

# 器官移植实验研究基础

王雪圃

朱洪彦



北京医学院  
第三附属医院

# 前 言

经过20世纪初以来的努力，以器官移植来挽救某些由于生命要害器官功能衰竭而濒死患者的生命，自60年代开始，已经变成现实，而且日益引起医学界的注目。

尽管通过白细胞分型的研究，已有可能选择移植抗原比较接近者组成供、受体，以及免疫抑制疗法方面取得了一定的成就，但移植排斥反应的抑制仍属未最终获得解决的问题，无选择地抑制机体免疫力，造成移植受体易于感染、肿瘤发生率增高等严重并发症，甚至危及患者生命。此外，随着移植科学的发展，对供体器官的需求与供体来源之间的矛盾，愈来愈突出。因此，进一步筛选选择性抑制移植免疫的药物，寻找抑制移植免疫的新方法，以及探讨向异种动物索取供体器官的研究，是当前移植科学发展迫切需要解决的重要课题。开展实验性研究工作，是解决上述问题的根本途径，动物模型的制备，则是进行实验性研究的最基础的环节。

为了使移植实验研究工作能够迅速地、广泛地开展，加速我国移植科学发展的步伐，我们总结了研究室近年来以抗移植排斥反应研究为中心的实验研究工作经验及有关的研究成果，写成此书。基本包括以下四部分内容：

1. 综述了国内外近年来对移植免疫研究的最新理论及作者对移植排斥反应的实验观察资料。
2. 结合作者的实践经验，详细地介绍了显微外科技术在移植动物模型制备方面应用的经验、具体手术方法及手术成败的基本关键。
3. 开展移植研究最常用的基本免疫实验技术。
4. 开展动物实验手术的基本知识、技术方法，及移植术后动物常见的并发症。

因此，本书提供了开展移植实验研究所必需的基本知识，基本理论、基本技术。通过这些知识和技术的运用，可以迅速打开移植实验研究工作的大门，快步进入研究工作的领域。

如果这本书，对加速我国移植科学的发展能够有所裨益，将是作者的愿望。但限于我们的经验和水平，会有限多不足之处，请读者批评指正。

本书承蒙北京医学院微生物教研组龙振舟付教授审阅，谨此致谢。

王雪圃 朱洪荫 1979. 3

# 目 录

## 第一篇 基础理论

第一章	机体的免疫系统	1
第二章	移植抗原与组织相容性系统	12
第三章	抗原的识别与移植反应	17
第四章	实验性同种移植排斥反应的观察	25
第五章	同种移植物存活的延长	36
第六章	异种移植概述	43

## 第二篇 器官移植动物模型的制备

第七章	显微外科技术在制备移植研究模型方面的应用	57
	附：家兔和大鼠的几条血管管径值	68
第八章	离体器官的灌注和灌注液选择	69
第九章	移植动物模型的制备	72

## 第三篇 常用免疫实验技术

第十章	淋巴细胞的分离及保存	111
第十一章	动物细胞悬液的制备	115
第十二章	免疫血清的制备	118
第十三章	组织配型技术	124
第十四章	“排斥反应”的免疫学监测	132
第十五章	免疫荧光方法	142
附一、	常用溶液的配制	151
附二、	实验器材的处理方法	155

## 第四篇 移植实验研究的基本知识及技术操作方法

第十六章	动物的选择及管理	156
	附：狗、兔、大白鼠的正常生理生化数值	161
第十七章	麻醉、给药及取血方法	165
第十八章	移植动物术后并发症	171

# 第一篇 基础理论

## 第一章 机体的免疫系统

免疫反应是机体对抗原性物质的一种功能反应。

免疫反应基本上可以区分为非特异性和特异性两大类。非特异性免疫是生物在种系发生过程中不断形成的，并可遗传给后代。如皮肤、粘膜的屏障作用；淋巴结、脾脏的过滤作用；单核吞噬细胞系统的吞噬作用；以及某些体液因子的作用，如补体系统，溶菌酶、备介素和干扰素等。这种免疫力不是专门对某一种病原微生物，而是对多种病原微生物起作用是非特异性的。特异性免疫是机体在后天生活过程中，不断与抗原物质斗争或通过预防接种而获得的。特异性免疫反应的对象专一，针对性强。其作用方式有细胞免疫和体液免疫两类。这两类特异性免疫反应在与抗原物质相作用的过程中有保护机体的一面，但在某些情况下，也可以造成组织或细胞损伤。异体组织或器官的移植反应属于特异性免疫范畴。

免疫系统是特异性免疫的物质基础，由免疫淋巴组织和免疫活性细胞组成。

### 一、免疫淋巴组织

分为中枢淋巴组织和周围淋巴组织。

#### (一) 中枢淋巴组织

中枢淋巴组织包括胸腺和法氏囊两个结构。它们不参与免疫的具体任务，例如：产生抗体。当淋巴干细胞通过这些结构时，受到某种诱发（不是通过抗原刺激）发生增殖，分化形成具有免疫活性的淋巴细胞。后者被输送到外围淋巴组织执行具体免疫任务。

1. 胸腺：胸腺产生胸腺激素，使淋巴干细胞在此分化成为所谓依赖胸腺的淋巴细胞或称T细胞。同位素标记实验显示淋巴细胞在胸腺内分裂很快，大部分迅速死亡，只有少数离开胸腺被输送到外围淋巴组织。

T细胞负责细胞免疫。将初生动物的胸腺摘除，能影响其淋巴组织的正常发育，循环中的小淋巴细胞减少，外围淋巴器官中一定区域内的小淋巴细胞亦减少。干细胞向细胞免疫的分化受阻，而向体液免疫的分化不受影响。细胞免疫能力降低不能引起迟发型变态反应。

在成年动物摘除胸腺后观察不到象在初生动物摘除胸腺的后果。因在成年动物体内有已受胸腺影响的淋巴细胞，分布于各淋巴器官之中，能维持相当长的时期。

2. 法氏囊 (Bursa of Fabricius)：又称腔上囊，是鸟类的另一种中枢淋巴器官，位于泄殖腔的腹侧壁凹陷处，呈囊状结构。淋巴干细胞进入法氏囊后在其中分化成熟为所谓受囊影响的淋巴细胞或称B细胞。因此法氏囊与体液免疫有关。在鸟胚发育后期摘除法氏囊，则体液抗体的产生受阻，但细胞免疫机能维持正常。哺乳动物没有法氏囊，较多的看法认为，哺乳动物的骨髓和肠道淋巴组织具有拟似鸟类的法氏囊作用。

