

于胰岛素的结构与功能关系的研究,羧端的化学修饰一直有许多困难。由于A链C端Asn在皂化脱保护基时总会产生亚氨环化物,使最终产物中含有不易分离除去的 β -Asn副产物。酶促肽键合成技术避免了这个麻烦,为胰岛素羧端修饰开辟了新的途径。在一个A₁与B₂₉氨基间用双功能团试剂交联起来的胰岛素衍生物中,用胰蛋白酶水解断裂B₂₂Arg和B₂₉Gly之间的肽键,此时B₂₃₋₃₀八肽片段仍然借交联桥联接在分子上,但溶液构象研究表明它已有很大的自由度,不再保持在原来的位置上。然而在适当的条件下,这个八肽片段仍可由胰蛋白酶酶促重组到B₂₂Arg羧端上去,此时羧基成分和氨基成分之比为1:1^[14]。胰岛素羧端的化学修饰也可通过这条途径。

三、胰蛋白酶抑制剂结构与功能的研究

美国普度大学化学系的Laskowski自六十年代开始对胰蛋白酶抑制剂做了非常系统的研究。这是一个由181个氨基酸组成的蛋白质分子,含有多个lys和Arg,但只有在活性中心的第63位Arg和第64位Ile之间的肽键能为胰

蛋白酶水解。Laskowski等便利用胰蛋白酶催化该肽键水解,对水解后新形成的氨基和羧基进行修饰,切除、内插或取代水解部位的残基,然后再用同一个酶催化修饰后的肽键的重组。结果发现这样修饰后的抑制剂的活力发生了变化,或改变了抑制过程的动力学,或改变了抑制剂的抑制性质,变为其他酶的抑制剂,从而获得许多有关活性中心的构象,必需基团或必需氨基酸等结构与功能关系的知识^[15]。后来他们用类似的方法还研究了核糖核酸酶的结构与功能关系^[16]。

这七八年来,酶促合成肽键的进展相当快,不仅在小肽合成方面,而且在蛋白质大分子的化学修饰和结构功能关系研究中都取得了很大的成功。同时在总结反应规律和建立一般的方法方面也有显著的进展。当然目前它还没有成为普遍可用的成熟的方法,对于不同的底物,不同的酶,仍然需要摸索具体的最佳反应条件。但在传统的化学方法不能取得成功的情况下,尝试一下不同种类的酶还是非常值得的。更何况酶促合成肽键法有那么多诱人的优点,所以蛋白水解酶在多肽合成的领域内必然会获得越来越广泛的运用。(下转第53页)

淋巴细胞的电泳行为和免疫功能*

施 永 德

(上海第一医学院生物物理教研室)

淋巴细胞的电泳行为——即电泳率的快慢与其表面特征及免疫功能有关,并愈来愈受到人们的重视,这是一个生物物理学和免疫学工作者共同感兴趣的问题^[1-3],本文就这一问题作一简述。

测定淋巴细胞电泳行为的仪器大致有两种——分析型细胞电泳仪和制备型细胞电泳仪。前者仅分析样品中细胞电泳率数值与细胞

数间的关系。后者除此功能外,还能将不同电泳率细胞分开,并可测定这些细胞的其他性质和功能,再与电泳率进行比较。所以制备型细胞电泳仪有更多的优点。分析型细胞电泳仪自本世纪二十年代开始出现,但60—70年代才形成较为完善的产品。制备型细胞电泳仪70—

* 梁子钧同志曾对本文提过宝贵意见,谨此致谢。

80年代才出现。研制和生产此种仪器是一个重要的任务。

一、淋巴细胞电泳行为的早期研究

认识淋巴细胞电泳行为,是一个由浅入深的过程。Mayhew等(1968)曾测定过在0.145M NaCl中人血的各种细胞的电泳率(微米/秒/伏特/厘米,下同)平均值是:红细胞1.092,淋巴细胞0.874,白细胞0.799,巨噬细胞0.572。我们测定红细胞为1.30,淋巴细胞为1.2,白细胞为1.1,巨噬细胞为1.05。由于细胞电泳技术干扰因素较多,故两者数值有差别。假如设红细胞的电泳率为1,按照红细胞、淋巴细胞、白细胞、巨噬细胞的顺序计算其相对值,Mayhew的为1.00,0.800,0.731,0.509,我们的是1.00,0.923,0.846,0.80。两者数字大致相近。淋巴细胞电泳率、离散度很大。桥本信也(1972)测定人的淋巴细胞电泳为0.992,最高为1.47,最低为0.749,标准差为0.1832,变异系数为18.47%;我们测定了人的淋巴细胞平均电泳率为1.25,最低为0.5,最高为2.0,标准差0.375,变异系数为30%。变异系数如此之大说明淋巴细胞的电泳行为是极不均一的。以上的早期研究仅比较了不同的动物或同一动物不同脏器的淋巴细胞电泳率。因淋巴细胞本身的不均一性,各家结果难以比较,但这些结果有利于淋巴细胞电泳行为与免疫功能的研究。

