



现 代 医 学 研 修 系 列

肺部变应性疾病

邓伟吾 郭雪君 主编

上海科学技术出版社

肺部变应性疾病

主 编 邓伟吾
副主编 郭雪君

上海科学技术出版社

内 容 提 要

本书分20章,内容包括肺部变应性疾病的基础理论、诊断、治疗原则,支气管哮喘的临床防治和其他肺部变应性疾病三个方面。叙述了肺部变应性疾病尤其是哮喘的全球防治策略和我国哮喘防治指南,强调长期计划治疗、管理和教育的重要性。本书还介绍了肺部变应性疾病在免疫、分子遗传学等方面的最新进展。

图书在版编目(CIP)数据

肺部变应性疾病 / 邓伟吾主编. —上海: 上海科学技术出版社, 2000. 12

(现代医学研修系列)

ISBN 7-5323-5424-5

I. 肺... II. 邓... III. 肺疾病: 变态反应病—研究
IV. R563.9

中国版本图书馆CIP数据核字 (2000) 第 22735 号

上海科学技术出版社出版发行

(上海瑞金二路450号 邮政编码200020)

上海市印刷十一厂印刷 新华书店上海发行所经销

2000年12月第1版 2000年12月第1次印刷

开本787×1092 1/16 印张15 字数351 000

印数1-5000 定价:30.00元

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题,
请向本社出版科联系调换

参加编写人员(按姓氏笔画排列):

万欢英	上海第二医科大学附属瑞金医院	教授
邓伟吾	上海第二医科大学附属瑞金医院	教授
石昭泉	上海第二军医大学附属长征医院	主治医师
叶曜芩	上海第二军医大学附属长征医院	教授
许以平	上海第二医科大学附属仁济医院	教授
李 敏	上海第二医科大学附属瑞金医院	副教授
李云珠	上海第二医科大学附属瑞金医院	教授
时国朝	上海第二医科大学附属瑞金医院	主治医师
沈 霞	上海第二医科大学附属新华医院	教授
张洪熹	上海第一纺织医院	主任医师
杭晶卿	上海第一纺织医院	副主任医师
郑丽叶	上海第二医科大学附属瑞金医院	教授
胡洪亮	上海第二医科大学临床检验系	讲师
胡家安	上海第二医科大学附属瑞金医院	副教授
俞善昌	上海第二医科大学附属瑞金医院	教授
姚苏杭	上海第二医科大学附属仁济医院	主治医师
倪培华	上海第二医科大学临床检验系	讲师
郭雪君	上海第二医科大学附属瑞金医院	副教授
黄绍光	上海第二医科大学附属瑞金医院	教授
董竞成	上海医科大学附属华山医院	教授
程齐俭	上海第二医科大学附属瑞金医院	硕士

前 言

肺部变应性疾病是全球重视的课题,尤以支气管哮喘发病的逐年增高,更引起公众的关注。世界上有 1.5 亿人被诊断为哮喘病,过去 10 年中儿童哮喘已增加了 3 倍以上。世界卫生组织(WHO)和全球哮喘病项目(GINA)宣布每年举办世界哮喘日,目的在于使人们意识到哮喘是一个全球性的健康问题,宣传已经取得的科技进步,并有效地实施哮喘防治管理。

本书包括变应性疾病的诊断治疗原则、支气管哮喘的临床防治和其他肺部变应性疾病三方面。在临床防治部分着重介绍哮喘防治全球策略(Global Strategy for Asthma Management and Prevention)和我国哮喘诊治指南,强调长期计划治疗、管理和教育的重要性,并对实验室技术和临床应用作综合介绍。希望能为各级医务人员及实验室工作人员在日常工作中提供有实用价值的参考。

