

眼科精粹系列丛书

葡萄膜炎和免疫异常

主 编 (德)乌尔·克雷 (Uwe Kreyer)

(德)巴特力·雷德斯 (Barth Mundlos)

主 译 刘 虎 德 舒

辽宁科学技术出版社

眼科精粹系列丛书

主 编 (德) 乌维·布雷 (Uwe Pleyer)
(德) 巴特力·蒙迪诺 (Bartly Mondino)
主 译 刘 虎 梁 舒

葡萄膜炎 和免疫异常

辽宁科学技术出版社

主译 刘 虎 梁 舒

译者 杨渊荃 管永清 郑曰忠 张 斌 苏毅华 杭 荟 叶 辉 龚 宇 陈雪娟

Translation from the English language edition:

Well-Cemented Total Hip Arthroplasty edited by S.Breusch

Copyright© 2005 Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Springer is a part of Springer Science & Business Media

All Rights Reserved

©2008, 简体中文版版权归辽宁科学技术出版社所有

本书由德国 Springer 出版公司授权辽宁科学技术出版社在中国独家

出版中文简体字版本。著作权合同登记号: 06-2006 第 170 号。

版权所有·翻印必究

图书在版编目 (C I P) 数据

葡萄膜炎和免疫异常 / (德) 布雷, (德) 蒙迪诺主编; 刘虎, 梁舒
主译. —沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2016.3

ISBN 978-7-5381-9652-8

I . ①葡… II . ①布… ②蒙… ③刘… ④梁… III . ①葡萄
膜炎—免疫学 IV . ① R773.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 014509 号

出版发行: 辽宁科学技术出版社

(地址: 沈阳市和平区十一纬路29号 邮编: 110003)

印刷者: 辽宁新华印务有限公司

经销者: 各地新华书店

开 本: 787 mm × 1092 mm 1/16

印 张: 15.25

插 页: 4

字 数: 300 千字

出版时间: 2016 年3月第 1 版

印刷时间: 2016 年3月第 1 次印刷

责任编辑: 倪晨涵

封面设计: 于 浪

版式设计: 于 浪

责任校对: 周 文

书 号: ISBN 978-7-5381-9652-8

定 价: 198.00 元

投稿热线: 024-23284370

邮购热线: 024-23284502

E-mail: hzs@mail.lnpgc.com.cn

眼科精粹系列丛书

主编：G.K.克里格尔斯坦 (G.K.Krieglstein)
R.N.韦恩雷伯 (R.N.Weinreb)

- 青光眼
- 白内障和屈光手术
- 葡萄膜炎和免疫异常
- 玻璃体－视网膜手术
- 视网膜病
- 眼眶和眼整形
- 小儿眼科、神经眼科、眼遗传病
- 角膜和外眼病

前言

《眼科精粹系列丛书》是一套最新的涵盖眼科学8个亚专业综述性丛书。该书每季度定期出版，各亚专业内容每两年综述一次。

目前，大量的医学刊物不断出版发行，为什么还提供一套综述性丛书？这是因为医学知识的半衰期仅5年左右，即便在顶尖科学期刊上发表的具有原创性的研究成果反馈到医学教科书竟达8年之久。鉴于此，眼科临床工作中亟需一套丛书在期刊和教科书之间架起“桥梁”，缩短知识传播的“时间差”，将眼科学研究领域的最新进展更快、更有效地应用到临床实践中，以便使广大眼病患者从中受益。

本丛书各分册均由2位著名编辑精选题材，并由国际知名眼科专家综述而成，文中

所选内容均为各专业的研究热点和最新进展。本套丛书中各专业均根据内容编排成10~20章，各章节采用标准化格式并统一篇幅。为了加深读者对重要知识点的理解，文中附有图表和参考文献。鉴于各分册的出版周期为两年，读者可以着重了解各专业的研究进展，也可以全面更新眼科学各领域的知识。书中对临床相关的内容皆有详尽介绍，读者如需将所学知识应用到临床可谓得心应手。

对力求在临床实践中与时俱进、不断创新的眼科医生而言，本书颇值一读。

丛书主编

G.K.克里格尔斯坦 (G.K.Kriegelstein)

R.N.韦恩雷伯 (R.N.Weinreb)

序

《眼科精粹系列丛书》共有 8 个分册，其内容包括：青光眼，白内障和屈光手术，葡萄膜炎和免疫异常，玻璃体－视网膜手术，视网膜病，眼眶和眼整形，小儿眼科、神经眼科、眼遗传病，角膜和外眼病等亚专业。本套丛书每季度出版一册，出版周期为两年。各分册内容每两年就不同主题出版更新。

本丛书的出版旨在缩小基础研究和临床实践之间的“鸿沟”。其内容编排不仅强调时效和适用信息，同时也涉及基础研究的最新方向。为了方便读者阅读，本书附有大量图表，适用于眼科医生、视光师以及正在接受培训的各级眼科医师。

葡萄膜炎和免疫异常是该丛书的第三本。过去数十年，我们对葡萄膜炎的研究不断深入，尤其对该病的免疫病理和免疫遗传学等方面有了许多新的认识。本书向读者提供该类疾病以及部分致盲性眼病的诊断和治疗的最新信息。此外，联系当前最新的基础研究成果对此类疾病的发病机制进行深入讨论。“临床总

