

244506

基础细胞免疫学丛书

特异性低免疫反应性

(免疫耐受性)

谢少文 陈仁溥 著

科学出版社

B327.1

基础细胞免疫学丛书

1989年 性低免疫反应性

(遗传耐受性)

谢少文 陈仁溥 著

科学出版社

1982

内 容 简 介

本书对特异性低免疫反应性的现象、研究历史,特别是对已提出的机理,作了比较详细的说明。然后对于这类反应在移植、肿瘤、变态反应及免疫病的预防及治疗方面,作了简单的介绍。本书可供免疫学科研教学人员、临床医生及医学院校高年级大学生、研究生参考。

基础细胞免疫学丛书
特异性低免疫反应性
(免疫耐受性)

谢少文 陈仁溥 著

责任编辑 施兰卿

科学出版社出版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1982年2月第一版 开本:787×1092 1/32

1982年2月第一次印刷 印张:1 1/2

印数:0001—4,200 字数:31,000

统一书号:13031·1826

本社书号:2484·13—10

定价:0.28元

前 言

近年来免疫学颇受国内生物-医学方面学者的重视。近一、二年,国内有了不少关于免疫生物学方面的著作,然而从已出版的书刊来看,大致还是停留在一般全面介绍的水平,缺乏对专题进行深入探讨。而在此期间,免疫生物学领域已不断出现新的内容,亟待很好总结,认真分析,以便现代化的新知识能在基础研究与临床研究方面迅速得到应用。况且,免疫细胞间的相互作用,已经是研究中的中心问题,而活性的介质因子在其中的作用更具有重要性。这就需要从分子生物学方面不断深入探讨。

鉴于上述情况,科学出版社拟就免疫生物学及细胞免疫学的若干重要专题,邀请熟悉研究动态的专家们撰写一套丛书,对有关文献加以分析与综合。凡目前已可肯定的资料尽量加以明确;对于尚有争论的问题则分析争论的焦点,并提出作者自己的看法。希望能从错综复杂的现象及结果尚未肯定的材料中,提供有条理的知识,使更多的研究及教学人员,进一步了解本学科较深入的、较新的内容,而对工作有所帮助。

由于承担撰写的同志们工作比较繁忙,要很好完成这个艰巨任务,困难是不少的。因此这套丛书将由科学出版社分册陆续出版,以便能及时与读者见面。希望国内同道重视这项工作,不断提出批评和建议,让我们一同在四化道路上共同前进。

谢少文

1980年12月25日

目 录

一、引言	(1)
二、低免疫反应性的概念及其定义	(1)
三、历史的回顾	(2)
四、特异性低免疫反应性形成方法及分类	(4)
五、低免疫反应性的持续和终止	(11)
六、影响低免疫反应性的各种因素	(14)
七、低免疫反应性的机理	(18)
八、低免疫反应性的临床应用	(29)
九、小结	(41)

一、引言

免疫学的中心问题,是免疫反应性。在这方面,传统的概念是当有机体接受一种抗原的作用时,在正常条件下,有机体的细胞发生一种反应或应答。主要表现为抗体产生及细胞免疫。实际上除了正常反应外,常常可以出现异常反应。在这方面,人们主要注意到比正常还要高的反应,称为过敏或变态反应。但近年来,从1953年起,许多实验及临床观察,都肯定了另一类反应,即由于种种原因,机体发生了低的反应,甚而是无反应(耐受性)。这个反应的基本现象是在注射某一种抗原后,动物不但当时不出现可测出的反应,在以后一段时间里,接触同一种抗原,也不出现正常的反应,或完全无反应。为了防止混淆起见,可名之为负反应,以同正常的或过高的反应(正反应)区别。

最近国内对于这类负反应的问题已有一些介绍^[1-3]。由于这个现象比较多种表现,机理又较复杂,我们试将这个问题,作一个比较全面的复习,供免疫学工作者参考。

二、低免疫反应性的概念及其定义

低免疫反应性可从广义的或狭义的两方面来考虑:严格来讲,免疫耐受性是当有机体或免疫细胞同抗原接触时发生了负反应(正常应当出现正反应)。不但当时没有反应,以后再次接触相应抗原也完全没有反应,一直到耐受性解除为止。这个定义是在测定免疫反应的方法尚不太敏感时所观察到,

