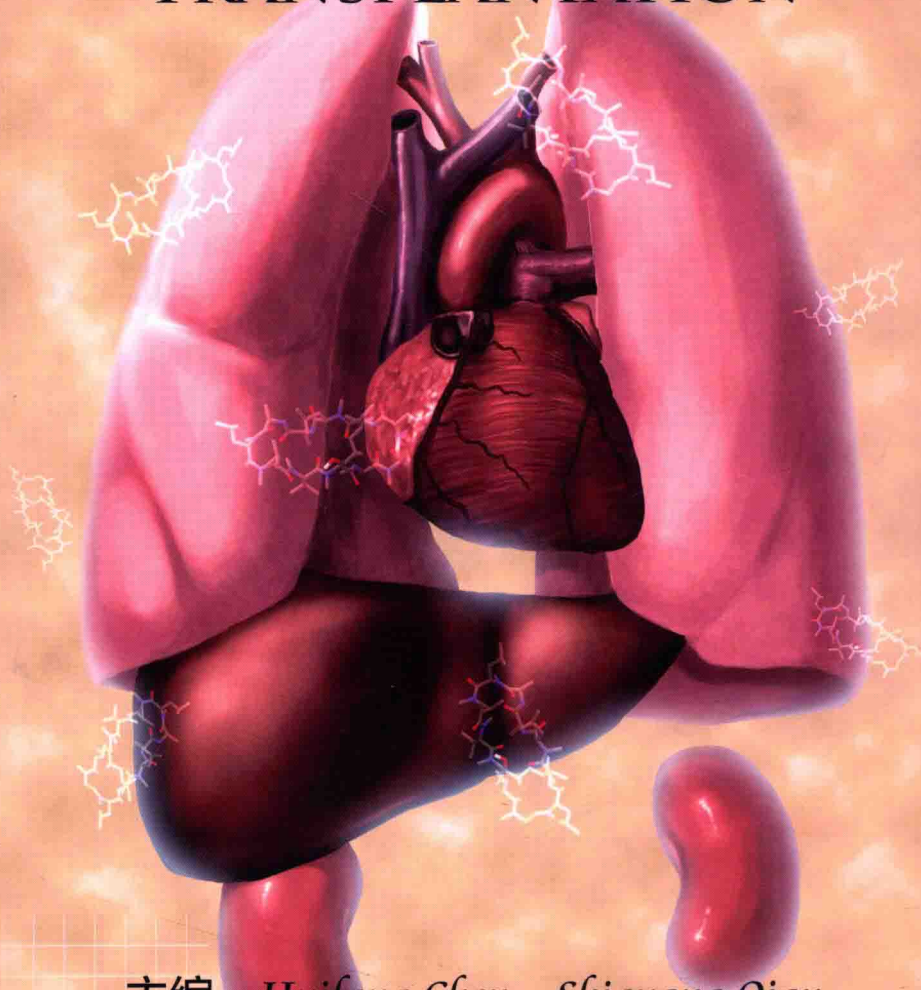


器官移植研究展望

实验器官移植

EXPERIMENTAL ORGAN
TRANSPLANTATION



主编 Huifang Chen Shiguang Qian
主译 沈中阳



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

器官移植研究展望

实验器官移植

Experimental Organ Transplantation

主 编 Huifang Chen Shiguang Qian

主 译 沈中阳

译 者 (按照姓氏拼音排序)

陈洪磊	柴军武	付迎欣	高 伟	侯建存
淮明生	李 江	刘 涛	刘 蕾	马洪顺
马 宁	潘 澄	沈中阳	史 瑞	史 源
宋红丽	宋卓伦	涂金鹏	王 辉	王 凯
王 爽	王树森	王旭晖	许东浩	瞿全新
杨 洋	杨占坡	赵 杰	张海明	张雅敏
张 弋	张玉盼	郑 虹	朱 海	

人民卫生出版社

Experimental Organ Transplantation (ISBN: 978-1-62417-949-5) by Huifang Chen & Shiguang Qian

Copyright © 2013 by Nova Science Publishers, Inc.

All rights reserved. No part of this book may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means: electronic, electrostatic, magnetic, tape, mechanical photocopying, recording or otherwise without the written permission of the Publisher.

