

变态反应病学

主 编：陈德宇

副主编：任正心 范生尧 林元珠

孙万邦 陈 庄

主 审：符宗胤 罗汉超

四川科学技术出版社

99
R593.1
8
2

变态反应病学

主 编 陈德宇

副主编 任正心 范生尧 林元珠

孙万邦 陈 庄

主 审 符宗胤 罗汉超

Y421.5/25

四川科学技术出版社

一九九五年·成都



C

363973

(川)新登字 004 号

书名/ 变态反应病学

主编/ 陈德宇

责任编辑·林思聪

封面设计·彭天一

版面设计·邓有昌

责任校对·易 卫

出版、发行 四川科学技术出版社

成都盐道街 3 号 邮编 610012

印刷 泸州医学院印刷厂

版次 1995 年 1 月成都第一版

1995 年 1 月第一次印刷

规格 787×1092 1/16

印张 13.5 420 千字

印数 1—5000 册

定价 12.50 元

ISBN 7-5364-2692-5/R·579

编写人员 (以姓氏笔画为序)

丁政云	河北医学院	王修杰	华西医科大学
王正文	昆明医学院	尹 蓉	华西医科大学
孙万邦	遵义医学院	孙士斌	石家庄医学高专
叶庆信	第三军医大学	任正心	泸州医学院
乔一平	泸州医学院	李大铁	遵义医学院
李代渝	泸州医学院	吕红彬	泸州医学院
刘玉芝	河北医学院	杨 奇	泸州医学院
杨国邦	泸州医学院	张信江	遵义医学院
吴仲明	贵阳医学院	张泽芳	泸州医学院
张运维	泸州医学院	张令锦	河北医学院
张泽兰	泸州医学院	陈德宇	泸州医学院
陈 庄	华西医科大学	郑岳臣	同济医科大学
郑立舫	泸州医学院	范生尧	泸州医学院
郑凤兰	河北医学院	林元珠	河北医学院
罗 挺	贵阳医学院	凌淑清	贵阳医学院
赵全义	昆明医学院	赵秀华	贵阳医学院
高顺强	河北医学院	徐素芹	河北医学院
彭启灿	泸州医学院	彭一平	广东医学院
康刚劲	泸州医学院	喻应贵	泸州医学院
魏宗德	泸州医学院	魏羽佳	贵阳医学院
熊 瑛	泸州医学院		

内 容 提 要

全书分为总论、各论两篇。总论共7章,介绍了变态反应病的免疫学基础、病理学、症状与诊断、实验室检查、中医辨证论治、防治及护理等临床密切相关的基础理论和诊疗技术。各论共14章,系统介绍了100余种变态反应病的临床和防治措施。本书从临床医学角度出发,结合临床医疗和教学工作特点,采用教材编写体例进行编写;其内容新颖、丰富、实用,是一本临床各科医师、检验师、医科学生、进修生及培养变态反应病学专科医师必备的参考书和选用教材。

序

变态反应病学是一门研究变态反应病的病因、发病机制、发病规律、诊断方法及防治措施的临床学科。尽管变态反应的现象早已被人们发现,而变态反应病学却是一门年轻的学科。

随着人们物质生活的丰富和现代科学的发展,变态反应病的发病率愈来愈高,且涉及临床各科。临床医师在治疗上感到棘手的过敏性疾病已列入世界性难治病研究范畴;有的疾病如重症药疹、系统性红斑狼疮、皮炎、过敏性休克等尚严重危及病员生命。近年来变态反应病的临床及相关基础知识正在不断丰富和更新,广大医务人员认识到了学习、掌握变态反应病学知识及进一步提高对该类疾病的诊疗水平的迫切性和重要性。

《变态反应病学》一书是由泸州医学院、河北医学院、遵义医学院、华西医科大学、同济医科大学等近 10 所高等医学院校的 40 余名富有多年临床和基础医学研究工作经验的教授、副教授、讲师共同编写,是一本全面论述变态反应病的病因、发病机制、临床表现、诊断及治疗的医学专著。本书反映了变态反应病在基础理论、实验诊断、临床防治等方面的新动向和新进展。相信本书的问世、对促进我国临床变态反应病学的发展和提高临床医师的诊疗水平将起到重要作用。

《变态反应病学》分两篇 21 章、共 42 万字。第一篇论述变态反应的基本概念、变态反应病的免疫学基础、病理学、实验室检查、临床诊疗及中医辨证论治;第二篇系统介绍 100 余种变态反应病。自身免疫病是机体的自身成分作为抗原引起自身免疫反应而造成组织损伤所致的疾病,其实质是自身变态反应病,故列入本书。

本书作者从临床医学角度出发,结合临床医疗和教学工作特点,采用教材编写体例进行编写,内容深入浅出,目的是使本书更加适用于临床工作者和医学生。

《变态反应病学》一书可作为临床各科医师、研究生及检验师的参考用书,也可作为医科学生、进修生和培养变态反应病学专科医师的选用教材。

华西医科大学 罗汉超 教授

一九九五年元月

目 录

第一篇 总 论

第一章 变态反应病的免疫学基础	3	第二节 变态反应病的诊断	19
第一节 变态反应的概念	3	第四章 变态反应病的实验室检查	21
第二节 变态反应的物质基础	4	第一节 变态反应病的皮肤粘膜试验	21
第三节 免疫应答	7	第二节 变态反应病的细胞和血清免疫学试验	23
第四节 变态反应病与免疫遗传	9	第五章 变态反应病的中医辨证论治	29
第二章 变态反应的病理学基础	11	第一节 变态反应病的中医辨证	29
第一节 I型变态反应	11	第二节 变态反应病的中医论治	31
第二节 II型变态反应	12	第六章 变态反应病的治疗	34
第三节 III型变态反应	13	第一节 变态反应病的特异性治疗	34
第四节 IV型变态反应	15	第二节 变态反应病的药物治疗	34
第五节 变态反应的基本病理变化	15	第七章 变态反应病的护理	44
第三章 变态反应病的临床表现及诊断	17	第一节 变态反应病护理常规	44
第一节 变态反应病的临床表现	17	第二节 常见变态反应病的护理	44

