

国家科学技术学术著作
出版基金资助



● 国家“十五”重点图书
出版规划项目

白血病

BAI XUE BING

主 编 宋善俊 陆道培 郝玉书
副主编 王鸿利 邹 萍 陈 燕
审 阅 王振义 沈 迪

湖北科学技术出版社

白血·病

BAI XUE BING

主 编 宋善俊 陆道培 郝玉书
副主编 王鸿利 邹 萍 陈 燕
审 阅 王振义 沈 迪

湖北科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

白血病/宋善俊 陆道培 郝玉书主编. 武汉:湖北科学技术出版社,2004.5

ISBN 7-5352-2932-8

I. 白... II. ①宋...,②陆...,③郝... III. 白血病-诊疗 IV. R733.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 067648 号

白 血 病

©宋善俊 陆道培 郝玉书 主编

策 划:蔡荣春 李荷君
责任编辑:李荷君 谭学军 赵襄玲

封面设计:王 梅
版式设计:朱 萍

出版发行:湖北科学技术出版社
地 址:武汉市雄楚大街 268 号湖北出版文化城 B 座 12-14 层

电话:87679468
邮编:430070

印 刷:湖北新华印务有限公司
督 印:刘春尧

邮编:430034

880 毫米×1230 毫米
2004 年 5 月第 1 版

16 开

46.25 印张

13 插页

1280 千字

2004 年 5 月第 1 次印刷

印数:0 001-3 000

ISBN 7-5352-2932-8/R·658

定价:150.00 元

本书如有印装质量问题 可找承印厂更换

前 言

经过全国许多著名血液病学专家及华中科技大学同济医学院血液病研究所同道戮力同心、辛勤耕耘,《白血病》书稿业已完成,并于2004年1月付梓,我们全体参编者以能为本专业乃至我国医学的发展再尽绵薄之力而备感欣慰。

《白血病》第一版于1979年春问世,迄今已整整24年,赢得了专家的赞许和读者的欢迎。但现今已进入信息时代、知识经济时代,科学技术领域瞬息万变,就白血病防治工作而言,其研究进展的日新月异,不禁令人有沧海桑田的感慨。在此期间,有关造血干细胞的研究由“冷”至“热”,成为当今医学领域的最大“热门”之一,这一进展,使我们对白血病发生、发展机制有了更透彻的了解,看到了预防和征服白血病的曙光;免疫学、分子生物研究的深入,使白血病的分类有了更科学的基础;一些前所未有的化疗药物,正作为新的武器,支持着血液病医师与血癌的搏斗;昔日停留在实验室的造血干细胞移植研究,如今已成为治疗白血病的重要手段,使万千白血病患者有了生命的第二春天;既往尚处于理论探讨中的基因治疗、生物及细胞免疫治疗,现在正为众多白血病患者造福……。凡此种种,既是我们再版本书的原始动机,也是本次内容更新的重点所在。

与初版的宗旨一样,再版《白血病》的主要阅读对象是白血病专科医师以及大、中型医院的内科医师。另外,考虑到基层医院医师及正在兴起的全科医师的需要,再版中增加了对白血病相关基础理论的介绍。我们希望,这将对前述阅读对象,乃至对白血病患者及其家属认识白血病有所裨益。

我们特别聘请了多位国内著名血液病专家撰写了有关章节,如陆道培院士和王振义院士。他们的参与,使本书突破了地域及单位的界限,极大地提高了本书的质量和水平。对于有关专家的鼎力支持,谨表示最衷心的感谢!

“何日请缨提锐旅,一鞭直渡青河洛。待归来再续汉阳游,骑黄鹤。”攻克白血病的战斗,目前正处在攻坚阶段,科学技术的进步,已经彻底动摇了白血病即是不治之症的根基。可以断言,通过不懈地努力,我们一定能在不久的将来,完全消除白血病对人类的威胁!当本书再版时,更多令人振奋和欢欣鼓舞的成就,必将展现在广大读者面前。

唯恐才疏学浅,心余力拙,不当之处,敬希专家和广大读者不吝赐教。

宋善俊

2004年5月于武汉

目 录

第一章 正常白细胞	(1)
第一节 造血干细胞	(1)
第二节 粒细胞	(10)
第三节 淋巴细胞	(21)
第四节 单核-巨噬细胞	(29)
附：巨核细胞	(41)
第二章 白血病基础理论	(52)
第一节 白血病性干细胞	(52)
第二节 癌基因、抑癌基因与白血病	(59)
第三节 病毒感染、恶性克隆形成与白血病	(68)
第四节 染色体畸变与白血病	(83)
第五节 细胞增殖、凋亡与白血病	(91)
第六节 免疫与白血病	(97)
第七节 造血相关细胞因子与白血病	(103)
第八节 白血病耐药及其逆转	(106)
第九节 实验性白血病	(119)
第三章 白血病概论	(136)
第一节 发展史	(136)
第二节 病因及发病机制	(140)
第三节 流行病学	(148)
第四节 分类及其演变	(152)
第五节 病理及超微结构	(163)
第六节 细胞增殖动力学及代谢异常	(169)
第四章 白血病临床表现	(180)
第一节 起病方式	(180)
第二节 常见症状和体征	(181)
第三节 白血病的某些特殊表现	(190)
第五章 白血病实验检查	(196)
第一节 血象、骨髓象及骨髓病理	(196)

