

全国高等学校教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

Clinical Allergology

临床变态反应学

主 编 刘光辉
副主编 祝戎飞



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

全国高等学校教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

临床变态反应学

Clinical Allergology

主 编 刘光辉
副 主 编 祝戎飞
特邀编委 钟南山 广州医科大学附属第一医院
 文昭明 北京协和医院
 乔秉善 北京协和医院

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床变态反应学/刘光辉主编.—北京:人民卫生出版社,
2014

ISBN 978-7-117-19480-8

I. ①临… II. ①刘… III. ①变态反应病-诊疗-教材
IV. ①R593.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 155287 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

临床变态反应学

主 编: 刘光辉

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/16 印张: 19

字 数: 575 千字

版 次: 2014 年 8 月第 1 版 2014 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-19480-8/R · 19481

定 价: 42.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编者 (以姓氏笔画为序)

- | | | | |
|-----|-------------------|-----|-------------------|
| 马希涛 | 河南省人民医院 | 李慎秋 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 王 静 | 郑州大学第一附属医院 | 肖 伟 | 山东大学齐鲁医院 |
| 王学艳 | 首都医科大学附属北京世纪坛医院 | 吴秋歌 | 郑州大学第一附属医院 |
| 王思勤 | 河南省人民医院 | 吴雄文 | 华中科技大学同济医学院 |
| 王莲芸 | 上海交大学生命科学技术学院 | 汪慧英 | 浙江大学医学院附属第二医院 |
| 尹 洁 | 成都市第一人民医院 | 沈关心 | 华中科技大学同济医学院 |
| 孔维佳 | 华中科技大学同济医学院附属协和医院 | 宋 岚 | 内蒙古医科大学附属医院 |
| 刘光辉 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 | 迟春花 | 北京大学第一医院 |
| 刘志刚 | 深圳大学医学部 | 邵 洁 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院 |
| 刘瑞玲 | 天津医科大学总医院 | 周维康 | 重庆市第三人民医院 |
| 齐 名 | 南京军区南京总医院 | 荣光生 | 合肥市第三人民医院 |
| 汤建萍 | 湖南省儿童医院 | 姜 毅 | 武汉大学人民医院 |
| 安立新 | 哈尔滨医科大学附属第一医院 | 祝戎飞 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 孙秀珍 | 西安交通大学第二附属医院 | 郭胤仕 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 |
| 杜 光 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 | 唐宁波 | 烟台毓璜顶医院 |
| 李 靖 | 广州医科大学附属第一医院 | 程 雷 | 南京医科大学第一附属医院 |
| 李邻峰 | 北京大学第三医院 | 程兆忠 | 青岛大学附属医院 |
| 李明华 | 山东青岛中西医结合医院 | 赖 荷 | 广州医科大学附属第二医院 |
| | | 魏庆宇 | 中国人民解放军第二〇二医院 |

学术秘书:

李文静 黄 南 张 威 项 宁 张书辰 陈 浩 李传珂 董 翔

序 言

变态反应学是一门新兴的临床学科,也是一门交叉学科。基础医学特别是免疫学、分子生物学等学科快速发展,使人们对变态反应性疾病有了更深刻的认识,变态反应学已成为现代临床医学中不可缺少的重要组成部分。

近几十年来,变态反应性疾病的发病率在世界范围内快速上升。我国变态反应学特征最为显著的支气管哮喘,其患病率增加了一倍,变应性鼻炎占全国人口的 15%,该疾病严重危害着人类的健康,已受到社会和医学界的广泛关注。世界变态反应组织(WAO)根据各个国家的实际情况,于 2007 年制定了变态反应专科医师和相关医师的培训纲要和要求,明确提出了不同级别变态反应专科医师需要掌握的理论知识和操作技能。对于医学生而言,掌握变态反应的基础知识和理论,对今后的医疗工作是十分重要的。

我国的变态反应事业起步较晚,与国外发达国家相比差距较大,急需大量的变态反应专业人才以满足人民群众日益增长的医疗需求。在医学院校中建立变态反应学基础知识、理论和技能的教学体系,对临床变态反应学的发展及学科的建设和培养适合我国医疗需求的专业人才有着重要的意义。

这是我国第一本由人民卫生出版社组织编写的关于临床变态反应学的教材,由国内 18 所医学院校的 29 家医院从事临床变态反应学专业多年的专家们编写。教材参照国外临床变态反应学的现状,结合国内实际情况,将临床变态反应学科的基础知识和基本理论进行了系统综合,注重我国医学本科生的临床实践,培养学生综合的系统学科理论知识,去面对和解决临床变态反应性疾病的实际问题,同时,尽可能地减少与其他学科教学内容的重复,重点突出学科特色和临床普遍性的问题。如变应原特性、特异性免疫治疗等作为变态反应学的特色,在本教材中予以了重点介绍;食物变态反应、药物变态反应则是临床各个学科都会碰到的问题,在本教材中也进行了详细介绍;其他章节如呼吸系统变态反应性疾病、皮肤变态反应性疾病的介绍中,也重点突出了与变态反应相关的知识点。本教材内容系统全面,偏重临床应用性,适用于各级医学院校本科生,也可作为临床相关专业医师的参考书籍。

希望本教材能对我国临床变态反应学专业的发展和学科的建设起到一定的促进作用,通过系统的教学,培养一批变态反应专业人才,为广大变态反应性疾病的患者提供更好的医疗服务。



2014 年 3 月

前言

随着人类生存环境及生活方式的变化,过敏性疾病的发病率正在逐年升高。世界卫生组织(WHO)在新世纪到来时发布的报告中指出:过敏性疾病已成为全球健康问题,目前约 20% 的全球人群患过敏性疾病,过敏性疾病已被称为继心血管系统疾病、肿瘤、糖尿病、呼吸系统疾病、精神心理疾病后排位第六大类的疾病,作为常见病、多发病已受到国际社会和医学各界的高度关注和重视,WHO 专门成立了世界变态反应组织(WAO),以共同组织并协调全球过敏性疾病的教育、培训和防治。

