

中西医结合周围血管疾病诊疗丛书

中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会 编

总主编 崔公让 王嘉桔 尚德俊

免疫性 血管疾病学

●主 编 初洁秋 李令根

Mianyixing Xueguan Jibing Xue



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PUBLISHER

✧ 中西医结合周围血管疾病诊疗丛书 ✧

中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会 编

总主编 崔公让 王嘉桔 尚德俊

免疫性血管疾病学

MIAN YI XING XUE GUAN JI BING XUE

初洁秋 李令根 主 编



人 民 军 医 出 版 社

Peoples Military Medical Publisher

图书在版编目(CIP)数据

免疫性血管疾病学/初洁秋,李令根主编. —北京:人民军医出版社,2001.9

(中西医结合周围血管疾病诊疗系列丛书)

ISBN 7-80157-320-X

I. 免… II. ①初… ②李… III. 免疫性疾病:血管疾病—中西医结合疗法 IV. R543

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 039950 号

人民军医出版社出版

(北京市复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码:100842 电话:68222916)

人民军医出版社激光照排中心排版

北京天宇星印刷厂印刷

桃园装订厂装订

新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm 1/16·印张:9.75·彩页 1 面字数:222 千字

2001 年 9 月第 1 版 (北京)第 1 次印刷

印数:0001~4500 定价:20.00 元

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

主 编 简 介

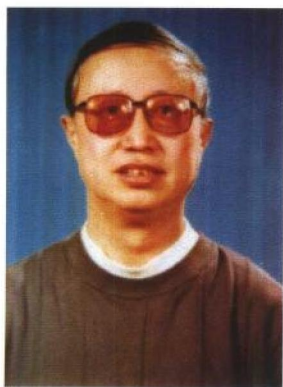
Z H U B I A N J I A N J I E



初洁秋

女、1939年出生，辽宁省清源县人。中共党员，1963年毕业于哈尔滨医科大学，1977年于黑龙江省中医学院西学中研修班毕业。现任哈尔滨医科大学第二临床医院中医科主任医师、教授，兼任中国中西医结合周围血管病专业委员会委员，黑龙江省中西医结合学会理事、黑龙江省中西医结合周围血管病专业委员会副主任。

致力于中西医结合诊治自身免疫性风湿病工作，特别是对自身免疫性血管炎性疾病，如多发性大动脉炎等有独到的中西医结合诊治经验，主持《解毒活血法治疗多发性大动脉炎及免疫性血管炎的临床研究》课题。曾获国家中医药管理局医药科技进步三等奖；黑龙江省卫生厅医疗新技术奖2项；黑龙江省中医局医药科技进步三等奖2项。连续7年被评为医院优秀科技工作者。先后发表论文40余篇，主编《常见风湿性疾病的康复保健》一书，参编著作5部。



李令根

教授，硕士生导师，1945年12月生，1970年毕业于哈尔滨医科大学，毕业后即在黑龙江中医药大学从事外科临床、教学、科研工作。

现任全国中医周围血管病医疗中心主任；黑龙江中医药大学临床医学院外科教研室主任；中医药大学附属第一医院血管外科主任；全国中西医结合周围血管病专业委员会委员；黑龙江省中医周围血管病专业委员会主任委员；黑龙江省中医药学会外科专业委员会副主任；黑龙江省中西医结合周围血管病专业委员会副主任委员。主编《中西医结合治疗周围血管疾病》，发表学术论文20余篇，先后获省政府、省教委及省中医局科技进步奖多项。

内 容 提 要

本书是中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会组织编写的《中西医结合周围血管疾病诊疗系列丛书》之一。由著名专家初洁秋、李令根教授主编。全书共分3章。第一章概论,着重介绍免疫学基础知识、免疫性血管疾病的临床症状与体征和检查方法,以及祖国医学对免疫的认识及治疗药物。第二章介绍临床常见的11种免疫性血管疾病的病因与发病机制、病理、临床表现、辅助诊断、诊断与鉴别诊断、临床治疗以及预后与预防等。这11种疾病是血栓闭塞性脉管炎、多发性大动脉炎、结节性多动脉炎、韦格纳肉芽肿、类风湿性血管炎、系统性红斑狼疮、硬皮病性血管炎、雷诺病和雷诺现象、白塞病、结节性血管炎以及巨细胞性动脉炎与风湿性多肌痛。第三章介绍治疗常用的中药方剂和药物。本书适合内科医师、血管科医师、中医师、基层医师、医学院校学生参考。

责任编辑 姚 磊

编 著 者 名 单

主 编 初洁秋 李令根

副主编 赵 钢 高滨昌 王振宇

韩 莉

主 审 尚德俊 崔公让

编 委 (按姓氏笔划为序)

王振宇 李 为 李令根

李英楠 初洁秋 吴明远

胡克杰 赵 钢 韩 莉

高滨昌 常金兰 商晓鹏

《中西医结合周围血管疾病诊疗丛书》

总 序

中西医结合周围血管疾病学作为在中西医理论上发展起来的新兴学科,是在 1958 年我国中西医结合医学兴起中诞生的。40 多年来,经过几代人的努力,在以中药为主中西医结合治疗 TAO 获得效果良好的基础上,将其经验逐渐扩大到许多动静脉闭塞性疾病,并根据病情需要又开展了手术和药物的结合治疗,从而为具有我国特色的中西医结合周围血管疾病学理论的初步形成奠定了基础。

