

肝脏免疫学 基础与临床

Liver Immunology
Principles and Practice

第2版

主 编 M. Eric Gershwin
John M. Vierling
Michael P. Manns

主 译 吕 凌
副主译 何晓顺 蒋文涛
李 军

主 审 王学浩

肝脏免疫学

基础与临床

Liver Immunology: Principles and Practice

第2版

主 编 M. Eric Gershwin

John M. Vierling

Michael P. Manns

主 译 吕 凌

副主译 何晓顺 蒋文涛 李 军

主 审 王学浩

人民卫生出版社

敬告

本书的作者、译者及出版者已尽力使书中的知识符合出版当时国内普遍接受的标准。但医学在不断地发展,随着科学研究的不断探索,各种诊断分析程序和临床治疗方案以及药物使用方法都在不断更新。强烈建议读者在使用本书涉及的诊疗仪器或药物时,认真研读使用说明,尤其对于新的产品更应如此。出版者拒绝因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

需要特别声明的是,本书中提到的一些产品名称(包括注册的专利产品)仅仅是叙述的需要,并不代表作者推荐或倾向于使用这些产品;而对于那些未提及的产品,也仅仅是因为限于篇幅不能一一列举。

本着忠实于原著的精神,译者在翻译时尽量不对原著内容做删节。然而由于著者所在国与我国的国情不同,因此一些问题的处理原则与方法,尤其是涉及宗教信仰、民族政策、伦理道德或法律法规时,仅供读者了解,不能作为法律依据。读者在遇到实际问题时应根据国内相关法律法规和医疗标准进行适当处理。

Translation from the English language edition:

Liver Immunology: Principles and Practice, by M. Eric Gershwin, John M. Vierling, Michael P. Manns. 2nd ed.

Copyright © 2014 Springer Science+Business Media

All Rights Reserved.

肝脏免疫学:基础与临床

吕凌 译

中文版权归人民卫生出版社所有。

图书在版编目(CIP)数据

肝脏免疫学:基础与临床/(美)格什温(Gershwin, M. E.)编著;吕凌译. —北京:人民卫生出版社, 2016
ISBN 978-7-117-22329-4

I. ①肝… II. ①格…②吕… III. ①肝疾病-免疫学
IV. ①R575

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第063828号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

图字:01-2016-2176

肝脏免疫学:基础与临床

主 译:吕 凌

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编:100021

E-mail: pmph @ pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京盛通印刷股份有限公司

经 销:新华书店

开 本:889×1194 1/16 印张:29

字 数:898千字

版 次:2016年7月第1版 2016年7月第1版第1次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-22329-4/R·22330

定 价:218.00元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

译者名录

主 译

吕 凌 南京医科大学第一附属医院肝移植中心

副主译

何晓顺 中山大学附属第一医院器官移植科

蒋文涛 天津市第一中心医院器官移植中心

李 军 南京医科大学第一附属医院感染病科

译 者

白剑峰 南京医科大学第一附属医院普外科

曹林平 浙江大学医学院附属第一医院肝胆胰外科

陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植科

陈永文 第三军医大学基础部

陈 云 南京医科大学基础医学院免疫学系

戴新征 南京医科大学第一附属医院肝移植中心

丁 海 南京市第二人民医院普外科

杜敦峰 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植科

顾 兵 南京医科大学第一附属医院检验科

江春平 南京鼓楼医院肝脏外科

蒋龙凤 南京医科大学第一附属医院感染病科

金 柯 南京医科大学第一附属医院感染病科

孔练花 南京医科大学第一附属医院感染病科

李 巍 吉林大学中日联谊医院肝胆胰外科

李相成 南京医科大学第一附属医院肝移植中心

刘 斌 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植科

刘宏宇 吉林大学中日联谊医院肝胆胰外科

鲁 皓 南京医科大学第一附属医院肝移植中心

马若愚 浙江大学基础医学院免疫学系

潘 澄 天津市第一中心医院器官移植中心

浦立勇 南京医科大学第一附属医院肝移植中心

钱晓峰 南京医科大学第一附属医院肝移植中心

秦建杰 南京医科大学第一附属医院肝移植中心

汪 浏 浙江大学基础医学院免疫学系

王国栋 中山大学附属第一医院器官移植科

吴 健 浙江大学医学院附属第一医院肝胆胰外科

武正山 南京医科大学第一附属医院肝移植中心

夏 圣 江苏大学免疫学与免疫检验系
姚爱华 南京医科大学第一附属医院肝移植中心
叶研硕 吉林大学中日联谊医院肝胆胰外科
尤 强 南京医科大学第二附属医院生物治疗中心
俞 悦 南京医科大学第一附属医院肝移植中心
张 峰 南京医科大学第一附属医院肝移植中心
张 骊 天津市第一中心医院移植中心
张 学 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植科
郑 芳 华中科技大学同济医学院免疫系
郑 虹 天津市第一中心医院器官移植中心
周 洪 南京医科大学基础医学院免疫学系
周梦兰 南京医科大学第一附属医院检验科
朱小飞 河南新乡医学院医学检验学院免疫研究中心
朱一蓓 苏州大学医学部基础医学与生物科学学院免疫学系

主 审

王学浩 南京医科大学第一附属医院肝移植中心

编者名录

Guruprasad P. Aithal NIHR Nottingham Digestive Diseases Biomedical Research Unit, Nottingham University Hospital NHS Trust and University of Nottingham, Nottingham, UK

