

FENGSHI MIANYI

JIBING DE ZHENDUANYUZHILIAO

风湿免疫疾病 的 诊断与治疗

主 编 李爱民 梁宏达 张建军

天津科学技术出版社

风湿免疫疾病的诊断与治疗

主 编 李爱民 梁宏达 张建军

天津科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

风湿免疫疾病的诊断与治疗/李爱民,梁宏达,张建军主编. —天津:天津科学技术出版社,2011.12

ISBN 978-7-5308-6744-0

I. ①风… II. ①李… ②梁… ③张… III. ①风湿性疾病:免疫性疾病-诊疗 IV. ①R593

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 005167 号

责任编辑:张 跃

责任印制:王 莹

天津科学技术出版社出版

出版人:蔡 颢

天津市西康路 35 号 邮编 300051

电话 (022)23332399(编辑室) 23332393(发行部)

网址:www.tjkjcs.com.cn

新华书店经销

济南龙玺印刷有限公司印刷

开本 787×1 092 1/16 印张 24.75 字数 690 000

2011 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

定价:88.00 元

编 委 会

主 编

李爱民(青岛市中西医结合医院)
梁宏达(青岛大学医学院附属医院)
张建军(河南大学淮河医院)

副主编

许 宁(青岛市中西医结合医院)
高 萍(青岛市中西医结合医院)
于鲁志(青岛市中西医结合医院)
杜海燕(青岛市中西医结合医院)
管晓燕(青岛市中西医结合医院)

编 委(按姓氏笔画排序)

马 琳(青岛市中西医结合医院)
王贞芳(青岛市中西医结合医院)
田玉环(青岛市中西医结合医院)
刘 娜(青岛市城阳区第二人民医院)
巩民刚(青岛市中西医结合医院)
曲淑丽(东营市广饶县中医院)
李 青(青岛市中西医结合医院)
范 巍(青岛市中西医结合医院)
赵丽薇(蓬莱市中医院)
赵慎谦(青岛市中西医结合医院)
姜国萍(青岛市海慈医疗集团)
董文超(青岛市中西医结合医院)
鞠 萍(青岛市中西医结合医院)



李爱民

风湿科主任,副主任医师。

从事风湿病专业临床工作 10 余年,现任山东省中医药学会风湿病分会委员,山东省医师协会风湿免疫学第一届委员会委员,中华医学会风湿病学专科青岛分会委员会委员,山东中医药大学兼职副教授,青岛市中医药学会理事会理事,青岛市养生保健指导医师。全市中医工作先进个人,青岛市卫生系统优质服务明星。多次在国家级医学杂志上发表学术论文,主持并参与了多项省市级课题的临床研究。擅长中西医结合治疗类风湿关节炎、强直性脊柱炎、骨性关节炎、干燥综合症、颈肩腰腿痛等风湿性疾病。



梁宏达

男,1972 年 5 月出生,主治医师。

青岛市风湿病学分会委员、秘书。参加内科工作 15 年,风湿病专业学习工作 8 年,能熟练进行风湿免疫科常见病如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、强直性脊柱炎等诊断和治疗,掌握风湿免疫病的诊断治疗进展。参编论著 2 部,参加省市级课题 3 项,发表论文 6 篇。



张建军

男,1963 年 8 月出生,籍贯河南登封,本科学历。

现为河南大学淮河医院副教授、副主任医师,硕士生导师,河南大学淮河医院风湿免疫科主任,河南大学淮河临床学院中医教研室主任,河南省中西医结合风湿病专业委员会委员,河南省骨质疏松与代谢性骨病专业委员会委员等职。从事中医临床及教学工作 26 年,擅长中西医结合风湿免疫性疾病。科研项目风湿健胃片防治 NSAIDs 胃肠道损伤的实验研究,填补了国内中医药防治 NSAIDs 胃肠道损伤的研究空白。

前 言

风湿免疫疾病是一类临床上常见的多发病和疑难病,其病因复杂、病理变化多样、病情缠绵且易反复,使得该疾病在临床上很难彻底治愈,严重危害人们的身体健康,并加重患者的经济负担。

近年来,随着医疗科技的迅速发展,风湿免疫病学得到了迅速发展,风湿免疫疾病患者得到了及时的诊断和治疗,治愈率明显提高。但随之人民对高品质生活质量的需求也不断提高,这就要求临床医师和广大临床工作者不断提高自身的知识来适应这一需求。因此,我们在参阅了大量的国内外相关文献资料的基础上,编撰了《风湿免疫疾病的诊断与治疗》一书。

