



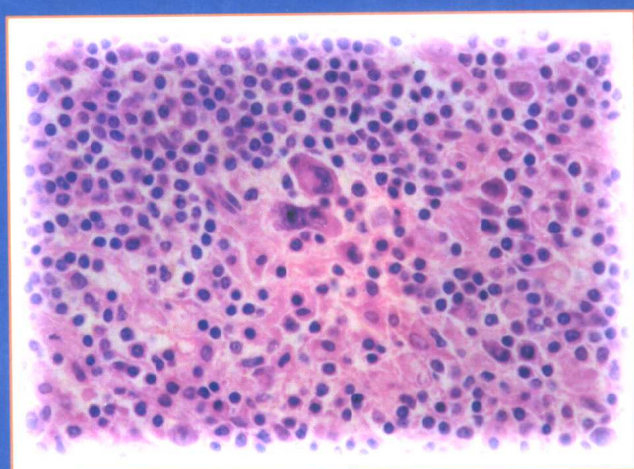
国家科学技术学术著作出版基金资助出版
“十五”国家重点图书

现代

恶性淋巴瘤 病理学

主编 许良中

*CONTEMPORARY
PATHOLOGY
OF
MALIGNANT
LYMPHOMA*



上海科学技术文献出版社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版
“十五”国家重点图书

现代恶性淋巴瘤病理学

Contemporary Pathology of Malignant Lymphoma

主编 许良中

上海科学技术文献出版社

图书在版编目(CIP)数据

现代恶性淋巴瘤病理学/许良中编著. —上海:
上海科学技术文献出版社, 2002. 3

ISBN 7-5439-1865-X

I. 现... II. 许... III. ①淋巴瘤-病理学②淋巴瘤-诊断学 IV. R733.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 066995 号

责任编辑: 何 蓉

封面设计: 徐 利

现代恶性淋巴瘤病理学

.....
主编 许良中
.....

*

上海科学技术文献出版社出版发行
(上海市武康路 2 号 邮政编码 200031)

全国新华书店经销
常熟人民印刷厂印刷

*

开本 889×1194 1/16 插页 45 印张 22.25 字数 820 000

2002 年 3 月第 1 版 2002 年 3 月第 1 次印刷

印数: 1-2 100

ISBN7-5439-1865-X/R·482

定价: 128.00 元



作者简介

许良中教授，1932年出生于上海，籍贯江苏句容。1955年毕业于上海第一医学院。曾先后留学英、美、德、加拿大等国。先后担任过上海医科大学肿瘤病理学教授、上海医科大学附属肿瘤医院病理科副主任、上海医科大学附属肿瘤医院分子病理研究室主任，博士生导师、上海医科大学附属肿瘤医院院长等职。学术团体方面曾任全国肿瘤防治研究领导小组副组长、中华医学会肿瘤学会副主任委员、中国抗癌协会副理事长、上海市抗癌协会理事长、中国抗癌协会淋巴瘤研究委员会及中国抗癌协会临床细胞学专业委员会主任委员等职。还担任过《抗癌》杂志主编、《中国癌症杂志》和《中华肿瘤杂志》副主编以及香港《保健》等杂志的编委。

主要从事的研究工作有：染色体畸变与肿瘤的关系；恶性淋巴瘤的免疫学分型；恶性肿瘤的银染核仁组成区(AgNOR)；单克隆抗体的制备和临床应用以及乳腺癌的激素受体和癌基因的表达；EB病毒与肿瘤的关系和恶性淋巴瘤的基因重排等。1984年，在国内首先报道应用乳腺癌石蜡切片，通过免疫酶标方法测定激素受体，该方法简便快速、准确可靠，已在全国推广应用。

恶性淋巴瘤的病因不明、发病机制不清楚，是病理诊断中最感困难的一种恶性肿瘤。1981年，在国内最先应用ABC免疫酶标记技术和26种抗血清于恶性淋巴瘤免疫表型的研究。1984年，首次在国际上报道了中国人恶性淋巴瘤的免疫表型。与此同时，应用组织培养技术建立了我国首例人皮肤真性组织细胞性淋巴瘤Mei细胞株，并应用杂交瘤技术创制了单核细胞单克隆抗体Liu M1。应用染色体G、C分带技术研究了霍奇金淋巴瘤与非霍奇金淋巴瘤的组型特征，并首次报道在伯基特淋巴瘤患者外周血中找到了14q⁺标记染色体。

在恶性淋巴瘤的诊断和鉴别诊断方面开展了一系列的工作。在国内首先应用AgNOR测定法于穿刺细胞学鉴别恶性淋巴瘤与慢性淋巴结炎，后又研究了皮肤淋巴瘤、皮肤黑色素瘤、肝癌、乳癌等的AgNOR，并提出了有关AgNOR的标准化工作方案，该方案已在全国推广应用。随着免疫组化技术向全国推广，应用免疫组化的研究工作也逐步深入。1983年在国内首次报道应用L₃B₁₂单克隆抗体标记技术鉴别恶性淋巴瘤与非淋巴系统肿瘤。接着应用免疫酶标技术于癌基因的研究。1992年，在国内首次报道应用bcl-2癌基因蛋白标记技术鉴别滤泡性淋巴瘤与淋巴结反应性增生。近年来，通过深入的研究，肯定了基因重排的检测对鉴别恶性淋巴瘤与淋巴结良性疾患的价值。

EB病毒与肿瘤的关系近年来引起了病理学界广泛的重视。1997年，在国内首次报道了乳腺癌EB病毒的阳性率高达28.4%。与此同时，对各型淋巴瘤中EB病毒的阳性率也作了深入的研究。发现国人NK/T细胞淋巴瘤EB病毒的阳性率高达100%。应用PCR-SSCP、RT-PCR、细胞克隆基因转染等技术研究了乳腺癌的nm23、MDR、NOEY2和恶性淋巴瘤的p53、p16、myc、bax等基因和抗癌基因的突变，并将乳腺癌和恶性淋巴瘤的端粒酶与其相应组织进行了对比研究。这些对阐明上述肿瘤的病因和发病机制作出了贡献。

曾多次参加国际学术会议，1995年被列入英国剑桥国际传记中心出版的国际名人录中。曾先后培养过硕士研究生3名，博士研究生12名。自1957年开始参加全国肿瘤病理医师进修班教学工作，1997年负责卫生部委托国家级继续教育培训班淋巴瘤病理的教学工作，已是桃李满天下。

论著方面，在国内外共发表论文200多篇，主编《细胞营养与组织培养》、《实用肿瘤病理方法学》、《乳腺病理学》和《新英汉肿瘤学词典》等专著。曾先后获得卫生部科技成果一等奖、上海市科技成果二等奖及上海医科大学科技成果奖等多项奖励。1992年获国务院授予的政府特殊津贴。1993年被评为上海医科大学优秀教育工作者。1995年被评为上海医科大学优秀研究生指导教师和上海市卫生局先进工作者并担任上海市医学领先专业“肿瘤病理学”学科负责人。2001年被授予复旦大学附属肿瘤医院荣誉教授称号。

