

现代 非霍奇金淋巴瘤学

主 编◆王毓奎 米振国

*Xiandai
Feihuoqijin
Linbaliu xue*

X I A N D A I F E I H U O Q I J I N L I N B A L I U X U E



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

现代非霍奇金淋巴瘤学

XIANDAI FEIHUOQIJIN LINBALIU XUE

主 编 王毓璠 米振国

副主编 (以姓氏笔画为序)

王晋芬 史天良

张巧花 梁小波



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北 京

图书在版编目(CIP)数据

现代非霍奇金淋巴瘤学/王毓奎,米振国编著. —北京:人民军医出版社,2003. 11
ISBN 7-80157-884-8

I. 现… II. ①王…②米… III. 淋巴瘤-肿瘤学 IV. R733.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 035074 号

主 编:王毓奎 米振国

出 版 人:齐学进

策划编辑:丁金玉

加工编辑:杨骏翼

责任审读:李 晨

版式设计:赫英华

封面设计:龙 岩

出 版 者:人民军医出版社

地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号,邮编:100842,电话:(010)66882586,66882585,51927258,

传真:68222916,网址:www.pmmp.com.cn

印 刷 者:潮河印刷厂

装 订 者:春园装订厂

发 行 者:新华书店总店北京发行所发行

版 次:2003 年 11 月第 1 版,2003 年 11 月第 1 次印刷

开 本:787mm×1092mm 1/16

印 张:18.75

字 数:449 千字

印 数:0001~3000

定 价:48.00 元

(凡属质量问题请与本社联系,电话(010)51927289、51927290)

内 容 提 要

本书共 28 章,包括淋巴细胞的发育和功能,非霍奇金淋巴瘤的流行病学和致病因素、病理学分类、遗传学和分子生物学的最新研究进展;概述了非霍奇金淋巴瘤的临床表现、分期以及诊断原则,分述了各器官系统和不同人群非霍奇金淋巴瘤的特点;着重阐述了治疗的各种进展。书中既有基础理论,也有临床知识;既有对传统经典理论的涉及,更有对大量新理论、新技术的介绍,是一本有关非霍奇金淋巴瘤的难得的专著。适于血液科医师、病理科医师、血液学实验人员及医学生阅读参考。

责任编辑 丁金玉 杨骏翼

编者名单

(以姓氏笔画为序)

王晋芬	山西省肿瘤医院	主任医师
王毓奎	山西省肿瘤研究所、山西省肿瘤医院	教授、主任医师
王鹤皋	山西省肿瘤医院	教授、主任医师
文锦华	山西省肿瘤研究所	博士
史天良	山西省肿瘤研究所	教授、研究员
石远凯	中国医学科学院肿瘤医院	教授、主任医师
兰胜民	山西省肿瘤医院	教授、主任医师
归 薇	山西省肿瘤医院	教授、主任医师
米振国	山西省肿瘤研究所、山西省肿瘤医院	教授、主任医师
孙立新	山西省肿瘤医院	副主任医师
苏 文	山西省肿瘤研究所	副研究员
杨建良	中国医学科学院肿瘤医院	博士
张凤奎	中国医学科学院血液学研究所	博士
张文妹	山西省肿瘤医院	教授、主任医师
张巧花	山西省肿瘤医院	教授、主任医师
郑玉萍	山西省肿瘤医院	主任医师
赵素莲	山西医科大学	教授
郝玉书	中国医学科学院血液学研究所	教授、研究员
席志宾	山西省肿瘤医院	副主任医师
梁小波	山西省肿瘤研究所、山西省肿瘤医院	教授、主任医师
韩维娥	山西省肿瘤医院	副主任医师

前言

淋巴瘤(lymphoma)是一类来源于淋巴细胞的恶性肿瘤。它包括霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)。我国淋巴瘤与欧美国家相比,有较多的差异。HL 仅占淋巴瘤的 20%,而 NHL 则多达 80%。NHL 发病率显著高于欧美,尤其是中、高度恶性 NHL 更为高发。

