

血液免疫学

Immunohematology

主编 王德炳



北京大学医学出版社

血液免疫学

Immunohematology

第2版



人民卫生出版社

血液免疫学

Immunohematology

主 编 王德炳 (北京大学血液病研究所)

副主编 (按姓氏笔画排序)

江 滨 (北京大学血液病研究所)

邵宗鸿 (天津医科大学总医院血液肿瘤科)

郭 峰 (上海第二军医大学长海医院输血科血液免疫研究室)

黄晓军 (北京大学血液病研究所)

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

血液免疫学/王德炳主编. —北京: 北京大学医学出版社, 2009

ISBN 978-7-81116-692-7

I. 血… II. 王… III. 血液—免疫学 IV.
R331.1 R392.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 172859 号

血液免疫学

主 编: 王德炳

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京佳信达欣艺术印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 简 浦

责任校对: 王怀玲

责任印制: 张京生

开 本: 787mm×1092mm 1/16 **印张:** 42 **插页:** 2 **字数:** 1041 千字

版 次: 2009 年 5 月第 1 版 2009 年 5 月第 1 次印刷 **印数:** 1 - 2000 册

书 号: ISBN 978-7-81116-692-7

定 价: 155.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

目 录

绪 言	1
第一章 血液免疫学基础	6
第一节 免疫细胞生物学	6
第二节 抗体分子及其基因重排与 B 细胞发育	12
第三节 T 细胞受体及其基因重排	24
第四节 单核-巨噬细胞与树突细胞	29
第五节 NK 细胞与肥大细胞	35
第六节 主要组织相容性抗原及其基因复合体	40
第七节 适应性细胞免疫应答	50
第八节 体液免疫应答	57
第九节 细胞因子及其受体	63
第十节 红细胞免疫系统	70
第二章 血液免疫学实验室检查	85
第一节 系统血液免疫反应实验研究体系	85
第二节 血细胞免疫功能常规检测技术	90
第三节 细胞免疫学实验研究技术	99
第四节 体液免疫和细胞因子常规检测技术	123
第五节 血液免疫相关生化指标检测	137
第六节 输血与干细胞移植免疫相关常规技术	163
第三章 免疫相关的血细胞减少性疾病	197
第一节 自身免疫性中性粒细胞减少症	197
第二节 周期性中性粒细胞减少症	200
第三节 药物诱发的中性粒细胞减少症	202
第四节 粒细胞缺乏症	204
第五节 再生障碍性贫血	207
第六节 骨髓增生异常综合征	213
第四章 免疫性溶血性贫血	229
第一节 自身免疫性溶血性贫血	229
第二节 药物诱发的免疫性溶血性贫血	242

第三节	新生儿溶血病	246
第四节	阵发性睡眠性血红蛋白尿症	253
第五章	免疫相关的出、凝血疾病	268
第一节	特发性血小板减少性紫癜	268
第二节	血栓性血小板减少性紫癜	278
第三节	溶血尿毒症综合征	285
第四节	输血后紫癜	290
第五节	新生儿免疫性血小板减少症	293
第六节	药物引起的免疫性血小板减少性紫癜	296
第七节	循环性抗凝血因子抗体	305
第八节	抗磷脂综合征	310
第六章	免疫细胞增殖性疾病	330
第一节	急性淋巴细胞白血病	331
第二节	慢性淋巴细胞白血病	344
第三节	淋巴瘤	353
第四节	移植后的淋巴细胞增殖病	379
第五节	Waldenström 巨球蛋白血症	385
第六节	多发性骨髓瘤	392
第七节	POEMS 综合征	412
第八节	孤立性骨浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤	419
第九节	未定性单克隆丙种球蛋白病 (MGUS) 和冒烟型多发性骨髓瘤	422
第十节	重链病	427
第十一节	原发性淀粉样变性	431
第七章	造血干细胞移植与免疫	444
第一节	异基因造血干细胞移植与免疫	444
第二节	自体造血干细胞移植	488
第八章	免疫遗传学	521
第一节	MHC/HLA 的基本内容与发展简史	521
第二节	HLA 的基因: 结构和功能	522
第三节	HLA 的遗传学特征	528
第四节	HLA 的命名	531
第五节	HLA 的方法学	535
第六节	MHC/HLA 在同种免疫反应中的作用	536

