

呼吸系统变态反应疾病 诊断治疗学

文昭明 编著

中国协和医科大学出版社

呼吸系统变态反应疾病 诊 断 治 疗 学

文昭明 编著

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

呼吸系统变态反应疾病诊断治疗学/文昭明编著. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002.1

ISBN 7-81072-254-9

I. 呼… II. 文… III. 呼吸系统疾病: 变态反应病-诊疗 IV. R56

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 086246 号

呼吸系统变态反应疾病诊断治疗学

编 著: 文昭明

责任编辑: 杨 隽 谢 阳

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 北京市竺航印刷厂

开 本: 787×1092 毫米 1/16 开

印 张: 19.5

彩 图: 8

字 数: 496 千字

版 次: 2002 年 7 月第一版 2002 年 7 月第一次印刷

印 数: 1-4 000

定 价: 55.00 元

ISBN 7-81072-254-9/R·249

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

前 言

科学技术在突飞猛进地发展，对变态反应学的免疫学基础的认识也是日新月异。对疾病的发生基础认识得愈深入，就愈能采用先进的方法和药物治疗疾病，也才能对疾病的发生和治疗，做到知其然也知其所以然。本书系以本人多年的临床工作的基础，结合阅读了一些有关资料融合撰写而成的。

人们常常在临床遇见这样的患者，在某一环境病情突然发作，危在旦夕，然而离开该环境后，疾病又忽然痊愈。这是环境中诱发疾病的因素在作怪。探寻这些诱发因素就成了变态反应科医生义不容辞的重要职责。为患者查找病因，要比开一个药物处方复杂、费时得多，但一旦找出病因，就能使患者疾病迅速好转，甚至很快转危为安，这是变态反应科的魅力所在。著者在国内首次于哮喘中诊断出变应性支气管肺曲菌病，在诊断的手段上已跻身世界行列；首次诊断花粉症与蔬菜、果类过敏并存，并发现二者之间的相互关系，对防治起到重要作用；在不明原因的休克和哮喘中探索出潜存于牛奶和医疗器皿中的青霉素在作祟，从而挽救了患者的生命；在儿科领域开展了疫苗过敏的预测方法，安全的新鲜生食物皮肤点刺试验等。“诊断、诊断、再诊断”既包括疾病的诊断，也包括病因的探寻。病因探寻是防治变态反应疾病的前提，因此，本书对此多有阐述。

这本书得到了许多老师和朋友的热情支持和帮助。特别是叶世泰教授对我工作的一贯支持和帮助；多年来乔秉善老师在探寻病因上协助我作了大量的工作，他是有关变态反应微生物形态方面的专家，还支援了我珍贵的图片；科室的许多医生和护士也尽力帮助我；我的老伴罗平海搁置了他的工作计划，倾全力支持我，与我同喜同忧。在这本书里渗透了这么多同事和朋友的心血和汗水，谨在此一并致以深深的谢意！

由于学识水平所限，书中可能会有许多错误和遗漏的地方，希望大家不吝指正。

文昭明
2002年5月

目 录

第一章 变态反应的免疫学基础	(1)
第一节 免疫反应的功能	(1)
第二节 参与免疫的主要细胞	(2)
第三节 参与免疫的主要非细胞成分	(9)
第四节 免疫球蛋白	(11)
第五节 免疫反应分类	(16)
第六节 神经 - 内分泌 - 免疫网络	(16)
第二章 四型超敏反应	(18)
第一节 变态反应和特异性	(18)
第二节 四种免疫病理所致超敏反应	(20)
第三章 变应原	(26)
第一节 变应原的命名法	(26)
第二节 常见气传变应原	(27)
第三节 食物变应原	(42)
第四节 变应原之间存在的交叉反应性	(44)
第五节 变应原的定量和纯化	(46)
第四章 I 型变态反应的皮肤试验	(50)
第一节 速发型皮肤反应的原理	(50)
第二节 皮试液的选择	(52)
第三节 皮肤试验方法	(56)
第四节 阳性标准的判定	(61)
第五节 不良反应的处理和预防	(66)
第六节 与其他变态反应诊断试验的关系	(67)
第五章 几种体内激发试验	(69)
第一节 支气管激发试验	(69)
第二节 鼻 (粘膜) 激发试验	(73)
第三节 眼结膜激发试验	(73)
第四节 口服激发试验	(76)
第六章 呼吸系变态反应常用药物	(78)
第一节 支气管扩张药物	(78)
第二节 抗炎剂——糖皮质激素	(83)
第三节 抗炎剂——色甘酸钠和奈多罗米钠	(89)
第四节 正确吸入和鼻用药物的方法	(90)
第五节 抗组胺药	(92)

