

机体的統一性

(内平)

現代免疫学觀念的討論

F.M. Burnet 著

中国人民
解放軍

后 勤 部 卫 生 部
沈陽軍区总医院出版

机体的統一性

現代免疫学观念的討論

F. M. Burnet 著

中国人民解放军

沈阳军区总医院

翻譯出版

1964年5月

The Integrity of the Body

A Discussion of Modern
Immunological Ideas

F. M. Burnet

1963

出版說明

1960年諾貝爾獎金獲得者 F. M. Burnet 在本書中，討論了現代免疫學的各种觀念，並重點介紹了他自己創始的同本分株細胞系選擇學說；敘述了免疫學在醫學和非醫學方面的應用，著重於討論變態反應性疾病和自身免疫性疾病的發病機制；最後對其進一步的問題，如年齡增長的體細胞突變學說等，闡述了他個人的見解。

現翻譯出來，作為內部參考資料。由於水平和時間所限，譯文必然會出現一些錯誤，謹希批評指正。

序 言

常常不易說明一本書是為誰寫的，以及究竟為什麼要寫它。如果我必需回答關於這本書的這樣一些問題，我可大致地說，它主要是為了提供有關免疫學的知識。假如我是一位植物學家、遺傳學家或醫學家時，我將像他們一樣對事物具有同樣熱烈的求知慾，正如我作為一位微生物學家所具有的那樣，因而希望了解這些知識。其次一個重要原因是，我雖然並非一位大學教師，但是我懂得如要使自己的專業得到清楚的理解，除了尽可能用最簡明的言詞說明它之外，沒有更好的途徑。無論他們是不是教師，所有的學者必須熱愛他們的專業，也必須有試講其見解的機會，無論其見解是如何地淺薄。

我在本書中的觀點是，免疫學有其更高深和更有意義的方面，而不單純是對傳染病的防禦。廣義地說來，它是每一個複雜的機體維持其結構和功能的統一性的過程的一部分。本書的基本論點是，根據維持體內化學的和細胞的一致性的需要，來討論免疫學的理論。我曾從事於免疫學研究35年以上，在此期間我曾特別有興趣地觀察了這一門科學的發展，它超出了醫學的狹小範圍，而發展到對整個生物學都有重要的聯繫。

目前從事於生物學理論基礎的工作者，對免疫學有一種特殊濃厚的興趣。遺傳學家和生物化學家已經認識到，作為生物學上特定的蛋白質的抗體，有其特殊的用途，來闡明這樣一個過程，即染色體所攜帶的遺傳信息，最終表現於機體活動所需要的功能性蛋白質的合成。另外，在其他生物科學方面，免疫學也有很多特殊的用途。

希望這種對免疫學實踐和理論的簡單敘述，對於一般生物學

家，包括应用生物学家、内科学家、外科学家、兽医学家和动物饲养学家等，以及对生物学有兴趣而不从事于这种工作的人们，可能是有用处的。读者须具备化学和生物学的基础知识，但不要要求熟悉医学科学。

F. M. Burnet

目 录

第 一 章	历史概述.....	1
第 二 章	抗体.....	11
第 三 章	血型 and 天然抗体.....	22
第 四 章	与抗体无关的免疫反应.....	30
第 五 章	細胞学基础.....	36
第 六 章	自身识别.....	49
第 七 章	免疫的同本分株細胞系选择学說.....	65
第 八 章	其它免疫学說.....	77
第 九 章	免疫学的非医学应用.....	84
第 十 章	免疫学在医学上的应用.....	93
第十一章	变态反应性疾病.....	105
第十二章	自身免疫性疾病.....	115
第十三章	更进一步的問題.....	131
	主要参考文献.....	137

第一章 历史概述

免疫性的历史渊源久远。也许从水痘、麻疹和腮腺炎这些小儿特殊疾病存在以来，母亲和保姆们就知道只要得过一次病，就不会再得。天花是一个更为重要的问题，它给患者几乎普遍留下的麻脸，提供了一个关于免疫性的系统思想的开端。不管天花流行怎么厉害，麻脸的人绝不会再患。在这个观察中包含着两条传染病的基本原理，就是每一种传染病都是由特异的微生物引起，而传染病后的免疫性也是特异性的。所以自从 E. Jenner (1749—1823) 用挤牛奶姑娘手指上的“物质”作的著名实验之日起，就开始了免疫学实验，从而也有了病毒学实验，这绝非偶然。