从 1960 年开始,地区和全国性 TAO 经验和学术交流会议,特别是 1983 年建立中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会以后,五次全国学术会议和三次学术研讨会,以及印发的周围血管疾病论文汇编、学术资料,10 多本专病丛书和三部专著,对周围血管疾病学理论体系的形成起到了很重要的作用,为中西医结合医学的发展做出了历史性贡献,同时也对我国血管外科学的发展产生了很大的推动作用。

40 多年来,周围血管疾病学的发展过程和取得令人瞩目的成就,我们在《中西医结合周围血管疾病研究 40 年》一文中作了历史性总结。但在目前,我们处于信息、网络、细胞、分子生物、基因和高能物理学迅速发展的新时代,以及要求中医药现代化的关键时刻,周围血管疾病学如何与之同步发展,一直是我们思考的问题。经研究决定由全国周围血管疾病专业委员会组织撰写《中西医结合周围血管疾病诊疗丛书》,以适应和推动我国中西医结合周围血管疾病学的进展。丛书包括《动脉硬化性闭塞症》、《周围静脉疾病学》、《缺血性肢体疼痛与镇痛》、《王嘉桔周围血管疾病学术研究》、《免疫性血管疾病学》和《肢体血管外科手术学》6 部学术著作。这套丛书,在继承和发扬中国传统医学的基础上,将中国传统医学和现代医学的理论、诊断和治疗溶为一体,理论与实践相结合,总结我国中西医结合周围血管疾病研究的进展和成就,具有较高的学术水平和实用价值。

人民军医出版社对《中西医结合周围血管疾病诊疗丛书》的出版非常重视,给予热情帮助和大力支持,在此表示诚挚的感谢。

白求恩医科大学第三临床学院血管外科教授

王嘉桔

前言

血管炎类疾病是指发生于血管壁及其周围的炎症性疾病,由于受累血管的性质(动脉、静脉)、大小、范围、部位、炎症程度、病因、发病机制的不同,临床表现多种多样,致使命名繁多。目前常采用 Sams(1988)的血管炎分法。血管炎的病因尚未完全清楚,但发病机制绝大多数为自身免疫性炎症反应。病变可涉及到各级血管(大、中、小动脉或静脉,毛细血管),可损及内脏,轻者可治愈,重者难治愈乃至因脏器功能衰竭而死亡。临床上可涉及到各分科领域,以皮肤血管炎为主要表现的白细胞破裂性血管炎(变应性血管炎)、荨麻疹性血管炎(低补体血症性血管炎)、结节性血管炎等多见于皮肤科;以多脏器损害为主的自身免疫性风湿性血管炎类疾病如结节性动脉周围炎、韦格纳肉芽肿、多发性大动脉炎、白塞病、系统性红斑狼疮、系统性硬皮病、恶性类风湿性血管炎、巨细胞性动脉炎等多见于风湿病科;以上疾病出现外周血管炎性病变或坏疽时,又涉及到外科,做扩创或截肢(趾)术等手术治疗,因此免疫性血管炎成为跨学科疾病。笔者在临床实践中,曾遇到极少数血栓闭塞性动脉炎病人,因肢体坏疽复发而行多次不同水平截肢,甚至双下肢已多次截肢至大腿根部仍然疼痛,且双上肢也发生同样的病变,这使我想,此与医师对本病是一种免疫性血管炎的认识不足,只注重了局部处理而忽视了全身治疗的重要性有关;也曾见到多发性大动脉炎病人施行手术治疗后又复发或又发生其他部位大动脉的节段性新病变的病例,这与医师只注意了手术治疗解决血管狭窄的问题,而忽略了本病是一种漫长的自身免疫性炎症反应过程、病变呈节段性、新老病变并存的特点,故没有坚持术后内科治疗有关;我们还观察到某些双手(双足)出现雷诺现象病人,因误诊雷诺病而忽略了原发病的诊治,经一段时间后出现了肺动脉高压症、皮肤硬化、多脏器受损方考虑系统性红斑狼疮、系统性硬皮病、冷球蛋白血症等疾病,但为时已晚,临床上难以治愈等等经验教训。笔者认为有必要唤起广大医务工作者对免疫性血管炎性疾病的全面认识,以提高诊治水平,故积多年的临床经验和参阅大量最新资料,介绍几种最常见的免疫性血管炎性疾病,仅供参考。本书重温有关免疫的基础理论,并从疾病的定义、病因与发病机制、病理、临床表现、辅助检查、诊断与鉴别诊断、治疗、预后与康复等方面做了较详尽的中西医结合论述,力求符合临床实践应用的需要。限于我们的水平,有错误与不妥之处,请读者批评指正。

