

现代生物技术前沿

舒红兵 主编

抗病毒天然免疫



科学出版社

www.sciencep.com

● 北京自然免疫学研究所

陈建明 主编

抗病毒天然免疫

科学出版社
Science Publishing House

现代生物技术前沿

舒红兵 主编

抗病毒天然免疫

科学出版社

北京

内 容 简 介

天然免疫, 又称固有免疫 (innate immunity), 是宿主抵抗病毒感染的第一道防线, 也是激活适应性免疫的基础, 在宿主清除病毒的免疫反应中具有关键作用。本书对抗病毒天然免疫这一生物医学的热点领域的最新研究成果做了比较深入的介绍, 包括病毒的感染与复制, 宿主限制因子介导的内源性免疫, 模式识别受体介导的抗病毒天然免疫, 补体系统、NK 和 NKT 细胞在抗病毒天然免疫中的作用, 抗病毒天然免疫与适应性免疫的关系及病毒逃逸免疫反应的机制等。

本书对病毒学、免疫学及细胞生物学等领域的科学工作者、研究生、本科生、感染性疾病防治领域的医务工作者和相关科技管理人员都具有重要的参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

抗病毒天然免疫/舒红兵主编. —北京: 科学出版社, 2009
(现代生物技术前沿)
ISBN 978-7-03-025488-7

I. 抗… II. 舒… III. 医药学: 免疫学-研究 IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 157375 号

责任编辑: 罗 静 王 静/责任校对: 张小霞

责任印制: 钱玉芬/封面设计: 陈 敬

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>

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009 年 9 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16
2009 年 9 月第一次印刷 印张: 17 3/4 插页: 1
印数: 1—1 800 字数: 396 000

定价: 68.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换〈科印〉)

《抗病毒天然免疫》编写人员

主 编 舒红兵

编委成员 (按姓氏笔画排序)

王 俊	王延轶	王盛典	田志刚
刘利新	刘 昱	杨 艳	李 姝
李 颖	陈 宇	陈永艳	陈桂芳
郑世军	钟 波	郭德银	高光侠
康 曦	舒红兵		

序

就在该书完稿、作者邀请我作序的时候，墨西哥暴发了由甲型 H1N1 流感病毒引起的令全球恐慌的流感。病毒引起的慢性或突发传染病，如病毒性肝炎、艾滋病、非典型性肺炎和禽流感等，给人类的健康带来巨大的威胁，并且严重影响了国家和社会的发展。因此，寻找控制和治疗病毒感染的手段和方法，科学家们，特别是病毒学和免疫学家们责无旁贷。

人类要最终控制病毒性传染病，需要从病毒本身和宿主免疫及其相互作用等方面进行研究。长期以来，科学家们对病毒本身的各种特性、传播规律、获得性免疫和疫苗等方面做了大量研究，而对宿主抗病毒天然免疫关注较少。天然免疫是宿主抵抗病毒感染的第一道防线，是激活适应性免疫的基础，也是近年来免疫学领域的主要研究热点，竞争非常激烈。《抗病毒天然免疫》的出版，可以说正逢其时，对我国相关领域的发展将起到积极的推动作用。

该书集中了我国一部分抗病毒天然免疫领域的优秀中青年学者的参加，他们思想活跃，长期在抗病毒天然免疫领域的前沿工作并且做出过具有国际影响的研究成果。在该书中，他们对抗病毒天然免疫的一些重要领域做了详细的介绍，包括国际上该领域最新的研究成果，其中一些新成果从概念上改变了人们对天然免疫的认识。例如，重点介绍的模式识别受体介导的抗病毒天然免疫，不仅存在于经典的免疫细胞，实际上在机体内几乎所有类型的细胞中都存在。并且还将近年提出的“内源性免疫”纳入了天然免疫的范畴，介绍了相关的最新研究进展。据我所知，这是国内第一部抗病毒天然免疫领域的著作，在国际上也未见相关的参考书。我相信，该书对病毒学、免疫学及细胞生物学领域的科研工作者、研究生、感染性疾病预防控制领域的医务工作者和科技管理人员都具有重要的参考价值。



