



# 第14章

## 固有免疫系统及其 介导的免疫应答





## 2.固有免疫应答(*innate immune response*):

### (1) 概念

亦称**非特异性免疫应答**(*nonspecific immune response*)。是指机体固有免疫细胞和分子在识别病原体及其产物或体内衰老损伤、畸变细胞等抗原性异物后，迅速活化有效吞噬杀伤、清除病原体或体内“**非己**”抗原性异物，产生**非特异性免疫防御、监视、自稳**等保护作用的过程。





## (2) 固有免疫的功能

✦非特异性抗感染免疫

✦适应性免疫应答的启动，调节和效应阶段也起重要作用。





### (3) 特点

- ✦ 生而有之;
- ✦ 作用快, 范围广泛;
- ✦ 无特异性;
- ✦ 无免疫记忆。

	非特异性免疫	特异性免疫
细胞组成	粘膜和上皮细胞、吞噬细胞、NK细胞NK1.1 <sup>+</sup> T细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、B-1B细胞	T细胞、B细胞、抗原提呈细胞
作用时相	即刻~96小时内	96小时后
作用特点	非特异作用，抗原识别谱较广；不经克隆扩增和分化，即可发挥免疫效应	特异性作用，抗原识别专一；经克隆扩增和分化成为效应细胞，发挥免疫效应
作用时间	无免疫记忆，作用时间短	有免疫记忆，作用时间长

## 非特异性免疫和特异性免疫的主要特点



Immunology

















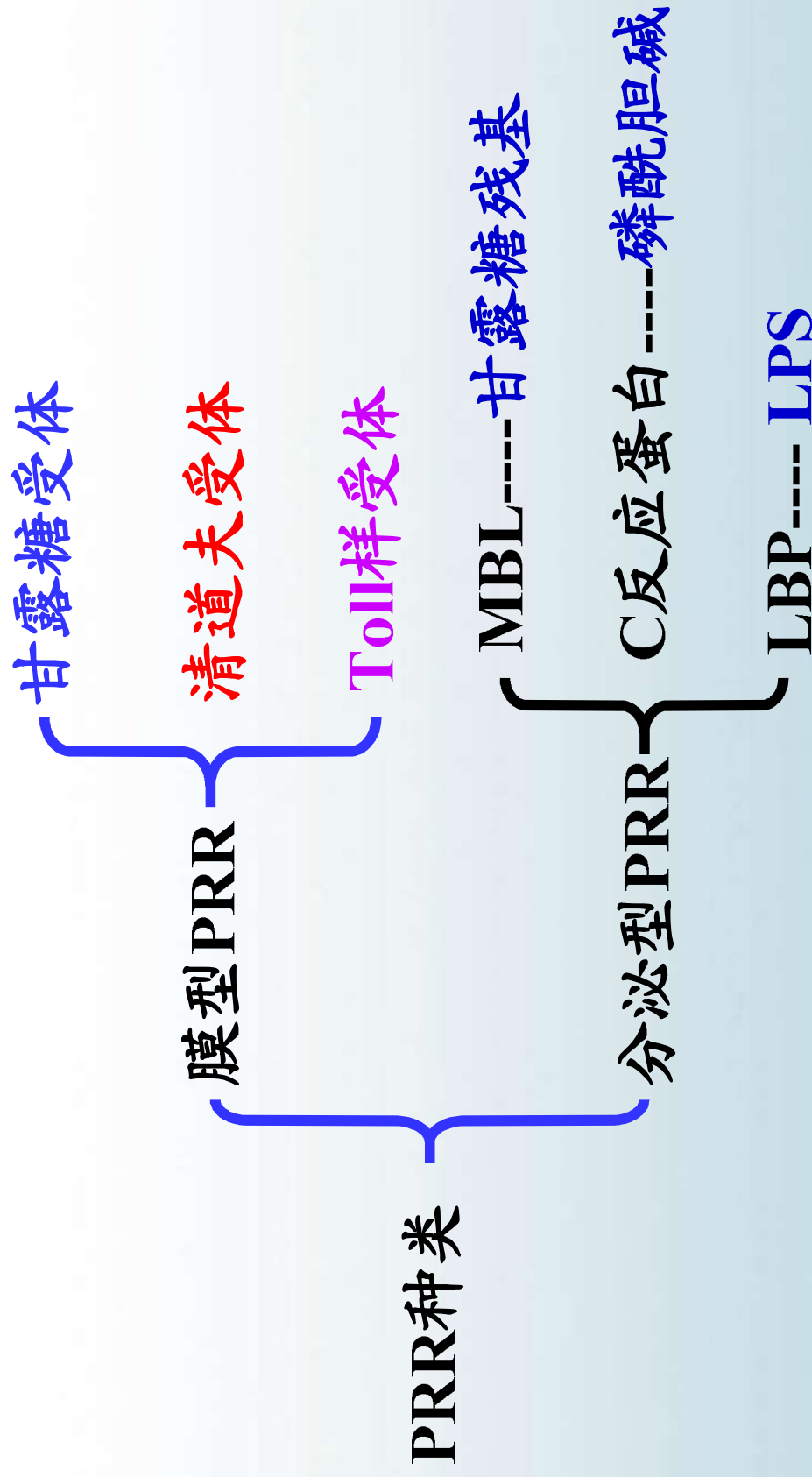


## (一) 模式识别受体和病原体相关模式分子

### 1. 模式识别受体

(**p**attern-**r**ecognition receptor, **PRR**)

Mo/M $\phi$ 和DC等固有免疫细胞表面  
或胞内器室膜上，能够识别病原体某  
些共有特定分子结构的受体。



# 模式识别受体的种类及其作用

受体	PAMP	作用
甘露糖受体	病原体细胞壁的甘露糖、 岩藻糖	识别病原体
清道夫受体	G-LPS、G <sup>+</sup> 磷壁酸或凋亡细胞的磷脂酰丝氨酸	识别病原体或凋亡细胞
Toll样受体 (TLR-1 ~ TLR-11)	见下表	识别PAMP → 触发信号转导 → 诱导产生促炎Cks和IFN-I
CD14 (LPS受体)	LPS-LBP	<u>使TLR4接受LPS刺激</u>

# Toll-like Receptors and Ligands

Receptor (Pattern Recognition Receptors)	Agonist(s) (Pathogen-Associated Molecular Patterns)
TLR2/TLR6, TLR2/TLR1	G <sup>+</sup> 肽聚糖 (PGN)、磷壁酸 (LTA), 细菌和支原体的脂蛋白、脂肽, 阿拉伯糖, 酵母多糖
TLR3 (胞内器室膜上)	病毒双链RNA ( dsRNA )
TLR4	G <sup>-</sup> LPS, G <sup>+</sup> 磷壁酸, HSP60
TLR5	鞭毛蛋白 ( Flagellin )
TLR7/TLR8 (胞内器室膜上)	病毒或非病毒性单链RNA ( ssRNA ), 咪唑啉 ( Imidazoquinoline )
TLR9 (胞内器室膜上)	细菌或病毒非甲基化CpG DNA

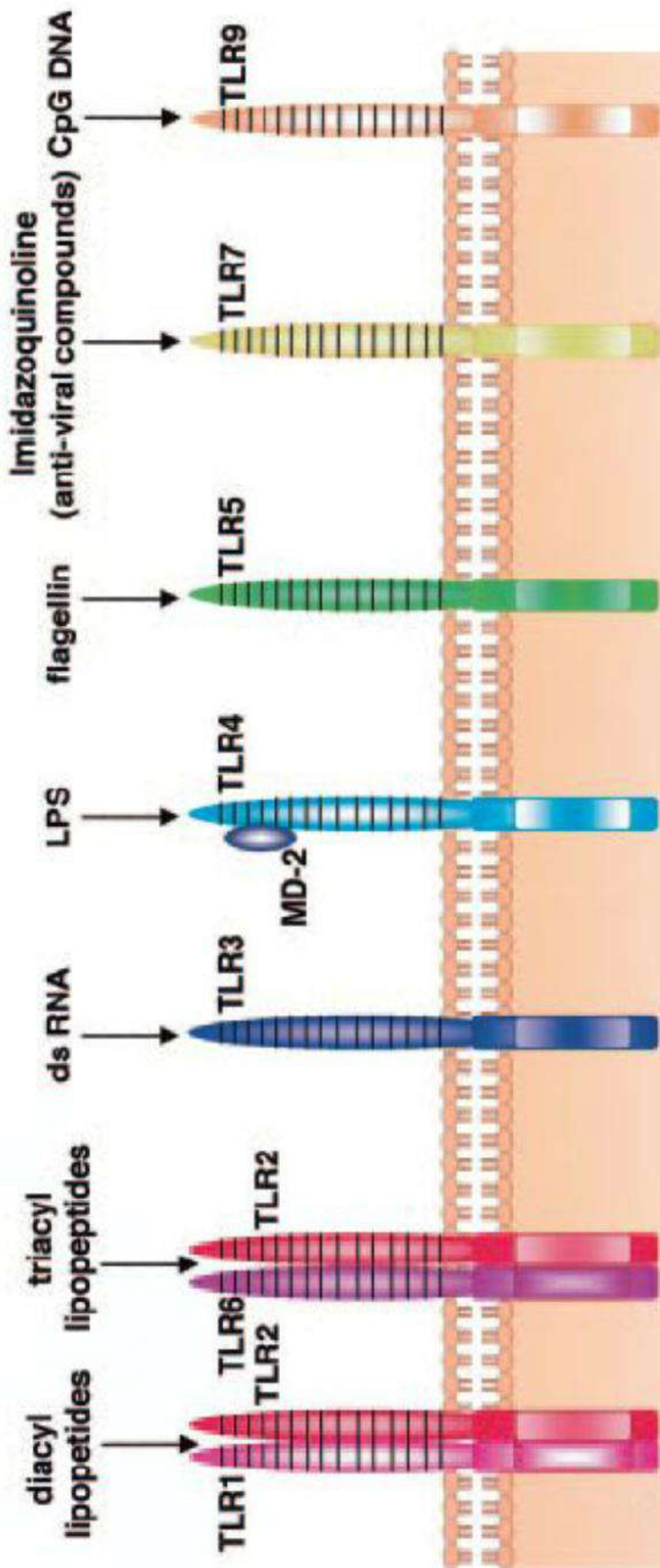


Figure 1





## (2) 病原相关分子模式 (pathogen associated molecular pattern, PAMP)

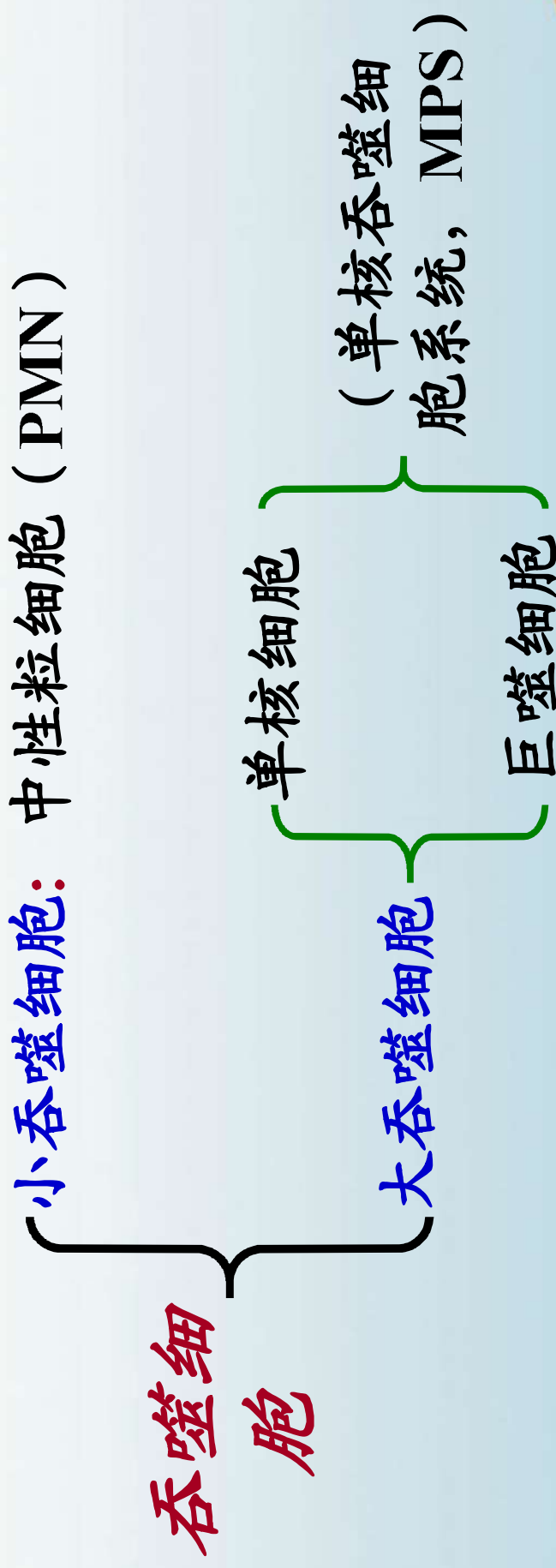
①概念:是模式识别受体 (PRR) 识别结合的配体分子, 是病原体及其产物所共有的、高度保守的特定分子结构。