第二篇 各 论

第八章 皮肤变态反应病	51	第五节 线状IgA大疱性皮病	84
第一节 药物性皮炎	51	第六节 获得性大疱性表皮松懈症	85
第二节 变应性接触性皮炎	56	第七节 红斑性狼疮 附：狼疮性肾炎	87
第三节 化妆品皮炎	57	第八节 皮炎与多发性肌炎	90
第四节 湿疹	58	第九节 硬皮病	91
第五节 遗传过敏性皮炎	59	第十节 类风湿性关节炎	93
第六节 荨麻疹	61	第十一节 嗜酸性筋膜炎	94
第七节 血管性水肿	64	第十二节 播散性嗜酸性细胞胶原病	95
第八节 痒疹(丘疹性荨麻疹)	64	第十三节 嗜酸性白细胞增多综合征	95
第九节 播散性神经性皮炎	66	第十四节 变应性亚败血症	96
第十节 多形日光疹	67	第十章 耳鼻咽喉变态反应病	98
第十一节 光敏性银屑病	68	第一节 变态反应性鼻炎	98
第十二节 移植物抗宿主病	69	第二节 变态反应性鼻窦炎	101
第十三节 结节性红斑	70	第三节 鼻息肉	102
第十四节 多形红斑	71	第四节 变态反应性喉炎	103
第十五节 环状或回状红斑	73	第五节 变态反应性耳病	104
第十六节 癣菌疹	74	一、外耳变态反应病	104
第十七节 麻风反应	75	二、渗出性中耳炎	105
第九章 大疱性疾病及结缔组织病	77	三、梅尼埃病	107
第一节 天疱疮	77	第十一章 眼变态反应病	110
第二节 大疱性类天疱疮	80	第一节 眼睑变态反应病	110
第三节 疱疹样皮炎	82	第二节 结膜变态反应病	111
第四节 妊娠疱疹	83	第三节 角膜变态反应病	113

第四节	葡萄膜炎变态反应病	117
第五节	视网膜炎变态反应病	120
第十二章	口腔变态反应病	123
第一节	药物性口炎	123
第二节	接触性口炎	124
第三节	复发性口疮	124
第四节	干燥综合征	125
第十三章	心、肾变态反应病	127
第一节	风湿热	127
第二节	心脏荨麻疹	128
第三节	烟草致敏性心血管变态反应	129
第四节	复发性风湿病	130
第五节	免疫性肾小管间质性肾炎	131
第六节	肺出血—肾炎综合征	132
第十四章	血管变态反应病	134
第一节	过敏性紫癜	134
第二节	变应性皮肤血管炎	135
第三节	荨麻疹性血管炎	136
第四节	结节性多动脉炎	137
第五节	血栓闭塞性脉管炎	138
第六节	变应性肉芽肿病	139
第七节	急性发热性嗜中性白细胞增多性皮肤病	140
第十五章	过敏性休克	141
第十六章	肺、支气管哮喘	143
第一节	支气管哮喘	143
第二节	运动性哮喘	146
第三节	阿司匹林哮喘	147
第四节	外源性变应性肺炎	148
第十七章	血液变态反应病	151
第一节	免疫性溶血性贫血	151
第二节	免疫性血小板减少性紫癜	154
第三节	免疫性嗜中性粒细胞减少症	156
第四节	嗜酸粒细胞增多症	158

第五节	输血反应	159
第十八章	内分泌变态反应病	161
第一节	弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症	161
第二节	慢性淋巴细胞性甲状腺炎	164
第三节	原发性慢性肾上腺皮质功能减退症	165
第四节	糖尿病	167
第十九章	神经系变态反应病	173
第一节	变态反应性脑炎	173
第二节	偏头痛	174
第三节	多发性硬化	175
第四节	急性感染性多发性神经炎	177
第五节	重症肌无力	178
第二十章	消化系变态反应病	180
第一节	消化道过敏症	181
第二节	溃疡性结肠炎	182
第三节	嗜酸性白细胞性胃肠炎	185
第四节	肝变态反应病	186
第二十一章	昆虫及其它动物所致的变态反应病	188
第一节	蚊、白蛉、蠓、臭虫、跳蚤、蜂叮咬皮炎	188
第二节	虱病	189
第三节	螨皮炎	190
第四节	疥疮	191
第五节	毛虫皮炎	192
第六节	隐翅虫皮炎	193
第七节	蜂螫伤	194
第八节	刺胞皮炎	195

附录

一、变应原浸液的制备	197
二、免疫病理学技术及其应用	201
三、常用中药处方	204
四、新药介绍	206

第一篇 总 论

第一章 变态反应病的免疫学基础

变态反应(allergy)的现象很早就被人们所认识,而变态反应病学则是一门年轻的学科,它是随着人类文明进步,人类文化的发展而逐渐完善发展起来的。许多过去认为病因不明或病因比较单纯的疾病,现已证明是由变态反应引起的。对变态反应疾病的认识推动了

免疫学的发展,从而使免疫从传统的抗感染免疫的认识中摆脱出来。现代免疫学认为,免疫的本质是机体识别“自己”与“非己”,以排除抗原性异物的功能,它不仅针对传染因子,亦包括对某些非传染因子的识别,因此变态反应是免疫应答的一种特殊类型。

第一节 变态反应的概念

一、变态反应的衍变与发展

1890年 Behring 和 Kitasato 观察到用白喉毒素或破伤风毒素免疫的动物血清中含有一种能中和白喉毒素或破伤风毒素的物质,称之为抗毒素,这种免疫血清转移给另一个体也能使之具有中和毒素的能力,并且应用这种被动免疫法于临床治疗获得成功,从而开创了免疫血清疗法的新篇章。随着抗体的发现和血清疗法的应用,发现了许多与免疫保护反应相对立的事实。Pirquet 和 Sick 用马免疫血清作治疗时,发现有些病人出现一系列血清反应与实验所见的血清反应是相类似的,他们将其称为超敏感性(hypersensitivity),并指出这种反应与病人体内存在针对马血清的抗体直接相关。