由于时间紧迫以及水平所限,错误和不足难免,望同道们指正。

上海第二医科大学附属瑞金医院

邓伟吾 郭雪君

2000 年 2 月

目 录

第一章 免疫系统	1
第一节 免疫器官	1
第二节 免疫细胞	3
第二章 变应原	8
第三章 变应性疾病的诊断和防治原则	13
第一节 变应性疾病诊断的共性问题	13
第二节 变应性疾病病史的特点及重要性	14
第三节 变应性疾病的常用检查方法	14
第四节 呼吸功能检查及其在肺部变应性疾病中的价值	24
第五节 变应性疾病的防治原则	27
第四章 肺部变应性疾病(哮喘)的危险因子及预防对策	33
第一节 危险因子	33
第二节 预防	37
第五章 哮喘的定义、流行病学及发病机制概述	40
第一节 哮喘的定义	40
第二节 哮喘的流行病学	41
第三节 哮喘的发病机制	45
第六章 哮喘的分子遗传学	50
第一节 哮喘的表型	51
第二节 哮喘病中遗传作用的证据	51
第三节 复杂性状疾病基因定位的策略和方法	52
第四节 HLA 与变应性疾病	55
第五节 T 细胞受体遗传学与哮喘	58
第六节 β_2 受体多态性与哮喘	61
第七节 5q、11q 和 12q 上的哮喘候选基因	65
第八节 其他哮喘候选基因	69
第七章 哮喘的气道炎症反应	74
第八章 哮喘发病中的神经机制	83
第九章 哮喘的诊断	87
第十章 哮喘的治疗药理学	92
第一节 糖皮质激素	92
第二节 茶碱类药物	100
第三节 β 受体激动剂	104

第四节 抗胆碱药物	112
第五节 抗过敏药物	114
第六节 炎性介质拮抗剂	115
第十一章 成人哮喘的处理	121
第一节 概述	121
第二节 非急性发作期哮喘的处理	122
第三节 激素抵抗型哮喘和激素依赖型哮喘的处理	125
第四节 支气管哮喘急性发作期的治疗	129
第五节 危重型哮喘的处理	134
第十二章 儿童哮喘	144
第一节 儿童气道的解剖与生理	144
第二节 儿童哮喘进展	146
第三节 儿童哮喘的发病机制	151
第四节 儿童哮喘的病因	153
第五节 儿童哮喘的临床表现	156
第六节 儿童哮喘的诊断	157
第七节 儿童哮喘的防治	160
第十三章 职业性哮喘	165
第一节 职业性哮喘的定义	165
第二节 职业性哮喘的流行病学	165
第三节 职业性哮喘的病因	166
第四节 职业性哮喘的发生机制	168
第五节 职业性哮喘的临床表现	169
第六节 职业性哮喘的诊断	169
第七节 职业性哮喘的治疗和预后	172
第十四章 哮喘中的特殊问题	174
第一节 药物诱导的哮喘	174
第二节 妊娠及分娩中的哮喘	176
第三节 月经性哮喘	178
第四节 哮喘患者的手术问题	179
第五节 运动性哮喘	181
第六节 慢性咳嗽	182
第七节 变应性鼻炎	186
第十五章 哮喘患者的自我防治和教育	189
第十六章 哮喘的免疫治疗	194
第一节 特异性免疫治疗	194
第二节 非特异性免疫治疗	199
第十七章 哮喘的中医和中西医结合治疗	201
第一节 哮喘的中医治疗	201

第二节 哮喘的中西医结合治疗·····	207
第十八章 嗜酸粒细胞增多综合征(hypereosinophilic syndrome) ·····	211
第一节 单纯性肺嗜酸粒细胞浸润症·····	211
第二节 迁延性肺嗜酸粒细胞浸润症·····	212
第三节 热带性肺嗜酸粒细胞浸润症·····	213
第四节 变应性肉芽肿性血管炎·····	215
第五节 嗜酸粒细胞增多综合征·····	215
第六节 肺嗜酸粒细胞肉芽肿·····	215
第十九章 变应性支气管肺曲菌病·····	217
第二十章 过敏性肺炎·····	223

免 疫 系 统

免疫学是一门古老而又新兴的学科,已成为当今生物科学中最富生命力的领域。随着现代免疫学的发展,已证明在高等动物和人体内存在一组复杂的免疫系统(immune system)。免疫系统是由免疫器官、免疫细胞和免疫分子组成,其组织结构归纳如表 1-1。

表 1-1 免疫系统的组织结构

免疫器官		免疫细胞	免疫分子	
中枢	周围		膜型	分泌型
法氏囊 (禽类)	脾	造血干细胞系	TCR	Ig
胸腺	淋巴结	淋巴细胞系	BCR	补体
骨髓	粘膜免疫系统	单核吞噬细胞系	CD 分子	细胞因子
	皮肤免疫系统	其他免疫细胞	MHC 分子及其他受体	

免疫系统主宰机体的免疫功能。免疫功能可概括为免疫防御、自身稳定和免疫监视,如表 1-2 所示。

表 1-2 免疫系统的功能

免疫功能	免疫刺激物的性质	举例	失调	
			过高	不足
免疫防御	外源性	病原体	变态反应	免疫缺陷病
自身稳定	内源性或外源性	清除衰败物质	自身免疫病	—
免疫监视	内源性或外源性	排斥突变细胞	—	肿瘤

第一节 免 疫 器 官

免疫器官(immune organ)是指实现免疫功能的器官和组织。根据发生的时间、顺序和功能的差异,可分为中枢免疫器官(central immune organ)和外周免疫器官(peripheral immune organ)两部分。