For permission to use material from this book please contact us:

Telephone 631-231-7269; Fax 631-231-8175

Web Site: <http://www.novapublishers.com>

图书在版编目 (CIP) 数据

实验器官移植 / (美) 陈惠方, (美) 钱诗光主编; 沈中阳主译.

—北京: 人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-23807-6

I. ①实… II. ①陈… ②钱… ③沈… III. ①器官移植

IV. ①R617

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 301461 号

人卫智网 www.ipmph.com 医学教育、学术、考试、健康,
购书智慧智能综合服务平台

人卫官网 www.pmph.com 人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

图字: 01-2015-7682

实验器官移植

主 译: 沈中阳

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 25

字 数: 608 千字

版 次: 2017 年 2 月第 1 版 2017 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-23807-6/R · 23808

定 价: 198.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

NOTICE TO THE READER

The Publisher has taken reasonable care in the preparation of this book, but makes no expressed or implied warranty of any kind and assumes no responsibility for any errors or omissions. No liability is assumed for incidental or consequential damages in connection with or arising out of information contained in this book. The Publisher shall not be liable for any special, consequential, or exemplary damages resulting, in whole or in part, from the readers' use of, or reliance upon, this material. Any parts of this book based on government reports are so indicated and copyright is claimed for those parts to the extent applicable to compilations of such works.

Independent verification should be sought for any data, advice or recommendations contained in this book. In addition, no responsibility is assumed by the publisher for any injury and/or damage to persons or property arising from any methods, products, instructions, ideas or otherwise contained in this publication.

This publication is designed to provide accurate and authoritative information with regard to the subject matter covered herein. It is sold with the clear understanding that the Publisher is not engaged in rendering legal or any other professional services. If legal or any other expert assistance is required, the services of a competent person should be sought. FROM A DECLARATION OF PARTICIPANTS JOINTLY ADOPTED BY A COMMITTEE OF THE AMERICAN BAR ASSOCIATION AND A COMMITTEE OF PUBLISHERS.

Additional color graphics may be available in the e-book version of this book.

ORGAN TRANSPLANTATION RESEARCH HORIZONS

Additional books in this series can be found on Nova's website
under the Series tab.

Additional e-books in this series can be found on Nova's website
under the e-book tab.

SURGERY - PROCEDURES, COMPLICATIONS, AND RESULTS

Additional books in this series can be found on Nova's website
under the Series tab.

Additional e-books in this series can be found on Nova's website
under the e-book tab.

序

实验外科是联系基础理论和临床实践的“桥梁”。实验显微外科和实验器官移植在国际生物医学和器官移植的研究中正在蓬勃兴起。Dr. Sun Lee 是实验显微外科的先驱者和开拓者。《实验器官移植》是在 Dr. Sun Lee 的鼓励和支持下邀请了全世界在此领域有建树的学者贡献了全书 25 个章节。

现天津市第一中心医院沈中阳教授的团队将《实验器官移植》译成中文,真诚地希望此书能为中国的器官移植和研究生的培养起到一点微薄的作用,对此深感安慰。

陳惠方 錢詩光

前言

医学是实践的医学,也是实验的医学。在现代医学体系中,实验医学更是临床医学的连接器、孵化器与加速器。器官移植是 20 世纪最伟大的医学成就之一,现已成为对终末期器官衰竭患者普遍有效并常规开展的治疗。回眸历史,器官移植从梦想到现实、从理论到技术的每一次跨越均留下了实验医学的闪光烙印。

《列子·汤问》记载“扁鹊换心”可谓人类的器官移植梦想,而 18 世纪苏格兰外科医生 Hunter 开展的一系列移植实验则开创了移植实验的先河。其后,众多科学勇士采用移植实验不断开展了各种器官移植的研究。经过初试、失败、改进、成功、再改进的循环探索过程,逐步建立了现代移植医学的技术与理论体系;期间,移植实验还成就了十余位获得诺贝尔奖的伟大科学家。

21 世纪是生命科学的世纪,基因组等组学计划的实施、再生医学的兴起、精准医学的倡导等,将有助于克服器官移植的现存关隘(移植物慢性失功、原发病复发及移植继发病)和打破移植医学的传统格局。可以断言,在新移植医学中,实验移植还将持续发挥不可替代的卓越作用。

