

临床 疾病与免疫

邵传森 朱圣禾 主编

临床疾病与免疫

邵传森 朱圣禾 主编

科学出版社

2002

内 容 简 介

本书是一本全新的免疫学著作,它突破了传统免疫学教材的旧模式,以大量的临床免疫学知识与基础免疫学知识相衔接,旨在将基础理论与临床实践更好地结合起来,为免疫学知识的学习和应用理清思路。

全书共分两部分 24 章,第一部分详细阐明了变态反应性疾病、自身免疫病、免疫缺陷病、肿瘤、移植排斥、感染和衰老的免疫学机制,以及其诊断和防治原则;第二部分则重点介绍了临床各科与免疫相关的典型病种,从细胞和分子水平论述了血液、消化、呼吸、神经、心血管、内分泌、结缔组织、肝脏、肾脏、皮肤、口腔、五官、妇产科、职业病和创伤、麻醉等方面疾病的免疫学发病机制。全书理论扎实,适用于医学专业研究生、本科生教学,并可作为临床医务人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

临床疾病与免疫/邵传森,朱圣禾主编.-北京:科学出版社,2002.1

ISBN 7-03-009823-4

I. 临… I. ①邵…②朱… III. 医药学:免疫学
IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 069811 号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2002 年 1 月第 一 版 开本:850×1168 1/16
2002 年 1 月第一次印刷 印张:22 1/2
印数:1—4 000 字数:144 000

定价:25.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

《临床疾病与免疫》编写人员

主 编 邵传森 朱圣禾

副主编 黄美先 黄 河 郑 敏

编 者 (按所写章节先后为序)

潘 毅 邵传森 陈 玮 夏大静 祝文娴

沈建根 黄美先 施继敏 黄 河 黄 茵

王信子 朱圣禾 曾昭玉 梁 华 郑 敏

鲍 彰 杜成杰 陈 晖 李晓军 沈 晔

韩 伟 杨蓓蓓 张 雷 凌 玲 寿 林

前言

免疫学是近年来医学各学科中发展最快的领域之一,不仅在基础理论上进展迅猛,而且已渗透到临床各科,这使医学院校许多专业的研究生选择了免疫学作为重要的专业基础课。目前,有不少好的适合于研究生教学的基础免疫学教材,临床免疫学部分虽也有一些专著或教材,但因种种原因并不适合研究生教学之用。此外,医学院校本科生或专科生在基础课学习阶段,因受学时数限制,只学了变态反应等临床免疫学中的个别章节,而对临床免疫学中的大部分内容却较生疏。因此,根据广大研究生及临床各科医务人员的要求,我们编写了《临床疾病与免疫》一书。本书也可作本科生选修课教材。

本书在内容上与基础免疫学相衔接,力图从免疫细胞和免疫分子水平重点论述临床各学科中典型或常见的免疫相关疾病的发病机制及机体免疫应答状态,并介绍了近年国内外的一些研究现状。由于不同疾病的免疫学发病机制在客观上存在着一定的差异,临床各学科在疾病的免疫学基础研究上的进展也不一,因而本书各章节在内容的深度和广度上不尽一致。为了减少篇幅,我们将多种疾病相似的免疫学诊断和防治方法放在前几章中介绍,除个别病种外,一般不另作叙述。从第八章起按各系统的疾病分别论述,部分章节加述该系统免疫功能的特点。传染病未列单独章节,我们仅选择了艾滋病(第三章免疫缺陷病)和病毒性肝炎(第九章肝脏疾病与免疫)作为代表加以探讨。鉴于近年来对环境污染和职业病的重视,以及外科创伤、麻醉对机体免疫功能影响的深入研究,本书加编了有关章节。

本书能使已具有基础免疫学知识的读者进一步加深对临床多种疾病免疫学本质的认识。这不仅能开拓医学专业研究生的思路,提高医务人员对疾病的诊断和防治水平,也有助于临床医务人员与基础免疫工作者相互交流,协作科研。

参加本书编写的既有年长资深的专家教授,又有年轻有为的医生教师,他们虽为本书的完成付出了极大的努力,但由于免疫学发展迅速,资料信息浩瀚,编写时间仓促,书中错误和不当之处在所难免,敬请前辈、后起及广大读者批评指正。