结”和“临床要点”凸现每一章的重点所在，有助于读者对重点内容的理解和掌握。

本书不仅综述临床常见、仅需局部治疗眼病的最新进展。比如过敏性眼病、干眼症等，同时对部分严重性致盲眼病的诊治进展进行总结，比如，瘢痕性类天疱疮、巩膜炎和葡萄膜炎等。其中，“葡萄膜炎的免疫机制”和“眼部炎症性疾病的免疫遗传学”两章给读者总结了该领域基础研究的最新进展。

本书兼顾不同亚专业眼科医生的需求，比如，眼前段医生可以了解他们感兴趣的眼部过敏、干眼、瘢痕性类天疱疮、角膜移植、巩膜炎和单纯疱疹等内容；视网膜和葡萄膜炎医生可以全面地了解葡萄膜炎的发病机制、药物治疗和手术治疗等方面的进展，此外，还向小儿眼科医生提供了儿童葡萄膜炎的重要的、有用的信息。

乌维·布雷(Uwe Pleyer)

巴特力·蒙迪诺(Bartly Mondino)

目 录

第 1 章

眼部变态反应

1.1 引言 1

1.2 慢性变态反应性眼病 2

1.3 效应细胞和细胞因子释放 2

1.4 趋化因子和黏附分子 3

1.5 神经肽和生长因子 3

1.6 组织重构和成纤维细胞的作用 4

1.7 细胞外间质的代谢 5

1.8 总结 6

参考文献 6

第 2 章

干眼：泪液相关功能单位的炎症反应

2.1 引言 9

2.1.1 背景 9

2.1.2 泪液相关功能单位 10

2.2 泪液相关功能单位的特殊病理改变 12

2.2.1 传入神经功能紊乱 12

2.2.2 传出神经功能障碍 12

2.2.3 泪腺功能障碍 12

2.3 泪腺角结膜炎炎症反应 13

2.3.1 角膜上皮病变 13

2.3.2 结膜上皮病变 14

2.3.3 炎症 14

2.4 诊断 15

2.5 治疗 16

参考文献 17

第 3 章

眼部瘢痕性类天疱疮

3.1 绪论 21

3.2 病理生理 21

3.3 流行病学 22

3.4 病史 22

3.5 临床体征 22

3.6 临床分期 22

3.7 诊断 23

3.7.1 实验室检查 23

3.7.2 结膜活检 23

3.7.3 组织学 24

3.8 治疗 24

3.8.1 药物治疗 24

3.8.2 手术治疗 26

3.9 多方协作 27

3.10 预后 27

参考文献 27

第 4 章

角膜移植的免疫调节

4.1 前言 29

4.2 为什么角膜移植技术落后于实体脏器移植 30

4.3 角膜移植的免疫调节 30

4.4 角膜移植的实际生存数据 30

4.5 免疫调节治疗的选择 31

4.6 角膜免疫赦免 31

4.7 同种异体角膜移植排斥反应的机制 32

4.8	传入支：角膜自身抗原的致敏作用	32	6.2	MALT 的结构和功能	58
4.9	传出支：组织学相关性	33	6.2.1	MALT 的结构	58
4.10	角膜移植免疫调节的最新研究	33	6.2.2	眼相关淋巴组织 (EALT)	60
4.10.1	抑制炎症反应	33	6.2.3	黏膜相关淋巴组织的基本功能	62
4.10.2	无创性显微外科技术	34	6.3	干眼病	64
4.10.3	局部皮质类固醇激素	34	6.3.1	前言	64
4.10.4	I 型和 II 型 HLA 抗原配对	34	6.3.2	干眼流行病学、定义和特征	64
4.10.5	全身免疫抑制剂	34	6.3.3	治疗干眼症的新方法	67
4.10.6	全身皮质类固醇激素	34	6.4	过敏性眼病	67
4.10.7	抗代谢药物	35	6.4.1	概述	67
4.10.8	钙调神经磷酸酶抑制剂	35	6.4.2	过敏性眼病的流行病学、定义和特点	68
4.10.9	联合治疗	36	6.4.3	过敏性眼病的病因及治疗方法	70
4.10.10	全身免疫抑制的副作用	36	6.5	角膜移植术	70
4.11	免疫调节的最新进展	37	6.5.1	绪论	70
4.11.1	单克隆抗体片断	37	6.5.2	角膜移植术的免疫学特征	71
4.11.2	基因治疗	37		参考文献	73
4.12	小结	38			
	参考文献	38			

第 5 章

巩膜炎

5.1	绪论	43
5.1.1	分类	43
5.1.2	解剖	46
5.1.3	发病机制	46
5.1.4	病理	47
5.2	临床表现	47
5.2.1	病史：眼部症状	48
5.2.2	体格检查：眼部体征	48
5.2.3	眼部相关临床表现	50
5.2.4	全身疾病的临床评价	51
5.3	诊断方法	51
5.4	药物治疗	52
5.5	手术治疗	53
	参考文献	53

第 6 章

黏膜相关淋巴样组织 (MALT) 的临床特征

6.1	前言	57
-----	----------	----

第 7 章

眼部炎症性疾病的免疫遗传学

7.1	绪论	77
7.2	人类白细胞抗原	79
7.2.1	HLA 命名	79
7.2.2	I 型 HLA	79
7.2.3	II 型 HLA	80
7.2.4	HLA 单倍体和连锁不平衡	80
7.2.5	HLA 和疾病的发病机制	80
7.3	HLA 相关眼部炎症性疾病	81
7.3.1	I 型 HLA 相关眼部炎症性疾病	81
7.3.2	II 型 HLA 相关眼部炎症性疾病	83
7.3.3	HLA 相关的眼部感染	84
7.3.4	HLA 相关的外眼炎症	84
7.3.5	HLA 与眼外疾病	84
7.4	非 HLA 基因相关的眼部感染性疾病	85
7.5	其他眼部疾病	85
7.6	结语	86
	参考文献	86