第二节	细胞化学染色	(199)
第三节	染色体和基因检测	(205)
第四节	微小残留病检测	(217)
第五节	免疫学检查	(219)

第六章	白血病诊断与鉴别诊断	(225)
第一节	诊断标准	(225)
第二节	鉴别诊断	(240)

第七章	白血病治疗	(242)
第一节	支持治疗	(242)
第二节	抗白血病化学治疗药物	(247)
第三节	化疗原理及策略	(254)
第四节	主要类型白血病的化学疗法	(258)
第五节	化疗的副作用及对策	(265)
第六节	高白细胞白血病的处理	(269)
第七节	难治性及复发性白血病的治疗	(271)
第八节	白血病化疗耐药及其对策	(275)
第九节	造血生长因子在白血病治疗中的应用	(281)
第十节	干细胞移植	(284)
第十一节	生物及免疫疗法	(291)
第十二节	放射治疗	(297)
第十三节	外科治疗	(303)
第十四节	基因治疗	(307)
第十五节	中医治疗	(312)

第八章	造血干细胞移植	(322)
第一节	allo-HSCT 移植适应证及相关技术	(323)
第二节	移植合并症	(334)
第三节	自体干细胞移植和脐血 HSCT	(346)

第九章	白血病并发症	(358)
第一节	感染	(358)
第二节	出血	(369)
第三节	弥散性血管内凝血	(371)
第四节	中枢神经系统白血病	(376)
第五节	肿瘤溶解综合征	(381)
第六节	白血病髓外并发症	(382)
第七节	白血病相关性副瘤综合征	(387)

第十章	疗效标准与预后因素	(390)
第一节	疗效标准	(390)
第二节	预后	(392)

第三节 长期生存及影响因素	(400)
第四节 死因分析	(405)
第十一章 髓细胞白血病	(411)
第一节 急性髓细胞白血病	(411)
附: 急性早幼粒细胞白血病	(425)
第二节 慢性髓细胞白血病	(433)
第十二章 淋巴细胞白血病	(463)
第一节 急性淋巴细胞白血病	(463)
第二节 慢性淋巴细胞白血病	(479)
附: 幼淋巴细胞白血病	(489)
第十三章 特殊类型白血病	(492)
第一节 毛细胞白血病	(492)
第二节 慢性中性粒细胞白血病	(502)
第三节 红白血病	(504)
第四节 嗜碱粒细胞白血病	(507)
第五节 肥大细胞白血病	(509)
第六节 嗜酸粒细胞白血病	(512)
第七节 淋巴瘤细胞白血病	(514)
第八节 浆细胞白血病	(515)
第九节 急性巨核细胞白血病	(517)
第十节 成人T细胞白血病	(520)
第十一节 急性杂合性白血病	(525)
第十二节 恶性组织细胞增生症	(527)
第十四章 儿童及老年白血病	(535)
第一节 儿童白血病	(535)
第二节 老年白血病	(554)
第十五章 治疗相关性白血病	(564)
第十六章 白血病患者的妊娠与外科手术问题	(569)
第一节 白血病与妊娠	(569)
第二节 白血病与外科手术	(573)
第十七章 骨髓增生异常性疾病	(577)
第一节 骨髓增生异常综合征	(577)
第二节 真性红细胞增多症	(587)
第三节 原发性血小板增多症	(593)
第四节 原发性骨髓纤维化	(597)

第十八章 白血病相关实验技术.....	(603)
第一节 细胞化学染色法	(603)
第二节 骨髓病理学检查	(611)
第三节 细胞动力学检测	(615)
第四节 染色体检查	(625)
第五节 细胞培养	(633)
第六节 分子生物学技术在白血病中的应用	(641)
第七节 免疫学技术在白血病诊疗中的应用	(658)
第八节 流式细胞仪在白血病诊断中的应用	(678)
第九节 药敏试验及耐药	(682)
第十节 HLA 组织配型	(688)
第十一节 血栓与止血相关检查	(695)

附录	(713)
一、常用抗白血病药物简表	(713)
二、白血病治疗观察表	(719)
三、体重、身高与体表面积折算表	(720)
四、英文缩略词索引	(721)
五、白血病病理图片	(733)

正常白细胞

外周血液中包含若干不同:类型的细胞,每一种细胞都有其独特的外观和特有的生物学功能。其中,粒细胞、单核细胞和淋巴细胞统称为白细胞。

血细胞的结构和功能之间尽管存在很大差异,但有足够的证据表明,它们均属于某种单一类型细胞的后代。这种单一类型的细胞被称为造血干细胞。通常把由造血干细胞演化成各种不同类型血细胞的过程总称为造血。造血过程包括干细胞自我更新,干细胞子代定向分化,祖细胞增殖和分化成为成熟的血细胞。造血的调节十分复杂,每一系列细胞都有其特别的调节生长因子,它们在细胞增殖与分化过程中起着重要作用。

正常情况下,外周血液中各种类型细胞的数目总是保持在一个恒定的范围内。当血细胞衰老而被机体清除后,总会有新生的细胞替代。每一种血细胞都有固定的寿命。例如,人粒细胞的寿命仅有数天,而淋巴细胞的寿命则长达数月之久。