全书共二十二章,前四章简要讲述了风湿免疫疾病的概论、风湿病与免疫的关系、病因病理及常用诊断技术;后十八章为分述,从类风湿关节炎、系统性红斑狼疮及相关综合征、抗磷脂综合征、血清阴性脊柱关节病、感染性关节炎、晶体性关节炎、硬皮病、多发性肌炎和皮肌炎、干燥综合征、血管炎、成人斯蒂尔病、骨与软骨疾病、脂膜炎、风湿热、自身免疫性肝病、纤维肌痛综合征、混合性结缔组织病、皮肤疾病伴发的关节病等临床上常见的风湿免疫疾病入手,详细介绍了当前最先进的诊断和治疗技术。

本书参考目前最先进、最权威的文献资料,资料详实,内容丰富、新颖,集先进性、科学性、实用性于一体。既可以作为广大临床医疗工作者的指导用书,又可以作为广大风湿免疫疾病患者的防病、治病及保健用书。由于当今医疗科技飞速发展,加之我们的学识有限,难免存在失误和不足之处,望同仁及广大读者予以批评指正。

《风湿免疫疾病的诊断与治疗》编委会

2011 年

目 录

第一章 概 论	(1)
第二章 风湿病与免疫	(5)
第三章 风湿免疫疾病的病因病理	(49)
第一节 病 因	(49)
第二节 病 理	(59)
第四章 常用诊断技术	(64)
第一节 体格检查	(64)
第二节 实验室诊断	(74)
第三节 超声诊断	(77)
第四节 影像学检查	(85)
第五节 关节镜检查及滑液分析	(95)
第五章 类风湿关节炎	(105)
第六章 系统性红斑狼疮及相关综合征	(115)
第一节 系统性红斑狼疮	(115)
第二节 狼疮性肾炎	(144)
第三节 神经精神性狼疮	(146)
第四节 药物性狼疮	(152)
第七章 抗磷脂综合征	(155)
第八章 血清阴性脊柱关节病	(168)
第一节 概 述	(168)
第二节 强直性脊柱炎	(173)
第三节 银屑病关节炎	(179)
第四节 反应性关节炎	(182)
第五节 未分化脊柱关节病	(189)
第六节 炎性肠病性关节炎	(191)
第七节 赖特综合征	(194)

第九章 感染性关节炎	(198)
第一节 细菌性关节炎	(198)
第二节 结核性关节炎	(200)
第三节 病毒性关节炎	(203)
第四节 真菌性关节炎	(204)
第五节 莱姆病	(210)
第十章 晶体性关节炎	(216)
第一节 痛风	(216)
第二节 焦磷酸钙沉积病	(226)
第三节 碱性磷酸钙结晶沉积病	(227)
第十一章 硬皮病	(230)
第一节 系统性硬化病	(230)
第二节 局限性硬皮病	(233)
第三节 嗜酸粒细胞性筋膜炎	(234)
第四节 硬皮病肾危象	(235)
第十二章 多发性肌炎和皮肌炎	(238)
第十三章 干燥综合征	(247)
第十四章 血管炎	(258)
第一节 大动脉炎	(258)
第二节 结节性多动脉炎	(262)
第三节 显微镜下多血管炎	(266)
第四节 贝赫切特综合征	(270)
第五节 超敏性血管炎	(272)
第六节 韦格纳肉芽肿病	(273)
第七节 变应性肉芽肿性血管炎	(277)
第八节 原发性中枢神经血管炎	(279)
第九节 过敏性紫癜	(283)
第十节 川崎病	(286)
第十五章 成人斯蒂尔病	(289)
第十六章 骨与软骨疾病	(295)
第一节 骨性关节炎	(295)
第二节 复发性多软骨炎	(306)
第三节 骨质疏松症	(313)

第四节	缺血性骨坏死·····	(322)
第五节	增生性骨关节病·····	(323)
第十七章	脂膜炎·····	(324)
第一节	结节性脂膜炎·····	(324)
第二节	结节性液化性脂膜炎·····	(328)
第三节	游走性结节性脂膜炎·····	(329)
第十八章	风湿热·····	(330)
第十九章	自身免疫性肝病·····	(335)
第一节	自身免疫性肝炎·····	(335)
第二节	原发性胆汁性肝硬化·····	(346)
第三节	原发性硬化性胆管炎·····	(355)
第二十章	纤维肌痛综合征·····	(362)
第二十一章	混合性结缔组织病·····	(364)
第二十二章	皮肤疾病伴发的关节病·····	(375)
第一节	急性发热性嗜中性皮病·····	(375)
第二节	结节性红斑·····	(376)
第三节	荨麻疹性血管炎·····	(377)
第四节	坏疽性脓皮病·····	(378)
第五节	雷诺综合征·····	(379)
参考文献	·····	(383)

