

现代肺部感染学

XIANDAI FEIBU GANRANXUE

施毅 宋勇 主编

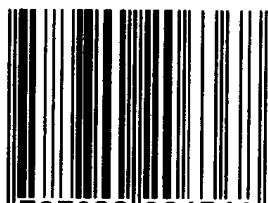
人民军医出版社

现代肺部感染学

XIANDAI FEIBU GANRANXUE

主编 施 毅 宋 勇

ISBN 7-80020-636-X



9 787800 206368 >

人民军医出版社

(京)新登字 128 号

内 容 提 要

本书阐述了肺部感染基础理论和临床诊断与治疗的进展,是国内较新的系统介绍肺部感染的专著。全书共分上、中、下三篇,26章,约94万字。上篇主要介绍与肺部感染有关的基础理论及临床诊治概况;中篇则按病原体分类详细描述各种肺部感染;下篇以专题的方式介绍了肺部感染在多个领域里的研究进展。内容系统、全面、新颖,科学性和实用性强,是呼吸科医师、高年资内、外科医师,以及其它相关专业临床工作者较好的参考书,也可供医学院校师生阅读参考。

责任编辑 黄栩兵

图书在版编目(CIP)数据

现代肺部感染学/施毅,宋勇主编. —北京:人民军医出版社,1996
ISBN 7-80020-536-X

I. 现… II. ①施… ②宋… III. ①肺疾病-研究 ②肺-感染-研究-进展 IV. R563

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (95) 第 20864 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)
人民军医出版社激光照排中心排版
国防大学第二印刷厂印刷
新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm 1/16·印张:38.25·字数:939千字

1996年8月第1版 1996年8月(北京)第1次印刷

印数:1~6000 定价:65.00元

ISBN 7-80020-636-X/R · 569

〔科技新书目:384—178⑥〕

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

主 审 编	编 阅 者	施 毅 宋 勇
		康晓明 夏锡荣
		(以姓氏笔画为序)

王 节	解放军总医院
王冰水	第四军医大学西京医院
王衍富	大连医科大学附属医院
王海龙	解放军海军总医院
化 冰	解放军海军总医院
文仲光	解放军第 304 医院
全竹富	南京军区南京总医院
刘 平	第三军医大学西南医院
刘 琦	南京军区南京总医院
刘 翔	成都军区昆明总医院
刘 巍	兰州市第一人民医院
刘长庭	解放军总医院
刘勇敏	北京军区总医院
孙圣华	湖南医科大学第三附属医院
孙正明	南京军区南京总医院
冯华松	第四军医大学唐都医院
朱运奎	兰州军区总医院
余素明	解放军第 304 医院
宋 勇	南京军区南京总医院
吴为群	中山医科大学第一附属医院
林 勇	南京铁道医学院附属医院
陈景开	解放军第 101 医院

陈 平	湖南医科大学第二附属医院
陈 琼	湖南医科大学湘雅医院
陈正堂	第三军医大学新桥医院
陈自谦	南京军区南京总医院
张 英	北京军区总医院
张 璋	第三军医大学新桥医院
张蔚东	第三军医大学西南医院
张德平	南京大学医学院鼓楼医院
张敦熔	解放军第 309 医院
杨俊杰	成都军区昆明总医院
罗显荣	广州军区空军医院
郑金旭	镇江医科大学附属医院
府 军	解放军第 81 医院
胡必杰	上海医科大学中山医院
施 毅	南京军区南京总医院
赵中苏	兰州军区乌鲁木齐总医院
赵蓓蕾	南京军区南京总医院
徐丽华	南京中医药大学附属医院
倪殿涛	第四军医大学西京医院
黄 茂	南京医科大学第一附属医院
程东升	中山医科大学第一附属医院
童茂荣	南京军区南京总医院

序 一

由施毅、宋勇两位呼吸系专家主编、40余位医务界专业人士共同撰写的《现代肺部感染学》，是一部全面而详尽的、有理论、重实际的有关肺部感染性疾患问题的专著。该书的出版问世无疑将向广大的临床工作者，以及在校学员们提供重要的专业信息，以增加对呼吸系感染性疾病的认识。

本书具有以下突出的特点：

一、内容详尽。本书对结核菌感染以外的各种肺部感染性疾患做了详尽的叙述。书中较详细地介绍了需氧细菌，也介绍了常为人们所忽视的厌氧细菌。此外，本书对于其他病原体，如病毒、支原体、衣原体，以及螺旋体等所致的疾病也加以介绍。莱姆病和军团菌病均是新近发现的病种，本书也做了详尽的阐述，对于扩展读者的诊断和鉴别诊断技能当有裨益。

二、结合临床实际，重点突出。本书根据临床实际需要，结合老年、儿童、妊娠、围手术期、机械通气、器官移植、免疫低下，以及社会或医院获得性感染等不同条件下的肺部罹病情况，分别说明各自特点、发病机制、诊断和治疗时注意事项，有助于读者清楚地了解特殊情况下诊治的关键。

三、撰著者主要是中青年学者。他们具有丰富的理论知识和实验医学素养，又兼具较丰富的临床实践经验。本书立足临床需求，结构、内容安排以临床为核心，因此它是有益于指导临床实践的。