长期以来,我国许多高校或地区在开展临床变态反应学的教学中,由于缺少规范的统编教材,各地授课内容、方法和形式均不一样,导致了教学效果的参差不齐,既影响了教学的质量,也影响了临床变态反应学科新生代和接班人的培养。我们希望这本教材能为各高校临床变态反应学的教学工作打下基础。

历经两年,全国 18 所医学院校的 29 家医院的同道们,克服重重困难,编写了我国首部临床变态反应学的教材,由此,拉开了新中国成立以来我国临床变态反应学科规范化教学的序幕。由于大部分参编者都是初次参加编写工作,我们深知,无论从学识上还是能力上,本教材一定会有许多不足之处,我们期待着前辈、同道、同学们提出宝贵的意见。

深深感谢所有参编的同道们;感谢人民卫生出版社的指导和帮助;特别感谢北京协和医院文昭明、乔秉善、王良录老师的指导;向所有帮助过本教材编写和出版的老师们致以诚挚谢意!

让我们一起,面对历史赋予的光荣使命,自觉承担起我们的责任重担,为中国临床变态反应学科教学工作的建立与发展作出贡献!

华中科技大学同济医学院
附属同济医院过敏反应科 刘光辉

2014 年 3 月 28 日

目 录

第一章 变态反应的免疫学基础	1
第一节 变态反应的概念与分型	1
第二节 I 型变态反应发生机制	4
第三节 参与 IgE 产生的免疫细胞	6
第四节 参与变态反应的效应细胞和效应分子	13
第五节 IgE 介导的免疫学机制	17
第二章 变应原	23
第一节 室外变应原大气生物学	23
第二节 室内变应原	27
第三节 职业变应原	30
第四节 变应原浸液的制备及其标准化	31
第五节 变应原的结构和功能	33
第三章 变态反应性疾病的诊断与治疗原则	38
第一节 变态反应性疾病的实验室检查:原则和解读	38
第二节 变态反应性疾病的体内诊断方法	44
第三节 鼻黏膜激发试验	47
第四节 支气管激发试验	49
第五节 食物激发试验	53
第六节 变应原控制	56
第七节 吸入变应原的免疫治疗	58
第八节 抗 IgE 治疗	59
第四章 特异性免疫治疗	62
第一节 变应原免疫治疗机制	62
第二节 免疫治疗:适应证和实践	63
第三节 舌下免疫治疗	66
第四节 免疫治疗新进展	67
第五章 呼吸道变态反应性疾病	70
第一节 哮喘和变应性疾病流行病学	70
第二节 支气管哮喘	71
第三节 外源性变应性肺泡炎	78
第四节 变应性支气管肺曲菌病	82
第五节 肺嗜酸性粒细胞浸润症	86
第六节 变应性鼻炎	96

第七节 鼻窦炎与鼻息肉·····	100
第八节 嗜酸性粒细胞增多性非变应性鼻炎·····	106
第六章 眼耳部变态反应疾病·····	109
第一节 分泌性中耳炎·····	109
第二节 变应性结膜炎·····	112
第七章 皮肤变态反应性疾病·····	115
第一节 荨麻疹/血管性水肿·····	115
第二节 遗传性血管性水肿·····	120
第三节 特应性皮炎·····	122
第四节 接触性皮炎·····	126
第五节 过敏性紫癜·····	129
第八章 嗜酸性粒细胞相关性胃肠病·····	132
第一节 嗜酸性粒细胞性食管炎·····	134
第二节 嗜酸性粒细胞性胃炎和胃肠炎·····	137
第三节 嗜酸性粒细胞性结肠炎·····	139
第九章 儿童变态反应性疾病·····	140
第一节 儿童哮喘·····	140
第二节 小儿鼻炎与鼻窦炎·····	144
第三节 婴幼儿湿疹和特应性皮炎·····	149
第四节 儿童变应性疾病的发展和预防·····	153
第十章 药物变态反应·····	156
第十一章 食物变态反应·····	168
第十二章 花粉变态反应·····	180
第十三章 真菌变态反应·····	190
第十四章 螨变态反应·····	203
第一节 螨的分类·····	203
第二节 尘螨的形态特征·····	204
第三节 尘螨生活史·····	206
第四节 尘螨与变应性疾病的关系·····	207
第五节 尘螨变态反应性疾病的流行病学·····	209
第六节 尘螨主要变应原的研究·····	209
第七节 尘螨变应原的致病机制·····	213
第八节 尘螨的环境防治·····	214
第十五章 物理变态反应·····	216
第十六章 中医中药在变态反应防治中的应用·····	222

第一节	中医中药学对变态反应病防治的历史贡献	222
第二节	过敏性哮喘的中医治疗	223
第三节	变应性鼻炎的中医治疗	225
第四节	过敏性荨麻疹中医治疗	226
第五节	湿疹的中医治疗	227
第六节	常用抗变态反应中药	228
第十七章	昆虫变态反应	230
第十八章	天然乳胶变态反应	237
第十九章	严重过敏反应	244
第二十章	职业性变态反应性疾病	251
第一节	概述	251
第二节	职业性哮喘	251
第三节	职业性变应性皮炎	257
第二十一章	抗变态反应性疾病的常用药物	260
附录		267
附录一	变应性鼻炎-哮喘综合征	267
附录二	变应性鼻支气管炎	276
附录三	化学变态反应	281
附录四	变态反应性疾病的自然进程	288
主要参考文献		295