粒细胞和单核细胞具有“游走”功能,可以通过血管迁移到许多组织中,它们在机体炎性反应和吞噬功能方面发挥重要作用。淋巴细胞参与机体的特异性免疫反应,抵御或处理微生物和外来大分子异物,其中 B 淋巴细胞主要是通过自身产生抗体发挥免疫作用,而 T 淋巴细胞则具有更广泛的免疫功能,在一定条件下,通过对“非自我”物质的复杂生物学反应,产生一系列的淋巴细胞因子,调节 B 淋巴细胞的抗体生成过程,并发挥更为广泛而复杂的免疫相关功能。

本章将系统地论述有关造血干细胞增殖、分化及其调控理论,有关白细胞的发育、形态、免疫学标志以及白细胞的某些生物学特征和生理功能。

第一节 造血干细胞

血液中的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、血小板、红细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核细胞以及组织中的巨噬细胞、树突状细胞、破骨细胞均起源于多能造血干细胞。机体根据需要,有条不紊地调控造血干细胞的增殖与分化,保持各类细胞数量的相对稳定。

一、造血干细胞的顺向分化过程

造血干细胞向各系分化的过程,实质为血细胞的生成过程,是一个多因素、多基因、多阶段的动力学过程。根据血细胞的功能与形态特征,一般可把血细胞的生成过程分为造血干细胞、造血祖细胞和形态上可辨认的幼稚血细胞 3 个阶段。

(一) 造血干细胞

造血干细胞是一种组织特异性干细胞,来源于胚胎干细胞,主要存在于造血组织当中,也有少量

循环于外周血中。造血干细胞数量少,约占骨髓有核细胞总数的0.5%。通常认为人类造血干细胞具有以下特征:①大多处于细胞周期的 G_0 期;②既能进行对称分裂,也能进行不对称分裂(包括单个细胞不对称分裂和群体细胞不对称分裂);③具有高度的生物遗传学稳定性,在特定条件下具有高度自我更新及复制能力;④表达CD34和Thy-1($CD34^+Thy-1^+$);⑤缺乏系相关表面标志和CD71;⑥低表达或不表达CD38和HLA-DR;⑦具有HLA的CD45RA;⑧罗丹明123低吸收率(Rh123dull)。其中CD34抗原是其分离纯化的主要标志。其功能目前尚不清楚,推测CD34抗原与细胞间的识别、粘附及信号传导有关。运用高效的荧光激活细胞分选仪(Fluorescence activated cell sorter, FACS)系统,可以将 $CD34^+$ 细胞分为 $CD34^+CD38^+$ 和 $CD34^+CD38^-$ 两个亚群,并证实前者处于造血祖细胞阶段,而后者更接近于造血干细胞,具有自我更新和多系分化潜能,是维持长期造血的启动细胞,且可在体外液体培养体系中支持长期造血。因此,目前公认 $CD34^+CD38^-$ 为造血干细胞的主要分选标志。

(二)造血祖细胞

造血干细胞在分化为形态上可以辨认的幼稚血细胞之前,还经历了一个中间发育阶段。在这个阶段中的细胞已失去造血干细胞所特有的自我更新能力,同时也逐步限制了多向分化的能力,它们只能朝着有限或一个分化方向,在调控因子的作用下,进行细胞增殖活动,并在此过程中进一步发育、成熟。这种特定阶段的细胞,过去称为定向造血干细胞(committed hematopoietic stem cell),现在比较普遍地称为造血祖细胞(hematopoietic progenitor cell)。体外造血细胞培养可见由祖细胞形成的集落,其中只包含单一的成熟细胞类型或有限的混合细胞类型。

1. 多系祖细胞 一旦造血干细胞产生具有定向分化能力的子代细胞的标志,细胞就已进入多系祖细胞发展阶段。此时细胞丧失自我更新能力和长期造血重建的功能,但具备“多能”的性质。例如,这种细胞能够形成由多细胞系组成的脾脏集落,而在半固体培养及适当造血生长因子存在下也能够形成多细胞系集落。

2. 单系祖细胞 多系祖细胞进一步发育进入单系祖细胞阶段。单系定向祖细胞也可通过集落形成来测定。单系祖细胞集落形成单位包括中性粒系集落形成单位(colony-forming unit-granulocyte, CFU-G)、巨噬系集落形成单位(colony-forming unit macrophage, CFU-M)、嗜酸性粒系集落形成单位(colony-forming unit eosinophilic granulocyte, CFU-Eos)、嗜碱性粒系集落形成单位(colony-forming unit basophilic granulocyte, CFU-Bas)、红系集落形成单位(colony-forming unit-erythrocyte, CFU-E)、巨核细胞系集落形成单位(colony-forming unit-megakaryocyte, CFU-MK),它们分别起源于各自的造血祖细胞,即粒系、单核系、嗜酸性粒系、嗜碱性粒系、红系、巨核系祖细胞。单系祖细胞无自我更新能力和多向分化能力,只能进行单向分化和增殖。

(三)造血细胞的生长与成熟

单系祖细胞在分化、成熟的过程中,逐步形成了可资鉴别的特征性细胞形态及细胞表面标志(图1-1)。此时的幼稚骨髓细胞仍具有一定的增殖能力,它们在分化过程中逐渐成熟,并且成为非增殖性细胞,以后缓慢地由骨髓释放至外周血中。这些成熟的血细胞各有特定的功能属性,成为机体正常生理活动中不可缺少的细胞组成部分。