第 8 章

葡萄膜炎的免疫机制

8.1 前言 91

8.2 葡萄膜炎的动物模型 92

8.2.1 实验性自身免疫性葡萄膜炎 (EAU) ... 92

8.2.2 内毒素诱导的葡萄膜炎 (EIU) 97

8.2.3 黑色素蛋白诱导的实验性葡萄膜炎 (EMIU) 97

8.2.4 自身免疫色素上皮蛋白诱发的实验性葡萄膜炎 (EAPU) 98

8.3 人眼葡萄膜炎的免疫机制 98

8.3.1 HLA 相关葡萄膜炎 98

8.3.2 Behcet's 病 99

8.3.3 伏格特 - 小柳 - 原田综合征 (VKH 综合征) 101

参考文献 101

第 9 章

冰山一角：青少年型关节炎合并葡萄膜炎的研究进展

9.1 引言 105

9.2 关节炎分类 106

9.3 流行病学 106

9.4 发病机制 106

9.5 青少年型关节炎合并发生葡萄膜炎的危险因素 107

9.6 青少年型慢性关节炎并发葡萄膜炎临床特征 108

9.7 青少年型慢性关节炎合并葡萄膜炎的并发症 108

9.7.1 黄斑水肿 109

9.8 鉴别诊断 109

9.9 葡萄膜炎的预后因素 110

9.9.1 性别 110

9.9.2 关节炎类型 110

9.9.3 关节炎发病时间 110

9.9.4 葡萄膜炎的严重程度 111

9.10 葡萄膜炎和关节炎活动的相关性 ... 111

9.11 青少年型关节炎合并葡萄膜炎的治疗 111

9.11.1 糖皮质激素局部治疗 111

9.11.2 非甾体抗炎剂 (NSAID) 112

9.11.3 全身应用免疫抑制剂 112

9.12 青少年型关节炎合并眼病的筛查方案 113

参考文献 114

第 10 章

眼部疱疹病毒感染

10.1 引言 117

10.2 病毒学基础 118

10.3 流行病学 119

10.4 病理生理学 119

10.4.1 实验性病毒性葡萄膜炎 119

10.4.2 病毒性视网膜炎的动物模型 120

10.5 临床特点 120

10.5.1 前葡萄膜炎 120

10.5.2 病毒性视网膜病变 122

10.5.3 鉴别诊断 124

10.5.4 疑似病毒相关性葡萄膜炎 124

10.6 诊断 125

10.6.1 眼内液的获取 125

10.6.2 疱疹病毒 125

10.6.3 检测抗病毒抗体 126

10.7 治疗 126

10.7.1 前葡萄膜炎 126

10.7.2 病毒性视网膜病变 127

参考文献 130

第 11 章

眼部巨细胞病毒感染

11.1 引言 133

11.2 高危人群 133

11.2.1 人类免疫缺陷病毒相关的免疫抑制 ... 133

11.2.2 非人类免疫缺陷病毒性免疫抑制 134

11.3 临床表现与病程 134

11.3.1 治疗前的临床表现 135

11.3.2 治疗时的临床表现 136

11.3.3 鉴别诊断 136

11.3.4 检查 137

11.4 治疗	137	12.6 眼部病变	155
11.4.1 更昔洛韦	137	12.6.1 眼前节病变	155
11.4.2 缙更昔洛韦	138	12.6.2 眼后节病变	156
11.4.3 膦甲酸钠	138	12.6.3 并发症	156
11.4.4 其他药物	138	12.6.4 诊断	157
11.5 随诊和处理原则	139	12.7 治疗	157
11.5.1 人类免疫缺陷病毒感染者的巨细胞 病毒感染	139	12.7.1 局部治疗	158
11.5.2 其他免疫抑制患者的巨细胞病毒性 视网膜炎	139	12.7.2 全身治疗	158
11.6 并发症的处理	139	12.7.3 手术治疗	160
11.6.1 免疫重建	139	12.7.4 推荐治疗方案	160
11.6.2 视网膜脱离	139	参考文献	161
参考文献	140		

第 12 章

Behcet's 病

12.1 引言	143
12.2 Behcet's 病的定义和流行病学	143
12.2.1 定义	143
12.2.2 历史	144
12.2.3 流行病学	144
12.3 Behcet's 病的遗传学	147
12.4 免疫因素	150
12.4.1 T 细胞	150
12.4.2 NK 细胞	151
12.4.3 中性粒细胞	152
12.4.4 内皮细胞功能低下	152
12.4.5 凝血和纤维蛋白溶解途径异常	152
12.5 Behcet's 病的眼外表现	152
12.5.1 口腔溃疡	152
12.5.2 生殖器溃疡	153
12.5.3 皮肤病变	153
12.5.4 皮肤过敏现象	153
12.5.5 骨骼肌肉系统	153
12.5.6 胃肠道表现	153
12.5.7 神经系统症状	154
12.5.8 血管病变	154
12.5.9 罕见临床表现	154
12.5.10 预期寿命	155

