

Inflammation

炎症(二)

白求恩医学院病理学系

李 伟

2010.10.08

炎症 inflammation

Inflammation is a **protective response** of vascularized living tissues to local injury, leading to the accumulation of fluid and leukocytes in extravascular tissues.

炎症是具有**血管系统**的活体组织对**损伤因子**所发生的复杂的防御反应。

血管反应是炎症过程的中心环节。

液体渗出

白细胞渗出和激活

What is Inflammation?

1. 炎症的本质是致炎因子对机体的**损伤与机体抗损伤**反应的矛盾斗争过程
2. 任何能够引起组织细胞**损伤**的因素均可引起炎症
3. 炎症的**基本病变**有致炎因子导致的组织细胞**变性坏死**（变质），机体**血管反应**（**渗出液体和白细胞**）局限杀灭损伤因子，局部组织细胞的**增生**，**修复损伤组织**
4. 损伤与抗损伤斗争结果既为**炎症的结局**：
抗损伤>损伤→炎症痊愈
损伤>抗损伤→炎症蔓延扩散
抗损伤=损伤→炎症迁延不愈

Major events in acute inflammation



Vascular events

→ hemodynamic changes

→ increased vascular permeability

→ Fluid exudation



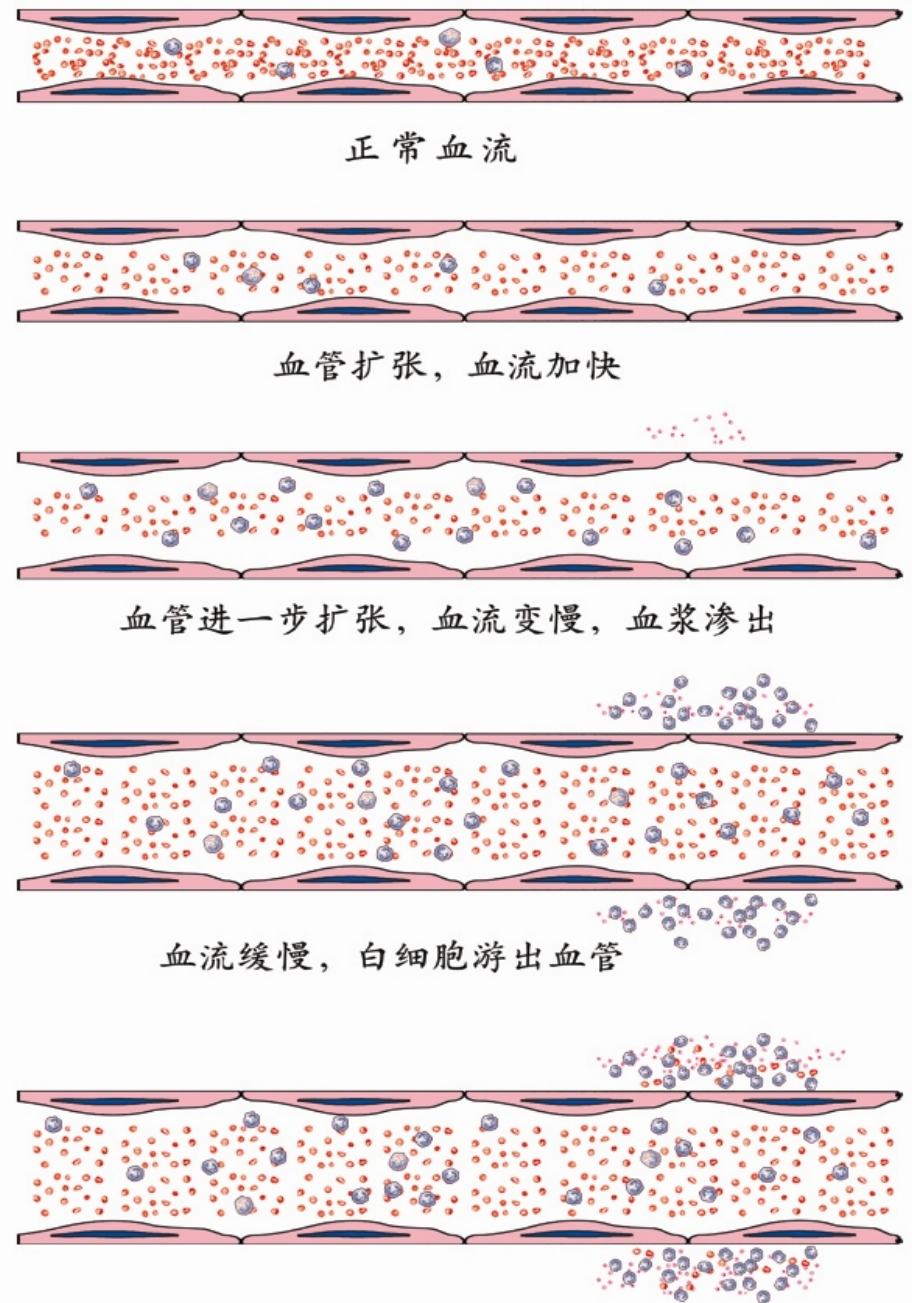
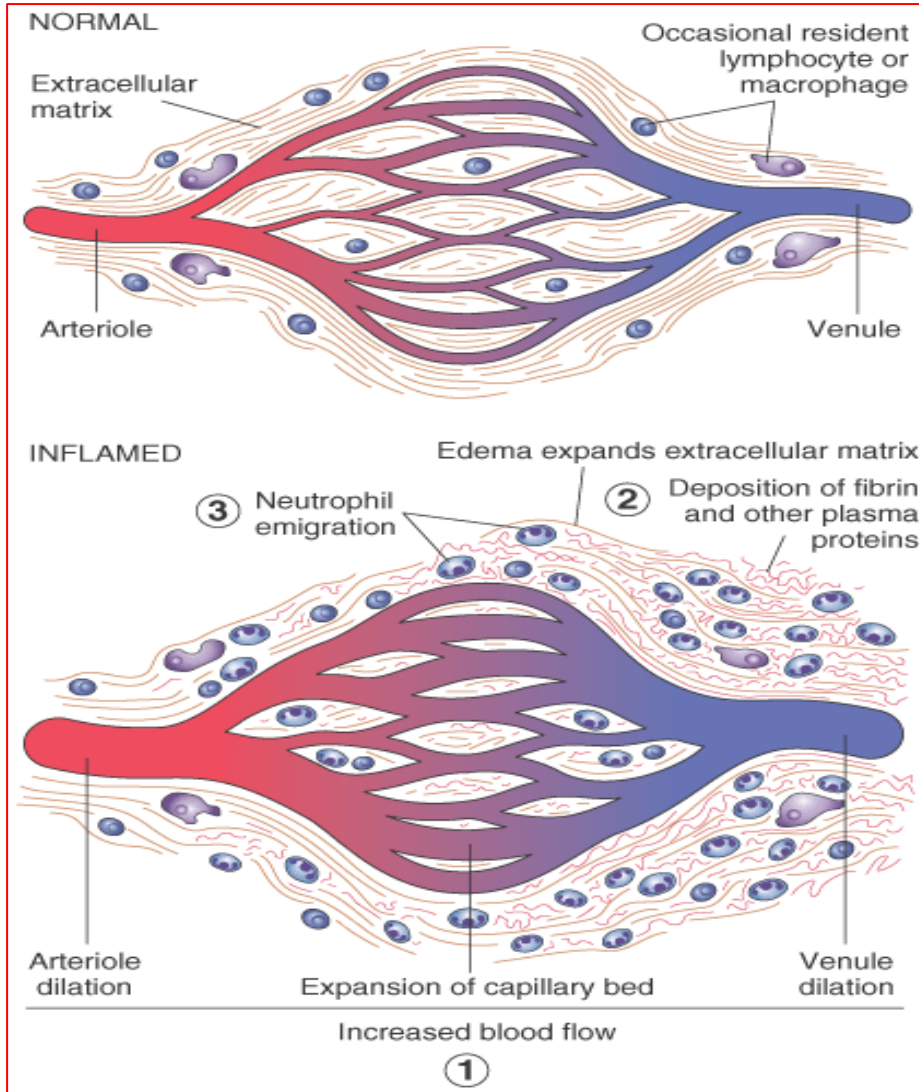
Cellular events

→ leukocyte exudation

→ phagocytosis

→ tissue injury

Major events in inflammation



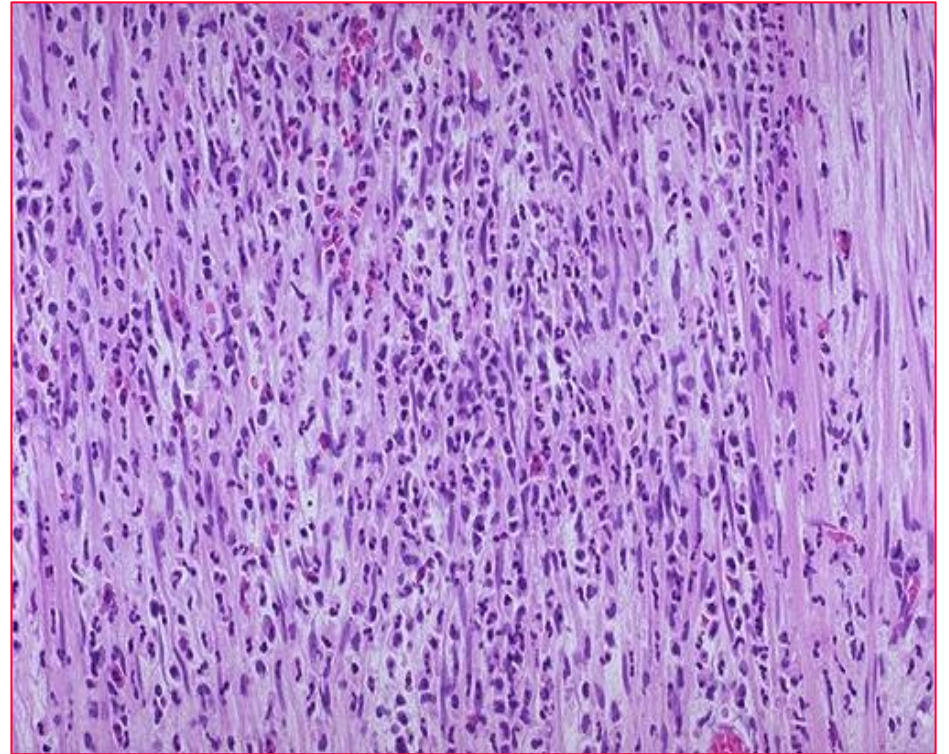
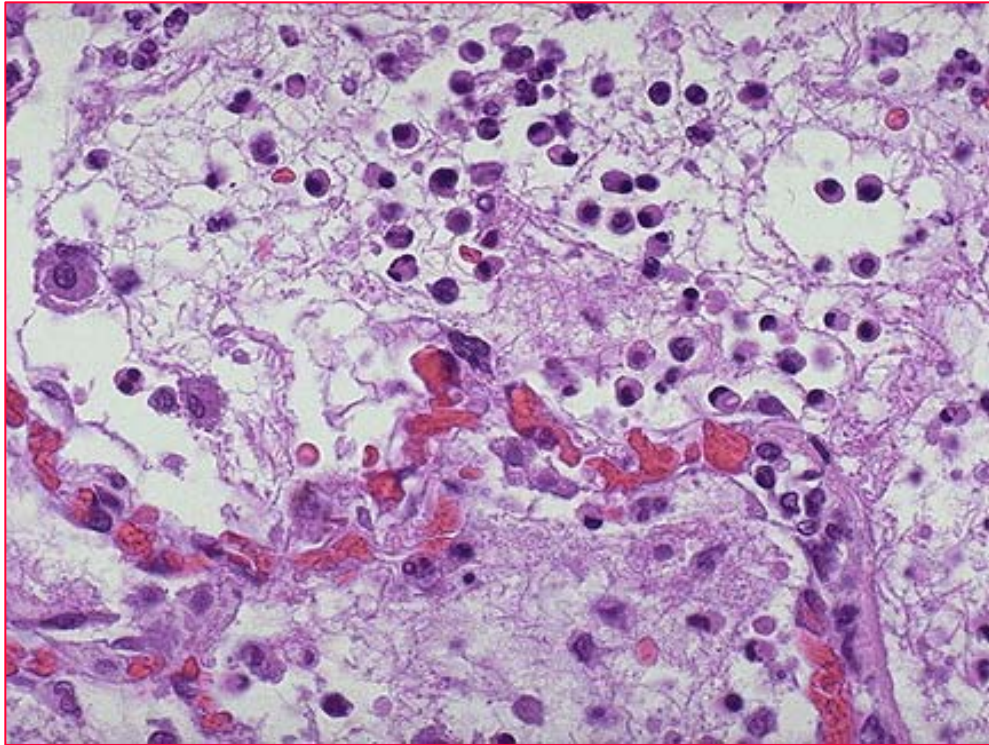
血流显著缓慢，白细胞游出增多，红细胞漏出

白细胞渗出和吞噬作用

Leucocyte exudation and phagocytosis

白细胞从血管内穿过管壁到达损伤部位的过程为**白细胞渗出** (Leucocyte exudation)

白细胞出现在局部组织间隙的现象称为**炎细胞浸润**(inflammatory cells infiltration), 是**炎症防御反应的最重要形态学特征**