内 容 提 要

本书是当前国内全面和系统地阐述恶性淋巴瘤病理的专著,也是上海肿瘤医院有关专家教授多年工作的总结。全书共分 23 章,有 20 多位专家教授参与编写。日本大阪大学医学院 K. Aozasa 教授应邀也参加了胸膜恶性淋巴瘤一章的编写。本书系统而全面地介绍恶性淋巴瘤的病理学,特别结合了编写者多年的临床经验及搜集的大量病理材料和随访资料,其中有很多宝贵的彩色图片,使本书增色不少。本书对恶性淋巴瘤的分类分型、形态特征、诊断和鉴别诊断的要点进行了详尽的阐述;对恶性淋巴瘤的流行病学、病因与发病机制、免疫组织化学以及非肿瘤性淋巴组织增生性疾病和副肿瘤性综合征也作了介绍。应用最新技术所作的研究成果,如 p53、p16、bcl-2、MDR 与恶性淋巴瘤的关系以及基因重排方法学的研究等都是国内首次报道。本书的读者对象包括从事肿瘤学、病理学、生物学、细胞学等方面的研究人员和大专院校师生、研究生、进修医师和科研人员等。

主 编 许良中

副主编 邱丙森 许越香

编 委 (按姓氏笔画排序)

K. Aozasa	日本大阪大学医学院	教授
邓 飞	遵义医学院	教授
朱雄增	复旦大学(原上海医科大学)附属肿瘤医院	教授
许越香	复旦大学(原上海医科大学)附属肿瘤医院	教授
李 挺	北京中日友好医院	主任医师
李小秋	复旦大学(原上海医科大学)附属肿瘤医院	主治医师
杨文涛	复旦大学(原上海医科大学)附属肿瘤医院	主治医师
张廷璆	复旦大学(原上海医科大学)附属肿瘤医院	教授
张福林	复旦大学(原上海医科大学)附属华山医院	教授
邱丙森	复旦大学(原上海医科大学)附属华山医院	教授
陈 岗	上海市胸科医院	副主任医师
金百祥	复旦大学(原上海医科大学)附属儿科医院	教授
周晓燕	复旦大学(原上海医科大学)附属肿瘤医院	副研究员
郑颂国	复旦大学(原上海医科大学)附属肿瘤医院	副研究员
钟翠平	复旦大学(原上海医科大学)	教授
施达仁	复旦大学(原上海医科大学)附属肿瘤医院	教授
俞顺章	复旦大学(原上海医科大学)	教授
徐 飏	复旦大学(原上海医科大学)	副教授
郭瑞珍	遵义医学院	教授
涂小予	复旦大学(原上海医科大学)附属肿瘤医院	主治医师
盛伟琪	复旦大学(原上海医科大学)附属肿瘤医院	主治医师
潘文生	复旦大学(原上海医科大学)附属中山医院	教授

序 言

恶性淋巴瘤的病因不明、发病机制不清楚,分类分型又十分复杂,有关淋巴瘤的诊断与鉴别诊断一直是当前医学领域内难度甚大的工作。近年来,恶性淋巴瘤的发病率呈逐渐上升趋势,危害性极大。复旦大学附属肿瘤医院的专家教授们根据他们 40 多年来的实际工作经验和收集的大量病理材料和随访资料编写了这本近九十万字的专著。本书共分 23 章,内容包括恶性淋巴瘤的病因和发病机制、流行病学、分类分型、形态特征、诊断和鉴别诊断要点、免疫组化的应用、非肿瘤性淋巴组织增生性疾病和副肿瘤性综合征等。本书全面系统地阐述了恶性淋巴瘤的病理特征,特别在形态学诊断方面,除了文字上的详细描述外,还附有典型病例的彩色照片,对提高临床病理诊断水平大有帮助。

病理学是介于基础与临床之间的一门重要学科,肿瘤病理学更是当前攻克肿瘤和 21 世纪生物学不可缺少的重要学科。许良中教授多年来从细胞学、组织病理学、分子生物学等方面对淋巴瘤的分类及其诊断、预后、治疗进行了一系列的研究,本书反映了这些方面的成果。例如,p53、p16、bcl-2、myc、MDR 与恶性淋巴瘤的关系,免疫球蛋白基因重排检测方法学以及淋巴瘤细胞 AgNOR 的研究等为淋巴瘤的鉴别诊断、提供合理的治疗方案和正确判断预后提供了有价值的资料。

本书既新又全,图文并茂,实用价值较大,对从事肿瘤学教学和科研人员、临床医师、研究生和进修医师而言是一本很好的参考书。

中国工程院院士



2002 年 2 月

前言

恶性淋巴瘤(ML)分为霍奇金淋巴瘤(HL;以前称霍奇金病,HD)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)两大类。NHL的发病率近20年来在世界各国明显增长,其中约有20个国家其发病率增加达50%。我国的NHL发病率也明显增加,发病率为3.0/10万~4.4/10万,年增长率为1.5%~2.3%。因此,全面系统地认识ML,加强对ML的防治研究工作显得十分重要。

ML及非肿瘤性淋巴组织增生性疾病一直是肿瘤病理诊断中的一大难题。病理报告的准确性是牵涉到病人的治疗和预后的重要问题。目前在ML病理诊断上存在的混乱现象是其他肿瘤所没有的,这是由多方面原因造成的,例如对病理形态认识的局限性、分类分型的不统一、新技术新方法没有及时推广等。

近年来,有关ML的科研工作十分活跃:免疫组织化学单克隆抗体的临床应用,CD系统的统一命名,WHO新的分类分型的出现,基因重排的检测,病毒病因的研究和癌基因、抑癌基因在发病机制上的研究等。ML病理学已从单纯形态学走向组织形态、免疫组织化学、细胞遗传学、分子病理学等边缘学科相互交叉的综合性研究。编写本书的宗旨是系统全面地阐述ML病理学,介绍复旦大学附属肿瘤医院专家教授们40多年来的实际工作经验,推广新的分类分型和新技术、新方法的临床应用,以全面提高ML的诊治水平。

复旦大学附属肿瘤医院是中国抗癌协会淋巴瘤研究委员会的负责单位,20多年来组织和协调全国淋巴瘤研究工作。该院以全国重点学科“肿瘤学”和上海市医学领先专业“肿瘤病理学”为基础,组织了国内外20多位有关专家教授,以及一些年轻的后起之秀,以自己的工作为基础,结合国内外进展撰写成本书。全书共23章,全面而系统地介绍ML的病理学,特别是结合了编写者多年的临床经验和收集的大量珍贵的病理材料和随访资料。本书第十一章“胸膜恶性淋巴瘤”是日本大阪大学医学院K. Aozasa教授所写,他是这方面的国际权威,“EB病毒相关淋巴瘤”这一名称就是由他创立的。

本书内容包括ML的病因和发病机制、流行病学、分类分型、形态特征、诊断和鉴别诊断要点、免疫组织化学的应用、非肿瘤性淋巴组织增生性疾病和副肿瘤性综合征等。应用最新技术所作的研究成果,如p53、p16、bcl-2、MDR与ML的关系以及基因重排方法学的研究等都是国内首次报道。各章都附有主要参考文献以利于读者进一步研究时参考。