第七节	MHC/HLA (及 mHAs 和 KIR) 在异基因造血干细胞移植和实体器官移植中的作用.....	538
第八节	HLA 与某些疾病相关联	545
第九节	HLA 在输血和输血反应中的意义	552
第九章	输血免疫学.....	557
第一节	输血免疫学基础.....	557
第二节	输血介导的免疫调节.....	561
第三节	输血免疫调节治疗.....	565
第四节	免疫性输血并发症.....	571
第十章	免疫治疗.....	582
第一节	血液肿瘤免疫逃逸机制.....	582
第二节	非特异性免疫治疗.....	596
第三节	特异性免疫治疗.....	602
第四节	细胞免疫治疗在造血干细胞移植中的应用.....	626
	中英文索引.....	649

绪 言

Immunohematology:

That branch of hematology which studies antigen - antibody reactions and analogous phenomena as they relate the pathogenesis and clinical manifestations of blood disorders.

——Doland's Illustrated Medical Dictionary. 30th edition

血液系统是各种重要免疫细胞的载体，也是各种免疫事件的主要发生场所。不论是按照理论上的推测，还是根据已有的大量研究成果都不难得出这样的结论——血液学与免疫学一定存在着密不可分的关系。而事实上，这2个原本各自独立的学科已经在很多亚领域内出现了广泛的衔接和渗透。血液免疫学最初起源于输血配型时所涉及的红细胞血型抗原-抗体反应以及出、凝血等免疫学问题。近年来，随着临床血液病学和免疫学以及遗传学、基因组学、分子生物学等相关基础学科的发展，血液免疫学理论在深度和广度上都有了大幅度的延伸：血液病的病因学及发病机制研究越来越多地涉及到免疫学因素；许多免疫治疗研究逐渐进入临床试验并初见成效；各种抗体、免疫因子乃至瘤苗不断进入临床试验和商品化阶段。另外，作为各种恶性血液病的最有效治疗手段，造血干细胞移植技术的各个环节也离不开免疫学理论的有力支持。血液免疫学正逐渐从一株稚嫩的幼苗成长为一个具有完善的理论体系和丰满知识框架的新兴交叉学科。

近年来血液免疫学在基础理论研究和临床应用领域均取得了长足发展。基础医学研究的不断深入、临床诊疗水平的提高、药物研发及生产领域高新技术的不断涌现为血液免疫学的振兴和发展提供了良好的契机。血液免疫学在发病机理、免疫学诊断方法、免疫调节策略等方面的研究正逐渐从笼统模糊的宏观路线上升到分子水平。其中比较有代表性的进展包括：

一、红细胞免疫学进展

红细胞具有多种天然免疫分子（CD35、CD44、CD55、CD58、CD59、NKEF、ECKR），是人体天然免疫的重要组成部分。同时，红细胞还参与调控获得性免疫应答（通过CD58、CD59与T淋巴细胞的CD2结合）。

1. 近年来的研究表明红细胞天然免疫功能与白细胞的天然免疫和适应性免疫功能常呈一致性改变。在病毒感染（如HBV）、肿瘤和自身免疫病（SLE、银屑病）患者中，红细胞天然免疫功能指标常与疾病进展程度及预后相关。红细胞数量大，检测简单易行，因此通过测定红细胞免疫功能指标（如CD35分子数量）来监测、预测病情进展情况，反映机体免疫水平简便实用，有推广应用价值。

2. 另外，人工制备抗红细胞CD35单抗和抗病毒或细菌单抗嵌合而成的双价单抗异聚体——heteropolymer (HP)，一端与病毒或细菌结合，一端与红细胞表面的CD35结合，这样就可以通过红细胞将血中的病原体运送至网状内皮系统进行清除。

二、调节性 T 细胞

免疫调节机制是决定免疫系统能否维持机体正常状态的重要因素之一，血液系统也不例外，免疫应答过度导致自身免疫性疾病，免疫应答受抑则会引发肿瘤等疾病，因此免疫调节机制一直是免疫学研究的前沿课题之一。近 10 年来，一种 $CD4^+ CD25^+$ 调节性 T 细胞正成为众多免疫学家注意的焦点，相关论文也呈爆发式的涌现。这种细胞可通过细胞间直接接触或分泌抑制性细胞因子的方式发挥抗原非特异性免疫抑制效应，与机体对自身抗原的耐受、移植免疫及抗肿瘤免疫有密切关系。因此对 $CD4^+ CD25^+$ 调节性 T 细胞生物学功能和特性的深入研究可能会成为造血干细胞移植（移植耐受及 GVHD 与 GVL 的分离）、血液系统肿瘤免疫治疗、自身免疫性血液病等领域的一个新的突破口。

