

细胞免疫学研究进展

第2集 章谷生 林飞卿 主编

人民卫生出版社

R371

3

3:2

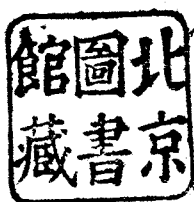
细胞免疫学研究进展

第 2 集

章谷生 林飞卿 主编

马宝驹	王蕙芬	叶秀君	匡彦德
朱 忠	刘尔翔	刘庆良	齐文宁
孙国贤	余传霖	吴安然	吴 蔚
李庆贵	言穆琳	严咏棠	林飞卿 编写
郑子颖	郑武飞	郑振群	郑珊珊
施永德	梁子钧	章谷生	戚礼门
管恩南	蔡访勤	瞿志祥	

8103/07



人 民 卫 生 出 版 社

B 061858

细胞免疫学研究进展

第 2 集

章谷生 林飞卿 主编

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里 10 号)

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

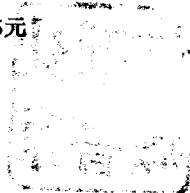
787×1092毫米32开本 15½印张 4 插页 338千字

1983年7月第1版 1983年7月第1版第1次印刷

印数: 00,001—6,200

统一书号: 14048·4366 定价: 2.05元

〔科技新书目 46 — 35〕



前 言

两年前，鉴于现代免疫学，特别是细胞免疫学研究工作的迅速发展，而国内尚无专门书籍介绍，经同道们集议，在人民卫生出版社的支持下，快速地出了一本《细胞免疫学研究进展》，受到了读者们的欢迎。这给了我们很大鼓舞。

两年来，细胞免疫学的研究犹如百花吐艳，理论设想推陈出新，实验技术日臻完善，科研成果大量涌现，1980年出版的《进展》中的不少内容已有所发展更新。我们再次依靠集体力量，在自己从事的领域内，掌握有关课题的发展动态，并结合自己的体会，撰写综述，汇集成书，编成《细胞免疫学研究进展第2集》。

细胞免疫学虽为现代免疫学中的一个分支，但内容丰富，文献浩瀚，就我们的能力而言，无法面面俱到，我们也不想编写一本包罗万象的进展，仍依照过去编写的原则，主要是结合国内实际，选择一些在理论、技术和临床上有实用价值和感兴趣的课题予以介绍，希望能对从事免疫学工作的同志和对免疫学有兴趣的临床医务工作者有所帮助。随着科研工作的发展，我们计划在今后再继续编写这类书籍。为此，希望在本集问世后能更多地得到读者们的指教，使今后编写的内容更加符合需要。

章 谷 生

于卫生部上海生物制品研究所免疫研究室

目 录

T淋巴细胞亚群及其功能(一)·····	1
T淋巴细胞亚群及其功能(二)·····	21
淋巴细胞的电子显微镜研究·····	39
淋巴细胞表面 IgA Fc 受体的研究·····	64
淋巴细胞的自身红细胞花环(A花环)·····	78
自然杀伤细胞·····	97
巨噬细胞的异质性和提呈抗原的作用·····	115
巨噬细胞及其产物在细胞协同中的作用·····	144
嗜酸性白细胞与免疫·····	161
胸腺激素与细胞免疫·····	180
免疫反应的调节·····	199
IgE 抗体合成的免疫调节·····	217
特异性造血调控因子——克隆刺激因子·····	248
从左旋咪唑纵观免疫调节和促进剂的研究·····	262
中医中药的细胞免疫研究概况·····	287
淋巴细胞的非特异性酸性酯酶·····	302
人 T 淋巴细胞 E 花环试验在体外研究免疫药 物和细胞调控中的应用·····	320
外源性凝集素在细胞免疫研究中的应用·····	338
淋巴细胞杂交瘤技术的进展及其在细胞免疫 研究中的应用·····	358
细胞电泳技术在细胞免疫研究中的应用·····	389
原发性免疫缺损病·····	414

麻风患者的细胞免疫学问题·····	436
干燥综合征的免疫学研究·····	451
妊娠母体细胞免疫反应的调节因素·····	469
先兆子痫的免疫遗传学研究·····	480

