

自身免疫与自身免疫性疾病

一、概述

二、自身免疫免疫性疾病的损伤机制及典型疾病

三、自身免疫性疾病的致病相关因素

四、自身免疫性疾病的治疗原则

一、概述

1.自身免疫与自身免疫性疾病的概念

2.自身免疫性疾病的基本特征

3.自身免疫性疾病的分类

1.自身免疫与自身免疫性疾病的概念

自身免疫（**autoimmunity**）

机体免疫系统对自身组织成分发生免疫应答的现象

自身免疫性疾病（**autoimmune disease, AID**）

机体免疫系统对自身组织成分发生免疫应答而导致的疾病状态，称自身免疫病

细胞克隆选择学说：

2.自身免疫性疾病的基本特征

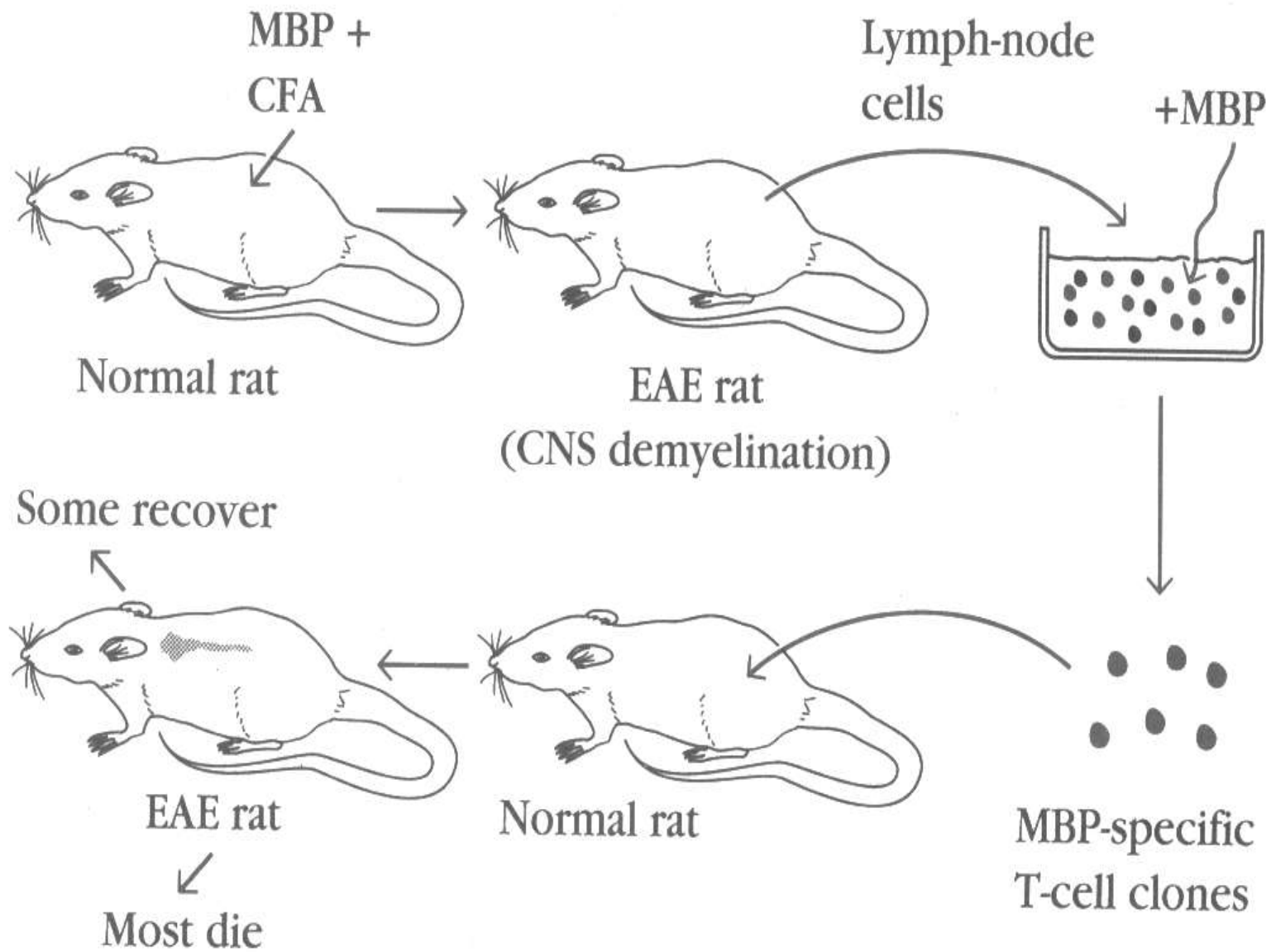
- 1 血液中可检测到**高效价**的自身抗体和（或）
与自身物质成分起反应的自身应答性T淋巴细胞
- 2 自身抗体和（或）自身应答性T淋巴细胞造成组织、
器官的免疫损伤或功能障碍
- 3 病情的转归与自身免疫应答强度密切相关
- 4 反复发作、慢性迁延
- 5 动物模型的复制及过继转移
- 6 遗传倾向、好发于女性
- 7 病因不明

其中，第1、第2条不可缺少

疾病	HLA抗原	相对风险(%)
强直性脊髓炎	B27	89.8
急性前葡萄膜炎	B27	10.0
肾小球性肾炎咯血综合征	DR2	15.9
多发性硬化症	DR2	4.8
乳糜泻	DR3	10.8
突眼性甲状腺肿	DR3	3.7
重症肌无力	DR3	2.5
系统性红斑狼疮	DR3	5.8
胰岛素依赖性糖尿病	DR3/DR4	25.0
类风湿性关节炎	DR4	4.2
寻常天疱疮	DR4	14.4
淋巴瘤性甲状腺肿	DR5	3.2

