

免疫识别中的 B 细胞和 T 细胞

〔美〕 F. 卢尔 G

免疫识别中的B细胞 和T细胞

〔美〕F 卢尔 G. E. 罗兰特 主编

杨松榆 臧人杰 等 译

科学出版社

1986

内 容 简 介

本书主要内容包括：初级淋巴器官和淋巴细胞的发育；淋巴细胞的不均一性；淋巴细胞的游走、定位和再循环；胸腺激素对淋巴系统功能的调节；巨噬细胞在淋巴细胞激活过程中的调节作用；对体外免疫应答的评价；淋巴细胞膜的生理学；B和T淋巴细胞上识别结构的所有组成部分和本质；B细胞刺激和耐受；混合淋巴细胞反应的生物学意义；组织相容性抗原在淋巴细胞激活上的作用；T细胞和K细胞杀伤靶细胞的机理；癌症、自身免疫、免疫缺乏症时的B和T淋巴细胞；器官移植；与HLA相关的疾病等等。可供免疫学科研工作者、有关临床研究人员和医务人员、大专院校生物系和医学系的师生参考。

Edited by F. Looi G. E. Roelants
B AND T CELLS IN IMMUNE RECOGNITION
Wiley, 1977

2678/18

免疫识别中的B细胞和T细胞

〔美〕F. 卢尔 G. E. 罗兰特 主编

杨松榆 臧人杰 等 译

责任编辑 赵甘泉

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

*

1986年9月第 一 版 开本：787×1092 1/16
1986年9月第一次印刷 印张：23 3/4 插页：4
印数：0001—3,000 字数：551,000

统一书号：13031·3292

本社书号：4623·13—10

定 价：5.85 元

序

Niels K. Jerne

免疫学大概是脊椎动物生物学中进展最快的一个分支。这种局面部分是由于从事免疫学研究工作的人数连续地呈现指数增长,而部分也是由于在本世纪六十年代的时候实现了各种惊人进展的结果。在1960年时,还不知道抗体分子的一级结构。这个问题甚至未成为当时许多研究工作的目标,因为普遍接受的抗体生成由抗原训导的理论认为,抗体多肽链的一级结构不如其空间折叠更引起人们的兴趣。当证实是一级结构(氨基酸顺序)决定抗体分子的特异性时,这种情况就起了变化。因为氨基酸顺序是DNA中核苷酸顺序的表达,每种抗体特异性均编码于合成该抗体的那个细胞的基因组便变得明白无疑了。人们不得不放弃由抗原训导的假说:而抗原对于在抗原到达前早已在合成相应抗体的细胞有选择作用的学说就成为免疫学理论中的主要概念。

而且,在1960年时,连小淋巴细胞参与抗体生成的见解得不到人们所公认,当时知道浆细胞分泌免疫球蛋白,但是直到六十年代初期才证实小淋巴细胞是浆细胞的前身。这听起来可能是奇怪的,直到十五年前免疫学家们还在寻找他们已经研究了七十年之久的那些现象由之发源的细胞。

第三,虽然在1960年时早就知道移植物排斥作用,但是那时还不明白这种现象原来是与免疫系统的行为,而不是与任何“外来”抗原引起的细胞免疫或抗体生成有更加直接的牵连。此种洞察力主要是起因于遗传学研究,这类研究证明了属于主要组织相容性复合物的基因在免疫系统对外来抗原的应答性范围方面具有某种决定性影响。

到六十年代末,胸腺和骨髓(以及鸟类的腔上囊)作为淋巴细胞分化的初生器官而出现;在T和B淋巴细胞之间的基本区别开始得到确认。所有这些在知识方面的进展都是与生物化学和生物学技术的改善相伴而来的;淋巴细胞培养物在体外对抗原的应答显示出,既具有抗体生成又出现细胞免疫。

根据刚才对于某些显著进展的描述便该明白,1960年写的教科书在1970年就已经不会有多大用处了。为基础免疫学的教师和学生提供一本有益的教材,这个问题自从那时候起一直摆在我们面前。杂志里出现新研究资料的速度惊人,而一位科学家又不可能同时追踪免疫学中所有正在进展的前沿,这两个原因就使得单独一位作者无法包罗整个领域;反之,许多作者互相协作——各自探讨本人的专门认识所擅长的论题,已经成为必须遵行的原则。现在这本书就是按照这种设想进行最新努力的成果。选聘的作者都是声望很高的科学家,他们已经非常清晰而简洁地报道了他们研究领域中的现状,以此来响应编者发出的邀请。

开头几章讨论了淋巴细胞的各个不同的侧面,他们反映了免疫系统由全部淋巴细胞的总体组成(全体淋巴细胞就是免疫系统)的这种认识。淋巴细胞大概是最引起兴趣的脊椎动物细胞。它巨大的不均一性——起因于每个细胞定型于表达仅仅一种抗原识别的特

异性——是任何其他细胞类型所无法匹敌的。合成潜力方面的这种不均一性，即免疫系统的多样性是它在机能上有令人惊奇的潜在能力的基础。

在研究这种多样性的起源时，我们必须回到淋巴细胞的早期个体发生和淋巴细胞受到特异分化抗原或者激素的刺激性影响在其中进行分化的那些器官的早期个体发生上去。我们也必须考虑这些细胞的迁移模式、寿命和转换率。特殊的兴趣集中于表面膜，膜上携带了表达细胞的识别特异性的各种分子，以及使细胞能够对来自其周围环境的信号发生应答的其他结构。

很多的篇幅完全恰当地专用于淋巴细胞在体外培养时的行为，例如，它们对抗原和对同种异体淋巴细胞这二者发生的应答，以及它们成熟为抗体分泌细胞或者成熟为能够杀伤适当靶细胞的细胞时的表现。在所有这些应答中，我们都遇到在各种淋巴细胞中间相互协作和抑制的现象。这类现象中有许多看来似乎取决于各种信号和由基因组的主要组织相容性区域中的基因所决定的受体；那是和决定抗体特异性的染色体区域截然不同的一个区域。阐明这两组结构基因之间的关系正处于当前力争获取的基础免疫学认识的中心，因为这两者似乎决定和限定了供某一个体的免疫系统利用的全部识别技能。

