

# 第七章 免疫应答

## 主要内容

- 免疫应答概述
- 固有免疫应答
- 适应性免疫应答
  - 细胞免疫
  - 体液免疫

# 小结

## 【掌握和熟悉】

- 免疫应答的概念及类型；
- 固有免疫与适应性免疫的主要特点及相互关系；
- 细胞免疫应答与体液免疫应答的基本过程。

## 【了解】

- 免疫耐受的概念及其机制；免疫应答的调节。

# 免疫应答

■ **概念：**免疫应答（immune response）指免疫系统中的免疫细胞在免疫识别的基础上所发生一系列变化的整个过程。

■ **类型：**

● **正免疫应答：**指免疫细胞识别抗原之后被活化，并将抗原清除的过程，是通常我们所称的免疫应答。

【固有免疫、适应性免疫】

● **负免疫应答：**免疫细胞对特定抗原刺激无应答或产生不易察见的应答。

【免疫耐受、免疫麻痹、免疫缺陷、免疫抑制】

# 固有免疫应答

■ **概念：**固有免疫应答（innate immune response）指种系进化中最先形成、经遗传先天获得的天然防御机制。亦称“天然免疫”或“非特异性免疫”。

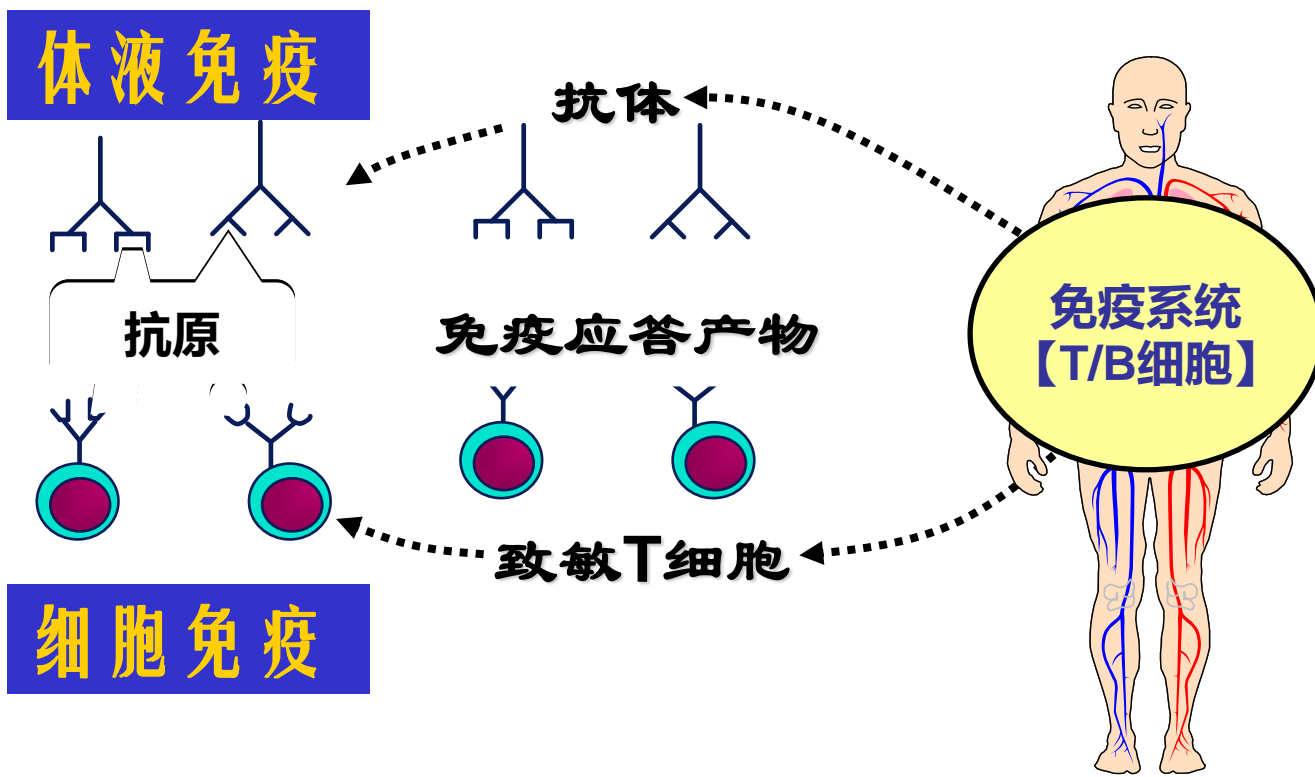
■ **特点：**

- 先天固有
- 稳定遗传
- 非特异性
- 发生迅速
- 无免疫记忆
- 无免疫耐受

■ **组成：**

- **组织屏障**  
【皮肤黏膜、血脑屏障、血胎屏障】
- **固有免疫细胞**  
【MΦ、NK、DC及ILL等】
- **固有免疫分子**  
【补体、炎性CK、急性反应蛋白、溶菌酶】

# 适应性免疫应答



# 适应性免疫应答

■ **概念：**适应性免疫应答（adaptive immune response）指机体后天生活过程中T/B淋巴细胞接受特定抗原刺激而产生的针对该抗原的特异性免疫机制。亦称“获得性免疫”或“特异性免疫”。

## ■ **特点：**

- 后天获得
- 无法遗传
- 特异性
- 发生较迟
- 有免疫记忆
- 可形成耐受

## ■ **基本过程：**

- **感应阶段**  
【T/B细胞的TCR/BCR识别特定Ag】
- **反应阶段（增殖分化阶段）**  
【效应T细胞/浆细胞(Ab), 记忆细胞等】
- **效应阶段**  
【细胞免疫/体液免疫, 清除Ag】



# 固有免疫与适应性免疫的关系

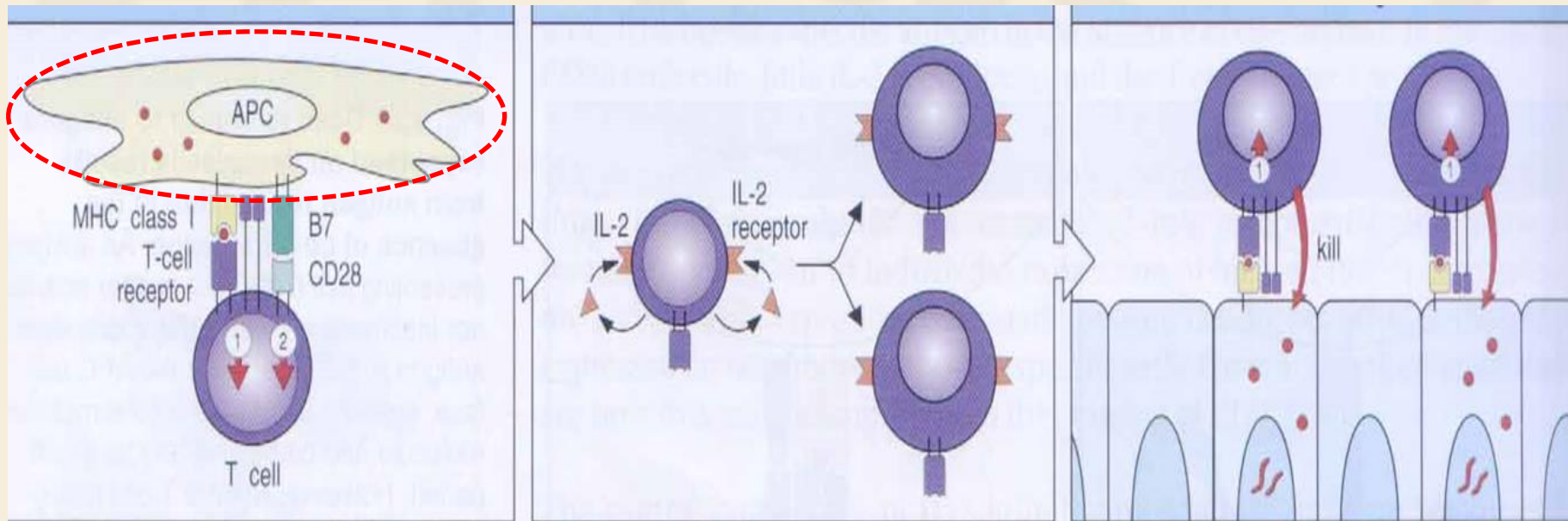
固有免疫在早期起主要作用、适应性免疫则主要在后期起作用；但两者并非割裂的，而是紧密联系、相互配合！固有免疫既是适应性免疫的前提和基础，也参与调节适应性免疫的全过程；而适应性免疫同样也能够影响固有免疫。

表 7-1 固有免疫应答与适应性免疫应答的识别特点

识别特点	固有免疫应答	适应性免疫应答
识别对象的种类	通常仅识别微生物及其产物的特定组分或保守结构(PAMP),亦可识别 DAMPs	既可识别微生物分子抗原,也可识别非微生物抗原
识别的特异性	泛特异性,能识别各类微生物	高度特异性,识别精确抗原表位
参与识别的受体	模式识别受体(PRR),其编码基因为胚系编码	TCR 和 BCR,其编码基因在个体发育过程中重排(体细胞基因重组)
识别受体的存在方式	非克隆化	克隆化,具有高度特异性的不同细胞克隆表达不同识别受体

# T细胞介导的细胞免疫应答

## 抗原提呈



识别阶段

反应阶段

效应阶段

【活化增殖分化】

# 抗原提呈 (Ag presenting)

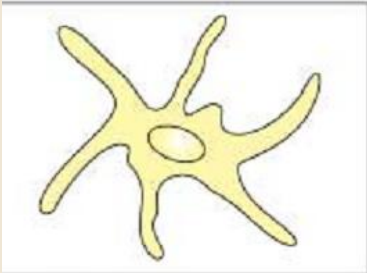
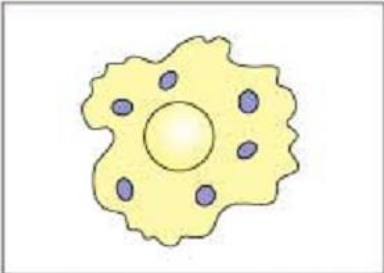
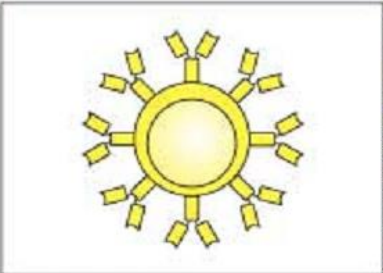
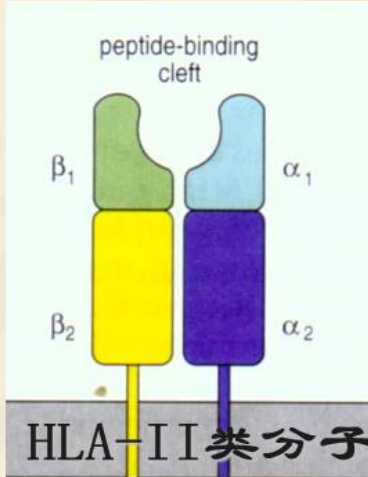
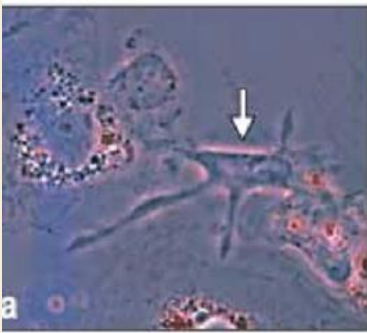
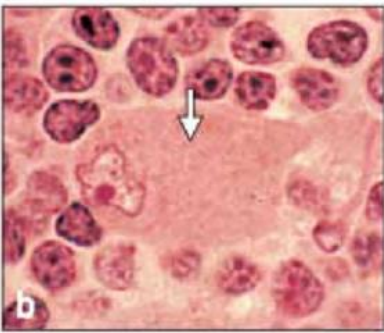
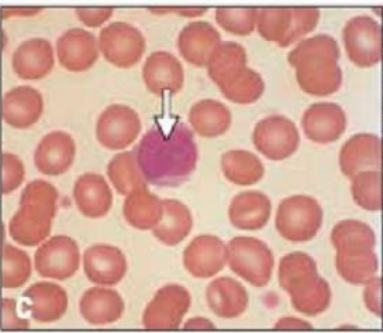
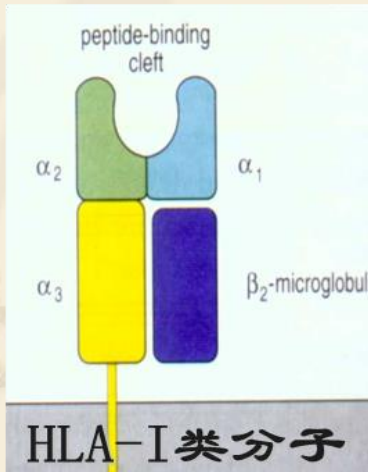



- **概念：** *抗原提呈细胞 (APC)* 将抗原进行加工处理，并将含有表位的Ag短肽以与HLA分子相结合的形式（肽-HLA复合物）转运至表面，最终提呈给T细胞识别的过程。

*抗原提呈是T细胞介导的细胞免疫的重要前提。*

- **抗原提呈途径：**

- **HLA-I类分子途径** 【蛋白(内源性Ag) → CD8<sup>+</sup>T】
- **HLA-II类分子途径** 【蛋白(外源性Ag) → CD4<sup>+</sup>T】
- **CD1分子途径** 【脂类Ag → CD4<sup>+</sup>T、DNT、NKT】

