

现代自身免疫病学

XIANDAI ZISHEN
MIYEBINGXUE

孔梅芸 主编

人民军医出版社

0543.5
人

475/06

现代自身免疫病学

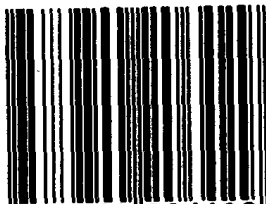
XIANDAI ZISHENMIANYIBING XUE

主 编 孔海云
副主编 黄次波 关 铮
编著者 (以姓氏笔画为序)

丁 杰	孔海云	向 敬	关 铮
李恒进	杨水祥	杨明会	陆菊明
陈利平	邹 静	张建华	张正友
张 雷	孟庆义	范开春	罗国春
胡 敏	姜树军	高春记	黄次波
程庆珏	窦宏亮	窦永起	路军章
管远志			

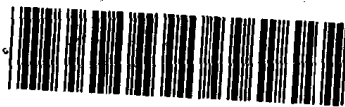


ISBN 7-80020-642-4



9 787800 206429 >

人民军医出版社



A0283804

(京)新登字 128 号

内 容 提 要

本书分三篇共 30 章。第一篇为总论,介绍了自身免疫病的概念、发展简史、发生机制、中医与西医常用治疗原则与常用中西药物及作用机制;第二篇为系统性自身免疫病,重点介绍了类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等严重危害人类健康的多发性全身性自身免疫病;第三篇为器官特异性自身免疫病,分章论述了内分泌、血液、心血管、消化、呼吸、泌尿、神经、生殖、皮肤及眼、耳鼻咽喉、口腔等系统或器官常见的器官特异性自身免疫病。本书可供各级临床医生参考。

责任编辑 姚 磊

图书在版编目 (CIP) 数据

现代自身免疫病学/孔海云主编. —北京:人民军医出版社, 1996. 7

ISBN 7-80020-642-7

I. 现… II. 孔… III. 自身免疫病-基础理论 IV. R593. 2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (95) 第 22317 号

人民军医出版社出版

(北京复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码: 100842 电话: 68222916)

国防科工委印刷厂印刷

新华书店总店北京发行所发行

开本: 787×1092mm 1/16·印张: 41·字数: 1009 千字

1996 年 7 月第 1 版 1996 年 7 月 (北京) 第 1 次印刷

印数: 1~6000 定价: 68.00 元

ISBN 7-80020-642-4/R·575

〔科技新书目: 384—173⑦〕

(购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换)

序

自身免疫病是危害人民健康的常见病。多年来，国内外医学界对此进行了大量的基础研究和临床实践，对于自身免疫性疾病的认识不断深入，诊治手段日趋先进。

70年代末期以来，美、英、法、日等国学者先后出版了关于自身免疫性疾病的专业著作，但迄今为止，我国尚未见到这方面的学术专著问世。《现代自身免疫病学》一书的出版弥补了这一缺憾。

本书参考了大量的国内外文献资料，特别是结合解放军总医院几十年来在自身免疫性疾病诊断和中西医结合治疗上积累的宝贵经验，对自身免疫性疾病的病因、发病机制、病理、临床表现、实验室检查、特殊检查、鉴别诊断、治疗和预后作了系统的论述。对自身免疫性疾病的中医辨证、分型和中药、针灸治疗进行了深入探讨。

令人欣喜的是，本书的作者多为我院各学科具有一定临床实践经验与扎实医学理论基础的中年技术骨干。在成书的过程中，我院一批老专家、老教授给予了热情关注和悉心指导。我相信，本书的出版将有益于对自身免疫性疾病认识的深化，对促进相关基础医学研究的深入和临床诊断、治疗水平的进一步提高具有重要的价值。

解放军总医院 廖文海

1995年8月

前 言

自身免疫病学是国际医学界研究的热点之一。自身免疫病的病种繁多，这些疾病大多是严重危害人类健康的常见病与多发病。自身免疫病的发生与复发除自身耐受机制破坏、免疫系统的自稳机能失调外，其复杂的病因与发病机制仍不十分清楚。大量的研究资料表明，疾病发生和复发与遗传、衰老、感染、饮食、气候、精神、社会等多因素有关，其临床呈现出多系统、多器官受累的复杂症征，易造成误诊与误治。为此，临床工作者比较深入地了解自身免疫病的有关理论知识，是提高诊断、治疗水平，减少误诊误治的重要前提。

为此，我们约请解放军总医院各有关临床科室的专家以及北京协和医院、北京中医学院的专家，比较系统地总结自身免疫病的有关研究成果和临床经验，并参考国内外新近的文献，编著了这本《现代自身免疫病学》。

本书的内容，力求具有较强的系统性和深入性，在全面介绍自身免疫病基础理论、诊断、治疗的同时，着重介绍国际上的最新进展和我国的特殊治疗方法。特别是对中医药治疗自身免疫病，从理论到具体治疗经验作了详细介绍。因此，本书可作为内科、五官科、皮肤科、妇产科、中医科医生的临床参考书，也可作为大专院校毕业生和基层医生开拓视野的重要工具。

参加本书编写的人员多为中年专家，他们在繁忙的医疗、科研、教学之余为本书的编写付出了艰辛的劳动。然而，由于国际学术研究发展迅速、文献信息量大，各学科之间发展不平衡，以及各章节撰写者各自学术认识深度与广度上的差异等主、客观原因，致使本书有许多不尽完善之处，谨盼海内外专家不吝指正。