#### (二) 外围淋巴组织

周围淋巴组织包括淋巴结、脾脏、淋巴集结、肠系膜乳斑、阑尾、扁桃体等。这些器官是T细胞和B细胞受到抗原刺激时大量分裂和分化的处所，也是收集大分子抗原以及淋巴过滤的处所。

1. 淋巴结：淋巴结可分为皮质与髓质两部分，表面有结缔组织被膜，皮质大致可分为外皮质与副皮质。外皮质中主要有淋巴滤泡（或称小结），副皮质则由所谓弥散皮质组成。髓质中有髓索与髓窦（图 1—1）。上述各部虽各有典型结构，但彼此无明显界限。有免疫活性时这些结构迅速扩大变得鲜明。

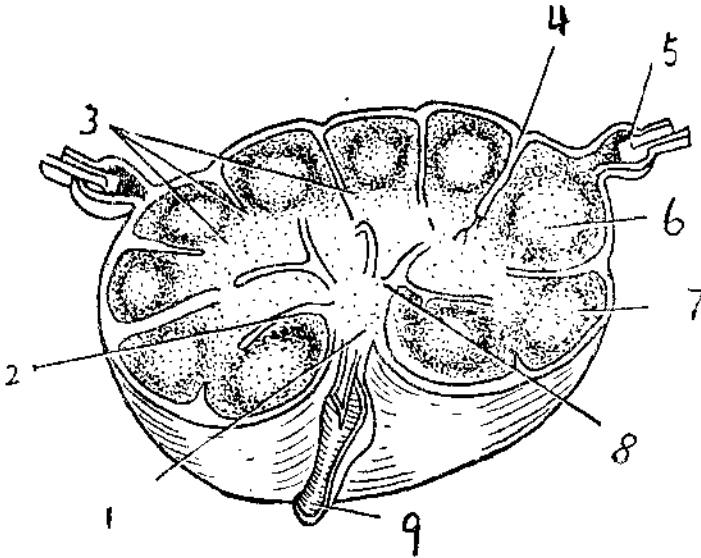


图 1—1 淋巴结结构示意图

- 1.髓质 2.髓索（B 细胞区） 3.副皮质区（T 细胞区）  
4.小梁 5.输入淋巴管 6.生发中心（B 细胞区） 7.  
淋巴滤泡 8.髓索 9.输出淋巴管

淋巴滤泡是淋巴细胞和网状细胞的聚集。无抗原刺激时不明显，称为初级滤泡。当有免疫活动时即迅速增大，并可见由一生发中心围以淋巴细胞组成。生发中心是由进入滤泡的迅速分裂的淋巴细胞组成。其中也可见巨噬细胞和网状细胞。这种滤泡称为次级滤泡。

髓索（又称浆细胞索）是从皮质伸入髓质的结构。没有免疫活动时此部不显著，只有一些浆细胞存在。受抗原刺激时可见大量淋巴细胞和成熟的与不成熟浆细胞。

淋巴滤泡和髓索是B细胞集中处，称为非胸腺依赖区。

弥散皮质在滤泡周围和滤泡与髓质之间有弥散的淋巴细胞。在抗原刺激下可见淋巴母细胞和大的淋巴细胞增多，此部也扩大，有时可见小结伸入髓质，但无生发中心形成。弥散皮质是T细胞聚集之所，称为胸腺依赖区。

髓窦居于髓索之间，是淋巴液的主要滤过结构。其中有巨噬细胞可以清除异物，也能收集和贮蓄抗原物质。

胸腺依赖区与非胸腺依赖区：在初生动物摘除胸腺后，可见胸腺依赖区减小，同时动物



的细胞免疫功能低落。使用抗淋巴细胞血清后，也可见到胸腺依赖区减小，而滤泡不受影响。在豚鼠皮上涂以接触性致敏剂3—4天后，局部淋巴结胸腺依赖区扩大，充以多数嗜派洛宁淋巴母细胞。给以能刺激产生抗体的抗原后，可见非胸腺依赖区迅速扩大，其中浆细胞增多。从异体移植来看，局部淋巴结活检，可以提供受体的免疫力状态以及评定使用的抑制免疫药物的效果。

2. 脾脏：脾脏与淋巴结相比，在功能上要复杂的多。例如：红细胞生成。脾脏外有被膜内部为脾髓，可分为白髓与红髓。白髓是由围绕小动脉的一组淋巴组织所组成，在切片上颇似漂浮于红髓中的若干小岛。白髓中密集着T细胞，称为小动脉周围淋巴细胞鞘，相当于淋巴结中的弥散皮质，其中可见淋巴滤泡和生发中心，后者是B细胞聚结之处。红髓由脾窦和脾索组成。脾索相当于淋巴结之髓索，是产生抗体的处所。脾窦衬以大量巨噬细胞吞噬异物和处理衰老的红细胞（图1—2）。

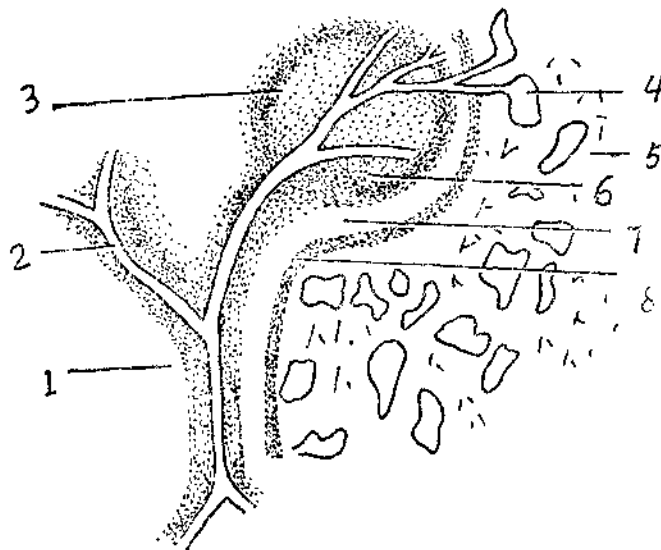


图1—2 脾脏结构示意图

- 1.动脉周围淋巴细胞鞘（T细胞区） 2.中央动脉 3.脾小结  
4.血窦 5.脾索（B细胞区） 6.脾小结生发中心（B细胞区）  
7.边缘窦 8.边缘区

3. 淋巴集结：淋巴集结是小肠壁粘膜和粘膜下的淋巴组织结节。有人认为它具有中枢淋巴组织（法氏囊）的功能。但从组织结构上看近于外围淋巴组织，它有生发中心、弥散淋巴组织，髓质中有巨噬细胞和浆细胞。

