

免疫学译丛

吴家

免疫学译丛

〔1〕

吴安然 主译

人民卫生出版社

免 疫 学 译 丛

[1]

吴安然 主译

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京市崇文区天坛西里10号)

北 京 印 刷 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 487页 印张 124张

1983年10月第1版 1983年10月第1次印刷

印数: 00,001—75,400

《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》办的更好，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

本册共选登七篇译文,四篇论述免疫调节问题,第一篇介绍杂交瘤技术在区分调节性T细胞亚群上的应用,其他三篇分别介绍胸腺素和干扰素在免疫反应中的应用以及有关IgE抗体合成的调节作用的最新研究。此外,选译了最近区分出来的一组效应因子——单核因子的论文和世界卫生组织专家小组讨论会的报告摘要,文中对生产有效疫苗提供了理论基础和进一步研究的建议。最后一篇是关于嗜酸性粒细胞的文章,鉴于它在免疫反应中的应用常被忽视,特译出以引起重视。

吴 安 然

目 录

1. 人类免疫调节 T 细胞亚群的特征与功能·····	(1)
一、T 细胞的分化·····	(2)
二、成熟 T 细胞亚群的功能·····	(3)
三、T 细胞紊乱的临床表现·····	(9)
四、人类 T 细胞恶性疾病·····	(12)
五、研究 T 细胞亚群的技术在免疫治疗中的 应用·····	(13)
2. 单核因子·····	(19)
一、单核因子的种类·····	(19)
二、单个核吞噬细胞所分泌的其他产物·····	(28)
三、单核因子的生物学意义·····	(29)
3. 胸腺素及其它胸腺激素的研究近况·····	(34)
一、前言·····	(34)
二、胸腺素及其它胸腺激素的化学·····	(35)
三、胸腺素的生物学·····	(49)
四、临床试用·····	(61)
五、胸腺激素用于临床医学的未来展望·····	(70)
4. 干扰素——免疫系统的调节剂·····	(84)
一、前言·····	(84)
二、I 型干扰素·····	(85)
三、II 型干扰素·····	(100)
5. 传染病的免疫识别和效应机理·····	(130)
一、抗体介导的免疫应答·····	(132)

二、传染性疾病中 T 细胞介导的免疫应答	(137)
6. 体外 IgE 抗体应答: 从啮齿动物到人	(142)
一、前言	(142)
二、用于体外 IgE 合成诸系统的差异	(143)
三、有 IgE 特异 Fc 受体 (FcR ϵ) 的淋巴 细胞	(167)
四、调节体外 IgE 应答的诸可溶性因子	(174)
五、结论	(189)
7. 人类嗜酸性粒细胞在宿主防御和组织损伤 中的作用	(211)
一、嗜酸性粒细胞的产生和分布	(211)
二、嗜酸性粒细胞的细胞特性	(215)
三、嗜酸性粒细胞的一般功能	(217)
四、嗜酸性粒细胞与免疫应答的关系	(220)
五、嗜酸性粒细胞与宿主对蠕虫应答的关系	(223)
六、与嗜酸性粒细胞增多有关的人类疾病	(226)
七、结语	(234)

1. 人类免疫调节 T 细胞 亚群的特征与功能

Reinherz EL 和 Schlossman SF

石 镜 译 管远志 校

近年来出现的一些新技术促进了对人类 T 细胞反应机理的精细研究,使我们有可能清楚地了解人类 T 细胞的主要亚群及其功能。这些新技术包括:①在体外,借助于细胞表面标志来鉴定人类 T 细胞亚群的技术;②利用细胞表面标志来分离高纯度的 T 细胞亚群的技术;③鉴定所分离的 T 细胞亚群在体外所表现的功能特征及研究 T 细胞亚群与其他细胞(B 细胞、裸细胞和巨噬细胞等)之间关系的技术;④将 T 细胞亚群在体外所表现的正常和异常的功能特征与体内的免疫反应紊乱相联系起来的技术。

