

系统性红斑狼疮红细胞免疫功能的研究

姜探奇* 尹培达 唐世聪

(附属第一医院肾内科)

提要 测定 25 例活动期和 22 例缓解期系统性红斑狼疮病人红细胞免疫功能。结果发现,活动期病人红细胞 C_3b 受体活性明显低于对照组 ($P < 0.01$) 和缓解期病人 ($P < 0.01$)。活动期病人红细胞表面免疫复合物明显高于对照组 ($P < 0.01$) 和缓解期病人 ($P < 0.01$)。活动期病人红细胞免疫粘附促进因子活性明显低于正常对照组 ($P < 0.01$), 而红细胞免疫粘附抑制因子活性则明显高于对照组 ($P < 0.01$)。此外,还发现系统性红斑狼疮病人红细胞 C_3b 受体活性与外周血淋巴细胞产生白细胞介素 2 活性以及与血 C_3 呈正相关, 与血清 γ 球蛋白呈负相关。结果提示,红细胞 C_3b 受体活性的降低,可能是导致系统性红斑狼疮发病的因素之一。红细胞免疫功能状态对判断本病的活动及转归,可能有一定的参考意义。

关键词 系统性红斑狼疮; 红细胞 C_3b 受体; 红细胞表面免疫复合物; 红细胞免疫粘附促进因子; 红细胞免疫粘附抑制因子; 白细胞介素 2

中图分类号 R 593.242; R 503

红细胞免疫是一项新的研究领域。现已发现红细胞免疫与一些疾病的发生和发展有密切联系。红细胞重要的免疫功能之一是参与体内免疫复合物(IC)的清除。系统性红斑狼疮(SLE)患者体内有大量IC产生,成为致病的重要因素。作者观察了活动期及缓解期SLE患者红细胞免疫功能的改变,并探讨其意义。此外,还测定了SLE患者外周血淋巴细胞产生白细胞介素-2(IL-2)的活性,并分析其与红细胞 C_3b 受体(E- C_3bR)活性之间的关系。

对象与方法

实验分组 所有病例均符合1982年美国风湿病协会的SLE诊断标准。

1. SLE 活动期组 25例,男2例,女23例,年龄15~55岁,平均32.8岁。
2. SLE 缓解期组 22例,男3例,女19例,年龄17~70岁,平均32.4岁。
3. 正常对照组 25例,男6例,女19

例,年龄22~55岁,平均33.3岁。

测定方法 红细胞免疫功能测定参考郭峰的方法^[1]。外周血淋巴细胞产生IL-2活性测定由病理生理教研室提供方法。

1. E- C_3bR 活性测定 取待测红细胞悬液加补体致敏酵母多糖悬液,混匀后置于37℃水浴30min,然后终止反应,制片、染色及镜检。

2. 红细胞表面免疫复合物(E-IC)测定 用未致敏酵母多糖悬液,方法同E- C_3bR 测定。

3. 红细胞免疫粘附促进因子(EIAEF)及抑制因子(EIAIF)活性测定 取3支试管,1、2号管加入待测血清0.075ml,3号管加入等量生理盐水。1号管58℃水浴,2、3号管置室温中。以后各管加入O型正常人红细胞悬液0.1ml,37℃水浴,再加入补体致敏酵母多糖液0.1ml,再水浴,终止反应,制片、染色及镜检。按以下公式计算:

$$\text{EIAEF活性} = \frac{58^\circ\text{C灭活血清组花环率} - \text{生理盐水组花环率}}{\text{生理盐水组花环率}} \times 100\%$$

* 临床博士研究生,现在本校附属第三医院肾内科

$$\text{EIAIF活性} = \frac{58^\circ\text{C灭活血清组花环率} - \text{室温组花环率}}{58^\circ\text{C灭活血清组花环率}} \times 100\%$$

