

兽医免疫学

[英] W. J. 赫伯特 著

科学出版社

兽医免疫学

[英] W. J. 赫伯特 著

农林部兽医药品监察所 合译
华北农业大学兽医系

科学出版社

1978

内 容 简 介

本书深入浅出地给兽医工作人员介绍了免疫学的新概念。全书分四部分,第一部分系统地讨论了免疫学的基本状况,特别着重讨论抗体的结构和免疫的产生。第二部分介绍常用的和新的免疫学技术,和这些技术在畜病诊断上的应用。第三部分介绍兽用疫苗和抗血清的制造方法和应用。第四部分讨论免疫的生理学和病理学问题,特别着重讨论家畜的血型和免疫病等问题。可供基层兽医、兽医防疫和检疫人员、生物药品制造人员、研究和教学工作者参考。

W. J. Herbert

VETERINARY IMMUNOLOGY

Revised Reprint, 1974

Blackwell Scientific Publications

兽 医 免 疫 学

[英] W. J. 赫伯特 著

农林部兽医药品监察所 合译
华北农业大学 兽医系

*

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

*

1978年11月第一版 开本:787×1092 1/16

1978年11月第一次印刷 印张:13 插页:6

印数:0001—20,130 字数:299,000

统一书号:16031·58

本社书号:1202·16

定 价: 1.60 元

原 序

免疫学知识对兽医工作人员有着特殊重要的意义，而且兽医研究人员对免疫学的发展也作出了许多卓越的贡献。但是在兽医教科书中却一向把免疫学当作细菌学和病理学的一个附属部分来看待。近年来，由于我们对免疫过程的理解有了巨大的进展，对免疫学采取这样一种态度再也不能令人满意了。为了充分估价产生各种免疫现象的免疫学系统在生理上所起的作用，我打算对这个系统进行全面的讨论，但不忽视实际应用问题的论述，因为实际应用是这门科学的基本特点。

本书是为兽医师介绍现代免疫学概念而编写的，也可作为大学生的教科书。我希望它对攻读其他生物学的大学生和研究生也有所助益。免疫学教科书没有理由必须以人医的实践经验为基础。但必须承认，免疫反应的一些好例子在动物中有时是很难找到的。本书如能激发兽医和其他科学工作者来弥补这些缺陷，就算达到了它的目的了。

目 录

原序	i
----------	---

第一部分 免疫学的基本状况

第一章 免疫学早期史	1
第二章 免疫和动物对环境其他生物的关系	4
第三章 非特异性免疫机制	6
第四章 特异性获得性免疫	13
第五章 抗原	15
第六章 抗体	19
第七章 抗体与抗原反应——结合的一般效应	34
第八章 细胞参与的免疫反应	43
第九章 超敏反应	45
第十章 抗体的产生和免疫应答的发生	52

第二部分 检查免疫状态的方法和这些方法在疾病诊断中的应用

第十一章 检查感染动物免疫性的体内试验法	66
第十二章 介绍体外检查和测定抗体的方法	71
第十三章 中和试验	77
第十四章 凝集试验	79
第十五章 沉淀反应	86
第十六章 使用标记反应物的试验	95
第十七章 补体结合和有关试验	103
第十八章 抗体参与的超敏反应的体外试验	122
第十九章 细胞免疫的体外试验法	124

第三部分 疫苗和抗血清

第二十章 自动免疫	127
第二十一章 疫苗的类型	133
第二十二章 抗病毒性疾病疫苗	135
第二十三章 立克次氏体、支原体和细菌性疾病的疫苗	141
第二十四章 原生动物和多细胞动物疾病的疫苗	144
第二十五章 疫苗的使用	146
第二十六章 被动免疫和治疗用抗血清	160

第四部分 特异性免疫应答的生理学和病理学问题

第二十七章 身体细胞完整性的保持	168
第二十八章 免疫生理学	174
第二十九章 免疫反应的致病作用	181
第三十章 特异性免疫应答在控制传染病上的应用	194
参考文献	200
索引	211

第一部分 免疫学的基本状况

第一章 免疫学早期史

虽然在十九世纪末,免疫学已经开始发展成为一个学科,但直到最近仍然把它看作是医用细菌学的一个次要部分。兴趣只限于用疫苗和血清来预防或治疗微生物引起的几种疾病和几种血清学诊断方法。最近二十年的新发现引起了戏剧性的变化。现在免疫已经被视为动物机体抵抗外物侵害和维持其内部完整性的一种重要生理机制。此外,新的免疫学概念以及根据这些概念而发展起来的高度精确而又特异的分析技术,对科学研究和新发现的刺激作用是如此之大,以致免疫学在生物科学的几乎每个领域中都成了一门关键性的学科。

免疫学的基础很早以前就奠定下来了。当时人们认识到,人和动物感染某种微生物传染病恢复之后,就对此种传染病有了免疫;即他们对同种病原菌的再次侵袭不再遭受感染。在人,这种现象在儿科疾病中特别明显。儿童得过一次病后不再复发,也不传染护理他们的成年人。在瘟疫流行期间总有一些人得病后恢复,因而能够安全地护理患病的人。在动物中可能只有犬瘟热属于这种免疫类型。