第 13 章

脉络膜炎：总论和分类

13.1 绪论	168
13.2 吲哚菁绿血管造影	168
13.2.1 吲哚菁绿 (ICG) 的理化特性	168
13.2.2 炎症疾病的标准 ICG 血管造影规范	168
13.2.3 ICGA 的读片原则	169
13.2.4 荧光素和吲哚菁绿血管造影术的差异	170
13.2.5 临床 - 病理 - 血管造影术的关系	170
13.2.6 眼部炎症疾病的 ICGA 表现	170
13.3 炎性脉络膜毛细血管病和基质性 脉络膜炎的概念	171
13.3.1 原发性炎症性脉络膜毛细血管病 (PICCP)	171
13.3.2 基质脉络膜炎	171
13.3.3 继发性炎症性脉络膜毛细血管病	172
参考文献	172

第 14 章

原发性脉络膜毛细血管炎

14.1 绪论	174
14.2 脉络膜毛细血管炎的 ICGA 表现	175
14.2.1 炎症性脉络膜毛细血管病变的血管造影 表现	176
14.3 原发性炎症性脉络膜毛细血管病 变患者病史，全身和眼部的症状 和体征	176

14.4 原发性炎症性脉络膜毛细血管病变的临床诊断思维 177

14.5 各论 177

14.5.1 多发性一过性白点综合征 (MEWDS) ... 177

14.5.2 急性特发性盲点扩大症 (AIBSE) 179

14.5.3 急性多发性后部鳞状色素上皮病变 (APMPPE) 或急性多发性缺血性脉络膜毛细血管病变 (AMIC) 179

14.5.4 多灶性脉络膜炎 (MFC), 包括点状内层脉络膜炎 (PIC)、弥漫性视网膜下纤维化和假性眼组织胞浆菌病 (POHS) 181

14.5.5 匍行性脉络膜炎 183

14.6 少见类型 185

14.6.1 急性带状隐匿性外层视网膜病 (AZOOR) 和急性环状外层视网膜病 (AOOR) 185

14.6.2 急性黄斑神经视网膜病 (AMN) 186

14.7 PICCP 临床表现的交叉: 脉络膜毛细血管炎是 PICCP 的共同命名标准 186

14.7.1 同一患者罹患不同种类 PICCP 186

14.7.2 中间形式的 PICCP 187

14.7.3 无法分类的原发性脉络膜毛细血管炎症 187

14.8 结论 188

参考文献 188

第 15 章
间质性脉络膜炎

15.1 绪论 191

15.2 间质性脉络膜炎各论 192

15.2.1 原发性间质性脉络膜炎 192

15.2.2 全身疾病伴发的间质性脉络膜炎 199

15.2.3 其他感染性脉络膜炎 203

参考文献 206

第 16 章
葡萄膜炎的免疫调节治疗

16.1 绪论 209

16.2 细胞毒性药物 210

16.2.1 咪唑硫嘌呤 210

16.2.2 甲氨蝶呤 211

16.2.3 霉酚酸酯 212

16.2.4 来氟米特 212

16.2.5 环磷酰胺 212

16.2.6 苯丁酸氮芥 213

16.3 抗生素 213

16.3.1 柳氮磺胺吡啶 213

16.4 钙调素抑制剂 214

16.4.1 环孢霉素 A (CsA) 214

16.4.2 他克莫司 (FK506) 214

16.4.3 雷帕霉素 215

16.5 免疫调节剂 215

16.5.1 沙利度胺 215

16.5.2 抗 TNF- α 治疗 215

16.5.3 α -干扰素 217

16.5.4 赛替哌 218

16.6 免疫耐受诱导 218

16.6.1 视网膜自身抗原作为免疫耐受原 218

16.6.2 HLA 多肽 B27PD 作为口服免疫耐受原 219

参考文献 220

第 17 章
葡萄膜炎的玻璃体切除术

17.1 引言 223

17.2 总论 223

17.2.1 患者选择 223

17.2.2 手术时机 223

17.2.3 手术技巧 223

17.2.4 诊断步骤 224

17.3 术前准备 224

17.3.1 眼部其他疾病的检查 224

17.3.2 药物治疗 224

17.4 联合手术 226

17.4.1 白内障手术 226

17.4.2 剥膜 227

17.4.3 冷凝治疗 227

17.4.4 诊断性玻璃体切除术 227

17.5 术后并发症 228

17.5.1	低眼压	228	17.6.2	Behcet's 病	228
17.5.2	视网膜脱离	228	17.6.3	中间葡萄膜炎	229
17.5.3	玻璃体积血	228	17.6.4	儿童葡萄膜炎	229
17.5.4	葡萄膜炎复发	228	17.6.5	感染性葡萄膜炎	229
17.6	特殊葡萄膜炎的玻璃体切除术 ..	228	参考文献	230	
17.6.1	Fuchs 综合征	228			

