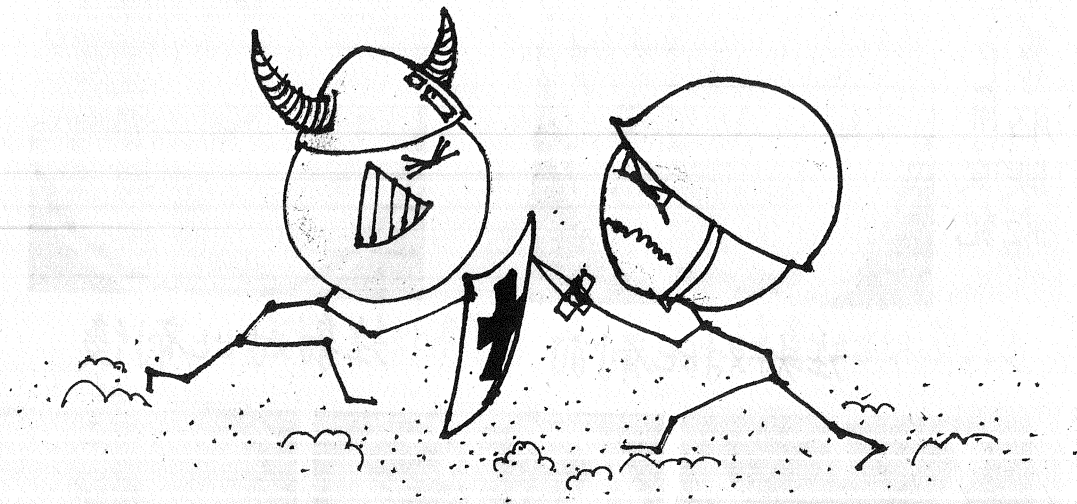


如何適當的拒絕—最新觀念



陸齊倫

前言：這是一篇關於免疫學的文章。希望能對大家的入門有一點幫助。很榮幸華杏社找我寫這篇東西。

× × × × ×

人，天生是喜歡打破沙鍋問到底的說不定將來有一天關於靈魂、生命、上帝、天堂這些最終問題的解答像春天的花，秋天的月一樣平凡的時候，希望人類所得到的是一個更加充實的生活，而不是一個更加單調的人生。但科學為接近真理所必須。所以折衷下來最適當的之式應是：為了解實質的宇宙，避免無謂的恐懼起見，我們借助科學；為了體會人生的喜悅，我們寧可把人生當做是一個奇怪的夢。在醫學方面來講則為了解疾病，我們借助科學；為了醫療的效果，我們寧可把病人當做是一個生了病的人。

近來醫學上的一些主要的進步都是朝向精細的醫學，如內分泌學、免疫學等。而免疫學則是當今醫學進步的主流。最近免疫學的主要進步在於

(A) Immunoregulation

(B) Molecular genetics approach

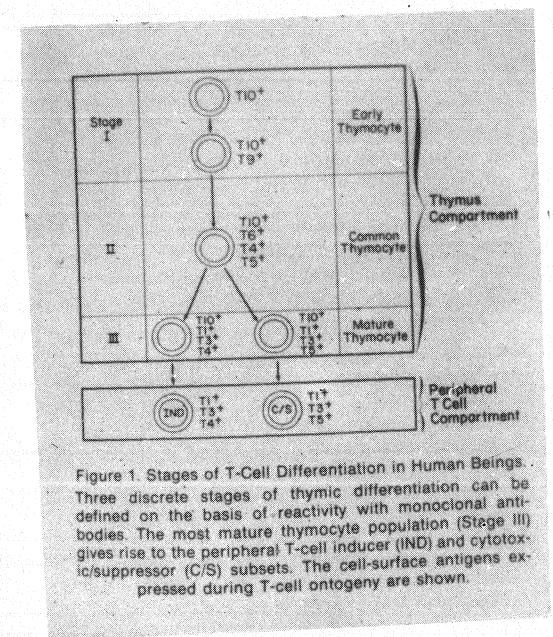
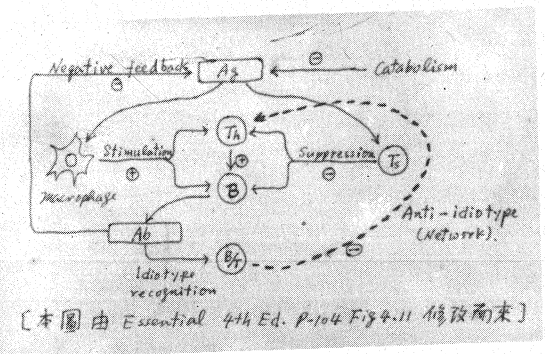
(C) Hybridization of immnocompetent cells