有意识地给人感染某种病,使他产生免疫,开始是用天花进行的。天花是一种死亡率很高的人类传染病。侥幸恢复的人虽然有了免疫,但形成难看的麻脸。中国人用天花病痂制成鼻烟作为一种预防方法,但保护效果如何不太清楚。西欧自土耳其那里学会了一种用轻型天花病变材料给小孩接种的方法,叫做“天花接种”。它的应用得到了广泛的传播,特别是在以美女著称的塞尔卡西亚(Circassia)地区。这种方法显然是危险的。可是尽管有造成婴儿高度死亡的危险性,它还是比较容易为当时的人们所接受。据说天花接种是英国驻土耳其大使蒙塔古(Montague)的夫人介绍到英国来的。虽然在上流社会中有人接种,但在1840年终于被禁止了。

西非游牧的富拉尼人用一种和天花接种有些相似的方法,叫做“切花”(dashe),给牛接种以预防由丝状枝原体(*Mycoplasma mycoides*)引起的牛传染性胸膜肺炎。其方法是在牛鼻骨背部的皮肤上做一切口,把死于该病的牛肺组织埋入其中。这个方法的反应很重,足以使鼻腔穿孔,但是很有效(照片1,104页)。在接种的部位往往长出角质样的结构来,这正是做了这种接种的标志。在十八世纪欧洲流行牛瘟期间,也曾试用传染病料给牛接种以预防牛瘟。最早的一些试验是1754年在英国进行的,但很少成功。这是不足为奇的,因为牛瘟的毒力很强,在一个传染的牛群中死亡率常达90%以上。但是,1770年荷兰有一位叫做瑞德斯(Reinders)的农民发现,如果给牛瘟痊愈牛所生的犊牛做这种接种,往往是成功的;这似乎是利用被动免疫的最早记录。在这种情况下,愈后免疫的母牛通过初乳给犊牛提供了一种“保护伞”,使得用活的强毒作预防接种得以成功。

在免疫学中第一次作出有科学根据的进展的人是秦纳(Jenner)。当他还是一个青年医生在格鲁西斯特郡(Gloucestershire)行医的时候,一个漂亮的农村妇女告诉他说,因为

她得过牛痘而不得天花。这件事引起了她很大的兴趣,并鼓舞着她进行以后的详细观察。尽管牛痘可以预防天花的民间常识已经广泛流传,但根据这个常识特地以牛痘病毒给人接种的人还是少见的。都斯特郡(Dorsetshire)有一个叫车斯提(Jesty)的农民是作过这种接种的人中的一个。他在1774年给他的妻子和子女接种了牛痘。后来车斯提和其他一些人宣称,他们是疫苗接种的真正创始人,并因而引起了一场不愉快的争吵,可能是因为国会决定给秦纳一大笔奖金的缘故。但是毫无疑问,秦纳的完善无缺的工作,他在1796年5月进行的决定性的试验(在这个试验中,他给一个男孩接种了牛痘,后来证明这个小孩对人工接种天花表现有免疫),以及他在1798年发表的论文《天花疫苗的由来和效果的研究》,使医学界承认“疫苗接种”是一种有效的预防天花的方法。

过后不久,就有人企图应用这种方法于动物,并且宣称秦纳氏的牛痘接种方法是预防犬瘟热和其他传染病的可靠方法。通过切实的讨论和由人医转为兽医的布莱恩(Blaine)在1841年所作的实验,证明把这种方法当作万灵药来看待是错误的。当时有人提倡用“犬瘟热病料”给狗接种,但布莱恩以事实证明,用此种方法预防犬瘟热无效,即使用最轻型的病料进行接种也不成功。非但如此,被接种的狗反而容易发生特别严重的犬瘟热。

可是巴斯德(Pasteur)接着又在兽医领域中作出了许多重大突破。这位先以化学家闻名,后来又创立了微生物学的非凡人物,是应用免疫学的奠基人之一。正如在生物学中常见到的那样,巴斯德的最初发现也出于偶然。在1879年夏天休假时,他把鸡霍乱杆菌(多杀性巴氏杆菌)培养物放在实验室的凳子上,回来后他发现这株细菌的致死性毒力显然消失了。而且他还发现,接种了这种老培养物的鸡不再感染强毒菌种的新鲜培养物,即产生了免疫。巴斯德故意将多杀性巴氏杆菌放在厌氧条件下培养,然后重复这种试验,也得到了同样结果。这株细菌的毒力是变弱了,但给鸡接种仍能产生保护作用。巴斯德认为这种效果与秦纳氏的方法相同,并通称之为疫苗接种。

巴斯德随即着手应用他的弱毒疫苗接种方法来预防其他动物传染病。他采用在高温条件下培养炭疽杆菌的方法,获得一个弱毒菌株,并证明动物接种这个菌株后对强毒炭疽杆菌的攻击具有明显的保护力。后来他又发现猪丹毒杆菌可以通过家兔这个异常宿主传代而致弱(所谓传代就是将病原菌从一只感染的家兔传到另一只动物身上)。每传一代,该菌对家兔的毒力就有所增强,而对猪的毒力却逐代下降。最后减弱到对猪可以作为一种有效的弱毒菌苗。

巴斯德对人类医疗做出的最大贡献是用疫苗接种预防狂犬病。把从狂犬病狗的唾液中取来的所谓街毒¹⁾连续通过兔子传代,直到该病毒在一个标准时间内可以杀死家兔为止,即为固定毒。取感染了固定毒的家兔的脊髓,放在一个装有氢氧化钾的干燥器中,在不同的时间内致干,并制成粉末,即为疫苗。做疫苗接种时,每天用这种粉末的悬液给家兔或狗注射。第一次注射用干燥14天的脊髓,以后几次注射用顺序缩短干燥时间的脊髓悬液。这个接种过程结束后,动物对固定毒或街毒的传染就有了免疫。

