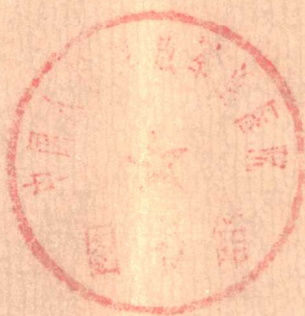


中
毒
免
疫
机
理

〔美〕 I. 格林 S. 科恩 R.T. 麦克罗斯基 主编

肿瘤免疫机理



科学出版社

科

R730.3/c17

肿 瘤 免 疫 机 理

〔美〕I. 格林 S. 科 恩 主编
R. T. 麦克罗斯基

叶庆炜 等 译

姚 鑫 校

科 学 出 版 社

1 9 8 3

内 容 简 介

本书阐述了肿瘤免疫的基本理论,内容包括:机体免疫系统的功能,效应细胞和淋巴因子,免疫缺损与肿瘤发生的关系,肿瘤相关抗原以及免疫系统对于肿瘤抗原的反应,肿瘤的杀伤机制,肿瘤生长的免疫促进以及实验动物和人体肿瘤的免疫治疗等。内容比较全面系统,反映了近廿年来国外肿瘤免疫研究的概况和进展。全书共分十二章,每章附有参考文献。

本书可供从事肿瘤免疫研究或临床肿瘤免疫的工作者,医学和生物专业大专院校师生参考。

MECHANISMS OF TUMOR IMMUNITY

John Wiley & Sons, Inc., 1977

肿 瘤 免 疫 机 理

【美】 I. 格林 S. 科恩 主编
R. T. 麦克罗斯基

叶庆炜 等 译

姚 鑫 校

责任编辑 吴 铁 双

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院开封印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

1983年5月第一版 开本: 787×1092 1/16

1983年5月第一次印刷 印张: 16

印数: 0001—5,500 字数: 369,000

统一书号: 14031·51

本社书号: 3045·14

定价: 2.50 元

前 言

多年来,人们一直认为宿主的免疫系统可能与癌症的防御有关。这种见解的依据,部分是基于早先所推测的免疫反应在维持细胞稳定中的作用;另一部分是由于发现了肿瘤自发消退的现象,这尽管罕见,但却是确证的事实;另外,还认为存在着类似于机体对传染因子或器官移植物的反应的情况。此后,各种肿瘤特异性抗原的发现,以及在新发展的多种动物模型中证明,经肿瘤抗原免疫的动物能改变移植的、诱发的或自发的肿瘤在体内的表现,都对上述见解提供了更多的支持。同时,临床上也在这方面积累了大量资料。显而易见,所有已知的各种形式免疫反应性虽然各有其作用,但是,在大多数情况下,特别是对于实体型肿瘤,细胞免疫性似乎是最为重要的。

大量事实证明,免疫系统对癌症能够起防护性作用。然而,在自然情况下,肿瘤即使面临着明显的抗瘤免疫反应却仍能顽固而致命地不断生长。这使我们得出也许是有意义的三方面结果。第一,促使我们重新探讨和正确估价免疫监管的原有概念;第二,导致我们深入研究带瘤动物和人体对免疫反应起改变、限制或调节作用的许多因素;第三,启示我们采取特异性免疫作用或非特异性的放大方法等各种措施,以增强免疫反应性。尽管迄今为止的临床手段尚未取得满意的成果,但它们仍提供了一定的基础,使我们对基本的免疫机制不断加深认识,从而有可能在将来加以应用。同时,这些资料使我们能够以新的眼光来洞察主要的过程。

虽然上述课题已在许多综述文章和会议上进行了广泛的讨论,但是,仍未见有一本专门的书籍能够全面地概括这方面研究的主要进展,本书试图对此提出系统性的论述。书中首先从细胞免疫性的一般概观开始,分析和讨论各种反对或支持免疫监管理论的许多论据。接着,阐述免疫系统破坏肿瘤的可能机制,评论了免疫促进对肿瘤免疫性在体内有效作用的影响。在此基础上,提出人体肿瘤免疫性存在的证据,并对动物模型或人体肿瘤免疫治疗的现状作出确切的评论。随后几章是有关免疫系统的肿瘤和淋巴细胞与致癌病毒之间的相互作用。最后一章着重介绍免疫和炎症系统之间的联系,并且讨论了带瘤机体中这种相互作用自发抑制的某些可能途径。防止或绕过这类抑制机制的实验研究将可能导致新型的治疗措施。

为了使本书的内容尽可能完整,不可避免地带来一定的重复,实际上这也许是必要的。书中有价值的文献资料颇为广泛,但毕竟有限,同时每位作者所引文献均来自同样已发表的资料库,因此参考文献出现重复也就不足为奇。由于作者们均根据他(或她)所致力论题,汇编和解释了一部分资料,从而得出的各种各样的观点对我们现时所掌握的知识提供了一个相当平衡的概括。我们相信,本书对于在肿瘤免疫基础理论或实际应用方面感兴趣的免疫学工作者、学生和临床医师都将有所裨益的。

I. 格林 S. 科恩 R. T. 麦克罗斯基

1976年9月

目 录

前言	(ii)
第一章 体内的细胞介导反应	(1)
第二章 免疫缺损和肿瘤	(21)
第三章 肿瘤细胞破坏的机理	(43)
第四章 肿瘤免疫中的淋巴激活素	(68)
第五章 肿瘤相关抗原	(85)
第六章 肿瘤生长的免疫增强作用	(115)
第七章 人体的肿瘤免疫	(137)
第八章 实验动物的免疫治疗	(150)
第九章 人体肿瘤的免疫治疗	(168)
第十章 免疫系统肿瘤	(198)
第十一章 淋巴细胞和致癌病毒的相互作用	(228)
第十二章 肿瘤疾病中炎症反应的调节	(243)

