

IMMUNODERMATOLOGY

免疫皮肤病学

Bijan Safai, Robert A. Good 原著

丁明伟 等 译

高玉祥 黄谷良 主校

中华医学会安徽省分会皮肤科学会

一九八五年四月

主 校

高玉祥教授、黄谷良教授、蚌埠医学院

上 册 译 者 名 单

丁明伟	淮北市人民医院
冠 濂	皖南医学院
林特夫	蚌埠医学院
黄谷良	蚌埠医学院
倪语星	蚌埠医学院
叶元康	蚌埠医学院
李柏青	蚌埠医学院
唐鸿珊	安徽省人民医院
夏佩莹	蚌埠医学院
张之和	蚌埠医学院
李凤云	蚌埠医学院
胡钟洁	蚌埠医学院
林 晨	蚌埠医学院

上 册 校 者 名 单

林特夫	蚌埠医学院
李 兢	皖南医学院
张 立	皖南医学院
王祖貽	安徽省人民医院
吴敏毓	皖南医学院
於传斌	蚌埠医学院
翟庆骏	皖南医学院
徐世德	蚌埠医学院

细胞免疫

Susanna Cunningham—Rundles

1、前言

人类有二种免疫应答，一种是由胸腺衍生（T）淋巴细胞介导的，以细胞间相互作用为特征的应答，另一种是由骨髓（B）淋巴细胞分化成浆细胞后产生 Ig 而引起的。因为 T 细胞免疫的发生与表达需要细胞的功能，故此类应答称为细胞免疫。而 B 细胞的免疫应答依赖于血清中的免疫球蛋白，故又称为体液免疫。T 细胞免疫功能包括机体对抗某些病原的播散，接触性过敏反应，同种异体排斥反应以及移植物抗宿主反应。B 细胞相关的免疫应答则包括对抗有荚膜的细菌和许多病毒，参与免疫复合物的形成、抗体介导的细胞毒性反应以及通过产生特异性抗体影响免疫反应等。T 细胞与 B 细胞的个体发育已在他处叙述，体液免疫和 B 细胞分化产生特异性 Ig，将在第 3 章讨论。本章主要介绍细胞免疫的某些特征。

虽然 T 细胞功能是本章讨论的中心，但在某些细胞免疫中 B 细胞的参与是必要的。其中包括有抗体依赖性细胞毒性反应、抗原特异性血清调节因子以及由抗体参与的变态反应中的致敏作用。以下将讨论在细胞免疫过程中的 T、B 细胞的相互作用和 T 依赖性 B 细胞的激活。变态反应性致敏作用将在第 16、17 章讨论。巨噬细胞功能可直接通过淋巴细胞与巨噬细胞接触，或间接通过巨噬细胞分泌物的作用，影响及调节细胞免疫应答，其中某些方面也将在此简单叙述。

我们目前所了解关于免疫功能的实际意义，大部分是从观察和分析一些临床免疫异常引起显著病变的原发与继发性免疫缺陷病和一些淋巴系统的恶性疾病所得来的（见第 28 章）。其他一些免疫缺陷，可导致或伴有其他疾病状态（见第 19—26 章）。全身性细胞无反应可能继发于晚期肿瘤广泛转移等疾病，几乎都伴有免疫反应低下（见第 28，40 及 43 章）。

临床分析细胞免疫功能常以某些抗原作皮试以及取外周血淋巴细胞在体外进行培养。皮试反应性的基础将在第 16 章中讨论。本文将介绍某些标准化的体外试验及其在淋巴细胞功能分析上的应用。

细胞免疫学是一个广阔而复杂的领域。本章仅介绍一些主要的文章。关于这一题目已有许多很好的综述，其中有些已在参考文献中提及。

2、细胞免疫功能

2. 1. T细胞免疫

完整的胸腺 (T) 依赖性细胞免疫功能, 是宿主抵制感染所必要的防御机能。如宿主抵御抗酸菌的侵袭、抗原虫和真菌 (如白色念珠菌) 的播散等都需要T细胞系统的介导。病毒感染, 特别是那些由细胞与细胞接触而播散呈病毒血症都对T细胞调节易感。这些包括风疹、水痘、疱疹及巨细胞病毒感染。T细胞免疫是以免疫特异性与记忆为特征。故免疫宿主对原始致敏物质可维持较长时间的特异性识别 (Raff, 1970; Cerottini, 1970; Blanden, 1971)。

一个人接触特异性免疫原后引起淋巴细胞识别这一过程称为初次反应。实验性的再次接触同一刺激物, 如皮试或体外培养可导致扩大反应称为再次反应。目前常用的实验技术很少能观察到初次反应。因为对一种刺激物起初次反应的细胞数比例甚少。常用于检测再次细胞反应的指标有皮肤试验、体外淋巴增殖试验、淋巴因子, 如白细胞或巨噬细胞抑制因子 (LIF 或 MIF) 的测定。体外细胞应答与迟发性 (IV型) 变态反应有关 (Coombs Gell, 1975)。此反应不需要特异性抗体参加。

许多淋巴细胞刺激物可用来激活淋巴细胞。所谓特异的或非特异的 (抗原性或有丝分裂原性的) 都人为地决定于对宿主是否需要致敏。这些名称均来自于淋巴细胞体外培养系统的实验研究资料。自从Hungerford (1959) 发现红肾豆 (*phaseolus vulgaris*) 提取物植物血凝素 (PHA) 能诱导培养的淋巴细胞分裂以来, 许多其他植物的提取物以及许多微生物的、病毒和其他刺激物的分析也发现有如此作用。那些用以刺激淋巴细胞不需要供者预先致敏的物质称有丝分裂原。对这些物质的反应可用于测定淋巴细胞在刺激物作用下进行分裂能力的指标。这种应答能力又称为“免疫活性”。因为健康人均有在体外被这些刺激物激活的特异性淋巴细胞亚群。但是正常对抗原的应答差别很大, 因为淋巴细胞在体外对抗原的应答也反映出一个人过去是否接触过该刺激物并产生“记忆”淋巴细胞。这并不说明有丝分裂原没有免疫原性, 因为事实上实验动物通过免疫, 可增强对PHA的应答 (Lozzia等, 1969)。

T细胞免疫应答可以在同种异体排斥和移植物抗宿主反应中看到。这些反应的发生是由于T细胞受外来细胞表面抗原刺激所致。同种异体反应包括第三种类型的淋巴细胞刺激, 它既不属有丝分裂原性也不属抗原性。这种反应的主要特征是不需要预先致敏, 但反应在遗传上限于带有同种异型抗原的异型细胞。此反应将在第6与15章中讨论。

