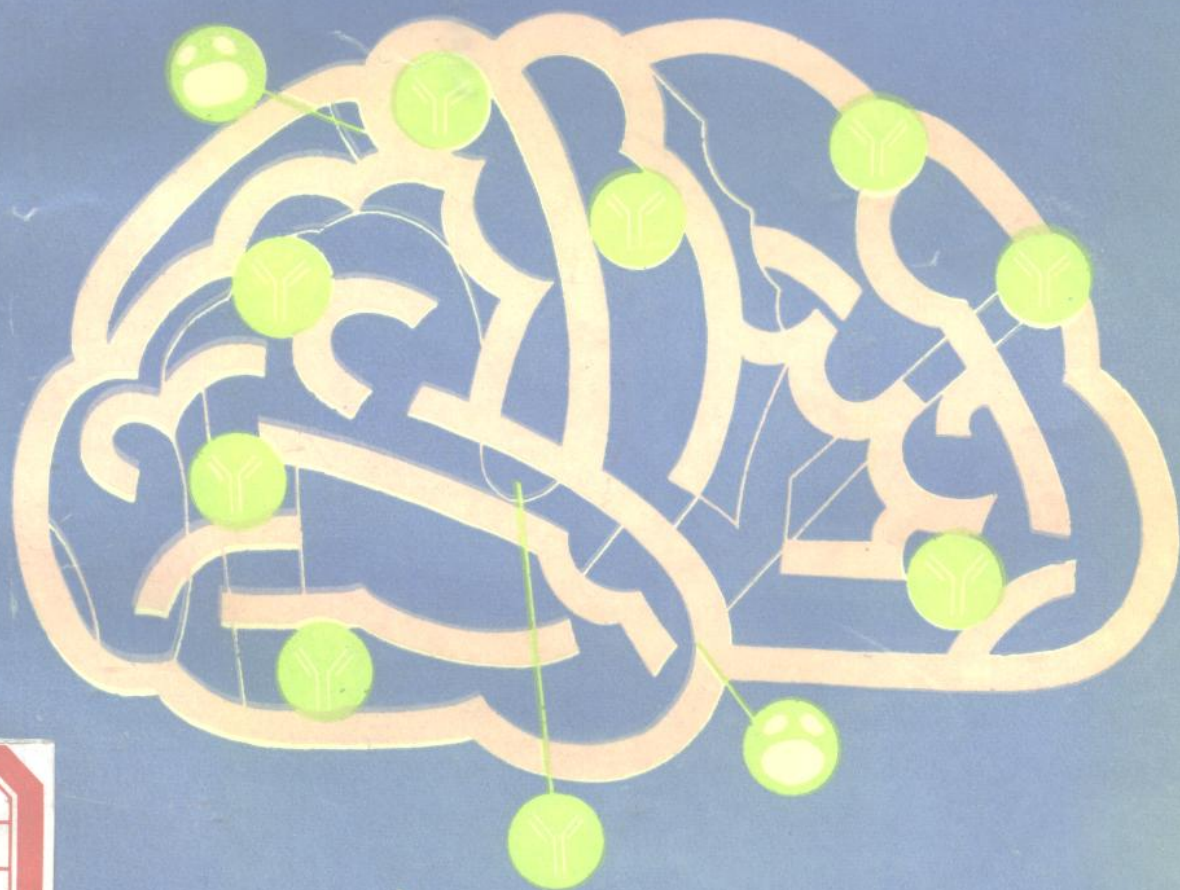


许贤豪 著

神经免疫学



北京医科大学
中国协和医科大学

联合出版社

神 经 免 疫 学

许贤豪 著

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

〔京〕新登字 147 号

内 容 提 要

免疫功能与机体内各系统间相关密切。此书在扼要地介绍了免疫系统、内分泌系统、神经及精神系统相互间在递质、分子水平上的联系之后,结合某些有关的神经系统疾病,用现代的观点和知识,深入浅出地讨论了其病因、发病机制、临床表现、诊断和治疗。

