

借



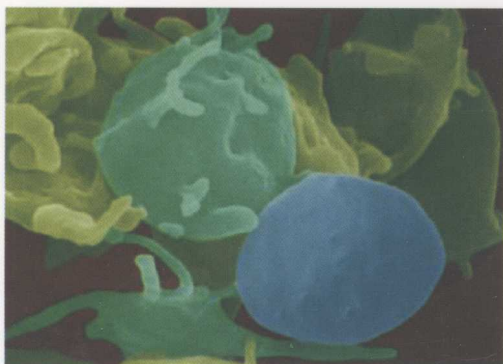
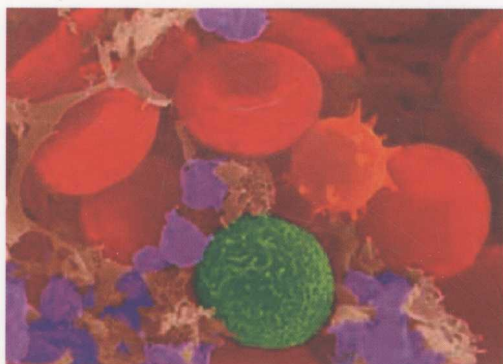
国家医学教育发展中心组织编写

临◆床◆医◆学
关键技术丛书

临床输血与免疫

Linchuang Shuxue Yu Mianyi

主编 王全立
罗卫东
穆士杰



第四军医大学出版社

临床医学关键技术丛书

2004年12月第1版 2004年12月第1次印刷

ISBN 7-5461-1111-1

（本书封面贴有防伪标签，无标签者即为盗版，请读者注意）

临床输血与免疫

主 编 王全立 罗卫东 穆士杰

编 委 (按姓氏笔画为序)

王 洁 王晓伟 冯学胜 刘 佳

许金波 安群星 孙嗣梅 陆 颖

陈 蕤 邵春燕 张献清 卓海龙

徐丽娟 崔 健

第四军医大学出版社·西安

图书在版编目(CIP)数据

临床输血与免疫/王全立,罗卫东,穆士杰主编. —西安:第四军医大学出版社,2007.4
临床医学关键技术丛书

ISBN 978 - 7 - 81086 - 334 - 6

I . 临… II . ①王…②罗…③穆… III . 输血;临床医学 - 免疫学 IV . R457.1;R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 050638 号

临床输血与免疫

主 编 王全立 罗卫东 穆士杰

责任编辑 土丽艳 王山青

出版发行 第四军医大学出版社

地 址 西安市长乐西路 17 号(邮编:710032)

电 话 029 - 84776765

传 真 029 - 84776764

网 址 <http://press.fmmu.sn.cn>

印 刷 咸阳新丽彩印务有限公司

版 次 2007 年 4 月第 1 版 2007 年 4 月第 1 次印刷

开 本 787 × 1092 1/16

印 张 14

字 数 290 千字

书 号 ISBN 978 - 7 - 81086 - 334 - 6/R·265

定 价 36.00 元

(版权所有 盗版必究)

临床医学关键技术丛书编委会

顾 问 吴阶平 裘法祖 张金哲 陈灏珠

主 委 王 镭(国家医学教育发展中心主任)

副主委 刘德培(中国工程院院士)

郝锡山(中国工程院院士)

陈可冀(中国科学院院士)

邱蔚六(中国工程院院士)

李春岩(中国工程院院士)

郭应禄(中国工程院院士)

高润林(中国工程院院士)

金 铮(中华医学会医学教育分会主委)



序



1628年,英国医生哈维(William Harvey)首次发表了他伟大的著作——《心血运动论》,系统阐述了血液循环理论,为现代输血医学奠定了基础。历经三个多世纪,经过一代又一代临床医生和科学家的不懈努力,临床输血及其管理不断完善,业已成为救治病人的重要手段之一。为强化临床输血管理和宣传临床输血免疫学知识,由我院附属医院王全立教授等编著的《临床输血与免疫》一书出版面世。

生命科学不仅要探索错综复杂和深奥难测的生命现象,还要弄清生命科学各领域间的内在联系。就临床输血而言,涉及诸多免疫学的问题。为此,《临床输血与免疫》详细介绍输血与机体免疫系统疾病的关系、免疫性输血不良反应及其预防和治疗、与输血和血液系统关系密切疾病的诊断和治疗,以及保证输血安全的主要措施等,同时还介绍了输血蛋白质组学新知识。

该书比较全面地反映了本领域中最新研究成果和进展,集知识性、科学性、实用性于一体,内容丰富,信息量大,是各级血站、医院输血科工作人员、医学院校本科生和研究生的教学参考书,也可作为从事输血医学研究人员的参考书,是一本很值得向读者推荐的专著。

愿此书的出版,为提高临床输血的救治水平和加强临床输血的安全性发挥积极的作用。是为序!

