

临床变态心理反应学

张庆松 主编 顾瑞金 顾之燕 编著

上海科学技术出版社

90799

临床变态反应学

主 编

张 庆 松

编 著

顾瑞金 顾之燕

上海科学技术出版社

2W90/13

临床变态反应学

张庆松 主编

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 上海东方印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 18 插页 1 字数 453,000

1988年10月第1版 1988年10月第1次印刷

印数: 1—4,000

ISBN 7-5323-0898-7/R·241

统一书号: 14119·1957 定价: 6.70元

前 言

变态反应学是一门相对年轻的学科,近代免疫学的进展推动了变态反应学的发展,使它在临床医学中的重要性日益明显地表现出来。临床工作者已普遍认识到,没有变态反应学的配合,任何临床学科的进一步发展都将是困难的,由此进一步推动了变态反应学学习和研究工作的开展。

我国临床变态反应学发展的特点是发展慢,而且不平衡。我们起步并不算晚,早在1939年,张庆松教授就已在我国办起了第一个变态反应门诊,但是由于种种原因,一直未能很快发展,临床变态反应业务的开展也很不平衡,有些省至今还是空白点,全国成立了变态反应专科的单位寥寥无几,因此大多数变态反应病患者仍要就诊于其他科室,与先进国家比较起来,差距是很大的。

我国临床变态反应学的现状说明,今后的任务是艰巨的,不但要大力培养变态反应学专业人员,而且还要在非专业人员中提高变态反应学水平。近年来,我们采用各种方式,培养了一些变态反应学临床工作者,目的也就在于希望把这一重要临床学科普遍开展起来。

在教学工作中,我们遇到的最大困难是没有一本系统的、适合我国国情的专著。编写一本我国自己的变态反应学,供教学和临床参考,则是我们长期来的夙愿。1982年初,我们具备了这个条件,遂由张庆松教授领导,制订了计划,比较顺利地开始了编写工作。可惜本书脱稿之时,张教授已不在人世。我们希望本书能达到张教授预期的水平。

本书分总论和各论两大部分,分别介绍临床变态反应学的基本概念和主要的变态反应病。在有些章节中,简要介绍了著者们近年来公开发表的科研资料,目的是从一个侧面反映我国变态反应学界的动态,并介绍一些科研方法,当然是极不全面的,但由于我国目前还没有系统的变态反应学专业书,也没有专科杂志,所以只能用这个办法作一些简略的介绍,希望读者在增进变态反应学专业知识的同时,也能对我国变态反应学进展的现状有一些了解。

本书可作为变态反应学专业教科书,也可作为非变态反应科临床医师的参考读物。

在编写过程中,我们得到了各方面的关怀和支持,或给予精神上的鼓励,或提供资料,谨向关心和支持我们的同志们表示谢意。由于水平所限,又缺乏编写变态反应学书籍的经验,缺点在所难免,衷心希望读者批评指正,以便不断改进。

编 者

1986年11月

0018402/89324/6.70元

目 录

第一篇 总 论

第 一 章	绪论	2
第 二 章	免疫与变态反应	5
第 三 章	变态反应性炎症	14
第 四 章	感染与变态反应	28
第 五 章	呼吸系变态反应病概论	32
第 六 章	鼻分泌物的免疫学检查	42
第 七 章	呼吸功能测量	48
第 八 章	食物变态反应病概论	53
第 九 章	变态反应病的诊断原则和方法	60
第 十 章	变态反应病的非特异性防治	73
第 十 一 章	变态反应病的特异性防治	89

第二篇 各 论

第 十 二 章	过敏休克	98
第 十 三 章	循环系变态反应病	104
第 十 四 章	花粉症	109
第 十 五 章	常年性鼻炎	125
第 十 六 章	常年性变态反应性鼻炎	130
第 十 七 章	变态反应性鼻窦炎	136

第 十 八 章	鼻息肉	137
第 十 九 章	支气管哮喘	140
第 二 十 章	支气管哮喘的并发症	151
第 二 十 一 章	运动性哮喘	156
第 二 十 二 章	阿司匹林特异反应性	158
第 二 十 三 章	霉菌变态反应	162
第 二 十 四 章	超敏性肺炎	170
第 二 十 五 章	消化系变态反应病	173
第 二 十 六 章	血液变态反应病	178
第 二 十 七 章	神经系变态反应病	185
第 二 十 八 章	眼变态反应病	191
第 二 十 九 章	耳变态反应病	198
第 三 十 章	皮肤变态反应病	204
第 三 十 一 章	泌尿生殖系变态反应病	218
第 三 十 二 章	昆虫变态反应	224
第 三 十 三 章	药物变态反应	228
第 三 十 四 章	自身免疫和自身免疫病	240
第 三 十 五 章	风湿热	252
第 三 十 六 章	职业变态反应病	257

附录一	变应原浸液的制备	266
附录二	变应原浸液的标准化的	270
附录三	英汉名词对照	271

第一篇

总 论

第一章 绪 论

第一节 变态反应学发展史

变态反应是免疫反应的一个类型,是一类病理性的免疫反应。正常免疫反应的结果是对机体产生保护作用,而变态反应则表现为过度剧烈的反应,结果造成生理功能的紊乱或组织损伤,临床上表现为不同类型的变态反应病。

变态反应学成为一门独立的临床学科还不到 100 年,但是人们对变态反应病认识的历史却远较此为早。

我国是世界上最早认识变态反应病的国家之一。相传远古时代的神农氏就曾告诫孕妇不要食鱼虾、马肉之类的食物,认为这些食物可能导致皮肤“恶疮”,可见那时已经观察到食物致敏的现象。2000 多年前我国的经典医学著作《黄帝内经》中,有“阴气在下,阳气在上,诸阳气浮,无所依从,故呕咳上气,喘也。”的描述,这可能是世界上有关哮喘的最早描述。汉张仲景则在《金匱要略》中叙述了哮喘发作时的症状:“咳逆倚息,气短不能卧。”麻黄是中医治疗哮喘的经典处方“麻杏石甘汤”中的主药。应用麻黄治疗哮喘,在《内经》和《神农本草经》中都有记载,比西医应用麻黄素治疗哮喘约早 2000 年。