全书经尚德俊、崔公让总主编审校,在此表示衷心感谢,又得到黑龙江省中医药大学附属医院周围血管病科及哈尔滨医科大学第二临床医学院中医科各位同仁支持,在此一并表示谢意。

初浩秋

于哈尔滨医科大学
第二临床医院

目 录

第一章 概论	(1)
第一节 免疫学基础知识	(1)
一、免疫的基本概念	(1)
二、抗原	(1)
三、免疫系统	(3)
四、免疫应答与免疫调节	(7)
五、超敏反应与自身免疫病	(9)
第二节 免疫性血管疾病的临床症状与体征	(12)
一、系统性坏死性血管炎	(12)
二、韦格纳肉芽肿	(13)
三、颞动脉炎	(14)
四、大动脉炎	(14)
五、过敏性紫癜	(15)
六、皮肤为主的血管炎	(15)
七、其他血管炎综合征	(15)
第三节 免疫性血管疾病的检查方法	(16)
一、系统性坏死性血管炎	(16)
二、韦格纳肉芽肿	(16)
三、颞动脉炎	(17)
四、大动脉炎	(17)
五、过敏性紫癜	(17)
六、皮肤为主的血管炎	(17)
七、川崎病	(17)
第四节 祖国医学对免疫的认识及治疗药物	(18)
一、祖国医学对免疫的认识	(18)
二、中药对免疫的调节	(20)
第二章 临床常见的免疫性血管疾病	(24)

目 录

第一节	血栓闭塞性脉管炎	(24)
第二节	多发性大动脉炎	(46)
第三节	结节性多动脉炎	(57)
第四节	韦格纳肉芽肿	(63)
第五节	类风湿性血管炎	(67)
第六节	系统性红斑狼疮性血管炎	(80)
第七节	硬皮病性血管炎	(89)
第八节	雷诺病与雷诺现象	(97)
第九节	白塞病	(106)
第十节	结节性血管炎	(111)
第十一节	巨细胞性动脉炎与风湿性多肌痛	(114)
第三章 治疗免疫性血管疾病的常用方剂及药物		(118)
第一节	内服方剂	(118)
第二节	外用方剂	(122)
第三节	常用中药	(126)

第一章 概 论

第一节 免疫学基础知识

免疫学是一门既古老又年轻的学科,它是研究免疫器官、免疫细胞及免疫分子的结构及其免疫生物学功能的科学。近年来,由于分子生物学、细胞生物学及分子遗传学的发展,使免疫学的发展更为迅速,已成为医学的龙头学科之一,形成了分子免疫学、免疫遗传学、免疫药理学、免疫生物学等许多分支交叉学科。并且用免疫原理揭示了超敏反应及自身免疫病等疾病的本质。免疫学的方法具有高度特异性和敏感性,为疾病的诊断和治疗提供了新的手段,导致了疾病的诊断模式、方法、策略上的更新。

一、免疫的基本概念

(一)免疫的含义

免疫(immune)是机体识别“自身”与“非己”抗原的一种生理功能,它对自身抗原形成天然免疫耐受,对“非己”抗原产生排除作用。正常情况下,这种生理功能对机体有益,可产生抗感染,抗肿瘤等维持机体生理平衡和稳定的保护作用。在一定条件下,免疫功能失调,也会造成对机体的损害,引起超敏反应、自身免疫病和肿瘤等疾病的发生。

(二)人体的免疫功能

免疫功能是免疫系统在识别和清除“非己”抗原过程中所产生的各种生物学作用的总称,主要包括以下三个方面的内容。

1. 免疫防御功能 是机体排斥外来抗原性异物的一种免疫保护功能。免疫防御功能正常的情况下,机体可抵抗病原微生物及其产物的感染和损害,此即抗感染免疫。在异常的情况下,免疫防御反应过高会引发超敏反应,反应过低或缺如则可发生免疫缺陷。

2. 免疫稳定功能 是机体免疫系统维持内环境相对稳定的一种生理功能。在免疫稳定功能正常的情况下,机体可及时清除体内衰老、损伤的细胞,而对自身正常成分则保持免疫耐受。若免疫稳定功能失调,则可发生自身免疫性疾病。

3. 免疫监视功能 是机体免疫系统及时识别、清除体内突变、畸变细胞的一种生理性保护功能。若此功能失调,体内突变细胞失控,有可能导致肿瘤发生。

二、抗 原

(一)抗原的概念

抗原(antigen, Ag)是一类能刺激机体免疫系统使之产生特异性免疫应答,并能与相应的免疫应答产物在体内或体外发生特异性结合的物质。抗原具有两种特性。

1. 免疫原性 即抗原能刺激特定的免疫细胞,使之活化、增殖、分化,最终产生免疫效应物质(抗体和致敏淋巴细胞)的特性。

2. 反应原性 即抗原与相应的免疫效

应物质相遇时,可发生特异性结合而产生免疫反应的特性。

凡具备免疫原性和反应原性的物质称为完全抗原,如各种微生物,大多数蛋白质等。

只有反应原性而无免疫原性的物质称为半抗原,如大多数多糖和某些药物等简单小分子物质。半抗原单独存在时无免疫原性,当与蛋白质载体结合后可获得免疫原性。

在某些情况下,抗原也可诱导相应的淋巴细胞克隆对该抗原表现为特异的负免疫应答,称为免疫耐受。有时,抗原还可引起病理性的超免疫应答即超敏反应。这些抗原分别称为耐受原和变应原。

