

.3.

M

LIANYIXUE YICONG

免疫学译丛

郑武飞 主译

人民卫生出版社

免疫学译丛

[3]

郑武飞 主译

人民卫生出版社

免 疫 学 译 丛

〔3〕

郑 武 飞 主 译

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京市崇文区天坛西里 10 号)

四川新华印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 14¹/₈印张 4 插页 312千字

1986年8月第1版 1986年8月第1版第1次印刷

印数：00,001—2,930

统一书号：14048·5129 定价：3.35元

《免疫学译丛》前言

免疫学发展十分迅速，为使从事此专业的科研、教学人员及广大医务工作者了解免疫学的进展，我们认为及时组织翻译一些国外近期发表的综述文章是一种可取的方法，为此出版《免疫学译丛》。暂定每年1~2册，每册10~15万字。内容以论述为主，也适当介绍方法学。希望在实践中和理论两方面对读者均能有所帮助。

每册由一名编委主编，负责组织人力翻译和审处译稿。

为使《免疫学译丛》办得更好，望广大读者提出建议和批评。

人民卫生出版社免疫学编委会

吴安然 孙宗棠

龙振洲 陈 仁

郑武飞 陆德源

章谷生

主 译 的 话

免疫学作为一门基础生物学科，同时又涉及许多重要的临床学问题，仍以波澜之势在发展。单克隆抗体方法学的建立、分子和细胞遗传学技术的应用以及长期培养克隆化淋巴细胞的方法的发展使过去许多不敢设想的课题得以进行实验，从而在理论上有较大发展，也为临床应用打下基础。在基础和应用免疫学各分支，研究队伍极为庞大，探讨课题极为广泛，各方面资料积累之快之多使任何一个仅从事某一方面研究的免疫学工作者常顾此失彼。

《免疫学译丛》的使命是以最快的速度将这些进展介绍给国内同行。在组织编译时吸取过去两册的经验教训，尝试了两方面的改进。一是编委会考虑选材主要从今年首卷发行的Annual Review of Immunology, VI, 1983 取舍为好（但也不排除其它资料），因为这套系列丛书是世界公认具有权威性、全面性和及时性的专业述评。二是选材前征得全国22所医学院校、所23位教授的书面推荐意见，可以说在一定程度上反映了国内免疫学工作者兴趣所在和迫切需要了解的重要课题。

本册共选11篇论述。各篇的排列顺序表明了现代免疫学有意义的发展。耐受性的发现和探讨是现代免疫学的里程碑，至今仍饶有兴趣而未完全了解，因而分别选了免疫耐受机制和自身免疫性展望二文。有三篇是关于T细胞的资料，分别介绍T细胞克隆、细胞溶解性T细胞和免疫调节T细胞作用途径。接着是三篇关于B细胞和T-B细胞关系的资料，包括

可溶性因子对B细胞的调节、T-B细胞相互作用机制及它们在克隆水平上对病毒抗原的应答。之后的二篇是分别介绍炎症介质这一重要免疫病理和免疫药理问题以及荧光激活细胞分选技术。最后是一篇关于主要组织相容性遗传学的文献。众所周知，免疫学是生物医学科学中获得诺贝尔奖最多者，平均每7~8年一次*。八十年代第一年获奖的就是有关免疫遗传学的贡献。全部资料似乎多偏重于基础免疫学方面，但读者可从中悟出，这些问题最终在实用上造福于人类的潜力是不可估量的。

此次从组织译稿至收回译稿并经全部审核不到半年，全靠国内同行的大力支持使本期译丛能在较短期间内完成。亦希望以后有更多的改进，深信在广大免疫学工作者、出版社、编委会和译校者的共同努力下，这一信息工作将做得更好。

郑 武 飞

1984年9月15日

*1984年诺贝尔奖在医学方面授予 Jerne (免疫理论) 以及 Kohler 和 Milstein (杂交瘤技术产生单克隆抗体)。

目 录

1. 免疫耐受的细胞机制	1
一、引言.....	1
二、历史回顾.....	2
三、参与触发B细胞的信号.....	4
四、经B细胞mIg受体传导的负信号.....	6
五、广泛应用克隆无反应性解释自身耐受有局 限性.....	13
六、B细胞耐受与真正的自身抗原.....	15
七、T细胞的耐受现象.....	17
八、结论.....	22
参考文献.....	24
2. 自身免疫性的展望	41
一、自身免疫.....	41
二、自发性甲状腺炎.....	50
三、人类自身免疫性甲状腺炎 (AIT)	51
四、系统性红斑狼疮 (SLE)	53
五、自身免疫性与自身免疫病.....	73
参考文献.....	75
3. T细胞克隆	96
一、引言和历史回顾.....	96
二、T细胞长期培养法.....	97
三、辅助性T细胞的抗原受体——一个难题	100
四、T细胞克隆研究成功的领域.....	106