(A) Immunoregulation

“Homeostasis” 是指一切事情都表現得很中庸和諧，不太過亦無不及的意思。這是所有事情的最佳歸宿。免疫機轉也是一樣。動與反動交互存在而後趨於平和，這是自然的定律。就好像深冬嚴寒之將盡，應是早春芒種來臨的季節，氣候的溫和消長，除了將人生修飾得更加如夢如幻外，理論上並不會危及人類的生存。Immunoregulation 也是一樣，在整個免疫機轉裏 helper T 與 Suppressor T 是完全相反的角色。Ab 的增加可以使 Ag 減少 (Fig 1) 在正常的情形下，所有「+反應」與「-反應」的「net 值」既不趨向「+」也不趨

向「-」，而是達到一個 balance，一個平和。近來醫學借著科技的進步愈鑽愈精細，已能將整個免疫機轉支解開，一根螺絲一條電線的研究，如此不但能深刻了解正常也更了解什麼是違反了正常的不正常。如 SLE, infectious mononucleosis 等皆是 “immunologic homeostasis” 沒有達成的結果。此外由以下的一些現象也可以感覺到 “immunoregulation” 的進行，如當 Ag 多的時候 lym-phocyte 的分化就旺盛，而當 Ag 被代謝掉或中和掉而減少時，免疫機轉的維持就較差⑤所以常常生些小病的人不會生大病大概就是這個道理。另外若吾人從身體移去一些 Ab 則體內的 Ab synthesis 就會增加，反之若注射入一些 Ab 則體內的 Ab synthesis 就會降低 “immunoregulation” 之進行由此可見一般。危疫狀態的好壞亦可反映出年齡狀況、營養、電解質平衡、hormone 平衡及是否 psychrological balance ① 關於此 Dr. ADRIANA et. al. 做了一項實驗認為人體 neuro endocrine, immune, 乃互相影響互相牽連的，其實驗顯示當動物進行 immune response 時，體內之 Norepinephrine 量就會降低，若進行 Sympathetic denervation 則會增強 immune response 故可能 Sympathetic tone 增高會使身體之免疫能力減低，以上所言並不矛盾，因為身體在緊張時其他部位須 Norepinephrine 增加，能分給免疫系統的則降低，故若 Cancer 與 immunosurveillance 有關，則現代人精神和緊張可能是 Cancer 成因之一。並由此實驗吾人可推知 psychological unbalance 造成 organic lesion 的途徑 ① 此外關於 Rheumatoid arthritis 之 etiology 以往一直是未知，最近 Dr. G. JAN-OSSY 的研究確立了一項假設即 “RA 乃缺乏 immunological Suppression 而使得 immunoregulation unbalance 所造成” 因為 immunosuppression 的缺乏而使得 helper T 與 B cell 過分作用而產生對自身的傷害 ⑥ 另外最近一項關於 immunoregulation 的重要研究是關於 T Lymphocyte Subset 之發現 Reinherz and Schlossman 用 monoclonal hybridoma derived antisera 將所有 T lymphocyte 自原始的以至成熟的分成十個 type T₁~T₁₀ (Fig 2) 以往認為 immunoregulation 2 大主角是 Th (IND) 與

Ts (c/s) 而其不平衡可造成各式各樣的毛病，現代認為大部分的 T lymphocyte 是無辜的，事實上 inducer 的角色主要是 T₄⁺ 而 Suppressor 的角色主要是 T₃⁺ ④ 以下討論一些與 immunoregulation 很有關的理論 “idiotypic network” 及 major histocompatibility locus 及一個病 “SLE” 的最新觀念。



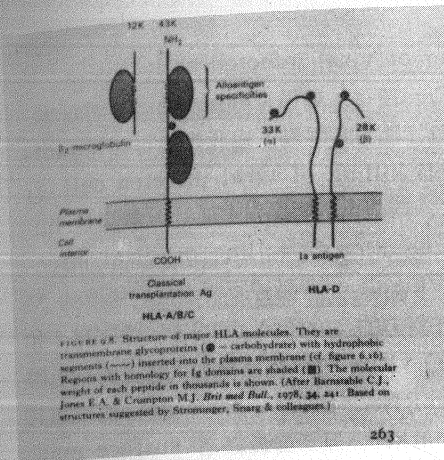
idiotype network

最近這個理論仍在繼續發展中，所以它的有些細節仍是未定論，不過目前獲得的主要結論大概如下：idiotype network 之目的是 immunoregulation, 抑制 humoral immunity 之過度進行 (有人說是 Stimulate 或 inhibit 皆有。這要看 auto anti-idiotype 之 Ig 種類而定: Essential p-103)。Th, Ts 與 B lymphocyte 借著互相 recognition 而手牽手形成一個 network, 可以防此產生 idiotype Ab 的 lymphocyte 過分介入 humoral immunity 中。分為 recognition 與 Ag immunoregulation 兩部講解。

recognition: 如 Fig3 Antigen reactive lymphocyte 可能是 Th, “ α ” 為其 Surface idiotype (Id_1) idiotype Ab 互相之間有 hypervariable loops 的微小差異 (就好像同一對父母生的小孩們亦不是全都完全同一樣), 故左右二個 anti-idiotype (αId_1) 與之接觸之 Surface

