DOI:10.16016/j.1000-5404.1988.01.003

免疫复合物病发病机制的研究

朱锡华（免疫学教研室）

提 要 作者及其同事近年来通过实验研究，认识到IC病的发病机制极其复杂，是由众多因素共同作用下促成的。我们的成就在于(一)建立了适合于研究IC病发病机制的动物模型，根据特异性抗体的动态变化，将AESS模型分为三期，建立了检测特异性免疫复合物（BSA-抗BSA）的ELISA法和补体的复合物释放活性（CRA）检测法。（二）在理论上确定了补体系统在IC病中的积极防御作用；揭示了T淋巴细胞在IC病发病过程中的作用，也发现了CaM与免疫复合物性炎症的关系。（三）证实了左旋咪唑、甲氰咪呱、抗胸腺细胞球蛋白、PGF_2、山莨菪碱等5种免疫调节剂有减轻IC病的作用，为临床提供了防治IC病的线索。

关键词 免疫复合物病—病理生理学；免疫复合物病—治疗；补体成份—药效学；T-淋巴细胞—生理学；免疫复合物病—预防与控制

Burnet的克隆选择学说认为：“抗原进入机体后，首先应与机体中特定细胞克隆所分泌的少量特异性抗体结合，以免疫复合物（Immune Complex；IC）的形式参与继后的免疫反应”。Jerne的网络学说把抗原和抗体的概念加以抽象和扩大，认为：“机体的免疫系统，本质上是一个由个体（独特）型和抗个体（独特）型组成的立体的大网络。”从这些观点出发，可以认为IC是正常免疫应答反应不可缺少的第一步，是机体产生各类免疫应答反应的基础。

当前，免疫复合物病在临床上表现得异常突出，充斥于临床各个领域。而基础医学研究的使命，将是探索IC致病的内环境和条件，以便控制免疫复合物病的发生。为此，我室从1979年开始进行免疫复合物病发病机制的研究。经过数年的艰苦努力，已经建立了较理想的动物模型和整套的实验手段；对IC病的致病进程有了初步地了解；对补体和T淋巴细胞在IC病中的作用有了新的认识；并为临床寻找控制IC病的措施做了大量的工作。

本文将我们的研究工作和学术观点，就以下几个方面予以综述。

一、动物模型及检测方法的建立

（一）急性实验性血清病动物模型的特点

一次大剂量（250mg/kg）静脉注射牛血清白蛋白（BSA）所诱导的家兔急性实验性血清病（Acute Experimental Serum Sicknes；AESS）是研究IC疾病发病机制的经典模型。本动物模型的特点为：（1）采用纯一的异种蛋白做抗原，可排除因混杂不同抗原所产生的免疫应答反应或二次免疫应答所带来的干扰，因而容易得到典型的发病时相。（2）病程周期短，重复性好。在20天内可以观察到IC病的发生和发展的全过程，并为施加各种实验因素创造了有利条件。（3）发病率较高（约>90%）。基于这些特点，我们在IC病发病机制的研究中始终采用了这一模型。

我们根据疗程中特异性抗体的动态变化，将此模型分为三期[1]：（1）抗原诱导期（免疫后0～6天）。血中抗原浓度迅速下降，抗原诱导免疫活性细胞增殖并向抗体产生细胞分化。（2）免疫复合物形成期（免疫后6～12天）。抗原尚未完全消失，但抗体已经开始产生，在循环内形成可溶性IC，血清总补体活性下降，肾脏出现病变。本期是AESS的急性发病期。（3）游离抗体出现期（免疫后12天以后）。循环中出现大量游离抗体。IC逐渐消失，总补体活性和肾脏病变逐渐恢复正常。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

（二）检测方法的建立

在研究IC发病机制的过程中，建立检测循环IC、补体和肾脏病理改变的方法，是一个十分重要的方面。

IC检测方法大致可分为非特异性和特异性两类。非特异性方法，我们先后建立了PEG沉淀-补体消耗试验[2]，^{125}I-Clq结合试验[3]，固相Clq-ELISA法[4]。特异性方法，我们建立了BSA-抗BSA ELISA法[5]，本法比较能够客观地反映AESS家兔循环中IC的动态变化，并具有敏感性高、操作简便、血清用量少等优点。这种方法为我们提供了较为可靠的实验数据。但是，机体内出现的IC是非常复杂的，有些IC的抗体是IgG，而有些又可能是IgM或其它Ig。而本法只能测出BSA-抗BSA IgG。

