

第十章 T 淋巴细胞 概 述

一、T 细胞的命名:

过去称为胸腺获得的淋巴细胞 (thymus-derived lymphocytes, T cells); 但其来源于骨髓, 其中产生的淋巴样干细胞, 在胸腺内分化发育成为 T 细胞。正确应为胸腺依赖的淋巴细胞 (thymus-dependent lymphocytes, T cells)。

二、T 细胞来源:

来源于骨髓, 在胸腺里发育成熟。

三、功能:

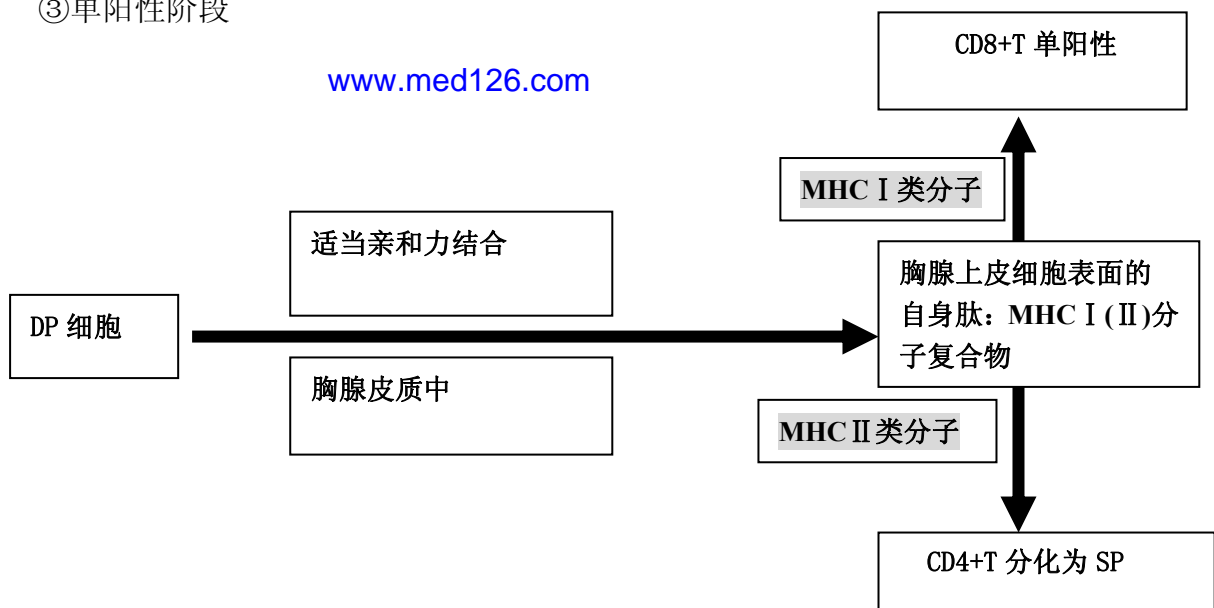
1. T 细胞执行特异性细胞免疫应答;
2. TD-Ag 诱导的体液免疫应答中发挥重要的辅助作用。

