

# 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

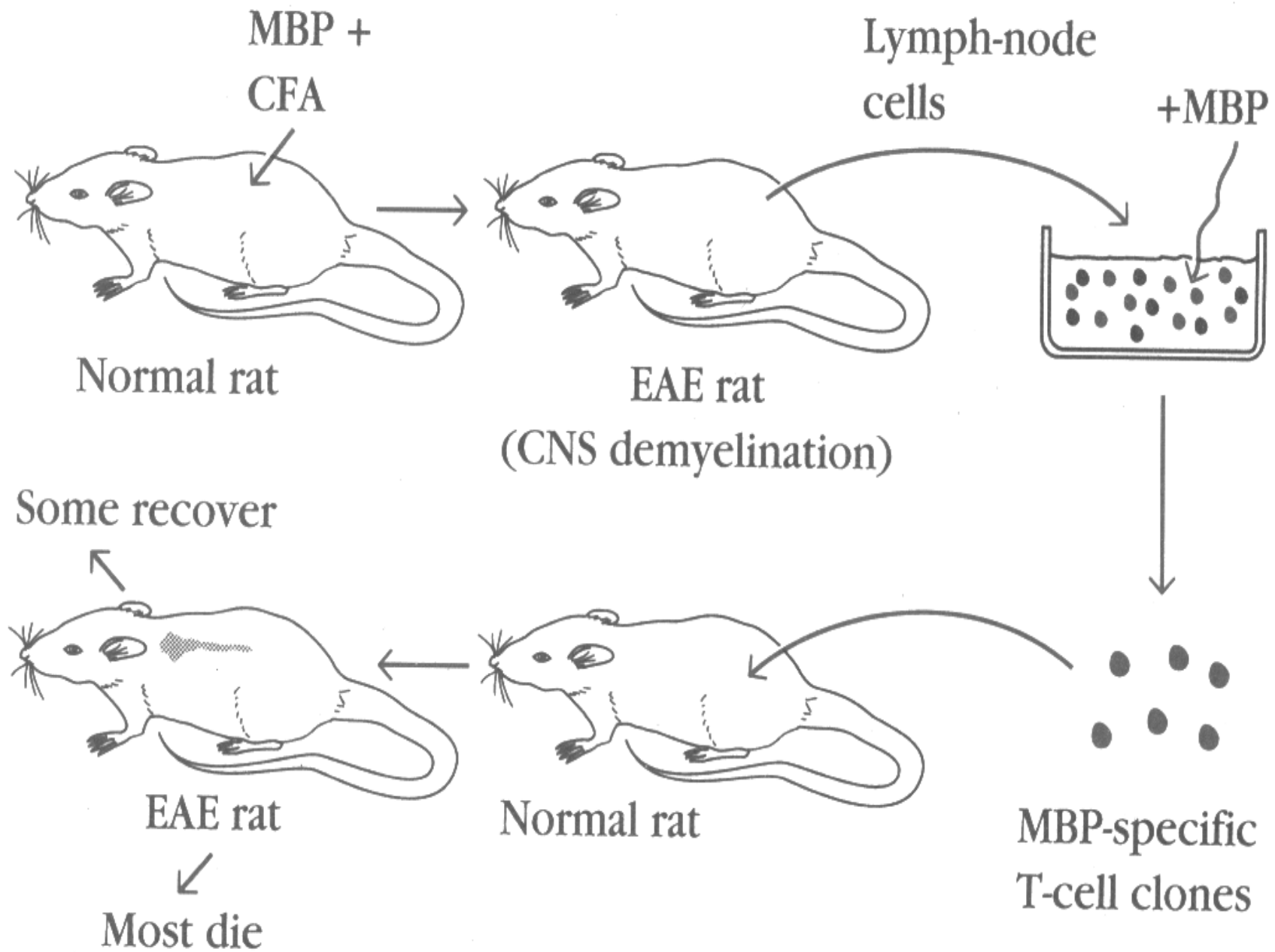
- 1 血液中可检测到**高效价**的自身抗体和（或）  
与自身物质成分起反应的自身应答性T淋巴细胞
- 2 自身抗体和（或）自身应答性T淋巴细胞造成组织、  
器官的免疫损伤或功能障碍
- 3 病情的转归与自身免疫应答强度密切相关
- 4 反复发作、慢性迁延
- 5 动物模型的复制及过继转移
- 6 遗传倾向、好发于女性
- 7 病因不明

