

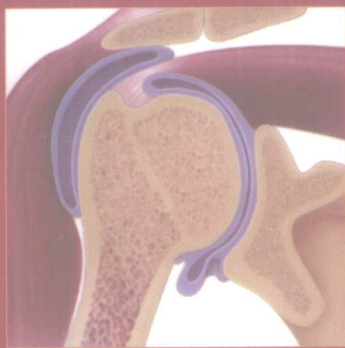
Mc
Graw
Hill

Education

哈里森

风湿病学

Harrison's Rheumatology



主编 Anthony S. Fauci
Carol A. Langford

主译 田新平
曾小峰

 人民卫生出版社



风湿病学

风湿病学

Rheumatology



风湿病学

第1版

人民卫生出版社

哈里森风湿病学

Harrison's Rheumatology

主 编

Anthony S. Fauci, MD

美国国立卫生研究院 国立变态反应和感染疾病研究所 所长
免疫调节实验室 主任

Carol A. Langford, MD, MHS

Cleveland Clinic 风湿病与免疫疾病科 血管炎临床研究中心 主任

主 译

田新平

中国协和医科大学 北京协和医院 风湿免疫科 教授

曾小峰

中国协和医科大学 北京协和医院 风湿免疫科 教授

参加翻译人员 (按姓氏笔画排序)

王 迁	中国协和医科大学	北京协和医院	风湿免疫科	主治医师
李 扬	中国协和医科大学	北京协和医院	风湿免疫科	硕士研究生
李梦涛	中国协和医科大学	北京协和医院	风湿免疫科	副教授
李嗣钊	首都医科大学	宣武医院	风湿免疫科	主治医师
冷晓梅	中国协和医科大学	北京协和医院	风湿免疫科	副教授
沈 敏	中国协和医科大学	北京协和医院	风湿免疫科	主治医师
张 文	中国协和医科大学	北京协和医院	风湿免疫科	副教授
陈 华	中国协和医科大学	北京协和医院	风湿免疫科	主治医师
徐 东	中国协和医科大学	北京协和医院	风湿免疫科	副教授
蒋 颖	中国协和医科大学	北京协和医院	风湿免疫科	副教授

人 民 卫 生 出 版 社

人民卫生出版社

McGraw-Hill



A Division of The McGraw-Hill Companies

Anthony S. Fauci, et al.

Harrison's Rheumatology

ISBN: 0-07-145743-7

Copyright © 2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or distributed by any means, or stored in a database or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

Simplified Chinese translation edition jointly published by McGraw-Hill Education (Asia) Co. and People's Medical Publishing House.

哈里森风湿病学

本书中文简体字翻译版由人民卫生出版社和美国麦格劳-希尔（亚洲）出版公司合作出版。未经出版者预先书面许可，不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

敬告：本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确，并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展，药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时，认真研读药物使用说明书，尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

本书封底贴有 McGraw-Hill 公司防伪标签，无标签者不得销售。

图书在版编目 (CIP) 数据

哈里森风湿病学/田新平等主译. —北京：人民卫生出版社，2009.6

ISBN 978-7-117-11787-6

I. 哈… II. 田… III. 风湿病-诊疗 IV. R593.21

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 056550 号

门户网： www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网： www.hrhexam.com	执业护士、执业医师、 卫生资格考试培训

图字：01-2006-7037

哈里森风湿病学

主 译：田新平 曾小峰

出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-67616688）

地 址：北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编：100078

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线：010-67605754 010-65264830

印 刷：中国农业出版社印刷厂

经 销：新华书店

开 本：889×1194 1/16 印张：17.25 字数：555 千字

版 次：2009 年 6 月第 1 版 2009 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号：ISBN 978-7-117-11787-6/R·11788

定 价：48.00 元

版权所有，侵权必究，打击盗版举报电话：010-87613394

（凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换）

前 言

肌肉骨骼症状是风湿病患者就医的主要原因。关节和肌肉疼痛不仅会影响生活质量,造成残疾,影响社会劳动力,而且也是一些严重的炎症性疾病、感染或肿瘤的先驱症状。鉴于其常见性和所引起的后果,肌肉骨骼系统和结缔组织疾病会影响到所有内科医生的临床工作,因此也是风湿病的重点。

风湿病是一个重要的专科疾病,在很多方面都体现了内科疾病的多样性和复杂性。虽然结缔组织的健康与否是风湿病的基础,但风湿病专业本身涵盖了很多内科疾病,从以单关节疾病为特点的疾病到以肌肉骨骼疼痛为症状之一的、可以引起不同程度病残的多系统疾病,都在风湿病的范畴内。因此,从事风湿病专业需要有广泛的诊断技巧、对内科基础知识的深刻理解、早期识别可能威胁生命的疾病的能力和如何很好地选择和利用繁多的治疗方案并对之进行监测的能力,因为必须权衡这些治疗给患者带来的益处和发生药物毒性的危险。解决这些诊断和治疗难题也为更好地改善患者的状况提供了机遇,正是这些因素使得风湿病专业成为内科学中重要的而且也是回报巨大的领域。

风湿病学另一个吸引临床医生和生物医学研究人员的方面是它与免疫学和生物医学的关系。在风湿病学的早期研究中,炎症的临床和组织学证据都支持在许多风湿病中所发生的关节和组织损伤是由免疫机制介导的。近些年来,实验室研究不仅为这些疾病的免疫学基础提供了确凿的证据,而且还发现了单一疾病的特异发病机制。对疾病发病机制中致病通路的发现和以特异免疫效应通路为靶向的治疗为风湿病的革命性治疗提供了很多机会。这种具有针对性的靶向治疗使类风湿关节炎和强直性脊柱炎的治疗取得了重要的进展,严谨的研究对将这些治疗扩展到其他疾病和指导治疗决策的制订都是非常必须的。这些研究将继续为许多结缔组织疾病的病因学和发病机制提供线索,并将继续为我们带来痛苦更小、能更大程度减少关节和器官损伤、改善整体临床转归、具有划时代意义的治疗方法。

