



ISHEN MIANYIXING JIBING DE
JIANYAN ZHENDUAN YU LINCHUANG

自身免疫性疾病的检验诊断与临床

主编 何浩明 冯 文
陈桂明 龚玉华



北京师范大学出版集团
BEIJING NORMAL UNIVERSITY PUBLISHING GROUP
安徽大学出版社

自身免疫性疾病的检验诊断与临床

主 编 何浩明 冯 文
陈桂明 龚玉华



北京师范大学出版集团
BEIJING NORMAL UNIVERSITY PUBLISHING GROUP
安徽大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

自身免疫性疾病的检验诊断与临床/何浩明等主编. —合肥:安徽大学出版社, 2015. 12

ISBN 978-7-5664-1042-9

I. ①自… II. ①何… III. ①自身免疫病—医学检验 ②自身免疫病—诊疗 IV. ①R593.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 293486 号

自身免疫性疾病的检验诊断与临床 主编 何浩明 冯文
陈桂明 龚玉华

出版发行: 北京师范大学出版集团
安徽大学出版社
(安徽省合肥市肥西路3号 邮编 230039)
www.bnupg.com.cn
www.ahupress.com.cn

印 刷: 合肥添彩包装有限公司
经 销: 全国新华书店
开 本: 140mm×203mm
印 张: 9.25
字 数: 238 千字
版 次: 2015 年 12 月第 1 版
印 次: 2015 年 12 月第 1 次印刷
定 价: 25.00 元

ISBN 978-7-5664-1042-9

策划编辑: 李 梅 武溪溪
责任编辑: 武溪溪 李 栋
责任校对: 程中业

装帧设计: 李 军
美术编辑: 李 军
责任印制: 赵明炎

版权所有 侵权必究

反盗版、侵权举报电话: 0551-65106311

外埠邮购电话: 0551-65107716

本书如有印装质量问题, 请与印制管理部联系调换。

印制管理部电话: 0551-65106311

目 录

第一章 免疫学基础.....	(1)
第一节 概述.....	(1)
第二节 免疫学发展简史.....	(5)
第三节 细胞因子.....	(7)
第四节 白细胞分化抗原与粘附分子	(15)
第二章 自身免疫性疾病概论	(24)
第一节 自身免疫性疾病的概念	(24)
第二节 自身免疫性疾病的发展简史	(26)
第三章 自身免疫性疾病的发病机制	(33)
第一节 自身免疫耐受机制	(33)
第二节 自身免疫的发生与自身免疫性疾病	(36)
第三节 自身免疫性疾病与 MHC	(50)
第四节 T 细胞受体与自身免疫性疾病	(58)
第五节 病毒诱导自身免疫性疾病的机制	(62)
第四章 医学检验诊断技术新进展	(71)
第一节 免疫学诊断技术	(71)

第二节	分子生物学诊断技术	(81)
第三节	单克隆抗体诊断技术	(92)
第五章	自身免疫性疾病常规检验医学	(100)
第一节	细胞因子	(100)
第二节	自身抗体检测	(111)
第六章	自身免疫性疾病特种检验医学	(119)
第一节	抗核抗体的间接免疫荧光法测定	(119)
第二节	抗脱氧核糖核酸抗体测定	(122)
第三节	抗 Sm 抗体测定	(126)
第四节	抗 U1RNP 抗体测定	(128)
第五节	抗 SSA/Ro 抗体、抗 SSB/La 抗体测定	(129)
第六节	抗组蛋白抗体测定	(131)
第七节	抗着丝粒抗体测定	(132)
第八节	抗 Scl-70 抗体测定	(134)
第九节	抗 PM-1 抗体测定	(135)
第十节	抗 Sa 抗体测定	(136)
第十一节	抗 Ku 抗体测定	(137)
第十二节	抗嗜中性粒细胞胞质抗体测定	(138)
第十三节	抗线粒体抗体测定	(140)
第十四节	抗甲状腺球蛋白抗体测定	(142)
第十五节	抗甲状腺微粒体抗体测定	(144)
第十六节	抗心肌抗体测定	(145)
第十七节	抗心磷脂抗体测定	(147)
第十八节	抗透明带抗体测定	(149)
第十九节	抗子宫内膜抗体测定	(150)
第二十节	抗精子抗体测定	(152)