中国科学院院士

中国科学院微生物研究所研究员

武汉大学教授

2009年5月

前 言

病毒感染一直是人类健康最大的威胁，它可引起严重的慢性或突发传染病，如病毒性肝炎、艾滋病、非典型性肺炎和禽流感等。随着各种疫苗的问世，一些病毒引起的传染病得到有效控制。但是，由于病毒快速变异等原因，科学家们至今没能研制出预防一些重要传染病的有效疫苗，如丙型肝炎、艾滋病和高致病性流感等。在寻找抗病毒感染方法的研究中，科学家们对病毒本身的理化特性、基因变异、种间传播、抗药和致病机制等方面的研究较多，而对宿主细胞和机体抗病毒感染的免疫机制关注较少。实际上，病毒与宿主在进化过程中的长期“斗争”，导致机体中出现了高度复杂和精细的抗病毒感染的免疫系统和机制。同样的，在进化过程中，病毒也获得了各种逃逸机体免疫反应的机制。在抗病毒药物种类有限，并且病毒出现广泛抗药性和变异的今天，弄清宿主抗病毒感染的免疫机制及病毒逃逸宿主免疫反应的机制，已经成为开发新型、高效抗病毒药物的重要基础和前提。

机体的抗病毒免疫反应可以分为获得性免疫和天然免疫两种方式。获得性免疫是由T淋巴细胞、B淋巴细胞介导的针对特异病毒而启动的免疫反应，长期以来受到免疫学家的高度重视。天然免疫是指细胞和机体天然存在的非特异性或广谱的抗病原微生物的功能，是机体抵抗病原微生物的第一道防线。长期以来，天然免疫可能因为其“显而易见性”而没有得到应有的重视。近年的研究表明，天然免疫本身存在精细的病原识别、信号转导和效应机制，是激活获得性免疫的重要基础和前提，在机体抵御病毒感染方面具有非常关键的作用。因此，天然免疫研究在疫苗研制、抗感染药物开发和生物防卫等方面的重要性得到广泛关注，已经成为最近10年生物医学的学科前沿和研究热点，并成为美国、日本等发达国家重点投入的研究领域之一。

我们国家的免疫学研究，特别是在天然免疫领域，虽然在一些点上取得了有国际影响的成果，但在总体上与国际先进水平相比还有较大差距，从事天然免疫领域研究的学者也比较少，与该领域在生物学基础研究及国家健康安全体系中的重要性形成强烈反差。有感于此，我们决定编写这本《抗病毒天然免疫》的专著。但在编写过程中，我们感到非常困难。一方面是因为我们的知识、专长和能力有限；另一方面，因为抗病毒天然免疫这一领域在最近10年中的迅速发展，催生了大量重要的新概念、新认识和新观察，一些已有的重要概念和结论不断被修正或推翻。可以说，抗病毒天然免疫领域正处于一个爆发性发展的阶段，在这一时刻来撰写这样一本专著，虽然意义重大，但是非常困难。在本书撰写的过程中，没有相关的书籍可以参考，我们力求收集最新发表的参考文献，较全面地介绍抗病毒天然免疫领域的最新进展，其中包括本书作者和其他国内学者在该领域的部分工作。但抗病毒天然免疫的研究范畴很广，发展太快，我们不可能面面俱到，一些重要的内容不得不割舍。

本书首先对天然免疫做了一个概述（第一章）；因为抗病毒天然免疫是病毒感染与

复制引发的宿主保护反应，所以我们对病毒的复制机制做了介绍（第二章）；在与病毒长期共存的过程中，宿主进化出了能在细胞内阻断病毒复制的蛋白质，这些蛋白质被称为宿主限制因子，而通过宿主限制因子实现的抗病毒作用被称为内源性免疫，这些内容被总结在第三章；模式识别受体介导的抗病毒天然免疫机制是天然免疫的中心内容，也是本书的重点（第四、第五、第六、第七章）；此外，本书还包含了补体系统（第八章）、NK 和 NKT 细胞（第九章）在抗病毒天然免疫中的作用和机制，以及抗病毒天然免疫与适应性免疫的关系（第十章）；本书最后对病毒逃逸宿主免疫的机制进行了总结（第十一章）。

