

细胞免疫学研究进展

林飞卿 章谷生 主编

人民卫生出版社

细胞免疫学研究进展

林飞卿 章谷生 主编

叶 敏	叶天星	匡彦德	
朱 忠	刘明章	陈仁溥	
何球藻	余传霖	沈美玲	
吴 玥	林飞卿	郑子颖	编写
闻玉梅	章谷生	曾令琰	
葛锡锐	翟世康	臧人杰	
瞿志祥			

人 民 卫 生 出 版 社

细胞免疫学研究进展

林飞卿 章谷生 主编

人民卫生出版社出版

外文印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 13 $\frac{3}{4}$ 印张 3插页 296千字

1980年3月第1版第1次印刷

印数：1—10,150

统一书号：14048·3792 定价：1.25元

前 言

近十几年来免疫学有非常迅速的发展，在细胞免疫学方面尤其如此，内容丰富，文献浩瀚，学习起来常常顾此失彼，不易看到全貌。上海等地几位免疫学工作者有鉴于此，组织起来，结合自己的研究专题，就细胞免疫学中的若干主要问题，收集近几年来国外资料加以分别综述，汇集成《细胞免疫研究进展》一书，以供有关读者参考。

解放以来在党中央正确领导下，出版了不少学科的进展，深受读者欢迎。免疫学也出过几本进展，在当时的情况下起了一定的作用。但近二十年来，细胞免疫学已形成一个独立的分支，其内容涉及细胞生物学、分子生物学以及临床免疫学，本书就是从这几个角度出发编写的，这对免疫学工作者、医学院校师生、临床医务人员以及其他渴望了解细胞免疫研究进展的同志们可能有所帮助。

我们希望在本书问世之后，不断有新的这一类进展刊出，望同道们和出版界同志共同努力。

谢 少 文

1979 年春

目 录

淋巴细胞的发育成熟·····	1
淋巴细胞的表面标志·····	18
人体 T 淋巴细胞的绵羊红细胞受体与 E 花环的形 成·····	33
人体 T 淋巴细胞 E 花环的类型与临床意义·····	50
人体 T 淋巴细胞 Fc 受体与亚群细胞(T_M 和 T_G)·····	83
检测人和实验动物淋巴细胞亚群的细菌吸附试验·····	99
人体 B 淋巴细胞膜表面免疫球蛋白 (SIg) 的检测 和应用·····	112
淋巴细胞表面的补体受体·····	129
检测人体 B 淋巴细胞的小鼠红细胞花环试验及其 临床意义·····	150
豚鼠 T 和 B 淋巴细胞的检测和应用·····	162
抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用和 K 细胞·····	177
巨噬细胞与免疫应答·····	198
巨噬细胞与淋巴细胞在免疫应答中的相互关系·····	214
抑制性细胞和免疫调节·····	229
抗个体型抗体和免疫调节·····	242
小鼠 H-2 复合体中的 I 区基因和 Ia 抗原在免疫 反应中的作用·····	251
免疫反应中细胞的相互关系与 Ir 基因的控制·····	263
细胞免疫的遗传控制·····	276
人类白细胞第一 (HLA) 系统及其临床意义·····	296

结核迟缓型变态反应与免疫的关系·····	317
乙型肝炎的细胞免疫反应·····	328
免疫药物研究的进展·····	339
常用佐剂种类和作用机制·····	377
环磷核苷酸对免疫反应的调节作用·····	397

淋巴细胞的发育成熟

林 飞 卿

一、淋巴细胞的发育前期·····	3
二、淋巴系统的发育后期·····	4
(一) 禽类中 T 和 B 细胞的发育成熟·····	4
1. T 细胞在胸腺中发育成熟·····	5
2. B 细胞在法氏囊中的发育成熟·····	6
(二) 哺乳类中 T 和 B 细胞的发育成熟·····	7
1. T 细胞在胸腺中的发育成熟·····	7
2. B 细胞的成熟场所·····	8
(三) 人类中 T 和 B 细胞的发育成熟·····	8
三、T 和 B 细胞在周围淋巴组织中的分 布与继续成熟·····	10
四、胸腺激素·····	13
五、小结·····	14
参考文献·····	15

