

18

免 疫 学

人 民 卫 生 出 版 社

免 疫 学

编 者 陈 仁 程松高 何維谷 黄禎祥
梁希若 刘俊达 刘思职 陸道培
彭大才 唐冀雪 聞玉梅 吳克立
謝少文 徐标秀 徐令巽 言穆琳
楊貴貞 姚楚錚 余 濱 俞用川
張紹倫 郑武飞 朱洪蔭 朱旣明

(姓氏按拼音排列)

校閱者 陸德源 王玉民

人 民 卫 生 出 版 社

一九六五年·北京

目 录

第一篇 绪论

第一章 免疫学的简史及其近代研

究特点(谢少文).....1

免疫学简史.....1

研究免疫学的基础及免疫学的分类.....3

近代免疫学研究的几个特点.....4

免疫学形成新理论的发展.....6

免疫学的今后发展方向.....8

第二章 病毒性免疫(黄祯祥).....8

屏障结构对病毒感染的防御作用.....9

唾液和吞饮对病毒感染的防御作用.....11

组织与体液中非特异性病毒抑制物质.....11

体温对病毒的防御作用.....12

核酸酶在病毒感染的防御作用.....13

获得性非特异性抵抗(干扰素、病毒繁殖抑制物).....13

获得性特异性免疫.....16

结语.....18

第三章 传染与微生物致病性(谢

少文).....20

微生物致病因素的初步分类.....21

细菌结构和形态与致病力的关系.....22

代谢产物(包括毒素)与致病力的关系.....24

实验室内及流行病学中影响微生物毒力的因素.....27

机体在感染时的病理表现.....28

隐性感染、混合感染及自身感染.....29

结语.....29

第四章 细菌内毒素(余瀛).....31

内毒素的毒性与作用机制.....31

内毒素与机体抗感染能力.....33

结语.....38

第二篇 免疫化学

第五章 抗原(杨贵贞).....40

抗原的分类.....40

构成抗原的条件.....41

抗原的特异性.....43

抗原进入机体后的命运.....48

细胞内抗原的鉴定法.....51

结语.....52

第六章 抗体蛋白的免疫化学(刘

思职).....54

抗体蛋白的提取.....54

抗体蛋白的化学性质.....56

抗体的生成机制.....58

结语.....63

第七章 抗体的形成及作用(杨贵

贞、彭大才).....66

抗体的种类及其作用机制.....66

抗体生成时期及其合成途径.....71

改变抗体生成的动力学.....72

结语.....75

第八章 正常体液的免疫因素(闻

玉梅).....77

天然抗体.....77

补体.....80

裂解素.....81

团集素.....84

其它正常体液免疫因素.....85

结语.....86

第九章 干扰素(朱既明).....87

干扰素的发现.....88

干扰素的性状和定义.....89

影响干扰素产生的因素.....90

影响干扰素作用的因素.....92

干扰素的作用机制.....94

干扰素的生物学意义.....95

在抗病毒免疫中的作用.....96

干扰素对病毒感染的预防和治疗效果.....97

结语.....98

第三篇 免疫生物学

第十章 种系及个体发育过程中的	近年来的研究成果·····136
免疫形成(杨贵贞)·····102	结语·····142
免疫反应发展的阶段·····102	第十四章 同种异体组织移植的免
种系发育过程中抗体的形成及超敏反应·····103	疫(朱洪荫)·····144
在哺乳动物个体发育过程中抗体的形成·····107	生活移植片移植后的过程·····144
婴儿的抗体反应·····109	对“移植反应”的解释·····145
免疫形成活力的来源·····112	与免疫假说有关的几项研究·····146
结语·····114	延长同种异体组织生存期的一些尝试·····150
第十一章 生成抗体细胞的超微结	结语·····152
构(姚楚铎)·····116	第十五章 动物模型(唐冀雪)·····154
参与抗体形成的细胞类型·····117	动物的正常生理指标·····154
形成抗体细胞的超微结构·····118	实验动物的自然感染以及环境因素对感
细胞结构与抗体的生成和分泌·····119	染的影响·····157
结语·····121	对人工感染的易感性·····158
第十二章 细胞(组织)免疫(谢少	实验动物的照料和护理·····159
文)·····123	实验感染模型举例·····160
用组织培养来研究细胞免疫·····125	新的动物模型·····163
用动物细胞研究免疫·····126	结语·····164
从被动免疫传递来研究细胞免疫·····129	第十六章 无菌动物(唐冀雪)·····165
细胞免疫的机制·····131	无菌动物的建立及无菌情况的检查·····165
结语·····133	无菌动物的形态学和生理学特点·····166
第十三章 吞噬作用(俞用川)·····134	无菌动物体内自然存在的抗体 ^[16, 17, 18] ·····170
研究吞噬作用方法的原则·····134	无菌动物对生物性刺激的抵抗力·····171
影响吞噬作用的几种因素·····135	结语·····173

第四篇 免疫生理学

第十七章 非特异性免疫与影响免	获得性特异性免疫的基础·····187
疫的某些非特异性因素	人工获得性免疫的原则·····188
(谢少文)·····175	结语·····193
定义及范围·····175	第十九章 神经活动对传染及免疫
遗传因素与免疫·····176	的影响(谢少文)·····194
年龄因素与免疫·····179	神经类型与机体免疫反应·····194
屏障·····180	神经活动定型与免疫的关系·····197
营养因素与免疫·····181	周围神经系活动对免疫的影响·····198
其它因素与免疫·····182	高级神经机能状态改变时对免疫反应的
结语·····183	影响·····200
第十八章 抗传染特异性免疫(谢	免疫的条件反射·····203
少文)·····184	结语·····205
遗传与特异性免疫·····185	第二十章 激素系统对免疫的影响

(何维谷、言穆琳).....	207
胸腺-腔上囊系统.....	207
垂体-肾上腺皮质系.....	210
其它激素.....	215
结语.....	216
✓第二十一章 电离辐射与感染和免 疫(余瀛).....	220
电离辐射与感染.....	220