三、造血干细胞移植与免疫

GVL 与 GVHD 的分离与调控一直是血液免疫学者感兴趣的热点问题，其实质就是试图通过免疫干预策略增强 GVL，预防或减轻 GVHD。主要的技术路线包括：

1. 体外扩增调节性 T 细胞，与供者淋巴细胞同时回输。
2. 调节 Th1 与 Th2 及 Tc1 与 Tc2 之间的偏移。
3. G-CSF 动员的外周血造血干细胞移植。
4. 选择性 T 细胞去除，去除同种反应性 T 细胞。
5. 通过调节 IL-2 的 T 细胞活化作用，预防 GVHD。
6. 阻断共刺激信号通路预防 GVHD。
7. 选择 HLA 相合但次要组织相容性抗原不相合的供者。
8. 体外扩增抗原特异性 CTL 输注给受者。
9. 利用同种反应性 NK 细胞增强 GVL。

四、血液病的免疫学发病机理

各种血液病中有相当一部分的发病机制或多或少地含有免疫学因素。

1. 再生障碍性贫血 (AA) 众多研究表明细胞免疫异常是 AA 发病机制中的主要环节，强化免疫抑制治疗对 AA 的显著疗效也成为其佐证。AA 发病中免疫激活的过程同时伴有免疫耐受打破的过程，表现出自身免疫性疾病的免疫反应特征。

2. MDS MDS 与其他肿瘤性疾病一样，也存在细胞免疫过度耐受。这可能是 MDS 克隆得以不断扩增并逐渐向白血病进展的重要机制。

3. PNH PNH 患者由于 *PIG-A* 基因突变导致红细胞表面缺乏那些通过 GPI (*PIG-A* 基因的编码产物) 与之相连的补体调节蛋白，如膜攻击复合物抑制因子 CD59、CD55。根据这一发病机制，现已开发出重组人 CD59 蛋白和人源抗 C5 单抗，二者均能对补体活化途径进行抑制，防止补体过度活化所致的溶血现象，临床应用已取得较好疗效。

4. 出、凝血疾病

(1) ITP: 以往对 ITP 发病机制的认识主要集中在体液免疫异常 (体内产生自身抗体)，但越来越多的证据表明细胞免疫因素也参与了 ITP 的发病过程，这些因素包括：

- ①自身反应性 T 细胞凋亡不足;
- ②T 细胞的异常激活;
- ③T 细胞亚群及功能异常, 如调节性 T 细胞减少;
- ④T 细胞的细胞毒作用。

(2) 循环性凝血因子抗体: 由于体内产生的循环性抗凝血因子抗体直接抑制了某一特异性凝血因子的活性而影响凝血过程, 导致患者出现皮肤、肌肉、胃肠道及生殖、泌尿道等部位的出血。这些抗体是遗传性凝血因子缺乏患者经多次替代疗法后产生的同种抗体 (alloantibody), 或免疫异常患者体内产生的自身抗体 (autoantibody), 二者均可抑制某一特定的凝血因子活性。目前最常见的是针对凝血因子Ⅷ的抗体, 其次可见到抗因子Ⅸ、Ⅺ、Ⅴ、Ⅶ、ⅩⅢ等循环抗体。

5. 缺铁性贫血 近年来发现免疫因子会通过诱导肝脏高表达抗菌肽 (hepcidin) 使血清铁下降。其机制是 hepcidin 与其受体——细胞膜表面的膜铁转运蛋白 (ferroportin1) 结合后会一同内化至溶酶体发生降解。Ferroportin1 在十二指肠、肝细胞和巨噬细胞表达, 负责将铁运出细胞, 其大量降解将使铁在细胞内累积, 降低了肠道对铁的吸收和储存铁的释放。血清铁的降低一方面可以抑制细菌和肿瘤细胞对铁の利用, 对机体产生保护, 同时也会造成贫血。Hepcidin 的发现解开了一直困扰我们的谜团: 免疫反应与铁代谢之间是如何发生联系的?

