维普资讯 http://www.cqvip.com

8.Picker LJ. et al. Cell 1991;66:921
9.Lasky LA.Science 1992;258:964
10.Williams TJ.Hellewell PG. Am Rev Respir Dis 1992;146:S45
11.Mackay CR. Imhof BA. Immunol Today 1993;14:99
12.Imai Y. et al. Nature 1993;361:555
13.Suzuki Y. et al. Biochem Biophys Res Commun 1993;190:426
14.Lasky LA.et al. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1992;57:259
15.Spertini O. et al. J Immunol 1991;147:2565
16.Springer TA. Nature 1990;346:425
17.Gallatin WM. et al. Nature 1983;304:30
18.Kansas GS. et al. J Exp Med 1993;177'833
19.周 兰.等.重庆医科大学学报 1993;21:294
20.vom Amdrian UH. et al. Blood 1993;82:182
21.von Andrian UH. et al. Am J Physiol 1993;263:H1034
22.Lawrence MB. Springer TA. Cell 1991;65:859
23.Jutila MA. et al. J Immunol 1989;143:3318
24.Watson SR. et al. Nature 1991;349;164
25.Wong CH. et al. FEBS Lett 1993;330:243
26.Price TH. et al. Blood 1994;84:1635
27.Bargatze RF. et al. J Exp Med 1994;180:1785
28.Waddell TK. et al. J Biol Chem 1994;269:1848
29.Laudanna C. et al. J Biol Chem 1994;269:4021
30.Grockett—Torabi E. J Immunol 1995;154;2291
31.Hwang ST. et al. The 9th Imternational Congress of Immunology Abstrct Book (9th ICIAB0). 1995;804(No 4770)San Francisco. CA USA
32.Rosales C. Juliano RL. J Leukoc Biol 1995;57;189
33.Waddell TK. et al. J Biol Chem 1995;2o7:15403
34.Murakawa Y. et al. 9th ICIAB. pp802(No 4760)
35.Boirivant M. et al. 9th ICIAB. pp804(No 4772)
36.Qian F. et al. 9th ICIAB. pp805(No 4774)
37.Schleiffenbaum B. et al. J Cell Biol 1992;119:229
38.Griffin JDO. et al. J Immunol 199o;45:576
39.Watson SR. et al. J Cell Biol 1990;110:2221
40.Ruoslahti E. J Clin Invest 1991;87:1
41.Kahn J. et al. J Cell Biol 1994;125:461
42.Chao CC. Dailey MO. 9th ICIAB.pp806(No 4779)
43.Palecanda A.et al. Eur J Immunol 1992;22:1279
44.Spertini o. et al. J Immunol Methods 1992:156:115
45.Tamatani T. et al. Eur J Immunol 1993;23:2181
46.Miethke T. et al. J Immunol 1993;151:6777

(收稿日期1997－01－23)

97-100

补体，排斥反应，器官移植

37

补体与排斥反应

R392.11
R392.4

临床学院普外科 杜成友* 综述
华西医科大学外科 沈文律 审校

中国分类号 R392.11

补体是人或动物体液中正常存在的一组与免疫相关的并有酶活性的蛋白，这些蛋白的相互作用导致如C_{1q}、C_{3a}、C_{5a}这些肽的产生，形成复合物作用在细胞膜上。一般来讲，补体是通过抗体激活其经典途径。但在某些种族补体的激活是不依赖于抗体而接活替代途径。补体广泛参与器官移植排斥反应。本文将对补体在急性，慢性及超急性排斥反应中的可能作用机理进行综述。

1 补体的产生部位

1.1 肝脏是制造补体的主要场所 哺乳动物的肝细胞培养，肝的离体灌注和肝脏移植后表明肝脏是补体产生的主要器官[1]，肝脏移植术后6周内受体血清中的P因子，B因子及C_6已转化成供体内的等价体(Allotype)[2]。