在新世纪的第一个春天里,谨将本书献给祖国的医学事业。

主 编

2001年3月

• i •

目 录

前 言

第一章 变态反应性疾病	(1)
一、I型变态反应性疾病	(1)
二、II型变态反应性疾病	(11)
三、III型变态反应性疾病	(14)
四、IV型变态反应性疾病	(15)
第二章 自身免疫病	(18)
一、自身反应性免疫细胞	(18)
二、自身免疫病的分类及基本特征	(20)
三、自身免疫病的发病机制	(21)
四、自身免疫反应引起组织损伤的机制	(28)
五、自身免疫病的治疗原则	(29)
第三章 免疫缺陷病	(32)
一、免疫缺陷病的一般特征	(32)
二、原发性免疫缺陷病	(33)
三、继发性免疫缺陷病	(40)
第四章 肿瘤免疫	(47)
一、肿瘤抗原	(48)
二、机体抗肿瘤的免疫效应	(53)
三、肿瘤逃避免疫攻击的可能机制	(57)
四、肿瘤的生物治疗	(60)
第五章 移植免疫	(65)
一、移植抗原	(65)
二、同种移植排斥反应的机制	(67)
三、移植排斥反应的防治	(72)
第六章 抗感染免疫	(80)
一、非特异性免疫	(80)
二、特异性免疫	(84)
三、抗各类病原体感染的免疫学特性	(86)
四、感染对宿主免疫功能的影响	(90)

第七章 衰老与免疫	(91)
一、衰老机体免疫系统的变化	(91)
二、免疫系统变化的机制	(97)
三、衰老与自身免疫	(99)
四、免疫调节与抗衰老	(101)
第八章 血液系统疾病与免疫	(104)
一、自身免疫性溶血性贫血	(104)
二、再生障碍性贫血	(109)
三、免疫性血小板减少性紫癜	(113)
四、阵发性睡眠性血红蛋白尿症	(118)
第九章 肝脏疾病与免疫	(124)
一、肝脏的免疫功能	(124)
二、甲型病毒性肝炎	(127)
三、乙型病毒性肝炎	(129)
四、丙型病毒性肝炎	(138)
五、其他肝病	(143)
第十章 肾脏疾病与免疫	(145)
一、急性链球菌感染后肾小球肾炎	(145)
二、微小病变型肾病	(146)
三、膜性肾病	(147)
四、IgA 肾病	(150)
五、肾小管间质疾病	(152)
第十一章 消化系统疾病与免疫	(158)
一、肠道免疫特点	(158)
二、炎症性肠病	(159)
三、感染性胃病	(162)
第十二章 呼吸系统疾病与免疫	(170)
一、呼吸系统的免疫特点	(170)
二、支气管哮喘	(173)
三、变应性肺炎	(180)
四、特发性肺间质纤维化	(182)
五、结节病	(183)
第十三章 神经系统疾病与免疫	(186)
一、神经系统的免疫特点	(186)
二、重症肌无力	(189)
三、多发性硬化	(192)
四、吉兰-巴雷综合征	(196)

第十四章 结缔组织病与免疫	(199)
一、系统性红斑狼疮	(199)
二、类风湿关节炎	(205)
三、混合性结缔组织病	(212)
第十五章 心血管系统疾病与免疫	(215)
一、风湿热	(215)
二、病毒性心肌炎	(218)
三、动脉粥样硬化	(220)
四、心肌梗死后综合征	(224)
第十六章 内分泌系统疾病与免疫	(226)
一、格雷夫斯病	(226)
二、慢性淋巴细胞性甲状腺炎	(229)
三、I 型糖尿病	(231)
四、自身免疫性 Addison 病	(236)
第十七章 皮肤科疾病与免疫	(239)
一、皮肤免疫系统及其功能	(239)
二、接触性皮炎	(241)
三、异位性皮炎	(243)
四、荨麻疹	(245)
五、银屑病	(246)
六、药疹	(249)
七、疣	(250)
八、单纯疱疹	(251)
九、真菌病	(253)
十、尖锐湿疣	(255)
十一、梅毒	(256)
十二、淋病	(257)
十三、硬皮病	(258)
十四、皮炎	(259)
第十八章 妇产科疾病与免疫	(261)
一、妊娠高血压综合征	(261)
二、反复自然流产	(262)
三、子宫内膜异位症	(266)
四、卵巢早衰	(268)
五、女性免疫不孕	(269)
第十九章 口腔科疾病与免疫	(272)
一、牙周病	(272)
二、龋病	(283)

三、牙髓病和根尖周病	(286)
四、口腔黏膜病	(290)
第二十章 眼科疾病与免疫	(293)
一、眼的免疫特点	(293)
二、葡萄膜炎	(297)
三、蚕蚀性角膜溃疡	(302)
四、Sjögren 综合征	(303)
第二十一章 耳鼻咽喉科疾病与免疫	(305)
一、自身免疫性感音神经性聋	(305)
二、分泌性中耳炎	(308)
三、鼻息肉	(309)
四、变应性鼻炎	(311)
五、病灶性扁桃体炎	(314)
第二十二章 职业病与免疫	(318)
一、矽肺	(318)
二、铍病	(320)
三、职业性哮喘	(321)
四、棉尘病	(323)
五、职业性皮肤病	(323)
第二十三章 创伤与免疫	(326)
一、创伤对非特异性免疫功能的影响	(326)
二、创伤对特异性免疫功能的影响	(331)
第二十四章 麻醉与免疫	(335)
一、麻醉对免疫系统的直接作用	(335)
二、麻醉对免疫系统的间接作用	(338)
本书缩略语中英文对照	(341)