人类 T 细胞具有复杂的功能,除了能识别特异性抗原和实行单一的效应功能而外,还有调节作用。T 细胞可以对可溶性抗原、细胞表面抗原以及多克隆激活剂包括有丝分裂素〔植物血凝素 (PHA) 和刀豆素 A (Con A)〕的刺激发生增殖反应^(1, 2)。在细胞介导的淋巴细胞溶解作用 (CML) 中, T 细胞有杀伤细胞的细胞毒活性⁽³⁾, 并能产生多种可溶性因子^(4, 5), 通过这些可溶性因子去影响其他细胞的功能。T 细胞包括辅助性 T 细胞和抑制性 T 细胞的调节作用可能是它更重要的功能。实际上, T 细胞参与各项免疫调节作用^(6, 7)。

本文报导了作者在 T 细胞分化及功能成熟过程方面的研

究进展和在细胞分化过程中T细胞分化为功能亚群的有关资料。T细胞的不同亚群分别具有诱导(辅助)和细胞毒/抑制功能,这些细胞亚群可以凭借其细胞表面的糖蛋白抗原加以鉴别和分离。

一、T细胞的分化

各种动物的胸腺微环境都是T细胞的分化所不可缺少的。已经明确,骨髓细胞前体(前胸腺细胞)移行至胸腺之后,在胸腺内经过处理而成为功能成熟的细胞,再被输送到外周淋巴器官和血液循环中去^(8~11)。细胞表面抗原的明显差别可作为T细胞个体发生阶段的标志^(12~18)。

在人类,胸腺内最早期的淋巴样细胞缺乏成熟淋巴细胞所具有的抗原;但是,这些细胞带有若干系统的骨髓细胞所共有的抗原⁽¹⁴⁾,这样的细胞约占胸腺细胞的10%,能与两种单克隆抗体(抗T9和抗T10)发生反应,称为第一阶段的细胞。虽然这两种抗体不是对T细胞特异的(这两种抗体与非T细胞系统的正常的、激活的以及恶性的细胞均起反应)^(14,15),但是这些抗体有助于了解在T细胞的个体发生中,细胞表面抗原的演化过程。随着细胞的成熟,胸腺细胞失去T9抗原,保留T10抗原,同时产生由单克隆抗体T6所检出的为胸腺细胞所特有的抗原。随后产生由单克隆抗体T4、T5和T8所检出的抗原。这些细胞处于胸腺细胞分化的第二阶段,带有抗原T4、T5/T8、T6和T10,这类细胞的数量占胸腺细胞的70%。进一步成熟的胸腺细胞失去抗原T6,出现抗原T1和T3,此时为第三阶段。第三阶段的胸腺细胞分为T4⁺和T5⁺(T5亚群细胞具有T8抗原,为简便起见,这一群细胞以T5表示)两个亚群,这

两个亚群细胞此时获得了免疫功能,但是直至胸腺细胞离开胸腺之后才能成为功能完全的细胞⁽¹⁶⁾。胸腺细胞由胸腺移行出来之后,失去抗原 T10 而成为 T1⁺、T3⁺、T4⁺和 T1⁺、T3⁺、T5⁺ 两个细胞亚群,前者是诱导(辅助)性 T 细胞^(17,18),后者是细胞毒/抑制性 T 细胞^(19,20,21)。

大多数胸腺细胞对抗 T1 和抗 T3 抗体的反应性很弱⁽²²⁾,而血液循环中的 T 细胞可与这两种抗体发生较强的反应。具有 T4 抗原的细胞约占外周 T 细胞的 55~65%,而带 T5 抗原的细胞约占 20~30%⁽¹⁸⁾。这两个 T 细胞亚群分别相当于 TH₂ 辅助性 T 细胞和 TH₂⁺ 细胞毒抑制性 T 细胞^(19,23)。成熟 T 细胞的 T4 和 T5/T8 抗原是分别由两个不同的细胞亚群表达的,这一点与第二阶段的胸腺细胞不同。表 1-1 所列出的是用单克隆抗体鉴定的细胞表面抗原及其基本的生化特性^(25~30)。

二、成熟 T 细胞亚群的功能

已经明确,外周 T 细胞分为两个不同的亚群,而 T 细胞的功能是多方面的,因此有必要了解究竟是一个 T 细胞兼有效应功能和调节作用呢,还是某一个亚群的 T 细胞有其特定的功能。对于分离的外周 T 细胞亚群的一系列研究已经证明,后一个假说是正确的,而且证明 T 细胞亚群的区分与细胞表面的特殊抗原有密切的关系。