Leukocyte exudation

Leukocytic margination and rolling

白细胞边集和滚动

Leukocytic adhesion

白细胞黏附

Leukocytic transmigration

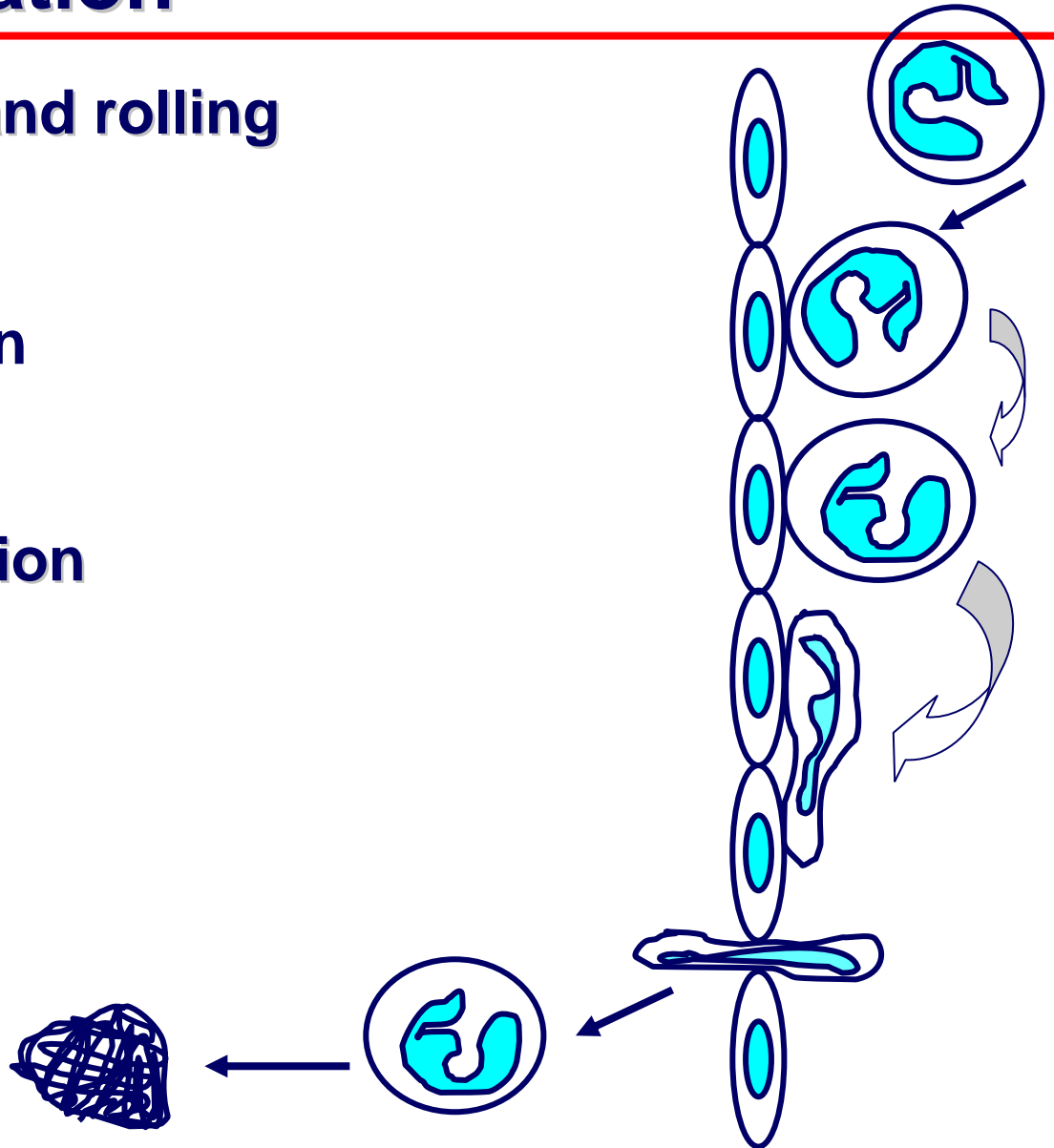
白细胞游出

Chemotaxis

趋化作用

Defense and injury

局部防御和损伤作用



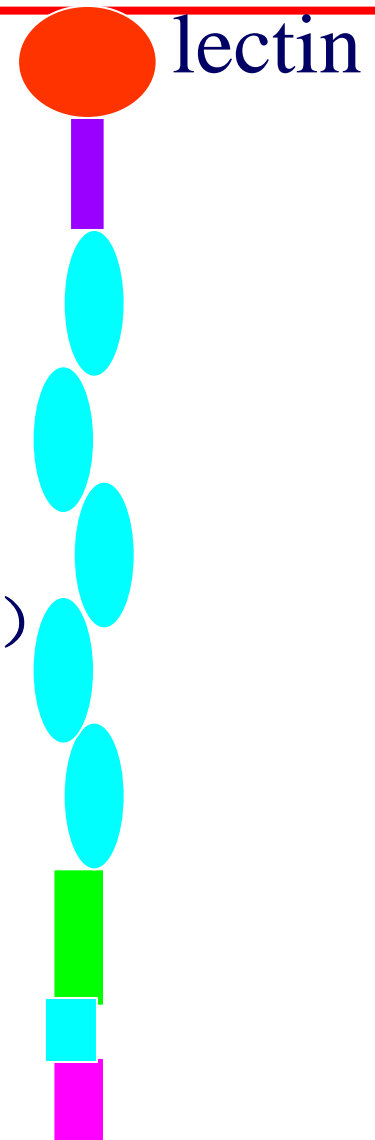
Leukocyte exudation

Leukocytic margination and rolling

白细胞边集和滚动

- Leave central axial stream
- 选择素 Selectin
 - 细胞外区的N末端有Lectin样结构
 - 配体是白细胞表面的糖蛋白（唾液酸化的LewisX）
 - 分类：*E-selectin (endothelial-)*
P-selectin (endothelial-platelet-)
L-selectin (leukocyte-)

内皮细胞激活，E-selectin P-selectin 表达增加
selectin与配体作用，介导白细胞在内皮细胞表面的滚动

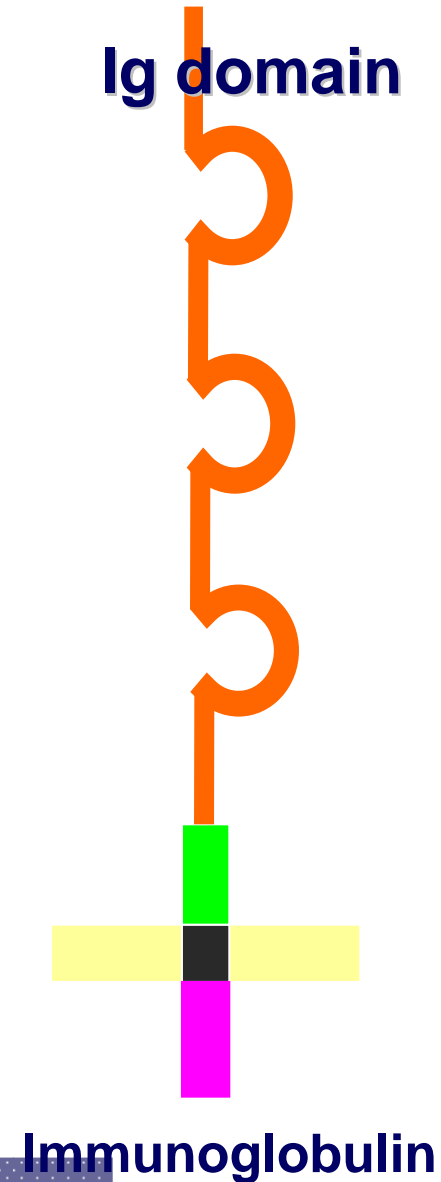
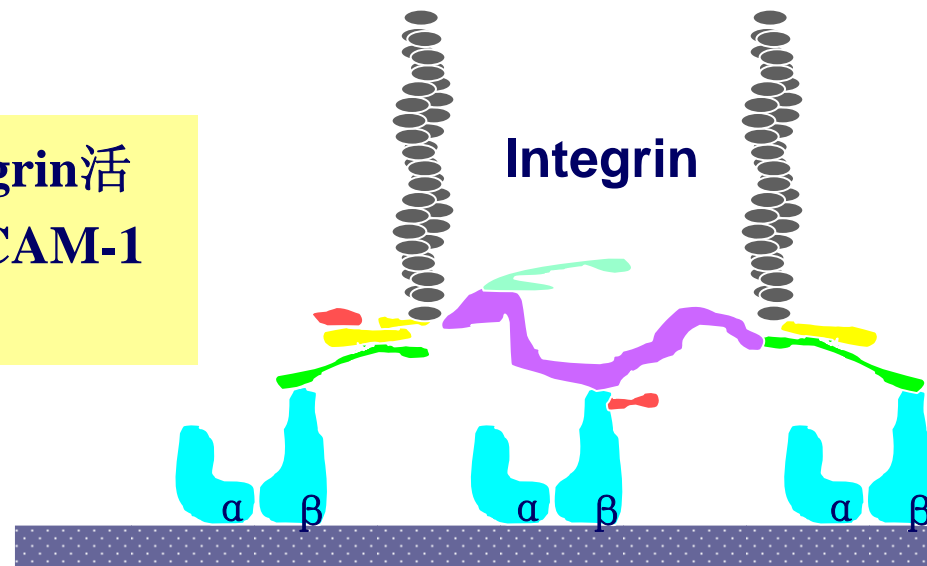


Leukocyte exudation

Leukocytic adhesion 白细胞黏附

- 免疫球蛋白超家族 (Immunoglobulin family)
 - ICAM-1 intercellular adhesion molecule 1
 - VCAM-1 vascular cell adhesion molecule 1
- 整合素 (integrin)
 - LFA-1 (CD11a/CD18), MAC-1 (CD11b/CD18)
 - VLA-4, $\alpha 4 \beta 7$

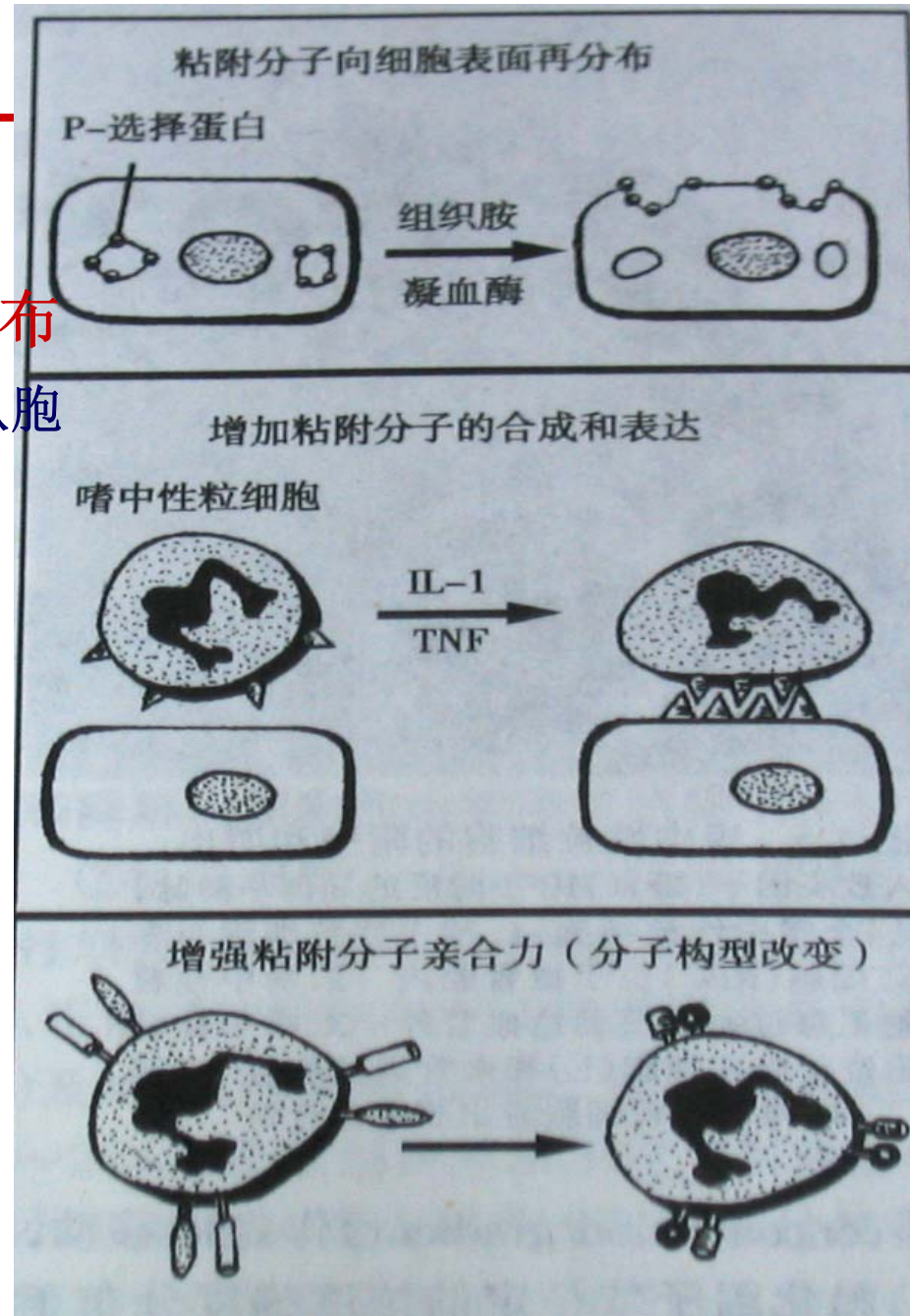
白细胞被激活，表面integrin活性增加，与内皮细胞的ICAM-1等相互作用，紧密黏附

