

基础细胞免疫学丛书

特异性超敏感性

史敏言著

科学出版社

基础细胞免疫学丛书

特异性超敏感性

史教言 著

科学出版社

1983

内 容 简 介

超敏反应性疾病(变态反应病)是人类免疫病的重要组成部分。作为这一类疾病的免疫病理基础的特异性超敏感性,无论在它的基础理论和临床方面,近年来均有较大进展。本书综述国内外有关的近代文献,就特异性超敏感性和超敏反应的基本概念、形成和发生的基础理论,超敏反应的分类和致病机理,以及各种不同类型的超敏反应性疾病的临床表现和机制,作一比较系统的阐述;并就自身免疫和自身免疫病的病因和发病机理进行探讨。以供广大医务工作者和免疫学工作者参考之用。

基础细胞免疫学丛书

特异性超敏感性

史敏言 著

责任编辑 施兰卿

科学出版社出版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1983年4月第一版 开本:787×1092 1/32

1983年4月第一次印刷 印张:3 1/4

印数:0001—4,080 字数:71,000

统一书号:14031·48

本社书号:3006·14

定价: 0.55 元

前 言

近年来,免疫学颇受国内生物-医学方面学者的重视。近一、二年中,国内有了不少有关免疫生物学方面的著作。其中不少是关于免疫生物学方面的。然而从已出版的书刊来看,大致还是停留在一般全面介绍的水平,缺乏对专题进行深入探讨。而在此期间,免疫生物学领域已不断出现新的内容,亟待很好总结,认真分析,以便现代化的新知识能在基础研究与临床研究方面迅速得到应用。况且,免疫细胞间的相互作用,已经是研究中的中心问题,而活性的介质因子在其中的作用更具有重要性。这就需要从分子生物学方面不断深入。

鉴于上述情况,科学出版社拟就免疫生物学及细胞免疫学的若干重要专题,邀请熟悉研究动态的专家们撰写一套丛书,对有关文献加以分析与综合。凡目前已可肯定的资料,尽量加以明确;对于尚有争论的问题,则分析争论的焦点,并提出作者自己的看法。希望能从错综复杂的现象及尚未肯定结果的材料中,提供比较有条理的知识,使更多的研究及教学人员进一步了解学科较深入的、较新的内容,而对工作有所帮助。

由于承担撰写的同志们工作比较繁忙,要完成这个艰巨任务,困难是不少的。因此这套丛书将由科学出版社分册陆续出版,以便能及时与读者见面。希望国内同道重视这项工作,不断提出批评和建议,让我们一同在四化道路上共同前进。

谢少文

1980年12月

目 录

一、引言	1
二、超敏感性与超敏反应性疾病概述	2
三、致敏过程及其细胞基础	5
四、特异性超敏反应的类型和机理	9
(一) 第 I 型反应	11
变应原	11
过敏性抗体	11
反应的发生和机理	12
组织损伤和临床表现	17
特应症或特应症性超敏反应	17
常见的第 I 型超敏反应	19
1. 由花粉、粉尘、屋内尘埃、霉菌孢子、动物皮毛和食物引起的超敏反应	19
2. 药物变态反应	19
3. 血清过敏症	21
(二) 第 II 型反应	21
1. 输血反应	22
2. 初生儿溶血病	27
3. 药物过敏性血液病	28
4. 自身免疫性溶血性贫血	29
5. 抗基底膜型肾小球肾炎	33
(三) 第 III 型反应	34
免疫复合物的形成和致病条件	34
反应过程和致病机理	36
临床常见的免疫复合物病	40
1. 血清病	40
2. 链球菌感染后急性肾小球肾炎	42

