DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.10.030
第22卷第10期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 10
1008 2000年10月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Oct. 2000

综述

文章编号:1000-5404(2000)10-1008-04

CTL与细胞内感染

Cytotoxic T lymphocytes and intracellular infection

管孝鞠,吴玉章 (第三军医大学基础医学部全军免疫学研究所,重庆 400038)

感染性疾病,特别是慢性持续性感染,是危害动物和人类健康与生命的全球性顽疾之一,它与某些癌症的发生有密切关系,也是世界各国政府和医疗界普遍关注的热点和棘手问题之一。目前构成全球性威胁的如结核、AIDS、肝病等均与细胞内感染有关,这些病原体潜入细胞内,可逃避机体免疫防御和清除的一系列作用,在机体内不断生长和繁殖,并可在动物和人群中传播,在适当时机或当人体免疫力减弱时便发作,出现临床症状,严重时可危及生命。细胞内病原体包括原生动物、细菌、寄生虫和病毒,它们大多能够与宿主共同生存,如世界上约有1/3(约有20亿)的人接触过结核杆菌病原体,其中只有10%的人具有活性的结核杆菌,余下的为潜伏感染,即绝大多数携带病原体而并不发病,由此看来,多数情况下这些病原体可与人体宿主之间形成共生平衡,只有少数具有反应性,当免疫系统不足以有效控制细胞内病原体时,便可导致疾病。巨噬细胞和自然杀伤(NK)细胞构成免疫系统抵御外来入侵的天然屏障,而细胞内感染中可能的保护机制主要由T细胞提供,即细胞毒T淋巴细胞(CTL)的特异性激活在控制细胞内感染的特异性免疫应答中起主导作用。

1 CTL不同细胞亚群在抗细胞内感染免疫中的作用

CTL活性可在许多T细胞亚群中测得:主要为$CD8^+$ T细胞,$CD8^+$ T细胞在感染的免疫防御中的重要作用在于其识别病毒、细菌或寄生虫感染细胞的能力,其特异性的经典模型是可识别9~10个氨基酸长度由MHC I类分子递呈的肽抗原;也包括$CD4^+$ T细胞,它们可识别15个氨基酸长度、由MHC II类分子递呈的肽。TCRγδ+ T细胞对细菌刺激的靶细胞也显示溶细胞活性。最近一种人类新型CTLs亚群被发现,可识别由CD1递呈的分支杆菌脂质和脂聚糖抗原[1]。鼠CD1同系物(CD1d)[2]存在于合成的和天然存在的肽及糖脂递呈给CTLs的过程中。CTL不同细胞亚群在抗细胞内感染免疫中所起的作用不同[3],见图1,以下将分别介绍。

1.1 $CD4^+$ CTLs与细胞内感染

研究表明,$CD4^+$ T细胞在抗结核免疫防御中起重要作用,它通过诱导抗原特异性细胞因子的生成,激活感染的巨噬细胞杀伤细胞内细菌而产生抗细胞内感染保护作用的。这些细胞因子中,IFN-γ可能是小鼠及人中最关键的效应分子。小鼠中INF-γ主要通过诱导杀伤细胞内分支杆菌所需的反应性氮中间物介导其保护作用[4],在人体中抗细胞内病原体免疫的作用尚待研究。$CD4^+$ CTLs可通过细胞毒性的FasL-Fas途径和颗粒胞吐途径[5],有效溶解许多靶细胞。