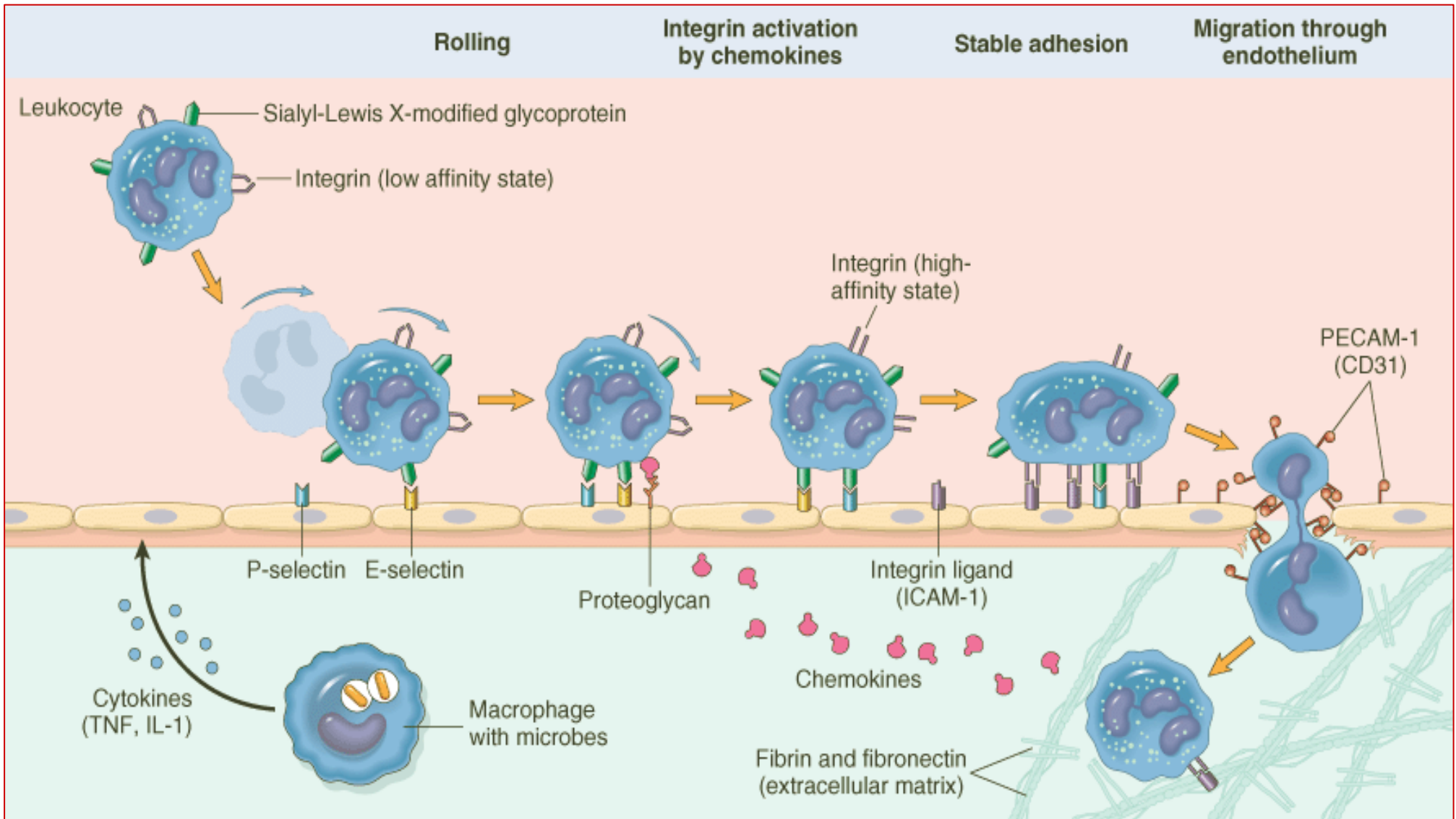


Leukocyte exudation

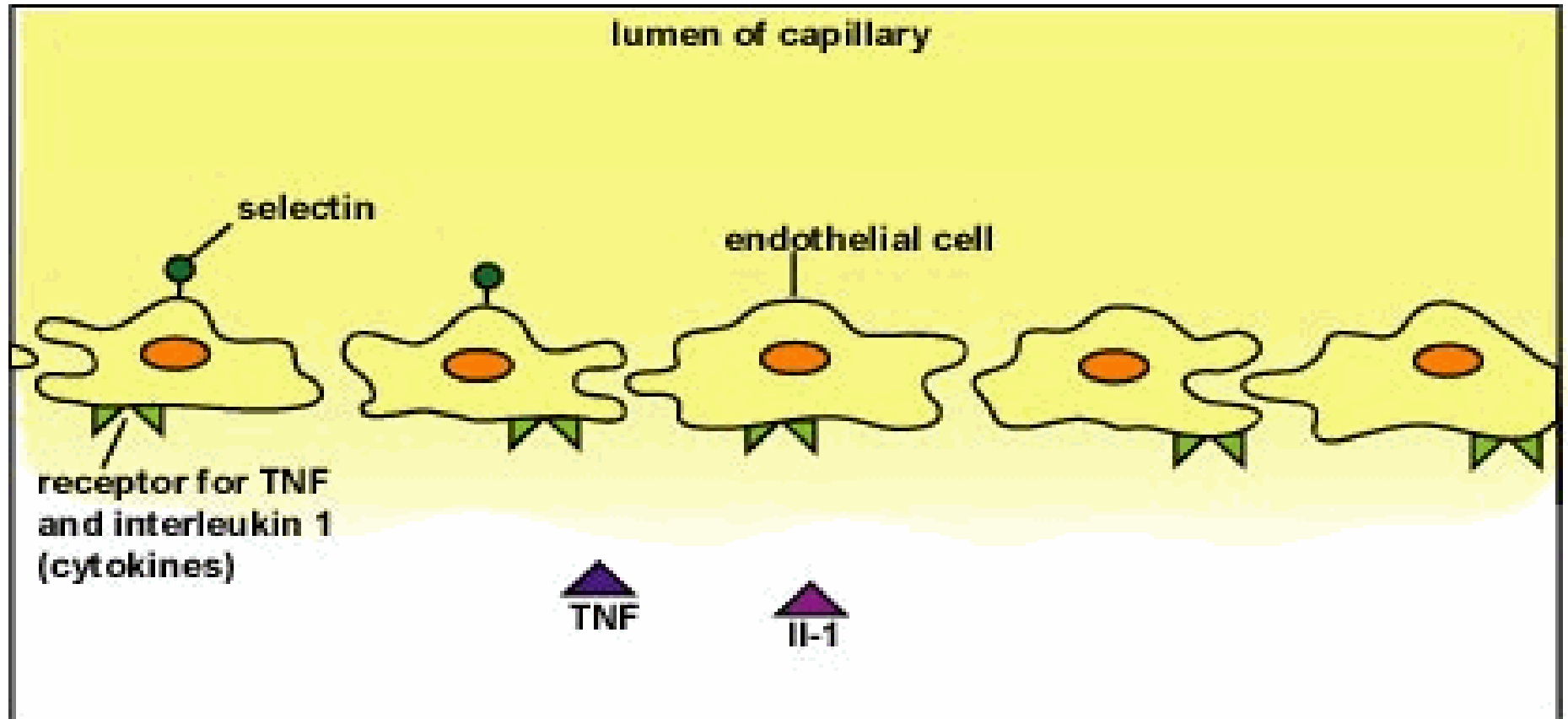
介导白细胞滚动和粘附的机制:

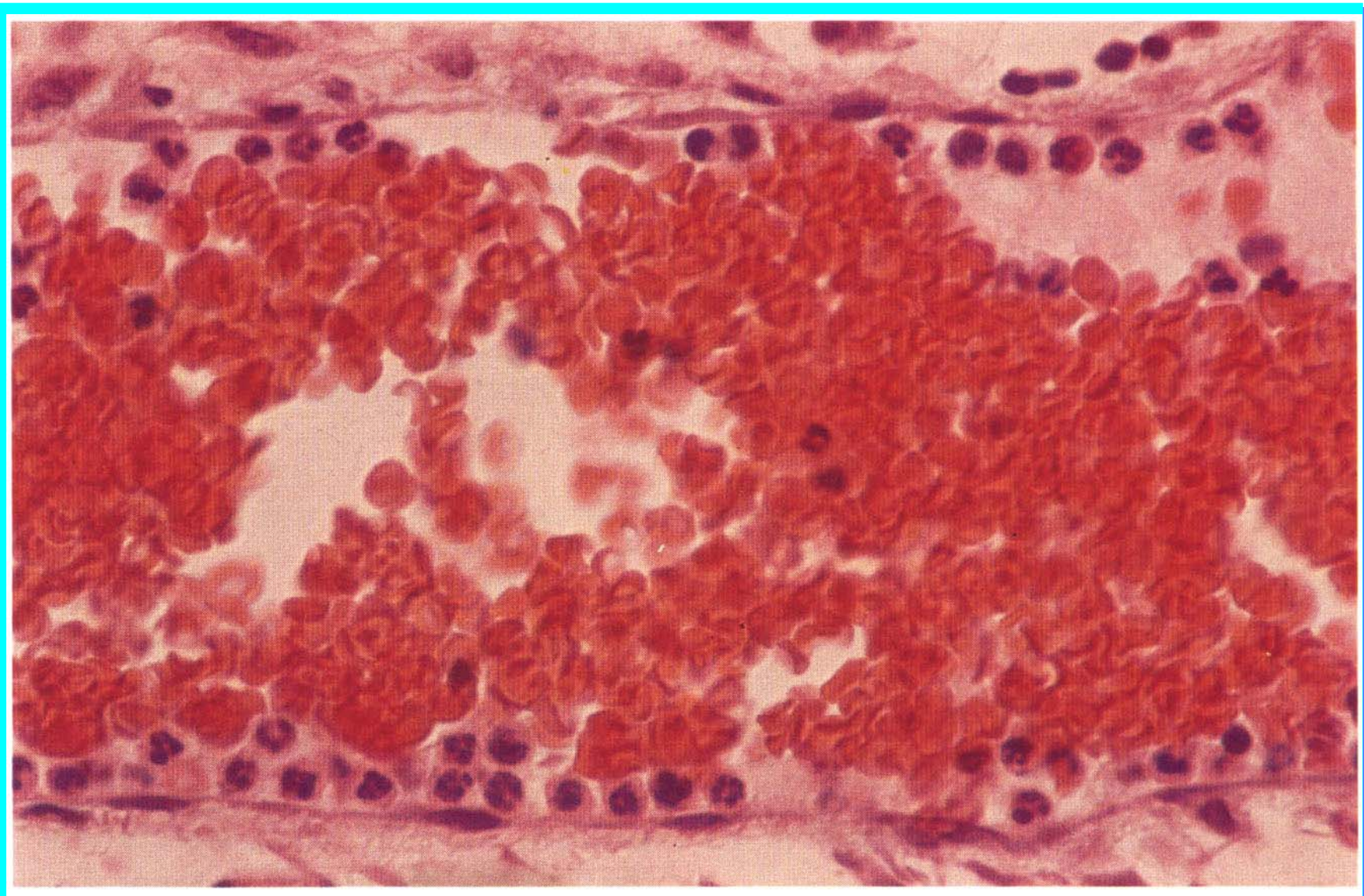
- 粘附分子从胞浆到细胞表面**重新分布**
组胺、凝血酶等使内皮细胞的P-selectin从胞内到细胞表面
- 表达**新的粘附分子**
IL-1, TNF使内皮细胞表达E-selectin, VCAM-1、ICAM-1表达增加
- 粘附分子**亲和性增加**
趋化因子使白细胞的LFA-1亲和性增加





