

# 实验性肾炎的研究

## II. 兔抗肾抗体肾炎的免疫学变化

第一附属医院儿科教研室 李世淑 陆 毓 彭宜君

抗肾抗体肾炎又称肾毒性肾炎。在临床上主要见于肺出血-肾炎综合征,其次为某些类型的急进性肾小球肾炎<sup>(1)</sup>、亚急性或慢性肾炎,偶见于某种类型链球菌感染后急性肾小球肾炎、疟疾后肾炎及狼疮肾炎等。在人类免疫性肾炎中此型肾炎约占5%,余为免疫复合物肾炎。抗肾抗体肾炎大多发展成为增殖性、坏死性或慢性肾炎,也可于短期内死于尿毒症,因此,有关该症的诊治问题困难较多。近十余年来国外许多学者<sup>(1,3-7)</sup>对实验性肾炎和肾炎患者的肾脏病理及免疫学变化进行了研究。1978年北京医学院<sup>(8)</sup>曾报道兔实验性肾炎的活血化瘀治疗,而免疫学变化国内尚无报道,虽对肾炎患者体液免疫进行了检查,但缺乏与免疫相关的病理学依据。本实验观察了兔抗肾抗体肾炎的蛋白尿、血液生化测定、体液免疫与细胞免疫等变化,以及这些变化与同期肾脏病理学和免疫病理变化的关系,并对它们的临床意义进行了初步探讨。

### 观察方法和内容

兔抗肾抗体肾炎模型的制备、测蛋白尿及血液生化检查,以及肾脏病理形态学及免疫病理等检查的方法和时间均参见本实验《I、兔抗肾抗体肾炎模型的制备》一文。

本组试验动物为一次静脉注射羊抗兔肾血清,剂量2毫升者为小剂量组(10例),5毫升者为大剂量组(22例)。

免疫学检查包括血清IgG、IgA、IgM, E玫瑰花结形成试验,四小时氚标胸腺嘧啶淋巴

细胞转化试验(简称氚标淋转试验),以及白细胞移动抑制试验(MIT)等。

### 结 果

#### 一、蛋白尿:

小剂量组出现蛋白尿的时间大多为注射后第5天,而大剂量组为第2~3天。初起时两组均为“微量”或“极微”,7~14天为蛋白尿高峰期,此期“+”~“+++”者小剂量组为60%,大剂量组为99.9%。20天后尿蛋白量渐减。30天时小剂量组大多恢复到初起时情况,大剂量组多为“+”~“++”(图1)。

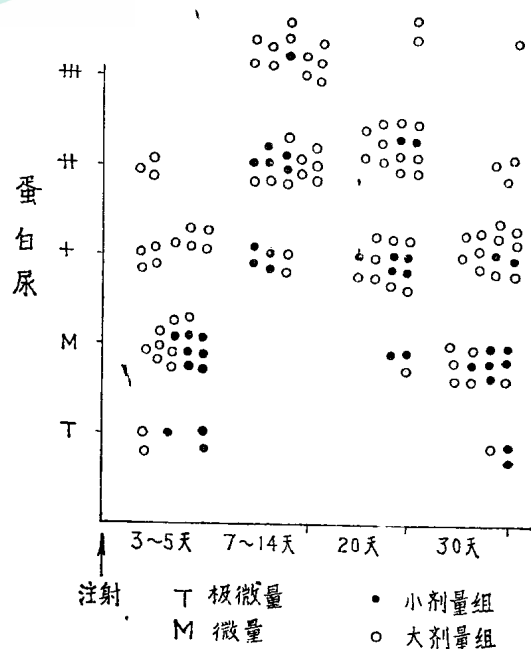


图1. 小剂量组与大剂量组蛋白尿的比较

二、血液生化测定:

小剂量组血清非蛋白氮及肌酐含量均较注射前增高( $P < 0.01$ ), 20天后逐渐恢复正常( $P > 0.05$ )。胆固醇含量变化不明显( $P > 0.05$ )。大剂量组注射后7~14天及20天非蛋白氮及肌

酐均增高( $P < 0.01$ ), 30天时非蛋白氮稍减, 但其变化仍有意义( $P < 0.05, > 0.01$ )。胆固醇20天时开始增高, 30天时显著增高( $P < 0.01$ )。可见大剂量组血液生化变化明显, 恢复较慢。胆固醇增高出现较晚。(表1)。