(二)抗原的分类

抗原的分类方法很多,现简单介绍如下。

1. 根据抗原与机体的亲缘关系分为异种抗原、同种异型抗原和自身抗原。

2. 根据抗原的获得方式分为天然抗原和人工抗原。

3. 根据抗原的性质分为完全抗原和半抗原。

4. 根据抗原刺激机体发生免疫应答过程中是否需要 T 细胞的辅助分为胸腺依赖性抗原(thymus-dependent antigen, TD-Ag)和胸腺非依赖性抗原(thymus-independent antigen, TI-Ag)。

(三)常见的有关抗原物质

1. 病原微生物及其产物 各种病原微生物如细菌、病毒等均为良好的抗原。某些细菌在生长代谢过程中可分泌有毒的物质到菌体外,称为外毒素。外毒素为蛋白质,有很强的免疫原性,能刺激机体产生相应的抗体即抗毒素。

2. 动物免疫血清 免疫的动物血清中含有相应的抗毒素,临床上常用其治疗外毒素所致的疾病。这种动物来源的免疫血清对人体具有两重性:一方面,它含有特异性抗毒素,可中和相应的外毒素,起到防治疾病的作用。另一方面,动物血清蛋白对人而言是异

种物质,具有免疫原性,可刺激机体产生抗体,引起超敏反应。

3. 变应原 种类很多,主要为异种蛋白和某些药物。如植物花粉、真菌孢子、鱼、虾、奶、蛋和青霉素等等,作用于机体可引起超敏反应。

4. 异嗜性抗原 是一类与种属特异性无关,存在于人、动物、植物和微生物之间的共同抗原。有些病原微生物与人体的某些组织具有共同的抗原成分,当机体感染了该病原体并产生相应抗体后,这些抗体可与含有相应抗原的组织反应,并引起组织损伤,是导致某些自身免疫病的原因之一。

5. 自身抗原 机体对正常自身成分处于免疫耐受状态,不能激发免疫应答,但如打破自身耐受,则可引起自身免疫应答,重者能引起自身免疫性疾病。如一些隐蔽的自身抗原,在正常情况下,由于组织屏障不能进入血液,即不能与免疫细胞接触,当有外伤、感染或手术不慎等原因能使这些自身抗原进入血流。此外,病原体感染和药物等因素也可以改变自身成分的结构而成为修饰的自身抗原。

6. 主要组织相容性抗原 是一种同种异型抗原,由主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)编码,广泛分布于哺乳动物有核细胞表面。简称 MHC 抗原。人的 MHC 抗原首先在外周血白细胞表面被发现,故又称为人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)。

HLA 抗原可分为 I 类抗原和 II 类抗原。I 类抗原又称 HLA I 类分子,是经典的 HLA I 类基因(HLA-A, B, C)编码产物,广泛分布于体内各种有核细胞膜表面;II 类抗原又称 HLA II 类分子,是经典的 II 类基因(HLA-DR, DQ, DP)编码产物,分布较 I 类分子局限,主要表达在某些免疫细胞表面。

HLA 抗原除了能引起移植排斥反应及参与免疫应答及调节外,还与类风湿性疾病

等很多自身免疫性疾病相关。HLA 与疾病易感相关的主要位点是 DR₃, DR₄ 和 B₂₇ 等。此外,很多自身免疫病表现为 MHC 抗原过度表达,尤其是 MHC-II 类抗原的大量表达,这可能是某些自身免疫病的发病原因。

7. 超抗原 一般的抗原物质只能被少数抗原特异性 T 细胞(约为外周血 T 细胞的 0.0001%~0.01%)识别并使之活化,但某些抗原物质具有强大的刺激作用,可以使 5%~25% 的 T 细胞激活,产生极强的免疫应答效应,这类抗原称为超抗原(superantigen, SA_g)。超抗原主要为某些病原微生物的毒素,有学者推测,机体感染细菌、病毒后产生的自身免疫病可能与超抗原有关。

三、免疫系统

免疫系统主宰和执行免疫功能,是机体发生免疫应答的物质基础。它由免疫器官、免疫细胞和免疫分子组成。

(一)免疫器官

免疫器官根据其功能不同又可分为中枢免疫器官和外周免疫器官,两类免疫器官通过血液和淋巴液的循环相互连接。

1. 中枢免疫器官 中枢免疫器官是各类免疫细胞发生、分化和成熟的场所,在人类和哺乳类动物主要包括胸腺和骨髓。

(1)骨髓:是人或其他哺乳动物的造血器官,也是各种免疫细胞发生和分化的场所。骨髓中的造血干细胞具有多种分化潜能,这种多能干细胞在造血微环境中首先分化为髓样干细胞和淋巴样干细胞,前者进一步分化成红细胞、单核细胞、粒细胞和巨核细胞等。淋巴样干细胞一部分在骨髓中继续分化成 B 细胞;另一部分则经血液循环到达胸腺,最终分化成 T 细胞。另有第三类淋巴细胞即自然杀伤细胞(natural killer cell,简称 NK 细胞),也在骨髓中分化成熟。

