

免疫缺陷病 IMMUNODEFICIENCY

重庆医科大学儿科学院内科教研室
赵晓东 教授

提纲:

- 免疫学基础理论复习
- 小儿免疫功能特点
- 免疫缺陷病的定义
- 原发性免疫缺陷病的命名和分类
- 原发性免疫缺陷病的共同临床表现
- 原发性免疫缺陷病的实验室过筛检查
- 原发性免疫缺陷病的治疗原则
- 继发性免疫缺陷病

免疫功能:

识别自身，排除异己！

— 抗感染免疫 | 经典免疫学

— 免疫自稳：清除衰老，
损伤和死亡的细胞，维持自身稳定

— 免疫监视：识别和清
除突变细胞，防止肿瘤

现代免疫学

免疫功能分类

•按效应功能

细胞免疫功能 (Cellular immunity)

体液免疫功能 (Humoral immunity)

•按抗原特异性

天然免疫 (Innate immunity): 非抗原特异性，如皮肤和粘膜屏障、干扰素、NK细胞、吞噬细胞等。

适应性免疫 (Adaptive immunity): 抗原特异性，仅由淋巴细胞介导。

免疫系统

- 免疫器官
- 免疫细胞
- 免疫分子

细胞因子 (由免疫细胞分泌)

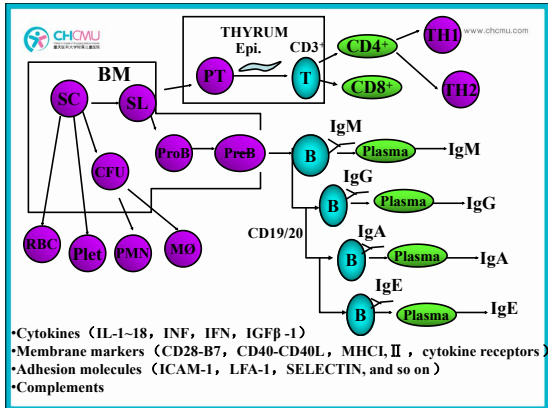
膜蛋白分子 (在免疫细胞表面):

-- 粘附分子

-- 各种受体

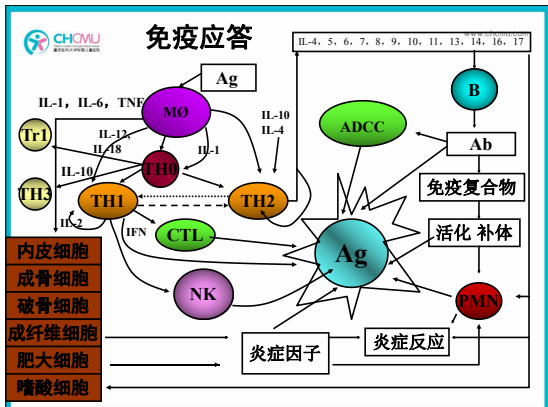
-- 其它表面标记

其它可溶性免疫分子 (抗体、补体等)



免疫应答

- 第一阶段 抗原提呈
- 第二阶段 淋巴细胞增殖
- 第三阶段 免疫效应
- 第四阶段 淋巴细胞凋亡



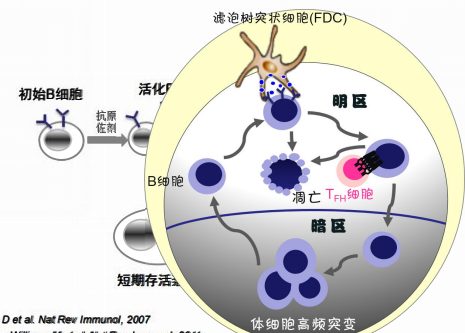
小 结

- 免疫细胞发育和功能发挥受到一组基因群及其编码产物的调控
- 免疫应答总是伴有炎症反应，治疗临床疾病的目的是保证适当水平的免疫应答，以清除抗原，但应阻止过分的炎症反应

提纲:

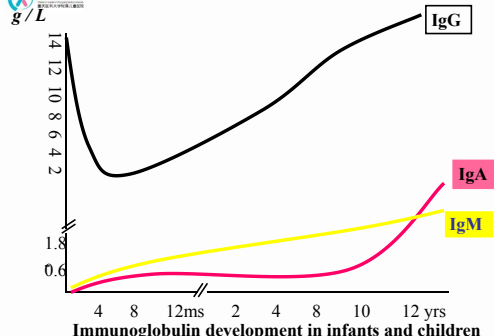
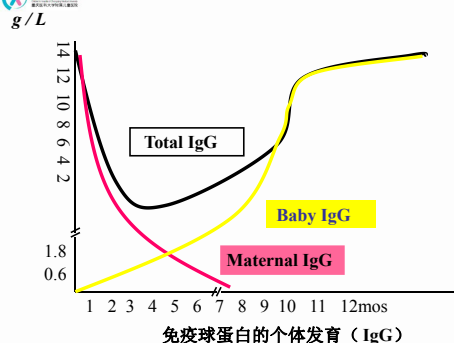
- 免疫学基础理论复习
- 小儿免疫功能特点
- 免疫缺陷病的定义
- 原发性免疫缺陷病的命名和分类
- 原发性免疫缺陷病的共同临床表现
- 原发性免疫缺陷病的实验室过筛检查
- 原发性免疫缺陷病的治疗原则
- 继发性免疫缺陷病

免疫记忆形成：生发中心举例



Tarleton D et al. Nat Rev Immunol, 2007
 McHeyzer-Williams M et al. Nat Rev Immunol, 2011

- 吞噬功能：
 - 巨噬细胞，树突状细胞 (APC) ↓
 - 中性粒细胞 ↓
- T 淋巴细胞：
 - CD40L ↓, CD28 表达 ↓
 - TH1/TH2 ↓
- B 淋巴细胞：
 - 只有IgG能通过胎盘，IgG2在2岁后才发育
- 补体各成分 均低于成人，4-6后逐渐达到成人水平



小 结

出生时免疫细胞及其生物学功能
已发育成熟，新生儿时期暂时性
免疫功能低下主要是由于在宫内
未接触抗原之故。免疫记忆尚未形成。

提纲:

- 免疫学基础理论复习
- 小儿免疫功能特点
- 免疫缺陷病的定义
- 原发性免疫缺陷病的命名和分类
- 原发性免疫缺陷病的共同临床表现
- 原发性免疫缺陷病的实验室过筛检查
- 原发性免疫缺陷病的治疗原则
- 继发性免疫缺陷病

- 定义: 由于免疫细胞或免疫分子缺陷而致免疫功能缺陷
- 基因突变: 原发性免疫缺陷病 (primary immunodeficiency, PID)
- 环境因素相关: 继发性免疫缺陷病 (Secondary immunodeficiency, SID) 或免疫功能低下 (immunocompromise)
- 获得性免疫缺陷综合征 (Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)

提纲:

- 免疫学基础理论复习
- 小儿免疫功能特点
- 免疫缺陷病的定义
- 原发性免疫缺陷病的命名和分类
- 原发性免疫缺陷病的共同临床表现
- 原发性免疫缺陷病的实验室过筛检查
- 原发性免疫缺陷病的治疗原则
- 继发性免疫缺陷病

命名原则

- 以往以发现疾病的人名或地名来命名
- 现在以分子遗传学基础或功能障碍的机制来命名

命名

- ◇ Bruton 病 → X-连锁无丙种球蛋白血症 (X-linked agammaglobulinemia, XLA)
- ◇ Swiss 型 ID → 严重联合免疫缺陷病 (Severe combined ID)

PID最新分类

London, 14th-15th, March 2015

Expert Committee of the International Union of Immunological Societies

新增多达34种新基因缺陷: 每种基因缺陷仅出现在一个表

- Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity
- Combined immunodeficiencies with associated or syndromic features
- Predominantly antibody deficiencies
- Diseases of immune dysregulation
- Congenital defects of phagocyte number, function, or both
- Defects in intrinsic and innate immunity (including MSMDs)
- Autoinflammatory disorders
- Complement deficiencies
- Phenocopies of PID

