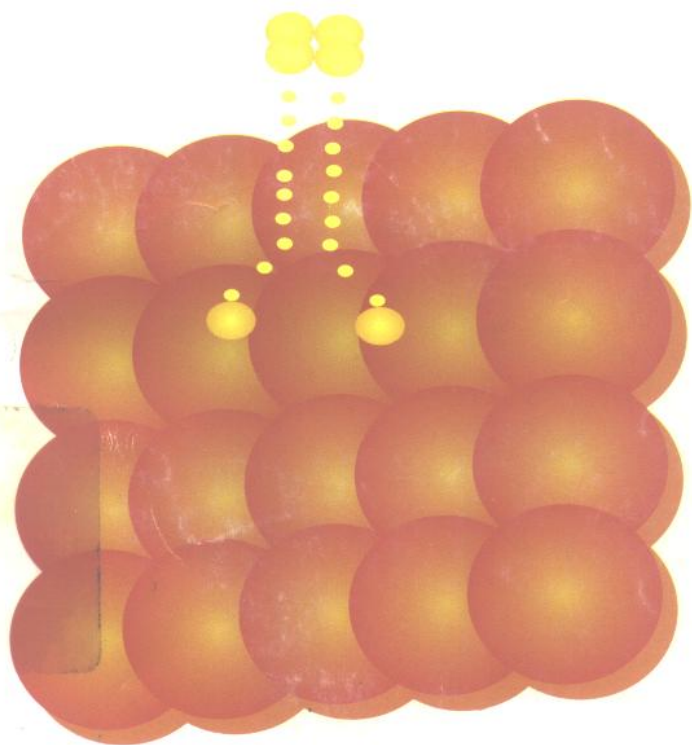


肝病免疫学

仲人前 孔宪涛 主 编



上海科学技术文献出版社

R575
ZRQ
C.2

103421

肝病免疫学

仲人前 孔宪涛 主编



8910768

上海科学技术文献出版社

责任编辑：陶梁钢

封面设计：徐利

肝病免疫学

仲人前 孔宪涛 主编

*

上海科学技术文献出版社出版发行

(上海市武康路2号 邮政编码200031)

全国新华书店经销

商务印书馆上海印刷厂印刷

*

开本 787×1092 1/32 印张 5.75 字数 139 000

1997年5月第1版 1997年5月第1次印刷

印数：1-1 000

ISBN 7-5439-1037-3/R·290

定价：9.80元

《科技新书目》423-654

主 编

仲人前 孔宪涛

编者(按姓氏笔画排列)

孔宪涛 王华梁 王红蓓 连兆瑞
李 莉 仲人前 高春芳 黄 超

前 言

本书编写的启示来自于美国 Vermont 大学 Edward Krawitt 教授的专著《自身免疫性肝病》。自身免疫性肝病一词虽早在 40 年前已提出,但这是一种病理学概念还是致病机理或是一种独立的系统病,至今无权威性定论。

自身免疫的发生机制仍是免疫学中一个未获解决的重要免疫病理概念。它与免疫耐受、免疫调节、MHC 的遗传等皆有重要联系。因此,搞清自身免疫的发生机制是个复杂的系统工程。

肝炎病毒感染与自身免疫性肝病的发生显然有不可分隔的关系。对 HBV、HCV 等感染的研究不仅有重要理论意义而且有极其重要的现实价值,因为现在全世界有 2 亿人以上的 HBV 携带者,其中我国即达 1.2 亿以上。因此,认识、预防、治疗肝炎已是世界性课题。同时,慢性肝病是目前用以阐明原发性自身免疫病和继发性自身免疫病的最好例子,因为这不仅给我们提供了大量的病例,而且还由此制造了各种动物模型,如鸭乙肝、转基因动物(HBV)。但应该注意,只有当我们能够鉴定并除外所有触发因素,而炎症过程仍然继续存在时,才能考虑免疫调节系统有自发性缺陷,而由于我们不能肯定所有的触发因素均被除外,作为诊断用的各种抗体以及细胞和体液免疫的检查则成为重要依据,这时才能诊断自发性自身免疫病。

我中心研究自身免疫性肝炎和肝纤维化已多年。本书由我中心研究人员结合自己的研究,参考国外文献,共同编写,并由我中心杨洁打印而成。其目的是藉肝病免疫学这一名词,综合这

个领域的研究成果,以引起国内同道的共同研究。不妥之处在所难免,望广大读者指正。

愿本书为大量肝病患者带来福音!

