

《医学免疫学》

自身免疫病

(autoimmune disease , AID)

基础医学院免疫教研室
单颖

本章要点

- 自身免疫与自身免疫病的概念
- 自身免疫病的分类及代表性疾病发病机制
- 自身免疫病的发病相关因素



内容

概述

自身免疫病发病的相关因素

自身免疫病的病理损伤机制

自身免疫病的治疗原则



概述

自身免疫（autoimmunity）是机体免疫系统对自身成分发生的免疫应答，表现为血中出现自身的抗体或自身反应性T细胞。

自身免疫病（autoimmune disease, AID）
由于持续迁延的自身免疫引起自身组织、细胞损伤或功能异常导致的临床病症。



自身免疫

生理性

清除衰老和损伤细胞、平衡
应答水平、维持自身稳定

生理状态已知可测出的一些自身抗体：

抗DNA抗体，抗IgG抗体，抗线粒
体抗体等

自身抗体与年龄、性别的关系

病理性

自身免疫病

自身抗体检出率

生理性自身抗体

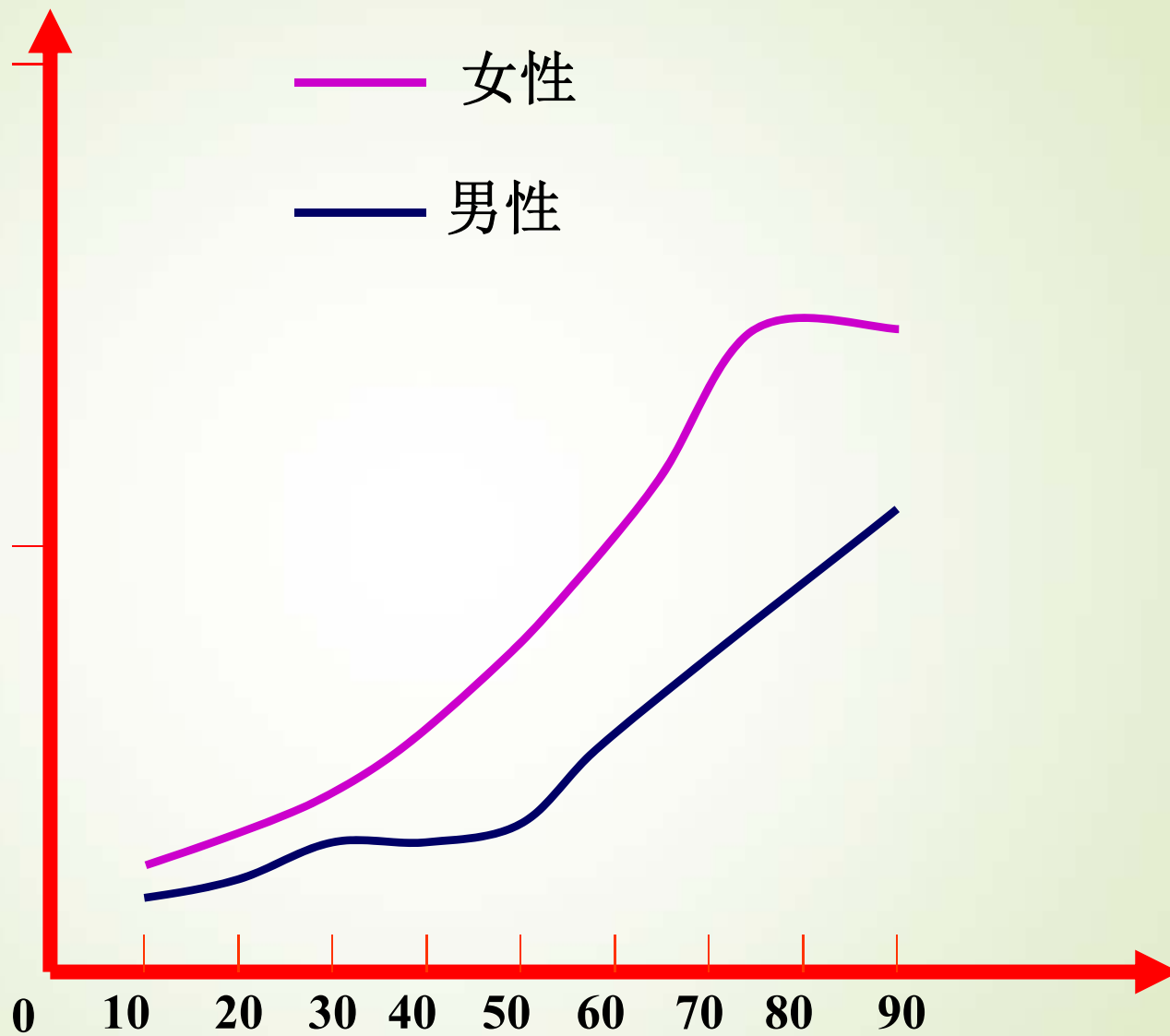
100

50

女性

男性

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90



第一节 自身免疫性疾病发生的相关因素

★ 免疫隔离部位抗原的释放：

★ 自身抗原发生改变：

★ 分子模拟 (molecular mimicry) 或交叉抗原

★ 表位扩展 (epitope spreading)