在本书即将问世之时，我们应当庆贺呼吸系学术界增添了一部新书，更应当感谢作者们的辛勤劳动和努力。

中国协和医科大学 罗慰慈

1995年10月1日

序 二

肺部感染在临床各科都是很常见的疾病,也是老年患者最重要的直接死亡原因。因此,正确估计、尽快明确致病原及其对抗感染药物的耐药情况,合理选用抗感染药物,是临床医师应该掌握的重要本领之一。近年来,因大量新的抗菌药物不断投入临床应用,同时各种免疫抑制剂的应用也逐步增多,肺部感染的致病原与耐药性都发生了相应的变化;再加上机械通气等各种生命支持手段的普及,发生于危重患者的难治性肺部感染也屡见不鲜。如何针对不同的患者采取包括抗感染在内的合理有效的综合治疗措施,常是困扰临床医师的新的难题。

目前,国内系统论述肺部感染的专著尚很少见,令人欣慰的是,施毅、宋勇等一批中青年学者,参考了大量国内外文献,并结合自己的临床经验撰写出《现代肺部感染学》这一专著。该书对临床常见各种致病原引起的肺部感染,从基础与临床两个角度都有较详尽的论述,可为临床医师提供有价值的参考与指导。

笔者在祝贺该书出版,感谢作者们辛勤劳动的同时,也由衷地为中青年呼吸病学者们的迅速成长与进步而感到欣喜。

解放军总医院 刘又宁

1995年9月28日

前 言

肺部感染是临床上最为常见的一类疾病,可见于临床各系统和领域,严重危害我国人民的健康。所以,有关肺部感染的基础和临床研究,一直很受重视。近十多年来,随着基础医学包括免疫学、分子生物学理论和技术不断发展,带动了临床医学的长足进步,肺部感染也不例外,如免疫细胞(淋巴细胞、巨噬细胞等)、细胞因子(ILs、TNF 等)及其网络在肺部防御机制和肺部感染发病机制中的作用的研究已取得了很大进展,改变了过去那种单一、片面的认识;诊断技术的突破,使得一些诊断不易、费时或过去无法明确的肺部感染病原体得以准确、快速地检出,给早期、特异、有效的抗感染治疗争取了时间,又避免了经验治疗的盲目性和错误。抗感染药物的飞速发展,为肺部感染的治疗提供了强有力的武器。总之,这一切都给肺部感染这门古老而又年轻的学科注入了新的活力。但象所有迅速发展的学科一样,肺部感染也面临着新的挑战:新的致病原不断被发现,致病原的生物特性不断变迁,器官移植的普遍开展,AIDS 的发病率不断增高,医院内感染的不断增多,这些都意味着肺部感染更值得引起基础和临床医学工作者的广泛关注。而国内目前尚缺乏这方面的系统专著,使广大医务工作者深感参考资料不足。为此,我们编写了这本书。

本书从基础和临床两个方面对肺部感染作了详尽的系统论述。全书共分三篇,二十六章,约 94 万字。上篇主要介绍肺部感染的一些基本问题,如肺部的防御机制、肺部感染的致病微生物、抗菌药物的应用原则和进展、肺部感染的诊治概况等。中篇则按病原学分类,尽可能全面的对各种类型的肺部感染(如细菌、病毒、真菌、支原体、衣原体、立克次体、螺旋体、寄生虫)进行详细记述。下篇介绍了某些特殊条件下的肺部感染。这些均为当前肺部感染研究的热点问题,希望能对读者有所帮助。

这本书是四十余位作者集体智慧的结晶,他们都是在本领域研究中卓有成果、经验丰富的中青年学者。本书主要为临床工作者编写,故在力求反映国内外有关这门学科最新进展的同时,更注重其在临床上的实用性。希望能给呼吸及相关专业的医学工作者提供一本系统、新颖、实用的参考书。但由于编者水平和经验的限制,本书的疏漏乃至错误在所难免,热切祈盼读者和同道们的批评指正。

本书在编写过程中,得到了许多专家和同道的热情关心和帮助,康晓明和夏锡荣两位教授审阅了全部书稿,并提出了许多宝贵的意见。中华医学会内科学会主任委员罗慰慈教授,解放军总医院呼吸科刘又宁教授为本书欣然作序,是对我们的巨大鼓舞。人民军医出版社也给予了极大的帮助。在此,对所有支持和帮助本书出版的领导和同志们表示衷心的感谢。

编 者

1995 年 8 月 1 日于南京

目 录

上 篇

第一章 呼吸系统的免疫和防御机制	(1)	第六章 纤维支气管镜在肺部感染中的应用	(75)
第一节 呼吸系统的免疫	(1)	第一节 在病原学诊断中的应用	(75)
第二节 呼吸系统的防御机制	(11)	第二节 在治疗上的应用	(79)
第二章 肺部感染的致病病原体	(17)	第七章 肺部感染的抗菌药物治疗原则	(83)
第一节 细菌	(17)	第一节 常用抗菌药物与抗菌特点	(83)
第二节 真菌	(24)	第二节 抗菌药物在肺部的药代动力学特点	(91)
第三节 病毒	(25)	第三节 抗菌药物的应用原则与用法	(92)
第四节 其他微生物	(27)	第四节 抗菌药物的不良反应	(101)
第五节 寄生虫	(28)	第五节 抗菌药物在特殊状况下的应用	(101)
第三章 肺部感染的实验室检查	(30)	第八章 肺部感染的物理疗法	(105)
第一节 常规实验室检查	(30)	第一节 肺部感染的理疗	(105)
第二节 病原学检查	(33)	第二节 肺部感染的康复治疗	(111)
第三节 非病原学检查	(42)	第九章 肺部感染的辨证论治	(115)
第四章 肺部感染的影像学检查	(47)	第一节 中医对肺部感染的认识	(115)
第一节 肺炎的 X 线征象	(47)	第二节 肺部感染常见证型的辨治	(116)
第二节 肺部寄生虫病的 X 线表现	(59)	第三节 常用抗感染中药的选择	(120)
第三节 肺部感染性疾病的 CT 和 MRI 检查	(61)	第四节 中医治疗肺部感染有关报道	(122)
第四节 胸部超声检查	(65)		
第五章 肺部感染时的肺功能改变	(73)		