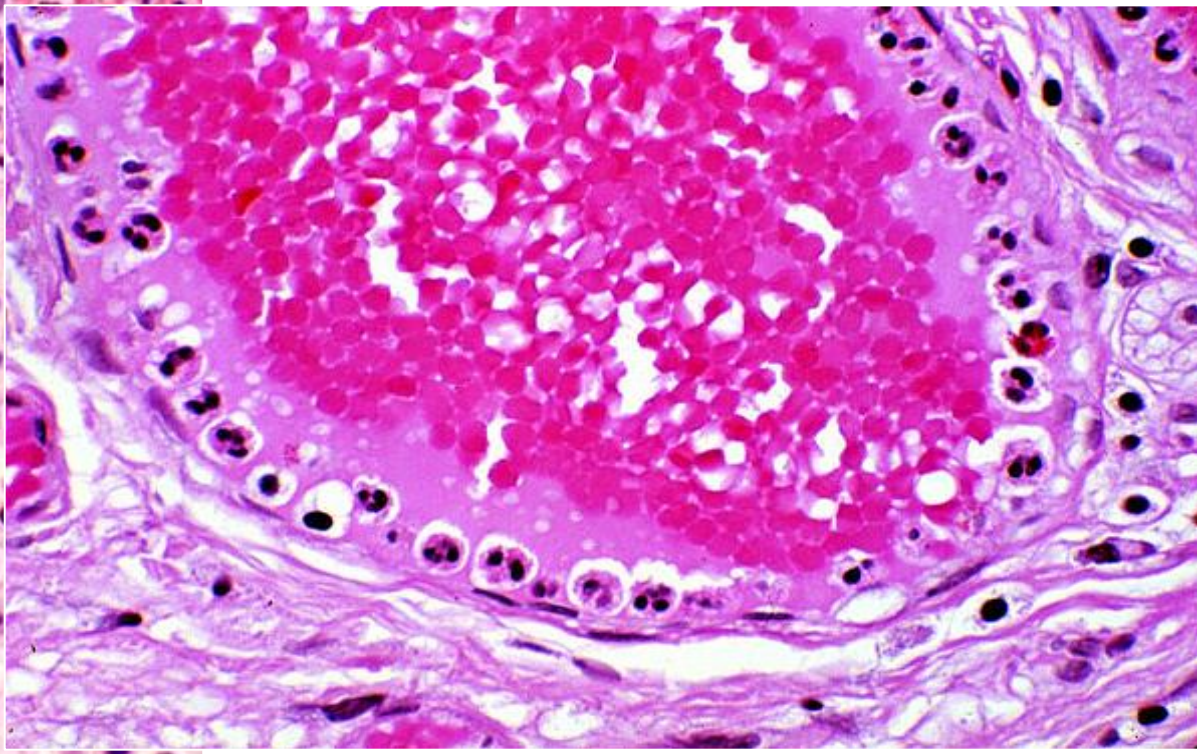
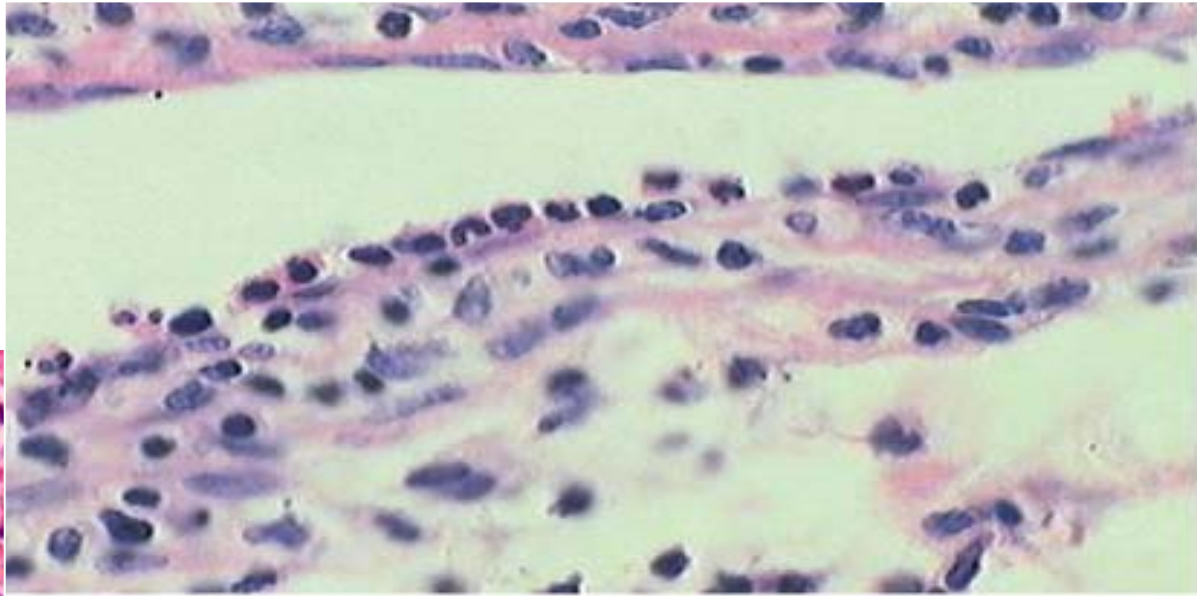
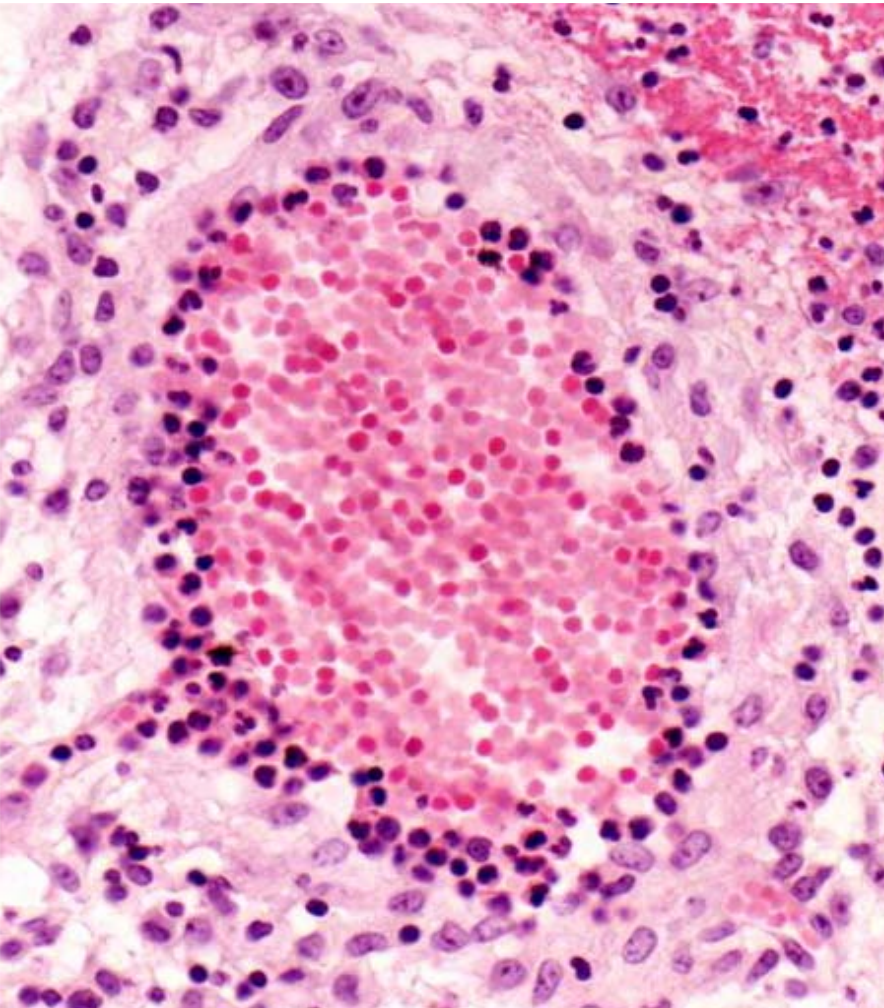
The multiple process of leukocyte migration through blood vessels





Leukocyte margination and rolling

Leukocyte margination and rolling



Leucocytes transmigration and chemotaxis

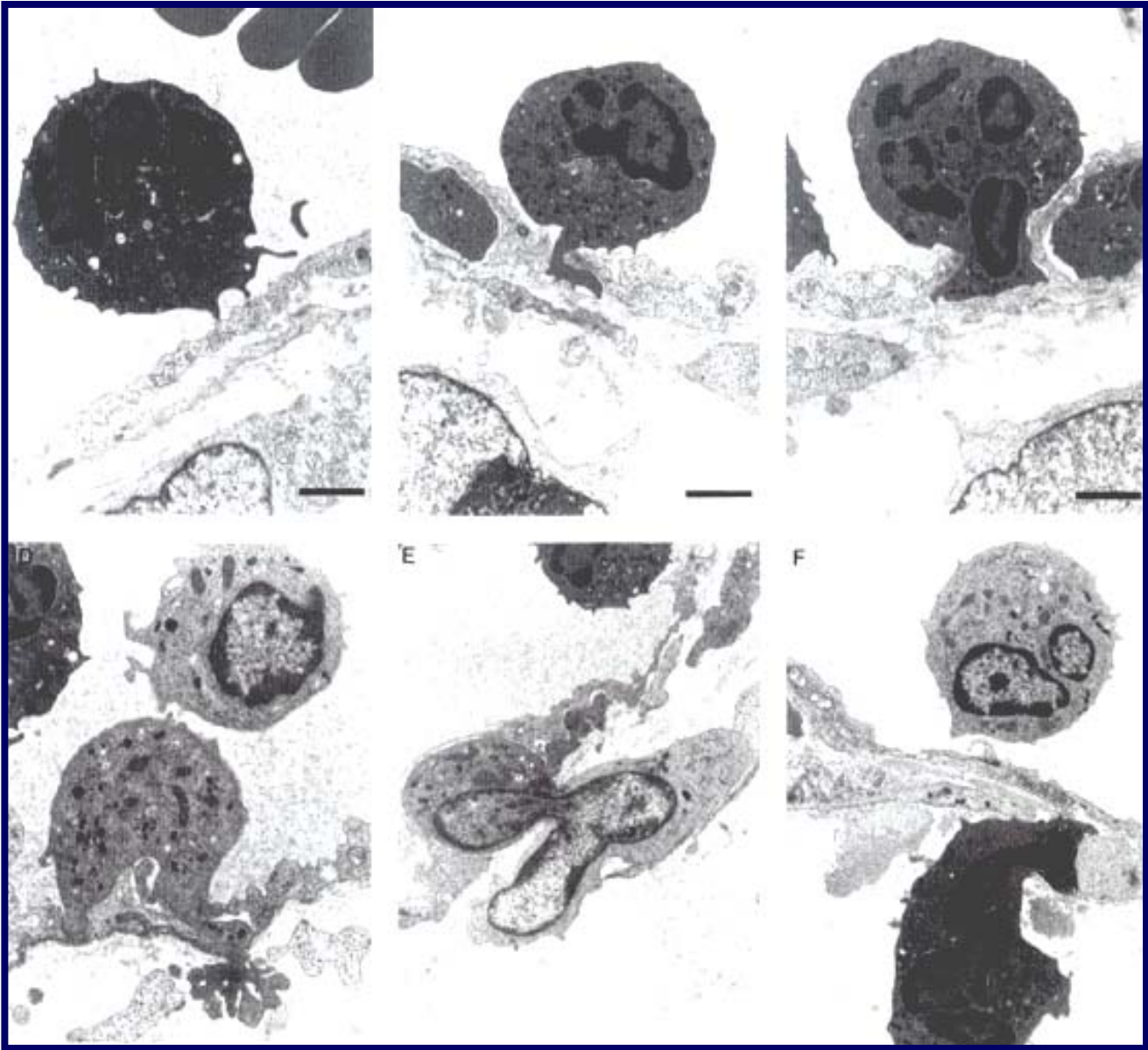
WBC通过血管壁进入周围组织的过程称游出(transmigration)

阿米巴运动(ameboid movement)

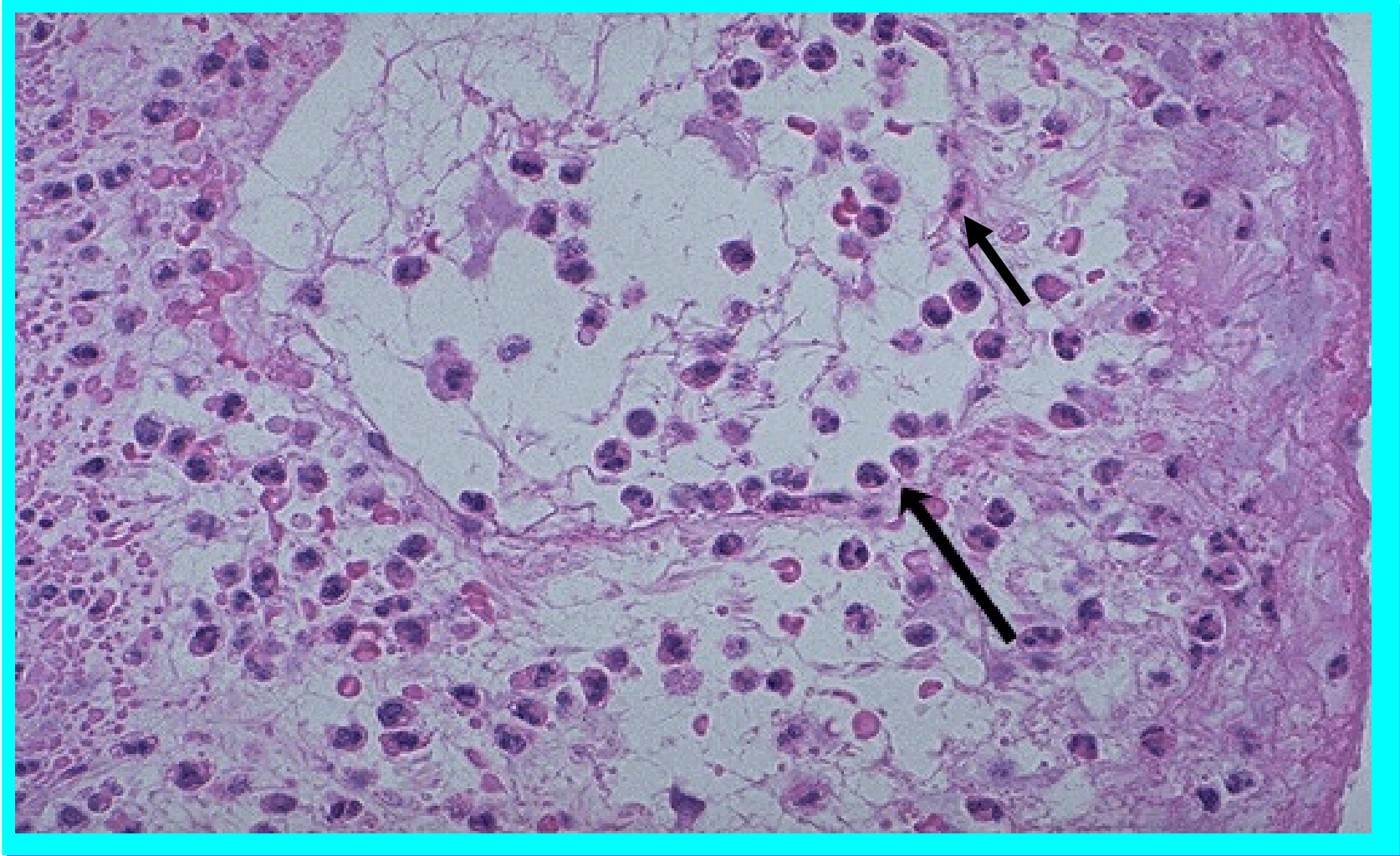
过程: WBC（中性粒细胞，嗜酸性粒细胞，嗜碱性粒细胞，单核细胞，淋巴细胞）粘附于内皮细胞→在内皮细胞连接处伸出伪足，以阿米巴运动的方式从内皮细胞之间挤出→穿过基底膜（分泌胶原酶，降解血管基底膜）→内皮细胞连接结构恢复正常（2-12min）

速度: 中性粒细胞 > 单核细胞 > 淋巴细胞 > 嗜酸性粒细胞 > 嗜碱性粒细胞（主动游出）

Process of Leucocytes transmigration



Leukocytes transmigration



here PMN's that are margined along the dilated venule wall (arrow) are squeezing through the basement membrane and spilling out into extravascular space.

