

第八章 感染与免疫

免疫

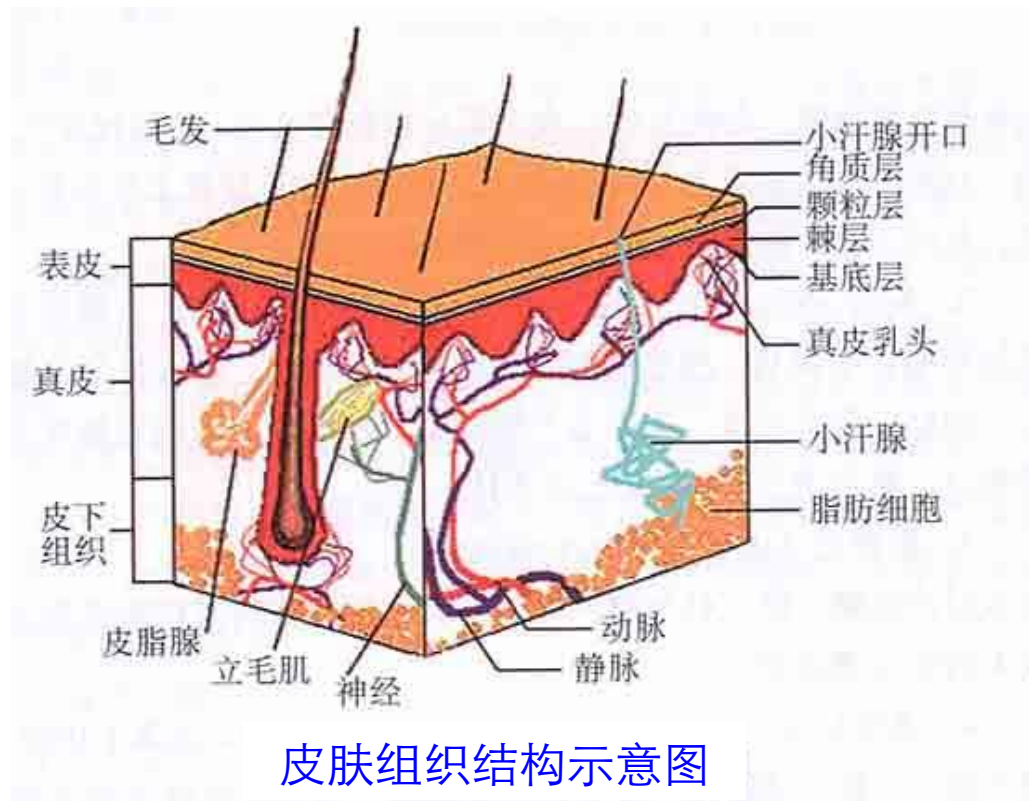
- “免于疫病” ——Immune
- 在两条战线上保护机体
 - 抵抗外来的感染物——抗感染免疫
 - 清除体内异常的细胞——清除死亡细胞，抗肿瘤免疫，
- 抗感染免疫的三道防线：
 - 第一道防线：阻挡和抑制外物侵入
 - 第二道防线：快速反应
 - 第三道防线：特异和持久的反应

第一道防线：阻挡和抑制外物侵入

- 主要依靠直接与环境接触的**皮肤**和**粘膜**的屏障作用实现

皮肤：

- 人体最大的器官
- 双重屏障作用：
 - 防止体内水分、电解质等的丢失
 - 阻止外界有害物质的侵入
- 最外层为角质层，微生物不易侵入
- 微生物的对策：伤口、媒介动物叮咬

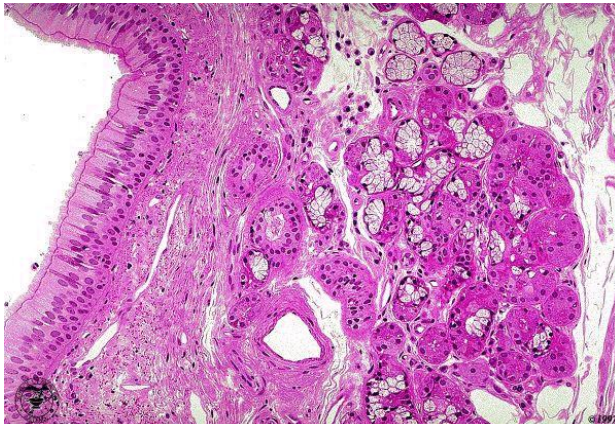


皮肤组织结构示意图

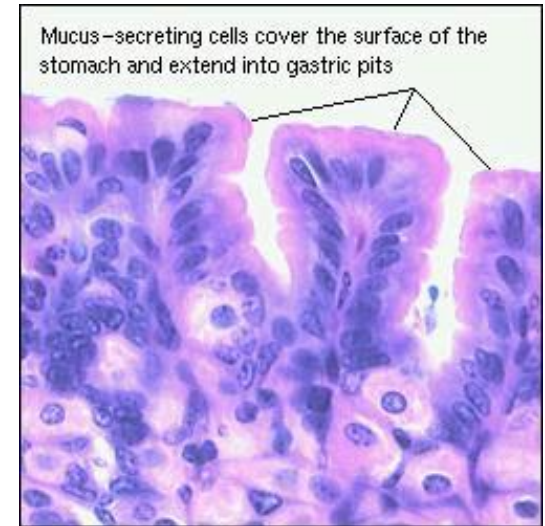
粘膜

- 粘膜：消化、呼吸、排泄、生殖等管道的内壁细胞层，因其不断分泌粘液，保持表面湿润，称为粘膜
- 粘液可粘附入侵物，进而排除之

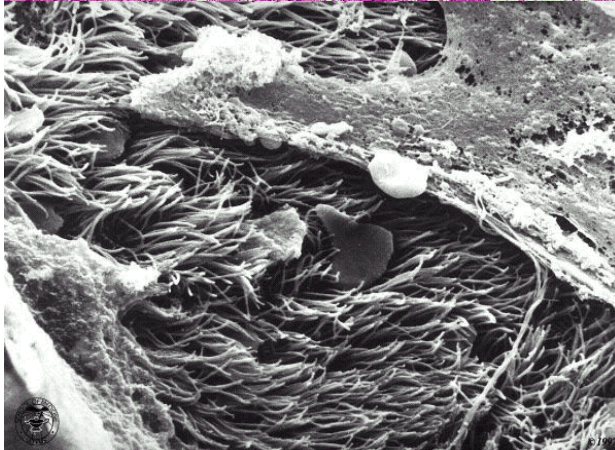
支气管，
显示上皮
细胞及其
下方的粘
液腺等



消化道粘
膜细胞和
粘液层



支气管上
皮覆盖粘
液层



阴道粘膜
细胞和粘
液层



上呼吸道粘膜细胞的纤毛

- 纤毛运动：帮助排出入侵的异物



SEM

10 μm

Goblet cells

Mucus

Ciliated cell

Cilia

Trapped particles
in mucus

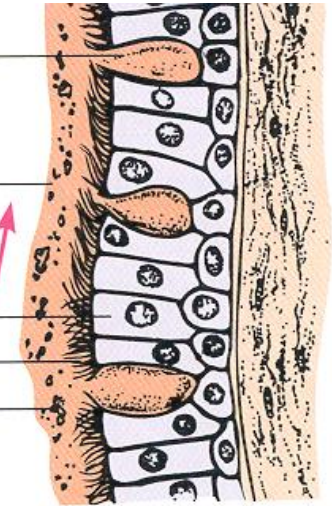


FIGURE 16.4 The ciliary escalator. An important part of the body's first line of defense is found in the upper part of the respiratory system. Goblet cells produce mucus that traps microbes before they can enter the lungs. The mucous membrane is also equipped with ciliated cells. Synchronized beating of the cilia expels mucus and the trapped microbes.

皮肤和粘膜的分泌物具有防御作用

- 皮肤与粘膜不仅是物理屏障，也产生化学防御物质，抑制微生物的侵袭：
 - 皮肤：汗，油脂（低pH）
 - 眼：泪，溶菌酶等杀菌分子
 - 口腔：唾液含硫氰酸盐、消化酶
 - 耳：蜡质
 - 胃：酸，消化酶
 - 尿道：尿液的冲刷作用
 - 阴道：酸性环境、正常微生物区系

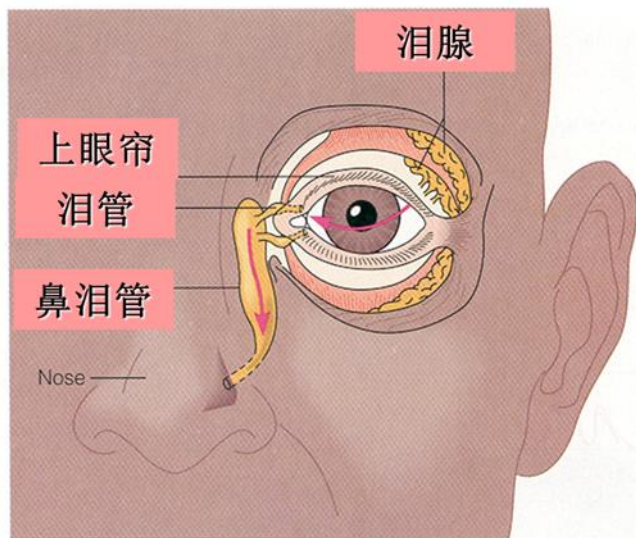


FIGURE 16.3 The lacrimal apparatus. The washing action of the tears, shown by the arrow passing over the surface of the eyeball, prevents microorganisms from settling on the surface of the eyeball. Tears produced by the lacrimal glands pass across the surface of the eyeball into two small holes that convey the tears into the lacrimal canals and the nasolacrimal duct.

眼泪具有清洗杀菌作用

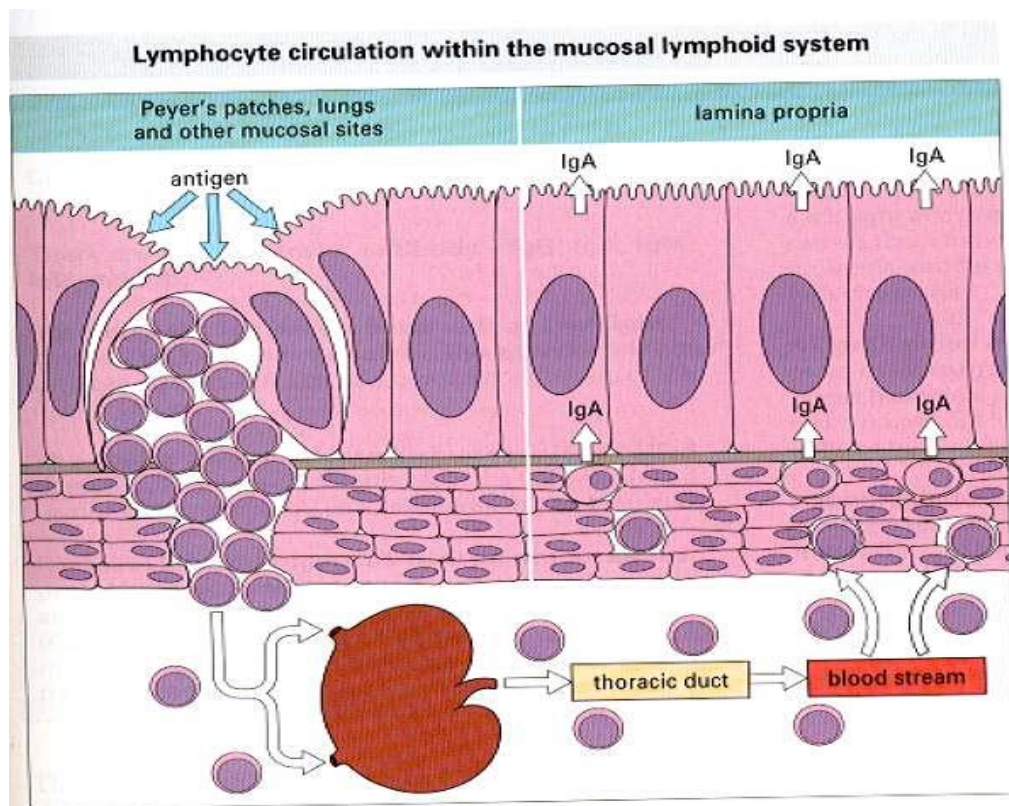
人体正常微生物区系的防护作用

- 皮肤和粘膜上分布着大量的微生物
- 占领病原微生物的吸附位点
- 构成粘膜细菌屏障
- 拮抗病原微生物的生长
- 促进免疫系统发育



粘膜也具有更高级的免疫功能

- 除了阻挡微生物以外，粘膜还可产生特异性免疫反应——
粘膜免疫
 - 接受入侵无刺激，诱导产生IgA
 - 粘液中含有大量IgA



第二道防线：快速反应

- 快速启动的非特异性的防御反应
- 包括：
 - 白细胞的吞噬作用
 - 天然杀伤细胞的细胞外杀伤作用
 - 炎症反应、发烧
 - 抗微生物感染的物质
- 人体的防御细胞与防御器官
 - 防御细胞：血细胞、淋巴细胞
 - 防御器官：淋巴系统、血液循环系统

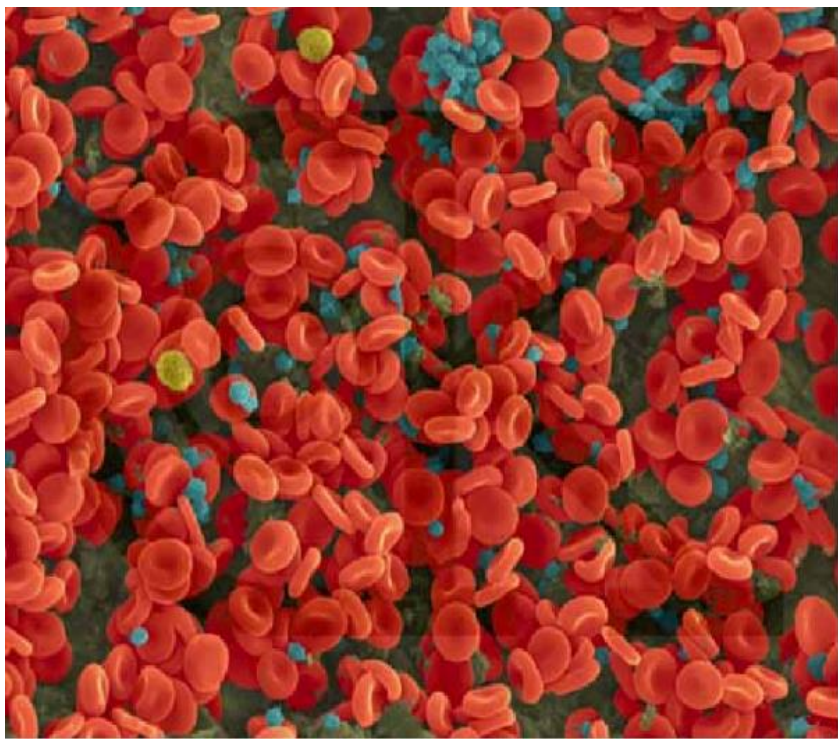
血液的组成

- 红细胞：输送氧气
- 血小板：分泌各种淋巴因子，维持血管完整性
- 白细胞：淋巴细胞、各种吞噬细胞
- 血浆：蛋白纤维原
- 血清：各种抗体、信号蛋白

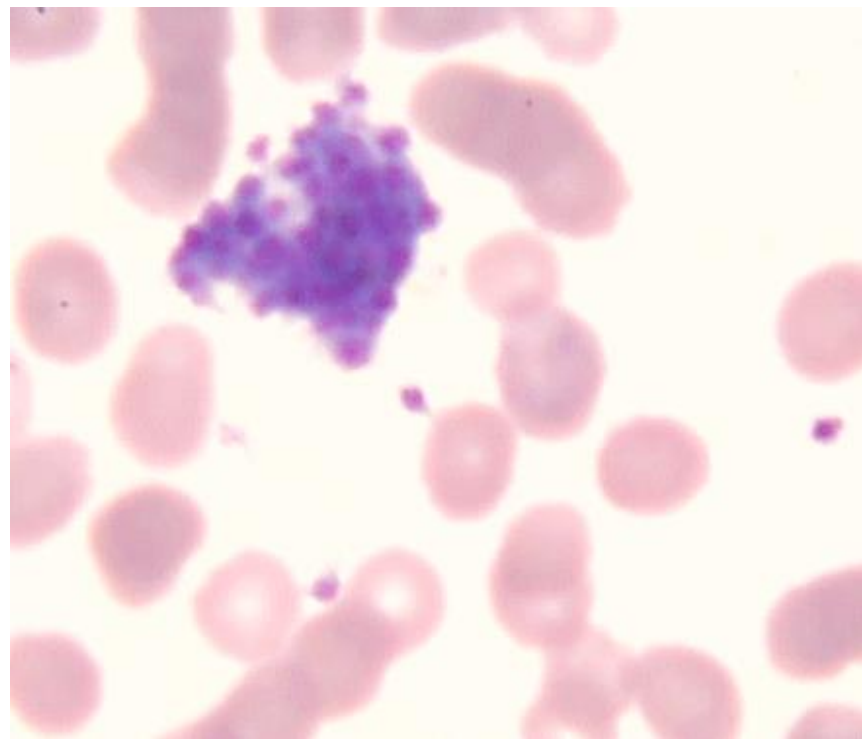
血液中各种细胞的数量

细胞类型	数量(/ml)
红细胞	$4.2-6.2 \times 10^9$
白细胞	$4.5-11 \times 10^6$
淋巴细胞	$1-4.8 \times 10^6$
单核细胞	8×10^5 以下
血小板	$1.5-4 \times 10^8$

血液细胞成分



红细胞



血小板

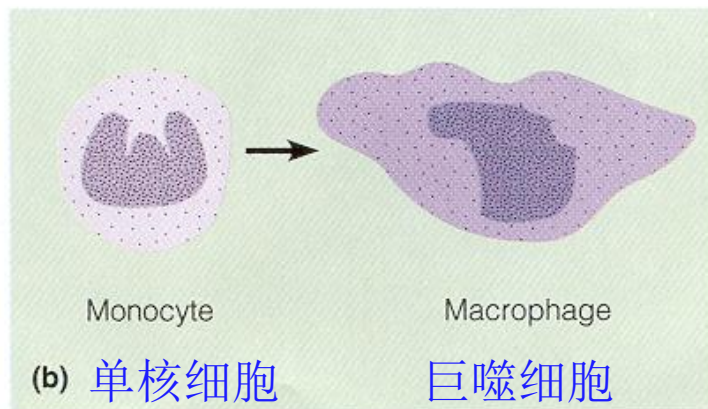
白细胞的种类

- 颗粒细胞：
 - 嗜碱性颗粒细胞、嗜中性颗粒细胞、嗜酸性颗粒细胞
- 无颗粒细胞
 - 单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞

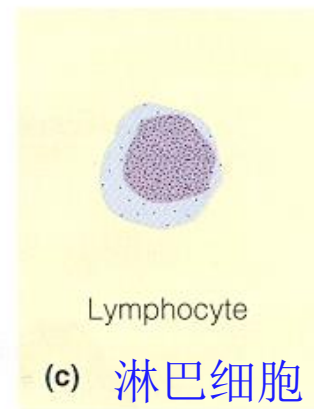
Granulocytes (stained)



