



第18章

自身免疫病

(AID)

p156



教学要求

掌握：AID基本特征、典型病例及免疫损伤机制

熟悉：AID发生的诱因与耐受打破机制

了解：AID防治原则



2. 自身免疫病 (autoimmune disease, AID)

概念：内外因素导致自身免疫耐受被打
破，使免疫系统对自身成分发生持续迁
延的免疫应答，引起组织细胞损伤或功
能异常而导致的疾病。

体内存在一定量的自身反应性T/B细胞
是自身免疫（病）发生的前提



南
華
大
學

第一节 AID发生相关因素及机制

USC

University of South China





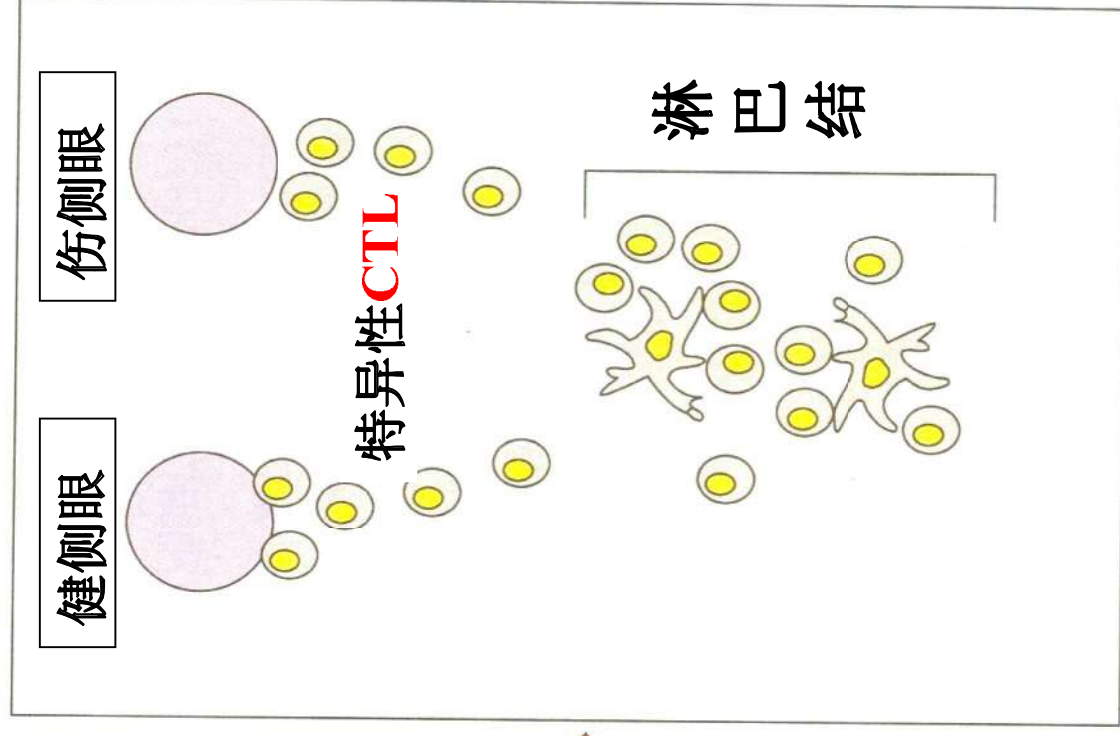
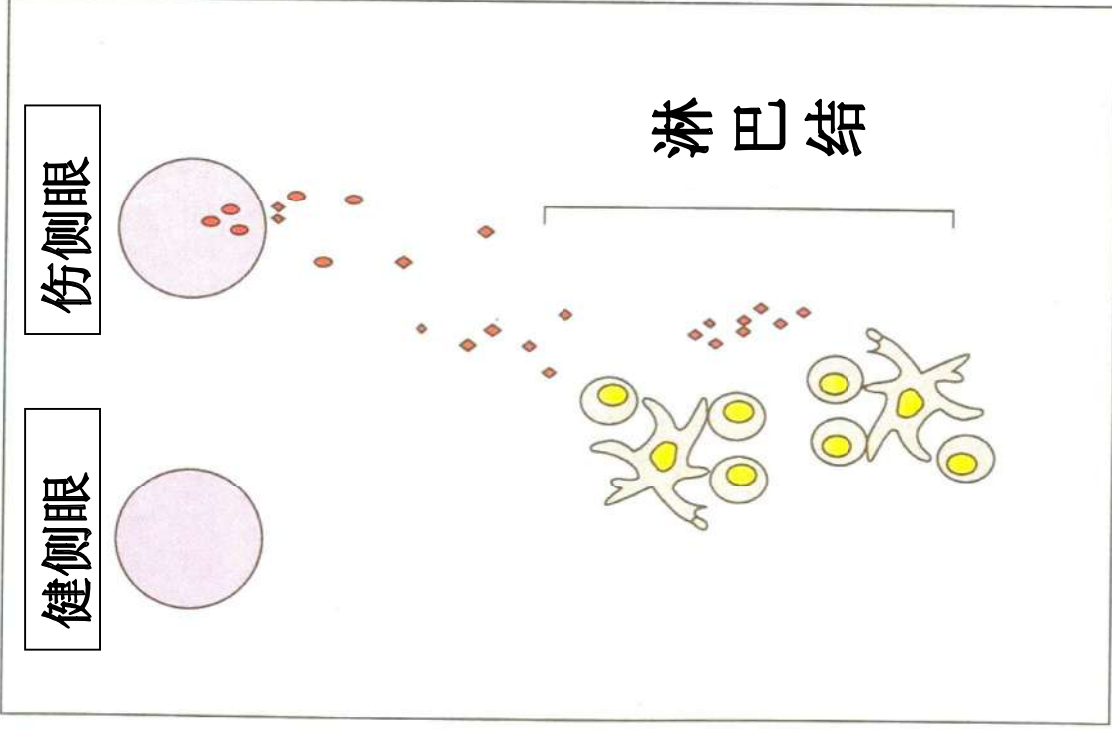
一、诱发因素

(一) 抗原因素

1. 隐蔽Ag的释放

豁免部位隐蔽抗原（BMP/精子/眼晶状体/葡萄膜等）暴露

Eg: 男性不育：抗精子抗体
交感性眼炎：CTL



自身免疫性交感性眼炎的发生机制



2.自身抗原改变

理化、生物、药物等因素改变自身抗原

结构产生新的抗原

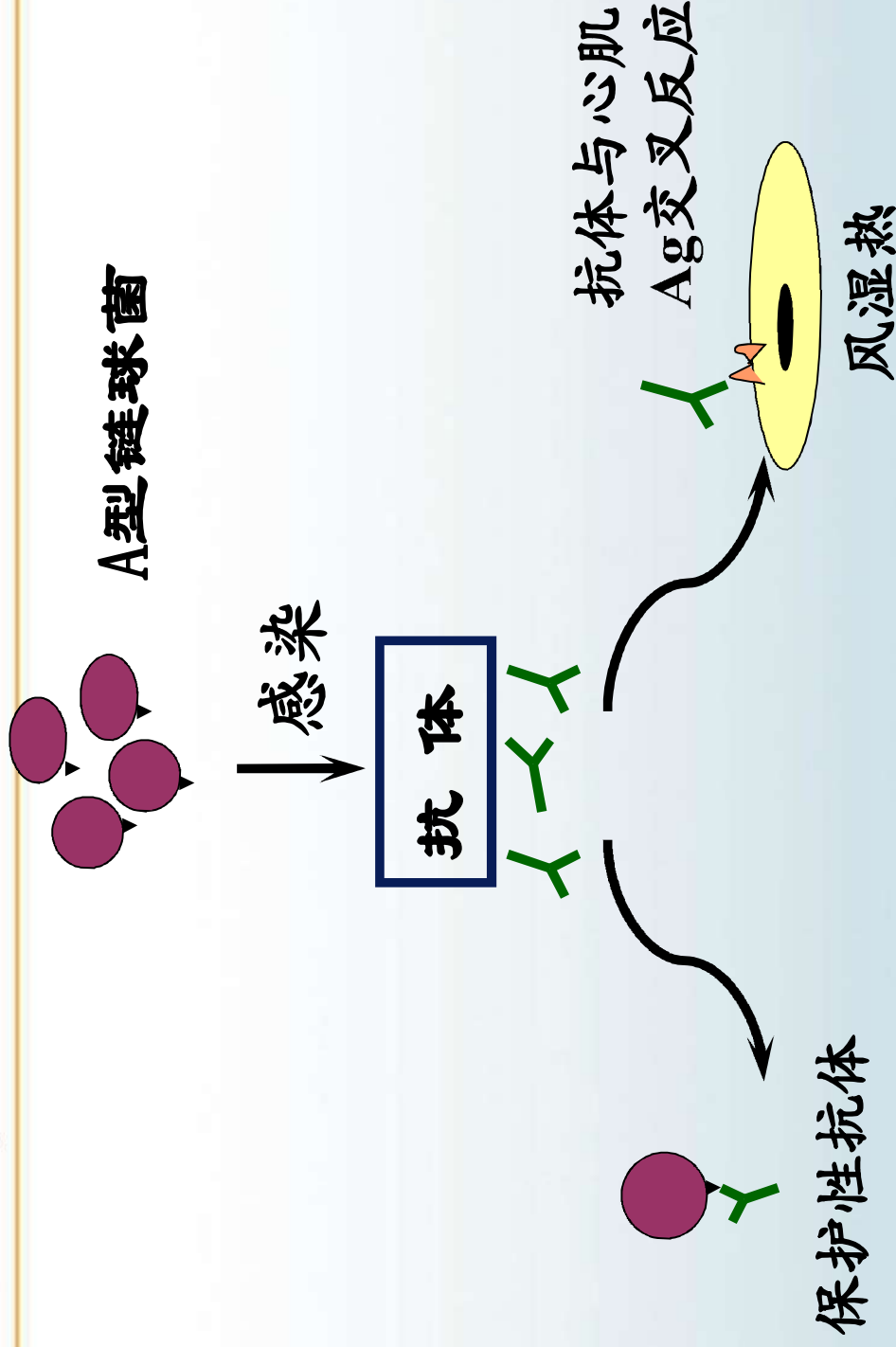
Eg: 自身免疫性血细胞减少症

类风湿性关节炎 (RA)



