

XENOTRANSPLANTATION

IMMUNOLOGY

赵 勇 主编



异种移植  
免疫学

中国医药科技出版社

# 异种移植免疫学

Xenotransplantation Immunology

主编 赵 勇

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

### 内 容 提 要

随着医疗水平的飞速前进，器官移植已成为治疗终末期疾病患者的有效方法。异种移植免疫学的研究是当今生命科学和临床医学的热门课题之一。本书分两篇，上篇为移植免疫学基础，简要叙述与移植免疫有关的基础免疫学理论和最新成果，下篇为异种移植免疫学，主要介绍异种移植免疫学的实验研究和新进展。

异种移植的研究在国内尚属起步阶段，本书的出版既填补了这方面的空白，也为基础医学科学工作者及临床医师的研究和实际工作提供了较新、较详尽的理论资料。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

异种移植免疫学/赵勇主编. -北京: 中国医药科技出版社, 2003. 8

ISBN 7-5067-2753-6

I. 异... II. 赵... III. 异种移植-移植免疫学  
IV. R392.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 059174 号

中国医药科技出版社 出版  
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)  
(邮政编码 100088)

北京平谷区早立印刷厂 印刷  
全国各地新华书店 经销

\*

开本 787×1092mm  $\frac{1}{32}$  印张 24 $\frac{1}{2}$   
字数 555 千字 印数 1-3000

2003 年 11 月第 1 版 2003 年 11 月第 1 次印刷

定价：52.00 元

本社图书如存在印装质量问题，请与本社联系调换 (电话：010-62244206)

# 前 言

器官移植作为 20 世纪临床医学的重大成就之一，已成为治疗患终末期疾病患者的有效方法。迄今许多患者通过移植同种异体器官获得新生。然而，目前两个主要因素明显地限制了临床移植术的广泛应用：其一为同种组织与器官的供体数量有限；其二为免疫抑制剂的毒副作用。为了解决供体组织与器官的短缺问题，基础医学科学工作者及临床医师探讨应用其他种属动物（如猪等）作为人类移植供体的可行性。将一个种属个体的细胞、组织与器官移植给另一种属个体以发挥生理功能、治疗疾病，即为异种移植。目前，异种移植的主要障碍之一为受者对异种植物的强烈免疫排斥反应。异种移植免疫学的研究是当今生命科学和临床医学的热门课题之一，发展十分迅速。

《异种移植免疫学》包括两篇。上篇为移植免疫学基础，简要叙述与移植免疫有关的基础免疫学理论和最新成果及观点。下篇为异种移植免疫学，主要介绍异种移植免疫学的实验研究及新进展。该篇既涉及异种移植免疫学的理论，又介绍一些小动物、大动物乃至人类临床异种移植的实验结果。此外，对各种可能克服异种移植免疫排斥反应的措施也进行了归纳与概述。由于国内外学者在异种移植研究的某些领域刚刚起步，故人们对异种移植免疫反应的了解还不够深入，许多异种移植免疫排斥的机制尚未定论或存在相互矛盾的假说。在真实地反映目前该领域的研究现状、对各种观点进行概述的同时，我们也把自己研究的结果及观点融入了本书。我们希望通过此书对祖国该学科的发展有所助益。

借此，特别感谢我尊敬的老师、朋友唐珊熙教授，感谢他大学时代的启蒙教育和在本书审阅中所付出的心血和劳动。此外，感谢中国科学院动物研究所移植生物学研究组工作人员及在校研究生对本书稿所付出的劳动。