本书在编写出版过程中得到了国家科学技术学术著作出版基金的资助。同时,已被列入“十五”国家重点图书,在此表示衷心的感谢。由于本人经验所限,本书存在的缺点和不足之处,欢迎读者批评指正。



2002年2月

目 录

1. 淋巴组织和淋巴器官	1
2. 恶性淋巴瘤的流行病学	21
3. 病因与发病机制	31
4. 组织学分类及命名	73
5. 恶性淋巴瘤的免疫组织化学	86
6. 恶性淋巴瘤的细胞遗传学及分子生物学	119
7. 恶性淋巴瘤的病理形态学	139
8. 肿瘤性组织细胞增生性疾病	172
9. 头颈部恶性淋巴瘤	183
10. 心、肺恶性淋巴瘤	189
11. 胸膜恶性淋巴瘤	192
12. 肝、脾恶性淋巴瘤	195
13. 胃肠道恶性淋巴瘤	204
14. 皮肤恶性淋巴瘤	209
15. 骨和软组织恶性淋巴瘤	252
16. 原发性中枢神经系统恶性淋巴瘤	257
17. 纵隔恶性淋巴瘤	266
18. 乳腺恶性淋巴瘤	272
19. 生殖器官恶性淋巴瘤	277
20. 儿童恶性淋巴瘤	284
21. 非肿瘤性淋巴组织增生性疾病	287
22. 副肿瘤综合征	295
23. 恶性淋巴瘤研究的一些新的应用技术	301
附录 常用有关名词缩写	331
索引	333

1

淋巴组织和淋巴器官

1.1 淋巴细胞、抗原呈递细胞与免疫

1.1.1 现代免疫学基本概念

1.1.2 淋巴细胞

1.1.3 抗原呈递细胞

1.1.4 其他免疫细胞

1.2 淋巴组织

1.2.1 弥散淋巴组织

1.2.2 淋巴小结

1.3 胸腺

1.3.1 胸腺的结构

1.3.2 胸腺的功能

1.4 骨髓

1.4.1 骨髓的结构

1.4.2 骨髓的功能

1.5 淋巴结

1.5.1 淋巴结的结构

1.5.2 淋巴结的功能

1.6 脾

1.6.1 脾的结构

1.6.2 脾的血液通路

1.6.3 脾的神经分布

1.6.4 脾的功能

1.7 黏膜相关淋巴样组织

1.7.1 黏膜相关淋巴样组织的组成

1.7.2 黏膜相关淋巴样组织的功能特点

1.1 淋巴细胞、抗原呈递细胞与免疫

1.1.1 现代免疫学基本概念

(1) 免疫系统的组成及基本功能

免疫系统(immune system)主要由中枢及周围淋巴器官(胸腺、骨髓及淋巴结、脾、扁桃体等)、淋巴组织(弥散淋巴组织和淋巴小结)以及分散于血液及其他组织内的淋巴细胞、浆细胞、抗原呈递细胞和它们分泌的多种物质(如免疫球蛋白、补体、各种细胞因子等)组成,实际上还应包含粒细胞、肥大细胞、血小板、造血干细胞等。以上成分虽分散于全身各处,但可通过血液循环和淋巴循环相互联系,形成一个整体。在免疫应答中起中心作用的主要是淋巴细胞。

机体免疫系统通过识别自我和非我抗原物质,产生免疫应答反应,以承担三方面的基本功能:① 免疫保护功能(immunologic defence function),② 免疫自稳功能(immunologic homeostasis function),③ 免疫监视功能(immunologic surveillance function)。通过这些基本功能,防御及消除病原体的侵害,清除体内衰老损伤的细胞和其他成分,并通过免疫网络调节免疫应答的平衡,维持免疫功能在生理范围内的相对稳定性,监视识别并消灭体内出现的突变细胞,排斥异体细胞,等等。免疫

应答反应的过高或过低都会造成病理性损伤,如出现过敏反应和免疫缺陷等。

(2) 天然免疫与获得性免疫

机体的免疫功能包括天然免疫和获得性免疫,前者又称非特异性免疫,后者又称特异性免疫或适应性免疫(adaptive immunity)。

天然免疫(natural immunity)是免疫的基础,是生物在长期进化过程中逐步形成的,主要表现为机体的正常生理屏障,正常体液杀菌物质,单核细胞、巨噬细胞和粒细胞的吞噬作用,自然杀伤细胞的杀伤作用等。获得性免疫是机体在个体发育过程中与各种异物抗原接触后产生的,这种防御功能具有高度选择性。免疫细胞(主要指淋巴细胞)初次接触抗原时并无免疫反应;只是在分辨自我和非我的一系列信号产生过程中被致敏、激活,启动免疫应答,发展为具有高度特异性功能的细胞。特异性免疫与非特异性免疫区别的关键点是前者由各种不同类型的免疫细胞对相应的一种抗原分别产生免疫应答,而后者是由一种细胞对各种抗原皆可引起同样的应答。另外,特异性免疫的淋巴细胞被特异致敏后能记忆抗原信息,以后再遇到同样的抗原时就能高效快速产生免疫应答。特异性免疫还可通过转输免疫活性细胞或抗体而转移到正常个体。

特异性免疫是建立在非特异性免疫基础上的。从种系发生来看,自原生单细胞生物起就有识别自己与排斥异己的能力。无脊椎动物只有非特异性的细胞吞噬和炎症反应能力,低等脊椎动物已有淋巴细胞,但其分化程度很差。从鱼类开始建立起特异性免疫反应,其浆细胞已能分泌 IgM。两栖类开始出现 IgG, T 细胞与 B 细胞明显分化,但免疫应答速度缓慢,有赖于环境的温度。鸟类具有发达的胸腺和腔上囊,浆细胞已能产生 IgA。哺乳类动物淋巴组织进一步分化,已能合成五类免疫球蛋白(IgM、IgG、IgA、IgD、IgE)。可见特异性免疫功能是逐步形成和完善的。

人的免疫系统个体发生过程大致如下:胚胎第 3 周卵黄囊血岛发生造血干细胞;第 7 周血液内出现淋巴样细胞;第 8 周淋巴干细胞进入胸腺;第 9 周肝内 B 细胞开始分化;第 10 周脾 B 细胞表面出现 IgM;第 11 周部分胸腺细胞能形成 E 玫瑰花结;第 12 周淋巴结出现淋巴细胞,阑尾尤为明显;第 15 周 50% 的胸腺细胞能形成 E 玫瑰花结;第 29 周胎儿若受到异抗原刺激能出现免疫应答,形成浆细胞。免疫系统的分化发育还受遗传机制及神经内分泌的调控。

(3) 体液免疫和细胞免疫

特异性免疫包括体液免疫和细胞免疫两种类型。两者相互协同、相互配合。

体液免疫(humoral immunity)是由 B 细胞对抗原异物刺激的应答。B 细胞转变为浆细胞(plasma cell),产生特异性抗体,分泌到体液中,与相对应的抗原发生特异结合,从而产生中和解毒、凝集沉淀、调理吞噬等作用,清除细胞外游离抗原或病原体,但也可导致速发型过敏反应和自身免疫性疾病。