二、造血干细胞分化的调控

体内造血干细胞顺向分化的过程受细胞与细胞、细胞与环境以及神经体液等多种因素的调节和控制。

(一)造血微环境的影响

造血组织中存在着造血细胞与非造血细胞两类有形成分,后者除了对造血细胞起到支架作用外,还通过局部条件对造血细胞的增殖和分化起特殊的影响。这种除造血细胞以外所有参与调控造血的

间质成分,包括微血管系统、神经、网状细胞、细胞外基质及其他结缔组织,统称为造血微环境(hematopoietic microenvironment)。

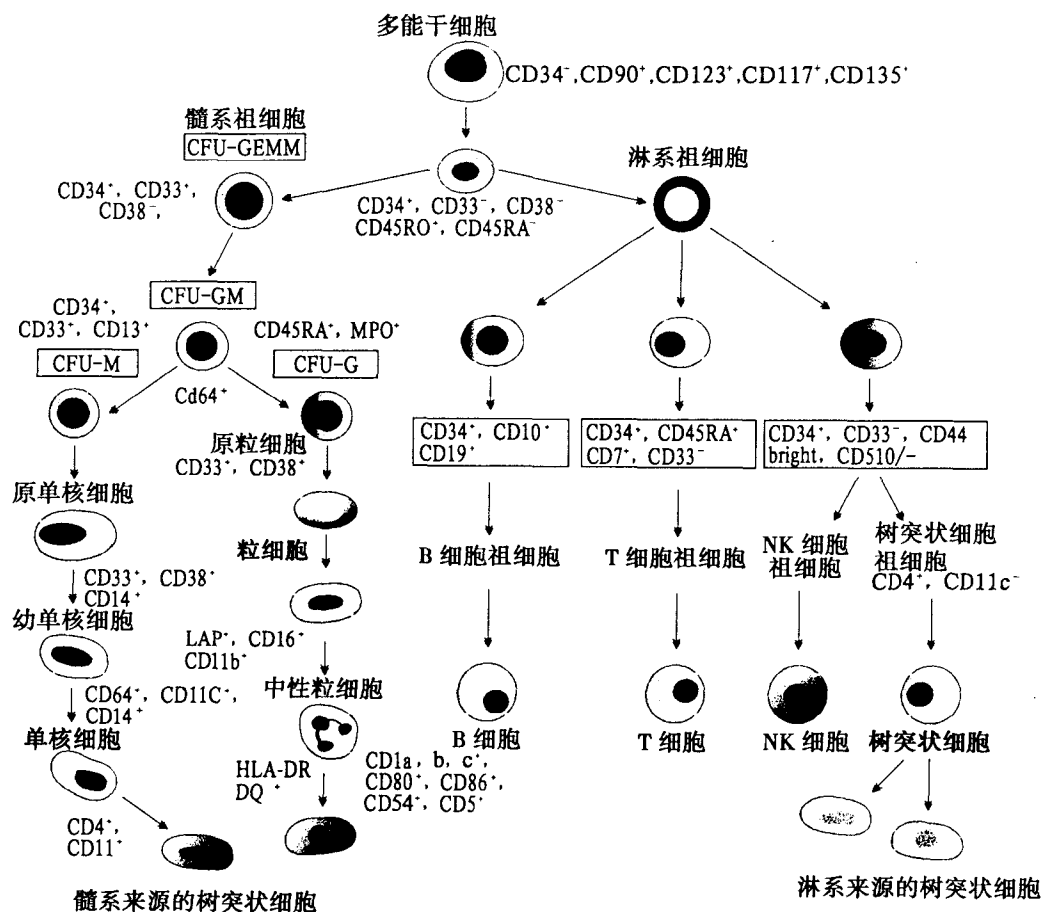


图1-1 干细胞、粒、淋巴系祖细胞前体细胞膜抗原标志示意图

注:既能产生淋巴系祖细胞,又能产生髓系祖细胞的多能干细胞为 CD34 和 CD45RO 阳性而 CD45RA 阴性。在髓系祖细胞水平,CD34 持续表达,而 CD33、CD64 和 CD13 表达最终出现,髓过氧化物酶(MPO)的 RNA 及蛋白产物同样如此。单核系前体细胞在分化过程中表达 CD14、CD90、Thy-1、CD123、IL3R α 、CD117、C-Kit、CD135、FLK-2/FLT3、CD80、B7-1、CD86、B7-2、CD64、FcR γ 、CD16、FCR β 。CFU:集落形成单位;GEMM:粒/红/巨噬/巨核细胞;GM:粒/巨噬细胞;HLA:人类白细胞抗原;LAP:白细胞碱性磷酸酶。

造血微环境可能直接与造血细胞接触(粘附分子相互作用)或释放某些造血生长因子,细胞因子,影响或诱导造血细胞的分化。某些外界因子(如射线、药物或缺氧)和体内因素(神经递质,内分泌激素)也可能通过造血微环境影响造血细胞分化。这其中既有刺激因子,也有抑制因子,它们通过一整套严密、复杂的反馈机制实现对造血过程的精细调控。

(二) 造血生长因子和细胞因子的作用

关于造血干细胞分化为各系血细胞的机制仍然没有完全澄清,但可以肯定造血生长因子(hematopoietic growth factor, HGF¹)与细胞因子(cytokine, CK)在影响造血干细胞的增殖与分化中起到了重要作用。

1. HGF¹、CK 的来源、分类 HGF¹、CK 来源于造血细胞与造血基质细胞之间的自分泌和旁分泌。造血干细胞分化、成熟的全过程存在繁多的 HGF¹、CK,其种类多种多样,功能各不相同,但是它们之间有着内在的规律性的协同作用,从而构成了相互关联的网络系统。