颗粒细胞（染色后）

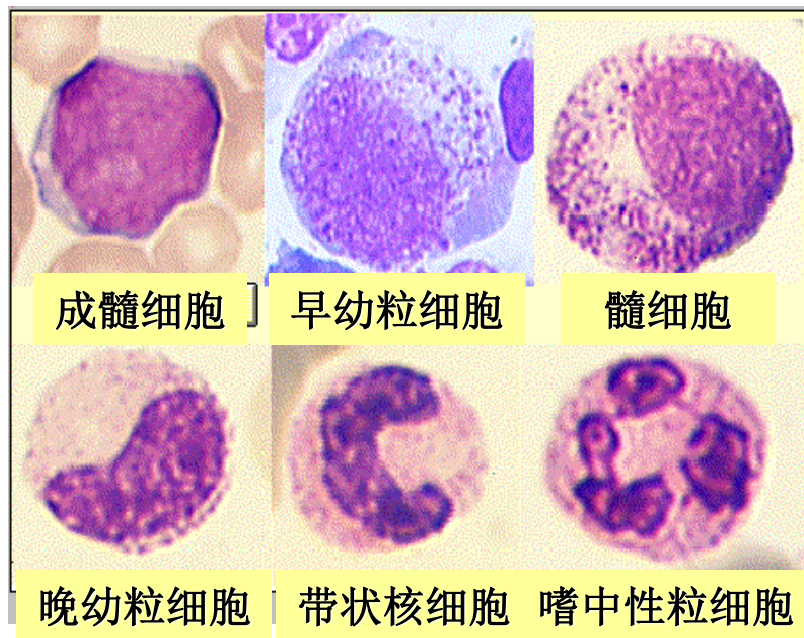


无颗粒细胞

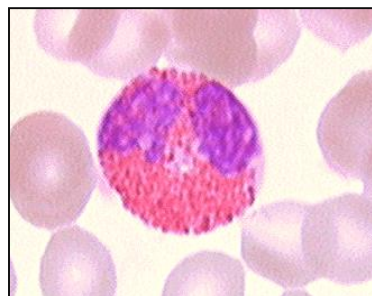


粒细胞

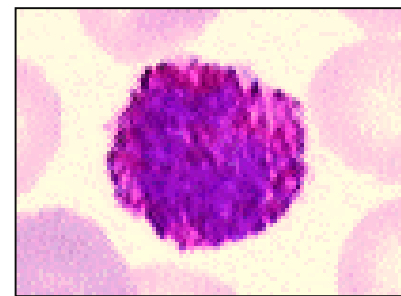
- 定义：染色后，细胞中多着色颗粒
- 功能：吞噬杀死病原体
- 包括：
 - 嗜中性粒细胞：又称多态核细胞，有很强的吞噬性和运动性
 - 嗜酸性粒细胞：具有一定的吞噬性，可产生毒性蛋白质，对付某些寄生虫
 - 嗜碱性粒细胞：细胞核被嗜碱性颗粒覆盖，可释放组胺等物质，在炎症反应中有重要作用



颗粒细胞的形成过程



嗜酸性粒细胞



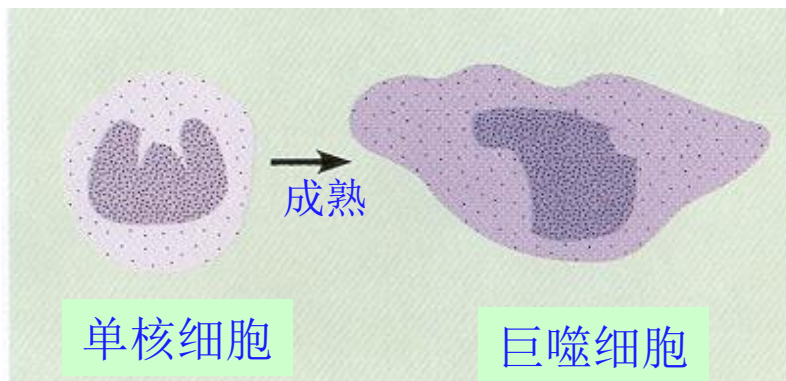
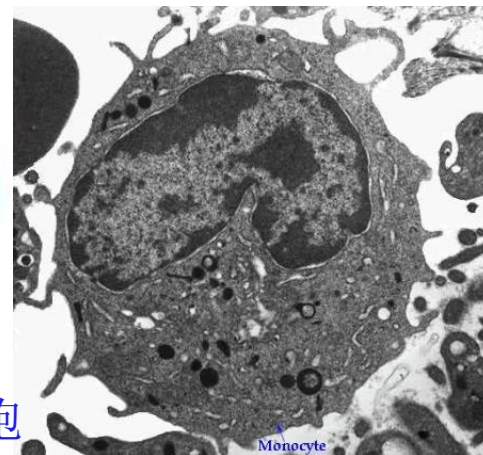
嗜碱性粒细胞

无颗粒细胞

- 单核细胞：
 - 在血液中没有吞噬功能
 - 进入身体组织后成为巨噬细胞
- 巨噬细胞
 - 能进行吞噬，也能清除死亡的血细胞
 - 巨噬细胞的成熟和增生是导致淋巴结肿大的原因之一



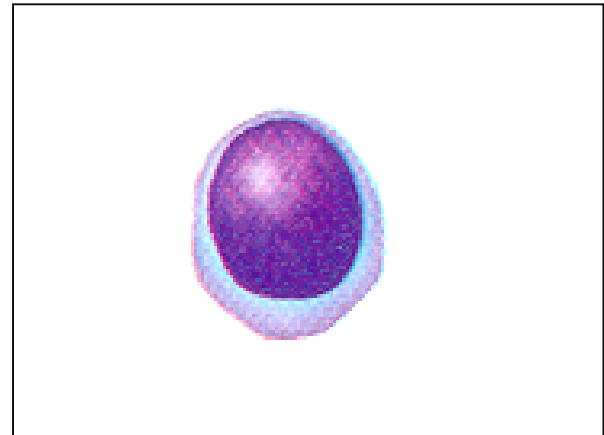
单核细胞



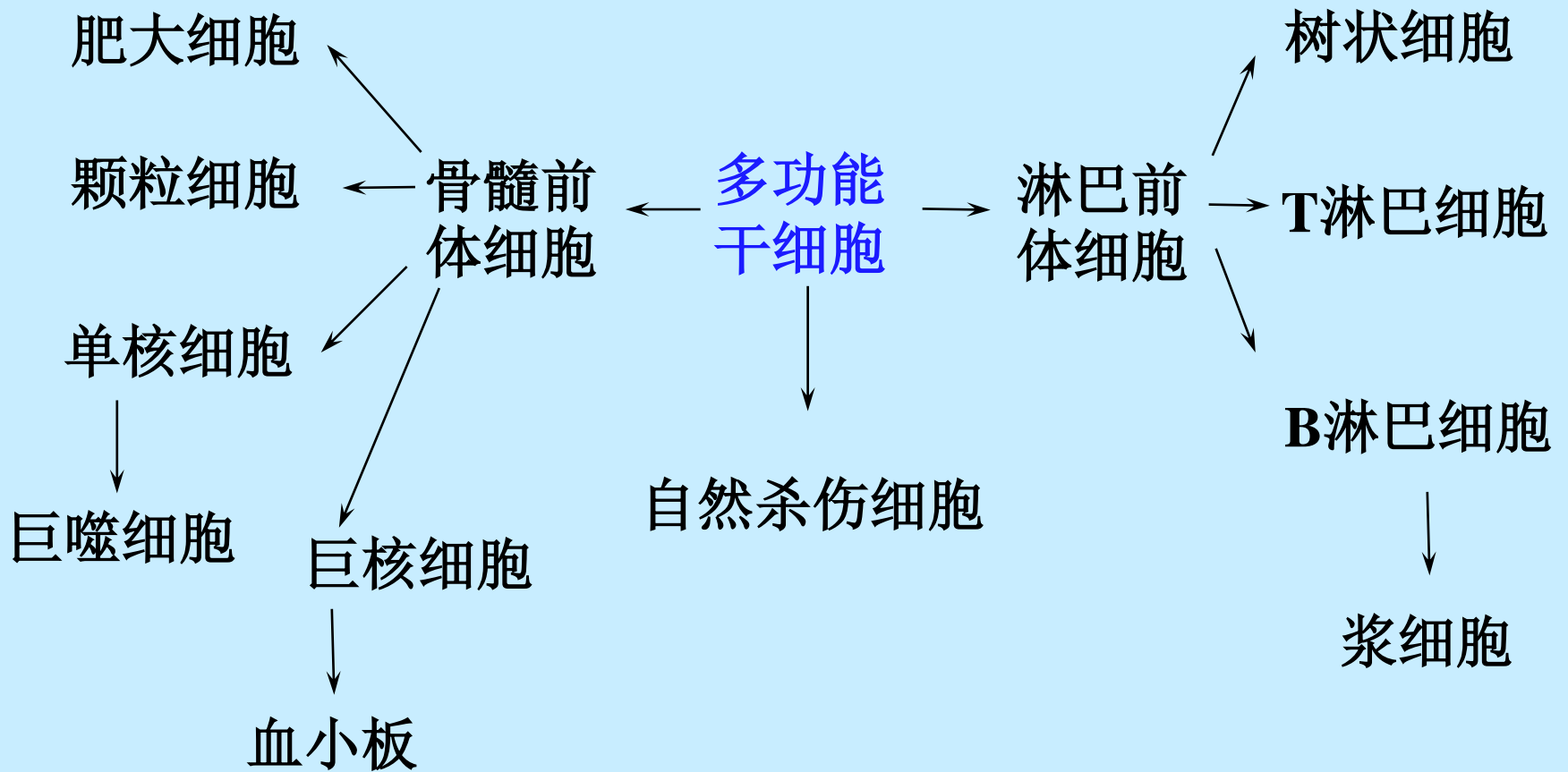
巨噬细胞吞噬利什曼原虫

无颗粒细胞：淋巴细胞

- 包括：B细胞与T细胞
- 不具备吞噬功能
- 属第三道防线：特异性免疫
- 在淋巴组织中出现，也能在血液中循环



免疫细胞的发育



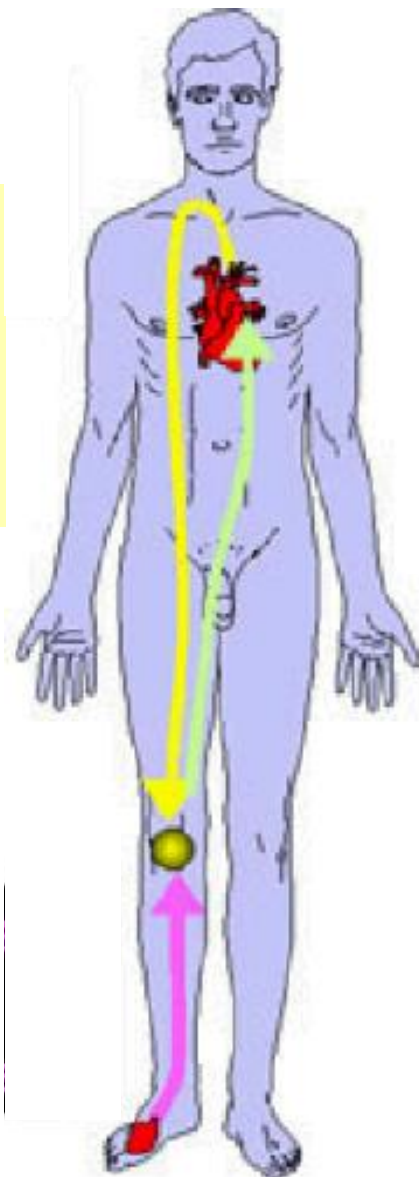
免疫器官：淋巴系统和血液循环系统

- 血液循环系统：为全身提供营养和氧气
- 淋巴系统：血管系统以外另一个全身性的管道网络
- 两者相互连通，密不可分：血液中有淋巴细胞，淋巴器官中也有某些血细胞

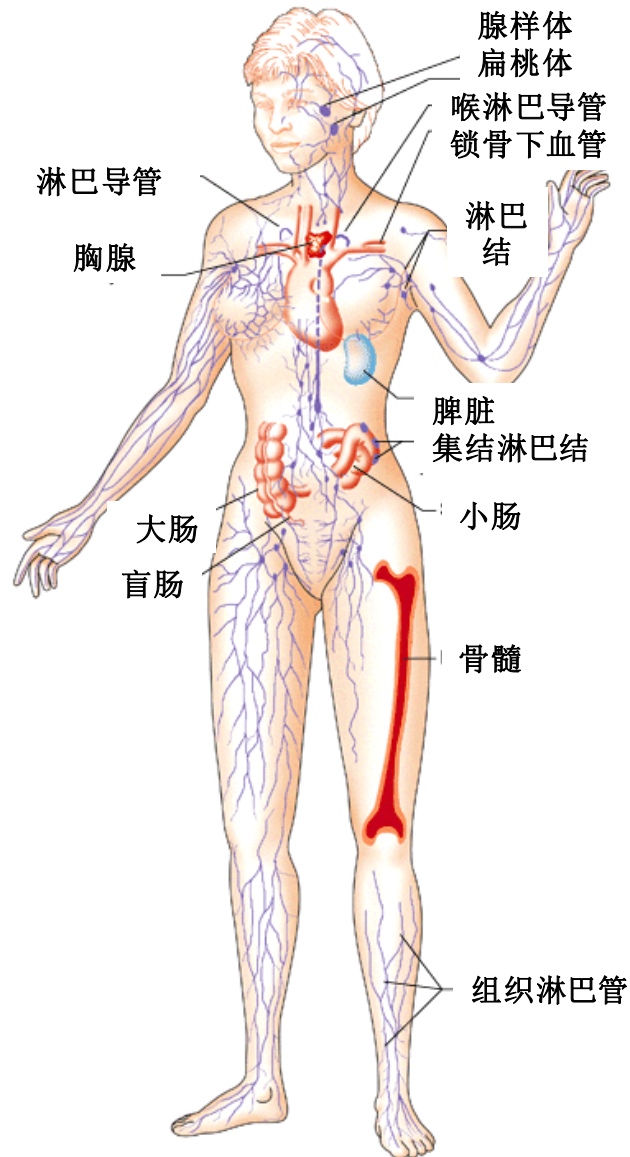
新生的白细胞通过血液循环进入淋巴结

白细胞通过胸部管道进入血液

外来感染物抗原通过淋巴系统进入淋巴结

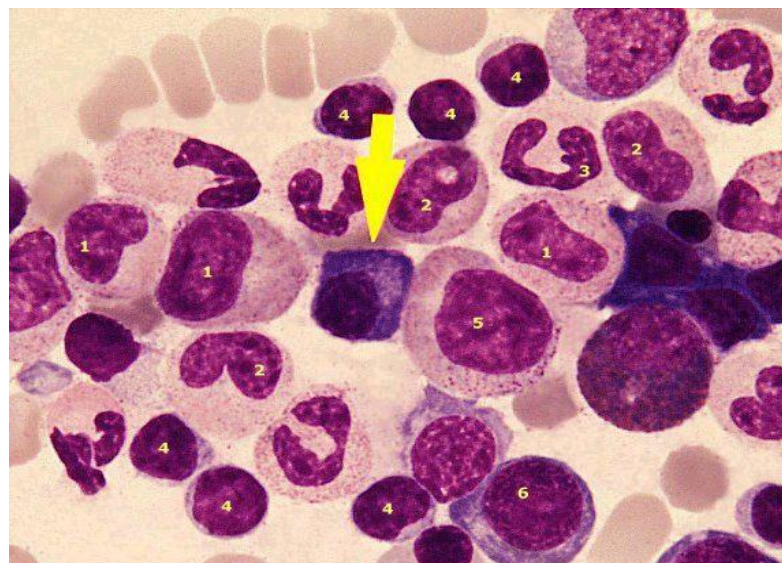
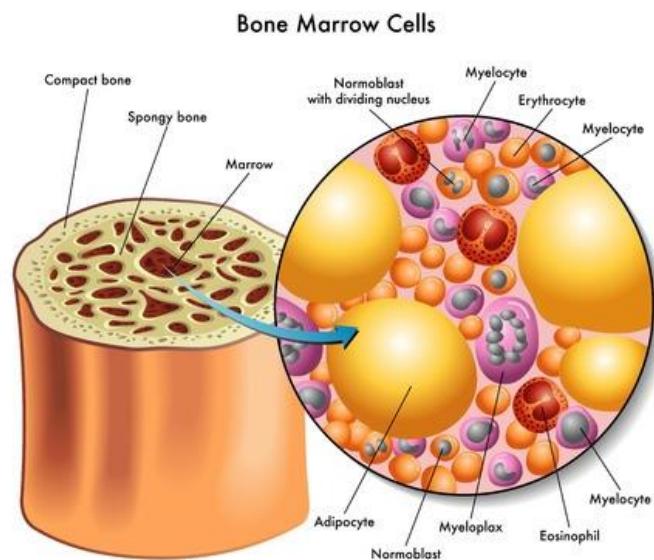