军事医学科学院院长 孙建中

2007年元月

前言

在生命科学的浩瀚海洋中,免疫学早已崭露头角并逐渐渗透到其他相关学科之中。输血医学的发展离不开免疫学,二者的结合产生了免疫血液学和输血免疫学。

人们逐步认识到输血传播肝炎和艾滋病等的严重性和危害性,对血液和输血安全性的要求也越来越高,由此推动了输血医学的发展,并有多部专著问世,如《基础输血学》、《临床输血学》、《输血技术学》、《输血管理学》、《免疫血液学》、《血型学》、《血液制品学》等,但尚无与临床输血免疫相关的专著出版。为此,我们应临床医学关键技术丛书编委会之约,组织军事医学科学院附属医院和第四军医大学第一附属医院工作在临床输血第一线的人员编写了这本《临床输血与免疫》。

本书共分8章,比较系统深入地介绍了与临床输血密切相关的免疫学基础理论与新技术,内容涉及输血相关的免疫调节,输血与感染、肿瘤的复发和转移、移植及相关疾病等的关系,免疫性输血的不良反应,白细胞去除、血液辐照、病原体灭活、核酸检测等输血医学新技术。书中还介绍了输血蛋白质组学这一新的学科分支,供从事输血医学临床和研究的人员参考。

非常感谢第四军医大学王山青教授对书稿认真细致的校改和王文武同志为本书的出版所作的贡献。军事医学科学院孙建中院长在百忙之中为本书作序,在此表示诚挚的谢意。

受作者知识水平和经验的限制,本书错误之处在所难免,恳请广大读者批评指正。

编者

2007年元月

目 录

第1章 绪 论	/1
第1节 血液成分的抗原性	/1
第2节 输血诱导的免疫应答	/2
第3节 输血不良反应和相关疾病的免疫学基础	/3
第4节 输血与感染	/10
第5节 输血与肿瘤复发和转移	/14
第6节 输血与移植	/16
第7节 输血相关疾病	/18
第8节 输血反应的防治	/18
第2章 输血与免疫调节	/19
第1节 输血相关免疫调节研究的历史	/19
第2节 输血引起的机体免疫学改变	/20
第3节 输血相关免疫调节的机制	/21
第4节 输血相关免疫调节的临床表现及应用	/27
第5节 输血相关免疫调节改变的预防	/32
附录 输血相关微嵌合体	/37
第3章 免疫性输血不良反应	/43
第1节 概述	/43
第2节 输血相关性移植物抗宿主病	/50
第3节 输血相关急性肺损伤	/56
第4节 血小板输注无效	/59
附录 英国血液学标准委员会推荐的血小板输注指征	/68
第4章 输血与感染	/72
第1节 输血传播疾病	/72
第2节 血液的细菌污染	/97
第3节 输血与术后感染	/100

第5章 输血与肿瘤复发和转移	/105
第1节 肿瘤与贫血	/105
第2节 输血与肿瘤复发和转移的关系	/106
第3节 输血引发肿瘤转移和复发的机制	/107
第4节 肿瘤患者的输血	/110
第6章 输血与移植	/121
第1节 输血与器官移植	/121
第2节 造血干细胞移植与输血	/130
第7章 输血相关疾病	/141
第1节 自身免疫性溶血性贫血	/141
第2节 新生儿溶血病	/153
第3节 特发性血小板减少性紫癜	/167
第4节 输血后紫癜	/175
第8章 输血医学新技术	/179
第1节 白细胞的去除	/179
第2节 血液辐照	/185
第3节 病原体灭活	/190
第4节 核酸检测	/199
第9章 输血蛋白质组学	/207

第1章 绪 论

输血医学的发展离不开免疫学。首先,血液中的多种成分是免疫活性物质,如免疫细胞,包括造血干细胞、淋巴细胞、单核-巨噬细胞、树突状细胞、粒细胞、肥大细胞、红细胞和血小板等;免疫分子,包括免疫球蛋白、补体、细胞因子、粘附分子等。上述免疫活性物质通过血液循环到达靶器官和免疫应答部位。其次,临床输血实质上就是一个同种异体移植的过程,属于组织与器官移植的范畴,其所出现的过程及问题涉及免疫应答、超敏反应、自身免疫、免疫耐受和移植免疫等领域。如血浆输注偶尔会引起 I 型超敏反应;ABO 和 HLA 型别不相合输血的溶血反应、新生儿溶血病 (Hemolytic disease of the newborn, HDN)、自身免疫性溶血性贫血 (autoimmune hemolytic anemia, AIHA)、特发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)、输血后紫癜 (post-transfusion thrombocytopenic purpura, PTP) 等属于 II 型超敏反应;输血相关移植物抗宿主病 (transfusion associated graft versus host disease, TA-GVHD)、输血相关急性肺损伤 (transfusion associated lung injury, TRALI) 属于移植免疫学的范畴。另外,同种异体抗体的存在还会造成血小板输注无效 (platelet transfusion refractory, PTR)。输血的免疫调节效应 (transfusion associated immunomodulation, TRIM) 与移植免疫抑制,生殖免疫,肿瘤的生长、复发和转移,术后细菌感染率升高和巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV)、人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 等病毒感染的活化等均有关系。临床输血免疫学是研究输血对免疫系统的影响和输血反应、输血相关疾病与免疫学关系的科学。以下简要介绍临床输血免疫学的研究内容和与其相关的免疫学基础。