1819年 Bostock 首次报道了一例“枯草热”,以后被证实“枯草热”是由花粉致敏引起的。19世纪70年代 Koch 用结核杆菌培养上清液制备结核菌素,不但用作预防无效,而且用于治疗时常导致严重的过敏反应。Portier 和 Richet 用海葵浸液对狗作第二次注射时并未得到保护反应,相反却出现了急性休克死亡,他们将这种反应称为无保护反应(anaphylaxis)。

1903年 Arthus 用小剂量马血清连续给兔进行皮内注射,结果在注射局部出现特异性坏死现象与全身的过敏性是密切相关的,这一现象后来被称为 Arthus 现象;并不断发现人类的变态反应病也可产生类似 Arthus 现象的组织坏死。1906年 Pirquet 提出变态反

应的概念,allergy 原意指机体对抗原的反应能力在时间上、量与质的改变,包括免疫保护和免疫病理反应,其后演变为专指免疫病理反应,与超敏反应同义。

随着对变态反应疾病的认识,1921年 Plausnitz 和 Kuestner 发现哮喘病患者和食物变态反应患者血清可将过敏性被动转移给正常个体,患者血清内引起变态反应的抗体称为反应素,这类抗体在40多年后被证明为 IgE。

1942年 Landsteiner 和 Chase 发现迟发型过敏性只能用淋巴细胞作被动转移,证明这种过敏性不是由血清抗体而主要是由致敏细胞引起,这给1928年由 Zinsser 所提出两型变态反应分类提供了佐证。1963年由 Gell 和 Coombs 根据临床表现和变态反应的发生机理,将变态反应分为四型,即 I 型为速发型或过敏反应型, II 型为细胞毒型或细胞溶解型, III 型即免疫复合物型, IV 型为迟发型。1972年,1991年 Roitt 将甲状腺机能亢进分为 V 型即刺激型,1974年 Irvine 根据自身免疫性内分泌疾病的机理,提出了 VI 型即抗体依赖的细胞介导的细胞毒(ADCC)型。变态反应分型的研究,极大地丰富了人们对于变态反应病学的研究和发展,目前对许多变态反应性疾病的发生机制,临床和实验室诊断,预防和治疗都取得了较大的进展。

二、现代免疫与变态反应的概念

本世纪60年代前后,免疫学有了很大的发展,形成了现代免疫的概念,认识了免疫的本质是识别和排除抗原性“异物”的功能,免疫的特征是特异性、多样性

和记忆性,免疫是针对抗原而产生的生理反应,这种生理功能区别于机体其他生理功能是机体免疫系统其作用是针对具有免疫原性的异物,或自身虽无免疫原性但在机体内与其他组织结合而成为具有免疫原性的物质。这类抗原物质进入机体就会发生相应的免疫应答,这种免疫应答表现过强则为变态反应。变态反应是指某些机体受某种抗原物质刺激后,体内产生抗体或致敏淋巴细胞,使机体处于致敏状态,当机体再次接触相同抗原时,在体内引起体液或细胞免疫应答,这种免疫应答表现为机体组织细胞损伤或生理功能紊乱。

第二节 变态反应的物质基础

变态反应的发生首先需要抗原(Antigen, Ag)的刺激,当抗原进入机体,刺激机体的免疫系统,由免疫细胞增殖、活化,受抗原刺激的细胞产生抗体(Antibody, Ab)、细胞因子,或由迟发型变态反应性T细胞(T_H/T_{DTH})介导变态反应。

一、变应原

凡能引起变态反应的抗原称为变应原(allergen),变应原包括完全抗原和半抗原,变应原按其来源分类可分为三类。

(一)异种变应原

各种微生物,寄生虫可以成为变应原。细菌是最早认识的变应原,1890年Koch以结核菌素注射患有结核的人和豚鼠即发现,麻风杆菌、布氏杆菌等均可引起传染性变态反应;乙型链球菌由于与人某些组织有共同抗原,可引起Ⅰ型变态反应,乙型链球菌刺激机体产生的抗体与抗原结合形成免疫复合物可引起Ⅲ型变态反应,大肠杆菌 O_{15} 型的脂多糖与人的结肠粘膜有共同抗原,可导致溃疡性结肠炎的发生。在临床上约6%的支气管哮喘患者的发病原因是细菌变应原。叶世泰等对呼吸道过敏病人进行真菌皮试,结果总阳性率为21%,由真菌引起的过敏性肺炎,在职业性变态反应中引起许多国家和地区的重视。昆虫毒液唾液亦可成为变应原,尘螨、原虫等多种寄生虫均可成为变应原而引起变态反应。

各种动物血清、组织器官制剂等生物制剂可以成为变应原,应用马血清制备的抗毒素治疗剂,在一定条件下可引起Ⅰ型或Ⅱ型的变态反应。

食物蛋白作为变应原引起变态反应发生率一般在0.3%到3.7%左右,较为常见的有牛奶、鱼、虾、蟹等,某些特殊个体亦有对某些特殊品种的水果、蔬菜等发

事实上变态反应与免疫应答往往都同时或先后发生,例如乙型链球菌感染,先产生抗体,然后有免疫复合物形成,沉积在基底膜,引起基底膜病理损害;结核杆菌感染时往往变态反应与免疫应答可同时发生;当严重感染时,病原体一时难以清除,机体需提高免疫应答以对抗和清除病原体,与此同时可引起明显免疫损伤。所以,正常的免疫应答与变态反应之间,不能截然区分,只是反应强度、免疫损伤程度不同而已,也就是说,变态反应的本质就是免疫应答。

