

第6版

帕特森

变态反应性疾病

PATTERSON'S  
ALLERGIC  
DISEASES

原著 LESLIE C. GRAMMER  
PAUL A. GREENBERGER

主译 顾瑞金



人民卫生出版社

Patterson's Allergic diseases 6<sup>th</sup> ed.  
Leslie C. Grammer, et al

©2002 by LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS

All rights reserved. This book is protected by copyright. No part of this book may be reproduced in any form or by any means, including photocopying, or utilized by any information storage and retrieval system without written permission from the copyright owner, except for brief quotations embodied in critical articles and reviews.

帕特森变态反应性疾病 第6版

顾瑞金 主译

中文版版权归人民卫生出版社所有。本书受版权保护。除可在评论性文章或综述中简短引用外，未经版权所有人书面同意，不得以任何形式或方法，包括电子制作、机械制作、影印、录音及其他方式对本书的任何部分内容进行复制、转载或传送。

敬告：本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确，并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展，药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时，认真研读药物使用说明书，尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致事故与损失负责。

#### 图书在版编目(CIP)数据

帕特森变态反应性疾病/顾瑞金主译. —北京：  
人民卫生出版社，2004.10  
ISBN 7-117-06421-8

I. 帕… II. 顾… III. 变态反应病—诊疗  
IV. R593.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 093547 号

图字：01-2003-2460

#### 帕特森变态反应性疾病

主 译：顾瑞金

出版发行：人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址：(100078)北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

网 址：<http://www.pmph.com>

E-mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷：北京人卫印刷厂(尚艺)

经 销：新华书店

开 本：787×1092 1/16 印张：50

字 数：1112千字

版 次：2004年11月第1版 2004年11月第1版第1次印刷

标准书号：ISBN 7-117-06421-8/R·6422

定 价：105.00元

著作权所有，请勿擅自用本书制作各类出版物，违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

# 译 者 序

变态反应学是一门年轻的科学，自1905年 von Pirquet 提出“变态反应”一词以来还不到100年。但变态反应疾病自古就有，并且一直折磨着患者。随着免疫学和各边缘学科的发展，变态反应在临床上的重要性已日益被肯定，成为临床和科研的热门话题。我国的临床变态反应学工作起步并不晚。早在1938年，我国临床变态反应学的创始人、已故的张庆松教授就已在北京协和医院从事变态反应临床工作，但由于势孤力单，得不到支持，1939年终因日寇入侵而被迫中止。这一停顿就是17年，直到1955年译者毕业于北京协和医学院，才有幸与张教授共同筹划我国临床变态反应的复兴工作，并于1956年重新建立了变态反应专业。

平心而论，当时我们的力量虽然薄弱，但由于国际上变态反应的水平也比较低，所以差距并不明显。然而在此后的二、三十年中，国际变态反应事业飞速发展，日新月异，而我国由于众所周知的原因，一直止步不前，差距逐渐拉大。更令人担忧的是，这种差距还在继续扩大。如果说我们在过去二、三十年里失去的，需要用50年的时间来挽回的话，那么如果我们再不奋发图强，也许会有有一天我们将永远不再能追上世界水平！

为了改变这种局面，译者曾利用一切机会，希望通过写书、办班、讲课、辅导来提高我们变态反应队伍的素质，但见效不快。原因可能是多方面的：我们自己编写的书与国外先进水平就有差距，不能恰如其分地把国外的东西引进来，我们队伍中的多数又没有能力或没有机会直接了解国外的动态，因而没有紧迫感，安于现状。在变态反应临床上，国内外都有不少不规范的做法。人家经过学习，水平提高了，自然慢慢改了，而我们的一些不规范做法，甚至不少国际上已明确否定了的作法，在国内仍然还有市场。因此，积极地引进国外的进展以开阔眼界，从而改进工作，可能是另一可行的途径。

感谢人民卫生出版社为我们提供了这样一个机会能够把本书翻译出来以飨读者。我想，翻译本书的意义应该不仅仅在于介绍一些新技术、新进展，如何通过本书来扩大视野，改变我们的思路，也许是更重要的方面。

本书的特点在原主编者的序中已有介绍。译者想要特别提出的体会是本书的每一章都是经过精心设计而撰写的，其用词的恰当和一丝不苟的精神始终贯穿于全书，而各章节之间又是那样的协调和一致。这实在是难能可贵的。译者甚至能感觉到主编者是如何在逐字逐句地推敲和选择用词，以达到最佳境界。

我们对翻译本书的基本要求是忠于原文。但原书中涉及一些美国的变态反应性疾病相关情况的描述，部分内容可能与我国国情不符，但考虑部分内容对国内的专业人员在方法学及结论上尚有一定的借鉴价值，故除部分予以删除（如第七章中有关美国风媒花粉具体分布状况的内容）外，适当予以保留；此外，为了缩减篇幅，个别章节中内容重复的部分适当作了删节，如第十七章第二部分中的第一节，这类情况不多，在删节部分都做了说明。原书有一些排印错误，对于这一些，我们不是一改了之，而是在改以外，还