2. 2 初次反应

在免疫或致敏过程中可以产生出一种对特定免疫原具有免疫特异性的细胞反应。这一过程是天然的, 甚至可以发生在出生前 (通过胎盘致敏)。若免疫原是入侵的病原微生物

物，则可以引起疾病或各种轻度的生理紊乱。

有计划地应用一些通常不易遇到的免疫原给志愿者进行实验性免疫接种，可以看到一些复杂的免疫反应。用钥孔蠔血兰素 (KLH) 和牛布氏杆菌研究表明对致敏的免疫原在体外产生的特异性细胞反应，在免疫后 3—14 天出现 (Curtis 等, 1970;

Soborg 等, 1971; Anderson 等, 1971)。对免疫原的特异性血清抗体发生在淋巴细胞体外受 KLH 作用而增殖的同时，但对牛布氏杆菌则不是如此。对二者的研究中均发现要引起淋巴细胞在体外增殖达最高峰所需抗原浓度，在初期诱导时是下降的。这反映了在淋巴细胞亚群中有一个分化过程，可以增加对免疫原的受体，或促进受体对免疫原结合的亲和力。可是发现晚期肿瘤患者对 KLH 或牛布氏菌不能产生初次反应。全身性结缔组织病和应用免疫抑制剂与抗炎药物治疗的过敏性疾病患者，其淋巴细胞在自身血清培养时对牛布氏杆菌不发生增殖反应。但他们产生白细胞移动抑制因子 (LMI FLIF) 的能力并未受损。

初次免疫过的人，外周淋巴细胞中约有 4% 细胞出现有丝分裂，一个月内在循环中仍能见到有激活的淋巴细胞 (Crowther 等, 1969)。以同一种抗原对不同的人进行免疫，可引起不同动力学类型的反应 (Anderson 等, 1971。Parker Lukes 1971) 认为这可能与在某些情况下对另一些抗原天然致敏有关。他们认为，感冒恢复后在没有刺激的情况下体外也可以看到有淋巴细胞反应的非特异性增强。

能与抗原结合的细胞称为抗原结合细胞。这种细胞与抗原反应性细胞不同，后者可被结合的抗原所激活 (Ling 与 Kay, 1975)。这说明不同种类的细胞受体可以影响结合的后果，有些则能导致细胞的活化 (Davie 与 Paul, 1973)。有些间接的证据支持这一观点，即抗原结合细胞是由一大群淋巴细胞组成，抗原反应细胞则只是其中的一个部分 (Diener 等, 1973)。

从实验动物研究提出，在初次反应时淋巴样组织中的抗原反应性细胞的分布，是具抗原特异性与种属特异性的 (Gery 等, 1970)。剂量与形式 (如可溶性的还是乳化佐剂) 可影响反应的诱导 (Radcliffe 与 Axelrod, 1971; Benezra 等, 1967)。免疫过程中抗原所在的部位可使抗原反应性细胞局限于其处。用抗原滴鼻免疫豚鼠，可以从支气管洗液中找到抗原反应性细胞，但脾脏中没有。用皮下免疫则可从脾脏中找到特异的抗原反应性细胞，而在支气管洗液中则没有 (Waldman Henney, 1971)。

所以原发反应是一个高度特异的反应，与免疫途径、剂量、抗原的生化特性以及受者个体的免疫情况均有关系。

2. 3. 再次反应

初次反应能导致抗原结合细胞的增加 (Dwyer 与 Mackay, 1970)。取外周血中的致敏淋巴细胞在体外培养，再次接触这种刺激物时，可以看到增殖与转化为母细胞。此反应由 Pearmain 等 (1963) 首先证明。他报导由结核菌素皮试阳性者提取的淋巴细

胞在培养中对纯蛋白衍化物 (PPD) 发生反应, 而结核菌素试验阴性者则无此 PPD 反应性淋巴细胞。应用皮试反应进行比较, 已证实了这种反应的特异性。(Mc Farland 与 Heilman, 1966; Lewi, 1970)。对许多病毒性抗原, 包括牛痘苗 (Matson 与 Tsenghi, 1964; Sarkany 与 Caron, 1966)、天花 (Caron, 1967) 风疹 (Simons Fitzgerald, 1968)、腮腺炎 (Smith, 1973) 以及麻疹 (Graziano 等, 1975) 等的特异性反应也进行了研究。对于一些常见的 免疫原, 特异性淋巴细胞反应与血清中相应抗体滴度之间的相关性已有证明。Ten Napel 等 (1977) 报告人对巨细胞病毒 (CMV) 反应的程度与抗体效价呈比例。Zaia 等 (1978) 也获得了同样的结果, 证明以同一个人的淋巴细胞在体外对单纯疱疹、带状疱疹及巨细胞病毒同时进行试验, 均证明反应有特异性。

急性与慢性传染的区别, 也可以在疾病的过程中从淋巴细胞反应的特征反映出来。Lopez 与 O' Reilly (1977) 注意到带有罕见 I 型单纯疱疹病毒 (H SV—1) 感染的正常人, 其淋巴细胞在体外对 H SV—1 的反应增强, 与抗体效价的升高平行。可是对一些疾病复发的病人, 虽然当临床症状明显时, 血清中和性抗体比常人高, 但对同一病毒的淋巴细胞反应却被抑制。而患者在疾病恢复期, 淋巴细胞对 H SV—1 的反应又增强 (见第 40 章)。唇疱疹或生殖器疱疹复发者, 对产生 H SV—1 淋巴素可发生周期性的损失。这一情况可发生在表现有临床感染之前或同时 (O' Reilly 等, 1977)。

有许多疾病与应答能力的特异性损失有关。瘤型麻风常损失对麻风杆菌的特异性淋巴细胞反应, 而结核样型麻风对麻风杆菌却有细胞反应 (Godal 等, 1971)。这种对特异感染的易感性也常伴有其他特异的缺陷。如在隐球菌感染时, 可见到对新型隐球菌的细胞反应下降, 即使临床上治疗有效亦是如此。但对有过此感染并有抵抗力的人, 则细胞免疫反应阳性 (Diamond Bennett, 1973)。有的病例在疾病发展过程中也可以看到细胞反应的特异性损失。(Cox Vivas (1977) 研究进行性球孢子菌病时发现对粗球孢子菌免疫反应的特异性缺陷的患者, 对其他抗原的反应则不受影响。如用皮试测定对球孢子菌素无特异反应, 但对其他抗原有反应。用外周血淋巴细胞体外培养对粗球孢子菌也是如此。淋巴细胞在体外对粗球孢子菌反应恢复临床缓解。在此研究中应用与球孢子菌病患者处于同一环境中的健康人作试验, 对此抗原细胞免疫应答阳性。同样, 急性或慢性组织胞浆病患者对组织胞浆菌素损失特异性细胞反应, 但流行地区接触过的健康人却能产生特异性的细胞反应。(Smith Utz, 1972; Newberry, 1968)。Ottesen (1977) 在斑氏丝虫地方性流行区发现慢性感染者无特异细胞反应。

