

## 综 述

## 软骨细胞的抗原性研究

中国中医研究院骨伤科研究所 杨 勇

自从试图使用软骨移植治疗骨关节疾病以来,关节软骨的抗原性研究受到了重视。此外,一些骨关节疾病如类风湿性关节炎,学者们认为与自身免疫有关。那么在骨性关节炎的发病机理中是否有一部分是由于关节面创伤或病理性损伤致使软骨细胞或组织接触血流而引起了一系列的免疫反应,有关这方面的工作国外进行了一些研究,国内尚未见报导。本文拟在这方面进行一些文献综述,以加强对软骨细胞抗原性的认识,从而对一些骨关节疾病的发病机理有新的认识。

自身免疫性疾病是由于机体的正常组织被自身的免疫活性细胞或自身抗体所破坏而产生组织损伤的病理过程。正常机体的免疫机构所以有识别自身组织的能力,不与自身组织起反应,其原因是由于自身组织在胚胎时期与免疫活性细胞不断接触而引起免疫耐受。但有些组织(如精子、眼晶状体、甲状腺球蛋白等)在生理情况下,从胚胎发育开始一直都是与免疫活性细胞隔绝隐存的,这种抗原也叫隔离抗原。但在病理情况下,由于外伤、感染或其它原因打破了隔绝的屏障,隐存的组织成份便释放入血液或淋巴系统,与免疫活性细胞接触,导致自身免疫。Bacsich和Wyburn(1947)最早提出了关节软骨的软骨细胞属于这种范畴,它的表面被粘多糖基质覆盖,并且这个组织本身是非血管性的。Medoff推测在胚胎发育时就存在的软骨基质充当了生理屏障阻止了循环血中免疫活性淋巴细胞对关节软骨特异性抗原的接触和早期识别。Langer等通过酶消化基质或把关节软骨切成完好薄片的方法暴露软骨细胞表面已经证实了这种推测。Bobechko也认为关节软骨就是一种与循环

相隔离的组织,当遭受损伤后能建立局部淋巴结调节的免疫学反应,产生这种抗体的细胞是一种Pyronin染色阳性的淋巴细胞。因此,软骨细胞的免疫原性是不容忽视的。那么,软骨细胞又如何具有抗原性?其抗原成份怎样?有否种、型特异性?引起机体怎样的免疫反应?等等,学者们曾做过许多探讨。

Langer等用同系大鼠制得的软骨细胞接种于8—10周大鼠背部皮下,以及用3—4周同种同基因关节软骨片移植于大鼠背部皮下,用Falk技术做淋巴细胞移动试验,结果发现所有试验平均移动抑制率免疫动物均高于非免疫动物。Malseed和Heyner用17—19天Fischer胎鼠软骨细胞悬液和Freund氏佐剂混制成抗原佐剂乳液致敏雄性黑刺鼠得到同种异型抗血清,用Freund氏不完全佐剂乳化的活Fischer软骨细胞免疫新西兰大白兔收集异种抗血清,通过血清学检查,结果发现:①由红细胞凝集试验可看出免抗Fischer鼠软骨细胞血清中有抗主要H抗原的抗体,从而证明大鼠软骨细胞膜上载有相应的H抗原。同种异型抗血清的相应分析证实了异型之间在抗原B区上的H抗原区别;②由台盼兰细胞毒性试验可明显看出血清中的细胞毒性抗体主要是由软骨细胞特异性抗原而不是抗种属特异性抗原或H抗原所引起;③免疫荧光试验结果提示软骨细胞含有细胞或组织特异性抗原,如同其它细胞膜所拥有的特异性抗原一样。

Gertzbein用分别带有Ag—B<sup>2</sup>、Ag—B<sup>4</sup>、Ag—B<sup>6</sup>、Ag—B<sup>1</sup>等位基因的近交Wistar-Furth、ACI、Buffalo和Fisher—344大鼠,将2—5天新生乳鼠长骨骺软骨制备的软骨细胞免疫这些大鼠,分别进行同型或不同型之间