依据 HGF¹、CK 作用可进行不同分类,如直接作用和间接作用的 HGF¹、CK;单系特异性(中、晚期作用)

(粒单、巨核、红、淋巴系)和多系作用(早期作用)的 HGF¹,CK;正调控和负调控的 HGF¹ 和 CK 等。

2. 各种 HGF、CK 的生物学活性 在造血细胞分化成熟的过程中,有多种细胞因子发挥着重要作用,其主要因子及生物学活性见表 1-1。

表 1-1 造血生长因子和白细胞介素的多种生物学活性

因子名称	生物学活性
I 直接作用因子	
A 单系作用因子	
(中、晚期作用因子)	
1. 红系生成因子	
1.1 促红细胞生成素 (EPO)	刺激 CFU-E 和 BFU-E 亚群集落生长 抑制红系祖细胞凋亡 诱导网织红细胞从骨髓释放 诱导红系祖细胞合成珠蛋白 体外刺激鼠巨核细胞集落生长和终末成熟,但体内无明显的促血小板生成活性。 新生鼠心肌细胞的丝裂原
1.2 干细胞因子 (SF)	促进前 CFC-S 的增殖、分化 与 IL-3、GM-CSF 和 EPO 具有协同作用支持 CFU-GEMM, BFU-E 和 CFU-MK 的集落生长 在培养源自先天性骨髓衰竭状态病人的骨髓细胞中促进造血集落生长 刺激肥大细胞前体细胞的增殖和分化 对肥大细胞具有趋化性 独立刺激肥大细胞脱颗粒并促进 IgE 依赖的肥大细胞释放介质 在体内刺激定向祖细胞代谢区扩增 刺激体内肥大细胞增生 支持黑色素细胞发育和迁移 支持配子形成
1.3 胰岛素生长因子 I (IGF-1)	缺乏 EPO 时,高剂量水平可诱导红系集落形成 在红系祖细胞中诱导 DNA 合成 在红系祖细胞和 IL-3 依赖细胞中具有抗凋亡效应 刺激多系造血祖细胞 刺激 BFU-E 生长
2. 粒系生成因子	
2.1 粒/单核集落刺激因子 (GM-CSF)	刺激粒细胞、巨噬细胞和嗜酸性粒细胞集落生长 增强嗜酸性粒细胞,中性粒细胞,单核细胞和巨噬细胞功能活性 在中性粒细胞和外周血单个核白细胞的诱导 IL-1 基因表达 与 IL-2 协同刺激 T 细胞增殖 在单核细胞中与 IFN- γ 诱导或共诱导 TNF- α 基因表达 刺激髓系白血病细胞增殖 体外刺激特定非造血系癌细胞生长 体外诱导血管内皮细胞迁移和增殖
2.2 粒系集落刺激因子 (G-CSF)	刺激中性粒系定向祖细胞生长 刺激中性粒白血病细胞成熟 激活成熟中性粒细胞的吞噬功能 刺激静止的多能造血祖细胞进入 G ₁ -S 期

因子名称	生物学活性
	刺激干细胞动员和祖细胞从造血龕进入外周血
	维持中性粒细胞数目稳定
2.3 白介素-5 (IL-5)	刺激嗜酸性粒细胞产生和激活 激活细胞毒性 T 细胞 诱导或辅助免疫球蛋白分泌
3. 单核系生成因子 (M-CSF)	诱导单核/巨噬细胞生长和分化 增强巨噬细胞吞噬功能 增强巨噬细胞分泌功能 维持单核细胞水平稳定 维持破骨细胞数目稳定
4. 巨核系生成因子	
4.1 促血小板生成素 (TPO)	体外刺激 CFU-MK, 巨核细胞和血小板生长 刺激单一的 CD34 ⁺ CD38 ⁻ 细胞集落生长与 SF, IL-3 和 FLT3/FLK2 配体起协同作用 在单一的 CD34 ⁺ CD38 ⁺ 细胞中, TPO 与 SF 和 IL-3 起协同作用; 当 TPO 被加入多细胞因子联合体中后, 不能促进集落生长, 也看见集落的大小 体内、体外增加巨核细胞倍体型 增强卵黄囊红系前体细胞的增殖分化 刺激巨核细胞产生血小板源性生长因子, 血小板因子 4 以及 β -血栓球蛋白 支持细胞因子依赖的人白血病细胞系持续生长 通过激活整合素 VLA 亚家族成员刺激造血祖细胞粘附至纤维结合素(纤维连接蛋白) 对血小板聚集无直接效应, 但是可为针对二磷酸腺苷, 肾上腺素及凝血酶的应答作好准备; 也可以促进血小板释放三磷酸腺苷和生成血栓素 B2 以及血小板表达 CD62(P-选择素); 刺激 C-MPL 阳性急性髓性白血病母细胞增殖
4.2 白介素-11 (IL-11)	刺激鼠浆细胞瘤和杂交细胞瘤系增殖 刺激 CD4 ⁺ T 细胞依赖的抗原特异性血小板形成, B 细胞增殖缩短, 原始造血祖细胞在 G ₀ 期停留 与 IL-3 或 SF 协同作用刺激红系(BFU-E 和 CFU-E)和原始巨核细胞(BFU-MK)祖细胞集落生长 增加培养巨核细胞的倍体型 提升外周血小板和中性粒细胞计数 提升定向祖细胞的数量和循环活性 促进细胞毒性化疗, 离子化辐射和骨髓移植后的造血恢复对特定的巨核母细胞, 以自分泌生长因子方式起作用, 刺激肝急性期反应产物 抑制前脂肪细胞形成淋巴因子
5. 淋系生成因子	
5.1 白介素-7 (IL-7)	诱导前 B 细胞集落生长 刺激前 T 细胞生长 刺激慢性淋巴细胞白血病, 急性白血病和 Sezary 细胞生长 促进激活 T 细胞产生 IL-3 和 GM-CSF
5.2 白介素-2 (IL-2)	诱导外周血单核细胞表达 IL-6, IL-1, TNF- α 和 IL-8 诱导 T 淋巴细胞增殖和激活 诱导 B 淋巴细胞增殖和激活 诱导 NK 细胞增殖和激活 诱导单核细胞和巨噬细胞表达 IL-1 与 IL-1 共诱导 T 细胞表达 IFN- γ