T 淋巴细胞亚群及其功能(一)

林 飞 卿

一、小鼠 T 淋巴细胞亚群的分类与功能·····	2
二、人类 T 淋巴细胞亚群的分类法·····	4
(一) 用异种抗血清分类法·····	4
(二) 根据 Fc 受体分类法·····	4
(三) 用抗 T 淋巴细胞单克隆抗体 分类法·····	7
1. 发现经过·····	7
2. 胸腺细胞表面抗原的变化·····	8
3. T 细胞亚群的功能·····	9
4. T _H 抗原的意义·····	11
5. 临床应用·····	12
三、单克隆抗体分类法与 Fc 受体分类法 的关系·····	14
参考文献·····	17

T 淋巴细胞 (简称 T 细胞) 是一个具有多功能的细胞群。成熟的 T 细胞可分为三个亚群, 即杀伤性 T (T_c) 细胞, 辅助性 T (T_H) 细胞和抑制性 T (T_s) 细胞。T_c 细胞承担细胞介导的免疫, T_H 细胞能辅助其他免疫细胞发挥其功能, 而 T_s 细胞能抑制其他 T 细胞的活性, 起着免疫调节作用 (图 1)。

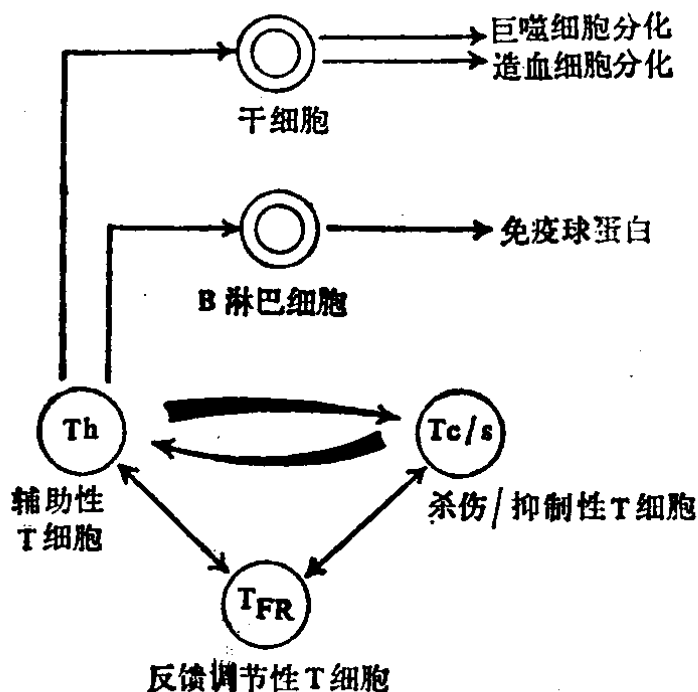


图 1 人的 T 细胞回路

研究最早和最多的是小鼠的淋巴细胞，因为小鼠有不同品系，有利于研究遗传特征和淋巴细胞表面标志等。人淋巴细胞的研究很难，但近年来用杂交瘤技术制备了多种单克隆抗体，使人体淋巴细胞表面抗原结构的研究有所突破，对于分析细胞表面抗原和区分亚群起了巨大的作用。

一、小鼠 T 淋巴细胞亚群的分类与功能

小鼠 T 细胞表面有两类分化抗原，即 Thy1 (或 θ) 抗原和 Ly 抗原系统^[2]。Thy1 抗原是小鼠 T 细胞所共有，此外尚可在脑组织、上皮细胞和成纤维细胞上发现。由于脑组织中的 Thy1 抗原很丰富，故可用小鼠脑组织免疫异种动物制成抗血清。抗血清制成后需用供体小鼠的红细胞和肝、肾

组织进行吸收，方可应用。Ly 抗原 有 8 种，其中 Ly1、Ly2、Ly3 和 Ly5 存在于 T 细胞上。依据 Ly 抗原的种类，T 细胞可分成两个亚群，即 Ly1⁺ 和 Ly2⁺/3⁺〔3〕。Ly1⁺ 细胞占外周血中 T 细胞总数的 30%，其主要作用是协助其他免疫细胞发挥功能，故称为 Th 细胞或诱导细胞。例如 Ly1⁺ 细胞能诱发 B 淋巴细胞转化为浆细胞，从而合成和分泌抗体，诱发巨噬细胞和单核细胞参予迟发型变态反应，以及诱发杀伤细胞的前身使之转化成杀伤效应细胞。

