

Animal Immunonutrition

# 动物免疫营养

芮于明 主编



科学出版社

九江学院图书馆



1473305

1485110

# 动物免疫营养

弔于明 主编

不外借

S852.4 / 1082

九江学院图书馆  
藏书章

科学出版社

北京

0112831

## 内 容 简 介

本书内容主要分为四个部分。第一部分叙述了动物免疫应答和免疫调节的基本知识,免疫反应和营养物质代谢的关系;第二部分系统阐述了主要营养素(脂肪酸、氨基酸、维生素、类维生素、微量元素等)和非营养性添加剂(功能性寡糖、生物活性多糖、益生菌、多酚等)对动物免疫功能的调节作用及其作用机制;第三部分阐述了应激与免疫的关系;第四部分阐述了动物免疫营养学的研究思路和研究方法。

本书是目前国内最早、最新的系统介绍营养素与动物免疫功能之间关系的书籍,较为系统地反映了当前国内外关于动物免疫营养学学科的发展状况和发展趋势,具有科学性、知识性和前瞻性等特点。本书以科学性、启发性和适用性为原则,在内容上强调难点和亮点,突出规律性和特殊性,并注重理论联系实际。

本书是从事动物免疫营养学的科研工作者和教师的重要参考书籍,也是免疫营养学专业在读研究生的主要参考书籍。

### 图书在版编目(CIP)数据

动物免疫营养/吴于明主编. —北京:科学出版社, 2011

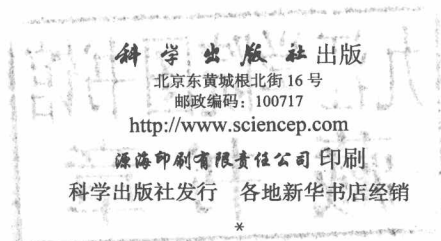
ISBN 978-7-03-031436-9

I. ①动… II. ①吴… III. ①动物学:免疫学 IV. ①S852.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 106634 号

责任编辑:李秀伟 贺窑青 王 静/责任校对:张小霞

责任印制:钱玉芬/封面设计:王 浩



2011 年 6 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2011 年 6 月第一次印刷 印张: 14 3/4

印数: 1—2 000 字数: 340 000

定价: 55.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

## 《动物免疫营养》编委会名单

主 编 芮于明

副主编 王 忠 杨小军 张海军

编 者 贺 喜 袁建敏 张炳坤 胡骁飞 宋志刚

杨 鹰 耿爱莲

## 前 言

免疫营养学是一门主要以营养学和免疫学相互交叉的新兴学科，还涉及生理学、生物化学、微生物学等学科领域，仍处于发展早期，学科理论还很不成熟。但动物健康养殖对这一学科领域知识的需求日益强烈，尤其是在饲料中限用甚至禁用抗生素的后抗生素时代，同时，“养防并举、养重于防”的理念正日渐被业内人士所接受，而免疫营养学则是践行这一理念的科学理论。健康是动物高效转化利用饲料资源的保障，也是高效生产安全优质动物食品的前提。而营养素供给不足导致的一些动物营养缺乏症，无疑是营养影响健康的典型例证，但饲料营养对动物免疫抗病力和亚临床疾病状态的调节作用及其机制却鲜有成熟的理论基础，这无疑是值得研究的重要领域。

撰写这本《动物免疫营养》专著可谓是一个大胆的尝试，因为动物营养学和动物免疫学本身就是快速发展中的复杂学科。本书立足于免疫营养代谢和营养调节免疫机能两个角度，从学科理论、应用技术和研究方法等方面总结有关国内外研究进展，将全书内容分为免疫应答和免疫调节、免疫反应与营养代谢和产品品质、营养素与免疫、非营养性饲料添加剂与免疫、应激与免疫、免疫营养学研究技术等章。本书适合在动物营养与饲料领域从事科学研究、产业技术和产品开发的人员使用，其中也有值得动物医学和人类医学领域的专业人士参考的内容。