由华裔科学家 Chen 与 Qian 主编的《实验器官移植》,从实验移植角度,系统介绍了器官移植学的发展历程、经典实验动物模型以及移植免疫的最新进展。该专著在阐释全球实验移植领域专家对移植生物学与免疫学的理解的同时,还为移植相关的临床及科研人员提供了宝贵的移植实验指导和借鉴。为推动移植实验的有效开展,天津市第一中心医院组织院内学科骨干完成了《实验器官移植》的翻译工作,并热望与国内同道共享。因水平有限,译校中存在差错之处敬请谅解与指正。付梓之际,特向人民卫生出版社及美国 NOVA 出版社致谢。

沈中阳

丙申春夏之交

原 著 序

实验外科是基础科学与临床实践之间的重要链接。回眸 20 世纪的医药发展史,外科领域的几乎所有成就或发现均以实验外科为先锋。器官移植作为最令人瞩目的医学进展之一,已成为对终末期器官衰竭患者普遍有效并常规开展的治疗。移植免疫学中的大多数知识源于啮齿动物的实验模型。随着显微外科技术的发展,1964 年,受斯克利普斯研究所(Scripps) Frank Dixon 博士的邀请,我将大鼠肾移植用于诸多免疫学研究,并与哈佛小组(Merrill 教授、波兰的 Rowinski 教授、加拿大的 Guttman 教授)以及罗马的 Cortesini 教授等分享了学术成果。此后,还建立了鼠的肝、脾、心-肺、睾丸、卵巢、胰-十二指肠及胃的移植模型。先前只能在大型远交动物中建立多样化的血管化器官移植模型,如今已发展到近交啮齿系及转基因小鼠。目前,血管化异体器官移植已成为标准实验模型而用于移植生物学、免疫学、组织病理学、排斥、耐受、T 细胞和 B 细胞作用、调节 T 细胞、干细胞、NK 细胞、树突状细胞、器官保存以及新型免疫抑制剂的研究。对器官移植的未来发展而言,所有这些将十分重要。

1981 年,我在中国上海的上海医学院(今复旦大学上海医学院)华山医院举办了为期一周的显微外科研习班。那时, Huifang Chen 博士和 Shiguang Qian 博士以研究生身份参加了学习班。他们学习了大鼠实验器官移植领域的基本显微外科技术,并完成了硕士与博士学位论文。Chen 博士的实验室成功低温保存了大鼠卵巢,并在完整移植卵巢后获得生育,提示了将完整冻存器官用于移植的可行性。该结果发表在 Nature 415:385,2002。他们还利用啮齿动物和非人灵长类动物的显微外科模型,对许多新型免疫抑制剂进行了临床前试验,其中的很多药物已在临床应用。1991 年,在匹兹堡大学,Qian 博士成为了将显微外科技术用于小鼠原位肝移植的首位科学家,并发现了肝移植中移植诱导免疫耐受的一些新机制。在过去的二十余年,他们两位在北美培训了许多器官移植领域的显微外科医生、研究生、博士后和住院医师。

我非常欣慰为这一实验器官移植的珍贵书籍作序,该书由 Chen 和 Qian 两位博士为工作在移植领域的研究生、住院医师、外科医生、内科医生和免疫学者所著。通览全书,我们有细致描述了小鼠、大鼠、猪和非人灵长类动物的血管化器官移植技术,并细致描述了非血管化的胰岛和脾脏的同种移植。此外,书中还有移植免疫学新进展的诸多阐述。

毫无疑问,建立组织与器官的各种移植模型及阐述移植免疫学新进展,将有助于移植研究。我希望在所有参编者的共同努力下,这一专著将作为必备读物添置到您的书架中。

原著前言

自 1957 年, Sun Lee 博士在大鼠的门腔吻合、动静脉瘘、肝移植动脉化及肾移植方面, 开发了创新式血管化器官移植技术, 实验移植在生物医学和移植研究方面获得了全球性进步与发展。著者们感到需要撰写包含移植技术新发展和移植免疫学新进展的书籍, 以供年轻科学工作者参考。没有全领域的专家, 而在描述某些新话题方面可能专家更少, 但我们尝试将主要操作方法的范畴和移植免疫学的当前进展涵盖于本书中。