例如 T 细胞的两个亚群对同种异体细胞表面抗原的刺激都发生强烈的反应,而对可溶性抗原,只有 T1⁺、T3⁺、T4⁺ 亚群细胞能起反应⁽¹⁷⁾。另一些研究资料表明, T1⁺、T3⁺、T4⁺ 亚群细胞对 PHA 的反应比 T1⁺、T3⁺、T5⁺ 亚群细胞强烈,然而两个细胞亚群对 Con A 反应的程度相同。

人类T细胞的主要效应功能之一是能够被HLA-A、-B、-C等抗原所致敏，并发挥有效的特异性的细胞介导的杀伤作用。已经发现，在混合淋巴细胞培养中，经同种异体抗原刺激之后，只在T1⁺、T3⁺、T5⁺亚群中有细胞毒效应细胞^(20, 24)。虽然T1⁺、T3⁺、T4⁺亚群细胞对同种异体抗原刺激表现增殖反应，但是无细胞毒作用。

这些T细胞亚群在它们对于免疫反应的调节作用方面的差别或许更为重要^(6, 7)。T1⁺、T3⁺、T4⁺细胞在T-T、

表 1-1 针对人类T细胞表面抗原
的单克隆抗体

单克隆 抗 体	抗原分子量近似值		能与相应抗体发 生反应的细胞%			单克隆抗体的 商品名称 ^a
	非还原型	还原型	胸腺细胞	T细胞	非T细胞	
抗T1	69k	69k	10 ^c	100	0	OKT1, Leu1
抗T3	19k	19k	10 ^c	100	0	OKT3, Leu4
抗T4	62k	62k	75	60	0	OKT4, Leu3 _a /Leu3 _b
抗T5	76k	30k + 32k	80	25	0	OKT5
抗T8	—	—	80	30	0	OKT8, Leu2 _a /Leu2 _b
抗T6 ^d	49k	49k	70	0	0	NAI/34, OKT6
抗T9 ^b	190k	94k	10	0	0	OKT9, 5E9
抗T10 ^b	37k	45k	95	5	10	OKT10

a. OKT系统单克隆抗体购自Ortho药品试剂公司，Leu系统抗体购自Becton-Dickinson，5E9由国立变态反应和传染病研究所单克隆抗体血清库供应，NAI/34由Accurate化学公司提供。

b. T9和T10抗原不是T细胞的特异性抗原，它们存在于正常的和恶性增殖的非T细胞上^(14, 15)。此外，有一部分外周血T细胞经有丝分裂素刺激之后表现这两种抗原。

c. 10%的胸腺细胞带有高密度的T1和T3抗原，其余的胸腺细胞与抗T1和抗T3抗体不起反应，或反应很弱。

d. T6与β2微球蛋白有关系

T-B 和 T-巨噬细胞的细胞间的相互作用中表现出诱导（辅助）功能。例如，虽然 $T1^+$ 、 $T3^+$ 、 $T4^+$ 细胞经同种异体抗原刺激不转变为杀伤细胞，但是 $T1^+$ 、 $T3^+$ 、 $T5^+$ 效应细胞亚群的细胞毒活性的产生需要 $T1^+$ 、 $T3^+$ 、 $T4^+$ 亚群细胞的诱导作用⁽¹⁷⁾。在这方面，这两个细胞亚群也是与 TH_2^+ 和 TH_2^- 细胞相对应的。 TH^+ 亚群细胞包含细胞毒效应 T 细胞，而 TH_2^- 对于细胞毒活性的产生有辅助作用⁽²⁸⁾。

以上表明， $T1^+$ 、 $T3^+$ 、 $T4^+$ （简称 $T4^+$ ）细胞可诱导 T 细胞与 T 细胞之间的作用。 $T4^+$ 细胞在 T 细胞与 B 细胞之间的作用中也表现辅助功能^(18, 21)。只有 $T4^+$ 细胞能提供自体 B 细胞增殖和分化为分泌 Ig 的细胞所必需的信号。 $T1^+$ 、 $T3^+$ 、 $T5^+$ （简称 $T5^+$ ）细胞不能诱导 B 细胞的增殖和分化。而 $T4^+$ 细胞在美洲商陆有丝分裂素（PWM）刺激⁽¹⁸⁾ 和抗原刺激⁽³¹⁾ 的系统中都能诱导 B 细胞分泌免疫球蛋白。