1.2 $CD8^+$ CTLs与细胞内感染

$CD8^+$ CTLs在细胞内感染中的作用及机制开展的研究可能是最多的,有足够证据表明,$CD8^+$ CTLs与细胞内病原体,包括病毒、细菌和寄生虫的免疫有关,它在许多细胞内病原体感染的保护性免疫应答中起重要作用,包括识别靶细胞,识别和溶解感染细胞的作用及机制,杀伤病原体、降低病原体活力等。$CD8^+$ T细胞对保护性免疫的效应器功能分为3个层次[6],首先是分泌IFN-γ,后者是小鼠宿主细胞防御机制的主要激活者。第二个功能是CTL介导的靶细胞溶解,可导致病原体释放到细胞外环境中,然后细胞可被新补充的活化巨噬细胞捕获和杀灭,或$CD8^+$ T细胞可直接识别和杀伤细胞外环境中存在的这些微生物。第三个效应器功能是CTL介导的细胞内病原体的溶解和同时杀伤作用。所有$CD8^+$ T细胞亚群的细胞因子谱分析均表明$CD8^+$ T细胞也是IFN-γ的有效产生者[1,7],由于IFN-γ的活化是巨噬细胞根除细胞内病原体所必需的,$CD8^+$ T细胞可能通过补充$CD4^+$ T细胞作为IFN-γ来源的保护作用有关。这一观点已被证实,MHC II类缺陷小鼠的MTB感染由$CD8^+$ T细胞从正常转移给感染小鼠后得到改善,若供者细胞来自IFN-γ缺陷小鼠,则此保护效应消失,提示IFN-γ产生而不是细胞毒性是此模型的保护性机制[8]。可见,$CD8^+$ T细胞除了识别和溶解靶细胞、杀伤病原体的作用外,还可能是免疫系统其他成员作用的补充,以对细胞内病原体产生有效和持久的免疫应答。

1.3 双阴性(Double-negative, DN) CTLs

在抗细胞内感染保护作用机制的分析中,对$CD8^+$ T细胞和靶细胞溶解在防御人结核中的作用最近有了许多新进展,首先,在结核病人中发现了分支杆菌反应性$CD8^+$ T,Stenger等[1]指出人分支杆菌反应性$CD8^+$ T细胞不仅表达CTL活性,而且

作者简介:管孝鞠(1970—),女,安徽省马鞍山市人,博士,讲师,主要从事药理毒理学、新药评价及疫苗免疫学特性方面的研究,发表论文约20篇。电话:(023)68752236

收稿日期:2000-08-21;修回日期:2000-09-21

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

溶解靶细胞同时伴随细胞内结核杆菌生长抑制。并发现了两种不同表型的人 CD1 限制性 T 细胞系, DN($CD4^-$ $CD8^-$) T 细胞和 $CD8^+$ T 细胞, 它们均可有效溶解结核杆菌感染的巨噬细胞, 其中, DN T 细胞的细胞毒性由 FasL-Fas 相互作用介导, 对分支杆菌(细胞内微生物)活力无影响, 通过非经典 MHC I 类样分子 CD1 限制性途径识别非蛋白抗原[8]; 而 $CD8^+$ T 细胞由颗粒胞吐依赖性机制介导, 通过经典 MHC I 类分子限制性途径识别蛋白抗原, 也可识别和溶解感染了病原体的巨噬细胞[1,9], 从而杀伤病原体, 并可直接降低细胞内病原体活力, 这些研究结果提示, 两种不同表型人 CTLs 亚群利用不同机制杀伤被感染的细胞, 从而以不同方式在抗细胞内感染中发挥作用。

综上所述, $CD8^+$ T 细胞除了可识别 MHC I 类分子结合的特异性肽抗原, 还可识别人 CD1 分子结合的非肽抗原的细胞, 值得指出的是, 这些 CTLs 不仅可识别抗原刺激的靶细胞, 而且可识别和溶解病原体感染的巨噬细胞, 此外, 在结核感染个体中还可检测到结核杆菌特异性、非经典 MHC I 类分子(HLA A, B, C)或 CD1 限制的人 $CD8^+$ CTLs, 提示, 非多形性 MHC Ib 作为一种新型抗原递呈途径可能与结核的免疫有关[10]。

2　CTL 抗细胞内感染免疫的作用机制

过去 20 年大量研究揭示 CTL 诱导靶细胞死亡至少存在 3 种不同机制[3]: 细胞毒细胞因子(如 TNF-α 和 IFN-γ)的分泌、钙依赖性或钙非依赖性接触依赖性细胞毒性。

