

普通医药院校创新型系列教材

医学免疫学 与病原生物学

PATHOGEN BIOLOGY
AND IMMUNOLOGY

龚卫娟·主编



科学出版社

普通医药院校创新型系列教材

医学免疫学与病原生物学

龚卫娟 主编

科学出版社
北京

内 容 简 介

医学免疫学与病原生物学是基础医学中非常重要的课程。本教材共分三篇,医学免疫学部分主要介绍人体免疫系统的组成、功能,固有及适应性免疫应答的规律、产物,超敏反应、自身免疫性疾病、免疫缺陷病、肿瘤及移植排斥反应等疾病的免疫学发病机制、免疫学诊断和防治等;医学微生物学部分主要介绍与医学有关的细菌、病毒和真菌等病原生物学的生物学特性、致病性与免疫性、病原学检查方法及流行与防治原则,以控制和消灭感染性疾病和与之有关的免疫损伤等,达到保障和提高人类健康水平的目的;人体寄生虫学部分主要介绍与人类疾病相关寄生虫的基本生物学特性、对人类的危害、流行与防治原则。

为适应继续教育的特点和教学需要,本教材力求既简明扼要,又拓宽视野和加深理解,对专科层次即已熟知的内容进行了大幅削减,但也保证了本门课程固有的知识体系。

本教材可供普通医药院校医学及相关专业本、专科学生,继续教育学员,以及从事各层次医学及医学相关专业教学、管理者参考、学习使用。

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学与病原生物学 / 龚卫娟主编. —北京:
科学出版社, 2018.3
普通医药院校创新型系列教材
ISBN 978-7-03-056612-6

I. ①医… II. ①龚… III. ①医药—免疫学—医学院
校—教材②病原微生物—医学院校—教材 IV. ①R392
②R37

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 036251 号

责任编辑: 闵捷

责任印制: 谭宏宇 / 封面设计: 殷靓

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

南京展望文化发展有限公司排版

江苏省句容市排印厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015 年 9 月第 一 版 开本: 889×1194 1/16

2018 年 3 月第 二 版 印张: 10 1/2

2018 年 3 月第二次印刷 字数: 285 000

定价: 41.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

普通医药院校创新型系列教材

专家指导委员会

主任
龚卫娟

委员

(按姓氏笔划排序)

丁玉琴	万小娟	王 艳	王劲松	刘永兵
刘佩健	许正新	李吉萍	李国利	肖炜明
吴洪海	张 菁	张 瑜	陈玉瑛	郁多男
季 坚	郑 英	胡 艺	胡兰英	祝娉婷
贾筱琴	龚卫娟	康美玲	梁景岩	葛晓群
程 宏	谢 萍	窦英茹	廖月霞	

普通医药院校创新型系列教材

《医学免疫学与病原生物学》

编辑委员会

主 编
龚卫娟

副主编
钱 莉 李国才 田 芳

编 委
(按姓氏笔画排序)

孔桂美 田 芳 阴银燕 严 华 李国才
杨维平 陆 凤 陈红菊 钱 莉 龚卫娟
焦红梅 蔺志杰 潘兴元

审 校
季明春

前 言

医学免疫学、医学微生物学和人体寄生虫学是生物医学领域中非常重要的支柱性基础课程,也是国家执业医师资格考试的重要课程,具有完整的理论体系和广泛的实用性,与临床医学及其他生命科学领域学科具有广泛的交叉和渗透。本教材在内容上,由医学免疫学、医学微生物学和人体寄生虫学共三篇组成。医学免疫学的新理论和新技术发展迅速,在临床应用方面越来越受到人们的重视,免疫学相关疾病及防治技术是本教材的重要内容之一。病原生物学的内容编排不仅充分反映临床工作的实际需求,还引入对埃博拉病毒、严重急性呼吸道综合征冠状病毒等病原体的介绍。

本教材在内容上突出“科学性、实用性和先进性”的原则,体现医学职业教育的特色,使之更加适应岗位的需要,符合社会的要求;编写时力求突出重点、删繁就简、除旧布新、循序渐进、深入浅出、语言规范、通俗易懂。各部分内容以基础理论知识为主,并适当介绍本学科的一些新进展和新成就。在每章开始有“学习要点”,涵盖掌握、熟悉、了解不同层面的知识点;每章最后附加小结、思考题,以加深对重点内容的理解和掌握。本教材最后附有“推荐补充阅读书目及网站”,以利于读者自学。