(2)胸腺:是 T 细胞分化成熟的场所。骨髓中的一部分淋巴样干细胞随血流进入胸

腺,称为胸腺细胞。胸腺细胞首先在浅皮质层内增殖,随后进入深皮质层增殖和分化,但大部分胸腺细胞在皮质内自行凋亡。只有少数胸腺细胞继续向髓质迁移,再分化成熟为具有不同功能的 T 细胞亚群,最后大约仅 1% 从髓质输出到外周免疫器官。胸腺细胞在胸腺内分化和迁移过程中与胸腺基质细胞接触而经历阳性选择和阴性选择。经过阳性选择作用,胸腺培育出能识别自身 MHC 分子—抗原多肽的 T 细胞。经过阴性选择作用,使对自身抗原起反应的胸腺细胞不能分化成熟而被清除或受抑制不活化。胸腺上皮细胞和其他基质细胞所产生的胸腺激素和细胞因子在胸腺细胞的分化成熟过程中起着重要的诱导作用。

2. 外周免疫器官 是淋巴细胞和其他免疫细胞定居、增殖以及产生免疫应答的场所,包括淋巴结、脾脏、粘膜相关淋巴组织和皮肤相关淋巴组织。

在具有完整结构的淋巴器官,如淋巴结和脾脏,B 细胞主要定居在非胸腺依赖区,T 细胞则主要定居在胸腺依赖区。淋巴结是针对来自淋巴液中抗原的免疫应答场所;脾脏则是针对来自血液中抗原的免疫应答场所,也是体内产生抗体的主要器官。

粘膜相关淋巴组织主要包括扁桃体、肠系膜淋巴结、肠集合淋巴结和阑尾,此外还包括呼吸道、消化道和泌尿生殖道粘膜下分散的淋巴小结和弥散的淋巴组织。皮肤相关淋巴组织则主要分布在皮肤的表皮层和真皮层。粘膜和皮肤组织是机体接受外来抗原刺激的首要 and 最主要部位,其中的免疫细胞不仅参与激发全身的免疫应答,更重要的是在局部免疫应答包括最后的效应过程中起着重要的作用,如细胞免疫介导的迟发型超敏反应常发生在皮肤组织中。

(二)免疫细胞

所有参与免疫应答及与免疫应答有关的细胞统称为免疫细胞,包括造血干细胞、淋巴

细胞、单核-巨噬细胞等抗原递呈细胞、粒细胞、红细胞及肥大细胞等。这里主要介绍在免疫应答中起核心作用的淋巴细胞和起重要辅佐作用的抗原递呈细胞。

1. 淋巴细胞 按照其来源和功能不同,分为 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞。其中 T 细胞和 B 细胞在接受抗原刺激后能发生特异性免疫应答,称为抗原特异性淋巴细胞或免疫活性细胞。

(1) T 细胞:即胸腺依赖性淋巴细胞,来自骨髓的淋巴样干细胞在胸腺内分化成熟,经血流到达外周免疫器官,发挥细胞免疫和免疫调节作用。① T 细胞的表面标志:包括 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)、T 细胞分化抗原(cluster of differentiation antigen, CD 抗原或称 CD 分子)及丝裂原受体等。TCR 主要由 α 、 β 两条多肽链组成,能特异性地识别与细胞表面自身 MHC 分子结合的抗原分子,并与其结合,通过 CD_3 分子传递活化信号,导致 T 细胞活化。 CD_3 分子表达在所有成熟 T 细胞表面,与 TCR 形成 TCR- CD_3 复合体,起信号传递的作用。 CD_2 分子表达在所有 T 细胞表面,又称 E 受体,能与绵羊红细胞结合。 CD_2 分子也称为淋巴细胞功能相关抗原-2(lymphocyte function-associated antigen-2, LFA-2),作为一种免疫粘附分子发挥其生物学作用,它的配体是 CD_{58} 分子(又称 LFA-3)。 CD_4 分子和 CD_8 分子则是区分成熟 T 细胞亚群的主要表面标志。② T 细胞亚群:T 细胞分为 CD_4^+ T 细胞和 CD_8^+ T 细胞两大亚群。 CD_4^+ T 细胞主要为辅助性 T 细胞(helper T cell, T_H 细胞)。初始的 T_H 细胞在抗原刺激下,分化成 T_{H0} 细胞,再进一步分化成产生不同细胞因子的 T_{H1} 和 T_{H2} 两个辅助细胞亚群。 T_{H1} 主要产生白介素 2(interleukin-2, IL-2)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)及肿瘤坏死因子 β (tumor necrosis factor- β , TNF- β),增强细胞免疫应答,活化巨噬细胞,促进迟发型超敏反应炎症

