

謝少文 余 濱主編

免 疫 學 進 展

1962

上海科學技術出版社

免 疫 学 进 展

(一)

謝 少 文 余 濱 主 編

免 疫 学 进 展

(一)

謝少文 余 瀟 主編

*

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

上海市书刊出版业营业许可证出 003 号

新华书店上海发行所发行 各地新华书店經售

上海大东集成联合印刷厂印刷

*

开本 850×1168 1/32 印張 7 20/32 字數 196,000

1962年8月第1版 1962年8月第1次印刷

印数 1—3,000

統一書号：14119·1052

定 价：(十四)1.30元

序

近年来,国内外在免疫学方面的研究工作,发展的很快,国内尚无专门的书刊,加以综合介绍。经过同道集议之下,认为有必要将最近国内外在免疫学范围内的进展,按专题加以综述。

本书先就机体非特异性免疫方面有关资料,汇集 13 篇,因为非特异性免疫是特异性免疫的基础,它在保卫机体抵抗感染上有重大的意义。这些材料对于医学院校教学人员,医学科学研究工作者,以及临床检验医师,将有一定参考价值。

目 录

大脑皮层活动和傳染及免疫的关系	謝少文	(1)
备解素系統	臧人杰 叶天星 程松高	(15)
脂多糖与非特异性免疫	臧人杰 余 濱	(44)
电离輻射对非特异性免疫的影响	刘树鋒 余 濱	(64)
溶菌素測定法	楊貴貞	(97)
吞噬作用的新发展	謝少文	(109)
干扰現象与干扰素	余 濱	(131)
針灸和傳染及免疫的关系	楊貴貞 吳克立 唐珊瑚	(141)
免疫耐受性	陈 仁	(156)
自家抗原性問題	程松高 陈 仁	(170)
有关抗体产生理論的新进展	楊貴貞	(184)
变态反应机制研究的一些动态	余 濱 陈 仁	(204)
免疫反应与变态反应的統一性观点	程松高	(219)

大脑皮层活动和傳染及免疫的关系

謝 少 文

微生物对机体来說是环境中很多不良刺激的一类，机体在发展过程中，自然也对微生物作了大小不同的适应。机体对很多微生物能够完全适应，有些适应不全，而对少数微生物則完全不能适应。在适应过程中，神經系因为是动物，特别是高級动物的主导者及組織者，因此神經系在对微生物致病的抵抗机制中，也起了重要作用。巴甫洛夫很早就指出，胃液分泌除具有消化作用之外，也要保护机体免受某些微生物侵襲的作用，而胃液分泌是完全受神經控制的。他又指出了体温調节中樞同感染的关系，而体温調节功能也是受神經控制的。其他防御功能也是如此。因此根据 Зильбер^[1,2]，神經系对于自然免疫，象 Метальников 及 Шорин 很早以前的发现，已經完全被证实^[3]。問題在于，神經系对获得性免疫，表現在抗体的产生上，則有二种不同意見。Сперанский 等^[4]认为抗原对感受器有特异性的刺激，能够通过反射而产生抗体；也因此可以用条件刺激，再次提高特异性抗体。但 Зильбер，Здоровский 及 Адо 等认为，抗原对神經系的刺激是非特异性的，抗体是由于抗原直接作用于网状內皮細胞系而产生的；机体是通过下視丘、脑下垂体及肾上腺皮层而影响抗体的产生^[5]。近年来苏联学者在这些方面进行了大量研究，得到了不少有意义的、尽管不同的結論；我国学者在学习了巴甫洛夫神經論之后，也有一些貢獻。現在把有关傳染及抗体产生方面的材料，作一个綜合，可能作为 Зильбер 的比較全面材料的补充，也可能对免疫学的教学和 research 有所帮助。

首先要指出，根据 Зильбер 的結論^[2]，下面几个問題已經同意：(1) 抗原注入体内，同其他刺激一样；能够引起机体平衡的破

坏,以及一系列血管、呼吸等反射,但是这个刺激,是没有特异性的。(2)中枢神经系统通过植物神经系统影响吞噬作用及抗体产生已经多次证实,这些作用是可以反射而形成的。(3)神经活动对免疫的病理生理因素,已经阐明。