与HLA呈现强相关的一些自身免疫病

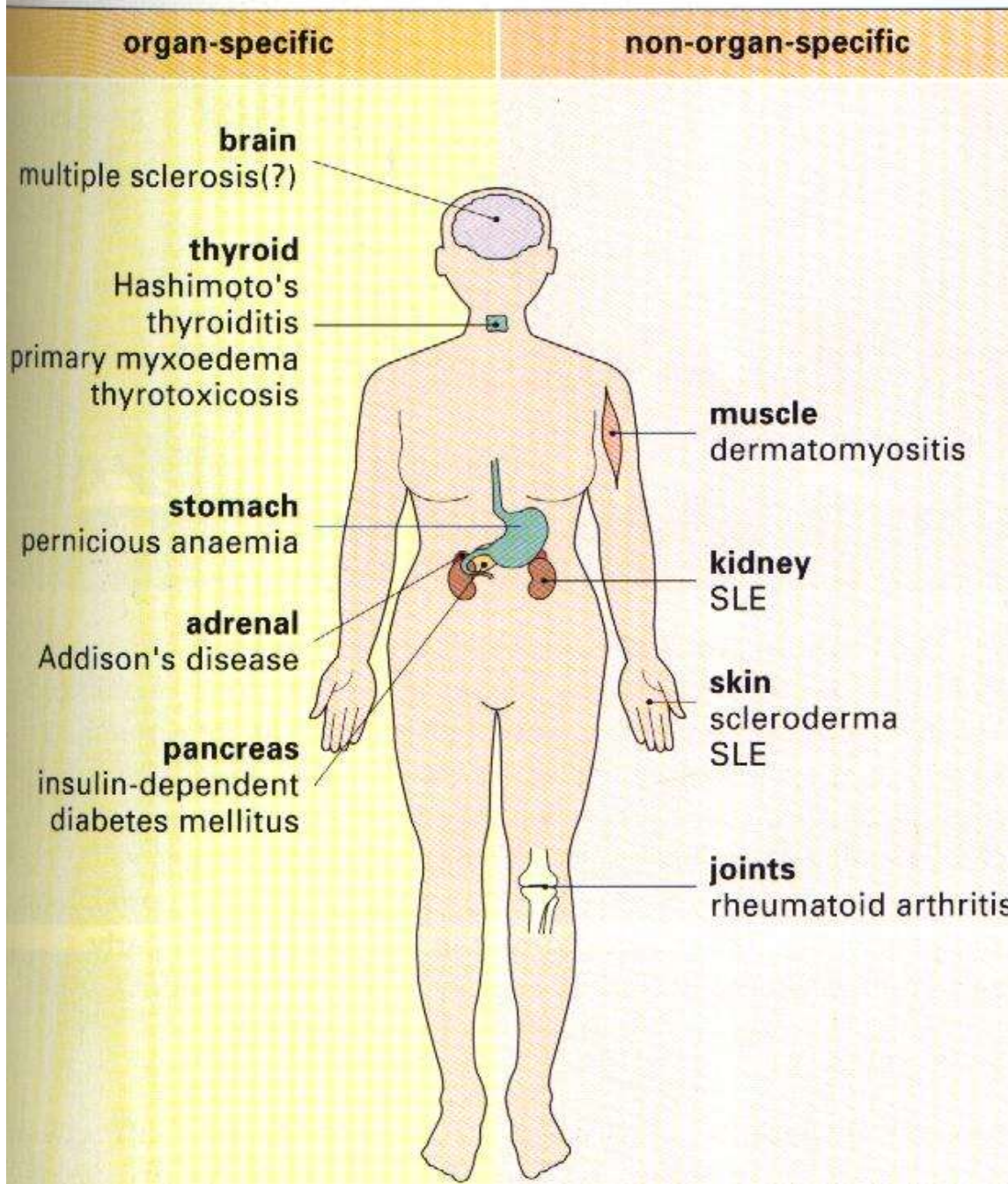




3.自身免疫性疾病的分类

- 器官特异性
 - 桥本甲状腺炎
 - 突眼性甲状腺肿
 - 胰岛素依赖的糖尿病
- 非器官特异性
 - 系统性红斑狼疮
 - 类风湿关节炎

Two types of autoimmune disease



Rheumatoid arthritis

Characterized by the presence of rheumatoid factor (antibodies against IgG)