生过敏。由食物变应原引起过敏多见于发生过敏性胃肠炎,亦有出现皮肤过敏的表现。

花粉作为变应原常引起哮喘,欧洲以豕草花粉较为常见,国内对蒿类植物花粉研究较多。北美花粉症的发病率为5%。由花粉变应原引起过敏常有地区性和季节性。

药物变应原在医疗实践中有着重要的意义,许多药物虽是小分子物质,但进入机体后与组织细胞结合可成为变应原。临床上青霉素引起变态反应最为常见,链霉素、普鲁卡因、先锋霉素、有机碘、维生素 B_1 、 B_{12} 、呋喃坦丁、氨基比林等亦可成为变应原。国内有报道某些中药注射液也可引起过敏,应引起注意。由青霉素引起过敏反应,其发生率在0.7~10%之间,过敏性休克也时有发生,由于在抗感染中应用普遍,使用时应高度重视。

异种变应原还很多,各种工业粉尘、禽兽皮毛、羽毛等都可成为变应原。

(二)同种异体变应原

同种异体变应原主要有两大系统,一类是红细胞抗原,包括ABO血型系统,Rh血型系统等,在临床上ABO血型不符引起的输血反应是Ⅲ型变态反应,Rh血型引起的新生儿溶血症,ABO血型引起新生儿溶血症等。第二类是人类白细胞抗原(HLA)或称组织相容性抗原。由于HLA不同可引起移植排斥反应和移植物流宿主排斥反应,异体免疫细胞等输入也可成为变应原。

(三)自身抗原

自身组织细胞在正常情况下,不刺激机体产生免疫应答。Burnet的克隆选择学说认为,在胚胎发育中,免疫活性细胞通过基因突变和交换,能形成多种多样

识别各种抗原的细胞克隆,胚胎期当自身组织细胞与相应细胞克隆接触后,这些克隆被破坏或处于抑制状态,即成为“禁忌”细胞株。但有两类自身抗原可以成为变应原。

隐蔽的自身抗原,这类抗原正常情况下与血流和免疫系统相对隔绝的组织成分,如眼晶状体蛋白、眼葡萄膜色素蛋白、甲状腺球蛋白和精子等,在胚胎期未与免疫系统接触,但因外伤、感染、手术不慎等原因,这些物质进入血流,便可引起免疫应答。如甲状腺球蛋白抗原的释放可引起变态反应性甲状腺炎,眼晶体蛋白和眼葡萄膜色素抗原释放可引起晶状体过敏性眼内炎和交感性眼炎,精子抗原释放可引起免疫不育,脑脊髓和神经抗原释放则可引起脱髓鞘脑脊髓膜炎和外周神经炎等。

改变的自身抗原,是指机体自身组织因病原微生物感染、电离辐射、药物等影响,自身组织的分子结构改变,形成或暴露出新的抗原决定簇,从而刺激机体产生免疫应答。例如服用匹拉米洞、非那西丁等药物可使自身白细胞、红细胞、血小板表面抗原改变而引起血细胞减少症、溶血性贫血等。

二、变态反应效应细胞

参与免疫应答的细胞都与变态反应有关,本章仅就几种变态反应效应细胞进行介绍。

(一)巨噬细胞(macrophage, M ϕ)

巨噬细胞寿命较长,在体内可存活数月至数年, M ϕ 体积较大,外形不规则,膜表面皱丰富,内含溶酶体和吞噬泡,能主动吞噬杀伤病原微生物和肿瘤细胞,并能与淋巴细胞相互作用。M ϕ 有多种受体,其中主要包括 IgGFc 受体、C₃b 受体、MAF 受体和 MIF 受体等。因此它除了吞噬抗原、递呈抗原、抗肿瘤外,还参与炎症反应,包括分泌 IL-1、TNF 和溶细胞蛋白酶,还能分泌多种炎症因子,如前列腺素、补体和凝集因子等。所以 M ϕ 在变态反应中也是重要的效应细胞,介导组织损伤、细胞破坏等。

对哮喘的研究证实,在变应原引起的速发性反应中,肥大细胞在晚时相反应或支气管反应状态中的作用并不突出,而巨噬细胞和嗜酸性粒细胞可能更为重要。部分肺泡巨噬细胞表面还具有 IgE 的 Fc 受体(IgE-FcR),哮喘患者外周血单核细胞 IgEFcR 和补体的表达增加,这种肺泡巨噬细胞表面携带 CD₁₁(IgGFcR),能被 IgE 依赖机理活化,释放多种介质,如白三烯 C₄(LTC₄)和前列腺素 D₂(PGD₂)等。哮喘患者接受局部抗原激发后,活化 M ϕ 分泌机制,从而产生介

质参与气道炎症反应。M ϕ 释放趋化因子吸引中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、T 细胞,肺组织病理检查过敏性哮喘患者呼吸道这类细胞数量增加。M ϕ 释放的 PDGF、PAF、IL-8 等亦是淋巴细胞趋化因子,肺泡巨噬细胞参与对嗜酸性粒细胞的调节,释放介质直接引起哮喘症状。

在实验性变态反应性神经炎损伤机理研究中发现,在病程后期, M ϕ 数量明显超过淋巴细胞;在自身免疫性神经炎也能见到 M ϕ 集聚在受损区。人们观察到活化的 M ϕ 还直接吞噬髓鞘组织,造成病理损伤,用免疫组化技术,在炎性脱髓鞘病人不同时期的神经组织切片上,详细地观察到 M ϕ 经血管壁进入神经组织,吸附并吞噬髓鞘后,转为泡沫样 MHC-M ϕ 的整个过程。产生 PGE₂、过氧化物等使局部血管扩张,通透性增加,血浆外渗及炎症细胞浸润,引起水肿、缺血、释放 TNF 参与病理过程。过去认为肾小球肾炎病人在肾小球内补体和嗜中性粒细胞引起肾炎的主要炎性介质,用实验方法耗尽动物体内补体或去除嗜中性粒细胞后,并不能防止实验性肾小球肾炎的发生。用活检和细胞培养技术研究单核-巨噬细胞在急性血清病家免肾小球内集聚的时间、程度和蛋白尿的关系,发现抗原清除的免疫时相病变肾小球内有大量 M ϕ 浸润,这时肾小球内细胞数和蛋白尿到达最高值,7 天后,肾小球内 M ϕ 数大大减少,蛋白尿和肾损伤程度也相应减轻,这种浸润损伤机理可能是 M ϕ 对局部组织损伤的非特异组织修复反应,主要是通过细胞表面 Fc 受体和补体受体,以抗原非特异粘附作用浸润肾小球内等。