人感染狂犬病病毒必将发生致命的疾病,但潜伏期很长,可达6个月或更长。人被患病动物(一般为猫或狗)咬伤后必然发生狂犬病。巴斯德认为,在从感染到出现明显症状这段时间内,如果接种疫苗,将可以阻止该病毒的致死作用。他在被患病动物咬伤的狗中

1) “街毒”亦称野毒,即在狗群中流行的病毒株。——译者注

证明了这种可能性。1885年，巴斯德遇到了一个在人体试验这种方法的机会。他给一个被疯狗咬伤的男孩接种了疫苗。结果这个小孩没有死；后来他成为巴黎巴斯德研究院的一名工作人员。巴斯德的疫苗接种法立即成为治疗被疯狗咬伤的病人的标准方法。直到今天这个方法也没有什么改变。

新的发现不断出现。所有巴斯德疫苗都是用经不同方法致弱的活毒制成的。1886年，沙门和史密斯 (Salmon 和 Smith) 证明疫苗可以用加热杀死的强毒鸡霍乱杆菌制成。1888年罗和雅辛 (Roux 和 Yersin) 发现，细菌产物如白喉杆菌培养物过滤得到的毒素可以产生保护性免疫。这些发现都为免疫学的发展作出了新的贡献。可是，不论是自然感染或是疫苗接种所产生的免疫，其抗病作用的机制如何，仍然是一无所知。1890年冯·贝林和北里 (von Behring 和 Kitasato) 的新发现证明是解决这个问题的关键所在。他们发现，在一个接种了破伤风毒素(类毒素)的动物的血清中出现一种新的物质。这种物质只能特异性地中和该种毒素。进而他们又发现，这种物质可以随血清被动地传递给其他动物，使后者自身能抵抗住破伤风的感染。1894年，罗 (Roux) 成功地应用血液中的这种特异保护性物质(后来叫做抗体)来治疗人的白喉。当时他所用的血清是用白喉毒素免疫马制成的。

这样，就在15年左右的时间内作出了一整套有关免疫的基本发现，并且作为治疗方法应用于实际。人们继承和发展了先驱者的工作。但很快就发现，要阐明、了解和解释疫苗接种产生免疫现象的科学原理比当初发现免疫还要困难。免疫学家很快分成两个学派：其中一派认为血清和组织液中的可溶性物质(即抗体)是防止传染和消灭病原微生物的主要因素；另一派则是细胞免疫理论的倡导者。后者的主要代表是俄国人梅契尼柯夫 (Metchnikoff)，他坚持认为被疫苗接种激活了的白细胞和其他吞噬细胞的作用，是消灭侵入人体内病原菌的主要因素。只是在1956年发现禽类腔上囊的真正功能以后，这两种观点才调和一致，并得出了事实上同时存在两类特异性免疫的结论。那就是：一种依靠体液抗体，另一种依靠细胞，即小淋巴细胞。

与此同时，免疫学技术和方法正在找到新的用途，而不仅限于治疗方面。化学家正在发现免疫学方法对鉴定诸如提纯蛋白质之类的生物学物质非常有用。分类学家开始应用免疫学技术来阐明高等动物的种系关系，而且很快发现这种技术是鉴定细菌种属的一种有效方法。考夫曼和怀特 (Kauffman and White) 提出的沙门氏菌鉴定表，清楚地说明了这一点。在医学方面，1900年兰斯坦纳 (Landsteiner) 发现人的血型及其抗体，为安全应用输血方法开辟了道路。此外，随着输血技术对人类应用的扩大，必然需要鉴定和研究一些稀有的血型，因此发现了血清中血型抗体的重要异常现象。这些问题的研究对澄清和扩大我们对体液免疫应答的理解具有非常重要的意义。

已经发现，某些疾病，如哮喘、干草热和接触性过敏等都有一个免疫学的根源。对兽医有重要意义的是，接种致病性微生物抗原后出现的变应性反应对诊断疾病很有价值，结核菌素试验就是其中的一例。最近认识到，某些人类疾病是由自身免疫现象引起的，这就是说动物对其自身结构的某些部分产生了免疫应答。最后，了解免疫应答及其控制方法对进一步发展用组织和器官移植进行外科修复的方法是至关重要的。

可是，尽管自巴斯德时代以来免疫学的各个方面都有了发展，但对于导致免疫应答和抗体产生的生理学机制的问题仍然没有了解。尽管许多研究人员进行了认真地探索，但在巴斯德最初确定免疫保护作用的年代就已提出的许多疑难问题，至今还没有找到答案。

第二章 免疫和动物对环境其他生物的关系

每个家畜或家禽在其生活环境中都是和具有各种生态学特征的生物生活在一起的。在和动物有所接触的各种生物中，绝大部分和动物并没有任何固定的联系。动物的攻击手段、自卫拟态和结构屏障，使它能抵抗较强的敌手的进攻；而特殊的防御机制则使它能免于遭受微生物的侵袭。所谓特殊防御机制，很多是配备在动物体内和体外暴露面上的防线。此外，代谢条件以及哺乳动物和禽类的恒定体温，对大部份外来生物的生长也是不适宜的。