## 帕特森变态反应性疾病

做了注解，以免因我们的主观意念歪曲了原作者的意思。由于参加的译者较多，在翻译前虽做了一定安排，但仍然出现了错译、不协调、用词不当或彼此用词不一致的现象，对此，主译者做了大量统一和加工工作，个别章节曾多次退修，甚至推倒重译。这也是在原作者和主编们的敬业精神感召下所做的一些尝试，目的仅仅是为了避免因我们的疏忽而误导读者。但是由于主译者缺乏翻译这样大部头书的经验，也由于水平所限，错误在所难免，仍希望读者不吝指出，以便改正。

**顾瑞金**

2003年12月  
于北京协和医院

# 原版前言

## 无上的荣誉

我被通知，今后出版的“变态反应性疾病”的各个版次都将冠以 Roy Patterson 的名字。我将此看做无上的荣誉。此时，我想向为我的个人成就给予了帮助的一些同道们表示衷心的感谢。

编写此书时(4/26/01)，我已 75 岁，现任西北大学医学院 Ernest S. Bazley 内科学教授和内科学系变态反应-免疫学组的主任。

我感谢在我的事业上给予支持的人：

**Ernest S. Bazley 的理事们：**Illinois 美国银行的 Catherine Ryan、Ernest S. Bazley Jr.、已故的 Gunnard Swanson。西北变态反应-免疫学规划的主要努力方向是各种类型哮喘的诊断和治疗。来自 Bazley 信托公司的研究基金使我们在这方面的许多工作得以完成。

**国家变态反应和传染病研究所：**Richard Krause, M. D.、Anthony Fauci, M. D.、Sheldon Cohen, M. D. 和 Dorothy Sogn, M. D.。

**专业职员：**特别是已故的 Jacob J. Pruzansky, Ph. D.。

**志愿职员：**特别是 Richard S. DeSwarte, M. D.。

**技术和支助人员：**Mary Roberts, R. N.、Kathleen E. Harris, B. S.、Margaret A. Mateja-Wieckert 和已故的 Martha A. Shaughnessy, B. S.。

最后是所有变态反应-免疫学培训班的毕业生。

**Roy Patterson, M. D.**

## 原 版 序

第6版涉及了门诊和住院患者遇到的变态反应和免疫学的各种问题。关于变态反应-免疫学的一般性和特异性问题的数量和复杂性仍在以惊人的速度发展。此外,变态反应-免疫学的实践要求我们熟知许多方面的特殊细节。书中共42章的内容包含了几乎所有有关变态反应-免疫学的所有必要的、有实用价值的关于诊断和治疗的最新信息。作为一本有用的参考书,通过它6版的历史,为我们提供了重要而迫切需要的知识。第6版有15章新的内容,原由Richard DeSwarte撰写的经典章节——药物变态反应——已分成三部分,新增的部分包含了鼻窦和肺的放射学表现、鼻镜检查的作用和慢性鼻窦炎的手术治疗,而关于免疫缺陷的内容则反映了变态反应-免疫学对基础知识的更广泛的需求。由于认识到哮喘是医师在治疗中遇到的最复杂的问题,新增的5章内容包括了哮喘的用药、吸入装置和给药系统以及哮喘治疗的新进展。

变态反应-免疫学的实践,特别是基础医学中心仍缺乏专家。希望这本参考书能帮助医师们更好地处理他们的患者、激励医学生和住院医师更多地学习变态反应-免疫学以及协助研究人员扩展我们的知识,我们要学的东西太多。

感谢那些精彩章节的撰写者,我们对每一个可能存在疏漏的章节都做了精心的修正。我们还特别感谢那些支持我们的医护人员(特别是Kathleen E. Harris和Margaret Mateja Wieckert)、我们的学员和毕业生以及我们的患者,他们永远是我们学习的对象。

*Leslie C. Grammer, M.D.*

*Paul A. Greenberger, M.D.*

## 参 编 人 员

**Howard L. Alt, M.D.**

*Assistant Professor of Clinical Medicine  
Department of Psychiatry  
Northwestern University Medical School  
Chicago, Illinois*

**Andrea J. Apter, M.D., M.Sc.**

*Chief  
Associate Professor  
Department of Allergy and Immunology  
Division of Pulmonary, Allergy, and Critical  
Care  
Hospital of the University of Pennsylvania  
University of Pennsylvania School of Medicine  
Philadelphia, Pennsylvania*

**Banani Banerjee, Ph.D.**

*Instructor of Pediatrics (Allergy/Immunology)  
and Medicine  
Medical College of Wisconsin  
Milwaukee, Wisconsin*

**Melvin Berger, M.D. Ph.D.**

*Professor  
Departments of Pediatrics and Pathology  
Case Western Reserve University  
Chief  
Department of Pediatrics  
Rainbow, Babies and Children's Hospital  
University Hospitals Health System  
Cleveland, Ohio*

**David I. Bernstein, M.D.**

*Professor of Medicine  
Department of Immunology  
University of Cincinnati College of Medicine  
Cincinnati, Ohio*

**Jonathan A. Bernstein, M.D.**

*Associate Professor  
Department of Internal Medicine  
University of Cincinnati  
Cincinnati, Ohio*