有些病例在疾病某一阶段, 对抗原特异性反应的暂时性缺失是由于血清有特异性抗体的介入。在这种情况下, 将患者淋巴细胞与自身血清一起培养就可出现这一现象。若用正常人血清代替, 淋巴细胞又对抗原发生反应。这种血清介导的细胞反应低下, 在活动性结核病时也能见到 (Lewis, 1970)。某些组织胞浆病病人, 对相应抗原也见有特异性抑制 (Newberry, 1968)。除了这种特异性血清“封闭”因子可以消除致敏机体

对特定抗原的淋巴细胞反应外, 还有一些非特异因子, 如免疫抑制剂, 可以封闭病人对许多刺激物的细胞介导反应 (Lopez, 1974)。

治疗性处理可以使特异性细胞介导的二次反应暂时损失。Kreth等 (1970) 报导一例血管阻塞性疾病应用链激酶进行溶纤维素治疗, 对链激酶抗原的细胞反应暂时下降。另一例黑色素瘤患者静注小棒状杆菌治疗时对此抗原的反应暂时性下降。上述二例对与此无关的淋巴细胞反应并无明显抑制。

感染可继发于其他一些疾病状态。故特异免疫应答可为潜在的疾病状态所改变。慢性粘膜皮肤念珠菌病, 可在许多临床情况下发生, 如先天的免疫缺陷或免疫抑制剂使用后都可能与此有关 (Kirkpatrick, 1971)。对此病有关的缺陷已作了广泛的研究

(Marmor与Barnett, 1968; Chilgren等, 1969; Rocklin等, 1970)。将在第34章中讨论。其他疾病如特应性皮炎, 是一种对许多抗原反应普遍损失的疾病 (Buckley McGready, 1974), 常伴有T细胞缺乏 (Rachelefsky等, 1976)。特应性皮炎将在第19章讨论。

细胞免疫应答的增强可继发于其他疾病的慢性感染, 而这些原发病是不损伤免疫功能者。如纤维囊肿患者得绿脓杆菌感染时对绿脓杆菌抗原表现迟发性变态反应和细胞免疫反应, 对此抗原并有很强的体液免疫应答 (Hoiby等, 1975) 即使是T细胞缺乏者仍见到对传染原有较强的再次细胞反应。一例接受骨髓移植的患者在巨胞病毒感染过程中对PHA及PWM反应严重受抑情况下, 对巨胞病毒却有明显反应。

2. 4. 淋巴细胞亚群

免疫应答的起始与表达, 通常需要几种不同类型细胞的相互作用。调节这些应答还涉及一些不直接介导细胞免疫功能的其他细胞类型。检查外周血单个核细胞中淋巴细胞的方法, 包括: (1) 对提纯的细胞表面的特征或标记 (2) 用不同的淋巴细胞刺激物质去激活部分淋巴细胞亚群或始动淋巴细胞亚群的繁殖或扩大 (3) 分析淋巴细胞亚群功能的表达 (4) 观察淋巴细胞亚群在疾病中或某些生理状态改变下的变化。

2. 4. 1. 细胞表面标记

人淋巴细胞在功能上可分为T与B细胞, 对此已有很多研究。目前已知其主要区别在于细胞表面有许多特征不同, 如形态 (Polliack等, 1973), 表面电荷密度 (Wiig与Thunbold等, 1973)、粘附性 (Eisen等, 1972; Jondal, 1974)、抗原表达 (Aiuti与Wigzell, 1973; Greaves与Brown, 1973; Wortis等, 1973) 以及细胞表面受体 (Moeller, 1973)。

人外周血T细胞与胸腺细胞均有与绵羊红细胞形成花结的能力 (Wybran等, 1972; Jondal等, 1972), 约50—80%外周血淋巴细胞能形成此花结。此外根据Ig受体的类型可确定T淋巴细胞的亚群。外周血T细胞中有一大群具有IgM (Tu) 受体, 可能小部分带有IgG (T γ) 受体的T细胞区别 (Moretta等, 1975; Mc-

Connell与Hurd, 1976)。其他已证明的T细胞亚群标记, 包括 T_{α} (IgA Fc受体)、 T_{ϵ} (IgE Fc受体)、HTLA (人胸腺淋巴样抗原)、ANAE (酸性 α 萘酚乙酸酯酶) 以及组胺受体等。未成熟T细胞的标记包括有: HTLA、花生凝集素以及TdT (末端去氧核苷酸转移酶)。各种细胞亚群分布在不同的淋巴组织中 (Gupta与Good, 1978)。

主要的B细胞标记是表面免疫球蛋白 (Pernis等, 1970)。此外B细胞能与由IgM抗体包被的羊红细胞在补体存在下形成花结, 因为B细胞还有C3受体 (Bianco等, 1970; Stjernsward等, 1972)。有人报导经Fc受体和C3受体鉴定的B细胞群与表面Ig阳性的B细胞并不完全相同 (Jondal, 1974a)。对聚合IgG的受体 (Fc受体) 是B细胞与某些被激活的T细胞特征 (Dickler Kunkel, 1972)。成熟的外周血淋巴细胞上有表面Ig (SIg), 主要是IgM与IgD。用抗Ig抗体的F(ab')₂片段处理后可出现有SIg与Fc受体的共帽形成 (Krammer Pernis, 1976)。但目前证明, 外周血淋巴细胞上至少有二种不同的Fc受体, 在不同的细胞上各有不同的浓度。B细胞的Fc受体对蛋白酶裂解的敏感性与T细胞上的Fc受体不同 (Gormus与Kaplan, 1976)。Perlman等 (1975) 报导, 根据结合的亲和力, 补体受体是不均一的。已有报导, 免疫复合物与补体受体可以解离 (Lyet等, 1977)。

多形性细胞表面抗原系统是人B细胞的特征 (Van Rood, 1975; Jones, 1975)。这些细胞表面抗原是受MHC的遗传控制。与鼠Ia抗原相似, 但不相同 (Strominger, 1975; Mann等, 1975; Arbeit等, 1975; Winchester等, 1976; Humphreys等, 1976)。这些抗原的生物学意义以及与其他组织相容性细胞表面抗原的关系将在第6章讨论。