回顾历史,人们对淋巴瘤的认识有较漫长的历程。随着时光流逝,人们对淋巴瘤本质的了解逐步深入。1832 年,Thomas Hodgkin 首先发现和描述了霍奇金病(Hodgkin disease)。1863 年,Virchow 将发生于淋巴结、脾、肝等淋巴组织的肿瘤称为“淋巴肉瘤”。1871 年,Billroth 提出“恶性淋巴瘤”的名称。1955 年,Gall 根据细胞学形态,将淋巴瘤划分为霍奇金病(Hodgkin disease, HD)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)。近 50 年中,人们一直延用着这一传统的分类。近几年,将 HD 名称变更为 Hodgkin lymphoma。最近,人们又认为凡发生于淋巴组织的肿瘤,迄今没有发现良性的,因此可以将恶性两字省略,称之为淋巴瘤即可。本书作者接受了这一观点,书中将本病统称为淋巴瘤。

近 20 年来,全世界范围 NHL 的发病率呈持续升高趋势,而 HL 则有下降的现象,在经济发达的地区尤为明显。标化后的我国上海的 NHL 发病率,1972~1974 年与 1993~1994 年相比,男性升高了 33.3%,每年上升 1.5%,女性升高了 66.2%,每年上升 2.3%;而 HL 发病率,男性下降了 67.9%,每年下降 4.4%,女性下降了 52.2%,每年下降 3.5%。美国也有类似情况,1973~1994 年间,NHL 发病率升高了 80%,每年升高 3%,HL 发病率下降了 16%,每年下降 0.6%。

NHL 为一组异质性(heterogeneity)很强或多样性(multiplicity)的淋巴细胞肿瘤,其病理分类极为复杂,甚至每个病例的内在组织类型都有较大差异,临床表现及治疗反应也是如此。我国 NHL 以中、高度恶性多见,原发于结外的 NHL 也较欧美国家为多。其最常见的病理类型为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。另外,NHL 的转移方式是跳跃式,多为远隔转移。

近 20 年,由于人们对 NHL 生物学行为的深入认识、有效化学药物的不断产生、新技术的应用(如造血干细胞移植)及综合治疗的实施,使 NHL 的治疗效果有了很大提高。其缓解率由过去的 0 升至 80%,治愈率达到了 30%以上,NHL 已成为一类可以治愈的疾病。NHL 治疗方面的长足进步,创造了 20 世纪医学领域中一个值得称道的成就。鉴于 NHL 有以上种种特点,使我们感到撰写一本有关 NHL 内容的书是值得的和必要的。

2000 年,WHO 新的《造血与淋巴组织肿瘤分类方案》公布于世,使我们对 NHL 又有了新的认识。WHO 新分类对列出的每个独立疾病都作了明确的定义。虽然 WHO 新分类仍较复杂,但基本上结束了以往淋巴瘤分类和诊治上的混乱状态。这

无疑对进一步提高淋巴瘤的疗效起到了促进作用。本书末附上了《WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类方案》(临床顾问委员会会议报告),以供读者参考。

本书由山西省肿瘤医院、山西省肿瘤研究所、中国医学科学院肿瘤医院、中国医学科学院血液学研究所和山西医科大学的 21 位从事血液肿瘤的专家撰写。在编著过程中,得到了中国医学科学院血液学研究所郝玉书教授和中国医学科学院肿瘤医院石远凯教授的指导与关注,谨此表示衷心的感谢。