变态反应的免疫学基础

免疫(immunity)指机体对“自己”和“非己(异己)”的识别与应答过程中所产生的生物学效应,在正常情况下,是维持机体内环境稳定的一种生理性功能。机体识别“非己”(抗原),对其产生免疫应答并清除之;正常机体对“自己”则不产生免疫应答,即维持耐受。在异常情况下,机体识别“自己”和“非己”的功能发生紊乱,例如:病毒感染或基因突变可导致细胞癌变,后者所表达的肿瘤抗原并非由胚系基因编码(属“非己”),但由于机体免疫监视障碍,以致不能识别并清除之,导致肿瘤发生和发展;自身抗原由胚系基因编码,如果免疫系统功能紊乱可将其视为非己,从而发动免疫攻击并引发自身免疫性疾病。机体针对外来抗原,如微生物及其毒素,具有抵御与清除作用,保护机体免受病原微生物的侵袭,发挥抗感染免疫,即免疫防御(immune defense)。在异常情况下,若对外界物质应答过强或持续时间过长,即对抗原产生异常反应,亦可能导致组织损伤和功能异常,发生超敏反应,也称变态反应;若应答过低或缺陷,可发生严重感染。此外,大多数个体对环境中无害的物质不产生免疫反应,但大约有 20% 人群对一种或多种无害环境物质产生异常应答,导致 IgE 类抗体的产生,引发变态反应性疾病。某些个体接触环境抗原或化学物质引发 T 细胞应答,导致细胞因子介导的炎症反应,引起接触性变态反应。

第一节 变态反应的概念与分型

【中文简介】

变态反应是指机体接受特定抗原持续刺激或同一抗原再次刺激所致的功能紊乱和(或)组织损伤等病理性免疫反应。Gell 和 Coombs 按变态反应发生的速度、发生机制及临床特点,将变态反应分为 I ~ IV 型。I 型变态反应又称速发型,II 型称细胞毒型,III 型称免疫复合物型,IV 型又称迟发型变态反应。I、II、III 型变态反应均由抗体介导,可经血清被动转移;IV 型变态反应由 T 淋巴细胞介导,可经淋巴细胞被动转移。

【英文简介】

Hypersensitivity is a state of altered reactivity in which the body reacts with an exaggerated immune response to what is perceived as a foreign substance, caused by a specific antigen consistently or repeatedly stimulating the body, which leads to a situation of organ dysfunction and/or tissue damage. Gell and Coombs subclassified the hypersensitivity into 4 types, according to their speed of occurrence, pathogenesis and clinical features. Type I is known as immediate hypersensitivity, type II is named antibody mediated hypersensitivity, type III is called immune complex type and type IV is known as delayed onset type. Type I、II、III hypersensitivity is mediated by antibody, so passive transfer can be achieved via serum. Type IV hypersensitivity is mediated by T lymphocytes, so passive transfer is via lymphocytes.

(一) 变态反应的概念

变态反应(allergy)是指机体接受特定抗原持续刺激或同一抗原再次刺激所致的功能紊乱和(或)组织损伤等病理性免疫反应。抗原初次刺激机体,使机体形成对该抗原的过度敏感性,即为致敏阶段;已致敏的机体再次接触相同抗原而导致功能紊乱或组织损伤,此为发敏阶段。变态反应主要是机体对原物质产生异常的、病理性的适应性免疫应答,但固有免疫应答也参与变态反应发生和发展,并发挥重要作用。引起变态反应的抗原又称变应原(allergen)。目前大多数教科书将变态反应称为超敏反应(hypersensitivity)。本教材将以变应原和变态反应的概念分章介绍。

引起变态反应的抗原性物质称之为变应原。变应原可以是完全抗原,如异种动物血清、组织细胞、微生物、寄生虫、植物花粉、兽类皮毛等,亦可以是半抗原,如青霉素类、磺胺类药物,或生漆等低分子物质等(详见第二章)。变应原可以是外源性的,也可以是内源性的。

变态反应的临床表现多种多样,可因变应原的性质、进入机体的途径、参与因素、发生机制和个体反应性的差异而不同。

机体因自身稳定作用被破坏而出现针对自身组织成分的抗体或细胞介导免疫称自身免疫,又称自身变态反应。自身变态反应是一个复杂的、多因素效应的自然现象。除外界影响,如药物半抗原、微生物感染外,还与机体自身的遗传因素密切相关。本教材重点介绍外源性变应原及其相关临床常见疾病。

(二) 变态反应的分型

变态反应的分型:早先曾按变应原引起组织损伤发生的快和慢,分为速发型和迟发型,根据是否有IgE的参与,亦可分为IgE介导的变态反应和非IgE介导的变态反应。1963年Gell和Coombs按变态反应发生的速度、发生机制及其临床特点,将其分为I、II、III和IV型(表1-1)。I型变态反应又称速发型,II型称细胞毒型,III型称免疫复合物型,I、II、III型均由抗体介导,可经血清被动转移。IV型亦称迟发型变态反应,由T细胞介导,可经淋巴细胞被动转移。1974年Roitt在此基础上提出了第V型(刺激型),同年Irvine提出第VI型(ADCC型),但这两型的发生机制基本类似于II型,均引起组织细胞功能紊乱,故将其归入II型。本章按Gell-Coombs分类法简述。