0578840-83/11/23-8.502

第一章 体内的细胞介导反应

R.T. McCluskey 和 A.K. Bhan

大约二十年以前,在纯系小鼠中发现,经肿瘤免疫的小鼠能够排斥同系或自身的肿瘤,从而人们对肿瘤免疫性开始有了确实的认识^[1]。继这以后的一系列实验研究使人们广泛地接受了这样的概念:有效的肿瘤免疫性通常依赖于机体对肿瘤细胞表面肿瘤相关抗原的识别,以及肿瘤破坏的机制类似于对实体组织的同种异体移植物的破坏那样——主要是通过细胞介导的机制来实现的。Thomas指出,同种异体移植物排斥机制的“意义”就在于对早期自身肿瘤的识别和破坏^[2]。然而,近年来对于这种概念的可靠性已经提出了疑问^[3],实验肿瘤模型中所观察到的细胞介导的破坏机制对大多数自发出现的肿瘤缺乏相关的可能性目前仍不能排除(见第二章)。

虽然肯定肿瘤免疫性最早的研究是在体内进行的,但是,过去十年中大多数涉及细胞介导肿瘤细胞破坏的研究却是在体外完成的,这导致了几种不同机制的阐述(见第三章和第四章)。不过,正如许多作者所指出的,这些实验结果的关联尚待证实。

本章将对几种细胞介导反应〔迟发性超敏感性、皮肤嗜碱性细胞超敏感性反应(CBH)、同种异体移植物反应以及某些自身免疫疾病〕中所发生的突出的细胞性事项,以及这些观察结果与肿瘤免疫性实验中获得结果之间的关系作一阐述。

对于体内细胞介导的反应,就其浸润的细胞的性质而言决不是同质性的,对此,至今还缺乏足够的了解。已知影响这类反应的最重要因素有:研究所用动物的品种、免疫途径和方法(特别是佐剂的用法及其类型)、抗原的物理性质、攻击的部位、体液抗体的存在与否以及宿主引起相应的炎症反应的能力。这大部分依赖于是否具有足够的循环性淋巴细胞及产生或释放足够介质的能力(关于这些因素的广泛讨论见参考文献[4—6])。

已经研究的第一种细胞介导反应的形式是对细菌性抗原的迟发性超敏反应,特别是结核菌素反应^[7]。Dienes在本世纪二十年代指出,类似的反应可以由纯化蛋白质例如卵白蛋白所引起^[8]。对于迟发性超敏反应中这些原型所规定的标准相当明确,而且是众所周知的。在适当致敏的宿主中,这种免疫特异性反应在用抗原局部(通常是皮内)攻击后发生。在出现典型反应的动物中没有检出抗体。这种反应出现在抗原攻击后若干小时,并且逐渐呈现红斑和硬块,组织学检查主要可见单核细胞的浸润。这种反应性可以通过淋巴样细胞进行传递而不能通过血清传递。与大多数抗体介导的反应不同,引起迟发性反应的抗原通常必定具有载体专一性,而前者可以用半抗原-特异性抗原引起^[9]。具有迟发性敏感性动物的淋巴细胞在体外用抗原刺激,可以产生各种介质(淋巴激活素)。对于这样的刺激所需要的载体专一性是是与在体内引起迟发性反应的需要相平行的^[10]。

过去二十年中,迟发性超敏感性(或细胞免疫反应性)的概念已经发展到对许多除细菌性产物或纯化蛋白质以外的抗原反应,包括简单的反应性化学物(接触性敏感性)、病毒、同种异体移植物、自身抗原(某些自身免疫疾病)以及肿瘤相关抗

原^[11]。在大多数应用这些抗原的情况下，都可能获得关于细胞介导机制的令人信服的证据。当然，不能认为凡是炎症反应都是细胞介导的，特别是当所有的标准均无法检定时（例如在人体中的研究就是这样）。虽然组织学的特征是特有的，但也并非一定是疾病的征候。事实上，即使是某些体液抗体介导所引起的损害，也可以出现几乎全是单核细胞的浸润^[12]。而且，某些免疫机制未知的反应可以显示单核细胞的浸润。也许，关于细胞介导机制的最确凿的证据是典型反应只能通过淋巴细胞传递，而不能通过血清来传递。这种类型的证据只能从实验动物中获得。宿主的淋巴细胞和所研究的抗原在体外的相关性能够表示宿主对这种抗原具有细胞介导的反应性，但仍无法证明这是在体内发生的反应。显然，为了识别体内细胞介导的反应，尚需要应用新的方法。

一. 在细胞介导反应发病机理中的细胞性事项

在实验动物中，各种类型的细胞介导反应所发生的主要细胞性事项可以概括如下。局部注射或者以一种移植物的方式免疫的抗原（通常加佐剂）刺激T淋巴细胞的增殖，其中有些对免疫的抗原具有特异性，尤其是在引流的淋巴结中。许多新形成的T淋巴细胞进入循环，使它们有机会达到注射攻击抗原、肿瘤或移植物接种的部位，或者达到包含有一种组织特异性抗原的器官中，与免疫的抗原相接触。一些被特异地致敏的细胞与抗原的接触导致这些细胞产生并释放一群淋巴激活素。这些介质引起一种炎症性反应，其中大多数白细胞对引起反应的抗原是没有特异性的。

据已经报道的结果，细胞介导的反应中所描述的细胞种类有着很大的差异，这似乎不仅是由于这些反应的异质性，也可能因为各个作者所采用的术语、强调的侧重点不同，或者是所用的技术不一，以及可能因为对单核样细胞亚群的性质和特征鉴定的知识（这依然是十分不完全的）的增长所致。

对细胞介导反应中主要方面的认识——引流淋巴结中的变化、效应机制以及浸润的单核样细胞的性质和免疫特异性，最好按照几种反应类型的实验进行考虑。在对各种反应类型的主要形态学特征作简要描述之后，将分别讨论这些论题。

二. 迟发性超敏反应

迟发性超敏反应已经在人类、豚鼠和大鼠中较充分地作了研究。在实验动物中，免疫接种通常是用微克量的抗原（常常为了降低抗原性而改变）^[9]混于 Freund 氏完全佐剂作局部注射。虽然在其他部位注射也能够引起反应，但是一般都通过皮内注射来诱发反应。对于不同的种系，这种反应发生的速度不同，其中豚鼠的最快，人类的最慢。最为一致的显微形态特征可见于24—48小时：单核样细胞在血管周围积聚，有些延伸至真皮成为一种更为散在的浸润。皮肤淋巴管常常扩张并填满着单核样细胞。单核样细胞也往往可以浸润表皮，这种特征在接触性反应中较皮内注射引起的反应更为明显。严重的反应还可以发现坏死。最近认为迟发性反应的另外二个特征是：（1）相当数量的纤维蛋白积聚在间质组织中，这说明了这种反应典型的硬化指征^[13]，（2）微血管分布的改变，其特征是伴有管腔狭窄的内皮细胞损伤并随之发生不规则的基底膜增厚。

