

白细胞疾病

基础理论与临床

主编 郝玉书 王建祥
肖志坚 赵春华

Disorders of
Leucocytes

Basic Principles & Clinical Practice

上海科学技术出版社

白细胞疾病基础理论与临床

主编 郝玉书 王建祥
肖志坚 赵春华

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

白细胞疾病基础理论与临床/郝玉书等主编. —上海:
上海科学技术出版社, 2006. 8

ISBN 7—5323—8265—6

I. 白... II. 郝... III. 白细胞异常—诊疗
IV. R557

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 133060 号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

苏州望电印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 67.5 插页 6

字数:1 630 000

2006 年 8 月第 1 版

2006 年 8 月第 1 次印刷

定价: 198.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向工厂联系调换

内 容 提 要

本书为一本系统介绍白细胞疾病的专著,共 11 篇计 85 章。基础理论部分包括白细胞生物学,白细胞的生成、结构与功能,白细胞疾病的免疫学基础,白细胞恶性疾病的细胞生物学、细胞遗传学和分子生物学基础理论。临床部分按白细胞数量或功能异常性疾病,髓系肿瘤/白血病,淋巴组织肿瘤/白血病,慢性淋巴增殖性疾病,浆细胞病,组织细胞、树突细胞及肥大细胞疾病,造血组织和淋巴组织肿瘤治疗学进行分类编写。本书内容丰富,资料翔实,反映了现今国内外在所涉领域的认识现况,且重点突出,切合实际,适合于血液病科、内科、儿科临床医师,检验科医技工作者、基层医务人员和医学院校师生学习参考。

编写人员

主 编 郝玉书 王建祥 肖志坚 赵春华

编者名单(以姓氏笔画为序)

王 苗	北京大学医学部病理学系	硕士
王 敏	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	教授,研究员
王申五	北京大学人民医院	教授,研究员
王国蓉	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	博士
王建祥	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	教授,主任医师
王莉红	北京大学附属第一医院	主治医师
王慧君	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	主治医师
井丽萍	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	主治医师
尤胜国	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	教授,研究员
卞寿庚	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	教授,主任医师
孔秀珍	北京大学医学部病理学系	主治医师
主鸿鹄	徐州医学院附属医院	副主任医师
兰炳采	南方医科大学附属南方医院	教授,研究员
冯四洲	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	教授,主任医师
朱 平	北京大学附属第一医院	教授,研究员
刘 侃	北京大学医学部病理学系	硕士
刘杰文	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	教授,研究员
齐淑玲	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	教授,研究员
麦玉洁	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	博士
严匡华	北京同仁医院	副主任医师
克晓燕	北京大学附属第三医院	教授,主任医师
杨 英	北京大学附属第一医院	博士
杨 琳	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	助理研究员
杨纯正	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	教授,研究员
李 洁	北京大学医学部病理学系	硕士
李 敏	北京大学医学部病理学系	讲师
肖志坚	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	教授,主任医师
吴 勇	福建医科大学附属协和医院	主治医师
邱录贵	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	教授,主任医师
余子豪	中国医学科学院肿瘤研究所肿瘤医院	教授,主任医师