## (二) 吞噬细胞



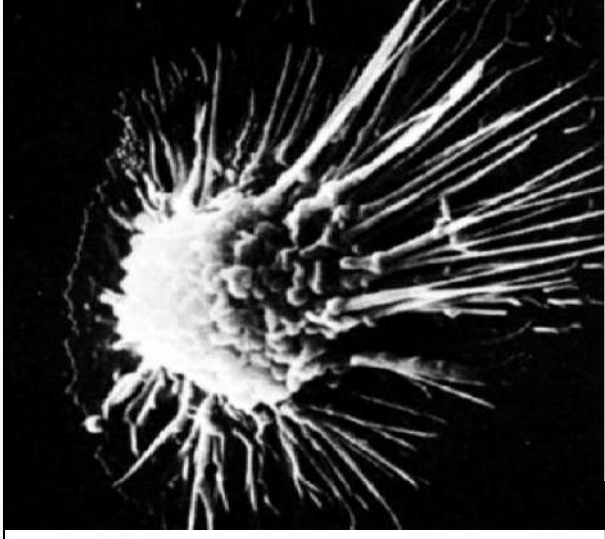
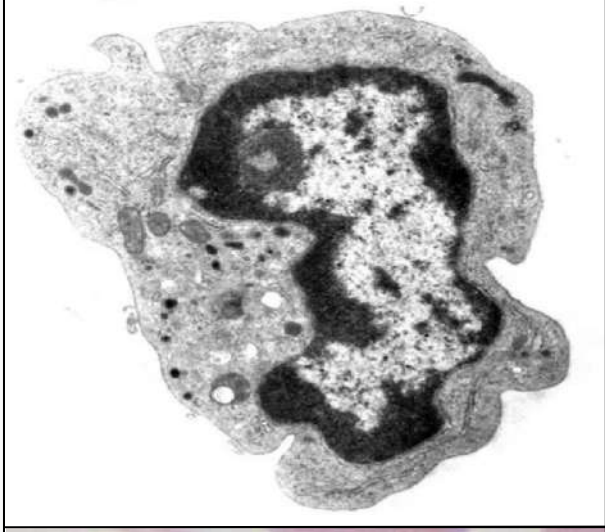
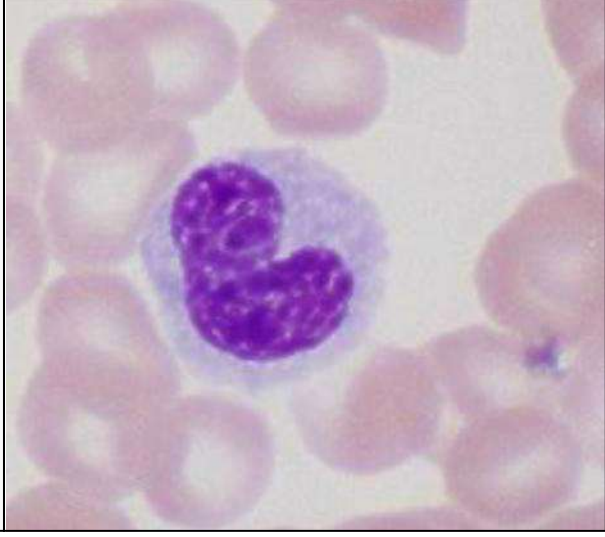




## 1. 巨噬细胞

- ❖ 寿命较长，细胞大，胞浆富含溶酶体及线粒体；
- ❖ 表达MHC I/II类分子、黏附分子；
- ❖ 有Ig FcR (Fc $\gamma$ R)、C3bR、CKR；
- ❖ 黏附力强；
- ❖ 吞噬、杀菌能力强。

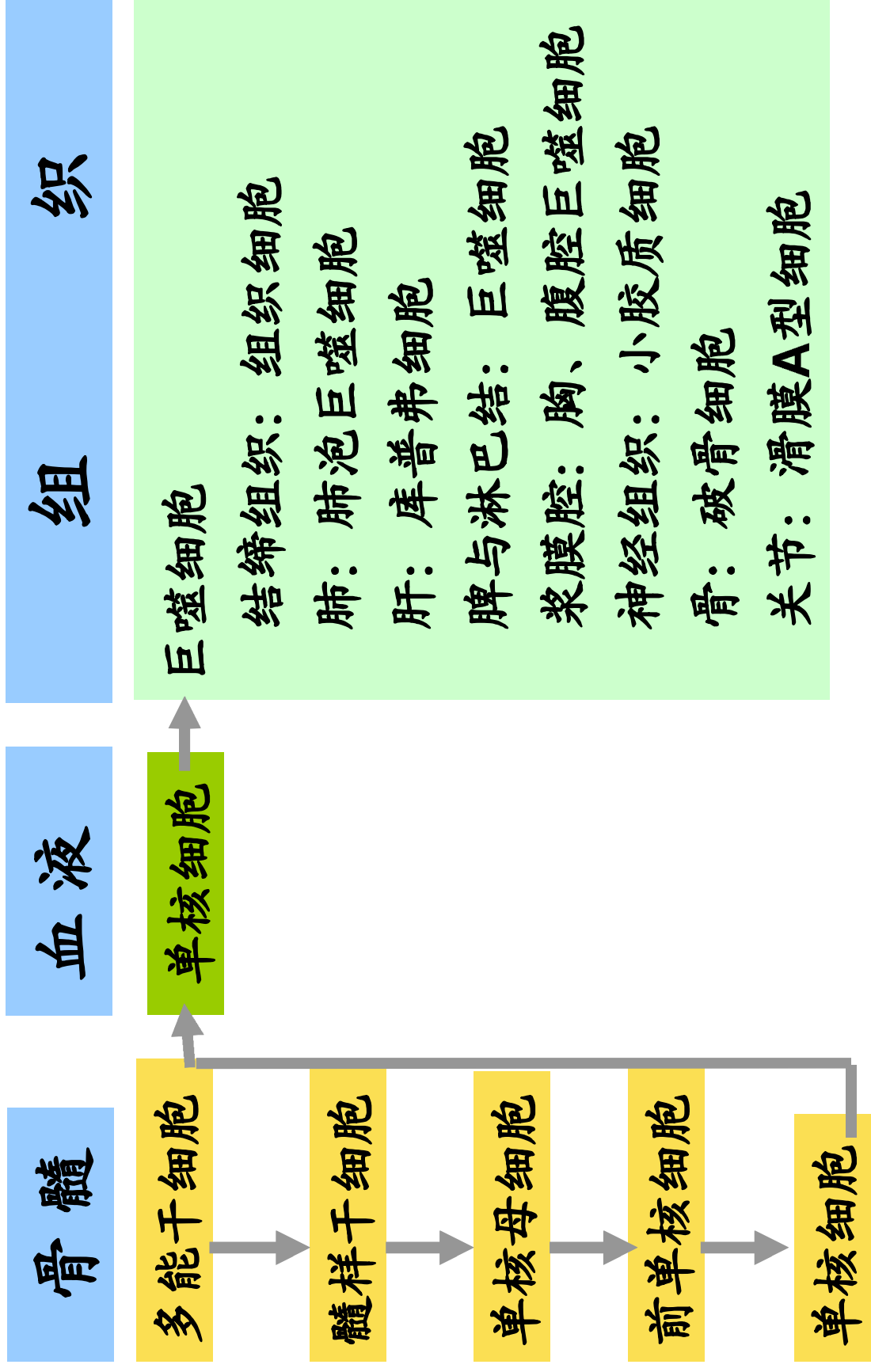
# 单核巨噬细胞



- 单核细胞体积较大，蹄状核（左，普通光镜）
- 高尔基体发达、线粒体丰富、胞浆颗粒明显（中，透射电镜）
- 腹腔巨噬细胞黏附于玻璃表面（右，扫描电镜）



# 单核吞噬细胞系统的分化和分布



## (1) M $\phi$ 表面的受体

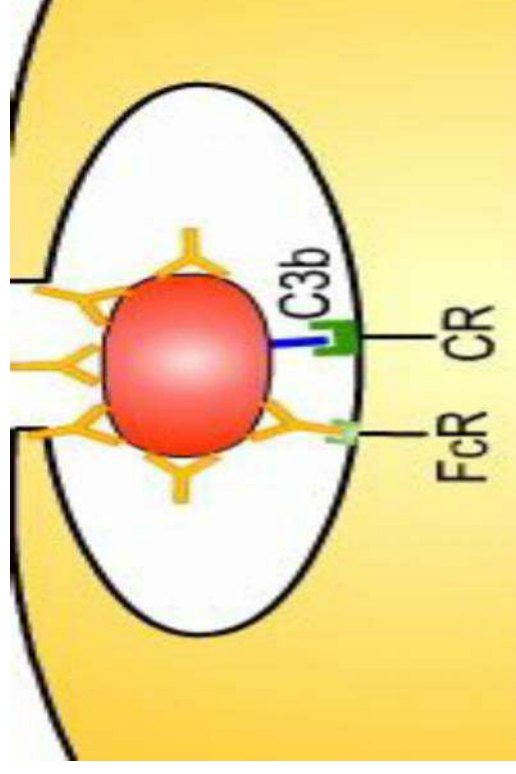
模式识别受体 (非调理性受体)



Fc $\gamma$ R

调理性受体

C3bR/C4bR



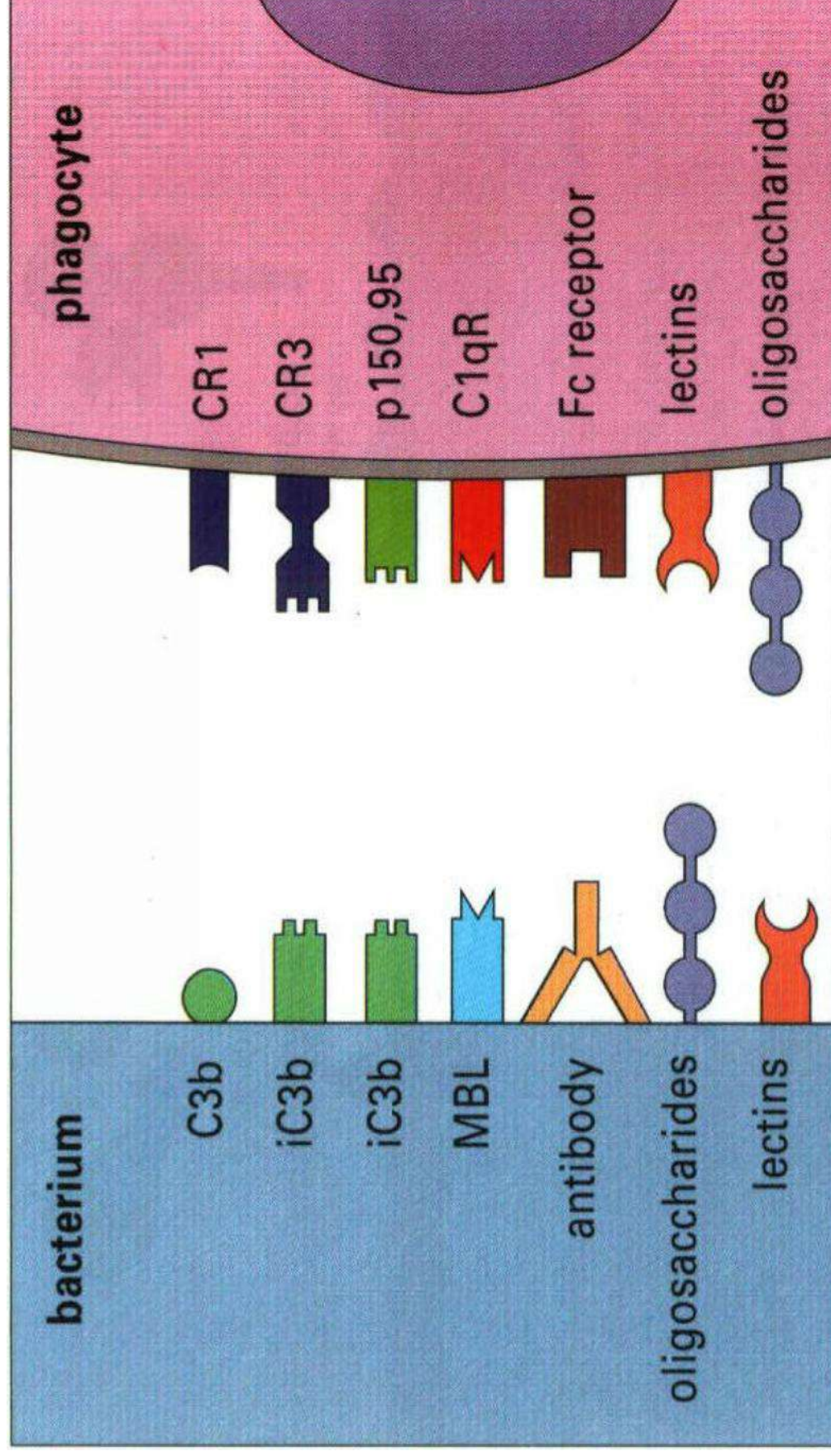
细胞因子受体: MCP-1R, MIP-1 $\alpha$  /  $\beta$  R, IFN- $\gamma$  R,  
M-CSFR, GM-CSFR等





