

Mc
Graw
Hill
Education

中文翻译版
原书第3版

哈里森 风湿病学

Harrison's Rheumatology

原 著 Anthony S, Fauci

主 译 田新平 曾小峰



科学出版社

中文翻译版

哈里森风湿病学

Harrison's Rheumatology

原书第3版

原 著 Anthony S. Fauci

主 译 田新平 曾小峰

译 者 (以姓氏笔画为序)

王 立	王 迁	尤 欣	田新平	史 群
刘金晶	苏金梅	李 菁	李梦涛	杨云娇
杨华夏	吴 迪	吴庆军	吴婵媛	冷晓梅
沈 敏	张 文	张 莉	张 烜	张上珠
陈 华	赵 岩	赵久良	赵丽丹	周佳鑫
郑文洁	侯 勇	姜 楠	费允云	徐 东
彭琳一	蒋 颖	曾小峰		

科 学 出 版 社

北 京

图字: 01-2017-7666

内 容 简 介

本书为世界风湿病学经典专著,由北京协和医院著名风湿病专家田新平、曾小峰教授领衔翻译,多名风湿病专家共同参与。全书包括3部分24章,分别介绍了:风湿病,包括免疫介导的损伤性疾病、关节及关节周围组织疾病等;免疫介导的损伤性疾病,包括系统性红斑、类风湿抗磷脂综合征、关节炎等;关节及关节周围组织疾病,包括关节及肌肉骨骼疾病的诊断思路,骨关节炎、痛风及其他晶体相关性关节炎等。最后是自测题,并进行了详尽的解析,用于强化理解全书的重点和难点。

本书是风湿病相关专业医生、科研人员、医学院校学生的必备参考书,还适合用于内科系统的医学继续教育工作。

图书在版编目(CIP)数据

哈里森风湿病学(原书第3版)/(美)安东尼·福西(Anthony S. Fauci)著;田新平,曾小峰主译.
—北京:科学出版社,2018.4

书名原文: Harrison's Rheumatology

ISBN 978-7-03-055994-4

I. ①哈… II. ①安… ②田… ③曾… III. ①风湿性疾病 IV. ①R593.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 312892 号

责任编辑: 路 弘 / 责任校对: 李 影

责任印制: 肖 兴 / 封面设计: 龙 岩

版权所有, 违者必究, 未经本社许可, 数字图书馆不得使用

Anthony S. Fauci, Carol A. Langford

Harrison's Rheumatology

ISBN 978-0-07-181484-3

Copyright © 2013 by McGraw-Hill Education.

All Rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including without limitation photocopying, recording, taping, or any database, information or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

This authorized Chinese translation edition is jointly published by McGraw-Hill Education and Medical and Health Branch of Science Press. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong, Macao SAR and Taiwan.

Translation Copyright © 2017 by McGraw-Hill Education and Medical and Health Branch of Science Press.

版权所有。未经出版人事先书面许可, 对本出版物的任何部分不得以任何方式或途径复制或传播, 包括但不限于复印、录制、录音, 或通过任何数据库、信息或可检索的系统。

本授权中文简体字翻译版由麦格劳-希尔(亚洲)教育出版公司和中国科技出版传媒股份有限公司(科学出版社)合作出版。

此版本经授权仅限在中华人民共和国境内(不包括香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾)销售。

版权© 2017 由麦格劳-希尔(亚洲)教育出版公司与中国科技出版传媒股份有限公司(科学出版社)所有。

本书封面贴有 McGraw-Hill Education 公司防伪标签, 无标签者不得销售。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2017-7666

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

三河市春园印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018 年 4 月第 一 版 开本: 889 × 1094 1/16

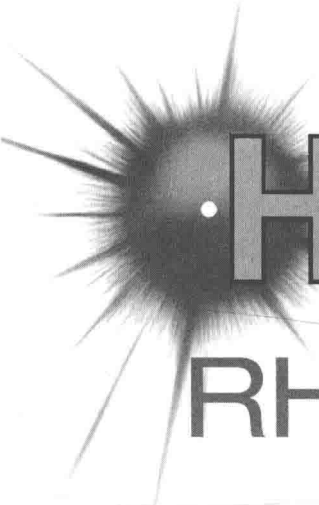
2018 年 4 月第一次印刷 印张: 19

2018 年 8 月第二次印刷 字数: 595 000

定价: 120.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

3rd Edition



HARRISON'STM

RHEUMATOLOGY

EDITOR

Anthony S. Fauci, MD

Chief, Laboratory of Immunoregulation;
Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases,
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

ASSOCIATE EDITOR

Carol A. Langford, MD, MHS

Harold C. Schott Chair
Associate Professor of Medicine
Director, Center for Vasculitis Care and Research
Department of Rheumatic and Immunologic Diseases
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio



Medical

New York Chicago San Francisco Lisbon London Madrid Mexico City
Milan New Delhi San Juan Seoul Singapore Sydney Toronto

CONTRIBUTORS

原著者

Robert C.Basner,MD

Professor of Clinical Medicine, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [Appendix]

Robert P.Baughman,MD

Department of Internal Medicine, University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, Ohio [14]

