

## EB 病毒受体研究进展

程冠生

(湖南医科大学生物物理教研室,长沙)

### 提 要

EB 病毒与人类多种恶性肿瘤有关,此病毒识别、结合并进入靶细胞与细胞膜上的 EB 病毒受体有密切关系。近年来发现此受体即补体受体 CR2。本文介绍了研究 EB 病毒受体的方法、受体的分布、与补体受体 CR2 的关系、受体的功能以及 EB 病毒进入细胞的途径。

1964年 Epstein 用电子显微镜直接观察到一种非洲淋巴瘤 (Burkitt lymphoma) 的淋巴母细胞 EB-1 株中有一种新型疱疹病毒,即 EB 病毒 (*Epstein-Barr Virus*, EBV)。这种病毒是一种淋巴增殖性疾病——传染性单核细胞增多症的诱因,与人类恶性肿瘤: Burkitt 淋巴瘤、鼻咽癌、唾液腺和胸腺淋巴上皮癌有关,能在体外转化 B 淋巴细胞以及各种起源于 B 细胞的淋巴母细胞株。

EBV 感染靶细胞涉及一系列过程,其中病毒与细胞的识别、结合以及跨越细胞膜进入细胞的过程是两个重要的早期事件。关于这些早期事件是否与受体有关,曾有几种不同观点。对

于 B 淋巴细胞,已经肯定在细胞膜上有 EBV 受体<sup>[1]</sup>,但对于上皮细胞,一种观点认为 EBV 不能直接感染上皮细胞,而是通过感染了 EBV 的淋巴细胞与上皮细胞融合,使 EBV 基因进入上皮细胞<sup>[2]</sup>。但有人不同意这种观点,因为如果发生这种融合就应出现四倍体细胞,但还未发现过这种细胞。第二种观点是通过假粒子 (pseudotype particle) 进入上皮细胞,认为上皮细胞缺乏 EBV 受体,EBV 不能直接进入;但当两种病毒混合感染时,形成一种假粒子,即由 EBV 核壳体和第二种病毒的包膜组成新的病毒颗粒,上皮细胞若有这第二种病毒的受体,则 EBV 基因能借助此受体进入上皮细胞<sup>[3]</sup>。第

- [2] Rosenberg, R. L. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, **81**, 1239.
- [3] Szoka, Jr. F. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1978, **75**, 4194.
- [4] Deamer, D. et al.: *Biochim. Biophys. Acta*, 1976, **443**, 629.
- [5] 谢静平等:《生物化学与生物物理进展》1987, 4, 66.
- [6] Olson, F. et al.: *Biochim. Biophys. Acta*, 1979, **557**, 9.
- [7] Hope, M. J. et al.: *Biochim. Biophys. Acta*, 1985, **812**, 55.
- [8] Lasie, D. D. et al.: *Biochim. Biophys. Acta*, 1987, **896**, 117.
- [9] Kasahara, M. et al.: *J. Biol. Chem.*, 1977, **252**, 7384.
- [10] Kagawa, Y. et al.: *J. Biol. Chem.*, 1971, **246**, 5477.
- [11] Laird, D. M. et al.: *J. Biol. Chem.*, 1986, **261**, 14844.

- [12] Kramer, R. et al.: *Biochim. Biophys. Acta*, 1986, **863**, 289.
- [13] Scotto, A. W. et al.: *Biochemistry*, 1985, **24**, 4066.
- [14] Taguchi, T. et al.: *Biochim. Biophys. Acta*, 1983, **729**, 229.
- [15] Brethes, D.: *Arch. Biochem. Biophys.*, 1981, **210**, 149.
- [16] Rodney, J. Y. Ho, et al.: *Biochemistry*, 1986, **25**, 5500.
- [17] Connor, J. et al.: *Pharmacol. Ther.*, 1985, **28**, 341.
- [18] Goldin, S. M. et al.: *J. Biol. Chem.*, 1978, **253**, 2575.
- [19] Brazilai, A. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, **81**, 6521.
- [20] Chan, S. Y. et al.: *J. Neurosci.*, 1984, **4**, 1468.