第六节 白三烯受体拮抗剂和生物合成抑制剂·····	(94)
第七章 变应原免疫疗法·····	(97)
第一节 历史回顾·····	(97)
第二节 免疫疗法诱发的免疫反应·····	(99)
第三节 临床应用·····	(101)
第四节 小儿的特点·····	(109)
第五节 不良反应·····	(110)
第六节 孕妇免疫疗法的安全性·····	(115)
第七节 停药后的转归和失败原因探讨·····	(116)
第八节 其他途径的免疫疗法·····	(117)
第九节 变应原提取液的修饰·····	(118)
第十节 免疫疗法将来的策略·····	(119)
第八章 变应性鼻炎·····	(121)
第一节 鼻的解剖、生理和免疫学特点·····	(121)
第二节 致病机制和病理改变·····	(123)
第三节 临床特点·····	(123)
第四节 分类·····	(124)
第五节 常见合并症·····	(125)
第六节 病因·····	(126)
第七节 诊断和鉴别诊断·····	(126)
第八节 处理·····	(127)
第九节 变应性鼻炎和哮喘的关系·····	(130)
第九章 支气管哮喘的发病·····	(134)
第一节 支气管肺的解剖生理和免疫学特点·····	(134)
第二节 哮喘定义的探讨·····	(135)
第三节 致病机制·····	(136)
第四节 病理改变·····	(140)
第五节 发病情况·····	(142)
第六节 自然病史·····	(147)
第十章 支气管哮喘的诊断·····	(149)
第一节 临床特点·····	(149)
第二节 严重度分级及其处理原则·····	(152)
第三节 实验室检查·····	(154)
第四节 诊断·····	(156)
第五节 鉴别诊断·····	(158)
第六节 婴幼儿哮喘的诊断和鉴别诊断·····	(160)
第十一章 支气管哮喘的防治·····	(168)
第一节 从致病机制看哮喘的防治·····	(168)

第二节	致喘和诱发因素的避免	(169)
第三节	哮喘的常用治疗药物	(171)
第四节	不同情况的处理	(173)
第五节	婴幼儿哮喘防治的注意事项	(175)
第六节	变应原的免疫疗法	(176)
第七节	伴随症状的处理	(176)
第八节	疫苗接种	(178)
第九节	与患者及其亲人建立朋友关系	(178)
第十节	正在试验和即将出台的措施	(179)
第十二章	气传变应原诱发的呼吸道变态反应	(180)
第一节	诱发呼吸道变态反应的常见气传变应原	(180)
第二节	气传变应原诱发呼吸道变态反应的治疗	(182)
第三节	花粉症伴蔬菜、果类过敏	(183)
第十三章	感染与哮喘	(188)
第一节	病毒感染与哮喘	(188)
第二节	感染与特应性疾病	(191)
第三节	细菌感染诱发哮喘	(192)
第十四章	食物诱发哮喘	(194)
第一节	食物进入人体的转归	(194)
第二节	食物不良反应的分类	(195)
第三节	食物诱发的变应性哮喘	(195)
第四节	植物性食物过敏与花粉症	(201)
第五节	与食物有关的物理因素诱发的哮喘	(201)
第十五章	食物和药物添加剂与哮喘	(202)
第一节	现代生活离不开食物添加剂	(202)
第二节	食物添加剂所致不良反应	(203)
第三节	食物添加剂分类	(203)
第四节	食物添加剂不良反应的诊断和处理	(205)
第五节	亚硫酸盐诱发哮喘	(206)
第十六章	胃食管反流、妊娠与哮喘	(216)
第一节	胃食管反流与哮喘	(216)
第二节	妊娠与哮喘	(220)
第十七章	药物诱发呼吸道变态反应	(225)
第一节	阿司匹林/非类固醇抗炎药诱发呼吸道变态反应	(225)
第二节	β -内酰胺抗生素与呼吸道变态反应	(227)
第三节	β 阻断剂与哮喘	(232)
第十八章	运动诱发哮喘	(233)
第一节	临床症状和诊断	(233)

第二节	致病机制	(234)
第三节	预防措施	(234)
第十九章	室内外污染与呼吸道症状	(238)
第一节	概述	(238)
第二节	空气污染物的性质, 来源和分类	(238)
第三节	室内、外污染物	(239)
第四节	大气环境质量标准	(246)
第五节	职业性哮喘	(247)
第二十章	变应性支气管肺曲菌病	(251)
第一节	发病率	(251)
第二节	病因	(252)
第三节	病理改变和致病机制	(252)
第四节	临床特点	(253)
第五节	皮肤试验	(253)
第六节	实验室检查	(254)
第七节	胸部的 X 线检查	(257)
第八节	肺功能测定	(261)
第九节	诊断	(261)
第十节	鉴别诊断	(263)
第十一节	分期	(264)
第十二节	治疗	(264)
第十三节	预后	(265)
第二十一章	过敏性肺炎	(267)
第一节	流行病学调查	(267)
第二节	病因	(268)
第三节	免疫致病机制和病理改变	(269)
第四节	临床表现	(271)
第五节	皮肤试验	(273)
第六节	实验室所见和胸部 X 线检查	(273)
第七节	诊断与鉴别诊断	(273)
第八节	处理和预后	(274)
第二十二章	呼吸道变态反应相关疾病	(276)
第一节	特应性皮炎	(276)
第二节	严重过敏反应	(281)
主要参考文献		(290)
常用缩略语		(299)

