维普资讯 http://www.cqvip.com

328-330 淋巴结病. AILD. 血管免疫. 母细胞 (42)

第24卷 第3期 重庆医科大学学报 Vol 24 No.3
1999 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1999

血管免疫母细胞 巴结病研究进展

R551.2

自贡市第三医院 余剑平* 综述
临床学院内科 王丕龙 审校

中图分类号 R543

血管免疫母细胞淋巴结病(angio immunoblastic lymphadeno pathy with dysproteinemia,AILD)由Frizzera1974年首次提出[1]本病散发全球,属少见病,其发病率不详。有关AILD的病因、病理、临床表现及预后研究结果不一。本文就其研究现状作一文献复习。

1 AILD病因

过去认为,AILD与病毒感染,药物过敏、接种疫苗等有关[2]。但多为推测或间接证据。目前对病毒感染诱发AILD的研究较为深入。Luppi等[3]报道,多种病毒包括EB病毒、人类亲T细胞病(HTLV-1),疱疹病毒(HHV—6、HHV—7,HHV—8)、黄病毒以及丙肝病毒(HCV)感染均可诱发AILD。以淋巴瘤患者外周血中可分离出HHV—6,血清学及分子生物学研究均提示HHV—6在何杰金氏病及AILD发病中起作用。HHV—7在遗传学上与HHV—6相近,HHV-7利用淋巴细胞表面的CD4作为受体。基因测序研究表明,HHV—8与包括EB病毒在内的γ—疱疹病毒族病毒有同源性。HHV—8基因序列在AILD、Kaposis肉瘤、淋巴瘤及反应性淋巴结病中均可检出。HCV在体内外均表现出嗜淋巴性。HCV感染与原发性Ⅱ型冷球蛋白血症、良性淋巴组织增生性疾病关系密切。HCV感染亦与B细胞性非何杰金淋巴瘤有关。Daibata等[4]报道,1例急性骨母细胞性白血病患者,在诱导化疗完全缓解4月后发生AILD,从该患者心包积液、淋巴结及其它受累器官中均检出HHV—6,提示急性白血病或化疗所致的免疫抑制状态易感染HHV—6,HHV—6可直接或间接诱发AILD。李挺等[5]从4例AILD或AILD型T细胞淋巴瘤患者中的3例检出了EB病毒基因。

除病毒感染外,细胞因子分泌异常也与AILD发病有关。Yamamura等[6]报道4例AILD或AILD型T细胞淋巴瘤患者,2例最初诊断AILD时血清白细胞介素6(IL—6)增高;4例患者淋巴结单核细胞体外均自发产生IL—6,其中一例经强化性联合化疗治疗无效的患者,在环孢素A治疗3周后症状消失,血清IL—6降至正常,但1.5月后,IL—6再次升高伴症状加重。 其它细胞因子, 诸如IL—2、IL—1α、IL—4、IFN—α和γ及TNF—α与AILD发病也有关,研究认为IL—2可刺激淋巴细胞产生IL—6。

2 AILD与恶性淋巴瘤

AILD的确诊依据其典型组织学特征,包括淋巴结结构破坏,树枝状血管增生,免疫母细胞、浆细胞及其它细胞增生,细胞间有无定形嗜伊红物质沉积[2]。组织学上虽未发现恶性肿瘤细胞,但对AILD属良性抑或恶性疾病一直存在争议。一种观点认为,AILD是一种异常免疫反应所致的淋巴结良性增生性疾病,约80%患者伴有多克隆高免疫球蛋白血症,部分病人自身抗体阳性[7]。而另一种观点则认为,AILD是T细胞型淋巴瘤的瘤前病变,少数患者T淋巴细胞标记物呈阳性,部分患者在诊断AILD后数月重新诊断为T细胞淋巴瘤[3][7][8]。但因仅个别患者有病理随访资料,故AILD转变为淋巴瘤的实际发生率不详。李挺等[5]研究了AILD与AILD型T细胞淋巴瘤(AITL)的临床及病理后提出,两者的诊断及鉴别诊断依靠淋巴结组织学检查,存在成簇分布和T细胞标记阳性的透明细胞(clearcell)是诊断AITL最重要的依据。透明细胞是一种恶性肿瘤细胞。对5例AILD患者中4例的T细胞受体(TCR)进行研究后发现,4例均有TCR β克隆重排,提示AILD可能是淋巴瘤前病变,其转化为恶性淋巴瘤的发生率很高。Hodges[9]报

