

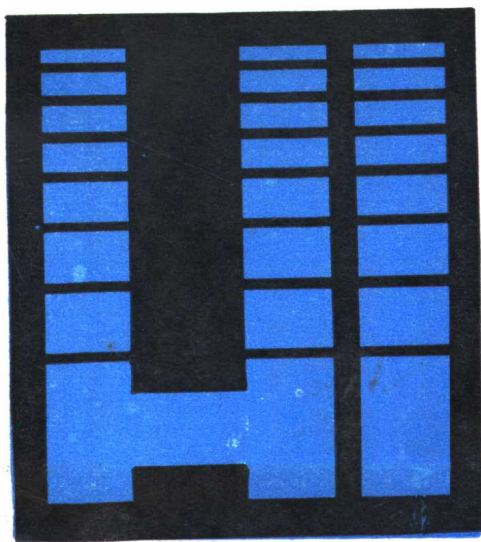
肝脏疾病 免疫学

〔英〕H.C. Thomas 〔瑞士〕P.A. Miescher

〔美〕H.J. Mueller-Eberhard 著

曾庆餘 译

王世中 吴安然 崔振宇 贾克明 审校



广东科技出版社

肝 脏 疾 病 免 疫 学

〔英〕H.C. Thomas

〔瑞士〕P.A. Miescher

〔美〕H.J. Mueller-Eberhard 著

曾 庆 徐 译

王世中 吴安然 审校
崔振宇 贾克明

广 东 科 技 出 版 社

肝脏疾病免疫学

〔英〕H. C. Thomas

〔瑞士〕P. A. Miescher

〔美〕H. J. Mueller-Eberhard 著

曾庆餘译

王世中 吴安然 审校
崔振宇 贾克明

*

广东科技出版社出版发行

广东省新华书店经销

广东新华印刷厂印刷

787×1092毫米 32开本 6.75印张 145,000字

1988年5月第1版 1988年5月第1次印刷

印数1—3,500册

ISBN 7-5359-0142-5

R·22 定价1.80元

译 序

肝炎在我国是一种多发病，它不仅严重地威胁着广大人民的健康，而且常波及下一代，因此从基础医学和临床医学两个方面进行肝炎的防治工作是十分必要和迫切的。国内外的研究进展表明，病毒一旦侵入体内，疾病的进展与机体的免疫应答功能以及某些遗传因素等有密切关系，病程的发展常伴随自身免疫病的出现，因此从免疫学的角度研究肝炎以及与其相关联的其它肝病是十分必要的。遗憾的是，在我国这方面的研究进展，与国外相比，还有很大的差距。

Thomas H.C., Miescher P.A. 和 Mueller-Eberhard H.J. 编著的 *Immunological Aspects of Liver Diseases* 一书正是从免疫学的角度讨论了肝炎病毒、肝炎以及其它有关的肝病。该书内容新颖，描述具体，文字也精炼，书中还附有许多可贵的参考资料，因此深感有必要把它译成中文，以飨读者。

曾庆餘医师在肝脏疾病的临床方面，有着较丰富的经验，在自家免疫病的实验室检查方面，也进行了较长时间的研究，因此很适合于翻译此书，加以各章节均由有关方面名家勘校，脱稿后，有幸先睹为快，觉得译文忠实、达意，文笔也通畅。相信此书一问世，一定会得到广大医务工作者的欢迎。

王世中

一九八六年三月于

中国医学科学院基础医学研究所

AK 10/57 24

本专著包括14篇有关肝脏疾病的免疫学研究。重点介绍自身免疫性肝病和乙型肝炎的免疫病理。内容包括乙型肝炎病毒的本质及其复制方式，急、慢性乙型肝炎和乙型肝炎病毒感染肝外表现的免疫病理机制，原发性肝癌与乙型肝炎病毒感染的关系，肝细胞膜抗原，自身免疫性慢性活动性肝炎的免疫病理机制和遗传决定因素，原发性胆汁性肝硬化的临床、组织学、免疫病理学和血清学特点，药物引起的慢性肝炎和肝移植等方面的免疫学问题。对自身免疫病中所涉及的靶抗原、体液免疫、细胞免疫、免疫调控系统及其遗传学基础等方面问题，作了比较深刻的阐述。

