

传染病学新进展

主编 顾长海
李梦东

Chuanranbingxue

Xin

Jinzhan

2

科学技术文献出版社重庆分社

传染病学新进展

PROGRESS IN INFECTIOUS DISEASE

(第 II 卷)

主 编

顾长海 李梦东

科学技术文献出版社重庆分社

一九九〇年·重庆

责任编辑: 李洁焕 沈锡庚
版式设计: 王 红 潘式文
封面设计: 王 红 周 立
责任校对: 米德敏 刘 鹏 王 红

传染病学新进展(Ⅱ)

顾长海 李梦东 主编

科学技术文献出版社重庆分社 出版
重庆市市中区胜利路132号

新华书店重庆发行所 发行
达县新华印刷厂 印刷

开本: 787×1092毫米 1/16 印张: 21 字数: 519千
1990年11月第1版 1990年11月第1次印刷
科技新书目: 228—391 印数: 1—2500

ISBN 7-5023-1137-8/R·179 定价: 8.90元

C0133786



传染病学新进展

(第Ⅱ卷)

主 编

顾长海 李梦东

编 写 者

第三军医大学	李梦东 向居正 李奇芬 汪耕祥 顾长海 胡仕琦 余曼英 刘思璞
	胡大荣 杨 钢 郝 飞 王志新 何念海 郑 江 张永明 张 瑞
	黄慧利
第一军医大学	骆抗先 梁炽森
第四军医大学	杨为松
南京军区总医院	张泰和 周晓军
北京军区总医院	谢 明
广州军区总医院	郁立群 张亦珍
302医院	张开瑞
空军广州医院	胡肇椿
泸州医学院	余光开
海南省人民医院	贾 杰

前 言

传染病研究发展迅速、日新月异。免疫学成就不断推动着传染病基础和临床研究。白细胞介素、肿瘤坏死因子等免疫介质在传染病发病机理及免疫调控中的作用正受关注；自身混合淋巴细胞反应已成为了解传染病免疫反应及调节各种细胞相互作用的窗口。病毒性肝炎的研究最为注目。HAV分子生物学及甲型肝炎免疫发病机理已有重大进展。HBV分子生物学的研究更加深化；基因转染及转化技术为进一步研究HBV抗原及基因组结构功能等创造了有利条件；外周血白细胞病毒核酸的检出为乙型肝炎功能缺损提供了更有力的证据；免疫耐受机制及自然史的研究对阐明慢性无症状HBV感染的本质有重大意义。HCV的证实和HEV的发现已促使人们将非甲非乙型肝炎明确划分为丙型肝炎和戊型肝炎。对丁型肝炎的重要性又有新认识。甲、乙、丙、丁、戊型肝炎的病理形态学似有自己的特征。对重型肝炎肝性脑病发生机理、亚临床肝性脑病的辨别及酸碱失衡等内环境紊乱的认识不断提高。核酸杂交技术已广泛应用，特异性更强、敏感度极高的多聚酶链反应是病毒性肝炎等传染病病原检测的突破性进展，应用前景广阔。谷胱甘肽S转移酶等血清酶学的研究丰富了病毒性肝炎的酶学诊断。抗病毒及免疫调节疗法的药物日益增多。肝细胞再生因子、表皮生长因子、前列腺素用于重型肝炎的疗效正待评价。国内对流行性出血热及钩端螺旋体病病原学、发病机理、防治措施的研究成绩卓著。与非细菌性传染病作斗争的根本战略是开发高效疫苗，抗独特型疫苗的出现为预防工作提供了新武器。耐药菌株蔓延在细菌性痢疾、伤寒、金葡菌及厌氧菌感染等细菌性传染病表现突出，促使人们不断探索与开发新型抗生素。所有这些新进展都值得我们进一步学习和探讨。

《传染病学新进展》第一卷于1986年出版后，受到读者欢迎。鉴于近几年又有许多新成就涌现，故编第二卷欲加反映，以期促进学术交流。在编写过程中，受到第一、四军医大学，南京、北京、广州军区总医院、302医院、空军广州医院、海南省医院和泸州医学院等兄弟单位专家及同行的大力支持。由于主编者学识限制，本书片面性甚至谬误之处在所难免，恳望同道批评指正。

编者

一九九〇年十月于第三军医大学

目 录

第一章	重要免疫介质—干扰素系统和白细胞介素系统	(1)
第二章	白细胞介素Ⅰ、白细胞介素Ⅱ受体及反应细胞	(15)
第三章	肿瘤坏死因子和传染病	(24)
第四章	自身淋巴细胞混合反应及其在传染病中的应用	(32)
第五章	氧自由基及其在病毒性肝炎发病机理中的意义	(41)
第六章	甲型肝炎病毒分子生物学现况	(46)
第七章	甲型肝炎免疫发病机理概述	(59)
第八章	乙型肝炎病毒分子生物学研究进展	(63)
第九章	基因转染与转化技术及其在乙型肝炎研究中的应用	(83)
第十章	主要组织相容性复合体与乙型肝炎	(93)
第十一章	乙型肝炎病毒在人外周血白细胞中的存在及其意义	(98)
第十二章	慢性无症状乙型肝炎病毒感染	(105)
第十三章	丙型肝炎的研究现状	(112)
第十四章	丁型肝炎病毒和丁型肝炎研究进展	(120)
第十五章	戊型肝炎的研究概况	(132)
第十六章	病毒性肝炎病理形态研究的新进展	(136)
第十七章	肝性脑病的研究现状	(145)
第十八章	重型病毒性肝炎的酸碱失衡	(154)
第十九章	聚合酶链反应及其在病毒性传染病中的应用	(162)
第二十章	血清酶学诊断在肝脏疾病中的应用	(171)
第二十一章	谷胱甘肽S转移酶的研究进展	(179)
第二十二章	乙型肝炎的抗病毒治疗	(189)
第二十三章	肝细胞再生因子研究动态(一)	(196)
第二十四章	肝细胞再生因子研究动态(二)	(202)
第二十五章	表皮生长因子的特性及其促进肝细胞再生的作用	(207)
第二十六章	白细胞介素Ⅰ在传染病治疗中的应用	(216)
第二十七章	前列腺素与传染病	(225)
第二十八章	抗独特型免疫与传染病疫苗	(233)
第二十九章	细菌性痢疾的研究进展	(244)
第三十章	流行性出血热研究的新进展	(255)
第三十一章	伤寒及沙门氏菌感染的研究进展	(270)
第三十二章	钩端螺旋体病的某些进展	(278)
第三十三章	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染研究进展	(286)
第三十四章	厌氧菌感染研究进展	(291)