二、AID的损伤机制及典型疾病

（一）II型超敏反应引起的AID

1. 自身抗体引起的细胞破坏性AID
2. 细胞表面受体自身抗体引起的AID
3. 细胞外成分自身抗体引起的AID

1) 抗血细胞表面抗原的抗体引起的AID

自身免疫性血小板减少性紫癜

2) 抗细胞表面受体抗体引起的AID

毒性弥漫性甲状腺肿、重症肌无力

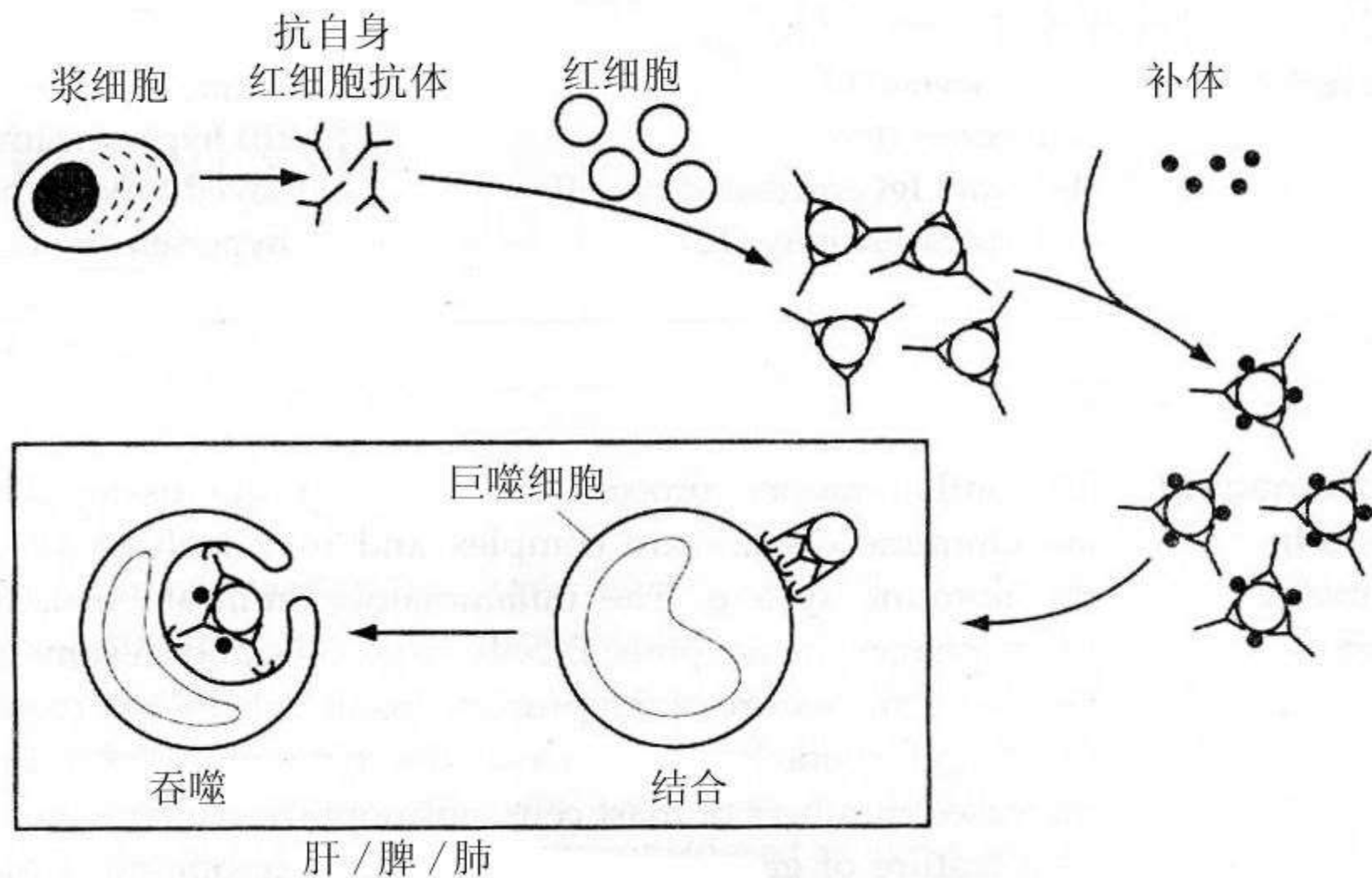
重症肌无力：神经肌肉接头传递的自身免疫病

(1) 胸腺病变

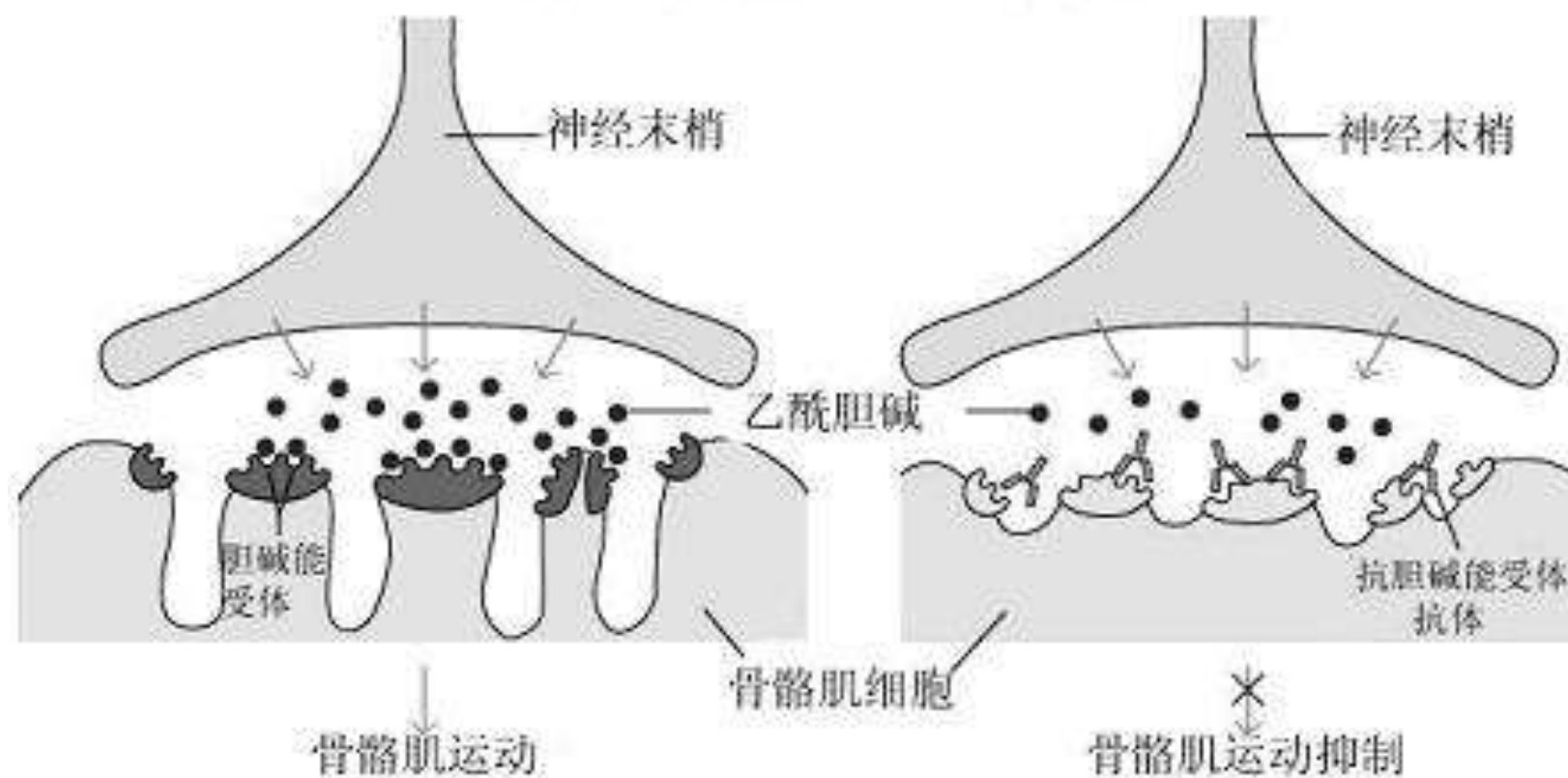
(2) IgG增多，血中抗乙酰胆碱受体抗体阳性

3) 细胞外抗原的自身抗体引起的AID

肺-肾综合症



阻断性自身抗体（重症肌无力）



（二）III型超敏反应引起的AID

自身抗体-免疫复合物引起的AID

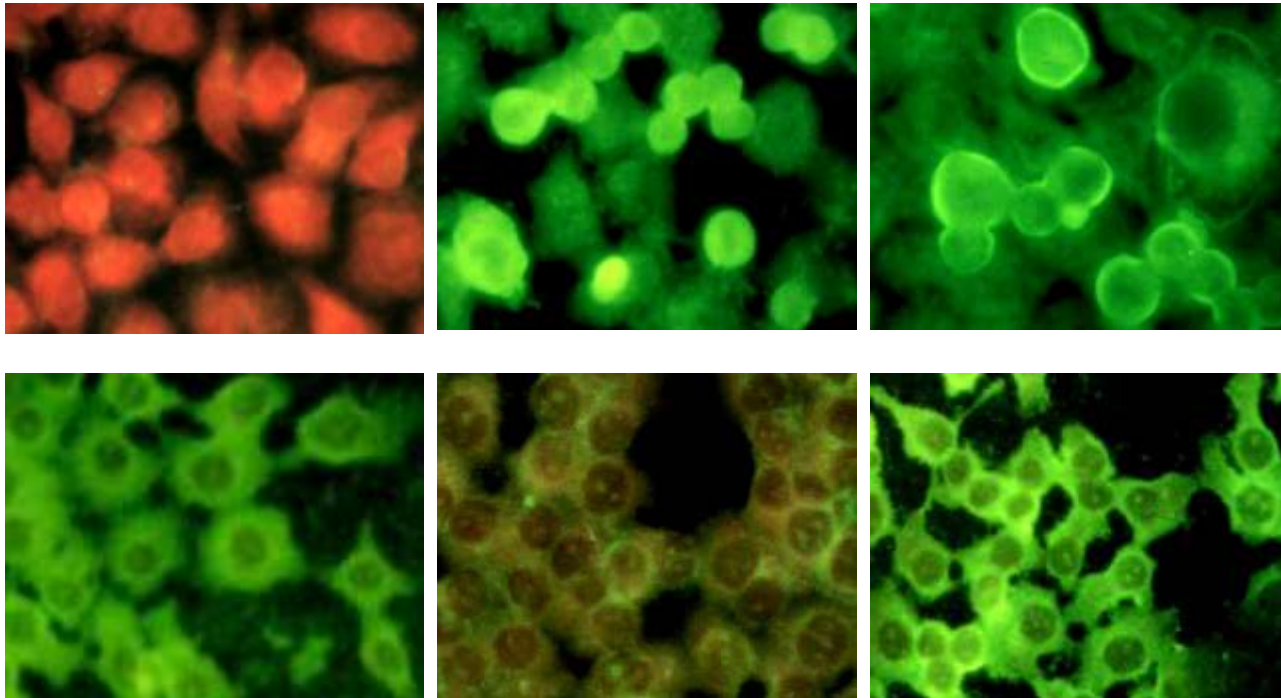
SLE（非器官特异性）