此书既有助于基础免疫工作者联系神经科临床或兼作实验室工作的神经科医师联系基础免疫,也有助于一般各科临床医师、甚至医学院校师生作为教学参考、入门或指导有关临床实践之用。

神经免疫学

许贤豪 著

责任编辑:陈永生

*

北 京 医 科 大 学
中国协和医科大学 联合出版社出版

唐山市胶印厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

787×1092 毫米 1/16 20.5 印张 438 千字

1993年10月第1版 1994年12月北京第3次印刷

印数: 3001 -- 7000

ISBN 7-81034-139-1/R·139

定价: 17.80 元

序 言

我记得在医学院学习基础课时只略谙免疫的原则。半世纪以来经各国学者大量的实验研究和临床研究,免疫学已成为一门崭新的科学,对临床现象的解释只从生物学、解剖学、生理学、生物化学考虑已远不适合形势的要求,如重症肌无力只就神经终板的改变甚至乙酰胆碱的缺乏来考虑已不足以阐明症状的发生,必须通过抗原—抗体的研究才能解决病因和治疗学上的问题;多发性硬化各国科学研究已一百余年,至今才确定其自我免疫的本质,然而治疗上仍有待于更多的实验和观察。同事许贤豪君经过严格的锻炼,获得丰富的临床经验后有志于免疫学的研究,受到国内专家的熏陶和国外免疫大师 Dale E McFarlin 等的指导,学有所得,编著了《神经免疫学》一书,除了对免疫学的基本概念有所复述,特别对若干神经免疫性疾患的观点和方法有所论列外,还根据本人的临床和实验室经验,指出今后发展的方向,并把理论与实际密切联系,使学者能获得一定的启迪。予虽资质鲁钝不无迟暮之感,仍觉得此鸿篇嘉惠后学至为重要,特乐而为之序。

北京协和医院神经科

冯应琨教授

一九九二年一月二十日

自序

1961年我由上海第一医学院医疗系本科毕业后由全国统一分配来到中国医学科学院北京协和医院神经科,直到1979年2月以前一直从事神经科临床工作。许英魁教授在临床神经病学和临床思维上,冯应琨教授在癫痫和肝豆状核变性的临床和实验室研究上,赵葆询教授在神经免疫性疾病的临床上,谭铭勋教授在临床神经病学、临床思维和建立神经免疫有关实验室工作上,吴安然教授在基础免疫学理论及实验室方法上,Kornfeld P教授在重症肌无力临床上,Mittag T教授在重症肌无力实验室研究上,McFarlin DE教授在神经免疫性疾病,尤其是多发性硬化的临床和实验室工作上,郭玉璞教授和汤晓芙教授在格林-巴利综合征的协作研究上,李舜伟教授在具体工作安排上,全科医生、护士和技术员同志们在各方面工作上均为我在学习临床神经病学、神经免疫学的临床和实验室工作方向起到了启蒙、指导、帮助和关键性作用。

1979年2月到1980年2月我于中国医学科学院基础医学研究所免疫研究室学习了一年基础免疫学的理论和实验室操作。后由教育部派出,自1980年10月到1981年10月于美国纽约蒙塞奈医院重症肌无力研究中心学习重症肌无力的临床和实验室工作。1981年11月到1983年10月于美国白塞斯达市美国国立卫生研究院神经病学和卒中研究所神经免疫科学习多发性硬化的临床和实验室工作。回国后在科内有关领导和同志们的指导和共同努力下建立、开展了有关神经免疫的临床和实验室工作。

有关领导和同志们建议我写这本书。他们提出的主要理由有两:一是因为我开始学习神经免疫学时间还短,所遇到的困难均记忆犹新,让我把这些作为关键性重点向大家交待清楚;二是因为我为国际神经免疫学协会常务理事、国际多发性硬化协会联盟医学咨询委员会委员、中国免疫学会神经免疫专业委员会副主任,我有义务在国内推广和普及有关神经免疫学工作。

