



# 免疫学进展二

❖ 柳忠辉

❖ 教授 博士生导师

❖ 吉林大学基础医学院免疫学系

# 医学免疫学

2021/8/17

- ❖ 免疫学 (Immunology) 是研究免疫系统结构与功能的学科，涉及**免疫识别、免疫应答、免疫耐受与免疫调节**等免疫学基本理论，以及免疫在相关疾病发生发展中的作用、在**疾病诊断、治疗与预防**中的应用。
- ❖ 免疫学不仅仅局限于基础免疫学理论与免疫学技术的建立，其最大特点是与其他生命科学的**广泛交叉**，进而极大地推动了免疫学理论与技术在临床疾病发病机制研究以及疾病预防治疗中的应用。
- ❖ 现代免疫学研究主要包括三个方面，一是**基础免疫学**，二是**临床免疫学**，三是**免疫学技术**。

# 基础免疫学

2021/8/17

- ❖ ①免疫系统的形成机制、免疫细胞组成及不同种类免疫细胞和亚群的形成过程与相互调控机制；②抗原的结构特性与免疫应答；③免疫细胞感受外界危险信号、识别抗原的物质结构基础；④天然免疫应答的细胞与分子机制；⑤获得性免疫应答的细胞与分子机制；⑥免疫耐受及免疫调控的方式与机制；⑦免疫效应分子的结构、功能与作用机制；⑧免疫细胞的迁移与定居机制；⑨免疫记忆形成的细胞与分子机制。

# 临床免疫学

2021/8/17

- ❖ 涉及的内容非常广泛，主要围绕疾病如感染性疾病（急性感染与免疫病理损伤机制，慢性感染与免疫耐受机制）、肿瘤（肿瘤免疫逃逸机制与肿瘤防治新方法）、自身免疫性疾病与过敏性疾病以及器官移植排斥（预警与免疫药物和免疫调控）等的发生发展机制、诊断与预后分析、治疗与预防措施开展的应用性研究。

# 固有免疫识别的物质基础

2021/8/17

- ❖ 热点领域是天然免疫(Innate immunity) 识别机制，主要是研究抗原提呈细胞（DC、MΦ）及NK等如何识别病原体感染及随后触发的免疫与炎症应答过程和调控。

## 固有免疫 (innate immunity)

是指机体在种系发生和进化过程中逐渐形成的一种天然免疫防御功能，构成机体抵御病原微生物入侵的第一道防线。固有免疫是与生俱来的，可稳定遗传，因此又称**天然免疫 (natural immunity)**；因其作用广泛、可以同时识别多种病原体，通常又称**非特异性免疫 (nonspecific immunity)**。

## 固有免疫系统 (innate immune system)

是生物体在长期种系进化过程中逐渐形成的天然免疫系统，主要由**组织屏障、固有免疫细胞及固有免疫分子**构成，其作用机制主要是通过固有免疫的**模式识别 (pattern recognition)** 来区分“自己”和“非己”，进而启动固有免疫应答。

# 参与固有免疫的组分

2021/8/17

## 一、屏障结构

### ➤ (一) 皮肤黏膜

#### 1. 物理屏障

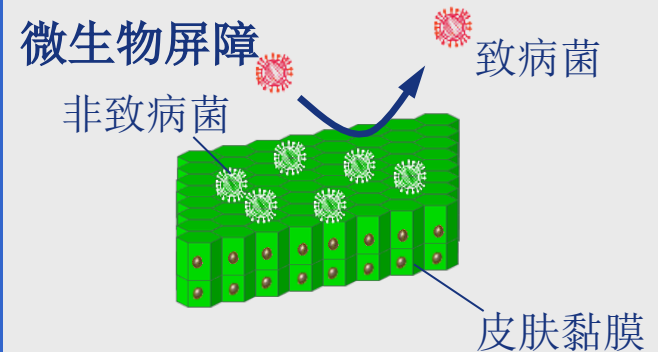
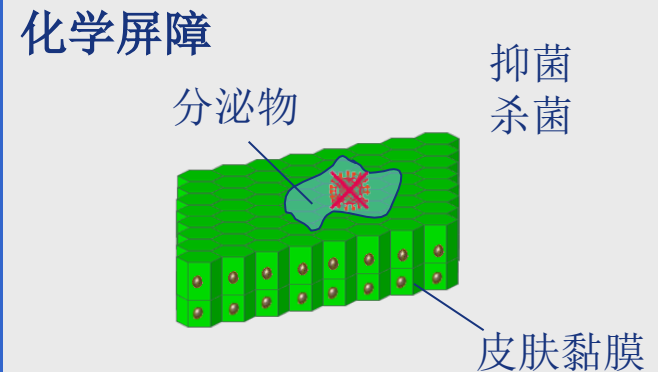
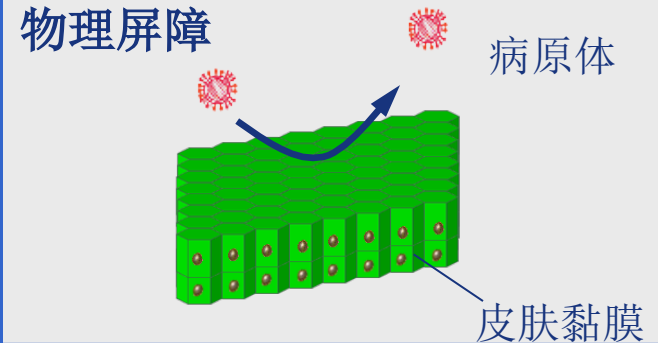
#### 2. 化学屏障