Ab 亦不是完全相同。

Th及Ts皆有 Surface idiotype, Th 的 Surface idiotype 與 Ag 相 Contact, 而 Ts 的 Surface idiotype 乃與 Th 相 complement 故 Th 及 Ts 乃借著 Surface idiotype 之互相 complement 而 recognition (Th 與 Ts 這一段 Fig 3沒表示) anti-idiotype 其 Surface idiotype “ α ” 與 “ α ” 為身體「自動(?)」對 idiotype 產生的故稱 auto-anti-idiotype, auto-anti-idiotype 之產生可能與 histamine 有關 Dr. Jerne 認為有一部分的 anti-idiotype 之 Surface Ab 與 Ag 之 Surface marker 相似; 故既然 antigen reactive lymphocyte 之 Surface idiotype 能認出所有外界之 Ag, 則必能認出這些與 Ag 相似 Surface marker 之 anti-idiotype surface Ab (不過另外一些與 Ag 無相似 Surface marker 之 anti-idiotype [如 Fig



3 之右側那個 αId_1], 此 antigen reactive lymphocyte 似乎亦能 recognition 不知為什麼?) 此外生 Anti (anti-idiotype) 即 α (αId_1) 之 cell [可能是 B cell] 產生 α (αId_1) 與 αId_1 recognition, 故 Id_1 與 α (αId_1) 乃是間接而非直接 recognition 的, 如此一來 B cell 與 Th 能互相 recognition, 故 Th, Ts, B cell 互相 recognition 手牽手成一個 network。

Ag immunoregulation : α (αId_1) 對 α (Id_1) 為 Suppress 之作用故整個 network 以 Id_1 producing cell 突出與 Ag 接觸。 α (Id_1) 對 Id_1 producing cell 之作用為 suppress (有人說 inhibit 或 stimulate 皆有) 以防其過分的介入 humoral immunity, 關於 Th 如何的介入 humoral immunity 請參考下部分 MHC

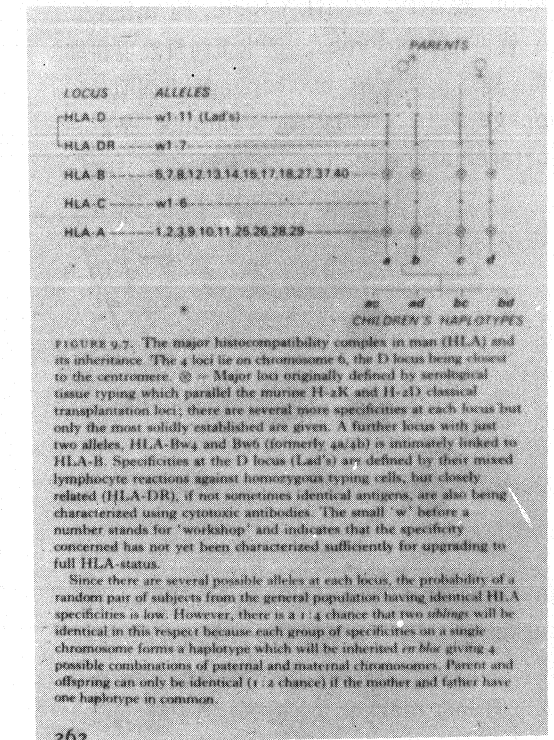


FIGURE 9.7. The major histocompatibility complex in man (HLA) and its inheritance. The 4 loci lie on chromosome 6, the D locus being closest to the centromere. Major loci originally defined by serological tissue typing which parallel the murine H-2K and H-2D classical transplantation loci; there are several more specificities at each locus but only the most solidly established are given. A further locus with just two alleles, HLA-B*4 and B*6 (formerly a4/ab) is intimately linked to HLA-B. Specificities at the D locus (Lad's) are defined by their mixed lymphocyte reactions against homozygous typing cells, but closely related (HLA-DR), if not sometimes identical antigens, are also being characterized using cytotoxic antibodies. The small 'w' before a number stands for 'workshop' and indicates that the specificity concerned has not yet been characterized sufficiently for upgrading to full HLA-status. Since there are several possible alleles at each locus, the probability of a random pair of subjects from the general population having identical HLA specificities is low. However, there is a 1:4 chance that two siblings will be identical in this respect because each group of specificities on a single chromosome forms a haplotype which will be inherited en bloc giving 4 possible combinations of paternal and maternal chromosomes. Parent and offspring can only be identical (1:2 chance) if the mother and father have one haplotype in common.

