

风湿病讲座资料汇编



中华医学会上海分会

前 言

风湿病学是一门新兴学科，亦是一门以内科学和免疫学为基础与骨科、皮肤科及神经科等密切相关的专业医学。当今风湿性疾病的概念已经远远超越了风湿热的范畴，而涉及所有引起关节、肌肉的疼痛或僵硬的疾病，包括自身免疫病、结缔组织病，以及许多感染、代谢和内分泌性疾病。风湿性疾病的发病率很高，国外统计高达占人口10%，严重危害人民健康，已受到世界各国突出重视。1982年春在我国举行了第一届全国风湿病学术会议，推动了我国对风湿性疾病的研究。然而国内有关专业人才严重不足，专门著作零落与分散，为了促进我国风湿病学的临床和实验研究工作的蓬勃发展，尽快赶上国际先进水平，在中华医学学会上海分会的大力支持下，我们邀请本市从事这方面工作的有关教授、专家以及具有实际经验的医师们在1982~1984年期间共同举办了二期全市性风湿病学系统讲座，从基础到临床共29讲，参加听讲者近12000人次，充分反映了广大临床工作者对风湿病学进展的高度兴趣。现应读者要求已将讲稿再次经原作者整理后汇编成册，以供临床参考。

由于编写“风湿病学讲座”还是初次尝试，加之时间仓促，不足和错误之处望读者批评指正。

黄 铭 新

1985年9月

目 录

1. 病毒与风湿病·····	上海第二医学院附属第九人民医院内科	徐济民 (1)
2. HLA 与风湿病·····	上海市免疫研究所遗传免疫研究室	陈仁彪 (4)
3. 关节的结构与功能·····	上海第二医学院附属瑞金医院骨科	过邦辅 (15)
4. 常见结缔组织病的病理·····	上海第二医学院病理教研室	张佩蒂 (22)
5. 关节的物理检查·····	上海第二医学院附属瑞金医院骨科	过邦辅 (28)
6. 风湿性疾病的实验室检查·····	上海第二医学院附属仁济医院内科	陈顺乐 (31)
7. 关节镜对关节病变的检查·····	上海第二医学院附属瑞金医院骨科	钱不凡 (37)
8. 风湿病的骨与关节 X 线诊断·····	上海第二医学院附属仁济医院放射科	蒋培玲 (39)
9. 风湿病的眼部表现·····	上海第二医学院附属仁济医院眼科	王永龄 (42)
10. 皮肤病与关节炎·····	上海第一医学院华山医院皮肤科	施宁义 (47)
11. 系统性红斑狼疮近展·····	上海第二医学院附属仁济医院内科	黄铭新 (51)
12. 红斑性狼疮·····	上海第一医学院中山医院皮肤科	秦万章 (57)
13. 系统性硬皮病·····	上海市免疫研究所临床免疫研究室	陈顺乐等 (64)
14. 类风湿性关节炎·····	上海市长宁区光华医院	唐 嫣 (69)
15. 多发性肌炎与皮肌炎·····	上海第二医学院附属仁济医院内科	黄铭新 (76)
16. 原发性血管炎·····	上海第二医学院附属仁济医院内科	江绍基 (81)
17. 干燥综合征·····	上海第二医学院附属瑞金医院	吴裕炘 (86)
18. 混合性结缔组织病·····	上海第一医学院中山医院皮肤科	秦万章 (90)
19. 老年风湿病与骨关节病变·····	上海第二医学院附属仁济医院内科	陈润芬 (96)
20. 风湿热·····	上海第一医学院中山医院内科	诸骏仁 (100)
21. 血清阴性关节炎·····	上海第二医学院附属仁济医院内科	陆光华 (104)
22. 银屑病性关节炎·····	上海第二医学院附属仁济医院皮肤科	毛维翰 (110)
23. 白塞病·····	上海第一医学院华山医院皮肤科	黄正吉 (114)
24. 骨关节病·····	上海第二医学院附属第九人民医院骨科	俞昌泰 (118)
25. 晶体性关节炎·····	上海第二医学院附属新华医院内科	许幼如 (126)
26. 关节病的鉴别诊断·····	上海第二医学院附属仁济医院骨科	周连圻 (130)
27. 风湿性疾病的内科治疗近展·····	上海第二医学院附属仁济医院	陈顺乐 (133)
28. 类风湿性关节炎的物理治疗与康复·····	上海第二医学院附属仁济医院理疗科	吴慧敏 (136)
29. 硬皮病的治疗和药物选择·····	上海市虹口区新港地段医院	苏立德 (139)
30. 类风湿性关节炎的外科治疗·····	上海市长宁区光华医院	郭文正 (144)

病毒与风湿病

上海第二医学院附属第九人民医院 徐济民

以往曾有不少学者提出病毒是慢性风湿病的病因,但依据不足。随着微生物学的发展,检测技术的提高,多种持续存在的病毒感染大多能测得。许多不同病毒感染可形成各种不同结果,这是由于不同免疫病理作用的不同后果,从而对风湿病的病因诊断提供了一定依据。

一、病毒感染的基本概念

病毒感染取决于病毒的基本生态和宿主对病毒的抵抗机理。当去氧核糖核酸(DNA)病毒,例如疱疹病毒,接触到宿主的易感细胞,即侵入到细胞浆内,脱去蛋白质外壳而释出核酸的核心,随即指挥新的生物合成工作。病毒的基因物质进一步侵入细胞核内,合成新的病毒蛋白质与氨基酸,复制许多病毒,又回到细胞浆中,再破坏细胞膜而散入周围。另外,一种核糖核酸(RNA)病毒,例如小儿麻痹症病毒,一般不侵入细胞核内,而在细胞浆中制造蛋白质与氨基酸,聚合成许多病毒单位,再通过细胞膜向外释放到周围。宿主拮抗病毒是通过体液免疫和细胞免疫来实现的。前者是病毒与抗体结合,形成了抗原-抗体复合物,使之不易粘附在易感细胞表面上。后者通过网状内皮细胞系统的巨噬细胞产生更多的干扰素,直接在易感细胞中抑制DNA与RNA病毒。

二、病毒感染的病理结果

病毒感染对组织的损害常归因于病毒对感染细胞的直接致细胞病变作用。这时,免疫反应限制病毒向未感染细胞扩散,使机体

免于受害。而致细胞病变的感染多数能杀死已感染的细胞。曾被发现在持续性病毒感染的几种模型中,并不影响被感染细胞的生命功能,但可干扰所谓“奢侈功能”,例如感染的神经细胞虽活存,但对介质,神经传递物质,不再敏感。某些持续性感染的模型,也可影响细胞膜的电解质运转。在动物中某些病毒感染能发生一些意外的变化,例如生长调节和内分泌功能缺陷。这些观察有助于推测部分的持续性感染可引起机体难以解释的退行性病变。

