固有免疫系统

- 概述
  - 固有免疫系统是生物体在长期种系进化过程中逐渐形成的天然免疫防御体系——非特异性免疫系统
  - 组成
    - 组织屏障
    - 固有免疫细胞
    - 固有免疫分子
- 固有免疫系统概述
  - 一、组织屏障
    - （一）皮肤黏膜屏障
      - 1.物理屏障
        - 致密的上皮细胞组成的皮肤和黏膜组织
        - 机械屏障作用
      - 2.化学屏障
        - 皮肤和黏膜分泌物
          - 皮脂腺分泌物：不饱和脂肪酸
          - 汗液：乳酸
          - 胃液：胃酸
          - 多种分泌物：溶菌酶、抗菌肽、乳铁蛋白
        - 分泌杀菌抑菌物质
      - 3.微生物屏障
        - 正常菌群的拮抗竞争作用
          - 竞争结合上皮细胞
          - 竞争吸收营养物
          - 分泌杀/抑菌物质
        - 肠道菌群研究
          - 大肠杆菌分泌细菌素抑制沃氏氨基和苯兰氏阳性菌
          - 肠道菌群失调——真菌移植HMT
    - （二）体内屏障
      - 1.血脑屏障
        - 软脑膜、脉络丛毛细血管壁、星型胶质细胞
        - 阻挡血液中的病原体和其他大分子物质进入脑组织，保护中枢神经系统
      - 2.血胎屏障
        - 母体子宫内膜的基蜕膜&胎儿绒毛膜滋养层细胞
        - 防止母体内病原体病原体和有害物质进入胎儿体内
        - IgG抗体穿过血胎屏障
  - 二、固有免疫细胞
    - （一）模式识别受体PRR
      - 概念：广泛存在于固有免疫细胞表面上能够直接识别外来病原体及其产物或宿主释变和衰老凋亡细胞某些特定模式分子结构的受体
      - 分类
        - 1. 胞膜型
          - 甘露糖受体MR
            - 位置：存在于DC cell和巨噬细胞
            - 识别：细菌或真菌的甘露糖/岩藻糖残基
            - 功能：杀伤清除病原体
          - 清道夫受体SR
            - 位置：巨噬细胞
            - 识别：G指磷脂酸、G脂多糖
            - 功能：杀伤清除衰老凋亡的细胞
          - 内吞型
          - Toll样受体TLR
            - 位置：经典固有免疫细胞
            - 识别：G指磷脂酸、G脂多糖、分枝杆菌、真菌酵母多糖
            - 功能：激活干扰素调控因子IRF，诱导产生型干扰素和IL-1等促炎细胞因子
          - 信号转导
        - 2. 内体膜型
          - 识别病毒单链和双链RNA
        - 3. 胞壁型
          - NOD样受体
          - RIG样受体
        - 4. 分泌型
          - 脂多糖结合蛋白LBP
          - CS反应蛋白CRP
          - 甘露糖结合凝集素MBL
          - 血浆速度升高
    - （二）病原相关模式分子PAMP
      - 某些病原体或其产物所共有的高度保守，且对病原体生存和致病性不可或缺的特定分子结构：PAMP是PRR的配体分子
  - 固有免疫分子
    - 1.补体系统：MBL、替代途径
      - C3b、C4b——调理&免疫黏附作用，促进吞噬细胞对病原体的清除
      - 过敏毒素C3a、C5a与肥大细胞和嗜碱性粒细胞结合，使肥细胞脱颗粒产生组胺和白三烯引发过敏炎症反应
      - C5a趋化中性粒细胞到感染部位发挥抗感染作用
      - C5b6/789形成MAC攻膜复合物，使靶细胞溶解破坏
    - 2.细胞因子：抗病毒作用、调导促进炎症、诱导和增强抗肿瘤
    - 3.抗菌肽：杀伤多种细菌、真菌
    - 4.溶菌酶：裂解G菌细胞壁肽聚糖
    - 5.乙型溶素：作用于G+菌细胞膜
- 经典固有免疫细胞
  - 单核细胞
    - M1（经典活化）
      - ROI、NO、溶酶体酶
        - 杀伤清除病原体
        - 引发炎症反应
      - MCP、IL-8、IL-1、IL-6、TNF-α