第一章 变态反应的免疫学基础

免疫反应的功能

参与免疫的主要细胞

淋巴细胞 抗原呈递细胞 单核吞噬细胞系统 肥大细胞和嗜碱粒细胞 嗜酸粒细胞

参与免疫的主要非细胞成分

分化抗原簇 主要组织相容性复合体 T细胞受体 细胞因子 粘附分子 补体

免疫球蛋白

单体结构 分类 分型

免疫反应分类

天然免疫 获得性免疫

神经 - 内分泌 - 免疫网络

变态反应是异常的免疫反应在临床的一种表现，它们涉及许多免疫学的变化，如变应性哮喘、变应性眼鼻炎和变应性支气管肺曲菌病（allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA）的阳性皮肤试验、嗜酸性粒细胞的增多、血清总 IgE 和特异性 IgE 水平的增高；ABPA 和过敏性肺炎（hypersensitivity pneumonitis, HP）的阳性血清沉淀素试验、特异 IgG 水平的增高等。这些作为诊断条件的实验室变化都涉及免疫学的异常。因此，在这里先对免疫反应的基础知识作一简要的文献复习，以便更深刻地了解这一类疾病的免疫损伤。

第一节 免疫反应的功能

免疫反应是机体保护自身的一种生理反应。免疫系统最重要的功能是区别某一种物质或分子是自身还是非自身。而免疫反应的作用是识别、排除和消灭各种属于非自身的具抗原性的物质，这些非自身物质或分子就是细菌、病毒等病原微生物。此外，体内衰老的细胞和突变的体细胞也将被视为非自身物质予以消灭。所有活的物体都有将自身与外界相区别的系统。免疫系统是在细胞和分子水平区别自身和外物的。总之，免疫系统经常不断地检查身体中的分子和细胞表面，如果被查出不是自身的部分，将被作为外来入侵者加以处理，使之失活或毁坏。行使免疫监视功能的，主要是淋巴细胞。

第二节 参与免疫的主要细胞

一、淋巴细胞

参与免疫的免疫活性细胞主要是淋巴细胞。淋巴细胞来源于骨髓,根据淋巴细胞衍化过程以及在免疫应答中的作用,又分为 T 和 B 淋巴细胞(以下分别简称 T 和 B 细胞)。T 细胞是通过胸腺加工才能成熟的淋巴细胞。B 细胞的成熟过程是在骨髓中完成,不需要胸腺的加工。

(一) T 细胞

在血循环中主要是 T 细胞,它们的寿命可长达数月,数年,甚至终生。T 细胞在免疫反应中处于中心地位,它既是免疫反应的调节者,又是免疫反应的效应物。T 细胞又根据细胞膜表面存在的分化抗原簇(cluster of differentiation, CD)的差异,分为辅助性 T 细胞(helper T cell, Th 细胞)和细胞毒 T 细胞(cytotoxic T cell, Tc 细胞)或抑制性 T 细胞(suppressor T cell, Ts 细胞)。前者细胞表面特征性的分化抗原为 $CD4^+$,后者细胞表面特征性的分化抗原为 $CD8^+$ 。

1. Th 细胞 在免疫反应中,最重要的是 Th 细胞即 $CD4^+$ T 细胞。Th 细胞在接受抗原刺激后分化为 Th1 和 Th2 细胞。目前,人类还未找到可鉴定 Th1 和 Th2 的确切标志,只能根据其环境中存在的细胞因子谱来区分。所谓 I 型反应(type I reaction)为 $CD4^+$ T 细胞(Th 细胞)接受抗原刺激后启动的,而 II 型反应(type II reaction)则为 $CD8^+$ T 细胞(Ts 或 Tc 细胞)受抗原刺激后启动的。

Th1 细胞:主要涉及迟发超敏反应(delayed-type hypersensitivity, DTH)。Th1 细胞产生 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ),将依次激活周围的巨噬细胞并启动 I 型反应,起到保护机体的作用。此外,激活的 Th1 细胞能帮助 B 细胞使免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)转换为可溶性 IgG 类型,对抗细菌和病毒感染。因此,免疫系统所欠缺的途径似为 Th1 细胞启动的 I 型反应。不过近来有人认为它也会给人带来伤害,除了可能产生迟发超敏反应外,还可能产生自身免疫性疾病。

Th2 细胞:主要涉及免疫系统的体液部分。抗原呈递细胞(antigenic presenting cell, APC)将蠕虫或可溶性蛋白抗原与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 类分子一起呈递给 Th 细胞,在那里 Th 细胞分化为 Th2 细胞。Th2 细胞一旦被激活就会帮助 B 细胞使 Ig 转变为 IgE 类。IgE 除了能对付蠕虫外,众所周知, IgE 促使变应性炎症的形成,因而, Th2 细胞在引起哮喘等病的变应性炎症上起了重要作用。新的观点被称为“变态反应的 Th2 假说(Th2 hypothesis in allergy)”。

Th1 和 Th2 细胞不是一成不变,它们互相调节,在一定的条件下还会互相转化(图 1-1)。因为它们都有各自的使人受益和使组织受伤害的一面,所以维持二者之间的平衡十分重要。