中 篇

第十章 肺部细菌感染	(126)	第十二节 沙雷菌肺炎	(184)
第一节 概述	(126)	第十三节 变形杆菌肺炎	(190)
第二节 肺炎链球菌肺炎	(136)	第十四节 摩根摩根菌肺炎	(193)
第三节 化脓性链球菌肺炎	(145)	第十五节 鼠疫耶尔森菌肺炎	(197)
第四节 肠球菌肺炎	(151)	第十六节 小肠结肠炎耶尔森菌肺炎	(199)
第五节 葡萄球菌肺炎	(153)	第十七节 铜绿假单胞菌肺炎	(201)
第六节 脑膜炎奈瑟菌肺炎	(158)	第十八节 类鼻疽假单胞菌肺炎	(209)
第七节 卡他布兰汉菌肺炎	(160)	第十九节 鼻疽假单胞菌肺炎	(213)
第八节 大肠艾希菌肺炎	(162)	第二十节 洋葱假单胞菌肺炎	(216)
第九节 枸橼酸杆菌肺炎	(164)	第二十一节 不动杆菌肺炎	(220)
第十节 肺炎克雷伯菌肺炎	(169)	第二十二节 黄杆菌肺炎	(225)
第十一节 肠杆菌肺炎	(178)	第二十三节 气单胞菌肺炎	(229)

第二十四节	嗜血杆菌肺炎	(231)
第二十五节	巴斯德菌肺炎	(235)
第二十六节	弗朗西丝菌肺炎	(237)
第二十七节	布氏菌肺炎	(238)
第二十八节	军团菌肺炎	(244)
第二十九节	厌氧菌肺胸膜感染	(249)
第三十节	非结核分支杆菌肺病	(263)
第十一章	肺部真菌感染	(274)
第一节	概述	(274)
第二节	支气管—肺念珠菌病	(282)
第三节	肺隐球菌病	(287)
第四节	肺曲霉病	(293)
第五节	肺孢子丝菌病	(301)
第六节	肺毛霉菌病	(303)
第七节	肺青霉菌病	(306)
第八节	肺马尔尼非青霉菌病	(308)
第九节	肺地霉菌病	(317)
第十节	肺组织胞浆菌病	(318)
第十一节	肺球孢子菌病	(325)
第十二节	肺副球孢子菌病	(331)
第十三节	肺炎芽生菌病	(332)
第十四节	肺放线菌病	(334)
第十五节	肺诺卡菌病	(339)
第十二章	肺部病毒感染	(345)
第一节	概述	(345)
第二节	流感病毒肺炎	(348)
第三节	副流感病毒肺炎	(353)
第四节	麻疹病毒肺炎	(355)

第五节	水痘病毒肺炎	(361)
第六节	巨细胞病毒肺炎	(365)
第七节	呼吸道合胞病毒肺炎	(369)
第八节	腺病毒肺炎	(374)
第九节	单纯疱疹病毒肺炎	(382)
第十三章	肺炎支原体肺炎	(391)
第十四章	衣原体肺部感染	(402)
第一节	概述	(402)
第二节	肺炎衣原体肺炎	(406)
第三节	鹦鹉热	(411)
第四节	沙眼衣原体肺部感染	(414)
第十五章	立克次体肺炎	(418)
第一节	概述	(418)
第二节	Q热肺炎	(421)
第三节	斑疹伤寒立克次体肺炎	(424)
第四节	其他立克次体肺炎	(427)
第十六章	螺旋体感染的肺部表现	(429)
第一节	莱姆病及其肺部表现	(429)
第二节	钩端螺旋体感染的肺部表现	(433)
第十七章	肺部寄生虫病	(440)
第一节	概述	(440)
第二节	肺包虫病	(445)
第三节	肺吸虫病	(454)
第四节	肺血吸虫病	(463)
第五节	肺和胸膜阿米巴病	(471)
第六节	卡氏肺孢子虫病	(477)
第七节	肺弓形虫病	(483)
第八节	线虫病的肺部表现	(489)

下 篇

第十八章	社会获得性肺炎	(497)
第一节	流行病学和病原学	(497)
第二节	发病机制与病理改变	(498)
第三节	临床表现	(501)
第四节	实验室检查	(502)
第五节	诊断与鉴别诊断	(507)
第六节	治疗	(508)
第七节	预后和预防	(511)
第十九章	医院获得性肺部感染	(513)
第一节	医院获得性肺部感染的研究现状	(513)
第二节	发病机制	(516)
第三节	临床表现	(520)

第四节	诊断	(522)
第五节	治疗及预防	(526)
第二十章	老年人肺部感染	(530)
第一节	老年人易患肺炎的原因	(530)
第二节	临床表现	(533)
第三节	治疗	(535)
第二十一章	儿童肺部感染	(539)
第一节	支气管炎	(539)
第二节	金黄色葡萄球菌肺炎	(548)
第三节	革兰阴性杆菌肺炎	(549)
第四节	其它类肺炎	(551)
第二十二章	妊娠、哺乳期肺部感染	(554)
第一节	妊娠、哺乳期的生理变化及用药	