在国外,大约公元前四世纪, Hippocrates 已描述了哮喘病。公元前二世纪,古罗马学者 Galen 已发现接触某些植物可以致病,这可能对植物致敏的最早观察。Lucretius 在公元前一世纪左右提出的“此人之肉乃彼人之毒”的论点则说明当时对食物致敏现象已有所认识。

1819 年,英国的 Bostock 首次报道了一例“枯草热”。1831 年, Illiotson 进一步证实枯草热系由花粉引起。1872 年,美国的 Wyman 更证明在美国大量发生的秋季花粉症主要是由豚草 (ragweed) 引起的。1873 年, Blackley 用自身作试验,证明了枯草热与花粉症的关系。他是第一个用皮肤试验的方法来诊断变态反应病的人;他还用青霉菌进行了支气管激发试验;他所首创的空气生物学 (aerobiology) 至今仍为变态反应实验室常用的调查方法。

1894 年, von Behring 发明白喉抗毒血清,不但大大推动了传染病学的发展,也为变态反应学的发展奠定了基础。同年, Flexner 在研究白喉抗毒血清的过程中观察到了动物的血清过敏反应。随着免疫血清在临床的广泛应用,这类血清反应的报道也越来越多。1902 年, Richet 和 Partier 倡议把动物注射血清后所发生的这类异常反应命名为过敏反应 (anaphylaxis),即失去保护性的意思 (ana-意为丧失, phylaxis 意为保护)。现在,这一名词不但被用以指动物注射异性蛋白后所发生的反应,也被用来指人类在抗原攻击下所发生的类似实验动物的剧烈反应。

1903 年, Arthus 连续给兔皮下注射小剂量马血清,引起了局部坏死,他认为这种局部坏死与全身的过敏反应是密切相关的。这一现象后来被称为 Arthus 现象 (Arthus phenomenon)。

von Pirquet 和 Schick 通过大量的观察,在 1905 年提出,实验动物所发生的血清反应与临床所见的血清反应性质是相似的。后来, von Pirquet 倡议用变态反应 (allergy)

一词专指发生于人类的这一类反应。所谓变态反应,原意是“改变了的反应性”,因为这类反应只发生于致敏的机体,不发生于正常人。

自1902年 Richet 等提出过敏反应和1906年 von Pirquet 提出变态反应两名词后,这一类反应逐渐受到了学者们的重视。大量观察的结果证明,许多临床病是通过变态反应的机理发生的,从而促使临床学家们从变态反应的角度来研究这类疾病的发病过程、病理改变、临床诊断和治疗等问题。这样,到本世纪的二十年代,逐渐发展形成了一门新的临床学科——变态反应学 (allergology)。

1907年, Vaughan 指出:免疫和变态反应可能是通过同一机理所导致的不同表现,从而阐明了免疫与变态反应的密切关系。

1910年, Meltzer 指出:豚鼠发生过敏性休克时肺的膨胀性改变与哮喘患者的肺膨胀和肺气肿相似。这时,许多学者开始承认支气管哮喘是变态反应病。

1911年, Schultz 和 Dale 用致敏动物的离体子宫进行了著名的试验:将离体子宫肌置于 Ringer 液中,加入原来导致动物致敏的抗原后,子宫肌即发生收缩,并发现一种类似组胺的化学物质释放,这就是有名的 Schultz-Dale 反应。后来又发现动物吸入或注射组胺后,可以人为地诱发过敏反应而无需将动物事先致敏,因此曾一度认为过敏反应的发生完全是由于产生了组胺的缘故。

同年, Noon 用小剂量花粉浸液注射的方法治疗枯草热获得成功,这是进行脱敏疗法的初次尝试。

1921年, Prausnitz 和 Küstner 两人通过血清的转移,证实致敏机体的血清中存在着一种特异性的抗体物质,可以通过血清由一个机体转移至另一机体,使之被动致敏。Coca 和 Walzer 因之创立了被动转移试验法。此后,用于临床变态反应病的诊断方法日益增多,除了体内诊断试验法外,又发展了体外的试

验法。随着变态反应学的发展,专科分工也更为细致,例如 Rowe、Vaughan 和 Coca 等深入研究了食物变态反应的问题, Hansel 则对耳鼻咽喉科的变态反应病有较深的造诣,并创造了检查鼻分泌物的 Hansel 染色法。

1963年, Gell 和 Coombs 从免疫学的角度,根据不同的反应类型,将变态反应分为四型,使临床变态反应的研究更趋系统化。1966年,石阪(Ishizaka)等发现了免疫球蛋白 E,使速发型变态反应的研究大大前进了一步。免疫复合物的发现,对细胞免疫机理的进一步了解等,使一些过去原因不明的疾病找到了变态反应方面的病因,从而为寻找解决途径创造了条件。

由于变态反应学几乎牵涉到每一个临床分科,也由于近20多年来免疫学的飞速发展推动了变态反应学的发展,变态反应的问题已越来越多地受到临床学家的重视。在北美、西欧等医疗事业比较发达的国家,变态反应专业不但已发展为独立的医学分支,且临床工作也已普遍展开。在相当于我国县一级医院的医疗机构,大多数已有独立的变态反应科。有关变态反应学的专业杂志已有十余种,教科书和参考书出版的也较多。不少国家都有全国性的和地区性的变态反应学学术机构,并召开过多次国际性的学术会议,进行了学术交流。许多国家对本国自然环境中存在的主要致敏花粉和霉菌进行了长期连续的调查,积累了丰富的资料。一些主要的诊断和治疗用抗原,各类免疫球蛋白的水解碎片和不同的补体成分,以及供食物变态反应患者应用的基础饮食等,也有专门的机构生产供应,这些都为变态反应科研和临床工作提供了方便。

我国的变态反应专业工作始于1939年,当时在北京协和医学院附属的协和医院设立了变态反应门诊,由我国变态反应学的奠基人张庆松教授主持日常医疗工作。当时规模较小,且因抗日战争,至1942年即停办。全