第一章 变态反应性疾病

变态反应 (allergy) 又称超敏反应 (hypersensitivity reaction), 指机体受同一抗原物质再次刺激后产生的一种异常或病理性的免疫应答。变态反应与免疫应答在本质上是相同的, 但前者主要表现为组织损伤和生理功能紊乱, 而后者则主要表现为生理性防御效应。根据发生机制和临床特征不同, 可将变态反应分为 I、II、III 和 IV 型。I ~ III 型变态反应由抗体介导, 可经血清被动转移; 而 IV 型变态反应由致敏 T 细胞介导, 可经细胞被动转移。变态反应性疾病的基本病理改变为: ①充血、水肿、出血、炎细胞 (以嗜酸粒细胞为主) 浸润、支气管痉挛、黏液分泌亢进和过敏性休克; ②细胞组织坏死; ③血管炎、血管壁纤维素样坏死、血栓形成、出血、组织缺血性坏死; ④过敏性肉芽肿形成。

一、I 型变态反应性疾病

I 型变态反应亦称过敏反应 (anaphylaxis)。免疫球蛋白 E (IgE) 牢固地结合在肥大细胞表面, 特异地同进入体内的抗原结合, 促使肥大细胞释放组胺等介质, 引起支气管哮喘等一系列反应, 即为 I 型变态反应, 是由致敏机体再次接触相同抗原 (变应原) 时所引起的。I 型变态反应性疾病的发病率较高, 欧洲人群为 25% ~ 30%, 我国北京地区的发病率高达 37.7%。随着工农畜牧业的发展, 三废的产生, 生活环境和生活方式的改变, 新的变应原不断出现, 石油、橡胶、化纤、塑料、人造革制品、药物、化妆品和农药所致的变态反应及各种职业性变态反应性疾病日见增多。I 型变态反应主要由血清中的 IgE 介导, 可以是局部性的, 也可以是全身性的。按照发生的迅速程度可将 I 型变态反应分为“即刻相”反应和“延缓相”反应。前者在再次接触变应原后几秒钟、几分钟或十几分钟后发作, 能迅速消退; 后者的发生需要 2~4h, 持续 24h 后逐渐消退。

(一) 发病机制

I 型变态反应的发生可分为两个阶段, 即致敏阶段与发敏阶段。致敏阶段是指抗原进入机体后, 诱发 B 淋巴细胞 (B 细胞) 产生 IgE 或免疫球蛋白 G4 (IgG4) 抗体, 之后两者以其 Fc 段与肥大细胞、嗜碱粒细胞表面高亲和性的 IgE Fc 受体 (FcεRI) 结合, 使机体呈致敏状态的过程。IgG 的 FcγR 要在 IgG 与抗原结合, IgG 分子结构发生改变后, 才能与其结合, 未发生反应的 IgG 几乎不能与 FcγR 结合; 而未发生反应的 IgE 却可以与 FcεRI 结合。FcεRI 由一条 α 链、一条 β 链和两条相同的 γ 链组成。α 链为配基结合链, 其胞外功能区能与 IgE Fc 段结合。β 链和 γ 链

可介导信号转导,其中 β 链跨膜4次,其N端和C端均位于胞质内,且C端还含有一个免疫受体酪氨酸活化基序(ITAM); γ 链为跨膜蛋白,其在胞外的N端经二硫键相连组成二聚体,胞质内的C端各含一个ITAM。

发敏阶段系再次进入的相同抗原与已经结合在肥大细胞、嗜碱粒细胞上的IgE发生特异反应,使机体出现一系列过敏反应症状的过程。在这一过程中,同一抗原与IgE形成分子桥联,即由双价或多价抗原分子与两个以上的结合在细胞表面的IgE分子结合,使IgE分子构型改变,而IgE分子的桥联又引起Fc ϵ RI的桥联,通过其 γ 链C端ITAM的磷酸化作用,使Syk和Fyn蛋白酪氨酸激酶(PTK)活化,并通过以下两条作用途径诱导靶细胞合成及释放生物活性介质:①使 γ 异构型磷脂酰肌醇特异性磷脂酶C(PI-PLC γ)活化,催化膜磷脂酰肌醇二磷酸(PIP $_2$)水解,产生肌醇三磷酸(IP $_3$)和二酰甘油(DAG)。IP $_3$ 可激发胞内钙库(内质网)开放,使胞质内Ca $^{2+}$ 浓度升高。DAG能与胞质内非活化型蛋白激酶C(PKC)结合,并在膜磷脂和Ca $^{2+}$ 协同作用下使之活化。活化的PKC作用于胞质内的肌球蛋白,使其轻链磷酸化,从而导致脱颗粒,释放组胺等生物活性介质。②使丝裂原激活蛋白(MAP)激酶活化,后者与Ca $^{2+}$ 协同作用可使磷脂酶A $_2$ (PLA $_2$)活化。在活化PLA $_2$ 的作用下,膜磷脂酰胆碱(PC)分解产生花生四烯酸,进而通过环氧合酶、脂氧合酶途径合成前列腺素(prostaglandin D $_2$,PGD $_2$)和白细胞三烯(leukotrienes,LTs);羟基化磷脂分解生成血小板活化因子(PAF)。