Cynthia D.Brown,MD

Assistant Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia [Review and Self-Assessment]

Jonathan Carapetis, PhD, MBBS, FRACP, FAFPHM

Director, Menzies School of Health Research, Charles Darwin University, Darwin, Australia [7]

Lan X.Chen,MD,PhD

Penn Presbyterian Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania [20]

Leslie J.Crofford,MD

Gloria W.Singletary Professor of Internal Medicine; Chief, Division of Rheumatology, University of Kentucky, Lexington, Kentucky [22]

John J.Cush,MD

Director of Clinical Rheumatology, Baylor Research Institute, Dallas, Texas [18]

Marinos C.Dalakas,MD,FAAN

Professor of Neurology, Department of Pathophysiology, National University of Athens Medical School, Athens, Greece [17]

Betty Diamond,MD

The Feinstein Institute for Medical Research, North Shore LIJ Health System; Center for Autoimmunity and Musculoskeletal Diseases, Manhasset, New York [3]

Andrew J.Einstein,MD,PhD

Assistant Professor of Clinical Medicine, Columbia University

College of Physicians and Surgeons; Department of Medicine, Division of Cardiology, Department of Radiology, Columbia University Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, New York, New York [Appendix]

Anthony S.Fauci,MD,DSc(Hon),DM&S(Hon),DHL(Hon),DPS(Hon),DLM(Hon),DMS(Hon)

Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [1, 11]

David T.Felson,MD,MPH

Professor of Medicine and Epidemiology; Chair, Clinical Epidemiology Unit, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [19]

Bruce C.Gilliland,a MD

Professor of Medicine and Laboratory Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington [24]

Bevra Hannahs Hahn,MD

Professor of Medicine, University of California, Los Angeles, David Geffen School of Medicine, Los Angeles, California [4]

Barton F.Haynes,MD

Frederic M.Hanes Professor of Medicine and Immunology, Departments of Medicine and Immunology; Director, Duke Human Vaccine Institute, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina [1]

Anna R.Hemnes,MD

Assistant Professor, Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [Review and Self-Assessment]

Daniel L.Kastner,MD,PhD

Scientific Director, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [15]

Alexander Kratz,MD,PhD,MPH

Associate Professor of Pathology and Cell Biology, Columbia

University College of Physicians and Surgeons; Director, Core Laboratory, Columbia University Medical Center, New York, New York [Appendix]

Carol A. Langford, MD, MHS

Harold C. Schott Chair, Associate Professor of Medicine; Director, Center for Vasculitis Care and Research, Department of Rheumatic and Immunologic Diseases, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio [11, 13, 23, 24]

Peter E. Lipsky, MD

Charlottesville, Virginia [3, 18]

Elyse E. Lower, MD

Medical Oncology and Hematology, University of Cincinnati; Oncology Hematology Care, Inc., Cincinnati, Ohio [14]

Lawrence C. Madoff, MD

Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts; Director, Division of Epidemiology and Immunization, Massachusetts Department of Public Health, Jamaica Plain, Massachusetts [21]

Brian F. Mandell, MD, PhD, MACP, FACR

Professor and Chairman of Medicine, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine; Department of Rheumatic and Immunologic Disease, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio [23]

Haralampos M. Moutsopoulos, MD, FACP, FRCP, Master ACR

Professor and Director, Department of Pathophysiology, Medical School, National University of Athens, Athens, Greece [5, 9, 12]

Gerald T. Nepom, MD, PhD

Director, Benaroya Research Institute at Virginia Mason; Director, Immune Tolerance Network; Professor, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington [2]

Michael A. Pesce, PhD

Professor Emeritus of Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Columbia University Medical Center, New York, New York [Appendix]

H. Ralph Schumacher, MD

Professor of Medicine, Division of Rheumatology, University of Pennsylvania, School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [20]

David C. Seldin, MD, PhD

Chief, Section of Hematology–Oncology, Department of Medicine; Director, Amyloid Treatment and Research Program, Boston University School of Medicine; Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [16]

Ankoor Shah, MD

Department of Medicine, Division of Rheumatology and Immunology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina [6]

Martha Skinner, MD

Professor, Department of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [16]

Kelly A. Soderberg, PhD, MPH

Director, Program Management, Duke Human Vaccine Institute, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina [1]

E. William St. Clair, MD

Department of Medicine, Division of Rheumatology and Immunology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina [6]

Joel D. Taurog, MD

Professor of Internal Medicine, Rheumatic Diseases Division, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas [10]

Athanasios G. Tzioufas, MD

Professor, Department of Pathophysiology, National University of Athens School of Medicine, Athens, Greece [9]

John Varga, MD

John Hughes Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [8]

Panayiotis G. Vlachoyiannopoulos, MD

Associate Professor of Medicine–Immunology, Department of Pathophysiology, Medical School, National University of Athens, Athens, Greece [5]

Charles M. Wiener, MD

Dean/CEO Perdana University Graduate School of Medicine, Selangor, Malaysia; Professor of Medicine and Physiology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [Review and Self–Assessment]
Harrison_

