

药物变态反应

顾瑞金 主编



科学出版社

药 物 变 态 反 应

主编 顾瑞金

编者 顾瑞金 卢迪卿 高 军

科 学 出 版 社

2 0 0 1

内 容 简 介

药物变态反应是药物不良反应中较常见和较严重的一类反应。本书重点介绍了药物变态反应的发生机制、临床类型、诊断治疗及预防原则,并附有大量典型病例介绍。全书分为两篇:第一篇为变态反应学基础;第二篇为药物变态反应。本书图文并茂,讲解生动,适合于各级医师学习、参考以及用于指导临床工作。

图书在版编目(CIP)数据

药物变态反应/顾瑞金主编.-北京:科学出版社,2001.2

ISBN 7-03-008654-6

I. 药… I. 顾… III. 药物-变态反应 IV. R961

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 35569 号

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号
邮政编码:100717

北 京 双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2001年2月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2001年2月第一次印刷 印张: 15 插页: 4

印数: 1—3 000 字数: 344 000

定价: 49.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换<新欣>)

前 言

变态反应是指一类不正常的免疫反应，药物变态反应则是指因用药所致的变态反应。虽然药物变态反应是人类认识最早的一个变态反应类型，但有关这方面的研究却出奇的少。随着新药，特别是化学合成药物的品种不断增多，药物变态反应的发生率也在逐年升高。面对药物变态反应的挑战，医务工作者却是显得那样的无能和无奈，以至不少患者由于致敏药物不能明确而反复发生药物变态反应，导致严重的后果，甚至死亡，这实在是极大的遗憾。

长期以来，多数临床变态反应工作者对药物变态反应不敢做进一步的研究，这有多方面的原因，其中主要的可能是由于考虑到进行特异性试验和治疗要承担很大的风险。无可否认，进行特异性的药物试验可能引起严重反应，但与致敏药物迟迟不能明确因而导致药物变态反应的不断发生相比，担当这样的风险是值得的，因为在医师的监护下进行试验总比患者在毫无戒备的情况下误用致敏药物要安全得多。治疗的问题也是一样，当证明患者对某种治疗来说是惟一的无可替代的药物有发生变态反应的可能时，是消极地放弃治疗，还是积极地争取用药，也是必须考虑的问题。根据著者数十年从事药物变态反应工作的经验，只要做好充分的准备，药物变态反应的特异性试验和治疗还是相当安全的。可惜这远没有成为医务人员的共识，以至目前对于药物变态反应患者的临床处理，仍是消极地告诫患者避免再次应用可疑致敏的药物，而不做进一步的研究，或是企图通过皮肤试验来确定患者是否对某种药物敏感。而对多数药物来说，这并不能达到目的，在某些情况下反而可能造成误导，引起不良后果，这样的例子是很多的。对药物变态反应特异性试验的成见，以及在药物变态反应治疗上缩手缩脚的情况，国内外都不同程度地存在着，而尤以我国为严重。造成这种情况的原因可能有两方面，一是医务人员明哲保身的思想，怕出事；二是制度上可能存在着一定的问题：医务人员面对药物变态反应的患者，不做进一步的检查，听凭患者一次次地遭受药物变态反应的折磨，他可能不会受到责难，而如果因试图为患者查明致敏药物进行临床试验以致发生了不良反应，他却会受到严厉的处理。当然，应该坚决反对没有充分准备的盲目试验和治疗，但也不能对患者的痛苦无动于衷，不尽到应尽的责任。

本书就是想通过理论上的研讨和临床病例来说明药物变态反应进行特异性试验和积极治疗的临床可行性，以改变这样一个尴尬局面，希望能因而更好地为患者解决问题。

鉴于我国非变态反应科临床工作者对变态反应学一般缺乏了解，为了能适合广大临床工作者的需要，本书的编写分为两篇：第一篇介绍临床变态反应学的基本常识；第二篇再介绍药物变态反应的各个方面。由于关于药物变态反应可供参考的国内外资料较少，加以这是一个在国内外较少涉及的问题，作者的经验有限，难免会有错误和不当之处，所以衷心希望广大读者、作者和临床工作者对本书的论点和做法提出自己的看法，以便更好地开展我国药物变态反应的临床工作。

顾瑞金

2000年5月于北京协和医院

目 录

第一篇 变态反应学基础

第一章 变态反应学的发展史

- 第一节 变态反应学的兴起..... (1)
- 第二节 我国临床变态反应学的发展..... (3)

第二章 免疫与变态反应..... (5)

- 第一节 变态反应与过敏..... (5)
- 第二节 免疫应答的类别、器官和细胞..... (6)
- 第三节 免疫球蛋白和补体 (11)
- 第四节 免疫遗传学 (17)
- 第五节 变态反应与特异性 (18)

第三章 细胞免疫和体液免疫 (20)

- 第一节 淋巴因子 (20)
- 第二节 细胞毒 T 细胞 (24)
- 第三节 特异性疾病的细胞免疫 (25)
- 第四节 体液免疫 (25)