本书在历时四年的编撰中，得到多方面的支持与帮助。解放军总医院院长廖文海将军为本书作序；解放军总医院蔡醒华教授、赵冠英教授等多位专家分别对各有关章节进行了审定；解放军总医院医务部蔡金华副主任及科训处有关领导对本书编写给予了具体的支持；部分在国外留学的学者对丰富本书的信息提供了有益的帮助，谨此一并致谢。

孔海云等

1995年7月于北京

目 录

第一篇 总论	(1)
第一章 概论	(1)
第一节 自身免疫病的概念	(1)
第二节 自身免疫病学发展简史	(3)
第二章 自身免疫病的发病机制	(10)
第一节 自身免疫耐受	(10)
第二节 自身免疫的发生与自身免疫病	(11)
第三节 自身免疫病与 MHC	(19)
第四节 T 细胞受体与自身免疫病	(23)
第五节 病毒诱导自身免疫病的机制	(25)
第三章 自身免疫病的中医病因病机	(31)
第一节 禀赋、体质与脏象学说	(31)
第二节 六淫、七情、五积病因	(42)
第三节 阴阳与六变	(52)
第四节 病机分析与辨证	(57)
第四章 衰老与自身免疫病	(65)
第一节 概述	(65)
第二节 衰老对机体的影响	(71)
第三节 自身免疫病对衰老的影响	(76)
第四节 自身免疫病的防治与抗衰老	(80)
第五章 自身免疫病的临床演变与治疗	(91)
第一节 自身免疫病的临床演变与分期	(91)
第二节 自身免疫病三期划分的意义	(93)
第三节 自身免疫病三期的中医分证论治	(96)
第六章 自身免疫病的研究现状与展望	(101)
第一节 自身免疫病西医研究现状	(101)
第二节 自身免疫病中医研究现状	(102)
第三节 自身免疫病中西医学学术研究的互补性	(107)
第七章 自身免疫病常用西药	(112)
第一节 糖皮质激素	(112)
第二节 非特异性免疫抑制剂	(115)

第三节	环孢霉素 A	(116)
第四节	新的高效免疫抑制剂 FK-506	(117)
第五节	细胞免疫接种法	(119)
第六节	免疫吸附疗法	(120)
第七节	单克隆抗体和多肽方法	(121)
第八节	非甾类抗炎药	(122)
第八章	自身免疫病常用中药	(131)
第一节	概论	(131)
第二节	解表药	(132)
第三节	泻下药	(135)
第四节	清热药	(137)
第五节	利水渗湿药	(140)
第六节	祛风湿药	(141)
第七节	活血化瘀药和止血药	(143)
第八节	补益药	(146)
第二篇	系统性自身免疫病	(151)
第九章	系统性红斑狼疮	(151)
第十章	类风湿关节炎	(184)
第十一章	多肌炎和皮肌炎	(212)
第十二章	硬皮病	(225)
第十三章	强直性脊柱炎	(242)
第十四章	骨关节炎	(253)
第十五章	成人斯蒂尔病	(263)
第十六章	白塞病	(269)
第十七章	赖特综合征	(275)
第十八章	银屑病关节炎	(282)
第十九章	复发性多软骨炎	(287)
第二十章	系统性血管炎	(292)
第一节	结节性多动脉炎	(292)
第二节	嗜酸性肉芽肿性血管炎	(294)
第三节	韦格内肉芽肿	(295)
第四节	超敏性血管炎	(297)
第五节	巨细胞动脉炎	(298)
第三篇	器官特异性自身免疫病	(301)
第二十一章	内分泌系统自身免疫病	(301)
第一节	毒性弥漫性甲状腺肿	(301)
第二节	慢性淋巴细胞性甲状腺炎	(306)

第三节	糖尿病	(310)
第四节	自身免疫性多腺体综合征	(329)
第二十二章	血液系统自身免疫病	(337)
第一节	自身免疫性溶血性贫血	(337)
第二节	特发性血小板减少性紫癜	(359)
第三节	自身免疫性中性粒细胞减少症	(370)
第二十三章	心血管系统自身免疫病	(379)
第一节	风湿热	(379)
第二节	病毒性心肌炎与心肌病	(385)
第三节	高脂血症与动脉粥样硬化	(393)
第四节	多发性大动脉炎	(404)
第二十四章	呼吸系统自身免疫病	(413)
第一节	结节病	(413)
第二节	特发性肺间质纤维化	(420)
第二十五章	消化系统自身免疫病	(427)
第一节	自身免疫性慢性活动性肝炎	(427)
第二节	原发性胆汁性肝硬化	(430)
第三节	原发性硬化性胆管炎	(434)
第四节	慢性萎缩性胃炎	(437)
第五节	炎性肠病	(442)
第二十六章	泌尿系统自身免疫病	(453)
第一节	肾脏与自身免疫	(453)
第二节	肾小球疾病	(454)
第三节	肾小管间质性疾病	(476)
第二十七章	神经系统自身免疫病	(482)
第一节	急性炎性脱髓鞘性多发神经根病	(482)
第二节	Fisher 综合征	(487)
第三节	全植物神经功能不全	(488)
第四节	POEMS 综合征	(490)
第五节	多发性硬化	(492)
第六节	重症肌无力	(496)
第二十八章	五官科有关自身免疫病	(503)
第一节	交感性眼炎	(503)
第二节	晶体过敏性葡萄膜炎	(507)
第三节	蚕蚀性角膜溃疡	(510)
第四节	Vogt - Koganagi - Havada 病	(512)
第五节	白塞病	(515)
第六节	Sjögren 综合征	(518)
第七节	Graves 眼病	(519)