4. IL-2 活性测定 由病理生理教研室协助完成。

5. 其它 包括血清蛋白电泳及 C₃ 测定等。

统计学方法 实验数据用方差分析、*q* 检验及直线相关分析等统计学处理。

结 果

E-C₃bR 活性 结果见表 1。SLE 活动期组及缓解期组明显低于对照组，活动期组较缓解期组更低。

表 1 对照组、SLE 活动期及缓解期病人 E-C₃bR 活性比较

组 别	<i>n</i>	E-C ₃ bR 花环率(%) $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	<i>q</i>	<i>P</i>
对 照 组	25	20.76 ± 0.84		
SLE 活动	25	9.22 ± 0.60	15.07*	<0.01
			6.92**	<0.01
SLE 缓解	22	14.7 ± 0.89	7.56*	<0.01

F = 56.80, *P* < 0.01

* 与对照组比较, ** 与缓解期组比较

E-IC 结果见表 2。SLE 活动期组明显高于对照组。对照组与 SLE 缓解期组之间无显著差异。

表 2 对照组、SLE 活动期及缓解期组病人 E-IC 活性比较

组 别	<i>n</i>	E-IC 花环率(%) $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	<i>q</i>	<i>P</i>
对 照 组	25	9.84 ± 0.76		
SLE 活动	25	13.86 ± 1.16	4.55*	<0.01
			5.11**	<0.05
SLE 缓解	22	9.02 ± 0.64	0.76*	>0.05

F = 7.91, *P* < 0.01

* 与对照组比较, ** 与 SLE 缓解期组比较

EIAEF 活性 结果见表 3。SLE 活动期

组明显低于对照组及 SLE 缓解期组, 后两组之间无显著差异。

表 3 对照组、SLE 活动期及缓解期组病人 EIAEF 活性比较

组 别	<i>n</i>	EIAEF 活性(%) $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	<i>q</i>	<i>P</i>
对 照 组	25	56.56 ± 1.57		
SLE 活动	25	38.32 ± 2.56	7.80*	<0.01
			6.88**	<0.01
SLE 缓解	22	54.96 ± 2.95	0.66*	>0.05

F = 18.36, *P* < 0.01

* 与对照组比较, ** 与 SLE 缓解期组比较

EIAIF 活性 结果见表 4。SLE 活动期组明显高于对照组及缓解期组, 后两组间无显著差异。

表 4 对照组、SLE 活动期及缓解期组病人 EIAIF 活性比较

组 别	<i>n</i>	EIAIF 活性(%) $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	<i>q</i>	<i>P</i>
对 照 组	25	25.12 ± 2.17		
SLE 活动	25	47.18 ± 3.73	7.79*	<0.01
			6.5*	<0.01
SLE 缓解	22	28.52 ± 2.30	1.16*	>0.05

F = 17.40, *P* < 0.01

* 与对照组比较, ** 与 SLE 缓解期组比较

IL-2 活性 结果为 SLE 病人组明显低于对照组 (*t* = 4.42, *P* < 0.001)。

与 E-C₃bR 活性相关的指标 E-C₃bR 活性与 IL-2 活性 (图 1) 以及 C₃ 水平 (图 2) 呈正相关, 与 γ 球蛋白水平呈负相关 (*n* = 25, *r* = -0.4111, *P* = 0.0412)。

讨 论

红细胞表面有 C₃b 受体 (即 CR₁)，它能与 IC 上相应的补体结合, 使 IC 连结到红细胞上, 再转运至肝、脾等器官。吞噬细胞的 Fc 受体可吸附红细胞上的 IgG Fc 段, 引发