        - 引发炎症反应
    - M2（旁路途径）
      - TGF-β、IL-10
        - 抑制炎症反应
      - TGF-β、PDGF、FGF
        - 损伤修复、纤维化
  - 巨噬细胞
    - 分类
      - 定居
        - 肝脏中的库普夫细胞
        - 中枢神经的小胶质细胞
        - 骨组织中的破骨细胞
        - 肺中的肺泡巨噬细胞
        - 胸腺中的巨噬细胞
        - 关节中的滑膜A型细胞
        - 被膜下窦巨噬细胞
      - 游走
        - 中枢神经的小胶质细胞
        - 骨组织中的破骨细胞
        - 肺中的肺泡巨噬细胞
        - 胸腺中的巨噬细胞
        - 关节中的滑膜A型细胞
        - 被膜下窦巨噬细胞
    - 受体
      - 模式识别受体
        - TLR样受体
      - 调理性受体
        - 补体受体
      - 趋化和活化细胞因子
      - 抗原加工提成和诱导产生抗刺激分子
        - MHC I/II
        - CD40、CD80/86
    - 功能
      - 吞噬杀伤病原体
      - 杀伤胞内寄生菌或肿瘤
      - 参与炎症反应
      - 抗原提呈
      - 免疫调节作用
  - 树突状细胞
    - 经典树突状细胞cDC
      - 未成熟——高表达Toll受体，调节性受体和趋化因子受体，低表达MHC II类分子和共刺激分子：摄取能力强激活能力弱
      - 成熟——分泌初级T细胞趋化因子CCL18，APC最强，数量最多
      - APC能力弱
    - 浆细胞树突状细胞pDC
      - 产生大量型干扰素ITFN- α/β——抗病毒免疫应答
      - 不表达MHC II类分子和CD80/86等共刺激分子，没有APC，高表达Toll受体、IgGFc受体
    - 滤泡树突状细胞FDC
      - 分泌CR1型细胞趋化因子BLC（CXCL13）——适应性体液免疫应答
    - 调节性树突状细胞DCreg
      - 清表达MHC、APC能力弱
      - 分泌抑制性细胞因子负反调控
  - 粒细胞
    - 中性粒细胞（小吞噬细胞）
      - 占外周血白细胞50%-70%
      - 产生速率高，存活时间短
      - 无需激活，趋化作用（IL-8&C5a），存吞噬杀伤清除功能、ADCC、补体依赖细胞介导的细胞毒作用&DC
    - 嗜酸性粒细胞
      - 占外周血白细胞5%-6%
      - 抗寄生虫感染、过敏性炎症
      - 作用
        - 脱颗粒释放富含酶杀伤寄生虫
        - 分泌白三烯、PAF及趋化因子，参与局部炎症和过敏反应
    - 嗜碱性粒细胞
      - 占外周血白细胞0.2%
      - 表达CCR3等趋化因子受体（CCL11趋化因子），被趋化至炎症、过敏局部
      - 具有高亲和力的IgE Fc受体，与IgE结合而致敏
      - 合成分泌新到腺素D2、LTs、PAF等炎症介质和IL-4、IL-13，参与过敏反应
    - 血液和黏膜组织
  - 肥大细胞
    - 分布于黏膜和结缔组织
    - 表达PRR，C3a/C5a受体，高亲和力IgE Fc受体
    - 功能：释放炎症介质和促炎细胞因子
- 固有淋巴细胞
  - NK细胞
    - 无特异性抗原识别受体→可非特异性杀伤病毒感染和肿瘤靶细胞
    - 广泛分布于血液、外周淋巴组织、肝、脾
    - 机制
      - 直接细胞毒作用
      - 诱导靶细胞凋亡
      - ADCC作用
    - 活性
      - NK细胞表面识别HLA类分子的活化或抑制性受体
      - 生理情况下：抑制>活化（不杀伤）
      - 病理情况下：活化>抑制（抑制信号缺失、活化信号占主导）
    - 功能
      - 响应多种趋化因子和活化细胞因子的募集和激活
      - 表达FcγR受体，响应ADCC效应
      - 对靶细胞进行防死打击
      - 分泌趋化因子CCL3、4、GM-CSF，招募单核巨噬细胞
      - 脱颗粒释放穿孔素和颗粒酶、TNF-α、FasL杀伤靶细胞