major histocompatibility locus

major histocompatibility locus (MHC) 通常以 lymphocyte 來研究之。故叫 “lymphocyte antigen” 但事實上為存在於任何細胞上的一段 gene chromosome, 而在人類為 HLA (Human lymphocyte antigen) 在第六對 chromosome 上 (Fig 4) 其基因的配對如 (Fig 5) 而基因的構造如 (Fig 6) 因為配對後代的基因表現出其多樣性 (polymorphysm) 這是生物為了保護自己的一項進化的顯示。就好像口令一樣, 一直在改變以發覺異已而認清同類, 為了防止寄生蟲的擬態 (mimicry)。寄生蟲一直進化改變而人也一直進化改變。另外也是為了增強對自己的認同 (recognition)。

MHC 之主要作用在 (1) humoral immunity 中 macrophage \rightarrow Th \rightarrow B 過程中 Th 向前對 macrophage 之 recognition 及向後對 B lymphocyte 之 recognition (2) 殺死被病毒感染的細胞

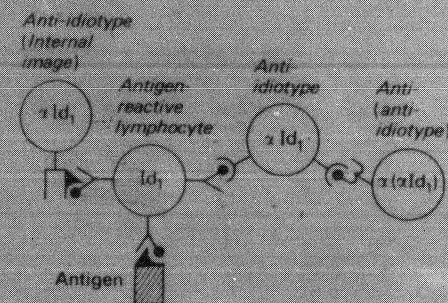


FIGURE 4.10. Elements in an idiotype network. T-helper, T-suppressor and B-lymphocytes recognize each other through idiotype-anti-idiotype reactions; either stimulation or suppression may result. One of the anti-idiotype sets may bear an idiotype of similar shape to (i.e. provides an internal image of) the antigen. The same idiotype (●) may be shared by two receptors of different specificity (since the several hypervariable regions provide a number of potential idiotypic determinants and a given idiotype does not always form part of the epitope binding site), so that the anti-(anti- Id_1) does not necessarily bind the original antigen. This explains the paradoxical finding by Oudin & Cazenave that not all the Ig molecules bearing a given idiotype formed in the response to an antigen can function as specific antibody. The finding of Id_1 on the anti-(anti- Id_1) would suggest that the network does not branch significantly at each level. Complexes in antibody excess stimulate anti-idiotype in contrast with antigen excess complexes which establish immunological memory (cf. p. 69).

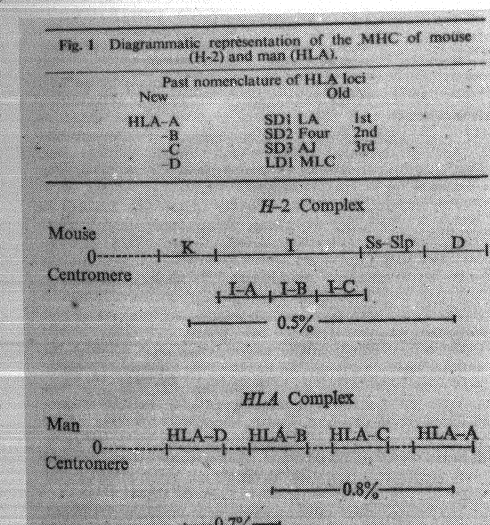
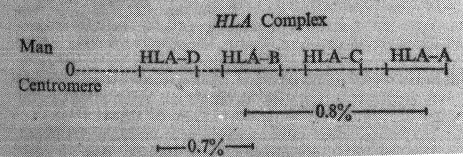
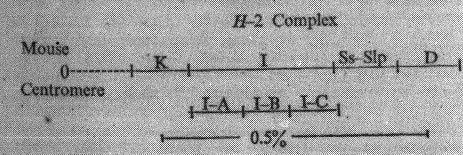


Fig. 1 Diagrammatic representation of the MHC of mouse (H-2) and man (HLA).