第二十一节	类风湿因子测定·····	(154)
第二十二节	抗骨骼肌抗体测定·····	(156)
第二十三节	抗胰岛素抗体、抗胰岛细胞抗体与抗胰岛素 受体抗体测定·····	(157)
第二十四节	抗乙酰胆碱受体抗体测定·····	(160)
第二十五节	抗肝细胞膜特异性脂蛋白抗体测定·····	(161)
第二十六节	抗肝细胞膜抗体测定·····	(163)
第二十七节	抗肾上腺皮质抗体测定·····	(164)
第二十八节	抗胃壁细胞抗体测定·····	(165)
第二十九节	抗平滑肌抗体测定·····	(166)
第三十节	抗肾小球基底膜抗体测定·····	(167)
第三十一节	自身抗体的临床研究现状·····	(168)
第七章	常见自身免疫性疾病的检验诊断与临床·····	(174)
第一节	系统性红斑狼疮·····	(174)
第二节	类风湿性关节炎·····	(188)
第三节	硬皮病·····	(193)
第四节	强直性脊柱炎·····	(197)
第五节	白塞病·····	(200)
第六节	银屑病关节炎·····	(204)
第七节	毒性弥漫性甲状腺肿·····	(208)
第八节	慢性淋巴细胞性甲状腺炎·····	(212)
第九节	糖尿病·····	(216)
第十节	特发性血小板减少性紫癜·····	(223)
第十一节	自身免疫性中性粒细胞减少症·····	(231)
第十二节	自身免疫性慢性活动性肝炎·····	(235)
第十三节	原发性胆汁性肝硬化·····	(238)
第十四节	慢性萎缩性胃炎·····	(241)

第十五节	抗肾小球基底膜性肾炎·····	(245)
第十六节	重症肌无力·····	(248)
第十七节	梅尼埃病·····	(251)
第十八节	子宫内膜异位症·····	(256)
第十九节	多囊卵巢综合征·····	(262)
第二十节	不孕症·····	(266)
第二十一节	妊娠期高血压疾病·····	(271)
第二十二节	宫颈癌·····	(277)
第二十三节	乳腺癌·····	(281)
参考文献	·····	(284)

第一章 免疫学基础

第一节 概 述

“免疫”(Immunity)一词源于拉丁文 Immunitas,原意为免除劳役和赋税。2000 多年前,人们发现患过某种传染病而康复的人对同种疾病的再感染具有抵抗力,也称之为“免疫”,寓意为抵御传染病的能力。后来,人们发现一些与抗感染免疫无关的现象也属于免疫的范畴,对免疫的认识逐渐深入,因此,“免疫”的概念也随之变化。现代“免疫”是指机体免疫系统识别“自己”和“非己”,对自身成分产生免疫耐受,对非己异物进行清除的一种生理反应。免疫在正常情况下可维持机体内环境的稳定,但在异常情况下也可导致病理性损伤。

医学免疫学(Medical Immunology)是研究人体免疫系统的结构与功能、免疫相关疾病的发生机制以及应用免疫学方法诊断与防治疾病的一门学科。医学免疫学与医药学关系密切,是医药学及其相关专业学生必修的专业基础课程之一。

一、免疫系统的组成及其功能

1. 免疫系统的组成

免疫系统是机体执行免疫功能的一个重要系统,主要由免疫器官与组织、免疫细胞和免疫分子组成。

(1)免疫器官。免疫器官由中枢免疫器官和外周免疫器官组

成:前者是指免疫细胞发生、分化、发育和成熟的场所,对于人类主要有骨髓和胸腺;后者是成熟免疫细胞(特别是 T 细胞和 B 细胞)定居的场所,也是淋巴细胞对抗原发生免疫应答的主要部位,包括脾、淋巴结与黏膜相关淋巴组织等。

(2)免疫细胞。凡参与免疫应答或与免疫应答有关的细胞统称为“免疫细胞”,是免疫功能的主要执行者。它们分布在机体各个部位,如造血干细胞、淋巴细胞、单核/巨噬细胞、树突状细胞、粒细胞、肥大细胞,以及内皮细胞和上皮细胞等。