某些病毒感染导致组织损伤,并不是由于病毒的致细胞病变作用,而是因宿主对感染细胞发生免疫反应的结果(见图1)。

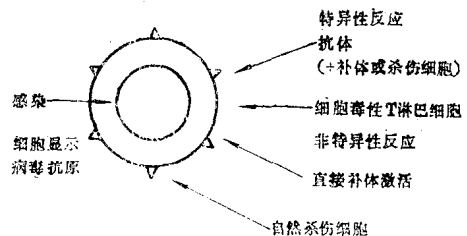


图1 对病毒感染细胞的免疫反应

带有病毒抗原的细胞可激发各种反应,其中有些是免疫特异性的,可由抗体或致敏T淋巴细胞所导介,附有补体的感染细胞可与多种抗体结合而产生炎症反应。致敏T淋巴细胞能够识别并破坏表面带有相应HLA抗原和病毒抗原已结合感染的细胞。更重要一点是,当杀伤性T淋巴细胞若与感染靶细胞带有相同的HLA时,则T淋巴细胞能有效地杀伤靶细胞。这一重要观点在小鼠中和

在人体内均已被充分肯定。通过感染多种不同病毒的靶细胞得到证实, 细胞毒性 T 淋巴细胞可杀伤 HLA 限制的病毒感染细胞 (见表 1)。

表 1 已被证实在人类病毒感染中
T 细胞杀伤 HLA 限制性的
感染靶细胞

单纯疱疹
非洲淋巴细胞瘤
巨细胞病毒
麻疹
腮腺炎
流感

宿主对感染细胞的免疫反应部分是非特异性的。感染细胞能直接激活补体, 而不需与抗体结合的中间步骤。自然杀伤细胞杀伤病毒感染的靶细胞, 系通过不含有病毒抗原的特异性免疫识别的机理。自然杀伤细胞, 以与粒细胞杀伤细菌相类似的方式产生过氧化根簇, 再杀伤病毒感染的靶细胞。如同其他形式的细胞间质免疫反应, 感染细胞与免疫淋巴细胞之间的特异性反应可产生一系列由白细胞介质所导介的炎症反应。白细胞介质不仅有效地攻击感染细胞, 且能限制这些反应的扩散。这种双重性作用可用干扰素的效应来表示 (见图 2)。

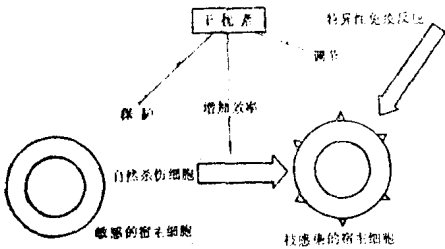


图 2 病毒感染中干扰素作用

大多数人类病毒感染系由于致细胞病变和免疫病理学机理的综合结果, 其侧重点很难确定。急性麻疹感染的疹子是对播散的

麻疹病毒所产生迟发性超敏反应的结果。偶尔伴发的脑炎似乎是相同的机理。急性期并发继发性细菌感染, 是由于麻疹病毒对免疫淋巴细胞的直接抑制作用。类似的退行性疾病, 亚急性硬化性全脑炎是麻疹病毒感染的一种罕见晚期并发症, 其主要原因是由于存在广泛的全身性免疫反应, 而感染的病毒持续存在, 对脑细胞产生致细胞病变效应。

人体免疫缺陷性疾病的经验, 提示个体对不同病毒的不同防御机制的重要性。如预防肠道病毒感染主要有赖于机体的体液免疫, 而对疱疹病毒感染主要通过细胞免疫的机理。

三、持续性病毒感染时风湿病的免疫病理学特征

在人类或实验动物的持续病毒感染时, 可见到许多风湿病的主要免疫病理学特征, 如: 风湿性滑膜炎的血管周围浸润、补体激活及特异性免疫复合物沉积。通过对慢性风湿性关节炎病人的观察就能说明这一点。受累关节被风疹病毒持续感染, 能诱发持续性局部和全身性抗体反应。有明显的单核细胞浸润以及进行性软骨侵蚀, 类似风湿性关节炎的改变。但无类风湿因子存在。此外, 病毒常好生长在网状内皮细胞包括滑膜中的巨噬细胞内。

四、病毒感染引起持续性关节炎的可能机理

最简单的第一种假设是病毒作为抗原刺激, 在关节滑囊膜中持续存在。虽然一过性关节炎常是急性病毒感染的特征, 但罕有发生慢性滑膜炎。风疹病毒是亲关节性的, 而是一种自身限制性疾病。但应指出, 病毒持续感染时, 往往不能测到局部或全身抗体的明显升高。

第二种假设是关节的一过性感染引起易

感个体的持续性免疫反应。犹如在某些病毒感染的小鼠模型中所见的一样,这些易感个体T淋巴细胞反应的遗传控制类型常加强或持久存在。

第三种假设是病毒可引起原发性淋巴增生性疾病。如EB病毒及某些病毒糖蛋白能致小鼠B细胞多株性刺激,但这些观察与人类的关联还未明确。

五、逆病毒感染与结缔组织病的关系

逆病毒(RNA肿瘤病毒、瘤形成C型病毒)感染可能是结缔组织病的病因,因从驯养山羊中分离的一种逆病毒能引起脑炎及破坏性关节炎,其组织病理学特点与类风湿性关节炎极相似,逆病毒在所有哺乳动物,包括人类均能找到。该病毒的特点能通过结合DNA前病毒而复制,对激素敏感,可终身持续存在,其内源性感染呈垂直方式,外源性感染呈水平方式,并可影响邻近宿主基因的功能和外表。曾有人在系统性红斑狼疮患者的肾活检作放射免疫检查,能检测出免疫复合体内含有逆病毒的抗原和抗体,同时也证实与逆病毒有关的抗原曾广泛地出现于患者的组织和胎盘内,因此,推测逆病毒可能与系统性红斑狼疮的发病机理有关,尚待进一步证实。对因逆病毒激活所致的淋巴细胞增生性疾病,究系遗传性抑或病毒性疾病,或两者同存,尚待定论。

六、病毒感染伴关节炎的临床特点

目前已知乙型肝炎、风疹、腮腺炎、虫媒病毒、腺病毒7型及ECHO病毒6型等病毒感染均可累及关节,导致病毒性关节炎。它们的临床特点,先有一般病毒感染症状,如疲劳、乏力、发热、头痛、咽痛等,或仅有低热及局限性淋巴结病,以后有关节炎的症状,可呈对称、不对称或游走性。现分述如下:

(一)乙型肝炎,典型的关节炎起病突然,

大多为对称性关节受累,也可表现为非对称性、游走性或加剧性。指间小关节,尤其是近端的指、趾间关节、掌指关节、远端掌指关节常易受累,继之为膝、肩、踝、肘和腕关节,可有红、热、肿、痛或无炎症的客观表现。关节炎持续数天到半年或更长,通常为数周。关节炎时常伴有皮疹,常见为荨麻疹,斑疹、紫癜或淤点。皮疹多见于下肢,也见于上肢、躯干、面部,足底可发生血管神经性水肿。病人可有周身不适、咽痛、厌食、恶心和呕吐、发热和寒战、肌痛症状,多为低热,可发生局限性腺病。大多无临床黄疸,关节症状很少持续到疾病的黄疸期,当有关节炎时血清GOT可升高,或正常。

(二)风疹:典型的风疹性关节炎见于妇女及在皮疹出现时或皮疹后数天。起病常突然,多累及指、膝和腕关节,呈对称性。其炎症常仅表现为疼痛和僵硬,可发生腱鞘炎。关节炎症状持续5~13天,无永久性关节损害。病人常有特征性麻疹样皮疹、咳嗽、咽痛、颈后淋巴结病肿大、低热、不适和乏力,有的发生感觉异常和臂神经炎。

(三)流行性腮腺炎:1850年Reiter提出流行性腮腺炎偶可并发关节炎。多见于男性。关节炎呈游走性,常累及大关节,也可累及小关节或单个关节。关节可呈红、热、肿、痛。也可表现为压痛。关节炎可先于腮腺炎数天,但多见于腮腺炎后1~2周。平均持续二周。非特异性症状有寒战、发热、头痛、颈项强直、咽痛、呕吐和肌痛。

(四)虫媒病毒:多由虫媒病毒A组引起,表现为关节痛,包括登革热等。

1. 澳大利亚流行性多发性关节炎:由Ross河病毒引起,起病缓慢或突然,典型的侵犯二个或更多关节,对称或不对称。踝关节、趾、指小关节最易受累,继之为膝和腕关节,关节常呈僵硬、压痛、活动时疼痛,但肿胀却少见。可有关节周围肿胀、腱炎、关节囊或韧带上的局限性压痛。关节症状可

持续2~3周,甚可长达18个月。可伴有斑丘疹,全身症状一般较轻。

2. Chikungunya: 指大规模的“登革样病”流行。1952年在坦桑尼亚南部首次描述。以后在非州原野,印度南部和东南亚曾有流行,由Chikungunya病毒引起,由蚊子传播,其特点为高热,关节剧痛和斑丘疹,一般持续5~7天,而关节痛反复可达数月。常突然起病,累及大关节,尤以膝关节。关节肿胀较少见,可伴有斑丘疹或淤点。颈部淋巴结病。

3. O'Nyong—Nyong: 1959在乌干达北部发现与Chikungunya类似病的大流行称为O'Nyong—Nyong。也由虫媒病毒A组引起,蚊子传播,特征为全身关节疼痛、麻疹样皮疹和淋巴结炎。一般持续约5天,关节症状可持续更长。可伴有头痛,眼痛与充血;眼眶后疼痛、背痛、腹痛、腹泻或便秘也多见。

(五)腺病毒7型: 1974年首先报道对致瘤腺病毒7型免疫后的关节炎。起病为咽炎和低热,在数天内发生对称性的大小关节痛、肌痛和弥漫性斑丘疹,大关节可肿胀。关节炎可持续1~5周,或反复发作。

(六) Lyme 关节炎: 由蜱传病毒引起,1975年起已作为独立的疾病。其特征为短暂的、反复的、少关节的发作性肿胀和疼痛,

主要为大关节。关节炎多在具有特征性的广泛皮损(慢性游走性红斑)前出现。关节炎起病突然,为单一或多个关节,膝关节易受累,其次为其他大关节、颞颌关节,偶见趾、指小关节。很少有对称性多关节炎。少数出现阵发性或全身性的感觉过敏,脑电图可示有弥漫性慢波,也可发生心脏传导障碍(I度、II度文氏型或III度房室传导阻滞或左、右束支阻滞)。常伴有疲劳、乏力、寒战、发热、头痛、颈项强直等症状,也可有背痛、肌痛、恶心、呕吐、咽痛等现象。

(七) ECHO 病毒6型: 与肠道病毒感染相关的关节炎,常累及多关节、如指、腕、膝关节,关节呈热及压痛。

在上述病毒性关节炎中,累及多个关节,见于乙型肝炎、风疹,澳大利亚流行性多关节炎,Chikungunya、O'Nyongnyong、腮腺炎、腺病毒7型及埃可病毒6型等病毒感染,且以膝关节累及多见,并伴有关节周围组织炎症。Chikungunya及O'-nyongnyong以关节剧痛为主,而关节肿胀少见。Lyme 关节炎表现为严重的膝部肿胀,与疼痛不成比例。病毒性关节炎常出现皮疹,大多为斑疹或丘疹。在乙型肝炎中以麻疹样皮疹较常见。神经系统异常可发生于风疹、埃可病毒6型、腺病毒7型及Lyme 关节炎。心脏异常则见于腺病毒7型及Lyme 关节炎。

HLA 与 风 湿 病

上海市免疫研究所遗传免疫研究室 陈仁彪

1952年, Jean Dausset 在多次输血的病人血清中发现白细胞凝集抗体。1958年,他发现了人类第一个白细胞抗原Mac,即今天的HLA-A2,从而开创了人类组织相容性研究这一门科学。1958年以来,由

于临床工作需要的推动,随着分型技术不断革新和多次国际组织相容性会议的交流,白细胞分型研究获得了迅猛的发展。目前对组织相容性抗原及其遗传特性已有了较深入的了解,不仅了解其对组织、器官移植有密切

关系，而且了解其与免疫反应和疾病的发生有关。白细胞分型的应用从最初只限于器官移植，逐步发展到输血，近年来又广泛应用于对各种疾病易感性的研究。今天，HLA与疾病相关研究受到医务界的广泛重视。据不完全统计，到目前为止已对近200种疾病作了与HLA相关的研究。表1列出一部分与HLA相关的疾病（见表1）。近来有人开展HLA与长寿相关的研究。