4. 肠系膜乳斑：在身体的结缔组织中常可见到淋巴细胞聚集，以肠系膜上最明显。在抗原刺激下此种聚集迅速增大，并有新的聚集出现，是产生抗体的处所。

## 二、免疫活性细胞（Immunocompetent Cell）

小淋巴细胞称为免疫活性细胞。共有两大群体—T淋巴细胞（简称T细胞）和B淋巴细胞（简称B细胞）。最近有人提出另一类淋巴细胞（可能是B细胞的一个亚属），因其具有通过抗体杀伤靶细胞的作用，所以称为K细胞或 Cytotoxic B cell。

### (一) T细胞和B细胞的形成:

最近的研究已经证实T细胞及B细胞皆来源于骨髓多能干细胞,并形成于动物的胚胎期至初生期。形成的部位是中枢淋巴组织。由多能干细胞演变为免疫活性细胞大致通过以下步骤:

多能干细胞 (Multipotential Stem Cell) — 单能干细胞 (Unipotential Stem Cell) — 淋巴细胞之前身 (Precursor) 细胞 — 免疫活性细胞。

#### 1. T细胞的形成:

迁入胸腺的淋巴干细胞,在皮质中分裂分化为大的嗜碱性的淋巴样细胞(淋巴干细胞及T细胞前身细胞)。由前身细胞再分裂、分化为胸腺淋巴细胞时,体积变小,并出现了表面抗原(如小鼠的 $\theta$ 抗原)。在胸腺中T细胞的分化成熟是在受胸腺上皮细胞分泌的胸腺素的作用下完成的。

2. B细胞的形成:在鸟类B细胞发育成熟的部位是法氏囊。在哺乳类动物与法氏囊相当的器官为骨髓或肠道淋巴组织。

骨髓干细胞既向胸腺迁移并分化发育为T细胞系统,又可在骨髓内分化定向,发育为红细胞系统和粒细胞系统,同时还作为另一种中枢淋巴器官,诱导多能干细胞向B细胞分化。法氏囊如何诱导B细胞分化?尚不十分清楚。有人认为它提供了B细胞分化发育所需要的微环境,即干细胞分化需要有囊上皮细胞的辅助,囊可能还释放一种体液因子促使外周B细胞的进一步成熟。

### (二) T、B细胞的生命与再循环

T细胞绝大部分为长寿淋巴细胞(平均寿命为1年至数年),B细胞中的绝大部分为短寿淋巴细胞(数日至数周)。(T和B细胞致敏后可分化为记忆细胞,皆属于长命细胞)长命的淋巴细胞在体内进行往复循环,从而有利于识别抗原,保持免疫记忆。已致敏的T细胞当经再循环途径到达其他淋巴结时,可借转移因子将免疫信息传递给该处的正常淋巴细胞,使之致敏,从而激发更多的免疫效应细胞。T细胞主要分布在外周血中,一部分居留在淋巴结和脾中。B细胞主要分布在淋巴结和脾中。

### (三) T细胞和B细胞的亚群

根据存在部位、表面结构、寿命、功能等不同,T及B细胞又可分成若干亚群。T细胞有 $T_1$ — $T_4$ 四个亚群: $T_1$ 无免疫活性; $T_2$ 有免疫活性,再循环; $T_3$ 短命,非再循环,产生淋巴因子; $T_4$ 为免疫记忆细胞,对射线抗力强。B细胞有 $B_1$ 、 $B_2$ 两个亚群: $B_1$ 能合成免疫球蛋白,但几乎不能分泌,具有 $C_3$ 受体; $B_2$ 能分化成浆母细胞,产生IgM,再继续分化成浆细胞,分泌大量IgG或IgA,这可解释为何IgM合成在IgG或IgA之前; $B_2$ 无 $C_3$ 受体。

### (四) T细胞和B细胞的表面结构

1. 表面抗原:免疫活性细胞的膜表面具有同种抗原。 $\theta$ 抗原存在于小白鼠的胸腺细胞、脑组织和T细胞中。TL抗原(胸腺细胞白血病抗原)的有无决定于小白鼠种系的不同,只见于胸腺细胞和白血病细胞中,T细胞中尚未发现。目前,还发现有作为B细胞标记抗原的小白鼠特异骨髓淋巴细胞抗原(MBLA)。此外,小白鼠的T细胞和B细胞共同具有主要的组织相容性抗原H-2。至于人类,有人报导谓胸腺细胞、T细胞表面有特异的HLT抗原。

2. 表面受体:每一个T细胞的膜表面有不到 $10^3$ 的免疫球蛋白分子,而每个B细胞则

超过  $10^6$ 。当用抗免疫球蛋白，抗轻链和抗重链抗体进行细胞毒试验、荧光抗体法和放射自显影法检查时，T细胞不易检出，而B细胞则较易检出，因此，免疫球蛋白可作为B细胞的标志。T细胞的受体也称为IgX或IgT，其性质尚不清楚。

人的T细胞具有对绵羊红细胞结合的受体，两者结合后呈花环形成反应。此外，人和小白鼠的B细胞具有与补体3结合的C<sub>3</sub>受体，以及与抗体Fc段片结合的Fc受体，借此可作红细胞—抗体—补体(EAC)花环形成反应，以同T细胞区别。

#### (五) T细胞和B细胞的免疫功能

##### 1. T细胞的免疫功能：

1) 产生各种淋巴因子。

2) 辅助B细胞产生抗体，这种T细胞称为辅助T细胞。大多数抗体(主要是IgG型)的产生需要T细胞的辅助。

3) 抑制B细胞产生抗体，这种T细胞叫做抑制性T细胞。许多实验证明，动物先经抗淋巴细胞血清(ALS)注射后，T细胞作用受到抑制，若再以抗原进行免疫，则可增加抗体的合成。

