

第 19 章 免疫缺陷病（讲稿） (Immunodeficiency disease , IDD)

一、概述

(一) 概念：免疫缺陷病（immunodeficiency disease, IDD）：指免疫系统因先天发育不全或后天因素所致的免疫功能低下或缺乏，临床上表现为以感染为主的一组综合征。

(二) 分类：

1. 按发病原因可分为原发和继发性免疫缺陷病；

2. 按发生缺陷的免疫组分分为：

B 细胞缺陷（50%）

联合免疫缺陷（20%）

T 细胞缺陷（18%）

吞噬细胞缺陷（10%）

补体缺陷（10%）

(三) 免疫缺陷病的共同特点：

1. 对各种感染的易感性增加：最主要和常见表现，主要死因

感染性质与缺陷类型有关

(1) 体液免疫、吞噬细胞和补体缺陷：化脓性感染

(2) 细胞免疫缺陷：胞内寄生病原体感染

2. 性肿瘤的发病率增高；尤见 T 细胞免疫缺陷。

主要为病毒所致肿瘤和淋巴系统肿瘤，其发生率比正常人高 100~300 倍。

3. 伴发自身免疫病。正常人 AID 的发病率仅 0.001%~0.01%，而 IDD 患者却高达 14%。

4. 遗传倾向

5. 多系统受累且临床表现多样

6. 发病年龄：

原发性免疫缺陷病多从婴儿开始，发病年龄越小越严重，越难治疗。

第一节 原发性免疫缺陷病

原发性免疫缺陷病（primary immunodeficiency disease, PID）：指免疫系统的遗传缺陷或先天性发育不全，常伴有其他组织器官的发育异常或畸形。

一、原发性 B 细胞缺陷

(一) 性联无丙种球蛋白血症（X-linked agammaglobulinemia, XLA）首先由 Bruton 报道，故又称 **Bruton 病**。最常见的 PID 及先天性 B 细胞缺陷病。

1. 遗传特征：X 连锁隐性遗传，女性为携带者，男性发病；

2. 发病机理： X 染色体上的 Bruton 酪氨酸激酶基因缺陷； B 细胞发育停滞于前 B 细胞阶段；
3. 免疫学特征：
 - (1)外周血 B 细胞很少或缺如
 - (2)血清中各 Ig 水平很低或测不出(IgG<2g/L)
 - (3)T 细胞数目和功能基本正常
 - (4)出生后（6~9 个月）反复化脓性感染
4. 免疫治疗： Ig 制剂

(二)选择性 IgA 缺陷或 IgA 和 IgG 缺陷：

选择性 IgA 缺陷是最常见选择性 Ig 缺陷

1. 遗传特征：常染色体显性/隐性遗传
2. 发病机理：缺陷基因不明
3. 免疫学特征：
 - (1)仅 IgA 缺陷而 IgM 和 IgG 水平正常。
 - (2)临床症状不明显，可伴自身免疫或超敏反应。

普通变化型免疫缺陷病（CVID）为 IgA 和 IgG 缺陷,患者反复出现化脓性细菌感染

(三) 性联高 IgM 综合征（X-linked hyperimmunoglobulin M syndrome, HIM）

1. 遗传特征：X 连锁隐性遗传
2. 发病机理：T 细胞 CD40L 基因突变
 - (1)T 细胞与 B 细胞协同作用受阻
 - (2)IgG、IgA 和 IgE 类别转换障碍
3. 免疫特征：
 - (1)IgM 水平升高，而 IgG、IgA、IgE 血清浓度极低；
 - (2)反复胞外细菌感染和机会感染

www.med126.com

二、原发性 T 细胞缺陷

(一) DiGeorge 综合征（先天性胸腺发育不全）

为典型的“纯 TIDD”。1965 年 Digeorge 首先发现

1. 发病机理：妊娠早期第 III、IV 咽囊神经嵴发育障碍，来源于 III、IV 咽囊的胸腺、甲状旁腺、主动脉弓、唇和耳等发育不全；胸腺上皮细胞发育不全，T 细胞发育障碍，细胞免疫和 T 细胞依赖的抗体产生缺陷；
2. 免疫学特征：
 - (1)T 细胞发育障碍，细胞免疫和 T 细胞依赖的抗体产生缺陷。
 - (2)易患胞内寄生菌、病毒、真菌感染，自身免疫病，恶性肿瘤。
3. 治疗：胚胎胸腺移植治疗该病有效