二、T、B淋巴细胞电泳的近期研究

近几年用细胞电泳方法确定了不同亚群的淋巴细胞,证明其表面负电荷是不同的。根据Hanjan报道^[4],人外周血的淋巴细胞电泳率可分为快峰 1.28 ± 0.08 ($\bar{X} + SD$),中峰 1.08 ± 0.08 ,慢峰 0.93 ± 0.03 。因慢峰能形成EAC花环,且其表面Ig阳性,证明它是B细胞;因快峰和中峰能与绵羊红细胞形成E花环,证明为T细胞。但T细胞中有两个亚群,即快峰(T_H)和中峰(T_C), T_H 仅10分钟就形成E花环,而 T_C 需24小时,故可认为这是两种不同的T细胞亚群。各种淋巴细胞的电泳率的百分率和表

面标记的百分率是几乎一致的。如慢电泳峰占11.8%,形成EAC花环的占11.8%,表面含Ig的占13.2%,这三者之间颇为一致。快电泳峰占45.9%,10分钟形成E花环的占49%,两者也一致;中电泳峰的占42.3%,24小时形成E花环的占38.3%。以上表明T、B淋巴细胞电泳与其表面的特征是一致的。此外Hanjan还将人淋巴细胞用Wigzell柱(玻璃珠+人Ig+抗人Ig)过滤,除去B细胞,这时所得到的细胞悬液,仅含有快峰和中峰,将如此获得的细胞进行密度梯度离心,将早期和晚期形成E花环的细胞相互分开,证明早期E花环的属于快峰,而晚期E花环的为中峰。此外Hanjan还对淋巴细胞的表面负电荷密度进行了计算(静电单位/厘米²),B细胞平均为3155; T_H 细胞为4230, T_C 细胞为3726。

章谷生等报道了人外周淋巴细胞电泳率与细胞数之间的关系,从10个健康人的1000个淋巴细胞电泳结果看,大致可分为两个峰,快峰占64.75(± 8.9)%,慢峰占32.25%。这个百分率与淋巴细胞表面特征一致,因为淋巴细胞中形成E花环的占65.6(± 9.1)%,推测它是快电泳成分。慢电泳成分中,仅有半数能形成FBC花环,证明为B细胞。另一半未确定是T还是B细胞。最近我们的研究发现,Balb/c小鼠的脾细胞电泳图呈现两个峰形,快峰涉及电泳率为1.0—1.8,众数1.4—1.5;慢峰涉及电泳率为0.5—1.0,众数为0.8—0.9。用抗小鼠胸腺细胞处理后,快峰消失,只剩下慢峰,证明了消失的是T细胞,而慢峰为B细胞^[5]。

从淋巴细胞的电泳行为看,淋巴细胞中有2—3个电泳成分,慢的是B细胞,快的是T细胞,快的T细胞中,还可细分,其中最快的是早期形成E花环细胞,余下的为晚期形成E花环细胞,这是属于T细胞中的两个不同亚群。