此外,在感染后或中毒时,中枢神经系统受到很大的影响。在这方面,Иванов-Смоленский 和他的同事们^[6]作了很多贡献,也应作为参考。

一、抑制对传染过程及抗体产生的研究

很早以前,学者们(包括我国学者伍连德)^[7]已经注意到不同啮齿动物在冬眠时,对已经侵入体内的鼠疫菌,不发生疾病反应,等到春天动物醒来,就发病而死亡。最近有人报导^[8]蛇在冬眠时,虽然感染了西方马脑炎病毒,其血循环中找不到病毒;到醒后,病毒在血液中的浓度可高达 10^6 LD₅₀。当然冬眠是一个很深刻的抑制,不但中枢神经如此,全身其他器官也是如此,而且在这种情况下,病原体的活动性也受到影响(体温降到 $1\sim 3^{\circ}\text{C}$),因此更多研究家想通过药物的作用,主要造成中枢神经的抑制,再观察其对感染的影响。在这方面,Учитель 作了很多工作^[9],兹将他几年来的工作总结于表 1。

此外尚有許多材料,象 Иванов 和 Семенов 二人^[10]报道,较小量睡眠药物对结核病有好的作用,而剂量过大时对病程反有不良结果。最近也有报导^[11],药物睡眠对斑疹伤寒实验感染没有影响。我国学者^[12]以小量鲁米那使小白鼠睡眠后,能使其对小剂量日本乙型病毒的感染(10 LD₅₀)提高抵抗力(死亡率从 76.2 减到 42.9%)。但也有实验证明药物睡眠对破伤风没有作用^[13]。由此可见,各种病原体在同一类药物的作用下,结果是不一致的。一般说来,对局部感染及中毒,药物有良好作用,而对全身感染可能有相反的结果。而同一感染在不同药物作用时,又有不同反应(见表 2)^[14]。从表 2 看来,有些麻醉药对小鼠肺炎菌的感染有良好

表 1 药物睡眠对于某些傳染的影响

病原因子及接种途径	睡 眠 动 物		对 照 动 物	
	数目	结 果	数目	结 果
鏈球菌毒素, 皮内	33	作用略减		有正常反应
白喉毒素(2~10)皮内	40	沒有反应		有正常反应
白喉毒素(100剂)皮内	14	只有 2 只有反应		坏 死
葡萄球菌毒素, 皮内	10	沒有反应	6	明显反应
破伤风毒素(小量)	6	第 3 天有超过对照的反应	5	第 5 天起有局部反应, 20 天后恢复
葡萄球菌局部感染	10	4 只化膿(較小)	9	8 只化膿
牛痘, 局部接种	6	睡眠时无反应	6	有 反 应
破伤风芽胞感染	7	7 只死亡, 2 只較早	7	6~7 天死亡
牛痘顯内注射	14	13 只死亡	13	6 只死亡
牛痘靜脉注射	11	6 只死亡	13	沒有死亡
狂犬病病毒, 顯内	25	13 只死亡	21	18 只死亡
肺炎球菌, 皮内	6	全部死亡	6	全部死亡

表 2 不同麻醉药对小鼠肺炎菌感染的結果

药 物	剂 量	标 本	涂 片 阳 性 或 培 养 阳 性					
			10MLD 感染		100MLD 感染		500MLD 感染	
			試驗	对照	試驗	对照	試驗	对照
硫 噴 妥 鈉	1.2毫升2%	腹腔液 涂 片	4/10	4/4	3/10	4/4		
圖 己 巴 比 妥	1:2毫升2%	同 上 血培养	3/10	4/4	7/8	4/4	10/10	4/4
							4/10	4/4
尿 脂	0.25~0.3 毫升	同 上	9/9 菌落 100±	4/4 菌落 50±				
	20%	腹腔液 涂 片	8/9	4/4				
水 合 氯 醛		同 上			8/8	4/4		

分母——动物总数; 分子——阳性数。

作用，特别是巯己巴比妥对小剂量感染更加明显。而水化氯醛可以说是对照一样。相反，尿脂反而增加了感染的严重性；增加了菌血症。这差别的原因尚不清楚，但是 Козлов 和 Эберт 认为不是由于体温降低不同的结果；因为水化氯醛麻醉时产生更低体温（27~29°C），而尿素是 30~32°C。

