

气道炎症性疾病

主 编 刘春涛 王曾礼



人民卫生出版社

气道炎症性疾病

主编	刘春涛	王曾礼	
作者	罗凤鸣	毛 辉	袁益明
	谢 敏	董碧蓉	龙怀聪
	王 刚	冼乐武	章晓红
	周贤梅	李西平	王 可
	王文志		

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

气道炎症性疾病/刘春涛等主编. --北京:
人民卫生出版社, 2004. 6
ISBN 7-117-06234-7
I. 气... II. 刘... III. 气管炎-诊疗
IV. R562.1
中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 061357 号

气道炎症性疾病

主 编: 刘春涛 王曾礼
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
印 刷: 尚艺印装有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 787×1092 1/16 印张: 33 插页: 4
字 数: 766 千字
版 次: 2004 年 8 月第 1 版 2004 年 8 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 7-117-06234-7/R·6235
定 价: 60.00 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)

前言

现代“炎症 (inflammation)”的概念已经远远超出了病理学的经典定义,在受到各种损伤性刺激时,无论是局部的还是全身性的、理化性的还是生物性的、感染性的还是非感染性的、免疫性还是非免疫性的,机体均发生炎症反应,其本身属于一种机体的保护性反应。然而,炎症反应自身,以及伴随或继发的修复反应,又在不同的程度上改变了机体的正常生理功能,从而构成绝大多数人类疾病的基础。气道由于其特殊的解剖位置,与外界保持密切而持续的接触,经常暴露于各种损伤性刺激因子,频繁发生炎症反应,但因刺激物的不同和宿主易感性的差异,炎症反应的种类和造成的临床疾病谱具有很大的异质性 (heterogenity)。哪些疾病可归入所谓的“气道炎症性疾病”,目前并无一个公认的标准,在文献中似乎更多地涉及支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 和囊性纤维化,或许还包括弥漫性泛细支气管炎和上气道疾病 (慢性鼻炎、鼻窦炎) 等等。哮喘和 COPD 作为最具代表性的两种慢性呼吸系统疾病,累及数以亿计的人群,造成的疾病负担及其巨大,理所当然成为关注的焦点和研究最活跃的领域。

上个世纪对 COPD (慢性支气管炎和肺气肿) 的研究,提出了氧化应激学说,蛋白酶-抗蛋白酶失衡学说,等等,然而迄今人类仍不能很好地解释 COPD 的成因, COPD 的预防治疗进展甚微, COPD 患者的预后没有根本的改观。相对而言,哮喘领域可谓“风光这边独好”。由于在全世界范围内广泛推荐以吸入性糖皮质激素 (ICS) 为基础的抗炎治疗,近 20 年来尽管哮喘的发病率有所升高,但哮喘患者的生活质量有了显著的提高,许多患者免于严重的哮喘发作甚或死亡。从卫生经济学的角度看,由于患者门、急诊次数和住院次数以及误工、误学的减少,其成本-效益价值也是非常明显的。这一巨大的成就,得益于“哮喘的本质就是气道炎症”这一观念的转变。可以毫不夸张地说,哮喘是整个呼吸系疾病中研究最深入、进展最迅速的领域,现代医学特别是分子生物学的每一个进步,都在哮喘研究中得到充分的反映。从基因到转录因子、从细胞到细胞因

子、从趋化因子到粘附分子，研究的触角深入到气道炎症的每一个环节。正是在这些研究的基础上，我们有充分的信心说，哮喘是一种气道炎症性疾病，虽然确切的病因不明，也不能治愈，但能够很好地控制。

仅仅认识到这一点是远远不够的，吸入皮质激素也并非是一劳永逸的万全之策。哮喘气道炎症的研究正在深入，近期的研究热点包括哮喘的早期反应（如骨髓反应），T辅助细胞的分化与再分化，细胞因子、生长因子的细胞内信号转导，内源性抗炎机制，气道重构，皮质激素抵抗现象，脂氧合酶代谢途径产物特别是半胱氨酰白三烯及其受体拮抗剂，等等。阐明上述问题，不仅有助于人类最终揭开哮喘的本质，也必将对相对沉寂的 COPD 研究，以及其他炎症性-免疫性疾病的研究，产生极大的推动作用。从这个意义上讲，气道炎症可称之为机体炎症反应的一个窗口，而哮喘是研究气道炎症反应的很好的范本。这也是我们编写本书的初衷所在。