全军临床免疫中心主任 孔宪涛

目 录

第一章 肝脏与免疫	(1)
第一节 肝脏与细胞免疫	(1)
一、胚胎肝造血功能	(1)
二、肝脏的吞噬细胞和抗原提呈	(3)
第二节 肝脏与体液免疫	(5)
一、血清 sIgA 与肠肝循环	(5)
二、肝病中的高丙球蛋白血症	(6)
三、补体、时相蛋白与肝脏免疫	(8)
第三节 肝脏与自身免疫	(9)
第二章 自身免疫机理	(12)
第一节 自身反应性	(12)
第二节 免疫耐受	(13)
一、T 细胞耐受	(13)
二、B 细胞耐受	(15)
第三节 耐受的破坏——自身免疫机理	(15)
一、免疫调节缺陷	(16)
二、分子模拟	(18)
三、T 细胞旁路	(19)
四、隐匿性自身抗原的释放或提呈	(20)
五、细胞因子	(21)
第四节 HLA 在自身免疫中的作用	(22)
第五节 自身免疫性疾病的免疫损伤机理	(25)

第六节 治疗应用	(27)
第三章 病毒感染与免疫病理	(29)
一、T 细胞与病毒感染病程	(31)
二、病毒感染中的 CD_8^+ CTL	(31)
三、病毒感染中的 CD_4^+ T 细胞	(33)
四、人类病毒特异性 T 细胞及相关病理	(34)
第四章 甲肝和戊肝病毒的感染和免疫	(37)
第一节 甲型肝炎	(37)
一、HAV 的性状	(38)
二、人和非人灵长类的 HAV 感染	(40)
三、甲肝的预防	(48)
第二节 戊型肝炎	(49)
一、HEV 的特性	(50)
二、人和非人灵长类的 HEV 感染	(52)
三、戊肝的预防	(59)
第五章 乙肝和丁肝病毒的感染和免疫	(61)
第一节 乙型肝炎	(61)
一、HBV 的生物学特性	(61)
二、对 HBV 抗原的免疫反应	(64)
三、HBV 引起肝细胞损伤的免疫病理学	(67)
四、HBV 的异质性对免疫反应的意义	(70)
第二节 丁型肝炎	(72)
一、HDV 的生物学特性	(72)
二、对 HDV 的免疫反应	(73)
三、HDV 感染的临床免疫病理学及发病机理	(73)
第六章 丙型肝炎病毒的感染和免疫	(75)
一、HCV 的生物学特性	(76)

二、HCV 抗原和抗体	(78)
三、自然感染过程中抗 HCV 抗体和病毒 RNA 转归	(79)
四、ENV2/NS1 基因氨基末端的遗传变异	(80)
五、丙型肝炎对干扰素的反应	(81)
六、自然免疫和疫苗制备	(82)
第七章 自身免疫性慢性活动性肝炎	(84)
第一节 根据自身抗体对 AI-CAH 的分类	(84)
一、抗核抗体	(86)
二、抗平滑肌抗体	(86)
三、抗微粒体抗原的抗体	(86)
四、胞液成分自身抗体	(89)
五、抗线粒体抗体	(89)
第二节 AI-CAH 的免疫基因学	(89)
第三节 嗜肝病毒与 AI-CAH	(90)
第八章 原发性胆汁性肝硬化	(91)
第一节 免疫基因学	(91)
一、MHC I 类分子	(92)
二、MHC II 类分子	(92)
三、MHC III 类分子	(93)
第二节 自身抗体	(94)
一、抗线粒体抗体	(94)
二、抗核抗体	(97)
三、细胞免疫反应	(98)
第九章 原发性硬化性胆管炎	(104)
第一节 免疫基因因素	(104)
第二节 体液免疫异常	(106)