2.1　识别抗原, 分泌细胞毒细胞因子

研究认为, CTL 对细胞内病原体产生保护性免疫的机制, 首先是通过释放 IFN-γ、TNF-α, 提高噬细胞的补充与活化, 介导保护性免疫。$CD8^+$ T 细胞系可识别利什曼原虫、弓形体、李斯特菌和分支杆菌特异性 MHC I 类(或对于分支杆菌是 CD1)限制性抗原, 绝大多数抗原特异性 $CD8^+$ T 细胞的分析研究发现此细胞系是 IFN-γ 的有效产生者, 对感染宿主细胞有高效溶细胞活性。利什曼原虫、分支杆菌、李斯特菌以及急性 HBV 感染等的研究结果表明, 病原体活力下降, 微生物体的死亡是 IFN-γ 作用的结果[1,11]。

虽然 IFN-γ 可激活巨噬细胞去杀伤细胞内病原体, 但李斯特菌感染的研究表明, 在某些感染的保护作用中存在 IFN-γ 非依赖性机制, 在此模型中, 用 $CD8^+$ T 细胞免疫 IFN-γ KO 小鼠, 转移到未致敏动物, 发现再用单核增多性李斯特菌感染攻击无保护作用产生。此外, 认为 $CD8^+$ T 细胞通过溶解靶细胞参与保护性免疫应答, 导致病原体释放到细胞外环境中, 然后释放出的微生物被新补充的可能是淋巴因子活化的巨噬细胞捕获而杀伤(DeLibero G, 1988)。

2.2　CTL 细胞毒作用的两条途径及在抗细胞内感染中的作用

越来越多的证据表明, CTLs 是宿主防御细胞内病原体中的重要效应细胞, 这引起了人们对细胞毒性分子机制研究的浓厚兴趣。现认为, CTL 介导细胞毒性存在两条不同途径, 见图 1。

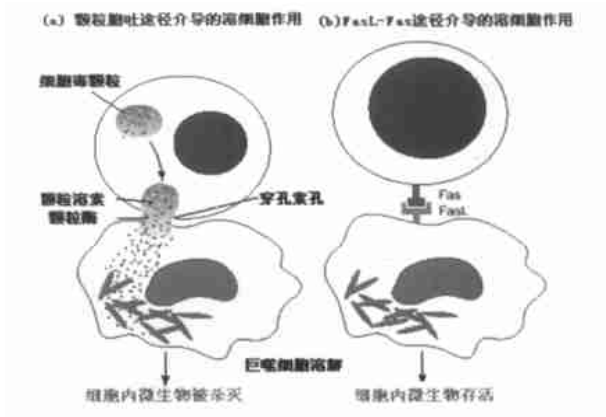


图 1　CTL 溶细胞作用的两条途径

第一条途径: 依赖 Ca^{2+} 的方式, 称为颗粒-胞吐途径(Granule-exocytosis pathway), 也称为穿孔素/颗粒酶途径(Perforin/granzyme pathway), 特点是溶解性蛋白穿孔素的分泌, Ca^{2+} 存在条件下, 穿孔素发生聚合, 在靶细胞膜上形成小孔, 从而允许同时分泌的颗粒内容物进入细胞, 引起细胞肿胀、破裂, 最终导致细胞死亡和病原体被杀灭。

第二条途径: Ca^{2+} 非依赖性、接触依赖性方式, 称为 Fas 配基(FasL)-Fas 途径, 也称为 CD95L-CD95 途径, 特点是非分泌性的, CTL 细胞表面表达死亡诱导分子 FasL 与靶细胞上的受体 Fas 的相互作用后, 可引起蛋白溶解酶的级联反应, 激活靶细胞的自杀途径, 最终导致靶细胞凋亡和溶解。此杀伤机制不是 CTLs 特有的, 它经常出现于细胞凋亡(程序性细胞死亡)形式中。