本书的编写工作还得到了闫秀清、畅小琴和米悦同志的大力支持,对此致以谢意。

由于编者的水平有限,书中不妥或错误之处在所难免,衷心希望广大读者予以赐教和指正。

编 者

2003 年 9 月

目 录

第1章 淋巴细胞的发育及功能	(1)
一、T 淋巴细胞	(1)
二、B 淋巴细胞	(5)
三、自然杀伤细胞	(7)
第2章 流行病学	(9)
一、淋巴瘤的发病率	(9)
二、淋巴瘤的死亡率	(11)
三、淋巴瘤组织学类型分布	(12)
四、NHL 在特殊人群中的分布	(13)
第3章 病因学	(16)
一、环境因素	(16)
二、感染因素	(17)
三、免疫因素	(19)
四、遗传因素	(20)
五、疾病史和药物史	(20)
第4章 细胞遗传学	(22)
一、概述	(22)
二、染色体异常	(22)
三、染色体异常与组织学的关系	(24)
四、染色体异常与免疫表型的关系	(25)
五、染色体异常与临床表现	(26)
六、染色体脆性部位研究	(27)
七、染色体异常的分子基础	(27)
八、结束语	(29)
第5章 分子生物学基础	(32)
一、免疫球蛋白基因与 NHL 相关性	(32)
二、癌基因	(40)
三、抑癌基因	(46)
四、多药耐药基因产物	(50)
第6章 病理学	(56)
一、NHL 的分类进展	(56)
二、淋巴结的组织学结构	(67)
三、NHL 的一般超微结构	(68)
四、淋巴细胞转化的生理过程	(69)

五、黏膜相关淋巴组织的组织学、免疫学及功能	(69)
六、NHL 的组织学、免疫表型和基因型	(71)
第7章 非霍奇金淋巴瘤的临床表现	(86)
一、淋巴结	(86)
二、咽淋巴环	(86)
三、纵隔	(87)
四、肺及胸膜	(87)
五、心脏	(87)
六、胃及小肠	(87)
七、肝与脾	(87)
八、腹膜后及肠系膜淋巴结	(88)
九、骨骼与骨髓	(88)
十、皮肤	(88)
十一、中枢神经系统	(88)
十二、甲状腺	(89)
十三、乳腺	(89)
十四、泌尿生殖系统	(89)
十五、全身症状	(89)
十六、实验室检查	(89)
第8章 非霍奇金淋巴瘤的临床分期	(91)
一、NHL 现行的临床分期	(93)
二、NHL 临床分期的方法	(94)
三、NHL 分期图解	(94)
第9章 非霍奇金淋巴瘤的诊断与鉴别诊断	(105)
一、病史采集	(105)
二、体格检查	(105)
三、剖腹探查	(106)
四、X 线检查	(106)
五、实验室和血清学检查	(107)
六、骨髓检查	(107)
七、内镜检查	(107)
八、计算机 X 线断层扫描	(107)
九、磁共振	(108)
十、超声波检查	(108)
十一、病理学检查	(108)
十二、染色体检查	(109)
十三、免疫组织化学	(109)
十四、基因诊断	(109)
十五、鉴别诊断	(110)

第 10 章 头颈部非霍奇金淋巴瘤	(112)
一、原发于咽淋巴环 NHL	(113)
二、鼻腔及副鼻窦 NHL	(118)
三、甲状腺 NHL	(120)
四、涎腺 NHL	(122)
五、眼及其附件 NHL	(123)
六、喉及咽喉的 NHL	(124)
七、Burkitt 淋巴瘤	(125)
八、头颈部其他组织 NHL	(126)
九、原发于颈部淋巴结的 NHL	(127)
第 11 章 原发性乳腺非霍奇金淋巴瘤	(131)
第 12 章 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤	(133)
一、流行病学	(133)
二、病因学	(133)
三、临床表现	(134)
四、组织病理学表现	(134)
五、免疫表型与细胞遗传学改变	(135)
六、治疗和预后	(135)
第 13 章 胃非霍奇金淋巴瘤	(138)
一、胃淋巴瘤发病概况	(138)
二、临床表现与治疗	(138)
第 14 章 肠道非霍奇金淋巴瘤	(142)
一、黏膜相关淋巴组织的概念	(142)
二、发病情况	(142)
三、病理	(142)
四、分类	(143)
五、免疫表型及基因型	(144)
六、临床病理分期	(144)
七、临床表现	(145)
八、诊断	(146)
九、治疗	(147)
十、预后	(147)
第 15 章 泌尿生殖系统非霍奇金淋巴瘤	(149)
一、概论	(149)
二、睾丸淋巴瘤	(151)
三、膀胱淋巴瘤	(152)
四、肾脏淋巴瘤	(152)
五、前列腺淋巴瘤	(153)
六、输尿管淋巴瘤	(153)