第三节	细胞免疫异常	(107)
第四节	胆管表达 HLA DR 及粘附分子	(108)
第五节	与免疫抑制的关系	(108)
第十章	酒精性肝病的免疫机制	(110)
一、	B 淋巴细胞与体液免疫	(110)
二、	T 淋巴细胞和细胞免疫	(113)
三、	巨噬细胞	(115)
四、	HLA	(119)
五、	细胞间粘附分子	(119)
六、	诊断及治疗要点	(120)
第十一章	细胞因子与肝纤维化	(121)
一、	肝细胞生长因子	(121)
二、	胰岛素样生长因子 II	(122)
三、	肝素结合生长因子 I	(123)
四、	血小板源生长因子	(123)
五、	转化生长因子 α	(124)
六、	白介素 1	(124)
七、	肿瘤坏死因子 α	(125)
八、	γ -干扰素	(126)
九、	转化生长因子 β	(127)
十、	白介素 6	(128)
第十二章	人类肝癌的免疫治疗	(130)
一、	肿瘤相关抗原和肝细胞癌	(130)
二、	肿瘤相关抗原的单克隆抗体与免疫治疗	(133)
第十三章	药物的肝脏毒性	(142)
一、	药物半抗原假说	(142)
二、	替尼酸的肝脏毒性	(145)

三、双胍屈嗪的肝脏毒性	(148)
四、氟烷的肝脏毒性	(149)
第十四章 肝脏细胞的分离和培养	(162)
主要参考文献	(168)

第一章 肝脏与免疫

肝脏是机体的总后勤部。它制造、贮存、中转、维系机体所必需的几乎全部能量原料和成品。在胎儿期,它替代骨髓造血,可生成凝血因子及纤维蛋白,保持凝血与纤溶平衡,维持血流的畅通并能有效地止血。肝脏还能输出营养物质供应全身组织,是糖、脂肪、氨基酸代谢的枢纽。它还能合成胆盐,分泌胆汁到十二指肠,帮助消化、吸收脂肪。肝脏是血浆蛋白质制造的主要场所,除免疫球蛋白之外,血浆、淋巴液中大量蛋白皆来源于肝脏。肝脏还担负着机体解毒及平衡功能等等。所有这些都是维持生命的重要功能。在胚胎期,肝脏是主要造血器官,是制造多能干细胞并转化为多种淋巴细胞、单核细胞、粒细胞、红细胞等的主要场所。在成人期,肝脏并不是免疫器官,但它确与机体免疫有着许多直接或间接的关系。患肝脏疾病时,可发生许多局部免疫,并产生大量有活性的淋巴细胞和细胞因子,成为全身免疫的重要组成部分。同时,肝脏的损伤可导致众多的免疫反应异常,直至出现各种自身抗体,成为自身免疫病的重要表现器官。因此,肝脏与免疫调节功能和免疫病理皆有重要联系。

第一节 肝脏与细胞免疫

现代免疫学是以细胞免疫为中心的,因为它担负着免疫识别、免疫耐受、免疫吞噬、免疫杀伤以及免疫因子的产生等多种功能。细胞免疫在肝脏的表现主要有以下几种:

一、胚胎肝造血功能

胚胎形成 18 天后,肝脏开始形成,胎儿期逐步发育成肝和胆系,初生时仍在继续分化完善,到一定时期才与成人相似。胎儿的特异性和非特异性免疫反应大约于妊娠 8~12 周开始成熟。这些免疫细胞的分化可能来自卵黄囊、胎儿肝脏和骨髓的原始干细胞。根据不同的微环境,这些细胞可能有两种分化途径,即造血细胞生成途径和淋巴细胞生成途径。造血细胞的分化可能受到 G-CSF 的诱导,导致多能干细胞向粒系、红系、巨核系增殖分化。粒细胞生成最早可见于第 2 个月的胚胎肝脏,以后逐渐被骨髓代替。骨髓造血活性大约于第 5 个月逐渐增强。淋巴细胞的分化大约在第 4 周起在卵黄囊中开始出现最早的造血中心;第 6 周的肝脏造血功能开始活跃;约到第 8 周左右胎儿肝脏中的一部分从多能干细胞分化出来的淋巴样干细胞通过血液循环进入胎儿胸腺的皮质区并进行分化增殖;到 12~14 周时,脾脏出现 T 淋巴细胞;到 15~20 周,外周血中即可出现较多的 T 淋巴细胞。

B 淋巴细胞的出现似更早些。动物实验发现,最早出现的前 B 细胞是在胚胎期第 12 天的鼠胎肝脏中发现。其特征是细胞体积较大,细胞内含有免疫球蛋白,但缺乏表面 Ig。第 17 天起出现能够分泌 IgM 的成熟 B 淋巴细胞。在人胚胎中,含有 IgM 的前期 B 细胞是在妊娠第 9 周起在胎儿肝脏中发现,至第 13 周时出现能分泌 IgM 的 B 细胞。在胎儿肝脏和外周血中,于第 10~14 周开始出现成熟的 B 淋巴细胞。