作者 谨 识

2004 年 5 月

于四川成都

A

B

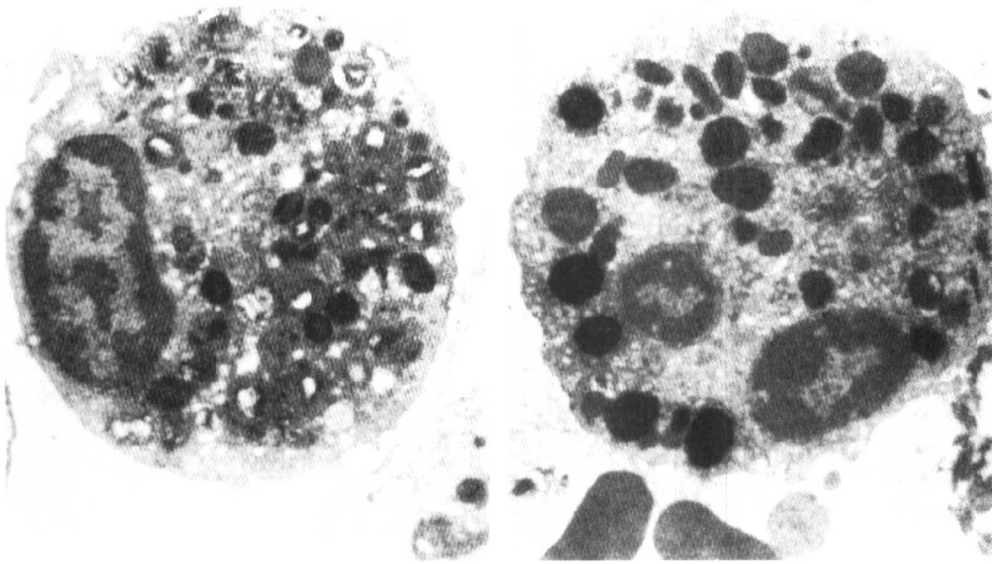


图 3-1 电镜下诱导痰中的嗜酸粒细胞

A. 急性发作初期, 胞浆中基本无电子致密颗粒; B. 治疗缓解后, 分泌颗粒的电子致密度接近正常
(Stephen T. Holgate, William W. Busse, *Inflammatory Mechanisms in Asthma*, New York: Marcel Dekker INC, 1998, 181P, Fig1)

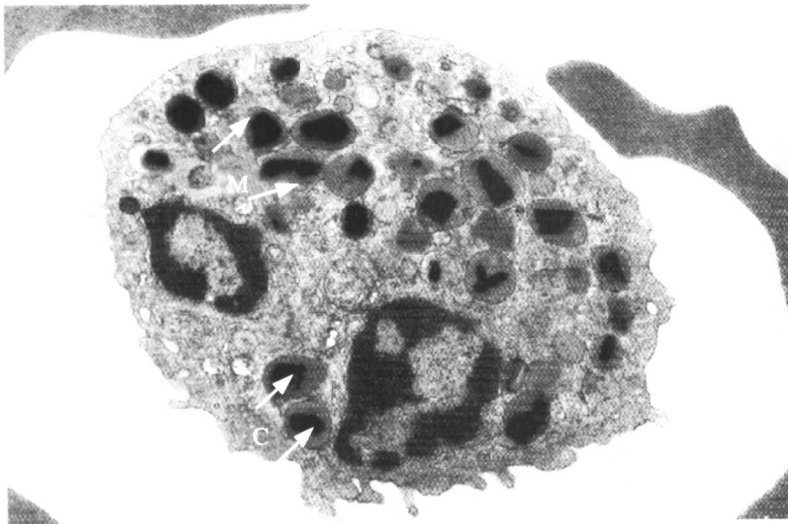


图 3-2 电镜下人类外周血嗜酸粒细胞

在密度较低的基质 (M) 中含有晶体状的形状各异的电子致密核心 (C) 的次级颗粒 ($1 \times 11\,500$)
(Stephen T. Holgate, William W. Busse, *Inflammatory Mechanisms in Asthma*, New York: Marcel Dekker INC, 1998, 158P, Fig1)