## ②识别、摄取Ag

参与识别的主要表面受体  
PRR  
调理性受体



### ③吞噬与杀伤

**反应性氧中间物(ROIs)系统:** 通过呼吸爆发生成超氧阴离子 ( $O_2^-$ )、游离羟基 ( $OH^-$ )、过氧化氢 ( $H_2O_2$ ) 和单态氧 ( $^1O_2$ ) 等ROI而产生杀菌作用。

氧依赖性杀菌系统

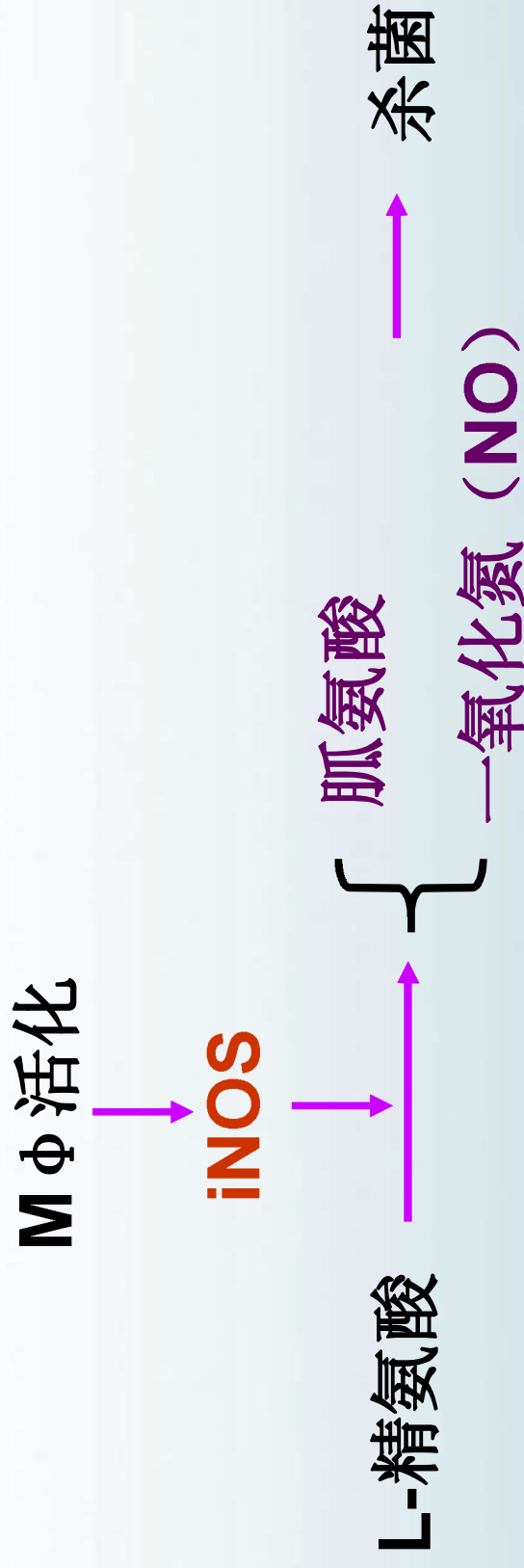
反应性氮中间物(RNIs)系统

氧非依赖杀菌系统





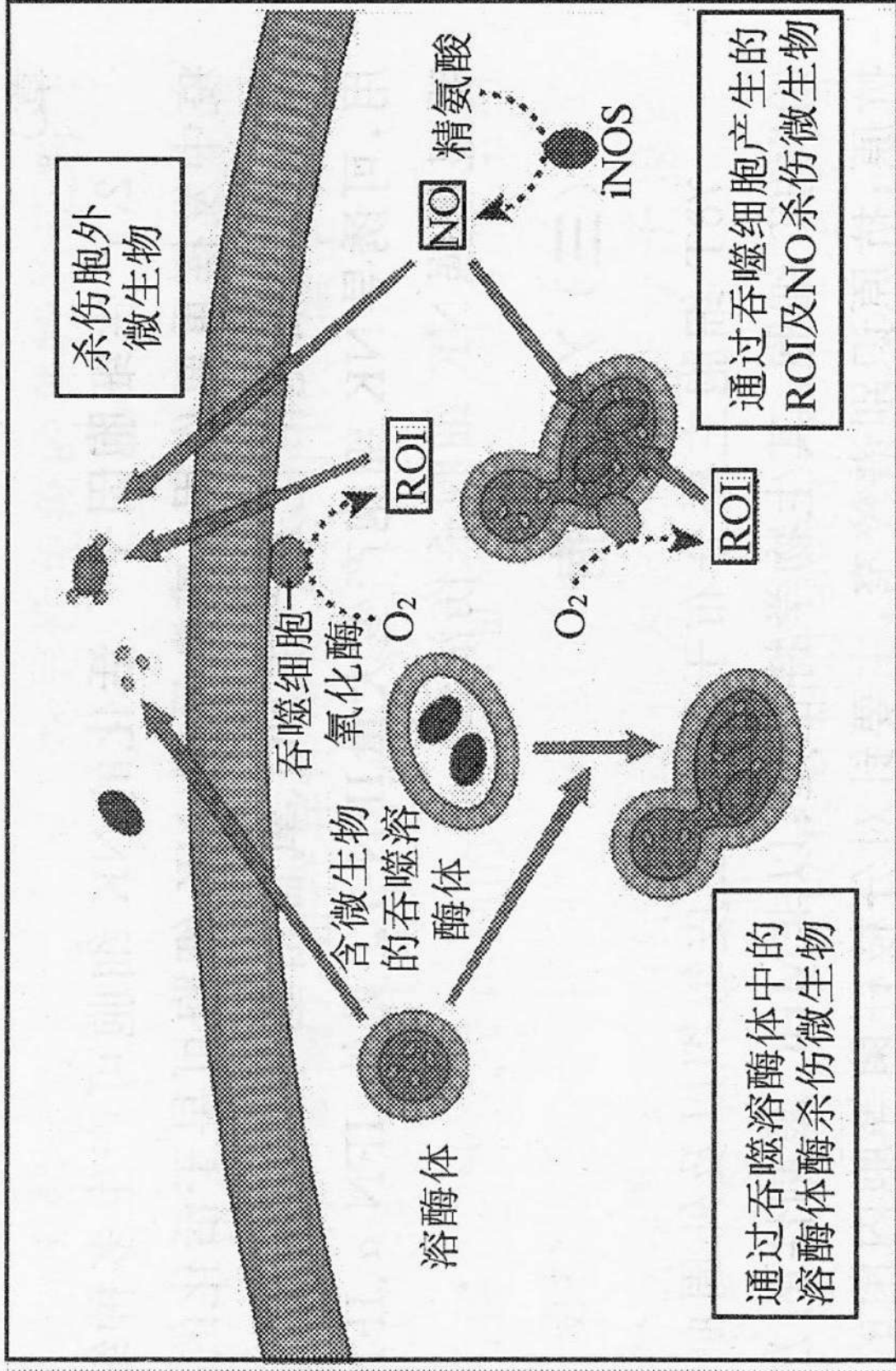
## 反应性氮中间物(RNIs)系统:





## 氧非依赖性杀菌系统:

指不需氧分子参与的杀菌系统，主要包括  
乳酸（糖酵解形成）、溶菌酶、防御素、乳  
铁蛋白、阳离子蛋白、弹性蛋白酶等杀菌或  
抑菌物质。



# 吞噬细胞的杀伤机制

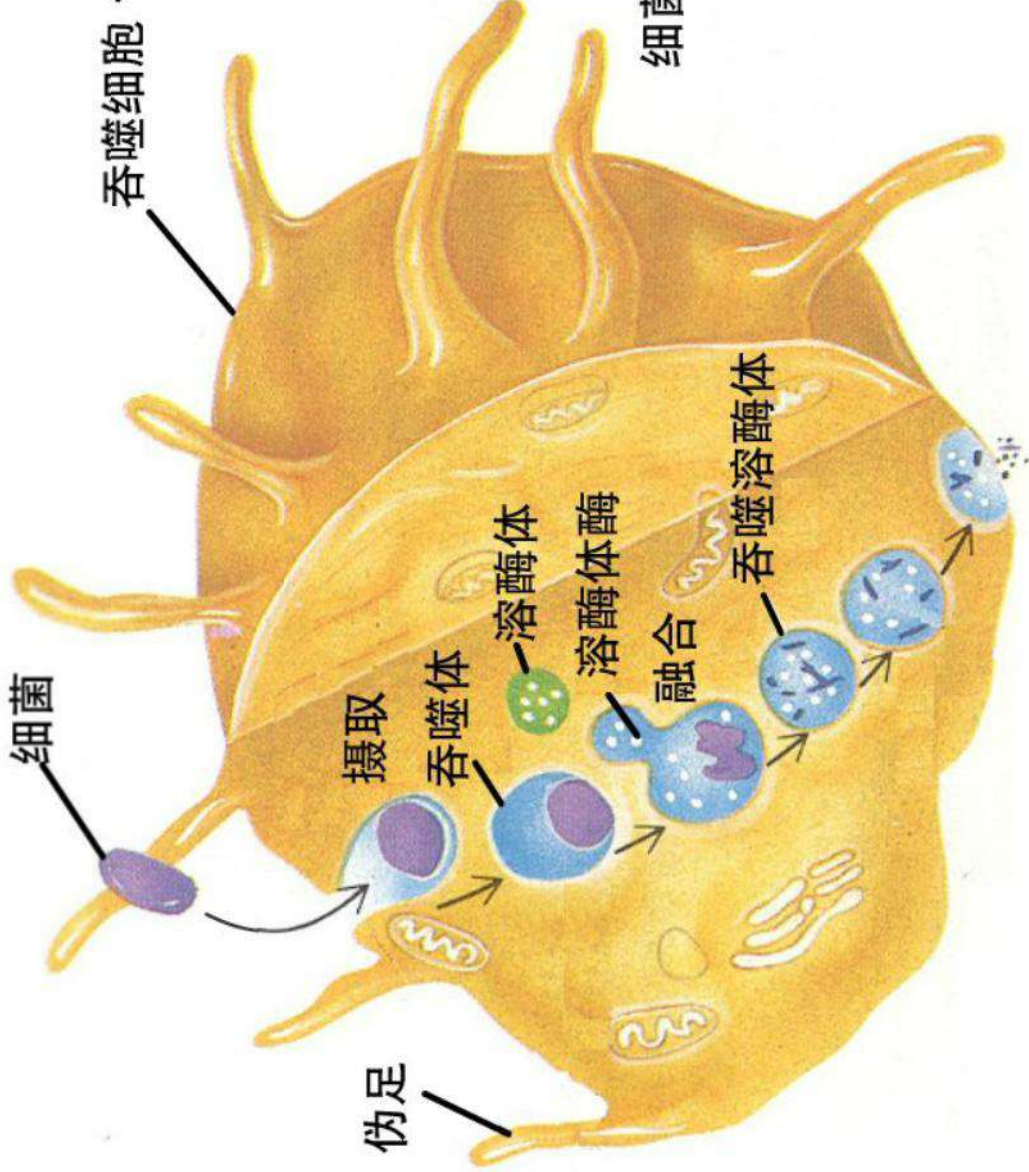


# 吞噬细胞的吞噬杀伤过程示意图



吞噬细胞

细菌



细菌

摄取

吞噬体

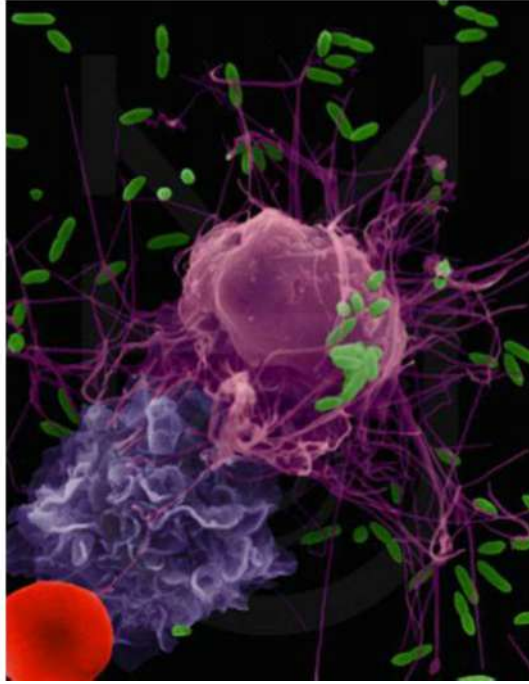
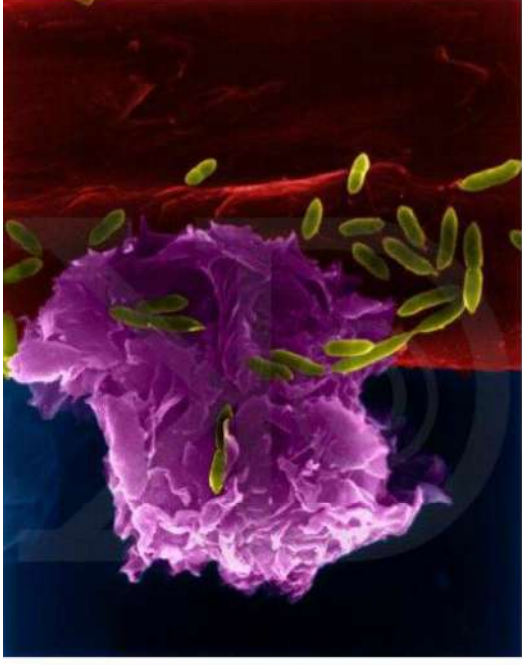
溶酶体

溶酶体酶

融合

吞噬溶酶体

伪足



肺泡巨噬细胞吞噬大肠杆菌





## 2) 杀伤胞内寄生菌和肿瘤等靶细胞

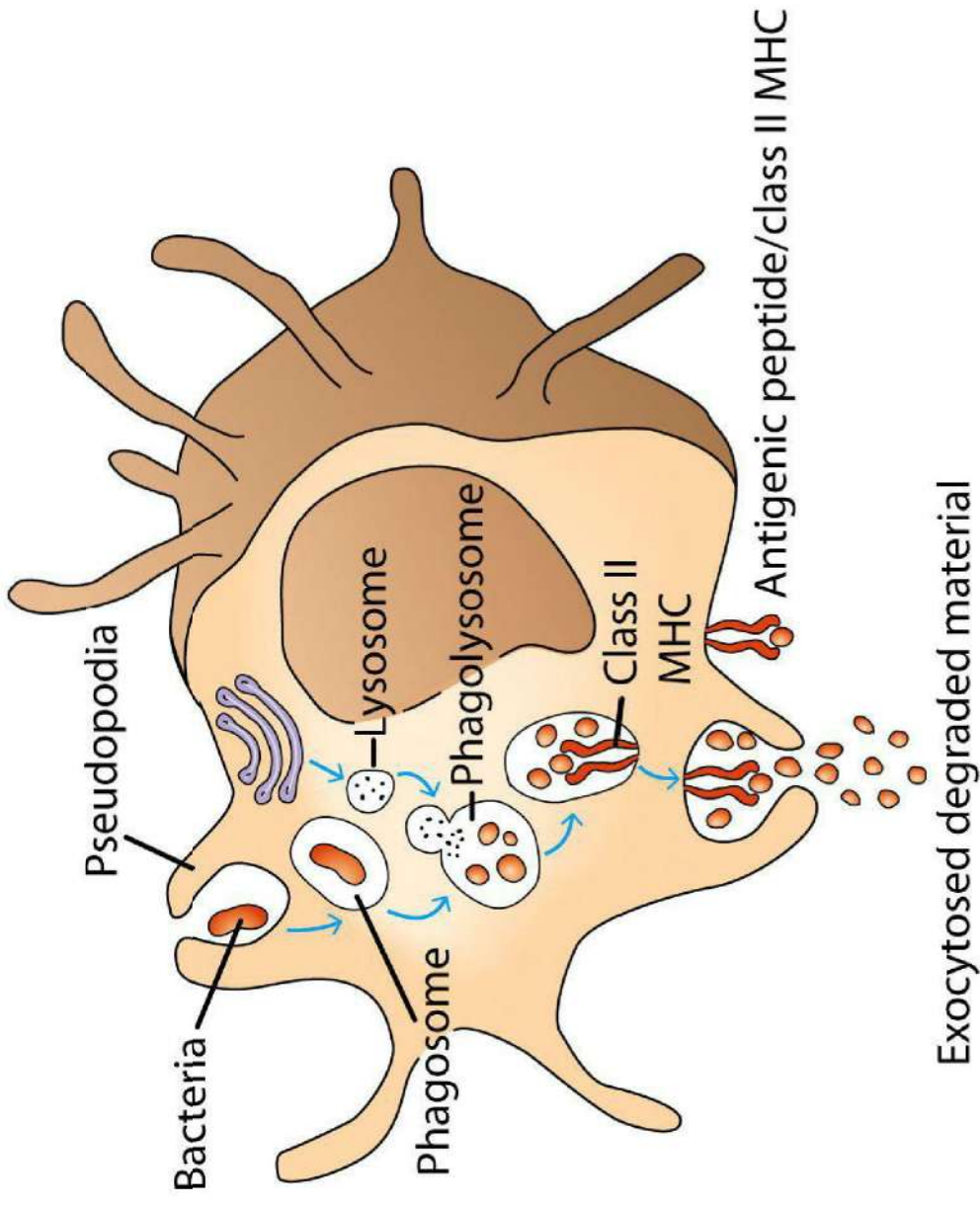
- 静息M $\phi$ 的杀伤作用弱
- 活化M $\phi$ 杀伤能力强

机制:

- ① 直接杀伤肿瘤细胞和病毒感染细胞;
- ② 经ADCC效应杀伤靶细胞。



## 4) 加工处理提呈抗原，启动适应性免疫应答

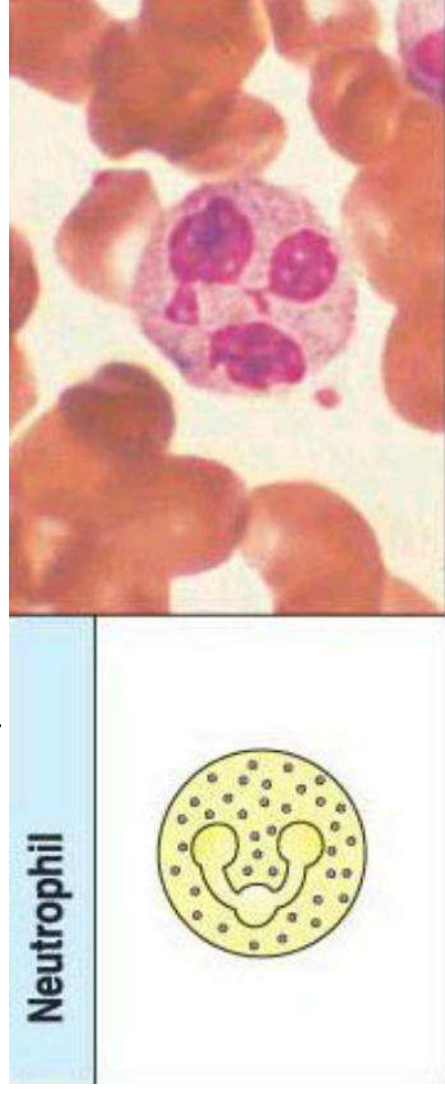


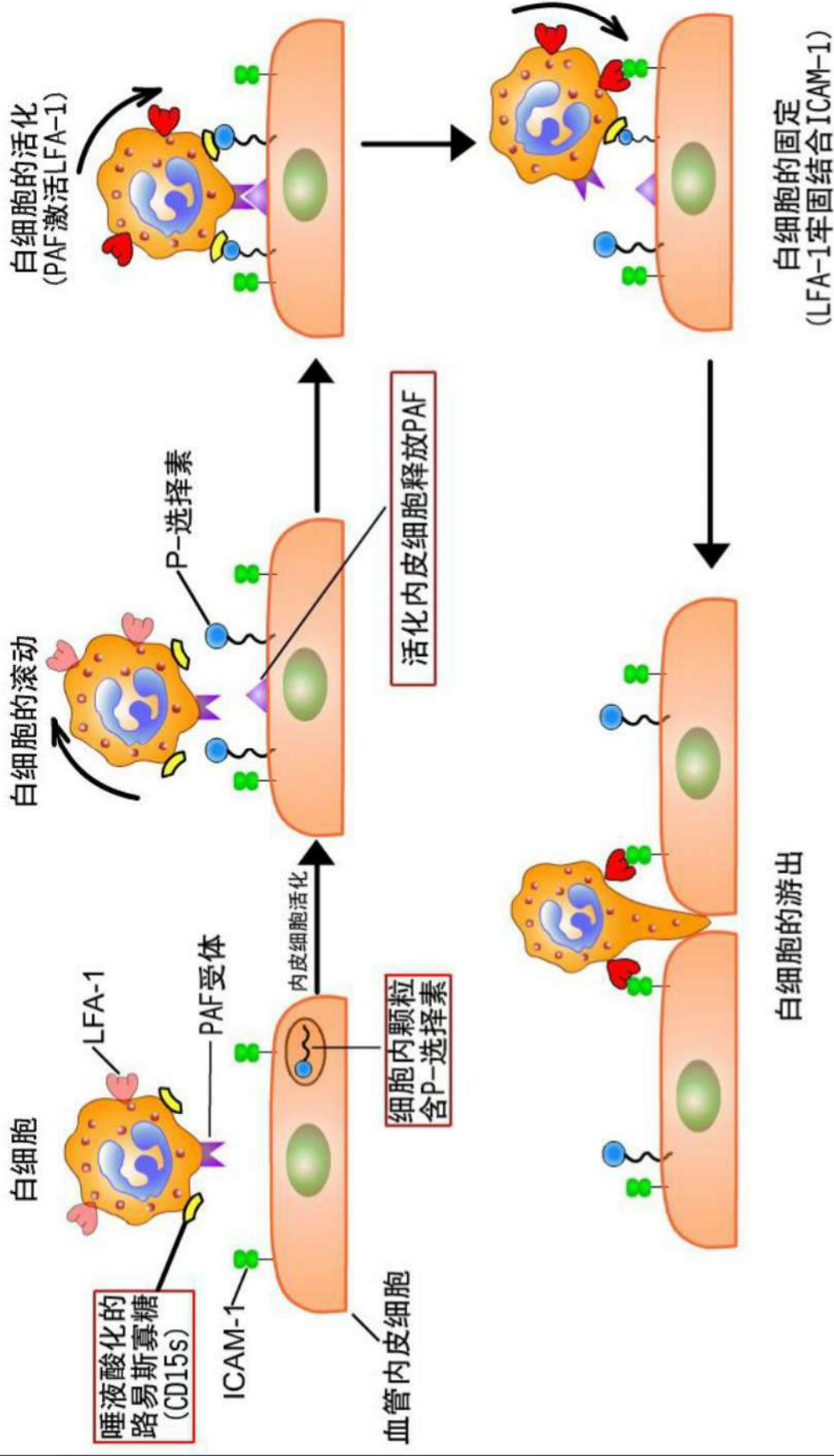




## 2.中性粒细胞 (PMN) -小吞噬细胞

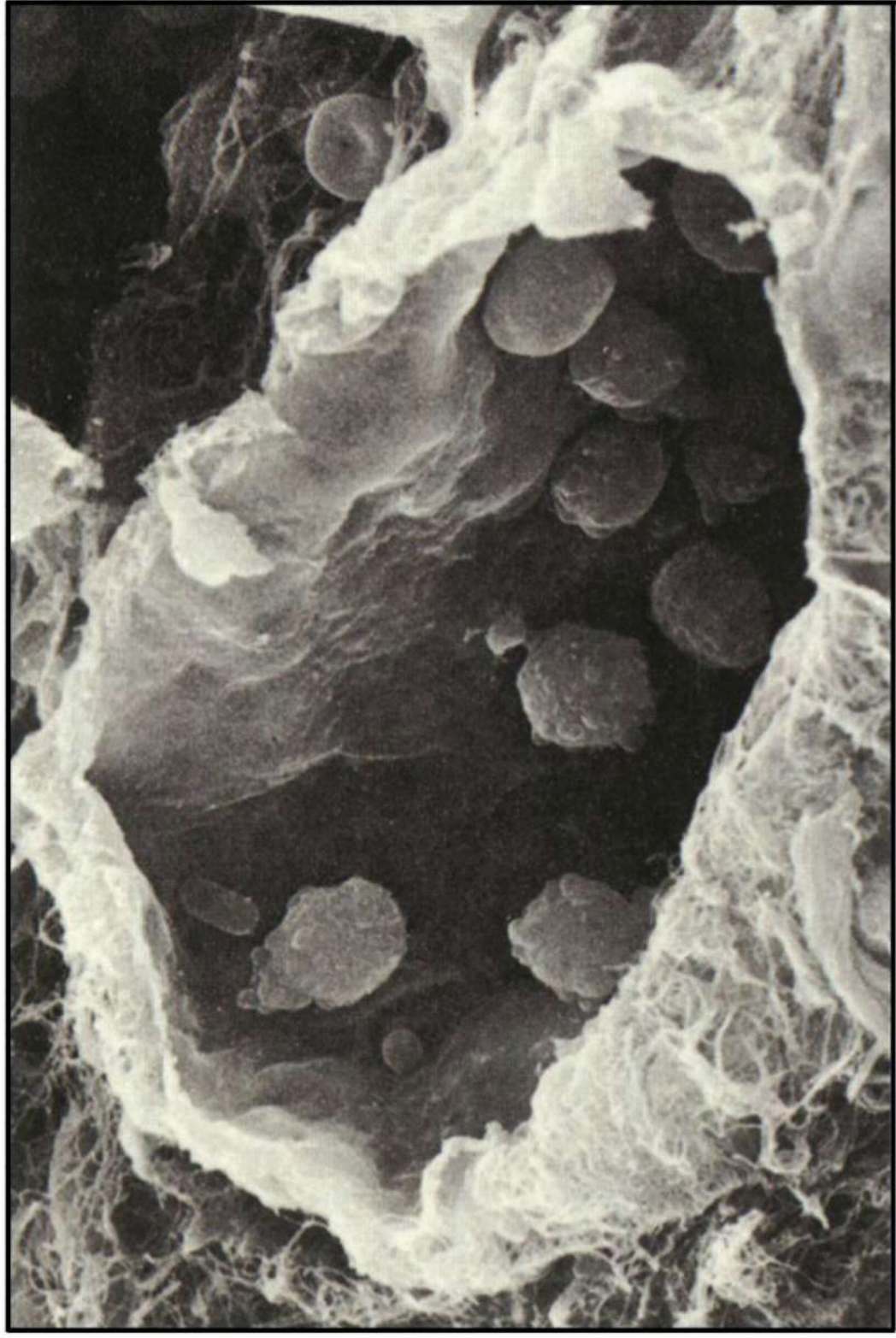
- 寿命短暂，血液中最多的白细胞，胞浆含髓过氧化物酶 (MPO)、酸性磷酸酶、碱性磷酸酶、溶菌酶和防御素等杀菌物质；
- 表达黏附分子、PRR、调理性受体 (FcR、C3bR)，无特异性抗原受体；
- 强趋化和吞噬作用，是最早被招募的吞噬细胞；
- 调理作用、ADCC作用。





白细胞与内皮细胞粘附及渗出示意图





炎症部位白细胞黏附于血管壁



扫描电镜照片：显示白细胞黏附在炎症组织的小静脉壁上。×16000

### (三) 树突状细胞 (dendritic cells, DC)

#### 1. 类型

经典DC (cDc) : 即髓样DC, 来源于髓系干细胞。

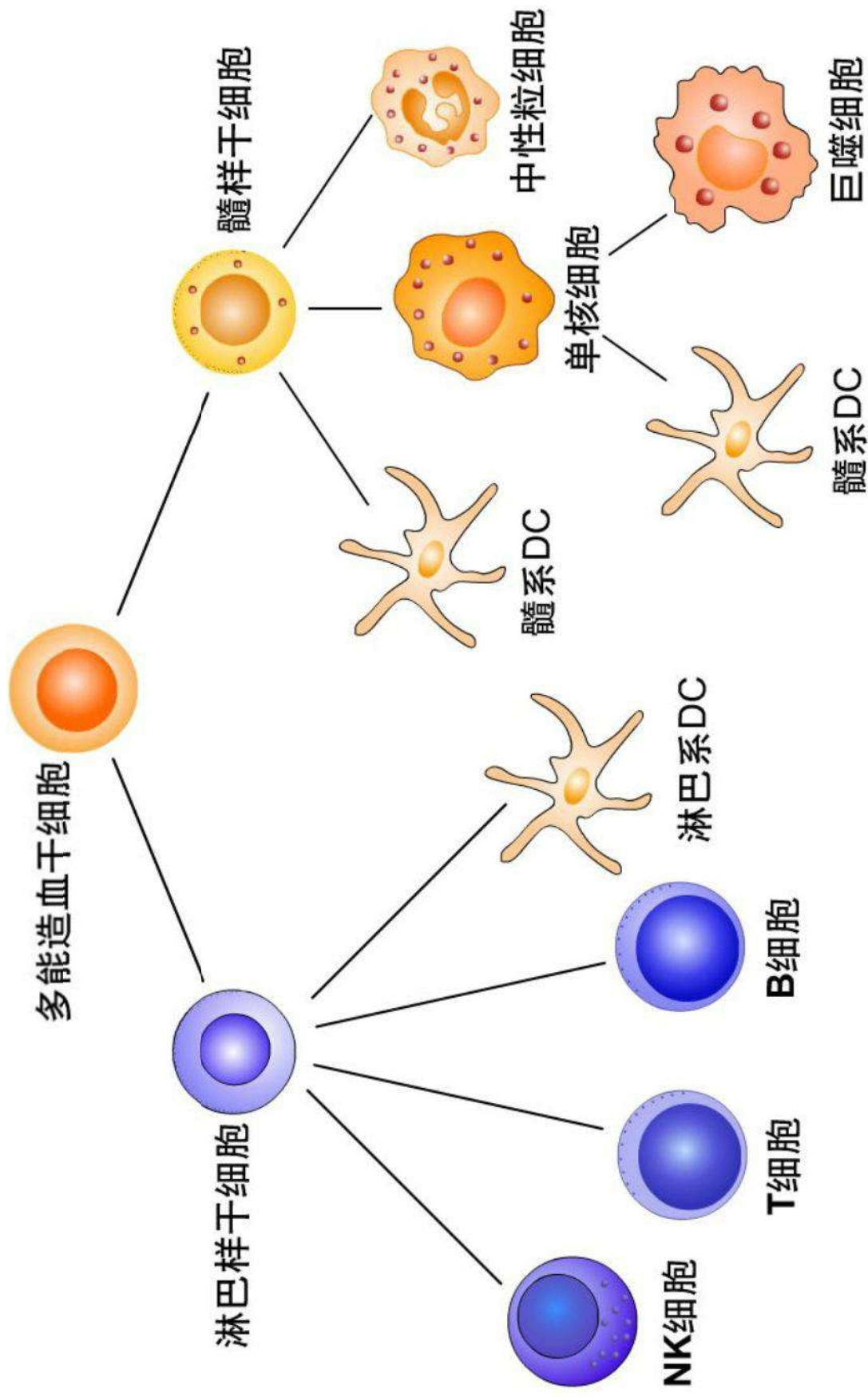
浆细胞样DC (pDC) : 来源于淋巴系干细胞。

未成熟DC

迁移期DC

成熟DC





# 树突状细胞的来源



Immunology

## 未成熟DC与成熟DC特点的比较

	未成熟DC	成熟DC
Fc受体的表达	++	-/+
甘露糖受体的表达	++	-/+
MHC II 类分子的表达	+	++
半寿期	约10h	> 100h
共刺激分子的表达	-/+	++
抗原摄取、加工能力	++	-/+
抗原提呈的能力	-/+	++
主要功能	摄取、加工抗原	提呈抗原
举例	朗格汉斯细胞 (LC)、 间质DC	并指状DC (IDC)



# 电镜下DC的吞噬作用



## (四) 自然杀伤细胞 ( natural killer cell , NK )

- 属大颗粒淋巴细胞； 无特异性TCR和mIg； 无须致敏即直接杀伤靶细胞。
- 表面标志：

TCR<sup>-</sup>、 mIg<sup>-</sup>、 CD56<sup>+</sup>、 CD16<sup>+</sup>(Fc  $\gamma$  RIII)