4) 某些情况下，T细胞可成为杀伤细胞，直接破坏抗原或带有抗原的靶细胞。有人认为其机理可能是T细胞中溶酶体的作用。

##### 2. B细胞的免疫功能：

1) 在抗原刺激下，B细胞繁殖、分化成浆细胞，产生各种类型的免疫球蛋白。

2) 抑制或增强T细胞效应：如在变态反应中，抗原致敏前使用环磷酰胺选择性地排空淋巴组织中的B细胞，可明显地提高T细胞的免疫功能。在另一些情况下，如在免疫前先用药物排空B细胞，则T细胞的免疫作用降低，迟发型皮肤变态反应也减弱。

#### (六) 关于K细胞

最近有人提出另一类免疫活性细胞，因其具有杀伤作用，所以称为K细胞。

K细胞，又称抗体依赖淋巴细胞，从骨髓多能干细胞直接衍化而来，既不通过胸腺，也不通过腔上囊类组织。它本身并无免疫特异性。K细胞具有Fc受体，当与特异性抗原的Fc段片或抗原抗体复合物结合后就获得特异性。当比一般微生物大的病原生物(如寄生虫)或恶性肿瘤细胞难以吞噬的物质进入时，则带有对这些较大致病因子的特异性抗体的K细胞，通过细胞外杀伤作用而清除之。它还参与第Ⅳ型变态反应，以及全身性红斑狼疮、移植排斥反应等发病机理，因此，近年来越来越受到注意。

#### (七) T、B、K三种细胞的区别

目前，对T细胞和B细胞的了解较多，而K细胞方面资料较少。

T细胞主要分布在外周血液中，一部分定居在淋巴结的副皮质区、脾中央动脉周围区。

B细胞主要分布于淋巴结和脾脏的生发中心及脾脏红髓中。

T细胞和B细胞除表面抗原和受体不同外，尚有下列几种特征：

两类细胞所带电荷不等，可用细胞电泳法将它们分开。T细胞带的电荷较多，在电场中泳动快；B细胞电荷少，泳动慢。

用扫描电镜观察，两种细胞的表面结构有显著不同。T细胞表面较光滑，B细胞则凹凸不平。认为B细胞表面因有数千个以上的受体，而T细胞表面的受体要少得多之故。

此外，这两类细胞在吸附力的大小，对药物和射线的敏感性，以及对有丝分裂素的反应等方面的不同，亦可用来鉴别它们。



T、B、K三种细胞的特性比较见表1。

表1 T、B、K三种细胞的特性比较

特 性	T 细胞	B 细胞	K 细胞
分布:			
外周血	60~70%	10~20%	5~15%
淋巴结	65~85%	15~35%	?
脾 脏	35~50%	50~65%	?
细胞膜表面标记:			
羊红细胞受体	有	无	无
C <sub>3</sub> 受体	无	有	有
Fc受体	无	有	有
Ig	较少, <10 <sup>3</sup>	较多, >10 <sup>6</sup>	无
对有丝分裂素的反应:			
植物血凝素(PHA)	+++	± 或 -	++
美洲商陆(PWM)	++	++	-
刀豆蛋白(ConA)	++	-	-
其他:			
肾上腺皮质激素	较 敏 感	较不敏感	?
电泳(向阳极移动)	较 快	较 慢	?
寿 命	较 长 (数月、数年、 或终生)	较 短 (数天或数周)	?
免 疫 功 能	细胞免疫作用	体液免疫作用	细胞外 杀伤作用

### 三、免疫球蛋白 (Immunoglobulin):

抗原刺激机体后, 产生具有特异性的抗体, 参与机体的免疫反应。该特异性抗体, 即免疫球蛋白。

抗体存在于血清、体液及某些外分泌液及B细胞的细胞膜上。

人和动物的血清, 是由结构及功能各不相同的多种蛋白质所组成, 是一种复杂的混合物, 主要由清蛋白及球蛋白组成, 清蛋白约占5%, 有抗体活性的蛋白质, 大部分在球蛋白内。用电泳法可将血清蛋白质依次分为清蛋白、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 及 $\gamma$ 球蛋白, 而大部分抗体活性的蛋白质存在于 $\gamma$ 球蛋白内。 $\gamma$ 球蛋白的抗体分子也不是均一的, 其分子量差别很大, 可由16万至90万, 用超速离心法(50,000转/分)来分离各种蛋白质成分, 用沉降常数(S)表示之, 具有抗体活性的主要为19S及7S。用免疫电泳分析 $\gamma$ 球蛋白, 则可见出现不同的沉淀线, 由此说明,  $\gamma$ 球蛋白是由抗原性不同, 生物功能各异的球蛋白分子组成。过去对抗体球蛋白命名, 极不统一, 1964年由国际会议统一名称, 将具有抗体活性的蛋白总

称之为免疫球蛋白，用 Ig 表示之。目前已在人、家兔、小鼠的血液中先后分离和提纯了五类免疫球蛋白，即 IgG、IgM、IgA、IgE、IgD，这种分类是根据各类免疫球蛋白具有不同的抗原性，用免疫电泳的方法加以区别的（图 1-3）。

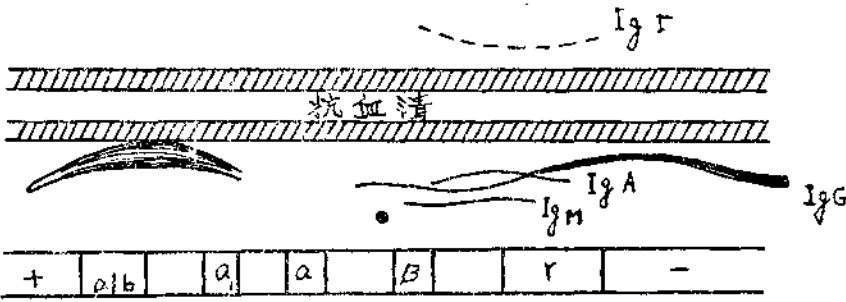


图 1-3 免疫球蛋白的电泳分类

(一) 免疫球蛋白的基本结构

1963 年 Porter 首先提出了关于 IgG 的化学结构模式图（图 1-4）。后来许多研究工作证明，其他免疫球蛋白基本结构，也是根据这一模式（图 1-5）。IgG 系由两条较长的多肽链和两条较短的多肽链所构成。长的多肽链称为重链（H-链），短的多肽链称为轻链（L-链）。两条相同的重链通过二硫键连接起来，从而构成英文字母的 Y 形，两条相同的轻链通过二硫键连接在 Y 字的两侧。