国解放后,为了适应临床工作的需要,经积极筹备后,于1956年在当时的中国协和医院重建了新中国的第一个临床变态反应科,从事日常医疗工作,并开展了结合我国国情的科研工作,对我国人民变态反应病的罹病情况作了调查,通过暴片研究了我国北京地区风媒花粉和霉菌的播散情况,并找出了我国北方地区花粉症的主要致敏花粉——蒿属花粉。此后,这个工作发展到新疆、沈阳、内蒙、大连、武汉、南宁、广州等地区,在那里相继进行了花粉调查,并治疗了花粉症的患者,取得了效果。在新疆和宁夏的调查进一步证实了蒿属花粉在这些地区花粉症发病中的意义。近年来,在沈阳、南京等地又发现了另一种重要的致敏植物豚草和豚草花粉症的患者,使花粉症的研究工作又深入了一步。对于药物变态反应、常年性鼻炎、支气管哮喘等的问题也进行了探讨。对变态反应实验室的工作也已摸索出一些规律。现在全国已有不少单位能自制临床诊断和治疗用的抗原,用以进行特异性的检查和脱敏治疗。

20余年来,通过进修教育,举办各种类型的学习班等方式,已培养出一批能从事变态反应临床和科研工作的人材,这些人分布在全国各地,成为我国变态反应的骨干力量,程度不同地开展了临床业务和科研工作,并进行学术交流。有关变态反应学的研究成果见于各种医学杂志,有些论文还在国际性会议上进行了交流。

第二节 变态反应在临床医学上的重要性

变态反应的临床重要性主要体现在其发病的普遍性及与其他临床学科联系的广泛性。

变态反应病是常见病、多发病。据国外统计,发病率大多在10~20%。在各种变态反应病中,最多见的是支气管哮喘、变态反应

性鼻炎、荨麻疹、湿疹等。据美国统计,仅支气管哮喘一项,全国约有患者860万人,占全人口的4%左右;在16岁以下患慢性病的儿童中,变态反应病占32.8%。变态反应病在我国也很普遍,据对北京地区正常人群的调查,变态反应病的罹病率为48%,即约每2人中即有1人有变态反应病史。我们相信,这可能代表罹病率的最低数字,因为在问询中,轻型变态反应病往往不为患者所重视;而另一些变态反应病则可能未为患者所认识,例如变态反应性鼻炎的发作常被患者误认为“伤风”或“感冒”,甚至在不少医疗机构也将这一类患者当作呼吸系感染来治疗,所以实际的罹病率可能较此为高。

变态反应病的发病又有其特殊性。大多数疾病的发病率随着人类文明的发展、生活水平的提高而下降,这在传染病、营养缺乏病等方面表现得尤为明显。变态反应病则与此相反,随着人类物质生活内容越来越丰富,其发病率也逐年上升。例如,由洗涤剂、塑料、化纤原料、农药、化肥和一些新合成的药物或工业原料引起的变态反应病,过去很少遇到,近年来则大量发生。由于大力栽培蘑菇的结果,我国发生了不少因平蘑菇孢子致敏所致的超敏性肺肺炎病例。由于国际间交往的增多,原来在我国很少的豚草在我国部分地区大量繁殖起来,致使部分人发生了过去在我国从未报道过的豚草花粉症。所有这些例子都说明,随着社会的发展,变态反应病患者将可能增多。有些病,例如豚草花粉症,有可能发展为严重的社会问题,如象目前在北美洲的情况那样。

变态反应与其他临床科学又有着广泛的联系,几乎没有那一个临床科不存在变态反应的问题。在内科领域中,血清病和支气管哮喘等是典型的变态反应病。过去认为原因不明的许多病,现在已查明变态反应在发病中起着主要的作用,这方面的例子有各种类型的结缔组织病。另一些常见病则在其发病

的某一阶段存在着变态反应的问题,例如结核和梅毒。在外科领域中,类风湿性关节炎、烧伤、组织移植等也都有变态反应方面的问题。儿科的变态反应病尤多,除了内科的变态反应病多数也可在儿童中见到外,儿童又有些特有的变态反应病。由于解剖和生理上的特点,儿童较成人更易发生呼吸系和消化系的变态反应病。皮肤科疾病中约有半数属于变态反应病,最常见的如荨麻疹、血管性水肿、湿疹等。据在北京对正常人群普查的结果,在各种变态反应病的罹病率中,皮肤变态反应病居首位。在妇产科,新生儿溶血病、痛经、甚至原发性不育、习惯性流产等也可能与变态反应有关。耳鼻咽喉器官是容易发生变态反应的部位,花粉症、常年性变态反应性鼻炎和鼻窦炎等是典型的变态反应病,其他可能属变态反应病的还有 Ménière 病、鼻息肉、萎缩性鼻炎、渗出性中耳炎、Wegener 肉芽肿病等。此外,眼科的春季结膜炎、疱疹性

眼炎、交感性眼炎、虹膜睫状体炎等;神经科的偏头痛、重症肌无力、接种后脑炎、癫痫等;口腔科的 Behçet 病、复发性口腔溃疡等,或完全由变态反应引起,或与变态反应有着密切的联系。至于象药物变态反应、输血反应、过敏休克等,则更是不受科系限制,任何临床工作者随时都可能遇到。

变态反应病又与许多非临床科系有密切联系。例如花粉症的发病首先与花粉的播散有关,这就牵涉到植物分类、地理、气象各方面的问题,而花粉的鉴定又与另一门专科——孢粉学有关。至于象霉菌致敏、细菌致敏、职业性变态反应病等,则又分别牵涉到另一些科系。

变态反应学既然与临床和非临床科系存在着多方面的联系,因而对变态反应学专业人员来说,就要求具有多方面的知识,同时在工作中需与各方面密切配合,共同协作,这样才能把工作做好。