由上可知,肝脏是早期形成多能干细胞的场所,亦即免疫系统的形成是由胚胎开始,而后各免疫细胞再至各自的场所,如骨髓、脾脏、淋巴结、腔上囊(禽类)等。实际上,吞噬细胞、NK 细胞、粒细胞等皆由多能干细胞分化而来。因此,肝脏是早期形成免疫细胞的场所。近来在临床上治疗再障、辐射病等时应用输注

胚胎肝,即鉴于胚胎肝有多能干细胞和早期的免疫细胞这个基础。此外,由上可推测这种肝脏造血功能是处在3个月以内的胚胎,15周之后已定位于各自的器官,此时的胚胎肝已无免疫重建功能。

二、肝脏的吞噬细胞和抗原提呈

肝脏内的吞噬细胞属于固有的有三类,即星状细胞(Kupffer cell, 枯否细胞)、内皮细胞和贮脂细胞(Fat storing cell, FSC)。三者或处理抗原或产生细胞因子,皆起到免疫增强或抑制作用。

(一) 星状细胞

星状细胞为Karl Von Kupffer(1876)所描述的一种有吞噬功能的细胞,可能来源于单核细胞系统。近些年来对其研究很多。它是免疫增强细胞(提呈)还是免疫抑制细胞(灭活)意见不完全统一。目前认为,该细胞是个“海关”,大部分来源于门静脉的各种毒素、抗原皆被其降解,不让其进入大循环,以防免疫紊乱,实际上起免疫抑制作用。为什么同样属吞噬系统的星状细胞能降解抗原,机制还不太清楚。但也有实验证实,如在体外用丝裂原刺激淋巴细胞,有3%~10%的星状细胞存在,则表现淋巴细胞转化增强,有15%~30%则表现为抑制。这一现象也能说明年龄与免疫抑制的关系。近来的研究还发现,部分星状细胞表面有Ia抗原表达,这说明Ia⁺细胞能与T细胞发生抗原呈递作用。

对于星状细胞的功能已有大量研究,如其具有吞噬功能、吞饮作用、免疫反应功能(调节)、抗肿瘤作用和参与三大代谢功能等。在病理情况下,如病毒性肝炎,组织学上可见到肝细胞坏死,星状细胞围绕着坏死的肝细胞,甚至从血窦内逸出,吞噬坏死的肝细胞并释放溶酶,进一步形成免疫性炎症。

星状细胞的这些功能,早已被用于诊断的有:胶体金肝扫描(胶体金微球被吞噬)、血循环中内毒素检查和抗大肠杆菌抗体的检测。特别是后者,被认为是真正的肝功能试验,因为,星状细胞吞噬功能下降,不能处理来自肠道的抗原,导致这些抗原进入大循环,引起了机体免疫反应,产生抗大肠杆菌的抗体(正常情况下这些抗原被降解)。同样,检查血液中的大肠杆菌内毒素的量,也能反映肝处理毒素的功能。这些降解或处理能力,当然只有担负大量吞噬功能的星状细胞完成。

(二) 内皮细胞

肝内的内皮细胞与全身一样,在整个肝窦、门脉血管及胆管内皆存在大量内皮细胞。这些细胞也来源于单核系统,具有吞噬、呈递抗原、产生各种细胞因子等多种作用,因此也属于肝脏免疫的一部分。

(三) 贮脂细胞

贮脂细胞又称为脂质细胞(Lipocyte cell),由于最先描述是日本人 Ito,因而又称 Ito 细胞。正常时,FSC 内含有大量的脂肪、维生素 A、视黄醇等。但在损伤后,其功能突然转化为功能很强的调节细胞,其作用是产生多种细胞因子,如转化生长因子 β (TGF- β)、白介素 1(IL-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、上皮生长因子(EGF)、干扰素、血小板衍化生长因子(PDGF)以及一些肝衍生因子(LDF)、纤维母细胞增生因子(FDF)等。FSC 在肝纤维化形成中起到重要作用。

除以上肝脏所固有的免疫细胞外,在正常或肝损伤时,会有大量的免疫活性细胞在肝脏中起作用,这些常称为“过路细胞”。虽是“过路”,但在一些病理情况下,则是“常驻”。经常在病理报告中提到的“单个核细胞浸润”,实质上是免疫反应的表现。用免疫组化检查可发现,这些驻留的细胞是 CD₃、CD₄、CD₈ 为主的免