第一章 概 论

风湿性疾病是泛指影响骨、关节及其周围软组织,如肌肉、滑囊、肌腱、筋膜、神经等的一组疾病,其发病原因可以是感染性的(如莱姆病、淋球菌性关节炎等),免疫性的(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等),代谢性的(如痛风等结晶性关节炎),内分泌性的(如肢端肥大症、甲状旁腺功能亢进等),亦或退化性的(如骨关节炎等)等。风湿性疾病可以是周身性或系统性(几乎所有结缔组织病),也可以是局限性的(如肩周炎或某一滑囊炎);可以是器质性的,也可以是精神性的或功能性的。

风湿病作为一种体能性疾病可能是与人类俱在的,考古学家发现上古冰河时代人类脊椎骨化石有关节炎征象。而人类对风湿病的认识,则是在与风湿病斗争中,经历了反复失败和痛苦,逐渐积累经验,去粗取精、由浅入深,成为现今的风湿病学科,这个过程经历了几千年。

风湿病学在各国的发展历史不同。美国在 1928 年最先成立美国控制风湿性疾病委员会,以后至 1988 年改为美国风湿病学学会(American College of Rheumatology, ACR)。而前苏联的风湿病研究所成立于 1958 年。我国风湿病学起步较晚,1982 年在北京召开了第一次全国风湿病学术会议,就我国风湿病状况进行了学术探讨和经验交流。1985 年在南宁召开了第二次全国学术会议,并成立中华医学会风湿病学学会。近 20 年来,我国风湿病学发展较快,取得了卓有成效的成绩。

风湿病学国际组织——国际抗风湿联盟(International League Against Rheumatism, ILAR):其前身是成立于 1925 年(巴黎)的国际风湿病委员会,3 年后改称国际抗风湿联盟,由 60 个国家的风湿病学术团体组成,下属 3 个地区性联盟,即欧洲与非洲抗风湿病联盟(EULAR),美洲抗风湿病联盟(PAN-LAR)和亚洲太平洋地区抗风湿病联盟(APLAR)。我国中华医学会风湿病学学会参加了 APLAR。它是为解除风湿病人痛苦与促进风湿病学发展而成立的,组办一系列国际学术年会,促进了学术繁荣昌盛。

一、风湿性疾病的临床特点

风湿性疾病已达百余种,临床特点不可能是统一的。下面简述主要风湿病的一些较为共同的特点。

(一)与感染的关联

很多慢性炎性风湿性疾病包括弥漫性结缔组织疾病病因不明,但普遍认为感染仍可能是重要的发病因素。莱姆病与螺旋体,风湿热与 A 组 β -溶血性链球菌,莱特尔综合征与很多肠道泌尿道感染菌间的联系,都是明显的例子。感染可直接引起组织(关节)炎症如化脓性关节炎、支原体关节炎等,但病程多呈急性,这是一类。第二类感染引起机体对病原体或其持续产生的抗原发生免疫反应,多由免疫复合物介导引起骨关节肌肉炎症,如病毒性乙型肝炎与结节性多动脉炎。第三类感染后机体对病原体的特异免疫反应与自身抗原起交叉反应,风湿热及很多反应性关节炎皆属此类。第四类感染后发生器官特异性免疫反应并与自身抗原起交叉免疫反应,实际上是

第三类的延伸,类风湿关节炎可能属此类。以上 4 种感染后反应不是决然分隔的,在一疾病中不只一种反应起作用是完全可能的,也或可解释不同疾病在不同阶段可有不同的临床表现。

(二)与遗传的关联

很多风湿性疾病特别是结缔组织病都发生于一定的遗传背景人群中,遗传与患者的易感性与疾病表达密切相关。强直性脊柱炎大多发生于 HLA-B27 阳性人群中是一明显例子。表 1-1 列举其他结缔组织病与 HLA 的关联,这些遗传学的研究可以帮助诊断。第二可有一定的预后意义。例如类风湿关节炎与 DR4 关联较高,但 DR4 并非单一特异的而是具有不同亚型,其中某些亚型阳性者皆预示病情严重,类风湿结节及关节外表现发生率高,骨侵蚀发生较早。第三对研究发病机制提供线索。例如类风湿关节炎患者皆在其第三高变异区有一共同或相似的氨基酸序列,被称为“类风湿关节炎易感序列”。

表 1-1 结缔组织病与 HLA 的关联

疾病	HLA 的关联类
风湿关节炎	DR4, DR1
系统性红斑狼疮	B8, DR2, DR3, DQB1, DQA1
原发性干燥综合征	DR3, DRW52
多发肌炎	DR3
硬皮病	DR1, DR5

(三)异质性疾病

很多风湿性疾病尤其结缔组织病皆是一异质性疾病,换言之,都存在不同的亚型。由于引起发病的病因不同,患者的遗传素质不同,因之很可能发病机理过程也不完全相同,从而临床表现的病程、轻重、类型,甚或治疗反应也不尽相同。类风湿关节炎和系统性红斑狼疮皆有不同的亚型,这在有关章节中将分别论述。异质性疾病提示临床医生处理这些疾病,无论在诊断、治疗上都不应该是千篇一律的。风湿病学研究方向应是区分不同亚型。

