

综述

单克隆抗体在流行病学中的应用

第二军医大学

王崇亮

由Köhler[1]等创建的杂交瘤单克隆抗体技术,是七十年代生物学领域中的一项重大成就。它使抗体从体内产生转向体外培养,使多克隆的血清型抗体变为单克隆的专一均质型抗体,从而扩大了抗体的来源,提高了抗体的特异性,为抗体在基础、临床及预防医学领域中的应用与研究带来新的生机。本文仅就单克隆抗体在流行病学的应用,简述如下。

一、用于流行病学调查研究

在一些病原微生物疾病的流行病学调查研究中,有关病原的实验室检测手段是十分重要的。由于单克隆抗体的特异性强,敏感性高,所以,它的问世,必将对原有的血清抗体的诊断试剂予以重新评价,同时对一些难以检测或早期诊断的病原成为可能。如对乙型肝炎病毒,已制备出抗HBsAg, HBcAg和HBeAg三种单克隆抗体[2]。用抗HBsAg单克隆抗体建立的快速一步放射免疫测定法[3]以及酶联免疫吸附试验法[4],用抗HBcAg单克隆抗体放免法,测定肝活检中的病毒抗原,这些方法,与传统血清抗体比较,其结果快速、灵敏、准确;抗砂眼衣原体的单克隆抗体,是美国最先由FDA批准销售的诊断传染病的单克隆抗体试剂,灵敏度高,可在半小时内检出宫颈涂片中的衣原体,比常规鸡胚培养快速;利用抗登革热病毒的单克隆抗体,即能在细胞感染后48小时内,检出病毒抗原型别[5~7];用抗流行性出血热的单克隆抗体荧光染色检测法[8],使对流行性出血热的调查及病原检定成为可能;抗丝虫病的单克隆抗体,已使丝虫病的免疫诊断重点从检测抗体转到检测虫体的排泄、分泌及脱落性抗原[9]。

目前,国际上已产生的单克隆抗体有数百种,已商品化的诊断试剂亦有近百种。据估计,到1990年,约有一半的抗体检查,被单克隆抗体所取代,这些单克隆抗体诊断试剂,都将对流行病学调查研究提供方便。

二、用于流行病学监测

流行病学监测是预防医学一项首要和基本的任务。监测的目的,在于掌握疾病分布的频率和动态,

分析流行因素,为疾病控制提供依据。为此目的,致病因子的分离鉴定,探讨致病因子的变化与发病关系,是疾病监测的重要内容之一[10]。单克隆抗体具有探索、诊断与分析抗原结构等独特优点,故在病毒、细菌、寄生虫等有关的疾病监测中,十分有益。Porterfield[11]指出:单克隆抗体极大地丰富了人们对流感病毒感染的流行病学的认识。现已证实流感病毒有40多个不同的血凝分子[12],发现血凝素抗原变异与氨基酸排列变化有关。国内已用流感病毒的单克隆抗体,查明甲型和乙型毒株的抗原飘移情况[13],这用血清型抗体是难以分析判断的。及时监测与掌握流感病毒的抗原变异,有助于预测疫情,以便采取有效的防控措施、控制大流行;又如对灰髓炎病毒,已制备出I~III型的单克隆抗体[2],借此可鉴别病毒型和株的特异性,监测流行株和疫苗株的差异,有利于保证疫苗制备的保护性效能。

三、在改进疫苗制备中的应用

疫苗的使用,是流行病学防疫工作中的一项重要措施。天花的消灭,灰髓炎、麻疹、白喉等许多传染病被控制,都离不开有效疫苗的发展和应用。由于单克隆抗体与基因工程的兴起将使疫苗的生产与制备发生深刻的变化,更加有利于疫苗制品的使用安全和效能,单克隆抗体显示在改进疫苗中的作用,有以下三方面:

1. 改革疫苗制作工艺。利用单克隆抗体与DNA重组技术制备人工基因重组疫苗的程序是:先用单克隆抗体筛选出保护性抗原决定簇,分离提取抗原基因并重组于大肠杆菌或酵母菌等受体,再用单克隆抗体检测受体表达重组抗原的能力,对于表达的抗原,最后仍要用单克隆抗体来提纯。如此程序,将彻底改变原有疫苗的生产工艺,这种重组疫苗,将比从人体自愿者中纯化,或从哺乳类动物组织培养中分离要简便和廉价[14]。现已用破伤风、霍乱,伤寒类毒素以及肺炎球菌多糖菌苗等,都证实了这种重组疫苗的可靠性。

2. 疫苗制品的纯化。疫苗中保护性抗原的纯度或

质量,直接影响疫苗使用的效果及副作用大小,这是疫苗制备的一大技术难点,现今,如用相应的单克隆抗体亲和层析柱来提纯抗原,则可保障所需抗原的质量及其特异性,这比用多克隆血清抗体要优越。