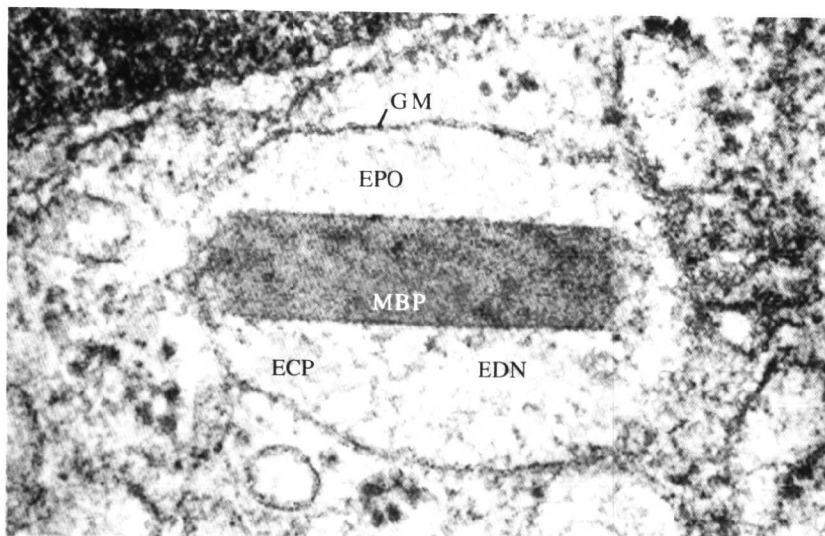


图 3-3 电镜下的骨髓嗜酸粒细胞颗粒
嗜酸颗粒有膜包绕，基质中含有三种颗粒：ECP，EDN，EPO。颗粒的核心含有 MBP ($1 \times 40\ 000$)
[Stephen T. Holgate, William W. Busse. Inflammatory Mechanisms in Asthma.
New York: Marcel Dekker INC, 1998, 5P, Fig1 (d)]

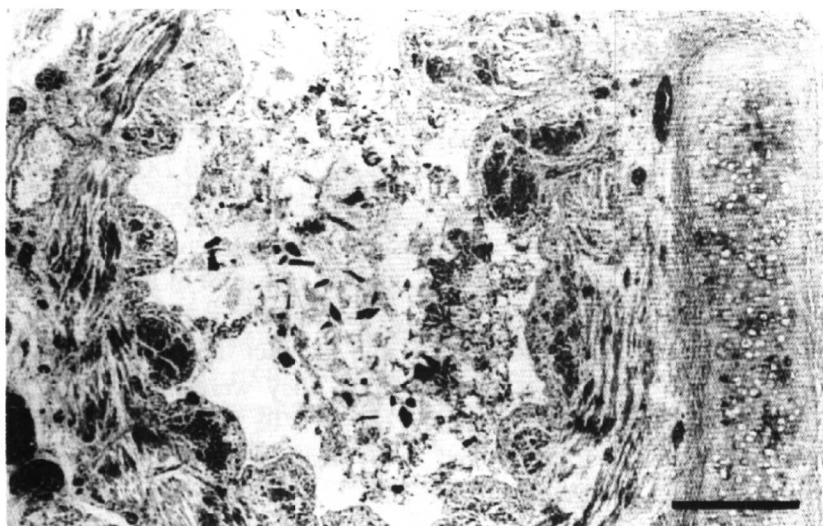


图 10-2 致死性哮喘患者上皮脱落，上皮细胞和炎性细胞的碎屑与粘液组成栓子
[Stephen T. Holgate, William W. Busse. Inflammatory Mechanisms in Asthma.
New York: Marcel Dekker INC, 1998, 4P, Fig1 (b)]