研究表明, 两条途径均可诱导靶细胞的凋亡, 颗粒胞吐途径中的颗粒酶是一种丝氨酸酯酶, 可激活蛋白水解酶(Caspase)的级联反应, 研究认为, 细胞凋亡早期是颗粒酶 B 的作用, 晚期可能是颗粒酶 A 的作用, 它们可通过穿孔素孔进入细胞内, 但也可通过穿孔素非依赖性途径进入靶细胞[12], 对于此"无孔"途径的作用目前尚不清楚; 其它颗粒成分还包括水解性溶酶体酶, 如酸性磷酸酶、L-糖基酶和组织蛋白酶 D, 也可进入细胞, 触发细胞凋亡。而 Fas 途径的细胞凋亡的诱导是 FasL-Fas 相互作用介导的, 通过白介素-1β-转化酶(ICE)家族门冬氨酰蛋白水解酶, 引起核酶活化和 DNA 裂解, 最终导致细胞凋亡。

细胞毒性这两种机制的不同在于, 一是在 CTL 杀伤活性中所起作用的不同, 估计穿孔素机制的作用约占杀伤活性的 2/3, 而 Fas 约占 1/3[13]; 二是穿孔素机制依赖于溶解性蛋白的分泌, 而 Fas 途径取决于细胞-表面配基-受体的相互作用; 此外, 虽然两条途径均可诱导蛋白水解酶级联反应引起靶细胞凋亡, 但只有 Fas 介导的细胞溶解依赖于蛋白水解酶的蛋白水解作用, 而颗粒胞吐的溶解作用并不需要蛋白水解酶[14]。

不同 CTL 亚群在抗细胞内感染中所依赖的细胞毒作用机制也不同。DN CTLs 的细胞毒性可被阻断 Fas 或 FasL 的抗体显著抑制, 相反, $CD8^+$ T 细胞系的细胞毒性不受 Fas 或 FasL 阻断的影响, 实验中使用一种脱颗粒剂锶可抑制 $CD8^+$ T 细胞介导

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

的溶解，而对 DN T 细胞无效，提示 DN CTLs 的细胞毒性是 FasL-Fas 相互作用介导的，其溶细胞作用与防止组织损伤的免疫有关；$CD8^+$ CTLs 的细胞毒作用是颗粒胞吐途径介导的，可能在抗微生物免疫中起特殊作用，它们可释放细胞因子和溶解靶细胞，还可直接杀伤细胞内病原体；而 $CD4^+$ CTLs 则可通过任一途径杀伤靶细胞[5]。

2.2.1 颗粒胞吐途径介导的细胞毒性在细胞内感染中的作用

$CD8^+$ 细胞介导的细胞毒性几乎完全依赖于此途径，但此途径与 $CD4^+$ 细胞介导的细胞毒性并不占优势，而 Fas 途径对 $CD4^+$ CTLs 介导的细胞毒性却较重要，但绝大多数Ⅱ类模型的细胞毒性并不依赖于穿孔素或 Fas 途径，说明还存在其它途径（如 TNF-α 和 IFN-γ 的分泌）可能对 $CD4^+$ CTLs 体内的细胞毒性起重要作用。

基因靶向 KO 小鼠是分别研究这些 CTL 途径在微生物感染免疫中作用的有力工具，穿孔素缺陷小鼠的产生第一次为穿孔素在体内外病毒感染清除中的作用提供了有力的证据。穿孔素 KO 小鼠的研究表明，穿孔素在淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒（Lymphocytic choriomenigitis virus, LCMV）、李斯特菌和锥虫（Trypanosomes）清除中发挥作用，但是穿孔素 KO 小鼠在感染 L. major 后其感染过程并不发生改变[15]，提示颗粒胞吐途径可能不参与 L. major 的免疫过程。

