

L IVER IMMUNOLOGY

肝脏免疫学

邢同京 徐洪涛 主编

 科学技术文献出版社

L

IVER IMMUNOLOGY

THE JOURNAL OF THE
AMERICAN SOCIETY OF
LIVER TRANSPLANT SURGEONS

肝脏免疫学

陈树强 李海海 主编

科学出版社出版发行

肝脏免疫学

主 编 邢同京 徐洪涛
副主编 王全楚 邢卉春
编 委 白雪帆 黄俊星 毛 羽 沈美龙 王全楚
王平忠 徐洪涛 邢卉春 邢同京

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

图书在版编目(CIP)数据

肝脏免疫学/邢同京,徐洪涛主编. -11 版. -北京:科学技术文献出版社,2010. 5
ISBN 978-7-5023-6595-0

I. ①肝… II. ①邢… ②徐… III. ①肝疾病-免疫学 IV. ①R575

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 030523 号

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038
图书编务部电话 (010)58882938,58882087(传真)
图书发行部电话 (010)58882866(传真)
邮 购 部 电 话 (010)58882873
网 址 <http://www.stdph.com>
E-mail:stdph@istic.ac.cn
策 划 编 辑 丁坤善
责 任 编 辑 李 蕊
责 任 校 对 唐 炜
责 任 出 版 王杰馨
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 北京国马印刷厂
版 (印) 次 2010 年 5 月第 1 版第 1 次印刷
开 本 787×1092 16 开
字 数 480 千
印 张 21
印 数 1~3000 册
定 价 45.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

(京)新登字 130 号

内 容 简 介

肝脏是机体的重要生命器官之一,肝脏在机体免疫中的作用正在日益引起人们的重视。《肝脏免疫学》一书从整体和肝脏局部免疫的角度,系统而又全面地阐述了近年来国内外有关这一领域的研究进展,同时对目前肝脏免疫研究的新技术和新方法以及肝脏蛋白质组学和肝脏干细胞等相关的热点前沿问题进行了详细介绍,较全面地反映了当前肝病免疫研究领域的新理论和新观点。本书内容丰富,条理清楚,理论知识与临床实践融会贯通,具有较高的学术价值,将为我国肝脏疾病的研究和防治工作提供帮助。

科学技术文献出版社是国家科学技术部系统唯一一家中央级综合性科技出版机构,我们所有的努力都是为了使您增长知识和才干。

序

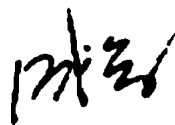
肝脏是机体的重要生命器官之一,一直被认为是机体最大的物质代谢器官。近年来研究表明,肝脏很可能也是机体重要的免疫调节器官,在机体免疫应答中发挥重要功能。目前肝病免疫研究呈现快速发展的趋势,一方面是对乙、丙型肝炎等重要肝脏疾病的免疫发病机制研究不断深入,有关研究成果转化到临床应用的速度大大加快;另一方面肝脏免疫的基础理论研究取得了一系列重要突破,更新了人们对肝脏在人体免疫系统中作用的认识。肝脏免疫学正在成为临床免疫学的重要分支。

由邢同京、徐洪涛主编的《肝脏免疫学》一书,从整体和肝脏局部免疫的角度,系统而又全面地阐述了近年来国内外有关这一领域的研究进展,同时对目前肝脏免疫研究的新技术和新方法以及肝脏蛋白质组学和肝脏干细胞等相关的热点前沿问题进行详细介绍,较全面地反映了当前肝病免疫研究领域的新理论和新观点,内容丰富,条理清楚,编排新颖,具有较高的学术价值。

本书编写人员既有经验丰富的肝病专家,又有具有敏锐洞察力的年轻学者,他们在肝脏免疫学研究方面做了大量工作,且勤于总结归纳,将理论知识与临床实践融会贯通,为我们提供了全新的肝脏免疫学知识。相信本书的出版对于我国肝脏免疫学的研究必将起到积极的推动作用。对从事肝病临床和基础研究的广大医务工作者来说,阅读本书无疑会得到新的认识和有益的启示。所以,我热忱地向广大读者推荐本书。