许多学者已证明有第三类淋巴细胞 (Froland与Natvig, 1973)。此类细胞没有表面Ig, 但有Fc受体, 称为K细胞。其中某些细胞分泌性Ig阴性, Fc阳性, 证明参与二种不同类型的细胞毒反应。第一类反应须抗体与补体才能使靶细胞溶解, 称为抗体依赖性细胞介导的细胞毒性反应 (ADCC); 第二类型没有明显的需要抗体与补体, 称为自发性细胞介导的细胞毒性反应或“天然”杀伤 (Jondal与Pross, 1975; West等, 1978; Santoli等, 1976; Nelson等, 1976)。在T细胞中具有IgG Fc受体的亚群, 即 T_{γ} 细胞, 也证实有ADCC及NK活性。 (Gupta与Good, 1978)、L细胞 (Horwitz Garrett, 1977) 可能是另一种分泌性Ig阴性与Fc受体阳性的细胞毒性细胞。这种细胞对Ig具有高度亲和性、没有C3受体、不增殖, 可能是一种不同来源的细胞类型。约40%已确定为K细胞而具有C3受体 (Pross等, 1977)。

如上所述根据羊红细胞受体可以区分T细胞与B细胞。此外根据技术处理又可以进一步将花结形成细胞分为在室温中稳定的花结 (高亲和性花结) 与在低温下稳定的花结 (低亲

和性花结)。低亲和性花结形成细胞在参与细胞毒性反应中需要有Fc受体(West等, 1978)。目前尚不清楚K细胞在ADCC活性是否与K细胞在“天然”杀伤中的活性一样。这些细胞与其他T细胞系之间的关系尚不清楚。

其他鉴定细胞表面分化的抗原方法有:用人T细胞抗血清探索不同的细胞群(Yata等, 1970; Touraue等, 1973; Smith等, 1973; Aiuti与Wigzell, 1973; Woody等, 1975)。EVans等, (1977)从混合淋巴细胞培养中将可增殖的T细胞从对可溶性抗原产生反应的T细胞中分开。

外周血中T、B细胞比例可以随一天中时间的不同,运动与年龄而不同(Hedfors等, 1976; Han等, 1976)。其表面特征的表达受代谢状态的影响(Jondal, 1974b; Ballet, 1978)。在许多疾病,特别是淋巴样肿瘤,免疫性疾病以及感染性疾病中T与B细胞的比例可有明显的及较长时间的改变。T细胞亚群在不同疾病以及同一疾病的不同病人中也可以不同(Gupta 1978b) Parrott (1978)指出,健康人的不同淋巴细胞亚群,通过化学动力学方法测定表明其运动功能有内在差别,这可能说明了不同的淋巴细胞亚群在淋巴系统中有不同分布的原因。

2.4.2. 淋巴细胞功能性标记

淋巴细胞可以根据功能分为亚群。不同功能的淋巴细胞有的调节活化作用(如抑制或辅助);有的调节效应细胞功能(如细胞毒性反应)。控制细胞介导反应,需要不同类型特异性、具功能活性的细胞之间的相互作用。

抑制细胞是T细胞一种亚群,首先在某些人的疾病如各种低丙球蛋白血症(Waldman等, 1974)、何杰金氏病(Twomey等, 1975)以及多发性骨髓瘤(Broder等, 1975)中检出。用健康人外周血与Con A一起培养对T抑制细胞亚群已作了大量研究(Shou等, 1976并见第7章)。这种细胞群抑制淋巴细胞对某些有丝分裂原、微生物抗原以及单向混合淋巴细胞培养中对同种异体细胞刺激的增殖作用。

Sakane与Green (1977)报告这些群细胞的出现并不一定需要通过增殖,提出为了这种活性布置有特定的细胞亚群。抗体的产生亦受T抑制细胞的调节(见第9章)。需有不同类型的抑制细胞调节免疫应答。有些抑制细胞具有遗传限制,只有组织相容性抗原共同的细胞反应受到抑制(McMichichael与 Sasazukis, 1977; Bean等, 1977; Engleman等, 1978a)。有时抑制因子是可溶性的而不是与细胞结合的(Engleman等, 1978b)。在某些急性白血病患者中证明有非遗传限制性抑制细胞的活性(Bryan等, 1978)。抑制细胞可在体内致敏或激活过程中产生,也可以在某些体外培养中诱导产生。抑制细胞通常是非特异的或IgG类特异性的(Shou等, 1976; Birnbaun与 Swick, 1978)。抗原特异性抑制细胞在小鼠研究中已有报告(Taniguichi, 1976)。证明抑制细胞有很大的异质性。所以在研究人淋巴细胞时需进一步搞清。

研究实验动物系统明确地表明,不同的抑制性淋巴细胞相互之间有不同的功能,其作

用机制与功能的限制都不相同。例如有一种抑制类型是淋巴细胞有特异性调节功能。T细胞可以调节特异性的独特型或同种异型抗体的产生 (Herzenberg等, 1973; Owen等 1977)。在这些研究中, 若动物预先用抗独特型或抗同种异型抗体处理, 就可以测到调节细胞。也有人发现有自然产生的独特型特异性的抑制细胞系统 (Bona与Paul, 1979)。抑制抗体的形成可以是抗原特异性的, 也可以是非特异性的 (Gershon, 1974; Feldman, 1974)。一般说来, 大多抗原特异性抑制细胞活性是有遗传限制性的 (Germain与Benacerrf, 1978)。有报导在不同系统中, T淋巴细胞、巨噬细胞、有时B细胞都参与抑制效应 (Ha与Waksman, 1973; Ochler等, 1977; Kilburn等, 1974)。在对人的研究中发现肿瘤患者 (Ninneman, 1978; Zembala, 1977; Berlinger, 1976) 及低丙球蛋白血症患者 (Broder等, 1978) 有抑制细胞活性。对同种异体或肿瘤细胞致敏的淋巴细胞, 可引起对靶细胞的细胞毒性作用, 在诱导期与效应期均受抑制细胞的调控 (Sondel, 1975; Callewact等, 1977; Sondel等, 1976; Kall等, 1975)。抑制细胞的活性需要有1种类型以上的细胞进行协作 (Broder等, 1978; Treves等, 1979)。抑制细胞尚有调节人ADCC的功能。鉴于抑制细胞功能的多样化以及有更多的证据表明在调节免疫功能中是一个负性调节机制的中心, 所以在任何情况下若要很好地分析抑制细胞功能, 就需要有不同的实验方法结合起来测定其生物功能。