表 1-1 变态反应的类型与特点

型别	参加成分	发病机制	临床举例
I 型 (速发型)	IgE(少数为 IgG4) 肥大细胞 嗜碱性粒细胞 嗜酸性粒细胞	变应原与肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面的 IgE 结合,引起细胞脱颗粒,释放生物活性介质,作用于效应器官,引起毛细血管扩张、通透性增加、平滑肌收缩、腺体分泌增强等,导致变态反应	药物过敏性休克;支气管哮喘、变应性鼻炎;食物过敏症;青霉素过敏性休克
II 型 (细胞毒型)	IgG、IgM;补体;巨噬细胞;NK 细胞	抗体与细胞表面抗原或细胞上吸附的半抗原结合,在补体、巨噬细胞、NK 细胞等作用下溶解靶细胞	ABO 血型不合的输血反应;新生儿溶血症;免疫性血细胞减少症;抗膜性肾小球肾炎等
III 型 (免疫复合物型)	IgG、IgM、IgA;补体;中性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、血小板	中等大小的 IC 沉积于血管壁基底膜或其他细胞间隙、激活补体,吸引中性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、血小板等,释放溶酶体酶,引起炎症反应	血清病;免疫复合物型肾小球肾炎;结节性多动脉炎;类风湿关节炎等
IV 型 (迟发型)	致敏淋巴细胞、单核/巨噬细胞	致敏 T 细胞再次与相应抗原相遇,直接杀伤靶细胞或产生多种细胞因子,引起以单个核细胞浸润为主的炎症反应	迟发型超敏反应;接触性皮炎;急性移植排斥反应等

1. I 型变态反应(type I hypersensitivity) 又称速发型变态反应(immediate hypersensitivity)或变态反应(allergy),可为局部反应或全身反应。I 型变态反应是由抗原与 IgE 为主的抗体相互作用所

引起。引起局部平滑肌痉挛、血管通透性增高、微血管扩张充血、血浆外渗水肿等组织学变化(详见第二节)。属于Ⅰ型变态反应的临床常见疾病有:青霉素过敏反应,食物引起的过敏性胃肠炎,花粉或尘螨引起的变应性鼻炎、支气管哮喘等(详见本书各章节),以及过敏性休克等。

过敏性休克是后果最严重的Ⅰ型变态反应性疾病,属于全身过敏性反应。患者在接触变应原后数分钟内出现休克症状,如抢救不及时可导致死亡(详见第二十章)。

2. Ⅱ型变态反应(type Ⅱ hypersensitivity) 又称细胞毒型(cytotoxic type)或细胞溶解型变态反应,是机体产生对细胞成分或固有细胞抗原的抗体,其特点是发作较快,抗体(IgG 或 IgM)直接与靶细胞表面抗原结合,在补体、吞噬细胞和 NK 细胞参与下,通过激活补体溶解细胞,促进吞噬细胞吞噬,以及介导 ADCC 作用,导致靶细胞大量溶解或死亡,并出现相应的病变,例如:体内血细胞大量破坏可致溶血或血细胞减少症;组织细胞破坏可伴局部炎症反应,引起组织器官病变;某些抗细胞表面受体的自身抗体与相应受体结合,并不引起靶细胞溶解,而是导致靶细胞功能紊乱。

引起Ⅱ型超敏反应的抗原主要有:①ABO 血型抗原:在血型不符的输血时,红细胞表面血型抗原可与受者体内天然血型抗体结合;②HLA 抗原:供(受)者 HLA 型别不同,供者 HLA 抗原可在受者体内诱生抗 HLA 抗体;③交叉抗原:某些外来抗原与人体组织抗原间存在共同或相似的表位,如溶血性链球菌某些组分与人心肌、心瓣膜、肾小球基底膜组分有交叉抗原,机体针对外来抗原产生的抗体能与人心肌、心瓣膜、肾小球基底膜组分发生交叉反应;④自身抗原:外伤、感染、药物等可改变自身组织抗原性质或导致某些隐蔽抗原释放,诱导机体产生自身抗体;⑤外来抗原或半抗原:外来抗原、药物等小分子半抗原进入机体,可非特异性黏附或结合于细胞表面,诱导针对该抗原的免疫应答,产生相应抗体。

属于Ⅱ型变态反应的临床常见疾病有:异型输血引起的输血反应、新生儿溶血症、自身免疫性溶血性贫血、药物过敏性血细胞减少症、肾小球肾炎和风湿性心肌炎、肺-肾综合征等。此外,某些针对自身细胞表面受体的抗体可导致细胞功能紊乱,如甲状腺功能亢进症即属刺激型超敏反应。该病患者血清可检出抗甲状腺刺激素(TSH)受体的 IgG 类自身抗体,后者能高亲和力结合并持续激活 TSH 受体,使甲状腺滤泡上皮细胞产生大量甲状腺素,故称为长效甲状腺刺激素(long-acting thyroid stimulator, LATS)。重症肌无力患者体内产生抗乙酰胆碱受体的自身抗体与乙酰胆碱受体结合,使乙酰胆碱受体数量减少、功能降低,以致肌无力。

3. Ⅲ型变态反应(type Ⅲ hypersensitivity) 又称免疫复合物型(immune complex type)或血管炎型变态反应。因抗原与相应抗体结合,形成中等分子可溶性免疫复合物(immune complex, IC),在一定条件下 IC 易沉积于全身或局部血管基底膜,引起炎性病理改变。免疫复合物是指对某种抗原产生的抗体与该抗原形成的抗原抗体复合物,该复合物较容易沉着于血管壁基底膜及其周围,IC 通过抗体 Fc 段与靶细胞结合而致组织损伤,或沉积的 IC 通过激活补体产生活性片段而致组织损伤。

与Ⅲ型超敏反应有关的抗原可分为:①内源性抗原,如变性 DNA、核抗原、肿瘤抗原等;②外源性抗原,如病原微生物抗原、异种血清、药物半抗原与组织蛋白质结合形成的完全抗原等。这些抗原主要诱生 IgG、IgM 或 IgA 类抗体,再遇相应抗原时结合为 IC。