张 青	广州军区总医院	副主任医师
张 莉	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	主治医师
张 悦	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	博士
张广森	中南大学附属湘雅第二医院	教授,主任医师
张凤奎	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	教授,主任医师
张印则	河北省张家口市中心血站	副主任技师
张新伟	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	博士
陆 林	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	博士
陈元仲	福建医科大学	教授,研究员
林 冬	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	主治医师
竺晓凡	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	教授,主任医师
郑亚丽	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	副主任医师
法祥光	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	教授,研究员
孟庆祥	深圳市中心医院	副主任医师
赵春华	中国医学科学院基础医学研究所	教授,研究员
郝玉书	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	教授,主任医师
胡 坚	天津市儿童医院	教授,主任医师
胡建达	福建医科大学附属协和医院	教授,主任医师
侯 健	第二军医大学长征医院	教授,主任医师
饶小松	北京大学首钢医院病理学科	副主任医师
施 均	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	主治医师
姜学英	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	教授,研究员
袁振刚	第二军医大学长征医院	主治医师
秘营昌	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	副教授,副主任医师
徐开林	徐州医学院附属医院	教授,主任医师
高子芬	北京大学医学部病理学系	教授,研究员
黄 欣	北京大学医学部病理学系	助教
阎 石	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	主任医师
董格红	北京大学医学部病理学系	硕士
廖晓龙	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	副教授,副研究员
谭 获	广州医学院附属第一医院	教授,主任医师
滕智平	北京大学人民医院	主任技师
薛永权	苏州大学附属第一医院	教授,研究员
薛艳萍	中国医学科学院血液学研究所、血液病医院	主任医师
戴崇文	中南大学附属湘雅第二医院	副教授,副主任医师
魏 辉	中国医学科学院血液学研究所、中国协和医科大学	博士
魏亚明	兰州军区总医院	副主任医师

学术秘书 张 悦

前 言

在外周血的有形成分中,将有核细胞统称为白细胞。但红细胞和血小板都是单一成分,而白细胞包含来源不同、功能各异的几类细胞。从血细胞疾病的角度来看,白细胞疾病也有其特点:第一,以获得性疾病为主,先天性和遗传性疾病少见;第二,病种复杂,涉及造血、免疫和肿瘤等多个方面;第三,几乎囊括了全部血液肿瘤性疾病;第四,血液肿瘤性疾病在病因、发病机制和治疗等方面与实体肿瘤关系密切,共同之处很多,相关研究也相辅相成,进展相对较快。

基于以上原因,白细胞疾病的研究在血液病领域中受到极大关注,吸引着众多的临床和基础研究人员,进行大量研究。新成果时有出现,认识不断深化、不断拓展,很多相关知识和概念不断更新,甚至日新月异。近年来,国内已经出版了不少高质量的综合性血液病参考书,以及白血病、淋巴瘤、骨髓瘤等专著,但尚缺少总括白细胞疾病的参考书。因此,对于国内广大血液病相关临床医务人员,很需要有一本专著,能够对白细胞疾病的相关进展进行阶段性总结和反映,以提高医疗实践的质量。

2001年世界卫生组织正式发布了造血组织和淋巴组织肿瘤的最新分类方案。这一方案是近百位血液肿瘤病理专家和临床专家费时数年的工作成果。发布后很快得到国际上的广泛认同和采纳。国内也在一定范围内逐渐熟悉和采用这一新分类方案。但在更大范围内,特别是对较为基层的广大血液病相关医务人员,则还需要普及宣传、统一认识,争取创造条件,认真加以执行,尽可能早日与国际接轨。

鉴于上述形势,上海科学技术出版社在国内首先策划和组织编写白细胞疾病专著,我们很高兴承担这项工作,尝试编写。本书在基础理论与临床疾病的比重安排、基础理论部分涉及的范围和深度、临床病种的包容范围和介绍的繁简程度,以及是否应当安排更多的血液病相关检验技术介绍等方面,考虑可能都不够成熟,肯定有不够完善,甚至有错误。诚恳希望国内专家和同道多加指正,不吝赐教,以便今后有机会再版时,进一步完善。