Fernando Alvarez Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, CHU Sainte-Justine, Montreal, QC, Canada

Einar S. Björnsson Department of Internal Medicine, National University Hospital of Iceland, Reykjavik, Iceland

Kirsten Muri Boberg Section for Gastroenterology, Department of Transplantation Medicine, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway
Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway

Dimitrios P. Bogdanos Department of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Biopolis, Larissa, Greece

Institute of Liver Studies, Transplantation Immunology and Mucosal Biology, King's College London School of Medicine at King's College Hospital, London, UK

Cellular Immunotherapy and Molecular Immunodiagnostics, Institute of Research and Technology Thessaly, Larissa, Greece

Albert Bosch Laboratory of Enteric Virus, Department of Microbiology, Institute of Food Safety and Nutrition, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Christopher L. Bowlus Division of Gastroenterology and Hepatology, University of California at Davis Medical Center, Sacramento, CA, USA

Angela Ceribelli Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Humanitas Clinical and Research Center, Milan, Italy

Department of BIOMETRA, University of Milan, Milan, Italy

Roger W. Chapman Gastroenterology Unit, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

Cecilia B. Chighizola Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, Italy

Division of Rheumatology, Istituto G. Pini, Milan, Italy

Derek Doherty School of Medicine, Trinity College, Dublin, Ireland

Scott L. Friedman Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

Bin Gao Laboratory of Liver Diseases, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

M. Eric Gershwin Division of Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology, University of California at Davis School of Medicine, Davis, CA, USA

Stevan A. Gonzalez Division of Hepatology, Annette C. and Harold C. Simmons Transplant Institute, Baylor All Saints Medical Center, Fort Worth, TX, USA

Jan Grabowski Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Germany

Emina Halilbasic Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Mathias Heikenwalder Institute of Virology, Technische Universitat Munchen/Helmholtz Zentrum Munchen, Munich, Germany

Gideon M. Hirschfield Centre for Liver Research, Institute of Biomedical Research, NIHR Biomedical Research Unit, University of Birmingham, Birmingham, UK

Harald Hofer Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Yaron Ilan Gastroenterology and Liver Units, Department of Medicine, Hadassah Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel

Pietro Invernizzi Division of Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology, University of California at Davis School of Medicine, Davis, CA, USA

Gerardo Kaplan Laboratory of Emerging Pathogens, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Bethesda, MD, USA

Percy Knolle Institute of Molecular Immunology, Klinikum rechts der Isar, Technische Universitat Munchen, Munchen, Germany

Institutes of Molecular Medicine and Experimental Immunology, University Hospital, Friedrich-Wilhelms-Universitat Bonn, Munchen, Germany

Alexander Koch Department of Gastroenterology, Hepatology and Intensive Care Medicine, University Hospital Aachen, Aachen, Germany

Gadi Lalazar Department of Medicine, Marion Bessin Liver Research Center, Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University, Bronx, NY, USA

Patrick S.C. Leung Division of Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology, University of California at Davis School of Medicine, Davis, CA, USA

Ka-Kit Li Centre for Liver Research and NIHR Biomedical Research Unit, University of Birmingham, Birmingham, UK

Liver Unit, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, UK

Zhe-Xiong Lian Department of Microbiology and Immunology, School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui, China

Rodrigo Liberal Institute of Liver Studies, King's College London School of Medicine at King's College Hospital, London, UK

Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

Keith D. Lindor Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic Foundation, Rochester, MN, USA

Sebastian Lunemann Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

Xiong Ma Division of Gastroenterology and Hepatology, Ren Ji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai, China
Key Laboratory of Gastroenterology and Hepatology, Ministry of Health (Shanghai Jiao-Tong University), Shanghai, China

Ian R. Mackay Department of Biochemistry & Molecular Biology, Monash University, Clayton, VIC, Australia

Said Al Mamari Transitional Gastroenterology Unit, Oxford University Hospitals, Oxford, UK

Manisha Mandal Department of Physiology and Biophysics, KPC Medical College Hospital, Kolkata, West Bengal, India

Shyamapada Mandal Laboratory of Microbiology and Experimental Medicine, Department of Zoology, University of Gour Banga, Malda, West Bengal, India

Michael P. Manns Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Medical School of Hannover, Hannover, Germany

Wajahat Z. Mehal Section of Digestive Diseases, Yale University, New Haven, CT, USA

Pier Luigi Meroni Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, Italy

Division of Rheumatology, Istituto G. Pini, Milan, Italy

Giorgina Mieli-Vergani Paediatric Liver, GI & Nutrition Centre and Institute of Liver Studies, King's College London School of Medicine at King's College Hospital, London, UK

Institute of Liver Studies and Paediatric Liver, GI & Nutrition Centre, King's College London School of Medicine at King's College Hospital, Denmark Hill, London, UK

Mario U. Mondelli Department of Infectious Diseases, Fondazione IRCCS San Matteo, Pavia, Italy

Department of Internal Medicine, University of Pavia, Pavia, Italy

Francesco Negro Divisions of Gastroenterology and Hepatology and of Clinical Pathology, University Hospital, Geneva, Switzerland

James Neuberger Centre for Liver Research and NIHR Biomedical Research Unit, University of Birmingham, Birmingham, UK