表1 19种与HLA相关的疾病

病名	相关的HLA抗原	相关抗原频率(%)		RR
		对照组	病人组	
支气管哮喘	A1	29	46	
	B8	25	42	
外源性	B12	23	50	
内源性	B40	10	29	
	B15	9	38	
*SLE	B8	23.1	30.8	1.5
*Sjogren氏综合征	DW3	10.3	69.0	19.2
异常型牛皮癣	B13	2.8	21.1	9.0
	B17	8.2	27.6	4.3
	B37	1.0	6.4	6.6
异常型天疱疮	A10	11.0	20.0	2.2
Behcet病	B5	16.3	37.3	3.2
青年型糖尿病	B8	18.0	42.0	3.5
	B15	9.6	23.4	2.9
	B7	26.0	14.1	0.47
	DW3	19.1	37.5	2.5
甲状腺毒血症	B8	24.9	44.4	2.4
(Grave氏病)	DW3	16.0	54.0	6.3
(日本)	BW35	20.5	56.8	5.0
慢活肝	B8			
HBsAg—		21.0	63.0	6.4
HBsAg+		21.0	0.0	0.5
	DW3	17.0	66.0	9.4
特发性血色沉着症	A3	30.5	74.4	6.6
视神经炎	B7	26.7	39.0	1.7
	DW2	18.0	50.0	4.5
*重症肌无力	B8	31.2	65.4	4.1
	DW3	14~19	25~36	2.3
	DRW3	17	26	2.1

(续表)

病名	相关的HLA抗原	相关抗原频率(%)		RR
		对照组	病人组	
急性前葡萄膜炎	B27			
全部		8.2	55.6	13.7
无并发症		8.2	44.4	9.09
有并发症		8.2	85.2	64.76
*强直性脊柱炎	B27	4.0	96.0	429
*Reiter氏综合征	B27	6.1	75.8	48
*感染后关节病				
沙门氏菌感染后	B27	8.1	60.0	16
耶尔赞氏菌感染后	B27	14.1	87.8	40
*牛皮癣关节病				
中央型	B27	5.9	34.8	8.5
	B13	3.9	8.7	2.7
	BW17	9.1	13.0	1.7
	BW38	3.3	26.9	10.3
周围型	B27	5.9	17.6	3.7
	B13	3.9	5.9	2.1
	BW17	9.1	35.3	5.6
	BW38	3.3	18.2	6.2
*成年型类风关	DW4	17	45	3.9
	DRW4	28	70	6.0
*少年型类风关	DRW3	49	95	20

*风湿病

对于与HLA相关的疾病的广泛而深入的研究，为阐明疾病的遗传和发病机理提供了线索。这方面的知识对这些疾病的预防、诊断和治疗有很大价值。HLA与疾病和长寿相关的研究也必将为HLA的生物学意义提供重要信息。

HLA概述

HLA即人类白细胞抗原系统，旧称组织相容性位点A，是人类主要组织相容性系统。

目前已发现的HLA抗原分属五个位点：HLA—A，—B，—C，—D和—DR。它们广泛分布于除了红细胞和脑细胞以外的一切细胞以及血小板的膜表面。HLA

—D 和 —DR 抗原分布范围较狭,只限于 B 淋巴细胞,上皮细胞和单核细胞等少数几种细胞上。在血浆、血清、尿液、精液、初乳等体液和分泌物中也都曾测到过 HLA 抗原。据测定,每个淋巴细胞表面可有 $10^4 \sim 10^5$ 个 HLA 抗原分子。各种 HLA 抗原分子在细胞膜上的分布是相互独立的。HLA—A, —B, —C 抗原由一条分子量为 34,000 的肽链和一条分子量为 12,000 的肽链(即 β_2 微球蛋白)组成。HLA—DR 抗原不含 β_2 微球蛋白,而由两条分子量各为 33,000 和 23,000 的肽链组成。

HLA 抗原受第六对染色体上 HLA 区域控制。已发现其中五个位点即 HLA—A, —B, —C, —D 和 —DR 分别控制五种同名的 HLA 抗原。HLA 是一个高度多态的系统,每个位点都有大量等位基因,每一等位基因控制一种 HLA 抗原。目前已公认的 HLA 抗原已达 92 个(见表 2)。HLA 等位基因是共显性的,因此,就五个位点来说,每个人可以有、也只能有十个 HLA 抗原。

测定 HLA 抗原的方法可分为两大类,一类是血清学方法,一类是细胞学方法。后者以混合淋巴细胞培养(MLC)法测定 HLA—D 抗原,而其余位点的抗原均用血清学方法测定。

人体的每对同源染色体由分别来自父亲和母亲的两条对应染色体组成。每一条染色体上的 HLA 基因构成一个单倍型。亲子间必有一条单倍型相同。同胞间,两条单倍型可全相同,一条相同,或完全不同,它们发生的机会分别是 25%, 50% 和 25%。由于 HLA 的极其多态性,两个无关个体间 HLA 完全相同的机会是微乎其微的。

对个体作 HLA 分型可确定其表现型,而其各个抗原在两条单倍型中的组合情况只有通过家系调查才能确定。

有时在家系调查时可在子代中发现与父

亲或母亲的单倍型不同的新单倍型,这是由于亲代生殖细胞在成熟过程中两条同源染色体之间发生了交换,这一现象称为重组,所产生的新单倍型称为重组单倍型。重组频率取决于两个位点间的距离。疾病也会影响重组频率,例如糖尿病。在 HLA 与疾病相关研究中,重组现象有时可为进一步确定疾病易感基因(S)的位置提供信息。

两个不同位点上的等位基因同一条单倍型上出现的频率超过或低于按随机组合推算的预期值的现象称为连锁不平衡。前者称为正连锁不平衡,后者称为负连锁不平衡。推测由于疾病易感基因跟某些 HLA 抗原之间存在不同程度的连锁不平衡,我们可以利用 HLA 抗原作为疾病易感基因存在的标记,此即连锁间接测定法。

在 HLA 区域内还有决定补体某些成分(C_2 , C_4)的位点。 C_2 和 C_4 缺乏可导致免疫缺陷病。

HLA 与疾病相关为人类存在免疫反应位点(Ir 位点)提供了间接证据。推测它位于 HLA 区域中接近 B 位点处。

风湿病患者的 HLA

到目前为止,在风湿病学领域中已作过 HLA 相关研究的疾病不下 20 种。有一些病,未发现它们与 HLA 相关,对另一些病是否与 HLA 相关还未达到一致意见。这里只介绍几种与 HLA 相关比较肯定的疾病,包括类风湿, Sjogren 氏综合征和强直性脊柱炎。在讨论强直性脊柱炎时同时介绍也与 B27 相关的其它几种脊柱炎,其中包括 Reiter 氏综合征,牛皮癣关节病和炎症性肠道病中的关节病等。