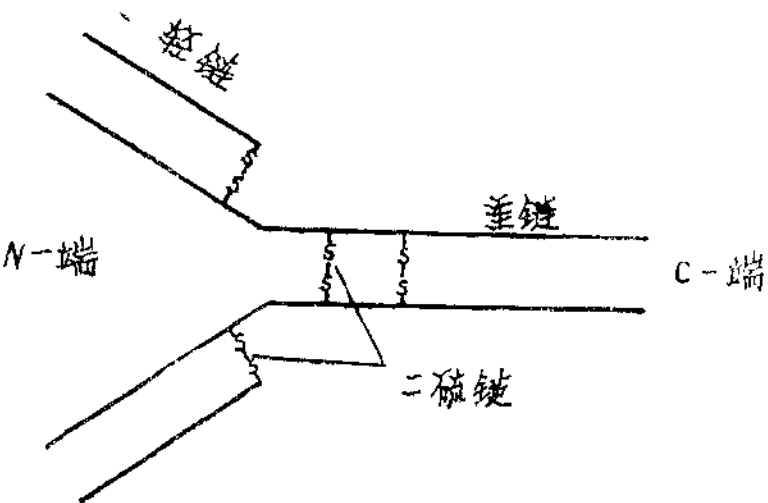


图 1-4 IgG 化学结构模式图

每条轻链或重链又分为两个部分。在多肽链的羟基（C）端，轻链的 1/2 与重链的 2/3 部分为不变区（C 区），或叫稳定区，该区的氨基酸排列顺序比较稳定。在氨基（N）端，轻链的另 1/2 与重链 1/3 部分，氨基酸的排列顺序可随抗体种类的不同而有变化，这部分叫可变区（V 区），是抗体的活性部分，即能与特异性抗原结合的部位，抗体的多样化、特异性，均在 V 区反映出来。重链和轻链的内部也是由二硫键连接。

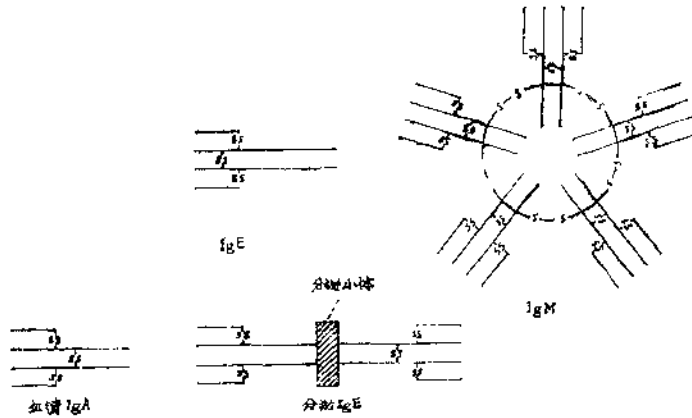


图 1—5 各类免疫球蛋白结构模式图

构成各种免疫球蛋白的轻链只有两种抗原型别即K型与λ型。

五种免疫球蛋白彼此各异的原因在于构成它们分子中的重链结构不同，亦即各重链的抗原性不同，分别以 r、a、μ、δ 和 e 符号代表 IgG、IgA、IgM、IgD 和 IgE 的两条重链。免疫球蛋白亚型间的区别主要是由于重链上 V 区中氨基酸的差异。免疫球蛋白彼此间也有共同点，系由于存在着同型轻链之故。

(二) 免疫球蛋白的片段 (fragment)

免疫球蛋白都属于大分子球蛋白，分子量都在15万以上。蛋白水解酶可将免疫球蛋白分解为小的片段。

首先用木瓜蛋白酶水解 IgG，得到两种片段，一种命名为 Fab (F代表片段，ab 代表能与抗原结合)，另一片段命名为 Fc (F代表片段，C表示可结晶之意) (图 1—6)。由于酶是从免疫球蛋白重链间的二硫键的右边切断，所以得到的是两分 Fab 及一分 Fc。每

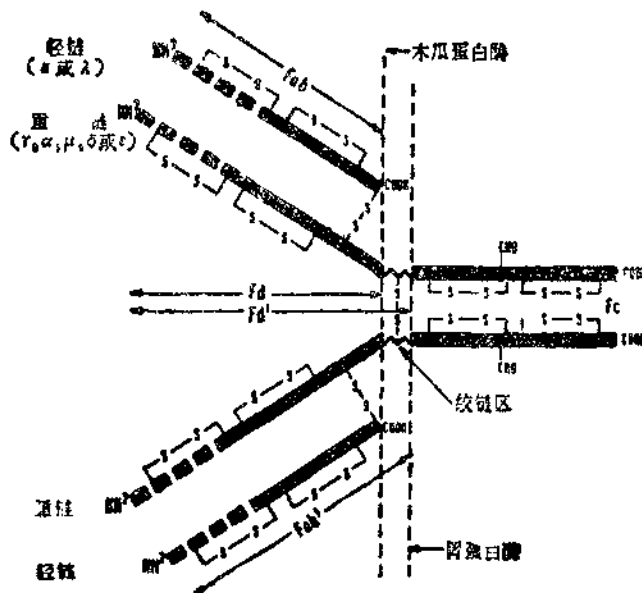


图 1—6 用木瓜蛋白酶或胃蛋白酶水解 IgG 所得到的 IgG 片段

一 Fab 中含有一条轻链和重链的一部分，每一 Fc 中则含有两条重链的大部分。Fab 还保持了一定的抗体的活性，去掉其中的轻链，抗体活性又有所降低。Fc 无抗体的活性，但与补体结合、凝集反应、组织致敏、穿过胎盘等活性有关。每一种免疫球蛋白都有它特异的抗原性，而这种抗原性就决定于 Fc。

### (三) 免疫球蛋白的某些理化及生物学性质

1. 理化性质：五种免疫球蛋白在血中含量、分子量、沉降常数、糖含量、半衰期等方面均有明显的不同。(表 2)