第三十五章	弯曲菌感染的进展.....	(301)
第三十六章	狂犬病研究进展.....	(307)
第三十七章	感染后脑脊髓炎.....	(318)
第三十八章	疱疹病毒感染.....	(323)

第一章 重要免疫介质——干扰素系统和白细胞介素系统

传染病和炎症反应及免疫反应密不可分,淋巴因子(lymphokines)或细胞因子(cytokines)是炎症反应或免疫反应的重要介质,在传染病发病机理及免疫调控研究中日益受到关注,故了解这些淋巴因子或细胞因子的意义也为现代传染病学临床医师所需要。

淋巴因子一词源于1969年,系指淋巴细胞受刺激后释放的参与免疫反应的非透析性蛋白。到本世纪70年代,淋巴因子一词得到广泛应用,以描述淋巴细胞培养中产生的非免疫球蛋白性物质,这些物质对白细胞各群体可发挥生物效应。鉴于淋巴因子的功能十分复杂,欲对其下准确定义尚有困难。目前所提出的简单定义为:淋巴因子是淋巴细胞产生的非抗体性激素样蛋白或糖蛋白(nonantibody hormone-like protein or glycoprotein)^[1]。各淋巴因子是依淋巴细胞各种产物所发挥的功能而命名的,通常用其缩写进行表达。巴林因子有上百种^[2],属于生物性物质,缺乏免疫学特异性。

所谓细胞因子,其原始定义是“非淋巴细胞释放的淋巴因子样物质”。以后经修正的定义为:“非淋巴细胞分泌的蛋白性或糖蛋白性产物,其功能及理化性质和淋巴因子相同”^[1]。例如单核巨噬细胞分泌的肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)和淋巴细胞释放的淋巴毒素(lymphotoxin, LT)就有十分相似的性质和功能,后者现已改称肿瘤坏死因子 β (TNF- β)。目前还主张把单核巨噬细胞释放的淋巴因子样物质称为单核细胞因子(monokines),将淋巴细胞和单核巨噬细胞以外的其它细胞释放的淋巴因子样物质称为细胞因子^[2],不过实际应用中尚不统一,常把单核细胞因子和细胞因子混用。

一、淋巴因子或细胞因子的一般性质

(一) 基本生化组成^[2]

淋巴因子或细胞因子是一组蛋白或N-糖基化的糖蛋白。过去是从细胞培养上清液中获取,现在已被分子克隆(molecular cloning)所取代。从细胞培养上清液中获取的天然糖基化产物与在大肠杆菌得到分子克隆的非糖基化产物相比,生物活性甚少差别。因此,糖基化的生物学意义尚不清楚。

(二) 分子量范围^[1]

淋巴因子或细胞因子的分子量范围很宽,除影响肿瘤细胞功能的低分子量因子外,分子量一般为10 000~70 000。

(三) 氨基酸序列同源性(homology^[2])

就淋巴因子或细胞因子主要结构而言,同一因子氨基酸序列在种属间的同源性差别可以很大,例如人和鼠间TNF- α 氨基酸序列同源性为79%,而人和鼠间白细胞介素-3(IL-3)氨基酸序列同源性只有29%;非同一因子氨基酸序列同源性在种属间也可以很接近,例如人TNF- α 和TNF- β 氨基酸序列同源性为32%,鼠TNF- α 和TNF- β 氨基酸序列同源性为35%。

(四) 主要生物学作用^[1,2]

淋巴因子或细胞因子的生物学作用十分广泛,包括细胞动力、细胞生长、细胞调节、细胞修复、细胞激活和细胞损伤等效应。特别是在①激活T细胞,②激活B细胞,③促进造血,④细胞毒性,⑤诱导炎症这五方面发挥极重要的影响。

(五) 靶细胞^[2]

淋巴因子或细胞因子的作用对象包括所有炎性细胞。例如粒细胞、单核巨噬细胞及淋巴细胞;修复系统细胞,例如内皮细胞和成纤维细胞等;某些前体性细胞、特质性细胞和异变细胞,例如干细胞、骨细胞及肿瘤细胞等。

(六) 多效性 (pleiotropy)^[2]

有些淋巴因子或细胞因子具有极其广阔的生物活性,可以作用于多种不同的靶细胞,在特定情况下还作用于不同的器官系统。这种奇特的多效性提示,淋巴因子或细胞因子必然在体内受着严格的调控,使其作用局限于体内某些特定部位。有些淋巴因子或细胞因子在体内如不受限制地连续产生,在一定程度上对人体可能有害。