实际上它是不易做到的。因此在本文中,采用低免疫反应性这个名词,而且将各种各类的特异性低免疫反应性都包括在内。由于低反应性的免疫机理尚未完全肯定,也可能有两种机理同时出现。这样做,不论从理论上,或从实用意义上,可能更为满意。

在此地首先要将特异性低免疫反应性与免疫抑制区分开。

表 1 低免疫反应与免疫抑制

特 异 性 原 因 产生条件 持 续 性 实际 应用	特 异 性 低 免 疫 反 应	免 疫 抑 制
	有	无
	主要是内因	主要是外因
	抗体免疫低下,有适当的抗原	主要用免疫抑制方法
	比较长期	只有用措施时
	可能用于临床	广泛用于临床,但有副作用

从表 1 可见这两个现象尽管表现相似,有时可以同时存在,但其机理是不同的,因而其应用的范围也有所不同。

三、历史的回顾^[6]

用人工的方法造成低免疫反应性,已有较长的历史^[6]。最早是在 1924 年,Glenny 与 Hopkins 每天给家兔注射一定量的抗原,结果动物并不出现抗体,四十年代后期, Felton 又发现小鼠用适当剂量的肺炎球菌多糖能够增加抗肺炎球菌的抵抗力;但如果抗原量过大,则反而造成抵抗力的减低,所谓免疫麻痹。

1945 年, Owen 注意到在不同基因遗传的双生牛犊,当它们的血循环来自同一胎盘时,由于每个血循环之中两型红细胞互相交叉,因此小牛体内,不产生对异基因所遗传的血型的

抗体,而且终生不变。他提出嵌合体(chimera)这样一个概念(图1),实际上这个发现,为先天性自发的低免疫反应性打好良好基础。

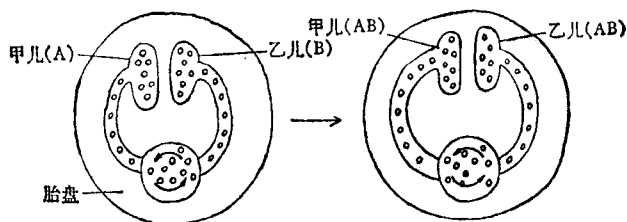


图1 异卵双生血型嵌合体示意图

在人群中,偶尔也有不同基因的双胎儿,由于共有一个胎盘,同样可出现两个婴儿都具有两个遗传型的血型。以后 Burnet 就根据这个现象,在1950年提出了在胚胎期自发地出现低反应反应性的理论。而根据这个理论, Medawar 等人用实验方法,证明用某一品系的小鼠脾细胞,注入到另外一个品系小鼠的胚胎或初生动物血流中,可造成这些接受注射的小鼠成长后,对供体的组织抗原,不出现排斥反应。于是,第一次用实验证明了人工造成低免疫反应性的理论。

到了60年代初期, Schwartz 与 Dameshek 通过给成年实验动物抑制免疫的药物,同时注射抗原,也可以在成年动物中,诱导出低免疫反应性。不接受免疫抑制剂的对照动物,不能形成低免疫反应。近年来 Mitchison^[7] 又发现有些抗原本来是免疫原,而将剂量减少时,可以诱导出低免疫反应性,但必须注意这是一个特殊情况,才能出现。

在移植免疫及肿瘤免疫中,又发现病人的血清能够在体外抑制免疫细胞发生反应,这就是所谓的免疫促进(Immunological enhancement)^[8],因为它能够促进移植物或肿瘤的生长。这个现象也将在本文中讨论。

最后,在低反应性的机理中,现时最受人注意的问题是抑制性细胞,特别是抑制性 T 淋巴细胞的重要作用^[4]。自从 1972 年 Gershon 等明确这个问题以来,对于其分类及其功能,特别是其重要性,已经有大量资料。这也将是本文重点之一。

四、特异性低免疫反应性形成方法及分类

(一) 诱导出反应的方法

- (1) 出生前遇到抗原。
- (2) 抗原量过多,或有时过少。
- (3) 采用去聚合抗原的方法。
- (4) 同时用免疫抑制的措施。
- (5) 各种封闭免疫细胞的方法。
- (6) 各种产生抑制性细胞的方法。

由于方法多种多样,可以了解,低免疫反应性,无论从现象来讲,或从机理来看,不是匀一的一种免疫反应。这样要解释低免疫反应性,也决不可能用一、二种理论来说明。必须按照具体现象,根据合适的理论,才能满意地作好解释。

