

ZISHEN
MIANYIBING
YU
ZHILIAO

自身免疫病与治疗

(日) 大藤 真 著 韩加旭 译
太田 善介

黑龙江科学技术出版社

封面设计：白 涛

自身免疫病与治疗

〔日〕大 藤 真 著 韩加馥 译
〔日〕太田善介

黑 龙 江 科 学 技 术 出 版 社 出 版

(哈尔滨市南岗区分部街 28 号)

依安印刷厂印刷·黑龙江省新华书店发行

开本 787×1092 毫米 1/32·印张 7·插页·字数 137 千

1984 年 2 月第一版·1984 年 2 月第一次印刷

印数：1—6,300

书号：14217·057 定价：0.90 元

译 者 的 话

过去一直认为淋巴细胞是功能不明的静止的终末细胞，胸腺也是神秘的器官。近二十余年来的研究，对淋巴细胞的功能有了许多新的了解，免疫学理论也随之而产生了新的飞跃。尤其近十几年来由于组织培养技术的进步，以及免疫生物学研究方法的进展，对淋巴细胞的起源、分布、分类、结构和功能进行了深入细致的研究，终于发现T淋巴细胞与B淋巴细胞是构成体液免疫与细胞免疫的主要免疫细胞；胸腺则是免疫的中枢淋巴组织。机体产生的致敏淋巴细胞或自身抗体与相应的组织或细胞发生的免疫反应，叫自身免疫反应，由此而造成的组织损伤发生的疾病就是自身免疫病。过去的许多原因不明的疾病，现已证明有许多是属于自身免疫性疾病。免疫学的研究成果已经无情地进入了医学领域的各个分科。目前，已成为临床医生不可缺少的一门知识。近年来在日本与欧美各国，有关免疫学的著作如同雨后春笋般的相继出版，但其中多数都是涉谈繁杂的理论或最新的尖端成果。读起来既难懂，又费时间，往往离临床实践甚远。至于能把庞杂的理论进行系统而精炼的归纳，并结合临床实际加以应用的著作就寥若辰星了。尤其是在国内，这方面的著作至今还未读到。

《自身免疫病与治疗》一书恰恰适应我国当前临床工作者

的需要。著者把现代免疫学的成就，从 Ehrlich 氏的古典侧锁说到 Burnet 氏无性细胞选择说的发展过程作了扼要的总结，对反映现代科研成果的新理论、新技术作了精炼的叙述，最突出的是理论结合实际，将大量一直是原因不明的内科病，在自身免疫病与自身免疫现象两个概念下，从理论上进行了整理分类，阐述了病因，在实际治疗上提出了比较成熟的对策。这不仅使临床医生对许多疾病的概念从理论认识上得以刷新，而且在治疗上能够有规可循。著者在书中介绍的大量的实际经验病例，都是一些生动而典型的材料，内容之新颖、反映现实水平之快，都是很可取的。我相信，只要读者能通读全书，就会相信这种说法并非夸张。因此，将此书全文译出，介绍给那些常年奋战在临床第一线、无暇博览国外群书的医务工作者。读者若能借此增添一些新的知识，对实际临床诊疗工作能有所裨益的话，译者将感到十分欣慰。

序 言

自身免疫病的概念是在研究自身免疫性溶血性贫血的过程中确定下来的(1946 Boorman 氏), 至今已有三十余年的历史了。在此期间发现了很多疾病的自身抗体。近年来甚至联想到内科病中的大部分亚枝(subspeciality)都和以某种形式表现出来的自身免疫现象有关。

然而, 这些免疫现象, 有的确实是疾病的病因, 有的却相反, 无论在病因意义上或临床意义上都不够明确。所以, 在使用自身免疫病与自身免疫现象这类术语时, 必须慎重。

另方面, 关于自身抗体的病因性虽然长期以来未能明确, 而近年来根据对免疫复合物沉积所致的组织损伤机制的研究, 对部分自身免疫病的病态在理解程度上已达到了相当高的水平。随着目前细胞免疫研究的进展, 对自身免疫病的细胞免疫实质也逐渐被阐明, 同时对部分疾病通过血清自身抗体造成细胞性组织损伤(抗体依存性细胞免疫性组织障碍—ADCC)的病态也有了相当的理解。

