

第十四章 固有免疫免疫系统及其应答

固有免疫应答在机体非特异性抗感染免疫过程中具有重要意义，在适应性免疫应答的启动、调节和效应阶段也起重要作用。参与固有免疫应答的物质主要包括：组织屏障，固有免疫细胞，固有免疫分子如补体、细胞因子及具有抗菌作用的多肽、蛋白和酶类物质。

第一节 组织屏障及其作用

(一)皮肤黏膜及其附属成分的屏障作用

1.物理屏障

由致密上皮细胞组成的皮肤和黏膜组织具有机械屏障作用，在正常情况下可有效阻挡病原体侵入体内。黏膜物理屏障作用相对较弱，但是黏膜上皮细胞纤毛的定向摆动及黏膜表面分泌液的冲洗作用，均有助于清除黏膜表面的病原体。

2.化学屏障

皮肤和黏膜分泌物中含有多种杀菌、抑菌物质，主要包括：皮脂腺分泌的不饱和脂肪酸，汗腺分泌的乳酸，胃液中的胃酸及唾液、泪液、呼吸道、消化道和泌尿生殖道黏液中的溶菌酶、抗菌肽和乳铁蛋白等。这些抗菌物质在皮肤黏膜表面形成抵御病原体的化学屏障。

3.微生物屏障

寄居在皮肤和黏膜表面的正常菌群，可通过与病原体竞争结合上皮细胞和营养物质的作用方式，或通过分泌某些杀、抑菌物质对病原体产生抵御作用。例如：正常菌群可对局部细菌的生长产生拮抗作用，临床不适当地大量和长期应用广谱抗生素，可因消化道正常菌群大部分被杀伤或抑制，致使耐药性金黄色葡萄球菌和白色念珠菌大量生长，而引发葡萄球菌性肠炎和白色念珠菌性肠炎；口腔中的唾液链球菌能产生 H_2O_2 ，对白喉杆菌和脑膜炎球菌具有杀伤作用；肠道中大肠杆菌产生的细菌素对某些厌氧菌和 G^+ 菌具有抑制和杀伤作用。

(二)体内屏障

1、血-脑屏障

由软脑膜、脉络丛的毛细血管壁和包在壁外的星形胶质细胞形成的胶质膜，其组织结构致密，能阻挡血液中的病原体和其他大分子物质进入脑组织及脑室，从而对中枢神经系统产生保护作用。婴幼儿血-脑屏障尚未发育完善，故易发生中枢神经系统感染。

2、血-胎屏障

由母体子宫内膜的蜕膜和胎儿的绒毛膜滋养层细胞共同构成。血-胎屏障不妨碍母子间营养物质的交换，正常情况下可防止母体内病原体和有害物质进入胎儿体内，从而保护胎儿免遭感染、使之正常发育。妊娠早期(3个月内)血-胎屏障发育尚未完善，此时孕妇若感染风疹和巨细胞等病毒，可导致胎儿畸形或流产。

第二节 固有免疫细胞

一.吞噬细胞

分类：单核吞噬细胞（mononuclear phagocytes）；中性粒细胞（neutrophils）。

（一）中性粒细胞

圆形，胞浆内含嗜天青颗粒和中性颗粒，最早被招募到感染部位的吞噬细胞。占血液白细胞总数的60~70%，存活期短仅2~3天。表面标志有FcR、CR、AM。

（二）单核吞噬细胞

占血中白细胞总数的3~8%。定居的巨噬细胞广泛分布全身；不同部位有不同名称。

1、巨噬细胞表面受体及其是配的配体

（1）模式识别受体（pattern recognition receptor, PRR）非调理性受体（non-opsonic receptor）：

定义：能够直接识别某些病原体共同表达的以及宿主衰老、损伤、凋亡细胞表面呈现的特定的分子结构的受体。

种类：

1) 甘露糖受体（mannose receptor, MR）

受体分子特点：有8个C型凝集素结构域

相应配体：甘露糖、岩藻糖（广泛表达于病原体糖蛋白、糖脂分子末端）

作用：清除广泛的病原体

2) 清道夫受体（scavenger receptor, SR）

受体分子特点：具有异质性，吞噬细胞表面有6种不同的分子形式。

相应配体：巨噬细胞表面SR可识别下列结构

乙酰化低密度脂蛋白、LPS、磷壁酸——阴离子聚合物（anionic polymers）

磷脂酰丝氨酸——凋亡细胞重要表面标志（由膜内翻转到胞膜外）

作用：参与对某些病原体的识别与清除；

清除丧失唾液酸的陈旧红细胞；某些凋亡细胞。

3) Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR)