多种自身抗体形成：抗核抗体、抗DNA、RNA...

免疫损伤：狼疮细胞形成，皮肤、关节、心血管、肾、肝...

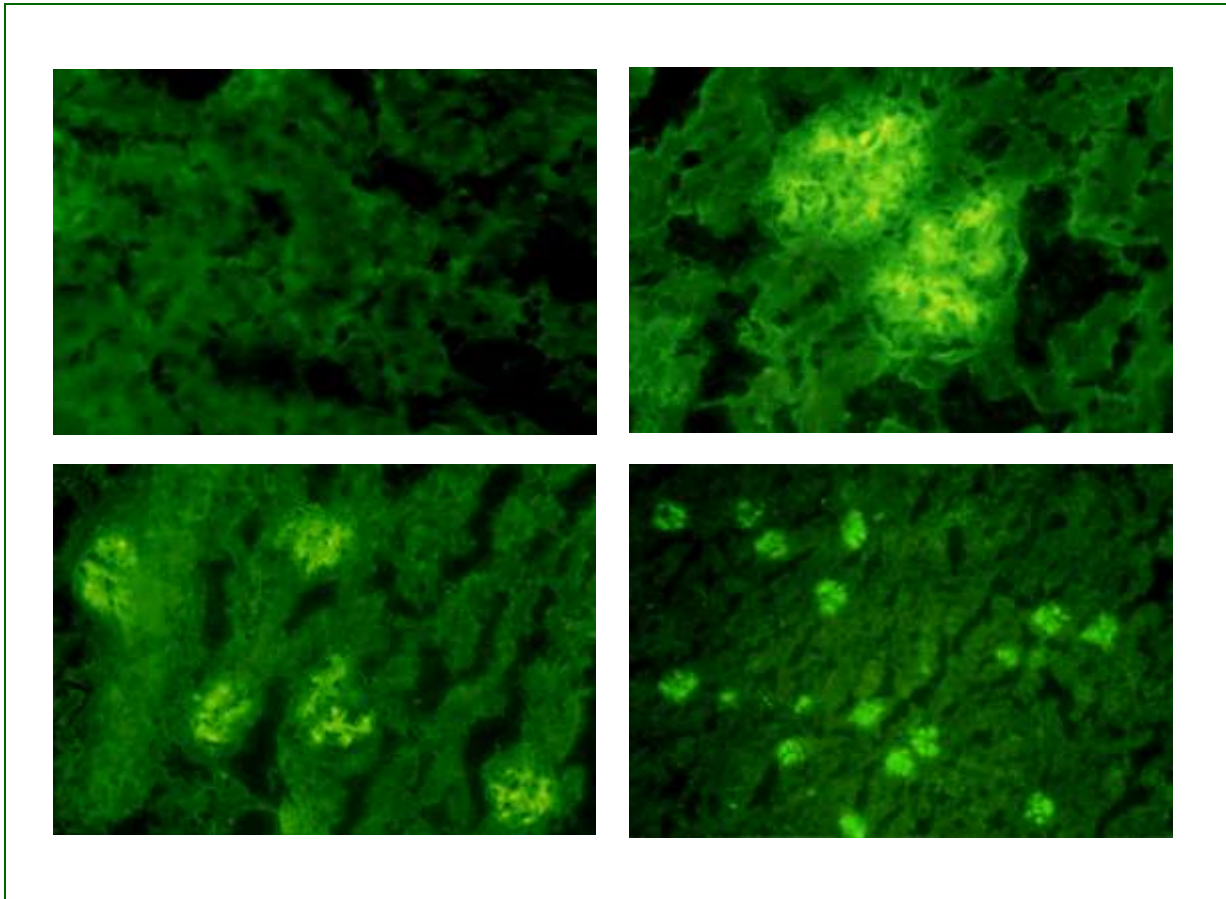
原因：

- （1） 慢病毒持续性感染
- （2） Ag-Ab complex沉积
- （3） 药物应用



a	b	c	a. Negative	b. Homogeneous pattern	c. Peripheral pattern
d	e	f	d. Cytoplasmic pattern	e. Nucleolar pattern	
			f. Cytoplasmic+nucleolar pattern		

Immunofluorescent staining of ANAs(×400)



a	b
c	d

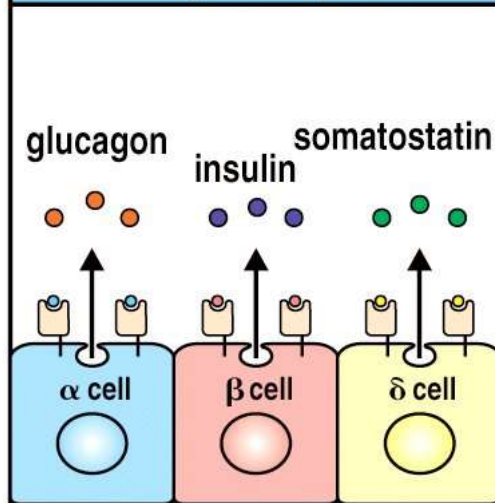
a. Negative b. $\times 400$ c. $\times 100$ d. $\times 40$