可是，有些微小的生物则与高等动物建立了持久的和密切的联系，并生活于诸如消化道之类的空隙中。这些生物包括从口腔和下部肠道中常见的共栖生物（共栖是一种动物生活在另一种动物的紧密周围，但对它并无生理学上的依赖），直到反刍动物的胃和其他动物的盲肠中的共生性细菌和原生动（共生是两种动物相互依赖）。这些生物中，有些如果进入身体的其他部份，是有招致破坏的能力的。例如，牛由于咀嚼反刍食物，有时可引起菌血症。据认为这是由于牙齿松动，这类共生菌趁机进入血流而引起的。细菌、原生动物或它们的产物获得进入体内的机会是要受到许多非特异性机制的阻挠的，此点将在下一章中讨论。同时也受到特异性免疫应答的限制。后者导致产生有助于消灭这些外来生物的抗体和细胞。

与高等动物密切相关的少数生物种类是寄生物。它们利用宿主的身体组织为食物，其寄生生活方式广泛，由共生直到寄生物本身是病原体而迅速破坏其宿主。一种寄生物的存在也并非总是对宿主不利的，明显的例子如有绦虫寄生的大白鼠和感染 *Spirometra mansonoides* 的田鼠，它们体重的增加比对照动物快得多。其显著的程度甚至达到有所谓正常动物寄生虫缺乏综合征之说。

但是，寄生物的存在通常是有害的，不论是叮咬蝇、蝉、螨、蠕虫、原生动物、细菌或病毒都是一样。宿主为了抗击它们的进攻而创建了必要的防御机制，从牛尾的简单抽打以驱逐叮咬蝇，直到诱发复杂的免疫应答以抵抗细菌和病毒。一种寄生物如果要完成它的生活史，对这些防御系统刺激太大或过早地伤害和摧毁它们的宿主是没有多大好处的。宿主和寄生物之间的关系是寄生物需要生长繁殖和宿主力图清除寄生物之间的一种均衡关系。这种均衡有时强烈地倾向于这一方或那一方，因而导致宿主的死亡或寄生物的消灭。

寄生物一般是十分专一化的。它们的一些特性完全是为了适应生活环境的需要而形成。如果这些特性发生了改变，其他共栖生物的竞争即足以将它们清除，而勿须宿主的干予。病原作用有时不是由于生物本身造成，而是由它们的可溶性产物引起，如气肿疽梭菌 (*Clostridium chauvoei*) 或破伤风梭菌 (*Cl. tetani*) 的毒素就是。抗体产生对这些产物的中和作用可能会造成宿主和寄生物之间的均衡，也可能导致防御机制将寄生物消灭。

寄生物如果是一种细菌或病毒，免疫机制往往能够保护动物不受侵害，如牛瘟或犬瘟热疫苗注射后所产生的免疫力就是；或在它们获得立足点之后把它们消灭掉。在后一种

情况中,最富于戏剧性的是肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 引起的人的肺炎。一些古小说的读者当能记得,这种病有一个紧要关头,即病人要么死亡,要么产生抗体克服感染,使他的体况在数小时之内得到大大改善。磺胺类药物和抗菌素的先后出现,已经消除了这种等待转机到来的煎熬。在兽医上,此种现象在山羊传染性胸膜肺炎特别明显。在数小时之内,患畜或者从令人失望的状态中恢复健康,或者死亡。

彻底消灭一种病原体也可能不一定完全有利。如果需要抗体不断产生以得到长期的保护,就需要有寄生物或其碎片继续存在。所谓有菌免疫 (premunition) 就是这样一种有少量寄生物残存于动物体内的状态。这种类型的免疫,据认为对防止马、牛、狗共患的焦虫病的再感染是必要的。

情况的另外一面是,肠道中有诸如线虫之类的较大寄生物。这些寄生物能刺激免疫应答,但对预防感染并没有多大作用。生活在体内的其他一些寄生物能逃避它们自己激发的免疫应答的破坏作用。肝蛭和线虫就是明显的例子。有些细菌则借助特殊方式逃避,如布氏菌 (*Brucella* spp.) 隐藏在细胞内,以躲避抗体的杀害作用。

生活在血液细胞中的寄生物对宿主是十分危险的,但它们也是容易受到宿主的打击。因此,它们都有着特殊的存活机能,例如,焦虫具有在有菌免疫状态下生存的能力,锥虫具有抗原易变性等。锥虫极易刺激抗体形成并很快被抗体消灭。但是,虽然大群虫体很快被消灭,有少数虫体仍然存活下来,并生长繁殖,构成第二次虫血症高潮。第二次高潮中的虫体,其表皮与第一次高潮中的虫体截然不同,因此在第一次高潮所形成的抗体,对第二次高潮的虫体不发生作用。当第二个群体由于同样原因被消灭时,又为第三个高潮所代替,如此继续下去。这些变异的虫体,可能是突变种,也可能是由它们的 DNA 授以密码,在它们的表面上形成一种新的蛋白质。

有些寄生物刺激产生的抗体对动物是有害的。当抗体和再次侵入的病原体或其产物相结合时,释放出许多诸如组织胺之类的物质,使动物本身发生病理变化。人被昆虫叮咬所引起的反应就属于这一类。大多数人宁可不要这种反应。很难相信这种反应是一种保护机制。