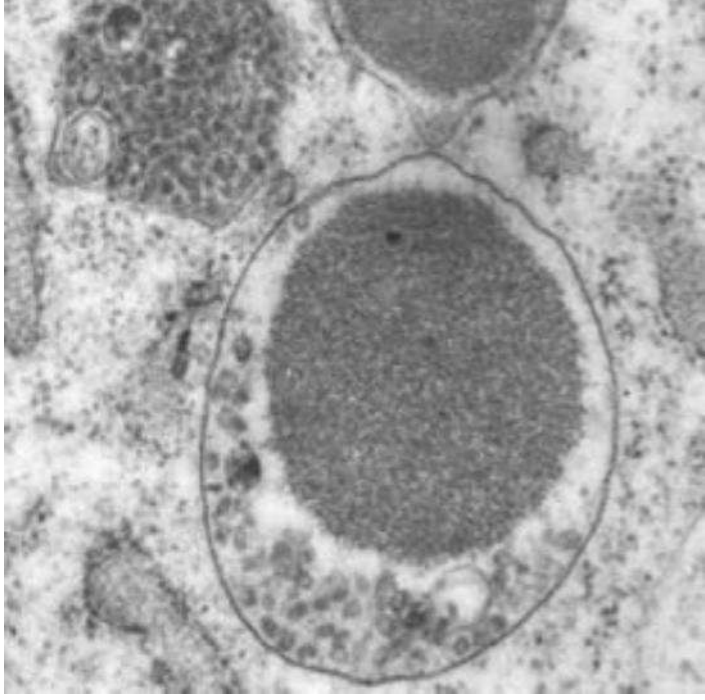
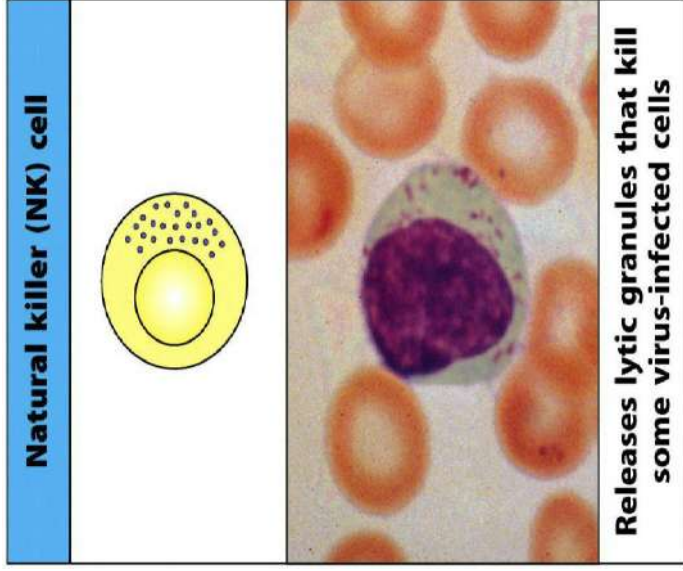


Figure 1-5 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



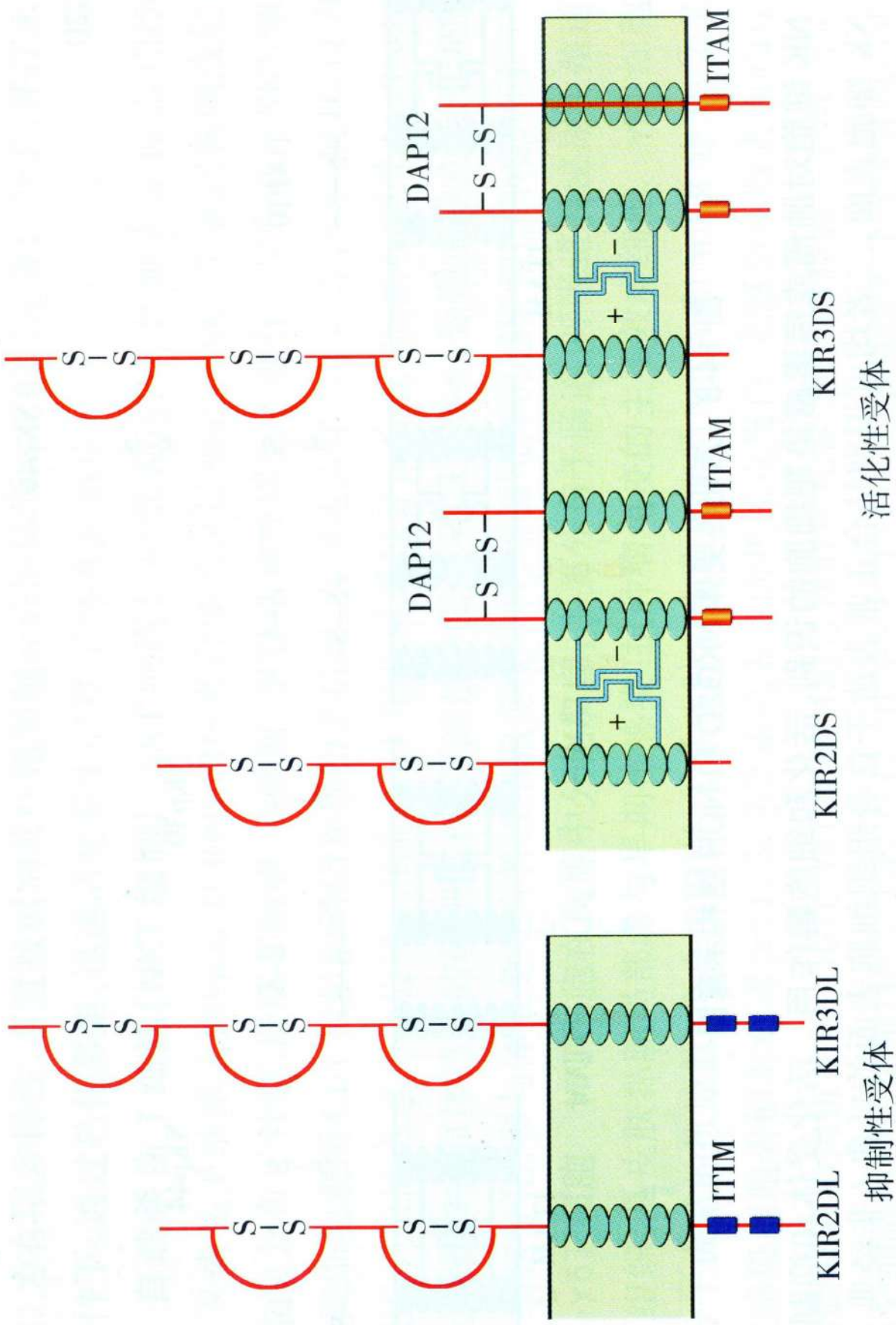


## 1. NK细胞杀伤活化受体和杀伤抑制受体

(1) 识别HLA I类分子的NK细胞受体

### 1) 杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR)

- 活化性受体: KIR2DS/KIR3DS
- 抑制性受体 (含ITIM) : KIR2DL/KIR3DL

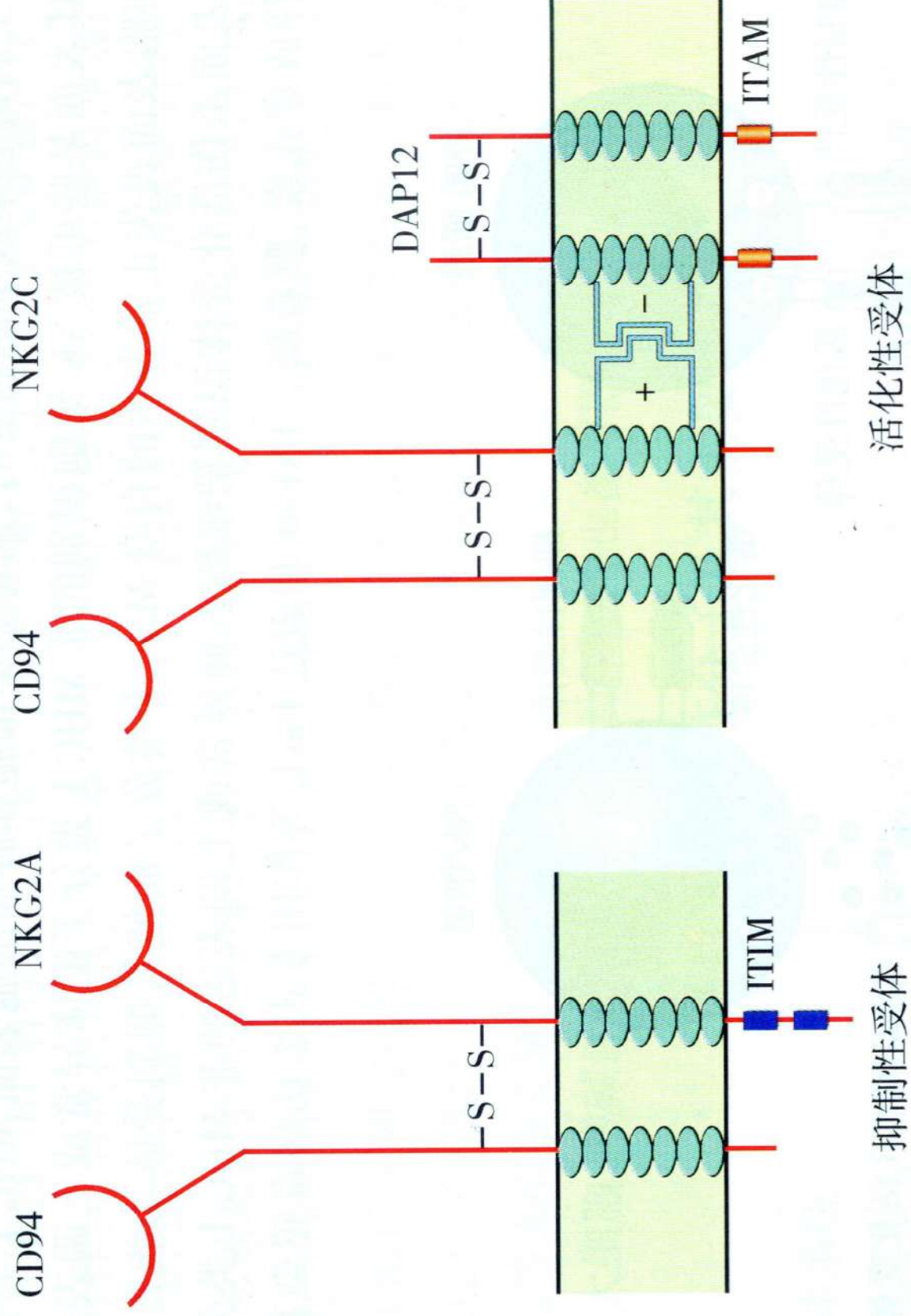


KIR家族中抑制性受体和活化性受体结构示意图



## 2) 杀伤细胞凝集素样受体 (KLR)

- 抑制性受体: CD94/NKG2A
- 活化性受体: CD94/NKG2C



KLR家族中抑制性受体和活化性受体结构示意图

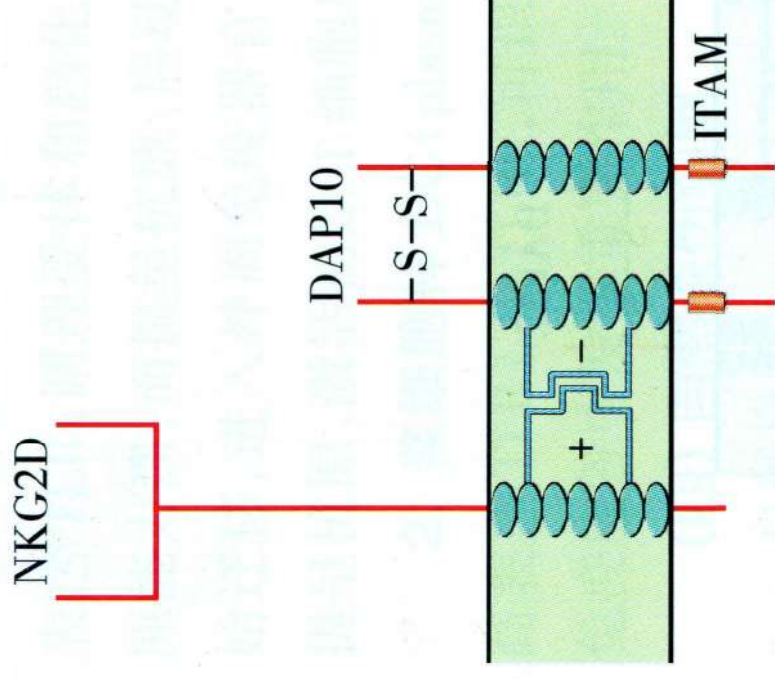
## (2) 识别非HLA I类分子的杀伤活化受体

配体：主要存在于**某些肿瘤细胞**和**病毒感染细胞**表面，而不表达于正常组织细胞表面。

(配体)

