绵羊乳腺免疫防御机制研究进展

刘来可[1]，刘桂芹[2]

1 阳谷县畜牧兽医事业发展中心，山东阳谷 252300
2 聊城大学农学与农业工程学院，山东聊城 252000

摘　要：为了解绵羊乳腺免疫防御机制，本文介绍了参与乳腺免疫防御主要组织和免疫物质，包括乳房乳头、乳腺上皮细胞、白细胞、免疫球蛋白、补体系统和化学抗菌剂，描述它们之间的相互作用。乳头为乳腺提供最初保护。乳腺上皮细胞合成抗菌蛋白。白细胞产生各种炎症介质（细胞因子或趋化因子），吞噬细菌并识别抗原结构。在乳腺中，4 种免疫球蛋白（IgG1、IgG2、IgM和IgA）对抵御病原体具有重要作用。补体系统是蛋白质集合，通过多种途径参与炎症过程。乳铁蛋白、溶菌酶和乳过氧化物酶等化学抗菌剂有助于乳腺体液防御。

关键词：绵羊；乳腺上皮细胞；白细胞；免疫球蛋白；补体系统；化学抗菌剂

文章编号：1671–4393（2025）06–0071–05　　DOI:10.12377/1671–4393.25.06.12

中国乳业线上阅读

0 引言

根据2023年《中国畜牧兽医》的统计数据：绵羊乳腺炎发病率为15%~30%，导致经济损失达每头母羊每年500~1 000元。绵羊乳腺炎是乳腺组织对生理代谢变化、创伤过敏以及最常见微生物引起损伤的炎症反应。乳腺炎通常导致产奶量和质量下降、断奶羔羊体重下降、羔羊和受感染母羊死亡或提前宰杀，从而给绵羊养殖带来巨大经济损失。此外，由于受影响乳房肿胀和疼痛，乳腺炎引起很大的福利问题。细菌、真菌、酵母、藻类、衣原体和病毒等多种微生物与乳腺炎有关，但细菌是主要病原体[1]。

除了少数可通过血流侵入病原体（如流产布鲁氏菌或牛分枝杆菌）外，乳腺感染是通过乳头导管上升而发生的，乳头导管是乳房与外界的唯一开口。病原菌通过寻找温暖、湿润、营养丰富的环境，快速生长和繁殖。细菌穿越乳头末端开口后建立成功感染，必须对抗乳头和乳腺微环境抗菌活性。包括体液和细胞免疫过程在内的特异性或非特异性机制负责乳腺防御。在乳腺中活跃的非特异性、特异性防御机制分别是先天性、适应性免疫系统的一部分。先天性免疫系统功能是在获得性免疫

基金项目：聊城大学大学生创新创业训练计划资助项目（CXCY2023277）

作者简介：刘来可（1983–），男，山东阳谷人，本科，兽医师，研究方向为畜牧兽医技术；
刘桂芹（1975–），女，山东聊城人，博士，研究员，研究方向为微生物分子生物学及微生物免疫学。

之前提供针对入侵病原体的初始防御。适应性免疫系统在反复感染的情况下会做出更有效的反应，但对新病原体反应就不那么明显。这两个系统作用和目标不同，但由于它们有共同的途径和机制，相互依赖。乳腺主要防御机制如图1所示。本文介绍绵羊乳腺防御系统（乳房乳头、乳腺上皮细胞、白细胞、免疫球蛋白、补体系统、化学抗菌剂）以及描述它们之间相互作用，为了解其免疫机制提供参考。