Ly2⁺, 3⁺ 细胞占小鼠外周血中 T 细胞的 5~10%，能杀伤相应靶细胞，对体液免疫和细胞免疫有抑制作用，故称为 Tc/s 细胞。杀伤和抑制是否由两类不同的 T 细胞亚群所完成，还是一种细胞具有两种不同功能，这个问题至今尚未肯定。不过 Ly2⁺, 3⁺ 细胞表面上有 MHC 的 I-J 区所编码的 Ia 抗原，而杀伤细胞则缺乏这种基因产物，因此这两种细胞可能是不同的亚群。

Ly1, 2, 3⁺ 细胞在小鼠外周血中占 50%，它们是比较幼稚的 T 细胞。小鼠初生时，全部 T 细胞都是 Ly1, 2, 3⁺，在 10 周龄时，Ly1⁺ 细胞为 5~10%，Ly2, 3⁺ 细胞为 30%，而 Ly1, 2, 3⁺ 细胞约占 50%。Ly1, 2, 3⁺ 细胞后来分化成 Ly1⁺ 和 Ly2, 3⁺ 细胞，Ly1, 2, 3⁺ 主要位于脾脏中，较少参加淋巴细胞的再循环，对射线敏感。在机体需要时它可以转化为 Ly1⁺ 或 Ly2, 3⁺ 细胞，亦即当体内免疫反应处于低下状态时分化成为 Ly1⁺ 细胞，从而促进免疫作用；相反，如果体内免疫反应亢进时，则分化成 Ly2, 3⁺ 细胞，使体内免疫功能下降，因此具有重要的反馈免疫调节作用。

抗 Ly 抗原的抗血清制备系在同类系 (Congenic) 亦即两个品系小鼠只有一个或极少数基因不同，它们之间相互

免疫，所得血清不需要吸收，即可用来做补体依赖性细胞毒试验或间接免疫荧光染色，以检测未知细胞。

二、人类 T 淋巴细胞亚群的分类法

(一) 用异种抗血清分类法

抗人 T 细胞血清的制备较难，只能用异种动物，即异种抗血清。最早制成的抗人 T 淋巴细胞抗原 (HTLA) 血清是用胸腺细胞免疫家兔，所得抗血清经过适当吸收即成。用此抗血清与人的免疫细胞做补体依赖性细胞毒试验，证实 HTLA 仅存在于发育早期的胸腺细胞上，而不存在于成熟的胸腺细胞和 T 细胞上。

另一异种抗血清是 1978 年 Evans 等^[4]用纯化的人 T 细胞免疫家兔所得。抗血清经灭活后，先用 AB 型红细胞吸收，其次用自体的 B 淋巴母细胞 (细胞株)，最后再用一例慢性淋巴性白血病患者的瘤细胞反复吸收而成。此抗血清称为抗 TH_2 血清，用间接免疫荧光法能与正常人外周血中 20% T 细胞起反应，是为 TH_2^+ 细胞。用荧光激活细胞分类仪 (FACS) 将 TH_2^+ 细胞分出，进行功能检测，证实其为杀伤/抑制性 T 细胞亚群。剩余的 TH_2^- 细胞则有辅助作用。由于此种抗血清不易制备，故无法推广。

(二) 根据 Fc 受体分类法

这一分类法首先由 Moretta 及其同事于 1975 年提出^[5]，其原理是活化的人 T 细胞有两种 Fc 受体 (FcR)。一种 Fc 受体能与 IgM 覆盖的牛红细胞中的抗体分子 Fc 段相结合，形成 EAm 花环，称为 T_μ 细胞。另一种 Fc 受体能与 IgG 覆盖的牛红细胞中抗体分子的 Fc 段相结合，称之为 T_γ 细胞。操作原则是先从抗凝静脉血中提取纯化