细胞免疫(cellular immunity)是由 T 细胞对抗异物刺激的应答。特异致敏的 T 细胞合成各种免疫效应因子,当再次遇到同样的抗原异物时,即发生高度选择性结合,释放免疫效应因子,销毁靶细胞及抗原异物,但也可导致迟发型超敏反应。

(4) 免疫细胞学研究进展

免疫细胞指所有参与免疫应答或与免疫应答有关的细胞及其前身。在免疫应答中起中心作用的主要是 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞。近 30 年来,围绕免疫细胞和免疫分子开展的研究极大地推动了基础免疫学的发展,对免疫细胞的分化发育、细胞亚群分类、免疫细胞间黏附分子、抗原呈递的分子机制、细胞活化信号传递、细胞因子及其受体、细胞凋亡以及免疫调节等问题都有了更深入的了解,同时,也大大促进了其他学科的发展。

1.1.2 淋巴细胞

淋巴细胞(lymphocyte)是构成免疫系统的主要细胞

群体,是执行免疫功能的主要成员。一个成年人体内约有 10^{12} 个淋巴细胞,它们在外周血中占白细胞总数的 20%~45%。淋巴细胞的显著特征是其异质性。它们种类繁多,分工极细,依据其表面标记和功能表现,主要分为 T 细胞、B 细胞、NK 细胞等。各类细胞又可进一步分为若干亚群。各种淋巴细胞的寿命长短不一,如效应性淋巴细胞仅 1 星期左右,而记忆性淋巴细胞可长达数年,甚至终身。

淋巴细胞的形态结构 各种淋巴细胞的形态相似,不易区分,只有用免疫细胞化学等方法才能予以鉴别。淋巴细胞外形呈球形,细胞核圆形、椭圆形或肾形,按其直径大小分为小淋巴细胞($5\sim 8\ \mu\text{m}$)、中淋巴细胞($9\sim 12\ \mu\text{m}$)和大淋巴细胞($13\sim 20\ \mu\text{m}$)。在正常血液中多见小、中淋巴细胞,脾和淋巴结的生成中心多见大淋巴细胞。在血常规染色涂片上,淋巴细胞胞质呈蔚蓝色,细胞核周围着色较浅。10%~20% 的淋巴细胞胞质内有嗜天青颗粒,颗粒大小不等,直径为 $0.4\sim 0.6\ \mu\text{m}$,过氧化物酶阴性。小淋巴细胞的核约占整个细胞的 80%,胞质呈狭窄条带;中淋巴细胞胞质较多。淋巴细胞的核染色质呈粗丝网状并集结成块,核周缘部染色质较密。小淋巴细胞核染色质紧密,不见核仁,中淋巴细胞染色质较疏松,有时可见核仁。电镜下,淋巴细胞表面有微绒毛,核内有较大的异染色质,分布在核周缘,胞质内有较多游离核糖体与极少量粗面内质网和线粒体。近细胞核的凹陷处,有中心粒和高尔基复合体。嗜天青颗粒是膜包颗粒,胞质内偶见多泡体。

淋巴细胞再循环与归巢 周围淋巴器官和淋巴组织内的淋巴细胞可经淋巴管进入血流,循环于全身,它们又可通过弥散淋巴组织内一些特殊的毛细血管后微静脉或称高内皮微静脉(high endothelial venule, HEV)(图 1-1),再回入淋巴器官或淋巴组织内,如此周而复始,使淋巴细胞从一个淋巴器官到另一个淋巴器官,从一处淋巴组织至另一处淋巴组织,这种现象称为淋巴细胞再循环(recirculation of lymphocyte)。除效应性 T 细胞、幼浆细胞和 NK 细胞以外,大部分淋巴细胞均参与再循环,尤以记忆性 T 细胞和记忆性 B 细胞最为活跃。淋巴细胞再循环有利于识别抗原,促进细胞间的协作,使一些具有相关特异性抗原的细胞共同进行免疫应答,并使分散于全身的淋巴细胞成为一个相互关连的有机性的统一体。参与再循环的淋巴细胞大量位于淋巴器官或淋巴组织内,其总数约为血液中淋巴细胞总数的数十倍,总称为淋巴细胞再循环库。淋巴细胞通过淋巴结再循环一次需 $18\sim 20\ \text{h}$,通过脾再循环较快,约需 $2\sim 8\ \text{h}$ 。一般 T 细胞的再循环较 B 细胞快。

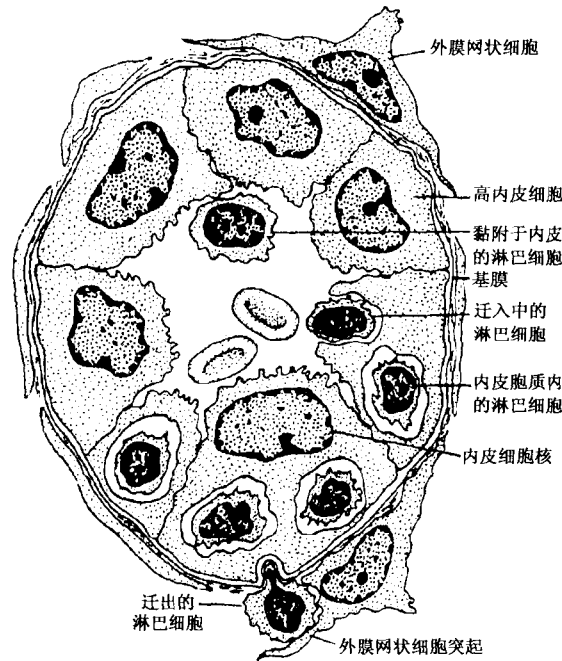


图 1-1 淋巴结副皮质区的毛细血管后微静脉模式图

淋巴细胞通过再循环回归到原来的淋巴组织称为归巢(homing)。淋巴细胞归巢是由归巢受体(homing receptor)引导的。归巢受体主要包括 L-selectin、LFA-1、VLA-4、CD44、 $\alpha_4\beta_7$ integrin 等。毛细血管后微静脉的高内皮细胞通常处于活化状态,可能与局部产生的细胞因子如 IFN- γ 、IL-1、TNF 等作用有关。这些细胞表达大量一般静止的扁平内皮细胞所缺乏的黏附分子,包括 IGSF 的 ICAM-1、ICAM-2、VCAM-1 和整合素家族的 E-selectin、P-selectin 等。它们作为配体与淋巴细胞归巢受体结合,引导淋巴细胞定向地进入淋巴组织。不同类型淋巴组织 HEV 内皮细胞表达的多糖配体有一定的特异性,能选择性地引导表达相应归巢受体的淋巴细胞进入不同的外周淋巴组织,例如,淋巴结 HEV 表达含 O 糖链称为外周淋巴结标志素(peripheral lymphnode addressin, PNAd)或 gly-CAM-1 的配体,能与 L-selectin 结合,引导淋巴细胞定向移行至外周淋巴结;而黏膜淋巴组织 HEV 表达黏膜标志素细胞黏附分子-1(mucosa addressive cell adhesion molecule-1, MAd-CAM-1),能选择性地与 CD44、 $\alpha_4\beta_7$ L-selectin 结合,引导淋巴细胞定向移行至肠道固有层的派尔(Peyer)集合淋巴结。在慢性炎症中,一些组织微静脉的扁平内皮细胞可演变为高立方上皮细胞,选择性地引导某些特异性 T 细胞亚群移行到慢性炎症部位。淋巴细胞的这种再循环和归巢运行方式对于它捕捉抗原和执行免疫监视功能具有重要意义,通过在全身器官组织及体液中的不断巡视,可以扩大接触病原异物抗原的机遇,发挥