由于学科交叉领域的研究工作还不够深入和系统，加之作者知识的深度和广度均有限，撰写时间较仓促，因此，本书难免有不足与疏漏之处，恳请读者不吝赐教。

希望本书的出版能够促进动物免疫营养学科理论和技术有更大的发展，以加快饲料工业和养殖业的科技进步、提升饲料安全和动物健康的水平。

本书的出版得到国家现代农业产业技术体系和农业公益性行业科研专项资金资助，特此致谢！

禹子明

2010年10月于北京

# 目 录

## 前言

<b>第一章 免疫应答和免疫调节</b> .....	1
第一节 概述.....	1
第二节 非特异性免疫应答.....	3
第三节 T 细胞介导的免疫应答 .....	10
第四节 B 细胞介导的免疫应答 .....	15
第五节 黏膜免疫应答 .....	18
第六节 免疫应答的调节 .....	28
参考文献 .....	33
<b>第二章 免疫反应与营养代谢和产品品质</b> .....	34
第一节 免疫反应与营养代谢 .....	34
第二节 免疫应激与动物产品品质 .....	41
参考文献 .....	46
<b>第三章 营养素与免疫</b> .....	49
第一节 脂肪酸与免疫 .....	49
第二节 氨基酸与免疫 .....	60
第三节 维生素与免疫 .....	67
第四节 类维生素与免疫 .....	78
第五节 微量元素与免疫 .....	89
参考文献.....	117
<b>第四章 非营养性饲料添加剂与免疫</b> .....	138
第一节 寡糖与免疫.....	138
第二节 多糖与免疫.....	149
第三节 益生菌与免疫.....	170
第四节 植物多酚与免疫.....	181
参考文献.....	194
<b>第五章 应激与免疫</b> .....	206
第一节 应激与神经内分泌.....	206
第二节 应激与免疫.....	213
第三节 应激免疫学的实验室模型.....	215
第四节 结论.....	218
参考文献.....	218

---

第六章 免疫营养学研究技术·····	220
第一节 畜禽免疫反应评估·····	220
第二节 畜禽免疫营养研究总体设计·····	221
第三节 畜禽免疫营养研究试验方法·····	222
参考文献·····	225

# 第一章 免疫应答和免疫调节

## 第一节 概 述

免疫应答 (immune response) 是指机体免疫系统受到抗原物质刺激后, 发生一系列反应以排除该抗原的应答过程。它的实质是淋巴细胞对抗原分子的特异性识别、处理, 细胞的活化、增殖、分化或无能、凋亡, 以致产生一系列生物学效应的全过程。其效应大多是生理性的反应, 在某种情况下也可发生病理现象。通过有效、适当的免疫应答, 机体才得以维护内环境的稳定。本章所述的免疫应答, 主要是指适应性免疫应答。免疫反应 (immune reaction) 是指免疫应答过程中所产生的抗体或致敏淋巴细胞与相应抗原之间的特异结合所发生的反应。

### 一、免疫应答的类型

根据不同种类抗原刺激、参与细胞或应答效果等各方面的差异, 可将免疫应答按以下方法分为不同的类型。

(1) 按参与细胞分类 根据在免疫应答中起主要作用的免疫活性细胞不同, 分为 B 淋巴细胞 (后文简称 B 细胞) 介导的体液免疫 (humoral immunity) 和 T 淋巴细胞 (后文简称 T 细胞) 介导的细胞免疫 (cellular immunity or cell-mediated immunity) 两大类。这两种免疫应答类型对同一抗原常可同时出现, 并互相发挥协同免疫效应。

(2) 按抗原刺激顺序分类 根据某种抗原进入体内的时间、次数不同, 分为初次应答 (primary response) 和再次应答 (secondary response)。

(3) 按应答效果分类 根据抗原进入体内, 机体是否表现出效应, 分为正免疫应答和负免疫应答。正免疫应答是机体产生抗体或效应细胞清除异己物质以保持内环境稳定的重要机制, 其本质是对机体具有保护性, 但在某种情况下也可产生不利的效应。负免疫应答又称免疫耐受 (immuno-tolerance), 即抗原刺激机体后, 在某种特定情况下, 抗原物质诱导机体免疫系统成为对该抗原的特异性不应答状态。

### 二、免疫应答的生物学意义

免疫应答不同于一般的生理反应和病理反应, 其具有以下特点: ①辨别“自己”和“非己”, T 细胞的这种识别功能是在其于胸腺内发育的过程中形成的, 对非己抗原加以排斥, 而对自身正常组织则不产生排斥反应, 称为自身耐受, 但在某些情况下自身耐受被破坏, 将导致自身免疫病; ②特异性, 当机体受到某一抗原刺激后, 只发生对该抗原的免疫应答, 产生针对该抗原的抗体或效应淋巴细胞; ③记忆性, 机体初次受到抗原刺激后, 免疫细胞对此抗原的刺激保持着长时间的记忆, 当机体再次接触同样抗原时, 将产生迅速且强烈的免疫应答。



免疫应答主要的生物学意义在于识别“自己”和“非己”，并在此基础上清除侵入机体的异己抗原，如病原微生物及其产物、自体恶变细胞等，以保持机体的生理平衡，使机体免受损害，称为生理性免疫应答。但在某些情况下，当免疫系统在排除抗原异物时，免疫细胞的不适当应答（如过高或过低）均会对机体产生伤害。例如，机体在清除某些抗原物质（如药物半抗原、动植物蛋白质或自身组织成分等）时，往往应答过高，造成某种组织损伤或功能障碍，即病理性免疫应答，通常称为超敏反应。如应答过低，则易导致严重的感染。对自身组织成分发生的免疫应答称为自身免疫病。

