

第1章 过敏反应入门

目前在发达国家和地区,每3个人中就有一个患过敏性疾病,据专家估计,到2015年会有二分之一的人患过敏性疾病,发展中国家的发病率也在逐年增加,过敏性疾病已经成了我们这个伟大时代最普遍的病症之一,成为严重的世界性的卫生问题,对经济和社会生活影响也越来越大,特别是像哮喘等较严重的过敏性疾病影响更大。

第一节 发展简史

“过敏症”这个词于1903年首度见诸于文献。然而,我们很容易在一些故事中看到有关这种疾病的描写。

一、对过敏反应认识的朦胧阶段

最早有记载的严重过敏反应(anaphylaxis)发生在公元前3640~前3300年间,埃及法老Menes被大黄蜂叮咬后神秘死亡,可能是蜂毒造成的过敏反应。也是在公元前3000年的埃及Ebers(埃贝斯)的医学著作中再次发现有关由花粉和乳香引起的类似湿疹、哮喘及枯草热之类的病症的治疗建议。大约1900多年前,罗马国王的儿子对马的皮毛过敏,由于皮疹和结膜充血以至于影响视力。

早在公元前5世纪,“医学之父”Hippocrates(公元前460~前377年)就记载了“奶酪对不同人的作用方式是不一样的”,一部分人从奶酪中获取了力量,而另一部分人则难以忍受。尽管他可能指的是对某种食物的不耐受性而不是指过敏症。该描述证明对无毒的物质存在着一种不同的反应方式。尽管Hippocrates已经使用“asthma”一词描述呼吸困难和急促,但对病因却不清楚。古罗马诗人、唯物主义哲学家Lucretius(公元前93~前50年)曾说过一句极富哲理,又包含过敏反应科学底蕴的名言——“吾之美食,汝之鸩毒”,从一个侧面反映了古代对过敏反应认识

的朦胧状态。

二、对过敏反应的探索阶段

人类真正开始对过敏性疾病的探索始于 16 世纪,1565 年意大利医学家 Bottallo 首先描述了针对玫瑰等植物花朵出现的呼吸道症状,但并未给出病因和诊断。真正意义上的进展发生在 19 世纪的百年中。1819 年,英国医生 Bostok (1773~1846)在《皇家医学学会》上报告夏季出现的眼部和鼻部不适,认为枯草是导致症状的病因,因而命名为枯草热(hay fever),并将其归入上呼吸道疾病的范畴,但他本人更倾向使用“夏季卡他(summer catarrh)”一词。

1869 年英国医生 Blackley (1822~1900)观察将花粉放置在皮肤破损处的反应,开创了过敏原皮肤划痕试验。实际上,Blackley 正是在自己身上完成上述临床实验的,他本人就是枯草热患者。1873 年,他报告草属花粉是枯草热的直接病因。Blackley 还设计了花粉收集器,将涂有丙三醇(glycerine)的玻璃片安装在风向标上,每 24h 在显微镜下对玻璃片上的花粉颗粒进行分类和计数,他还尝试将花粉颗粒放入鼻腔、舌头、结膜、嘴唇和面部诱发症状,形成黏膜激发试验的雏形。

同样是枯草热患者的美国医生 Wyman(1812~1903)也对发现枯草热的病因做出了贡献。他全家均患有过敏性疾病,而在每年夏季到山区度假时症状消失,由此怀疑波士顿居所周围的豚草可能是病因。他收集豚草装在包内,带到山区度假地后打开,吸入包中的豚草,症状复现,由此证实了豚草是枯草热病因的推断,还说明了避免接触过敏原的治疗意义。他于 1872 年出版《秋季卡他症》(花粉症)一书,在指出豚草是枯草热病因的同时,还绘制了美国各州的花粉分布图,建议枯草热患者每年 8 月到纽约州、新罕布什尔州和密执安州等地的山区度假,以摆脱枯草热的困扰。至此,部分过敏性鼻炎(枯草热)的病因初步揭晓。

1877 年德国医生 Ehrlich 发现并命名了肥大细胞(mastzellen)。

过敏性疾病病理生理方面的研究也随之取得了进展。1902 年,法国生理学家 Richet (1850~1935)和医生 Portier(1866~1902)进行了从水母触须中提取毒素的试验。他们将毒素注入狗体内,试图应用疫苗免疫的原理使狗获得对毒素的抵抗力,结果发现,当狗再次接受同样剂量或更小剂量的毒素注射后,很快出现呼吸困难,常在 30min 内死亡,由此提出,人体免疫系统在致敏后再次面对抗原暴露会产生严重反应,于是创用“anaphylaxis”一词, (“ana”原意为丧失,“phylaxis”原意为保护)描述机体再次接触抗原后迅速发生的可危及生命的过敏反应。Richet 因在过敏反应领域的贡献获得 1913 年诺贝尔生理学和医学奖。

三、过敏反应研究的奠基阶段

过敏反应科学在进入 20 世纪后,其发病机制和治疗领域都得到了较大的发

展。奥地利儿科医生 Pirquet (1874~1929) 于 1906 年根据希腊语的 allos(其他的)和 ergos(反应)合成了“allergy”(过敏反应)一词,在德文期刊《Munchener Medizinische Wochenschrift》的文章中首次使用,被认为是现代过敏反应科学的开元之年。他观察到接受马血清注射治疗的白喉患者,第二次注射后常很快出现更严重的反应,同样的情况也见于接受天花疫苗注射的患者,由此推断过敏反应是人体由于对特定外源性蛋白质敏感而产生的保护性或危害性免疫反应。