可见,寄生物与宿主的关系虽然经常导致刺激免疫系统,但在很多情况下并没有保护或治疗价值,甚至引起有害的反应。幸运的是,尽管许多寄生物以各种方式逃避免疫系统的破坏作用,但有许多传染病还是可以通过疫苗注射方法得到控制和预防。当考虑身体的免疫学机制的作用时,同样重要的是不要忘记宿主与寄生物之间的均衡关系的可变性,而特异性免疫只不过是与此有关的许多因素之一而已。

第三章 非特异性免疫机制

动物保卫自己免受寄生物入侵的最重要和最广泛的手段是非特异性的。这就是说，这些手段对抗击任何寄生物的效力都是相同的。相反，特异性免疫则仅对与它有关的寄生物种类有效。应当充分认识到非特异性免疫效能及其广阔范围的重要性，并应认识到，本书花大量篇幅谈到的特异性免疫应答的防御，只是全部防御系统中的一小部份。人们划破或擦伤皮肤是常见的事，虽然受伤后残存的组织碎片、流出的血液和血清渗出液对细菌的生长都是理想的培养基，但却很少出现感染现象。

非特异性防御对任何入侵者的作用都是强有力而且是及时的。抗体和其他特异性免疫因素则必须在初次接触到某一寄生物之后，经过一段时间，才有足够的力量发生保护作用。在这段约需数日的时间里，非特异性免疫是防止病原体定居，和限制它们扩散和繁殖的唯一手段。可是，由于非特异性免疫机制的普遍存在和活跃于所有动物之中，它不像对某一寄生物产生特异性抗体应答那样容易用试验方法表达出来，因此，在试验室里没有受到应有的注意。对于一些例证，也缺乏像在特异性免疫近代知识中那样鲜明的定义。

常在因素

品种差异

对兽医人员来说，不同家畜品种对各种病原体的易感性虽然尚未进行过详细的研究，但其差别是显而易见的。较大的寄生物如线虫、蠕虫以及它们的中间幼虫，对动物的攻击有着严格的专一性。少数细菌如葡萄球菌和结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)，具有广泛的动物感染范围。有的则不是这样，如口蹄疫病毒不传染于马，化脓棒状杆菌 (*Corynebacterium pyogenes*) 主要感染牛和绵羊，而从未在马和犬中发现。大部分感染动物的寄生物不易感染人，反之亦然。这在兽医工作中有很大意义。因为这可以大大减少在医疗手术中发生感染人的危险性。

在许多情况下，寄生物对宿主具有专一性的原因尚不清楚。据推测，可能是由于在某些动物中有抑制因素存在，或在某些动物中缺乏寄生物所必需的代谢产物所致。布氏菌 (*Brucella abortus*) 的致病范围就是受这一类型的机制控制的。人、牛、绵羊、山羊、猪、兔和豚鼠都是这种细菌的易感宿主，但粗糙型菌落变种对这些易感宿主则相对地无毒。因为这些宿主的血清中有一些特殊物质。根据体外试验获悉，这些物质能抑制粗糙变种的生长，但不影响有毒力的光滑型菌体的繁殖。另一方面，对这种细菌具有自然抵抗力的动物，如大白鼠、小白鼠和鸡，其血清则能抑制光滑型(有毒力的)菌落的生长。与此相似，人的血清能抑制感染牛、马和狗的锥虫亚种布氏锥虫 [*Trypanosoma (Trypanozoon) brucei*]，但不能灭活对人有病原性的亚种罗得西亚布氏锥虫 [*T. (T.) brucei rhodesiense*]。血清中有此作用的物质尚不知为何物，可能是一种补体成份。

遗传差异

在同一品种内,由于遗传变异,动物个体对传染病的易感性也可能有差别。如非洲牛由于长期与外部传染源隔绝,对牛瘟高度易感。1890年,当此病传入时,牛瘟迅速传播,在感染牛群中死亡率高达95%以上。近年来发现牛瘟对非洲牛的毒力已不甚强。有可能病毒本身已发生了变化,但也可能是由于通过长期自然选择,非易感牛占到了优势的结果。

已经发现,在实验室条件下,可以根据遗传性的不同将家兔分群,使一个品种对结核病的易感性比另一个品种高。对鸡也已经培育成功了对白痢(*Salmonella pullorum*)和新城疫易感性不同的品种。也发现不同品种的小白鼠对抵抗锥虫感染的能力有很大差别。可以预料,运用遗传学知识和家畜品种易变性以及育种技术的强大力量,必将能够利用易感性的遗传差异,来防止诸如乳房炎之类的疾病。

身体被膜

身体的表面,即皮肤和粘膜,是病原体要克服的第一道防线。皮肤是一种有效的屏障,它还具有强有力的自我消毒的能力。正常皮肤的微生物丛在这方面非常重要。一个新生幼畜的皮肤是无菌的,但很快就从母畜和周围环境中获得微生物。这些微生物大部分是革兰氏阳性菌,它们适应于和填充了皮肤上的每一个生态学角落,使病原体在皮肤上找不到立足之地。细菌培养物涂抹在皮肤上比涂抹在玻璃平板上死亡要快。皮肤上的主要抗菌物质是存在于皮脂腺分泌物中的非饱和脂肪酸。这些脂肪酸并不是以非饱和的形式分泌出来,而是通过正常微生物丛的活动而形成的。这些微生物丛也许还能产生另外一些抑菌物质,但汗中的乳酸和由于分泌物干涸,使盐分浓缩而造成的局部渗透压增高,也起一部分作用。这些物质也能杀死或抑制皮肤真菌的生长。

