

# 關於抗體形成的神經反射性機制問題

## 內臟感受器在抗體形成中的作用\*

程松高 王 震

(北京醫學院微生物學教研室)

近來,由於巴甫洛夫學說不斷地發展,學者們提供了很多有關神經系統影響生物免疫反應性的新的研究成果,從而豐富了免疫的概念,豐富了抗體形成的機制問題,同時也為進一步深入而全面地研究這些問題奠定了良好的基礎。

許多試驗證明,神經系統對於抗體的產生具有重要的意義。但是,關於 А. Н. Гордиенко 氏在他的著作 *Нервно-рефлекторный механизм выработки антител и регуляции фагоцитоза* (медгиз—1954—москва) 一書中極力主張的,僅以抗原刺激未免疫動物的神經感受器(皮膚、血管及內臟感受器等)而無抗原的吸收(抗原不與產生抗體的裝置直接接觸),即能反射的引起特異性抗體產生的這一觀點,在一些學者則具有不同的見解。例如,П. Ф. Здродовский 氏<sup>[1]</sup>寫道:“第一次注射抗原時,若無抗原與網狀內皮系統細胞的直接接觸,抗體是不會形成的”<sup>[1]</sup>。А. Д. Адо 氏也大致上支持這種觀點,並且指出:“刺激未免疫動物感受器(頸動脈竇化學受納器),只能使該動物的正常抗體的含量水平些微增高”<sup>[1]</sup>。Г. В. Выгодчиков<sup>[2]</sup>氏認為反射的形成抗體時,不需要抗原與產生抗體的裝置接觸的意見是沒有根據的<sup>[2]</sup>。

然而 А. Н. Гордиенко 氏為了論證他的觀點,在他的著作中畢竟引用了不少實驗工作。

鑒於上述不同的意見和這一問題在理論上和實踐上所含有的意義,我們乃於 1955 年 2 月開始,選擇了 А. Н. Гордиенко 氏著作第四章中所引用的他自己實驗室內 Г. А. Старшун 氏的關於內臟感受器在抗體形成上的作用的試驗(向僅藉助於神經與機體相聯系的動物脾髓內注入抗原——大腸桿菌、傷寒桿菌,即能反射的形成特異性抗體),扼要地進行了重覆試驗。

這裏應該提到,最近 А. Т. Кравченко 氏等<sup>[3]</sup>及 Б. Г. Аветикян 氏等<sup>[4]</sup>分別針

\* 1956 年 7 月 29 日收到。

對 A. H. Гордиенко 氏著作中有關第二章“皮膚為免疫生物學反射的感受器”和第三章“血管受納器為免疫生物學反射之起點”進行了審定性試驗。這些試驗的結果支持了 П. Ф. Здродовский 氏等的意見,反駁了 Гордиенко 氏的材料。可是,截至目前,我們尚未見到有關針對 Гордиенко 氏著作第四章“內部感受器在免疫生物學中的作用”的重覆試驗的報導,因此,我們願將我們的試驗結果表述於下,作為大家對這一問題討論時的參考資料。

## 材 料

試驗動物——大部為白色短毛雄家兔,體重 2—3 公斤者。

抗原——係用  $T_{58}$  傷寒桿菌自製<sup>[5]</sup>之每毫升含菌體 20 億之菌苗。

## 方 法

第 1 組試驗——用純乙醚將家兔麻醉後,自腹中線剖開腹腔,找出脾臟,用消毒巾將其圍好,隨時滴加溫生理鹽水以免乾燥,然後逐次分離脾的血管(包括脾神經在內),並一一作雙結紮。紮畢,再將脾臟與其他器官儘量分開,並用消毒巾包裹、覆蓋之,隨即向脾髓內緩緩注入  $T_{58}$  傷寒菌苗 0.4 毫升。注射完畢不即刻取出注射器而將針頭位置牢牢固定,經 5 分鐘後自雙結紮處剪斷血管和神經摘除脾臟,此時始將該注射器連同脾臟一起取出,以防菌液自原注入部溢出流入腹腔。然後縫合腹腔。於手術 7 日及 14 日後分別自耳靜脈採血,用常用的試管凝集反應方法測定其凝集素滴度。