(3)免疫分子。凡参与免疫应答或与免疫应答有关的生物分子均属于免疫分子。免疫分子通常以分泌型与膜型两种形式存在,前者如抗体、补体、细胞因子等,后者如抗原受体、CD 分子、粘附分子、MHC 分子、模式识别受体、细胞因子受体等。

2. 免疫系统的功能

机体免疫系统的功能主要表现为免疫防御(Immune Defense)、免疫自稳(Immune Homeostasis)和免疫监视(Immune Surveillance)三大方面。

(1)免疫防御。免疫防御是指机体防御和清除入侵病原生物及其他有害物质的能力。若此功能过强或持续时间过长,则免疫系统在清除病原体等抗原的同时,也可导致机体组织损伤或功能异常,发生超敏反应;若此功能过低或缺失,则机体发生免疫缺陷病。

(2)免疫自稳。免疫自稳是指机体及时清除自身衰老、损伤的组织细胞,以及通过免疫耐受和免疫调节等维持机体内环境稳定的能力。若此功能异常,机体可发生自身免疫性疾病。

(3)免疫监视。免疫监视是指机体及时识别和清除体内突变细胞和被病毒等微生物感染的细胞的能力。机体借此可发现体内肿瘤,并抑制其发生与发展,此功能下降则可导致肿瘤的发生或病原体的持续性感染。

二、免疫的类型及其作用特点

根据种系和个体免疫系统的进化、发育过程及免疫效应机制和作用特点,可将机体的免疫方式分为固有免疫(Innate Immunity)和适应性免疫(Adaptive Immunity)两大类型。

1. 固有免疫

固有免疫又称“先天性免疫”(Congenital Immunity)或“非特异性免疫”(non - Specific Immunity),是机体在长期种系发育和进化过程中逐渐形成的,个体出生时就具备,可以遗传。其主要特点如下。

(1)非特异性。固有免疫作用范围广,并非针对某一种特定抗原。

(2)效应迅速。固有免疫针对病原体及异物侵袭,可迅速发挥作用。

(3)无记忆性。固有免疫应答模式和强度不随接触病原体的次数不同而改变。

固有免疫系统是由机体的组织屏障、固有免疫细胞和固有免疫分子组成,是宿主抵御病原体等异物侵袭的第一道防线,并启动和参与适应性免疫应答。

2. 适应性免疫

适应性免疫又称“获得性免疫”(Acquired Immunity)或“特异性免疫”(Specific Immunity),是个体受到抗原刺激后获得的一类具有针对性的免疫功能,具有明显的个体差异,不能遗传。其主要特点如下。

(1)特异性。适应性免疫仅针对特定抗原发挥免疫效应。

(2)获得性。其免疫效应只有在免疫系统接受抗原刺激后才能建立。

(3)记忆性。免疫系统再次接触相同抗原时,产生比初次快

速、强烈的免疫效应。

此外,适应性免疫还有耐受性、多样性、可转移性等特点。根据参与适应性免疫的主要免疫细胞和免疫应答产物的不同,适应性免疫应答可分为2种类型:T细胞介导的细胞免疫应答和B细胞介导的体液免疫应答。

三、免疫应答异常及其所致的疾病

免疫应答除了具有使机体形成清除抗原这一积极的免疫保护作用外,有时也能引起消极的免疫损伤效应。因此,有学者将免疫应答比喻为“双刃剑”。适度的免疫应答对机体是有益的,具有免疫防御、免疫自稳和免疫监视功能,但在免疫应答水平过高或过低、自身免疫耐受被打破,以及免疫调节功能紊乱等情况下,则可出现以生理功能紊乱和组织损伤为主要表现的临床病症,从而发生超敏反应、自身免疫性疾病等。

四、免疫学的应用

随着免疫学的快速发展,它在医学领域的应用也愈加广泛。应用免疫学技术诊断疾病已成为临床各科的重要诊断手段:通过接种疫苗等生物制品预防某种传染病成效显著;应用单克隆抗体、细胞因子、效应T细胞等进行的生物免疫疗法在肿瘤、血细胞减少症、移植排斥反应及自身免疫性疾病等的治疗中也取得了很大进展。