为什么 Th 细胞会分化为两种功能不同的 Th1 和 Th2 细胞呢?是什么因素在调节它们的走向?关于这个问题至今还不十分清楚,估计有许多因素涉及。

目前认为,①在抗原刺激的初期,机体首次接受抗原时,周围环境的淋巴因子及其浓度

不同所致,如 IFN- γ 和白介素-12 (interleukine-12, IL-12) 促进 Th 细胞分化为 Th1 细胞,而当环境中存在 IL-4、IL-5,而缺乏 IFN- γ 时,则促使 Th 细胞分化为 Th2 细胞;②与抗原的理化性质、抗原的处理方式,如应用不同的佐剂和变应原修饰有关;③与免疫途径和 APC 的类型有关,如 APC 为 B 细胞或树突状细胞 (dendritic cell, DC),呈递的低剂量变应原易诱发 Th2 反应,而为巨噬细胞所处理和呈递的高剂量变应原易诱发 Th1 反应;④遗传因素。

许多学者认为未受抗原刺激的 Th 细胞为 Th0 细胞,但近又有作者提出 Th0 细胞是与 Th1 和 Th2 细胞平行的一类细胞。后一看法仅供参考。

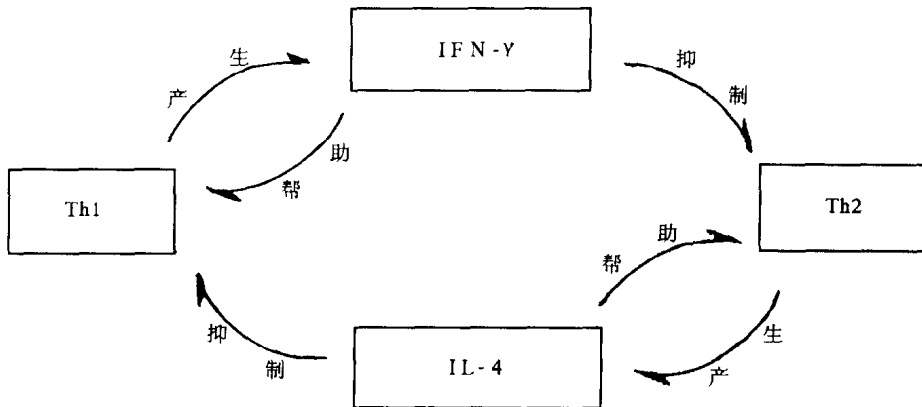


图 1-1 Th1 和 Th2 细胞与主要细胞因子 (IFN- γ 和 IL-4) 的关系图示

(摘自 Whelan A and Fanger MW ed. Immunology. 北京: 科学出版社, 2000, 161.)

不少作者观察到近几十年来在发达国家中,变态反应性疾病愈来愈多,这个观察提示除了遗传因素外,出生前后,特别是出生后的环境因素在调节 Th2 细胞及其功能方面起了重要作用。不久前,许多学者将近几十年来变态反应疾病的增多归因于环境的污染。Romagnani 提出至少部分与近年来儿童时期传染病,特别是结核感染的减少有关。这些感染诱发产生的细胞因子不利于 Th2 细胞的发生。更重要的是至少有 3 个流行病学调查强烈地支持这个观点,即在发达国家近几十年来儿童期反复和严重感染的减少,是变态反应性疾病的发病增多和变得更严重的重要原因。

2. Tc 细胞 Tc0 细胞在接受抗原刺激后产生 Tc1 和 Tc2 细胞。

Tc1 细胞:以抗病毒的免疫反应为例,病毒在受感染的细胞内降解为病毒蛋白,以细胞的 MHC I 类分子为载体,将抗原信息呈递给 Tc0 细胞,刺激 Tc0 细胞分化为 Tc1 表型,引起特异的细胞毒反应。Tc1 细胞除了有细胞毒的杀伤作用外,也能激活巨噬细胞,并引起 DTH 反应。

Tc2 细胞:是在最近才发现的细胞,很少人知道这些细胞是如何进入经典的 I 型和 II 型反应网络的。它除具有细胞毒外,在体外还与 IL-4 一起帮助 B 细胞转变 Ig 为 IgG₁ 和 IgE 类。Tc2 细胞能产生 IL-5,并与 Th2 细胞一样,能影响嗜酸性粒细胞的生长和侵入炎症部位。

经典的 Th1/Th2 和 Tc1/Tc2 细胞互相配合, 显示出保护宿主免受体外微生物攻击的多种功能。但这个网络必须小心翼翼地调节好, 一旦反应失调, 易于发生疾病。经典的 T 细胞亚类的网络一般是自我调节, 但近年来发现一些新的非经典的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞亚类, 它们在调节经典的 Th1/Th2 和 Tc1/Tc2 亚类的反应时可能很重要。

3. 其他新发现的 T 细胞亚类 除了 Tc2 细胞外, 还有 Th3 细胞、T 调节 1 细胞 (Tregulatory 1 cell, Tr1 细胞)、 $\gamma\delta$ T 细胞和 $\alpha\beta$ CD8⁺ T 细胞。这些新的 T 细胞亚类均参与了 T 细胞网络, 加强了对各种外物的防御作用。