Leucocytes emigration and chemotaxis

- **趋化作用(chemotaxis):** 指白细胞沿化学物质浓度梯度向着化学刺激物作定向移动，移动的速度为每分钟5-20 μm 。
- **趋化因子(Chemotactic Factors):** 具有吸引白细胞定向移动的化学物质。趋化因子具有特异性

Chemotaxis: After extravasating from the blood, leukocytes migrate toward sites of injury along a chemical gradient in a process called Chemotaxis.

- **Exogenous: bacterial products**
- **Endogenous: C5a, leukotrene B4, IL-8**

白细胞聚集

炎症反应的关键性功能是将白细胞输送到损伤部位。

白细胞在炎症灶中心积聚是炎症反应的最重要指征。

Leucocytes emigration and chemotaxis

炎症的不同阶段，致炎因子的不同，游出WBC不同

Acute inflammation:

6-24h: neutrophil

- 中性粒细胞寿命短，在24-48h内死亡；
- 单核细胞可继续游出；

24-48h: macrophage

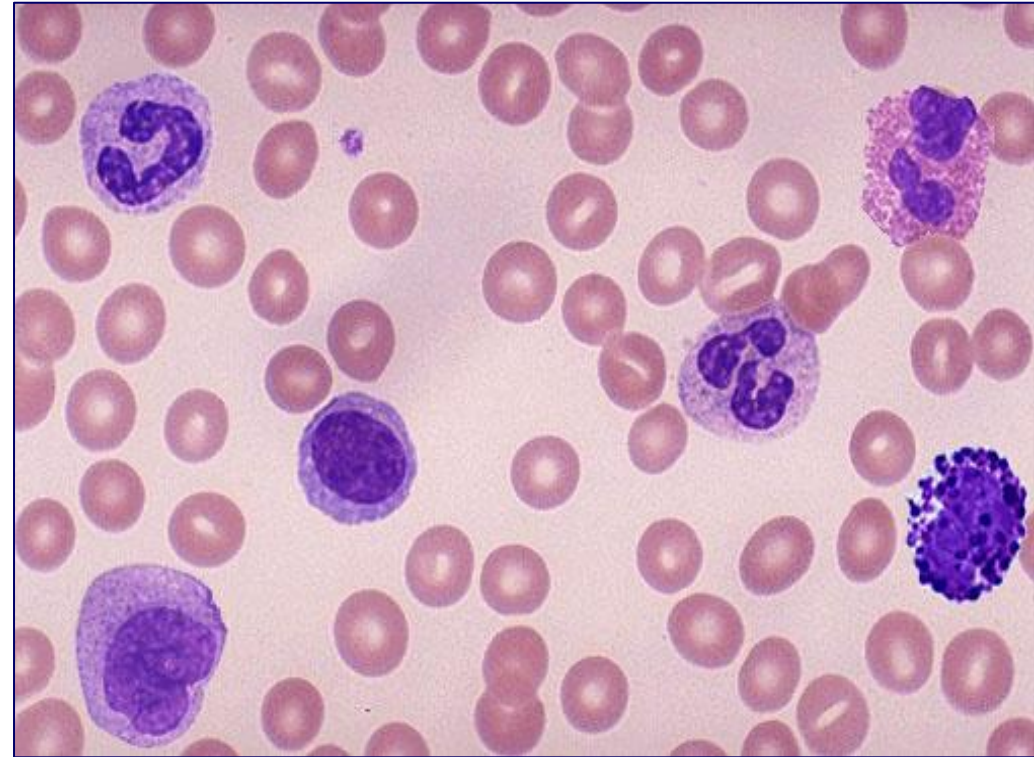
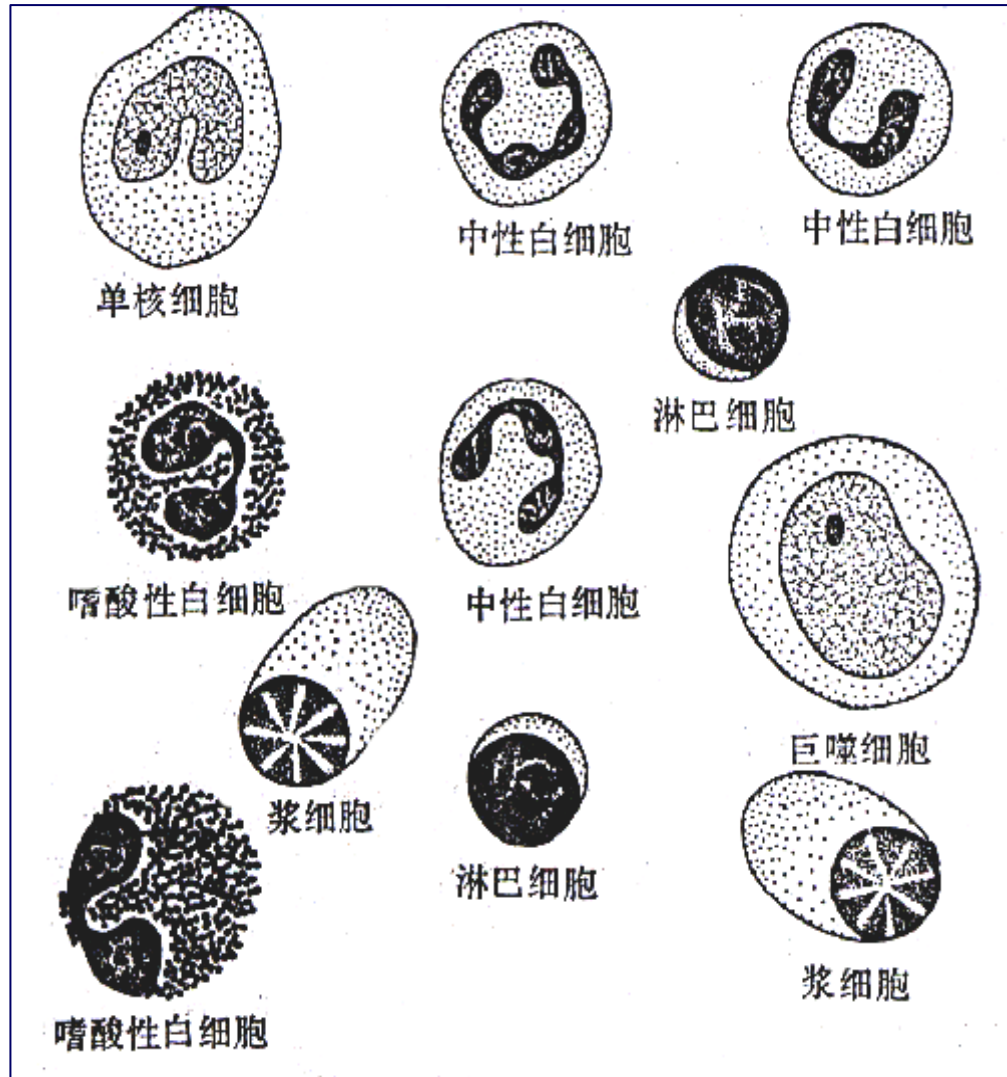
- 不同阶段激活的趋化因子不同

□ **Bacteria infection: neutrophils**

□ **Virus infection: Lymphocytes**

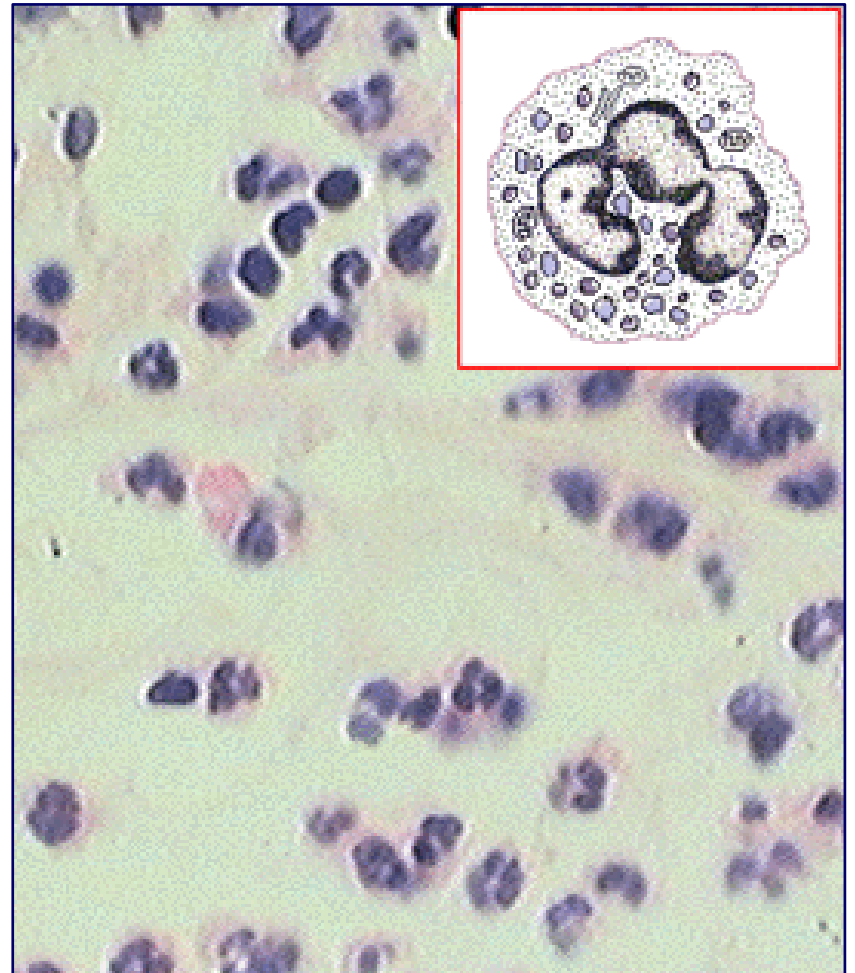
□ **Allergic reaction: Eosinophilic leukocytes**