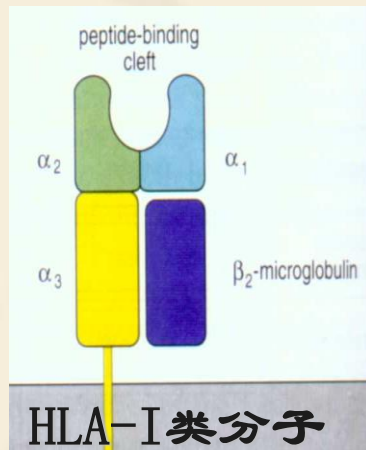
# 1. 专职APC及抗原提呈分子

Dendritic cell	Macrophage	B lymphocyte	<b>Antigen-Presenting Cells</b>	
				 <p>peptide-binding cleft</p> <p><math>\beta_1</math> <math>\alpha_1</math></p> <p><math>\beta_2</math> <math>\alpha_2</math></p> <p>HLA-II类分子</p>
				 <p>peptide-binding cleft</p> <p><math>\alpha_2</math> <math>\alpha_1</math></p> <p><math>\alpha_3</math> <math>\beta_2</math>-microglobulin</p> <p>HLA-I类分子</p>
				

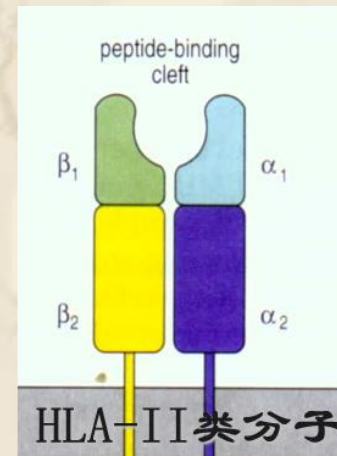
## 2.非专职APC及抗原提呈分子

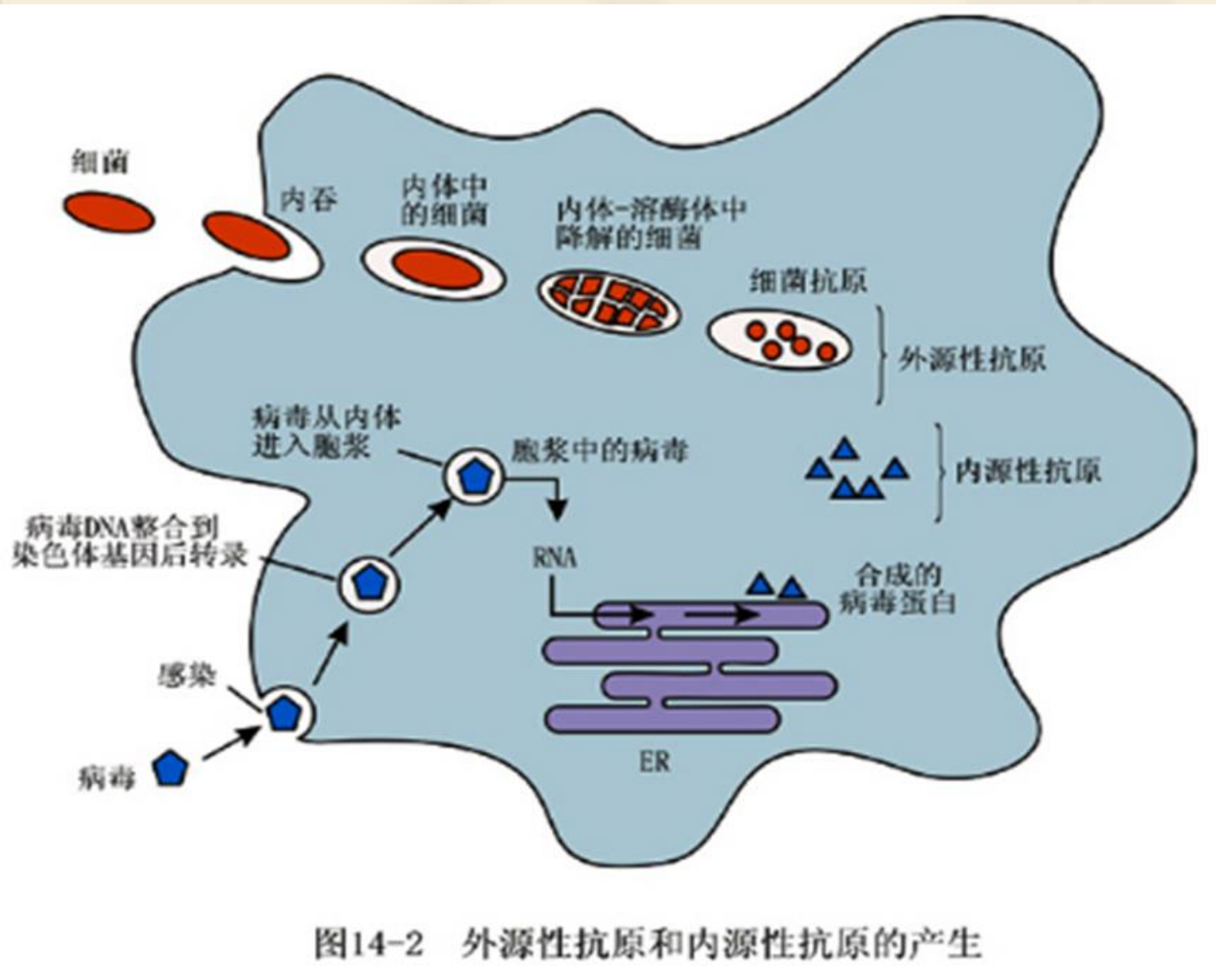
- **非专职APC**：指专职APC以外的各种组织细胞，在某些特定情况下也可暂时性加工处理抗原。