表1 血液生化测定

		非蛋白氮			肌 酐			胆 固 醇		
		7~14天	20天	30天	7~14天	20天	30天	7~14天	20天	30天
小剂量组	均值(毫克%)	36.25	32.4	30.64	2.56	2.33	1.72	128.35		126
	标准差	4.297	11.1		0.47	0.53	0.1	20.46		77.96
	P	<0.01	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05		>0.05
大剂量组	均值(毫克%)	39.95	31.64	23.14	3.3	2.61	2.15	134.17	132.8	127.1
	标准差	18.70	5.66	7.66	0.29	0.8	0.87	29.31	26.32	23.41
	P	<0.01	<0.01	<0.05 >0.01	<0.01	<0.01	>0.01	>0.05	<0.05 >0.01	<0.01

三、血清免疫球蛋白的变化:

资料完整者26例。IgG: 注射后7~14天增高者24例(92.3%), 30天增高者15例(57.7%) ( $P < 0.05$ )。IgM: 7~14天增高者21例(80.7%), 30天时继续升高者18例(69.2%)。IgA 注射前后变化不明显。(表2)。

15例( $^{15}/_{20}$ )增高, 其中9例( $^9/_{16}$ )继续增高达30%以上, 以上与注射前相比变化显著( $P < 0.01$ )。

四、E-玫瑰花结形成试验:

记录完整者20例。注射前为0.5~24%, 其中15例(75%)低于15%。注射后7~14天, 16例(80%)增高为15~34%, 30天时,

五、氟标淋转试验:

检查22例, 注射后7~14天18例(81.8%)增加, 变化显著( $P < 0.01$ ); 30天时其中10例减低, 有逐渐恢复的趋势( $P > 0.05$ )。白细胞移动抑制试验检查5例, 移动指数均为0.5, 全部阳性。

表2 血清免疫球蛋白的变化

	IgG			IgA			IgM		
	注射前	7~14天	30天	注射前	7~14天	30天	注射前	7~14天	30天
均值(毫克%)	0.0905	0.734	0.941	0.0614	0.1266	0.148	0.0923	0.6126	0.9723
标准差		1.1053	0.8825		0.43	0.58		0.5543	1.027
P		<0.05	<0.05		>0.2	>0.2		<0.05	<0.01

六、病理形态及免疫病理的变化:

肾脏主要病理改变按时间分为四组, 每组与蛋白尿轻重的关系见表3。当蛋白尿减轻时肾脏病理改变仍继续发展(图2)。用荧光标

记的兔抗羊IgG染色检查可见明亮的细线条状沉积物沿肾小球基底膜分布, 第10天标本最明显, 以后明亮度稍减(图3)。

表 3 肾脏病理变化与蛋白尿的关系

注射后天数	肾脏病理变化	蛋白尿
7~8天	肾小球轻度肿胀, 内皮细胞弥漫性增生, 蛋白质和纤维素渗出较多, 白细胞游出较多 上述病变较轻, 白细胞游出少许	“+++”、“++” 各4例 “+”2例
10~14天	肾小球弥漫性显著肿胀, 内皮细胞增生明显, 大量蛋白质及纤维素渗出, 大量白细胞游出 上述各种病变都较轻	“+++”5例 “++”5例
30天	肾小球局灶性坏死, 系膜细胞增生, 纤维增生呈索条状, 小叶结构清晰, 肾小球基底膜不规则增厚, 有的毛细血管袢与球囊粘连, 肾小管上皮细胞变性、坏死或脱落	“+”或M 10例
45天	肾小球局灶性坏死, 囊腔内有大量蛋白质和纤维素沉积, 呈慢性分叶性肾小球肾炎的改变 肾小球基底膜病变同上, 显著增厚。肾小管病变同上	M 9例 T 1例

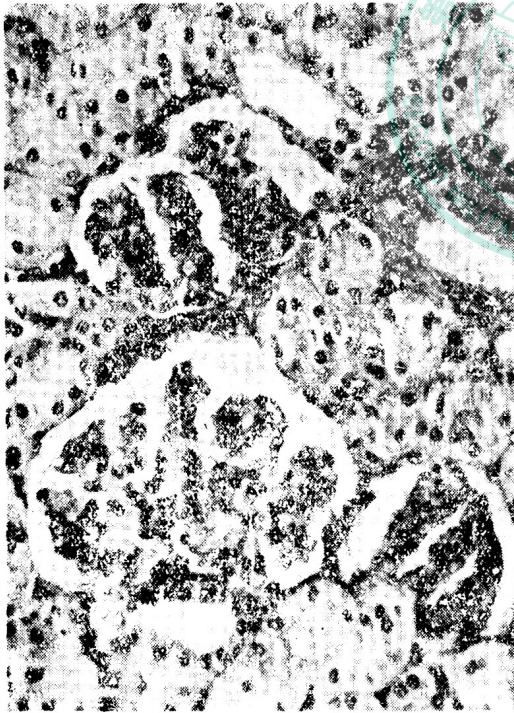


图 2 注射抗肾抗体后 30 天, 尿蛋白微量, 肾小球系膜细胞增生, 小叶结构清晰, 肾小球基底膜不规则增厚, 肾小管上皮细胞变性肿胀脱落, 球囊及小管内蛋白渗出较多, HE 染色 40×7 倍