编著本书的是一些志同道合的同事们共同努力的结果。武汉大学的舒红兵教授负责本书的总体策划，并与他在武汉大学的同事和研究生共同撰写了第一章（王延轶）、第四章（李姝）、第五章（杨艳）、第六章（钟波）、第七章（李颖）、第八章（刘昱）、第十一章（康曦）；中国农业大学郑世军教授（第一章）、武汉大学的郭德银教授和他的研究生陈宇（第二章）、中国科学院生物物理研究所的高光侠研究员和刘利新副研究员以及陈桂芳副研究员（第三章）、中国科技大学田志刚教授和陈永艳副教授（第九章）、中国科学院生物物理研究所王盛典研究员和他的研究生王俊（第十章）分别撰写了相关章节。

由于编者的知识、能力和水平有限，本书在内容、文字等各方面都可能存在疏漏和错误之处，我们衷心地恳请读者和同事们批评指正。如果本书能对读者了解该领域，对推动我国在该领域的发展起到一定的促进作用，就算达到我们的目的了。

舒红兵

武汉大学生命科学学院

2009 年 5 月于珞珈山

目 录

序

前言

第一章 天然免疫简介	1
第一节 概述	1
第二节 天然免疫系统的组成	2
一、皮肤和黏膜	2
二、天然免疫分子	2
三、吞噬细胞	3
四、非吞噬性天然免疫细胞	5
五、补体系统	5
六、炎症反应	6
七、细胞因子和趋化因子	7
第三节 天然免疫对病原微生物的识别	9
第四节 小结	11
参考文献	11
第二章 病毒感染与复制机制	13
第一节 病毒的基本特点和类型	13
一、病毒的基本特点	13
二、病毒的类型	15
第二节 病毒与宿主的相互作用	15
第三节 病毒感染细胞的途径	16
一、细胞表面结构和细胞表面蛋白的特性	17
二、病毒与细胞受体蛋白的相互作用及病毒吸附	17
三、病毒的人侵途径	21
第四节 病毒基因组及其复制机制	22
一、DNA 病毒基因组的复制	23
二、RNA 病毒基因组的复制	25
第五节 病毒基因组表达与调控机制	28
第六节 病毒 RNA 加帽机制	30
一、RNA 5'端帽子的结构及加帽过程	30
二、帽子依赖和非帽子依赖的蛋白质翻译起始	31
三、病毒 RNA 加帽机制的多样性	32
第七节 病毒复制与宿主细胞因子	35

一、病毒基因组复制需要宿主细胞因子的参与·····	35
二、病毒对宿主细胞因子的加工与修饰·····	35
第八节 病毒的装配与释放 ·····	36
一、病毒壳体的自我装配·····	36
二、病毒基因组的包装·····	37
三、病毒包膜的形成·····	38
四、病毒的成熟与释放·····	38
参考文献 ·····	39
第三章 内源性免疫：宿主限制因子 ·····	42
第一节 反转录病毒复制的生命周期 ·····	42
第二节 宿主限制因子 ·····	43
一、Fv4：阻断 MLV 病毒与受体结合 ·····	43
二、APOBEC3G：攻击病毒反转录过程中形成的单链 DNA ·····	44
三、Fv1：阻断 MLV 病毒入核 ·····	46
四、TRIM5α：阻断病毒 DNA 合成 ·····	47
五、TRIM28：抑制 MLV 病毒的转录 ·····	49
六、ZAP：特异性降解病毒 mRNA ·····	49
七、tetherin：阻断病毒的释放 ·····	51
第三节 小结与展望 ·····	52
参考文献 ·····	53
第四章 天然免疫中病原分子的模式识别机制 ·····	58
第一节 病原分子模式识别受体 ·····	58
第二节 TLR ·····	58
一、果蝇的 <i>Toll</i> 基因 ·····	59
二、哺乳动物的 TLR ·····	59
三、与病毒相关的 TLR ·····	60
第三节 RLR ·····	67
一、RIG-I、MDA5 和 LGP2 的发现 ·····	67
二、RLR 的组织表达和定位 ·····	67
三、RLR 的结构和识别机制 ·····	67
四、RLR 识别不同病毒的机制 ·····	71
第四节 NLR ·····	72
一、NLR 的结构和分类 ·····	72
二、NLR 的表达 ·····	73
三、NLR 识别的 PAMP ·····	73
第五节 DNA 受体 ·····	73
第六节 小结 ·····	75
参考文献 ·····	75