(二)嗜酸性粒细胞(eosinophile, Ep)

嗜酸性粒细胞具双核,偶见三叶状核,胞浆内含有粗大而折光很好的颗粒,在伊红染色下呈樱红色。嗜酸性粒细胞以 ⁵¹Cr 同位素标记后测出半寿期为 44 小时。嗜酸性粒细胞在正常人血液中的含量为 80~360/mm³,平均为 250/mm³,它占白细胞总数的 0~3%。

嗜酸性粒细胞与免疫关系密切,在组织学上它大量存在于胸腺、胸导管及淋巴结内。对其在免疫应答中的作用,一种认为对人体有保护作用,它的下降由于大量消耗了拮抗免疫应答中产生的各种介质与有害因子;另一种认为在抗原的激发下,嗜酸性粒细胞亦参与反应,它的耗损是由于免疫应答时对组织的损伤。嗜酸性粒细胞的运动平时没有规律,但体内出现某些病变时,嗜酸性粒细胞常受某些趋化因子的作用聚集到变态反应的部位。在哮喘炎症中嗜酸性粒细胞浸润最为显著,其数量和主要碱性蛋白含量都升高。嗜酸性粒细胞浸润是哮喘呼吸道的特征性改变,也是哮喘与其他

呼吸道病变的主要不同,因此可将哮喘看作慢性嗜酸性粒细胞性支气管炎,其释放大量的白三烯 C_4 和 PAF 等活性介质,导致哮喘病理生理改变。

将过敏病人嗜酸性粒细胞匀浆,打碎其细胞膜,提取它的上清液,此液可抑制白细胞释放组织胺,现已证明嗜酸性粒细胞产生组胺酶,产生芳基硫酸酯酶,磷脂酶等,可灭活组织胺、白三烯和血小板激活因子等。因此认为嗜酸性粒细胞是一种调节变态反应的细胞。标本中嗜酸性粒细胞检查,如果嗜酸性粒细胞密集,表示过敏发作严重或在急性期。分泌物嗜酸性粒细胞检查可诊断标本来源部位有无过敏性病变,可鉴别过敏与感染,可了解标本采集时病人发病的轻重程度,了解标本采取时过敏或感染所处的病期。

某些变态反应性疾病与嗜酸性粒细胞增多有关,而这种增多又与哮喘的呼吸器官功能障碍有关。Frigas 用 RIA (放射免疫分析法) 检查呼吸道疾病中碱性蛋白,证明哮喘病人碱性蛋白含量高。碱性蛋白可活化嗜碱性粒细胞和肥大细胞释放组织胺,也刺激风团样皮肤反应,因此认为嗜酸性粒细胞通过各种途径引起支气管哮喘的炎症和损伤,也可参与炎症性皮肤病,如慢性荨麻疹,在血管神经性水肿中嗜酸性粒细胞亦参与致病作用。

(三) T 淋巴细胞 (T cell)

T 细胞是免疫活性细胞,在免疫应答与变态反应中都是细胞免疫和迟发型变态反应的效应细胞。在迟发型变态反应中, $CD_4^+CD_8^-Leu_3^-$ 的 T_D (T_{OTH}) 细胞可通过释放多种淋巴因子(见第三节)引起炎症损伤,而 $CD_4^+CD_8^+CD_{11}^-$ 的 T_c 细胞可直接损伤组织细胞。对 T 细胞调节 Ig 同种型表达中 IgE 的表达研究较为深入, IgE 特异性 T 细胞通过分泌 IgE 结合因子 (IgE-BF) 特异性调节 IgE 分泌。IgE-BF 包括 IgE 增强因子和 IgE 抑制因子,两者可由同一 T 细胞产生,对 IgE 应答来说, TH_2 亚群是特异性辅助细胞, TH_1 亚群是特异性抑制细胞。研究 T 细胞对 B 细胞产生 IgE 影响中,将 B 细胞置于 IL-4 的培养液中培养时, B 淋巴细胞不产生 IgE, 当 T 细胞与 B 细胞放置在一起培养时, IL-4 才能诱导 B 细胞合成分泌 IgE。因此认为 IgE 产生取决于二个信号,第一个信号是 T 细胞与 B 细胞的直接接触,第二个信号是 T 细胞释放各种细胞因子。

活化的 T 细胞释放各种细胞因子,是导致嗜酸性粒细胞浸润哮喘气道的重要原因, CD_4^+ 细胞分泌具有趋化和活化其他淋巴细胞功能的细胞因子,促进淋巴细胞在气道粘膜聚集,母细胞化和分裂,活化 T 细胞分泌集落刺激因子,两者都可使嗜酸性粒细胞粘附功能

增加,生存时间延长,产生嗜酸性粒细胞趋化因子等。类风湿性关节炎 (RA) 中细胞免疫平衡具有重要性,常见到 RA 患者 T_s 细胞活性明显降低, T_H 细胞活性升高,引起 B 细胞功能亢进,进而导致免疫球蛋白分泌失控。在活动期 SLE 患者, T 细胞亚群几乎都有 CD_4 细胞绝对数下降,非活动期恢复正常。

(四) 肥大细胞 (mast cell, MC) 与嗜碱性粒细胞 (basophile)

肥大细胞和嗜碱性粒细胞是 I 型变态反应发生所不可缺少的细胞,这两种细胞具有 IgE 的 Fc 受体,它们能与特异 IgE 结合,使机体处于致敏状态,当相应变应原与结合在肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的 IgE 交联时,即可激发这些细胞脱颗粒,同时释放多种生物活性物质(见第三章),从而引起一系列临床症状。