在对以往使用的教材进行全面调研的基础上,在扬州大学医学院各级领导的带领下,本教材基于《病原生物学与免疫学》进行了修订,对部分内容、概念进行了更新,在医学免疫学、病原生物学中的名词选用上进行了校对,对部分概念解释说明不完全、不恰当之处进行了修正。

本教材的出版是全体编委共同努力、合作的结果,由扬州大学出版基金资助。尽管我们为本教材的编写做了很大努力,但医学免疫学和病原生物学的发展迅速,编写内容和文字上如存在疏漏之处,恳请使用本教材的师生和读者给予批评指正,以利于今后不断完善与提高。

主编

2017年10月

目 录

前言

第一篇 医学免疫学

第一章 基础免疫学			003
第一节 免疫学绪论	003	二、固有免疫应答	007
一、免疫的概念	003	第三节 适应性免疫系统	008
二、免疫的基本功能	003	一、特异性细胞免疫	008
三、免疫系统	003	二、特异性体液免疫	012
四、免疫应答的种类及特点	004	第四节 免疫耐受与免疫调节	015
第二节 固有免疫系统	005	一、免疫耐受	015
一、固有免疫系统的组成	005	二、免疫调节	017
第二章 临床免疫学			019
第一节 超敏反应	019	三、继发性免疫缺陷病	029
一、I型超敏反应	019	四、免疫缺陷病治疗原则	029
二、II型超敏反应	021	第四节 肿瘤免疫	030
三、III型超敏反应	022	一、肿瘤抗原	030
四、IV型超敏反应	024	二、机体对肿瘤细胞的免疫应答	031
第二节 自身免疫性疾病	024	三、肿瘤的免疫逃逸机制	032
一、自身免疫性疾病的损伤机制及典型疾病	024	四、肿瘤的免疫学诊断与治疗	033
二、自身免疫性疾病发生的相关因素	025	第五节 移植免疫	034
三、自身免疫性疾病的治疗	026	一、移植的类型	034
第三节 免疫缺陷病	026	二、移植抗原	035
一、免疫缺陷病的分类及共同特征	026	三、同种异体排斥反应的机制	035
二、原发性免疫缺陷病	027	四、同种异体移植排斥的类型及其效应机制	035

五、同种异体移植排斥的防治	036
---------------	-----

第三章 免疫学防治

039

第一节 新型疫苗	039	二、过继免疫细胞治疗	043
一、亚单位疫苗	039	三、造血干细胞移植	043
二、结合疫苗	040	第四节 生物应答调节剂	043
三、合成肽疫苗(抗原肽疫苗)	040	一、化学合成药物	044
四、基因工程疫苗	040	二、微生物制剂	044
第二节 分子治疗	040	三、多糖类及中草药	044
一、分子疫苗	040	四、胸腺激素	044
二、抗体	041	第五节 免疫抑制剂	044
三、细胞因子	042	一、化学合成药物	044
第三节 细胞治疗	042	二、微生物制剂	044
一、细胞疫苗	042		

第二篇 医学微生物学

第四章 医学微生物学绪论

049

第一节 微生物	049	一、微生物学	050
一、微生物的概念与分类	049	二、医学微生物学	050
二、微生物与人类的关系	049	三、微生物学发展简史	050
第二节 微生物学和医学微生物学	050		

第五章 细菌学概论

052

第一节 细菌的生物学性状	052	一、细菌的致病机制	059
一、细菌的形态和结构	052	二、宿主抗菌免疫机制	060
二、细菌的生理	055	三、感染的发生与发展	060
三、消毒与灭菌	056	四、细菌感染的微生物学检查与防治	
四、细菌的遗传和变异	057	原则	061
第二节 细菌的感染与免疫	059		