T细胞，并用贴壁法去除单核细胞，然后将T细胞悬液与亚凝集效价的 IgG 或 IgM 抗体致敏的牛红细胞等量混合，低速离心 5 分钟，冰浴中放置 2 小时后，在镜下湿片检查 EAm 或 EAg 花环的百分率，即可计数出 $T\mu$ 和 $T\gamma$ 细胞百分率。用上述方法，正常人外周血中 $T\mu$ 细胞约为 40% 左右， $T\gamma$ 细胞为 15% 左右（表 1）。

表 1 各地报导正常人外周血 $T\mu$ 和 $T\gamma$ 细胞的百分率

国 家	作 者	年 份	$T\mu$ 细胞 (%)	$T\gamma$ 细胞(%)
美 国	Moretta 等	1975	33.0 ± 3.0	19.0 ± 2.0
美 国	Gupta 等	1978	43.6 ± 6.8	10.6 ± 6.8
意大利	Piantelli 等	1979	53.0(36-69)	11.2(5-21)
荷 兰	Gmelig-MeyLing	1976	46.2	—
日 本	HAT Sumo	1980	35.9 ± 10.8	10.6 ± 2.4
中 国	上海第二医学院 ⁽⁶⁾	1980	39.5 ± 13.9	10.6 ± 5.0
中 国	北京日坛医院	1980	32.1 ± 2.5	12.3 ± 0.8
中 国	上海第一医学院 ⁽⁷⁾	1980	32.3 ± 4.2	11.6 ± 2.1

Gupta 等 (1978)⁽⁸⁾报导了 $T\mu$ 和 $T\gamma$ 细胞在体内的分布（表 2）。表中， $T\mu$ 和 $T\gamma$ 细胞的总和约为 50%，其余非 $T\mu$ 、非 $T\gamma$ 细胞一般称为裸细胞。

表 2 显示正常人扁桃体和骨髓中的 $T\mu$ 和 $T\gamma$ 细胞比例与外周血中相似，而脐血中 $T\gamma$ 细胞比例高于成人的外周血。胸腺中 $T\mu$ 和 $T\gamma$ 细胞的比例均很低，淋巴结中几乎没有 $T\gamma$ 细胞，但脾脏中的 $T\gamma$ 细胞比例则很高。

近年来对于 $T\mu$ 和 $T\gamma$ 细胞特性的研究，表明它们在形态学、组织化学、超微结构、理化因素的影响和功能上均有不同（表 3）。

表 2 $T\mu$ 和 $T\gamma$ 细胞在体内的分布

部 位	例 数	$T\mu$ 细胞 (%)	$T\gamma$ 细胞 (%)
外 周 血	40	51.0 ± 10.3	9.2 ± 4.8
脐 血	15	45.0 ± 10.3	14.5 ± 6.9
扁 桃 体	4	41.2 ± 15.4	8.9 ± 7.1
骨 髓	4	55.0 ± 23.8	8.5 ± 4.4
淋 巴 结	3	30.0 ± 61.0	0~1.0
胸腺: 儿童	3	1.0~1.5	1.0~2.5
成人	5	0~4.0	0~8.5
脾 脏	1	10.0	45.0

表 3 $T\mu$ 和 $T\gamma$ 细胞某些特性的比较

特 性	$T\mu$ 细胞	$T\gamma$ 细胞
形态 ^(9,10)	较大, 胞浆较多, 表面光滑	典型 + 淋巴细胞, 表面粗糙有大量微绒毛
非特异性酸性脂酶染色	约 95% 为 “+”	约 95% 为 “-”
对某些酶的敏感性(神经氨酸酶, 胰酶, 蛋白水解酶, 链霉蛋白酶)	很敏感	较耐受
对某些激素(考的松龙, 氢化考的松)和射线的敏感性 ⁽¹¹⁾	耐 受	极敏感
对 PHA 的反应 ^(12,13)	对高浓度 PHA 有反应, 对未组分淋巴细胞的最适 PHA 量呈较低反应	对不同量 PHA 反应均较低
免疫功能 ⁽¹⁴⁾	对 PWM 刺激 B 细胞转化为浆细胞有辅助作用	对 PWM 刺激 B 细胞转化有抑制作用