在这一著作中, 我们邀请了美国、加拿大、中国、意大利、西班牙、土耳其、瑞士、匈牙利、巴西和日本的专家撰写他们所擅长的内容, 并构成 25 个章节。这本书汇集了先进的实验器官移植方法和移植免疫学的最新进展。本书读者不仅可应用这些操作方法提升尖端技术, 还可将这些新课题用于生物医学研究。

感谢 Sun Lee 博士作序并审阅此书。我们还要向铸就本书成功而付出时间并尽其贡献的所有作者表示感谢。

目 录

第一部分 啮齿类、猪及非人灵长类动物的移植模型	1
第 1 章 移植实验在医学研究中的应用	3
<i>Huifang Chen, Pierre Daloze</i>	
第 2 章 小鼠异位心脏移植	15
<i>Hao Dun, Huifang Chen</i>	
第 3 章 小鼠肾移植	34
<i>Zheng Zhang, Jiao-Jing Wang, Xueqiong Wang, Jing Han</i>	
第 4 章 小鼠肝脏移植	51
<i>Yinghua Tian, Shiguang Qian</i>	
第 5 章 小鼠胰岛移植	65
<i>Ronghai Deng, Paul Schroder, Wenhao Chen</i>	
第 6 章 小鼠小肠移植	79
<i>Fengchun Liu, Sang-Mo Kang</i>	
第 7 章 小鼠脾移植	85
<i>Iren Miko, Norbert Nemeth, Istvan Furka</i>	
第 8 章 小鼠肢体移植—小鼠的同种异体肢体移植耐受介绍:临床进程和病理学 研究	96
<i>Hao Wang, Zhixiang Zhang, Jifu Jiang, Toni Zhong</i>	
第 9 章 大鼠异位心脏移植	106
<i>Yanxin Hu, Huifang Chen</i>	
第 10 章 大鼠肾移植	114
<i>Paulo N. Martins</i>	
第 11 章 大鼠肺移植	129
<i>Tomohiro Kawamura, Yugo Tanaka, Norihisa Shigemura, Yoshiya Toyoda, Atsunori Nakao</i>	
第 12 章 大鼠胰腺十二指肠移植	142
<i>Antonio Di Cataldo, Giovanni Li Destri, Raffaele Lanteri, Stefano Puleo</i>	
第 13 章 大鼠肝移植模型	153
<i>Shintaro Yagi, Shinji Uemoto, Eiji Kobayashi</i>	
第 14 章 大鼠小肠移植	167
<i>Atsunori Nakao, Timothy R. Billiar, Eiji Kobayashi</i>	
第 15 章 大鼠的睾丸移植	177
<i>Kupa Bilolo, Huifang Chen</i>	

第 16 章	大鼠颜面移植	184
	<i>Maria Siemionow, Fatih Zor</i>	
第 17 章	大鼠卵巢移植	203
	<i>Kupa Bilolo, Edna Frasson de Souza Montero, Yanxin Hu, Anlun Ma, Huifang Chen</i>	
第 18 章	猪的肝脏移植	213
	<i>Paulo N. Martins, James F. Markmann, Martin Hertl</i>	
第 19 章	非人灵长类动物肾移植	236
	<i>Lijun Song, Huifang Chen</i>	
第二部分	移植的免疫学问题.....	259
第 20 章	T 细胞和 B 细胞反应在器官移植中的作用	261
	<i>Paul Schroder, Ronghai Deng, Wenhao Chen</i>	
第 21 章	移植中的天然免疫	276
	<i>Xian C. Li, Xiaoshun He</i>	
第 22 章	树突状细胞与移植免疫耐受	292
	<i>Sumantha Bhatt, Shiguang Qian, Lina L. Lu</i>	
第 23 章	调节性 T 细胞在器官移植中的作用	312
	<i>José A. Pons, Beatriz Revilla-Nuín, Alberto Baroja-Mazo, Pablo Ramirez, Pascual Parrilla</i>	
第 24 章	组织与器官移植中的干细胞	339
	<i>Mathilde Soulez, Mélanie Dieudé, Marie-Josée Hébert</i>	
第 25 章	新型免疫抑制剂	356
	<i>Kupa Bilolo, Yanxin Hu, Anlun Ma, Huifang Chen</i>	