中华医学会感染病学分会副主任委员

北京地坛医院副院长,教授



前 言

免疫学作为生命科学的前沿学科之一,不仅与免疫学相关的理论和技术日新月异,而且与其他学科的交叉和融合也越来越广泛,形成了许多分支学科,极大地促进了生命科学的发展。

肝脏是机体的重要生命器官之一,一直被认为是机体最大的物质代谢器官。近年来研究表明,正常人肝脏中含有多样化的淋巴细胞类型,具有多种细胞毒活性及分泌多种细胞因子模式;多数肝内T细胞处于慢性活化状态,能持续的介导免疫和耐受性应答,以保持机体免疫稳态。这提示肝脏在机体防御方面起重要作用,可能参与机体局部或整体水平的免疫调节。另外,研究发现肝脏为胸腺外T细胞分化的重要场所。因此,肝脏很可能也是机体重要的免疫调节器官。

肝脏在机体免疫中的作用正在日益引起人们的重视,相关的新理论和新方法不断涌现,不仅为阐明肝脏疾病的免疫发病机制提供了重要线索,而且很可能为肝脏疾病的防治提供更加有效的手段。鉴于此,我们组织国内一批从事肝脏病研究的学者,对近年来国内外有关这一领域的研究进展进行总结、归纳,结合自己的临床和实践经验撰写本书,希望能够为我国肝脏疾病的研究和防治工作提供帮助。

本书共二十章,第一至第四章为免疫学概论,从免疫系统、免疫应答、免疫病理、免疫学应用四个方面系统而简要地阐述免疫学基本知识;第五至第六章介绍肝脏局部免疫及遗传免疫方面的内容;第七至第十三章分别介绍常见肝脏疾病的免疫学研究进展;第十四至第二十章介绍当前肝脏疾病防治研究中的新技术和新方法,包括免疫诊断和研究新技术、免疫基因治疗、基因组学和蛋白质组学及干细胞与肝脏以及疫苗研究新进展。

本书在编写过程中,得到了国内许多专家及同行的帮助和指导,特别是北京地坛医院成军教授、刘庄教授,中国人民解放军第302医院王福生教授,第四军医大学王九平教授等,同时参考了大量国内外专家、学者所写的文献资料,在此一并表示衷心的感谢!

由于时间仓促和作者水平有限,肝病免疫学领域发展迅速,书中难免存在一些问题和缺点,衷心希望各位同道批评指正。

编 者

目 录

第一章	免疫系统	(1)
第一节	免疫器官和组织	(1)
第二节	免疫细胞	(5)
第三节	免疫分子	(11)
第二章	免疫应答	(17)
第一节	非特异性免疫应答	(18)
第二节	特异性免疫应答	(22)
第三节	免疫应答的调节	(26)
第三章	免疫病理	(30)
第一节	超敏反应	(30)
第二节	免疫增殖与缺陷病	(35)
第三节	自身免疫性疾病	(40)
第四节	移植免疫	(44)
第四章	免疫学应用	(48)
第一节	免疫学检测	(48)
第二节	免疫预防	(54)
第三节	免疫治疗	(56)
第五章	肝脏局部免疫	(59)
第一节	肝脏的结构和功能	(59)
第二节	肝脏免疫细胞	(63)
第三节	肝脏与免疫	(67)
第四节	肝脏免疫耐受	(71)
第六章	肝病遗传免疫	(78)
第一节	HLA 基因多态性与肝病	(78)
第二节	细胞因子基因多态性与肝病	(82)
第三节	其他免疫相关分子的基因多态性与肝病	(86)

第七章 乙型病毒性肝炎免疫	(93)
第一节 乙型病毒性肝炎免疫发病机制	(93)
第二节 乙肝病毒感染的清除及损伤机制	(100)
第三节 乙型肝炎免疫应答与临床	(104)
第四节 慢性乙型肝炎的免疫治疗	(107)
第八章 丙型病毒性肝炎免疫	(114)
第一节 丙型肝炎免疫应答	(114)
第二节 丙型肝炎病毒变异与免疫逃逸	(120)
第三节 丙型肝炎病毒与干扰素治疗	(124)
第九章 肝脏感染免疫	(131)
第一节 甲型病毒性肝炎免疫	(131)
第二节 戊型病毒性肝炎免疫	(134)
第三节 李斯特菌感染与肝脏免疫	(135)
第四节 疟疾与肝脏免疫	(139)
第十章 自身免疫性肝病	(146)
第一节 自身免疫性肝炎	(146)
第二节 原发性胆汁性肝硬化	(152)
第三节 原发性硬化性胆管炎	(156)
第四节 重叠综合征	(158)
第十一章 肝脏移植免疫	(162)
第一节 肝脏移植概述	(162)
第二节 肝脏移植耐受	(169)
第三节 移植肝慢性失功	(175)
第十二章 肝脏肿瘤免疫	(182)
第一节 肿瘤免疫基础	(182)
第二节 肝脏肿瘤的免疫治疗	(189)
第十三章 肝衰竭与免疫	(195)
第一节 肝衰竭研究概述	(195)
第二节 重型肝炎的发病机制	(199)
第三节 免疫抑制剂诱导的暴发性肝衰竭	(203)
第十四章 肝病免疫诊断	(209)
第一节 病毒性肝炎免疫检测及其临床意义	(209)
第二节 自身免疫性肝病相关抗体检测及其临床应用	(214)
第三节 肝病免疫病理检查	(219)

