

由抗體的形成概念

兼談 Penicillin 的過敏

及其皮膚試驗的重要性

陳漢東

一. 前言

最近雖然由於抗生素如雨後春筍般的出現，許多以前必需用 penicillin 才能治好的病，目前雖可以其他抗生素治癒，但是無可否認的 penicillin 在醫療上仍是被廣泛地使用著，由於 penicillin 的過敏在醫療上時常出現，根據 1968 年 who (world Health Organization 世界衛生組織) 的研究報告指出配尼西林過敏的發生率如下：接受 penicillin 治療的病人中，每 1 千人有 7 到 100 個會發生種種不良反應，每一萬個人中有 5 到 15 個會發生 Anaphylaxis (即低血壓、休克、氣管痙攣和呼吸停止)，每 10 個人中有 1.5 到 2 個人會死亡。因之配尼西林的皮膚試驗 (以抗原皮下注射觀其是否會發紅)，仍是目前預測和診斷其過敏最簡單而準確有效的辦法之一。

(另一法為 Conjunctival Test 結膜試驗法，即以抗原點在眼睛，視其是否會發紅。)

由於 penicillin 本身是一種低分子量的化合物，而不是一種抗原，但此非抗原性的物質却可能是變態反應原 (allergen)，其在動物體內可能和蛋白質結合而變成 (complete Antigen)，而後此等 complete Antigen 便能提出抗體以及誘導出過敏性來。這一類的化合物稱為 hapten (不全抗原或稱作輔抗原)。為了要做一系列較詳盡的述說，penicillin 在身體內發生過敏的機轉及其來龍去脈，因之必先對抗原與抗體間的關係以及抗體如何形成這個問題做一番有系統的論述後才能對這類藥物有較深刻的認識與了解。

二. 本文

Antibody 的形成是被發現於 higher vertebrate 的一種防衛反應，其能與病原微生物的 harmful effect 做一番爭鬥 (combat)。Antibody 和病原微生物形成 complex 然後為 phagocytosis 所 destroy。由 1955 年首用 fluorescent antibody technique 抗體的形成病原以及後人的實驗跡象顯示，將一種抗原注射到一種動物身上時，在幾天內會有逐量增多的未成熟的漿細胞 (immature plasma cell) 出現，稱作 plasmablasts，這些新的細胞由一種仍未被察覺清楚的 precursor cell (也許是一種小的淋巴球) 的分裂而產生。每一個

plasmablast 在分裂成新的子細胞 (progeny cell) 以前只存在一段很短的時間。而這些子代細胞在形態上並不同於其母代，由於一連串的分裂導致細胞有著更顯著的 cytoplasm 充塞於逐量增多的 ribosome 中，在注射 Antigen 的 15 天以後，一連串的細胞分裂終導致形成了 plasma cell，而後其將迅速地轉變成 Antibody molecules 如圖 1 (watson p 577)

這些由 plasma cell 所產生的 Antibody 被釋放出來後便與在 circulatory system 內猶存留著的 Ag 產生 Agglutination，而成為 Antigen-Antibody Complex，最後為白血球所 uptake 及 destroy 在此我們可以窺知 Antibody 與 Antigen (如 virus particle) 產生的專一性結合阻止了病原微生物的更進一步的繁殖，一個人對病原微生物的是否具有免疫性乃視其對病原微生物的 Antibody 之存在與否而定。

平常，一種動物對其自身的蛋白質均不產生抗體，它可區分為何者為「自己的」何者為「非自己的」，在免疫學上成熟的動物才能製造抗體，當抗原於胎兒時期介入體內時，常不能引起抗體，這即所謂的免疫的耐受性 (immunological tolerance)。所以一個抗原必須是個大分子 (macromolecule)

或是由大分子構成的 (大部分分子量均大於 1×10^4 dalton) 而且必須是外來的蛋白質。其他如 polysaccharide, Nucleic acid, lipid 亦可做為 Antigen 不過 Lipid 和 nucleic acid 僅有和蛋白質結合時才具有抗原性 (Antigenicity)。小分子 (micromolecule) 雖然不能引發抗體的形成，但如有大分子的幫助，它依然具有抗原性，亦就是引言所提及的 Hapten。這個奇妙的免疫防衛系統就是基於生物體能夠辨認出那些是異於體內成份構造的大分子，那些是自體的，對於外侵者就產生抗體以對抗它。但是並非大分子的全部表面均具有抗原性，它是存在於表面的某些個別位置，有其特定的化學構造，而且是異於體內成份的構造，這種在大分子上決定免疫專一性的構造單位稱之為抗原決定位 (Antigenic determinant)。如圖 2 (watson 564)