第 2 組試驗——手術操作與上述方法相同,惟於脾臟與週身血循環相聯系之血管逐一結紮並用消毒巾包裹後,再以 5% 石炭酸溶液處理結紮部。處理前,先用滅菌乾紗布條分別墊於結紮部位的下面與周圍,以防傷及其他組織。然後用棉竿蘸以適量的石炭酸溶液重覆地塗遍結紮部,約經 4—5 分鐘至燒灼部由白色變為暗褐色為止。俟所有的結紮部皆經石炭酸溶

液處理完畢,同樣向脾髓內注入  $T_{58}$  傷寒菌苗 0.4 毫升,5 分鐘後摘除脾臟並縫合腹腔。亦於手術 7 日及 14 日後採血測定有無凝集素產生。

對照組試驗——除以 0.4 毫升生理鹽水代替抗原外,完全與第 1 組試驗相同。

表 1 第 1 組試驗結果

家兔號數	凝 集 素 滴 度			手 術 日 期
	手 術 前	手 術 7 日 後	手 術 14 日 後	
1	0*	1:40	1:30	1955. 3. 26.
2	0	1:20	1:10	1955. 3. 26.
24	0	1:80	1:40	1955. 3. 2.
30	0	1:120	死亡	1955. 3. 22.
51	0	1:160	1:160	1955. 5. 24.
55	0	1:10	1:10	1955. 6. 3.
3	0	0	死亡	1955. 3. 29.
52	1:20	1:160	1:120	1955. 5. 24.
5	1:40	0	1:160	1955. 4. 12.
56	1:80	1:120	1:120	1955. 6. 7.

結 果

第 1 組、第 2 組及對照組試驗的結果如表 1—3 及圖 1—2 所示。

表2 第 2 組試驗結果

家兔號數	凝 集 素 滴 度			手 術 日 期
	手 術 前	手 術 7 日 後	手 術 14 日 後	
10	0	0	1 : 80	1955. 4. 8.
19	0	1 : 80	死亡	1955. 4. 19.
13	1 : 10	1 : 160	1 : 60	1955. 4. 19.
34	1 : 10	1 : 10	1 : 10	1955. 5. 31.
35	1 : 20	1 : 20	1 : 30	1955. 5. 31.
57	1 : 20	1 : 80	1 : 20	1955. 6. 7.
38	1 : 40	1 : 40	1 : 40	1955. 6. 2.
47	1 : 80	1 : 60	1 : 80	1955. 6. 2.

表3 對照組試驗結果

家兔號數	凝 集 素 滴 度			手 術 日 期
	手 術 前	手 術 7 日 後	手 術 14 日 後	
15	0	0	1 : 160	1955. 4. 12.
17	0	1 : 40	1 : 20	1955. 4. 19.
18	0	0	1 : 30	1955. 4. 11.
48	1 : 20	1 : 40	1 : 30	1955. 5. 25.
49	1 : 20	1 : 30	1 : 40	1955. 5. 25.
53	1 : 20	1 : 30	1 : 80	1955. 5. 25.
28	1 : 60	1 : 60	死亡	1955. 3. 10.
25	1 : 120	1 : 160	1 : 120	1955. 3. 8.
29	1 : 160	1 : 160	1 : 120	1955. 3. 8.

