

胸腺上皮细胞及其衍生物的比较学研究进展*

李丕鹏

(烟台师范学院生物系 烟台 264025)

关键词 胸腺 胸腺上皮细胞 胸腺小体 胸腺小囊 机能形态 异质性

免疫生物学是本世纪 80 年代以来极受重视而又发展非常迅速的生物医学学科之一。近年来的研究发现免疫系统和神经、内分泌系统之间存在着双向调节作用,共同构成一个极为复杂的神经-内分泌-免疫网络^[1]。作为处于免疫系统中枢地位的胸腺,其生物学意义,无论是在免疫反应中,还是在神经-内分泌-免疫网络中都是非常重要和复杂的,从而成为近 20 年来

非常活跃的一个研究领域^[2]。

对哺乳动物的研究表明,胸腺不仅为 T 淋巴细胞的发育分化提供了一个复杂多样的微环

* 国家自然科学基金资助(批文号:39170284),山东省自然科学基金资助(批文号:Q97009141);

作者简介:李丕鹏,男,36岁,副教授,博士;

收稿日期:1997-04-16,修回日期:1997-06-20

境——胸腺微环境(thymic microenvironment),而且还分泌多种生物活性物质(胸腺激素、神经内分泌激素和细胞因子)。胸腺上皮细胞(TEC)是构成胸腺微环境的主要基质细胞,其具有复杂多样的结构和功能异质性(Heterogeneity)或表型多样性(phenotypic diversity)^[2,3]。本文主要从比较组织学方面对TEC及其衍生物的研究概况加以综述。

1 胸腺上皮细胞(TEC)

TEC在胸腺实质中相互连接成网状,既具有支持作用,也有调节功能。TEC的典型特点是胞质中含有张力丝及细胞之间桥粒相连。

1.1 分布区域的差异 在胸腺的不同区域,TEC的形态结构及其相互连系有一定的差别,并存在种间差异^[3]。人胸腺被膜下和血管旁的上皮细胞排列较密集,基底面有基膜与结缔组织相连;皮质区的TEC则多呈星状、具有较长的胞质突起,细胞相互以突起间的桥粒或镶嵌样结构相连,包绕着大量T淋巴细胞;髓质区的TEC呈多角形或椭圆形,胞体大而突起短,细胞排列较密集。Van Evijk根据淋巴细胞分布特点将TEC分为胸腺外皮质区、皮质区、皮髓交界区和髓质区上皮细胞^[4,5],但这不能完全反映上皮细胞形态和功能异质性^[3]。

1.2 超微结构及其异质性 对TEC超微结构研究,在人和鼠类已积累了丰富资料并有详细综述^[2,6,7]。过去曾根据电子密度将TEC分淡染细胞(Pale cell)和深染细胞(Dark cell/Dense cell)^[6],但真正开始探讨上皮细胞的异质性问题则始于Van de Wijngaret的工作^[8]。

通过对人TEC超微结构的深入研究和比较, Van de Wijngaret等^[8]根据细胞分布的区域和超微结构特点,将其分为6种类型:1型是被膜下上皮细胞,也分布于小梁和血管周围,在髓质参与血-胸屏障的构成。其基底有基膜,胞质中常含有分泌颗粒,尤其在被膜下和血管周围^[3]。2、3和4型细胞主要见于皮质,是处于不同发育状态的同一种TEC。2型是“淡染上皮细胞”,主要分布于外皮质区,胞质突起很长,

相互连接成网并包绕胸腺淋巴细胞。胞内细胞器发育完整,含有致密颗粒和泡状结构。4型为“深染上皮细胞”,位于深皮质区,为变形的垂死细胞(distorting cells)。3型为“中间型”细胞,形态介于2和4型之间,分布于中皮质区和深皮质区。体外培养获得的胸腺细胞-哺育细胞复合体由体内2型细胞包绕淋巴细胞形成的结构^[5]。5型细胞属未分化型,成群分布于髓质,胞质突起短,细胞器发育不完善,没有活跃分泌功能。6型细胞为“大髓质上皮细胞”,胞浆着色淡,粗面内质网发达,含有分泌颗粒,与胸腺激素的分泌有关。另外, Nabarra和 Andanrinason依据细胞的超微结构特点,把小鼠TEC分为三型^[7]。I型上皮细胞为“经典的上皮细胞”(“Classical” epithelial cell)分布于整个胸腺实质,是皮质的唯一上皮细胞类型。细胞有长突起,相互连接成网并与叶间隔和血管等处的结缔组织相连。II型细胞为“复合小泡”上皮细胞(“Alveolar Labyrinth” epithelial cell),细胞仅见于髓质,呈椭圆形或球形,胞体肥大,胞质中含有形态多样的复杂小空泡网。其类似于Olah等^[9]描述的胸腺肥大上皮细胞。III型细胞为“胞内小腔”上皮细胞(“Intracytoplasmic Cavity” epithelial cell),也仅存在于髓质,胞质中含有大圆形空洞,腔边有纤毛或刷状缘或二者兼而有之。其相当于细胞内胸腺小囊(intracellular cyst)。综上所述,TEC是一个在形态结构上比较复杂的类群,存在一定的种间差异。