第四章 变态反应炎症 (27)

- 第一节 炎性细胞 (27)
- 第二节 介质 (29)
- 第三节 致敏和触发 (36)

第五章 变态反应的基本病理变化 (39)

- 第一节 血管病变 (39)
- 第二节 平滑肌收缩 (43)
- 第三节 外分泌活动亢进 (44)
- 第四节 血液病变 (44)
- 第五节 溶细胞反应 (45)
- 第六节 迟发变态反应 (46)

第六章 变态反应的分型 (48)

- 第一节 速发型和迟发型变态反应 (48)
- 第二节 Gell & Coombs 变态反应分型法 (48)
- 第三节 其他分型法 (53)

第七章 变态反应病的诊断原则 (54)

- 第一节 病史 (54)
- 第二节 临床检查 (54)
- 第三节 免疫学检查 (55)

第八章 变态反应病的治疗原则	(69)
第一节 变态反应病的非特异性治疗	(70)
第二节 变态反应病的特异性治疗	(86)

第二篇 药物变态反应

第九章 药物不良反应	(97)
第一节 量变型反应	(98)
第二节 质变型反应	(100)
第十章 药物变态反应的流行病学	(102)
第一节 药物变态反应的发生率	(102)
第二节 致敏药物的类型和用药方法	(103)
第三节 人群的易感性	(105)
第十一章 药物变态反应的病理改变	(106)
第一节 毛细血管扩张和通透性增加	(106)
第二节 平滑肌收缩	(106)
第三节 分泌物增多	(106)
第四节 炎症反应	(107)
第五节 药物热	(109)
第六节 药物疹	(111)
第七节 血细胞损害	(116)
第八节 肺损害	(119)
第九节 肝损害	(119)
第十节 肾损害	(120)
第十一节 神经系统损害	(120)
第十二章 药物变态反应的类型和临床表现	(122)
第一节 药物变态反应的类型	(122)
第二节 药物变态反应的临床表现	(123)
第十三章 药物变态反应的非特异性诊断	(128)
第一节 病史	(128)
第二节 临床检查	(131)
第三节 实验室检查	(132)
第四节 活组织检查和尸检	(132)
第十四章 药物变态反应的特异性诊断	(134)
第一节 皮肤试验	(135)
第二节 体外试验	(136)
第三节 激发试验	(137)
第十五章 药物变态反应的预防	(143)
第一节 临床用药的选择	(143)
第二节 防止重复触发	(144)

第三节	非医疗性用药的防止·····	(144)
第四节	快速脱敏给药法·····	(144)
第十六章	药物变态反应的治疗·····	(147)
第一节	致敏药物的避免·····	(147)
第二节	对症治疗·····	(147)
第三节	脱敏治疗·····	(148)
第十七章	过敏反应·····	(149)
第一节	过敏反应的临床表现·····	(149)
第二节	过敏反应的诊断·····	(150)
第三节	过敏反应的治疗和预防·····	(151)
第十八章	血清病·····	(153)
第一节	血清病的定义·····	(153)
第二节	血清病的发病机制·····	(153)
第三节	血清病的临床表现·····	(154)
第四节	血清病的治疗·····	(154)
第五节	血清病的预防·····	(155)
第十九章	自身免疫病·····	(156)
第一节	自身免疫和自身免疫病·····	(156)
第二节	系统性红斑狼疮·····	(159)
第三节	自身免疫性溶血性贫血·····	(163)
第四节	自身免疫性粒细胞减少症·····	(165)
第五节	自身免疫性血小板减少性紫癜·····	(167)
第二十章	变应性接触性皮炎·····	(170)
第一节	变应性接触性皮炎的致敏物和发病机制·····	(170)
第二节	变应性接触性皮炎的诊断·····	(171)
第三节	变应性接触性皮炎的治疗和预防·····	(172)
第四节	光敏性皮炎·····	(172)
第二十一章	青霉素变态反应·····	(174)
第一节	青霉素和头孢菌素·····	(175)
第二节	青霉素变态反应的流行病学·····	(178)
第三节	青霉素变态反应的发病机制·····	(179)
第四节	青霉素变态反应的临床表现·····	(181)
第五节	青霉素变态反应的预报·····	(182)
第六节	青霉素变态反应的脱敏给药法和脱敏治疗·····	(186)
第七节	青霉素的纯化·····	(187)
第二十二章	可能由非免疫机制引起的药物不良反应·····	(188)
第一节	麻醉剂反应·····	(188)
第二节	放射对比剂反应·····	(192)
第三节	阿司匹林三联征·····	(196)

第二十三章 21 世纪的药物变态反应	(202)
第一节 20 世纪的贡献和遗憾	(202)
第二节 分子生物学的崛起	(203)
第三节 21 世纪的任务和展望	(210)
主要参考文献	(213)
汉英名词对照及索引	(218)
图版	