0\* 在血清最終稀釋度為 1 : 10 時不出現凝集。

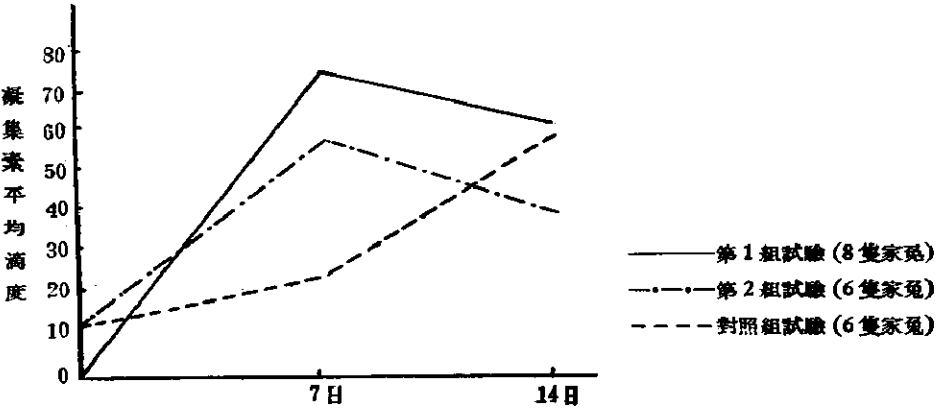


圖 1 手術前凝集素滴度在 1 : 20 以下之動物 (3 組) 手術後凝集素平均滴度曲線

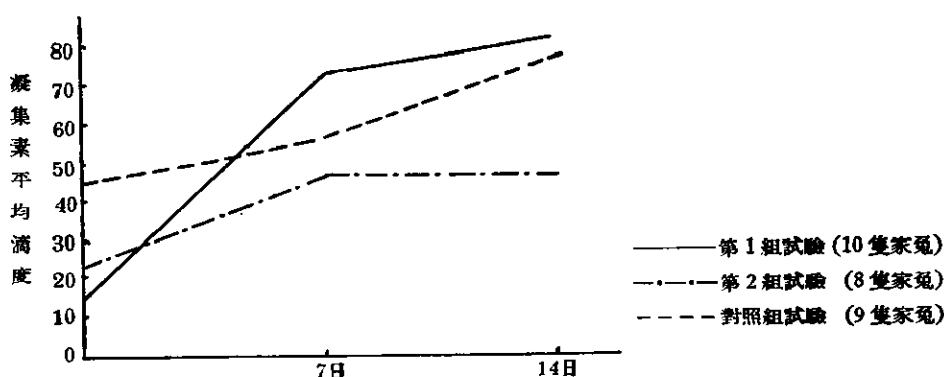


圖2 3組動物(包括手術前凝集素滴度在1:20以上者)手術前後凝集素平均滴度曲線

## 討 論

Г. А. Старшун 氏爲了證明脾臟內部感受器在抗體反射性形成時所起的作用,先是採用大腸桿菌作爲抗原,作了4組試驗。第1組試驗爲向與週身血循環相隔絕但仍保有神經聯系的正常家兔的脾髓內注入抗原。結果在12隻家兔中不論原無或原有大腸桿菌凝集素(滴度不超過1:20)者,在免疫後或出現凝集素或滴度上升至1:80—1:100。且免疫後7日與14日所測凝集素滴度相同。第2組試驗方法與第1組相同,僅於注入抗原前將分離出之脾神經切斷。結果在12隻家兔中不論原無或原有滴度者,於免疫後均只有少量凝集素出現或滴度些微上升(不超過1:50)。氏等認爲此組試驗動物仍能形成少量凝集素之原因是由於分佈在血管壁周圍的神經網也能傳導相應的衝動所致。氏乃進一步採取第3組試驗,即於抗原注入前除按第2組方法處理外,並用5%石炭酸溶液處理血管壁。結果在4隻家兔和8隻貓中於免疫7日和14日後全無凝集素出現或仍維持原有凝集素水平(1:20以內)。由於氏等又考慮到當刺激脾臟內部感受器時,由脾臟所發出之衝動先通過腹腔神經叢。氏乃又採用第4組試驗,即向與週身血循環隔絕並用1%奴佛卡因塗抹腹腔叢之動物脾髓內注入抗原,也獲得了與第3組試驗相同的結果(動物種類及數目不詳)。

此外,由於 Г. А. Старшун 氏考慮到大腸桿菌係正常動物腸道內的經常居住者,偶爾也可能進入血循環,產生低價抗體。爲了除外此種可能,氏又改用傷寒桿菌苗進行試驗,結果在採用上述第1組試驗方法的15隻家兔(試驗前均無傷寒桿菌凝集素)於免疫後7日均出現傷寒凝集素,其滴度在1:70—1:120之間,且在免疫後14日時均仍保持7日時的水平而無變動。