主 编

2005年12月

目 录

第一篇 白细胞生物学	1
第一章 造血的干细胞模式与骨髓造血微环境.....	3
第二章 白细胞生长、分化和凋亡的调控及其分子机制.....	18
第三章 细胞黏附、细胞骨架和信号转导.....	32
第四章 细胞因子与白细胞生长	47
第二篇 白细胞的生成、结构和功能	59
第一章 中性粒细胞功能及其分子基础	61
第二章 单核/巨噬细胞的生成、结构与功能	75
第三章 淋巴细胞的生成、结构和功能	104
第三篇 白细胞疾病的免疫学基础	137
第一章 免疫系统概述.....	139
第二章 T 细胞的发育.....	150
第三章 B 细胞的发育.....	165
第四章 免疫球蛋白.....	179
第五章 人类组织相容性抗原.....	195
第六章 人类白细胞分化抗原.....	210
第四篇 白细胞恶性疾病的基础理论	235
第一章 白细胞恶性疾病的细胞遗传学.....	237
第二章 白细胞恶性疾病的分子基础.....	248
第三章 原癌基因、抑癌基因与癌发生	280
第四章 白细胞恶性疾病细胞的生长、增殖和细胞周期特点	294
第五章 白细胞恶性疾病检测中的分子技术.....	310
第五篇 白细胞数量或功能异常性疾病	323
第一章 中性粒细胞减少症.....	325
第二章 中性粒细胞功能异常性疾病.....	334
第三章 单核吞噬细胞系统功能异常性疾病.....	343
第四章 慢性大颗粒淋巴细胞增多症.....	354
第五章 持久性多克隆 B 细胞增多	359
第六章 传染性单个核细胞增多症及类似疾病.....	362

第七章 类白血病反应·····	370
第八章 脾脏功能异常性疾病·····	374
第六篇 髓系肿瘤/白血病 ·····	383
第一章 概论·····	385
第二章 髓系肿瘤分类·····	389
第三章 慢性粒细胞白血病·····	394
第四章 慢性中性粒细胞白血病·····	409
第五章 慢性嗜酸性粒细胞白血病/高嗜酸性粒细胞综合征·····	413
第六章 骨髓增生异常综合征·····	428
第七章 骨髓增生异常/骨髓增殖综合征·····	453
第八章 有特殊标志的急性髓系白血病·····	460
第九章 治疗相关急性髓系白血病·····	481
第十章 其他急性髓系白血病·····	490
第十一章 急性髓系白血病的治疗·····	499
第七篇 淋巴组织肿瘤/白血病 ·····	511
第一章 概论·····	513
第二章 淋巴组织肿瘤分类的沿革·····	519
第三章 霍奇金淋巴瘤·····	523
第四章 B 细胞非霍奇金淋巴瘤·····	536
第五章 T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤·····	563
第六章 急性淋巴细胞白血病·····	584
第七章 儿童急性淋巴细胞白血病·····	600
第八章 Burkitt 淋巴瘤/白血病·····	613
第九章 侵袭型 NK 细胞白血病·····	617
第十章 Castleman 病·····	621
第八篇 慢性淋巴增殖性疾病 ·····	627
第一章 概论·····	629
第二章 慢性淋巴细胞白血病·····	639
第三章 慢性幼淋巴细胞白血病·····	652
第四章 多毛细胞白血病·····	657
第五章 伴有多毛细胞的脾淋巴瘤·····	667
第六章 大颗粒淋巴细胞白血病·····	670
第七章 成人 T 淋巴细胞白血病/淋巴瘤·····	676
第八章 免疫缺陷相关淋巴增殖性疾病·····	682
第九篇 浆细胞病 ·····	697
第一章 概论·····	699

第二章	异常免疫球蛋白的检测与鉴定	703
第三章	多发性骨髓瘤	711
第四章	浆细胞瘤	738
第五章	原发性巨球蛋白血症	745
第六章	浆细胞白血病	752
第七章	重链病	756
第八章	意义未明的单克隆免疫球蛋白增多症	763
第九章	淀粉样变性	769
第十章	冷球蛋白血症	777
第十一章	原发性免疫缺陷病	786
第十二章	继发性免疫缺陷综合征	812
第十篇	组织细胞、树突细胞及肥大细胞疾病	823
第一章	组织细胞和树突细胞肿瘤概论	825
第二章	朗格汉斯细胞组织细胞增生症	828
第三章	组织细胞肉瘤和朗格汉斯细胞肉瘤	836
第四章	树突细胞肿瘤	840
第五章	噬血细胞综合征及其相关性疾病	844
第六章	脂质贮积病	853
第七章	肥大细胞疾病概论	863
第八章	皮肤肥大细胞增生症	868
第九章	系统性肥大细胞增生症	872
第十一篇	造血组织和淋巴组织肿瘤治疗学	885
第一章	抗血液肿瘤药物及其作用机制	887
第二章	抗肿瘤药物耐药机制及其逆转新策略	901
第三章	放射治疗	917
第四章	造血干细胞移植	927
第五章	免疫治疗	973
第六章	基因治疗	984
第七章	输血治疗	999
第八章	抗感染治疗	1012
第九章	支持治疗	1032
附录		1037
附录一	流式细胞术在白血病免疫分型中的应用	1039
附录二	白血病常见融合基因转录本检测的 PT-PCR 实验方案	1043
附录三	人体体表面积表	1047
索引		1049
彩图		1065