五、血液病的免疫诊断

流式细胞术 (flow cytometry) 的出现使我们能通过抗原-抗体反应特异性识别血液细胞表面的特征性 CD 分子, 并借此对细胞进行更为准确的分类。这种方法与传统的血液细胞形态学和细胞遗传学方法相互补充形成了一个较为完善的血液病诊断体系, 对提示预后及指导治疗具有重要意义。

六、血液系统恶性肿瘤的免疫治疗

由于化疗和放疗的毒副作用及其在治疗效果上的局限性, 人们一直在努力寻找治疗肿瘤的其他途径。利用免疫手段清除肿瘤细胞一直是人们积极尝试的方法之一, 而血液系统肿瘤由于具有以下特点比实体瘤更适于进行免疫治疗:

- (1) 瘤细胞容易获取, 便于制备瘤苗或在体外诱导免疫效应细胞;
- (2) 传统治疗手段可杀灭大部分瘤细胞使患者进入微小残留病状态, 便于免疫治疗发挥作用;

- (3) 免疫治疗与传统化疗无交叉耐药性, 便于相互补充。

血液病免疫治疗主要分为主动免疫治疗和过继免疫治疗。

1. 主动免疫治疗 是指通过瘤苗激活机体的抗肿瘤免疫反应, 按技术方法可分为: 核酸 (DNA 或 RNA)、抗原肽、肿瘤细胞 (或其裂解物)、树突细胞瘤苗; 按针对的抗原分类则包括肿瘤特有抗原 (融合基因、EBV、独特型)、肿瘤过表达抗原 (WT1、Pr3、survivin) 和多效价瘤苗 (自体全细胞瘤苗、通用旁观者瘤苗)。

2. 过继免疫治疗 包括单抗 (偶联和非偶联的)、肿瘤特异性 CTL、GVL、DLI、细胞

因子、LAK 和 CIK。

3. 免疫调节剂的应用 包括干扰素、白细胞介素、集落刺激因子等，其作用机制不是像前两种策略那样直接诱导免疫反应或直接补充免疫效应分子、免疫效应细胞，而是对机体的免疫状态进行整体调节。免疫调节剂往往是通过上调相关分子的表达，促进免疫细胞增殖、分化或成熟，促进其他免疫因子或抗体分泌，增强巨噬细胞、NK 细胞杀伤活性及其自身直接的肿瘤杀伤活性来增强机体的抗肿瘤免疫，力图达到杀灭肿瘤的效果。基因工程技术的成熟使得多种免疫调节剂已经商品化，剂型多样，使用方便。

血液肿瘤免疫治疗方面已经取得的成果包括：

1. 大多数方案已进入临床试验阶段（单抗、细胞因子已商品化），试验涉及多数血液系统恶性肿瘤。

2. 临床免疫学水平有效 产生细胞因子、T 细胞增殖、产生肿瘤特异性 T 细胞、产生特异性抗体。

3. 部分已获得临床反应 PR、CR、融合基因检测阴性、肿瘤消退、生存期延长。

4. 许多改进方案正在积极研发中，并已在体外证明有效。

同时，这些方案也存在很多亟待解决的问题：

1. 肿瘤相关抗原的免疫原性弱。

2. 肿瘤细胞中有些出现抗原缺失或双克隆性甚至三克隆性，无法被特异性效应细胞或抗体识别。

3. 多数策略并非通用，需为每位患者“量身定制”，如与独特型抗体有关的方案，耗时耗力。

4. 抗原特异性治疗只能针对已知抗原，有些方案还要知道表位所在的具体肽段。

5. 细胞水平的免疫治疗操作复杂繁琐，不便进行大规模临床试验。

6. 过继免疫治疗中 CTL 进入体内后作用的持久性。

7. 肿瘤细胞的体内迁移问题。

8. 治疗用细胞不能迁移到活化部位或作用部位。

根据目前的研究结果和发现的问题，血液免疫学未来的发展方向可能主要集中在以下方面：

1. 加强基础研究，依托分子生物学、细胞生物学、基因组学等多学科的发展，丰富和深化血液免疫学理论体系。

2. 基础与临床相结合，充分利用并体现交叉学科的特色和优势。

3. 在原有分类的基础上，对各功能细胞群，如 DC、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞、调节性 T 细胞等进行更精确的亚群分类。