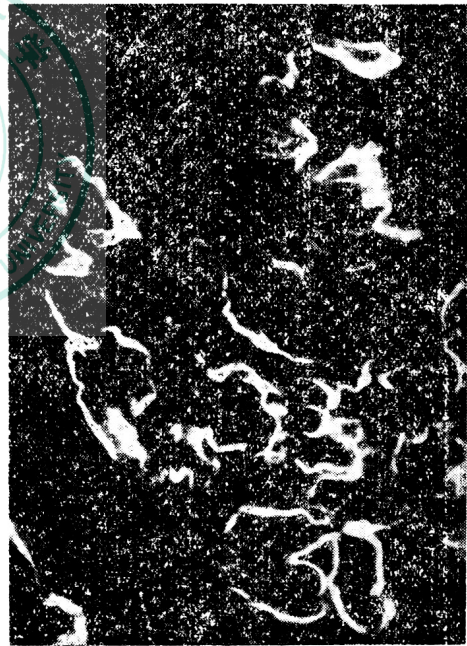


图 3 注射抗肾抗体后 10 天, 与荧光标记的兔抗羊 IgG 染色。有明亮线状沉积物沿肾小球基底膜分布 (40×10 倍)

### 讨 论

一、注射抗肾抗体剂量的大小与蛋白尿的轻重、消失的快慢, 以及血液生化改变是否显著都是一致的。

Peters<sup>(6)</sup> 认为蛋白尿的轻重与沉积到肾小

球基底膜上抗体的多少成正比,若一次注入抗肾抗体的剂量较大,则肾小球基底膜的病损较广泛而严重,因而蛋白尿和血液生化改变均较显著,恢复也较慢。异种血清抗体进入宿主体内的多少是影响肾小球肾炎病变轻重的主要因素之一。

二、体液免疫对抗肾抗体肾炎致病的关系:

一般认为抗肾抗体肾炎的发病可分为两个阶段<sup>(1,6)</sup>:第一阶段是进入宿主体内的抗体与肾小球基底膜相作用,但此时肾脏组织学改变不明显;5~7天时发生第二阶段的变化,这时受损的肾小球基底膜形成了自身抗原,并使宿主产生抗肾抗体,后者作用于肾小球基底膜并激活补体,使基底膜损害加重,从而产生了抗肾抗体肾炎。本实验在注射抗肾抗体后间隔一定时间才出现蛋白尿,以及蛋白尿的高峰发生在注射后7~14天,这些结果正说明了抗肾抗体肾炎发病过程的两个阶段,而且有自身免疫参与。如果注入抗体的量不足以引起肾小球基底膜的损害,其发展过程则停留在第一阶段,不出现蛋白尿;如果第二阶段时宿主的抗体形成过程被抑制,也可不发生、或发生轻微的蛋白尿和轻度的组织学改变;但若由于个体特点或某种情况使免疫反应较强,则肾脏病变往往较重。本实验所测定的血清免疫球蛋白的变化,提示蛋白尿高峰阶段动物产生抗体的反应增强,说明体液免疫对抗肾抗体肾炎的发病和病变的轻重密切相关。

三、细胞免疫与抗肾抗体肾炎的关系:

本实验E-玫瑰花结形成试验及氟标淋转试验在蛋白尿高峰期均增高,以及MIT阳性等结果,提示抗肾抗体肾炎时免疫增强。北京医学院报道<sup>(8)</sup>MIT阳性率为70%;Mahieu<sup>(4)</sup>检查各型肾小球肾炎的MIT 14例,全为阳性;Rocklin<sup>(9)</sup>等首先通过MIT的检查发现该型肾炎患者具有对肾小球基底膜抗原的细胞免疫,并证明了在肾炎的发生和发展过程中,细胞免疫与体液免疫两者同时存在,各发挥其对肾炎的致病和防御作用。本实验证明在肾炎的进展