译者前言

风湿病学是内科学中年轻的专科分支，其发展历史短于其他经典的内科学专科。但毋庸置疑的是，随着免疫学基础研究和基因技术突飞猛进的发展，风湿病学近年来已经成为医学领域中最活跃、发展最快的学科之一，不仅有越来越多的风湿病被大家所认知，而且层出不穷的新的治疗手段也充分反映出风湿病学的飞速发展。可以说，随着风湿病学的发展，风湿病学已经成为内科学中不可或缺的重要组成部分，了解和掌握风湿病学知识是成为一个合格的内科医师的基本要求。

《哈里森风湿病学》第3版在基础理论部分中加入了经证实的新的研究成果，在临床诊治方面增加了最前沿的诊治方法、治疗理念与相关技术，有些章节还根据内容的需要重新编写。可以说，第3版《哈里森风湿病学》既是内科研究人员了解风湿病学研究进展、内科临床医师了解风湿病学诊治知识的教科书，也是风湿病专科医师掌握本领域最前沿概念与知识的必备工具书。书中的复习题不仅可以作为读者是否掌握书中重要内容和知识点的标准，也可作为风湿科人员业务培训的自测练习。

作为一本译著，书中的一些统计数据，一些疾病的发病情况，与我国的实际情况可能不十分相符，但作为一本教科书式的经典参考工具书，还是具有很高参考价值并且非常值得阅读的。

北京协和医院 田新平 曾小峰

2018年4月

原著前言

欢迎来到《哈里森风湿病学》第3版的世界。本分册由第18版《哈里森内科学》中的风湿病学和免疫病学等章节组成。最初引入本分册的目的是为临床医师提供一个风湿病诊治知识的平台，有助于让广大的医师认识到风湿病学在内科临床实践中的重要性。随着风湿病领域的不断成长和世界人群构成的改变，尤其是老年人数的增加，随着时间的推移，搭建这个平台的意义越来越重大。

任何年龄的人都可以患风湿病，但多种类型的关节炎和结缔组织病的发病率随年龄的增长而升高，如骨关节炎、类风湿关节炎、干燥综合征、晶体性关节病、风湿性多肌痛和巨细胞动脉炎。目前全球人口持续增长，近来调查发现目前世界有70亿人口，其中美国的居住人口有3亿，人口的预期寿命也在持续升高，据估计到2030年，美国有20%以上的人口在65岁以上。虽然医学的发展能够使许多老年人活得更久、生活得更健康，但这不能改变世界人口中会有越来越多的人患风湿病，并需要进行相应的治疗。

人类对风湿病相关病理生理和治疗的了解也在快速深入，对我们应对这样的挑战有很大的帮助。风湿病和免疫学之间的密切关系促使我们对风湿病发病机制的生物学进行研究。在很短的时间里，一些有关免疫系统在风湿病发病中的作用的假说也从最初的炎症组织学发展为更加详尽和精准的研究。这些研究成果与我们能够影响特异性免疫功能的能力共同改变了风湿病的治疗。在每一版的《哈里森风湿病学》中，我们都会引入诸如缓解疼痛、减轻关节和器官损害、改善患者整体预后的新观念，这大大提高了我们预测风湿病学新进展的能力。

随着患者数量和科学信息的不断扩展，临床医生对风湿病学知识的需求也越来越高。《哈里森风湿病学》的主要目的是提供最前沿的风湿病学知识，我们也希望这本书能够激发大家对这个充满活力的领域里相关的临床和科学研究的兴趣。在风湿病诊断的挑战性、多系统疾病的本质和治疗的复杂性等许多方面，都充分体现了内科学的基本原理与原则。由于目前风湿病学具有提高患者生活质量和改善患者日常生活能力，以及将危及生命的疾病转变成慢性疾病的潜力，使临床医师具备了能够显著改变风湿病患者短期和长期预后的能力。风湿病学能够将不断的技术进步与充满技巧、同情心和有意义的治疗巧妙结合提示我们，这就是我们选择毕生不断追求医学发展的原因所在。

如果没有我们非常优秀的作者，不可能有本分册的出版。更重要的是要认识到有许多致力于在本书中风湿病学和免疫学基础研究、转化医学和临床研究及其进展的人员为本书所做出的贡献。本书的编辑人员希望《哈里森风湿病学》能够提高您的风湿病诊治水平，增强您应对风湿病这个充满挑战的专科领域的的能力。

Anthony S. Fauci, MD
Carol A. Langford, MD, MHS

第一部分 风湿病	1
第1章 免疫系统简介	3
第2章 主要组织相容性基因复合体	44
第3章 自身免疫和自身免疫性疾病	56
第二部分 免疫介导的损伤性疾病	63
第4章 系统性红斑狼疮	65
第5章 抗磷脂综合征	80
第6章 类风湿关节炎	83
第7章 急性风湿热	99
第8章 系统性硬化症（硬皮病）及相关疾病	105
第9章 干燥综合征	120
第10章 脊柱关节病	124
第11章 血管炎综合征	138
第12章 贝赫切特病	158
第13章 复发性多软骨炎	160
第14章 结节病	164
第15章 家族性地中海热和其他遗传性周期性发热	174
第16章 淀粉样变性	179
第17章 多发性肌炎、皮肌炎、包涵体肌炎	187
第三部分 关节及关节周围组织疾病	199
第18章 关节及肌肉骨骼疾病的诊治思路	201
第19章 骨关节炎	214
第20章 痛风及其他晶体相关性关节病	225
第21章 感染性关节炎	232
第22章 纤维肌痛症	240
第23章 系统性疾病相关的关节炎和其他类型的关节炎	244
第24章 肢体关节周围软组织疾病	254
附录 复习和自测	258
彩图	283