第六章 常见病原性细菌

063

第一节 化脓性球菌	063	三、沙门菌属	069
一、葡萄球菌属	063	第三节 弧菌属	070
二、链球菌属	065	一、霍乱弧菌	070
三、奈瑟菌属	066	二、副溶血性弧菌	071
第二节 肠道杆菌	067	第四节 厌氧性细菌	071
一、埃希菌属	067	一、厌氧芽孢梭菌属	072
二、志贺菌属	068	二、无芽孢厌氧菌	073

第五节 分枝杆菌属	074	二、主要病原性支原体	080
一、结核分枝杆菌	074	第十节 立克次体	081
二、麻风分枝杆菌	076	一、生物学性状	081
第六节 动物源性细菌	076	二、主要致病性立克次体	081
一、布鲁菌属	077	第十一节 衣原体	082
二、炭疽芽孢杆菌	077	一、生物学性状	082
三、鼠疫耶氏菌	078	二、主要致病性衣原体	082
第七节 其他病原菌	079	第十二节 螺旋体	083
第八节 放线菌属与诺卡菌属	080	一、钩端螺旋体	084
第九节 支原体	080	二、梅毒螺旋体	085
一、生物学性状	080		

第七章 病毒概论 088

第一节 病毒的基本性状	088	一、病毒的感染	090
一、病毒的形态与结构	088	二、抗病毒免疫	091
二、病毒的增殖	089	第三节 病毒感染的检查方法与防治原则	092
三、病毒的遗传与变异	089	一、病毒感染的诊断	092
四、理化因素对病毒的影响	090	二、抗病毒治疗	093
第二节 病毒的感染与免疫	090	三、病毒感染的预防	094

第八章 常见病毒 095

第一节 呼吸道病毒	095	第五节 出血热病毒	106
一、流行性感冒病毒	095	一、汉坦病毒	106
二、副黏病毒	096	二、埃博拉病毒	107
第二节 肠道病毒	098	三、克里米亚-刚果出血热病毒	107
一、脊髓灰质炎病毒	098	第六节 疱疹病毒	108
二、柯萨奇病毒、ECHO 病毒和新肠道病毒	099	一、单纯疱疹病毒	108
三、新肠道病毒	099	二、水痘-带状疱疹病毒	109
四、轮状病毒	099	三、EB 病毒	109
第三节 肝炎病毒	100	四、人巨细胞病毒	110
一、甲型肝炎病毒	100	五、其他人疱疹病毒	111
二、乙型肝炎病毒	101	第七节 反转录病毒	111
三、丙型肝炎病毒	103	一、人类免疫缺陷病毒	111
四、丁型肝炎病毒	103	二、人类嗜 T 细胞病毒 I 型和 II 型	113
五、戊型肝炎病毒	103	第八节 其他病毒	113
第四节 虫媒病毒	104	一、狂犬病病毒	113
一、流行性乙型脑炎病毒	104	二、人乳头瘤病毒	114
二、登革病毒	105	三、人类细小病毒 B19	114
三、森林脑炎病毒	106	四、痘病毒	115

第九章 真菌			117
第一节 真菌概论	117	第二节 常见病原性真菌	119
一、生物学性状	117	一、皮肤感染真菌	119
二、致病性与免疫性	118	二、皮下组织感染真菌	120
三、微生物学检查	118	三、深部感染真菌	120
四、防治原则	119		

第三篇 人体寄生虫学

第十章 人体寄生虫学总论			125
第一节 人体寄生虫学中的重要概念	125	第二节 寄生虫病的流行与防治	126
一、寄生关系	125	一、寄生虫病流行的环节及特点	126
二、寄生虫的生活史	126	二、寄生虫病的防治	127
三、寄生虫感染的特点	126		

第十一章 医学原虫			128
第一节 叶足虫	128	二、刚地弓形虫	133
一、溶组织内阿米巴	128	第二节 鞭毛虫	135
二、其他常见阿米巴	129	一、阴道毛滴虫	135
第二节 孢子虫	130	二、其他常见鞭毛虫	136
一、疟原虫	130		

第十二章 医学蠕虫			138
第一节 吸虫	138	一、链状带绦虫	142
一、华支睾吸虫	138	二、肥胖带绦虫	144
二、卫氏并殖吸虫	139	第三节 线虫	145
三、日本血吸虫	141	一、十二指肠钩口线虫和美洲板口线虫	145
第二节 绦虫	142	二、似蚓蛔线虫	147