本书所有原作者均为世界知名专家，颇具代表性，其内容新颖、观点明确、描述具体、文字精炼，实为目前难得的一部有价值专著。可供有关的临床和基础医务工作者参考。

目 录

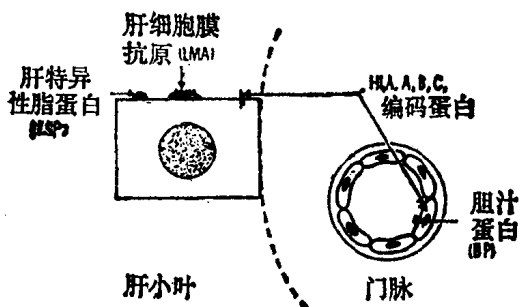
第 一 章	绪论.....	1
第 二 章	自身免疫性慢性活动性肝炎的 遗传决定因素.....	7
第 三 章	作为靶的的肝细胞膜抗原在自身免疫性 肝病中的作用.....	21
第 四 章	非乙型慢性活动性肝炎的免疫效应机制.....	89
第 五 章	药物引起的慢性肝炎.....	58
第 六 章	原发性胆汁性肝硬化的临床、组织学和 免疫病理学特点.....	62
第 七 章	原发性胆汁性肝硬化的血清学.....	80
第 八 章	原发性胆汁性肝硬化的发病机理.....	100
第 九 章	肝移植.....	109
第 十 章	乙型肝炎病毒的本质及其复制方式.....	119
第十一章	急性乙型肝炎的免疫病理学.....	142
第十二章	乙型肝炎病毒所致慢性肝病的 免疫病理机制.....	158
第十三章	乙型肝炎病毒感染肝外表现的 免疫发病机理.....	182
第十四章	原发性肝癌与慢性乙型肝炎病毒感染的 关系.....	198

第一章 绪 论

正常人免疫系统在调节器官的控制下，只对外来抗原起反应，而对“自身”成分不起反应。调节器官的原发性损害或组织抗原性的改变，均可导致自身免疫病，前者为原发性自身免疫病，后者为继发性自身免疫病。

自身免疫反应的特点就是机体出现了自身抗体。当肝细胞自身抗体来自细胞膜抗原时，可引起肝细胞溶解。自身抗体来自细胞浆抗原，则有助于诊断，但其病理意义尚不清楚。一般认为，如无明确的外因，这种病理过程就是调控系统失常，从而使某一克隆的自身反应细胞功能亢进。这种损害可以是全身性的，也可以是只针对某种类型的自身抗原的，因此，自身免疫病可以是多系统的，也可以是单系统的疾病。如所周知，抑制性淋巴细胞对免疫系统起调控作用。近来有关测定抑制性淋巴细胞功能活性技术的发展，使学者们能进一步探讨各种自身免疫病是否都有一个免疫调控缺损的共同基础。但是，特异性抗原的免疫调控功能尚不能进行测定。

各种类型慢性肝病、狼疮性慢性活动性肝炎和原发性胆汁性肝硬化，均可能是原发性自身免疫病。在慢活肝方面，对其靶抗原、效应器和全身调节系统已进行了研究，并将在本书中讨论。本病所表现的HLA-B位点显著连锁失调，提示这些病人免疫调控缺陷的遗传学基础。此外，本病多见于女性，这可能和激素或与X染色体有关联的其他因素



敏感疾病。

LMA 狼疮样慢活肝（原发性自身免疫）

LSP 狼疮样慢活肝、乙型慢活肝

酒精中毒性和药物性肝炎

（原发性和继发性自身免疫）

BP 原发性胆汁性肝硬化和硬化性

胆管炎（原发性和继发性自身

免疫？）

图 1 肝细胞膜抗原

有关。在原发性胆汁性肝硬化方面，我们对自身免疫反应的特异性作了初步解释，并对可能的发病机制进行了讨论。

肝移植一章属于全面的复习，包括肝排斥反应的原因以

及对本病和自身免疫性慢活肝、原发性胆汁性肝硬化的病理过程作了比较。有趣的是，这种排斥过程主要累及胆道上皮而不损伤肝细胞。在我们研究了人肝组织相容性复合物（MHC）的抗原性产物分布后，这种选择性攻击便很容易理解了。我们观察到胆道上皮上有丰富的HLA-A、B和C位点的编码蛋白，而肝细胞膜却没有这种蛋白。因为组织相容性抗原是排斥反应主要的靶物质，所以，不难理解为什么排斥过程集中在胆道。该章讨论了这些现象和原发性胆汁性肝硬化发病机理之间的关系。