### 三、免疫应答发生的部位及基本过程

#### （一）免疫应答发生的部位

中枢免疫器官产生的免疫细胞是特异性免疫应答产生的物质基础，而外周免疫器官（主要是淋巴结和脾）则是产生免疫应答的主要场所。免疫细胞在中枢性免疫器官中经历阳性选择和阴性选择，获得主要组织相容性复合体（MHC）限制性识别能力，并清除自身反应性淋巴细胞克隆或使其无能，而成熟的淋巴细胞则转运至外周免疫器官。当外源性抗原进入机体后，经淋巴液转运至外周免疫器官，则被吞噬细胞捕获。外周淋巴组织的淋巴细胞捕获外源性抗原，经加工、处理后，供抗原特异性淋巴细胞识别与结合，从而诱导免疫应答。

#### （二）免疫应答的基本过程

免疫应答的发生、发展和最终效应是由多种免疫细胞相互作用、共同完成的复杂而又规律有序的生理过程。其效应实际上是抗原选择特异性淋巴细胞，从而触发淋巴细胞发生一系列生物学及分子免疫学变化，并产生免疫效应的生理或病理过程。为了便于理解，将这个过程分为抗原识别、淋巴细胞活化和效应三个阶段。

##### 1. 抗原识别阶段

抗原识别阶段实质是抗原进入体内后，抗原提呈细胞（antigen presenting cell, APC）对抗原摄取、加工、处理、提呈、被淋巴细胞识别和诱导 T/B 细胞启动活化的开始时期。此阶段又称感应阶段（inductive phase）。当外源抗原进入机体后抗原提呈细胞对抗原物质进行适度降解、修饰，并将其连接于 MHC 的分子上，此过程称为抗原的加工。经加工、处理后的抗原为免疫原性多肽，其与 MHC 分子结合成抗原肽-MHC 分子复合物，共同表达于 APC 表面，且被淋巴细胞识别的过程，称为抗原提呈（图 1-1），这个过程是几乎所有淋巴细胞活化的必需步骤。总之，抗原提呈细胞与淋巴细胞的协作是特异性抗原识别的细胞和分子基础。

##### 2. 淋巴细胞活化阶段

淋巴细胞活化阶段指 T/B 细胞特异性识别抗原后，在多种细胞间黏附分子和细胞因子协同作用下，活化、增殖、分化为 T 效应细胞或浆细胞，并分泌免疫效应分子。

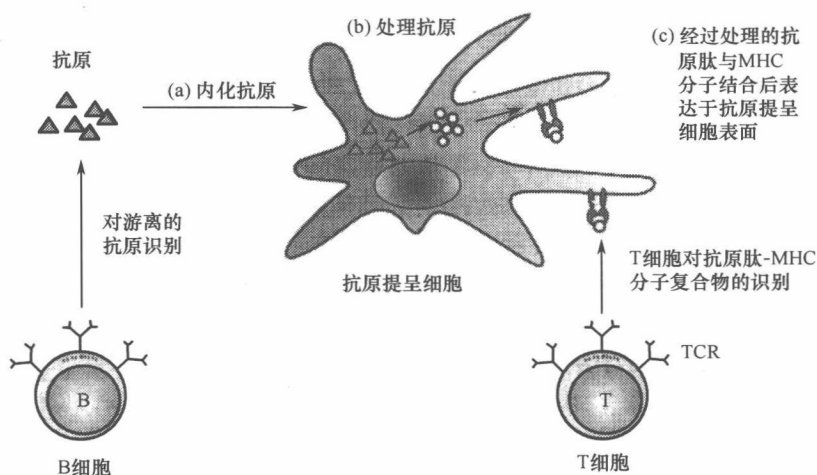


图 1-1 抗原提呈过程

此阶段，部分接受抗原激活的 T 细胞、B 细胞可终止分化，转变为长寿记忆细胞。当记忆细胞再次接触相同抗原时，可迅速分化为免疫效应细胞，产生免疫效应。

### 3. 效应阶段

效应阶段即免疫效应细胞和效应分子共同发挥作用，产生细胞免疫和体液免疫效应的阶段。其结果是排除非己抗原物质或诱导产生耐受，从而维持机体正常的生理状态，但也可引发免疫相关性疾病。

## 第二节 非特异性免疫应答

非特异性免疫 (nonspecific immunity)，又称天然免疫 (innate immunity)，是动物生来就具有并通过遗传而获得的一种免疫功能。它是生物体在长期种系发育和进化过程中不断与病原微生物斗争过程中逐渐形成的一系列防御机制。这种免疫功能与动物的组织结构和生理机能密切相关。

特异性免疫 (specific immunity)，又称适应性免疫 (adaptive immunity)，是机体免疫系统受到抗原刺激后，免疫细胞对抗原分子的识别并产生一系列复杂的免疫连锁反应的生物效应过程，主要有 T 细胞介导的细胞免疫应答和 B 细胞介导的体液免疫应答组成 (见本章第三节和第四节)。

