

第 18 章 自身免疫性疾病（讲稿）

第一节 概述

(一) 自身免疫和自身免疫性疾病的概念

1. 自身免疫 (autoimmunity): 指机体免疫系统对自身成分发生免疫应答的能力, 存在于所有个体, 在通常情况下不对身体产生损伤。

生理性反应: 一定限度内; 非持久性; 不造成损伤及功能障碍。

2. 自身免疫性疾病 (autoimmune disease, AID): 机体免疫系统对自身成分发生免疫应答而导致的疾病状态。

病理性反应: 超越限度; 持续/反复出现; 组织损伤, 功能障碍——临床症状。

(二) 自身免疫病的基本特征

1. 患者体内可测到高效价的自身抗体和(或)自身应答性 T 淋巴细胞;
2. 自身抗体和(或)自身应答性 T 淋巴细胞介导对自身细胞或组织成分的获得性免疫应答, 造成损伤或功能障碍。
3. 疾病转归与自身 IR 强弱密切相关。病程迁延, 发作与缓解交替。(三) 自身免疫病的分类

1. 器官特异性自身免疫病 (organ specific autoimmune disease): 甲亢、桥本化、甲状腺炎、胰岛素依赖性糖尿病

按受累的系统分类

不同系统疾病	自身免疫病举例
结缔组织疾病	类风湿性关节炎, SLE, 皮肌炎, 硬皮病
神经肌肉疾病	多发性硬化症, 重症肌无力, 脱髓鞘疾病
内分泌性疾病	www.med126.com 原发性肾上腺皮质萎缩, 青少年型糖尿病
消化系统疾病	慢性活动性肝炎, 恶性贫血, 萎缩性胃炎
泌尿系统疾病	自身免疫性肾小球肾炎, 肺肾出血性综合症
血液系统疾病	自身免疫性溶血性贫血, 特发性血小板减少症

2. 器官非特异性自身免疫病 (non-organ specific autoimmune disease): SLE、RA

第二节 自身免疫性疾病的免疫损伤机制及典型疾病

自身免疫性疾病是由自身抗体和(或)自身应答性 T 淋巴细胞介导对自身抗原发生的免疫应答引起的, 其发病机制相似于 II III IV 型超敏反应。

(一) 自身抗体介导组织损伤（II型超敏反应）

机制：自身抗体与自身细胞表面抗原或细胞外基质抗原结合，导致细胞和组织损伤。

1. 自身抗体引起的细胞破坏性自身免疫性疾病；
如：自身免疫性溶血性贫血（抗红细胞表面自身抗原的抗体）；
自身免疫性血小板减少性紫癜（抗血小板表面成分抗体）；
自身免疫性中性粒细胞减少症（抗中性粒细胞抗体）
2. 细胞表面受体自身抗体引起的自身免疫性疾病：
如：突眼性甲状腺肿（抗TSHR的自身抗体）
重症肌无力（抗乙酰胆碱受体的自身抗体）
3. 细胞外成分自身抗体引起的自身免疫性疾病。
如：肺出血肾炎综合征（抗基底膜IV型胶原的自身抗体）

(二) 自身抗体-免疫复合物介导的组织损伤（III型超敏反应）

机制：可溶性自身抗原与相应自身抗体结合可形成循环免疫复合物，随血流而沉积于某些组织部位，造成组织损伤。

如：系统性红斑狼疮（SLE）：抗核抗体/抗DNA抗体与细胞核抗原成分结合
→免疫复合物→免疫复合物型超敏反应

类风湿性关节炎：抗变性IgG的IgM抗体（类风湿因子——RF）→变性IgG—抗变性IgG抗体（IgM类）复合物 →免疫复合物型变态反应（III型）

(三) 自身抗原的T细胞介导组织炎症损伤（IV型超敏反应）

机制：自身反应性T细胞（CD8⁺ CTL和Th1细胞）对自身抗原产生应答，可引起自身免疫病。
www.med126.com

如：胰岛素依赖型糖尿病（IDDM）乃患者CD8⁺ CTL对胰岛β细胞产生应答所致。

第三节 自身免疫性疾病发生的相关因素

(一) 免疫隔离部位抗原释放：

1. 隐蔽抗原：指在手术、外伤或感染等情况下，体内某些位于特定解剖位置而与免疫系统隔绝的抗原成分。
2. 按克隆清除学说，隐蔽抗原在胚胎期未曾与免疫系统接触，其相应的淋巴细胞克隆依然存在。某些病理情况下，一旦隐蔽抗原与免疫系统接触，即可引发针对隐蔽抗原的自身免疫应答和自身免疫病。

自身隔绝成分（精子、眼晶状体，神经髓鞘磷脂碱性蛋白，特异的微粒体 Ag） $\xrightarrow{\text{手术、外伤、感染}}$ 与免疫系统接触 \rightarrow 自身免疫 \rightarrow 自身免疫病