#### 3. 微生物屏障

### ➤ (二) 血-脑屏障

### ➤ (三) 血-胎屏障

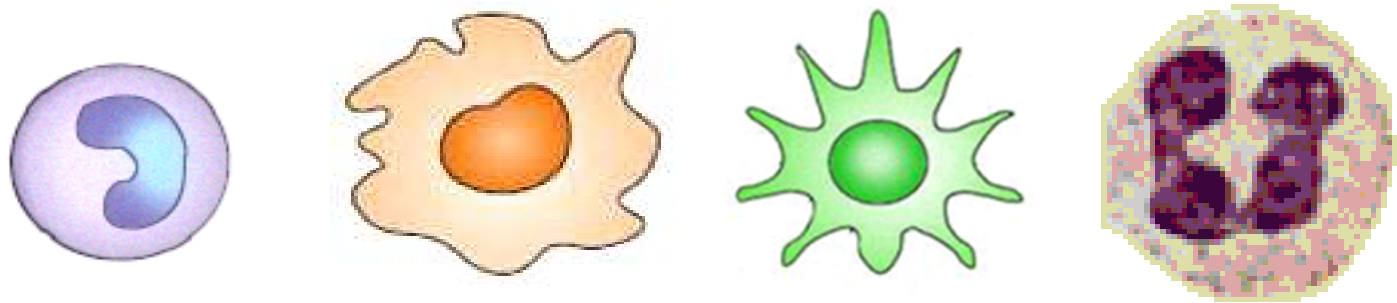
### ➤ (四) 血-胸腺屏障





## 二、固有免疫的效应细胞

固有免疫细胞主要包括单核—巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞、NK细胞、NKT细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、B1细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞等。



## 三、固有免疫的效应分子

- (一) 补体
- (二) 细胞因子
- (三) 溶菌酶
- (四) 抗菌肽
- (五) 其它效应分子：

参与固有免疫的其他效应分子还有乙型溶素、吞噬细胞杀菌素、NO、活性氧（ROI）、C反应蛋白和组蛋白等。

- ❖ 天然免疫是由能够识别**病原相关分子模式**(Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)的受体介导的，固有免疫细胞的模式识别受体统称为**模式识别受体**(Pattern recognition receptor, PRR)。PRR包括TLR受体及识别胞内危险信号的NLR (NOD-like receptor)。
- ❖ **模式识别受体** (pattern recognition receptor, PRR) 是指存在于细胞表面或细胞内以及血清中的一类能够直接识别病原体及其产物或宿主死亡细胞及衰老损伤细胞表面某些共有的特定分子结构的受体。

## PRR识别的分子

PRR所识别的分子是病原体赖以生存且变化较少的保守结构即**病原体相关分子模式**（pathogen associated molecular pattern, PAMP）及**损伤相关分子模式**（danger associated molecular pattern, DAMP），如细菌的脂多糖和病毒的双链RNA。

# 1. 病原体相关分子模式PAMP

- 1) 病原微生物所特有：宿主不产生，固有免疫细胞可通过PRR对PAMP识别，是区别“自身”与“非己”的物质基础；
- 2) 同一种类微生物表达相同的PAMP：该分子高度保守，即多种微生物可具有相似的PAMP；
- 3) 微生物生存或致病所必须。