形成,故亦称为炎症性 T 细胞。 T_{H2} 细胞主要产生 IL-4, IL-5, IL-6 及 IL-10。辅助 B 细胞分化成为抗体生成细胞,与体液免疫相关。 CD_8^+ T 细胞按其功能主要包括细胞毒性 T 淋巴(cytotoxic T lymphocyte, T_C 细胞, CTL)和抑制性 T 细胞(suppressor T cell, T_S 细胞)两个亚群, T_C 细胞能特异杀伤带有致敏抗原的靶细胞,如肿瘤细胞和病毒感染的组织细胞。 T_C 细胞对抗原特异性靶细胞的杀伤具有 MHC-I 类分子限制性,在抗病毒感染、肿瘤免疫、移植排斥反应和某些自身免疫病中起重要作用。 T_S 细胞在免疫应答中起抑制性调节作用。

(2) B 细胞:即骨髓依赖性淋巴细胞,受抗原刺激后可分化为产生抗体的浆细胞并分泌抗体,以发挥体液免疫作用。同时 B 细胞作为一种高效的抗原递呈细胞,能将处理的特异性抗原递呈给 T 细胞,并提供协同刺激因子使 T 细胞充分活化。① B 细胞的表面标志:包括膜免疫球蛋白(membrane immunoglobulin, mIg)、Fc 受体(Fc receptor, FcR)、补体受体(complement receptor, CR)及丝裂原受体等。其中 mIg 又称 B 细胞抗原受体(B cell receptor, BCR),与抗原特异结合后,由与其密切相关的 $Ig\alpha$ 和 $Ig\beta$ 分子向细胞内传递刺激信号。② B 细胞亚群:根据 B 细胞的表面标志和功能分为 B_1 和 B_2 两个亚群。 B_1 细胞也称 CD_5^+ B 细胞,为 T 细胞非依赖性细胞,识别和结合 TI-Ag,产生 IgM 类抗体,多为低亲和力,多特异性的自身抗体,可能参与自身免疫病的发生。 B_2 细胞无 CD_5 分子,为 T 细胞依赖性细胞,与 TD-Ag 结合,能产生针对外来抗原的 IgG 等抗体,负责机体体液免疫功能。

(3) NK 细胞:NK 细胞无 TCR 和 mIg 的表达,能通过直接接触或抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)非特异性地杀伤肿瘤细胞和病毒感染细胞。NK 细胞还

是一类重要的免疫调节细胞,可通过释放 IFN- γ , TNF- α , IL-3 等细胞因子调节免疫应答, NK 细胞缺陷可能与自身免疫或自身免疫病的发生有关。此外, NK 细胞的杀伤活性可通过 IL-2 等细胞因子的诱导而显著增强,此种细胞称为淋巴因子激活的杀伤细胞 (lymphokine-activated killer cell, LAK 细胞)。LAK 细胞与 IL-2 联用可治疗某些恶性肿瘤。

2. 抗原递呈细胞 抗原递呈细胞 (antigen-presenting cell, APC) 是能捕获、加工、处理抗原,并将抗原递呈给抗原特异性淋巴细胞的一类免疫细胞。主要包括单核-巨噬细胞,树突状细胞和 B 细胞等。此外,肿瘤细胞和病毒感染的靶细胞也具有抗原递呈作用。

APC 表面富含 MHC-I, -II 类分子,其中绝大多数细胞表面还具有 IgG Fc 受体和补体 C_{3b} 受体,因此能有效捕获以免疫复合物形式存在的抗原,并在加工处理后将抗原递呈给周围的 T, B 细胞,产生免疫应答。

(三) 免疫分子

免疫分子包括免疫细胞膜分子和可溶性分子两大类。免疫应答过程是由多细胞系共同协作完成的,在此过程中,涉及多种细胞与细胞间的相互作用,包括膜分子的直接接触和通过释放可溶性分子的间接作用。免疫细胞膜分子种类繁多,主要有 TCR, BCR, CD 分子, FcR, CR, 粘附分子, MHC 抗原和细胞因子受体等。可溶性免疫分子主要包括免疫球蛋白分子、补体分子及各种细胞因子等。在此仅对免疫球蛋白、补体、细胞因子及粘附分子作一简单介绍。

1. 免疫球蛋白 免疫球蛋白 (Ig) 是指具有抗体活性或化学结构与抗体相似的球蛋白。抗体 (antibody, Ab) 则是 B 细胞在抗原刺激下转化为浆细胞所分泌的一类能与相应抗原特异性结合的 Ig。抗体都是免疫球蛋白,而免疫球蛋白并不一定都具有抗体

活性。

(1) 免疫球蛋白的分子结构: Ig 的基本结构是 4 条多肽链由二硫键相连组成的单体,包括两条相同的重链和两条相同的轻链。根据重链抗原性的差异, Ig 可分为 5 类即 IgG, IgM, IgA, IgD 及 IgE。在 Ig 近 N 端轻链 1/2 和重链约 1/4 区,称为可变区。其他区域称为恒定区。可变区构成了抗原结合部位。恒定区 CH₂ 有补体 C_{1q} 的结合点,与补体活化有关; CH₃/CH₄ 区具有与多种细胞 FcR 结合的功能。连接链可连接两个单体 IgA 成为分泌型 IgA (secretory IgA, SIgA) 或连接 5 个单体 IgM 成为五聚体;分泌片具有保护 SIgA 抵抗外分泌液中蛋白酶降解的作用。