粘膜也是防止感染的有用屏障。生殖道和呼吸道上的粘液具有杀菌作用。呼吸道中鼻甲骨迴旋部及其上皮纤毛对捕捉外来颗粒物的效能很高,并不断将其排出,流泪和排尿的冲洗作用在这方面也是有用的。在消化道中,真胃内容物的高度酸性,几乎可以杀死所有进入胃内的细菌。十二指肠和部分小肠虽然通常无菌,但下部肠道却充满着各种微生物。使这些微生物处于正常控制之下的因素,现在还不清楚。但在某些条件下,如身体受到放射破坏后,它们可以侵入体内。肠道中的共栖微生物借助于数量和生长快速的优势争夺有用的食物,以排除竞争者,这对于少数致病细菌的生存是不利的。它们除非一开始就有足够的数量,否则就被这些共生菌排斥而得不到立足之地。

生理学因素

生理学因素中首先是身体的温度。大部分哺乳动物的体温接近于39°C。这样的温度对存在于周围环境中的巨大数量的细菌和其他生物品种来说,只有极少数是有利的。在此温度下,许多可能是病原体的微生物立刻遭到淘汰,除少数例外,它们在体内获得意外生长的机会很少。少数的例外是那些特别适应在39°C中生活的病原体和共生生物。禽类的体温约为42°C,适于在这种温度下生长的微生物为数更少。这可能是禽类对感染哺乳动物的大量病原体易感性低的原因。哺乳动物发烧时,体温上升到相似的水平,也是一种抵抗许多传染病的有效手段。

曾经发现,强毒锥虫能迅速杀死生活在室温中的小白鼠,而对生活在37℃暖房中的小白鼠则相对地无毒。这是因为这些虫体已适应在较凉爽的皮肤区生活,以便由于媒介昆虫叮咬而被携走,而不适应在较热的身体深部生活的原故。将动物放在温暖的大气中,使皮肤温度升高到与深部温度相同的程度,这些虫体的生长就受到抑制。与此相似的现象也见于人,溃疡分枝杆菌(*Mycobacterium ulcerans*)在低于37℃的温度下生长最好,因此它常在皮肤暴露区产生溃疡,而不产生全身性感染。

身体的代谢状态也起防御作用。例如,梭菌属(*Clostridium*)的厌氧菌,通常是形成芽孢存在于组织内的,当组织的供氧情况良好时,它们不能发芽繁殖。一旦组织遭受破坏,如严重的创伤,使血液供应受到阻碍,它们就会发芽和活跃起来。关于这个问题必须指出,组织并不是如通常所想像的那样是无菌的。虽然那里的条件对一些细菌的生长不利,但细菌可以在组织中活存。当然它们不能繁殖,而如果它们是腐生菌的话,它们又没有病原菌那样的攻击机制为它们自己创造适宜的条件。因此,只有当组织由于创伤、手术、其他微生物的活动或生理学变化招致破坏的时候,它们才有可能制造麻烦。

宿主代谢产物发生影响的一个明显例证是布氏菌(*Brucella abortus*)的感染。牛、绵羊和山羊感染此病后常发生流产,其原因是在它们的胎盘组织中含有一种稀有酶,即赤藓醇。没有赤藓醇的动物(人、大白鼠、兔及豚鼠)虽然也属于易感群,但感染此菌时不发生流产。即使在那些发生流产的动物中,也只是在怀孕期间布氏菌才大量繁殖。其他时期只在细胞内慢慢生长,病呈慢性经过,难于分离出细菌。人感染结核菌的情况也与此相似。细菌主要发现于肺的尖叶,因为那里供氧最好。

体液因素

抑制寄生物生长的物质是通过体液而广泛分布的。经常见到组织浸出液、血液及腺体分泌物能够非特异地抑制细菌的生长,但发生这种作用的真正物质大多数尚未核定。其中已被仔细检定过的一种是溶菌酶。这是青霉素的发现者佛来明(Fleming)于1922年首先描述其特性的。溶菌酶是一种能破坏许多细菌细胞壁上的粘液肽化合物的酶。有些细菌确被这种酶所溶解(破裂),另外一些则被杀死,但不崩解。溶菌酶存在于身体的大部分组织内,也存在于鼻和肠的粘液和唾液中。在眼泪中特别丰富。据认为它对防止结膜感染起着重要作用。

另一种成份是正常血清中的备解素(properdin)。这是一种高分子(1×10^6)蛋白质,在血清中另一种成分,即补体的协助下,它可以杀死许多种革兰氏阳性菌和阴性菌,也可以灭活一些病毒(现已证明,备解素是补体结合反应的一个途径的参与者,这个途径与41页图13的途径不同)。

其他的抑菌物质有的已知具有更为特殊的作用。例如,血清中自然发生的一些物质能抑制透明质酸酶。这种酶存在于链球菌、葡萄球菌及梭菌所产生的攻击性物质之中。透明质酸酶破坏结缔组织中的重要物质透明质酸,因而有利于病原体的扩散。所以,只要细菌周围的组织维持着足够的血液供应,就可以降低这种攻击方式的效果。

有些体液因素的作用是有局限性的。例如,豚鼠人工感染结核分枝杆菌(*M. tuberculosis*)后,身体的每一个器官都出现含有细菌的损害,只有肾脏除外。后经试验证明,肾组织中有一种可以浸出的物质,称为精子癸四胺(spermine)。这种物质在试管中能抑制结

