

第四章 抗体制药

4.1 概述

一、课程目标

1) 知识学习目标

熟悉抗体药物发展的历史。

2) 思政育人

诺贝尔医学奖获得者贝林受中国古代医学书上的以毒攻毒医理启发，认为病毒菌能够产生毒素毒害人和动物，那也能成为**以毒攻毒**的抗毒素。就是后来医学上大名鼎鼎的抗毒素的被动免疫理论，贝林也被称为免疫学尤其是血清治疗法的创始人。通过这个案例的讲解，让同学们认识到中国文化博大精深，其中有丰富的宝藏，需要我们去继承去挖掘，更需要我们认同和仁爱中华民族优秀传统文化。

二、思政案例

诺贝尔医学奖传奇人物（贝林、北里柴五郎）历史：效法中医以毒攻毒，创建免疫学血清疗法。

三、课程组织

导入：免疫学是一门既古老而又新兴的科学。免疫学的发展是人们在实践中不断探索、不断总结和不断创新的结果。

知识点讲解：免疫学发展经历的四个时期

一般认为免疫学的发展经历了四个时期即**经验免疫学时期、经典免疫学时期、近代免疫学时期和现代免疫学时期。**

经验免疫学时期 早在公元 11 世纪，我国医学家在实践中创造性地发明了人痘苗，即用人工轻度感染的方法预防天花。在明代隆庆年间（朱载堉，1567~1572），人痘苗已在我国广泛应用；至 17 世纪，人痘苗接种预防天花的方法引起邻国的注意，先后传入俄国、朝鲜、日本、土耳其、英国等地，进而使人痘苗预防天花的方法得以推广和验证。此即经验免疫学时期。它是人类认识机体免疫性的开端，为以后英国医生 Jenner（琴纳）发明牛痘苗奠定了基础。该时期发现了免疫现象，对医学实为一项伟大贡献。

经典免疫学时期：18 世纪至 20 世纪中叶为经典免疫学时期。这一时期，人们对免疫功能的认识由人体现象的观察进入了科学实验时期。在此期间取得的重要成果包括：

牛痘的发明 牛痘的发明是继人痘苗之后免疫学的一个重要发展，是由英国医生 Jenner 在观察到患过牛痘（一种温和的天花病）的挤奶女工，不再患天花的事实后，通过长期研究的科学成果。该疫苗给人体接种后，只引起局部反应，并不造成严重损害，但能有效地预防天花。它不仅弥补了人痘苗的不足，而且可在实验室大量生产。因此很快地代替了人痘苗，被医学界所接受。

减毒活疫苗的发明 19 世纪末，随着微生物学的发展，法国免疫学家巴斯德（Pasteur）和德国细菌学家柯赫（Koch）在创立了细菌分离培养技术的基础上，通过系统地科学研究，利用物理、化学，以及生物学方法获得了减毒菌苗，并用于疾病的预防和治疗。Pasteur 以高温培养法制备了炭疽疫苗，用狂犬病毒在兔体内经连续传代制备了狂犬病疫苗。这些减毒疫苗的发明不但为实验免疫学打下了基础，也为疫苗的发展开辟了新局面。

抗体的发现：1890 年德国学者 Behring（贝苓）和日本学者北里用白喉外毒素免疫动物时发现，在被免疫的动物血清中有一种能中和外毒素的物质，称为抗毒素。将此免疫血清被动转移给正常动物，使后者获得了中和外毒素的能力。同年 Behring 又与北里将白喉抗毒素正式用于白喉的治疗，开创了人工被动免疫疗法之先河。为此，

Behring 于 1901 年获得诺贝尔医学和生理学奖。后来，人们相继发现了凝集素、沉淀素等能与细菌或细胞特异性反应的物质，统称为抗体，而将能引起抗体产生的物质称为**抗原**，从而确立了抗原和抗体的概念。

思政融入：诺贝尔医学奖获得者贝林受中国古代医学书上的以毒攻毒医理启发，认为病毒菌能够产生毒素毒害人和动物，那也能成为**以毒攻毒**的抗毒素。就是后来医学上大名鼎鼎的抗毒素的被动免疫理论，贝林也被称为免疫学尤其是血清治疗法的创始人。通过这个案例的讲解，让同学们认识到中国文化博大精深，其中有丰富的宝藏，需要我们去继承去挖掘，更需要我们认同和仁爱中华民族优秀传统文化。