Immune complexes deposit in glomeruli

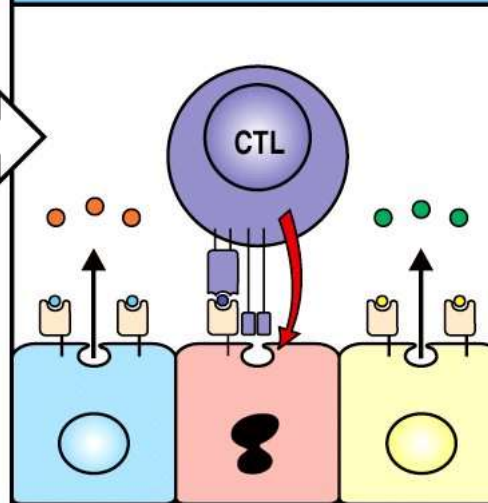
（三）IV型超敏反应引起的AID

T细胞对自身抗原应答引起的炎症性伤害

The islets of Langerhans contain several cell types secreting distinct hormones. Each cell expresses different tissue-specific proteins



In insulin-dependent diabetes an effector T cell recognizes peptides from a β cell-specific protein and kills the β cell



Glucagon and somatostatin are still produced by the β and δ cells, but not insulin can be made

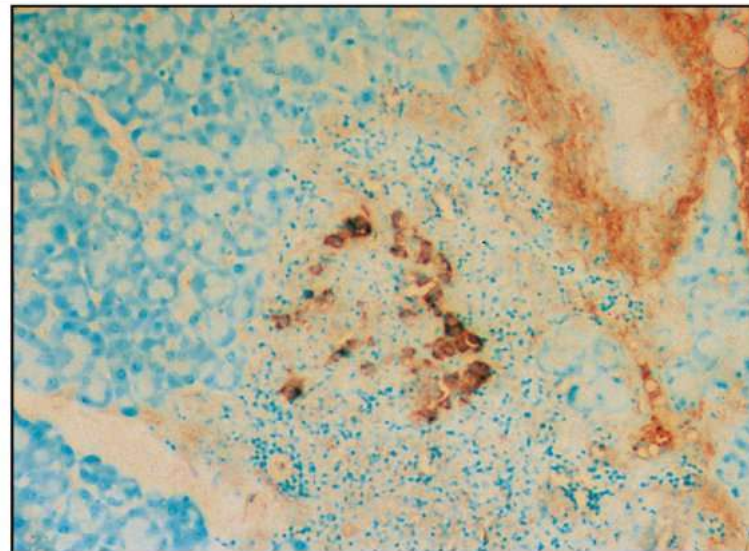
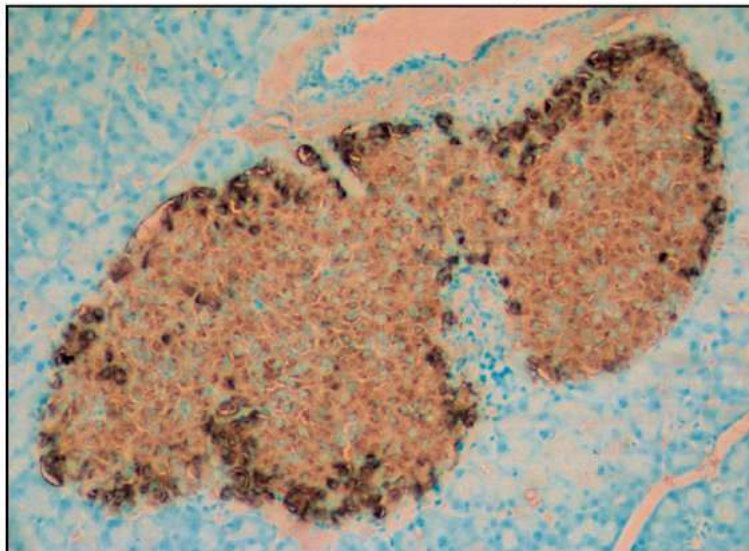
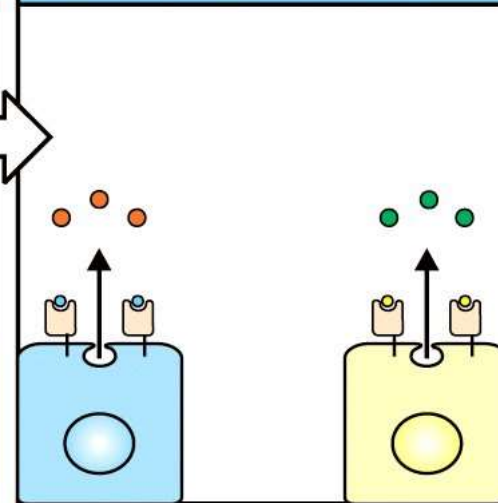
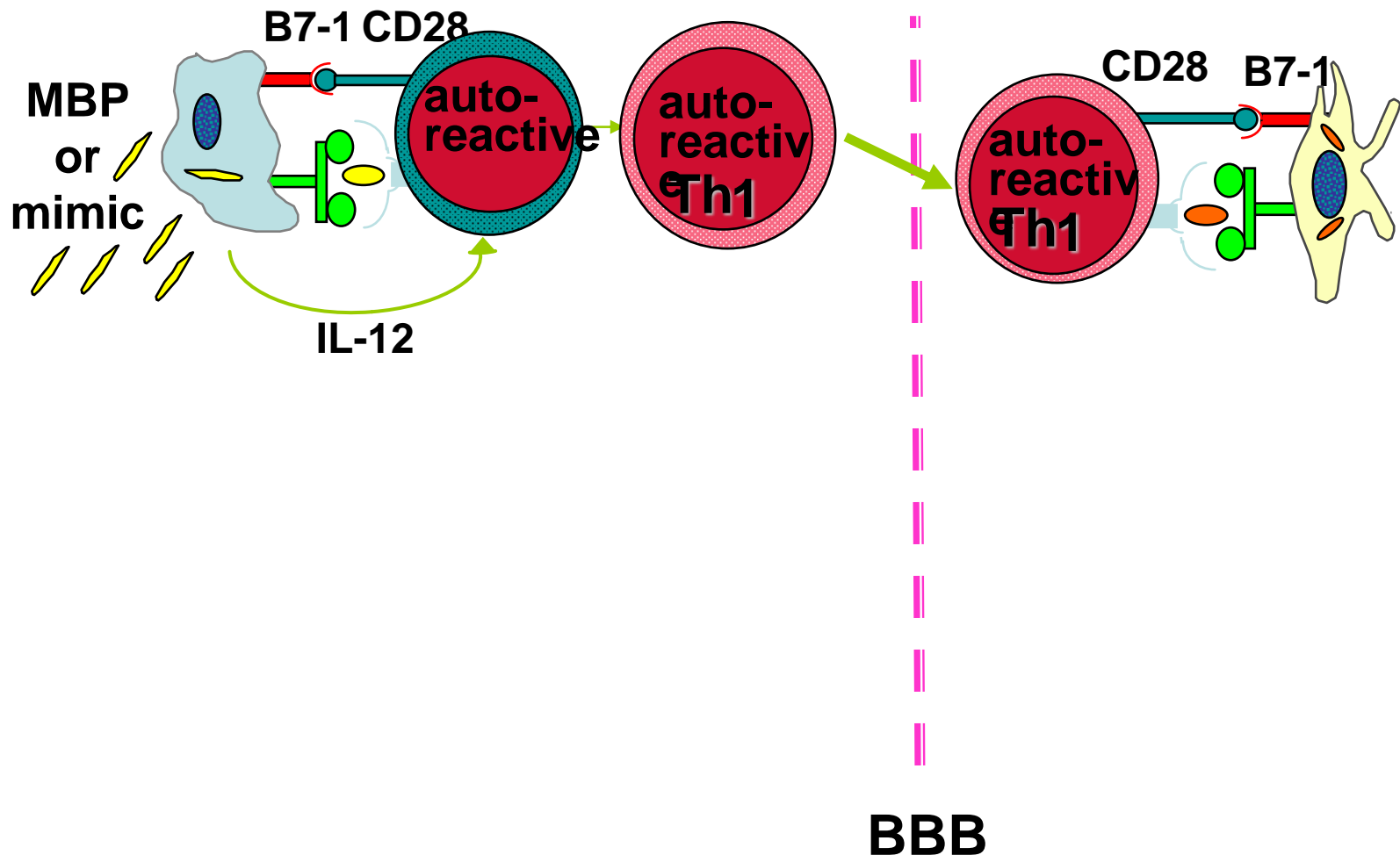