★ 遗传因素

★ 性别

★ 免疫忽视 (immunological ignorance) 的打破

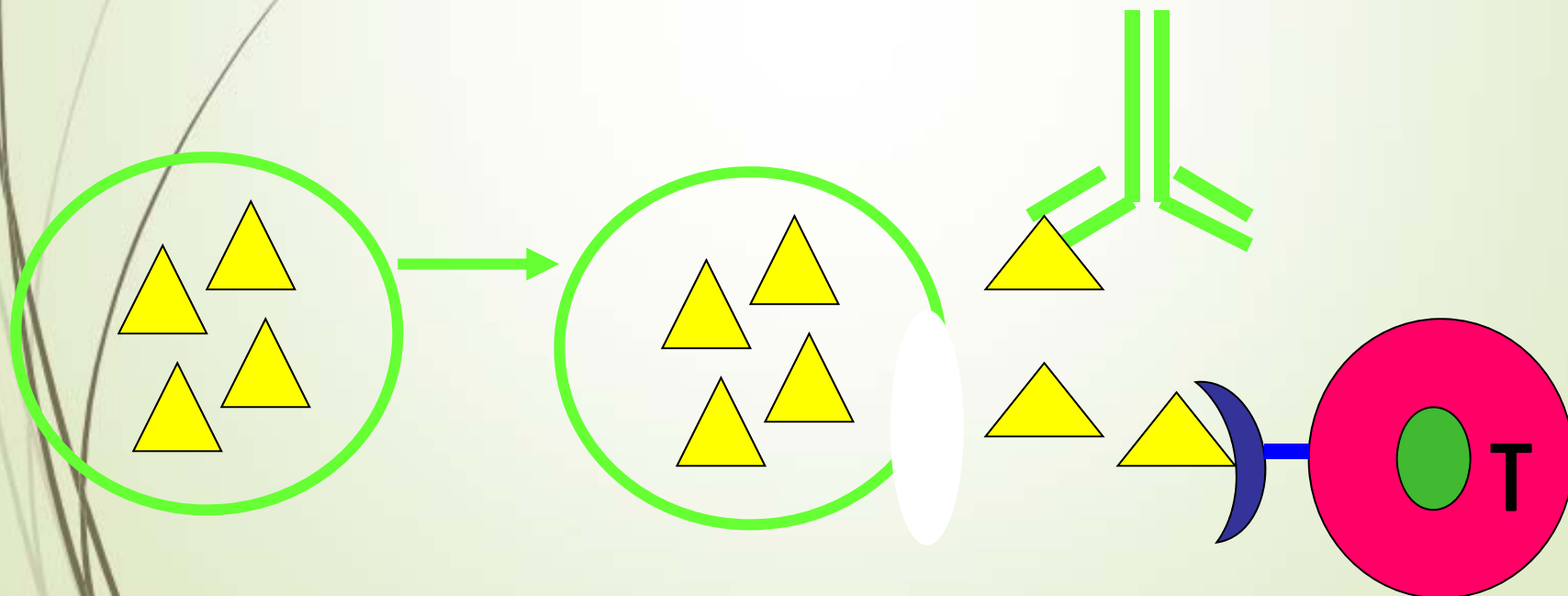
★ 淋巴细胞的多克隆激活





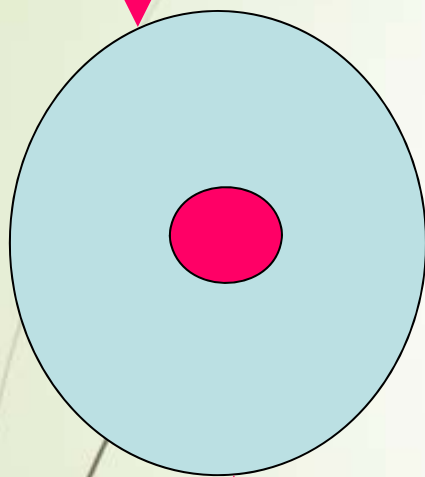
免疫隔离部位抗原的释放：

精子、眼内容物、神经髓鞘磷脂碱性蛋白
手术、外伤、感染

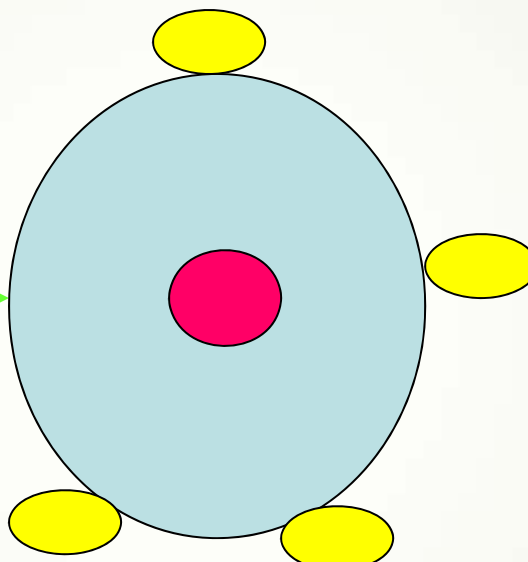


★ 自身抗原发生改变：

物理、化学



生物、药物



新抗原

抗体、
T细胞
攻击

★ 自身抗原发生改变：

生物、物理、化学（包括药物）等因素
肺炎支原体感染 → 红细胞抗原改变

变性IgG → 抗自身IgG抗体（类风湿因子）