3.分子模拟：外来异嗜性Ag（病原体）

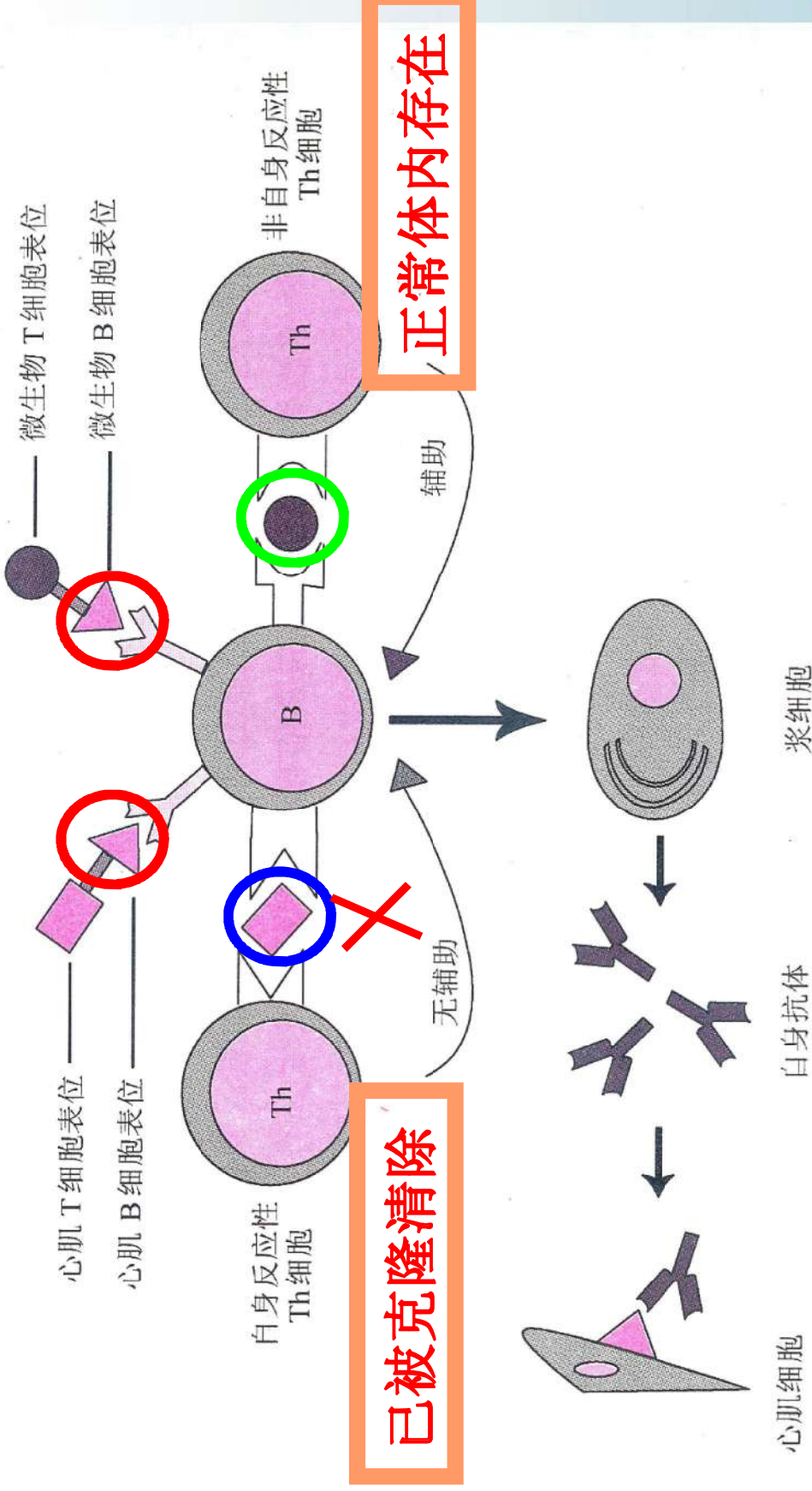
- EBV与MBP → MS
- 链球菌与肾基底膜/心瓣膜/心肌 → 急性肾小球肾炎/风湿病
- 克萨奇病毒与胰岛β细胞 → IDDM



A型溶血性链球菌胞壁与人心肌 间质Ag成分的交叉反应



心肌与微生物Ag存在共同B表位，不同T表位



Th 细胞旁路活化B细胞

图



4.表位扩展:

- 多次免疫应答使**自身抗原**的**隐蔽表位**→**优势表位**

如SLE: 先抗组蛋白, 再抗DNA



- ▲ 表位1(优势表位)
- ▼ 表位2(隐蔽表位)
- ▢ 表位3(隐蔽表位)
- ▣ 表位4(隐蔽表位)

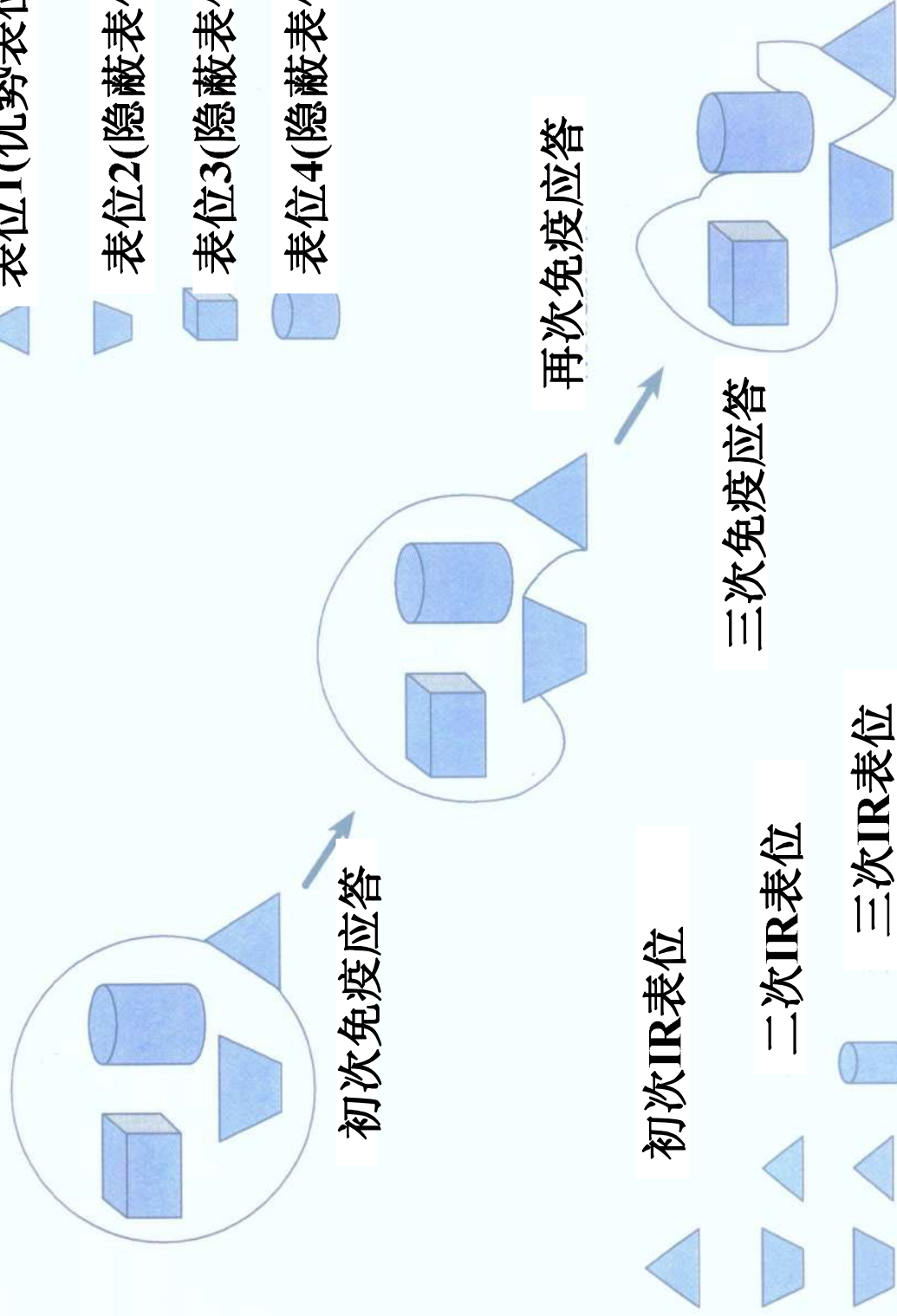


图 21-3 表位扩展示意图



(二) 遗传因素

1. HLA基因型与AID的易感性相关

DR2 → 肺肾综合症、MS

DR3 → MG、SLE、IDDM、甲亢

DR4 → RA、IDDM

B27 → 强直性脊柱炎

....



