

第四章 补体系统 (complement system)

补体的发现:

1895年, Bordet 体外重复 Pfeiffer 的溶菌现象, 证明:

霍乱弧菌 + 新鲜免疫血清 → 细菌凝集 → 溶解

+ 新鲜免疫血清 (56°C 30') → 细菌凝集

↓ + 新鲜正常血清

溶解

实验结论: 血清中有两种物质与溶菌有关——

对热稳定, 使菌凝集——**特异性 Ab:** 免疫血清中

对热不稳定, 使凝集的细菌溶解——**补体:** 免疫血清、正常血清中

第一节 概述

一、补体系统的概念:

存在于血清、组织液、和细胞膜表面, 是一个具有精密调控机制的蛋白质反应系统, 包括 30 余种组分, 故被称为补体系统 (complement system, C)。

二、补体系统的组成

1. 补体固有成分: 包括:

①经典激活途径的 C1q、C1r、C1s、C4、C2;

②甘露聚糖结合凝集素 (mannan-binding lectin, MBL) 激活途径的 MBL、MASP (MBL-associated serine protease, MBL, 相关的丝氨酸蛋白酶);

③旁路激活途径的 B 因子、D 因子;

④上述三条途径的共同末端通路的 C3、C5、C6、C7、C8 和 C9。

2. 补体调节蛋白: www.med126.com

包括血浆中的备解素、C1 抑制物、I 因子、C4 结合蛋白、H 因子、S 蛋白、Sp40/40, 以及细胞膜表面的衰变加速因子、膜辅助蛋白、同源抑制因子、膜反应溶解抑制物等。

3. 补体受体:

包括 CR1-CR5 (表 5-1)、C3aR、C5aR、C1qR 等。

三、补体系统的理化特性

1. 化学特性

化学性质: 均为蛋白质 (或糖蛋白), 多为 β 球蛋白。

分子量：悬殊。参与级联反应的成分，C1q 最大，D 因子最小。

2. 血清含量

总含量：占血清球蛋白总量的 10%，相对稳定，各组份中，C3 含量最高。

3. 补体活性的稳定性

温度：56℃ 30' 灭活；室温下很快灭活；0~10℃ 保持几（3~4）天活性；

其他：紫外线、机械振荡、强酸、强碱、胆汁、酒精均可灭活补体。

4. 产生部位

来源：肝细胞——血浆中大部分补体成分；主要的来源。

巨噬细胞——不同组织，尤其炎症病灶中，主要的来源。

四、补体系统的命名

1. 补体固有成分

参与经典途径和共同末端通路，按发现的先后顺序用 C 命名，

如 C1 (q、r、s)、C2、C3、..... C9。

其余成分：用英文大写字母命名，如 B 因子、D 因子。

2. 调节蛋白

用英文大写字母命名，如 I 因子、H 因子、S 蛋白。

以功能命名（多），如 C1 抑制物、C4 结合蛋白、C8 结合蛋白等。

3. 补体裂解产物

英文小写字母命名，小片段为 a，大片段为 b，如 C3a、C3b。

激活及具有酶活性的用横线表示，如 $\overline{C4b2b}$ 。

灭活的补体片段在名称前加 i 表示，如 iC3b。

www.med126.com

4. 补体受体

用相应补体成分加 R 表示，如

C1q-R、C3R——CR1、CR2、CR3、CR4、CR5

第二节 补体的激活

* 当激活物质及某些特定反应表面出现时，血清中无活性的补体成分将发生被依次被激活的级联反应。

* 补体激活过程依据起始顺序不同可分为三条途径：经典途径、MBL 途径、旁

路途径

* 三条激活途径具有共同的末端通路→溶解细胞效应。

* 在进化和抗感染中，先后依次是：旁路途径、MBL 途径、经典途径。

一、经典途径 (classical pathway)

由 IgM 和 Ig G 与抗原形成的复合物结合 C1q 启动激活的途径，依次活化 C1q、C1r、C1s、C4、C2、C3，形成 C3 与 C5 转化酶，称为经典途径，它是抗体介导的体液免疫应答的主要效应方式之一。