由于作者水平有限，本书存有疏漏与不妥之处在所难免，敬请广大读者和同道们批评指正。

赵 勇

2002 年 10 月于美国奥马哈

**主 编** 赵 勇

**副主编** 刘雪飞 孙义敏 纪友志 杨晓晖

**编 者** (按汉语拼音字母顺序排列)

冯 彪 美国康奈尔大学医学院

纪友志 中国晋州市人民医院

刘江怀 美国波士顿大学医学院

刘雪飞 美国内布拉斯加大学医学院

刘雪松 中国第四军医大学

田生理 美国纽约大学西奈山医学院

孙义敏 美国内布拉斯加大学医学院

徐 祺 日本秋田大学医学部

袁 蕾 美国波士顿大学医学院

杨天宇 美国内布拉斯加大学医学院

杨晓晖 北京中医药大学东方医院

郑 红 美国内布拉斯加大学医学院

詹 勇 美国麻州医学院

赵 勇 美国内布拉斯加大学医学院/中科院动物研究所

# 目录

---

## 上篇 移植免疫学基础

第一章 免疫系统 .....	(3)
第一节 免疫细胞 .....	(3)
一、淋巴细胞 .....	(3)
二、抗原呈递细胞 .....	(13)
三、其他免疫细胞 .....	(17)
第二节 免疫器官 .....	(18)
一、中枢免疫器官 .....	(18)
二、外周免疫器官 .....	(23)
第三节 免疫分子 .....	(26)
一、免疫球蛋白 .....	(26)
二、补体 .....	(29)
三、细胞因子 .....	(34)
四、粘附分子 .....	(47)
第二章 抗原 .....	(57)
第一节 抗原的基本概念 .....	(57)
一、抗原免疫原性的决定因素 .....	(57)
二、抗原的分类 .....	(58)
第二节 超抗原 .....	(58)
一、超抗原的基本概念 .....	(58)
二、超抗原的分类 .....	(59)
三、超抗原的病理生理功能 .....	(59)
第三节 有丝分裂原 .....	(60)
第四节 移植抗原 .....	(60)
一、移植抗原概述 .....	(60)
二、小鼠 MHC 复合体 .....	(64)
三、大鼠 MHC 复合体 .....	(64)
四、猪 MHC 复合体 .....	(65)

五、人类 MHC 复合体	(65)
六、次要组织相容性抗原	(66)
七、其他组织抗原	(66)
八、临床移植组织配型	(68)
<b>第三章 免疫应答</b>	<b>(74)</b>
第一节 免疫应答类型	(74)
一、特异性与非特异性免疫应答	(74)
二、正应答、负应答与活化性细胞死亡	(74)
三、生理性和病理性免疫应答	(75)
第二节 免疫应答过程	(75)
一、免疫应答起始阶段	(75)
二、免疫应答的诱导阶段	(78)
三、免疫应答的效应阶段	(79)
第三节 细胞免疫应答效应	(79)
一、TDTH 细胞介导的炎症反应	(80)
二、CTL 介导的细胞毒作用	(81)
三、细胞免疫应答的特点	(81)
四、细胞免疫应答的生物学意义	(81)
第四节 体液免疫应答效应	(82)
一、胸腺依赖性抗原引起的体液免疫应答	(82)
二、抗体产生在个体发育中的规律	(82)
三、初次免疫应答与再次免疫应答	(82)
四、抗体介导的免疫应答的生物学意义	(83)
第五节 超敏反应	(84)
一、I 型超敏反应	(84)
二、II 型超敏反应	(84)
三、III 型超敏反应	(85)
四、IV 型超敏反应	(85)
五、各型超敏反应的比较及其相互关系	(85)
<b>第四章 免疫应答的调控</b>	<b>(90)</b>
第一节 抗原的调节作用	(90)
一、抗原的性质	(90)
二、抗原的剂量	(90)
三、抗原介入的途径	(91)
第二节 抗原提呈细胞的调节作用	(91)
第三节 免疫细胞的调节作用	(91)