特异免疫应答能力,还可延续淋巴细胞活力,通过回归原淋巴组织,对该类淋巴细胞进行休整、补充、增生、培育,以提高该类淋巴细胞的数量和免疫能力。

(1) T 淋巴细胞

T 细胞的分化发育 T 细胞是胸腺依赖性淋巴细胞(thymus-dependent lymphocyte)的简称。T、B 细胞都是由多能造血干细胞(multipotential hemopoietic stem cell)发育分化而来。多能造血干细胞进一步分化为髓样前体细胞和淋巴样前身细胞。

从妊娠 7 周起,淋巴样前身细胞定向发育成原 T(pro-T)细胞,在进入胸腺之前或进入胸腺被膜下而未到达胸腺皮质前,称前 T(pre-T)细胞。前 T 细胞向胸腺移行的机制尚不清楚,可能是通过细胞表面某些分子与胸腺皮、髓质交界处毛细血管后微静脉的内皮细胞结合而进入胸腺。前 T 细胞从进入胸腺皮质后至离开胸腺前均称为胸腺细胞(thymocyte)。进入胸腺的前 T 细胞在胸腺内微环境作用下,从皮质外层到皮质深层,通过皮、髓质连接处进入髓质,最终分化成熟,它们的分化程序受到严格调节和控制。根据对人胸腺不同部位胸腺细胞进行表型分析,胸腺细胞的分化可分为四个阶段。

前 T 细胞: 主要位于胸腺被膜下区域,它们尚未表达 T 细胞标志,但表达末端脱氧核苷酸转移酶(TdT),部分表达 CD7。

早期胸腺细胞: 主要位于胸腺皮质浅层,表达 CD2、CD5 和胞质 CD3,但缺乏 CD4 和 CD8,因此又称双

阴性 T 细胞。这种细胞约占全部胸腺细胞的 1%~5%。

普通型胸腺细胞：由早期胸腺细胞经数次分裂后移向皮质深层发育而成。细胞出现 CD3 和 TcR 的表达,随即出现 CD4 和 CD8 表达。CD4⁺、CD8⁺ 双阳性胸腺细胞占胸腺细胞总数的 80%~85%。CD1 是此期细胞的特征性标记,在后期逐渐消失。

成熟胸腺细胞：主要位于胸腺髓质,其特点是出现 CD4⁺ 或 CD8⁺ 单阳性细胞群体,同时高表达 TcR。

成熟的胸腺细胞大部分通过皮、髓质交界处的毛细血管后微静脉进入血液,少数通过淋巴管入血。成熟胸腺细胞迁出胸腺后,即成为处女型 T 细胞,它们依靠细胞表面的归巢受体迁移到外周淋巴器官的胸腺依赖区定居。遍布全身各处的 T 细胞共同构成 T 细胞库 (T cell repository)。

T 细胞发育成熟、获得识别自我与非我能力的关键是在双阴性胸腺细胞向双阳性胸腺细胞分化的阶段所发生的胸腺选择。胸腺选择包括阳性选择和阴性选择。

阳性选择 (positive selection)：发育成的 CD4⁺ CD8⁺ 双阳性胸腺细胞在 TcR $\alpha\beta$ 介导下,与胸腺上皮细胞表面 MHC-I 或 MHC-II 类分子发生有效结合,在此过程中,MHC-I 类分子选择双阳性胸腺细胞的 CD8 共受体,使 CD4 共受体减少;MHC-II 类分子选择双阳性胸腺细胞的 CD4 共受体,使 CD8 共受体减少。这样选择的结果就赋予成熟 CD4⁺ CD8⁺ T 细胞具有识别自身 MHC-I 类分子/外来抗原复合物的能力,而 CD4⁺ CD8⁻ T 细胞则具有识别自身 MHC-II 类分子/外来抗原复合物的能力,这就是 T 细胞获得 MHC 限制性的基础。

阴性选择 (negative selection)：位于胸腺皮、髓质交界处的树突状细胞 (dendritic cell, DC) 和巨噬细胞表达高水平的 MHC-I 类和 MHC-II 类分子,它们与自身抗原结合成复合物,对已经历过阳性选择的胸腺细胞进行阴性选择。能识别 MHC-自身抗原的胸腺细胞即被激活,发生凋亡 (apoptosis),而不能识别者则继续发育。

经历了上述与 MHC 有关的选择过程,T 细胞才真正成熟为可与异物抗原发生反应的 CD4⁺ CD8⁻ 或 CD4⁻ CD8⁺ 的单阳性细胞,迁移离开胸腺,建立起符合机体需要的 T 细胞库。凡能与机体自身抗原相结合或与自身 MHC 分子不相容的胸腺细胞 (约占胸腺细胞的 95%) 将被灭活或淘汰。

T 细胞的表面标记 T 细胞的表面标记 (surface marker) 指存在于 T 细胞表面的多种膜分子,它们是 T 细胞识别抗原、与其他免疫细胞相互作用以及接收信号刺激的物质基础,也是对 T 细胞鉴别的重要依据。T 细胞分化过程的不同阶段,膜分子的表达有很大差异,成熟 T 细胞膜分子主要包括 T 细胞抗原受体 (T cell

antigen receptor, TcR) 及一些分化群 (cluster of differentiation, CD) 抗原,如 CD2、CD3、CD4、CD5、CD8、CD28、CTLA-4、CD44、CD45、CD58 等。

TcR: TcR 是 T 细胞表面存在的、识别抗原并与抗原发生特异性结合的受体,为一种糖蛋白。多数 T 细胞的 TcR 由 α 链和 β 链两种多肽链通过二硫键连接,形成异二聚体,带有这两种肽链的 T 细胞称为 $\alpha\beta$ T 细胞。少数 T 细胞的 TcR 由 γ 链和 δ 链构成,称为 $\gamma\delta$ T 细胞。

TcR 的 $\alpha\beta$ 链在 T 细胞膜上与 T 细胞的分化抗原 CD3 以非共价键方式结合成复合物,即 TcR-CD3 复合物。CD3 分子与 TcR 分子形成复合物有利于稳定 TcR 的分子构型,对于 T 细胞内信号传递及激发 T 细胞活化至关重要。通常情况下,TcR 只能识别抗原呈递细胞细胞膜上 MHC 分子/抗原多肽复合物,而不能识别直接以溶解形式存在的抗原分子,这是与 B 细胞识别抗原的主要区别点。