电离辐射影响感染过程的机制.....	222
电离辐射对机体免疫性的影响.....	224
电离辐射与抗体的形成及其作用机制.....	226
电离辐射对速发型和延缓型超敏反应的 影响.....	227
放射病的治疗.....	227
结语.....	229

第五篇 免疫病理学

第二十二章 免疫病理(谢少文).....	232
γ -球蛋白缺乏或异常症.....	232
非自身免疫病.....	235
自身免疫病.....	236
免疫病的诊断标准.....	237
免疫病的治疗原则.....	238
免疫病的实验动物模型.....	238
结语.....	241

第二十三章 速发型超敏感性(徐 标秀).....	242
速发型超敏感性的基本特点和形成.....	242
敏感机体接触抗原后出现反应的机制.....	245
参加反应的细胞种类.....	245
抗原抗体结合释放生物活性物质的机 制.....	245
神经-体液调节和超敏反应关系问题.....	250
影响速发型超敏反应发生和发展的因 素.....	252
结语.....	254

第二十四章 延缓型超敏感性(徐 标秀).....	255
延缓型超敏感性的基本特点.....	256
延缓型超敏反应发生机制.....	257
结语.....	264

第二十五章 某些超敏感性问题的

探讨(徐标秀).....	265
速发型与延缓型超敏感性间的关系.....	265
混合型超敏感性.....	268
抗体对细胞的毒性作用.....	270
补体和超敏反应损害的关系.....	271
超敏感性与免疫性的关系.....	271
结语.....	272

第二十六章 Sanarelli-Shwartzman

超敏现象(郑武飞).....	274
S-S 超敏现象引起的方法和表现.....	274
发生 S-S 超敏现象时的表现和变化.....	275
影响 S-S 超敏现象的因素.....	277
S-S 超敏现象的机制.....	279
临床上的 S-S 超敏现象.....	281
结语.....	282

第二十七章 血液免疫学概论(陆

道培).....	284
有关红细胞的免疫学.....	284
各种血细胞自身抗体的性质和意义.....	286
红细胞同族或自身抗体的不良影响.....	288
✓有关白细胞的免疫学.....	288
✓白细胞的同族或自身抗体的不良影响.....	289
有关血小板的免疫学.....	290
有关血管性紫癜的免疫学.....	291
结语.....	292

第六篇 免疫学技术

第二十八章 现代免疫学技术概况 (杨贵贞、程松高).....	294
结语.....	300
第二十九章 琼脂扩散试验(陈仁).....	301
试验方法.....	301

结果分析.....	304
应用.....	305
结语.....	305
第三十章 蛋白抗原间接血细胞凝 集反应(张绍伦、杨贵贞).....	306

基本材料·····	307	荧光显微镜·····	334
鞣酸法·····	309	荧光抗体技术的应用·····	335
BDB 法·····	311	结语·····	335
间接血细胞凝集抑制试验·····	312	第三十四章 免疫电泳(杨贵贞、彭	
间接血凝及血凝抑制反应的应用·····	313	大才、吴克立)·····	336
结语·····	313	纸上电泳简介·····	336
第三十一章 抗球蛋白试验(徐令		免疫电泳的方法·····	337
巽、陈仁、程松高)·····	314	电泳在免疫学上的应用·····	342
原理·····	314	结语·····	342
试验方法·····	315	第三十五章 免疫电子显微镜技术	
抗球蛋白试验的应用·····	321	(梁希若、杨贵贞)·····	343
结语·····	322	铁蛋白的性质与制备·····	344
第三十二章 抗球蛋白消耗试验		铁蛋白抗体结合物的制备·····	344
(陈仁、程松高)·····	323	铁蛋白抗体复合物的纯化问题·····	346
原理·····	323	免疫电子显微镜技术中标本的固定问题·····	347
试验方法·····	324	铁蛋白抗体技术在实际工作中的应用·····	348
应用·····	326	结语·····	348
结语·····	327	第三十六章 小鼠食物运动性条件	
第三十三章 荧光抗体技术(刘俊		反射(闻玉梅)·····	349
达)·····	327	材料与设备·····	350
荧光素·····	328	方法·····	351
荧光抗体制备·····	330	结果的分析·····	353
荧光抗体染色·····	331	结语·····	354

第一篇 緒 論

第一章 免疫学的簡史及其近代研究特点

免疫学是一门古老的学科，远在病原体发现以前就已在实际中应用很久了。我国古代人民所普遍采用的种天花法，就是一个最好、也是最成功的例子。到今天，免疫学大大地超过了微生物学的范畴，已成为除了微生物学重要分支之外，与生物学、化学、病理生理学有关的一门单独学科，并且在内外各科的实践中也日益显得重要起来。因此，将免疫学的发展史、发展方向以及现今研究中的主要特点加以讨论，会使我们对于免疫学的全貌有所了解，并且对它所能起到的作用会更清楚。

免疫学簡史

免疫学真正成为一门学科，应当说是从 1884 年 Мечников 首先提出细胞免疫学和 1890 年 von Behring 提出体液免疫学说之后建立起来的。在这以前，免疫学没有自己的理论，当然不成为一门科学。由此看来，免疫学虽是在微生物学的全盛时代发展的，但从一开始，它就与微生物学的内容有所不同。特别是 Bordet 等很快找到了不同种动物血清的抗原特异性，Landsteiner 等发现了同种血型，这些都和微生物学无关。但是过去由于习惯上主要是微生物学工作者进行免疫学的研究，因此它就被看作是微生物学的一个分支。实际上，这不是一个很正确的看法，而且目前也已有独立研究免疫学的单位了。

在免疫学建立以后，首要的研究工作是对抗传染的具体措施，并由此产生了抵抗力的理论；因此，这个时期是研究传染病的免疫。同时，血清学及免疫化学自从 Ehrlich 倡用了侧锁学说以及其在临床预防和化学研究中广泛应用之后，已经很快地成为两门独立的学科了。在传染病的免疫中又包括两个内容：一种是特异性免疫，另一种是非特异性免疫；这两种免疫都可以自然存在，也可以人工获得。自从 Levine 证明新生儿先天性溶血性黄疸是一种免疫现象后，出现了血液免疫学。自组织移植在外科中广泛应用和肿瘤移植在实验室中得到采用之后，又出现了组织移植免疫学。