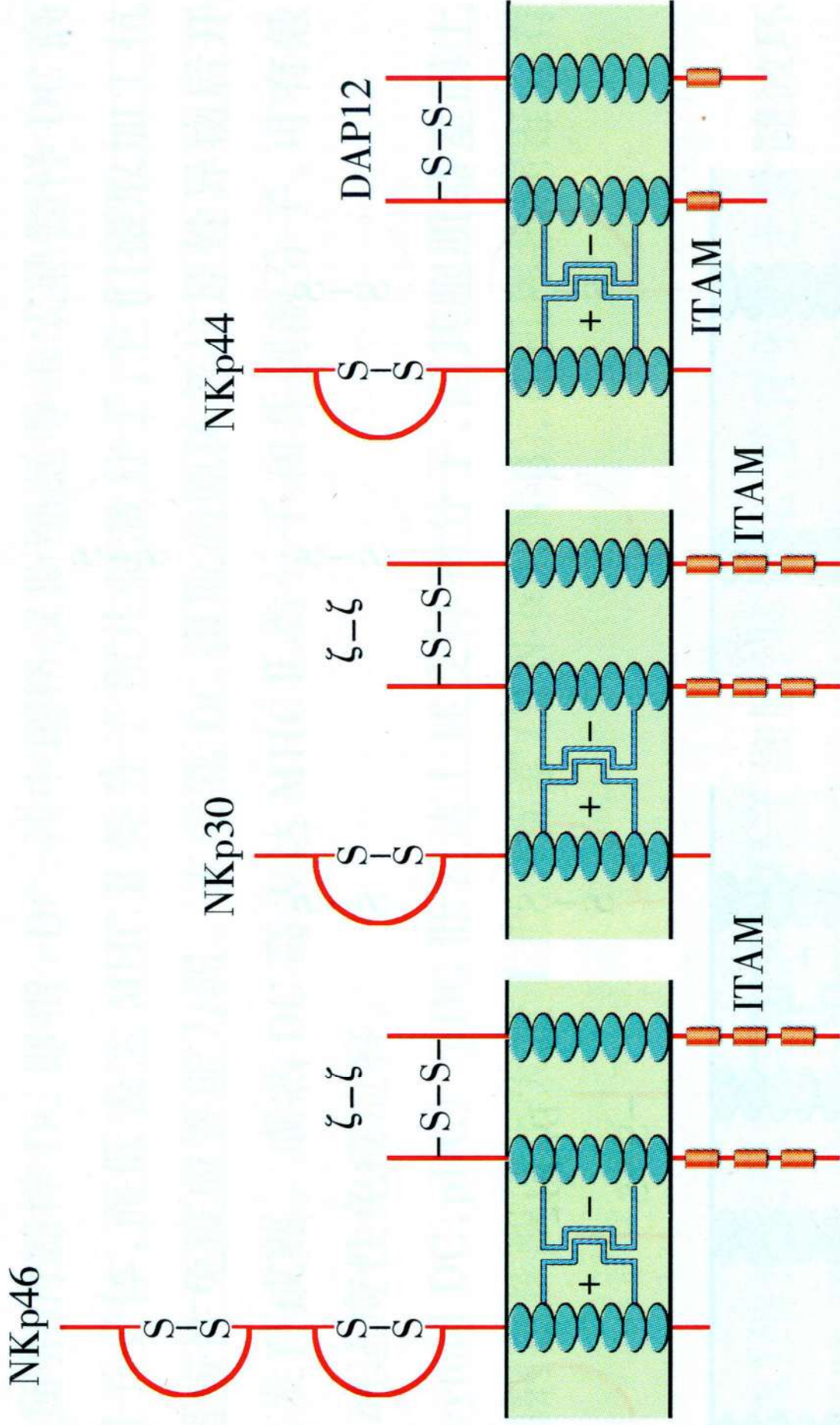
### 1) NKG2D---MIC A/B

- ★ 主要表达于NK细胞和  $\gamma$   $\delta$  T细胞表面
- ★ 本身无信号转导功能，通过与 DAP10结合而转导活化信号。





## 2) 自然细胞毒性受体 (NCR)





## 杀伤活化受体

KIR2DS/KIR3DS

CD94/NKG2C

NKG2D

NCR

} 识别HLA- I 类分子

} 识别**非**HLA- I 类分子 (MIC A/B)

## 杀伤抑制受体

KIR2DL/KIR3DL

CD94/NKG2A

} 识别HLA- I 类分子

## 2. NK细胞对肿瘤或病毒感染靶细胞的识别、活化和细胞毒性作用

### 调节性受体对NK细胞杀伤效应的调节:



MHC I 类分子表达正常或↑



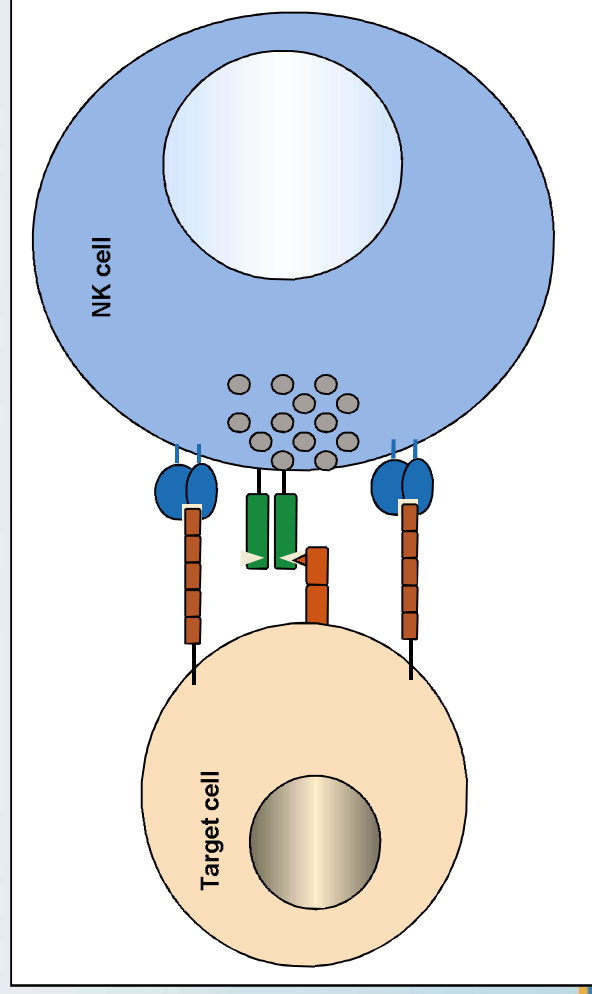
MHC I 类分子↓、缺失，  
或结构异常



## NK细胞的细胞毒性作用:

### 1) 穿孔素/颗粒酶途径

- 释放穿孔素(perforin) → 靶细胞坏死
- 释放颗粒酶 → 靶细胞凋亡(apoptosis)





## 2) Fas-FasL途径

活化NK表达FasL，与靶细胞表面的Fas (CD95)

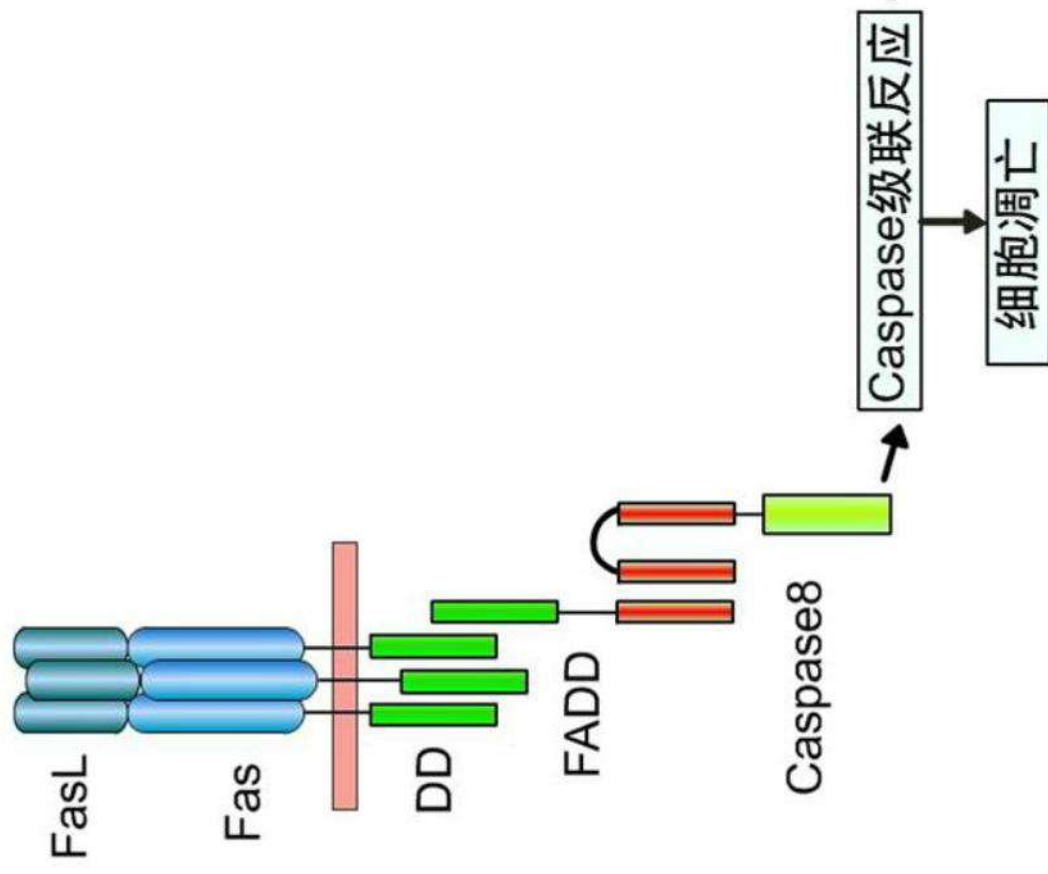
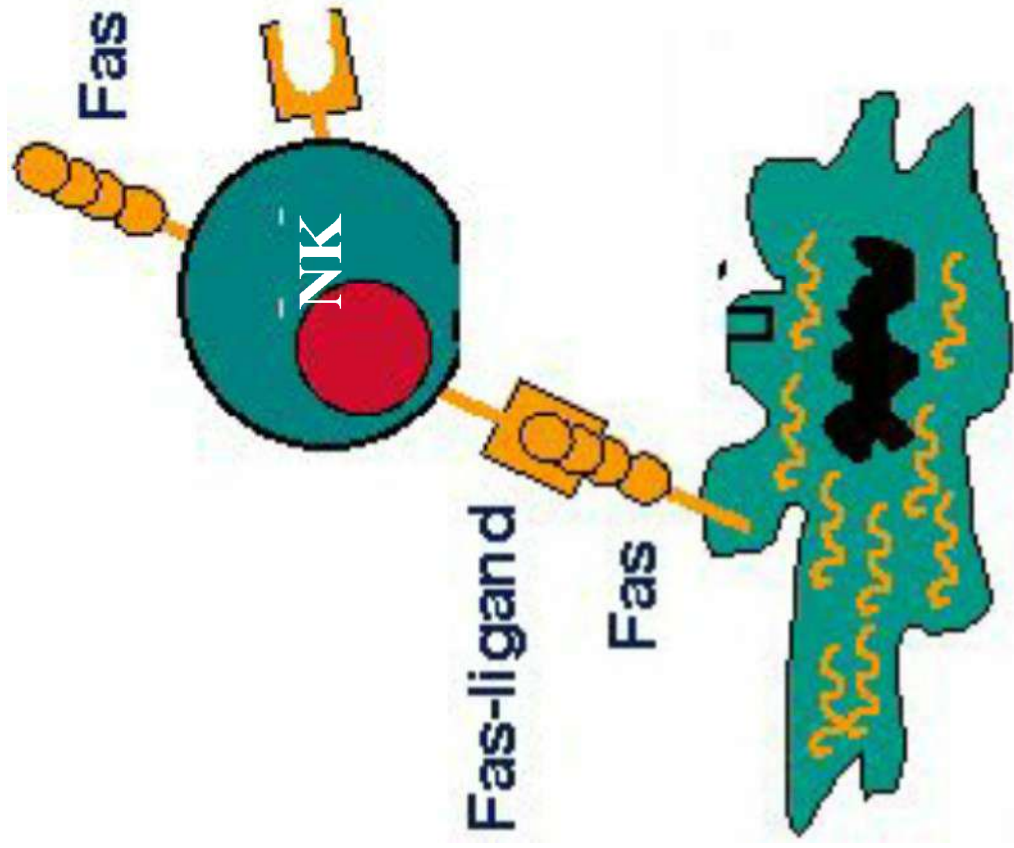
结合→激活胞内caspase →靶细胞凋亡

## 3) TNF- $\alpha$ /TNFR-I途径

TNF- $\alpha$ 与靶细胞表面TNFR-I结合，介导靶细胞凋亡。



# 活化NK表达FasL诱导靶细胞凋亡



Fas-FasL相互作用  
诱导靶细胞凋亡





## NK杀伤作用特点:

- 杀伤作用出现早;
- 无抗原特异性;
- 无MHC限制性;
- 直接杀伤病毒感染靶细胞和肿瘤细胞。

## (五) 固有样淋巴细胞 (innate-like lymphocytes, ILLs)

### 1. 自然杀伤T细胞 (NKT细胞)

(1) 概念: 能表达CD56(小鼠NK1.1分子)和TCR-CD3复合物受体的T细胞。

#### (2) 特点:

- 大多为**CD4-CD8-T细胞** (少数为**CD4<sup>+</sup>T细胞**)
- 表达低密度TCR, 多为TCR $\alpha\beta$ 型
- TCR缺乏多样性, Ag识别谱窄(CD1分子提呈的脂类和糖脂类Ag), 且不受MHC限制。













(2) 表面标志:  $CD5^+$ ,  $mIgM^+$

(3) 抗原识别谱: **BCR缺乏多样性, 抗原识别谱窄。**

➤ **TI-1型抗原:** 如脂多糖

➤ **TI-2型抗原:** 如肺炎球菌荚膜多糖

➤ **变性的自身抗原:** 如变性Ig、ssDNA









南  
華  
大  
學

## 第三节 固有免疫分子及其主要作用

USC

University of South China





## 一、补体系统

### 1、细胞溶破作用

- 旁路途径 (alternative pathway)
- MBL途径(mannan-binding lectin pathway)











## 抗微生物机制:

- ★ 含正电荷的抗菌肽粘附于细菌外膜 → 细胞膜的正常屏障破坏 → 细胞膜上的电压依赖性离子通道形成 → 细胞膜通透性增加 → 胞内物质泄漏 → 细胞死亡;
- ★ 刺激细菌产生自溶酶, 干扰DNA/蛋白质合成;
- ★ 具有致炎和趋化作用。



## 2.溶菌酶 (lysozyme)

(1) 属不耐热碱性蛋白质，广泛存在于体液、外分泌液和吞噬细胞溶酶体中。

(2) 作用机制：

- ◆ 水解破坏细菌细胞壁肽聚糖的  $\beta$ -1,4糖苷键；
- ◆ 在抗体、补体的帮助下可裂解G-菌。





### 3. 乙型溶素

(1) 分布于血浆中的对热较稳定的碱性多肽;

(2) 作用机制:

非酶性破坏裂解 $G^+$ 菌细胞膜, 对 $G^-$ 菌无效。



南  
华  
大  
学

# 第四节 固有免疫应答

USC

University of South China







## 一、固有免疫的应答特点

- 不表达特异性抗原识别受体，而是通过**模式识别受体(PRR)**或有限多样性抗原识别受体直接识别病原体及其产物、病毒感染细胞或肿瘤细胞而被激活；
- 无克隆性扩增；
- 迅速产生效应；
- 无免疫耐受、无免疫记忆。



## 二、固有免疫应答的作用时相

### 1. 即刻固有免疫: 0~4h

由体表屏障、巨噬细胞、中性粒细胞及补体旁路活化等发挥作用。

### 2. 早期诱导阶段: 4~96h内

由吞噬细胞及其产生的CKs发挥作用; B1、 $\gamma\delta$ T、NK、NKT细胞、补体MBL活化途径也参与作用。

## (1) 巨噬细胞募集

- MIP-1 $\alpha$ / $\beta$ 、MCP-1等 $\rightarrow$  M $\phi$ 募集
- 白三烯和PGD<sub>2</sub>等 $\rightarrow$ 血管扩张通透性增加 $\rightarrow$  M $\phi$ 进入感染部位

## (2) 巨噬细胞活化

- IFN- $\gamma$ 、GM-CSF $\rightarrow$ 活化M $\phi$
- 活化M $\phi$ 分泌多种Cks
- TNF- $\alpha$ 、IL-1和IL-6 $\rightarrow$ 促进骨髓造血细胞分化并释放大量PMN入血。