第八节	系统性红斑狼疮	(521)
第九节	Wegener 肉芽肿	(523)
第十节	多发性硬化	(524)
第十一节	重症肌无力	(527)
第十二节	类风湿性关节炎	(528)
第十三节	自身免疫性感音神经性听力减退	(529)
第十四节	梅尼埃病	(535)
第十五节	复发性口疮	(541)
第十六节	部分自身免疫病的口腔表现与其处理	(544)
第十七节	自身免疫病与颞下颌关节	(549)
第二十九章	妇产科自身免疫病	(557)
第一节	子宫内膜异位症	(557)
第二节	免疫性不孕	(569)
第三节	习惯性流产	(579)
第四节	妊娠高血压综合征	(586)
第五节	母儿血型不合	(594)
第六节	妊娠与甲状腺疾病	(603)
第七节	妊娠合并肝炎	(610)
第三十章	自身免疫性大疱性皮肤病	(625)
第一节	概述	(625)
第二节	天疱疮	(626)
第三节	类天疱疮	(632)
第四节	疱疹样天疱疮	(635)
第五节	线状 IgA 大疱性皮肤病	(637)
第六节	妊娠疱疹	(638)
第七节	疱疹样皮炎	(640)
第八节	获得性大疱性表皮松解症	(644)

第一篇 总 论

第一章 概 论

第一节 自身免疫病的概念

自身免疫病学是免疫病理学与临床医学相互渗透形成的一门新的学科，它以分子免疫病理学与细胞免疫病理学为研究手段，以自身抗体和/或自身反应性致敏淋巴细胞变异为基础，探讨疾病的发生原因、发生机制、病理损伤、临床表现、诊断方法、鉴别诊断、防治措施及预后判断等。

自身免疫病 (autoimmune disease) 是指自身免疫反应过亢，致相应组织器官甚至全身性损伤，功能障碍，且出现一组相应的免疫学异常与临床表现的一类疾病。自身免疫反应 (autoimmune response or autoimmune reaction) 与自身免疫病既有密切联系又有严格区别。自身免疫反应是指机体对自身抗原形成的自身抗体与致敏淋巴细胞之间的反应过程，正常人这种自身抗体与致敏淋巴细胞均存在，但在严格限制的范围内，具有清除体内衰老蜕变的自身成分 (自身抗原) 的功能，以执行免疫稳定 (immunologic homeostasis) 与免疫监视 (immunologic surveillance) 的任务，因此，自身免疫反应是免疫系统正常生理功能的重要组成部分。自身免疫病则是指在各种内外因素的作用下，自身免疫反应过亢，超过了生理性自身免疫反应的强度且持续相当长时间，造成对正常细胞、器官的功能与结构的破坏，呈现与此损伤相关的临床表现及免疫学异常。因此，自身免疫病一般具有如下临床特征：

1. 自身免疫病病因不详，有些自身免疫病的发生或复发似与某些外因有关，但大多数自身免疫病似乎是“自发”地发生的，致少目前未找到肯定的有关外因。
2. 自身免疫病的发生与多因素相关，包括遗传因素、性别差异、年龄大小、气候环境及地理位置等。
3. 自身免疫病患者血中能检测到自身抗体和/或针对自身抗原的致敏淋巴细胞。
4. 自身免疫病在血清免疫学检查时呈现交叉重叠现象，如桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis) 患者血清中不仅有高滴度的抗甲状腺球蛋白抗体，同时常可检测出抗胃壁细胞抗体 (perietal cell antibody)。
5. 大多数自身免疫病呈现出发作—缓解—复发—缓解……迁延的临床特征，以致成为终身痼疾。

6. 免疫抑制药物如肾上腺皮质激素、环磷酰胺等能控制症状，但副作用与不良反应严重，停药后常易复发。

自身免疫病根据其抗原成分的分布范围，临床常分为器官特异性 (organ-specific) 与系统性 (systemic) 两大类。器官特异性自身免疫病的自身抗原常为某一器官的特定成分，所产生的自身抗体或/和致敏淋巴细胞也主要是针对此特定的自身组织，病变范围常严格限制在该器官及其所及的范围，如桥本甲状腺炎时甲状腺内有单个核细胞（包括淋巴细胞、组织细胞、浆细胞）浸润，滤泡细胞破坏，生发中心形成等变化，这时的自身抗体也是严格针对甲状腺的某些成分。系统性自身免疫病的自身抗原则为细胞核或细胞浆成分，如组蛋白或线粒体等，病变可侵犯全身各器官系统，例如系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus) 时，损伤并非限于某一器官系统，病理损伤广泛，体内有多种自身抗体，其中有些自身抗体可与所有细胞核成分（如 DNA）起反应。实际上，在此两种类型之间，还存在一些中间型的自身免疫病，如原发性胆汁性肝硬化 (primary biliary cirrhosis) 就极为典型，本病的小胆管是免疫损伤的主要靶器官，但血清中的自身抗体，如抗线粒体抗体，却不只对肝脏具有特异性，而是能攻击所有细胞的线粒体。