.....	(554)	第二十五章 机械通气时的肺部感染		(582)
第二节 妊娠、哺乳期合并肺炎	 (556)	第二十六章 围手术期的肺部感染		(592)
第三节 妊娠合并肺结核	 (561)	第一节 病理生理基础		(592)
第二十三章 器官移植术后的肺部感染	... (565)	第二节 临床表现和诊断方法		(596)
第二十四章 免疫妥协宿主的肺部感染	... (573)	第三节 治疗和预防		(599)

上 篇

第一章 呼吸系统的免疫和防御机制

在人体的各系统中,与外界环境接触最频繁者,莫过于呼吸系统。正常人的肺泡表面积约为 70m^2 ,每天要接触吸入的空气约 12000L ,并通过毛细血管膜进行气体交换,由于自然环境的空气中,多混杂有尘粒,微生物,化学毒物,矿物粉尘等等,常是诱发肺部疾病的主要因素。为了防止有害物质的侵入,呼吸系统具有一套完善而精密的防御机制,包括免疫性防御和非免疫性防御机制。

过去,对呼吸系统的免疫反应了解得不多,仅局限于免疫防御的粗浅了解。近年来,由于许多新技术,如应用纤维支气管镜可以获得人或动物肺组织、肺泡灌洗液标本,免疫组化,单克隆抗体以及流式细胞仪等技术应用,对呼吸系统的免疫有了较为深入的了解,认识到呼吸系统的免疫不但在免疫防御中起重要作用,而且参与了许多呼吸系统疾病的发病过程。

呼吸系统的非免疫性防御功能,由各方面的作用综合形成,其中有吸入空气的调节和净化;气道表面异物的排除;反射性防御机制;侵入肺泡有害物质的清除等等。

第一节 呼吸系统的免疫

一、呼吸道免疫的结构基础

构成呼吸道免疫的结构主要包括:①分布在气管支气管树四周的淋巴管、淋巴结等;②分布在气管支气管树粘膜下层的淋巴组织;③肺实质的淋巴样组织及支气管肺泡细胞。

(一)淋巴结

典型的淋巴结系指具有输入管、输出管、被膜、滤泡和生发中心的典型淋巴结。主要分布在气管和主支气管周围,即气管支气管淋巴结和肺门淋巴结,接受肺实质和粘膜的淋巴回流。作为周围免疫器官,淋巴结含有足够的淋巴细胞。

(二)粘膜下层淋巴样组织

主要包括与支气管相关的淋巴样小结,淋巴样集结以及粘膜下淋巴细胞。与支气管相关的淋巴样小结(BALT)主要由淋巴滤泡组成,无生发中心和被膜。BALT 主要存在于大中气道的

粘膜下层,特别是在气管、支气管分叉处。通过一层淋巴样上皮(无纤毛扁平上皮),淋巴样小结与固有层分开,在滤泡中有丰富的淋巴管和血管。BALT 的细胞主要有 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞。其主要功能是提供固有层中合成 IgA 浆细胞的前体细胞。最近研究表明,BALT 还具有胞饮及运输可溶性抗原的能力。

在远端气道,特别是在呼吸性细支气管粘膜下存在着淋巴样细胞丛(lymphoid aggregates)的集结,与 BALT 不同的是淋巴样细胞丛不见有生发中心,可通过胞饮作用运输抗原。

(三)肺实质的淋巴样组织

正常的肺实质中很少有淋巴组织,支气管连接的远端,围绕着远端气道周围的结缔组织及其肺间隔中有少量的淋巴细胞和巨噬细胞。当肺组织发生急性或慢性炎症时这些细胞浸润就会增多。

(四)支气管肺泡腔中的细胞

通过支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid,BLAF)分析,人们已了解到,在一个正常不抽烟人支气管肺泡腔中巨噬细胞最多(占 80%~90%),淋巴细胞大约占 10%,中性白细胞、嗜酸细胞、嗜碱细胞不到 1%(表 1-1)。这些细胞和因子在免疫和防御中发挥了重要作用。

表 1-1 支气管肺泡灌洗液中的细胞和可溶性成分

成 分	百分率 ($\bar{x} \pm SD$)
细胞	
巨噬细胞	84 $\pm$ 1
淋巴细胞	11 $\pm$ 1
T 淋巴细胞	62 $\pm$ 2
辅助 T 细胞	46 $\pm$ 3
抑制 T 细胞	25 $\pm$ 2
B 淋巴细胞	5 $\pm$ 2
中性白细胞、嗜酸细胞、嗜碱细胞	<1
可溶性因子	
IgG、IgA	+
IgM	—
C ₄ 、C ₃	+
C ₅	—

“+”表示存在,“—”表示不存在,或常规方法不能检出的极少量。

引自 Daniele, Elias, Epstein, Rossman. Ann Intern Med 102;93~108,1985

二、非特异性免疫

呼吸道的非特异性免疫包括非特异性体液免疫和非特异性细胞免疫。

(一)非特异性体液免疫

1. α_1 -抗胰蛋白酶 是与呼吸道抵抗力有关的重要的非特异性体液因子之一。它可抑制多种酶的活性,包括细菌酶类及中性粒细胞、巨噬细胞溶酶体所分泌的蛋白酶和弹性硬蛋白酶以及胶原酶和纤维蛋白溶酶等。 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏可导致肺炎部位中性粒细胞、巨噬细胞过多聚集及炎症产物堆积,引起肺组织损害、肺气肿及肺间质纤维化。