2.与AID相关其它基因:

CTLA-4基因突变→自身反应性T细胞

活化

Fas/FasL基因缺陷→AICD障碍→自身
反应性T/B细胞增殖失控



(三) 其它因素

1. 性别

- ❖ 女性: MS、SLE、RA
- ❖ 男性: AS

2. 年龄

- ❖ 老年人常见

3. 环境

- ❖ SLE: 紫外线 → 胸腺嘧啶二聚体



二、引起IT异常机制

1. 克隆清除异常

机制:

AIRE基因变异 → mTEC表达TSA ↓
FasL/Fas基因变异 → 凋亡 ↓

→ 自身反应性T细胞逃避阴性选择



2. 免疫忽视（失能）被打破

(1) 微生物感染

微生物Ag激活DC → 提呈自身Ag → 激活自身反应性T细胞 → AID

(2) T细胞多克隆刺激剂

细菌超抗原多克隆激活耐受性Th → 辅助信号
→ 活化自身反应性B细胞（旁路激活） → AID



3. B细胞的多克隆激活

细菌LPS、CMV、EBV、HIV多克隆非特异性激活自身反应性B细胞

4. AICD障碍

Fas/Fas基因突变 → AICD障碍 → 自身反应性T/B增殖失控 → SAIS



5. Treg 功能失常

6. HLA-II 异常表达

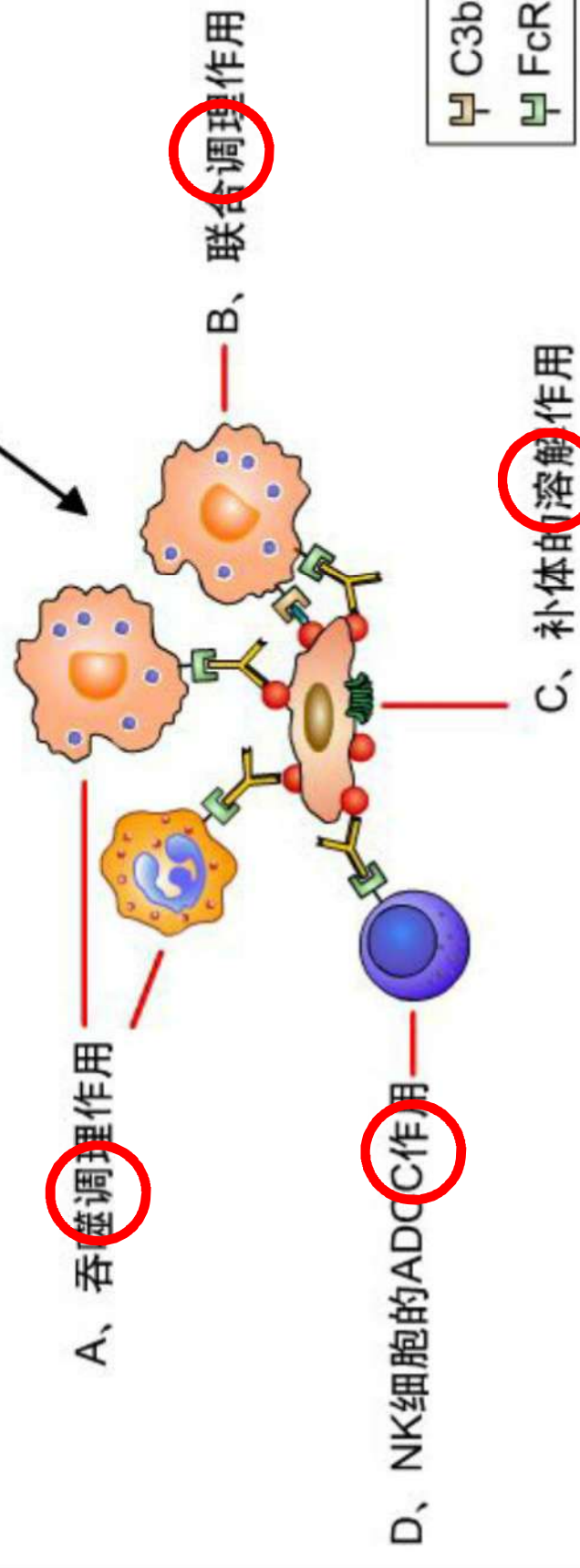
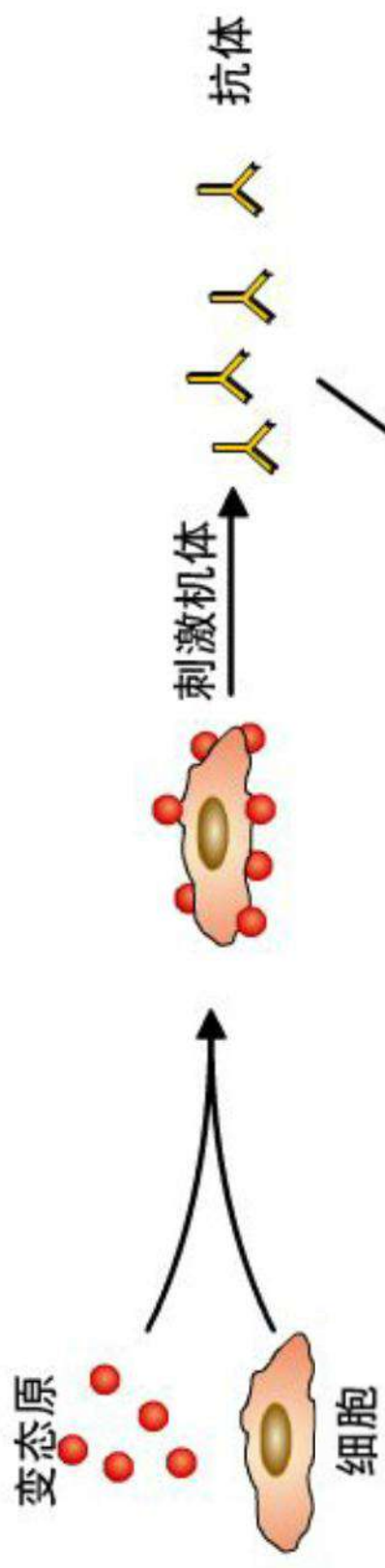
非APC高表达HLA-II，提呈**自身Ag**