自身免疫病按其发病时有无诱因可分为原发性 (primary) 与继发性 (secondary) 两类。继发性自身免疫病的发生常有比较明确具体的原因，如外伤后交感性眼炎、外伤后睾丸炎所致的男性不育症、晶体手术后内眼炎、病毒感染后眼炎、病毒感染后慢性活动性肝炎、病毒感染后多发性神经炎、药物所致的血小板减少性紫癜等。原发性自身免疫病亦称特发性自身免疫病，这类疾病的发生很难找到明确具体的环境因素，这是自身免疫病的主体。

自身免疫病学是本世纪 50 年代以来兴起的一门年轻的学科，随着研究的发展，这一学科所及病种日益增加。在这一学科的研究对象中，常出现某一具体疾病呈现出多种疾病名称及分类上的交叉与重叠，如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等疾病，目前大多数学者认为是自身免疫病，然而在风湿病、结缔组织病、胶原病、变态反应病等著作中亦同样列有上述疾病。为此，有必要就一些与上述疾病分类学上相关的问题予以讨论，以正本清源。

风湿病 (rheumatism) 的历史最为古老，在古希腊医生希波克拉底 (Hippocratis) 的著作《人体解剖》(On the Location in Human Body) 中就有“rheuma”的描述，认为是一种冷温粘液从头部向内脏、四肢流动的病症，因而此时的风湿病应是一种宏观病理的概念。公元 16 世纪，巴黎内科医生 Guillaume Baillou 把风湿与关节病联系起来，亦认为风湿病是不同于“卡他” (catarrhos) 的有害液体所致，症状亦并非限于肌肉与骨骼系统，可见此时风湿病的概念是病理、病变部位与症状的混合物。19 世纪以来，风湿病的内涵与外延发生了重大的变迁，一方面是某些慢性关节疾病从风湿病中分离出来，而且根据病理解剖所见把慢性关节疾病分为炎性与变性两大类；另一方面由于病原学研究的发展，特别是细菌学的兴起，对风湿病的病因起了巨大的推动作用，因此提出了风湿病的变态反应学说 (变态反应将在以下涉及)，因而风湿病这一古老命名不仅沿用至今，而且其病种不断增加，目前按美国风湿病学会 (ARA) 的分类，风湿病共有 13 类近 100 种疾病。然而，有关风湿病的概念似乎仍可用 18 世纪著名风湿病学家 William Heberden 的一句话来表述，“风湿病是一个通用名，代表许多种疼痛与痛苦，后者系由于极其不同的原因，但目前尚缺乏特别的名称”。

变态反应性疾病是本世纪初开始应用的名称。变态反应 (allergy) 是由希拉语的多变的 (allos) 与反应 (ergon) 衍化而来。1906 年，奥地利学者 Clemens Von Pirquet 首先用 allergy

一词表述人类对异源物质所产生的反应,并将此类反应所引起的疾病称为变态反应性疾病。在此以后,一些与 allergy 相似的专用名词亦相继问世,如超敏反应(hypersensitivity reaction),过敏反应(anaphylaxis),免疫损伤(immune injury)等。这些名词虽然形式不同,但含义基本相似或近似,都是指异常的免疫反应或病理性免疫反应。从本世纪初以来,由于血清免疫学、细胞免疫学及分子生物学的进展,证明变态反应性疾病是一大类疾病的总称,风湿病中相当一部分疾病的发生与复发均有变态反应机制的启动与参与。

胶原病(collagenic disease),则是从病理形态学上寻找疾病的共同点并对之进行分类的一种方法。1942年,Klemperer 首先倡用胶原病这一名称概括风湿热、类风湿性关节炎、结节性动脉周围炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化症、皮炎。随着病因学研究的深入,人们认识到胶原病存在某些共同的表现,如各种胶原病的病变部位均可见 γ 球蛋白沉着,并有补体成分与抗原抗体复合物的存在;临床上与实验检测时均发现各种胶原病均有非特异性多原性抗原;病理形态学上胶原病则属于弥漫性结缔组织病(diffuse connective tissue disease)等,因而胶原病的种类也由 Klemperer 提出的 6 种增加到 10 余种,胶原病的种类也就与风湿病、变态反应性疾病发生重叠。

结缔组织病(connective tissue disease)的概念由大高裕一于 1969 年首先提出,在此之前,结缔组织病是胶原病的同义语。大高裕一认为,结缔组织病是比胶原病更广泛的概念,因结缔组织不仅包括了胶原纤维,还有弹性纤维、网状纤维,而且软骨、骨、血液也属结缔组织的范畴。基于此,习惯上把原来所称的胶原病称为狭义的结缔组织病,把包括所有结缔组织在内的由大高裕一氏提出的结缔组织病称为广义的结缔组织病。

前已述及,自身免疫病是以免疫病理损伤为依据,以自身抗体或/和自身反应性 T 细胞的过度活化并造成机体组织器官的损伤为基础的分类方法,因而在具体病种上与其他一些分类方法发生重叠与交叉就不难理解,因为对疾病种类采用不同的划分方法,均是根据某一特定时间内人们对疾病认识的深度及具体的时代背景而确定的。每一种分类与命名方法均有其分类学基础及具体的目的,这也就从人类认识疾病的长过程中反映出医学发展、完善及对疾病本质认识的不断深化过程。
(孔海云)