第一篇 变态反应学基础

第一章 变态反应学的发展史

* 变态反应学的兴起

* 我国临床变态反应学的发展

第一节 变态反应学的兴起

变态反应学(allergology)是一门年轻的科学。自从1905年奥地利医学家Clemens von Pirquet提出“变态反应(allergie)”一词至今,还不到100年。但是,变态反应病自古就有,只是由于对其发病机制不了解,长期以来也缺乏有效的治疗方法,所以大家对其兴趣不大。

对临床变态反应病的研究始于20世纪初叶,启动这项研究的主要是当时肆虐于欧洲的烈性传染病。当鼠疫、伤寒、白喉等传染病大流行时,死亡人数常以百万计,甚至毁灭城镇,令人谈虎色变。当时用于治疗这类传染病的惟一手段是血清疗法。这种疗法是利用幸存者恢复期的血清给患同样传染病的患者或尚未传染到疾病的健康者注射,以达到治疗或预防的效果。

当成千上万的人从这种疗法中获益时,却有一部分人在注射这种血清后发生了严重的反应,甚至最终死亡。Clemens von Pirquet于1905年认为这是一类异于寻常的反应,称之为“allergy”,此词源出于希腊文*allos*和*ergon*两词,意为“改变了的反应性(altered reactivity)”,我国将其译为“变态反应(allergy)”,而把研究这一类现象的科学称为变态反应学。所以,从变态反应这一名词诞生到现在,还不到100年。

变态反应学的历史虽然不长,但变态反应病却自古就有。我国可能是最早观察到变态反应现象的国家。据典籍记载,神农氏曾告诫妊妇忌食马肉,否则可能引起恶疮,这可能是人类最早观察到的食物变态反应现象;早在2000余年前,我国古老的医书《黄帝内经》中就曾有“阴气在下,阳气在上,诸阳气浮,无所依从,故呕咳上气,喘也”的论述,这可能是有关哮喘的最早描述;汉张仲景在其所著的《金匱要略》中则生动地描述了哮喘的表现:

“咳逆倚息，气短不能卧”；在《黄帝内经》和《神农本草经》中，都载有用“麻杏石甘汤”治疗哮喘的方法，它至今仍是我国中医常用以治疗哮喘的方剂。其中的主药麻黄则是我国协和医学院药理科的陈可恢于 30 年代首先从中药麻黄中提炼出来的。

国外在公元前 4 世纪，希腊哲学家 Hippocrates 也已有了关于哮喘的描述；公元前 2 世纪，古罗马学者 Galen 发现某些人接触某种植物会发病，这可能是最早观察到的植物变态反应现象；约在公元前 1 世纪，Lucretius 曾提出“此人之肉，彼人之毒”的名言，已经认识到食物变态反应发病的个体差异；1819 年，Bostock 首次报道了一例“枯草热(hay fever)”，1831 年，Illiotson 证明“枯草热”是由花粉引起的，这个论点后来又于 1875 年为 Blackley 用花粉在自己身上做试验而证实。因此，Blackley 还是历史上第一个创用皮肤试验的人。他还首创了调查空气中飘散花粉的方法，这个方法后来发展为一门专门的科学——空气生物学(aerobiology)。它不仅一直被沿用作为调查花粉(pollens)和真菌(fungi)的方法，也是环境保护部门用以监察空气污染常用的手段。

1894 年，Von Behring 发明了白喉抗毒血清，它后来被广泛应用于临床，作为治疗白喉的有效手段。但是在应用的过程中发现，少数患者在再次应用同一血清时会发生剧烈的反应。Flexner 在同年证明，豚鼠在注射狗血清后数周，如再注射同一血清，就可能发生剧烈反应而死亡，其情况和临床应用白喉抗毒血清治疗时所见的一样。1902 年，Richet 和 Portier 倡议把动物的这种异常反应称之为动物过敏反应(animal anaphylaxis)。所谓“过敏反应”，即丧失保护性的意思。从此以后，过敏反应即被用来指实验动物经异性蛋白致敏后，再次注射同一种蛋白所引起的一类剧烈反应。现在，它也用以指人类在类似情况下发生的免疫反应。

1903 年，Arthus 用小剂量马血清连续给兔进行注射，结果引起了注射部位的组织坏死，Arthus 认为这种局部坏死与全身性的过敏反应发生的机制是相关的。这一现象后来被称为 Arthus 现象(Arthus phenomenon)或 Arthus 反应(Arthus reaction)。

自从 1902 年 Richet 等提出过敏反应，1903 年 Arthus 现象的发现和 Von Pirquet 提出变态反应这个名词以后，临床界对这一类由异物物质引起的反应才普遍重视起来，并进一步探讨这类反应发生的机制。