抗原決定位亦可以是 haptens 的整體或其一部份。不過當具有抗原性的蛋白質經熱或化學處理後，其分子的結構便稍受改變，此常導致原來抗原決定位的消失，且常致使新的抗原決定位的出現以及新的抗原專一性。

抗原與抗體間的關係是互補的 (complementary)，假如抗原的構造不同，那麼對它所形成的抗體亦不同，這也就是說抗體與抗原間有著 Specificity 存在。人類的蛋白質由抗原抗體反應很容易和其他的蛋白質區別，不過若抗原的構造非常相似，那麼對其中之某一抗原所形成的抗體也可對其他抗原作用。好比人類可和其極相近的動物 (如人猿 anthropoid ape) 發生 cross reaction。

由 plasma cell 所產生的 Antibody 到底是什麼呢？它是一種特殊的血清蛋白 (換句話說亦就是免疫球蛋白)，約佔全血清蛋白的 1-2% 以電泳法分類抗體，(electrophoresis) 則大多

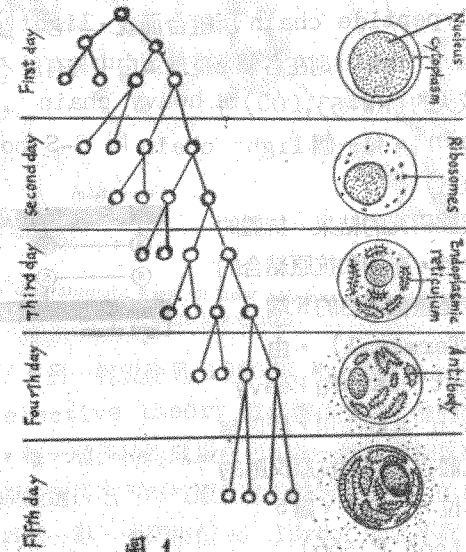


圖 1

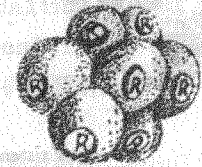
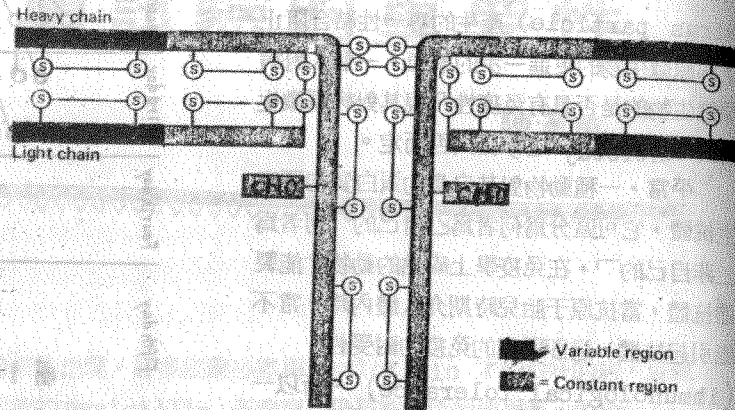