至于对自身免疫病的治疗, 一直都是对病变局部施以抗炎疗法; 对全身性免疫异常施以根治疗法。前者是以副肾皮质激素为中心, 后者则是化学免疫抑制剂为中心的免疫抑制疗法。尤其是最近, 以激活 T 淋巴细胞为目的的免疫疗法也正在抬头, 但还只是处于研究阶段。

著者先前曾出版过《自身免疫病》一书，作为姊妹篇的本书较前著更为突出了实际治疗这一重点。然而，本书从撰写至出版期间，学术进展很快，在刊行时可能有的材料即需要加以补充了。当本书与读者见面之际，望读者予以批评指正，以待今后改进。

著者

目 录

第一章 自身免疫与自身免疫病	(1)
第一节 自身免疫病的历史.....	(1)
第二节 自身免疫病的定义与系列.....	(5)
一、自身免疫病的定义.....	(5)
二、自身免疫病的分类.....	(5)
第三节 自身免疫的发生机制.....	(10)
一、免疫耐受性.....	(10)
二、无性细胞系选择学说.....	(11)
三、自身免疫的发生机制.....	(13)
第四节 自身抗体的临床意义.....	(22)
一、寒冷凝集素.....	(23)
二、双相性寒冷溶血素.....	(23)
三、抗红细胞自身抗体.....	(23)
四、抗白细胞自身抗体.....	(23)
五、抗血小板自身抗体.....	(25)
六、风湿因子.....	(25)
七、抗核抗体.....	(25)
八、红斑狼疮细胞因子.....	(26)
九、抗 DNA 抗体.....	(26)
十、抗甲状腺抗体.....	(26)
十一、抗横纹肌抗体.....	(26)

十二、抗平滑肌抗体·····	(26)
十三、抗肝抗体·····	(27)
十四、抗心肌抗体·····	(27)
十五、抗肺抗体·····	(27)
第二章 自身免疫病的治疗关键·····	(28)
第三章 自身免疫病的抗炎疗法·····	(32)
第一节 自身免疫病与炎症·····	(32)
第二节 抗炎药·····	(37)
一、抗炎药的分类·····	(37)
二、抗炎药的作用机制·····	(38)
三、抗炎作用的测定法·····	(39)
四、抗炎药的种类与概要·····	(40)
第四章 自身免疫病的免疫抑制疗法·····	(62)
第一节 免疫抑制疗法的基础·····	(62)
第二节 免疫抑制剂的种类与概要·····	(64)
一、烷化剂·····	(64)
二、抗嘌呤剂·····	(66)
三、嘧啶拮抗剂·····	(68)
四、叶酸拮抗剂·····	(69)
第五章 其他疗法·····	(70)
一、金制剂·····	(70)
二、氯喹制剂·····	(71)
第六章 各种自身免疫病的治疗·····	(73)
第一节 胶原病·····	(73)
一、胶原病的概念与自身免疫·····	(73)

二、自身抗体的临床病因意义·····	(79)
三、胶原病及其类缘病的治疗·····	(80)
第二节 与自身免疫病有关的内分泌病·····	(165)
一、慢性甲状腺炎(桥本氏病)·····	(166)
二、自身免疫性副肾炎(特发性爱迪生 氏病)·····	(177)
第三节 免疫血液病·····	(181)
一、免疫血液病的来历·····	(181)
二、自身免疫性溶血性贫血·····	(182)
三、特发性血小板减少性紫斑病·····	(185)
四、自身免疫性粒细胞减少症·····	(190)
五、恶性贫血·····	(192)
第四节 重症肌无力症·····	(194)
一、胸腺瘤·····	(194)
二、抗肌抗体·····	(195)
三、病 型·····	(195)
四、临床症状·····	(196)
五、诊 断·····	(197)
六、重症肌无力症的治疗·····	(197)
第五节 神经疾病·····	(201)
一、抗脑抗体·····	(201)
二、推断为自身免疫性的神经疾病·····	(201)
三、脱髓性疾病的治疗·····	(202)
第六节 肝 病·····	(203)
一、活动性慢性肝炎·····	(203)