为使此书能在基础免疫工作者和神经科临床医师之间架起一座知识的桥梁,并希望能对一般内科和其它各科医师、住院医师、以及医学生也有一定参考价值,故我试图在介绍有关精神、神经、内分泌和免疫四系统的基础知识之后,讨论神经系统有关疾病的发病机制及其治疗。由于同志们催我尽快脱稿,故本书内容主要涉及与临床疾病有关的免疫学介绍,未涉及有关基础实验室动物模型的研究材料,好在今后还可继续补充、完善。

由于神经免疫学是一门新掘起的新兴边缘学科,发展很快,又限于作者本人的水平,在写作过程中难免有缺点、甚至错误,故特殷切期望前辈及同道们批评、指正。

许贤豪

一九九一年十二月

于北京中国医学科学院北京协和医院神经科

目 录

第一篇 概论

【神经系统的统帅地位】	(3)
【现代免疫学源于中国】	(3)
【年轻的神免疫学】	(3)
【神经免疫学的研究范围】	(3)
一、心理免疫学	(4)
二、免疫精神病学	(4)
三、免疫神经病学	(4)
【研究新动向】	(4)
一、细胞免疫方面研究进展较快	(4)
二、体液免疫	(6)
三、免疫遗传学	(6)
四、疼痛与炎症	(6)
五、系统性红斑狼疮	(6)
六、疼痛、应激与鸦片类药物	(7)
七、分子模拟学说	(7)
八、肾上腺皮质类固醇的疗效与免疫	(7)
【神经、内分泌、免疫系统相互关系的研究】	(7)
一、宏观	(7)
二、一种递质作用于不同系统的细胞	(7)
三、一种细胞产生不同的递质,并有不同递质的受体	(8)
【方兴未艾、当务之急】	(8)
主要参考文献	(8)
第一章 免疫系统	(10)
【概述】	(10)
一、免疫功能失常致病的情况	(10)
二、自己、非己	(10)
三、抗原	(10)
【神经系统和免疫系统的异同点】	(10)
一、相似点	(11)
二、不同点	(11)
【免疫活性细胞】	(11)
一、细胞	(11)
二、相互作用	(11)
【T 细胞和细胞免疫】	(12)
一、概述	(12)

二、T 细胞的激活	(12)
三、淋巴因子	(12)
四、功能分类	(14)
五、表面标志	(14)
【白细胞介素】	(15)
一、白细胞介素-1	(15)
二、白细胞介素-2	(17)
三、白细胞介素-3	(17)
四、白细胞介素-4	(18)
五、白细胞介素-5	(18)
六、白细胞介素-6	(18)
七、白细胞介素-7	(19)
八、白细胞介素-8	(19)
九、白细胞介素-9	(19)
十、白细胞介素-10	(19)
十一、白细胞介素-11	(19)
【B 细胞和体液免疫】	(19)
一、抗体	(19)
二、免疫球蛋白的基本结构	(20)
三、中枢神经系统病人免疫缺陷机制的研究	(20)
四、调节 B 细胞生长和分化的因子	(20)
五、B 细胞激活的模式及其所需的信息	(22)
【CD 系统】	(22)
一、简介	(22)
二、各种具体命名的 CD 之含义	(23)
三、尚待回答的许多问题	(27)
主要参考文献	(28)
第二章 神经系统的免疫学特点	(29)
【概述】	(29)
【血管周围间隙】	(29)
【血脑屏障】	(29)
一、血脑屏障的存在	(29)
二、血-脑屏障的形态学结构	(30)
【神经系统免疫特异性】	(31)
一、神经系统是免疫特免部位	(31)
二、神经系统免疫特异性的相对性	(31)
【神经系统吞噬细胞】	(32)
【脑内皮细胞-星形细胞免疫控制系统】	(33)
一、T 细胞的激活	(33)