260余种生殖细胞水平突变致病基因

J Clin Immunol 2015

临床实用分类

- 联合免疫缺陷: T、B细胞异常
- 抗体缺陷: 主要为B细胞异常
- 吞噬细胞数量和/或功能缺陷
- 补体缺陷

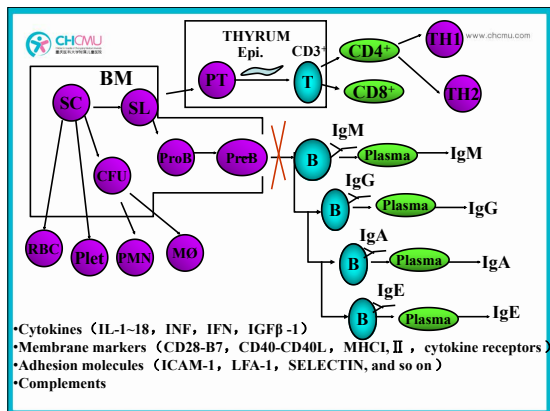
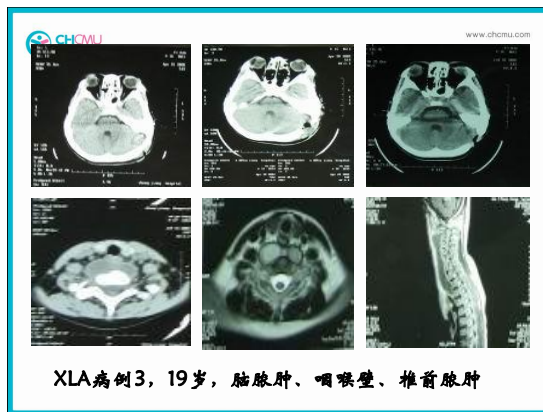
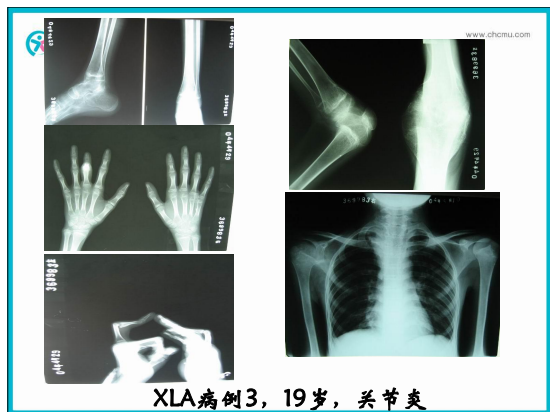
原发性免疫缺陷病分类

--以抗体缺陷为主的免疫缺陷(1)

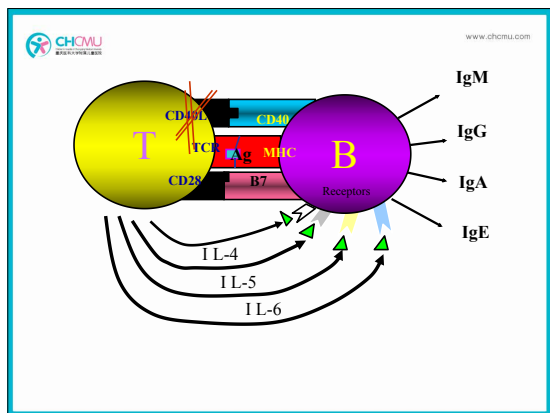
- | | |
|------------------------------|--------|
| - X-连锁无丙种球蛋白血症 (XLA) | XL |
| - 高 IgM 综合征 | |
| a. X-连锁 | XL |
| b. 其它 | AR, 不明 |
| - Ig 重链基因缺失 | AR |
| - κ-链缺失 | AR |
| - 选择性IgG亚类缺陷病
(伴或不伴IgA缺陷) | 不明 |