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

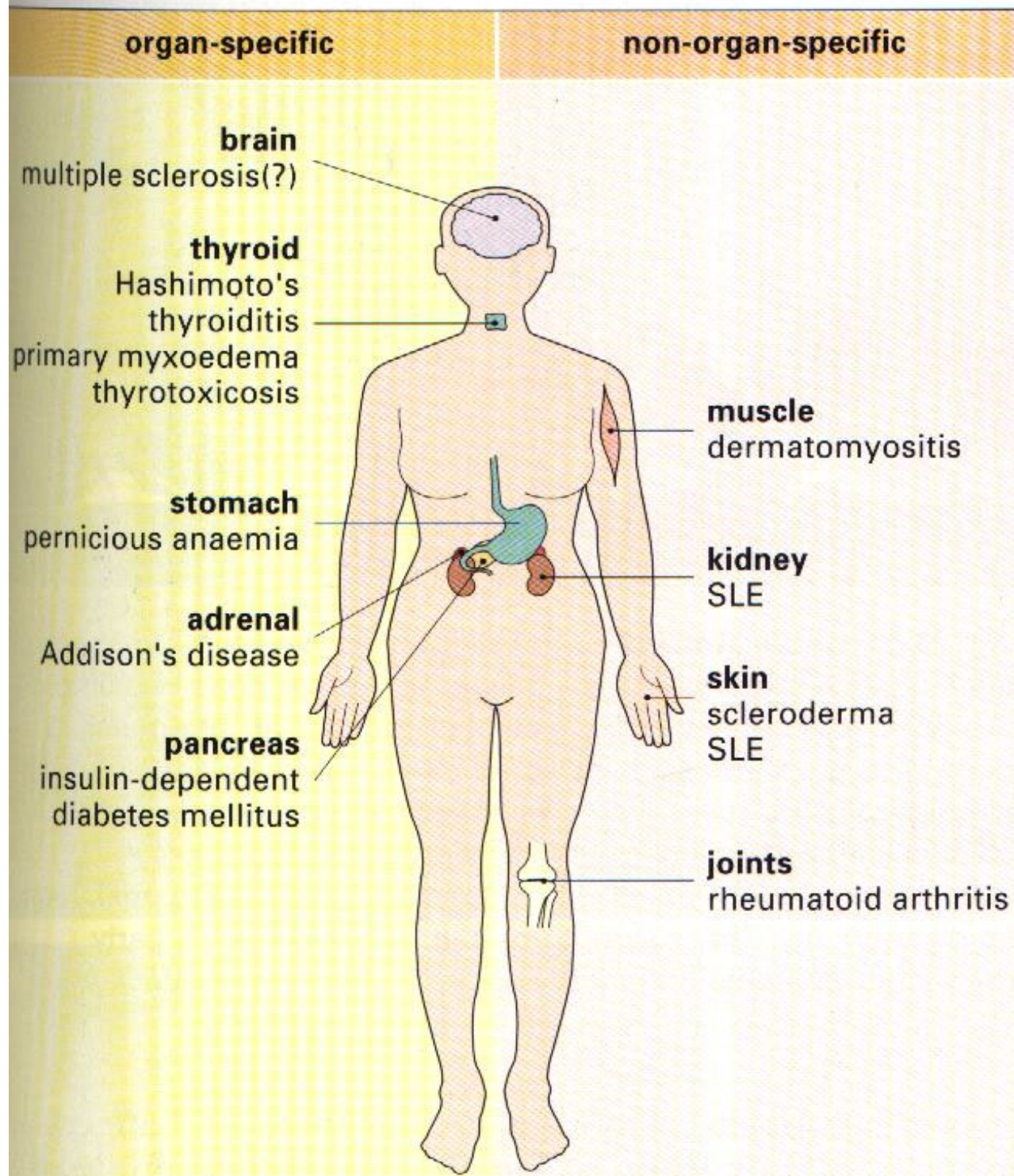




### 3. 自身免疫性疾病的分类

- 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

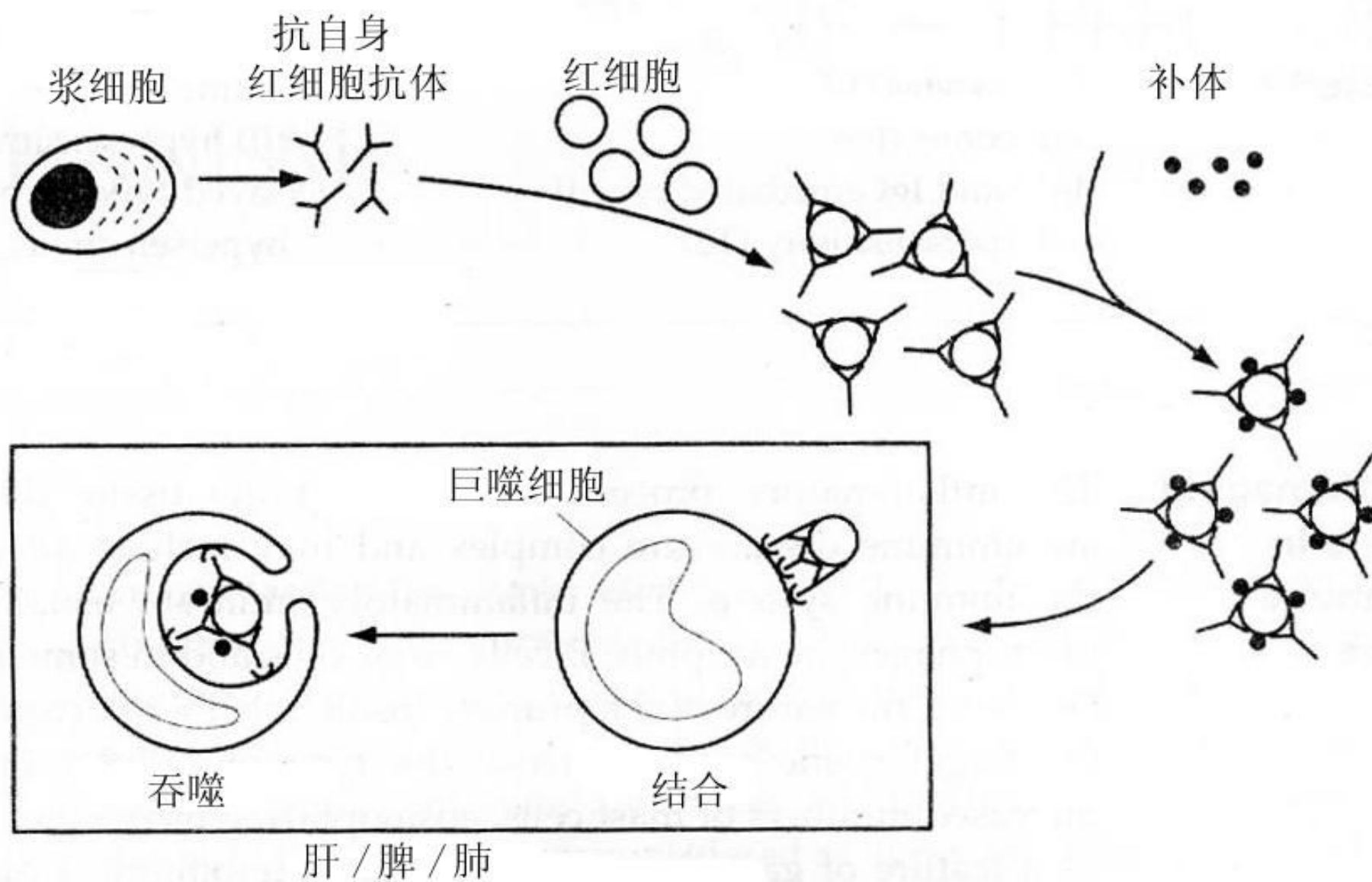
重症肌无力：神经肌肉接头传递的自身免疫病

(1) 胸腺病变

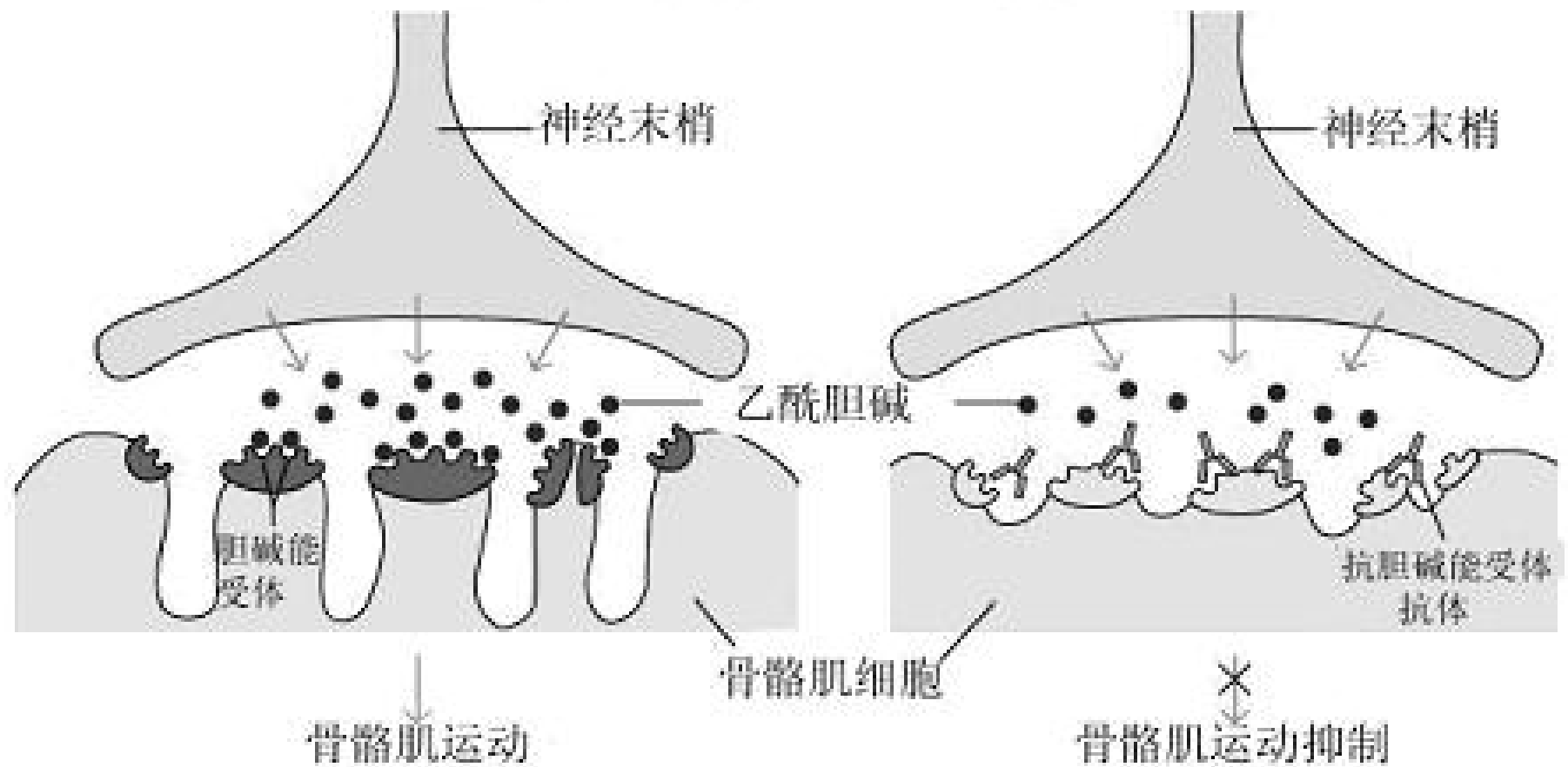
(2) IgG增多，血中抗乙酰胆碱受体抗体阳性