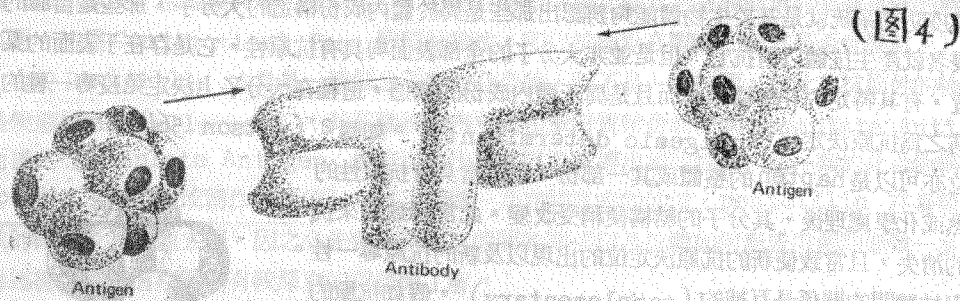
圖 2

數抗體均居于 globulin 的 γ 及 B_2 位上，而以超離心法 (ultracentrifuge) 為沉降速率分析則抗體可分成沉降率在 7S 者，如 Ig G，(MW-150,000) 沉降率在 19S 者，如 Ig M，(MW-950,000) 以及沉降率在 9S~11S 之間的 Ig A，Ig D，Ig E，(MW-180,000 to 500,000) 在人類，Ig G 約佔所有免疫球蛋白的 75%，是抗細菌、病毒、毒素的抗體，特別是在抗體形成的後期合成。而 Ig E 是一種使皮膚致敏的抗體，這在以下要談的 penicillin 的過敏問題中會再提到。這些所謂的 immunoglobulin 的結構通常由 light chain 及 heavy chain 的 polypeptide chain 所組合而成，light chain 在所有的免疫球蛋白裏被發現是同樣的，而 heavy chain 則在各個免疫球蛋白中皆有所不同。就 Ig G 來說二條含 amino acid 較多，分子量較大的 (MW-53,000) 叫 heavy chain，另二條分子量較小的 (MW-22,500) 叫 light chain，每一個 light chain 以 S-S bond 和 heavy chain 連接。如圖 3 (watson P565)

又根據研究的結果，抗體的專一性，亦即和抗原結合的地方是整個蛋白的 N 端 (N-Terminal)，由 light chain 和 Heavy chain 共同作用，所以每個抗體有 2 個和抗原反應的結合位，如圖 4、圖 5 (watson P 566)



(圖 3) A model of the structure of a human γ G antibody molecule. Interchain and intrachain disulfide bonds are indicated, and CHO marks the approximate position in the heavy chain of the carbohydrate moiety.



(圖 4) Existence of two identical antigen-combining sites on each 7S antibody molecule. Both light- and heavy-chain atoms are used to form the combining sites.

我們也可以因木瓜酵素對於免疫球蛋白的分解而將抗體分成二部份，固定部分 Constant part 及變異部份 variable part。(變異部份每個抗體均不同) 同圖 3。

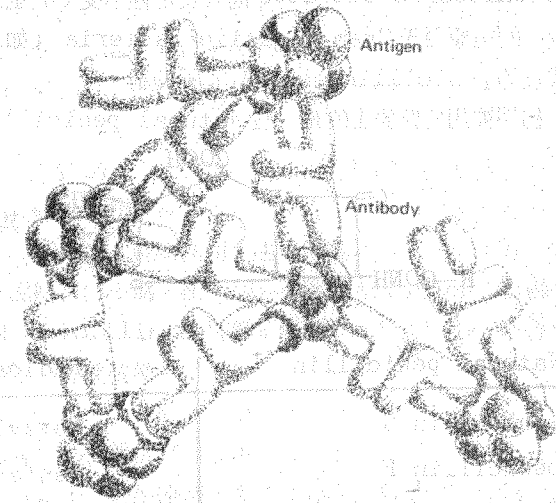
抗體形成的原理至今猶未明確，不過已發展出二個假說 (hypothesis) 其一為 1930 年 Haurowitz, Mudd 等人發表的 instructive theory，他們相信所有 Antibody 分子的 amino acid 的序列是相同的。而且認定 Antibody 間之所以不同的原因乃是由於彼等抗體經摺疊成為三度結構 (three-dimensional structure) 後而發生不同。如果這是真實的，那末抗體的形成及其多樣性與專一性便是由抗原所決定，這就好比是以抗原為模範而造出抗體一樣。

然而這個 hypothesis 目前已是 in disfavor 了。另一假說便是 1950 年 Macfarlane Burnet 所提出而已為大多數人所接受的 clonal selective theory 群落選擇學說，他們認定身體內未和抗原接觸前就已存在有許多獨特的球蛋白，每一種獨特的球蛋白可和每一種抗原相反應，也就是說抗原並沒有指導新抗體形成的作用，只是抗原能選擇出可與抗原反應的特定的球蛋白的細胞使產生對應的專一性抗體並促其增殖而已。更顯顯而具體一點，他們相信 Antibody 間之不同，除了經摺疊成為 three-dimensional structure 而不同外，連 antibody 的 primary structure (即 amino acid sequence) 亦不同。