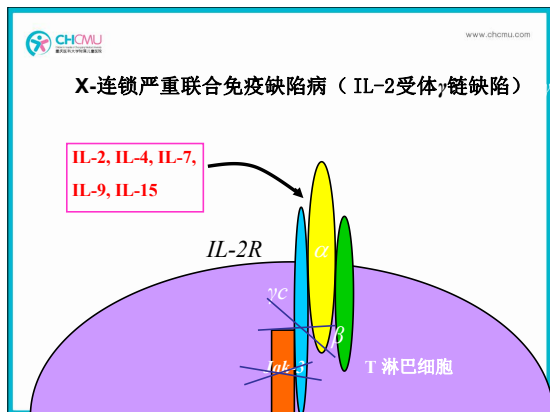
XLA病例3, 19岁



原发性免疫缺陷病分类		
--以抗体缺陷为主的免疫缺陷 (1)		
- X-连锁无丙种球蛋白血症 (XLA)		XL
- 高 IgM 综合征		
a. X-连锁		XL
b. 其它		AR, 不明
- Ig 重链基因缺失		AR
- κ-链缺失		AR
- 选择性IgG亚类缺陷病 (伴或不伴IgA缺陷)		不明



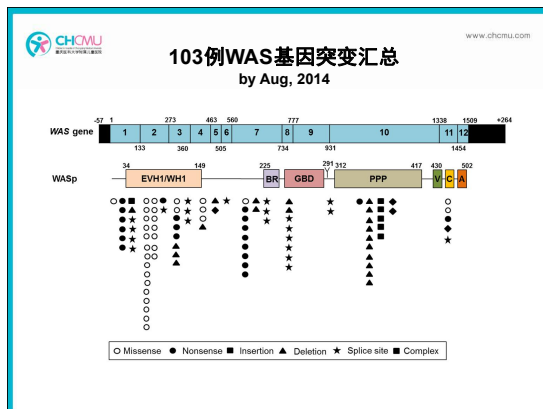
原发性免疫缺陷病分类		
--联合免疫缺陷病		
- 严重联合免疫缺陷病 (SCID)		
a. X-linked		XL
b. Autosomal recessive		AR
- 腺苷脱氨酶 (ADA) 缺陷		AR
- 嘌呤核苷酸磷酸化酶 (PNP) 缺陷		AR
- MHC class II 缺陷		AR
- 网状发育不全		AR
- CD3γ or CD3ε 缺陷		AR
- CD8 缺陷		AR



CHCMU
www.chcmu.com

原发性免疫缺陷病分类

-- 伴有其他典型表现的免疫缺陷病	
- 湿疹血小板减少伴免疫缺陷 (WAS)	XL
- 毛细血管扩张共济失调综合征 (AT)	AR
- 胸腺发育不良 (D'George anomaly)	不明
-- 其它原发性免疫缺陷病	
- CD4、CD7、IL-2缺陷	
- 多种细胞因子缺陷	
- 信号传递缺陷	



CHCMU
www.chcmu.com

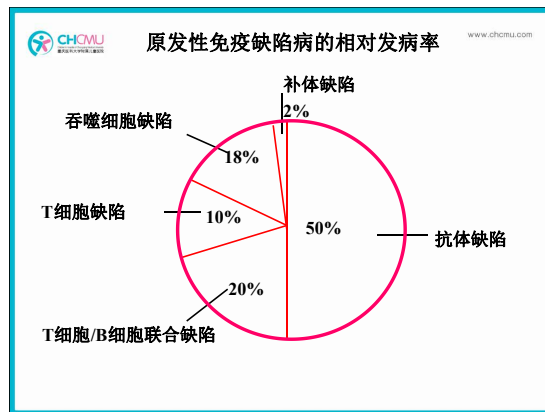
吞噬功能缺陷 (1)

- 慢性肉芽肿病 (CGD)	
a. X-linked	XL
b. Autosomal recessive	AR
(1) p22 phox	
(2) p47 phox	
(3) p67 phox	
- 白细胞粘附分子 (CD18) 缺陷-1 (LFA-1, Mac-1, p150, 95)	AR
- 白细胞粘附分子缺陷-2	
- 中性粒细胞 G6PD 缺陷	XL
- 髓过氧化物酶 缺陷	AR



