

[美] R. 比林厄姆 著  
W. 西尔弗斯

# 移植免疫生物学

学 出 版 社

## 内 容 简 介

本书概括地评述了移植免疫生物学各个领域的主要研究成就并指出了今后发展的前景。内容包括：组织相容性系统的遗传学和移植抗原，免疫学上的特许部位和特免组织，胸腺、淋巴细胞和体液因素在移植免疫中的作用，免疫增强，免疫耐受性，移植抗原宿主反应，母体-胎儿相互关系，免疫抑制等。

本书可供免疫学、遗传学、肿瘤学、生殖生理学研究工作者，大专院校生物系和医学系师生以及临床医务工作者参考。

Rupert Billingham & Willys Silvers

THE IMMUNOBIOLOGY OF TRANSPLANTATION

N. J. Prentice-Hall 1971

### 移 植 免 疫 生 物 学

[美] R. 比林厄姆 W. 西尔弗斯 著

杨松榆 梁 康 张善激 译

\*

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

\*

1979年10月第一版 开本：787×1092 1/32

1979年10月第一次印刷 印张：8 3/8

印数：0001—8,700 字数：188,000

统一书号：13031·1105

本社书号：1555·13—10

定 价： 1.05 元

## 译 者 的 话

本书是奥斯勒 (A. Osler) 和韦斯 (L. Weiss) 主编的“免疫学基础丛书”中的一册。这套丛书所包括的免疫学专题由有关专家分别执笔而于七十年代陆续出版,系统地评述了现代免疫学各个领域的基础研究的进展概况。我们遵照毛主席关于“洋为中用”的教导,译成此书,以供参考。

通过移植组织和器官的途径来实现替代疗法的重要性虽然早为人所共知,但是,要想达到使同种或异种移植物终身存活和发挥机能的目的仍有待于解决移植物反应的问题。本书总结了移植免疫生物学的研究从本世纪初年以来所取得的主要成就,组织相容性遗传学和免疫抑制技术等方面的发展不仅使人类圆满实现上述理想有了日益乐观的前景,而且已成为阐明各种基本的免疫学过程的强大推动力。按照相反相成的原理,移植免疫的研究成果还必将有力地促进肿瘤免疫学的飞速提高。

由于目前的名词审订工作无论在广度和深度方面都与学科知识的增长不相适应,我们在中译本里所采用的名词除参考一九七五年广西人民出版社编订的《英汉免疫学名词汇编》和一九六六年科学出版社编订的《英汉遗传学词汇》外,在必要时按照我们对于词意的理解另行拟定译名,以应急需。为了反映最近在这一学科的某些问题上的深入进展,我们在中译本里增补了若干新的图表资料,并在书后添列一个附录。

我们希望此书中译本的问世将起到抛砖引玉的作用,有助于国内移植免疫生物学研究工作的广泛开展。但是,限于

我们的学识水平,译文中不妥之处必定在所难免,敬希广大读者批评指正。

杨 松 榆

1977年10月

# 目 录

译者的话 .....	v
绪论 .....	1
第一章 遗传决定移植物的命运 .....	9
不同物种中组织相容性位点的数目 .....	19
培育和利用同类抵抗品系 .....	21
各种位点所决定的抗原的相对强度 .....	24
小鼠的 H-2 位点 .....	24
第二章 人类组织相容性的遗传学 .....	30
ABO 抗原和组织相容性 .....	30
白细胞抗原和组织相容性 .....	31
体内和体外的组织相容性试验 .....	37
第三章 弱的组织相容性诸因子 .....	51
H-Y 位点 .....	56
第四章 移植抗原的细胞及亚细胞分布和性质 .....	63
各种测定方法 .....	65
移植抗原的分布 .....	68
移植抗原的个体发生 .....	69
从活细胞提取移植抗原 .....	71
肝脏的特殊性 .....	76
交叉反应 .....	76
结束语 .....	78
第五章 免疫学上的特许部位 .....	80
眼前房 .....	80
角膜 .....	84