1910 年,英国生理学家 Dale (1875~1968) 在研究麦角(ergot)浸出物时发现其中含有一种能使平滑肌收缩的物质,命名为“组胺”(此前已能人工合成)。1911 年,他首次在动物小肠壁内发现组胺并明确了它的生理学特性,包括收缩平滑肌和扩张血管等,与过敏反应中(anaphylaxis)出现的症状相似。1927 年,Dale 发现肺和支气管组织中含有大量组胺。1936 年,Dale 因其在神经信号传导领域的贡献获得诺贝尔生理学 and 医学奖。

1911 年,英国医生 Noon(1877~1913)和 Freeman (1877~1962)在伦敦圣玛丽医院用皮下注射花粉浸出液的方法,控制过敏性疾病患者的症状,开创了过敏性疾病的免疫治疗方法。Noon 将禾本科梯牧草(timothy)的花粉混合蒸馏水封入试管中煮沸 10min,而在此过程中保证过敏原活性的关键是维持液体的 pH 为 7.0。通过将浸出液滴入花粉症患者眼中,观察结膜反应程度,间接反映浸出液中过敏原的浓度。Noon 提出采用皮下注射的方法,每 1~2 周提高浓度一次,通过重复结膜试验,观察患者对该浓度过敏原的耐受情况,最终使患者能够耐受花粉传播季节的空气过敏原浓度。Noon 在 1911 年的《柳叶刀》上介绍了上述免疫治疗方法,由于患有严重的结核病,他将临床实践工作转交给了 Freeman,不久去世。Freeman 于同年在《柳叶刀》上报告 20 例免疫治疗患者,1 例脱组,实际完成治疗 19 例,其中 9 例临床效果好,5 例尚可,其余疗效不佳。用于脱敏治疗的花粉采集工作由 Noon 的妹妹完成,她的工作延续了 40 年!我们至今仍在采用这种方法对患者进行脱敏治疗,并以其姓氏作为花粉单位,至今仍被应用。

1912 年,德国医生 O. Schloss 第一次采用 Blackley 的方法在皮肤上进行试验,诊断食物过敏。证实用花粉以外的物质进行这种试验的结果也是有效的。他指出食物也能导致过敏。1916 年,英国人 Cooke 和荷兰人 Van der, Veer 对 600 多个病人进行研究,给他们进行皮下试验,两位医生在研究结果中强调指出,父母患有过敏症的儿童并非生来就有过敏症,而是从他们父母那里接受了易发过敏的倾向,使他们具有先天的易发过敏的体质,遗传因素是发生过敏症的基本原因。这一体质在 1923 年被库克及其同胞 Coca 称为特异性反应体质。

1921 年,德国卫生学家 Prausnitz(1876~1963)和妇科医生 Kustner(1897~1963)提出过敏反应的敏感性可通过血清进入另一个体,即当把过敏性患者的小量血清注入非过敏性个体的皮内时,首次注射后无明显反应,24h 后在同一部位重复

注射,立即出现注射部位的风团和红斑,称为 P-K 反应(Prausnitz-Kustner reaction),QP“被动转移试验”的意义在于证实了人体内存在致敏抗体。实际上,最初的 P-K 试验就是在 Prausnitz 和 Kustner 二人之间进行的,Prausnitz 将 Kustner 对鱼过敏的血清注入自己前臂皮下,出现了上述反应,推测过敏性疾病患者血清内存在“皮肤致敏因子”——反应素(reagin),但由于其在血清中的含量很低,为进一步了解其生物活性带来了巨大困难,对这一难题的破解花费了 40 余年的时间。

1932 年,英国人 T·Lewis 和 Dale 通过大量的研究,确认了组胺是导致过敏症突发的原因。1937 年,意大利药理学家 Bouvet(1907~1992)和他的学生 Staub 在法国巴斯德研究所成功合成了第一个抗组胺药物,但由于毒性过高而无法应用于人体。经过反复尝试,终于在 1942 年合成了可用于人体的抗组胺药物吡拉明(phenbenzamine)和苯海拉明(diphenhydramine)。研究发现,应用抗组胺药物可防止豚鼠出现过敏反应,至此,组胺与过敏反应的关系被最终确定。Bouvet 因其在抗组胺药物领域的贡献获得 1957 年的诺贝尔生理学 and 医学奖。

1948 年,美国医生 Hench 和化学家 Kendall 将可的松(cortisone)成功用于治疗风湿性关节炎。Hench 在临床工作中注意到,孕妇妇女和黄疸症患者的风湿性关节炎会减轻,由此提出风湿性关节炎是由体内腺体激素异常导致的,而不是通常所认为的细菌感染。1935 年,Kendall 成功地从肾上腺中提取出可的松。默克制药公司的科学家成功解决了纯化工艺,使得 Hench 和 Kendall 于 1948 年 7 月 26 日首次将 100mg 可的松(当时称化合物 E)注入 1 位患有严重风湿性关节炎女性患者体内。皮质类固醇对于哮喘等过敏性疾病的治疗具有重大意义。Hench 和 Kendall 因为在肾上腺激素领域的贡献,与瑞典化学家 Reichstein 共同获得 1950 年诺贝尔生理学 and 医学奖。

1953 年,Riley 和 West 共同发现人体中的组胺主要来源于肥大细胞中的颗粒。至此,过敏性疾病的基本治疗方法在 20 世纪上半叶已全部建立起来。

四、过敏反应的发展阶段

尽管已经找到了治疗过敏性疾病的基本方法,有些一直沿用至今,但在发病机制方面的研究并未取得实质性突破。

1963 年 Gell 及 Coombs 从免疫学的角度,根据抗原抗体反应的不同形式,将过敏反应进行了更合理的分型,将之分为四型。1974 年以来 Roitt 及 Calder 等又对新的过敏反应作了补充,增为六型。

