

自身免疫病 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/302/2021_2022__E8_87_AA_E8_BA_AB_E5_85_8D_E7_c22_302520.htm 名称自身免疫病所属科室风湿免疫科病因自身免疫病是在体内出现了异常免疫应答的基础上发生的。它的确切病因目前还不清楚，大多认为是多种致病因素作用下，破坏了机体自身耐受状态而导致持久和过度的自身免疫病理过程所致。这些致病因素可概括为外界环境因素和机体方面的因素。（一）外界环境因素的作用 外界致病因素通过改变自身抗原的性质，或者是与自身组织成分有交叉反应的外来抗原进入体内，都可诱发自身免疫过程而致病。1. 自身组织成分抗原性质的改变 已发现一些理化和生物因素通过多种途径改变自身组织、细胞抗原的性质，包括直接使组织抗原物质变性，或者改变细胞代谢过程或遗传物质的结构而改变了细胞膜上抗原的性质，或者通过与组织或细胞蛋白质载体结合而改变了自身抗原的结构。动物实验证实，大面积烧伤或冷冻伤可诱发产生抗皮肤的自身抗体。临床上发现心肌梗死或心脏大手术后的病人血清中出现抗心肌的自身抗体。某些具有半抗原性质的化学基团（如亚砷酸或磺胺基团）与甲状腺球蛋白结合后注入动物自身，可诱发与人类自身免疫性甲状腺炎相似的病变和临床表现。这些实验资料可以用来解释某些药物诱发人类自身免疫病的发病机制。如alpha.-methyldopa）可结合到红细胞表面后诱发产生抗红细胞抗体而导致溶血，长期使用胍酞嗪（hydralazine）或普鲁卡因胺（procainamide）可诱发系统红斑狼疮样综合征，并从患者血清中检出抗核抗体。生物性因素的作用常与病原微生物的感染有关，病原微生物除有可能

起交叉反应抗原的作用（见后述）外，也可能改变组织细胞的自身抗原性质。如肺炎支原体感染可改变红细胞表面的I抗原，产生抗红细胞冷凝集素。病毒感染时宿主检出多种自身抗体，这可能与病毒抗原整合到宿主细胞的遗传物质内从而改变细胞表面的抗原性质有关。

2. 外界抗原与机体组织抗原的交叉反应作用

自然界的许多抗原，非凡是病原微生物中的一些抗原与动物或人体组织的某些抗原有共同的抗原决定簇，当它们进入机体后被免疫系统识别而引起免疫应答反应，所产生的抗体既是针对外界入侵的抗原，也针对某些组织的抗原，就有可能导致自身免疫性损伤而致病。如A族溶血性链球菌的细胞壁与人的心肌、心瓣膜及其它结缔组织有相似的抗原结构，反复发生链球菌感染后产生的抗体，可损伤心肌和其它结缔组织而发生风湿病。分子模拟理论也有助于说明外界交叉反应抗原在自身免疫病发病中的作用。已发现病原微生物如分支杆菌中一种高度保守的蛋白-热休克蛋白（heat shock protein, HSP）与人体组织的HSP有高度的同源性，至少有四个区段的氨基酸序列完全相同。在某些自身免疫病（如类风湿关节炎）患者检出抗HSP的抗体，并分离到HSP特异的T细胞克隆。因而推测在病原微生物感染或其它致病因素的作用下，机体细胞增加合成的HSP或病原体的HSP可活化自身反应性T细胞，这些活化的T细胞和抗体可通过识别交叉反应抗原决定簇而攻击自身组织细胞而导致自身免疫性损害。外来交叉反应抗原还可通过quot. (bypass) 激活诱发自身免疫应答。因为正常机体内存在能对自身抗原应答的B淋巴细胞，由于TH细胞处于耐受状态而不能给B细胞提供辅助信号，故不会产生自身抗体。但外来抗原除含有与组织抗原相同的