第一部分
啮齿类、猪及非人灵长类
动物的移植模型

移植实验在医学研究中的应用

Huifang Chen* and Pierre Daloze

Laboratory of Experimental Surgery,
Department of Surgery, Research Center,
CHUM, Notre-Dame Hospital,
University of Montreal, Montreal, Canada

刘蕾 马宁 译

摘 要

回顾上个世纪,器官移植实验推动了外科学技术的突破,并引导了获得性免疫和免疫耐受的发现,这些发现构成了现代免疫抑制理论的基础。上述这些进步使移植成为终末期器官衰竭患者的常规治疗。为预防移植物排斥,移植患者需每天接受免疫抑制治疗,这仍然是一个不足。免疫抑制药物在提高移植物长期(>5年)存活率方面并不令人满意,其具有明显的药物毒性(如肾毒性),并可增加机会性感染和罹患恶性肿瘤的风险。

因此,针对动物的进一步移植研究要明确移植排斥的发生机制,以及开发可改善移植物长期存活并消除药物毒性的新的免疫抑制剂。

此外,新近一些免疫学、分子生物学和药理学的发现提升了移植实验的方法。本章将提供一个及时的历史回顾,并阐述移植研究领域的最新突破及正在面临的挑战。

关键词:移植实验,移植历史,肾脏,心脏,肝脏,小肠,排斥反应,免疫抑制,免疫学

引 言

从 20 世纪初开始,动物移植模型在器官移植学科的建立和发展方面发挥了重要作用。

* Correspondence to: Huifang Chen, MD., PhD., Professor of Surgery, Laboratory of Experimental Surgery, Department of Surgery, Research Center, CHUM, 1st Floor, Suite Y1611, Notre-Dame Hospital, University of Montreal, 2099 Alexandre de Sève, Montreal, Quebec, Canada H2L 2W5, Tel: (514) 890-8000 ext-27081, E. Mail: hui.fang.chen@umontreal.ca.

临床应用之前,通过动物模型改进外科操作及评价免疫抑制剂的效果是非常必要的。而且,采用动物移植的实验研究有助于明确获得性免疫系统,这在同种异体器官(源于遗传学上同类非同卵的供者)移植的排斥反应中发挥核心作用。目前,移植实验常用于探讨同种异体移植排斥反应的细胞和分子机制以及开发新型治疗,从而在摆脱毒性药物后仍可维持移植物的长期存活。本章作为全书的概述,简要地回顾了移植实验的发展和在研究中的应用,指出移植研究中的现存挑战及未来前景。

实验与临床移植的进展

中国史书曾记载过一个传说,公元前约 300 年外科医生扁鹊曾做过“两个人之间的心脏交换”,这表明能够移植人体器官是科学家们长久以来的梦想。最早的、真正意义上的移植实验由苏格兰外科医生 John Hunter(1728-1793)施行,因其开创性的研究而被尊为实验外科之父。亨特的一个著名移植实验,是将一只公鸡的爪移植到它的鸡冠上。自体移植的鸡爪不仅能够存活,还能向鸡喙方向环绕生长。该实验研究的一些原始标本仍保存在伦敦亨特博物馆中(Tilney, 2000)。

为延长人类生命而实施的器官移植是 20 世纪一项杰出的人类创造。重建血管的临床移植器官包括肾脏、肝脏、胰腺、心脏、肺脏及肠管,血管吻合技术和控制免疫反应药物的发展使之得以实现。临床实践之前的移植实验已不仅用于完善外科技术和测试新的抗排斥药物,还用于揭示免疫与移植生物学的机制。

肾移植

1902 年,Emrich Ullmann 报道了首例长期保持功能的犬的肾移植,他用镁支架管结扎的方法完成血管重建。同一时期,法国外科医生 Mathieu Jaboulay 最先发明了血管吻合的缝合技术。他报道的新技术是,把一只猪的肾脏和一只山羊的肾脏分别移植在两个肾衰竭病人的肘内侧,移植肾脏起初产生尿液但随之形成血栓,并在移植后三天予以摘除(Deschamps, 2005)。Jaboulay 的学生 Alexis Carrel 发明了一项血管缝合技术,称为“三角定位”,该技术采用细丝线进行吻合血管。为证实该血管吻合技术的有效性,他利用狗进行了多次的器官移植。在 1902 至 1912 年间,Carrel 和 Guthrie 在芝加哥完成了大量系列动物实验,移植了一系列器官,包括肾脏、心脏、脾脏、卵巢、甲状腺、四肢,甚至还有头部及颈部。1912 年,Carrel 获得了诺贝尔奖,以表彰他在血管缝合和血管、器官移植方面的贡献。最终在 1954 年,Joseph Murray 在哈佛医学院首次成功完成了同卵双胞胎兄弟间的人类肾移植,因为他们在利用器官及细胞移植治疗人类疾病方面的发现,Murray 医生和 E. Donnell Thomas 医生获得了 1990 年度的诺贝尔奖医学奖(Watson, 2012)。