早期的研究证明，抗原激发的 T 细胞可产生辅助因子，包括淋巴细胞有丝分裂因子（能诱导 T 细胞、B 细胞、裸细胞和巨噬细胞的增殖）和 T 细胞替代因子（replacing factor），该因子可在 T 细胞不存在的条件下激发 B 细胞合成免疫球蛋白。最近发现，只有 $T4^+$ 细胞产生这种特异的辅助因子⁽³¹⁾，这一事实更进一步地说明 $T4^+$ 细胞亚群在免疫反应中的重要性。

上述发现有助于证明 $T4^+$ 亚群细胞在 T-T、T-B 及 T-巨噬细胞的细胞间作用中起诱导作用。而其他一些资料进一步证明，对可溶性抗原发生增殖反应的细胞也局限于诱导细胞亚群。 $T4^+$ 亚群细胞的调节作用不仅仅涉及到淋巴样细胞。已经证明，经抗原激活的 T 细胞能产生一些辅助因子，

该因子在体外表现有调节红细胞系统的干细胞生成的作用。因此,认为 $T4^+$ 亚群细胞在红细胞分化过程中也起重要的作用⁽⁸²⁾。此外破骨细胞激活因子⁽⁸³⁾及诱导纤维母细胞增殖和胶原合成的可溶性因子也都来自经抗原激活的 T 细胞⁽⁸⁴⁾。这些发现提示,人类的 $T4^+$ 诱导细胞亚群具有非常广泛的生物学作用。与此相反, $T5^+$ 亚群细胞具有细胞毒活性和抑制功能,但是缺乏诱导作用^(20, 21)。经 Con A 激活之后, $T5^+$ 细胞能抑制自体 T 细胞在混合淋巴细胞培养 (MLC) 中的反应。此外, $T5^+$ 亚群还抑制 B 细胞产生免疫球蛋白。值得强调的是尽管 $T4^+$ 和 $T5^+$ 两个亚群的细胞对有丝分裂素 Con A 的增殖反应相同,但是经 Con A 激活后,只有 $T5^+$ 亚群细胞表现抑制功能。这些实验结果支持下述观点: $T4^+$ 和 $T5^+$ 两个细胞亚群通过不同的步骤分别执行辅助的和抑制的功能,而与对非特异的多克隆有丝分裂素或抗原的识别和反应所需要的步骤无关。这些实验结果提示, T 细胞亚群表现的特定功能与细胞表面特定的抗原表现型有密切的关系。因此,认为 T 细胞亚群之间的差别在细胞激活之前就存在。

T 细胞的各亚群对于特异性抗原激活后 Ia 样抗原表达的敏感性不同,这一事实为上述论点提供了进一步的证据。某些种动物的免疫调节作用是由细胞之间的信号介导的,这些信号包括主要组织相容性复合体的 I 区产物。人类 Ia 样抗原,最初是用同种异型人血清鉴定的⁽⁸⁶⁾。后来用异种血清⁽⁸⁷⁾和单克隆抗体⁽⁸⁵⁾代替同种异型血清,也证明了人类 Ia 样抗原的存在⁽⁸⁵⁾。在人类, Ia 样抗原存在于 B 细胞、大多数单核细胞和部分裸细胞的表面;静止的 T 细胞检不出 Ia 样抗原^(85, 88)。人类 T 细胞的激活可以导致该细胞开始合

成并在其表面上出现 Ia 样抗原⁽⁸⁹⁾。因此,在 T 细胞表面上 Ia 样抗原的出现被看作特异性 T 细胞激活的标志。在混合淋巴细胞培养中受到同种抗原的刺激,或者经 PHA 或 Con A 刺激之后, T_4^+ 和 T_5^+ 两个亚群的细胞都表现 Ia 样抗原。然而,当 T 细胞受到可溶性抗原的特异性刺激时,只有 T_4^+ 亚群的细胞表现 Ia 样抗原。可见, Ia 样抗原在某一 T 细胞亚群表面的出现取决于激活细胞的刺激物和该亚群细胞对该刺激物的反应性。