(二) B 细胞

B 细胞产生于骨髓, 在脾或淋巴结中增生, 如没有抗原的激活和 T 细胞的帮助, 大多数 B 细胞在那儿寿终正寝, 细胞凋亡 (apoptosis)。在抗原的刺激下, B 细胞显示两大功能, 抗原呈递和在抗原的刺激下分化成为分泌免疫球蛋白 (Ig) 的浆细胞。在一般情况下 Ig 就是抗体。浆细胞产生能结合该抗原的相应抗体, 抗体介导的免疫称为体液免疫。至于 B 细胞接受同一抗原为什么会产生不同的 Ig? 至今原因不十分清楚, B 细胞在接受抗原刺激后, 产生免疫应答, 其表面最先产生的是 IgM, 以后 IgM 能转换为其它 Ig。转换需要两个信号。以 IgE 的合成为例, B 细胞要在 Th2 细胞的协助下才能接受抗原刺激, 这种细胞与细胞之间通过抗原-细胞上的受体的接触还不能使 B 细胞充分活化, 它们仅仅作为活化的第一信号的传递途径。另一相当重要的活化信号来源于活化的 Th2 细胞合成和释放的细胞因子 (cytokines) IL-4, 它们被称为活化的第二信号。只有信息为两个信号传递才能使细胞充分活化, 最后合成 IgE。故称为人 IgE 诱导过程的双信号系统 (图 1-2)。

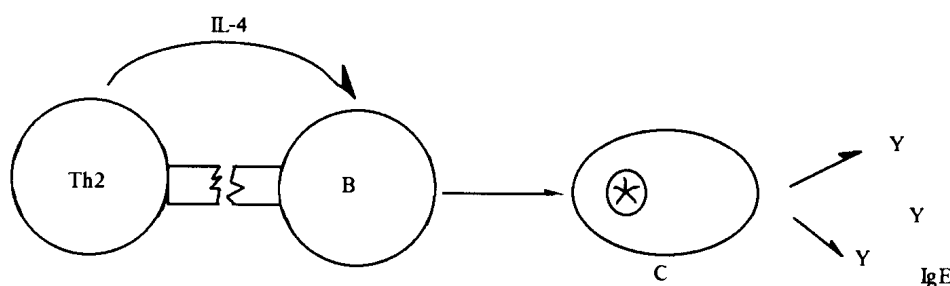


图 1-2 人 IgE 诱导过程的双信号系统

Th2: Th2 细胞; B: B 淋巴细胞; C: 分泌 IgE 的浆细胞

如上所述, T 和 B 细胞在免疫应答过程中既互相协助又互相抑制。特异抗体和致敏淋巴细胞及其分泌的淋巴因子结合了感染物, 最后由补体和巨噬细胞清除。巨噬细胞等还直接参与免疫应答。一般来说, 抗原-抗体复合物借助于补体和吞噬细胞清除抗原物质, 补体-免疫球蛋白复合物溶解病原细胞。这些情况说明, 体液免疫和细胞免疫之间、特异免疫和非特异免疫之间, 密切配合共同担负起排除异物的重任。

(三) 自然杀伤细胞

大颗粒淋巴细胞中的自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞, 见于血液和组织中。NK 细胞

缺乏识别抗原的特异 T 细胞受体 (T cell receptor, TcR), 细胞表面无 CD3, 而有 CD2 分子标志, 可被 $CD4^+$ T 细胞产生的细胞因子所激活, 分泌细胞因子如 $IFN-\gamma$, 具有溶解或杀伤易感靶细胞 (如肿瘤细胞) 的能力。NK 细胞的杀伤作用不需抗原预先致敏, 也不需特异性抗体参加, 因而无特异性。

二、抗原呈递细胞

抗原呈递细胞 (APC) 是形态各异的、但具有相同呈递抗原功能的一组细胞, 职业性的 APC 包括单核吞噬细胞和树突状细胞 (DC)、B 细胞、朗格汉斯细胞 (Langerhans cell, LC) 和小静脉内皮细胞等。人们最初不了解为什么 T 细胞不能直接与完整的抗原结合, 后来才知道是 T 细胞不认识它们, 只有当这些抗原物质经过 APC 降解成为抗原片段, 并与宿主的自身标志结合后, T 细胞才能识别它们, 这些自身标志就是宿主的 MHC 分子, MHC 分子主要分为两类, 即 MHC I 类分子和 II 类分子。

当遇到的蛋白质为外源性抗原时, 抗原进入职业性 APC 的细胞质内, 并在其中特定细胞器内体 (endosome) 被处理、降解为肽类 (peptides), 然后与 MHC II 类分子结合成为抗原肽 - MHC II 类分子复合体, 再呈现在职业性 APC 表面, $CD4^+$ T 细胞 (即 T_H 细胞) 通过其表面的 TcR, 接受这种经过降解处理并与自身标志 (指 MHC II 类分子) 结合的抗原信息, 并对之发生反应, 最后消灭存在于细胞外的外源性抗原 (图 1-3)。