七、尿道淋巴瘤	(154)
第 16 章 女性生殖系统原发性非霍奇金淋巴瘤	(155)
一、临床表现和诊断	(155)
二、病理分型及临床分期	(156)
三、鉴别诊断	(156)
四、治疗和预后	(156)
第 17 章 皮肤非霍奇金淋巴瘤	(159)
一、分类	(159)
二、原发性皮肤 T 细胞淋巴瘤	(160)
三、原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤	(163)
四、免疫分型与基因型	(164)
五、实验室检查	(165)
六、诊断与鉴别诊断	(166)
七、治疗	(167)
八、预后	(168)
第 18 章 原发中枢神经系统淋巴瘤的诊断和治疗进展	(171)
一、病理学	(171)
二、临床表现	(171)
三、影像学表现	(171)
四、诊断	(172)
五、治疗	(173)
第 19 章 儿童非霍奇金淋巴瘤	(176)
一、病理类型	(176)
二、临床表现	(177)
三、诊断与鉴别诊断	(177)
四、儿童 NHL 分期	(178)
五、治疗	(179)
六、预后因素	(184)
第 20 章 老年人非霍奇金淋巴瘤	(186)
一、老年人 NHL 特点	(186)
二、治疗及预后	(186)
第 21 章 非霍奇金淋巴瘤细胞白血病	(188)
一、患病率	(188)
二、临床表现	(188)
三、实验室检查	(189)
四、电镜检查	(190)
五、免疫和细胞遗传学	(190)
六、病理组织学	(191)
七、影像学	(192)

八、诊断标准探讨	(193)
九、首发于淋巴结以外的 NHLCL	(193)
十、治疗和预后	(194)
第 22 章 非霍奇金淋巴瘤与妊娠	(197)
一、妊娠对 NHL 的影响及 NHL 对妊娠的影响	(197)
二、治疗	(197)
第 23 章 非霍奇金淋巴瘤治疗概论	(199)
一、NHL 的治疗原则	(199)
二、治疗措施	(199)
三、NHL 的综合治疗原则	(201)
第 24 章 非霍奇金淋巴瘤的放射治疗	(203)
一、治疗原则	(203)
二、放射治疗方法	(203)
三、NHL 的特殊照射技术	(211)
四、NHL 复发的治疗	(217)
五、儿童的 NHL	(217)
六、放疗的并发症及处理	(217)
第 25 章 非霍奇金淋巴瘤的化学治疗	(222)
一、NHL 化学治疗的发展	(222)
二、化学治疗的策略	(224)
三、低度恶性 NHL 的治疗	(225)
四、中度恶性 NHL 的治疗	(227)
五、高度恶性 NHL 的治疗	(228)
六、特殊类型 NHL 的治疗	(228)
附 25A 非霍奇金淋巴瘤常用联合化疗方案	(229)
第 26 章 非霍奇金淋巴瘤生物治疗	(236)
一、生物反应调节剂的概念和种类	(236)
二、各类生物治疗的概况	(237)
第 27 章 自体外周血造血干细胞移植治疗	(248)
一、APBSCT 的优点	(248)
二、PBSC 的动员、采集、保存和测试	(248)
三、APBSCT 治疗 NHL 的临床应用	(250)
四、PBSC 中肿瘤细胞污染问题	(254)
第 28 章 非霍奇金淋巴瘤的预后	(258)
一、性别与年龄	(258)
二、体力状况与全身症状	(259)
三、病变首发部位与范围	(259)
四、病理类型	(259)
五、临床分期	(259)

六、骨髓检查	(260)
七、血清乳酸脱氢酶(LDH)与 β_2 微球蛋白(β_2 MG)水平	(260)
八、血清肿瘤坏死因子 α 水平	(260)
九、染色体畸变	(260)
十、CD 标记物	(260)
十一、相关基因	(260)
十二、细胞增殖率和细胞周期	(261)
十三、治疗措施	(261)
十四、预后模式	(261)
十五、国际预后指数	(262)
附录 A 世界卫生组织造血与淋巴组织肿瘤分类方案	(265)