第十五章 肝病免疫研究新技术·····	(227)
第一节 MHC-肽多聚体技术·····	(227)
第二节 流式微球检测技术·····	(231)
第三节 酶联免疫斑点技术·····	(232)
第四节 蛋白质芯片技术·····	(237)
第十六章 肝病的免疫基因治疗·····	(242)
第一节 基因疫苗·····	(242)
第二节 树突状细胞疫苗·····	(246)
第三节 RNA 干扰·····	(253)
第十七章 肝病免疫预防·····	(259)
第一节 甲型肝炎的免疫预防·····	(259)
第二节 乙型肝炎的免疫预防·····	(264)
第三节 其他类型肝炎的免疫预防·····	(273)
第十八章 干细胞与肝脏疾病·····	(279)
第一节 干细胞概论·····	(279)
第二节 肝干细胞·····	(284)
第三节 骨髓源性干细胞与肝脏疾病·····	(289)
第十九章 肝脏基因组学·····	(296)
第一节 人类基因组学概述·····	(296)
第二节 基因芯片技术及其应用·····	(301)
第三节 基因组学与肝脏疾病·····	(306)
第二十章 肝脏蛋白质组学·····	(312)
第一节 蛋白质组学概述·····	(312)
第二节 蛋白质组学检测技术的临床应用·····	(315)
第三节 蛋白质组学与肝脏疾病·····	(318)

第一章

免疫系统

免疫系统是机体担负免疫功能的组织系统,是机体不可或缺的生理系统之一。从宏观到微观,免疫系统包括免疫器官、免疫细胞和免疫分子三部分。

第一节 免疫器官和组织

免疫器官按其发生和功能不同,可分为中枢免疫器官和外周免疫器官(见图 1-1)。中枢免疫器官发生较早,由骨髓及胸腺组成,多能造血干细胞在中枢免疫器官发育为成熟免疫细胞,并通过血液循环输送至外周免疫器官。外周免疫器官发生较晚,由淋巴结、脾及黏膜相关淋巴组织等组成,成熟免疫细胞在这些部位定居,并在接受抗原刺激后产生免疫应答。