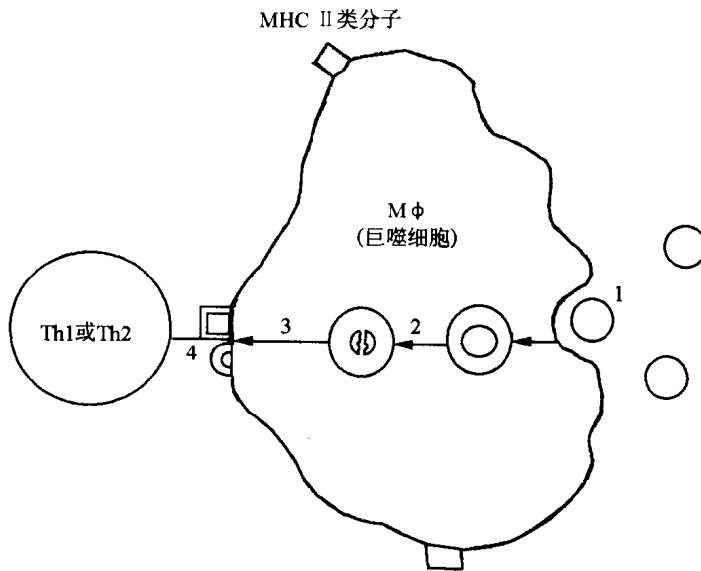


图 1-3 外来抗原在体内被处理和激活 T 细胞过程

1. 抗原被 MΦ 吞噬, 2. 降解, 并与 MHC II 类抗原结合形成抗原肽 - MHC II 类抗原复合体, 3. 重新到达 MΦ 表面, 4. 为 T_H 细胞识别结合从而被激活

内源性抗原是生长繁殖于细胞内的抗原物质 (如病毒或细菌蛋白), 由细胞溶质 (cytosol) 中的蛋白酶体 (proteasome) 降解, 然后转移至内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 腔与 MHC I 类分子结合成复合体, 最后呈现在 APC 表面, $CD8^+$ T 细胞 (即 T_c 细胞) 能接受这种已成为复合体的抗原信息, 经过一系列免疫反应, 最终消灭细胞内的病毒和细菌感染, 以及

防止癌细胞的扩散。

三、单核吞噬细胞系统

单核吞噬细胞系统 (mononuclear phagocytic system, MPS) 为一组具有高度吞噬活力的巨噬细胞。它们来源于骨髓, 进入血液即为单核细胞, 2~4 天后移行到组织成为具有强吞噬力的巨噬细胞, 这些巨噬细胞的名称因所在的组织而异。在肝脏的巨噬细胞名库普弗细胞 (Kupffer cell), 在结缔组织中名组织细胞 (histiocyte), 在神经系统中名小胶质细胞 (microglia), 在骨组织中则名破骨细胞 (osteoclast), 在表皮中名朗格汉斯细胞 (LC) 等。它们在组织中能存活数周以上。巨噬细胞除吞噬异物外, 也是免疫应答中重要的 APC, 并参与免疫应答已在上面讨论过。原称网状内皮系统现已弃置不用。

四、肥大细胞和嗜碱性粒细胞

在变态反应疾病的致病机制中, 最重要的细胞之一是肥大细胞 (mast cell, MC)。具有相同功能的还有嗜碱性粒细胞。肥大细胞是一个大学的名叫 Paul Ehrlich 的医学生于 1977 年在实习中发现的。它位于结缔组织和粘膜中。而嗜碱性粒细胞正常情况下居住于循环中。它们都能进入炎症部位, 特别在速发超敏反应的晚期和 DTH 的早期。肥大细胞常发现于内外环境交界处, 如皮肤、结膜、肠道和呼吸道粘膜表面, 这些部位也是出现症状的地方。近来越来越知道肥大细胞不只释放介质, 也产生细胞因子。

在人组织中的肥大细胞可呈圆形、梭形或蜘蛛形, 直径为 9~12 μm 。肥大细胞和嗜碱性粒细胞有许多共同之处, 从组织学看, 二者均为异染性, 均为组胺的主要贮藏细胞, 都具有结合 IgE 的 Fc 受体 (Fc receptor specific for IgE, Fc ϵ R), 因而较早的文献错误地认为二者在谱系上是有关联的。虽然它们有许多共同之处, 但它们也有各自的特点, 这些特点证实它们是两个明显不同的细胞 (表 1-1)。此外, 肥大细胞又分两个亚类, 一类只含类胰蛋白酶 (tryptase), 故简称 MCT (mast cell tryptase), 另一类含类胰蛋白酶和胃促胰酶 (chymase), 故简称 MCTC (mast cell tryptase and chymase)。

如何鉴别是肥大细胞还是嗜碱性粒细胞在免疫反应中起主要作用? 从表 1-1 可知, 通过组胺的有无或多少无法鉴别肥大细胞和嗜碱性粒细胞。但当血中存在组胺而缺乏类胰蛋白酶时, 提示涉及嗜碱性粒细胞; 同样, 存在组胺而缺乏前列腺素 D₂ (prostaglandin D₂, PGD₂) 也提示嗜碱性粒细胞被激活。除了嗜碱性粒细胞含有极微量、一般实验室很难查出 (<0.04pg/细胞) 的类胰蛋白酶 (实际可视为无) 外, 在肺、皮肤和肠道中的其他细胞以及外周血中的嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞都不分泌类胰蛋白酶。因而, 类胰蛋白酶的存在表明是肥大细胞, 而不是嗜碱性粒细胞和其他细胞激活的标志。类胰蛋白酶在肥大细胞脱颗粒后几小时于血清或血浆中可以测出, 它在 IgE 和非 IgE 介导、涉及肥大细胞的严重过敏反应发作时升高, 但在不涉及肥大细胞的其他严重疾病, 如心肌梗死、脓毒症等引起的低血压时不会升高。