## (3) B-1细胞活化 $\rightarrow$ IgM

## (4) NK细胞、 $\gamma$ $\delta$ T细胞和NKT细胞活化



### 3. 适应性免疫应答启动阶段: 96h后

主要由活化的**M $\phi$** 和**DC**等专职**APC**提呈

抗原参与适应性免疫应答诱导。



## 三、固有免疫应答与适应性免疫应答关系

### (一) 启动适应性免疫应答

#### 1.加工、提呈抗原

→ 为T细胞活化提供**第一信号**

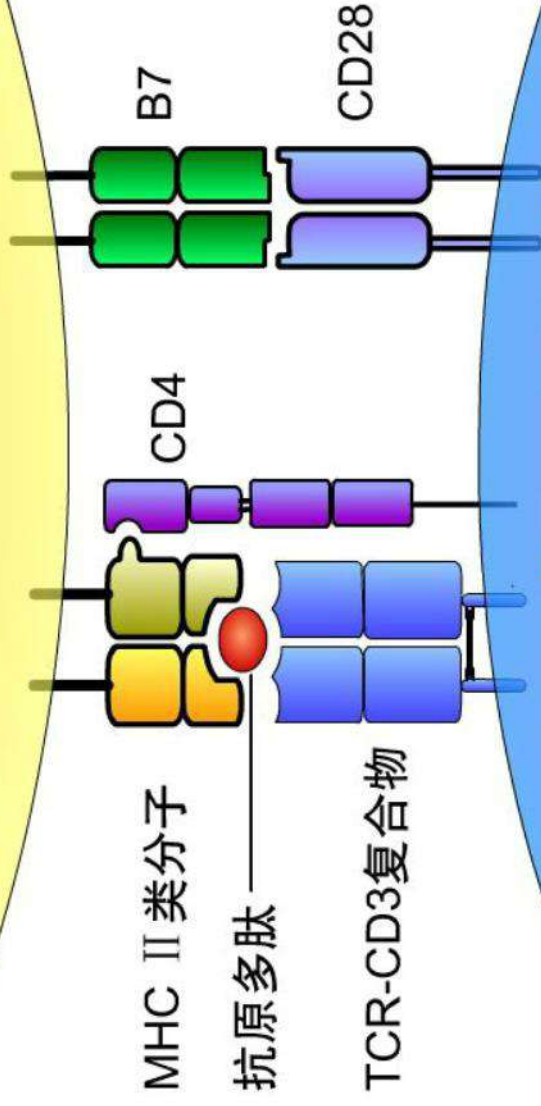
#### 2.APC与T细胞上黏附分子对的相互作用

→ 为T细胞活化提供**第二信号**



# 特异性信号和协同刺激信号

APC



MHC II 类分子

抗原多肽

TCR-CD3 复合物

CD4

B7

CD28

1

2

T 细胞

## CD4<sup>+</sup>T 细胞活化双信号示意图



## (二) 调节适应性免疫应答的类型和强度

### 1. 诱导细胞免疫

**M $\phi$ : 分泌IL-12、IFN- $\gamma$**

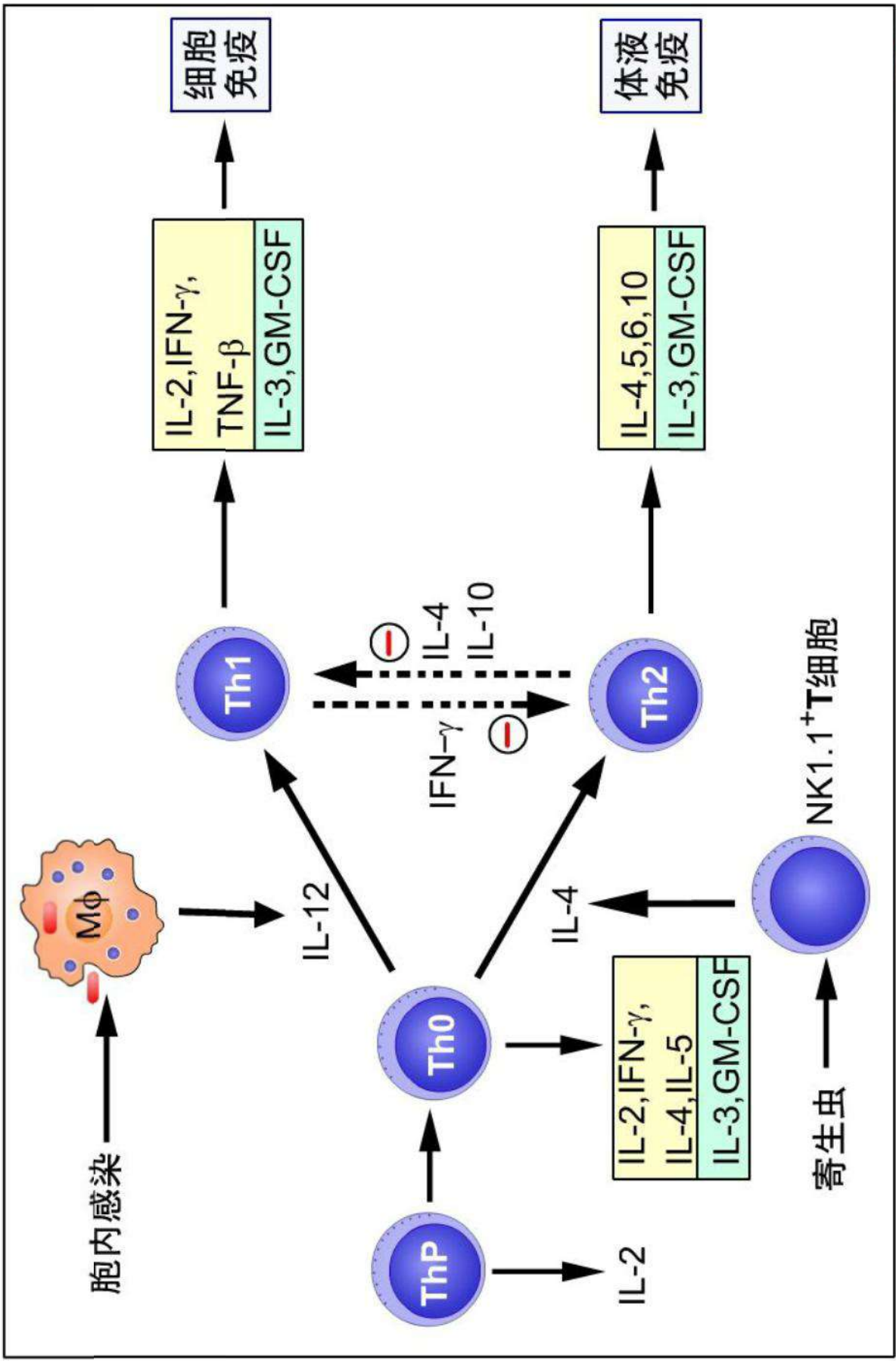
**→ TH0分化为Th1→ 细胞免疫**

### 2. 诱导体液免疫

**NKT、肥大细胞: 分泌 IL-4**

**→ TH0分化为Th2→ 体液免疫**

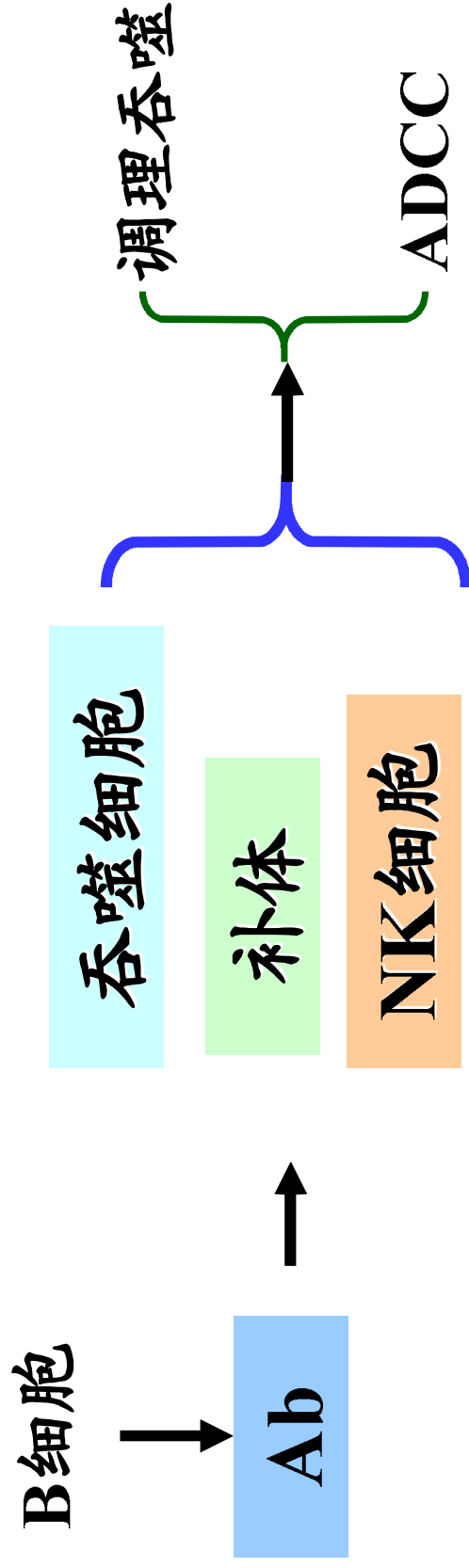
# 细胞因子对Th1和Th2细胞分化的调节作用



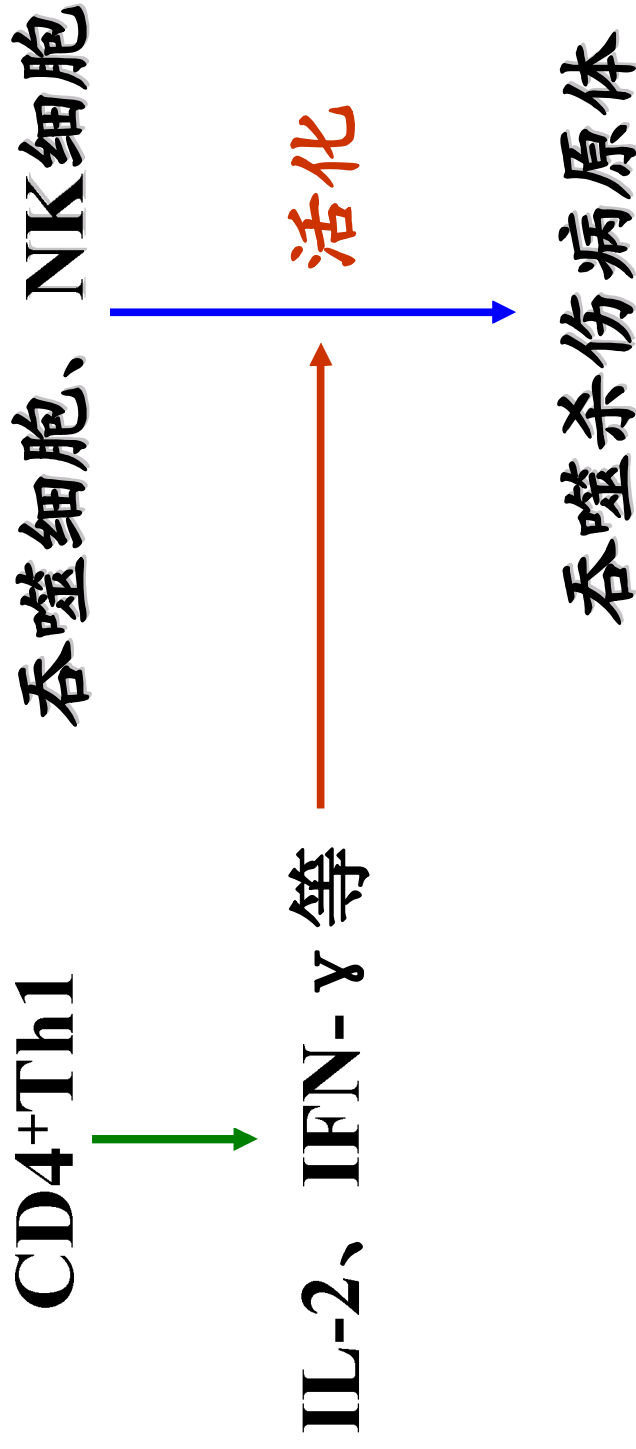
### (三) 协助效应T细胞进入感染和肿瘤发生部位

### (四) 协助适应性T细胞和抗体发挥免疫效应

1、Ab产生后，在吞噬细胞、NK细胞及补体参与下，发挥免疫效应：



2、Th1产生IL-2、IFN- $\gamma$ 介导细胞免疫，  
通过活化M $\phi$ 等发挥作用。





# 固有免疫应答和适应性免疫应答的主要特点

	固有免疫应答	适应性免疫应答
主要参与的细胞	黏膜上皮细胞、吞噬细胞、DC、NK细胞、NKT细胞、 $\gamma$ $\delta$ T细胞、B1细胞	$\alpha$ $\beta$ T细胞、B2细胞
主要参与分子	补体、细胞因子、抗菌蛋白、酶类物质等，穿孔素、颗粒酶，FasL	特异性抗体、细胞因子等，穿孔素、颗粒酶，FasL
作用时相	即刻~96小时	96小时后启动
识别受体	模式识别受体、有限多样性 抗原识别受体，较少多样性	特异抗原识别受体，胚系基因重排后产生，具有高度多样性
识别特点	直接识别病原体某些共有高度保守的分子结构（如PAMP、脂类/糖类抗原）	识别APC提呈的抗原肽-MHC分子复合物或B细胞表位，具有高度特异性
作用特点	募集活化后迅速产生免疫效应，无免疫记忆功能，不发生再次应答	经克隆扩增和分化，成为效应细胞后发挥免疫作用，有免疫记忆功能，可发生再次应答
维持时间	较短	较长