第五章 Toll 样受体介导的信号转导	79
第一节 Toll 样受体对病毒 PAMP 的识别	79
一、TLR 的结构与功能	79
二、TLR 在抗病毒反应中的作用	81
三、TLR 在细胞内的运转	82
第二节 TLR 信号通路中的接头蛋白分子	83
一、MyD88	83
二、TIRAP	84
三、TRIF	85
四、TRAM	86
五、SARM	86
第三节 MyD88 依赖型的信号通路	86
一、TLR4 TIRAP-MyD88 信号通路	86
二、TLR7、TLR8 和 TLR9 信号通路	90
第四节 MyD88 非依赖型/TRIF 依赖型信号通路	93
一、TLR3 信号通路	93
二、TLR4 TRAM-TRIF 信号通路	95
第五节 TLR 信号通路的负调控机制	95
一、细胞外或细胞膜上的负调控分子	95
二、细胞内的负调控分子	96
三、病毒蛋白负调控分子	99
第六节 小结	99
参考文献	101
第六章 RIG-I 样受体介导的信号转导	106
第一节 概述	106
第二节 病毒 RNA 的胞质内受体——RIG-I、MDA5 和 LGP2	107
一、RIG-I、MDA5 和 LGP2 的结构和功能	107
二、RLR 对病毒 RNA 结构的识别	108
三、RLR 激活的调节	109
四、RLR 在不同类型细胞中的功能	110
第三节 RLR 介导的信号转导	111
一、重要的接头蛋白——VISA 和 MITA	111
二、RLR 介导的 NF- κ B 的激活	112
三、RLR 介导的 IRF 的激活	116
四、RLR 介导 NF- κ B 和 IRF 的激活信号通路间的分子交谈	118
第四节 RLR 介导的信号转导的调节	118
一、策略一——阻断信号分子之间的相互作用	119
二、策略二——降解正调控的信号分子	121

三、策略三——调节信号分子的修饰	122
第五节 小结	123
参考文献	126
第七章 病毒诱导的基因表达调控和抗病毒天然免疫反应	131
第一节 干扰素简介	131
一、干扰素家族成员	131
二、 <i>IFN-β</i> 基因启动子的结构	132
第二节 病毒诱导 I 型干扰素基因表达的调控机制	134
一、IRF3 和 IRF7 介导的 I 型干扰素基因的表达调控	134
二、组成性表达 <i>IFN-α/β</i> 产生的弱信号通路	137
第三节 I 型干扰素诱导的信号转导通路	138
一、JAK-STAT 信号通路	138
二、非经典的 I 型干扰素诱导的信号通路	141
第四节 干扰素诱导的效应因子	142
一、ISG15	142
二、ISG56 家族	144
三、OAS 和 RNaseL 通路	146
四、PKR	147
五、Mx GTPases	149
参考文献	150
第八章 补体系统与抗病毒免疫	154
第一节 补体系统的组成及命名	154
第二节 补体活化的途径	154
第三节 补体系统的调节机制	155
第四节 补体系统的效应	156
一、抗感染	156
二、清除异物以维持内环境稳定	157
三、参与适应性免疫的调节和效应	157
第五节 补体在病毒感染中的作用	161
一、补体的直接抗病毒作用	161
二、补体与病毒感染的细胞之间的相互作用	162
三、补体通过调节适应性免疫间接发挥抗病毒作用	162
四、病毒伪装补体成分实现免疫逃逸	163
第六节 补体与 HIV 感染	165
第七节 补体与流感病毒感染	166
第八节 补体与 HBV 和 HCV 感染	168
参考文献	169