许多单核样细胞无法根据形态学范围予以鉴别,尤其是大淋巴细胞总难以与单核细胞区别开来。在大鼠和豚鼠中,小淋巴细胞估计约占细胞的20—25%^[16],其余的单核样细胞大多是单核样吞噬细胞(单核细胞和巨噬细胞),特别是在大鼠中,或是大的(“激活的”)淋巴细胞^[16]。但是,在人类的结核菌素或接触性反应中,只有很少百分比的单核样细胞能够在形态学上鉴定为单核样吞噬细胞^[16]。另外,在实验动物中通过细胞的传递研究也获得了对浸润细胞性质的了解,正如将要讨论的那样,这些发现表明大部分细胞是单核样吞噬细胞。

值得指出的是,普通蛋白质抗原引起的迟发性反应往往并不显示通常被认为是肉芽肿反应的特征,即具有上皮样细胞和肥大细胞的结节形积聚性损害,而这类变化已经在后期结核菌素反应中叙述过^[17]。然而,最近指出,对纯化蛋白质的迟发致敏性,假如在攻击注射前将抗原连接到琼脂糖珠上,即可以在某种程度上表现为肉芽肿反应的形式^[18,19],因为这样的抗原可能已不会被扩散和降解了。此外,肉芽肿可以由尚未了解的免疫机制所引起,甚至在未显示有免疫因子作用的情况下发生。

嗜中性细胞也见于大多数迟发型反应中,通常仅见到少量存在,但是在大鼠和小鼠中有时也大量地出现。它们的存在有时候可能归因于攻击物质的刺激性质,归因于对坏死的反应或对一种抗体介导成分的反应。不过,它们不能全部用这种方式来进行解释,必须考虑到某些反应的内在因素。

嗜伊红细胞在大多数迟发性反应中是稀少或缺乏的,但是,在有些情况下却是很多的,特别是在几天之后。此外,在具有迟发致敏性的豚鼠的同一皮肤位置上反复注射抗原而引起的反应(再试验反应)中,嗜伊红细胞往往是丰富的^[20]。嗜伊红细胞积聚的一种机制可以解释为细胞免疫性和体液免疫性的联合效应。业已证明,致敏豚鼠的淋巴细胞被抗原刺激后能够产生一种物质,这种物质通过与同一特异性的免疫复合物相互作用,产生一种有效的嗜伊红细胞趋化因子^[21],也可以通过与过敏症有关的机制来介导产生这类因子^[22]。

嗜碱性细胞在豚鼠“典型的”迟发性超敏反应中只是少量存在甚至缺乏。但在称之为皮肤嗜碱性细胞超敏反应(CBH)中,这种细胞大量出现。嗜碱性细胞和肥大细胞参与细胞介导的反应将在下节予以讨论。

在结核菌素反应或者由纯蛋白质引起的迟发性反应中,可于几天后看到一些浆细胞,这显然反映了抗体的产生受到刺激。然而,正如活动性局部过敏坏死反应的后阶段那样,浆细胞不会很多^[23]。

因此,各种类型的白细胞都参与迟发性超敏反应。各种细胞类型在不同反应中的百分率不同,可以随某些因素而变化,包括抗体的伴随存在。

三. 豚鼠中皮肤嗜碱性细胞超敏性

过去几年里,Dvorak及其同事们对各种抗原所引起的细胞介导反应中嗜碱性细胞的重要参与作了辨认和分析,并且用皮肤嗜碱性细胞超敏性(CBH)*这一术语来描绘豚鼠中所发现的嗜碱性细胞丰富的反应性^[24]。

*这个名词也许选择不当,因为在其他部位而不是在皮肤上也可以引起类似反应。

各种可溶性蛋白质以毫克量与盐水或不完全Freund佐剂一起局部注射免疫豚鼠，能够重复地引起CBH。在可检测到的抗体出现之前，第6或第7天反应性最大。抗原攻击后几个小时反应开始，并出现血管周围的单核细胞积聚。然而，嗜碱性细胞很快出现可观的数量，在24—48小时的时候通常占浸润细胞的20—60%。重要的是应该意识到，嗜碱性细胞尚不能通过常规的组织学方法加以确切鉴定，它们在CBH反应中的识别将依赖于改进的形态学技术，包括在电子显微镜中使用的那类固定和包埋技术^[26]。

所谓在浸润中可观数量的嗜碱性细胞，由于裹着亲同种细胞 γ_1 抗体而产生对刺激抗原的特异性，这种可能性业已被排除^[26]。

浸润中的某些嗜碱性细胞显示有脱粒现象。Dvorak等^[27]采用电子显微镜的追踪物，证明嗜碱性细胞可以通过以前尚未被认识的囊泡运转机制释放其颗粒成分。这种机制能够延长介导物质的释放过程，使其超过以小时或天计算的期限，而不是象过敏反应中所出现的爆炸性释放。

CBH反应缺乏纤维蛋白在血管间真皮中积存这个迟发性反应的特征，正由于这个缘故，它不表现出硬化的症状^[18]。

嗜碱性细胞丰富的反应不仅可以用可溶性蛋白抗原在豚鼠中诱发，也可以用各种具有更大生物学意义的抗原来诱发，例如，接触性变应原、牛痘病毒、同种异体肿瘤细胞、血吸虫和同种异体皮肤移植^[28]。事实上，豚鼠对这些因子的细胞介导反应通常表现为嗜碱性细胞丰富的反应性，而不是经典类型的迟发性致敏性。而且可溶性蛋白抗原诱发的反应性是易消散的，当体液抗体出现时，它明显地衰退了，然而，嗜碱性细胞丰富的反应性在接触性致敏抗原或同种异体肿瘤免疫接种后，能够无限期地维持着^[28]。

嗜碱性细胞丰富的超敏性被认为是细胞免疫性的一种形式，因为这种反应性能够通过淋巴结细胞转移^[29]。然而，能起反应的淋巴细胞的确切性质以及它们与介导“典型”的迟发性超敏性之间的关系尚未确定。