(二) T 细胞信号转导的缺陷

1. CD3 γ 、 ϵ 、 ζ 链缺陷
→胞内信号转导受阻
→T 细胞活化异常；
2. ZAP-70 缺陷：患者CD4⁺T细胞数量正常而CD8⁺T细胞缺失。

三、联合免疫缺陷

由于 T 细胞及 B 细胞均缺陷而导致的细胞免疫和体液免疫联合缺陷。

联合免疫缺陷表现为：

1. T 细胞数量及功能 ↓
2. B 正常或 ↓，血清 Ig ↓
3. 反复胞内菌感染、病毒感染、真菌感染、寄生虫感染。

(一)重症联合免疫缺陷病 (SCID)

1. 性联重症联合免疫缺陷病 (X-linked SCID)
 - (1)遗传特征：性染色体遗传缺陷 (占 SCID50%)
 - (2)发病机理: IL-2 受体 γ 链基因突变→多种 CKR 表达异常→T、B 细胞成熟受阻和功能障碍
 - (3)免疫学特征：
外周血 T 细胞和 NK 细胞减少，B 细胞数量正常但功能缺陷。
2. 腺苷脱氧酶 (ADA) 和嘌呤核苷磷酸化酶 (PNP) 缺陷引起的 CID：
腺苷脱氨酶 (ADA) 和嘌呤核苷磷酸化酶 (PNP) 缺陷
→核苷酸代谢产物 dATP 或 dGTP 蓄积
→损伤早期 T 细胞和 B 细胞
→停滞于 pro-T/pro-B 阶段
→T 细胞和 B 细胞缺陷
3. MHC- I /II 类分子表达缺陷的 SCID
www.med126.com
 - (1)MHC I 类分子缺陷
 - ①发病机理: TAP 基因突变
 - ②免疫学特征: CD8⁺T 细胞功能缺陷
 - (2)MHC II 类分子缺陷
 - ①发病机理: II 类反式活化子、RFX5 和 RFXAP 基因突变
 - ②免疫学特征: CD4⁺T 细胞分化障碍。

(二)毛细血管扩张性共济失调综合征 (AT)

1. 常染色体隐性遗传。
2. 机制: DNA 修复缺陷, 特别是 TCR 基因和编码 Ig 重链的基因, 可同时伴有信号传导相关基因异常。

(三)伴湿疹血小板减少的免疫缺陷病（Wiskott-Aldrich 综合症，WAS）

为 x 连锁隐性遗传病。

1. 临床表现：湿疹、血小板减少性紫癜、反复感染。
2. 机制：位于 X 染色体上编码 WAS 蛋白的基因缺陷。T、B 细胞、血小板均受损。

四、补体系统缺陷

(一) 补体固有成分缺陷

补体具有溶菌作用和调理吞噬的作用，补体 C3 是最重要的成分，补体缺陷导致机体抗感染能力↓。

(二) 补体调节分子缺陷

1. C1-INH 缺陷——遗传性血管神经性水肿，患者任何部位都可发生皮下水肿，或发生肠管肿胀而出现绞痛，恶心、呕吐或水样腹泻，因喉头水肿常可窒息死亡。
2. 衰变加速因子和 CD59 缺陷

(三) 补体受体缺陷

CR1 缺陷——CIC 清除障碍，引起自身免疫性疾病。

五、吞噬细胞缺陷

免疫学特征：T、B 正常（数量与功能），吞噬功能↓

名称	功能缺陷	受损细胞	遗传与其他
白细胞粘附缺陷	杀菌力↓移动性↓	中性粒细胞	常染色体隐性遗传，CD18 基因突变
慢性肉芽肿病	杀菌力↓ www.med126.com	中性粒细胞、Mφ	性联或常染色体隐性遗传，酶系统缺陷
Chediak-Higashi 综合征	杀菌力↓移动性↓	中性粒细胞、Mφ	常染色体隐性遗传伴 NK 缺陷，毛发与皮肤色素改变