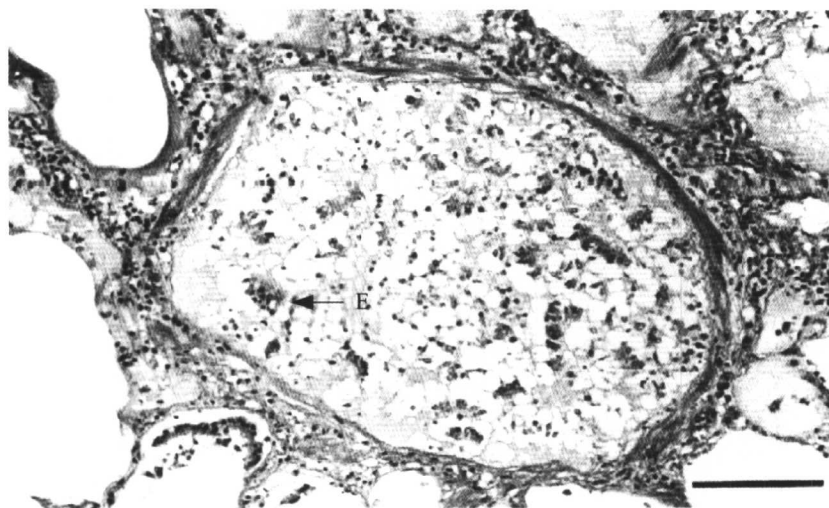


图 10-3 致死性哮喘患者的膜性气道，粘液和脱落的上皮细胞阻塞管腔

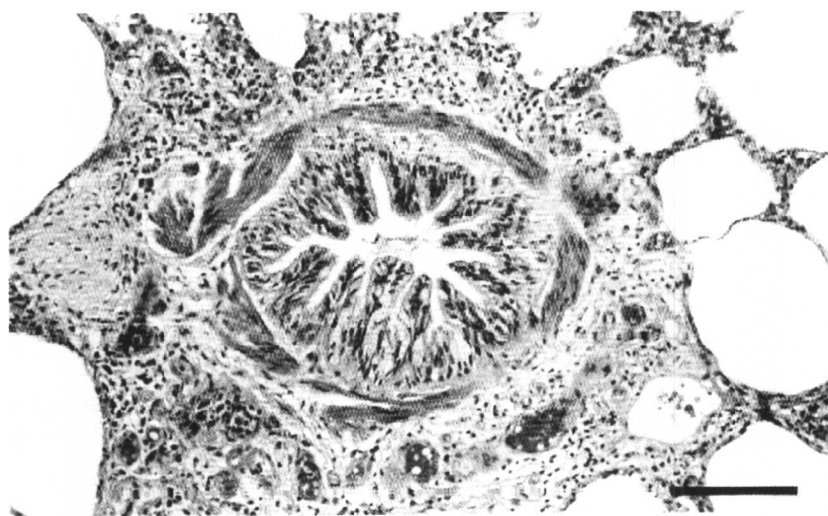


图 10-4 致死性哮喘患者的膜性气道，上皮完整，但有显著的折叠
[Stephen T. Holgate, William W. Busse. Inflammatory Mechanisms in Asthma.
New York: Marcel Dekker INC, 1998, 7P, Fig2 (d)]

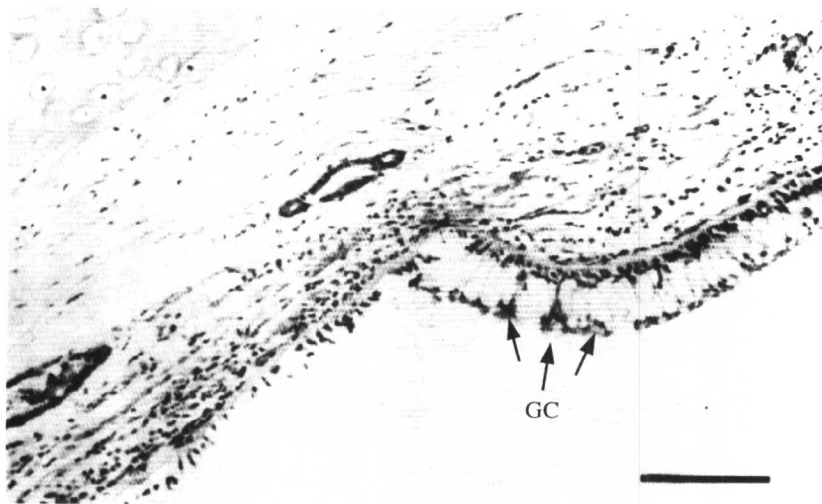


图 10-5 致死性哮喘患者的气道，杯状细胞增生，上皮与基底细胞脱落
 [Stephen T. Holgate, William W. Busse. Inflammatory Mechanisms in Asthma.
 New York: Marcel Dekker INC, 1998, 6P, Fig2 (b)]

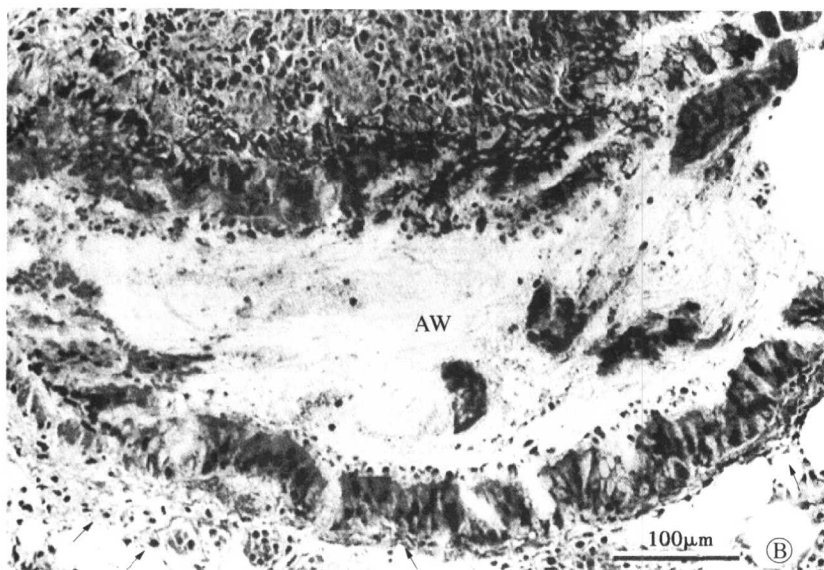


图 22-2 OVA 处理的小鼠气道周围明显的胶原沉积/纤维化 (箭头所指)