**Michael S. Blaiss, M.D.**

*Clinical Professor  
Departments of Pediatrics and Medicine  
University of Tennessee, Memphis  
Department of Pediatrics  
Le Bonheur Children's Medical Center  
Memphis, Tennessee*

**Bernard H. Booth III, M.D.**

*Clinical Professor  
Department of Medicine  
University of Mississippi Medical Center  
Jackson, Mississippi*

**G. Daniel Brooks, M.D.**

*Department of Medicine  
University of Wisconsin  
Department of Medicine  
University of Wisconsin Hospitals and Clinics  
Madison, Wisconsin*

**Robert K. Bush, M.D.**

*Professor  
Department of Medicine  
University of Wisconsin-Madison  
Chief  
Department of Allergy  
William S. Middleton V.A. Hospital  
Madison, Wisconsin*

**Rakesh K. Chandra, M.D.**

*Chief Resident  
Department of Otolaryngology Head & Neck  
Surgery  
Northwestern Memorial Hospital  
Northwestern University  
Chicago, Illinois*

**David B. Conley, M.D.**

*Assistant Professor  
Department of Otolaryngology Head & Neck Surgery  
Northwestern University Medical School  
Chicago, Illinois*

帕特森变态反应性疾病

**Thomas Corbridge, M.D., F.C.C.P.**  
*Associate Professor*  
*Department of Medicine*  
*Northwestern University Medical School*  
*Director*  
*Medical Intensive Care Unit*  
*Northwestern Memorial Hospital*  
*Chicago, Illinois*

**Anne M. Ditto, M.D.**  
*Assistant Professor*  
*Department of Medicine*  
*Division of Allergy-Immunology*  
*Northwestern University Medical School*  
*Chicago, Illinois*

**Jordan N. Fink, M.D.**  
*Professor and Chief*  
*Department of Medicine*  
*Division of Allergy-Immunology*  
*Milwaukee County Medical Complex*  
*Milwaukee, Wisconsin*

**Leslie C. Grammer, M.D.**  
*Professor of Medicine*  
*Department of Medicine*  
*Vice Chief, Division of Allergy-Immunology*  
*Director, Ernest S. Bazley Asthma and Allergic*  
*Diseases Center*  
*Northwestern University Medical School*  
*Chicago, Illinois*

**Thomas H. Grant, D.O.**  
*Associate Professor*  
*Department of Radiology*  
*Northwestern Memorial Hospital*  
*Northwestern University Medical School*  
*Chicago, Illinois*

**Paul A. Greenberger, M.D.**  
*Professor of Medicine*  
*Department of Medicine*  
*Associate Chief, Education and*  
*Clinical Affairs*  
*Division of Allergy-Immunology*  
*Northwestern University Medical School*  
*Chicago, Illinois*

**Kathleen E. Harris, B.S.**  
*Senior Life Sciences Researcher*  
*Department of Medicine*  
*Division of Allergy-Immunology*  
*Northwestern University Medical School*  
*Chicago, Illinois*

**Mary Beth Hogan, M.D.**  
*Assistant Professor*  
*Department of Pediatrics*  
*West Virginia University School of Medicine*  
*Morgantown, West Virginia*

**Carla Irani, M.D.**  
*Section of Allergy and Immunology*  
*Division of Pulmonary, Allergy*  
*Critical Care Medicine*  
*University of Pennsylvania School of*  
*Medicine*  
*Philadelphia, Pennsylvania*

**Kevin J. Kelly, M.D.**  
*Professor and Chief*  
*Department of Allergy/Immunology*  
*Medical College of Wisconsin*  
*Chief*  
*Department of Medicine*  
*Division of Allergy/Immunology*  
*Children's Hospital of Wisconsin*  
*Milwaukee, Wisconsin*

**Robert C. Kern, M.D., M.S., F.A.C.S.**  
*Chairman*  
*Division of Otolaryngology*  
*Cook County Hospital*  
*Associate Professor*  
*Department of Otolaryngology-Head & Neck*  
*Surgery*  
*Northwestern University Medical School*  
*Chicago, Illinois*

**Theodore M. Lee, M.D.**  
*Peachtree Allergy and Asthma Clinic, PC*  
*Atlanta, Georgia*

**Donald Y M Leung, M.D., Ph.D.**  
*Professor*  
*Department of Pediatrics*  
*University of Colorado Health Sciences Center*  
*Head*  
*Department of Pediatric Allergy-Immunology*  
*National Jewish Medical and Research*  
*Center*  
*Denver, Colorado*

**Phil Lieberman, M.D.**  
*Clinical Professor*  
*Department of Internal Medicine*  
*and Pediatrics*  
*University of Tennessee College of Medicine*  
*Cordova, Tennessee*



## 参 编 人 员

### **Kris G. McGrath, M.D.**

*Associate Professor  
Department of Medicine  
Northwestern University Medical School  
Chief  
Department of Allergy-Immunology  
Saint Joseph Hospital  
Chicago, Illinois*