续表

因子名称	生物学活性
5.3 白介素 - 15 (IL - 15)	诱导 T 细胞增殖和激活 与 IL - 12 协同诱导 T 细胞增殖和激活 诱导 B 细胞增殖和激活 诱导 NK 细胞增殖和激活 IL - 15 作为单独的因子诱导 CD34⁺ HPC 分化为 CD3⁺ CD56⁺ NK 细胞 SF 与 IL - 15 协同促进 NK 细胞扩增而不改变扩增 NK 细胞的分化状态 在动物模型中诱导抗肿瘤效应,该肿瘤对 IL - 2 治疗也有反应 体内诱导血管发生 刺激分化肌细胞中的肌纤维中的收缩性蛋白聚集 刺激外周血单核细胞抗 HIV 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞扩增 刺激肥大细胞增殖
5.4 白介素 - 4 (IL - 4)	诱导激活的 B 细胞增殖 抑制 IL - 2 刺激的 B 细胞增殖 共诱导免疫球蛋白分泌和同种型转换 诱导 T 细胞增殖 诱导成纤维细胞增殖 与乙酰豆蔻佛波酯(PMA)共诱导 T 细胞中表达 IL - 2 受体 抑制 LAK 细胞的诱导及其功能 抑制 IL - 1 释放 诱导单核细胞表达 M - CSF 和 G - CSF 基因
5.5 白介素 - 10 (IL - 10)	在人和小鼠中抑制单核/巨噬细胞依赖的 TH1 型的细胞因子(IL - 2, IFN - γ, 淋巴毒素)合成,抑制单核细胞/巨噬细胞依赖的“TH2 型”细胞因子(IL - 3, IL - 4, IL - 5)和 NK 起源的细胞因子(IFN - γ)合成 抑制单核细胞/巨噬细胞依赖的 T 细胞增殖 抑制纯化 T 细胞增殖和产生 IL - 2 作为 B 细胞增殖的共刺激分子 在单个核吞噬细胞中抑制组成性和 IFN - γ 诱导的主要组织相容复合体 抑制单个核吞噬细胞生成 IL - 1、TNF - α、IL - 6、IL - 8、G - CSF、GM - CSF 和 IL - 10 抑制单个核吞噬细胞生成活性氧分子和 NO(一氧化氮) 诱导幼稚辅助 T 细胞分化成为 TH1 细胞 增强 NK 细胞的功能活性 与 TNF - α 协同作用刺激 NK 细胞产生 IFN - γ 诱导 NK 细胞的 LAK 活性
5.6 白介素 - 13 (IL - 13)	具有许多与 IL - 4 相同的生物学活性,但未发现可影响 T 淋巴细胞 增强 B 细胞中淋巴细胞抗原表达 促进 B 细胞增殖 促进同种型转换从而使 IgE 表达 促进 IgG4 和 IgM 产生 抑制 IL - 2 诱导 NK 细胞生成 IFN - γ 诱导内皮细胞表达 VCAM - 1 而不是 E - 选择素或 ICAM - 1
5.7 白介素 - 14 (IL - 14)	刺激经 anti - mc Staphylococcus aureus Cowan 处理的 B 细胞增殖与 IL - 2 协同刺激经 anti - mc Staphylococcus aureus Cowan 处理的 B 细胞增殖刺激前 B 细胞急性淋巴白血病细胞,毛细胞白血病细胞,幼稚淋巴细胞白血病细胞,和慢性淋巴细胞白血病细胞增殖 抑制活化 B 细胞分泌免疫球蛋白某些 B 细胞淋巴瘤细胞系的自分泌生长因子