介绍了免疫系统的各个不同的生理学侧面之后又继以若干篇述评，它们考察了淋巴细胞在癌症、自身免疫、淋巴细胞紊乱之类病理情况下所起的作用，并且考察了组织相容性基因及抗原与移植的关联和与组织相容性相关疾病的关联。

最后一章展示了，要在一个简化的理论构架中间包容大量免疫现象的困难性。

基础免疫学家会希望看到专门有一章书描述免疫系统的分子遗传学：在 DNA 水平上分析淋巴细胞多样性的起源；还愿意专门有一章书介绍用以研究来源于单个细胞的淋巴细胞克隆的各种新兴技术。然而，就评述这些重要的和迅速前进通向解决基本问题的道路而论，时机尚未成熟。经典免疫学总是具有双重的根基，源于生物学和医学之中。这种双重的动力已经把免疫学引导到它目前在现代生物学中所占据的最重要的位置。汇集于此处的文稿跨越了基础免疫学家和临床免疫学家共同感到兴趣的范围，因而本书仍然具有上述那种传统。因为一位专家在某个局限领域内的认识自然要比泛泛的理解高深得多，这些教材应该会在未来的若干年中供教师和学生使用时都保持其基本的有效性。

(杨松榆 译)

前 言

细胞免疫学这个领域在过去几年里变得极为复杂。新手们感到日益难于弄通众多而又分散的文献,专家们也会与领域的某方面脱节。

本书尽力搜集有较直接重要性的题目的当前知识。它不是教科书,也不自称包罗了细胞免疫学的各方面。我们约请各位专家从专业角度处理各个题目,放手他们集中于最突出之处而不必求全,还支持他们以个人的观点解释现象——这可能并非主编者所持有的。

免疫系统在时空上都是动态的:它在一生中分化并不断自身重组。本书从完全投在免疫识别这些“附带性”问题上的头几章开始,因为免疫系统对抗原的识别远较抗原-抗体反应复杂,也是个不限于把抗原结合到淋巴细胞膜受体上的现象。因此,本书回顾原始淋巴样器官如何发生和淋巴细胞始祖为谁(第一、二章);这些淋巴细胞存在明确的异质性(第三章);淋巴细胞在体内有明确的迁移、定居和循环的路线(第四章);整个淋巴样系统的功能受自身的激素调节,也为其他器官的激素所影响(第五章),以及巨噬细胞在淋巴细胞的激活上起着复杂的调节作用。

直到最近这些“附带性”事件大多被认为只是扰乱了对基本现象的了解。可是,我们现在必须研究这些增加的复杂性,因为不管我们喜欢与否,免疫应答是出现在体内的现象,而前面讲到的所有的复杂性对它的发展都起一定作用。因此,无怪乎体外得到的免疫反应不总是反映整体动物表现的应答!因此,第七章是对免疫学最常用的一种体外模型的严格评价。这是我们唯一要求应当主要包含实际的原始资料的一章。从这些资料应当推断出的最低的结论是:试用体外测定体系去了解体内现象要极其谨慎。

本书随后从各方面分析作为免疫识别最重要步骤发生场所的淋巴细胞表面。先通观淋巴细胞膜的生理学(第八章)。两位(第九、十章)对有关B和T细胞上识别结构的功能和本质的两种流行而矛盾的概念既不过分定型也不超过敏的撰稿者讨论了各种淋巴细胞膜上实际的识别结构为何物这一重大问题。

本书然后转到什么刺激或抑制免疫体系的问题。在B细胞的刺激和耐受问题(第十一章)外,我们选择了两个认为特别吸引人和重要的题目进行讨论:什么激活T细胞(第十二、十三章)与T和K细胞如何杀死它们的目标(第十四章)。

本书最后部分将讨论免疫识别的某些医学问题。选择了近年有进展的一些题目:B和T细胞与肿瘤的关系(第十五章),自身免疫(第十六章),免疫缺陷和淋巴增生性疾病(第十七章),器官移植(第十八章)以及最近发现的与某种HLA相关的特殊疾病(第十九章)。这并不说明从人道观点上看这些题目是最重要的;因为如果现代免疫学着手研究并解决其它问题,象对寄生虫和病毒感染的抵抗性,则较之比如说心脏移植,能减轻更多受害者的痛苦。

本书最后一章旨在依据B和T细胞的激活作出对免疫体系的综合(在此不讨论差异出现的问题)。显然,这只是各种说法中的一个;因为淋巴细胞激活是个理论、假说和模型

特别繁荣的领域,而且注释往往都备好了,甚至在提出起码的确实资料之前。我们为何在众多的推测中选择了这个激活和调节模型?主要地,它仍旧受到大多免疫学者的赞同,而且它的基本原则面世快十周年了。这一长命的特点使之有别于许多壮观但风筝式理论(M. Sela 解释为“它们通常飞得高但往往寿命不长”)。

在这个范围和限度内,我们希望在澄清当今的认识和将注意集中到关系重大而无答案的问题上做出贡献。

Francis Loor, 巴塞尔

Georges E. Roelants, 内罗毕

1976年4月

(梁康 译)