此外，已经发表了一些用血清传递反应性的报告^[30—32]，尽管对这些报告还需要作进一步的证实，但是，它们令人感兴趣地表明，也有可能存在并非由致敏细胞直接引起CBH反应的机制。关于 γ_1S 抗体可能起作用的论点还有待确证^[32]。

四. 人体中嗜碱性细胞丰富的细胞介导反应

在人体中，CBH和迟发性超敏反应性之间的差别并不像豚鼠中那样能清楚地划分。因此，尽管人体中各种细胞介导的反应可显示相当数量的嗜碱性细胞^[16]，但是，即使在同样类型的反应中，它们的数量也有着很大的差别，而且，它们不会像在豚鼠中所能看到的数量那样多。几乎所有人体的接触性反应研究都发现含有丰富的嗜碱性细胞。在许多结核菌素反应中这类细胞是少量的。嗜碱性细胞也已经在早期的同种异体肾移植中发现^[34]。

肥大细胞在人体的细胞介导反应中起一种激活作用。在反应的早期往往可以看到脱粒的细胞，到后阶段可以发现增生^[14, 16]。曾经假定，嗜碱性细胞和肥大细胞是具有类似或相同功能的补充性细胞，在迟发性反应中这些细胞参与的情况是由它们在特定品

种中的相对频率和反应的持续时间来确定的, 虽然肥大细胞在反应后期可能起更大的作用^[35]。

五. 同种异体移植物反应

对实体组织或器官的第一次同种异体移植物的排斥作用确信是由细胞介导的机制引起的。浸润细胞的组成不同取决于某些因素, 例如, 移植物的性质、所用物种、受体的致敏状态和移植物的检查时间。关于浸润的细胞已经在实验动物中作了很好研究, 因为动物无需用免疫抑制剂来减轻它的反应。

浸润的细胞已经在皮肤、肾脏、心脏的同种异体移植物中进行了颇为广泛的研究。在某种程度上对于皮肤移植物的解释是较为复杂的, 因为在血管形成期间增加了非特异的炎症成分。然而, 细胞侵犯移植物本身, 特别是表皮, 可以认为是排斥过程的结果。这些细胞大部分被描述为淋巴细胞, 或者在形态上是介于淋巴细胞和单核细胞之间的细胞^[36]。早期的第一次同种异体肾脏移植物表现出间质、小管和血管壁被单核细胞浸润的特征, 正如在组织切片或电镜中所鉴定的那样, 这样细胞中绝大多数是小淋巴细胞或大淋巴细胞^[37]。在这点上, 这种浸润物与皮肤迟发性反应的不同, 在后者其他白细胞, 特别是单核样吞噬细胞, 常常占着优势。然而, 在早期的肾移植物中能看到某些巨噬细胞和相当数量的嗜碱性细胞。在较老的移植物中可发现浆细胞和肥大细胞数量的增加。随着坏死的发生, 巨噬细胞数量增加并出现许多嗜中性细胞。

Tilney等^[38, 39]最近在大鼠心脏异位移植物的移植实验中, 对细胞的浸润进行了仔细和有启示的研究。他们根据组织学制片的检查和观察, 估计在从4到5天的移植物中分离出的细胞中, 淋巴细胞约为75%, 巨噬细胞约为15—20%, 其余是嗜中性细胞。对巨噬细胞出现的时间和分布也作了研究, 在静脉注射印度墨汁后, 淋巴细胞最早出现, 接着带有炭粒的巨噬细胞数量增加。在第4天, 虽然可见散在的游离细胞, 但在明显的坏死区可以看到许多成群的巨噬细胞。完全的排斥作用发生在第6到第7天, 巨噬细胞和嗜中性细胞大量地出现。

六. 自身免疫病

某些组织特异性自身免疫病(肾上腺炎、甲状腺炎、脑炎)具有一种显著的单核细胞浸润的特征。因为在有些情况下, 这样疾病能够通过淋巴结细胞而不能用血清传递, 自身免疫损害被推断为细胞介导的机制所致。但是, 至少在一些情况中也看到了体液抗体所引起的这类损害, 因为在免疫接种或者靶器官移去后的适当时间收集血清, 后者能够转移同样的损害^[40, 41]。而且, 在某些组织特异的自身免疫损害中, 浆细胞和生发中心在后期十分明显^[42], 提示了有抗体介导的证据。此外, 在有的损害中, 嗜伊红细胞为数众多, 这可能是细胞免疫性和体液抗体联合作用的结果^[43]。因此, 只有当证实自身免疫损害仅能用细胞而不能用血清来传递时, 才能说一种特定的组织特异性自身免疫损害主要或完全是由细胞介导的机制所引起的。这种判断标准在有些实验模型中是符合的, 其中包括用组织特异性抗原与含有百日咳菌的Freund佐剂混合免疫大鼠所诱发的

自身免疫性脑炎和肾上腺炎^[44]。通过形态学检定, 这些损害中的浸润细胞含有百分比非常高的淋巴细胞(达80%), 情况类似于早期的同种异体移植, 而与皮肤迟发性反应不同。

嗜碱性细胞显然尚未在自身免疫损害中被提及, 不清楚是否已应用适当的技术寻找这类细胞。

七. 在细胞介导反应中单核样细胞的性质和特异性

鉴于组织切片方法在形态学标准上的局限性, 已经运用其他方法来研究浸润细胞的性质。放射自显影示踪的研究很受重视, 特别是它在传递试验以及在淋巴细胞群的原位标记实验中的应用^[45, 46]。如第十一章所描述的, 这种技术用于组织切片中能够识别单核样吞噬细胞和B细胞。虽然这些技术已经用于研究各种浸润(包括在肿瘤内和肿瘤周围的浸润), 但是还没有系统地应用于原型的迟发性超敏反应的研究。

另一种方法是把浸润细胞制成细胞悬液, 在体外探讨它们的性质。这为那些无法在组织切片中检出的细胞表面标记的鉴定提供了方便, 而且也有可能体外研究细胞的某些功能特征。除了从自身免疫损害的部位分离出细胞并研究它们的功能性质外, 目前还无法鉴定炎症性浸润中T或B细胞的不同亚群。

