

單核吞噬細胞 在人體免疫反應中之角色

The role of the mononuclear
phagocyte system in human
immune response

Richard B. Johnston Jr., MD

摘譯 / 李素瓊

譯自 MODERN MEDICINE
Vol. 57 JULY 1989

“單核吞噬細胞系”(mononuclear phagocyte system)並不是生物上的一項新發現。正確地說，它應該是對於一組醫學上早就曉得的生物實質與反應的新觀點。過去的教科書常指它為“網狀內皮系”(reticuloendothelial system)，以現在的知識看來，這是一個誤稱。

單核吞噬細胞系包括了單核白血球與巨噬細胞的起源、發展、形態以及功能。它是一個對健康極為重要的系統，而作為研究課題，它也極具洞察正常與病理生理複雜過程的潛力。

隨著對此系統機制的了解，臨床應用的機會也增大了。不同於以往用體外合成藥物來刺激身體，現在所要發展的是，幫助身體利用體內具生物活性的因子，以應付從單純的病毒感染到癌症等疾病。

這並不是“未來”醫學。許多涉及單核吞噬細胞系作用的因子早已被確認、排序以及分類，而且在臨床試驗中。雖然已經有了這麼多的進步，而且將會有更多，但是對於這個系統機制的了解，仍然是醫學所面臨的重大挑戰。

單核球與巨噬細胞

很少有細胞，如果有的話，像巨噬細胞一樣，有這麼多不同且重要的功能。如同所猜測的，這些多功

能細胞的形態，也比功能有限的細胞要複雜得多。

雖然巨噬細胞有不同的形狀及功能，但全來自相同的先驅細胞。在循環系中，他們以單核白血球的形態存在。而單核白血球雖然有不同的大小、形狀，但在遺傳性與抗原性上，都是相同的。

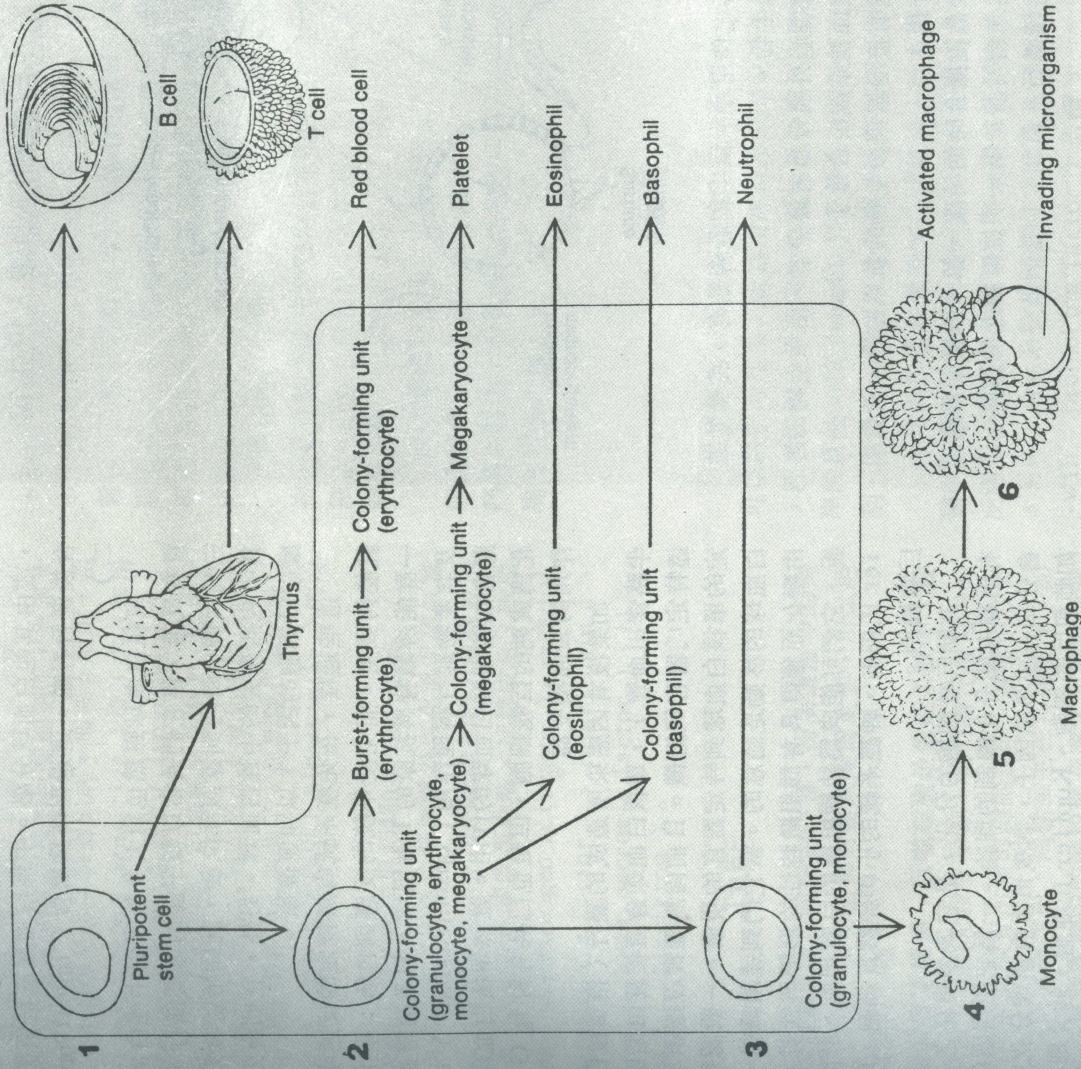
當單核白血球進入組織以後，就會獲得相對於該組織的獨特性質，並轉變為巨噬細胞。目前確定由巨噬細胞分泌，具生物活性的因子，就有一百多種。巨噬細胞的作用極精微，而且受到一大群細胞膜接受器、微生物產物與各體內、體外類激素因子的影響，這些都增加了它的複雜性。