1995 WHO 原发性免疫缺陷病分类

- 继发性颗粒缺陷	AR
- Schwachman 综合征	AR
-- 补体缺陷	
- C1q, C1r, C4, C2, C3, C5 C6, C7, C8a+C8r, C8b, C9,	
- 因子 I 和 H 缺陷	AR
- 因子 D 缺陷	
- C1 inhibitor	AD
- 备解素 (P因子) 缺陷	XL



提纲:

- 免疫学基础理论复习
- 小儿免疫功能特点
- 免疫缺陷病的定义
- 原发性免疫缺陷病的命名和分类
- 原发性免疫缺陷病的共同临床表现**
- 原发性免疫缺陷病的实验室过筛检查
- 原发性免疫缺陷病的治疗原则
- 继发性免疫缺陷病

反复感染

反复性呼吸道感染

- 严重细菌性感染 (肺炎, 败血症, 脑膜炎, 骨髓炎和其它)
- 感染难以控制
- 严重病毒性感染
- 机会感染 (卡氏肺囊虫, 隐孢子菌, 支原体)

自身免疫性疾病

- 血液系统表现: 自身免疫性溶血性贫血、血小板减少、粒细胞减少
- 关节及软组织: 关节痛、关节炎
- 系统性红斑狼疮

淋巴系统肿瘤

- 淋巴瘤
- 白血病
- 实体肿瘤

其它

- 家族史
- 生长发育迟缓
- 肝脾淋巴结肿大
- 扁桃腺/淋巴结缺如

提纲:

- 免疫学基础理论复习
- 小儿免疫功能特点
- 免疫缺陷病的定义
- 原发性免疫缺陷病的命名和分类
- 原发性免疫缺陷病的共同临床表现
- 原发性免疫缺陷病的实验室过筛检查
- 原发性免疫缺陷病的治疗原则
- 继发性免疫缺陷病

实验室过筛检查 (1)

■ B细胞缺陷

- 血清IgG, IgM, IgA水平
- 疫苗抗体反应
- 外周血B细胞计数(CD19 or CD20)
- X-线了解增殖体影
- ASO, 血型抗体
- IgG 亚类

■ T细胞缺陷

- 外周血白细胞计数和形态学观察
- 迟发型皮肤过敏反应(毛霉菌、腮腺炎病毒、念珠菌、破伤风类毒素)
- 外周血T细胞亚群(CD3, CD4, CD8)
- 抗原或丝裂原增殖反应

实验室过筛检查 (2)

■ 吞噬细胞缺陷

- 外周血白细胞计数和形态学观察
- NBT 染料试验
- 趋化功能
- 血清IgE水平
- 吞噬和杀菌功能

■ 补体缺陷

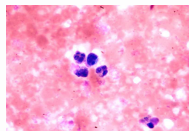
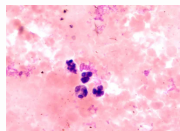
- CH₅₀ 活性
- C3、C4 水平和其它补体成分测定

四唑氮蓝试验 (NBT)

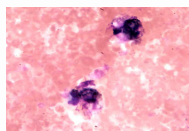
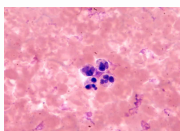
无刺激