一、HLA 与 RA

早期关于 HLA—A, —B, —C 抗原与 RA 相关的研究仅发现 RA 与 B27 等几

表2 HLA 抗原命名及其所属位点

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-D	HLA-DR
HLA-A1	HLA-B5	HLA-CW1	HLA-DW1	HLA-DR1
HLA-A2	HLA-B7	HLA-CW2	HLA-DW2	HLA-DR2
HLA-A3	HLA-B8	HLA-CW3	HLA-DW3	HLA-DR3
HLA-A9	HLA-B12	HLA-CW4	HLA-DW4	HLA-DR4
HLA-A10	HLA-B13	HLA-CW5	HLA-DW5	HLA-DR5
HLA-A11	HLA-B14	HLA-CW6	HLA-DW6	HLA-DRW6
HLA-AW19	HLA-B15	HLA-CW7	HLA-DW7	HLA-DR7
HLA-AW23(9)	HLA-BW16	HLA-CW8	HLA-DW8	HLA-DRW8
HLA-AW24(9)	HLA-B17		HLA-DW9	HLA-DRW9
HLA-A25(10)	HLA-B18		HLA-DW10	HLA-DRW10
HLA-A26(10)	HLA-BW21		HLA-DW11	
HLA-A28	HLA-BW22		HLA-DW12	
HLA-A29	HLA-B27			
HLA-AW30	HLA-BW35			
HLA-AW31	HLA-B37			
HLA-AW32	HLA-BW38(W16)			
HLA-AW33	HLA-BW39(W16)			
HLA-AW34	HLA-B40			
HLA-AW36	HLA-BW41			
HLA-AW43	HLA-BW42			
	HLA-BW4			
	HLA-BW6			

种抗原有弱相关。1974年, Stastny 报告 RA 与 DW4 相关, 这一发现随后得到第七届国际组织相容性专题会议及其它实验室的证实(见表3)。近来发现 RA 还与 DRW4 相关(见表4)。

表3 RA 中 DW4 频率(%)

对 照 组	病 人 组	RR
17(157)*	45(38)	3.9
13(384)**	60(98)	10
24(384)**	62(98)	5.2
13(384)***	100(24)	—
24(384)***	50(24)	3.17
16(69)	54(80)	6.1

* 括号内为人数

** 女性

*** 男性

表4 RA 中 DRW4 频率(%)

对 照 组	病 人 组	RR
16(?)	59(?)	7.5
28(68)	70(53)	6.0
25(?)	67(?)	6.1

二、HLA 与 SS

SS 主要包括干燥性简化结膜炎, 口腔干燥和类风关三种症状。以上三种症状中只要有两种存在, 诊断即可成立。有些病例可有硬皮病或多动脉炎而无类风关。患者中女性占 95%。

已提出的与 SS 相关的 HLA 抗原有 B8, DW2 和 DRW2 (见表5)。

表5 Sjogren 氏综合征与 B8、DW3 和 DRW3 的相关

相关抗原	相关抗原频率(%)		RR
	对 照 组	病 人 组	
B8	21.0	58.3	5.2
	22.0	52.8	3.9
DW3	24.0	74.0	8.9
	24.0	84.0	6.7
DRW3	10.0	69.0	18.9

1974年, Sturrock 等首先报告 SS 与 B8 有弱相关。他们的病例是只有干燥性角化结膜炎和口腔干燥而没有明显关节病变的, 即只有干燥综合征的患者。在 21 名患者中, B8 频率只从对照组中的 31.2% 上升为 38.1%, RR 仅为 1.4。以后, 在 Gershiwin (1975) 和 Ivanyi (1976) 所研究的两组包括 SS 全部症状的病人中, B8 频率分别为 58.3% 和 52.8%, RR 分别达 5.2 和 3.9。Ivanyi 发现 Rf(+) 的 SS 患者均为 B8(-)。

Clough 等发现, 当 SS 并发多发性肌炎(PM)或进行性系统性硬化病(PSS)时, B8 频率增高。7 名并发 PM 的患者中, 5 名(71%) B8(+), 9 名并发 PSS 的患者中 5 名(56%) B8(+), 而在有类风关的 31 名患者中, B8(+) 者仅占 35%。当 SS 合并 SLE 或坏死性血管炎时, B8 频率就无显著增高。这些事实提示, 当 SS 并发象 PM 和 PSS 那样一些细胞免疫起主要作用的风湿病时, B8 频率增高。这与在体外实验中显示的 B8(+) 献血员的淋巴细胞在 MLC 中反应性增高的事实是相符的。

最近已有一些实验室报道 SS 与 DW3 和 DRW3 相关。Opelz 等发现患者中 DW3 频率为 58% (对照为 17%)。Chused 等发现, 与 B8 相类似, DW3 也是与 Rf(-) 的 SS 相关的。

三、HLA 与 AS

1973年, Brewerton 等和 Schlosstein 等几乎同时发现 AS 患者中 B27 频率惊人地增高。

从表6可以看出, 尽管不同人群中 B27 频率是不同的, 但除了 Prma 印第安女性患者外, AS 与 B27 之间的高度相关不受人种、地理位置的限制。值得指出的是在正常日本人中 B27 频率为 0, 日本人 AS 患者中 B27 频率仍然相当高。由于这些事实, 有的学者

认为 B27 本身就是 AS 的疾病易感基因。然而尽管 90% 左右的 AS 患者有 B27 抗原, 毕竟还有 10% 左右的患者没有 B27; 在 AS 家庭中, AS 也并不总是随 B27 分离; B27 (+) 和 B27 (-) 患者的临床表现基本是相同的; 此外, 如果 B27 本身就是疾病易感基因的话, 则不同人群 AS 患者中 B27 的频率就应该是相同的; 最后, 人群中所有 B27 阳性的人之中只有 10% 左右的人发病。以上种种说明, 或者 B27 本身不是 AS 的疾病易感基因, 但它与真正的疾病易感基因之间存在着高度的连锁不平衡; 或者 B27 直接参与 AS 的发病, 但同时还必须包括遗传性和环境性因素在内的其它因素参与。临床上, 男性发病率是女性的 8 ~ 10 倍, 男性患者病情比女性严重, 家庭中的不完全外显 (30 ~ 40%) 以及女性先证者家庭中 AS 外显率

表 6 不同人群的 AS 患者中的 B27 频率

对照组 (%)	病人组 (%)	RR
白 人		
4.0	96.0	429
8.0	87.5	74
9.2	90.0	81
12.4	100.0	485
8.9	82.4	42
9.8	94.0	127
12.0	84.0	37
9.1	96.3	175
9.4	94.0	129
5.5	85.0	97
6.7	96.8	33.5
犹 太 人		
—	90.0	281
—	75.0	91
美 洲 黑 人		
4.0	80.0	183
1.7	47.8	23
印 第 安 人		
50.5	100	34
25.6	100	20
日 本 人		
0.0	66.7	306