2. 溶菌酶 是一种低分子蛋白质,由吞噬细胞、粘膜上皮细胞和腺体细胞产生,可直接作用于细菌而起杀菌作用,亦可在补体和分泌型 IgA 的协同作用下对细菌起溶解作用。主要用于革兰阳性菌,亦可强化补体对革兰阴性菌的杀伤作用。

3. 乳铁蛋白 系由支气管粘液细胞和多形核白细胞所分泌,是一种蛋白质,因争夺细菌生长所必需的铁剂而起抑制细菌生长作用。

4. 补体 有人在健康人支气管冲洗液中查出少量的 C₃、C₄和 C₆,C₄含量为血清的 1/30,C₆仅为血清的 1/100。但在炎症反应时,局部含量增高。在有特异性抗体存在时,补体可经经典途径激活,对很多革兰阴性菌有溶菌、杀菌作用。补体旁路激活不需要抗体参与,故在感染早期抗

体未产生前,补体即可发挥抗感染作用。

5. 干扰素 是白细胞、淋巴细胞或肺泡巨噬细胞所产生的一种可溶性蛋白,也存在于支气管分泌液中。是一种非特异性免疫因子。可以诱导邻近未受感染的细胞产生抗病毒蛋白,阻断病毒在细胞之间扩散,保护正常细胞不受病毒感染。其对病毒作用无特异性,因而具有较广泛的抗病毒谱,是感染早期在抗体和细胞免疫未出现之前起抗病毒作用的重要因子之一。近年来有人证明干扰素对原虫、立克次体及衣原体繁殖也有干扰作用。

(二)非特异性细胞免疫

呼吸道的非特异性细胞免疫主要是巨噬细胞和中性粒细胞。这些细胞可以吞噬侵入下呼吸道内的细菌和异物,也可清除肺组织内的退变细胞。

1. 巨噬细胞 肺巨噬细胞来源于骨髓的幼单核细胞,它们以单核细胞形式随血流到达肺间质,成熟转化为肺泡巨噬细胞而进入肺泡腔。它们的体积较大,直径约 $20\sim 40\mu\text{m}$ 。呈圆形或卵圆形,外形不整齐,有许多皱褶和伪足。胞核圆形或呈肾形,偏于细胞一侧。胞浆内含有丰富的溶酶体,其中含有各种蛋白分解酶。

肺巨噬细胞分三型:①肺泡巨噬细胞:存在于肺泡表面的巨噬细胞。②气道巨噬细胞:为存在于大小传导性气道内的单核细胞,它可能是被运送到支气管内的肺泡巨噬细胞,也可能是由支气管上皮下移动到腔内的。③间质巨噬细胞:存在于肺间质结缔组织中,其分泌介质可能与间质性肺疾病有一定关系。除此之外,在胸膜腔中也存在巨噬细胞,它在免疫和防御中作用较小。其中,肺泡巨噬细胞起着主要的作用。

与其他巨噬细胞一样,肺泡巨噬细胞的主要功能是:①吞噬作用,虽然肺泡上皮和肺内皮细胞都具有一定的吞噬能力,但肺内的吞噬作用主要靠肺泡巨噬细胞。②加工、传递抗原给 T 细胞和 B 细胞,调节免疫反应,参与特异性免疫。③是细胞免疫中重要的效应细胞,致敏 T 淋巴细胞释放淋巴因子作用于巨噬细胞,增强其杀伤能力。④与淋巴细胞的相互作用,参与了 IV 型变态反应的过程。⑤产生和分泌多种因子如水解酶、脱氧核糖核酸酶、蛋白酶、 β -葡萄糖醛酸、弹力蛋白酶、胶原酶、溶菌酶、白细胞介素 1、前列腺素、中性粒细胞趋化因子、致热原、干扰素、补体以及影响纤维细胞增生和肿瘤生长因子等。

巨噬细胞的吞噬大致可分为以下几个连续的过程。

(1)趋化:巨噬细胞被聚集到病原菌入侵部位。这种作用由趋化因子来实现,趋化因子是由病原菌抗原激活补体而产生。在补体激活过程中,产生的 $\text{C}_{3\text{a}}$ 和 $\text{C}_{5\text{a}}$ 以及 C_{567} ,某些淋巴因子都有趋化作用。趋化作用发生的机理首先是趋化因子与细胞受体结合。当趋化因子到达细胞表面,与膜表面受体结合,局部胞膜通透性增加, Ca^{++} 内流可以引起微丝收缩,外流引起舒张。微丝的收缩和舒张可使细胞不断移动,微管活动可使细胞作定向移动,于是细胞向炎症区聚集。

(2)调理:机体中有很多物质能对细菌起调理作用,使吞噬细胞容易吞噬。这些因素有:①巨噬细胞膜上的 IgG Fc 受体及 $\text{C}_{3\text{b}}$ 受体可与 IgG 和 $\text{C}_{3\text{b}}$ 结合,经此调理作用增强吞噬。②致敏 T 细胞释放的巨噬细胞激活因子(macrophage-activating factor,MAF)能增强巨噬细胞吞噬作用,巨噬细胞移动抑制因子(macrophage inhibition factor,MIF)可抑制巨噬细胞向其他部位移动,使其聚集于炎症区。