多种药物

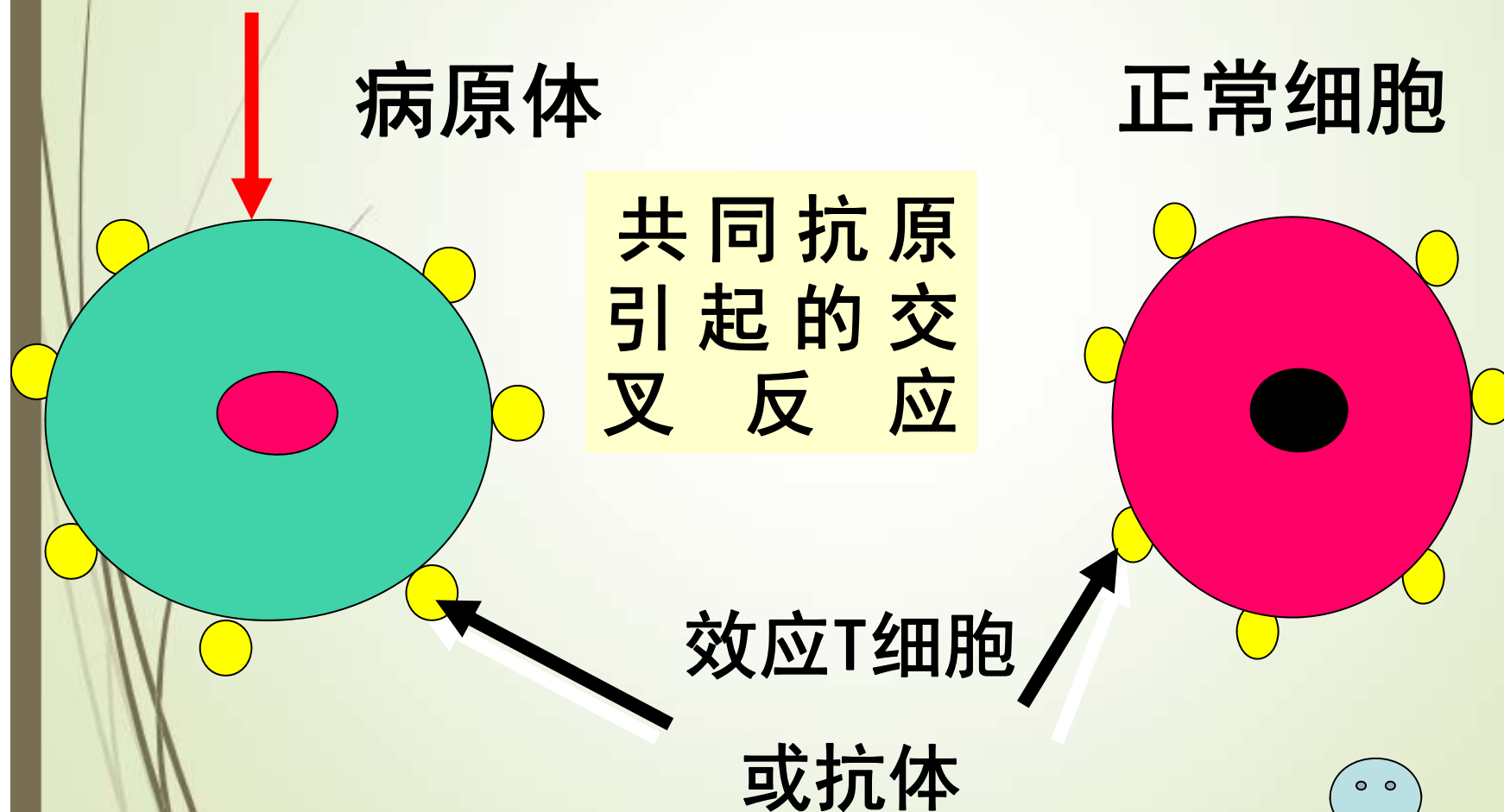
如 甲基多巴 → 血细胞抗原改变

如 普鲁卡因酰胺 → 自身抗核抗体

如 青霉素、头孢菌素等+组织蛋白

↓
完全抗原

★ 分子模拟 (molecular mimicry)
或交叉抗原



溶血性链球菌 — 肾小球基底膜、心肌内膜

→ 急性肾小球肾炎、 风湿性心脏病

柯萨奇病毒 — 胰岛 β 细胞 → 糖尿病





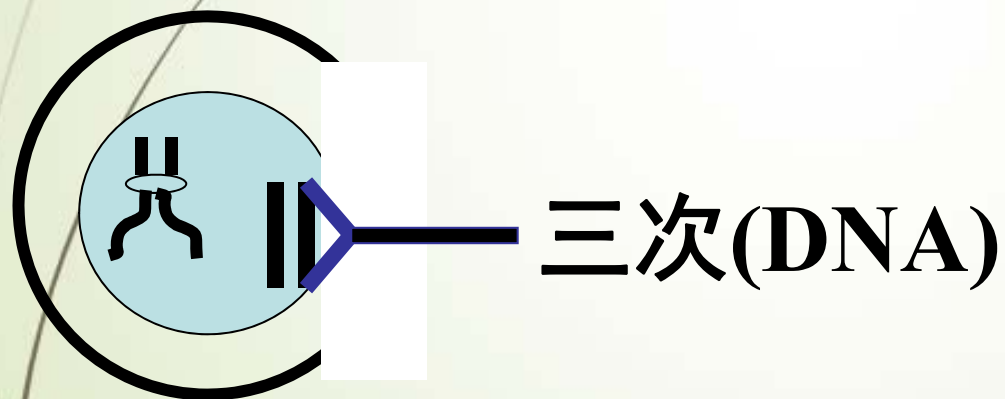
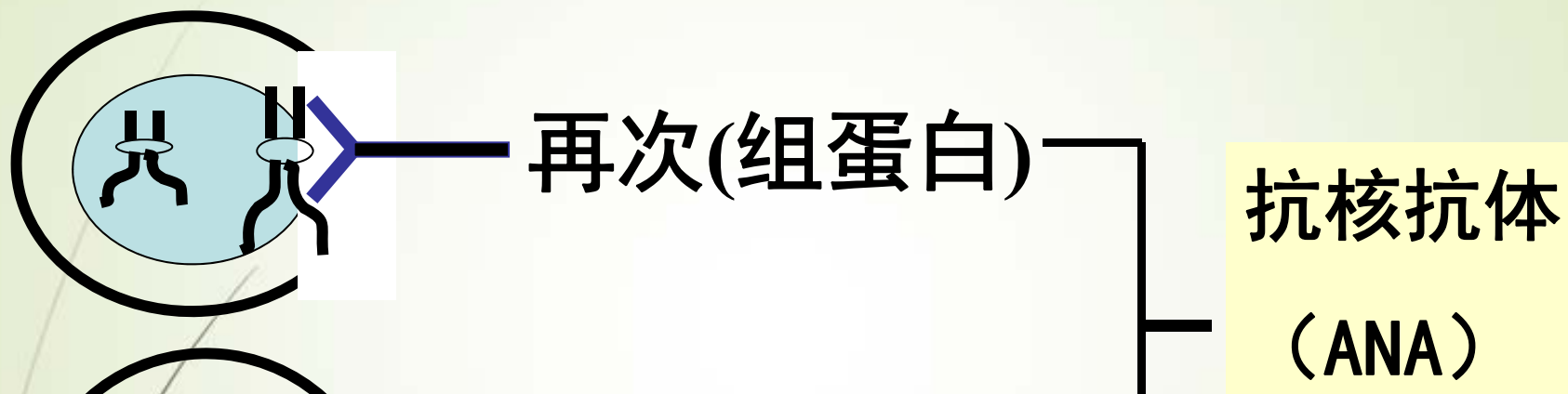
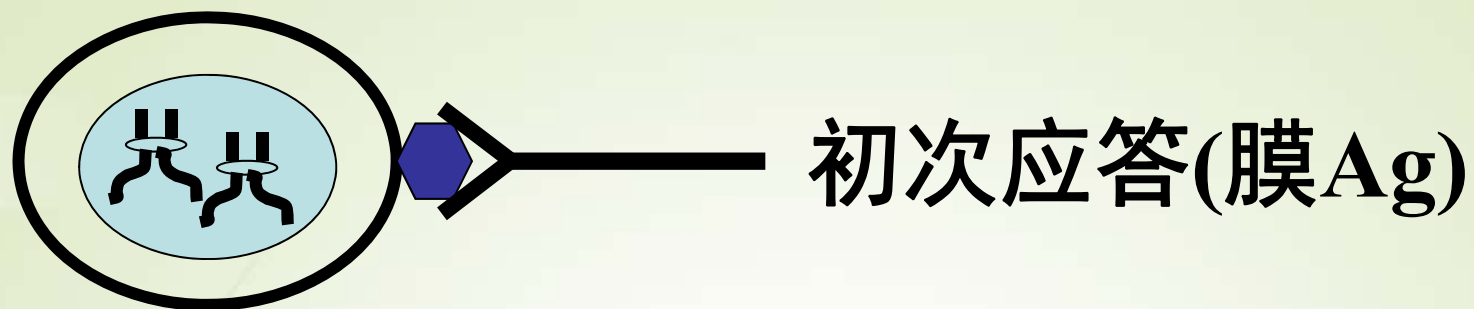
表位扩展 (epitope spreading)