例：IFN- γ 促胰岛 β 细胞表达HLA-II \rightarrow IDDM



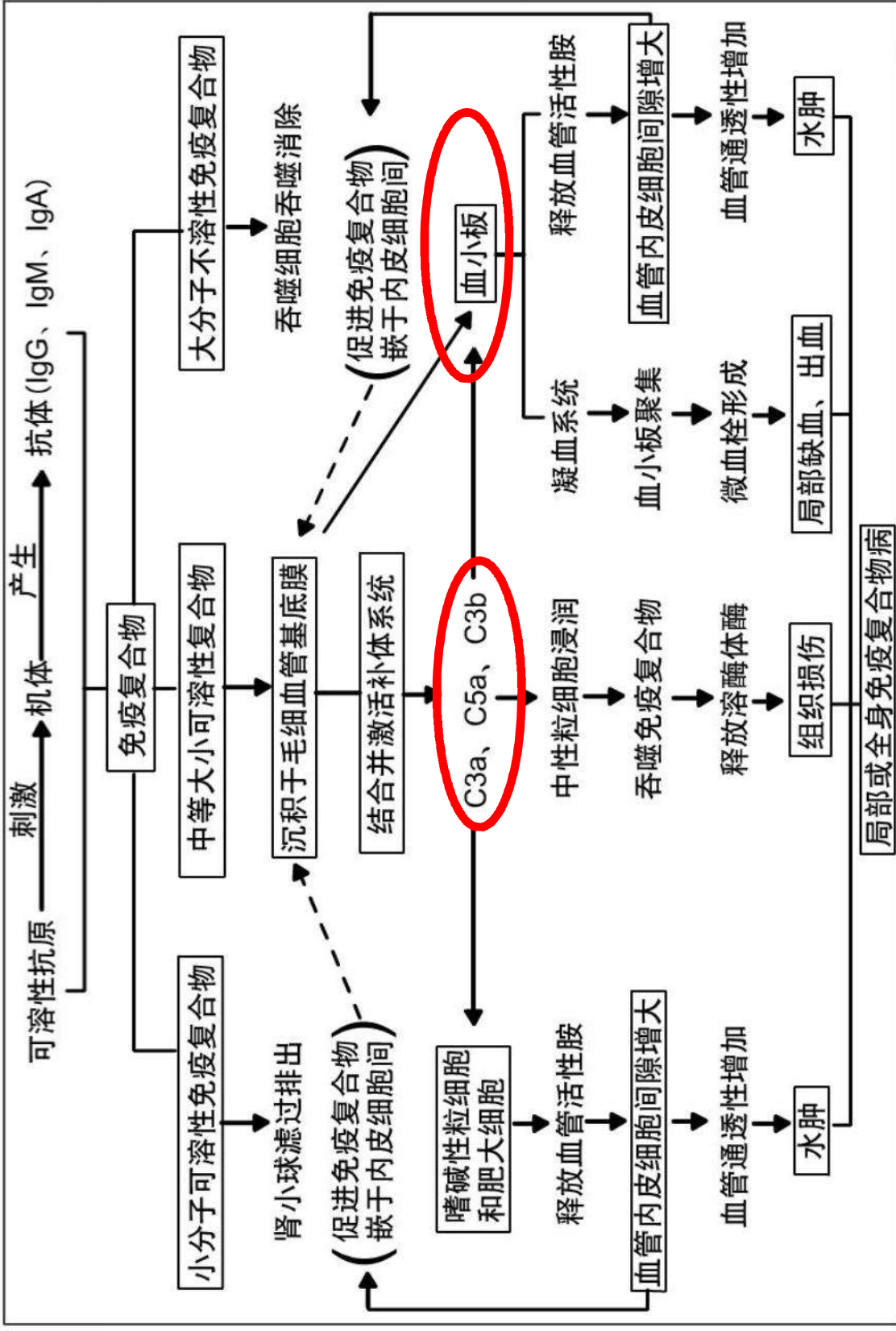
第二节 AID病理损伤机制

所有AID损伤机制为II/III/IV
型HSR一种或几种

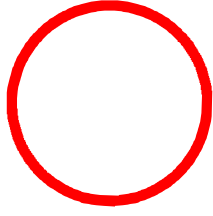
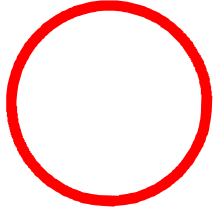
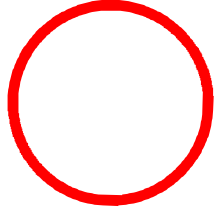