然而, 这类研究还存在着一些问题, 一是在稀疏的浸润和较小的损害中不能获得足够的细胞。加之所回收到的细胞类群可能是选择性的, 并不能代表所有的浸润细胞。此外, 回收到的某些细胞可能是循环中的细胞, 或是正常地存在于该部位的淋巴组织的细胞(如在消化道中), 而不是别处迁居来的细胞。不仅如此, 在制备细胞悬液时通常用酶处理, 这可能会改变细胞的表面标记, 或者, 细胞之间空间的相互关系也会因此而受到破坏。

放射自显影的研究业已清楚地指出, 迟发性反应中大部分单核样细胞对用以诱发反应的抗原并不是特异地被致敏的。因此, 通过标记的淋巴结细胞将迟发性致敏性从免疫豚鼠传递给正常豚鼠时, 在受体的反应中只发现有少量的标记细胞^[47]。相反, 当转输未标记的淋巴结细胞之前几天, 给预定的受体反复注射³H胸腺嘧啶时, 可以发现反应部位的绝大多数细胞是被标记的。

这些实验结果表明, 大多数细胞来源于受体本身, 它们是在没有特异抗原刺激的情况下从前体细胞迅速不断地分裂而来的。单核样吞噬细胞也许是为数最多的具有这些性质的循环单核样细胞, 虽然一定百分比的T细胞甚至B细胞也具有这些属性。Lubaroff和Waksman的研究证明, 大鼠结核菌素反应中的大部分单核样细胞来自骨髓, 因而可能是单核细胞^[48, 49]。然而, 某些骨髓衍生细胞也可能是B淋巴细胞。根据大鼠急性排斥的心脏同种异体移植中回收的细胞进行研究, Tilney等推断, 大约15—25%的细胞是巨噬细胞, 75%是淋巴细胞^[38, 39]。

即使在细胞介导反应中, 绝大部分的淋巴细胞并没有被引起反应的抗原所致敏。实验表明, 经某种特定抗原刺激的供体中所获得的标记淋巴结细胞(几乎都是淋巴细胞), 在相同或者不相关抗原所引起的反应中进行示踪, 结果发现这两种抗原注射部位的标记细胞的百分率在大多数实验中没有差异^[4]。然而, 在某些报告中, 注射相同抗

原所引起反应的部位有较多的标记细胞，尽管通常并不达到非常显著的程度。这种类型的研究已经在具有迟发或接触性反应以及同种异体移植或自身免疫损害的动物中开展^[4]。这种缺乏一致的或者显著占优势的积聚（指标记淋巴细胞）显示在浸润物中存在着许多特异性的淋巴细胞。

已经发现，迁移到细胞介导反应和某些其他类型炎症性反应部位的淋巴细胞主要是大的、具有有限再循环能力的新形成的细胞^[4,44]。虽然如后面所讨论的那样，T和B细胞都可以显示这些特征，但是这类细胞大多数可能是T淋巴细胞。这类细胞被不同作者分别称为大淋巴细胞、免疫母细胞、炎症性淋巴细胞或大嗜派洛宁细胞。

涉及细胞介导的反应中T和B淋巴细胞出现比例的直接资料还相当少，但是可以断定的一点是，其中大多数或几乎所有的淋巴细胞都是T细胞，因为有很多证据表明T细胞是引起反应的。然而，少量的这类细胞有可能触发其他种类淋巴细胞的汇集（例如它们明显地对单核细胞和嗜碱性细胞起作用）。尽管现有的证据指出，T细胞至少在反应的早期是主要的，但是在解释已经发表的资料却还存在着某些问题。对大鼠早期的结核菌素反应研究，Williams和Waksman^[50]发现大部分细胞是T细胞；然而，这些细胞是从损伤部位梳挤出来的，也许它们并不能代表浸润的细胞。近来，在大鼠心脏同种异体移植方面的类似研究中，Tilney等的报告指出，带有Ig的单核样细胞似是B淋巴细胞，在所收集到的单核样细胞中占35—47%^[58,59]。其余的淋巴细胞可能是T细胞。应用特异的抗T淋巴细胞的免疫荧光技术，Balch等^[61]断定，早期大鼠肾脏同种异体移植物中的大多数细胞为T细胞。但是，免疫荧光技术能否在组织切片中正确地检出各个细胞的表面标记，还是有疑问的。早期肾脏同种异体移植物和皮肤移植物的电子显微镜观察结果，也对T细胞的大量优势提供了证据，在早期的移植物中所看到的是无核糖体的细胞，只是在后阶段才发现具有明显内质网的、正在分化和成熟的浆细胞特征的细胞^[57,52]。

另一种方法是在小鼠中研究纯化淋巴细胞迁移到新的皮肤移植物中去的能力^[53]。脾脏细胞经免疫吸附柱分离为高度纯化的T和B细胞群，并且在体外用³H尿嘧啶标记，然后静脉注入带有7天的同系或同种异体皮肤移植物的鼠中，24小时以后杀死动物并用放射自显影进行研究。转移总的脾脏细胞或者单独转移经分离的T细胞，则可在同种异体移植物的浸润细胞中发现大量标记细胞；但是，在同系的移植物中，仅发现很少量的标记细胞。相反，转移B细胞之后，不论在同系移植物还是在同种异体移植物中几乎均看不到标记的细胞。不过，B细胞的确归宿到淋巴样组织，这个事实说明了分离方法本身并未破坏这些细胞在体内的迁移能力。

这些实验结果表明，T细胞以相当可观的数量迁移到新的皮肤移植物中，这种细胞具备着前述炎症性淋巴细胞的特征。当然，也不能排除“无标记”细胞（包括未成熟的B细胞或其他单核样细胞）在移植物中大量积聚的可能性。倘若如此，那末这些细胞中有的成熟为抗体分泌细胞，这可以说明为什么在同种异体移植物中常常发现大量带有Ig的淋巴细胞或浆细胞的现象。在自发性自身免疫甲状腺炎的小鸡中发现，法氏囊细胞可以起炎症性淋巴细胞的作用^[54]。这是一种特别有趣的模型，它代表一种组织特异性的自身免疫病，其组织损伤主要是由B细胞引起的^[55,56]。是否所有的炎症性淋巴细胞（T细胞或B细胞）都被抗原刺激而增殖，尚未得到证实，有一些可能是未接触过抗原