1.3 角蛋白(keratin)的表达 TEC的典型特点之一,是在电镜下可见到由细胞角蛋白分子形成的中间纤维——张力丝。由于不同的上皮细胞类群恒定地表达一定的角蛋白成分,因此对TEC角蛋白的研究已成为探讨其异质性的一个重要内容。定量分析表明角蛋白含量最高的是胸腺小体(thymic corpuscle),其次是被膜下和髓质TEC,而皮质区TEC则较少^[3,10]。免疫组化和电泳分析表明:TEC是一类特异性非常高的细胞,不同区域TEC表达特定的角蛋白组分,其中皮质TEC(不包括被膜下TEC)含有单层上皮所特有的细胞角蛋白CK8和

CK18,而被膜下和髓质 TEC 有一定的相似性,含有复层上皮特有的角蛋白成分,并且存在种间差异^[10-12]。

1.4 和胸腺淋巴细胞的结合类型 TEC 不仅具有机能形态和角蛋白表达的异质性,而且其与淋巴细胞的结合也有不同的方式。上皮细胞通过不同的结合方式,对 T 淋巴细胞的发育分化起到调节作用。其中最显著的例子就是在体外培养条件下获得的胸腺细胞——哺育细胞复合体(thymocyte-nurse cell complex)。Var Evijk 用改良的扫描电镜技术在小鼠胸腺中观察到 TEC 和淋巴细胞有不同的结合方式,并依此将皮质 TEC 分为 4 种^[12]。第一种为薄的上皮细胞,胞质突起大而长,与淋巴细胞结合紧密;第二种为“篮筐”样上皮细胞,胞质突起包绕淋巴细胞,形成“篮筐”样结构;第三种为球囊样结构的上皮细胞,几乎把淋巴细胞完全包入其内,相当于胸腺哺育细胞;第四种上皮细胞以微绒毛样突起与胸腺淋巴细胞结合。而髓质上皮细胞形态也不均一,其中一类细胞肥大,有数个短胞突,而另一类细胞呈指状交叉样,常与血管相连^[13]。这一研究进一步证明胸腺内存在不同的局部微环境,上皮细胞具有复杂的异质性。

1.5 上皮细胞抗原异质性 虽然 TEC 结构的多样性反映了其功能的异质性,但细胞的一些特异分子的表达则更直接表现了这种特性。近年来一些实验室致力于分离培养和筛选不同的 TEC 株,并应用杂交瘤技术制备出多种抗人和小鼠等的 TEC 单抗,以研究 TEC 的抗原表达特点和异质性及其在淋巴细胞发育中的作用。研究表明不同区域的 TEC 可表达不同的抗原,并且每种 TEC 亚群可表达数种不同的抗原分子。这种分子水平上的异质性与细胞功能上的异质性密切相关,说明在不同的局部微环境中 TEC 具有不同的功能^[14]。

CTES(Clusters of thymic epithelial staining)是一套 TEC 免疫染色试剂,包括 5 种 TEC 的特异性抗体。它们与电镜下的 TEC 的结构类型及主组织相容性复合物-II (Major Histocompatibility Complex-II, MHC-II) 表达的关

系(见表 1)^[3]。

除以上几方面外,TEC 在表达 MHC 类抗原和与凝集素的结合等方面均显示出其异质性的特点^[15]。

表 1 胸腺不同区域 TEC 的特点(引自文献 3)

区 域	EM 类型	CTES 单抗	MHC II 表达
被膜下/血管周	1	I、II	-
皮 质	2、3、4	I、III	+
哺育细胞	2	I、III	+
髓 质	5、6	III _p 、IV、V _p	+ _p
胸腺小体	6	I、II、IV、V _v	+ _p