(何浩明 顾向浩)

第二节 免疫学发展简史

免疫学是在人类防治疾病过程中发展起来的,可将其发展过程分为 3 个时期。

1. 经验免疫学时期

虽然“免疫”一词出现较晚,但我国人民在很早以前就已认识到免疫现象及其在防病中的重要性,如古代医书《黄帝内经素问遗篇·刺法论》中记载“正气存内,邪不可干”(正气勾手免疫力,邪气勾手病原生物),表明疾病的发生与机体的抗邪防病能力密切相关。中医治疗疾病也非常注重增强机体的抵抗力以促进康复。晋代葛洪所著《肘后备急方》中记载,防治狂犬病“杀犬取脑敷之则后不复发”,可以看作人工免疫防治疾病的萌芽。公元 11 世纪,我国已有“人天花痂粉预防天花”的记载。16 世纪,我国开始出现接种人痘苗预防天花,并将此法传至多个国家。1798 年,Edward Jenner 成功应用接种牛痘苗预防天花,取得了控制天花的划时代辉煌成就。

2. 科学免疫学时期

免疫学的形成源于抗感染免疫。1546 年,Fracastoro 正式提出“传染病”的概念,使人们意识到病原体的存在。19 世纪中叶,随着微生物检测、培养、分离等技术的发展,科学家们先后发现了多种病原菌。法国科学家 Louise Pasteur 首先研制出鸡霍乱疫苗、炭疽疫苗和狂犬病疫苗,并证明接种疫苗后可预防相应的传染病,人工主动免疫预防疾病从此得到迅速发展和广泛应用。俄国生物学家 Elie Ilya Metchnikoff 发现吞噬细胞可吞噬微生物,于 1883 年提出了细胞免疫假说。19 世纪后叶,Von Behring 和 Kitasto 研制出白喉抗毒素并用于治疗白喉患者,拉开了人工被动免疫防治疾病的序幕,同时,也兴起了体液免疫研究。随后,人们

相继从免疫动物和传染病患者的血清中发现多种能与病原体或其毒性产物特异性结合的物质,传染病的血清学诊断方法于1900年前后被创立。1894年,Bordet发现了补体。Ehrlich对抗体形成进行了深入探讨,于1898年提出了“侧链学说”,成为免疫化学研究的先驱。19世纪末,对机体免疫机制的认识出现了体液免疫学派和细胞免疫学派两种互有争论的学派,从而推动了免疫学的发展。20世纪初,法国生理学家 Charles Richet 在过继血清疗法和过敏反应研究方面作出了重要贡献。

进入20世纪中叶,免疫学突破了抗感染免疫的束缚,人们对认识逐步趋向全面。1945年,Owen发现了异卵双生牛天然免疫耐受现象。在此基础上,免疫耐受以及免疫自身识别作为免疫识别的基础得以明确。1955年,Jerne提出天然抗体选择学说,并以此为基础于1974年完整地提出了“免疫网络学说”。1957年,Burnet和 Talmage 完善了“克隆选择学说”(Clonal Selection Theory),初步奠定了现代免疫区分“自己”与“非己”的理论基础。1959年,抗体的四肽链结构得到阐明。20世纪60年代后期,学者们逐步证实T细胞和B细胞分别负责细胞免疫和体液免疫,两者之间有协同作用,并证明T细胞和B细胞各自存在不同的亚群。20世纪70年代,自然杀伤细胞被发现。1975年,Kohler和 Cesar Milstein发明的单克隆抗体技术在医学和生物学领域影响深远,同时,也进一步证实了“克隆选择学说”。

3. 现代免疫学时期

20世纪中后期进入现代免疫学时期。由于分子生物学的兴起推动了免疫学的快速发展,所以人们对免疫应答的认识已深入到分子和基因水平。1978年,日本分子生物学家 Susumu Tonegawa 揭示了抗体多样性的机制。1984年,Mark Davis和 Chien Saito 等成功克隆了T细胞抗原受体的基因。同时,学者们还逐步阐明了免疫识别及免疫细胞相互作用的分子基础与机制,以及免疫细胞发育、分