[本文于 1987 年 4 月 27 日收到]

三种观点认为 EBV 能直接感染上皮细胞。最近在宫颈上皮细胞<sup>[4]</sup>和咽部上皮细胞<sup>[5]</sup>上都发现有 EBV 受体, EBV 与此受体特异结合, 并进入细胞。近年来, EBV 通过受体进入细胞的概念已逐渐被大家所接受, 并对 EBV 受体的结构和功能进行了较深入的研究。

## 一、研究 EBV 受体的方法

**1. <sup>3</sup>H-EBV<sup>[6]</sup>** 将含有放射性核素 <sup>3</sup>H 的胸腺嘧啶核苷 (<sup>3</sup>H-TdR) 加入到能产生 EBV 的 B95-8 细胞株培养液中, 培养并分离出 <sup>3</sup>H-EBV。为测定所研究细胞的 EBV 受体, 可将 <sup>3</sup>H-EBV 与该细胞一起温育, 测定细胞的放射性。由于 <sup>3</sup>H-EBV 和未标记的 EBV 与受体有相同的结合能力, 它们与 EBV 受体有典型的竞争结合关系, 由此既可了解该细胞有否 EBV 受体, 也可定量测定受体的数目和亲和力。采用 <sup>3</sup>H-EBV 还可研究 EBV 基因是否已进入细胞以及在细胞内分布的动力学性质。

**2. FITC-EBV<sup>[7]</sup>** 采用荧光物质荧光素异硫氰酸盐 (FITC), 以共价键形式标记在 EBV 表面蛋白的氨基上, 产生有荧光的 FITC-EBV。将这种病毒与靶细胞反应, 用紫外荧光显微镜观察膜荧光, 可了解受体的分布。实验表明, 这种用 FITC 标记的病毒和未标记的病毒, 对受体有相同的结合能力和感染力。

**3. 玫瑰花试验<sup>[8]</sup>** 羊红细胞用鞣酸处理后加入 EBV, 制成 EBV-羊红细胞复合物。将这种复合物与靶细胞反应, 若靶细胞膜上有 EBV 受体, 则在其周围附着几个复合物, 形成玫瑰花环。

**4. 吸收试验<sup>[9]</sup>** 将 EBV 与靶细胞一起温育, 部分病毒与靶细胞上的受体结合, 上清中剩余的病毒与 Raji 细胞反应, 诱发 Raji 细胞产生 EBV 早期抗原, 病毒被靶细胞吸附结合愈多, 早期抗原的含量就愈低, 由此可测定细胞对病毒的结合量。经修正非特异吸附后, 可了解靶细胞 EBV 受体的数量。

**5. 单克隆抗体技术<sup>[5]</sup>** 将鼠抗人 B 淋巴细胞 EBV 受体的单克隆抗体 HB-5 (IgG2a) 或

抗-B2 (IgM) 与鼻咽部组织切片一起温育, 清洗后再用与 FITC 结合的羊抗鼠免疫球蛋白抗体进一步温育, 使荧光物质结合到已与受体结合的单克隆抗体上, 然后用紫外荧光显微镜观察切片上的荧光分布。用这种方法可以观察到宫颈、口咽等组织上皮细胞的 EBV 受体的分布。

**6. 电镜观察<sup>[10]</sup>** 将 B 淋巴细胞与 EBV 混合温育, 洗去游离病毒, 再与金标记的抗 EBV 抗体温育, 洗去游离抗体后, 37°C 温育不同时间, 用钼酸固定, 经脱水、包埋、切片, 再用枸橼酸铅和醋酸双氧铀染色, 最后用透射电镜观察。用这种方法可以直接观察 EBV 与受体的结合以及随后在细胞内的一系列动态过程, 以及各种因素对这种早期事件的影响。

**7. 荧光偏振技术<sup>[11]</sup>** 成熟 EBV 的包膜是一种双层脂分子膜, 膜的流动性较低, 而靶细胞膜的流动性较高。用荧光物质 DPH 标记 EBV 包膜, DPH 在流动性低的包膜中荧光偏振度较高, 而在流动性高的靶细胞膜中偏振度较低。用荧光偏振仪测量标记病毒与靶细胞温育前后偏振度的变化, 可以了解靶细胞膜是否有 EBV 受体、EBV 包膜是否与靶细胞膜融合。