随着 20 世纪 60 年代免疫学领域的进展,为血清学研究提供了新的试验方法和理念,直接导致了 1966 年和 1967 年瑞典医生 Johansson(1938~)和美国学者 Kimishige Ishizaka(1925~)、Teruko Ishizaka(1926~),发现过敏性疾病患者血清中的反应素是 IgE。1968 年 2 月,世界卫生组织免疫球蛋白(信息)参考中心(Im-

munoglobulin Reference Center)在瑞士洛桑(Lausanne)召开研讨会,学者们一致认为,由于结构、生物活性和抗原性已阐明,正式将新的免疫球蛋白命名为 IgE,从而明确了 IgE 在过敏反应中的重要地位。1970 年,采用放射性过敏原吸附检测特异性 IgE 的试剂盒问世。

1972 年,吸入皮质类固醇首次进入临床应用。1973 年,丹麦医生 Mygind 报告应用二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate, BDP)治疗过敏性鼻炎(枯草热)取得满意疗效。20 世纪 50 年代,鼻科医生开始全身应用皮质类固醇治疗过敏性鼻炎,在控制局部过敏性症状的同时,也出现了一些药物副作用。为最大限度地减少全身应用皮质类固醇导致的副作用,局部皮质类固醇应运而生。Mygind 的临床观察从基础研究的角度来看,可能并非突破性进展,但对临床治疗的影响深远,其后的 30 余年来,鼻用皮质类固醇广泛应用于治疗以过敏性鼻炎为代表的鼻科炎性疾病。

1979 年,瑞典医生和生物化学家 Samuelsson(1934~)正式命名过敏性炎症反应中的“慢反应物质”——白三烯。早在 1938 年,英国学者 Kellaway 发现动物肺组织中存在过敏反应慢反应物质(slow-reacting substance anaphylaxis, SRS-A)。40 年后, Samuelsson 阐明 SRS-A 是白三烯 LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄ 的混合物,并指出 SRS-A 是哮喘中的炎性反应介质。美国化学家 Corey(1923~)找到了合成白三烯的方法,并阐明如何抑制白三烯的生物活性。Samuelsson 由于在前列腺素领域的贡献,与瑞典生物化学家 Bergstrom 和 Vane 分享了 1982 年诺贝尔生理学和医学奖;Corey 则由于在合成白三烯等物质领域的贡献,获得 1990 年诺贝尔化学奖。大约 10 余年前,第一个抗白三烯治疗药物——Pranlukast(ONO-1078)在日本投入哮喘临床治疗。

进入 20 世纪 80 年代,伴随着分子生物学等新兴学科的发展,过敏反应科学也进入了高速发展的轨道。近 20 余年来,卫生假说、Th1-Th2 失衡学说、最轻持续感染假说、T-bet 理论和调节性 T 细胞理论等一系列相关理论的提出,极大地丰富了我们过敏性疾病的理解,上述理论也在不断发展和完善中,需待历史的考验。同时,我们至今仍未能全面掌握过敏性疾病的发生发展规律,过敏性疾病的患病率仍不断上升,严重影响人民群众的健康。回首变态反应科学发展的轨迹,我们感叹于学者先贤们的集腋成裘,更多了一份对学科未来的责任。

欧洲变态反应和临床免疫学学会(EAACI)分别在 1988 年和 1992 年较为全面地总结了近年来特异性变态反应疫苗治疗(SAV)的研究进展,肯定了 SAV 对过敏性哮喘具有预防发作和病因治疗的双重意义,且疗效持久,副作用少。1997 年日内瓦 WHO 变应原免疫治疗工作组会议,公布了 WHO 立场文件(Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases),成为全球过敏性疾病的治疗指南。由于过敏原标准化有了很大进展,会议把变应原浸液(allergen extract)改

称变应原疫苗(allergen vaccine),纳入药品管理和注册范围。

1997年柏林国际变态反应研讨会明确指出了SAV的适应证、开始治疗的最好时机、疗效、疗程及不良反应的处理等。全球哮喘防治创意(GINA)及过敏性鼻炎的处理及其对哮喘的影响(ARIA)也把SAV纳入治疗规范之中。由于采用高纯度、高免疫原性和低过敏原性的标准化过敏原制剂,加上治疗方法的改进以及非注射途径的应用,使SAV的疗效逐渐提高和更加安全,也是到目前为止唯一针对病因可以阻断过敏进程的治疗方法,尤其是近20年来多项多中心、双盲、对照临床试验的结果更科学地证明其有效性和安全性,成为目前呼吸道过敏缓解期治疗中的重要措施之一,在规范化治疗方案中占有一席之地。

第二节 定义及分类

一、定 义

变态反应(Allergy)一词,源于奥地利医生 Pirquet 于 1906 年所著的“*Allergie*”一文,原意为“变化了的反应”。他在 20 世纪初观察到在临床上应用破伤风抗毒血清后,很多病人疗效很好,但同时又有一些病人在再次应用血清时出现了强烈的反应,甚至有不少的病人因之丧失生命。当时对于这种现象的本质认识不清,只以为是这些病人出现了变异的反应,提出了“变态反应”一词。目前,对于“变态反应”一词的定义,亦尚未能臻于完善,大体说来,变态反应是一种特殊的病理性免疫反应,它表现为当机体通过吸入、食入、注射或接触等各种途径,接受某种过敏原后,可出现某一组织或器官,甚至全身性的强烈反应,引起各式各样的功能障碍或组织损伤,其特点是这种对特殊过敏原的特殊反应只出现在少数人身上,引起过敏的物质对于大多数人来说则是无害的。例如,鸡蛋对于绝大多数人来说是一种无害的食物,但是对于少数鸡蛋过敏的病人则在进食极少量的鸡蛋之后,即可以引起强烈的过敏反应,包括全身皮痒、水肿、剧烈腹痛、恶心、呕吐、腹泻甚至引起过敏性休克等,这就是变态反应,习称过敏反应。