二、病 理.....	(203)
三、自身抗体.....	(204)
四、活动性慢性肝炎的治疗.....	(204)
第七节 继发于其他慢性感染症的自身免	
疫现象.....	(205)
一、亚急性细菌性心内膜炎.....	(206)
二、继发于慢性呼吸系病的	
自身免疫现象.....	(207)

第一章 自身免疫与自身免疫病

第一节 自身免疫病的历史

人们对免疫现象早在公元前就有所认识。十四世纪曾有过震惊中国、印度以及整个欧洲的腺鼠疫与肺鼠疫大流行。当时，据说就是根据历来的传统经验、让曾经患过鼠疫的人去护理的。至于对免疫现象能比较正确的认识和在实践中应用，还是从十八世纪初才开始的。著名的 Edward Jenner 氏就是在那一时期为研究天花免疫作了牛痘接种。至十九世纪 Louis Pasteur 氏 (1822—1895)、Robert Koch 氏 (1843—1910) 等人才完成细菌的纯培养而有了疫苗；Emil A. Von Behring 氏 (1854—1917) 与北里柴三郎氏 (1852—1931) 在治疗破伤风、白喉等方面开始应用了免疫血清。

由于人们首先认识到免疫现象是机体对微生物侵袭的一种防御反应，因而艾尔立赫氏 (Paul Ehrlich' 1854—1915) 在 1901 年发表的自身中毒忌避学说 (horror autotoxicus)、即机体能避免产生对自身组织成分的抗体的学说，能在一个相当长的时期内作为免疫学的指导原理也是很自然的。

与这种看来极为合理又合目的的艾尔利赫氏学说相抵触的一些现象至本世纪已逐渐达到尖锐化的程度。到 1904 年 Donath 氏与 Landsteiner 氏等报告了患寒冷血红蛋白尿症

的患者血清中有寒冷溶血素，证实了抗元抗体反应对本病起病因作用。后来又有 chauffard 氏、Widal 氏等倡导把溶血性贫血分为两类，即能检出自身红细胞凝集素者叫先天性家族性溶血性贫血；由自身抗体所致的溶血性贫血叫后天性溶血性贫血。然而，当时对不完全抗体的概念还是完全不存在的，并且抗体的检出方法也还很不完备，因而对抗元抗体反应引起的后天性溶血性贫血在很长一个时期内未被认识。1938 年 Dameshek 氏与 Schwartz 氏又发现了急性溶血性贫血患者血清中有同种溶血素，更引人注目的是人工复制了与人的溶血性贫血相类似的实验性溶血性贫血。1940 年 Landsteiner 氏与 Wiener 氏二人又发现了 RH 因子。翌年 Levine 氏等已经推断 RH 因子不合，可能是胎儿有核红细胞过多症的病因。Wiener 氏等尚明确了某些输血引起的溶血反应也是由于同样的病因所造成。至 1944 年 Wiener 氏与 Coombs 氏等各自使用新的血清学检查法成功地测定了历来熟悉的抗体具有不同的性质，并确定了不完全抗体的概念。明确了上述各疾病及现象是起因于此类抗体。经过上述研究过程才明确肯定了自身免疫性溶血性贫血的性质。于是新的实验检查法抗人球蛋白试验—Coombs test 便广泛地应用于临床。

早在 1933 年马杉氏就研究了肾脏的异种抗体，例如兔肾炎，即将家鸭抗兔肾血清给兔注射后发生的肾炎。发表了所谓马杉氏肾炎的研究论文。由于这一研究在组织学方面的改变与人肾炎极其相似，故而引人瞩目。1947 年 Cavelti 氏等公布了用甲族链球菌死菌与兔肾共同给其他兔注射则产生

同种抗体而发生急性肾小球肾炎。后来对此种实验曾反复追试，皆被承认，而对其发生机制的说法则认为是细菌与肾组织间存在共同抗原性之故。对此虽不能说是问题已经完全解决，但很明显，这类研究已经接近了肾炎的真正病因。最近 Lerner 氏等发表了肺肾综合征 (Good-pasture syndrome) 存在抗肾小球基底膜抗体 (抗 GBM 抗体) 问题，Dixon 氏更进一步阐明了亚急性肾炎、膜性肾炎、溶链菌感染后急性肾炎的抗肾小球基底膜抗体的情况，并在研究中得到证实，这一切都提示了人肾炎与自身免疫机制有关的可能性。