第二类肝病是由易识别的外因引起的自身免疫性疾病。这类病人的免疫调控系统正常，自身免疫反应是由于某种组织的抗原性发生改变而形成。这种自身免疫反应过程常依赖于触发因素的持续存在，一旦这些因素消除，反应即告停止。例如慢性病毒性肝炎和药物性肝炎或酒精性肝炎。这些病人可能由于病毒、药物、毒素（或其代谢产物）使肝细胞膜的抗原性发生改变，从而引起免疫反应。由于遗传素质和外因因素不同，临床表现也各有差异。乙型肝炎病毒（HBV）感染后症状的多样性说明这一点。包括可康复的急性肝炎、暴发型肝炎或可能在3个月内死亡的亚急性肝坏死、常导致肝硬化的慢性活动性肝炎、慢性持续性肝炎和肝炎很轻的病毒携带者。此外，各种肝外损害，包括结节性多动脉炎、膜性增生性肾小球肾炎、原发性混合冷球蛋白血症、丘疹性肢皮炎（Gianotti病）和多神经炎等均与慢性HBV感染有关，但对其病理机制了解甚少。

病毒本身对细胞没有直接病理作用，受感染的病人出现各种损害是由于宿主在清除或抑制感染因子时所表现的免疫反应能力的改变。先天性无丙球蛋白血症患者发生快速进行

性肝炎，提示非抗体依赖系统对受感染肝细胞的溶解起主要作用，与此同时，对炎症浸润成分的研究说明T淋巴细胞也参与反应。T细胞对病毒感染细胞的识别有赖于细胞膜上的病毒抗原（membrane displayed viral antigen）和主要组织相容性复合物的同时存在。有趣的是，肝细胞上HLA-A、B和C位点编码蛋白的浓度很低，因此由T细胞介导的受感染肝细胞的溶解并不严重。

在急性肝炎，HBV的清除可能是通过受感染的肝细胞的溶解、以及对细胞外病毒颗粒的中和或吞噬等。现对这一过程的免疫病理学已较清楚，但是，我们对于：①不同病毒抗原在指引免疫系统对感染的肝细胞所起作用的相对重要性；②各种细胞效应系统的作用；和③血清及肝细胞衍生的脂蛋白，对这些系统的调控作用等方面的了解还很不够。

这方面主要模糊之处在于对病毒持续存在的机制，以及为什么慢性感染病人常发展成慢活肝、慢性持续性肝炎或某种肝外综合征等。关于病毒学和免疫学因素这两方面的相应作用仍不清楚。在白种人中，大多数慢活肝或慢性持续性肝炎患者有病毒复制的证据，表现为HBe抗原和HBV-DNA多聚酶阳性，而组织学正常或轻度肝炎的病毒携带者则多为表面抗原血症，但无病毒复制指征。病毒复制与细胞膜HBsAg或其他病毒抗原可能同时出现，乃说明这些病人的炎症在活动。反之，血中无HBV颗粒的HBsAg携带者，主要表现为细胞浆内有HBs抗原而膜上没有抗原；这些病人一般不发生炎症性肝病，但因为^有完整的HBV-DNA而（产生）持续表面抗原血症。慢性感染病人的炎症性肝病或肝外表现可能还和宿主免疫反应的类型有关。以细胞免疫为主者（“结核样”反应）导致慢活肝，体液免疫为主者（“麻疯结节

样”反应)导致肝外疾患(结节性多动脉炎或增生性肾小球肾炎)。虽然这些因素与慢性感染炎症反应程度不同有关,但病毒持续存在的机制尚不清楚。

最后,HBV感染和原发性肝癌的关系已在流行病学,临床和病理组织学上得到肯定。但是,是否由于HBV具有将其DNA整合入宿主基因组的能力,即可成为致癌因子?以及其他协同致癌因子的作用也不清楚。

作为病毒持续感染的一个例子,HBV感染的研究不但有重要的理论意义,而且还有极其重要的临床意义。因为现在全世界大约有2亿HBV携带者,他们有发生慢性肝病或原发性肝癌的危险。为此,极需进一步搞清急性肝炎病毒清除的机制和持续感染的原因,以便获得合理治疗的基础。预防感染疫苗的制备,不仅对常见的慢性肝病而且对世界上大部分原发性肝癌的预防带来了希望。

药物和酒精所致的肝脏疾患是外界肝毒素与宿主对这些毒素的代谢和免疫反应发生变化这两种因素相互作用的结果。对药物性和酒精性肝病而言,现已有证据支持“宿主对改变了的膜抗原发生免疫反应”的假说。