Table comparing past nomenclature of HLA loci (Old) with new nomenclature (New). Old: SD1 LA, SD2 Four, SD3 AJ, LD1 MLC. New: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D.



humoral recognition: 如 (Fig 7) (Fig 8) 分爲 induction of helper T cell 及 TB co-operation 無論 H-2 或 HLA Gene, 經 mRNA, tRNA 皆可在 ribosome 上造出蛋白質表現在細胞表面, 稱爲 Ia, Ia 在 macrophage 上面與 M₁ macrophage 之 Ia 合成 Ia-Ag complex 是爲一個 Surface marker 而 Th 上已有特定之 surf-

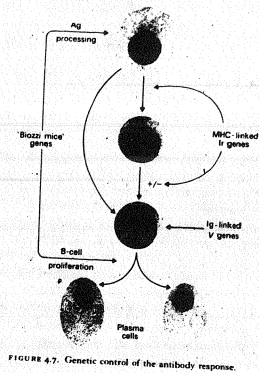


FIGURE 4.7. Genetic control of the antibody response.

ace marker, 當能與 macrophage 上之 surface marker 合時則 Th 就被活化。活化的 Th 除了原來之 surface marker 外又將 Ag 拿過來, 又組成一個新的 marker (Fig 8), 以上稱 induction of helper T cell, 然後這被活化的 Th 又與含有 Ia 的 B cell 遇到。B cell 被活化, 撕下 Th 的部分 surface marker 爲已有而轉變成 plasma cell 以上稱爲 TB co-operation. (Fig 8) 這個 macrophage → Th → B 能否進行則端看 Ia 是否能合 (Fig 9) 故 MHC 實在有決定這一連串步驟能否進行的作用。

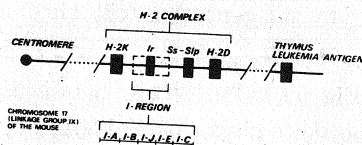


Figure 10-7. Diagram of the H-2 region of linkage group IX of the mouse. A number of genes affecting T-B cell cooperation against certain antigens lie within the I region of the H-2 complex.

Fig 7

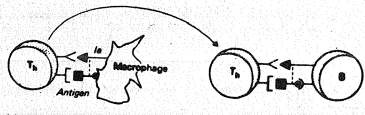


FIGURE 4.8. H-2 linked immune response gene product (Ia) and T-B co-operation. Experimentally it can be shown that T-helper cells are most effective when the B-cells bear the same Ia specificity as the macrophages used for priming the T-cells. (a) The T-helpers are stimulated by antigen presented by the macrophage in some form of association (---) with Ia; (b) they can then co-operate with B-cells displaying the same Ia-antigen complex (although in this case the antigen is bound by surface Ia receptors). Other studies indicating the presence of I-A specificities on soluble 'helper' factors suggest the existence of further mechanisms of Ir gene involvement.

← Fig 9

killing of viral infected cell:
如 (Fig 10-a) 稱爲 "haplotype restriction" 中譯爲「簡單型限制」由此實驗可知 cytotoxic T cell killing of viral infected cell 行動中 MHC 所佔角色的絕對重要性。無論是 humoral recognition 與 killing of viral infected cell, T cell 之行動皆須要看到它所要的 MHC 包含在對方的 surface marker 中才行, 如 (Fig 10-b) virus 之染色體會加入宿主的染色體中而經由 mRNA, tRNA, ribosome 而製造其 surface marker, 但無論最終之 surface marker 是 (i) 或 (ii) 或 (iii), 如何變其中皆含有 MHC 之 surface marker, 這一點很重要, 這是能否進行 killing of viral infected cell 之基本條件, 此外 MHC 與補體系統器官移植之排斥與 Tumor immunosurveillance 皆有關。