因子名称	生物学活性
5.8 白介素 - 16 (IL - 16)	纳摩尔浓度下对 CD4 ⁺ T 细胞,单核细胞,嗜酸性粒细胞具有趋化性 CD4 ⁺ T 细胞的生长因子 诱导 CD4 ⁺ T 细胞的功能性 IL - 2 受体 抑制体外 HIV - 1 复制 抑制混合淋巴细胞反应中的增殖
B 多系作用因子 (早期作用因子)	
1. 白介素 - 3 (IL - 3)	刺激多系集落生长 刺激具有多系潜能的原始造血细胞系生长 体外刺激 BFU - E 增殖 刺激鼠 CFU 增殖 诱导 B 淋巴细胞分化 与 IL - 2 协同刺激 T 细胞增殖 诱导巨噬细胞表达 M - CSF(这一点可以解释 IL - 3 诱导肺泡巨噬集落生长的报道) 体外刺激髓系白血病细胞生长 诱导针对半抗原特异性接触的超敏反应
2. Flt3/Flk2 配体 FL	刺激某些 AML 和 ALL 母细胞增殖 体外体内刺激树突状细胞的增殖和分化 添加 FL 至多细胞因子组合可促进逆转录病毒转导 HPC 在同基因癌症的鼠模型中刺激抗肿瘤反应 单独使用 IL 对外周血干细胞的动员作用微弱但与 G - CSF 协同作用可显著提高动员的效应 单独使用 FL 的集落刺激活性微弱,但与 IL - 3,GM - CSF,SF,IL - 11,IL - 6,G - CSF,IL - 7以及多细胞因子组合具有协同作用
3. 白介素 - 9 (IL - 9)	EPO 协同刺激 BFU - E 集落生长 刺激胚胎 CFU - Mix 和 CFU - GM 集落生长 促进 IL - 3 诱导的鼠骨髓起源的肥大细胞生长 刺激预激活的 PBMC 起源的 T 细胞系增殖
4. 白介素 - 6 (IL - 6)	在 CFU - GEMM 集落生长与 IL - 3 有协同作用 协同 M - CSF 刺激巨噬细胞集落生长,协同 GM - CSF 促进粒细胞集落生长 协同 IL - 4 诱导 T 细胞增殖,免疫球蛋白分泌和造血集落形成 与 IL - 2 和 IL - 1 协同作用诱导 T 细胞增殖 协同诱导 B 细胞分化 诱导髓性白血病细胞系终末分化 在特定的嗜铬细胞瘤细胞系中诱导神经细胞分化 在体外协同诱导细胞毒性 T 细胞 刺激浆细胞瘤生长 体内诱导急性期反应 在肝细胞中诱导急性期蛋白合成 体内体外刺激巨核细胞
II 间接作用因子	
1. 白介素 - 1 (IL - 1)	诱导成纤维细胞,内皮细胞,角化细胞和胸腺上皮细胞表达 GM - CSF,G - CSF,IL - 6 和 IL - 1 诱导预激活 T 细胞增殖 诱导急性期蛋白合成 体内诱导发热和睡眠

续表

因子名称	生物学活性
2. 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)	刺激 ACTH 释放
	促进中性粒细胞跨内皮细胞转移
	体外协同 IL-3 刺激原始造血祖细胞增殖
	刺激成纤维细胞,单核细胞,和中性粒细胞生成前列腺素 E
	调节上皮细胞生长因子(EGF)受体表达
	诱导内皮细胞,成纤维细胞表达 GM-CSF、G-CSF、IL-6 和 IL-1
	促进 T 细胞中丝裂原诱导的 GM-CSF 表达
	体内诱导 GM-CSF 和 M-CSF 释放
	与干扰素协同抑制病毒复制
	刺激成纤维细胞和中性粒细胞产生前列腺素 E
	增强嗜酸粒细胞和巨噬细胞对寄生虫和肿瘤细胞的细胞毒性
	体外抑制造血祖细胞淋巴细胞和特定的白血病细胞系增殖
	介导内毒素的血液动力学和毒性效应
	诱导 IL-6 在成纤维细胞中表达
	诱导髓性细胞中的粘附分子表达
	激活中性粒细胞的吞噬功能
	诱导 IL-8 表达
	促进血管内皮细胞生成纤溶酶原活化物抑制物
	抑制内皮细胞中的血栓调节基因转录
3. IL-17	调节 EGF 受体表达
	促进中性粒细胞跨内皮细胞迁移
4. IL-18	激活淋巴细胞中的 NF- κ B 反式激活蛋白
	诱导基质细胞分泌 IL-6、IL-8、前列腺素 E ₂ ,和 G-CSF,协同 TNF- α 和 IFN- γ 诱导基质细胞产生 GM-CSF 和 IL-1 上调成纤维细胞的 ICAM-1 表达
5. IL-8	诱导 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、外周血单个核细胞产生 IFN- γ
	诱导 IL-12 促进活化 T 细胞产生 IFN- γ
	诱导 T 细胞产生 GM-CSF
	当与成骨细胞和造血细胞共同培养时抑制类破骨细胞生成多核巨细胞
	在人和鼠 PBMC 中提高 NK 活性
	抑制 T 细胞产生 IL-10
	增强 Fas-介导的鼠 TH ₁ 而非 TH ₀ 或 TH ₂ 细胞的细胞毒性
	调节中性粒细胞生成处于稳定状态(此系中有效的反馈抑制剂)
	刺激中性粒细胞趋化作用,胞吐作用,呼吸爆发,形状改变,粘附分子表达和完全受体 1 型表达
	刺激 T 淋巴细胞趋化
	刺激嗜碱粒细胞趋化,组胺释放,以及白三烯释放
	刺激内皮细胞趋化和增殖
	刺激血管发生

注:引自《威廉姆斯血液学》第6版。

3. 细胞因子组合调控造血干细胞分化 不同生长因子和细胞因子在造血细胞分化的不同路径

和不同阶段发挥作用。从原始多能干细胞到非分裂、终末分化的前体细胞分化、成熟的每一阶段均有多种细胞因子对祖细胞或成熟的效应细胞进行调控。不同的生长因子和细胞因子的特异性也存在差异。如 M-CSF 及 IL-5 分别主要作用于单核系和嗜酸性途径,而 GM-CSF 等则主要作用于多向粒/单核细胞。