## 2. 损伤相关分子模式DAMP

**DAMP**是指组织或细胞损伤而产生的内源性模式分子。感染、缺氧、应激、无菌性炎症、坏死或凋亡均可导致组织损伤，细胞死亡或损伤细胞的胞内成分一旦释放到胞外或细胞外基质降解，即可形成DAMP。如热休克蛋白（HSP）、尿酸、肝癌来源生长因子（HDGF）等。

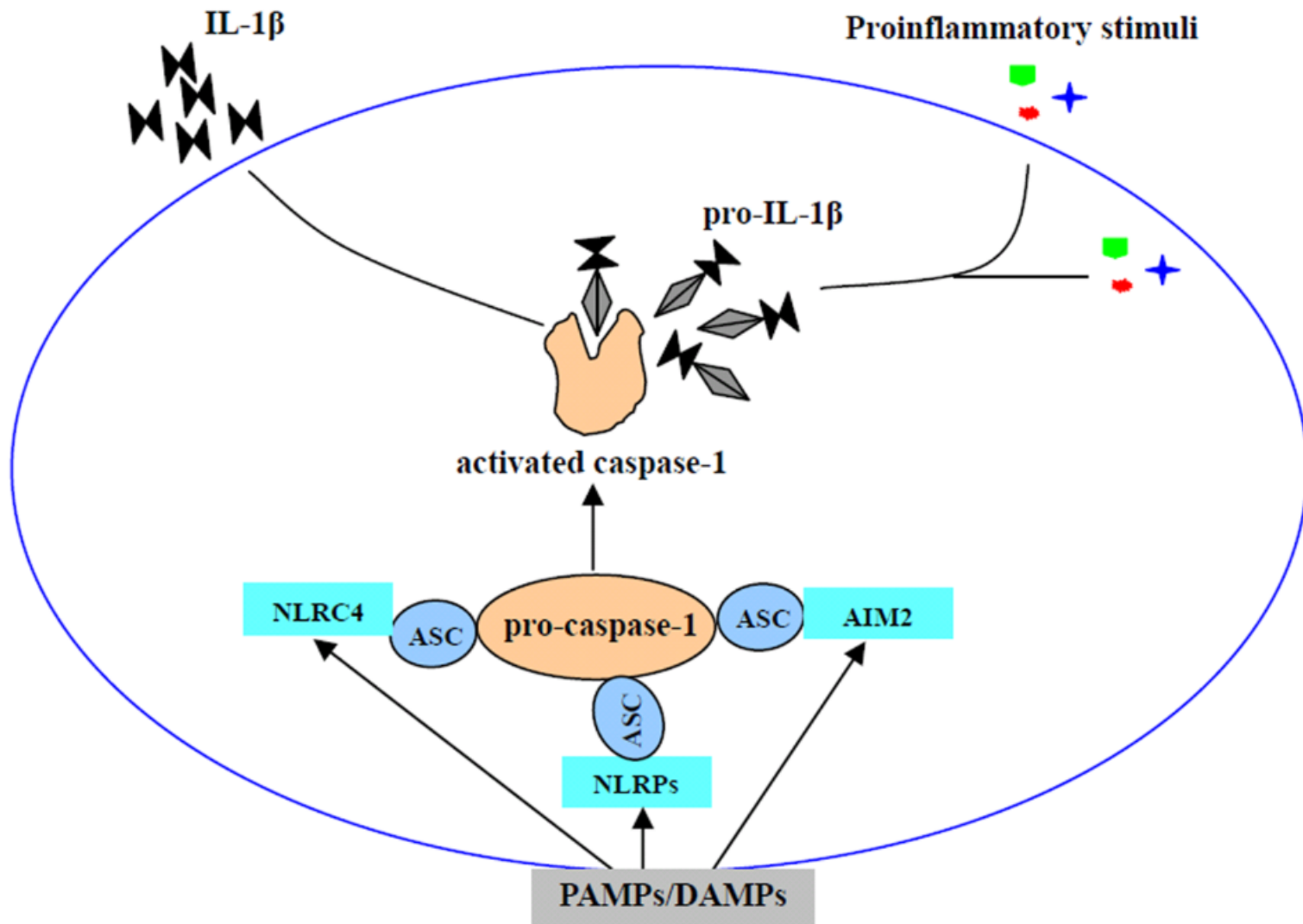
# 炎性复合体 (Inflammasome)