(四)病程

结缔组织病大多呈慢性、反复发作、进行性的病程,最终导致致残或死亡。英国的统计资料表明,类风湿关节炎 2 年时 50% 患者有骨侵蚀,5 年时达 75%,20 年时几乎无 1 例不发生骨侵蚀。因而国外描述结缔组织病转归时,称之为 5“D”,即残疾,痛苦,死亡,经济损失及药物中毒。由此引申出以下认识:①早期诊断及早期治疗的重要性已成为人们的共识。治疗晚不仅已形成的骨关节或脏器损伤难以逆转,而且就自身免疫病而言,免疫发病机理在病的早期最活跃,治疗药物或可发挥最大效益,而在后期即或是同一药物,作用就有限了。②对所有的结缔组织病而言,治疗和用药都将是长期的。狼疮肾炎病情控制后,激素和/或免疫抑制应持续用多久,一般认为至少维持 3 年。结节性多动脉炎、韦格纳肉芽肿,肾上腺皮质激素并用免疫抑制剂治疗,即或获临床缓解,联合疗法也还应继续维持 2~3 年。风湿热病情控制后,长效青霉素注射防止复发,需坚持很长时间。类风湿关节炎或许应终身用药。

二、风湿性疾病的诊断

尽管近年来医学有多方面的进展(检验、影像等),风湿性疾病的诊断仍主要有赖于临床医生对风湿性疾病基本知识的掌握,从而引发正确的思维、分析和鉴别。如因有关节痛、类风湿因子“阳性”,就给予诊断类风湿关节炎,这是缺乏思考分析的。

(一)疾病的分类标准

为明确某一风湿性疾病,国际上常采用不同疾病的分类标准。任何标准皆有其敏感性及特异性。如敏感性及特异性皆为100%,分类标准当可称为诊断标准,但事实上无一标准如此,因之,虽然分类标准不能说全无诊断意义,但不能决然认为符合该标准者即是该病,不符合该标准者即不是该病。任何标准皆有假阳性及假阴性,因之医生的鉴别及判断应是占第一位的。

(二)风湿病与关节痛

风湿病中关节痛很多见,而关节痛的鉴别诊断是经常面临的问题,鉴别要注意以下几点:①关节痛始发年龄:老年人多考虑骨关节炎、巨细胞动脉炎;类风湿关节炎多发于中年人;强直性脊柱炎45岁以上者少见。②性别:系统性红斑狼疮多为年轻育龄妇女,而强直性脊柱炎多见青年男性。③关节痛起病的急缓:痛风常是突然发生,疼痛剧烈,类风湿关节炎起病缓进,疼痛可耐受。④疼痛部位:类风湿关节炎多影响腕、掌指、近端指间关节及跖趾关节等,银屑病关节炎则可累及远端指间关节。⑤关节痛或肿是单关节抑或多关节:单关节炎最多见于结晶性关节炎及感染性关节炎,而类风湿关节炎即或早期呈单关节炎,但随疾病进展可发展多关节炎。⑥关节痛或关节炎是否对称:痛风、感染性关节炎多为不对称,而类风湿关节炎则大多数为对称性的。⑦关节痛的演变:风湿热可有关节肿痛,但极少引起骨质的破坏,类风湿关节炎则反之,随着病情变化很容易导致关节骨质的破坏。⑧关节痛的原因:很多关节痛不一定即由关节本身引起,尤其是病久而关节仍无异常,应考虑引起关节痛的“非关节”原因,问病史时不宜忽略,如有无口、眼干燥等,有性病史患者往往隐瞒,而关节痛或正由于此。

(三)体格检查

询问病史获得初步诊断印象后,体格检查时应注意与诊断有关的体征,如有肿胀是软组织肿,积液肿,或骨肥厚实体性肿(如赫伯登结节)。关节有无压痛,压痛程度如何。关节有无畸形,骨摩擦感以及关节活动度等。有些体征对诊断是有帮助的,如皮肤银屑病、蝶形红斑、眶周水肿和淡紫色上眼睑皮疹、皮肤绷紧发硬、昼隐夜现的充血性皮疹、痛风石、口腔和生殖器溃疡等,可分别提示银屑病、红斑狼疮、皮炎、硬皮病、成人斯蒂尔病、痛风及白塞病等。值得强调的是体格检查应是全面而细致的,如仅问病作诊,不作查体,很可能遗漏重要的体征,更不用说很多风湿性疾病都可影响及心、肺、肝、肾等重要器官了。