第一部分 风湿病

第1章

Chapter 1

免疫系统简介

Barton F. Haynes Kelly A. Soderberg Anthony S. Fauci

定义

·获得性免疫系统——近期发展而来的、由T细胞和B淋巴细胞介导的免疫应答系统。这些细胞介导的免疫反应是基于克隆型受体识别的特异性抗原，这些克隆型受体是生物体在发育和整个生命过程中基因重排的产物。其他获得性免疫系统的细胞还包括多种类型的抗原递呈细胞。

·抗体——在B细胞发育过程中由重排的基因编码合成的、由B细胞产生的分子，抗体由免疫球蛋白重链和轻链构成，是B细胞受体与抗原结合的核心部分。抗体可以作为B细胞表面抗原识别分子存在，也可以以血浆和其他体液中的分泌分子形式存在（表1-13）。

·抗原——能够被获得性和固有免疫系统识别的外源性或自身分子，会引起免疫细胞激活、T细胞活化和（或）B细胞产生抗体。

·抗微生物肽——长度小于100个氨基酸的短肽，由固有免疫系统细胞产生，具有抗感染活性（表1-2）。

·凋亡——细胞的程序化死亡过程，通过细胞表面的多种“死亡受体”[如肿瘤坏死因子（TNF）受体，CD95]引起一系列信号链级反应，包括半胱氨酸蛋白酶家族分子激活，导致DNA裂解和细胞死亡。凋亡并不会诱导过度的炎症反应，而与之相反的细胞坏死过程可以引发炎症反应。

·自身免疫性疾病——获得性免疫系统的细胞如自体反应的T细胞和B细胞过度活化，并产生自身反应性T细胞和抗体反应。如系统性红斑狼疮和类风湿关节炎。

·自身炎症性疾病——一种遗传性疾病，如遗传性周期性发热（HPFs），以反复发作的严重炎症和发热为特点，这是由于控制固有炎症反应的基因

发生突变，即控制炎性小体的基因发生突变（见后文，表1-6）。患有HPFs的患者也有皮疹、浆膜和关节炎症，有些患者还会有神经系统症状。自身炎症疾病和自身免疫性疾病不同，在自身炎症疾病中没有获得性免疫细胞活化，如没有自身反应性B细胞存在的证据。

·B细胞抗原受体——在出生后B细胞发育过程中经过重排形成的表面分子复合体，由表面免疫球蛋白（Ig）和相应的Ig $\alpha\beta$ 链分子组成，Ig $\alpha\beta$ 链分子可以通过Ig重链和轻链的可变区识别表面抗原，同时给B细胞传导信号，使其最终分化产生抗原特异性抗体（图1-8）。

·B淋巴细胞——骨髓来源或相当于法氏囊结构来源的淋巴细胞，表达表面免疫球蛋白（B细胞结合抗原的受体），与抗原发生相互作用后能够分泌特异性的抗体（图1-2和图1-6）。

·人类淋巴细胞分化抗原的CD分类技术——单克隆抗体技术的发展导致发现了大量新的白细胞表面分子。1982年，首届白细胞分化抗原国际工作组召开会议，创立了人类白细胞表面分子的命名法。此后，白细胞分化工作组又建立了白细胞抗原的分化簇（CD）分类方法（表1-1）。

·趋化因子——指引并决定免疫细胞移动和循环通路的可溶性分子。

·补体——血浆酶和效应蛋白的链级反应系列，其功能是溶解病原体（或）使病原体成为网状内皮系统的中性粒细胞和单核细胞/巨噬细胞系细胞的吞噬目标（图1-5）。

·共刺激分子——抗原递呈细胞表面的分子（如B7-1和B7-2，或CD40），当与活化T细胞表面的配体（如CD28或CD40配体）结合后可以激活T细胞（图1-7）。

·细胞因子——通过与参与调节免疫细胞生长和活化的特异性细胞受体结合，介导正常的免疫反

应和病理性炎症的可溶性蛋白质(表1-7,表1-9和表1-10)。

·树突细胞——获得性免疫系统的髓系和(或)淋巴系抗原递呈细胞。未成熟的树突细胞或树突细胞前体,是先天免疫系统的主要组成成分,在感染的状态下能够产生大量细胞因子。树突细胞既可以通过合成细胞因子成为启动先天免疫反应的关键启动者,又可以通过向T淋巴细胞递呈抗原成为获得性免疫反应的启动者(图1-2、图1-3,表1-5)。