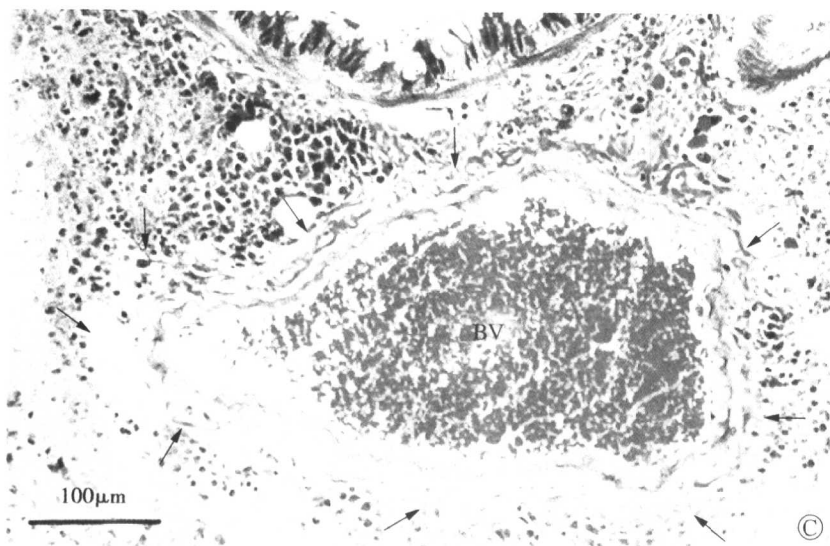


图 22-3 OVA 处理小鼠血管周围胶原沉积 (箭头所指)

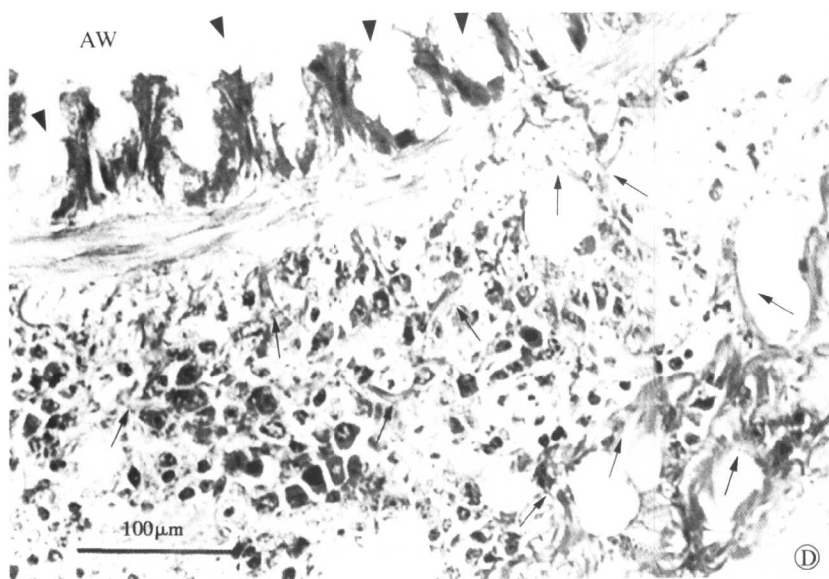


图 22-4 OVA 处理小鼠气道间质胶原沉积 (箭头所指)