淋巴系统的组成与分布图



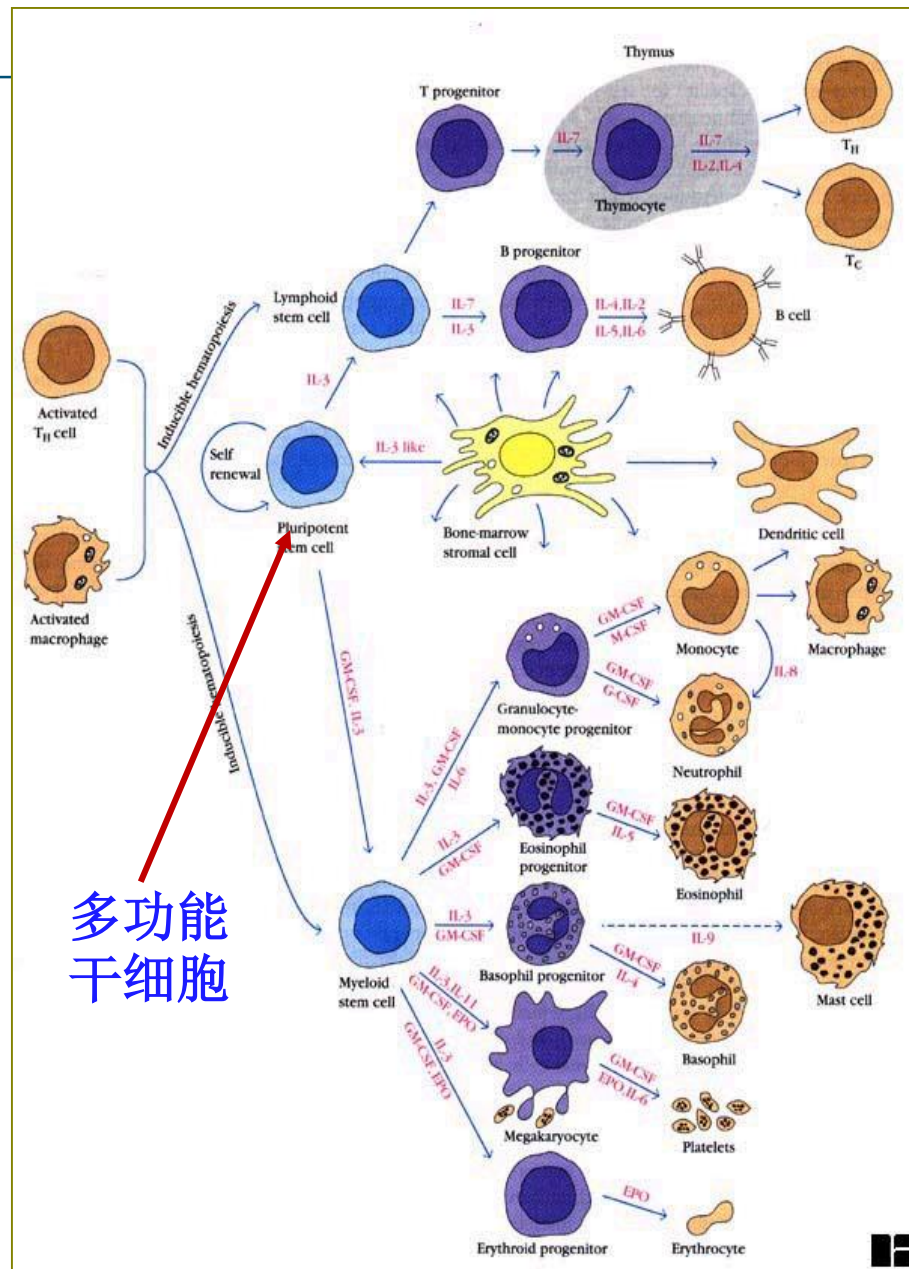
淋巴器官：骨髓

- 产生血细胞和淋巴细胞的场所



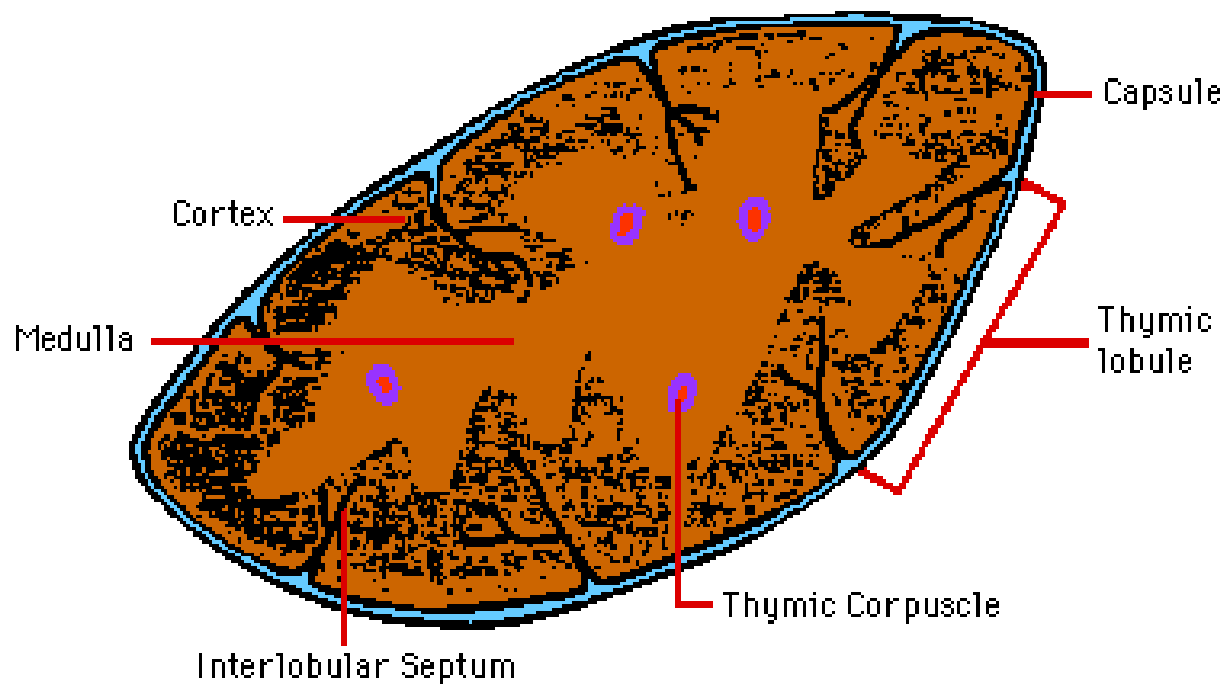
骨髓

- 骨髓：各种淋巴细胞和血细胞成熟的场所



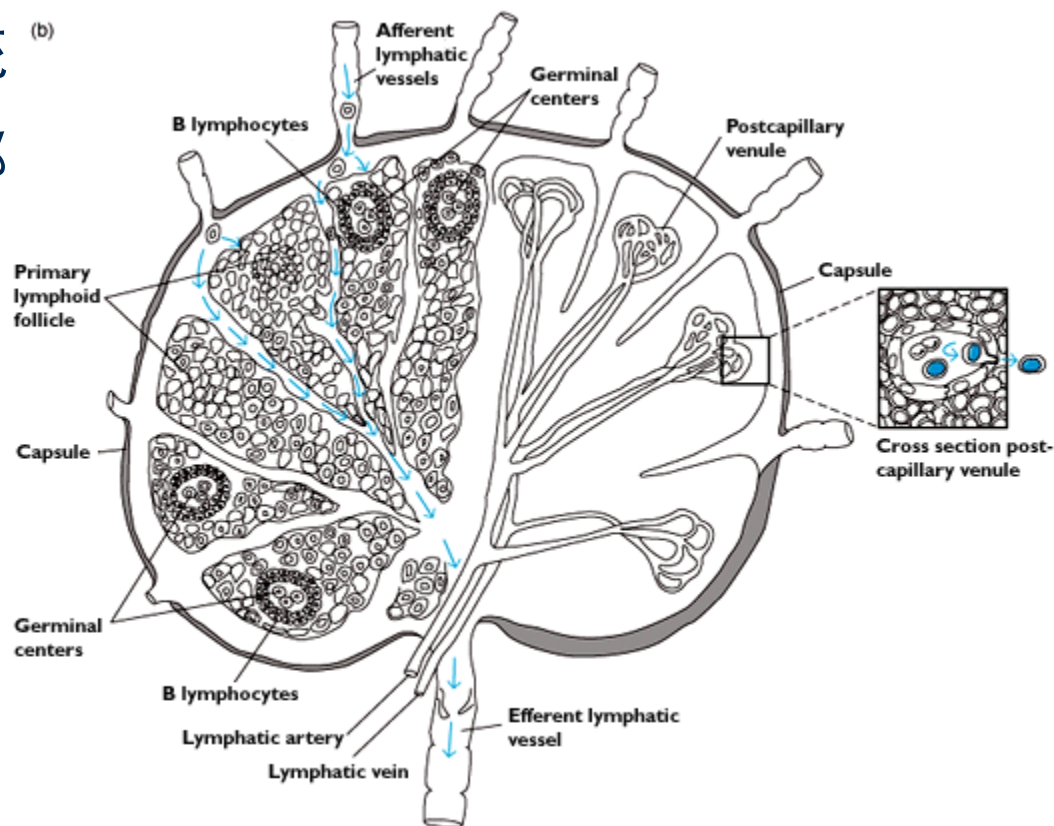
淋巴器官：胸腺

- 分泌激素，使淋巴细胞成熟，产生特异性的场所



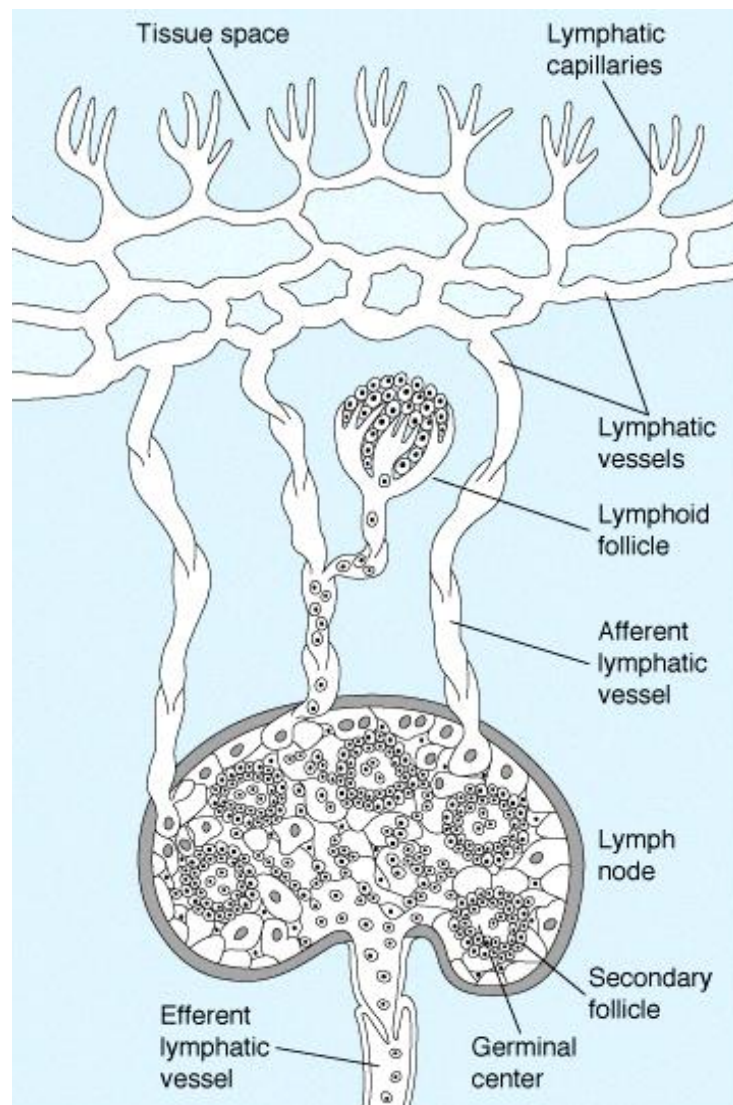
淋巴器官：淋巴结

- 进行免疫反应的主要场所：
过滤吞噬微生物和外来颗粒
- 外来抗原呈递给免疫系统
- 也是微生物感染的多发部位



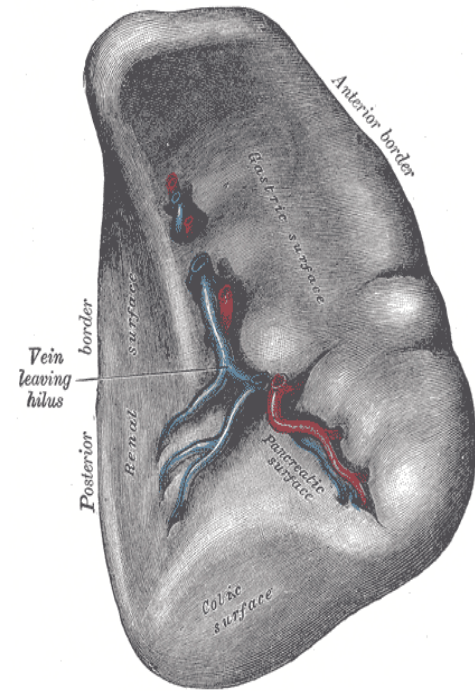
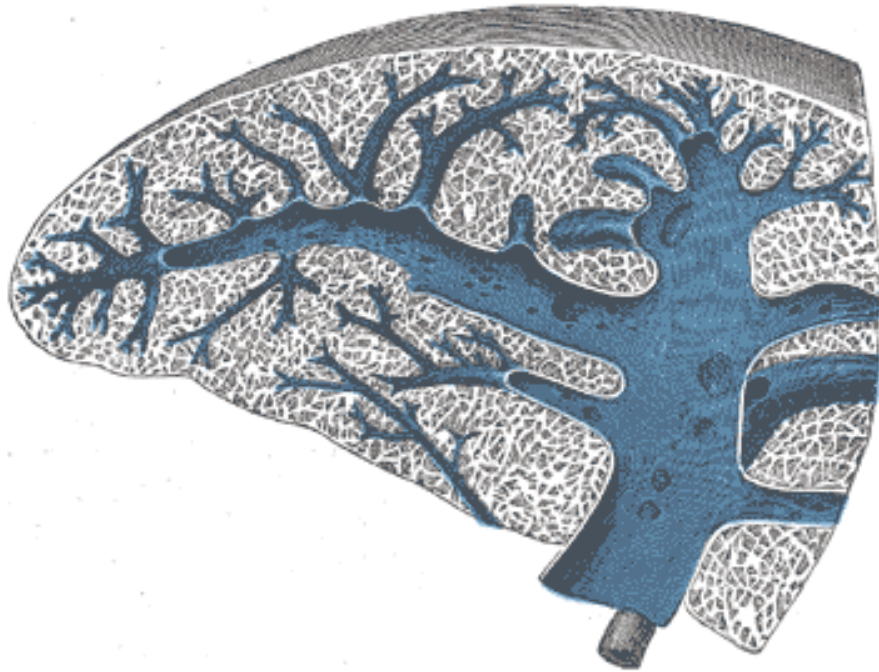
淋巴结与淋巴管

- 淋巴管深入组织，进行淋巴液和淋巴细胞交换



淋巴器官：脾脏

- 脾脏：位于左上腹部
- 功能：大的淋巴结
 - 过滤，去除衰老的血细胞
 - 含有免疫细胞，对血液中的外来抗原产生免疫反应



淋巴器官：其它

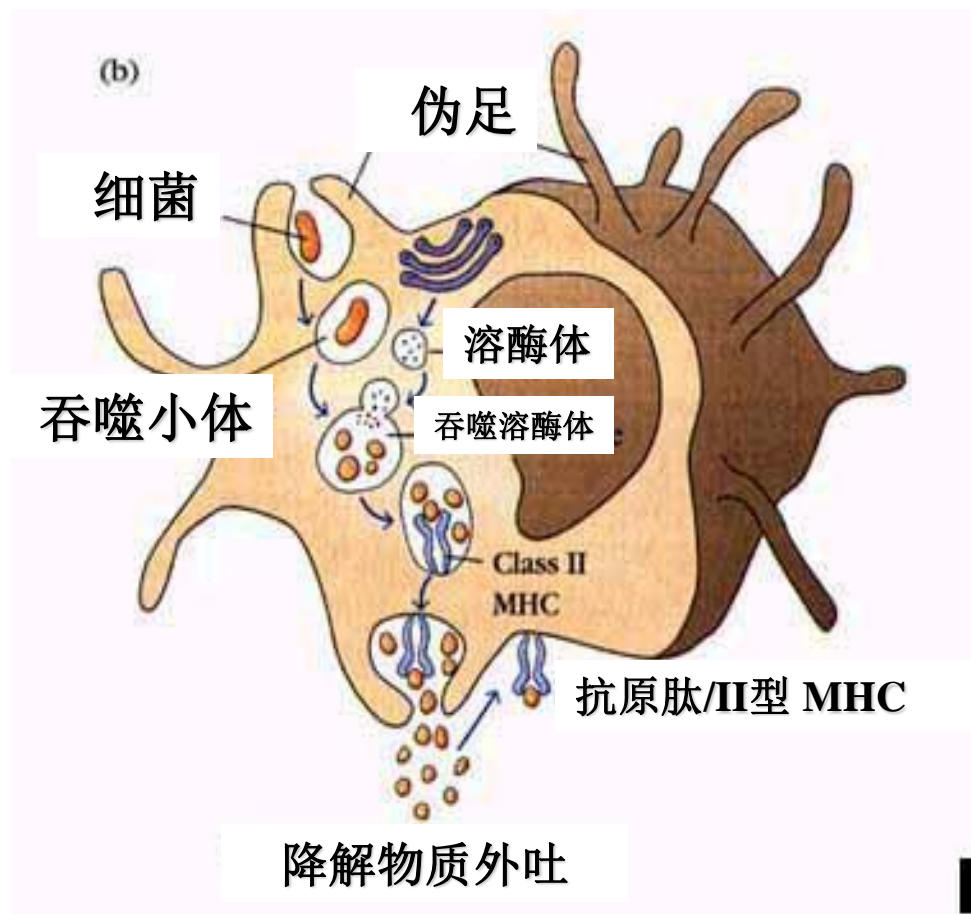
- 淋巴器官和组织遍布身体个部分，特别是胃肠道，呼吸道和生殖道尿道
- 举例：消化道相关的淋巴组织：
 - 扁桃体，腺样体
 - 小肠粘膜集结淋巴结
 - 盲肠及大肠淋巴集合
 - 随年龄增长在胃部聚集的淋巴组织
 - 食管周围小淋巴集合
 - 其它分散分布的淋巴细胞

第二道防线：快速反应

- 非特异防御反应：
 - 细胞吞噬作用
 - 细胞外杀伤作用
 - 炎症反应
 - 补体系统
 - 干扰素

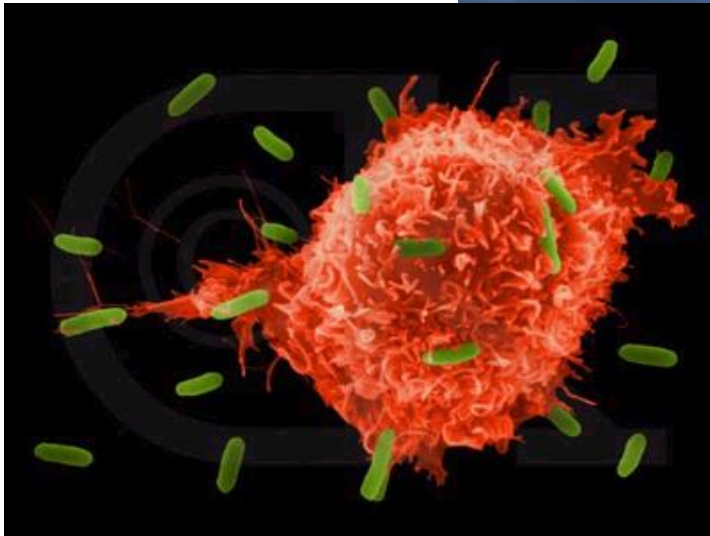
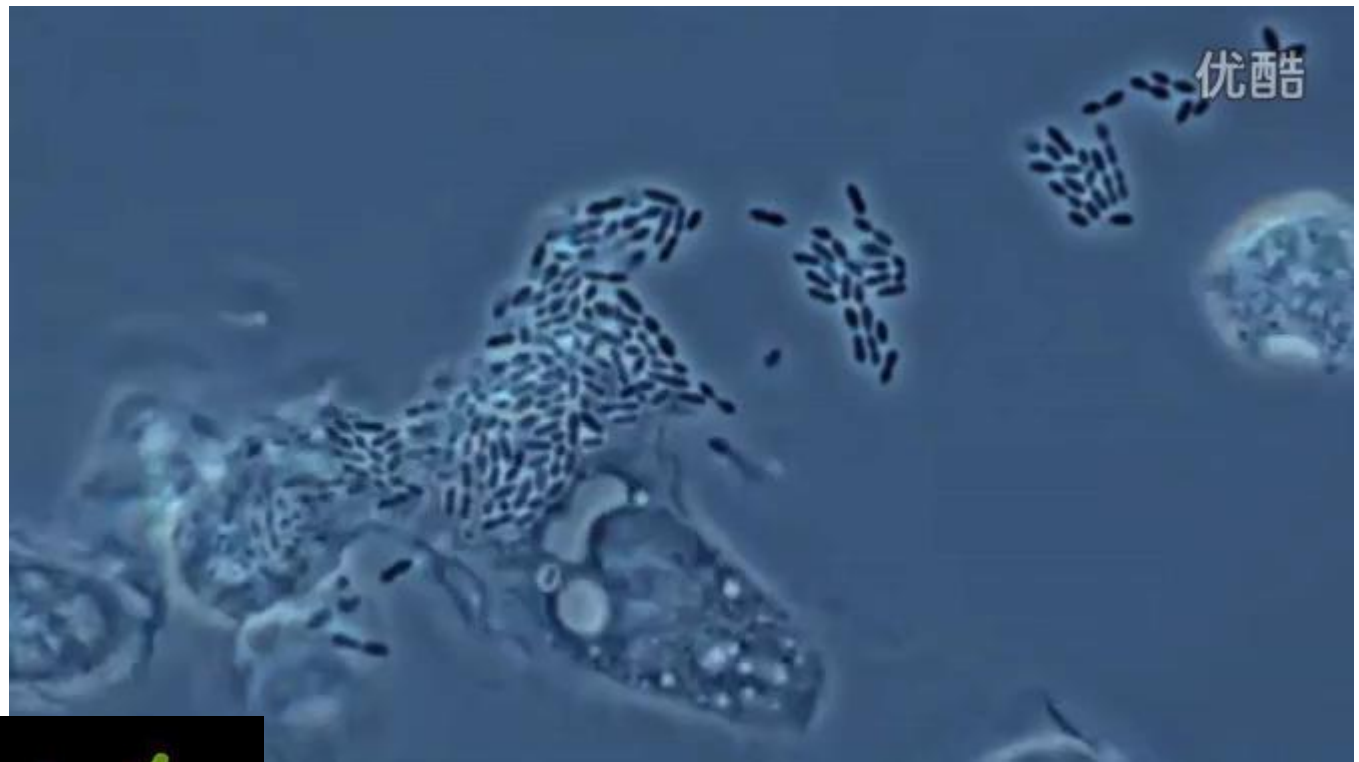
1. 非特异防御：吞噬作用