肝移植

Welch 率先施行了狗的异位肝移植手术,1955 年他报道了,在不进行免疫抑制的条件下,可将异位辅助肝脏移植于杂种狗的右侧脊椎沟。随后,1959 年 Moore 和他的同事描述了狗的原位肝移植技术。1960 年,科罗拉多大学 Starzl 领导的团队报告了 23 例狗的肝移植手术,其中 19 例术后存活超过 6 天。虽然 4 年中获得了大量关于狗的实验经验,但是 1963 年

Starzl 及其同事的首次人体肝移植遭遇失败。这位最先接受肝移植的患者是一患先天胆道闭锁的三岁男孩,他在手术台上死于无法控制的出血。直到 1967 年 Starzl 及其同事才报道了首例成功的临床肝移植(Starzl,2010)。

心脏移植

1905 年,Carrel 和 Guthrie 将狗的心脏移植到另一只受体狗的颈部,他们报道了在血管吻合技术上的最新方法。迄今,这一简单的异位移植模型在一些实验室仍在使用,用于研究器官保存和心脏移植物排斥反应的机制。20 世纪 50 年代,心脏外科领域取得一些重要的技术改良,其中包括心肺旁路术的进步。世界上的一些团队受到这项新技术的启发,尝试进行动物的原位心脏移植。1960 年,Shumway 和 Lower 成功地施行了首例狗的原位心脏移植,采用一项被称为“中房切除”的创新技术进行吻合,并应用局部低温进行心肌保护。7 年后,南非外科医生 Christian Barnard 施行了首例人与人之间的心脏移植(Miniati,2002)。

小肠移植

1959 年,Lillehei 及其同事最先展示了小肠移植的可行性,他们用经典方法保存器官并对狗施行原位自体移植。由于没有引发免疫排斥反应,这些移植后的自体移植物在受者中得以长期存活。然而,同种异体小肠移植不但引发受者免疫系统介导的异体排斥反应,还因供体小肠中存在大量肠道淋巴组织而导致可控的移植物抗宿主反应(GVH)。Monchik 和 Russell 在近交系大鼠及其杂交子代的研究中证实,受体动物的死亡缘于受者免疫系统介导的异体小肠排斥反应,或者供体小肠促发的 GVH 反应。尽管实验结果不佳,在 20 世纪 60—70 年代,有 7 次人类肠管移植的探索报道,这些尝试全部因外科并发症、器官排斥、移植物抗宿主反应或败血症而失败。最终,在 20 世纪 80 年代有效的免疫抑制剂出现之后,小肠移植才在临床上得以现实(de Bruin,1994)。

啮齿动物移植模型

特殊的近交系大鼠和小鼠,以及许多人为基因改变的品系存在明确的遗传信息。而且动物的购买和种系的维持花费很少。因此这些啮齿类动物,是在移植研究中最广泛使用的哺乳动物,已经用于建立很多器官和组织的移植模型。本书有 16 个章节是由发明或长期使用啮齿动物移植模型的专家撰写,书中描述了每种模型的创建细节和相关研究的步骤。啮齿动物移植的重要性,在这里就不再重复强调了。

移植实验在基础研究中的应用

移植实验不仅用于开发血管吻合和器官保存的技术,还用于基础科学研究。实验移植研究证实了组织相容性复合体为主要的移植抗原,揭示了细胞介导的获得性免疫和免疫耐受的本质,并促进了现代免疫抑制的发展,这些成果令人瞩目。自从莫里成功施行世界首例同卵双生兄弟间的肾移植,已经有 58 年了,然而攻克免疫屏障实现同种异体器官的耐受,仍是移植领域的一个主要问题。因此,应该将移植实验用于基础科学研究,从而实现对移植生物学和免疫学的不断诠释。