的细胞。

八. 细胞介导反应中的效应机制

在细胞介导反应的大多数形式中, 涉及最终效应途径的直接证据很少是从体内实验获得的。就移植或肿瘤的破坏, 或者肃清入侵的微生物而言, 其反应的结局是完全清楚的。但是, 当涉及迟发性和接触性反应或者自身免疫病时, 究竟是谁的“效能”还不清楚, 我们通常是以反应是否达到最充分的表达来判断效应机制的作用。

一些方法已用来研究体内效应机制的作用。其中有的已广泛地应用于鉴定浸润细胞的性质。一种已经取得有用资料的方法是对浸润的细胞进行形态学分析。显然, 倘若某种细胞以压倒优势的数量存在的话, 它将可能成为主要的效应细胞, 特别是当体外的研究也支持这种假定的作用时(例如, 对肿瘤或同种异体细胞的破坏作用)。形态学的研究也可以用于分析反应细胞之间空间的相互关系; 一种可能的效应细胞和它的靶细胞之间频繁的联系就支持了这种细胞在体内的作用。

另一种用来分析体内效应机制的方法是将浸润的细胞制备成细胞悬液, 并研究它们在体外的功能。这种方法的利弊已经在前面讨论过。

细胞在体内的功能也可以在转移细胞的实验中加入研究。Landsteiner 和 Chase⁽⁶⁷⁾用细胞传递结核菌素致敏性的方法, 首先直接地揭示了细胞介导免疫性的基本性质。近年来, 制备纯的单核样细胞群的技术发展, 扩大了这种转移方法的用途。通过转移细胞的研究, 已经清楚地揭示了引起反应的细胞与行使最终效应功能的细胞之间的区别。毫无疑问, 细胞介导的反应是由T淋巴细胞接触抗原后所引起的(事实上这已成为细胞介导反应的定义)。大量的间接证据支持这个概念, 主要的实验结果指出, 动物或人体缺乏T淋巴细胞就不能出现通常的迟发性反应性。最近, 已经得到了更为直接的证据, 实验证明纯化的T淋巴细胞群在抗原存在下注入纯系豚鼠的皮内时能够诱发迟发性超敏反应(局部转移反应)⁽⁶⁸⁾; 在同样情况下, 纯化的B淋巴细胞群就不能产生明显的反应⁽⁶⁹⁾。

经过照射的动物由于缺乏足够数量的循环白细胞来参加反应, 从而可以给照射过的受体转移纯化的细胞群来研究各个类型细胞的作用。淋巴细胞和单核样吞噬细胞的重要作用就是通过这样的方式进行了探讨。

细胞介导的反应性可以采取全身性或者局部性的方式进行转移。全身性细胞转移的优点是, 它能够模仿宿主体内循环细胞, 使受体具有对同种异体移植、肿瘤细胞或其他抗原起反应的循环细胞。另一方面, 这往往需要非常多的供体细胞, 而且其结果通常是无法定量的。然而, 细胞以及抗原或肿瘤细胞的局部性转移⁽⁷⁰⁾, 仅需要很少量的细胞, 而且更易于获得定量的资料。但是, 即使是体内的研究, 仍然可能发生非常不同于正常条件下所发生的某些局部情况, 例如, 采取非常高的效应细胞对靶细胞的比例。

在局部性转移实验(以及细胞免疫性的体外研究)中, 所用的供体细胞来源是很重要的。通常认为, 淋巴结和脾脏细胞不宜用于转移实验, 因为这类细胞在正常情况下大多是不进入循环的, 从而也往往不能够参与炎症反应。同时, 脾脏和不同部位的淋巴结含有不同比例的淋巴细胞亚群(抑制细胞等)。胸导管淋巴是处于循环中的细胞的很好

来源, 这些细胞完全可以认为是参与炎症反应的细胞。腹腔渗出液细胞中含有比例很高的炎症性淋巴细胞, 但是也常常含有激活的巨噬细胞, 这种细胞可能影响局部的反应。

动物对于在其细胞内生存和生长的微生物具有自我防御的机制, 这已经在体内的研究中取得了很重要的进展。这方面的知识主要是在单核细胞增多性李司忒氏菌感染小鼠或大鼠的研究中获得的^{〔61〕}。简单地说, 经过适当免疫的动物, 其巨噬细胞的抗菌机制得到增强, 从而具备了对抗感染的防御能力。这种“激活”的巨噬细胞不仅具有很强的破坏李司忒氏菌的效能, 也同样能够破坏细胞内的其他微生物。这种巨噬细胞的产生, 依赖于特异地致敏的T淋巴细胞和李司忒氏菌体之间的相互作用, 它导致分泌出能够激活巨噬细胞的介质^{〔61〕}。

有理由认为, 致敏淋巴细胞和巨噬细胞之间的这类相互作用是在感染部位局部发生的。正如早就指出的, 当免疫的时候大量产生新形成的大淋巴细胞, 就是能够迁移到炎症区的这类淋巴细胞(炎症性淋巴细胞); 事实上, 这类细胞已经从李司忒氏菌感染的动物腹腔中大量地取得^{〔61〕}。

典型的皮肤迟发性超敏反应的充分发展, 也需要巨噬细胞的参与。Lubaroff 和 Waksman发现, 经过照射的受体大鼠, 当输入淋巴结细胞后, 并不能显示出迟发型反应性, 除非再给予来自骨髓的细胞, 这是因为可能补充了单核细胞^{〔48, 49〕}。在大鼠的自身免疫性脑炎和肾上腺炎的转移实验中也得到了同样的结果^{〔44〕}。

相反, 有证据表明, 至少在某些情况下同种异体移植物的排斥并不需要巨噬细胞, 而可以直接由淋巴细胞来完成。Lubaroff^{〔62〕}报告, 经照射并切除胸腺的大鼠, 其肾脏同种异体移植物可因转移淋巴结细胞而被排斥, 并不需要给予补充骨髓细胞。这种单独依靠淋巴细胞就能排斥肾脏移植物的结果, 进一步得到了形态学特征的支持; 如前所述, 早期的同种异体移植物出现非常高的淋巴细胞百分率, 可以发现这些细胞侵犯着血管和肾小球。而且, 这些能够对供体器官的细胞造成细胞病理作用的淋巴细胞, 已经可以从肾脏^{〔63〕}或心脏^{〔64〕}的同种异体移植物中大量地分离到。这些发现对于T淋巴细胞在体内具有决定性的破坏靶细胞的作用提供了重要的证据。然而, 即使这种机制是原发的, 但是血管损害所造成的缺血性坏死可能说明了许多移植物最终被破坏的原因。而且, 某些小鼠的实验表明, 单独靠淋巴细胞是不能排斥皮肤同种异体移植物的, 它可能需要巨噬细胞的协同作用^{〔64〕}。