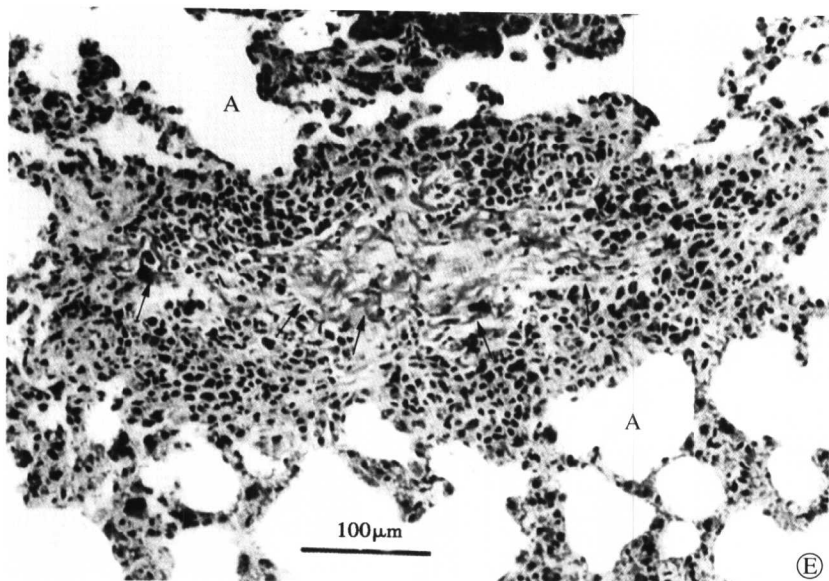


图 22-5 OVA 处理小鼠肺泡周围炎性细胞浸润和胶原沉积

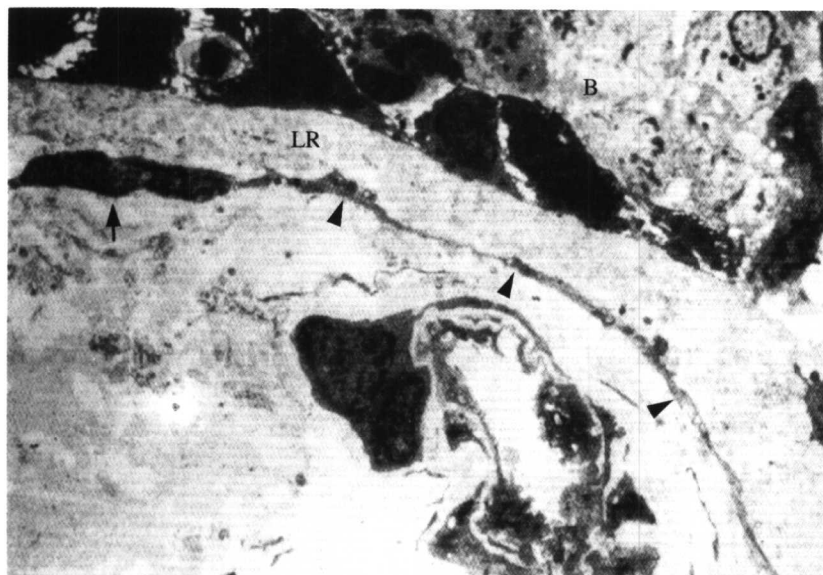


图 22-6 哮喘患者支气管粘膜活检标本的透射电镜照片
表皮下 (B) 可见增厚的板层体结构 (LR), 箭头所示为肌成纤维细胞 (1×500)
[Stephen T. Holgate, William W. Busse, Inflammatory Mechanisms in
Asthma, New York: Marcel Dekker INC, 1998, 9P, Fig3 (b)]

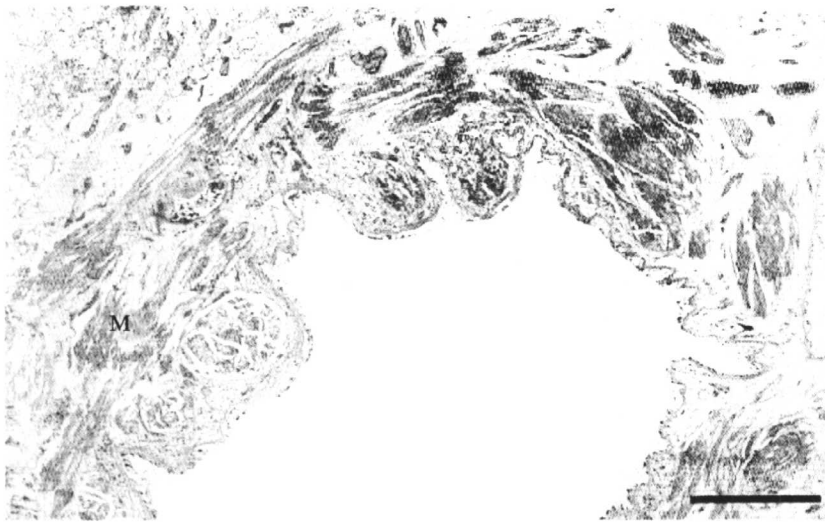


图 22-7 致死性哮喘患者，增厚的平滑肌 (M) 围绕折叠的上皮
(Stephen T. Holgate, William W. Busse. Inflammatory Mechanisms in Asthma.
New York; Marcel Dekker INC, 1998, 450P, Fig1)

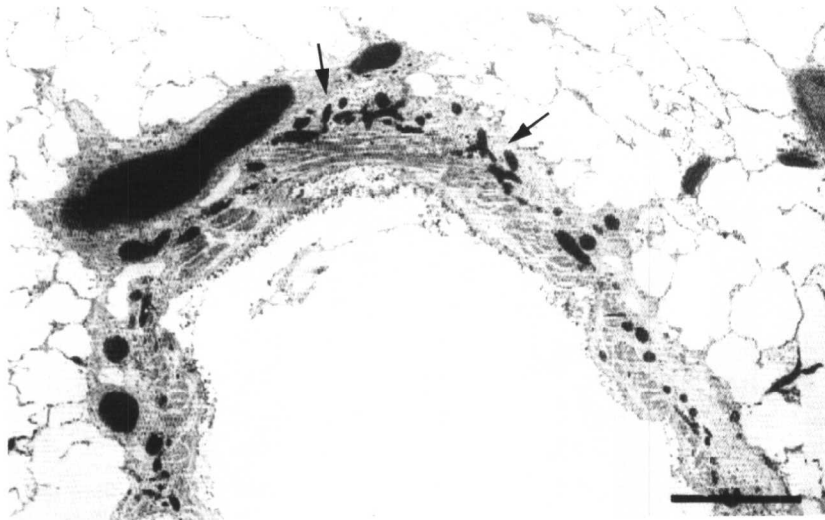


图 22-8 致死性哮喘患者膜性气道血管充血 (箭头所指)
[Stephen T. Holgate, William W. Busse. Inflammatory Mechanisms in Asthma.
New York; Marcel Dekker INC, 1998, 12P, Fig5 (b)]