正是对风湿病学在内科实践中的重要性和风湿病学专业知识的快速发展的认识,促成了本书的出版。出版本书的目的是向读者展示风湿病学专业的基础和临床实践的重点知识。本书由第16版哈里森内科学中免疫学和风湿病学章节组成,这些章节是由这些相关领域中的专家撰写而成。本书对正在风湿病学专科轮转的年轻医师来说是一本理想的教科书,对于从事风湿病学的临床医生、医学专业人员和所有希望更新日益变化的风湿病学领域知识的医学生来说也都是非常适合的。本书的编者希望读者不仅可以增加风湿病的疾病知识,还能激发起读者对这一令人着迷的学科的兴趣。

参加编写人员

Numbers in brackets refer to the Sectional chapters written or co-written by the contributor.

KENNETH D. BRANDT, MD

Professor of Medicine and Professor of Orthopaedic Surgery, Indiana University School of Medicine; Director, Indiana University Multipurpose Arthritis and Musculoskeletal Diseases Center, Indianapolis [17]

CYNTHIA D. BROWN, MD

Department of Internal Medicine
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore (Review and Self- Assessment)

ALAN S. COHEN, MD

Distinguished Professor of Medicine in Rheumatology, Emeritus, Boston University School of Medicine, Boston [14]

RONALD G. CRYSTAL, MD

Professor and Chair, Department of Genetic Medicine, Weill Medical College of Cornell University; Chief, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical Center, New York [13]

JOHN J. CUSH, MD

Medical Director, Arthritis Center Presbyterian Hospital of Dallas, Dallas [16]

MARINOS C. DALAKAS, MD

Professor of Neurology; Chief, Neuromuscular Diseases Section, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda [15]

BETTY DIAMOND, MD

Chief, Division of Rheumatology, Department of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, New York [3]

ANTHONY S. FAUCI, MD

Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [1, 10]

BRUCE C. GILLILAND, MD

Professor of Medicine and Laboratory Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle [7, 12, 20, 21]

BEVRA HANNAHS HAHN, MD

Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at the University of California-Los Angeles, Los Angeles [4]

BARTON F. HAYNES, MD

Frederic M. Hanes Professor of Medicine, Professor of Immunology, Duke University School of Medicine, Durham [1]

ANNA R. HEMNES, MD

Department of Internal Medicine
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore (Review and Self- Assessment)

JAMES L. JANUZZI, Jr., MD

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Assistant Physician, Division of Cardiology and Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston [Appendix]

EDWARD L. KAPLAN, MD

Professor of Pediatrics, University of Minnesota Medical School, Minneapolis [6]

ALEXANDER KRATZ, MD, PhD, MPH

Assistant Professor of Pathology, Harvard Medical School; Director, Clinical Hematology Laboratory, Massachusetts General Hospital [Appendix]

CAROL A. LANGFORD, MD, MHS

Associate Professor of Medicine; Director, Center for Vasculitis Care and Research, Department of Rheumatic and Immunologic Diseases, Cleveland Clinic, Cleveland [10]

PETER E. LIPSKY, MD

Scientific Director, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [3, 5, 16]

KENT B. LEWANDROWSKI, MD

Associate Chief of Pathology, Director, Core Laboratory, Massachusetts General Hospital; Associate Professor, Harvard Medical School, Boston [Appendix]

LAWRENCE C. MADOFF, MD

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston [19]

JAMES H. MAGUIRE, MD

Chief, Parasitic Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta [19]

HARALAMPOS M. MOUTSOPOULOS, MD

Professor and Director, Department of Pathophysiology, National University School of Medicine; President of the National Organization for Medicines, Athens, Greece [8, 11]

GERALD T. NEPOM, MD, PhD

Director, Benaroya Research Institute of Virginia Mason; Professor (Affiliate), Department of Immunology, University of Washington School of Medicine, Seattle [2]

PHILIP J. NIVATPUMIN, MD

Department of Internal Medicine
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore (Review and Self- Assessment)

ANTONIO J. REGINATO, MD

Professor of Medicine; Head, Division of Rheumatology, Cooper University Medical Center, Robert Wood Johnson Medical School at Camden, Camden [18]

JEAN DOW SIPE, PhD

Professor Emeritus, Boston University School of Medicine; Scientific Review Administrator, National Institutes of Health, Bethesda [14]

PATRICK M. SLUSS, PhD

Director, Immunodiagnosics Laboratory, Department of Pathology, Massachusetts General Hospital; Assistant Professor, Harvard Medical School, Boston [Appendix]

MICHAEL C. SNELLER, MD

Chief of Immunologic Diseases Section, NIAID, National Institutes of Health, Bethesda [10]

JOEL D. TAUROG, MD

Professor of Internal Medicine, and William M. and Gatha Burnett Professor for Arthritis Research, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [2, 9]

SCOTT J. THALER, MD

Chief Medical Officer, AERAS Global TB Vaccine Foundation, Bethesda [19]

CHARLES WIENER, MD

Vice-Chair, Department of Medicine
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore (Review and Self-Assessment)