## 二、EBV 受体的分布

虽然在人 B 淋巴细胞和某些上皮细胞上发现有 EBV 受体, 但不是所有细胞都有 EBV 受体。它的分布与细胞类型、解剖部位有一定关系。在血细胞中目前只发现 B 淋巴细胞有此受体, 而 T 淋巴细胞和其它血细胞未观察到<sup>[4]</sup>。大量实验证明, 由 B 细胞起源的 B 淋巴母细胞株也有 EBV 受体。这两类受体阳性细胞都能被 EBV 在体外转化。另一类研究较多的是上皮细胞, 最近用单克隆抗体方法观察咽隐窝、软腭、口咽及内颊上皮, 发现口咽、舌上皮的层状鳞形细胞都有此受体。咽隐窝上皮细胞被 EBV 感染可能是鼻咽癌的原发灶, 但此部位是否存在 EBV 受体还不能肯定。对于宫颈上皮, 也发现有此受体<sup>[4]</sup>, 但它的生物学作用还不清楚。

虽然上述两类细胞有 EBV 受体, 但受体

的表达还与细胞分化程度有关。有人用 P3HR-1 细胞株的 EBV 和免疫荧光检查技术,发现只有 31% 的 B 淋巴细胞有 EBV 受体,这可能与淋巴细胞的分化程度有关;有人证明,慢性淋巴细胞白血病患者 B 淋巴细胞不能被 EBV 转化,这是一种分化不完全的 B 淋巴细胞,认为可能与缺少 EBV 受体有关;Volsky 和 Anderson 观察了白血病前期病人 B 淋巴细胞,发现所有 8 例病人都无此受体;Gervais 等人发现,即使正常人也有少数个体的 B 淋巴细胞缺少此受体。他们在 2000 例正常人中发现 11 例的 B 淋巴细胞对 EBV 的转化有天然的抵抗力,认为这是由于在这些细胞上绝对或相对缺乏 EBV 受体。对于上皮细胞,Young 等人观察到,口腔、咽部浅层分化程度较低的细胞不与 EBV 受体的单克隆抗体反应,表明此受体在上皮细胞上的表达与细胞的分化程度有关,这一现象与淋巴细胞相同<sup>[6]</sup>。

### 三、EBV 受体与补体受体 CR2 的关系

1976 年 Jondal、Yefenof 等人发现在 B 淋巴细胞上 EBV 受体与补体 C3 的受体密切相关。采用免疫荧光技术和两种受体共同成帽(cocapping)技术,发现它们是完全重叠的,C3 的结合可以抑制 EBV 的结合<sup>[12]</sup>。以后 Klein 等人从 EBV 受体和 C3 受体皆阳性的 B 细胞株 Jijoye 中分离出一种能产生 EBV 的细胞株 P3HR-1,这种细胞株两种受体皆阴性,后来发现此细胞株的回复突变体不能产生 EBV,却同时出现这两种受体,进一步证明了这两种受体的密切关系<sup>[13]</sup>。但对于这两种受体是否就是同一分子,曾有不同观点。Einhorn 等研究了若干类型细胞,包括外周 T 细胞、红细胞、巨噬细胞和粒细胞,它们都有补体受体的表达,但都不吸附 EBV<sup>[14]</sup>。这可能是由于 EBV 受体与补体 C3 的片段 C3d 的受体 CR2 密切相关,而与 C3 的另一种片段 C3b 的受体 CR1 无关。上述细胞有 CR1 而无 CR2,所以不结合 EBV。Menezes 等发现有一种 T 淋巴细胞株 Molt 4,有 65% 的细胞表达补体受体,也吸附 EBV,但

并不诱发细胞产生 EBV 核抗原,也不激活细胞 DNA 合成。认为不同类型细胞的补体受体在结构和功能上可能有差异。Jondal 等人证明,吸附了 EBV 的 B 细胞能抑制红细胞-抗体-补体玫瑰花的形成,但不抑制 C3 的结合<sup>[12]</sup>。这些实验指出,这两类受体有一定差别。1981 年 Magroth 从未分化的人淋巴瘤细胞株上诱发了补体受体的表达,同时也诱发了 EBV 受体的表达,提出 EBV 与 C3 在细胞膜上的结合位点可能是同一分子的不同部位<sup>[15]</sup>。Wells 等 1983 年进一步研究了 B 淋巴细胞的补体受体,发现 EBV 受体与 C3d 的受体 CR2 有关,而与 C3b 的受体 CR1 无关,C3d 与 EBV 都与 CR2 分子结合,只是结合部位有差别<sup>[16]</sup>。1984 年 Fingeroch 等证实了 EBV 受体与 CR2 的同一性。他们使用 CR2 的单克隆抗体 HB-5 或抗-B2、荧光标记的 EBV 与淋巴母细胞株(SB, TY, Raji 和 Molt4)反应,发现这些抗体与病毒对受体有竞争结合反应,并发现纯化的 CR2 能与 EBV 结合。证实了 EBV 和 HB-5 或抗-B2 都与同一分子结合,即 CR2 就是人 B 淋巴细胞的 EBV 受体<sup>[17]</sup>。不久,Tedder 等发现 HB-5 与正常 B 细胞表面 CR2 结合后,能抑制 EBV 引起该细胞的增殖和分化反应,进一步支持了这一结论<sup>[18]</sup>。现在一般认为 EBV 受体就是 CR2。