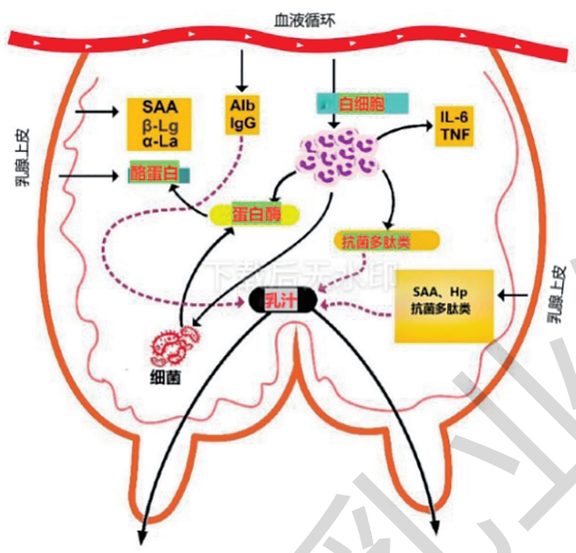


图 1 乳腺主要防御机制示意图

注：Alb：白蛋白；Hp：触珠蛋白；IL-6：白介素-6；SAA：血清淀粉样蛋白A；TNF：肿瘤坏死因子；α-La：α-乳白蛋白；β-Lg：β-乳球蛋白

1 乳腺免疫防御

1.1 乳房乳头

乳腺对感染最初保护由乳房乳头提供。健康乳头通过在羔羊哺乳期以及在母羊挤奶期提供抵抗侵入乳腺细菌的第1道防线，有效保护母羊免于乳腺发炎。存在于乳头皮肤上的脂肪酸具有抑菌特性，可限制乳头孔周围和乳头表面细菌数量[2]。乳头管角质化且覆盖有疏水性脂质的内层截留侵入细菌，这些细菌在随后挤奶过程与乳头管上皮一起在第1次乳汁流出时被冲洗掉。挤奶后，受局部乳头肌肉组织影响，乳头闭合对于抑制细菌进入至关重要。然而，挤奶完成后20～30 min会达到一定程度封闭，挤奶后2 h完全关闭。在此期间，应防止动物躺下，避免增加乳头与细菌接触机会。因此，建议挤奶后，将动物带到牧场干净地方，有助于减少乳房感染。存在于乳头管和乳头池交界处的诱导性淋巴小结在乳房防御中起关键作用。这些结节由B、T淋巴细胞和主要组织相容性复合体（Major Histocompatibility Complex，MHC）MHC-Ⅱ细胞组成，构成局部有组织的淋巴细胞反应[3]。γδT淋巴细胞的存在也表明它们在桥接绵羊乳房先天性和后天性免疫反应中的作用[4]。黏膜相关淋巴组织（Mucosa-associated Lymphoid Tissue，MALT）是淋巴器官中先前启动效应淋巴细胞积累，反复感染后尤为突出。乳头滤泡结构中存在B细胞，表明乳头末端存在免疫反应。此外，巨噬细胞和表达MHC-Ⅱ类分子细胞促进局部抗原识别、提呈和细胞活化。

1.2 乳腺上皮细胞

乳腺由形成导管和小叶的上皮组织组成，基质由脂肪细胞、结缔组织和其他细胞类型组成[5]。上皮组织覆盖动物身体及其器官的大部分外表面和内表面。这些组织不可避免成为抵御微生物入侵的第1道防线。上皮细胞是这些组织的主要细胞类型，对启动和控制免疫反应初始步骤至关重要，不仅建立针对有害物质和病原体物理屏障，还在感知病原体和协调防御方面发挥多种哨兵功能。此外，上皮细胞可进行一定程度吞噬作用，通过形成膜皱褶，将入侵的细菌包围，融合形成含有囊泡的病原体。此后，吞噬体通过内吞囊泡的融合和分裂而成熟，进一步伴随液泡ATP酶早期募集和吞噬溶酶体形成介导管腔酸化[6]。随后吞噬机制与发生在白细胞中的吞噬机制类似。上皮细胞作为第1道防线，尤其是分泌性上皮细胞，非常重要。乳转铁蛋白是一种铁结合蛋白，主要由MEC合成，少量由中性粒细胞合成，具有抗菌、免疫调节、抗炎和抗氧化活性。研究发

中国乳业学术期刊

现，临床乳腺炎和慢性亚临床乳腺炎中，血浆和乳汁中的触珠蛋白以及淀粉样蛋白A增加。多项研究表明，乳汁中这两种蛋白质主要来源之一可能是乳腺上皮细胞[7]。研究结果表明，乳腺上皮细胞通过产生多种炎症介质对乳房内感染做出反应：细胞因子、趋化因子和β-防御素[8]。McDonald等[9]报道乳腺上皮细胞产生抗微生物蛋白的证据，在母羊初乳中鉴定出血清淀粉样蛋白的同种型，称为“乳腺相关血清淀粉样蛋白”。