病毒感染或细胞转化



炎症状态





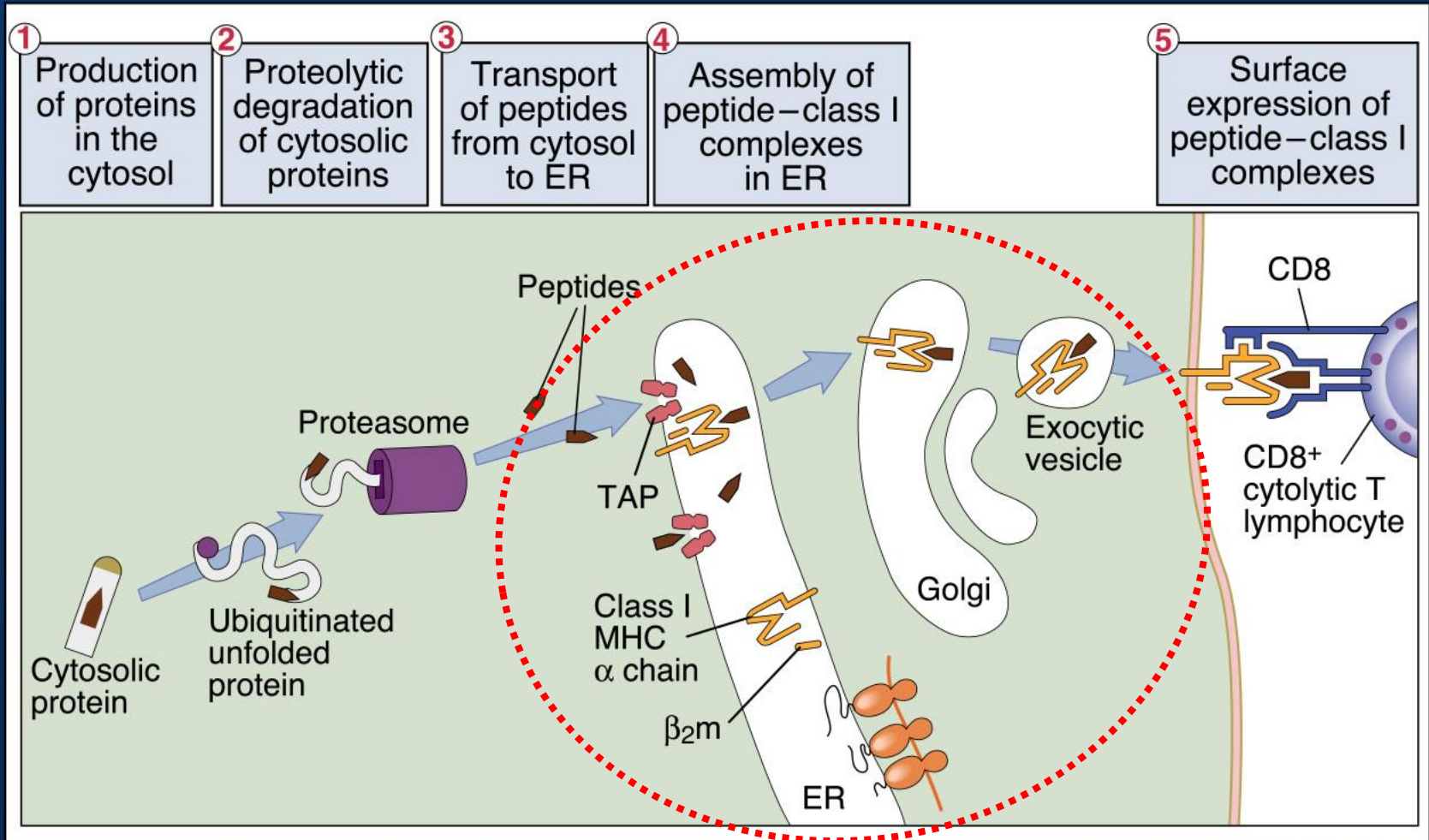
### 外源性抗原的特点

1. APC胞外合成
2. APC主动摄取
3. 位于胞质膜泡(内体)

### 内源性抗原的特点

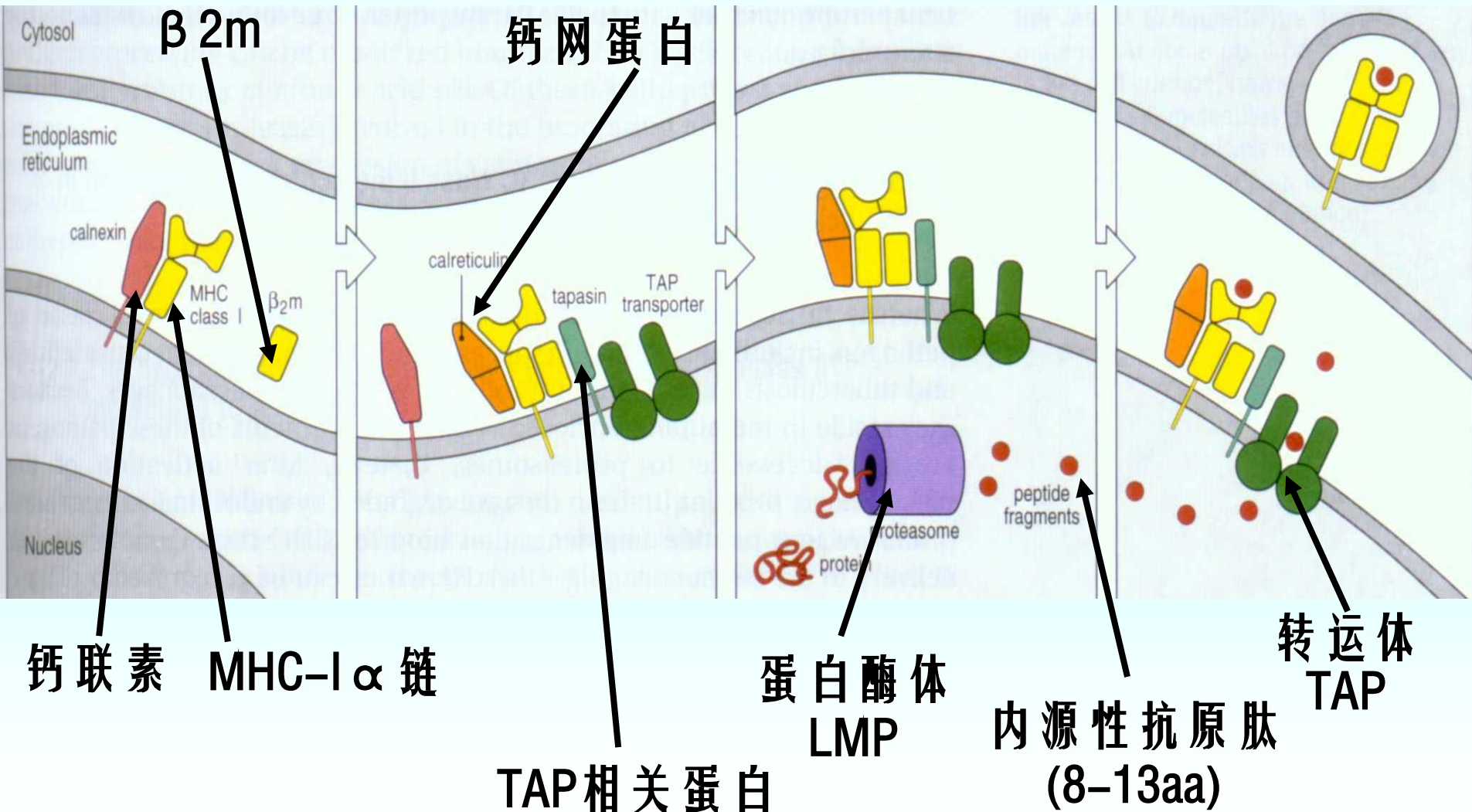
1. APC胞内合成
2. APC被动感染(病毒)
3. 位于胞质溶胶

# Pathway of class I MHC-associated antigen presentation

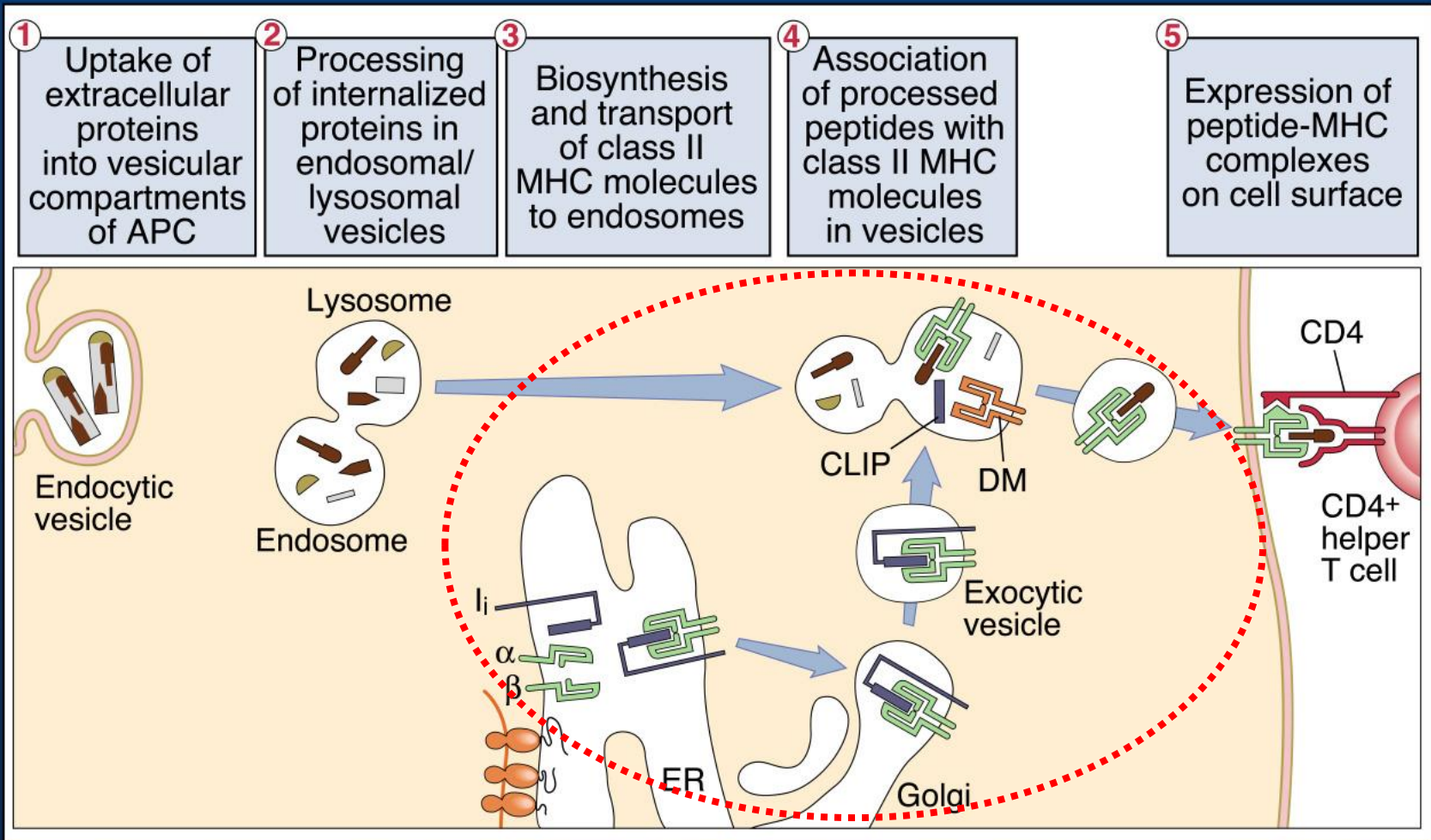


From Abbas, Lichtman, & Pober: Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders, 1999, Fig. 5-11

# 内源性抗原的加工处理

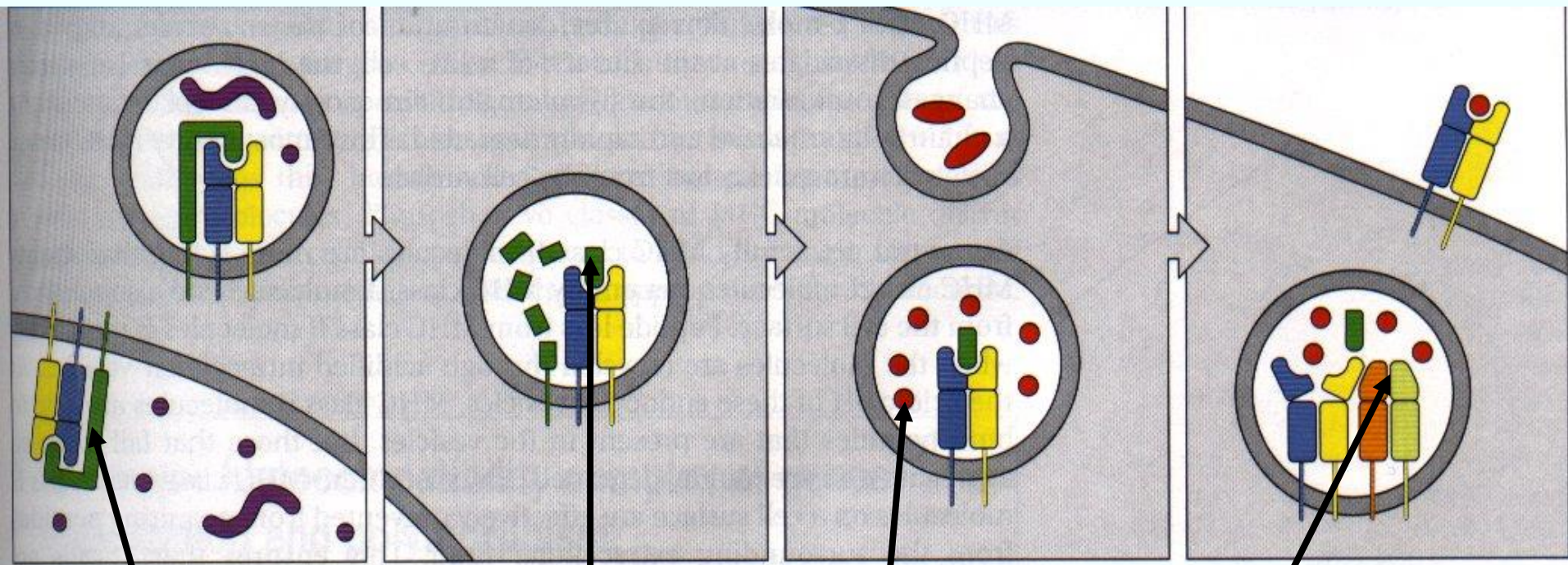


# Pathway of class II MHC-associated antigen presentation



From Abbas, Lichtman, & Pober: Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders, 1999, Fig. 5-7

# 外源性抗原的加工处理



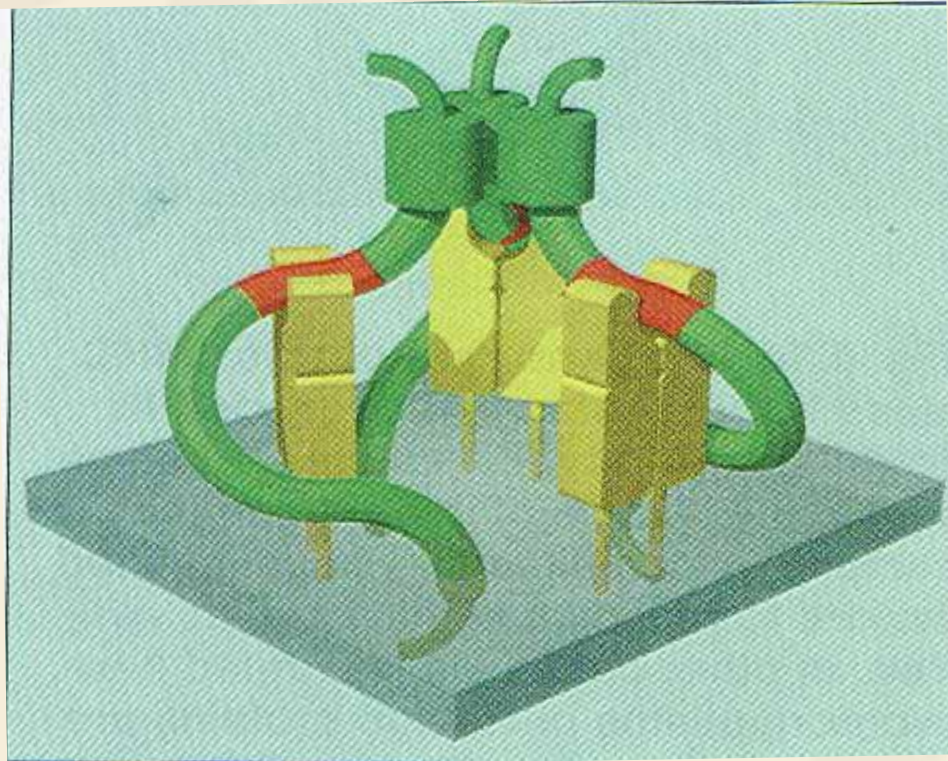
Ii: 恒定链  
【与HLA-II类分子结合形成 $(\alpha\beta Ii)_3$ 九聚体】

CLIP: II类分子相关恒定链短肽(Ii链在内体被降解)

外源性抗原肽(13-17aa)

HLA-DM  
(使CLIP解离, 抗原肽与MHC结合)

# ( $\alpha$ $\beta$ Ii)<sub>3</sub>九聚体的结构与功能



## 恒定链 (Ii) 的作用:

- ◆促进HLA-II类分子 $\alpha$   $\beta$ 异二聚体的形成;
- ◆促进HLA-II类分子二聚体在细胞内的转运;
- ◆阻止HLA-II类分子在内质网内与某些内源性多肽结合。

# 主要抗原提呈途径的比较

	MHC I类分子途径	MHC II类分子途径
抗原类型	内源性抗原	外源性抗原
提呈细胞	全部有核细胞	专职APC及 某些非专职APC
加工酶类	蛋白酶体	溶酶体
提呈分子	HLA-I类分子	HLA-II类分子
肽-HLA 形成部位	内质网	M II C
提呈对象	CD8 <sup>+</sup> T细胞	CD4 <sup>+</sup> T细胞

# T细胞与APC细胞间的免疫突触 (immunological synapse)

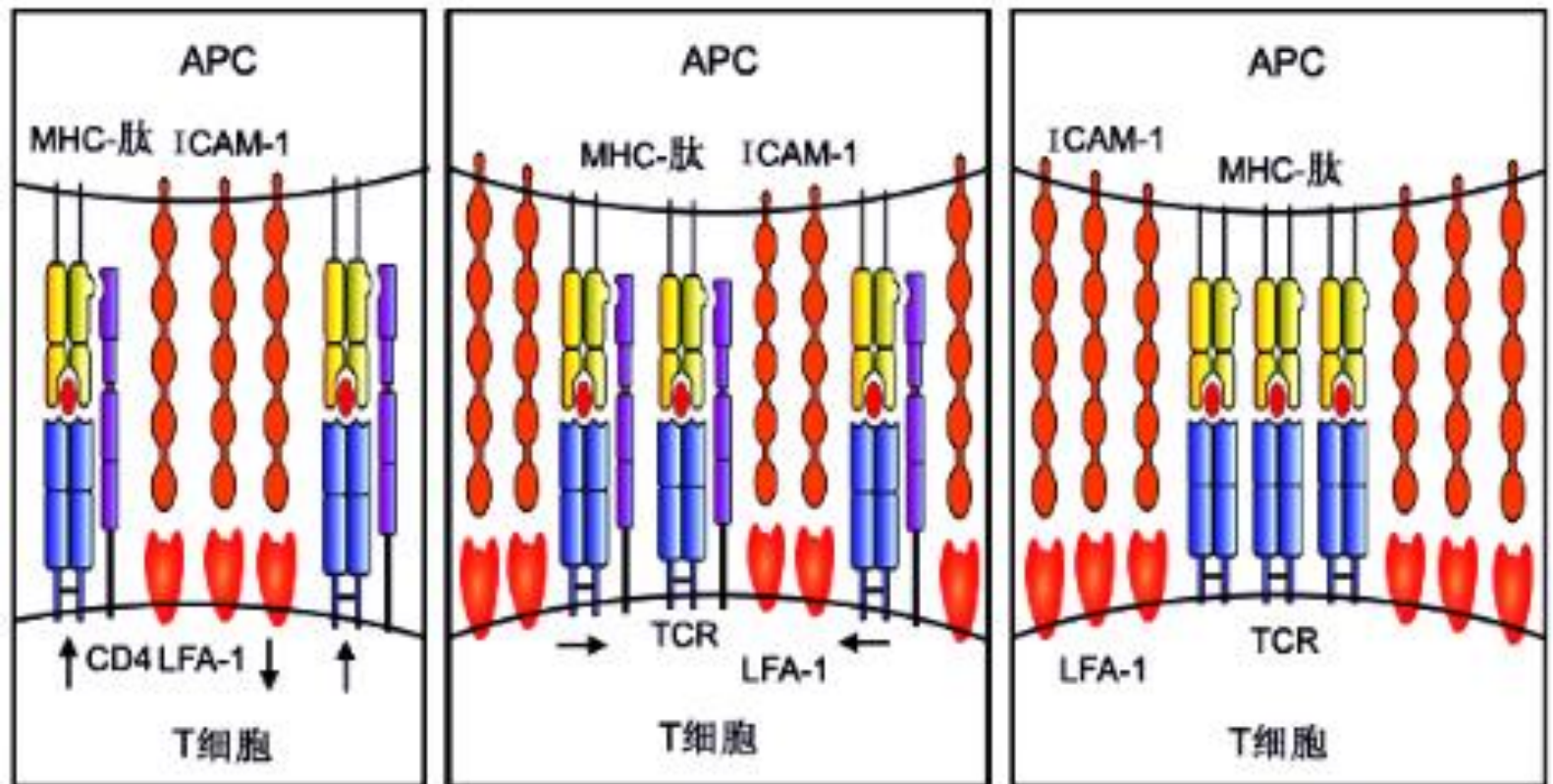
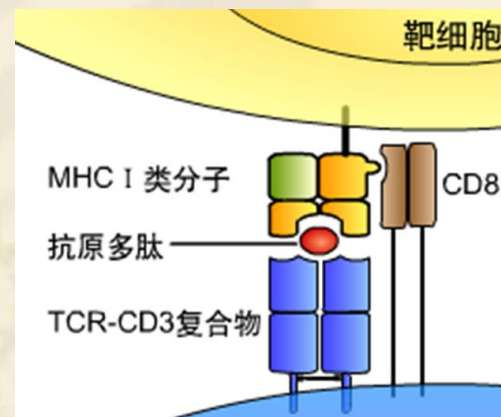
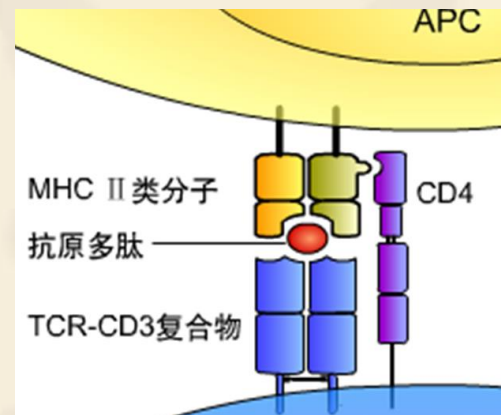