### **Roger W. Melvold, Ph.D.**

*Professor and Department Chair  
Department of Microbiology & Immunology  
School of Medicine and Health Sciences  
University of North Dakota  
Grand Forks, North Dakota*

### **W. James Metzger, M.D.**

*Professor and Section Head  
Department of Allergy, Asthma and Immunology  
East Carolina University School of Medicine  
Greenville, North Carolina*

### **Babak Mokhlesi, M.D.**

*Assistant Professor  
Department of Medicine  
Division of Pulmonary and Critical Care  
Rush Medical College/Cook County Hospital  
Chicago, Illinois*

### **Michelle J. Naidich, M.D.**

*Department of Radiology  
Northwestern Memorial Hospital  
Northwestern University Medical School  
Chicago, Illinois*

### **Sai R. Nimmagadda, M.D.**

*Assistant Professor  
Department of Pediatrics  
Northwestern University Medical School  
Department of Pediatrics/Allergy  
Children's Memorial Hospital  
Chicago, Illinois*

### **Peck Y. Ong, M.D.**

*Fellow  
Department of Pediatrics  
Division of Allergy and Immunology  
National Jewish Medical and Research Center  
Denver, Colorado*

### **Roy Patterson, M.D.**

*Ernest S. Bazley Professor of Medicine  
Department of Medicine  
Chief  
Division of Allergy-Immunology  
Northwestern University Medical School  
Chicago, Illinois*

### **Neill T. Peters, M.D.**

*Clinical Instructor  
Department of Dermatology  
Mercy Hospital and Medical Center  
Chicago, Illinois*

### **Jacqueline A. Pongracic, M.D.**

*Assistant Professor  
Department of Pediatrics and Medicine  
Northwestern University Medical  
School  
Acting Division Head  
Department of Allergy  
Children's Memorial Hospital  
Chicago, Illinois*

### **Jacob J. Pruzansky, Ph.D.**

*Emeritus Professor of Microbiology  
Department of Medicine  
Division of Allergy-Immunology  
Northwestern University Medical School  
Chicago, Illinois*

### **Robert E. Reisman, M.D.**

*Clinical Professor  
Departments of Medicine and Pediatrics  
State University of New York at Buffalo  
Department of Medicine  
(Allergy/Immunology)  
Buffalo General Hospital  
Buffalo, New York*

### **Anthony J. Ricketti, M.D.**

*Associate Professor of Medicine  
Seton Hall University  
Graduate School of Medicine  
Chairman  
Department of Medicine  
St. Francis Medical Center  
Trenton, New Jersey*

### **Eric J. Russell, M.D., F.A.C.R.**

*Professor  
Departments of Radiology, Neurosurgery, and  
Otolaryngology  
Northwestern University  
Chief of Neuroradiology  
Department of Radiology  
Northwestern Memorial Hospital  
Chicago, Illinois*

### **Carol A. Saltoun, M.D.**

*Clinical Instructor  
Department of Medicine  
Division of Allergy-Immunology  
Northwestern University Medical School  
Chicago, Illinois*

帕特森变态反应性疾病

**Andrew Scheman, M.D.**

*Associate Professor of Clinical Dermatology and  
Department of Dermatology  
Northwestern University Medical Center  
Chicago, Illinois*

**William R. Solomon, M.D.**

*Professor Emeritus  
Department of Internal Medicine (Allergy)  
University of Michigan Medical School and  
University of Michigan Medical Center  
Ann Arbor, Michigan*

**Abba I. Terr, M.D.**

*Associate Professor  
Department of Medicine  
University of California-San Francisco  
School of Medicine  
San Francisco, California*

**Anju Tripathi, M.D.**

*Assistant Professor  
Departments of Medicine and Allergy  
Northwestern University Medical School  
Chicago, Illinois*

**Stephen I. Wasserman, M.D.**

*The Helen M. Ranney Professor  
Department of Medicine  
University of California-San Diego  
La Jolla, California  
Professor and Chief of Allergic Diseases  
Department of Medicine  
University of California-San Diego Medical  
Center  
San Diego, California*

**Carol Ann Wiggins, M.D.**

*Department of Allergy and Immunology  
Emory University School of Medicine  
Department of Allergy and Immunology  
Piedmont Hospital  
Atlanta, Georgia*

**Nevin W. Wilson, M.D.**

*Associate Professor  
Department of Pediatrics  
West Virginia University, School of Medicine  
Morgantown, West Virginia*

**Lisa F. Wolfe, M.D.**

*Assistant Professor of Medicine  
Clinical Instructor  
Division of Pulmonary & Critical Care Medicine  
and the Center for Sleep and Circadian Biology  
Northwestern University Medical School  
Chicago, Illinois*

**Michael C. Zacharisen, M.D.**

*Assistant Professor  
Departments of Pediatrics and Medicine  
Medical College of Wisconsin  
Children's Hospital of Wisconsin  
Milwaukee, Wisconsin*

**C. Raymond Zeiss, M.D.**

*Emeritus Professor of Medicine  
Department of Medicine  
Division of Allergy-Immunology  
Northwestern University Medical School  
VA Chicago Health Care System-Lakeside  
Division  
Chicago, Illinois*