- 吞噬细胞将入侵物和受损细胞吞入、降解
- 吞噬细胞：前期主要以嗜中性细胞为主，后期主要以巨噬细胞为主
- 巨噬细胞还负责加工呈递抗原，分泌细胞因子(干扰素、白介素等)，促进免疫细胞生长



巨噬细胞吞噬、降解和呈递入侵物质

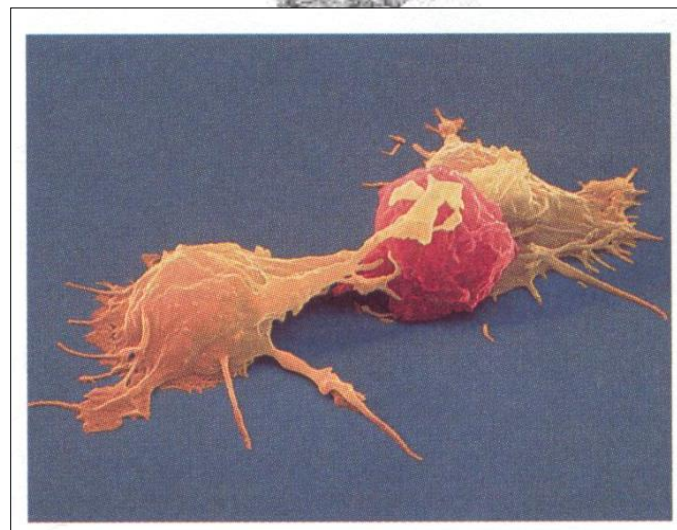
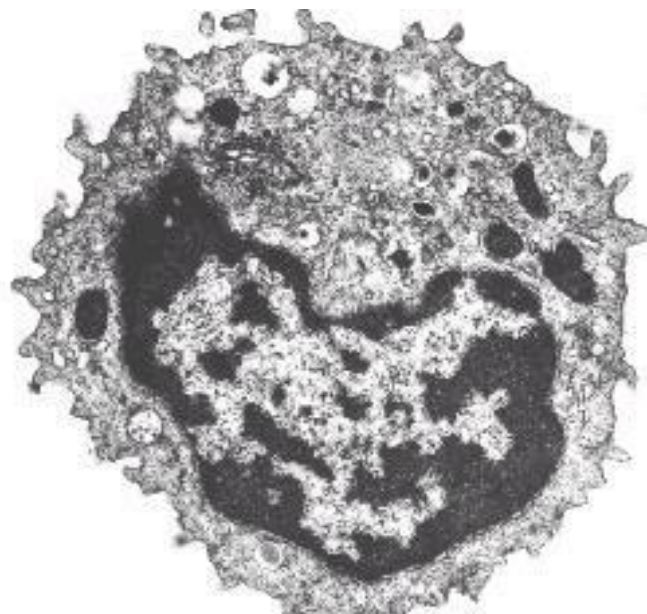




进攻大肠杆菌的巨噬细胞

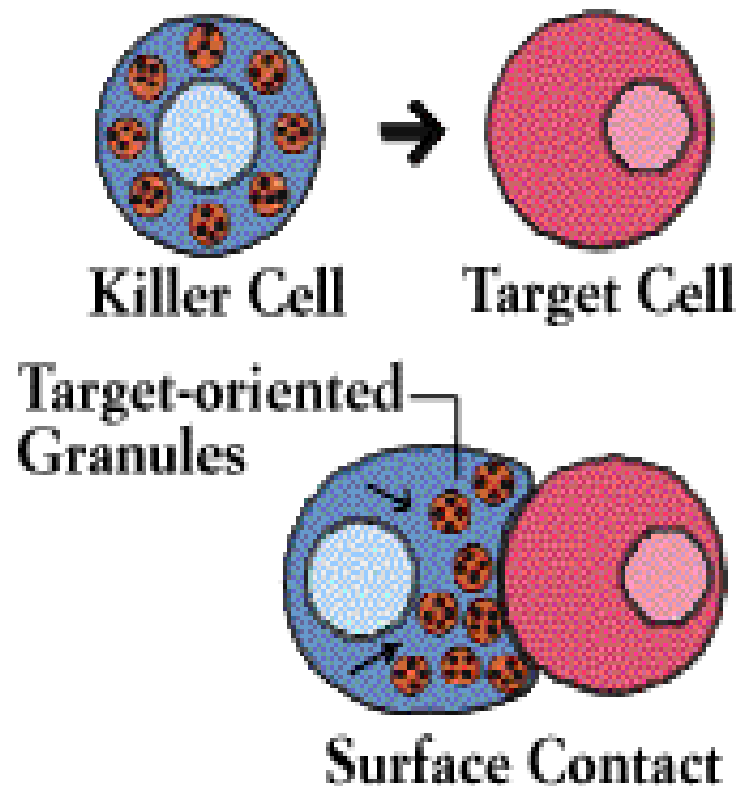
2. 非特异防御：天然杀伤细胞

- 天然杀伤细胞（Natural Killer Cell）：一种大的颗粒性淋巴细胞，无吞噬作用
- 快速反应，杀死被感染的细胞、肿瘤细胞和病原体
- 存在于血液、骨髓、脾脏
- 通过细胞外杀伤作用破坏目标细胞



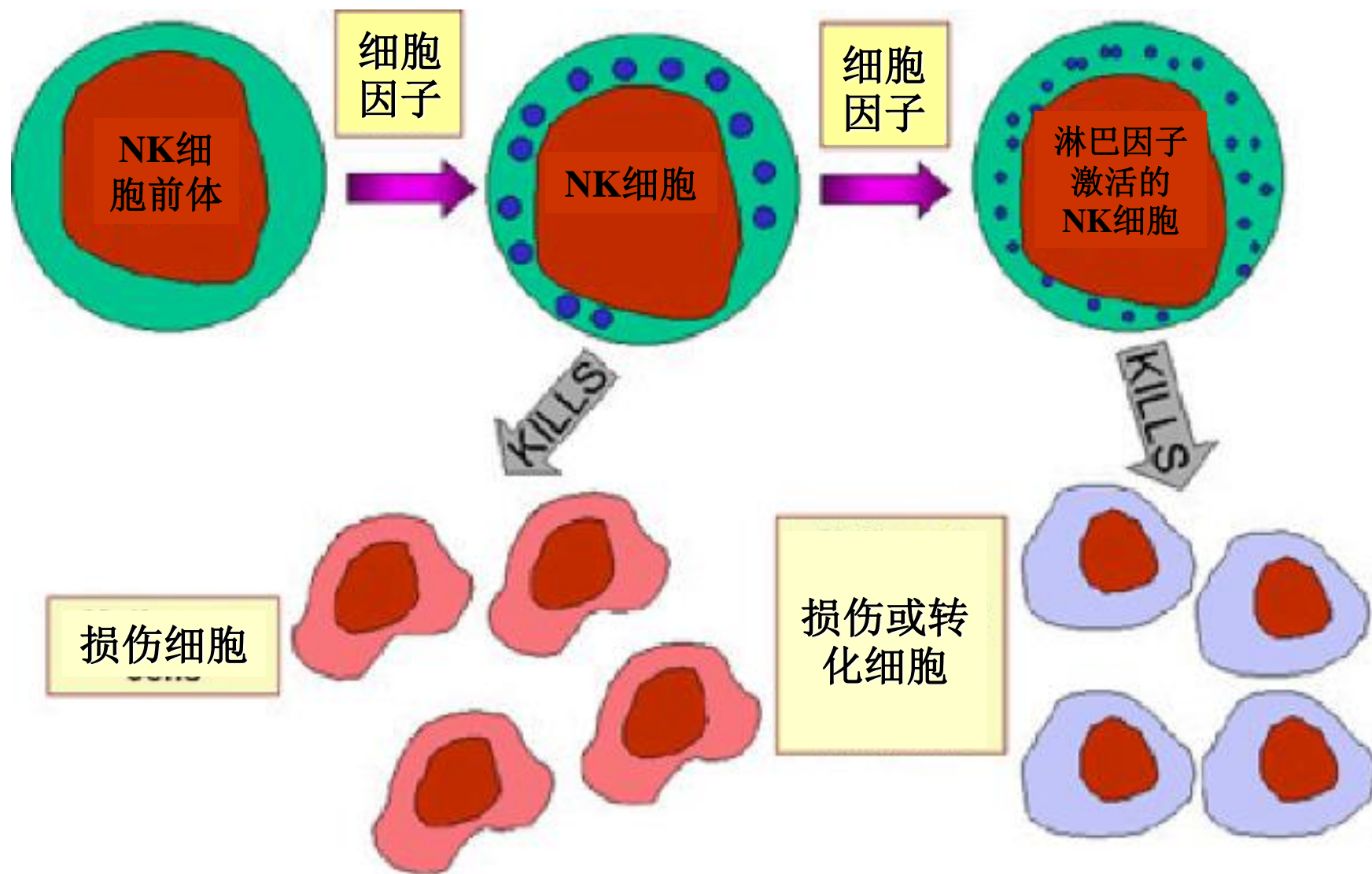
NK细胞的作用

- 识别目标细胞
 - 作用进行有“杀伤信号” (如: 多糖分子)
 - 无“勿杀伤信号” (MHC-I)
- 分泌“穿孔素”导致目标细胞凋亡
- 分泌干扰素等细胞因子, 促进自身及其它免疫细胞的增生



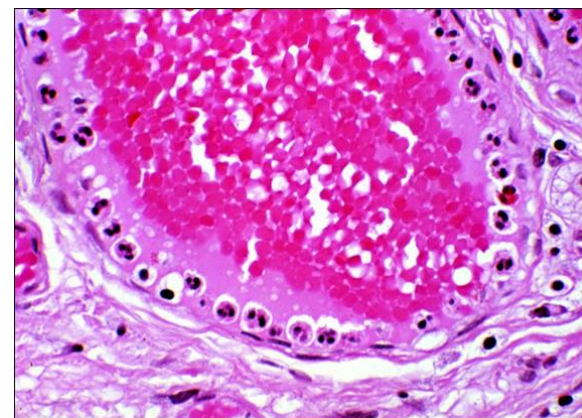
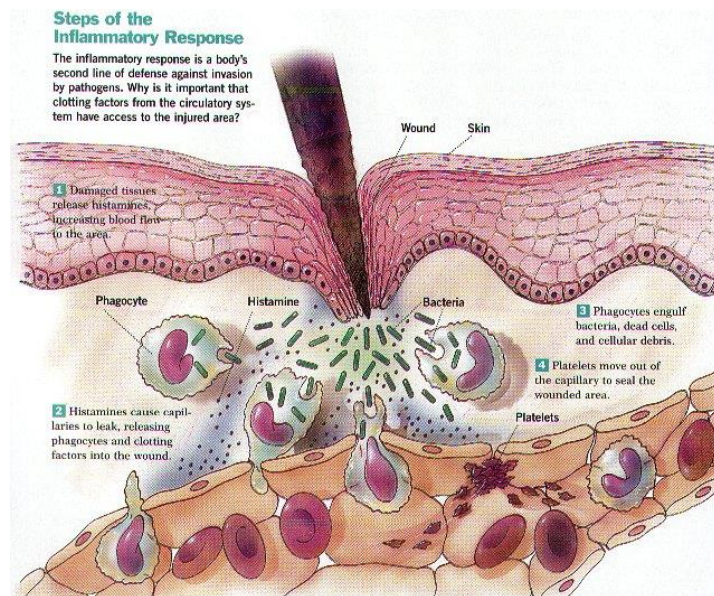
NK细胞与靶细胞接触, 向其分泌杀伤物质

NK细胞的成熟与作用



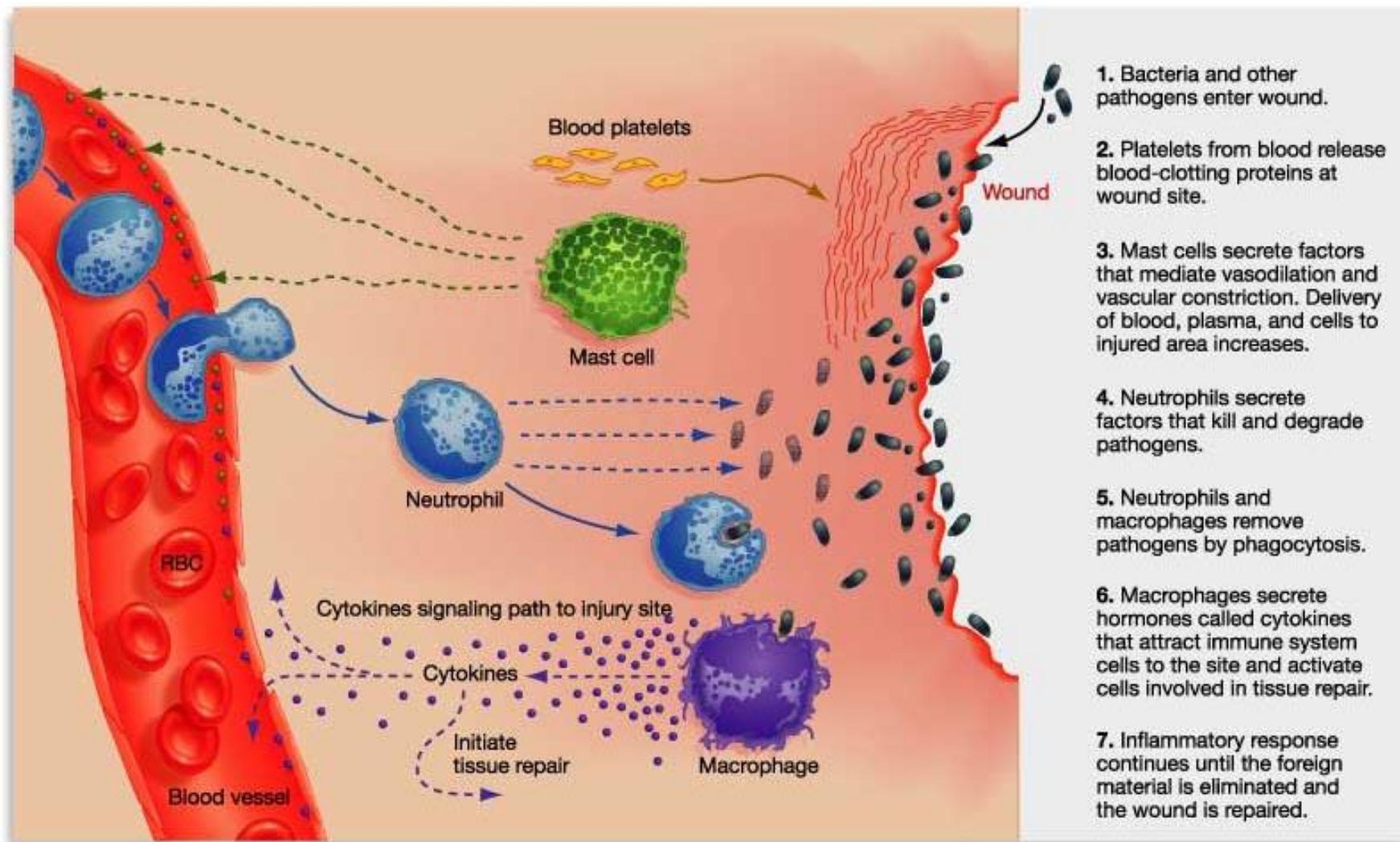
3. 炎症反应

- 机体损伤或感染时作出的免疫反应
 - 信号：组胺、趋化因子、细胞因子
- 炎症反应包括：
 - 组胺造成血管舒张，毛细管扩张，血液加速流向感染部位，血浆凝集因子封堵伤口
 - 大量吞噬细胞聚集到炎症部位
 - 杀菌物质（如溶菌酶等）浓度升高
 - 局部温度上升
- 造成局部红肿、发热、疼痛
- 脓：血清、细菌、死细胞和白细胞的浓缩物