### 四、EBV/C3d 受体 CR2 及其功能

生物化学分析表明,B 淋巴细胞成熟的 CR2 是分子量为 145,000 的单链糖蛋白分子,近年来对此分子与配体的相互作用以及其功能进行了一些初步的研究。

#### 1. CR2 与配体的相互作用

Khelifa 和 Menezes 用温和的蛋白酶(链霉菌蛋白酶或胰蛋白酶)处理 EBV,并不抑制它与 Raji 细胞 CR2 结合;但若用这些酶处理 Raji 细胞,则可使 CR2 的功能完全丧失。处理后隔一段时间,由于新受体的再生,与病毒的结合又逐渐恢复。但如果再加入一种蛋白合成抑制剂(放线菌酮),使受体不能再生,这种结合

就完全消失。这个实验说明 CR2 是膜上的一种蛋白,对蛋白酶很敏感。他们又研究了植物凝集素 ConA 对结合的影响,ConA 是一种特异结合  $\alpha$ -D-甘露糖苷和  $\alpha$ -D-葡萄糖苷的植物凝集素,发现 ConA 能抑制 EBV 与它的受体 CR2 结合,因此 CR2 是一种带糖的蛋白,ConA 与 CR2 上的糖基结合后可能掩盖了 EBV 的结合位点。关于糖对结合的影响,曾用神经氨酸酶处理 Raji 细胞,对 CR2 功能没有影响。这种酶能将 N-乙酰神经氨酸残基从细胞表面去除。因此 CR2 糖蛋白上的糖残基可能与结合位点无关。进一步观察卵白蛋白对病毒-受体相互作用的影响,这种蛋白是一种甘露糖含量很高的低聚糖糖蛋白,发现能抑制 ConA 和 Raji 细胞结合,但并不影响 EBV 与 Raji 细胞的结合。甚至用 Raji 细胞经链霉蛋白酶处理后得到的糖肽粗制品都不影响 EBV 的结合,表明 CR2 糖蛋白分子上的糖基可能与结合位点无关<sup>[7]</sup>。Weis 等人发现,除了成熟的分子量为 145,000 的 CR2 外,还有一种不成熟的 CR2 分子,分子量为 134,000,它是成熟 CR2 的前身。两者的糖基不同,前者是复合型 N 连接的低聚糖,后者是多甘露糖型 N 连接低聚糖。如果在培养基中加入链病毒菌素 (tunicamycin),抑制多肽在高尔基体内的加糖过程,则细胞膜上还会出现第三种 CR2,即未糖化的 CR2,这是一种分子量为 111,000 的多肽。实验发现 C3d 或 HB-5 与 CR2 的相互作用部位是 CR2 的多肽部位,与糖无关。CR2 上的糖既不直接参与反应,也对多肽的空间结构不发生明显影响,因为 C3d 或 HB-5 既与成熟的 CR2 分子结合,也与未成熟的,甚至未糖化的 CR2 反应。受体的低聚糖部分不参与配体结合的这种现象,在唾液酸糖蛋白受体与配体的结合中,在 HLA 与  $\beta_2$  微球蛋白形成复合物的反应中也观察到。但一般说来,受体-配体反应与糖基有密切关系,例如上皮生长因子的受体,它的 N 连接的低聚糖在此受体与生长因子的结合中起重要作用。