2021/8/17

- ❖ 近年研究发现多种PAMPs、DAMPs (Danger-associated molecular patterns) 等都可以活化炎性复合体。
- ❖ NLRPs (NLR proteins) 也称作NALPs, 是NLRs中最大的亚家族, 由14个成员组成。
- ❖ NLRPs活化后与Caspases-1及接头蛋白组成多分子复合物, 称**炎性复合体** (inflammasome)。
- ❖ 炎性复合体活化的caspase-1通过对IL-1 $\beta$ 和IL-18前体进行剪切, 进而释放大量成熟的IL-1 $\beta$ 和IL-18参与炎症应答, 炎性复合体对促炎性细胞因子的产生具有重要调节作用。
- ❖ LPS、Bacterial RNA、Poly I:C等PAMPs、以及ATP、MSU、ROS等DAMPs均能活化NALP3 炎性复合体。

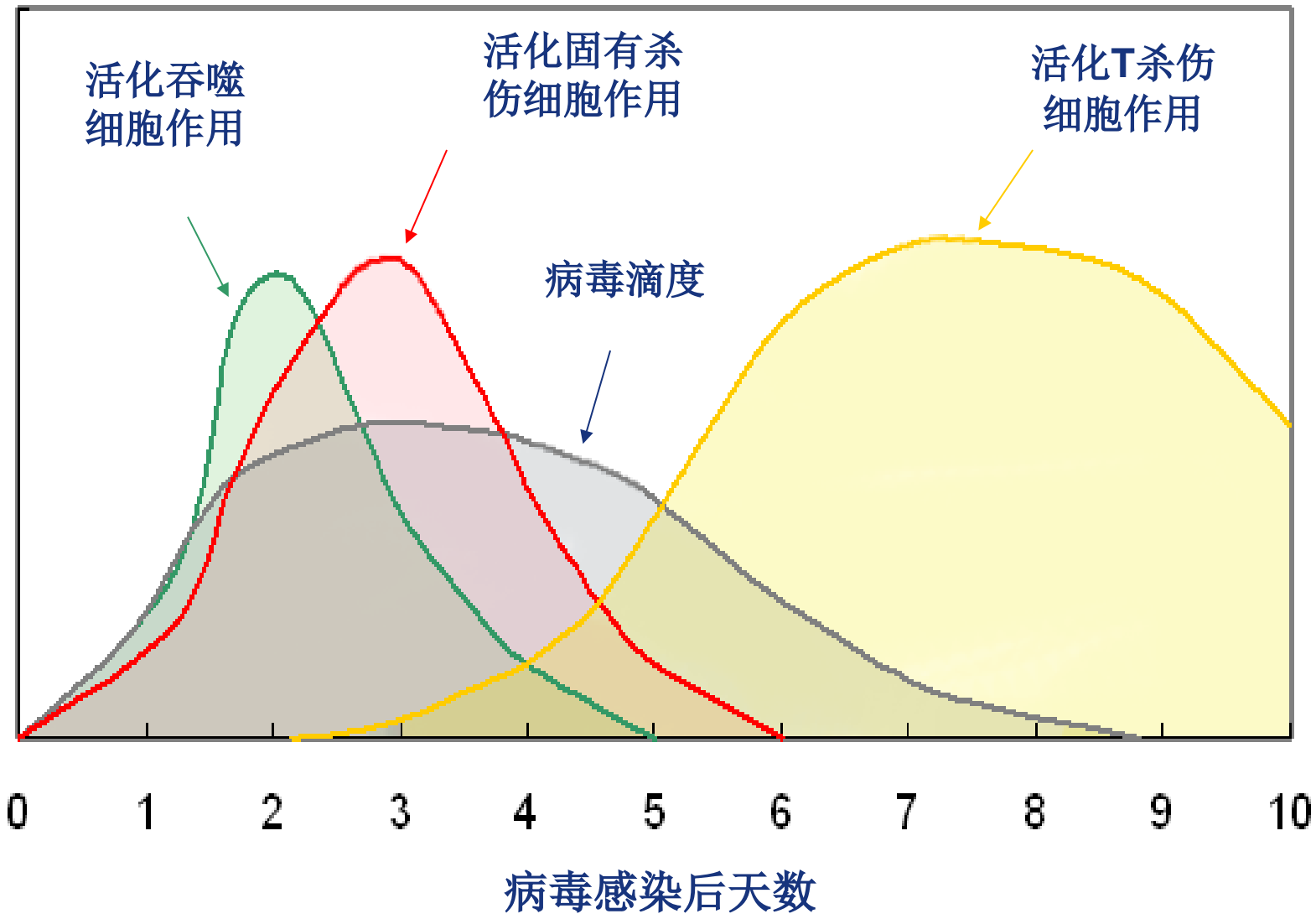
# 炎性复合体的形成及其作用

2021/8/17





- 固有免疫应答的主要特点
1. 泛特异性
  2. 反应迅速
  3. 无免疫记忆
  4. 参与并调节适应性免疫应答



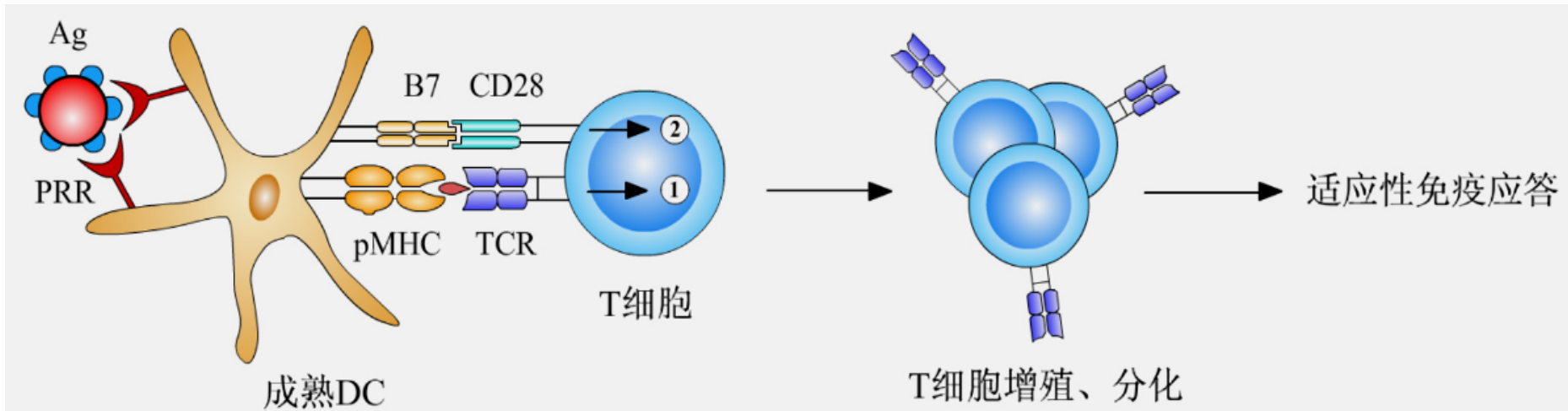


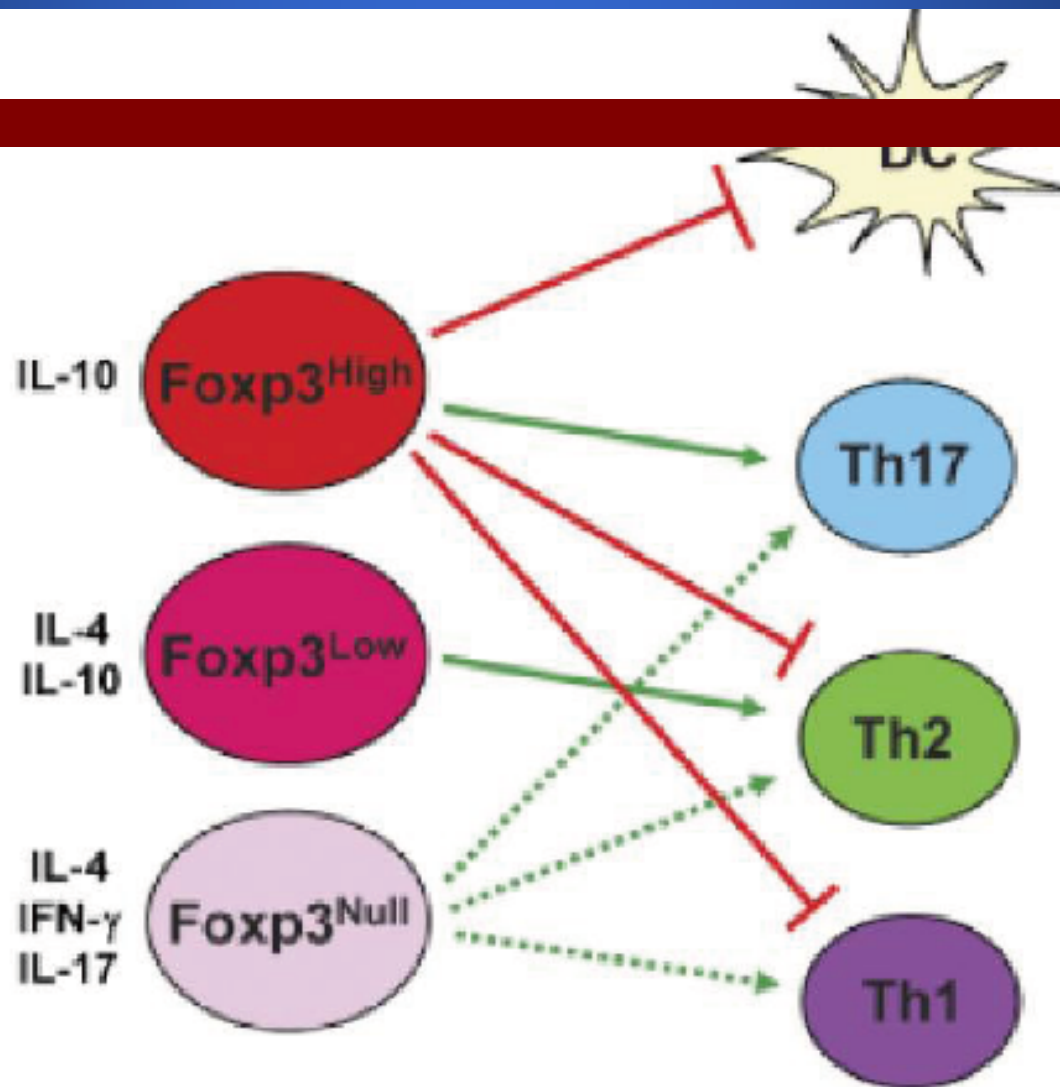
图12-1 固有免疫启动适应性免疫应答