在肯定了这些一向被认为原因不明的疾病之病因可能与自身免疫有关这一问题的同时，对许多其他疾病的研究也随之而被推动起来。1947 年 Morgan 氏、1948 年 Kober 氏等用异种、同种或自身脑组织加 Freund 氏佐剂注射，引发实验性过敏性脑炎获得成功。隔年、白木氏又发表了用狂犬病疫苗注射引起的脑炎也是同一机制所致的材料。另外，Witebsky 氏等又证明了实验性甲状腺炎与自身抗体有关。现在对人类甲状腺炎也持同样观点正在进行广泛地研究。

系统性红斑狼疮时能表明有自身抗体存在的明显征象就是红斑狼疮细胞 (LE)，这是在 1948 年由 Hargraves 氏等在系统性红斑狼疮患者骨髓穿刺涂片中发现的。后来，在 1950 年 Haserick 氏等又提出红斑狼疮细胞的出现，必须在患者血清中有一种丙种球蛋白 (LE 因子) 的存在为前提。其后，Kunkel 氏学派与 Friou 氏等分析了本病的抗核抗体，明确了 LE 因子也是抗核抗体的一种，查明了自身免疫机制在本病中起着重要的作用。

如上所述，有关各种疾病中存在的自身抗体问题已陆续阐明。在此之前，1942年 Klemperer 氏根据病理组织学观察的结果，曾把一组有类纤维性变(fibrinoid degeneration)的疾病统一为结缔组织的系统性疾病，并建议称之为胶原性疾病(Collagen disease)。在此概念下包括的疾病，有全身性系统性红斑狼疮、慢性关节风湿、风湿热、皮炎，硬皮症以及结节性动脉周围炎6种。后来，又进一步了解到这些疾病不仅在组织学上具有共同特征，而且在血清学方面，如血清蛋白异常(特别是丙种球蛋白的高值)、抗核抗体、风湿因子、抗血细胞抗体、抗甲状腺抗体、抗肌抗体等自身抗体的出现等，表现有种种多样的特征。这些特征会使人想到，这不就是自身免疫病的特征吗？

违反艾尔利赫氏学说的自身免疫现象的一组疾病一出现，就必然地会推动免疫学的基础理论向前发展。1953年 William Dameshek 氏见到经过自身免疫性溶血性贫血或特发性血小板减少性紫斑病(ITP)的患者有发生全身性系统性红斑狼疮(SLE)者。此外，SLE 併发 ITP 或桥本氏病(甲状腺炎)的病例也并非罕见。因而他试图以 SLE 为自身免疫病的中心来统一概念。对许多自身免疫病、像自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫斑病、关节炎、肾炎等，SLE 就好比是一座横卧在海底的大冰山，其他免疫病好比是在海面上浮现的冰山的一角，因此他提出了“冰山学说——(ice berg theory)”。但这一学说并不能说明 SLE 的自身免疫现象的实质。

1959年 F·M·Burnet 氏提出了无性细胞选择说(clonal

selection theory)，这一学说对自身免疫病的根本性理解起了决定性的影响。Burnet 氏开创的对免疫稳定功能的研究，是沿着无性细胞选择学说的方向发展起来的。他用产生抗体的细胞群—无性细胞系(clone)的特异性代替了免疫现象的特异性。学说认为，从胎儿期至新生儿期这段时期内，由于突然变异产生了无数的无性细胞，其中能与自身抗元起反应的无性细胞系叫禁忌细胞株(forbidden clone)，它与自身抗元发生反应后即被过剩存在的自身抗元所消灭，因而正常的机体便建立起自身中毒忌避机制。但在机体成熟后，还有可能新生一部分无性细胞，当然也就有一部分新生的禁忌细胞株在内。如果由于某种原因，机体的免疫稳定功能被破坏，即便禁忌细胞株与过剩的自身抗元发生接触，也不会全部被消灭，甚至还会繁殖而产生自身抗体，于是便引起自身免疫病。虽然还不能用禁忌细胞株的解放来说明所有自身免疫现象，但目前推断，大多数自身免疫病的发病机制都可能与禁忌细胞株的解放、即机体的抗体产生系统异常有关。