一、中枢免疫器官

中枢免疫器官是免疫细胞发生、分化、成熟的部位,人或其他哺乳类动物的中枢免疫器官

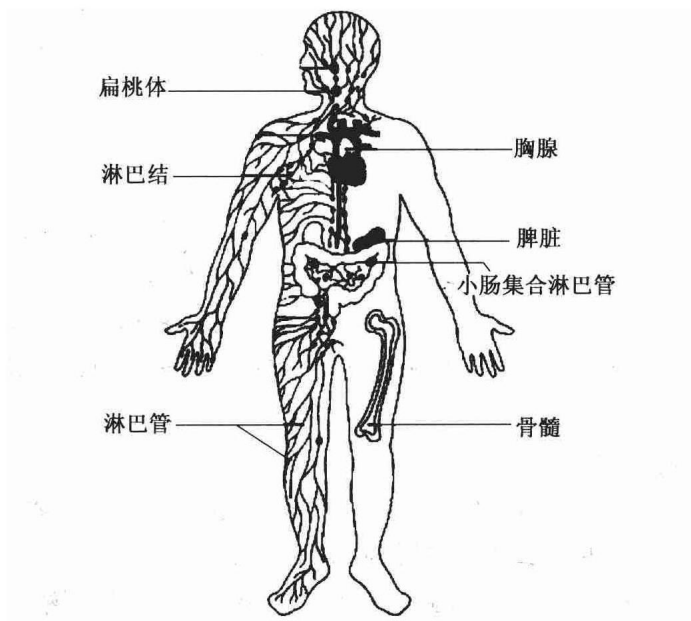


图 1-1 人体的免疫器官和组织

包括骨髓和胸腺,鸟类的腔上囊(法氏囊)相当于哺乳类动物的骨髓。

(一)骨髓

骨髓(bone marrow)是各种血细胞和免疫细胞发生和分化的场所,是机体重要的中枢免疫器官。

1. 骨髓的结构与造血微环境

骨髓位于骨髓腔中,分为红骨髓和黄骨髓。红骨髓具有活跃的造血功能,由造血组织和血窦构成。造血组织主要由基质细胞和造血细胞组成。基质细胞包括网状细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、巨噬细胞等,由基质细胞及其所分泌的多种细胞因子(IL-3、IL-4、IL-6、IL-7、GM-CSF 等)与细胞外基质共同构成了造血细胞赖以分化发育的环境。

2. 骨髓的功能

(1)各类血细胞和免疫细胞发生的场所:骨髓造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)具有分化成不同血细胞的能力,故称之为多能造血干细胞(multiple hematopoietic stem cell)。HSC 在骨髓微环境中首先分化为髓样祖细胞和淋巴样祖细胞,前者进一步分化成熟为粒细胞、单核细胞、树突状细胞、红细胞和血小板;后者则发育为各种淋巴细胞(T 细胞、B 细胞、NK 细胞)的前体细胞。

(2)B 细胞分化成熟的场所:在骨髓中产生的各种淋巴细胞的祖细胞及前体细胞,一部分随血流进入胸腺,发育为成熟 T 细胞;另一部分则在骨髓内继续分化为成熟 B 细胞或自然杀伤细胞(NK 细胞)。成熟的 B 细胞和 NK 细胞随血液循环迁移并定居于外周免疫器官。

(3)体液免疫应答发生的场所:骨髓是发生再次体液免疫应答的主要部位。记忆性 B 细胞在外周免疫器官受抗原刺激后被活化,随后可经淋巴液和血液返回骨髓,在骨髓中分化成熟为浆细胞,产生大量抗体(主要为 IgG),并释放至血液循环。在脾脏和淋巴结等外周免疫器官所发生的再次免疫应答,其抗体产生速度快,但持续时间短;而在骨髓所发生的再次免疫应答,则缓慢地、持久地产生大量抗体,成为血清抗体的主要来源。因此,骨髓既是中枢免疫器官,又是外周免疫器官。

(二)胸腺

胸腺(thymus)是 T 细胞分化、发育、成熟的场所,位于胸腔纵隔上部、胸骨后方。人胸腺的大小和结构随年龄的不同而有明显差异。新生儿胸腺约重 15~20g,以后逐渐增大,至青春期末可达 30~40g。青春期以后,胸腺随年龄增长而逐渐萎缩退化,表现为胸腺细胞减少,间质细胞增多,并含有大量脂肪细胞。老年期胸腺萎缩,多被脂肪组织取代,功能衰退,造成细胞免疫力下降,容易发生感染和肿瘤。

1. 胸腺的结构与微环境

胸腺分左右两叶,表面覆盖有一层结缔组织被膜,被膜伸入胸腺实质,将实质分隔成若干胸腺小叶。胸腺小叶的外层为皮质,内层为髓质,皮-髓质交界处含有大量血管。皮质内 85%~90%的细胞为未成熟 T 细胞(即胸腺细胞)。胸腺实质主要由胸腺细胞和胸腺基质细胞(thymic stromal cell, TSC)组成。前者绝大多数为处于不同分化阶段的未成熟 T 细胞。后

者则以胸腺上皮细胞为主,还包括 $M\phi$ 、DC 及成纤维细胞等。TSC 构成了决定 T 细胞分化、增殖和选择性发育的胸腺微环境。胸腺上皮细胞是胸腺微环境最重要的组分,其参与胸腺细胞分化的机制为:①分泌胸腺激素和细胞因子;②与胸腺细胞直接接触。

2. 胸腺的功能

(1) T 细胞分化、发育和成熟的场所:胸腺是 T 细胞发育的主要器官,从骨髓迁入的淋巴样祖细胞,在与独特的胸腺微环境基质细胞的相互作用下,经复杂的分化发育过程,最终产生功能性 $CD4^+$ T 细胞及 $CD8^+$ T 细胞,输出胸腺,定位于外周淋巴器官及组织。如胸腺细胞不能发育,则不能产生功能性 T 细胞,无 T 细胞免疫。