淋巴细胞—淋巴细胞、淋巴细胞—软骨细胞、淋巴细胞—肾细胞的混合培养，加入 $H^3$ -胸腺嘧啶测定淋巴细胞转化指数。结果发现：同种异型淋巴细胞—软骨细胞混合培养和同种同型淋巴细胞—软骨细胞混合培养的淋巴细胞转化指数均有明显的升高，而且这二者升高之间没有显著性差异，这说明在软骨细胞上一定存在着能刺激淋巴细胞的组织特异性抗原；因为同种同型淋巴细胞—淋巴细胞、淋巴细胞—肾细胞混合培养的淋巴细胞转化指数没有升高，而同种异型培养时有明显升高，因此说明刺激同种异型培养的抗原可能是组织特异性抗原而不是组织相容性 (AgB) 系统有关的抗原。

冲花裕行和下村裕等用细胞融合技术得到了与成长软骨有强反应的单克隆抗体，并对其抗原存在的部位也进行了研究，结果与成长软骨起反应的物质是3A抗体，3A抗体能与静止及增殖软骨层的细胞起反应。同时又用抗IgG及抗IgM抗体进行研究，断定了3A抗体的成分是G，并与抗IgG<sub>1</sub>抗体产生沉淀线，证明其属于IgG<sub>1</sub>。作者还证明针对3A抗体的3A抗原分子量为40—55KD。

渡部昌平 在试验中用新西兰大白兔做宿主，与其有相关抗原的白兔做供体，在股骨下端髁间窝关节软骨处造成一个椭圆形缺损，深达软骨下骨小梁，将供者的相应部位软骨移植于缺损内。用家兔关节软骨分离精制而成的蛋白多糖 (PG) 免疫5只豚鼠和3只家兔， $I^{125}$ 标记经软骨素酶-ABC处理过的PG进行抗PG抗体检测。结果发现：进行关节软骨移植的26只家兔中有5只产生抗PG抗体，用PG免疫的5只豚鼠全部产生抗PG抗体，但用PG免疫的

3只兔子没有发现相应抗体。由此看来PG有异种抗原性而同种抗原性极弱或没有。考虑到同种关节软骨移植有同种抗原这一现象，又进行冷竞争抑制试验 (Cold competitive inhibition test)，结果豚鼠及兔宿主血清对PG-ABC均有抑制作用，而对PG则仅豚鼠对其有抑制作用，在硫酸软骨素-ABC、硫酸肤质素、硫酸乙酰肝素中两种动物均未能起到抑制作用，以上结果表明豚鼠的抗PG抗体和家兔宿主血清中的抗PG抗体的抗原结合部位不同，后者可能是与糖链缺乏的PG的反应。

这些发现都说明软骨细胞和基质具有抗原性。用酶消化两族近交大鼠软骨而得到的软骨细胞拥有种的特异性和属的特异性。Malseed等用细胞毒性和免疫荧光检查及相应的血清吸附试验证实普通组织特异性抗原在软骨细胞上存在。许多研究已经证实，软骨细胞特别是蛋白多糖成份具有抗原性，而且显示出种属特异性。使用这类抗原免疫动物，可引起体内细胞免疫及体液免疫的反应，而且也初步分辨出这种抗体的类别或组分。然而，软骨细胞如何引起自身免疫？尚缺乏足够的实验证据。另外，随着临床实践的不断发展，有人用人胚胎期软骨细胞移植于成人股骨头以治疗股骨头缺血性坏死，竟未发现任何免疫排斥反应。这种至少是宿主对同种异型软骨细胞不显示免疫反应的现象又如何解释？还有待于进一步探讨。不过前人的科学研究，为我们建立实验性骨性关节炎模型提供了新的途径。同时由于抗原产生关节炎模型的广泛使用使研究软骨成分的意义更加突出，也为临床的科学治疗奠定了基础。 (参考文献略)

**简讯 (二)** 中美腰背痛学术交流会于10月23日在北京中国中医研究院骨伤科研究所召开。会上特邀北京医科大学生理学家韩济生教授和空军总医院副院长冯天有主任医师等专家作了学术报告。大会期间，中美骨伤科的同行们交流了各自的学术见解和临床经验，还进行了手法示范表演，学术气氛极其浓厚。

10月24日北京市骨科学会的学术会议在中医研究院骨伤科研究所召开。著名骨科专家胥少汀教授主持了会议，会上特邀了美国骨科专家Goopen教授作了学术报告。 (李星)