眼部变态反应

Alessandra Micera, Sergio Bonini, Alessandro Lambiase,

Roberto Sgrulletta, Stefano Bonini

主要内容

- 过敏性结膜炎是涉及 IgE、免疫细胞、细胞因子和介质的眼表炎症。
- 过敏性结膜炎组织中可以检测到趋化因子、黏附分子、细胞因子和神经肽类物质。
- 在过敏性结膜炎患者的血液、泪液以及局部活检组织中，生长因子、多数神经生长因子 (NGF) 和转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 的水平均有不同程度升高。
- 春季卡他性结膜炎 (VKC) 的患者，睑结膜和球结膜内肥大细胞 (MCs) 和嗜酸性粒细胞 (EOSs) 的增多与血浆 NGF 水平升高有显著相关性。
- VKC 患者的继发表现有结膜纤维化、巨乳头形成。
- VKC 中胶原过度增生、沉积以及组织重构，可能与基质金属蛋白酶体和其生理性抑制因子失衡有关。
- 炎症细胞和基质细胞产生的各种生长因子 (NGF、TGF- $\beta 1$)、细胞因子，与组织修复有关。
- VKC 和特异反应性角膜结膜炎 (AKC) 可以累及角膜，表现为角膜溃疡、瘢痕，最终导致视力丧失。

1.1 引言

变态反应或 I 型超敏反应是一种由 IgE 介导的免疫反应，可以累及多器官。按其发生效应快慢和持续时间长短可以分为以下三种类型：(1) 速发型变态反应：接触变应原后数秒或数分钟内发生；(2) 迟发型变态反应：在接触变应原后数小时发生；(3) 慢性炎症反应：可以持续数天、数月甚至数年^[1]。变态反应性炎症累及眼表，并且常伴有其他器官受累，如过敏性鼻炎^[1]。变态反应的免疫病理机制涉及 IgE 和 T 细胞。在变态反应性结膜炎中尤以 Th2 细胞作用最为主要^[2]。该细胞通过释放多种调节和炎症细胞因子发挥作用，如 IL-3 (限制肥大细胞和嗜酸性粒细胞分化)、IL-4 (促使肥大细胞成熟、IgE 和血管细胞黏附分子合成)、IL-13、IL-5 (促进嗜酸性粒细胞生长、趋化和脱颗粒)^[1]。IgE 介导过敏性结膜炎很容易被特定的结膜变应原再次诱发。我们发现，在速发型变态反应后出现以嗜酸性粒细胞 (EOSs) 和肥大细胞 (MCs) 为主的细胞浸润，这是病变的关键所在^[3]。在此类患者局部活检组织和泪液中，EOSs 的数量及其生成的蛋白质 (ECP) 水平增高^[4]，EOSs 聚集的机制尚不十分明了。此外，MCs 的主要产物组胺和类胰蛋白酶^[1]，在患者泪液中也有少量发现^[5]。有趣的是，结膜上皮细胞也被认为在眼过敏性疾病中起着重要作用^[6]。

1.2 慢性变态反应性眼病

眼部慢性变态反应性疾病包括季节性特应反应性结膜炎 (SAC)、终年型特应反应性结膜炎、特应反应性角膜结膜炎 (AKC) 和春季角膜结膜炎 (VKC) 在内的一组疾病^[7]。SAC 为自限性疾病, 对多数患者而言, 结膜炎仅是全身变态反应的一部分 (鼻炎、枯草热, 甚至累及肺部)。AKC 主要累及成人双眼的较为严重的变态反应性疾病, 多有家族史并伴有全身特应性皮炎。其主要症状有痒、烧灼感、流泪。主要体征有上睑结膜乳头、角膜上皮中到重度炎性浸润, 最终导致角结膜瘢痕、生成新生血管, 甚至失明。另外, 许多患者可出现葡萄球菌性睑缘炎, 其眼部并发症包括睑缘结膜炎、白内障、眼部单纯疱疹病毒感染和圆锥角膜。VKC 的临床特点呈慢性、复发性、季节性, 以儿童发病居多 (世界各地均有发病, 尤以地中海地区高发), 其中半数以上儿童伴有其他部位的过敏表现^[8]。与 AKC 较为严重不同, VKC 在多年后有自愈倾向。目前, 遗传学上尚未找到与 VKC 相关的特殊基因型。该病多表现为季节性, 通常从春季开始发病 (症状明显), 直至秋冬季症状减轻。虽然一年内儿童患者的症状随季节波动, 但终年发病的病例并不少见, 尤其在温暖的亚热带和沙漠气候地区。由于本病具有在花粉季节症状明显的特点, 有力地证明了 VKC 是一种针对外界变应原的免疫变态反应。VKC 分为两型: I 型为睑结膜型, 临床特点为上睑结膜巨大乳头; II 型为角膜缘型, 临床特点为角巩缘胶状浸润。这为诊断 VKC 提供重要依据。此外, 两型 VKC 的特殊症状均表现为: 奇痒难忍、感觉异常、畏光, 异物感, 黏液性分泌物。这常常导致患儿喜欢待在阴暗地方。患者常主诉异物感, 这是由结膜表面的不光滑和大量黏液性分泌物所致; 疼痛是病变累及角膜的重要提示, 表现为角膜上皮点状病变、大片糜烂、溃疡、斑块状浸润。和其他变态反应性

结膜炎一样, VKC 病变主要为淋巴细胞 (Th2)、EOSs、MCs 浸润^[4,6,9]。特别是 Th2 细胞来源的 IL-4、IL-13, 作为 IgE 抗体的生成和哮喘气道重建的必要因素^[1], 在 VKC、AKC 以及 SAC 患者的泪液中均有发现^[10]。