一、中枢免疫器官

中枢免疫器官又称一级免疫器官,包括骨髓、胸腺、鸟类法氏囊或其同功器官。中枢免疫器官主导免疫活性细胞的产生、增殖和分化成熟,对外周淋巴器官发育和全身免疫功能起调节作用。

(一) 胸腺(thymus) 胸腺的细胞分为淋巴样细胞和非淋巴样细胞两类。淋巴样细胞包括原始T细胞向成熟T细胞分化过程中各种不同阶段的细胞,统称为胸腺细胞;胸腺细胞是胸腺内的主体细胞,其分布从皮质到髓质逐渐减少。非淋巴样细胞包括上皮细胞、巨噬细胞、树突细胞、抚育细胞、成纤维细胞和网状细胞等。这些细胞一方面构成胸腺组织的支架,另一方面构成胸腺细胞营养和分化的微环境,统称为基质细胞。实验证明,胸腺具有分泌胸腺激素、训化T细胞成熟、促进肥大细胞发育及维持免疫自身稳定性等功能。新生儿期动物摘除胸腺可引起严重的T细胞免疫缺陷病,可见胸腺在免疫系统中的重要性。

(二) 骨髓(bone marrow) 骨髓产生各类淋巴细胞的前体细胞、巨噬细胞及各类血细胞,其中多能干细胞具有强大的分化能力,分化为髓样干细胞后发育成红细胞系、粒细胞系、单核巨噬细胞系等;分化为淋巴样干细胞后发育成T、B、K、NK细胞等。

(三) 法氏囊(bursa of Fabricius) 法氏囊又称腔上囊,是鸟类特有的中枢免疫器官,由骨髓来的前B细胞在囊内受激素和微环境的训化,成为具有体液免疫功能的B细胞,经血流入外周免疫器官定居,少数B细胞参与淋巴细胞再循环。人和哺乳动物无腔上囊,其相应结构称腔上囊同功器官,现证明是骨髓。

二、外周免疫器官

外周免疫器官包括淋巴结、脾和粘膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)等,是免疫细胞聚集和免疫应答发生的场所。

(一) 淋巴结(lymphoglandula) 人体有500~600个淋巴结,淋巴结中富有各种类型的免疫细胞,它的主要功能是滤过和净化血液,也是免疫细胞增生、再循环和免疫应答进行的场所。B细胞受刺激活化后,高速分化增殖,生成大量的浆细胞(plasma cell);T细胞也可在淋巴结内分化增殖为致敏淋巴细胞。不管哪类免疫应答,都会引起局部淋巴结再生肿大。

(二) 脾(spleen) 脾脏是体内最大的免疫器官,结构类似于淋巴结。表面为结缔组织被膜,内部髓质分为白髓和红髓。白髓是淋巴细胞(多为T细胞)聚集的地方,偶有浆细胞和巨噬细胞。红髓由脾索和脾窦组成,脾索以B细胞为主,并含有大量巨噬细胞和浆细胞。脾中40%~50%为T细胞, T_H/T_S 约为1:4.5,B细胞占40%~50%。脾脏的主要功能是净化血液、贮存血液、增殖和贮备淋巴细胞及产生抗体等。

(三) 粘膜相关淋巴组织 在各种腔道粘膜下有大量的腊八粥样淋巴组织聚集,称为MALT,其中最重要的是胃肠道粘膜相关淋巴组织(gut associated lymphoid tissue, GALT)和呼吸道粘膜相关淋巴组织(bronchus-associated lymphoid tissue, BALT)。粘膜靠一种特殊的机制吸引循环中的淋巴细胞,MALT中的淋巴细胞也可再输入到淋巴细胞再循环池,某一局部的免疫应答效果可以普及到全身粘膜。

第二节 免疫细胞

免疫细胞(immunocytes)指所有参与免疫应答或与免疫应答有关的细胞,可分为三大类:①指在免疫应答过程中起核心作用的免疫活性细胞,即淋巴细胞(包括T细胞、B细胞)②在免疫应答过程中起辅佐作用的单核细胞、巨噬细胞和树突细胞。③单纯参与免疫效应的其他细胞,如粒细胞、红细胞、肥大细胞和血小板等。

一、造血干细胞

造血干细胞(hemopoietic stem cell, HSC)又称多能干细胞,是存在于造血组织中的一群原始造血细胞,其特点是能自身复制和分化,通常处于静止期。当机体需要时,分裂增殖,一部分分化为定向干细胞(committed stem cell),其细胞膜上不同受体,受到一定激素刺激后,进一步分化成各系统的血细胞系。由造血干细胞分化出来的淋巴细胞受胸腺作用,发育为T细胞,参与细胞免疫;受骨髓和法氏囊作用发育为B细胞,参与体液免疫。