受体分子特点：Toll 样受体家族：TLR1~10；巨噬细胞表面 TLR2、4 (1、6)

相应配体：

TLR2——肽聚糖、磷壁酸 (G+菌)

TLR4——磷壁酸 (G+菌)、热休克蛋白、LPS

(2) 病原相关分子模式 (pathogen associated molecular pattern, PAMP)：某些病原体或其产物所共有的高度保守的特定分子结构

1) IgG FcR 介导的调理作用

病原体表面 Ag-IgG —— Fc 段 / FcR —— 巨噬细胞

2) 补体受体

病原体表面-氨基端-C3b/C4b-羧基端——CR1——巨噬细胞

2. 巨噬细胞的主要生物学功能

(1) 杀伤和清除病原体

1) 氧依赖性杀菌系统及其作用

构成：反应性氧中间物作用系统 (reactive oxygen intermediates, ROI)

反应性氮中间物作用系统 (reactive nitrogen intermediates, RNI)

① ROI 系统

吞噬作用激发——呼吸爆发——激活——膜表面还原型辅酶 I / II (NADH 氧化酶/NADPH~) ——>分子氧 (O₂) 活化——活性氧物质——很强的氧化作用和细胞毒作用。
www.med126.com

中性粒细胞、单核细胞中还有MPO杀菌系统：H₂O₂+卤化物 (氯化物) +髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) ——>MPO杀菌系统：活性氯化物生成

② RNI 作用系统

巨噬细胞活化——>诱导型一氧化氮合成酶 (iNOS) ——>催化还原型辅酶 II / 四氢生物喋呤——>L-精氨酸、氧分子反应生成瓜氨酸、NO

2) 氧非依赖性杀菌系统及其作用 不需氧分子的杀菌系统。

①酸性 PH 吞噬体——>吞噬溶酶体——糖酵解↑乳酸堆积、pH↓——具有

杀、抑菌作用

②溶菌酶 酸性条件下，破坏 G+菌肽聚糖

③防御素 (defensin): 阳离子蛋白和多肽组成，在菌脂质双层中形成“离子通道”——→细菌裂解破坏

3) 病原体等抗原性异物的消化和清除

抗原性异物——→被杀伤、破坏——→多种水解酶——→消化降解——→

大部分：胞吐排出

少数：免疫原性肽段

(2) 参与和促进炎症反应

1) 分泌大量趋化性 CK，招募、活化更多炎症细胞 (Mφ、淋巴细胞、中性粒细胞)

2) 分泌多种促炎 CK 和炎症介质：

促炎 CK： IL-1β、IL-6、TNF-α

炎症介质：前列腺素、白三烯、血小板活化因子、补体成分

(3) 杀伤靶细胞

(4) 加工、提呈抗原

(5) 免疫调节

1) IFN-β：促进 T、B 活化、增殖、分化；促进造血干细胞增殖、分化。

2) TNF-α：促进 CTL 表面 MHC- I 类分子、IL-2R、IFN-R 表达水平升高，促进 CTL 活化、增殖；诱导肿瘤等靶细胞凋亡。

3) IL-6：促进 B 增殖、分化；诱导 B 分泌抗体；促进 T 分化；协同促进造血干细胞增殖，诱导粒、巨成熟
www.med126.com

4) IL-12、IL-18：促进 T、NK 增殖分化、增强杀伤活性，刺激产生 IFN-γ，增强 CMI 功能。

5) IL-10：抑制单核-巨噬细胞、NK 活化；抑制巨噬细胞表达 MHC- II 类分子、B7；降低抗原提呈作用，下调 IR。

二、树突状细胞

树突状细胞 (dendritic cells, DC) 1973 年被发现，为机体内功能最强的 APC。

最大特点是显著刺激（提呈抗原给）初始 T，在 IR 中是始动者。

1、DC 的标志：

人主要特征性标志：CD1a、CD11c、CD83； FcR； MHC-II 类分子、（辅助刺激分子）CD80/86、（粘附分子）CD40、44、54； β 1、 β 2 整合素家族成员