属于Ⅲ型变态反应的临床常见疾病有:局部免疫复合物病和全身免疫复合物病。人类局部免疫复合物病多见于胰岛素依赖型糖尿病患者。由于反复注射胰岛素后体内产生过多的抗胰岛素抗体,此时再注射胰岛素时,可在注射局部出现类似 Arthus 反应,数日后逐渐恢复。此外,长期大量吸入粉尘中所含的植物性或动物性蛋白质及真菌孢子所引起的变应性肺炎或间质性肺炎,也属此类。常见的全身免疫复合物病有:血清病、急性免疫复合物型肾小球肾炎或感染后肾小球肾炎、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、风湿热(rheumatic fever)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、免疫复合物型血细胞减少症等。

4. Ⅳ型变态反应(type Ⅳ hypersensitivity) 又称迟发型超敏反应(delayed type hypersensitivity, DTH)或细胞介导型(cell mediated type)超敏反应,此类反应是由于机体受抗原刺激后,T 淋巴细胞转化为相应的致敏淋巴细胞,导致以单个核细胞浸润为主的炎性损伤或直接对靶细胞的破坏。致敏淋巴

细胞包括 Th1 和 CTL 两个亚群,通过识别 APC 或靶细胞表面抗原肽-MHC 分子复合物而被活化,主要由 Th1 介导的炎症损伤以及 CTL 介导的细胞毒作用。DTH 发生迟缓,一般在接触抗原 18~24 小时后出现,48~72 小时达高峰。IV 型超敏反应属细胞免疫应答。

引起 IV 型超敏反应的抗原主要有:病毒;胞内寄生菌,如结核分枝杆菌、麻风杆菌;寄生虫;真菌;细胞抗原,如肿瘤细胞、移植细胞等。

属于 IV 型变态反应的临床常见疾病有:感染性迟发型变态反应和接触性皮炎。如机体对胞内感染的病原体(如胞内寄生菌、病毒、某些寄生虫和真菌等)主要产生细胞免疫应答。但在清除病原体或阻止病原体扩散的同时,可因产生 DTH 而致组织炎症损伤。例如肺结核患者对结核分枝杆菌产生 DTH,可出现肺空洞、干酪样坏死等。鉴于此原理,临床上借助结核菌素试验以判断机体是否对结核分枝杆菌有免疫保护力。某些个体接触油漆、染料、化妆品、农药、药物或塑料制品,可发生接触性皮炎。其机制是:小分子半抗原与皮肤角蛋白、胶原蛋白或细胞结合成为完全抗原,可刺激 T 细胞分化增殖成致敏淋巴细胞,再次遇此类物质即可诱发 DTH,出现皮肤炎症。此外,器官移植的排斥反应、接种疫苗后的脑脊髓炎、某些自身免疫病等都属于此型。如目前认为实验性变态反应性脑脊髓炎、甲状腺炎、多发性神经炎等与自身免疫有关的疾病可能是由自身反应性 T 细胞介导的类似 DTH 的炎症现象。所以其病理表现为 IV 型变态反应,在机制上应属自身免疫病。

值得指出的是临床上某些免疫相关疾病并非仅由单一机制所致,II、III、IV 型超敏反应机制均参与 SLE 发病,表现为以某一型损伤机制为主的混合型;同一抗原可引起不同类型超敏反应,如青霉素除诱发 I 型超敏反应导致过敏性休克外,还可能通过 II、III、IV 型超敏反应机制诱发不同病症。

以下主要介绍 I 型变态反应的发生机制。

第二节 I 型变态反应发生机制

【中文简介】

I 型变态反应的发生分为致敏阶段和激发阶段。在致敏阶段,变应原进入机体,诱发机体产生 IgE 类抗体,结合到肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面,机体处于致敏状态;在激发阶段,相同变应原再次进入机体,与致敏靶细胞表面 IgE 结合,使靶细胞脱颗粒,释放生物活性介质,引起局部和(或)全身反应,表现出相应的临床症状。

【英文简介】

The occurrence of type I hypersensitivity can be divided into sensitization stage and excitation stage. During the sensitization stage, allergens enter the body, induce the production of IgE, and bind to the surface of mast cells and basophilic cells, thus, making the body in sensitization. During the excitation stage, the same allergen enter again into the body, binding target cells, releasing biologically active medium, causing local and/or systemic reactions, and showing the corresponding clinical manifestations.

I 型变态反应又称速发型超敏反应(immediate hypersensitivity),亦称过敏反应(anaphylaxis)或变态反应(allergy),是临床最常见的一种,可为局部反应或全身反应,主要由结合于肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的 IgE 介导,肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放的生物活性介质是引起各种临床表现的分子基础。

1. I 型变态反应的主要特点

- (1) 反应发生迅速,消退也迅速;
- (2) 由 IgE 抗体介导,多种血管活性胺类物质参与反应;
- (3) 以生理功能紊乱为主;

(4)有明显的个体差异和遗传倾向,对变应原易发生 IgE 型抗体应答者,称为特应性(atopy)素质个体。

根据 I 型超敏反应的发生速度,可分为速发相和迟发相反应。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,通常只导致机体生理功能紊乱,能迅速消退,但严重时发生过敏性休克(anaphylactic shock),则可能致死;后者的发生一般在机体再次接触相同抗原数小时后发生,持续 24 小时后逐渐消退,以局部炎症反应为特征,也伴有某些功能异常。

2. 发生机制 引起 I 型变态反应的抗原又称为变应原(allergen)。某些抗原物质通过各种途径进入机体,能选择性激活 Th2 细胞及 B 细胞,诱导 B 细胞分化为浆细胞,产生 IgE(少数为 IgG4),使机体被致敏而形成对这些抗原的过度敏感性,从而导致 I 型变态反应的发生。

(1)致敏阶段:变应原进入体内,诱发产生 IgE 并结合到靶细胞膜上的过程。变应原进入机体,刺激皮下或黏膜下抗原特异性 B 细胞增殖分化为浆细胞,产生 IgE 类抗体。IgE 通过其 Fc 段与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的 FcεR I 结合,此时这些细胞称为致敏靶细胞,机体处于致敏状态。致敏状态可维持数月,如长期不接触相同变应原,致敏状态则逐渐消失。