表3中所列各种特性,以免疫功能的差异为最重要。 T_{μ} 细胞能增强 PWM-B 细胞系统产生抗体, T_{γ} 细胞则有抑制作用。据此,Moretta 等认为 T_{μ} 细胞是辅助性 T 细胞,而 T_{γ} 细胞具有抑制活性^[14]。

自提出 T_{μ} 和 T_{γ} 细胞是 T 细胞的两个亚群后,一度引起很大兴趣,但不久后出现了不同的看法。Pichler (1978)^[15]报道经体外培养后,在 IgG 免疫复合物的刺激下, T_{γ} 细胞可以转化为 T_{μ} 细胞,因此认为这两种 FcR 不是区别 T 细胞亚群的标志,而可能是 T 细胞在不同功能阶段表示出不同类型的 FcR 之故。Haywood 等 (1978)^[16]用 ConA 刺激 T_{μ} 细胞,可使之获得抑制 PWM 诱导 B 细胞转化为浆细胞的作用。Lum 等 (1979)^[17]比较了 T_{μ} 和 T_{γ} 细胞对鸡红细胞和 DBA/肥大细胞瘤的促分裂原所诱导的细胞介导细胞毒 (MICC) 试验,发现 T_{γ} 细胞对两种靶细胞都有作用,而 T_{μ} 细胞对鸡红细胞虽无反应,但对 DBA/肥大细胞瘤却有杀伤功能。嗣后 Pichler 等^[18]又报导 T_{μ} 和 T_{γ} 细胞都能介导 MICC,但二者的不同点是 T_{γ} 细胞还能表达出 NK (天然杀伤细胞) 和 ADCC (抗体依赖性杀伤细胞) 的作用。最近,Reinherz 等^[19]比较了单克隆抗体分类法与 T_{μ} 、 T_{γ} 细胞法,发现两种分类法有很大分歧 (见后)。总之,目前认为 T_{μ} 和 T_{γ} 细胞都是异质性的,即 T_{μ} 细胞不单纯是辅助性 T 细胞,而且还有抑制和杀伤作用。 T_{γ} 细胞不但包括 T 细胞,而且还有 ADCC 和 NK 细胞。

(三) 用抗 T 淋巴细胞单克隆抗体分类法

1. 发现经过 自 1975 年 Milstein 的杂交瘤技术问世后,各种单克隆抗体相继出现,1979 年 Kung 及其同事^[20]获

得了针对人T细胞三种表面抗原的单克隆抗体，其相应抗原命名为 T_1 (原名 OKT_1 ，1981 年以后改名为 T_1 ，下同)， T_3 和 T_4 。 T_1 和 T_3 见于所有T细胞和 5~10% 胸腺细胞表面， T_4 见于 55% T细胞和 80% 胸腺细胞上。Reinherz 等证实^[21] T_4 的分子量为 69,000， T_3 为 19,000，因此是两个不同的决定簇。接着他们^[22]又发现 T_5^+ 细胞对抗原刺激的反应与 Evans 的 TH_2^+ 细胞基本相似，在外周血中的百分率也是 20%，因此认为就是 Tc/s 亚群。嗣后 Reinherz 等^[22~24]用 FACS 分离提纯 T_4^+ 和 T_5^+ 细胞，比较了它们对 PWM-B 细胞系统形成抗体的影响，结果发现 T_4^+ 细胞能显著加强 B 细胞生成 IgG，而 T_5^+ 细胞则有抑制作用。 T_4^+ 细胞占外周血 T 细胞的 60%， T_5^+ 细胞为 20%，从而说明 T_4^+ 细胞就是 Th 亚群，而 T_5^+ 细胞是 Tc/s 亚群。

用单克隆抗体分析 T 细胞表面抗原的技术发展十分迅速。到 1980 年已经发现 8 种抗 T 细胞单克隆抗体。其中 3 种的抗原仅存在于或主要存在于胸腺细胞上，在 T 细胞上则有 5 种抗原。 T_1 与 T_3 为所有 T 细胞所共有， T_4 是 Th 细胞、 T_5 和 T_6 是 Ts 细胞的标志 (表 4)。

2. 胸腺细胞表面抗原的变化 和小鼠的 T 细胞一样，胸腺细胞在细胞发育的不同阶段，其表面抗原是有改变的。Reinherz 等 (1980)^[26]利用单克隆抗体研究了人胸腺细胞在不同发育阶段中所携带的抗原，结果见图 2 与 3。