目 录

第一部分 免疫系统健康与疾病

第一章 免疫系统简介	3
第二章 主要组织相容性基因复合体	38
第三章 自身免疫和自身免疫疾病	51

第二部分 免疫介导损伤性疾病

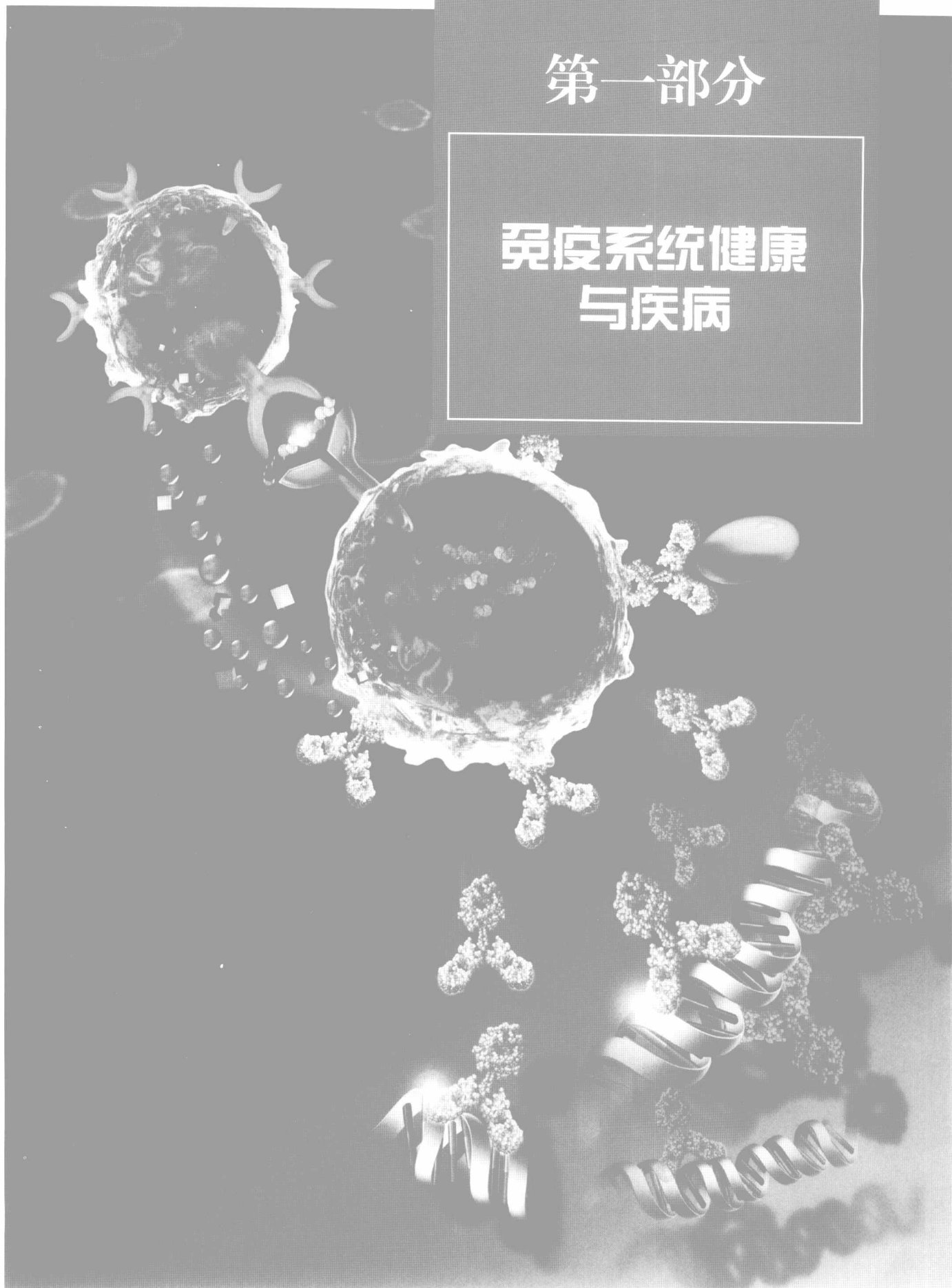
第四章 系统性红斑狼疮	61
第五章 类风湿关节炎	74
第六章 风湿热	90
第七章 系统性硬化症(硬皮病)及相关疾病	94
第八章 干燥综合征	111
第九章 脊柱关节病	116
第十章 血管炎综合征	131
第十一章 白塞综合征	152
第十二章 复发性多软骨炎	154
第十三章 结节病	158
第十四章 淀粉样变性	168
第十五章 多发性肌炎、皮肌炎与包涵体肌炎	177

第三部分 关节和周围组织疾病

第十六章 关节及肌肉骨骼系统疾病的诊治思路	189
第十七章 骨关节炎	200
第十八章 痛风和其他晶体性关节炎	215
第十九章 感染性关节炎	223
第二十章 纤维肌痛症、系统性疾病相关的关节炎及其他关节炎	232
第二十一章 肢体关节周围软组织疾病	246
复习和自测题	249

第一部分

免疫系统健康 与疾病



第一章

免疫系统简介

Barton F. Haynes
Anthony S. Fauci

■ 定义	3
■ 概述	4
■ 先天免疫系统	7
■ 识别方式	7
■ 先天免疫系统的效应细胞	8
单核 - 巨噬细胞	8
树突细胞	9
大颗粒淋巴细胞 / 自然杀伤细胞	13
中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞	14
■ 补体系统	15
■ 细胞因子	16
■ 获得性免疫系统	18
T 细胞	18
B 细胞	22
获得性免疫系统的体液介质: 免疫球蛋白	23
■ 调节正常免疫反应的细胞间的相互作用	25
■ 免疫耐受和自身免疫反应	27
■ 程序性细胞死亡的细胞和分子调控机制	31
■ 免疫介导的微生物杀伤或宿主损伤机制	31
淋巴细胞 - 内皮细胞相互作用的分子基础	32
免疫复合物的形成	33
速发型超敏反应	33
抗体的细胞毒反应	33
经典的迟发型超敏反应	33
■ 免疫功能的临床评估	33
■ 免疫治疗	34
细胞因子和细胞因子抑制剂	34
针对 T 和 B 细胞的单克隆抗体	34
诱导免疫耐受	36