第 1 章 淋巴细胞的发育及功能

哺乳动物的造血最早发生在卵黄囊,随后转移到胚肝,骨髓是胚胎发育后期和出生后主要的造血场所。骨髓不仅是免疫细胞的来源器官,而且是 B 细胞发育成熟的中枢免疫器官;胸腺是 T 细胞发育成熟的中枢免疫器官。

骨髓的全能造血干细胞(multipotential haemopoietic stem cell)具有自我更新和分化两种重要的潜能,在骨髓微环境中的基质细胞、各种集落刺激因子(colony stimulating factor,CSF)和其他细胞因子(cytokine,CK)的诱导下,分化成为各种免疫细胞(图 1-1)。

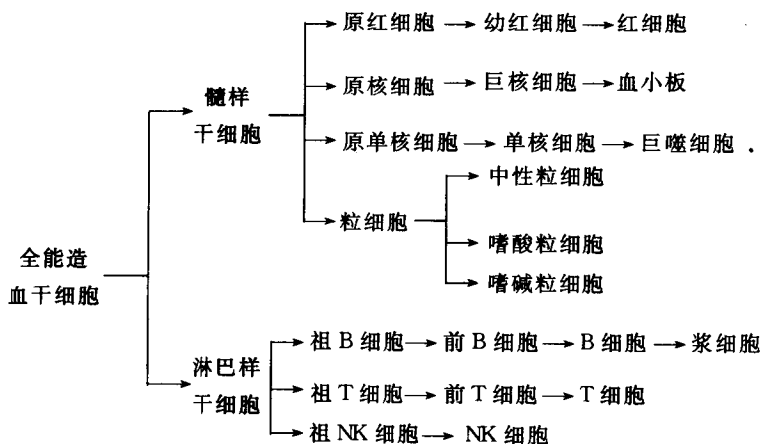


图 1-1 骨髓干细胞和免疫细胞的分化

一、T 淋巴细胞

T 淋巴细胞(T lymphocytes)简称 T 细胞,起源于骨髓中的全能造血干细胞,在骨髓中经历了定向造血干细胞和前 T 细胞两个发育阶段,然后进入胸腺进一步分化和成熟。成熟的 T 细胞随血流迁移至外周免疫器官的胸腺依赖区定居,参与淋巴细胞再循环,可分布于全身组织发挥免疫作用。

(一) T 细胞在胸腺中的分化

T 细胞在胸腺发育的过程中获得功能性 T 细胞受体(TCR)的表达、自身主要组织相容性

复合体(MHC)限制性以及自身耐受。

1. 胸腺微环境对 T 细胞的作用 胸腺微环境主要包括胸腺基质细胞和细胞因子。

(1)胸腺基质细胞包括起源于胸腺胚基内胚层的上皮细胞和来源于骨髓的巨噬细胞、树突状细胞、纤维母细胞和网状细胞等。在基质细胞中以上皮细胞数量最多,分布最广,它们对 T 细胞在胸腺内的发育起重要作用。上皮细胞主要与阳性选择过程相关,而巨噬细胞与阴性选择过程相关。

(2)胸腺基质细胞和胸腺细胞都能分泌多种细胞因子,如 IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-7、TNF- α 、IFN- γ 等。并可表达多种细胞因子受体,如 IL-1R、IL-2R、IL-4R、IL-6R、IL-7R 和 TNFR。这些细胞因子及其受体可相互调节胸腺细胞与胸腺基质细胞的分化发育。