第二章 免疫与变态反应

每种生物都有区别自体组织和异体组织的能力,自体组织要尽力保护,异体组织要尽力排斥,这是生物得以生存和繁衍的基本原则。例如,切碎的海绵可以自行集结成团,但是它们从不集结异体物质;哺乳类动物的细胞也有同类相亲的现象,这种自体异体识别的能力是免疫现象的基础。随着生物的进化,免疫功能也越来越完善、复杂,并具有更高的特异性。机体的免疫系统可以区别不同类型的异体物质,并对之作出不同的应答。有效的免疫系统对于抵御外原性(如病原体)和内原性(如肿瘤)异体来说是十分重要的,没有这种保护功能,机体将难以生存。但是,免疫反应也会带来一些对机体不利的影响,例如

同种排斥现象是组织或器官移植失败的一个主要原因;某一类型的免疫反应过强,又可导致一系列临床过程,危害机体,这就是变态反应。

第一节 主要组织相容性复合物

人类有 46 个染色体,组成 23 对,其中 22 对是常染色体 (autosome), 一对是性染色体 (sex chromosome)。在任何一对染色体中,一个染色体由父方遗传,另一个由母方遗传,这样的一对染色体称为同源染色体 (homologous chromosome)。决定遗传特征的遗传物质称为基因 (gene); 基因在染色体上所占的

特定部位因此是决定某一遗传特征的部位,称为位点(locus);位于特定位点的基因称等位基因(allele)。

同原染色体配合成对,它们所携带的遗传信息共同决定个体的遗传特征。对每一个个体来说,决定某一遗传特征的等位基因在每一位点上只能有2个。例如,在ABO遗传系统中,个体只能从父方和母方各接受一个等位基因,因此其血型只能表现为A、B、O或AB型,而不能同时具有ABO的全部遗传特征。

两个同原染色体在一定位点上的基因相同时,这个个体为同种的(homozygous);而两个同原染色体在一定位点上的基因不相同时,这个个体为杂合的(heterozygous)。在人群中,同一位点上可以有代表不同遗传特征的多种等位基因,这种现象称为多形态(polymorphism)。

主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)是一组位于小白鼠染色体不同位点上的抗原和基因,人类的相应体系是HLA系统。它们在组织移植、免疫反应、疾病易感性等方面都有极其重要的作用。

第二节 细胞免疫和体液免疫

免疫反应的基本单位是小淋巴细胞。淋巴细胞的分化成熟有两个途径:第一个途径是通过骨髓到周围淋巴器官,完成其成熟过程,并获得抗原反应性。在鸟类,淋巴细胞在Fabricius囊中成熟,这一类细胞称为B细胞,第二个途径也是起始于骨髓,但细胞最后在胸腺内成熟,然后释放到周围血中,这一类细胞称为T细胞。T细胞的位置不如B细胞那样固定,它们中的大部分从血液又循环进入淋巴组织,然后再返回血液。周围血中T细胞的数量约3倍于B细胞。

T细胞和B细胞在功能、受体、表面抗原

等方面都不一样。在普通染色的血片中,此两者不能区分。

一、细胞免疫

细胞免疫(cell-mediated immunity)是指由致敏的细胞或免疫细胞介导的免疫反应,这是一个十分复杂的免疫现象,不但与迟发变态反应有密切关系,而且与许多有临床重要性的生物现象有关。

细胞免疫由抗原与T细胞相互作用引起。在这个过程中,抗原的引入方式有重要意义。当特殊抗原物质被引入有相当淋巴引流的部位时,就可以在局部及其引流的淋巴结中引起细胞的致敏反应;反之,静脉注射可溶性抗原一般不能引起细胞免疫反应,相反,甚至可暂时抑制其他方式引起的细胞免疫反应。

T细胞与抗原作用后,便开始了免疫反应的两个重要步骤:分化和增殖。但是,这个过程很少是由T细胞与抗原直接接触完成的,它需要巨噬细胞的介导。抗原先与巨噬细胞接触,被吞噬、降解,巨噬细胞再将抗原信息传递给T细胞。在与抗原物质接触后数小时,T细胞即发生形态上的变化,转化为淋巴母细胞,并开始产生出淋巴因子(lymphokine);与此同时,T细胞开始分裂。这种T细胞数量上的增多与免疫反应速度和强度的迅速增加有关,并且奠定了免疫回忆的基础。

T细胞对异物物质的识别能力特别表现在对细胞相关抗原(cell-associated antigen)的识别上,因此,良好的细胞免疫功能在抵抗传染病方面与体液免疫功能具有同等的重要性。此外,激活的T细胞还可作为杀伤细胞(killer),通过细胞与细胞的直接接触杀伤带有特殊抗原的细胞。

在动物实验中还发现,当T细胞减少时,在某些情况下不是出现免疫功能的低下,而是相反地表现出免疫功能的亢进。这说明,胸腺输出两种T细胞:一种是T辅助细胞(T-helper cell),一种是T抑制细胞(T-

suppressor cell)。T 抑制细胞的存在需要完好的胸腺或胸腺激素,它的寿命较短。

T 抑制细胞缺乏可能是某些抗体过多性疾病的原因,如系统性红斑狼疮;相反,T 抑制细胞功能过度可能是某种低丙种球蛋白血症的病因。

T 细胞在细胞免疫过程中的作用可归纳如下:

1. 诱导期 识别异物物质,细胞增殖,免疫回忆。

2. 效应期 产生淋巴因子,细胞介导细胞毒反应,促进抗体生成(T 辅助细胞),抑制抗体生成(T 抑制细胞)。

效应期的生物学表现有迟发变态反应、接触变态反应、皮肤嗜碱粒细胞变态反应、抵御细胞内病原体、移植排斥反应、移植物宿主反应、突变细胞的排斥、自身免疫病等。

巨噬细胞在免疫过程中也起着重要作用。如前所述,巨噬细胞首先起着给淋巴细胞,特别是T细胞提供抗原的作用,从而可以大大增强免疫反应。附着于巨噬细胞表面的抗原虽然大部分被吞噬并解体,但残存或重又出现于巨噬细胞表面的抗原对刺激T细胞来说是重要的。T细胞对游离抗原的作用较差,抗原附着于巨噬细胞则为抗原与T细胞的相互作用提供了条件。实际上,巨噬细胞所起的作用还不仅限于提供抗原,如果巨噬细胞死亡或因代谢的原因严重受损,T细胞的激活就要受影响。可能,提供抗原只是巨噬细胞在免疫过程中的第一个作用,其第二个作用可能是协助T细胞来发挥它对B细胞的影响。T细胞与抗原接触后,可能将其抗原受体转移给巨噬细胞,受体以非特异的方式吸附于巨噬细胞,使后者能结合更多的抗原,并携带给B细胞,从而激活B细胞。