移植排斥免疫学基础的发现

20 世纪,在移植和免疫学领域取得了同步发展,各自领域的发现和实验相互影响。移植生物学的最重大发现是确定了移植抗原和针对这些抗原的细胞介导的获得性免疫。

当 Jaboulay 发明血管吻合技术并将动物肾脏移植给人时,他在 1906 年的文章中指出,异体移植将引发促进血液凝固的状况,而采用自体移植不会出现这种情况(Jaboulay, 2012)。1916 年, Little 和 Tyzzer 通过分析不同品系鼠植入肿瘤后的资料,阐述了支配组织移植耐受性的基本规律。他们指出,若供、受鼠来自大体一致的种系,受鼠可接受植入的供鼠组织。更关键的是, F1 杂交系和部分 F2 受体鼠仍可接受源自亲代的供体组织(Russel, 1985)。因此,他们推断,移植的耐受性取决于多种遗传因素,并假设如果供者与受者在各组织相容性基因座中携带相同的显性基因,受体便可耐受供体组织(Russel, 1985)。20 世纪 40 年代, George Snell 及其同事从标准近交系繁育出同系小鼠,他们发现同系小鼠的 H2 组织相容基因座与标准近交系小鼠不同时,同系小鼠将排斥标准近交系鼠的肿瘤组织和正常组织(De Vito, 2000)。在明确个体间移植组织的可行性方面, George Snell 凭借他的发现获得了 1980 年的诺贝尔奖(与 Baruj Benacerraf 和 Jean Dausset 共同分享)。斯内尔关于鼠的研究,实际上导致了 MHC 的发现(相当于人类的 HLA 和小鼠的 H-2 复合体),后者不仅是主要的移植抗原,而且可限制 T 淋巴细胞的抗原的识别。

二战之前,皮肤组织曾经移植给烧伤患者。这些早期研究显示,同卵双胞胎间可实现皮肤移植物的持久存活,发生过移植皮肤排斥的患者将更迅速地排斥同一供者的第二个皮肤移植物(De Vito, 2000)。二战期间,英国政府委托 Peter Medwar 研究改进皮肤移植的可能性,以处置遭爆炸袭击的伤员。根据受者淋巴细胞浸润同种异体皮肤移植物的发现,以及来自同一供者而非其他供者的第二个移植物出现加速排斥的现象, Medwar 指出: 移植物排斥是由淋巴细胞主导的系统性过程,其对抗移植物细胞上的组织相容性抗原,引发“特异性主动免疫”。然而,那时还不知道淋巴细胞如何针对不同抗原发挥特异性应答,以及为什么淋巴细胞不攻击自身抗原(自体免疫耐受)。1953 年, Medwar 及其同事给新生小鼠注射同种异体抗原(脾脏细胞)后,报道了“新生期获得性耐受”现象。当这些小鼠长大后,它们可耐受脾细胞供者的皮肤,而不能耐受其他供体的皮肤。该移植实验的结论是,对抗原的免疫耐受可“后天性获得”(Billingham, 1953)。1959 年, Burnet 和 Medwar 通过提出“克隆选择”理论进一步解释了免疫性耐受,该理论认为每个淋巴细胞凭借单一性受体与特异抗原发生相互作用。如此,大量的淋巴细胞覆盖广泛的潜在抗原。当受体识别抗原后,淋巴细胞将增殖形成一个可对抗同类抗原的克隆。尽管当代的分子免疫学家强调免疫系统的活化或去活化,上述原则至今依然有效。他们还认为在生命的早期阶段,自身反应性淋巴细胞已被清除或去除活性,从而阻止自身免疫反应。由于这些观点的引领,后来发现了自身反应性胸腺细胞的阴性选择,但这种现象不仅限于生命的早期。 Burnet 和 Medwar 凭借免疫耐受方面的开创性工作,分享了 1960 年的诺贝尔奖。因为梅达沃对免疫反应细胞的识别和细胞介导获得性免疫特征的发现,他被公认为移植免疫学的奠基人(De Vito, 2000)。

移植免疫学的当代研究

在获得性免疫耐受方面梅达沃的发现推动了 T 细胞研究。T 细胞作为获得性免疫系