激活免疫应答

抗原表位 < 优势表位 (dominant epitope) 初始接触时
 < 隐蔽表位 (cryptic epitope) 后续免疫应答中

免疫系统对自身抗原或病原体的持续应答过程中，会相继识别隐蔽决定基，使诱发应答的抗原表位数目不断增加。

自身免疫病迁延并不断加重的原因，如在SLE、类风关、多发性硬化症、胰岛素依赖型糖尿病



SLE发生中的表位扩展示意图



遗传因素

HLA与疾病关联



HLA-DR3—MG、SLE、IDDM、Graves

HLA-DR4—RA、寻常性天疱疮、IDDM

HLA-DR2—肺出血-肾炎综合征、MS

HLA-DR5—桥本甲状腺炎

B27—强直性脊柱炎、急性前部葡萄膜炎

补体基因、Fas/FasLlg基因缺陷

I 型糖尿病：单卵双生子—50%

双卵双生子—10%

SLE：单卵双生子—50%-60%

双卵双生子—5%



自身免疫性疾病的发生的相关因素



性别

女：男

SLE

10：1

Graves

7：1



自身免疫病与性激素的相关性

疾病	♀/♂
强直性脊柱炎	0.3
急性前葡萄膜炎	<0.5
多发性硬化症	10.0
Graves病	4-5
重症肌无力	1
SLE	10-20
I 型糖尿病	1
类风关	3
桥本氏甲状腺炎	4-5



免疫忽视 (immunological ignorance) 的打破

自身抗原（浓度太低）



自身应答性T不能被激活

损伤



激活

多克隆激活剂、CK等

B7转基因小鼠

IFN- γ 或IL-2转基因小鼠—胰岛细胞



淋巴细胞的多克隆激活

佐剂、超抗原、丝裂原等



非特异性激活耐受状态的T细胞



提供辅助信号



活化因缺乏辅助信号而处于耐受状态的 B细胞

自身免疫性疾病发生的其它相关因素

- MHC II 类分子的异常表达
- 调节性T细胞的功能失常
- 活化诱导的细胞死亡发生障碍

第二节 自身免疫病的病理损伤机制

自身抗体引起的自身免疫病

自身反应性T细胞引起的自身免疫病



自身抗体引起的自身免疫性疾病

自身抗体直接介导细胞破坏



自身抗体介导细胞功能异常

重症肌无力 (myasthenia gravis, MG)

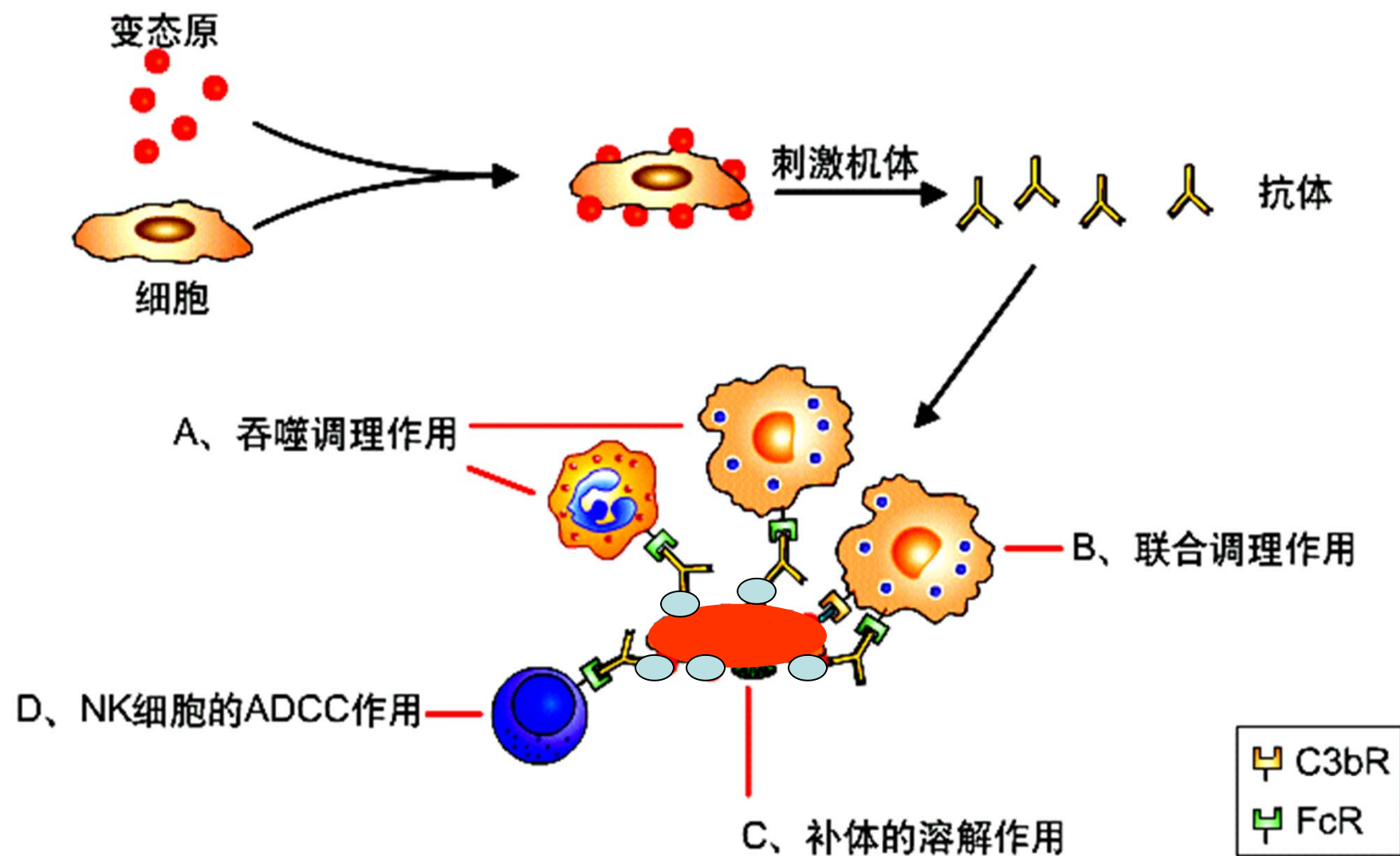


突眼性甲状腺肿 (Graves' disease)