第1节 血液成分的抗原性

来自同一物种而基因型不同的个体的抗原性物质称之为同种异型抗原,血液成分即属于此类,并且呈现多态性。血液成分中的抗原包括组织相容性抗原(人类白细胞抗原:human leucocyte antigen, HLA)、组织特异性抗原、分化抗原(分化群:cluster of differentiation, CD)、血型抗原(多为膜表面糖蛋白)等(表 1-1)。输血过程中产生的免疫应答通常由同种抗原所诱导,其性质与强度受制于供受者之间的同种抗原的相容性高低。另外,在输血、骨髓与干细胞移植过程中的组织不相容性是双向的,可以是移植物抗宿主,如免疫功能低下者输入了含有活性 T 淋巴细胞的全血或血液成分引起的 TA-GVHD;也可以是宿主抗移植物,如受者体内存在的某些抗供者血液成分的抗体而诱发的 TRALI。因为血型抗原部分在免疫血液学和血型学专著中都有详细阐述,所以本书不再赘述。

表 1-1 血液成分中的抗原

血液成分	抗原					
	HLA - I	HLA - II	CD 分子	组织特异性抗原	血型抗原	受体 - 配基蛋白
红细胞	-	-	-	-	ABO, Rh, Kell 等	CR1
血小板	+	-	CD51、CD61、CD62p	HPA1 - 10	+	FcγRII、FcεRII、PAR4、PPAR - γ
粒细胞	+	-	CD16、CD11b、	HGA - HH	+	CR1、CR3、FcR
单核细胞	+	+	CD11b	HMA - 1 HMA - 2	+	CR3、FcR、CKR、PRR
T 淋巴细胞	+	+(活化后)	CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、CD25、CD28、CD38、CD40L、CD44、CD45、CD56、CD94	-	+	TCR、CR1、CXCR3
B 淋巴细胞	+	++	CD19、CD20、CD21、CD35、CD23、CD40、CD45、CD80、CD86	-	-	BCR、CKR、CR1、CR2、FcR、丝裂原受体
DC	+	++	CD1a、CD4、CD40、CD44、CD58、CD80、CD86	-	-	FcR、IgE、B7 - 1、B7 - 2、ICAM - 3
NK 细胞			CD2、CD3、CD8、CD11b、CD38、CD16、CD56、CD57	-	-	Fc(R III、KAR、KIR、CR3、IL - 2R、CXCR3
干细胞	-	+	CD34、CD35、CD38、CD45、CD117	-	-	-
血浆蛋白	±	-	-	-	-	+

CR: 补体受体 (complement receptor); FcR: 抗体 Fc 段受体 (fragment of crystalline receptor); HPA: 人类血小板抗原 (human platelet antigen); PAR: 蛋白酶体激活受体 (protease - activated receptors); PPAR: 过氧化物酶增殖体激活受体 (Peroxisome Proliferator - Activated Receptors); HGA: 人类粒细胞抗原 (human granulocyte antigen); HMA: 人类单核细胞抗原 (human monocyte antigen); CKR: 细胞因子受体 (cytokine receptor); PRR: 模式识别受体 (patter - recognition receptor); TCR: T 细胞受体 (T cell receptor); Chemotaxis Cytokine recertor: 趋化性细胞因子受体; BCR: B 细胞受体 (B cell receptor); ICAM: 细胞间粘附分子 (intercellular adhesion molecule); KAR: 杀伤细胞激活受体 (killer activatory receptor); KIR: 杀伤细胞抑制受体 (killer inhibitory receptor); IL: 白细胞介素 (interleukin)