(七) 协同作用^[2]

实验和临床研究证明,各种淋巴因子或细胞因子以相互配合或连锁方式发挥生物效应,呈现明显的协同作用。

二、一些重要的淋巴因子或细胞因子

在参与炎症反应的淋巴因子中,研究最深入者是影响巨噬细胞的淋巴因子^[1]。它们主要包括巨噬细胞移动抑制因子(macrophage-migration inhibition factor, MIF),巨噬细胞趋化因子(macrophage chemotactic factor, MCF),巨噬细胞活化因子(macrophage activation factor, MAF)。有人认为 γ 干扰素就是一种MAF。影响炎性细胞的其它淋巴因子还有嗜碱性细胞趋化因子(basophil chemotactic factor, BCF),嗜酸性细胞趋化因子(eosinophil chemotactic factor, ECF),嗜中性细胞趋化因子(neutrophil chemotactic factor, NCF)及白细胞抑制因子(leukocyte inhibiting factor, LIF)等。

近年发现肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)与传染病密切相关,本书特列专章阐述。

有关造血生长因子(haematopoietic growth factors)的研究,近年发展很快。这些因子的主要功能是调节造血始祖细胞增殖和分化,并促进其功能成熟,也影响成熟细胞的活性。主要造血生长因子包括^[2, 3]:

1. 粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte/macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF) 能在体外促进骨髓细胞中嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞与单核巨噬细胞形成集落;

2. 巨噬细胞集落刺激因子(macrophage-colony stimulating factor, M-CSF) 也称集落刺激因子I(colony stimulating factor-I, CSF-I);能在体外促进骨髓细胞中单核巨噬细胞形成集落;

3. 粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) 能在体外促进骨髓细胞中嗜中性粒细胞形成集落。

这些CSF通过对骨髓造血原细胞的影响,可为机体源源不断地提供炎症反应及免疫反应的前体性效应细胞。

在诸多淋巴因子或细胞因子中,干扰素(interferon, IFN)系统及新近迅速发展起来的白细胞介素(interleukin, IL)系统最引人瞩目,和传染病及免疫缺陷性疾病的关系更加密切,所以本章拟重点介绍干扰素系统及白细胞介素系统的进展概况。

三、干扰素系统

最初认为干扰素是能明显抑制病毒复制的物质,所以“干扰素”一词一直保留至今。然而,已发现干扰素对免疫系统许多环节都有影响,以至在学术界引起激烈争论,有的认为干扰素以抗病毒作用为主,有的认为干扰素的免疫调控作用更重要^[4]。例如在非病毒性病原体感染中,显然谈不上干扰素的抗病毒作用,却能显示出干扰素的免疫调控作用。

(一) 干扰素的命名和分类

依据干扰素的抗原性,分为 α 、 β 和 γ 三种^[3,4]。旧的分类法将 α 干扰素称为白细胞干扰素(leukocyte IFN)和将 β 干扰素称为成纤维细胞干扰素(fibroblast IFN),这种分类法缺乏充分依据,不够合理,因为二者往往可由同一种细胞产生。 γ 干扰素又称免疫干扰素(immune IFN)。目前主张将 α 干扰素和 β 干扰素二者统称 I 型干扰素,将 γ 干扰素称为 II 型干扰素;因为 α 干扰素和 β 干扰素许多特性很相似,而 γ 干扰素不论在生物学及生物化学特性上都与 α 及 β 干扰素完全不同。

α 干扰素由抗原性相关联的 α_1 干扰素、 α_2 干扰素等一组蛋白质构成; β 干扰素系单一的蛋白质,与 α 干扰素抗原性虽有某些关联,但差别较大; γ 干扰素也是单一蛋白质,其抗原性与 α 干扰素及 β 干扰素完全无关^[4]。

不少证据提示,还存在若干其它类型的干扰素,例如证据较充分的是 β_2 干扰素^[6],现称白细胞介素-VI(IL-6)。

有些单核细胞因子,特别是肿瘤坏死因子- α (TNF- α),具有明显的抗病毒活性,按理也应将其看作是干扰素。但有两个问题需要进一步解决:①抗病毒作用可能不是这些单核细胞因子的固有活性,而是通过诱导出一种常规干扰素而间接显示出抗病毒活性,②这些单核细胞因子具有多种功能,抗病毒作用为其固有功能之一。

(二) 干扰素的产生

1. α 和 β 干扰素产生于受病毒感染的细胞^[4] 病毒感染细胞时,即产生和释放 α 和 β 干扰素,以干扰病毒在细胞内复制。目前还不能把凡产生 α 和 β 干扰素的所有细胞都具体罗列出来。

2. γ 干扰素产生于活化T淋巴细胞^[4] 目前公认, γ 干扰素是由T细胞受抗原或丝裂原(mitogen)刺激而活化后产生的。特异抗原为最重要的刺激物,在这种情况下,受刺激的T细胞必须携带适当受体才能产生 γ 干扰素,而且受 II 类MHC(class II major histocompatibility complex, II 类主要组织相容性复合体,例如HLA-DR)限制。多克隆丝裂原,例如植物血凝素(PHA),可以刺激T细胞产生 γ 干扰素。