1910 年，Meltzer 指出，豚鼠发生过敏反应时，肺的膨胀性改变与哮喘患者的肺气肿相似。1911 年，Schultz 和 Dale 进行了有名的动物试验：将离体的致敏豚鼠子宫置于 Ringer 液中，当加入致敏抗原后，子宫即收缩，此时，可以发现由子宫组织中释放出一种类似组胺的化学物质。这一现象后来被称作 Schultz-Dale 反应(Schultz-Dale reaction)，并在一段时期内用作检测组织致敏状态的方法。以后，应用组胺进行试验，发现动物吸入或注射组胺后，即可人为地诱发过敏反应，而不需要事先致敏。因此，曾一度认为过敏反应的发生完全是由于致敏机体受抗原攻击后释放组胺所致。同年，Noon 用小剂量花粉浸液注射治疗花粉症获得成功，标志着脱敏疗法的开始。

1921 年，Prausnitz 和 Küstner 发现，致敏的机体内存在着一种特异性的物质，可以通过血清的转移把敏感性传送给另一个个体，受到血清转移的机体再受到同一抗原攻击时，可以发生同样的过敏反应，后来就把这种反应称为 Prausnitz-Küstner 反应(Prausnitz-Küstner reaction)，简称 P-K 反应(P-K reaction)。Coca 和 Waltz 因此创立了被动转移试验(passive transfer test)，或称 Prausnitz-Küstner 试验，P-K 试验(P-K test)。此

后,可用于临床变态反应诊断的方法日益增多,研究也更加深入。

近30年来免疫学的飞速发展也推动了变态反应学的不断前进。1963年, Gell & Coombs 根据反应发生机制和过程的不同,将变态反应分为4个类型;1966年,日本的石阪(Ishizaka)夫妇发现了免疫球蛋白E,把变态反应的研究推上了一个新的阶段,使研究更系统化和更深入。电子显微镜的应用,放射免疫技术的进步,免疫复合物的发现,对补体系统的进一步了解,分子生物学的进展,所有这些无不成为变态反应研究工作的深入创造了条件,使一些原因不明的疾病明确了病因;检验技术的进步,使这些病得以早期诊断,诊断和治疗学的进展使一些变态反应病的预后得到了改观。

目前在国际临床界,变态反应已受到普遍重视。在北美、西欧、日本等医疗事业比较发达的地区及国家,临床变态反应工作已开展得相当普遍。有关变态反应学的书籍和杂志出版得也很多,专业学术团体都拥有众多的会员,有组织地开展科研和学术交流活动。一些医疗卫生事业发达的国家已能做到科研和临床用品商业化。例如,一些主要的诊断和治疗用的抗原有专门的机构负责生产和供应;各类免疫球蛋白和相应的抗血清、各种免疫球蛋白的水解产物和不同的补体成分、各种花粉和真菌甚至不同组成成分的基础饮食,也可以从市场购得,这就大大地方便了科研和临床工作,也有利于统一标准。

以上只是从一个角度浏览了变态反应学在世界范围内的发展过程,当然是极不全面的。尽管近年来变态反应事业发展很快,但不能不看到,由于各国发达程度的不同和一些其他原因,变态反应事业在各国各地区的发展是不平衡的。有些国家至今还没有变态反应的专业机构和专业医师,更不要说进行科学研究了。在比较发达的国家,临床变态反应的发展一般较快,但医疗费用昂贵,远不是多数患者所能承受的。

第二节 我国临床变态反应学的发展

我国临床变态反应学的创始人是已故张庆松教授,专业的临床变态反应学机构成立于1939年。当时在北京协和医学院附属协和医院建立了临床变态反应门诊,隶属于耳鼻咽喉科,但条件很简陋,工作人员只有张庆松教授一人,所应用的诊断和治疗用抗原都是张教授从国外带回的,品种也很少。1942年,由于抗日战争的缘故,协和医院停办,这个变态反应门诊也被迫中断。

1955年,著者从北京协和医学院毕业,被分配至耳鼻咽喉科,与张庆松教授经过一年的筹备,培养了一名技术员。这样从1956年开始,变态反应专业重又开始工作,并开始生产抗原。但是,工作开展得并不顺利,当时人手很少,没有一名专职医师,张庆松教授兼任院长和耳鼻咽喉科主任,著者当时是耳鼻咽喉科住院医师,还有一个技术员兼管着耳鼻咽喉科的事务工作。所以,一周只能有两次门诊,但我们还是尽了最大的努力来发展科室。从1956年一开始工作,就招收了进修医师,并安排耳鼻咽喉科住院医师到变态反应科轮转,逐渐扩大队伍,还开展了科研工作,主要从事花粉症的研究,著者有关药物变态反应的工作也在同时开始。但由于种种原因,受到的压力很大,工作开展得很困难。