II型超敏反应造成细胞损伤的各种方式





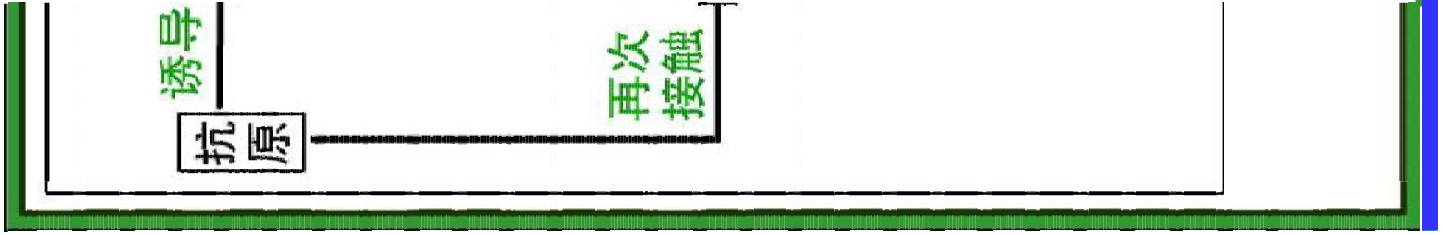
III型超敏反应的发生机制



诱导

抗原

再次
接触





一、自身抗体引起的AID（II、III型HSR）

1. 自身抗体介导自身细胞破坏（II型）

自身抗体—Ag-细胞 ————（II型）————→ 细胞损伤

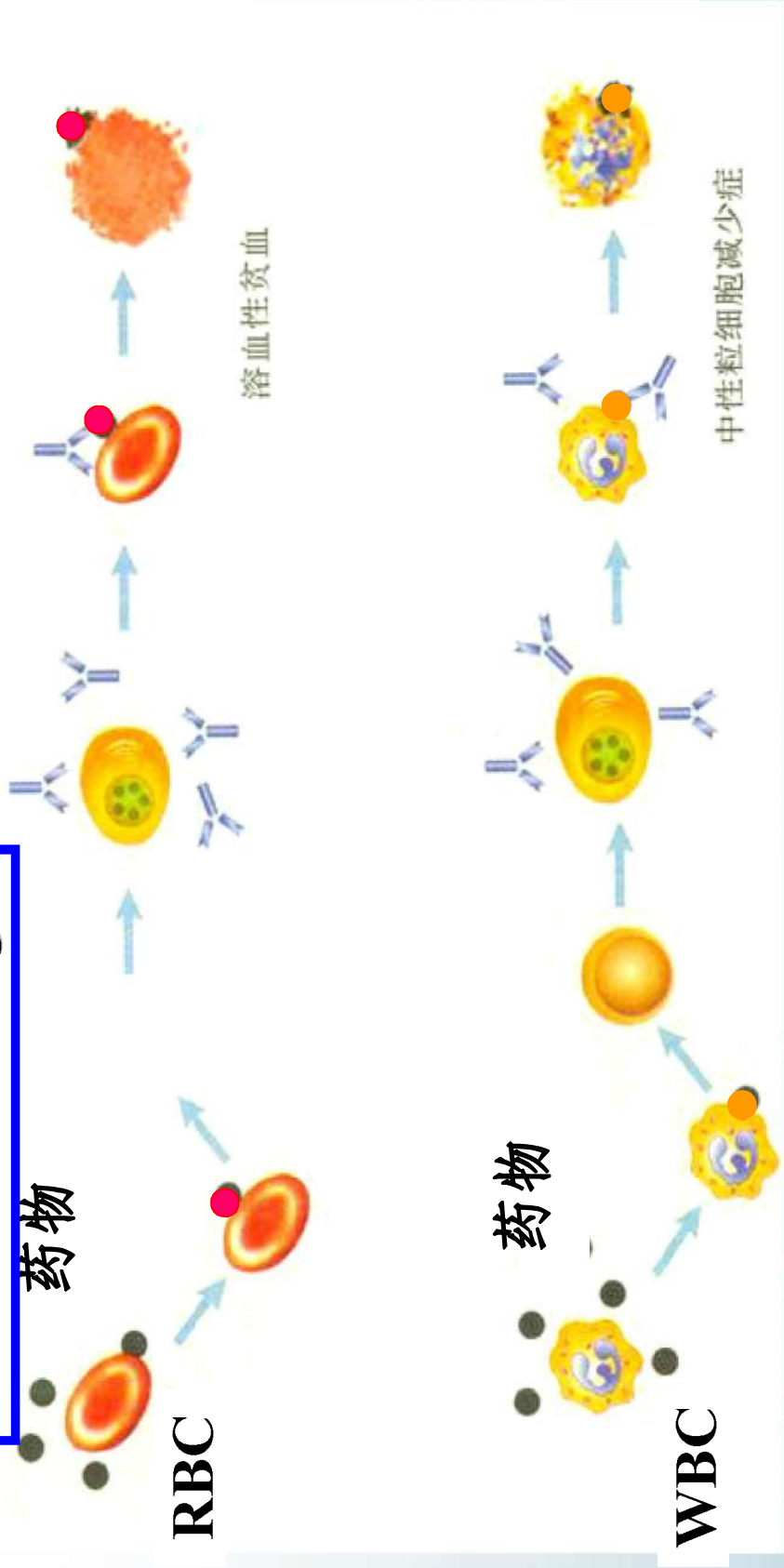
自身免疫性血细胞减少症

- ▶ 自身免疫性贫血（抗RBC）
- ▶ 自身免疫性粒细胞减少症（抗PMN）
- ▶ 自身免疫性血小板减少性紫癜（抗Pt）

恶性贫血：抗内因子抑制内因子协助VitB12吸收→RBC生成障碍→贫血

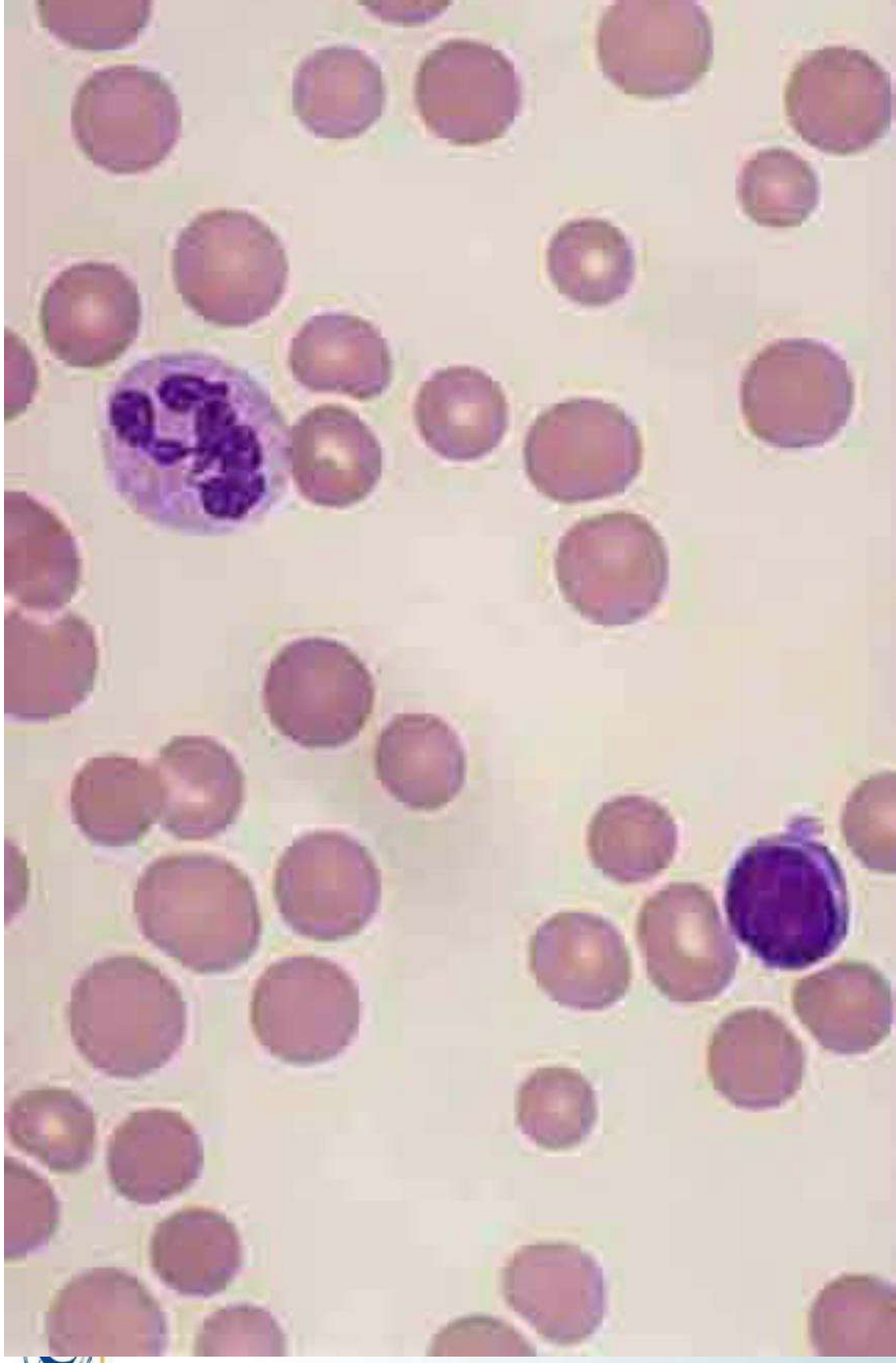


(药物改变自身Ag)

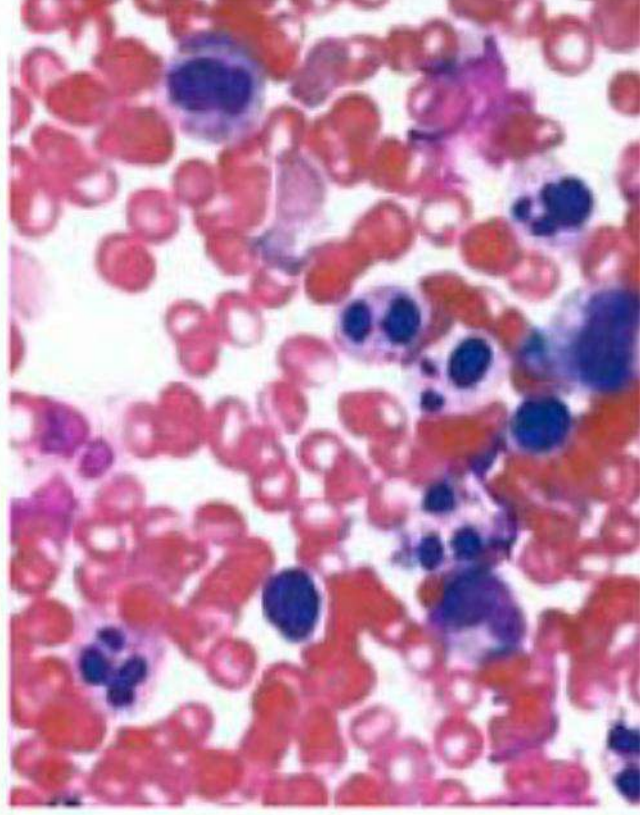
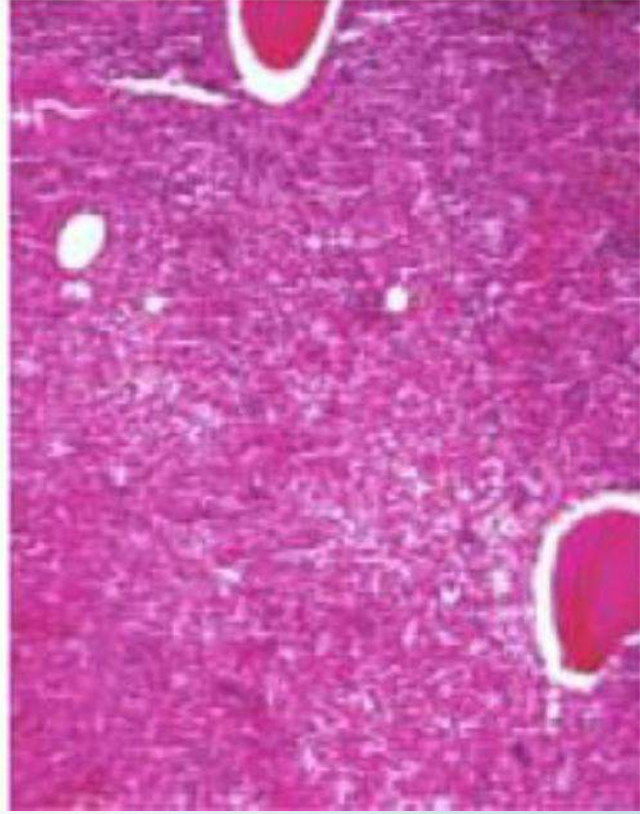


