

# 巨噬细胞与肿瘤细胞的相互作用\*

王学诚

(中国医科大学细胞生物学研究室)

1892年 Metchnikoff 首次提出了巨噬细胞的概念及巨噬细胞的吞噬作用在机体防御机制中具有重要的意义。近年来发现巨噬细胞不仅具有吞噬功能,而且还具有分泌、杀菌、抗肿瘤、调节免疫反应等多方面功能。其中巨噬细胞与肿瘤细胞之间的相互作用比较复杂,有些作用机制还不十分明确。本文就这方面的资料综述如下。

## 一、巨噬细胞的概念

根据“单核吞噬细胞系统”(Mononuclear phagocyte system)的概念<sup>[1]</sup>,巨噬细胞来源于骨髓干细胞,经过分化成熟过程进入末梢血液成为单核细胞,继而进入组织中分化成熟为各种脏器所特有的巨噬细胞,包括结缔组织、肺泡、淋巴结、浆膜的巨噬细胞,肝脏的枯否氏细胞,骨组织的破骨细胞,神经组织的小胶质细胞等。

巨噬细胞的吞噬作用可分为接触阶段和摄入阶段,首先通过趋化性运动移向异物,然后经不同机制与异物接触。异物被巨噬细胞吞入后形成吞噬体,与初级溶酶体融合后被分解成简单的化学物质。巨噬细胞的分泌作用包括分泌一些酶和化学介质,如分泌胶原酶以及一些可溶性的巨噬细胞因子。测定标志性分泌物的数量有助于推测巨噬细胞的机能状态。巨噬细胞的细胞毒作用包括对细胞增殖的抑制作用和对靶细胞的杀伤作用。后者与巨噬细胞本身生成溶酶体酶和活化氧化物质有关,这些产物可致使靶细胞坏死、溶解。巨噬细胞对机体的免疫反应具有调节作用,例如,摄取和处理抗原物质的能力,经处理而保留在巨噬细胞表面的抗原物质具有非常强的抗原性<sup>[2]</sup>,也可产生免疫核糖核酸,将抗原信息传递给淋巴细胞。巨

噬细胞对免疫反应的调节作用主要是通过巨噬细胞与 T 细胞和 B 细胞之间错综复杂的相互作用实现的。巨噬细胞的抗肿瘤作用与上述各种功能有密切关系。

## 二、巨噬细胞对肿瘤细胞的识别

作为效应细胞,巨噬细胞需要先同靶细胞密切接触,继而抑制其增殖或杀伤之。巨噬细胞把肿瘤细胞作为“异己”细胞<sup>[3,4]</sup>的识别过程可能与下面几种机制有关。

### 1. 直接识别

这一过程可能与巨噬细胞质膜表面存在各种受体、抗原或酶有关,而在肿瘤细胞方面,则可能与细胞表面结构的异质性有关(例如肿瘤细胞表面可能具有与正常细胞不同的糖、蛋白质或脂类成分或这些成分的复合物)。但目前还不清楚肿瘤细胞表面异质性物质的本质究竟是什么,关于巨噬细胞的识别部位也有待于明确。

### 2. 借助于抗体的识别

巨噬细胞可由抗体作为介异物,识别并杀伤肿瘤细胞,称之为抗体依赖性巨噬细胞介导的细胞毒性即 ADMC(Antibody-dependent macrophage-mediated cytotoxicity)。对于同系基因的肿瘤细胞,巨噬细胞同样具有由抗体介导的细胞毒性<sup>[5,6]</sup>。在这一作用过程中,首先由特异性抗体结合于肿瘤细胞表面,然后由巨噬细胞表面的 Fc 受体识别抗体的 Fc 段,使巨噬细胞与肿瘤细胞密切接触继而杀伤肿瘤细胞。巨噬细胞的 ADMC 作用主要由 IgG 介导,各亚群 IgG 均有效应<sup>[7]</sup>。

### 3. 借助于外源凝集素的识别

植物性和动物性外源凝集素均可介导巨噬

\* 本文承王芸庆同志审阅,谨致谢意。

细胞识别, 杀伤肿瘤细胞, 称为外源凝集素依赖性巨噬细胞介导的细胞毒性即 LDMC (Lectin-dependent macrophage-mediated cytotoxicity)。这一作用机制可能与巨噬细胞表面存在的外源凝集素受体有关; 另一方面, 在肿瘤细胞表面可能也存在外源凝集素的结合部位。二者可能均属细胞膜表面的糖链, 由外源凝集素将它们识别并结合, 使巨噬细胞与肿瘤细胞相接触。与 ADMC 比较, LDMC 在系统发生过程中出现较早, 特异性不很强, 但还不能排除它在体内巨噬细胞抗肿瘤作用中具有某种意义的可能性, 例如有人认为宿主体液中似乎有可能存在某种 Lectin 样的因子, 后者可诱导巨噬细胞与肿瘤细胞间的接触, 使肿瘤细胞溶解<sup>[8]</sup>。