PMA刺激

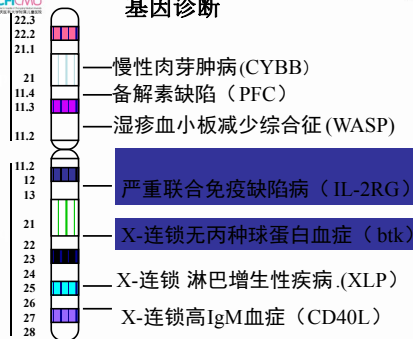
患儿



正常对照



基因诊断



CHCMU
重庆医科大学儿童医院

重庆医科大学儿童医院PID诊断实验

Syndrome	DNA-based assays	Protein-based assays
CID	IL2RG, RAG1/2, IL-7Ra, CD40L, TCR spectratyping, TRECs	CD40L
Ab deficiency	BTK, μ chain, Ig α/β , λ 5, CD40, AID, Ung, Nemo, Taci, WHIM	Btk, CD40
Well defined	WASP, AT, Fish for DiGorge, STAT3	WASP
Phagocyte deficiency	CYBB, NCF1	NBT, DHR
Immune dysregulation	FOXP3, SAP, FAS, FASL, Caspase 8 and 10	FoxP3, CD107a, FAS, FASL, SAP, Perforin, DNT
Innate defect	MyD88, IRAK-4	
Autoinflammatory disease	bkd (HID), TRAPS, CARD15 (NOD2)	

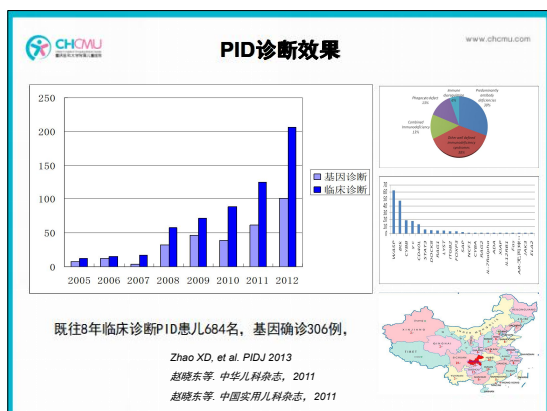
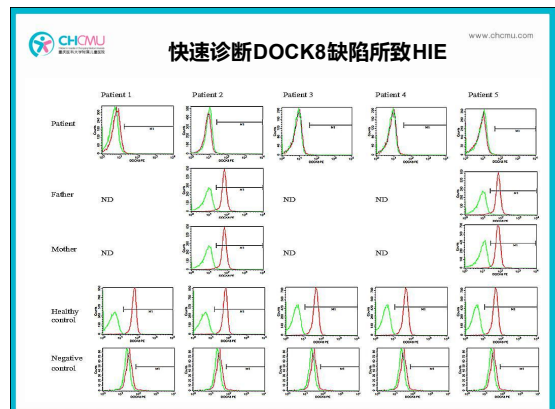
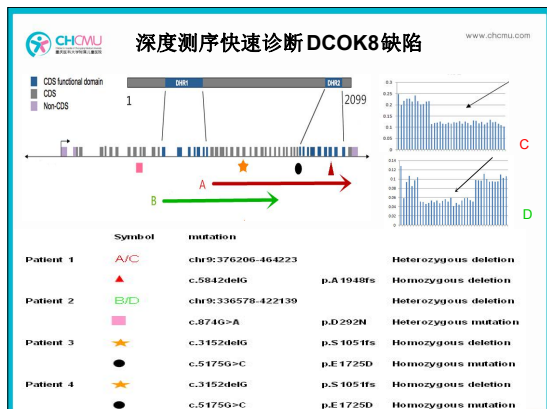
CHCMU
重庆医科大学儿童医院

快速诊断技术: PBMC表达WASp分析

WAS临床表现: 湿疹、血小板减少、免疫缺陷三联征
如未经免疫重建, 多数患儿与10岁以内死于感染或出血
免疫功能评估和多种分子诊断是确诊的关键

重复突变WAS

Zhao XD, et al. PAI 2010



CHCMU
重庆医科大学儿童医院

提纲:

- 免疫学基础理论复习
- 小儿免疫功能特点
- 免疫缺陷病的定义
- 原发性免疫缺陷病的命名和分类
- 原发性免疫缺陷病的共同临床表现
- 原发性免疫缺陷病的实验室过筛检查
- 原发性免疫缺陷病的治疗原则
- 继发性免疫缺陷病