更多的研究者注意到睡眠药物对抗体产生的影响。早期的材料已经总结^[15]。现在将苏联及国内一些材料加以补充（表3）。

表 3 近年来抑制药物对抗体产生作用的总结

报 告 者	药 物	方法、剂量等	抗 原	抗 体	结 果
郑振群 [16]	溴化钠	每天注射抗原前几分钟	羊血球 人血清	溶血素 沉淀素	较低
楊德荣 [17]	同 上	同 上	羊血球	溶血素	相同
謝少文、陈华粹 [18]	佛罗那	每公斤150毫克 } 少于100小时 注射抗原后睡眠 } 多于100小时	伤寒抗原	凝集素	相同 减少
Капенедская, Р. П. Мильник-шер, С. Б. [19]	溴化钠	口服, 1天一次, 每公斤1克	痢疾抗原	凝集素	减少
Гресь-Эбельнай, Б. Е. и Жук, А. С., [20]	佛罗那	在苗苗注射前, 注射药物	鏈球菌	沉淀素	减少
Тульдинская, В. М. 等, [21]	溴化钠	注射活菌前6天开始 每天口服5% 0.3毫升	布氏菌	凝集素 沉淀素	略慢 较低
Марзур, Б. А., Берлин, Г. Н. [22]	佛罗那	用170~220毫克/每公斤 口服, 共睡眠14天	副伤寒菌 感 染	凝集素	相等
Будылин, И. В. [23]	嗎啡, 水化氯醛	嗎啡2%, 水合氯醛10% 混合物, 1.5毫升/公斤	伤寒抗原	凝集素	相等

从这两次所综合材料来看，即使用同一种动物，同一抗原，相同的药物也可能给以不同结果。我们也报道长短不同睡眠时间有不同结果，值得考虑^[18]。由此可见动物个体的差异以及反应情况都可以影响机体对抗原的反应。因而在这方面，尚有进一步深入研究的必要。至于睡眠及抑制药物的作用，究竟主要是在什么器官，Зильбер^[11]认为，药物作用不限于神经系统，也作用于血管的渗透力及代谢功能等，因此也从这些方面影响了抗原的吸收、代谢及蛋白产生。药物作用为什么对抗体产生作用较大，而对传染，特别是内部感染作用较小，我们^[24]以前试作解释，但没有更新材料来

加以証實。

二、神經類型同傳染過程及抗体產生的影響

不同人及動物反應性上的個體差異是已經肯定的事實，其原因一定是比較複雜的。但是我們認為它是和高級神經活動的類型分不開的。早在 1930 年，Петрова 已經看到不同類型的狗對溴劑的反應有所不同，弱型對普通治療劑出現中毒反應。Котляревский 等^[25]在 Иванов-Смоленский 實驗室中，對各種類型的動物在微生物的中毒及感染時，也表現出不同的反應。總的說來有下列表現：

1. 強平衡型的大白鼠在白喉、傷寒等中毒及肺炎球菌感染後，出現保護性抑制，而且時間比較短。以後大半能夠完全恢復。

2. 興奮型大白鼠在同樣中毒或感染後，主要出現波浪狀反應；起初有時出現興奮，抽風，以後出現抑制，但較快出現時相反應，神經活動的恢復較慢。

3. 弱型動物在中毒及感染後大半有高度抑制，延長很久，以後又出現抑制減弱（分化減弱）及反常相等。恢復特別慢。

此外，對結核菌感染時高級神經活動的改變以及機體某些反應的改變，Пешковский 及其同事等進行了一系列的工作^[26, 27]。他們同另外一組研究^[28]都指出，在結核病的過程中，高級神經活動受到一系列的刺激而出現明顯的改變，而這種改變是同神經類型分不開的。平衡型的動物得了結核病之後，比其他二種類型的動物的過程比較傾向於自然恢復，而興奮型及弱型動物由於過度興奮與抑制，都比較早一些死亡。這個結果又是同前面所述說的相符合（例子見表 4）。徐樹林^[29]在研究小白鼠感染急性結核過程中，王蕙芬^[30]在研究小白鼠慢性結核感染中都觀察到不同性質的動物有不同的條件反射方面的改變。

此外，也有一部分學者，研究了不同神經類型的動物，對同一抗原量的注射產生了不同量的抗体反應（表 5）。

表 4 不同神經类型的狗在結核过程中的表現^[27]

	жучке	балс
神經类型	兴奋型	平衡型
分化抑制	不完全	完全
感染后一般情况	嗜睡	睡眠
发烧情况	一直很高	有下降趋势
白血球总数	增加很多	增加較少
白血球分类	杆状白血球多(Stab)	淋巴細胞多
吞噬作用	不好	良好
临床經過	不良	有一度好轉
結局	死亡	因心脏衰弱而死亡
病理檢查: 肺	干酪样变	增生性, 死前有粟状性变
全身	散发性病变	不显著