(3)摄入:巨噬细胞与病原菌接触后,巨噬细胞伸出伪足将细菌包围,胞浆膜凹陷,伪足顶端融合,形成一层细胞膜包绕的吞噬体(phagosome),吞噬体脱离细胞边缘向中央移动。对病毒类微小异物,于附着处的细胞膜内凹,形成吞饮小泡,将病毒包围于小泡内。

(4) 杀灭:巨噬细胞内含有许多溶酶体,当病原菌被吞噬形成吞噬体后,溶酶体向吞噬体靠近,两者溶合为吞噬溶酶体,并由溶酶体内酶的作用将细菌杀灭和消化。另外,通过吞噬作用的激发,在静息的细胞内潜在一种代谢过程,吞噬细胞本身借氧的部分还原作用产生一组高反应性杀菌物质,如超氧化基团(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)、游离羟基(OH^-)等,它们与细胞内杀菌作用密切相关,此作用称为“呼吸爆发”(respiratory burst)。

肺泡巨噬细胞吞噬了细菌或异物后,除了大部分随肺泡液进入细支气管,经粘液纤毛运载系统而排出以外,一部分进入肺间质或淋巴管或血循环。还有一部分长期留在肺泡中,最后死亡而被年轻的肺泡巨噬细胞所吞噬。肺泡巨噬细胞的寿命约为1~5周。

2. 中性粒细胞 虽然在正常人的肺泡中中性粒细胞较少,在支气管肺泡灌洗液中所占比例不到1%,但是,当肺部存在炎症时,循环血中大量血细胞可进入肺组织和肺泡腔。中性白细胞对病原微生物的作用与巨噬细胞相同,也是通过趋化、调理、吞噬、杀灭等过程对其起作用。中性粒细胞对革兰阴性菌以及真菌的吞噬作用尤为突出。革兰阴性菌内毒素以及真菌多糖可直接激活补体旁路产生 C_{3a} 和 C_{5a} ,前者是中性粒细胞趋化性的强烈刺激剂。

另外,炎症过程可以激活激肽系统,产生缓激肽和血管舒缓素,白三烯 B_4 可使更多中性白细胞到达炎症部位。

三、特异性免疫

呼吸系统的特异性免疫可分为体液免疫和细胞免疫。体液免疫是由体液和呼吸道分泌液中免疫球蛋白,特别是分泌型IgA来实现。细胞免疫是通过抗原刺激后产生致敏T淋巴细胞分泌淋巴因子来实现。特异性免疫一般需在感染后2~3周才能发挥作用。

(一)免疫球蛋白

体液免疫是指B细胞在抗原刺激下增殖、分化、形成浆细胞、产生并释放各类免疫球蛋白,发挥其免疫功能。免疫球蛋白有五类,即IgA, IgG, IgM, IgE和IgD。在呼吸道各种免疫球蛋白之间的相对浓度和血清中的相差很大。在上呼吸道分泌液中主要是分泌型IgA(SIgA),下呼吸道分泌液中IgA和IgG的相对含量介于上呼吸道和血清之间。这些呼吸道分泌液中的抗体部分来源于血清渗出,部分由呼吸道局部产生。

1. 分泌型IgA(secretory IgA, SIgA) 系由两个IgA分子、一个分泌片和一个J链组成,分子量约400 000。荧光抗体检查显示在整个粘膜下和粘膜固有层中有IgA生成细胞,绝大多数的IgA是从这些局部的淋巴样细胞(BALT)产生的。在浆细胞内由J链(含胱氨酸较多的酸性糖蛋白)连接成双聚体,然后分泌出来。当IgA通过粘膜上皮细胞向外分泌时,与上皮细胞产生的分泌片(系糖蛋白)连接成完整的分泌型IgA,释放到分泌液中,与上皮细胞紧紧粘合在一起(图1-1)。分泌片的作用是增加IgA对蛋白水解酶的抵抗力,使IgA分子稳定。

SIgA在呼吸道局部免疫中起着重要作用,是机体抗感染的一道重要“屏障”。其主要作用有:

(1) 阻抑粘附:其作用机制可能是:①使病原微生物发生凝集,使其丧失活动能力而不能粘附于粘膜上皮细胞。微生物引起感染的先决条件是必须粘附在组织细胞上,并进行生长繁殖,形成集落,或微生物在局部定居;②IgA与微生物结合后,阻断了微生物表面的特异性结合点,因而丧失粘附能力;③IgA与病原微生物抗原结合成复合物,可刺激粘膜中的杯状细胞分泌大量粘液,“冲洗粘膜上皮”使微生物不能粘附其上。由于上述原因,使微生物不易在局部定居、寄

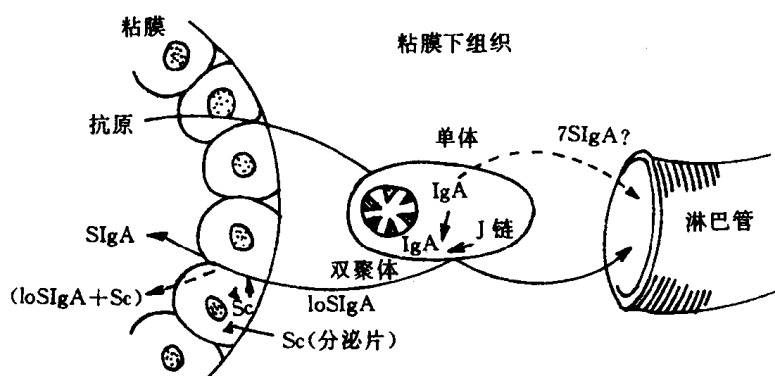


图 1-1 分泌型 IgA 形成的过程

生和侵袭机体及发挥其致病作用。

(2)溶解细菌:不管是血清型 IgA 还是 SIgA 都无直接杀菌作用,虽不能经过经典途径激活补体,但能通过激活补体旁路引起细菌溶解。

(3)调理吞噬:有人认为 IgA 通过包裹微生物如细菌,能促进吞噬细胞的吞噬作用。

(4)中和病毒和毒素:SIgA 不需补体参与即能中和呼吸道病毒,如流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、鼻病毒等。SIgA 覆盖在病毒表面,使其不能吸附于易感上皮细胞表面。