# 目 录

第 一 章	免疫学概述 .....	1
第 二 章	变态反应临床中免疫缺陷的评估和处理 .....	26
第 三 章	IgE 介导的免疫学和其他超敏状态 .....	45
第 四 章	介导 I 型变态反应的生物化学介质 .....	57
第 五 章	抗组胺药物 .....	67
第 六 章	特应性疾病中的变应原和其他重要因子 .....	82
第 七 章	风媒花粉分布状况 .....	129
第 八 章	速发型超敏反应的诊断 .....	132
第 九 章	变态反应性鼻炎 .....	145
第 十 章	外源性抗原所致变态反应疾病的免疫学处理原则 .....	166
第 十 一 章	眼部和耳部的变态反应性疾病 .....	179
第 十 二 章	昆虫刺蜇变态反应 .....	208
第 十 三 章	荨麻疹、血管性水肿和遗传性血管性水肿 .....	222
第 十 四 章	食物变态反应 .....	240
第 十 五 章	特应性皮炎 .....	261
第 十 六 章	多形性红斑、Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症 .....	271
第 十 七 章	药物变态反应 .....	277
第 十 八 章	接触性皮炎 .....	365
第 十 九 章	鼻息肉病、鼻窦炎和非变态反应性鼻炎 .....	381
第 二 十 章	过敏性反应 .....	392
第 二 十 一 章	特发性过敏性反应 .....	414
第 二 十 二 章	哮喘 .....	421
第 二 十 三 章	超敏性肺炎 .....	486
第 二 十 四 章	变应性支气管肺曲菌病 .....	500
第 二 十 五 章	职业性免疫性肺病 .....	525
第 二 十 六 章	变态反应疾病的诊断和治疗中有争议和未经证实的方法 .....	537
第 二 十 七 章	变态反应性疾病和妊娠 .....	551
第 二 十 八 章	急性重症哮喘的处理 .....	565
第 二 十 九 章	上气道变态反应及相关疾病的影像学检查 .....	588
第 三 十 章	下气道变态反应及相关疾病的影像学检查 .....	612
第 三 十 一 章	天然乳胶变态反应 .....	620
第 三 十 二 章	哮喘及其他变态反应性肺部疾病的生理学评估 .....	640
第 三 十 三 章	嗜酸性粒细胞增多的评估 .....	650
第 三 十 四 章	皮质类固醇在变态反应性疾病治疗中的作用 .....	670

## 帕特森变态反应性疾病

第三十五章	$\beta$ 受体激动剂 .....	683
第三十六章	其他抗变态反应药物 .....	693
第三十七章	吸入药物的给药装置 .....	707
第三十八章	新免疫治疗法 .....	722
第三十九章	困难患者的处理 .....	728
第四十章	慢性鼻窦炎：鼻镜检查与外科的作用 .....	737
第四十一章	喘息婴儿 .....	749
第四十二章	变态反应病患者的睡眠障碍 .....	760
索引	.....	770

# 第一章

## 免疫学概述

尽管免疫学(Immunology)是一门相对新兴的学科,但对于一些免疫现象人们很早就已认识并加以利用。古代人们已发现,感染某些特殊疾病后的幸存者在以后的日子里再也不会患同样的疾病,古代的中国人和埃及人甚至开始使用类似免疫接种的方法。长期以来,外科医生也认识到不同个体(例如,来源于尸体)之间的组织和器官互换后不能存活,但同一个体不同部位之间的移植有可能存活。然而,只有到了上个世纪,免疫系统的机制才逐渐被人们所了解,至少是部分了解。要牢记的是,我们通常所说的免疫系统是身体的第二道防线。第一道防线由一系列的防御屏障组成,包括皮肤和粘膜、皮肤的脂肪酸、胃内的低 pH 值、人体常驻的微生物菌群和具有非特异性抗病原微生物功能的细胞<sup>[1]</sup>。

免疫系统(Immune system)具有和神经系统、内分泌系统相类似的特征,包括适应性、特异性和相互联系性。免疫系统能识别环境的变化,并对此做出应答,对于以前已经接触过的刺激物,再次接触时通过适应或者改变其应答表现出免疫系统的记忆性。免疫系统能够识别环境中存在的数以百万计的各种不同物质(抗原, antigen),并且对结构非常相似的分子也能精确地区分开来。为了发挥免疫系统的最佳功能,不同的淋巴细胞及其他细胞之间必须相互联系和相互作用,包括直接接触和通过可溶性介质的间接接触。

个体之间存在的遗传差异导致了免疫系统的复杂性。这是因为在一个遗传学异质性的远交繁殖系,例如我们人类,不同个体之间免疫应答的“库(repertoire)”各不相同。而且,在某种意义上我们每个人都属“免疫学不完全性”,因为没有一个人能够识别所有可能存在的抗原并产生应答。导致这种现象的原因有以下几点:1. 遗传或环境因素非特异性引起的免疫功能减弱;2. 个体间编码淋巴细胞抗原受体的基因各不相同;3. 个体之间控制是否及如何对特异性抗原发生应答的遗传学编码的差异[通常由人类白细胞抗原(HLA)复合体中高度多态性基因决定];4. 为了防止出现自身免疫,每个人的免疫系统必须学会区分己(self,身体的正常组成物质——自身抗原)与非己(nonsel,或称外源性抗原)。由于个体之间的自身抗原是不同的,个体之间遇到的外源性抗原自然也是各不相同。