图15-2 免疫突触形成的三个阶段

# T细胞识别抗原的特点

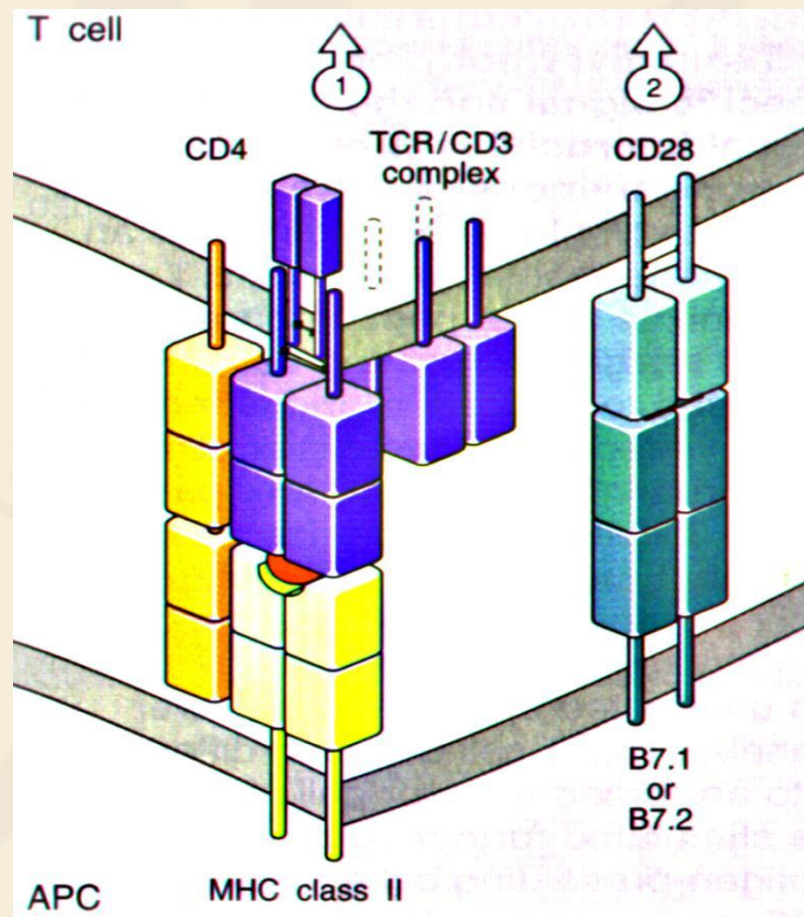
- **双识别：** T细胞由主受体TCR特异性识别APC表面的抗原肽-MHC复合物（p-MHC），不仅识别Ag表位，也识别提呈Ag表位的MHC分子。
- **MHC限制性：** T细胞由辅助受体CD4/CD8分别与MHC-II/MHC-I分子结合，对T细胞识别Ag具限制作用，同时也可增强TCR对Ag刺激的敏感性。



# (1) T细胞的活化

基本信号要求：

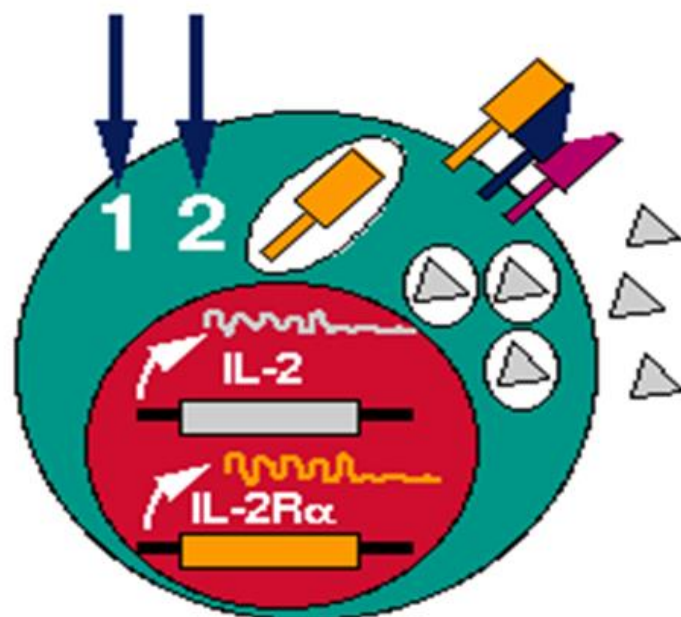
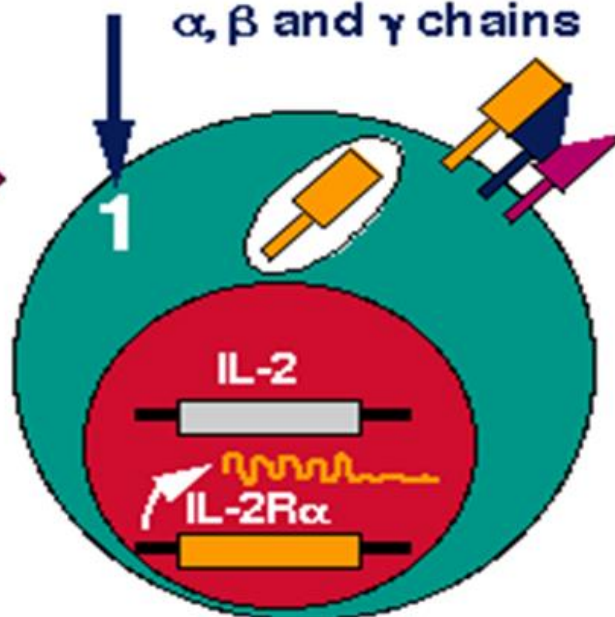
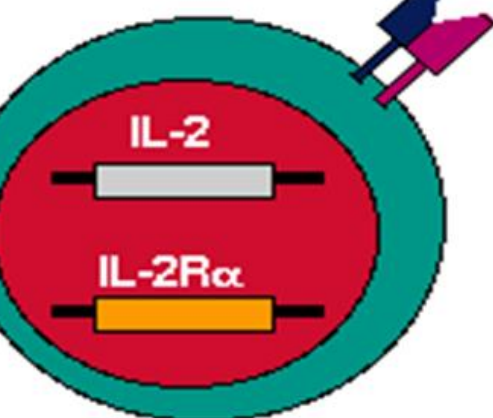
- ① 抗原刺激信号
- ② 协同刺激信号



## Mechanism of co-stimulation in T cells

Low affinity  
IL-2 Receptor-  
 $\beta$  and  $\gamma$  chains

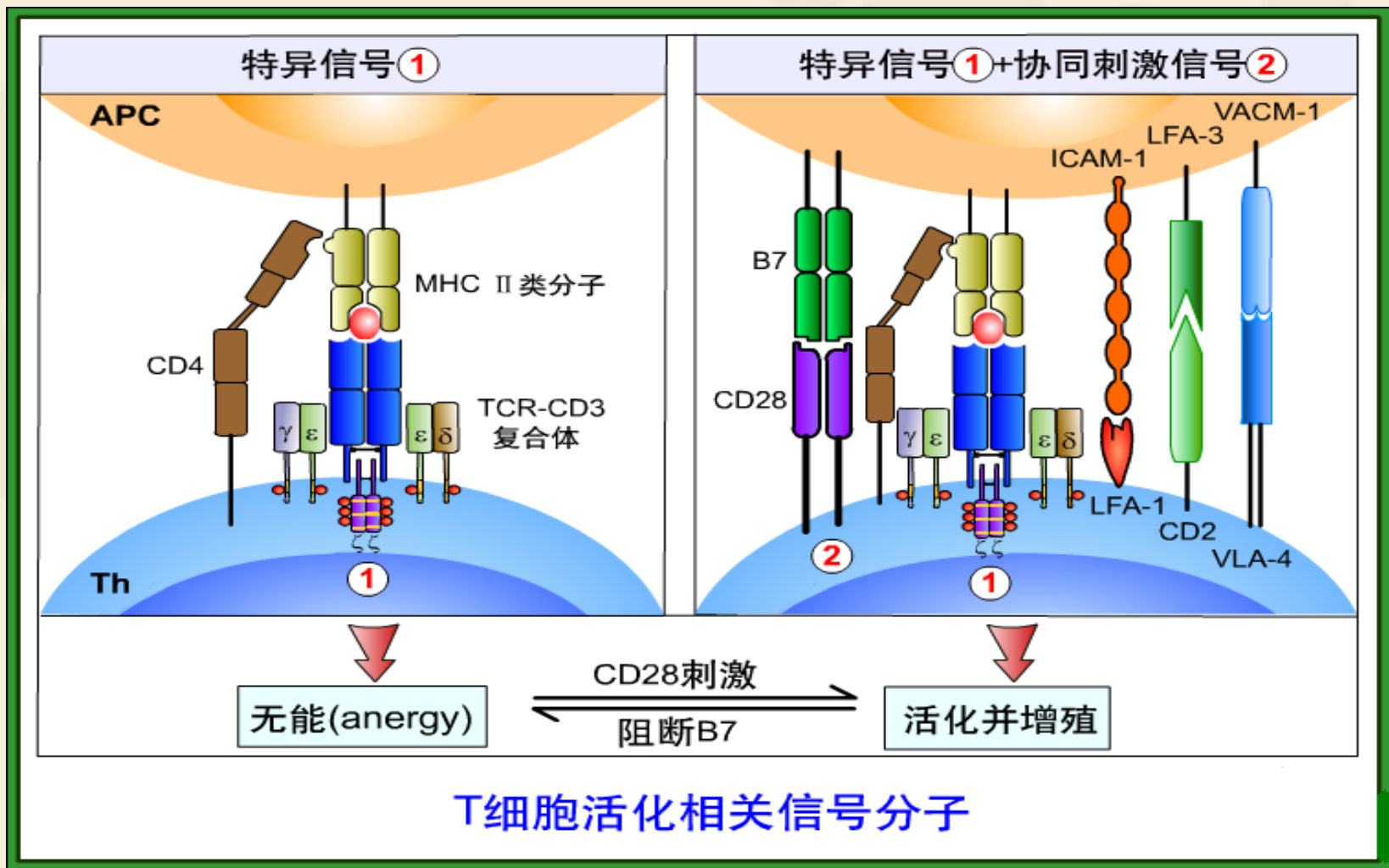
High affinity  
IL-2 Receptor-  
 $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  chains