疫活性细胞,是机体局部免疫的重要表现。分析 CD_8 可进一步分为 $CD_8^+CD_{28}^+$ (细胞毒或杀伤细胞亚群)和 $CD_8^+CD_{28}^-$ (抑制性 T 亚群)两类。前者是肝细胞损伤因素,后者则是免疫抑制因素。如区分开两者,则在临床上对治疗有重要指导作用。

第二节 肝脏与体液免疫

肝脏并不制造免疫球蛋白,只合成众多的与免疫系统相关的蛋白,如补体、时相蛋白(CRP、 α -1AT、HP、TRF)等。这些成分参与机体的免疫反应。在肝脏病理情况下,体液免疫有较大变化,其中最突出的是高免疫球蛋白血症和自身抗体的出现。

一、血清 sIgA 与肠肝循环

一般认为,血清中的 IgA 是单体的,而外分泌的 IgA(肠道、呼吸道、泌尿生殖道等)则是藉分泌片(secretory component, SC)连接成双体,即所谓分泌型 IgA(sIgA)。最近的研究表明,血液中还有另外一种 IgA 的聚合体,称 p-IgA(polymer IgA)。p-IgA 也是藉 SC 片段和一个 J 链连接。肝脏在形成 sIgA 和 p-IgA 方面有重要作用。

(一) p-IgA 的肠肝循环

胆汁中 IgA/IgG 的比值远远高于血中。有人用¹²⁵I-IgA 静脉注射后,3h 血浆放射活性下降 90%,胆汁内则高于血浆 12 倍,且双体 IgA 比单体 IgA 更容易到达胆道。正常情况下,肠道相关淋巴组织每天产生 3g IgA,大部分经局部粘膜上皮的 p-IgA 受体转运至肠道,少量进入血液。入血的 p-IgA 部分结合抗原成为 p-IgA 的复合物,与未结合的 p-IgA 进入肝脏,与肝内细胞膜上的 SC 结合排入胆汁,形成肠-肝-肠循环。据报告,每日有 160~400mg IgA 由胆汁入肠道,占肠 sIgA 的 10%~20%。肝内 SC 的产生,尚无定论,已有研究认为是胆管上皮细胞膜上有

SC 覆盖;也有研究认为 50%肝细胞膜上也有 SC,且这些肝细胞主要集中在汇管区周围。

(二) 正常与肝脏疾患时的血清 sIgA 变化

血清中 sIgA 测定必须依赖抗 SC 来完成,因为 sIgA 与单体 IgA 之间除分泌片和 J 链之外无任何异常结构,因此,用抗 IgA 血清测定 sIgA 是无法完成的。SC 片段的纯化是从初乳提取 sIgA,然后将 IgA 与 SC 解离,再纯化 SC,制备抗 SC 抗体。血清中单体 IgA 占总量的 80%左右,p-IgA 约为 17%~18%,sIgA 则为 1%左右。

正常 sIgA 含量约 4~40 μ g/ml,男、女无差异,新生儿极低,3~10 岁儿童含量介于新生儿与成人之间。中、晚期妊娠和哺乳期妇女,sIgA 可能返流入血,此时 sIgA 量数倍于正常值。

急性甲型肝炎 sIgA 约为 54 $\pm$ 30 μ g/ml,丙肝则为 43 $\pm$ 29 μ g/ml,急性乙肝可达 99 $\pm$ 57 μ g/ml。

慢性肝炎中,慢活肝的 sIgA 平均为 69 $\pm$ 76 μ g/ml,而肝硬化变可达 95 $\pm$ 66 μ g/ml。

原发性胆汁性肝硬化,sIgA 的变化可达 100 μ g/ml 以上,个别可达 200~300 μ g/ml,且与抗线粒体抗体阳性相关。

二、肝病中的高丙球蛋白血症

慢性肝病出现高丙球蛋白血症,已是众所周知,尤其是肝硬化时几乎成了标志物。习惯上的丙球蛋白实际上是血浆蛋白电泳时拖在尾巴区带的一个大区带,其中包括几乎全部的 IgA、IgM 和绝大部分 IgG。三者的变化,在各型肝炎中也不尽相同。

(一) 各型肝炎免疫球蛋白变化

1. 急性肝炎

以 IgM 增殖为主。这属于早期抗体,现对于甲肝、乙肝、丙肝等皆以测定 IgM 型抗病毒抗体作为早期诊断,其含义也在于