阶段细胞免疫是增强的,仅个别动物可能有细胞免疫功能不足的情况。注射抗肾抗体后30天E-玫瑰花结形成试验仍较高,一般认为直到肾炎全愈或病情稳定后相当时间才可减低,因此检查E-玫瑰花结形成试验对肾炎的治疗和预后有一定参考意义。

四、注射抗肾抗体后两周内肾脏病变的轻重与蛋白尿的多少基本一致。

30天后蛋白尿减轻,但由于体液免疫与细胞免疫的增强依然存在,致使肾脏病变得以继续发展。虽然出现索条状纤维素增殖,甚至肾小球毛细血管袢与包氏囊粘连,但无新月体形成。Vassalli等<sup>(5)</sup>认为此型实验性肾炎肾小球毛细血管内皮细胞增生和纤维蛋白沉积都较显著,常有新月体形成和广泛的肾小球硬化。Peters<sup>(6)</sup>氏曾指出新月体是人类或实验性抗肾抗体肾炎的病理特征;并验证了纤维素的沉积是导致细胞增殖的必要条件,并且是发展为肾小球硬化的重要病理过程。本实验所见肾小球病变以纤维化为主,尚未发展到肾小球硬化阶段,可能与观察时间较短或病变较轻有关。注射后45天肾脏病变加重,但呈灶性分布,轻重不等,再加肾脏的代偿功能潜力较大,因此可呈现所谓“临床全愈”,这种情况有时固然可继续好转,终至全愈,但亦易忽略病变的严重性,应引起临床的重视。

荧光标记的兔抗羊IgG染色检查结果认为免疫病理变化是否显著与病期的早晚有关,30天后线状沉积物稀疏色淡。Robertson<sup>(10)</sup>1977年报道鼠抗肾抗体肾炎的免疫病理学改变,并指出无论产生肾小管间质性肾炎或肾小球肾炎,均可见IgG沿基底膜呈线状分布,与病变的轻重和类型无关,但42天后沉积物减少,这种与病期早晚的关系可能系肾小球纤维化、硬化或缺血所致。因此,研究肾组织的免疫病理变化可了解病变的发展情况,对临床工作有一定帮助。

## 小 结

一、通过兔抗肾抗体肾炎的免疫学变化认

为体液免疫和细胞免疫都是增强的，对肾炎的发病和病情的轻重有密切关系。

二、进入宿主体内抗肾抗体剂量的大小与蛋白尿、血液生化改变是否显著，以及恢复的快慢等都是是一致的。

三、注射抗肾抗体后两周内肾脏病变的轻重与蛋白尿的多少一致，但30天后蛋白尿减轻而肾脏病变仍继续加重。

四、免疫荧光抗体检查可见沿肾小球基底膜分布的线状沉积物，病变是否显著与病期的早晚有关。

### 参 考 文 献

1. Stiehm ER, et al: Immunological Disorders in infancy and childhood. P. 441, W. B. Saunders co. Philadelphia, 1973.
2. Keith e. al: Animal Model: Anti-glomerular basement membrane antibody in horses. Am J pathol 94:443, 1979.
3. Dixon FJ, et al: Experimental glomerulonephritis: The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. J Exp Med. 113:899, 1961.
4. Mahieu P, et al: Detection of humoral and cell-mediated immunity to kidney basement membrane in human renal disease. Am J Med 53:185, 1972.
5. Vassalli P, et al: The pathogenic role of the coagulation process in rabbit Masugi Nephritis. Am J pathol. 45:653 1964.
6. Jones N. F: Recent Advances in renal disease, No. I. P. 90-110, Churchill Livingstone. 1975.
7. Lerner R, A et al: The induction of acute glomerulonephritis in rabbits with soluble antigens isolated from normal homologous and autologous urine. J Immunol 100:1277, 1968.
8. 北京医学院附属医院内科: 活血化瘀药物对慢性肾炎的临床及动物实验性肾炎的疗效的探讨, 中华内科杂志 17:87, 1978.
9. Rocklin RE, et al: In vitro evidence for cellular hypersensitivity to glomerular-basement-membrane antigens in human glomerulonephritis. New Eng J Med 283:497, 1970.
10. Robertson JL, et al: Tubulointerstitial nephritis and glomerulonephritis in Brown-Norway rats immunized with heterologous glomerular basement membrane. Am J pathol 88:53, 1977.

(本实验研究 I、II 均承微生物教研室、免疫室、检验科及病理室诸位同志大力支持和协助，谨志谢忱。)