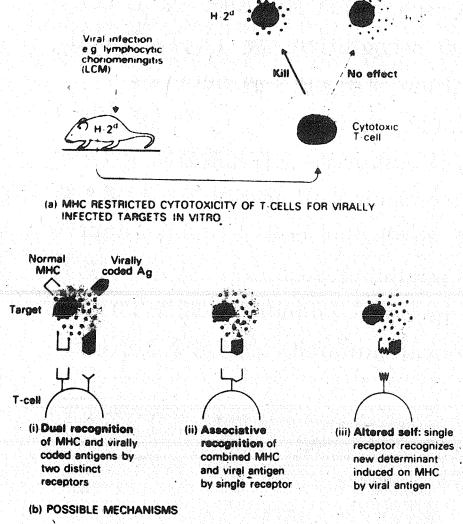


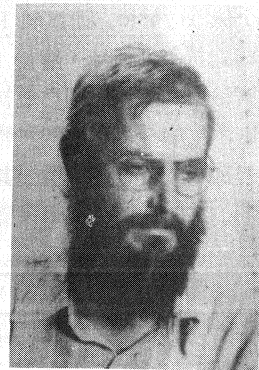
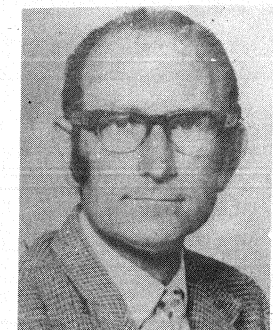
FIGURE 9.16. The Doherty and Zinkernagel phenomenon of haplotype restriction in recognition of virally infected targets by cytotoxic T-cells. The same mechanisms apply to the recognition of H-2 linked minor transplantation antigens such as the male (Y) antigen and to the response to Ia associated antigens on the macrophage surface. A consequence of the altered self model is that there must be as many new determinants inducible on the MHC molecule as there are distinct cytotoxic T-cell specificities. Both dual and associative models involve recognition of self MHC + viral antigen; whether it is stereochemically likely that determinants on MHC and a separate surface antigen, even in a fluid membrane, can become sufficiently closely apposed to fit into a single receptor has not been established. I have proposed a 2 receptor model, each a single peptide using the V_H genes and a constant region gene characteristic for T-cells, there being no need for allelic exclusion as in B-cells. If many V_H segments have

某些特殊型式的疾病 (通常是自體免疫疾病) 常是某個病與某個特殊型式的 HLA 有關 這是爲什麼呢? 確實的情形仍待研究, 大概是如此: 某些人含有特殊的 HLA 型式, 這種 HLA 型經由 mRNA t-RNA, ribosome 會在所有細胞的表面產生 Gene product, 而這種 Gene product 與某個外來物的 surface antigen 相似, 故身體細胞與外來物生 cross-reaction 即身體產生 Ab 要打外來

物的, 反而打到自己則生自體免疫病。另外一種情形是, 身體認爲這外來物是自己的細胞則不加攻擊因此讓它進來故產生對身體的重大傷害。

SLE 的最新觀念

以前對 SLE 的觀念是認爲是 TS 降低而使得 B 細胞增加而產生 anti-DNA Ab 而後產生

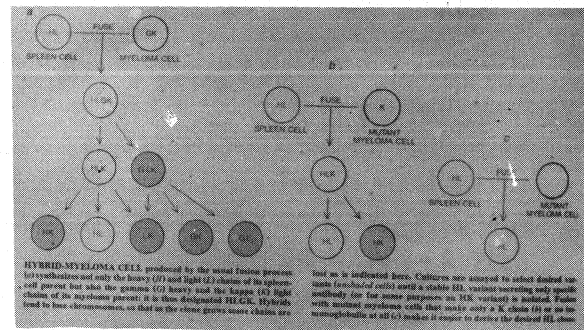


(B) Hybridization of immunocompetent cell

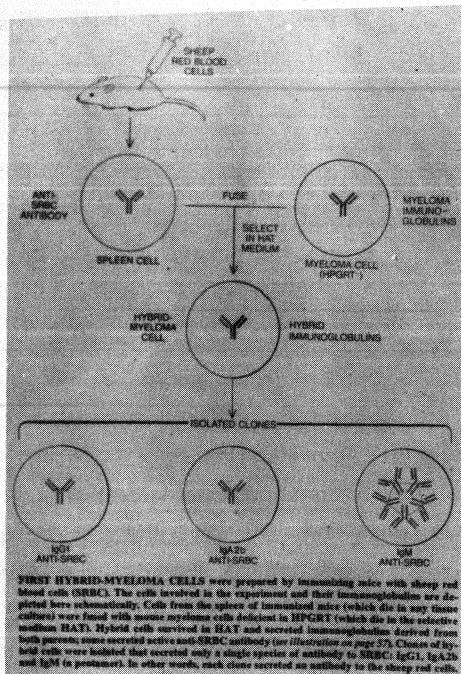
Hybridoma 可以說是很接近科幻片的水準了, 而其發現的過程亦頗富戲劇性。自古以來的發現不外起於三個因素, 一是經過設計的, 一是經由意外, 一是因爲一項研究而產生節外的發現, 而 Hybridoma 的發現包含了所有以上的三個因素。

瑞士的一個年青的科學家 köhler 在瑞士的 institute of immunology in Bazel 研究一個免疫學裏的小項目即「基因突變如何改變所產生抗體的特異性」以做爲他的博士論文題目。在 Bazel 研究了一段時間後他到英國劍橋大學跟隨 Milstein 以繼續他的研究, 爲了研究須要, 他必須得到一種能在體外培養的, 能產生單一抗體的, 而且能對抗單一目標的東西, 他希望最好是淋巴球, 但當今世上能合乎這個條件的只有一種淋巴癌細胞 myeloma, 而淋巴球在體外之培養很容易死亡, 但是 myeloma 却是很容易做體外培養。當時 Milstein 的實驗室已經能夠把 rat 與 mouse 的細胞合成 (fusion) 一個細胞。Köhler 有一天晚上突然想到何不把 myeloma 細胞與淋巴球細胞也 fusion, 那麼不是就能得到所須要的體外培養, 能自己生長