目 录

序	(iii)
前言	(v)
第一章 初级淋巴器官的个体发育	N. M. Le Douarin (1)
第二章 淋巴细胞的个体发生	J. J. T. Owen (15)
第三章 淋巴细胞的不均一性	P. C. L. Beverley (27)
第四章 淋巴细胞的游走和生命期	J. Sprent (48)
第五章 胸腺激素在淋巴系统调节中的作用	N. Trainin, M. Small 和 A. I. Kook (68)
第六章 巨噬细胞在免疫识别中的调节作用	G. E. Roelants (84)
第七章 免疫反应体外试验的评述	M. H. Schreier 和 A. A. Nordin (103)
第八章 淋巴细胞表面的结构与动力学	F. Loor (124)
第九章 T、B 淋巴细胞的特异性贮存库和抗原受体	J. W. Goodman (152)
第十章 研究 B 和 T 淋巴细胞上抗原受体的生化方法	R. M. E. Parkhouse 和 E. R. Abney (168)
第十一章 B 细胞成熟: 它和免疫诱导及耐受的关系	G. G. B. Klaus (187)
第十二章 混合白细胞反应的生物学意义	M. Nabholz 和 V. C. Miggiano (208)
第十三章 组织相容抗原在淋巴细胞激活中的作用	H. G. Bluestein (234)
第十四章 T 细胞和 K 细胞介导细胞溶解的机理	J.-C. Cerottini 和 K. T. Brunner (257)
第十五章 癌症时的 T 细胞和 B 细胞	N. A. Mitchison (274)
第十六章 自身免疫中的 B 细胞和 T 细胞	K. H. Fye, H. Moutsopoulos 和 N. Talal (290)
第十七章 免疫缺陷及淋巴增殖疾病中的 B 与 T 细胞	M. D. Cooper 和 M. Seligmann (308)
第十八章 组织相容性抗原、混合淋巴细胞反应基因和移植	J. Dausset 和 D. Fradelizi (331)
第十九章 组织相容性相关的疾病	L. P. Ryder 和 A. Svejgaard (356)
第二十章 免疫活化时 B 和 T 淋巴细胞的一体化(省略)	P. A. Bretscher

第一章

初级淋巴器官的个体发育

N. M. Le Douarin

1. 引言

2. 胸腺

2.1 脊椎动物胸腺原基的起源

2.1.1 圆口类

2.1.2 板鳃类

2.1.3 软骨硬鳞鱼类

2.1.4 全骨鱼类

2.1.5 硬骨鱼类

2.1.6 肺鱼类

2.1.7 两栖类

2.1.8 爬行类

2.1.9 鸟类

2.1.10 哺乳类

2.2 胸腺发育的实验性分析

2.2.1 胸腺原基的上皮及间质的胚胎性起源

2.2.2 间质在胸腺内胚层分化中所起的作用

2.2.3 胸腺淋巴干细胞的起源

3. 法氏腔上囊

3.1 发育的组织学分析

3.2 发育的实验性分析

4. 在发育中的胸腺与法氏腔上囊内淋巴干细胞的鉴定

5. 结论

6. 参考文献

缩 写

CAM: 绒毛膜尿囊膜

1. 引言

成熟机体中有免疫活性的细胞存在于下述部位：血管和淋巴管、淋巴结、骨髓以及其它组织。经过积极的探索，尤其是近十五年来对鸟类与哺乳类所进行的探索，已得出一幅免疫系统如何分化的新的图解，并相当洞悉免疫机能的个体发育。已能辨认两种淋巴细胞的族类。一类依赖于胸腺——T 淋巴细胞，另一类则不依赖于胸腺——B 淋巴细胞，后者在鸟类中是在泄殖腔的淋巴上皮器官，即法氏腔上囊^[1]内分化。胸腺与腔上囊影响免疫发育的关键性时期是正当淋巴组织在形成与免疫职能在成熟的胚胎时期和新生期。胸腺、法氏腔上囊以及在非鸟类的脊椎动物中仍系推测相当于腔上囊的结构，都属于初级淋巴组织；在这些组织中淋巴细胞的前身细胞接受一种诱导影响，而后迁移至广泛散布的，由淋巴结、脾脏、派伊尔氏淋巴集结等组成的外周淋巴系统。

在生命早期作胸腺及法氏腔上囊切除实验，可以了解它们各自的机能。

Miller 发现，小鼠在出生之日切除胸腺便不能发育出正确的和充分的免疫能力^[2]。在 Miller 的最初的发现之后，十年来已作了大量的胸腺免疫机能方面的研究。胸腺看来是引起细胞介导免疫性的淋巴细胞群的分化场所；胸腺对于参与延缓过敏反应、同种异体移植物的排斥以及引起移植物抗宿主反应的那些淋巴细胞的发育来说是必需的。相反，新生时就切除腔上囊的雏鸡不能形成体液抗体，但却保持其排除皮肤异体移植物的能力。因此，囊依赖性淋巴细胞——B 淋巴细胞——认为与体液免疫有关^[3-6]。

像胸腺及法氏腔上囊那样的上皮-间质器官经过淋巴分化的发育过程,在胚胎学的文献中曾经是个长期争论的课题。对于淋巴细胞的起源以及内胚层、外胚层与间质对胸腺和腔上囊的组织生成这个问题,二者均有不同的解释。

本章将扼要地评述脊椎动物中胸腺原基的胚胎学起源,并报道胸腺及法氏腔上囊个体发育期间出现的组织发生过程方面的最新研究。

2. 胸 腺

首先将考虑各种脊椎动物胸腺原基的假设性的起源,基本上是从它们胚胎发育期间的组织学分析来加以推定的。组成胸腺的细胞其起源的实验性分析将在第二段中叙述。

尚须指出,胸腺的实际免疫机能只是就鸟类与哺乳类而论有充分的证明;在其他脊椎动物中,有关相当于胸腺的器官还只有很少的资料。

2.1 脊椎动物胸腺原基的起源

2.1.1 圆口类 Müller^[7] 及 Stannius^[8] 是首先描述大西洋八目鳗有所谓“胸腺”的人,实际上后来查明是前肾! Cole 描述了在咽帆^[9]里的一种淋巴器官, Kampmeier 认为是淋巴推进器而不是胸腺^[10]。最终公认八目鳗没有胸腺。然而,当用适当的抗原刺激太平洋八目鳗时能有各种各样的免疫应答^[11-13]。在粘盲鳗(*Epiplatretus stoutii*)的幼鱼上寻找胸腺,结果发现一种会吞噬的和能接受抗原的细胞群,与咽帆肌复合体联系在一起,后者可能含有某种原胸腺或者说高等脊椎动物的胸腺前身^[14]。

在七鳃鳗*幼鱼中,由位上咽皱壁上的七个正中基板形成某种原始的胸腺。然而在七鳃鳗中并不存在胸腺^[16,17]。

2.1.2 板鳃类 鳐科(Rajidea)的胸腺起源于前六个鳃囊,除了第一、第六鳃囊的衍生物而外,这些鳃囊增生加厚后与咽部分离并融合在四叶的胸腺中。在角鲨属(*Squalus*)和例如棘鱼(*Spinax*)中也可以看到同样的发育过程。有些物种如银鲛属(*Chimaera*)和猫鲨属(*Squaliorhinus*)其胸腺仅三叶,这是由于起源于第四鳃囊的原基退化较早的缘故。板鳃类达到性成熟期时,胸腺即行退化^[18,19]。