1.3 效应细胞和细胞因子释放

变态反应性结膜炎发病与眼表黏膜组织直接接触外界变应原有关, 其发病机制涉及多方面因素, 至今尚未十分清楚。豚草属是该病的主要变应原。临床主要症状有奇痒、烧灼感等, 主要体征表现为苍白或偏粉红色的结膜伴有血管扩张, 甚至表现为球结膜水肿。临床表现可能多种多样, 但都离不开“红眼”。发病机制包括肥大细胞脱颗粒、嗜酸性粒细胞和其他炎症细胞的聚集以及调节因子作用, 但最大特点应是肥大细胞和嗜酸性粒细胞的参与。

肥大细胞来源于髓系干细胞前体, 胞浆颗粒丰富。它在变态反应中起着重要作用, 同时也参与组织修复和固有免疫^[11]。MCs 在 I 型变态反应中促发了早期变应性炎症反应。具体而言, IgE 与 MCs 表面的高亲和力受体结合后, 在变应原的交联作用以及多种细胞因子 (比如组胺) 共同作用下, 促使致敏 MCs 立即脱颗粒。另外, 激活的 MCs 通过释放趋化因子、细胞因子, 趋化因子引发下一步的变态反应, 如组织浸润和多种炎症细胞激活 (尤其是嗜酸性粒细胞)。在人 MCs 中可以检测到的细胞因子有 IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-13、IL-16、TNF- α (肿瘤坏死因子- α)、VEGF (血管源性生长因子)、GM-CSF (粒单核-集落刺激因子)、SCF (干细胞生长因子)、NGF (神经生长因子)、 β -FGF (成纤维生长因子) 和 MIP-1 α (巨噬细胞炎症蛋白-1 α)。需要着重指出的是, MCs 通过释放 IL-5、GM-CSF、TNF- α 和类胰蛋白酶, 在局部组

织吸引并激活嗜酸性粒细胞^[12]。

来源于髓系的嗜酸粒细胞,病理状态下在 IL-3、IL-5 和 GM-CSF 的作用下浸润病变组织,如寄生虫感染、变态反应、肿瘤病变^[13]。EOSs 胞浆颗粒内含有多种特征性碱蛋白,如 EPO (EOS 过氧化物酶)、EDN (EOS 源性神经毒素)、MBP (髓磷脂碱性蛋白) 和 ECP (EOS 阳离子活性蛋白)。最近有文献报道, EOSs 在反复刺激后仍能释放 ECP,由此推断成熟 EOSs 的胞浆颗粒可能储存了大量 ECP^[14]。此外,它的胞浆颗粒还含有包括 GM-CSF、IL-2、IL-6、IL-4、IL-5、TGF- β (转移生长因子- β)、NGF 和 TNF- α 在内的多种预先合成的细胞因子。关于 EOSs 在炎症和变态反应中的作用,尽管最近有研究认为它与组织修复有关,但其在炎症促发和引起组织损伤中的重要作用仍然不可否认。新近研究发现, EOSs 和 MCs 之间的相互作用进一步加剧了变态反应^[12]。一方面, MCs 产生 TNF- α 和类胰蛋白酶增强了 EOSs 的活力和效应;另一方面, EOSs 利用 MBP、SCF 促使 MCs 释放组胺、GM-CSF 和 PGD₂。其他细胞因子 GM-CSF、IL-3、 γ -IFN 和 NGF 也参与了这种相互作用^[12]。既往研究早已阐明各种生长因子在 MCs 和 EOSs 的生长、存活中所发挥的作用^[12]。

1.4 趋化因子和黏附分子

在变态反应中,趋化因子和黏附分子在炎症细胞的选择性聚集和浸润中起着重要作用^[15,16]。趋化因子通过与 EOSs 表达的趋化因子受体-3 (CCR-3) 作用,特异性趋化和激活 EOSs^[17]。水平增高的嗜酸细胞活化趋化因子 eotaxin-1 和 eotaxin-2 (新近发现的一种趋化因子,作用与 eotaxin-1 类似),促使 EOSs 在上皮和皮下基质浸润,并进一步诱导 EOSs 脱颗粒,释放上皮损伤性蛋白^[17]。最近有研究显示,体外培养的结膜成纤维细胞

(FBS) 在 IL-4、IL-13 和 TNF- α 的作用下,反应性生成 eotaxin-1,极有力支持 FBs 参与变态反应性炎症的假说^[18]。这些 EOSs 来源的细胞因子主要局限于角膜溃疡,它们对角膜上皮组织毒性极大,在过敏患者泪液中也能检测到相当浓度的该因子,也可作为一个诊断标准。在正常结膜组织,黏附分子 ICAM-1 主要局限于血管内皮中,其表达水平抑制。但在 VKC 患者的组织活检中可以发现 ICAM-1/-3 大量、高水平表达,并且广泛存在于血管内皮、上皮、间质和炎症细胞中^[19]。ICAM-1 是单核、淋巴、中性粒细胞与激活的血管内皮相黏附的必要条件,其表达受一些促炎细胞因子调节^[19]。

1.5 神经肽和生长因子

神经肽 (主要是 P 物质) 也参与变态反应性炎症 (如 VKC)^[20],它可以引起包括血管扩张、血管通透性增高和 MCs 释放组胺在内的特征性病理改变。SP (P 物质) 释放可能与类胰蛋白酶释放因子和组胺释放因子密切相关,而后二者还能放大慢性变应性炎症效应,通过与蛋白酶激活受体结合,诱导神经肽的释放。