(2) 免疫调节:胸腺基质细胞可产生多种肽类激素,它们不仅促进胸腺细胞的分化成熟,也参与调节外周 T 细胞的成熟。

二、外周免疫组织和器官

外周免疫器官或称次级淋巴器官,是成熟 T 细胞、B 细胞等免疫细胞定居的场所,也是产生免疫应答的部位。外周免疫器官包括淋巴结、脾和黏膜免疫系统。

(一) 淋巴结

人体全身约有 500~600 个淋巴结,是结构完整的外周免疫器官,广泛存在于全身非黏膜部位的淋巴通道上。在身体浅表部位,淋巴结常位于凹陷隐蔽处,如颈部、腋窝、腹股沟等处;内脏的淋巴结多成群存在于器官门附近,沿血管干排列,如肺门淋巴结。这些部位都是易受病原微生物和其他抗原性异物侵入的部位。

1. 淋巴结的结构

淋巴结表面覆盖有致密的结缔组织被膜,被膜结缔组织深入实质,构成小梁,作为淋巴结的支架。被膜外侧有数条输入淋巴管,输出淋巴管则由淋巴结门部离开。淋巴结的实质分为皮质区和髓质区两个部分。

(1) 皮质区:皮质区分为浅皮质区和深皮质区。靠近被膜下为浅皮质区,是 B 细胞定居的场所,称为非胸腺依赖区。浅皮质区与髓质之间的深皮质区又称副皮质区,是 T 细胞定居的场所,称为胸腺依赖区。深皮质区有许多由内皮细胞组成的毛细血管后微静脉,也称高内皮小静脉(high endothelial venule, HEV),在淋巴细胞再循环中起主要作用,随血流来的淋巴细胞由此部位进入淋巴结。

(2) 髓质区:髓质区由髓索和髓窦组成。髓索主要为 B 细胞和浆细胞,也含部分 T 细胞及 $M\phi$ 。髓窦内富含 $M\phi$,有较强的滤过作用。

2. 淋巴结的功能

(1) T 细胞和 B 细胞定居的场所:淋巴结是成熟 T 细胞和 B 细胞的主要定居部位。其中, T 细胞约占淋巴结内淋巴细胞总数的 75%, B 细胞约占 25%。

(2) 免疫应答发生的场所:巨噬细胞或树突状细胞等抗原处理及提呈细胞在周围组织中摄取抗原后可迁移至淋巴结,并将经加工、处理的抗原肽提呈给 T 细胞,使其活化、增殖、分化为效应 T 细胞。淋巴结中的 B 细胞可识别和结合游离的或被滤泡树突状细胞捕获的抗原,通过

T-B 细胞的协同作用, B 细胞增殖、分化为浆细胞, 并分泌抗体。故淋巴结是发生免疫应答的主要场所之一。

(3) 参与淋巴细胞再循环: 淋巴结深皮质区的 HEV 在淋巴细胞再循环中起重要作用。来自血液循环的淋巴细胞穿过 HEV 进入淋巴结实质, 然后通过输出淋巴管汇入胸导管, 最终经左锁骨下静脉返回血液循环。

(4) 过滤作用: 侵入机体的病原微生物、毒素或其他有害异物, 通常随组织淋巴液进入局部引流淋巴结。淋巴液在淋巴窦中缓慢移动, 有利于窦内 $M\phi$ 吞噬、清除抗原性异物, 从而发挥过滤作用。

(二) 脾

脾(spleen)是胚胎时期的造血器官, 自骨髓开始造血后, 脾演变成人体最大的外周免疫器官。

1. 脾的结构

脾外层为结缔组织被膜, 被膜向脾内伸展形成若干小梁。脾实质可分为白髓和红髓。

(1) 白髓: 白髓(white pulp)为密集的淋巴组织, 由围绕中央动脉而分布的动脉周围淋巴鞘、淋巴滤泡和边缘区组成。动脉周围淋巴鞘为 T 细胞区。在动脉周围淋巴鞘的旁侧有淋巴滤泡, 为 B 细胞区, 内含大量 B 细胞。未受抗原刺激时为初级滤泡, 受抗原刺激后中央部出现生发中心, 为次级滤泡。