2.1.3 软骨硬鳞鱼类 在这一类中,胸腺从头四个鳃囊产生。在小体鲟(*Acipenser ruthenus*)中第一对的原基退化。三岁的小体鲟仍有发育良好的胸腺^[20]。

2.1.4 全骨鱼类 在弓鳍鱼属(*Amia*)中,胸腺原基由第二、第三、第四咽囊形成,于鳃腔上长出成对的胸腺^[21]。

2.1.5 硬骨鱼类 胸腺仍旧附着于咽部,胸腺组织与内胚层上皮相连续。起初出现时象是鳃囊内边的两个对称块,待达到性成熟期即开始退化。

2.1.6 肺鱼类 美洲肺鱼(*Lepidosiren*)的胸腺起源于第二、第三和第四个鳃囊的背侧上皮芽基。第四个芽基退化,只有第二与第三原基融合后才成为明确的器官^[22]。

2.1.7 两栖类 在两栖类各种属中都进行过胸腺组织发生的研究。

有尾类(Urodel)和无尾类(Anuram)的胸腺由第二鳃囊的咽上皮产生。

* 七鳃鳗又称八目鳗——译者注

滑爪蟾 (*Xenopus laevis*) 蝌蚪在 Nieuwkoop 和 Faber^[23] 所定的发育期 45 期, 胸腺原基从内胚层衬里的咽腔分离出来。在 49 期, 器官已有充分的生长与分化, 皮质与髓质很易区分^[24]。

在豹蛙 (*Rana pipiens*) 于受精后第一周之末达到胚胎的最后阶段时(即 Shumway 所定的 25 期)^[25], 两个胸腺原基乃是位于头部两侧靠近正在发育的听泡的小簇上皮细胞。在其后三周, 即 Taylor 和 Kollros 所定的蝌蚪期的前四期^[26], 胸腺经历了重大的变化而成为淋巴样的^[27]。

2.1.8 爬行类 在爬行类中, 当副甲状腺在腹侧形成时, 胸腺由鳃囊背部的突起衍化而成。胸腺芽基的起源的水平随种属而各不相同。比如, 蜥蜴的胸腺发生于第二、第三鳃囊, 蛇类 (Ophidians) 发生于第四、第五鳃囊, 龟类发生于第三鳃囊(据 Grassé)^[28]。

2.1.9 鸟类 Verdun^[29] 首先指出鸟类的胸腺原基起源于第三、第四咽囊, 这一看法已为新近的观察所证实^[30-34]。

胸腺上皮原基由第三、第四咽囊的背壁产生, 而以第三咽囊为主。在 4 天的鸡胚和鹌鹑胚^[34]以及在 3 天的一种鸭 (*Anas platyrhynchos*) 胚中, 胸腺开始以原基的形式初次出现^[35]。

在鸡胚与鹌鹑胚中, 胸腺原基起先是一团上皮细胞, 第 5 天时与咽部分离, 沿着颈静脉延伸成束。

内胚层的原基被一层薄的间质囊所裹住, 后者负责器官的分叶伴同血管的供应。

在鸭胚与鹌鹑胚中淋巴分化发生于第 10 天, 在鸡胚中为第 12 天^[34]。

2.1.10 哺乳类 在 Kölliker 观察早期兔胚而发现胸腺原基实际上是由与鳃囊关联的管状上皮结构所造成之前, 均认为胸腺系中胚层的衍生物。

胸腺组织发生只在少数几种哺乳类中曾有所描述, 似乎是根据种属之不同而起源于咽的不同部位^[36]。

真兽类 (Eutherians) 概括地讲, 对真兽类哺乳动物的各种观察可以归纳如下:

(1) 有些种属如大鼠^[37]、小鼠^[38-40]和人^[41], 胸腺单纯地由第三咽囊腹部的突起所产生。在大鼠中, 第四咽囊很早就退化, 而且既无胸腺第四原基也无副甲状腺第四原基发育。

(2) 在大多数高等哺乳动物中, 由第三咽囊所产生的原基对于构成胸腺来说其贡献重要得多。但是在某些种属中也有少量胸腺组织由第四咽囊产生。例如, 猪(参见文献 42)、猫、狗以及小牛的情形就是如此^[43]。

虽然已经认识到在绝大多数情况下胸腺单纯由内胚层起源, 但是也曾有人提议在某些种属中颈窝的外胚层参与胸腺的组织发生^[44-46]; 这种论点引起了极大的争议(参见文献 37), 因而对各种哺乳动物的颈窝有进一步彻底研究之必要。

在已作过研究的所有种属中, 胸腺最初的原基以围有薄层间质囊的上皮管出现。胸腺上皮细胞很早与咽部分离并朝头尾方向迁移。在后迁时胸腺原基断裂成颈叶及胸叶[例如, 一种绵羊 (*Ovis aries*) 中的情形]^[47]。

在小鼠胚胎中, 受孕第 10 天, 胸腺原基仍于第三鳃囊的地位与咽部相连。在这一阶段, 胸腺原基仅由两种类型的细胞所组成——咽内胚层细胞与间质细胞以一层基膜隔开。在第 11 天末, 胸腺上皮显示为与第三鳃弓动脉及结状神经节紧密相连的、染色很浅的上

皮细胞的团块。从第 14 天起,淋巴分化开始了^[48]。

有袋类 在有袋类 (Marsupials), 胸腺体的位置可能是胸颈位的, 或者与真兽类哺乳类相似而单纯系颈位。依照 Fraser 和 Hill 的说法, 经历胸腺转化的上皮成分的来源可随所观察的不同种属而相异^[49]。在大耳袋鼯 (*Trichosurus*), 认为胸腺来自颈泡外胚层以及由第三、第四咽囊分别长成的颈体与胸体二者转化而成的内胚层。在袋熊 (*Phascolomus*) 和考拉 (*Phascolarctus*) 胸腺来自颈泡以及相关的但仅限于颈部的内胚芽基产生。相反, 袋狸 (*Perameles*) 的颈泡并不参与胸腺的组织发生, 后者完全取决于内胚层第三、第四咽囊的发育。对于负鼠 (*Opossum*) 也已有类似的报道^[50]。不过在这种动物身上, 颈泡常会发育成副胸腺体。