第二节 继发性免疫缺陷病

继发性免疫缺陷病：是指非先天性继发于某些疾病或使用某些药物后产生的免疫缺陷病

继发性免疫缺陷病比原发性免疫缺陷病多见，多为暂时性，消除病因后多能恢复。

继发性免疫缺陷的常见原因：

1. 营养不良：最常见原因

2. 感染：病毒(HIV、麻疹 V 等)、结核菌、原虫和蠕虫
3. 药物：放/化疗、免疫抑制剂
4. 恶性肿瘤：淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病
5. 其它：消化系统、代谢性和内分泌性疾病、衰老、烧伤、创伤等。

获得性免疫缺陷综合症 (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS)

Golled 1981 首先报导在美国发现的第一例病人。CDC (美国疾病控制中心) 1982 年宣布 AIDS 为流行病

一、病原学：HIV

二、传染源与传播方式 1. 传染源：HIV 感染者 (患者或携带者)

2. 传播方式

性接触：同性、异性

血液传播：

输血或血制品 (血清白蛋白、免疫球蛋白、凝血因子等)

注射：静脉成瘾者等

母婴传播：胎盘、产道、母乳

三、主要特征为：HIV 感染 → CD4⁺细胞破坏 → 细胞免疫缺陷

四、发病机制

(一) CD4⁺T 细胞：外周血 CD4⁺细胞数量显著减少和功能严重受损，造成以 CD4⁺T 细胞缺损为中心的严重免疫缺陷，CD4⁺和 CD8⁺细胞比值下降。

1. HIV 感染导致 CD4⁺T 细胞减少

(1) HIV 感染引起细胞病变，直接杀死靶细胞；

(2) 特异性 CD8⁺T 杀死 CD4⁺T 细胞

(3) CD4⁺CTL 杀死 CD4⁺T 细胞

(4) ADCC 和 CDC 效应杀伤 HIV 感染的靶细胞：

2. gp120 与 CD4 分子结合，干扰 CD4 分子与 APC 结合

3. Th1 细胞与 Th2 细胞平衡失调

4. HIV LTR 的区与宿主细胞 M26-B 结合，使 NF-κB 不能与相应基因调控区结合，从而影响 T 细胞增殖及细胞因子分泌。

(二) 巨噬细胞： HIV 感染的巨噬细胞是晚期患者血清高水平病毒的主要来源。

(三) 树突状细胞： HIV 感染 DC 引起其数量和功能降低可能是 AIDS 患者免疫缺陷的重要因素。

(四) B 细胞： HIV 可激活多克隆 B 细胞，患者表现为高 Ig 血症并产生多种自身抗体。

(五) 神经胶质细胞和神经原细胞等可少量表达 CD4，亦可被 HIV 侵犯，并在细胞中轻度增殖，常造成相应系统感染致病。

五、临床特点

1. 机会感染

2. 恶性肿瘤
3. 神经系统异常

六、AIDS 的实验室检查

1. 查抗体。
2. 病毒：培养分离；测 RTE 及病毒 Ag；病毒核酸。
3. 查细胞免疫功能：CD4/CD8 比值。

七、AIDS 的流行病学和防治

1. 传染原：AIDS 患者；HIV 感染者
2. 传播方式：性接触、血源性传播和母婴垂直传播等三种方式
3. 预防措施：最主要是切断传播途径

第三节 免疫缺陷病的治疗原则

1. 抗感染：抗生素应用
2. 免疫重建：
骨髓移植、胸腺移植或干细胞移植
3. 基因治疗：如：腺苷脱氨酶(ADA)基因转染治疗 SCID
正常外源基因转染受体细胞(淋巴细胞/脐血干细胞) 回输体内
4. 免疫制剂：
静脉注射 Ig(IVIg)：治疗 IgG 缺陷。
输入红细胞：治疗 PNP 缺陷引起的 SCID。