Resting T cell

Signal 1  
Induction of  
high affinity  
IL-2R

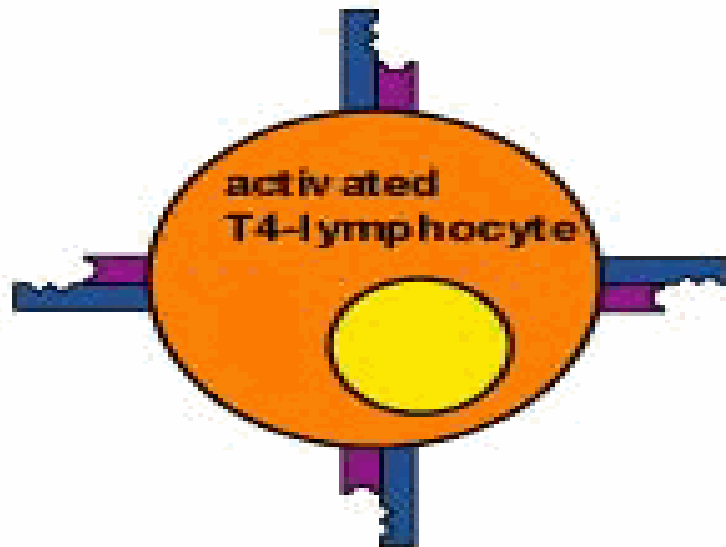
Signal 2  
Increases IL-2 transcription  
and stabilises IL-2 mRNA



此外，T细胞的充分活化还有赖一些细胞因子（如IL-2、IL-12等）的参与。

## (2) T细胞的增殖

INTERLEUKIN-INDUCED  
PROLIFERATION OF  
T4-LYMPHOCYTES

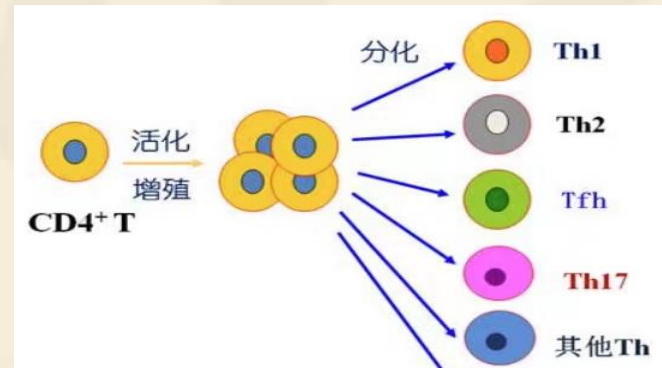


# (3) T细胞的分化

特定CKs的诱导，对于增殖后的T细胞分化至关重要。

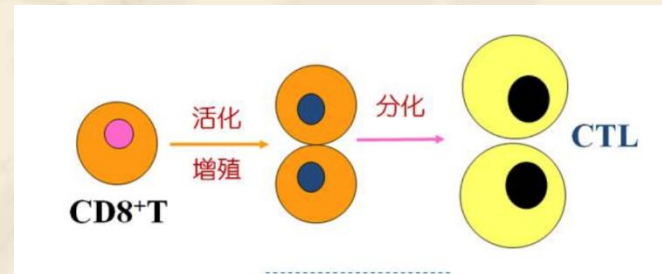
## ● CD4<sup>+</sup>T细胞的分化

- Th：辅助性T细胞
- Treg：调节性T细胞
- Tm：记忆性T细胞



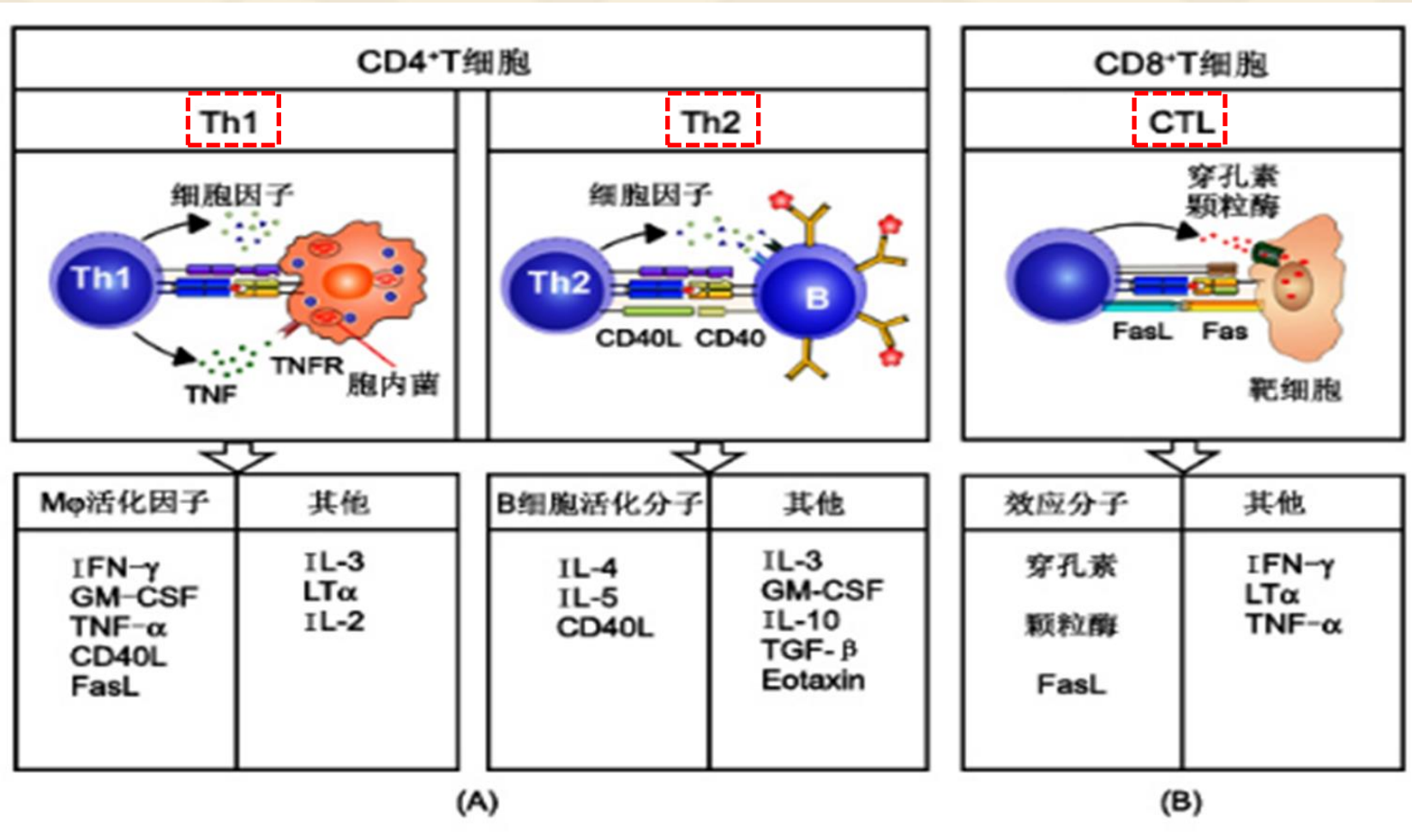
## ● CD8<sup>+</sup>T细胞的分化

- CTL：细胞毒性T细胞
- Treg：调节性T细胞
- Tm：记忆性T细胞



**注意：分化后的各T细胞亚群并非终末分化细胞！  
在特定细胞因子的诱导下仍可重新塑型。**

# T细胞介导的细胞免疫效应



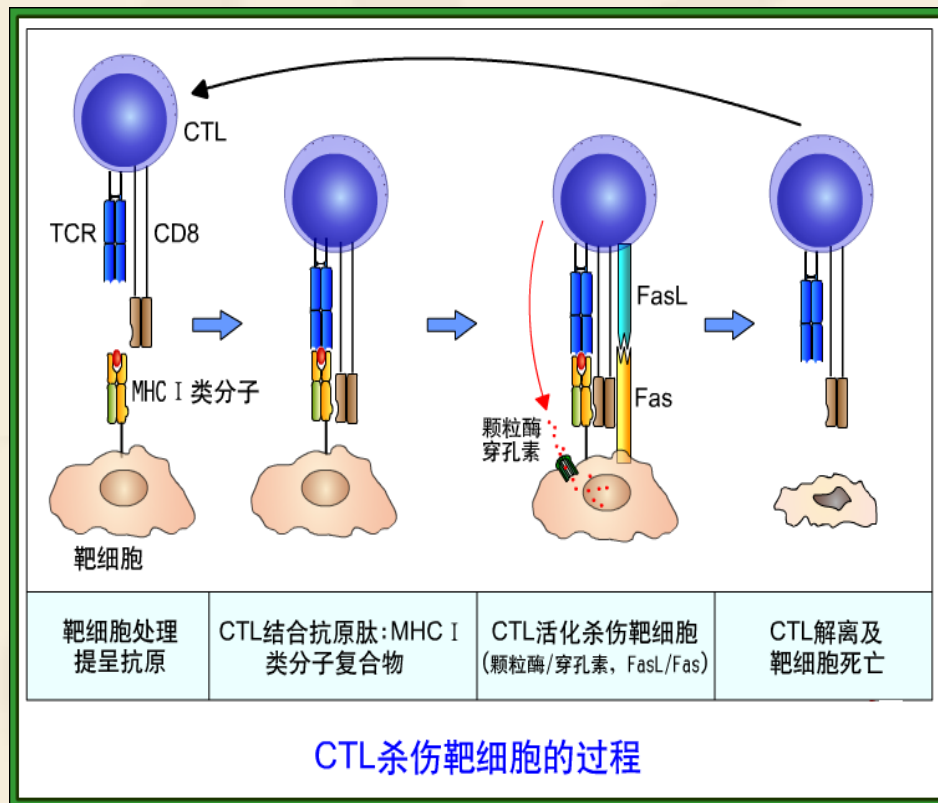
# CTL介导的细胞免疫效应

## ● CTL杀伤靶细胞的过程

1. 效-靶细胞结合
2. CTL的极化
3. 致死性攻击

## ● CTL杀伤靶细胞的机制

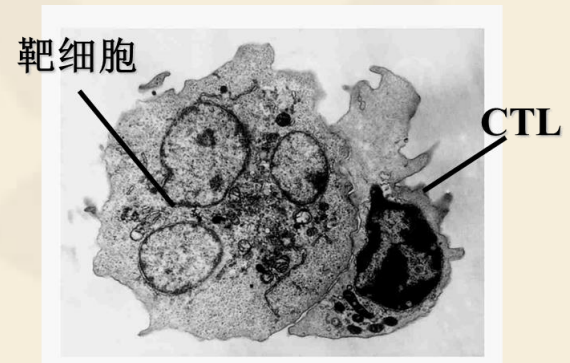
1. 穿孔素/颗粒酶途径
  - Fas/FasL
  - TNF/TNFR
2. 死亡受体途径



# CTL介导的细胞免疫效应

## ● CTL杀伤靶细胞的特点

1. 需抗原致敏（特异性）
2. 直接杀伤靶细胞
3. 受HLA-I类分子限制
4. 杀伤效率高（可连续多次攻击靶细胞）



## ● CTL效应的生物学意义

1. 清除胞内寄生病原体（如病毒）
2. 杀伤肿瘤细胞
3. 参与IV型超敏反应及移植排斥反应等病理过程。

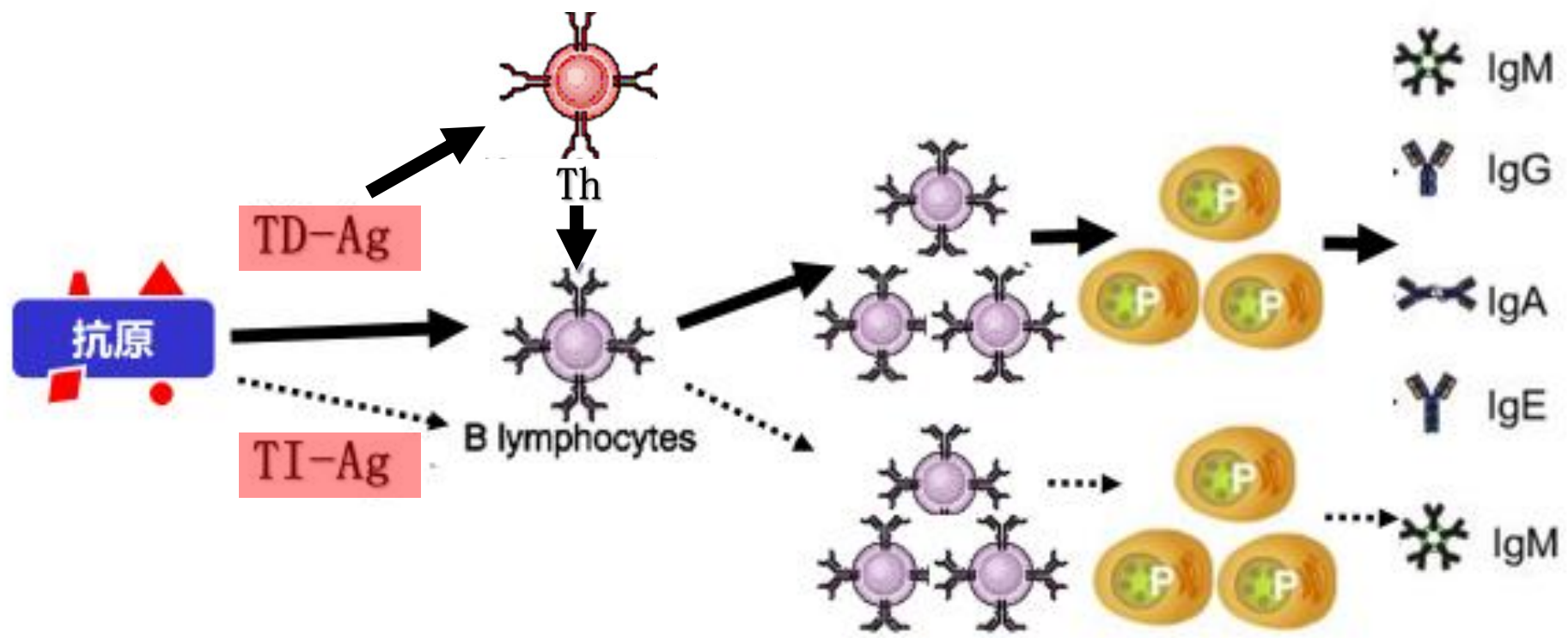
# Th介导的免疫效应

- **Th1**：可分泌多种CKs以募集并活化炎性细胞（如巨噬细胞、中性粒细胞等），引起迟发性超敏反应性炎症以清除某些胞内病原体，故亦称为炎性T细胞或迟发性超敏反应T细胞（T<sub>DTH</sub>）。
- **Th2**：促B细胞增殖分化和Ab分泌，辅助体液免疫。此外，Th2也可参与I型超敏反应及抗寄生虫感染。
- **Tfh**：促B细胞增殖分化和Ab分泌，辅助体液免疫。
- **Th17**：可分泌IL-17等细胞因子，募集并活化中性粒细胞等，引起炎性细胞浸润和组织损伤的局部炎症反应。