静脉免疫球蛋白 (IVIg)	36
干细胞移植	36
■ 拓展阅读	36

定义

获得性免疫系统——在进化晚期形成的、由 T、B 淋巴细胞介导的免疫应答系统。这些细胞介导的免疫反应的基础是克隆性受体识别特异性抗原。这些克隆性受体是生物发展过程中基因重排的产物,而生物的基因重排这一过程是贯穿生物体生命始终的。此外,获得性免疫系统的细胞还包括多种抗原呈递细胞(表 1-9)。

抗体——在 B 细胞发育过程中由重排基因编码合成的分子,由免疫球蛋白重链和轻链构成,是 B 细胞抗原受体的核心部分。抗体可以以 B 细胞表面抗原识别分子的形式存在,也可以以血浆和其他体液的分泌分子形式存在(表 1-10)。

抗原——能够被获得性免疫系统和先天免疫系统识别的外源性或自身分子,引起免疫细胞激活、T 细胞活化和(或)B 细胞形成抗体。

抗微生物肽——长度小于 100 个氨基酸的短肽,由先天免疫系统细胞产生,具有抗感染活性(表 1-2)。

凋亡——细胞程序化死亡过程,通过细胞表面多种“死亡受体”(例如,肿瘤坏死因子受体,CD95)产生一系列信号,激活半胱氨酸蛋白酶家族分子,最终导致 DNA 断裂和细胞死亡。凋亡不会诱导过度的炎症反应,与之相反,细胞坏死会诱导炎症反应。

B 淋巴细胞——骨髓来源或相当于法氏囊淋巴细胞,其表面表达免疫球蛋白(B 细胞抗原受体),与抗原发生反应后能够分泌特异性抗体(图 1-8,1-10)。

B 细胞抗原受体——在出生后 B 细胞发育过程中经过重排产生的表面分子复合体,由表面免疫球蛋白(Ig)和相应的 Ig $\alpha\beta$ 构成。其通过 Ig 重链和轻链的可变区识别抗原,进而产生信号使 B 细胞分化、分泌抗原特异性抗体(图 1-7,1-9)。

人类淋巴细胞分化抗原 CD 分类——单克隆抗体技术的发展让我们发现了大量新的白细胞表面分子。1982 年,首届白细胞分化抗原国际工作组建立了人类白细胞表面分子命名法。此后,白细胞分化工作组又建立了白细胞抗原分化簇(CD)分类方法。

补体——一系列具有酶活性的血浆蛋白和效应蛋白,其功能是溶解病原体 and (或)使病原体成为中性粒细胞和网状内皮系统细胞吞噬的目标。

协同刺激分子——抗原呈递细胞表面的分子(例如 B7-1 和 B7-2,或 CD40),与活化 T 细胞表面配体(如 CD28 或 CD40 配体)结合后激活 T 细胞(图 1-6)。

细胞因子——通过与参与调节免疫细胞生长和活化的特异性细胞受体结合,介导生理和病理性炎症和免疫反应的可溶性蛋白质。

树突细胞——获得性免疫系统的髓系和(或)淋巴系抗原呈递细胞。未成熟树突细胞,或树突细胞前体,是先天免疫系统的主要组成成分,在感染状态下能够产生大量细胞因子。树突细胞既可以通过分泌细胞因子启动先天免疫反应,又可以通过向 T 淋巴细胞呈递抗原启动获得性免疫反应(图 1-10,1-11,表 1-4)。

先天免疫系统——古老的宿主免疫识别系统,具有通过模式识别受体(PRRs)识别病原体,启动各种机制清除病原体的生发细胞系。先天免疫系统的细胞包括:自然杀伤(NK)细胞、单核/巨噬细胞、树突细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、组织肥大细胞和上皮细胞(表 1-2,1-3,1-4,1-6,1-7)。

大颗粒淋巴细胞——先天免疫系统的淋巴细胞,其胞浆含有嗜天青细胞毒性颗粒,具有 NK 细胞活性,能够杀伤不表达或低表达自身主要组织相容性复合体(MHC) I 类分子的外来或宿主细胞(图 1-3)。

自然杀伤细胞——属于大颗粒淋巴细胞,能够杀伤不表达或低表达自身主要组织相容性复合体(MHC) I 类分子的靶细胞,例如肿瘤转化细胞和病毒感染细胞。此外,NK 细胞在有自身 MHC- I 类分子存在的情况下,可以表达抑制杀伤细胞功能的受体(图 1-3)。

病原体相关分子模式(PAMPs)——多数微生物表达的恒定分子结构,在介导先天免疫反应时可以被宿主的模式识别受体所识别。

模式识别受体(PRRs)——先天免疫系统细胞表达的生发细胞系编码受体,能够识别病原体相关分子模式(表 1-3)。

T 细胞——胸腺来源淋巴细胞,介导获得性细胞免疫反应,包括辅助 T 细胞、调节 T 细胞和细胞毒 T 细胞(图 1-5,1-6,1-10,1-11)。

T 细胞抗原受体——出生后 T 细胞发生过程中重排产生的表面分子复合体。由与 CD3 复合体有关的克隆性 T 细胞受体(TCR)的 α 和 β 链组成,CD3 复合体由恒定的 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 、 η 链组成。克隆性 TCR α 和 β 链可以识别结合于抗原呈递细胞 MHC- I 类或 II 类分子的蛋白抗原片段,通过 CD3 复合体传递信号,启动相应的效应功能。

耐受——由 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞在抗原呈递细胞不表达协同刺激分子的情况下与外来或自身抗原接触引起的 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞对抗原的无反应性。无论是在中枢免疫器官(胸腺)还是外周免疫系统的所有外周免疫器官,耐受都可以通过多种机制被诱导产生和维持。