2、来源：

淋巴样 DC：淋巴系来源（淋巴样干细胞）

髓样 DC：髓系来源（髓系干细胞）：

3、分布：全身（脑除外），数量极少，仅占人外周血单个核细胞的 1%。

朗格汉斯细胞（langerhans cells, LC）：表皮、胃肠道上皮组织，未成熟 DC。

间质 DC（interstitial DC）：心、肺、肝、肾等器官结缔组织中，未成熟 DC。

并指 DC（interdigitating , IDC）外周免疫器官 T 区，胸腺髓质。

滤泡 DC（follicular dendritic cells, FDC）外周免疫器官淋巴滤泡区。

4、功能

1) DC 对抗原的处理与提呈：DC 为专职 APC，最大特点是能显著刺激初始 T 细胞（Naive T cells）进行增殖，因此 DC 是机体免疫应答的始动者。DC 抗原提呈能力比 M ϕ 强 10-100 倍。

2) 免疫调节：分泌 CKs，参与固有和适应性免疫应答

三、自然杀伤细胞

（一）NK 细胞杀伤靶细胞的作用机制

1、穿孔素 / 颗粒酶作用途径

预先储存胞浆颗粒内，生物学效应类似补体攻膜复合体

机制：钙离子存在、靶细胞膜上形成多聚穿孔素孔道——细胞崩解破坏

颗粒酶——丝氨酸蛋白酶——诱导凋亡

2、Fas 与 Fas 作用途径

活化 NK FasL—Fas(CD950)—靶细胞表面形成 Fas 三聚体—Fas+细胞凋亡

3、TNF α -和 TNFR-1 作用途径

TNF α ——TNFR——TNFR 三聚体——TNFR+细胞凋亡

（二）NK 细胞活性的调节

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)

I 型跨膜糖蛋白，胞膜外区有 2 个或 3 个 Ig 样结构域，分别命名为

KIR2D (2 个结构域) 和 KIR3D (3 个结构域)，

KIR2DL 和 KIR3DL——存在着较长的胞浆区

KIR2DL 和 KIR3DL 分子胞浆具有免疫受体酪氨酸抑制性基序 (ITIM)

KIR2Ds 和 KIR3Ds——短的胞浆区

KIR2DS 和 KIR3DS 胞浆区缺乏 ITIM 结构，但其跨膜区有带正电的赖氨酸，为 KIR2DS 和 KIR3DS——非共价键——DAP12 膜受体结合 (具有免疫受体酪氨酸抑制性基序)

(2) 杀伤细胞凝集素样受体 (KLR)

人 NK 细胞上另一类抑制性受体。均为 II 型膜分子，C 型凝集素样结构。

CD94 与 NKG2 家族不同成员通过二硫键共价结合组成的异二聚体，膜外区均有能与 MHC I 类分子 (MHC I 类分子先导肽-HLA-E 分子复合物) 结合的结构域。

CD94 胞浆区仅 7 个 AA，无信号转导功能，但对 NKG2A 或 NKG2C 糖蛋白的转运和膜表达是必需的。

CD94/ NKG2A(gp43) (含 ITIM) ——抑制受体

CD94/ NKG2C (gp39) ——跨膜区有一个带正电的赖氨酸——带负电的天冬氨酸—DAP12——活化性受体

2、识别非 HLA I 类分子活化性受体

具有自然细胞毒作用的受体，通常在 KIR/KLR 丧失识别自我能力时发挥作用

(1) NKG2D NKG2 家族成员

胞浆区不具信号转导功能；跨膜区含带正电的精氨酸；可与带负电的天冬氨酸-DAP10 (含 ITAM) 同源二聚体非共价键结合；

NKG2D (受体) ——M I CA / B (MHC class I chain-related molecules A / B)

M I CA / B 主要表达于癌细胞表面，正常组织细胞表面缺失

(2) 自然细胞毒性受体

包括 NKp46、NKp30、NKp44；均为 IgSF；彼此无同源性；NK 特有标志

1) NKp46 和 NKp30

表达：所有 NK 表面；胞膜外区：

结构特点：胞膜外区 NKp46 含 2 个 Ig 样区；NKp30 含 1 个 V 样结构域；胞浆区均短；跨膜区含带正电的精氨酸与带正电赖氨酸的 CD3 ζ 同源二聚体非共价结合，