受病毒感染的细胞产生 α 、 β 干扰素或活化T细胞产生 γ 干扰素后,将它们分泌到细胞外间隙,并向其它细胞弥散,与这些细胞表面特异性受体相结合。 α 和 β 干扰素可结合同一受体, γ 干扰素则结合独自の受体^[4]。当干扰素与受体结合之后,通过第二信使(second messenger),启动细胞核内负责编码干扰素蛋白质的基因——干扰素应答基因(IFN-responsive gene),经转录和翻译而不断产生新的干扰素蛋白质。上述第二信使的本质尚未研究清楚。目前认为,第二信使通过细胞基因组非编码区(noncoding region)的干扰素应答基因核苷酸序列(IFN-responsi-

ve gene nucleotide sequences, IRS), 作用于干扰素应答基因, 从而使后者启动。 α 干扰素和 β 干扰素特异性IRS可能是同一的; 而 γ 干扰素特异性IRS则是独立的。现已绘制出了 γ 干扰素的IRS图谱^[6]。

值得注意的是, IRS不仅在细胞基因组内存在, 而且也可在病毒基因组内出现。如果细胞被含有IRS的病毒所感染, 那么随着病毒的复制, 必然会产生大量病毒IRS聚积在细胞内, 并消耗细胞内干扰素第二信使, 结果使这种病毒对干扰素不敏感^[4], 以致得以在细胞内继续复制。这种情况对形成慢性持续性病毒感染有重要意义。

(三) 干扰素的作用

1. 抗病毒作用^[4] 用干扰素处理过的细胞, 能明显抵御病毒感染, 这是由于诱导或激活了几种细胞酶系统, 这些酶系统能阻止病毒蛋白的合成, 结果在受感染细胞内形成的病毒抗原大大减少。

2. 激活淋巴细胞非特异性细胞毒 学者们早已认识到, 干扰素能激活自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞。最近, 淋巴因子激活性杀伤 (lymphokine-activated killer, LAK) 细胞又受到很大重视。NK细胞极可能是LAK细胞的前体细胞之一, 而 γ 干扰素则是刺激NK细胞活化为LAK细胞的淋巴因子之一。LAK细胞活化的诱导十分复杂, 需要数种前体细胞和数种淋巴因子参加^[4]。

NK细胞和LAK细胞均系介导非特异性细胞毒的淋巴细胞。

3. 激活巨噬细胞 本章前文所述的巨噬细胞活化因子 (MAF), 具有多种功能^[1], 包括①增强巨噬细胞粘附力, ②增强巨噬细胞吞噬功能, ③增强巨噬细胞胞饮活性, ④促进巨噬细胞对葡萄糖胺 (glucosamine) 的摄取, ⑤通过单磷酸己糖短路增强巨噬细胞葡萄糖氧化, ⑥增强巨噬细胞制菌或杀菌活力。现认为MAF就包括 γ 干扰素或实际就是 γ 干扰素^[4]。积累的大量证据表明, γ 干扰素是巨噬细胞杀伤肿瘤细胞的激活因子; γ 干扰素通过激活巨噬细胞而在消除细菌感染中发挥极重要的作用。假若采用 γ 干扰素抗体将实验动物体内的内源性 γ 干扰素中和掉, 就很难清除动物体内的细菌感染, 例如单核细胞增多性李司忒菌 (listeria monocytogenes) 感染^[7]。

4. 调控MHC抗原表达 干扰素能促进细胞表面MHC抗原的表达, 这对T细胞识别侵犯细胞的病毒抗原具有决定性意义。现已肯定, α 干扰素和 β 干扰素能正性调节I类MHC抗原 (HLA-A、B、C) 的表达, 而不能调节II类MHC抗原 (HLA-DR) 的表达; γ 干扰素不仅能正性调节I类MHC抗原的表达, 而且也能正性调节某些类型细胞II类MHC抗原的表达^[4], 这些细胞包括巨噬细胞、星状胶质细胞和成纤维细胞等。干扰素正性调节MHC抗原表达的结果, 是大大增强了T细胞免疫应答的功能。例如预先用干扰素处理靶细胞, 然后以T细胞进行攻击, 可见T细胞介导的细胞毒 (T lymphocyte-mediated cytotoxicity) 显著增强。这种细胞毒既可以是病毒抗原特异性细胞毒 (viral antigen-specific cytotoxicity), 也可以是同种异基因细胞毒 (allogenic cytotoxicity)。另有证据表明, 抗原提呈细胞 (antigen-presenting cells), 例如巨噬细胞等, 经 γ 干扰素处理后, 可以增强辅助性T细胞 (T helper lymphocyte, Th) 的功能^[8], 包括促进Th产生 γ 干扰素。由此可见, γ 干扰素实际上是一种增强T细胞功能及促进 γ 干扰素自身产生的正性反馈调节因子 (feed-back positive regulator)^[4], 从而使 γ 干扰素—T细胞— γ 干扰素形成良性循环, 这对增强病毒感染性疾病的免疫应答, 意义十分深远而广泛。

(四) 干扰素在传染病中的应用

外源性干扰素已广泛应用于临床实践。 α -干扰素和 β -干扰素可局部应用于呼吸道感染, 预防流感病毒A₂和流感病毒B可用本品滴鼻, 每次10 000u, 有较好效果; 也可制成软膏外用, 治疗单纯疱疹、带状疱疹、青年疣、寻常疣等病毒感染。肌肉注射干扰素治疗新生儿巨细胞病毒性脑炎已取得疗效, 治疗疱疹病毒性脑炎的研究也在进行中。