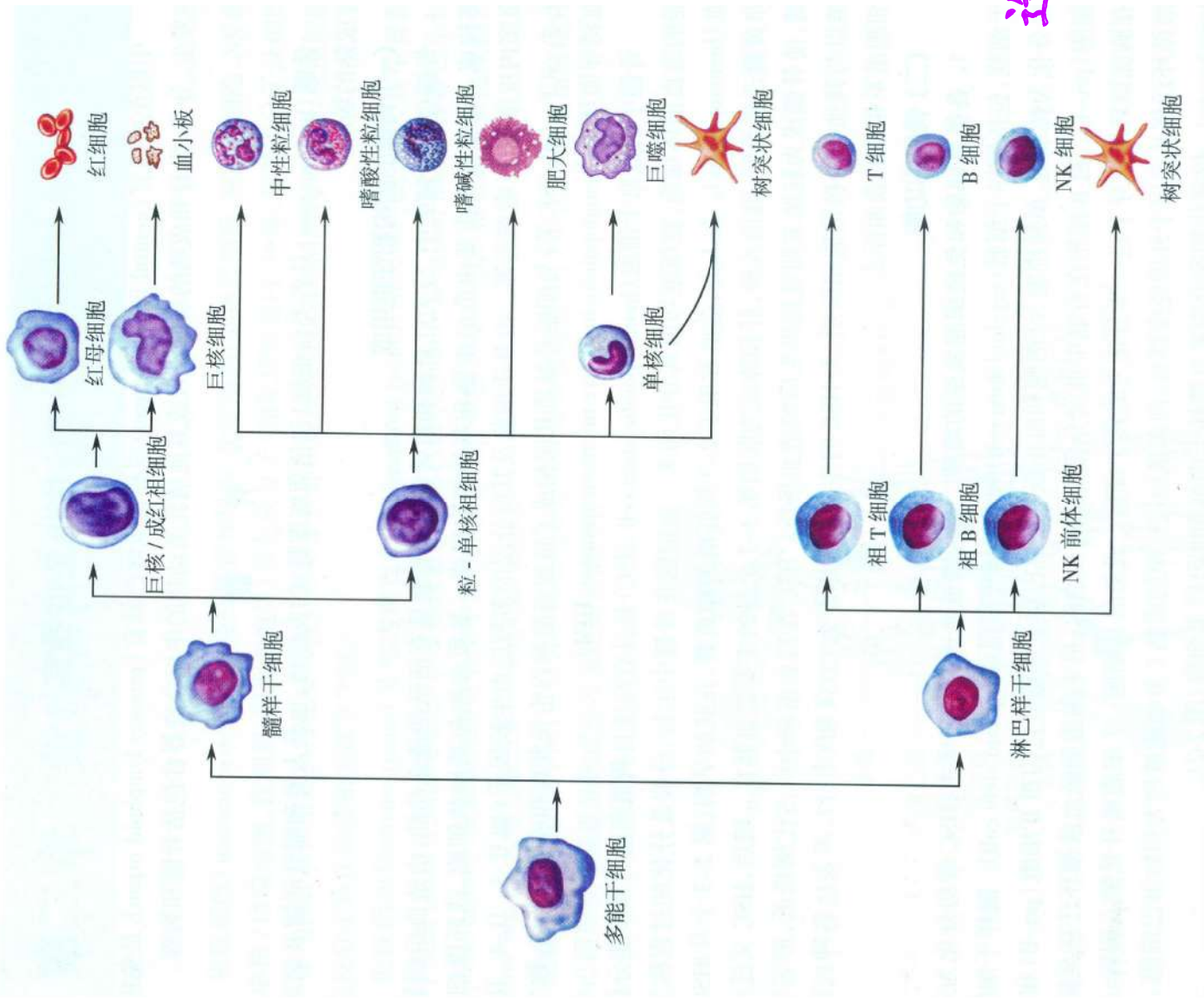




3. 固有免疫细胞可通过分泌多种CKs参与免疫调节或介导炎症反应。
4. 固有免疫分子在固有免疫应答中发挥重要作用。
5. 按照固有免疫应答发生时间可分为：**即刻固有免疫应答，早期固有免疫应答和诱导适应性免疫应答。**



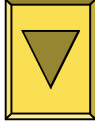
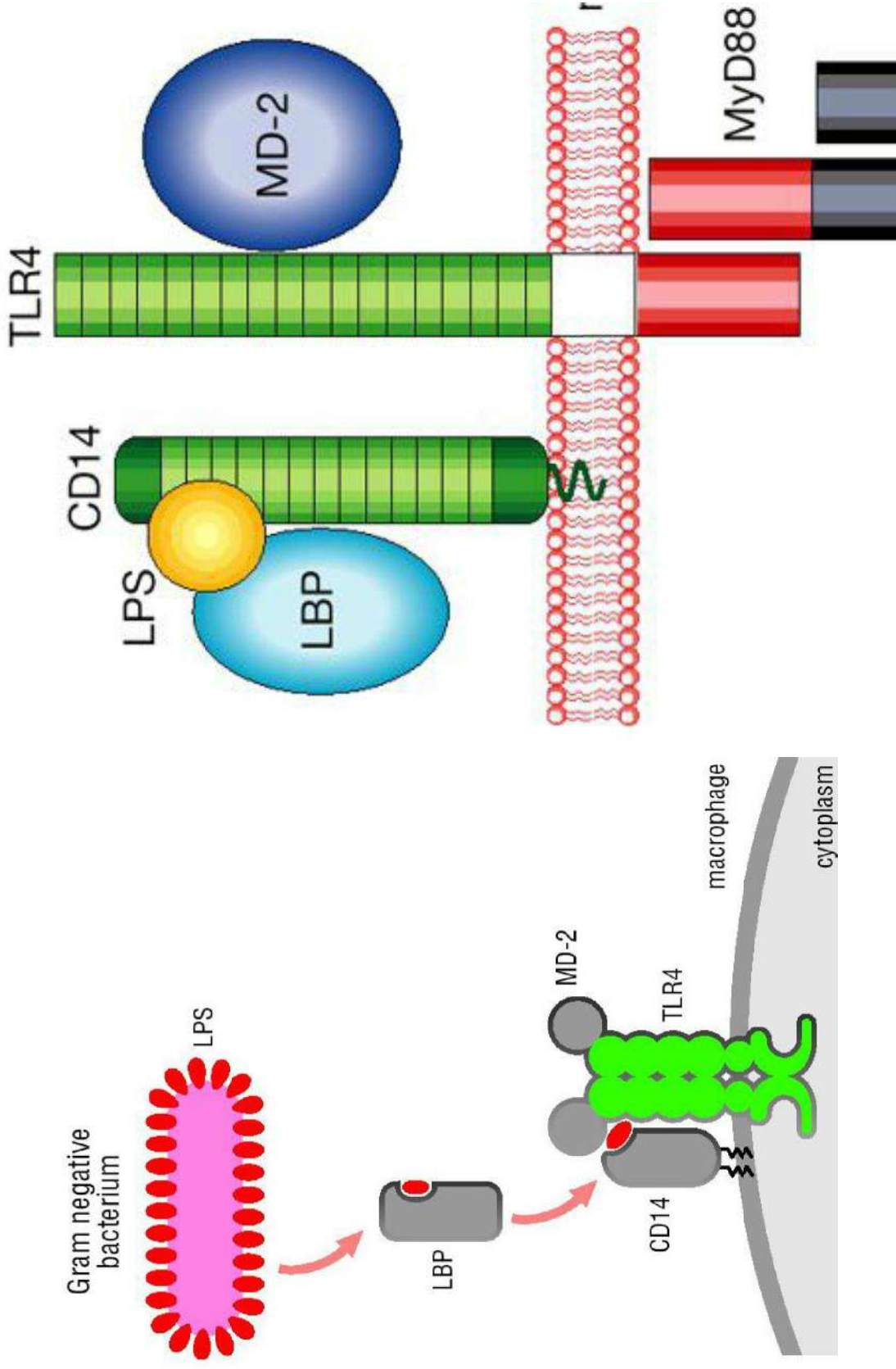




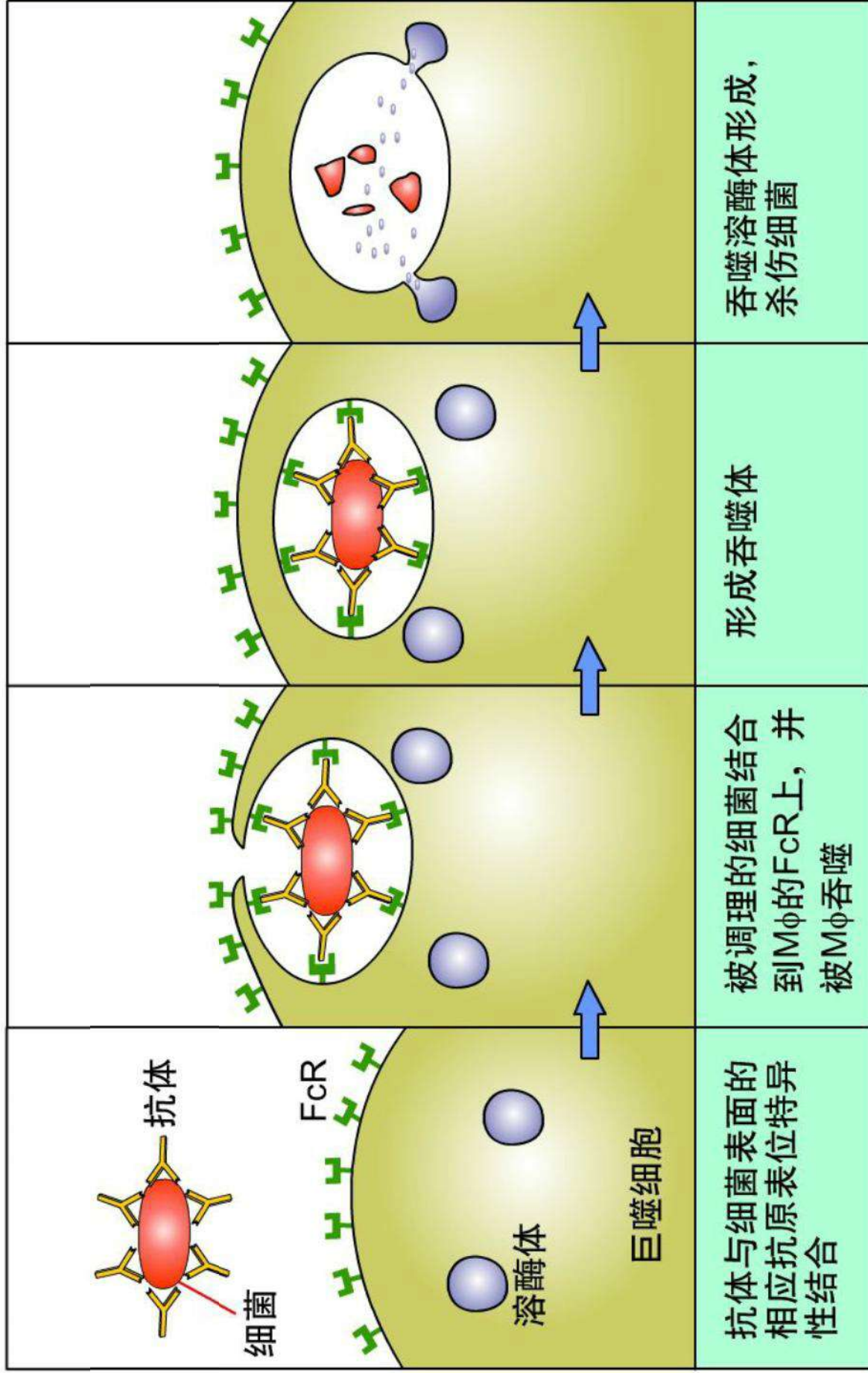
# 造血干细胞的分化



# How does LPS signal cells?

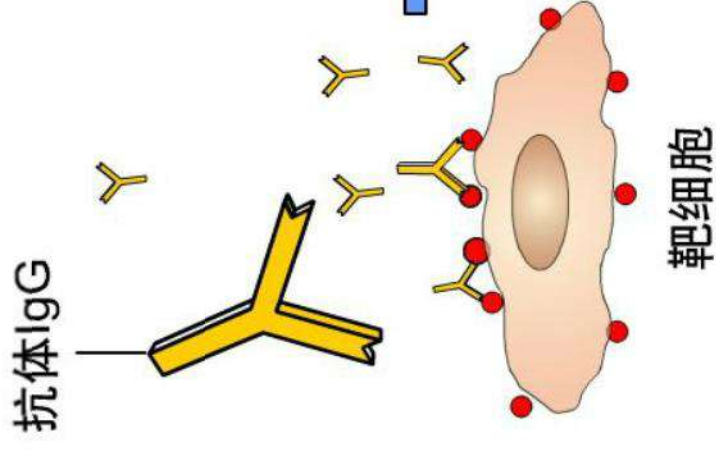




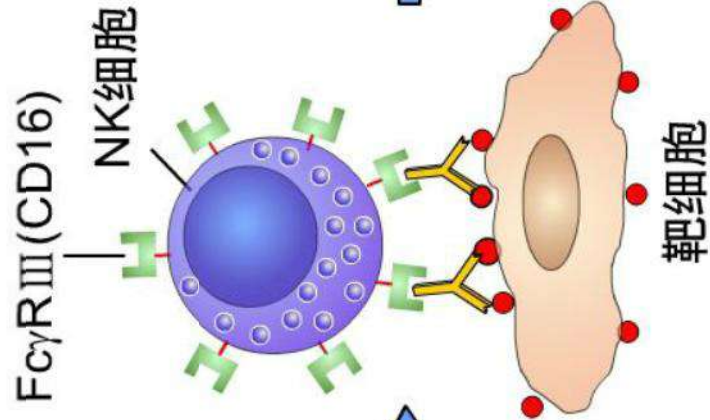


## 抗体介导的调理作用

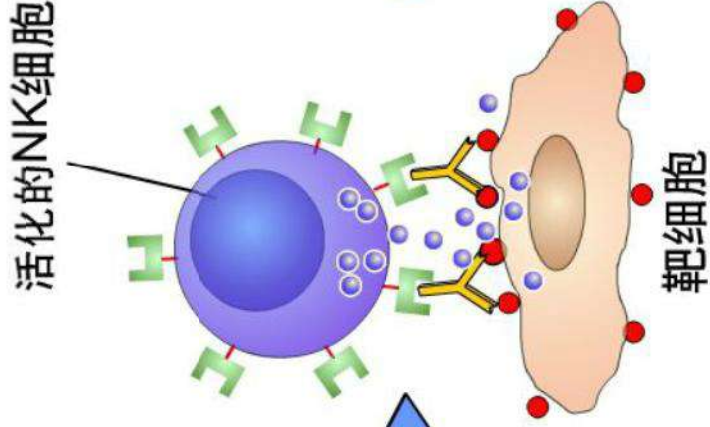




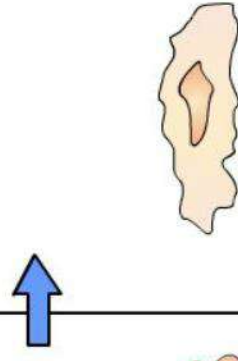
IgG与靶细胞表面相应抗原决定基特异性结合



NK细胞借助其Fc $\gamma$ R III与结合于靶细胞上的IgG Fc段结合

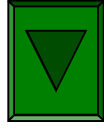


活化的NK细胞释放穿孔素、颗粒酶等细胞毒物质杀伤靶细胞



靶细胞凋亡

## NK细胞介导的ADCC作用





聚南國精英  
育华夏俊才

賀南華大學五十华诞

陈一  
二〇〇六年八月

館  
書