三、各种疾病的T和B淋巴细胞的电泳行为

Sabolovic曾经研究了正常人和正常动物的外周淋巴细胞频数与电泳率之间的关系^[6],从

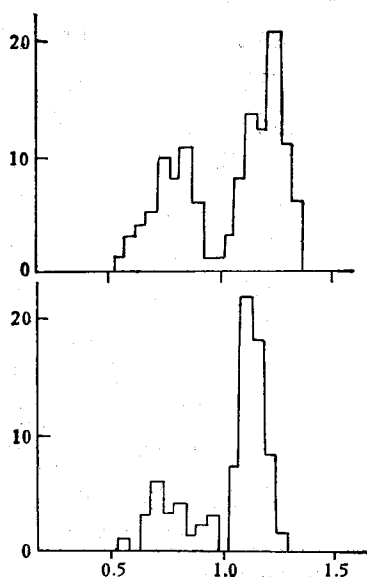


图1 正常小鼠(上)和人(下)外周淋巴细胞电泳率(横坐标)和频数(纵坐标)的关系

图1可见,不论小鼠和人,可以电泳率1.0为界,划分为两个峰,快峰大于1.0,约占60—70%,证明是T细胞;而慢峰为小于1.0,约占20—30%,证明是B细胞,小鼠与人的图形有相近之处。此外脾、淋巴结中的淋巴细胞的电泳图也与之相近。Sabolovic等进一步研究了各种疾病的淋巴细胞电泳图。他们发现无胸腺小鼠无论是外周血的、脾脏的或是淋巴结的淋巴细胞中均没有快电泳成分,仅含有慢电泳成分。Sabolovic等还发现健康儿童的电泳图是两个峰,而胸腺萎缩的病孩仅含有慢的B细胞峰,这证明是T细胞缺乏症;此外他们还发现 Bruton型的无 γ 球蛋白症的病孩没有慢电泳成分,仅含有快电泳成分,证明是B细胞缺乏症。

此外各种白血病的诊断、缓解和疗效前后;肿瘤在化疗和放疗前后;风湿性和类风湿性疾病等,它们的淋巴细胞电泳均有明显变化,这一指标对临床诊断、病情判断、治疗方案制定均有一定的参考价值。表1是淋巴细胞电泳行为的变化与各种疾病的关系。

Brown等(1977)研究了类风湿性关节炎病人的淋巴细胞,与正常人相比,其电泳中速成分大为增加,正常人此种成分仅为0—20%,病人

表1 各种疾病的淋巴细胞电泳变化

	变化情况	说明
T淋巴细胞系数	无变化	正常人, 40% 未治疗肿瘤病人
	电泳率下降	风湿、乳癌、急淋复发
	数量增加,且电泳率下降	急淋,慢淋(淋巴母细胞性)
	电泳率增加	B淋巴细胞免疫缺陷,骨髓中毒
	数量增加,电泳率也增加	慢淋和急淋恶化或死亡病例
	数量下降,电泳率下降	化疗,放疗及其他T细胞缺陷症
B淋巴细胞系统	无变化	正常人
	数量下降	化疗、放疗
	数量增加	慢淋(B型多毛状白血病)
	电泳下降,数量略增	淋巴细胞免疫缺陷,初生B细胞变种
	多种慢峰出现	化疗、放疗后B细胞的复生
	数量增加,电泳下降	成年人淋巴母细胞性急淋

中速成分占20—50%;而其他疾病如 Sjogren氏综合症、关节强硬性脊椎炎、牛皮癣性脊椎炎、系统性红斑狼疮,多发性肌肉风湿症、痛风和骨关节炎的患者与正常人差不多。正常人和病人T、B淋巴细胞电泳图表明,电泳图形改变对各种免疫缺陷症的诊断和治疗,病情的改善和恶化,治疗方案的确定和改变将具有重要的参考价值。

四、T、B淋巴细胞表面带电基团

在电泳行为方面,T、B两群细胞有区别,原因是它们表面有不同的化学基团。一般说细胞表面的神经氨酸的羧基是带负电荷的重要基团。Mayhew(1968)研究了多种细胞表面神经氨酸的含量及其与电泳率之间的关系。比较了用神经氨酸酶处理前后细胞电泳率的变化,处理以后发现,红细胞电泳率下降65.1%,淋巴细胞下降42.2%,血小板下降55.9%,白细胞下降43.6%,巨噬细胞下降18.7%。如用RNase处理各种细胞,观察细胞表面有无RNase敏感的基团(如磷酸基团)。发现血小板为零,红细胞减慢1.7%,巨噬细胞减慢7.3%,白细胞减慢7.3%,淋巴细胞减慢12.1%。这表明不同的细胞其表面所带负电荷的基团是不同的。Mehrish

等(1974)曾比较了T和B淋巴细胞表面基团,见表2。

表2 T、B 淋巴细胞表面带电基团分析

基 团	T 细胞*	B 细胞*
α -COOH (对神经氨酸酶敏感)	24	12
未知基团	76	43
-NH ₂	6	16
-SH	0	20
磷酸基团 (RNase 敏感)	0	16