·炎症小体——细胞内蛋白形成的大的细胞质复合物,将微生物产物的感知和细胞应激与具有蛋白水解活化作用的炎症细胞因子IL-1 β 和IL-18联系起来。炎症小体分子的活化是固有免疫系统识别细胞内的微生物和其他在健康和疾病状态均存在的危险信号反应的关键步骤(表1-6)。

·先天(固有)免疫系统——古老的宿主免疫识别系统,具有能够识别病原体的生殖细胞系编码模式识别受体(PRRs),启动多种清除病原体的机制。先天免疫系统的细胞包括自然杀伤(NK)细胞、单核/巨噬细胞、树突细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、组织肥大细胞和上皮细胞(表1-2到表1-5和表1-12)。

·大颗粒淋巴细胞——先天免疫系统的淋巴细胞,含有嗜天青细胞毒性颗粒,具有NK细胞活性,能够杀伤不表达或少量表达自身主要组织相容性复合体(MHC)I类分子的外来或宿主细胞(图1-4)。

·自然杀伤细胞——大颗粒淋巴细胞,能够杀伤不表达或少量表达人类白细胞抗原(HLA)I类分子的靶细胞,如肿瘤转化细胞和病毒感染的细胞。此外,在有自身MHC I类分子存在的情况下,NK细胞可以表达具有抑制杀伤细胞功能的受体(图1-4)。

·自然杀伤(NK)T细胞——与固有免疫系统相似功能的淋巴细胞,利用恒定的T细胞受体(TCR)- α 链与有限的TCR- β 链结合,并且会同时表达在NK细胞中常见的受体。NK T细胞识别细菌、病毒、真菌及原虫感染病原体的脂质抗原。

·病原体相关分子模式(PAMPs)——许多微生物表达的恒定分子结构,在介导固有免疫反应时可以被宿主的模式识别受体所识别(图1-1)。

·模式识别受体(PRRs)——固有免疫系统细胞表达的生殖细胞系编码模式识别受体,能够识别病原体相关分子模式(表1-3)。

·多反应性天然抗体——由固有B细胞产生的早已存在的低亲和力抗体,与多种抗原发生交叉反应,并且在感染的时候可以结合、覆盖入侵病原体,并控制固有免疫反应以减缓感染,直到出现高亲和力的获得性保护性抗体反应。

·T细胞抗原受体(TCR)——出生后T细胞发育过程中发生重排的表面分子复合物,是由克隆型TCR- α 和TCR- β 链构成,TCR- α 和TCR- β 链与由恒定的 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 和 η 链组成的CD3复合物相关。TCR- α 和TCR- β 链能够识别蛋白抗原的肽段,与抗原呈递细胞的MHC I类或II类分子相结合,通过CD3复合物传递信号来调节效应分子的功能(图1-7)。

·T细胞——胸腺来源淋巴细胞,介导获得性细胞免疫反应,包括辅助T细胞、调节T细胞和细胞毒T淋巴细胞等效应细胞(图1-2,图1-3,图1-7)。

·耐受——是由于B和T淋巴细胞与外来或自身抗原接触时,在没有抗原递呈细胞表达共刺激分子的情况下出现的对抗原的无反应状态,无论是在中枢性的(胸腺中的T细胞或者骨髓中的B细胞)还是外周性的免疫器官,都可以通过多种机制诱导和维持对抗原的耐受。

概述

人类的免疫系统是由无脊椎和脊椎生物体进化而来的,具有精细复杂的防御机制,可以保护宿主不受微生物及其毒力因子伤害。其经过了数百万年的进化过程。正常的免疫系统有3个关键的特性:多种多样的抗原受体库,可以识别几乎无穷的病原体;免疫记忆,能够发起快速的记忆性免疫应答;以及免疫耐受,避免对正常的自身组织产生免疫损伤。人类从无脊椎生物那里继承了先天(固有)免疫系统,这一古老防御体系通过生殖细胞系编码的蛋白来识别病原体。固有免疫系统的细胞,如巨噬细胞、树突细胞和自然杀伤(NK)淋巴细胞,能够识别多种微生物共有的高度保守的病原体相关的分子模式(PAMPs),并通过在用多种多样的识别受体分子模式组(PRRs)来行使防御功能。先天免疫系统识别微生物的重要组成部分有:①通过生殖细胞系编码的宿主分子进行识别;②识别主要的微生物毒力因子,而不识别自身分子;③不识别对宿主无害的外来分子或微生物。巨噬细胞和NK细胞与病原体接触后可以直接杀伤病原体,或者与树突状细胞共同启动一系列机制,不仅可以减缓感染的发生,同时还能征

募人体在近期进化过程中获得的免疫系统——获得性免疫系统。

获得性免疫仅见于脊椎动物,是以基因重排产生的T和B淋巴细胞上的抗原受体为基础的。每一个T或B细胞表面表达都是独特的抗原受体,能够特异地识别环境中无数的感染源的各种抗原,获得免疫与精确协调的特异性识别机制,共同维持机体对自身抗原的耐受性(无反应性)。T和B淋巴细胞将特异性和免疫记忆带到脊椎动物的宿主防御机制中。