## 2. CR2 的功能

1) CR2 与 B 细胞激活有关。有下列实验根据:第一,Kirchner 等人将人 B 淋巴细胞暴露于 EBV 之中,能以与 T 细胞无关的方式使 B 细胞激活,分泌免疫球蛋白;第二,在体外,C3d 与调节淋巴细胞的反应有关。Pepys 和 Butterworth 证明 C3d 能抑制抗原诱发的淋巴细胞转化;Schenkein 和 Genes 发现 C3c 和 C3d 能抑制淋巴细胞的母细胞化;Thoman 等发现 C3d-k 能抑制细胞增殖;第三,CR2 的单克隆抗体 OKB7 能调节商陆有丝分裂原 (PWM) 对 B 淋巴细胞分泌免疫球蛋白的反应;第四,CR2 多克隆抗体的 F(ab')<sub>2</sub> 片段能增强 B 淋巴细胞的 DNA 合成,并分泌免疫球蛋白。

2) CR2 与 EBV 感染有关。Shapiro 证明,一些没有 EBV 受体的鼻咽上皮细胞,用细胞融合的方法移植 CR2 后,能表达 EBV 核抗原,表明 CR2 在 EBV 进入鼻咽上皮细胞中有重要作用<sup>[19]</sup>。Volsky 等人将 EBV 注入无 CR2 的各种细胞,结果都有 EBV 各种抗原的表达,说明 EBV 进入细胞的主要障碍是缺乏相应受体。与 EBV 有关的几种主要疾病:鼻咽癌、传染性单核细胞增多症和 Burkitt 淋巴瘤,在其细胞上都发现有 CR2。这些结果表明 CR2 与 EBV 感染有密切关系。

3) CR2 的功能与 CR2 不同决定簇的关系。CR2 的配体,包括 CR2 的多克隆抗体、各种单克隆抗体、EBV、C3d 等都与 CR2 分子结合,但诱发不同的生物学效应,表明在此受体分子上有不同功能的决定簇。Nemerow 采用 CR2 的单克隆抗体 HB-5 和 OKB7,发现两者与 CR2 的不同决定簇结合,OKB7 能直接阻止 C3d 或 EBV 与 CR2 结合,而 HB-5 则不能,需要抗免疫球蛋白的第二抗体参与才能抑制这种结合。OKB7 能调节 PWM 对 B 淋巴细胞分泌免疫球蛋白的作用,增加分泌 IgM 的细胞数量,能促进与 T 细胞有关的 B 细胞增殖、分化,是一种人外周血 B 细胞的有丝分裂原,而 HB-5 不能使 B 细胞激活、增殖和分化<sup>[18]</sup>,它的结合位点可能与 CR2 的功能无关。抗-B2 也是 CR2

的一种单克隆抗体,能触发 DNA 合成,但不能诱发细胞分化<sup>[20]</sup>。EBV 是一种与 T 细胞无关的 B 细胞有丝分裂原。补体 C3 的片段 C3d.k 能抑制人及鼠 B 细胞在有丝分裂原刺激下的细胞增殖,这种抑制作用是发生在已被激活的细胞上,而不是静止期的细胞。可溶性 C3d.g 能激活 B 淋巴细胞,但这种激活作用是否与 T 细胞有关还不清楚<sup>[20]</sup>。这些结果初步表明 CR2 的不同决定簇有不同功能,但详细机制目前还不清楚。

## 五、EBV 进入细胞与 CR2 的关系

EBV 与 CR2 结合后,EBV 核壳体进入细胞,产生各种 EBV 抗原,并诱发靶细胞各种生物学变化。在 EBV 核壳体进入细胞的过程中,CR2 起什么作用?有两种观点,Rosenthal<sup>[1]</sup>等<sup>[11]</sup>,用荧光物质 DPH 标记在 EBV 的包膜上,用荧光偏振技术观察病毒与靶细胞结合前后荧光偏振度的变化,认为 EBV 与 B 淋巴细胞 CR2 结合后发生 EBV 包膜与靶细胞膜融合,病毒核壳体进入胞质,而 CR2 分子并不进入细胞。但 Nemerow 等<sup>[10]</sup>用电镜观察表明,当 EBV 和 B 淋巴细胞在 37°C 温育 15 分钟后,50% 的病毒-受体复合物位于细胞内的大型薄壁液泡中。在此液泡中病毒包膜保持完整,并能观察到预先与病毒包膜结合的含金病毒抗体,说明病毒包膜并未与细胞膜融合,而是与 CR2 一起通过吞噬进入细胞。如果温育时间增加,在 30 分钟以内,则出现脱包膜过程,这一现象与液泡内 pH 下降有关。若温育时间超过 30 分,在胞质中可观察到无包膜的病毒核壳体。温育 60—90 分钟时,这种核壳体出现在细胞核附近。他们也观察到 EBV 包膜与 B 淋巴细胞 CR2 结合时,分布在细胞表面的非笼形蛋白 (clathrin) 部位。正常 B 淋巴细胞表面没有笼形蛋白坑 (clathrin coated pits),细胞内也无笼形蛋白囊泡 (clathrin coated vesicle)。Raji 细胞虽然有这种结构,但病毒-受体复合物也并不处于此坑内。EBV-受体所在的液泡,无论大小、形态和结构都与笼形蛋白囊泡不同。这一