4. 开发制备通用型瘤苗。

5. 免疫应答调节机制的研究依然是血液免疫学的研究热点。

6. 寻找有效分离 GVHD 和 GVL 的理论依据和技术手段。

血液免疫学是一门实践性很强的学科，它的出现不是人为划分的结果，而是血液科医生在临床工作中的不断思考和探索与免疫学专家的深入研究和分析相结合后应运而生的产物。

这门学科的出现标志着血液学理论的又一次飞跃和提升，同时也是血液学专业广大临床和科研工作者面临的又一个挑战。本书旨在全面系统地介绍血液免疫学的基础理论和前沿热点，力争为临床医生和科研人员提供一部理论和实用性俱佳的学术专著。由于时间仓促，能力有限以及信息更新速度的不断加快，书中内容难免有错误或疏漏之处，敬请同行批评指正。

(郑姝颖 王德炳)

第一章 血液免疫学基础

第一节 免疫细胞生物学

免疫系统由免疫器官、免疫细胞、免疫分子组成，淋巴循环网络和血液循环系统是免疫细胞在全身免疫器官和各种组织中穿梭的运输渠道。免疫器官分为中枢免疫器官和外周免疫器官。前者是淋巴细胞发育成熟的场所，包括骨髓与胸腺；后者是免疫应答的主要场所，包括脾脏、淋巴结、黏膜相关淋巴组织等。本章介绍免疫细胞与器官的主要特点。

一、粒细胞

淋巴循环网络和血液循环系统是免疫细胞在全身免疫器官和各种组织中穿梭的运输渠道。外周血中的白细胞即为主要的免疫细胞，分为粒细胞、单核细胞、淋巴细胞和树突细胞(DC)等，这些细胞均由造血干细胞分化而来(图1-1)。

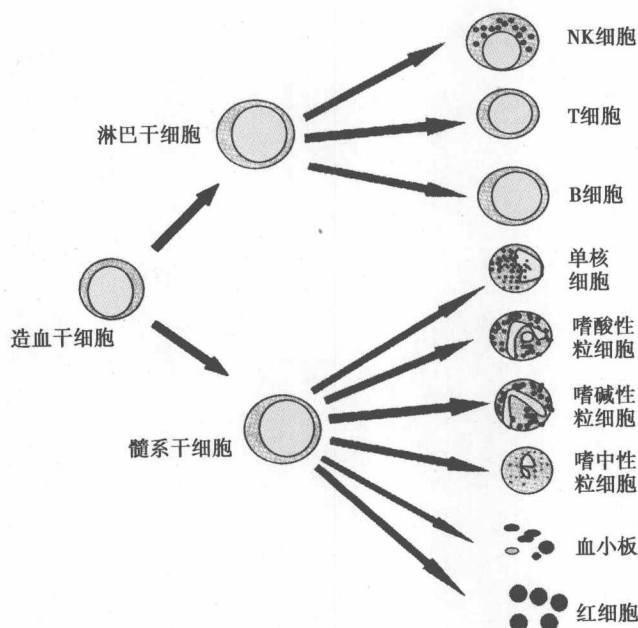


图 1-1 免疫细胞分化途径

在 Giemsa 染色的观察下，粒细胞的主要形态学特点是细胞胞浆中含有明显的胞浆颗粒。根据 Giemsa 染色后它们的着色特征分为中性粒细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞。

中性粒细胞是末梢血中含量最多的一类白细胞，占外周血白细胞总数的 60%~70%。中性粒细胞的胞浆与 Giemsa 染料中的甲基蓝及伊红均能结合，在普通光学显微镜下呈淡藕荷色（彩图 1-1）。其胞核呈多叶状，故又称多形核白细胞。胞浆颗粒中含有多种蛋白水解酶和过氧化物酶以及大量的防卫素（defensin）。

嗜碱性粒细胞只占末梢血白细胞总数的 0.2% 左右。嗜碱性粒细胞与 Giemsa 染色液中的甲基蓝结合，呈蓝色。其主要形态学特点是胞浆中含许多椭圆形深蓝色（嗜碱）颗粒（彩图 1-1）。这一点与组织中的肥大细胞（mast cells）类似，故嗜碱性粒细胞曾被称为“血液肥大细胞”。嗜碱性粒细胞与肥大细胞均表达 IgE 高亲和力受体（FcεRI），其胞浆颗粒中含有组胺、5-羟色胺和肝素等炎症介质。