醫學正很快地發展出以藥物影響巨噬細胞的能力。而且已經能透過遺傳因子重組的方法，製造出許多不同的純生物性因子，以影響巨噬細胞及其作用的細胞。這些技術使得醫學具有影響正常與病理態生理過程進行的能力。這是一塊尚待開發的領域，現有的發現只不過預期著將會來臨的臨床成就。

發展

單核白血球與巨噬細胞的發展並不是全然神秘不可知。我們已經曉得他們的起源，而且能分別出他們發展中不同的時期。但是他們產生、成熟與分化過程的確實機制，卻仍然令研究人員困惑。

圖一：母細胞至巨噬細胞之分化



1.巨噬細胞與其他涉及免疫反應的細胞一樣，都是來自骨髓的多能母細胞（pluripotent stem cell）（黑影處表具骨髓活性處）。除了巨噬細胞外，有B細胞、T細胞、紅血球、血小板，嗜酸性白血球、嗜鹼性白血球與嗜中性白血球。

2~4.經過兩次轉變後，這些要成為巨噬細胞的母細胞，會進入血流成為單核白血球。這些單核白

血球會再轉移至體內不同的組織。

5.一旦它們停留在某特定組織後，就會轉變為巨噬細胞。

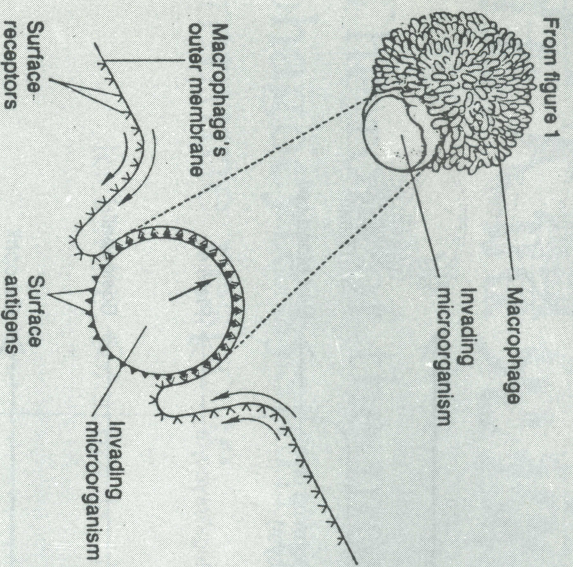
6.巨噬細胞會經由疾病致敏（disease-sensitized）過的T細胞，其他活化的巨噬細胞，或入侵微生物的組成成分，加以活化。當外來微生物攻擊組織時，活化的巨噬細胞就會進行吞噬作用。

單核白血球、巨噬細胞，與B細胞、T細胞、紅血球、血小板、嗜鹼白血球、嗜酸性白血球、中性白血球，都是來自相同的起始細胞，也就是骨髓中的多能母細胞（pluripotent stem cell）。當這些不同的細胞演變時，影響他們分化的機制有待說明（圖一）。

單核吞噬細胞系是由骨髓中的族群形成單位細胞

（colony-forming unit-granulocyte, monocyte cell；CFU-GM）開始演化。族群刺激因子（colony stimulating factor）會引發這些細胞分化為單核母細胞，然後為前單核白血球，最後為單核白血球。據估計，在骨髓中由一個前單核白血球演變為成熟的單核白血球，大約需要六天，而單核白血球會在骨髓停留大約一天後，才進入血流。