(2)激发阶段:指相同变应原再次进入体内,与致敏靶细胞表面的 IgE 结合,使靶细胞脱颗粒,释放生物活性介质,引起局部或全身反应的过程。多价变应原与致敏靶细胞表面两个或两个以上 IgE 分子结合并使 FcεR I 交联聚集是触发靶细胞脱颗粒的关键(图 1-1)。脱颗粒(degranulation)指致敏靶细胞内含组胺的嗜碱性颗粒膜与细胞膜融合,颗粒内容物迅速溶解并分泌至细胞外的过程。脱颗粒的机制是:FcεR I 的交联聚集,通过其 γ 、 β 链 C 端免疫受体酪氨酸活化基序(immunologic receptors tyrosine-based activation motif, ITAM)的磷酸化,经细胞内信号转导途径启动钙库释放 Ca^{2+} ,胞浆 Ca^{2+} 浓度升高,使肌球蛋白磷酸化,导致脱颗粒和新介质的合成释放。释放的生物活性介质作用于相应的靶器官,表现出相应的临床症状。

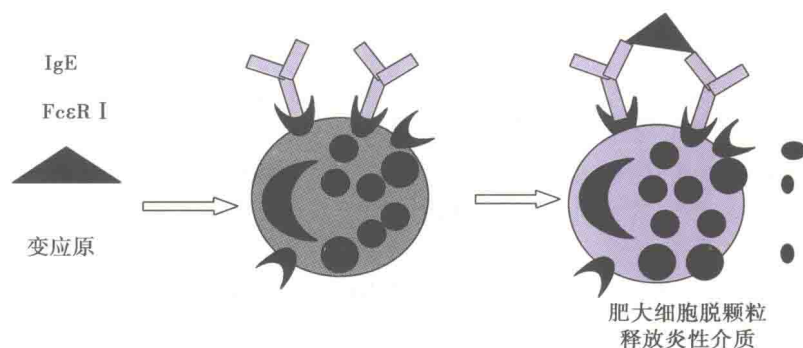


图 1-1 变应原与 IgE 介导的 FcεR I 交联

3. 主要过程

(1)肥大细胞与嗜碱性粒细胞产生脱颗粒,释放活性介质,如组胺、蛋白水解酶、肝素、趋化因子等;

(2)同时细胞膜磷脂降解,释放花生四烯酸等,合成前列腺素、血栓素 A2 和白细胞三烯(LTs)、血小板活化因子(PAF)。各种介质随血流散布至全身,作用于皮肤、黏膜、呼吸道等效应器官,引起小血管及毛细血管扩张,毛细血管通透性增加,平滑肌收缩,腺体分泌增加,嗜酸性粒细胞增多、浸润,可引起皮肤黏膜过敏症(荨麻疹、湿疹、血管神经性水肿),呼吸道过敏反应(变应性鼻炎、支气管哮喘、喉头水肿),消化道过敏症(食物过敏性胃肠炎),全身过敏症(过敏性休克)(图 1-2)。

4. I 型变态反应的遗传倾向 I 型超敏反应有明显的个体差异性,常发生在特应性素质个体,特别是枯草热和哮喘患者。研究表明,单亲为特应质,子女有 30% 的概率发生过敏症;双亲为特应质,子女有 50% 的概率发生过敏症。变态反应性疾病的遗传学研究涉及基因与环境的相互作用,目前尚无明确结论。人群多种基因的多态性和环境中变应原的分布与含量是重要参与因素。HLA 基因、 β_2 肾上腺素能受体基因以及编码 IL-4、IL-5 等细胞因子的基因与 I 型超敏反应性疾病密切相关。