二、星形细胞也起抗原提呈作用·····	(33)
【淋巴因子和神经系统】 ·····	(35)
一、神经系统中淋巴因子·····	(35)
二、反应性胶质增生、胶质细胞刺激因子的作用·····	(36)
三、神经系统内 T 细胞激活·····	(36)
四、淋巴因子、成纤维细胞瘤细胞和肿瘤的监视·····	(38)
五、白细胞介素-1 诱导发热和睡眠·····	(38)
六、淋巴细胞分泌神经生长因子样因子·····	(39)
七、神经生长因子的趋化活性·····	(39)
八、淋巴因子和神经内分泌系统·····	(40)
【免疫调节的肽和神经系统】 ·····	(40)
一、胸腺素、淋巴因子刺激垂体-肾上腺轴·····	(40)
二、作用于中枢神经系统·····	(42)
三、胸腺素和淋巴因子并不直接刺激肾上腺皮质·····	(42)
四、胸腺素和淋巴因子在神经系统中起作用的证明·····	(42)
五、中枢神经系统有免疫反应的胸腺素 α1·····	(43)
六、小结·····	(43)
七、细胞免疫在神经免疫中起重要作用·····	(44)
八、神经系统抗原·····	(44)
【病毒感染与神经系统疾病,尤其是自身免疫性疾病】 ·····	(44)
一、病毒感染致神经系统自身免疫性疾病·····	(44)
二、病毒感染致组织损伤之机制·····	(44)
主要参考文献·····	(45)
第三章 脑脊液及其细胞·····	(47)
【脑脊液的形成】 ·····	(47)
一、脑脊液的形成部位·····	(47)
二、脑脊液形成机制·····	(47)
三、脑脊液通路·····	(47)
四、动态平衡·····	(48)
【淋巴细胞亚类】 ·····	(48)
一、脑脊液细胞表面 CD 系统标志测定·····	(48)
二、结合测定细胞因子·····	(50)
【药物干预】 ·····	(50)
一、单磷酸腺苷环化酶途径·····	(50)
二、细胞代谢·····	(50)
三、转运机制·····	(50)
主要参考文献·····	(50)
第四章 脑脊液免疫球蛋白·····	(51)
【概述】 ·····	(51)

一、 脑脊液中免疫球蛋白	(51)
二、 研究方法	(51)
【脑脊液免疫球蛋白定量测定】	(52)
一、 定量测定方法	(52)
二、 表达方法及其意义	(53)
【脑脊液免疫球蛋白定性测定】	(55)
【脑脊液蛋白组分区带检测】	(55)
一、 检测方法	(59)
二、 结果判断	(59)
三、 命名商榷	(59)
【双相电泳】	(59)
一、 概念	(59)
二、 方法	(60)
三、 应用	(60)
【研究的意义】	(60)
一、 概述	(60)
二、 临床意义	(60)
【展望】	(62)
一、 神经系统每 24 小时 IgG 合成率, IgG 或 r 组分区带检测有广阔的 实用前途	(62)
二、 特异性检测有待发展	(62)
三、 多种研究手段需综合应用	(62)
主要参考文献	(62)
第五章 中枢神经系统调节免疫系统的神经基础	(65)
【概述】	(65)
【神经递质的分类】	(65)
【神经肽】	(66)
【并存的神经递质系统】	(66)
【神经递质的释放】	(66)
【细胞膜与神经递质有关的生物化学特性】	(67)
【第二信使系统】	(67)
【神经调节—电压敏感, 受体介导的作用】	(68)
【小结】	(68)
主要参考文献	(68)
第六章 免疫系统组织和器官的神经支配	(69)
【概述】	(69)
【骨髓的神经支配】	(69)
【胸腺的神经支配】	(69)
【腔上囊的神经支配】	(70)