二、T淋巴细胞

T细胞是在胸腺中成熟的淋巴细胞,故称胸腺依赖性淋巴细胞,简称T细胞,是血液和再循环池中的主要淋巴细胞。

(一) T细胞的表面标志

1. T细胞抗原识别受体(T cell receptor, TCR)

(1) TCR $\alpha\beta$:是T细胞识别外来抗原并与之结合的特异受体。大多数成熟T细胞的TCR分子是由 α 和 β 两条异二聚体组成的TCR $\alpha\beta$ 分子。编码人TCR的 α 链和 β 链的基因分别位于第14号和第7号染色体。TCR的特异性是由 α 链和 β 链的V-J及V-D-J基因片段决定的,故两条链基因重排后可形成千万种不同特异性的TCR分子,可识别环境中多种多样的抗原。

(2) TCR $\gamma\delta$:另一种TCR是由 γ 和 δ 链组成的TCR $\gamma\delta$ 分子。这种TCR $\gamma\delta$ T细胞多见于胸腺内早期T细胞(CD4、CD8、TCR $\gamma\delta$),而在人周围血成熟T细胞(CD3、TCR $\gamma\delta$)中所占比例甚少,为1%~10%,其生理功能尚不清楚。

2. 簇分化抗原(cluster of differentiation, CD) 泛指处于不同分化阶段与活化状态各类不同谱系细胞上的抗原分子。T细胞主要的CD抗原有以下几类。

(1) CD2:此分子亦称为淋巴细胞功能相关抗原-2(lymphocyte function associated antigen, LFA-2)或羊红细胞受体。相对分子质量约为 5.5×10^4 的糖蛋白,属Ig基因超家族,可存在于T细胞、胸腺细胞及NK细胞表面。CD2分子是细胞间粘附分子,其配体分子称LFA-3(CD58),可广泛存在于造血细胞和非造血细胞。CD2分子与LFA-3分子结合可增强细胞与细胞间的粘附作用。人成熟T细胞可通过CD2与羊红细胞上LFA-3结合形成花环,称为E花环,可用于分离和鉴定人T细胞。CD2也是信号传导分子,可使T细胞活化,它不依赖于TCR途径,是T细胞活化的第二条途径。

(2) CD3:此分子表达于所有成熟T细胞表面,是T细胞共同的表面标志,它是由六条肽链非共价结合组成的复合物,有CD3 $\gamma\delta\epsilon\zeta$ (zeta) ζ 和CD3 $\gamma\delta\epsilon\zeta\eta$ (eta)两种组成形式。CD3分

子与 TCR 分子紧密连接,但 CD3 分子的肽链伸入胞浆的部分比 TCR 长的多,它具有稳定 TCR 结构和传递活化信息的作用。

(3) CD4 和 CD8 分子:这两种分子可同时表达于胸腺内早期胸腺细胞,称为双阳性淋巴细胞(CD4、CD8DP)。而在成熟 T 细胞,这两个分子是相互排斥的,只能表达一种分子,故可将成熟 T 细胞分为两类,即 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞。这两种分子与抗原识别无关,但可与带有主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子的细胞结合,它们是细胞与细胞间相互作用的粘附分子。CD4 分子是 MHC - II 类分子的受体,它可与 MHC - II 类分子的非多态区结合。CD8 分子可与 MHC - I 类分子的非多态区结合。因此,这两种分子可增强 TCR 与抗原呈递细胞的亲性和,并有助于激活信号的传递。

(4) 其他 CD 分子:CD28 分子可表达于全部 CD4⁺ T 细胞及 50% CD8⁺ T 细胞。该分子可传递协同刺激分子,与细胞活化有关。CD7 也是 T 细胞的共同标志,且较早出现在细胞表面,在 NK 细胞和少数其他淋巴样细胞前体上也发现有 CD7。T 细胞还表达 CD44、CD45 等。

3. 其他表面标志

(1) 组织相容性抗原:T 细胞主要表达 MHC - I 类抗原,个别活化的 T 细胞可表达 MHC - II 类抗原。

(2) 丝裂原受体:丝裂原可通过相应受体刺激静止期淋巴细胞转化为淋巴母细胞,发生有丝分裂而增殖。常见的丝裂原有植物血凝素(phytohemagglutinin, PHA)和伴刀豆球蛋白 A(concanavalin A, ConA)等。因此可以利用 PHA 和 ConA 等活化 T 细胞,也可借此进行淋巴细胞增殖试验,判断细胞免疫的功能状态。