巨噬细胞在炎症过程中的作用具有特别重要的意义。被激活的T细胞所产生的多种淋巴因子在巨噬细胞介导的炎症反应中起着重要作用。化学趋化因子和移动抑制因子使

巨噬细胞聚集于炎症部位,而激活因子则激活巨噬细胞使之发挥作用,从而大大加强了它对吞噬入的物质的细胞内破坏作用。巨噬细胞的这种作用可以由T细胞所引起的单核细胞浸润反应中巨噬细胞占有很大比重这一事实得到证明。

细胞免疫过程有着复杂的调节机制。同一剂量的抗原攻击可以在不同免疫状态的机体引起不同强度的反应;反之,同等强度的迟发变态反应可以在高峰后24小时消退,也可以持续至72小时以上。临床上结核菌素试验后常出现一个短暂的皮试反应低下期,而一些伴有广泛组织肉芽肿反应的疾病又常伴随机体的反应低下。这些现象都说明迟发反应的发生、强度和持续时间都有调节机制,广泛的迟发反应可能对新的反应产生一种负反馈,从而引起无反应性,这种情况可见于粟粒性结核、严重的孢子菌病、类肉瘤、Hodg-kin病、麻风等。在这些情况中,迟发反应不能表现的原因不是由于原发的反应功能低下,而是由于原发病对迟发反应的负反馈抑制了反应的发生。

T抑制细胞的发现导致一个概念,即正常的免疫反应通过T细胞进行调节,反应过强时抑制,反应过弱时增强,这种调节作用通过T辅助细胞和T抑制细胞进行。证据还证明T细胞可接受来自B细胞的信息,以调节T细胞对B细胞的影响;T细胞还可自行调节功能。实验动物的脱敏和临床上的无变应性可以看作是一部分T细胞抑制另一部分T细胞的例子。

在临床无变应性患者的血清中,还发现了抑制性的血清因子,例如在有免疫抑制的哺乳动物血清中发现的免疫调节 α 球蛋白(immunoregulatory α globulin)可以影响淋巴细胞因特异性抗原刺激和非特异性致有丝分裂因子(mitogen)所致的淋巴细胞增殖,它也影响淋巴因子的释放。另一个需要考虑的是封闭抗体的作用。抗原抗体复合物可以遮

盖效应细胞,产生封闭作用。此外,淋巴细胞组胺受体(H_2 受体,与血管内皮细胞上的组胺受体,即 H_1 受体不同)的发现又提出了这样一种可能性,在迟发变态反应中大量出现的嗜碱粒细胞释放组胺,通过淋巴细胞的 H_2 受体来抑制T细胞的细胞毒作用、巨噬细胞移动抑制因子的释放,以及由致有丝分裂因子、抗原、移植物刺激所导致的淋巴细胞增殖反应。

因此,机体表现的细胞免疫反应是一系列细胞反应的总和,这些反应由效应细胞通过反馈系统进行调节,参加这些反应的有免疫复合物、淋巴因子、细胞本身等。

二、体液免疫

体液免疫(humoral immunity)主要与B细胞有关,但T细胞也参与作用。B细胞的激活与T细胞的激活密切相关,并受其调节和控制。抗原激活细胞表面的受体,引起细胞增殖和分化,分化的细胞转变为浆细胞,并产生抗体。

抗体即免疫球蛋白(immunoglobulin)。对有些抗原来说,产生相应的抗体还需要有来自T细胞的信息,这种抗原称为胸腺依赖抗原(thymus dependent antigen)。T细胞和B细胞对同一抗原分子上的决定簇进行识别,然后T细胞给B细胞输送信息,使后者激活;这种信息是通过什么方式传递的,目前尚不清楚。

第二类抗原显然是不依赖胸腺的,这类抗原一般是一些具有许多相同抗原决定簇的分子,如一些大的碳水化合物分子,这些分子如何激活B细胞,目前也不清楚,抗原分子与B细胞的频繁接触本身可能已是足够的信号。

非胸腺依赖抗原诱发免疫球蛋白M(IgM)反应;而胸腺依赖抗原先诱发IgM反应,然后迅速转向IgG反应。T细胞的一个功能可能是调节这种转变。

当一种胸腺依赖抗原进入机体后,T和

B细胞系都要增殖,T细胞系的特异性功能持续时间较长,因此免疫回忆、甚至抗体生成主要与T细胞有关;非胸腺依赖抗原基本不产生回忆反应。

抗体的主要功能是中和破坏抗原,为了达到这个目的,最有效的办法是诱发炎症反应,这与T细胞是一样的。

人类免疫球蛋白共有五类,即IgG、IgA、IgM、IgE和IgD。各类免疫球蛋白的基本结构是类似的,它们由结构相同的两个半分子(half-molecule)配合成对。每一个半分子包含一个重链(heavy chain)和一个轻链(light chain),它们都属于多肽,前者的分子量约150,000~200,000,后者的分子量约22,000。一个重链通过一个二硫键和非共价力与一个轻链联结,组成一个半分子;两个半分子又通过一个或多个二硫键和非共价力联结成对,形成一个免疫球蛋白分子。

用不同的方法裂解免疫球蛋白,可以得到不同的产物,由此可以推知免疫球蛋白的结构。例如番木瓜酶(papain)从免疫球蛋白分子弯曲的部分,即绞链区(hinge region)裂解免疫球蛋白,形成一个Fc端碎片和两个一价Fab端碎片;胃蛋白酶从重链的链内二硫键裂解免疫球蛋白,形成一个二价的Fab碎片等(图2-1)。