圖二：
吞噬作用：巨噬細胞消滅入侵生物



在吞噬作用中，巨噬細胞會結合、吞食並破壞入侵微生物。

巨噬細胞外膜分布有接受器，而微生物的外膜則有表面抗原或接合分子（ligand）。一旦巨噬細胞有接受器與微生物的抗原結合，就會引發吞噬作用。

就像齒輪嵌合時的精確，第一個接受器鄰近的接受器，會附著於第一個抗原鄰近的抗原。這過程會持續進行，直到生物整個被吞入。

與多形核白血球（PMNs）比起來，單核球的製造相當有效率，所以平時身體並不需要儲存大量的單核白血球。而多形核白血球需要八至十四天才能成熟，所以平時骨髓便儲存有約為血流量十倍之多的白血球。

雖然單核白血球主要的作用為到達各個不同的器官組織後，分化為組織巨噬細胞，但他們一進入血流後，便擔任起身體防禦的重要角色。如果將身體對感染的反應比喻為一場戰爭的話，就可稱這些血中的單核白血球為機動備戰的軍隊，隨時能應付任何組織巨噬細胞不足部位所面臨的挑戰。滲出作用（*biapedesis*）為細胞到達感染部位的重要步驟，細胞會改變它的形狀，以穿越血管內皮細胞間的空隙。

中性白血球（*neutrophil*）與巨噬細胞一樣，源於骨髓的族群形成單位細胞，它是最先對感染發生反應的細胞。中性白血球經由許多不同的趨化性物質

吸引至感染部位。這些物質，有些是由細菌分泌，其他則為 *arachadonic acid* 分解或補體系統活化產生，或由其他白血球分泌。中性白血球直接與微生物接合後進行吞噬，這過程稱為攝食（*ingestion*）（圖二）。

單核白血球雖然也對大多數吸引中性白血球的物質有反應，但它們通常以較平緩的速度進行。它們在三到六個小時內到達該部位後，就開始吞噬殘餘物，其中包括死去的中性白血球。另外，它們會分泌吸引纖維母細胞的因子，以加速復原。

這些過程，在免疫系統尚無特定的反應產生時，就能夠發生。而免疫系統的反應則包括：產生抗體及一群能辨識特異抗原的T淋巴球，刺激補體並對細菌及其產物進行調理作用（*opsonization*）。這些反應會加效單核白血球的作用。雖然單核白血球尚未分化為成熟的巨噬細胞，但是也已具有對IgG及補體作用的表面接受器。

如果沒有因感染所造成的癱行（指單核白血球在半路穿出血管），單核白血球會直接經由循環系統到達特定器官與組織。目前尚無確實證據顯示出有特定的單核白血球到特定器官的現象。一般認為，單核白血球的移動是隨意的。當它們到達組織後，就會經由變化而獲得具有該組織特性的形態與性質。舉例來說，它們可能成為結締組織的巨噬細胞、肝的Kupffer氏細胞、神經系統的小神經膠質細胞，以及肺泡巨噬細胞。

有關巨噬細胞的分化，是它衆多奧秘之一。目前有两种有關分化機制的理論。一為它所居留的組織，會分泌一或多種因子，刺激單核白血球分化並獲得諸如肺泡巨噬細胞、Kupffer氏細胞、蝕骨細胞等特性。另外，分化也可能是經由巨噬細胞與組織細胞間，細胞膜的直接接觸所引發。這接觸並不一定包括因子的交換。另一項動態機制（*dynamic mechanism*）則說明了無發炎反應時，在一定的組織，巨噬細胞的比例何以保持穩定。這種精微且重要的平衡，是單核吞噬細胞系另一項未被了解的作用。

一般認為組織巨噬細胞能生存幾個月。而一項對於骨髓移植手術後，白血病患與再生不能性貧血患者的研究發現，病人的組織巨噬細胞，在大約三個月內就全由捐者的巨噬細胞取代。巨噬細胞在結束生命前，常形成多核巨大細胞（*multinucleated giant cell*）。這種細胞可在結核病等肉芽性發炎疾病（*granulomatous inflammatory disease*）中發現，而以T淋巴球所分泌的因子，刺激培養的巨噬細胞，可促使它成為巨細胞。

活化

一旦巨噬細胞受到活化，就會與免疫系統一同工作。正常的巨噬細胞與活化後的巨噬細胞間，有很大的差異。活化過程是由 T 細胞引起。而這 T 細胞，須先經由微生物抗原致敏 (sensitize) 後，才有作用。T 細胞會分泌許多淋巴激動素 (lymphokine)，對巨噬細胞有重大的影響。巨噬細胞會變大，膜嚙起、爲足與液泡數目增加。表面積大大增加後的巨噬細胞，吸附與伸展的能力也加強了。而新陳代謝的增加，毫無疑問地，要靠胞飲作用 (pinocytosis) 的增加才能維持。