注:EM 类型:TEC 的超微结构类型(1~6),CTES 单抗:TEC 特异性抗体(I~V),MHC II 表达:主组织相容性抗原 II 的表达,-:阴性,+ :阳性,p:部分细胞

总之,TEC 是一类具有高度异质性的细胞,在胸腺内形成功能各异的局部微环境,在 T 淋巴细胞发育分化的不同阶段发挥一定的作用。但这方面的研究刚开始,尤其是利用单抗的深入研究,不仅需要从微环境调节方面阐明 TEC 在 T 淋巴细胞发育中的作用;而且还应从系统演化的角度对 TEC 进行比较研究,以揭示其功能特性和异质性的规律及进化特征。

2 胸腺上皮的衍生结构——胸腺小囊和胸腺小体

2.1 胸腺小囊(thymic cyst) 胸腺小囊是广泛分布于非哺乳类脊椎动物胸腺髓质中的一种由 TEC 形成的特殊结构,一般有两种结构形式^[16]。一种为单细胞性的结构,由胞质小泡相互融合发育而来,称单细胞小囊或细胞内小囊。另一种是由多个上皮细胞围成的大囊腔,细胞单层或复层,称为多细胞小囊或细胞间小囊^[16]。构成多细胞小囊的上皮细胞是淡染型上皮细胞或深染型上皮细胞。淡染型细胞具有分泌的结构特点,而深染型细胞,则含有丰富的张力丝或小空泡。细胞彼此以桥粒相连,具有极性,腔面有时有微绒毛或纤毛,基底面没有基膜^[17]。除上皮细胞外,淋巴细胞和粘液性颗粒细胞等也参与多细胞小囊的形成。有些粘液性颗粒细胞具有周期性的分泌特性,可将分泌物

释放到囊腔中。爪蟾的小囊细胞可分泌碳水化合物到囊腔中^[18]。

胸腺小囊细胞由髓质 TEC 演化而来, 细胞内的小空泡汇集成大的囊腔, 发育形成单细胞小囊或称细胞内小囊^[16]。至于多细胞小囊和裂隙样小囊的形成还有不同的看法, 一般认为由单细胞小囊聚集在一起形成^[16, 17]。Chan 认为裂隙样小囊是由 TEC 与淋巴细胞或 TEC 相邻的胞质表面形成微绒毛状突起, 从而使细胞间形成较大的裂隙。细胞间的裂隙逐渐扩大, 形成所谓的裂隙小囊^[17]。但也有人认为胸腺小囊是胚胎发育过程中移入胸腺的甲状旁腺遗迹或咽囊上皮细胞的衍生物, 因为有些小囊腔面常有纤毛^[18]。

关于胸腺小囊的功能, 一直不清楚。Saad 和 Zapata 认为胸腺小囊分泌胸腺激素的看法已不再成立, 小囊可能与胸腺的退化过程有关。

2.2 胸腺小体 (thymic corpuscle) 胸腺小体又称哈氏小体 (Hassall's corpuscle), 主要分布于哺乳动物和鸟类胸腺髓质, 对其结构已有详尽的研究。过去一直认为是一种退化结构, 现在看来其具有一定的免疫学功能, 并参与淋巴细胞增殖的调节和凋亡细胞的清除。近年来在胸腺素的研究中发现胸腺小体外层细胞多呈胸腺激素免疫反应阳性, 是否反映了胸腺激素的分泌与胸腺小体有关, 有待进一步研究^[20]。

至于变温动物胸腺有无胸腺小体, 颇有争议。有报道在鱼、两栖动物和爬行动物胸腺中曾观察到胸腺小体^[16, 21]。Gorgollon 在鲑鱼 (*Soarases sanguineos*) 胸腺外皮质区观察到一些胸腺小体。小体的结构特点是深染的上皮细胞, 围绕一个肥大的中央细胞或囊腔呈同心圆状排列, 中央细胞充满张力丝、线粒体和核糖体^[21]。泥鳅胸腺也含有类似的结构, 中央细胞处于退化状态, 胞质中含有致密的张力丝束, 胞核固缩。但也有一些学者持否定态度, 认为这些是退化的上皮细胞群或胸腺小囊^[16]。

关于胸腺小体的起源, 尚不清楚。Zapata 曾在鸟胸腺髓质观察到一种单细胞胸腺小体。这是一种淡染上皮细胞, 含有丰富的片层状张

力丝束, 其可能与胸腺小体的形成有关^[16]。另外, Frazier 认为含有退化细胞的大型胸腺小囊可能是形成胸腺小体的初始阶段, Zapata 亦支持这一看法^[16]。