近年来有不少学者认为在许多疾病中，如数种溶血性贫血、血小板缺乏、甲状腺炎、全身性红斑性狼疮等，病人体内或出现对自身组织的抗体，或出现有活性作用的细胞，以致引起组织损害及功能的改变；由此，提出了自身免疫病的概念并出现免疫病理学一个新的分支。

从另一个角度来看，免疫学的发展过程也正同其他自然科学一样，是经过了许多值得注意的里程碑的。为了了解今天所以有这样的的发展，以及预瞻将来的远景，有必要选择一些重要事实在此提出。

首先要提出的是免疫化学在三十年代的成就。我国学者在这方面也有一定的贡献，主要的成就是：在抗原的提纯及鉴定、抗体的提纯及明确其理化特性、抗原抗体反应的特异性和理化性质以及补体的性质等做了很多工作。总的免疫化学的成就已总结于《实验免疫化学》专著中⁽¹⁾。以下将扼要地指出免疫化学在近十年中较为突出的贡献：

1. 用免疫电泳进行抗原及抗体的分析。
2. 将抗体水解,初步找到抗体的活性部分。
3. 用琼脂扩散法来分析反应系统中抗原和抗体的成分及其相互关系。
4. 用标记抗体来作各种研究: 荧光抗体、同位素抗体、铁蛋白或汞化合物结合的抗体。

5. 用一种非常敏感的血清学反应间接血凝试验作为临床及实验研究的重要工具。

在另外一方面,各国学者们又从细胞学的角度来研究抗体的产生、抗体的作用机制以及有免疫作用的细胞对组织的作用,当然其中也包括吞噬作用。后者自从 Мечников 强调了其在同细菌作斗争中的重要意义以来,一直是受到应有的重视的,只是有些学者对吞噬细胞在清除及杀灭被吞噬的细菌的作用方面注意得尚嫌不够。因此,应当指出在三十年代我国学者于白细胞杀灭肺炎球菌的一系列论文中,已经注意到此种作用在肺炎免疫中的重要性。近年来国内外学者又认为吞噬现象本身不一定代表免疫,而其真正的免疫表现应当是杀菌。最近也有人进行吞噬细胞代谢活动的研究。

自从 Huebschmann 指出浆细胞在抗体产生中的地位之后,经过各方面的研究,也包括我国学者张鍈及其同工⁽²⁾的工作,已经没有人再怀疑了。最近国内外学者用了抗球蛋白荧光抗体和电子显微镜技术,又进一步探讨并肯定了抗体在哪些种细胞内的形成及分泌。此外,也有人开始用纯系细胞株培养,在体外产生抗体,而且证实这些有免疫性能的细胞尚能传代⁽³⁾。这样,免疫性的一个重要指标——抗体的形成,已经由现象的发现及观察,而进一步到理论的分析了。

大家都知道,自从 Ehrlich 提出其比较原始的侧锁学说以解释抗体形成的机制以来,在 1930~40 年间,有许多免疫学家,特别是免疫化学家,提出了现在所谓直接模板学说。以后,又出现了间接模板学说。这两个学说一直到今天,仍为大多数免疫化学家所欢迎。最近,我国学者刘思职⁽⁴⁾也提出了一种补充设想,来使间接模板学说更趋完善。但近年来较多的免疫学家更倾向于 Burnet 所提出的无性细胞系选择学说 (clonal selection theory)⁽⁵⁾。这个学说是以遗传学及细胞学为基础,结合近代在免疫学中所发现的一些新的重要现象所提出而看来是比较圆满的设想。同时,它又推动了免疫学的研究,提高了生物学在免疫学研究中的地位。

最后,在苏联,自从以巴甫洛夫生理学为基础进行免疫学研究之后,很多学者主要从生理学的角度来研究免疫学,而且已经获得了一定的成绩。首先是机体免疫性的概念已经从局部抗体提高到中枢神经系统所指导的整体反应,使研究工作得到必要的平衡。近年来在医学中盛行的神经体液调节学说,也在这一方面作了有力的补充。在 Burnet 免疫形成学说中一个不可缺少的部分,即身体自我稳定(homeostasis)机制在免疫反应性中的提出,也是受到这个思潮所推动的。近几年来神经生理、激素生理的研究等都有新的发展,我们相信,它们对于免疫学的研究也将会起促进作用。

上面已经提到人们对于非特异性免疫或自然免疫的重视,而近年来它的重要性又有超过特异性免疫的趋势。这是因为一方面由于医学的不断发展,传染病的流行逐渐被控制,而抗菌药物的大量发现,已成为大多数细菌性传染病治疗上的有力措施。同时,过去未予注意的条件致病菌、人类身体中的内源感染菌以及各种减低抵抗力因素的出现和增加,如各种射线、化学因素、物理因素甚至精神因素等,使特异性免疫的重要性减少,因而

人们又逐渐转向了影响免疫性因素的研究，而非特异性免疫主要又是针对生理的功能加以调节，因此，近年来免疫生理学的研究更是显得突出了。

根据这个原则，我们也可以设想，除了采用激素、营养等措施调节生理功能外，尚可采用药物（如影响造血系统及制造抗体细胞的抗代谢物 6-巯基嘌呤等）间接地调节机体的免疫功能。这样，在不久的将来，免疫生理学又可包括免疫药理学的内容了。

由于机体功能改变而出现的重要免疫现象有下列几项：

1. 电离辐射对传染及免疫的影响。
2. 超敏感性反应中各种新的发现。
3. 免疫耐受性 (immune tolerance) 在免疫学理论及实践中的贡献。
4. 免疫病理学的出现：血浆球蛋白的异常以及由于免疫反应所出现的各种组织病变。

由上面简单的叙述，可以看出近年来免疫学已从化学的研究走向生物学及生理学的研究，从抗体的研究走向细胞的研究；而且，从局部的研究走向整体的研究，从特异走向非特异，最后从生理走向病理生理的研究。这样，它就很有可能在临床方面解决不少直到今天尚不易解决的问题。因此，可以这样说，60年代将是免疫学迅速发展的年代。