(一) 激活物：免疫复合物 (immune complex, IC)

(二) 始动环节：IC 与抗体的 Fc 段结合

(三) 激活条件：1. C1 仅与 IgM 的 CH3 区， IgG1、2、3 的 CH2 区结合才能活化。

2. 每个 C1 分子须同时与 2 个以上的 Ig Fc 段结合。

3. 游离或可溶性 Ab 不能激活补体。

(二) 固有成分及激活

1. 参与经典途径的补体固有成分

● 识别单位：C1 (C1q、C1r、C1s) (图 1)

● 活化单位：C4、C2、C3

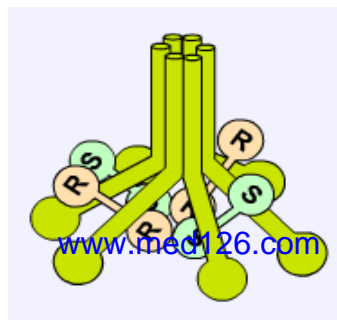


图 1 C1 分子结构模式图

2. 激活顺序 C1q → C1r → C1s → C4 → C2 → C3

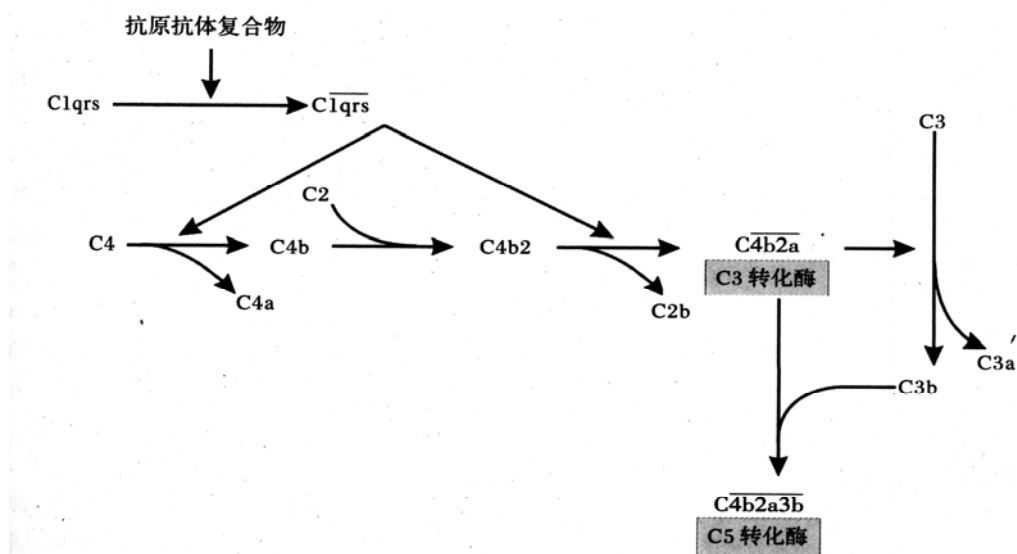
识别阶段

(1) C1q 识别 Fc 段补体结合点，并结合之。

(2) C1r 裂解活化

(3) C1s 酯酶形成 (丝氨酸酯酶)

活化阶段 从激活 C4 到 C5 转化酶形成。(图 2)



●图 5-2 补体激活的经典途径

二、旁路途径 (alternative pathway)

由病原微生物等提供接触表面，直接由 C3、B 因子、D 因子参与的激活过程，称为补体活化的旁路途径。

(一) 激活物质

为非抗原抗体复合物，作用为：提供补体成分结合表面，主要有：

1. 某些多糖——如革兰阴性菌脂多糖；酵母多糖；植物多糖、葡聚糖。
2. 其他哺乳动物细胞——如兔红细胞、病毒感染的同种细胞（病毒）。
3. 凝聚的 IgA、IgG4。