2.2 胸腺发育的实验性分析

2.2.1 胸腺原基的上皮及间质的胚胎性起源 虽然对初级胸腺原基的上皮-中胚层结构早已有所认识, 但是胸腺上皮与间质的具体的胚胎起源则尚未清楚地确立。在另一方面来说, 由于器官的淋巴分化, 其两个组成部分的演化便难于追溯, 因而而尚未能充分了解。

根据各种脊椎动物中胸腺发育的描述性研究工作, 认为上皮不是内胚层来源就是外胚层来源或者是双重起源。为了澄清这个问题, 已在鸟类胚胎中作过多种实验研究。从

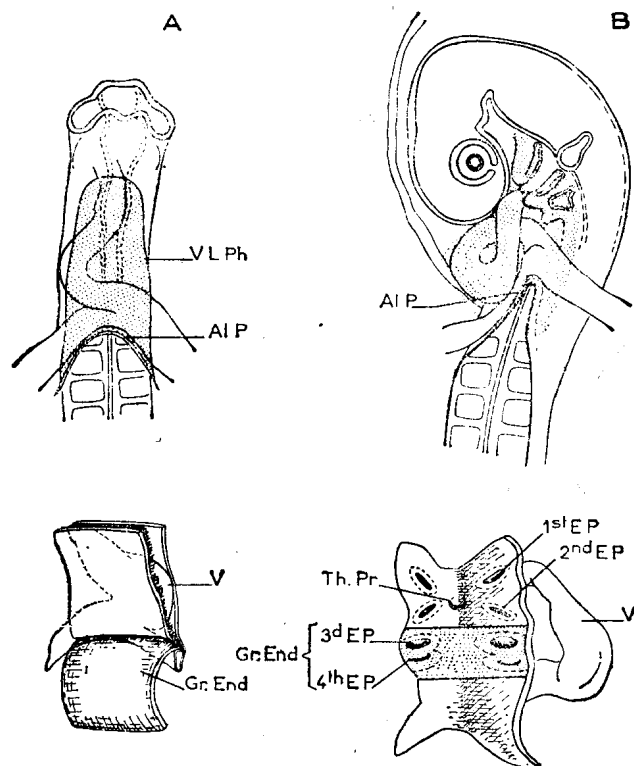


图1 取自不同发育阶段的包含推定的胸腺上皮的鸡胚内胚层区域的示意图。(A)15—22 体节的胚胎中咽喉的腹侧壁 (VLPh) 被切下, 并用胰酶消化使咽内胚层 (Gr. Emd) 从心褶上分离出来, 再移植至鸡胚的体壁层。(B)在较老的胚胎中选取包括第三、第四咽囊 (3d, 4th EP) 的一片腹侧内胚层为移植体。AIP: 前肠门; V: 心室; Th, Pr: 甲状腺原基

切除实验与标记实验来看, Hammond 认为鸡雏的胸腺是位于咽部背侧区的, 相当于第三、第四腮囊的腮外胚层衍生物^[53]。据该作者说, 对鳃外胚层发育成为胸腺原基的上皮来讲, 内、外胚层的相互作用是必不可缺的。

虽然不能完全排除咽外胚层对胸腺的组织发生有一定的贡献, 但是 Le Douarin 和她的共同工作者证明胸腺网质细胞的前身物确实是第三、第四腮囊的咽内胚层^[54]。在 6 至 30 个体节期之间, 咽内胚层的腹侧部份能用胰蛋白酶解的方法从衬底的间质上分离开来(图 1)^[52]。如果取自 15 体节期以后的胚胎, 在与适宜的间质伴联时咽内胚层可以分化为胸腺, 这就证明发生胸腺的分化并不需要外胚层的参与^[53]。

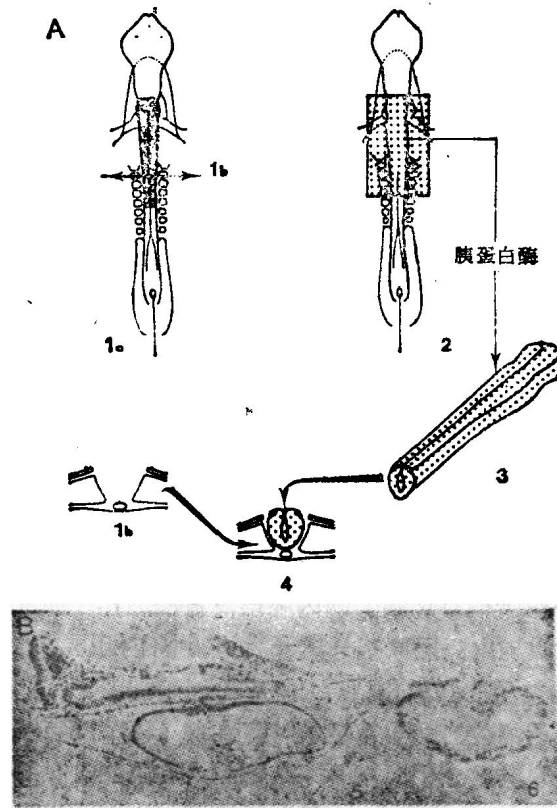


图 3 在 6—9 体节期将鸡菱脑的同位和等时的移植物植入鸡胚。(A)图解示明实验程序。(1)从鸡宿主胚胎上外科切除菱脑(影线区域)(a)背面观;(b)在切除部位处的横断面。(2)在相同发育阶段的鸡胚上切取对应的区域并浸入胰酶溶液。(3)鸡菱脑因胰酶消化而分离出来并在(4)把它原位移植入鸡宿主(B)鸡胚的横断面(5)及在移植前分离出来的鸡神经管的横断面(6)。