(2) 各类免疫球蛋白的主要特点与功能: IgG 的血清含量最高,是惟一能主动穿过胎盘的 Ig,可分为 4 个亚类, IgG 是主要的抗感染抗体,具有抗菌、抗病毒、中和毒素及免疫调理作用。此外,有些自身抗体也属于 IgG,乃是造成免疫损伤的重要因素。IgM 的合成最早,分子量最大,具有强大的杀菌、激活补体、免疫调理和凝集作用。IgM 也参与某些自身免疫病及超敏反应的病理过程。IgA 有血清型和分泌型, SIgA 广泛存在于初乳、唾液、呼吸道粘膜、胃肠道及泌尿生殖道分泌液中,具有局部抗感染作用。IgE 含量极低,对肥大细胞及嗜碱性细胞具有高度亲和性,与 I 型超敏反应的发生密切相关。血清中 IgD 功能尚不清楚,但表达在 B 细胞表面的 IgD (mIgD) 是成熟 B 细胞的重要表面标志。

(3) 抗体的制备:根据抗体制备的原理和方法不同可分为多克隆抗体,单克隆抗体和基因工程抗体。

多数天然抗原具有多种抗原决定簇,可刺激多个 B 细胞克隆发生免疫应答,产生多种相应的抗体。即多克隆抗体。通常免疫动物制备的抗体,均为多克隆抗体。

由 B 细胞杂交瘤产生的。针对某一特

定的抗原决定簇的纯抗体称为单克隆抗体(monoclonal antibody, McAb)。McAb 结构均一,特异性强,现已广泛应用于传染病病原及肿瘤抗原的检测、各种细胞因子及膜分子的检测、淋巴细胞分类、鉴定、结构与功能的研究及肿瘤的示踪或导向治疗。抗 T 细胞的 McAb 对防治器官移植排斥及某些自身免疫病有一定的应用价值。由于目前 McAb 多为鼠源性的,在一定程度上限制了临床治疗应用。

基因工程抗体由基因重组技术制备,降低了 McAb 的免疫原性。其原理是由 B 细胞获得编码抗体的基因,或以聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)技术体外扩增抗体基因片段,经体外 DNA 重组后,转化受体细胞,使其表达特定抗体。短短几年的研究使这个领域得以迅速发展,目前成为抗体应用的前沿研究热点。

2. 补体系统 补体(complement, C)是存在于正常人或动物血清与组织液中的一组不耐热、与免疫相关并具有酶活性的球蛋白。目前已知补体是由近 40 种可溶性蛋白和膜结合蛋白组成的多分子系统,故称补体系统。补体系统由 3 类分子组成;第一类是存在于体液中参与补体激活酶促连锁反应的补体固有成分。包括 C1-C9 及 B 因子, D 因子, P 因子;第二类是调节和控制补体活化的蛋白分子,其中存在于体液中属于可溶性蛋白分子的有 C1 酯酶抑制因子(C1INH)、C4 结合蛋白、H 因子、I 因子等,存在于细胞表面属于膜结合蛋白分子的有膜辅因子蛋白、促衰变因子和同种限制因子等;第三类是存在于细胞表面,介导补体活性片段或调节蛋白发挥生物学效应的各种受体,如 C3b/C4b 受体(CR I)、C3d 受体(CR II)等。

在生理情况下,绝大多数补体固有分子均以酶原或非活化形式存在,只有被某些物质激活后,补体各固有成分才能通过经典和旁路两条途径按一定顺序呈现酶促连锁反

应,并在激活过程中,产生多种具有不同生物学活性的蛋白片段,最终形成使细胞溶解破坏的膜攻击复合体(membrane attack complex, MAC)。这些补体活化片段和复合体可直接或通过 CR 介导引发多种生物学效应,如细胞毒及杀菌作用,中和及溶解病毒作用,调理作用及免疫粘附作用等,从而增强机体免疫防御功能。同时,补体激活也有引起炎症反应的作用,参与 II, III 型超敏反应的发生。

在补体激活过程中,每种补体分子和每个活化阶段的反应程度都受到各种调节分子的严格控制,如 C1INH 缺陷,可造成 C4 及 C2 过度裂解,临床上表现为遗传性血管神经性水肿。若 C4, C2 遗传性缺陷,可使经典途径激活发生障碍,导致循环免疫复合物不能被有效清除,可引起血管性疾病及自身免疫病的发生。此外,某些超敏反应及自身免疫病由于补体成分消耗增多导致血清中补体含量降低,这种情况可见于血清病、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、自身免疫性溶血性贫血等。