概述

人体免疫系统经过数百万年的进化,由非脊椎和脊椎生物阶段逐步发展成为复杂的防御机制,以保护宿主不受微生物及其毒力因子伤害。人类继承了无脊椎生物的先天免疫系统,这一古老防御体系通过生发细胞系编码的蛋白来识别病原体。先天免疫系统的细胞,例如巨噬细胞、树突细胞和 NK 淋巴细胞,通过一系列受体分子(PRRs)可以识别多种微生物共有的高度保守的病原体分子模序(PAMPs)。先天免疫系统识别微生物的重要组成部分有:①通过生发细胞学编码的宿主分子进行识别;②识别主要的微生物毒力因子,而不识别自身分子;③不识别对宿主无害的外来分子或微生物。巨噬细胞和 NK 细胞与病原体接触后可以直接杀伤病原体,或者启动一系列机制在减缓感染的同时激活人体在近期进化过程中获得的免疫系统的组成部分——获得性免疫系统。

获得性免疫仅见于脊椎动物,是以 T 和 B 淋巴细胞表面由通过生发细胞系基因重排产生的抗原受体为基础形成的。不同的 T 或 B 细胞表面表达独特的抗原受体,能够特异地识别环境中众多病原体的不同抗原。

对自身抗原的耐受性(无反应性)和精确协调的特异性识别机制一起使 T 和 B 淋巴细胞具有脊柱动物宿主防御系统的特异性和免疫记忆性。

本章描述先天免疫和获得性免疫系统的细胞组

成、分子(表 1-1)和机制以及先天免疫如何启动获得性免疫。了解先天免疫和获得性免疫反应的细胞和分子机制对理解炎症性、自身免疫性、感染性和免疫缺陷性疾病的发病机制是至关重要的。

表 1-1 人白细胞表面抗原——白细胞分化抗原的 CD 分型

表面抗原 (其他名称)	家族	分子量,kD	分 布	配 体	功 能
CD1a(T6,HTA-1)	Ig	49	CD,胸腺皮质层细胞,树突状细胞的朗格汉斯细胞亚型	TCR $_{\gamma\delta}$ T 细胞	通过 CD1 分子向 TCR $_{\gamma\delta}$ T 细胞呈递胞内细菌的脂类抗原,例如 M. 麻风菌和 M. 结核菌抗原
CD1b	Ig	45	CD,胸腺皮质层细胞,树突状细胞的朗格汉斯细胞亚型	TCR $_{\gamma\delta}$ T 细胞	
CD1c	Ig	43	DC,胸腺皮质层细胞,B 细胞亚群,树突状细胞的朗格汉斯细胞亚型	TCR $_{\gamma\delta}$ T 细胞	
CD1d	Ig	?	胸腺皮质层细胞,肠上皮细胞,树突状细胞的朗格汉斯细胞亚型	TCR $_{\gamma\delta}$ T 细胞	
CD2(T12,LFA-2)	Ig	50	T 细胞,NK 细胞	CD58,CD48,CD59,CD15	T 细胞旁路活化途径,T 细胞无能。T 细胞细胞因子的产生。T 或 NK 细胞介导的细胞裂解,T 细胞凋亡,细胞黏附
CD3(T3,Leu-4)	Ig	γ : 25~28, δ : 21~28, ϵ : 20~25, η : 21~22, ζ : 16	T 细胞	与 TCR 相关	T 细胞活化和功能; ζ 是 CD3 复合物信号传导成分
CD4(T4,Leu-3)	Ig	55	T 细胞,骨髓细胞	MHC- II,HIV, gp120,IL-16, SABP	T 细胞选择,T 细胞活化,p56lck 信号传导,HIV 的主要受体
CD7(3A1,Leu-9)	Ig	40	T 细胞,NK 细胞	K-12(CD7L)	T 细胞和 NK 细胞信号传导及调控 IFN- γ 和 TNF- α 合成
CD8(T8,Leu-2)	Ig	34	T 细胞	MHC- I	T 细胞选择,T 细胞活化,p56lck 信号传导
CD14(LPS 受体)	LRG	53~55	M,G(弱),非髓系	内毒素(脂多糖),脂胞壁酸,磷脂酰肌醇	TLR4 与 LPS 和其他 PAMP 介导的先天免疫系统激活
CD19 B4	Ig	95	B 细胞(除浆细胞),FDC	未知	与 CD21 和 CD81 相结合形成复合物,参与 B 细胞发育、活化和分化的信号传导过程