如上文所述, 在各种类型细胞介导的反应中, 有许多淋巴细胞具有针对并不存在于反应中的抗原的特异性, 这些细胞的功能尚不了解。

嗜碱性细胞在细胞介导反应中的作用还不清楚, 但是它通过缓慢的脱粒过程释放介质似乎是很重要的。嗜中性细胞在细胞介导的反应中起着众所周知的作用。嗜伊红细胞的作用仍然不清楚。

效能机制的讨论中主要涉及的问题, 就是什么类型的细胞是效应细胞。至于在生物化学的含义上这些细胞如何发挥作用, 可能将主要来自体外研究的结果(见第三章)。

九. 免疫反应中引流淋巴结的变化

某些人类肿瘤特别是乳腺癌的预后和引流淋巴结的变化之间的相互关系是非常值得

重视的。因此，免疫反应中淋巴结发生的主要变化应予以注意。

当抗原初次或单纯刺激一种细胞介导反应（皮肤同种异体移植物、某些组织特异性抗原、接触性致敏作用）时，淋巴结的主要变化发生在副皮质区（胸腺依赖区），淋巴细胞显著增加。这种增加是由于两种过程引起的：淋巴细胞的捕获过程（即循环淋巴细胞在淋巴结内滞留和阻止细胞从淋巴结外出）以及淋巴结内细胞的增殖过程。前一种过程可以解释大部分淋巴结在起初两天增大的原因^[65]。至少，对于一些已被研究的无生命抗原，淋巴细胞的捕获已证明是一种暂时的现象。

从目的论的观点看，捕获作用是可以想象的，因为这便于大批来到淋巴结的不同特异性的淋巴细胞对少量具有抗原特异性的淋巴细胞进行选择。然而，由于细胞停留在淋巴结中，可能阻止它们参与别处的炎症反应。

在两天以后，副皮质区的淋巴细胞开始明显增殖，导致大的分裂细胞出现。这些细胞（大淋巴细胞、大嗜派洛宁细胞、免疫母细胞）的超微结构特征是有游离的核糖体而没有内质网。看来这些细胞的大多数是不与用于免疫的抗原发生特异性反应的，尽管关于这方面还没有直接的资料。用³H胸腺嘧啶标记的大分裂细胞经全身或局部注射后，通过放射自显影技术研究其命运^[46]，发现这种标记的细胞在淋巴结内逐渐变小，几天以后，它们就像小淋巴细胞的样子。然而，许多大的标记细胞离开淋巴结，经由输出淋巴管进入循环。正如早就描述过的那样，这些是迁居到细胞介导（或其他）的炎症反应部位的炎症性淋巴细胞，不管这些炎症反应是由免疫用的抗原所引起还是由无关抗原引起的。

应用肺炎球菌多糖这类专门刺激抗体产生的抗原进行免疫，能导致生发中心形成和在髓索出现大量浆细胞。显然，大多数免疫过程对细胞免疫和体液免疫这两者都引起刺激，因而所观察到的变化是综合性的。在豚鼠注射抗原部位的引流淋巴结中，常常可以看到大量的嗜伊红细胞^[66]；这些细胞的积聚可能取决于体液免疫和细胞免疫的综合作用^[21]。在被刺激的淋巴结中也可能看到大量的肥大细胞。

在人的带瘤区引流淋巴结中，已经描述的特征包括窦中大量巨噬细胞积聚（窦组织细胞增生症），但这并不是一种免疫反应的直接表现，而可能系淋巴结中存在的大量易被吞噬的物质所引起，这类物质包括完整的细胞或不能被降解的物质，其中有的可能具有免疫原性，有的是无免疫原性的。同样，淋巴结中肉芽肿的发生也未必是细胞免疫性的一种直接反映，虽然如早已指出的那样，某些非降解性或非扩散性的抗原所引起的细胞免疫反应，可能以肉芽肿样形式表现。Freund氏完全佐剂可以在引流淋巴结以及远离的部位引起肉芽肿。

十. 实验动物中细胞介导的肿瘤免疫性

实体型自身或同系移植肿瘤的免疫破坏效应主要取决于细胞介导的机制；这种论点有着丰富的证据，其中包括在有些系统中它最终取决于T细胞的令人信服的证据^[67]。然而，对肿瘤的反应，和其他形式的细胞介导反应一样，都是不均质的，这说明肿瘤破坏的反应机制是各不相同的。大多数关于细胞介导的肿瘤破坏机制的现代见解是建立在体外研究的基础上的。但是人们也看到，体外的实验结果并不一定反映体内所发生的一

切。举一件事为例，在一个涉及肿瘤破坏的系统中，若已在体外证明某单一组分是完整的，可能在体内的实际情况因缺乏其他必要的组分而完全不是这样。带有巨大瘤块的豚鼠，用结核菌素（PPD）在皮肤上攻击不能引起迟发性反应，但是，其淋巴细胞却可以在体外对PPD的刺激产生反应^[68]。而且，将适当致敏后的供体淋巴细胞转移给这种带有巨大瘤块的动物，也不能发生有效的肿瘤免疫性。这种动物也许缺乏某些免疫学上非特异的因子，而这些因子对迟发性炎症反应的充分表达和对某些类型肿瘤的破坏却是必需的。

体外的发现与体内情况不相干的另一个例子是，带瘤宿主的淋巴细胞能够被肿瘤组织的抽提物所刺激，假使起反应的抗原是细胞内抗原，后者由肿瘤坏死部分释出而提供免疫刺激，然而这种刺激并不能作为破坏肿瘤细胞的基础（见第七章）。此外，能够在体外显示杀伤肿瘤细胞能力的淋巴结细胞或循环的白细胞，并不能对体内的肿瘤破坏产生足够的效能，除非这些细胞确实地浸润了肿瘤（虽然某些作用可能是通过别处产生的淋巴激活素来介导的，见第四章）。