本章描述了组成先天免疫和获得性免疫系统的细胞成分、关键分子(表1-1)和形成先天性免疫和获得免疫系统的机制,并描述了固有免疫是如何启动获得性免疫到机体防御机制中来。了解先天免疫和获得性免疫反应的细胞和分子对理解炎症性、自身免疫、感染性和免疫缺陷性疾病的发病机制至关重要。

先天免疫系统

所有多细胞生物,包括人类,都能够通过有限数量的细胞表面和胞内的生殖细胞系编码的分子识别大量的病原体。由于人类的病原体数目繁多,因此人类先天免疫系统的宿主分子会感知“危险信号”,并且或通过多种病原体共有的分子结构识别PAMPs,或识别宿主细胞在感染状态下产生的某些分子如热休克蛋白和细胞外基质片段。PAMPs必须是对于病原体的毒力或存活至关重要的保守结构,例如细菌内毒素,因此病原体不能通过PAMPs突变来逃避人类的先天免疫反应。模式识别受体(PRRs)是固有免疫系统的宿主蛋白,它将PAMPs识别为宿主的危险信号分子(表1-2,表1-3)。因此,造血细胞和非造血组织细胞识别病原体分子后可以激活补体的链级反应、产生细胞因子和抗微生物肽等效应分子。此外,病原体的PAMPs作为宿主危险信号分子可以激活树突细胞,使其成熟,并在树突细胞表面表达能够优化针对外来抗原的抗原递呈过程的分子。

识别方式

PRR蛋白家族主要包括C型凝集素、富含亮氨酸的蛋白、巨噬细胞清道夫受体蛋白、血浆正五聚蛋白、脂质转移酶和整合素(表1-3)。PRR胶原糖蛋白中主要的一组具有C型凝集素结构,称为

胶原凝集素,其中包括血清蛋白甘露糖结合凝集素(MBL)。MBL、其他胶原凝集素及2种其他蛋白家族——正五聚蛋白(如C反应蛋白和血清淀粉样物质P)和巨噬细胞清道夫受体都具有对细菌的“调理作用”(包被),使其被巨噬细胞吞噬,而且能够激活补体的链级反应直接溶解细菌。整合素是细胞表面的黏附分子,能够在细胞结合细菌脂多糖(LPS)后启动信号传导,活化吞噬细胞吞噬病原体。

先天免疫系统与获得性免疫系统之间存在多种关联,这些关联包括:①一种血浆蛋白,LPS结合蛋白,能够与LPS结合并且将LPS转运至巨噬细胞的LPS受体CD14;②一种被称作Toll样受体(TLRs)蛋白的人类蛋白家族,其中一些与CD14相关,可以与LPS结合,向上皮细胞、树突细胞和巨噬细胞传递信号,使其产生细胞因子并上调那些能够启动获得性免疫应答的细胞表面分子(图1-1,表1-3,表1-4);③被称作NOD样受体(NLRs)和RIG样解旋酶(RLHs)的细胞内微生物感应器家族的表达。巨噬细胞、树突细胞、B细胞和多种非造血组织细胞,包括呼吸道上皮细胞都可以表达Toll样家族蛋白。在人类中发现了10个TLRs,在小鼠中发现了13个TLRs(表1-4,表1-5)。在结合后,TLRs受体会激活一系列的胞内事件,导致被细菌和病毒感染的细胞死亡,同时募集、最终激活抗原特异的T和B淋巴细胞(图1-1)。重要的是,大量的LPS通过TLR4传递信号,造成大量的细胞因子释放,这些细胞因子介导LPS诱导的休克。TLR4蛋白突变的小鼠可以受到保护不发生LPS休克,TLR突变的人类个体也会受到保护,不易患LPS诱导的炎症性疾病,如LPS诱导的哮喘(图1-1)。

其他两个家族的细胞内PRRs分别是NLRs(NOT样受体)和RLHs(RIG样解旋酶)。这些家族不像TLRs,主要是由可溶性的细胞内蛋白组成,负责监视细胞内的细胞质中是否出现了病原体(表1-2和表1-3)。

细胞内微生物感应器——NLRs,在启动之后,形成大量的称为炎症小体的细胞质复合物,这种复合物是包括NLR家族中的NOD-1样受体热蛋白(NLRP)的分子聚合物(表1-3)。在非细菌性危险信号(细胞处于应激状态)和细菌性PAMPs存在的情况下,炎症小体会活化炎症凋亡蛋白酶和IL-1 β 。炎症小体蛋白突变可以在称为自身炎症反应综合征(表1-6)的一组周期性发热性疾病中导致慢性炎症。