走筆至此，我們就要提到過敏現象 Anaphylaxis 的發生原因。目前已知是抗體與抗原反應產生之 Complex 對動物細胞造成構造上及其功能上的破壞，至於過敏的形成可分為由花粉、藥物等所造成的過敏及自體免疫 (以自體的某種組織當做抗原，一而與其所生的抗體作用產生 anaphylaxis 的現象以導致組織的破壞) 所造成的過敏。至於 Anaphylaxis 的表現主要為平滑肌的收縮和血管內皮細胞的損害。我們以二十世紀初以來出現的血清病 (serum sickness) 為例，它便是由於治療時大量注射血清，而在一、二星期後因抗體與抗原的反應產生 Complex 導致過敏而出現癩疹 (hive)、發熱、淋巴節腫大、關節腫痛等現象。日本醫學博士中田濟在其臨床治療經驗上談到這防範血清病的發生需初時只能注射少量于患者 (如白喉患者) 身上，暫時之後，再注射第二回，此時則稍增其量，待無不良反應發生，再注射全量。若果既已發生血清病則須趕緊注射 Adrenalin, Ringer 氏液，充分輸血，應用強心劑，則病可除矣。在此我們稍加提到血清病是因其與 penicillin 在免疫學上是互有關係的，皆是由抗原抗體反應產生 complex 所造成的過敏。以下我們便要對 penicillin 及其所引起的過敏做更深層的剖析。

Penicillin 是 1928 年在倫敦 St. Mary's Hospital 的實驗室裏所做的一次 culture plate 的檢查中，由細菌學家 Alexander Fleming 所發現的，它是由 penicillin notatum 或其同屬的黴菌 (Mold) 所產生的代謝物，具有抑制病原體的生長繁殖甚至殺死或破壞病原體的作用，為一種抗生素。

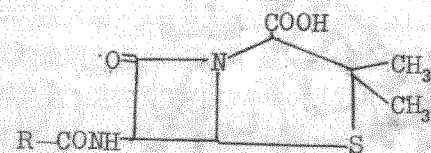
penicillin 的 Solution 在 PH 5 及在 PH 8 時不安定。它具有殺菌劑和制菌兩種作用，(若維持在 PH 6.0-6.8 時，則可保持數星期之久，但如在某些 buffer system 特別是



(圖 5) A diagrammatic view of how antigens and antibodies combine to form large aggregates.

phosphates on citrates 則其安定性不受 PH 值之影響。) 大部分是被用於抗 Gram-positive 的病原至 Gram-negative Bacteria (如 E. coli salmonella) 亦能夠有效地為高濃度的 penicillin solution 所抑制。

初期被用於醫療上的一些 Natural penicillin 的混合物。它們具有共同的化學結構。



其組成如下：

Natural penicillin	Radical (R)
penicillin G.	benzyl
penicillin F	phenoxymethyl
Dihydro-penicillin F	n-amyl
penicillin K	n-heptyl
penicillin O	(allylthio) methyl
penicillin V	phenoxymethyl
penicillin X	p-hydroxybenzyl

但是這些 penicillin 的混合物非常不安定，必須在冷凍箱中保藏且效果容易改變，但是後來發現 penicillin G 較安定且效力較強，至今使用的 penicillin 之試藥仍是 penicillin G 的水溶液。

以 penicillin 治療後所發生的過敏反應類型，可依經治療後到發生反應的時間之長短及症狀而分為下列幾型：

①即時型 (Immediate Reaction)：接受治療後，20分到30分以內發生，其症狀為低血壓 (Hypotension) 休克、氣管痙攣、血管神經性水腫或尋麻疹。