研究免疫学的基础及免疫学的分类

从近年来免疫学的发展途径可以看出，免疫学同许多其他学科一样，是一门边缘科学，是要有多种学科作为基础的科学。我们想要研究免疫学，就必须从三个方面来进行，这样才能使它全面地向前发展。

1. 生物学：免疫学既然要研究生物性刺激的反应性，而机体又是生物，它受到很多因素的控制，且在免疫反应中产生抗体时细胞又起着很大的作用，那么，就要求遗传学、细胞学、血液学、胚胎学、比较生物学等有关生物学作为研究免疫学的基础科学。反过来，免疫学也将成为遗传学及胚胎学等必不可少的基础。

2. 生理学：既然免疫学研究机体的反应性，当然就要涉及生理学，特别要有神经生理、内分泌生理作为基础。近年来，更多力量集中于病理生理的探讨，我们认为免疫学也是后者的一个不可缺少的组成部分。

3. 生物化学：既然抗原与抗体的反应以及生物性刺激过程中机体和细胞代谢的改变都是生物性物质，或是生物性反应，并且它们在很大程度上都同特异性有关，那么，就需要生物化学的理论和技术的促进其发展。在这方面，过去生物化学有很大的贡献，今后更有前途；将来还将同生物物理学结合起来，研究分子水平的免疫学。

从上面的讨论看来，Мечников 最早对于免疫性的定义已经不适用了。他当时认为免疫是有机体专门为保卫自身生命所设的一种功能，这肯定是不够的，因为有很多免疫的情况同保卫机体无关。例如，有时由于免疫使组织移植不能成功，或反而引起不良反应或自身免疫病。其次，即使在传染病的免疫中，由于内外界各种复杂因素的影响，非特异性免疫的重要性也逐渐在增加，而抗体的重要性却将逐步减低。因此，我们同意席里别尔⁽⁴⁾的看法，建议用下面一个定义作为我们讨论这个问题的主导思想。

免疫性是机体对外源性或内源性抗原或半抗原刺激的自我稳定机制的一部分；免疫性可能是有利的，例如抗传染的免疫性；也可能是有害的，如对自身抗原的免疫性。免疫

性所表现的反应叫作免疫反应。免疫学是研究免疫性及其各种影响因素的学科，因此具有下列内容：

1. 传染原及抗原的研究；
2. 抗体及抗原抗体反应；
3. 超敏感性；
4. 免疫病理；
5. 组织移植；
6. 免疫无反应性。

上述内容可以用下列分类来进一步概括：

1. 对传染的免疫：

(1) 特异性免疫：

自然特异性免疫：先天——遗传；

获得性免疫：自然获得；

人工获得。

(2) 非特异性免疫：

自然非特异性免疫：

基本因素：遗传、屏障、体液、细胞等；

影响因素：神经、激素、营养、外界理化因素等。

人工获得非特异性免疫：

注射脂多糖、干扰素的产生等。

2. 非传染病的免疫：比较免疫、胚胎免疫、血液免疫、免疫病理、免疫无反应性。

3. 超敏感性及组织移植免疫。

这里必须指出，这样的分类只是为了讨论的方便，是一个很不严格的分类。我们所以要这样建议，一方面是为了在本书中分段讨论时的方便，另外也试将免疫学的内容更加予以具体化，便于大家对于免疫学的概念作进一步的理解。

现代免疫学研究的几个特点

1. 整体观点：过去由于偏重了机体对生物刺激的某些反应，因此有细胞学说及体液学说的争论。现在，在西方仍旧过分重视几个体液因素，并把它们作为免疫的主要基础。例如，裂解素(properdin)就被认为是非特异性免疫的一个重要因素。实际上，我们认为它最多是一个影响因素，而且很可能是结果而不是原因。因为机体受到各种巨大刺激时，象电离辐射、烧伤、感染等，血浆中的裂解素量经常下降，但其水平同机体抗感染的能力并不平行，这种情况可用表 1-1 的材料来说明。

在苏联，特别是应用了巴甫洛夫学说之后，这个思想对一部分免疫学家已经起了很大的作用。虽然大脑皮层活动对免疫反应的直接作用尚有争论，但是没有人否认免疫是一个全身性的反应。Здоровский 最近所提出的下视丘-垂体-肾上腺皮层的抗体产生途径⁽⁷⁾，就和西方学者们所提出的抗体产生学说不同；由于提出了整体的反应性改变，因而更比较符合实际。我们将 Здоровский 的图略加以修改(加上大脑的作用)，作为一个例证(图 1-1)。

表 1-1 裂解素水平与电离辐射(600r)对小鼠活存率的关系、

酶 多 糖 (zymosan)		照 射 后 3 小 时	小 鼠 30 天 后 活 存 数	
剂 量	注 射 时 间	裂 解 素 水 平	总 数	活 存 数
0.1 毫克	照射前 24 小时	减 低 不 多	24	15
	照射前 48 小时	减 低 很 多	24	1
2.5 毫克	照射前 24 小时	减 低 不 多	24	16
	照射前 48 小时	减 低 较 多	24	17
对 照	没 有 注 射	减 低 很 多	24	7

从图 1-1 可以看出,一个抗原刺激可以直接作用于免疫产生的效应器,也可以间接地作用于大脑、下视丘或其他尚不清楚的器官。通过直接作用,淋巴系的免疫活性细胞 (immunologically competent cell) 开始繁殖、分化而起反应,而其反应量是受到大脑及激素分泌等因素所影响的。这样,更可说明为什么同一抗原,对不同机体或不同时间及不同注射途径与方法,会产生很大的不同反应。

2. 抗体的作用: 近年来,由于免疫实践及理论不断发展,使大家对于抗体的本质(体液抗体及细胞抗体)在抗传染病免疫及对组织有毒作用方面的重要性,有了进一步的认识。传染病及免疫病理的病原种类极多,发病机制也有多种,其免疫机制自然也就不同。我们建议将抗体与免疫的关系大致分为下列四类:

- (1) 在免疫中起主导作用: 抗毒免疫、 γ -球蛋白异常、自身免疫病中的血液病。
- (2) 在免疫中起重要作用: 大多数病毒免疫。
- (3) 在免疫中的作用较小: 部分细菌性免疫、自身免疫病中的大多数病、组织移植。
- (4) 在免疫中不起作用: 细胞内细菌感染、真菌病。

抗体在体外的反应很多,但在体内的作用方式比较不肯定。抗体除了已知它的中和及促进吞噬作用外,现在有很多事实已经证明它可作用于分散的活细胞,使其活动性减低。当补体存在时抗体可作用于细胞膜,能改变膜的渗透性,使胞浆量增多,胞内物外漏,特别是钾和钠以及磷酸盐、氨基酸与核糖核苷(ribonucleotide)。最后,各种蛋白质(包括核蛋白)也会损失。各种酶的功能,也可因抗体的作用而停止,象呼吸、糖分解及氧化等。这样,对某些自身免疫病的基础就比较容易了解了⁽⁶⁾。

3. 特异性: 在免疫概念出现之初,大家就非常强调免疫的特异性。这个概念在毒素及抗毒素反应中发展到了最高峰。在这个基础上,自然就建立了人工自动免疫的一个重

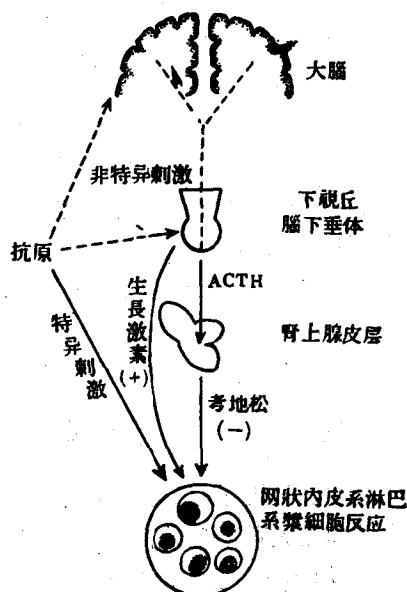


图 1-1 大脑及几种激素对免疫形成影响的示意图。

注: (+)增加免疫力 (-)减低免疫力

要工具,并且使血清学诊断在临床受到广泛应用。

但是,随着科学的发展,出现了许多现象,不可能或不容易用特异性来解释。例如,所谓共同抗原,有的是有化学基础的,有的尚未得到证明;有的尚可用回忆反应或模板模糊来解释。又例如用内毒素引起的早期免疫是一个非常好的非特异性获得性免疫,它的机制尚不清楚,应当是今后研究的一个重要对象。现今传染病的数目这样多,应用人工免疫确有防不胜防之感。Жданов 曾提出,如果有一种抗原而能够抵抗数种病(疫苗),而不是用几种抗原合起来的作为一种疫苗,那么才是真正得多用疫苗了。我们认为在今天,不能太强调对一、二个微生物的特异性,而应当进一步研究对较多微生物的共同特异性的免疫。

4. 细胞免疫的研究:虽然早在 80 年以前,Мечников 已经提出完整吞噬作用作为细胞免疫的一个重要例证,但是免疫动物的细胞究竟同正常动物的细胞有什么不同,直到最近尚不清楚,这是一个正在争论中的问题。其所以不容易弄清楚这个问题,主要是因为细胞不能离开体液而活动。例如,在进行吞噬试验时,必须有血清存在,而正常血清中就常常含有促进吞噬作用的因素。此外,即使将免疫动物的细胞转移到正常动物中去,即所谓继承性免疫(adoptive immunity)⁽⁹⁾,仍不能肯定细胞的保护作用不是由于其在受体中产生的抗体所致。最近有人将免疫动物的白细胞注射到经过 X 线照射的动物腹腔中,初步证明免疫动物的细胞及正常动物的细胞有不同的保护作用。此外,另一个研究方向是在组织培养中进行。在这一方面,Соловьев⁽⁸⁾提出了一个很有意义的例子:对脊髓灰质炎病毒有抵抗力的细胞,在组织培养中也能产生抗体。作者指出这与干扰素不同。这样,如按这些方向进一步研究,可能对于细胞免疫的本质会有进一步的了解。

免疫形成新理论的发展

上面已经说过,最近在免疫形成的理论中有了突出的进展,这是同 Burnet 近年来所提出的细胞无性繁殖选择学说分不开的。因此,有必要进一步了解这个学说的要点。

1. Burnet 提出抗体或免疫的特异性因素首先是由遗传所决定的。在体内专门有一种负有这个功能的细胞,叫作免疫活性细胞,其 DNA 中保存有产生各种各样特殊抗体的遗传信息。最近 Burnet⁽¹⁰⁾修改了他原来的意见,提出这些信息本来并没有特异性,而是在同某一个抗原接触后,其后代方始具有特异性。从产生免疫耐受性的情况来看,我们认为可能有两类免疫活性细胞:一类细胞所带 DNA 的信息是同机体抗原相接近的蛋白质起反应,而且是比较定型的、特异的,是原来就各个不相同的;另外一类细胞所带的 DNA 可以说是起“万能反应”作用的信息,但一旦和抗原接触后,其后代细胞就获得了特异性。这种细胞在个体发育中出现较晚,主要是与多糖抗原或人工抗原起作用。

2. 免疫活性细胞是具有变异能力的体细胞,它在胚胎期变异率较高,但当免疫成熟后变异率转低,且受体内免疫自身稳定机制的控制。我们认为这种变异并不是完全没有方向的,主要还是受到遗传本质及其周围环境中抗原的影响而出现变异的,因此,每一个免疫活性细胞有其一定的变异方向。这样,既可解释其对多种抗原能起反应的原因,又能说明在少数人体中出现自身免疫病的根源。

3. Burnet 认为,免疫学的理论一定要解决一个基本问题,也是机体识别自身抗原的原因。他提出在免疫低反应期,无论是在先天出现的胚胎期或初生期,抑或在人工所造成

的成年期(通过X-线或6-巯基嘌呤等作用)免疫活性细胞如果接触抗原,特别是过量的抗原,就出现反常的现象——出现抑制而不出现兴奋,甚至于消亡。这样以后再遇到同样抗原就不会起反应了。这是 Burnet 学说中机体为什么能够鉴别“自己”同“非己”的主要基础。