决定簇外，还含有不同于组织抗原的决定簇，就有可能激活TH细胞而消除其耐受性，于是B细胞就可获得TH细胞的辅助信号，导致自身免疫应答的发生。许多非特异激活TH细胞的因素（如T细胞多克隆激活剂、同种免疫反应等）都有这种作用。

3. 隔离抗原（sequestered antigen）或隐蔽的自身抗原表位（cryptic self epitope）对自身反应性T、B细胞的激活作用，T细胞在胸腺内个体发育分化过程中经过复杂的选择机制而建立自身耐受性，但并非全部的T细胞都会形成对自身组织成分发生耐受。一些因解剖屏障隔离的组织抗原（如精子、晶体、甲状腺球蛋白），它们在T细胞发育过程中与T细胞未发生接触，故T细胞对这些抗原未形成耐受。另外，有些组织蛋白分子内的亚显性（subdominant）或隐蔽的自身抗原表位，由于它的浓度太低或与MHC分子结合抗原多肽部位的要害序列（binding motif）的低亲和力而不能被专职性的抗原递呈细胞有效处理，或者由于它们存在于缺乏协同刺激分子（如B7、MHC II类分子）的非专职性抗原递呈细胞（如胰岛beta.细胞以及自身免疫性甲状腺炎患者的甲状腺上皮细胞，都发现有异常表达的MHC II类抗原。MHC II类抗原的异常表达在自身免疫病中的普遍性提示它在自身免疫病发生发展中可能起重要作用。已知MHC II类抗原的主要作用与递呈抗原、引起T细胞活化有关。因而推测这种异常表达MHC II类抗原的细胞可能成为自身抗原的递呈细胞，它们绕过单核/巨噬细胞和其它递呈抗原细胞的作用，直接将自身抗原递呈给自身反应的TH细胞并使之激活，从而启动自身免疫应答过程。自身免疫过程一旦被激发，活化的TH细胞所产生的一些淋巴因子（如IFN- γ ）可进一步诱导细胞表达MHC II类抗

原，从而加重和延续自身免疫反应过程。但MHC 类抗原异常表达在自身免疫病发生中的确切作用仍有待进一步阐明。

（二）机体方面的因素 遗传、内分泌、免疫系统调节功能紊乱等因素在自身免疫病发病中起重要作用。 1. 遗传因素 前已提及自身免疫病的发生有家族遗传的倾向性。单卵孪生子中同一自身免疫病的发生率比异卵孪生子高得多，一些自身免疫病高自发率的动物品系相继被发现，都进一步提示遗传因素与自身免疫病的关系。寻找自身免疫病的易感基因进行了广泛深入的研究，最受注重的是MHC基因与疾病的关系。已有的资料表明，自身免疫病的发生率与某些HLA抗原的检出率呈阳性相关，非凡是HLA 类抗原更为明显。如强直性脊椎炎患者HLA-B27的检出率达90%以上，而在正常人群中检出率却小于10%。HLA-B8、DW3、DR3单倍型的个体发生多种自身免疫病的危险率要比其它单倍型的个体高得多。还发现一些HLA等位基因编码的**链的氨基酸序列变化与某些自身免疫病的易感性有关。如胰岛素依靠型糖尿病（IDDM）患者HLA-DQbeta.细胞，证实在这些细胞表达IFN-r后可见MHC 类基因表达上调并伴有胰岛细胞的自身免疫性损伤，而且在远处移植的正常胰岛也遭到破坏，提示特异的自身反应性T细胞被活化。在某些全身性自身免疫病患者外周血淋巴细胞诱导的细胞因子（如IL-2、IL-6等）也出现变化，应用细胞因子（如IL-10）或抗细胞因子受体（如抗IL-2R）抗体作实验性治疗SLE样综合征小鼠有一定疗效。进一步说明细胞因子网络的调节在自身免疫病中的作用。此外，胸腺发育异常、自身抗体独特型网络调节功能的失常，都可能在自身免疫病的发生发展过程中参与作用。 3. 性别、内分泌因素的影响