1.2 肝脏以外的其它细胞具有合成完整有功能的补体的能力 如巨噬细胞，血小板，中性粒细胞，肺泡上皮细胞，肾小球基底膜细胞等均具合成

* 男，1 64－07出生，主治医生

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1 补体复合物和细胞子的相互作用

补体复合物	细胞因子	相互作用
B因子	IL-1.IL-6.TNF$_\alpha$.INF$_\gamma$	刺激纤维细胞和内皮细胞合成B因子
C_2	IL-4.INF$_\gamma$	促进单核巨噬细胞合成C_2
C_4	INF$_\gamma$	促时单核巨噬细胞和肾小球合成C_4
C_3	IL-1	促进肝细胞,纤维细胞合成C_3
	IL-2	刺激肾及曲小管上皮细胞合成C_3
	IL-4	刺激肺胞上皮细胞合成C_3
	IL-6	刺激肝细胞纤维细胞合成C_3
	TNF$_\alpha$	刺激粒细胞单核和纤维细胞合成C_3
C_{5a}	IL-1,IL-6.IL-8和TNF$_\alpha$	C_{5a}刺激粒细胞和巨噬细胞合成IL-1.IL-6.IL-8和TNF$_\alpha$

如C_1、C_3、C_5 以及膜攻击复合物的潜力 (Membrane Attack Complex,MAC),一旦肝脏功能受损,上述实质性细胞便增加补体的合成以弥补肝脏合成补体的不足[3]。

2 急性排斥反应

已知急性排斥反应多属于迟发型变态反应的细胞免疫现象。血管急性排斥反应(Acute Vascular Rejection),除了免疫活性细胞对血管内皮的直接损害外,免疫荧光染色还发现在受损的血管内皮细胞上出现的多种免疫球蛋白、纤维蛋白及补体的沉积,且每当排斥反应发作时,往往能在移植物的血管壁上发现上述沉积物的新堆积。具有上述病理特征的急性排斥反应常对传统的免疫抑制剂,包括OKT_3不太敏感,导致较大数量的移植物丧失功能[4]。

2.1 补体复合物与细胞因子的相互作用 细胞因子(Cytokines)是一类在免疫应答和炎症反应中起调节作用的多肽介质。有证据表明急性排斥反应发生时,白介素-1.2.4.6.8及肿瘤坏死因子—α(TNF$_\alpha$)和干扰素(TNF$_\gamma$)大量出现[5]。它们促进$C_2C_3C_4$和因子B的大量合成,而活化的C_{5a}又刺激中性白细胞和巨噬细胞合成IL-1、IL-6.IL-8及TNF$_\alpha$,加重排斥反应[6]。现将它们之间的关系列表说明。

2.2 补体参与急性排斥反应的可能机理 缺血组织可激活补体的经典及替代途径,补体激活后的补体蛋白及降解产物可能从以下几个方面参与急性排斥反应。

2.2.1 激活B淋巴细胞,促进B淋巴细胞增殖。C_{1q}.C_{3b}.C_{3dg}分别与B淋巴细胞膜上的C_{1q}受体,补体受体1(Complement Receptor1,CR_1)及CR_2结合,促进B淋巴细胞增殖产生抗体[7];此外,替代途径的B因子片段B_b通过与B淋巴细胞膜结合,同样促进B细胞增殖[8]。这些抗体除可直接增强ADCC对靶细胞的杀份外。还与相应抗原结合形成抗原一抗体复合物,与内皮细胞(Endothelial cell,EC)膜上的C_{1q}R结合后沉积在血管内膜上,参与EC的激活。

2.2.2 促进细胞毒性T淋巴细胞的大量产生。C_{5a}与T淋巴细胞上的C_{5a}R结合使T淋巴细胞活化,直接对靶细胞进行攻击;与单核,巨噬细胞上的C_{5a}R结合使IL—1.IL-6.IL-8及TNF增加,这些巴因子可激活EC[9]。

2.2.3 促进血小板的粘附聚集。C_{1q}与血小板表面的C_{1q}R结合诱导GPII6-IIIa纤维蛋白原受体的表达,表现为P—选择素(P-Selectin),将血小板,白细胞拉向血管内皮,在免疫应答阶段导白细胞,血小板与EC粘附[11],通过EC表达的粘附分子(后述)使其与EC更紧密地结合;$C_{5b}-C_9$沉积于血小板,加速血小板聚集[12]。

2.2.4 增强粒细胞,单核巨噬细胞及自然杀伤细

维普资讯 http://www.cqvip.com

胞与EC的粘附。CR_3 (CD 11 b/CD 18-),CR_4(CD11c/CD18)均是淋巴细胞整合素 (Leukocyte Integrin)家族成员[13],C_{5a},C_{3b}与粒细胞,单核巨噬细胞及NK细胞结合后,暴露了这些细胞上CR_3、CR_4及LAF－1与细胞粘附分子1.2,3结合的位点,通过它们之间的结合促进EC与上述细胞紧密结合,增强效应细胞对靶细胞的直接杀伤[14]。