慢性肝病是目前用以阐明原发性自身免疫病和继发性自身免疫病的最好例子。但应该注意,只有当我们能够鉴定并除外所有触发因素而炎症过程仍继续存在时,才能考虑免疫调节系统有原发性缺陷。因为我们不可能肯定所有触发因素均被除外,所以只有在能够鉴定各种疾病有关的靶抗原、并能测定免疫系统对这些特异性抗原免疫反应的调节以后,才能鉴定原发性自身免疫病。然后确定抗原识别的遗传和外界因素、以及免疫系统效应支的活性水平。在我们达到这种认识水平以前,只能根据已知的病原学因素分类(表1),相信

最后总能证明一组原发性免疫调控缺陷的疾病。这种抗原特异性损伤的鉴定和抑制性T细胞产生可溶性因子的提纯，以及赋予免疫系统抗原特异性无反应的能力，将宣布人类进入治疗这些疾病的新纪元。

表1 **慢性活动性肝炎的病因分类**

原发性自身免疫（狼疮样）*，

 抗核因子（双链DNA）

 平滑肌抗体（肌纤蛋白）

 肝/肾微粒体抗体

 线粒体抗体

继发性自身免疫：

 病毒：乙型肝炎

 非甲非乙型肝炎

 药物：Oxyphenisatin

 甲基多巴

 呋喃咀啉

 异烟肼

 酒精

不明原因：

 Wilson氏病慢性活动性肝炎的自身免疫病理机制尚不清楚

*根据自身抗体特异性分成亚组，它们是否代表不同的病因学过程的独立亚组，还不清楚。

王世中、李邦琦校

第二章 自身免疫性慢性活动性 肝炎的遗传决定因素

一、导 言

15年前伯奈特提出遗传学和免疫学将联系在一起解决某些重要生物学问题的预言之后,已有很多明显的事实,包括免疫遗传学上两个受到十分重视的问题。第一是纯系动物中,对有限异源性抗原免疫反应的遗传控制,和主要组织相容性簇(major histocompatibility complex, MHC)基因(Ir基因)间的关系。第二是与组织移植有关的人组织相容性抗原的定型方法日益精细,以及某些免疫性疾病和HLA特异性的关系。但是,尽管有很多实验工作和理论推导,至今对于与MHC有关的Ir基因的作用,以及与MHC有关的疾病易感性之间的关系,尚无统一的概念。

在白种人群中与HLA有关的免疫性疾病,涉及HLA-B和D系列一些抗原,尤其强直性脊柱炎及与临床有关的脊椎关节病和HLA-B₂₇有关;某些器官的自身免疫病,如胰岛素依赖型糖尿病、重症肌无力、干燥综合征、慢性活动性肝炎(CAH)、全身性红斑狼疮(SLE)、麸酪蛋白过敏肠病与HLA-B₈及DR₃有关;多发性硬化与HLA-B₂₇和DR₂有关;类风湿性关节炎(RA)与HLA-DR₄有关。在病因学与临床表现方面,各种免疫病和HLA特异性关系的差别是如此之大,以至无法用单一的解释来说明它们之间的关系。值

得注意的是，HLA基因的影响通常只占有有关特殊疾病“危险性”的一小部分，因此，还应该考虑其他遗传决定因素单独起作用、或与MHC等位基因相互作用，以及可能和基因决定因素相互作用的外界因素（包括感染）。最后，对于某一疾病是否能归咎于遗传或环境因素，有赖于对该病诊断的纯一性，这一点尤其适用于CAH。

二、自身免疫性CAH

1950年以后，CAH被当作一个病来认识。与本病相关的高球蛋白血症，使人们早已想到免疫在发病机理中的作用，后来发现的和本病有关的多种非器官特异性自身抗体，支持了这种看法。大多数报道涉及北高加索群体中的白种女性，提示本病的发病机制和种族的遗传因素有关。虽然CAH似乎包括一系列疾病，总称为“慢性活动性肝病”，按1976年Fogarty-IASL命名法的定义，典型CAH的基本条件是有免疫血清学异常的肝病。

病理组织学家对CAH的定义和分类有很大影响。1968年一个国际小组将慢性肝炎分为两个组织学类型：以进行性实质性结构破坏为基本特点者，称慢性进行性肝炎；持续的肝门与/或叶内炎症而无结构破坏者，称慢性持续性肝炎。现已证实，这两种形态学不同的疾病在发病机制上亦不一样。

普遍公认的明确区别是：乙型肝炎病毒表面抗原（HBsAg）阳性的CAH，是由于肝脏慢性病毒感染所致；HBsAg阴性的CAH，包括CAH原型；这两者是许多作者公认的。但是，有些组织学可明确为慢性活动性/进行性肝炎病例的例子其诱因是清楚的，如对某些药物过敏性反应，或因酶