2) NKp44

表达：活化 NK 表面，为活化 NK 的特异性标志

结构特点：胞膜外区有 1 个 V 型结构域，同样方法与 DAP12 结合

四、NKT 细胞

NKT 细胞是指表面具有 NK1.1 和 TCR-CD3 复合受体分子的 T 细胞，主要分布于肝、骨髓和胸腺。作用特点：NKT 细胞 TCR 缺乏多样性，抗原识别谱窄，可识别不同靶细胞表面 CD1 分子提呈的共有脂类和糖脂类抗原，且不受 MHC 限制。

NKT 细胞的主要生物学功能是：①非特异性杀伤肿瘤、病毒或胞内寄生菌感染的靶细胞，其杀伤机制与 CD8⁺CTL 类似；②分泌 IL-4、IFN- γ 和 MCP-1 α 和 MIP-1 β 等细胞因子参与免疫调节和介导炎症反应。

五、 $\gamma\delta$ T 细胞

$\gamma\delta$ T 细胞是执行非特异免疫作用的 T 细胞，主要分布于黏膜和上皮组织。作用特点：（1） $\gamma\delta$ T 细胞表面抗原受体缺乏多样性，识别的抗原种类有限，主要是某些病原微生物或感染 / 突变细胞表达的共同抗原，如感染后产生或表达于感染细胞表面的热休克蛋白、CD1 提呈的脂类抗原、某些磷酸化抗原和病毒蛋白等。（2）它们对抗原的识别也与 $\alpha\beta$ T 细胞不同，即可直接识别结合某些完整的多肽抗原，且不受 MHC 限制。 $\alpha\beta$ T 细胞生物学功能：是皮肤黏膜局部抗病毒感染的重要效应细胞，对肿瘤细胞也有一定的杀伤作用，其杀伤机制与 CD8⁺CTL 基本相同。此外，活化 $\gamma\delta$ T 细胞还可通过分泌多种细胞因子参与免疫调节。

六、B1 细胞

B1 细胞是指表面具有 CD5 和单体 IgM 分子的 B 细胞 (CD5⁺mIgM⁺B 细胞)，来源于胚肝，主要存在于腹腔、胸腔和肠壁固有层，具有自我更新能力。作用特点：B1 细胞抗原受体缺乏多样性，抗原识别谱较窄，主要识别某些细菌表面共有的

多糖类抗原。B1 细胞接受相应多糖抗原刺激后，48h内即可产生以IgM为主的低亲和力抗体，但不发生Ig类别转换，也不产生免疫记忆。

七、其他固有免疫细胞

1、肥大细胞 (basophil): 分布于黏膜和结缔组织; 参与 I 型超敏反应。

2、嗜酸性粒细胞 (eosinophil)

胞浆内含粗大嗜酸性颗粒，含多种杀菌作用; 有趋化作用和一定的吞噬杀菌能力; 抗寄生虫、参与 I 型超敏反应。

3、嗜酸性粒细胞

第三节 固有体液免疫分子及其主要作用

一、补体系统

补体系统是参与固有免疫应答的最重要的一类免疫效应分子。研究证实，多种病原微生物逾越屏障，侵入机体后，可通过旁路途径和 MBL 途径迅速激活补体系统，并由此而产生溶菌或病毒溶解作用。此外，某些补体裂解产物(如 C3a、C5a)具有趋化和致炎作用，可吸引吞噬细胞到达感染部位，发挥吞噬杀菌作用和引起炎症反应; 有些补体裂解产物(如 C3b, C4b)具有调理和免疫黏附作用，可促进吞噬细胞对病原体的吞噬清除。上述作用可在特异性抗体产生之前，即病原体侵入机体后迅速产生，因此，在机体早期抗感染免疫应答中具有十分重要的意义。当病原体特异性抗体产生后，侵入体内的病原体与相应抗体结合后，也可通过经典途径激活补体，产生溶菌和促进病原体清除等抗感染免疫效应。

二、细胞因子

病原体感染机体后，可刺激免疫细胞和感染的组织细胞产生多种细胞因子，参与多种免疫功能。

1.诱导产生抗病毒作用的细胞因子

炎症起始由浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid DC)产生 IFN- α/β ，随后由活化的 NK 细胞等等产生 IFN- γ 。**干扰素的生物学功能:** 干扰素是诱导机体产生抗病毒作用的主要细胞因子，可诱导宿主细胞产生抗病毒蛋白，并通过干扰病毒蛋白合成的作用方式，抑制病毒增殖或扩散; 亦可通过激活 NK 细胞和巨噬细胞的作用方式，杀伤破坏病毒感染的靶细胞，间接发挥抗病毒作用。