第九章 NK 细胞和 NKT 细胞与抗病毒天然免疫	175
第一节 NK 细胞和 NKT 细胞概述	175
一、NK 细胞	175
二、NKT 细胞	177
第二节 NK/NKT 细胞的抗病毒效应	178
一、NK 细胞对病毒的识别及活化	178
二、NK 细胞的抗病毒机制	180
三、NKT 细胞的抗病毒效应	181
第三节 病毒对 NK/NKT 细胞天然免疫的逃逸机制	182
一、病毒编码蛋白作为 NK 细胞抑制性受体的配体	182
二、病毒抑制 NK 细胞活化性受体 (NKG2D) 的识别	183
第四节 NK/NKT 细胞与重大病毒感染性疾病	184
一、巨细胞病毒感染	184
二、肝炎病毒感染	185
三、人类免疫缺陷病毒感染	187
参考文献	188
第十章 抗病毒天然免疫与适应性免疫的关系	194
第一节 概述	194
第二节 抗病毒特异性淋巴细胞的活化	195
一、抗原提呈	195
二、共刺激信号途径	198
第三节 树突状细胞：连接天然免疫和适应性免疫的桥梁	202
一、TLR 在树突状细胞上的表达	202
二、树突状细胞在抗病毒天然免疫反应中的功能	203
三、树突状细胞与抗病毒 T 细胞免疫反应	204
第四节 细胞因子：抗病毒天然免疫和获得性免疫的效应分子	206
一、干扰素	206
二、白细胞介素	207
参考文献	210
第十一章 病毒的免疫逃逸机制	235
第一节 逃逸免疫系统的识别	235
一、阻断 PRR 识别病毒 RNA	235
二、病毒因子和病毒编码受体	237
三、病毒趋化因子和病毒趋化因子受体	238
四、感染免疫特权组织	238
第二节 逃逸天然免疫的抗病毒反应	239
一、抑制 I 型干扰素和其他促炎性因子的表达	239
二、阻断干扰素介导的信号转导	244

三、逃逸依赖 NK 细胞的细胞免疫	246
四、抑制补体系统反应	247
第三节 逃逸适应性免疫的抗病毒反应	247
一、抗原性变异	248
二、抑制 T 细胞介导的免疫反应	248
第四节 抑制细胞凋亡	251
一、以死亡受体为靶标	251
二、caspase 抑制剂	251
三、Bcl-2 类似物	252
第五节 小结	252
参考文献	253
名词术语表 (英中对照)	261

彩版

第一章 天然免疫简介

第一节 概 述

人体的免疫系统由免疫器官、免疫细胞和免疫分子构成。根据能否对病原微生物进行特异性识别及产生针对某种病原微生物的特异性免疫应答，人体的免疫系统可分为天然免疫系统和适应性免疫系统。本书将着重介绍天然免疫系统对病毒感染的识别和防御机制。

在我们的生存环境中遍布着各种病毒、细菌、真菌、寄生物等病原微生物，这些微生物通过呼吸道、消化道、皮肤等途径进入体内。幸运的是，虽然我们每天都在持续性地接触这些病原体，但得病的概率却极少，这是因为绝大部分病原体在入侵机体的几分钟至几小时内即被天然免疫系统识别并消灭。这种机体与生俱来的抵御微生物或外来异物侵袭的能力称为天然免疫。无论是低等生物还是高等生物都具有天然免疫系统。

机体对病原微生物感染的防御手段可以分为三个层次。首先，天然免疫系统在机体外表面及内表面形成有效的生理屏障，抵御病原微生物的入侵。其次，病原微生物侵入体内后会诱导天然免疫系统产生天然免疫应答，如Ⅰ型干扰素介导的抗病毒反应和炎症反应等，从而清除大部分入侵的病原微生物。当少数病原微生物突破天然免疫防线后，面临它们的是严阵以待的适应性免疫系统。适应性免疫系统凭借T细胞和B细胞抗原受体的多样化，能够特异性识别入侵微生物并针对其产生病原特异性的免疫应答，如产生针对病原微生物的特异性抗体等，最终将入侵微生物消灭。在三个防御层次中，前两个层次主要依靠天然免疫系统的实现，因此天然免疫被视为人体的第一道防线。它总是在病原微生物入侵的第一时间启动并展开防御措施。最后，即适应性免疫应答通常在病原微生物入侵机体4天以后才能够发挥效应。这主要是在发挥效应功能之前，特异性识别病原微生物的淋巴细胞首先要进行活化和克隆增殖。天然免疫在病原入侵伊始所展开的一系列防御措施，能够有效限制病原微生物在体内的迅速扩散，从而为适应性免疫的活化争取时间。