②加速型 (Accelerated Reaction)：在治療後30分到3天內發生者，其症狀為血管神經性水腫或尋麻疹。

③遲發型 (Late Reaction)：在接受治療3天後才發生，以各類型之皮膚疹為最常見。

至於 penicillin 過敏 (Mechanism) 乃是由于抗原抗體反應的結果，前面已經略為談到。今則將其發生的機轉 (Mechanism) 做一個詳細的述說：

penicillin 因為分子小 (分子量只有372)，本身不能作為抗原，需與體內蛋白質結合成較大的分子，才能刺激身體而產生對 penicillin 的抗體。當 penicillin 和體內蛋白質結合時，大部份發生在 B-Lactem Ring 而形成 Penicilloyl 抗原，這是主要的 (major Antigenic Determinant) 而少部份發生在其他部位形成 penicillenate penaldyl 等抗原，(稱為 Minor Antigenic Determinant)。至此我們便有一個概念產生，所謂引起 penicillin 過敏的抗原並非 penicillin 本身，而是 penicillin 或其分解物和體內蛋白質結合後所形成的大分子。亦即 Major Antigenic Determinant 和 Minor Antigenic Determinant。

在身體受到 penicillin 之抗原的刺激後產生了下列三種對 penicillin 的抗體：

①反應素性抗體 (Reagin Antibody) 或使皮膚致敏性抗體 (Skin-sensitizing

Antibody)：此種抗體存在于血液、皮膚及呼吸道等器官內。目前 penicillin 的 Skin-Test 乃在測驗病人皮膚內是否具有此種抗體。這種 Antibody 也就是 Immunoglobulin 中的 IgE。

②血球凝集抗體 (Hemagglutinin Antibody)：即有 penicillin 過敏的病人，其血中含有有一種抗體，此種抗體可與紅血球發生凝集。

③阻滯性、抑制性抗體 (Blocking, inhibitory Antibody)：這種抗體和抗原結合，但除非顯示出抑制或「阻滯」某一反應，否則不易被測知。如對有 penicillin 過敏的病人，若一定需要使用 penicillin 時，則以 De-sensitization (脫敏作用) 法，即從小量開始注射，然後慢慢增加到大量，這樣可以避免過敏的發生。說得明白一點，在 Hypo-sensitization 的過程中，可使身體產生某種抗體，而使體內原有之對 penicillin 的抗體不能和 penicillin 結合產生 Antibody-Antigen reaction 而引起過敏。這種抗體測知為 IgG。

這樣一系列研討下來的結果，我們似乎已可洞悉一點：就是因抗原抗體反應而生過敏的原因，在於「抗原的過剩」因為在抗原過多時會形成溶解性的抗原抗體複合物。以 penicillin 發生過敏的 Mechanism 而言，當病人第二次接受 penicillin 的治療時，體內已存在之對 penicillin 的抗體即和 penicillin 結合，引起 Antigen-Antibody reaction 而使身體內某些細胞如 Granulocytes 等受破壞，而釋放出種種具有藥理活性的物質，如 Histamine (1910 Dale 發現了 histamin 的藥理作用而得到證實)。

Serotonin, Brady Kinin 和 slow-Reacting-Substance of Anaphylaxis (SRS-A) 等，刺激末梢神經引起痒感，刺激血管引起血管擴張，導致水腫，低血壓，休克。以及刺激平滑肌引起氣管痙攣等過敏症狀。

那末，為了防範 penicillin 的過敏，在醫療上首先必須做 Skin-Test，1969年的 Medical world News 雜誌上，在談到 penicillin 時有一句話：「如果 Skin-Test 是 Negative (陰性的) 則使用 penicillin 的安全性在 99% 以上」至於皮膚對 penicillin 的反應依發生快慢的反應可分為兩型：

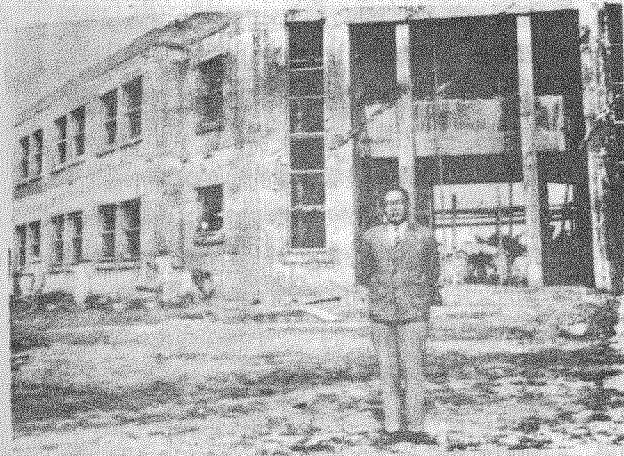
①即時型 (Immediate Reaction)：Penicillin 被打入皮膚後，在10到15分鐘內在局部引起 wheal (一個輪狀) 和 flare (紅斑)，這種即時型皮膚反應的 Mechanism 依 Sir Thomas Lenis 的 triplet reaction (三重反應) 的說明如下：細胞被抗原抗體反應破壞後放出 histamine，造成①局部微血管擴張 (最初的紅斑)，②局部軸突反射 (axon reflex)，使小動脈的舒張擴大 (紅斑)，③增加血管通透性，造成被阻止住的浮腫 (輪形)，此型和 Anaphylaxis 有關。

