

第十五章 免疫缺陷病与免疫增殖病实验诊断

第一节 概述

1. 免疫缺陷病（immunodeficiency diseases IDD）是一组由于免疫系统发育缺陷或免疫功能失常引起的疾病。表现为反复或严重感染。由于遗传因素或先天因素，使免疫系统在个体发育过程中的不同环节、不同部位受损所致的免疫缺陷病，称为先天性或原发性免疫缺陷病。
分为：抗体缺陷、T细胞缺陷、补体缺陷、吞噬功能缺陷、联合缺陷等
2. 免疫增殖病 immunoproliferative disease: 免疫器官、组织或细胞异常增生所致的一组疾病称为免疫增殖病。主要表现为免疫球蛋白异常和免疫功能异常，包括良性增生和恶性增生。
分为：淋巴细胞白血病、淋巴瘤和浆细胞病。

第二节 免疫缺陷病与免疫增殖病的实验诊断

一、体液免疫检测

1. 抗体检测

①IgG、IgA、IgM测定

原理：免疫比浊法：抗原和抗体形成的复合物粒子对光的散射和吸收度来判断待测抗原的量。散射比浊和透射比浊法。

参考值：免疫比浊法：成人 IgG 8.0~15.0g/L；IgA 0.90~3.00g/L；IgM 0.50~2.50g/L

临床意义：

- 1) IgG 增高：见于各种感染性疾病和自身免疫性疾病
- 2) IgA 增高：见于黏膜炎症和皮肤病变
- 3) IgM 增高：多见于毒血症和感染性疾病早期
- 4) 低免疫球蛋白血症：
先天性低 Ig 血症，主要见于体液免疫缺陷和联合免疫缺陷
获得性低 Ig 血症，与严重胃肠道疾病、肾病综合征、重症传染病有关
尿 Ig 增高用于肾功能恶化和预后的指标。

②血清 IgE 测定

免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)为种系进化过程中最晚出现且血清中**最少**的一种 Ig，约占血清总 Ig 的 0.002%。半衰期最短，分解率最高，对热最不稳定。它是一种亲细胞性抗体，与 I 型变态反应、寄生虫感染及过敏性疾病等有关。

参考区间：免疫比浊法（现用），ELISA 法为 0.1—0.9mg/L。微粒子化学发光法：0.1-150IU/ml

临床意义：

- 1) I型变态反应性疾病 如过敏性哮喘、过敏性鼻炎、间质性肺炎、荨麻疹等 IgE 增高
- 2) 非过敏性疾病 如 IgE 型 MM、SLE、类风湿关节炎、寄生虫感染 IgE 增高
- 3) 急、慢性肝炎、SLE、严重烧伤
- 4) IgE 降低：见于先天性或获得性丙种球蛋白缺乏症、恶性肿瘤、长期用免疫抑制剂等。

2. 补体测定

①总补体溶血活性(CH50)测定

原理：利用补体的免疫溶细胞反应，当补体与靶细胞膜结合时，可引起靶细胞损伤、溶解，补体含量与溶血程度成正相关，成“S”型。以 50%溶血率为终点

参考值：50—100 KU/L

临床意义：

- 1) CH50 活性增高：常见于急性炎症、急性组织损伤、恶性肿瘤及妊娠。

2) CH50 活性降低 “急性肾小球肾炎、自身免疫性疾病、慢性肝炎、肝硬化、艾滋病等。

②单个补体成分测定

参考值：免疫比浊法：C3 0.85—1.70g/L；C4 0.22—0.34g/L；**C1q 0.197±0.04g/L**

临床意义：补体 C3 和 C4 的临床意义相似

1) 血清补体增高见于：某些急性炎症或传染病早期

2) 血清补体降低见于：

- a) 补体合成能力降低，如慢性肝病、肝硬化、肝坏死；
- b) 补体合成原料不足，如营养不良(多见于儿童)；
- c) 补体消耗或丢失太多，如系统性红斑狼疮活动期、急性链球菌感染后肾小球肾炎、基底膜增殖性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、慢性活动性肝炎、疟疾等；
- d) 先天性补体缺乏，如遗传性 C3 缺乏症。

✓ C1q 含量检测：

传统激活途径的成分：补体系统的**经典激活途径**是由抗原-抗体复合物（即免疫复合物）结合 C1q 启动补体激活的补体活化途径。一般在感染后期发挥作用。

采用化学比浊法。

- a) 含量增高：见于骨髓炎、RA、SLE、血管炎、硬皮病、痛风、活动性过敏性紫癜；
- b) 降低：见于活动性混合性结缔组织病。

二、细胞免疫检测

1. 概述

淋巴细胞是构成机体免疫系统的主要细胞群体，占外周血白细胞总数的 20%-40%，根据表型和功能可分为不同的群体，如 T 细胞、B 细胞、K 细胞、NK 细胞等，具有异质性。T 细胞和 B 细胞还可进一步分为若干亚群。这些淋巴细胞群和亚群在免疫应答过程中相互协作、相互制约，共同完成对抗原物质的识别、应答和清除，从而维持机体内环境的稳定。临床上常对淋巴细胞的数量，表面标志及功能进行检查，以了解机体的细胞免疫情况。