非特异性免疫与特异性免疫既有联系又有区别。非特异免疫是机体对所有病原微生物都有的一定程度的抵抗力，没有特殊的选择，是先天的、遗传性的。尽管非特异性免疫扮演了第一道防御屏障的作用，但其反应无记忆性、迟钝且效率相对低下。而特异性免疫是针对特定抗原，具有特异性、记忆性、后天获得性等特点，是机体防御的重要途径。从种系发育来看，无脊椎动物的免疫都是非特异性的，脊椎动物除非特异性免疫

外，还发展了特异性免疫，两者紧密结合，不能截然分开。从个体发育来看，当抗原物质入侵机体后，首先发挥作用的是非特异性免疫（持续时间一般为抗原初次接触机体96h以内），而后产生特异性免疫应答。因此，非特异性免疫既是一切免疫防护能力的基础，又是机体进行特异性免疫应答的基础。非特异性免疫应答过程，主要由宿主的屏障结构、吞噬细胞的吞噬功能、正常组织和体液中的抗菌物质和炎症反应性所组成。

## 一、机体的屏障

动物机体的表面是抵抗病原体和异物侵入的第一道防线，主要包括皮肤、口腔、鼻腔、眼结膜、气管、胃肠道、泌尿生殖道等与外界相通的组织器官的黏膜组织（崔志中和崔保安，2004；龚非力，2004）。

### （一）皮肤与黏膜

#### 1. 皮肤和黏膜的物理屏障作用

完整而致密的皮肤和黏膜上皮细胞具有非常有效的机械阻挡性屏障作用，可阻止病原微生物侵入机体。呼吸道黏膜上皮细胞纤毛随呼吸的定向摆动及黏膜上皮细胞表面分泌液的冲洗均具有清除病原体的作用。同时，动物的咳嗽、打喷嚏也是机体防御的一种保护性机制。胃肠黏膜上布满绒毛，绒毛的不停运动、胃肠的收缩与蠕动可以使进入肠道的病原微生物排出体外。尿道排尿时的冲刷作用也可以减少黏膜上细菌的停留和附着。

#### 2. 皮肤和黏膜分泌物的化学屏障作用

皮肤附属器分泌的汗液、乳酸、脂肪酸，以及不同部位黏膜分泌的溶菌酶、黏多糖、胃酸、蛋白酶等对病原体发挥杀灭作用；鼻腔的分泌物与唾液均含有黏液多糖，具有灭活某些病毒的作用；泪液和唾液中含有溶菌酶能灭活革兰氏阴性菌；胃液有较高的酸性及酶活性，有破坏微生物的作用。

#### 3. 皮肤和某些腔道黏膜表面正常菌群的微生物屏障作用

非病原性的微生物在皮肤、口腔、泌尿生殖道和胃肠道中均可见到。它们可通过与病原体竞争结合上皮细胞和营养物质及释放抗菌物质等作用方式，阻止病原体在上皮细胞表面黏附和生长。例如，大肠杆菌和肠道厌氧菌产生的大肠杆菌素和短链脂肪酸等抗菌物质，对其他病原菌可产生杀伤或抑制作用；某些细菌如乳酸杆菌栖居于生殖道，引起其环境变酸（pH 4.0~4.5），可阻止许多微生物生长。

### （二）血-脑屏障

血-脑屏障由软脑膜、脉络膜、脑毛细血管及其血管内壁上的巨噬细胞（ $M\phi$ ）组成，可阻止微生物和毒素进入脑组织和脑脊液侵犯神经组织。患有脑囊虫病及百日咳患者易患乙型脑炎，有人认为这和血-脑屏障被破坏有关。幼龄动物的血-脑屏障发育不完善，易发生流行性脑脊髓炎、乙型脑炎等神经系统疾病。

### (三) 血-胎屏障

血-胎屏障由母体子宫内膜的基蜕膜和胎儿的绒毛膜滋养层细胞共同构成,此屏障可防止母体内病原微生物进入胚体内,以保护胎儿免受感染,保证胎儿的正常发育。但血-胎屏障并不妨碍母子间的营养物质交换。

以上屏障在一般情况下足以保护动物机体免受感染,但当动物的外部防线不很完善时,特别是其受到创伤、烧伤、寒冷、有害气体刺激,使体表屏障作用减弱时,病原体便能够突破体表屏障而侵入到机体内部。

## 二、参与机体非特异性免疫的细胞

吞噬是原始单细胞生物摄食与防御的重要方式,随着生物的进化,由单细胞发育为多细胞的高等生物,机体的细胞也逐渐出现了精细的分工。机体内出现了一类专门执行吞噬作用的细胞,可以捕获入侵的微生物和异物颗粒,从而构成了强大的非特异性免疫防御机制(崔志中和崔保安,2004)。