# 免疫细胞新型亚群的研究

2021/8/17

- ❖ 淋巴细胞分化发育与成熟机制不仅是基础免疫学的重要内容，也是阐述免疫性疾病发生发展机制所必需的研究内容，包括T细胞的发育、B细胞的形成过程与抗体产生及类别转换等。
- ❖ **调节性T细胞**（regulatory T cell, Treg），在人体正常免疫系统中天然存在的一群免疫抑制性T细胞亚群。如同其他T细胞，由胸腺发育为成熟的天然调节性T细胞（natural Treg, **nTreg**），并移至外周免疫器官，nTreg占胸腺T细胞的5%。
- ❖ 外周成熟的初始CD4+Th0细胞，在抗原刺激下，可分化为诱导性Treg（inducible Treg, **iTreg**）。

- ❖ **nTreg** ， 高表达**FoxP3**， 主要通过分泌**TGF $\beta$** 和表面**CTLA-4** 发挥抑制功能。
- ❖ **iTreg** 又分为**Tr1** 和**Th3**， **Tr1** 不表达**FoxP3**， 高分泌**IL-10**， 在肠道黏膜免疫调控中发挥重要作用。
- ❖ **Th3** 分泌**TGF $\beta$**  和**IL-10**， 在口服耐受中发挥重要调节作用。
- ❖ 除此还发现更多精细的诸如**CCR6+Treg** 等。