第二节 自身免疫病学发展简史

在自然科学发展史上,任何一门新兴学科的诞生与发展,均是由于一些新的现象出现后在原有理论中找不到合理解释,甚至与原有理论完全相悖,由是引起科学家们对新现象进行研究、探索,新的研究方法相应建立,新的假说与思想不断涌现,在科学实验和/或实践的基础上,新的概念、理论、方法逐渐形成,以不断完善和发展着这一新兴的学科。自身免疫病学的形成亦不例外,它是近百年来世界各国医学家运用他们所能应用的一切反映当代先进水平的手段与方法,对大量自身免疫现象及自身免疫病进行实验和/或实践,经过几代人的反复实践(包括实验)一认识一再实践一再认识……而逐步形成与发展起来的。因此,自身免疫病学的发展史可扼要地分为萌芽阶段、形成阶段与发展阶段三部分。

一、萌芽阶段

从本世纪初到 1963 年 Mackay 和 Burnet 的第一本自身免疫病专著(Autoimmune

Diseases) 的出版, 是自身免疫病学的萌芽时期。

1900年, Ehrlich 和 Morgenroth 把一头山羊(供体)的血液注射进另一头山羊(受体)体内后, 发现接受注射的山羊体内(血液内)不久即产生一种能溶解供体山羊的血细胞的物质, 但这种物质并不溶解受体自身的血细胞。基于这一结果, Ehrlich 等认为: 机体内有一种特殊装置, 通过这一装置, 机体能产生保护反应而防止其对自身成分的攻击, 以避免自身中毒。只有当体内的这种装置的调节功能失调或不完整时, 才会产生极其严重的损害, 他们称这种现象为“自身中毒禁忌”(horrorautotoxicus)。Ehrlich 和他的同事的观察及其结果, 今天看来似乎极为粗略或可笑, 然而正是这一观察, 揭开了自身免疫病学研究的序幕。

1938年, Dameshek 和 Schwartz 在一些急性溶血性贫血患者的血清中找到了(检测出了)溶血素(haemolysin), 这种溶血素在体内与体外均能引起红细胞凝集与溶解, 是诱发自身免疫性溶血性贫血的主要因子。基于此, Dameshek 等第一次提出了“自身免疫病”(autoimmune disease)这一全新的概念(命题)。

机体为什么在一定的场合下产生病理性自身免疫反应, 进而造成自身免疫损伤形成自身免疫病, 而在绝大多数情况下则不发生自身免疫损伤也不暴发或显露自身免疫病的症征? 这是所有研究者均感困惑之处, 也是研究其发生发展机制的关键。1938年, Trab 做了一个极为有趣的实验, 他运用淋巴细胞脉络膜脑膜炎病毒造成胚胎期小鼠在宫内感染, 结果这些小鼠在出生后终生携带此病毒但并不发生任何免疫反应; 相反, 用这种病毒感染成年小鼠, 则该小鼠产生典型的抗体反应。此后, 1945年, Owen 又发现共用一胎盘的孪生小牛, 因为在胚胎期它们的红细胞前体互相共存, 因而二者之间并不发生任何免疫反应。这种现象称为“血型镶嵌”现象。上述两种现象引起了研究工作者极大的兴趣, “免疫耐受”(immune tolerance)与“自身耐受”(autotolerance)及“禁株克隆”(forbiddenclone), “克隆选择”(clonal selection)等一系列有关免疫与自身免疫的新的概念诞生。在这一系列新概念、新学说的提出与完善过程中, 最有成就的科学家之一是澳大利亚免疫学家 Burnet。据 Burnet 自己回忆, 早在1938年, 当 Dameshek 和 Schwartz 第一次提出自身免疫病的概念时, 他就接受了这种观点, 并一直把自身免疫病作为一类独立的临床疾病进行研究。当上述二实验的资料报道后, Burnet 即根据自己的实验结果, 结合当时的研究情况, 于1946年和1949年对上述现象进行了深入的研究, 先后出版了《人类感染性疾病的基础》(The Background of Infectious Diseases in Man)和《抗体的产生》(The Production of Antibodies)。在此二书中, Burnet 第一次提出了“克隆选择”与“自身耐受”的概念。1953年, Billingham 等用实验证明了 Burnet 提出的“克隆选择”与“麻痹性耐受”学说。此后 Burnet 与巴西学者 Medauar 合作, 对“克隆选择”与“获得性耐受”的理论进行了深入的研究, 获得重要的发现, 因此, 他们俩获1962年诺贝尔医学奖。诚然, 从本世纪初至六十年代初期的其他科学发现, 如补体学说、抗体学说的形成与证实, 荧光标记方法与免疫荧光技术的应用, 实验动物学的兴起及自身免疫病动物模型的复制, 抗体的分子结构及形成等成就, 也为自身免疫学理论的萌芽与诞生提供了大量的理论与实验基础。

二、形成阶段

以 Mackay 与 Burnet 联合出版的第一本《自身免疫病》(Autoimmune Diseases)的问世至1987年首次国际性自身免疫病的专题学术会议的召开, 可视为自身免疫学的形成时期。

1963年 Mackay 与 Burnet 对60年代以前的有关自身免疫学方面的研究工作进行了系统

的回顾整理，并根据经典免疫学理论关于免疫系统的三大功能：免疫防御 (immune defence)；免疫监视 (immune surveillance)；免疫自稳 (immune homeostasis)，把自身免疫病发生主要界定在免疫自稳失调的范畴。从这时开始，自身免疫病学的发展就开始在基础理论、临床实践与应用技术上具有许多相应的特殊性，标志着这一新的学科的形成。