一、T 细胞免疫应答的正负调节 .....	(91)
二、Th1 与 Th2 细胞亚群的相互作用 .....	(92)
三、B 细胞的免疫调节 .....	(92)
第四节 细胞因子的调节作用 .....	(92)
第五节 抗体的调节作用 .....	(92)
一、IgG 与 IgM 的调节作用 .....	(92)
二、免疫复合物的调节作用 .....	(93)
三、独特型网络的调节作用 .....	(93)
第六节 补体的调节作用 .....	(94)
第七节 遗传基因的调控 .....	(94)
<b>第五章 免疫耐受 .....</b>	<b>(99)</b>
第一节 免疫耐受现象及简史 .....	(99)
第二节 免疫耐受类型 .....	(99)
一、天然与获得性免疫耐受 .....	(99)
二、完全免疫耐受与不完全免疫耐受 .....	(100)
三、中枢性和外周性免疫耐受 .....	(100)
四、移植免疫耐受 .....	(100)
五、“感染性”免疫耐受 .....	(100)
第三节 免疫耐受的形成与维持的条件 .....	(100)
一、抗原的性质 .....	(100)
二、抗原的剂量 .....	(101)
三、抗原给予的途径 .....	(101)
四、抗原在体内持续时间 .....	(101)
五、机体的年龄与免疫系统的成熟度 .....	(102)
六、动物的种属及遗传背景 .....	(102)
七、机体的免疫抑制状态 .....	(102)
八、免疫耐受的维持 .....	(102)
第四节 免疫耐受建立的机制 .....	(102)
一、T 细胞免疫耐受 .....	(103)
二、B 细胞免疫耐受 .....	(105)
第五节 免疫耐受的生物学意义 .....	(106)
第六节 人工诱导免疫耐受的途径及方法 .....	(106)
一、建立嵌合体诱导免疫耐受 .....	(107)
二、应用抗 T 细胞辅助分子的 mAb 诱导免疫耐受 .....	(107)
三、通过“免疫偏离”诱导免疫耐受 .....	(107)
四、诱导细胞衰竭及死亡建立免疫耐受 .....	(107)
五、口服抗原诱导免疫耐受 .....	(107)



六、胸腺内注射抗原诱导免疫耐受	(108)
七、胸腺移植诱导免疫耐受	(108)
八、应用抑制性树突状细胞诱导免疫耐受	(108)
九、基因工程技术诱导免疫耐受	(108)
<b>第六章 同种移植免疫</b>	<b>(114)</b>
第一节 移植的类型	(114)
一、细胞、组织及器官移植	(114)
二、支架组织、活组织及细胞移植	(114)
三、自身、同系、同种及异种移植	(115)
四、正位与异位移植	(115)
第二节 移植的发展简史	(115)
第三节 移植排斥反应的类型	(116)
一、宿主抗移植物反应	(116)
二、移植物抗宿主反应	(117)
第四节 同种移植排斥反应的一般规律	(119)
一、抗原识别阶段	(119)
二、免疫细胞增殖分化阶段	(120)
三、免疫效应阶段	(121)
第五节 免疫排斥反应及其病理	(122)
一、超急性排斥反应	(122)
二、急性血管性排斥反应	(123)
三、急性排斥反应	(123)
四、慢性排斥反应	(123)
<b>第七章 与移植相关的免疫药理</b>	<b>(128)</b>
第一节 免疫抑制药物的一般规律	(128)
一、免疫抑制药物的作用机制	(129)
二、免疫抑制药物的作用特点	(129)
第二节 常用免疫抑制剂的药理	(130)
一、糖皮质激素	(130)
二、环磷酰胺	(130)
三、硫唑嘌呤	(131)
四、环孢素 A	(131)
五、泰克立姆	(132)
六、拉帕霉素	(132)
七、酶酚酸	(132)
八、脱氧精肌菌素	(133)

第三节 抗体制剂的免疫抑制效应·····	(133)
一、单克隆抗体类制剂产生免疫抑制的一般规律·····	(133)
二、抗淋巴细胞球蛋白及抗胸腺细胞球蛋白·····	(134)
三、抗 CD3、抗 CD4、抗 CD8 单克隆抗体·····	(134)
四、抗 CD25 单克隆抗体·····	(134)
五、抗粘附分子及辅助分子的单克隆抗体·····	(134)
六、抗趋化因子、细胞因子的单克隆抗体·····	(135)