CD2: CD2 亦称绵羊红细胞受体,也是跨膜糖蛋白分子,其配体为 LFA-3 (CD58)。如将绵羊红细胞与人的 T 细胞混合共育;可见有以淋巴细胞为核心、四周围绕有红细胞的玫瑰花结细胞团形成,称为 E 玫瑰花结 (E rosette)。CD2 在 T 细胞成熟过程中表达递减,但当 T 细胞活化后,数量迅速上升。CD2 也参与 T 细胞活化过程中的信号传递。

CD3: CD3 分子是由 6 条多肽链组成的糖蛋白,以二异聚体形式分别与 TcR 的 α 链和 β 链结合,组成 TcR-CD3 复合物,CD3 多肽链为跨膜分子,其在胞质内部分较长,有助于传导来自 TcR 的信号。

CD4 和 CD8: CD4 和 CD8 在 T 细胞发育分化过程中曾同时表达于早期胸腺细胞,但对成熟 T 细胞来说,却是不同亚群的表面标志。在外周淋巴组织中,CD4⁺ T 细胞约占 65%,CD8⁺ T 细胞约占 35%。CD4 和 CD8 功能与 TcR 功能密切相关,被看作 T 细胞的协同受体 (coreceptor)。

CD4 是一种单链跨膜糖蛋白,在辅助型 T 细胞 (Th) 和抑制型 T 细胞 (Ts) 表面均有表达,在 T 细胞亚群的鉴别中具有重要意义。在 Th 细胞识别抗原过程中,CD4 能与抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) 表面 MHC-II 类分子上的非多态性部位相结合,帮助识别抗原多肽-MHC-II 类分子复合物,同时协助激活 T 细胞。CD4 分子胞外部分的一个结构域是人类免疫缺陷病毒 (HIV) 外壳蛋白 GP120 识别的部位,因此,CD4 也是 HIV 的受体。

CD8: CD8 是由 α 、 β 两条多肽链组成的跨膜蛋白,表达于细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL 或 Tc) 和抑制性 T 细胞 (suppressor T lymphocyte, Ts)。在 CTL 识别靶细胞过程中,CD8 与 MHC-I 类分子非多态

性部分相结合,协助识别靶细胞表面的抗原多肽-MHC-I类分子复合物。如果 TcR 对抗原多肽-MHC-I 复合物结合亲和力较低,CD8 可增强其细胞应答。另外,CD8 也参与 T 细胞的信号传导。

CD28 和 CTLA-4: CD28 是由两条多肽链以二硫键相连而成的二聚体,与 CTLA-4 有高度同源性。它们的天然配体是表达在 APC 膜上的 CD80(B7-1)和 CD86(B7-2)。近年来的研究证明,T 细胞的活化需要双重信号,除 TcR 识别抗原-MHC 产生第一信号外,还必须要有协同刺激信号(costimulatory signal)。T 细胞膜上有多种分子与协同刺激信号的产生有关,如 CD28、CTLA-4、CD2、LFA-1、VLA-4 等,其中以 CD28 和 CTLA-4 最为重要,它们与 B7 等配体相互作用后所产生的协同刺激信号可促使 T 细胞活化和发生免疫应答。若缺乏协同刺激信号,T 细胞即使能识别抗原,对抗原也无应答,称 T 细胞无能(anergy),或发生 T 细胞凋亡。

CD45: 又称白细胞共同抗原。CD45 是一组相对分子质量不等的单链异构体糖蛋白。T 细胞成熟和活化不同阶段表达不同类型的异构体,如处女型 T 细胞(virgin T cell)表达 CD45RA,记忆 T 细胞表达 CD45RO。

T 细胞亚群 外周成熟 T 细胞是一个在表型和功能上都具有高度异质性的群体。随着现代免疫学的发展,对 T 细胞表面标志及其生物学作用的分子机制有了更深入的认识,传统的分类方法显示出不尽合理之处,例如:无论 CD4⁺ T 细胞或 CD8⁺ T 细胞均包括可发挥正、负调节作用的功能亚群,在不同的条件下,同一亚群 T 细胞可显示不同、甚至截然相反的免疫效应。显然,对 T 细胞亚群的理解应该更为灵活、具体和辩证。

辅助型 T 细胞: Th 细胞主要分布于淋巴结、脾脏等周围淋巴器官及外周血中。外周血中 Th 细胞约占 T 细胞总数的 50%~70%。鉴别 Th 细胞主要根据细胞表面的分化抗原,如 CD4 和 CD29、CD45R 等。Th 细胞在识别抗原及与之结合的 APC 上的 MHC-II 类分子后而活化,活化的 Th 细胞具有辅助 B 细胞及其他 T 细胞功能活性、促进免疫应答的作用;也能诱导其他 T 细胞亚群的活性,故亦称辅助性/诱导性 T 细胞。Th 细胞所辅助的免疫细胞有多种,作用方式也不一样,所以,Th 细胞也有异质性。目前认为,根据所分泌细胞因子的不同,Th 细胞可分为 Th0、Th1 和 Th2 亚群。Th0 在不同的细胞因子、激素或免疫原刺激后,可分别向 Th1 或 Th2 分化,分化形成的 Th1 和 Th2 又能产生不同的细胞因子:Th1 能合成 IL-2、IFN- γ 、TNF- β 等,而 Th2 则合成 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 等,从而引导不同的免疫应答反应。一般来说,Th1 与 Tc 细胞的成熟、巨噬细胞的活化、NK 激活、迟发型超敏反应及抗病毒、抗胞内病原体

感染有关,Th2 与抗体,尤其是自身抗体生成、I 型变态反应、抗寄生虫感染及嗜酸性粒细胞生长有关,并参与免疫抑制、免疫耐受的形成。

抑制型 T 细胞: 至今尚未发现和鉴定出具有细胞表面特殊标志的 Ts 细胞亚群,但大量实验证明,机体确实存在能抑制体液免疫和细胞免疫的抑制性 T 细胞。目前认为,Ts 细胞是活化 T 细胞的不同亚型,无论 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞都可分化成 Ts 细胞。按照诱发 Ts 细胞产生方式而言,可分为抗原特异性 Ts 细胞和非特异性 Ts 细胞。在抗原激活 T 细胞时,既可诱发 Th 细胞,也可诱发 Ts 细胞。一般在低剂量抗原刺激下,多引起 Th 细胞活化;而高剂量抗原的免疫则除产生 Th 细胞外,也诱发了 Ts 细胞。Th 和 Ts 亚群各具有独特功能,不能相互转变,然而它们彼此之间又相互作用,进行免疫调节,维持机体内环境相对稳定。丝裂原(如 Con-A、LPS 等)或同种异体细胞的刺激能引起非特异性 Ts 细胞增加,以调节非特异性免疫的强度。

Ts 细胞抑制作用可发生在免疫应答的不同活化阶段,其机制可分为:① 直接对抗原呈递细胞产生细胞毒效应。② 通过分泌抑制因子(TSF)发挥作用。③ 借助独特性网络(idiotypic network)发挥抑制效应。