(二) 一些代表性的现象

(1) 淋巴脉络丛脑膜炎 (LCM) 病毒所诱导的自发的低免疫反应性^[2],它可以代表一组在胚胎期,受病毒感染所引起的低反应性。出现无反应性,是由于病毒长期存在于体内,不断刺激免疫细胞,在大多数动物中,机体不表现出正的反应,因而造成长期带毒。相反,如果正常小鼠接触 LCM 病毒,机体发生强烈的正反应,反而很快死亡。已经在体外证明 LCM

病毒不具有破坏细胞的性能,而感染后出现的病变,是由机体免疫细胞的杀伤作用。这种反应是由遗传所决定的(表 2)^[9]。

表 2 各种品系小鼠对 LCM 病毒的反应

小鼠品系	H ₂ 抗原的种类	对 LCM 的感染性
SWR/J	qq	易感
C ₃ H	kk	不易感
SWR/J C ₃ H	qk	易感

从表 2 来看,小鼠对 LCM 病毒的易感性,是同 H-2 系统中的 q 基因有关,而是按孟德尔定律而遗传的。

此外,感染的表现又与年龄密切相关。这可从图 2 中看出。

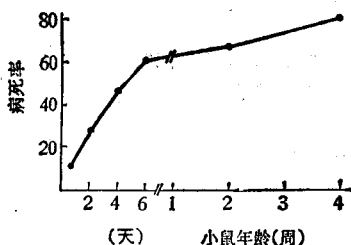


图 2 小鼠年龄与感染的表现

从图 2 可见遭到感染的小鼠,在初生后对 LCM 病毒的易感性,很快增高。这个事实说明小鼠免疫成熟的程度,同对病毒的易感性有很大的关系。

在带病毒的小鼠中,最明显的特点是没有对 LCM 病毒的细胞免疫。但到动物长到 12 月龄时,可能出现另外一种病变,一般是属于体液免疫的病理。它们主要是体重减轻、肝肾重量减低、肾功能往往不正常,甚至出现肾炎。Oldstone 与

Dixon 认为这是由于部分动物到比较老年时，血清中出现抗 LCM 病毒的抗体。它同血流中存在的病毒抗原结合而形成免疫复合物的病变。

从这个事实可以看到上述动物在胚胎期对外来抗原也同对自身抗原一样，不产生正免疫反应而出现负反应。由于 LCM 病毒本身没有杀伤细胞的作用，因而感染的结果是无症状的带病毒者。但是这个低免疫反应性，不是绝对的，而且随着年龄增长，抑制性 T 细胞作用减弱，抗 LCM 病毒的抗体就不断发生。这样就造成了另外一种由免疫复合物所形成的病变。

(2) 蛋白抗原对初生动物诱导的低免疫反应性。各种动物，在出生后一个时期，其免疫反应性也是比较弱的，因此也容易产生低反应。一个常用的实验方法，乃是对初生小鼠注射异种动物的血清蛋白。例子见表 3^[40]。

表 3 血清蛋白在初生小鼠中造成低反应

初生期第一次注射	45 天后再注射	动物数	75 天后攻击时出现抗体的动物
100 μg	0	5	4
100 μg	10 μg	6	0
100 μg	0.1 μg	4	3
100 μg	10 μg	5	4

从表 3 可见，小鼠在初生后立即接受适当量的蛋白抗原，到 45 天时是否注射同样抗原以及抗原剂量的大小，对小鼠所产生的免疫反应性关系很大。如在 45 天后不再注射抗原，或注射抗原较大，在以后攻击时，都可以出现正反应，表示这些动物中没有造成低免疫反应性。如果 45 天后再注射合适的剂量可以加强或维持第一次抗原所造成的负反应，而较少出

现正反应。这是因为,由于在本试验中,注射的抗原是无生命的,不能在体内长期存在,因此适当剂量的维持量是必要的。

(三) 活组织细胞所造成的低免疫反应

(1) 最早的实验,就是上面所提到的对胚胎注射脾细胞的试验。可用图 3 来表示^[11]。

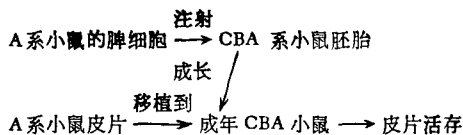


图 3 人工造成对细胞的低反应性

这个试验明显地说明活细胞可以长期(从胚胎一直到成年)保存而发挥作用。

(2) 用人工造成联体法造成嵌合体,上面已提到 Owen 氏的观察。以后有人用人工方法重复这个用不同基因遗传的生长鸡胚,将它们膜上的血管融合在一起,使两只鸡胚成为嵌合体。这样等到小鸡长大后,它们的组织可以互相交换而不出现排斥现象。