酒，及铜离子过量的Wilson病。此外，还有另一个原型，即多见于青年女性的狼疮性肝炎、高球蛋白血症和非器官特异性自身抗体，如抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(SMA)等，这里称为自身免疫性CAH，另一组既非HBsAg阳性又无自身抗体者，称原因不明性(Cryptogenic)CAH。但是，自身免疫性CAH还缺乏明确的特点，特别因为非特异性自身抗体的效价和类型，尚无普遍公认的标准，这些非特异自身抗体在疾病过程中确实可能上下波动。因此虽有多种具有“候选地位”的抗肝细胞膜抗原抗体存在，但尚未识别与其相关的肝特异性自身抗体。最后，在HBsAg阳性的CAH和自身抗体阳性的CAH间，总的来说有一种两极性，但并不是绝对的，因为有少量的重迭发生。欧洲一个研究中心报道了58例CAH，分为四组，其相对百分率是：①自身免疫性CAH，自身抗体阳性，HBsAg阴性，占43%；②与乙型肝炎病毒(HBV)有关的CAH，自身抗体阴性，HBsAg阳性，占36%；③自身抗体和HBsAg均阳性的混合型，占7%；④原因不明的CAH，即两种标记均阴性者，占23%。下面仅限于对自身免疫性CAH遗传决定因素的讨论。

三、自身免疫性CAH的遗传决定因素

自身免疫性CAH可检出的有关遗传因素和标记包括：①与女性相关；②和MHC基因相关而表现为HLA抗原；③和免疫球蛋白V基因相关；以及④和免疫调节的遗传控制相关的因素或标记。

最后总能证明一组原发性免疫调控缺陷的疾病。这种抗原特异性损伤的鉴定和抑制性T细胞产生可溶性因子的提纯，以及赋予免疫系统抗原特异性无反应的能力，将宣布人类进入治疗这些疾病的新纪元。

表1 **慢性活动性肝炎的病因分类**

原发性自身免疫（狼疮样）*，

 抗核因子（双链DNA）

 平滑肌抗体（肌纤蛋白）

 肝/肾微粒体抗体

 线粒体抗体

继发性自身免疫：

 病毒：乙型肝炎

 非甲非乙型肝炎

 药物：Oxyphenisatin

 甲基多巴

 咪喃咀啉

 异烟肼

 酒精

不明原因：

 Wilson氏病慢性活动性肝炎的自身免疫病理机制尚不清楚

*根据自身抗体特异性分成亚组，它们是否代表不同的病因学过程的独立亚组，还不清楚。

王世中、李邦琦校

释为HLA-B₈增高的缘故，但是在确诊以后，患者中HLA-B₁₂的频率进行性地下降，提示HLA-B₁₂与存活时间有关，在存活较久的病例中HLA-B₇增多。以上说明，疾病存在两种MHC连锁基因，一种与疾病易感性有关，另一种与疾病预后有关。所以，在CAH的发病机制中，至少有两种MHC-连锁基因起作用。

D位点抗原 关于D位点抗原，Opelz等报道美国一组88例“慢性活动性肝病”中有82例为自身免疫性肝病。这些病例中HLA-B₈仅略微增高，而DW₃占68%；对照组为91名健康人，占24%，前者显著增多，因此认为CAH主要与DW₃相关，而不是与HLA-B₈相关。

DR位点抗原 1977年在第七届国际组织相容性讨论会上，首次检查了来自墨尔本和伦敦的CAH病例（大多为自身免疫型）的DR抗原。开始称WiA₃，后称DRW₃，现称DR₃，在自身免疫性疾病中，其发生率显著增高。此外，HLA-B₈、DRW₃和包括ANA、ASMA在内的自身抗体间也有轻度相关。后来Mackay和Tait报告了48例自身免疫性CAH的DR位点型别，表2示该报告中自身免疫性CAH、其他肝病和正常人对照组七种DR抗原以及HLA-A₁和B₈的发生率。DR₃（增高）和DR₂（降低）有非常显著的差异。本组88例B₈或DR₃阳性的病人中，81例B₈和DR₃同时阳性，提示HLA-B₈和DR₃同时存在的频率之高。14例B₈和DR₃均阳性病人的家族调查表明，所有14例家族皆具有B₈和DR₃的单倍体型，有10例含A₁、B₈、DR₃的单倍体。故可推断：CAH中同时存在B₈和DR₃时，B₈与DR₃也同时存在于一个染色体上，同时一个“疾病易感性基因”与这些等位基因间存在连锁不平衡。