1. 基础理论研究方面：自身免疫病的基础理论研究在 60 年代末与 70 年代呈现出高峰的趋势。可以毫不夸张地说，一切与自身免疫病相关的领域都引起了人们广泛而浓厚的兴趣和深入的研究，如自身免疫与遗传、自身免疫与衰老、自身免疫与环境因素等。在环境因素中，如细菌、病毒等生物因素；阳光、气候等理化因素；食物、药物、营养条件等干扰因素均受到广泛的重视。遗传学与基因工程方面的成就是令人瞩目的，目前已发现，绝大部分自身免疫病的发生，发展与恶化均与病理基因产物的表达有关。如强直性脊柱炎患者 HLA - B27 阳性者在 80% 以上；胰岛素依赖型糖尿病患者大都呈现 HLA - B8 或/和 HLA - BW15 的阳性表达；慢性活动性肝炎患者大都呈现 HLA - D 位点的异常表达。据 Opelz 等 1977 年对 38 例慢性活动性肝炎患者的 HLA 系统的检测，发现 DW3 阳性者为 68%，对照组 91 名正常人则仅有 24% 呈现 HLA - DW3 阳性，二者呈显著性差异 ($P < 0.0001$)。由此可见，自身免疫病与遗传的关系。诚然，环境因素同样是自身免疫病发生发展的重要条件，也是自身免疫学研究的重要内容，诸如感染、代谢、精神、社会、营养、衰老等均是诱发与加剧自身免疫病的重要因素。基于此，澳大利亚著名自身免疫病学者 Mackay 用一个三角形勾画出自身免疫病的三种不同因素的关系：即遗传（包括性别、种族、HLA 系统、靶器官的特异性等）、环境因子（包括生物、物理、化学、营养、社会等）与调节障碍（主要是 T 细胞调节障碍）。

自身免疫病的发生与形成中，有关 T 细胞的研究是极为有意义的。众所周知，自身免疫学中一个最重要而且最基本的概念是“自身耐受”。自身耐受的破坏或失调则标志着自身免疫反应的启动，自身免疫性损伤的开始。免疫耐受，包括自身耐受的形成与维持是一个极为复杂的过程，参与这一过程的许多因素和一些环节目前仍不甚清楚（请参阅本书第二章）。1968 年 Burnet 根据他的克隆选择理论，提出了疾病发生的“四维克隆学说” (the 4 - dimensional clone)。这一学说的基本观点是：任何一株细胞克隆均是由一最简单的细胞经过无限分化而不断扩大和发展起来的，细胞克隆固有的空间三维象，是毫无疑问的。在这一克隆发育的全过程中的任何一特定时间点上，由于环境因素的影响，可造成这一克隆内部分个体的变异，或称自身变异 (somatic mutation)，于是一个区别于原克隆的病态的克隆在这一点上形成，并遵循着克隆选择的原则不断发育，如果免疫自稳或/和免疫监视紊乱，这一变异的克隆则可导致自身免疫病或/和肿瘤。Burnet 的“四维克隆学说”，考虑到了遗传、环境与调节诸因素的统一，给自身免疫病的发生与肿瘤的暴发一个较为合理的理论解释。此后，大量的研究结果说明，在维持机体对自身抗原的耐受性方面，T 细胞群承担了重要的，几乎是全部的责任。机体对一个特异性自身抗原之所以不发生 B 细胞激活的抗体反应，是因为缺乏合适的 T 辅助细胞。然而，自身抗原物质在某些情况下可绕过或避开 T 辅助细胞的封阻与 T 抑制细胞的清除作用，激活自身反应性 B 细胞克隆的活化。例如交叉抗原则具有以上特点，当一种外来抗原与宿主的自身成分发生交叉反应时，则不仅出现对外来抗原的抗体反应，而且产生的这种抗体亦将对自身组织引起反应。实验观察发现，兔子很容易对牛血清白蛋白 (BSA) 产生耐受性，若随后给予在很小程度上与 BSA 起交叉反应的人血清白蛋白 (HSA)，则可引起对 BSA 这个原本已形成耐受的物质起反应而产生抗体，由此则破坏了对 BSA 的耐受，出现抗 BSA 的

血清反应。Weigel 对这一现象的解释是，B 细胞对所有抗原决定簇，甚至在 BSA 上的那些抗原决定簇均有潜在的反应能力，只是等待适当的 T 细胞刺激，才能激活。在对 BSA 耐受的动物（如兔子）体内，这种激活 T 细胞的刺激不会出现。然而当注射 HSA 时，情况则发生了变化，这是因为 T 细胞能识别并至少对 HSA 分子上的有些部分（包括载体部分）起反应，结果引起 B 细胞活化，抗体形成。这些抗体不仅对 HSA 上特有的抗原决定簇起反应，而且也对 HSA 上那些与 BSA 共有的决定簇起反应。因为 B 细胞的活化的多克隆性，从而可以观察到抗 BSA 反应。