immune complex, 而沉在皮下而形成 erythema, 但根據最近的研究顯示事情並沒有那麼簡單, 要待解決的問題突然變得很多。現在吾人對 SLE 之觀念又趨於保守。只知道 SLE 是因爲 immune regulation defect 而使得 Th 與 Ts 對 B 細胞的 "net 作用" 太強, 或 primary 的 B 細胞增生過度而生 auto-Ab, 並且這個 Ab 是 "anti-everything" 的, 這很重要。再來是產生 immune complex, 因過度作用故使得反應越過 nonpathological 至 pathological, 有人研究可能是 Th 與 B cell 之 stem cell level 出了問題, 故 Th 與 B 皆增生造成 SLE, 有人研究是 TS 被殺死減少之故 (Ts 之減少是因還是果實在很難講) 另外有人研究 SLE 可能只是一般感染之過度反應使然, 理由如下: SLE 是 polyclonal activation 而 Virus, bacteria 皆是引發 polyclonal 的, 故當感染後可能的反應首先是 specific 的對抗該病原的反應, 另外則會引發 polyclonal activation, 而 SLE 乃是這個機轉的過度發展 (exacerbated) 使然。



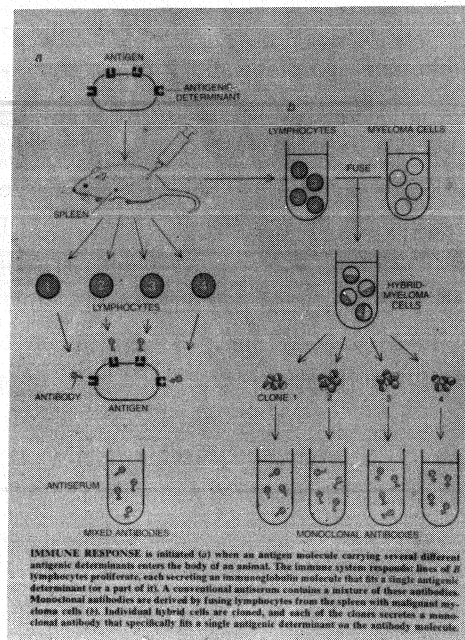
HYBRID-MYELOMA CELL produced by the usual fusion process. Cultures are screened to select desired cell lines. Only those cells that produce antibodies are selected. The hybrid myeloma cells that produce only a K chain (K) or only a lambda chain (lambda) are selected. The hybrid myeloma cells that produce both K and lambda chains are selected. The hybrid myeloma cells that produce both K and lambda chains are selected. The hybrid myeloma cells that produce both K and lambda chains are selected.



不死亡，能產生大量 monoclonal Ab 的淋巴球了嗎。那麼博士論文不是有著落了嗎？他當時還沒有想到 Hybridoma 以後令人驚訝的臨床用途。當晚他睡不著。第二天他跑去把他的想法告訴 Milstein, Milstein 靜靜的聽，認為至少有二點理由這個東西不會成功。(一)淋巴球是很難在體外生存的(二) fusion 後產生的東西，它們所生的 Ab 可能是 lymphocyte-myeloma 的雜種型的 Ab (不過在先前的 rat-mouse hybrid 未能產生 rat-mouse hybrid immunoglobulin 而顯示必有某個機轉能將 immunoglobulin 之 constant 與 variable 的 gene 分開，以避免 cross between species' 所以這個困難到目前為止仍是非常樂觀)。

但 Milstein 還是要 Köhler 試試看，Köhler 看著瓶中長大的 hybrid，心中隱隱的浮現著一絲莫名的喜悅，但他一直拖了七個星期才做一項試驗 (test) 因為他覺得並不會成功。一個試驗叫 plaque test，若是培養出來的細胞能產生所預期的 Ab 則會在細胞的邊上生成一個光環 (halo)。做試驗的當天下午他把試藥加上去後就回去吃飯晚上再來看結果。到了晚上，他要他太太陪他去。因為他認為這個試驗的結果可能是負的，因此顯得有些急躁，而他太太則盡量要他平靜下來，他們一同到了那個沒有窗的地下室實驗室。