Liver Unit, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, UK

National Health Service Blood and Transplant, Bristol, UK

Cliona O'Farrelly Comparative Immunology Group, School of Biochemistry and Immunology, Trinity College, Dublin, Ireland

Timoklia Orfanidou Cellular Immunotherapy and Molecular Immunodiagnostics, Institute of Research and Technology Thessaly, Larissa, Greece

Vaishali Patel Department of Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA

Center for Clinical and Translational Research, Richmond, VA, USA

Robert P. Perrillo Division of Hepatology, Annette C. and Harold C. Simmons Transplant Institute, Baylor University Medical Center, Dallas, TX, USA

Rosa M. Pintó Laboratory of Enteric Virus, Department of Microbiology, Institute of Food Safety and Nutrition, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Ulrike Protzer Institute of Virology, Technische Universität München/Helmholtz Zentrum München, Munich, Germany

Ali Raza Transplant Hepatology Fellow, Baylor College of Medicine, St. Luke's Episcopal Hospital, Houston, TX, USA

Eirini I. Rigopoulou Department of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Biopolis, Larissa, Greece

Maria De Santis Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Humanitas Clinical and Research Center, Milan, Italy

Department of BIOMETRA, University of Milan, Milan, Italy

Arun J. Sanyal Department of Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA

Center for Clinical and Translational Research, Richmond, VA, USA

Carlo Selmi Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milan, Italy

Department of BIOMETRA, University of Milan, Milan, Italy

Division of Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology, University of California at Davis, Davis, CA, USA

Daniel S. Smyk Institute of Liver Studies, Transplantation Immunology and Mucosal Biology, King's College London School of Medicine at King's College Hospital, London, UK

Katharina Staufer Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Christian P. Strassburg Department of Medicine I, University of Bonn Medical Center, Bonn, Germany

Gyongyi Szabo Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA

Hiroki Takahashi Department of Gastroenterology and Hepatology, JIKEI University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

Zhigang Tian School of Pharmaceutical Sciences, Institute of Immunopharmacology and Immunotherapy, Shandong University, Jinan, Shandong, China

Department of Microbiology and Immunology, School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui, China

Michael Trauner Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Christian Trautwein Department of Gastroenterology, Hepatology and Intensive Care Medicine, University Hospital Aachen, Aachen, Germany

Palak Jitendrakumar Trivedi Centre for Liver Research and NIHR Biomedical Research Unit, University of Birmingham, Birmingham, UK

Liver Unit, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, UK

Stefania Varchetta Department of Infectious Diseases, Fondazione IRCCS San Matteo, Pavia, Italy

Diego Vergani Paediatric Liver, GI & Nutrition Centre and Institute of Liver Studies, King's College London School of Medicine at King's College Hospital, London, UK

John M. Vierling Division of Abdominal Transplantation, Baylor College of Medicine, St. Luke's Episcopal Hospital, Houston, TX, USA

Heiner Wedemeyer Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

Mikio Zeniya Department of Gastroenterology and Hepatology, JIKEI University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

Cai Zhang School of Pharmaceutical Sciences, Institute of Immunopharmacology and Immunotherapy, Shandong University, Jinan, Shandong, China

Renqian Zhong Shanghai Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, China

主编序

It is ironic that the liver, which serves a critical function in immune tolerance, itself becomes the victim of an autoimmune/immune attack. Liver autoimmunity and the immune-mediated diseases are associated with both innate and adaptive responses to hepatocytes and/or cholangiocytes. Autoimmunity is clearly a result of a genetic predisposition (bad gene) superimposed on environmental factors (bad luck). Autoimmune/immune-mediated hepatobiliary diseases are attracting increasing attention based in no small part on the enormous contributions in basic biologic science that have allowed us to define more appropriate diagnostic and prognostic markers and an increasing recognition of the clinical significance of disease. Unfortunately, despite major advances in basic immunology and in immunopathology in liver diseases, there remains a major void in therapy. There are numerous new molecules and pathways being described in the immune response and hepatobiliary pathophysiology and it will be only through the molecular dissection of these pathways that will allow for adequate medical treatment. This is what we owe our patients and this is what we all strive for.

Chinese scientists actively participated in the research of immunology, and achieved remarkable progress in the field of basic immunology, immune-mediated liver diseases and autoimmune liver diseases. Of note, several Chinese scientists have donated their talents, intellects and expertise to provide “state-of-the-art” contributions in this book. Traditional Chinese medicines (TCMs) have a long history in Asian countries, and serve as an important alternative therapy for the variant diseases. TCMs perform dual roles on immunological regulation on both innate and adaptive immunity like the Ying and Yang. The illustration of immunological effects of TCMs may give us an opportunity to find new components to treat allergic and autoimmune diseases, and proposes a promising future in immunomodulatory therapies.

We are so glad to have this Chinese version of *Liver Immunology: Principals and Practice* (Second Edition) published in 1 year later after initial version. All of us hope that this book would be helpful for our Chinese colleagues to learn the new perspectives of hepatobiliary immunology and to inspire the research interest of immune-mediated hepatobiliary diseases. It also provides an opportunity to bridge the crosstalk between the East and West in immunology. Finally, we want to thank Professor Ling Lu and his group, who dedicated their tremendous efforts to translate this book. It may benefit numerous Chinese clinicians, researchers and medical students, and eventually our patients.