在乙型病毒性肝炎, 通过直接检测血清干扰素水平或间接检测2'-5'寡核苷酸酶活性, 均证明患者体内干扰素水平低下, HBV携带者体内干扰素产生明显不足。自1976年Merigan^[9]初次报告用干扰素治疗乙型肝炎以来, 已有不少设对照与不设对照的临床试用研究, 大多数应用 α -干扰素。经比较各型干扰素的疗效, 未显示出多大差异, 发现 α 干扰素与 γ 干扰素联合应用可使疗效增强。目前国内外单独或联合应用 α -干扰素治疗慢性HBV感染者, 显示可使HBV感染的血清学标志短期转阴, 大剂量长疗程的效果较佳。比较适当的治疗方案为每周给药3次, 疗程3个月, 其成功率与疗程为6个月者相似。成功率一般在30%左右^[10](参见表1—1)。

表1—1 干扰素治疗慢性HBV感染对照研究

治疗方案	HBeAg转阴率		研究者
	治 疗 组	对 照 组	
淋巴母细胞 α -干扰素			
2.5~7.5MU/m ² , 1/日, 28天	2/14(14%)	0/6(0%)	Anderson(1987)
10MU/m ² , 3/周, 6月	6/23(26%)	0/23(0%)	Alexander(1987)
5 MU/m ² , 3/周, 6月	20/29(70%)	8/24(33%)	Mazzela(1988)
重组 α -干扰素			
2.5~10MU/m ² , 3/周, 3~6月	6/32(19%)	0/9(0%)	McDonald(1987)
2.5~5MU/m ² , 3/周, 3月	7/37(19%)	0/23(0%)	Dusheiko(1988)
2.5~10MU/m ² , 3/周, 3~6月	7/45(16%)	0/15(0%)	Lok(1988)
5 MU/日或10MU/隔日, 16周	10/31(32%)	2/14(14%)	Hoofnagle(1988)
2.5~10MU/m ² , 3/周, 3~6月	6/18(33%)	1/6(17%)	Perez(1988)

凡用干扰素有效的病例, 一般在治疗数日后即见HBV-DNA和DNA多聚酶活性下降; 疗效持久者于治疗6~10周因病毒感染的肝细胞受免疫反应的攻击破坏而致血清转氨酶升高、HBeAg转阴和抗-HBe转阳。但较多的慢性病例血清HBsAg继续阳性, 这可能是由于HBV-DNA整合入宿主肝细胞染色体的缘故。无论血清HBeAg自然转阴或经干扰素治疗后转阴, 肝组织活检都显示好转。

干扰素对慢性HBV感染的疗效很可能是通过抗病毒作用加免疫调节作用而实现的。现已肯定干扰素能抑制HBV增殖, 但其抑制作用依赖剂量、疗程和机体细胞免疫状况。干扰素抗病毒环节主要在于抑制HBV核心部分的合成, 所以判断疗效时应着重检测核心部分的HBV标志, 其中包括HBeAg。

机体因素对干扰素疗效有重要影响, 处于免疫抑制状态或免疫缺陷状态者疗效往往不佳。在围产期感染HBV者单用干扰素疗效很差。人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency

virus, HIV) 感染患者用干扰素几乎无效^[10]。

四、白细胞介素系统

自发现PHA能刺激人T淋巴细胞增殖以来,人们陆续发现这种细胞上清液含有多种可溶性“致有丝分裂因子”。1979年第二届国际淋巴因子会议将这些在白细胞间起媒介作用的活性因子命名为白细胞介素。白细胞介素系统是一组由免疫活性细胞分泌的淋巴因子或细胞因子,在机体的免疫识别、应答和调节中,尤其在免疫活性细胞的激活、增殖、成熟、分化及免疫效应细胞功能发挥等方面均起重要作用。白细胞介素在机体生理状态下含量甚微,即使在最佳诱导条件下分泌也很少,给研究工作带来了许多困难。近年来,分子克隆等基因工程技术的蓬勃发展,给白细胞介素系统的理论研究及临床应用带来了生机。白细胞介素cDNA的克隆化和大批量高纯度重组白细胞介素产品的出现为探讨白细胞介素的功能意义创造了条件。科学家们惊奇地发现,白细胞介素系统在体内起着内分泌激素样作用,这些因子通过与自己受体的相互作用,调控其它白细胞介素或其受体的基因活化、产物分泌或表达及功能发挥等来参与机体的免疫调节过程^[11]。

在白细胞介素系统命名之前,这些淋巴因子或细胞因子的名称繁多、混乱的重复;白细胞介素系统的命名,为在国际上广泛深入开展这些淋巴因子或细胞因子的研究提供了统一的标准,加速了各项研究工作的进程。各种白细胞介素新旧名称参见表1—2。

表1—2 白细胞介素新旧名称对照

现 名	缩 写	主要原名	其它原名
白细胞介素 I	IL-1	淋巴细胞活化因子 (LAF)	胸腺细胞增生因子 (TPF), B细胞活化因子 (BAF), B细胞分化因子 (BDF),
白细胞介素 II	IL-2	T细胞生长因子 (TCGF)	胸腺细胞刺激因子 (TSF), 促胸腺有丝分裂因子 (TMF), 杀伤细胞辅助因子 (KHF)
白细胞介素 III	IL-3	多能集落刺激因子 (Multi-CSF)	WEHI-3细胞生长因子, 肥大细胞生长因子 (MGF), p细胞刺激因子 (PSF), 组织胺产生细胞刺激因子
白细胞介素 IV	IL-4	B细胞生长因子 I (BCGF-1) B细胞刺激因子 I (BCSF-1)	B细胞分化因子 γ (BCDF- γ), IgG1 诱导因子, Ia诱导因子,
白细胞介素 V	IL-5	B细胞生长因子 II (BCGF-2)	T细胞生长因子 II (TCGF-2), T细胞替代因子 (TRF), 嗜酸性细胞分化因子 (EDF), B细胞分化因子 μ (BCDF- μ), 杀伤细胞辅助因子 (KHF) IL-2受体诱导因子