(四)实验室检查

为了诊断及了解病情活动性,有时需作实验室检查,但检查结果一定与前述病史、体格检查结合起来考虑,而不能只随检查结果来诊断。每项也有其敏感性及特异性,都不可能是100%的,更何况检查方法如何,结果报告有无错误,都不可盲然置信。实验室检查也不是多多益善,例如典型的强直性脊柱炎不需要查HLA-B27,但对不明显的病例,可作HLA-B27,以提供参考价格。

(五)放射学检查

对很多风湿性疾病特别是关节炎、脊柱炎患者,是完全必要的。这不只是为了观察骨关节有无器质性损伤,严重程度如何,有助诊断和治疗的判断,而且是重要的病情追随指标。评价类风湿关节炎治疗的效果,这是很重要的一项。一般来说磁共振较CT敏感,可看到更微细的病变,CT又较普通X线片敏感。类风湿关节炎多关节受累,常拍摄手、足X线片,协助诊断。

(六)组织病理学检查

多数慢性风湿疾病侵犯多系统,经上述检查如诊断仍不能明确时,可作组织病理学检查。活

检材料可取之于滑膜、唾液腺、骨、血管、肌肉、肾等,很有帮助。取活检时应注意取材的位置、活检材料是否充分、取材时病史已有多久、治疗影响如何等。

三、风湿性疾病的治疗

由于风湿性疾病大多为慢性,涉及多系统,因而治疗理应是多方面的。更由于风湿性疾病多数影响骨关节,如何防止骨关节破坏,关节功能减退以及畸形,如何保持患者最大生活、劳动和工作能力,应是所有治疗的共同目的。为了取得很好的治疗效果,特别是在很多风湿性疾病尚无特效治疗的情况下,强调早期诊断,早期治疗,已为人们所共识。风湿性疾病的药物治疗大致可分为特异性治疗(如抗生素治疗某些感染性关节炎),缓解性或改变病情治疗(如秋水仙碱治疗痛风,慢作用药用于类风湿关节炎),对症治疗(如非甾体抗炎药)和预防治疗(如长效青霉素用于风湿热,别嘌呤醇用于痛风)。对多数风湿性疾病皆须综合治疗,如药物治疗与物理治疗,外科治疗、康复治疗、心理治疗等多种综合治疗。对于结缔组织疾病,因患者大多需长期甚至终身服药,如何发挥药物的治疗或维持抑制病情的有利作用,而减少药物的毒性或其他不良反应,是医生用药的“艺术”,值得经常注意。

第二章 风湿病与免疫

风湿类疾病,涉及脏器、骨、关节以及软骨、肌肉、滑囊、肌腱、筋膜等结缔组织,可侵犯多个系统,是以疼痛、僵硬或活动受限等为主要表现的一系列疾病,包括免疫性、感染性、退行性、内分泌一代谢性、地理环境性以及遗传性疾病等。目前已划分的上百个种类的风湿病几乎涉及了医学的全部领域,与之关系最密切的有内科、骨科、皮肤科、眼科、口腔科、放射科等,同时风湿病学中还包含有临床免疫学科的重要组成部分,与基础医学中历史上的“免疫”的免疫学的关系最为密切。近年来,随着基础免疫学研究的不断深入以及临床免疫学的广泛开展,人类对风湿类疾病有了更进一步的认识,并据此探索出了一些更新更好的诊断和治疗方法。因此,作为一门飞速发展的边缘学科,免疫学有效地推动了风湿类疾病基础研究和临床诊疗的发展进程。本章将重点探讨免疫学之于风湿类疾病的相关内容。

一、免疫学概述

(一)历史上的“免疫”

“免疫”的概念有着几千年的进化史,其发展变迁对于风湿类疾病学以及医学,乃至生命科学的研究具有深远影响。

史前文化中体现出人类认为疾病的发生是由超自然力量带来的,而疾病则是“魅”(theurgic,源于希腊语,意味某种神圣的工作)对“坏行为”或“邪恶思想”的惩罚形式。希波克拉底时代至19世纪间,在古代医学家中流行“体液论”和“瘴气论”两种理论。

最早对免疫概念成文的描述可能是在公元前430年雅典人修昔底德(Thucydides)对瘟疫流行雅典的记载。而公元9世纪内科医生拉齐(Alrazi)的论著《论天花和麻疹》可能是对接触过特殊感染源后机体产生免疫的首次临床描述。涉及免疫疗法的最早记载可以追溯到米德拉底特六世。相传在公元11世纪,我国南宋时期已有吸入干燥的天花痂粉末用以预防天花的免疫方法;公元18世纪后叶,英国医生爱德华·琴纳(Edward Jenner)成功发现了接种牛痘预防天花的免疫疗法,并于1798年将该法公布于世,实现了人类“种痘”史上的第二次飞跃,免疫也由此被正式提出。