自身免疫性血细胞减少症发生机制





恶性贫血，有巨卵形红细胞、多叶核嗜中性粒细胞。
请比较红细胞与中央左下方的淋巴细胞的大小。



自身免疫性中性粒细胞减少症





特发性血小板减少性紫癜，下肢出血点。

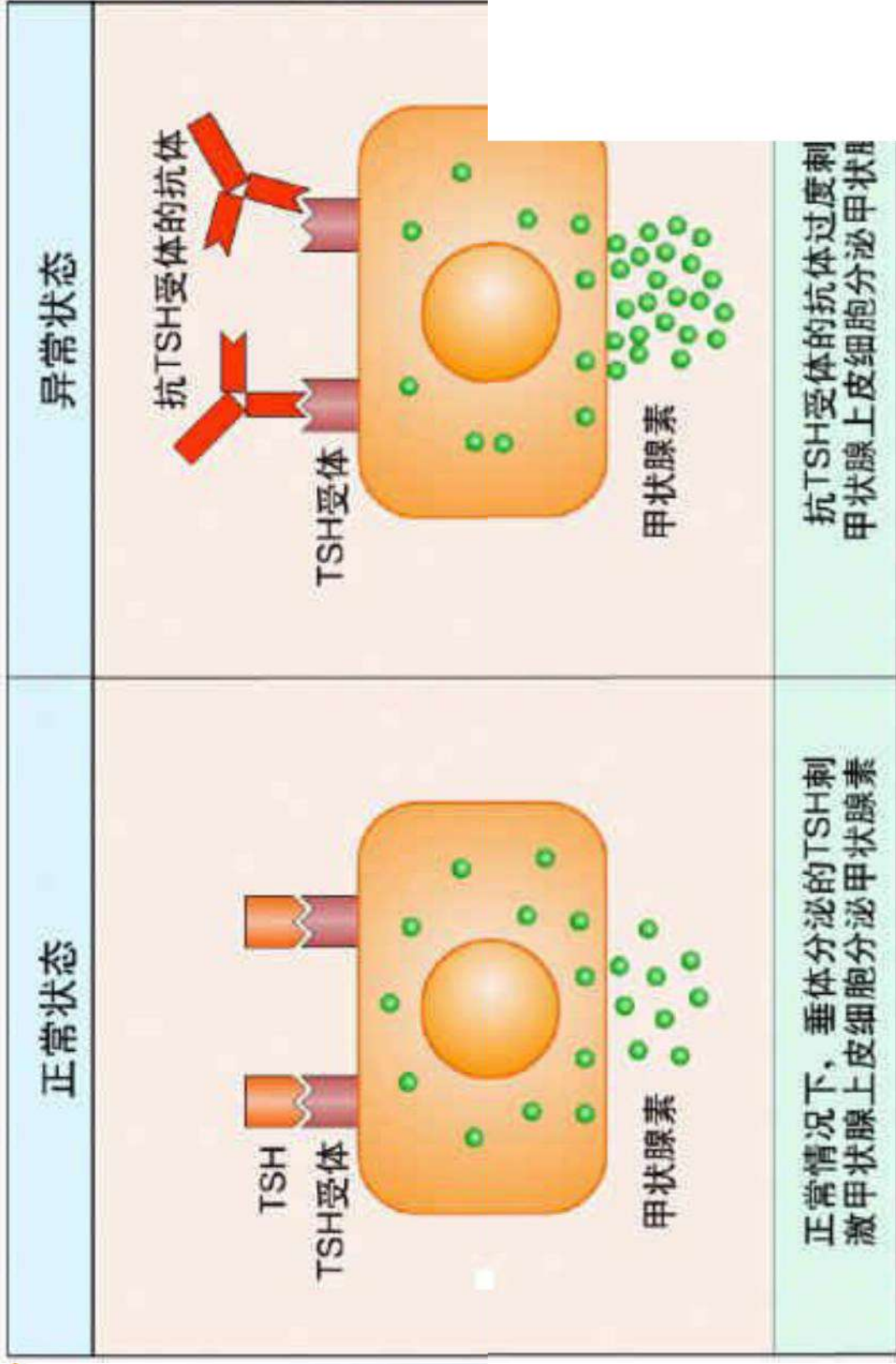


2. 自身抗体介导细胞功能异常（特殊II型）

抗细胞表面受体的抗体

▶ Graves病

自身抗TSHR取代TSH，持续作用TSHR → 甲状腺细胞功能亢进
可通过胎盘被动转移 → 新生儿甲亢



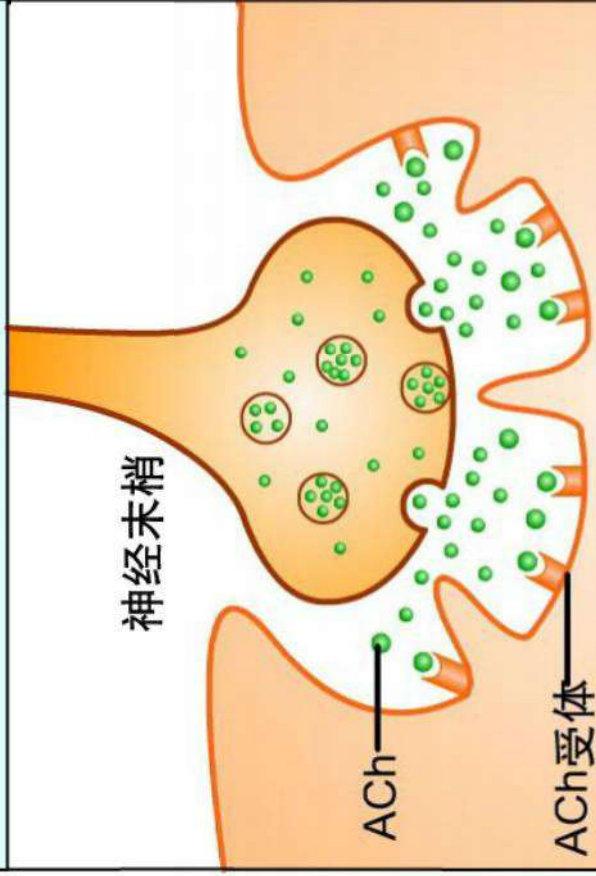
毒性弥漫性甲状腺肿 (Graves病) 发病机制示意图



➤ **重症肌无力 (MG) :**

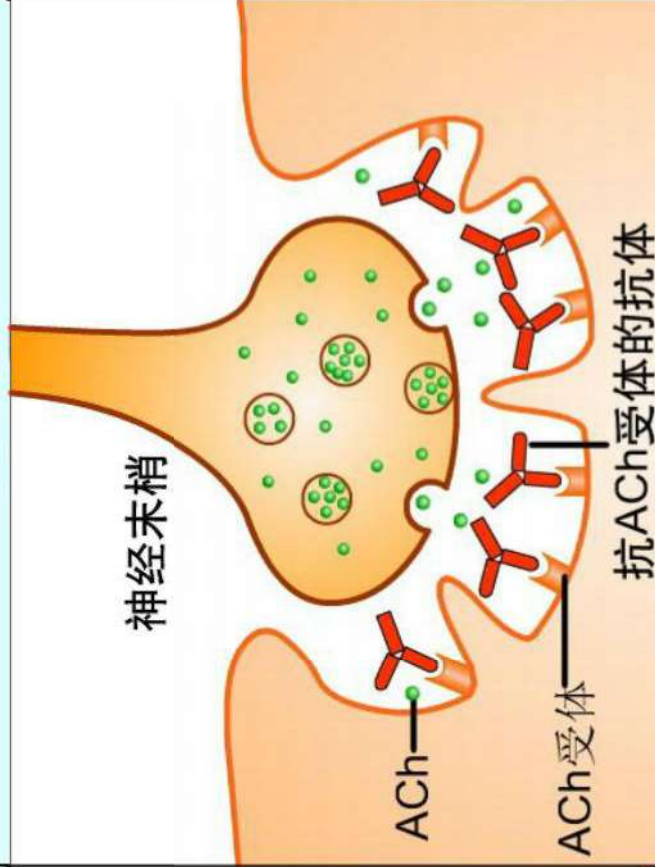
抗ACh受体抗体**阻断**ACh与其受体结合

正常状态



神经冲动传导至运动终板，引起ACh的释放并结合于ACh受体，导致肌膜离子通道开放和肌肉收缩

异常状态



抗ACh受体的抗体与ACh受体结合，从而阻断了ACh介导的神经-肌肉传导，引起进行性肌肉萎缩

重症肌无力的发病机制示意图

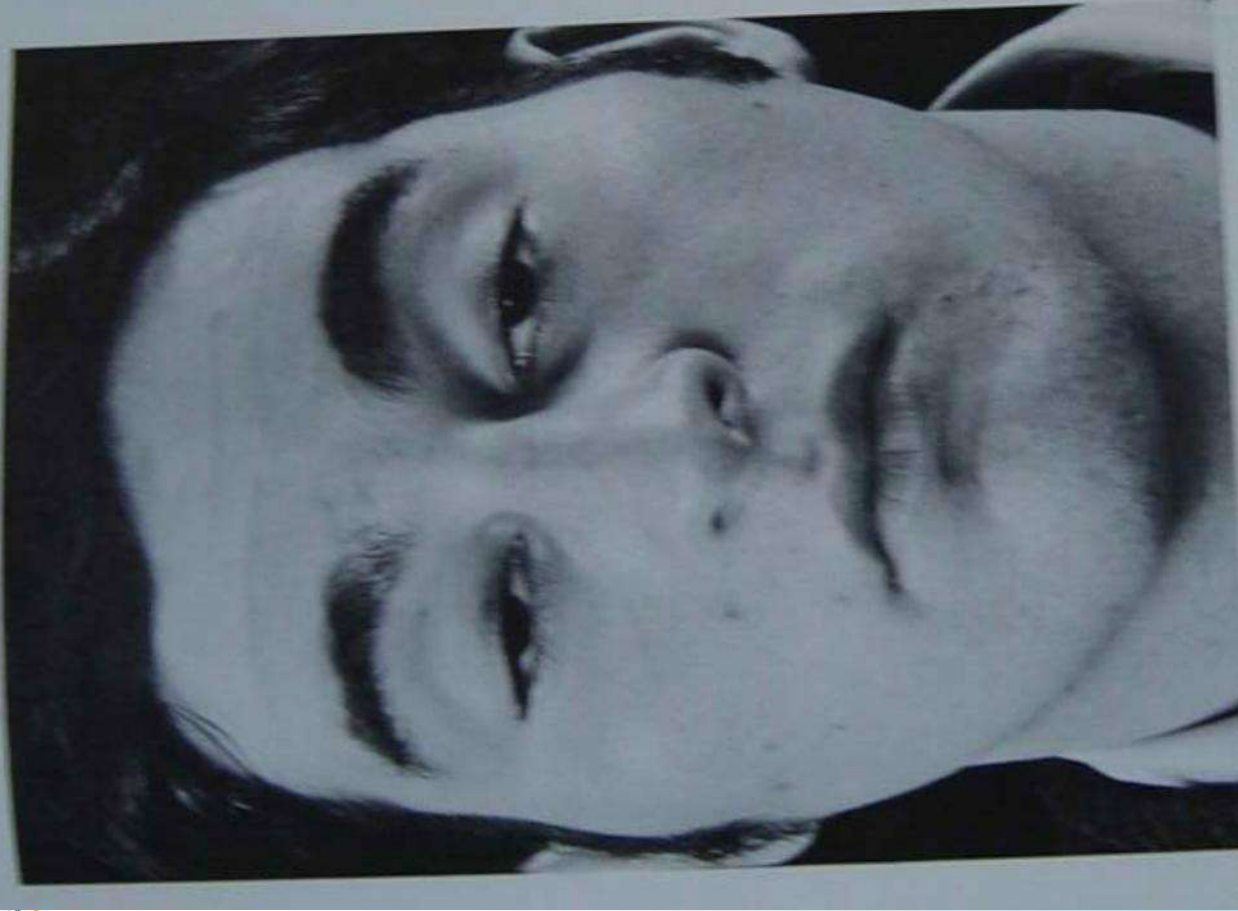


Immunology



重症肌无力
患者

双侧上眼睑
下垂





南
方
大
学



重症肌无力患者

USC

University of South China





► 胰岛素抗性糖尿病 (IRDM, **II**型糖尿病)