脑 .....	86
叙利亚仓鼠的颊袋 .....	87
睾丸 .....	91
脂肪垫 .....	91
毛囊的基质 .....	92
豚鼠身上人为的免疫学上的特许部位 .....	92
关于特许部位的结论 .....	94
<b>第六章 某些组织及器官的同种移植物的特殊性质 .....</b>	<b>96</b>
免疫学上的特免组织 .....	96
内分泌组织 .....	103
移植物适应现象 .....	107
肿瘤同种移植物 .....	108
来自恶性肿瘤患者的皮肤同种移植物 .....	110
器官移植物 .....	110
同种支架移植物和同种活移植物 .....	114
正位皮肤同种移植物 .....	115
<b>第七章 移植免疫的介体: I. 抗体的作用 .....</b>	<b>119</b>
免疫增强现象 .....	122
<b>第八章 移植免疫的介体: II. 淋巴细胞的作用 .....</b>	<b>129</b>
移植免疫性的转移 .....	130
作为移植免疫性的具体表现的迟发性皮肤炎症反应 .....	134
抗原识别的部位 .....	140
过客细胞在致敏中的作用 .....	142
体外的研究 .....	146
混合淋巴细胞相互作用 .....	151
<b>第九章 胸腺与移植免疫 .....</b>	<b>154</b>
新生动物胸腺切除的影响 .....	155
预防新生时切除胸腺后的免疫衰弱效应 .....	159
胸腺淋巴细胞的来源 .....	162
胸腺与免疫耐受 .....	164

第十章 免疫耐受 .....	166
在幼小动物上实验诱发耐受性 .....	168
耐受性的破除 .....	175
在成年动物中诱发耐受性 .....	176
免疫耐受学说 .....	179
耐受性作为重要的发育过程 .....	182
第十一章 移植物抗宿主反应 .....	185
矮小病的概况 .....	189
由于成年宿主的 GVH 反应性而出现全身性疾病的状况 .....	191
可证明的同种病损害 .....	193
局部的移植物抗宿主反应 .....	197
肾内 GVH 反应 .....	197
皮内 GVH 反应 .....	199
移植物抗宿主反应的测定方法 .....	200
同种病的预防与治疗 .....	202
人类婴儿发生矮小病 .....	203
同种病与恶性病 .....	204
类似于同种病的其它症候群 .....	205
结语 .....	206
第十二章 天然移植物: 从移植生物学观点看母体-胎儿 关系 .....	207
可能解释胎儿作为同种移植物破例生存的假说 .....	209
卵子前滋养层阶段的抗原性状况 .....	216
抗原性差异程度和母体免疫状态对胎盘大小的影响 .....	218
绒毛膜癌与在 HLA 位点上的相容性 .....	219
组织相容性抗原多态性在妊娠中可能具有的意义 .....	219
母体和胎儿间的细胞交换及其后果 .....	220
胎儿细胞进入母体的影响 .....	221
母体细胞进入胎儿的影响 .....	222
增加胎盘屏障对细胞透过性的尝试 .....	225

曾经天然地发生过同种病或移植病吗? .....	226
第十三章 免疫抑制 .....	229
ALS 与异种移植物 .....	237
附录 .....	241
一、小鼠主要组织相容性系统(H-2)的资料 .....	241
(一) 小鼠第 17 染色体和已验明的连锁群 IX .....	241
(二) 放大的 H-2 复合体 .....	241
(三) 由血清学方法测定的 H-2 复合体的遗传图 .....	242
二、人类主要组织相容性系统(HLA)的资料 .....	245
(一) 人类第 6 染色体和放大的 HLA 复合体 .....	245
(二) HLA 抗原名称及 HLA-A, B, C 和 D 位点的抗原频 率与基因频率 .....	246
三、世界卫生组织 (W.H.O.) 关于 HLA 系统的命名法 (1975 年 7 月).....	247
索引 .....	250



# 绪 论

若干世纪以来，外科学家曾渴望有朝一日能够用得自他人的或者——也许更为雄心勃勃地——用得自别种哺乳动物的移植物，作为一种标准的治疗手段来替换损坏的与患病的组织和器官。现在，这样的时刻已经近在眼前了。