研究表明，穿孔素依赖性溶细胞功能并不是预免疫小鼠中而慢性期控制感染中起作用对致死急性感染产生宿主耐受性所必需的，而可能在感染慢性期持续性细菌的控制发挥重要作用。动物模型的研究提示，细胞毒性的颗粒胞吐途径不是感染急性期细胞内病原体免疫产生的原因，但是在急性感染之后的无症状慢性期的疾病中，含穿孔素的细胞毒颗粒可能是控制疾病所必需的。穿孔素缺陷小鼠对继发（而不是首次）单核细胞增多性李斯特菌攻击的敏感性与细胞毒性颗粒途径在长期维持抗细胞内病原体保护性免疫应答的作用也是相一致的。或者，系统中可能还存在其余的、穿孔素以外的孔形成分子。

总之，这些研究结果提示此途径可能与感染急性期的细胞内病原体的免疫产生无关，而在感染的慢性期和继发感染的控制中起重要作用；此外，研究发现，与颗粒胞吐途径介导细胞毒性有关的颗粒酶 A，在敏感性小鼠株比耐受株中表达更为显著，提示颗粒胞吐途径可能促进组织破坏而不是提供保护性免疫。

2.2.2 FasL-Fas 介导的细胞毒性途径在细胞内感染中的作用

细胞毒性的 Fas/Fas 配基途径在抗细胞内感染免疫中可能不占支配地位，此途径可能是消除 L. major 诱导的损害所必需的，而 Fas/Fas 配基途径对于其它细胞内感染如单核细胞增多性李斯特菌、结核杆菌等的宿主防御均不是必需的，但要阐明 Fas/Fas 配基途径是否可能是弓形体病和结核晚期细胞毒性穿孔素途径的补充及 Fas/Fas 配基介导的细胞毒性通过何种机制消除皮肤利什曼病，还有待于进一步研究。

多数研究认为，CTL 的颗粒—胞吐途径除了溶解靶细胞，将病原体从细胞内释放出来，通过新补充和新激活的巨噬细胞捕获和杀灭微生物外，它还可通过颗粒溶素的作用，直接杀伤病原体，引起病原体的活力下降，而 Fas-FasL 介导的细胞凋亡途径对病原体活力无影响。相反，最近一研究认为细胞凋亡是结核杆菌生长受抑和 CTLs 杀伤作用的重要机制[16]，此研究显示，结核杆菌感染巨噬细胞诱导的细胞凋亡可同等程度抑制病原体的生长，这很可能 CTLs 对分支杆菌抑制存在多种机制，不同 CTL 活性随条件不同可能具有抑制细胞内结核杆菌的作用。这两种途径在 CTL 作用中是否同等重要，还是作用于不同层次，或二者协同作用以达到最佳效应，目前尚不清楚。

2.3 CTL 抗细胞内感染作用中的“杀手”

抗原特异性 CTLs 对靶细胞的溶解作用之后释放的病原体被新迁移和新激活的巨噬细胞所捕获和杀伤之后产生的，但是细胞内细菌负载增加最终会引起细胞自动溶解，所以需要能够直接杀伤这些病原体的效应分子，Stenger 等[17] 的最新研究确认颗粒溶素（Granulysin）正是抗原激活后细胞毒颗粒中释放的这样一种分子，也是颗粒途径依赖性 CTLs 同时溶解靶细胞和杀伤细胞内病原体，使细胞内病原体活力下降的一种新机制。颗粒溶素是在 CTL 和自然杀伤（NK）细胞的胞浆颗粒中发现的一种蛋白质，与 NK 溶素最为相似（43%相同，67%相似），它本身具有抗肿瘤细胞和对靶细胞持久的溶解活性。氨基酸序列比较显示，颗粒溶素是脂结合蛋白 saposin 样蛋白（SAPLIP）家族的成员之一，saposins 可与脂膜相互作用，导致细胞内神经酰胺浓度增高，后者与通过启动蛋白水解酶级联反应所诱导的细胞凋亡有关，而颗粒溶素诱导的肿瘤细胞凋亡部分就是由神经酰胺介导的。