在這同時，與吞噬作用相關的呼吸“爆發”(burst)也會加強，即氧會轉換為過氧化氫與超氧離子等有害代謝產物。而活化後的巨噬細胞，會釋放出一大群因子。其中包括膠原蛋白酶、補體成分，胞漿素原活化劑(plasminogen activator)，血管生成因子(angiogenesis factor)、interleukin I，腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor)，以及 α 、 β 干擾素(interferon)。

功能

極少細胞像單核吞噬細胞一樣，扮演這麼多的角色。因為它的每一項功能都對健康極為重要，所以絕不能只強調任何一種。

在胚胎發育過程裏，巨噬細胞是免疫系統中，最先具有作用者。在胎兒發育早期，他們擔任清道夫的角色，以清除胚胎發育所留的細胞殘餘。這種早在發炎反應就提過的清除作用，同樣發生在其他情況。如肺泡巨噬細胞會清除肺中的塵粒與灰塵，而脾臟血管寶裏的巨噬細胞，則會清除老化的紅血球。

在免疫反應中，巨噬細胞會直接攻擊致病生物與惡性細胞。另外，經由細胞間的接觸，與一系列細胞動素（cytokine）及其他生物活性因子的分泌，達成分子訊息的交換後，巨噬細胞能組織起其他免疫細胞而共同作用。

巨噬細胞作用中最常被提及者就是吞噬作用 (phagocytosis)。巨噬細胞的細胞膜表面，分布有許多作用於不同接合分子 (ligand) 的接受器。而重要的接合分子，就是與致病生物及其抗原作用的免疫球蛋白與補體。當巨噬細胞有一個接受器與致病生物的接合分子結合後，就會吸引鄰近的接受器往結合處靠近，然後與其他接合分子結合，再引發更多類似的的作用。藉由這種接受器吸引接合分子的作用，就可以慢慢地將微生物拉入巨噬細胞中。

能經由吞噬作用摧毀的生物包括：結核分枝桿菌 (M. tuberculosis)、李士德菌 (listeria)、肺炎雙球菌 (pneumococci)、萊什曼原蟲 (leishmania)、毒漿原蟲 (toxoplasma) 及一些黴菌。巨噬細胞會將吞食生物的原碎片表現在細胞膜上。當它與 T 細胞接觸時，就能傳達抗原的訊息。再由 T 細胞將訊息傳給 B 細胞後，對於該抗原的特定抗體就能製造產生，並達到長期免疫的效果。

活化的巨噬細胞並非只能以吞噬作用來殺死微生物，它也能分泌許多種物質來摧毀微生物，甚至腫瘤細胞。這些物質包括：水解酶、氧代謝產物、細胞溶解蛋白酶及腫瘤壞死因子。

而巨噬細胞末期形成多核巨細胞後，已有部分能得到確定。它們與巨噬細胞有許多相同的性質。它們具有吞力，而且同巨噬細胞一樣，能分泌一些水解酶及超氧化離子。

合譜

爲了幫助單核吞噬細胞系臨床發展的評估，我們可以將它的作用，視爲由族群形成單位產生細胞開始，經過遷移、分化與活化後，最後成爲巨細胞等一連串的反應。在任一環節，都涉及了許多特定的生化機制，而且受到激素、生長因子、抑制因子等的影響。

一旦對於這些機制完全了解後，就有機會在臨床醫學上應用，在不同的時期，增加身體對疾病的免疫反應。而自體免疫疾病所要求的，則是降低免疫反應。另外，造血系統的毛病，可以生長促進因子（growth — promoting factor）治療。

參考資料

1. Groopman JE, Golde DW. The histiocytic disorders: A pathophysiologic analysis. *Ann Intern Med* 1981;94:95-107.
2. Thomas ED, Ramberg RE, Sale GE, et al. Direct evidence for a bone marrow origin of the alveolar macrophage in man. *Science* 1976;192:1016-8.
3. Schlesinger L, Musson RA, Johnston RB Jr. Functional and biochemical studies of multinucleated giant cells derived from the culture of human monocytes. *J. Exp Med* 1984;159:1289-94.
4. Adams DO, hamilton TA. The cell biology of macrophage activation. *Annu Rev Immunol* 1984;2:283-318.
5. Weinberg JB, Hobbs MM, Misukonis MA. Recombinant human r-interferon induces human monocyte polykaryon formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:4554-7.