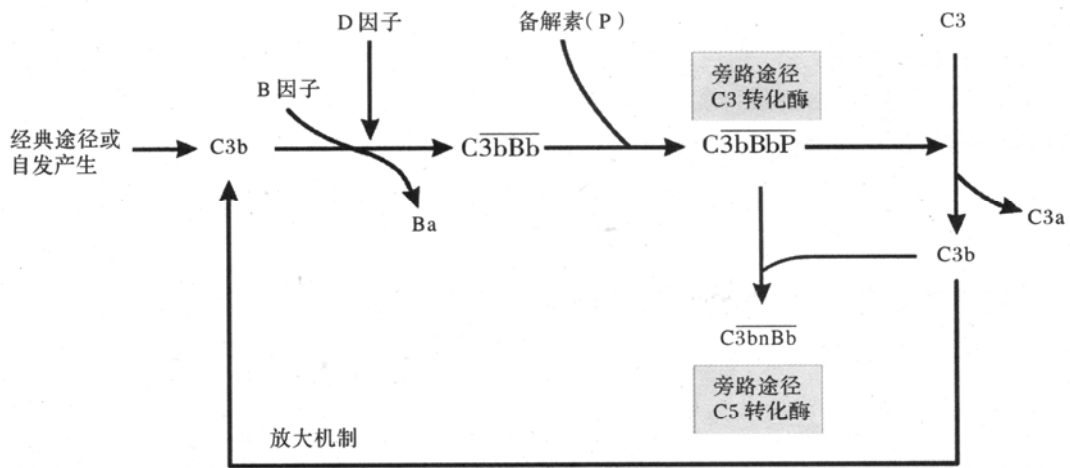
(二) 始动环节：C3b 结合到激活物的表面

(三) 参与的补体固有成分

C3、B 因子、D 因子、P 因子（备解素）

(四) 激活过程

1. 激活过程（图 3）



●图 5-3 旁路激活途径及 C3b 的放大效应

2. 旁路途径的重要特点:

- (1) 识别自己与非己
- (2) 补体激活的放大机制

3. 旁路途径医学意义

- (1) 在感染早期发挥重要抗感染作用。
- (2) 为无免疫力（无 Ab）的个体提供一种高效能抗感染能力。

三、补体活化的 MBL (mannan-binding lectin) 途径 (图 4)