在相同变应原再次进入机体时,肥大细胞、嗜碱粒细胞通过上述机制释放胞质中存在的组胺及新合成的白细胞三烯(LTs)、PAF和PGD $_2$ 等,诱发组织反应,即使平滑肌收缩、毛细血管扩张、血管通透性增加,诱导分泌黏液以及刺激神经和引起嗜酸粒细胞游走。此反应如果发生在支气管上则引起支气管平滑肌收缩,支气管变细,导致呼吸困难(支气管哮喘)。而且由于血管通透性增高而引起的黏膜水肿,再加上分泌黏液的贮留,使气道更加狭窄。上述反应发生在鼻黏膜上时则因黏膜水肿而产生鼻塞,由于对神经的刺激而引起喷嚏,由神经反射而产生更大量黏液(鼻涕)。皮肤上如发生此反应,则因血管内水分渗出而出现丘疹,因血管扩张而使皮肤发红,由于神经刺激而引起发痒,即出现荨麻疹。消化道上如引起此反应,则肠道平滑肌收缩,胃肠蠕动亢进,引起腹痛、腹泻(消化道过敏反应)。血中大量组胺释放使末梢血管扩张,血液滞留在血管的末梢部分,使血压降低,由此引起过敏性休克。

1. 变应原

凡经吸入或食入等途径进入体内后,能引起IgE类抗体产生并导致变态反应的抗原性物质,均可视为I型变态反应性疾病的变应原(allergen)。多数天然变应原的分子量为10~70kD。分子量过大不能有效地穿过呼吸道和消化道黏膜,而分子量过小则难以将肥大细胞和嗜碱粒细胞膜上两个相邻近IgE抗体或其受体桥联起来,因而不能触发介质的释放。

变应原的种类很多,包括种类繁多的植物花粉、北美豚草和我国北方地区的野生植物蒿属花粉;真菌、螨以及宠物的上皮屑、毛和分泌物;昆虫毒液;多种食物,如水产类、牛奶、鸡蛋;某些药物甚至屋尘等均可成为引起 I 型变态反应的变应原(见表 1-1)。

表 1-1 人类过敏性休克的常见变应原

异种动物免疫血清	破伤风及白喉抗毒素、狂犬病毒、肉毒杆菌、气性坏疽及蛇咬伤抗血清
疫苗及类毒素	流感、百日咳、伤寒、副伤寒等的疫苗,破伤风及白喉类毒素
非蛋白药物	青霉素、头孢类抗生素、链霉素、四环素、氯霉素、卡那霉素、多黏菌素 B、万古霉素、两性霉素、维生素 B ₁ 及维生素 B ₁₂ 、呋喃妥因、苯海拉明、氢化可的松、泼尼松龙、氨基比林、普鲁卡因、有机碘、汞剂、阿司匹林、右旋糖酐、可待因、吗啡、肝素、糜蛋白酶等
脏器制剂	胰岛素、神经垂体提取物、ACTH
昆虫叮咬	蜜蜂、黄蜂、蚂蚁类
食 物	蛋、牛奶、鱼、虾、蟹、水生贝壳类、蚕豆
其 他	腹内棘球蚴的外科性或意外性破裂,人类精液,穿心莲、板蓝根等中药,以及尘螨、花粉、真菌等

以相同途径进入人体的变应原,有的能引起 I 型变态反应,有的则不能,推测与抗原本身的特性,特别是被 T 细胞识别的表位的特性有关。有些蛋白质抗原与有利于 IgE 抗体合成的具有佐剂作用的物质天然共存,如在同一寄生虫体内可能同时存在抗原和佐剂。接触环境中的变应原的同时有呼吸道感染则对 IgE 的产生起佐剂作用。悬浮于空气中的直径小于 $1\mu\text{m}$ 的柴油废气颗粒,可对动物产生 IgE 起佐剂作用。近年变应性鼻炎和哮喘的发病率增加与空气污染和柴油废气排放增加相平行。

2. 参与的抗体

I 型变态反应中参与的抗体主要是 IgE, Ishizake 首先从豚草过敏患者血清中分离鉴定到 IgE, 随后证明, 用抗人 IgE 抗体去除患者血清中的 IgE 后, 此血清即失去致敏作用, 从而确定参与 I 型变态反应的抗体是 IgE。IgE 分子是由 4 条肽链通过链间 20 对二硫键构成的 Y 型对称性结构, 其中重链和轻链各两条。IgE 重链比 IgG 重链多 100 个左右氨基酸, 所以有 CH_4 功能区。轻链有 κ 和 λ 两型, 人类同一个体 κ/λ 比值为 2/1。人 κ 型轻链有 3 个亚型, 而 λ 型轻链有 5 个亚型。IgE 仅以单体形式存在, 相对分子质量为 19~200kD, 沉降系数为 8.2S, 含糖 12%, 高于 IgG 数倍。