对重链和轻链的裂解产物进行的研究表明,重链的 $3/4$ 和轻链的 $1/2$ 是恒定的,其余的部分则为变化部分。重链决定免疫球蛋白的分类,而轻链的结构,甚至在不同类别的免疫球蛋白中都是一样的(图2-2,2-3)。

IgM以五聚体的形态存在,各单体借J链联结;IgA除单体外,还可以二聚体存在,它们的单体借J链和一个分泌片(secretory component)互相垂直地联结在一起(图2-4)。

重链和轻链都以相应的小写拉丁字母代表,这样,重链就有 γ 、 α 、 μ 、 ϵ 、 δ 五种类型;轻链有两种类型,分别以 k 和 λ 表示,可以像表示

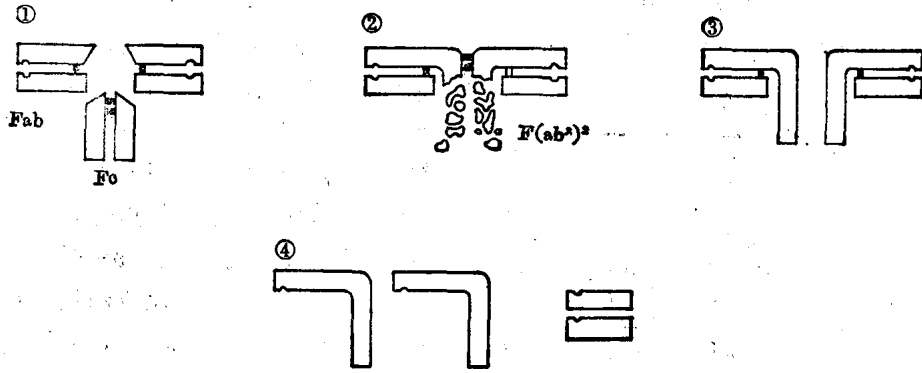


图 2-1 免疫球蛋白的水解产物

① 番木瓜酶水解,得一价 F_{ab} 端和 F_c 端; ② 胃蛋白酶水解,得二价 $F(ab')_2$ 和可透析碎片; ③ 稀盐酸水解,得二个半分子; ④ 用洗涤剂或有机酸进一步水解,得重链和轻链。

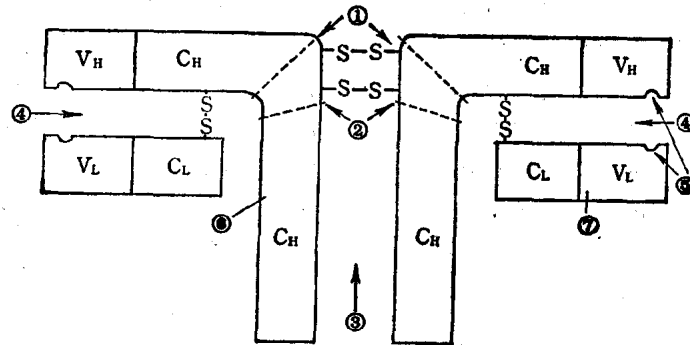


图 2-2 免疫球蛋白分子模式图

图中只显示链间二硫键(S-S), 链内键及非共价力未显示。

1,2. 绞链区; 3. F_c 端; 4. F_{ab} 端; 5. 联结处; 6. 重链; 7. 轻链。

C_H 重链恒定部分; V_H 重链变化部分; C_L 轻链恒定部分; V_L 轻链变化部分。

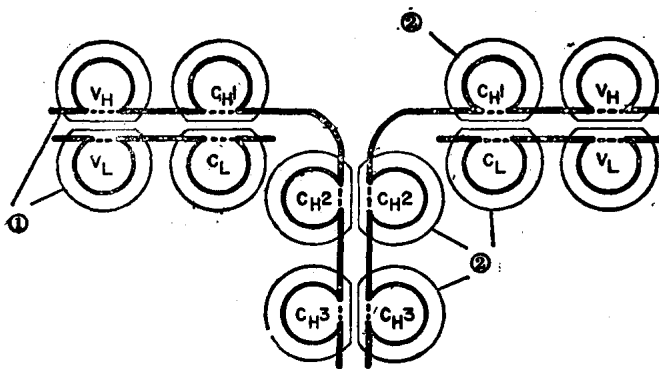


图 2-3 免疫球蛋白分子模式图

显示链内结构,链内二硫键以虚线表示,链间二硫键未显示。

V_H 及 V_L 依次为重链和轻链的变化部分, CH_1-CH_3 为重链的恒定部分, C_L 为轻链的恒定部分。① 变化部分; ② 恒定部分。

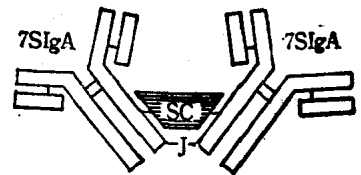


图 2-4 分泌性 IgA 的结构示意图

两个 7S IgA (血清型 IgA) 借 J 链联结,再与分泌片 SC 结合而形成一个分泌性 IgA 的分子。

无机化合物那样,用不同的“分子式”来表示不同类型的免疫球蛋白(表 2-1)。

表 2-1 各类免疫球蛋白

	重链	轻链	其他链	“分子式”	命名	分子量
单体	γ	k, λ		$\gamma_2k_2, \gamma_2\lambda_2$	IgG	140,000
	α	k, λ		$\alpha_2k_2, \alpha_2\lambda_2$	IgA	160,000
	δ	k, λ		$\delta_2k_2, \delta_2\lambda_2$	IgD	160,000
	ϵ	k, λ		$\epsilon_2k_2, \epsilon_2\lambda_2$	IgE	197,000
聚合物	α	k, λ	SC, J	$(\alpha_2k_2)_2SC, J$, $(\alpha_2\lambda_2)_2SC, J$	分泌型 IgA	870,000
	μ	k, λ	J	$(\mu_2k_2)_5J$, $(\mu_2\lambda_2)_5J$	IgM	900,000