高于男性先证者家庭等事实也不是用单基因遗传所能解释的(见表 6)。

四、HLA 与 RS

表 7 列出白人和黑人 RS 中的 B27 频率(见表 7)。

表 7 白人和黑人 Reiter 氏综合征中的 B27 频率

对照组 (%)	病人组 (%)	RR
白 人		
6.1	75.8	48
8.0	95.8	180
7.7	68.0	24
4.0	63.3	43
14.1	91.8	62
6.1	74.6	36
8.2	64.6	20
9.1	73.9	27
美 洲 黑 人		
1.7	33.3	—
4.0	33.3	—

RS 中 B27 的病率随病程而异。在急性期病人中约为 60% 左右, 而在慢性与复发性患者中可高达 90% 以上。此外, RS 中 B27 的频率还因关节发病部份不同而异。Brewerton 和 James 将 RS 病人依发病关节不同分成三组, 比较各组的 B27 频率, 发现在有骶髂关节炎和脊柱炎组中频率最高, 单有骶髂关节炎者次之, 只有周围关节炎组最低, 即随着关节炎从周围向骶髂关节和脊柱发展的过程中, B27 频率随之而升高。这种现象不仅见于 AS, 也出现在其它一些能并发周围和中枢关节炎的疾病, 如溃疡性结肠炎, Crohn 氏病和牛皮癣(见表 8)。

五、炎症性肠病中的关节病

炎症性肠病中的关节病可分为两种类型。第一种是周围关节型, 其发病在结肠炎症状出现的同时或之后, 主要侵犯下肢关节, 不对称, 与肠病活动性高度有关。第二种

是脊柱炎，它出现于肠病发作之前，通常与肠病的严重性、活动性以及慢性化无关。而且，脊柱炎的活动不受治疗肠病的药物和外科手术的影响。

溃疡性结肠炎和 Crohn 氏病本身并不与 B27 相关，随着伴发的关节炎由周围向中央进发，B27 频率就增高（表 8）。事实上就是当溃疡性结肠炎和 Crohn 氏病发生在 B27 (+) 的人上时，这些人就倾向于容易发生骶髂关节炎和脊柱炎。

表 8 Reiter 氏综合征，溃疡性结肠炎和 Crohn 氏病中 B27 频率与关节发病部位的关系

病 名	受 犯 关 节		
	周 围	骶 髂	骶髂+脊柱
Reiter 氏综合征	60.4%	92.9%	100.0%
溃疡性结肠炎	12.5%	33.3%	72.2%
Crohn 氏病	25.0%	33.3%	80.0%

Morris 等发现在炎症性肠病中只有脊柱炎患者才有 B27。

从 AS，RS 和炎症性肠道病中的关节病看来，B27 似乎不是与特定的疾病相关，而是与骶髂关节炎和脊柱炎这一症状相关的。脊柱炎在 AS 中表达时，对 B27 的要求最高，但如出现在其它一些疾病，例如溃疡性结肠炎，Crohn 氏病中时，对 B27 的依赖程度就大大降低，似乎这些疾病可以在缺乏 B27 的情况下促发脊柱炎。可能是在这些疾病中有某种因素以某种方式促发一种引起脊柱炎的可能的传染性因子诱发脊柱炎，或是一种至今尚未发现的，与炎症性肠道病相关的 HLA、Ir 抗原通过某种方式增强了由 B27 产生的易感性。

HLA 与疾病相关研究 中的若干问题

一、研究方法

研究 HLA 与疾病相关的方法有两种，

一种是群体研究，一种是家系研究。严格地说来，群体研究只能得出所应用的遗传标记与疾病之间相关的信息，而家系分析可以得出标记位点与疾病控制基因之间的连锁。

连锁与相关是两个不同的概念。大体说来，两个位点的连锁并不等于它们所控制的相应特性之间相关，反过来，两个不相连锁的位点所控制的特性可能是相关的。

群体研究比较容易开展，但有一个严重的缺点，就是所研究的 HLA 特性中可能不包括真正与疾病易感性有关的特性，也就是说与疾病相关的基因不等于就是疾病易感基因。在这种情况下，真正的疾病易感基因并未得到确切定位与鉴定，只是由于疾病易感基因与 HLA 基因之间存在连锁不平衡而产生了疾病与 HLA 相关。在这种情况下，家系分析可以揭示出一种关系来。家系研究的局限是一个家庭里必须同时有一人以上发病。此外，家系分析常常遇到不完全外显和起病年龄不同所造成的困难。

群体研究的基本材料是同一均质人群中无关病人组和无关对照组的 HLA 表现型。由于 HLA 系统的极端多态性，事实上大多数表现型都是很少见的。总的来说，将所有表现型加以比较不能提供很多的信息。因此，群体分析常常只比较少数几个 HLA 抗原在病人组和对照组中的差别。

对所比较的每种 HLA 抗原作 2×2 表，分析它们在病人组中和对照组中的频率差别在统计上是否显著。但如 2×2 表中的一个或几个数字太小， X^2 测验就完全不可靠。

统计显著性与相关强度是两个不同的概念，应加以区别，相对强度是以 2×2 表两个交叉乘积之比来衡量的，这一比值就是相对危险率。可以把 RR 考虑为生物学意义的一个度量。RR = 1 表示病人组和对照组得病的危险一样大；RR > 1 表示有该抗原的人得病的危险比没有此抗原的人为大；RR < 1

则表示有该抗原的人得病的危险比无此抗原的人为小。RR 值与统计显著性不总是平行的, 当病人组和/或对照组人数少时, 统计上无显著意义, 而 RR 可以大大偏离于 1。相反, 当所研究的人数达到足够数量时, 统计上高度显著, 而 RR 可以仅稍稍偏离于 1。

得到统计上显著的 RR 的下降要比得到统计上显著的 RR 的增高困难得多, 也就是要证实一种抗原提供抵抗力比证实一种抗原提供易感性要困难得多。当对照组人数超过病人数, 并且抗原在对照组中的频率低于 5 % 时, 就难以得到减低的 RR。但不能因此而采用人数少的对照组, 大对照组是有益的。

二、统计学显著性的估价

一般在疾病相关研究时选用 20 种或更多种抗原以作比较。因此有相当大的可能性其中一种抗原由于机遇而在 0.05 概率水平上达到显著差别。克服这一难题的最简便的方法是将所得 P 值乘以所比较的抗原数目, 为此所得的 P 值称为校正 P 值, 以 PC 表示。举例来说, 如果研究 25 种抗原, 则 1 % 的真实概率应该是一个相当于 $0.01/25 = 4 \times 10^{-4}$ 的 P 值。这种处理方法多少是保守的, 但保守是有益的, 可避免得出许多假相关。