* 单位为 10^3 个/100 μ M²

从表2可知T和B淋巴细胞表面的带电基团的量不同。活细胞表面带的负电量,T细胞大大地多于B细胞。至于究竟是什么基团又以何种方式存在细胞表面的蛋白质上,这是值得深入探讨的问题。Fugita (1975)报道T和B淋巴细胞表面糖蛋白的种类不同,其中有一个分子量为39,000的糖蛋白仅与B细胞有关,而与T细胞无关。Anderson (1976)报道有一种GP₄蛋白,仅与正常人T淋巴细胞有关,而与B细胞无关。可见研究T、B淋巴细胞表面的详细结构及其与功能的关系,是十分有意义的课题。

五、T和B淋巴细胞的电泳分离及鉴定

应用制备型细胞电泳装置,可分离T和B淋巴细胞。Kaplan 等(1976)^[7]用比重为1.080菲可梯度离心分离的淋巴细胞,在蔗糖中进行电泳,用激光多普勒光谱仪展示,呈三个峰形,电泳率分别为2.35、2.15和1.85。如果淋巴细胞预先经过尼龙毛柱过滤,再作电泳,即呈现最快的2.35这一峰,它的细胞能形成早期E花环,证明它是T细胞。如将淋巴细胞与绵羊红细胞混合温育,待形成E花环(包括早期和晚期的)后,用梯度离心除去这些细胞,将剩下的细胞再作电泳分离,结果仅呈现一个最慢的峰(电泳率为1.85),因这些细胞能形成EAC花环,被证明是属于B细胞。如将人淋巴细胞先与激活补体和抗人免疫球蛋白血清起反应形成EAC

花环,用梯度离心法除去EAC花环细胞,剩下的细胞再进行分离,结果呈现两个峰,其中快的电泳率为2.35,慢的为2.15,两峰间隔很近而且相互间重叠十分明显,两峰可看做是T细胞的两个亚群(电泳率分别2.35和2.15)。两者能通过尼龙毛柱,形成早期E花环;而后者不能通过尼龙毛柱,但能形成晚期E花环。上述结果表明电泳法可以分离和得到T和B淋巴细胞的亚群。因为分离的是活细胞,不仅能了解其电泳行为,还可以鉴定各种免疫功能。制备式细胞电泳技术,近几年才开始,在技术上发展比较快,有的与激光技术相结合,有的与密度梯度相结合,是一个有发展前途的技术。

六、T、B淋巴细胞分化途径和电泳行为

Zeiller 等人取小鼠胸腺,外周淋巴器官和血液的淋巴细胞用流式细胞电泳技术分离^[8],并测定各个细胞组分的 θ 抗原含量、表面负电荷密度、移植物的抗宿主反应性(GVH)及细胞体积,并进行细胞形态学观察,结果见表3。

Zeiller 等根据表3电泳率的不同,将T淋巴细胞的分化成熟过程分为T₁—T₅五个阶段:从电泳率看,由低负电性向高负电性转化;形态学上,先由小变大,再由大变小; θ 抗原,则由多

表3 T细胞分化过程中物理化学性质

器官分布	胸腺皮质				
	胸腺髓质			外周器官	
分化顺序	T ₁ →	T ₂ →	T ₃ →	T ₄ →	T ₅
平均电泳率	-2.58	-2.68	-2.79	-2.99	-3.22
θ 抗原	+++	+++	++	++/+	+
GVH	-	-	-/+	+	++
氢化考的松反应性	++	+	-	-	-
细胞体积 (μ m ³)	90	175	125	125	90
代谢活力	+	++	+++	+++	+

变少;GVH由低变高;氢化可的松敏感性,由大变无;代谢活力,由静止变为活跃,再由活跃变为静止。可见电泳行为的变化与其分化成熟途径中其他的免疫学及形态学变化有关。

Zeiller (1976)将C₃D₂F₁纯种小鼠的脾脏

B 淋巴细胞做电泳研究,发现有三种电泳率成份,即高、中、慢,它们的细胞表面均有免疫球蛋白。他们还对这种小鼠的脾脏 B 淋巴细胞的成熟分化途径进行了研究,将动物用 900 伦琴 X 射线照射并注射入 SRBC,以后每日注入同种的脾脏有核细胞,发现其出现速率(单位时间内出现的细胞数)最快的是中电泳速度的细胞,继之出现快电泳速度的细胞,但不能形成电泳最慢的细胞。900 伦琴 X 射线照射以后,伴以注射 SRBC 以及自身的脾脏有核细胞时,同时注射同种胸腺细胞,最慢电泳速度的细胞即随之出现。因此 Zeller 推测小鼠脾脏 B 淋巴细胞成熟过程是由中电泳率的→高电泳率的→慢电泳率的 B 淋巴细胞,最后变成空斑形成细胞。