* 男,1958-07出生,主治医师

维普资讯 http://www.cqvip.com

道了一例AILD型T细胞淋巴瘤患者的T细胞基因,将淋巴结冰冻石蜡切片进行T、B细胞系单克隆抗体染色,分出T、B细胞,进而分离出DNA并用TCR及Ig PCR扩增,其产物被克隆和测序。免疫组织学分析提示存在广泛的PremorphicCD3阳性和CD8阳性淋巴细胞浸润,大多数(>80%)CD3阳性浸润细胞TCRVB 5.1基因族产物阳性,用TCR β PCR扩增和测序证明是寡克隆。Ig重链引物PCR扩增及测序证明β细胞上有3个寡克隆借此鉴别AILCD.Rho等[10]采用Southernblot分析一例女性AILCD患者,示JH基因种系结构和TCRβ基因寡克隆模式。免疫母细胞具有B细胞表现型,表达出CD30抗原及隐匿型膜蛋白1(LMP1)癌基因,LMP1基因3'末端存在6个非静止性点突变,引起6个氨基酸改变。Schmuth等[11]的研究亦支持AILD属淋巴瘤前病变,一73岁女性AILD患者,HE 切片示部分淋巴滤泡结构,TCR基因重排分析显示在淋巴结及皮肤活检组织均有寡克隆模型。

据此,作者提出淋巴瘤前AILD可发展至AILD型淋巴瘤这一概念。

3 AILD临床表现

AILD多见于老年体弱患者,儿童少见。常见的临床表现有,发热占97%,呈弛张热、间歇热或不规则热型,抗菌治疗无效。皮肤瘙痒及皮疹占74%,以荨麻疹和斑丘疹最常见,皮疹反复出现。淋巴结肿大占70%~100%,多为全身淋巴结受累,大小从0.5cm至10cm不等,光滑或粘连成团,质中等。肝脾肿大分别占60%和85%。少数AILD患者表现极为特殊,一患儿右下腹出现一痛性包块一年余,逐渐长大至12cm,伴消瘦贫血和肝脾肿大,手术切除包块经病理组织学诊断AILD[1,12]。一13岁女孩患AILD经治疗缓解4年后,反复出现双眼视力障碍,MRI检查发现视交叉一病灶,大剂量皮质激素治疗后视力明显改善[14]。AILD可发生于急性白血病之后[4]亦可发生在结核病前后[10,14]。AILD可伴过敏性紫癜[15]。我们见一例AILD患者合并持续性高血压,经多种降压药物治疗无效,皮质激素治疗后AILD明显缓解,血压恢复正常。

几乎所有AILD患者均存在血液学检查异常。统计104例[2,17],贫血占84%或90%以上,白细胞计数增多占50%或69%,嗜酸性细胞增多占15%或71%。而白细胞计数减少占23%,淋巴细胞减少占15%,血小板减少占32%。血γ球蛋白增多占90%,多克隆免疫球蛋白血症占62%或76%,IgG增高占62%,IgA增高占31%,IgM增高占50%。Coombs试验阳性占28%或33%。类风湿因子阳性占53%,ANA阳性占48%。但上述临床表现及血液学异常并非AILD所特异,Upara等[16]报道37例临床诊断AILD患者,病理确诊率为35.1%,其中典型恶性淋巴瘤占97%。

4 治疗及转归

迄今,治疗AILD无统一方案。皮质类固醇、免疫抑制剂单独或联合治疗较常用。联合化疗以COP方案应用较多。个别病例采用化疗加放疗。大多数AILD患者治疗后可获短期缓解,但复发率高且继续治疗无效。患者大多死于感染或全身衰竭,统计国内113例[2,17,18,15],大多数在治疗缓解后1~3月内复发,中位生存期8~9月,短于恶性淋巴瘤。少数AILD患者长期缓解逾10年。113例中的6例诊断AILD后1年内重复淋巴结病理检查,结果1例转变为原始免疫母细胞肉瘤,淋巴细胞肉瘤2例,I6L样T细胞淋巴瘤3例。其中H例曾先后诊断AILD、淋巴结结核及淋巴瘤。国外资料与国内报道相似。为何AILD组织学上未见恶性肿瘤细胞而其预后却比淋巴瘤更差,耐人寻味。AILD预后与性别、年龄无相关性。而治疗方案不同是否影响预后则各家报道不一。个别AILD患者用皮质激素及环磷酰胺治疗无效时,采用环孢素A[16],双氯脱氧腺苷[17]等治疗可获长期缓解。Schlegeberge等[18]采用Kaplan、Meier统计方法和Cox模型分析50例AILD型T细胞淋巴瘤患者,结果表明,影响AILD预后的主要因素是细胞遗传学特征,包括异常细胞分裂,附加X染色体克隆,1号染色体短臂结构异常,特别是1P31—32受累时,有4种以上异常复合性克隆。而治疗方式的差异对预后无影响。Dey等[19]认为细针活检有助于筛选和随访AILD。

