

基础细胞免疫学丛书

免疫活性细胞的效应

基础细胞免疫学丛书

免疫活性细胞的效应

杨贵贞 等著

科学出版社

1986

内 容 简 介

本书介绍了几种主要免疫活性细胞的效应机制。其中包括单核吞噬细胞、中性粒细胞及酸性粒细胞、细胞毒性T细胞、K细胞、天然杀伤细胞及记忆细胞等。围绕着效应机制对上述各类细胞的检测方法、生物学意义等都进行了介绍。全书共六章，各章文后均附主要参考文献，以供医学院校师生、免疫学工作者及其它医务人员参考。

基础细胞免疫学丛书 免疫活性细胞的效应

杨贵贞 等著

责任编辑 施兰卿

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

*

1986年11月第一版 开本：787×1092 1/32

1986年11月第一次印刷 印张：4

印数：0001—3,100 字数：87,000

统一书号：14031·96

本社书号：5126·14

定价：0.96 元

前 言

近年来,免疫学颇受国内生物-医学方面学者的重视。近一、二年中,国内有了不少关于免疫生物学方面的著作。然而从已出版的书刊来看,大致还是停留在一般介绍的水平,缺乏对专题进行深入探讨。而在此期间,免疫生物学领域又不断出现新的内容亟待很好总结,认真分析,以便现代化的新知识能在基础研究与临床研究方面迅速得到应用。况且,免疫细胞间的相互作用,已经是研究中的中心问题,而活性的介质因子在其中的作用更具有重要性。这就须要从分子生物学方面不断深入。

鉴于上述情况,科学出版社拟就免疫生物学及细胞免疫学的若干重要专题,邀请熟悉研究动态的专家们撰写丛书,对有关文献加以分析与综合。凡目前已可肯定的资料,尽量加以明确;对于尚有争论的问题,则分析争论的焦点,并提出作者自己的看法。希望能从错综复杂的现象及尚未肯定结果的材料中,提供比较有条理的知识,使更多的研究及教学人员进一步了解学科较深入的、较新的内容,而对工作有所帮助。

由于承担撰写的同志们工作比较繁忙,要完成这个艰巨任务,困难是不少的。因此这套丛书将由科学出版社分册陆续出版,以便能及时与读者见面。希望国内同道重视这项工作,不断提出批评和建议,让我们一同在四化道路上共同前进。

谢 少 文

1980年12月

目 录

第一章 单核吞噬细胞	(1)
一、概述	(1)
(一) 表面抗原	(2)
(二) 表面受体	(4)
(三) 异质性问题	(4)
二、巨噬细胞的成熟、分化和活化	(5)
(一) 成熟和分化	(7)
(二) 活化	(8)
(三) 分泌产物	(11)
三、巨噬细胞的效应	(12)
(一) 抗感染作用	(12)
(二) 抗肿瘤作用	(13)
(三) 参与特异性免疫应答	(14)
(四) 巨噬细胞产生的免疫抑制因子	(17)
四、树突状细胞	(19)
主要参考文献	(22)
第二章 中性粒细胞与嗜酸性粒细胞	(23)
一、中性粒细胞	(23)
(一) 概述	(23)
(二) 吞噬活动的基本过程	(25)
(三) 杀菌和致炎、损伤机制	(29)
二、嗜酸性粒细胞	(34)
(一) 嗜酸性粒细胞趋向炎灶的机制——嗜酸性粒 细胞趋化因子 (E C F)	(34)
(二) 嗜酸性粒细胞的功能	(36)

主要参考文献	(38)
第三章 细胞毒性 T 淋巴细胞	(39)
一、概述	(39)
二、CTL的分化增殖和检测方法	(41)
(一) CTL的分化过程	(41)
(二) 常用的CTL功能检测法	(45)
三、CTL的效应机制	(49)
(一) CTL杀伤靶细胞的过程	(49)
(二) 参与细胞溶解机制的细胞表面分子	(54)
四、CTL的生物学意义	(57)
主要参考文献	(60)
第四章 天然杀伤细胞	(62)
一、概述	(62)
二、NK细胞的研究方法及影响因素	(65)
三、NK细胞的生物学意义	(69)
(一) 抗肿瘤作用	(70)
(二) 抗感染作用	(73)
(三) 排斥骨髓移植物的作用	(74)
(四) NK细胞与某些免疫性疾病的关系	(75)
四、NK细胞的溶解效应及其调节	(76)
(一) NK细胞的溶解效应机制	(76)
(二) NK细胞的调节因素	(79)
(三) NK细胞对其它细胞的调节作用	(84)
主要参考文献	(87)
第五章 K细胞与 ADCC	(89)
一、概述	(89)
(一) 人和小鼠ADCC活性细胞表面标志及某些 特征	(89)
(二) K细胞与NK细胞	(90)
二、ADCC研究方法和影响因素	(93)