传统的血清总补体活性测定法（CH50）能够反映机体内补体经典活化途径的总效应，对IC病的研究有一定的意义。我们不仅建立了可靠的检测方法，还提出了利用计算器进行计算的简便方法[6]。但是，IC与补体间的关系甚为复杂，单纯的CH50试验已不能满足这一要求。我们又建立了补体的复合物释放活性（Complex release activity of complement，CRA）的体外测定法[7]。此法在AESS上的实验结果表明，CRA与CH50的变化并不完全一致，CRA更能反映补体在IC病中所处的状态。

二、IC病发病机制的研究

（二）补体与IC及IC病的关系

传统的观念认为IC引起组织损伤的主要机制，由于IC沉积在组织上，导致补体的活化，补体活化后所产生的具有各种生物活性的补体片断致使白细胞浸润、嗜碱细胞释放组胺、血小板释放血管活性胺，造成局部组织的损伤。显然，补体的活化是造成IC病的主要环节。但事实并非如此。

如果按照这一观点进行推理，设法降低补体活性或抑制补体活化，定能阻止IC病的发展。我们的实验证明[8]，肝素在抑制AESS家兔血清补体活化（两个途径）后，不但没有使肾脏病变减轻，反而使病变加重。在我们的其他几个研究中[9,10,11]，也观察到只要补体的活性得到改善，无论IC的水平是否减少，肾脏病变总能得到不同程度的缓解。这些事实足以证明：在IC病中补体系统的活化决非单纯表现为致炎作用，它的积极防御作用是主要方面；补体不仅可被IC活化，而且可以溶解IC（CRA）成为IC的负反馈调节者。

（二）免疫活性细胞与IC及IC病的关系

IC可以通过各种途径影响淋巴细胞的活化，IC是调节免疫活性细胞间相互作用的重要因素之一。

B细胞活化是决定机体形成IC的主要因素。Dixon早就发现在BSA免疫前给家兔X线照射，其循环中不出现IC。我们在实验中则发现在BSA免疫后5天给家兔300伦γ射线照射，不会影响循环中的IC水平[12]。这一差别充分说明，B细胞的活化是决定机体形成IC的主要因素，已活化的B淋巴细胞比未活化B淋巴细胞对射线的敏感性要低。

多数学者认为IC能够抑制T细胞的活化。我们在AESS病程中也观察到IC对PHA诱导的T细胞转化有抑制作用[13]。有趣的是补体能够解除这种抑制现象。补体的这种调节作用是由于活化的C_3b片断结合在IC的Fc区上，使IC从T细胞表面重新游离的结果。

过去很少有人报告T淋巴细胞在AESS发病中的作用。我们使用抗胸腺细胞球蛋白（ATG）使家兔循环中T淋巴细胞大量破坏，可以在一定程度上抑制家兔急性实验性血清病肾炎的发生[14]。值得提出的是，肾小球内单核-巨噬细胞浸润是急性血清病肾炎肾小球内细胞数增多的主要原因，有人用实验方法选择性地抑制T细胞功能，就可以防止肾小球内单核-巨噬细胞的浸润和蛋白尿的出现。我们使用ATG抑制T细胞后，也同样证明病变肾小球内细胞数减少，可以证明单核-巨噬细胞在病变肾小球内的浸润与致敏T淋巴细胞有关。初步揭示了T淋巴细胞在AESS发病中的作用。

（三）钙调蛋白与免疫复合物性炎症[15]

文献中早已报道，钙调蛋白（Calmodulin，CaM）具有调节免疫活性细胞及炎性细胞的功能。但迄今仍无人提出CaM参与调节免疫复合物性炎症的报告。

我们在山莨菪碱对家兔急性实验性血清病免疫调节作用的实验中发现，急性血清病性肾小球肾炎的家兔肾脏CaM活性量水平升高非常显著，说明CaM活性增高可能与肾脏的免疫损伤有一定关系。

晚期使用山莨菪碱（抗原注射后第6至第12

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

天）可以显著降低肾脏的CaM水平，同时明显减轻免疫复合物性炎症。至于CaM以何种方式调控免疫复合物性炎症的进程，仍有待于今后进一步研究予以证实。

三、免疫调节剂对AESS的调节作用

目前，IC病发病机制的研究尚处于萌芽阶段，解决实际临床问题还有很大距离。因此，必须在基础免疫学的进步理论指导下，结合当今其他生物科学的进展，积极主动地探索IC病的发病机理，从中找出控制IC病的发生、发展的有效措施。