化、活化与信号转导的机制等。如 Doherty 和 Zinkernagel 发现并明确了 T 细胞识别抗原有 MHC 限制性; Steinman 发现并证实树突状细胞在启动适应性免疫中的关键作用; Beutler 和 Hoffman 揭示了固有免疫重要受体(Toll 样受体)与功能等。细胞因子及其受体的研究以及免疫学方法在疾病诊断、防治等方面的应用研究也取得很大进展。

众多学者为免疫学的发展作出了重要贡献,迄今,已有 20 位科学家共 15 次因免疫学理论研究或相关应用研究成果卓著而获得诺贝尔奖。

(史宝强 龚玉华)

第三节 细胞因子

细胞因子(Cytokine, CK)是指多种细胞受免疫原、丝裂原等刺激所合成分泌的,通过与细胞表面受体结合而发挥多种生物学效应的一类小分子蛋白质,是机体内细胞间信号传递的重要介质。本节简要介绍与免疫应答及其调节密切相关的细胞因子。

一、细胞因子的分类

1. 白细胞介素

“白细胞介素”(Interleukin, IL)最初是指由白细胞产生并能介导白细胞之间相互作用的细胞因子。虽然后来发现其来源和作用不局限于白细胞,但这一名称仍被沿用。目前,已报道的白细胞介素有 30 余种(IL-1~IL-35)。常见白细胞介素的种类和主要功能见表 1-1。

表 1-1 常见白细胞介素的种类和主要功能

名称	主要产生细胞	主要功能
IL-1	单核/巨噬细胞、树突状细胞、内皮细胞	参与 T 细胞、NK 细胞和巨噬细胞的活化,诱导产生急性期反应蛋白和发热
IL-2	活化 T 细胞(主要是 Th1 细胞)	刺激 T 细胞生长和分化,激活 NK 细胞和巨噬细胞,促进 CTL 功能
IL-4	Th2 细胞、嗜碱性粒细胞、NKT 细胞	刺激 B 细胞增殖,参与 Th2 细胞分化,促进嗜碱性粒细胞和肥大细胞发育,促进 IgE 生成
IL-6	单核/巨噬细胞、Th2 细胞、内皮细胞、成纤维细胞	刺激 T 细胞、B 细胞生长和分化,促进 CTL 功能,诱导产生急性期反应蛋白
IL-7	骨髓和胸腺的基质细胞	参与早期造血,支持 B 细胞、T 细胞、NK 细胞存活和发育
IL-9	T 细胞	刺激活化 T 细胞生长,促进肥大细胞增殖,刺激造血
IL-10	Th2 细胞、单核细胞,肥大细胞	抑制活化的单核细胞产生细胞因子,抑制 Th1 细胞因子的产生,促进 B 细胞增殖
IL-12	树突状细胞、巨噬细胞、B 细胞	激活 NK 细胞,诱导 Th1 细胞分化
IL-13	T 细胞(主要是 Th2 细胞)	激活 B 细胞的生长和分化,促进 IgE 生成,抑制 Th1 细胞的活性,抑制巨噬细胞产生炎性细胞因子
IL-15	单核/巨噬细胞、树突状细胞、基质细胞	刺激 T 细胞生长,促进 NK 细胞分化
IL-17	Th17	诱导多种细胞产生炎性细胞因子、趋化因子和 G-CSF、GM-CSF 产生

2. 干扰素

“干扰素”(Interferon, IFN)是最先发现的细胞因子,因具有干扰病毒感染和复制的作用而得名。按来源和理化性质不同,可将干扰素分为 I 型干扰素和 II 型干扰素。

(1) I 型干扰素。I 型干扰素主要包括 $\text{IFN}-\alpha$ 和 $\text{IFN}-\beta$ 。 $\text{IFN}-\alpha$ 主要由浆细胞样树突状细胞、淋巴细胞、单核/巨噬细胞产生,有 13 个亚型; $\text{IFN}-\beta$ 主要由成纤维细胞产生。I 型干扰素的主要作用是抑制病毒复制,并可通过活化 NK 细胞,促进 $\text{IL}-12$ 的分泌和刺激 Th1 细胞的产生、诱导靶细胞(如病毒感染细胞等) MHC I 类分子的表达,增强抗病毒活性;同时,可抑制多种细胞增殖,发挥抗肿瘤效应。