表 5 神經类型同抗体的产生

报 告 者	抗原	动物种类	不同神經型的抗体效应			
			强均衡型	兴奋型 (强不平衡)	弱型	結論
Монасников, А. М. [31]	痢疾化学抗原	大白鼠	抗体量最多	較少	最少	有差別
Бережная, Н. М. [32]	痢疾菌	皮下10× 家兔靜脉 3×	同强不平衡 最高	同强均衡 最少	最高 中間	差別 不大
Говалло, В. И. [33]	白喉类 毒素	幼 儿	第一次免疫較少 第三次免疫較多	較最 多少	較少 較多	差別 不大
Монасников, А. М. [34]	白喉类 毒素	家 兔	二次注射較高 三次注射較低	最 較	最少 最高	有差別
Евсеев, В. А. [35]	四联腸 道抗原	大白鼠	对伤寒較高 对副伤寒較低		較低 較高	有差別
Евсеев, В. А. [36]	破伤风 类毒素	大白鼠	二次注射其次 三次注射最低	最 共	最高 最低	有差別
Амиантова, Л. Д. [37]	伤寒痢 疾菌苗	家 兔	伤寒較高 痢疾阴性		較低 阴性	有差別 无差別

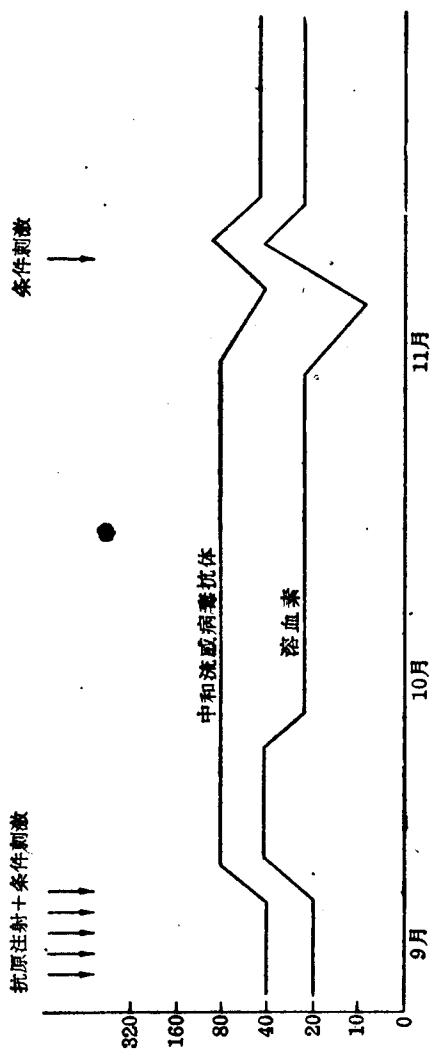
从表 5 中可以看出, 不同神經类型的动物对同一个抗原的反应有不同趋势, 但是每个个体的反应往往又不一致, 而改变了注射

途徑,注射劑量,抗原性質結果又有所不同。例如 Монаенков 最近的一次报导中^[34],詳細分析了二次注射同三次注射不同天数后抗体的反应。二次注射后,强平衡型及兴奋型在 20 天时滴度較高,而三次注射后,弱型又占第一位。因此我們同意 Бережная^[32]的結論,就是同一类型的动物对同一抗原的注射可以出現不同反应,而不同类型的动物的反应,差別又不太大。也就是說,不同神經类型的动物对抗原的反应确实不同,但由于其他因素也有很大作用,因此就不容易表現出来了。于是对于个体有不同免疫反应应当如何解釋,又有待于今后的研究了。

三、其他高級神經活动在傳染及免疫上的研究

近来在神經活动及免疫的关系上爭論最多的是能否通过反射产生抗体,以及能否形成抗体产生的条件反射。对于第一个問題,現在用了比較新的研究方法,苏联学者們的意見已漸趨一致。例如 Гордиенко 是主張反射能够产生抗体最有力的人,在近年来也已經承认^[38],在皮下注射同位素示踪的抗原 1~2 分钟后已經可以在血液中找到同位素,而其他学者們在注射后 10 秒钟內已經找到^[1]。因此結論为反射不是抗体产生主要机制,我国学者也有一些材料,证明这一点^[39]。但是对于抗体形成的条件反射問題,到現在仍沒有一致的意見。一方面 Климентова 等^[40]总结了在 Здродовский 实验室中的大量阴性結果:从 1951~1954 年共在 84 只家兔,73 只豚鼠,19 只狗及 8 只猴子进行了 72 次試驗及 62 次对照观察,結果证明,虽在試驗組有 69% 試驗中在单用条件刺激时抗体升高 2~10 倍,而对照試驗中也有 66% 試驗得到同样結果。他們的結論认为这是一种生理的現象,而不是由于抗体的条件反射。另一方面,不少研究者象 Барыкина,Зедтленок,Долин,Крылов 及 Лукьяненко 等,用了比較細致的方法,仍旧得到阳性的結果(举例见图 1, 2^[41, 42])。