2.2.5 激活血管内皮细胞。除前述抗原一抗体复合物、细胞因子可直接激活EC外,C_{5a}及C_{5b-9}可与内皮细胞结合而激活EC,改变EC表面的特性,加速血栓形成,移植器官丧失功能[15]。

3 慢性排斥反应多发生在术后6～12月,特别是1年以后,病程进展缓慢,往往呈隐匿性,移植物功能逐渐减退,目前尚无有效的治疗方法,是影响移植物存活的重要原因。慢性排斥反应一般认为是体液免疫过程为主,抗供体特异性循环抗体使血管内皮细胞损伤,毛细血管内有免疫球蛋白和补体沉积,尔后间接使平滑肌增生,导致血管阻塞[16],间质因缺血而纤维化,使移植物功能逐渐丧失。

器官植入后受体循环中低密度的循环抗体和移植物的缺血损伤使补体的经典及替代途径被激活。

3.1 B淋巴细胞激活、增殖并产生抗体 补体激活B细胞的方式同前,其产生抗体的量较小且不介导ADCC对靶细胞的杀伤[17],产生的抗体与相应抗原形成免疫复合物沉积于血管内膜,使内膜增厚,管腔狭窄。

3.2 促进血小板聚集 C_{1q}和$C_{5a}-C_9$直接与血管内皮结合,使之释放一些与慢性排斥反应相关的调节因子[18],如血小板衍化生长因子(PDGF)及成纤维细胞生长因子(BFGF),这些针对血管平滑肌的有丝分裂原,除与$C_{5b}-C_9$诱发的成纤维细胞增生有关外,还有助于血管壁及组织间隙所见的慢性增生性变化,前述血小板的激活,抗原一抗体复合物的沉积及调节因子的分泌,改变了血管内膜的凝状态,更加有利于血栓的形成。血小板在血管硬化壮中的作用已比较明确,但对于血小板在慢性排斥反应硬化壮中的作用需进一步研究[20]。

3.3 C_{5a}与单核巨噬细胞上$C_{5a}R$结合使IL－1.IL－6.IL－8及TNF_x释放,这些细胞因子激活可直接损伤内皮细胞;与粒细胞,NK细胞和单核巨噬细胞膜上$C_{5a}R$结合使粘附分子的配体,如CR_3,CR 4,LAF－1表达增加,通过与粘附分子的结合,使这些细胞与内皮细胞紧紧连接在一起,有助于破坏内皮细胞的理化特性,为血管内血栓形成,管腔狭窄创造了条件[21]。

4 超急性斥反应

补体在超急性斥反应中的作用研究已二十

表2 补体在急性、慢性及超急性排斥反应中的可能作用

补体复合物	作用	排斥反应		
		超急性	急性	慢性
C_{1q}	促进血小板粘附	++	+	+
	促进抗体的产生		+	+
	加强ADCC		+	
Bb	促进B细胞增殖		+	+
C_3b	促进巨噬细胞,NK细胞粘附		+	
C_3d_g	促进B细胞增殖及抗体		+	+
C_{3a}和C_{5a}	血管痉挛	++		
C_{5a}	增加血管通畅性	++	+	
	破坏血管内皮抗凝作用	++	+	+
	淋巴细胞表达CR_1.CR_2.CR_3及LAF－1		++	+
$C_{5b}-C_9$	促进细胞子分泌		++	+
	增加血小板聚集和激活	++	+	+
	破坏血管内皮抗凝作用	++	+	+
	促进内皮细胞释放PDGF和BFGF			++

维普资讯 http://www.cqvip.com

多年。目前认为，移植抗原与循环中的天然抗体(Natural Antibody，NA)的结合导致补体经典途径的激活；某些种族的补体可直接激活替代途径[22]。超急性排斥反应主要是由于血管内皮细胞被激活所致的间质出血，血栓形成及移植器官坏死。