「我看那兩片培養基，我看到那些光環，那真美極了，我大叫起來，我吻了我太太，我覺得非常的高興，陸續的一些試驗結果都是「正」，這是我所能想到的最好的結果」於是 hybrid-myeloma 後簡稱 hybridoma 誕生了。以上這個故事告訴我們，當產生了一個奇妙的想法時，不要馬上就否定它，認為它不可能，做做看，就不一定會產生意想不到的結果①讓我們來看看這個實驗 (Fig 13) ②用的是羊紅血球，因為這是引發抗體的最敏感的抗原，隨後將生抗體的脾細胞與 myeloma 細胞融合 (fuse) 成 Hybrid，而這個 Hybrid 產生的各種抗體皆能對抗羊紅血球，隨後 Köhler 回到瑞士將這個實驗更加改進，因為最初實驗產生的抗體除了脾細胞產生的吾人所要的抗體外還有 myeloma 細胞的抗體一併在內，所以其產品是一個不純的東西，將 myeloma 細胞突變產生一種不生抗體的 myeloma 細胞，如此一來 hybridoma 產生的抗體就全都是所要的，純的，大量的，mon-



oclonal Ab，而 myeloma 細胞只單純成爲一項工具，而不表現任何性格 (Fig 14) 所有的過程再用 (Fig 15) 加強一下。後來他想這個東西或許可以爲人類提供一項武器，說不定可以對抗癌症！這項技術在臨床上運用的遠景是無限大的。例如，假如我感染了 influenza，則可在適當的時間內 (可能是身體能產生少數對抗此種病毒的抗體的 plasma cell 後) 將我的周邊血液抽出一點與 myeloma cell 融合，則會產生大量的，高單位的，完全純化的，高度特異性的抗體，如此再注入我體內則可對付 influenza virus 的多變性 (而這多變性正是 influenza 疫苗製造之困難處)。簡而言之 hybridoma 就是一個 myeloma「工廠」能快速製造吾人所須的任何大量純的抗體。

Hybridoma 是七〇年代 (一九七五年發現一九八二年進入實用的狀況) 產生的最重大發現之一，最有問鼎諾貝爾醫學獎的希望。

c 對免疫反應的分子遺傳學研究

分子遺傳學還是個相當神秘的領域，現在科學家能將特定的一段基因分離出且了解其上的排列次序 (sequence)。例如，可借此了解 DNA，只借著物理的排列就可產生不同的 Heavy chain 與 light chain。並可了解 B 細胞藉著不同的基因排列造出不同的抗體以辨認外界無數的抗原機轉。將來必定可由這項研究而對免疫疾病的異常，了解到分子的程度。

Coda

英國的鄉開村業醫師 Edward Jenner 在兩百多年前一個傍晚在他簡陋的診療室爲一位少年接種牛痘疫苗後.....，望著遙遠風起雲湧的地平線。他的腦裏在想什麼？他是否能相得到兩百多年後的今天，他那小小的發現所併發的閃光是如此的耀眼，所引發的雷聲是如此的震耳欲聾。

REFERENCE

- ADRIANA DEL REY, HUGO O, B-ESEDOVSKY, RNST SORKIN, MOSE DA PRADA, and STEFAN ARRENBRECHT: Immunoregulation Mediated by the Sympathetic Nervous System Page 329-333

- Aian Munro & Susan Bright: Product of the major histocompatibility complex and their relationship to the immune response. NATURE Vol. 264 Number 11 1976 Page 144-151
- Basic & clinical Immunology (Textbook)
- ELLIS L REIN HER, MD; and STUART F, SCHLOSSMAN, M. D.; Regulation of the Immune Response inducer and suppressor T lymphocyte subsets in human beings, The New England Journal of Medicine Aug. 14 1980 Page-370-373
- Essential Immunology (Textbook)
- G. Janossy. M.R. C. PATH; G. Panayi M.R.C.P; O. Duke M.R.C.P. M. Bofill, L.W. Poulter, M.R.C. PATH; G. Goldstein M.D.: HYPOTHESIS, Rheumatoid Arthritis, a disease of T lymphocyte /macrophage immunoregulation. THE LANCET, No 8251. Vol 11 For 1981 page 839-842
- Immunologic fundamentals (Textbook)
- JAMA, Lawrence D. Grouse. M. D. PhD. Section Coordinator: The Revolution in Clinical Immunology, JAMA. Dec 4. 1981, Vol 246. No 22 page 2567-2572
- MYRON. R. SZEWCZUK, RITA J. CAMPBELL. and JAMES W. SMITH: Evidence for Histamine-induced Auto-Anti-idiotype Antibody in Immunoregulation in vivo page 152-65

- SHUNICHI KUMAGAI, ALFRED D-STEINBERG and IRA GREEN: Immune responses to haptenmodified self and their regulation in normal individuals and patients with L, THE JOURNAL of immunology Vol. 127 No. 4 Oct 1981 page 1643-1650
- News & Comment: Hybridoma: The Making of a revolution, SCIENCE Vol. 215. 26. February 1982 page 1073-1075
- Cesar Milstein: Monoclonal Antibodies, SCIENTIFIC AMERICA, OCT 1980 page 56-64 (以上是本校圖書館可以找到的，不能找到的未予列入)