在生物进化过程中,免疫球蛋白也获得了各自的特殊功能。IgM 可看作是抵御经血管侵入的病原体的第一道防线;在形成 IgM 的细胞里, J 链大量存在,因此几乎所有 IgM 单体都能形成聚合物。这种聚合体的形态使它在固定、吞噬细菌和激活补体时特别有利。IgA 则在抵御经鼻咽、呼吸道和消化道侵入的病原体时有特殊作用。IgA 是唯一能以单体和聚合物两种形态存在的免疫球蛋白。在血清中,它主要以单体的形式存在;而在分泌物中,它主要以二聚体的形式存在。单体和二聚体 IgA 都由同类细胞产生,但是由于 J 链不足,以致部分 IgA 以单体的形式进入血液。二聚体 IgA 是在某些分泌液如泪、唾液、胃肠液中主要的,甚至是唯一可以找到的免疫球蛋白,因此称为分泌型 IgA(secretory IgA),即 SIgA。SIgA 和它的分泌片的形成可能都是为了适应分泌的需要,它们从上皮细胞中分泌出来,可以有效地与入侵抗原结合,以阻止其达到靶器官。例如,在消化道中,它们能清除食物中的抗原成分。这说明,为什么临床上观察到的选择性 IgA 缺乏常伴随变态反应病的高发病率。

IgG 是血清和组织液中主要的免疫球蛋白,在使机体保持免疫回忆方面有重要作用。IgG 有四个亚类,即 IgG₁、IgG₂、IgG₃ 和 IgG₄。IgG₁ 约占血清 IgG 总量的 60%, IgG₂ 约占

30%, IgG₃ 和 IgG₄ 共占 10%。IgG₄ 不能固定补体, IgG₂ 固定补体的能力很差, IgG₁ 和 IgG₃ 则能有效地激活补体,引起炎症、白细胞化学趋化作用以及免疫球蛋白吸附的靶细胞的溶解,这就大大增强了免疫球蛋白的保护作用。IgG 的这种作用保护了机体免受侵犯,并且通过胎盘转运,保护了胎儿和婴儿。但是,当补体介导的反应超过了机体的耐受限度时,这种反应就成为有害的,这时不固定补体的 IgG₄ 可以作为竞争抗体来削弱 IgG₁ 和 IgG₃ 的作用。所以,抗原与 IgG 反应的最终结局是不同类型 IgG 在体内相互制约的结果,医师可以希望用诱发或加强一类抗体作用的办法来封闭或阻断另一类抗体反应所引起的不良后果。用诱发 IgG 和 IgA 封闭抗体的办法来阻断有害的抗原抗体反应是临床进行脱敏治疗的理论根据之一。

IgG 在溶液中与抗原反应,形成抗原抗体复合物;在琼脂明胶中形成可见的沉淀。沉淀抗体的存在是机体暴露于抗原的最早和最主要的证据。

IgG 的另一功能是参与抗体依赖性细胞介导细胞毒作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。过去认为,免疫细胞对靶细胞的直接破坏作用只能由 T 细胞产生,免疫球蛋白在这方面没有什么作用;现在发现,这种细胞介导的细胞毒作用也可由非 T 细胞来完成。B 细胞和巨噬细胞都有这种作用。它们与 T 杀伤细胞的不同处是后者需要事先致敏,并且必须带有识别靶细胞抗原的受体,前者不需要与靶细胞有任何联系,甚至也不需要识别靶细胞抗原的受体,但必须有特异性 IgG 抗体,它与靶细胞结合,它的 Fc 端吸引杀伤细胞,引起靶细胞溶解(图 2-5)。

IgE 对机体有何保护作用尚不清楚。在寄生虫病时,血清 IgE 升高,因此推测其可能有保护作用。但是, IgE 与速发型变态反应病的关系则是明确的,它作为主要介导体,

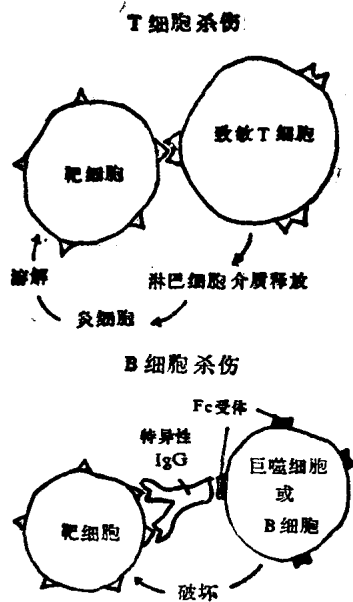


图 2-5 抗体依赖性细胞介导细胞毒作用示意图及其与 T 细胞杀伤的比较

可以引起一系列病理改变。

IgE、IgG 和 IgM 均在胚胎 11 周时开始合成,至今尚不能证实 IgA 和 IgD 可以在出生前合成。这说明,胎儿有对通过胎盘屏障的变应原自动致敏的可能性。IgE 水平在出生后稳定上升,直至学龄前,此后保持稳定一段时期,到青春期时迅速下降,达到成人水平。因此,婴儿和儿童 IgE 水平高于成人,这可能是婴幼儿和学龄前儿童容易罹患变态反应性疾病的原因之一。

形成 IgE 的浆细胞主要在呼吸道、胃肠道粘膜和区域淋巴结中,少数在脾和浅表淋巴结。由于这类浆细胞主要分布在暴露于抗原的部位,故认为 IgE 就在粘膜和区域淋巴结中局部合成,然后再分布到血液、皮肤等其他部位。

IgE 是主要的动物致敏抗体,在人类可引起速发型变态反应。在某些动物,如豚鼠、兔、羊等, IgG 也可引起速发过敏反应,并能致敏同种动物的皮肤。1970 年 Parish 指出,人类也有动物致敏性 IgG 抗体,以后 Bryant 等也证实某些患者支气管的速发变态反应是由 IgG 引起的,他们血清中 IgE 的水平正