Feulgen-Rossenbeck, (5)×80; (6)×180

在鸟类中考察过胸腺间质的胚胎起源, 用的是鸡-鸡标记系统。这种细胞标记技术^[55, 56]是基于鸡与鸡的分裂间期细胞核结构上的不同。在日本鸡 (*Coturnix coturnix japonica*) 中, 所有胚胎细胞与成体细胞都显然可见有大量的异染色性 DNA。在鸟类与哺乳类中这种特征是稀有的, 尤其在鸡身上不存在。日本鸡中染色质均匀地分散在核质中, 有一些小的染色中心, 并且与核仁结构关系不大。由于染色质的不同的沉积, 在实验性相伴联的鸡与鸡的细胞镶嵌体中很易区分(见图版 I, 图 2)。

在一系列有关移植鰯组织至鸡身上(或者相反方向移植)的实验中,我们已经研究了咽部区域的胚胎发生^[54,57]。我们的注意力基本上集中较高等的脊椎动物中外胚层(也就是指经由脑神经嵴从外胚层转化而成的间质)对头与颈所作出的贡献^[58]。在鰯胚与鸡胚(图3)之间作神经原基异种移植的结果,可得出如下结论,鳃弓的全部间质都是由中脑及菱脑的神经嵴转化而成的,但是肌板除外,它是由中胚层细胞的中央核形成的^[5,7]。

若以鰯菱脑原基的同位的和等时的移植物植入到第6至第9体节时的鸡胚内,鸡宿主的第五、第四鳃弓为鰯细胞所侵入,于是胸腺原基从其发育早期就是嵌合体。宿主的内胚层囊和以后胸腺上皮的核均为鰯的间质细胞所包围(见图版II,图4)。当胸腺出现分叶时,间质细胞与血管插入上皮(见图版III,图5)。有趣的是在这种镶嵌的胸腺中,胸腺毛细血管的内皮往往是源自宿主,而周皮细胞则由内胚层间质转化而来。间质对胸腺组织发生所起的作用看来仅局限于皮质中的叶间结缔组织和髓质衬里血管结缔组织细胞索。没有淋巴样的皮质叶中看到过显示核标记的细胞。

从这类实验中可以得出结论:(a)胸腺原基正如别种组织(例如,面部和颈部的皮肤或者甲状腺和副甲状腺)一样为中胚层起源的毛细血管芽基所侵入,其间质也起源于中外胚层^[57];(b)胸腺间质的成分既无分化成淋巴样细胞也无分化成网状细胞的能力。

2.2.2 间质在胸腺内胚层分化中所起的作用 Auerbach 用离体培养方法研究了小鼠早期胸腺组织发生的形态学方面的情况^[59]。培养于血浆凝块中的12天的小鼠胸腺原基能够生长和分叶,但并不是淋巴细胞形成之所在。用胰酶将胸腺间质与上皮分离开来,结果这两个组成部分都既不能分化,甚至也不再生长。但是当重组时又能象在完整的胸腺原基中一样出现生长与分叶。胚胎组织的好多种间质都能诱导胸腺上皮成活、生长与分叶,而且可以穿过20微米厚的微孔扩散膜来传递这种效应。用改进的培养法,在胚胎胸腺外植块能得到淋巴样的发育^[60]。淋巴样细胞只有当有间质存在时才出现在原基的上皮部分内。

Le Douarin 与合作者们对鸟胚的咽内胚层发育潜能作了研究。用胰酶将6至30体节的鸡或鰯胚的咽间质与内胚层原基分离开。尔后将内胚层或作培养或作移植,与属于3—5日龄胚胎的不同类型的间质相结合。胸腺潜能首先在15体节左右的内胚层出现^[53]。而且它们仅在与起源于侧板的间质相接触时才发育。体节或肢芽的中胚层都不能刺激内胚层生长和随后芽基的淋巴分化。相反,当内胚层移植到3日龄胚胎的体壁层或脏壁层时就发育出胸腺。而在离体培养中,5日龄胚的肺间质与咽内胚层结合时也能获得胸腺分化。

有关其他各种内胚层衍生物也进行了类似的观察。例如,肝和胰内胚层与起源于背侧的间质相结合并不分化,而与任何一种侧板中胚层的衍生物相结合时它们的演化都是正常的^[51,52]。

2.2.3 胸腺淋巴干细胞的起源 已有若干种解释胸腺原基中出现淋巴细胞的理论。早在1879年Kölliker认为胸腺淋巴细胞与网状细胞都完全由早期原基的上皮细胞转化而成^[36]。这个观点曾为其后的一些作者所支持,他们声称演证了胸腺上皮细胞与淋巴细胞之间的各种过渡形式^[48,63-76]。de Winiwarter^[7]和Deanesly^[78]修正了转化理论。他们认为胸腺淋巴细胞是上皮性起源的,而网状细胞则由侵入上皮细胞原基的间质细胞转化而成^[78]。De Winiwarter主张胸腺淋巴细胞有双重起源:胸腺发育早期阶段它们可能

起源于上皮细胞的转化,但以后则来自侵入上皮的前胸腺间质细胞^[77]。

根据 Hammar 提出的替换学说(substitution theory)^[79-80],淋巴细胞只能来源于侵入上皮原基的胸腺间质细胞,而上皮原基将负责形成网状细胞及 Hassal 氏小体。Maximov^[83,84]的研究表明,淋巴细胞的前身——所谓的游走细胞(德文 Wanderzellen)——起源于未分化的间质细胞,起先变成变形虫样的嗜碱性细胞,再迁移入胸腺上皮。替换学说进一步为猪^[46],豚鼠^[85,86],人类^[87]及鸟类^[31,88,89]等种属上所做的不少研究所证实。

上述结论都是以对于发育中胸腺的单纯的组织学观察为基础的。利用组织培养与移植方法所作的胸腺组织发生的实验研究,同样也得到互相抵触的结果。最早的一些在体外培养胸腺原基的尝试未能证实淋巴细胞生成^[90-92]。把前淋巴组织样小鼠胸腺移植到小鼠眼前房或鸡雏的尿囊绒膜(CAM)上时,也没有显示淋巴细胞生成^[93,94]。然而,12—12.5 天的小鼠胸腺在离体培养^[60]或尿囊绒膜培养^[59,61]时,得到了淋巴组织样的发育。通过在尿囊绒膜上作前淋巴组织样小鼠胸腺上皮与鸡雏间质的嵌合组分移植, Auerbach 进一步得出结论:当间质发生结缔组织及腺体间质时,上皮成分产生了淋巴细胞。这种胸腺组织发生的实验方法为转化理论,即胸腺淋巴细胞的上皮起源,提供了强有力的支持。