(一) ADCC研究方法·····	(93)
(二) ADCC反应的影响因素·····	(96)
三、ADCC的效应机制·····	(98)
(一) 参与ADCC反应的必要因素·····	(98)
(二) ADCC的效应机制·····	(100)
(三) ADCC的遗传控制·····	(102)
四、ADCC的生物学意义·····	(103)
(一) ADCC与抗感染免疫·····	(103)
(二) ADCC与抗体产生的调节·····	(104)
(三) ADCC与器官移植·····	(104)
主要参考文献·····	(106)
第六章 记忆细胞·····	(108)
一、概述·····	(108)
二、免疫记忆应答效应·····	(110)
(一) 对胸腺依赖及非依赖抗原的应答·····	(110)
(二) 对细胞介导的免疫应答·····	(112)
主要参考文献·····	(118)
略语对照表·····	(119)

第一章 单核吞噬细胞

一、概 述

单核吞噬细胞 (mononuclear phagocytic system) 系指血中大单核细胞 (monocytes) 和各组织中的巨噬细胞 (macrophages, M ϕ) 而言。

单核吞噬细胞来源于骨髓干细胞, 经前单核细胞而发育为大单核细胞进入血流。在血中存留约 1—3 天后进入各组

表1-1 单核吞噬细胞发育过程中性状和功能变化^[1]

	骨 髓		血 液	组 织
	前单核细胞		大单核细胞	未成熟巨噬细胞 → 成熟巨噬细胞
大 小	10—20 μ m	10—18 μ m	18—20 μ m	20—80 μ m
增殖能力	++++	+-+++	++	—
核质/胞质	≥ 1	—1	< 1	< 1
溶酶体	+	++	+++	++++
吞噬小体	+	++	++—+++	++—+++
过氧化物酶	++	+	—	—
酯 酶	±	+++	++++	++++
表面皱褶	++	+++	++++	++++
IgG Fc受体	+	++	+++	+++
对玻璃的粘附力	++	+++	++++	++++
吞噬能力	±	+	+++	++++
与淋巴细胞相互作用	±	++	++++	++++

织器官，进一步发育分化为具有不同名称和特征的巨噬细胞，分布于全身各处。如结缔组织中的组织细胞（histiocytes）、肝脏的Kupffer细胞、骨组织的破骨细胞（osteoclasts），神经组织的小胶质细胞（microglial cells）、淋巴结、脾脏、胸腹腔的巨噬细胞等。

单核吞噬细胞的整个生存时间可达数周至数月。在其生命的相当长的一段时期，都是处于不断发育、分化、成熟的过程。在此过程中，为适应新的环境和功能需要，其形态、代谢和生物学功能各方面都在发生不同的变化（见表1-1）。

（一）表面抗原^[2,3]

单核吞噬细胞表面有其特有的抗原成分，用抗单核细胞血清可与淋巴细胞相区别。

近年应用B细胞杂交瘤技术，制备了多种针对粘附细胞的单克隆抗体，用以鉴定巨噬细胞表面抗原或分化抗原。其中具有代表性的如人单核-巨噬细胞分化抗原MO1-4；小鼠单核-巨噬细胞分化抗原Mac1-4等。与此等抗原反应的单克隆抗体，有的在不同程度上亦能同粒细胞、血小板或淋巴细胞发生反应。

一部分单核巨噬细胞表面表达MHC II类基因产物，即Ia抗原。但不同组织巨噬细胞的Ia阳性百分率不同，如表1-2^[2]。

有人证明所有巨噬细胞都能合成Ia抗原，但合成的时期仅占其生命历程中的一个短暂时期，主要是从大单核细胞到早期巨噬细胞这个阶段。因此，Ia抗原并非巨噬细胞的一个稳定标志，小鼠脾粘附细胞有60—70%Ia抗原阳性细胞，但在体外培养7天，Ia抗原自然消失。而免疫或环境因素刺激亦可使其阳性百分数增高，如表1-3^[2]。

表1-2 不同部位巨噬细胞Ia阳性百分率

细 胞 来 源	Ia 阳 性 (%)
腹腔 (常居性)	10—20
脾	50
皮 肤	90
胸 腺	25—30
肺	75
	10 (小鼠)
	80 (豚鼠)
血 液	75 (人)