(2) 红髓: 红髓分布于被膜下、小梁周围及白髓边缘区外侧的广大区域, 由脾索和脾血窦组成。脾索为索条状组织, 主要含 B 细胞。脾索之间为脾血窦, 其内充满血液。白髓与红髓交界的狭窄区域为边缘区, 内含 T 细胞、B 细胞和较多 $M\phi$ 。

2. 脾的功能

(1) T 细胞和 B 细胞定居的场所: 脾是各种成熟淋巴细胞定居的场所。其中, B 细胞约占脾淋巴细胞总数的 60%, T 细胞约占 40%。

(2) 免疫应答发生的场所: 脾是机体对血源性抗原产生免疫应答的主要场所。脾是体内产生抗体的主要器官, 在机体的防御、免疫应答中具有重要地位。

(3) 合成某些生物活性物质: 脾可合成并分泌某些重要生物活性物质, 如补体成分等。

(4) 过滤作用: 体内约 90% 的循环血液要流经脾脏, 脾内的 $M\phi$ 和网状内皮细胞均有较强的吞噬作用, 可清除血液中的病原体、衰老的红细胞、白细胞、免疫复合物和异物, 从而发挥过滤作用, 使血液得到净化。

(三) 黏膜免疫系统

黏膜免疫系统亦称黏膜相关淋巴组织(mucosal-associated lymphoid tissue, MALT), 主要指呼吸道、肠道及泌尿生殖道黏膜固有层和上皮细胞下散在的无被膜淋巴组织, 以及某些带有生发中心的器官化的淋巴组织, 如扁桃体、小肠的派氏集合淋巴结及阑尾等。人体黏膜的面积约 400 平方米, 是病原微生物等抗原性异物入侵机体的主要门户, 故 MALT 是人体重要的防御屏障。另外, 机体近 50% 的淋巴组织存在于黏膜系统, 因此, MALT 又是发生局部特异

性免疫应答的主要部位。

1. MALT 的组成

MALT 主要包括肠相关淋巴组织、鼻相关淋巴组织和支气管相关淋巴组织等。

2. MALT 的功能及其特点

(1)参与黏膜局部免疫应答:MALT 在肠道、呼吸道及泌尿生殖道黏膜构成了一道免疫屏障,是参与局部特异性免疫应答的主要部位,在黏膜局部抗感染免疫防御中发挥关键作用。

(2)产生分泌型 IgA:MALT 中的 B 细胞多为产生可溶性 IgA(SIgA)的 B 细胞,这是因为表达 IgA 的 B 细胞可趋向定居于派氏集合淋巴结和固有层淋巴组织;B 细胞在黏膜局部受抗原刺激后所产生的大量 SIgA,经黏膜上皮细胞分泌至黏膜表面,成为黏膜局部抵御病原微生物感染的主要机制。

第二节 免疫细胞

免疫细胞系泛指所有参与免疫应答或与免疫应答有关的细胞及其前体,主要包括造血干细胞、淋巴细胞、单核/巨噬细胞及其他抗原提呈细胞、粒细胞、肥大细胞和红细胞等。

各类免疫细胞均来源于骨髓多能干细胞,后者可分化为两个细胞谱系:(1)髓样祖细胞,进一步分化为单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞;(2)淋巴样祖细胞,进一步分化为 T、B 淋巴细胞和 NK 细胞(见图 1-2)。

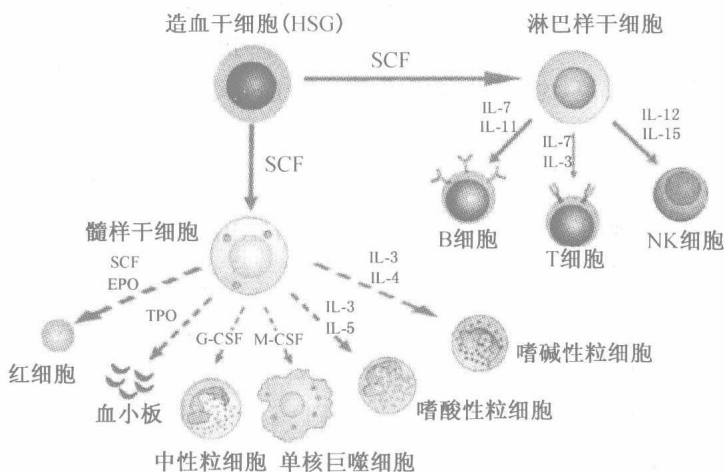


图 1-2 免疫细胞的来源

一、淋巴细胞

淋巴细胞是构成免疫系统的主要细胞类别,占外周血白细胞总数的 20%~45%,成年人体内约有 10^{12} 个淋巴细胞。淋巴细胞可分为许多表型与功能均不同的群体,如 T 细胞、B 细胞、NK 细胞等,T 细胞和 B 细胞还可进一步分为若干亚群。它们在免疫应答过程中相互协作,相互制约,共同完成对抗原物质的识别、应答和清除,从而维持机体内环境的稳定。