### 第一节 抗 原

抗原最初的定义是一种能被 B 淋巴细胞产生的抗体[antibody,免疫球蛋白(immunoglobulins)]识别并与之结合的物质。但是,由于 T 淋巴细胞的特异性抗原受体并不是免疫球蛋白,因此这个定义应延伸到包括能被 T 或者 B 淋巴细胞或者两者的受体识别的物质。据估计,免疫系统能够特异性识别至少  $10^6 \sim 10^7$

的不同抗原。这其中既包括外源性的物质(非己)也包括身体的正常组成成分(己)。

免疫系统必须区别非己与己,从而在正常情况下能够攻击前者而不会是后者。也就是说,免疫系统应该对己产生耐受,而对非己不耐受。当这种区别能力消失时,就会出现自身免疫病,即免疫系统会攻击自身抗原,Paul Erlich首次描述了这种现象,并称之为自身中毒禁忌(horror autotoxicus)。常见的例子包括类风湿关节炎(rheumatoid arthritis),银屑病(psoriasis),系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus)和某些类型的糖尿病(diabetes)。

根据抗原的刺激方式及其和免疫系统相互作用的不同形式,一般将抗原分成三大类——免疫原(immunogen)、半抗原(hapten)和耐受原(tolerogen)<sup>[2-4]</sup>。免疫原自身既能够刺激引起免疫应答,也可以作为应答的靶物质。人们通常将免疫原和抗原这两个名词互换使用,但这事实上并不恰当。半抗原自身不能刺激免疫应答,但用具有免疫原性的大分子(载体,carrier)吸附半抗原后,载体和半抗原两者均可刺激免疫应答,以后半抗原本身也可作为该应答的靶物质。耐受原是指首次暴露于免疫系统后,能够抑制免疫系统以后对其产生应答的某种物质。

由于个体之间遗传的多样性,一种物质对某个人来说是免疫原,对另外的人可能是耐受原,也有的人的免疫系统可能对这种物质完全忽略。同样,一种物质在某种接触形式时(例如肌肉注射)可以是免疫原,通过另外的接触形式(例如消化道接触)也有可能成为耐受原。

天然抗原通常是一种蛋白质或多糖,

它既可以是一个单独的分子,也可以是更大的结构的一部分(例如感染性微生物表面表达的某种结构)。尽管有些抗原非常简单和微小,而有些结构复杂、体积较大,其中包含很多能被淋巴细胞受体或游离抗体单独识别的不同位点。这些抗原中能够被免疫系统区分识别的每个单独的部分称为表位(epitope)或者决定簇(determinant)(也就是可以识别的最小抗原单位)。因此,一个大抗原中可以包括很多不同的表位。一般而言,分子越复杂,其中显示的表位数就越多,作为免疫原的效价也就越高。

当免疫原(或者和免疫原结合的半抗原)中加入某种物质后,能够增强免疫原引起的免疫应答,这种物质就称为佐剂(adjuvant)<sup>[5]</sup>。例如,免疫原可以做成混悬物(例如分枝杆菌蛋白和油脂的胶状混悬物)可以诱导局部炎症,增强对免疫系统的觉醒效果。

## 第二节 免疫分子

### 一、免疫球蛋白

B淋巴细胞合成的受体(免疫球蛋白)能够识别特异性结构(抗原、决定簇、表位),并与之结合。由单独一个B细胞或者B细胞衍生的同一克隆的免疫球蛋白具有相同的特异性,并且只能识别和结合单一的抗原或表位<sup>[2-4]</sup>。B细胞经过适当的刺激和成熟过程后产生的免疫球蛋白分别有细胞表面的膜结合分子或者分泌型两种存在形式。

免疫球蛋白分子是由两条相同的轻链(light chain)和两条相同的重链(heavy chain)(图1.1)通过二硫键(disulfide bond)结合组成的糖蛋白(glycoprotein)<sup>[6]</sup>。免疫

球蛋白经酶切(enzymatic cleavage)后产生不同的片断(fragment)。木瓜蛋白酶(papain)将免疫球蛋白裂解成两个抗原结合片段(antigen-binding fragment, Fab)和一个可结晶片段(crystallizable fragment, Fc)。用胃蛋白酶(pepsin)水解产生一个二价的抗原结合片段,称为  $F(ab')_2$ , 而免疫球蛋白分子的其余部分被降解并消失。