表1-1 人类白细胞表面抗原——白细胞分化抗原的CD抗原分型

表面抗原 (其他名称)	家族	分子量 (kDa)	分布	配体	功能
CD1a (T6, HTA-1)	Ig	49	CD, 胸腺皮质层细胞, 树突状细胞的朗格汉斯细胞亚型	TCR _{γδ} T细胞	通过CD1分子向TCR _{γδ} T细胞递呈的细胞内细菌, 如麻风分枝杆菌和结核分枝杆菌的脂类抗原
CD1b	Ig	45	CD, 胸腺皮质层细胞, 树突状细胞的朗格汉斯细胞亚型	TCR _{γδ} T细胞	
CD1c	Ig	43	DC, 胸腺皮质层细胞, B细胞亚群, 树突状细胞的朗格汉斯细胞	TCR _{γδ} T细胞	
CD1d	Ig	?	胸腺皮质层细胞, 肠上皮细胞, 树突状细胞的朗格汉斯细胞亚型	TCR _{γδ} T细胞	
CD2 (T12, LFA-2)	Ig	50	T细胞, NK细胞	CD58, CD48, CD59, CD15	T细胞的旁路活化途径, T细胞无能, 产生T细胞细胞因子。T或NK细胞介导的细胞裂解, T细胞凋亡, 细胞黏附
CD3 (T3, Leu-4)	Ig	γ: 25~28, δ: 21~28, ε: 20~25, η: 21~22, ζ: 16	T细胞	与TCR相关	T细胞活化和功能; ζ是CD3复合体的信号传导成分
CD4 (T4, Leu-3)	Ig	55	T细胞, 骨髓细胞	MHC-II, HIV, gp120, IL-16, SABP	T细胞选择, T细胞活化, p56lck信号传导, HIV的主要受体
CD7 (3A1, Leu-9)	Ig	40	T细胞, NK细胞	K-12 (CD7L)	T细胞和NK的细胞信号传导及调控IFN-γ和TNF-α的合成
CD8 (T8, Leu-2)	Ig	34	T细胞	MHC-I	T细胞选择, T细胞活化, p56lck的信号传导
CD14 (LPS受体)	LRG	53~55	M, G(弱), 非髓系前体细胞	内毒素(脂多糖), 脂壁酸, 磷脂酰肌醇	TLR4与LPS和其他PAMP介导的先天免疫系统激活
CD19 B4	Ig	95	B细胞(除浆细胞), FDC	未知	与CD21和CD81一起形成复合体, 参与B细胞发育、活化和分化的信号传导过程
CD20 (B1)	未划分	33~37	B细胞(除浆细胞)	未知	细胞信号传导通路, 可能在B细胞活化和增殖过程中起重要作用
CD21 (B2, CR2, EBV-R, C3dR)	RCA	145	成熟B细胞, FDC, 胸腺细胞亚群	C3d, C3dg, iC3b, CD23, EBV	与CD19和CD81一起形成复合体, 参与B细胞发育、活化和分化过程; 作为Epstein-Barr病毒受体

续表

表面抗原 (其他名称)	家族	分子量 (kDa)	分布	配体	功能
CD22 (BL-CAM)	Ig	130~140	成熟B细胞	CDw75	细胞黏附, 与p72sky, p53/56lyn, PI3激酶, SHP1, fLCγ一起进行相关的信号传导
CD23 (FcεR II, B6, Leu-20, BLAST-2)	C 型植物血凝素	45	B细胞, M, FDC	IgE, CD21, CD11b, CD11c	调节IgE合成, 单核细胞释放细胞因子
CD28	Ig	44	T细胞, 浆细胞	CD80, CD86	T细胞活化的共刺激因子; 参与决定T细胞活化和T细胞无反应的过程
CD40	肿瘤坏死因子受体	48~50	B细胞, DC, EC, 胸腺上皮细胞, 吞噬细胞, 肿瘤	CD154	B细胞活化、增殖和分化; GCs的形成; 同种型转化; 凋亡解救
CD45 (LCA, T200, B220)	PTP	180, 200, 210, 220	所有白细胞	半乳糖凝集素-1, CD2, CD3, CD4	T细胞和B细胞活化, 胸腺细胞发育, 信号传导, 凋亡
CD45RA	PTP	210, 220	T细胞亚群, 胸腺髓质细胞, 幼稚T细胞	半乳糖凝集素-1, CD2, CD3, CD4	含外显子4 (A) 的CD45异构体, 仅限于T细胞的一部分亚群
CD45RB	PTP	200, 210, 220	所有白细胞	半乳糖凝集素-1, CD2, CD3, CD4	含外显子5 (B) 的CD45异构体
CD45RC	PTP	210, 220	T细胞亚群, 胸腺髓质T细胞, 幼稚T细胞	半乳糖凝集素-1, CD2, CD3, CD4	含外显子6 (C) 的CD45异构体, 仅限于T细胞的一部分亚群
CD45RO	PTP	180	T细胞亚群, 胸腺皮层细胞, 记忆T细胞	半乳糖凝集素-1, CD2, CD3, CD4	不含差异剪切外显子的CD45异构体, 仅限于T细胞的一部分亚群
CD80 (B7-1, BB1)	Ig	60	活化的B细胞和T细胞, MP, DC	CD28, CD152	T细胞活化的辅助调节因子; 经CD28刺激的T细胞信号传导和经CD152介导的抑制T细胞活化
CD86 (B7-2, B70)	Ig	80	B细胞亚群, DC, EC, 活化T细胞, 胸腺上皮细胞	CD28, CD152	T细胞活化的辅助调节因子; 经CD28刺激进行信号传导和经CD152介导抑制T细胞的活化
CD95 (APO-I, Fas)	TNFR	135	活化T细胞和B细胞	Fas配体	介导凋亡
CD152 (CTLA-4)	Ig	30~33	活化T细胞	CD80, CD86	抑制T细胞增殖
CD154 (CD40L)	TNF	33	活化CD4 ⁺ T细胞, CD8 ⁺ T细胞亚群, NK细胞, M, 嗜碱细胞	CD40	T细胞活化, B细胞增殖和分化的共刺激因子