②延緩型 (Delayed-Reaction)：penicillin 打入皮內後，經過幾個小時或1天後，慢慢出現紅腫和色素沉着。此型反應和 penicillin 引起的接觸性皮膚炎有很大之關係。

自從1960年起已有許多新的半合成 (Semisynthetic) 的 penicillin 如 Sodium Ampicillin, Sodium Methicillin 等藥品的相繼問世，並且已有因注射此類藥品而引起死亡的報告，其原因不外乎引起過敏所致。這類藥品和 penicillin G 具有共同的核構造 (即 6-aminopenicillenic acid)。但並無絕對的交叉敏感 (cross Hypersensitivity) 的關係，因此目前有人除了以該類藥品做皮膚試驗外，以 penicillin G 來做皮膚試驗。

雖然 penicillin 的 Skin Test 會使本來對 penicillin 不敏感的人變成敏感 (sensitized)，而後接受 penicillin 治療時發生過敏，不過據研究的結果，這種情形也很少。因之 Skin-Test 對 penicillin 過敏的診斷和預測上是有價值的。

訪藥學系首屆系主任



(民國41年8月，那教授年39歲，攝於建設中之學院前)

那琦 博士

一位傑出的滿族學者

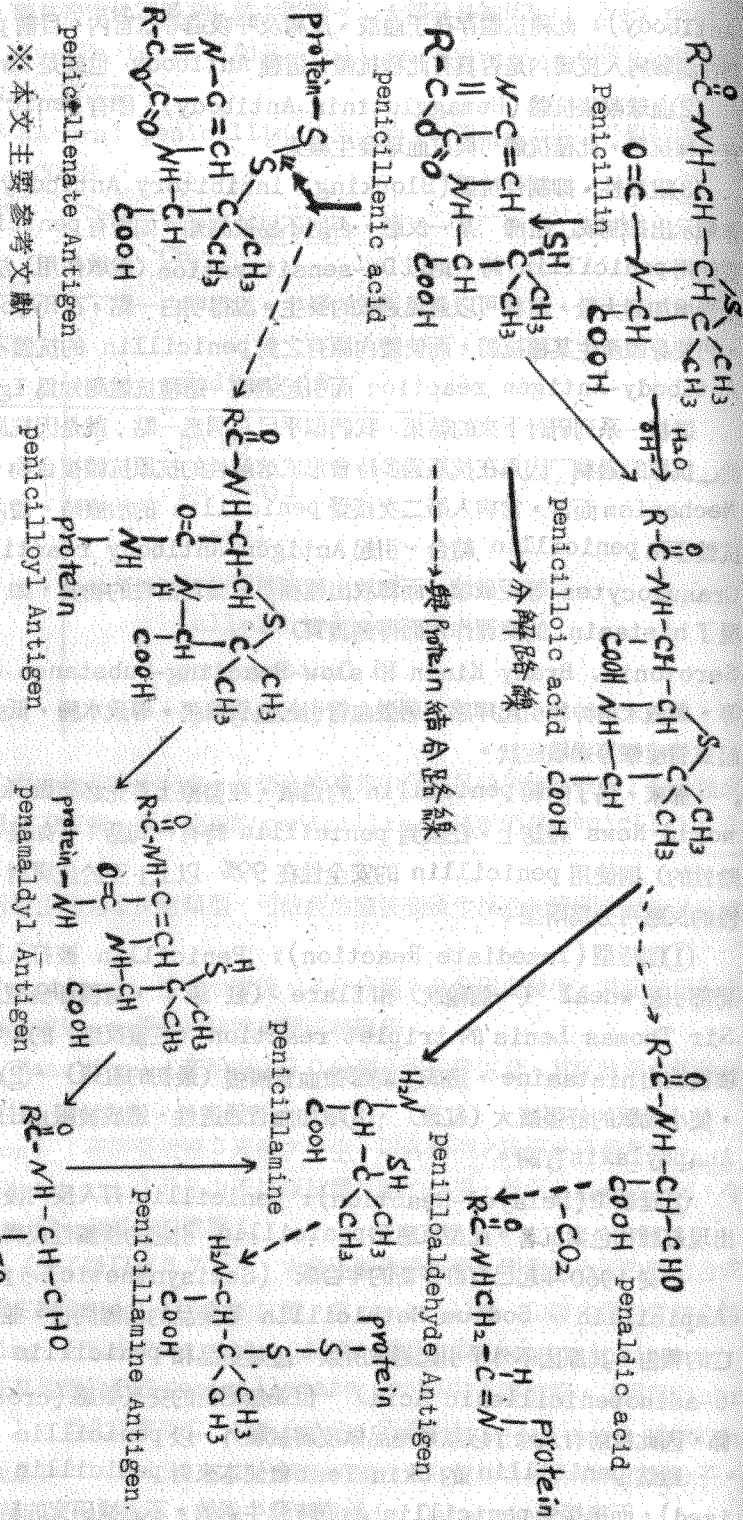
工科高中應用化學科。考入滿大藥專乃是以留學生的身分就讀的，換句話說，就是在本國領土之內留學日本。同班學生中日本學生二十三名，中國學生十四名，那老師以第九名畢業，當時的學則，平均分數不超過六十五分，某一科課程不夠四十分者留級，以出題難、評分苛、監考嚴為其特色。