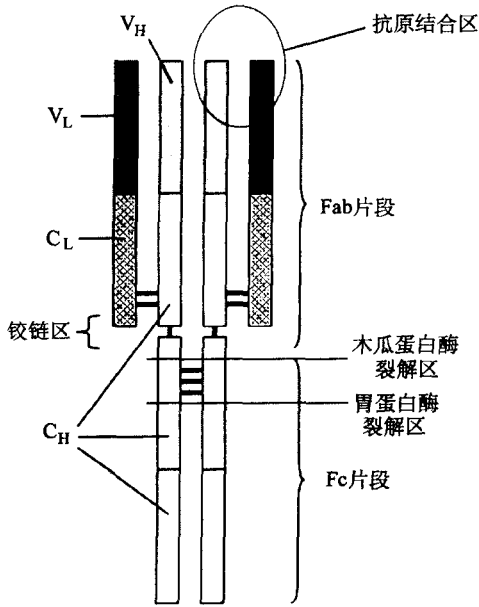


图 1.1 免疫球蛋白分子

每一条链均含有一个可变区(variable region)( $V_H$  或者  $V_L$ )和一个或多个恒定区(constant region)( $C_H$  或  $C_L$ )。轻链和重链的可变区共同组成了免疫球蛋白分子的抗原结合位点(antigen-binding sit, Fab)。重链的恒定区(尤其是位于 Fc 片段的恒定区)决定了随后出现的结合的免疫球蛋白分子和免疫系统的其他细胞或分子之间相互作用的方式。当抗原结合位点被填充后,就会通过免疫球蛋白分子传递一个信号,导致 Fc 片段部分的重链构象(conformation)发生改变。这些构象改变后就能允许 Fc 片段和其他分子或者细胞发生相互作用。

Fc 的构象发生改变后可以被巨噬细胞或者其他细胞的受体(Fc 受体, FcR)识别,即可以使这些细胞将结合型和非结合型的免疫球蛋白分子区分开来<sup>[7,8]</sup>,从而增加了它们的吞噬效力。结合型免疫球蛋白 Fc 片段的其他构象变化可以允许其和补体(complement)的 C1q 组分结合,启动补体活化的经典途径。Fab 和  $F(ab')_2$  可以和抗原结合,但由于不存在 Fc 区域,也就不会引起随之发生的一系列的变化,因此可以作为非常有用的试验和治疗工具<sup>[9]</sup>。

免疫球蛋白轻链的恒定区分别由  $\kappa$  和  $\lambda$  中的一种组成。重链的恒定区有五种类型(表 1.1),每种分别和一种特定的免疫球蛋白同型(isotype)或者类(class)相对应:  $C\alpha$  (免疫球蛋白 A, IgA),  $C\delta$  (IgD),  $C\epsilon$  (IgE),  $C\gamma$  (IgG) 和  $C\mu$  (IgM)。其中有些还能再分为亚类(例如 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4)。每个正常个体能够产生所有这些同型。对于一个单一的免疫球蛋白分子,它的两条轻链是相同的,都属于同一类型(都是  $\kappa$  或者都是  $\lambda$ )。两条重链同样也是相同的,也属于同一类型。IgD、IgG 和 IgE 只有以单体(monomer)这种基本的免疫球蛋白单位的形式(两条重链和两条轻链)存在,但 IgM 的血清型是以五个基本单位通过 J(joining, 连接)链连接组成的五聚体形式(pentamer)存在。IgA 则有多种存在形式:单体,二聚体(dimmer),三聚体(trimer)和四聚体(tetramer),但最常见的是单体形式(在血清中)或者二聚体(在外分泌液中,例如粘液、泪液和唾液等)。二聚体形式是由两个基本单位通过 J 链结合形成的。在穿过特殊的上皮细胞到达外分泌液的过程中,再加入一个“分泌片(secretory piece)”,可以增强对外界降解酶的抵抗力<sup>[10]</sup>。

帕特森变态反应性疾病

表 1.1 免疫球蛋白的同型

同型	分子量	附加的组分	血清浓度(%)	半衰期	功能
<b>IgA</b>					
单体 <sup>a,b</sup>	160000	——	13 ~ 19	6 天	——
二聚体 <sup>b</sup>	385000	J 链, 分泌片	0.3		为外分泌的体液包括粘液、唾液和泪液提供抗体。能有效地中和感染因子、凝聚作用和(当结合抗原后)活化补体旁途径。
<b>IgD</b>					
单体 <sup>a,b</sup>	180000		< 1	3 天	几乎全部都是膜结合型。功能不详, 但可能和成熟阶段有关。
<b>IgE</b>					
单体 <sup>a,b</sup>	190000		< 0.001	3 天	大部分分泌型结合在肥大细胞表面, 因此血清浓度很低。随之和抗原结合后导致肥大细胞脱颗粒, 引起速发型超敏反应(变态反应)。
<b>IgG</b>					
单体 <sup>a,b</sup>	145000 ~ 170000		72 ~ 80	20 天	再次应答中常见的同型。人类有 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 四种亚型。
<b>IgM</b>					
单体 <sup>a</sup>	——	——	——	——	——
五聚体 <sup>b</sup>	970000	J 链	6 ~ 8	5 ~ 10 天	初次应答中常见的同型。具有凝聚和活化补体经典途径的作用。

<sup>a</sup> 膜结合型;