观察表明,EBV-CR2 进入细胞的途径与一般的病毒-受体进入细胞的途径,即笼形蛋白坑-内吞体 (endosome 或称 receptosome)-溶酶体的模式不同,与笼形蛋白无关。但根据 Weis 等的研究,新合成的 80% 的 CR2 停泊在细胞膜表面上,在细胞内循环的数量很小。因此这两种途径都有可能存在。

## 结 束 语

如上所述,在 EBV 感染靶细胞的早期事件中 EBV 受体起关键作用。EBV 受体的表达与细胞类型、解剖部位和分化程度有密切关系,这也是 EBV 只感染少数细胞的原因。EBV 受体的蛋白部分有几个结合位点分别与不同的配体结合,诱发不同的生物学效应。EBV 核壳体通过病毒包膜和细胞膜受体结合后,包膜与细胞膜的融合或吞噬过程进入细胞,产生一系列效应。目前对 EBV 受体的结构和功能了解还不多,关于 EBV 受体的表达与细胞分化程度的关系、EBV 受体的结构、不同决定簇的生物学作用机制以及受体功能和其它膜成份的关系正在进行深入的研究。随着对 EBV 受体结构和功能的深入了解,将对 EBV 引起细胞癌变的机理以及预防和治疗提供重要的依据。

## 参 考 文 献

- [1] Jondal, M. and Klein, G.: *J. Exp. Med.*, 1973, 138, 1365.
- [2] Bayliss, G. J. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1981, 78, 716.
- [3] Wolf, H.: *Nature*, 1984, 312, 705.
- [4] Sixbey, J. W. et al.: *Nature*, 1983, 306, 480.
- [5] Young, L. S. et al.: *The Lancet*, 1986, I, 240.
- [6] Nemerow, G. R. and Cooper, N. R.: *J. Immunol.*, 1981, 127, 272.
- [7] Khelifa, R. and Menezes, J.: *J. Virol.*, 1982, 41, 649.
- [8] Wills, F. G. et al.: *J. Immunol.*, 1981, 126, 897.
- [9] Sairenji, T. and Hinuma, Y.: *GANN*, 1973, 64, 583.
- [10] Nemerow, G. R. and Cooper, N. R.: *Virology*, 1984, 132, 186.
- [11] Rosenthal, K. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1978, 75, 5076.
- [12] Jondal, M. et al.: *Scand. J. Immunol.*, 1976, 5, 401.

(下转第 120 页)

导入哺乳动物细胞(如 Cos-7),以观察 IL 基因表达机制。

**7. 经缺口翻译合成  $^{32}\text{P}$  标记的 cDNA 探针,用此探针在染色体基因文库中筛选 IL 染色体基因克隆** 对阳性 IL 基因克隆作 DNA 序列分析和基因结构分析,确定该 IL 的基因调控特点及分子进化特征。目前,BCGFI(IL-4),BCGFII(IL-5),BSF-2(IL-6?) 和人 IL-1 $\beta$  的基因结构分析尚在进行之中。