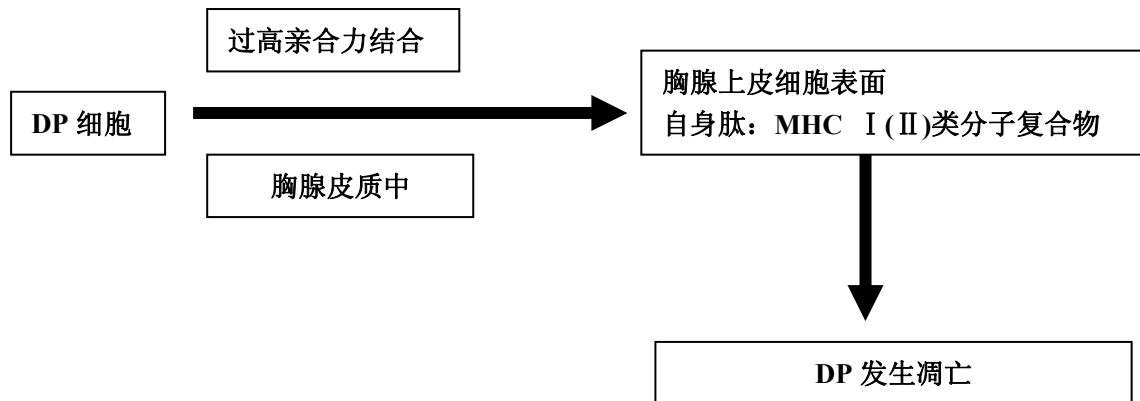
第一节 T 淋巴细胞的分化发育

一、T 细胞在胸腺中的发育

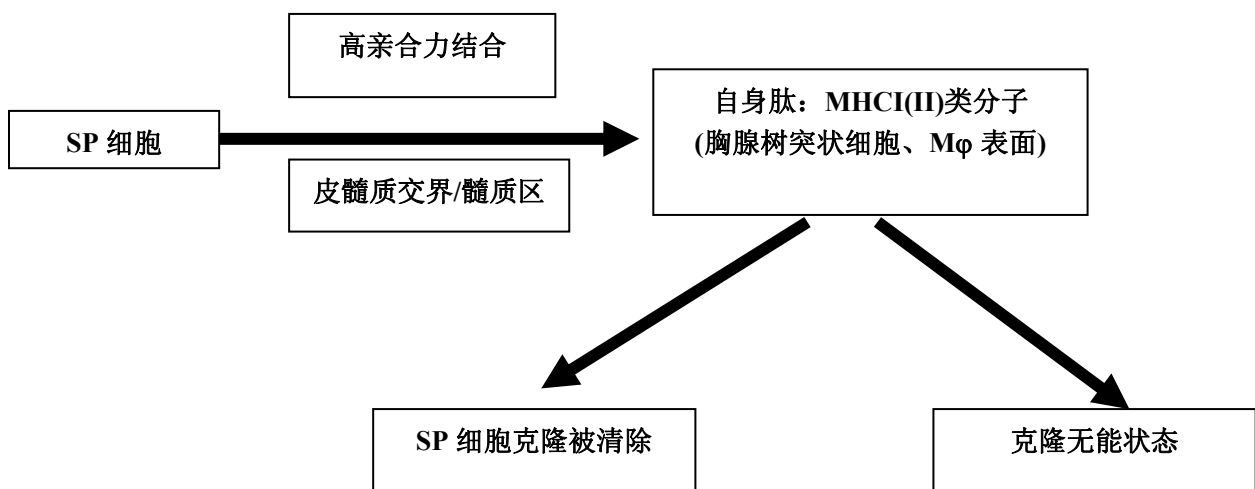
T 细胞在胸腺发育过程中通过不同的机制获得功能性 TCR 的表达, 自身 MHC 的限制、以及自身免疫耐受

- 1) TCR 的 α 链和 β 链的基因重排
- 2) CD3 的表达: 淋巴样干细胞不表达 CD3
- 3) CD4、CD8 分子的表达
 - ①双阴性阶段: 不表达 CD4 和 CD8
 - ②双阳性阶段: 同时表达 CD4 和 CD8
 - ③单阳性阶段





b. 阴性选择: 获得中枢性自身免疫耐受



二、 T 细胞在外周淋巴器官中的发育

T 细胞在外周淋巴器官中与抗原接触后，最终分化为不同效应功能的 T 细胞亚群、调节性 T 细胞或记忆 T 细胞。
www.med126.com

第二节 T 淋巴细胞表面分子及其作用

T 细胞的表面分子种类: TCR-CD3 complex; CD4 and CD8; 协同信号分子; 结合丝裂原的膜分子

一、TCR-CD3 复合物:

T 细胞特征性表面标志，特异性识别 Ag 的分子基础

T 细胞抗原受体 (T cell receptor, TCR) 和 CD3 均为 T 细胞膜上的重要分化抗原，是成熟 T 细胞的特征性标志。

T 细胞表面的 TCR 和 CD3 构成复合体，TCR 可特异性识别 MHC 分子-抗原

肽复合物，CD3 则可将 TCR 双识别的信号传入 T 细胞内，即传导 T 细胞活化的第一信号，引起细胞的活化、增生。

(一) 结构特点

1. TCR T 细胞特有的表面标志

(1) 属 IgSF，二聚体，类似 Ig 的 Fab 段，由两条异源肽链藉二硫键组成的跨膜分子，每条链均含 V 区和 C 区。

(2) TCR 有 α 、 β 、 γ 、 δ 四种短肽

TCR 异二聚体的不同组成 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TCR}\alpha\beta \\ \text{TCR}\gamma\delta \end{array} \right.$

(3) 同 Ig 一样，V 区具有 HVR，共同构成识别 Ag 的部位，特异性识别 Ag 肽-MHC 复合物。

2. CD3 T 细胞的重要标志

(1) 5 种肽链，组成 6 链结构

(2) 分子肽链组合：形成 3 种二聚体

$\gamma\epsilon$ 、 $\delta\epsilon$ 、 $\zeta\zeta$ (80~90%) / $\zeta\eta$ (10~20%)

TCR 复合体最常见的化学结构为 $\alpha\beta:\gamma\epsilon\delta\epsilon\zeta_2$ 。

(3) 胞浆区含免疫受体酪氨酸活化基序 (immunoreceptor tyrosinebased activation motif, ITAM) 结构(8)易被蛋白激酶磷酸化 (丝氨酸、苏氨酸及酪氨酸)。

ITAM 基本组成是：酪 aa--两个任意 aa--亮 aa (Y x x L / V)

$\gamma\delta\epsilon$ 含 1 个； ζ 含 3 个； η 含 2 个——CD3 的五种肽链均能特异转导 TCR 的信号。

3. TCR-CD3 复合物的组合 www.med126.com

$\delta\epsilon$ 、 $\gamma\epsilon$ -----非共价键结合

$\zeta\zeta/\zeta\eta$ -----二硫键相连

CD3 (-) 与 TCR (+) -----盐桥

(二) TCR-CD3 复合物生物学功能

1. 特异性识别 Ag

TCR：特异性识别 Ag——Ag 肽-MHC 复合物

CD3：①稳定 TCR 的结构：TCR 和 CD3 在细胞表面的表达互相依赖，缺乏

任一方对方均不能顺利地得到表达；

②传递 T 细胞活化信号 1：CD3 参与将信号转导到 T 细胞胞浆内，作为诱导 T 细胞活化的第一信号。

2. T 细胞特征性标志

(三) T 细胞抗原受体及其识别抗原的特点：

1. 只识别表达于 APC 表面并与 MHC 分子结合成复合物的多肽
2. 只识别氨基酸一级序列的多肽线性决定簇
3. TCR 识别抗原受到 MHC 的限制——
CD4+TH 只识别与 MHC-II 分子结合的肽段
CD8+Tc 只识别与 MHC-I 分子结合的肽段

二、CD4、CD8 分子

T 细胞重要的表面标志：区分亚群；

T 细胞辅助受体 (co-receptor)；

(一) 分子结构

1. CD4：单链、IgSF，胞膜外区有 4 个结构域；V-C2-V-C2；胞浆区与 p56^{LCK} 激酶结合；
2. CD8：双链、IgSF，胞膜外区各有 2 个结构域：V；胞浆区可与 p56^{LCK} 激酶相连；

(二) 生物学功能

1. 结合 MHC 分子 Ig 样功能区

CD4：第 1、2 结构域可与 MHC II 类分子的非多态区结合，有助于稳定 TCR 与抗原多肽 MHC II 类分子复合物间的相互作用。
www.med126.com

CD8：α 链 V 样区与 MHC I 类分子非多态区结合

2. T 细胞辅助受体

CD4、CD8 是 T 细胞 TCR-CD3 识别抗原的辅助受体，通过胞膜外区与抗原提呈细胞 (APC) 表达的 MHC I / II 类分子结合。其胞浆区与 p56^{LCK} 激酶结合参与信号传导。