T 抑制细胞不仅被看作防止自身免疫反应的第二道防线，而且主要负责自身耐受的维持。因此 T 抑制细胞的减少或消失，就意味着免疫耐受的降低或解除，由此致自身抗原的释放。Stiller 等认为，由于 T 抑制细胞的减少或消失，NK 细胞可能在大量活化，结果造成针对自身抗原的细胞免疫反应与体液免疫反应。抑制性 T 细胞的丧失也能解释年龄增长，尤其是老龄人群中自身免疫病发生率较高（增高）的现象。

诚然，B 细胞的发源与功能、巨噬细胞的功能与作用、各种自身抗体的化学性质、病理潜能以及细胞介质，包括白介素、干扰素、肿瘤坏死因子等均已从分子生物学或细胞生物学的角度进行了极为广泛深入的研究，获得了令人鼓舞的进展。

2. 临床与实验研究进展：自身免疫学作为一新的学科，60 年代以来进入临床与实验飞速发展的阶段。在 60 年代以前，不仅大多数临床医生不熟悉自身免疫学说这种全新的概念，大部分病理工作者也对自身免疫学说是否存在持疑惑与观望态度。60 年代中期以来，自身免疫病学不仅成为大多数，甚至全部病理工作者解释一些病理生理或病理形态的理论依据，而且几乎所有临床科室的医务工作者亦乐意用自身免疫学说来解释临床病理机制，而且由于以免疫荧光为基础的一系列新的诊断方法的确立，具有自身免疫特征的疾病谱也不断增加，一些新的与自身免疫学说相关的疾病亦加盟到自身免疫病的行列，如抗受体疾病等，这样使自身免疫学的领域更趋扩大。

大量实验性自身免疫病的动物模型的建立是这一新学科形成的重要标志。虽然在 50 年代即有人复制出实验性自身免疫病的动物模型，然而无论从试验的方法与所观察的疾病种类，或是所用动物的种类等方面而言，此阶段均较 50 年代有突出的进步，如 Rose 和 Witebsky 给家兔注射甲状腺球蛋白后，产生抗甲状腺球蛋白自身抗体，并且组织病理损害上出现类似人类桥本氏甲状腺炎的淋巴细胞与组织型单抗细胞浸润，正常的滤泡结构破坏等；给猴和豚鼠注射中枢神经组织提取物，能诱导出相应的脑脊髓炎，动物除出现瘫痪外，病理上亦出现类似人类疾病的改变；应用相似的方法还可复制出阿狄森氏特发性肾上腺萎缩症、肉芽肿性睾丸炎、萎缩性胃炎、血清抗肾小球基底膜抗体的肾小球肾炎等多种自身免疫病的病理模型。简言之，几乎所有的自身免疫病均可能用相应的方法复制出供进行研究的病理模型，这就为临床研究和基础研究提供了十分宝贵的资料。

此外，这一时期在实验研究方面的另一成就是一些自发性自身免疫病病理模型在一些品种的动物中发现，如鸡的自发性甲状腺炎、肥鸡的自发性糖尿病、新西兰黑小鼠的自发性溶血性贫血与 Coombs 试验阳性、ddY 小鼠的自发性 IgA 肾病及其血清中存在抗组蛋白抗体等均明显提示自身免疫病不仅跟遗传、环境与 T 细胞调节有关，更说明与衰老（增龄）关系密切。

3. 实验方法与技术的进展：自身免疫病学的形成与完善，除上述理论研究、临床与实验

研究的成就外，更应归功于这一时期一大批新技术、新方法的发明与应用，尤其是 60 年代以来免疫荧光技术、电子显微镜的不断普及与单克隆技术的应用。一大批新方法、新技术的应用使医学家能在更新的层次上认识疾病，阐明机理，单克隆技术的应用则被誉为生物学技术上的一场革命，它的发明、应用、普及与不断完善，为自身免疫病学的形成奠定了最有决定性的基础。

自从 Burnet 提出克隆选择理论以来，不少科学家曾推测：既然自身免疫病是由于某一株细胞克隆的变异，并且机体对这种变异细胞失去自稳功能与调节能力，因而这一病理克隆不断扩大，在其不断扩大的进程中，各种代谢产物和中间介质均可造成对正常机体的损害，尤其使免疫系统遭受损伤，因此临床出现一系列以免疫系统损伤为主的涉及相关器官的功能、形态与血清学的改变，那么能否将这株变异的细胞克隆分离出来，进行人工培养，加以定性定量的研究，并使之孵化后有目的地产生针对某一特定靶器官的抗体，由此而使之成为临床诊断、治疗、预防疾病服务呢？理论上讲，回答是肯定的。然而动物的淋巴细胞免疫后在体外生存的时间极短，产生的抗体亦有限；动物的免疫血清提纯困难因而效价不高。人们自然想到具有极强的增殖能力的骨髓瘤病细胞，然而骨髓瘤细胞虽可在体外长期培养，也能分泌抗体，但它产生的抗体不具备预先规定的特异性。虽此，科学家们梦寐以求的就是能有一种既具预先规定的免疫原特异性，又能在体外无限增殖、长期保存并大量分泌所需抗体的特异性细胞株——“杂交细胞” (hybrid cell)。

杂交 (hybrid) 一词，原义为“杂种”、“混血种”，1960 年法国学者首次观察到培养中的两个细胞自发融合 (fusion) 的现象，他将这种融合后的新细胞称之为杂交细胞并首次在《科学研究报告》上报道了这一成果。这是人类历史上第一次对两个细胞间自发性融合形成一个区别于两个亲代细胞的新细胞的报道，宣告了人类近 150 年来对细胞变异的种种推测的结束并预示着新的技术与方法的问世。