那老師分析化學考過一百分；衛生化學考過九十幾分；無機有機藥品製造學，是全班最棒的，七十一二分而已，生藥學也是不錯的，不過是七十多分；藥學拉丁文始終保持九十多分，惟一不好的是有機化學，畢業考試六十分，原因是當時所有課程都是寫筆記，趕寫筆記先要以速記的方式寫在白報紙上，畫符一般，等到晚上回到宿舍，三五成群一齊對筆記，再清繕在筆記本上，那老師因為在高中時學過製圖，筆記寫出來十分整齊美觀，因此他的筆記總是被同學借去「翻版」，甚至在考前仍然不在手邊，因為輕度近視，考試不但不能作弊，連看人家也看不見，祇好憑真本事硬工夫，實打實著地作答案了，全班同學都是用鉛筆作答案，那老師是惟一使用鋼筆

(一)道地東北人，源本錫伯族

那琦教授，字倫泰，號訥厂，生長在白山黑水的東北，原籍是遼北省開原縣。那老師本姓訥喇氏，清末改作那拉，民初改稱漢姓那氏。錫伯那拉氏與皇親的葉赫那拉氏本非同族，自不敢冒認「皇親」。那老師的祖父是前清秀才，父親是師範科舉人，民國十二至十五年間曾任縣知事。當時的縣知事一方面處理行政，一方面還要兼理司法、審問民刑案件，那老師兒時還看見過大堂上上刑以及槍斃匪鈞決的種種情形。太老師今年已經八十四歲，太師母八十二歲，身體都很健康。

(二)埋首苦讀書，發奮攻藥學

那老師於民國卅年冬底，畢業於國立瀋陽醫學院藥學系前身的日本（由南滿鐵路設立的）滿洲醫科大學藥學專門部。初等小學時以第一名畢業，並任級長。高級小學第五名，初中畢業第九名，都在故鄉開原。高中進入瀋陽市的省立第二



※本文主要參考文獻

1. Remington's pharmaceutical Sciences (14th edition 1970)
2. Review of Medical Microbiology (ERNEST JAWETZ)
3. Molecular Biology of the Gene (Jams. D. Watson)
4. (The East Asia Medical)
5. (TAIWAN CLINICAL MEDICINE vol. 8 No. 3 March 1972)

圖 6. penicillin 在體內之抗原形成及其構造