第二节 自身免疫病的定义与系列

一、自身免疫病的定义

Mackay 氏与 Burnet 氏认为：自身免疫病(autoimmune disease)是机体的正常结构成分被相应的抗体或具有免疫能力的细胞作用后引起的器质性乃至功能性障碍的状态。但目前纳入自身免疫病范畴的疾病，其自身抗体的病因性有很多尚未确定，因此，二氏从临床角度提出 6 项条件做为诊断自

身免疫病的标准:

- (1) 血浆 γ -球蛋白 $>1.5\text{g/dl}$ 。
- (2) 能证实有病变器官的抗体存在。
- (3) 有变性 γ -球蛋白或其诱导体在肾小球等处沉积。
- (4) 病变组织内有淋巴细胞与浆细胞集聚。
- (5) 使用皮质类固醇能使病情暂时或长期缓解。
- (6) 能发现一种以上的自身免疫损伤或症状。

这些条件只是对自身抗体, 对病变部位的侵害提示的指征, 不过是临床指征而已, 并未涉及病因性。

对此问题, Witebsky 氏等又提出如下五项条件:

(1) 在常温条件下能证实有与相应病变器官起反应的自身抗体。

- (2) 抗体与相应的自身抗原有特异性。
- (3) 能用同样抗原使实验动物产生抗体。
- (4) 实验动物出现的病变与临床病例相类似。

后来又追加一个条件;

(5) 用含有抗体的血清或接受过免疫刺激的淋巴细胞样细胞能使疾病转移。

这样一来便不单照顾到临床指征, 而且也严格地重视了自身抗体的病因性。

二、自身免疫病的分类

自身免疫现象虽然在理论上完成了以迟发型反应为中心的理论, 但在临床上以巨噬细胞移行抑制试验 (MIT) 为掌握细胞免疫的方法才开展不久, 尚未普及, 因而目前的实际情况仍然是以检查血中抗体为主要手段。然而, 即便我们能

在血中查出自身抗体，也不能立即肯定它就是某种特定的自身免疫病的病因，很可能是继发于其他疾病的后果性产物，也可能完全是偶然的，毫无临床意义的产物。现在能够确实掌握的血中抗体是抗血细胞抗体，包括：抗红细胞抗体，抗白细胞抗体，抗血小板抗体等。Coombs 氏试验与 Coombs 氏消耗试验，荧光抗体法等都能证明这类血中抗体对抗元的作用。所以将有这样一组自身抗体的疾病——免疫血疫病、称之为在意义上最严格的自身免疫病是非常合适的。诸如：自身免疫性溶血性贫血，自身免疫性粒细胞减少症，特发性血小板减少症等，都属于这类疾病。

其次是桥本氏甲状腺炎，虽然能检出血中抗体（抗甲状腺球蛋白），但动物实验模型的甲状腺炎的血中抗体被动转移疾病未能成功。但以淋巴细胞却可使病变再现，故桥本氏病仍然可称之为自身免疫病。

全身性红斑狼疮（SLE）是拥有极复杂的自身抗体的疾病，对其主要抗体（抗核抗体）直接侵入细胞内的问题，是否在生体内发生的尚不明确，但 SLE 患者的皮疹部与出血部的表皮细胞核里可见结合丙种球蛋白（bound γ -Globulin），据推测已经蒙受障碍的组织细胞，在生体内有侵入抗核抗体的可能性。此外，近年来根据 Koffler 氏等，以及著者以肾小球荧光抗体法为中心的免疫病理学研究，基本上确定了 DNA—抗 DNA 抗体免疫复合物对狼疮性肾炎起病因作用。临床上也看到 SLE 时出现的自身抗体，特别是抗 DNA 抗体与临床症状之间有密切关系。在使用免疫抑制疗法后，随着自身抗体的减少，血清蛋白异常改善的同时，大