嗜酸性粒细胞在末梢血中的含量仅占白细胞总数的 1%~3%，在血液循环中的半衰期仅为 6~12 小时。嗜酸性粒细胞与 Giemsa 染料中的伊红结合，呈红色。胞浆中布满较大的嗜酸（红色）颗粒（彩图 1-2），其中富含碱性蛋白肽和阳离子蛋白，为极强的细胞毒性物质。嗜酸性粒细胞增多症常见于发生过敏反应或者被寄生虫感染的患者。

二、单核-巨噬细胞与树突细胞

外周血中的单核细胞（monocyte）占白细胞总数的 2%~10%，其体积较淋巴细胞略大，落户于组织之后成为巨噬细胞（macrophage），体积可增加至单核细胞的 10 倍左右。通常将单核细胞和巨噬细胞统称为单核-巨噬细胞。它们具有蹄状核，高尔基体发达，线粒体丰富，胞浆内富含溶酶体，其中含过氧化物酶与酸性水解酶等。单核-巨噬细胞具有很强的变形运动和吞噬能力。不同组织中的巨噬细胞常被冠以不同的名字，例如肝脏中的巨噬细胞被称为库普弗细胞（Kupffer's cells），中枢神经系统内的巨噬细胞被称为小神经胶质细胞。

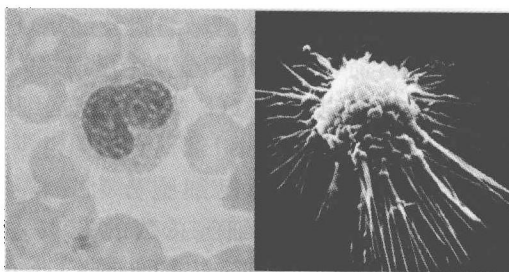


图 1-2 单核细胞与巨噬细胞

单核细胞体积较大，蹄状核（左）；扫描电镜显示巨噬细胞黏附于载体的表面（右）。

树突细胞（dendritic cells）是具有许多分枝的细胞，在外周血液循环中数量极少。DC 的命名多与其分化途径及组织分布有关。例如，上皮层的树突细胞被称作朗格汉斯细胞（Langerhan's cells, LC）；间质树突细胞（interstitial DC）广泛分布于许多器官（比如心、肺、肝和肾等）的结缔组织中；并指状树突细胞（interdigitating DC, IDC）存在于外周淋巴组织以及胸腺髓质的 T 细胞区。这些细胞表达高水平的 MHC-II 分子，具有较强的激活 T 细胞能力。而分布于外周淋巴器官淋巴滤泡中的 DC 被称作滤泡树突细胞（follicular DC，

FDC)。FDC 虽然具有多突触细胞形态，但是在本质上更接近于淋巴组织中的基质细胞或者纤维母细胞。

三、淋巴细胞

淋巴细胞 (lymphocyte) 属于体积较小、没有吞噬能力的细胞，主要存在于外周淋巴器官或组织中，外周血液循环中的淋巴细胞占白细胞总数的 30% 左右。人体当中淋巴细胞总数约 10^{12} 个。

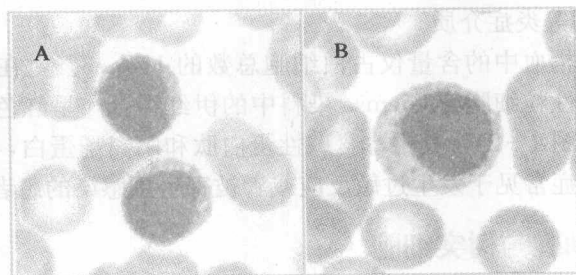


图 1-3 淋巴细胞

未活化淋巴细胞直径 $6\sim 10\mu\text{m}$ ，浆/核比例很小 (A)，激活之后成为淋巴母细胞，体积变大，浆/核比例上升 (B)。

健康人血液循环中的淋巴细胞大多为未活化淋巴细胞，它们处于细胞生长周期的 G_0 期，直径 $6\sim 10\mu\text{m}$ ，浆/核比例很小，胞浆中细胞器很少。淋巴细胞被激活之后从 G_0 期进入 G_1 、S、 G_2 及 M 期，成为淋巴母细胞。淋巴母细胞直径可达 $15\mu\text{m}$ 左右，浆/核比例上升，胞浆中线粒体和内质网增加 (图 1-3)。淋巴母细胞经过几个生长周期的扩增之后，一部分分化为效应细胞。效应细胞的寿命一般在几天至几个星期之内。少部分被活化的 T 和 B 淋巴细胞分化为体积较小、暂时进入静息状态 (G_0 期) 的记忆细胞。这些记忆细胞能够在体内存活几个月甚至数年。