【脾的神经支配】	(70)
【淋巴系统的神经支配】	(71)
【淋巴结的神经支配】	(71)
【淋巴集结的神经支配】	(71)
【与胃肠道相联系淋巴组织的神经支配】	(71)
【小结】	(71)
主要参考文献	(71)
第七章 精神,神经,免疫和内分泌系统相互间细胞沟通	(73)
【概述】	(73)
【肽类的保留】	(73)
【胰岛素】	(73)
【血管紧张素】	(74)
【血管紧张素和免疫系统】	(74)
【受体的保留】	(74)
【小结】	(75)
主要参考文献	(75)
第八章 胸腺素调节免疫系统	(76)
【概述】	(76)
【胸腺】	(76)
【免疫-神经轴的信使】	(76)
【胸腺素的作用机制】	(77)
【临床研究】	(77)
【对中枢神经系统的效应】	(78)
主要参考文献	(79)
第九章 神经-内分泌活性物质对免疫功能的调节	(80)
【概述】	(80)
【神经-内分泌活性物质】	(80)
一、神经递质	(80)
二、类固醇激素	(80)
三、蛋白质和肽激素	(81)
【应激、条件反射和免疫功能】	(81)
一、应激的作用	(81)
二、内源性鸦片	(82)
【神经-内分泌对免疫调节的定位研究】	(82)
一、切除下丘脑前部,出现下列影响	(82)
二、破坏脑内其它部位对免疫功能也有明显影响	(83)
三、交感神经的调节作用	(83)
四、肾上腺和肾上腺外因素	(83)
五、副交感神经参与神经-内分泌-免疫系统对话	(83)

【糖皮质类固醇】	(84)
一、糖皮质类固醇和免疫抑制	(84)
二、垂体—肾上腺调节糖皮质类固醇的功能	(84)
三、应激、糖皮质类固醇和神经细胞丧失	(85)
四、与糖皮质类固醇分泌过度相伴的神经病理改变	(86)
五、个体发育的影响	(86)
【泌乳素和生长激素调节免疫系统】	(86)
【免疫系统对内分泌系统和神经系统的调节】	(87)
一、肿瘤坏死因子调节生长激素	(87)
二、白细胞介素—1 致发热	(87)
【小结】	(87)
主要参考文献	(88)
第十章 心理学、精神病与免疫	(89)
【心理学与免疫】	(89)
一、个性能改变机体免疫系统对某些疾病的易感性	(89)
二、情绪烦恼和悲痛会提高某些疾病的发病率,并使其转归恶化	(89)
三、严重的精神和情绪障碍必伴免疫学异常	(89)
四、实验性控制行为对免疫的影响	(89)
五、行为干扰会加强或促进其免疫功能	(89)
六、有些亲精神药物可能通过病人淋巴细胞上的相应受体而发挥作用	(90)
七、睡眠对免疫和中枢神经系统功能会有影响	(90)
八、长寿与良好的免疫功能和优越的心理状态有关	(90)
九、自然的生存适应会抑制免疫功能	(90)
【精神病的物质基础】	(90)
【癫痫】	(90)
【痴呆】	(91)
【精神分裂症】	(91)
一、概况	(91)
二、神经受体的定量影像学检测	(92)
三、受体和精神分裂症	(92)
四、监视药物治疗	(93)
五、展望	(93)
主要参考文献	(94)
第十一章 神经行为性疾病的临床及免疫学研究	(96)
【概述】	(96)
【自身免疫和病毒感染后疲劳综合征】	(96)
【R0 抗体的作用】	(97)
【小舞蹈症】	(98)
【神经—免疫联系:诵读困难,自身免疫和睾酮】	(98)

【动物模型】	(98)
【诵读困难:神经解剖学所见】	(99)
【发育性诵读困难病孩的电生理异常】	(100)
【理论探讨—神经与免疫的联系】	(101)
【小结】	(101)
主要参考文献	(102)
第二篇 突触附近的自身免疫性疾病	
【概述】	(105)
一、突触附近的自身免疫性疾病	(105)
二、突触简介	(105)
【突触的解剖、电生理基础】	(106)
一、神经—肌肉接头	(106)
二、乙酰胆碱受体	(106)
三、乙酰胆碱	(107)
四、突触后膜机制	(109)
五、乙酰胆碱酯酶	(109)
【突触的药理】	(109)
一、作用于突触前膜	(109)
二、作用于突触后膜	(110)
三、神经肌肉间的相互营养作用	(111)
主要参考文献	(112)
第十二章 重症肌无力	(113)
【概述】	(113)
【免疫学发病机制】	(114)
一、主要由乙酰胆碱受体抗体介导	(114)
二、细胞免疫依赖性	(115)
三、补体也参与	(117)
四、自身免疫性疾病的必备条件	(117)
五、重症肌无力是自身免疫性疾病	(118)
六、重症肌无力免疫学异常的病因尚未定论	(118)
七、自身免疫的起动	(118)
八、定义	(119)
【病理学】	(119)
一、骨骼肌	(119)
二、神经—肌肉接头处	(120)
三、胸腺	(120)
【临床表现】	(122)
一、一般资料	(122)
二、骨骼肌受累	(122)