3. 风湿热	43
(四) 第IV型反应	44
反应的细胞基础	45
效应机制	46
迟发型超敏反应与人类疾病的关系	47
1. 感染	47
2. 接触性皮炎	49
(五) 第V型反应——甲状腺毒症	49
(六) 第VI型反应	50
五、自身超敏感性	52
(一) 自身超敏感性的形成	52
1. 淋巴细胞突变	53
2. 淋巴细胞的免疫调节失常	53
3. 病毒和细菌感染	57
4. 自身抗原性质的改变	59
5. 隐蔽抗原	60
6. 自身超敏感性的遗传因素	60
(二) 自身变应性疾病的发病机理	63
(三) 自身变应性疾病的临床方面	67
1. 临床分类问题	67
2. 关于自身免疫现象的重叠	67
(四) 临床常见自身变应性疾病举例	68
系统性红斑狼疮	68
类风湿关节炎	81
六、特异性超敏反应的防治原则	87
1. 拮抗或阻断释放活性介质的药物	87
2. 特异性脱敏疗法	88
3. 免疫抑制疗法	88
4. 免疫增强疗法	89
略语索引	92
参考文献	94

一、引 言

本世纪六十年代以来，随着基础免疫学和相关学科的迅猛发展，新技术的广泛应用，有关人类免疫疾病的发生、发展的研究，及其在防治实践中的重要意义，日益受到医务界的普遍重视。免疫学不仅在防治传染病方面，已经起到并正在继续起着极为重要的作用，它几乎渗透到临床医学的各个领域，与许多人类疾病的病因和发病紧密结合起来。临床免疫学、免疫病理学、移植免疫学、免疫药理学等等，均已成为独立的学科。

免疫与疾病的关系不外三个方面：一是免疫系统本身的器质性病变，并由此引起免疫功能失调，例如胸腺发育不良、多发性骨髓瘤等。二是由于免疫反应性增强，直接引起组织损伤和相应疾病，例如各种超敏反应性疾病。三是因免疫反应性低下引起的继发性病变，例如免疫缺陷诱发严重感染和恶性肿瘤等。这三种不同情况，有时可以相互交织在一起；一般说来，其中第二种情况导致的超敏反应性疾病是最多见的。以下侧重讨论有关特异性超敏感性和超敏反应性疾病的一些基本理论问题。

二、超敏感性超敏反应性疾病概述

机体对抗原物质的刺激，因个体因素，抗原在数量和质量方面的差异，机体与抗原的接触部位、接触频度及其他条件因素的不同，可产生三类不同反应，即正常反应、超反应(hyperergy)和低反应(hypoergy)或无反应(anagergy)。机体对任何抗原刺激都可以引起一定的免疫应答(immune response)，产生相应的免疫力，称为正常反应。超反应是指反应超过了正常应有程度的意思。对某种特定的抗原物质产生反应性增强的现象，称为特异性超敏感性(specific hypersensitivity)，又名变态反应(allergy)。超敏感性往往与某些疾病的发生和发展有密切关系。低反应和无反应虽然也可导致疾病，但不如超敏感性。当具有超敏感性的宿主与同一抗原物质再次接触时，可引起急剧的病理性免疫反应，造成相应靶器官(或细胞、组织)的器质性的或/和功能性的病变，称为超敏反应性或变态反应性(简称变应性)疾病。“allergy”(变态反应)一词，意指免疫反应的活性发生了改变(changed activity)，而出现不正常的免疫反应，最早被用来解释出现于皮肤、呼吸道和胃肠道粘膜，由抗原引起的一些急性炎症过程^[1]。

凡是能刺激宿主发生特异性免疫应答，产生超敏感性，并能触发已致敏的宿主发生超敏反应的物质，称为变应原(allergen)，即抗原(antigen)。如上所述，变应原有两种性能，一种是致敏原性，能使宿主获得超敏感性；另一种是反应原性，即在再次遇到经同类变应原致敏过的宿主时，可发生特异性超敏反应。同时具有两种性能的变应原，称为完全变应原，即完

全抗原或免疫原 (immunogen)。蛋白质或含有蛋白质的物质,如卵清蛋白、各种动物血清、糖蛋白、脂蛋白、植物花粉、豚草 (ragweed)、食物 (如鱼、虾、蟹、贝)、微生物、昆虫毒液、疫苗、菌苗、组织细胞成份,以及激素等等,都属于完全变应原。有些低分子物质,如核酸、药物及其代谢产物、低分子化学物质等等,本身没有致敏原性,但和宿主蛋白质结合,可形成大分子物质,而具有完全变应原的性能,使宿主致敏;被致敏的宿主不但获得对蛋白质的特异性超敏感性,而且对与蛋白质结合的低分子物质也有特异性超敏感性。这一类低分子物质称为半抗原(hapten),与半抗原结合的蛋白质起着“载体”(carrier)的作用。