响 临床观察的资料发现自身免疫病在不同性别中的发病率有明显差异，这可能与内分泌激素的因素有关。在动物实验中已证实性激素在自身免疫病发展中的作用。将SLE样综合征高自发率的雄性病鼠阉割后，病情加速、加剧，寿命缩短，而雌性病鼠接受雄性激素治疗后可延长存活。但这种作用必须在胸腺存在的情况下才显示出来，提示性激素可能是通过胸腺起作用的。曾报道雌激素能降低Ts细胞的功能，而雄性激素的作用却相反。临床表现虽然每一个别的自身免疫病都各有其非凡的临床表现和诊断标准，但自身免疫病作为一类独立的疾病往往具有下列的共同点，可以作为临床诊断疾病时的参考。

1. 自身免疫病患者血液中经常出现高滴度的自身抗体和（或）能与自身组织成分起反应的致敏淋巴细胞。如在自身免疫性甲状腺炎患者血液中可以检出抗甲状腺组织的抗体（抗甲状腺球蛋白抗体、抗微粒体抗体、抗胶质蛋白抗体等），也可以用细胞毒试验检出对甲状腺成分起反应的致敏淋巴细胞。重症肌无力症患者血清中可检出抗神经肌肉连接处的乙酰胆碱受体的抗体。系统红斑狼疮患者血清中可检出抗核抗体、抗红细胞抗体、抗血小板抗体等。正如上述，这些自身免疫现象的实验室证据虽然是临床判定自身免疫病的重要依据，但不是唯一的依据，还必须结合临床的其它资料才能作出正确的诊断。
2. 组织器官的病理性损伤和相应的功能障碍。自身免疫病患者体内产生的自身抗体或致敏淋巴细胞，与相应的自身组织抗原结合，通过不同的方式造成组织器官的免疫损伤和功能障碍（见后述）而致病。例如自身免疫性甲状腺炎主要表现为淋巴细胞浸润的局部炎症性病变和功能低下，自身免疫性溶血性贫血主要表现为红细胞破

坏过多面导致贫血，重症肌无力症主要表现为神经肌肉连接处的兴奋传递障碍。但也有些自身免疫病的组织损伤是多器官系统的，如系统红斑狼疮既可出现溶血和血小板破坏增多，也可出现肝、肾、肺、皮肤、浆膜腔等部位的病变和相应的功能障碍。器官损伤的特异性是相对的，因为在自身免疫病发展过程中自身抗体与自身抗原结合形成免疫复合物时，可以沉积于其它组织而导致损伤。这可以解释自身免疫病患者的许多非特异症状和多种自身免疫病交叉重叠的现象。3

· 自身免疫病常可在动物中复制出类似的疾病模型，或者通过将患者血清或淋巴细胞注入正常动物而引起相应的疾病或表现。如在多种动物（鼠、兔等）中用甲状腺组织匀浆与佐剂混合后给动物注射，可复制出与人类自身免疫性甲状腺炎类似的病变。从电鳗肌组织提取乙酰胆碱受体作抗原，注射到动物（鼠、兔、猴等）可复制出实验性肌无力症。用重症肌无力症病人血清或其IgG部分给正常小鼠注射，接受注射的动物在12~24小时后表现出肌无力症状。另外，实验室研究中陆续发现一些自身免疫病高自发率的动物品系，如一种NZB品系小鼠的自身免疫症候群与人类系统红斑狼疮的表现十分相似。这些实验性模型提供了异常免疫反应能够导致自身免疫病的证据。4

除少数继发性自身免疫病（如药物所致的免疫性溶血性贫血和血小板减少症、某些慢性活动性肝炎等）外，大多数自身免疫病的病因尚未能确定。虽然有不少临床和实验研究资料表明，病毒感染同自身免疫病的发生有密切关系，但未得到一致公认。自身免疫病患者体内常可检出病毒抗原和抗病毒的抗体，如系统红斑狼疮病人的淋巴细胞和肾组织曾发现病毒样颗粒，血清中也可检出与病毒