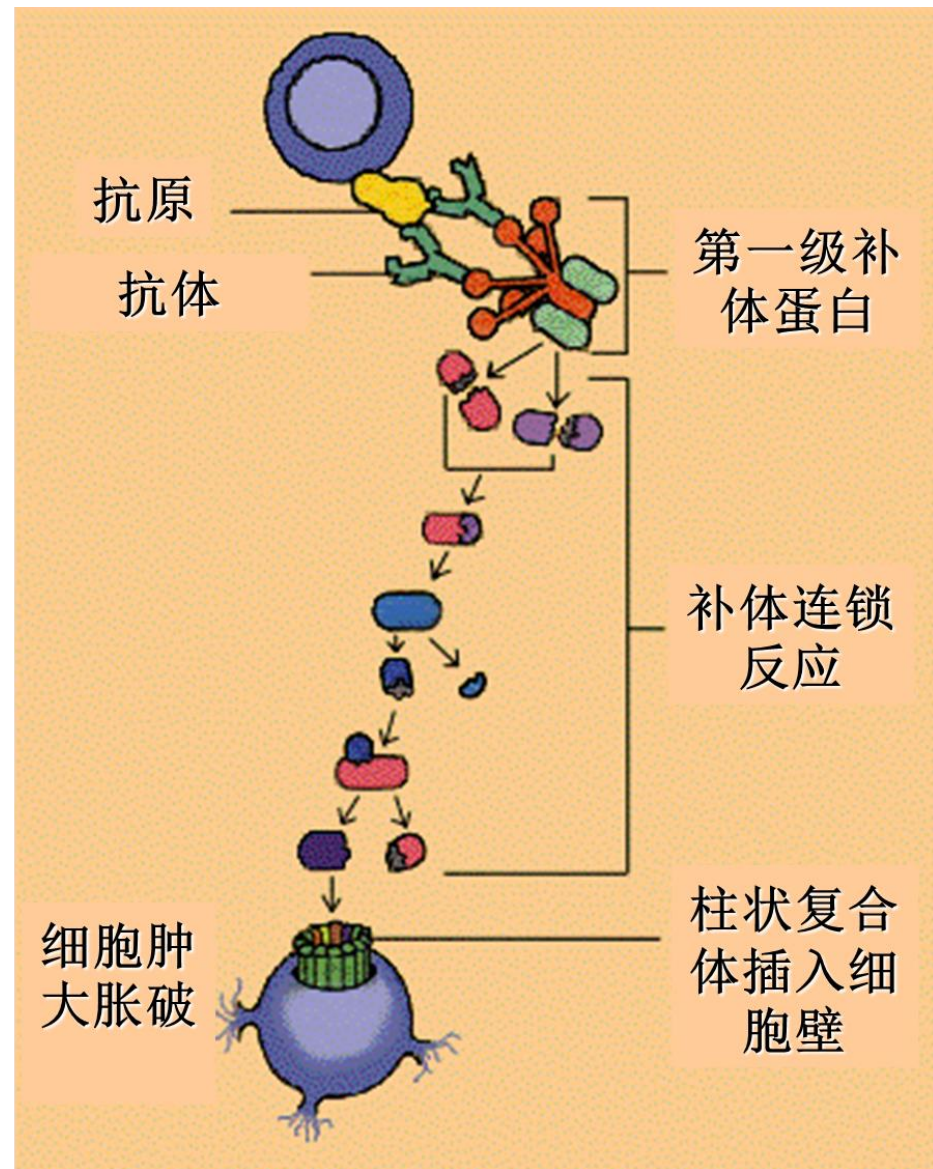
淋巴细胞将入侵物包围、分割

炎症反应



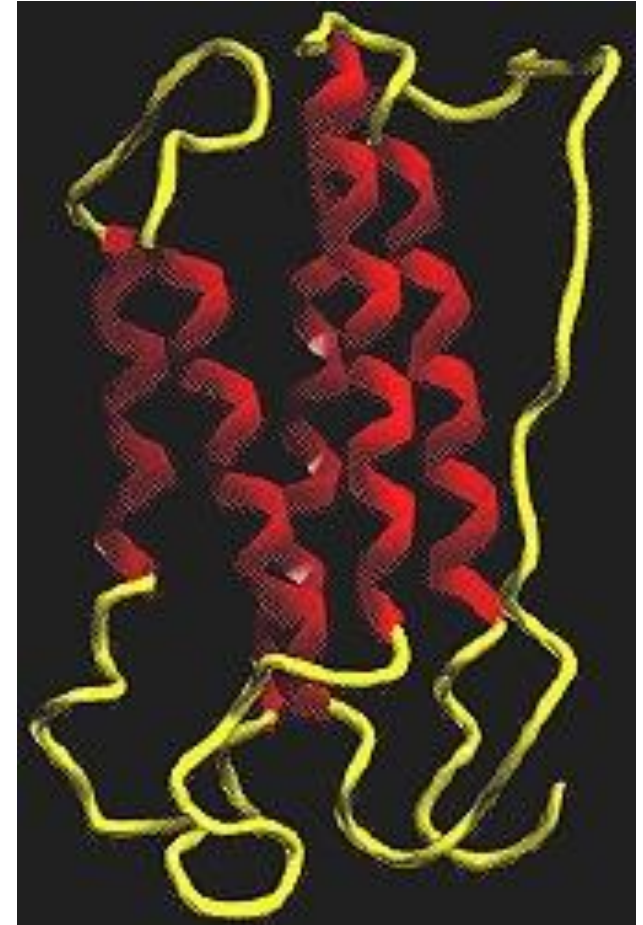
4. 补体系统

- 由超过30种不同的血清蛋白构成
- 这些蛋白由多种组织产生，包括肝细胞，巨噬细胞和消化道真皮细胞等
- 平时处于未激活状态，受细菌表面成分、抗原抗体复合物等激活
- 激活后产生系列级联反应，形成“膜攻击蛋白复合体”，导致细胞裂解

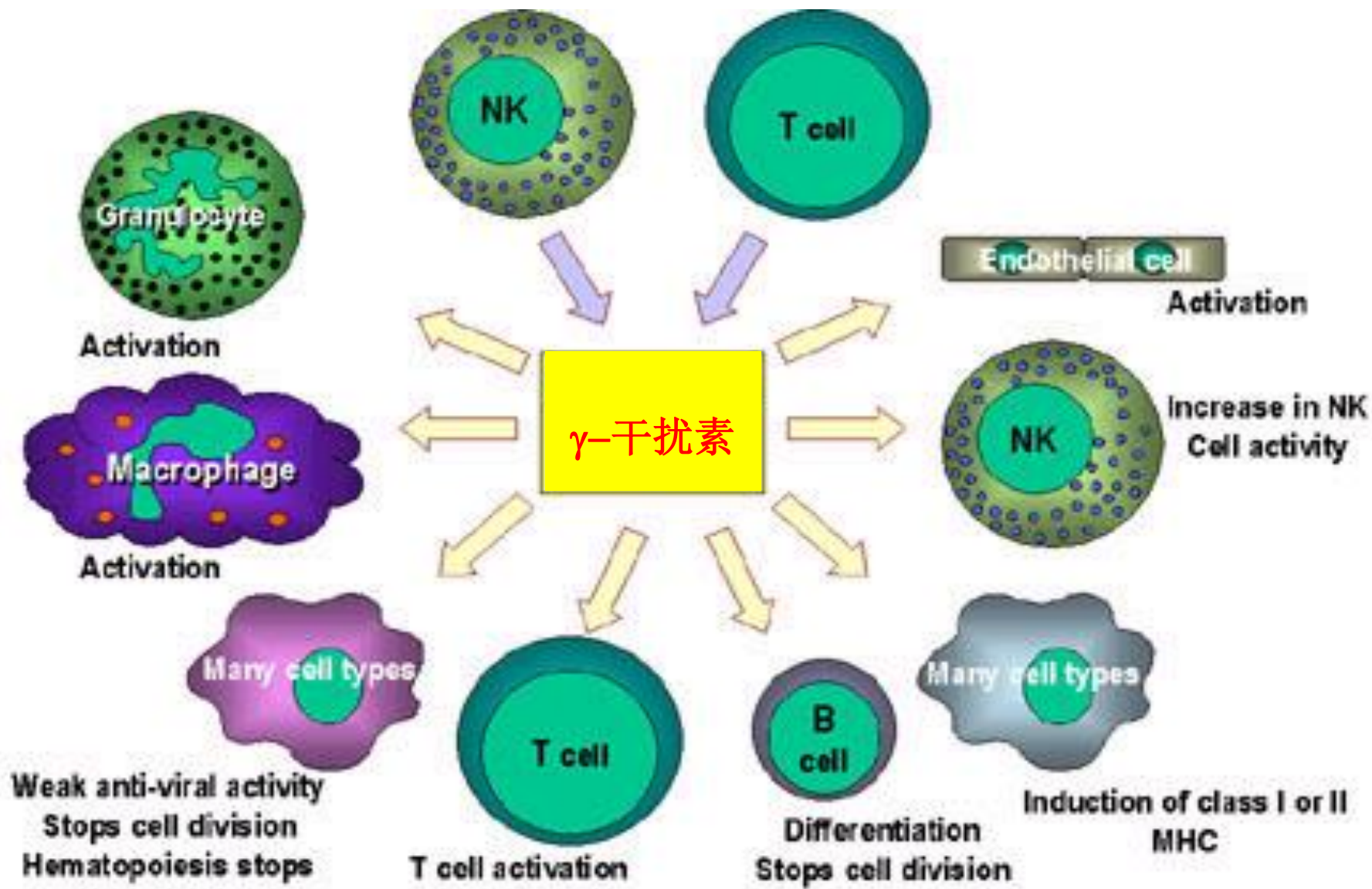


5. 干扰素

- 蛋白质因子，主要分成 α 、 β 、 γ 、 ε 、 ω 等
- 由病毒感染等，特别是双链RNA诱导
- 主要由淋巴细胞产生
- 抑制细胞的蛋白质合成，从而抑制病毒的复制
- 可用来治疗病毒感染，及肿瘤
- 由于副作用强烈，只用于治疗严重的疾病



γ -干扰素：激活免疫细胞



第二道防线与第三道防线的关系

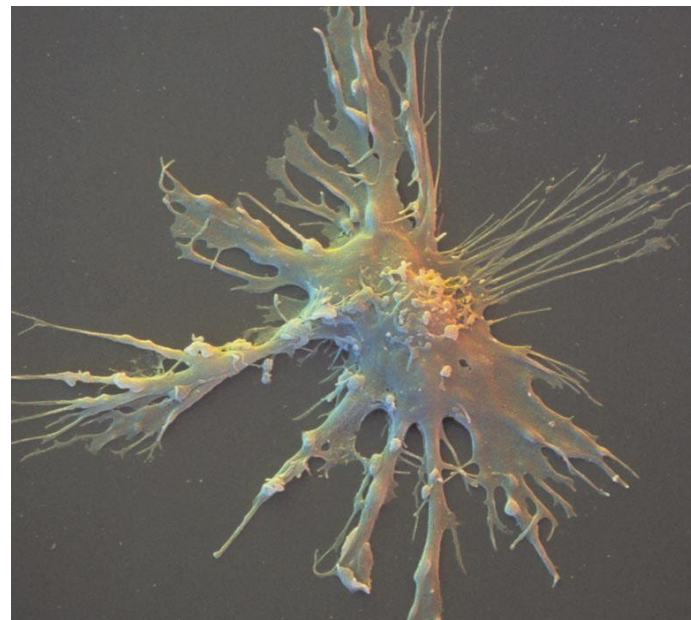
- 第二道防线是迅速、短暂、非特异的反应
- 第二道防线被激活后，产生信号分子，不仅使自身进入战斗，也启动第三道防线发挥作用
- 同时具有抗原识别、抗原呈递的功能，将入侵物的信息传递给第三道防线

第三道防线：特异性免疫

- 特异性免疫：针对特定的入侵物产生专门的抗体
 - 持续时间长，可有记忆性
 - 主要由淋巴细胞完成
 - ◆ B 细胞：在骨髓中成熟，成为生产抗体的细胞
 - ◆ T 细胞：在胸腺中成熟，成为识别外来抗原的细胞
- 特异性免疫的产生
 - 抗原呈递
 - 抗体产生
 - T 细胞的作用

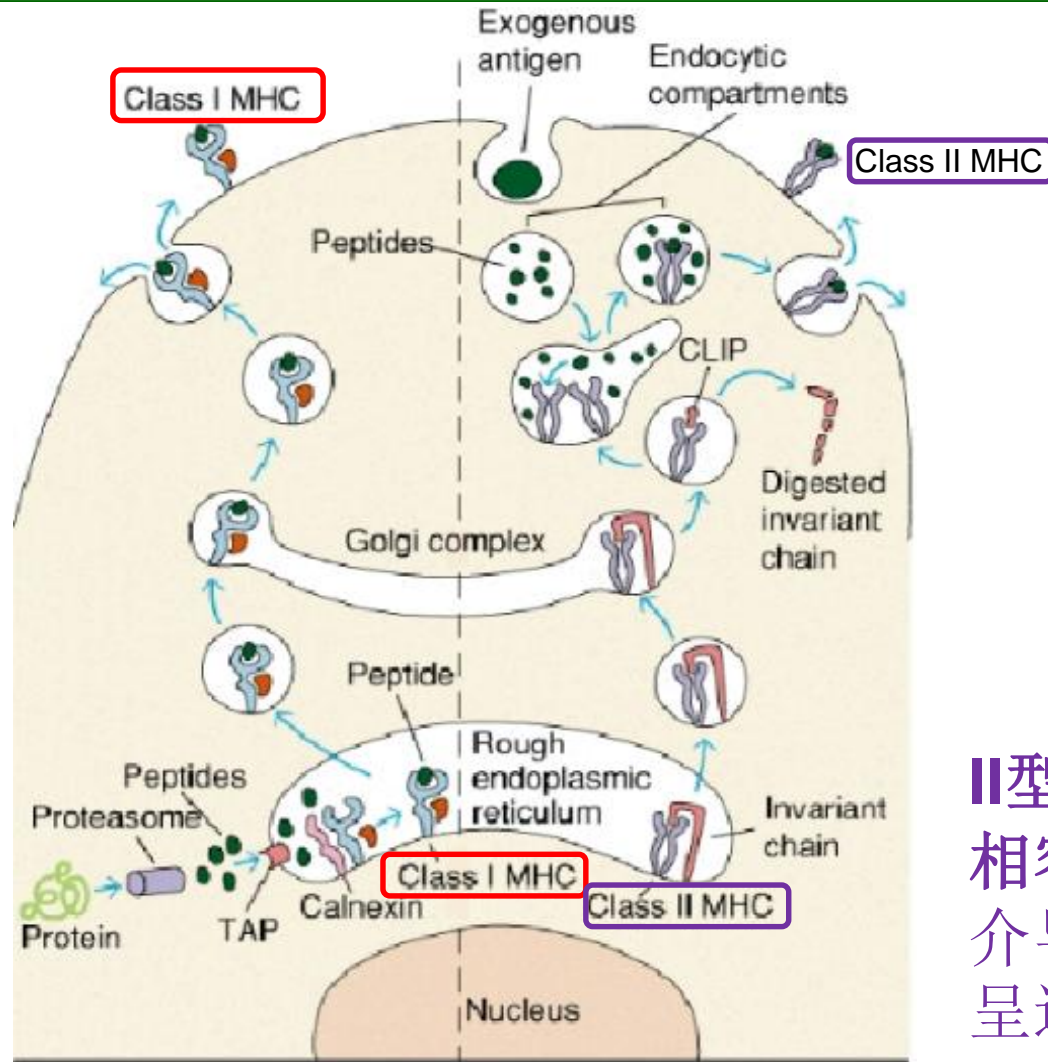
1. 抗原呈递

- 淋巴细胞一般不能识别天然的抗原，只能识别展示在某些细胞表面的经加工的抗原——抗原呈递细胞
- 抗原呈递：
 - 外源性呈递途径：病原被吞入、加工降解，展示在细胞表面，供淋巴细胞识别
 - 内源性呈递途径：寄生在细胞内的病原合成的新蛋白，被展示在细胞表面，供识别
- 抗原呈递细胞
 - 外源性呈递：巨噬细胞、树突状细胞
 - 内源性呈递：全身细胞



抗原呈递细胞——
树突状细胞

抗原呈递：内源性呈递与外源性呈递



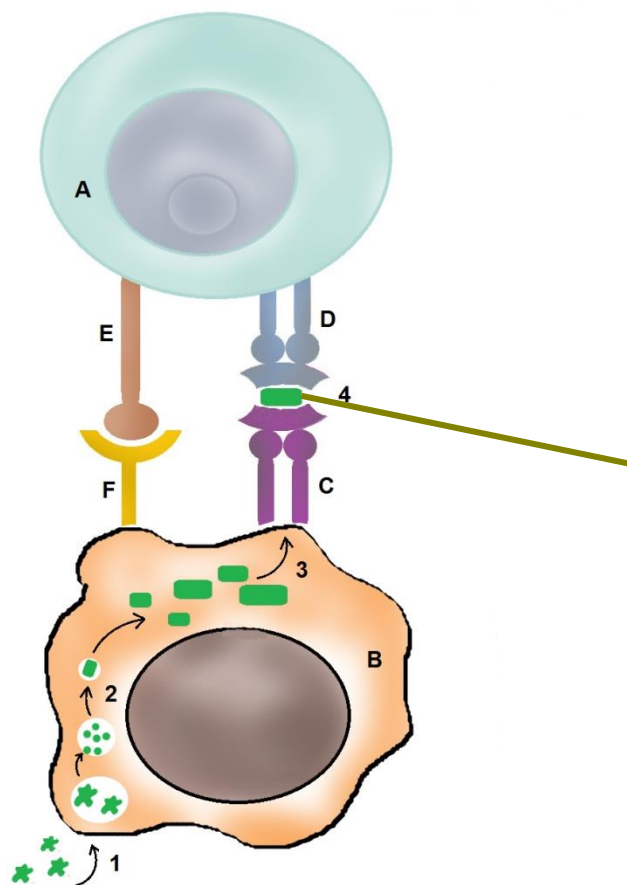
I型主要组织
相容性抗原
介导内源性
呈递

II型主要组织
相容性抗原
介导外源性
呈递

内源性呈递

外源性呈递

抗原呈递使特异性免疫细胞成熟

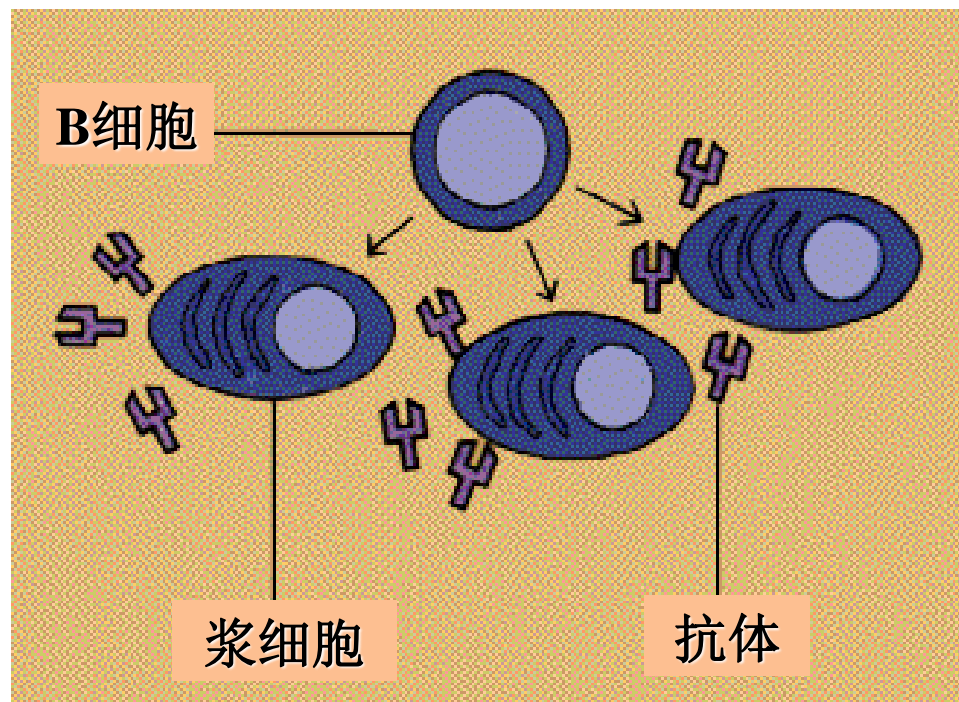


被呈递的抗原

抗原呈递细胞（B）吞入抗原，进行加工后呈递在细胞表面；如果免疫细胞（A）带有能与所呈递的抗原特异性结合的受体（D），并同时满足辅助刺激分子的结合（E-F）后，就会被激活。