对变态反应科最大的压力来自当时提倡“一边倒”,有些领导错误地认为变态反应与巴甫洛夫学说是対立的,因而变态反应科经常在全院大会上被批评,认为搞变态反应

是方向性的错误。要不是有广大的患者为我们呼吁,据理力争,变态反应科工作将是很难坚持下去的。“文革”期间,张庆松教授被剥夺了工作的权利,著者则被调出,变态反应工作达到了最低潮。虽然困难很多,但我们振兴中国变态反应事业的决心始终没有动摇。在此创业期间,著者在张庆松教授的鼓舞和广大患者的支持下,完成了我国秋季花粉症的研究工作,确定了我国秋季花粉症的主要致敏花粉为蒿属花粉,这项结果以后屡次为国内其他变态反应工作者所证实,也得到了国际上的承认。1978年,著者在银川所做的宁夏泉七沟地区花粉症流行病学的调查是国内第一份大规模的花粉症调查,它全面地揭示了花粉症在该地区的流行病学规律,并初次报道了我国花粉症流行区的发病率可以高达5%左右。与此同时,著者所进行着的药物变态反应的工作也顶着来自科内外的压力,始终没有中断,为无数患者解决了临床上的难题。

1981年,张庆松教授恢复了工作,著者也有幸调回协和医院,工作又蓬勃开展起来。1982年,经过张庆松教授与著者一年多的紧张筹备,我们开办了第一期全国临床变态反应学习班,编写了变态反应学讲义。虽然张庆松教授于第一期学习班结束后不久去世,但遵循张教授的遗愿,学习班仍每年举办,至今已达28期,学员逾千人,使临床变态反应事业由原来的协和一家,发展至今日除西藏以外的所有省市自治区。1983年以来,著者率先出版了有关临床变态反应学的辞书和参考书,并基本上年年有新书出版,从而改变了我国没有自己的临床变态反应学教材和参考书的状态。

在这一阶段,科研工作也在有条件的单位不同程度地开展起来,如关于遗传性血管性水肿、阿司匹林哮喘、变应性肺支气管曲菌病、蒿属花粉变应原提纯和理化性质的研究等,都达到了一定的水平,特别值得一提的是1984年由著者筹备主持进行的全国气传致敏花粉的调查。参加此项工作的单位达80余个,约100人,历时3年完成,并主要以地图的形式出版了《中国气传致敏花粉调查》一书,该书详细地罗列了我国不同地区气传致敏花粉的地区性和季节性分布情况,无论对科研和临床花粉症的病因学诊断都有很大的参考价值,这样的调查在世界范围内也只有少数国家曾经完成,而本研究的规模则堪称世界之最。

变态反应病是常见病和多发病,多数人在其一生中都有过患某种变态反应病的经历,而不少患者则长期受着变态反应病的折磨,甚至付出了生命。变态反应病又与多个临床学科有着密切的联系,可以说,没有哪一个科室没有变态反应方面的问题。临床医师如果不掌握一定的变态反应学知识,业务水平的进一步提高将是不可能的,也难以做好临床工作。这也说明了为什么近20余年来医务人员要求学习变态反应学的愿望越来越强烈,全国性的和各地举办的变态反应学习班,以及各种类型的学术活动能经久不衰。但是,我们也必须看到,和国外的先进国家相比,我们的差距还很大,临床变态反应业务的开展在我国还很不平衡,变态反应专科医师仍极度缺乏,水平也亟待提高,这一切都需要我们努力去解决。

第二章 免疫与变态反应

- * 变态反应与过敏
- * 免疫应答的类别，器官和细胞
- * 免疫球蛋白和补体
- * 免疫遗传学
- * 变态反应与特异性

变态反应学是免疫学的一个分支。由于免疫功能的缺陷，导致某些方面的反应异常而引起组织损伤。导致变态反应的抗原通常是无害的，但机体的免疫系统却错误地以剧烈的反应企图清除它们，结果反而引起机体受损。所以，变态反应是一类错导的免疫反应。

识别自身(self)和排斥异己(non-self)是免疫系统的基本生理功能。它与其他生理功能的区别，主要在于其作用是针对有抗原性的异物物质的。能引起免疫反应的物质称为抗原(antigen)。抗原一般是大分子的蛋白质，偶尔为糖类或脂肪。有些物质本身虽无抗原性，但在机体内部能与组织蛋白结合而转变成具有抗原性的物质，这类物质称为半抗原(haptene)。例如，合成药物就大多属于半抗原，它们必须在体内与机体蛋白质结合后才能引起变态反应。

抗原进入体内，就会产生相应的免疫应答 (immune response)，发挥机体的免疫功能。Ballanti 将免疫功能分为三种类型：即机体抵抗外界因子的免疫防御；维持自身生理平衡的自身稳定；清除突变细胞的免疫监视。这种功能对维持生理功能、疾病的发生和发展以及生物的进化有着重大的影响。免疫功能若发生异常，必然会导致机体平衡失调而发生病理变化(表 1-2-1)。

表 1-2-1 免疫功能的分类及其表现

免疫功能	抗原的主要来源	正常表现	异常表现	
			过高	过低
免疫防御	外源	抗拒或消灭各类感染及异物	传染性超敏反应及其他超敏反应	防御缺陷综合征
自身稳定	内源,外源	维持自身相对稳定	自身免疫病	自身免疫病
免疫监视	内源,外源	防止癌变或持续性感染	—	癌变或持续性感染