4.1 促进血小板在供器官内血管的聚集和激活 C_5^1和$C_{b5}-C_9$与血小板膜上受体结合，沉积于供器官血管内膜面，促进血栓形成。

4.2 血管痉挛，通透性增高 C_{3a}与C_{5a}和血管内皮细胞上的$C^{5a}R$，$C_{3a}R$结合，使血管痉挛，促进血栓形成[23]；与肥大细胞，碱性粒细胞膜结合导致组胺释放，使平滑肌收缩，血管通畅性增加，从而在超急性排斥反应病理切片上可见间质出血[24]

4.3 破坏内皮细胞的抗凝功能 C_{5a}，$C_{5b}-C_9$与内皮细胞结合，使HSP(Heparan Sulfate Protroglycan，Hsp)丢失，耗尽内皮细胞表面的凝血调节因子，利于血栓的形成[25]。

上文介绍了补体在急性，慢性及超急性排斥反应作用中的可能机理，现列表作简要总结(见表2)。

5 器官移植中补体抑制剂的应用前景

经过短暂缺血的组织再灌注后易致进一步损害，补体C_3及$C_{5b}-C_9$的沉积和血管内白细胞的堆积被认为是再灌注损伤的特征[26]。如缺血的心肌组织可释放激活C_1的心肌脂质[27]；肝脏的缺血损伤使kupffer细胞被激活，中性粒细胞堆积和补体被激活，抑制补体可使上述反应减轻。

器官保存液中肝素和硫酸软骨素的有益作用可能与它们能抑制补体的活性有关；商业化的肝素能结合C_{3b}和在体外抑制补体活性；将可溶性的I型补体受体(SCR_1)用于器官灌注和保存，移植后能抑制补体的活性3～4天。

可溶性的SCR_1能抑制补体经典和替代途径的C_3，C_5转化酶，在豚鼠一大鼠，猪一猴异种心脏移植模型中，应用SCR_1后均显著延长了移植物的存活时间。通过转基因工程将某些人的补体调节蛋白(如DAF)转移并表达于猪细胞，DAF即可保护猪细胞在人抗猪天然抗体存在的情况下，不受人体补体的溶解，从而防止超急性排斥反应的发生[28]，这是一个非常值得探讨的领域。

6 展望

补体参与了急性，慢性及超急性排斥反应，其机理有待更深入的研究。如何避免或减少缺血组织对补体的激活，寻找抑制补体激活的新型免疫抑制剂，通过转基因动物来消除补体对排斥反应的影响，都将极大地推动器官移植的发展。

参考文献

1.Braur RB, et al.Tvansplantotion, 1995;59:1073
2.Johnson E, et al.Scand J Immunol, 1988;27:489
3.Okuda T, et al.J Immunol, 1991;3:293
4.Olsen SL, et al. J Heat Lung Transplant, 1993;12:s135
5.BrooimansRA, et al.J Immunol, 1991;144:3825
6.Katz Y, et al.J Immunol, 1990;142:3862
7.Daba MR, et al.J Immunol, 1990;144:1227
8.Peerschke EI, et al.J Exp Med 1993;178:579
9.Frank MM, et al. Clin Immunol Immunopathol, 1992;62:s82
10.Barton PA, et al Infect Immunol, 1993;61:1474
11.Symer ED, et al.J Exp Med.1993;177:937
12.Brauer RB, et al.Transplantation, 1995;59:288
13.Diamond Ms, et al.Cell, 1991;65:961
14.Bechtel, et al.Tronsplantation, 1994;58:905
15.Koskinen, et al. Transplantation, 1993;54:1103
16.Winn HJ.et al.Transplantation, 1992;50:782
17.Wahlin B, et al.J Immunol, 1983;130:1831
18.Sims PG, et al .Immunol Today, 1991;12:338
19.Benzaqren LR, et al.J Exp Med, 1994;179:485
20.Ross R, et al.Nature, 1993:362:801
21.Peugh VN, et al.Immunogenetics, 1986;23:30
22.Johnston PS, et al.Transplantation, 1992;54:573
23.Platt JL, et al.Eur J Immunol, 1991;21:2887
24.Platt JL, et al.Transplantation, 1991;52:241
25.Maaralm JA, et al.J Biol chem, 1986;216:7507
26.Maaralm JA, et al.J Biol chem, 1994;57:363
27.Dhein S, et al.Cardiovasc－Res, 1996;34:881
28.Kemp E.J Intern Med, 1996;239:287

(收稿日期 1997－01－08)