M. Eric Gershwin, MD, FACP

University of California at Davis School of Medicine

Xiong Ma, MD, PhD

Ren Ji Hospital, Shanghai Institute of Digestive Disease
Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

August, 2015

序言

我很荣幸在参编 *Liver Immunology: Principles and practice* 一书之后再次受邀为本书的中文版本《肝脏免疫学:基础与临床》一书撰写序言。本书较好地总结了肝脏免疫学的最新进展,对已有的知识做出了大量补充。其中文版本的推出可以帮助国内肝脏免疫学研究者及对肝脏免疫学感兴趣的其他专业的读者较快地了解肝脏免疫学的研究现状,启迪大家对肝脏免疫学这一新兴学科进行思考。

人类在诞生之初便与疾病进行了艰苦卓绝的斗争。在漫长的进化过程中,机体逐渐形成了一套极其复杂和精密的调节机制以确保其在对自身成分不发生反应的同时能够抵御外来物质的攻击,这便是免疫耐受和免疫防御的平衡。一旦这种微妙的关系被打破,疾病便随之而来。肝脏作为一个重要的免疫器官,研究其在健康和疾病状态下的免疫学有诸多意义。

首先,肝脏在对来自肠道吸收的食物成分进行代谢,转化为人体所需的营养物质的同时,也必须清除来自肠道的毒性代谢产物和细菌成分。在此过程中,肝脏大量接触外来抗原,而正常情况下其发生免疫激活的可能性却并未增加,相反还处于较低水平。这种耐受使得肝脏在面对持续抗原刺激的情况下保持免疫稳态,有效地保证了人体新陈代谢的有序进行。但是代谢产物的过度蓄积则导致炎症和修复的持续发生。以酒精性肝病为例,持续的酒精摄入引起肝细胞内脂肪蓄积,导致肝脏脂肪变、脂肪型肝炎合并纤维化和肝硬化等一系列病理生理过程。

其次,肝脏必须应对各种嗜肝性病原体的感染。某种程度上,肝脏的免疫耐受特性影响了机体对部分嗜肝性病原体的有效清除。以我国常见的乙型肝炎病毒感染为例,其损伤本身就是机体免疫系统攻击受感染肝细胞,并使其裂解所致;而损伤后机体过度激活的保护性修复又引起了肝纤维化、肝硬化等不良后果。尽管通过目前的正规抗病毒治疗,人们可以将病毒复制控制在较低水平,达到病毒感染的相对治愈;但是病毒 DNA 通过向基因组整合,仍然潜伏在受感染者体内,并在机体免疫稳态被破坏的情况下再次激活,导致慢性肝炎急性发作、暴发性肝衰竭等严重肝损伤,极大地威胁着患者的生命安全。

再次,随着免疫学研究的不断深入,人们对各种自身免疫性肝脏疾病的认识也愈发全面。无论是自身免疫性肝炎,还是原发性胆汁性肝硬化,抑或原发性硬化性胆管炎,疾病的发生都涉及机体免疫耐受的异常,免疫系统错误识别并攻击自身细胞。免疫组织化学、免疫荧光和基因芯片等技术的发展使人们有可能对这类疾病进行诊断和分类。无论如何,早期发现自身免疫性肝脏疾病对于疾病的转归至关重要,这需要更加精确、价格便宜且便于操作的免疫学方法以供普查。同时,目前主流的以类固醇类药物和其他免疫抑制剂为基础的治疗还存在诸多弊端。值得欣慰的是,诸如特异性单克隆抗体这种新型治疗手段已经逐渐由基础向临床转化,这也将是此类疾病治疗的发展方向。

最后,作为治疗一切终末性肝脏疾病的唯一有效手段,肝移植必须克服的一个问题就是同种异体抗原的识别与排斥。同种异体移植受者体内与移植体残存的免疫细胞均能够识别对方表达的不同的 MHC 分子,引起后续的抗原摄取、抗原递呈和免疫攻击,并导致免疫排斥或移植体抗宿主病等不良结局。免疫抑制剂的出现解决了排斥的问题,但同时也

增加了感染的风险。完美的移植物耐受模式应为抗原特异性,即受者或移植物内的免疫细胞只对对方细胞表达的 MHC 分子产生免疫耐受,保持免疫惰性,而不影响其识别病原微生物及肿瘤细胞,发挥正常免疫功能的能力。庆幸的是,调节性 T 细胞的出现有望为肝移植术后的长期耐受带来曙光,而这一最新研究成果的实际应用仍离不开肝脏免疫学的基础研究。

因此,就促进健康和预防疾病这一医学本质而言,肝脏免疫学具有极大的实际价值。目前,人们关于肝脏免疫学的研究已经取得了一些成绩。但从长远来看,为了减少肝脏疾病的发生,研究者仍需要付出坚持不懈的努力。医学是个浩瀚的海洋,正如本书结尾所说的一样,“预言是危险的,尤其是对未来。”我们不知道将来会发生什么,但是人类求知的本能促使我们不断前行,祝大家都能够找到值得为之付出努力的方向,无论是医学,还是人生!