## 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**

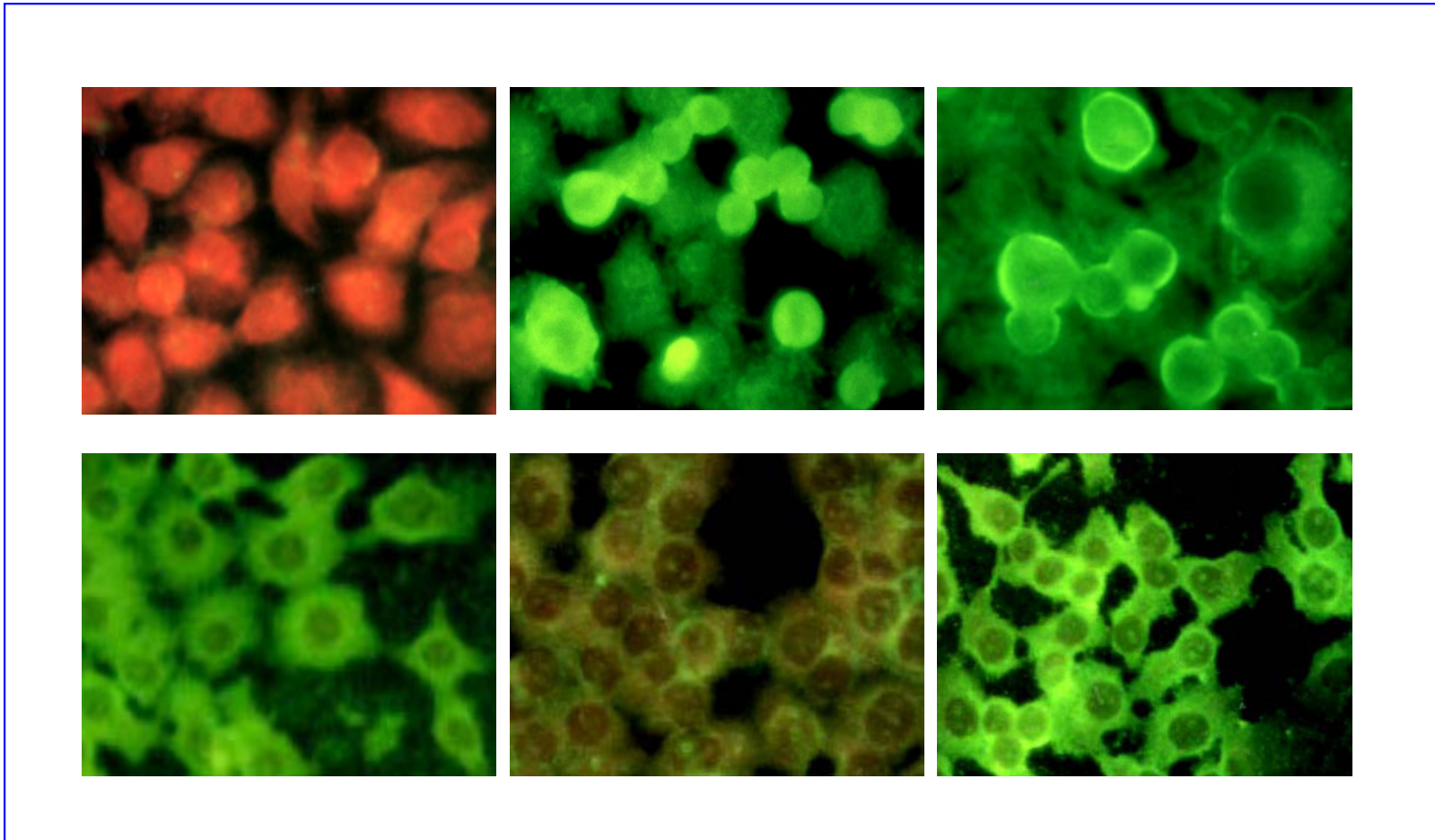
## SLE（非器官特异性）

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：

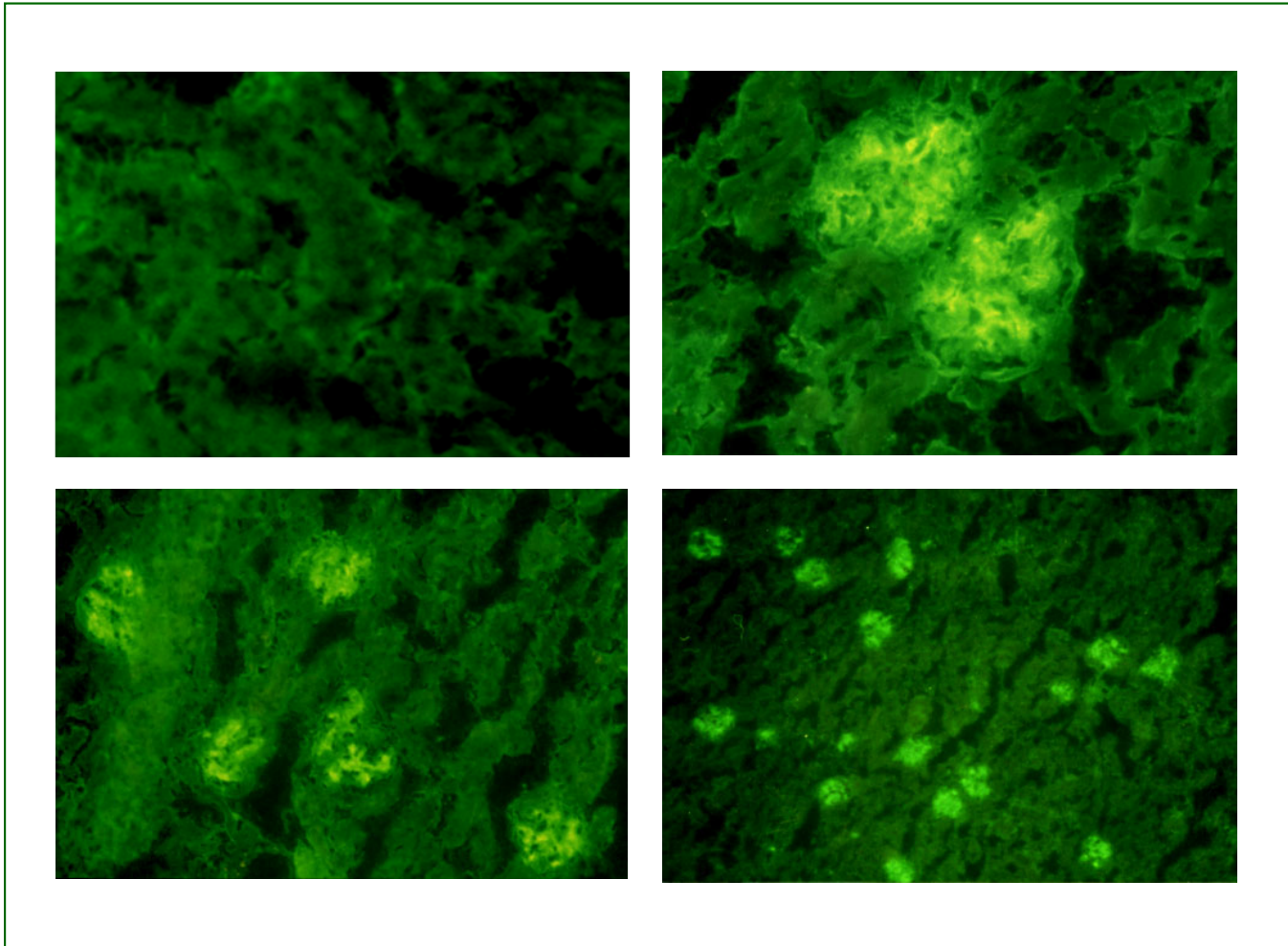
- （1） 慢病毒持续性感染
- （2） Ag-Ab complex沉积
- （3） 药物应用



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

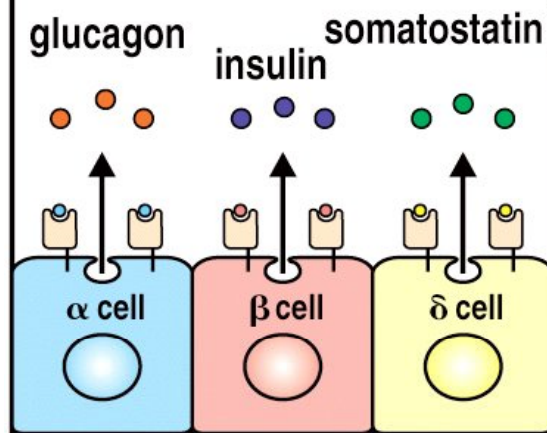
a. Negative    b.  $\times 400$     c.  $\times 100$     d.  $\times 40$

**Immune complexes deposit in glomeruli**

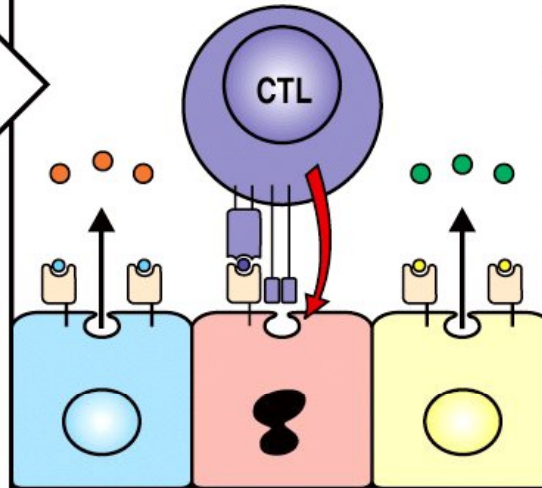
### **(三) IV型超敏反应引起的AID**

#### **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  $\beta$  cell-specific protein and kills the  $\beta$  cell