Ricci 提出, B 细胞合成 IgE 至少需要来自 T 细胞的两种信号, 其一为白细胞介素-4 (IL-4) 或 IL-13; 其二为 T、B 细胞间的直接接触。而 T 细胞在传递信号给 B 细胞前, 又必须接受来自抗原呈递细胞 (APC) 的信号。在 B 细胞合成 IgE 的

过程中,同时受到以下因素的调节:

(1) 遗传因素: IgE 调节基因是一种在单一位点上的等位基因,它控制着 IgE 在体内的生物合成及血清中的 IgE 总量。Marsh 等分析了 28 个家庭的 IgE 总量后,将其分为高、低两种,高 IgE 水平是隐性的,而低 IgE 水平则是显性的。小鼠实验也发现, BDF 小鼠为先天性 IgE 高反应性种系,而 SJL 小鼠则为低反应性或无反应性种系。可见遗传因素在 IgE 合成中起着十分重要的作用。

(2) T 细胞的调节: 新生期切除胸腺的大鼠不能合成 IgE。动物注入抗 CD4 抗体后,可抑制 IgE 的合成。业已证明,辅助性 T 细胞 (T_H) 细胞能辅助 B 细胞合成 IgE,而抑制性 T 细胞 (T_s) 细胞则起抑制作用。过敏性哮喘患者的 T_H 细胞百分率及血清 IgE 总量高于对照组;而 T_s 细胞百分率则低于对照组;经治疗好转后, T_H 细胞百分率与血清 IgE 总量降低而 T_s 细胞百分率则升高。

(3) 可溶性因子的调节作用:

1) 变态反应抑制因子 (SFA): 由 $Lyt-1^+$ 细胞产生,相对分子质量为 150~200kD,具有 β_2 微球蛋白相似决定簇。研究发现, IgE 水平高而反应性低的小鼠, SFA 的含量较高。正常人及高 IgE 血症的外周血淋巴细胞在体外经美洲商陆有丝分裂原 (pokeweed mitogen, PWM) 刺激后, IgE 和 IgG 增加,但在 PWM 刺激前 1d 加入 SFA,则 IgE 合成明显被抑制,而 IgG 不受影响。

2) 变态反应增强因子 (EFA): 由 $Lyt-2^+$ 细胞产生。在 IgE 水平高而反应性低的血清中同时存在 SFA 和 EFA,注射弗氏完全佐剂 (CFA) 后,两者的量均大大增加,但两者出现的时间不同。EFA 出现早,注射 CFA 后 3~4d 达高峰,随后下降。当 EFA 下降时, SFA 开始上升, 7~10d 达高峰。

3) T 细胞抑制因子 (TCSF): 由 $Lyt-2^+$ 细胞产生,相对分子质量为 60~150kD,与小扁豆凝集素具有亲和力。TCSF 通过作用于 $Lyt-1^+T_H$ 细胞,使后者失去辅助 B 细胞产生抗体的功能,从而抑制 IgE 产生。

4) IgE 结合因子: 包括 IgE 增强因子和 IgE 抑制因子,两种因子均是由 $Lyt-1^+$ T 细胞产生、相对分子质量为 13~15kD 的糖蛋白,两者的肽链相同,但糖基有差异。IgE 增强因子含氮连接的寡糖和氧连接的寡糖,且两种寡糖的末端残基都是唾液酸,用神经氨酸酶处理 IgE 增强因子后,其增强活性消失,而 IgE 亲和性仍存在,表明寡糖末端的唾液酸决定其增强活性;而 IgE 抑制因子只有氧连接的寡糖,末端是 N-乙酰半乳糖胺。由此可见,两种因子的活性取决于蛋白质的糖化过程。小鼠实验发现,正常 BDF₁ 小鼠脾细胞只产生 IgE 增强因子,而注入生长抑制因子 (GIF) 后则产生 IgE 抑制因子,因此 GIF 是通过诱导产生抗原特异性 T_s 细胞而发挥作用的。而 T_s 细胞既可以抗原特异性的方式抑制 IgE 产生,又可自身分泌 GIF,通过诱导产生 IgE 抑制因子而抑制 IgE 的产生。

5) 可溶性 CD23: 即低亲和性 Fc ϵ R II,有 α 、 β 两型。CD23 能增加 IgE 的产生,其机制除通过结合 IgE 外,还可与 B 细胞表面的 CD21 (CD23 的配体) 结合而发挥增强效应。