### (一) 非特异性免疫细胞的种类

参与机体非特异免疫的细胞根据其形态结构、组织分布、功能特点分为以下几类。

#### 1. 吞噬细胞

根据吞噬细胞的形态、吞噬功能与分布不同,吞噬细胞可分为两大类:一类是单核-巨噬细胞系统(mononuclear phagocyte system, MPS),另一类是中性粒细胞(neutrophil)。单核-巨噬细胞系统主要包括外周血中的单核细胞和组织器官中的巨噬细胞。外周血单核细胞占血细胞总数的1%~3%,在血流中仅存留几小时至数十小时,然后穿过血管内皮细胞移行至全身组织器官,发育为巨噬细胞。

动物体内单核-巨噬细胞均由骨髓中的干细胞衍生而来,在成熟过程中逐渐获得吞噬能力。这些细胞内含有多种消化微生物和分解异物的酶类物质,细胞膜表面均具有IgG的Fc受体和补体的C3b受体。

##### 1) 巨噬细胞

巨噬细胞(macrophage)在肝、脾、肺、胸腹腔、骨组织、结缔组织、神经组织及淋巴结的血窦中最为丰富,其中有些是固定的巨噬细胞,有些是游走的巨噬细胞。固定的巨噬细胞可因所处部位不同而有不同的名称,如在淋巴结、脾、肺泡、胸腔和腹腔中称巨噬细胞;在中枢神经组织中称小胶质细胞;在肝脏中称枯否氏细胞;在骨内称破骨细胞等。游走的巨噬细胞有血液中的大单核细胞、脾和淋巴结血窦内的游走巨噬细胞。巨噬细胞寿命较长,在组织中可存活数月。其形体较大,呈多形性,胞浆内富含溶酶体和其他细胞器。巨噬细胞可表达MHC I/II类分子和多种黏附分子,同时具有IgG Fc受体(FcR)、C3b受体和多种细胞因子受体,但无特异性抗原受体。它们对玻璃和塑料表面有很强的黏附力,因此又称黏附细胞,借助此种特性可将单核-巨噬细胞与淋巴细胞分离。巨噬细胞可主动吞噬、杀伤和消化病原微

生物等抗原性物质，是机体非特异性免疫的重要组成部分，同时在特异性免疫应答的各个阶段起重要作用。

## 2) 中性粒细胞

中性粒细胞 (neutrophil) 是存在于血循环中的小吞噬细胞。中性粒细胞寿命短暂，在血循环中仅存活数小时，但其更新迅速，是血液中数量最大的白细胞。胞浆中含有许多溶酶体颗粒，其中含有溶菌酶、弹性蛋白酶、磷酸酶、脂酶、髓过氧化物酶、过氧化氢酶和阳离子蛋白如吞噬素和白细胞素等，它们在杀菌、溶菌和消除过程中起重要作用。中性粒细胞可表达黏附分子，表面具有 FcR 和 C3b 受体，而无特异性抗原受体。感染发生时，中性粒细胞可迅速从血管内移出，是最早被招募到感染部位的吞噬细胞。它们具有强大的非特异性吞噬杀菌能力，在机体抗感染免疫中起重要作用。

## 2. 自然杀伤细胞

自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 是一类不需特异性抗体参与或不用靶细胞上 MHC I 类分子表达即可杀伤靶细胞的淋巴细胞。人的自然杀伤细胞 (NK 细胞) 具有 ISH 受体和低亲和力的 E 受体，无补体受体或 SIg，也无黏附力或吞噬作用。NK 细胞表面无 CD3，也无 T 细胞  $\alpha\beta$  或  $\gamma\delta$  受体。

NK 细胞在非特异性免疫应答中起着重要的作用，其天然杀伤作用不依赖抗体，无 MHC 限制性，除可杀伤肿瘤细胞外，还可杀伤病毒感染的细胞、较大的病原体（如真菌和寄生虫）、自身的某些组织细胞、同种异体移植物组织细胞等。

## 3. 嗜酸性粒细胞

嗜酸性粒细胞 (eosinophil) 的胞浆内有许多嗜酸性颗粒，其生命周期短，半衰期为 6~10h，组织中的细胞数比血液中多 100 倍，在结缔组织中可存活数天。嗜酸性粒细胞可吞噬抗原-抗体复合物，同时释放出一些酶类，如组胺酶、芳香硫酸酯酶 B 和磷脂酶 D 等，具有 IgE Fc 受体。内含主要碱性蛋白，能直接杀伤寄生虫。其组胺酶、芳香硫酸酯酶对变态反应有负调节作用。

## 4. 嗜碱性粒细胞

嗜碱性粒细胞 (basophil) 是能循环的组织肥大细胞，在血液中占白细胞总数的不到 0.2%，带有与 IgE 有高亲和力的受体，IgE 与受体结合或受体与游离的 IgE 结合后再与 IgE 特异抗原结合，刺激嗜碱性粒细胞发生脱粒作用并释放各种介质引起超敏反应。细胞质中含有不同大小的嗜碱性颗粒，颗粒中含有肝素、组胺、白三烯等，能释放到炎症组织中或介导 I 型变态反应。