第 2 节 输血诱导的免疫应答

免疫应答是指机体免疫系统接受抗原刺激后,淋巴细胞特异性识别抗原,发生活化、增殖、分化或失活、凋亡,进而发挥生物学效应的全过程。根据抗原的质和量、机体的免疫功能

状态和反应性, 可以产生免疫防御和免疫耐受的正应答或生理性免疫应答, 也可以产生免疫损伤、超敏反应、免疫抑制、自身免疫等负应答或病理性免疫应答。输血诱导的免疫应答多属于病理性的, 如发热性非溶血性输血反应 (febrile non-hemolytic transfusion reaction, FNHTR)、TA-GVHD、移植物抗白血病 (graft versus leukemia, GVL)、TRALI、PTR、TRIM 等, 而且多与输入的白细胞有关 (表 1-2)。本书的第 2 章详细讨论了输血与免疫调节的相关内容, 其中具有重要临床意义的是输血相关免疫抑制, 包括克隆失活 (anergy)、克隆缺失 (delete)、Th1/Th2 失衡、抑制性 T 细胞、抗独特型网络等外周免疫耐受的机制。

表 1-2 白细胞引起的不良后果

不良后果	相关细胞	白细胞阈值
FNHTR	粒细胞	2.5×10^8
HLA 免疫:		
初次	T、B 淋巴细胞, 单核细胞, 粒细胞	$(1 \sim 5) \times 10^6$
再次	T、B 淋巴细胞, 单核细胞, 粒细胞, 血小板	1×10^2
TA-GVHD	T 淋巴细胞	$> 1 \times 10^4$
GVL	T 淋巴细胞	不确定
传播病毒:		
CMV	粒细胞, 单核细胞, T、B 淋巴细胞	$10^6 \sim 10^7$
EBV	T 淋巴细胞	不确定
HTLV-1, 2	T 淋巴细胞	不确定
免疫抑制:		
移植、习惯性流产、HIV 感染者、术后感染、肿瘤复发和转移	细胞表面表达的和可溶性的同种异体抗原	$1 \times 10^9/U$
血液保存:		
功能与寿命降低、红细胞和血小板浓缩、抗细菌作用	粒细胞	$1 \times 10^7/U$

第 3 节 输血不良反应和相关疾病的免疫学基础

免疫性输血不良反应和相关疾病多属于超敏反应, 尤其是 I、II 型超敏反应。如输血后可发生 I 型超敏反应; 溶血反应、AIHA、ITP 等属于 II 型超敏反应。下面对超敏反应作一简单介绍, 重点介绍 I、II 型超敏反应和补体系统。

一、超敏反应

超敏反应 (hypersensitivity reaction) 是机体对某些抗原初次应答后, 再接受相同抗原刺激时, 发生的一种以机体生理功能紊乱或组织细胞损伤为主的特异性免疫应答——变态反应 (allergy) 或过敏反应 (anaphylaxis)。

根据超敏反应发生的机制和临床特点可分为四种类型, 即: I 型, 速发型超敏反应; II 型, 细胞毒型或细胞溶解型超敏反应; III 型, 免疫复合物型超敏反应; IV 型, 迟发型超敏反

应。各型超敏反应的特点见表 1-3。

表 1-3 各型超敏反应的特点

分型	抗原类型	参与成分	效应机制	免疫损伤类型	临床疾病
I型	可溶性抗原	IgE 或 IgG4、肥大细胞、嗜碱性粒细胞	IgE 吸附于肥大细胞或嗜碱性细胞表面;过敏原与细胞表面 IgE 结合;脱颗粒释放活性物质;作用于效应器官	过敏反应	过敏性休克、哮喘 过敏性鼻炎、荨麻疹 食物过敏
II型	细胞或基质相关抗原细胞表面受体	IgG 或 IgM、补体、巨噬细胞、NK 细胞	抗体与细胞表面抗原结合,或 Ag-Ab 复合物吸附于细胞表面;补体参与引起细胞溶解或损伤;巨噬细胞吞噬杀伤靶细胞;NK 细胞通过 ADCC 效应杀伤靶细胞	抗体介导的细胞毒反应	药物过敏 慢性荨麻疹 血型抗体溶血反应 药物溶血反应 AIHA、ITP、HDN 新生儿白细胞缺乏症 新生儿血小板减少症 链球菌感染后肾小球肾炎
III型	可溶性抗原	IgG、IgM 或 IgA、补体、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、血小板	中等大小的 IC 沉积于血管壁、基底膜或其它组织间隙;激活补体,吸引中性粒细胞,释放溶酶体酶,引起炎症反应;血小板凝聚,微血栓形成,从而导致局部缺血、瘀血和出血	免疫复合物反应	Arthus 反应 血清病 免疫复合物性肾小球肾炎
IV型	可溶性抗原细胞相关抗原	T 细胞: Th1 Th2 CTL	抗原使 T 细胞致敏,致敏 T 细胞再次与抗原物质相遇直接杀伤靶细胞或产生各种淋巴因子,引起炎症反应	细胞介导的细胞毒反应	I 期梅毒 实验性变态反应脑脊髓炎 皮肤嗜碱性粒细胞超敏反应 慢性过敏性鼻炎 接触性皮炎 桥本甲状腺炎 肉芽肿