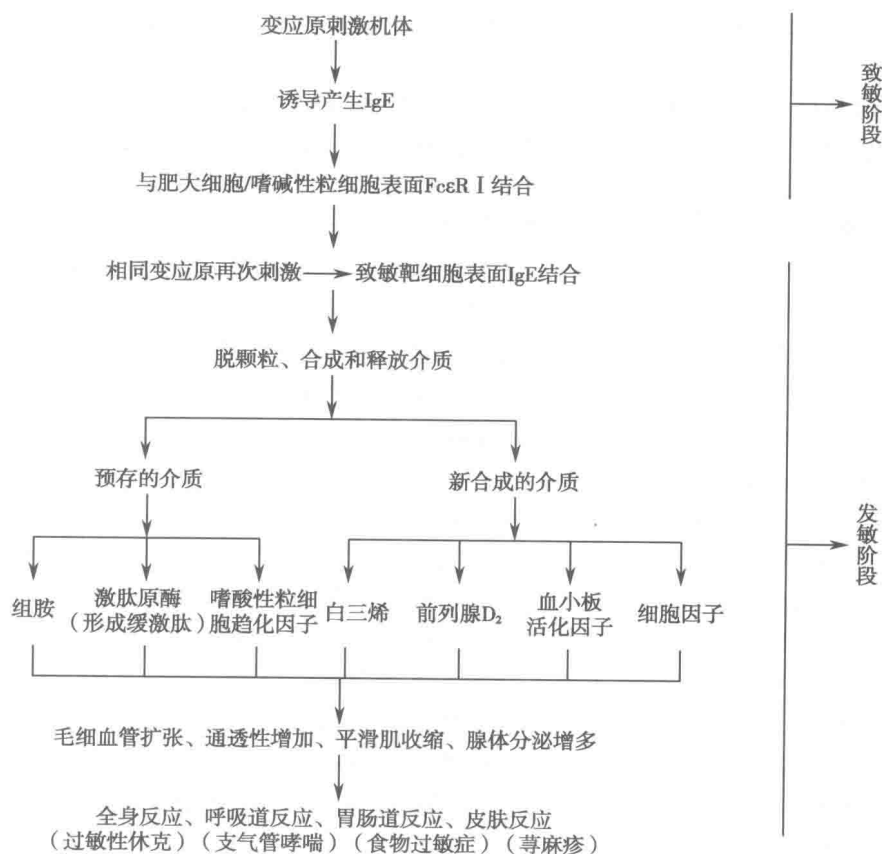


图 1-2 I 型超敏反应的主要环节

5. I 型变态反应性疾病发生的“卫生假说” 人们观察到,发达国家变应性疾病发病率高达 20%~37%,而发展中国家仅 2%~10%,同一国家城市与农村相比,变态反应发病率也存在显著差异。据此提出“卫生假说”(hygiene hypothesis)。该学说认为:现代卫生条件和医疗措施创造了一个相对洁净的环境,使人们暴露于各种病原体的机会大为降低,造成免疫系统功能失衡,最终导致变应性疾病发生。早期的解释是:胎盘是一个独特的微环境,能分泌维持母胎耐受的 Th2 型细胞因子,故新生儿脐带血和外周血中,以 Th2 细胞亚群占优势。若将此来源的 T 细胞暴露于病原体,可导致 Th2 细胞受损,而促进 Th1 细胞分化,最终恢复 Th1 和 Th2 细胞平衡。在个人卫生和食品卫生水平较高的情况下,疫苗接种和抗生素应用有效控制了儿童期感染,Th2 细胞仍然占优势,导致变应性疾病。

但是,临床实践并非完全支持上述解释,如机体感染蠕虫可诱导 Th2 细胞应答,并诱生 IgE 和嗜酸性粒细胞,但此类患者并不易感变应性疾病。此外,理论上 Th2 细胞偏移应伴随 Th1 细胞介导的器官特异性自身免疫病发病率降低,但发达国家 I 型糖尿病和炎症性肠病发病率也不断升高。

因此,近年提出修正的卫生学说,即“反向调节学说”(counter-regulation hypothesis),其认为:各种病原体感染均可诱导机体产生 IL-10 和 TGF- β 等抑制性细胞因子,并促进调节性 T 细胞(Treg)分化,从而下调 Th1 和 Th2 细胞应答,保护机体免患变应性疾病。儿童期感染有助于促进机体建立有效的抗变应性炎症反应的保护机制,反之则易感变应性疾病及某些自身免疫病。

第三节 参与 IgE 产生的免疫细胞

【中文简介】

IgE 类抗体产生的基本过程是 B 细胞对变应原产生抗体应答,分为变应原识别阶段、增殖分化阶段

和效应阶段。变应原进入机体后,被以树突状细胞为主的抗原提呈细胞摄取、加工,提呈给 T 细胞识别,变应原特异性的 T、B 细胞发生克隆增殖,并分化为效应性 T、B 细胞,B 细胞在增殖分化过程中发生类别转换,形成产生 IgE 类抗体的浆细胞,产生 IgE 抗体介导 I 型变态反应。

【英文简介】

The basic process of IgE production is the antibody response to the allergen via B cells. It can be divided into allergen identification stage, proliferation differentiation stage and effective stage. Allergen enters the body, and then is uptaken, processed and presented to T cells, mainly by dendritic cells. Allergen specific T, B cells clonally proliferate and differentiate into effector T, B cells. The class switching occurs in the period of B cells proliferation and differentiation, which forms the IgE produced plasma cells and causes IgE-mediated type I hypersensitivity.

变应原能够导致过敏症患者产生 IgE 类抗体,其基本过程为 B 细胞对抗原(变应原)产生的抗体应答,可分为三个阶段:①识别阶段:变应原进入机体后,变应原特异性的 T、B 细胞分别识别变应原上相应的表位;B 细胞能够直接识别变应原的 B 细胞表位,而变应原的 T 细胞表位需要经过抗原提呈细胞摄取、加工和提呈后,才能够被 T 细胞识别。②增殖分化阶段:变应原特异性的 T、B 细胞发生克隆增殖,并且分化为效应性 T、B 淋巴细胞;T 细胞分化为 Th2 细胞,辅助 B 细胞的增殖分化,B 细胞在增殖分化过程中发生类别转换,形成产生 IgE 类抗体的浆细胞。③效应阶段:产生的 IgE 类抗体介导 I 型超敏反应。参与 IgE 产生的免疫细胞有抗原提呈细胞、T 细胞和 B 细胞。

一、抗原提呈细胞

抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)是指能摄取、加工、处理抗原,并将抗原提呈给 T 淋巴细胞识别的一类免疫细胞。APC 与淋巴细胞之间膜蛋白的结合,是淋巴细胞活化、增殖、发挥效应的始动因素。APC 可分为专职和非专职 APC,“专职”(professional)APC 包括巨噬细胞、树突状细胞和 B 细胞,均组成性表达 MHC II 类分子,具有强大摄取、加工、处理和提呈抗原的能力;“非专职”(non-professional)APC 包括一大类细胞,他们在炎症介质或细胞因子的作用下,能够诱导性表达 MHC II 类分子,摄取、加工、处理和提呈抗原的能力较弱。这两类 APC 均能够摄取、加工、处理抗原,形成抗原肽/MHC II 类分子复合物表达在细胞表面,由 CD4⁺ T 细胞识别。

树突状细胞(dendritic cell, DC)是能够激活初始 CD4⁺ T 细胞的最重要专职 APC,其细胞膜向外伸展,形成许多树状突起,表面表达抗体 Fc 段受体、C-凝集素受体和多种 TOLL 样受体,可通过胞饮作用和受体介导的内化作用摄取抗原,或通过其树突捕获和滞留抗原。DC 广泛分布于机体所有组织和器官中,其抗原递呈能力远强于 Mφ、B 细胞等其他抗原提呈细胞。