功能改变的 **II**型 HSR

胰岛素分泌正常

抗胰岛素受体抗体阻断胰岛素与其受体结合



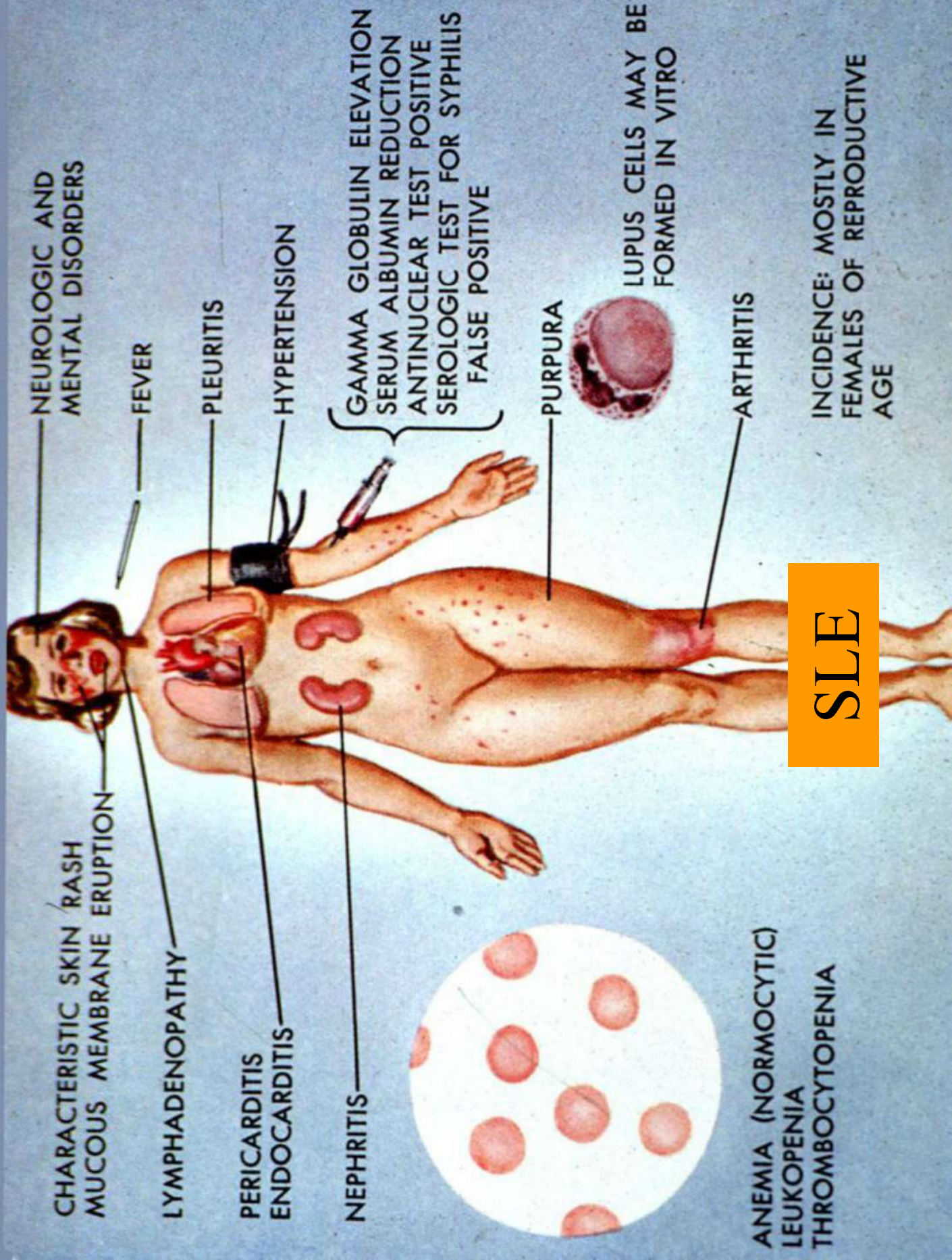
3.自身可溶性IC介导的组织损伤（III型）

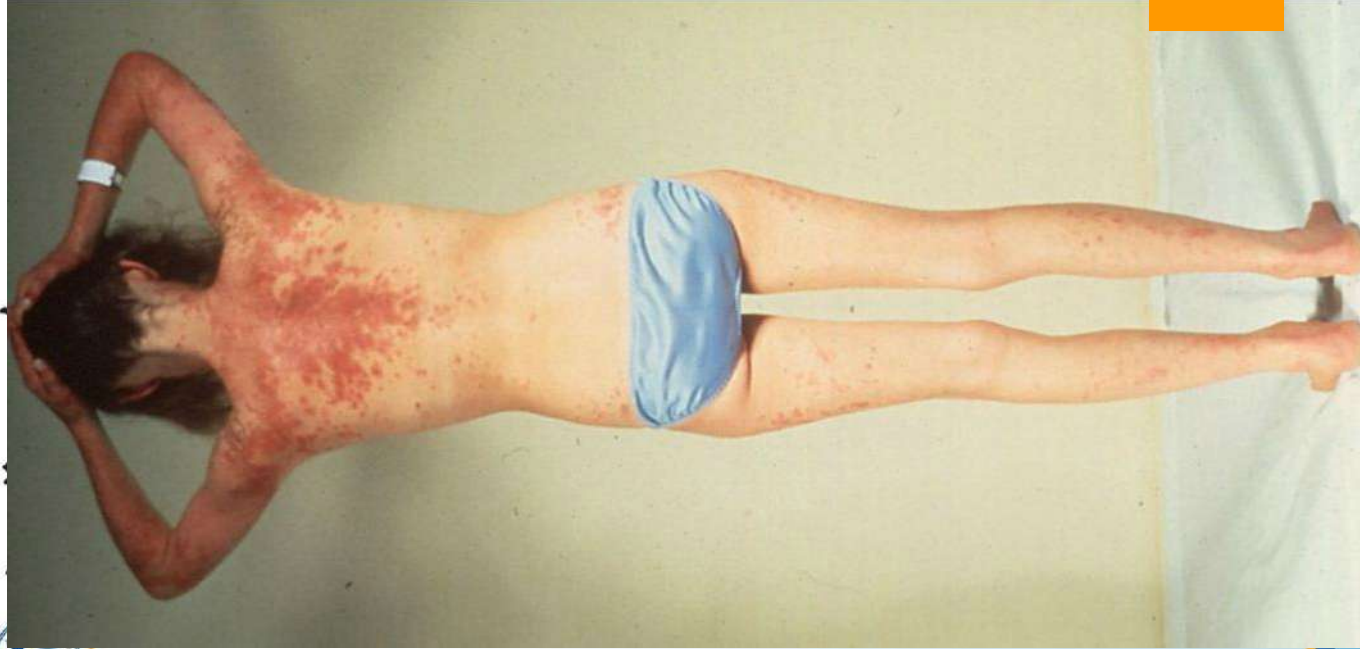
SLE（III、II型）

可溶性DNA/RNA/RNP/组蛋白+核抗体
→ IC → **III型**

（抗血细胞抗体 → **II型**）

SLE





SLE

SLE患者血清中常见自身抗体

抗原	阳性率	临床意义
dsDNA	80%	在其他临床中罕见，与肾脏活动损害相关
ssDNA	90%	在风湿病中常见，无特异性
IgG(RF)	30%	常出现 RA 中
SSA	50%	干燥综合征多见，与肾、肺、皮肤病变相关
SSB		干燥综合征多见
Sm	35%	与 SLE 中枢神经病变相关，与疾病活动无关
RNP	50%	MCTD 中滴度阳性，与雷诺现象相关
组蛋白	40%	还可见于药物引起狼疮
Rib	10%	罕见于其它疾病，与精神病变相关
心磷脂	40%	与神经系统病变、血小板减少、反复动静脉血栓相关
RBC	10%-50%	与 SLE 贫血相关

dsDNA:双链DNA ssDNA:单链DNA SSA;干燥综合征抗原A Rib:核糖体

SSB:干燥综合征抗原B RNP:核糖核蛋白 Sm:Smith抗原



二、自身反应性T细胞介导的AID（IV型HSR）

- **IDDM**（1型糖尿病）：胰岛 β 细胞
CTL杀伤胰岛细胞
- **MS、EAE**：髓鞘碱性蛋白（BMP）
Th1释放CKs → **炎症**损伤神经髓鞘
- **RA**：滑膜抗原（另有**III型**）
Th1释放CKs → 关节**炎症**
- **MG**：ACH受体（另有**II型**）
CTL破坏ACH受体