从图 2 与 3 中，可见：(1)在不同发育阶段，细胞可以失去某些原有抗原，获得新抗原；(2)第 I 阶段胸腺细胞的代表抗原为 T_6 ，第 II 阶段是 T_5 ，第 III 阶段为 T_1 或 T_3 ；(3)第 I 与 II 阶段尚未分成亚群，到第 III 阶段，细胞分为 T_4^+ 与 T_5^+ 细胞二个亚群；(4)第 I，II 阶段的细胞无免疫功能，第 III 阶段

表 4 用单克隆抗体分析人 T 细胞表面的抗原结构^[26]

单克隆抗体	胸腺细胞阳性率	外周血 T 细胞阳性率
抗 T ₁	10	100
抗 T ₂	10	100
抗 T ₄	75	60
抗 T ₅	80	20
抗 T ₆	80	0
抗 T ₈	70	30
抗 T ₉	10	0
抗 T ₁₀	95	<5

图 2 不同发育阶段胸腺细胞表面抗原的变化

发育阶段	Thy1 (T ₁₀ ⁺)	早期胸腺细胞有表面抗原细胞 = 10%
I	Thy2 (T ₁₀ ⁺ , T ₉ ⁺)	
	Thy3*	
I	Thy4 (T ₁₀ ⁺ , T ₆ ⁺ , T ₄ ⁺ , T ₅ ⁺ , T ₈ ⁺)	普通胸腺细胞有表面抗原细胞 = 70%
	Thy6* Thy5*	
	Thy7 Thy8	
	(T ₁₀ ⁺ , T ₁ ⁺ , T ₃ ⁺ , T ₄ ⁺)	
II	(T ₁₀ ⁺ , T ₁ ⁺ , T ₃ ⁺ , T ₅ ⁺ , T ₈ ⁺)	成熟胸腺细胞分二个亚群

* 表示想象中的发育阶段的胸腺细胞

的细胞开始有免疫功能，即辅助或杀伤/抑制功能。

细胞发育完全后，失去 T₁₀，成为 T₄⁺ (T₁, T₃, T₄) 和 T₅⁺ (T₁, T₃, T₅, T₈) 二个亚群，离开胸腺，随血流到脾脏，经相应抗原刺激后进一步发育成熟，再进入循环池而分布到周围淋巴器官——淋巴小结、淋巴结和脾脏，执行免疫功能。