(四) 多糖抗原所造成的低抗原性

上面已提到 Felton 的实验,现在再加以补充。这个实验可用下面一个事实来说明(表 4)^[12]。

从表 4 看出适当剂量的肺炎球菌多糖,能免疫小鼠,加强它们的抗肺炎球菌的能力。剂量过小没有作用是容易理解的。但多糖剂量如果加大 10 倍,保护力即减少,而增加到 500 倍时,不但没有增加保护力,反而产生了低免疫反应性。进一

表 4 不同剂量肺炎球菌多糖,注射成年小鼠后,
对小鼠抗肺炎球菌的影响

每只小鼠多糖注射量	攻击菌数	小鼠数	活存%
25 μ g	100LD	15	13
10 μ g	100LD	26	23
0.5 μ g	100LD	25	40
0.05 μ g	100LD	25	62
0.005 μ g	100LD	20	13

LD = 最小致死量。

步实验证明注射大剂量多糖的小鼠血清中,没有出现抗体(抗肺炎球菌感染主要是抗体)却存在有大量多糖,因此很可能用多抗原中和所产生抗体的作用来解释。另外,注射大剂量多糖后,等待一个时期,等多糖从血中排出后,这些小鼠可获得抗肺炎球菌的能力。这里可以指出多糖并没有形成低剂量的低免疫反应性。

(五) 通过各种封闭因子(免疫增强) 所造成的低反应性^[43]

上面已提到在移植脏器及肿瘤的过程中,已经证明动物中出现一种在体外可以测出的低免疫反应性。经过研究发现产生这个现象的原因很复杂,但已经肯定,抗体或免疫复合物在一定条件下,可以抑制免疫细胞的杀伤靶细胞,或使免疫细胞不产生抗体。一个最好的例子是用抗 Rh 抗体,来抑制 Rh 阴性产妇在生产一个 Rh 阳性婴儿后的免疫细胞,使它们不产生抗 Rh 抗体。这个方法在动物中人工产生特异性抗体时,也经常利用。即用抗交叉抗原的抗体同不太纯的抗原

一起注射,可以获得纯的抗体。对于这个现象,在应用一节中还要说明。

(六) 不完全低反应和完全无反应

低免疫反应的动物中,常可找到少量抗体的产生。又如在造成低反应时,移植皮片,在一个时期内不被排斥,但时间久了,终于脱落,也可能与低反应不完全有关。其原因可从两方面来探讨:

(1) 淋巴细胞的不匀一性 淋巴细胞同抗原结合的能力,不完全相同。对于亲和力强的淋巴细胞,小剂量抗原即可使之产生低反应,而不能使亲和力低的细胞起作用。因此从动物整体的反应来看,最终所表现的免疫状态,取决于以上两类细胞的比例,结果可能出现大多数细胞负反应而少数细胞正反应,或者相反。这样可解释低反应的不完全。

(2) 抗原的不匀一性 当一种抗原混杂有少量的其他抗原时,注射动物后,可出现对甲抗原负反应,而对其混杂的乙抗原产生正反应。一般实验所用抗原很少是真正纯的。这也可以解释低反应的不完全性。

(七) 免疫偏离 (Immune deviation)

低免疫反应性,一般都表现为体液免疫(抗体产生)与细胞免疫(迟发性超敏感反应)均出现负反应。但有时可观察到在两种反应中,只有一种反应是负的,而另一种仍是正的。这就是所谓的免疫偏离,或称为分裂的无反应状态。例如有人将结核菌的蛋白抗原注入豚鼠,以后再注射卡介苗(全菌抗原),发现细胞免疫受到抑制(负反应),而抗体则可以正常出

现(正反应)。

在对不同免疫球蛋白的反应方面,也有偏离的现象。例如用鸡卵清蛋白(EA)加完全佐剂免疫地鼠可以产生 γ_1 与 γ_2 两种IgG类抗体。如果单注射EA,不加佐剂,可出现 γ_1 类抗体而没有 γ_2 类^[41]。