(3) 病毒受体:淋巴细胞表面还存在病毒受体,例如麻疹病毒受体和 HIV 受体(CD4 分子胞膜外第一结构区是 HIV 包膜 gp120 的受体)。另外,T 细胞表面尚有多种白细胞介素受体、整合素(integrin)受体、转铁蛋白(transferrin)受体、补体受体(CR1, CD35),以及多种粘附分子。这些均与 T 细胞活化有一定的相关性。

(二) T 细胞亚群及其功能

1. T 亚群的分类 见图 1-1。

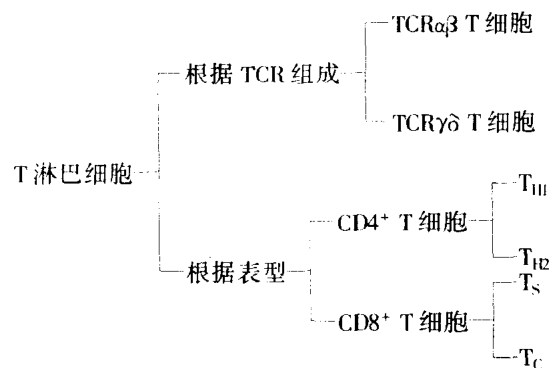


图 1-1 T 细胞亚群分类

2. T 细胞亚群的功能

(1) TCRαβ T 细胞与 TCRγδ T 细胞:两类 T 细胞表型分子均呈 CD2⁺、CD3⁺ 阳性,但 TCRγδ T 细胞 CD4⁻、CD8⁻ 为双阴性细胞或 CD8⁺,而 TCRαβ T 细胞其表型为 CD4⁺、CD8⁺ 单阳性细胞,在末梢血中 TCRαβ T 细胞可占 95%,而 TCRγδ T 细胞只占 1% ~ 10%。

(2) $CD4^+$ T 细胞与 $CD8^+$ T 细胞: TCR $\alpha\beta$ $CD4^+$ T 细胞的分子表型为 $CD2^+$ 、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD8^-$ 。其 TCR 识别抗原肽是 MHC-II 类分子限制性。 $CD4^+$ T 细胞也是不均一的细胞群,按其功能可包括两种 T 细胞,即 T_H 和 T_H2 细胞。近年来一些学者在变应性疾病患者及健康人末梢血中建立了人 T_H 及 T_H2 克隆,前者主要介导细胞免疫和炎症反应;后者主要参与 B 细胞增殖、抗体产生和过敏反应。这两类细胞是相互制约的,它们的失调与感染性疾病、变应性疾病以及自身免疫性疾病有关。

$CD8^+$ T 细胞也是不均一的细胞群,按其功能可包括杀伤性 T 细胞(T_C)和抑制性 T 细胞(T_S)。 T_C 是能特异性溶解靶细胞的一个细胞亚群,表达 $CD8$ 而不表达 $CD4$ 。 T_C 能够杀伤所有表达 MHC-I 类分子并向其呈递抗原的靶细胞。在抗病毒感染、抗肿瘤免疫以及移植排斥反应中起重要作用。 T_S 细胞是一类与 T_H 细胞和 T_C 细胞性质不同的淋巴细胞。人 T_S 细胞的表型与 T_C 相同,它的功能是抑制免疫应答的活化期。 T_S 细胞的抑制作用是通过它所分泌的抑制因子(TSF)介导的,其作用的靶细胞是抗原特异的 T_H 和 B 细胞。

三、B 细胞

B 细胞是在鸟类法氏囊或其同功器官(骨髓)内发育成熟的细胞,B 细胞受抗原刺激后可分化为产生抗体的浆细胞。

(一) B 细胞的表面标志

1. B 细胞抗原识别受体(BCR) BCR 是由特异识别抗原的分子和信号传导分子组成的复合分子。BCR 识别的分子是 B 细胞表面免疫球蛋白(surface immunoglobulin, sIg),它是由两条相同的重链和两条相同的轻链构成的 4 肽链分子。sIg 均为单体结构,在正常人外周血中多数 B 细胞可同时表达 sIgM 和 sIgD,少数 B 细胞表达 sIgG、sIgA 或 sIgE。近年来的研究表明 BCR 的信号传导分子是二硫键连接的 $Ig-\alpha$ (CD79a)和 $Ig-\beta$ (CD79b)异二聚体分子,与 TCR 中 $CD3$ 分子的作用相似。BCR 能识别可溶性蛋白质抗原分子,它识别的表位是构象决定簇,而 TCR 识别的是抗原表位降解的线性肽段。