<sup>b</sup> 分泌型。

除了抗原结合的特异性以外, 造成免疫球蛋白分子之间差异的还有三种不同的根源: 同种异型(allotype)、同型和独特型(idiotype)。由于编码免疫球蛋白分子的基

因的微小多态性, 导致重链或者轻链的恒定区产生很小的氨基酸序列的变化, 这称为同种异型。这种异型间的差别通常不会影响分子的功能, 并在家族中具有典型的



孟德尔遗传特征(mendelian trait)的分离现象。同型, 此前已经讨论过, 是由重链恒定区中更为重大的差异决定的, 能够影响免疫球蛋白的功能特征<sup>[11]</sup>(表 1.1)。最后, 很多抗原决定簇可以有多种结合方式, 也就是说, 具有相同抗原特异性的免疫球蛋白也具有多样性, 结构也截然不同。这些能够和同一种抗原决定簇结合的免疫球蛋白抗原结合区(domain)之间的差异称为独特型。

#### 免疫球蛋白中抗原结合多样性的产生

免疫球蛋白的每一条链(包括轻链和重链)并不是由一个单独的基因编码的, 而是由染色体上成簇分布的一系列的基因编码的<sup>[11]</sup>。在人类, 编码 $\kappa$ 轻链、 $\lambda$ 轻链和重链的一系列基因分别位于不同的染色体上。每个系列中的基因都是成簇分布的, 每一簇包含一套类似, 但并不完全相同的基因。在胚胎和生殖细胞以及除了 B 淋巴细胞以外的其他细胞中都含有所有的这些基因。如果一个细胞将发育成 B 淋巴细胞系, 它会通过剪切(clipping)并切除部分 DNA 序列的方式对编码轻链和重链的 DNA 进行重排<sup>[11,12]</sup>。分化后的每个 B 细胞将只选择 $\kappa$ 或者 $\lambda$ 基因系列中的一种(不是全部)。另外, 尽管来源于母方和父方的两条染色体都携带有这样的基因, 但每个 B 细胞只使用其中之一来形成一条功能链, 这种现象称为等位排斥(allelic exclusion)。

对于轻链来说, 合成一条完整的多肽链需要三个不同的基因簇: 可变基因( $V_L$ ), 连接基因( $J_L$ )和恒定基因( $C_L$ )(图 1.2)。另外, 在每个 V 基因之前都有编码一部分多肽链的前导序列(leader sequence), 这部分多肽链在合成过程中起着重要作用, 但在形成有功能的分子时被切除。 $V_L$  和  $J_L$  基因共同合成了轻链的可变

区。这是通过随机选择单个  $V_L$  基因和单个  $J_L$  基因, 并通过剪接(splicing)和切除插入的 DNA 而完成( $V_L-J_L$ )。自此以后, 这个细胞及其克隆的所有子细胞均采用这种特定的  $V_L-J_L$  联合。然后, 包括  $V_L-J_L$  基因、 $C_L$  基因和其中插入的 DNA 转录形成轻链的信使 RNA (mRNA)。在翻译(translation)之前, mRNA 通过剪接把  $V_L-J_L$  基因和  $C_L$  基因连接起来, 最后, 原来在染色体上分离的三个基因共同形成了一条连续的多肽链。

对于重链来说, 则含有四个不同的基因簇(图 1.3): 可变基因( $V_H$ )、多样性基因( $D_H$ )、连接基因( $J_H$ )和一系列不同的恒定基因( $C_{\mu}$ 、 $C_{\delta}$ 、 $C_{\gamma}$ 、 $C_{\epsilon}$  和  $C_{\alpha}$ )。和轻链基因类似, 每个 V 基因之前也有一前导序列(L), 其在合成过程中起着重要作用, 但随后被切除。随机选择一个  $V_H$  基因、一个  $D_H$  基因和一个  $J_H$  基因, 通过对中间插入的 DNA 片段进行剪接和切除, 将这些基因联合起来( $V_H-D_H-J_H$ )。然后将包括  $V_H-D_H-J_H$  和恒定基因的 DNA 转录形成信使 RNA, 但和轻链不同的是, 在已受刺激和未受刺激的 B 淋巴细胞中, 这一过程所涉及的恒定基因是有区别的。

未受刺激的 B 细胞从  $V_H-D_H-J_H$  至  $C_{\mu}$  和  $C_{\delta}$  基因转录重链的 mRNA, 这种转录(transcript)不含有  $C_{\gamma}$ 、 $C_{\epsilon}$  或者  $C_{\alpha}$  的遗传信息。然后 mRNA 通过剪接将  $V_H-D_H-J_H$  和  $C_{\mu}$  或者  $C_{\delta}$  的其中之一连接起来, 最后翻译成一条含有一个可变区(由  $V_H-D_H-J_H$  形成)和一个恒定区(由  $C_{\mu}$  或者  $C_{\delta}$  的其中之一形成)的连续的多肽链。因此, 未受刺激的 B 细胞表面免疫球蛋白只包括 IgM 和 IgD 两种同型。

经过抗原刺激后, B 细胞能够通过 DNA 的剪接, 而不是 RNA, 将联合的  $V_H-D_H-J_H$  基因和一个恒定基因连接在一起,