3.研究新疫苗。单克隆抗体有助于对抗原的结构分析,及时发现抗原的变异情况,判别疫苗株与流行株之间的差异,以便筛选和确定制备疫苗的抗原株。现用单克隆抗体已发现狂犬病毒流行株的地区间差异[11],故对继续使用统一疫苗的问题,值得考虑;在用单克隆抗体对疟疾抗原的分析研究中, Yeshida DM等[15]在伯氏疟原虫表面测得一分子量为44,000的单一抗原(Pb44),具有种和期特异性,此抗原有高度的免疫原性,抗Pb44的单克隆抗体在体外可中和孢子,并能阻断其在体内的感染性,作者认为,有可能用其来发展疟疾疫苗;另外, McBride等[16]用单克隆抗体对恶性疟患者的原虫进行血清分型,显示由2例恶性疟患者获得的原虫对8种抗体的反应明显不同,根据限定抗原的差异进行血清分型,有利于研究不同人群的疟疾抗原组成,提供疟疾疫苗的发展和应。

四、在流行病学分支学科中的应用

流行病学的发展,已形成了许多分支学科,如血清流行病学、临床流行病学、分子流行病学、遗传流行病学、肿瘤流行病学等等。无疑,单克隆抗体在一些流行病学分支学科研究中,也是一个不可缺少的重要手段。如在血清流行病学中,有了单克隆抗体,则有利于对血清抗原的检测,为一些疾病的早期诊断或探索病原及其分布与变化提供条件;在肿瘤流行病学研究中,现有了许多抗肿瘤的单克隆抗体,就可能对肿瘤的早期诊断,调查其分布,筛选肿瘤危险人群等提供检测手段。如针对小细胞肺癌的单克隆抗体,可用来诊断或对吸烟者痰标本的筛选;对大肠癌的一株单克隆抗体,可能有助于诊断胃肠道癌[17];单克隆抗体对癌胚抗原和甲胎蛋白的高度敏感检测,就可以筛选高度危险的肿瘤人群[18]。

流行病学的发展,离不开新技术的开发和应用,新技术也只有相关学科中被广泛采纳,才能显示它的生命力。杂交瘤单克隆抗体技术的成熟和发展,将为流行病学研究提供简单、快速、灵敏、特异性的检测手段,使流行病学研究更加广泛和深入。

参 考 文 献

1. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256:495.
2. 戴顺志. 淋巴细胞杂交瘤技术在传染病学应用的研究进展. 《国外医学流行病学传染病学分册》1983; 10(6): 248.
3. Goodall AH, et al. A rapid one-step radiometric assay for Hepatitis B surface antigen utilizing monoclonal antibodies. *J Immunol methods* 1982; 52(2):167.
4. Boniolo A, et al. use of an enzyme-linked immunosorbent assay for screening hybridoma antibodies against hepatitis B surface antigen. *J immunol methods* 1982; 49(1):1.
5. 阎国珍, 等. 产生抗登革4型病毒单克隆抗体杂交瘤细胞系的建立. *解放军医学杂志* 1983; 8(2):81.
6. 阎国珍, 等. 登革4型病毒的单克隆抗体. *解放军医学杂志* 1984; 9(1):6.
7. 阎国珍, 等. 用单克隆抗体快速鉴定登革病毒. *解放军医学杂志* 1984; 9(4):245.
8. 陈伯权, 等. 流行性出血热单克隆抗体的研究. *中华微生物和免疫学杂志* 1983; 3(6):366.
9. 石福田译. 单克隆抗体在丝虫病免疫诊断及抗原研究中的应用. 《国外医学寄生虫病分册》1985; 4:158.
10. 何观清. 疾病监测. *中华流行病学杂志* 1981; 2(3) 212.
11. Porterfield JS, et al. Viral and Bacterial infectious diseases. *British Medical Bulletin* 1984; 40(3):283.
12. 汪美先. 单克隆抗体与传染病. *人民军医* 1985; 2:55.
13. 卢宝兰, 等. 用单克隆抗体分析我国甲、型和乙型流感病毒的抗原性. 见全国^{McAb}ELISA学术交流会论文集. 上海. 1984:63~64.
14. Engleberg NC, et al. The impact of new cloning techniques on the diagnosis and treatment of infectious diseases. *New England Journal of Medicine* 1984; 311(14):892.
15. Nobuko yoshida, et al. Hybridoma produces protective antibodies directed against the sporozoite stage of malaria parasite. *Science* 1980; 207:71.
16. McBride JS, et al. Serotyping plasmodium falciparum from acute human infections using monoclonal antibodies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984; 78(1):32.
17. Jean L, Marx. Monoclonal antibodies in cancer. *Science* 1982; 216:283.
18. 黄世明. 单克隆抗体在肿瘤诊断学中的应用. 《国外医学肿瘤学分册》1983; 1:7.