2. MHC 与 CD 抗原 成熟的 B 细胞表面表达 MHC-II 类分子,这可使 B 细胞作为抗原呈递细胞,与其免疫活性相关。

B 细胞在分化成熟过程中可表达不同的 CD 分子,其中某些可作为 B 细胞的标志,某些还与细胞的活化、增殖、分化或耐受形成密切相关,见表 1-3。

表 1-3 参与 B 细胞信号传导的主要 CD 分子

CD	相对分子质量($\times 10^3$)	化学性质	表达细胞	功能
CD19	95	糖蛋白	前 B 细胞,成熟 B 细胞	B 细胞活化调节,发育调节
CD20	35	糖蛋白	前 B 细胞	活化、增殖、分化成熟 B 细胞
CD21	145	糖蛋白	成熟 B 细胞	B 细胞活化调节,发育调节
CD22	135	糖蛋白	成熟 B 细胞	B 细胞活化调节
CD40			活化 B 细胞	B 细胞增殖、分化调节(CD40、CD40L 参与 B 细胞激活第二信号传导)
CD45	180~220	糖蛋白	成熟 B 细胞	细胞活化调节

3. 其他标志及作用

(1) F_c 受体: B 细胞表面有 IgG 的 F_c 受体(CD32),有 B 细胞活性。 F_c 受体还可与抗体

包被的红细胞相结合形成 EA 玫瑰花环,是鉴别 B 细胞的一种方法。近年发现在活化 B 细胞表面可具有 IgE Fc 受体(FcεR II)即 CD23 分子,它是一种 B 细胞生长因子受体,可能对 B 细胞分化增殖有重要作用。

(2) 补体受体(complement receptor, CR):B 细胞膜表面具有 CR1 和 CR2。

CR1(CD35)可与补体 C3b 和 C4b 结合,从而促进 B 细胞的活化。CR2(CD21)的配体是 C3d, C3d 与 B 细胞表面 CR2 结合,亦可调节 B 细胞的生长和分化。

(3) 丝裂原受体:B 细胞的丝裂原主要是脂多糖和美洲商陆,受丝裂原活化后分化增殖为淋巴母细胞,称为 B 细胞有丝分裂原反应,也称淋巴细胞转化试验,可用于 B 细胞的功能检测。

(4) 细胞因子受体:活化 B 细胞可表达多种细胞因子受体,如 IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7 及 IFN-γ 等受体,与相应因子结合可促进 B 细胞的增殖和分化。

(二) B 细胞亚群 根据 B 细胞表型的不同,目前可将 B 细胞分为两个亚类。一类表型为 $I_y-1^+(CD5^+)$,称为 B1 细胞;另一亚类 B 细胞表型为 $I_y-1^-(CD5^-)$,称为 B2 细胞。B1 细胞群与 B2 细胞群无论在起源、表型和生物学特性等方面均有所不同。近年根据表型的不同可将 B1 细胞群进一步分为 B1a 和 B1b。通常 $CD5^-$ B 细胞受外来抗原刺激,经活化、克隆扩增,发生体细胞突变,产生高亲和性特异性抗体。而 $CD5^+$ B 细胞主要对一些自己的抗原产生应答,其应答特征是不依赖于 T 细胞,产生的抗体也无亲和性。

(三) NK 细胞(natural killer cell, Nk cell) NK 细胞来源于骨髓,主要存在于血液和淋巴样组织。由于胞质中含有颗粒故称大颗粒淋巴细胞(large granular lymphocyte, LGL)。从细胞表型看, NK 细胞既不是 T 细胞也不是 B 细胞, NK 细胞无 Ig 或 TCR 基因重排,可表达 CD2 分子和低亲和性的 IgGFc 受体(CD16),如使 CD2 或 CD16 交联可促使 NK 细胞增殖和分泌细胞因子。NK 细胞具有细胞毒作用,其活性受表面受体介导,一类抑制 NK 细胞活性,称杀伤细胞抑制性受体(killer-cell inhibitory receptor, KIR);另一类可介导 NK 细胞的杀伤活性,称杀伤细胞激活性受体(killer-cell activating receptor, KAR)。

(四) 其他主要免疫细胞

1. 单核吞噬细胞系统(mononuclear phagocyte system, MPS) MPS 包括血液中的单核细胞和组织中的巨噬细胞。MPS 细胞表面具有多种抗原分子和多达 80 种以上的受体分子。