如：桥本氏甲状腺炎、男性不育症

(二) 自身抗原发生改变：

生物、物理、化学等因素可改变自身抗原性质，免疫系统将性质发生改变的自身抗原视为非己成份，针对其产生自身免疫应答，引起自身免疫病

自身成分合成上的缺陷

溶酶体酶异常 \uparrow 引起自身成分降解

药物半抗原、病毒感染等引起自身成分抗原性改变

} 新的抗原决定基出现

1、质的改变

自身组织 $\xrightarrow{\text{理化、生物因子}}$ Ag 结构改变（暴露新 Ag-D，Ag 修饰、降解，构象改变，外来完全/半 Ag 与之结合） \rightarrow 自身免疫 \rightarrow 自身免疫病

2、量的改变

正常：血清仅微量甲状腺球蛋白，T 低带耐受，B 正常 \rightarrow 自身耐受

受损：血清甲状腺球蛋白含量 \uparrow ，T 耐受解除，B 正常 \rightarrow AID

(三) 微生物感染

1. 分子模拟 多种病原微生物与正常宿主细胞或细胞外成分有相似的抗原表位，针对这些抗原决定基的免疫应答可引起自身免疫性疾病。

如：克萨奇病毒/胰岛细胞

A 族链球菌菌体/肾基底膜、心内膜

微生物 HSP/人 HSP

2. 免疫隔离部位释放抗原

3. 多克隆激活：www.med126.com 多克隆激活剂为 LPS、疟原虫等能激活多种 B clone 包括产生自身抗体的 clone \rightarrow 多种自身抗体 \uparrow

(四) 表位扩展

在自身免疫性疾病的发生过程中，机体自身应答性 T 淋巴细胞克隆识别自身抗原的隐蔽表位，此现象称为表位扩展。

APC 摄取组织损伤的碎片，并可能将自身 Ag 的隐蔽表位提呈给机体自身反应淋巴细胞克隆。随着疾病进展，IS 不断扩大所识别的自身抗原表位的范围，使自身抗原不断受到新的攻击，从而导致疾病迁延不愈并不断加重。(五) 免疫忽视：

低水平自身 Ag 不足以诱导 APC 和初始 T 活化，不发生自身反应性免疫应答的现象。

打破免疫忽视的因素：(1)多克隆激活剂；(2)协同刺激因子；(3)细胞因子。

(1)多克隆刺激剂的旁路激活

* 超抗原→自身反应性 T 细胞活化

* TI 抗原→自身反应性 B 细胞活化

(2)协同刺激分子表达异常

B7 分子异常表达

→提供活化信号 2

→自身反应性淋巴细胞激活

→自身免疫病

(3)Th1 和 Th2 细胞功能失衡

* Th1 功能亢进→某些器官特异型自身免疫病 (IDDM、MS)

* Th2 功能亢进→某些器官非特异型自身免疫病 (SLE)

六、遗传因素

1. 机体针对自身抗原能否产生应答及应答的强度受遗传控制，尤以 MHC 的作用最为重要。

HLA-B27: 强直性脊椎炎、急性前部葡萄膜炎

-B8: 慢活肝、

-DR2: 肺出血肾炎综合征、多发性硬化症

-DR3: 重症肌无力、SLE、I 型糖尿病、突眼性甲状腺肿

-DR4: RA、寻常性天疱疮、I 型糖尿病

-DR5: 桥本甲状腺炎、慢性淋巴细胞性甲状腺炎

HLA-B8、Dw3、DRw3 单元型: 发生自身免疫病危险性高得多

HLA-B8、DR3、DR4、DR3/4: 与爱迪森氏病有关

2. 许多免疫分子参与免疫应答、免疫耐受、免疫细胞凋亡或炎症反应，如这些分子的基因发生，可影响自身耐受的维持，表现为对 AID 易感性。

如: Fas/FasL 表达异常

(1) Fas/FasL 基因缺陷→自身反应性 T 细胞表达 Fas/FasL 过少→AICD(凋亡)障碍→自身免疫病

(2) 靶细胞（胰岛细胞）表达 Fas/FasL 过多→CTL 通过 Fas/FasL 途径杀伤→自身免疫病(如：IDDM、MS)

七、性别

女性多发性硬化和系统性红斑狼疮的可能性比男性大 10~20 倍。男性发生强直性脊柱炎的功能性比女性大 3 倍。

疾病	女性:男性
慢性甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)	50:1
SLE	9:1
干燥综合征	9:1
甲状腺毒症	8:1
I 型糖尿病	5:1
类风湿性关节炎	4:1
重症肌无力症	2:1

第四节 自身免疫性疾病的治疗原则

(一) 预防和控制微生物感染:

采用疫苗和抗生素控制微生物感染。

(二) 使用免疫抑制剂:

如: 环孢素 A——有效抑制 CMI,

主要抑制 IL-2 基因的转录: T 扩增、分化受阻

抑制 c-myc 和 IFN- γ 基因转录: 影响 T 活化、扩增

抗有丝分裂

抗炎症

www.med126.com

FK-506——结构与环孢素 A 不同, 作用极为相似:

用量低, 不良反应小

(三) 应用细胞因子抗体

如: 抗 TNF mAb 对类风湿性关节炎有明确疗效。

(四) 应用细胞因子受体阻断剂

如: 可溶性 TNF 受体-IgG1 Fc 融合蛋白和 IL-1 受体拮抗蛋白均对类风湿性关节炎有明确疗效。