(5)SIgA:可以增加乳铁蛋白的抑菌效果,这是通过抑制与乳铁蛋白竞争游离铁的细菌铁螯合剂的产生而起作用的。

(6)免疫排除作用:SIgA 对由空气吸入的某些抗原物质具有封闭作用,使这些抗原游离于分泌物中,便于排除,或使抗原物质阻止于粘膜表面,不致进入机体,从而避免了一些变态反应的发生(如外源性支气管哮喘等)。

(7)局部免疫作用:主要限于抗原刺激部位。因此,局部抗原刺激,急、慢性炎症比全身感染或注射抗原能更有效地刺激 SIgA 产生。近年来,麻疹、流感活疫苗通过喷雾吸入的方式,就是根据这个道理。

IgA 不能通过胎盘,新生儿很少有产生 SIgA 的浆细胞,因此婴幼儿易患呼吸道感染。慢性支气管炎患者痰中 SIgA 减少,其减少程度与病情及病程一致。因此,慢阻肺患者易反复发生呼吸道感染。

IgA 及 SIgA 缺乏患者常伴有复发性呼吸道感染、自身免疫性疾病和过敏性疾病。呼吸道疾患中主要包括上呼吸道病毒性感染、鼻炎、支气管炎以及伴有病毒感染和复发性肺炎的哮喘,较严重的患者可出现肺气肿和支气管扩张。

2. IgG 是下呼吸道的免疫球蛋白,浓度较高,其中一部分自血管渗出,尤其在肺部有过敏性或炎症疾患时可增加 IgG 由血清渗出。但也有一部分 IgG 是由局部合成的,局部主要是由肺实质中的 B 细胞合成释放到肺泡腔中。IgG 半衰期 23d,故用丙种球蛋白治疗时,以相隔 2~3 周注射一次为宜。

IgG 的 Fc 段可与嗜中性白细胞、单核细胞、巨噬细胞、K 细胞的表面 Fc 段受体结合,从而发挥调理,促进吞噬,激活 K 细胞对靶细胞的杀伤作用。IgG 还能凝聚颗粒、调理细菌、激活补体、中和毒素和病毒,当有补体存在时还能溶解细菌,特别对革兰阴性菌有溶菌、杀菌作用。所

以在抵抗下呼吸道的感染时 IgG 应有其重要作用。另一方面 IgG 参与抗体依赖性细胞介导细胞毒作用(antibody dependant cellular cytotoxicity, ADCC)以杀伤病原微生物和肿瘤细胞。

IgG 能通过胎盘,对新生儿抗感染起很大作用,胎盘内 IgG 含量远高于血清中。

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者痰和血清中 IgG 水平平均降低,故易反复发生感染。

3. IgM 由于分子量大,主要分布在血管内。在呼吸道分泌液中 IgM 含量甚微。在正常人支气管粘膜下淋巴细胞可合成少量 IgM。当炎症和抗原刺激时,从血管渗出到支气管粘膜的 IgM 会增多。

IgM 可以凝集抗原、激活补体以及溶解细菌。在呼吸道急性炎症早期, IgM 含量明显增高。当 SIgA 含量不足时,分泌液中 IgM 可以代偿性增高。IgM 也可调节呼吸道纤毛正常活动。因此,在呼吸道粘膜的免疫中, IgM 也起了重要作用。

4. IgE IgE 由鼻、咽扁桃体、呼吸道粘膜下浆细胞产生,分布于这些部位的粘膜组织外分泌液中和血液内。然而,近来用免疫组化技术发现,气道粘膜下产生 IgE 的 B 细胞很少, IgE 可能不似 IgA 作为一个分泌免疫球蛋白由上皮细胞运输到气道粘膜上皮表面。

在支气管肺泡灌洗液中, IgE 含量极微,但在过敏性炎症存在时可增加。IgE 主要是引起 I 型变态反应, IgE Fc 段特别容易与嗜碱细胞和肥大细胞表面 Fc 受体结合,触发细胞内释放介质,发生变态反应。

IgE 在呼吸道抗感染免疫中的作用仍不是很明确。有资料证明, IgE 在抗寄生虫特别是线虫感染中有重要作用。对呼吸道合胞病毒感染有抵抗作用。临床观察到, IgE 和 IgA 缺乏者较单纯 IgA 缺乏者有较高的呼吸道感染率,说明 IgE 可以协同 IgA 抵抗病原微生物感染。

最近研究表明,肺泡巨噬细胞上具有 IgE Fc 段受体,这一发现为气道免疫反应与支气管粘膜下免疫系统的分泌活动提供了重要而直接的联系。当肺泡巨噬细胞暴露于特别的 IgE 过敏原时,立即释放溶酶体酶、中性蛋白酶和过氧化物酶、白三烯 C 等,这样,吸入过敏原在直接触发气道内的炎症反应同时,释放的炎症介质使气道上皮通透性增高,使过敏原与粘膜下免疫系统接触,从而使气道和粘膜下免疫应答发生联系。