19 世纪初叶，德国著名生理学家 Muller 和他的同事们就观察到了多核细胞症 (polykaryocytosis)，而且结核病、水痘、天花、麻疹等多种疾病均有多核细胞症的病理改变，因此曾认为多核细胞的存在可能是一种病理改变。1868 年，Langhans 根据自己多年的研究结果指出：多核细胞的来源不是由细胞分裂产生，而是体内前单核细胞 (preexisting mononucleated cells) 在病态环境下融合 (fusion) 的结果。1927 年，Lewis 发明了体外细胞培养技术，亦曾设想采用人工方法寻找细胞融合的技术。在 1927 年到 1960 年的 30 余年中，一大批研究者对细胞体外培养技术进行了探索与改进，对培养的细胞与培养液成分的调配进行了无数次改进。1960 年，法国塞纳 Gustave Rottsy 研究所的 Barski 和他的同事们终于在人类历史上第一次观察到了自发性融合的细胞，即杂交细胞。此后的 10 余年，不少研究者对 Barski 的方法进行改进与完善，调配了适合杂交瘤细胞生长的 HAT 液，终于在 1975 年由 Kohler 和 Milstein 首次将瘤细胞与脾细胞人工合成杂交瘤细胞成功，宣告了人类单克隆技术的诞生。这一新技术的发明对医学与其他学科产生了重大的革命性影响。因此 Kohler 和 Milstein 获 1984 年诺贝尔医学奖。

单克隆技术的发明与应用，被誉为生物学技术上的一场革命，目前这一方法已广泛的应用于一切生物学领域，也使自身免疫学的研究手段得到了极大的改进与完善。

三、发展阶段

1987 年，世界上—批著名的自身免疫学的研究者在 Ciba Foundation 公司的支持下，汇聚

英国伦敦,就自身免疫学的众多学术专题进行了广泛的研究、探索。此后,有关自身免疫病的专刊 *Autoimmunity* 与 *Journal of Autoimmunity* 分别在英美问世,针对自身免疫紊乱为主的特异性单克隆抗体疗法与多肽疗法的研究亦已从实验研究过渡到临床应用阶段。

诚然,自身免疫病学作为一门新的临床学科,还存在众多的不完美之处,尤其是治疗手段上,但可以预言,自身免疫病学作为一门新兴的临床学科,将会随着研究手段与方法的不断改进而不断发展。

(孔海云 姜树军)

参 考 文 献

1. Vos J G, Dean J H. Forward. In: Kammullar ME, Bloksma N, Seinen W. eds. *Autoimmunity and Toxicology*. Amsterdam: Elsevier, 1989: xxi—xxii
2. Bloksma N, Schuurman H J. Basic mechanisms of adaptive immune system function. In: Kammullar M E, Bloksma N, Seinen W. eds. *Autoimmunity and Toxicology*. Amsterdam: Elsevier, 1989: 37—65
3. Rose N R, Mackay I R. Introduction. In: Rose N R, Mackay I R. eds. *The Autoimmune Diseases*. Orlando: AP, 1985: xxv—xxxvi
4. Werdelin O. Autoantigen processing and the mechanism of tolerance to self. In: Bigazzi P E, Wick G, Wicher K. eds. *Organ - Specific Autoimmunity*. New York: Dekker, 1990: 1—9
5. Kammullar M E, Bloksma N, Seinen W. Autoimmunity and toxicology: Immune dysregulation induced by drugs and chemicals. In: Kammullar. M E, Bloksma N, Seinen W. eds. *Autoimmunity and Toxicology*. Amsterdam: Elsevier, 1989: 1—34
6. Oliveira DBG, Lachmann P J. Autoimmunity. In: Lachmann P J, Petes S K, Rosen F S, Walport M J. eds. *Clinical Aspects of Immunology*. Boston: Blackwell, 1993: 717—738
7. Rose N R. Serise introduction. In: Bigazzi P E, Reichlin M. eds. *Systemic Autoimmunity*. New York: Dekker, 1991: iii
8. Roitt I M. The role of autoimmunity in the driving of autoimmune disease. In: Bach J F. ed. *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Disease*. New York: Dekker, 1993: 119—130
9. 戴自英. 实用内科学. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 722—808
10. Bach J F Introduction. In: Bach J F. ed. *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Disease*. New York: Dekker, 1993: 1—9
11. Bigazzi P E. Regulation of autoimmunity and the idiotypic network. In: Bigazzi P E, Reichlin M. eds. *Systemic Autoimmunity*. New York: Dekker, 1991: 39—63
12. Wallace D J, Dubois E L. Definition, classification, and epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace D J, Dubois E L. eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, 3rd edn, Philadelphia: Lea and Febiger, 1987: 15—32
13. Gran J T. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Monogr: Allergy*, 1987, 21: 162—196
14. Nived O, Sturfelt G. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Monogr Allergy*, 1987; 21: 197—214
15. Medsger T A, Dawson W N, Masi A T. The epidemiology of polymyositis. *Am J Med*, 1970; 48: 715—723
16. Medsger T A, Masi A T. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med*, 1971; 74: 714—721
17. 蔡醒华译. 风湿性疾病概要 (第九版). 北京: 解放军总医院翻译印刷, 1993: 1—8