作为免疫系统的两大分支，天然免疫和适应性免疫的差别主要体现在：是否能够特异性识别病原微生物；是否能够针对某种病原微生物进行特异性免疫应答；是否具有免疫记忆。在抗感染免疫中，适应性免疫系统凭借淋巴细胞发育过程中抗原受体基因重排所产生的受体多样性（ $10^{13} \sim 10^{15}$ 种特异性受体），能够对某种入侵的病原微生物进行特异性的识别。随后，特异性识别病原微生物的淋巴细胞进入细胞周期，完成细胞增殖过程并活化为效应细胞。效应细胞进而针对病原微生物展开一系列效应应答，如产生病原特异性抗体、特异性杀伤T细胞等，从而将病原微生物彻底消灭。

与适应性免疫系统不同，天然免疫系统没有数目庞大的受体库，它对病原微生物的识别和防御另有一套机制。天然免疫系统依靠胚系编码的天然免疫受体对病原微生物进

行识别。这类天然免疫受体能够准确识别病原微生物的保守分子特征，如细菌细胞壁的组成成分甘露糖苷等。天然免疫受体侦察到病原微生物后，能够诱导天然免疫系统产生一系列可溶性的效应分子，如补体、急性反应期蛋白、细胞因子、趋化因子等；还能够激活吞噬细胞，如中性粒细胞、巨噬细胞等从而诱导炎症反应；或激活天然杀伤细胞（nature killer cell, NK cell），从而清除被感染细胞。传统的观点认为，只有免疫细胞能够识别病毒感染并诱导抗病毒天然免疫，而近年来的研究证明，机体内几乎所有种类的细胞都具有该功能。例如，几乎所有细胞内都存在一套能够抑制病毒复制的蛋白质（即宿主限制性因子），并且在发生病毒感染时，能够诱导 I 型干扰素的表达从而引发抗病毒天然免疫。

天然免疫系统和适应性免疫系统的组成、识别病原微生物的机制，以及效应机制都存在很大差别，但它们并非各自独立，而是相辅相成。天然免疫的许多细胞及效应分子能够调节适应性免疫应答，反之亦然。本章将对天然免疫系统的组成、识别以及效应机制制作一概述。

第二节 天然免疫系统的组成

天然免疫对病原微生物的杀灭和清除作用主要是通过天然免疫分子和吞噬细胞来实现的。本节将简单介绍组成天然免疫系统的分子和细胞。

一、皮肤和黏膜

我们机体外表面的皮肤连同内表面呼吸道、消化道和泌尿生殖道黏膜的上皮构成机体防止病原微生物侵入的一道物理屏障。绝大多数微生物不能穿透完整的健康皮肤，汗液和皮脂呈酸性且含有脂肪酸和溶菌酶，具有抑制一定微生物的作用，从而降低经皮肤感染的可能性。覆盖机体内表面的黏膜不仅为病原微生物筑起了一道物理屏障，更重要的是，在它们分泌的黏液里含有能够有效杀灭微生物的天然免疫分子，如抗菌肽（antimicrobial peptide），给机体内表面覆盖一层隐形的“防护膜”（Ganz, 2003）。

二、天然免疫分子

天然免疫分子是指生物体与生俱来的能够抵抗病原微生物感染的小分子多肽，包含很多种类，比较常见的有防御素（defensin）、溶菌酶（lysozyme）、导管素（cathelicidin）等。消化道、呼吸道以及泌尿生殖道的上皮细胞能够分泌一种叫做防御素的抗菌肽。防御素是一种带正电荷的短肽，对细菌、真菌、衣原体甚至某些包膜病毒都有杀伤作用。研究结果表明，细菌等病原微生物附着于这些黏膜上时，能够诱导上皮细胞分泌更多的防御素。与此同时，细菌等病原微生物感染能够诱导被感染组织分泌肿瘤坏死因子 α （tumor necrosis factor α , TNF α ）、白细胞介素 1（interleukin-1, IL-1）等细胞因子，这些细胞因子作用于上皮细胞，可以诱导其分泌更多的防御素（Sela, 2000）。关于防御素的抗微生物机制，目前的研究认为，防御素主要通过两种途径：在微生物表面