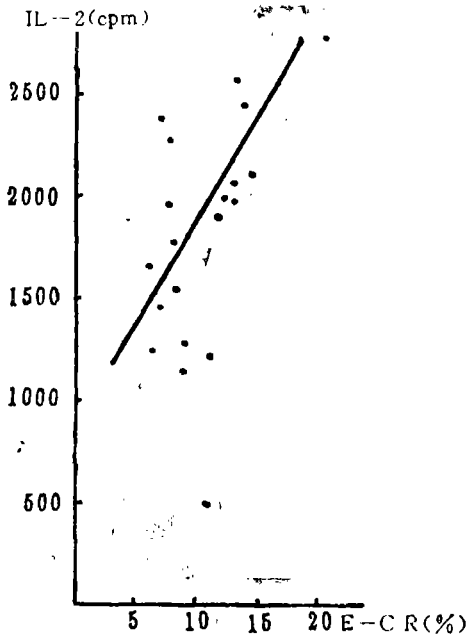


图1 LN病人E-C3bR活性与外周血淋巴细胞产生IL-2活性的关系

纵座标为外周血淋巴细胞产生IL-2活性,横座标为E-C₃bR活性。n=20, r=0.4903, P=0.0292

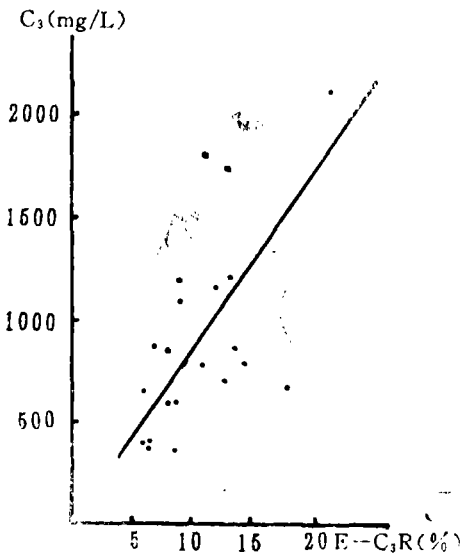


图2 LN病人E-C3bR活性与血清C3水平的关系

纵座标为血C₃水平,横座标为E-C₃bR活性。n=21, r=0.66, P=0.001

吞噬细胞对IC的摄入。红细胞这种对IC的清除作用,被认为是一种保护性的免疫缓冲功能^[2]。狼疮活动时,一方面体内产生大量IC,

另一方面机体对IC的清除异常,导致循环免疫复合物(CIC)增加。本实验显示,SLE病人E-C₃bR活性降低,提示红细胞结合IC的能力降低,影响对IC的清除。国外用单克隆抗体技术检测发现,SLE病人红细胞CR₁分子数较正常人明显减少,红细胞结合IC的能力也下降^[3],与本实验结果相符。作者发现,活动期病人E-C₃bR活性比缓解期病人更低(P<0.01),说明疾病的发展与E-C₃bR活性降低有关。有报道,狼疮活动会使CR₁分子水平降低^[4]。狼疮活动时,体内CIC是增多的^[5],作者观察到E-IC也明显增高。

红细胞免疫如何进行调节一直为人们所关注。研究表明,血清中存在EIAEF^[6]及EIAIF^[7]。前者为耐热因子,58℃30min仍保持活性;后者为不耐热因子,56℃时不稳定,58℃30min灭活。本实验结果显示,活动期SLE病人血清中EIAEF活性明显降低。作者还注意到正常人EIAEF作用比EIAIF强,活动期病人则相反,EIAIF作用比EIAEF强。以上结果提示,免疫调节因子的活性对红细胞免疫粘附功能有重要影响。

活动期SLE与缓解期SLE病人红细胞免疫功能状态有所不同。活动期E-C₃bR及EIAEF活性明显低于稳定期,E-IC及EIAIF活性则明显高于稳定组。此外,在稳定期,E-IC、EIAIF及EIAEF活性均接近或恢复至正常水平。提示红细胞免疫功能的状态可能反映出SLE病情的发展及转归,有一定的临床意义。

SLE红细胞免疫功能低下的原因是多方面的,其中,疾病的活动是重要影响因素。当狼疮活动时,血清中EIAIF活性增强,EIAEF活性降低,会直接影响E-C₃bR的分子表达及功能活性。E-C₃bR^[8]的分子表达与红细胞结合IC^[9]的能力呈正相关^[8]。狼疮活动时,体内产生大量IC,占据E-C₃bR结合位点,使其活性相对降低。此外,红细胞频繁运送IC到单核细胞吞噬系统,同样会在该处损失部份C₃bR^[9]。

本研究发现, SLE 病人 E-C₃bR 活性与 IL-2 活性呈正相关。文献报道 SLE 活动期病人 IL-2 活性明显降低, 缓解期有所恢复, 与 E-C₃bR 的转归一致。提示两者之间可能存在一定联系。作者认为, 深入这方面的研究可能对了解红细胞免疫的调节机制及临床防治工作有积极意义。