(一) I 型超敏反应

1. 概念 I 型超敏反应是特异性 IgE 介导的由肥大细胞、嗜碱性粒细胞等释放大量过敏介质而造成的一组临床症候群。

2. 发病机制

(1) 参与 I 型超敏反应的主要成分

1) 变应原——过敏原: 是能够选择性地激发 CD4⁺Th2 细胞及 B 细胞, 诱导产生特异性 IgE 抗体应答, 引起变态反应的抗原物质。天然变应原大多为分子量较小(10 000 ~ 20 000)的可溶性蛋白质抗原。某些药物或化学物质与组织蛋白结合获得抗原性也可以成为变应

原,如青霉素类药物。变应原多由呼吸道或消化道进入机体,诱发过敏性应答的剂量极小,如花粉、屋尘、动物皮屑或羽毛、真菌及其孢子、食物、药物(青霉素、磺胺)等等。

2)IgE 分子及其 Fc 受体:变应原作用于 CD4⁺T 细胞,后者活化后表达 IL-4R,刺激 Th2 分泌 IL-4,作用于 B 细胞转化成浆细胞,分泌 IgE 分子。IgE 分子量较大(173 000),与 IgG、IgM 和 IgA 相比,在血清中的半衰期最短(< 2.5d)。它无须与抗原形成免疫复合物就能与肥大细胞、嗜碱性和嗜酸性粒细胞表面的 IgE 高亲和力受体 (FcεRI) 结合,使其处于致敏状态。FcεRI 高亲和力受体表达于肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面,通常嗜酸性粒细胞表面不表达。FcεRII 低亲和力受体仅为 FcεRI 的 1%,表达范围较广,除 B 细胞、肥大细胞、嗜碱性和嗜酸性粒细胞外,还有巨噬细胞、NK 细胞、树突细胞和血小板等。

3) 细胞及释放的介质:参与 I 型超敏反应的细胞主要为肥大细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞。肥大细胞又可划分为位于皮下小血管周围的结缔组织中的结缔组织肥大细胞和位于黏膜下层的黏膜肥大细胞两类。两者均表达 Fcε 受体,主要区别在于结缔组织肥大细胞是非 T 细胞依赖性的,胞质内无 IgE 分子。嗜碱性粒细胞主要分布于外周血中,占白细胞总数的 0.2%~2%,表面有 FcεR,受刺激时可释放各种生物活性物质,除引起血管反应外还可损伤组织。嗜酸性粒细胞主要分布于呼吸道、消化道和泌尿生殖道黏膜组织中。嗜酸性粒细胞被一些细胞因子作用后可表达高亲和性 FcεRI,并使 CRI 和 FcγR 表达增加,可使其脱颗粒临界域降低,释放生物活性介质。其中,一类是具有毒性作用的颗粒蛋白及酶类物质,可杀伤寄生虫和病原微生物;另一类介质与肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放的脂类介质类似。效应细胞释放的过敏介质及其生物学活性作用列于表 1-4 中。

表 1-4 效应细胞释放的过敏介质

分类	介质	生物学活性
颗粒内预先形成储备的介质	组胺	引起即刻相反应的主要介质,使小静脉、毛细血管扩张;刺激支气管、胃肠道、子宫和膀胱平滑肌收缩;腺体分泌增加。作用短暂,可被组胺酶破坏
	激肽释放酶	促使激肽原转化为具有生物活性的激肽,其中缓激肽的主要作用是刺激平滑肌收缩使支气管痉挛;使毛细血管扩张,通透性增加;吸引嗜酸、嗜中性粒细胞等向局部趋化
细胞内新合成的介质	白三烯(LT)	由 LTC ₄ 、LTD ₄ 、LTE ₄ 混合组成,是引起迟发相反应的主要介质,促使支气管平滑肌强烈收缩、毛细血管通透性增加、黏膜腺体分泌增加
	前列腺素 D ₂ (PG D ₂)	促使支气管平滑肌收缩,使血管扩张、通透性增加
	血小板活化因子(PAF)	凝集和活化血小板,使之释放组胺、5-羟色胺等血管活性物质,增强和扩大 I 型超敏反应
	细胞因子	IL-4、13 扩大 CD4 ⁺ Th2 细胞应答和促进 B 细胞发生 IgE 类别转换;IL-3、5 和 GM-CSF 可促进嗜酸性粒细胞生成和活化