田志刚

中国科技大学医学中心

中国科技大学免疫学研究所

目录

第1章	引言	1
第2章	免疫学核心概念	10
第3章	自身免疫性肝病的地域流行病学	27
第4章	肝脏诊断免疫学	44
第5章	作为淋巴器官的肝脏	52
第6章	固有免疫与肝脏疾病	61
第7章	肝脏和免疫耐受	74
第8章	免疫介导性肝脏疾病的诊断与分类	89
第9章	免疫介导的胆管疾病的诊断与分类	104
第10章	肝脏细菌感染	115
第11章	肝脏寄生虫疾病的分类和诊断	136
第12章	肝脏病毒性疾病	150
第13章	甲型肝炎:免疫应答与病毒进化	164
第14章	慢性乙型肝炎的免疫发病机制及影响其自然史的临床事件	180
第15章	丙型肝炎	195
第16章	丁型肝炎的免疫发病机制	218
第17章	戊型肝炎	228
第18章	原发性胆汁性肝硬化	237
第19章	自身免疫性肝病	264
第20章	原发性硬化性胆管炎	285
第21章	重叠综合征	301
第22章	酒精性肝病	314
第23章	非酒精性脂肪性肝病	326
第24章	儿童肝脏疾病	341
第25章	急性肝衰竭的机制	351
第26章	非免疫因素介导的药物性肝损伤	366
第27章	免疫介导的药物性肝损伤	377
第28章	肝硬化的免疫发病机制	389
第29章	移植物抗宿主病	400
第30章	移植肝脏内免疫介导的肝病	416
第31章	肝脏免疫学的未来	434
	索引	442

第 1 章 引言

Ian R. Mackay

免疫学的觉醒

《肝脏免疫学》(第 2 版)成功再版,本人很荣幸受邀为其撰写序言。免疫学刚诞生一个世纪;作为一门新兴学科直到 20 世纪 50 年代才从微生物学中分离出来,并在基础与临床研究领域取得了长足的进步。现代免疫学的发展涵盖了从自我识别到肠道微生物群等内容,所以要选出其中最具影响力的事件必然会带有一定的主观性。在这里先列举出一些我个人认为非常突出的进展(表 1.1)。

本书名为《肝脏免疫学》,包含以下含义:肝脏可作为“淋巴器官”^[1]和“独特的免疫器官”(第 4 章)。肝脏被认为是免疫系统的组成部分:肝脏在肠道/门静脉系统与血液循环系统之间充当“守卫”的角色,忠实地发挥免疫防御功能。它可以阻断从门静脉血中逃逸出的肠道微生物以及食物中未完全消化的成分,该功能的实现依赖于完整的肝窦毛细血管孔窗,固有免疫细胞如巨噬细胞、髓样树突状细胞、库普弗细胞和黏膜相关恒定 T 细胞(mucosal-associated invariant T, MAIT)等^[2],以及完善这一体系的肝窦内皮细胞屏障。尽管这些肝窦细胞成分具有诱导免疫耐受的能力,但是作为淋巴器官的肝脏在其保护性免疫功能受损的时候:无论是对嗜肝病毒无法发挥有效应答,还是自身免疫耐受缺失引起肝细胞或终末胆管受损,再或者是由肝内细胞色素 P450 氧化酶家族处理药物所引起的不良反应,都可能导致疾病的发生。所有这些功能的失调均可导致破坏性的炎症甚至进一步损伤。因此,由于酗酒、代谢性脂肪变、血清蛋白酶抑制剂(serum protease inhibitor, serpin) α -1 抗胰蛋白酶基因缺陷所导致的

肝细胞损伤均能激活固有免疫细胞,激发细胞因子依赖的自身炎性应答,并引起多种退行性肝脏疾病的发生。本文将会在后面章节中详细阐述以上内容,而这些章节均是由本书主编精心遴选的专家所撰写。尽管如此,我还是会在前言中解释“肝脏免疫学”的基本概念,并初步探讨持续困扰我们的一些疑惑。

表 1.1 1940—2000 年免疫学的一些主要进展

年代	发现
1945	证实特异性细胞(淋巴细胞)免疫应答和体液免疫应答不同
1948	免疫耐受是自我-非我识别的基础
1957	获得性免疫的克隆选择理论
1960s	耐受失败后自身免疫引起多种疾病
1961—1963	胸腺中存在淋巴祖细胞并引起耐受
1960s	免疫学表现的遗传性状受到越来越多的重视——小鼠(1940s 开始)和人类(1950s 开始)
1969	T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞
1970s	免疫学的“分子化”,基因重组解释了 B 细胞和 T 细胞抗原受体的多样性
1970s	新型 T 细胞亚群(抑制性/调节性 T 细胞)下调免疫应答,解释了外周耐受现象,即稳态
1980s	对组织提取物中“因子”(细胞因子)受体和免疫反应胞内信号的认识
1990s	固有免疫和适应性免疫在本质上相互依赖,拓宽了固有免疫的范畴
1990s	凋亡的重要性及其机制,凋亡被认为是免疫功能的一部分
2000s	肠道共生微生物在生理性和病理性免疫应答中的作用

慢性病毒性肝炎

在过去很长一段时间里,人们所认识的持续性肝炎只有“慢性活动性肝炎”;而自身免疫被认为是

I. R. Mackay(✉)
Department of Biochemistry & Molecular Biology,
Monash University, Clayton, VIC 3800, Australia
e-mail: ian.mackay@monash.edu