## 5. M 细胞

M 细胞 (membranous cell) 是一种扁平上皮细胞，是散布于肠道黏膜上皮细胞间的一种特殊的抗原转运细胞。M 细胞不表达 MHC II 类分子，胞质内容酶体很少，在肠黏膜表面有短小不规则毛刷样微绒毛。M 细胞的非特异性脂酶活性很高。病原菌等

外来抗原性物质通过对 M 细胞表面毛刷状微绒毛的吸附, 或经 M 细胞表面蛋白作用后被摄取。这些外来抗原以吞饮泡形式转运至细胞质内, 可在未经降解的情况下, 穿过 M 细胞, 进入黏膜下结缔组织, 被位于该处的巨噬细胞摄取, 然后由巨噬细胞将抗原携至局部淋巴组织——派氏集合淋巴结, 诱导产生特异性免疫应答。

## (二) 非特异性免疫细胞的功能

实验证明, 将胶性炭微粒注入小鼠血循环后, 在短时间内采取血液标本, 发现在注射后数分钟内, 炭微粒大部分被清除, 15~20min 完全清除。例如, 将动物进行解剖, 即可见到大量胶性炭微粒被组织吞噬细胞所吞噬, 特别是集中在肝脏的枯否氏细胞、脾脏窦壁的巨噬细胞及肺脏的巨噬细胞内。吞噬细胞吞噬炭微粒的过程与吞噬微生物相似。吞噬细胞清除异物颗粒的吞噬过程大致可分为以下几个连续步骤: 吞噬细胞黏附于炎症部位的血管内皮; 穿过内皮细胞间隙进入组织, 趋向侵入的微生物; 识别和吞入微生物, 吞噬细胞内形成吞噬小体和吞噬溶酶体, 并发生脱颗粒; 杀灭和消化微生物。

### 1. 趋化作用

趋化作用是指吞噬细胞随所处环境中某种可溶性物质浓度的梯度, 由低浓度向高浓度方向定向运动的现象。能吸引吞噬细胞发生定向运动的化学物质称为趋化因子 (chemotactic factor, CF)。补系统通过经典途径或替代途径激活后的裂解产物 (C3a、C5a、C567)、胶原蛋白或纤维蛋白组织受蛋白酶作用后的分解产物、中性粒细胞的溶酶体成分、抗原与致敏淋巴细胞作用后释放的某些淋巴因子均属内源性趋化因子。某些细菌成分或其代谢产物也可吸引吞噬细胞, 被称为外源性趋化因子。游走的吞噬细胞具有阿米巴样的运动能力, 但无定向性。趋化因子可导致吞噬细胞定向游动。炎症早期局部趋化因子浓度逐渐增高, 从而吸引中性粒细胞沿着梯度浓度递增的方向移动, 但单核-巨噬细胞只能对低浓度趋化因子产生反应。因此, 急性炎症期可见大量中性粒细胞浸润, 而慢性炎症期趋化因子浓度下降, 使中性粒细胞游走减少, 但单核-巨噬细胞仍继续游走浸润。

### 2. 识别

吞噬细胞接触颗粒状物质, 通过辨别其表面的某种特征, 从而选择性地进行吞噬。在吞噬细胞膜上有免疫球蛋白 Fc 段的受体和补体 C3b 受体, 因此抗体 Fab 段与微生物抗原结合后, 其 Fc 段便与吞噬细胞膜上的 Fc 受体结合, 经结合后的抗原-抗体复合物又能经传统途径激活补体而产生 C3b, 如此抗原又可经补体 C3b 与吞噬细胞膜上的受体结合而被识别为异物。抗体与补体促进的吞噬作用称为调理作用。

### 3. 吞入

细菌或异物性颗粒与吞噬细胞膜接触后, 与异物性颗粒结合处的细胞膜便内陷并伸出伪足, 并在其远端合拢, 合拢的伪足将异物性颗粒包围起来, 其后两端的细胞膜互相融合, 形成一个囊状空泡, 称为吞噬小体 (phagosome)。这种由翻转的细胞膜形成的