第一节 变态反应与过敏

我国人民对“过敏”大多有一定的了解，而对“变态反应”一词则常常不了解，患者

望文生义，挂错号的事时有发生。那么，能不能不用“变态反应”这个词，而一律用“过敏”呢？

严格地说，变态反应和过敏(hypersensitiveness)是有区别的。变态反应是指人类在生活过程中因自然接触某些致敏物而诱发的一类反应，不用来指动物在实验条件下人工诱发出来的反应；而过敏则是指在实验室通过人工诱发出来的反应。人类的有些反应，例如被膜翅目(Hymenoptera)昆虫叮蜇或注射药物引起的严重反应，其发病经过类似于实验动物注射抗原后的反应，所以，也把这类反应称为过敏反应。因此，也有的学者干脆不用“变态反应”一词而一律以“过敏”或“过敏性”代替。但是，变态反应是国际上规范化的名词，所以，本书仍将使用，主要是因为变态反应和过敏除了发生的诱因不同外，还有许多其他的不同点，特别是反应发生的类型和作用的靶器官(target organ)、靶组织(target tissue)或靶细胞(target cell)的不同。表 1-2-2 列举了这些不同点。

表 1-2-2 动物过敏反应与人类变态反应的区别

	动物过敏反应	人类变态反应
产生	人工诱发	自然发生
遗传因素	种系遗传，子代的致敏物与亲代的致敏物相同	往往存在，通过父系或母系传递，子代的致敏物可与亲代的不同
致敏期	较短	较长
抗原	必须是可溶性蛋白质	除蛋白质外，类脂质、多糖和化学物质也可作为抗原或半抗原
免疫反应类型	体液免疫	细胞免疫或体液免疫
抗体	过敏性抗体	各类免疫球蛋白
靶器官	不同种动物有不同的靶器官，但在同一种动物，靶器官是固定的，例如豚鼠是支气管，狗是肝动脉，兔是肺动脉	不但不同个体不同，就是在同一个体，对不同的抗原或在不同的时期，靶器官也可不同
病变	主要是平滑肌痉挛，不论由何种抗原引起，症状是一样的	有毛细血管扩张引起的血压下降，水肿，渗出；平滑肌痉挛，分泌物增多，炎细胞浸润及由此引起的结缔组织和小血管病变等，不同的抗原和不同的免疫机制引起的病变极不一致
脱敏	容易	较难

第二节 免疫应答的类别、器官和细胞

一、免疫应答的类别

根据反应对抗原是否有特异性，将免疫应答(immune response)分为非特异性免疫(non-specific immunity)和特异性免疫(specific immunity)两类。

非特异性免疫是人类在长期种族发育和进化过程中，不断和外界入侵的有害大分子物质、微生物和其他异物等相互作用而逐步建立起来的、旨在清除上述物质的一般免疫应答反应。主要表现为屏障作用、吞噬作用以及体液和组织中的多种物质如补体、溶菌酶

和干扰素等的抗微生物作用。这种免疫功能人人都有,比较稳定,可以传给下一代,所以也称先天性免疫(congenital immunity)。

特异性免疫又称获得性免疫(acquired immunity),是机体在个体发育过程中发展而获得的免疫能力,包括产生特异性抗体(体液免疫)和致敏淋巴细胞(细胞免疫)两方面的作用。其主要特点是反应有针对性,即机体受到某一抗原刺激后,只对该特定抗原反应,而对其他抗原不起作用。机体的特异性免疫应答不论是体液免疫还是细胞免疫,都有共同的发展过程,一般分为感应、应答和效应三个阶段。

感应阶段是识别和处理抗原的阶段,是抗原第一次进入体内、经巨噬细胞(macrophage)处理后将抗原信息传递给免疫活性细胞(immunocompetent cell)的阶段。巨噬细胞在处理抗原信息的过程中可能起到调节作用。抗原过少时加以浓缩,抗原过多时又能降解一部分,用以调节细胞的免疫反应的强度。此外,它还有存储信息的作用,使抗原性刺激能维持较长的时间。

应答阶段是免疫活性细胞受抗原刺激后分化、增生和产生大量致敏细胞的阶段。除致敏淋巴细胞外,尚有小部分细胞转变为记忆细胞(memory cell)。当机体在抗原刺激消失达数月或数年后,对此抗原的免疫应答反应已降至不能测出的水平时,由于有记忆细胞的存在,机体能迅速而强烈地对再次出现的特异性抗原产生免疫应答反应,这就是所谓的记忆反应或回忆反应(anamnestic reaction)。效应阶段是指致敏的淋巴细胞再次受到相应抗原刺激时产生抗体和(或)淋巴因子(lymphokines),发挥体液免疫或细胞免疫效应的阶段。