同样, 具有细胞毒功能的淋巴细胞在体内外均可出现, 这些细胞在溶解靶细胞方面是相似的, 但在发育与溶细胞机制以及对靶细胞的特异性上是不相似的。细胞介导的细胞毒性可以有几种方法产生。在移植过程中对组织不相容的同种异体细胞可产生细胞毒性反应 (见第6与第15章)。“细胞介导的淋巴细胞溶解”这一名称是用来描述由细胞介导的对抗淋巴细胞的一种破坏性功能。在此反应中, 不需要有抗体与补体的参加, 而带有与致敏细胞相同抗原的靶细胞可被溶解。这一类型的细胞毒性反应在组织移植后可能体内产生, 体外测出; 也可以在体外产生与测出 (Schendel, 1980)。

淋巴细胞代谢的激活, 是始动细胞毒性过程的必要部分, 用某些有丝分裂原激活淋巴细胞, 就可以产生细胞毒性淋巴细胞 (Holm与Perlman, 1967)。杀伤效应不一定是非特异的, 也可以在杀伤过程受到有丝分裂原所改变。

体内T细胞介导的抗病毒的防御机制, 常由细胞杀伤作用来表达。对感染细胞的免疫溶解可阻止病毒的生物合成并使感染性的病毒暴露在细胞外而被体液中的抗体所中和。但那些通过细胞与细胞接触布散的病毒则可以躲避抗体 (Lodmell等, 1973)。由免疫淋巴细胞直接溶解感染细胞称为细胞介导的细胞毒性 (CMC), 在人的某些病毒感染中已有报导 (Labowskie, 1974)。

第三种溶细胞机制有IgG抗体及细胞毒性淋巴细胞的协同参与 (Perlmann, 1972; MacLennan与Harding, 1970; Forman与Moller, 1973; Shore等, 1974)。在CMC中效应细胞是致敏的T细胞 (Rola-Pleszczynski

等, 1975)。与此相反,在抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)反应中所介导的效应细胞不是T也不是B细胞而是K细胞。这种淋巴细胞亚群在许多疾病中,包括自身免疫甲状腺病(Calder等, 1975)、慢性活动性肝炎(Cochrane等, 1976)以及节段性回肠炎(Eckhardt等, 1977)等中可被激活,而在其他一些疾病,如全身性红斑性狼疮中则减少(Schneider等, 1975)。有报导ADCC与单纯疱疹感染有关,其中细胞毒性细胞为K细胞(Shore, 1976, 1977)。

特异性或与疾病有关的细胞介导细胞毒性反应已在恶性疾病中作了广泛的研究。它可选择性地损伤与患者本身肿瘤相关的肿瘤靶细胞(Hellstrom与Hellstrom, 1974; Herberman与Oldham, 1975, Bean等, 1975)。许多学者研究证明健康人也具有抗肿瘤活性的淋巴细胞亚群(Takasugi等, 1973; Rosengerg等, 1974)。这一类型的细胞介导细胞毒性反应不需要抗体或特异性致敏细胞,称为天然细胞介导细胞毒性反应(SCMC)或天然杀伤(NK)。许多从正常淋巴样细胞衍化的,特别是T细胞衍生的细胞系,容易被外周血淋巴细胞溶解(Callewaert等, 1977),而新分离的外周血淋巴细胞则不发生溶解(Ono, 1977)。胸腺细胞与人白血病T细胞对溶解非常敏感(Ono, 1977)。如上所述,分泌性Ig阴性、Fc受体阳性细胞是ADCC与NK反应的效应细胞。虽然有可能这同一种细胞介导ADCC与NK反应,但目前有证据表明它们是混杂的细胞群(Ortaldo等, 1977)。人的ADCC与NK效应细胞与鼠的效应细胞不同(Berger与Amos, 1977)。有些学者设想自然杀伤可以在体外由抗体武装的K细胞所引起(Akira与Takasugi, 1977; Pape等, 1977)。而该抗体可能是在效应细胞与靶细胞一起孵育时从表面Ig阴性细胞中产生与释放的(Troye, 1977)。但为此设计的许多实验并不能支持这种假设(Kay等, 1979)。唯一有天然杀伤活性缺失的免疫缺陷病是严重联合免疫缺陷病(Koren等, 1978)。在性联无丙种球蛋白血症中缺失的是ADCC而不是NK反应(Koren Kall, 1978; Kall Koren, 1978)。

ADCC与NK反应对各种免疫复合物和抗球蛋白抗体引起的非特异性封闭作用敏感(Perlmann等, 1972; Peter等, 1976)。Fink等(1977)注意到类风湿性关节炎患者的血清和分离到的抗球蛋白制剂可以抑制淋巴细胞在ADCC及NK反应中对同种异体黑色素瘤细胞系的细胞毒性反应。这表明在体内也可以封闭这些反应,所以与发病机制有关。Seeley与Golub(1978)报导,T细胞的激活可以扩大或激发NK活性。

与杀伤有核靶细胞相反,外周血单个核细胞培养,可自发杀伤红细胞,也与某些疾病有重要关系(Muchmore等, 1977)。根据抗原应答是否需要T细胞的辅助,可以将B细胞分群,这已在许多动物模型中得到证实(Gershon与Kondo, 1970, Playfair与Purves, 1971; Gorczynski Feldman, 1975)。按B细胞对T依赖还是T非依赖性抗原的应答,可以分为亚群(Jenning与Rittenberg, 1976;

Gronowicz与Goutinho, 1976)。

检测个别细胞的抗体形成可用人外周血B淋巴细胞在体外激活后用溶血空斑法测定(羊红细胞在有补体存在下被分泌的免疫球蛋白溶解)(Hoffman, 1973; Fauci Pratt, 1976; Friedman等, 1976; Dosch与Gelfand, 1976)。此法可用PWM检查多克隆B细胞的激活, 结果表明反应是T细胞依赖性的。Keightly等(1976)用免疫荧光法测定抗体结果相似。

特异性空斑形成细胞能溶解相应抗原包被的红细胞。Thomson与Harris(1977)试验用伤寒杆菌免疫自愿者, 用伤寒杆菌包被的靶细胞作体外试验, 除用此法测定原发性应答外, Delfraissy等(1977)报导, 在体外将外周血淋巴细胞与三硝基苯结合的聚丙烯酰胺珠一起培养, 作特异性空斑形成细胞应答, 也证实有初次反应。此反应中单核细胞起重要作用(Delfraissy等, 1978)。Fauci等, (1978)所做与此相关的工作表明, 正常人血液循环中有多种亚群能调节B细胞功能, 其中有些是单核细胞, 即能粘附的非T细胞, 对类固醇与放射有抵抗力, 其余的则主要是抑制T细胞。