表 2 人类几种免疫球蛋白的某些理化性质：

免疫球蛋白	血清浓度 (mg/100ml)	分子量	半衰期 (日)	轻链	重链	沉降常数	亚族
IgG	1240	15万	18—23	K和λ	γ	7	4
IgA	280	17万	5—6.5	K和λ	δ	7,11,14	2
IgM	120	89万	5	K和λ	μ	19	2
IgD	3	15万	2.8	K和λ	σ	7	—
IgE	0.03	19.6万	2.3	K和λ	ε	8	—

上表所列各种免疫球蛋白在血清中含量系指一般健康成人血清中的平均含量和变动范围。免疫球蛋白都是抗体，抗体是生物体与内外环境相适应相斗争的产物，因此在含量上是多变动的。曾有实验证明，不使新生小鼠与任何微生物等有害物质接触，则血中免疫球蛋白含量非常低；而移到一般生活环境中，则血中免疫球蛋白即逐渐增加。在人类，于妊娠约八周的胎儿，其胸腺内才开始出现淋巴样组织。在妊娠第三个月时才区别出淋巴集结(Peyer's patches)，在妊娠约20周时才在脾脏和淋巴结出现分泌免疫球蛋白。在这个时期以后，胎儿进一步合成 IgM 和 IgG 球蛋白，而以 IgM 占优势。在初生时婴儿血中 IgG 的浓度相当于或有时甚至高于从母体血清中获得的 IgG 浓度，但是 IgM 不能通过胎盘。因而婴儿在出生后头几天内 IgM 的合成迅速增加，但至一岁还不能达到成年人水平。

移植术后长期存活的病例，发生晚期排斥时，IgM、IgG 都有增高的倾向，石桥 道男等追查 13 例肾移植术后病人，其中 6 例有晚期排斥。这些病例术前 IgG 为  $1658 \pm 410$  毫克/100 毫升，IgM 为  $156 \pm 77$  毫克/100 毫升，而晚期排斥发生时 IgG 为  $1710 \pm 515$  毫克/100 毫升，IgM 为  $208 \pm 87$  毫克/100 毫升，为该 13 例移植术后血清 IgG 及 IgM 变动情况。(图 1—7)。

### 2. 生物学性质：

(1) 与相应抗原特异地结合，一种抗体只能与它相应的抗原特异地结合，而不能与不相应的抗原结合。抗体与抗原物质上抗原决定基的结合部位是在 Fab 段片 N 端的 V 区，该区为抗体的活性中心，或称抗体的抗原结合点。

(2) 补体的激活和凝集作用，主要是 IgG 的 Fc 段，但其起作用需要两个或更多 IgG 分子相聚集才能起作用。单体 Fc 不能活化补体，但聚合 Fc 则可以。IgG 在未与抗原结合时是折叠的，因而 Fc 部分地被掩蔽，--但与抗原结合，则分子铺平，较链区展开，Fc 暴露并活化补体(图 1—8)。已计算出，附着于一个红细胞上的单一个 IgM 分子，由于其

血清 IgM  
mg/100ml

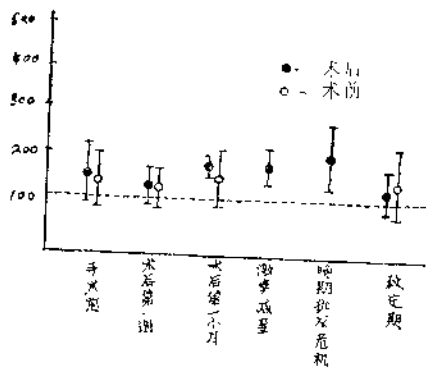
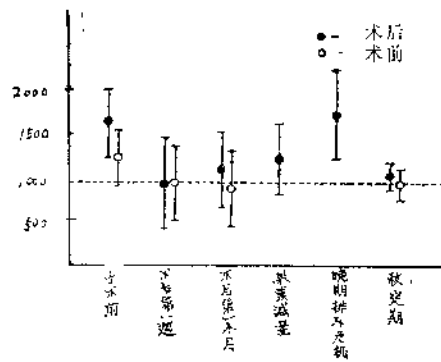


图 1—7 a.移植术后血清中 IgM 水平

血清 IgG  
mg/100ml



b.移植术后血清中 IgG 水平

数量多的结合点而产生溶血，但要引起相同的作用则需要 1,000 个 IgG 分子。凝集作用的发生是由于特殊抗原如红细胞或细菌与免疫球蛋白两个 Fab 相连接的结果。由于 IgM 有五个结合点，故它是一个十分有效的凝集抗体。IgM 因分子大，故大多局限在血管内，它可能起着重要保护作用。

(3) 组织结合：IgE 与人类速发型变态反应有关，它的显著特征是能固定于组织细胞上，这种结合能力取决于 Fc 的活性。经研究表明，IgE 的段片能固定于同种动物的皮肤，并产生通称为被动皮肤过敏症的特殊变态反应。

(4) 调理作用：对特殊抗原的特异抗体所以能起作用，是因为它被覆在抗原表面并使抗原对吞噬作用变得较敏感。这通称为调理作用，而 IgM 抗体完成这种作用是特别有效的。在兔已证明，作为调理素，抗沙门氏菌属 IgM 类抗体比 IgG 类抗体要有效 500—1,000 倍，但调理作用如何发生尚不清楚。可能抗体改变某特殊抗原的表面性质如表面电荷，因而吞噬细胞和抗原之间原来的静电排斥有所改变；也可能抗体的 Fc 对巨噬细胞具有亲和力，因而将特殊抗原（通过结合抗体部位的吸附）与巨噬细胞相连（通过 Fc 的吸附）。实验证明豚鼠有一种抗体能通过 Fc 固定于巨噬细胞，这种抗体通称为亲细胞抗体。由于免疫球蛋白的 Fc 部分的作用而使抗原—抗体复合物被局限于淋巴结的淋巴滤泡内。