3. T 细胞亚群的功能 按功能虽可将 T 细胞区别为

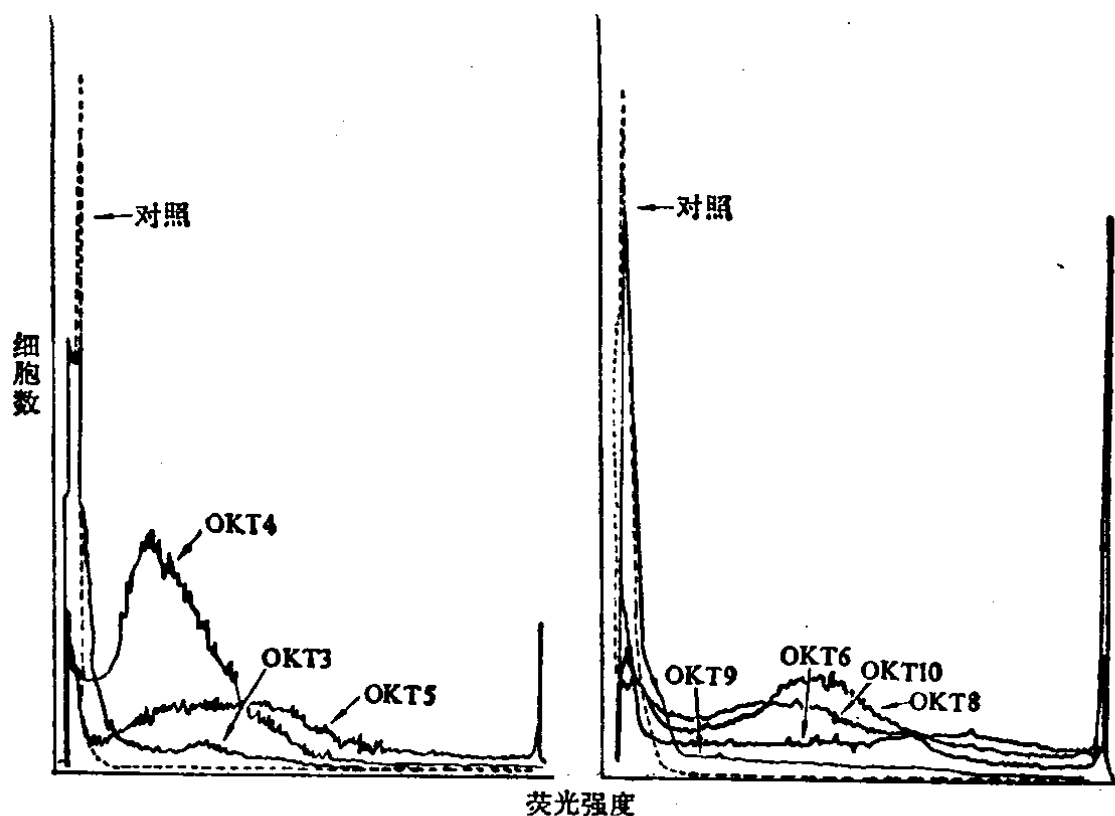


图3 用单克隆抗体检测正常人胸腺细胞的负度
荧光描绘图

三个亚群，即 T_c 、 T_h 和 T_s 亚群。但实际上 T_c 和 T_s 二个亚群无法分开，不过在不同场合可表现出不同功能，例如在大剂量 ConA 刺激下 T_c/s 亚群可显示抑制作用，在较小剂量 ConA 刺激下则仅有增殖应答。表 5 显示 T_4^+ 和 T_8^+ 亚群功能上的差异。

从表 5 可见：(1)仅 T_4^+ 细胞能对可溶性抗原起反应，(2) T_4^+ 和 T_8^+ 细胞对 ConA 刺激的反应相仿，但 T_4^+ 细胞对 PHA 反应强， T_8^+ 细胞反应弱；(3)最重要的区别是 T_4^+ 细胞在 T-T、T-B 和 T-M ϕ 相互作用中有辅助功能。此外，在体外实验中，抗原活化的 T 细胞能产生辅助因子，调节红细胞系统干细胞的生成。有可能 T_4^+ 细胞对红细胞系统的分化、成纤维细胞的增殖和胶原质的合成都有一定的影响。

表 5 纯化 T_4^+ 和 T_8^+ 亚群的功能

功 能	T_4^+ (Th) 细胞	T_8^+ (Tc/Ts)细胞
一、增殖反应		
对可溶性抗原	+	-
对细胞表面抗原(MLC)	+	+
对 ConA	+	+
对 PHA	+	±
二、细胞毒作用	-	+
三、调节作用		
辅助作用: T-T	+	-
T-B	+	-
T-Mφ	+	-
抑制作用: T-T	-	+
T-B	-	+

T_8^+ 细胞被 ConA 激活后, 能抑制自身 T 细胞对同种抗原的增殖反应和抑制活化 B 细胞产生 Ig。需要指出, 虽然 T_4^+ 和 T_8^+ 细胞对于 ConA 的刺激均起增殖反应, 但仅 T_8^+ 细胞能起抑制作用。

T_4^+ 和 T_8^+ 细胞的总和约为外周血中 T 细胞的 80~90%, 剩余的细胞是免疫调节细胞 (图 1), 可能具有反馈调节功能, 但迄今尚未找到针对这一亚群的单克隆抗体。这种调节亚群的效应, 决定了 T 和 B 细胞被抗原活化的后果。又如, Th 细胞对其他免疫细胞和造血细胞分化等的诱导作用也受到 T 细胞的调节控制, 作用方式是针对 Th 细胞或其效应细胞。关于反馈调节 T 细胞亚群及其作用机理, 目前了解还很少。

4. T_8 抗原的意义 Reinherz 等 (1980)^[27] 研究了 5