(接下页)

白细胞介素VI	IL-6	B细胞刺激因子Ⅱ (BCSF-2) β_2 干扰素 (IFN- β_2)	杂交瘤/浆细胞瘤生长 (HPGF), 肝细胞刺激因子 (HSF) 因子
白细胞介素VⅡ	IL-7	B细胞前体生长 因子 (BpGF)	淋巴细胞生成素-1 (LP-1)
白细胞介素VⅢ	IL-8	粒细胞趋化蛋白 (G-CP)	中性粒细胞趋化因子(NCF), 中性粒细胞激活蛋白 (NAP), 中性粒细胞激活因子 (NAF)

(一) 各种白细胞介素的特性

【白细胞介素I (IL-1)】

IL-1是一种激素样多肽,肽链构型紧密,分子量12 000~18 000;其活性不受MHC约束,似无种属特异性。人IL-1于1984年获得cDNA克隆。

1. IL-1的产生 IL-1主要由活化巨噬细胞产生。其它一些组织细胞如成纤维细胞、内皮细胞、大颗粒淋巴细胞、皮肤角质细胞、活化B细胞、肾小球系膜细胞、星状胶质细胞及小胶质细胞也能分泌IL-1。能刺激巨噬细胞分泌IL-1的物质很多,包括活化T细胞及其分泌的M-CSF、免疫复合物、补体C5a、Gram阴性细菌内毒素、Gram阳性细菌细胞壁酰二肽及外毒素、酵母菌细胞壁酵母聚糖、病毒血凝素及双股RNA、硅结晶、尿酸盐结晶等。

2. IL-1的生物活性 IL-1有极显著的多效性,其效能广泛而复杂,不仅对淋巴细胞有作用,而且对各种非淋巴细胞也有影响。

(1) 在免疫反应中的作用:

①促进T细胞有丝分裂和释放淋巴因子: 特异性抗原对T细胞的激活需要巨噬细胞两个信号,第一个信号是巨噬细胞摄取、加工、提呈抗原,只有活化巨噬细胞才具有这一特性;第二个信号是巨噬细胞分泌IL-1。用非特异性丝裂原PHA刺激T细胞后, T细胞由G₀期进入G₁期,但不发生分裂,只有在IL-1参与下, T细胞才进入S期,发生有丝分裂。IL-1对胸腺细胞的作用较对外周血T细胞更强,这可能因胸腺不成熟T细胞对IL-1更敏感。

一般认为IL-1能刺激辅助性T细胞(Th)释放IL-2和效应性T细胞表达IL-2受体。当携带IL-1受体的Th与IL-1结合,引起Th释放IL-2,并诱导IL-2受体阳性效应性T细胞进入细胞生长周期的S期,发生分裂和克隆性扩增(clonal expansion)。由此可见,IL-2的分泌与效应阶段都必需有IL-1参与。在免疫反应中,巨噬细胞、淋巴细胞、淋巴因子或细胞因子的产生及作用紧密相连。IL-1的许多生物学功能实际上是通过诱导IL-2产生而引起的继发性效应。

②促进B细胞分化: 由休止期B细胞变成分泌抗体的浆细胞须经三个步骤: a、特异性激活, b、增殖, c、分化。IL-1可直接促进B细胞分化成抗体分泌细胞,并诱导B细胞一系列表面受体的表达,也可通过刺激Th的功能而增加IL-2、IL-4、IL-5的产生,间接促进B细胞分化。

在B细胞向抗体分泌细胞分化的早期,加入IL-1抗体,能阻断抗体分泌细胞的形成,提示IL-1控制B细胞早期分化^[12]。

③巨噬细胞既是IL-1的产生细胞,也是IL-1的反应细胞: IL-1作用于巨噬细胞,导致巨噬细胞释放前列腺素E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 及激活巨噬细胞杀伤肿瘤细胞的效应。PGE₂可反过来抑制巨噬细胞产生IL-1,提示巨噬细胞与其分泌的细胞因子间存在自身反馈

调节环路。

④增强NK细胞活性: IL-1能协助IL-2及 γ 干扰素增强NK细胞的功能,此可能与IL-1改变NK细胞对淋巴因子的敏感性有关。

(2) 在炎症反应中的作用: IL-1是炎症反应的主要介质,可激发全身抗感染防御反应,包括引起发热、急慢性炎症反应的各种病理变化、嗜中性白细胞增多、ACTH释放及免疫反应增强。IL-1和内生致热原同由巨噬细胞释放,分子量和等电点均相同,用内生致热原抗体可阻断巨噬细胞释放的内生致热原活性,也阻断IL-1活性,从而证实IL-1就是一种内生致热原。IL-1可刺激骨髓向血液释放嗜中性白细胞,使外周血嗜中性白细胞数量增多和功能增强,以利杀伤病原微生物。

(3) 促进肝脏合成蛋白质: 实验动物证明,注射IL-1可使血清 α_2 球蛋白、纤维蛋白原、甲胎蛋白、C反应蛋白、淀粉样蛋白含量增加数倍至数百倍,这些蛋白主要由肝脏合成,提示IL-1能直接促进肝细胞合成蛋白的功能。