从本世纪的初年起，包括实验肿瘤学、胚胎学、遗传学和内分泌学等各种不同学科的生物学家把移植术用作解析包罗广泛的各种问题的有力工具。确实，很多研究工作者已经发觉，去阐明移植物保持生存性和正常机能活动性所需要的各种条件并设计满足上述要求的方法，其本身就是引起兴趣和极有价值的研究目标。

为了实验或治疗目的而移植活的细胞、组织及器官，使我们面临着两类完全不同范畴的问题。第一类问题直接与移植术本身的操作有关。这主要是工艺学性质的问题，这类问题涉及移植物的获得、准备、暂时的或者长期的贮存（亦即“入库”）以及最后用下述方式重新予以安置：实施必要而合适的外科操作，诸如脉管吻合术，使正常的愈合过程足以保证移植物的存活和保持其基本的结构与功能。在实验动物与人类身上，牢固地确立了靠移植血液、骨髓、角膜、大面积皮肤、肾脏、心脏、肺脏、肝脏、小肠、胰脏以及其他内分泌组织来实现替代疗法的可能性。这表明就上述已列举的各种组织与器官而言，业已出现对这类问题的适当的——即使还不是完全满意的——解决办法。为了全面起见，值得提及神经的再生缓慢而困难，在肢体移植术能被视为临床医师值得努力从事的课

题以前,这仍然是必须加以克服的、非常严重的障碍。

第二类问题则远为难以解决,它起源于同种移植物(即,从同种的一个个体移植至另一个个体的移植物——也称为同种异体移植物)冷酷无情的不相容性。

在自体移植物(其供体即系受者自身的移植物)或同系移植物(有时称为同系异体移植物;其供体及受者具有相同遗传组成的移植物,如在全同孪生者之间或同一近交品系的各成员之间所交换的移植物)以严格相同的方式进行移植持久成功的地方,异体移植物通常遭到失败。例如,若将游离的皮肤自体移植物和同种移植物置于家兔躯体侧面一个共同的移植床上,自体移植物经历了较短的修补性变化期,包括暂时的表皮增生,尔后就高度完善地恢复其原有的状况。同种移植物也愈合,获得了丰富的血液供应,在起初表现得和自体移植物一样。然而,它不久便变为发炎和水肿,而且其真皮被白细胞(主要是淋巴细胞和组织细胞)严重地浸润。血流、淋巴引流停止,管壁崩解,伴以整个表皮的蜕变与分离,而且接着迅即发生移植物的细胞群体(包括宿主来源的移居细胞)的死亡。最后,坏死的移植物整个都变成干枯而褪色的痂皮,由于天然的宿主表皮在其底下从四周向内生长的结果而使之脱落。这种破坏过程,称为同种移植物反应,通常在两周之内完成。

本质上相似的命运摧垮了所有其他各种自己主动地或者通过外科脉管吻合术而使之与其宿主建立起血管联系的、实体组织(正常的或恶性的)与器官的同种移植物。当然,破坏过程在不同物种中影响到不同种类的移植物时伴随产生不同的症候。影响到肾脏同种移植物时尿的生成中止;影响到心脏移植物时随着心输出量的减少有心电活动的改变;影响到肝脏移植物时出现胆红素血症与血液成分的其他生化变化;当影响到肿瘤移植物时则使肿瘤缩小而终致消失。软骨丧失

了摄取放射性硫酸根的能力；在切掉卵巢的宿主中，卵巢同种移植物不再能维持性周期。甲状腺移植物失去摄取放射性碘的能力；而副甲状腺移植物不能在已去除其原有副甲状腺的宿主体内维持正常的血钙水平。骨髓移植物停止向血流中释放供体抗原类型的红细胞，而宿主体内“继承性”来源抗体的滴度下降表明所移植的抗体形成细胞的死亡。另一种跟踪考察所移植的淋巴样细胞的排斥过程的有效方法，需要在运输淋巴样细胞以前预先用氘化胸腺嘧啶或铬<sup>51</sup>标记这些细胞，然后追访这类标志的消除过程。