19世纪中叶微生物学创始人之一路易斯·巴斯德(Louis Pasteur)提出微生物病原体致病学说,否定生物自然发生学说,又在1880年创造了减毒疫苗,开创了疫苗主动免疫的方法。

而现代免疫学疗法最早的重大成就则是1888年法国医生埃米尔·鲁(Pierre Paul Emile Roux)和亚历山大·叶尔辛(Alexandre Emile Jean Yersin)对白喉杆菌外毒素的分离以及1890年德国军医贝林(Emil Adolf von Behring)和日本医生北里柴三郎(Kitasato Shibasaburō)对抗毒素的发现。在对病原菌的研究过程中发现白喉杆菌分泌的外毒素是致病因素,进而发现在感染者的血清中有“杀毒素”,这被认为是最早发现的抗体,同时他们也提出了体液免疫学说。而贝林和北里柴三郎用白喉外毒素给动物注射,发现在其血清中存在一种能中和此外毒素的物质,称之为抗毒素,其中和作用是有特异性的,其后将这种特异性物质统称为抗体。并又制成失去毒性

保留免疫原性的类毒素,开创了被动免疫的先河。鉴于细菌分泌的无生命的蛋白质毒素亦可导致抗体产生,当时把能刺激宿主产生抗体的物质称为抗原。

19 世纪末及 20 世纪初,免疫应答机制成为众多微生物学家的研究重点,当时有细胞免疫及体液免疫两种学说之争。19 世纪 80 年代,俄国微生物学家梅奇尼科夫(Ilya Ilyich Mechnikov)推论机体抗感染免疫的本质是吞噬细胞所发挥的吞噬作用,奠定了细胞免疫学说的基础;约 10 年之后,德国科学家保罗·埃利希创造了著名的用以阐述血清作用和测量抗原量的“侧链理论”,正式确立了体液免疫学说。埃利希还发现在正常生理条件下机体不可能发生对自身成分的免疫,只是在极其异常的情况下可能对自身抗原产生免疫,其结果将导致疾病的发生,于是提出“天厌自毒”学说来说明这一现象。1938 年在一位溶血性贫血的患者血清中发现抗自身红细胞的抗体,证明机体也能对自身成分产生免疫性,这为自身免疫病的研究奠定了基础。

1903 年,英国细菌和免疫学家赖特(Almroth Edward Wright)证实特异性抗体能增强吞噬细胞对相应细菌的吞噬,并称之为调理素,以此将细胞免疫学说和体液免疫学说结合起来。

20 世纪初,奥地利微生物和医学家卡尔·兰德施泰纳(Karl Landsteiner)发现决定抗原特性的是很小的分子,它们的结构不同,使其抗原性不同。更进一步发现人红细胞表面表达的糖蛋白末端寡糖的特点决定其抗原性,由此分辨出 A、B、AB 和 O 四种主要的血型。这不仅避免了输血导致严重超敏反应的问题,使输血获得了最终的成功,同时也开创了免疫化学的领域,使得以抗体为中心的体液免疫理论在 20 世纪上半叶占据了免疫学研究的主导地位。

至 1942 年,美国免疫学家美林·蔡斯(Merrill Chase)等人首先证明了结核菌素反应不是由抗体引起,而是由致敏细胞引起,从而进一步证明了机体免疫性除能产生体液免疫外还能形成细胞免疫。

英国科学家欧文(R. D. Owen)于 1945 年发现遗传基因不同的异卵双生小牛出生后体内可同时存在二种血型的红细胞,彼此间互相进行植皮也不发生排斥反应,这种现象被称为天然免疫耐受。澳大利亚医生和病毒学家伯内特(Frank Macfarlane Burnet)从生物学角度提出假说,认为这种现象的产生是由于胚胎期识别抗原的免疫细胞尚未发育成熟,因此异型血细胞进入胎牛体内,引起抗原特异的免疫细胞克隆被抑制或被排除,出生后体内不存在能识别这种抗原的免疫细胞,从而表现为对该抗原的特异性无反应性,即免疫耐受,即在机体免疫功能成熟之前引入异物,将其作为“自己”成分加以识别,而在成体后对该异物即不引起免疫反应。若体细胞突变,产生能识别自身的细胞克隆时即可发生自身免疫现象。1953 年梅达沃(Peter Medawar)、比林汉姆(Rupert Everett Billingham)和布伦特(Leslie Brent)等人在小鼠体内成功地进行了人工诱导耐受实验,给予伯内特学说以有力支持。进而指出,动物在成年期接触适宜量的抗原,可进行特异免疫应答;在胚胎或新生期接触抗原,则导致特异免疫耐受。自此经典免疫学的观点受到严重挑战,使免疫学的发展进入了一个新的时期,即免疫生物学时期。