1.3 白细胞

乳腺组织血管周围细胞、内皮细胞、单核细胞/巨噬细胞、T和B淋巴细胞以及成纤维细胞构成正常的乳腺导管微环境。这些免疫细胞有助于慢性炎症和免疫监视。它们能识别新抗原以及内源和外源配体。白细胞起源于血液循环，被称为“体细胞”。健康乳腺存在所有类型白细胞，但白细胞数量尚未确定。许多学者提出健康母羊乳汁中白细胞的各种阈值。此外，感染以外的因素（如哺乳期）也可能影响正常乳汁中的白细胞数量，应予以考虑。Berthelot等[10]提出一种基于使用2 个阈值的动态方法，该方法基于2 个阈值的使用，能够区分健康母羊（2 个样本中每个样本的体细胞计数<0.5×10^6 个/mL）和感染母羊（2 个样本中每个样本的体细胞计数>1.0×10^6 个/mL）并对阈值之间的样本进行细菌学检查。

巨噬细胞是乳腺中第1个抵抗入侵病原体并启动防御性白细胞反应的白细胞，它们产生各种与防御相关的成分，包括细胞因子和趋化因子（如TNF、白细胞介素8），以及抗菌蛋白和肽（如β-防御素和抗菌素）。这些细胞通过抗原加工和呈递给淋巴细胞，有助于诱导特定局部反应。因此，感染后2～4 h内，血液成分（如白细胞）进入乳腺组织，继而进入乳汁，增加血-乳屏障的通透性，允许血液成分和分子进入感染乳腺。此外，感染后不久，乳腺血管直径和血容量增加，导致更多血液进入乳腺。

绵羊体内最重要吞噬细胞之一是中性粒细胞，它在先天性和适应性免疫中的作用主要通过3 种途径介导：脱颗粒、吞噬作用和中性粒细胞胞外陷阱。此外，它有释放促炎细胞因子和趋化因子能力。中性粒细胞在无菌性炎症中与内源性配体发生反应，尤其是损伤相关分子模式（Damage-Associated Molecular Patterns，DAMPs）[11]。中性粒细胞进入受感染乳腺是多种途径同时发挥作用的结果，有多种分子参与，如选择素类和结合素类，调节白细胞趋化活性。入侵病原体的抗原在巨噬细胞和B淋巴细胞中被加工，并与MHC II类相关出现在膜上，它们可能被不同淋巴细胞识别。中性粒细胞还释放具有明显抗菌活性的蛋白质，其中，抗菌素至关重要，它们参与细胞内细菌杀灭，破坏微生物的脂蛋白膜。中性粒细胞释放的另一种抗菌蛋白是S100-A9蛋白[12]。

1.4 免疫球蛋白

免疫球蛋白是最重要的特异性可溶性体液因子，存在于初乳和牛奶中。4 种不同类别免疫球蛋白在乳腺对抗细菌病原体发挥重要作用：IgG1、IgG2、IgM和IgA。免疫球蛋白可能从血液渗漏到乳腺中，也可能由抗原激活的浆细胞局部产生，或可能通过任一途径出现。一般来说，IgG1、IgG2和IgM在调理细菌中发挥作用（如IgG1与吞噬细胞表面的Fc受体结合，增强吞噬细胞的吞噬能力），这些免疫球蛋白将入侵的病原体识别并“呈递”给白细胞（中性粒细胞、巨噬细胞），实现有效免疫防御。此外，这些免疫球蛋白表现许多功能，包括补体固定、防止病原微生物粘附于内皮、阻断酶抑制细菌代谢、细菌凝集以及中和毒素。IgM产生量比IgG少，但在大多数活动中比IgG更有效，特别是在补体固定方面。研究发现，与牛或山羊相比，绵羊初乳IgM浓度更高。调理作用的重要性很容易理解，如果没有调理作用，吞噬作用就不系统且不稳定，导致防御效率低下。最后，IgA参与细菌凝集，有助于限制细菌传播和定植[13, 14]。