5. IgD IgD 在血清中含量很少,很不稳定,易被血浆中酶作用而降解。IgD 不能通过胎盘,完整的 IgD 不论单体或聚合体均不能激活补体经典途径和旁路途径。但凝聚 IgD 的 Fc 碎片在高浓度能激活补体旁路途径。IgD 功能尚不清楚,有报道可能与某些变态反应有关。

(二)免疫细胞

细胞免疫是在抗原刺激下 T 细胞增殖,分化为致敏 T 细胞,当再次与相同抗原接触后,致敏 T 细胞释放各种淋巴因子或致敏 T 细胞直接杀伤靶细胞。在呼吸系统细胞免疫中淋巴因子起主要作用。

T 细胞有很多亚群。按其功能不同可分为:①T 辅助细胞(TH);②T 抑制细胞(TS);③效应 T 细胞(TE);④杀伤 T 细胞(TK);⑤迟发型超敏反应 T 细胞(TD);⑥放大 T 细胞(TA);⑦反 Ts 细胞等。按其表面标记分为:根据 T 细胞上的 Fc 受体(FcR)分,带有 Fc γ R 的称 Tr 细胞,其中大多为 Ts 细胞;带有 Fc μ R 的称 T μ 细胞,其中大多为 TH 细胞。目前多用单克隆抗体技术检出人类 T 细胞表面抗原,从而进行 T 细胞亚群分类,目前主要分为 CD $_4$ 和 CD $_8$ 两类, CD $_4$ 相当于辅助 T 细胞(TH), CD $_8$ 相当于抑制 T 细胞(Ts)。

在抗原刺激下,肺 T 淋巴细胞获得产生淋巴因子的能力。这些淋巴因子可以调节细胞功

能、细胞与细胞之间的联系,使其他免疫细胞增生、分化和激活等。与肺免疫系统功能相关的淋巴因子及其来源、功能如表 1-2 所示。

表 1-2 在生理和病理情况下肺淋巴细胞释放的淋巴因子

淋巴因子	主要细胞来源	主要生理作用
白介素-2(IL-2)	辅助 T 细胞(TH_1)、NK 细胞	诱导细胞增生,促进细胞因子产生,激活巨噬细胞,刺激 B 细胞合成克隆球蛋白,引起细胞毒作用
IL-3	T 细胞(TH_1 和 TH_2)	多系统克隆的刺激因子
IL-4	T 细胞(TH_2)	参与 IgE 合成。 参与 T、B 细胞以及骨髓细胞生长
IL-5	T 细胞亚群(TH_2)	参与嗜酸细胞生长和激活
IL-6	巨噬细胞、成纤维细胞、 T 细胞亚群(TH_2)	刺激免疫球蛋白合成
IL-9	T 细胞亚群(TH_1)	刺激 T 细胞增生,调节肥大细胞生长
IL-10	T 细胞亚群(TH_2),B 细胞	抑制 TH_1 细胞中细胞因子合成,调节肥大细胞生长和巨噬细胞分化。
IL-12	辅助 T 细胞	调节 NK 细胞活性
IL-13	激活的 T 细胞亚群	抑制单核-巨噬细胞中细胞因子合成,调节 B 细胞增生
粒细胞-巨噬细胞克隆刺激因子(GM-CSF)粒细胞克隆刺激因子(G-CSF),巨噬细胞克隆刺激因子(M-CSF)	激活的巨噬细胞 T 细胞(TH_1 和 TH_2)	多系统克隆刺激因子
γ -干扰素(IFN- γ)	激活的巨噬细胞,T 细胞亚群(TH_1),NK 细胞	调节 B 细胞功能,激活细胞毒细胞、间质细胞生长
肿瘤坏死因子- β (TNF- β)	巨噬细胞,激活的 T 细胞	具有抗肿瘤和病毒作用,参与细胞聚集,参与细胞毒作用,炎症因子的前体
转移生长因子- β (TGF- β)	巨噬细胞,T 细胞亚群, 血小板	成纤维细胞生长因子,诱发胶原和纤维合成,是免疫抑制因子

(三)免疫应答

免疫应答(immune response, IR)是指免疫活性细胞(immune competent cell, ICC)对抗原分子的识别、活化、增生、分化以及最终发生免疫效应的一系列复杂过程。这里只简略介绍吸入抗原如何引起呼吸道的细胞和体液免疫反应。

一般说来,到达呼吸道抗原的命运取决于其对酶降解的抵抗力、对粘膜物理、化学、免疫屏障的穿透力。当呼吸道存在感染,急、慢性炎症,上皮鳞状化生时,粘膜上皮的屏障作用破坏,抗原物质易穿透粘膜,被粘膜下淋巴组织巨噬细胞摄取,或者经淋巴管进入局部淋巴结,或经血液分布全身从而引起免疫反应。当抗原物质直径在 $0.5 \sim 3\mu m$ 大时到达肺泡,可被肺泡巨噬细胞吞噬,或吸收进入淋巴管和局部淋巴结,或吸收入血分布到全身淋巴组织,或隔留在肺间质的巨噬细胞中,从而产生免疫反应。

抗原无论以何种途径进入任何部位,不能被淋巴细胞识别而激发免疫应答,必须经巨噬细胞摄取、处理后才可诱发 T 细胞活化。巨噬细胞的吞噬、胞饮及吸附等方式捕获抗原。一