白质上脱髓鞘的大“斑块”，呈灰褐色外观，是**多发**
性硬化症 (MS) 的典型表现，导致**神经系统功能**短**暂或**
逐步丧失



多发性硬化症患者





AID	自身免疫 应答 产物	超敏 反应 类型	病损特征
恶性贫血	抗内因子抗体	II	贫血
自身免疫性 血细胞减少 证	抗血细胞膜蛋白	II	血细胞减少
Graves'病	抗TSH受体抗体	II	甲亢



AID	自身免疫应答 产物	超敏 反应 类型	病损特征
肺肾综 合 证	抗肾小球、肺泡基 底膜IV型胶原抗体	II	肾炎伴蛋白尿 、肾衰，肺出 血
重症肌 无力 (MG)	抗ACH受体抗体和 自身反应性T细胞	II IV	乙酰胆碱受体 破坏，神经冲 动传递低下、 肌无力
系统性红斑 狼疮 (SLE)	抗DNA、核蛋白、 各种血细胞膜抗原 等的抗体	III II	多部位(肾、 关节、血管)炎 症，血细胞 减少



自身免 疫病	自身免疫 应答产物	超敏 反应 类型	病损特征
类风湿关 节炎 (RA)	抗变性IgG抗体 (类 风湿因子), 抗滑膜抗原Th1细胞	III IV	关节腔炎症
胰 岛 素 依 赖 型 糖 尿 病 (IDDM)	抗胰岛β细胞CTL	IV	高血糖
胰 岛 素 抗 性 糖 尿 病 (IRDM)	抗胰岛素受体抗体	II	高血糖、酮症 酸中毒
多 发 性 硬 化 症 (MS)	抗髓鞘碱性蛋白 的Th1细胞	IV	脑脊髓炎症



南
華
大
學

第三节 AID分类与基本特征

USC

University of South China





一、分类 (P161)

1 器官特异性AID: 自身抗原局限某一特定器官

- IDDM、MG、Graves病、**肺肾**综合症、**恶性贫血**……

2 全身性/系统性AID: 自身抗原分布多种器官

- SLE、RA、MS、**强直性脊柱炎 (AS)** ……



三、AID共性

- 患者体内可测到高水平/高效价的自身抗体和(或)**自身反应性T细胞**
- 病变组织中有Ig或T/B细胞浸润
- 通过适应性IR，造成**损伤或功能障碍**
- 疾病转归与应答**强弱**密切相关
- 可被动转移疾病
- 易**反复发作**，**慢性**迁延





南
華
大
學

第四节 AID防治原则

USC

University of South China



一、去除诱导自身免疫因素

1. 抗感染: 疫苗和抗生素
2. 慎用改变细胞抗原结构药物



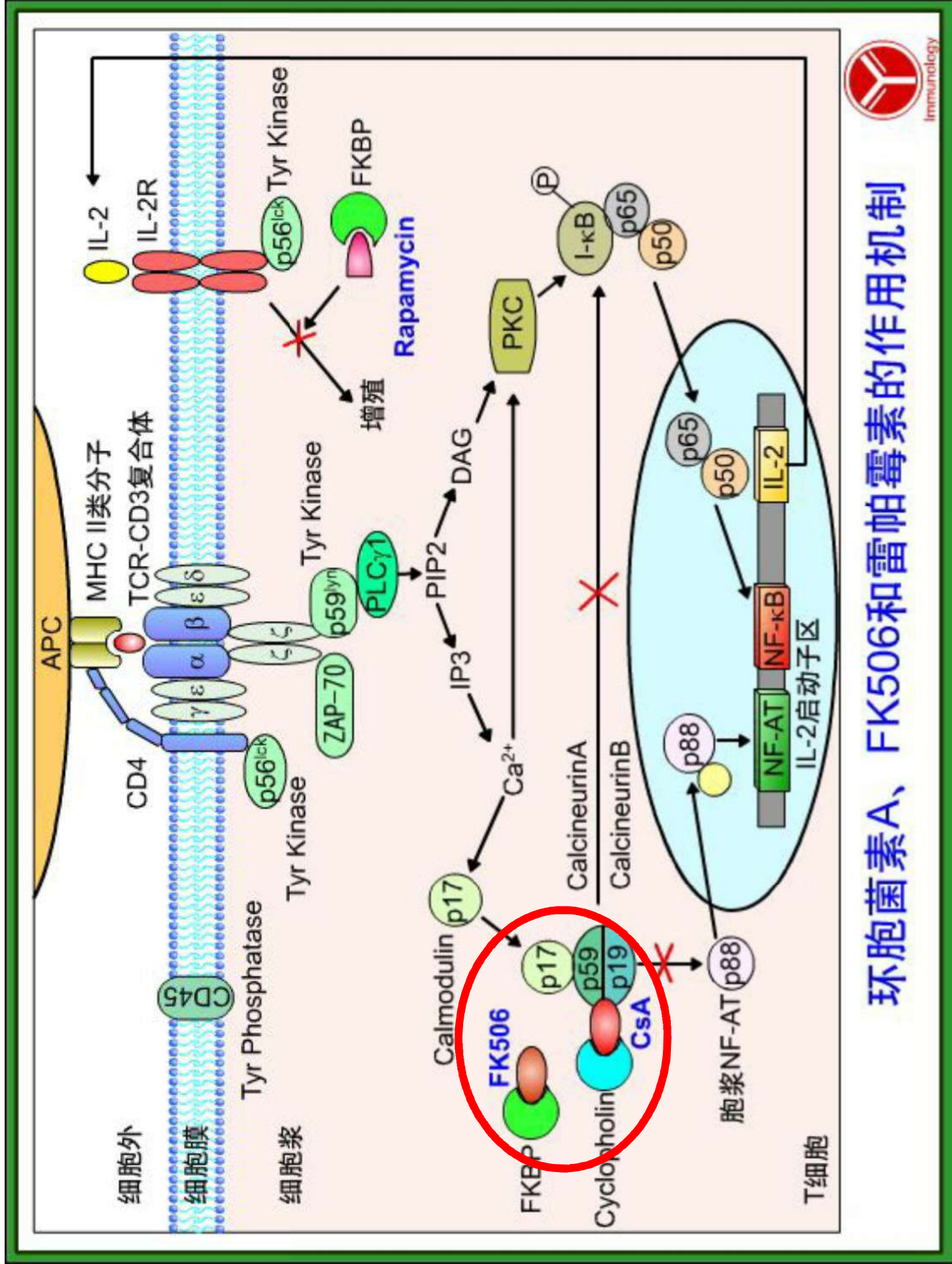
二、抑制自身免疫应答

1. 免疫抑制剂

环孢素A (CSA)、FK506:

阻断钙调蛋白酶 → NF-AT不能核转位

→ 阻断IL-2基因转录 → 抑制T细胞活化



环孢菌素A、FK506和雷帕霉素的作机制



2. CK、CKR的抗体或阻断剂

RA治疗:

TNF- α 单抗

可溶性TNF受体-Fc融合蛋白

IL-1受体拮抗剂



3. 抗免疫应答细胞表面分子抗体

抗II类分子 → APC

抗CD3/CD4/TCR → T细胞

抗BCR (AId) → B细胞

4. 自身Ag的单价Ag或表位肽

清除自身Ab



三、建立对**自身**Ag的IT

1. 口服自身Ag: 耐受分离

2. 模拟胸腺阴性选择

诱导胸腺DC表达自身Ag



小 结

- AID: 是机体对自身成分发生免疫应答而导致**的疾病状态**
- 分类: 器官特异性AID和全身性AID
- AID**特征**: 体内存在**高水平自身抗体或自身反应性T细胞**; **损伤或功能障碍**; 疾病转归与**应答强弱密切相关**; 易**反复发作**, **慢性迁延**
- AID的**诱因**: Ag因素 (隐蔽Ag释放、自身抗原、改变、分子模拟、表位扩展)、遗传、性别、年龄等因素
- AID**损伤机制**: 由II、III、IV型超敏反应所致
- AID的**治疗**: 控制微生物感染、应用免疫抑制剂、CK或CKR阻断剂等



思考題

- 1、概念：AID 表位扩展 分子模拟
- 2、AID的基本特征。
- 3、AID的典型病例及免疫损伤机制。
- 4、AID发生的诱因与免疫耐受失常机制。
- 5、AID的防治原则。

聚南國精英
育华夏俊才

贺清华大学五十华诞

陈竺
二〇〇六年八月

馆
书