(八) 低免疫反应性的体外实验

近年来由于实验方法的发展,人们经常用体外产生抗体的方法,来研究免疫反应的现象及其机理。为此必须对此作一个简单介绍。当然像其他体外实验一样,有它的局限性,因为它不可能代表全面的反应。但为了解决个别问题,还是有可取之处。在进行低免疫反应性时,主要用两类方法。其一是用单一类细胞进行研究,另外是用一群混合的细胞进行。例如将正常动物的脾细胞,培养于一种特殊的培养皿中,在每一皿中加入某一抗原,在体外进行免疫,以后,可用各种方法测定细胞对抗原的反应性,如抗体测定,或细胞对抗原所作出的反应等。另外一个方法是将已经免疫的细胞注射到照射纯系小鼠中,来观察其效果。

(九) 低免疫反应性的特异性

上面已经提到,负反应与正反应一样,都有其特异性,但它们之间尚有所不同,一般说来负反应的特异性较低,而交叉反应更多。例如聚鞭毛素(POL)中的两类血清型:f. g. 与id,在抗原性上面没有交叉但当POL f. g. 产生低反应性的大鼠中,对POL id的正反应也大为降低^[45]。此外小鼠注射无聚合物的人丙种球蛋白(HuGG)后,其正反应也大大减低,但

再注射聚合的猪、马、鸡的丙种球蛋白测其对后者所产生抗体能力，虽有不同程度的减低，但仍有相当的交叉反应（表5）^[16]。

表5 有交叉反应的抗原在对一种抗原有免疫低反应动物的表现

小鼠免疫状态	所注射的聚合丙种球蛋白	与人丙种球蛋白交叉反应%	每100万脾细胞中抗体形成细胞数	抗体形成细胞减少%
正常小鼠	人		2253	
	猪	2—3	989	
	马	1	4701	
	鸡	0	69	
对人丙种球蛋白有耐受性的小鼠	人		0	100
	猪		237	76
	马		428	91
	鸡		67	3

从表5来看，马与猪的丙种球蛋白与人的丙种球蛋白交叉反应很少，只有1—3%（与人的丙种球蛋白反应），而免疫耐受性的交叉都达到76—90%（抗体形成细胞减少）。鸡的丙种球蛋白与人的无交叉反应，而免疫耐受性也不交叉。再用细胞研究的方法也已证明，这类的无反应性，主要是T细胞，而B细胞仍出现正反应。这可能说明为什么在细胞抗原低反应的交叉性，高于抗体水平的交叉性。

五、低免疫反应性的持续和终止

这是一个比较重要的理论及实用的问题。在理论上来看，任何解释产生免疫低反应的理论，必须能够解释它的维持及终止。从实用上来看，如肿瘤病人如果确有对肿瘤抗原的免疫低反应性，就可以设法来终止它，而促进肿瘤的排斥。

(一) 自发终止

低免疫反应性在产生后,其维持的时间有时较长,有时较短。但在许多情况下,到了一定的期限,就自然又出现正的反应。

低免疫反应性得以维持,有赖于一定量抗原在体内的持续存在,而抗原能否在体内存在,又取决于(1)造成低反应时所注射耐受原的剂量;(2)耐受原能否在体内繁殖或复制;(3)耐受原在体内经代谢而破坏的速度。细胞性的耐受原,可在体内复制,则低反应性往往可以持续一个较长的时期。Medawar 最早所进行的实验,就是一个很好的例子。无生命的耐受原如血清蛋白,在受者体内,不能复制,又经过代谢而被破坏。它们所诱导出的低免疫反应性,就容易自发终止。必须定期补充抗原,才能继续维持免疫低反应。上面所提到的肺炎球菌多糖的高剂量低反应性,也是属于这一个类型的。

在低免疫反应性中,为什么需要耐受原的继续存在?一种解释认为,机体一生的过程中,不断可能出现针对耐受原的新的免疫活性细胞突变株。如果有耐受原存在新生的免疫细胞,即可被抑制而造成 T 细胞的无反应,而保持其低反应性^[17](见下面机理)。在已建立了免疫低反应的动物中,如摘除胸腺,则新的 T 细胞的产生有所减少,那末低反应性也可以维持较久。

已经知道, B 细胞的低反应性,自然终止较早,可能是由于 B 细胞所需要的耐受原的量比 T 细胞所需要的为大。故当体内耐受原降低到一定水平时, T 细胞仍无反应性,而 B 细胞已恢复其正反应性。这可用提供正常 T 细胞而终止低反应性而加以证明。