我們認爲問題的關鍵在於上述第1組和第3、4組試驗,而第2組試驗只不過在於證明由抗原物質刺激所引起的衝動不僅沿脾神經傳導,而且也可沿營養脾的血管神經

養傳導而已。第 3 組與第 4 組試驗則是證明同一問題的二種方法，在論證上具有同樣的意義。因此，我們只採取了氏之第 1 組、第 3 組試驗相應的作為我們的第 1 組、第 2 組試驗。又鑒於神經傳導作用不因結紮而中斷，而可被石炭酸徹底破壞。故為了簡化試驗手續起見，我們乃將氏之試驗方法略加改變，即：在我們的第 1 組試驗中未將脾神經單獨分離而與血管一併結紮；在我們的第 2 組試驗中則以石炭酸的燒灼來代替脾神經的分離切斷。此外，Г. А. Старшун 氏認為試驗前試驗動物血清的凝集素滴度超過 1:20 時，則試驗後所形成之抗體即無本質上的意義。故氏選用之動物試驗前其凝集素滴度均在 1:20 以內。我們為了同時觀察試驗前具有較高凝集素滴度之動物於試驗後其凝集素所發生的變化，乃於各組試驗中同時也選用了少數正常凝集素滴度在 1:20 以上的試驗動物。

我們試驗的結果，從圖 1 可以看出，雖然第 1 組試驗於手術後凝集素平均滴度是升高了（手術後 7 天為 1:74，14 天為 1:62），但與第 2 組（手術後 7 天為 1:58，14 天為 1:40）和對照組（手術後 7 天為 1:23，14 天為 1:60）比較並無明顯的差異，尤其應該指出的是，在對照組中不僅凝集素滴度上升，而且在手術後 14 日時幾與第 1 組者相等。

圖 2 所示 3 組凝集素平均滴度曲線與圖 1 所示者也基本上相同，彼此間的一切差異顯然是由於圖 2 的三個組中包含滴度較高（1:20 以上）的動物數不等，它們原有凝集素滴度的高低不同，以及在手術後滴度所發生的變化不一所致。

從表 1—3 中看出，在同一組試驗中不同的家兔之間其凝集素的變化是有很大差異的。例如在第 1 組試驗中，家兔於免疫後所出現的凝集素滴度幅度甚大，介於 1:10—1:160 之間；且有於免疫 7 日後不出現凝集素者（第 3 號家兔）；此外，有些家兔於免疫 14 日後之滴度較 7 日時為低（第 1, 2, 24 及 52 號家兔）。在第 2 組試驗中，除 2 隻（第 34、38 號家兔）無凝集素滴度改變外，其餘 6 隻亦出現滴度的變化。在對照組試驗動物中除第 28、29 號家兔外，亦皆出現凝集素水平的升高。

所有上述結果皆與 Г. А. Старшун 氏的試驗結果不同，但與 А. Т. Кравченко 氏等<sup>[3]</sup>以及 Б. Г. Аветикян 氏等<sup>[4]</sup>的試驗結果近似，儘管本試驗與後二者試驗中所刺激的感受器並不相同。

由於上述試驗中的第 2 組和對照組的凝集素滴度的升高，特別是對照組中凝集素升高的這一點，顯然不能以試驗動物的體質、品種、飼養的差異，以及試驗條件（如麻醉程度、5% 石炭酸溶液處理神經之程度等）等因素來解釋，而不能不使人考慮到動物的正常抗體的問題。

很多學者已經證明，在各種正常動物的血清中可能具有各種正常抗菌性凝集素，且其含量在自然情況下可因各種因素的影響而改變<sup>[6]</sup>。我們在選擇家兔的過程中亦發現 50% 以上之家兔（49 隻中有滴度者佔 25 隻）具有正常抗傷寒凝集素，個別動物之滴度

能高達 1:160。並且同一動物在不同時間其正常抗傷寒凝集素有很大的變化。此點在最近 A. T. Кравченко 氏等<sup>[3]</sup>所作的觀察中亦能獲得證明。

此外,不少學者<sup>[3,7]</sup>已經提出類似 A. H. Гордиенко 氏所述的一些試驗方法(切除抗原庫和結紮血管等)並不能保證沒有抗原進入血循環。即使進入的抗原是那樣的少未必足以導致一定量抗體的產生,但從嚴格的意義上講,則不能說是毫無抗原的吸收。