细胞亚群	转录因子	主要表面标	主要产物	主要作用
ILC1 亚群	T-bet	IL-12、IL-18	IFN-γ 为主的细胞因子	激活巨噬细胞杀伤病原菌 参与肠道炎症反应
ILC2 亚群	Gata3	IL-25、IL-33、TSLP	IL-4、IL-5、IL-9、IL-13 趋化因子（CCL1）	抗寄生虫感染 参与过敏性炎症反应（哮喘）
ILC3 亚群	RORγt	IL-1β、IL-23	IL-22、IL-17	抗胞外细菌和真菌感染 参与肠道炎症反应

  - NKT细胞
    - 表面分子：CD56、TCR-CD3复合体
    - 分布：骨髓、肝、胸腺
    - 特点：识别由CD1提呈的脂类和糖脂类抗原，不受MHC限制
    - 功能
      - 免疫调节作用：分泌
        - IL-4：Th0→Th2，IgE类别转换
        - IFN-γ：Th0→Th1
        - IL-13
        - 趋化因子
      - 细胞毒作用——杀伤肿瘤细胞
        - 类似于NK cell，可能参与自身组织的破坏、自身免疫性疾病的发生和发展
  - γδT细胞
    - 不识别MHC分子提呈的抗原肽，而是直接识别结合
    - 分布于黏膜、上皮、外周血
    - 识别
      - 受体多样性少，应答周期
      - 以非MHC的限制性方式识别完整的多肽抗原
      - 识别CD1提呈的非多肽抗原
      - 参与体表皮肤黏膜的免疫防御功能
    - 功能
      - 释放穿孔素和颗粒酶granzyme杀伤
      - 分泌IL-17、IFN-γ、TNF-α等细胞因子调到炎症反应或免疫调节
  - B1细胞
    - CD5+、migM+
    - BCR直接识别TI多糖抗原、自身抗原
    - 低亲和力IgM、无类别转换、不产生记忆细胞
    - 功能
      - 产生天然IgM
      - 分导黏膜免疫
      - 参与对TI型抗原强应答
- 固有免疫应答的作用特点

阶段	时间	发生事件
即刻固有免疫应答	0-4小时	皮肤发现伤口感染 中性粒细胞 中性粒细胞感染部位聚集 免疫细胞被吞噬 开始释放细菌毒素
早期诱导固有免疫应答	4-96小时	巨噬细胞开始吞噬 巨噬细胞开始释放细菌毒素，酶类，产生氧自由基等杀菌物质 巨噬细胞开始发现 NK细胞开始杀伤 开始发现细菌毒素，酶类，产生氧自由基等杀菌物质 巨噬细胞开始发现 NK细胞开始杀伤
适应性免疫应答	96小时后	巨噬细胞开始发现 NK细胞开始杀伤 抗体开始作用 抗原提呈细胞开始发现 抗原提呈细胞开始发现 T细胞、B细胞、NK细胞、巨噬细胞开始发现 抗体开始作用 抗原提呈细胞开始发现 T细胞、B细胞、NK细胞、巨噬细胞开始发现 抗体开始作用 抗原提呈细胞开始发现 T细胞、B细胞、NK细胞、巨噬细胞开始发现 抗体开始作用

	固有免疫应答	适应性免疫应答
参与细胞	巨噬细胞、NK细胞、中性粒细胞、肥大细胞、树突状细胞、嗜碱性粒细胞、B1a、γδT细胞、NKT细胞	αβ T细胞、B2细胞
特异分子	多糖、脂蛋白、核酸、蛋白质、糖蛋白、脂肪酸、多肽、氨基酸、一氧化氮	抗原特异性、多样性、高特异性、多肽、蛋白质、糖蛋白、脂肪酸、核酸
作用时间	即刻、早期	96小时后
识别受体	模式识别受体 有限多样性的识别受体 胚系编码	TCR、BCR 体细胞重排
识别特点	非自我	自/非自、自身/非自 αβ T细胞：非自/非自
细胞增殖	巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞	巨噬细胞、细胞毒性T细胞、B细胞
作用特点	非特异性识别反应，不直接杀死目标	高特异性识别反应，可直接杀死目标
维持时间	短暂	持久

- 由特异性免疫应答
  - APC呈递抗原至抗原特异T细胞活化第一信号
  - APC呈递抗原至T细胞活化第二信号
- 诱导适应性免疫应答的效应和强度
  - 分泌细胞因子TL-12等，产生强效免疫
  - NKT活性TL-2，产生强效免疫
- 由适应性免疫应答产生物发挥免疫效应
  - 体液免疫：抗体应答免疫或细胞介导的杀伤T_细胞毒杀伤
  - 细胞免疫：T细胞通过产生各类细胞因子表达各类效应免疫细胞
- 由抗原应答T细胞进入淋巴结参与生发中心

Presented with xmind