2. 细胞表型分析

1) T 细胞分化抗原（cluster of differentiation, CD）检测

T 淋巴细胞是由一群功能不同的异质性淋巴细胞组成，在形态学上难以区分，但是可借助于其细胞膜表面分子加以区别，这些细胞膜表面分子即为 T 淋巴细胞的表面志(T lymphocyte surface marker)。T 淋巴细胞表面标志检测的方法众多，如 E 玫瑰花形成试验、免疫荧光法 (IFA)、荧光激活细胞分类法(FACS)、免疫金银法以及免疫酶染色法等。

参考值：免疫荧光法% FACS：

CD3⁺T 细胞(69.4±4.86)； CD4⁺T 细胞(41.17±5.28)

CD8⁺T 细胞 (24.58±4.02)； **CD4⁺ / CD8⁺细胞比值：0.9-2.0/1**

临床意义：

A) T 淋巴细胞总数变化的意义

CD3 分子表达于所有成熟 T 淋巴细胞的表面，是总 T 淋巴细胞的重要标志，

- a) CD3⁺T 淋巴细胞升高：常见于甲状腺功能亢进、淋巴细胞性甲状腺炎、重症肌无力以及器官移植后排斥反应等。
- b) CD3⁺T 淋巴细胞降低：主要见于免疫缺陷病，如获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、先天性胸腺发育不全综合征以及联合免疫缺陷病等。亦可见于恶性肿瘤，系统性红斑狼疮，采用放疗、化疗、肾上腺皮质激素及其他免疫抑制剂时。

B) T 淋巴细胞亚群变化的意义

- a) **CD4** 分子是辅助、诱导性 T 细胞的标志：

CD4⁺T 细胞下降，常见于某些病毒感染性疾病、严重创伤、应用免疫抑制剂等

- b) **CD8** 分子是抑制、杀伤性 T 细胞的标志：

CD8⁺T 细胞下降，常见于类风湿关节炎、重症肌无力、膜型肾小球肾炎等；CD8⁺T 细胞常升高，见于传染性单核细胞增多症急性期、巨细胞病毒感染以及慢性乙型肝炎，以上疾病还同时表现 CD4⁺/CD8⁺细胞比值下降。

- c) CD4⁺ / CD8⁺细胞比值下降，常见于 AIDS、恶性肿瘤进行期和复发时。

CD4⁺ / CD8⁺细胞比值升高，则见于类风湿性关节炎，系统性红斑狼疮活动期。

2) B 细胞膜表面免疫球蛋白检测

B 淋巴细胞简称 B 细胞，由骨髓中淋巴样前体细胞分化而来，是体内唯一能产生抗体的细胞。B 细胞表面有表面抗原与表面受体两大类。表面抗原包括 CD19、CD20、CD21、CD22 和 CD40 等；表面受体包括 B 细胞抗原受体(BCR)、细胞因子受体(CKR)等。BCR 又称 B 细胞膜表面免疫球蛋白(surface membrane immunoglobulin, SmIg)，是 B 细胞的特征性表面标志，根据 BCR 不同，可将 B 细胞分为 SmIgG、SmIgM、SmIgA、SmIgD、SmIgE 五种类型，若 B 细胞膜表面仅表达 **IgM** 则为未成熟的 B 细胞，而同时表达 **IgM 和 IgD** 则为成熟 B 细胞。

参考值：免疫荧光法：

临床意义：

- a) SmIg⁺细胞增高：常与 B 细胞恶性增殖有关，主要见于慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病以及巨球蛋白血症等，且巨球蛋白血症以 SmIgM⁺细胞增高明显。

- b) SmIg⁺细胞减低：主要与体液免疫缺陷有关，常见于严重联合免疫缺陷病等

3) B 细胞分化抗原测定

分别求出 CD19、CD20、CD21、CD22 等阳性细胞百分率和 B 淋巴细胞数

参考值：FACS：CD19⁺细胞 11.74%±3.73%

临床意义：CD19 为全部 B 细胞共有的表面标志

B 细胞**活化后不消失**，因此是最重要的 B 细胞标记分子。

- a) CD19⁺细胞升高：见于 B 细胞系统的恶性肿瘤，如急、慢性淋巴细胞性白血病，多发性骨髓瘤；

- b) 降低：见于体液免疫缺陷病。

3. 细胞功能测定

T 细胞转化试验

自然杀伤细胞活性检测

抗体依赖性细胞介导的细胞毒(ADCC)检测

4. 细胞因子测定

原理：细胞因子是由活化的免疫细胞和某些基质细胞分泌的，介导和调节免疫炎症反应的小分子多肽。

1) 白细胞介素-2 检测(interleukin-2, IL-2)