细胞毒性 T 细胞(CTL, Tc 细胞): Tc 细胞是一种能直接杀伤病毒感染细胞、肿瘤细胞或同种异体移植细胞的免疫效应细胞,主要参与抗病毒免疫、抗肿瘤免疫以及对移植物的排斥反应。Tc 细胞多数为 CD8⁺ T 细胞,能识别存在靶细胞表面的 MHC-I 类分子及与其结合在一起的特异性抗原多肽,所以受自身 MHC-I 类分子限制。另外一小部分 Tc 细胞为 CD4⁺ T 细胞,它们属 MHC-II 类分子限制性。Tc 细胞的形成需要有 MHC-抗原多肽的刺激,同时需要 Th 细胞产生的细胞因子及协同刺激分子的参与。

Tc 细胞对靶细胞的杀伤、裂解过程大致可分为四个阶段:① Tc 细胞与靶细胞直接接触、黏附;② Tc 细胞胞质内含细胞毒颗粒集聚到两个细胞的接触黏附面;③ Tc 细胞向靶细胞释放颗粒内容物,引起靶细胞发生凋亡;④ Tc 细胞与受损伤靶细胞解离,再与新的靶细胞结合。现已了解,Tc 细胞杀伤靶细胞的机制主要是:① Tc 细胞分泌穿孔素(perforin),后者进入靶细胞膜,形成穿膜的管状结构,Na⁺ 及水分经此通道进入靶细胞内,使细胞的渗透压改变,导致细胞溶解;② 活化的 Tc 细胞释放多种丝氨酸酯酶,如 CTLA-1、CTLA-3,通过活化穿孔素而促进杀伤作用;③ 分泌淋巴毒素(lymphotoxin)直接杀伤靶细胞;④ Tc 细胞表达 FasL,通过与靶细胞表面 Fas 抗原结合,能诱导靶细胞凋亡。

以上所述主要指 $\alpha\beta$ TcR T 细胞。新近研究表明,在

外周血中占5%~10%的 $\gamma\delta$ TcR T细胞对多肽抗原的识别不受MHC抗原限制,即 $\gamma\delta$ TcR T细胞无需识别MHC-I或MHC-II类分子就能活化并表达细胞毒作用,杀伤靶细胞。这类细胞可能是具有原始受体的第一线防御细胞,在抗微生物感染免疫,尤其是在皮肤、黏膜表面的免疫防御中发挥重要功能。

迟发性超敏T细胞:是介导迟发性超敏反应(delayed type hypersensitivity, DTH)的T细胞。主要为CD4⁺Th1细胞。它们能释放IL-2、TNF、IFN- γ 等细胞因子,作用于血管内皮细胞、单核细胞等。由此类细胞介导的DTH反应严格受到MHC限制。

幼稚T细胞和记忆T细胞:幼稚T细胞是指由胸腺内迁出后尚未接受过抗原刺激、功能处于静止状态的T细胞。记忆T细胞则是接触过抗原、曾经活化而又回复静止的T细胞,它们是一类长寿命的细胞,活跃地参加淋巴细胞再循环,如再次受同一抗原刺激,则能够迅速增生、分化,形成规模较大的免疫应答。幼稚T细胞和记忆T细胞表面表达不同的CD45异构体,前者表达CD45RA,后者表达CD45RO。除此以外,它们还有其他表型差异。抗原刺激后,T细胞的原发性免疫应答主要涉及幼稚T细胞,而再发性免疫应答则与记忆T细胞有关。在活化过程中,幼稚T细胞和记忆T细胞之间可以表现协同作用,并产生细胞因子来增强对方的增生反应。

(2) B淋巴细胞

B细胞的分化发育 B细胞是骨髓依赖淋巴细胞(bone marrow dependent lymphocyte)的简称。早期对鸟类的研究表明,B细胞的成熟必须经历在腔上囊的发育阶段。哺乳动物的B细胞在胚肝(胚胎早期)和骨髓(胚胎中、晚期直至一生)中发育成熟。B细胞的发育过程可分为两个阶段:第一阶段为抗原非依赖期,在中枢淋巴器官中进行。由淋巴样前体细胞发育成原B(pro-B)细胞和前B(pre-B)细胞;前B细胞通过与组织微环境中基质细胞(stroma cell)的相互作用,接受微环境中多种B细胞分化因子的调节,经幼B细胞(imature B cell)逐步分化为对抗原具有应答能力的成熟B细胞(mature B cell)。第二阶段为抗原依赖期。成熟B细胞(处女B细胞)离开中枢淋巴器官,迁居于周围免疫器官,当它们接触抗原后,可活化、增生,绝大多数分化为能合成和分泌抗体(免疫球蛋白)的浆细胞(plasma cell),小部分停止分化而成为记忆性B细胞(memory B cell)。

分化不同阶段B细胞的形态及表面标记:各类B细胞在形态上无明显区别。光镜下观察,静息B细胞体积较小,直径为6~8 μ m,活化及分裂前期的B细胞体积较大,直径可达10~15 μ m。浆细胞则具有独特的形态和结构,易于辨认:核多偏居细胞一侧,染色质成粗

块状,沿核膜内面呈辐射状排列,胞质丰富,嗜碱性,核旁往往有一浅染区。电镜下观察(彩图1-2),胞质内含有大量平行排列的粗面内质网和游离核糖体,高尔基复合体、中心体位于核旁区。

各阶段B细胞的特点和识别标志如下:①原B细胞:呈B220(CD45)弱阳性,S7(CD43)阳性。此阶段B细胞最显著的特征之一是膜表面出现IL-7受体。IL-7由基质细胞分泌,大量实验证明,它对诱导原B细胞向前B细胞及幼B细胞发育都是必需的。②前B细胞:出现于人类胚胎发育第9周胎肝,出生后和成人阶段一直存在于骨髓。其胞质内开始出现 μ 重链。此期细胞分裂旺盛,形态大小各异,不表达S7,仍表达IL-7受体、AA4和B220分子。③幼B细胞:IL-7受体减少,对IL-7的反应性明显降低;膜表面只表达 μ 重链,尚不能对抗原刺激产生免疫。④成熟B细胞已具有对抗原刺激的免疫应答能力,CD23是其成熟、分化的标记。⑤浆细胞:是B细胞分化的终末阶段。成熟B细胞接受抗原刺激后,经历体细胞突变(somatic mutation)、特异性克隆选择(clone selection)及组织内迁移过程,最终分化为抗体生成细胞——浆细胞。⑥记忆B细胞:成熟B细胞在抗原刺激后部分细胞在经历了克隆扩增、体细胞突变及特异性克隆选择后,不再继续增生和分化,而是进入C₀期,成为记忆B细胞。记忆B细胞通过淋巴管、脾窦或HEV等途径进行再循环,如遇到再次进入的相同抗原,则能快速形成特异的再次免疫应答。再次应答反应的特点是潜伏期短,产生Ig量多,Ig亲和力和高且维持时间长。记忆B细胞寿命虽比浆细胞长,但一般也只能维持数星期,但实际上,体液免疫记忆时间远较浆细胞和记忆细胞寿命为长。最近的研究结果表明,这个现象可能与淋巴小结内滤泡树突状细胞(follicular dendritic cell, FDC)有关。FDC能把抗原以抗原-抗体复合物的形式保留数月乃至数年,不断刺激淋巴小结内持续有少量的抗原特异性B细胞分裂增生,以补充浆细胞和记忆B细胞的缺失。FDC的这种免疫记忆维持功能还可能受到抗体水平的负反馈调节。