自六十年代初期发现淋巴细胞具有免疫活性以来，对该群细胞的发育过程进行了大量研究。实验累积的资料有助于阐明免疫学中许多基本的问题，诸如淋巴细胞如何获得免疫活性，机体如何对自身组织细胞具有耐受性，免疫缺陷病的性质和治疗等。

脊椎动物的淋巴系统可分为二个组成部分，即专司细胞

免疫的 T 细胞和专司体液免疫的 B 细胞。它们都起源于胚胎卵黄囊中的造血干细胞。后者有很大分化潜力，能发育成为各种血细胞的前身和淋巴样干细胞。在胚胎的肝脏中，淋巴样干细胞发育成为前 T 细胞和前 B 细胞，然后分布到胸腺和法氏囊（禽类）或类同组织（哺乳类）中，分别成熟为 T 细胞和 B 细胞（图 1）^{〔1〕}。

每一发育阶段都有一或几种诱导因子，但是，这些诱导因子是什么？目前仅知胸腺中有几种激素，如胸腺素、胸腺生成素等，能促使前 T 细胞转化为成熟的 T 细胞。

研究淋巴细胞发育所用的实验动物主要是禽类和小白鼠。禽类的特点是具有 B 细胞成熟的器官——法氏囊。小鼠代表哺乳类动物，虽无法氏囊，但其优点是品系多，而且目前已弄清许多品系小鼠的免疫特性、淋巴细胞的表面标志及其功能，从而为进一步研究人的免疫系统提供了很大方便。

阐明淋巴细胞的表面标志，在研究淋巴细胞的发育中起着重要的作用。表面标志包括表面抗原和某种受体，如小鼠 T 细胞表面的 θ (Theta 抗原，又称 Thy-1 抗原) 和 B 细胞的膜免疫球蛋白 (SIg) 受体，对于识别小鼠的 T 和 B 细胞有实用价值。表面标志系在一定发育阶段中才出现，随着淋巴

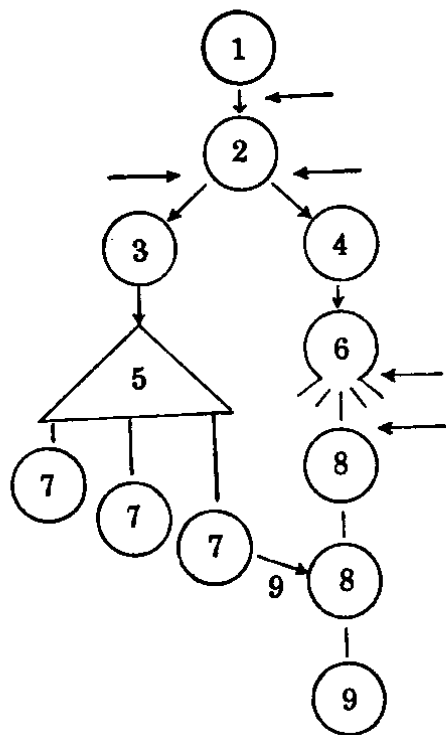


图 1 淋巴样细胞的发育阶段
1. 造血多能干细胞 2. 淋巴样干细胞 3. 前 T 细胞 4. 前 B 细胞 5. 胸腺 6. 法氏囊 7. T 细胞 8. B 细胞 9. T 和 B 细胞协作 → 表示体内激发因素

细胞的进一步发育,可以获得新标志和失去旧标志。例如,小鼠的前T细胞具有 TL(胸腺白血病相关抗原)和 θ 抗原,成熟为T细胞时失去 TL 抗原, θ 抗原量减少,同时获得 Ly 抗原。这样,就有可能根据表面标志的种类来追踪淋巴细胞的发育阶段及其在体内的转移。

为了叙述方便起见,现将淋巴细胞的发育分为前期和后期,发育前期指自卵黄囊中多能造血干细胞开始一直到进入胸腺和法氏囊前的阶段。这一时期的淋巴细胞尚未形成表面标志,以致研究所得资料较少。在发育后期表面标志和免疫活性逐一出现,因此研究较易,资料较多。

一、淋巴细胞的发育前期

现已证实,哺乳类动物的淋巴细胞起源于胚胎卵黄囊血岛中的造血多能干细胞,以后转移至胚肝与脾,最后定位于骨髓中。出生后骨髓是干细胞的主要来源,但在一定程度上肝与脾仍有造血活力。