五、摘要	115
参考文献	116
4. 细胞溶解性T细胞	133
一、前言	133
二、CTL的历史	133
三、CTL的细胞生物学	145
四、CTL-P的个体发育	155
五、CTL的生理学意义	157
参考文献	159
5. 免疫调节性T细胞作用途径	182
一、引言	182
二、免疫调节环路及其分析	183
三、免疫调节环路的组成	185
四、1级水平抑制作用的细胞方面	186
五、1级水平抑制作用的分子方面	189
六、反抑制作用的细胞和分子方面	197
七、2级水平抑制作用	200
八、结论：层层调节	204
参考文献	206
6. 可溶性因子对B细胞生长和分化的调节	218
一、引言	218
二、非MHC制约的B细胞的触发	220
三、非MHC制约的B细胞的分化	232
四、可溶性因子在MHC制约的B细胞应答中的作用	233
五、摘要	241
参考文献	242

7. T-B细胞相互作用机制	263
一、引言	263
二、激活抗原特异性B细胞需有与T _H 细胞的相互作用	263
三、有效T _H -B细胞相互作用需要T _H 细胞识别载体决定簇和B细胞识别半抗原决定簇	264
四、MHC编码基因产物参与T _H -B细胞的协作	265
五、MHC调控的T _H -B细胞相互作用是由受体-配体相互作用所介导	266
六、T _H 细胞对辅佐细胞与B细胞MHC决定簇的识别	270
七、不同的B细胞亚群被T _H 细胞激活时遗传需要的差异	273
八、MHC连锁免疫应答基因在T _H -B细胞相互作用中的作用	277
九、抗原特异性T _H 因子在B细胞激活中的作用	279
十、抗原非特异性T _H 因子在B细胞激活中的作用	282
十一、抗原特异性B细胞是否能识别自身MHC决定簇	287
十二、结论	291
参考文献	292
8. T细胞和B细胞在克隆水平上对病毒抗原的应答	311
一、引言	311
二、对病毒体决定簇本身的识别	312
三、在感染细胞上被识别的病毒成分	314
四、MHC制约性识别感染细胞上病毒决定簇	321

五、结论：对病毒感染细胞特异的T与B细胞储	
文库之比较	329
参考文献	332
9. 炎症介质	345
一、引言	345
二、炎症应答	347
三、炎症介质	348
四、介质对炎症过程的影响	352
五、结论	363
参考文献	364
10. 荧光激活细胞分选技术在临床的应用	381
一、引言	381
二、DNA染色——细胞周期的分析	384
三、FACS技术分析细胞表面标志的应用	387
四、血液中小量单克隆B细胞的测定	390
五、在测定自身抗体中液流技术的应用	391
六、在自动化细胞学检查中液流技术的应用	392
七、FACS技术在其它方面的临床应用	394
参考文献	397
11. 主要组织相容性复合体的遗传学：最后一幕	404
一、魔术大师	404
二、定义方面的争执	405
三、MHC的类别	407
四、统一性	411
五、表达——相异特异性的提出	412
六、MHC的组成	414
七、Qa-Tla位点的探讨	420

八、被纳入的位点.....	427
九、最后一幕.....	428
参考文献.....	429

1. 免疫耐受的细胞机制

Nossal GJV

史美浩 译 陆德源 校

一、引言

免疫耐受，即淋巴系统与抗原相互作用后丧失同该抗原应答能力的现象，是细胞免疫学中最令人费解的问题之一。自从认识到T细胞只能觉察与“自我”MHC分子相结合的异己抗原以来，对个体鉴别“自我”与“异己”的能力有了新的见解⁽¹³¹⁾，因此在免疫耐受乃至免疫调节的各个方面都涉及到MHC制约性的问题。

研究免疫耐受的学者可分成三大派。第一派中人数最多，描述在其特定的实验模型中细胞机制在生理性自我识别中所起的重要作用。该派中有些成员声称自身抗原根本无所谓特异性，而自身免疫的避免全在于无数的免疫调节和反馈机制。这些调节机制在自我识别和在特定环境中对异己抗原的应答都是不可缺少，相互依赖的。第二派认为抑制性T细胞是免疫耐受的关键。第三派认为具有识别自身抗原受体的效应细胞的前体细胞通过某种途径而破坏或灭活才是防止自身反应性的最重要的桥头堡。

这三大学派互不相斥，其在概念上也非截然割裂的。对某个能与未知抗原起应答的免疫系统来说，它们必须是消长自如的⁽⁴⁷⁾，否则，具有专一特异性的细胞组分的储存库将会无穷大，其结果必将是抗体亲和力变化极大且无关抗原抗