(2) II 型干扰素。II 型干扰素即 $\text{IFN}-\gamma$,主要由活化 T 细胞和 NK 细胞产生,主要作用为激活巨噬细胞,增强多种细胞 MHC 分子的表达,促进 Th1 细胞分化及白细胞、内皮细胞表达粘附分子,参与炎症反应,亦具有抗病毒、抗肿瘤效应,但其免疫调节作用更强。

3. 肿瘤坏死因子超家族

“肿瘤坏死因子”(Tumor Necrosis Factor, TNF)因最初发现其能引起肿瘤的出血坏死而得名。肿瘤坏死因子分为 $\text{INF}-\alpha$ 和 $\text{INF}-\beta$ 。

(1) $\text{TNF}-\alpha$ 。 $\text{INF}-\alpha$ 主要由单核/巨噬细胞产生,此外,激活的 T 细胞、NK 细胞、肥大细胞等也可产生。

(2) $\text{INF}-\beta$ 。 $\text{INF}-\beta$ 又称“淋巴毒素”(Lymphotoxin, LT),主要由抗原激活的 T 细胞、NK 细胞等产生。肿瘤坏死因子超家族目前至少有 19 个成员,它们具有调节免疫应答、杀伤靶细胞、诱导细胞凋亡和介导炎症反应等重要作用。

4. 集落刺激因子

集落刺激因子(Colony Stimulating Factor, CSF)是一组能够刺激多能造血干细胞及不同发育分化阶段的造血祖细胞增殖分化,并在半固体培养基中形成相应细胞集落的细胞因子。包括巨噬细胞集落刺激因子(Macrophage-CSF, M-CSF)、粒细胞集落刺激因子(Granulocyte-CSF, G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子

(GM-CSF)及干细胞因子(Stem Cell Factor, SCF)、红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)、多能集落刺激因子(Multi-CSF, IL-3)等, 具体见表 1-2。

表 1-2 集落刺激因子的来源和主要功能

名称	主要来源	主要功能
IL-3	T 细胞	刺激骨髓造血干细胞发育分化, 参与早期造血
IL-5	Th2/肥大细胞	参与 B 细胞分化和嗜酸性粒细胞的生成, 促进 IgA 的生成
GM-CSF	巨噬细胞、T 细胞	刺激髓样单核细胞特别是树突状细胞的生长和分化, 激活巨噬细胞
G-CSF	成纤维细胞、单核/巨噬细胞、骨髓基质细胞	刺激中性粒细胞的发育和分化, 激活中性粒细胞
M-CSF	单核/吞噬细胞、内皮细胞、T 细胞、成纤维细胞	刺激骨髓单核细胞前体细胞的分化成熟, 激活单核/巨噬细胞
SCF	基质细胞、成纤维细胞、内皮细胞、胚胎组织细胞	促进造血干细胞和祖细胞分化, 促进肥大细胞存活、增殖和分化
EPO	肝、肾、平滑肌细胞	刺激红细胞前体细胞的分化成熟

5. 趋化因子家族

趋化因子(Chemokine)是一类结构相似、对免疫细胞具有趋化作用的细胞因子。目前已发现的趋化因子有几十种, 分子质量为 8~10kDa。此家族蛋白质氨基酸的序列多样, 有较大同源性, 它们在氨基端均含有特征性半胱氨酸。根据半胱氨酸的排列方式, 可将趋化因子分为 4 个亚家族。

(1)CXC 亚家族。CXC 亚家族近氨基端有 2 个半胱氨酸按 Cys-X-Cys(半胱氨酸—任意一个氨基酸—半胱氨酸)方式排列, 属 α 亚家族, 如 IL-8, 可趋化多形核白细胞到达急性炎症部位。

(2)CC 亚家族。CC 亚家族近氨基端以 Cys-Cys 方式排列, 属 β 亚家族, 如单核细胞趋化蛋白-1(Monocyte Chemotactic