正如我们将会看到的那样，同种移植物的毁坏是迄今检验过的任何一种脊椎动物所表现出来的、全部免疫现象中最引人注目的和可以重复的现象之一。这是动物有高度发达的本领识别那些来自遗传上不同的供体细胞并把它们作为外来的与不需要的细胞处理的结果——由极为微妙而复杂的遗传多态现象所决定的细胞表面同种异型的一种后果，其生物学意义迄今尚未被阐明\*。

虽然移植免疫学的主要核心仍由关于同种移植物不相容性的遗传决定和使之起作用的那些过程的本质这类经典的题目组成，这一学科也包括很多另外的侧面与进一步细分成的部分，它们大多是由于意外的观察结果和为之作出解释而产生的。

例如，雷·D·欧文(Ray D. Owen)博士在1945年对二卵双生牛中红细胞嵌合性现象的杰出认识与精辟解释，为在1953年发现免疫耐受性的原理铺平了道路；关于后者的基本原则至少在粗线条上是通过同种移植免疫系统而得以确立

---

\* 参阅杨松榆译 (R. A. Reisfeld 和 B. D. Kahan 著): “生物学个性的标志”, 《生物科学参考资料》第三集, 30—43 页, 科学出版社, 1973, 北京——译者注。

的。用X线、某些类固醇及其他药剂进行的研究,均已指出非特异地使同种移植物反应减弱的现实可能性,因此,在有计划的基础上开创了免疫抑制的领域。然而,关于免疫耐受性的工作说明了同种移植物问题的完全解决是可达到的,至少在实验室水平上能达到圆满的程度。除了对免疫学的影响以外,这种工作还吸引了许多新的人员——包括外科医师——来从事移植免疫学的研究。

另一个重要的而且多半系偶然的发现是,含有相当数目淋巴细胞的移植物能在实验可限定的情况下,对其相异的宿主施加破坏性反应,即,所谓移植物抗宿主(GVH)反应。除了发出为治疗目的而使用淋巴样组织系统的移植物时可能伴随产生各种危险的有关警告以外,各种GVH反应还给移植免疫学上重要的、有高度鉴别力的和定量的一些“工具”提供了基础。它们已为免疫活性细胞提供了简易的试验,揭示出这类细胞是作为血液、腹膜渗出液、胸导管淋巴的细胞群体中的正常组成成份而存在的。它们亦曾大大有助于阐明在通常的宿主抗移植物反应中对破坏同种移植物应负责任的那些细胞学事件的顺序。

同样值得提及的是,不仅各种移植的方法在阐明胸腺和腔上囊的机能意义方面起了必不可少的作用,而且同种移植物反应也已证明是用以评价上述器官职责的、最重要的免疫应答之一。

在审慎地试图设计有效地进行组织分型的方法和至少是力求描述与特异性有关的那些大分子载体的特征(即,移植抗原的化学)等方面,已经取得了激动人心的成就。它吸引了那些主要兴趣在于遗传多态性——基因与其特异产物的关系——的研究工作者,以及膜生理学工作者加入这一研究领域,因为此类产物显然系细胞膜的完整组份。

在实验室和临床之间大量交流资料与设想，以及生物学家和外科医师愈来愈倾向于彼此在实验室和临床上一起进行工作，这些也都是和理解移植领域中十年稍多一点的时间里所出现的在广泛普及、努力尝试和取得成就等方面的惊人发展有关的。据说巴斯德氏曾经宣称每个外科手术代表细菌学上的一次实验——幸而，此话已不再适用。合乎现实的讲法则是每次临床器官移植仍然代表移植免疫学上的一个“实验”，不管肾脏移植——以及在某种程度上肝脏与心脏移植——现今在人类中所达到的成功程度。

虽然有时对于在研究工作者本人的手工熟练上(例如，当大鼠的肾脏、心脏或肝脏移植时)和在实验对象的遗传组成上有所要求，移植生物学中的许多操作在昂贵的器材设备方面是几无苛求的，用这类方法现在仍然能够作出重要的发现和调查研究各种问题。大家公认精巧的设备与复杂的技术对于详细阐明移植免疫学中的许多问题和现象是必不可缺的，诸如牵涉到的抗原的生物化学问题或者同种移植物反应性在试管内进行细胞水平上的定量问题。然而，西蒙森(Simonsen)氏在数年前作出的断言至今还是确实的：“在现代移植生物学的整个领域中，只有很少几项重大的贡献不是用极为简单的技术作出的。”