自身Ab-Ag免疫复合物引起的AID



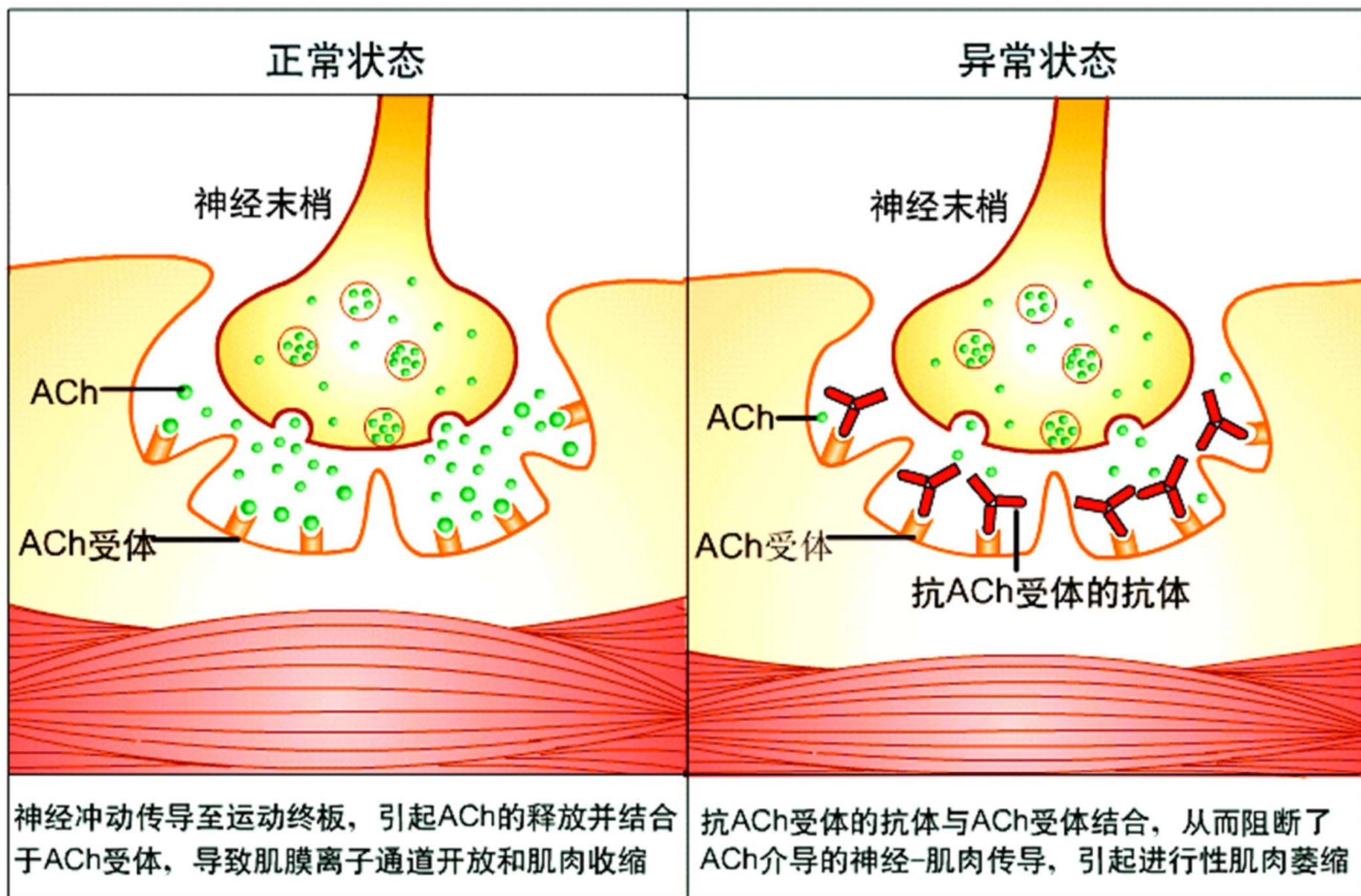


自身抗体引起的AID机制

自身Ab引起的细胞破坏性AID

AID	自身Ag	机制
新生儿溶血症	Rh血型抗原	II 型 超敏 反应
药物性溶血	半抗原+红细胞	
血小板减少性紫癜	血小板表面抗原	
中性粒细胞减少症	中性粒细胞表面抗原	





重症肌无力的发病机制示意图

常见AID

- 重症肌无力 (MG)

免疫学异常

抗AChR抗体 —— 与N-M接头处AChR结合，
对此受体起封闭和破坏作用，引起神经冲动
不能传至肌肉；IgG.

胸腺——MG



常见AID

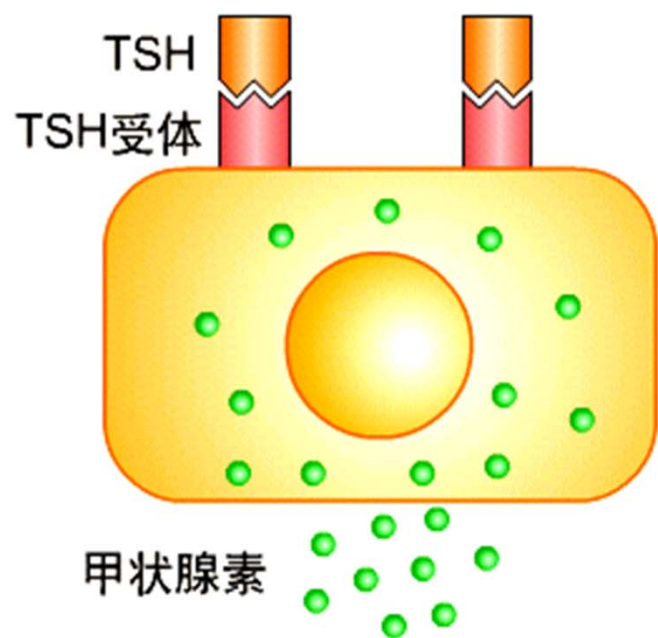
- Graves病(甲亢)

免疫学异常

TSHR的抗体; IgG.