每个肥大细胞或嗜碱性粒细胞有 10⁴~10⁶ 个结合 IgE 的高亲和力受体 (Fc ϵ R1), 这些已与特异性 IgE 结合的受体在抗原再次进入与其上的特异性 IgE 结合, 只要有 1%~15% 的受体被激活, 并桥联, 细胞就会脱颗粒, 释放炎症介质。肥大细胞和嗜碱性粒细胞在脱颗粒后再生约需 2 周。此外, 这两种细胞表面的受体是流动的, 而非固定不动, 其数目也不固定, 如周围环境中 IgE 浓度增高, 受体数目也会增加。

表 1-1 人肥大细胞之间，及肥大细胞与嗜碱性粒细胞之间的主要区别

特点	肥大细胞 (MC)		嗜碱性粒细胞
	MCTC #	MCT #	
分布			
皮肤	++	-	
肠粘膜下	++	+	
肠粘膜	+	++	
肺泡壁	-	++	
支气管/细支气管	+	++	
鼻粘膜	++	++	
结膜	++	+	
滑膜	++	-	
循环	-	-	+
生物胺类			
组胺	1~3*	1~2*	1~2*
蛋白酶			
类胰蛋白酶	35*	10*	0.04*
胃促胰酶	5*	<0.04*	<0.04*
羧基肽酶	5~20*	<0.04*	<0.04*
组织蛋白酶 G	++	<0.04*	<0.04*
蛋白多糖			
肝素	3~8*	3~8*	-
硫酸软骨素 E	+	+	-
硫酸软骨素 A	+	+	+
介质			
前列腺素 (PG)	++	++	
LTC ₄	++	++	++
LTB ₄	+	+	++
细胞因子			
IL-4	+	+	+
TNF-α	+	+	+

MCTC 代表含类胰蛋白酶和胃促胰酶的肥大细胞；MCT 代表仅含类胰蛋白酶的肥大细胞；* 单位均为 pg/细胞。

肥大细胞脱颗粒初期释放一种重要介质——组胺，组胺一旦从细胞分泌出来，就很快进入血液或到达组织细胞表面，几分钟后就降解了。类胰蛋白酶和组胺一样，但其弥散作用较

慢,以蜜蜂螫刺诱发的严重过敏反应为例,血循环中的类胰蛋白酶水平要到 60~120 分钟才达高峰。一般在抗原的刺激下,类胰蛋白酶在 15 分钟后才升高,1~2 小时开始下降,半衰期为 1.5~2.5 小时。

肥大细胞等细胞在脱颗粒的过程中, Ca^{2+} 进入细胞膜,激活了磷脂酶 A_2 ,将细胞膜磷脂裂解,导致大量四个双键 20 碳不饱和脂肪酸即花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 和无生物活性的血小板激活因子 (platelet activating factor, PAF) 的前身即溶解 PAF (lyso-PAF) 的释放,最后产生白三烯 (leukotrienes, LTs) 和 PAF。不过 PAF 也来自嗜酸性粒细胞、巨噬细胞等多种炎症细胞。

此外, Broid 等, Jarjour 等先后于 1990, 1992 年对运动诱发哮喘进行了观察。在运动前和运动后约 30 分钟,他们对这些患者的支气管灌洗液中的组胺、类胰蛋白酶、 PGD_2 和白三烯 C_4 (leukotriene C_4 , LTC_4) 进行了测定,结果这些介质在运动后没有增加,说明运动诱发哮喘不像变应原诱发的哮喘,肥大细胞似未起重要作用。但其他学者的观察得出不同的结论。

此外,近年来,还发现肥大细胞能分泌细胞因子,包括粒细胞巨噬细胞-集落刺激因子 (granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF)、IL-3、IL-5 的 mRNA 和 IFN- γ 。这些细胞因子能促进中性粒细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞的集聚和激活。

五、嗜酸性粒细胞

嗜酸性粒细胞来自骨髓干细胞。成熟的嗜酸性粒细胞较中性粒细胞稍大,直径为 12~17 μm ,其表面有 IgE 的低亲和力受体 ($\text{Fc}\epsilon\text{R II}$)。外周血液中的嗜酸性粒细胞有两种,<10% 为低密度 (1.082g/ml),其余为正常密度 (1.089g/ml)。相当多的证据提示,前者为激活的嗜酸性粒细胞。嗜酸性粒细胞的寿命周期有三,骨髓、血液和组织。从骨髓生成经过血液到达组织。虽然它也是血液的一个组成部分,但它主要居住在组织中,人的嗜酸性粒细胞在组织和在血液中的比例为 100:1,因此,它仅是血液中的一个过客。但外周血液便于检查,因此,从嗜酸性粒细胞的多少有助于诊断和估计病情。Robinson 等提出当嗜酸性粒细胞计数为 $(351 \sim 1\,500) \times 10^6/\text{L}$ (相当于 $351 \sim 1\,500/\text{mm}^3$) 为轻度增多, $(>1\,500 \sim 5\,000) \times 10^6/\text{L}$ 为中度增多, $(>5\,000) \times 10^6/\text{L}$ 为重度增多。在组织中的嗜酸性粒细胞多居住于暴露于外环境的上皮表面,有趣的是肥大细胞也居住在那里。嗜酸性粒细胞从骨髓出来进入血液后,其半衰期很短,有两组的研究报告分别只有 8 和 18 小时,平均寿命分别只有 12 和 26 小时。从肥大细胞而来的趋化因子估计是调节嗜酸性粒细胞向组织流动。IL-5 为 T 细胞所产生,肥大细胞也是其重要来源。它促进嗜酸性粒细胞的生长、分化和激活,并抑制其凋亡。嗜酸性粒细胞还释放颗粒蛋白,如主要碱性蛋白 (major basic protein, MBP),嗜酸性粒细胞阳离子蛋白 (eosinophil cation protein, ECP)、嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素 (eosinophil-derived neurotoxin, EDN)、嗜酸性粒细胞过氧化物酶 (eosinophil peroxidase, EPO)、嗜酸性粒细胞蛋白 X (eosinophil protein X, EPX),以及夏科雷登晶体 (Charcot-Leyden crystal, CLC) 等。嗜酸性粒细胞还产生 LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 。它们是强力的支气管收缩剂,并改变血管的通透性。