本研究还发现, SLE 病人 E-C₃bR 活性与血清 C₃ 水平呈正相关。CR₁ 具有灭活 C₃ 转换酶的作用, 可抑制过多补体活化及消耗^[11]。狼疮活动时, CR₁ 减少, 对补体抑制作用降低, 补体消耗增多, 产生低补体血症。另一方面, 体内补体 (主要是 C₃) 水平对 CR₁ 结合 IC 的能力也有重要影响, CR₁ 结合 IC 必须由补体介导。补体水平过低, 必然影响 CR₁ 结合 IC 的能力。

参 考 文 献

1. 郭 峰. 红细胞免疫及其调节功能测定方法. 免疫学杂志 1990; 6(1):60
2. 娄探奇, 等. 红细胞免疫与 IgA 肾病. 国外医学(泌尿系统分册) 1992; 12(1):5
3. Corvetta A, et al. Low number of complement C₃b/C₄b receptors (CR1) on erythrocytes from patients with essential mixed cryoglobulinemia. systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: relationship with disease activity, anticardiolipin antibodies, complement activation and therapy. J Rheumatol 1991; 18(7): 1021
4. Yen JH, et al. Erythrocyte complement

receptor type 1 in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1989; 16(10):1320

5. Coppo R, et al, Complement receptor (CR1) and IgG or IgA on erythrocytes and in circulating immune complexes in patients with glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1989; 4(11):932
6. 郭 峰, 等. 红细胞免疫血清促进因子测定. 上海免疫学杂志 1988; 8(6):440
7. Yinc NG, et al. A lysine-binding protein in SLE sera inhibits the binding of immune complexes to normal erythrocyte CR1 (complement receptor type 1). Clin Exp Immunol 1987; 69:89
8. Jepsen HH, et al. Immune complex binding to erythrocyte-CR1 (CD35), CR1 expression and levels of erythrocyte-fixed C₃ fragments in SLE outpatients. APMS 1990; 98(7):637
9. Davies K, et al. In vitro transfer of immune complexes from erythrocytes to monocytes and macrophages. Complement Inflammation 1989; 6:328
10. 左大鹏, 等. 系统性红斑狼疮病人白细胞介素-2活性和 T 细胞亚群之间的关系. 中华内科杂志 1990; 29(9):553
11. Hooper DC, et al. Specific helper T cell reactivity against autologous erythrocytes implies that self tolerance need not depend on clonal deletion. Eur J Immunol 1987; 17(6):797

(1992-10-19收稿 1993-02-05修回)

RED CELL IMMUNE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Lou Tanqi Yin Peida Tang Shicong

(Department of kidney Disease, First Affiliated Hospital)

Red cell immune functions were measured in 25 active and 22 remissive systemic lupus erythematosus (SLE) patients. The activity of erythrocyte C3b receptor (E-C3bR) in active SLE was significantly lower than that of normal controls ($P < 0.01$) and that of remissive SLE ($P < 0.01$). The level of immune complexes on erythrocytes (E-IC) in active SLE increased more significantly than that of normal controls ($P < 0.01$) and remissive SLE ($P < 0.01$). The erythrocyte immune adherence enhancing factor (EIAEF) in active SLE was significantly lower than that of normal controls ($P < 0.01$). The activity of erythrocyte immune adherence inhibiting factor (EIAIF) in active SLE was significantly higher than that of normal controls ($P < 0.01$). E-C3bR activity in SLE was negatively correlated with the level of gamma globin, positively correlated with the level of C3 and positively correlated with interleukin-2 (IL-2) activity. These results indicate that deficiency of E-C3bR may play a role in the pathogenesis of SLE and the tests studies of red cell immune function may well serve as a diagnostic criteria for the various stages in the disease course of SLE.

Key words systemic lupus erythematosus; erythrocyte C3b receptor; immune complexes on erythrocytes; erythrocyte immune adherence enhancing factor; erythrocyte immune adherence inhibiting factor; interleukin-2