Hoffman(1980)改良了用于研究人淋巴细胞的Mishell—Dutton系统, 可以检测在体外产生抗体时T与B细胞的相互作用。应用这些方法就可以确定各种不同的免疫缺陷病以及分析在免疫应答中的特殊需要, 包括细胞类型对特异性抗体应答的调节。

3. 体外淋巴细胞的激活

3. 1. 激活的指标

淋巴细胞激活机制的研究, 主要是以植物有丝分裂原为刺激剂进行的。因为有丝分裂原比特异性抗原能激发更多的细胞。从反应初期研究表明, 每一种植物血凝素都能与特异性细胞受体结合, 其中有些能引起淋巴细胞的激活。淋巴细胞激活是一个复杂的现象, 受多种因素的调节。这些因素包括一些强结合反应(Lindahl—Kiessling与Peterson, 1969), 需要有某些二价阳离子(Quastel与Kaplan, 1968; Lindahl—Kiessling, 1972), 刺激剂的浓度(Lindahl—Kiessling与Mattson, 1971; Betel与Van den Berg, 1972)、刺激的部位(Anderson等, 1972; Biberfeld, 1971)、初期结合反应持续的时间(Kay, 1969; Powell与Leon, 1970; Jones, 1973)、是否能得到所需要的有代谢活性的淋巴细胞亚群(Phillips与Roitt, 1973; Greaves等, 1974)和协助细胞, 特别是巨噬细胞(Levis与Robbins, 1970; Lohrman等, 1970; Oppenheim等, 1968)。除上述研究注意到的调节机制外, 与其他实验进行比较时尚发现有另一些因素能影响淋巴细胞的激活。由此可见, 在体外培养条件下刺激剂的选择与作用时间都可以对淋巴细胞培养有很大的影响(Cunningham—Rundles等, 1976)。

T淋巴细胞的激活, 可导致细胞的增殖。此增殖反应可根据放射性胸苷的摄入来测

定。胸苷不是合成淋巴细胞DNA的直接前体（这种胸苷酸是由核糖核苷酸合成）。其用于标记脉冲的量比通常体内饱和量为少（Schellekens 与 Eijvoogel, 1968; Sample与Chretien, 1971）。所以胸苷的结合率可以反映相对的DNA合成率。放射自显影技术也可用于测定淋巴细胞的增殖。其他用以测定增殖能力的方法包括有：测定标记氨基酸的摄入、RNA的合成、RNA的累积等。早期的变化可以由细胞膜的变化、转运的改变以及特异性酶活性的增加来测定。当淋巴细胞激活后，在没有增殖的情况下，可见有可溶性介质如LIF的分泌。测定效应淋巴细胞群和淋巴细胞在激活后表面标记的改变，可以提供许多有关淋巴细胞激活后在功能上的资料。对个别反应的鉴别分析需要标准化。在某些情况下遗传因素可以改变反应。例如具有HLA-B8抗原者，对谷蛋白抗原的反应比对无HLA-B8者强烈（Cunningham—Rundles等, 1978）。因为乳糜泻患者中有HLA-B8者高，这可能与疾病过程有关（见第8章）。

3. 2. 淋巴细胞激活剂

通常有丝分裂性植物外源凝集素对外周血淋巴细胞在体外培养中能刺激大量淋巴细胞，其作用比抗原刺激强。因抗原仅能对初次致敏的克隆通过克隆扩大而诱导淋巴细胞增殖。而植物外源凝集素，特别是植物血凝素（PHA）与刀豆球蛋白A（ConA）已广泛应用于研究淋巴细胞的激活。大多植物有丝分裂原能与细胞表面的特异性糖基结合，所以是外源凝集素。有丝分裂原性外源凝集素包括PHA与ConA都是免疫学与生物学上复杂的物质。粗制的PHA是蛋白质与糖残基的混合物（Allen与Crumpton, 1971），其浓度随不同制品而异。PHA含有引起红细胞凝集与分裂的成分，二者可以分开（Weber, 1969）为PHA—H（一种作用强的血凝素）和PHA—L（有丝分裂部分，基本上不能与红细胞结合）。PHA还有一些成分具有沉淀入血清某些组分的能力（Morse, 1968）。还有报导PHA的某些成分能引起淋巴毒素与干扰素的分泌（Haber, 1972）。从不同来源红肾豆 *Phaseolus vulgaris* 制备的PHA成分不同，但从一个制品所产生的抗体有完全中和从他种植物所制备的PHA（Kay, 1971）。ConA是从刀豆 *Concanavalia ensiformis* 中提取的，完全是蛋白质（Sumner, 1919）。其氨基酸顺序和三级结构已经了解（Edelman, 1972）。ConA像PHA一样，可与红细胞结合，是淋巴细胞的强有丝分裂原（Powell Leon, 1970）。

PHA与ConA几乎能与所有细胞结合，但它们只能激活特异性T细胞亚群。人先天免疫缺陷性疾病的观察（第28章）和动物实验性免疫缺陷的研究，均支持这一结论。从各种体外培养系统精确地分析ConA和PHA对淋巴细胞的刺激作用，发现那些作为非S RBC—花结所分离出来的纯B细胞对PHA及ConA不起反应，除非有少量T细胞存在下才有反应（August, 1970; Yata, 1973）与应用纯化或富有的T或B细胞相反，

在应用混合细胞进行研究时，则见有很多的B细胞在有T细胞存在下，能对PHA及Con A发生应答（Greaves等，1974）。来自不同组织，如淋巴结、扁桃腺或外周血的淋巴细胞，对PHA与Con A的应答不同，因为这些细胞群不完全相同（Greaves等，1974）。至今所有报告都认为PHA和Con A系T细胞有丝分裂原或T依赖性有丝分裂原。刺激混合T—B细胞群中的B细胞，可反映出是T细胞或T细胞产物在介导B细胞的激活。

植物有丝分裂原还可有其他一些来源，包括：waxbeans，是菜豆的一类（Takashi等，1967）。limabeans（Reichert等，1973）以及蕁类（Young，1971）。还可从大豆或花生中提取凝集素（Novogrodski与Katchalsi，1971）。据报导，花生凝集素能选择性地与未成熟的T淋巴细胞结合（London等，1978）。植物有丝分裂原只在少数的一部分植物中存在（Lis与Sharon，1973）。