至于过敏反应过程就其本质来说是不是全部是对机体不利的呢?在这一问题上我们认为还存在着探讨的余地,粗看起来过敏反应的各种反应过程似乎都是于机体不利的,但经过深入的观察,不少过敏引起的临床过程,往往带有一定的保护性色彩。例如当吸入某种过敏原后,可以引起连续性喷嚏发作,大量的清水样鼻涕流出。这些症状有利于排出吸入的过敏物质,甚至引起支气管的痉挛收缩,这也有利于限制抗原性物质进一步深入下呼吸道。至于过敏所引起的炎性反应,胃肠过敏所引起的恶心、呕吐、腹泻等反应亦均具有一定的保护意义,只是由于这些反应过度强烈,因此最终造成了对机体的不利影响,所以过敏反应从另一种角度来看,

也可以认为是一种过度的反应。

诱发过敏反应的抗原称为过敏原,过敏原是过敏发生的必要条件。引起过敏反应的抗原物质常见的有 2 000~3 000 种,医学文献记载接近 2 万种。它们通过吸入、食入、注射或接触等方式使机体产生过敏现象。过敏反应发生的机制是一个复杂和抽象的过程,我们可将 I 型过敏反应发生的机制划分为三个阶段。

①致敏阶段:过敏原进入机体后可选择诱导过敏原特异性 B 细胞产生抗体应答,此类抗体与肥大细胞和嗜碱性粒细胞(肥大细胞分布于皮下小血管周围的结缔组织中和黏膜下层,而嗜碱性粒细胞主要分布于外周血中)的表面相结合,而使机体处于对该过敏原的致敏状态。通常这种致敏状态可维持数月或更长,如果长期不接触该过敏原,致敏状态可自行逐渐消失。

②激发阶段:指相同的过敏原再次进入机体时,通过与致敏的肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的抗体特异性结合,使这种细胞释放生物活性介质的阶段。在这个阶段中,释放的生物活性介质除了组胺以外,还可以是前列腺素 D₂、白三烯、血小板活化因子等,但它们的作用相似,都可引起平滑肌收缩,毛细血管扩张和通透性增强,腺体分泌物增多。

③效应阶段:指生物活性介质作用于效应组织和器官,引起局部或全身过敏反应的阶段。根据反应发生的快慢和持续的时间长短,可分为速发相反应和迟发相反应两种类型。速发相反应主要由组胺引起,通常在接触过敏原数秒钟内发生,可持续数小时,迟发相反应由白三烯、血小板活化因子等引起,在过敏原刺激后 6~12h 发生反应,可持续数天。

二、分 类

由于近代免疫学的发展,1963 年 Gell 及 Coombs 从不同免疫机制的角度,提出了一种新的变态反应分类,将变态反应病分为四型。第 I 型为速发型变态反应;第 II 型为细胞毒或溶细胞型变态反应;第 III 型为抗原抗体复合物或免疫复合物型变态反应;第 IV 型为延缓型或迟发型变态反应。此一分类方法已逐步在国际上得到广泛的承认。

1. I 型变态反应——速发型变态反应 目前对于速发型变态反应发病机制的解释是:当人体首次接触过敏原后,体内可通过浆细胞产生相应的特异性抗体,即 IgE,IgE 的分子以其 Fc 端选择性地附着在人体结缔组织中特别是血管周围及黏膜皮肤下的肥大细胞表面或血液中嗜碱性粒细胞的表面。因为每个肥大细胞及嗜碱性粒细胞表面都带有数以万计的 IgE 的 Fc 受体,当这些细胞结合了 IgE 之后,人体即已处于致敏状态,当再次接触同样的过敏原时,肥大细胞或嗜碱性粒细胞表面的 IgE 即与过敏原相结合,激活细胞内一系列酶的反应。首先使细胞膜对钙离子的通透性增高,使钙离子由细胞外进入细胞内,进一步导致酯酶原及酯酶的

激活,使细胞内一系列化学活性颗粒释出细胞之外。这种颗粒中含有各种化学活性物质,其中主要有:组胺;慢反应物质(slow reacting substance-anaphylaxis, SRS-A);缓激肽;5-羟色胺;嗜酸性粒细胞趋化因子(ECFA);血小板激活因子(PAFA)。这些活性物质可导致平滑肌痉挛,毛细血管扩张,通透性增高,腺体分泌亢进等。

以花粉过敏导致的支气管哮喘为例:病人于初次吸入致敏花粉后,即可由巨噬细胞将吸入的花粉颗粒吞噬消化,同时将花粉中的抗原性物质传递至相应的浆细胞,使之产生对该类花粉具有特异性的亲细胞性抗体 IgE,此类 IgE 的 Fc 端即附着在支气管黏膜下小血管周围的肥大细胞表面。此时病人已处于对该类花粉的致敏状态。日后如再遇有同类花粉吸入时,肥大细胞表面的 IgE 的 Fc 端迅速与此类花粉的特异性抗原相结合,在钙、镁离子以及三磷酸腺苷的协同下,激活一系列酶的反应,使肥大细胞释放化学活性物质,包括组胺,慢反应物质,缓激肽,5-羟色胺等。促使支气管平滑肌痉挛,黏膜水肿,腺体分泌增加,支气管管腔狭窄,最终导致呼吸道黏膜卡他性反应,气道阻塞,哮喘发作。