参与 T 细胞活化和增殖的第一信号的产生与传导。

CD8 为 T 细胞辅助受体，可增强 TCR 与相应抗原肽：MHC 分子结合后的信号刺激。

3. 参与 T 细胞在胸腺内的分化成熟
4. CD4 为 HIV 的受体： 第 1 结构域——HIV gp120

三、协同（辅助）信号分子

I 细胞活化需双信号，APC 与 T 细胞之间的辅助分子结合，作为第 2 信号

APC/B	T 细胞
B7 (CD80/86)	-----CD28 (CTLA-4/CD152)
CD40 (B)	-----CD40L (活化 T)
ICAM-1	-----LFA-1
LFA-3 (CD58)	-----LFA-2 (CD2)

(⇒) CD28 (CTLA-4/CD152) ——B7 (CD80/CD86)

1. 分子结构特点

CD28 } 高度同源，均为同二聚体；藉二硫键相连
 CTLA-4 } 配体相同，但生物学效应不同
 CTLA-4: 胞浆内有 I/V x Y x x L 基序 (ITIM) 可活化 SHP 和 SHIP 磷酸酶，
 故抑制酪氨酸磷酸化，

2. 分布

CD28: 几乎所有 CD4⁺T、约 50% 的 CD8⁺T。部分活化 B 细胞。

CTLA-4: 活化 T

B7: APC/B

3. 功能: 调节 T 细胞活化

CD28——CD80(B7-1)和 CD86(B7-2) T 细胞活化协同刺激信号 (信号 2)

CTLA-4——CD80/CD86 www.med126.com 活化 T 细胞抑制信号

CTLA-4 与 B7 的亲合力显著高于 CD28

(⇒) CD40L (CD154) ——CD40

1. 分子结构特点: CD40L 属 II 型跨膜蛋白, TNFSF 成员

2. 表达: 活化的 CD4⁺CD8⁺T 细胞

3. 功能:

(1) B 活化的信号 2, 参与 TD-Ag 诱发的 B 细胞的介导的免疫应答

(2) 诱导 Bm 形成

(3) 参与 B 细胞的阴性和阳性选择

(三) LFA-1——ICAM-1、2、3

1. 分子结构:

LFA-1 是由 α 、 β 多肽链组成的异二聚体, 整合素家族成员

2. 功能:

(1) 促进 T 细胞与靶细胞或其它细胞间的相互结合, 从而增强细胞介导免疫效应。

(2) 传导信号: 参与信号 2 的传递。

(四) CD2 (LFA-2/名绵羊红细胞受体)

1. 分子结构

CD2 分子: 单链, 胞膜外区有 2 个 Ig 样功能区 (V、C2)。

CD58 与 CD2 结构相似, 互相结合

2. 分布: 成熟 T (95%)、胸腺细胞 (50~70%)、部分 NK 细胞。

3. 功能

(1) 介导 T 细胞旁路激活途径;

(2) 介导效应阶段的激活途径。

四、结合丝裂原 (mitogen) 分子

1. T 细胞的丝裂原受体:

PHA-R: 植物血凝素受体

ConA-R: 刀豆蛋白 A 受体

PWM-R: 美洲商陆受体

www.med126.com

2. 作用: 促进 T 细胞有丝分裂。促使静止 T 细胞发生活化、增殖、转化为淋巴母细胞—**淋巴细胞转化实验**(体外评价 T 细胞功能)

五、其他表面分子

活化 T 细胞表达多种与效应功能有关的分子, 如:

1. **CKR**(IL-1R、IL-2R、IL-4R、IL-6R、IL-7R)--**CK**

2. **FasL**(CD95)—**Fas**: 诱导靶细胞凋亡

第三节 T 淋巴细胞亚群

一、T 细胞亚群分类方法:

根据所处的活化阶段、根据表达 TCR 的类型、根据是否表达 CD4 或 CD8 分子及根据免疫效应功能等方面进行分类。

1. 根据 TCR 种类——TCR $\alpha\beta$ T 细胞, TCR $\gamma\delta$ T 细胞
2. 根据 T 细胞表面表达 CD4 或 CD8 分子的不同分为:
 - CD4+T 细胞——分子表型为 CD2、CD3、CD4
 - CD8+T 细胞——分子表型为 CD2、CD3、CD8
3. 根据功能分为:
 - 辅助性 T 细胞(Th)、细胞毒性 T 细胞(Tc/CTL)、调节性 T 细胞(Tr)
4. 根据所处的活化阶段不同分为:
 - 初始 T 细胞、效应 T 细胞、记忆性 T 细胞