颗粒溶素可在 $CD8^+$ CTLs 中检测到，与颗粒酶和穿孔素共存于细胞毒性颗粒中，颗粒溶素对许多细胞内病原体有直接细胞毒性作用，这可能是 $CD8^+$ T 细胞直接作用于细胞内病原体的效应机制之一[18]；但 DN CTLs 中无颗粒溶素[17]。重组颗粒溶素具有广泛抗微生物活性，此分子对许多革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌和真菌显示有效的杀伤活性，可使其数目在体外减少几个数量级。它还可杀伤和抑制结核杆菌的生长，虽然没有它对其它细胞和真菌那么有效。颗粒溶素的广泛抗微生物免疫作用使人想起防卫素（Defensins），后者从多形核白细胞的胞浆颗粒非特异性释放而杀伤被吞噬的病原体，但颗粒溶素作用方式与防卫素明显不同，它是在抗原激活 $CD8^+$ CTLs 后分泌的，因此是特异性 CTL 免疫应答的“杀手”。

3 结论与展望

许多病原体与宿主在长期的共同生存和进化中，形成了一系列逃避宿主免疫防御作用的办法，它们通过感染哺乳动物宿主细胞，可逃避补体和抗体介导的免疫应答。$CD4^+$ T 细胞识别 MHC Ⅱ类分子连接的肽抗原，$CD8^+$ T 细胞可识别 MHC Ⅰ类分子结合的来自胞浆内蛋白酶体降解的肽抗原，在许多情况下，$CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞协同作用，共同抵御细胞内细菌感染。免疫学家对 CTL 细胞毒性在抗细胞内感染免疫中的作用问题一直存有争议，一种观点[18] 将细胞内感染区分为细胞病变性和非细胞病变性，认为 CTL 的细胞毒性对于非病变性细胞内感染的消除是必要的，而对于病变性细胞内感染中和抗体和/或细胞因子分泌的控制作用更为有效；另有观点认为[19] 虽然细

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

胞内感染如病毒的清除主要由抗原特异性T细胞应答介导, 但这并不适于所有病毒, 在某些病毒如HBV是通过活化的肝细胞巨噬细胞和HBV特异性CTL共同作用, 在HBV感染控制中起决定性作用。CTL在细胞内感染中的作用还有一种观点认为[6]不同CTL作用机制在细胞内感染中所起的作用不同, 在细胞内病原体的首次急性感染中主要是FasL-Fas途径介导的细胞毒性起作用, 而颗粒-胞吐途径介导的细胞毒性在慢性和继发感染的控制中起重要作用, 并可补充$CD4^+$ T细胞分泌细胞因子的作用。

总之, CTL在宿主抗细胞内感染的免疫中充当重要角色, 它可识别与多形性和非多形分子抗原递呈分子结合的肽抗原和非肽抗原, 通过分泌Th1细胞毒细胞因子, 激活被感染的宿主细胞去杀伤病原体, 也可通过颗粒胞吐途径和FasL-Fas途径介导的细胞毒性, 直接溶解靶细胞和杀伤病原体; 在绝大多数情况下其细胞毒性作用对机体是有利的, 将有助于杀灭和清除细胞内病原体, 并与免疫系统其它成员一起协同作用, 以达到对细胞内感染疾病的长期和有效控制。不同CTL亚群通过不同的作用机制, 在不同细胞内感染中所起的作用也可能不同, 随着新方法的建立和新技术的应用, 人们对CTL在细胞内病原体免疫中的作用和机制的认识也将不断深化, 这些研究对于切实有效抗细胞内感染措施的提出和新型疫苗的研制, 也将为从根本上全球性消除危害人类健康的细胞内病原体, 都具有积极和深远的意义。

关键词: 细胞毒T淋巴细胞; 细胞内感染
中图法分类号: R392.3　　文献标识码: A

参考文献:

[1] Stenger S, Mazzaccaro R J, Uyemura K, *et al*. Differential effects of cytolytic T cell subsets on intracellular infection[J]. Science, 1997, 276(5 319): 1 684—1 687.