在能进行生物学实验以前的时代，对免疫性工作的其他方法也能考证。在十七、十八和十九世纪，每一个在西印度或非洲西岸当行政官员或海、陆将军的都十分了解，从欧洲新到的人，凡是患黄热病的，其死亡率惊人。但土著，包括从儿童时期在当地长大的欧洲人，都不受影响。

由于不可能把黄热病、瘧疾和其他热带的热病鉴别清楚，以致对这种免疫性的性质也不明确。但当时大多数作者把对疾病的抵抗力归因于服水土，也有些人相信服水土的重要方面是患过一次黄热病后而得幸存。过去都知道在同一种族中，一般来说，儿童的黄热病比成年人缓和。真正的第一次黄热病在北美大陆流行，是1648年在 Yucatan 发生的，其记载是：“壮实、年青而健康者先死。年幼患者与成年及年长者相比，其死亡少，上帝赦免青年无辜者，对邪恶年长者则否”。

那些还能记得1918—1919年暴发流行性感冒大流行的老人，也会知道当时主要死亡的是年青力壮的成年男人，而不是儿童和

四十岁以上的人。

通过整个本书，将从进化观点出发，强调免疫学是一般生物学的组成部分。首先我们需要肯定的，免疫性是对过去生存曾起过重要作用的东西，它是在特异的进化压力下形成的，而并非同机体功能或进化需要只有疏远关系而偶然发生的东西。假如在成年人第一次患传染病，比在幼儿时期更容易死亡是普遍规律，我们就有了关于免疫性对生存的重要性的一个直接和有力的证据。在象黄热病的情况，我们有更多的有利条件来探讨由母体带来的免疫性。一个孩子生下就带着从母亲血液中得来的免疫性。一般说来，这种免疫性在一年内消失到微不足道的程度，但是在感染近乎普遍的环境中，许多有部份免疫力的儿童将发生第一次感染，并且可能达到充分的个人免疫性，而不显出任何可见的病征。

当我们说免疫性的过程是某种有助于生存而发展起来的東西时，我们遇到一个值得注意的困难，就是象大多数群居动物一样，人受着不同种类的寄生虫病的威胁。在产生黄热病、梅毒、结核病、钱癣、旋毛虫病等的病原体之间，很少有共同之点，也不能设想对抗一种传染病危害的最好方法，也是对抗其他所有传染病的最好方法。在进化过程中，为了提供相应的免疫机制，使生物在一般环境下具有最大的生存机会，自然界显然必须接受妥协。我们最大的兴趣是针对我们人类，我也常常怀疑，形成我们免疫学进化的主要因素是不是我们远祖的热带森林生活。如果我们从现在人类始祖雛形（意指猿类等——译者）的分布和习性判断，人类絕大部分的进化是在热带丛林中进行的。正統观念是从一些早期非特异型小哺乳动物的发展，追溯到类似树鼯、狐、猴子和类人猿直到人。在每一阶段，都受过被蚊子等刺咬昆虫所传布的病毒和原虫所引起的传染病的威胁。由于我们祖先的雛形并非真正是群居的，它们以家族或小群形式而移动，所以其接触的传染病散布范围也小。在现代条件下，麻疹只能在人口众多

的集团持久流行，在孤立的人口稀少的集团中，既不会发展，也不会长期存在。所以当我们我们在免疫性研究中探讨一个进化的论证时，首先想到黄热病，也可能不是偶然的。象被随处飞行的昆虫所传布的其它疾病，不只限于一种宿主，黄热病也感染森林中一些很稀有的动物。所以黄热病是作为哺乳类的人的整个进化史中始终存在的一种传染病的典型。