6) 细胞因子: Kapsenberg 等报道, 反复吸入屋尘螨所致的过敏性哮喘患者体内可出现尘螨特异性 T_H2 细胞, 后者分泌大量 IL-4, 使 B 细胞合成 IgE 增加 100~1 000 倍。IL-4 的作用是通过多种环节而发挥的, 如 IL-4 能活化 B 细胞, 使 FcεR II β、IL-6 受体表达, 使 B 细胞同种型转换等。IL-6 能促进 B 细胞分化成高效分泌 IgE 的浆细胞。IL-5 具有加速 B 细胞活化和分化的作用。表明 IL-4、IL-5 和 IL-6 能分别作用于 B 细胞合成 IgE 过程中的不同阶段, 相互间紧密配合, 协同作用。IFN-α 和 IFN-β 均可抑制 IL-4 诱导的 IgE 产生。IL-12 可通过诱导 IFN 的产生而间接抑制 IgE 的产生。转化生长因子 β (TGF-β) 则通过刺激 B 细胞转换为 IgA 型而抑制 IgE 产生。

血清中 IgE 含量极微, 约 1.2~1 200 μg/L。人 IgE 只需 0.2~0.3 ng/L 就能使人或猴的皮肤或肺致敏。IgE 代谢很快, 半衰期为 2.5d。体内的 IgE 主要由分布在呼吸道和消化道周围淋巴结内的浆细胞产生, 每天约有 71% 的 IgE 被分解。IgE 的 Fc 段不耐热, 56℃ 加热 30~60min, 其生物性能即被破坏。由于 IgE 不能通过胎盘, 故脐血及新生儿血清中 IgE 浓度几乎为零, 此后 IgE 水平在婴儿期缓慢上升, 学龄期迅速升高, 10 岁左右可达成人水平。IgE 可被动致敏皮肤, 致敏状态可维持 24h 以上。

此外, IgG4 也参与 I 型变态反应。IgG4 的重链为 γ_4 , 相对分子质量为 150kD, 能耐受 56℃ 的高温 4h, 对 2-巯基乙醇等还原剂不敏感。IgG4 血清浓度较低, 约 500mg/L, 占 IgG 总量的 2%~4%。其 Fc 段与多种细胞 Fc 受体的亲和力较弱, 被动致敏同种皮肤后, 其致敏状态约维持 2~4h, 故称为短效过敏性 IgG。实验证明, IgG4 既能诱导 I 型变态反应, 又能通过竞争机制阻断 IgE 介导的 I 型变态反应, 至于以何种作用为主, 尚待研究。

3. 参与的细胞

(1) 肥大细胞: 肥大细胞有结缔组织型和黏膜型两种类型。两型均有 IgE Fc 受体, 但在对非变应原的反应、释放的介质、黏蛋白构成及胞质颗粒中的酶类组成上均有差异。

(2) 嗜碱粒细胞: 与肥大细胞一样, 嗜碱粒细胞也参与 I 型变态反应性疾病的发生, 不同的是嗜碱粒细胞是循环细胞, 主要分布于外周血液中。每个嗜碱粒细胞平均含组胺 1pg, 而每个肥大细胞含组胺 4pg。嗜碱粒细胞不能产生血小板活化因子, 细胞内含主要碱性蛋白 (MBP)。

(3) 嗜酸粒细胞: 现已证实, 嗜酸粒细胞内含有大量有神经和细胞毒性的碱性蛋白颗粒, 包括嗜酸粒细胞阳离子蛋白、嗜酸粒细胞蛋白 X、嗜酸粒细胞神经毒素、嗜酸粒细胞过氧化酶、主要碱性蛋白等。这些颗粒通过破坏细胞膜, 增加膜通透性而导致细胞损伤或死亡。此外, 该细胞还能释放多种炎症介质和酶, 包括血小板活化因子、白细胞三烯、前列腺素 E_1 及多种氧自由基, 它们可引起呼吸道平滑肌收缩, 甚至导致细胞毒作用。前列腺素 E_1 及酶的作用为抑制、灭活肥大细胞释放的介质, 在变态反应的发生中起调节作用。

(4) T_H2 细胞: 当变应原进入机体后, 经 APC 摄入并加工处理, 再将抗原肽段与主要组织相容性复合体 II (MHC-II 类) 分子结合成复合物递呈给 T_H2 细胞。 T_H2 细胞产生细胞因子, 其中 IL-4 和 IL-13 能诱导 B 细胞的重链转换, 形成 IgE, 促进形成 I 型变态反应。IL-5 则对嗜酸粒细胞的分化和生存起作用, 与延缓相 I 型变态反应有关。另一方面, 变应原的刺激也可引起特异性 T_H2 细胞克隆的无反应性。资料表明, 来源于 APC 的一些因子、T 细胞产生的细胞因子、APC 的类型以及变应原的剂量和使用途径均可影响到特异性 T 细胞免疫应答的结局。