近代免疫学时期 生物体的免疫反应性有了比较全面的认识，出现了全新的免疫学理论。包括迟发性超敏反应、免疫耐受的发现、细胞系选择学说的提出、免疫学技术的发展。

现代免疫学时期 在这一时期，确认了淋巴细胞系在免疫反应中的地位，阐明了免疫球蛋白的分子结构与功能。

知识点讲解：相关概念

1937 年 Tiselius 用电泳法将血清蛋白分离为白蛋白、 α （甲种球蛋白）、 β （乙种球

蛋白)、 γ 球蛋白(丙种球蛋白),并证明抗体活性主要存在于 γ 球蛋白组分。在相当长一段时间内丙种球蛋白成为抗体的同义词,目前仍是治疗一些传染病的有效药物。

抗体是指能与相应抗原特异性结合具有免疫功能的球蛋白。

抗体的产生 机体免疫系统受抗原刺激后,B 淋巴细胞被活化增殖和分化为浆细胞,由浆细胞合成和分泌的球蛋白。

20 世纪 60 年代发现多发性骨髓瘤是浆细胞癌变形成的恶性增殖性疾病。病人血清中出现同抗体结构类似的球蛋白,统称为免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)。所以 Ig 是化学结构的概念,而抗体是生物学功能的概念。目前,所有的抗体都是免疫球蛋白,但并非所有的免疫球蛋白都是抗体。

抗原决定簇 是指抗原分子中决定抗原特异性的特殊化学基团,又称表团,通常由 5-7 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 细胞受体、B 细胞受体和抗体识别结合的基本单位,他们之间的相互作用具有高度特异性。如:菌体抗原(O 抗原)、鞭毛抗原(H 抗原)、表面抗原(如大肠杆菌的 K 抗原)、细菌的毒素抗原等。多克隆抗体病原微生物含有多种抗原决定簇的抗原物质,因此这些抗体制剂也是多种抗体的混合物,故称多克隆抗体,会给治疗和诊断带来误差。

1975 年 Kohler 和 Milstein 首先利用 B 淋巴细胞杂交瘤技术制备出**单克隆抗体**(monoclonal antibody McAb)。单克隆抗体:由一种抗原决定簇刺激机体,由一个 B 淋巴细胞接受该抗原所产生的抗体称之为单克隆抗体。

抗原通常是由多个抗原决定簇组成的,由一种抗原决定簇刺激机体,由一个 B 淋巴细胞接受该抗原所产生的抗体称之为**单克隆抗体(Monoclonal antibody)**。由多种抗原决定簇刺激机体,相应地就产生各种各样的单克隆抗体,这些单克隆抗体混杂在一起就是**多克隆抗体**,机体内所产生的抗体就是多克隆抗体,除了抗原决定簇的多样性以外,同样一类抗原决定簇,也可刺激机体产生 IgG、IgM、IgA、IgE 和 IgD 等五类抗体。单克隆抗体具有高度特异性、均一性、来源稳定、可大量生产等特点,为抗体制备和应用提供了全新的手段,还促进了基础和临床医学的发展。

拓展讲解:单克隆抗体的应用

单克隆抗体作为抗体制剂,在临床上主要用与疾病的诊断和治疗。

1、单克隆抗体检测与某些疾病有关的抗原,辅助临床诊断。用放射性核素标记单克隆抗体进行肿瘤显像,做免疫定位诊断。

2、单克隆抗体用于临床治疗,CD3(T 细胞共有的分化抗原)单克隆抗体作为免疫抑制

剂对器官移植免疫排斥有抑制作用。

3、以单克隆抗体作为载体的药物对肿瘤进行定向治疗（生物导弹，biomissile）。但是，免疫导向疗法并没有成功，其障碍有：

(1) 单克隆抗体均是鼠源性抗体，应用于人体内可产生**人抗鼠抗体**(human anti-mouse antibody, HAMA)，加速了排斥反应，难以维护有效的药物浓度；

(2) 完整的抗体分子，即 Ig 的相对分子量过大，难以穿透实体肿瘤组织，达不到有效的治疗浓度。

解决办法：

(1) 降低单克隆抗体的免疫原性；

(2) 降低单克隆抗体的相对分子量。