CHCMU
CHINA HEMATOLOGY CLINICAL MANAGEMENT UPDATE

www.chcmu.com

■ 一般处理

- * 预防和治疗感染
- * 鼓励正常的学习和生活
- * 防止移植物抗宿主反应
- * 心理学支持
- * 可接种灭活疫苗
- * 脾切除为禁忌症

■ 替代治疗

- * 静脉丙种球蛋白滴注 (0.2~0.4g/kg/m)
- * 特异性免疫血清 (VZIG, RIG, TIG, HBIG, RSV-IG)
- * 血浆 (20ml/kg)
- * 中性粒细胞输注 (仅用于严重感染者)
- * 其它 (酶, IFN- γ , IL-2, 胸腺素, 转移因子)

CHCMU
CHINA HEMATOLOGY CLINICAL MANAGEMENT UPDATE

www.chcmu.com

■ 免疫重建

- * 胎儿胸腺移植及胸腺上皮移植 / 胎儿肝脏移植
- * 骨髓移植
 - HLA-同型移植
 - HLA-半 合子移植
 - 无关配型移植
- * 脐血干细胞移植
- * 外周血干细胞移植
- * 基因治疗 (ADA 缺陷, LAD-1, CGD)

造血干细胞移植

干细胞移植

CHCMU
CHINA HEMATOLOGY CLINICAL MANAGEMENT UPDATE

www.chcmu.com

造血干细胞移植

造血干细胞移植是根治某些原发性免疫缺陷病的最佳方案，全球已有近万例患儿接受该治疗，成功率40-80%

2岁6个月Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) 患儿在重庆医科大学儿童医院经骨髓(血)供体同型骨髓移植后无病健康存活。图为患者母亲、患者和供髓者姐姐在一起。



序号	姓名	注册号	移植时间	诊断和移植类型	配型情况 (供体/受体/骨髓)	结果	总剂量(L)
1	王瑞	488608	2007.6.16	WAS/SBMT	全相合	Live	17.6347
2	邓浩杨	526479	2008.5.5	WAS/UCBT	5/6 → 5/6	Dead	21.6678
3	王宏旭	533470	2008.7.5	SCID/UCBT	5/6 → 4/6	Dead	37.0600
4	周博凡	543312	2008.9.27	WAS/UCBT	9/10 → 9/10	Live	38.7605
5	李梓豪	561312	2009.4.1	WAS/UCBT	5/6 → 5/6	Live	19.1005
6	王子卓	568162	2009.5.15	WAS/UCBT	6/6 → 4/6	Live	32.3561
7	吴意成	587294	2009.9.8	HGM/UCBT	6/6 → 6/6	Live	15.0036
8	雷永健	588674	2009.9.27	WAS/SBMT	全相合	Live	22.4154
9	朱仕鑫	595317	2009.11.11	HGM/UCBT	6/6 → 6/6	Live	17.4696
10	杨舒康	602100	2009.12.28	WAS/UCBT	6/6 → 6/6	Live	21.1588
11	张宝程	606325	2010.2.3	WAS/UCBT	6/6 → 5/6	Dead	36.8594
12	陆晨翔	611025	2010.3.16	WAS/UCBT	5/6 → 4/6	Dead	20.1538
13	马嘉树	613223	2010.4.21	WAS/UCBT	10/10 → 10/10	Live	26.0516
14	胡凯凯	648620	2010.9.27	WAS/UCBT	8/10 → 8/10	Live	29.2565
15	刘子谦	658647	2011.1.22	HGM/UCBT	6/6 → 9/10	Dead	18.7990
16	余承弘	666114	2011.3.15	WAS/UCBT	10/10 → 10/10	Live	19.5151
17	李高轩	702479	2011.5.3	WAS/UCBT	8/10 → 8/10	Live	25.7024
18	谭临风	707117	2011.5.31	WAS/UCBT	10/10 → 9/10	Dead	30.3032
19	张雨桐	720810	2011.8.12	WAS/UCBT	10/10 → 9/10	Live	28.9868
20	杜昱平	728306	2011.10.10	WAS/UCBT	8/10 → 8/10	Live	25.9847
21	周恒	759805	2012.5.8	CGD/SBMT	全相合	Live	12.1562
22	张子翔	757240	2012.5.8	WAS/SBMT	全相合	Live	13.5514
23	庞海洋	757101	2012.5.8	WAS/UCBT	9/10 → 8/10	Live	21.7033
24	黄浩清	761470	2012.5.18	CGD/UCBT	9/10 → 8/10	Live	26.4570