## 调节性T细胞

- ❖ Th17是最近研究发现的一类不同于Th1、Th2 和 Treg的CD4+ T细胞亚群，在自身免疫性疾病发病中发挥重要的作用。T17 细胞亚群的发现，丰富了T细胞亚群的种类以及对T细胞分化的认识，增进了人们对T 细胞与疾病关系的了解。
- ❖ 越来越多的研究证明IL-17 / IL-23途径在炎症性肠病(Inflammatory bowel disease , IBD)、类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)、过敏性疾病（如哮喘）以及病原体感染等的发生发展中发挥重要作用。

- ❖ 滤泡性辅助T细胞(T follicular helper cells, Tfh)是一群区别于Th1及Th2的新型T细胞亚群，可表达趋化因子受体CXCR5，定位于淋巴组织的B淋巴细胞滤泡，并通过分泌IL-21促进体液免疫应答。
- ❖ B细胞作为产生保护性抗体参与体液免疫的细胞，亦可分化为不同亚群参与到机体的免疫调控过程。对于具有不同表型、功能特点的B细胞亚群，特别是具有免疫抑制功能的调节性B细胞的研究正得到越来越多的关注。最近证实存在一组能分泌IL-10的B细胞(B10 cells)，其在体内的发育及功能成熟需要抗原受体的多样性以及TLR活化信号，研究发现B10 cells能抑制T细胞介导的过敏性应答反应。



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/916045203144010141>