I 型变态反应疾病主要有支气管哮喘、过敏性鼻炎及过敏性休克等。

2. II 型变态反应——细胞毒或溶细胞型变态反应 这类变态反应一般由药物、细菌或血型性抗原所引起,在临床上相对来说较为少见。其发病机制为:当药物、细菌或血型性抗原如 Rh 因子等与体内血细胞或其他组织细胞结合后,刺激机体产生相应的抗体 IgG 或 IgM,此类抗体在各种补体成分的参与下,与结合在细胞上的过敏原起作用,导致这些细胞的溶解、崩裂或死亡。也有些反应并无补体的参与,当抗体产生后即直接与附着在细胞表面的过敏原相结合,此类在表面上附有抗原抗体结合物的细胞即变得容易被网织内皮系统所吞噬,导致细胞的破坏溶化,引起细胞量的减少,这类变态反应在血液系统最易发生,其结果可导致溶血性贫血,血小板减少性紫癜,粒性白细胞减少,甚至可引起输血反应,Rh 因子不合引起的新生儿溶血。

以药物过敏引起的溶血性贫血为例:如病人服用阿司匹林后,药物与血浆蛋白结合成为全抗原,刺激机体产生相应的抗体 IgG 或 IgM,这种抗体在各补体成分参与下与带有阿司匹林的红细胞相结合后即可导致红细胞的崩解,造成溶血性贫血。这种反应亦可以不经过补体的参与,特异性抗体一旦直接与带有抗原的红细胞结合即可被巨噬细胞所吞噬,造成类似的病变。

II 型变态反应疾病主要有药物过敏症、溶血性贫血、新生儿溶血症及输血反应等。

3. III 型变应反应——抗原抗体复合物或免疫复合物型变态反应 这类变态反应在临床上亦不少见,其抗原物质往往为细菌、病毒、支原体、真菌、血清或某些核蛋白成分等生物性物质。它造成的病变往往经久难愈,是一类较迁延难治的变

态反应病。

此类变态反应的发病机制是:当某些细菌、病毒、异种血清等生物性抗原物质进入机体后,导致相应 IgG 或 IgM 抗体的形成。此时如所形成的抗体量大于抗原量或两者比例适当,则抗原与抗体结合后可以形成一种巨大的抗原抗体复合物,此类复合物容易被巨噬细胞所吞噬消化,故不致造成病损。如所形成的抗体量明显小于抗原量,则形成体积小的可溶性抗原抗体复合物,这种复合物容易被肾小球所滤过排出体外,故亦不致造成病损。只有当抗原量稍高于抗体量时,则形成中等大小的抗原抗体复合物,这类复合物既不易被巨噬细胞所吞噬又不易被肾脏所排出,长期周流于血液之中。其中一部分可沉积于毛细血管的基底膜上,尤其容易沉积在肾小球毛细血管的基底膜上,激活补体,使中性粒细胞释放各种活性溶酶,产生炎症,造成血管壁及其周围组织的坏死。

以变态反应性肾小球肾炎为例:病人经溶血性链球菌感染后,体内即形成了相应的抗溶血性链球菌抗体,以后由于病灶感染,体内不断接受溶血性链球菌的抗原性物质,与体内的抗溶血性链球菌抗体相结合,形成抗原抗体复合物。此类复合物可以沉积在肾小球基底膜的血管周围引起肾小球肾炎,这种复合物如沉积在皮下组织的小血管周围可引起风湿性皮肤结节,亦可沉积在关节滑膜囊周围组织的毛细血管壁上引起风湿性关节炎。

Ⅲ型变态反应疾病主要有系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、慢性肾小球肾炎等。

4. IV型变态反应——延缓型或迟发型变态反应 这类变态反应往往发生在抗原接触后 24h 以上,故称之为延缓型变态反应。它的发生一般与抗体无关,故不能用血清被动转移的方法诱发,相反,如将病人已致敏的 T 淋巴细胞做被动转移试验则可以在异体动物身上诱发此类反应,另外即使在患有丙种球蛋白缺损的病人亦照样可以出现延缓型变态反应,这些现象都说明此类变态反应与体液免疫关系不大。其发生机制为:当机体首次接触抗原以后,体内的 T 淋巴细胞即处于对此类抗原的敏感状态,并大量繁殖。当再次与相同的抗原接触时,致敏的 T 淋巴细胞即继续大量分化繁殖,释放各种淋巴因子,使局部出现以淋巴细胞为主的单核细胞浸润,导致组织炎症坏死等病变。

以结核菌素反应为例:当儿童于首次接触结核感染后,体内的 T 淋巴细胞即对结核菌产生了致敏状态,这类致敏的淋巴细胞经过一度分裂繁殖即留存于体内,以后此儿童如再接受结核菌素皮肤试验时,则体内已致敏的 T 淋巴细胞在 24~72h 内即进行活跃的分化繁殖,释放各种淋巴因子,使皮试局部产生红肿浸润甚至组织坏死等反应。

IV型变态反应疾病主要有接触性皮炎、传染性变态反应、甲状腺炎及移植排斥反应等。

以上是四种临床上最为常见并已为国际所公认的有关变态反应的分类及其发病机制,但是在临床上对于某一种具体的变态反应病,各型之间很难作绝对的划分。例如药物引起的变态反应即可以遍及四型。当按具体病情作具体分析方能确定。也有一些变态反应病同时兼有多种分型的特征,一定要将之归类于哪一型也是相当困难的。

本书主要讨论速发型变态反应疾病的诊疗和预防。

第三节 过敏性疾病的流行病学

人类过敏性疾病古已有之。在距今约 5 000 年前的中华民族始祖炎帝时代,以及在公元前 2 世纪的古罗马时期,均有因进食某种肉类或接触某种植物而生疮或气喘的发病记载,这可能是人类对过敏性疾病最早的观察。在近代医学史中,花粉症、血清病、过敏性休克、特应性皮炎、食物及药物过敏、过敏性哮喘等病症,均被证实它们的发病过程与过敏反应密切相关。20 世纪 60 年代,过敏性疾病的研究获得快速发展。然而与此同时,世界医学界认为,现代社会由于工业经济的快速发展,生态环境的不利变化及人类生活内容的日益丰富,促使该类疾病正日趋增多。