吞噬小体逐渐与细胞膜脱离，并向细胞质内漂动。

#### 4. 消化杀灭

吞噬小体形成后，逐渐离开细胞边缘而向细胞中心移动。与此同时，细胞内的溶酶体向吞噬小体运动、接近，与之融合形成吞噬溶酶体（phagolysome）。溶酶体内含有多种蛋白水解酶，如酸性磷酸酶、组织蛋白酶、溶菌酶、 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶以及髓过氧化物酶等，这些酶类进入吞噬小体形成消化空泡，这个过程称为脱颗粒。消化空泡内的酶类有消化某些细菌胞壁成分——黏多肽的作用，并由于糖酵解作用产生大量具有杀菌作用的乳酸或碳酸，起杀灭和消化细菌的作用。同时酸性又能促进  $H_2O_2$  的产生，这些  $H_2O_2$  在髓过氧化物酶存在下能增强杀菌作用。被消化处理的微生物或异物抗原与细胞内核糖核酸结合成为“超抗原”，即“免疫信息”（mRNA），可激活 T 细胞与 B 细胞引起特异性免疫反应。吞噬细胞与吞噬作用不仅在非特异性免疫中对异物的清除起重要作用，而且在特异性免疫反应中也起重要作用。细菌损伤后，其降解或消化作用主要由吞噬细胞溶酶体内各种水解酶，如蛋白酶、核酸酶、脂酶和磷酸酶等完成。未活化的巨噬细胞与中性粒细胞相比，其吞噬杀菌作用相对较弱。当巨噬细胞被细菌脂多糖（LPS）或干扰素（IFN）等细胞因子激活后，可对胞内寄生菌产生强大杀灭作用。同时，产生大量细胞因子和其他炎症介质，介导炎症反应和免疫调节作用。

### 三、正常组织和体液中的抗菌物质

抑制寄生物生长的物质是通过体液而广泛分布的。常见的组织浸出液、血液及腺体分泌物能够非特异地抑制细菌的生长，但发生这种作用的具体物质大多数尚未确定。这些物质对病原体的直接杀灭作用不大，但对其他杀灭作用起辅助作用（崔志中和崔保安，2004；龚非力，2004）。

#### （一）补体

补体（complement）系统由多种不耐热的血清蛋白组成，补体是机体重要的防御系统，它有促进炎症、溶菌与溶细胞作用，并且有清除抗原-抗体复合物的作用。补体与免疫监视作用有关。

补体是一个包括 20 多种成分的复杂系统，由 M 细胞、肠上皮细胞、肝细胞和脾细胞合成。补体成分通常以非活性状态存在于血液和体液中。经抗原-抗体复合物（经典途径激活物）、细菌脂多糖和酵母多糖等（旁路途径激活物）活化后形成多种生物活性片段，可导致趋化、黏附，促进吞噬，引发炎症等，以增强抗感染作用。在感染早期，某些革兰氏阴性菌细胞壁成分可直接激活补体，在特异性抗体形成之前就发挥防御作用。补体缺陷病患者常发生严重的细菌感染。

#### （二）乙型溶素

乙型溶素（ $\beta$ -lysin）在血液凝固时自血小板释出，故其含量在血清中远高于在血浆中的含量。可破坏革兰氏阳性菌细胞膜，产生非酶性破坏作用，但对革兰氏阴性菌无作用。

### (三) 溶菌酶

溶菌酶 (lysozyme) 存在于身体的大部分组织内, 主要来源于吞噬细胞。在唾液、泪液、乳汁、鼻咽分泌物中的溶菌酶, 作用于革兰氏阳性菌细胞壁肽聚糖, 可使细菌溶解。革兰氏阴性菌的肽聚糖外因有外膜等包绕, 故溶菌酶不能直接发挥作用。但在抗体和补体同时存在时, 溶菌酶则对革兰氏阴性菌也有溶解作用。

### (四) 干扰素

病毒、细菌内毒素、原虫及人工合成的物质 (如聚肌胞) 等可诱导多种组织细胞产生 IFN, 分为  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  三种。IFN 的抗病毒作用不是直接杀伤病毒, 而是诱导细胞产生抗病毒蛋白, 使细胞处于抗病毒状态。抗病毒蛋白不止一种, 它们主要作用于病毒 mRNA 的转录和翻译, 从而抑制病毒蛋白合成, 而对宿主蛋白合成无影响。IFN 对细胞免疫有调控作用, 能活化 NK 细胞和 T 细胞, 增强其杀伤靶细胞的能力。

其他抑菌物质有的已知具有更为特殊的作用。例如, 血清中自然发生的一些物质能抑制透明质酸酶的产生。透明质酸酶能破坏结缔组织中的重要物质——透明质酸, 因而有利于病原体的扩散。所以, 只要细菌周围的组织维持足够的血液供应, 就可降低这种攻击方式的效果。有些体液因素的作用是有局限性的。例如, 豚鼠人工感染结核分枝杆菌后, 身体的每一个器官都出现细菌的损害, 只有肾脏除外。后经试验证明, 肾组织中有一种可以浸出的物质, 称为精子癸四胺 (spermine)。这种物质在试管中能抑制结核分枝杆菌的生长。但肾脏中还有其他血清因素存在, 其真正的作用方式是复杂的。存在于血清中的天然抗体在非特异性防御中也有重要作用。有人推测这些抗体是机体的一种正常血清成分, 因为它不是由于某一病原体刺激产生的。每种动物在它的生活环境中都与大量的各种不同的微生物接触, 因而使其产生多种抗体。动物即使在无菌条件下饲养, 也能产生一些抗体, 这是由于消毒饲料中的死菌及其产物和其他蛋白质刺激而产生的。