CHCMU
CHINA HEMATOLOGY CLINICAL MANAGEMENT UPDATE

www.chcmu.com

今后PID领域的主要任务

临床新技术	精细免疫分型、T、B细胞增殖、T细胞剪切环、T细胞抗原受体库多样性
正常参考值范围	精细免疫分型、T细胞剪切环、CD107a瞬时表达、淋巴细胞增殖
新增病例例数	至研究期末达1000-2000例
技术规范	PID早期识别专家共识、PID与SID鉴别专家共识、PID替代治疗规范、PID免疫重建规范、
队伍建设	3次PID夏季学校、全国范围内培训50名免疫缺陷专科医生，50名专科护士、20名专职研究人员。
PID防治联合体	初筛(基层医师、网络登记) — 诊断(专科医师和实验室联盟) — 治疗(专科医师) — 预防 — 研究联合体，形成一套标准操作规程和合作机制。

CHCMU
CHINA HEMATOLOGY CLINICAL MANAGEMENT UPDATE

www.chcmu.com

关爱PID患儿，关注我们的网站!!



提纲:

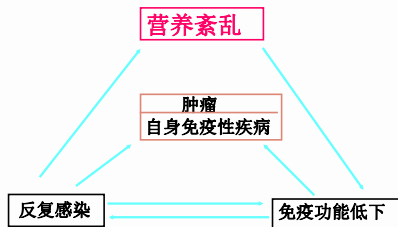
- 免疫学基础理论复习
- 小儿免疫功能特点
- 免疫缺陷病的定义
- 原发性免疫缺陷病的命名和分类
- 原发性免疫缺陷病的共同临床表现
- 原发性免疫缺陷病的实验室过筛检查
- 原发性免疫缺陷病的治疗原则
- 继发性免疫缺陷病

- ◆ 由于环境因素所致（感染、药物、营养不良、外科、年龄等）
- ◆ 发病率很高，是儿童时期的常见病
- ◆ 免疫系统广泛受累（T, B, NK, PMN, Mφ），但明显不如原发性免疫缺陷病严重
- ◆ 清除原发疾病或诱因后，免疫功能即能恢复正常



继发性免疫缺陷病的诱因 (1)

- 早产儿和未成熟儿
- 遗传代谢性疾病
 - 染色体异常 (21-三体综合征)，尿毒症，糖尿病，蛋白质丢失性肠病，肾病综合征，张力性肌萎缩，镰状细胞贫血
- 营养不良
 - 维生素和微量元素缺乏
 - 蛋白质-热能营养不良



继发性免疫缺陷病的诱因 (2)

- 免疫抑制剂：
 - 放射线、免疫抑制药物、糖皮质激素、抗淋巴细胞抗体、抗T细胞单抗
- 感染：
 - 先天性风疹，出疹性病毒感染（麻疹、水痘），HIV感染，巨细胞病毒感染，传染性单核细胞增多症，细菌性感染，分支杆菌、霉菌或寄生虫感染

继发性免疫缺陷病的诱因 (3)

■ 肿瘤

组织细胞增生症、内肉瘤病、何杰金病和淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、粒细胞减少症和再生障碍性贫血、骨髓移植后发生的淋巴瘤

■ 外科及损伤

烧伤、脾切除、麻醉、脑外伤

■ 其它

红斑狼疮、慢性活动性肝炎、肝硬化

结 论

- 免疫缺陷病的最常见的临床表现是反复和慢性感染
- 确诊免疫缺陷病必须进行免疫学检查
- 原发性免疫缺陷病是单基因遗传病，治疗原则是替代、干细胞移植和基因治疗
- 继发性免疫缺陷病是最常见的免疫缺陷病，去除病因后免疫功能即可恢复

Thank you for your attention!

谢谢关注!