还必须时常记住进化的另一方面：就是适应性必须利用可能的潜力。无论对微生物的防御要有怎样的要求，这些要求必须在这样一个机体的限度内完成，即这个机体具有预定的生物化学功能型式，有脊椎动物型的血管和循环，在被疾病或暴力所致的细胞和组织消失或不能恢复的损伤后，其再生能力极为有限。而按理想，我们会希望提供一幅自相统一的图景，以说明免疫过程是如何纳入人体的日常机能，以及这种归纳在进化过程中是如何发展的。然而我们离此目标仍很遥远。象在生物学中的大多数领域那样，没有一个庞大的设计，足以使我们安排实际生活或实验室中出现的令人注意的免疫性各个方面的问题。但某种一般概念形式将永远需要，对有些一般免疫学说，我们将作讨论。但是很容易看出，没有一项学说是完备的。总之，除了对当前免疫性事实的概念以外，并无特殊之点。

再回到天花及对其免疫尝试的历史意义上来。在十八世纪的英国，天花是孩子们最重要的疾病，而在上层阶级多注意人痘接种法，这是蒙塔古夫人从土耳其君士坦丁堡传布来的。其法是把轻型天花患者的脓疱“物质”接种于孩子的皮上。接种后大多数的孩子又发生轻度症状，仅有少数分散的痘疱，从而得到免疫力。在十八世纪末，在英国上层人士中，对人痘接种法曾广泛讨论，并且时机已经成熟，使 Jenner 注意到在 Gloucestershire 挤奶姑娘对天花有免疫力的传说。他用了一系列很简单的试验对证了此观察的情况，这也许是在实验免疫学上的第一批研究。Jenner 的实

驗是不朽的工作，但是也要明白他作的都是些零碎實驗。所以當他把記錄向英國皇家學會刊物“哲學會報”投稿時，編者們認為他搜集的事實不夠充分，拒絕發表。Jenner 自己出版了他的報告，從此成名，並為爭辯其優先權和獎金而度過其餘生。牛痘接種歷史的原委難以十分搞清，因為我們今天用以預防天花的病毒，是從 Jenner 流傳下來的牛痘毒，還是在某一時期由於兒童互相接觸而偶然感染的天花病毒，還不肯定。但是伴隨著牛痘的接種，天花在歐洲迅速成為比較不重要了，而取而代之的麻疹，則成為小兒傳染病的死亡主因。1859 年左右，關於患過某種輕型傳染病便能抵抗同一疾病的嚴重型感染這一原則，在當時的醫學思想內深入地扎了根。

由於巴斯德 (Pasteur)、郭霍 (Koch) 和他們同時代人的研究，新的醫學細菌科學興起，於是把同樣的原則應用於其它傳染病。巴斯德第一步研究的是雞霍亂，這一家禽細菌病是由雞霍亂桿菌引起的。接種該細菌在簡單雞肉湯里就容易地生長，並且給沒有免疫力的雞注射很小劑量即能致死。巴斯德發現如果把幾個月不加處理的很陳舊的培养液接種給家禽，只有輕微症狀或並無病狀，而最終復原。不管是由於偶然還是由於啟發，後來給這種康復的家禽接種具有毒性的培养液時，則它仍能存活，巴斯德很快從這個結果中找出了規律，並以其科學工作生涯畢生研究關於炭疽、豬丹毒和狂犬病病原菌或病毒的類似的“減弱”方法。這樣的工作一直繼續進行到現在。也許對巴斯德的工作方法所作的最重要的修正，就是用被殺死的細菌或病毒，來模擬產生一種輕微感染，以及用遺傳學的方法，來生產一種將傳染原成功地滅毒的培养液等發展。這些論題沒有一個是直接聯系到對免疫性質的理解，為了闡明獲得免疫保護性的具體過程，還有必要追述更為理論性的實驗。

在十九世紀八十年代出現了兩種對立的概念。一部分學者發

現血清有能力杀死某些細菌。最初注意力集中于正常血清的杀菌能力，但逐漸地就发现，在用細菌培养液作实验性感染后，动物的血清經常产生新的性质。有时对培养物有一种活跃的破坏力，有时細菌未被杀死而是被凝集起来。这种新的性质开始被归因于一批在初期是完全假設的东西，²²即抗体。經实验很快証实了，用細菌作实验性感染后，所产生的抗体是特异性的，它們仅凝集或破坏那种产生該感染的細菌。对抗体发生兴趣的学者，很自然地进而体会到它們对于抵抗疾病的免疫有特殊的重要性。另一部分以梅契尼可夫 (Metchnikoff) 为首的学者，对血液和其它体液中某些白細胞吞噬及破坏細菌的能力有深刻印象。終于象常見的情况那样，两部分学者都是正确的。約在1920年左右，就同意对細菌性感染的防御，最終还是白細胞的功能，亦即可吞噬和破坏細菌的吞噬細胞的功能，但如免疫动物血清內的抗体附着于細菌的表面上时，它們的作用就更被加强。