Glucagon and somatostatin are still produced by the  $\beta$  and  $\delta$  cells, but not insulin can be made

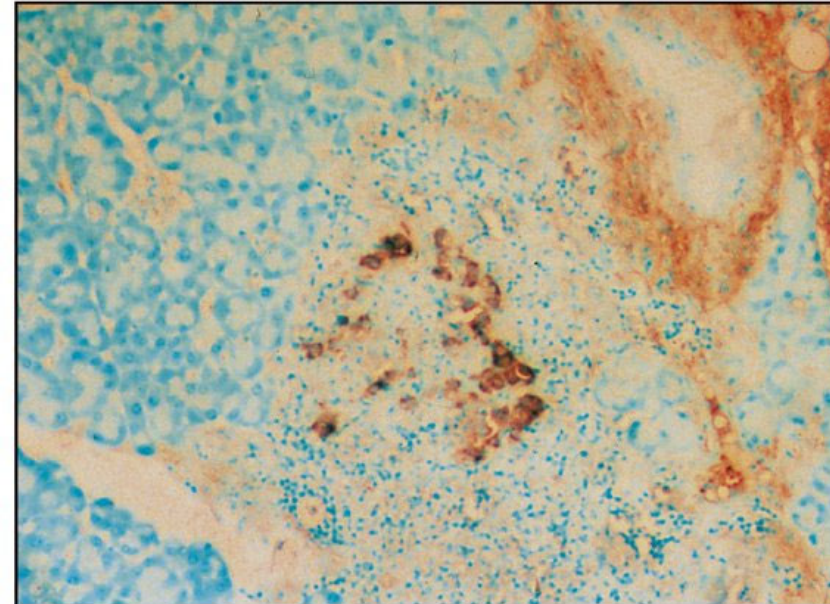
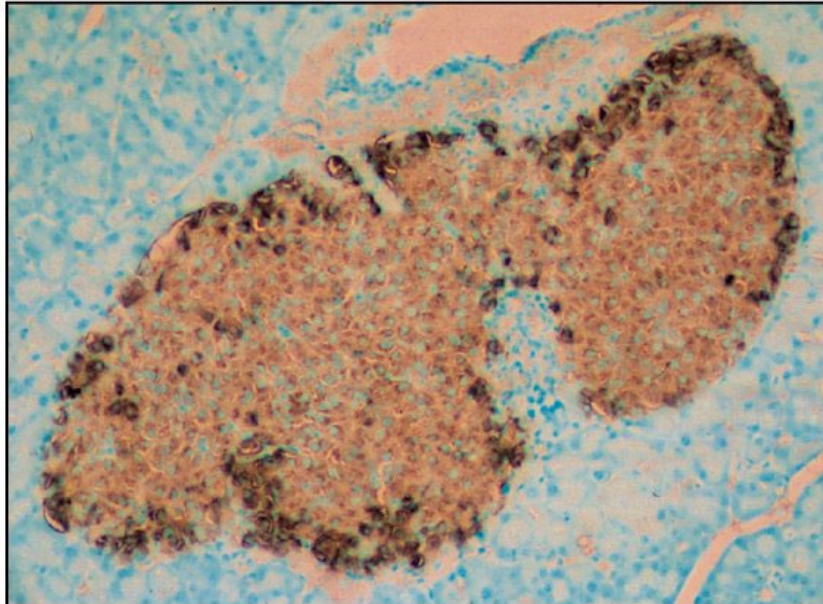
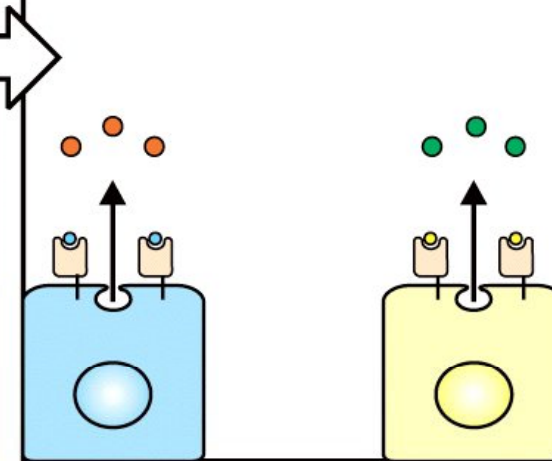
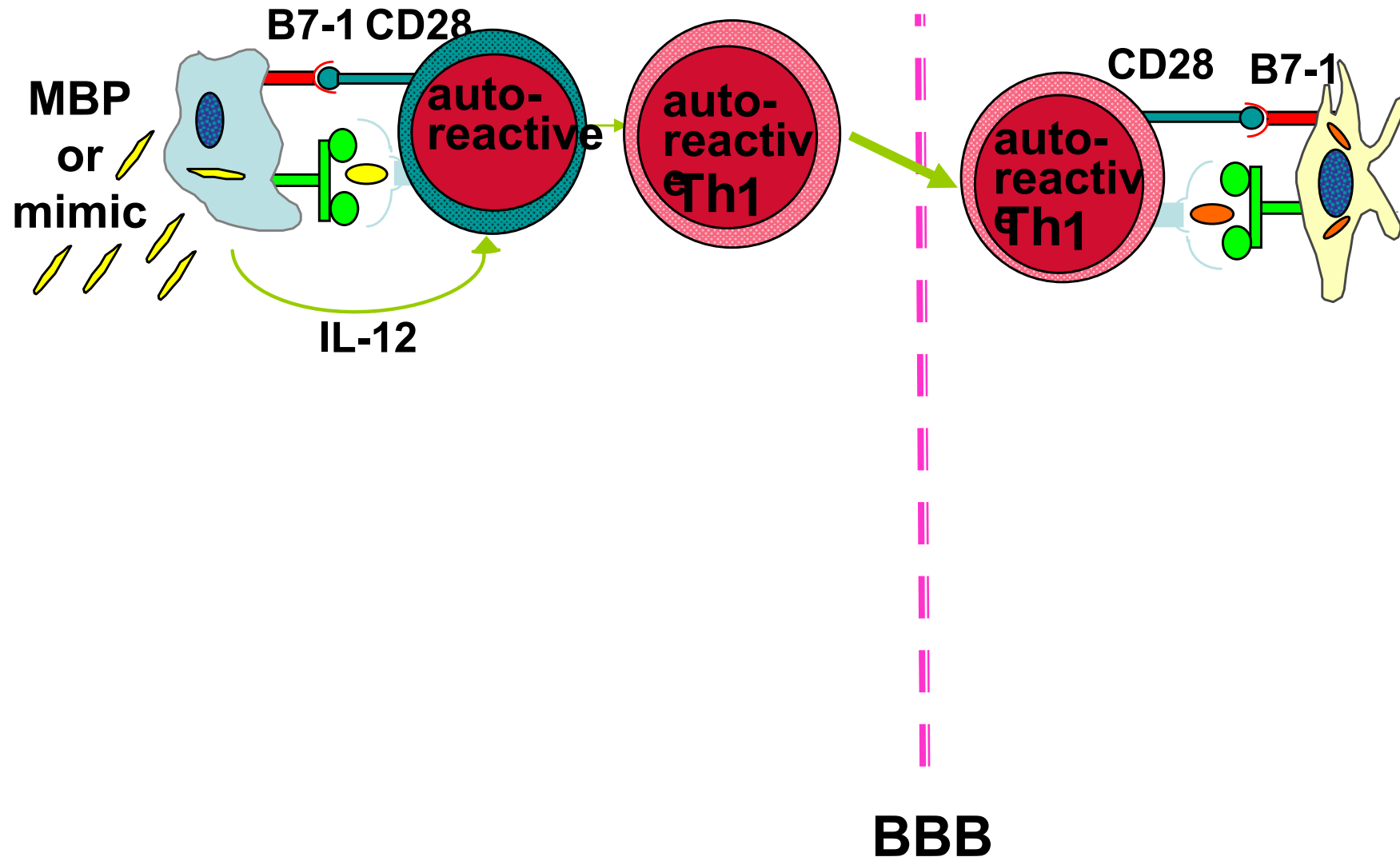