4. 在免疫成熟期,免疫活性细胞受到相应抗原的作用时,其繁殖及分化的能力有所增加。但随着机体的正常发育,即使没有抗原的刺激,这些细胞也进行有限的繁殖及分化,产生抗体或免疫。这就可以解释真正的天然抗体的出现。

抗原作用后,免疫活性细胞[有人认为是大淋巴细胞(图1-2)]就进行繁殖而分化为抗体分泌的细胞——浆细胞,及其它免疫细胞——小淋巴细胞。特别当抗原第二次作用时,浆细胞及淋巴细胞都大大增多,这就解释了再次免疫的迅速出现和加强。现在看来,不同免疫活性细胞,还可能产生不同性质的后代,有时主要是抗体形成,有时主要是延缓型超敏感性,而有时两者同时出现。不同后代细胞对X线及其他理化因素的作用又可能不一样,这样可能解释为什么在X线作用时,抗体形成受到抑制,而延缓型超敏感性仍旧出现;也可以说明有时甚至延缓型超敏感性也不出现,而组织移植的免疫反应仍然出现。

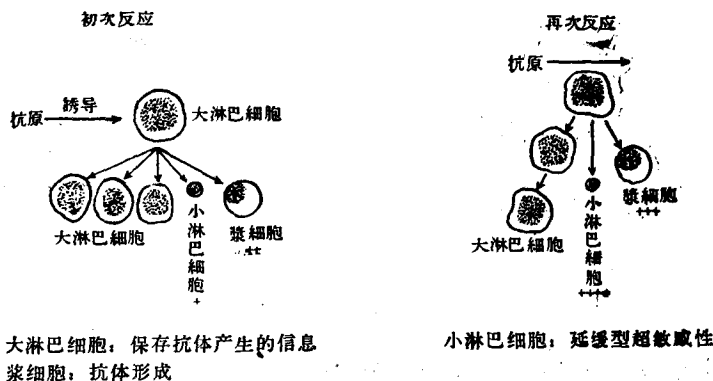


图1-2 形成抗体的细胞。

5. Burnet 指出,胸腺可能是控制免疫活性细胞的中心。如果这个中心的假设得到证实,而象我们在上面已经指出各种内分泌系统是受到大脑的控制一样,那末免疫的神经体液调节就更有其具体内容了。

至于在细胞内产生抗体的过程,完全可以根据刘思职从蛋白质合成的已知机制、按照间接模板学说而提出的看法⁽⁴⁾(参阅第六章图6-1)。生物化学家已经初步证明蛋白质的合成是通过 pRNA、mRNA 及 sRNA 等,是受到遗传所控制的,而遗传又已证明是通过 DNA 的。抗体合成也象蛋白质合成一样,包括四个主要步骤:

- (1) 氨基酸的活化。
- (2) 已活化的氨基酸被胞浆中的可溶性核糖核酸(sRNA)所携带。
- (3) sRNA-aa 将其所携带的氨基酸安置在衔接的颗粒核糖核酸(pRNA)的模板上;此模板的结构是通过信息核糖核酸(mRNA)受胞核中 DNA 所控制。所以在其上所联成的肽链,具有一定的一级结构,即一定的氨基酸组成衔接次序。
- (4) 肽链脱离模板,折迭成为具有一定立体结构的蛋白质。

在上面四个步骤中,除(1)、(2)两步已经了解外,第(3)步属于推测,而第(4)步尚待研究。

根据 Pauling 的学说,不同抗体的形成主要是蛋白质合成时受到抗原的影响而出现了不同的立体结构。问题是在于这时是否需要另一模板。刘氏认为抗原作为直接模板的可能性不大,因为抗原在体内保存时间不可能那样长。现在有两种可能:一种可能是,抗原影响 DNA 控制一级结构的形成,也控制二级结构的形成;另一种可能是两级不同结构是受到两种 DNA 所控制。不管哪一种可能,我们认为这是在分子水平上解释抗体形成的一个很好的范例。

免疫学的今后发展方向

既然我们提出免疫学有三个不同基础,那末今后的发展也将分别在这三个方面来进行。在生物学中,最近已有人采用电子显微镜研究免疫活性细胞⁽¹¹⁾,今后一定会有所发展。用组织培养来研究抗体产生,而且要求培养出纯细胞品系,这将会最后肯定每一种细胞在抗体产生及超敏感性中的地位及作用。抗原与细胞接触后所出现的反应,也将会受到重视。在生理学范围中,首先是研究非特异性的机体反应性在各种免疫中的意义,而其中一个重要课题就是要找到几个容易测定的指标。此外,免疫生理学的研究一定要从整体出发,并结合各个系统的反应一起来研究,从而改正过去主要是从一个系统研究的方法。在这方面,胸腺的研究将占一个重要的位置。在生物化学方面,除了进一步研究抗原及抗体的种类、性质及其反应之外,将注意到这些分子的结合簇的性质,便于用来理解特异性的本质。新的抗原象致敏抗原、激素及酶等,也是研究的对象。更应注意到有机体及组织的代谢机能在传染及免疫过程中所起的改变及作用,以及进一步用这些代谢的改变来解释机体功能及结构的损害。

〔謝少文〕

参 考 文 献

1. Kabat, Mayer; Experimental Immunochemistry, 1961
2. 张望,史纪伦; Chin. Med. Jour., 70:87, 1952.
3. Соловьев, В. Д.; Вест. А. М. Н., (5):27, 1963.
4. 刘思职; 生理科学进展, 5:11, 1963.
5. Burnet, F. M.; The Clonal Selection Theory of Aquired Immunity, 1959.
6. 席里别尔; 免疫学基础, 168 页, 1962.
7. Здродовский, П. Ф.; Проб. Инфек. и Иммуниитета, стр. 240, 1961.
8. Ellena, K. A. O.; Cancer Research, 18:1179, 1958.
9. Billingham, R. E.; Proc. Roy. Soc., London B 143:54, 1956.
10. Burnet, F. M.; Med. Jour. Aust., 1:1, 1962.
11. 姚楚铮; 中华医学杂志, 49:736, 1963.