肥大细胞存在于机体许多器官中,它是疏松结缔组织中的一种细胞成分。以前一直认为 MC 起源于未分化的间充质细胞,近些年资料表明, MC 主要起源于造血干细胞。肥大细胞目前已知至少可分为两个亚群,一群主要位于肠道和肺脏粘膜,称为粘膜肥大细胞 (MMC),这群细胞形态较小,寿命小于 40 天, IgE Fc 受体数目在 2×10^4 , 胞内颗粒数目较少,另一群普遍存在于结缔组织中,称为结缔组织肥大细胞 (CTMC),这群细胞形态较大,寿命大于 40 天,其 IgE Fc 受体数目较多 (为 3×10^4)。由于肥大细胞具有 IgE 受体,当 IgE 与肥大细胞结合,致使机体致敏。肥大细胞亦可与 IgG₁ 结合,但其亲和力较低。肥大细胞在慢性炎症中的作用称为迟发反应 (Later phase reaction, LPR), 实验表明肥大细胞脱颗粒引起 I 型变态反应在几分钟之内出现, 30~60 分钟内消除,而 LPR 在变态反应发生后的 4~8 小时出现,其临床特征为:不规则红斑、水肿、疼痛, LPR 发生时,可出现哮喘、鼻炎和伴有荨麻疹的外周血管浸润及呼吸道的炎症改变。

用抗原刺激完整的大鼠肥大细胞,产生了 IgE 受体表面暴露的 α 成分快速磷酸化,而 β 成分不受影响。实验证明肥大细胞活化涉及到下列因素:①乙酰基甘油水平的改变,②钙通道的改变,③蛋白质的磷酸化,④磷脂的甲基化,⑤ cAMP 水平的变化,而 α 成分快速选择性磷酸化直接为肥大细胞的活化提供了信号。

嗜碱性粒细胞存在于血液中,约占循环中白细胞总数的 0.5~1%。在光学显微镜下,嗜碱性粒细胞与肥大细胞难以区别,它们表面标志大体相同,因而有人提出,结缔组织中的肥大细胞可能是由血液中嗜碱性粒细胞衍生而成的。但是,由于肥大细胞寿命较长,脱颗粒后可于胞内再次形成颗粒,而嗜碱性粒细胞寿命较

短(2天),不能再次形成颗粒,电镜观察发现,两种颗粒的结构也存在某些差异。尽管如此,由于其表面标志相

同,在介导变态反应中通过脱颗粒,释放生物活性介质而引起变态反应的效应是具有共同的生物学作用。

第三节 免疫应答

一、免疫应答的基本过程

机体的免疫系统受抗原刺激后,参与免疫的细胞对抗原分子进行识别,抗原递呈细胞对抗原进行处理和递呈,淋巴细胞的活化、增殖和分化,导致免疫效应产生,此过程称为免疫应答(immune response)。淋巴细胞在抗原刺激诱导下,可形成由B淋巴细胞介导的体液免疫和T淋巴细胞介导的细胞免疫。正常情况下,发挥免疫保护作用,维持机体的生理平衡,在一定条件下亦可形成免疫耐受,机体对抗原产生异常的免疫应答,可造成免疫损伤,发生变态反应,自身免疫病等。

免疫应答基本过程可人为划分为三个阶段。

(一)感应阶段

又称抗原识别和递呈阶段,是免疫细胞识别抗原分子,即抗原分子与免疫细胞相互作用阶段,包括抗原进入、抗原递呈细胞对抗原的摄取,加工。在感应阶段,巨噬细胞在加工处理抗原时亦被激活,其生物活性的增强可合成并分泌多种单核因子,如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)有促进T细胞活化增殖,调节B细胞及激活中性粒细胞的功能;前列腺素有抑制T、B细胞增殖分化;免疫酸性蛋白对体液免疫和细胞免疫都有强烈的抑制作用等以调节免疫应答。巨噬细胞递呈抗原给T细胞时还受MHC-Ⅱ类抗原的限制。

(二)增殖和分化阶段

又称反应阶段。是T、B淋巴细胞接受抗原后,活化增殖,分化成熟为浆细胞和致敏淋巴细胞的阶段。成熟的TH细胞接受抗原递呈细胞递呈的抗原和分泌的IL-1刺激后,该细胞表达IL-1受体,接受IL-1的作用,进入G₁期的T_H细胞随即表达IL-2受体,并迅速增多,继之自分泌IL-2等T细胞因子。IL-2与T_H细胞表面IL-2受体结合,胞内DNA开始合成,于是T_H细胞即行增殖,细胞膜上重新出现同样抗原受体(TCR)。T_H细胞活化中,T_S细胞亦出现活化增殖,T_H与T_S细胞活化后产生多种T细胞因子。

B细胞的增殖与分化由于TD抗原与TI抗原的表面抗原决定簇差异,TD抗原的刺激需T细胞辅助,而TI抗原则可直接摄取。B细胞在接受IL-2、IL-4、IL-5等因子作用中进入S期,此时B细胞可多次分裂

而大量增殖,最后在IL-4、IL-5、IL-6、IFN- γ 等作用下进行分化成熟,并转化为浆母细胞,进一步发育为分泌抗体的浆细胞。

(三)效应阶段

是指浆细胞合成分泌抗体,致敏淋巴细胞释放淋巴因子或发挥特异性细胞杀伤作用,产生免疫保护或引起免疫损伤的阶段。

抗体的主要免疫效应表现在如下几方面:

①直接效应,如抗毒素中和毒素作用,抗病毒抗体中和病毒;②免疫复合物效应,抗原抗体复合物可激活补体系统引起一系列免疫效应;③免疫调理和促进K细胞杀伤作用,通过Ig的Fc段与细胞上Fc受体结合而增强吞噬,促进对靶细胞的杀伤;④参与免疫病理效应,包括IgE、IgG₁与I型变态反应,IgG、IgM、IgA等参加Ⅱ、Ⅲ型变态反应。

细胞免疫参与反应的T细胞主要是T_H/T_D(CD₄⁺和T_S(T_C(CD₈⁺两个亚群,T细胞介导的免疫效应有两种基本形式,一是迟发型变态反应T细胞(T_O/T_{DTH}),通过分泌淋巴因子引起以单核细胞浸润为主的炎症反应;另一是细胞毒T细胞(T_C/CTL)起特异性杀伤作用。表达效应既有T细胞,又有单核吞噬细胞系统如巨噬细胞以及其他粒细胞,近年发现介导细胞免疫包括NK细胞、K细胞等。