第十三章 医学节肢动物			150
第一节 医学节肢动物概论	150	二、医学节肢动物对人体的危害	151
一、医学节肢动物主要类群及特征	150	三、医学节肢动物的防制原则	152

推荐补充阅读书目及网站			153
--------------------	--	--	-----

主要参考文献			154
---------------	--	--	-----

第一篇

医学免疫学

第一章

基础免疫学

学习要点

● **掌握:** ① 免疫的概念、基本功能;固有免疫应答与适应性免疫应答的基本特点;② 巨噬细胞和NK细胞的功能;③ 补体的活化及功能;④ 三种专职APC的功能;⑤ T细胞、B细胞的亚群、功能及应答;⑥ 特异性体液免疫应答中抗体产生的一般规律;⑦ 免疫球蛋白的结构和功能;⑧ 免疫耐受与免疫调节的概念;⑨ 免疫耐受与免疫抑制的区别。

● **熟悉:** ① 固有免疫应答的时相;② T细胞、B细胞的表面分子;③ 免疫球蛋白的水解片段;④ 免疫耐受机制;⑤ 免疫调节机制。

● **了解:** ① 免疫细胞和免疫分子;② 淋巴细胞归巢与再循环;③ 其他固有免疫细胞和分子;④ T细胞、B细胞的发育;⑤ 人工制备抗体;⑥ 免疫耐受的临床意义。

第一节 免疫学绪论

一、免疫的概念

近代免疫学认为:免疫是机体的一种生理功能,能够区分“自己”或“非己”,对“非己”物质产生免疫应答并予以清除,而对“自己”物质呈现负免疫应答以维持内环境稳定。免疫具有二重性,在异常情况下会导致机体的损伤。

二、免疫的基本功能

1. 免疫防御 免疫防御是指机体防御病原生物感染、并清除入侵病原微生物和其他有害物质的能力。过高可引起超敏反应,过低可引起免疫缺陷,易导致机体感染。

2. 免疫自稳 机体能通过清除体内出现的变性、衰老和死亡细胞,维持内环境相对稳定,以维护机体生理平衡的功能。如果这种功能发生紊乱,易得自身免疫性疾病。

3. 免疫监视 机体免疫系统具有识别、清除突变细胞和持续性感染细胞的功能。此功能失调可导致肿瘤或持续性感染的发生。

三、免疫系统

人体免疫系统是一个“网络系统”,涉及许多彼此间相互依赖、相互作用的组分(表1-1)。

1. 免疫器官

(1) 中枢免疫器官:包括骨髓和胸腺,是免疫细胞发生、分化、发育和成熟的场所。

笔记栏



表 1-1 人体免疫系统的组成

免疫器官		免疫细胞	免疫分子	
中枢	外周		膜型分子	分泌型分子
胸腺	脾脏	固有免疫细胞	TCR	免疫球蛋白
骨髓	淋巴结	吞噬细胞	BCR	补体
	黏膜相关淋巴组织	树突状细胞	MHC 分子	细胞因子
	皮肤相关淋巴组织	NK 细胞	CD 分子	
		NKT 细胞	黏附分子	
		其他细胞	细胞因子受体	
		适应性免疫应答细胞		
		T 细胞		
		B 细胞		

1) 骨髓: 不仅是所有免疫细胞发生的场所, 而且是除 T 细胞以外的免疫细胞分化成熟的场所, 也是免疫应答中抗体产生的主要场所, 是血清抗体的主要来源。

2) 胸腺: 是 T 细胞发育成熟的主要场所。

(2) 外周免疫器官: 包括淋巴结、脾脏和黏膜免疫系统, 是成熟 T 细胞、B 细胞等免疫细胞定居的场所, 也是产生免疫应答的场所。

1) 淋巴结: 广泛存在于全身非黏膜部位的淋巴通道上, T 细胞、B 细胞及其他免疫细胞有组织地分布其中。树突状细胞(dendritic cell, DC)等抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)摄取抗原后可迁移至淋巴结, 并将加工处理过的抗原提呈给 T 细胞, 使其活化、增殖、分化为效应 T 细胞。淋巴结中的 B 细胞可识别游离的或被滤泡树突状细胞(follicular dendritic cell, FDC)捕获的抗原, 在 T 细胞的辅助下, 活化、增殖、分化为浆细胞, 并分泌抗体。髓窦中的巨噬细胞可吞噬并清除由组织进入淋巴液的病原体和毒素, 具有重要的过滤功能。