(2)发病过程: I 型超敏反应的发病过程分为致敏和发敏两个阶段。首先是变应原刺激 CD4⁺T 细胞,后者活化后表达 IL-4R,刺激 Th2 分泌 IL-4,作用于 B 细胞转化成浆细胞,

分泌 IgE 分子。IgE 分子结合于肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面,此为致敏阶段。当变应原进入体内时,与肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面的 IgE 分子结合形成桥联反应,细胞内 Ca^{2+} 外漏,细胞脱颗粒,介质释放,产生平滑肌收缩、腺体分泌增加、血管扩张,通透性增加等生物学效应。此为发敏阶段。

3. 临床表现 局部血管扩张,血管通透性增高,器官平滑肌收缩,腺体分泌增强。出现和消退快,只出现功能紊乱性疾病,不出现严重组织细胞损伤;有明显的个体差异和遗传背景。

(1)个体差异:①黏膜 S IgA 缺乏者,伴有蛋白水解酶缺乏。不能被水解的大分子蛋白质充当强的致敏原。②胆碱能神经兴奋性增高或乙酰胆碱酶(AchE)缺乏者,导致 Ach 水平升高且对 Ach 敏感性增强,诱发平滑肌收缩及支气管痉挛,引起呼吸困难和哮喘。③过敏体质者易产生 IgE,接受过敏原刺激后易产生大量的 IgE。

(2)IgE 介导的变态反应的三种类型

1)急性变态反应:为接触变应原几分钟之内。变应原激活致敏的肥大细胞,使其迅速脱颗粒,引发血管平滑肌扩张,黏膜腺体分泌。

2)延迟相变态反应:为急性变态反应之后的几个小时。由合成的新的炎症介质(PGD₂、LT 等)介导炎症细胞的继续浸润。

3)慢性变态反应:即为变应原长期反复刺激的结果。病变部位有各种白细胞浸润,并伴有深层组织累积性实质性改变。

(3)常见 I 型过敏反应

1)过敏性休克:包括药物型和血清型。在青霉素类药物或 TAT、白喉抗毒素、狂犬病抗毒素等变应原引发下,效应细胞分泌的生物活性介质使外周毛细血管通透性增加,回心血量减少,导致休克。

2)皮肤超敏反应:主要表现为荨麻疹,即局部皮肤肿胀。

3)消化道超敏反应:如食物过敏引起腹痛、呕吐、腹泻等症状。

4)呼吸道超敏反应:主要表现为哮喘、过敏性鼻炎等。

4. 治疗

(1)避免接触过敏原。

(2)药物治疗。

1)降低介质释放的药物:包括稳定细胞膜的色苷酸二钠、糖皮质激素;促进 cAMP 合成的儿茶酚胺类、前列腺素类;抑制 cAMP 分解的氨茶碱、甲基黄嘌呤。

2)介质拮抗药物:包括竞争组胺受体如氯苯那敏(扑尔敏)、苯海拉明;拮抗缓激肽如阿司匹林(乙酰水杨酸)。

3)改善器官反应性的药物:如肾上腺素,麻黄碱,可解除支气管平滑肌痉挛;葡萄糖酸钙、氯化钙、维生素 C,可解痉,降低毛细血管通透性和减轻皮肤与黏膜的炎症反应。

(3)免疫治疗

1)变应原免疫疗法:即脱敏治疗:短期内使用变应原,少量多次注入变应原,消耗 IgE,第二次再大量注入变应原。

2)减敏治疗:合成类似的变应原多肽,长期少量注入,使机体产生循环抗体 IgG,阻断 I

型超敏反应的发生。

(二) II 型超敏反应

II 型超敏反应是由 IgG 或 IgM 类抗体与宿主体内的细胞或者组织抗原结合后,在补体、吞噬细胞和 NK 细胞参与作用下,引起的以细胞溶解或组织损伤为主的病理性免疫反应。

1. 发病机制

(1) 靶细胞及其表面抗原:①机体细胞表面固有的抗原成分——同种异型抗原,如 ABO 血型抗原、Rh 抗原。②感染和理化因素导致的改变的自身抗原。③吸附在组织细胞上的外来抗原或半抗原,如某些药物及药物代谢的中间产物。

(2) 抗体、补体和效应细胞的作用:抗体以 IgG 为主,部分为 IgM。按其所针对的抗原分为自身抗体、抗同种异型抗体及抗药物抗体。抗体能与相应细胞或组织上的抗原直接作用,在补体、巨噬细胞及 NK 细胞的参与下引起以损伤为主的病理性免疫反应(图 1-1)。