[2] Castano A R, Tangri S, Miller J E W, *et al*. Peptide binding and presentation by mouse CD1[J]. Science, 1995, 269(5 221): 223—226.

[3] Stenger S, Rosat J P, Bloom B R, *et al*. Granulysin: a lethal weapon of cytolytic T cells[J]. Immunol Today, 1999, 20(9): 390—394.

[4] Macmicking J D, North R J, Lacourse R, *et al*. Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(10): 5 243—5 248.

[5] Lewinsohn D M, Bement T T, Xu J, *et al*. Human purified protein derivative-specific $CD4^+$ T cells use both CD95-dependent and CD95-independent cytolytic mechanisms[J]. J Immunol, 1998, 160(5): 2 374—2 379.

[6] Stenger S, Modlin R L. Cytotoxic T cell responses to intracellular pathogens[J]. Curr Opin Immunol, 1998, 10(4): 471—477.

[7] Tascon R E, Stavropoulos E, Lukacs K V, *et al*. Protection against *Mycobacterium Tuberculosis* infection by $CD8^+$ T cells requires the production of gamma interferon[J]. Infect Immun, 1998, 66(1): 830—834.

[8] Porcelli S. The CD1 family: a third lineage of antigen presenting molecules[J]. Adv Immunol, 1995, 59: 1—98.

[9] Jackman R M, Stenger S, Lee A, *et al*. The tyrosine-containing cytoplasmic tail of CD1b is essential for its efficient presentation of bacterial lipid antigens[J]. Immunity, 1998, 8(3): 341—351.

[10] Lewinsohn D M, Alderson M R, Briden A L, *et al*. Characterization of human $CD8^{(+)}$ T cells reactive with mycobacterium tuberculosis-infected antigen— presenting cells[J]. J Exp Med, 1998, 187(10): 1 633—1 640.

[11] Silver R F, Li Q, Boom W H, *et al*. Lymphocyte-dependent inhibition of growth of virulent *Mycobacterium Tuberculosis* H37Rv within human monocytes: requirement for $CD4^+$ T cells in purified protein derivative-positive, but not in purified protein derivative-negative subjects[J]. J Immunol, 1998, 160(5): 2 408—2 417.

[12] Shi L, Mai S, Israels S, *et al*. Granzyme B autonomously crosses the cell membrane and perforin initiates apoptosis and granzyme B nuclear localization[J]. J Exp Med, 1997, 185(5): 855—866.

[13] Lowin B, Hahne M, Mattmann C, *et al*. Cytolytic T-cell cytotoxicity is mediated through perforin and Fas[J]. Nature, 1994, 370(6 491): 650—652.

[14] Sarin A, Williams M S, Alexander-Miller M A, *et al*. Target cell lysis by CTL granule exocytosis is independent of ICE/Ced-3 family proteases[J]. Immunity, 1997, 6(2): 209—215.

[15] Conceicao-Silva F, Hahne M, Schroter M, *et al*. The resolution of lesions induced by *Leishmania major* in mice requires a functional Fas (APO-1, CD95) pathway of cytotoxicity[J]. Eur J Immunol, 1998, 28(1): 237—245.

[16] Oddo M, Renno T, Attinger A, *et al*. Fas ligand-induced apoptosis of infected human macrophages reduces the viability of intracellular *Mycobacterium tuberculosis*[J]. J Immunol, 1998, 160(11): 5 448—5 454.

[17] Stenger S, Hanson D A, Teitelbaum R, *et al*. An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin[J]. Science, 1998(5 386), 282: 121—125.

[18] Kägi D, Hengartner H. Different roles for cytotoxic T cells in the control of infections with cytopathic versus noncytopathic viruses[J]. Curr Opin Immunol, 1996, 8(4): 472—477.

[19] Guidotti L G, Chisari F V. To kill or to cure: options in host defense against viral infection[J]. Curr Opin Immunol, 1996, 8(4): 478—483.

（编辑　汪勤俭）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net