CTLA.细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白; DC.树突状细胞; EBV.Epstein-Barr病毒; EC.内皮细胞; FDC.滤泡树突状细胞; G.粒细胞; HTA.人胸腺细胞抗原; LCA.白细胞共同抗原; LPS.脂多糖; MHC-I.I类主要组织相容性复合体; MP.巨噬细胞; Mr.相对分子量; NK.自然杀伤细胞; PTP.蛋白酪氨酸激酶; TCR.T细胞受体; TNF.肿瘤坏死因子。更详细的人类抗原分化群 (CD) 列表, 请见Harrison's Online <http://harrisonsaccessmeducine.com>; 来自人白细胞分化抗原的完整人类抗原分化群列表 (VII) 见 <http://mpr.nci.nih.gov/prow/>。

源自: T Kishimoto et al (eds): Leukocyte Typing VI, New York, Garland Publishing 1997; R Brines et al: Immunology Today 18S: 1, 1997; and S Shaw (ed): Protein Reviews on the Web, <http://mpr.nci.nih.gov/prow/>。

表1-2 先天免疫系统的主要成分

模式识别受体 (PRR)	C型凝集素、富含亮氨酸蛋白、清道夫受体、正五聚体蛋白、脂质转移酶、整合素和炎症小体蛋白
抗微生物肽	α -防御素、 β -防御素、组织溶素、抗菌肽 (protegrin)、granulysin、富组蛋白、分泌型白细胞蛋白酶抑制剂和益生菌
细胞	巨噬细胞、树突细胞、NK细胞、NK-T细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞和上皮细胞
补体	补体活化的经典途径和替代途径、与补体成分结合的蛋白
细胞因子	通过自分泌、旁分泌和内分泌方式分泌的介导宿主防御和炎症反应, 以及募集、引导和调控获得性免疫反应的细胞因子
NK细胞.自然杀伤细胞	

表1-3 先天免疫系统的主要模式识别受体

PRR蛋白家族	表达部位	举例	配体 (PAMPs)	PRR功能
Toll样受体	多种细胞类型	TLR2-10	细菌和病毒, 糖类	活化的先天免疫系统的细胞对多种病原体发生反应, 并启动获得性免疫反应
C型凝集素	血浆蛋白	胶原凝集素		对细菌和病毒的调理作用, 激活补体
体液细胞	巨噬细胞, 树突细胞	巨噬细胞甘露糖受体	HLA分子上的末端甘露糖碳水化合物结构	吞噬病原体
	NK细胞	NKG2-A		抑制对表达自身HLA-A+肽的宿主细胞的杀伤
富含亮氨酸蛋白	巨噬细胞、树突细胞、上皮细胞	CD14	脂多糖 (LPS)	与LPS和Toll蛋白结合
清道夫受体蛋白	巨噬细胞	巨噬细胞清道夫受体	细菌细胞壁	吞噬细菌
五聚体蛋白	血浆蛋白	C反应蛋白	磷脂酰胆碱	细菌的调理作用, 激活补体
	血浆蛋白	血浆淀粉样蛋白P	细菌细胞壁	细菌调理作用, 激活补体
脂质转移酶	血浆蛋白	LPS结合蛋白	LPS	结合LPS, 向CD14转运LPS
整合素	巨噬细胞、树突细胞、NK细胞	CD11b, c; CD18	LPS	传导细胞信号、启动吞噬作用
NOD样受体	固有细胞	NALP-3	病毒DNA细菌胞壁肽二肽	参与固有免疫系统感知的胞质蛋白
PAMPs.病原体相关分子模式				

表1-4 模式识别受体 (PRRS) 在调节获得性免疫反应中的作用

PRR蛋白家族	PRRS	配体	DC或巨噬细胞细胞因子反应	获得性免疫反应
TLRs	TLR2 (带有TLR1或6的异二聚体)	脂肽类	低IL-12p70	T_H1
		Pam-3-cys (TLR2/1)	高IL-10	T_H2
		MALP (TLR2/6)	IL-6	调节性T细胞
	THR3	dsDNA	IL-12p70	T_H1
			INF- α	
			IL-6	
	TLR4	大肠埃希菌脂多糖	高IL-12p70	T_H1
			中IL-10	
			IL-6	
	TLR5	鞭毛素	高IL-12p70	T_H1
			低IL-12p70	T_H2
	TLR7/8	ssRNA	高IL-12p70	T_H1
			咪唑并喹啉	
			IFN- α	
			IL-6	