1.5 补体

补体主要是由肝脏以及巨噬细胞和单核细胞产

中国乳业线上阅读

生的蛋白质集合，对于补体3（C3），也有人建议在乳腺中进行局部合成[15]。在血清和间质液中循环的补体效应分子主要以前体状态存在，在识别病原体相关分子模式和/或有害自衍生危险相关分子模式后，这些分子主要以蛋白水解方式快速激活。补体可通过3 种主要途径在血液中被系统性激活：（1）经典途径，通过该途径识别未包被或免疫球蛋白包被的抗原。（2）凝集素途径，通过甘露糖结合凝集素识别微生物碳水化合物而触发、集合素或丝胶蛋白，然后激活甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶。（3）替代补体途径（也称为扩增途径，因为它使由经典和/或凝集素途径启动的补体激活永久化），特征是补体C3低水平水解为C3（H_2O）[16]。在乳腺中，该系统参与免疫防御，引发和控制炎症过程，细菌调理和呈现，募集白细胞，甚至直接杀死病原体。在炎症期间，血液中补体依赖性杀菌和调理活性增加。受IgG或补体调理的病原体分别对吞噬Fc或补体C3b受体的亲和力增加，促进吞噬细胞–细菌附着和细菌吞噬作用。

1.6 化学抗菌剂

有助于乳腺体液防御的其他成分包括乳铁蛋白、溶菌酶和乳过氧化物酶。它们通过在细菌调理作用和中性粒细胞吞噬活性中发挥作用以及执行各种分子的转录激活参与免疫调节。乳铁蛋白是一种铁结合糖蛋白，主要由乳腺上皮细胞产生，少量由中性粒细胞产生。乳铁蛋白抗菌作用主要表现在乳管和乳池上皮衬里，而不是乳头管近端。乳铁蛋白主要通过与细菌竞争可用铁或通过与细菌表面结合发挥抑菌作用，因此，对抗革兰氏阴性菌（如溶血分枝杆菌）具有特别重要的作用，其功能包括改变细菌细胞壁完整性、渗透性以及细菌对抗菌剂敏感性。溶菌酶来源于血液或乳房内感染期间由白细胞在乳腺中合成，主要对革兰氏阳性菌有抑制或溶解活性[17]。值得注意的是，溶菌酶与抗体、补体和乳铁蛋白协同发挥抗菌作用，增加细菌对各种防御机制和功能敏感性。此外，溶菌酶通过激活调节性 T 淋巴细胞调节炎症反应和上皮表面免疫稳态。乳过氧化物酶在乳腺中合成。通过形成活性氧产物（如次硫氰酸盐）发挥抗菌活性。次硫氰酸盐是一种增强白细胞杀菌活性的代谢物[18]，具有抗菌特性，但仅在干奶期显示类似功效，在哺乳期作用有限，可能因为受到其他乳蛋白干扰。

2 结论

绵羊乳腺有多种生理解剖学、物理化学和免疫介导防御机制，包括先天性和适应性免疫反应。乳腺防御机制复杂，乳房乳头、乳腺上皮细胞、白细胞、免疫球蛋白、补体和化学抗菌剂在不同水平起作用，相互依赖。了解这些免疫防御机制、乳腺免疫成分，对疫苗研发、防治疫病传播有重要作用。

参考文献

[1] 蒋维，刘俊琦，周望平.奶牛乳房炎病原菌研究进展[J].湖南畜牧兽医，2024（2）：52–55.

[2] Alnakip M E，Quintela–Baluja M，Böhme K，et al.The immunology of mammary gland of dairy ruminants between healthy and inflammatory conditions[J].Journal of Veterinary Medicine，2014：659801.

[3] Fragkou I A，Dagleish M P，Papaioannou N，et al.The induction of lymphoid follicle–like structures in the ovine teat duct following experimental infection with Mannheimia haemolytica[J].Veterinary Journal，2009，184（2）：194–200.