我们还发现,小白鼠在生长发育过程中,自出生至 10 周, T 细胞电泳峰电泳率由小至大,而 B 细胞电泳峰电泳率由大至小,随着年龄增大两峰间距离逐步拉开。可见动物在个体发育过程中,淋巴细胞表面电荷的变化与淋巴细胞的分化和成熟有密切关系, T 细胞完全成熟时应为负电荷增加,而 B 细胞其成熟时应是负电荷下降。最近我们报道了两株单克隆杂交瘤细胞 CBH-1 和 CBH-2 及其亲本细胞株 Balb/c 小鼠脾细胞和 NS-1 非分泌型骨髓瘤细胞的电泳率的变化。葛锡锐等已证明 CBH-1 和 CBH-2 能分别分泌抗北京鸭红细胞和 IgM 的单克隆抗体。我们的工作还证明 Balb/c 小鼠脾细胞电泳图谱呈双峰型,电泳率为 1.3—1.4 的峰,是 T 细胞峰;慢峰处于 0.9—1.0,被证明为 B 细胞峰。而 NS-1, CBH-1 和 CBH-2 呈单峰型,电泳率处于 1.0,因与上述慢峰即 B 细胞相符,故认为它们是 B 细胞。这可能仅仅是 Balb/c 的脾脏中的 B 细胞能与 NS-1 杂交而形成 CBH-1 和 CBH-2 的杂交瘤细胞。

七、淋巴细胞的反应性和电泳行为

Anderson 等(1975)报道,快电泳成分的淋巴细胞能经过尼龙毛柱,形成 E 花环,受 PHA 刺激可发生转化。而慢电泳成分不能经过尼龙毛柱,但能形成 EAC 花环,并接受 LPS 刺激

而转化。Dumont (1975) 等试验了两株同源的小鼠脾细胞——Balb/c 和 DBA/2,发现 Balb/c 对 PHA 呈阳性反应的比例高,电泳快的成分多;而 DBA/2 对 Lps 呈阳性反应的比例高,而电泳慢的成分多。以上表明淋巴细胞对两种有丝分裂剂的反应性和它们的电泳率之间十分一致。关于 lectin 对淋巴细胞电泳率的影响, Kaplan(1975)报道人淋巴细胞与 CoA 或 PHA 温育 90 分钟后,电泳率下降。而 Bume(1978)报道, CoA 对淋巴细胞有双相反应,在 2.5 至 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时,电泳率下降; 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下时,电泳率增加。

关于淋巴细胞对致敏抗原的反应性问题,有两类报道,一类是整体试验,一类是体外试验。Hartveit(1968)报道了用 P₈ 腹水瘤细胞免疫正常 C₅₇BL 小鼠,发现经免疫后的外周淋巴细胞中出现快电泳成分的细胞。我们曾发现用 10⁷ 个 SRS 腹水瘤接种小鼠后,约在第 4 天,其脾和腹腔出现多种快电泳成分的淋巴细胞,这可能是 T 细胞增生的结果;动物约在 2—3 周内死亡,在此期间慢电泳成分的相对比例变化是呈波浪式的,但其同体的脾细胞和腹腔细胞的变化几乎是一致的,初步看出通过这些细胞电泳图谱的变化反应了淋巴细胞对于接种 SRS 腹水瘤细胞的反应特性。

关于体外试验, Vzgiris (1976) 报道结核菌素阳性者的 T 淋巴细胞与 PPD 抗原温育后, T 淋巴细胞的电泳率加快。Fike (1979) 发现肿瘤患者淋巴细胞与肿瘤共同抗原温育后,其淋巴细胞电泳加快,并且发现淋巴细胞还释放致使巨噬细胞电泳减慢的因子,使巨噬细胞电泳 (MEM) 减缓。阮懋荣等(1981)用水溶性肿瘤抗原,与带瘤动物脾细胞温育后,发现脾细胞电泳速度加快。我们最近也发现,用肿瘤共同抗原免疫的动物淋巴细胞,与抗原接触后电泳图谱的峰形朝快方向移,未经免疫的对照组则不;同时也观察到淋巴细胞和抗原温育后的上清液,产生 MEM 明显减缓。从以上实验看,体外试验中致敏淋巴细胞接触抗原,一方面淋巴细胞电泳加快,而另一方面它们又释放致使