目前由于普遍采用了磺胺制剂和抗菌素，对免疫性的細致探討的兴趣有所下降。虽然仍有許多問題需要探討，但这个工作对人类的意义不大，目前很少有人作。我們不象会再看見，在細菌免疫上还有其他方面的研究，可以匹敌 Avery 在1917—1942年領導洛克菲勒研究所，寻求肺炎球菌感染和免疫的那些奇异的年代。

自从出現磺胺吡啶和青霉素以来，大叶肺炎几乎从医学領域中消失了，但在不久以前 Osle 还称之为致人死命的头目。四十年前在教学医院的每个內科病房里，都有少数患严重肺炎的病人，他們肺部的一半組織失去机能，并发高热。这类病人的20%死亡。在二十世紀二十年代，迫切需要了解肺炎的性质和寻找克制它的方法，这似乎成为当时在传染病中进行研究的最大动力。致病的微生物乃肺炎球菌是大家所知道的。問題在于找出首先它是如何战胜肺脏的天然防卫力，而后如果病人幸存的話，它又如何被由于免疫的发生而形成的新的防卫力所击败。如把20几年来

的發現歸納成為幾句話，則我們可以說其中心特色是認識了肺炎球菌莢膜的重要性。這是一種膠樣的半可溶性多糖體，它的型式決定細菌的免疫學的“類型”，它支配傳染病的病程和康復。有效的抗體必須符合於所感染的肺炎球菌的類型。在感染的過程中，許多莢膜物質從增殖的肺炎球菌釋放出來，抗體的第一個機能是肅清所有這些游离的抗原。只有這樣抗體才能包裹於肺炎球菌本身的表面，從而使白細胞可能活躍地吞食。在既往，有效的免疫作用開始時即標誌為“驟退”（“crisis”），這就是急性肺炎的慣例轉折點。

免疫性經常被首先想到的是它在醫學上的含意，另一個促使免疫性發展的動力，是來自認識到某些細菌之所以產生症狀和死亡，是因為它在人體內釋放出可溶解和可擴散的毒素。典型的例子是白喉、破傷風和肉毒中毒。1890年Behring、Kitasato兩人指出，可以產生抗毒素來中和可溶性毒素。這是，對免疫性更為臆測的和偏重於化學的探索的第一步。Ehrlich 很快就成為這個領域的權威人物，他對白喉毒素和抗毒素的定量研究，提供了一般免疫概念的第一個可靠的物質基礎。Ehrlich 自己的免疫側鏈學說是第一個有充分理由的學說。他原來是一個有機化學家，他對容許毒素和抗毒素作合理準確的滴定的量方面的規則性，有深刻的印象。一切傾向於以下的結論：（1）毒素進入人體，刺激人體產生對抗物質即抗毒素；（2）抗毒素與毒素化合，於是中和了它的活性。Ehrlich 增加了第三個假說，即毒素是用在當時認為是形成原生質的巨大分子的側鏈，與細胞物質結合，因而產生其致命的作用。這些側鏈被阻斷太多時，細胞可因營養障礙而死亡。Ehrlich 相信，如果毒素侵入緩慢，則這些側鏈將被過剩地生產，以補償生理上的不足，許多這類過剩的側鏈被放進血中，這就表現為抗毒素。從目前來看，沒有一個側鏈學說的基础假說是有確實根據的，因而推敲和反駁 Ehrlich 的論證將无所

获。无论如何，对这个学說的一个重要方面，是有必要認識清楚的，以便我們了解以后一些学說的意义。这就是这个假說，即抗体的性质或型式是来自一組机体細胞群的同一型式的，而其特性可能是来自遗传上的来源。毒素有毒是因为它有一种結構，以某种相合型式，切合于某些易感細胞的遗传上預定的結構。