根据细胞的功能以及膜表面的标志将淋巴细胞分为 3 群：T 细胞、B 细胞和 NK (natural killer) 细胞。T 细胞占外周血淋巴细胞总数的 60% 左右，它们表达 Thy-1、TCR、CD2 和 CD3 等膜分子。绝大多数 T 细胞表达 CD4 或 CD8 分子。CD4⁺ T 细胞具有辅助 B 细胞和巨噬细胞活化的功能，而 CD8⁺ T 细胞通过杀伤靶细胞发挥其免疫生物学效应。外周的 CD4⁺ T 细胞约是 CD8⁺ T 细胞的 2 倍。B 细胞的主要功能是合成抗原特异性抗体分子，B220 和膜型 IgM 分子、膜型 IgD 分子是 B 细胞的主要表面标志分子。B 细胞占外周血淋巴细胞总数的 30% 左右。

NK 细胞不表达 T、B 细胞所特有的膜表面分子 (如 TCR、sIgM 和 CD3 等)，其主要表面标记是 CD56⁺、CD3⁻、CD16⁺。NK 细胞占淋巴细胞总数的 10%~15%，它们具有杀伤被病毒感染的细胞或者肿瘤细胞的能力，故得此名。

四、免疫器官

(一) 中枢免疫器官

骨髓和胸腺 (thymus) 分别是 B 和 T 淋巴细胞发育成熟的组织部位, 被称作中枢免疫器官。骨髓是骨腔中绵软、鲜红的组织, 是成年人各种血液细胞再生的场所。骨髓中的基质 (网状) 细胞 (stromal cells) 和毛细血管网络组成海绵状介质, 多能干细胞散布于其中。骨髓基质细胞表达并且分泌各种干细胞增殖、分化所必需的几种生长因子。

胸腺是一个扁平的位于胸骨后面的双叶器官, 是 T 细胞成熟发育的主要场所。胸腺出现于胚胎第 9 周, 在胚胎晚期和初产期, 胸腺的体积相对较大, 出生后胸腺的生长速度逐渐减慢, 性成熟期胸腺达到其发育的顶峰。此后随着身体的进一步发育, 胸腺与周围其他器官的比例遂逐渐减小。进入成年期后胸腺开始萎缩, 胸腺内的脂肪和纤维逐渐增多, 功能亦逐渐衰退, 即胸腺退缩 (involution)。胸腺中的细胞分为基质细胞 (stromal cell) 和胸腺细胞 (thymocyte, 即未成熟 T 细胞) 两大类。前者包括上皮细胞、树突细胞和巨噬细胞等, 它们交错连接形成三维网络, 为胸腺细胞的发育提供微环境。胸腺基质细胞分泌数种胸腺细胞发育成熟所必不可少的激素和细胞因子, 如胸腺素、胸腺生成素、IL-7 和胸腺肽等。

(二) 外周免疫器官

外周淋巴器官包括脾脏、淋巴结 (lymphnodes)、黏膜相关淋巴组织 (mucosal associated lymphoid tissue, MALT) 等, 是启动免疫应答的主要场所。

1. 淋巴结 淋巴结是蚕豆状、直径约 1 cm 的结节器官, 由致密的结缔组织被膜包被。淋巴结遍布全身各处, 并通过淋巴管串联, 组织回收液经过多级淋巴结的过滤后才能回到血液循环。被膜外侧有数条输入淋巴管进入, 输出淋巴管由淋巴结的门部离开, 通过数个次级淋巴结最终汇入胸导管。直接接受引流外周组织的输入淋巴管的淋巴结被称为引流淋巴结或者初级淋巴结。将来自其他淋巴结的输出淋巴管作为输入淋巴管的淋巴结则称为次级淋巴结。