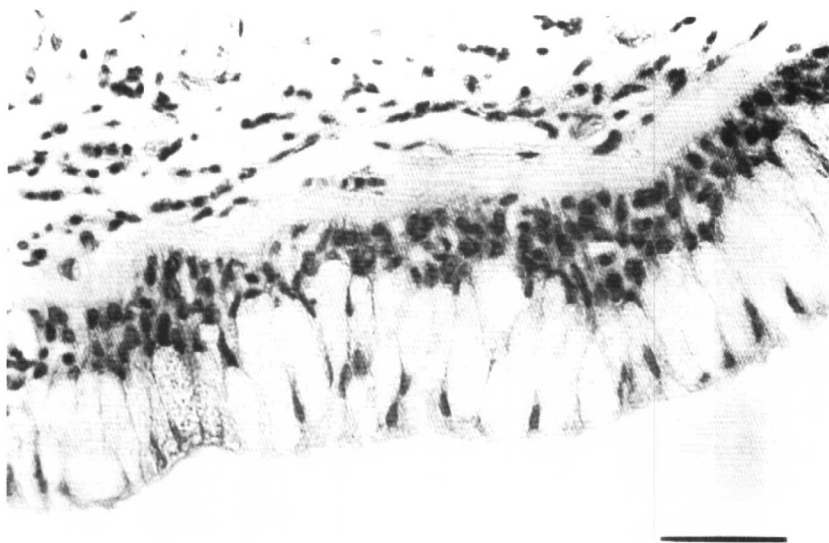


图 22-9 哮喘患者(致死性)气道粘膜杯状细胞增生, 基底膜显著增厚
 [Stephen T. Holgate, William W. Busse, *Inflammatory Mechanisms in Asthma*,
 New York: Marcel Dekker INC, 1998, 11P, Fig4 (a)]

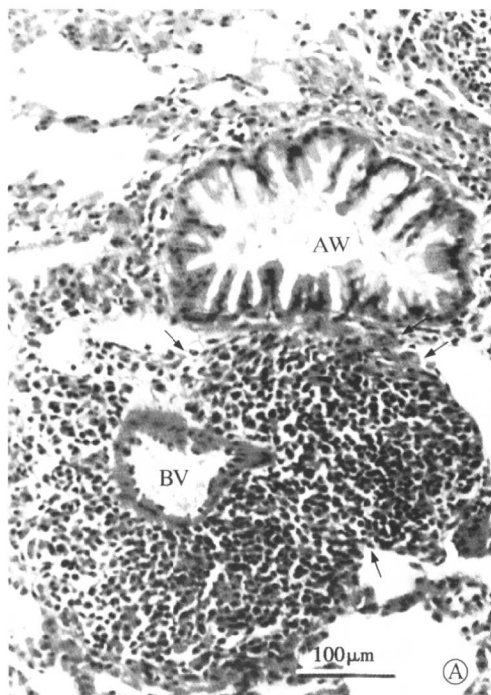
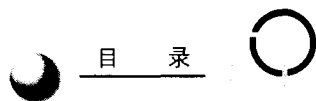


图 28-1 OVA 致敏-激发小鼠肺组织出现显著的炎性浸润
 AW: 气道; BV: 血管。箭头所指为嗜酸粒细胞

目录

第一章 总论	1
第一节 变态反应性疾病的发病机制	1
第二节 气道炎症中的 Th1/Th2 失衡	4
第三节 细胞内信号转导与气道炎症	8
第四节 气道炎症的发病机理：并非结论	11
第二章 气道炎症的评估	13
第一节 支气管镜在评估气道炎症中的应用	13
第二节 支气管肺泡灌洗术在哮喘研究中的应用	17
第三节 哮喘气道炎症的非创伤性检测	23
第四节 慢性阻塞性肺疾病（COPD）的气道炎症及其与哮喘的差异	33
第三章 嗜酸粒细胞与气道炎症	37
第一节 嗜酸粒细胞参与气道炎症的证据	37
第二节 嗜酸粒细胞颗粒蛋白	43
第三节 气道炎症中嗜酸粒细胞的活化	49
第四节 嗜酸粒细胞的自分泌物质	53
第五节 嗜酸粒细胞的自分泌和旁分泌功能	57
第六节 嗜酸粒细胞与支气管上皮的相互作用	61
第七节 小结	65
第四章 中性粒细胞与气道炎症	67
第一节 中性粒细胞的募集机制	67
第二节 中性粒细胞释放的介质	69
第三节 中性粒细胞在气道炎症中的作用	71
第四节 中性粒细胞在哮喘中作用的实验研究	74
第五节 中性粒细胞与蛋白酶/抗蛋白酶平衡	76
第六节 中性粒细胞在 COPD 中的作用	76
第七节 中性粒细胞在慢性支气管疾病中的作用	78