(四) 抗体产生的一般规律：

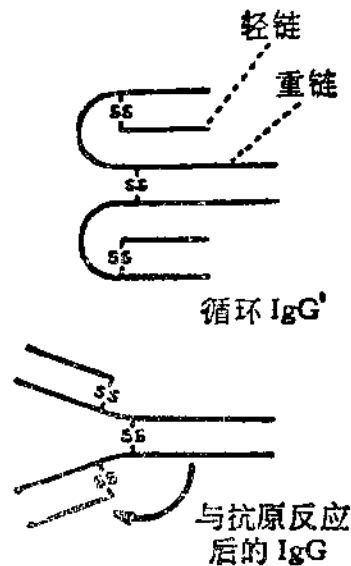


图 1—8 与抗原结合前后 IgG 结构改变

注射抗原后，血中免疫球蛋白有所增加。第一次注射抗原后，经过较长的潜伏期后，首先出现 IgM 的增加，然后再出现 IgG 的增加。在注射第二次抗原后，潜伏期大大缩短，这时 IgM 不但不增加，反而有降低的趋势，但 IgG 却大大增多。这说明 IgM 是起始抗体，IgG 是最主要的抗体（图 1—9）。在移植实验研究中，制备免疫促进的动物模型，需要间隔一定时间的多次抗原注射，而且必需有体液抗体的存在，因此抗原注射后 IgG、IgM 的消长，与产生免疫促进之间的相互关系，是值得重视的课题。

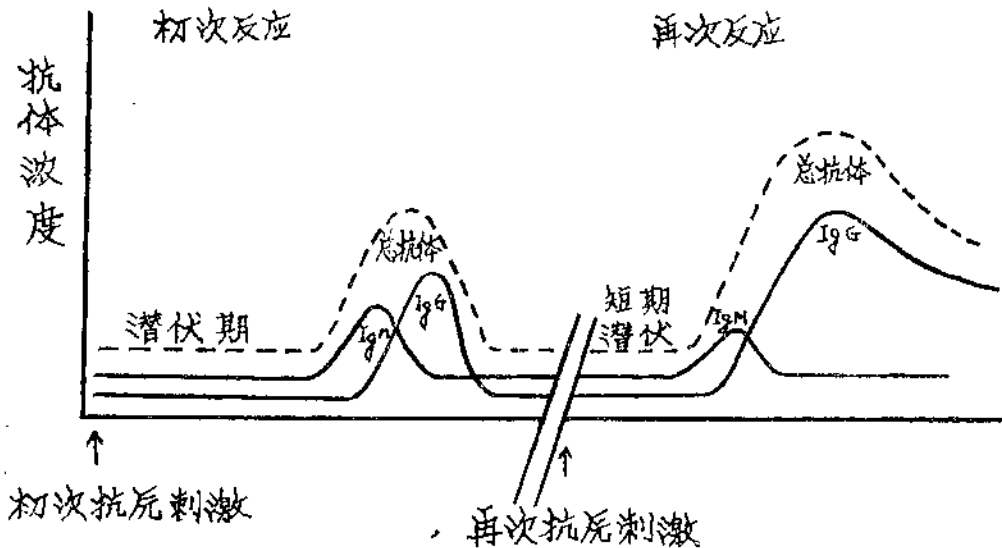


图 1—9 抗体产生的一般规律

### （五）免疫球蛋白的合成：

#### 1. 抗原的定位以及与巨噬细胞和淋巴细胞的接触：

当抗原进入体内并与淋巴样细胞接触时，抗原就同那些被暴露的抗体受体相结合，而这种受体能够很好地同抗原分子的决定簇吻合。

当用同位素标记的抗原注射于动物体内时，可以看到这些抗原迅速地被定位在脾脏的马氏小体周围边缘区域的窦衬里的巨噬细胞或淋巴结髓质的巨噬细胞。定位后浆细胞的前身（可能是小淋巴细胞）在淋巴结的皮质、髓质交界处被激发而繁殖并变成抗体产生细胞，这种激发机制如何精确地工作尚不清楚。一种可能是在巨噬细胞部分降解后抗原的碎片传递到淋巴细胞上，也可能是某些抗原直接地与淋巴细胞本身相接触。这种刺激和增殖导致淋巴滤泡的发展，淋巴滤泡使得参与第一次免疫反应的有活性的淋巴样细胞聚集。再次与抗原接触就出现不同类型的定位形式，这是由于存在着针对该抗原所分泌的抗体之故。某些抗原如可溶性蛋白质抗原与淋巴细胞表面相互作用的另一种可能结果是这种细胞在某种程度上不能转化成抗体形成细胞，于是在功能上不能进一步参加免疫反应——即产生免疫耐受，而且对其诱导的抗原是有特异性的。给胚胎期或新生动物注射各种抗原时，很容易对许多种抗原产生免疫耐受性。在成年时期由于淋巴系统的成熟、淋巴器官较大，需要有更多的细胞造成麻痹状态，注射大剂量抗原也可引起免疫耐受性，叫作高剂量耐受性，米奇森 (Mitchison) 使



用血清蛋白抗原时发现；各种非常小剂量的抗原也可以引起另一种类型的免疫耐受性，叫作低剂量耐受性，对移植免疫有重要意义。

## 2. 免疫球蛋白的合成：

在淋巴细胞开始转化后，免疫球蛋白开始大量合成。已经证明浆细胞及淋巴细胞系统都参与免疫球蛋白的合成。而浆细胞合成免疫球蛋白的作用最大，占产生抗体细胞的 $\frac{2}{3}$ （图1—10）。

任何制造免疫球蛋白的细胞的一个重要的特征是存在着粗糙的内质网，是合成蛋白质的核糖体（polyribosome）固着到盘绕形的内质网膜上而形成的。淋巴细胞内含内质网比浆细胞少。免疫球蛋白位于内质网的间隙内，有时免疫球蛋白在该处形成明显的聚集称作拉塞尔（Russell）氏体。

在脾脏参与抗体产生的细胞主要出现在红髓，而在淋巴结主要出现在皮质的生发中心。

每一个产生免疫球蛋白的细胞都能够合成整个免疫球蛋白分子，即包括重链和轻链两种多肽链。每一个细胞只能制造一类免疫球蛋白，因此，在免疫反应中出现的每一类免疫球蛋白是由不同的细胞群所制造。