Figure 13-34 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

*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

$\alpha$ -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

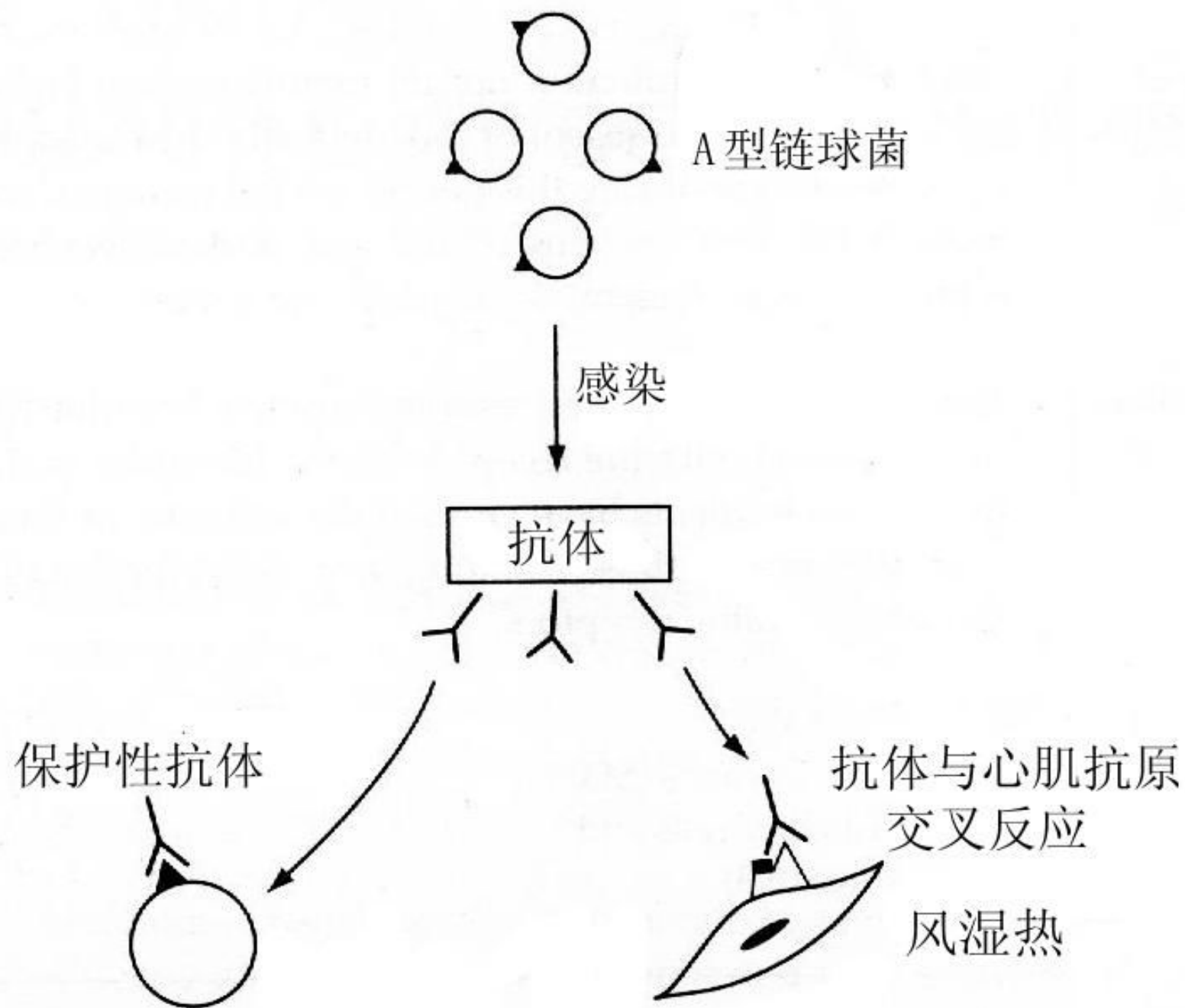
五) 表位扩展(**determinant spreading**)

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- $\gamma$ 、IL-1、IL-2、MHCII  $\uparrow$**

### 三) 辅助刺激因子表达异常(增高):

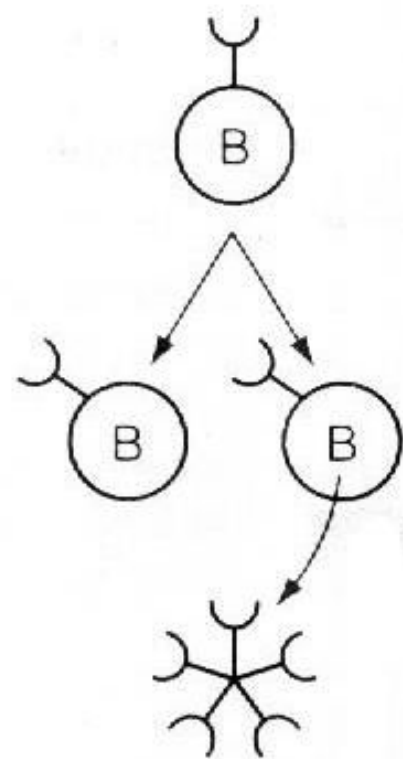
### 四) **Th**比例失调或功能失衡:

**Th1/Th2 deviation**

### 五) **Fas、FasL**表达异常:

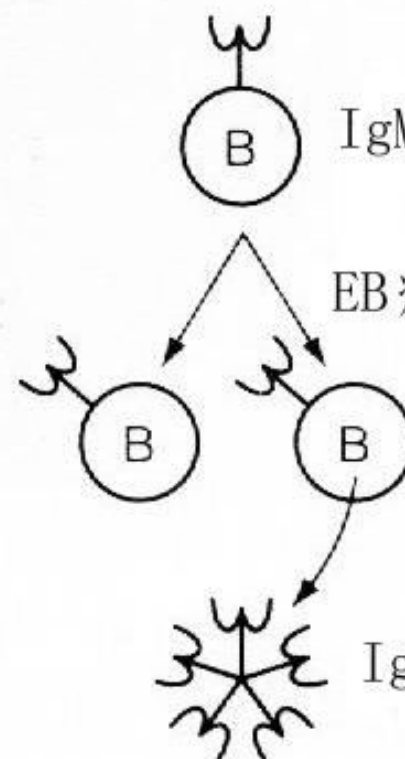
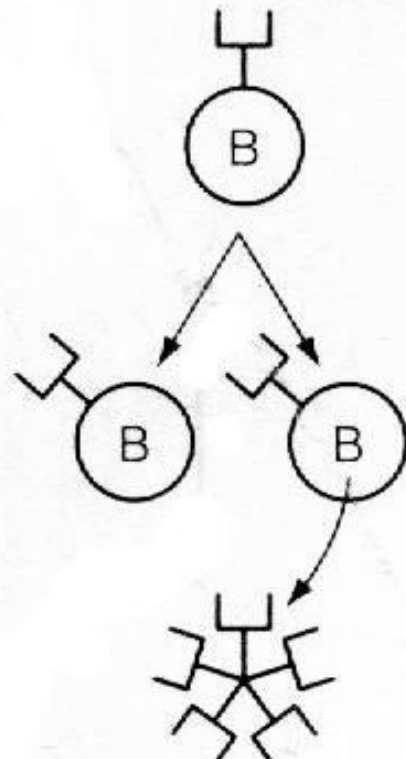
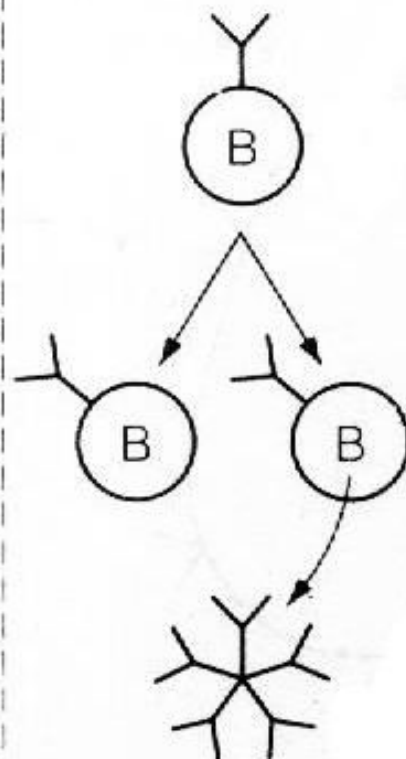