变态反应性结膜炎患者的血液、泪液、局部组织中均可检测到生长因子,主要表现为 GF、NGF、TGF- β 1 水平升高^[21]。鉴于 VKC 患者血浆 NGF 浓度随 IgE 和 ECP 水平增高而升高^[22],推测 NGF 与变应性炎症有关。另外, NGF 水平还与 VKC 患者睑球结膜 MCs 和 EOSs 的数量显著相关^[22]。VKC 研究中一系列重要发现,促使科学家们进一步探讨 NGF 变化是否也存在于其他变应性结膜炎^[23]。其结果已经得到证实,血浆 NGF 水平与总 IgE 水平相关,这促使我们提出一个新的假设, NGF 与所有眼部变态反应有关^[24]。关于 NGF 的最新进展,来源于一种新近描述的疾病——青少年炎性结膜痣 (IJCN)^[25]。IJCN 患者结膜组织中发现大量的 EOSs 和

MCs，它们能合成、释放 NGF，并表达特异性 NGF 受体 [25]。换言之，局部 NGF 的过量表达与 MCs 和 EOSs 的增多有关 [25]。TGF-β1 作为 EOSs 的产物，其水平在 VKC 的两种临床类型中并无显著性差异 [26]。VKC 患者病变组织和泪液中 TGF-β1 和 IL-1、IL-6 水平升高表明，上述细胞因子是局部炎症反应的产物，主要来源于 EOS [26]，与局部胶原组织过度增生有关。综上所述，上述生长因子由 MCs、EOSs 和 FBs 合成、释放、利用，而 NGF 和 TGF-β1 也可以视为眼部变态反应的标志，与变态反应性疾病密切相关（图 1.1）。

1.6 组织重构和成纤维细胞的作用

组织重构和巨乳头形成是慢性变态反应

性炎症的结果 [1,21]。组织重构涉及细胞外基质（ECM）的合成和沉积，中间产物降解和清除等几方面 [21]。任何炎症反应都可以导致组织损伤和下一步的组织修复，这是一个非常复杂的过程，同时有炎症细胞和构架细胞的参与 [1]。机体损伤后的反应大致分为三个阶段：炎症反应，肉芽组织形成 [包括成纤维细胞（FBs）增生、迁移、分化] 和组织重构。该过程可以处于良好的生理平衡状态，也可以在某些状态下表现为病理过程（如纤维化重构） [21]。在损伤修复反应过程中，FBs 是主要效应细胞，它能移行到损伤组织，增殖并合成 ECM、分化成肌成纤维细胞（myoFBs），使损伤部位收缩 [21]。以前我们曾认为构架细胞仅仅作细胞和细胞外间质支架，但现在观点已有所改变，比如 FBs 能作为调节细胞，自分泌或旁分泌细胞因子、

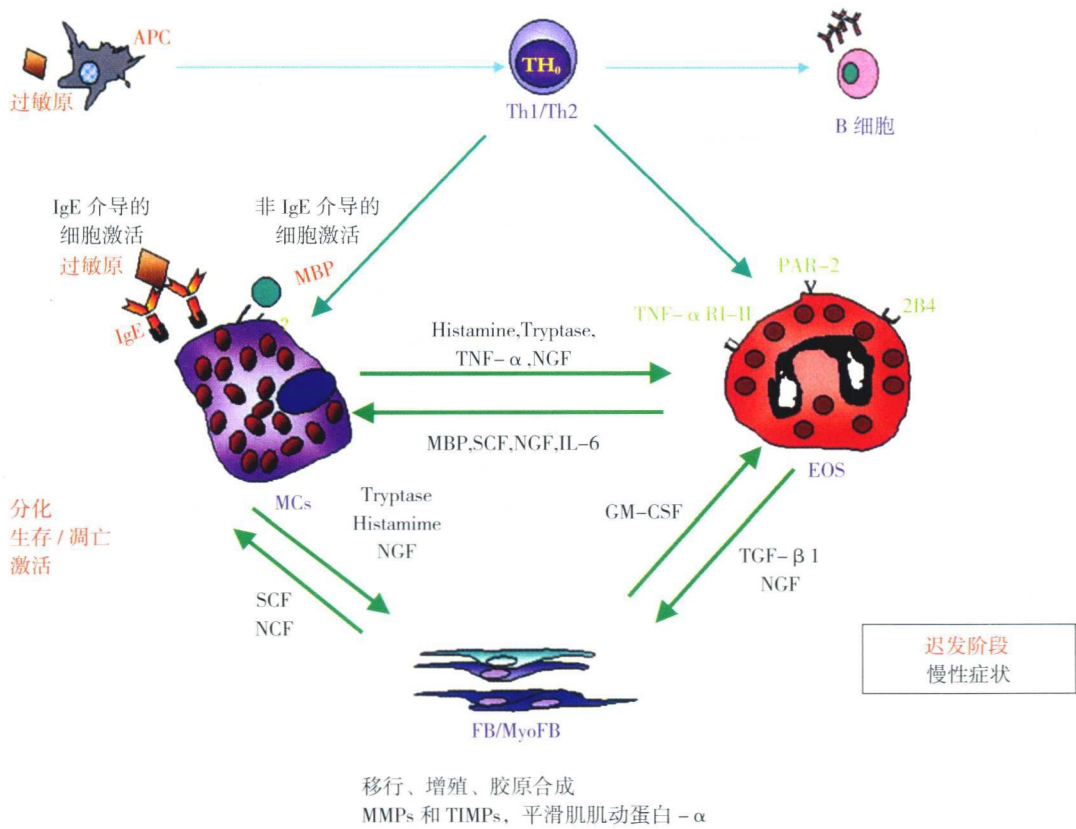


图 1.1 该图显示了在变态反应各时期中，MCs、EOS、FBs 三种细胞间可能存在的相互作用。MCs 和 EOS 主要引起 FBs 的成纤维和纤维溶解作用，这可能与组织修复、纤维化有关。同时，FBs 也作用于 MCs 和 EOS，增强其活力和效应，参与局部炎症反应。