(4) 对间质细胞和嗜酸性白细胞的影响: IL-1可促进滑膜细胞、软骨细胞和成纤维细胞等分泌前列腺素、胶原酶及血浆素(plasmin)等,造成局部胶原组织破坏,同时IL-1又刺激成纤维细胞合成和分泌胶原。

【白细胞介素Ⅱ(IL-2)】

IL-2是一种糖蛋白。人和小鼠IL-2分子量有差异,前者为15 420。鼠IL-2不能使人T细胞增殖,人IL-2则能使鼠T细胞增殖。人IL-2 1983年获cDNA克隆,基因结构及氨基酸序列均已弄清,重组IL-2已有生产。

1. IL-2的产生 IL-2由成熟的T细胞产生。小鼠Ly1⁺细胞是IL-2产生细胞, Ly2,3⁺细胞是IL-2反应细胞。人IL-2产生细胞主要是OKT₄⁺细胞(辅助性/诱导性T细胞, Th/Ti), OKT₈⁺细胞(抑制性/细胞毒性T细胞, Ts/Tc)是IL-2反应细胞。进而证明Th细胞分为两个亚群^[13]: Th₁和Th₂; Th₁产生和分泌IL-2, 也产生和分泌 γ 干扰素及 β 肿瘤坏死因子(TNF- β), Th₂则产生和分泌IL-4及IL-5。

IL-2产生于细胞生长周期的G₁b期。PGE₂对IL-2产生有明显抑制作用,主要是抑制IL-2产生所依赖的细胞生长周期G₁a期向G₁b期转化,而对G₀期向G₁a期转化及IL-2受体表达则无影响。

特异抗原或非特异丝裂原刺激,活化巨噬细胞释放IL-1,是Th₁产生IL-2的两个必不可少的条件。IL-1起着IL-2释放激素的作用。

2. IL-2的生物学活性 IL-2与其反应细胞相互作用的机制是通过细胞膜上IL-2受体(Tac抗原)而实现的。目前发现IL-2受体不仅存在于细胞毒性T细胞(Tc)表面,也存在于NK细胞、胸腺细胞及活化B细胞表面,表明这些细胞都可能是IL-2的反应细胞。

(1) 维持T细胞在体外长期生长: 发现IL-2前,经抗原或丝裂原激活的T细胞在体外只能存活数目;自1976年发现IL-2后,能使T细胞在体外长期传代培养达数月至1年之久,故IL-2原称T细胞生长因子(TCGF)。利用IL-2这种特性,人们已成功地克隆了Tc细胞、Th细胞和NK细胞。

(2) 促进Tc细胞分化增殖: 用高度纯化及重组的IL-2研究证明,IL-2不仅具有维持T细胞长期生长的特性,还具有T细胞分化因子的作用,能使记忆细胞分化成Tc细胞^[14],并诱导其发生分裂和增殖。

T细胞受抗原(或丝裂原)刺激并发生的增殖反应,可分为两个基本阶段^[1]:①抗原依赖性阶段(antigen-dependent stage),抗原结合到T细胞表面受体上,在活化巨噬细胞或IL-1参与下,诱导Th细胞Th₁释放IL-2;②抗原不依赖性阶段(antigen-independent stage),IL-2与Tc细胞表面IL-2受体结合,诱导其进入细胞生长周期的S期,发生克隆性扩增。Tc细胞是免疫反应效应期溶解破坏靶物质的主要效应细胞,其克隆性扩增就放大了免疫应答的效应。

IL-2对Tc细胞的特殊作用,表明它在免疫应答中居有非常重要的地位。

(3) 促进NK细胞增殖:IL-2能维持成熟NK细胞自然杀伤活性并促进其活化增殖,增强其细胞毒性。IL-2又称杀伤细胞辅助因子(KHF)。

(4) 促进B细胞增殖:已发现活化B细胞、Epstein-Barr病毒感染的B细胞及某些B细胞瘤细胞表达IL-2受体(Tac抗原),用抗-Tac可显著抑制IL-2对B细胞的促增殖作用。重组IL-2除能促进B细胞增殖外,还能诱导其分泌抗体。

(5) 诱生干扰素:IL-2能诱导活化T细胞产生 γ 干扰素, γ 干扰素产生细胞在鼠是Lyt2⁺细胞,在人OKT₈⁺细胞 γ 干扰素产量高于OKT₄⁺细胞。IL-2也能诱导NK细胞产生干扰素,产生的滴度与NK细胞增殖数量一致。

【白细胞介素Ⅲ(IL-3)】

从刀豆素A(ConA)激活的小鼠脾细胞培养上清液中发现一种可使淋巴细胞表达20- α -羟固醇脱氢酶(20- α -SDH)的因子^[15],20- α -SDH是T细胞前体分化为成熟T细胞的标志之一,该因子命名为IL-3。IL-3分子量为25 000。其基因与粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)基因定位于同一染色体(第11对)。人IL-3于1987年获cDNA克隆。

1. IL-3的产生 IL-3的产生细胞是Th细胞,Th₁和Th₂均能产生。T细胞丝裂原、特异抗原和同种异抗原都可刺激Th细胞产生IL-3,但和IL-2不同,IL-3的产生不需要活化巨噬细胞等提供IL-1。

2. IL-3的生物活性 IL-3是一种多能集落刺激因子(multi-CSF),除促进T细胞发育外,还能促进多种造血细胞的增殖分化,尤其是未分化的骨髓干细胞。IL-3的这些作用可为机体提供源源不断的免疫效应前体细胞。

(1) 对多能造血干细胞的作用:IL-3在体外能维持多能造血干细胞的培养,不仅使其存活,并可刺激分化增殖,其中包括嗜中性白细胞、巨噬细胞、肥大细胞、巨核细胞及嗜酸性白细胞等的前体细胞分化增殖。在红细胞生成素(erythropoietin)的参与下,IL-3还调节不同发育阶段的红细胞成熟与增殖。