Figure 13-34 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

*Activated CNS-specific T cells infiltrate the
CNS,
Become reactivated and Contribute to MS*



三、AID的致病相关因素

1.自身抗原的改变或与自身抗原有关引起自身免疫病的抗原

一) 隐蔽抗原的释放（晶状体、精子、甲状腺）

二) 自身抗原发生改变

Ag变性、代谢改变、遗传结构改变致Ag表达改变、药物影响

α -甲基多巴：RBC膜上e抗原 抗RBCAb 自身溶血性贫血

肼苯哒嗪：改变核成分 抗核Ab SLE样综合症

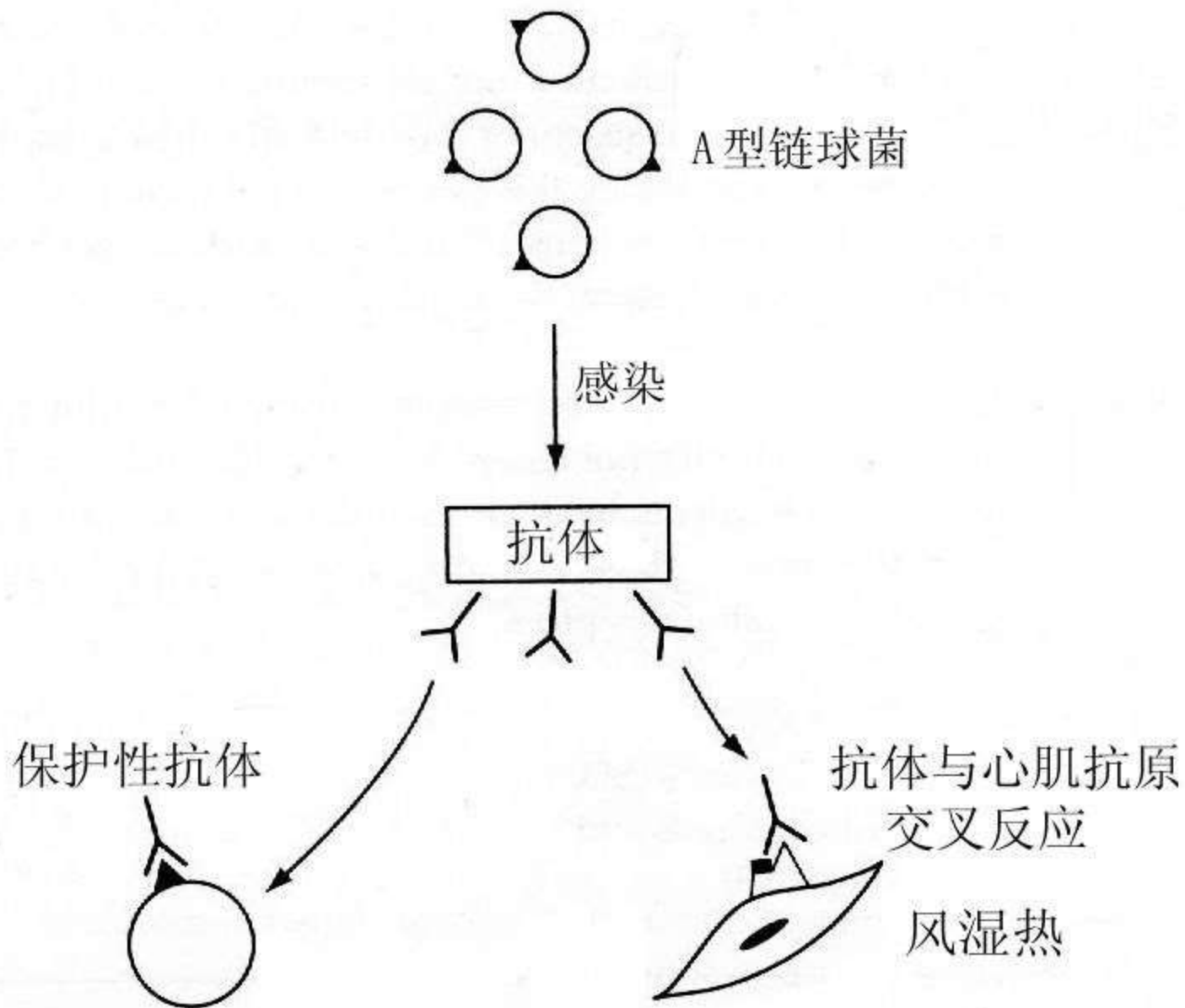
病毒感染：整合DNA 抗自身Ab，干扰FasL表达，T、B增生

1.自身抗原的改变或与自身抗原有关引起自身免疫病的抗原

三) 交叉抗原的作用: A型乙型溶血性链球菌 vs 人心肌Ag
12型链球菌 vs 肾小球基底膜

四) 分子模拟作用: 病原体氨基酸序列和人的多肽序列相同

五) 表位扩展(**determinant spreading**)
 优势表位(**dominant epitope**)
 初始接触免疫细胞时刺激免疫应答的表位
 隐蔽表位(**cryptic epitope**)
 后续免疫应答中刺激免疫应答的表位