B细胞发育过程中的阳性选择和阴性选择:在B细胞发育的非抗原依赖期,B细胞的阳性选择信号是由B细胞表面表达的 μ 链传导的。在前B细胞中,表达于膜上的 μ 链蛋白与 λ 5和VpreB蛋白结合组成前B细胞受体,后者与配体结合后,才能传递促进细胞继续发育的信号。B细胞发育的抗原依赖阶段也存在阳性选择过程:成熟B细胞在周围淋巴器官淋巴小结的生发中心接受抗原刺激,在Th细胞辅助下,进入增生状态并发生广泛的Ig可变区体细胞超突变。其突变体不再与FDC表面的抗原相结合的B细胞就会发生凋亡,但也

有部分 B 细胞突变后,其受体与抗原结合更紧密,在 Th 细胞参与下,该类 B 细胞免于凋亡,能继续发育为浆细胞

B 细胞发育过程中,可能出现针对自身抗原的 B 细胞克隆,在这种情况下,机体能通过阴性选择使该种细胞凋亡,即克隆清除(clonal deletion),或诱导至无能状态(state of anergy)。通过清除或诱导自身反应性的 B 细胞克隆,建立对自身抗原的耐受性。

基质细胞在 B 细胞分化中的作用:基质细胞包括巨噬细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞、脂肪细胞等。基质细胞可合成和分泌多种细胞因子和细胞外基质,如纤维粘连蛋白、胶原蛋白及层粘连蛋白等。从造血干细胞至原 B 细胞的分化阶段,B 细胞发育需要与基质细胞直接接触。在后期阶段,可能仅依赖基质细胞分泌产生的细胞因子,这其中,最为重要的是 IL-7,其他还有 GM-CSF、M-CSF、G-CSF、SCF、IL-4、IL-6、TGF-

β 、IGF-1 等。

B 细胞免疫应答的形成:成熟 B 细胞进一步分化为浆细胞至少需要两种信号,即抗原信号和 Th 细胞信号的协同作用。Th 细胞除了提供膜接触信号外,还可分泌多种细胞因子影响 B 细胞的分化和应答特征。B 细胞和 T 细胞相互作用大致如图 1-3 所示: B 细胞膜受体(BcR)识别和捕捉抗原,抗原内化(internalization)后进入胞质,经加工处理,固定于 MHC-II 类分子的凹槽内并重新表达于 B 细胞表面。Th 细胞通过和 B 细胞表面 MHC-II 类分子和抗原接触被激活,表达 CD40 配体(CD40L),与 B 细胞表面的 CD40 相互作用,使该抗原特异性 B 细胞克隆扩增,形成浆细胞。如活化的 T 细胞为 Th1 型,则后者可通过分泌 IL-2 使 B 细胞分化为分泌 IgG 抗体为主的浆细胞;如为 Th2 型,则可分泌 IL-4,使 B 细胞向分泌 IgE 的浆细胞分化。同样,活化的 Ts 细胞则可通过分泌 IL-10 抑制 B 细胞应答反应。

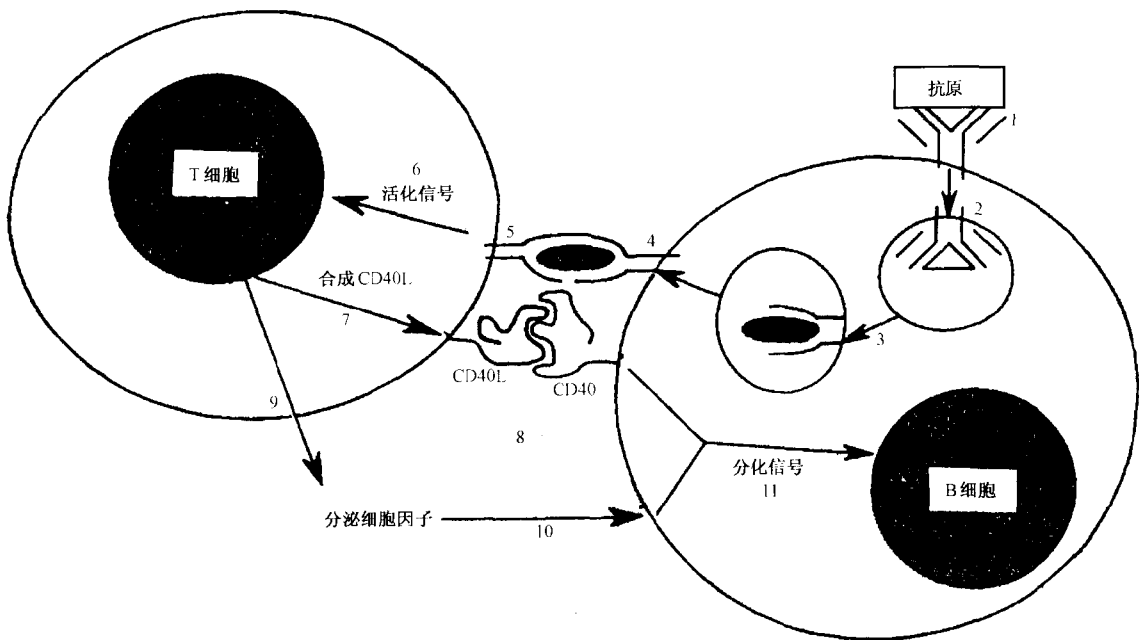


图 1-3 B 细胞和 T 细胞相互作用示意图

1. BcR 识别、结合抗原 2. BcR/抗原复合物内化及抗原加工 3. MHC-II 类分子结合加工后的抗原
4. 加工后的抗原和 MHC-II 类分子同时表达于膜表面 5. TcR 识别 MHC 提供的抗原信号 6. T 细胞被 TcR 信号活化 7. T 细胞合成和表达 CD40 配体(CD40L) 8. T 细胞上 CD40L 和 B 细胞上 CD40 相互作用
9. 活化 T 细胞分泌细胞因子 10. 细胞因子作用于 B 细胞膜表面的细胞因子受体 11. CD40 和细胞因子受体传递 B 细胞分化信号

B 细胞的表面标记 包括 B 细胞抗原受体、其他受体及一些表面抗原,它们参与 B 细胞的抗原识别以及与其他免疫细胞、免疫分子间的相互作用,也是鉴别 B 细胞的重要依据。

① B 细胞抗原受体(BcR): 为识别抗原物质的复

合物,由 B 细胞表面膜免疫球蛋白(surface membrane immunoglobulin, SmIg)和 Ig 超家族成员 Ig α 、Ig β 、Ig γ 组成的异二聚体以非共价键结合形成。每个 B 细胞表面有 $10^4 \sim 10^5$ 个 SmIg 分子,其类别随 B 细胞发育阶段不同而有所差异,在幼 B 细胞为 IgM 类,在处女 B 细胞和成熟