近来 Turpen、Volpe 及 Cohen^[95]研究了豹蛙的胸腺淋巴细胞的起源;他们得出的结论是,两栖类淋巴细胞来自前淋巴细胞,前淋巴细胞则起源于胸腺原基本身,虽然还不清楚到底是来自内胚层还是间质。在无尾类中,胸腺的原基来自鳃区第二咽囊的上皮。从 72 小时的胚胎中切取鳃弓区域,并在胸腺分化和出现血岛与血管系统之前作二倍体与三倍体标本之间的相互交换。存留在分化了的移植块中的及宿主周围淋巴细胞群落中的宿主与供主细胞的相对百分数,在变态后的嵌合动物中作过分析。结论是绝大多数蛙的胸腺淋巴细胞都不是从循环的胚胎间质细胞转化来的,而是由属于胸腺原基本身的成分分化而成的。分化了的胸腺淋巴细胞随后即迁移入周围淋巴器官、肾、脾及骨髓中。在变态后的早期,胸腺淋巴细胞生成是自行维持的,因为在那个时期中没有发现过进入胸腺的细胞向心流的迹象。

Deparis 和 Jaylet^[96]在曲颈类(*Pleurodeles waltii*)中得到完全不同的结果。在某些发育阶段于二倍体与四倍体胚胎之间作胚原基移植时,包括胸腺在内的宿主生血器官随后都为起源于移植的颗粒细胞生成组织所占据。此外,在二倍体与四倍体幼体之间移植胸腺原基 18 个月后,所移植胸腺的淋巴群体就完全成为宿主型了。因此胸腺淋巴细胞并不真正有某种内源的来源,而宁可认为是由颗粒细胞生成性肝组织衍化来的。对于鸟类胸腺淋巴细胞生成的胚胎方面也用细胞标记技术进行了研究。Moore 和 Owen^[97]在成对的鸡胚中使用了性染色体标记系统,并结合绒毛尿囊的或者卵囊的血管吻合术。在孵化 4—5 天作卵黄囊吻合后进行染色体分析揭示了胸腺中的高度的嵌合性(44—70%)。在发育的后期建立吻合时,只发现有低度的胸腺嵌合性。这就提示血运干细胞的流入是造成鸡胸腺的淋巴分化的原因;而联体建成的时间与嵌合性程度这两者之间的相互关系进一步表明,淋巴前身细胞在早期发育阶段时已进入胸腺原基。胸腺淋巴起源的血原性理论在小鼠及鸡中均得到上述实验的支持;同时还得到 Owen 和 Ritter^[98]所获研究结果的支持:把不同发育期的小鼠或鸡的胸腺原基培养于鸡尿囊上不能透过细胞的扩散室中,10 天的小鼠胸腺原基和 7 天的鸡胸腺原基没有变成淋巴组织样,而胸腺却能够维持淋巴生成。

既然染色体标记系统仅能给予有关发生分裂的细胞的资料,便不能完全排除内胚层

与中胚层的胸腺组分有可能作出的贡献。鸡-鹌标记系统就是这样应用于胸腺淋巴细胞起源的这一问题的,因为它能够在某一给定的时间通过简单的组织学观察对全部胸腺组织的细胞类群的组成作出估价^[54,99]。把取自两个不同发育时期或是 15 体节期至 4 日,或是 4 日至 10 日的鹌推定胸腺内胚层抑或整个胸腺原基的移植物植入 3 日龄鸡胚的体壁层。而后在总日龄(即移植物原有的日龄加上移植后生长的时间) 14 天时切取胸腺,予以固定并用 Feulgen-Rossenbeck 程序染色。

当单独移植鹌内胚层时,就发育出一种嵌合胸腺:其网状细胞显示具有鹌移植物的核标记特征,而结缔组织、血管内皮及全部淋巴群体却都是宿主(鸡)型的(见图版 IV,图 6)。因此,胸腺原基的内胚层并不分化为淋巴细胞。后来在连同内胚层作移植时,也检验过胸腺间质本身是否在某种程度上参与淋巴细胞生成。取自 15 体节至 4 日龄鹌胚的完整胸腺原基(内胚层加咽间质)在移植后,就象单独移植胸腺内胚层时一样,又是所有的胸腺淋巴细胞都属于宿主来源。可是,结缔组织成分此时绝大多数属于移植物型,虽然仍可观察到体壁层的宿主间质有某些贡献。网状细胞仍还是移植物型的。因此,胸腺间质也是不能分化为淋巴细胞的,这证实了上述实验中用选择性标记的胸腺间质成分所取得的结果。