体间常呈现交叉反应。

对免疫耐受的解释不能简单化，也不可将其与免疫应答的整体割裂开来，本文就是从这样的观点来写的。本文主要涉及B细胞，因其抗原受体的知识丰富且在单细胞水平研究的先进技术提供了明确的结果，这都比研究T细胞是如何与抗原接触获得信息的工作更方便。较为复杂的T细胞耐受的讨论重点放在对MHC抗原的耐受上。至于免疫耐受中的独特型调节和抑制细胞途径可参阅文献100和53a。

二、历史回顾

耐受一词系Owen在其具有同一胎盘异卵孪生牛的经典研究中首先使用(89,90)。此前，Traub(122)注意到胎鼠感染淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒后，出生后可终生在血及组织中携带病毒而无明显免疫应答，而成年鼠首次感染该病毒后，则产生显著的、典型性的抗体应答。Burnet和Fenner(19)在此基础上预言：若在胚胎期免疫机能尚未成熟时引进抗原，则将被误认为自己的，且日后再次接触抗原也不会产生抗体应答。Burnet未能为该理论提供实验依据，但不久Billingham等(9)以活细胞作为MHC抗原来源，皮肤移植排斥反应作测定指标成功地诱导出实验性耐受。这些作者首创“主动获得性免疫耐受”一词。由于他们的研究掀起了对该课题的研究热。

试图证实耐受概念的早期工作者幸亏都是用无活性的异种血清蛋白作为致耐原，以抗体生成作为检测指标的(24,32,56,109,110)，若他们也以微生物作致耐原就不会如此成功了(20,80)。结果，围产期引入抗原容易致耐的结论很快就传开了。致死剂量照射合并同种或异种移植诱导成年动物耐受的

现象⁽⁶⁹⁾，可用重建的淋巴系统重演了早期个体发育的经历这一假设来说明。Felton发现小量但超免疫原量的肺炎球菌多糖甚至能引致正常成年小鼠的无反应性⁽⁴⁴⁾，此现象直至很晚才被归诸另一概念范畴。

克隆选择学说的创建⁽¹⁸⁾是确立耐受机制的重大进展。Lederberg⁽⁶⁵⁾又进一步提出淋巴细胞在发生早期处于麻痹状态，此时若与抗原接触会使该细胞克隆处于静止状态或被清除去。反之，如无此接触机遇，该克隆就有被选择、诱导和活化的可能。克隆选择学说得到来自两方面的有力支持，即早期发现的一个细胞总是只产生一种抗体⁽⁸³⁾以及发现淋巴细胞中的抗原结合性呈高度的异源性⁽⁸⁰⁾。

1962年Dresser发现给正常成年动物静脉注射少量去除凝聚物质的血清蛋白可以诱导耐受⁽³⁷⁾，提示即使是成熟的免疫细胞也有接受负抗原信息的可能性。于是逐渐形成这样的概念：未经处理的抗原不足以激发免疫应答，需有某些辅助的刺激或赋予其他特性才行，这就产生了“佐性”一词。缺乏佐性的抗原与淋巴细胞直接接触产生负性刺激的提法越来越盛行⁽⁴⁶⁾，但对负性信息的本质仍不完全清楚。

六十年代中期出现两项孪生的重大突破，即淋巴细胞可分为T、B两大群以及T、B细胞在抗体形成中具有协同作用⁽⁷³⁾。这些突破对耐受研究产生深刻的影响。Weigle小组^(23, 127~129)发现注射人丙种球蛋白的成年小鼠T细胞比B细胞更易致耐，且所需剂量也较低，这在多次实验中均得到证实^(74, 76, 99, 116)。T抑制细胞的发现对耐受研究又是一次促动^(70, 49, 38)，在此前的研究中显然忽略了T抑制细胞的作用。我们曾以毫微微克的超低剂量鞭毛抗原诱导出耐受⁽¹⁰⁷⁾，现在回想起来除了T抑制细胞外是无法解释的。

调节性T细胞在抗体生成和T细胞参与免疫应答中的关键作用，提出了耐受研究领域内另一个具有重要意义的问题。设若效应细胞的前体细胞，特别是B细胞对某些自身成分不耐受，如自身分子与起载体作用的异己分子相结合而激活T辅助细胞(3,127)，则出现自身免疫的可能性增加。在某些实验中，实验诱致的耐受被打破也可用类似的机制来解释。

尽管七十年代初的研究偏重于调节性T细胞，但B细胞因直接与抗原接触而获得负信息的概念始终具有生命力。Borel(11,50)发现半抗原与自身免疫球蛋白交联后是成熟B细胞强有力的直接致耐原。Bretscher和Cohn(17)提出淋巴细胞激活的双信号理论，即淋巴细胞需接受两个信号才能激活，若只有第一信号（抗原占有抗原受体）而无第二信号（T辅助细胞）的作用，则产生负信息或耐受的结果。这个公式在许多情况下仍不失为有用。