## 下 篇 异 种 移 植 免 疫 学

第八章 异种移植发展简史及概述·····	(141)
第一节 异种移植发展简史·····	(141)
第二节 异种移植排斥反应·····	(143)
一、体液免疫在异种移植排斥中的作用·····	(143)
二、细胞免疫在异种移植排斥中的作用·····	(144)
三、其他细胞在异种移植排斥中的作用·····	(145)
四、异种移植排斥反应的防治措施·····	(145)
第九章 异种移植的体液免疫排斥反应·····	(151)
第一节 抗体识别的异种抗原·····	(151)
第二节 抗体介导的移植排斥反应的机制·····	(152)
一、抗体在移植排斥反应中的一般作用·····	(152)
二、与异种抗原反应的天然抗体·····	(153)
三、抗体介导的超急性排斥反应·····	(154)
四、Fc 受体介导的体液免疫效应在移植排斥中的作用·····	(154)
五、不同器官对抗体介导损害的敏感性·····	(155)
第三节 补体在异种移植排斥反应中的作用·····	(156)
一、补体的激活及其生物作用·····	(156)
二、补体与异种移植物的排斥·····	(157)
第十章 超急性异种移植免疫排斥反应·····	(163)
第一节 超急性异种移植排斥反应的发病机制·····	(163)
第二节 超急性排斥的异种心脏的超微结构改变·····	(165)
第三节 天然抗体的特性·····	(165)
第四节 补体在超急性排斥反应中的作用·····	(166)
第五节 血管内皮细胞的激活及其在超急性排斥中的作用·····	(167)
第十一章 急性血管性移植排斥反应·····	(175)

第一节	延迟性异种移植排斥反应的病理	(175)
第二节	延迟性异种移植排斥反应的发生机制	(176)
一、	抗体在延迟性异种移植排斥反应中的作用	(176)
二、	延迟性异种移植排斥反应的机制	(177)
三、	参与延迟性异种移植排斥反应的其他因素	(178)
第三节	延迟性异种移植排斥反应的防治	(178)
一、	保护基因与延迟性异种移植排斥反应	(179)
二、	宿主 Th2 细胞与延迟性异种移植排斥反应	(180)
<b>第十二章</b>	<b>异种移植排斥的细胞免疫应答</b>	<b>(183)</b>
第一节	细胞介导的异种移植免疫应答的一般规律	(183)
第二节	异种抗原诱发的细胞免疫应答	(184)
第三节	辅助分子在细胞介导的异种移植免疫应答中的作用	(185)
第四节	直接与间接抗原识别途径在异种免疫应答中的作用	(188)
第五节	异种移植排斥的机制及其控制	(188)
<b>第十三章</b>	<b>NK 细胞在异种移植排斥中的作用</b>	<b>(196)</b>
第一节	NK 细胞的表型及功能特性	(196)
第二节	NK 细胞的“自身缺失”假说	(196)
第三节	NK 细胞在异种器官移植排斥中的作用	(197)
第四节	NK 细胞介导的异种移植排斥反应的防治	(199)
一、	阻断 NK 细胞与血管内皮细胞的粘附	(199)
二、	降低异种移植物血管内皮细胞的抗原表达	(200)
三、	特异抑制 NK 细胞的细胞毒作用	(200)
四、	移植物表达细胞死亡诱导分子	(200)
五、	诱导受者 NK 细胞对供者抗原的特异性免疫耐受	(200)
<b>第十四章</b>	<b>异种细胞移植的免疫排斥及其防治</b>	<b>(207)</b>
第一节	天然抗体在分离细胞异种移植排斥中的作用	(208)
第二节	T 细胞在异种组织细胞移植排斥中的作用	(209)
一、	异种胰岛移植	(209)
二、	异种胰岛移植物对自身免疫反应的耐受性	(210)
三、	异种神经细胞和肝细胞移植	(210)
第三节	异种组织细胞移植免疫排斥反应的防治	(211)
一、	免疫抑制与异种移植	(211)
二、	异种组织细胞移植物的移植部位	(211)
三、	包裹性移植在异种移植物存活中的作用	(212)
四、	基因治疗	(212)