2.诱导和促进炎症反应的细胞因子

由活化的 Mo / Mφ 中产生的 IL-1、IL-6、TNF-α 和趋化性细胞因子 IL-8、MCP-1 等是促进抗菌性炎症反应的主要细胞因子，又称促炎细胞因子(pro-inflammatory cytokine)，可介导产生如下炎症效应：①使局部血管扩张，通透性增强，同时促进吞噬细胞和局部血管内皮细胞表达黏附分子，增强二者之间的黏附作用，促进炎性细胞穿越毛细血管内皮细胞，到达炎症部位；②介导炎性细胞聚集于感染部位，并使之活化，增强其吞噬杀伤能力；③刺激骨髓干细胞生成并释放大量中性粒细胞入血，以提高机体抗感染免疫应答能力；④刺激肝细胞合成分泌多种急性期蛋白，其中 C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)和甘露聚糖结合凝集素(MBL)作为一种分泌型模式识别受体(PRR)能与某些病原微生物表面相应配体(PAMP)结合，并通过激活补体产生调理作用和溶菌效应；⑤IL-1、IL-6 和 TNF 作为内源性致热原，可作用于下丘脑体温调节中枢引起发热。

3. 诱导和增强抗肿瘤作用的细胞因子

巨噬细胞本身杀瘤作用较弱，但经细菌脂多糖和某些细胞因子如 IFN-γ 和 GM-CSF 等作用激活后，能有效杀伤肿瘤细胞；INFα / β、IL-1 和 IL-12 能促进 NK 细胞增殖并使之活化，可有效增强其杀瘤作用。

三、抗菌肽及酶类物质

1、防御素

防御素(defensin)是一组耐受蛋白酶的一类富含精氨酸的小分子多肽，对细菌、真菌和某些有包膜病毒具有直接杀伤作用。人和哺乳动物体内存在的α-防御素为阳离子多肽，主要由中性粒细胞和小肠潘尼细胞产生，可通过以下作用机制杀伤某些细菌和有包膜的病毒：①通过与病原体带负电荷的成分如G⁻菌的脂多糖、G⁺菌的磷壁酸和病毒包膜脂质等的静电作用，使病原体膜屏障破坏、通透性增加，导致病原体死亡；②诱导病原体产生自溶酶，干扰DNA和蛋白质合成；③具有致炎和趋化作用，可增强吞噬细胞对病原体的吞噬杀伤和清除作用。

2、溶菌酶

溶菌酶是一种不耐热的碱性蛋白质，广泛存在于各种体液、外分泌液和吞噬细胞溶酶体中。**作用机制：**溶菌酶能够裂解G⁺菌细胞壁中N-乙酰葡萄糖胺与N-乙酰胞壁酸之间的β-1,4 糖苷键，使细胞壁的重要组分肽聚糖破坏，从而导致菌细胞溶解破坏。G⁻菌由于在其肽聚糖外还有脂多糖和脂蛋白包裹，所以对溶菌酶不敏感。但在相应抗体和补体存在条件下，G⁻菌也可被溶菌酶溶解破坏。

3、乙型溶素

乙型溶素是血清中一种对热较稳定的碱性多肽，在血浆凝固时由血小板释放，故血清中乙型溶素的浓度显著高于血浆中的水平。乙型溶素可作用于G⁺菌的细胞膜，产生非酶性破坏效应，但对G⁻菌无效。

第四节 固有免疫应答

一、固有免疫应答作用时相

1、瞬时固有免疫应答阶段

即刻固有免疫应答发生于感染0~4小时之内。（1）皮肤黏膜及其分泌液中的抗菌物质和正常菌群作为物理、化学和微生物屏障，可阻挡外界病原体对机体的入侵，具有即刻免疫防御作用。（2）当少量病原体突破机体屏障结构，进入皮肤或黏膜下组织后，可被局部存在的巨噬细胞迅速吞噬清除。有些病原体如G⁻菌可通过直接激活补体旁路途径而被溶解破坏；补体活化产物C3b / Cb可介导调理作用，显著增强吞噬细胞的吞噬杀菌能力；C3a / C5a则可直接作用于组织中肥大细胞，使之脱颗粒释放组胺、白三烯和前列腺素D₂等血管活性胺类物质和炎性介质，导致局部血管扩张通透性增强。（3）中性粒细胞是机体抗细菌、抗真菌感染的主要效应细胞，中性粒细胞浸润是细菌感染性炎症反应的重要特征。在感染部位组织细胞产生的促炎细胞因子(IL-8、IL-1和TNF等)和其他炎性介质作用下，局部血管内中性粒细胞可被活化，并迅速穿过血管内皮细胞进入感染部位，发挥强大吞噬杀菌效应，通常绝大多数病原体感染终止于此时相。