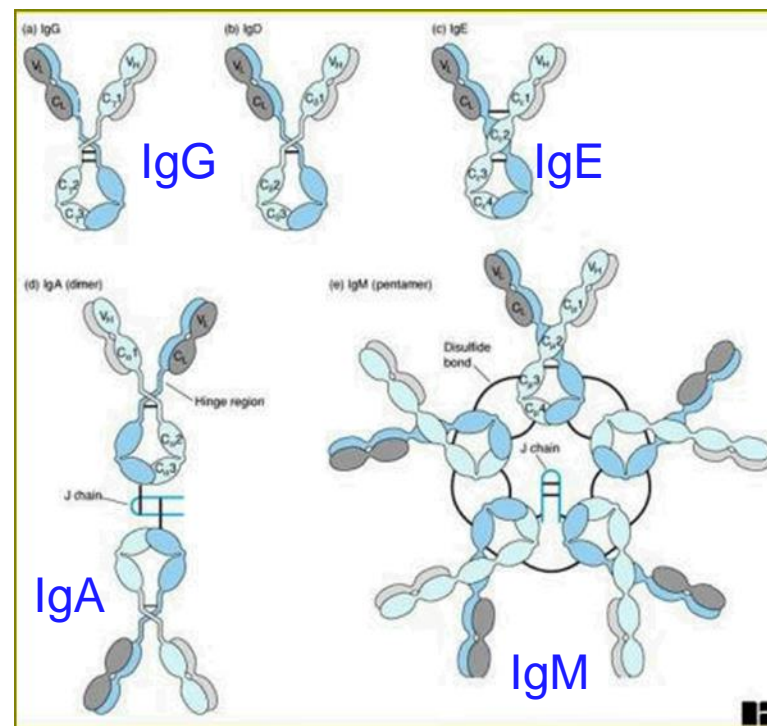
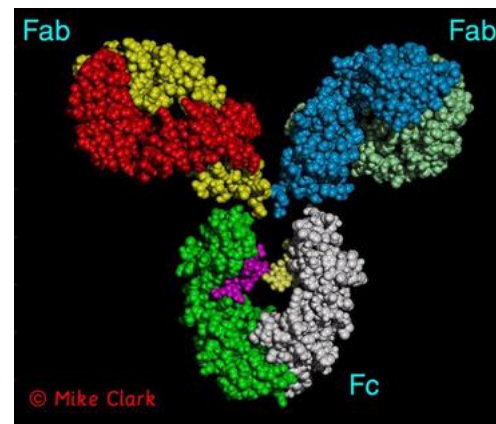
2. 抗体

- 由B淋巴细胞产生
- 对于每种不同的入侵物（抗原），都会产生特异性的抗体
- 抗原：所有能引起免疫系统产生特异性抗体，并为之结合的物质
 - 如：蛋白质、多糖、其它大分子物质
- 起抗原作用的往往只是抗原分子的某个小区域——抗原决定簇



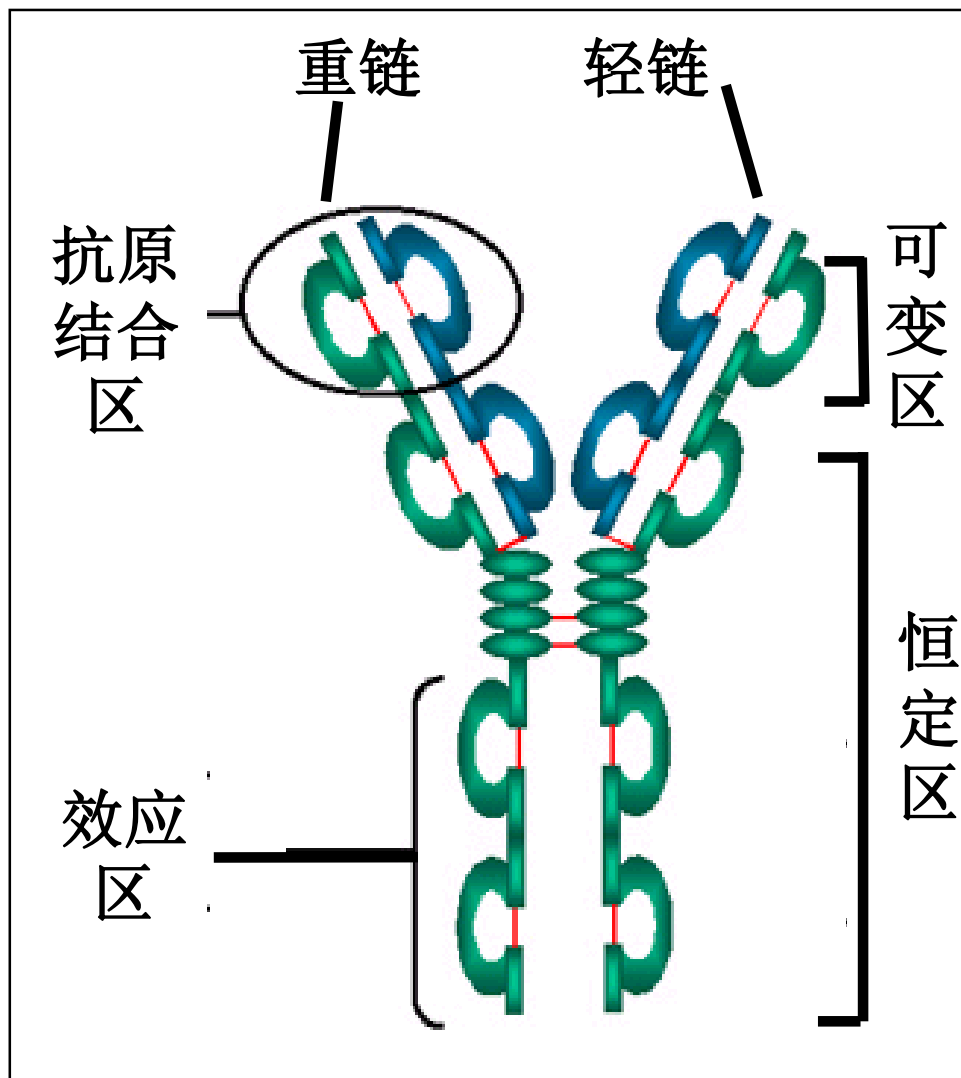
抗体

- 蛋白质多聚体分子
 - 常呈球状，又称免疫球蛋白
- 只有脊椎动物才具有这种免疫机制
- 抗体的种类
 - IgG: 主要成分75%，二次反应
 - IgM: 初级抗体反应
 - IgA: 分泌性抗体，粘膜
 - IgE: 超敏反应
 - IgD: B细胞表面受体



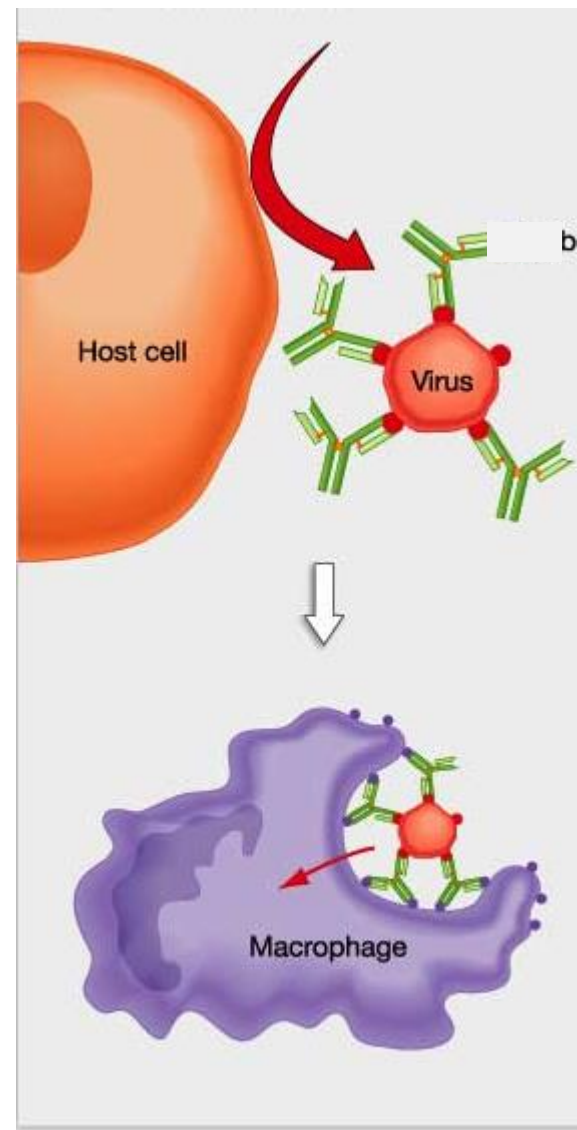
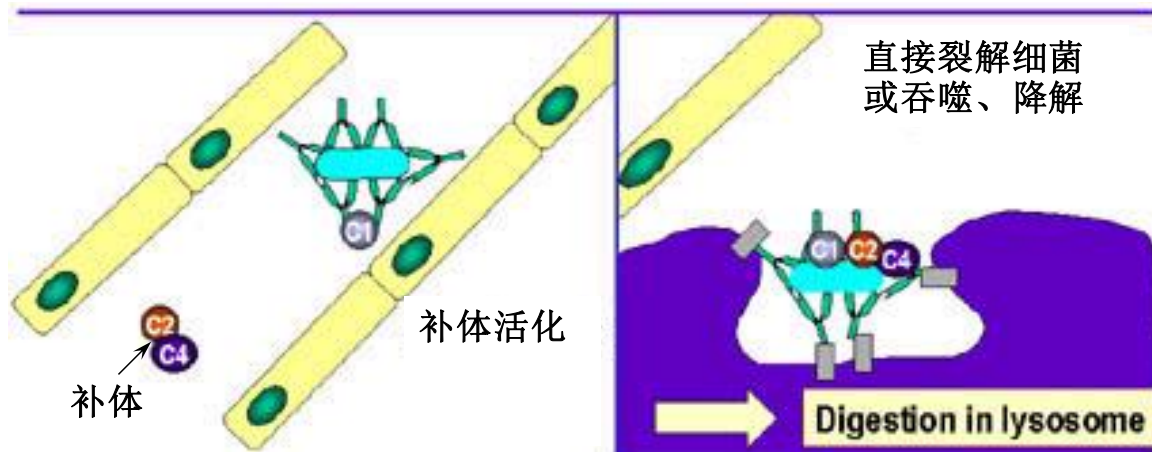
抗体的结构 (IgG)

- 由两条“重链”加两条“轻链”构成
- 每条链又由“可变区”与“恒定区”构成
- 可变区的结构变化多端，可以与不同的抗原结合
- 恒定区能与淋巴细胞和补体等结合，吞噬破坏降解抗原



抗体的作用

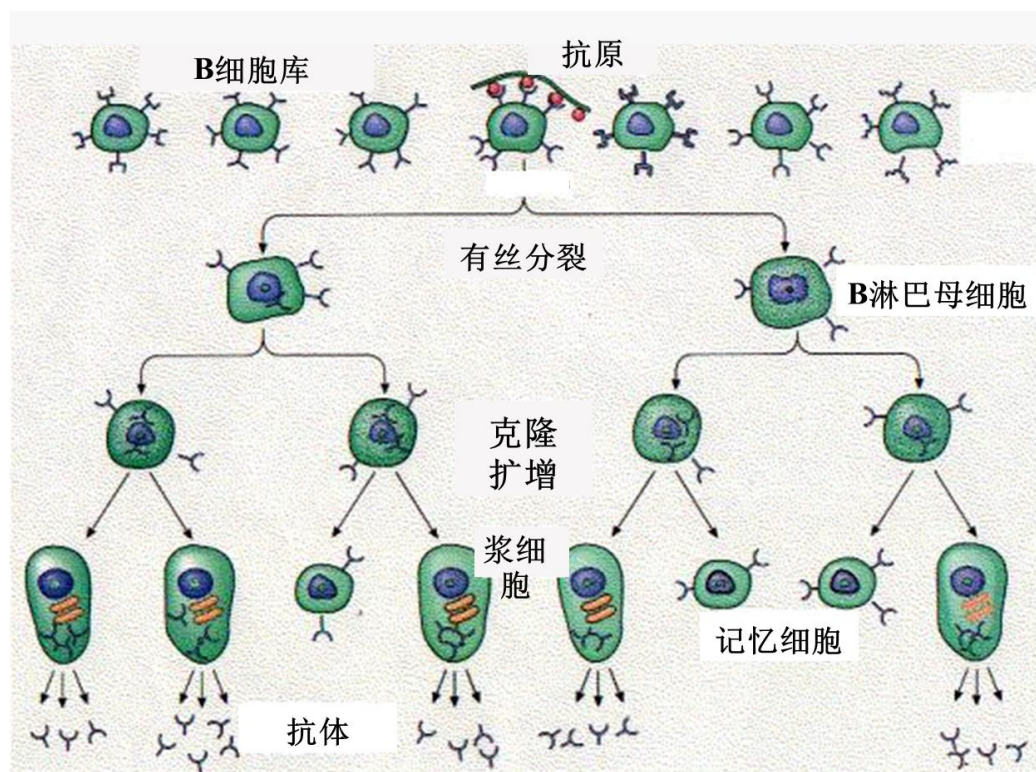
- 抗体游离地存在于血液，特异地识别并结合不同的抗原分子
- 作用方式：
 - 直接与病毒、毒素等结合，避免其进攻细胞
 - 包围细菌、病毒等，促进吞噬细胞吞噬并降解入侵物
 - 包围入侵物，促成补体等发挥裂解作用



感染后，抗体是如何产生的？

- 两种可能：

- 之一：外来抗原接触B细胞，B细胞识别并产生专门的抗体
- 之二：每个B细胞各不相同，外来抗原从中选择能产生对应抗体的细胞 —— “克隆选择学说”

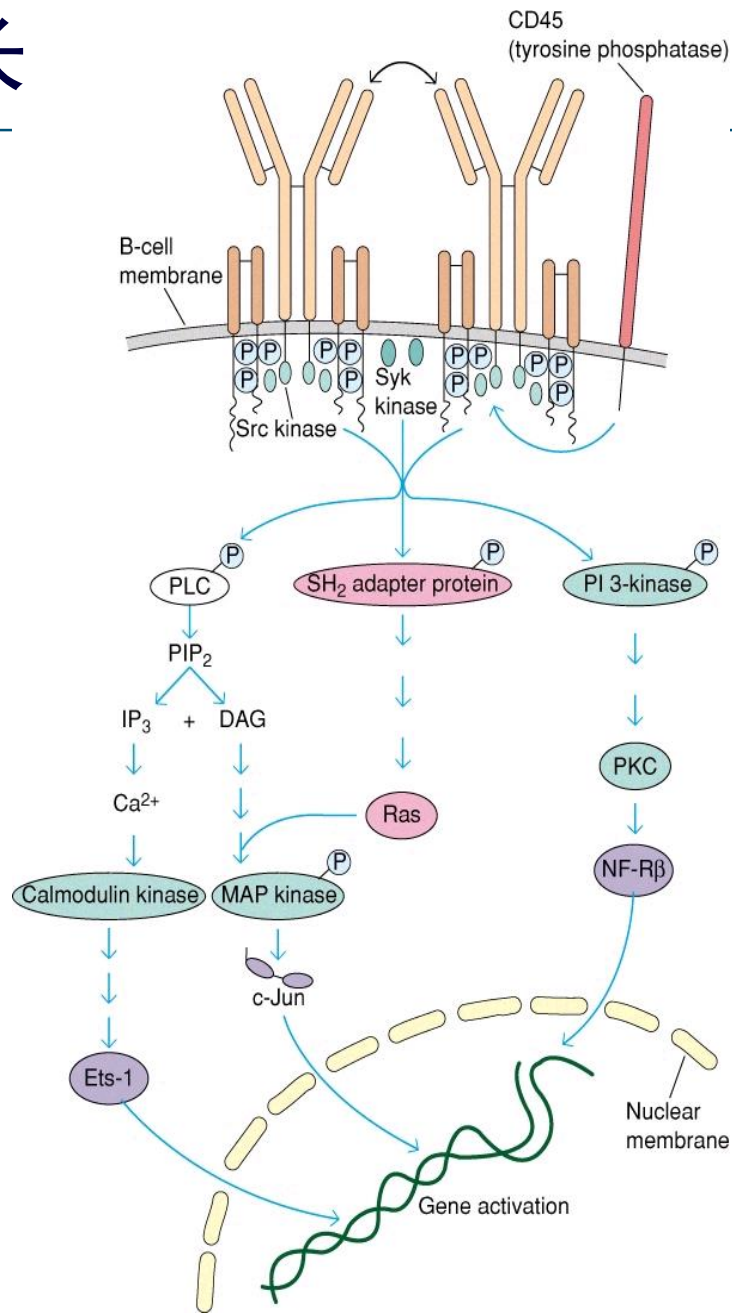


抗体生成的克隆选择

- 大量B淋巴细胞，各自带有不同的抗体基因，形成无数个克隆
- 每个B细胞少量表达抗体基因，并将产生的抗体蛋白分布于细胞的表面
- 入侵的抗原与对应的抗体结合，促使携带该抗体的B细胞进行分裂、繁殖——**克隆选择**
- 该B细胞分裂产生大量浆细胞，分泌抗体；同时产生记忆细胞，今后遇到同一抗原时可更快作出反应