淋巴细胞最早在胚胎卵黄囊中生长,可根据形态学加以研究观察。造血多能干细胞体积大、单核、呈嗜碱性,无表面标志,由此分化出来的各种血细胞(红细胞、粒细胞或单核细胞和巨核细胞)前身与淋巴样干细胞,均位于血小岛内。

继卵黄囊之后,胚肝与脾是干细胞发育增殖的场所,但所产生的细胞仍无表面标志。用胸腺激素等能提高细胞内的环磷腺苷(cAMP)^[2],在体外处理胚肝或脾细胞,能诱导细胞生成 θ 抗原,说明它们已是定向转化为T细胞的前身细胞,即前T细胞。前T细胞进一步成熟为T细胞,必须在胸腺中进行。

前B细胞也可在小鼠胚肝中发现。在12日胚龄的小鼠

的肝中，用免疫荧光法检查胞浆内含有免疫球蛋白的细胞，其性质为 IgM，是前 B 细胞^[2]。在第 17 日胚龄的胚肝与脾中已可看到膜免疫球蛋白 (SIg)，是前 B 细胞进一步发育的标志，体外培养也证实胚肝和脾中存在着前 B 细胞。在小鼠胚肝或脾的体外培养物中加入抗 IgM 的重链抗血清(抗 μ 链抗血清)可以完全抑制此类细胞。这种抑制作用仅要求低浓度抗 μ 链抗血清，为不可逆性。抗 μ 链抗血清对成鼠的淋巴结和脾细胞也有抑制作用，但要求较高浓度的抗血清，且呈可逆性。

在胚胎晚期与出生后，骨髓是多能干细胞的主要来源。在平时少量干细胞不断流入胸腺和法氏囊，然后分布至周围淋巴组织，以补充免疫活性细胞。用非致死性射线处理小鼠，可破坏全身的淋巴细胞，但如遮盖一部分肢体，则全身的淋巴器官可由骨髓获得干细胞而且很快恢复。

二、淋巴系统的发育后期

指淋巴细胞进入胸腺和法氏囊(一级淋巴器官)后直至分布到周围淋巴器官(二级淋巴器官)为止。此时淋巴细胞不仅已有各种表面标志和免疫活性，而且 T 和 B 细胞各有自己的成熟器官，即胸腺与法氏囊，这对于研究二个淋巴细胞系统的发育成熟及其在免疫中的地位十分有利。例如在小鼠初生期摘除胸腺^[3]，则细胞免疫(如迟缓型变态反应，移殖排斥和植片抗宿主反应)不能很好发展。新生小鸡摘除法氏囊^[4,5]，则体液免疫丧失。从这些动物实验和人类中的各种原发性免疫缺陷病的表现，确证了人类、哺乳类动物和禽类的淋巴系统都有二个组成部分，即 T 与 B 细胞。

(一) 禽类中 T 和 B 细胞的发育成熟

1. T 细胞在胸腺中发育成熟 胸腺是体内最早形成的淋巴器官,其基质由上皮细胞组成,能合成与分泌胸腺激素。后者的功能是促使前 T 细胞发育成熟为 T 细胞与分泌到血流中去,影响胸腺后 T 细胞的进一步成熟与分化。

胸腺的实质可分为以上皮细胞为支架的皮质和由上皮细胞衍化而来的网状细胞的髓质。在胚胎后期胸腺中充满了大量淋巴细胞。存在于皮质中的淋巴细胞体积大、嗜碱性,无免疫活性,增殖极速,大部分在其中死亡,为不成熟的 T 细胞,髓质中的淋巴细胞数量少,体积小,有免疫活性,为成熟的 T 细胞。网状细胞能分泌胸腺激素。

关于胸腺中的淋巴细胞的来源,长期以来多数学者以为是从上皮细胞演化而来。1967 年 Moore 和 Owen^[6]将孵育 4 天的鸡胚,在蛋壳上打孔,使二个鸡胚的卵黄囊贴近,几天后在卵黄囊贴近处发生血管连结,终于建立了统一的循环系统。胚龄第 14~16 天胸腺中已充满了淋巴样细胞。如果连体生活的二个鸡胚是一雄一雌,就有可能依据迅速增殖胸腺细胞的染色体数量来判断其来源,结果证明部分胸腺细胞来自另一鸡胚,从而证实了胸腺细胞系来自血流中的前 T 细胞。