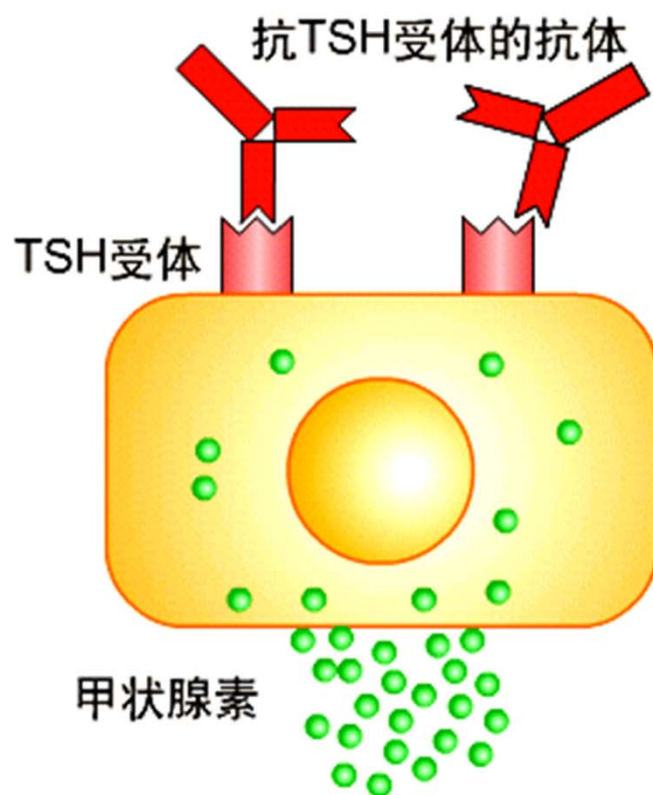


正常状态



正常情况下，垂体分泌的TSH刺激甲状腺上皮细胞分泌甲状腺素

异常状态



抗TSH受体的抗体过度刺激甲状腺上皮细胞分泌甲状腺素

毒性弥漫性甲状腺肿(Graves病)发病机制示意图

典型的免疫复合物型AID

AID	自身Ag	损伤
系统性红斑狼疮 (SLE)	DNA, 核蛋白, RBC, 血小板	III 型
类风湿关节炎 (RA)	结缔组织, IgG	III 型



系统性红斑狼疮（SLE）：

自身细胞核抗原

IgG型自身抗体

复合物沉积于 肾小球、关节
和其它器官的细胞壁

细胞损伤

释放更多的核抗原



常见AID

- SLE(系统性红斑狼疮)

免疫学异常

抗核抗体(ANA) 一抗各种核酸和核蛋白抗体的总称, 是SLE诊断指标之一; 还有其他的自身抗体(红细胞抗体、血小板抗体) 及自身反应性T.

机制: 遗传因素; 病毒感染; 免疫调节异常



FIGURE 20-6 Characteristic "butterfly" rash over the cheeks of a young girl with systemic lupus erythematosus. [From L. Steinman, 1993 Sci. Am. 269(3):80.]

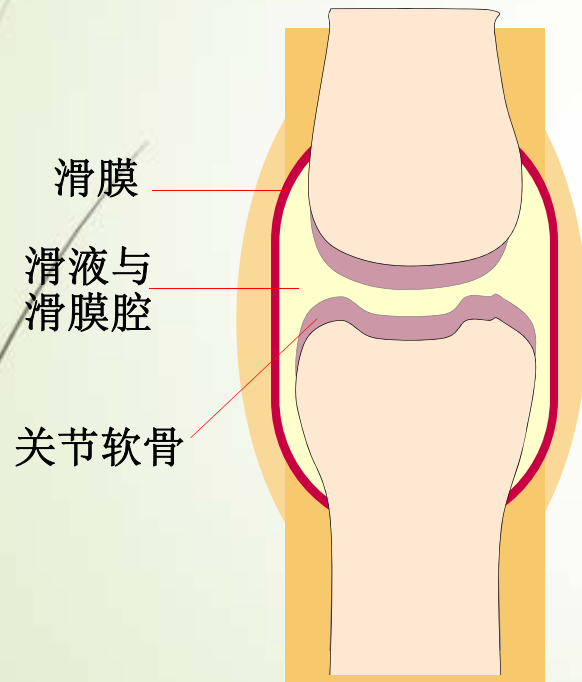
常见AID

RA（类风湿性关节炎）

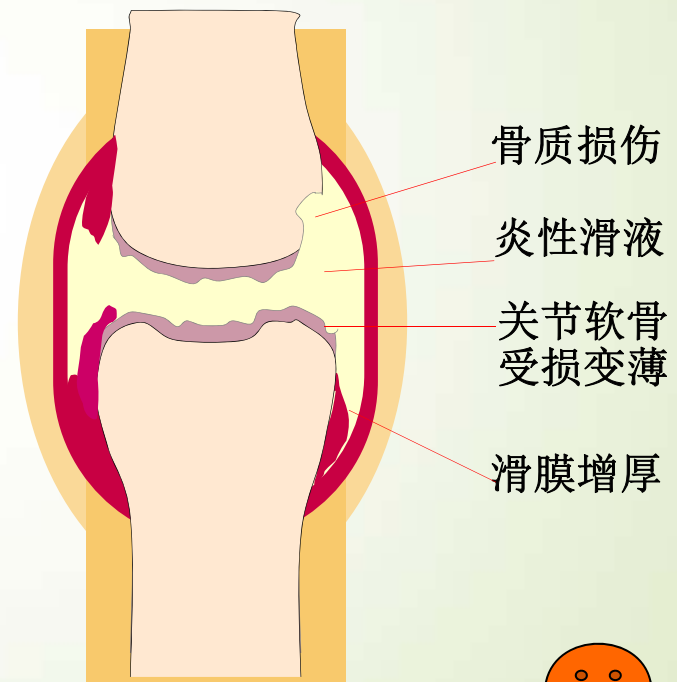
- 免疫学异常
- 类风湿因子(RF) — 针对变性IgGFc段的抗体；IgM；RA患者的RF检出率为80%，正常人只有2%。