三、心肌受累	(126)
四、平滑肌受累	(127)
五、神经系统受累	(127)
六、其他系统受累	(130)
【诊断】	(130)
一、活动后加重、休息后减轻的骨骼肌无力	(130)
二、药理学试验	(131)
三、电生理检查	(131)
四、乙酰胆碱受体抗体	(133)
五、免疫病理学检查	(135)
六、胸腺的影像学诊断	(135)
【重症肌无力综合征的临床分型】	(135)
一、暂时性新生儿重症肌无力	(135)
二、家族性重症肌无力	(136)
三、先天性重症肌无力	(136)
四、青霉素致重症肌无力	(136)
【治疗】	(137)
一、治疗总则	(137)
二、临床疗效分级	(137)
【治疗方法】	(137)
一、胆碱酯酶抑制剂	(137)
二、胸腺摘除	(139)
三、肾上腺皮质类固醇	(141)
四、细胞毒剂	(143)
【降低血中乙酰胆碱受体抗体的措施】	(144)
一、血浆交换	(144)
二、抗个体基因型抗体	(145)
三、排空血中乙酰胆碱受体抗体—胸导管引流和血浆交换	(145)
【针对细胞免疫的治疗措施】	(145)
一、淋巴(细胞)交换疗法	(145)
二、抗胸腺血清球蛋白	(145)
三、抗淋巴细胞血清	(145)
四、胸腺放射治疗	(145)
五、大剂量 γ -球蛋白	(145)
六、胸腺肽	(146)
【避免使安全系数降低的因素】	(146)
一、激素类药物慎用	(146)
二、吗啡和镇静剂等呼吸抑制剂应慎用	(146)
三、灌肠可致猝死	(146)

【治疗方案】	(147)
一、首选	(147)
二、次选	(147)
三、三选	(147)
四、四选	(147)
【重症肌无力危象的急救】	(147)
一、一般急救	(147)
二、确诊	(147)
三、肌无力危象	(147)
四、胆碱能危象	(148)
五、反拗性危象	(148)
【疗效】	(148)
主要参考文献	(149)
第十三章 肌无力样综合征	(151)
【概述】	(151)
一、简史	(151)
二、定义	(152)
【病理生理】	(152)
【病理解剖】	(152)
【免疫遗传学】	(152)
【免疫学发病机制】	(153)
一、细胞免疫	(153)
二、体液因子的临床证据	(153)
三、致病性 IgG 抗体的实验证明	(153)
四、补体参与	(154)
五、免疫攻击靶器官的性质	(154)
【自身免疫的起动】	(155)
【Lambert—Eaton 肌无力样综合征合并肿瘤】	(155)
【Lambert—Eaton 肌无力样综合征伴自身免疫性疾病】	(156)
【临床表现】	(156)
【诊断】	(156)
【治疗】	(156)
一、第一线药物	(156)
二、症状较重者应当用免疫抑制剂治疗	(156)
【小结】	(157)
主要参考文献	(157)
第十四章 获得性神经性肌强直	(158)
【概述】	(158)
一、简史	(158)