在这方面 Лукьяненко^[48]最近作了一个綜述并提出自己的



先給条件刺激(击拍器)5~10分
后注射抗原(5~8分钟),注射完了,声音停止,每天結合5~25次
条件刺激的用生理盐水同样注射

图1 在狗身上形成对流感抗原的条件反射^[43]

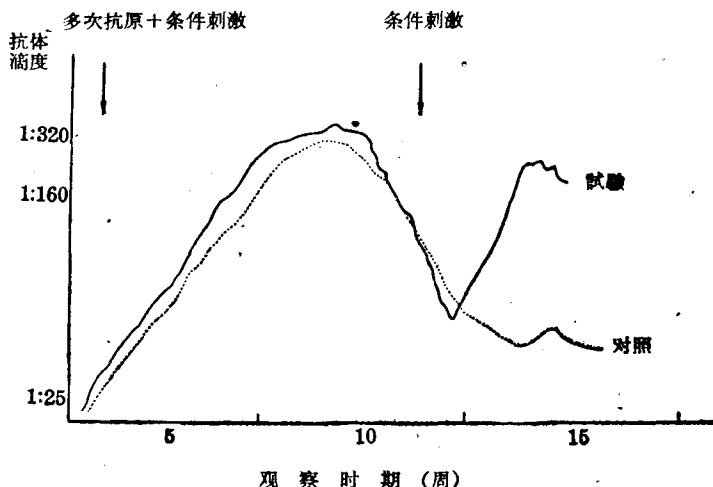


图 2 猴子的試驗^[42]

看法。他认为現在确有不少实验結果证明許多种动物，象小鼠、大鼠、豚鼠、家兔、狗、牛、猴及人，注射一种或多种抗原后，可以通过条件刺激而使抗体滴度再次提高。这些抗原种类也是很多，包括細菌、病毒，羊血球、类毒素等。他也指出不同动物，不同抗原形成抗体的条件反射是不一样的。例如 Ильенк 及 Ковалева 在图 1 的結果中，溶血素的反应就不如流感中和抗体那样高，其次 Лукьяненко 认为进行这类研究时，条件刺激的质与量也有很大关系。例如他指出用光作刺激，效果較好，而用声作刺激效果較差。綜合措施又比单一刺激要强，反应可以相差 32~64 倍。至于說到条件反射的道路 Лукьяненко 也提出自己的看法；他认为抗原注射首先同外界的复杂刺激形成条件反射，以后单用条件刺激就可以通过感受器来作用于产生免疫的效应器。

Адо 最近报道另外一种条件反射^[44]，他是用小量痢疾抗原作为一种条件刺激，来同二硝基酚相結合。二硝基酚 19~20 毫克的注射能引起动物体温的升高，而单注射少量抗原（2 万个菌）不引

起体温改变。经过 5~9 次结合,可以形成条件反射,单注射少量痢疾菌,即出现体温升高,而这个反应不是特异的,同样可由小剂量伤寒菌或大肠菌所引起。

除此之外,中枢神经参加到抗体形成的证据也可以形成神经活动定型(Stereotype)而表现出来。Долин 及 Крылов^[45]很早提出在已经用一种抗原免疫的动物,再换一种抗原时,常常出现第一种抗体的升高,最近 Лукьяненко^[46]报导在馬血清致敏的豚鼠中,每天在同一条件下,同一部位注射生理盐水造成神经活动定型后,再注射馬血清也减轻了过敏症休克的出现:試驗組 5 只阴性,5 只+,3 只++,只有 2 只+++;而对照組也每天注射盐水,只是时间、地点、方法都有所改变,結果 5 只中 4 只+++ , 1 只+。Крылов^[47]最近进一步提出了机体对第二种抗原出现足够抗体的快慢,和其神经活动灵活性有关(表 6)。