3. 细胞因子

(1) 细胞因子的概念和分类:细胞因子(cytokines, CKS)是由细胞分泌的一组具有调节活性的低分子量蛋白质的统称,在免疫应答和免疫调节中起重要作用。细胞因子主要可分为以下 5 类:①白细胞介素(IL):为介导白细胞或免疫细胞间相互作用的细胞因子。它在传递信息,激活与调节免疫细胞,介导 T, B 细胞活化、增殖与分化及在炎症中起重要作用,现已公认的 IL 已有 18 种以上。②干扰素(IFN):能干扰病毒在宿主细胞内复制的一类蛋白质。根据其来源和结构,可将 IFN 分为 IFN- α , 和 IFN- β 和 IFN- γ , 分别由白细胞、成纤维细胞和活化 T 细胞产生,具有广泛的抗病毒、抗肿瘤及免疫调节作用。③集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF):为一类能刺激不同造血前体细胞分化

增殖的细胞因子,能调节机体的造血功能,包括多集落刺激因子(multi-CSF,亦称 IL-3),粒细胞 CSF (G-CSF),巨噬细胞 CSF (M-CSF)和粒细胞-巨噬细胞 CSF (GM-CSF)。此外,红细胞生成素等也是重要的 CSF。④肿瘤坏死因子(TNF):是一类能直接使肿瘤组织出血坏死并能杀伤肿瘤细胞的细胞因子,其中由激活的单核-巨噬细胞产生的称为 TNF- α ,由激活的 T_H 和 T_C 细胞产生的称为 TNF- β ,又称淋巴毒素(lymphotoxin, LT)。LT β 是 TNF 家族的第三个成员,是一种膜蛋白,可和 LT 在靶细胞表面形成三分子复合物而发挥 LT 样作用。⑤趋化因子:是由十余种结构有较大同源性,小分子量多肽组成的多肽家族。分两个亚族,IL-8 是 C-X-C 亚族的主要代表,对各种粒细胞具有趋化作用,C-C 亚族主要有巨噬细胞趋化蛋白(macrophage chemoattractant protein, MCP),对单核巨噬细胞有趋化作用。

(2)细胞因子的共同特性:①均为低分子量的多肽或糖蛋白。②大多是细胞活化后产生,表现自分泌、旁分泌或内分泌效应。③一种细胞因子可由多种细胞产生,同一种细胞可产生多种细胞因子。④能和靶细胞表面特异性的高亲和力受体结合,很微量的细胞因子即可产生效应。⑤具有多效性和网络性。一种细胞因子可作用于多种细胞发挥多种生物学效应,多种细胞因子也可有相同或相似的生物学活性。细胞因子可相互诱生、相互调节,表现重叠、协同或拮抗作用,构成复杂的细胞因子网络。

(3)细胞因子的生物学功能:细胞因子除了能刺激造血,调节淋巴细胞的活化、增殖、分化,介导天然免疫及参与抗肿瘤、抗感染外,还参与炎症、感染和内毒素血症的发生。此外,细胞因子在超敏反应和自身免疫病中也发挥一定的作用。IgE 是介导 I 型超敏反应的主要抗体,IL-4 和 IFN- γ 能分别促进和抑制 IgE 的生成及其受体和表达,已发现某

些特应性皮炎病人的 IL-4 水平升高,而 IFN- γ 降低,表明 IL-4 分泌过度或 IFN- γ 产生不足可能是导致超敏反应发生的重要因素。IL-12 因可拮抗 IL-4 活性,可望成为治疗 I 型超敏反应的细胞因子。TNF, IL-1, IL-6, IFN- γ 等与自身免疫病的发生、发展有关,促炎症因子的拮抗剂和抑制剂则能缓解某些自身免疫病。

4. 粘附分子 粘附分子(adhesion molecule, AM)是指参与调节细胞与细胞间或细胞外基质与细胞间起粘附作用的一类膜表面糖蛋白。根据 AM 的结构和生物学作用可将其分为 5 大类:①免疫球蛋白超家族。②整合素家族。③选择素家族。④钙粘素家族。⑤尚未归类 AM,如 CD₄₄, CD₃₆ 等。AM 是 CD 分子中重要的组成部分,在细胞生长、分化、正常组织结构的维持、炎症反应与免疫应答、血栓形成、伤口组织的修复以及肿瘤的恶化和转移等生理、病理过程中具有重要作用,还参与一些超敏反应疾病的发生。

四、免疫应答与免疫调节

(一)免疫应答

免疫应答是指机体受抗原刺激后,体内抗原特异性淋巴细胞对抗原分子的识别,继而引起细胞的活化、增殖、分化,并产生一系列免疫生物学效应的过程。另一方面,在某些特定情况下,免疫系统可对进入机体的抗原呈现出特异性不应答状态,称免疫耐受,常把它看作是免疫应答的特殊表现。

免疫应答多发生于外周免疫器官。其主要特点在于辨别“自身”和“非己”,并在此基础上,排除“非”己抗原,如各种病原微生物及其产物等,以维持机体的生理平衡。此外,免疫应答还具有特异性和记忆性。特异性是指机体受到某一抗原刺激后,只发生对该抗原的免疫应答,即产生针对该抗原的抗体或致敏淋巴细胞。记忆性则指机体初次受到抗原刺激后,淋巴细胞对该抗原刺激可长时间保