二、免疫器官

淋巴细胞和血液中的其他细胞一样,来源于干细胞(stem cell),这些干细胞首先出现在胚胎发育早期的卵黄囊中,然后到胚胎肝脏,出生后定位在骨髓和淋巴器官中,直至终生。

干细胞能自我更新,其子代细胞一部分仍为干细胞,其他则分化为亲缘细胞(progenitor cell),再进一步则分化为特殊类型的血细胞。例如有些发展为不成熟的红细胞样细胞(erythroid cell)或髓样细胞(myeloid cell),最后分化成熟为红细胞和粒细胞;其他的亲缘细胞在相应淋巴器官的特殊环境中分化成熟为淋巴细胞。

(一) 中枢淋巴器官

1. 胸腺 胸腺(thymus)是一个淋巴上皮器官,它由淋巴细胞和上皮细胞组成。淋巴细胞的成熟一部分在胸腺中完成,这类淋巴细胞称为T淋巴细胞(T lymphocyte)或T细胞(T cell)。由于胸腺中有大量淋巴细胞,因此它在免疫应答反应中的作用早已为人所猜测。1960年,Miller观察到初生小鼠切除胸腺后,出现了免疫功能缺陷,表现为血中淋巴细胞减少,排斥异体的能力降低。

2. 骨髓 红髓是产生各类淋巴细胞的亲缘细胞、巨噬细胞和各种血细胞的场所。淋巴细胞占骨髓细胞的20%。哺乳动物和人类的骨髓可能就是部分淋巴细胞成熟的地方,这类细胞称为B淋巴细胞(B lymphocyte)或B细胞(B cell)。骨髓在免疫反应中的重要

作用, 在于它是各种免疫细胞的原始发源地。先天性或获得性严重免疫缺陷患者可因输注 HLA 相匹配的同型骨髓而重建其免疫器官和功能。

3. 腔上囊 腔上囊也称法氏囊 (bursa of fabricius), 是禽类 B 细胞成熟的场所。小鸡孵出后即切除其腔上囊, 然后照射灭活外周淋巴组织的淋巴细胞。数周后测定其免疫功能, 发现抗体的合成显著受影响, 但并不过多地影响细胞免疫功能。

在上述这些中枢淋巴器官中, 淋巴细胞的增生不需要抗原的刺激, 它们不断向外周淋巴器官如脾、淋巴结和扁桃体等输送 T 和 B 细胞。这些淋巴细胞受抗原刺激后, 分化、增生为具有不同免疫功能的细胞如调节 T 细胞、效应 T 细胞、浆细胞等。

(二) 外周淋巴器官

外周淋巴器官包括淋巴结、脾以及器官和组织中的淋巴组织细胞集团。

1. 淋巴结 在淋巴结中, T 细胞和 B 细胞分别集中在不同部位。T 细胞主要在皮质深层, 称为胸腺依赖区 (thymus-dependent area)。新生动物切除胸腺后, 此区淋巴细胞即缺乏。淋巴小结和髓索为非胸腺依赖区 (thymus-independent area), 此区以 B 细胞为主。小鸡孵出后切除腔上囊, 此区的淋巴细胞即缺乏。淋巴小结的中央为生发中心, 由增生迅速的大 B 淋巴细胞组成, 其分裂周期为 12h。淋巴结内的淋巴细胞在无抗原刺激的情况下, 主要为再循环的淋巴细胞, 再循环的途径为血管-淋巴结-淋巴管-胸导管-血管。淋巴细胞循环一周所需的时间, T 细胞约为 18~24h, B 细胞约为 30h。

2. 脾 脾为体内最大的淋巴器官, 有造血(胚胎期)、灭血、贮血、滤血和生产抗体的功能。其皮质即白髓, 有密集的淋巴细胞和生发中心; 疏松的髓质即红髓, 有淋巴细胞、巨噬细胞和其他细胞。脾的胸腺依赖区比淋巴结的小, 经抗原强烈刺激后, T 细胞几乎全为浆细胞所替代, 这是它与淋巴结的不同之处。在淋巴结, 几乎看不到浆细胞。

三、免疫细胞

(一) 淋巴细胞

过去认为淋巴细胞 (lymphocyte) 是短命的“终末细胞”, 现在知道经抗原刺激后, 它可分化为成淋巴细胞, 并进一步分裂增生。有些淋巴细胞可存活数月以至数年。淋巴细胞是特异性免疫的主要细胞。

1. T 细胞 T 细胞参与许多免疫反应, 如调节抗体的产生, 介导迟发超敏感性以及裂解病毒感染的细胞等。

根据功能可以将 T 细胞分为效应 T 细胞和调节 T 细胞。前者包括迟发超敏反应 T 细胞 (T_{DTH}) 和细胞毒 T 细胞 (T_c); 后者包括 T 辅助细胞 (T_H) 和 T 抑制细胞 (T_S) (表 1-2-3)。