此外,嗜酸性粒细胞也是非职业的 APC。

第三节 参与免疫的主要非细胞成分

一、分化抗原簇

分化抗原簇 (CD) 为 T 细胞在分化发育的成熟过程中, 存在于不同阶段的一组特异性表面标志, 统称为 CD。如 CD2 是 T 细胞分化过程中, 在其表面出现的第一个特异性标志, 因此, 具有 CD2 的 T 细胞还很不成熟。CD3 出现于胸腺细胞的晚期和全部外周血 T 细胞表面, 成熟的胸腺细胞和外周血 T 细胞表面还表达 CD4 或 CD8。例如, Th 细胞表面具 CD4、CD3, 而不具 CD8, 我们简称为 CD4⁺、CD8⁻、CD3⁺, 同样, Ts 或 Tc 细胞表达 CD4⁻、CD8⁺、CD3⁺。在识别抗原的过程中, 大多数 CD8⁺ T 细胞识别与 MHC I 类分子结合的抗原, 而 CD4⁺ T 细胞则识别与 MHC II 类分子结合的抗原。

二、主要组织相容性复合体

主要组织相容性复合体 (MHC) 在个体与个体之间具多态性 (polymorphism)。也就是说, 每一个人自身都有有别于他人的、独特的 MHC 分子。而每一个人自身的 MHC 分子是相同的。因此, 它是自身的标志。位于染色体 6 的短臂上, 编码于三区, 大约 4000 kb。分三类, I 类分子, II 类分子和 III 类分子, 其中主要是前两类。MHC I 类分子存在于机体所有有核细胞, 它与细胞内蛋白 (指细胞内的病毒或细菌蛋白) 降解而来的肽类形成复合体, 传递抗原信息给 T 细胞。MHC II 类分子存在于职业性 APC, 这些 APC 表达抗原肽类于细胞表面, 传递抗原信息给 B 细胞。非职业的 APC 如嗜酸性粒细胞也可传递抗原信息。

三、T 细胞受体

T 细胞受体 (TcR) 是 T 细胞表面的特异性受体。能识别已为 APC 处理降解的、并与 MHC 分子结合的抗原肽 - MHC 复合体中的外来抗原。TcR 具有很高的特异性。T 细胞表面的 TcR 和 CD (CD3⁺, CD4⁺ 或 CD8⁺) 一起, 与 APC 表面的抗原肽 - MHC 复合体结合后, T 细胞被激活。

四、细胞因子

在 20 世纪 70 年代, 发现免疫系统的一些细胞如淋巴细胞和具有吞噬功能的细胞, 在内、外环境的刺激下, 产生的一大类具有重要生物活性的蛋白质, 但不是免疫球蛋白 (Ig)。它们在免疫系统内, 和免疫系统与其他系统的细胞间, 以分子语言进行信息传递, 既是免疫应答过程中的产物, 又是免疫应答过程的调节剂。它们在免疫细胞之间的交通网络中起着桥梁的作用, 因而极为重要。这些分子就是上面提到的细胞因子。细胞因子包括淋巴细胞产生的淋巴因子 (lymphokines), 单核细胞或巨噬细胞产生的单核因子 (monokines)。此外, 一种细胞因子可由几种细胞产生, 而一种细胞可产生几种细胞因子。

在肺部免疫炎症反应的产生上, 细胞因子和细胞因子受体作用的研究上近年来有了较大的进展。肺部细胞因子的产生和细胞因子受体的表达, 包括细胞因子本身的负反馈和正反馈都是在复杂的生物学控制之下完成的。在大多数情况下, 由肺部细胞表达的细胞因子的受体, 也是其他细胞因子的受体, 例如, IL-2 受体 (IL-2 receptor, IL-2R) 的 γ 链同时也是 IL-4、IL-7、IL-9 和 IL-15 受体的成分。有一些细胞因子已可用基因工程技术大量获得。目前研究较多者有 IL, 已发现 IL-1 至 IL-18, IFN 有 α 、 β 、 γ 三种, 肿瘤坏死因子