变应原可来自外界,如异种蛋白、植物花粉,叫做异种抗原(xenoantigen),来自同种异体动物的叫同种抗原(alloantigen),如同种异型血清,同种异型细胞等;还有一种叫自身抗原(autoantigen),这是指在一定条件下,抗体对自身组织失去识别能力,把“自己”误认为“非己”抗原,引起致敏,造成对自身组织的超敏感性。根据变应原来源的不同,变应性疾病也被分为异源性(heterogenous)、同种性(homogenous)和自身性(autogenous)三大类。通常所称变应性疾病主要指的是外源性变应性疾病,其余两种习惯上分别称为同种免疫病和自身免疫病。

近年来关于人类变态反应性疾病,尤其是自身免疫病的研究,又有不少新的发现。现已证明,几乎所有的器官、组织和细胞,都有可能出现异常的免疫反应,并由此造成病损,引起一定的临床症状。甚至一些原始病因与免疫完全无关的疾病,发病初期可能毫无免疫反应,但疾病发展到一定阶段,可以出现这样或那样的免疫现象,如免疫球蛋白水平增高、血清中可证明特异性抗体或免疫复合物、补体效价波动无常,以及

出现特异性细胞免疫反应等等。最近报道,用可溶性脑组织蛋白抗原,对某些精神分裂症、脑萎缩等精神病患者作体内试验,证明大部分病人有病理的细胞免疫反应和体液免疫反应^[2]。患者免疫现象的出现,有的为时短暂,有的可持续存在,乃至发展为疾病的主导环节,演变为继发性免疫性疾病。对传染病和寄生虫病来说,过去一直认为免疫是宿主对病原的重要防御手段之一,而认识不到免疫反应在发病过程中可能起的作用。现在已经基本弄清楚,在特定条件下,免疫反应同样可成为传染病和寄生虫病的继发病因,例如继发于乙型病毒性肝炎的慢性活动性肝炎。

由此可知,免疫反应在临床医学中涉及的面十分广泛,研究和掌握作为免疫学的基本现象之一的超敏感性的一般规律,对防治超敏反应性疾病是不可缺少的课题。

三、致敏过程及其细胞基础

从变应原进入体内,刺激机体产生特异性超敏感性,需要有一个过程,叫做致敏(sensitization),相当于免疫应答过程。形成致敏过程必须有两个基本条件,一是须有能使机体致敏的合适的抗原(变应原),二是必须有能接受抗原刺激的敏感的机体,而后者起决定性作用。由于个体差异,对同样的抗原,有的人致敏,有的人不致敏。没有敏感的机体,抗原不能起作用。此外,还必须具备为形成致敏过程所必要的其它条件,例如机体接触抗原的部位,接触频率,抗原剂量,等等。同一种抗原,又因剂量的不同,或者进入体内部位不同,产生两种截然相反的结果。例如,经呼吸道吸入花粉抗原,可使敏感者引起变应性鼻炎和哮喘;如改由皮下注入小剂量同类抗原,则不但不致敏,反而可以使原有的致敏状态消退(脱敏desensitization)。抗原性强的变应原遇到不敏感的机体可以不致敏;相反,如变应原的抗原性太弱,即使作用于敏感的宿主,也不致发生致敏。

致敏是淋巴网状系统与抗原相互作用的过程,包含三个不同阶段,即抗原识别、反应阶段和效应阶段。参与抗原识别和反应阶段的免疫活动细胞主要是B细胞、T细胞和巨噬细胞;在效应阶段,除由B细胞分化来的浆细胞分泌和释放的免疫球蛋白,效应T细胞及其所释放的淋巴因子,以及巨噬细胞之外,还有K细胞、粒细胞、血小板和补体。此外,由粒细胞、血小板释放的和补体成份裂解的各种活性物质,在后一阶段也起着扩大效应的作用。