表1-3 免疫小鼠Ia阳性巨噬细胞百分率的变动

免疫用抗原	攻击用抗原	腹腔渗出细胞 ($\times 10^6$)	Ia阳性 (%)
KLH	—	4.0	2.6
	KLH	4.0	53.2
	Listeria	4.2	10.2
Listeria	—	3.4	26.9
	KLH	4.7	33.3
	Listeria	5.2	59.1

KLH: 钥孔藻血蓝素; Listeria: 李氏杆菌。

免疫动物在收集细胞前 8 天, 腹腔注射抗原攻击。

这种由特异性免疫反应所引起的Ia阳性巨噬细胞比率增加, 经证明是由于受抗原刺激的T细胞在与巨噬细胞相互作用中, 产生一种可溶性介质, 称巨噬细胞Ia补充因子 (macrophage Ia-positive recruiting factor, MIRF),

能在体内诱导渗出液内富含Ia阳性巨噬细胞。给动物注射此因子，可使Ia阳性巨噬细胞，由原来低于10%增高到50%至90%。Ia阳性巨噬细胞在特异性免疫应答中，为活化T细胞所必需（后述）。T细胞活化后，又直接或间接来调节巨噬细胞的Ia表型，因而免疫刺激能在局部或全身调节Ia阳性巨噬细胞的出现。

（二）表面受体

单核吞噬细胞表面有多种受体。其中，Fc受体至少有两种，其一能同IgG 2a结合（FcR1），另一同免疫复合物和IgG 2b结合。亦有报道巨噬细胞还有IgM受体。Fc受体在有抗体参与的巨噬细胞功能，如吞噬作用和抗体依赖细胞介导细胞毒作用（ADCC）中都有重要作用。

巨噬细胞亦有C3受体。此受体可促进巨噬细胞与包被有C3的颗粒结合，但在未被激活的巨噬细胞，其启动吞噬的作用甚微。

此外，巨噬细胞还有为适应各种功能活动所需的多种受体和非特异性淋巴细胞受体、淋巴因子受体、纤维蛋白原受体、乳铁蛋白受体等。

（三）异质性问题

如后述，巨噬细胞有多种功能，而且在各种功能的表达上都表现有细胞群体的异质性（heterogeneity）。例如吞噬能力和杀细胞能力的强弱，对活性物质如LPS、MAF的敏感性，有无Ia抗原和提呈抗原的能力等，都因细胞而不同。因此提出了巨噬细胞是否也有功能亚群区分的问题。为阐明此问题所采取的有力研究手段，一种是在体外使单核吞噬细胞的前体细胞（precursor）增殖为巨噬细胞集落，即

将骨髓细胞培养于含巨噬细胞集落刺激因子 (CSF) 的培养基内, 使生长为纯培养状态的巨噬细胞集落, 大量增殖后检测其功能。另一种是建立可在体外连续传代的性状稳定的多种巨噬细胞株, 对其生理性状和功能进行研究。迄今已获得许多稳定的同质性巨噬细胞株, 其所表达的功能虽各有特色, 但亦有交叉重叠的现象。例如 P388D1 细胞株, 具有 ADCC、辅助 T 细胞增殖 (accessory cell function) 以及产生 IL-1、溶菌酶、多种蛋白酶等生物活性因子等多方面的作用。因此对巨噬细胞亚群的问题, 目前尚不能提出明确的概念。有人认为, 巨噬细胞所表现的多样性和异质性, 和淋巴细胞亚群的概念不同, 乃是同一个谱系细胞, 由于所处分化成熟的多个阶段以及不同环境条件影响的结果。

二、巨噬细胞的成熟、分化和活化^[4]

如前述, 巨噬细胞发源于骨髓干细胞, 发育为大单核细胞循环于血流, 然后进入组织, 最终分化为激活的效应细胞。这一过程可区分为几个明确的阶段, 每一阶段都已证明有一组活性因子诱导相应的改变。这一过程在正常状态下即在进行, 炎症时受到很大促进。与此过程有关的分子几乎全部都是由受刺激的淋巴细胞所产生, 或来自补体活化过程。图 1-1 表示巨噬细胞成熟和有关起诱导作用的分子, 其作用环节的一个假说性模式。作用于巨噬细胞的一些内源性活性分子列于表 1-4^[4]。

表1-4 作用于巨噬细胞的部分内源性物质(4)