2、早期固有免疫应答阶段

早期固有免疫应答发生于感染后4~96h之内。此时，在某些细菌成分如脂多糖(LPS)和感染部位组织细胞产生的IFN- γ 、MIP-1 α 和GM-CSF等细胞因子作用下，感染周围组织中的巨噬细胞被募集到炎症反应部位，并被活化，以增强局部抗感染免疫应答能力。与此同时，活化巨噬细胞又可产生大量促炎细胞因子和其他低分子量炎性介质如白三烯、前列腺素和血小板活化因子等，进一步增强扩大机体固有免疫应答能力和炎症反应，产生以下主要反应：①在低分子量炎性介质作用下，使局部血管扩张，通透性增强，有助于血管内补体、抗体等免疫效应分子和吞噬细胞进入感染部位发挥抗感染免疫作用；②在MIP-1 α / β 和MCP-1等趋化性细胞因子作用下，使血管内单核细胞和周围组织中更多的吞噬细胞聚集至感染部位，使局部抗感染免疫作用显著增强；③TNF和血小板活化因子可使局部

血管内皮细胞和血小板活化，引起血凝形成血栓封闭血管，从而有效阻止局部病原体进入血流向全身扩散；④促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 作为内热源，可作用于下丘脑体温调节中枢引起发热，对体内病原体的生长产生抑制作用；⑤促炎细胞因子也是引发急性期反应的主要物质，可促进骨髓细胞生成并释放大中性粒细胞入血，以提高机体抗感染免疫应答能力；还可刺激肝细胞合成分泌一系列急性期蛋白，如 C-反应蛋白(CPR)、甘露聚糖结合凝集素(MBL)和脂多糖结合蛋白(LPS-binding protein, LBP)等，其中 CPR 和 MBL 可激活补体，进一步增强调理作用和产生溶菌效应。此外，B1 细胞接受某些细菌共有多糖抗原，如脂多糖、荚膜多糖等刺激后；可在 48 小时之内产生相应以 IgM 为主的抗菌抗体，此种抗体在血清补体协同作用下，可对少数进入血流的表达上述共有多糖抗原的病原菌产生杀伤溶解作用；NK 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和 NKT 细胞则可对某些病毒感染和胞内寄生菌感染的细胞产生杀伤破坏作用，在早期抗感染免疫过程中发挥作用。

3、 适应性免疫应答诱导阶段

适应性免疫应答诱导阶段发生于感染 96h 之后。此时，活化巨噬细胞和树突状细胞作为专职抗原提呈细胞，可将摄人的病原体等外源性抗原或内源性抗原加工处理为具有免疫原性的小分子多肽，并以抗原肽-MHC 分子复合物的形式表达于细胞表面，同时表面协同刺激分子(如 B7 和 ICAM 等)表达上调，为特异性免疫应答的启动做好准备；然后经淋巴、血液循环进入外周免疫器官，通过与抗原特异性淋巴细胞之间的相互作用，诱导产生特异性免疫应答。

二、固有免疫应答的特点

一、固有免疫应答的特点

固有免疫应答由固有免疫细胞和分子介导，其**主要特点是**：固有免疫细胞识别多种“非己”异物共同表达的分子，而不是抗原表位，因而，对多种病原微生物或其产物均可应答，并迅速产生免疫效应。

(一)固有免疫细胞的识别特点

固有免疫细胞不表达特异性抗原识别受体，但固有免疫细胞亦是经其细胞表面受体，识别表达于多种病原体表面的模式分子而活化，经特殊的信号转导途径，在未经克隆扩增的情况下，产生效应分子，迅速产生免疫效应。