2. T 细胞在胸腺内的发育过程 实验证明,小鼠前 T 细胞进入胸腺后,需经历 3 个不同的发育阶段:早期 T 细胞发育阶段、阳性选择阶段和阴性选择阶段。

(1)早期 T 细胞发育阶段:早期 T 细胞发育阶段是由胚肝或骨髓造血干细胞衍生的始祖 T 细胞(pro-T)进入胸腺后经前 T 细胞(pre-T)发育为双阳性 T 细胞,这一过程为早期 T 细胞发育阶段。Pro-T 细胞(表型为 CD3⁻、CD2⁻、CD4⁻、CD8⁻、CD25⁻、C-kit⁻、TCR $\alpha\beta$ ⁻)通过其表面黏附分子与胸腺毛细血管内皮细胞上的配体结合,并在上皮细胞分泌的多种趋化因子作用下,穿过血-胸腺屏障进入胸腺,在皮质区进行增殖和分化,经 Pre-T(表型为 CD3⁻、CD2⁻、CD4⁻、CD8⁻、CD25⁺、C-kit⁺、TCR $\alpha\beta$ ⁻)进一步发育为双阴性细胞(double negative, DN),即 CD4⁻、CD8⁻ 细胞。DN 细胞的表型为 CD3⁺、CD2⁺、CD4⁻、CD8⁻、CD25⁻、TCR $\alpha\beta$ ⁻。胸腺细胞在 DN 阶段的一个时期,TCR 基因重排。DN 细胞在胸腺皮质区进一步分化后发育为 CD4⁺、CD8⁺ 双阳性细胞(double positive, DP)。DP 细胞表型为 CD3⁺、CD2⁺、CD4⁺、CD8⁺、TCR $\alpha\beta$ ⁺,并发生胸腺内的选择过程,最终发育为单阳性(SP)的成熟 T 细胞库。

(2)阳性选择:由 DN 细胞分化发育成 DP 细胞时必须经过阳性选择过程,胸腺皮质中的上皮细胞主要介导这种选择作用。假如一个双阳性细胞表面的 TCR 能与胸腺皮质上皮细胞表面 MHC-I 类或 II 类分子发生有效结合,就可能被选择而继续发育,否则会发生程序性的细胞死亡(programmed cell death)。在此过程中大部分 DP 细胞死亡,只有小部分 DP 细胞存活并增殖。MHC-I 类分子选择 CD8 复合受体,而使同一个双阳性细胞表面 CD4 分子表达水平下降直至丢失。MHC-II 类分子选择 CD4 复合受体,而使 CD8 分子表达水平下降最后丢失。这种选择过程赋予成熟 CD4⁻、CD8⁺ T 细胞具有识别异种抗原与自身 MHC-I 类分子复合物的能力,CD4⁺、CD8⁻ T 细胞具有识别异种抗原与自身 MHC-II 类分子复合物的能力,使 T 细胞识别抗原具有自身 MHC 限制性。

(3)阴性选择:如果 DP 细胞及 SP 细胞的 TCR 与胸腺内皮质和髓质交界处的树突细胞、巨噬细胞表达的自身肽——MHC-I 类或 II 类分子发生高亲和力结合,就可能导致自身反应 T 细胞克隆死亡而被排除,称之为克隆排除。此机制用以保证进入外周淋巴器官的 T 细胞库中不含有针对自身成分的 T 细胞,也是 T 细胞自身免疫耐受的主要机制。

(二)成熟 T 细胞的表面标志

在胸腺发育成熟的 T 细胞经血液循环和淋巴管运行而定居在周围免疫器官,并且通过淋巴管、血液循环及组织液等进行再循环,以发挥免疫功能。T 细胞在形态上为小淋巴细胞,细胞直径为 7 μ m 左右,呈圆形或椭圆形,细胞核大,胞质少,核染色致密,着色很深,它与其他免

疫细胞,如B细胞用形态学方法不能区分。然而,因T细胞表面具有独特的膜分子,借助其膜分子,不但可区别不同的免疫细胞,而且可研究T细胞的分化过程,对抗原的识别、活化以及T细胞和其他细胞的相互作用。所以这些膜分子是T细胞重要的表面标志。

1. T细胞受体(T cell receptor, TCR) 为T细胞特异性识别抗原的受体。大多数成熟T细胞(约占95%)的TCR分子是由 α 和 β 两条异二聚体肽链所组成。少数T细胞(占1%~10%)的TCR是由 γ 和 δ 两条异二聚体肽链所组成。虽然它们的分布和功能不同,但结构相似,均由二硫键连接的异源二聚体。每条肽链均含可变区和稳定区,类似Ig结构。由于 α 和 β 链是由V-J-C及V-D-J-C基因片段重排后所编码的,因此不同T细胞克隆的TCR氨基酸组成和排列不同,所识别抗原的特异性也不同,形成了T细胞识别抗原的多样性。