上述校正方法只在作初次研究时不知道

哪一种特异抗原会有差异时使用。在以后进行的目的是为了证实或否定一种特异性抗原的偏差的研究中可不必作这样的校正。但在作资料合并时仍须加以校正。

在确定了一种疾病与某种或某几种抗原相关后通过对表现型资料的进一步分析常又得到另外一些有价值的信息, 而这些信息可能对诸如易感还是抵抗, 显性还是隐性等问题作出回答。例如, 如果在病人中发现有高比例的纯合子, 则表示该病可能是一种隐性遗传。

当某种疾病同时与不属同一位点的两个抗原相关时, 区别这两个抗原中的哪一个抗原与疾病的相关较强是很重要的。例如, 青年型糖尿病既与 B8 相关, 又与 DW3 相关。Svejgaard 和 Ryder 提出一种方法来比较这两种抗原与 JOD 相关的强度。表 9 就是用这一方法处理青年型糖尿病资料的一个例子(见表 9)。

从表中可以看出, 当 B8(+) 或 B8(-) 时, 病人组的 DW3 频率均高于对照组; 相反, 当 DW3(+) 或 DW3(-) 时, 病人组与对照组的 B8 频率相差不多。因此, DW3 与 JOD 的相关比 B8 强, B8 与 JOD 的相关是继 DW3 而发生的, 即由于 B8 与 DW3 之间存在连锁不平衡。

表 9 JOD 与何种抗原相关较强的测定

	组 别	人 数		总数	RR	Fisher P
		DW3 (+)	DW3 (-)			
HLA—B8(+)	JOD	15(100%)	0	15	4.7	0.020
	对照	26(72%)	10	36		
HLA—B8(-)	JOD	6(22%)	21	27	4.7	0.015
	对照	7(6%)	114	121		
		B8(+)	B8(-)			
DW3(+)	JOD	15(71%)	6	21	0.67	
	对照	26(79%)	7	33		
DW3(-)	JOD	0(0%)	21	21	0.0	
	对照	10(8%)	114	124		

用类似的方法可以确定某种疾病是否与某条单倍型相关,表 10 是一个例子。从表中看出, A1、B8 同时出现在 DW3(+) 病人中的频率并不比它们同时出现在 DW3(+) 对照者中的频率高,这说明 DW3、A1、B8 单倍型并非是 JOD 所特有的,因此否定 JOD 与 DW3、A1、B8 单倍型相关。

Dupont 等发现 C2 缺乏病是同 B18-DW2 单倍型相关的 Simon 等发现血色沉着病可能与 A3-A14 单倍型相关。

表10 在 DW3(+) 青年型糖尿病人和 DW3(+) 对照组中 HLA-A1 与 B8 间的相关

组 别	具有各种表型的人数		
	HLA-A1, B8	其它A、B组合	总计
病 人	23 (59%)	16	39
对 照	25 (74%)	9	34
总 计	48 (6%)	25	73

Fisher's $P=0.14$

三、HLA 与疾病相关研究中的注意点

(一)病人与对照组的确定:

1. 病人与对照者不但应该是同一人种的,而且应当是同一地理区域的同一群体的。

2. 病人组与对照组应该代表各自的总体。在实际工作中往往偏选门诊和住院病人。在有些情况下,这样选择的样本不能代表总体。对于某些不需住院的疾病来说,轻症病人往往不求医,求诊者往往是较严重的病例。对致死性疾病来说,回顾性研究的对象多是存活者,在这些病人中获得的相关可能反映一种抵抗力;如需获得关于易感性的结论,须作前瞻性研究。有些疾病实际上在同一病名下包含了几种分类不清的病或亚型,或者诊断标准不统一,不同学者就会得

出不同的相关。常常选用献血员作为对照。一般来说献血员往往比总人群更健康些,因此可能不能代表整个人群。

(二)分型中的问题:

1. 抗血清(和补体)质量差造成的分型结果错误。

2. 病人淋巴细胞对抗血清或补体敏感或有抵抗性,或疾病状态下某些在正常情况下隐蔽的抗原暴露(例如在急淋中 Merrit 系统抗原可以暴露),或淋巴细胞获得新的抗原(例白血病抗原),或药物使 HLA 抗原“丢失”(例氯霉素,激素等)。尸体淋巴细胞对分型血清有抵抗性,即使是用最强的抗血清,有时也只出现弱反应。

(三)统计学要点:

1. I 型误差:即由于机会而产生的假的显著性差异。对这种误差的矫正方法前面已有叙述。

2. II 型误差:即由于机会排除了一种真正的相关。这种误差在病人样本小时相当可能发生。要测出病人组中抗原频率降低必须加大病人组。

HLA 相关机理

今天,已发现许多疾病与 HLA 相关,但我们对这种相关的机理解得还很少。目前虽已提出了多种机理解释 HLA 与疾病之间的相关,值得指出的是这些机理几乎全都是来自动物实验模型,而且几乎未在人类中得到最后证实。现对几种主要的机理作一简要介绍。应该指出,没有一种机理是能包罗万象地解释各种疾病与 HLA 相关的,对不同的疾病须考虑不同的机理;此外,同一种疾病中可能有几种不同的机理参与。

一、分子模拟学说

这种学说认为传染因子与宿主 HLA 抗原或疾病易感基因产物之间存在交叉反应

性,因此,病原体不能在宿主中诱发免疫反应,宿主不能发挥正常的免疫监视功能去识别和消灭病原体,使感染得以建立和延续。这一学说适用于以传染因子作为病原体,以显性规律遗传的疾病。但不能用来解释隐性遗传疾病。Hirata 与 Terasaki (1970)发现链球菌 M1 蛋白与人类移植抗原间存在交叉反应性, Ebringer 等发现 B27 与 K1-*eb*siella 抗原间也存在交叉反应性,这些例子常被引用来作为分子模拟学说的证据。

二、受体学说

早年发现 H-2 型别与对某些由 Gross 病毒, Friend 病毒和多瘤病毒诱发的肿瘤的易感性之间相关,这些事实使 Snell 推测 H-2 抗原或与 H-2 基因紧密连锁的基因的产物可能作为病毒的受体,在某些品系的鸡对 Rous 肉瘤病毒某些亚型的显性易感性中可能有这一机理参与,但在人类中尚无直接证据。相反,有的学者证明 HLA 抗原不能作为病毒的受体。Zinkernagel 和 Oldstone 发现,缺乏 H-2 抗原的 F9 畸胎瘤细胞对于由淋巴细胞性脉络膜脑膜炎病毒和病毒疫苗所引起的感染充分易感。因此,受体学说仍有待证明。与 DW3 相关,这些病都属自身免疫病,都有自身免疫反应。Marchalonis 等把这些发现作为 Ir 基因只有有限的特异性并起到增强系统 (Amplifying System) 的证据。B7 则与 B8 恰好相反,与 B7 相关的病中免疫反应是减弱的。