(1) MHC-II 类分子:所有的 MPS 细胞都可表达 MHC-II 类分子,但在吞噬活跃时表达旺盛。

(2) FcR 和 CR:这两种受体通过与 IgG 及补体 C3b、C4b 等的结合,增强 MPS 细胞的吞噬功能。

(3) 趋化因子受体:可感受趋化因子的作用而促进 MPS 细胞向炎症区移动。此外, MPS 细胞还表达各种细胞因子、激素、神经肽、多糖、糖蛋白、脂蛋白、脂多糖的受体,从而可感应多种调控其功能的刺激信号。

2. 树突细胞(dendritic cell, DC) DC 是一类形状不规则的非 MPS 细胞,特点是细胞表面有许多树枝状突起,使整个细胞的形态像个蜘蛛。一般认为 DC 无吞噬功能,但由于其表面表达较高密度的 MHC-II 分子,且具有树突状突起,表面积较巨噬细胞更大,有利于呈递抗原,故 DC 在抗原呈递中发挥重要的作用。在不同的组织中 DC 有不同的名称,并表现出某些特有的生物学特征,见表 1-4。

表 1-4 各类 DC 的主要生物学特征

类别	体内分布	MHC-Ⅱ	FeR	C3R	Birbeck 颗粒
滤泡树突细胞	淋巴滤泡	+/?	+	+	-
淋巴样树突细胞	淋巴组织	++++	-	-/+	-
并指细胞	淋巴组织	++++	-	-	-
朗格汉斯细胞	表皮及某些上皮	++++	+	+	+

另外,还有许多细胞(如一些上皮细胞和内皮细胞)通常不表达 MHC-Ⅱ类分子,但在一定条件下受某些细胞因子诱导也可临时性表达。血液中除淋巴细胞和单核细胞外,中性粒细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞及组织中的肥大细胞也不同程度地参与免疫应答,但其作用只是作为效应细胞。

(胡洪亮 倪培华 沈霞)

参 考 文 献

1. 龙振洲. 医学免疫学. 北京: 人民卫生出版社, 1996
2. 陶义训. 免疫学和免疫学检验. 北京: 人民卫生出版社, 1997
3. 金伯泉, 赵修竹, 王成济, 等. 细胞和分子免疫学. 西安: 世界图书出版公司, 1995
4. 武建国. 实用临床免疫学检验. 南京: 江苏科学技术出版社, 1989
5. 杨廷彬. 临床免疫学及检验. 吉林: 吉林科学技术出版社, 1992
6. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology (fifth edition). Mosby International Ltd, 1998

第二章

变 应 原

一、变应原的生物学

变应原又称致敏原、过敏原、反应原、变态反应原、变应性抗原,是能激发变态反应的抗原性物质。通常指在特应性个体中能与 IgE 结合引起变态反应的物质,如花粉、屋尘、螨等。变应原可以为蛋白质,也可以为非蛋白质。此外,用于检验患者是否对某物质敏感所用的食物、花粉、屋尘等纯化蛋白质也称为变应原。特应性的个体可以对一种或许多种的变应原成分产生 IgE 抗体。因此,每个患者对某个特定的变应原有一定的独特抗体。

(一) 变应原的命名原则 由于分子生物学技术的飞速发展,国际免疫学会变应原命名委员会颁布了一种命名纯化变应原的方案,该方案规定:①该命名法只包括其 IgE 反应发生率 5% 以上的变应原。②变应原来源标记如下,最先是族(genus)的前三位字母,然后留一空格,再后是种(species)的第一个字母,再留一空格,最后跟一个阿拉伯数字(阿拉伯数字是根据变应原被证实的次序而定)。例如: Amb a 1 (Ambrosia artemisiaefolia)、Der p 1 (Dermatophagoides pteronyssinus)。③最重要的修改是废除在印刷中使用斜体字和罗马数字,改用正体字和阿拉伯数字。④主要变应原是指变应原能结合 50% 以上对该变应原过敏患者血清的 IgE,只能结合 50% 以下者为次要变应原。⑤绝大多数变应原具有异源性。

(二) 变应原性的影响因素 虽然大多数主要变应原的相对分子质量在 $1 \times 10^4 \sim 7 \times 10^4$ 之间,但没有特定的理化结构决定该物质是否为变应原。作为变应原,必须吸收或注入宿主的免疫系统,在体液中易于溶解,性质较稳定及具有抗原的异物性。