一、发病率及年龄性别分布

过敏性疾病与人类其他类型的疾病如感染、外伤、肿瘤、中毒、营养障碍、衰老、畸形、精神疾病等不同,它在发病机制与疾病性质上有自身的特殊性,是人类常见的疾病类型之一。过敏反应在世界各地不同人群中均有发病,进行总的发病率统计受到很多因素的影响。从有关资料所见,在世界各国对过敏性疾病社会人群总患病率的统计中,由 10%~60%不等。我国北京协和医院于 1959 年和 1980 年曾二次分别对部分北京城乡居民进行过敏性疾病调查,其总患病率分别为 48% 和 37.7%。国际医学界认为,当今过敏性疾病总患病率已超过 40%,且呈上升趋势,故 WHO 已将过敏性疾病列为 21 世纪重点研究和防治的疾病。

过敏反应可见于任何年龄段人群,不同年龄会因不同的过敏性疾病而发病率差异很大,如特应性皮炎 85% 以上在 5 岁以前发病,过敏性支气管哮喘有报告在 10 岁以前发病者占 33.7%,还有报告 10 岁前发病者占 62.6%。总体上,儿童和青少年是过敏反应性疾病的高发期,据北京协和医院统计,其发病于 40 岁以前者占 75% 以上。当然在临床上也不难见到首发过敏性哮喘病患者的年龄在 60 岁以上者。过敏性疾病发病率在两性间无明显差异,然而有的病种在不同年龄段、两性间仍有差异。如过敏性哮喘,上海多组资料显示,男性儿童高于女性儿童,男女之比为 1.75:1 或 1.63:1。而在男女成年组哮喘患病率已大体相等。据北京协和医院对过敏性疾病男女发病率的统计,女性占 51%,男性占 49%。

二、遗传因素与过敏性疾病

遗传因素与子代个体的体质类型密切相关。临床诊疗中经常发现,过敏性疾病患者常可问出特应性家族史。据一组对大学生的调查发现,当一级亲属中无一个患过敏性疾病时,其过敏性疾病患病率为15%,当其中一个一级亲属具有特应性,则过敏性疾病患病率为33%,如两个及两个以上的一级亲属具有特应性,则其过敏性疾病患病率达68%。Wuthrich等发现有遗传溯因的孪生子中单卵孪生子的过敏反应的发生率高于双卵孪生子,单合子孪生者中有56.7% IgE增高,而双合子孪生者中仅有20% IgE增高。以上情况说明遗传素质确为影响过敏反应发生的重要因素。现代免疫学研究认为,血清 TIgE 水平是特应性或过敏体质的基础,IgE 在体内的生物合成及血清 IgE 总量由 IgE 调节基因控制。Marsh 等分析 28 个家庭的血清 TIgE 水平后,将其分为高、低两类,高 IgE 水平是隐性 rr 基因,而低 IgE 水平为显性 RR 基因。他们研究豚草抗原 Ra3、Ra5 等的 IgE 反应后,提出特应性或过敏体质者存在免疫应答基因(Ir 基因),即 Ir-Ra3、Ir-Ra5,这些基因分别与人白细胞抗原(HLA)A2、A3、DW2 和 B8 相关。

三、环境因素与过敏性疾病

环境和遗传两个因素被证明是影响过敏性疾病发病率增高的决定因素。这两个因素谁的作用更大?现今的研究认为,遗传倾向使患者较易于罹患某种过敏性疾病,即易感性增高,但患者发生过敏性疾病与否还取决于环境因素对他的影响程度。有资料对学龄前儿童作综合调查和过敏原皮肤试验进行分析比较,结果显示遗传的危险因子为3.0,而环境因素的危险因子为8.0,说明环境因素可能较遗传因素在发病率上起更重要的作用。

环境因素是一个多因素的概念,其中包括自然环境、生态环境、社会环境、某些特殊环境等。这些不同的环境因素又包括气候(气温、气压、温湿度、风力、晴、雨、季节等)、地理条件(方位、地势、植被、水源等)、空气清洁度、吸烟、社会经济发展与物质生活状况、文化教育水平、卫生条件和过敏原种类与密度、特殊职业与特殊场所等。每一个不同的环境因素自身或与其他因素相联系而对过敏反应的发生起着相关的作用与影响。

据北京协和医院统计,在各种过敏性疾病中,发病率最高者为过敏性皮肤病,约占44%,各种呼吸道过敏性疾病,例如哮喘和过敏性鼻炎分别占4.6%和6.7%,各种药物过敏约占3.2%,胃肠道过敏占1%~2%,并发现24%的病人一身兼患两种或两种以上过敏性疾病,最多者一人可兼患十种过敏性疾病。

Leung 等采用澳大利亚对哮喘儿进行调查的表格为1800名中国香港地区儿童作哮喘调查,发现哮喘的发病率:7岁以下为10%,8~12岁为8.4%,13~15岁

为 7.3%。此结果远低于澳大利亚儿童的哮喘患病率。分析认为两地的生态环境差异及居民对哮喘病的认识水平和种属差异可能是造成患病差别的主要原因。分析认为地区性的致敏因素是造成过敏发生率差异的重要原因。Lundfack 等对比了瑞典最北端城市北博滕,最南端城市斯科讷和位于中部的斯德哥尔摩三个城市哮喘的发病率,得出的结果是北端城市最高,为 7.1%,南端城市为 4.8%,最低,中部城市为 6.3%,说明哮喘的发病与气候环境密切相关。