正如我们将在后面会看到的那样，移植生物学中常有象贝特森(Bateson)氏恳求我们重视的那类“例外”。在没有发现例外的时候，他说：“工作变得沉闷乏味到无人愿意再继续搞下去了。”在这类例外之中极其著名的和近来正受到很大注意的是，远交群体里的哺乳动物胎儿相当于密切联结于母体组织的同种移植物，而在理论上大概过于自信地曾经指望母亲会排斥胎儿。

输血是最有成效的与广泛应用于治疗上的同种移植物之

一。静脉注射液体的实用性,是在1657年由著名的英国建筑师克里斯托弗·雷恩(Christopher Wren)爵士予以证实的。在随后数年中,间接的和直接的输血法皆在狗身上表演过。第一例真正有效的临床输血是在1829年时由盖伊(Guy)氏医院的内科兼产科医师詹姆斯·布伦德尔(James Blundell)在一位罹患产后出血的病人身上施行的。此后,不时地有人采用过输血术,但这种方法为血液凝固以及当时尚未认识的不相容性等问题所困扰。卡尔·兰斯坦纳(Karl Landsteiner)在1900年揭示了,人类中存在着不同的血型。到1920年左右,临床输血渐渐变为十分常见的事情,虽然在相当长的一段时期中它仍还是一种个别化的作业——为每个病人选择单一的供体,而通常是某个亲属。多半是在第二次世界大战的刺激下,而于本世纪四十年代的初期设立起血库,那时输血成为一种平凡的操作。在1940年时发现了Rh血型系统,并且承认它是造成胎儿有核红细胞增多症的原因,开始引起临床对母子关系的免疫生物学的兴趣。

肿瘤免疫学这一兴旺活跃和极为重要的学科,具有和正常组织移植物的免疫学几乎纠结在一起的历史。在本世纪的开头,它有着一个归于失败的开端。几乎所有早年的研究工作者当实际上正在利用肿瘤来研究移植术时,始终误认为自己在研究癌症。正如沃格洛姆(Woglom)氏在1929年所表述的那样,“肿瘤问题……是一种组织问题,把抵抗力对准肿瘤移植物仅仅由于它是一种陌生组织,而与移植物碰巧具有的任何肿瘤特性无关。”

直到已经牢固地确立了移植生物学的各种免疫遗传原理,已经有适宜的近交品系小鼠可供利用,并且认识到需要研究新近诱发的肿瘤的时候,此种环境才有助于对癌免疫学进行卓有成效的重新考虑。在弗利(Foley)氏1953年的经典工

作以后，应用为研究同种移植物免疫而设计的实验技术揭示了，由化学物质、某些病毒以及其他因子所诱发的肿瘤细胞在其表面抗原的性质方面与正常细胞不同，这类肿瘤抗原表现得象弱的移植抗原并且能够引起免疫应答。

伍德拉夫 (Woodruff) 和安德森 (Anderson) 1963 年的工作所倡导的关于异种抗淋巴细胞血清 (ALS) 的重新研究，已经形成了移植免疫学中最振奋人心的发展之一。姑且不说其消除同种移植物反应和其余各种所谓细胞免疫的显著能力，此种较为无害的生物学作用因子在克服对异种移植物(即，其供体和受者属于不同物种的移植物) 的反应性方面也已发现是高度有效的，例如，使人的皮肤在小鼠身上存活了许多星期。以前由于异种移植物的寿命过于短暂而很少把注意力集中于异种移植物的免疫学。在绝大多数的物种组合中，异种移植物罕见完全愈合并且几乎根本不表现任何机能活动性。对延长同种移植物的寿命高度有效的免疫抑制手段证明是——除了有几个例外——对异种移植物只有边际效力。幸亏 ALS，近来已经重新唤起对于异种移植物的兴趣。彼得·梅达沃 (Peter Medawar) 最近指出，用物种之间的移植物此刻正在获得的成就，要比 15 年前用物种以内的移植物所取得的更大些。目前流行的谨慎的乐观看法认为，“利用动物移植物”或许终于对取得供体器官的日益尖锐的后勤问题提供了某种解决办法。