B 细胞通过它的表面受体能直接识别非胸腺依赖性抗原(如脂多糖),产生免疫应答。或者辅助 T 细胞对 B 细胞起第二信号作用^[3,4]。B 细胞在接触抗原以后,先转化为淋巴母细胞或浆母细胞,最后分化为产生抗体的浆细胞,此后即不再增殖。B 细胞在接受抗原刺激后可中途停止分化,发展成为携带免疫信息的记忆细胞,寿命较长,能长期保存在血液中;当再次接受同类抗原刺激时,可立即分化成为浆细胞,加速抗体的生成。B 细胞识别胸腺依赖性抗原(包括蛋白质、半抗原与蛋白质载体的复合物等),需要有辅助 T 细胞(helper T-cell, TH)的协助。B 细胞与半抗原结合,辅助 T 细胞与载体结合,形成结合桥,使抗原浓缩,同时传递信息。激活 B 细胞,促使 B 细胞转化,产生免疫球蛋白,直接参与体液性超敏反应。

根据免疫功能的不同,T 细胞可分为四种不同亚型^[5],即辅助 T 细胞(TH)、抑制 T 细胞(suppressor T-cell, TS)、细胞毒 T 细胞(cytotoxic T-cell, Tc)或杀伤 T 细胞(killer),以及迟发型超敏感性 T 细胞(delayed hypersensitivity T-cell, TD)。前两种 T 细胞参与免疫应答的调节。后两种在接触抗原以后,转化为特异性致敏淋巴细胞,当与相应抗原再次接触时,直接攻击或通过它释放的淋巴因子杀伤靶细胞,或引起迟发型超敏反应性炎症反应。使 T 细胞致敏,产生细胞免疫的抗原主要是细胞膜脂蛋白抗原。

辅助 T 细胞不但能促进 B 细胞产生抗体,且能辅助效应 T 细胞加强细胞免疫应答,促进迟发型超敏反应。但辅助 T 细胞对效应 T 细胞的辅助作用,不同于对 B 细胞,这是因为引起细胞免疫应答的抗原定位于细胞表面,而受编码在主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)的遗传控制。辅助 T 细胞与 B 细胞的协作必须具有同样的组织相容性抗原系统。辅助 T 细胞与 B 细胞或效应 T 细胞可以直接

接触,或者需要通过辅助 T 细胞释放的可溶性辅助因子,再与 B 或效应 T 细胞发生反应,使成为致敏的功能性细胞^[5]。经证明,辅助 T 细胞表面有 Ig M 样的免疫球蛋白,称为 Ig T。有人认为这种 Ig T 就是作用于 B 细胞的可溶性辅助因子,它对 B 细胞起第二信号的作用。有人则认为 Ig T 的作用还需要通过巨噬细胞。

抑制 T 细胞是一种在功能上与辅助 T 细胞恰恰相反的 T 淋巴细胞,它与辅助 T 细胞相辅相成,对免疫应答(致敏)起调节作用。抑制 T 细胞不但抑制 B 细胞分化为浆细胞和合成免疫球蛋白,且可抑制辅助 T 细胞,间接影响 B 细胞和效应 T 细胞的功能;还能直接抑制效应 T 细胞。因此,提高抑制 T 细胞功能,有助于防止超敏反应;相反,抑制 T 细胞缺少或功能低下,可诱发自身免疫病和恶性肿瘤^[6,7]。近年证明,抑制 T 细胞对 B 细胞合成 Ig G 和 Ig M 有抑制作用,且能抑制对 Ig E 和 Ig A 的抗体应答。去胸腺或用其它方法抑制大鼠的抑制 T 细胞功能,产生 Ig E 的量可明显增加^[8,9],或者生成 Ig E 的时间显著延长^[10]。变应性患者血清 Ig E 水平增高,一般认为与抑制 T 细胞功能障碍有关^[10]。有人推测(Kishimoto, 1974),有一种针对 Ig E 合成的特异性 T 细胞抑制因子,变应性患者出现 Ig E 增高,可能由于缺乏此种抑制因子之故。因此认为,加强对 Ig E 特异性抑制 T 细胞的功能,对治疗变应性疾病可能有重要意义。