七十年代中期MHC制约性登上舞台，给以往T细胞和耐受的概念带来深刻影响。诚如Doherty和Bennink等所示(33)，耐受已不再是简单的只要区别自我与异己，而是要求T细胞能将自我与自我加其他相区分。这样一种可能性已渐露端倪，即在胸腺内通过克隆流产机制清除与自身MHC成分有高亲和力的细胞(10,33)，而与自身MHC亲和力低的细胞受到正选择。

三、参与触发B细胞的信号

纯化B细胞的低密度(40,58)或单细胞培养(97,114,124,130)大大丰富了我们的知识。现已明确，单是B细胞膜免疫球蛋白(mIg)受体与抗Ig抗体或多价的非T依赖抗原相交联并不足以触发B细胞，还另需附加的信号。某些B细胞要求非T

依赖抗原和一种或多种B细胞生长因子和分化因子，才能启动增殖反应而产生抗体。对另些B细胞则尚需有抗原特异性、受MHC制约、来自T细胞的辅助信号^(4,81)。使B细胞由休止状态转入活化状态母细胞化的刺激性辅助因子与使B细胞增殖的因子可能是不同的；与促使B细胞从分化状态向抗体产生状态转化的因子可能亦不同。有证据表明，由巨噬细胞衍生的白细胞介素1样分子是连锁反应早期所必需的，嗣后至少需要两种T细胞衍生因子的参与。这些工作的重要性在于证实仅有信号1不足以激活B细胞，提示若无形成信号2的各种因子参与，信号1就可能对B细胞起负效应。

尽管与受体相交联是诱发免疫应答的一个基本要素，但每种交联并非完全相同。Dintzis等^(30,31)用不同大小的线性聚丙烯酰胺半抗原研究指出，必须有一定数量的受体（约12~16个）在空间交联成丛时才会产生免疫原性的信号；当少于该最小量时，则是抑制效应。表位（epitope）的空间大小对形成免疫信号的重要性也见诸于其它系统^(42,43)。对于信号1与信号1加信号2在诱导免疫应答中的微妙差异应有所警惕，单一的信号1会导致某些形式的耐受。

另一个重要的问题涉及Fc受体在B细胞表面微斑（micropatch）形成中的作用。目前的研究中多以Ig作为致耐原的载体，而人或小鼠游离丙种球蛋白的Fc部份具有类似LPS的激活小鼠脾脏B细胞增殖和抗体产生的作用⁽⁸⁾。该作用虽说仅限于Ig受体阳性的B细胞，但在高密度培养时是否对巨噬细胞、T细胞有作用很难说。附着于B细胞表面的多价抗原可捕获分泌抗体而轻易地占用微斑中的Ig受体，而且附着于树突状滤泡细胞上的抗原系与自然抗体或获得性抗体呈复合物，故可导致在淋巴细胞表面形成混合的mIg Fc受体斑块。

至于构成信号1时大分子间相互作用的特征尚待深入了解，可能要比我们目前想像的更复杂。

四、经B细胞mIg受体传导的负信号

许多研究表明B细胞mIg受体的占用也会导致负信号产生。不同成熟阶段的B细胞对其mIg受体被占用的敏感程度有显著差异。B细胞是从小的、非分裂的、缺乏mIg的淋巴细胞，有丝分裂周期撤出的，是正在增殖着的前B前体细胞衍生的⁽⁸⁸⁾。然后经过非有丝分裂成熟相，出现mIg，先是IgM，继以IgM和IgD。我认为在出现第一种受体时，淋巴细胞与抗原接触最易感受负信号，这也正是潜在的抗自身的B细胞初次接触抗原之时。具有mIgM的未成熟B细胞可取自新生动物脾脏或成年动物骨髓，且可与抗原在体外作用。对负信号的敏感程度以由前B细胞向B细胞转化时最高、未成熟B细胞次之、具有mIgM与mIgD的成熟B细胞最低。但即便是大量合成着抗体的活化B细胞也是可以“关闭”的，唯其需要高浓度的抗原。

应该指出未成熟B细胞的这一特征并非戏剧性的有或无的转变，而是精细安排的量上渐变以契合既有助于自身识别又能制约适当的免疫应答。

由前B细胞向B细胞过渡时的负信号

Cooper等⁽⁶⁴⁾给B细胞尚未发育的动物注以抗IgM抗体后，该动物的B细胞就无法成熟，成为无丙种球蛋白血症的无B细胞动物。但这样的动物体内仍有前B细胞，且该细胞作体外培养而不继续予以抗IgM抗体时，还会出现mIg阳性的B细胞。此现象或可解释为正在成熟的B细胞当其第一批少量mIgM受体出现时与抗 μ 抗体接触后，立即引致斑块-帽