4. 活性介质

(1) 组胺: 通常以结合形式广泛分布于全身各组织。各种细胞所含的组胺差异较大, 肥大细胞和嗜碱粒细胞的碱性颗粒内 10% 为组胺, 且以与蛋白质结合成复合物的形成存在。当过敏反应发生时, 或受到各种刺激后, 便引起细胞脱颗粒, 通过 K^+ 、 Na^+ 等阳离子交换, 组胺与 5-羟色胺即被释放至体液中。血液中游离组胺的浓度很低, 其原因为: ①大部分组胺以结合形式存在于肥大细胞及嗜碱粒细胞中; ②组胺的代谢速度很快, 1min 内约有 95% 的组胺被转化为代谢产物。

组胺有使平滑肌收缩、小血管和毛细血管扩张及通透性增加、血压下降、腺体分泌增加等作用。组胺与不同受体结合可引起不同作用, 若与各种器官的平滑肌 H_1 受体结合, 则引起平滑肌收缩, 临床出现哮喘, 腹痛、腹泻或小血管扩张、通透性增加, 甚至休克。若与某些器官的 H_2 受体结合, 则引起胃酸分泌增多, 心率增加等。此外, 组胺能选择性地趋化人嗜酸粒细胞。最近发现, 组胺使人外周血白细胞膜上腺苷酸环化酶活化, 提高细胞内 cAMP 含量, 从而抑制组胺的进一步释放, 对变态反应的发生、发展起着负反馈作用。

(2) 白细胞三烯 (leukotriene, LT): LT 是花生四烯酸经脂氧酶代谢的产物, 以前曾称之为慢反应物质 (SRS-A), 系 LTC_4 、 LTD_4 、 LTE_4 三者的混合物。LT 的生物活性有: ①收缩呼吸道平滑肌的作用较组胺强 100~1 000 倍, 其强度顺序为 $LTD_4 > LTC_4 > LTE_4$; ②增加呼吸道微血管通透性, 引起黏膜水肿, 其作用强度亦大于组胺; ③能影响腺体分泌, 但抑制黏膜的纤毛运动, 结果影响呼吸道的廓清能力。

在 IgE 介导的即刻相哮喘中, 肥大细胞释放的主要介质是 LT, 哮喘发作愈严重, 血浆 LTC_4 水平愈高。由于 LT 有强烈致呼吸道炎症作用, 故 LT 也参与延缓相哮喘的发病。

(3) 前列腺素 (PG): PG 包括 PGD_2 、 PGE_2 、 PGF_{2a} 、 TXA_2 等, 它们的生物活性各不相同, PGD_2 的支气管平滑肌收缩作用最强, 比组胺强 30 倍; PGF_{2a} 作用略弱; PGE_1 和 PGE_2 则能使支气管平滑肌松弛, 其作用较异丙肾上腺素强 10~100 倍, 能拮抗 PGD_2 、 PGF_{2a} 和 TXA_2 的支气管平滑肌收缩作用; TXA_2 除能引起支气管平滑肌痉挛外, 还是已知最强的血管收缩介质。

PG 与变态反应的关系甚为密切。离体过敏反应实验证明, 发生过敏反应时确

有 PG 释放;哮喘患者的支气管对 PGF_{2a} 的敏感性比正常人高 8 000~10 000 倍,且发现 PG 一旦释放后,对变态反应有调节作用。阿司匹林的抗炎作用可能与其抑制 PG 合成和释放有关。类固醇制剂是通过抑制磷脂酶 A_2 而减少 PG 的合成,故能改善哮喘症状。咪唑类化合物则有抑制 TXA_2 合成的作用,值得试用。

(4) 血小板活化因子 (PAF): 是由多种细胞合成和分泌的一种磷脂类物质。PAF 与血小板膜上的 PAF 受体结合,引起血小板聚集、活化,进而释放 5-羟色胺、组胺、 LTD_4 等介质,导致支气管收缩。此外,PAF 对中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞及嗜酸粒细胞也有明显的趋化和激活作用。各种 PAF 拮抗剂如海丰藻提取物、银杏苦内酯系列、WEB2086、WEB2170 等已在临床试用。

(5) 缓激肽: 缓激肽的生物学作用范围与组胺相似,对支气管的收缩作用较组胺缓慢,但强 10 倍,且持续时间长。

(二) 常见的 I 型变态反应性疾病

1. 过敏性休克

过敏性休克是最严重的全身性 I 型变态反应性疾病,大多数患者发生于接触变应原后不久,如抢救不及时,可在短时期内死亡。引起过敏性休克的变应原很多,包括注射治疗、诊断性药物、摄入药物或食物,偶尔发生于昆虫叮螫后,对丈夫精液过敏的妇女在性交后也可发生过敏性休克。40 年代以前,过敏性休克主要由注射异种动物免疫血清治疗白喉、破伤风等引起;40 年代以后,过敏性休克主要由注射青霉素所致。

(1) 血清过敏性休克: 临床上应用动物免疫血清,如用马破伤风抗毒素进行治疗或紧急预防时,可发生过敏性休克。因马免疫血清中的抗破伤风类毒素抗体,对人体是异种蛋白,具有免疫原性,初次注射后体内产生 IgE,再次注射时则可发生过敏性休克。其发生速度很快,从接触抗毒素至死亡,间隔 15~120min 不等。