当前变态反应学界普遍有一种看法,认为在某一国家或地区,当其工业经济发展到一定水平时,传染性疾病、营养不良等问题得到解决之后,过敏性疾病将成为一种重要的健康问题而展现出来。这一情况已经受到 WHO 的高度重视,我国卫生部门和医学界近年来亦进一步对过敏性疾病给予了关注与支持,对今后开展过敏性疾病的预防与研究是非常有利的。

(魏庆宇)

第2章 过敏反应的免疫学基础

过敏反应即 I 型变态反应,发生速度快,可在接触抗原后数分钟内出现反应,亦称速发型变态反应。其主要特点有:①发生快,几秒钟至几十分钟内出现症状,消退亦快,为可逆性反应;②由 IgE 抗体所介导;③主要表现为血管扩张、通透性增加及平滑肌收缩;④有明显个体差异和遗传背景;⑤补体不参与此型反应,不会造成细胞损伤。过敏反应的免疫学机制复杂,涉及过敏原、IgE 抗体、部分细胞及生物学活性介质等。

第一节 常见过敏原

进入体内后能引起 IgE 类抗体产生并导致过敏反应的抗原性物质称为过敏原。多数天然过敏原易溶于水,分子质量为 1 万~7 万 Da,但它们的生物学性质不同。分子量过大不能有效地穿过黏膜,而分子量过小难以将肥大细胞和嗜碱性粒细胞膜上两个相邻 IgE 抗体及其受体桥联起来,不能触发介质的释放。过敏原的主要特性与它们进入机体的途径有关,有吸入性过敏原、食物、药物、生长于表面的真菌和毒液等。这些途径之所以重要,是因为它们决定了抗原以何种方式呈递给免疫系统。

引起过敏反应的重要过敏原有吸入性、食入性、药物及接触性四大类。

1. 吸入性过敏原 广泛存在于自然界中,完全避免接触吸入性过敏原很难。

(1)植物花粉:致敏花粉多属风媒花粉,产量大、粒小、质轻。花粉的播散具有地域性和季节性特点。欧美国家以豚草花粉为强过敏原,已传入我国,我国最主要致敏花粉是蒿属花粉。

(2)真菌:真菌在自然界中的分布极广,其孢子和菌丝等是重要的过敏原。

(3)螨:螨属节肢动物门蛛纲,屋尘螨、粉尘螨均可引起过敏反应。室内尘土的主要成分为屋尘螨。

(4)动物上皮过敏原:家养狗、猫和兔等宠物的脱落上皮、毛、唾液、尿液等已成为人类尤其是儿童的重要过敏原。也有人报道,农牧民、兽医、饲养员、屠宰人员、毛皮革制造业者和科研人员对动物皮毛和排泄物的过敏较常见。

(5)屋尘:屋尘的成分复杂,它可能含有上皮脱屑、毛发、脱落的人上皮、螨、昆虫和蟑螂的碎片及其排泄物、真菌、细菌、花粉、丝、棉、麻、尼龙、化纤等。

(6)羽毛:衣服、被褥、枕芯、垫料、地毯中的鸡鸭鹅等羽毛也是过敏原。

(7)昆虫过敏原:飘散在空气中的飞蛾、蜜蜂、甲虫、蟑螂、蚊蝇的鳞片、毫毛,脱屑和排泄物吸入后可引起致敏,养蚕工人可对蛾毛、蚕丝和蚕尿过敏。

(8)植物过敏原:除上述豚草和蒿属花粉外,植物纤维如木棉和棕榈等吸入后可引起致敏;烟草的致敏作用国内外均有报道。

常见吸入性过敏原月历见表 2-1。

2. 食入性过敏原 严格地讲,除了葡萄糖和氯化钠以外,任何食物都可能成为过敏原。

(1)天然食品:常见的过敏性食物有蛋白质含量较高的牛奶和鸡蛋;海产类食物,如无鳞鱼、海蟹、虾、海贝等;蛋白质含量高且不易消化的食物如蛤类、鱿鱼;真菌类食物,如蘑菇等。

(2)食品添加剂:因保鲜食品、冷藏食品及人工合成饮料日益增多,因而食物添加剂(染料、香料等)、防腐剂、保鲜剂和调味剂就成了一类新的重要过敏原。

(3)某些用于诊断和治疗的药物。

对于敏感者,即使食入量极少也会引起严重症状,但大部分病人症状与食入量存在正比关系,即食入越多,反应越重。某些食物抗原进入机体达到一定量时症状才能发生,一次发作后体内过敏抗体与抗原结合后暂时耗竭,症状可以消失一段时间,以后再积蓄一定量时,可再度诱发过敏反应。

3. 药物 随着化学药物合成种类繁多和人们用药机会的增多,药物变态反应的发病率呈明显上升趋势,有些药物容易引起过敏反应,如血清制剂、青霉素、磺胺药、阿司匹林和普鲁卡因等。

一般说来,有机药物比无机药物易引起过敏,尤其蛋白类药物,但无机药物中的重金属盐、碘化物等亦较易引起过敏反应,人工合成药物也比天然药物更易引起过敏。决定药物致敏性的仅为该药中某一特定的化学结构即决定簇,具有相同决定簇的药物致敏性也相似,表现为药物的交叉过敏现象。用药方法与药物过敏的发生有很大关系,局部用药、皮下或肌肉注射、静脉滴注易引起过敏反应,其中静脉给药最易引起过敏。

药物可经口服、注射、吸入及外用等途径进入体内,少数病人用药后出现局部或全身药物过敏反应,如药疹、青霉素过敏性休克等。

4. 接触性过敏原 接触致敏大多引起接触性皮炎,少数可以引起皮肤以外的过敏症状。主要有动物的毒素、皮屑,如昆虫的鳞、毛、分泌物等;有些植物的根、茎、花果或其产物等,如漆树、毒常青藤等;化妆品如染发水、香水、焗油膏等;日常生活用品如洗衣粉、肥皂、橡胶制品等;金属及其制品如镍、铬等;化工原料如油漆、染料、石油及其制品等;药物如外用磺胺药、汞制剂、抗生素等。