已发现某些微生物具有丝分裂原活性，包括黄色葡萄球菌（Kreger，1972）与某些链球菌菌株。Plate与Amos（1971a、b）首先从化脓性链球菌中抗抗原性成分与有丝分裂原性成分分开，并提出某些情况下剂量反应曲线的宽度可反映出刺激物的不均一性。

二种氧化剂，高碘酸钠与半乳糖氧化酶，可以通过氧化细胞表面的糖类激活淋巴细胞（Novogrodsky与Katchalsi，1973）。Novogrodsky等（1977）报导了大豆凝集素、花生凝集素、高碘酸钠和半乳糖氧化酶的有丝分裂作用特性。PHA和Con A与完全暴露在外的细胞表面结合部位结合，而花生与大豆凝集素只能对经神经氨酸酶处理过的细胞起最大作用。这二种类型的有丝分裂原都是T细胞的刺激剂。高碘酸钠、半乳糖氧化酶等也是T细胞有丝分裂原，且都依赖于巨噬细胞的作用。

其他无机有丝分裂原有汞离子与锌离子（Ruhl等，1971；Berger与Skinner，1974）。淋巴细胞对锌的应答，与植物有丝分裂原比较，在增殖动力学上表现时间较迟缓，因原始起反应的细胞数较少，锌可以刺激B细胞，也可以刺激T细胞（Cunningham—Rundles等，1980）

抗淋巴细胞血清（ALS）是一种强的有丝分裂原，因为通常以T细胞免疫而得，所以是一种T细胞有丝分裂原。ALS将在第15章中讨论。

上述所讨论的有丝分裂原主要激活T细胞。商陆有丝分裂原（PWM）是从美洲商陆提取的。它能刺激免疫球蛋白分泌细胞的增殖（Borjeson等，1965；Douglas等，1967）。T细胞在T、B细胞混合培养中可由PWM刺激而增殖（Greaves等，1974）而纯人脾B细胞则可以在没有T细胞的情况下对PWM起反应（Greaves，1974）。PWM是一种复合有丝分裂原，至少含有5种蛋白质。有人将T与B细胞的有丝分裂原成分分开（Janossy，1976），指出激发B细胞分泌免疫球蛋白是由不同成分引起的。Saxon等（1977）应用PWM刺激外周血淋巴细胞研究细胞间相互作用

对调节 Ig 的产生时,他们观察到可以有各种类型 Ig (IgM, IgG, IgA) 的分泌, 并发现 T、B 细胞间的比例可调节血清中 Ig 的水平。在细胞培养中 T、B 细胞数相等时, Ig 的分泌量最大。这表明在正常情况下外周血 Ig 的产生受到抑制。

其他有些 B 细胞有丝分裂原对动物有效,但不能明显激活人淋巴细胞。这包括革兰氏阴性菌的内毒素 (LP S) 和抗免疫球蛋白。抗免疫球蛋白可抑制人 B 细胞的增殖与分化 (Lawton 与 Cooper, 1974; Kindcade 与 Ralph, 1976), 但应用抗 Ig 处理兔 B 细胞或连续培养的 B 细胞系,则可以看到有刺激作用 (Kishimoto 等, 1977)。抗原可以激活预先经该抗原致敏过的淋巴细胞。对抗原最初应答的细胞数比对大多数有丝分裂原应答的细胞数为少,而且反应高峰也来得迟。以微生物与病毒抗原作为淋巴细胞激活物研究比有丝分裂原少。有认为抗原的激发与有丝分裂原的激活,在机制上无主要区别,但此说无明确的依据。抗原如有丝分裂原一样,是复杂的物质。例如 Chris—tiansen 与 Svejaard (1976) 报导,在深红色发癣菌与须发癣菌中有 20 多种特异性抗原,其中有 2 种是共同的。这些菌中的抽提物抗原性或有丝分裂原性决定于制备的技术与来源。例如 Anderson 等 (1977) 报导淋巴细胞对加热杀死的完整百日咳杆菌的应答没有特异性,但在健康儿童与百日咳儿童之间进行比较则有一些区别。高浓度的 PPD 可在体外引起对皮试阴性者淋巴细胞的激活 (Nilsson, 1972)。这并不排除在低浓度下对 PPD 有抗原特异性反应,这说明其中有微量有丝分裂原的存在。Chaparas 等 (1970) 研究了对结核菌素、PPD、胞内分枝杆菌 (Battey) 抗原以及组织胞浆菌素的皮肤与体外反应表明,对 PPD 与胞内分枝杆菌皮试反应阳性者的皮试与体外应答之间有很好的相关性。只对组织胞浆菌素有反应者的细胞能对组织胞浆菌素产生应答。可是有限对组织胞浆菌素有反应的淋巴细胞供者,其细胞在体外对分枝杆菌抗原也能应答。虽然淋巴细胞在体外对 PPD 的应答主要是 T 细胞,而当抗原浓度较高时也可以刺激 B 细胞增殖和分泌 Ig。

由于特异性抗原在体外激活淋巴细胞能反映体内的特异性致敏作用,为了对此能作充分的分析,有必要了解适合于体外培养的某种抗原的确切特性及其激活的有关指标。

3.3 激活的过程

3.3.1. 细胞的激发

不是所有与抗原或有丝分裂原结合的细胞都能被激活。结合反应与激活间的区别在于最大的激活作用是发生在结合点没有被完全结合的时候。对于 ConA, 淋巴细胞最大的增殖是在 16—25% ConA 受体被结合时 (Stobo 等, 1972), 而对 PHA 最大的应答是在 3% 结合点被结合时 (Allan 与 Crumpton, 1971)。最初的刺激是发生在细胞表面。细胞的激发是发生在未溶解的 PHA (Greaves 与 Bauminger, 1972) 或 ConA (Andersson 等, 1972) 与淋巴细胞接触使摄入被封闭时。这事实说明细胞

的增殖, 激活剂不一定需要进入细胞。淋巴细胞的应答, 在体外一般可以用细胞数增加来测定。Jones (1973) 用抗PHA血清阻断PHA激活细胞的二期分裂, 表明细胞进入应答第二分裂相仍需要淋巴细胞激活剂的继续存在。

虽然外周血中的小淋巴细胞形态相似, 但在功能上是不均一的。T细胞群对各种淋巴细胞有丝分裂原的应答不同。Touraine等 (1976) 研究淋巴细胞在连续地加入不同的有丝分裂原后的应答, 在一种有丝分裂原激活后应用一种能杀死分裂细胞而不杀死静止细胞的技术去掉增殖细胞群。余下的细胞再加第二种有丝分裂原, 能引起一个新的激活高潮。实验表明, 有5—10%的外周血淋巴细胞能对PHA产生反应。用同样的方法检查抗原反应细胞、同种异体应答细胞都证明有特异性 (Lazda Baram, 1974)。