为了观察干细胞迁入胸腺的日期,自不同孵育日期的鸡胚取胸腺作体外培养,至少可维持 6 天。结果发现取自第 6 日或更早胚龄的鸡胚胸腺,在体外培养过程中始终不出现淋巴样细胞。取自孵育第 7 日或以后的胸腺,见有体积大、嗜碱性的单核细胞,经培养后数量很快增多,说明干细胞是在胎龄第 6~7 天迁入胸腺。胎龄第 14 日的胸腺细胞能与业经放射性同位素标记的鞭毛素相结合,表示该胸腺细胞已开始出现免疫活性。由此可见,在鸡胚孵出前多天, T 细胞已经

成熟，然后由血流分布到周围淋巴组织中，参与细胞免疫反应。

2. B 细胞在法氏囊中的发育成熟 法氏囊位于总泄殖腔末端上方(图 2)，在胚龄第 5 日出现，与胸腺相似，主要由上皮细胞组成^[7]。干细胞于胚龄第 12 日迁入，为嗜碱性体积大的淋巴样细胞，以后迅速增裂与分化成小淋巴细胞^[8]。隔 1~2 天后用免疫荧光法可看到带 SIgM 的淋巴细胞，再隔几天，少数细胞表面出现 SIgG。

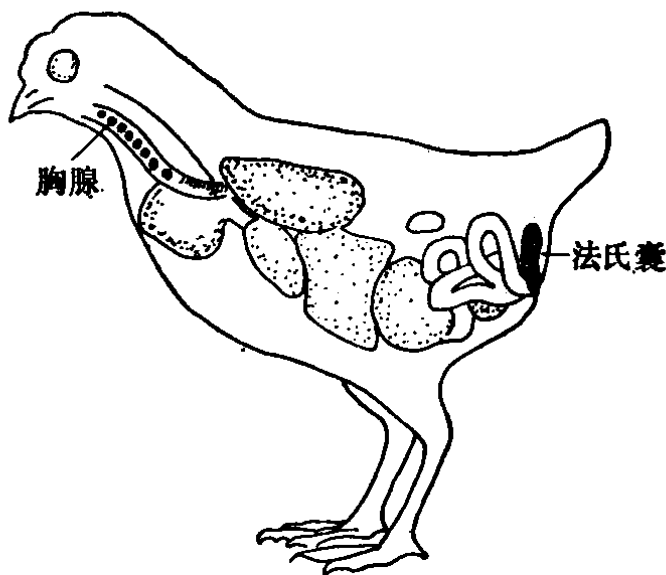


图 2 小鸡的胸腺和法氏囊

如果在 B 细胞离开法氏囊分布至周围淋巴器官前切除法氏囊，则小鸡不形成免疫球蛋白^[9]，在这以后作摘除手术，小鸡可产生浆细胞和血清免疫球蛋白，并可使正常体液免疫功能维持几个月至几年。在 SIg 发展过程中摘除法氏囊，如此时已出现 SIgM，但 SIgG 尚未出现，动物仅能形成 IgM，不产生 IgG；在孵出后立即切除，则小鸡不产生 IgA。以上资料说明，携带 SIgA 细胞系来自携带 SIgG 细胞，而携带 SIgG 细胞则来自携带 SIgM 细胞，但每一 B 细胞是否发展

成为携带 SIg M或 SIgG 或SIgA 细胞,看来是淋巴细胞发育过程中所预定的。

(二) 哺乳类中 T 和 B细胞的发育成熟

1. T 细胞在胸腺中的发育成熟 小鼠胚胎期T细胞的成熟过程与所在器官基本上与禽类同。自不同胚龄小鼠取胸腺作体外培养,证实前T细胞于胎龄第 11~12 日迁入胸腺,开始分化。它们先在皮质中增殖,呈形大、嗜碱性单核细胞,后向髓质推进,细胞体积逐渐变小,并出现免疫活性。前者为幼稚型,后者为成熟型,二者的比例,分布与特性如表 1^[10]。

表 1 小鼠淋巴细胞的亚群和某些特性

亚群	部位	比例 %	表面抗原		免疫活性		
			θ	TL	GVH①	PHA②	MLR③
幼稚	皮质	95	++	+	±	±	±
成熟	髓质	5	+	-	++	++	++