二、定义	(158)
【病因】	(158)
【发病机制】	(158)
【临床表现】	(159)
【实验室资料】	(159)
一、常规化验	(159)
二、肌酶	(159)
三、肌电图	(159)
四、活检	(159)
【诊断】	(160)
【鉴别诊断】	(160)
一、僵人综合征	(160)
二、Schwarty—Jampel 综合征	(160)
三、萎缩性肌强直	(160)
【治疗】	(161)
一、苯妥英钠和卡马西平	(161)
二、安定	(161)
三、其它解痉剂	(161)
主要参考文献	(161)
第十五章 僵人综合征	(162)
【概述】	(162)
一、简史	(162)
二、定义	(162)
【发病机制】	(162)
一、儿茶酚胺能和 γ -氨基丁酸能性神经通路的不平衡	(162)
二、与其他自身免疫性疾病相伴	(163)
三、针对 γ -氨基丁酸能性神经元的自身免疫	(163)
四、僵人综合征与胰岛素依赖性糖尿病相伴	(163)
【临床表现】	(164)
一、一般资料	(164)
二、症状	(164)
三、体征	(165)
【实验室资料】	(165)
一、常规化验	(165)
二、肺功能	(165)
三、谷氨酸脱羧酶自身抗体	(165)
四、肌电图	(166)
五、其他自身抗体	(166)
六、脑脊液	(166)

七、HLA 配型	(166)
【诊断】	(166)
一、诊断标准	(166)
二、 γ -氨基丁酸能神经元抗体可作为有用的标志	(167)
【鉴别诊断】	(167)
一、破伤风	(167)
二、获得性神经性肌强直(Isaacs 综合征)	(167)
三、巴金森氏综合征	(167)
四、进行性核上性麻痹	(167)
五、肌阵挛	(167)
六、先天性肌强直	(167)
【治疗】	(168)
一、对症治疗	(168)
二、免疫治疗	(168)
三、理疗	(168)
主要参考文献	(168)
第十六章 自身免疫性节前性交感神经病	(170)
【概述】	(170)
【动物模型的制作】	(170)
【临床表现及发病机制】	(170)
一、无运动和副交感神经功能障碍	(170)
二、交感神经功能亢进	(170)
三、心血管系统	(171)
【组织学所见】	(172)
一、组织化学	(172)
二、形态学	(172)
主要参考文献	(173)
第三篇 【炎性】脱髓鞘性神经病	
【概述】	(177)
【解剖】	(177)
【生理】	(177)
【生化】	(177)
一、正常情况下	(177)
二、脱髓鞘情况下	(178)
【抗原性】	(178)
【免疫学发病机制】	(178)
一、肥大细胞的作用	(178)
二、髓鞘碱性蛋白—特异性淋巴细胞在中枢神经系统的定位	(179)
三、血管通透性增高的分析	(179)

四、细胞因子在视网膜内皮细胞上的作用	(179)
五、小结	(180)
六、中枢神经系统中特异性抗原的提呈问题	(181)
【实验室资料】	(181)
【分类】	(182)
一、髓鞘形成障碍性疾病	(182)
二、髓鞘破坏性疾病	(182)
主要参考文献	(182)
第十七章 急性播散性脑脊髓炎	(184)
【定义】	(184)
【病因】	(184)
【病理】	(184)
【发病机制】	(184)
【临床表现】	(184)
一、病程	(184)
二、症状和体征	(184)
【诊断】	(185)
【鉴别诊断】	(185)
【治疗】	(185)
一、主要是支持治疗	(185)
二、可辅以上腺皮质类固醇治疗	(185)
【预防】	(185)
主要参考文献	(185)
第十八章 多发性硬化	(186)
【概述】	(186)
一、简史	(186)
二、简介	(186)
三、定义	(186)
【免疫学发病机制】	(186)
一、细胞免疫起主要作用	(186)
二、体液免疫也起重要作用	(187)
三、补体参与	(188)
四、多发性硬化是自身免疫性疾病	(189)
【病因】	(189)
一、内因	(189)
二、外因	(189)
【多发性硬化可能与病毒有关】	(190)
一、流行病学调查	(190)
二、体液免疫	(190)