抗原结合刺激B细胞分裂生长

- 抗原与细胞表面受体结合后，激活细胞内的一系列信号反应
- 同时还需要T淋巴细胞的协同作用

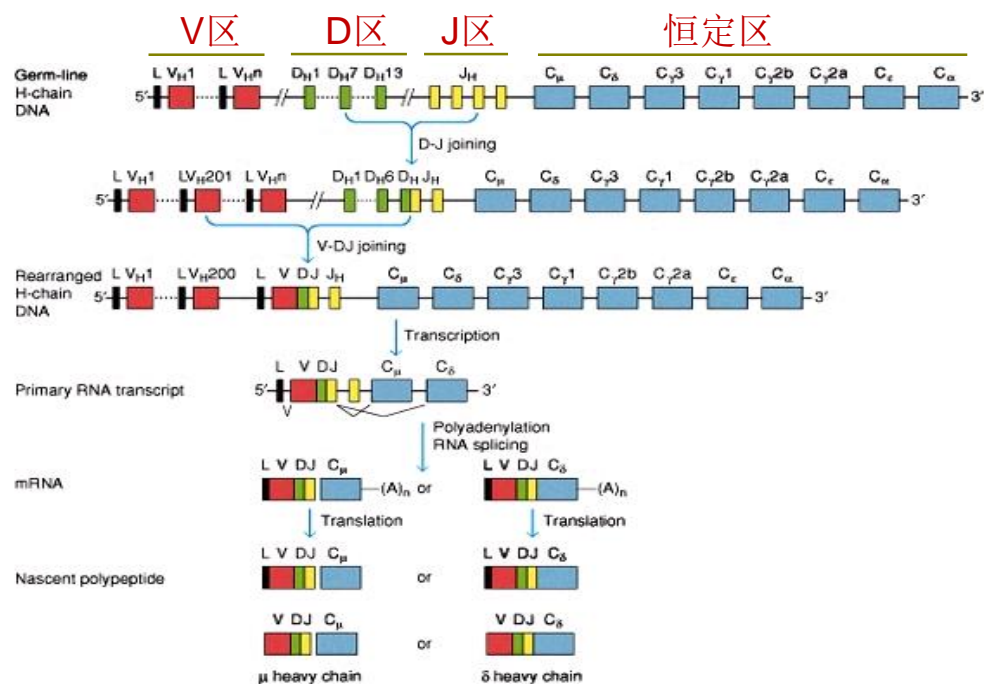


为什么会有那么多抗体？

- 人体基因有2-3万条
- 为了应付各种各样的入侵物，人可以产生的抗体种类数以百万计
- 如何产生这么多的抗体来？

抗体基因组合

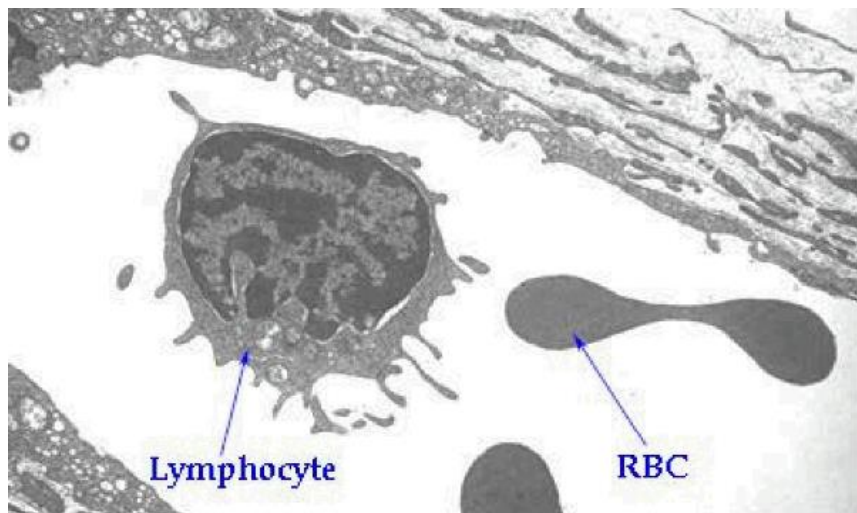
- 在B细胞发育过程中，编码抗体的基因进行组合：
 - 重链可变基因由V，D，J三个区构成，其中V有约200种，D约有50种，J有4种，随机排列共可产生约40 000个VDJ基因
 - 轻链可变基因由V，J二个区构成，其中V有约150种，J有5个种，共可产生近1000个VJ基因
 - 重链和轻链组合，共可产生数千万种不同的抗体
 - 可变区的基因序列还特别容易发生突变。



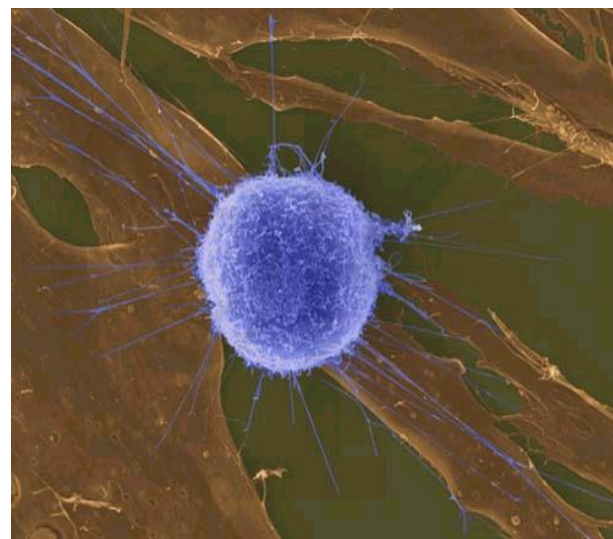
抗体基因重链的重新排列

3. T淋巴细胞的核心作用

- T细胞：在胸腺中发育
- 参与各种细胞免疫反应
- 产生各种细胞因子，如干扰素，白细胞介素

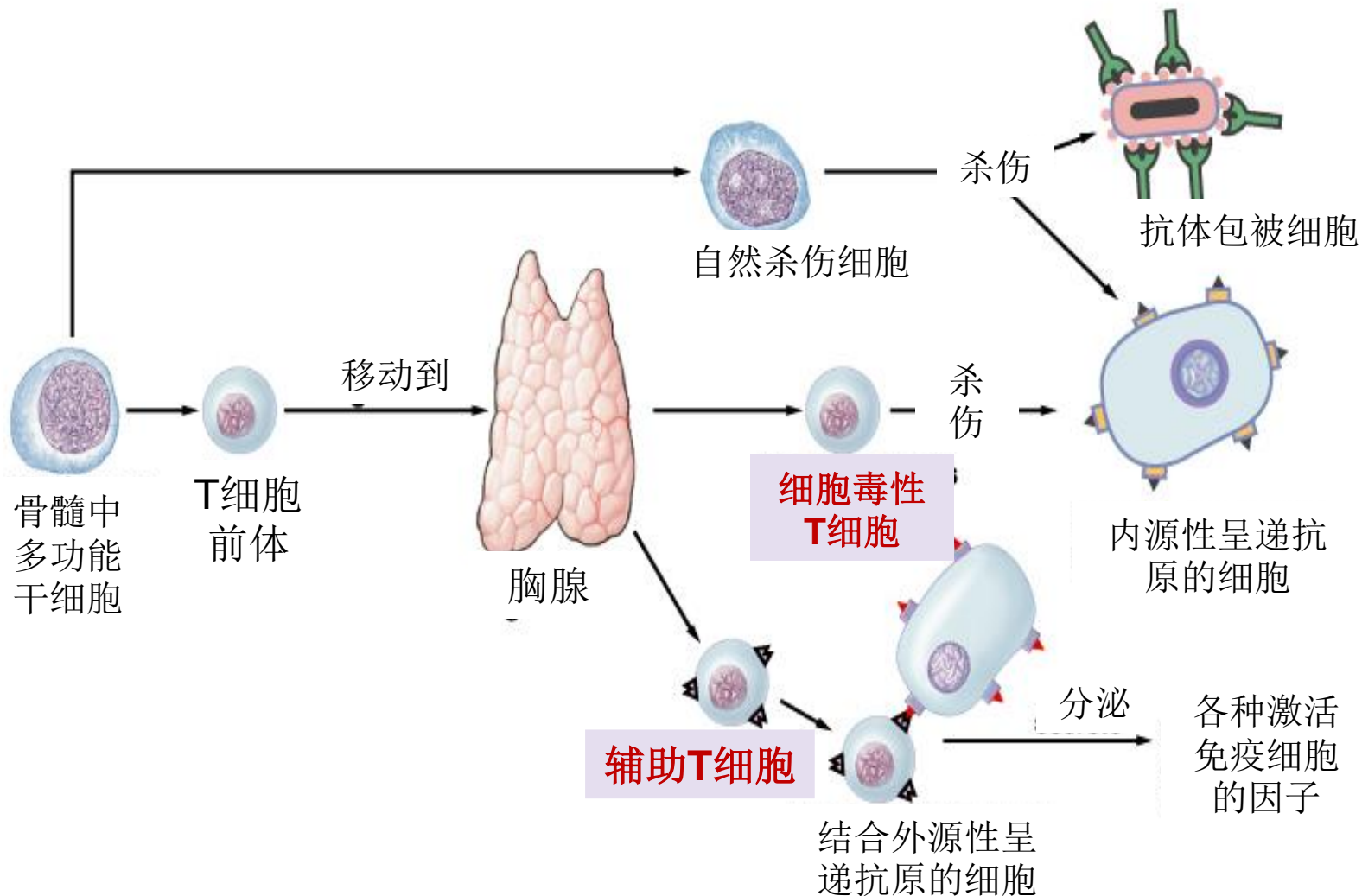


血管中的T淋巴细胞



T淋巴细胞攻击肿瘤细胞

T淋巴细胞的发育和作用



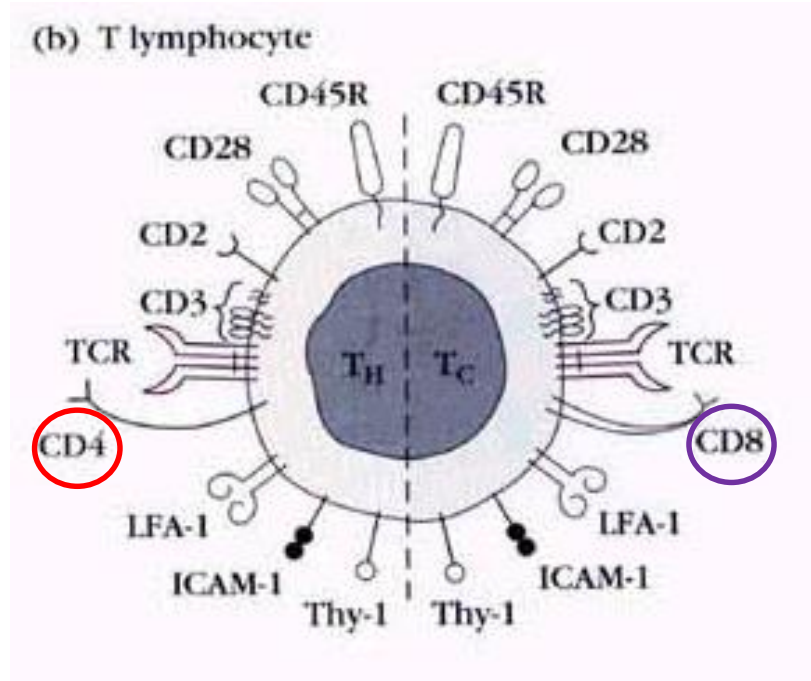
两大类T淋巴细胞

● 辅助T细胞 (T_H 细胞)

- 因其表面有CD4分子，又称CD4⁺ T细胞 (T4淋巴细胞)
- 功能：分泌细胞因子，激活天然杀伤细胞、巨噬细胞、粒细胞等

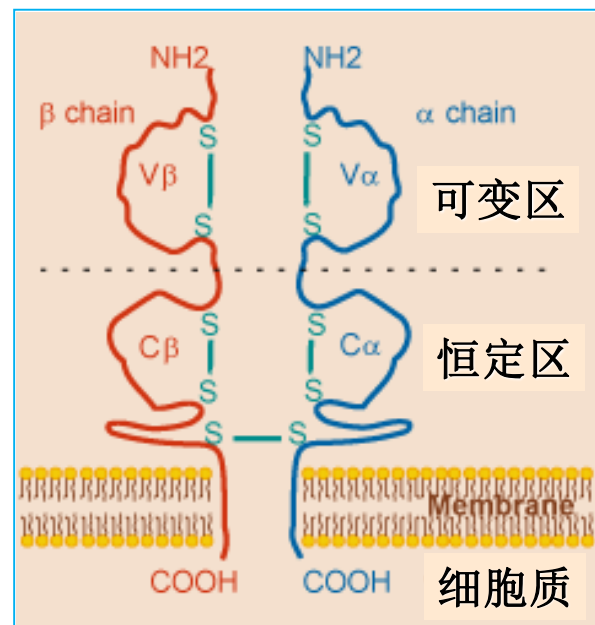
● 细胞毒性T细胞 (T_C 细胞)

- 因其表面有CD8分子，又称CD8⁺ T细胞 (T8淋巴细胞)
- 功能：直接造成目标细胞死亡

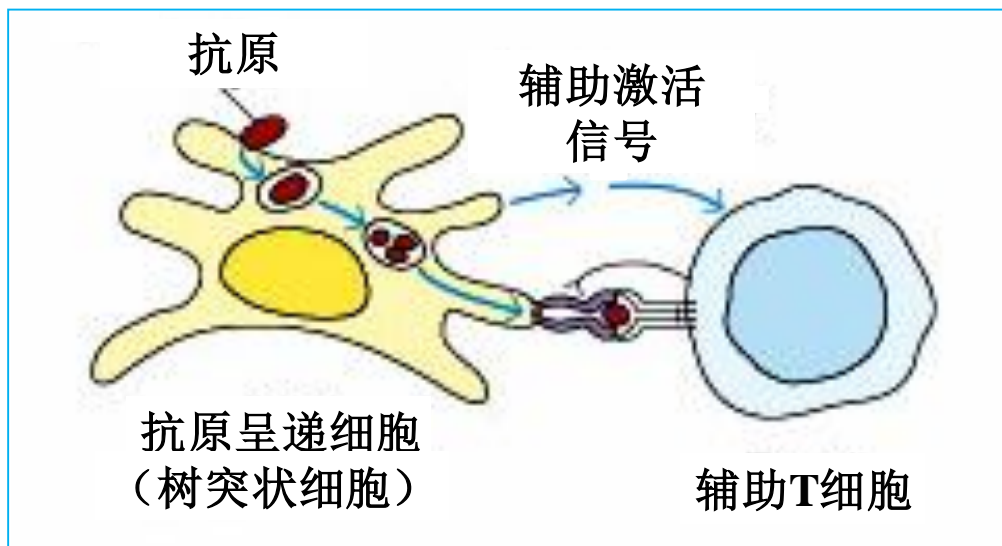


T细胞的活化

- T细胞表面有T细胞受体(TCR)
- TCR具有类似抗体的可变区和恒定区，可以识别抗原
- TCR可以与被呈递的抗原结合，进而发生与B细胞类似的克隆选择过程



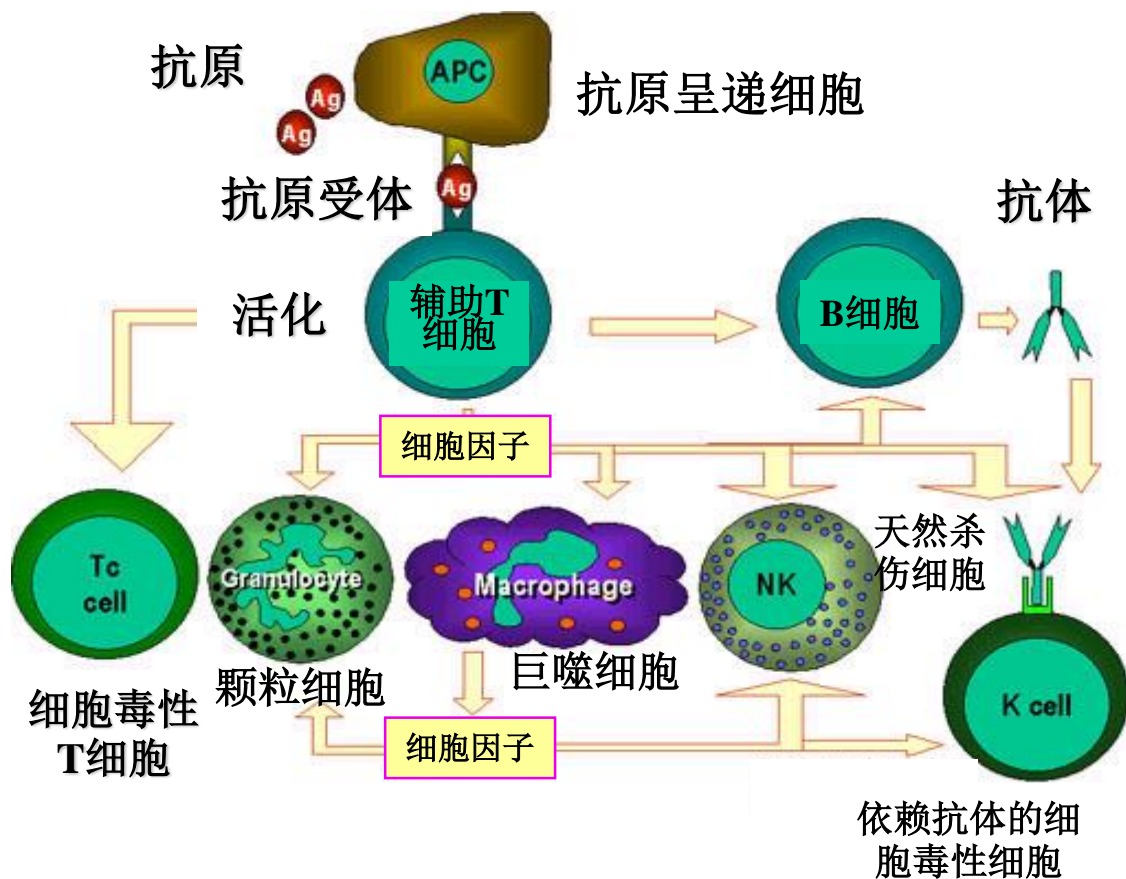
T细胞受体



树突状细胞加工呈递
抗原，激活辅助T细胞

T细胞的作用：T_H细胞是免疫应答的中心

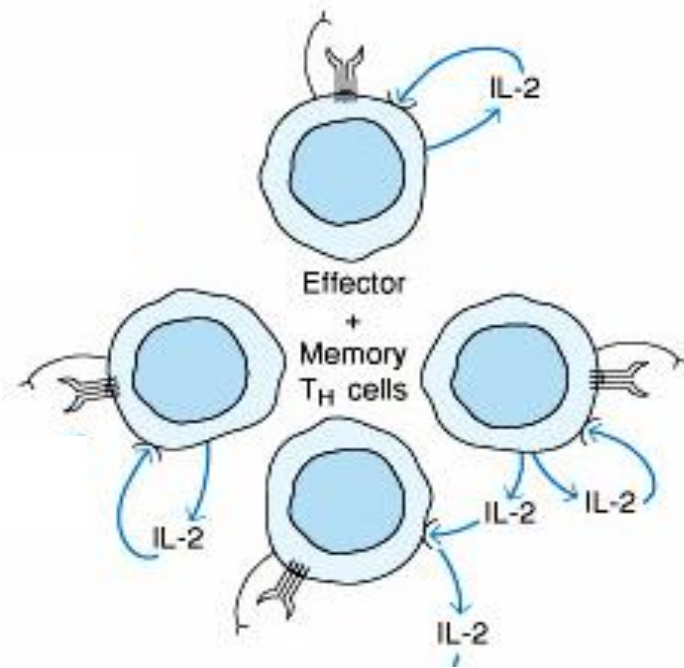
- T_H细胞 (辅助T细胞):
 - 接受抗原呈递细胞呈递的抗原刺激
 - 释放细胞因子，激活各种免疫细胞
 - 促进B细胞增殖并产生抗体
 - 形成细胞毒性T细胞 (T_C)，杀死目标细胞