第一篇

白细胞生物学

第一章

造血的干细胞模式与骨髓造血微环境

要点提示 造血干细胞是一群具有自我更新和自我复制能力,并具有向骨髓各系细胞分化能力的细胞。它们能够维持机体的正常造血功能,保证机体在生命活动中对各类血细胞的需要。造血微环境是由除造血细胞以外的所有参与调控造血的,包括微血管系统、神经、网状细胞、基质和其他结缔组织等间质成分组成的支持和调节造血细胞定居、增殖、分化、发育和成熟的内环境。本章重点介绍造血干细胞的生物学特性,造血微环境的组成及作用。

在血细胞中存在一类原始的造血细胞即造血干细胞,它们具有自我更新和自我复制,并向骨髓各系细胞分化的能力,从而维持了机体的正常造血功能,保证了在生命活动中机体对各类血细胞的需要。20世纪60年代,Till和McCullon的研究发现生成脾集落的原始造血细胞符合多能造血干细胞的基本特征,已被公认为一类造血干细胞,这对于造血干细胞的研究由概念性阶段进入到实验研究阶段具有重要意义。造血干细胞移植是难治性血液病(如白血病、再生障碍性贫血、免疫缺陷病)治疗中一个有效的措施,也是大剂量细胞毒性制剂和放射线导致严重造血损伤救治中的一个不可缺少的重要措施。造血干细胞因其特殊的生物学特性及其在临床工作中的巨大优势,引起了学术界和医学界的广泛兴趣。造血微环境是由除造血细胞以外的所有参与调控造血的,包括微血管系统、神经、网状细胞、基质和其他结缔组织等间质成分组成的支持和调节造血细胞定居、增殖、分化、发育和成熟的内环境。

第一节 造血的干细胞模式

一、造血干细胞的概念

造血干细胞(hematopoietic stem cell)的概念在20世纪初已经提出,到20世纪50年代前后对造血干细胞的定义有了进一步的完善,它的基本特征是具有自我更新(self-renewal)及自我复制(self-replication)并向骨髓各系细胞分化的能力,从而维持了机体的正常造血功能,保证在生命活动中机体对各类血细胞的需要。造血干细胞与造血祖细胞在实质上有严格的区分,造血干细胞是造血祖细胞的来源。在生理条件下,造血过程实际上是造血干细胞

与造血祖细胞增殖、分化、形成血细胞的动态平衡过程,造血是以造血干细胞及造血祖细胞的活动为主的。造血干细胞有高度自我更新和自我维持的能力,但不能扩增;造血祖细胞则有高度扩增能力,部分(早期造血祖细胞)甚至全部地(晚期造血祖细胞)丧失自我更新和自我维持的能力。

造血干细胞的表面标志随着个体发育时期的不同而变化,但具有共同的表面标志即 CD34 抗原,CD34 为造血干/祖细胞的共同标志。CD34⁺细胞群体的异质性目前已得到公认,而 CD34⁺、CD38⁻、HLA-DR⁻、Thy-1⁺、C-KIT⁺、LFA-1⁻、CD45RA⁻、CD71⁻、Lin⁻和 AC133⁺已普遍被认为是造血干细胞的标志。