2) 脾脏: 负责对血源性抗原产生免疫应答, 还可清除血液中衰老死亡的血细胞、免疫复合物等, 从而使血液得到净化。脾脏也是 B 细胞外周发育的重要场所。

3) 黏膜免疫系统: 也称黏膜相关淋巴组织(mucosal-associated lymphoid tissue, MALT), 主要指呼吸道、消化道及泌尿生殖道的黏膜上皮淋巴细胞、黏膜固有层中无被膜的弥散淋巴组织, 以及扁桃体、阑尾等集聚化的淋巴组织。该系统对入侵黏膜表面的病原体产生免疫应答, 在局部免疫中发挥重要作用。

(3) 淋巴细胞归巢与再循环: 成熟淋巴细胞离开中枢免疫器官后, 可选择性迁移并定居于外周免疫器官或组织的特定区域, 称为淋巴细胞归巢。定居在外周免疫器官的淋巴细胞, 可由淋巴循环进入血液循环, 在毛细血管后微静脉处穿越高内皮静脉(high endothelial venule, HEV), 重新分布于全身淋巴器官和组织。淋巴细胞在血液、淋巴液、淋巴器官和组织间反复循环的过程称为淋巴细胞再循环。

2. 免疫细胞 免疫细胞主要由执行非特异性免疫功能的固有免疫细胞和具有特异性免疫功能的适应性免疫细胞组成。

3. 免疫分子 抗体、BCR 和 TCR 分子作为特异性免疫分子, 均包含可变区和恒定区。可变区是特异性结合表位的区域。

具有非特异性免疫功能的免疫分子有很多, 如补体、细胞因子、MHC 分子、CD 分子等。

四、免疫应答的种类及特点

机体的免疫细胞通常处于静止状态, 必须被抗原活化, 经免疫应答产生效应细胞和分子后, 才能执行免疫功能。免疫应答是免疫系统识别和清除抗原的过程。根据免疫应答识别的特点、获得形式及效应机制, 分为固有免疫应答和适应性免疫应答两类。

固有免疫是机体出生就具有的, 在长期进化过程中逐渐形成。固有免疫细胞不经历克隆扩增



而能快速应答,是机体抵御病原体入侵的第一道防线。

适应性免疫应答分为三个阶段:①识别阶段,指APC加工、处理并提呈抗原给特异性T细胞的阶段;②活化、增殖和分化阶段,指被特异性抗原选择、活化的T细胞、B细胞经历克隆增殖,并最终未分化为效应细胞的阶段;③效应阶段,是抗体和效应T细胞清除抗原并产生免疫记忆的阶段。与固有免疫应答相比,适应性免疫应答具有特异性、多样性和记忆性等显著特点。

固有免疫与适应性免疫相辅相成,密不可分。固有免疫往往是适应性免疫的先决条件和启动因素,适应性免疫的应答产物大大促进固有免疫应答的效应。

第二节 固有免疫系统

固有免疫系统不仅是快速反应的早期屏障,而且还是获得性免疫系统的激活者和调控者。

一、固有免疫系统的组成

1. 组织屏障

(1) 皮肤黏膜屏障:为机体防御入侵者的第一道防线。皮肤是机体外表面的主要屏障,黏膜是机体内表面的重要屏障。

(2) 血-脑屏障: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,保护中枢神经系统。婴幼儿血-脑屏障尚未发育完善,易发生中枢神经系统感染。

(3) 血-胎屏障:由子宫内膜的基蜕膜和胎儿绒毛膜滋养层细胞组成,可阻挡母体感染的病原体进入胎儿内。在妊娠3个月内胎儿发育尚不完善,风疹病毒、巨细胞病毒等可进入胎儿体内,引起畸胎或流产。