三、其它机理

白血病长期存活者中 A2 频率增高。Regentine 等指出在这些病人中 A2 增高可能是因为献血员中将近有一半人是 A2 阳性,因而当 A2 阳性病人接受 A2 阳性血小板治疗时产生抗血小板抗体的机会比非 A2 病人小。死于出血的机会也比 A2 阴性患者小。因而有 A2 的白血病病人的存活率比没有

A2 的病人高。A9 阳性患者也不容易产生抗 A2 抗体,所以白血病存活者中 A9 频率也增高。在上述两个例子中,HLA 抗原增高可能不代表具有这种抗原的患者对疾病抵抗力增高。

Svejgaard 和 Rychler 提出一种非免疫性的、竞争性的受体学说。他提出,如果某种 HLA 抗原与细胞表面某种激素的受体在结构上相似,那么,HLA 抗原就可同激素受体竞争与激素的结合,从而干扰激素的释放或作用。由于 HLA 的极其多态性以及广泛分布于各种组织、细胞这一特点,它们可能会对激素与其受体的结合产生显著的干扰。在内分泌疾病,如糖尿病中,值得作深入的研究。

许多风湿病和自身免疫病在男女发病率上有很大差别,例 AS、RS、SLE 等。此外,有 X 染色体异常者常常有抗甲状腺抗体,因此,性染色体也可能介与这些疾病的发病机理。

前面已经介绍了几种与 HLA 相关的风湿病,与其它疾病一样,目前对这些疾病的 HLA 发病机理还不明了。以上几种风湿病,就与之相关的抗原来讲,代表三种不同的类型:AS、RS 和 Sjogren 氏综合征这三种病基本上只与 B27 相关,RA 基本上只与 D(DR)抗原相关,Sjogren 氏综合征则与许多自身免疫性疾病一样,既与 B 抗原相关,也与 D 抗原相关。

AS 与感染的关系早在 50 年代初期就有人提出。Romanns 发现男性 AS 患者中 89% 有泌尿生殖道炎。Ford 报告 4 名继非特异性尿道炎后发病的 AS 病人。此外,一大群所谓“B27”疾病都与感染有关,这群症病包括 RS、耶尔赞氏菌关节炎以及炎症性肠道疾病中的脊柱炎等。这些病既然都与 B27 相关,且与感染有关,推测它们的发病机理也必然有相同之处。现以 AS 为代表讨论 AS、RS 和炎症性肠道病中的脊柱

炎三种风湿病的 HLA 发病机理。

由于世界各地不同人群的 AS 均与 B27 高度相关,提示 B27 直接参与 AS 的发病机理。群体和家系调查证明 AS 是显性遗传,加上 AS 与感染的可能关系,这些事实提示可能可以用分子模拟学说或受体学说解释 AS 的发病机理。Ebringer 等用 B27 (+) 淋巴细胞刺激兔产生抗血清,用免疫扩散法测定该抗血清对 27 株不同微生物的交叉反应,结果只有产气克雷白氏菌得到阳性反应。制备抗该微生物的抗血清,测定它对 B27 (+) AS 患者的淋巴细胞的反应,发现抗血清中有抗 B27 淋巴细胞的沉淀抗体。这一实验提示 B27 与克雷白氏菌之间存在交叉反应。Ebringer 等测定 AS 患者粪、尿中肠道克雷白氏菌和结肠耶尔赞氏菌检查,发现克雷白阳性与活动性 AS 有关。

上述实验提示 B27 与某些微生物抗原之间存在交叉反应性,但其它一些学者的实验不能证明这种交叉反应性的存在。例如,Dausset 和 Hors 从一个继严重耶尔赞氏菌感染后发生 AS 的患者的粪便中分离出该微生物,这种微生物不能特异地吸收抗 B27 抗血清,表明耶尔赞氏菌与 B27 之间不存在交叉反应性。Alcalay 等用体液免疫和细胞免疫方法未发现 RS 与衣原体有任何关系。认为衣原体感染不足在 B27 (+) 人体中引起 RS。Dausset 和 Hors 用小鼠细胞杂交试验否定 B27 可以作为某些病毒的受体。

总之, B27 作为 AS 病原体的受体的设想纯属推测,缺乏实验证据。至于分子模拟学说。目前有一些实验证据表明 B27 与某些微生物抗原之间存在交叉反应性,如能进一步得到证实,可能用分子模拟学说解释 B27 (+) 患者和与 B27 有交叉反应抗原 (+) 患者的发病机理。

在 AS 患者中发现有多种异常免疫反应,例如,患者血清中可有一类或多类免疫

蛋白 (IgG、IgG、IgM) 的增高,患者血循环中免疫母细胞增高,滑膜活检标本中有作为自身免疫性疾病特征之一的淋巴滤泡,膝关节滑液中淋巴细胞显著增高。但是,血清免疫球蛋白的增高不伴有自身抗体的出现,免疫球蛋白水平与疾病的病程和活动性无关,又都不支持 AS 与某种特异性体液免疫反应相关联。已发现 B27 与细胞免疫减退之间有关联,但由于病因不明,不能将这种免疫异常与特异性致病因子联系起来。因此,目前尚无 Ir 基因参与 AS 发病机理的证据。

RA 与 Sjogren 氏综合征中都有自身免疫现象,同属自身免疫性疾病。分子模拟学说、受体学说、Ir 基因学说等学说同样缺乏证据。Roitt 提出几种机理解释自身免疫性疾病。因为类固醇生物合成有关的基因位于 HLA 复体内,我们必须正视类固醇水平对免疫反应不同阶段的阈值的影响作用,从而增高人体对自身免疫疾病的易感性。在某些自身免疫性疾病中有大量的证据表明非特异性 TS 有某种紊乱。Zinkernagel 等提出胸腺使未成熟的 T 细胞打上自身 H-2D 和 H-2K 特异性,这样免疫活性 T 细胞就能识别改变了的体细胞。T 细胞对于由巨噬细胞传递的与 Ia 相结合的可溶性抗原的反应可能同样涉及胸腺对未成熟 T 细胞的这一处理过程。这一过程的缺陷可能使个体具有发生自身免疫性的因素。

HLA 与疾病相关的临床应用

一、疾病分类

例如 AS、RS 等脊柱炎都与 B27 相关。证明这些病具有共同的遗传决定因子。

例如利用是否与 DW3 (DRW3) 相关可将糖尿病分成青年型和成年型两类。重症肌无力分成与 B8 相关的增生型和不与 B8 相关的有胸腺瘤和抗肌肉抗体两种类型。