二、抗原递呈细胞及递呈抗原

抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC)亦称辅佐细胞(accessory cell, AC),以巨噬细胞为主,包括树突状细胞、插指状细胞、郎罕细胞等。辅佐细胞对抗原的摄取以吞噬抗原,吞饮可溶性抗原,被动吸附抗原和借助巨噬细胞表面的IgG-Fc受体结合免疫复合物等四种方式。当辅佐细胞摄取、加工处理抗原后,将有效抗原决定簇转运至细胞表面,此时的巨噬细胞称为抗原激活的巨噬细胞,此细胞可通过直接接触与抗原特异性T_H细胞相互作用,将抗原递呈给T_H细胞。以巨噬细胞为主的辅佐细胞表面有高浓度的MHC-Ⅱ类抗原,在抗原递呈过程中细胞间的相互作用受MHC-Ⅱ类抗原的限制。MHC限制性是指两种细胞的MHC相一致时,相互作用才能进行,换言之,辅佐细胞表面具有抗原决定簇,同时必须表达T细胞识别为自

身的MHC分子,此时抗原递呈才能完成。巨噬细胞在递呈抗原的作用中,细胞表面一些蛋白分子促进细胞间的粘附,增强或促成抗原递呈给TH细胞,也促进TH与APC粘附。较重要的细胞表面分子有细胞间粘附分子1(ICAM-1)和白细胞/淋巴细胞功能协同抗原3(LFA-3,即 CD_{58} 的配体 CD_{58} 分子)。

除上述辅助细胞外,新近发现B细胞、脑星形细胞也是APC,而且在体液免疫的再次应答中,可能B细胞作为APC的作用更为重要。Chesnut等实验证明B细胞具有抗原递呈作用,并受MHC限制性。B细胞递呈抗原是B细胞膜Ig和Ia分子具重要作用,用抗Ia抗体预先封闭B细胞膜Ia抗原,可阻断I_B细胞瘤和LPS激活的B细胞对同种异体抗原的递呈作用,也能阻断对其他抗原的递呈作用。用抗Ig抗体预先处理B细胞,则B细胞失去抗原递呈作用。实验还观察到,B细胞也能产生IL-1,B细胞分泌的IL-1与B细胞递呈抗原作用有一定关系。

三、抗体产生规律及IgE的异常

抗体(antibody, Ab)是B细胞接受抗原刺激后分泌的具有免疫功能,即能与相应抗原特异性结合的免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)。根据Ig重链稳定区肽链抗原性不同,可将Ig分为IgG、IgM、IgA、IgD和IgE五类。

(一)抗体产生的一般规律

初次应答:抗原第一次进入机体须经一定的潜伏期(诱导期)才能在血液中出现抗体,特点是抗体浓度低、维持时间短、抗体滴度很快下降,此称为初次应答。许多因素如抗原的免疫原性、剂量、性状、注射途径、用于注射的动物种类等均影响抗体的初次应答。多数抗原所引起的初次应答中,开始出现的抗体是IgM,当IgM高峰下降时,IgG才出现,IgA出现最晚,常在IgM和IgG出现后2周至1~2月才能在血液内测出,含量亦少。IgE在血清中仅含0.01~0.9mg/100ml,但在过敏性疾病病人血清中IgE含量可显著增高。IgE的合成早期研究证实受T细胞控制,新近研究表明,IL-4在体外能诱导LPS刺激的小鼠B细胞产生IgG,同时IL-5,IL-6有协同诱导IgE合成的作用,体内应用抗IL-6抗体后强烈地抑制由IL-4诱导的IgE产生。

再次应答:当抗体下降期再次给以少量同样抗原免疫,则发现潜伏期明显缩短,抗体滴度上升快,且维持时间长,称之为再次应答。再次应答所需潜伏期短是因为B细胞第一次受抗原刺激后分化过程中,部分细胞不进行分化而进入休止状态,但细胞内仍保留抗原

的免疫信息,此为记忆B细胞。记忆B细胞如再次受到同样抗原的刺激,便很快增殖分化成为浆细胞而产生抗体。再次应答产生的抗体主要为IgG,也包括其他类型Ig的产生。

(二)IgE的异常

IgE在正常人血清中含量极低,在过敏性疾病病人血清中含量较高,已经证明,许多过敏性疾病IgE含量升高,哮喘、荨麻疹、青霉素过敏等病人均可测出IgE含量远远高于正常人。而高IgE综合征是少见的原发性免疫缺陷病,其临床特点为患者对葡萄球菌的抵抗力降低,同时具有湿疹、哮喘等过敏表现,因此常表现葡萄球菌脓肿和湿疹,血清IgE含量是正常人的8~20倍,中性粒细胞趋向功能障碍。高IgE综合征患者可表现T细胞减少,皮肤对多种抗原过敏,保持高敏缓慢型皮肤反应,T_S细胞减少,大多患者体液免疫正常,抗葡萄球菌抗毒素滴度高,高IgE综合征患者外周血T细胞产生IFN- γ 的能力显著低于正常人。Reinbold等报道皮下注射IFN- γ 使高IgE综合征患者PBMC自发IgE合成部分被抑制。

