呢?

原始抗原刺激使其特异的B细胞克隆增殖、分化。增殖的结果使机体对原始抗原呈特异反应的克隆在整个B细胞群体中的比例增加<sup>[23-25]</sup>;另外,处在不同分化阶段的B细胞活化所需要的信号不同,经过一定活化的B细胞,如B淋巴母细胞、小淋巴细胞(记忆细胞)分化为浆细胞的信号强度较小,换言之,针对原始抗原的记忆细胞较易活化。这两方面的因素:较高的比例、较易活化,使针对原始抗原的克隆可先于针对再次免疫的相关抗原的克隆而活化。由于机体的免疫历史不同,针对原始抗原的B细胞克隆的比例及活化状态不同,不同作者报告的OAS的强度有较大的差别。

另一方面,对胸腺依赖性抗原的抗体应答是T、B细胞协同作用的结果。因此,探讨T细胞与OAS的关系是饶有兴趣的。

一些实验表明:OAS中,B记忆细胞产生抗体并不需要T细胞的协助。Virelizer等<sup>[19]</sup>发现:来自原始抗原致敏动物的、除去T细胞的单个核白细胞注射到未致敏动物时,在接受致敏淋巴细胞的动物中,抗原关系比较密切的流感病毒,如同一亚型的毒株间可发生OAS。Yarchoan等<sup>[13]</sup>的研究也证明单独的B淋巴细胞能接受相关抗原的刺激,而表现典型的OAS。

但这些结果并不能排除 T 细胞在 OAS 中的作用。一般情况下, 流感病毒的 OAS 只发生于相同亚型的病毒之间<sup>[13, 14, 19]</sup>, 例如 Heq1Neq1 就不能诱导针对 H3N2 的 OAS。但 Kilbourne 等<sup>[20]</sup>采用重组疫苗 Heq1N2, 使 Heq1 与机体早期接触的 H3 位于同一神经氨酸酶 N2 上, 则 Heq1N2 可诱导的 H3N2 的 OAS 详见表 2。

表2 不同亚型流感病毒疫苗 ×-37 (H3N2)、×-38 (Heq1N2) 的交叉免疫原性  
Tab 2 The Cross Immunogenicity Between Different Subtypic Influenza Virus  
Vaccines ×-37 (H3N2) and ×-38 (Heq1N2)

疫 苗 (接种个体数)	对H3N2的血凝抑制 抗体应答		对Heq1N2的血凝 抑制抗体应答	
	数目(%)	平均增长倍数	数目(%)	平均增长倍数
	安慰剂 (29)	0 (0)	0	0 (0)
H3N2 (36)	26 (72)	4.3	0 (0)	0
Heq1N2 (39)	22 (56)	2.7	30 (77)	2.6

受试个体接种前均受过H3N2感染, 而未受过马流感病毒Heq1Neq1感染。

由表 2 可见, 相同的神经氨酸酶可以使血清学上似乎无关的不同亚型的血凝素之间具有交叉免疫原性。很显然, 这不能用低亲合力 B 细胞克隆的活化克隆来解释。

1982年, Fisher 等将 A 型流感病毒的 M 蛋白 (Matrix protein, 为型特异蛋白) 与人淋巴细胞共同孵育建立了一个针对 M 蛋白的 T 辅助细胞系。将该细胞系或其上清、自体 B 淋巴细胞、流感病毒共同孵育时, 该系统可产生对同一亚型的流感病毒及不同亚型的流感病毒的抗体表现出典型的 OAS。这一结果说明 T 辅助细胞系能特异地促进 B 细胞对同一病毒上不同蛋白的免疫反应, 提示了 T 细胞在 OAS 中的意义。

总之, 从细胞水平看: 原始抗原刺激导致与原始抗原反应的 B 淋巴细胞克隆在整个 B 细胞群中所占的比例上升, 且处于更进一步的分化阶段, 因而较易为相关抗原激活。此外, 发生 OAS 的两个相关抗原被 T 细胞识别的抗原决定簇往往是相同的, 因而在发生 OAS 时 T 细胞受到的可能是一个二次刺激。这两个因素的单或联合作用使那些与原始抗原反应的 B 细胞克隆在遇到亲合力较低的抗原刺激时, 可被优先活化并分化为抗体形成细胞, 从而导致 OAS 的发生。