本章的其余部分将探讨实验动物和人体肿瘤的某些细胞反应的型式及其与上述细胞介导反应的相互关系。

十一．肿瘤免疫性和同种异体移植免疫性的关系

细胞介导的肿瘤破坏往往被认为等同于对同种异体移植物的排斥。虽然这种解释可能基本上正确，但是在这两者之间还是有某些明显差别的。首先，在两者的反应“效率”上有着重要的差异：机体对于正常的同种异体组织移植几乎总是能够使其破坏，除非有特殊的因素保护它们；然而，大多数已经确立的肿瘤却往往出现进行性生长，即使宿主能够对肿瘤相关抗原发生细胞免疫性。同样，过继转移免疫供体的淋巴细胞能够使已经确立的同种异体移植物受到破坏（在耐受的动物中），但是，对于已经确立的肿瘤，这将是很难取得成功的。然而，将免疫淋巴细胞与肿瘤细胞一起温育，或者，在少量的肿瘤细胞攻击之前或攻击之后的短时间内注射免疫淋巴细胞，肿瘤的生长常常可以受到抑制^[69,70]。对于这些差异的解释通常认为是，肿瘤相关抗原较移植抗原“弱”，肿瘤给予机体一种增加着的，有时是致使耐受的抗原负担，从而形成了封阻因子以阻碍细胞介导机制的实现。而且如Gershon所指出的，肿瘤组织中的血管不具有肿瘤相关抗原，因此对流经肿瘤的淋巴细胞不能起刺激作用^[71]。这些解释是否部分或全部地说明同种异体移植物的排斥作用和肿瘤的破坏之间存在的差异，尚待进一步观察。

应该记住，并不是所有的同种异体移植物都是由细胞介导的机制所破坏，体液抗体能够解释游离细胞（白细胞、红细胞）的破坏和在特殊环境下的器官排斥（肾脏的超急性排斥）。同样，体液抗体也可以解释游离肿瘤细胞（白血病细胞，腹水瘤）的破坏。通常认为，体液抗体对实体肿瘤没有抑制作用，而且保护肿瘤不受细胞介导反应的破坏。然而，从实体瘤中逸出的游离瘤细胞进入循环后是可能被体液抗体破坏的，这也许是防止肿瘤转移的一种重要机制^[72]，即使这些游离的细胞因抗体或复合物的封阻作用可能促进它们的生长（关于胸腺不依赖的免疫机制在监管中的可能作用的讨论见第二章）。

在破坏肿瘤的细胞介导机制中,巨噬细胞、淋巴细胞或其他白细胞的相对重要性在各种肿瘤或移植瘤都是不一样的。

十二. 实验肿瘤中浸润着的单核样细胞的性质和功能特征

长期来,人们已经认识到,肿瘤常常引起单核样细胞的浸润。然而,大多数报告所描述的都只是涉及同种异体的肿瘤移植瘤,它是否适合于自身或同系的移植肿瘤,确实是值得怀疑的。在这类自身或同系移植肿瘤中,有些肿瘤主要是淋巴细胞浸润,另一些肿瘤却是大量的巨噬细胞或浆细胞浸润^[73,74]。在动物(以及人)中,自发引起的肿瘤往往没有发现单核样细胞浸润。

关于浸润到自身或同系的移植性肿瘤中的单核样细胞,其性质还很少被详情地描述过。象放射自显影示踪之类的研究,虽然对各种细胞介导反应中细胞的来源和性质取得了一定资料,但是,这种技术还未用于肿瘤的研究。

对于参加反应的细胞曾经进行过广泛研究的一类同系的移植性肿瘤,是致癌剂二乙基亚硝胺在纯系株-2豚鼠中诱发的肝癌。这种肿瘤能够以实体瘤或者腹水瘤的形式在动物体内生长,并有几种抗原性不同的瘤株可供应用,而且,单用肿瘤细胞免疫或者将瘤细胞加分枝杆菌一起免疫,很容易在体内引起由细胞所介导的全身性的抗瘤效应。

将肝癌细胞注射到致敏动物或对照动物的皮肤中,所引起的炎症性反应的性质已有细致的形态学研究^[75]。在未经免疫的动物中,发生的反应是较温和的,其特征是具有淋巴细胞、巨噬细胞、嗜中性细胞和极少量的嗜碱性细胞,而肿瘤细胞仍然是活的。相反,肝癌细胞注射到已经免疫的动物后则引起一种迟发型炎症反应,伴有肿瘤细胞的坏死和强烈的炎症性浸润,其中包含大量的嗜碱性细胞。

为了了解肿瘤细胞破坏的机制,对肿瘤细胞和炎症细胞之间解剖学上的相互关系也作了研究。在对照组的反应中,肿瘤细胞与炎症细胞之间很少有密切的联合。然而,在特异性致敏的动物中,炎症细胞对肿瘤细胞的比例非常高,而且这种联合经常见到。在致敏动物中,从形态学标准看,是损伤的或死亡的肿瘤细胞比例很高,它们通常明显地被活的嗜中性细胞和含有吞噬物质的巨噬细胞所包围。在某些情况下,显然只有个别淋巴细胞与活的或损伤的肿瘤细胞在一起,但是,这并不普遍。致敏动物中的反应有一个明显的特征,就是嗜碱性细胞与活的或坏死的肿瘤细胞具有经常的密切联合。嗜碱性细胞中有些是崩解了,另外一些表现有脱粒现象。

这个研究中的一些发现,并不能对淋巴细胞在体内直接杀伤肿瘤细胞的重要作用提供证据,静态研究虽然有其局限性,但是这种机制不能完全忽视。这些实验结果提示了嗜碱性细胞在破坏肿瘤中的作用。然而,嗜碱性细胞破坏肿瘤细胞的体外模型还没有报道。

在另一类形态学研究中,Russell和Cochrane^[76]研究了小鼠Moloney肿瘤的进行性生长或消退与炎症性浸润物的程度和性质之间的相互关系。肌肉注射一种体外培养的Moloney肉瘤株细胞,能够在成年小鼠或新生小鼠中诱发肿瘤。对于新生的小鼠,注射 10^4 或 10^6 瘤细胞就会引起进行性生长的肿瘤,但是在成年小鼠中,必须注射大剂量瘤细胞才能引起进行性的肿瘤生长;成年鼠若接种小剂量肿瘤细胞,则往往在第12—14天