四、T细胞因子

在免疫应答中,不同T细胞亚群均可产生一些细胞因子,在细胞因子的作用下,对免疫应答起到免疫调节或在免疫效应中发挥作用,这里简要介绍主要的T细胞因子。

(一)T_H细胞与T_S细胞产生的细胞因子

IL-2,即T细胞生长因子(TCGF),具有促进T/B细胞增殖,维持活化T细胞在体外长期增殖,代替T细胞促进B细胞产生抗体的作用。

IL-3,又名多克隆刺激因子(Multi-CSF),促进造血多能干细胞定向分化、增殖。

IL-4,即B细胞生长因子1(BCGF₁)、B细胞刺激因子1(BSF₁)、B细胞分化因子r(BCDFr),具有促进B细胞增殖、分化,增强IgG或IgE的分泌。

IL-5,亦称B细胞生长因子2(BCGF₂),促进B细胞增殖,增加IgA合成;又名T细胞替代因子(TRF),促进嗜酸性粒细胞分化。IL-6,称 β_2 干扰素(IFN- β_2)或B细胞刺激因子2(BSF₂),促进T、B细胞活化、增殖和分化,刺激巨噬细胞生长。

r干扰素,即免疫干扰素(IFN- γ),具有促进B细胞分化、增殖及产生抗体、增强NK细胞活性的作用。

T细胞抑制因子(TSF),抑制T_H细胞活性。

(二)T_D细胞释放的淋巴因子

被激活的 $T_D(T_{DTH})$ 细胞释放多种淋巴因子发挥免疫效应。

主要作用于巨噬细胞的淋巴因子,巨噬细胞趋化因子(MCF)是多肽类,能吸引 $M\phi$ 向抗原存在部位移动,有利于发挥吞噬功能;巨噬细胞移动抑制因子(MIF)是一种糖蛋白,在炎症或迟发型变态反应中使局部巨噬细胞停留、聚集于炎症部位;巨噬细胞活化因子(MAF)是糖蛋白,活化 $M\phi$ 内的酶系统,增加溶酶体形成,促进细胞氧化代谢,增强对引起迟发型变态反应的致病因子的杀伤能力。

促进淋巴细胞作用的淋巴因子,包括 $IL-2$ 、 $IL-$

3 、 $IL-4$ 、 $IL-5$ 等;还有脂蛋白成分的有丝分裂因子,可非特异使淋巴细胞分裂,扩大细胞免疫应答;转移因子(TF)是多肽,多核苷酸小分子物质,作用使受者 T 细胞致敏,形成更多效应淋巴细胞,扩大细胞免疫效应。

作用于靶组织细胞的淋巴因子:淋巴毒素(LT),是一种蛋白质,对淋巴细胞以外的靶细胞有缓慢的细胞毒作用;皮肤反应因子(SRF)又称炎症因子,作用于血管内皮细胞,增强血管通透性,它与炎症渗出、皮肤反应、组织修复等有关;还有 $IFN-\gamma$ 等。

第四节 变态反应病与免疫遗传

一、免疫系统的遗传载体

免疫的功能是机体在进化过程中逐步发展和完善起来的识别和排除抗原性异物的生理功能。这种功能像机体其他功能一样是受遗传支配的,免疫遗传学主要是研究免疫现象的遗传本质和免疫应答过程的基因调控,其范畴很广泛,包括编码主要组织相容性抗原的基因复合体,免疫应答过程中细胞间相互作用的基因调控,抗体多样性的遗传机理,补体生物合成的基因支配,血型抗原,免疫系统进化基因控制以及遗传性免疫病的发生机制等。

免疫应答受染色体上基因控制,这类基因位于人第 6 对染色体短臂上的主要组织相容性复合体(MHC)上,这些基因群在小鼠称为 H-2 系统,人类的称为 HLA 系统,MHC 基因群不但控制对抗原发生应答的能力,也控制免疫细胞间的相互作用,基因控制往往通过编码细胞膜上与免疫应答有关的表面抗原或可溶性分子来完成。

抗体多样性的遗传控制与 Ig 合成基因库及其基因转换重组有关。已知 B 细胞内有三组编码 Ig 分子的基因库,即 κ 基因库控制合成 κ 型轻链,人的 κ 型基因库存在于第 2 号染色体上; λ 基因库控制合成 λ 型轻链, λ 基因库位于第 22 号染色体上;重链(H)基因库编码 H 链,其基因库位于第 14 号染色体上,Ig 的结构基因由这三组独立的连锁群体所组成。Ig 每条肽链的合成,至少涉及二个基因(V 和 C 基因),即至少两个基因编码一条肽链。

补体成分的染色体定位研究说明它们常常与染色体上相邻 DNA 片段连锁遗传。现知与补体激活调节有

关的一组成分, CR_1 、 CR_2 、 C_3bp 和 DAF 有高度同源性,与第 1 号染色体长臂 950KB DNA 片段连锁遗传。另外,编码 C_4 、 C_3 、 C_5 攻膜成分的基因也在第 1 号染色体,连锁于另一区。关于编码 C_1 、 C_4 、B 因子的基因它们在 MHC 上,即在 MHC I 类抗原和 MHC II 类抗原基因之间。 C_2 基因定位于第 19 号染色体。

二、主要组织相容性复合体

主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC),MHC 由多位点组成,各种动物的 MHC 有不同名称,如人的 MHC 为 HLA,小鼠的 MHC 为 H-2 等等。这些不同的 MHC 都有共同的特征,与种内的移植排斥反应,免疫应答、免疫调节和与疾病的易感性有关,编码的抗原具有高度的多态性。

(一)HLA 复合体

人类的 MHC 为 HLA 复合体,其基因编码的抗原亦称为 HLA,它存在于第 6 对染色体上。H 代表人(human),L 代表白细胞(Leucocyte),A 指第一个基因位点(Locus A)或代表抗原(antigen)。目前已公认 HLA 复合体共有 7 个连锁的基因位点,即 HLA-A、B、C 为 I 类基因位点,其基因产物为 I 类抗原;D/DR、DQ、DP 为 II 类基因位点,其基因产生为 II 类抗原;介于 I、II 类基因位点之间的区域为 III 类基因位点,其编码的产物为 C_2 、 C_4 、B 因子等补体成分和肿瘤坏死因子等,亦称 III 类抗原。HLA I、II 类每个位点旧有多个不同等位基因的替代形式,表现出 HLA 抗原系统的极端多形性。

(二)MHC 编码的抗原在细胞上的分布和作用

I 类抗原:HLA I 类抗原包括 HLA-A、HLA-B、HLA-C 抗原,广泛分布于白细胞等所有的有核细胞表面及血小板上。这些抗原分子均为糖蛋白,由 α 、 β 两