第二章 病毒性免疫

病毒在侵入体内、侵入后的散播、在细胞内的活动性以及体内的结局,不但取决于病毒的性质,也取决于机体的防御结构和防御机能的状态。病毒感染的免疫和抵抗基本

上与细菌一样,都是使因病原体的侵入而受到破坏的机体内部环境恢复其恒定性。由于病毒的寄生性,必须在细胞内才能繁殖,因此某些免疫现象与细菌会有程度上的不同,如吞噬作用、特异性抗体作用等。病毒的结构较为简单,目前已能将病毒的内部核酸与外围的蛋白质分开。病毒核酸具有感染性,和完整病毒不一样,不被外围蛋白质免疫后所产生的特异性抗体所中和,因此通过对病毒感染的免疫和抵抗的研究,对于认识特异性和非特异性抵抗以及体液和组织免疫等问题,要较对细菌的研究更为有利。这些机制的阐明,对于预防及治疗病毒性疾病的实际问题的解决也将会有新的发展。

免疫和抵抗有不同的形式和表现,基本上可分为两大类:即先天性或种属免疫的非特异性抵抗及后天性或获得性的特异性免疫。根据近年的研究指出,某些非特异性抵抗物质是获得的,因此把它们分为非特异性和特异性两大类,这较之把它们分为先天性和获得性更为合适。

在未受过免疫的宿主,病毒首先遇到的是宿主的各种非特异性防御结构和机能,而不是特异性抗体,因为特异性抗体的产生是在感染后一定时间才开始。可以说,在大多数急性感染,人和动物的转归(死亡或生存,全恢复或转为慢性),是取决于宿主的非特异性抵抗。特异性免疫的重要性是在于预防再度感染,因此发展了疫苗的有效预防方法。目前还存在很多问题限制着疫苗的制造和应用,如流感病毒的变异性及不同型别、鼠脑疫苗的不良反应、麻疹疫苗的致病性以及很多未获得疫苗的疾病,因此更有必要深入了解非特异性抵抗的各种物质基础,以便寻找一些方法来促进非特异性的防御作用,来限制感染过程的发展,或因此机体能维持到特异性抗体的出现来协助消灭病毒。

对病毒的侵入,机体是以各种不同保护性反应的总和来回答,下面将分别探讨较重要的或研究较深入的免疫和防御机制。

屏障结构对病毒感染的防御作用

在防御结构里面,皮肤、粘膜以及内脏的某些屏障对病毒的防御作用很明显。

皮肤完整时,对病毒的防御力量很强。皮肤完整性被破坏,虽然是肉眼看不见的损伤,其屏障作用也丧失,病毒仍可侵入。传染性软疣一般认为是因皮肤划破损伤而感染的。粘膜对病毒也是一个屏障,由呼吸道感染的麻疹、天花等病毒,开始可能并不在粘膜上皮细胞繁殖,而是通过淋巴系统繁殖进入体内,后来再由血循环传播到粘膜细胞并进行繁殖。说明粘膜细胞可能由于粘液层复盖在粘膜表面上,阻止病毒由体外侵入而不能阻止病毒由体内侵入。

关于内脏的防御结构,目前的研究资料已证实有血脑屏障及血胎屏障存在,由于这种屏障的存在,阻止或障碍病毒侵入脑或胎儿之中。以下事例可说明:

1. 血脑屏障对嗜神经性病毒感染的作用:病毒侵入血液后,不一定能到脑,例如老龄的小鼠皮下注射流行性乙型脑炎、圣路易型脑炎、东方及西方马脑脊髓炎等病毒后不易生病,但若在毒血症的时候用生理盐水注射脑内,则大多数引起脑炎。说明血脑屏障被破坏后,病毒易于进入脑内进行繁殖而引起脑炎。

2. 血胎屏障对病毒感染的作用:我们曾观察到1例流行性乙型脑炎孕妇,在急性期时生产,出生的婴儿正常,无脑炎症状。

屏障的形成与年龄及发育有密切关系。母亲怀孕不到2个月发生风疹,则胎儿受病毒

侵袭,100%有畸形或残缺;如果在怀孕4个月时被感染,则大多数没有这种现象⁽¹⁾。在脑炎病毒的研究,可以明显地看出屏障的形成与年龄及发育的关系。我们^(1a)用流行性乙型脑炎病毒京卫研₁株,分别注射到不同年龄的小鼠皮下及脑内,发现在皮下注射组,要使50%9周龄的小鼠死亡所需的病毒量比10天乳鼠约大1000万倍,而脑内注射组,则差别不到100倍(图2-1),这就指出随着年龄的增长,血脑屏障逐渐完善。如将3周龄小鼠