续表

表面抗原 (其他名称)	家族	分子量,kD	分 布	配 体	功 能
CD20(B1)	未划分	33~37	B 细胞(除浆细胞)	未知	细胞信号传导通路,可能在 B 细胞活化和增殖过程中起重要作用
CD21(B2,CR2, EBV-R,C3dR)	RCA	145	成熟 B 细胞,FDC,胸腺细胞亚群	C3d,C3dg, iC3b,CD23, EBV	与 CD19 和 CD81 形成复合体参与 B 细胞发育、活化和分化过程和 Epstein-Barr 病毒受体的信号传导
CD22(BL-CAM)	Ig	130~140	成熟 B 细胞	CDw75	细胞黏附,与 p72sky,p53/56lyn,P13 激酶,SHP1,pLC γ 相关的信号传导
CD23(Fc ϵ R II,B6, Leu-20,BLAST-2)	C 型植物血凝素	45	B 细胞,M,FDC	IgE,CD21, CD11b, CD11c	调节 IgE 合成,单核细胞释放细胞因子
CD28	Ig	44	T 细胞,浆细胞	CD80,CD86	T 细胞活化的协同刺激因子;参与决定 T 细胞活化和无能
CD40	肿瘤坏死因子受体	48~50	B 细胞,DC,EC,胸腺上皮细胞,吞噬细胞,肿瘤	CD154	B 细胞活化、增殖和分化,GCs 的形成、同种型转化、凋亡解除
CD45(LCA,T200, B220)	PTP	180,200, 210,220	所有白细胞	半乳糖凝集素-1,CD2, CD3,CD4	T 细胞和 B 细胞活化,胸腺细胞发育,信号传导,凋亡
CD45RA	PTP	210,220	T 细胞亚群,胸腺髓质细胞,幼稚 T 细胞	半乳糖凝集素-1,CD2, CD3,CD4	包含外显子 4(A)的 CD45 异构体,仅限于 T 细胞的一部分亚群
CD45RB	PTP	200,210, 220	所有白细胞	半乳糖凝集素-1,CD2, CD3,CD4	包含外显子 5(B)的 CD45 异构体
CD45RC	PTP	210,220	T 细胞亚群,胸腺髓质细胞,幼稚 T 细胞	半乳糖凝集素-1,CD2, CD3,CD4	包含外显子 6(C)的 CD45 异构体,仅限于 T 细胞的一部分亚群
CD45RO	PTP	180	T 细胞亚群,胸腺皮质细胞,记忆 T 细胞	半乳糖凝集素-1,CD2, CD3,CD4	不含有差异剪切外显子的 CD45 异构体,仅限于 T 细胞的一部分亚群
CD80(B7-1,BB1)	Ig	60	活化的 B 细胞和 T 细胞,MP,DC	CD28,CD152	T 细胞活化的辅助调节因子;由 CD28 介导的刺激 T 细胞活化信号和由 CD152 介导的抑制 T 细胞活化信号
CD86(B7-2,B70)	Ig	80	B 细胞亚群,DC,EC,活化 T 细胞,胸腺上皮细胞	CD28,CD152	T 细胞活化的辅助调节因子;由 CD28 介导的刺激 T 细胞活化信号和由 CD152 介导的抑制 T 细胞活化信号
CD95(APO-I,Fas)	TNFR	135	活化 T 细胞和 B 细胞	Fas 配体	介导凋亡
CD152(CTLA-4)	Ig	30~33	活化 T 细胞	CD80,CD86	抑制 T 细胞增殖

续表

表面抗原 (其他名称)	家族	分子量,kD	分 布	配 体	功 能
CD154 (CD40L)	TNF	33	活化 CD4 ⁺ T 细胞, T 细胞亚群, NK 细胞, M, 嗜碱细胞	CD40	T 细胞活化, B 细胞增殖和分化的协同刺激因子

注释: CTLA: 细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白; DC: 树突状细胞; EBV: Epstein-Barr 病毒; EC: 内皮细胞; ECM: 细胞外基质; Fc γ R III A: 低亲和 IgG 受体异构体 A; FDC: 滤泡树突状细胞; G: 粒细胞; GC: 生发中心; GPI: 糖基磷脂酰肌醇; HTA: 人胸腺细胞抗原; LCA: 白细胞共同抗原; LPS: 脂多糖; MHC-I: I 类主要组织相容性复合体; MP: 巨噬细胞; Mr: 相对分子量; NK: 自然杀伤细胞; P: 血小板; PBT: 外周血 T 细胞; PI: 磷脂酰肌醇; PI3K: 磷脂酰肌醇 3 激酶; PLC: 磷脂酶; PTP: 蛋白酪氨酸激酶; TCR: T 细胞受体; TNF: 肿瘤坏死因子; TNFR: 肿瘤坏死因子受体。更详细的人类抗原分化群 (CD) 列表, 请见 Harrison's Online <http://harrisons.accessmedicine.com>; 来自人白细胞分化抗原的完整人类抗原分化群列表见 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/prov/guide>

先天免疫系统

所有多细胞生物, 包括人类, 都能够通过有限数量的生发细胞系编码分子识别大量病原体。由于人类的病原体数目繁多, 人类先天免疫系统的宿主分子能够或通过识别 PAMPs, 一种多种病原体共有的分子结构, 或通过识别宿主细胞在感染状态下产生的某些分子如热休克蛋白和细胞外基质碎片感受到“危险信号”。PAMPs 必须是对病原体的毒力或存活至关重要的保守结构, 例如细菌内毒素, 因此病原体不能通过使 PAMPs 发生突变来逃避人类先天免疫反应。PPRs 是先天免疫系统识别 PAMPs 或宿主危险信号分子 (表 1-2, 表 1-3) 的宿主蛋白。因此, 造血组织和非造血组织细胞识别病原体分子后可以激活补体的链级反应、产生细胞因子和抗微生物肽等效应分子。此外, 病原体的 PAMPs 或宿主危险信号分子可以激活树突细胞, 使其成熟, 并在树突细胞表面表达能够优化针对外来抗原的抗原呈递过程的分子。

识别方式

PPR 家族蛋白主要包括: C 型凝集素、富含亮氨酸

的蛋白、巨噬细胞清道夫受体蛋白、血浆正五聚蛋白、脂质转移酶和整合素 (表 1-3)。PPR 胶原糖蛋白中主要的一组具有 C 型凝集素结构, 称为胶原凝集素, 其中包括血清蛋白甘露糖结合凝集素 (MBL)。MBL、其他凝集素以及 2 种其他蛋白家族——正五聚蛋白 (如 C 反应蛋白和血清淀粉样物质 P) 和巨噬细胞清道夫受体都具有对细菌的“调理作用” (包被) 使其被巨噬细胞吞噬, 而且能够激活补体的链级反应直接溶解细菌。整合素是细胞表面的黏附分子, 能够在细胞结合细菌脂多糖后启动信号传导, 活化吞噬细胞吞噬病原体。