### 三、巨噬细胞对肿瘤细胞的细胞毒作用

巨噬细胞的细胞毒作用主要表现在抑制肿瘤细胞增殖, 以及对肿瘤细胞的杀伤作用。

#### 1. 巨噬细胞的激活

在通常情况下, 正常的巨噬细胞需经激活之后才能显示抗肿瘤作用。所谓激活是指在某些刺激物的诱导下, 使巨噬细胞发生一些代谢、形态和机能变化, 使对敏感靶细胞具有细胞毒性的活化过程。细菌感染、某些药物的处理或在巨噬细胞培养基中加入激活剂均可使巨噬细胞激活。已经报道的激活剂包括某些原虫、细菌(如卡介苗)、高分子物质(如脂多糖等)、低分子物质(如胞壁酰二肽)以及一些淋巴因子(如 MAF)等<sup>[9-11]</sup>。

活化的巨噬细胞在代谢、形态、机能等方面所发生一系列变化, 包括: 细胞膜流动性增加, 补体 C<sub>2</sub> 以及溶酶体酶合成作用增强, 胶原酶以及各种活性因子(如前列腺素、干扰素等)的分泌活动增强, 吞噬吞饮作用、杀菌作用和细胞毒作用也都相应增强。最近还有人提出, 活化巨噬细胞表面形成的玫瑰花瓣状突起上可能集中着补体受体, 这有助于提高巨噬细胞识别异物的能力<sup>[12]</sup>。以上各种变化对于巨

噬细胞选择性地接触、杀伤肿瘤细胞是十分重要的。

关于各种激活剂激活巨噬细胞的机制, 有人推测, 在细胞微环境化学信号(刺激物)的影响下, 活化巨噬细胞的各种变化在一定程度上可能与质膜脂类成分及其组合方式的改变有关<sup>[13]</sup>。据认为, 如果确实存在几种不同的激活途径, 试将几种激活剂并用也许会有助于增强巨噬细胞的抗肿瘤作用。

在激活过程中, 巨噬细胞的细胞毒活性与吞噬活性并非平行地增强。一般可观察到巨噬细胞首先将肿瘤细胞杀伤, 然后将受损的肿瘤细胞作为异物吞噬<sup>[14]</sup>。有时也观察到巨噬细胞杀伤肿瘤细胞, 却很少见到吞噬现象。

#### 2. 激活的介导体

各种激活剂可以直接地作用于巨噬细胞, 也可以通过淋巴细胞等其他细胞间接地作用于巨噬细胞。例如, 外源性凝集素可以刺激 T 淋巴细胞产生一种称为巨噬细胞活化因子(MAF)的淋巴因子, 后者可使巨噬细胞激活。淋巴细胞产生的干扰素也与巨噬细胞激活有关<sup>[15]</sup>。

#### 3. 杀伤肿瘤细胞的巨噬细胞因子

巨噬细胞攻击目标是肿瘤细胞的结构成分(包括蛋白质、糖和脂类等)以及能量代谢系统。巨噬细胞产生的一些因子可以使肿瘤细胞的这些结构成分分解并引起功能障碍。迄今报道由巨噬细胞产生的对肿瘤细胞可能具有抑制或杀伤作用的物质包括: 胸腺嘧啶脱氧核苷、尼克酰胺、前列腺素、干扰素、溶酶体的水解酶、精氨酸酶、蛋白酶、磷酸脂酶、氧代谢产物、细胞毒素、细胞溶解因子等。目前尚未能确定上述物质是否属于特定的攻击因子, 也不清楚在杀伤肿瘤细胞过程中是否必须有上述因子参加作用。除巨噬细胞释放的蛋白分解酶之外, 近来对于活化氧(O<sub>2</sub> 及 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 等)在巨噬细胞抗肿瘤作用中所起的作用也十分重视<sup>[16]</sup>。据认为, 巨噬细胞产生的活化氧可以氧化肿瘤细胞膜的蛋白质和脂质, 或与二硫键发生置换反应,