## 四、炎症反应

炎症反应是一种病理过程, 也是一种防御和消灭异物的积极方式, 它是动物机体对病原体非特异性免疫应答的一种。机体通过炎症过程能减缓或阻止病原体经组织间隙向机体的其他部位扩散, 还能带来各种吞噬细胞, 为这些吞噬细胞的功能发挥提供良好的活动条件, 同时又聚集有大量的体液防御因素。在原始感染部位首先是血液循环的增加, 但很快就减缓下来, 并有许多多形核白细胞黏着于血管壁上。这些吞噬细胞由于局部肿胀受到挤压而通过毛细血管内皮细胞的空隙游走出来, 表现为白细胞的渗出。渗出的细胞在组织中吞噬异物和组织碎片。大量的白细胞继续进入感染部位, 特别是在入侵病原体产生有毒物质 (如链球菌和葡萄球菌的杀白细胞素) 的地方, 它们在那里死亡、破裂而变为脓汁。与此同时, 感染部位由于周围组织血液循环的增加而引起温度升高。生物化学变化也会同时发生, 如 pH 及氧压改变, 这对病原体的存在都是不利的。血管中除白细胞游出外, 尚有血浆渗出。这就



使淋巴液循环大大增加，毒素被冲淡，并有利于排除寄生物和组织碎片，使特异的和非特异的体液防御因素在感染部位发生作用。

在炎症的后期，感染部位被一层栅栏样纤维素团包围起来，同时巨噬细胞出现。当感染部位愈合时，巨噬细胞成为优势细胞，它们吞噬破碎的多形核白细胞和组织碎片以及病原体。在感染部位也出现浆细胞，它们合成抗体以协助消灭病原体。细胞免疫的效应细胞——小淋巴细胞也可能出现（崔志中和崔保安，2004）。

非特异性免疫细胞如吞噬细胞表面存在一些受体，如 FcR、补体受体（CR3）、TLR（Toll-like receptor, TLR）、NOD 样受体、视黄酸诱导基因-1（RIG-1）样受体等，可介导吞噬细胞的非特异性免疫应答，在先天性免疫调节中具有重要意义。

### 第三节 T 细胞介导的免疫应答

#### 一、T 细胞对抗原的识别

未接受抗原刺激的 T 细胞称为初始 T 细胞（naive T cell）。初始 T 细胞表面的 T 细胞表面受体（TCR）只能特异性识别表达于 APC 表面并与 MHC 分子结合成复合物的肽类抗原，这又被称为 TCR 的双识别。TCR 能识别由氨基酸一级序列所决定的抗原肽的线性决定簇，后者可在 APC 表面 MHC 分子的肽结合凹槽中形成特定构象。TCR $\alpha\beta$  T 细胞是参与细胞免疫应答的主要细胞群，TCR $\alpha\beta$  链的可变区结构负责特异性识别抗原肽-MHC 分子复合物。TCR $\alpha\beta$  链可变区的 CDR1 和 CDR2 结构区域识别并结合 MHC 分子的非多态性区和抗原肽的两端； $\alpha\beta$  链的 CDR3 结构域识别并结合位于抗原肽中央的 T 细胞表位。TCR 与抗原肽-MHC 分子复合物的亲和力远比 Ig 和抗原结合的亲和力低，其原因之一是由于 T 细胞在胸腺内发生的分化和选择过程中，只有其 TCR 与 MHC 分子低亲和力结合的 T 细胞才能经受阳性选择而存活。

#### 二、T 细胞活化信号的要求

T 细胞特异性识别 APC 所提呈的抗原肽-MHC 分子复合物，并被激活，发生增生，进而分化成效应细胞。在这一过程中，T 细胞均需两个来自细胞外的信号刺激，即淋巴细胞活化的双信号作用（图 1-2）。

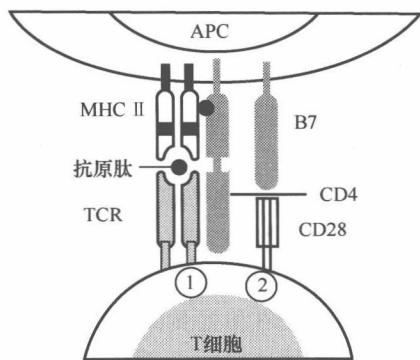


图 1-2 T 细胞激活的双识别与双信号示意图

##### （一）细胞的第一激活信号

T 细胞的第一激活信号主要来自 TCR 与抗原肽-MHC 分子复合物的特异性结合，即抗原的特异性识别信号。另外，在 T 细胞表面表达的 CD4 和 CD8 分子作共受体，可分别与 APC 细胞（或靶细胞）表面的 MHC II 或 MHC I 类分子结合，从而增强 T 细胞与 APC 间的黏附作用，并参与第一激活信号的启动和转导。