# T介导的细胞免疫效应

	CD4 <sup>+</sup> Th1	CD4 <sup>+</sup> Th2	CD4 <sup>+</sup> Th17	CD4 <sup>+</sup> Tfh	CD4 <sup>+</sup> Treg	CD8+CTL
TCR识别的配体	抗原肽-MHC II 类分子复合物	抗原肽-MHC II 类分子复合物	抗原肽-MHC II 类分子复合物	抗原肽-MHC II 类分子复合物		抗原肽-MHC I 类分子复合物
诱导分化的关键细胞因子	IL-12、IFN- $\gamma$	IL-4	IL-1 $\beta$ (人)、TGF- $\beta$ (小鼠)、IL-6、IL-23	IL-21、IL-6	TGF- $\beta$ 、IL-2	IL-2、IL-6
产生细胞因子和其他效应分子	IFN- $\gamma$ 、LT $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-3、GM-CSF	IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、GM-CSF	IL-17	IL-4、IL-21、IFN- $\gamma$	IL-10、IL-35、TGF- $\beta$	IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、LT $\alpha$ 、穿孔素、颗粒酶、FasL
介导免疫应答类型	参与和辅助细胞免疫	辅助体液免疫	固有免疫	辅助体液免疫	负性免疫调控	参与细胞免疫
<b>免疫效应</b>	清除胞内感染病原微生物 (如结核杆菌)	清除蠕虫等	抗细菌、真菌和病毒	自身免疫	维持免疫应答适度性、防止自身免疫病	杀伤病毒感染细胞和肿瘤细胞
参与病理应答	IV型超敏反应、实验性变态反应性脑脊髓膜炎、类风湿性关节炎、炎症性肠炎	哮喘等变态反应性疾病	银屑病、炎症性肠病、多发性硬化症、类风湿性关节炎	自身免疫性损伤和疾病	肿瘤免疫逃逸	IV型变态反应、移植排斥反应

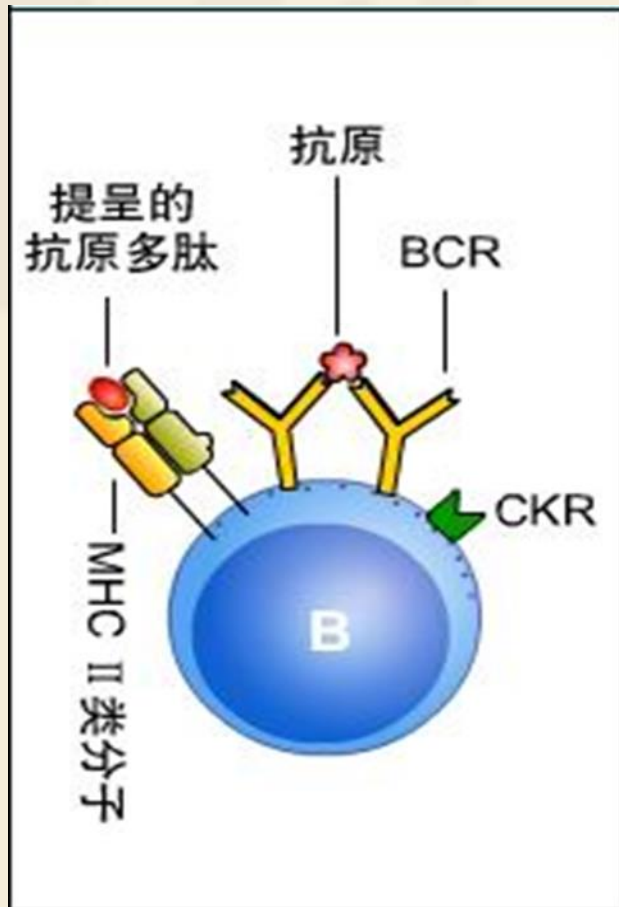
# B细胞介导的体液免疫应答



识别阶段 || 反应阶段 || 效应阶段

【活化增殖分化】

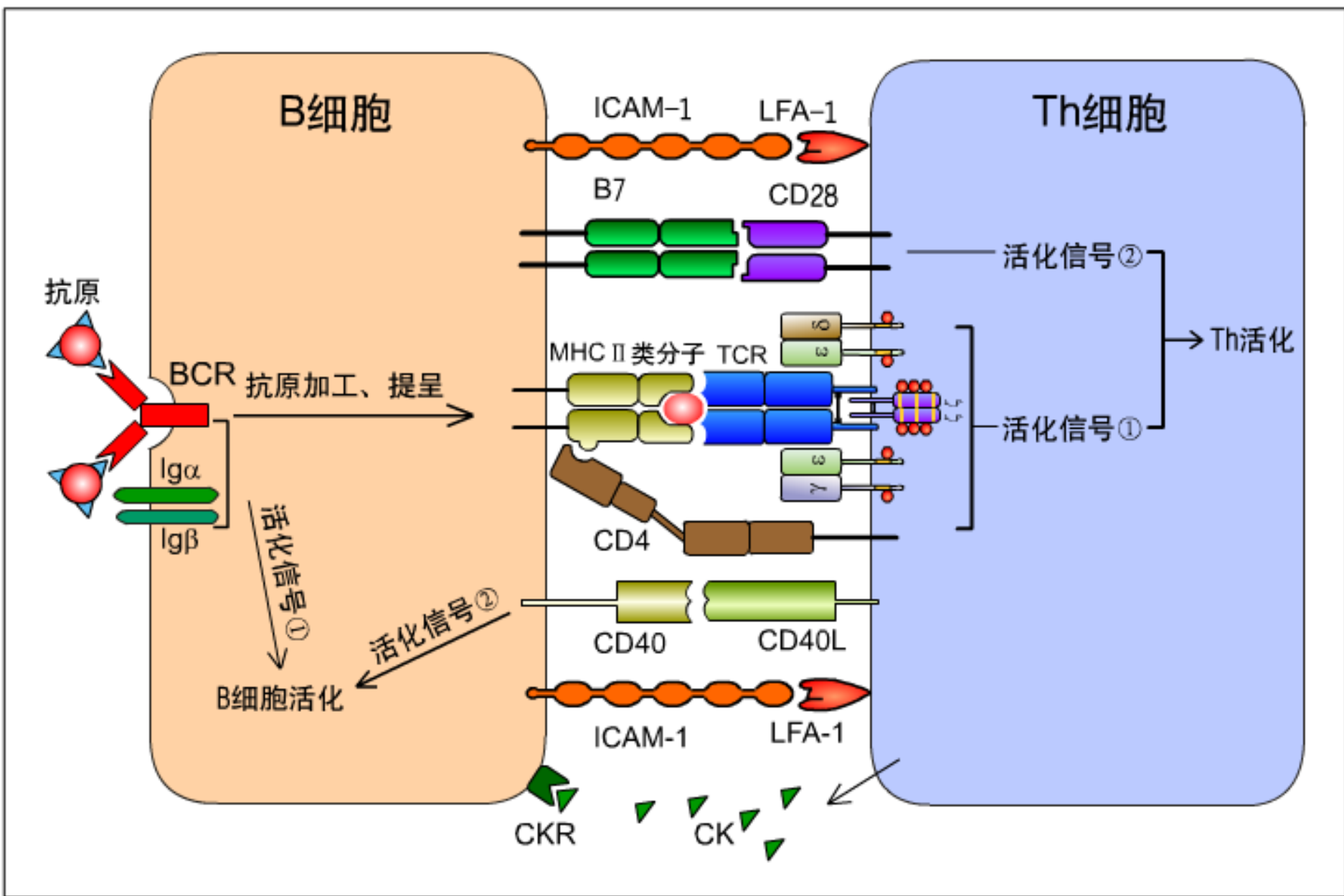
# B细胞对TD-Ag的识别



## ■ 识别抗原的特点：

- BCR直接识别天然Ag。  
【与Ag分子的B细胞表位结合】
- BCR识别抗原不具MHC限制性。
- B细胞可作为APC将Ag提呈提呈给T细胞识别 【经HLA-II类分子途径提呈给CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T细胞识别】