- ① GVH=植片抗宿主反应
- ② PHA=由 PHA 引起的淋转反应
- ③ MLR=混合淋巴细胞反应

从表 1 中可见幼稚型胸腺细胞有 TL 与 θ 二种抗原,而成熟型失去 TL 抗原, θ 抗原减少,并出现一种新抗原,称 Ly-1、2、3 抗原^[9]。进一步成熟时,有些细胞可失去 Ly-1 或 Ly-2、3。当 T 细胞离开胸腺定位于周围淋巴器官(淋巴结、脾脏等),50% 细胞含有 Ly-1、2、3,30% 含有 Ly-1 和 10% 含有 Ly-2、3。将 T 细胞用抗 Ly-2、3 或抗 Ly-1 血清和补体处理,使仅剩 Ly-1 或 Ly-2、3 细胞,可证实 Ly-1 细胞是辅助性 T 细胞,而 Ly-2、3 是抑制性 T 细胞与细胞毒 T 细胞。

成鼠切除胸腺后，Ly-1 和 Ly-2、3 细胞受影响不大，而 Ly-1、2、3 细胞则对胸腺切除术很敏感。目前尚不知 Ly-1、2、3 细胞是向 Ly-1 或 Ly-2、3 型发育的过渡型细胞或者是另一亚群。由上可见，一级淋巴器官中 T 和 B 细胞的发育分化不依赖于抗原的刺激。

2. B 细胞的成熟场所 哺乳类动物没有法氏囊，由于法氏囊是 B 细胞的成熟器官，许多学者曾在实验动物体内寻找类似器官。曾一度有人认为家兔的肠道相关淋巴组织，包括小肠壁集合淋巴组织，弥散性淋巴组织，阑尾和扁桃体是法氏囊的类似器官，但最近已被否定^[5]。其理由是法氏囊属一级淋巴组织结构，而肠道相关淋巴组织属二级淋巴器官。一级淋巴组织结构的特点是内部淋巴细胞增殖迅速，不依赖抗原的刺激和器官内部不出现免疫反应现象。二级淋巴器官内的淋巴细胞仅在抗原刺激后才增殖，具有免疫反应特征。近年来研究证实，含有造血多能干细胞的场所都可产生 B 细胞^[11、12]，如人和哺乳类动物的胚肝和脾，以及出生前后的骨髓。新近已有人成功地用小鼠的胚肝和成鼠的骨髓细胞在体外培养中观察到干细胞逐步分化成 B 细胞的过程。

(三) 人类中 T 和 B 细胞的发育成熟

人类中 T 与 B 细胞的发育成熟，基本上与小鼠相似，以下仅对 T 细胞成熟过程中功能的出现作些补充。用 5~19 周胚龄的人胚胸腺细胞观察对于 PHA 反应出现时间，发现此反应于胚龄第 10 周即可在胸腺中测出，外周血和脾淋巴细胞于 2~3 周后才形成，骨髓和肝中淋巴细胞对 PHA 无反应。

PHA 和 MLC(混合淋巴细胞培养)均可刺激 T 细胞，但反应细胞种类不同^[9]。MLC 可用于测定 T 细胞的免疫活性，

同时还可以测定组织相容性抗原的出现时间。胚胎胸腺、肝，偶而脾细胞能对正常成人的淋巴细胞均起反应。以后发现胚肝淋巴细胞对 PHA 和 MLC 的反应可以分开，即对 MLC 的反应出现比对 PHA 的反应早，说明前一种反应较为古老。在人胚的研究中，肝细胞对 MLC 的反应开始于 7½ 周，这是胚胎中最早出现的免疫反应，此时胸腺中尚无淋巴细胞。

人类血清中有五种免疫球蛋白，其中 IgD 的含量甚微，但 B 细胞膜上却有大量 IgD^[13、14]。B 细胞上最早出现的 SIg 是 IgM，以后生成 IgD，这二种抗原可以单独或同时存在。当 B 细胞在抗原刺激下，进一步发展成为携带 SIg 受体或 SIgA 时，SIgD 即消失。对于幼稚 B 细胞(指尚未接触抗原的 B 细胞)可携有二种 SIg，在转化成为形成 IgG 细胞时，SIgD 必须先消失。这一事实曾引起学者们的极大兴趣，并进行了大量研究，终于得出一个概念，即 IgD 是一种特殊