2.免疫调节异常

一) 多克隆刺激剂的旁路活化:

微生物或其产物非特异性直接诱导B细胞产生自身抗体

二) MHCII类抗原的异常表达:

IFN- γ 、IL-1、IL-2、MHCII \uparrow

三) 辅助刺激因子表达异常(增高):

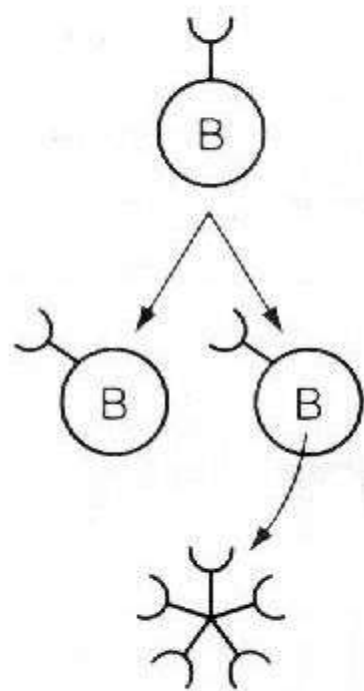
四) Th比例失调或功能失衡:

Th1/Th2 deviation

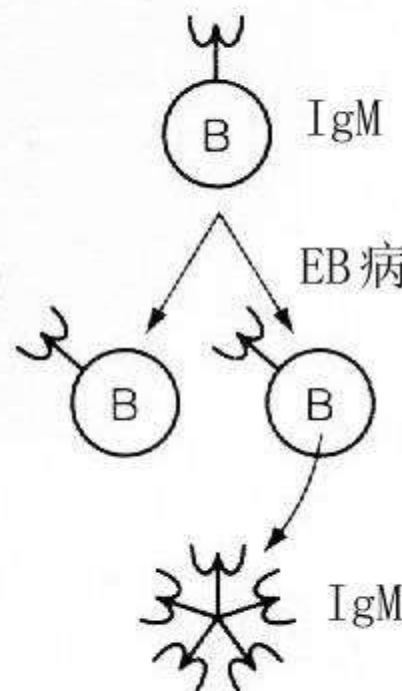
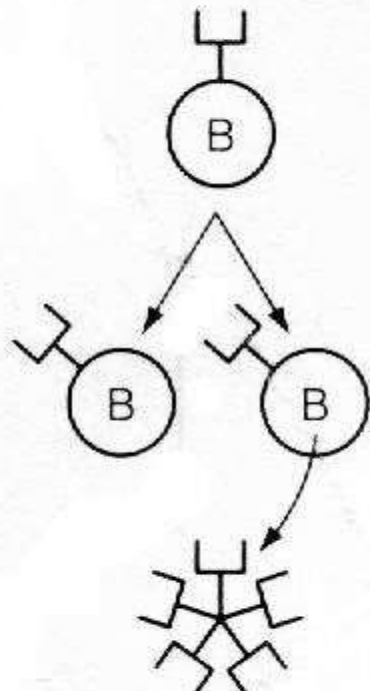
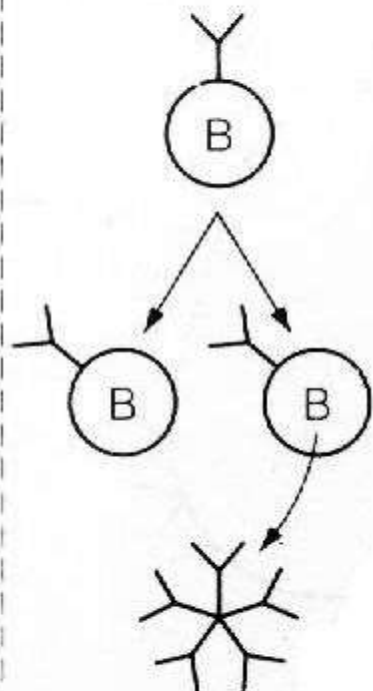
五) Fas、FasL表达异常:

抗自身抗原

抗非己抗原



抗自身抗体



IgM B细胞

EB病毒感染

IgM

Fas/FasL异常所引起的疾病

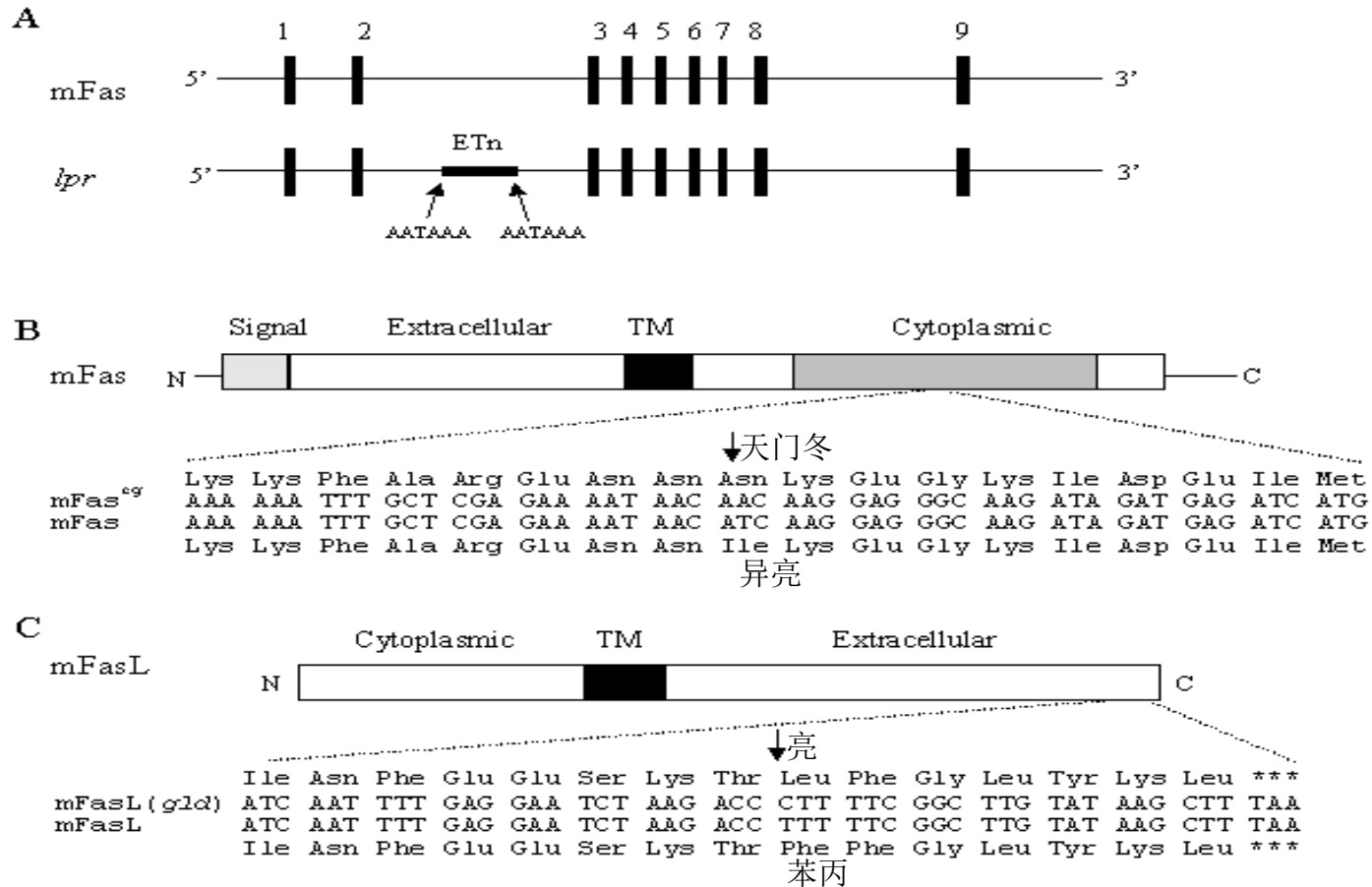


图 8. 小鼠 Fas/FasL 突变性疾病 *lpr* 和 *gld* 的基因突变

***lpr*(lymphoproliferation)**

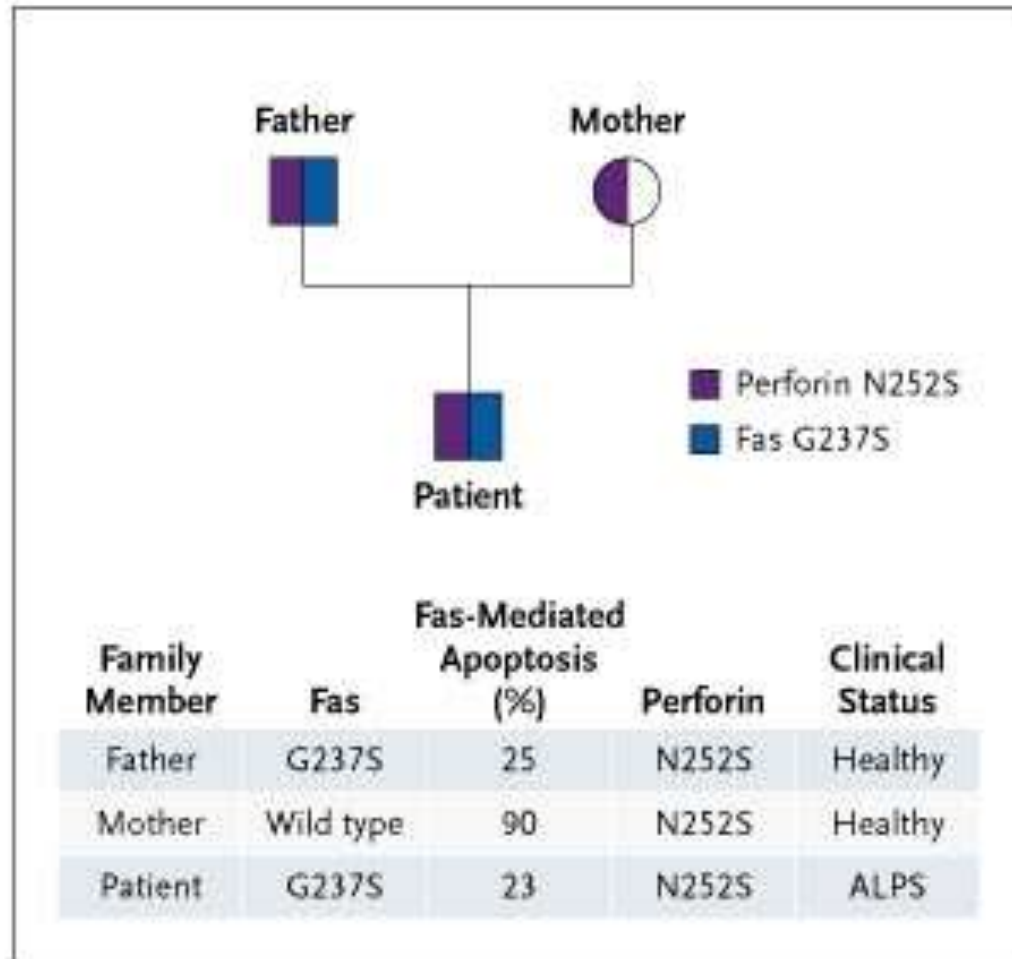
***gld*(generalized lymphoproliferative disease)**

淋巴结病和脾肿大，大量IgG和IgM，包括抗DNA抗体和风湿因子。

动物在出生5个月后出现免疫复合物型肾炎和关节炎。

大量自身反应性CD4⁺T细胞，能辅助B细胞产生抗体，而不出现AICD。

Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome and Perforin

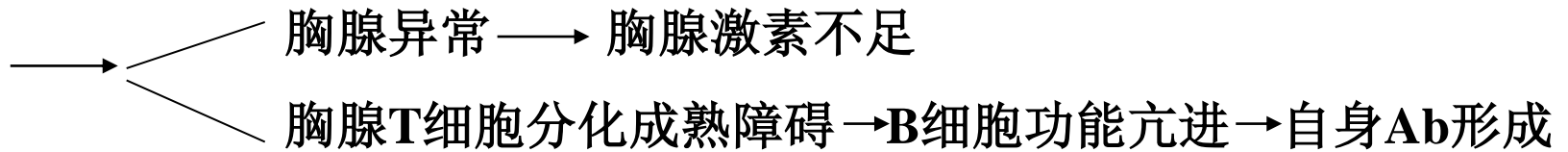


Rieux-Laucat, F., Le Deist, F., De Saint Basile, G., Clementi, R., Ferrarini, M., Bregni, M. (2005). Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome and Perforin. N Engl J Med 352: 306-307

六) 其他

1 胸腺功能的异常

肿瘤, 胸腺内慢病毒感染



2 独特型-抗独特型网络调节异常

$\text{Ab}_2\beta$ \longrightarrow 内在影像 (同效抗体) \longrightarrow 自身免疫病

3 内分泌因素

育龄女性: E_2

4 遗传

二、自身免疫性疾病的治疗原则

-  预防和控制病原体的感染
-  使用免疫抑制剂
-  抗炎疗法
-  细胞因子治疗调节
-  特异性抗体治疗
-  口服自身抗原

- 掌握自身免疫病的特点
- 熟悉自身免疫性疾病的损伤机制
- 熟悉自身免疫病发病的相关因素
- 了解自身免疫性疾病的治疗原则