<b>第十五章 异种胰岛移植的免疫排斥反应及其防治</b> .....	(217)
第一节 用于异种移植的胰岛分离技术 .....	(218)
第二节 异种胰岛移植的排斥反应及组织病理学 .....	(219)
第三节 T细胞在异种胰岛移植排斥反应中的作用 .....	(220)
第四节 其他因素在异种胰岛移植排斥反应中的作用 .....	(221)
第五节 异种胰岛移植中细胞因子的变化 .....	(222)
第六节 猴异种胰岛移植的排斥反应 .....	(223)
第七节 异种胰岛移植排斥的克服手段 .....	(223)
一、免疫抑制剂对异种胰岛移植的影响 .....	(223)
二、体外培养分离胰岛 .....	(224)
三、低温保存胰岛 .....	(224)
四、删除抗原提呈细胞 .....	(224)
五、紫外线照射 .....	(225)
六、胰岛异种移植物的移植部位 .....	(225)
七、异种胰岛的重复移植 .....	(225)
八、诱导 T 细胞免疫耐受 .....	(226)
第八节 异种胰岛移植供体种属的选择 .....	(226)
<b>第十六章 异种血管性器官移植的排斥及病理</b> .....	(233)
第一节 异种心脏移植的排斥反应及其病理 .....	(233)
一、异种心脏在超急性免疫排斥反应早期的外观变化 .....	(233)
二、异种心脏移植超急性免疫排斥反应 .....	(233)
三、黑长尾猴心脏移植植物在狒狒体内的病理变化 .....	(234)
四、猪心脏移植在免疫抑制处理的狒狒体内的病理改变 .....	(234)
五、猩猩心脏异种移植在人体内的病理改变 .....	(235)
第二节 异种肝移植免疫排斥反应及其病理 .....	(235)
一、同种肝移植免疫排斥反应 .....	(235)
二、异种肝移植免疫排斥反应 .....	(237)
第三节 异种肾移植排斥反应及其组织病理 .....	(239)
一、肾脏移植中形态学和免疫学的变化 .....	(239)
二、移植肾脏的损害 .....	(239)
<b>第十七章 异种移植在生理、生化及免疫学上的障碍</b> .....	(248)
第一节 从解剖学角度选择适合人类的供体器官 .....	(248)
第二节 从生理学角度选择适合人类的异种器官供者 .....	(248)
第三节 从生化学角度选择适合人类的异种器官供者 .....	(250)
一、酶类进化方面的差异在异种移植中的重要性 .....	(251)

二、有关激素在物种进化中的改变	(251)
三、凝血系统的物种特异性	(252)
四、物种之间血红蛋白的差异	(252)
第四节 从免疫学角度选择适合人类的异种器官供者	(252)
<b>第十八章 猪与人粘附分子的兼容性</b>	(256)
第一节 $\beta 1$ - 整合素	(257)
一、VLA - 4	(257)
二、VLA - 5	(258)
三、VLA - 6	(259)
第二节 $\beta 2$ - 整合素	(259)
第三节 选择素	(260)
一、CD62E	(260)
二、CD62L	(260)
三、CD62P	(261)
第四节 细胞间粘附分子	(261)
第五节 CD44	(261)
第六节 其他粘附分子	(261)
一、血管细胞粘附分子	(261)
二、CD34	(262)
<b>第十九章 非人类灵长类血型分类与异种移植</b>	(266)
第一节 灵长类动物的 ABO 血型系统	(266)
第二节 灵长类动物的 MN 血型系统	(267)
第三节 灵长类动物的 Rh - hr 血型系统	(268)
第四节 猿类的其他血型	(268)
第五节 灵长类动物的异嗜性抗体	(268)
第六节 灵长类动物作为人类移植供体的障碍	(269)
第七节 灵长类动物的异种移植模型	(269)
一、血型相容性试验	(270)
二、猕猴 - 狒狒移植模型	(270)
<b>第二十章 超急性排斥反应的防治</b>	(275)
第一节 降低供者血管内皮细胞对超急性排斥反应的敏感性	(275)
一、避免补体替代激活途径的始动	(275)
二、抑制蛋白酶的活性	(276)
三、降低氧自由基对移植物的损伤	(276)
四、诱导供者器官发生适应性反应	(277)