移植术的倡导者们未曾能够正视的一件事情是，它们的研究领域注定要对整个免疫学施加极其巨大的影响。跟早年研究微生物与其他作用因子的超敏感性的学者一样，早年的移植研究工作者很少得益于“正统的”免疫学家，后者以有礼貌的耐心态度听取了前者的情况报道，但常常怀疑同种移植物反应究竟是否和免疫学有任何关系。“正统的”免疫学家们

所提出的唯一劝告总是要求进一步努力揭露各种体液抗体，他们命令式地觉得抗体必定是毁坏移植物的作用因子。死的细胞不能引发敏感性恰好是另一个弱点，鼓励了他们中的一些人相信同种移植物反应是一种特殊现象。

随后的各章描述了：关于免疫增强和免疫耐受性原理的发现，免疫活性细胞是血液的正常组成部分的演证，胸腺机能意义的揭露和最近发现了 ALS 作为免疫抑制剂的效能。这些仅仅是移植生物学家的几个贡献，或者说应用了他们的方法的几个结果，曾经在使免疫学复兴方面起过较大的作用。特别重要的是，移植研究工作者已经提醒人们注意免疫学中不发达的和受忽视的领域，并把刻苦研究的精力显著地吸引至同种移植物反应与之如此密切相关的所谓的“细胞免疫”上。

### 参 考 文 献

- Billingham, R. E. 1966. Tissue transplantation: scope and prospect. *Science* 153: 266—270.
- Billingham, R. E. 1970. The origins and objectives of transplantation, p. 1—21. *In* J. M. Anderson [ed.] *The biology and surgery of tissue transplantation*. Blackwell, Oxford, England.
- Converse, J. M., and P. R. Casson. 1968. The historical background of transplantation, p. 3—10. *In* F. T. Rapaport and J. Dausset [ed.] *Human transplantation*. Grune and Stratton, New York.
- Medawar, P. B. 1958. The immunology of transplantation, p. 144—176. *In* *The Harvey lectures, 1956—1957*. Academic Press, New York.
- Medafar, P. B. 1958. The homograft reaction. *Roy. Soc. (London), Proc., B.* 148: 145—166.
- Moore, F. D. 1964. *Give and take the development of tissue transplantation*. W. B. Saunders Co., Philadelphia.



## 第一章 遗传决定移植物的命运

“总的说来，……同种移植物反应涉及到每一水平的遗传学……”——梅达沃(P. B. Medawar),1958。

组织移植虽然为包括免疫学、外科学、生物化学、病理学、内分泌学和生殖生物学在内的许多不同学科的研究提供了共同会合的话题或者有用的技术方法，与之关系最为密切的学科还是遗传学。当然，这两门学科之间的亲密关系导源于对引起同种移植物反应负责的那些抗原是受遗传学决定的事实，也就是说，同种移植物排斥是一种免疫遗传现象。

移植的免疫遗传学是由追求两个完全分隔开的科学目标而发展起来的：(1) 因为希望开辟恶性疾病的免疫治疗途径，推动了对肿瘤移植物的研究，(2) 目的在于通过移植实现组织和器官的临床替代疗法，进行了关于正常组织移植物的临床和实验研究。

丹麦生物学家 C. O. 詹森 (C. O. Jensen) 的工作开创了第一个研究领域，他发现小鼠的自发肿瘤有时会由于把活细胞从一只小鼠移植至另一只小鼠而得以传播。他在1903年报道了一个像这样的肿瘤细胞谱系，在十九个月期间已通过十九个宿主传了代。詹森认识到不同亚种的小鼠对他正在研究的肿瘤的生长并不是同等地敏感的，而且，他实际上谈到了在对肿瘤抵抗比较顽强的那些动物身上有“自动免疫”。

在广泛开展詹森式的工作时，另一些研究工作者发现各种肿瘤能通过移植来得以传播的难易程度颇为不同。任何一