近年的一些研究证实了先天免疫系统与获得性免疫系统相互联系的机制, 包括: ① 血浆蛋白 LPS 结合蛋白能够结合并且将 LPS 转运至巨噬细胞 LPS 受体 CD14; ② 人类蛋白家族之一的 Toll-like 受体 (TLR) 蛋白, 是一种与 CD14 相关的蛋白, 与 LPS 结合, 向上皮细胞、树突细胞和巨噬细胞传递信号, 使其产生细胞因子和上调参与获得性免疫的细胞表面分子的表达 (图 1-1, 表 1-3, 表 1-4)。已经在巨噬细胞、树突细胞、B 细胞和多种非造血组织细胞 (例如呼吸道上皮细胞) 发现有 Toll 家族蛋白 (TRL1-9) 的表达。在结合后, 这些受体激活一系列胞内事件造成被细菌或病毒感染的细胞死亡, 同时募集、最终激活抗原特异性 T 和 B 淋巴

表 1-2 先天免疫系统的主要成分

模式识别受体 (PPR)	C 型凝集素、富含亮氨酸蛋白、清道夫受体、正五聚体蛋白、脂质转移酶和整合素
抗微生物肽	α - 防御素、 β - 防御素、组织溶素、protegrin、granulysin、富组蛋白、分泌型白细胞蛋白酶和益生菌
细胞	巨噬细胞、树突细胞、NK 细胞、NK-T 细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞和上皮细胞
补体	补体活化的经典途径和替代途径、补体结合蛋白
细胞因子	通过自分泌、旁分泌和内分泌方式分泌细胞因子, 介导宿主防御和炎症反应, 以及募集、引导和调控获得性免疫反应的细胞因子

注释: NK 细胞: 自然杀伤细胞

表 1-3 先天免疫系统的主要模式识别受体

PRR 蛋白家族	表达部位	举 例	配体 (PAMPs)	PRR 功能
C 型凝集素 体液	血浆蛋白	胶原凝集素、甘露糖 结合凝集	细菌和病毒糖类 结构	细菌和病毒调理作用, 激活补体
细胞	巨噬树突细胞 NK 细胞	巨噬细胞甘露糖受体 NKG2-A	末端甘露糖 HLA 分子的 糖类结构	吞噬病原体 抑制杀伤表达自身 HLA+ 肽的宿主细胞
富含亮氨酸蛋白	巨噬细胞、树突细 胞、上皮细胞 巨噬细胞、树突细 胞、上皮细胞、多种 其他细胞	CD14 Toll-like 受体 1~9	脂多糖 (LPS) 脂多糖	结合 LPS 和 Toll 蛋白 结合多种 TLR 配体, 激活细胞产生细胞 因子, 活化获得性免疫。TLR 配体与巨噬 细胞、树突细胞或 B 细胞结合, 诱导 B7-1 (CD80) 和 B7-2 (CD86) 等协同刺激分子表 达, 这些细胞因子是获得免疫反应中 T 和 B 细胞抗原呈递过程必需的
清道夫受体蛋白	巨噬细胞	巨噬细胞清道夫受体	细菌细胞壁	吞噬细菌
五聚体蛋白	血浆蛋白 血浆蛋白	C 反应蛋白 血浆淀粉样蛋白 P	磷脂酰胆碱 细菌细胞壁	细菌调理作用, 激活补体 细菌调理作用, 激活补体
脂质转移酶	血浆蛋白	LPS 结合蛋白	LPS	结合 LPS, 向 CD14 转运 LPS
整合素	巨噬细胞、树突细 胞、NK 细胞	CD11b, c; CD18	LPS	传导细胞信号、启动吞噬作用

注释: PAMPs, 病原体相关分子模式

来源: 摘自 CA Janeway, Jr: *Curr Opin Immunol* 9: 4, 1997a

细胞(图 1-1)。需要强调的是大量的 LPS 通过 TLR4 传递信号, 造成大量细胞因子的释放, 从而介导 LPS 诱导的休克。TLR4 发生突变的小鼠不发生 LPS 休克, TLR 突变的人类个体不易患 LPS 诱导的炎症性疾病, 如 LPS 诱导的哮喘。

脊椎和非脊椎动物细胞均能够产生长度小于 100 个氨基酸的抗微生物短肽, 其作用相当于内源性抗体(表 1-2)。一些器官内衬上皮细胞能够产生这种抗微生物肽, 在吞噬了病原体的巨噬细胞和中性粒细胞也发现存在其他的抗微生物肽。已经有研究发现了能够杀伤假单胞菌、大肠杆菌和结核分枝杆菌的抗微生物肽。

先天免疫系统的效应细胞

表 1-4 归纳了参与先天免疫反应的各种细胞以及它们在宿主一线防御中的作用。它们在通过募集 T 和 B 淋巴细胞参与特异性抗病原体反应方面具有同等重要的作用。

单核 - 巨噬细胞

单核细胞来源于骨髓前体细胞(图 1-2), 在血液循

环中的半衰期为 1~3 天。单核细胞能够穿过毛细血管离开外周循环, 移行至血管外组织中。组织巨噬细胞一方面来源于从血液循环中移行出的单核细胞, 另一方面来源于组织中前体巨噬细胞的原位增殖。组织巨噬细胞(包括其某些特殊类型)通常分布于淋巴结、脾、骨髓、血管周围结缔组织、浆膜腔如腹膜、胸膜、皮肤结缔组织、肺(肺泡巨噬细胞)、肝(库普弗细胞)、骨(破骨细胞)、中枢神经系统(小胶质细胞)和滑膜(A 型衬里细胞)。

一般来说, 单核 - 巨噬细胞不仅构成先天免疫的第一道防线, 而且还通过介导一些在抗原特异性 T 和 B 淋巴细胞的活化中起核心作用的功能如结合 LPS、向 T 淋巴细胞呈递抗原以及分泌一些因子如 IL-1、TNF、IL-12 和 IL-6, 在调动获得性免疫反应中起主要作用(图 1-1)。曾经认为单核 - 巨噬细胞是免疫系统的主要抗原呈递细胞(APCs), 但现在已经很清楚, 树突细胞才是最强力的高效 APCs(见下文)。单核 - 巨噬细胞能够介导先天免疫的一些效应功能如破坏被抗体包被的细菌、肿瘤细胞, 甚至在一些类型的自身免疫性细胞减少症中破坏正常的造血组织细胞。单个核吞噬细胞吞噬细菌或被病毒感染后常常发生凋亡。胞内病原体使巨噬细胞发生“应激”, 树突细胞将其作为被感染或凋亡的