(2) 对免疫活性细胞的影响:IL-3能刺激T细胞前体表达20- α -SDH,使其分化成熟。IL-3还刺激分化良好的肥大细胞及巨噬细胞,使肥大细胞分裂并表达MHC抗原,使巨噬细胞分裂并增强吞噬功能。T细胞、肥大细胞和巨噬细胞都参与免疫反应,可见IL-3对机体免疫系统也有调节作用。

IL-3是通过反应细胞表面受体发挥作用的。其作用通常局限于释放它的活化Th细胞附近。解剖部位不同,IL-3的作用对象各异,在骨髓和脾脏主要作用于造血细胞,在消化道粘膜主要作用于肥大细胞。

【白细胞介素Ⅳ(IL-4)】

IL-4是一种糖蛋白,已获得纯品,分子量为20 000。人IL-4于1986年获得cDNA克隆。

1. IL-4的产生 IL-4的产生细胞是Th细胞Th₂亚群,主要协助B细胞的功能,而与Th₁亚群分泌IL-2、 γ 干扰素,主要作用于T细胞及巨噬细胞显然不同。

2. IL-4的生物活性 B细胞、T细胞、巨噬细胞、肥大细胞及粒细胞均不同程度地表达IL-4受体,提示IL-4对免疫活性细胞及造血细胞具有广泛调节作用。

(1) 对B细胞的作用: IL-4对B细胞的调节是多方面的,包括B细胞的活化、增殖、分化、分泌免疫球蛋白及表达Ⅱ类MHC抗原等。

IL-4既能活化休止期B细胞,也能增强休止期B细胞对活化剂的敏感性。CD₂₃抗原是B细胞活化的标志,IL-4能诱导正常和恶性B细胞表达CD₂₃抗原,这种诱导作用是IL-4所特有的。 α 干扰素、 γ 干扰素、PGE₂及能增加细胞内环-磷酸腺苷(cAMP)的物质对IL-4诱导CD₂₃抗原表达均呈现抑制作用。

IL-4能促进休止期B细胞表面Ⅱ类MHC抗原表达。休止期B细胞用IL-4处理,6小时内细胞表面Ⅱ类MHC抗原显著增加,24小时增加6倍。

IL-4与其它因子联合应用,具有B细胞生长因子的作用,促进已活化的B细胞发生增殖和分化。

IL-4能促进B细胞分化为免疫球蛋白分泌细胞,诱导IgG₁的产生,但抑制IgM、IgG_{2a}、IgG_{2b}及IgG₃的产生。IL-4能诱导正常B细胞分泌IgE,IgE分泌量与IL-4剂量呈正相关。体内注射IL-4抗体能阻断IgE分泌反应,但不能完全阻断IgG₁分泌反应,提示IgG₁产生还存在其它调节途径。 γ 干扰素与IL-4相反,能抑制B细胞产生IgG₁和IgE。

(2) 对T细胞的作用: IL-4也称T细胞生长因子Ⅰ(TCGF-2),能诱导T细胞表面Ⅱ类MHC抗原表达,促进活化T细胞增殖,刺激胸腺细胞增殖分化为Tc细胞。用IL-2选择的多数T细胞克隆能对IL-4刺激发生增殖反应,但T细胞对IL-4刺激发生的增殖反应总比对IL-2刺激发生的增殖反应明显为低,³H-TdR掺入水平仅为IL-2刺激的10%~50%;IL-4和IL-2联合应用有较强的协同效应。多数T细胞克隆用IL-4培育10天后即不再对之起反应,但仍可对IL-2起反应,这表明IL-4发挥效应的持续时间较短,可能要某种激活信号的辅助调节。

(3) 对造血细胞的作用:许多造血细胞表达IL-4受体,提示它们也是IL-4的反应细胞。对骨髓造血细胞的作用类似IL-3,主要是作为协同刺激因子,与其它集落刺激因子一起,刺激骨髓粒细胞前体、红细胞前体及巨核细胞前体增殖和分化,形成集落(colony)。

【白细胞介素V(IL-5)】

早年在诱导脾细胞产生抗体的实验中,发现T细胞对B细胞的调节作用可被T细胞上清液取代,后称其内所含的活性物质为T细胞替代因子(TRF)。继而证明TRF、B细胞生长因子Ⅱ(BCGF-2)和嗜酸性白细胞分化因子(EDF)实属同一物质^[16],今称IL-5。IL-5是一种酸性糖蛋白,分子量50 000~60 000。人IL-5于1986年获cDNA克隆。

1. IL-5的产生 IL-5的产生细胞是Th细胞Th₂亚群,与IL-4产生细胞相同。

2. IL-5的生物活性 IL-5的功能主要是诱导B细胞生长分化、T细胞和B细胞IL-2受体表达及嗜酸性白细胞分化增殖。

(1) 诱导B细胞增长: Th细胞分泌的淋巴因子中,能诱导B细胞生长的因子包括IL-2、IL-4和IL-5。它们可能作用于B细胞生长的不同阶段,如IL-4作用于幼稚细胞,IL-5作用于记忆细胞。

(2) 诱导B细胞分化: IL-4能诱导B细胞表达IL-2受体,分化为免疫球蛋白分泌细胞,