[4] Ferreras–Estrada M C，Campo R，Gonz á lez–Lanza C，et al.Immunohistochemical study of the local immune response in lambs experimentally infected with Dicrocoelium dendriticum（Digenea）[J].Parasitology Research，2007，101（3）：547–555.

[5] Dzięgelewska–Sokołowska Ż，Majewska A，Prostek A，et al.Adipocyte–derived paracrine factors regulate the in vitro development of bovine mammary epithelial cells[J].International Journal of Molecular Sciences，2023，24（17）：13348.

[6] G ü nther J，Seyfert H M.The first line of defence：Insights into mechanisms and relevance of phagocytosis in epithelial cells[J].Seminars in Immunopathology，2018，40（6）：555–565.

[7] Addis M F，Pisanu S，Marogna G，et al.Production and release of antimicrobial and immune defense proteins by mammary

中国乳业线上阅读

epithelial cells following Streptococcus uberis infection of sheep[J].Infection and Immunity，2013，81（9）：3182–3197.

[8] Brenaut P，Lef è vre L，Rau A，et al.Contribution of mammary epithelial cells to the immune response during early stages of a bacterial infection to Staphylococcus aureus[J].Veterinary Research，2014，45：16.

[9] McDonald T L，Larson M A，Mack D R，et al.Elevated extrahepatic expression and secretion of mammary–associated serum amyloid A 3（M–SAA3）into colostrum[J].Veterinary Immunology and Immunopathology，2001，83：203–211.

[10] Berthelot X，Lagriffoul G，Concordet D，et al.Physiological and pathological thresholds of somatic cell counts in ewe milk[J].Small Ruminant Research，2005，62（1）：27–31.

[11] Zhou Y，Gong J，Deng X G，et al.Novel insights：Crosstalk with non–puerperal mastitis and immunity[J].Frontiers in Immunology，2024，15：1431681.

[13] Hern á ndez–Castellano L E，Almeida A，Renaut J，et al.A proteomics study of colostrum and milk from the two major small ruminant dairy breeds from the Canary Islands：A bovine milk comparison perspective[J].Journal of Dairy Research，2016，83（3）：366–374.

[14] Mehra R，Marnila P，Korhonen H.Milk immunoglobulins for health promotion[J].International Dairy Journal，2006，16（11）：1262–1271.

[15] Rainard P.The complement in milk and defense of the bovine mammary gland against infections[J].Veterinary Research，2003，34（5）：647–670.

[16] Arbore G，Kemper C，Kolev M.Intracellular complement–the complosome–in immune cell regulation[J].Molecular Immunology，2017，89：2–9.

[18] Fox P F，Kelly A L.Indigenous enzymes in milk：Overview and historical aspects–part 1[J].International Dairy Journal，2006，16：500–516.

Research Progress on Immune Defense Mechanism of Sheep Mammary Gland

LIU Laike[1]，LIU Guiqin[2]

[1]Yanggu County Animal Husbandry and Veterinary Business Development Center，Yanggu Shandong 252300

[2]College of Agriculture and Agricultural Engineering，Liaocheng University，Liaocheng Shandong 252000

Abstract：In order to clarify and understand the immune mechanism of sheep mammary gland，this paper introduces the main tissues and immune substances involved in the immune defense of mammary gland，including breast papilla，mammary epithelial cells，white blood cells，immunoglobulin，complement system and chemical antibacterial agents，and describes the cooperation and interaction between them.The nipple of the breast papilla provides the initial protection for the breast.Mammary epithelial cells synthesize antibacterial proteins and white blood cells produce various inflammatory mediators（cytokines or chemokines），engulf bacteria and recognize antigenic structures.In the mammary gland，four immunoglobulins（IgG1，IgG2，IgM and IgA）play an important role in combating bacterial pathogens.The complement system is a collection of proteins that participate in the inflammatory process through a variety of ways.Chemical antibacterial agents such as lactoferrin，lysozyme and lactoperoxidase contribute to the defense of breast fluid.

Keywords：sheep；mammary epithelial cell；white blood cell；immunoglobulin；complement system；chemical antibacterial agent

中国乳业线上阅读