2. 固有免疫细胞

(1) 吞噬细胞:主要包括单核-巨噬细胞和中性粒细胞两大类。

1) 单核-巨噬细胞:包括血液中单核细胞和组织器官中的巨噬细胞。单核细胞来源于骨髓,占血液中白细胞总数的3%~8%,胞质中富含溶酶体,进入组织器官后发育为巨噬细胞。

巨噬细胞的生物学功能主要包括:①直接识别、吞噬并清除病原体。巨噬细胞可通过其表面PRR受体,直接识别病原体来源的PAMP和衰老、损伤或凋亡的自身细胞表面的特定分子结构;还可通过表面Fc受体和补体受体,识别抗体或补体结合的病原体,通过吞噬或吞饮作用将抗原摄入胞内形成吞噬体。在吞噬体内,可通过氧依赖和氧非依赖的自由基杀伤病原体。吞噬体还可与溶酶体融合形成吞噬溶酶体,在多种水解酶的作用下,进一步使细菌消化降解。②加工和提呈抗原。巨噬细胞是专职APC,可将摄入的外源性抗原和内源性抗原(是指在APC的内或外)加工处理,并以抗原肽-MHC II/I类分子复合物的形式展示于细胞表面,供 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T细胞识别。③参与和促进炎症反应。巨噬细胞可表达多种细胞因子和趋化因子受体,被募集至感染部位并被活化,从而吞噬和清除病原体。巨噬细胞还可分泌多种炎性细胞因子如IL-8、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6等参与炎症反应,甚至分泌多种胞外酶引起组织细胞损伤。④抗肿瘤和抗病毒作用。当巨噬细胞被脂多糖及IFN- γ 等细胞因子激活后,可将活性氧、氮自由基和酶类物质释放至胞外,杀伤肿瘤或病毒感染细胞。此外,活化巨噬细胞还可通过分泌大量TNF- α 诱导肿瘤或病毒感染细胞发生凋亡,在抗肿瘤和病毒特异性抗体参与下,通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)效应杀伤肿瘤和病毒感染细胞。⑤免疫调节作用。活化的巨噬细胞可分泌多种细胞因子对其他免疫细胞功能进行调节。如IL-1 β 促进T细胞、B细胞活化、增殖和分化;IL-6促进B细胞增殖分化;IL-12、IL-15和IL-18促进T细胞、NK细胞增殖和分化;分泌IL-10抑制单核-巨噬细胞的活化、NK细胞活化等。



2) 中性粒细胞: 占循环白细胞总数的 60%~70%, 但存活期仅数天, 组织中所需的中性粒细胞可以不断从血液中补充。中性粒细胞有很强的趋化作用和吞噬功能, 当病原体入侵时, 它们可在趋化因子的作用下迅速穿越血管内皮细胞进入感染部位, 展现出极强的吞噬杀伤作用。中性粒细胞表面有 Fc 受体和补体受体, 也可通过调理作用促进和增强其杀菌作用。

(2) NK 细胞: 主要分布于外周血和脾脏, 能杀伤肿瘤细胞、病毒感染细胞、细菌、寄生虫和真菌。它们可以直接通过穿孔素/颗粒酶途径、Fas/FasL 途径、TNF- α /TNFR-I 途径诱导靶细胞凋亡, 亦可通过 ADCC 发挥作用。NK 细胞是机体抗肿瘤和病毒感染细胞的第一道防线。

NK 细胞不表达特异性抗原识别受体, 其活化由其表面活化性受体转导的活化性信号和抑制性受体转导的抑制性信号之间的平衡来决定。活化信号通常是靶细胞表面一些特殊的糖类或蛋白质分子; 而自身细胞则因为表面 MHC I 类分子与杀伤细胞免疫球蛋白样受体结合 (killer Ig-like receptor, KIR), 传递抑制信号而免受攻击。当细胞受到病毒感染或成为肿瘤细胞时, 往往会下调 MHC I 类分子表达以逃逸 CTL 细胞攻击, 或同时诱导表达 MHC I 类相关抗原分子 (MHC class I chain-related protein A, MICA) 激活 NK 细胞。