结果使肿瘤细胞受到损害。总之,活化巨噬细胞作为效应细胞可以识别并抑制或杀伤肿瘤细胞,在机体的肿瘤监视机构中发挥重要作用。

#### 四、肿瘤细胞对巨噬细胞的作用

##### 1. 对巨噬细胞的反作用

肿瘤细胞不仅可以作为一种异质性刺激促使巨噬细胞增殖、增强其趋化能力、识别能力和细胞毒活性,在某些情况下还可能产生一些物质抵抗巨噬细胞的抗肿瘤作用。例如,产生过氧化氢酶、过氧化物歧化酶等以抵制巨噬细胞生成的活化氧的损害作用,从而保护肿瘤细胞自身的生存。肿瘤细胞对巨噬细胞的正反两方面作用在不同个体的不同组织、在不同条件下具有不同的影响。据报道,在一些卵巢癌患者腹水中巨噬细胞的细胞毒作用减弱<sup>[17]</sup>,而在一些肺癌患者观察到巨噬细胞的细胞毒作用增强<sup>[18]</sup>。在体内肿瘤细胞能否迅速增殖,在一定程度上取决于包括巨噬细胞在内的细胞毒效应细胞与肿瘤细胞斗争双方之间力量对比的情况。

##### 2. 对巨噬细胞增殖、分化的影响

据认为,巨噬细胞可能在分化成熟过程的某一阶段表现出它的细胞毒活性,而它的增殖、分化与其抗肿瘤能力具有密切关系<sup>[19]</sup>。在某些动物的实验性肿瘤或癌性腹水中,有时可以看到肿瘤细胞引起巨噬细胞数量增加的现象。另一方面,肿瘤细胞可能释放出某些物质,对巨噬细胞的分化和成熟具有抑制作用。据认为,在一些癌患者检出的集落抑制因子(Colony inhibiting factor)对血细胞(包括巨噬细胞)的生成有抑制作用<sup>[20]</sup>。

##### 3. 对巨噬细胞趋化能力的影响

为了排斥肿瘤,必须增加局部区域巨噬细胞的数量,这主要取决于巨噬细胞的趋化能力。存在于血清中的一些可溶性因子(如淋巴细胞产生的趋化因子(LDCF, Lymphocyte-derived chemotactic factor)可作用于巨噬细胞,增殖其趋化能力。据报道,由肿瘤释放的某些物质

可以刺激淋巴细胞产生LDCF。另一方面,许多带瘤个体的巨噬细胞趋化能力往往低下,如患纤维肉瘤小鼠腹腔巨噬细胞的趋化能力明显地降低,在接种卡介苗之后巨噬细胞的趋化能力可有恢复<sup>[21]</sup>。这种现象可能与肿瘤细胞释放出某种阻碍巨噬细胞趋化作用的物质有关。有人报道带瘤小鼠的肿瘤细胞释放一种低分子量的因子可以抑制巨噬细胞向肿瘤部位集中<sup>[22]</sup>。

#### 五、肿瘤与抑制性巨噬细胞

近年来发现除了对免疫反应具有辅助活性的巨噬细胞之外,还存在着对免疫反应具有抑制作用的抑制性巨噬细胞。抑制性巨噬细胞的主要特点为:抑制淋巴细胞增殖反应,抑制抗体和淋巴因子生成,抑制杀伤T细胞的生成以及抑制自然杀伤细胞的活性等<sup>[23]</sup>。患癌个体免疫功能低下与抑制性巨噬细胞有一定关系。

在体外实验,可以由脾巨噬细胞与肿瘤细胞接触诱导产生抑制性巨噬细胞<sup>[24]</sup>。此外,从带肉瘤小鼠分离到的巨噬细胞具有相当高的抑制活性,而正常小鼠腹腔粘附细胞则无抑制活性。在病毒诱发小鼠形成白血病过程中出现的免疫抑制现象与抑制性巨噬细胞的作用亦有密切关系<sup>[25]</sup>。另外,有人报道骨髓瘤病人产生正常抗体的能力低下<sup>[27]</sup>,均可能与抑制性巨噬细胞的存在有关。上述现象使人们考虑到,肿瘤细胞诱导抑制性巨噬细胞的形成似乎似对抗机体抗肿瘤作用的途径之一。

抑制性巨噬细胞的作用机制比较复杂,有许多问题仍不清楚。据报道胃癌、结肠癌病人抑制性巨噬细胞的免疫抑制作用与前列腺素以及 $H_2O_2$ 生成增多有关。关于抑制性巨噬细胞与执行其他机能的巨噬细胞之间的关系目前也尚不明确。据认为,有些抑制性巨噬细胞也属于活化巨噬细胞<sup>[28]</sup>。