#### 四、结 语

基因工程技术给淋巴因子研究带来了明媚的春天。除了六种 IL 外,另三种克隆刺激因子(GM-CSF, M-CSF, G-CSF),三种干扰素( $\text{IFN}_\alpha$ ,  $\text{IFN}_\beta$ ,  $\text{IFN}_\gamma$ ),二种肿瘤坏死因子( $\text{TNF}_\alpha$ ,  $\text{TNF}_\beta$ ) 也均获取了基因工程产品,其中 IL-2,  $\text{TNF}_\alpha$ ,  $\text{TNF}_\beta$ ,  $\text{IFN}_\alpha$ ,  $\text{IFN}_\beta$ ,  $\text{IFN}_\gamma$  均已完成了临床 I、II 实验。基因重组淋巴因子的大量生产同时为免疫学基础理论研究奠定扎实的基础,有助于彻底阐明机体复杂的免疫细胞相互作用及调节过程,同时也将促进对其余已知的和未知的淋巴因子的进一步探讨,使人类从新的高度和深度去重新认识淋巴因子。现在已经发现 IL-1 可以促进 TNF、CSF 的产生,IL-2 可以调节 TNF、 $\text{IFN}_\gamma$  的产生, TNF 可以与  $\text{IFN}_\gamma$  协同抵抗病毒感染, TNF 可以促进 GM-CSF 产生。相信在近期内淋巴因子研究还会获取更丰硕的成果,为临床诊治尤其是肿瘤病人带来福音。

与此同时,很大一部分研究人员应用同位素标记的重组淋巴因子或淋巴因子受体的单克

隆抗体展开了淋巴因子受体的研究。上述十多种淋巴因子的受体的基本特性已经阐明,它包括各类受体的亲和力和,受体在不同组织和细胞的分布和密度,受体与其配基相互作用的特点。有的淋巴因子受体(如 IL-2R)的基因克隆已经成功。淋巴因子受体的研究工作从另一侧面——淋巴因子反应性研究揭开了淋巴因子研究的壮丽画卷。

#### 参 考 文 献

- [1] 平井嘉勝·西田勉:《代谢》,1986,23(11, Supple), 97。
- [2] Yang, Y. C. et al.: *Cell*, 1986, 47, 3.
- [3] Cameron, P. M. et al.: *J. Exp. Med.*, 1986, 164, 237.
- [4] Kock, A. et al.: *J. Exp. Med.*, 1986, 163, 463.
- [5] 林碧瑚等《中国免疫学杂志》,1985,1(3), 2。
- [6] Smith, K. A. et al.: *J. Immunol.*, 1983, 131, 1808.
- [7] Ihle, J. N. et al.: *J. Immunol.*, 1982, 129, 2437.
- [8] Ohara, J. et al.: *J. Immunol.*, 1985, 135, 2518.
- [9] Ohara, J. et al.: *Nature*, 1985, 315, 333.
- [10] Takatsu, K. et al.: *J. Immunol.*, 1985, 134, 382.
- [11] Hirano, T. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, 82, 5490.
- [12] Furutani, Y. et al.: *Nucleic Acids Res.*, 1985, 13, 5869.
- [13] Furytani, Y. et al.: *Nucleic Acids Res.*, 1986, 14, 3167.
- [14] March, C. J. et al.: *Nature*, 1985, 315, 641.
- [15] Taniguchi, T. et al.: *Nature*, 1983, 302, 305.
- [16] Mita, S. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1983, 117, 114.
- [17] Yokota, T. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81, 1070.
- [18] Campbell, H. D. et al.: *Eur. J. Biochem.*, 1985, 150, 297.
- [19] Noma, Y. et al.: *Nature*, 1986, 319, 640.
- [20] Hirano, T. et al.: *Nature*, 1986, 324, 73.
- [21] Kinashi, T. et al.: *Nature*, 1986, 324, 70.

[本文于 1987 年 4 月 28 日收到]

(上接第 90 页)

- [13] Klein, G. et al.: *Int. J. Cancer*, 1978, 21, 552.
- [14] Einhorn, L. et al.: *Cell Immunol.*, 1978, 35, 43.
- [15] Magroth, I. et al.: *J. Immunol.*, 1981, 127, 1039.
- [16] Wells, A. et al.: *J. Gen. Viral.*, 1983, 64, 449.
- [17] Fingerth, J. D. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1984, 81, 4510.
- [18] Tedder, T. F. et al.: *J. Immunol.*, 1984, 133, 678.

- [19] Shapiro, I. M. and Volsky, D. J.: *Science*, 1983, 219, 1225.
- [20] Nemerow, G. R. et al.: *J. Immunol.*, 1985, 135, 3608.

[本文于 1987 年 4 月 9 日收到]