物 质	理化性状 (分子量)	功 能 性 质
巨噬细胞集落刺激因子 (CSF)	70,000	促使骨髓细胞形成; M ϕ 集落亦 能诱导 M ϕ 分泌
巨噬细胞生长因子 (MGF)	与 CSF 同	
诱导单核细胞增多因子 (FIM)	18,000—23,000	作用于前单核细胞
淋巴细胞来源趋化因子 (LDCF)	12,000	使 M ϕ 趋化
纤溶酶原激活剂诱导物 (IPA)		刺激纤溶酶原激活剂分泌
巨噬细胞刺激蛋白 (MSP)	100,000	增强扩散和吞噬
Bb 因子	65,000	增强扩散和吞噬
巨噬细胞激活因子 (MAF)	50,000—60,000	增强杀肿瘤和杀菌功能
移行抑制因子 (MIF)	25,000—60,000	抑制移行
可溶性免疫应答抑制物 (SIRS)	与 MIF 相似	
干扰素 (IFN)		I、II 型皆活化 M ϕ
巨噬细胞凝集因子	>100,000	与 MIF 有区别, 体内、体外引 起 M ϕ 集落, 可能是 (纤) 粘蛋白

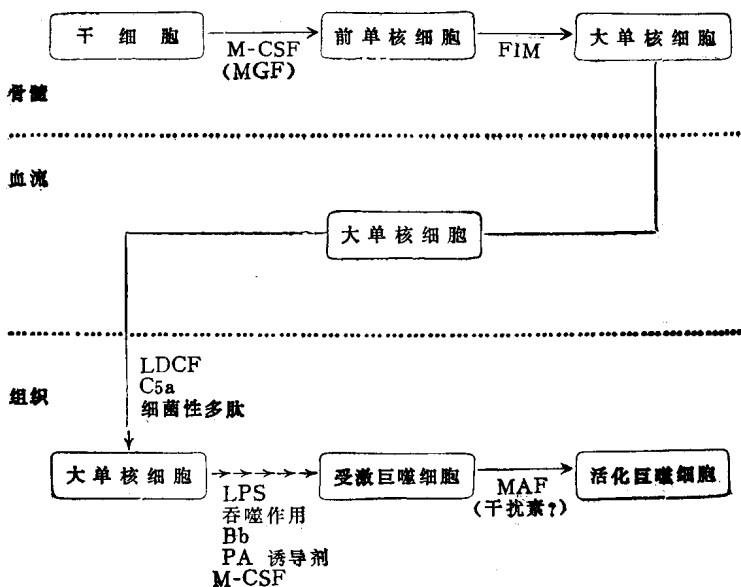


图1-1 诱导单核吞噬细胞分化的信号

(一) 成熟和分化

在巨噬细胞产生的早期，即干细胞成熟为大单核细胞的过程中，有两种活性分子起作用，一为巨噬细胞集落刺激因子（M-CSF），另一为诱导单核细胞增多因子（FIM）。

骨髓干细胞在有CSF存在情况下培养时，将分化为粒细胞或巨噬细胞集落。体外培养试验证明，纤维母细胞产生两种不同的CSFs：粒细胞CSF，分子量为30,000，诱导形成粒细胞集落；巨噬细胞CSF，分子量为70,000，诱导形成巨噬细胞集落。淋巴细胞亦产生具有巨噬细胞CSF活性的分子。另一能促使腹腔巨噬细胞群生长增殖的因子（MGF），与CSF

可能是同一的或非常接近的物质。最近资料表明, CSF除能诱导干细胞增殖外, 它可能也是一种更为一般性的巨噬细胞刺激物, 也可诱导巨噬细胞产生前列腺素和淋巴细胞激活因子(LAF), 即白细胞介素-1(IL-1)。

另一作用于骨髓细胞贮备的因子FIM是在实验性炎症小鼠血清中发现的, 是分子量为18,000—23,000的蛋白质, 无趋化因子活性, 体外无集落刺激作用。它是通过加强前单核细胞转变为大单核细胞而引起单核细胞增多。此因子对外周淋巴细胞和粒细胞没有作用, 所以是特异的。

引起大单核细胞离开骨髓进入血流的刺激因子尚不了解。然而已知有几种物质能诱导大单核细胞作定向性移行(即趋化作用), 从而引起它们离开血流进入组织间隙。这些引起趋化性的物质也主要是炎症过程中产生的, 能使大单核细胞特异地集结在局部。