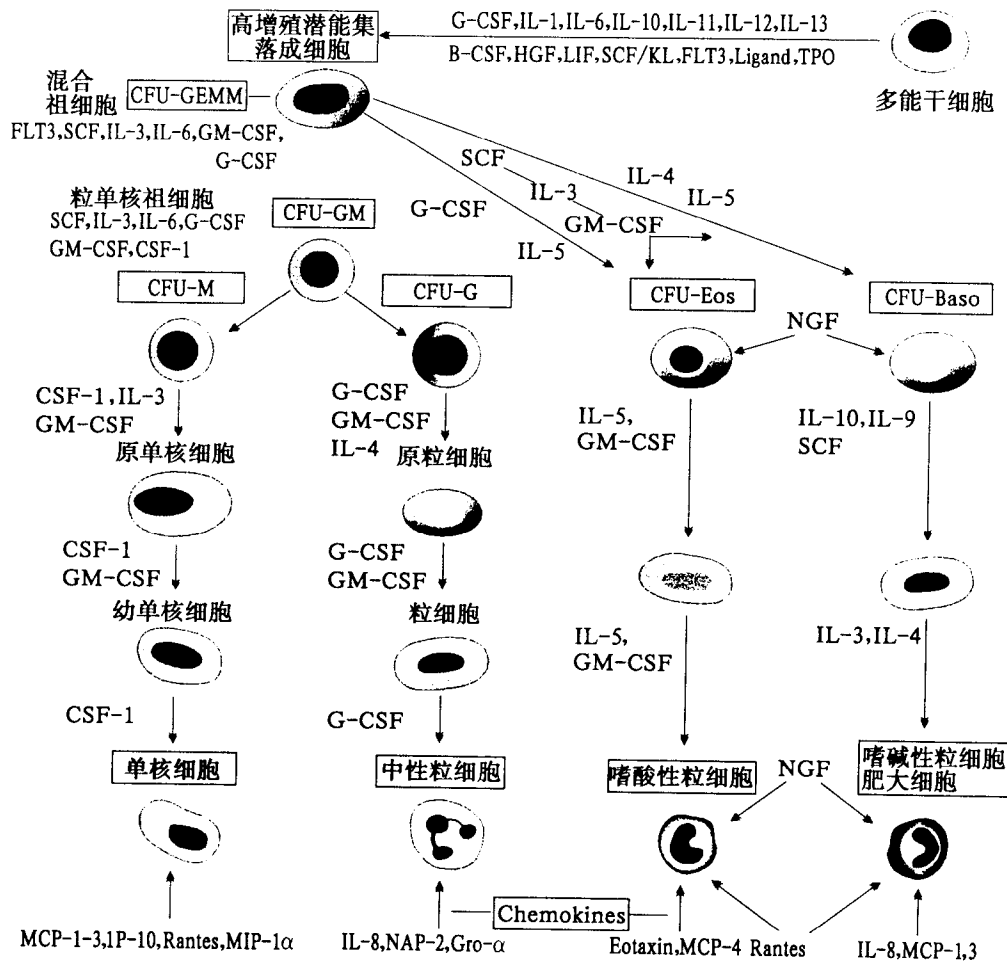


图 1-2 造血干细胞向单核系和粒细胞系分化过程中细胞因子的作用

注: M-CSF: 巨噬细胞集落刺激因子; GM-CSF: 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子; b-FGF: 碱性成纤维细胞生长因子; CFU: 集落形成单位; GEMM: 粒/红/巨噬/巨噬/巨核细胞; HGF²: 肝细胞生长因子; IP-10: IFN-γ-诱导蛋白; KL: Kit 配体; LIF: 白血病抑制因子; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; MIP-1α: 巨噬细胞炎症蛋白-1α; NAP-2: 中性粒细胞激活肽-2; NGF: 神经生长因子; RANTES: 正常 T 细胞表达和分泌的, 活化时减少的因子, 调控正常激活 T 细胞表达和分泌; SCF: 干细胞因子; TPO: 促血小板生成素。

4. 造血生长因子、细胞因子受体及信号传导 细胞因子、生长因子通过结合造血细胞表面的受体对其生长、增殖分化发挥调控作用。细胞因子受体主要分为两大类: 即具有酪氨酸激酶活性的细胞因子受体, 和缺乏酪氨酸激酶活性的细胞因子受体; 前者通过 RAS 通路将信号逐级传递, 后者通过 JAK-STAT 通路将信号传至胞内, 最终决定造血细胞的增殖、分化、衰老、死亡。然而实际情况远较这一理想化模式复杂, 除此两条主要通路之外, 还存在蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)、甘油二酯 (diacylglycerol/protein kinase, DG/PKC)、三磷酸肌醇 (inositol 1,4,5 triphosphate, IP₃) IP₃/Ca²⁺、磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PI) PI-3K, 转化生长因子 (transforming growth factor, TGF-β) 等通路, 这些通路与 RAS、JAK-STAT 通路之间存在着错综复杂的“交流” (cross talk), 共同组成胞内信号传导的复杂精细的网络体系, 这对于解释同一种细胞因子功能的多样性以及不同细胞因子间生物活性的