Types of leucocytes



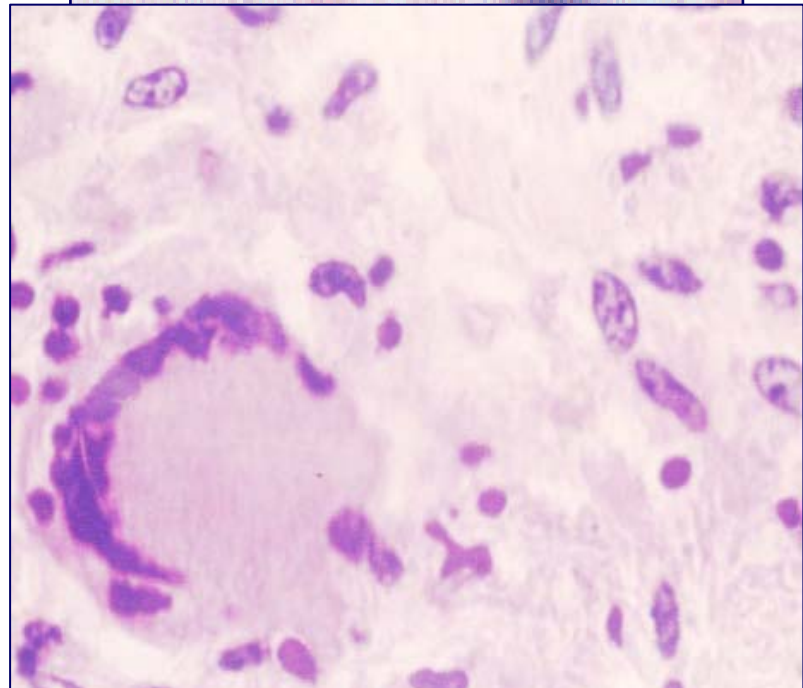
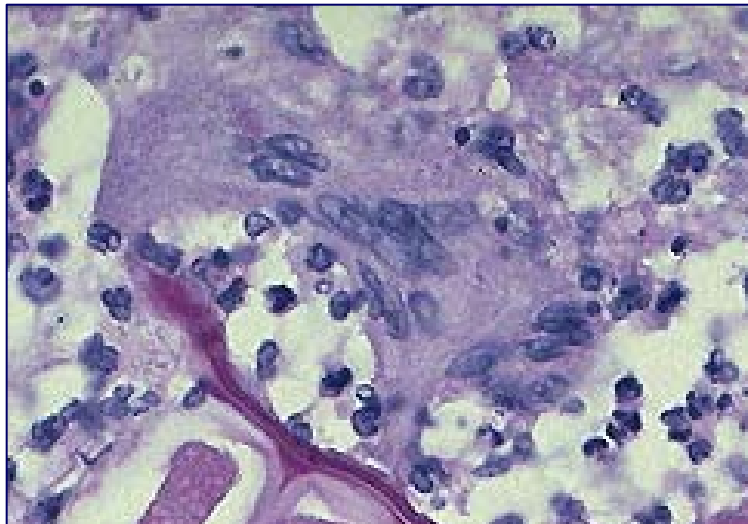
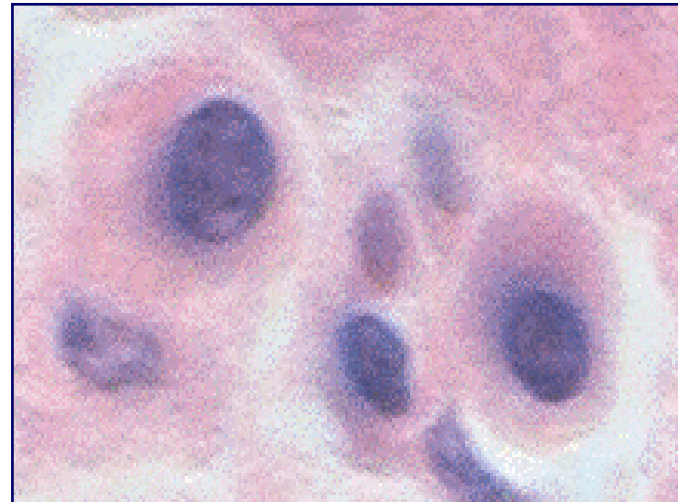
中性粒细胞（小吞噬细胞） neutrophil

- 急性炎症，化脓性炎症，炎症早期
- 含有丰富的**溶酶体**，杀灭和降解被吞噬的病原体和异物
- **阳离子蛋白**可促进血管通透性增高，对单核细胞有趋化作用
- **中性蛋白酶**引起组织损伤
- 寿命1-2天，完成吞噬作用后很快死亡，释放出**蛋白水解酶**溶解坏死组织和纤维蛋白



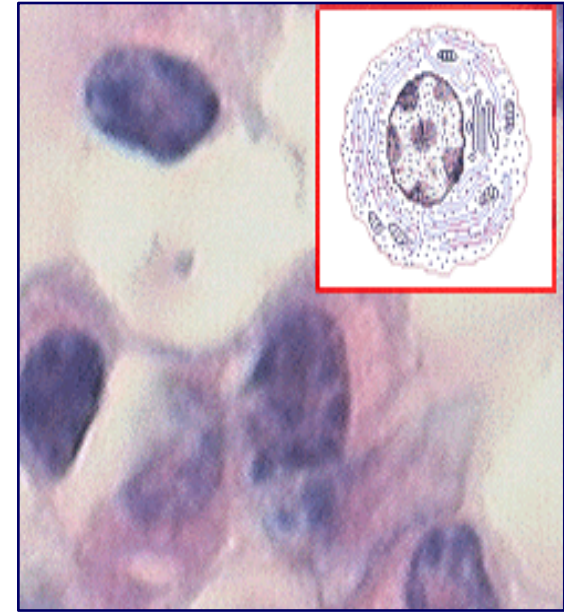
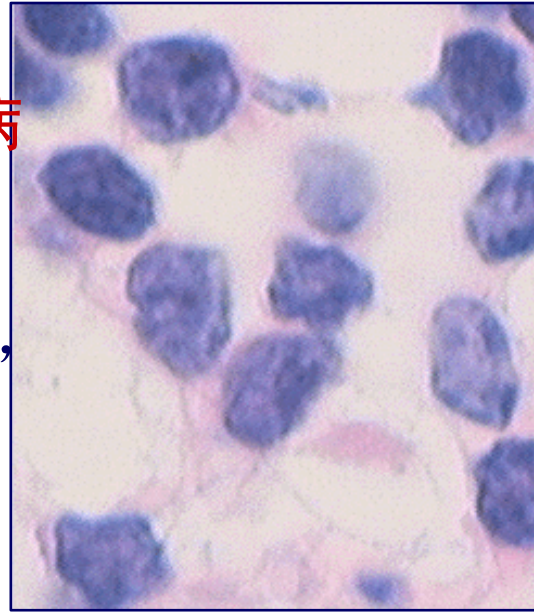
巨噬细胞（大吞噬细胞） macrophage

- 急性炎症后期，慢性炎症，结核，伤寒，病毒，寄生虫感染
- 来源于血中的单核细胞和局部组织的组织细胞
- 形态多样



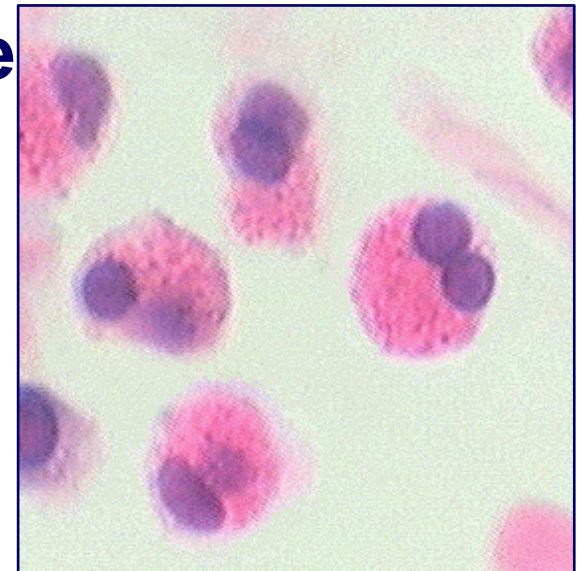
淋巴细胞 (lymphocyte)

- 淋巴细胞见于慢性炎症，病毒感染
- T淋巴细胞与细胞免疫有关，
- B淋巴细胞与体液免疫有关
- 浆细胞产生抗体



嗜酸性粒细胞 Eosinophilic leukocyte

- 见于寄生虫感染和变态反应性疾病
- 含有丰富的溶酶体，内含多种水解酶，但不含溶菌酶和吞噬素
- 有一定的吞噬能力



Leukocyte exudates and phagocytosis

Functions of leukocytes

- phagocytosis 吞噬作用
- Immunologic reaction 免疫作用
- tissue injury 组织损伤作用

吞噬作用指白细胞游出并抵达炎症灶，吞噬病原体和组织碎片的过程。吞噬作用是白细胞杀伤致炎因子的有效途径。为炎症防御反应的重要过程。

Process of phagocytosis

● Recognition and attachment

识别和附着

-opsonins and opsonization

(调理素化)

● Engulfment

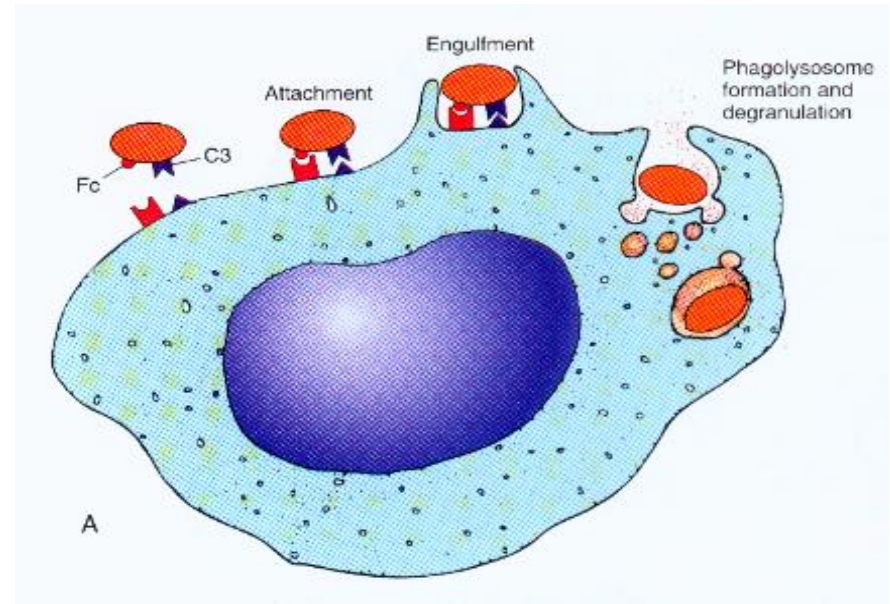
吞入

● killing or degradation

杀伤和降解

Phagocytes

- *Neutrophilic leukocytes (microphage)*
- *Macrophage*



Process of phagocytosis

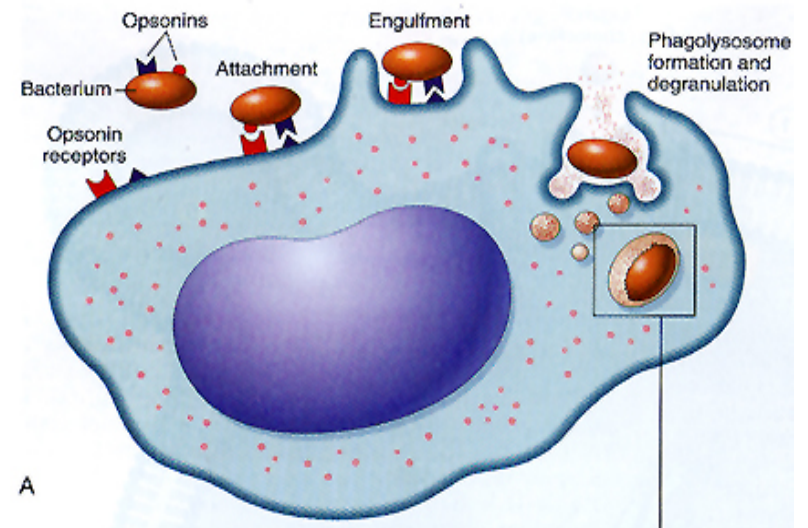
● Recognition and attachment 识别和附着

--吞噬细胞表面受体

--**调理素化作用**（**opsonins and opsonization**）

调理素（**opsonin**）：是指一类通过包裹微生物而增强吞噬细胞吞噬功能的蛋白质，主要为**IgG-Fc段**、**C3b**、凝集素
IgG或**C3b**包裹微生物的过程称为调理素化（**opsonization**）