(3) $\gamma\delta$ T 细胞: $\gamma\delta$ T 细胞表面抗原受体缺乏多样性, 主要识别某些病原体或感染/突变细胞表达的共同抗原, 如热休克蛋白、CD1 提呈的脂类抗原等。它们还可直接识别某些多肽抗原, 无须 MHC 提呈。 $\gamma\delta$ T 细胞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 NK 细胞基本相同。此外, 活化的 $\gamma\delta$ T 细胞可分泌多种细胞因子参与免疫调节。

(4) NKT 细胞: 是指表面具有 NK1.1 的 T 细胞, 主要分布于肝、骨髓和胸腺。其 TCR 分子缺乏多样性, 抗原识别谱窄, 可识别 CD1 分子提呈的脂类和糖类抗原, 不受 MHC 限制。NKT 细胞可以非特异性杀伤肿瘤细胞和病毒或胞内寄生菌感染的细胞, 也可分泌 IL-4、IFN- γ 等细胞因子参与免疫调节和炎症反应。

(5) B1 细胞: 表面具有 CD5 和 IgM, 但无 IgD, 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。其 BCR 缺乏多样性, 抗原识别谱窄, 主要识别某些细菌表面共有的糖类抗原, 48 h 内即可产生以 IgM 为主的低亲和力抗体, 不产生免疫记忆。

(6) 其他细胞: 嗜碱性粒细胞约占循环白细胞的 0.2%, 可被招募至组织。肥大细胞存在于黏膜和结缔组织中。尽管二者的形态特征和分布有所不同, 但功能非常相似, 均可释放组胺、肝素和过敏性嗜酸性粒细胞趋化因子, 为参与 I 型超敏反应的重要效应细胞。嗜酸性粒细胞占循环白细胞的 1%~3%, 在抗寄生虫感染中发挥重要活性。另外, 其释放的组胺酶和芳基硫酸酯酶, 可灭活肥大细胞释放的组胺和白三烯, 具有抑制炎症的作用。

3. 固有免疫分子

(1) 补体系统: 是最重要的固有免疫分子, 包含 30 余种蛋白质, 主要由肝脏合成, 存在于血液和组织中。补体蛋白大多是酶原类物质, 在发挥作用前必须激活。补体激活有三条途径, 最终汇集于共同的末端途径。

1) 经典途径: 最早发现的补体激活途径。免疫复合物 (immune complex, IC) 是其主要激活物, 该途径必须等抗体产生后才发挥作用。

C1 复合物是这条途径激活的关键成分, 由一个 C1q 与两个 C1r 和 C1s 分子组成。C1 生理状态下与抑制剂结合, 其激活需满足以下条件: ① C1 结合到 IgM 或 IgG3、IgG1 及 IgG2 的补体结合位点; ② 单个 C1 分子必须同时与两个以上补体结合位点结合才能活化; ③ 仅 IC 可激活补体, 游离抗体不能激活补体。

活化的 C1s 裂解 C4, 产生的大片段 C4b 可共价黏附于附近的细胞表面。在有镁离子存在时, C2 能结合到 C4b, 随即被附近的 C1s 分子裂解, 产生的大片段 C2a 可与 C4b 结合形成 C4b2a 复合物, 即经典途径中的 C3 转化酶, 可以裂解 C3。C3 转化酶从 C3 分子上切去一个 C3a 小片段, C3b 分子通过共价键与 C4b2a 结合, 形成新的复合物 C4b2a3b, 即为经典途径的 C5 转化酶, 其切割产物 C5b 进入末端途径。

2) 旁路途径: 进化最早的补体激活途径。其激活物包括某些细菌内毒素、酵母多糖、葡聚糖、



凝聚的 IgA 和 IgG4 等,可以在病原体入侵早期发挥作用。

C3 在旁路途径中起着关键作用。由 C3 缓慢自发性水解产生或由其他补体激活途径产生的 C3b 可与 B 因子形成复合物,复合物中的 B 因子可被 D 因子酶解,从而产生 C3bBb,即旁路途径的 C3 转化酶,能非常有效地把 C3 蛋白转变成 C3b,继续结合到细菌表面,形成了一个正反馈环,放大反应。当更多的 C3b 分子加入到 C3bBb 分子中,便形成了 C5 转化酶。