二、T 细胞亚群类型

(一) 初始 T 细胞、效应 T 细胞和记忆 T 细胞

按照 T 细胞所处的活化阶段来分

1. **初始 T 细胞:** 从未接受过抗原刺激的成熟 T 细胞;存活短。作用:参与淋巴细胞再循环; 识别抗原, 但无免疫效应功能。
2. **效应 T 细胞:** 存活短,表达 IL-2R 和黏附分子。作用:参与免疫效应;不参与淋巴细胞再循环, 而是向外周炎症组织迁移。
3. **记忆性 T 细胞:**存活期长, 达数年。介导再次免疫应答, 接受同种抗原刺激后迅速活化, 并分化为效应 T 细胞和记忆 T 细胞。

	初始 T 细胞	效应 T 细胞 (记忆 T 细胞)
TCR	高度异质性	均一
IL-2R	www.med126.com	+
CD45	CD45RA	CD45RO
MHC-II	-	+
ICAM	-	+

(二) $\alpha\beta$ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞

TCR $\alpha\beta$ T 细胞和 TCR $\gamma\delta$ T 细胞: 按细胞膜表面表达的 TCR 类型来分。

两种细胞主要区别: 前者参与特异性细胞免疫应答, 后者参与非特异性免疫应答。

1. $\gamma\delta$ T 细胞特点:

- (1) 膜表面分子:CD2+,CD3+,CD16+, CD45+, CD25+,CD4-,CD8-
- (2) 分布: 皮肤表皮和粘膜上皮
- (3) 作用: 抗感染、抗肿瘤, 参与非特异性免疫
- (4) 识别抗原特点:
- ①识别 CD1 分子提呈的简单多肽、HSP、脂类和多糖等;
 - ②无 MHC 限制性;
 - ③抗原受体缺乏多样性,同一粘膜组织的 $\gamma\delta$ T 细胞只表达一种相同的 TCR $\gamma\delta$, 具有相同的抗原识别特异性

2.TCR $\alpha\beta$ T 细胞特点:

TCR $\alpha\beta$ T 细胞 和 TCR $\gamma\delta$ T 细胞比较

特性	TCR $\alpha\beta$ T 细胞	TCR $\gamma\delta$ T 细胞
TCR	极大多态性	极少多态性
分布	外周血 组织	5-15% 黏膜上皮
表型	CD3+CD2+ CD4+CD8- CD4-CD8+ CD4-CD8-	100% 60-65% 20-50% 20-50% $\geq 50\%$
识别抗原	8-17aa	简单多肽、HSP、脂类、多糖
MHC 限制	经典 MHC 分子	MHC 类似分子
辅助细胞	Th 细胞	
杀伤细胞	T _H 细胞	T _c 细胞

三、CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞亚群

按 CD4 分子或 CD8 分子的表达分为

1. CD4⁺T 细胞(CD3+CD4+CD8-)识别由 13~17 个氨基酸残基组成的抗原肽, 并受自身的 MHC II 类分子限制。Th 细胞属于 CD4⁺T 细胞。
2. CD8⁺ T 细胞(CD3+CD4-CD8+)识别 8~10 个氨基酸组成的抗原肽, 并受 MHC I 类分子限制。Tc 细胞属于 CD8⁺ T 细胞。

CD4⁺T细胞与CD8⁺T细胞的比较

	CD4 ⁺ T细胞	CD8 ⁺ T细胞
表型	CD3+CD4+CD8-	CD3+CD8+CD
识别抗原肽	13-17AA	8-10AA
MHC 限制性	MHC-II 类分子	MHC-I 类分子
Th	+++	-
Tc	+	+++

四、Th、Tc、Tr(regulatory T cell)