实验证明,在大鼠脾细胞培养中,同时加入淋巴细胞和巨噬细胞的,与只加入淋巴细胞的相比较,只有前者能杀伤靶细胞。表明只有巨噬细胞存在时,才能发生淋巴细胞的细胞毒反应。关于巨噬细胞如何参与 T 细胞和 B 细胞的致敏过程,推测可能是巨噬细胞攫取抗原以后,释放溶酶体水解酶,使抗原降解而仍保留其低分子抗原决定簇,这种低分子抗原决定

簇可直接激活 B 细胞或 T 细胞；或者与巨噬细胞的 RNA 结合成携带信息的 RNA-抗原复合物，再作用于 B 细胞或 T 细胞。至于巨噬细胞对 T 细胞或 B 细胞的作用模式，有的通过直接接触；或者通过巨噬细胞释放的可溶性产物；还可能通过 T 细胞的 Ig T 与半抗原-载体复合物的载体部分形成 Ig T-Ag 复合物，自 T 细胞脱落，再与巨噬细胞发生反应，而后，由巨噬细胞将复合物的半抗原部分传递给 B 细胞，即所谓 Ig T 模式^[9]（见图 1）。有人认为 Ig T 就是 T 细胞与抗原发生反应后形成的可溶性因子，它与巨噬细胞发生反应，这种巨噬细胞-可溶性因子复合物，可替代 T 细胞的作用^[9]。

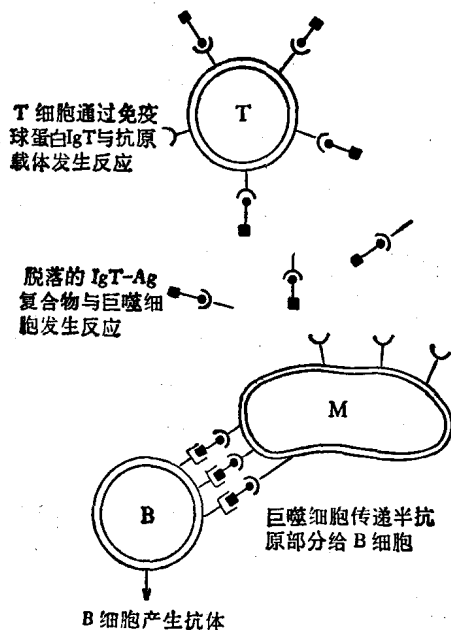


图 1 T 与 B 细胞协作的 IgT 模式

四、特异性超敏反应的类型和机理

超敏反应的分型有一个历史的演变过程。1902年 Richet 和 Portier 发现过敏症 (anaphylaxis), 翌年 Arthus 描述了局部过敏现象, 即 Arthus 反应。1905年 von Pirquet 和 Schick 发现血清病, 开始把它称为超敏反应; 到 1906 年正式提出了变态反应 (allergy) 这个概念, 以区别于正常的免疫反应。虽然早在二十世纪初期已经认识了超敏反应, 但当时只是按不同原因或临床表现命名, 而尚无统一名称, 例如花粉病, 过敏症, Arthus 现象, 传染变态反应, 药物变态反应, 食物变态反应, 等等。又根据反应出现时间的快慢, 把变态反应分为速发型和迟发型, 前者如过敏症, 后者如结核菌素反应。直到 1963 年, Coombs 和 Gell^[1] 开始按发生机理把变态反应进行归类, 分为第 I、第 II、第 III 和第 IV 型四个不同类型。

第 I 型反应——过敏型超敏反应 (anaphylactic sensitivity) 抗原与结合在肥大细胞或嗜碱粒细胞表面 Fc 受体的同种亲细胞 (homocytotropic) 抗体 (又名反应素, reagin) 发生反应, 引起肥大细胞或嗜碱粒细胞脱粒 (degranulation) 释放血管活性胺 (vasoactive amine), 产生生物效应。