2. 分化抗原 在T细胞分化过程中细胞膜上表达或发生变化的抗原,称T细胞分化抗原。这些膜分子与T细胞的分化、活化过程有关。根据这些抗原还可判断T细胞的分化程度或其亚群。主要的分化抗原有:

(1)CD2分子:CD2即绵羊红细胞(SRBC)受体,又称为淋巴细胞功能相关性抗原-2(lymphocyte function associated antigen-2, LFA-2),是55kD单体分子,属Ig基因超家族,亦为穿膜糖蛋白分子。可表达在95%成熟T细胞、50%~70%胸腺细胞以及部分NK细胞膜表面。CD2的配体为淋巴细胞功能相关抗原-3(lymphocyte function associated antigen-3, LFA-3, CD58)。CD2分子能介导T细胞旁路激活途径,它不依赖TCR途径,特别是在胸腺内早期发育阶段,胸腺细胞尚未表达TCR-CD3复合物时,胸腺细胞上的CD2分子与上皮细胞表面的LFA-3结合可导致T细胞活化。

在体外,人成熟T细胞可通过CD2与绵羊红细胞上的LFA-3结合形成E玫瑰花环,可用于鉴定和分离人T细胞。

(2)CD3:CD3是一种五肽链的跨膜糖蛋白,即 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 和 η 。 $\gamma\epsilon$ 以及 $\delta\epsilon$ 两条肽链以非共价键形式组合, $\zeta\zeta$ 或 $\zeta\eta$ 两条链以二硫键相连。分子通过盐桥与TCR形成稳定的复合体结构。如TCR $\alpha\beta$ -CD3复合物中,80%~90%是由 $\gamma\epsilon$ 、 $\delta\epsilon$ 和 $\zeta\zeta$ 3种二聚体组合的CD3分子。10%~20%由 $\gamma\epsilon$ 、 $\delta\epsilon$ 和 $\zeta\eta$ 3种二聚体组合的CD3分子。TCR-CD3复合物中的TCR是识别异种抗原和自身MHC分子的多态性决定簇,而CD3分子转导由TCR识别抗原产生的活化信号。

(3)CD4和CD8分子:CD4、CD8分子也是T细胞重要的表面标志,可同时表达于胸腺内早期胸腺细胞,称为双阳性胸腺细胞(CD4⁺、CD8⁺, DP)。而在成熟T细胞,只能表达一种分子。可将成熟T细胞分成两大类,即CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞,在外周血中CD4⁺T细胞约占65%,CD8⁺T细胞约占35%。

CD4分子是一种单链糖蛋白,分子质量为55kD。CD8分子由 α 链和 β 链组成的同源二聚体或异二聚体,分子质量为34kD。这两种分子均属于Ig超家族,其分子结构由胞外区、穿膜区和胞浆区构成。

CD4分子是MHC-II类分子的受体,它可与MHC-II类分子的非多态部分结合。CD8分子是MHC-I类分子的受体,可与MHC-I类分子的非多态部分结合。这种结合能够增强T细胞与抗原呈递细胞或靶细胞的相互作用,并有助于激活信号的转导。

(4)CD28:CD28是一种分子质量为44kD的糖蛋白,由两条多肽链通过二硫键连接成同源二聚体。主要表达于成熟T细胞表面,但在胸腺细胞和浆细胞亦可表达,它的配体为CD80(B7)。CD80分子主要表达于活化的B细胞,树突细胞和单核巨噬细胞表面。在抗原诱导的

T 细胞活化中,CD80 与 CD28 结合为 T 细胞提供重要的协同刺激信号。

(5)CD40L(CD154):属 II 型跨膜蛋白,主要表达在活化的 $CD4^+$ T 细胞。CD40L 与 B 细胞表面的 CD40 相互作用后,主要介导以下几方面的功能:①作为协同刺激信号参与对 B 细胞的应答,参与 TD-Ag 诱发的免疫应答,包括促进 B 细胞增殖、分化、产生抗体和类别转换;②诱导记忆性 B 细胞形成;③参与 B 细胞的阴性和阳性选择。