来源于骨髓的 DC 前体经血循环进入非淋巴组织,分化为非成熟的 DC,定居于上皮组织、胃肠道、生殖和泌尿管道、气道以及肝、心、肾等实质脏器的间质。非成熟的 DC 具有很强的摄取、处理和加工抗原的能力,但低表达 MHC 和协同刺激分子(例如 B7 分子),其提呈抗原的能力很弱。在微环境中炎症因子(如 TNF-α、IL-1)和抗原物质刺激下,DC 逐渐成熟,并通过输出淋巴管和(或)血循环进入局部淋巴结。成熟 DC 捕获和处理抗原的能力逐渐降低,但提呈抗原的能力则明显增强,表现为 MHC 和协同刺激分子表达水平增高,产生 IL-1 等细胞因子的能力增强(图 1-3)。

参与 I 型超敏反应的抗原提呈细胞主要是分布在皮肤和黏膜组织中的 DC,能够激活变应原特异性的初始 CD4⁺ T 细胞。有些 DC(皮肤中的朗格汉斯细胞)表达 IgE 的 Fc 段受体,与变应原特异性 IgE 结合后,捕获和提呈变应原增强。在变应性炎症组织中,浸润的 B 细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞在炎症介质和细胞因子作用下,表达 MHC II 类分子和协同刺激分子,也能够提呈抗原,激活已致敏的 CD4⁺ T 细胞,一般认为这种抗原提呈作用发生在炎症组织局部,维持和加重局部的变态反应性炎症。

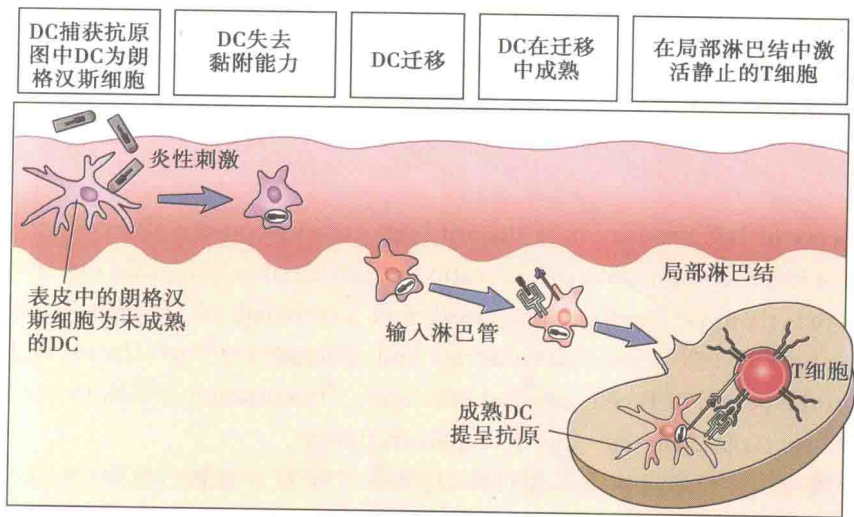


图 1-3 DC 的成熟过程

二、T 细胞

T 淋巴细胞(T lymphocyte)简称 T 细胞,T 细胞约占外周血淋巴细胞总数的 60%左右。骨髓中的淋巴样祖细胞(lymphoid progenitor)进入胸腺发育成熟,成熟 T 细胞离开胸腺进入外周淋巴组织,在细胞免疫和 TD-Ag 诱导的体液免疫应答中发挥重要作用。

(一) T 细胞的表面标志

T 细胞表达与其功能密切相关的膜蛋白(表 1-2),他们在 T 细胞识别抗原、增殖分化和产生效应中发挥重要作用,也是鉴定 T 细胞及其亚群的分子基础,称为表面标志(surface marker)。T 细胞的特征性表面标志是 T 细胞抗原受体(T-cell receptor,TCR)-CD3 复合物。

表 1-2 T 细胞的主要表面标志及其功能

表面标志	功能
与 T 细胞识别抗原相关的表面标志	
TCR-CD3 复合物	TCR 结合 APC 表面的抗原肽/MHC 分子复合物,CD3 分子将抗原识别信号传入 T 细胞内
CD4 或 CD8 分子	TCR 的辅助受体,CD4 或 CD8 分子结合抗原肽/MHC 分子复合物中 MHC II 类或 I 类分子的非多态区,提高 TCR 识别抗原肽/MHC 分子的效率
与 T 细胞活化(增殖分化)相关的表面标志	
CD28	与 APC 表达的 B7 分子结合,提供 T 细胞活化所必需的协同刺激信号
CD152(CTLA-4)	与 APC 表达的 B7 结合能抑制活化 T 细胞扩增
多种细胞因子受体(CKR)	细胞因子通过与 T 细胞表面的相应受体结合而发挥调节作用,包括 IL-1R、IL-2R、IL-4R、IL-6R 及 IL-7R 等,例如 IL-2 能够促进 T 细胞发生增殖,IL-12 和 IFN- γ 能够促进 TH1 分化,IL-4 和 IL-10 能够促进 TH2 分化
CD2(LFA-2)	与广泛分布的 CD58(LFA-3)结合,有助于 T 细胞与 APC 或靶细胞间黏附
与 T 细胞效应相关的表面标志	
CD40 配体(CD40L,CD154)	主要由活化的 CD4 ⁺ T 细胞表达,与 B 细胞、DC 和 M ϕ 表达的 CD40 结合,促进这些 APC 活化,表达协同刺激分子(例如 B7)和分泌细胞因子(例如 IL-12)
Fas 配体(FasL,CD178)	主要由活化的 CD8 ⁺ T 细胞表达。与靶细胞表达的 Fas(CD95)结合,介导靶细胞发生凋亡