抗原起反应的抗ds-DNA抗体。在类风湿关节炎患者血清中可检出一种抗体，它能与EB病毒诱发的人类B淋巴母细胞株的核抗原起特异的沉淀反应，这种类风湿关节炎的核抗原，只存在于EB病毒感染的细胞。另外，在一些病毒（如EB病毒、粘病毒、肝炎病毒、巨细胞病毒、柯萨奇病毒和逆转病毒属等）感染时常伴发自身免疫应答过程。但至今尚不能肯定病毒感染就是自身免疫病的原因。

5. 自身免疫反应的强度与自身免疫病的病情密切相关。如系统红斑狼疮患者在病情活动时，多种自身抗体的滴度常明显增高，而在病情缓解时自身抗体的滴度降低。重症肌无力症的轻型或仅眼肌无力的患者，其血清中抗乙酰胆碱受体的抗体滴度较低，经治疗后症状缓解者血清中抗体可转为阴性，而伴有全身症状的重症患者血清抗体的滴度常处于高水平。

6. 自身免疫病的临床经过常呈现反复发作和慢性迁延的过程。这在某些慢性活动性肝炎患者表现更为突出。可能在病毒感染后患者的免疫功能下降，不能有效地清除进入血循环中的病毒；病毒和自身抗体或致敏淋巴细胞不断破坏感染的肝细胞；或者改变了肝细胞的抗原性质，后者可被免疫系统识别而进一步诱发自身免疫应答反应。免疫应答反应一旦被激发之后，其生物扩大效应就可能持续下去，反应就很难中断。其它的自身免疫病（如系统红斑狼疮、类风湿关节炎、重症肌无力症等）也都表现出反复发作和进行性加剧的特点。

7. 自身免疫病的发生有一定的遗传倾向性。在家系调查中早就发现某些自身免疫病在同一家族内的发病率比其它一般家庭的要高，提示遗传因素在自身免疫病的发病中起作用（见后述）。应该指出，并非每一种自身免疫病都同时具备上述的全部特点。总的说

来，第一、二项特点是最重要的，其它各项特点可以作为临床诊断自身免疫病时参考。治疗自身免疫病的确切病因还不清楚，其治疗措施主要是针对发病学来考虑的。因为自身免疫病的发生是由于自身免疫耐受性被破坏所致，一般采取的治疗方针是：消除交叉反应抗原的作用或消除使自身抗原改变的各种因素，如预防或治疗各种感染、避免使用某些轻易诱发自身免疫应答反应的药物等；抑制免疫反应，如使用具有细胞毒性的抗代谢药物或全身淋巴组织照射法以杀伤免疫反应中的效应细胞，或者采用脾切除方法治疗某些免疫性溶血疾病；抑制由免疫反应所致的炎症过程，如使用肾上腺皮质激素等。但这些疗法的效果都很不理想。近年来在深入研究自身免疫病发病机制的基础上，对治疗提出了一些新的设想，但大都是在实验研究阶段。例如应用选择性清除某些致病性细胞克隆的方法，可以预防某些实验性变态反应性脑脊髓膜炎（EAE）的发生。实验证实，给动物注射经丝裂霉素或X线照射处理的EAE特异性TH细胞作为疫苗，主动免疫后，可使动物获得对EAE的抵抗力。应用抗MHC 类抗原、抗IL-2受体或抗交叉反应型的Id单克隆抗体、自身抗原多**等，通过阻断扩大免疫应答过程的环节来达到防治的目的。目前正致力于研究调整机体免疫调节功能，消除引起异常免疫反应的各种因素，以期对自身免疫病的治疗提供更有有效的措施。 100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 www.100test.com