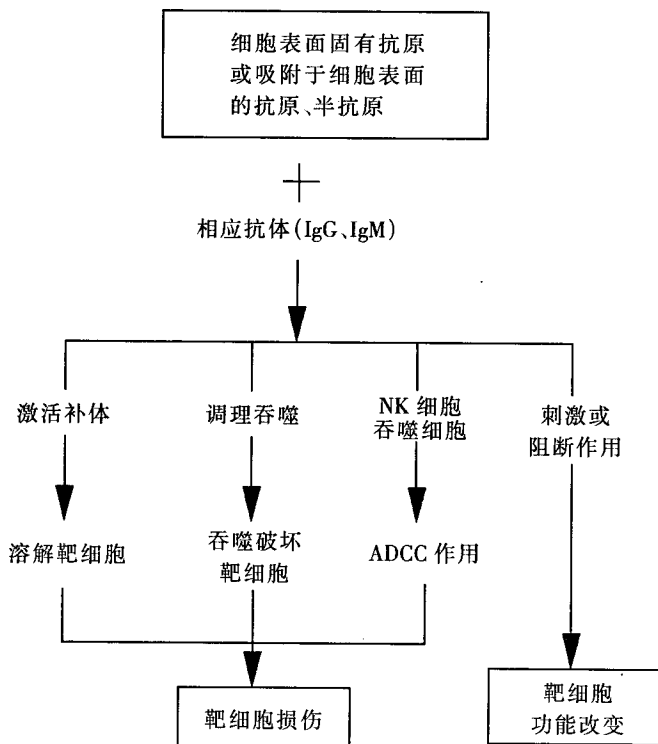


图 1-1 II 型超敏反应的发生机制

2. 临床表现

(1) 抗同种异型抗体介导的细胞毒反应

1) 输血反应: 抗体针对红细胞膜抗原引起的溶血反应。针对 ABO 血型抗原的抗体多为 IgM 型; 针对 Rh 血型抗原的抗体多为 IgG 型。

2) 新生儿溶血病: 为母-婴血型不合所致, 将在第 7 章第 2 节中作详细介绍。

3) 新生儿白细胞缺乏症与新生儿血小板减少症: 母体产生了针对父亲白细胞或血小板抗原的抗体, 均为 IgG 型抗体, 通过激活补体或 ADCC 作用造成病理损伤。

(2) 抗药物抗体介导的细胞毒反应

1) 半抗原粘附型: 药物分子的分子量不大, 以半抗原形式和红细胞膜粘附结合后形成完全抗原, 诱导产生溶血反应, 如青霉素、非那西丁、异烟肼等引起的溶血反应。

2) 免疫复合物吸附型: 药物与其相应抗体结合形成免疫复合物吸附于红细胞表面, 激活补体后发生溶血反应。使用奎尼丁后可以发生此类超敏反应。

3) 补体转运型: 免疫复合物激活补体, 补体 C3b 片段吸附于红细胞表面, 使红细胞被吞噬或发生溶血。

4) 自身免疫损伤型: 药物表面具有与红细胞膜上某些自身抗原相同或类似的抗原决定簇, 可激活抗自身红细胞膜抗原的自身抗体, 导致药物性溶血。

(3) 自身抗体介导的细胞毒反应

1) 自身免疫性溶血性贫血: 由改变性质的自身抗原所引起, 可以是特发性的, 也可与病毒感染有关。

2) 链球菌感染后肾小球肾炎: 链球菌感染使肾小球基底膜结构发生改变, 刺激机体产生抗肾小球基底膜抗体。抗原-抗体复合物激活补体, 形成 C5b、C6、C7、C8 和 C9 攻膜复合物, 并吸引中性粒细胞, 释放溶酶体酶, 导致肾小球基底膜的炎性损伤。

3) 特发性血小板减少性紫癜: 急性患者多见于儿童, 多有明显的感染史(如风疹等), 其血细胞的破坏往往由于免疫复合物的粘附所致; 慢性患者, 由抗血细胞的自身抗体造成, 且多伴有系统性红斑狼疮、白血病、骨髓瘤等疾病。

二、补体系统

补体系统(complement system)是由存在于人或脊椎动物血清与组织液中的一组可溶性蛋白及存在于血细胞与其他细胞表面的一组膜结合蛋白和补体受体所组成。补体是天然免疫的重要组成部分, 在机体的免疫系统中担负抗感染和免疫调节作用, 并参与免疫病理反应。

1. 组成 补体系统由三部分组成, 即固有成分、补体调节蛋白和受体(表 1-5)。

2. 功能 归纳起来, 补体具有五大功能或生物学作用(表 1-6)。

表 1-5 补体系统的组成成分

分 类	成 分	功 能
固有成分	C1 ~ C9, B, D, P 因子, MBL, 丝氨酸蛋白酶	参与补体活化
补体调节蛋白	备解素、C1 抑制物、I 因子, H、I、S 蛋白和血清羧肽酶等; MCP, DAF, HRP	以可溶性或膜结合形式调节补体活性
受 体	CR1 ~ 5, C3aR, C2aR, C4aR、H 因子受体	介导补体活性片段或调节蛋白生物学效应