淋巴结的实质分为靠近被膜的皮质区和内侧的髓质区 (图 1-4)。随输入淋巴管进入淋巴结内的淋巴液和淋巴细胞经过被膜下淋巴窦进入皮质区, 然后穿过副皮质区进入髓窦, 最终随输出淋巴管离开淋巴结。淋巴结的主要功能是过滤淋巴液、捕捉外源性物质, 并且为 T 和 B 淋巴细胞的活化与应答提供微环境。淋巴细胞经输出淋巴管转移到上一级淋巴结, 最终经淋巴导管回到血液循环。

在外周淋巴器官中, B 细胞聚集在由 FDC 交错构成的网络结构之中, 形成细胞相对密集的区域, 称为初级淋巴小结或淋巴滤泡。B 细胞 (在 T 细胞的帮助下) 被激活后开始分裂、增殖, 淋巴滤泡亦随之变大, 成为增生活跃的次级淋巴滤泡, 又称生发中心。淋巴结、脾脏和 MALT 受到外来抗原刺激之后几天内会出现多个生发中心。

2. 脾脏 脾脏位于腹腔左上方, 是血液的主要滤器, 也是体内最大的免疫器官。淋巴细胞通过血液循环直接进入脾脏, 因此脾脏没有输入淋巴管和淋巴窦。脾脏按解剖结构分为红髓和白髓。中央小动脉被大量 T 细胞和并指状树突细胞 (IDC) 包围, 呈灰白色, 称为动脉周围淋巴鞘 (PALS)。其外侧 (即 PALS 和边缘血窦之间) 为边缘区, 主要含有大量 B 细胞 (图 1-5)。B 细胞聚集区内可见初级淋巴滤泡和生发中心。

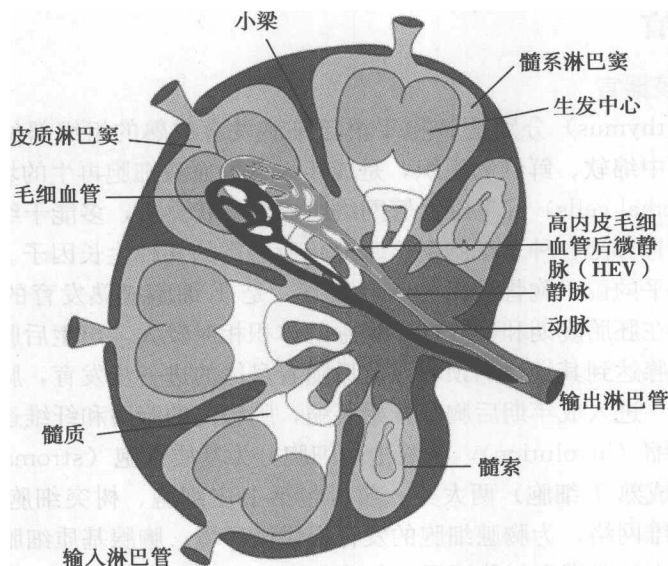


图 1-4 淋巴结的组织结构

淋巴结被膜外侧有数条输入淋巴管，门处有动、静脉，神经和输出淋巴管。实质分为皮质和髓质。靠近被膜的浅层皮质区有生发中心。

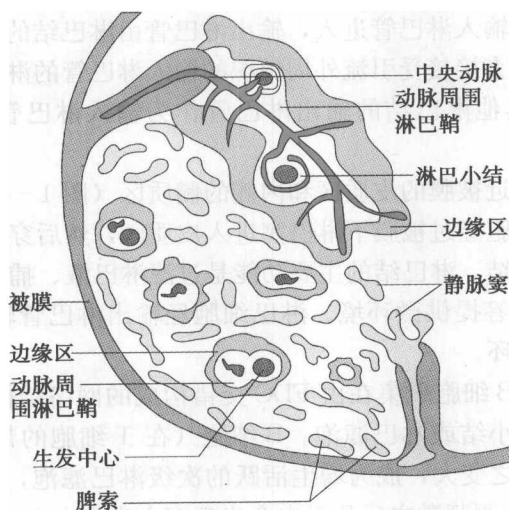


图 1-5 脾脏的组织结构示意图

经血液循环进入脾脏的 T 细胞分布于 PALS 的内侧，而 B 细胞则分布于 PALS 的边缘区。B 细胞聚集的区域可见淋巴滤泡和生发中心。脾血窦的周边布满了巨噬细胞，它们能够吞噬血液中的细胞碎片以及外来微生物或者其他抗原。