IL-2 是由活化的 CD4⁺细胞产生，通过自分泌和旁分泌作用于分泌 IL-2 的细胞本身或邻近的 CD4⁺和 CD8⁺细胞，是机体免疫网络中最重要的调节因子。

临床意义：IL-2 产生低下的疾病有：SLE、活动性类风湿关节炎、AIDS、持续性全身性淋巴腺瘤、接受免疫抑制治疗和老年人。

2) IL-6 检测

原理：IL-6 由多种淋巴类和非淋巴类细胞产生，具有多种生物学功能，在机体的免疫应答、骨髓造血及炎症反应中均起重要作用。

临床意义：升高：

- a) 多克隆 B 细胞激活或自身免疫性疾病如：RA、AIDS、SLE 等

- b) 淋巴细胞系肿瘤：多发性骨髓瘤、淋巴瘤

- c) 其他：烧伤、急性感染、移植排斥反应。

3) IL-8 检测

原理：IL-8 由单核-巨噬细胞、成纤维细胞、上皮细胞和内皮细胞等多种细胞产生，其主要生物活性是激活中性粒细胞。

临床意义：升高：RA、成人呼吸窘迫综合症。

4) IL-10 检测：由辅助 T 细胞亚群 TH1 和 TH2、单核细胞、巨噬细胞、B 细胞和角质细胞产生。其生物活性广泛，可选择性抑制单核-巨噬细胞的某些功能，对 T 细胞、B 细胞等的功能亦有明显影响。

5) 肿瘤坏死因子

原理：肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)分为 TNF α 和 TNF β 两型。前者来源于单核细胞、吞噬细胞；后者来源于 T 淋巴细胞。两型的结构虽然不同，但生物活性类似。引起肿瘤组织出血、坏死和杀伤作用，都可引起抗感染的炎症反应效应，以及对免疫细胞的调节、诱生作用。

参考范围：总 TNF- α <20ng/L (ELISA 法)；生物活性法 TNF- α <5ng/L

临床意义：TNF- α 水平增高见于

- RA、多发性硬化症、恶性肿瘤、肾移植；
- G-杆菌或脑膜炎球菌引起的 DIC、中毒性休克；
- 病毒性暴发性肝衰竭。
- AIDS 患者；

5. HLA 分型

定义：确定不同个体所拥有人类白细胞抗原的等位基因及其产物的特异性称为 HLA 分型。

检测方法：血清学、细胞学分型技术和 DNA 分型

原理：HLA-A、B、C、DR、DQ 抗原分型，采用改良的微量细胞毒试验。取 HLA 分型血清，加入从被检测者外周血中分离纯化的淋巴细胞，在补体的参与下充分作用，在倒置显微镜下观察。

临床意义：HLA 检测在器官移植、输血（疗效）、亲子鉴定（高度多态性）和疾病诊断上都有临床价值。

第三节 常见免疫缺陷病的实验诊断

1. 选择性 IgA 缺乏症：

免疫缺陷病中最常见的类型

血清 IgA 低于 **0.05g/L, (0.9-3.0g/L)** 而 IgG 和 IgM 含量正常，它是免疫缺陷病中最常见的类型

实验诊断路径：血清总免疫球蛋白和特异抗体滴度。

- 1) 血清中 IgA 低于 0.05g/L，分泌液中 IgA 水平显著降低，其他免疫球蛋白正常
- 2) 细胞免疫功能正常
- 3) 抗甲状腺球蛋白、胃壁细胞、平滑肌、胶原和食物抗原的抗体可阳性。

临床应用：容易发生鼻窦、肺部感染、甚至引起阻塞性肺疾病。胃肠道症状（慢性腹泻），泌尿道感染等。

第四节 常见免疫增殖病的实验诊断

1. 淋巴细胞白血病

2. 淋巴瘤

3. 浆细胞病：**多发性骨髓瘤**

也称浆细胞骨髓瘤，由于具有合成和分泌免疫球蛋白的浆细胞发生恶变，大量**单克隆**的恶性浆细胞增生引起

- 1) 血象：正色素正细胞性贫血，外周血涂片有钱串现象。

白细胞和血小板数正常

血沉 ESR 明显加快

- 2) 骨髓象：一般呈增生性骨髓象，主要是浆细胞异常增生伴质的改变。

- 3) 免疫学检测：免疫球蛋白测定、血、尿轻链测定、**免疫固定电泳**等。依据分泌的 M 蛋白不同及发病率由高到低： IgG、IgA、IgM、轻链型、IgD、IgE 型。
4. 巨球蛋白血症
由淋巴细胞和浆细胞无限制的增生，并产生大量单克隆 **IgM** 所引起。
 - 1) 血象：
正色素正细胞性贫血，有缟钱样现象 10%患者可检出冷球蛋白。
血沉明显加快
 - 2) 骨髓象：可见淋巴细胞、浆细胞和浆细胞样淋巴细胞异常增多。
 - 3) 免疫学检测：免疫球蛋白测定、血尿轻链测定、**免疫固定电泳**等。血清蛋白电泳：在 r 区带可见高而窄的尖峰或密集带，免疫电泳证实为单克隆 IgM(19s)。75%的 IgM 带为 k 轻链、少见 IgM(7s)。
 - 4) 尿液：有单克隆轻链存在

思考题

1. 多发性骨髓瘤的实验室检查
2. 免疫球蛋白及补体 C3、C4 检测方法及临床意义