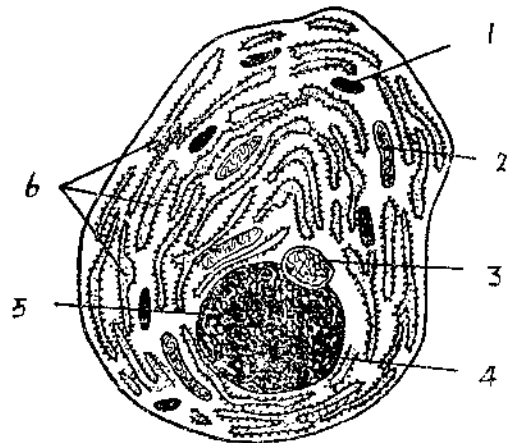


图 1—10 浆细胞

1.分泌的抗体 2.线粒体 3.高尔基体 4.核仁 5.核 6.固定有核糖体（RNA）颗粒的内质网

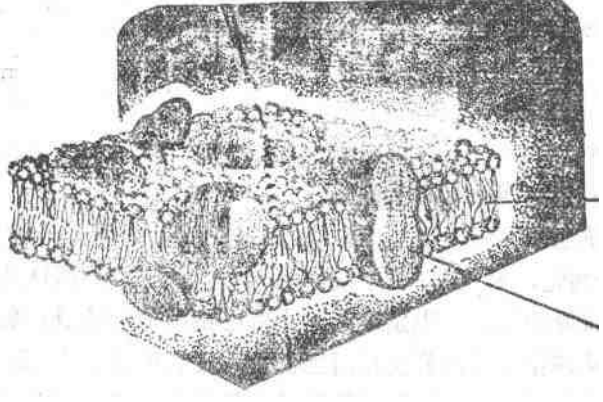
## 主要参考文献

1. 北京医学院微生物教研组 免疫学与免疫化学技术 p.4—38 1976.
2. 中国医学科学院首都医院基础医学组 免疫学讲义 p.21—34 p.58—73 1975.
3. 上海第二医学院 免疫学基础 p.23—49 1977.
4. 北京医学院微生物教研组 T淋巴细胞与B淋巴细胞 p.9—14 1977.
5. G.J.V. Nossal et al: Antigens, Lymphoid Cells and the Immune Response 6. The Function anatomy of the Lymphoid System. ACADEMIC PRESS 1971.
6. 石桥 道男等 肾移植后晚期排斥与免疫球蛋白 移植 11:113 1976.
7. 首都医院基础组 实用免疫学基础 p.18—52 科学出版社 1976.

## 第二章 移植抗原与组织相容性系统

### 一、细胞膜结构与移植物抗原

细胞膜主要是由蛋白质和脂类两类分子组成，后者以磷脂为主。磷脂的结构特点是有一



在人类控制移植物抗原遗传的基因位点群位于第六对染色体的一个区域内，其中包括以下三类基因位点：

1. 控制居于细胞膜上的可用血清方法测得的抗原。控制这类抗原的基因位点有三，分别名为 HLA—A、B、C（或 HLA 第一、第二、第三）位点。从临床应用出发 HLA 第一和第二位点是重要的。组织定型即指测定某人的由这两个位点上的基因控制的 HLA 抗原，每一位点上有一个基因，每一基因控制一种抗原的遗传。从整个人群来说，目前已知属于 HLA 第一和第二位点基因控制的 HLA 抗原有数十种（见表 2—1）。从一个体来说，其第六对染色体中的每一条各具一个 HLA 第一和第二位点，每一位点只能控制上面提到的抗原的一种。因此从理论上讲一个人能有四种 HLA 抗原。

2. 此类基因位点控制的抗原尚不能用血清学方法测定而是借混合淋巴细胞培养（MLC）中细胞的增殖来进行判定，名 HLA-D 位点或 MLC 位点。目前认为 MLC 基因控制小淋巴细胞识别“非己”抗原的能力，识别后激起小淋巴细胞的增殖进行免疫活动。

进行肾移植选择供体时，从理论上讲最好选择淋巴细胞对受者的淋巴细胞不发生刺激者。使用亲属活体肾有时可满足此要求，但使用尸体肾时，供者的淋巴细胞大多对受者的淋巴细胞有刺激现象。

近年来发现一些与 HLA-D 位点有联系的抗原称为 DR 抗原。它是与小鼠 Ia 抗原相类似的，存在于 B 细胞上，可用血清学方法测得。

3. 免疫反应基因位点是一组控制免疫反应中一些现象的位点，例如、控制 T 细胞与 B 细胞的关系的位点，控制补体 C<sub>2</sub>、C<sub>4</sub> 的位点等。这方面的研究还待深入。

以上三类基因位点共同形成所谓重要组织相容性复合位点（Major Histocompatibility Complex）以下图表示之。（图 2—2）

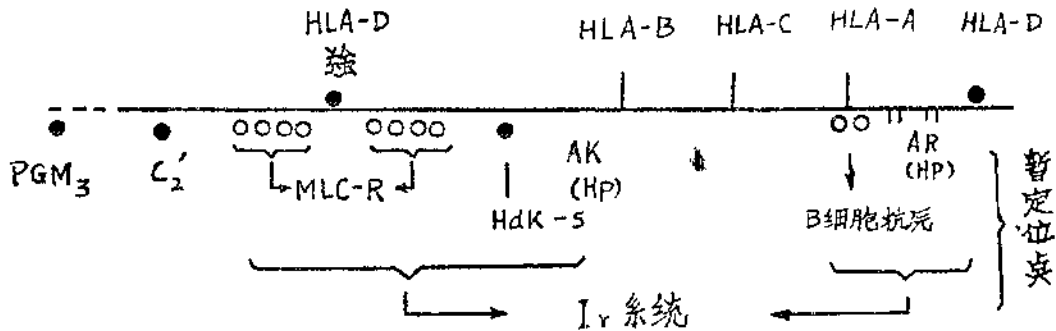


图 2—2 人第六对染色体的系统的 HLA 可能图谱

图中把世界卫生组织和免疫学会国际协会 1977 年所公布的位点标记在基线以上。尚未确定的位点标记在基线以下，统称为暂定位点。C'<sub>2</sub> 为决定补体第二成份的，还可能存在着 C'<sub>4</sub> 及 C'<sub>1</sub> 的位点。AR (HP) 位点与 GVH 反应有关，HdR 位点与迟发型变态反应有关。PGM<sub>3</sub> 位点（第三磷酸葡萄糖变位酶）（Phosphoglucosmutase）为控制红细胞和白细胞的基因群。

### 三、动物的主要组织相容性系统

#### （一）小鼠的主要组织相容性系统

小鼠的 MHC 即 H-2，是第 17 对染色体的第 IX 连锁组。1974 年以前 H-2 的各位点的名称