3) 凝集素激活途径: 最晚发现的一条途径。这条途径的核心成分是甘露糖结合凝集素(mannose binding lectin, MBL), 可识别多种病原体表面所特有的甘露糖等糖类分子,也可以在感染早期发挥作用。

正常血清中 MBL 水平极低,在感染早期,巨噬细胞和中性粒细胞可产生 $\text{TNF}-\alpha$ 、IL-1 和 IL-6 等细胞因子,导致机体发生急性期反应,并诱导肝细胞分泌 MBL。MBL 可与 MBL 相关丝氨酸蛋白酶(MBL associated serine protease, MASP)结合。当 MBL 与甘露糖结合后, MASP 就发挥水解酶的功能,裂解 C3 产生 C3b,随后的步骤与经典途径一致。

三条激活途径的末端途径相同,其主要过程为: 先由 C6、C7、C8 依次加入 C5b,形成亲脂性孔道, C9 加入后形成具有完全溶解活性的攻膜复合物(membrane attack complex, MAC)。MAC 是由 12~15 个 C9 分子和 1 个 C5b678 复合体结合组成的,在细胞膜上形成内径约 11 nm 的孔道,允许可溶性小分子物质、离子和水分子通过,不允许蛋白质等大分子从胞质逸出。水和离子进入细胞引起渗透性溶解,最终造成细胞溶解和破坏。

补体系统的作用具有非特异性,为防止其攻击自身细胞,补体的级联反应受到严格调控。① 补体激活过程中的中间产物极不稳定,是补体级联反应的重要自限因素。例如, C3b 在 60 μs 内不能结合到细胞表面,则会被灭活。② 自身细胞表面具有许多调控蛋白来抑制补体的功能。例如,衰变加速因子(decay accelerating factor, DAF)可以和其他补体调控蛋白一起作用,加快 C3 转化酶的分解; CD59 可以阻止 MAC 在自身细胞表面钻孔。

除了裂解细菌,补体系统还有其他功能。① 调理活性,当 C3b 黏附到病原体表面时,它会被血清蛋白切割为一个较小片段,灭活的 iC3b。在吞噬细胞表面有补体受体能结合 iC3b,从而促进吞噬作用。② 引起炎症反应,补体的裂解片段能作为趋化因子募集其他免疫细胞。C3a 和 C5a 是 C3 和 C5 的裂解时释放出的小片段,它们招募巨噬细胞和中性粒细胞,并激活这些细胞,增强它们的吞噬杀伤功能,还能与肥大细胞和嗜碱性细胞结合,诱导其脱颗粒,释放组胺和其他活性介质,促进炎症反应。③ 免疫黏附作用, C3b 可与 IC 形成复合物,该复合物可与红细胞、血小板表面的补体受体结合,继而转运至肝脏和脾脏,被巨噬细胞清除。免疫黏附是机体清除循环 IC,防止 IC 在组织中的沉积引发超敏反应的重要机制。④ 参与免疫调节,补体参与 B 细胞的发育成熟和免疫记忆功能。

作为天然免疫的重要组分,补体系统不仅在机体早期抗感染免疫机制中发挥重要作用,而且还参与适应性免疫应答的启动、效应和维持。补体通过与适应性免疫相互作用,有助于机体形成完备的免疫应答机制,以完善免疫系统的功能。

(2) 其他固有免疫分子: 机体中还存在溶菌酶和防御素等固有免疫分子,对细菌、真菌和某些有包膜病毒具有直接杀伤作用。细胞因子亦参与固有免疫,如直接抗病毒的 IFN- α/β , 诱导和促进炎症反应的 IL-1、IL-6、TNF- α 和 IL-8 等,诱导和增强抗肿瘤作用的 IFN- γ 、GM-CSF、IL-12 和 IL-21 等。

二、固有免疫应答

1. 固有免疫应答的时相 机体接触病原体后,固有免疫应答的发生可大致分为 3 个阶段: 瞬时固有免疫应答阶段、早期固有免疫应答阶段和适应性免疫应答诱导阶段。

瞬时固有免疫应答发生于感染 0~4 h 内。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,具有即刻防御作用。少数病原体突破屏障结构,进入皮肤和黏膜下组织后,可被局部的巨噬细胞迅速吞噬清除。有些病原体可激活补体

笔记栏