巨噬细胞与肿瘤细胞相互间既可发生直接作用,也可以间接地发生作用。图2为巨噬细胞在机体抗肿瘤免疫机制中的作用的模式图,

有助于理解巨噬细胞与肿瘤细胞之间的相互作用<sup>[23]</sup>。

综上所述,巨噬细胞与肿瘤细胞之间的相互作用比较复杂。一方面,肿瘤细胞的某些成

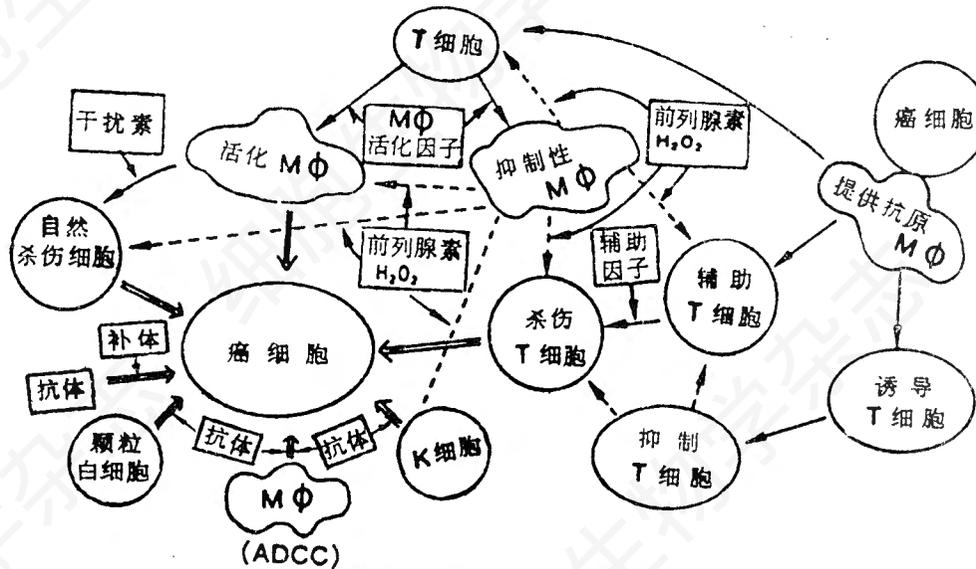


图 1 抗肿瘤免疫机制模式图

分可以通过多种途径作用于巨噬细胞,增强其抗肿瘤能力;另一方面,肿瘤细胞又可以通过其它机制作用于巨噬细胞,抑制机体的抗肿瘤作用。这种相互作用的复杂性与巨噬细胞机能多样性有关。巨噬细胞是一种多潜能的细胞,具有处理和传递抗原、激活T细胞、促进B细胞抗体生成等能力;经激活的活化巨噬细胞对敏感的肿瘤细胞具有细胞毒作用;抑制性巨噬细胞能够抑制机体的免疫反应。曾采用不同方法、包括最近应用单克隆抗体技术,对具有不同机能的巨噬细胞进行分类<sup>[29]</sup>,但目前尚不清楚具有不同形态、机能及抗原特征的巨噬细胞是属于不同的亚群,还是属于同一类型而处于不同分化阶段的细胞。另外,具有不同机能的巨噬细胞间的相互关系以及巨噬细胞与肿瘤细胞间的作用机制也不十分明确。进一步弄清这些问题,对于提高机体抗肿瘤能力方面的研究是十分必要的。

### 参 考 文 献

[1] Oouch, E. et. al., 1981. *Immuno-haematology*, 3(2): 119.

- [2] Unanue, E. R. et. al., 1970. *J. Exp. Med.*, 131: 711.  
 [3] Hibbs, J. B. et. al., 1974. *J. N. C. I.*, 53: 1487.  
 [4] Cleveland, R. P. et. al., 1974. *J. N. C. I.*, 52: 1887.  
 [5] Shin, H. S. et. al., 1976. *J. Exp. Med.*, 144: 1274.  
 [6] Yamazaki, M. et. al., 1976. *Gann*, 67: 651.  
 [7] Lana, B. C. et. al., 1980. *J. Exp. Med.*, 152: 1147.  
 [8] Kurisu, M. et. al., 1980. *Cancer Res.*, 40: 3798.  
 [9] Tokunaga, T., 1977. *Metabolism and Disease*, 14: 1559.  
 [10] Taniyama, T., 1981. *Metabolism and disease*, 18: 1327.  
 [11] Matsunaga, K. et. al., 1980. *Gann*, 71: 73.  
 [12] Fukutomi, Y. et. al., 1983. *Japan. J. Bacteriology*, 38: 230.  
 [13] Hibbs, T. B. et. al., 1978. *J. Reticuloendo. Soc.*, 24: 549.  
 [14] Kurisu, M. et. al., 1980. *J. Reticuloendo. Soc.*, 28: 237.  
 [15] Farr, A. G. et. al., 1979. *J. Immunol.*, 122: 2405.  
 [16] Nathan, C. et. al., 1980. *J. Exp. Med.*, 152: 198.  
 [17] Mantovani, A. et. al., 1980. *J. N. C. I.*,