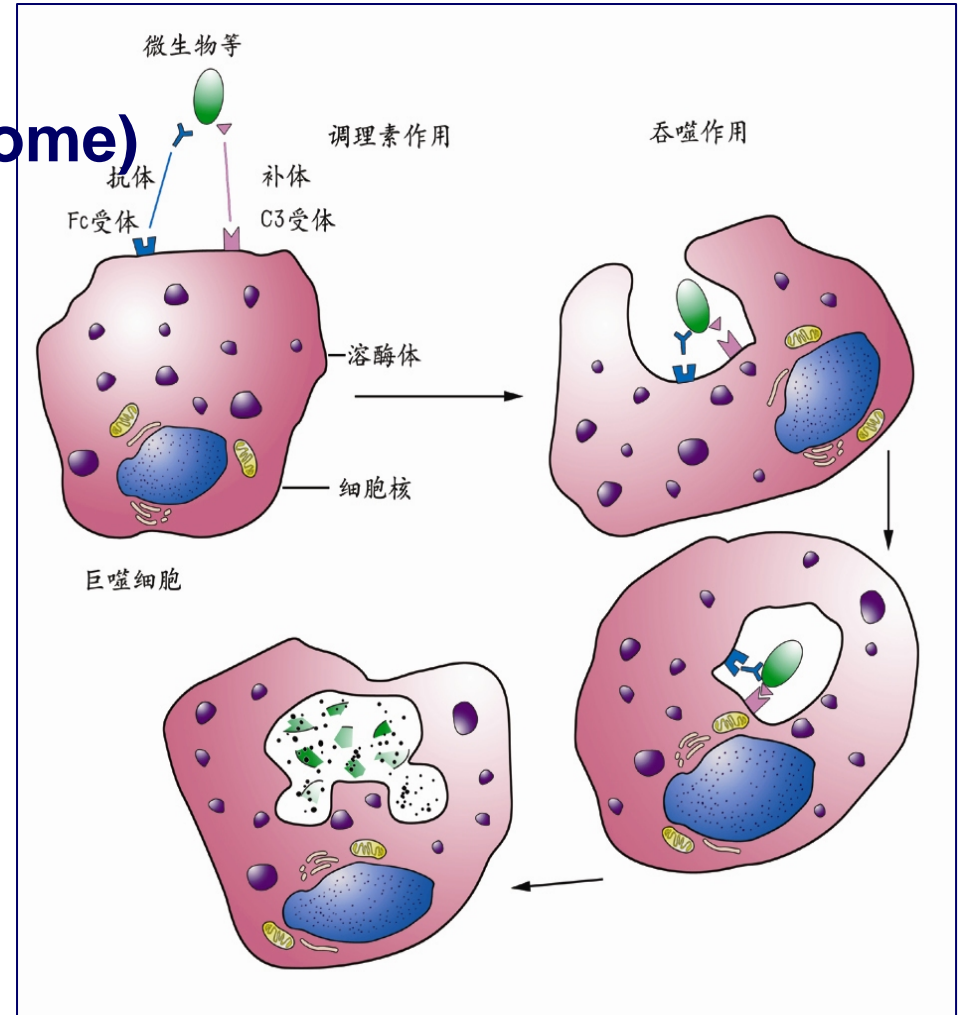
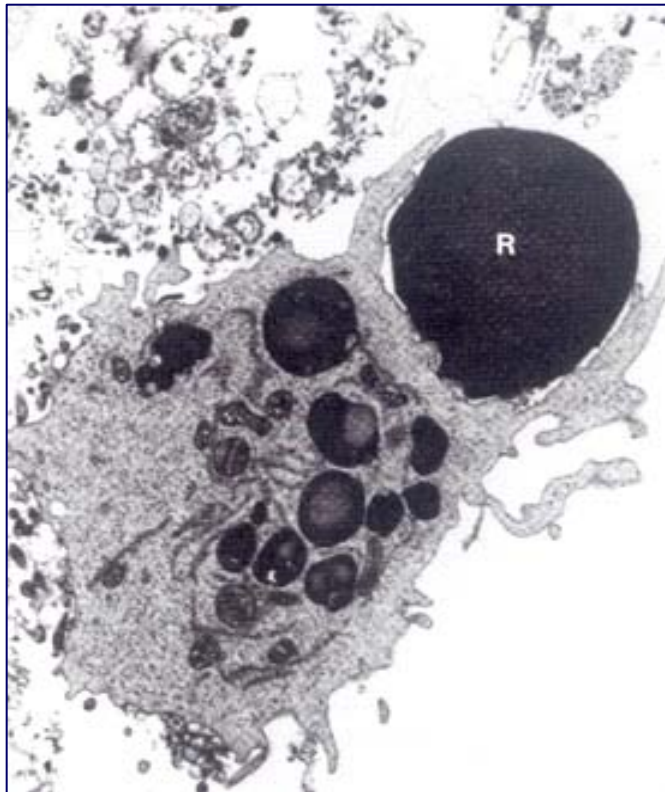
调理素化的微生物与白细胞表面**Fc**受体或**C3**受体结合，提高白细胞吞噬作用，并激活白细胞



Process of phagocytosis

● Engulfment 吞入

- 吞噬体 (phagosome)
- 吞噬溶酶体 (phagolysosome)



Process of phagocytosis

● killing or degradation 杀伤和降解

● 依赖氧机制

吞噬的细菌主要被具有活性的氧代谢产物杀伤。

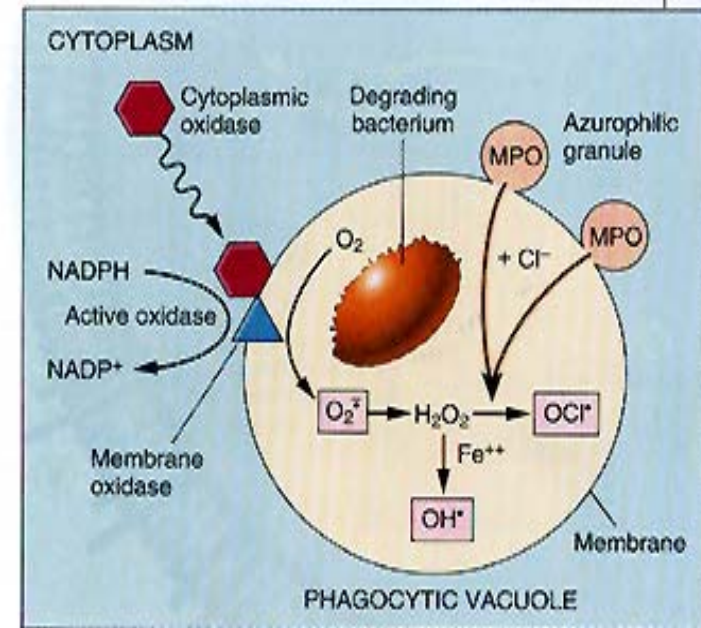
次氯酸—强氧化剂和杀菌因子

H₂O₂-MPO-卤素体系是中性粒细胞最有效的杀菌系统，对细菌、真菌、支原体、蠕虫和病毒均有杀伤效应

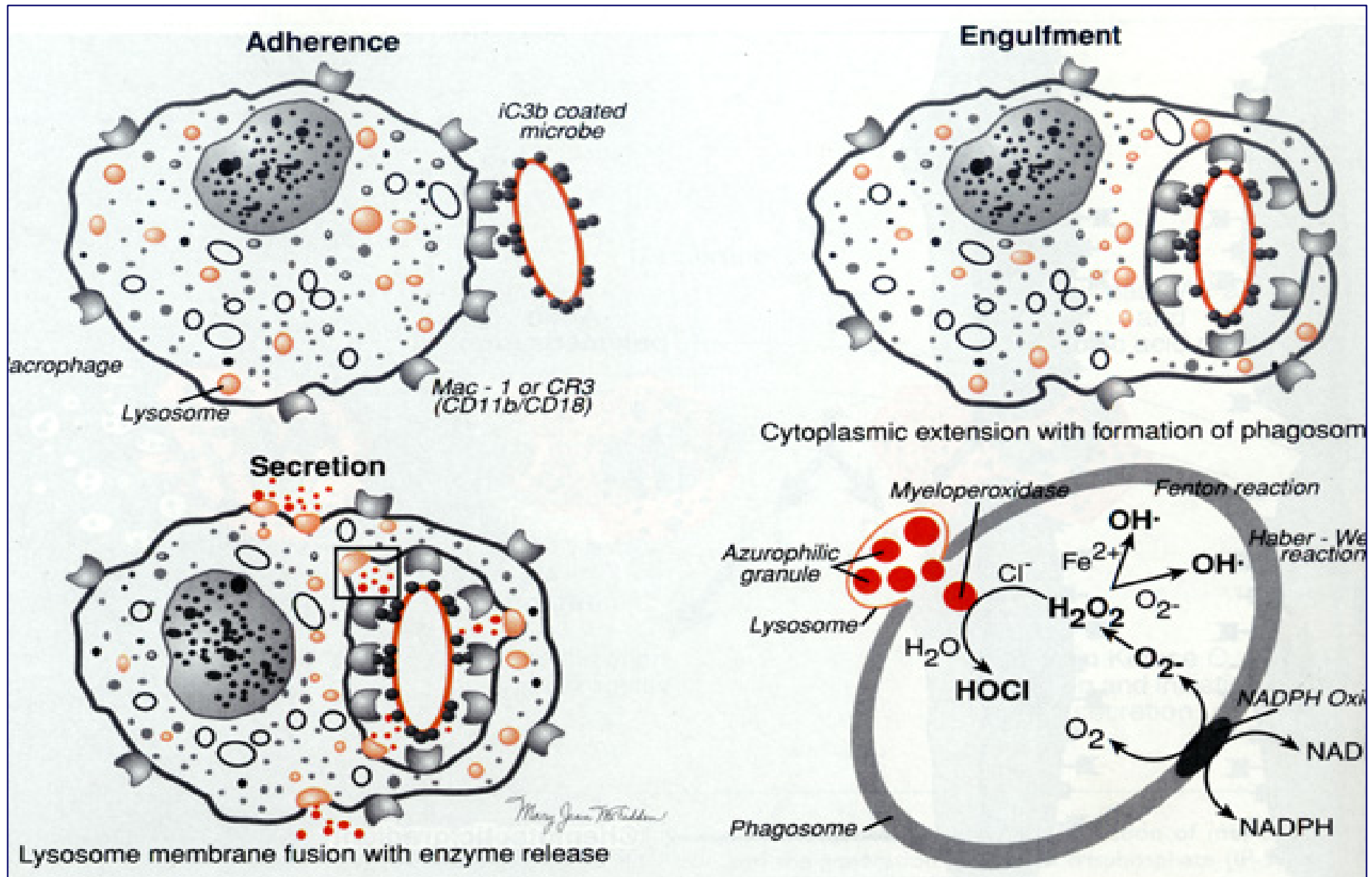
NO, NO₂与超氧负离子作用生成高活性自由基

● 不依赖氧机制

BPI蛋白、溶菌酶也有杀伤病原体作用



phagocytosis process



Leukocyte exudates and phagocytosis

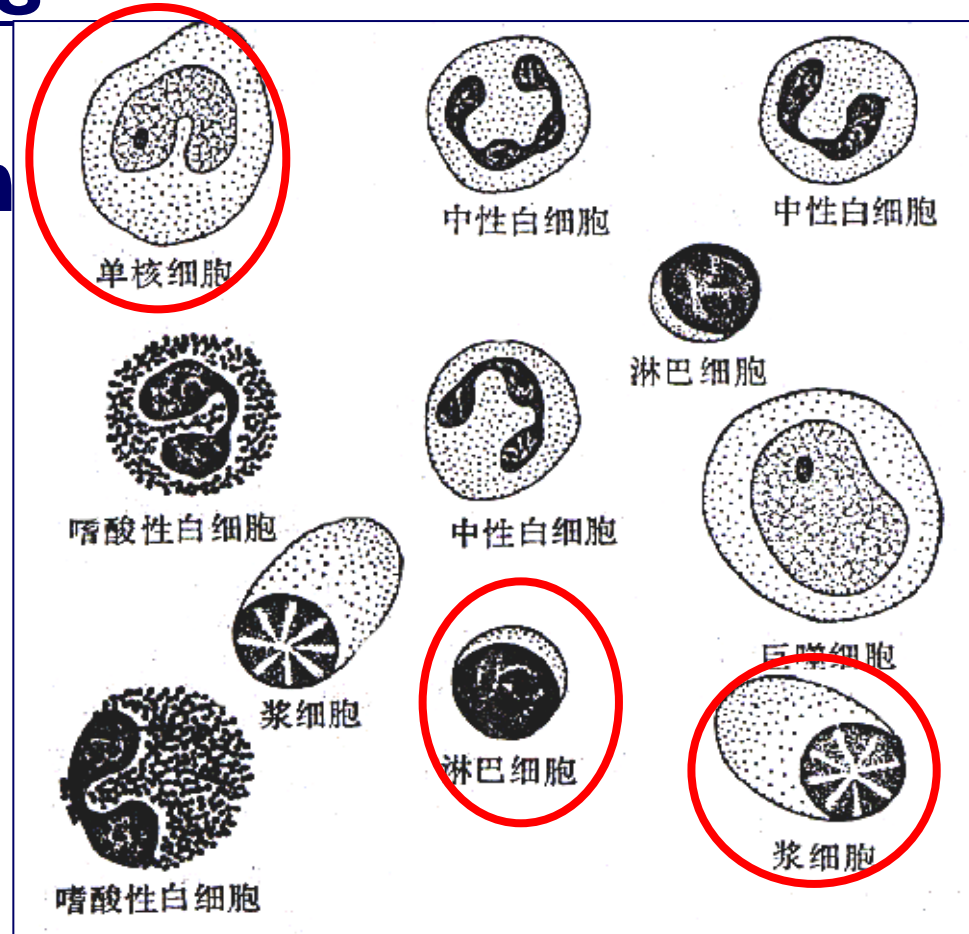
Functions of leukocytes

■ Immunologic reaction

macrophage

lymphocyte

plasma cell

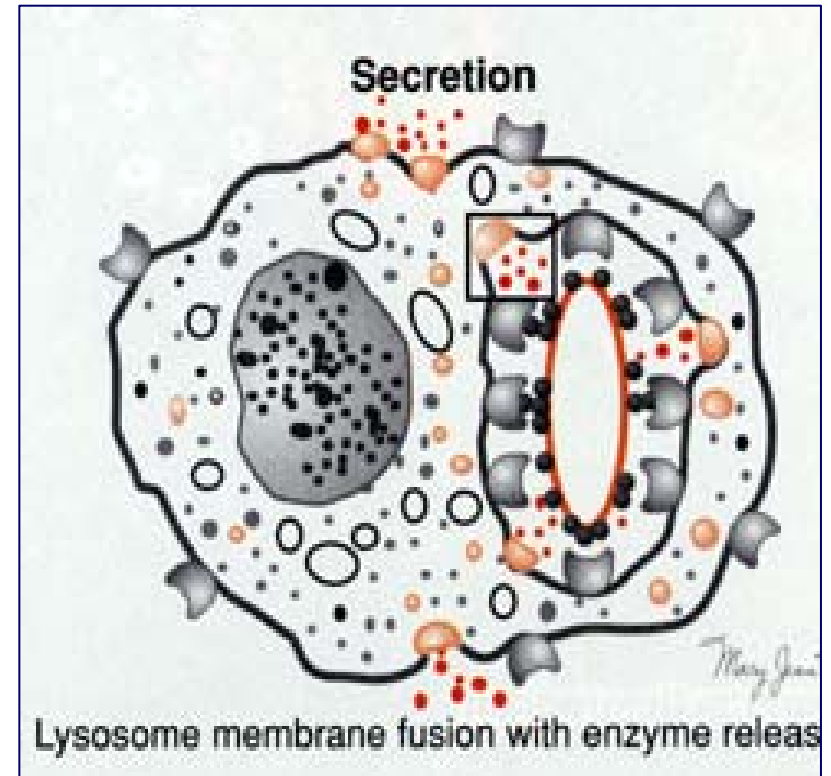


Leukocyte exudates and phagocytosis

Functions of leukocytes

--- tissue injury

- 白细胞在消化降解病原微生物时能释放多种酶，尤其是白细胞死亡崩解后，细胞内酶液外溢，造成局部组织、细胞的损伤
- 加重原始致炎因子的损伤作用
- 巨噬细胞可产生组织损伤因子



白细胞功能缺陷 Leucocytes functional defect

- 粘附缺陷
- 吞入和脱颗粒障碍
- 杀菌活性障碍
- 骨髓白细胞生成障碍

Major events in acute inflammation

Microcirculatory events

- Hemodynamics changes (vascular response)
- Blood vessel permeability increase
- Fluid exudation

Cellular events

- Margination, adhesion, and transmigration of leukocytes
- chemotaxis (Chemotactic factors)
- **Phagocytosis** → Recognition (attachment-opsonins)
Engulfment
killing and degradation
- Immunologic reaction
- Tissue injury

炎症介质 Inflammatory mediator

A large and increasing number of chemical substances which partake in the processes of acute inflammation.