从1890年开始，对于当各类物质被注射于实验动物体内时，所发生的情况，有了越来越多的发现。逐渐了解到不仅是細菌和細菌毒素可以产生抗体，其他种屬的动物的血清和紅細胞亦可产生几乎相同的作用，即或是象結晶卵白蛋白那样的純蛋白质也有同样的作用。最后，于二十世紀三十年代，Landsteiner 发现以极微小的化学基团与蛋白质相結合，他能制造人工抗原，这种抗原对附着的化学基团及载体蛋白都能产生抗体。这似乎要求放弃任何这样的想法，即抗体型式在身体与刺激物（抗原）接触之前，就已經在体内形成。虽然它被其后許多学者作了修改，但是Landsteiner 于1937年建立了有关抗体产生的基本理論，这种理論直至1956年仍被承认。他考虑到当具有必要的物理和化学性质的异物物质进入身体时，即被吞噬細胞所吞食，而形成制造球蛋白分子的模型或模板。結果球蛋白被放出，在其表面上携带有两个小区域，正好与誘发抗体的抗原分子上的活动点或决定体可相合。

最近一、二年盛行将免疫学說的理論分为选择学說 (selective theory) 和誘导学說 (instructive theory) 两派。很容易認識到 Ehrlich 和 Landsteiner 的学說，象任何其他的現代理論一样，代表了这两种学說的差別。选择学說认为抗原的功能是刺激一种預先存在的型式，而使之成为有活性；誘导学說认为抗原在有关細胞上印上新的型式。

免疫性的細胞学理論，开始逐漸地扩张，超出了吞噬細胞处理入侵細菌的非特异作用。这一現象的两个最重要的例子，大概就是結核菌素反应和豚鼠的过敏性反应。假如一个人或一只豚鼠

已被結核杆菌所感染，用小剂量結核菌所产生的蛋白质（結核菌素）注入其皮肤，注射后出現“延迟反应”，直至18—24小时后才明显看到局部紅肿。許多其他类型的感染，以及多种化学物质刺激，也可出現基本相似的反应。这种現象被称为延迟过敏性，它和抗体反应一样有高度的特异性。結核菌素反应准确地表示这个人正感染着或曾經感染过結核病。另一种反应物只在那些鸚鵡病—淋巴肉芽肿病毒感染的人，才出現 Frei 氏試驗阳性。

典型的过敏是 T. Smith 在实試过程中发现的，他为了节约豚鼠，而将經過实验后未死的豚鼠，用于第二次实验。他的大部分实验是关于白喉抗毒素的滴定，即是将毒素和抗毒素的不同比例的混合物接种于动物。抗毒素是馬血清，它有异性血清蛋白质的特征，当接种于豚鼠时，它使动物对第二次注射非常敏感。Smith 发现这些节省下来的豚鼠，用馬血清或含有馬血清的混合物注射后，在1—2分钟内虛脱而死亡，其症状类似急性气喘的发作。同样的但症状有些不同的反应，可見于其他几种类型的动物，在人类中以这种或那种形式出現的亦并不少见。过敏反应的实质是，第一次与异性蛋白质接触是无害的，但其后的注射将有不良后果，因为在体内有一种已經改变了的免疫学状况。

結核菌素反应和过敏反应二者在医学上显然是很重要的，二者很快被认为是很多种不同現象的原始形态，其中有些可見于临床，另一些仅見于实验室。虽然这两者中任何一种至今仍未被完全了解，但逐漸地澄清了二者皆为免疫学上变异了的細胞的活性的表現。很早以来就默认抗体必是由細胞产生，但免疫学家最感兴趣的是可吞食和消化細菌的細胞，即梅契尼可夫的小吞噬細胞和巨吞噬細胞。这些新現象使生物学家更細致地观察細胞在免疫性的实际表現中的意义。尤其重要的迹象是所有免疫过程并非都对人有利益，而身体对异物的“誤导”（“misguided”）反应可产生严重疾病。

我們必須提到一个简单的事实來說明这一点。自从1941—1942年青霉素被介紹于医学界之后，它拯救了数以百万計的生命，但也許已有約一千人在第二次或以后注射青霉素时，死于过敏反应。虽然青霉素不是一种蛋白质，这种青霉素反应基本上类似过敏反应。