第二节 消除抗体与抗原的相互作用·····	(277)
一、非特异剔除抗供者的抗体·····	(277)
二、特异剔除抗供者的抗体·····	(278)
三、阻断抗原抗体结合·····	(279)
第三节 抑制受者补体系统的激活·····	(279)
一、供者器官表达受体的补体调节因子·····	(280)
二、抑制补体活化的制剂·····	(280)
<b>第二十一章 分子生物学技术与超急性排斥反应的防治·····</b>	<b>(286)</b>
第一节 应用分子生物学技术降低 Gal $\alpha$ (1, 3) Gal 的表达·····	(286)
第二节 应用分子生物学技术抑制补体系统的激活·····	(287)
第三节 核转移·····	(288)
第四节 骨髓移植及逆转录病毒基因转染诱导 B 细胞耐受·····	(288)
<b>第二十二章 适应性反应与异种移植·····</b>	<b>(293)</b>
第一节 适应性反应·····	(293)
第二节 异种移植适应性反应动物模型·····	(294)
第三节 异种移植适应性反应的机制·····	(294)
一、血管内皮细胞表达保护性基因及抗炎症反应·····	(294)
二、保护性基因的诱导·····	(295)
第四节 大动物异种移植适应性反应的发生·····	(295)
<b>第二十三章 骨髓移植与异种移植免疫耐受·····</b>	<b>(299)</b>
第一节 诱生混合异种嵌合体的受者预处理方案·····	(299)
第二节 小鼠异种嵌合体的消失·····	(300)
一、非 T 细胞、B 细胞介导的免疫机制·····	(301)
二、天然抗体介导的免疫机制·····	(301)
三、生理因素介导的机制·····	(302)
<b>第二十四章 胸腺移植诱导异种移植免疫耐受·····</b>	<b>(306)</b>
第一节 异种猪胸腺移植的小鼠动物模型·····	(306)
第二节 异种猪胸腺移植的小鼠的免疫力重建·····	(308)
第三节 移植异种胸腺诱导特异性 T 细胞免疫耐受·····	(309)
<b>第二十五章 啮齿类动物的异种移植免疫生物学·····</b>	<b>(314)</b>
第一节 免疫缺陷的啮齿类动物在异种移植研究中的应用·····	(314)
一、裸动物·····	(314)
二、Beige 小鼠·····	(315)

三、免疫缺陷的啮齿类动物在异种移植研究中的应用·····	(315)
四、异种移植排斥的组织病理学·····	(317)
第二节 异种血管性器官移植的大鼠模型·····	(318)
一、异种肝脏移植于大鼠的动物模型·····	(318)
二、豚鼠心脏异位移植于大鼠的动物模型·····	(318)
第三节 在啮齿类动物中的异种皮肤移植·····	(320)
一、血管与皮肤移植排斥的敏感性·····	(321)
二、血管内皮细胞与异种免疫应答·····	(321)
第四节 免疫抑制剂对克服啮齿类动物异种移植排斥的作用·····	(321)
一、单一治疗·····	(321)
二、联合药物治疗·····	(321)
<b>第二十六章 非灵长类大动物异种移植·····</b>	<b>(326)</b>
第一节 异种移植的非灵长类大动物模型·····	(326)
一、狗移植动物模型·····	(328)
二、野兔肾移植至家兔的动物模型·····	(329)
三、牛胰岛移植于狗的动物模型·····	(329)
第二节 非灵长类大动物异种移植免疫排斥·····	(329)
第三节 非一致性异种移植的病理发生学·····	(330)
<b>第二十七章 灵长类动物的异种移植·····</b>	<b>(333)</b>
第一节 灵长类动物心脏移植模型的优点·····	(333)
第二节 灵长类动物的移植抗原·····	(334)
第三节 免疫抑制剂与灵长类动物的心脏移植·····	(335)
一、免疫抑制药物治疗·····	(335)
二、单克隆抗体治疗·····	(335)
第四节 猪器官移植于灵长类动物的异种移植模型·····	(336)
一、异种猪肝移植于灵长类动物·····	(336)
二、异种猎心脏移植于狒狒·····	(337)
三、异种猪肾脏移植于狒狒·····	(338)
<b>第二十八章 异种移植的临床尝试·····</b>	<b>(343)</b>
第一节 临床异种血管性器官移植·····	(343)
一、临床肾脏异种移植·····	(343)
二、临床心脏异种移植·····	(343)
三、临床肝脏异种移植·····	(344)
第二节 临床异种组织细胞移植·····	(345)
一、临床异种猪胰岛移植·····	(345)

二、由猪肝细胞构成的人工肝的临床应用·····	(345)
三、临床胚胎猪神经细胞移植·····	(346)
<b>附录</b> ·····	(348)
(一) CD 分子汇总·····	(348)
(二) 常用移植免疫英文缩写·····	(367)



# 上 篇

---

## 稳植免疫学基础