类风湿性关节炎损伤

(a) 健康关节



(b) 类风湿性关节炎



RA 患者手指关节实质性损伤



自身反应性T细胞引起的自身免疫性疾病

- CD8⁺CTL (T_c) 细胞
- Th1 细胞



自身反应性T 细胞引起的损害

胰岛素依赖型糖尿病（IDDM）



CD8⁺ CTL 对胰岛的 β 细胞发生免疫应答

实验性变态反应性脑脊髓膜炎（EAE）：

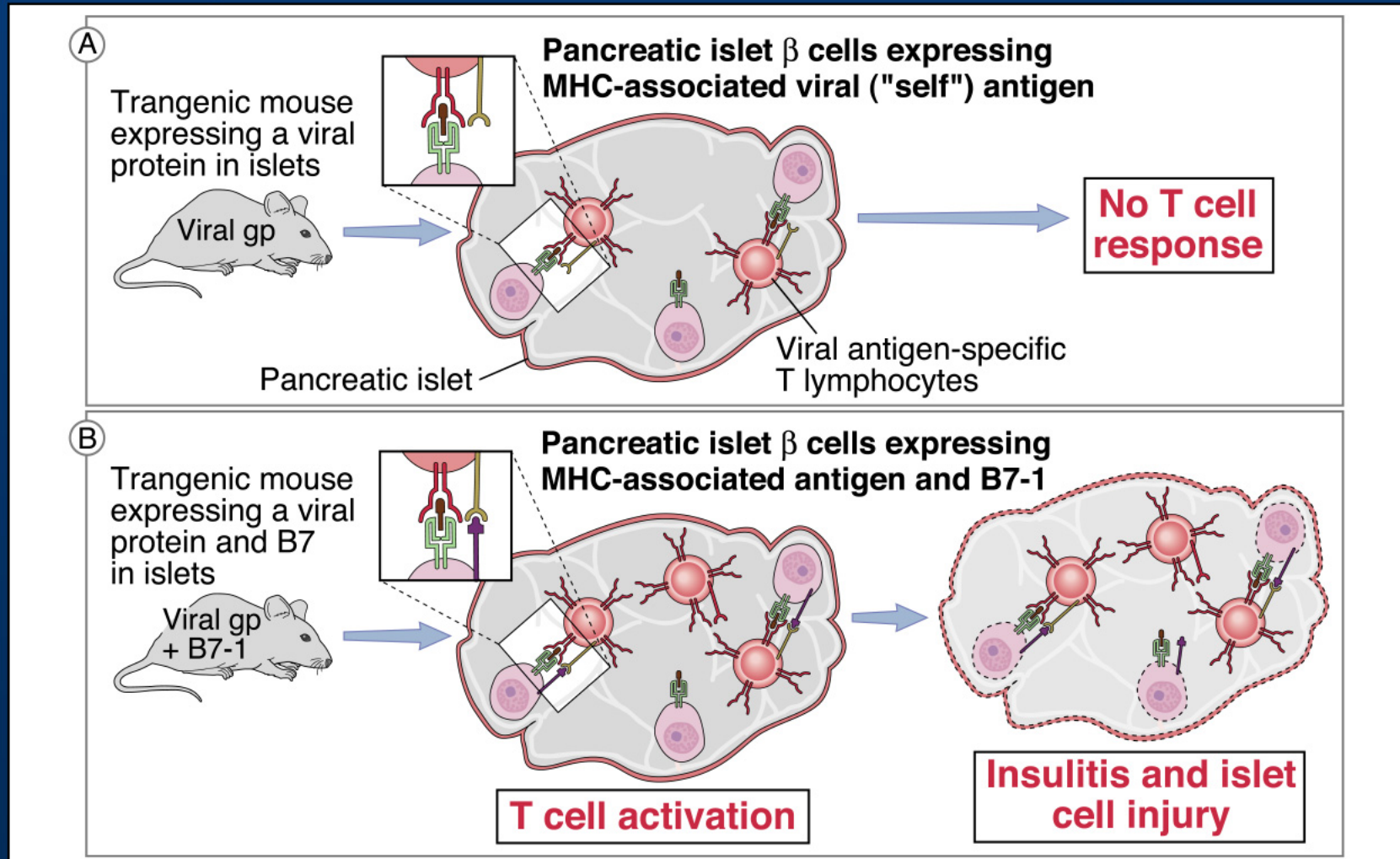
髓鞘碱性蛋白（MBP）



多发性硬化症

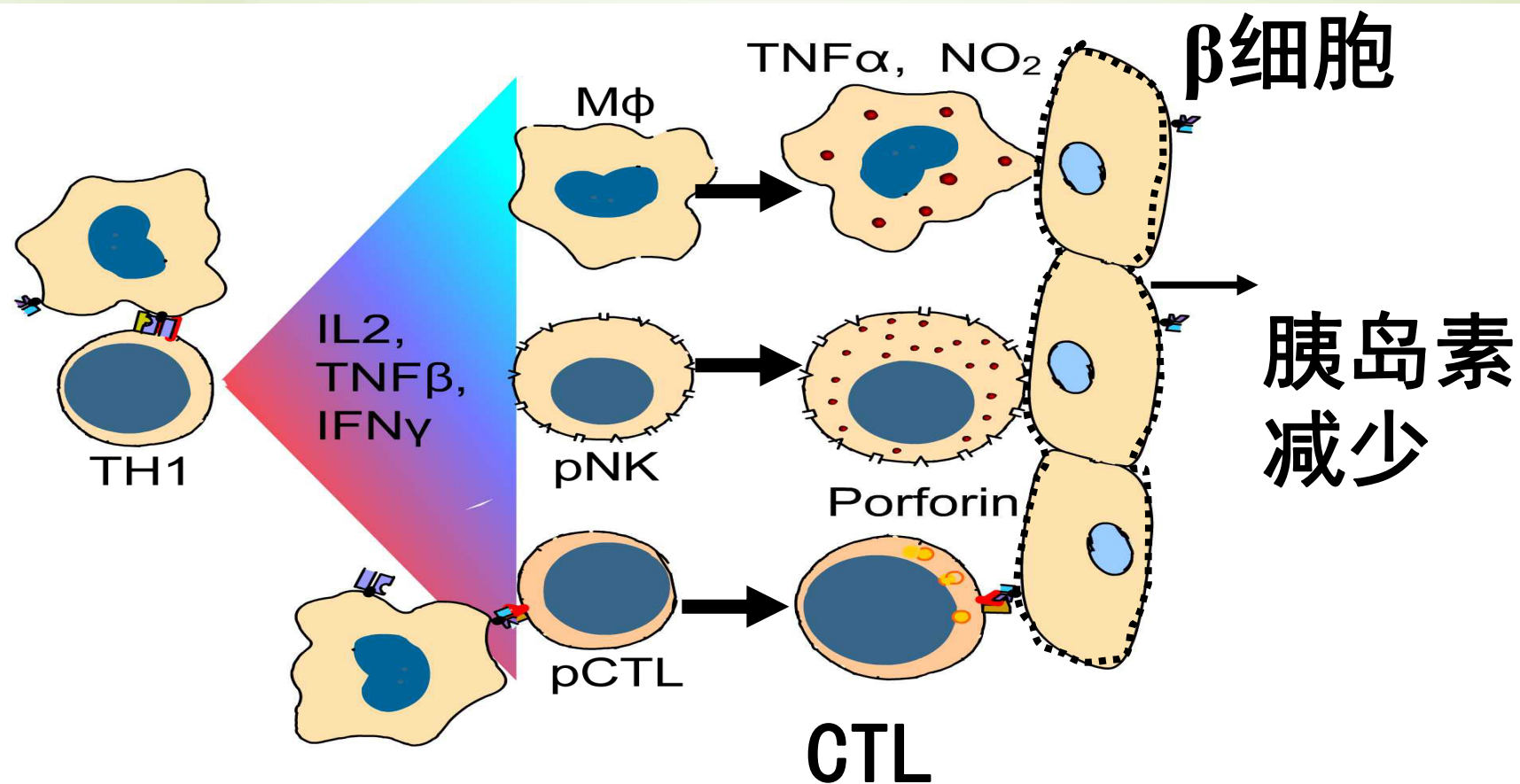


Local expression of costimulators promotes T cell-mediated islet injury

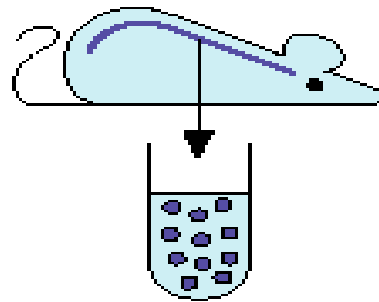


From Abbas, Lichtman, & Pober: Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders, 1999, Fig. 18-7