B细胞可以由二种完全不同的方式激活: (1) T依赖性B细胞的激活与(2) T非依赖性B细胞的激活。T依赖性B细胞的激活, 可能涉及抗原直接与表面免疫球蛋白结合, 需要T细胞或T细胞因子参与作为第二信号。T非依赖性B细胞的激活, 主要是以动物作研究的。所用抗原为大分子, 具有重复的抗原决定簇。有认为抗原决定簇的密度对B细胞的激活是一个关键, 它能使Ig受体有一个正确的排列 (Feldman等,

1975)。据此提出了“一个特异信号”的学说, 导致寻找单一的生化信息。

Coutinho与Møller (1975) 提出既然抗原密度影响抗原与B细胞的结合程度, T非依赖性抗原基本上就是多克隆B细胞的激活剂 (PBA)。它可以通过由内源性有丝分裂原构成的“一个非特异信号”来激发B细胞。这种激活是通过载体与非克隆分布的受体 (非Ig) 相互作用引起。抗原密度低时仅对抗原有特异性的B细胞受体能与刺激物充分结合, 因而可被有丝分裂原成分激活。对非依赖性抗原应答的B细胞是不均一的, 对此已有报导 (Fernandez与Møller, 1977)。

虽然在体外T与B细胞是单核的细胞反应的主要参与者, 巨噬细胞则是此反应的重要调节者。巨噬细胞可结合摄入抗原、贮存并可能改变抗原, 尔后将抗原以一个刺激物的形式递呈给淋巴细胞 (Ehrenreich与Cohn, 1967; Unanue与Cerottini, 1970; Rosenthal与Shevach, 1973)。在动物实验中发现羊红细胞激活B淋巴细胞 (Mosier, 1967)、抗原引起T淋巴细胞的增殖 (Seeger与Oppenheim, 1972)、在混合淋巴细胞培养中同种异体细胞的应答 (Alter与Bach, 1970;) 以及有丝分裂原诱导的淋巴细胞的激活等巨噬细胞起重要的作用。“激活的“巨噬细胞是破坏细胞内寄生物的效应细胞 (Nelson, 1972)。巨噬细胞的激活与迟发性变态反应同时产生 (Mackaness, 1969)。虽然它可以通过T细胞的影响而有一个特异性的开始, 但却没有一个特异性的指向。另一方面, 已证实淋巴细胞免疫可以转移

(Frenkel, 1967; Mackaness, 1969; North, 1973)。激活的巨噬细胞很明显并不具有被动转移特异性免疫功能的特性。淋巴细胞在体外的激活需要巨噬细胞数不多<1%但可影响淋巴细胞的存活力 (Devries, 1979)。淋巴细胞倾向于聚集在巨噬细胞的周围 (McFarland等, 1966; Braendstrup与Werdelin,

1977)。在某些情况下,巨噬细胞的缺损,是引起免疫缺陷的原因。Berlinger等(1976)报导,在头、颈、结肠及其他癌症患者中发现有抑制性巨噬细胞。人淋巴细胞在体外对低浓度的PPD的应答依赖于巨噬细胞,而且在识别过程中也可能涉及HLA抗原的参与(Bergholtz Thorsby, 1977)。在识别单核细胞增多性李司忒氏菌与麻风杆菌时也可能由类似的机制参与。瘤型麻风患者有T淋巴细胞—巨噬细胞相互作用的缺陷已见有报导(Hirschberg与Bergh, 1978)。

3.3.2 生化改变

体外淋巴细胞激活的早期就可测出有生化改变,包括钠与钾离子转运(Quastel与Kaplan, 1979)、钙离子转运(Allwood等, 1970)、氨基酸转运(Mendelsohn等, 1971)、糖转运(Fodge与Rubin, 1973)、脂质代谢(Fisher与Mueller, 1971)、蛋白质磷酸化(Wedner与Parker, 1975)等等的改变。其中有许多改变是继发于淋巴细胞应答的,在细胞激活中不需要其积极参与。在淋巴细胞激活中,有二种生化改变积极参与,即细胞内钙水平(Alford, 1970, 与环核苷酸水平的改变(Krishnaraaj Talwer, 1973; Hadden等, 1972)。Hadden等(1975)证实有PHA与ConA刺激的细胞中cGMP增加1.0—5.0倍,提出cGMP是激活细胞增殖的核信使。虽然cAMP的作用尚不清楚,此环核苷酸可能起限制细胞分裂与促进分化的作用。因为钙水平可调节cGMP水平(Schultz, 1973)。Hadden等提出 Ca^{2+} 摄入的增加可刺激cGMP的增加,导致淋巴细胞的激活(Coffey, 1977)。淋巴细胞激活早期所出现的RNA与蛋白质的增加,可以由增加细胞外钙浓度来模拟(Averdunk Wenzel, 1978)。

有丝分裂原引起淋巴细胞激活表现为单剂量反应曲线,即浓度高于或低于最适范围时,不具有激活作用。高剂量的外源凝集素与有丝分裂原,如钙离子载体可刺激cGMP的合成,而脱镁叶绿绿酯则有抑制作用。ConA可调节淋巴细胞受体的移动(Yahara与Edelman, 1972),但秋山仙素可逆转这一作用(Yahara与Edelman, 1973)。已有人提出调整细胞表面的聚合,可以抑制有丝分裂(Wang等, 1975; Hadden等, 1975)。

淋巴细胞的激活,可引起转化细胞内代谢的改变,进一步引起介质的释放和发挥细胞功能,最终导致细胞分裂。有些改变是迅速的,有许多特征性活性如LIF的分泌是细胞分裂前出现的。核糖体RNA合成速度迅速增加与大量细胞的增殖平衡,但RNA浓度不增加(Inman与Cooper, 1963; Soren与Biberfeld, 1973)。淋巴细胞在激活时所合成的RNA大多属信息型(mRNA与高分子量RNA不均的核RNA)而不是结构型(rRNA与tRNA)。目前尚不清楚激活的淋巴细胞是否还有新的RNA种类合成(Neiman与MacDonnel, 1976),可能有一些小的改变发生,这种改变有潜在的重要性,但还不能为目前的方法所测出。用放射性氨基酸结合法测定,于淋巴细胞激活的第一小时蛋白质的合成增加。这早期的结果是不依赖DNA的RNA合成(Neiman与