按免疫效应功能分为：

1. Th 细胞 (help T cell): 辅助性 T 细胞，根据所分泌的细胞因子不同，将其分为 Th1/Th2/ Th3 亚型。

(1) Th1 参与细胞免疫；

(2) Th2 参与体液免疫；

(3) Th3 释放 TGF-β 对免疫应答发挥负调节作用

2. Tc (CTL)：细胞毒 T 细胞，通常指的是膜表面表达 TCRαβ 和 CD8 分子的 T 细胞，根据其分泌的 CKs 不同分为 2 个亚群。

Tc1 细胞主要分泌 IFNγ；

Tc2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5 和 IL-10。

3. CD4+CD25+调节性 T 细胞：负调节免疫应答

第四节 T 淋巴细胞的功能

一、CD4 + 辅助性 T 细胞的功能

(一) CD4 + Th 细胞亚群。抗原刺激后短期内，T 细胞可产生多种细胞因子，即 Th0，随后分化为 Th1、Th2、Th3。

1.Th1 分泌 IL-2、IFN-γ、TNF 促进细胞免疫。

2.Th2 分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13 促进体液免疫。

3.Th3 分泌 TGF-β 抑制免疫应答

(二) CD4 + 辅助性 T 细胞分化的调节

取决于抗原的性质、局部环境激素、CK 等。其中 CK 的类别和 CK 之间的平衡是关键。

1.IL-12、IFN-γ：促进 Th1 的分化

- 2.IL-4: 促进 Th2 的分化
- 3.TGF-β、IL-4、IL-10:促进 Th3 的分化

(三) CD4+T 细胞亚群的功能

1.Th1 细胞功能: 通过分泌 IL-2、IFN-γ、IFN-β 等 CKs, 增强吞噬细胞介导的抗感染机制, 特别是抗细胞内寄生菌的感染。

IFN-γ: M / Mφ 的活化因子;

IFN-γ、IL-2、IL-12: NK 激活剂; IL-2: 与 T 细胞和 Tc 细胞的增殖分化, 成熟有关;

2.Th2 细胞功能: 分泌 IL-4、5、6、10, 增强 B 细胞介导的体液免疫应答, 也参与超敏反应及抗寄生虫感染

3.Th3 细胞功能: 通过释放 TGF-β 而抑制 Th1 细胞介导的免疫应答和炎症反应

4.Tr1 细胞功能: 通过分泌 IL-10 抑制巨噬细胞的功能而间接抑制 Th1 产生 IL-2、IFN-γ, 从而抑制细胞免疫。与 Th3 的抑制机制不同

二、CD8 + 杀伤性 T 细胞的功能

CD8+杀伤性 T 细胞 (CTL) 的主要作用是直接杀伤靶细胞, 有两种机制:

- 1.细胞裂解: 释放穿孔素、颗粒酶、颗粒酶溶解素、淋巴毒素(LTα)
- 2.细胞凋亡: FasL-Fas 分子诱导凋亡
- 3.作用特点: 有抗原特异性, 受自身 MHC-I 类分子限制。

小 结

- 1.T 淋巴细胞表面具有多种表面标志。TCR-CD3 复合物是 T 细胞特有的标志, CD4、CD8 分子作为 T 细胞辅助受体, 参与 T 细胞与 APC 细胞的作用及信号转导。www.med126.com
- 2.按TCR不同, T细胞可分为αβ和γδT细胞; 按功能不同, T细胞可分为Th、Tc、Tr等三种细胞; 在αβT细胞中, 按膜表面表达分子的差别又可分为辅助性T细胞 (CD3⁺CD4⁺CD8⁻, 即CD4⁺T) 和杀伤性T细胞 (CD3⁺CD4⁻CD8⁺, 即CD8⁺T); 在T细胞中, 尚有Tr细胞和NKT细胞。
- 3.Th1 细胞细胞亚群可分泌 IL-2、IFN-γ 等细胞因子介导细胞免疫应答, 当在病理情况下也可参与迟发性超敏反应和自身免疫病。Th2 细胞亚群可分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10 及 IL-13 等细胞因子, 辅助体液免疫应答, 同时也可参与过敏性疾病和感染性疾病。

4. CD8⁺T可通过多种机制引起靶细胞裂解和凋亡。
5. Tr细胞通过抑制性调节CD4⁺T和CD8⁺T细胞的活性与增殖，达到免疫的负调节。

www.med126.com