目前对这个问题的研究不多, 特别缺乏现代免疫学研究。采用 T、B 细胞克隆及人工合成的相关半抗原, 可望对这个问题有更深入的阐明。

### 三、OAS 与感染性疾病的预防和诊断

OAS 强调的是机体的过往免疫历史与现行免疫反应的关系。人在一生中接触的抗原种类繁多, 其中不乏相关的不同抗原, 因而 OAS 可能是经常发生的, 但在感染性疾病的预防和诊断上, 对 OAS 并未引起足够的重视。以下几点是值得考虑的。

1. 连续接种相关的不同疫苗会导致对最初免疫疫苗的超强反应, 而对后来接种疫苗的免疫应答相对减弱;

2. 对原始抗原的二次应答可能会限制新接种的活疫苗在体内的繁殖能力, 从而影响免疫效果;

3. 血清流行病学的基础是机体的抗体水平与其接触的感染因子的对应关系。遗憾的是, 我们对这种关系的认识仍相当肤浅。对某一传染因子的抗体的升高, 可以由该传染因子引起, 但由于OAS, 亦可以由相关的不同传染因子引起, 这种传染因子可能是已认识的, 亦可能是尚未认识的, 而要排除后者是困难的。因此, 在解释血清流行病学结果时要十分小心。

### 参 考 文 献

- [1] Davenport, FM et al., 1953, *J. Exp. Med.* **98**: 641.
- [2] Edelman, R et al., 1973, *Amer. J. Epidemiol.* **98**: 29.
- [3] Mientens, C et al., 1964, *J. Immunol.* **92**: 17.
- [4] Van der Veen, J et al., 1965, *Arch. Gesmate. Virusforsch.* **15**: 721.
- [5] Cramer, M et al., 1973, *J. Exp. Med.* **138**: 1523.
- [6] Dorf, ME et al., 1973, *J. Immunol.* **110**: 1621.
- [7] Dentsch, S et al., 1972 *Eur. J. Immunol.* **2**: 374.
- [8] Dixon, FJ et al., 1955, *J. Immunol.* **74**: 418.
- [9] Fazekas, de St. Groth, 1964, *The Antibody Response*, Ed. Wolstenholme GEM and Knight, J. Ciba Foundation Symposium on Cellular Biology of Myxovirus Infection P 216.
- [10] Gildea, RV, 1963, *Immunology* **6**: 30.
- [11] Dubert, JM, 1959, *Etudes sur l'évolution de la spécificité des anticorps du phénomène de rappel*, Thesis, University of Paris.
- [12] Gildea, RV et al., 1963, *Science* **140**: 407.
- [13] Yarchoan, R et al 1984 *J. Immunol.* **132**: 622.
- [14] Morita, M et al., 1972, *J. Infect. Dis.* **126**: 61.
- [15] Peterfy, F et al., 1983, *J. Immunol.* **130**: 1609.
- [16] Byrt, P et al., 1969, *Immunology* **17**: 504.
- [17] Little, JR et al., 1969, *J. Exp. Med.* **129**: 249.
- [18] Greenspan, NS et al., 1983, in *Advance in Host Defense Mechanism* Ed. Gallin, JI and Fauci AS V.2, p101, Raven Press.
- [19] Virelizier, JL et al., 1974, *J. Exp. Med.* **140**: 1517.
- [20] Kilbourne, ED et al., 1976, *J. Infect. Dis.* **134**: 384.
- [21] Fisher, A et al., 1982, *Eur. J. Immunol.* **12**: 844.
- [22] 刘阳, 1985, 国外医学(微生物学分册), **8**(5): 193.
- [23] Leduc, EH et al., 1955, *J. Exp. Med.* **102**: 61.
- [24] Nossal, GLV 1959, *Brit. J. Exp. Pathol.* **40**: 118.
- [25] Peckins, EH et al., 1961, *J. Immunol.* **86**: 533.
- [26] 刘阳, 蛋白质分子免疫学研究的某些进展 I、蛋白质抗原性的现代观点。II、蛋白质的免疫原性—免疫应答的需求和限制 中国免疫学杂志, 待发表