生长因子,参与内环境调节^[12]。体外研究表明,在IgE介导的超敏反应中,myoFBs参与组织纤维化、重构、修复^[21]。myoFBs来源于FBs,表达具有收缩性的蛋白质——平滑肌肌动蛋白- α (α -SMA)。它仅是一种短暂存在的细胞类型,主要起收缩受损组织的作用,通过凋亡或向FBs分化自我调节,这也是完成组织修复所必需的。有学者提出一个颇有争议的理论,不能正常凋亡的FBs可能导致异常ECM沉积和纤维化。

VKC患者结膜活检可以观察到组织纤维化,这是一个典型的慢性炎症导致组织重构的例子(图1.2)。这种纤维化可以是变态反应的最终结果,也可仅是伴随症状之一^[27],最近,有学者开始考虑FBs和myoFBs在其中所起的重要作用。结膜结构改变,如巨乳头形成、上皮增生与ECM沉积相关的上皮纤维化有关,亦有可能与该类疾病的慢性化

有关。至今,尚未有myoFBs参与VKC病变的报道。培养正常组织来源的结膜FBs,在生长因子诱导下能够表达 α -SMA,而VKC患者的FBs却能直接表达 α -SMA。对该细胞表达过程观察发现,其中似乎含有与活化myoFBs类似的细胞因子。

1.7 细胞外间质的代谢

在对VKC患者病变局部的ECM分析发现,蛋白多糖含量降低、总胶原含量增高并伴有I型、III型胶原比例的改变(主要由于III型胶原增生所致)^[27]。另有研究表明,睑结膜型VKC的泪液标本中,I、III型胶原前体含量增高。在巨乳头中,I、III、IV型胶原沉积增多,可能由于EOSs、MCs以及其他炎症细胞所表达的大量细胞因子和生长因子刺激FBs合成ECM所致。由此不难理解体

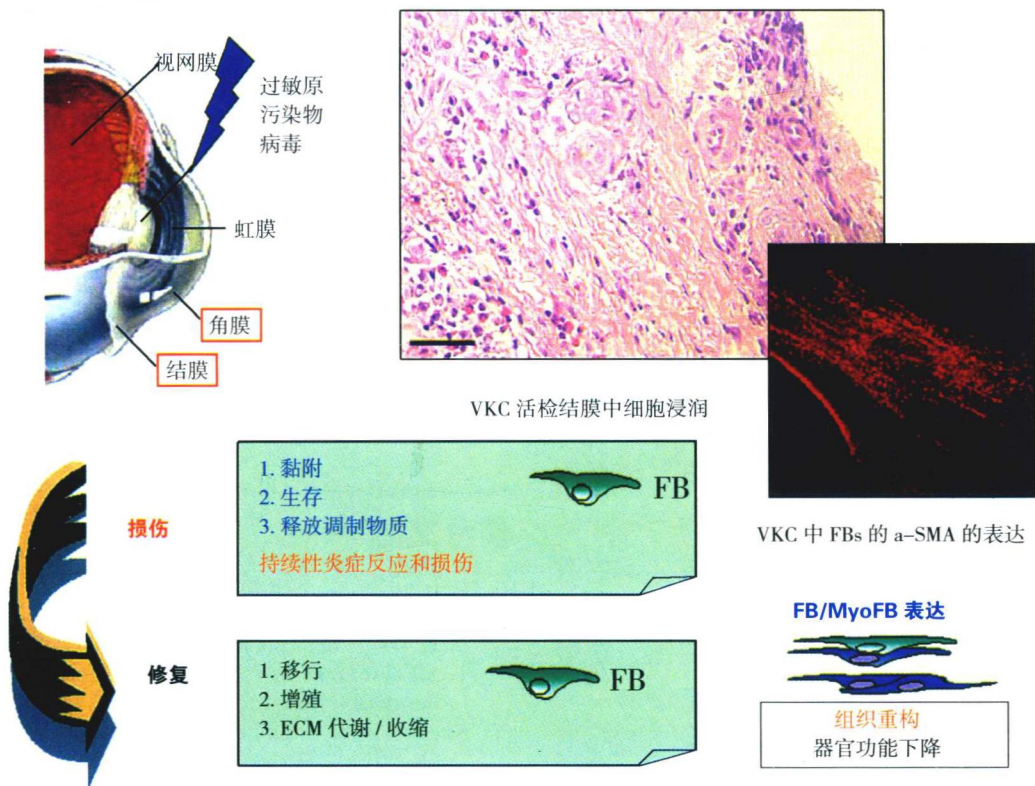


图1.2 眼表黏膜组织反复、长期地暴露于变应原,可以使局部始终处于炎症状态合并导致组织损伤(MCs和EOSs参与有关),进而引起组织修复(主要因为FBs和myoFBs的迁移、增殖、激活所致)。结膜组织结构重建的结果是功能降低。该图为HE染色的VKC结膜活检病理切片。