伯内特总结了当时免疫学的进展,结合细胞生物学及遗传学的发现,于 1957 年提出抗体生成“克隆选择”学说(或称“细胞系选择学说”),其基本观点是:①机体内存在有识别多种抗原的细胞系,在其细胞表面有识别抗原的受体。②抗原进入体内后,选择相应受体的免疫细胞使之活化、增殖,最后成为抗体,产生免疫记忆细胞。③胎生期免疫细胞与自己抗原相接触则可被破坏、排除或处于抑制状态,因此成体动物失去对“自己”抗原的反应性,形成天然自身耐受状态,此种被排除或受抑制的细胞系称为禁忌细胞系。④免疫细胞系可突变,产生与自己抗原发生反应的细胞系,因此可形成自身免疫反应。该理论不仅阐明了抗体产生机制,同时对抗原的识别、免疫

记忆的形成、自身耐受的建立以及自身免疫的发生等许多重要免疫生物学现象都做了解答。伯内特的研究将以抗体为中心的免疫化学发展至以细胞应答为中心的细胞生物学阶段,全面推动了细胞免疫应答及免疫耐受的形成及其机制的研究,促进了现代免疫学的发展。

自大约 20 世纪 60 年代起,免疫学进入了飞速发展的新时代。

格利克(Bruce Glick)于 1957 年发现早期摘除鸡的腔上囊组织可影响抗体的产生,首先证明了腔上囊组织的免疫功能,并提出鸡的腔上囊是抗体生成细胞的中心,而其中的这类细胞就被称为 B 细胞。

1961 年,米勒(Jacques Miller)和古德(Robert Good)分别在哺乳类动物体内进行早期胸腺摘除,证明了胸腺的免疫功能。在胸腺产生和发育成熟、执行细胞免疫的细胞被称为 T 细胞。

1959 年—1962 年间,美国生物学家埃德尔曼(Gerald Edelman)和英国生物化学家波特(Rodney Robert Porter)探索出了抗体的基本结构,证明抗体是由四条多肽链(两条轻链和两条重链)组成的“Y”形结构。1964 年,世界卫生组织专门会议将具有抗体活性的球蛋白统一命名为免疫球蛋白,并建立了免疫球蛋白的分类,即 IgG、IgM 和 IgA 三类。1965 年,大卫·罗(David Rowe)和约翰·费伊(John Fahey)又在骨髓瘤患者的血清内发现了 IgD,而石坂和岸本忠三接着又于 1966 年在枯草热患者的血清中发现了 IgE。自此关于免疫球蛋白分子的结构和生物活性的研究成了免疫化学的中心课题。

高恩(James Gowans)于 1965 年首先证明了淋巴细胞的免疫功能。1962 年及 1964 年,沃纳(Warner)和 Szenberg 发现切除鸡腔上囊,只影响抗体产生,不影响移植排斥,从而证明 T 细胞和 B 细胞分别负责细胞免疫及体液免疫。

1967 年,米勒、米切尔(Graham Mitchell)和克拉曼(Claman)等人证明了 T 细胞及 B 细胞的协同作用,T 细胞诱导 B 细胞产生 IgG 类抗体,从而解释了胸腺切除后抗体产生缺陷的原因,1969 年又提出了 T 细胞、B 细胞亚群的概念。库珀(Cooper)等人证明了免疫淋巴细胞在周围淋巴组织的分布,由此建立了在高等动物体内免疫系统的组织学和细胞学基础。

20 世纪 70 年代初,尼尔斯·杰尼提出了著名的“免疫网络学说”,其要点是:①免疫细胞受抗原激发前,处于相对稳定状态。②抗原的刺激,打破暂时的平衡,最终导致抗体的产生。③抗体分子除具有与抗原结合的特性外,还具有自身免疫原性的独特型,抗体含量达到一定水平时,可激活淋巴细胞产生抗独特型抗体。在同一机体内,每一抗体分子的独特型抗原决定簇可被另一抗独特型抗体分子识别。同样,一个淋巴细胞表面抗原受体分子上的独特型决定簇,也可被另一组淋巴细胞表面抗原受体分子所识别,这样在体内就形成免疫细胞与抗体分子的网络结构,从而使抗独特型抗体在免疫应答中起着重要的调节作用。通过接连不断的识别过程,促使增强反应与抑制反应相互制约,最终使受抗原激活的免疫细胞系受抑制,而不致无限增殖,达到维持免疫应答的相对稳定状态。“免疫网络学说”开创了免疫学的新纪元,为现代免疫学的建立奠定了基础,杰尼也被誉为“现代免疫学之父”。