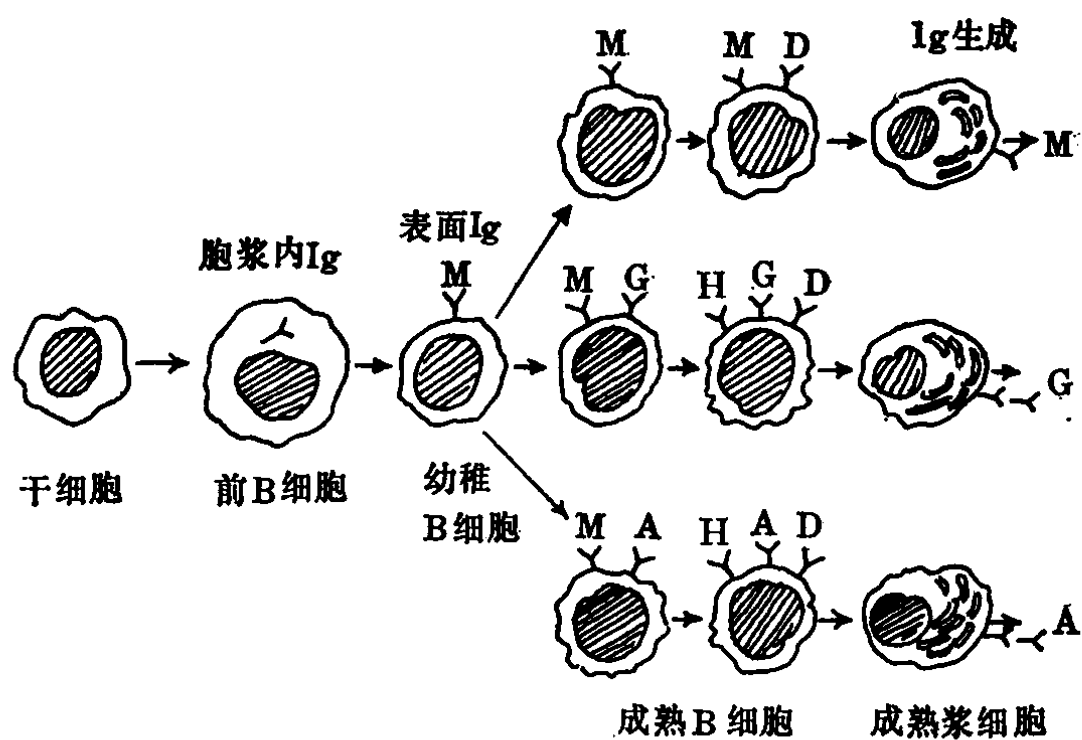


图 3 B淋巴细胞的个体发育

的细胞膜受体。它们的出现能导致 B 细胞获得稳定性，不致因抗原的刺激而形成耐受性，而是分泌 IgM。但是在 B 细胞进一步分化为形成 IgG 细胞时，SIgD 的存在成为一种障碍，必须将其除去。B 细胞的分化有如下四个阶段。

1. SIgM 接触抗原后易生成耐受性
2. SIgM + SIgD 接触抗原后能产生 IgM 型抗体
3. SIgM + SIgG 接触抗原后常转化成记忆细胞
4. SIgG 接触抗原后形成高亲合力抗体

在正常成人血液中，处于第一、二阶段的细胞占多数，说明多数 B 淋巴细胞是处女细胞 (Virgin B Cells)。

三、T 和 B 细胞在周围

淋巴组织中的分布与继续成熟

T 和 B 细胞在周围淋巴器官中的分布不同。T 和 B 细胞离开一级淋巴器官后随血流分布到周围淋巴器官，即脾脏、淋巴结、肠道相关淋巴组织等处，T 细胞分布到淋巴结的付皮质区又称胸腺依赖区，B 细胞出现在浅皮质的滤泡和髓索

表 2 T 与 B 细胞在各种淋巴组织中的分布

器官与体液	T 细胞 %	B 细胞 %
胸 腺	95~100	<1
胸导管	80~90	10~20
外周血	70~80	20~30
淋 巴 结	75~85	15~25
脾 脏	30~40	60~70
骨 髓	少 数	多 数