二、造血干细胞的生物学特性

(一) 造血干细胞具有静止性

在正常生理情况下,90%~99.5%的造血干细胞处于 G₀ 期(静止期),不进行 DNA 合成和有丝分裂,说明只需要少数造血干细胞分裂增殖便能保证机体恒定造血,显示了其强大的功能储备。在某些生理和病理情况下这些静止的造血干细胞可以进入细胞周期,使得细胞周期中的造血干细胞数增加,从而满足机体的需要。

(二) 造血干细胞具有自我更新性

造血干细胞自我更新的特点使其复制方式为不对称有丝分裂,即一次分裂产生两个子细胞,一个立即分化为早期祖细胞,而另一个子细胞则保持造血干细胞的全部特性不变,这就保证正常造血干细胞在不断产生造血祖细胞的同时却又能保持自己的数量和特性。

由于缺乏可靠的人类造血干细胞定量检测方法,因此目前还难以对造血干细胞的扩增进行准确评估。CD34⁺造血祖细胞具有良好的扩增反应,它在多种细胞因子的不同组合刺激下,经 8~14 d 即可扩增细胞总数 30~1 000 倍,集落生成细胞也可被扩增 41~190 倍。但这些因子的组合在扩增造血细胞的同时也明显加速了造血干/祖细胞的分化,因此如何在扩增造血细胞的同时,又尽可能地保留造血干细胞,并扩增早期造血祖细胞,使其在数量上和功能上满足临床治疗的需要,这就成为体外扩增研究的重点。

1. 造血生长因子的合理组合 用于体外扩增的细胞因子通常包括作用于早期造血细胞的细胞因子[如干细胞因子(stem cell factor, SCF)、白细胞介素-3(interleukin-3, IL-3)、粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)等]、抑制细胞凋亡的存活因子(如 SCF、IL-1、IL-6 等)和晚期系特异性细胞因子[如粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、血小板生成素(thrombopoietin, TPO)等]。FLT-3/FLK-2 配体(FL)是近年来发现的一个作用于造血干细胞及早期造血祖细胞的细胞因子,单独应用无明显的刺激作用,但与 IL-3、IL-6、G-CSF、GM-CSF 和 SCF 联合应用,则显示出强大的协同作用。多例研究表明 FL 具有十分明显的协同扩增作用,与早期造血生长因子(hematopoietic growth factor, HGF)的组合可在短时间内扩增早期造血祖细胞,而对细胞分化的压力明显减轻。此外,TPO 也具有刺激早期造血祖细胞增殖的作用,与其他细胞因子协同可明显扩增早期造血祖细胞。

2. CD34⁺ CD38⁻ 亚群造血祖细胞的扩增 成熟细胞的存在对造血细胞的增殖具有明显的抑制作用。CD34⁺细胞依然是不均一的细胞群体,CD34⁺ HLA-DR⁻、CD34⁺ CD38⁻

等亚群细胞含有更多的长期培养启动细胞(long term culture-initiating cell, LTC-IC)及早期造血祖细胞,因此其扩增效率更高,且分化速率较慢。同样的细胞因子组合,CD34⁺CD38⁻亚群细胞具有更高的扩增效率,扩增后的细胞仍具有原始造血细胞的特征,可形成早期造血细胞集落,并向各系分化,集落再植实验也显示了很强的再植能力。而CD34⁺CD38⁺亚群细胞在扩增的同时出现了明显的分化现象。

3. 造血负调控因子的应用 近来的研究发现,大部分CD34⁺CD38⁻细胞可自分泌转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)。TGF- β_1 可抑制PRB磷酸化,使细胞维持在G0/G1期。因此,可通过TGF- β_1 反义寡核苷酸或抗TGF- β_1 抗体的应用,加速G0期细胞进入增殖周期,提高其对生长因子的反应性。同时,也可利用TGF- β 、MIP-1 α 、TNF- α 、LIF等负调控因子阻止细胞分化的作用,在适当的时机加入扩增体系,使扩增细胞的分化速率减慢,从而保留更多的早期造血细胞数量及其功能。