T_4^+ 亚群细胞经激活之后,只有其中的一部分(大约 40%)表现 Ia 样抗原。这一现象提示, T_4^+ 亚群本身可能也是不均一的。为了证明这一设想,将经抗原激活的 T_4^+ 亚群细胞分离为 $T_4^+Ia^+$ 和 $T_4^+Ia^-$ 两部分加以分析。发现 $T_4^+Ia^+$ 部分包含有大多数增殖的 T 细胞,这部分细胞的增殖反应多数是非特异性的。用抗 Ia 样抗原的单克隆抗体和补体除去 $T_4^+Ia^+$ 细胞,可引起 T_4^+ 亚群细胞对激活时所用的抗原以及无关抗原的增殖反应减低。此外,还发现只有经抗原诱导的 $T_4^+Ia^+$ 亚群细胞能产生非特异性的辅助因子。60% 的 T_4^+ 亚群细胞不表现 Ia 样抗原,这些细胞对可溶性抗原的增殖反应很弱,也不释放辅助因子。然而,对于 B 细胞最大限度地分泌免疫球蛋白, $T_4^+Ia^+$ 和 $T_4^+Ia^-$ 两部分的 T_4^+ 亚群细胞都是需要的,二者之间有协同作用。

其他一些研究资料也证明了 T_4^+ 亚群细胞的非均一性。据报导,大约有 35% 的 T_4^+ 亚群细胞和 10% 的 T_5^+ 亚群细胞可与大多数活动性青少年型类风湿关节炎患者血清中的抗体发生反应(JRA⁺)。 $T_4^+JRA^+$ 细胞可诱导 T_5^+ 亚群细胞去抑制 B 细胞分泌免疫球蛋白。因此,认为 $T_4^+JRA^+$ 细胞是抑制性的诱导细胞,而 $T_4^+JRA^-$ 细胞是辅助性的诱导细胞(图

1-1)。至于 $T_4^+Ia^+$ 细胞与 $T_4^+JRA^+$ 细胞之间有什么关系，目前尚不清楚。

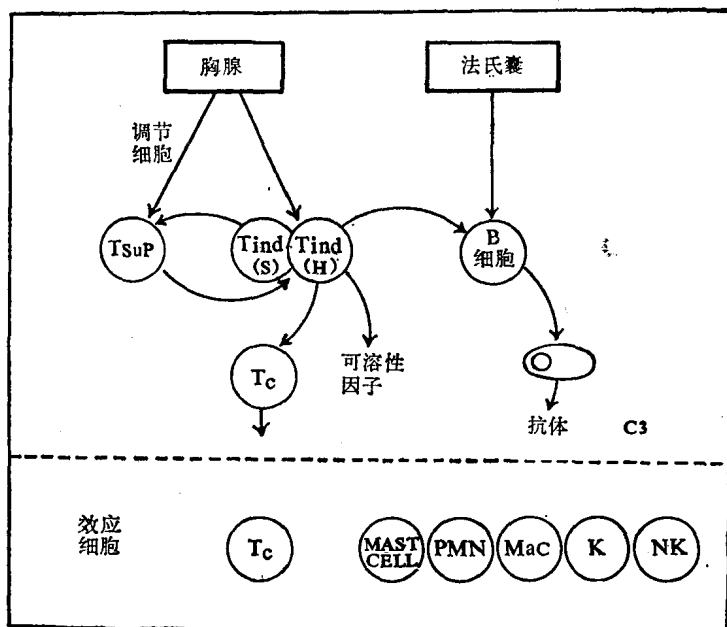


图 1-1 人类T细胞系统

细胞免疫和体液免疫都受 T_4^+ 诱导细胞(Tind)和 T_5^+ 抑制性T细胞(Tsup)的调节。能与活动性青年型类风湿关节炎(JRA)自身抗体起反应的 T_4^+ 细胞能诱导 T_5^+ 抑制性T细胞激活，而 T_4^+ 细胞的另一个亚群(Tind)能诱导细胞毒性T细胞(Tc)的效应功能及B细胞的分化和产生免疫球蛋白。如图所示，许多效应细胞包括NK细胞、K细胞、肥大细胞(MAST CELL)、中性多形核白细胞(PMN)和巨噬细胞(Mac)都受这些调节细胞及其产物的影响。