其发病的最终基础。如今,因为社会习俗和生活方式的改变,以及实验室病毒检测方案的完善和灵敏方法的建立,慢性病毒性肝炎的检出变得非常普遍。尽管多种病毒都具有嗜肝性,但是只有乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis virus C, HCV)被确认能够导致慢性肝炎。这是因为宿主针对持续存在的细胞内病毒产生了非清除性的免疫应答:持续存在的细胞内病毒能够不断激活炎症,导致肝细胞坏死、增生和纤维化,最终引起肝硬化,甚至肝细胞性肝癌。HBV 和 HCV 感染在某些方面存在相似性,但本质是不同的,包括它们导致持续感染的能力。

慢性乙型肝炎

全球范围内,人群中的 HBV 病毒携带率因社会-文化生活方式、病毒传播途径以及种属-遗传背景不同而各有差异。在疾病高发地区,病毒可以通过母婴垂直感染或围生期亲密接触进行传播;而在疾病低发地区,病毒的传播方式主要是以静脉注射药物为主的肠道外途径。健康个体强大的获得性免疫确保了大约 95% 的情况下能将病毒感染清除;清除失败的主要原因是因为发育不成熟、营养缺乏或合并肾衰竭等慢性疾病所引起的免疫功能缺陷等。我们需要进一步去了解诸多免疫缺陷状态引起疾病易感的原理,如衰老、贫穷导致的营养不良、酒精及毒品滥用或慢性疾病。其中,T 细胞对 HBV 的反应性减弱显得非常重要,可能与其对病毒所呈现的多种抗原表位结合能力受限制有关。尽管如此,在慢性感染个体中,每年仍然有 2% 的人群能够完成病毒清除,体现为血液中的 HBV 特异性 T 细胞和抗乙型肝炎表面抗原抗体的出现^[3]。

有意思的是,病毒清除失败后,宿主会默认引起免疫耐受,产生“健康携带者”状态。致耐受因素对 HBV 感染的发生和结局都有影响,还影响到宿主在正常情况下对高度有效的 HBV 疫苗的反应,这让人们注意到不同人群的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)等位基因可能会对病毒感染的易感性有影响^[4];同时细胞因子,如白细胞介素(interleukin, IL)-10 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 的启动子多态性也对易感性产生一定的影响^[5]。

既然病毒负荷及其习性与肝硬化发展之间的直接关系已经被确认^[6],那么减轻病毒负荷对于治疗必然是有益的。然而,CD4⁺和 CD8⁺T 细胞与肝细胞

损伤的关系仍然需要深入研究;对 B 细胞的研究关注于病毒抗原的持续刺激所导致的免疫复合物病和(或)特发性混合型冷沉淀球蛋白血症^[7]。

慢性丙型肝炎

HCV 在遗传和结构上比 HBV 简单,但是在与宿主之间的免疫反应方面表现出与其他“存活适应”型病毒同样的复杂性^[8]。相比较于 HBV,健康人感染 HCV 后机体并不能迅速清除(~30% vs. ~95%);同时,尽管虚弱的免疫缺陷者更容易被感染,但这对 HCV 感染并非是必要的。绝大多数 HCV 患者都患有不同程度的肝脏炎症,增加了合并 HBV 感染的机会。多种合并病会加速 HCV 肝炎的发生,尤其是酒精性或非酒精性脂肪变,暗示着 HCV 本身也具有引起肝细胞内脂肪沉积的特性^[9]。固有免疫是 HCV 感染的第一道防御,吞噬细胞表面的 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)能够识别病原相关模式分子(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)。HCV 的 RNA 结合于 TLR3,可以激活表达促炎和抗病毒细胞因子的信号通路,尤其是干扰素类(interferons, IFNs)细胞因子的表达,并构成宿主继发免疫反应的基础^[8]。随后,IFN 的表达引起肝脏细胞 HCV 水平部分降低;但病毒的完全清除则需要 T 细胞可能还有 B 细胞针对病毒多聚蛋白的多个抗原表位的获得性免疫应答^[9],尤其是针对病毒的 NS5A 蛋白^[10]。确定 HCV 病毒颗粒上结构和非结构蛋白的抗原表位和这些抗原被 HLA 分子递呈的能力,以及对保护性 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞免疫激活的研究都已经取得了良好进展。与 HBV 感染类似,急性 HCV 感染的结局取决于抗原表位最初的结合质量和数量以及效应/记忆 T 细胞的产生效率^[11]。

关于 HCV 逃避宿主免疫攻击的机制存在众多解释,包括免疫相关的变异超出 T 细胞特异性的范围;HCV 蛋白抑制 T 细胞活性;延缓已激活的 T 细胞向新受感染肝脏的快速移动;关键病毒表位如 NS5A 的结合缺失,这些因素可使受感染的肝细胞发挥抗凋亡作用^[10],感染发展过程中 CD8⁺T 细胞反应性的删除^[11],无能相关的 T 细胞和 NK 细胞免疫功能的损伤,IFN- γ 应答受限,从而促进病毒的持续存在。最终,初始 T 细胞与 HCV 病毒的初次相遇更多的发生于致耐受的肝脏环境,而不是易致敏的淋巴结环境中^[12]。在遗传因素中,HLA I 类和 II 类等位基因可影响病毒清除,典型的例子是高度保护性的 I 类等位基因 HLA B27 与 NS5B 蛋白表位结合,尽