参与急性炎症反应过程的一系列化学因子统称为**化学介质或炎症介质**

- Mediators released by cells
- Mediators originating from plasma

炎症介质的一般特点

- 来源于血浆或细胞
- 多种刺激可激活炎症介质
- 作用于靶细胞可进一步引起靶细胞产生次级炎症介质，从而放大或抵消初级炎症介质的作用
- 一种炎症介质可作用于一种或多种细胞，有时可产生不同的效应
- 炎症介质一旦被激活或由细胞释放，存在的时间很短，被迅速降解、灭活、抑制或清除

炎症介质的类型

血管活性胺：组胺，5-羟色胺

花生四烯酸代谢产物：前列腺素，白细胞三烯等

白细胞产物：超氧负离子， H_2O_2 ，羟自由基

细胞

细胞因子

血小板激活因子

神经肽

一氧化氮

体液

激肽系统

补体系统

凝血系统

引起炎症反应的主要介质

- 血管扩张：组胺，缓激肽，PGE₂，PGD₂，PGF₂ PGI₂，NO
- 血管透性增高：组胺，缓激肽，C3a C5a
LT：C4 D4 E4，PAF，P物质
- 趋化：C5a，LTB₄，细菌产物，IL-8，TNF
- 发热：IL-1，IL-6，TNF，PG
- 疼痛：PGE₂，缓激肽
- 组织损伤：氧自由基，溶酶体酶，NO

（一）细胞释放的炎症介质

➤ 血管活性胺：组胺和5-羟色胺

组胺

- ①存在于肥大细胞、嗜碱性粒细胞、血小板颗粒中
- ②引起肥大细胞脱颗粒的刺激：
物理因素：创伤、寒冷、热，
免疫反应，C3a、C5a，组胺释放蛋白，P物质，IL-1、IL-8
- ③作用：细动脉扩张和细静脉通透性增加

5-羟色胺

- ①存在于血小板、内皮细胞中
- ②释放刺激因素：血小板与胶原、免疫复合物结合→凝集→释放
- ③作用：血管通透性增加

（一）细胞释放的炎症介质

➤ 花生四烯酸代谢产物：PG、白三烯

①代谢途径

磷脂酶



膜磷脂→花生四烯酸

环加氧酶途径：

PGD₂、PGE₂、PGF₂ α PGI₂、TxA₂

脂质加氧酶途径：

LTB₄、LTC₄、LTD₄、LTE₄

② 作用： 扩张血管、加剧水肿（PG）

发热、疼痛（PG）

中性粒细胞趋化作用（LTB₄）

血管收缩、支气管痉挛及血管通透性增加（LTC₄、D₄、E₄）

（一）细胞释放的炎症介质

➤ 白细胞产物：

（1）溶酶体颗粒释放：酸性水解酶、中性蛋白酶、溶菌酶

作用：酸性水解酶—降解细菌及碎片

中性蛋白酶—降解细胞外基质成分，致组织损伤（化脓性炎症中）

—降解C3和C5，产生C3a和C5a

（2）活性氧代谢产物（超氧负离子、过氧化氢、羟自由基）

① 主要来源于中性粒细胞、单核细胞

② 作用：与NO结合形成活性氮中间产物

少量→IL-8↑、内皮C和WBC粘附分子表达↑

大量→组织、细胞损伤（内皮C、实质C、RBC）

(一) 细胞释放的炎症介质

➤ 细胞因子和化学趋化因子

细胞因子---TNF、IL-1

促进内皮黏附分子的表达
发热、食欲缺乏、产生慢波睡眠
促进骨髓中性粒细胞释放

化学趋化因子

刺激白细胞的招募及调解细胞在组织中的迁移

C-X-C: 中性粒细胞

C-C: 单核细胞、嗜碱性粒细胞和淋巴细胞

C: 淋巴细胞

CX3C: 单核细胞、淋巴细胞黏附, 趋化

(一) 细胞释放的炎症介质

细菌产物
免疫复合物
毒素
物理损伤
其他细胞因子

巨噬细胞
(或其他细胞)
激活

IL-1 / TNF

急性期反应:

发热、嗜睡、食欲不振

急性期蛋白升高、血液动力学改变

中性粒细胞增多

内皮细胞效应:

促进白细胞粘着、 PGI_2 合成增多、

PAF合成增多、凝血活性增高、

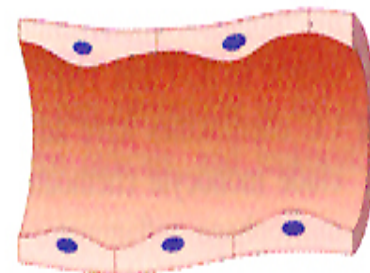
抗凝血活性下降、IL-1分泌增多

纤维母细胞作用:

促进纤维母细胞增殖、胶原合成

增加、胶原酶分泌增多、

蛋白酶分泌增多、PGE合成增多



IL-1和TNF在炎症中的作用

（一）细胞释放的炎症介质

➤ 血小板激活因子（PAF）

作用：激活血小板

扩张血管，增加血管通透性

促进WBC与内皮细胞粘附

促进WBC趋化作用和脱颗粒

➤ 一氧化氮

作用于平滑肌，血管扩张

减少血小板粘着、凝集、脱颗粒

抑制肥大细胞引起的炎症反应

减少急性炎症灶中WBC的聚集

➤ 神经肽（P物质）

传递疼痛信号

血管扩张和血管通透性增加（P物质）

（二）体液（血浆）中的炎症介质

➤ 激肽系统：缓激肽

- ①激活：XII因子、胶原、基底膜接触可激活该系统
- ②作用：细动脉扩张，血管通透性增加
引起疼痛（皮下注射）

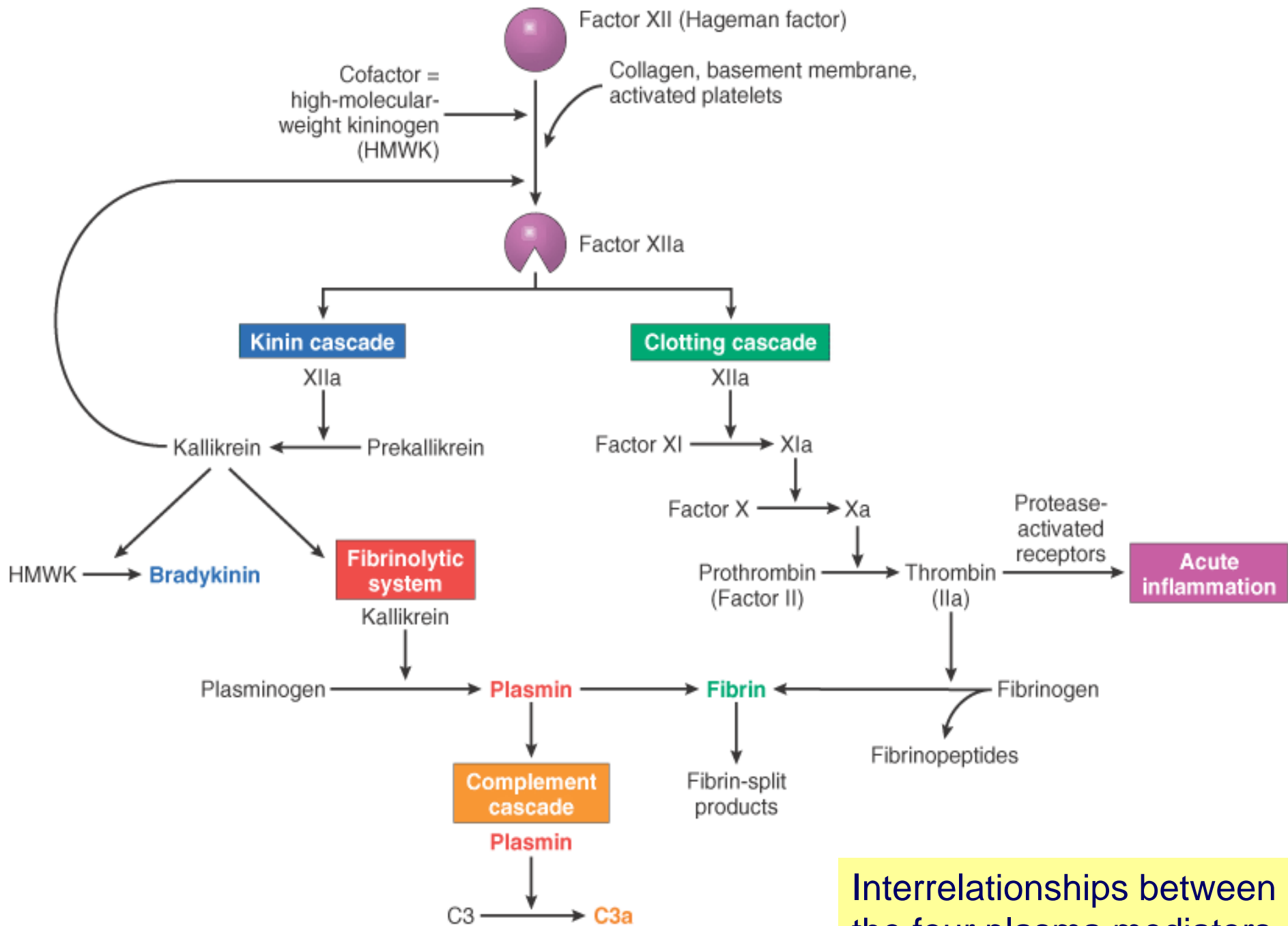
➤ 补体系统：C3a C5a C3b

- C3a, C5a—血管扩张，血管通透性增加
- C5a—中性粒细胞、单核细胞等趋化因子
- C5a—激活花生四烯酸脂质氧化酶途径，促N、M进一步释放炎症介质
- C5a—激活白细胞，促进白细胞黏附
- C3b—调理素作用，增强N、M的吞噬作用

➤ 凝血系统：凝血酶

促进内皮细胞激活和白细胞聚集

不同介质系统相互间有密切的联系（如补体、激肽、凝血和纤溶系统）
几乎所有介质均处于灵敏的调控和平衡体系中



Interrelationships between the four plasma mediators

Cell-derived mediators

Mediators	Sources	Actions
Histamine	Mast cells, basophils, platelets	Vasodilation, increased vascular permeability, endothelial activation
Serotonin	Platelets	Vasodilation, increased vascular permeability
Prostaglandins	Mast cells, leukocytes	Vasodilation, pain, fever
Leukotrienes	Mast cells, leukocytes	Increased vascular permeability, chemotaxis, leukocyte adhesion and activation
Platelet-activating factor	Leukocytes, mast cells	Vasodilation, increased vascular permeability, leukocyte adhesion, chemotaxis, degranulation, oxidative burst
Reactive oxygen species	Leukocytes	Killing of microbes, tissue damage
Nitric oxide	Endothelium, macrophages	Vascular smooth muscle relaxation, killing of microbes
Cytokines (TNF, IL-1)	Macrophages, endothelial cells, mast cells	Local endothelial activation (expression of adhesion molecules), fever/pain/anorexia/hypotension, decreased vascular resistance (shock)
Chemokines	Leukocytes, activated macrophages	Chemotaxis, leukocyte activation

plasma protein-derived mediators

Mediators	Sources	Actions
Complement products (C5a, C3a, C4a)	Plasma (produced in liver)	Leukocyte chemotaxis and activation, vasodilation (mast cell stimulation)
Kinins	Plasma (produced in liver)	Increased vascular permeability, smooth muscle contraction, vasodilation, pain
Proteases activated during coagulation	Plasma (produced in liver)	Endothelial activation, leukocyte recruitment

引起炎症反应的主要介质

- 血管扩张：组胺，PGE₂，PGD₂，PGF₂，PGI₂，NO
- 血管透性增高：组胺和5-羟色胺，缓激肽，C_{3a}和C_{5a}
LT：C₄ D₄ E₄，PAF，P物质
- 趋化作用：C_{5a}，LTB₄，细菌产物，IL-1，TNF，IL-8
- 发热：IL-1，TNF，PG
- 疼痛：PGE₂，缓激肽
- 组织损伤：氧自由基，溶酶体酶，NO

炎症的过程