表 1-2-3 人 T 细胞亚群及其功能

T 细胞类型	表 型	功 能
T_H	T_4 T_1 T_3 T_{11}	协助抗原刺激的 B 细胞以及 T 效应细胞
T_S	T_8 T_1 T_3 T_{11}	抑制抗体生成和迟发超敏感性
T_{DTH}	T_4 T_1 T_3 T_{11}	在迟发超敏反应中介导炎症反应, 并和活化的巨噬细胞一起增强对多种病原体的非特异性抵抗力
$T_c(T_k)$	T_8 T_1 T_3 T_{11}	裂解靶细胞

(1) T 辅助细胞(T helper cell, T_H) T 辅助细胞通常指一群具有协助体液免疫和细胞免疫应答能力的 T 细胞亚群,表面具有 T_4 抗原(人)或 L_y1 抗原(鼠)。在特异性抗原、同种细胞和有丝分裂原(mitogen)刺激下可释放多种可溶性介质,称为辅助因子,后者可促使 B 细胞分化为产生抗体的浆细胞。

(2) T 抑制细胞(T suppressor cell, T_s) 其功能是抑制细胞免疫和体液免疫应答。表面具有 T_8 抗原(人)或 $L_y2,3$ 抗原(鼠)。根据其作用的不同,可分为抗原特异性 T_s 细胞和非抗原特异性 T_s 细胞,它们都能产生可溶性抑制因子。 T_s 细胞在肿瘤免疫,移植免疫和自身免疫病中有重要作用。最近也注意到 T_s 细胞也影响免疫球蛋白 E 的生成。

(3) T_{DTH} 细胞 T_{DTH} 细胞即迟发或延迟型超敏反应(delayed type hypersensitivity)T 细胞,其功能是缓慢地引起进行性的炎症反应,增强对多种病原体的抵抗力。其表面具有 T_4 抗原。

(4) T_c 细胞 T_c 细胞即细胞毒 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL),能直接杀伤靶细胞,有高度特异性。人的 CTL 表面有 T_8 抗原。

2. B 细胞 B 细胞经抗原或有丝分裂原刺激后,可分化成能分泌免疫球蛋白的细胞,或是分裂后恢复为静止 B 细胞,成为记忆细胞。记忆细胞当再次接触同一抗原时,能很快分化成浆细胞。

用光学显微镜和常规的形态学方法很难区分 T 细胞和 B 细胞,但人的 T 细胞和 B 细胞各有其独特的表面抗原、不同的受体以及对有丝分裂原的反应。因此,可以根据上述特征鉴别和分离。

3. 自然杀伤细胞 自然杀伤细胞(natural killer cell),即 NK 细胞(NK cell),是一组颗粒性淋巴细胞。此类细胞杀伤靶细胞时,既不需特异性抗体的参与,也不需经过抗原事先致敏,故称为自然杀伤细胞。至今已在除猫以外的所有研究动物的淋巴组织中发现有 NK 细胞。关于 NK 细胞的来源,过去有很多争论,现在一般认为它是淋巴样系统中的一员,理由是:①NK 细胞只存在于淋巴样组织;②在人和小鼠的 NK 细胞上,有仅存在于淋巴细胞表面的大分子抗原,在人为 Qa_2 同种抗原,在鼠为 L_y6 同种抗原。但 NK 细胞与 T、B 细胞很少有相似之处。NK 细胞的特点是能够裂解多种类型的细胞,主要是淋巴瘤和其瘤细胞系,也能裂解正常组织,如成纤维细胞、胸腺细胞和部分骨髓细胞。一般来讲,它对正常细胞的裂解活性远远低于对肿瘤细胞的裂解活性。一些实验说明 NK 细胞的杀伤机制可能和 T_c 细胞相似。最近的研究说明干扰素有增强 NK 细胞活性的作用,另一种淋巴因子白细胞介素-2(IL-2)也能选择性地增强 NK 细胞的活性。所以, NK 细胞在肿瘤免疫和抗病毒感染治疗中的作用已越来越受到人们的重视。

4. K 细胞 K 细胞(killer cell)具有 F_c 受体。特异性免疫球蛋白 G(IgG)类抗体与靶细胞表面的抗原决定簇结合后, IgG 的 F_c 段被活化,能与 K 细胞结合而发挥 K 细胞的杀伤作用,即所谓抗体依赖性细胞介导细胞毒作用(antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。实验证明, K 细胞既非 T 细胞,又非 B 细胞。对它的本质,目前尚无定论,一般认为 K 细胞似乎属于一群表面具有 F_c 受体的淋巴样细胞。K 细胞在外周血淋巴细胞中所占的比例不超过 5%。K 细胞的杀伤作用是非特异性的,任何靶细胞与特异性 IgG 结合后,靶细胞均可被杀伤。到目前为止,尚未发现 K 细胞能与 IgG 以外的其他类抗体相互作用。K 细胞在肿瘤免疫、抗病毒感染、抗寄生虫感染、移植排斥反应和一些自身