T4⁺亚群细胞与小鼠的 Ly1⁺2⁻亚群相似,该亚群的细胞通过特异的和非特异的信号来发挥其辅助作用,并且能诱导抑制性细胞的激活⁽⁴²⁾。在细胞的这些功能方面,T4⁺JRA⁺亚群相当于小鼠的Lyt1⁺Qa1⁺亚群⁽⁴³⁾,而T4⁺Ia⁺细胞相当于小鼠的Tyt1⁺2⁻Ia⁺亚群⁽⁴⁴⁾。T5⁺亚群细胞与小鼠的Lyt2,3⁺细胞相似,具有细胞毒和抑制性T细胞的功能。已经证明,T5抗原和Lyt2,3抗原是同源的,而T4抗原与Lyt1抗原是否是同源尚不能肯定。由于人的T4⁺和T5⁺亚群细胞与小鼠的Lyt1⁺2⁻和Lyt2⁺亚群细胞的功能相似,因而推测在小鼠的Lyt1⁺2⁻亚群细胞上存在着与T4抗原相当的物质。根据其他一些细胞表面分子(如免疫球蛋白及主要组织相容性复合体等)的进化规律,决定诱导性细胞亚群和抑制性细胞亚群表现型的抗原的生物化学性质在人类和小鼠之间似乎没有差别。

三、T细胞紊乱的临床表现

作者在本文中提供的一些资料有助于证明根据细胞表面抗原组成来鉴别具有独特生物学功能的T细胞亚群这一理论的正确性。鉴定T细胞亚群的技术已经运用于人类疾病的免疫诊断,不过这仅仅是开始。目前,已经能够鉴别T细胞恶性变的异质性;T细胞成熟过程异常或/和出现未成熟T细胞的疾病;与T细胞缺失有关的疾病;与具有特定功能的T细胞亚群功能平衡失调有关的疾病以及与T细胞亚群激活有关的疾病。

在胸腺内,胸腺细胞在其个体发生的最后阶段才获得免疫功能,所以未成熟的胸腺细胞由胸腺释放出来以及T细

细胞成熟过程的异常，都将引起 T 细胞的分化障碍而导致免疫缺陷。用来鉴别 T 细胞属于分化途径中哪个阶段的技术有助于了解先天性免疫缺陷病的异质性。这方面的明显例子是严重联合免疫缺陷病，该症患者的胸腺细胞可能停留于其分化的第 I 阶段($T10^+$ 或 $T9^+T10^+$) 或者第 II 阶段($T3^+$ 、 $T4^+$ 、 $T5^+/T8^+$ 、 $T10^+$)⁽⁴⁵⁾。只是当病人的细胞是发育晚期的细胞，才能表现出 T 细胞的功能（如混合淋巴细胞培养中的增殖反应）。

许多免疫异常是由成熟 T 细胞亚群的改变引起的。某些继发性无丙种球蛋白血症患者缺乏 $T4^+$ 亚群细胞，但是具有不激发 B 细胞合成免疫球蛋白的 T 细胞。必须将这种特殊情况与那些 T 细胞正常而 B 细胞异常的大多数无丙种球蛋白血症患者区分开^(6,7)。

血液循环中激活的 $T4^+$ 亚群细胞可以引起不同的免疫病理表现，包括形成针对红细胞、白细胞和血小板的自身抗体。已经证明，急性移植物抗宿主反应患者有激活的辅助性 T 细胞。同样，肉瘤、硬皮病和口眼干燥综合征患者也有这样的免疫异常表现。在这些患者，不仅激活的 $T4^+$ 细胞的数量增加，而且其表面出现 Ia 抗原（HLA-D 相关的抗原），这一点与静止的淋巴细胞不同。在人类疾病中，这类激活的 T 细胞并不罕见⁽⁴⁷⁾。某些疾病，例如高丙种球蛋白血症、淋巴细胞增多症、皮肤浸润和肉芽肿以及上述疾病中的纤维变性损伤，是否与激活的 $T4^+$ 亚群细胞有关，正在研究之中。

$T5^+$ 亚群细胞的缺失或者持续激活显然都能导致免疫调节的紊乱。 $T5^+$ 细胞缺失的结果是失去对诱导细胞的控制，而激活的 $T5^+$ 细胞又能抑制免疫反应。已经证明，急性移植物抗宿主反应患者体内有激活的辅助性 T 细胞，而抑制性 T