为此，我们观察了6种免疫调节剂对AESS家兔循环IC、补体以及肾脏病变的影响。以期弄清IC病的发病规律，从而找出有效的防治措施。肝素是补体活化抑制剂，肝素对IC的水平几乎无影响，值得注意的是它能加重肾脏病变[8]。因此，在临床上使用肝素做抗凝治疗时，不能不考虑这一问题。左旋咪唑是一个典型的免疫调节剂，它对免疫应答反应能够产生微妙的调节作用。我们观察到左旋咪唑能够缓解AESS的病情[9]。甲氰咪呱是组胺H_2受体阻断剂，它也能够缓解AESS的炎症进展[10]。但甲氰咪呱能使IC含量增高是值得警惕的。需进一步澄清其原因和意义。ATG能够特异性地抑制T细胞，是较强的免疫抑制剂，ATG能使AESS病情缓解，使我们初步明确了T细胞也不同程度地参与IC病的发病[14]。PGF_2出现了较强的抑制效应，同时也能够减轻肾组织病变，它的作用有严格的剂量依赖性[11]。山莨菪碱可以减轻AESS动物的肾脏病变，可能是通过对CaM活性的抑制而起作用的[15]。

参考文献

1. 朱锡华，等。急性实验性血清病动物模型的建立。免疫学进展（二） 1982；1
2. 何礼芳，等。聚乙二醇沉淀补体消耗试验测定家兔循环免疫复合物。第三军医大学学报 1984；6(2)：189～191
3. 谢佩蓉，等。应用^{125}I-Clq结合试验检测急性血清病家兔循环内免疫复合物的动态。免疫学进展（二）1982；7
4. 何礼芳，等。ELISA-固相Clq结合试验检测循环免疫复合物。上海免疫学杂志 1986；6(6)：366～369
5. 赵菲莎，等。应用酶联免疫吸附试验检测家兔循环中特异性免疫复合物的初步研究。第三军医大学学报 1984；6(3)：257～260
6. 蔡昌锡。50%溶血试验检测血清中补体含量的快速计算方法。第三军医大学学报 1984；6(3)：287～288
7. 王雪峰，等。急性血清病家兔血清补体的免疫复合物释放活性。免疫学杂志 1985；1(1)：46～48
8. 朱锡华，等。肝素对家兔实验性免疫复合物型肾小球肾炎的免疫药理作用。免疫学杂志 1987；3(1)：42～45
9. 范 黎、朱锡华。左旋咪唑对家兔急性实验性血清病的免疫调节作用。中华微生物学和免疫学杂志 1985；5(6)：370～373
10. 张晓宁、朱锡华。甲氰咪呱对家兔急性实验性血清病的免疫调节作用。中华微生物学和免疫学杂志 1986；6(4)：306～309
11. 郑力新、朱锡华。前列腺素E_2对家兔急性实验性血清病的免疫调节作用。免疫学杂志 1986；2(4)：225～229
12. 朱锡华，等。^{60}Co照射对家兔循环免疫复合物形成的影响。第三军医大学学报 1984；6(3)：207～210
13. 王雪峰、朱锡华。免疫复合物和补体在急性血清病家兔外周血PHA淋转中的作用。中华微生物学和免疫学杂志 1985；5(1)：27～29
14. 蔡昌锡、朱锡华。抗胸腺细胞球蛋白对家兔实验性血清病的免疫调节作用。免疫学杂志 1986；2(2)：71～74
15. 封莉莉、朱锡华。山莨菪碱对家兔急性实验性血清病的免疫调节作用。中国免疫学杂志 1987；3(5)：274～276

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

A Study on the Mechanism of Immune Complex Diseases

Zhu Xihna (Department of Immunology, Third Military Medical College)

This paper is a critical review as well as a comprehensive summarization of the research work done by the author and his team in the past few years. The important achievements they have obtained are: 1. the protective role of the complement system in experimental acute serum sickness has been identified, the participation of T lymphocytes to the pathology of immune complex diseases defined, and the calmodulin mediation of immune complex inflammation clarified, and 2. several drugs including levamisole, cimetidine, goat-antirabbit thymocyte globulin, prostaglandin E_2 and anisodamine were screened for their therapeutic efficiency on experimental acute serum sickness, which provides a clue for the further study on the treatment of immune complex diseases.

Key words: Immune complex disease/physiopathology; Immune complex disease/therapy; Complement/pharmacodynamics; T-lymphocytes/physiology; Immune complex disease/prevention & control

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net