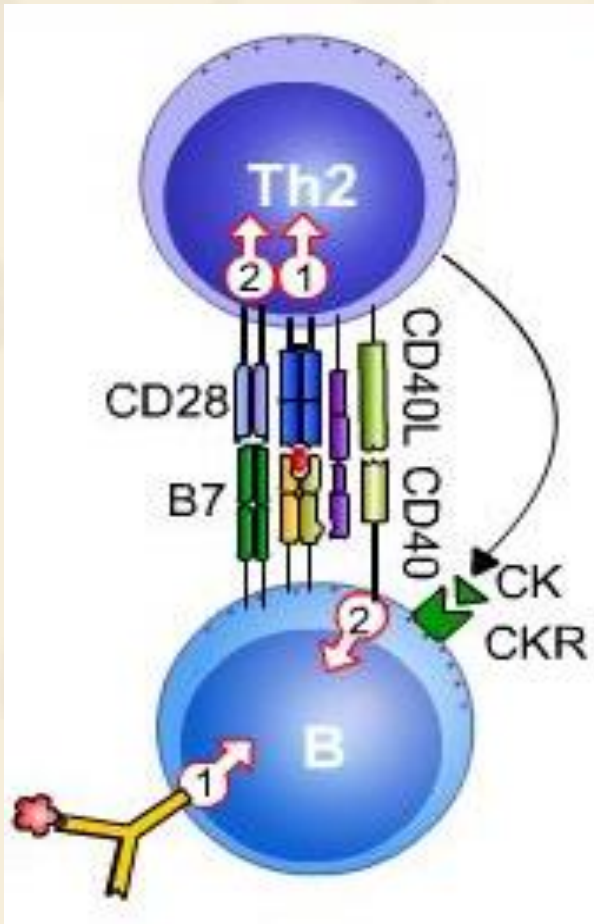
B细胞-Th细胞相互作用



B细胞与Th细胞间相互作用



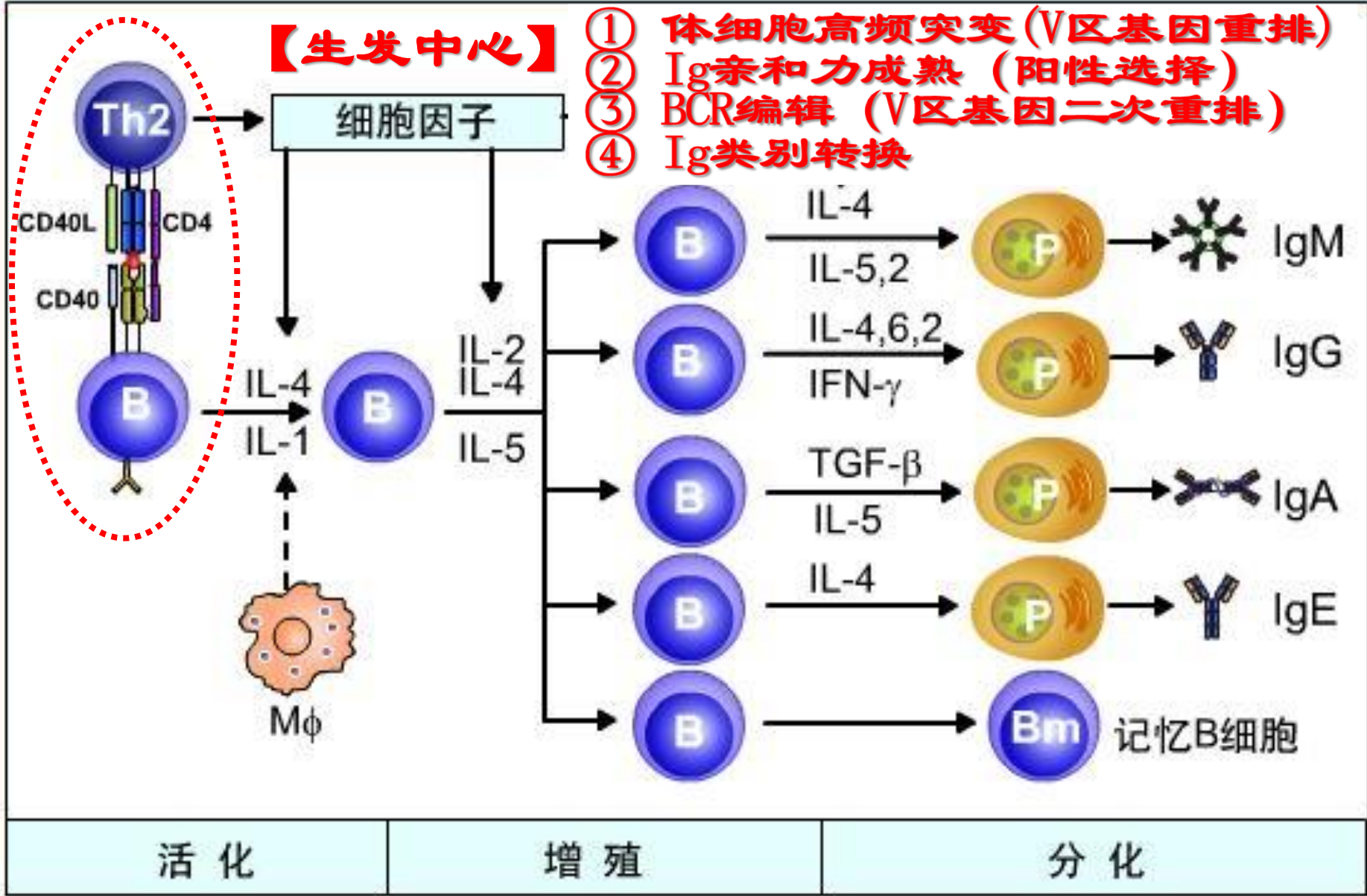
# B细胞活化的双信号



① 抗原刺激信号

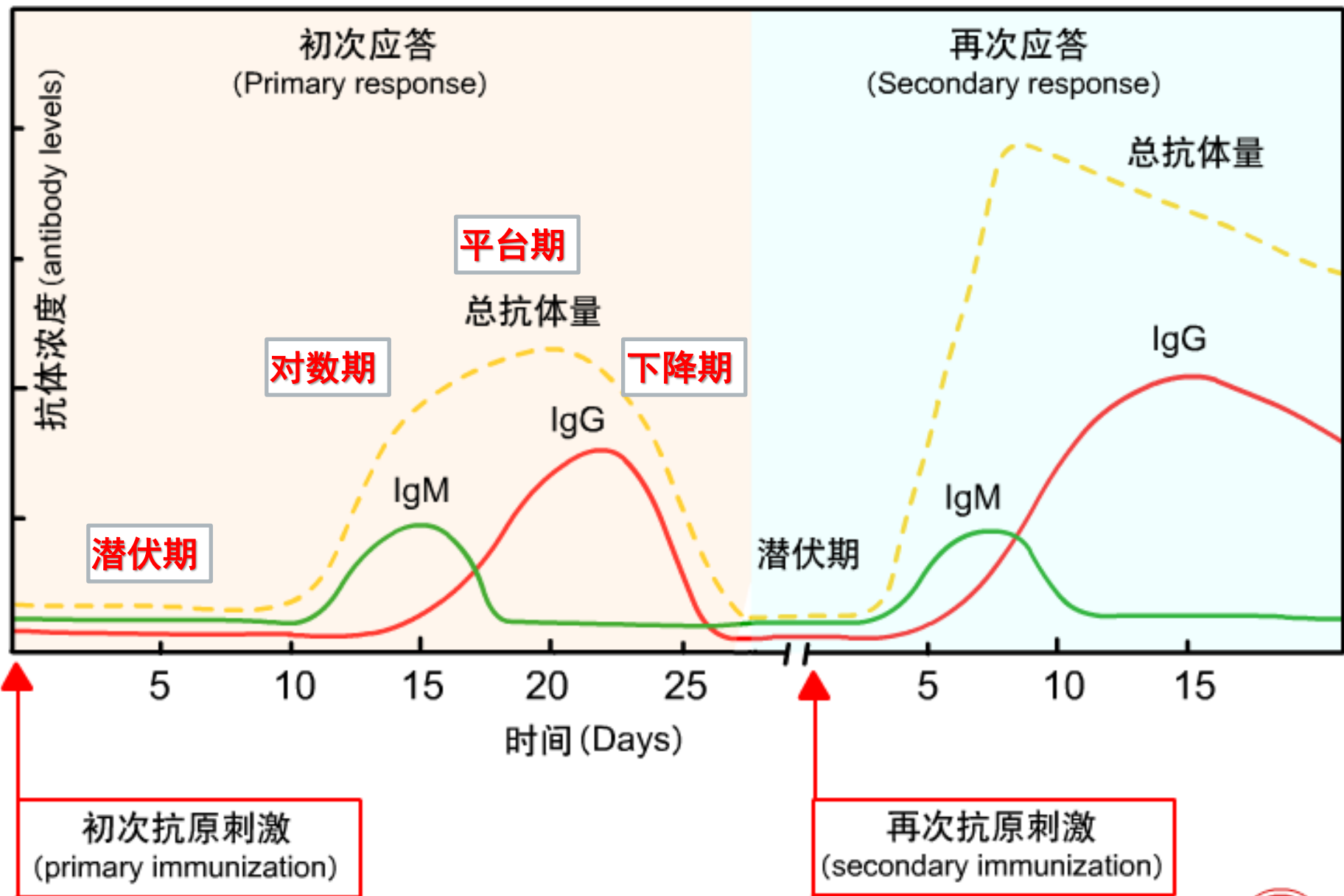
② 协同刺激信号

此外，活化Th分泌的某些CKs对B细胞的活化起辅助作用。



B细胞应答活化过程示意图





初次及再次免疫应答抗体产生的一般规律

特 性	初次应答	再次应答
抗原呈递	非B细胞	B细胞
抗原浓度	高	低
抗体产生潜伏期	5~10天	2~5天
高峰浓度	较低	较高
维持时间	短	长
Ig类别	主要为IgM	IgG、IgA
亲和力	低	高
无关抗体	多	少



## 初次免疫应答与再次免疫应答的特性比较

# Ab阶段的体液免疫效应

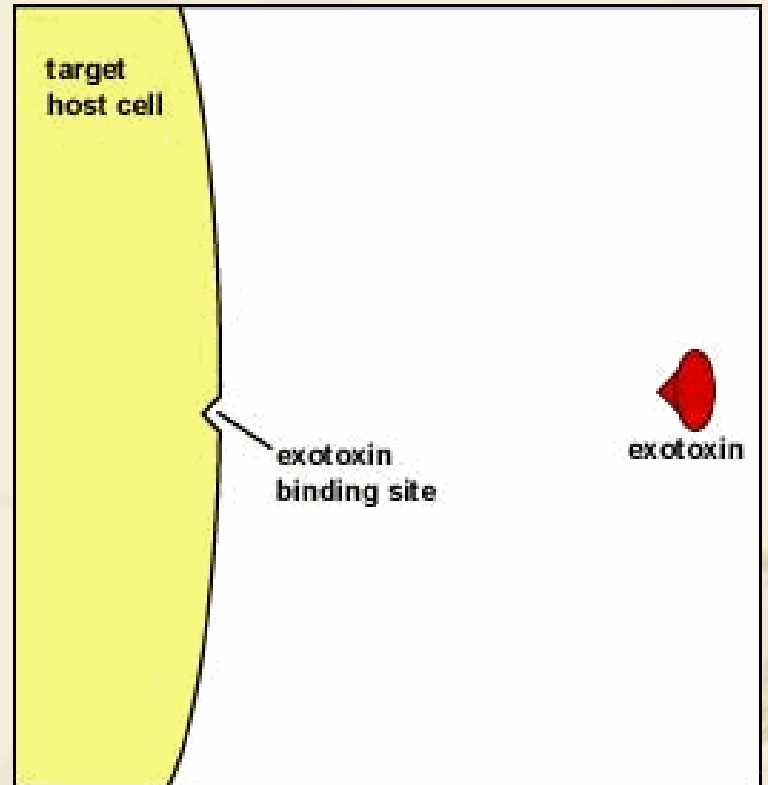
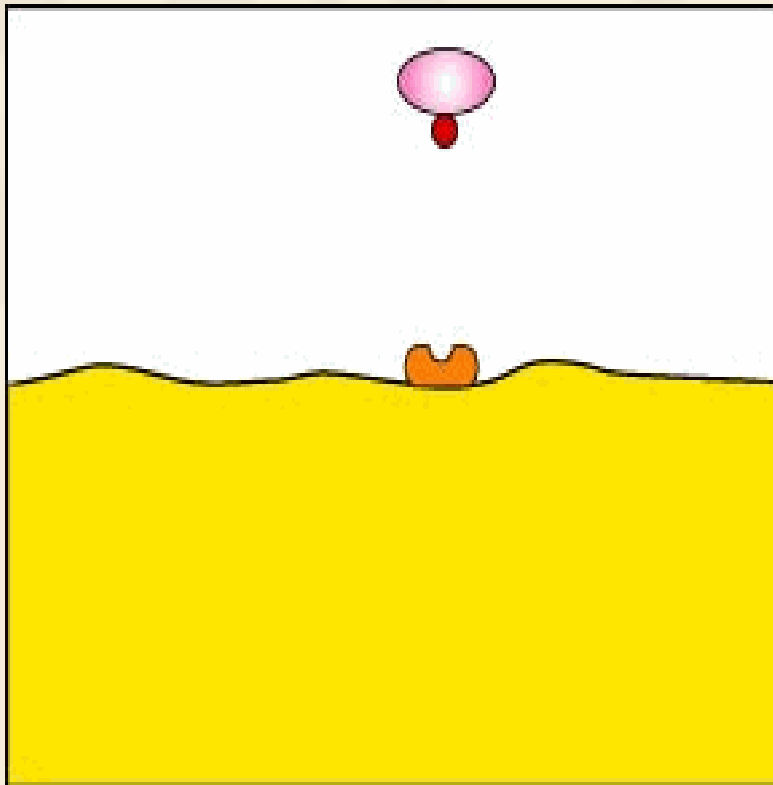
## ■ Ab的生物学效应