(一) T 淋巴细胞

T 淋巴细胞(T lymphocyte)简称 T 细胞,介导细胞免疫应答,并在胸腺依赖性抗原诱导的体液免疫应答中发挥重要作用。骨髓中的淋巴样前体细胞必须进入胸腺,经历一系列有序的分化过程,才能发育为成熟的 T 细胞,并离开胸腺进入外周。从淋巴样前体细胞发育为成熟 T 细胞的过程中,伴随有表面标志的一系列变化。依据 T 细胞表面标志及功能特征,可将其分为不同亚群。各亚群 T 细胞既相互协作,又有各自的功能特点,共同完成免疫应答并发挥免疫调节功能。

1. T 细胞的分化发育

淋巴样前体细胞进入胸腺之初尚未表达 T 细胞表面标志,但表达末端脱氧核苷转移酶(TdT),被称为前胸腺细胞。它们在胸腺微环境中的胸腺基质细胞及其分泌的细胞因子和胸腺激素作用下,经过阳性选择和阴性选择,逐渐分化为成熟 T 细胞。在此过程中,TCR 逐渐成熟,表达不同的分化抗原(如 CD4、CD8 等),并获得 MHC 限制性的识别能力。

2. T 细胞的表面标志

T 细胞表面标志(surface marker)是指存在于 T 细胞表面的膜分子,它们是 T 细胞识别抗原,与其他免疫细胞相互作用以及接受信号刺激并产生应答的物质基础,亦是鉴别和分离 T 细胞的重要依据。在众多表面分子中,T 细胞抗原受体(T cell antigen receptor, TCR)、CD3 和 CD2 分子是成熟 T 细胞各亚群的共同标志。

(1) T 细胞抗原受体:TCR 是 T 细胞特异性识别抗原的受体,也是成熟 T 细胞共有的特征性表面标志。T 细胞表面的 TCR 与 CD3 分子以非共价键结合为 TCR-CD3 复合体:TCR 专门负责特异性识别抗原表位,由 CD3 分子向胞内传递 TCR 识别抗原所产生的活化信号。

(2) CD4 和 CD8 分子:成熟的 T 细胞一般只表达 CD4 或 CD8 分子,即 CD4⁺ T 细胞或 CD8⁺ T 细胞。CD4 或 CD8 分子的主要功能是辅助 TCR 识别抗原和参与 T 细胞活化信号的传导。

(3) 协同刺激分子:初始 T 细胞的活化需要两种活化信号的协同作用。第一信号由 TCR 识别 MHC 分子-抗原肽复合物产生,由 CD3 分子将信号转导至细胞内。第二个信号又称为协同刺激信号,由 APC 表面和 T 细胞表面协同刺激分子相互作用所提供。许多协同刺激分子属于免疫球蛋白超家族成员,例如 CD28 家族成员 CD28、CTLA-4、ICOS 以及 PD-1 等,相应的配体分别是 B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、ICOSL、PD-L1 和 PD-L2 属于 B7 家族。

(4) 丝裂原受体及其他表面分子:T 细胞表面表达多种能结合丝裂原的膜分子,其结合丝裂原的特异性由糖基决定。如刀豆素 A、植物血凝素和美洲商陆等丝裂原的受体。T 细胞活化后还表达许多与效应功能相关的分子,如细胞因子受体等。

需要注意的是,静止 T 细胞和激活 T 细胞二者所表达膜分子的种类和密度等有明显差别,表现为某些膜标志的出现、高表达、低表达或消失。例如,活化的 T 细胞可新表达 IL-2R α (CD25)、MHC-II 类分子、CD40L 等,并高表达 Fas(CD95)、CTLA-4(CD152)等。上述标志均直接参与活化 T 细胞的生物学效应。