根據我們的試驗結果,並結合 A. T. Кравченко 氏等<sup>[3]</sup>和 Б. Г. Аветикян 氏等<sup>[4]</sup>的試驗結果以及其他作者的意見綜合觀之,除非應用最現代化的技術和試驗方法(包括應用專門繁殖和飼養的動物、人工示踪抗原等)以保證確無抗原的吸收和具有各種嚴格對照的條件下,能够證明僅以抗原刺激一定的感受器,即能反射的引起特異性抗體顯著出現,當然,同樣的試驗結果還必須為學者們重覆得到,那麼, A. H. Гордиенко 氏的觀點才有可能被人們普遍接受。

最後,我們願意指出,僅以抗原刺激神經感受器即可反射的引起特異性抗體產生即使能够證實,也不否定免疫實際上,由於抗原與網狀內皮細胞的直接接觸而產生抗體的重要意義。

## 結 論

我們扼要地重覆了 Г. А. Старшун 氏的脾臟內部感受器在傷寒凝集素形成中的作用的試驗,但未能得出相同的結果。

我們的試驗結果未能證明脾臟內部感受器有傳導抗原(傷寒桿菌)的刺激反射的產生特異性抗體的作用。

文中並對於有關抗體產生的反射性機制問題作了一些討論。

動物手術承蒙梅慈華大夫指導,謹此致謝。

## 參 考 文 獻

- [1] Гордиенко, А. Н.: *Нервно-рефлекторный механизм выработки антител и регуляции фагоцитоза*. 42—45, 1954.
- [2] Выгодчиков, Г. В.: *Ж. М. Э. И.* (1): 5—14, 1955.
- [3] Кравченко, А. Т. и Вогжанова, В. А.: *Ж. М. Э. И.* (6): 67—74, 1956.
- [4] Аветикян, Б. Г., Тотолян, А. А., и Алавердян, М. И.: *Ж. М. Э. И.* (5): 54—59, 1956.
- [5] 中央生物製品研究所: *生物製品製造程序* 4—8, 1951.
- [6] Topley and Wilson: *Principles of Bacteriology and Immunity*, 3rd. Edition. 1085—1087; 1092—1095, 1946.
- [7] Адо, А. Д.: *Ж. М. Э. И.* (2): 82—90, 1955.

## CONCERNING ON THE NERVOUS REFLEX MECHANISM IN ANTIBODY FORMATION AFTER GORDIENKO'S METHOD

CH'ENG SUNG-KAO and WANG CHEN

*Department of bacteriology, Peking Medical College, Peking*

### (ABSTRACT)

In view of the opposite opinion of some scientists, such as Zdrodovsky, Ado and others, on the theory of nervous reflex mechanism of antibody formation as advocated by Gordienko, and of the theoretical and practical importance of this theory, it seems worth while to repeat the experiments on the visceral receptors in the spleen in producing typhoid agglutinin as described by Gordienko.

In our experiment, rabbits were divided into 3 groups, all were first tested for normal typhoid agglutinin before operation, and found to give a titer of not more than 1:20. In the first group (8 rabbits), 0.4 ml of typhoid vaccine was injected into the splenic pulp of each rabbit, whose spleen were previously isolated from the general circulation by ligation but with the nerves remained intact. In the second group, 6 rabbits were similarly treated as in group one with the addition of the application of a 5% phenol solution on the nerve trunks to the spleen. The control group (6 rabbits) was treated also as in group one, but 0.4ml of normal saline was used instead of typhoid vaccine. The spleen of all the animals was carefully removed under sterile technique five minutes after injection, and blood samples were taken 7 and 14 days after the injection. The usual test tube agglutination method was used to measure the antibody response of different groups of animals and was found to give titers ranging from 1:74 to 1:62 in the first group, 1:58 to 1:40 in the second group, 1:23 to 1:60 in control group respectively. There was no significant difference among these groups, yet, the titers of individual rabbits in the same group (as in the first group) after injection varied from 1:10 to 1:160. Obviously, our results are not in agreement with those described by Gordienko, and therefore the role of visceral receptors of the spleen in the production of typhoid agglutinin cannot be proved by our experiment. Finally the problem of the nervous reflex mechanism of antibody formation is also briefly discussed.