- 64: 1307.
- [18] Sakatani, S. et. al., 1982. *Proc. Japan. Cancer Association. The 41 st Annual Meeting*, p 133.
- [19] Lohmann-Mattas. et. al., 1979. *Eur. J. Immunol.*, 9: 261.
- [20] Olofsson, J. et. al., 1980. *Blood*, 55: 975.
- [21] Meltzer, M. S. et. al., 1978. *Cell Immunol.*, 35: 99.
- [22] Snyderman, R. et. al., 1976. *Science*, 193: 270.
- [23] Kasakura, S., 1982. *Clin. Immunol.*, 14: 599.
- [24] Ting, C-C. et. al., 1980. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 77: 4265.
- [25] Bendinelli, M. et. al., 1975. *J. N. C. I.* 55: 1425.
- [26] Paglieroni, T. et. al., 1977. *J. Clin. Invest.*, 59: 1120
- [27] Hillinger, S. M. et. al., 1978. *J. Clin. Invest.*, 61: 1620.
- [28] Nagauchi, H., 1982. *J. Sapporo Med. Soc.*, 51: 189.
- [29] Taniyama, T., 1982. *Japanese J. Reticuloendothel. Soc.*, 22: 29.

## 细胞培养中的支原体污染问题

何大澄 张鸿卿 邱相寰\* 薛绍白

(北京师范大学生物系)

支原体污染与细菌污染是细胞培养中两种最主要的污染。在青链霉素广泛应用以来,细菌污染已经较易控制,而支原体的污染及其传播却益发突出了。据近年来国外报道<sup>[1,2]</sup>,支原体的污染相当普遍,并且其中约有十分之一是同时被两种以上的支原体所感染的。甚至有人提出,在引用已有文献中的实验结果时,都应考虑和分析所用的细胞是否可能有支原体污染,如有支原体污染,则相应实验结果的可靠性要重新加以考虑。最近,我们检查了本室培养的全部细胞系及一些兄弟单位的培养细胞,发现存在大范围的支原体污染。有些污染已持续很久,程度很高,已经严重影响到实验工作的进行和实验结果的正确性。特别应当指出的是其中一些直到本次检查之前还没有被察觉。故支原体污染实是一个亟待解决的有普遍性的问题。现根据我们的工作及有关文献,对支原体污染的一些有关问题做一简单的讨论。

### 一、支原体的基本结构与特点

支原体(*Mycoplasma*)早期被称为类胸膜肺炎微生物(Pleuropneumonia-like organisms

简称 PPLO),是一种最简单的原核生物。其大小和结构的复杂程度皆介于细菌与病毒之间。支原体呈球状,细丝状成分枝状,但多数为球状。可单个,或结合成双,或呈念珠状。其直径约为 0.15—0.8  $\mu\text{m}$ 。早期多有报道为 0.1—0.3  $\mu\text{m}$  的,这主要是因样品制备不适当所致。由于支原体没有细菌那样坚硬的细胞壁,仅具一三层结构的界限膜(unit membrane),故具有较大的可变形性,容易通过细菌滤器。除了含有一个环状 DNA 分子和核糖体外,缺少线粒体、溶酶体、高尔基器和内质网等多种细胞器。目前多数的支原体已经可以在不同的培养基上进行培养,多数支原体在琼脂培养基上可长成特征性的“煎荷包蛋”样的菌落,菌落的中部较为致密而周边颜色浅淡。支原体最早发现于 1898 年,1956 年首次从体外细胞培养物中作为污染物被分离出来。迄今,已发现几十种。按照营养型,支原体可分为能分解碳水化合物的发酵株和非发酵株两类,后者以精氨酸为主要能量来源。支原体通常附着在细胞表面。已有研究表明在细胞和支原体上可能都有亲和

\* 江西医学院进修教师