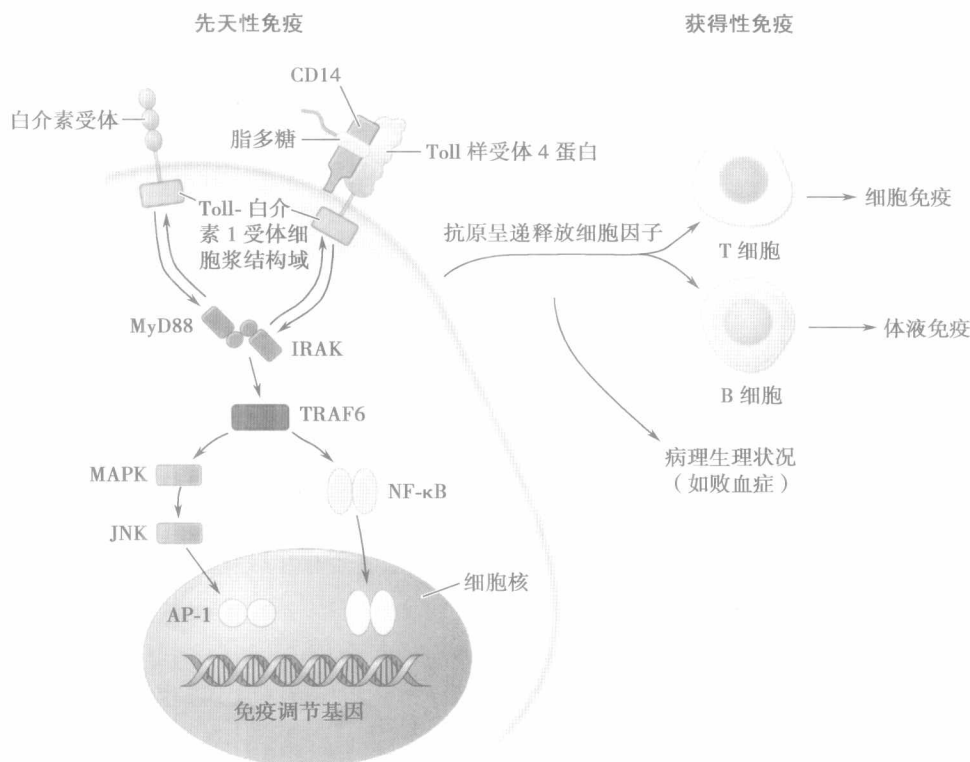


图 1-1 Toll-like 受体 (TLR) 在调控巨噬细胞对细菌脂多糖 (LPS) 反应中的作用

脂多糖是革兰阴性菌的细胞壁成分,能够与 CD14 和 TLR4 蛋白发生高亲和力的结合。CD14 是一种在巨噬细胞表面表达的糖基磷脂酰肌醇连接蛋白。这种结合引起跨膜 TLR4 蛋白激活,启动细胞内信号级联反应。通过 TLRs 产生的信号与白介素 (IL)1 α 和 β 通过 IL-1 受体产生的信号具有相同的信号通路。TLRs 和 IL-1R 的胞浆结构域具有高度同源性,因此被称为 Toll-IL-1R 胞内结构域 (TIR)。TLR4 蛋白向 NF- κ B 转录调节复合物和 I κ B 传导信号过程是通过募集 MyD88 (一种转录因子) 和 IL-1R 相关激酶 (IRAK) 来完成的,有肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF-6) 和转录因子 NF- κ B 的参与。有丝分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 激活 c-jun NH2-末端激酶 (Jnk), 后者激活核转录因子 AP-1。AP-1 和 NF- κ B 进入细胞核,与免疫调节基因,如细胞因子,启动子区的特异性序列结合,导致免疫调节基因的表达,包括细胞因子和协同刺激因子基因。这些基因产物作用于 T 和 B 细胞从而启动获得性免疫反应。在病理生理状态下,细菌 LPS 导致的免疫系统过度活化可以造成感染性休克(经许可摘自 Modlin et al: N Engl J Med 340: 1834, 1999)

细胞而吞噬。树突细胞通过这一方式向 T 淋巴细胞“交叉呈递”巨噬细胞内病原体抗原。活化的巨噬细胞还可以在抗体存在的情况下通过抗原非特异性的溶细胞活性清除一些细胞。这种活性大多数都是由细胞因子介导的(如 TNF- α 和 IL-1)。单核-巨噬细胞表达谱系特异分子(如细胞表面 LPS 受体 CD14)和某些分子的表面受体,包括 IgG 的 Fc 段、活化的补体成分和多种细胞因子(表 1-5)。巨噬细胞是免疫系统中分泌物种类最多的细胞。单核-巨噬细胞分泌的物质中包括水解酶、氧化代谢产物、TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-10、IL-12、

IL-15、IL-18 以及参与组织免疫反应的趋化细胞因子(表 1-5)。

树突细胞

树突细胞是骨髓来源的、不同于单核-巨噬细胞的 APCs,可以来自淋系和髓系。树突细胞表面没有任何标准的 T、B、NK 和单核细胞标志,而是表达 CD83 和其他有助于将其识别的分子。虽然树突细胞在外周血和淋巴样器官中出现频率非常低,但是它高水平地表达 MHC-II 类分子和协同刺激分子从而具有突出的抗原呈