常。IgG 致敏的时间较短,其重要性还有待进一步探讨。

1935 年 Cooke 等首先提出免疫治疗可产生封闭抗体,它属于 IgG₄。封闭抗体能在变应原到达效应细胞前就将其捕获,或是封闭效应细胞上的 IgE 受体,使机体受到保护。在封闭性 IgG 抗体水平上升的同时,一般 IgE 的水平也随之上升,以后则下降。动物实验的结果提示, IgG 能抑制 IgE 的合成,但在人体还不能证实这一点。从临床效果来看, IgE 的下降比 IgG 上升的效果持久。虽然经免疫治疗后,组织中和分泌物中 IgG₄ 的量也增加,但远较血清中的为低,也不能证明它们有何治疗意义(图 11-1)。

IgD 的作用尚不明了,它常与 IgM 共同存在于淋巴细胞的细胞膜上,可能作为淋巴细胞受体。

激活的 T 淋巴细胞可以释放出多种淋巴因子,或称激活淋巴细胞产物,它们在体外试验中曾被证实对体液免疫过程有影响。几种主要淋巴因子的作用如表 2-2 所示。

淋巴因子在体内的作用至今尚未能证实。

表 2-2 主要的淋巴因子及其功能

淋巴因子	作用细胞	功 能
移动抑制因子	巨噬细胞, 单核细胞	移动抑制
巨噬细胞趋化因子	巨噬细胞	吸引巨噬细胞, 与移动抑制因子可能为同一物质
巨噬细胞激活因子	巨噬细胞	促进代谢和溶酶体酶的生成
致有丝分裂因子	非致敏淋巴细胞	增殖
白细胞移动抑制因子	粒细胞	移动抑制
转移因子	T 细胞	转化为致敏淋巴细胞
骨吸收因子	破骨细胞	骨组织脱钙
化学趋化因子	粒细胞、单核细胞、巨噬细胞	穿透微孔膜移动
淋巴毒素	各种培养细胞	杀灭或破坏
皮肤反应因子		血管通透性增强、单核细胞浸润
干扰素	组织细胞	抑制病毒在组织内的复制

第三节 补体系统

补体(complement)是正常人和动物新鲜血清中存在的一组具有酶活性的蛋白质。补体由9种血清蛋白成分组成,分别用C1、C2...C9来表示,其中C1由三个亚单位(C1q、C1r、C1s)组成,所以补体系统实际上包含11种蛋白成分,其中绝大多数是 β 球蛋白,少数是 α 或 γ 球蛋白。它们由肝、脾、肠道上皮细胞和巨噬细胞合成。

补体是一类不稳定的物质,许多理化因素如加热(56°C30分钟或62°C3分钟)、振荡、酸碱、紫外线照射等均可使之破坏,所以它仅存在于新鲜血液中。

补体各成分在血清中多以非活动状态存在,它们的作用类似于酶原。补体被激活后可诱导介质释放等一系列反应。

1. 一些补体成分对嗜酸粒细胞、嗜中性粒细胞甚至嗜碱粒细胞有化学趋化性。

2. C2激活的产物C-激肽(C-kinin)有血管活性作用,可提高血管通透性,类似速发

变态反应中某些介质的作用。

3. 激活的补体成分具有生物学活性,并可导致介质释放(表2-3)。

表 2-3 几种激活补体成分的生物学活性

补体成分	生 物 学 活 性
C-激肽	平滑肌收缩,血管通透性增加
C1 C4 C2 C3	中和病毒
C3a C5a C567	趋化作用
C3a C5a	过敏毒素,引起肥大细胞释放组胺,平滑肌收缩,血管通透性增加
C3b C5b	促进吞噬作用
C3b	与免疫复合物结合后粘连红细胞、白细胞、血小板

4. C5a可激活嗜中性粒细胞释放溶酶体酶,可能还释放一种类似慢反应物质的物质。

补体系统的激活通过两条途径进行: C1激活途径即第一激活途径,或称传统途径(classic pathway),它从C1q开始,依次连锁反应地激活C1r和C1s; 第二激活途径即C3激活途径,或称旁路途径(alternate pathway),这条途径越过C1、C4、C2,直接激活C3(图2-6)。

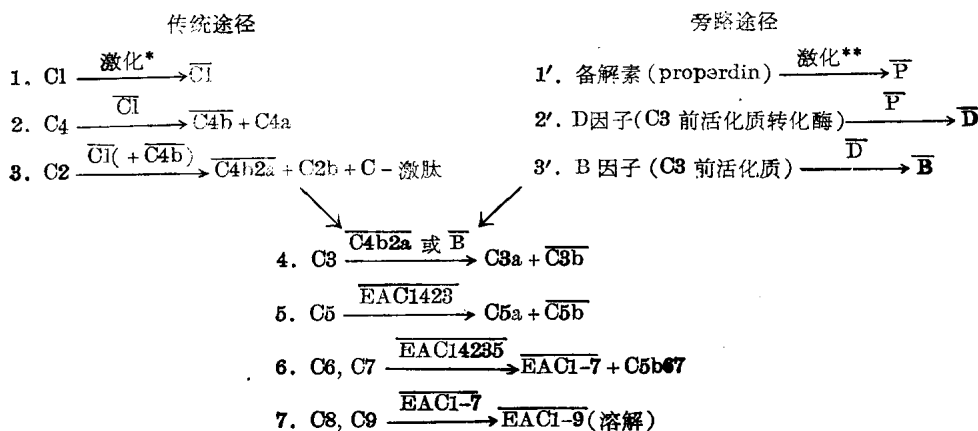


图 2-6 补体激活途径

- 传统途径由以下物激活
 1. 抗原抗体复合物或特殊亚类免疫球蛋白(IgM, IgG₁, IgG₂, IgG₃)的集结
 2. 纤维蛋白酶
 - 旁路途径由以下物激活
 1. 抗原抗体复合物或特殊亚类免疫球蛋白(IgA, IgE, IgG₄)的集结
 2. 多糖类(细菌脂多糖类,即内毒素;酵母多糖等)
 3. 眼镜蛇毒因子:激活D因子或B因子
- E代表羊红细胞; A代表细胞表面抗原的抗体; 补体成分上的横线表示为激活补体。