抗自身抗原



抗自身抗体

抗非己抗原



IgM B细胞

EB病毒感染

IgM

# Fas/FasL异常所引起的疾病

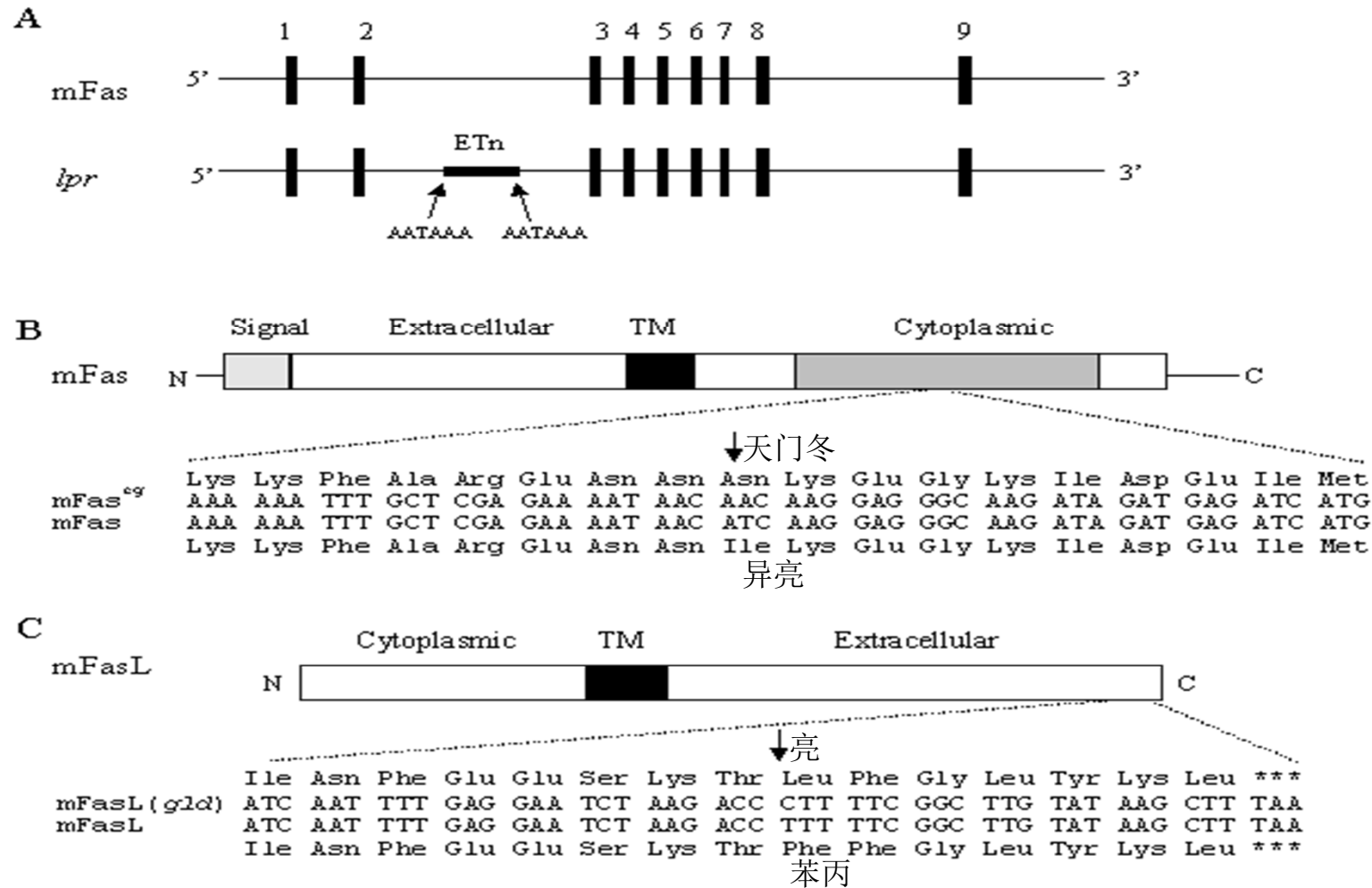


图 8. 小鼠 Fas/FasL 突变性疾病 *lpr* 和 *gld* 的基因突变

***lpr*(lymphoproliferation)**

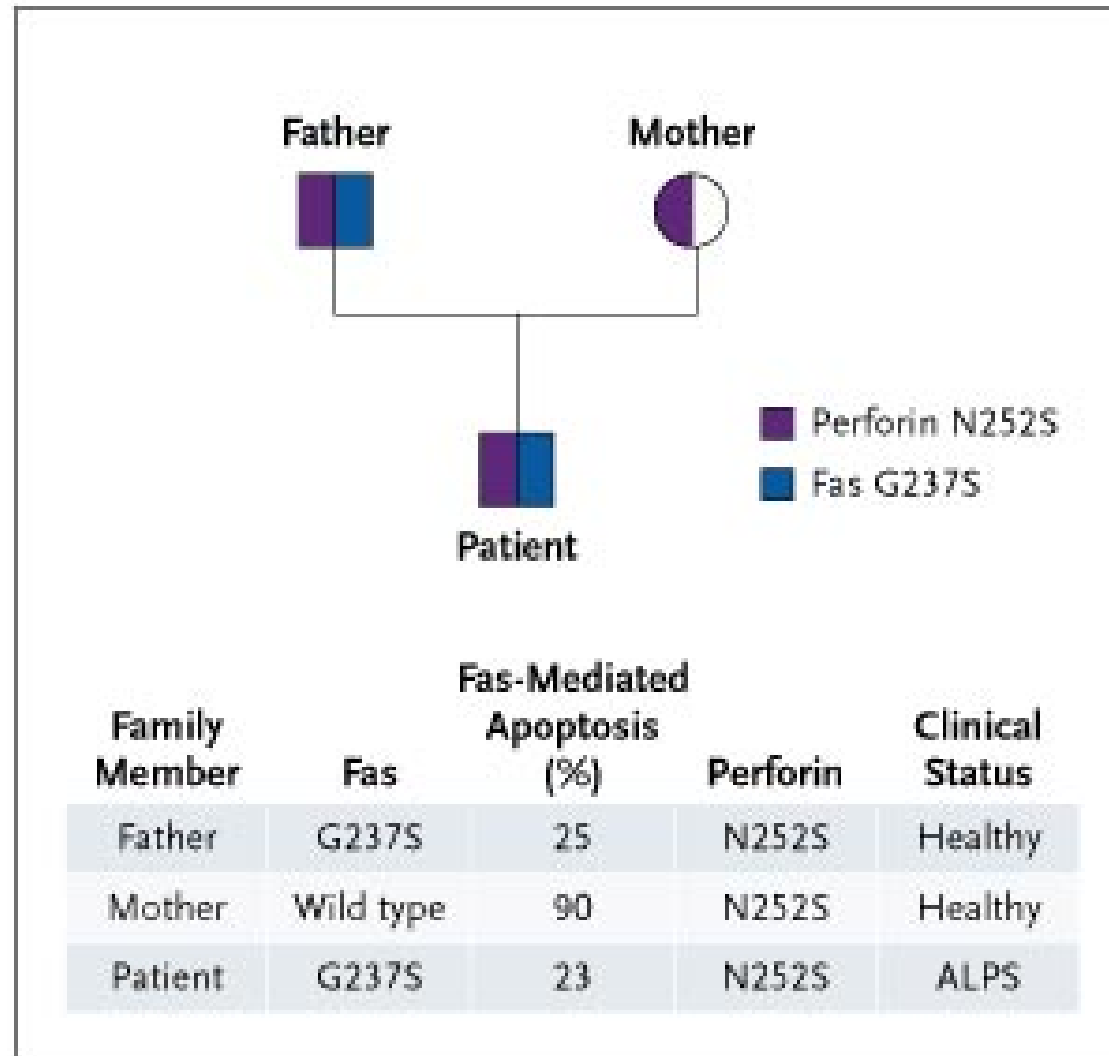
***gld*(generalized lymphorpoliferative disease)**

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<sup>+</sup>T细胞，能辅助B细胞产生抗体，而不出现AICD。

## Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome and Perforin

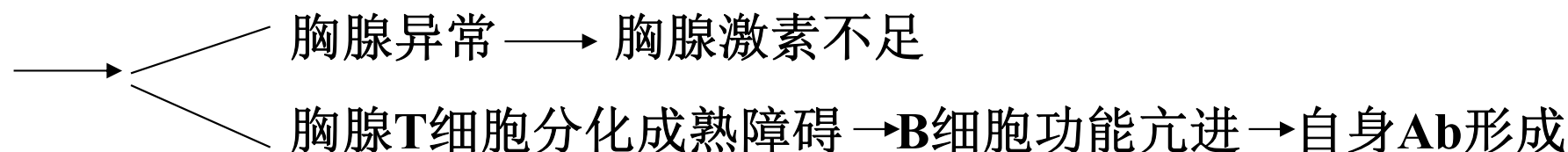


*Rieux-Laucat, F., Le Deist, F., De Saint Basile, G., Clementi, R., Ferrarini, M., Bregni, M. (2005). Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome and Perforin. N Engl J Med 352: 306-307*

## 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： $\text{E}_2$

### 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