1、固有免疫细胞的识别特点

巨噬细胞通过表面 CD14 与 LPS-LBP 复合物结合后,可使其表面的 TLR-4 接受 LPS 的刺激,从而聚集形成 TLR-4 同源二聚体,并在分泌性蛋白 DM-2 协同作用下使 TLR-4 活化。活化 TLR-4 通过其胞浆区 TIR(Toll / IL-1 受体同源区)与胞浆内接头蛋白 MyD88(即髓样分化蛋白 88)C-端 TIR 结合形成复合物,再通过 MyD88 的 N-端死亡结构域(DD)募集结合 IRAK(即 IL-1 受体相关的激酶),并使之活化;活化 IRAK 与 TRAF6(即 FNF 受体相关因子 6)结合后,可使 TAK1(即 TGF- β 活化的激酶)活化,进而通过 I κ B 激酶级联反应,使转录因子 NF- κ B 活化,启动相关靶基因转录,表达炎性细胞因子,介导炎症反应。

2、固有免疫细胞的应答特点

固有免疫细胞(如吞噬细胞)表面具有多种趋化性细胞因子或趋化因子(如 C3a, C5a)的受体。(1)在感染部位趋化因子作用下,吞噬细胞等固有免疫细胞受趋化并聚集在感染部位,并通过细胞表面 PRR 直接与病原微生物或宿主凋亡细胞表面相应配体分子(PAMP)结合而被激活。(2)活化固有免疫细胞与抗原特异性 T / B 淋巴细胞不同,它们未经克隆扩增,即可迅速产生免疫效应。(3)此外,固有免疫细胞寿命较短,在对病原微生物的应答过程中不产生免疫记忆,通常也不会形成免疫耐受。

三、固有免疫应答与适应性免疫应答的关系

(一)启动适应性免疫应答

(1)巨噬细胞作为重要的固有免疫细胞,在吞噬和杀伤清除病原微生物等异物的同时,也启动了抗原加工和提呈的过程。抗原提呈细胞将抗原降解为小分子肽段,并以抗原肽-MHC 复合物的形式表达于细胞表面,供 T 细胞识别从而产生 T 细胞活化第一信号。www.med126.com与此同时,巨噬细胞通过表面 PRR(如 TOLL 样受体)识别结合病原微生物后,其表面协同刺激分子 B7 和 ICAM 等表达增加,结合 T 细胞表面的协同刺激分子(CD28, LFA-1),为 T 细胞活化提供第二信号。在上述两种信号作用下,T 细胞被活化并启动特异性免疫应答。(2)单核细胞亦可吞噬处理病原微生物及其组成成分,并在 GM-CSF 及 IL-4 等细胞因子诱导下,分化为树突状细胞,提呈抗原活化 T 细胞应答。

(二)影响特异性免疫应答的类型

固有免疫细胞通过表面 PRR 对不同种类病原体的识别,可启动不同类型的适应性免疫应答。研究表明,不同的固有免疫细胞通过表面 PRR 接受不同的配体

分子(PAMP)刺激后,可产生不同的细胞因子。这些不同的细胞因子可调节特异性免疫细胞的分化方向,从而决定了适应性免疫应答的类型。

如巨噬细胞接受胞内寄生菌刺激后,可产生以 IL-12 和 IFN- γ 为主的细胞因子,此类细胞因子可诱导初始 T 细胞分化为 Th1 细胞;Th1 细胞分泌 IL-2、IFN- γ 和 LT α 为主的 I 型细胞因子,此类细胞因子可诱导活化 Th 细胞和 CTL 细胞增殖分化为效应 T 细胞,产生细胞介导的免疫应答。

NKT 细胞和肥大细胞接受某些寄生虫刺激后,可产生以 IL-4 为主的细胞因子,此种细胞因子可诱导初始 T 细胞分化为 Th2 细胞;Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 为主的 II 型细胞因子,此类细胞因子可诱导活化 B 细胞增殖分化,产生抗体介导的免疫应答。

(三)协助适应性免疫应答发挥免疫效应

B 细胞增殖分化为浆细胞后,通过分泌抗体产生免疫效应。但抗体本身不能直接杀菌和清除病原体的作用。只有在固有免疫细胞(如吞噬细胞和 NK 细胞)和固有免疫分子(如补体)参与下,通过调理吞噬、ADCC 等机制,才能有效杀伤清除病原体等异物。

CD4⁺效应Th1 细胞通过分泌IL-2、IFN- α 、TNF- β 等细胞因子和表达FasL诱导产生细胞免疫效应。其中除FasL和少数细胞因子如TNF- β 可直接诱导胞内寄生菌感染的靶细胞或其他细胞发生凋亡外,多数细胞因子是通过活化吞噬细胞和NK细胞,使其吞噬杀伤功能增强,从而有效清除入侵的病原体。