核分枝杆菌的生长。但是,肾脏还有其他血清因素同时存在,其真正的作用方式是复杂的,在医疗上还不能利用这种物质。

关于抗病毒感染的固有体液防御,现在知道的甚少。在引起鸡新城疫和人流感的粘液病毒中,已知有一种有趣的机制在起作用。这些病毒都具有附着在呼吸道表面和其他上皮细胞上的性能。它们也能附着在红细胞上,特别是鸡的红细胞上,并使它们发生凝集(把红细胞粘结在一起)。根据这种特性,已经设计出了一种病毒抑制试验法,以检查抗这些病毒抗体的存在。在试验中,红细胞是用来检查在高倍稀释液中未被抗体灭活的残余病毒的。由于大部分正常血清中有非特异抑制病毒凝集能力的粘蛋白存在,使这种试验方法趋于复杂化。在其他体液中也有同样的粘蛋白存在。这些粘蛋白和病毒所要附着的红细胞表面上的粘多糖有关系。据认为,血清中的此种物质起着一种非特异性防御作用,它使病毒无用地附着在它们身上,而不致附着在靶细胞的表面上。

据认为,存在于血清中的真抗体(true antibodies)可能在非特异性防御中起作用。这些真抗体叫做自然抗体,因为有人推测它是身体的一种正常血清成分,而不是由某一病原体刺激产生的。这种推测不一定正确,根据其作用,它们很可能是一种交叉反应的抗体。每一个动物在它的生活环境中都与大量的各种不同的微生物接触过,因而使它产生许多种抗体。动物即使在无菌条件下饲养,也能产生一些抗体,这是由于死菌及其产物,以及消毒饲料中的其他蛋白质刺激而产生的。许多物质能够无改变地穿过肠壁进入身体,因而能达到和刺激抗体形成系统。来自动物正常环境中的这些物质,有的和一些病原体具有相同的特性,因此,它们刺激产生的抗体也能对这些病原体发生反应和破坏作用。

自然抗体的效果取决于交叉反应的范围。由于它们可能发生的结合作用非常广泛,因此对它们的真正重要性不容易得到更多的证明。曾有人报道过一个明显的例子:在家兔的肠道微生物丛中正常存在有一种细菌,它们的表面包被物和引起人痢疾的志贺氏杆菌(*Shigella dysenteriae*)相似。家兔对这种细菌产生的抗体,在血液中效价很高。虽然这种抗体和人的痢疾杆菌的交叉反应很强,但它的存在并不像过去一度疑虑的那样,表明家兔是人痢疾杆菌的携带者,实际上,家兔有这种抗体存在,很可能正是说明它不感染痢疾杆菌的理由。这一类型的交叉反应抗体,对保护动物不受感染可能是重要的。

细胞和细胞免疫

在非特异性免疫中,有两类活跃吞食外来颗粒的细胞群是重要的。它们是骨髓系统的嗜中性多形核颗粒性白细胞和单核吞噬细胞系统(过去称网状内皮系统)的巨噬细胞。

1. 嗜中性白细胞:

嗜中性白细胞(这是对人的这类细胞的名称。在各种动物中,这类细胞的染色反应可能不同,但在同种动物中它与其他细胞如嗜碱性白细胞和嗜酸性白细胞还是有明显区别的)出现于血液中。在炎症和坏死部位,它们是构成渗出物和脓液的主要成分。这些细胞吞食和破坏许多与它们接触的病原体。但是,有些病原体具有粘性荚膜,如炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)和巴氏杆菌(*Pasteurella multocida*)等,则不易被吞食,除非有调理抗体存在。嗜中性白细胞是一种短命的细胞。在身体需要的时候它们可以大量产生。它们的核分瓣的程度,随细胞年龄的增加而增多。因此,如果血液抹片中看到未分瓣的嗜中性白细胞数目增多,表示有化脓性感染存在,这是一种有用的辅助诊断。

2. 巨噬细胞:

巨噬细胞(这样命名是为了和过去称作小噬细胞的多形核白细胞相区别)是一种大的单核细胞,带有很多溶酶体(含有溶菌酶一类溶解酶的囊状物)。它们具有贪婪地吞噬和捕捉外来颗粒的特性。因此,当一种胶体悬液如印度墨汁从适当的途径注入体内时,它们能够把这些颗粒阻留在组织里。它们存在于身体的各个器官中,经常与毛细血管和静脉窦内皮及组织的网状基质相联系。过去曾认为它们来源于这些部位,现在知道它们来自骨髓中的前单核细胞。它们作为血液单核细胞被运送到组织中。虽然所有这类细胞都是来自相同的干细胞,但根据其定居部位的不同而又有不同的名称。情况如下:

游走巨噬细胞	{ 血液单核细胞 肺泡巨噬细胞 腹膜巨噬细胞 炎性肉芽肿巨噬细胞(类上皮细胞)	灌洗气管或腹腔取得
固定巨噬细胞	{ 肝窦星状细胞 淋巴组织的嗜金属细胞 中枢神经系统的小胶质细胞 脾脏巨噬细胞	

这些细胞在捕捉从不同途径进入体内的外来颗粒方面都有它们特异的功能。例如,进入血液中的胶态炭(印度墨汁),几乎是被肝和脾全部吞噬。携带炭粒的血液尽管多次通过肺,但没有一点是被肺泡巨噬细胞清除的。肺泡巨噬细胞只清除随吸入空气进入肺中的颗粒。