(6)CD11a/18(LFA-1):是由 α 、 β 多肽链组成的异二聚体分子。其配体是细胞间黏附分子 1、2、3(intercellular adhesion molecules-1、2、3,ICAM-1、2、3),LFA-1 的主要功能是促进 T 细胞与靶细胞或其他细胞间的相互结合,从而增强细胞介导免疫应答。

3. 促有丝分裂原受体 促有丝分裂原是一类非特异性淋巴细胞激活剂,和 T 细胞膜上特定的糖基结合,可直接使静止状态的 T 细胞活化、增殖,转化为淋巴母细胞。植物血凝素(phytohemagglutinin,PHA)和刀豆蛋白 A(concanavain A,Con A)为最常用的 T 细胞丝裂原。

(三)T 细胞亚群

外周血中的成熟 T 细胞无论在表型还是在功能上,都是一个相当复杂的群体。按 CD 分子不同 T 细胞分为 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 两大亚群;按 TCR 类型不同分为 $TCR\alpha\beta$ 型和 $TCR\gamma\delta$ 型 T 细胞;按免疫功能不同分为辅助性 T 细胞(helper T cell,Th)、抑制性 T 细胞(suppressor T cell,Ts)、细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte,CTL)、迟发型超敏反应性 T 细胞(delayed type hypersensitivity T cell, T_{DTH})。

1. 辅助性 T 细胞

Th 细胞是 T 细胞的一种功能亚群,具有辅助 B 细胞产生抗体及其他细胞功能活性。这种细胞主要分布于淋巴结、脾脏及外周血中,外周血中 Th 细胞占 T 细胞总数的 50%~70%。鉴别 Th 细胞主要根据其细胞表面的分化抗原 CD4 分子,根据 $CD4^+$ Th 细胞所分泌的细胞因子不同,将其分为 Th0、Th1、Th2 3 种亚型。在细胞因子、抗原特性、激素等因素的影响下,Th0 向 Th1 或 Th2 分化。Th1 细胞分泌 IL-2、IL-12、TFN- γ ,与 T_{DTH} 细胞和 T_C 细胞的增殖、分化、成熟有关。因此 Th1 细胞可促进细胞介导的免疫应答。Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10,与 B 细胞增殖、分化和促进抗体生成有关。故 Th2 可增强抗体介导的免疫应答。

2. 抑制性 T 细胞 抑制性 T 细胞不是独立的亚群,这只是功能含意上的命名,具有抑制功能的 T 细胞既可表达 $CD4^+$,也可表达 $CD8^+$ 标志。实验表明, $CD4^+$ Th2 细胞通过释放 IL-10 和 TGF- β 可抑制 Th1 介导的细胞免疫应答;而 Th1 分泌的 IFN- γ 可抑制 Th2 的分化,从而下调体液免疫应答。活化 T 细胞分泌抑制性细胞因子(TGF- β 、IL-10)或通过独特型网络也可下调免疫应答。

3. 细胞毒 T 细胞

细胞毒 T 细胞是一种能直接杀伤病毒感染的细胞、同种异体移植细胞和肿瘤细胞的免疫细胞。多数 CTL 的表型为 $CD8^+$ T 细胞,这类细胞一般是在识别 MHC-I 类分子的同时识别特异抗原多肽分子,因而这类效应细胞经对于靶细胞的杀伤作用具有抗原特异性,即需要经抗原致敏后才能表现出对带有抗原的靶细胞的杀伤作用。CTL 杀伤靶细胞的机制是:①致敏 CTL 和靶细胞直接接触,释放穿孔素蛋白,在 Ca^{2+} 的存在下,穿孔素蛋白插入靶细胞膜内,类似补体 C9,由多个穿孔素蛋白聚合成空心管道,在细胞膜上构筑小孔,膜内外渗透压失去平