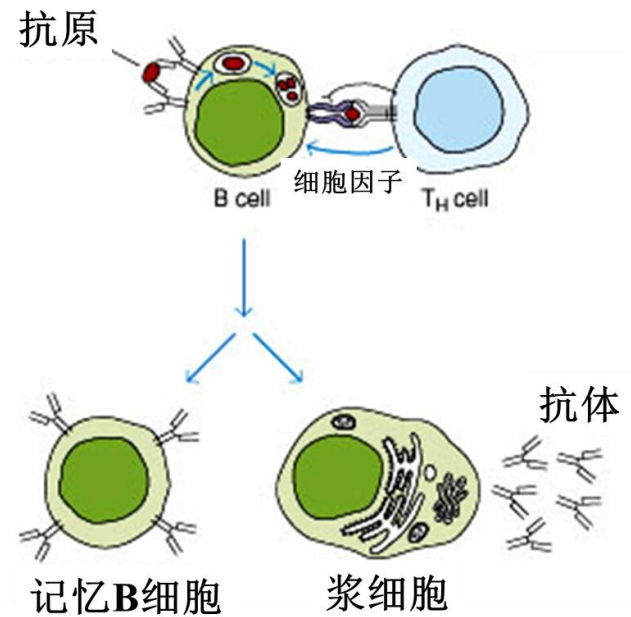
辅助T细胞的核心作用

T_H细胞：促进T细胞扩增和B细胞成熟

- 活化的T_H细胞释放白介素2（IL-2），促进自身和其它免疫细胞的增殖
- 活化的T_H细胞促进B淋巴细胞分化成为浆细胞，生产并分泌抗体



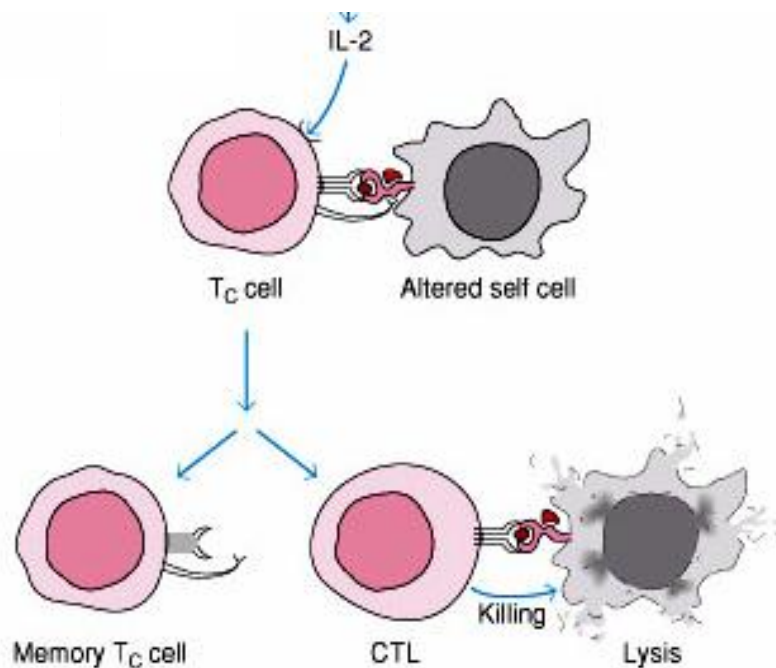
T_H细胞促进自身和其他淋巴细胞增殖

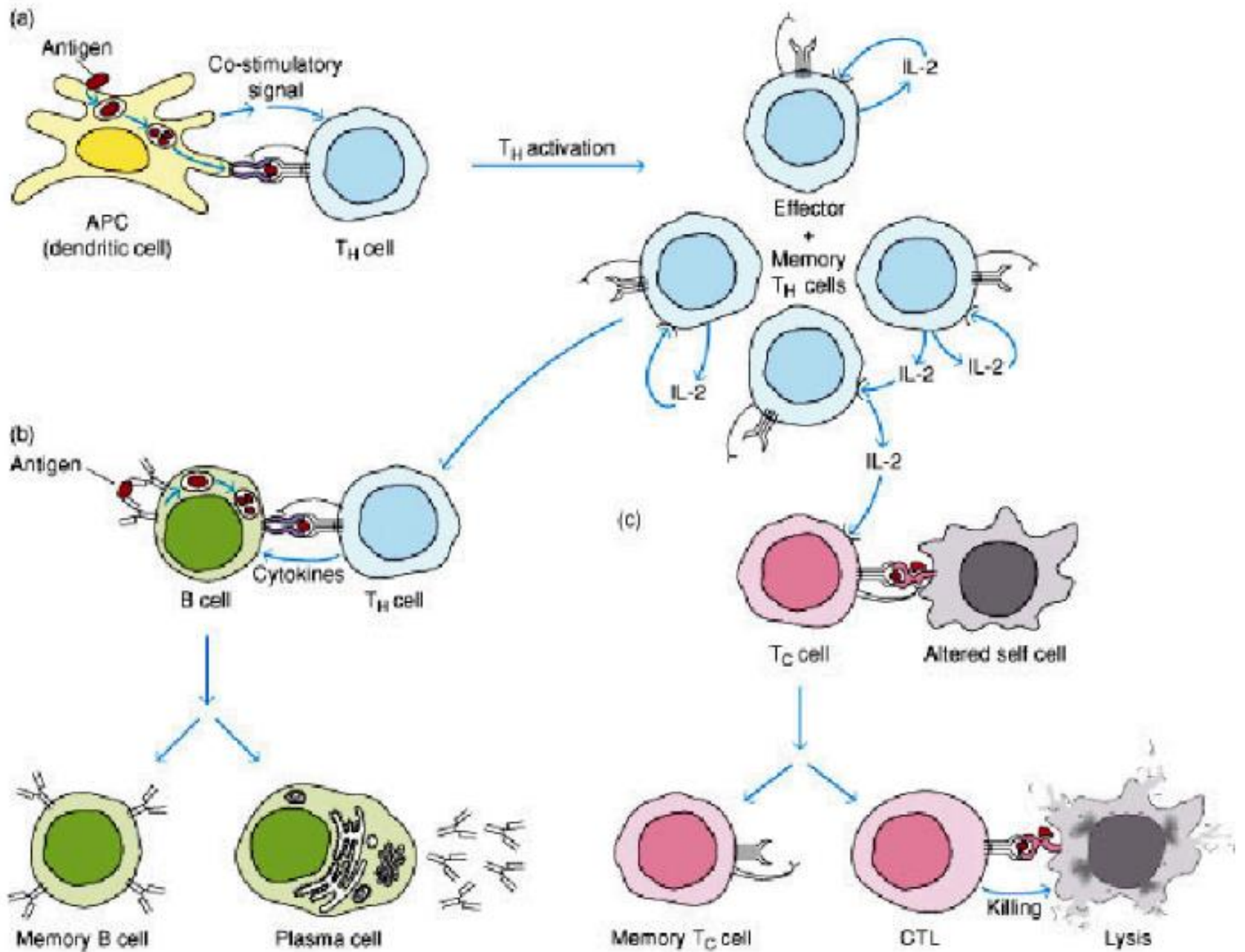


T_H细胞促进B细胞分化和产生抗体

T_C细胞的形成和作用

- T细胞受内源性呈递抗原和白细胞介素2（IL-2）的激活，分化成T_C细胞（细胞毒性T细胞）和相应的记忆T细胞，
- T_C细胞与被感染或损伤的细胞结合，杀死这些细胞

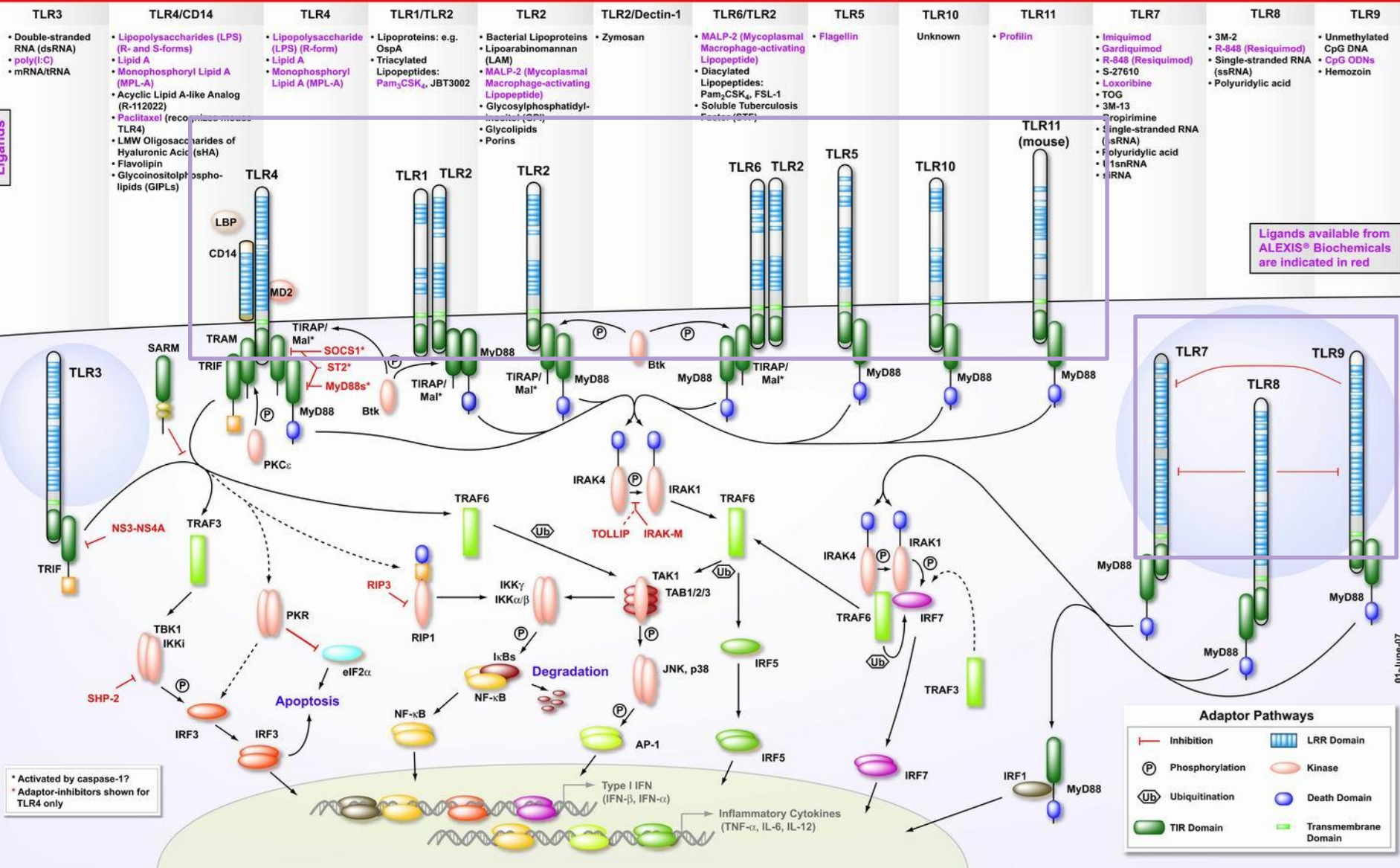




4. 机体如何区分自身与外来抗原？

- 识别病原体的特征性分子
 - 双链RNA
 - 内毒素
 - 鞭毛蛋白
 - 未甲基化的DNA
 -
- 由10多种Toll样受体（TLR）等进行
- 识别后先后激活第二、三道防线

Toll-like Receptors



Ligands available from ALEXIS® Biochemicals are indicated in red

01-June-07

2011年诺贝尔生理学或医学奖



© The Nobel Foundation
Photo: U. Montan

Bruce A. Beutler



© The Nobel Foundation
Photo: U. Montan

Jules A. Hoffmann



Photo: The Rockefeller
University

Ralph M. Steinman

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011 was divided, one half jointly to Bruce A. Beutler and Jules A. Hoffmann "for their discoveries concerning the activation of innate immunity" and the other half to Ralph M. Steinman "for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity".

免疫耐受

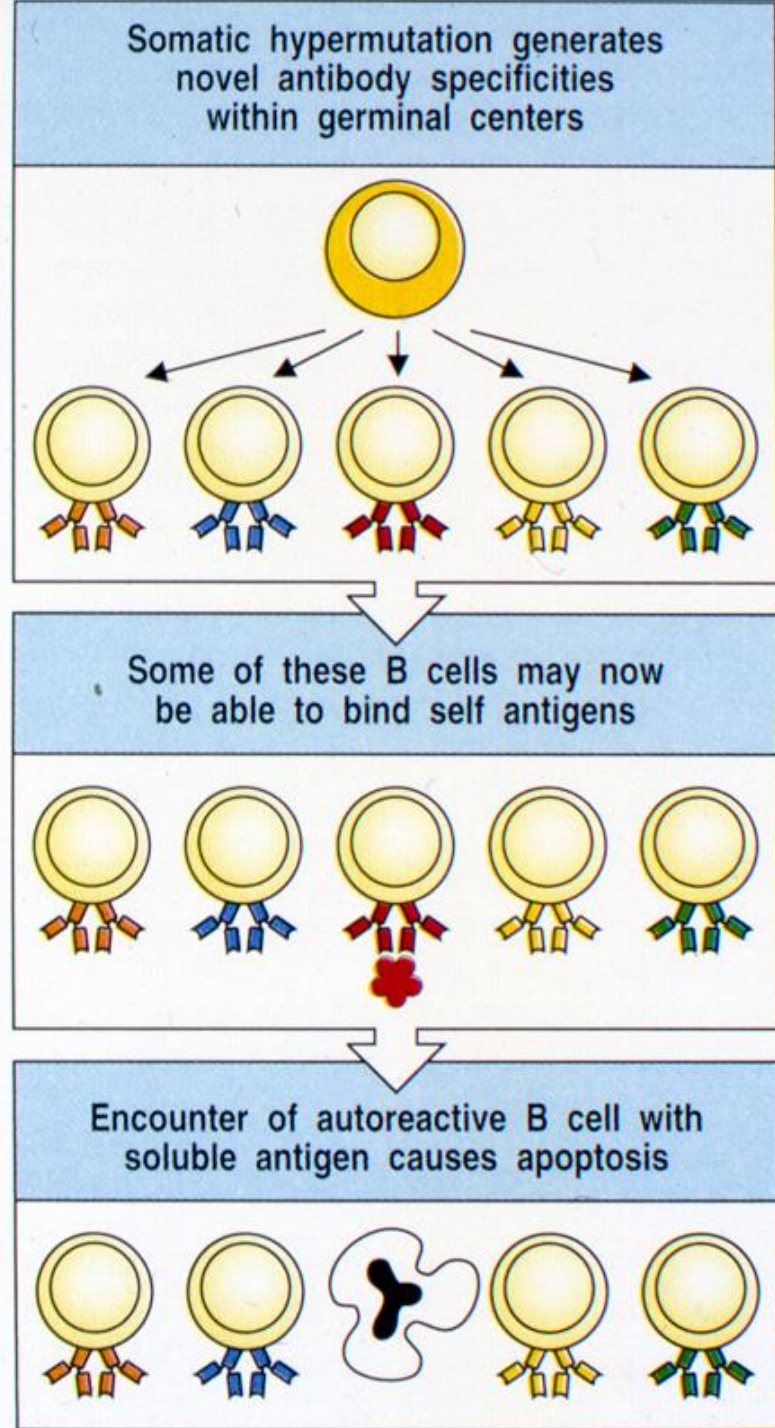
- 机体必须对某些抗原不发生反应：免疫耐受
 - 自身抗原，日常接触的无害抗原
- 免疫耐受对象：自身抗原和无害抗原
 - 对自身抗原发生免疫反应：自身免疫疾病
 - 对无害抗原发生反应：过敏
- 免疫耐受是遗传的还是后天获得的？
 - 抗原的多样性决定了完全依靠遗传来区分自我与外来抗原是不可能的
 - 后天获得：在免疫系统发育过程中，与自体抗原结合，从而认识自身分子

免疫耐受建立的机制

● 克隆删除

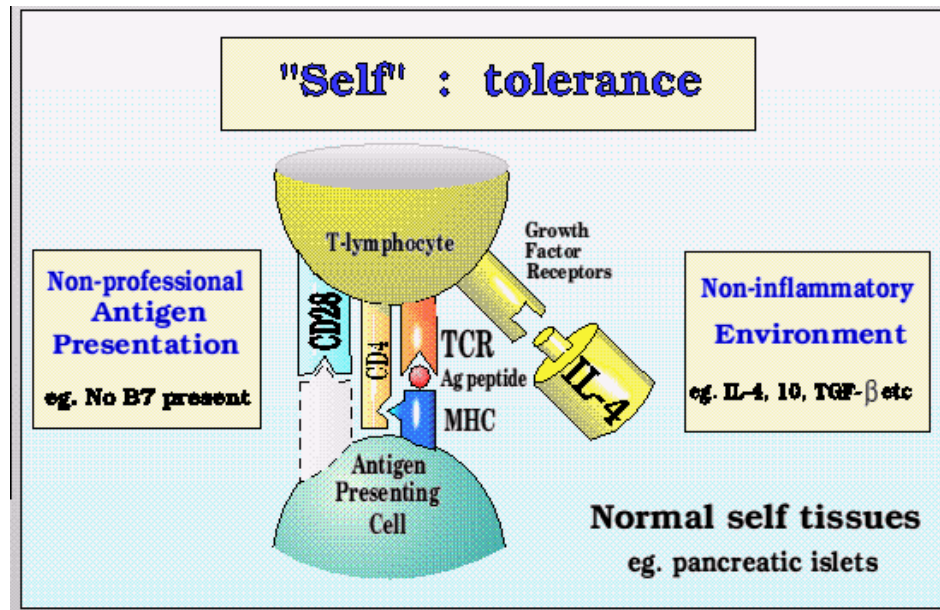
- 识别自身抗原的T细胞在胸腺中发生凋亡
- B细胞发育中也可发生类似的删除过程
- 大多数B细胞发育需相应的 T_H 细胞激活，T细胞克隆删除后，相应的B细胞也难以产生免疫反应

B细胞的克隆删除



免疫耐受：其他机制

- 克隆删除无法解决所有问题：
 - 不在胸腺中出现的抗原？
 - 外来无害抗原？
- TLR系统参与免疫激活
 - TLR等识别危险信号，只有危险信号存在时才能作出有效的免疫反应
- 其他免疫信号
 - 免疫细胞的活化涉及众多辅助因子和调节细胞，它们的存在及数量决定了免疫细胞是否活化
 - 负调控因子：IL-4, 10, TGF- β
 - 负调控细胞：T-reg



正常组织的细胞或非炎症环境中缺少一些免疫因子，或存在抑制免疫的细胞或因子，阻止T细胞的激活

怀孕过程中的免疫耐受



- 精液中带有免疫抑制因子 $TGF-\beta$ ，使雌性熟悉配偶的抗原，产生免疫耐受
- 胚胎与胎盘释放免疫抑制因子（如 $TGF-\beta$ ），抑制免疫，避免排斥反应

自身免疫疾病

- 机体未能正确区分自我与非我：
 - 针对红细胞：贫血
 - 针对胰腺：糖尿病
 - 针对神经和肌肉：风湿性关节炎
- 产生机制不完全清楚，可能包括：
 - 病毒感染、药物等造成细胞表面结构变化
 - 雌性激素：女性发病多
 - 遗传因素：抗原呈递系统问题

总结：先天性免疫反应与获得性免疫反应

- 先天性免疫反应：
 - 对所有外来物质的一般的反应：非特异的免疫反应
 - 感染后的快速反应，持续时间短暂，副作用大
 - 也是进一步的特异性免疫反应的基础
- 获得性免疫反应：
 - 针对外来入侵物上的特定的物质
 - 特异性：对一种入侵物的特异免疫反应，对另一种入侵物没有作用
 - 本质：抗原-抗体反应
 - 持续时间长，有记忆性

先天性免疫与获得性免疫的比较

先天性免疫

特异性免疫

不依赖于特定的抗原的存在

依赖于特定抗原的存在

一接触即产生最大的免疫反应

接触后一段时间后才产生最大的免疫反应

非抗原专一

与专一抗原结合

不产生免疫记忆

产生免疫记忆

总结：细胞免疫与体液免疫

- 细胞免疫：通过免疫细胞完成
 - 先天性：吞噬细胞吞噬入侵物质
 - 获得性：T细胞表面的T细胞受体识别目标，激活淋巴细胞
- 体液免疫：通过体液中的分子完成
 - 先天性：防御细胞分泌特定物质，抑制外来物质（干扰素、肿瘤坏死因子、补体系统）
 - 获得性：分泌抗体，与抗原特异性结合