- 清除体液中存在可溶性Ag；
- 阻断病毒及细菌及其毒素对靶细胞的粘附；
- 杀伤组织细胞表面感染的胞外菌；
- 介导超敏反应（I型、II型和III型）。

## ■ Ab的作用机制

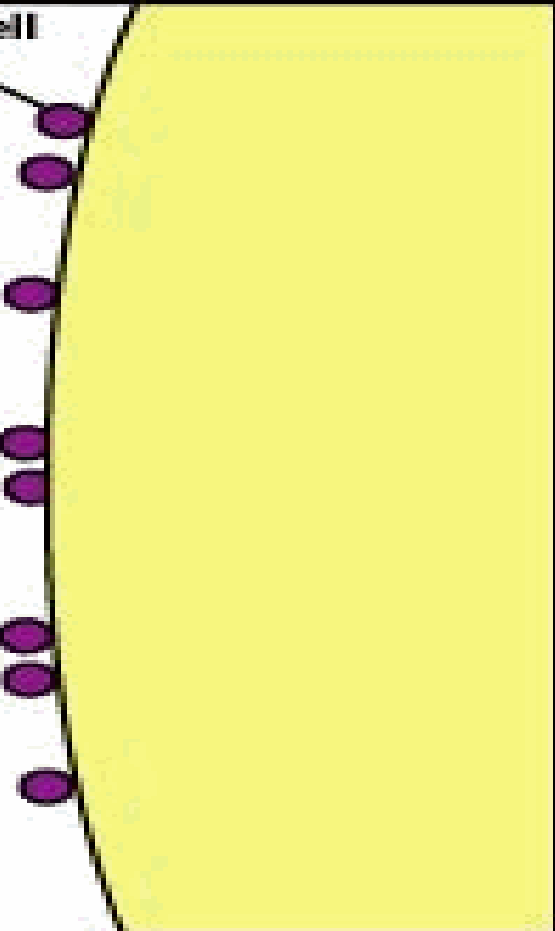
- 特异性结合Ag；
- 激活补体
- 调理作用
- ADCC

# Ab的中和作用

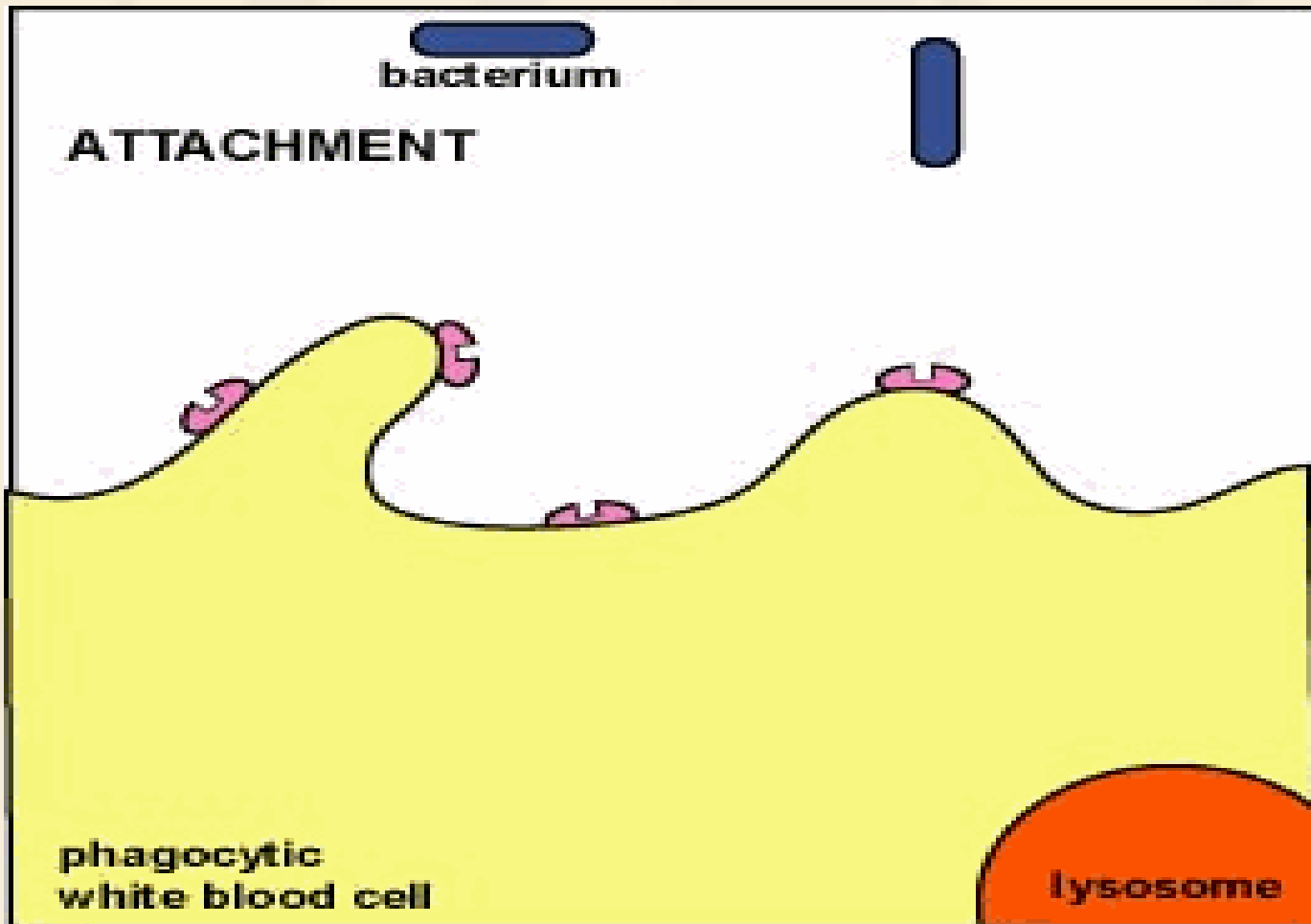


# Ab激活补体作用 (经典途径)

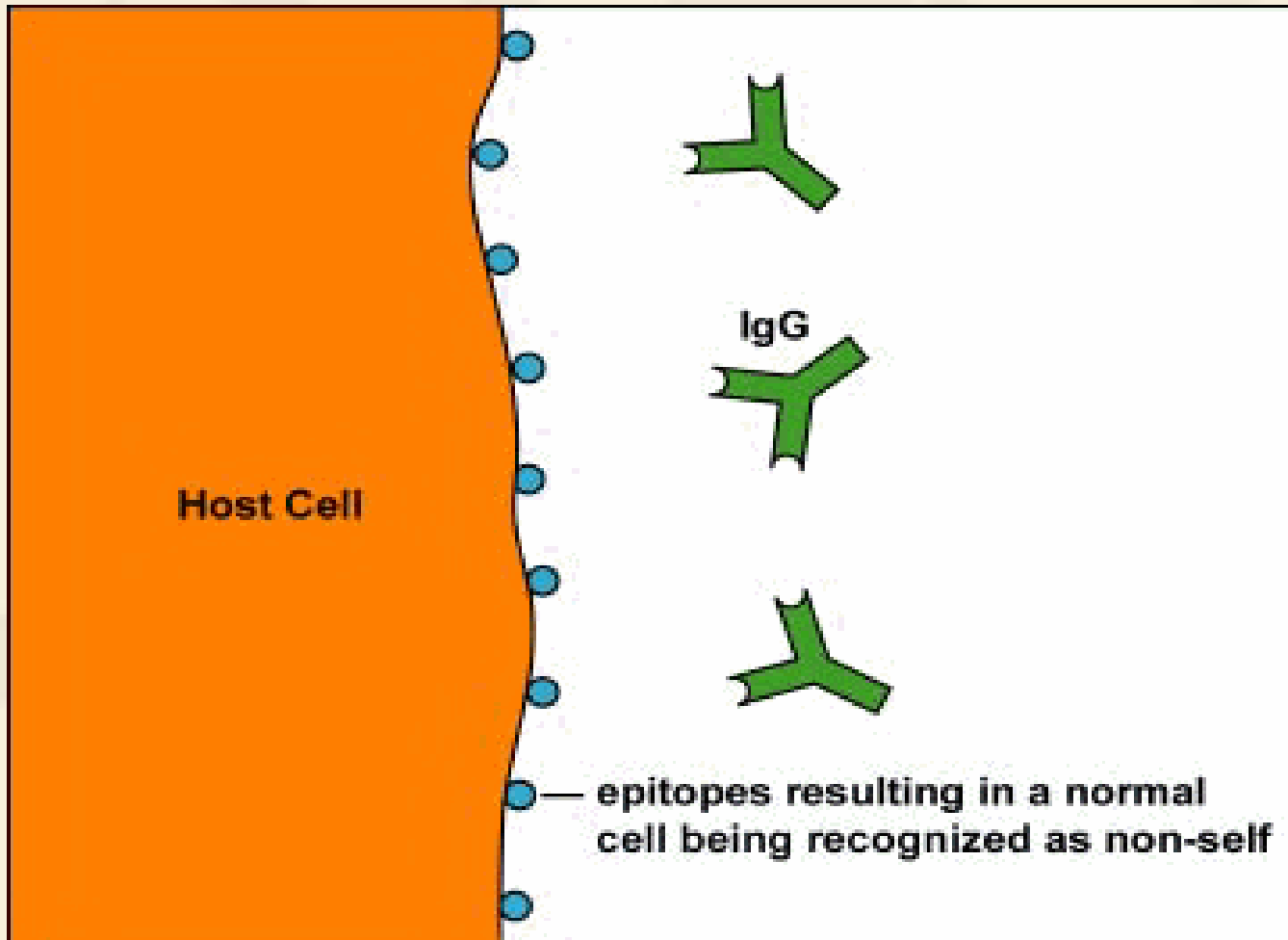
Epitopes resulting in a normal cell being mistakenly recognized as non-self.



# Ab的调理作用



# Ab的ADCC作用

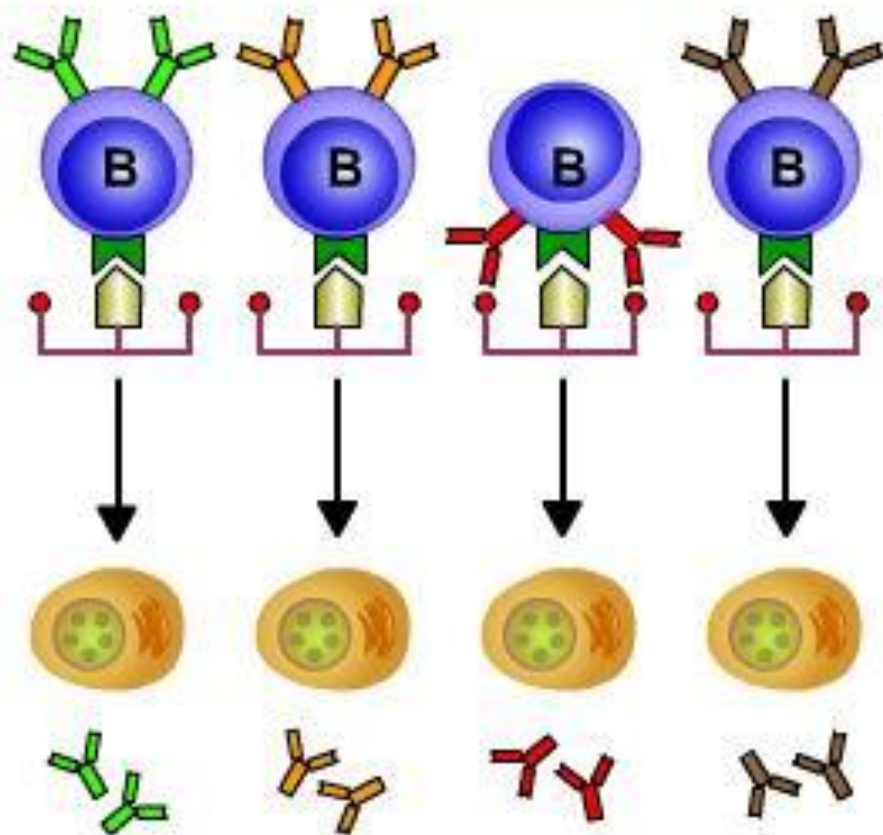


# B细胞对TI-Ag的免疫应答

- **TI-1 Ag**: 含B细胞表位和丝裂原样结构的物质, 如细菌脂多糖 (LPS) 和聚合鞭毛素等。
  - **高浓度**: 刺激产生非特异性Ab。
  - **低浓度**: 刺激产生特异性Ab。
- **TI-2 Ag**: 含高密度重复性B细胞表位的物质, 如肺炎球菌多糖等。

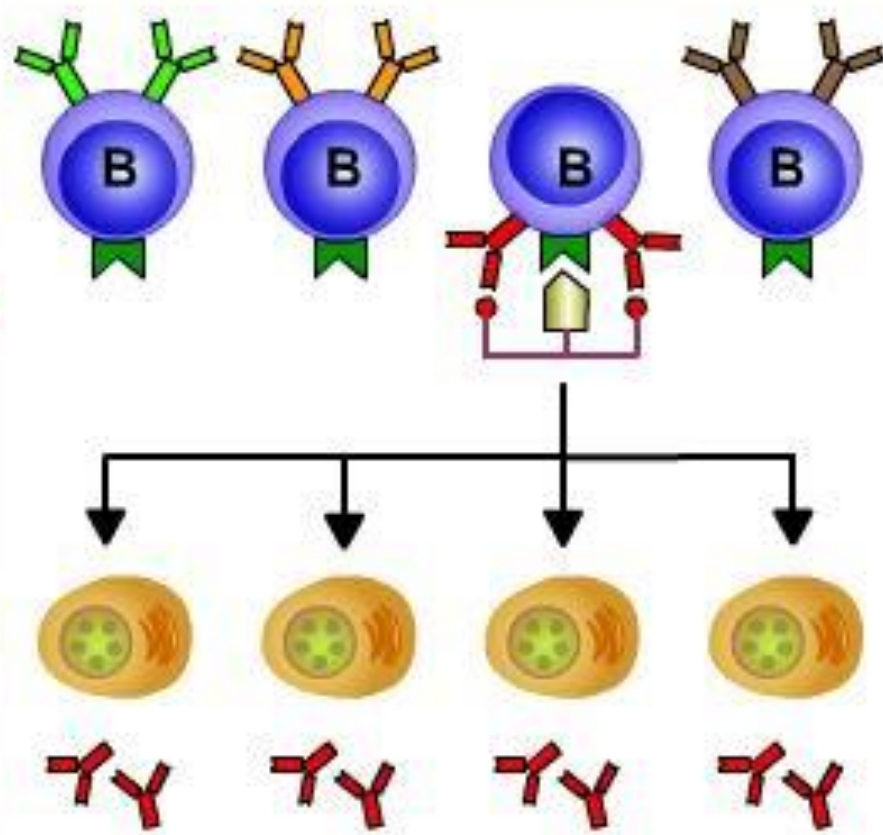
**【无Ig类别转换、无亲和力成熟、无免疫记忆, 在早期抗胞外菌的感染中发挥重要作用】**

高浓度TI-1抗原



多克隆B细胞活化

低浓度TI-1抗原



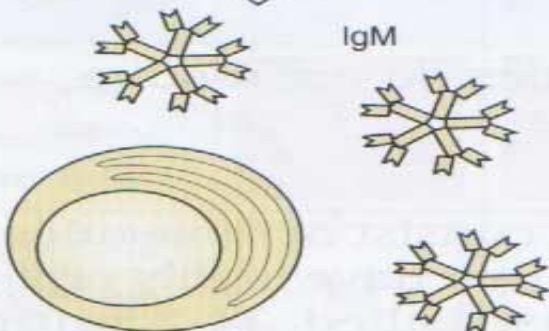
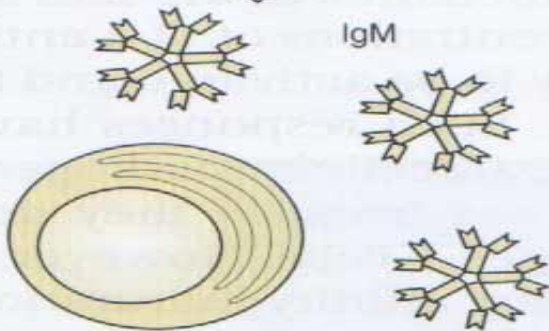
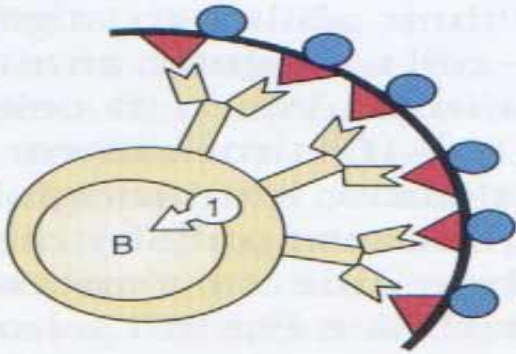
TI-1抗原特异性B细胞克隆活化

TI-1抗原诱导B细胞的激活



Immunology

TI-2 antigens alone can signal B cells to produce antibody



T cells release cytokines that augment production of antibody against TI-2 antigen and induce isotype switching