管 HCV 进化出的结构多样性能够阻止这一过程的发生^[13]。

在 HCV 感染后慢性肝脏损伤的最初阶段,即使肝脏内部存在组织损伤,CD4 辅助性和 CD8 细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T cells, CTLs) 还是能有效控制病毒血症^[14];即使后来 T 细胞应答减弱,在肝脏 T 细胞中仍然能够检测到 CTLs 活性,但在血液中并非如此。B 细胞在宿主与 HCV 的相互作用中受到的关注较少,HCV 抗体被明确证实存在,并直接作用于 HCV 多聚蛋白中的多种成分。抗 HCV 抗体确实具有中和能力,至少在受感染的黑猩猩身上可限制由胞间接触引起的病毒转移。

众多的肝外表现提示 B 细胞应答与 HCV 感染的后期阶段相关^[15,16],尤其是在地方性感染区域流行的 II 型混合性冷沉淀球蛋白血症^[17]。这些冷沉淀球蛋白包括 HCV、抗 HCV 抗体和寡克隆 IgM 风湿样因子,能够促进炎症,导致关节痛、脉管炎、皮肤紫癜和膜性增生性肾小球肾炎。治疗中减轻病毒负荷能够改善症状,证实其产生是抗原 (HCV) 所致。慢性 HCV 感染时,B 细胞的另一特征是产生较低水平的多种非器官特异性自身抗体 (non-organ specific antibodies, NOSA) (见下文)^[18]。病程后期,B 细胞经历淋巴细胞增生性扩增直至发展为 B 细胞淋巴瘤,这一病变源于慢性抗原刺激引起的淋巴增大染色体易位,如凋亡抑制基因 Bcl-2 从 16 号染色体易位至 14 号染色体 IgH 位点 [t(14;18)(q32;q21.3)];但是,这一观点在关于人类肝脏组织感染 HCV 的研究中并没有被确认^[19]。

慢性丙型肝炎的传统治疗最早采用抗病毒 I 型干扰素;但是近年来,大型药企开发出强效抗病毒药物,通过联用的方式,封闭甚至清除 HCV,最终达到“治愈”疾病的目的。但有趣的是,在自身免疫性疾病的病因研究发现,在传统疗法中利用 I 型干扰素治疗 HCV 感染对胸腺^[20]以及其他组织有影响,从而引起自身免疫应答。

慢性自身免疫性肝炎

自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH)

在过去 60 年里,关于 AIH 的认识不断积累,以至于读者会轻易地认为该了解的都已经了解。然而,即使在 2003 年,《肝脏免疫学》第一版出版之后,AIH 的研究仍取得了更多的进展。幸运的是,肝脏

病学家成为这些前沿研究者;国际自身免疫性肝炎协作组 (International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG) 由 1993 年的一次关于 AIH 的会议发展而来,并在之后定期召集会议。IAIHG 致力于命名的合理化和标准化,制定标准以协助临床诊断和流行病学研究,裁定治疗的合理性,并全面推动关于 AIH 的研究^[21,22]。在 2008 年,最初的诊断标准被简化为:没有肝炎病毒感染的指征,高丙种球蛋白血症,相应的组织学特征 (浆细胞明显增多的界面性肝炎) 以及针对自身抗原的自身抗体达到一定水平^[23]。这些简化后的标准的应用表现良好,但仍需要进一步验证。

然而,正如下文所述,尽管已经取得了诸多成就,但关于 AIH 的研究仍然留有很多问题尚待解决。

高免疫球蛋白血症 (hyper-immunoglobulinemia, hyper-IgG)

20 世纪 50 年代,AIH 最早被发现^[24],极端的多克隆高免疫球蛋白血症 (Hyper-immunoglobulinemia, hyper-IgG) 水平与疾病的活跃程度有关。这也为治疗提供了一个有用的标志物,且与肝脏 (和骨髓) 浆细胞增多的程度呈现良好的线性相关。最常见的解释是这种 hyper-IgG 只是针对退化肝细胞的多克隆免疫应答,尽管这种说法并不能让人完全信服,将来的遗传学研究也许能够给出答案。

AIH 相关的自身抗体

传统的诊断性自身抗体在 20 世纪 60 年代通过冰冻组织的间接免疫荧光被发现于:①核染色质 (抗核抗体,antinuclear antibody,ANA);②啮齿动物胃黏膜平滑肌 (抗平滑肌抗体,anti-smooth muscle antibody,SMA),随后丝状 (filamentous,F) 肌动蛋白被认为对 AIH 具有部分特异性;③肝脏和肾小管细胞的细胞质来源的微粒体 (抗肝肾微粒体 1 型抗体,anti-liver-kidney microsomal type 1 antibodies,LKM-1),之前称为 LKM)。之后,根据相互排斥的血清 ANA/SMA 或抗-LKM 相互反应将 AIH 分为两类,即 1 型和 2 型 (见后)。这些抗体是实验室诊断的基础;但是同时也带来了一个仍未解决的复杂问题:为什么在特定的自身免疫性疾病,例如 AIH 中,这些针对特定分子的自身抗体与细胞病理学之间没有明显的关系? 其他例子还包括干燥病、多肌炎和全身性硬化。