(2) 药物过敏性休克: 以青霉素最常见,链霉素、头孢类抗生素等亦可引起。青霉素分子中的 β -内酰胺环的羧基与机体蛋白质的氨基发生共价结合后,使 β -内酰胺环解开,形成青霉噻唑酸,与机体蛋白结合成青霉噻唑蛋白;青霉素制剂中含有降解产物,在弱碱性溶液中很快生成青霉烯酸,它的化学活性很强,可迅速与机体蛋白结合;青霉素制剂尚有大分子杂质,如由发酵生成的少量大分子物质,如为蛋白质,可直接成为变应原。值得注意的是任何途径应用青霉素,如肌肉注射、静脉注射、口服、皮肤涂擦均能引起过敏,但以肌肉注射所致的过敏性休克最常见,且初次注射也可发生过敏性休克。其原因是某些途径可使机体处于致敏状态,例如: ①吸入青霉菌脱落的孢子;②使用被青霉素污染的注射器或其他玻璃器材,因青霉素的变应原耐热,经煮沸消毒并未破坏;③青霉素的降解产物经空气吸入,亦可因吸入了某些真菌产生的青霉素样物质。青霉素过敏的发生率在 0.7%~10%,其中过敏性休克占 0.004%~0.15%。

参与过敏性休克的抗体主要为 IgE 及 IgG4, 但 IgM 可能也参与。过敏时肥大

细胞释放的介质主要是组胺及白细胞三烯等,它们与平滑肌及血管受体结合,引起毛细血管扩张及通透性增加、微动脉收缩,使循环血容量骤降,血压下降,导致心、脑、肝、肾等重要脏器损害;平滑肌收缩亦可导致支气管痉挛、肾绞痛等全身症状。

过敏性休克的诊断必须与其他类型的休克区别,因为抢救措施不同。暂时缓解后应查明变应原,以防再次发生。除病史外,可先行皮肤划痕试验或鼻黏膜试验,阴性时再用小剂量皮内注射,切忌开始时即行皮内注射。

过敏性休克的抢救措施包括立即终止注射,注射部位的近心端扎止血带,并使患者平卧,吸氧,皮下注射 0.1% 肾上腺素 0.5ml 等,大多数患者经上述治疗后会很快好转。

2. 呼吸道变态反应

患者常常同时伴发鼻炎、哮喘和湿疹。有的先发鼻炎,后发哮喘,或鼻炎好转时发生哮喘,或哮喘缓解时鼻炎发作。至于湿疹,往往是 6 个月内婴儿过敏体质的先驱表现,过敏性鼻炎或哮喘患者常可追溯出婴儿期湿疹病史。

(1) 变应性鼻炎:见第二十一章耳鼻咽喉科疾病与免疫。

(2) 过敏性支气管哮喘:见第十二章呼吸系统疾病与免疫。

3. 食物变态反应

少数人吃了鱼、虾、蟹、蛋、牛奶等后可出现荨麻疹、腹痛、腹泻等症状,个别严重者甚至发生过敏性休克。食物变态反应以儿童多见,可能是由于胃肠道分泌型 IgA (sIgA) 遗传性缺乏和减少或发育尚未成熟所致。

食物变态反应的发生机制可为 I 型变态反应,如虾能诱发皮肤风团;蚕豆刺激机体形成抗红细胞抗体后的蚕豆病属 II 型变态反应;牛奶引起的抗原-抗体复合物所致的 Arthus 血管炎(如坏死性结肠炎)则属 III 型变态反应;而小麦、蛋所致的局限性肠炎(Crohn 病)则是由致敏 T 细胞参与的 IV 型变态反应。食物变态反应的临床表现有两大类型。①急性反应:发病很快,仅需 1~60min。如花生刚放入口内或接触口唇即出现皮肤风团、喉头水肿,甚至窒息死亡。急性反应由 IgE 介导,食物浸液皮试呈阳性反应。②慢性反应:迟至数日才出现头痛、腹痛、腹泻、鼻炎、哮喘、关节痛等全身反应,通常伴发于消化和吸收功能缺陷者,皮试多为阴性。长期避免食用致敏食物可使上述症状消失,但这两类反应可相互转换。防治食物变态反应最有效的方法是及早确定致敏食物,并避免食用。食物煮熟后其变应原性约降低 50%,故应提倡熟食,不食醉虾等生的水产品;亦可选择性地避免食用牛奶、鸡蛋、虾、蟹、海鱼、花生、小麦、西红柿、土豆等最容易致敏的食物;抗组胺药在症状发生前应用,效果更好,如色甘酸钠很少吸收,与可疑食物一起服用,能抑制肠壁肥大细胞产生介质,从而防止症状的发生。

4. 特应性皮炎

本病有特殊临床过程,并有 70% 特应性家族史,30% 患者伴发哮喘和(或)花