引起巨噬细胞趋化性的因子包括细菌产物、C5a和一种淋巴细胞来源的趋化因子(LDCF)。一些小分子细菌性多肽对巨噬细胞具有趋化因子活性。另外一些细菌产物, 如从棒状杆菌提取的磷脂也有趋化因子活性。这些趋化因子可能在炎症反应发生之前就能引起巨噬细胞的定向移行。炎症反应一经开始, 一种趋化性补体成分C5a开始形成。C5a分子量15,000, 可由补体的经典途径或替代途径激活时产生, 亦可因纤溶酶或巨噬细胞蛋白酶的有限水解C5而直接产生。来源于淋巴细胞的趋化因子可由促分裂原(mitogen)或抗原刺激淋巴细胞产生, T、B细胞皆能产生, 分子量为12,500, 可能在炎症的较晚阶段发挥作用。

(二) 活化

为了便于观察, 对于大单核细胞分化为巨噬细胞的研究

究,多采用得自腹腔的细胞。血中的大单核细胞刚刚到达腹腔时,在没有炎症性刺激的情况下,尽管要发生某些形态上和生化学的改变,但仍保持一种沉静状态,除溶菌酶外不分泌其他酶类,不释放补体成分,不能杀死肿瘤细胞,其杀伤细胞内微生物的能力亦不及中性粒细胞有效。此即所谓常居巨噬细胞 (resident macrophage)。然而若有炎症刺激,则大单核细胞或常居巨噬细胞就将经历一个胞体增大、代谢活跃的过程,由此形成的细胞称炎症性或受刺激的巨噬细胞。大单核细胞转变为受刺激的巨噬细胞,可能需要几个连续的步骤和信号,这在图 1-1 中是用不连续的一串箭头表示。受刺激的巨噬细胞的某些性状与常居细胞相比较,列于表 1-5。

表1-5 小鼠炎症腹腔*巨噬细胞的某些性状⁽⁵⁾

	常 居 细 胞	炎 症 细 胞
细胞蛋白 ($\mu\text{g}/10^6$ 细胞)	80	130
胞饮速率 ($\text{nl}/10^6$ 细胞/小时)	46	247
吞噬指数 (吞入SRBC数/100细胞)		
SRBC-IgG	600	1,800
SRBC-IgG-C	40	1,000
分泌性酶		
溶菌酶 ($\mu\text{g}/\text{mg}$ 蛋白)	56	47
纤溶酶原激活剂 ($\mu\text{g}/\text{mg}$ 蛋白)	1	800
胶原酶 ($\text{u}/10^7$ 细胞)	0.01	0.15
弹性蛋白酶 ($\text{u}/10^7$ 细胞)	1.8	68
扩散力 (每小时细胞%)	4	>90

* 小鼠腹腔注射硫乙醇酸盐肉汤后 4 天。

总的来说,炎症性刺激引起巨噬细胞发生的变化是细胞变大,扩散加快,一些代谢功能加强,吞饮和吞噬率增高,由C3b介导的吞噬颗粒的能力显著加强,许多酶的分泌增加,而溶菌酶的产生仍保持常居巨噬细胞水平。

许多因子可实验性的在体内产生炎症性巨噬细胞;这些因子包括内毒素、硫乙醇酸盐、豚蛋白胨和矿物油等。它们引起的变化与细菌感染等自然刺激效果相似。诱导巨噬细胞分化的机制较为复杂,一些体外试验对此提供了某些线索。受刺激的巨噬细胞最先表现的性质是快速扩散的能力。体外实验证明,补体激活旁路途径的B因子产物Bb,在诱发巨噬细胞的这种早期改变中有重要作用。因为许多致炎因子都可激发补体活化过程,而且巨噬细胞本身就可分泌B因子,因此这种类型刺激只要有裂解B因子的因素存在,是能够一直维持下去的。另外,巨噬细胞蛋白酶或纤溶酶皆可直接或间接裂解B因子为Bb,而不需消耗更多的补体成分。血清中的另一种刺激因子是巨噬细胞刺激蛋白(MSP),分子量100,000,功能上与Bb相似,能增强巨噬细胞的扩散和吞噬功能。

诱导巨噬细胞分泌的因素很多,抗原-抗体复合物、塑胶粒子、酵母多糖等吞噬性刺激皆可诱导巨噬细胞分泌功能。其他如内毒素以及有关的细菌产物都是强有力的巨噬细胞分泌功能诱导剂。体内两种内源性产物CSF和纤溶酶原激活剂诱导物(IPA)也与促进巨噬细胞分泌有关。纤维母细胞受到非特异性炎症刺激时即可产生CSF,故在特异性免疫应答发生之前就能出现。而IPA是活化T细胞产物,故可能在炎症较晚时期发挥作用。

受刺激的巨噬细胞所表现的其他许多性状,如表面受体数量和功能改变,酶含量和物质代谢的增强,都可通过通常