MBL: 甘露聚糖结合凝集素(mannan-binding lectin); MCP: 膜辅因子蛋白(membrane cofactor protein); DAF: 衰变加速因子(decay accelerating factor); HRP: 辣根过氧化物酶(horse radish peroxidase)

3. 激活 如图 1-2 所示, 补体的激活途径有三条, 即经典途径、MBL 途径、旁路途径。它们共同的末端通路, 即为膜攻击复合物的形成及其溶解细胞效应。其核心是 C3 分子, 与输血免疫关系密切的是经典激活途径。

表 1-6 补体的生物学功能

功能分类	具体内容
介导细胞溶解	为抵抗微生物感染的重要防御机制。某些活化的补体成分可聚集于靶细胞表面,形成膜攻击复合物,在细胞膜上形成孔道,从而介导细胞溶解
调理作用	补体蛋白与外来微生物或颗粒表面结合后发生调理作用,促进吞噬细胞的吞噬作用。这些补体蛋白称为调理素(opsonin),包括 C3b、C4b 和 iC3b 等,通过受体 CR1、CR3、CR4 等介导
引起炎症反应	活性片段(C3a、C4a、C5a 等)与移动进入外来抗原暴露部位的炎性细胞结合,促进脱颗粒,释放主要作用于血管的炎性化学介质、过敏毒素、C5a、中性粒细胞趋化因子
清除免疫复合物 (Immuno-complex, IC)	抑制新的 IC 形成,或使 IC 中的 Ag-Ab 含量降低,激活补体→C3b-Ab→CR1、CR3(血细胞)→肝脏内清除 IC
免疫调节	APC 处理提呈抗原 调节免疫细胞的增殖、分化,如促 B 细胞(CR1、CR2)增殖分化为浆细胞 调节免疫细胞的效应功能,如杀伤细胞结合 C3b 后可增强对靶细胞的 ADCC 作用

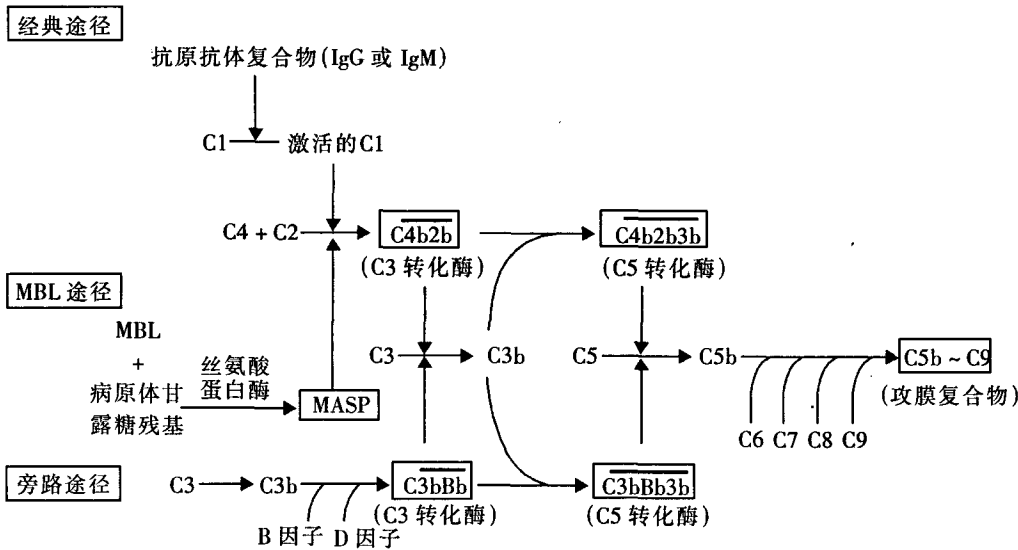


图 1-2 补体的三条激活途径

4. 调控 未控制的补体活化能够引起自身组织上膜攻击复合物 (MAC) 的形成和过量产生炎症介质,这在正常情况下不会发生。因为,经典和替代途径的补体级联反应受到严格的调控。包括补体的自身调控以及调节因子的作用,从而有效地维持机体的自稳功能。补体系统的主要调节成分包括在级联反应中不同位置起作用的单个调节蛋白。

(1) 补体的自身调控: 补体激活过程中的某些中间产物极不稳定,成为级联反应的重要自限因素,如 C3 转化酶 (C4b2b、C3bBb) 均极易衰变,与细胞膜结合的 C4b、C3b、C5b 也易