由于鸟类胚胎胸腺的全部淋巴细胞群体都是外源性起源的,就作了同样的实验来阐明。

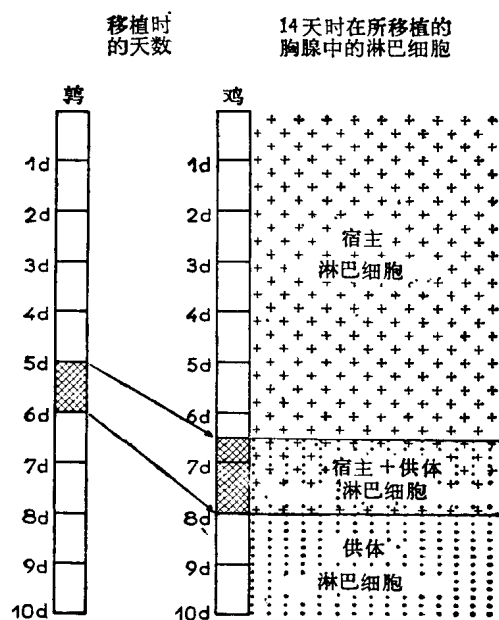


图 7 图解说明血运淋巴干细胞殖生于胸腺原基的时间选择。详见正文

胸腺原基在哪个阶段为血运干细胞所殖生。取自 4 至 10 天鹌胚及鸡胚的胸腺原基用来作为异种移植物,并在全日龄 14 天时进行考察。这在图 7 中以图解表示之。鹌胸腺原基中淋巴干细胞的流入在发育第 6 天时进行大约 24 小时。在鸡胚中则开始于发育第 7 天的后半段,并持续 36 小时。实际上,作异种移植的胸腺原基若取自 5 天(鹌)及 6.5 天(鸡)以前,则在全日龄 14 天的胸腺中发现只有宿主型的淋巴细胞。反之,胸腺移植物的供体老于 6 天(鹌)及 8 天(鸡)者,则全日龄 14 天时的胸腺淋巴细胞是供体型的,这表明在移植的胸腺中干细胞极缓慢的——假如不是全然不存在的——穿入。只有在如上所述的临界时期进行移植的移植物中才能得到宿主及供体淋巴细胞的清晰的混合物。

胸腺淋巴细胞的干细胞在它们正常地参与胸腺组织发生的阶段之前就已存在于胚胎中,兹演证如下:

自 4 日龄鹌胚割下胸腺原基,移植于 3 日龄鸡胚体壁内二天,然后再移植至 3 日龄鹌胚八天(以图解展示于图 8 中)。因此,这时鹌胸腺已有 14 日龄了;其淋巴细胞类群属于鸡型,而网状细胞结缔组织细胞则展现鹌核标记。这种观察结果表明,能殖生于胸腺原基的成血细胞早在孵化的第 4 或第 5 天时就出现于胚胎中了,鹌胸腺在这个阶段受到宿主干细胞的侵入。从另一方面来说,在第二次移植至鹌胚中的胸腺里没有发现或

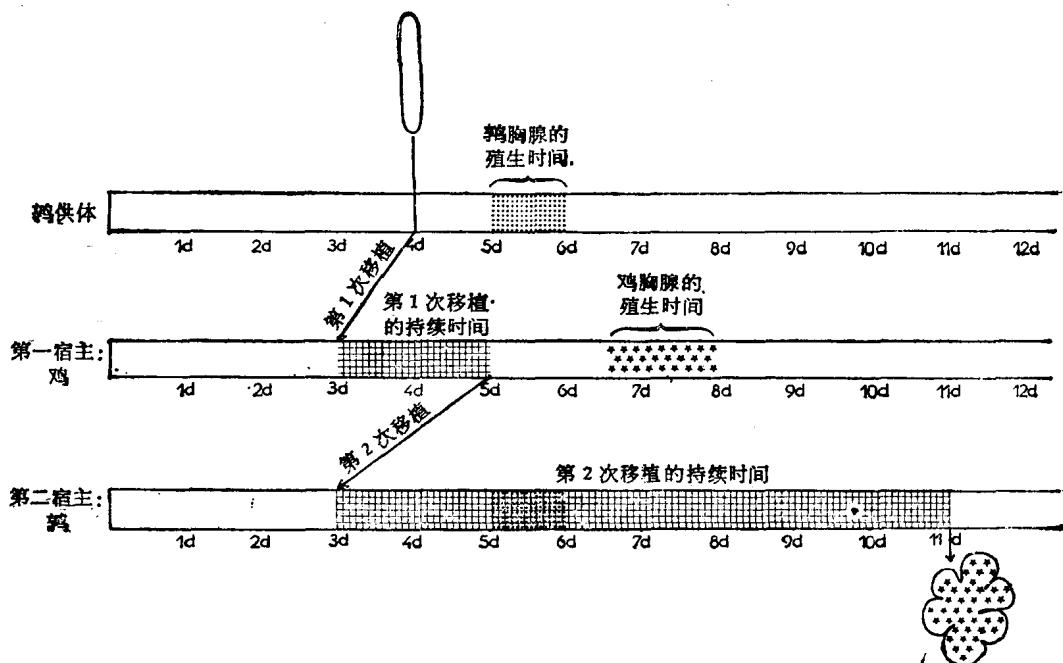


图8 为了检测在胸腺正常的殖生时间之前鸡胚中有可供利用的生血干细胞而设计的实验程序的示意图。把4天的鹌胚胸腺原基移植到3天的鸡胚,于2天后再移植到3天的鸡宿主胚胎。当移植胸腺的总日龄达到14天时作组织学观察,结果显示完全属于鸡胚来源的淋巴细胞群体。这就证实了干细胞流入鹌胸腺仅只发生于鸡宿主身上的第一次移植期间

很少发现鹌细胞,这一事实证实第一次淋巴前身细胞的流入胸腺是个短暂的过程。

当胸腺原基移植物为14日龄时,上述实验全部中止了。于是问题就在于要了解胚胎胸腺无吸引性或低吸引性的时期到底持续多久。为此,延长异种移植的时间以便察看是否在胚胎时期中有一股新的淋巴前身细胞流入胸腺。以7—10日龄鹌胚胸腺原基移植于3日龄鸡胚的体壁层8—15天。移植8天后在鹌胸腺中没有发现宿主的淋巴细胞,虽然在周围皮质区中检查出一些鸡淋巴母细胞。在移植了9天的外植片中,在外皮质区出现宿主型的大淋巴细胞(参见图版IV,图9)。自10天以后,鸡淋巴细胞逐步扩展入更深的皮质层,而后进入髓质。15天后在鸡中不管胸腺于移植后的年龄如何,实际上植入物的整个淋巴群体无论在皮质或在髓质,全都是宿主来源的了。

这种结果表明,有前身细胞侵入胸腺的第二次浪潮,并且在孵出期前后全部更新器官中的淋巴群体。

3. 法氏腔上囊

法氏腔上囊是泄殖腔的淋巴上皮器官,系鸟纲具有的特征,虽然在龟属中也曾描述过类似的结构^[400]。其细胞成分的个体发育起源主要是以在不同的发育阶段有系统地作胚胎的组织检查来进行研究的。最近已经发展起各种新的实验方法。

3.1 发育的组织学分析

腔上囊的原基发育与原肛及肛板有关。以鸡胚而论,它最初以从位于后肠与尾肠之