宿主也是决定变应原性的重要因素,变应原经宿主的抗原呈递细胞(antigen presenting cells, APC)如巨噬细胞的加工处理,成为小分子肽段,然后与 HLA-Ⅱ 形成为“变应原肽-HLA-Ⅱ”复合物。该复合物通过胞质进入 APC 的胞膜,其游离端与特定 CD4⁺ 的 T 细胞的受体(TCR)结合,导致高水平的 IL-4、IL-5 的释放及 IgE 的合成。据报道患者对一些花粉的过敏与 HLA DR3/DN3 和 B8 位点密切相关。

二、常见的致敏花粉

花粉主要分为虫媒、风媒两种。依靠昆虫传播授粉的称为虫媒花。虫媒花的花粉较粘

稠,很少经风传播,一般说来并不产生花粉致敏原,除非患者密切接触。经风带花粉而授粉的花称为风媒花,这些花粉由于产量大,体积小,极易吸进呼吸道,是重要的花粉变应原。草和树木在春天授粉,在夏秋季开花,从而导致绝大多数的季节性变态反应。

(一) 花粉的基本特征 花粉粒类型可分为球形、扁球形、椭圆形。在进行花粉鉴定时,经常遇见花粉粒轮廓有两个基本的位置,即极面和赤道面。

1. 极面 在极面的位置上可见的花粉粒轮廓:①圆形。②三、四、五、六和多角形。③钝裂片状,裂片数量可为三、四个或更多。

2. 赤道面 在赤道面的位置上可见的花粉粒轮廓:圆形或带各种程度伸长的椭圆形。

(二) 花粉的结构

1. 花粉粒按有无萌发孔(花粉管口)的两个类型 ①无萌发孔:即在花粉粒上不具萌发孔。②具萌发孔:大多数花粉属于这种类型。萌发孔是花粉外壁上的开孔或是外壁上较薄的区域,通常是花粉萌发时花粉管伸出的地方。

2. 萌发孔分两种类型 ①沟状:是长萌发孔。②孔状:是短萌发孔。

3. 萌发孔的位置类型 萌发孔的位置有三种不同的类型。①极面分布的:萌发孔在远极面或近极面。②赤道面分布的:如果是沟,其长轴往往与赤道垂直。③球面分布的:萌发孔散布于整个花粉粒上。

4. 外壁结构 花粉表面大多具有各种雕纹,一般可分为以下几种。①颗粒状。②瘤状。③条纹状。④棒状。⑤刺状。⑥脑纹状。⑦穴状。⑧网状。⑨负网状。

(三) 致敏花粉的种类

1. 树木类花粉(tree pollen) 如榆树、朴树、杨树、柳树、白蜡树、雪柳、女贞、小叶女贞、暴马丁香、枫杨、胡桃、桦木、榛、桤木、栎树、板栗、槭树、构树、桑树、臭椿树、黄杨、棕榈、榉木、槐树、洋槐、紫穗槐、苦豆子、台湾相思、桉树、白千层、法国梧桐、接骨木、漆树、怪柳、樟树、珍珠梅、太平花、雪松、云杉、杉木、柳杉、柏、银杏、甜菁、冬青等。

2. 牧草类花粉(grass pollen) 如甜叶草、百慕大草、鸡足草、酥油草、毒麦、梯牧草、芦苇、牧场草、红叶草、约翰逊草、雀麦草、黑麦、绒毛草、燕麦、小麦、狐尾草、巴黑草、野麦草、葛草、大麦、玉米、海滨盐草等。

3. 杂草类花粉(weed pollen) 如矮豚草、西部豚草、三裂叶豚草、假豚草、艾蒿、蒿、雏菊、蒲公英、车前草、藜草、荆、菊科植物、苍耳、苋、苔草、驴蹄草、常春花、酸模、芸苔、向日葵、母菊、羽扇石、石松、普通豚草、三裂叶豚草、西部豚草、甜菜等。

三、常见的致敏真菌

真菌是微生物中一个数量极其庞大的类群。据有关资料统计,世界上大约有十万种之多,引起过敏的主要是一些最为多见的真菌。它们既可进行无性繁殖,不少种类又可进行有性繁殖。每次繁殖的结果,都产生大量的孢子,这些孢子随风飘浮在空气中,最小的仅 $1\sim 2\mu\text{m}$,最大的也不过百余微米,比花粉粒还要小,极易吸进呼吸道,所以是重要的吸入性变应原。

(一) 真菌的基本特征 尽管真菌的数量庞大,形态上又有极明显的差异,但它们都具有共同的特性,即真菌都不含叶绿素,不能自制养料,是寄生或腐生的有机体;除少数种类是单细胞生物外,绝大多数真菌是多细胞的有机体,都具有明显的细胞壁、细胞核,贮存的营养物质多为糖和蛋白质;绝大多数真菌的有机体是由微细的管状菌丝组成。菌丝可分为有隔