维普资讯 http://www.cqvip.com

参 考 文 献

1、Frizzera G,etal.Lancet 1974;1:1070
2、陆雪林,等.中华内科杂志 1985;8:4723、LuppiM,etal.Haematologica 1996;3:265
4、Daibata M,etal.Leukemia1997;6:882
5、李 挺,等.中华病理学杂志 1996;2:99
6、Yamamura M,etal.Leukemia 1996;9:1504
7、陈 新,等.中华血液学杂志 1987;10:577
8、吴谨绪,等.四川医学 1990;4:199
9、Hodges E,et al.Mol Pathol1997;1:15
10、RhoR,et al.AunHematol1996;5 333
11、SchmuthM,et al.J Am Acad1997;2Pt2.290Dermatol
12、尹方龙,等.四川医学 1992;5:313
13、Horneff G,etal.Neuropediatrics 1996;4:219
14、张沪生,等.中华内科杂志 1994;3:188
15、蒋国成.中华血液学杂志 1987;7:405
16、UparaS,etal.AsianPacJ 1997;1:15ALLERGYIMMUNOL
17、SallahAs,etal.AunHematol1996;6:295
18、SchlegelbergerB,etal.J1996;2:598ClinOncol
19、DeyP,etal,DiagnCytopthol 1996;5:412

(收稿日期 1998－05－05)

肝纤维化、胶原蛋白、生物学作用

330-339

胶原蛋白与肝纤维化

R575.202

(43)

第二临床学院内科 何 松* 综述 沈鼎明 审校

中图分类号 R575.2

肝纤维化是肝细胞发生坏死及炎症刺激时,肝脏内纤维结缔组织异常增生的病理过程,是各种慢性肝病向肝硬化发展的必经阶段。多年来,人们一直致力于肝纤维化发生发展机制的研究,试图找出逆转肝纤维化的方法。研究表明,肝纤维化的发生与肝细胞外间质(Extracellular Matrix ECM)成份的代谢(合成与降解)、细胞因子的调节及以贮脂细胞(Ito细胞)为主导的许多细胞的参与有关。胶原蛋白作为ECM的主要成份,与肝纤维化的形成关系密切,愈来愈受到人们的关注。

1 胶原蛋白的一般特性及来源

目前已发现的胶原蛋白有16种[1]。胶原蛋白占人体蛋白总量的1/3,在肝脏内约占蛋白总量的5%～10%。肝组织中胶原主要是Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ型,其中以Ⅰ、Ⅲ型为主[2]。按结构和功能特点可分为以下三类:间质胶原(包括Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型)、基膜胶原Ⅳ型和细胞外周胶原Ⅴ型。胶原蛋白在正常肝和肝硬化中的分布如表所示。

胶原蛋白	正常肝(%)	硬化肝(%)
Ⅰ	40～50	60～70
Ⅲ	40～50	20～30
Ⅳ	1	1～2
Ⅴ	2～5	5～10
Ⅵ	0.1	0.2

胶原蛋白是细胞外间质的结构性大分子,分子量约30万,在其结构中包含一至数个具有特异性的由三股多肽链交织形成的α螺旋。三股螺旋区氨基酸序列的特点是Gly－Xaa－Yaa的多次重复(X和Y代表任意一种氨基酸)。胶原蛋白是根据其所形成同型或异型三聚体的独特的多链组来分型。每条多肽链均称α链。肝脏细胞外间质胶原成份分子结构如表所示。

为了从分子水平了解Ⅳ型胶原三螺旋结构形成的机制,Fukuda等利用中国仓鼠卵巢细胞进行了重组α1(Ⅳ)和α2(Ⅳ)的表达。研究发现,在只能表达α1链的细胞株裂解产物中,可以发现高表达的α1(Ⅳ)链单体,但未见由α1链组成的同型三聚体,而

* 男,1965—06出生,主治医师