4. 基质细胞支持的体外扩增 Dexter等人建立的体外液体长期培养体系可维持数月的造血活动,在体系中加入细胞因子则可明显地扩增造血细胞。在有基质存在的情况下,CD34⁺CD38⁻细胞经FL、SCF、IL-3等细胞因子的刺激,10~14 d后LTC-IC可被扩增3~30倍,3周后可达50倍,而没有基质的扩增体系则难以维持LTC-IC的自我更新能力。此外,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在造血细胞扩增及LTC-IC的维持中也起着重要的作用。

(三) 造血干细胞具有多向分化性

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细胞、B细胞、单核细胞以及存在于组织中的巨噬细胞、树突细胞(dendritic cell)、破骨细胞等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恒定。

在扩增造血祖细胞的同时也明显地加速了其分化,这是造血祖细胞扩增所面临的一个难题。但同时又为我们展开了一个新的研究领域,即利用造血干/祖细胞具有多向分化的潜能,通过细胞因子的不同组合,定向地诱导其分化,产生大量所需的功能细胞[如红细胞、粒细胞、血小板、树突细胞、自然杀伤(nature kill, NK)细胞、淋巴细胞等],以满足基础研究及临床应用的需要,这在新一代的细胞免疫治疗中将具有十分重要的意义。

1. 粒系细胞和红系细胞的定向诱导分化 我们利用SCF加IL-3、G-CSF、GM-CSF或TPO的组合诱导CD34⁺细胞向粒系细胞分化,5~7 d后体系中的粒细胞生长呈现优势,10 d后粒-巨噬细胞集落生成单位(colony forming unit-granulocyte macrophage, CFU-GM)增加了12.87~14.46倍,且出现大量的中性粒细胞;而SCF加IL-3、EPO、TPO则可使红系爆增式集落形成单位(burst forming unit-erythroid, BFU-E)扩增15倍,同时体系中出现大量血红蛋白及网织红细胞。Iaiuppa等人的报道也表明,SCF加IL-3、TPO、IL-6、GM-CSF、G-CSF的组合可最大限度地诱导扩增粒细胞和CFU-GM。Pierelli等人则证明,动员的外周血CD34⁺细胞在SCF和EPO的诱导下,6 d后即明显向红系细胞分化,并可成熟为终末细胞。

2. 巨核细胞和血小板的定向诱导分化 TPO对巨核系造血祖细胞的增殖分化、血小板的生成以及系特异性标志的表达均具有明显的刺激作用。含有TPO的实验组,其扩增巨核细胞集落生成单位(colony forming unit-megakaryocytic, CFU-Meg)和CD41a⁺细胞

的能力均明显强于不含 TPO 的实验组。其中 SCF 加 IL-3、IL-6、TPO 的组合扩增作用最强。此外, TPO 还可加速 CFU-Meg 进一步分化成熟, 增大巨核细胞体积, 增加其倍体数, 促进 GPIb 和 GPIIb/IIIa 等系特异性标志的表达, 诱导巨核细胞在胞质内形成凸出的界膜系统、血小板特异性颗粒及“血小板区”, 最终分裂形成血小板。

3. 树突细胞的定向诱导扩增 树突细胞是体内最有效的抗原呈递细胞之一, 通过其表面的 B7、MHC II 类分子、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 等共刺激分子, 激活辅助性 T 细胞, 促使其分泌 IL-2 等细胞因子, 并传递特异性抗原信号, 最终激活细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL), 因此在肿瘤免疫及其治疗中具有重要意义。树突细胞可由 $CD34^+$ 造血祖细胞诱导生成, 利用 FL、SCF、GM-CSF、IL-4、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等细胞因子的不同组合, 可诱导 $CD34^+$ 细胞定向扩增形成大量的树突细胞。其中, FL 加 GM-CSF、IL-4、TNF- α 的诱导扩增效率最高, $CD1a^+$ 细胞可由对照的 0.36% 增加至 24.28%, 特别是 FL 对树突细胞的生成具有最明显的协同刺激作用。