打孔；或与微生物膜上的磷脂基团发生静电作用从而破坏其膜结构（Klotman and Chang, 2006）。除了具有抗微生物的功能，防御素还具有免疫调节的作用。它作为中性粒细胞等吞噬细胞的化学引诱剂，能够把吞噬细胞招募到病原微生物入侵的位置，促进它们对入侵病原微生物的清除（Klotman and Chang, 2006）。

除防御素以外，上皮细胞还分泌其他的天然免疫分子，如溶菌酶、导管素等。同防御素相似，这些天然免疫分子也能破坏微生物的细胞膜，从而实现抗微生物的作用。此外还有一类抗菌肽，它们对微生物并没有杀伤作用，这类抗菌肽能够附着在微生物表面，使得被附着的微生物更加容易被吞噬细胞识别并吞噬。

三、吞噬细胞

侵入机体的病原微生物（如细菌）可以被某些细胞摄取和破坏，而这种具有吞噬异物能力的细胞统称为吞噬细胞，包括单核吞噬细胞（mononuclear phagocyte）（如巨噬细胞）和粒细胞（granulocyte）[如中性粒细胞（neutrophil）、嗜碱性粒细胞（basophil）、嗜酸性粒细胞（eosinophil）等]。本节重点介绍两类吞噬细胞：巨噬细胞以及中性粒细胞。这两种细胞由于自身能够识别、吞噬并降解多种病原微生物，在天然免疫中占有重要地位，是天然免疫的主要效应细胞。

在皮下的结缔组织以及黏膜组织存在着大量的巨噬细胞，当病原微生物穿过皮层进入体内后，绝大多数情况下会立即被等待在皮下的巨噬细胞识别，进而吞噬入侵微生物并将其降解。降解产物抗原肽能够与巨噬细胞的主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex molecule, MHC molecule）结合并表达于细胞表面，以激活适应性免疫系统的T淋巴细胞。巨噬细胞也因其抗原提呈能力而被归类为抗原提呈细胞（antigen presenting cell, APC）。组织中的巨噬细胞是从离开血液循环进入周围组织的单核细胞分化而来的（Gordon and Taylor, 2005）。不同组织中的巨噬细胞有不同的名称，例如，肝脏中的巨噬细胞被称为库普弗细胞（Kupffer cell），神经组织中的巨噬细胞被称为小胶质细胞。巨噬细胞也因其细胞核的形态为单页核形而被称为单核吞噬细胞。

另一类吞噬细胞，中性粒细胞，因其细胞核形态为多页核形，被称为多核中性粒细胞（polymorphonuclear neutrophil, PMN）。相对于巨噬细胞，中性粒细胞的生命周期较短（半衰期8~12h），这类细胞大量存在于血液中，但是几乎不出现在正常组织里。中性粒细胞是炎症反应的“先锋部队”。它们对趋化介质（如细菌内毒素、组织损伤释放物等）十分敏感，受趋化时能够迅速渗出血管，抵达被感染的组织部位，参与抵抗外来微生物的“防御战”（Nathan, 2006）。在炎症反应中，中性粒细胞往往是到达感染部位的第一批部队。

由于大多数微生物通过消化道或呼吸道黏膜进入体内，黏膜下层组织中的巨噬细胞通常是首先遭遇入侵微生物的细胞。但很快，血液中的中性粒细胞就会通过趋化作用被招募到感染部位并加入战斗。巨噬细胞和中性粒细胞表面具有多种趋化因子的受体。在感染部位趋化介质的作用下，它们能够沿趋化介质的浓度梯度运动，从而迅速抵达趋化介质的源头，即感染部位。