随着对胸腺微环境的深入研究, 结合胸腺的个体发育、系统演化、季节性变化以及与神经内分泌系统的关系等方面的机能形态学研究, 有关胸腺小囊和胸腺小体的起源和功能将有望得到最后解决。

参 考 文 献

- 1 朱长庚. 免疫-神经-内分泌网络. 解剖学报, 1993, 24(2): 216~221.
- 2 Kendall, M. D. Functional anatomy of thymic microenvironment. *J. Anat.*, 1991, 177(1): 1~29.
- 3 Ritter, R. A., I. N. Cryspe. *Thymus*. London: Oxford Press, 1992.
- 4 Van Ewijk, W. Immunohistology of lymphoid and nonlymphoid cells in the thymus in relation to T lymphocyte differentiation. *Am. J. Anat.*, 1984, 170(3): 311~322.
- 5 Van Ewijk, W. T. cell differentiation is influenced by thymic microenvironments. *Ann. Rev., Immun.*, 1991, 9(4): 591~615.
- 6 Singh, J. The ultrastructure of epithelial reticular cells. IN: *The Thymus Gland* (Kendall, M. D. ed), London: Academic Press, 1981. 133~150.
- 7 Nabarra, B., I. Andrianarison. Ultrastructural studies of thymic reticulum: I Epithelial component. *Thymus.*, 1986, 8(1): 95~121.
- 8 Van de Wijngaret, F., L. Rademakers, H. J. Schurman, R. Weger, L. Kater. Heterogeneity of epithelial cells in the human thymus: an ultrastructural study. *Cell Tissue Res.*, 1984, 237(2): 227~237.
- 9 Olah, I., P. Rohlich, I. Toro. Ultrastructure of Lymphoid Organs. Masson: Paris, 1975.
- 10 Savino, W., M. Dardenne. Immunohistochemical studies on the human thymic epithelial cell subset defined by the anti-cytokeratin 18 monoclonal antibodies. *Cell Tissue Res.*, 1988, 254(2): 225~231.
- 11 Colic, M., D. Matanovic, L. J. Hegedis, A. Dujic. Heterogeneity of rat thymic epithelium defined by monoclonal antikeratin antibodies. *Thymus.*, 1988, 12(1): 123~130.
- 12 Colic, M., V. D. Simic, S. Gasic, A. Dujic. Interspecies differences in expression of cyto keratin polypeptides within thymic epithelium. *Dev. Comp. Immun.*, 1990, 14(3):

- 347~354.
- 13 Var Ewijk, W., R. V. Rouse, I. L. Weissman. Distribution of H-2 microenvironment in the mouse thymus; immunoelectron microscopic identification of I-A and H-2K bearing cells. *J. Histochem. Cytochem.*, 1980, 28(9):1089~1099.
- 14 De Maagd, R. A., W. A. Mackenzie, H-J. Schaurman, M. A. Ritter, K. M. Price, R. Broekhuizen, L. Kater. The human thymus microenvironment; heterogeneity detected by monoclonal anti-epithelial cell antibodies. *Immunology*, 1985, 54(3):745~754.
- 15 Jentinsen, E., W. Van Ewijk, J. Owen. MHC antigen expression on the epithelium of the developing thymus in normal and nude mice. *J. Exp. Med.*, 1981, 153(2):280~289.
- 16 Zapata, A G., E L. Cooper. The Immune System; Comparative Histophysiology. Michester: John Wiley & Sona, 1991.
- 17 Chan, A. S. Ultrastructural observation on cytodifferentiation of thymic cystic cells of chick embryo. *Thymus*, 1991, 17(1):117~122.
- 18 Plytycz, B., J. Bigaj. Seasonal cyclic changes in the thymus gland of the adult frog *Rana temporaria*. *Thymus*, 1983, 5(3):327~344.
- 19 Charlergne, J. Thymus development in amphibians: colonization of thymic endodermal rudiments by lymphoid stem-cells of mesenchymal origin in the urodele *Pleurodeles waltlii*. *Ann. Immunol.*, 1981, 128C:897~904.
- 20 Aita, M., A. Ammanter. Distribution of anti-keratine & anti-thymostimulin antibodies in normal and in Down's syndrome human thymus. *Thymus*, 1991, 17(2):155~165.
- 21 Gorgolon, P. Fine structure of the thymus in the adult cling fish, *Sicyopterus sanguineus*. *J. Morph.*, 1983, 177(1):25~40.