第 II 型反应——抗体依赖性细胞毒超敏反应 (antibody-dependent cytotoxic hypersensitivity) 抗体与细胞表面的抗原结合, 可产生三类不同反应过程, 即 (1) 经吞噬细胞的调理粘连 (opsonic adherence) 或免疫粘连 (immune adherence), 促进吞噬; 或者 (2) 通过 Ig G 型抗体的 F(ab)₂ 段与细胞表面抗原结合; 抗体的 Fc 段与杀伤细胞 (K 细胞) 的 Fc 受体结合,

对靶细胞发生细胞毒作用；或者(3)整个补体系统 1—9 成分被抗原抗体复合物激活,使靶细胞溶解。

第 III 型反应——复合物介导的超敏反应 (complex-mediated hypersensitivity) 又名免疫复合物 (immune complex) 反应。抗原与抗体形成复合物,激活补体系统和血小板凝聚,释放多种有毒的活性物质,引起组织损伤。

第 IV 型反应——细胞介导的(迟发型)超敏反应 [cell-mediated (delayed type) hypersensitivity] 表面携带特异性受体的 T 细胞与抗原接触,释放淋巴因子,引起迟发型超敏反应(如结核菌素过敏性);在对抗病毒感染细胞或移植物的反应中,受刺激的淋巴细胞转化为致敏淋巴细胞,杀伤携带致敏抗原的靶细胞。

1972 年, Roitt 在上述四型反应的基础上,增加了第 V 型,即刺激型超敏反应 (stimulatory hypersensitivity)^[4]。不固定补体的抗体直接对抗某些细胞表面成份,可刺激而非破坏细胞,使受刺激的靶细胞功能亢进,导致病变。

至 1974 年, Ivine 把原来归属第 II 型以 K 细胞参与反应的抗体依赖性细胞毒反应另列为第 VI 型,称为抗体依赖性细胞介导的细胞毒反应 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxic hypersensitivity ADCC)^[12],但迄今为止,第 VI 型尚未普遍被承认为一个独立的型,而仍主张把它归类于第 II 型。不过,第 VI 型反应确有许多方面不同于第 II 型,而且近年来发现有不少疾病因第 VI 型反应而致病,因此把它独立分类,不是没有道理的。

以上六种不同类型的超敏反应,第 I, 第 II, 第 III 和第 V 型,都是由抗原-抗体反应引起的,只有第 IV 型属细胞免疫反应,第 VI 型则兼有体液免疫反应和细胞免疫反应的特点。

(一) 第 I 型反应

又名过敏型 (anaphylactic) 或反应素性 (reagenic) 过敏反应。反应发生迅猛, 大多在变应原与固着在细胞上的抗体接触后数秒钟至数分钟内立即出现全身的或局部的反应, 严重病例可因支气管痉挛窒息致死, 或导致过敏性休克。

变应原

引起第 I 型反应的变应原很多, 其中最多见的是异种动物蛋白(如抗血清), 激素(如胰岛素), 植物蛋白(如花粉、豚草), 屋内尘埃, 食物(如鱼、虾、蟹、贝)昆虫毒液(如螨、蜂毒), 细菌、真菌孢子, 菌苗, 类毒素, 寄生虫, 以及某些与体内蛋白载体结合的半抗原(如药物、化学物质)等。抗原经呼吸道、胃肠道、皮肤、粘膜等途径进入体内。

过敏性抗体

机体经变应原致敏后 2—3 周, 即产生抗体, 主要为 Ig E, 即反应素 (reagin), 不同种属的动物可有其它抗体(如 Ig G)参与反应。人类的有些 Ig G 类也可有类似的特性。Ig E 通过细胞表面的 Fc 受体吸附在皮肤、粘膜和血管壁的肥大细胞和血液中的嗜碱粒细胞上, 只有极少量 Ig E 游离在血清中, 因此这类抗体又名同种亲细胞 (homocytotropic) 抗体。Ig G 也能起反应素的作用, 对同种或异种细胞都有亲嗜性, 又名异种亲细胞 (heterotropic) 抗体, 它对肥大细胞的亲嗜性差, 注入正常人皮内后一天左右即消失; 而 Ig E 注入皮内可存在数天。Ig M 和 Ig A 一般不参与第 I 型反应。