巨噬细胞电泳的减缓因子,致使 MEM 减缓^[7]。这与 MEM 的报道相符。对淋巴细胞电泳而言,这是新的发展。

此外有些药物可能影响淋巴细胞电泳率,如 Hanjan(1975)报道 PolyA:U 对于B淋巴细胞有电泳加速作用,而对T淋巴细胞无此作用。我们发现 PPPA2'P5'A2'P5'A2'P5'A 有加快淋巴细胞电泳和减缓巨噬细胞电泳的作用。但是这类工作目前报道甚少。我们相信,淋巴细胞的电泳行为及其与免疫功能的关系,以及在医学中的应用将会进一步蓬勃发展。

参 考 文 献

- [1] 施永德等:《生物化学和生物物理进展》, 2, 13, 1978。
- [2] 施永德等:《生物化学与生物物理学报》, 15, 23, 1983。
- [3] 施永德等:《生物化学与生物物理进展》, 5, 5, 1978。
- [4] Hanjan, S. N. S. et al.: *J. Immunol.*, 118, 235, 1977。
- [5] 施永德等:《上海第一医学院学报》, 10, 21, 1983。
- [6] Sabolovic, D. et al.: *Scand. J. Immunol.*, 6, 1199, 1977。
- [7] Kaplan, J. H. et al.: *J. Immunol.*, 117, 115, 1976。
- [8] Zeiller, K. et al.: *Immunol.*, 26, 995, 1975。
- [9] Shi, Y. D. et al.: *Br. J. Cancer*, 43, 532, 1981。

(本文于1983年1月3日收到)

中 药 的 酶 效 应

李 忠

(河南中医学院)

传统中药经数千年临床实践证明有确切的疗效,近年来对其疗效机理作了广泛的探讨,通过临床和动物实验表明,许多中药对生物体的一些酶活性有一定效应,也发现有许多中药可作为研究某些酶性能的工具。

一、糖代谢有关酶

葡萄糖-6-磷酸酶 主要存在于肝细胞,催化6-磷酸葡萄糖转变为葡萄糖,对血糖浓度的调节有重要意义。一些化学物质如D-半乳糖胺所致肝损伤时,该酶活性增强。Abe等^[1]发现传统中药保肝药柴胡中的柴胡皂苷a和b能对抗D-半乳糖胺所致肝损伤,明显下降肝微粒体葡萄糖-6-磷酸酶活性,并恢复肝糖元的合成能力,进而维持血糖的恒定。

醛缩酶 使糖酵解过程的6-碳糖裂解为两分子可以互变的磷酸丙糖。一些化学物质如除草剂2,4-氯苯氧乙酸(2,4-D)可使小鼠血清醛缩酶活性升高。萎缩性肌强直、进行性肌营养不良症等病人血清醛缩酶活性也升高。中

药补养药灵芝的乙醇提取物可使2,4-D处理的动物血清醛缩酶活性下降50%以上,灵芝中的化学成分尿嘧啶,尿嘧啶核苷也有同样作用。由于灵芝治疗萎缩性肌强直症有较好疗效,故认为这种降酶效能是灵芝临床疗效的重要机理^[2]。

琥珀酸脱氢酶 该酶在三羧循环中催化琥珀酸脱氢转变为延胡索酸。中药补气药人参对肝细胞琥珀酸脱氢酶活性具有调节作用^[3],当浓度为 $8.2 \times 10^{-2}\%$ 时,该酶活性升高;当浓度为 $1.7 \times 10^{-1}\%$ 时,则下降;并对抗丙二酸盐对该酶的抑制作用。中药祛痰利尿药石蒜中的石蒜碱对小鼠肾脏琥珀酸脱氢酶有抑制作用^[4]。此外秦皮苷,芦丁等中药的化学成分也有抑制效应。由于该酶在每次脱氢反应过程可形成2节,ATP,因此这些药物通过对该酶活性的调节分子直接影响能量的正常代谢。

苹果酸脱氢酶 在三羧循环中催化苹果酸脱氢形成草酰乙酸并生成3分子ATP,当人参的浓度为 $1.4 \times 10^{-5}\%$ 时,可增强肝细胞微