3. T 细胞亚群及其功能

T 细胞是不均一的细胞群体。根据其表面标志及功能特点,可分为不同亚群。首先,根据

TCR 双肽链的构成不同,可将 T 细胞分为 $\text{TCR}\alpha\beta^+$ T 细胞($\alpha\beta$ T 细胞)和 $\text{TCR}\gamma\delta^+$ T 细胞($\gamma\delta$ T 细胞);其次,根据 $\text{TCR}\alpha\beta^+$ T 细胞的免疫功能特点,可分为辅助性 T 细胞、细胞毒性 T 细胞、调节性 T 细胞等;此外,根据 CD4 分子与 CD8 分子的表达与否可分为 CD4^+ T 细胞和 CD8^+ T 细胞。依据其表达 CD45 分子异构体的不同,可被分为 CD45RA^+ 和 CD45RO^+ T 细胞,二者分别被认为是初始 T 细胞(naive T cell)和记忆 T 细胞(memory T cell)的重要表型。

(1) 根据 TCR 双肽链的构成分类

① $\alpha\beta^+$ T 细胞:即通常所指 T 细胞,是参与机体特异性免疫应答的主要 T 细胞群体。成熟的 $\alpha\beta^+$ T 细胞多为 CD4 或 CD8 单阳性 T 细胞,其占外周血成熟 T 细胞的 90%~95%。

② $\gamma\delta^+$ T 细胞:多为 CD4 和 CD8 双阴性 T 细胞,仅占外周血的 1%~7%。其广泛分布于皮肤和黏膜下,其 TCR 多样性较低,主要参与机体的非特异性免疫。

(2) 根据 CD4 和 CD8 表型分类

① CD4^+ T 细胞:外周淋巴组织中 CD4^+ T 细胞约占 65%,主要亚群是辅助性 T 细胞,少部分具有杀伤作用。其主要功能是辅助 B 细胞活化并产生抗体;辅助 CD8^+ T 细胞活化,增强其功能。激活后主要通过分泌多种细胞因子而发挥效应。根据其分泌细胞因子的不同,可分化为 Th1 、 Th2 、 Treg 和 Th17 等效应细胞,分别分泌不同的细胞因子,发挥不同的免疫效应。其中, Th1 和 Th2 细胞分别在细胞和体液免疫应答中发挥重要作用,而 Th17 细胞则通过分泌 IL-17 参与固有免疫和某些炎症的发生。 Treg 细胞在免疫应答的负调节及自身免疫耐受中发挥重要作用。

② CD8^+ T 细胞:外周淋巴组织中 CD8^+ T 细胞约占 35%,主要是一类具有杀伤活性的效应细胞,称为细胞毒性 T 细胞,通过多种机制发挥杀伤功能。

(3) 根据所处的活化阶段分类

①初始 T 细胞:指未经抗原刺激的成熟 T 细胞,表达 CD45RA,寿命为 1~2 个月,参与淋巴细胞再循环。其主要功能是识别抗原,并最终分化为效应性 T 细胞和记忆性 T 细胞。

②效应性 T 细胞:指执行免疫效应的 T 细胞,由初始 T 细胞经抗原刺激后分化而来。存活期较短,10 天左右;表达高水平 IL-2 受体。按照其功能活性,可分为辅助性 T 细胞、细胞毒性 T 细胞和调节性 T 细胞等不同亚群。

③记忆性 T 细胞:免疫应答后期,大部分效应性 T 细胞凋亡,少量分化为记忆性 T 细胞,可维持机体免疫记忆功能,并参与再次免疫应答。其特征为表达 CD45RO,存活期长,可达数年甚至数十年,可规律性的发生自发增殖,使其维持量保持在一定水平。根据趋化因子受体 CCR7 的表达情况,可将其分为 CCR7^+ 和 CCR7^- 两个亚群,前者主要存在于外周血,发挥作用迅速;后者主要存在淋巴组织,发挥作用较缓慢。

(二) B 淋巴细胞

B 淋巴细胞(B lymphocyte)简称 B 细胞,是由哺乳动物骨髓或鸟类法氏囊中的淋巴样前体细胞分化成熟而来。成熟 B 细胞主要定居于淋巴结皮质浅层的淋巴小结和脾脏红髓及白髓的淋巴小结内。在外周血中,B 细胞占淋巴细胞总数的 10%~15%。B 细胞是体内产生抗体(免疫球蛋白)的细胞,并具有抗原提呈功能。