1975 年,德国生物学家科勒(Georges J. F. Köhler)和阿根廷生物化学家米尔斯坦(César Milstein)等首先报道用细胞杂交技术使经绵羊红细胞免疫的小鼠脾细胞与骨髓瘤细胞融合,建立起第一个 B 细胞杂交瘤细胞株,成功地研究开发出了生成单克隆抗体(monoclonal antibodies, mAb)的杂交瘤细胞技术,并阐明了单克隆抗体技术的原理。为此,他们和另一位发明者杰尼(Jerne)于 1984 年分享了诺贝尔生理学或医学奖。1976 年,美国学者摩根(Doris Morgan)和鲁谢蒂(Frank Ruscetti)等在盖洛实验室(Gallo's lab)证明 T 细胞生长因子在体外培养条件下可

以刺激 T 细胞克隆长期生长,应用 T 细胞克隆技术已建立了一系列抗原特异 T 细胞克隆用以研究 T 细胞受体、淋巴因子的分泌以及细胞间协同作用等方面的研究,为细胞免疫学的发展做出了巨大贡献。目前主要以小鼠为模型构建和培育不同性状的转基因鼠已在许多研究领域中得到应用。1978 年米勒与李普曼(Lipman)应用 EB 病毒转形人的 B 淋巴细胞产生单克隆抗体,使杂交瘤单克隆抗体技术向前迈进了一步。

细胞融合技术、转基因技术和分子杂交技术的应用大大促进了分子免疫学的发展。通过基因工程对某些细胞因子进行纯化和有活性的重组,为进一步研究免疫分子的结构与功能以及临床诊断和治疗提供了理想的制剂途径。

而以 T 细胞为中心的免疫生物学研究,也是 20 世纪 70 年代免疫学研究最活跃的领域之一。1970 年,格申(Richard Gershon)等报道了调节性 T 细胞的发现。1971 年,米奇森(Avrion Mitehison)等证明了辅助性 T 细胞的存在,并进一步证明 T 细胞是载体反应细胞,对抗体产生起辅助作用,B 细胞是半抗原反应细胞,是产生抗体的细胞,自此阐明了载体效应的细胞学基础。1975 年,杂交瘤细胞技术的建立及其广泛应用,得以鉴定细胞表面不同的蛋白分子,康托尔(Harvey Cantor)和 Ellis L. Reinherz 等以细胞表面特征性分子为标记,分别将小鼠及人的 T 细胞分为细胞毒性 T 细胞、辅助性 T 细胞等不同功能亚群,分别执行对靶细胞的杀伤作用及释放细胞因子,辅助其他免疫细胞的功能。而乌纳努埃(Emil R. Unanue)等免疫学家应用纯化细胞的体外培养技术研究证明了参与机体免疫应答的第三类细胞——巨噬细胞在免疫应答中的作用,从而证明了机体免疫应答的发生是由多细胞相互作用的结果,并初步揭示了 B 细胞的识别、活化、分化和效应机制,使免疫学的研究进入细胞生物学和分子生物学的领域。

进入 20 世纪 80 年代,在分子免疫学的研究方面得到了长足的进展。Meur 等人于 1983 年证实了小鼠和人 T 细胞由异二聚体肽链组成,通过研究发现两条肽链均具有与 Ig 肽链相似的可变区(V)和稳定区(C)结构。Reinherz 于 1984 年提出设想,认为 T 细胞抗原受体是由异二聚体组成的单一受体,能同时识别异种抗原分子和自己主要组织相容性免疫复合体(MHC)分子。从 20 世纪 80 年代开始,人们对细胞因子越来越重视,成为免疫学方面最大的进展。细胞因子是细胞分泌的具有生物活性的小分子蛋白质的统称。现在细胞因子已广泛地应用于实验研究和临床,人们通过基因工程技术获得重组型细胞因子,已批量生产并投入临床。

(二)新的“免疫学”概念

“immune”是从拉丁文 immunis 演化而来的,原意为免服兵役、纳税或其他公共服务,后引申为免除疾病。由此,传统意义上的“免疫”是确保机体免受感染、疾病,或者其他各种有害生物入侵的物质基础。免疫性(immunity)是指机体的免疫能力,即免除疾病(传染病)及抵抗多种疾病发生的能力。

随着医学的不断完善发展,“免疫”概念不断更新,其所指已超越了单纯抗感染的传统范畴,而重定义为对抗原性异物的识别和清除,即机体免疫系统识别“自己”和“非己”,排除抗原性异物,以维持机体自身平衡和稳定的一种生理性防御机制。

20 世纪 70 年代发现了胸腺的免疫功能,由此确认了淋巴细胞系是重要的免疫细胞,阐明了免疫球蛋白的分子结构与功能,从器官、细胞和分子水平揭示了免疫系统的存在。以分子、细胞、器官及整体调节为基础发展起来的现代免疫学,进一步研究生命中的生、老、病、死等基本问题,成为生命科学中的前沿学科之一。

进入新世纪,分子生物学理论和技术的快速发展和人类基因组计划的完成极大地促进了免