有些抗原成分有相似的结构或决定簇,在致敏性上有交叉。部分交叉抗原见表 2-2,在治疗过程中要注意预防。

表 2-2 交叉过敏原

过敏原	交叉过敏原
屋尘螨	粉尘螨、粮仓螨、肉食螨,叶螨(果园里常见)
桦木花粉	桤木、榛木、山毛榉、红山毛榉、鹅耳枥属树和栗树的花粉。桤木花粉,苹果、桃子、樱桃等新鲜水果,坚果(特别是榛果,可存在于巧克力、曲奇等中),胡萝卜,生番茄,芹菜
杨木花粉	柳树/阔叶柳花粉
禾本科花粉	黑麦花粉、生土豆、大豆、豌豆、花生
蒿属花粉	春黄菊属和母菊属、向日葵、菊属的花粉。豚草花粉、卫矛木、芹菜、胡萝卜、荔枝
豚草花粉	瓜类
丁香花属花粉	桤木、橄榄树的花粉
芹菜	胡萝卜、西瓜、黄瓜
粉类	黑麦粉、燕麦粉、玉米粉、稻米、黑麦麸、芝麻、罂粟子
明胶(黏性物)	改良明胶(血浆增溶剂等)
胶乳(家用手套、避孕套)	安息香树胶,进口水果如鳄梨、香蕉、番木瓜、猕猴桃
卵清蛋白(蛋的主要过敏原)	可能:鸟类羽毛(存在床褥中)
青霉素	可能:头孢菌素,阿莫西林

5. 自身组织抗原 精神紧张、工作压力、受微生物感染、电离辐射、烧伤等生物、理化因素影响而使结构或组成发生改变的自身组织抗原,以及由于外伤或感染而释放的自身隐蔽抗原,也可成为过敏原。

第二节 IgE 的介导机制

一、IgE 的合成

1. IgE 的性质 主要由呼吸道、消化道黏膜固有层淋巴组织中的 B 细胞合成,

为过敏反应的介导因素。1966年,瑞典学者 Johansson 和日本学者石坂夫妇首先自豚草过敏患者血清中分离到 IgE,并证明了 IgE 为过敏反应的介质。IgE 为亲细胞型抗体,正常人血清含量极低,为 $10 \sim 10\,000\text{U/ml}$ 。过敏患者及寄生虫病患者血清 IgE 含量显著高于正常人。

2. IgE 的合成 IgE 的合成量关系到个体对过敏性疾病的罹患性,IgE 的合成及调节机制并不完全明确。多种过敏反应性疾病常可见于同一患者,称这些过敏患者为过敏体质,与正常人相比,血清 IgE 明显升高,肥大细胞数较多而且胞膜上 IgE 受体也较多。研究证实过敏体质为常染色体显性遗传,但同一家系中不同成员所患的过敏病可以不同;抗原的性质及进入机体的途径也会影响 IgE 的合成,以相同途径进入人体的抗原,有的引起强速发型超敏反应,有的则不能,虽然确切原因尚不明,但与抗原本身的特性,特别是被 T 细胞识别的表位的特性有关,有些药物如青霉素降解产物、蠕虫抗原、蒿属花粉、豚草花粉等,能引起强烈 IgE 型抗体应答。抗原进入机体的途径和接触频率对机体产生抗体有影响,经黏膜进入易激发产生 IgE 应答,而注射则引起 IgG 的产生,接触过敏原次数越多致敏的可能性越大。

3. 细胞因子调节 IgE 的生成 通过细胞水平研究证实辅助性 T 细胞及其产生的细胞因子对 IgE 的合成起重要调节作用。根据分泌细胞因子种类的不同,将辅助性细胞分为 Th1 和 Th2 两个亚群,Th1 细胞分泌 IL-2、IFN- γ 和 TNF- β ,Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10。Th1 细胞分泌的细胞因子主要参与细胞免疫和介导迟发超敏反应,而 Th2 细胞分泌的细胞因子主要在抗体形成及过敏反应过程中起作用。Th1 和 Th2 之间通过细胞因子而互相调节,IL-4 促进 IgE 合成,而 IFN- γ 抑制 IL-4 所诱导的 IgE 合成,说明 Th1 和 Th2 细胞均调控 IgE 的合成。过敏体质者可能有较多产生 IL-4 的过敏原特异性 T 细胞并能分泌较多 IL-4。Th1 和 Th2 的平衡或 IL-4 和 IFN- γ 量的比例是 IgE 合成的重要决定因素。

IgE Fc 段第二类受体(FC ϵ R II、CD23)为低亲和力 IgE 受体,过敏体质的患者高表达 CD23 分子,CD23 可被蛋白酶水解形成可溶性 CD23(sCD23)。CD23 以不同的方式调节 IgE 合成:细胞膜上的 CD23 结合 IgE 或 IgE 与抗原形成的复合物,可以下调 B 细胞的 IgE 合成;sCD23 作用于 B 细胞可促进 IgE 的合成。

二、IgE 在过敏性疾病发病中的作用

IgE Fc 段第一类受体 FC ϵ R I 只存在于肥大细胞和嗜碱性粒细胞膜上,这两种细胞在 I 型变态反应中起重要作用。过敏原进入机体诱导产生特异 IgE,IgE 结合到肥大细胞、嗜碱性粒细胞 IgE Fc 段第一类受体,使机体进入对该过敏原特异致敏状态。当过敏原再次进入使这些细胞膜上相邻的两个 FC ϵ R I 桥联起来时则引起一系列生化反应,继而释放出诸如组胺等各种与过敏反应和炎症有关的生物