第八节 小结	78
第五章 肥大细胞与气道炎症	80
第一节 肥大细胞的产生	80
第二节 肥大细胞的激活	81
第三节 预合成的肥大细胞介质	83
第四节 新合成的肥大细胞介质	86
第五节 小结	89
第六章 嗜碱细胞与气道炎症	92
第一节 嗜碱细胞表型与介质	92
第二节 嗜碱细胞与气道炎症	93
第三节 小结	95
第七章 T 淋巴细胞与气道炎症	97
第一节 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和 IgE 合成	97
第二节 Th1 和 Th2 反应	100
第三节 T 细胞来源的细胞因子/趋化因子与嗜酸粒细胞的募集	103
第四节 $\gamma\delta$ T 细胞与气道炎症	104
第五节 T 淋巴细胞的共刺激作用	106
第六节 T 细胞受体与气道炎症反应	111
第七节 小结	114
第八章 肺泡巨噬细胞与气道炎症	117
第一节 肺泡巨噬细胞的意义	117
第二节 巨噬细胞的募集、调节与活化	119
第三节 表型与功能的差异	124
第四节 巨噬细胞效应功能与抗原递呈	125
第五节 肺泡巨噬细胞在气道炎症中的作用	127
第六节 小结	127
第九章 成纤维细胞及细胞外基质与气道炎症	129
第一节 成纤维细胞与气道重构	129
第二节 细胞外基质	132
第三节 哮喘时致纤维化与抗纤维化机制	136
第四节 基质金属蛋白酶及其抑制物在哮喘中的作用	140



第五节 气道结构改变的可逆性	149
第六节 小结	151
第十章 上皮细胞与气道炎症	153
第一节 气道上皮的正常形态特征	154
第二节 气道炎症时上皮结构的损伤	157
第三节 气道炎症时上皮的功能改变	159
第四节 气道炎症中上皮细胞损伤的机制	174
第五节 小结	176
第十一章 气道神经肽与气道炎症	180
第一节 气道神经肽概述	180
第二节 气道神经肽的细胞来源	181
第三节 气道神经肽与气道炎症的相互作用	185
第四节 各种促炎性神经肽与抗炎性神经肽	191
第五节 神经肽与炎性气道疾病	198
第十二章 气道平滑肌在气道炎症中的作用	204
第一节 ASM 表型可塑性	204
第二节 与气道炎症有关的 ASM 自分泌产物	205
第三节 与 ASM 增殖有关的自分泌产物	208
第四节 与 ASM 收缩有关的自分泌产物	210
第五节 小结	212
第十三章 气道粘膜血管的神经调节	215
第一节 人类鼻腔粘膜解剖结构特点	215
第二节 血管系统	215
第三节 神经支配	216
第四节 小结	219
第十四章 粘附分子与气道炎症	221
第一节 粘附分子的生物特性	221
第二节 粘附分子在正常支气管和肺组织中的表达与分布	225
第三节 粘附分子在气道炎症中的作用	225
第四节 小结	228

第十五章 趋化因子与气道炎症	230
第一节 白细胞和内皮细胞的相互作用	230
第二节 趋化反应	232
第三节 嗜酸粒细胞趋化物质	234
第四节 T 淋巴细胞趋化物质	239
第五节 中性粒细胞趋化因子	242
第六节 细胞迁移模型	243
第七节 小结	243
第十六章 转录因子与气道炎症	248
第一节 NF- κ B 和 I- κ B	250
第二节 激活蛋白-1	253
第三节 糖皮质激素受体	255
第四节 早期生长反应因子	256
第五节 与 T 辅助细胞 (Th) 分化有关的转录因子	257
第六节 STAT	262
第七节 NF-IL-6	263
第八节 转录因子间的信息传递	264
第九节 小结	265
第十七章 调控气道炎症的细胞因子网络	267
第一节 参与气道炎症的细胞因子	268
第二节 细胞因子的相互作用	286
第三节 细胞因子网络	289
第四节 细胞因子受体和细胞因子的信号转导	291
第五节 小结	299
第十八章 气道的内源性抗炎机制	302
第一节 糖皮质激素	303
第二节 前列腺素 E ₂	304
第三节 白细胞介素-10	305
第四节 γ -干扰素	306
第五节 白细胞介素-12	307
第六节 转化生长因子	307
第七节 白细胞介素-18	308
第八节 白细胞介素-4 和白细胞介素-13	308

4 气道炎症性疾病