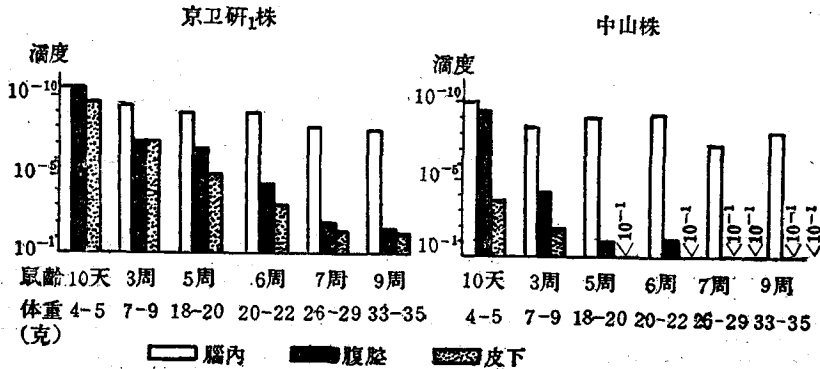


图 2-1 两株病毒对不同鼠龄及接种途径感染的比较。

分两组饲养,一组给与足够饲料则发育正常,另一组饲料不足则体重增加较慢,然后用上述病毒以不同途径感染不同年龄的小鼠,结果营养不良的小鼠8周龄的体重仅为15~20克,皮下感染的 LD_{50} 为 $10^{-3.0}$;而足够饲料的7周龄小鼠,体重为26~29克,皮下感染的 LD_{50} 为 $10^{-1.4}$,二者相差1.6对数,而与6周龄正常发育小鼠比较,体重为20~22克,皮下感染的 LD_{50} 为 $10^{-3.1}$,几乎相等(图2-2)。这就说明由于食物不足所引起小鼠的发育不良,阻滞了血脑屏障结构的发育。这些事实指出,血脑屏障这一防御结构的存在,对嗜神经性病毒的感染过程有很大的作用。这种防御结构是先天性的,可以从另一实验来说明:用皮下致死力低的中山株病毒皮下感染不同龄小鼠,可观察到10天乳鼠对此病毒株已有相当的抵抗,指出血脑屏障结构可能在初生时已有一定的发育,而在后天生长发育的过程中,由于营养的影响促进这种屏障结构发育得更完善。

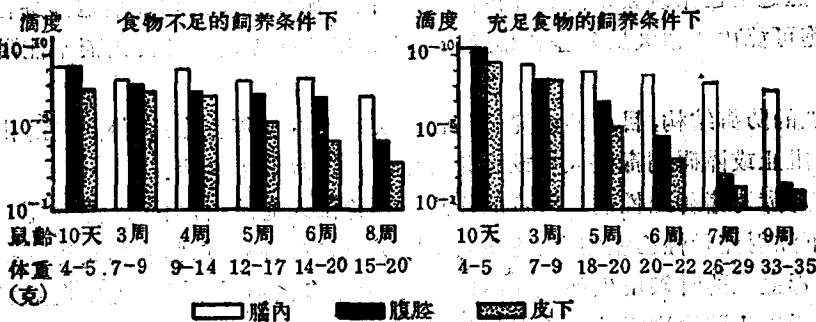


图 2-2 营养不良对小鼠感染京卫研₁株病毒的影响。

目前还未看到其它器官屏障的事例。根据上述现象可以推测,高等动物为了保护脑这一重要器官,以及保护胎儿——决定种属的存在,在进化过程中,发展了对抗它们长期

经历的血循环中各种不同有害物质侵入脑内及胎儿的某种屏障。这种屏障亦能非特异性地对抗过去未曾经历过的物质。

吞噬和吞饮(pinocytosis)对病毒感染的防御作用^①

吞噬作用在对细菌的天然抵抗上是很重要的,也是很明显的。但在抗病毒免疫中,苏联很多学者^(2,3)对疱疹、脱脚病、牛痘、流感及几种脑炎病毒的研究,则认为没有保护作用。Jamuni和Holden在1934年研究单纯疱疹的吞饮作用,发现单核白细胞比多型核白细胞好。Meyer⁽⁴⁾对鸚鵡热病毒以及Beard与Rous⁽⁵⁾对牛痘病毒的吞饮作用的研究也观察到单核白细胞有作用,而多型核白细胞没有作用。

从病理切片可以看见差不多所有病毒性感染的病灶,其细胞的浸润都是单核细胞,而细菌性感染则多数是多型核细胞,所以在研究病毒的吞饮作用时,关于吞噬细胞的选择可能是重要的。

关于不游离细胞的吞饮作用,在病毒感染上有何防御作用是值得探讨的。机体有很多不同种类细胞,有的对病毒敏感,有的敏感性低,有的则不敏感。病毒对不敏感细胞可以不进入,也可以进入但不繁殖。对敏感性低的细胞,病毒可以进行繁殖,但不一定释放。因此考虑大部分病毒所进入的细胞可能是不敏感的或敏感性低的,这样就限制或消灭这部分病毒去感染敏感细胞。如果吸附病毒及吞饮病毒是机体细胞的一般机能,那么我们有理由把这种现象看作是防御作用,虽然这些细胞不象消灭被吞噬的细菌那样。

病毒的局限性问题:细菌主要是在体液中繁殖,有机体为了保护机体的其他部位免受侵害,调动了很多游动的吞噬细胞,集中在感染部位来吞噬细菌,因此细菌性的感染就有可能局限于感染部位。病毒是在细胞内繁殖,游动的吞噬细胞如果在病毒未从感染细胞释放之前出来,就不起作用。那么病毒在侵入机体后是否也局限于侵入部位或蔓延扩散到全身,则是一个重要问题。根据Smorodintsev的研究⁽⁵⁾,病毒的侵入部位不论是易感或不易感动物,大部分都被固定在局部,而只有少量进入血液里。在易感的组织内病毒进行繁殖,但在不易感的组织内病毒不繁殖,这就起到病毒在感染部位的局限性的防御作用。有的病毒侵入机体后,就局限于侵入部位,例如 Shope 乳头瘤病毒注射到兔的皮肤上,就在局部引起乳头瘤(年幼的及年老的都是一样);人的传染性软疣也局限在感染部位。

病毒的局限性或蔓延扩散与动物年龄有关。例如:(1)用牛痘病毒皮下感染家兔,在成年动物引起局部反应,但在幼年动物则是全身性感染⁽⁶⁾;(2)颌下腺病毒注射到豚鼠脑内,在幼年者只发现淋巴细胞浸润局限于脑膜,如注射到豚鼠胎脑,则病毒蔓延全身,脑膜没有浸润⁽⁷⁾;(3)菸草花叶病病毒,在年轻植物蔓延全身,引起全身性坏死,而年老植物,则大多局限于感染部位。

组织与体液中非特异性病毒抑制物质

非特异性病毒抑制物质的报告已在不断的增加,有的可在组织中获得,有的出现在血液中,有的是耐热的,有的是不耐热的。

1. 组织中的抑制物质: 粘液病毒(流感、腮腺炎、新城鸡瘟等病毒)可溶性的抑制物

^① 吞噬是指大颗粒如细菌、红细胞被吞噬,而体积很小的病毒一般则用 pinocytosis 来代替,意思是饮入,我们暂时把它称为吞饮。