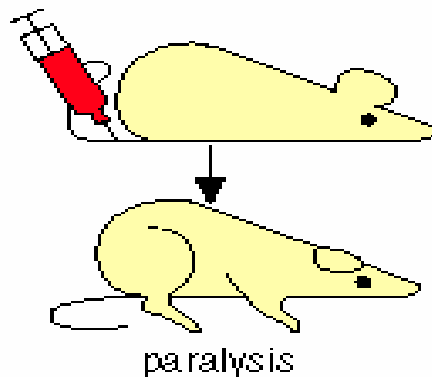
胰岛素依赖型糖尿病发病机制



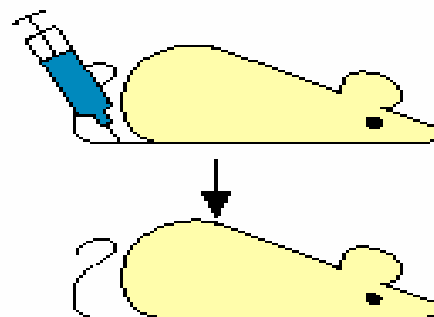
Make spinal cord homogenate



Mouse injected with spinal cord homogenate in Freund's complete adjuvant develops EAE and becomes paralyzed

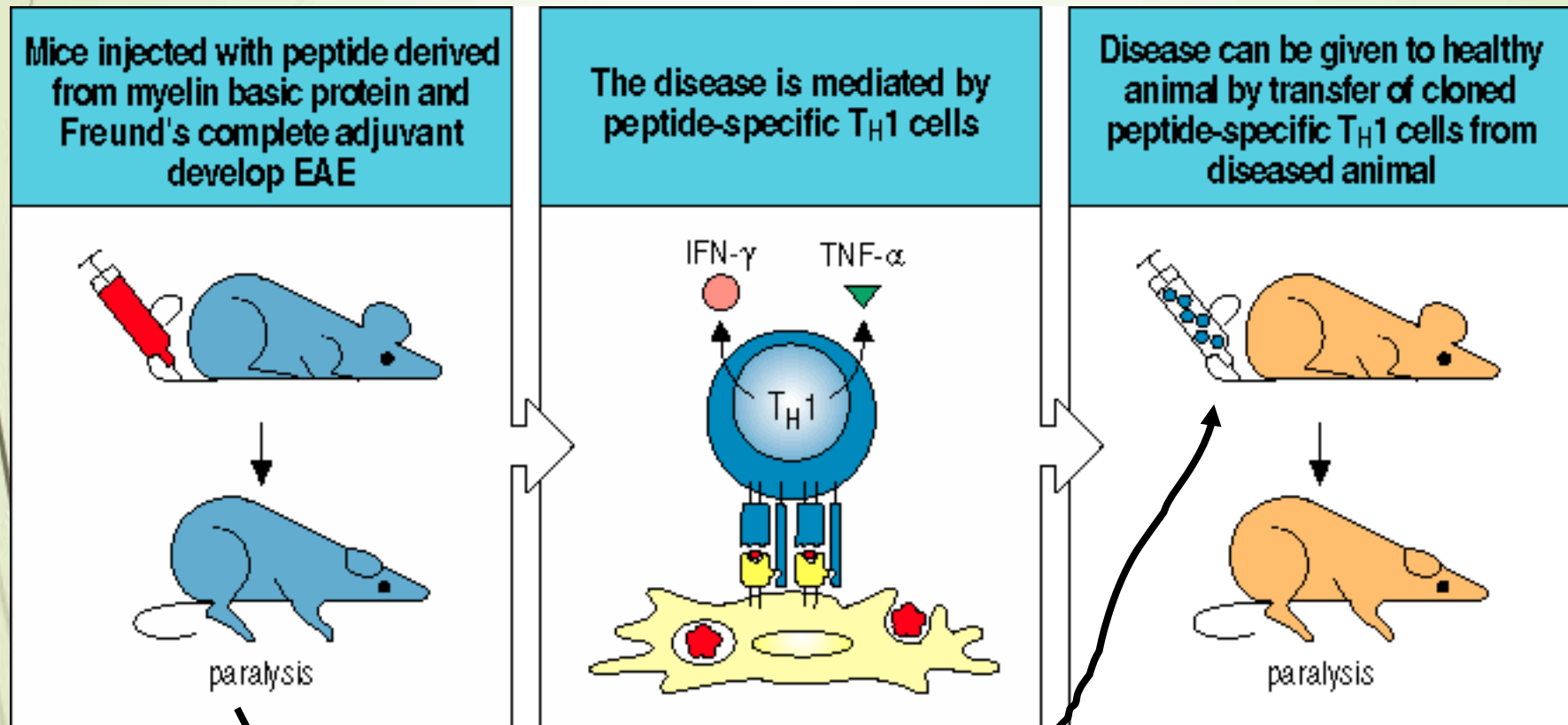


Mouse injected with spinal cord homogenate in Freund's incomplete adjuvant remains healthy



Induction of
EAE
(experimental allergic encephalitis),
a model for
multiple sclerosis

CD4 T cells drive the pathogenesis of EAE



© 2000 Garland Publishing/Elsevier Science

Isolate CD4 T cells

第三节 自身免疫病的分类

按疾病的自身抗原或自身抗体分布特异性
区分为：

- 器官特异性 (organ-specific)
- 器官非特异性 (non-organ-specific)

又称全身性或系统性

自身免疫病的分类

器官特异性：

突眼性甲状腺肿 (*Grave's disease*)

桥本甲状腺炎 (*Hashimoto's thyroiditis*)

非器官特异性：（系统性）

系统性红斑狼疮 (*systemic lupus erythematosus*)

复习题

- 分析自身免疫与自身免疫病的关系。
- 诱发自身免疫病的因素有哪些？
- 举例分析自身免疫病的病理损伤机制。