免疫学的整个历史曾表現出一种同样的逐步扩大的意义，超出对抗感染的免疫的最初概念。象在过敏的例子中那样，許多进步是来自对不幸事故的实验分析。这是一个明显的想法，即一旦无菌术的性质和外科的基本常规被掌握之后，健康輸血者的血液就可能对失血患者有好处。經驗表明，虽然約四分之三的輸血是安全有效的，但也有不少次輸血引起严重疾病。1904年 Lands-teiner 发现人血可分为三（以后为四）型，到1914年前后这个知識开始被应用，而使輸血变得安全。但是在輸血的經驗丰富后，逐漸明确了沒有两个血液是完全相同的，需要反复輸血的患者很少不产生某种免疫反应，但这并不一定是有危险的反应。

更多的困惑发生于用健康供給者或健康的意外死亡者的类似組織，来置换有病的或受了损伤的器官的手术。例如有一些致死性肾脏疾病，若能用健康肾作移植手术而获成功，則几乎一定能无限期地延长患者的生命。但机体不能接納异体組織。在几天內这个移植器官开始停止功能活动，炎性改变逐渐明显，而如果患者获救，則这种移植植物必定全被排除。

这是現代免疫学的簡要叙述之一，即机体只能把与其被置换的部分并无遗传学差异的东西，接納为它自己的。这是一种欲获得成功的坚定信条。一位波斯頓外科医生发现几例严重肾脏疾病患者，他們是单卵双胞胎。六次手术中有四次成功。健康肾被接納了，手术切口癒合，器官机能正常。这似乎是机体可認識它自己的个性，而不接受与其个性不一致的一切其他东西。

对抗入侵微生物的免疫性是这一权威学說的証明之一，但所

有免疫学的最新发展提出，对感染的免疫，只是一种更为深广的論題的一个特殊部分。免疫学常常偏重于医学方面，但在目前医学知識的发展前緣，較之用人工发展的免疫来抗击传染病，常更多地考虑免疫过程中产生疾病的异常現象。这两种情况都将于本书內广泛討論，但我們主要討論的是比二者都更基本的东西。它除了討論机体維持其本身的統一性所絕對需要的內容以外，不涉及更多的技术問題。

(張家荣譯 馬勉行 郑斯聚校)

第二章 抗 体

在免疫学历史的某一阶段，大多数学者都默认，各种免疫性都是由于抗体的作用。抗体被认为是一种释放于血液中的化学物质，这种物质是受抗原的刺激而产生的，而抗原則一般是由从某种途径进入組織的微生物的某些部分所形成。每一种抗体在防止产生相应抗原的微生物的危害上，有其重要的作用。如果此种情况屬实，那么就應該发掘有关抗体的一切知識，并把它們綜合組織成为一种專門的理論体系。直至最近大多数免疫学說都是有关抗体的性质和形成的学說。

在医学和动物疾病防治方面，抗体仍有最大的重要性。如果对抗体的形成，以及其物理化学性质，沒有充分的理解，就不可能理解免疫学。但我們應該意会到，抗体这一名詞是很难下一个定义的，亦应意会到，对疾病的免疫并非完全由于抗体，免疫学在許多方面，并不涉及针对微生物感染所产生的抗体或免疫性。

抗体的重要性，可以从儿童連續注射两三次类毒素就可以对白喉产生免疫力这件事上体现出来。这种方法在大多数先进国家广泛采用了20余年。在此期間，白喉已从一种儿童期严重的致死原因，变成一种罕見疾病，以致許多医学生在学习期間甚至都未見到过这种病例。这种情况的变化，虽然不能完全归功于免疫法，但免疫法起到主要的作用，这是无庸置疑的。

白喉是（或曾是）一种传染病，是由于白喉杆菌在咽喉部棲居和繁衍所致。白喉杆菌的入侵力并不特別强，但它释放出一种有强烈毒性的物质，叫做白喉毒素，能杀害邻近的細胞，并能使远处的神經和心肌发生損害。毒素的主要作用为損害和杀死其在繁殖細菌邻近的細胞。于是由于这种作用，在局部形成一个坏死