4. 淋巴细胞的定向诱导分化 单用 IL-2 经 6~8 d 即可诱导 $CD34^+$ 细胞形成 NK 细胞, $CD3^- CD56^+$ NK 细胞可扩增 3~5.4 倍。诱导扩增的 NK 细胞可诱发移植瘤抗肿瘤反应 (graft versus tumor reaction, GVTR), 且对 $CD34^+$ 细胞无明显影响。SCF、IL-3、IL-15 等细胞因子对 NK 细胞的诱导扩增具有协同作用。在胸腺基质细胞存在的条件下, $CD34^+$ 细胞还可被诱导生成 $CD3^+ CD4^+ CD8^+$ 、 $CD3^+ CD4^+ CD8^-$ 、 $CD3^+ CD4^- CD8^+$ 等不同分化阶段的 T 细胞; 而 FL、IL-3、GM-CSF、IL-7 等细胞因子的协同作用则可诱导 $CD34^+$ 细胞分化扩增为原 B 细胞 (pro-B, $CD34^+ TdT^+ CD10^{++} CD19^{++}$) 和前 B 细胞 (pre-B, $CD34^- TdT^- CD10^+ CD19^{++}$)。

5. 其他细胞的定向诱导分化 造血干细胞以及更早期的间质干细胞 (mesenchymal stem cell) 可在体外被诱导分化为造血基质细胞及骨、肌肉、软骨、肌腱、韧带等细胞和组织, 从而使新一代细胞疗法的范围更加广阔。

(四) 造血干细胞的凋亡

造血干细胞的自我更新和增殖、分化是造血生成的主导方面, 与此相对应的造血细胞凋亡则在造血调控过程中起着重要的平衡作用, 造血细胞凋亡的调节应该是整个造血调控的主要组成部分。凋亡 (apoptosis) 是近 20 年来逐渐认识的细胞生理死亡, 细胞凋亡实际上是有基因调控的细胞自杀机制, 为一主动过程, 是体内细胞数量调节的生理机制。细胞凋亡的始发因素往往源于细胞内或细胞外的死亡信号, 经过一系列的信号传递 (包括信号转导、基因表达、蛋白合成等多个环节) 启动某些与细胞死亡有关的基因转移和翻译, 从而导致新蛋白质的合成。如果没有这类凋亡机制, 多细胞生物就不可能形成组织、器官和机体, 只可能是一团无限生长的细胞团。在胚胎发育过程中凋亡起着稳定性作用, 不该生长的部位细胞就凋亡, 这样才可能形成脏器、肢体……造血调控也一样, 如果没有凋亡, 各系造血细胞就会无限增生。正常机体精确地维持各系血细胞于正常值范围内也是通过凋亡机制。造血干细胞和其他组织细胞具有截然不同的生物学特性, 它具有自我更新和向各系分化的能力, 其增殖、分化和凋亡依赖于与造血微环境的相互作用和 HGF 调节, 因此造血干细胞的性能决定了造血细胞凋亡具有不同于其他细胞凋亡的特点。与造血细胞的增殖、分化一样, 造血细胞凋亡受造血调控因子 (包括正、负调控因子)、细胞表面分子、ECM 等因素的调节。上述因素

通过不同的方式调节造血细胞的凋亡。

1. 造血生长因子与造血细胞凋亡 从造血干细胞到造血祖细胞及成熟细胞的增殖、分化、凋亡的调控,在很大程度上是由于多种造血调控因子通过多种形式的相互作用。根据对造血干/祖细胞的作用不同,大致可将 HGF 分为以下两大类:一类为造血细胞增殖分化刺激因子,该类因子在刺激细胞增殖、分化和成熟的过程中具有十分重要的作用;另一类为造血细胞存活因子(hematopoietic survival factor),它们本身并无各系的刺激活性,但与增殖分化刺激因子具有协同作用,这类因子参与造血细胞存活的维持,它们的缺乏可导致造血细胞的凋亡。但对于某一系造血细胞而言,有些因子可具有上述两类作用。