上，称非胸腺依赖区。在脾脏中，T细胞存在于白髓中，B细胞在白髓的滤泡中和脾髓中(图4)。在不同外周淋巴器官中，T和B细胞的比例不同(表2)^[15]。

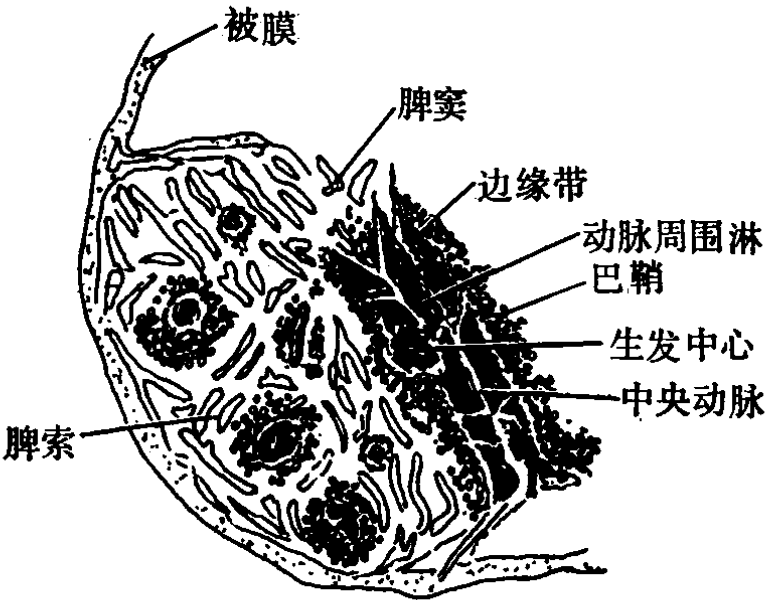


图 4 脾脏结构示意图

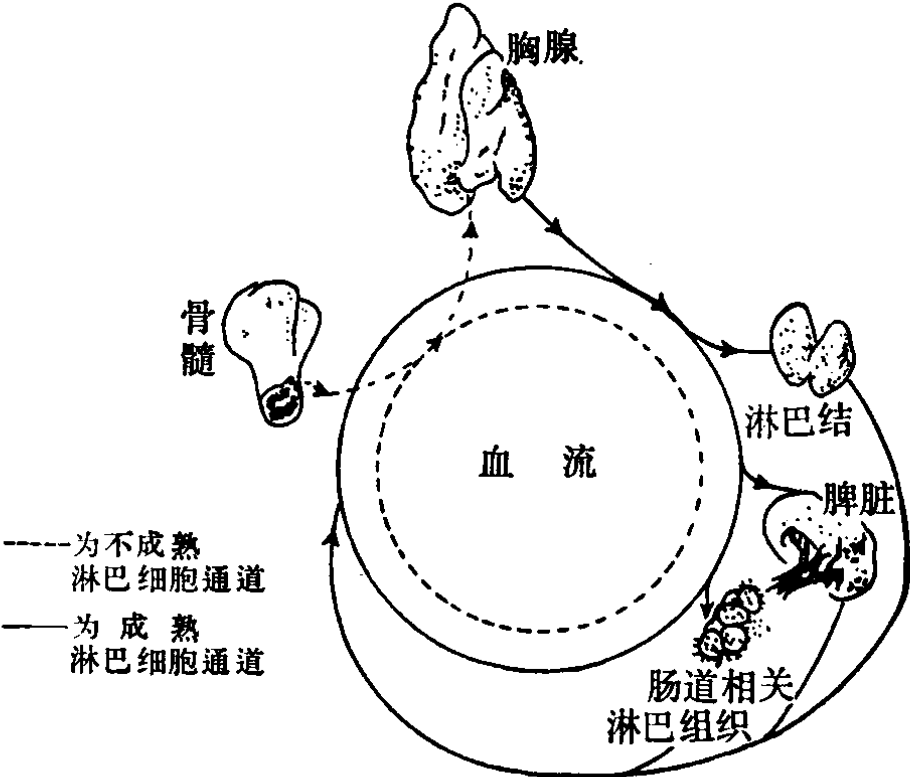


图 5 淋巴细胞在体内循环示意图