在 AIH 中人们还认识到实际上和(或)理论上还存在其他的自身抗原^[25]。这些抗原包括一种被命名为“肝-胰腺-可溶性肝抗原(liver-pancreas-soluble liver antigen, LP/SLA)”的胞浆成分(一种 UGA-丝氨酸转移-RNA 蛋白质复合物),其特异性抗体能够被用于诊断其他泛-血清阴性病例和(或)指示严重的进行性疾病。另一种引起人们兴趣的抗原是最初被称为“粒细胞特异性 ANA”的反应物^[26],和后来被称作非典型抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA),这种抗体在 1 型 AIH 中具有高度流行性,能够被检测出,而在 2 型 AIH 中则没有。之后,人们认为这种抗体的反应物是一种未识别的中性粒细胞核成分,而非胞浆成分。在 2 型 AIH 中进一步发现了一种与抗-LKM 抗体相伴随的自身抗体;这种肝脏胞浆抗原(liver cytosol antigen, LC-1)在分子水平已经被确认为是一种亚胺甲基转移酶环化脱氨酶。因此,有时候,抗-LKM 阳性血清会与 CYP450 异型体,而不是原型 2D6(常见于药物引起的肝炎)作用,甚至是直接作用于 P450 异型体并导致药物羟基化,例如 2C9 或 3A1。那么,在被 CYP450 2D6 处理的过程中,是否存在迄今仍未被识别的分子,启动了看似自发的抗 LKM 阳性 AIH 呢?

抗 F 肌动蛋白抗体对 AIH 的特异性

将 SMA 确定为 AIH 中最主要血清反应物的观点深入人心,几乎不可能被改变。但我的理解是(也许不是所有的人都同意),无论间接免疫荧光是否在肾小球和肾小管检测到肌动蛋白微丝的反应性^[25],或者 ELISA 能否检测到纯化的 F 肌动蛋白,AIH 真正的相关反应物是丝状肌动蛋白(F 肌动蛋白);并且 1 型 AIH 可以看做是一种可以常规检测到抗 F 肌动蛋白的疾病。此外,抗 F 肌动蛋白抗体阳性有助于将 AIH 与病毒性或多种其他原因造成的针对细胞微丝的低水平 SMA 反应区分开来,并且能够将其与偶然伴发 AIH 的系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)区分。由于其免疫反应性或其抗原表位与功能结合位点之间的关系很少能引起研究者的兴趣,因此 F 肌动蛋白是一种相对被忽视的自身抗原性分子。它的这些功能结合位点大约含有 70 种胞浆蛋白;通过这些位点,肌动蛋白可以与肌球蛋白结合,共同完成细胞的运动功能。

AIH 的两种血清型

1 型和 2 型这两种 AIH“血清型”的概念,是从

1987 年观察到的 AIH 血清 ANA/SMA 阳性(1 型)和抗 LKM 阳性(2 型)相互排斥的现象发展而来的^[27]。这种差异与不同 HLA 易感等位基因相匹配。有趣的是,1 型更多见于非器官特异性的系统性疾病,而 2 型更多见于器官特异性疾病。在 1 型 AIH 中,尽管研究者们付出了大量努力,却还是一直没有发现公认的肝脏特异性自身抗原。LKM-1 反应物已经在分子水平被确认为 CYP450 家族的同工酶 2D6,这为有效动物模型的发展提供了可能,这样的动物模型对于研究更为流行的 1 型 AIH 是缺乏的。针对发生于单一器官的同一临床疾病,却存在两种不同免疫发病机制确实非常新奇^[28]。

慢性 HCV 感染时的 NOSA

因为两种完全不同抗体谱的存在,AIH 相关的自身抗体完全由 B 细胞应答所致的肝脏细胞受损及细胞成分的释放的可能性似乎并不存在。然而,漏出性损伤本身,如缺血性梗死,被认为可以引起低水平的免疫反应,组织学上表现为淋巴细胞的浸润。这可能解释了 Stroffolini 等在欧洲研究所指出的慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)存在低水平的 NOSA^[19];当发生 CHC 时,任何一种 NOSA 的流行率都达到 36.9% 左右,同时 ANA 大约 16%,SMA 大约 27%;尽管抗 LKM-1 抗体只有 2%,与相同地区健康 HCV 携带者的阳性率(5%)相仿。这些 HCV 携带者并不会发生典型的 AIH。同样,与自发性 2 型 AIH 相比,自身抗体能够与 CYP450 异型体反应,而非 2D6;或者与 CYP450 2D6 表位反应,而非能与 2 型 AIH 血清结合的表位。任何 NOSA 与肝炎疾病表现都没有相关性,因此临床医师应该避免过度关注血清学实验检查结果中与发病机制无关的自身抗体。

T 细胞在 AIH 肝细胞损伤中的作用

在 1 型 AIH 中,肝内浸润的淋巴细胞主要是 T 细胞,有些研究者认为其浸润程度可以用来评估肝脏细胞损伤的程度。然而,在 1 型 AIH 中,因为无法获得相关的自身抗原,在不同的多系统自身免疫性疾病中,对细胞毒性 T 细胞或能释放细胞因子的 T 细胞的检测体系并不适用。另外,在 2 型 AIH 中,血液中的 T 细胞对特征性的自身免疫反应物 CYP450 2D6 衍生肽段确实能够发生应答。

AIH 中的调节性 T 细胞和免疫稳态

1959 年,在一篇关于克隆选择理论的典型专著