HGF 对造血细胞的增殖刺激作用和对凋亡的抑制作用可能通过不同的信号转导通路。IL-3 和 GM-CSF 均通过细胞膜上特异性受体起作用。这两个因子的受体共用一个共同的亚基,从而激活 IL-3/GM-CSF 受体的信号转导系统,导致细胞 DNA 合成增加,并且抑制细胞凋亡。但利用分子生物学技术使 GM-CSF 受体在羧基端丢失,可使细胞的 DNA 合成下降,并且丧失了 GM-CSF 抑制细胞凋亡的特性。在 GM-CSF 存在的条件下,尽管细胞有短暂的增殖反应,但细胞仍最终通过凋亡而死亡。如果激活 RAS 蛋白表达,则可弥补上述突变型受体的信号转导缺陷,而且可使细胞在 GM-CSF 存在的条件下长期增殖。这些结果表明,激活细胞增殖和抑制细胞凋亡是通过不同的信号转导通路而发挥作用的。

维持造血生成过程的前提是造血干细胞的存活,维持造血干细胞的存活离不开 HGF,并且需要多种造血调控因子的联合作用。单一因子可保持造血祖细胞的存活,撤掉因子则引起造血细胞的凋亡。利用胎肝造血的实验模型观察了 EPO、IL-3 和 SCF 在抑制造血细胞死亡过程中的作用,EPO 在红系集落生成单位(colony forming unit-erythroid, CFU-E)及血红蛋白的生成过程中是必需的,IL-3 是使 BFU-E 形成集落增大所必需的协同因子。SCF 单独刺激胎肝造血细胞只产生极少和极小的集落,但 IL-3 和 EPO 合用则对集落形成的数量和大小产生戏剧性效果。另外,利用电泳方法观察上述因子对造血细胞凋亡的影响,发现培养中未加 HGF 的造血细胞很快趋于死亡,电泳呈现 DNA 的典型降解。EPO 对造血细胞凋亡的阻滞作用与胎肝红系造血的时相是一致的,它是阻止胎肝造血细胞进入凋亡最明显的因子。上述研究表明,正常造血系统既需要 HGF 来调节其造血细胞的增殖、分化,同时还需要其阻止造血细胞的死亡。

2. 造血负调控因子与造血细胞凋亡 HGF 引起的细胞增殖和分化可被一些负调控因子抑制 TGF- α 、TGF- β 、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、TNF- α 及一些趋化因子(chemokine)都是造血细胞凋亡的重要负调控因子,它们对于不同分化程度的造血干/祖细胞具有不同的调控作用。

TGF- β 可能拮抗 HGF 诱导的抑制原始造血细胞(Sca-1⁺ Lin⁻)凋亡的作用。同样,G-CSF、IL-1、IL-6、IL-11 等因子对造血细胞的增殖作用也可被 TGF- β 所拮抗。在培养体系中,中和内源性 TGF- β 可增强 Sca-1⁺ Lin⁻ 祖细胞存活,而这种作用与抑制造血细胞凋亡有关。用原位末端脱氧核糖核酸转移酶标志方法检测凋亡的造血细胞,经无 HGF 培养 16 h 后,61% $\pm$ 6%的造血祖细胞具有 DNA 断裂;在 SCF 存在条件下,可将凋亡造血细胞减少至 27% $\pm$ 5%;而在含 SCF 培养体系中加入 TGF- β ,则 55% $\pm$ 3%的造血细胞具有明显凋亡特性。TGF- β 对造血细胞凋亡的调节作用主要通过抑制 SCF 受体 C-KIT 的表达而实现。

IFN- γ 和 TNF- α 是造血生成过程的主要负调控因子,这两种因子可通过诱导 FAS 抗