巨噬细胞是一种长寿的细胞(和嗜中性白细胞相比),这可以从皮肤上的纹身斑长期不消失看出来。墨汁被皮肤组织细胞捕获保留,当一个细胞最终死亡时,墨汁又被邻近的细胞吞噬。巨噬细胞在脓汁形成中作用很小,但对清除死组织和破坏外来组织如移植的器官和肿瘤等则作用很大。巨噬细胞吞噬病原体的能力很强,但通常不能把它们消化。例如结核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)和布氏菌(*Brucella abortus*)就能在巨噬细胞中生活,甚至借它来保护自己,以逃避体液抗体和抗菌素药物的作用。甚至一些细胞壁抵抗力比较弱的原生动物,如克鲁氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)(在南美引起人的夏氏病),也能以此种方式利用巨噬细胞来保护自己。然而,刺激细胞免疫有时可以消灭这些寄生虫(见下节)。

单核巨噬细胞的活动力可用炭粒清除试验法在动物体内进行观察。将胶态炭作静脉注射之后,每隔15分钟采取血样,检查其清除速率(主要是被肝和脾清除)。血样在水中裂解,然后用色度计测定存在的炭量。也可以利用这种细胞易于粘着在玻璃表面上的特性,在体外进行观察。这种方法能把这类细胞从腹腔渗出物的其他细胞中分离出来,这类细胞在盖玻片上极易制成像组织培养一样的单层细胞。

3. 细胞免疫:

这一名称来源于梅契尼柯夫(Metchnikoff)。其含义是指在某些疾病中和在试验条件下,巨噬细胞破坏寄生物的能力提高了。过去认为这是一种特异反应,只对激起这种反应的抗原有作用。现在知道这种反应是非特异的。因为在反应过程中,任何微生物出现都比较有效地被吞噬和被破坏。然而,这种吞噬能力是由特异性免疫应答、二次免疫应答和

特别是细胞参与的免疫应答(见第八章)所引起的。

应该注意,细胞参与的免疫(cell-mediated immunity)有时也叫做细胞免疫(cellular immunity)。后一名词应该专用于巨噬细胞的活动。而细胞免疫学和细胞免疫应答这些名词,则包括所有的细胞应答,即不管应答的细胞是淋巴细胞,巨噬细胞或浆细胞。

仅在病原体入侵时出现的一些因素

炎症

在寄生物侵入部位发生的炎症反应具有很强的保护作用。感染部位先是血液循环增加,但很快就缓慢下来,并有许多多形核白细胞粘着于血管壁上。这些吞噬细胞由于受到挤压而通过毛细血管内皮细胞的空隙游走出来(即白细胞渗出)。它们在被破坏的组织中进行清除和吞噬微生物和组织碎片的工作。大量的白细胞继续进入感染部位,特别是在入侵病原体产生有毒物质(如链球菌和葡萄球菌的杀白细胞素)的地方。它们在那里死亡、破裂和变为脓汁。与此同时,感染部位由于周围组织血液循环的增加而引起温度升高。

生物化学变化也会同时发生,如 pH 及氧压改变,这对病原体的存在都是不利的。血管中除白细胞游出外,尚有血浆渗出。这就使淋巴液循环大大增加,毒素被冲淡,并有利于排除寄生物和组织碎片,使特异的和非特异的体液防御因素在感染部位发生作用。此后,感染部位被一层栅栏样纤维素团包围起来,同时巨噬细胞出现。当感染部位愈合时,巨噬细胞成为优势细胞。它们吞噬破碎的多形核白细胞和组织碎片以及病原体。在感染部位也出现一种称为浆细胞的特殊细胞,它们能合成抗体以协助消灭病原体。细胞免疫的效应细胞——小淋巴细胞也可能出现。

淋巴循环的增加,可能引起病原体分散。但它们到达淋巴结时,很快就被髓窦里层的固定巨噬细胞所捕获和吞噬,很少有进入血流的可能。即使它们进入血流,身体还有对付血液中出现外来颗粒的良好机能。血液不仅将病原体冲淡,而且使它们与非特异性体液因素接触而杀死它们。血液还要通过脾和肝脏的毛细血管网,在那里有着大量的巨噬细胞。一种寄生物如果要在这样的行程中得到存活,它本身必须具有特殊的防护物质,如荚膜等。

如果病原体侵入血液引起全身性感染,发生菌血症或毒血症,炎症防御机制仍然是活跃的,虽然它的限制局部炎症扩展的功能是消失了。它引起全身性体温升高,生化改变,并动员细胞防御机制。但是,这些强力因素的同时出现,对于宿主也是危险的。然而,寄生物及其产物在宿主体内的迅速扩散,将比病原体在局部引起的免疫应答强得多。

体液因素

在病毒感染中,已经发现由感染细胞释放出来的一种物质是一种抑制因素,它对同一病毒或无关病毒的再感染都有抑制作用。也就是说,它的作用是非特异的。这种物质叫做干扰素。它的作用是干扰 RNA 信息的转录。灭活的或活的病毒颗粒以及分离出来的 RNA 都能刺激产生干扰素。因此,它是身体的产物,而不是病毒产生的物质。干扰素是防止病毒感染最有效的手段,因为它的数量增加很快,是采用一种连锁反应方式产生的。最初感染的细胞所产生的干扰素可以保护其他细胞,后者遇到病毒时虽然不感染,但也能产生干扰素。干扰素只在产生它的同种动物中有效,但在同种动物体内所有病毒对它的活