表 6 免疫转变和神经活动灵活性的关系

家 兔 号 数	免疫效果转变需要 注射的次数	神经活动灵活性 进行实验的次数
115	5	5
112	5	9
113	>6	17
114	>6	30

此外他們^[48]进一步指出,注射抗原之后造成条件反射的失调达到 3 天之久,其結果是同注射前神经活动的力及条件反射的种类有关;同时抗体产生又增加了条件反射的改变。这样就对免疫反应性及大脑皮层活动的密切关系提出了新的证据。

Долин 等^[49]又将几个实验室中有关神经活动定型在抗体形成、超敏感性及补体量改变等研究结果作了详细的综述。他们指出神经活动定型在免疫实践中也具有指导性意义。例如表 6 中提出材料应当引起实用上的注意。在人群中再免疫时(另外接种一种新的抗原时),个体神经活动的灵活性是否会影响对新抗原免

疫的效果。如果确有不同,那末神經活动同免疫的关系,将不限于自然免疫,也将影响到人工免疫。

Сморозинцев^[50]也綜合了他领导的实验室中所进行有关神經活动同病毒免疫的关系。这些材料也值得参考。

最后結合現在材料將 Здродовский^[5]的示意图略作修改以作本文的总结(图3)。

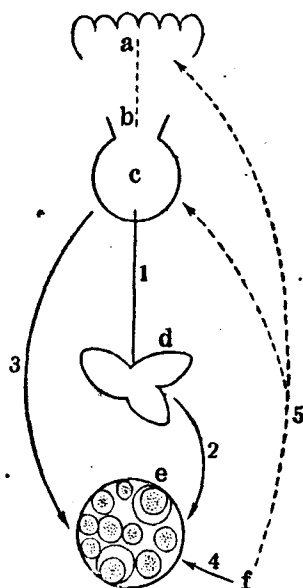


图3 大脑皮层在自动免疫中的地位(示意图)

a. 大脑皮层 b. 视丘 c. 脑下垂体 d. 肾上腺皮质 e. 淋巴組織 f. 抗原刺激 1. ACTH 2. 考地松 3. 生长激素 4. 抗原特异性刺激 5. 抗原非特异性刺激

結 論

根据現有研究材料,我們认为神經系除了对自然免疫及机体对感染的反应有一定作用外,他在人工免疫的形成中也起一定的作用。我們也认为机体对抗原的不同反应,同神經活动定型及神

經类型有关,这是通过与机体其他反应相结合而进行的。有时其作用較大,有时又較小,都視各种情况而有所改变。抗原的主要作用是対网状內皮細胞系,但是它同时也可能作用于神經系(尽管是非特异的),可促进免疫的产生。我們认为更重要的是了解了神經系和免疫的关系,人們可以提高免疫效果,以及針对不同对象,采取不同注射及輔助方法,来完成人工免疫的任务。

参考文献

- [1] Зильбер, А. А.: Основы иммунитета 207, 1958.
- [2] Зильбер, Л. А.: 13М Всесоюз, Съезд. Гиг. Эпид. Микроб. Инфекц., 130, 1959.
- [3] 郑振群: 神經系对吞噬作用的影响微生物学譯报 I. 185, 54.
- [4] Пледиты, Д. Ф.: Проблема Реактивности В. Патологии.
- [5] Здродовский, П. Ф.: ЖМЭИ, (1), 3, 1961.
- [6] Иванов-Смоленский, А. Г.: Некоторые вопросы патофизиологии высшей нервной деятельности и экспериментальной цефалотропного влияния интоксикации инфекции, Труды Инстит. В.Н.Д., 3: 3, 1957.
- [7] Здродовский, П. Ф.: 反应性和天然免疫現象, 微生物学譯报 2: 27, 1955.
- [8] Eklund C. M.: Proc S. E. B. M., 105: 52, 1960.
- [9] Учитель, И. Я.: 微生物学譯报 2: 327, 1955.
- [10] Иванов, В. А. и Семенов, А. Д.: 微生物学譯报 2: 327, 1955.
- [11] Gabriolyan, M. G.: Nauck Jr. Smolensk, med. Inst, (12), 79, 1956.
- [12] 黃禎祥等: 微生物学报 6: 37, 1958.
- [13] 李文簡: 微生物学报 5: 305, 1957.
- [14] Козлов, В. А. и Эберт, Н. Я.: Механизмы Патологической Реакции, 81, 1955.
- [15] 陈小英、陈知体: 神經系对抗体形成的关系微生物学譯报 2: 289, 1955.