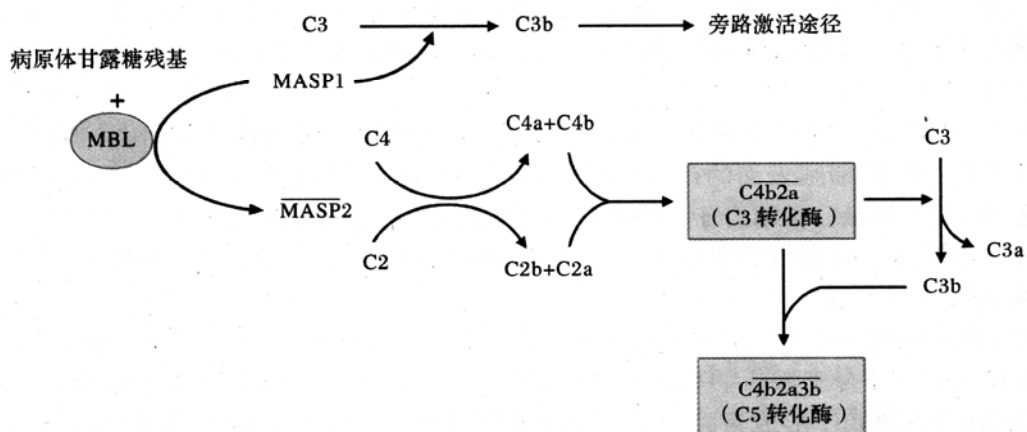
(一) 激活物质: MBL

(二) 始动环节: MBL 与细菌的甘露糖残基结合

(三) 参与 MBL 途径的补体固有成分: MBL、MASP、C4、C2、C3

(四) 激活过程

www.med126.com

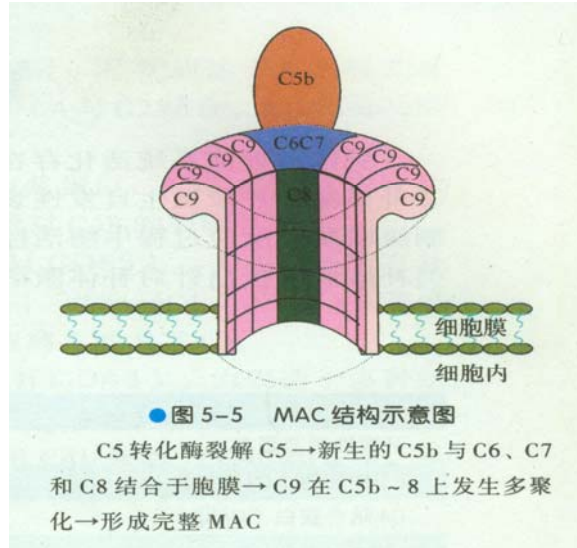


●图 5-4 补体活化的 MBL 途径

四、共同末端效应

三条途径形成的 C5 转化酶，均可裂解 C5，产生共同的末端效应

(一) 膜攻击复合物 (membrane attack complex, MAC) 的组装

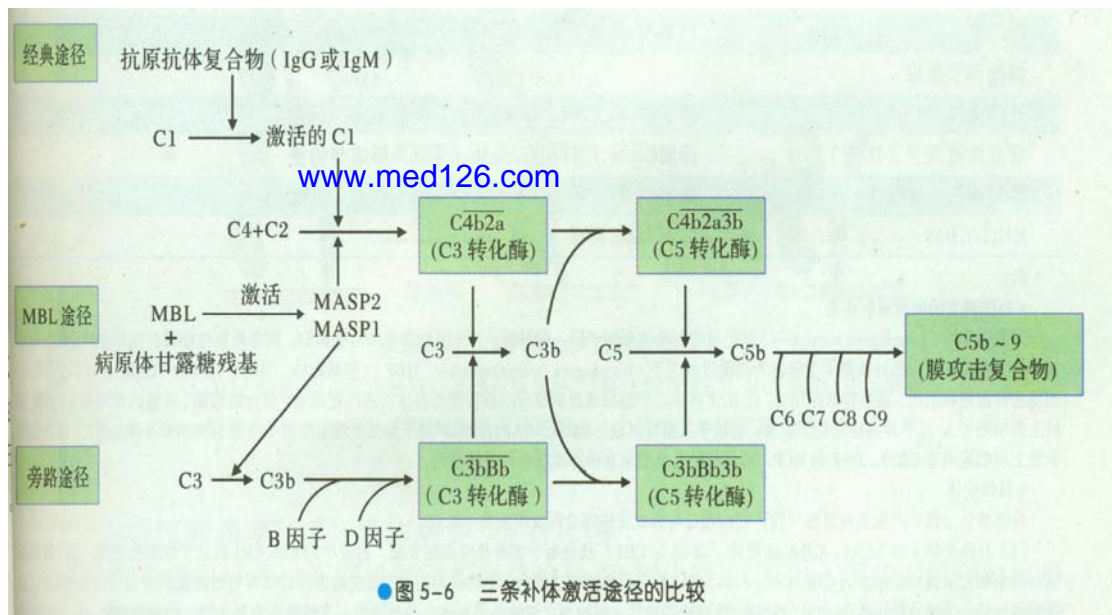


(二) MAC 的效应机制

* MAC 形成直径 11nm 穿膜孔道，水、离子、可溶性小分子物质能自由进出，大分子物质难以逸出——导致胞内渗透压降低，细胞溶解。

* 末端补体成分插入胞膜可能使致死量钙离子被动向胞内弥散，导致细胞死亡。

附：三条激活途径的比较 (图 6)



	经典途径	MBL 途径	旁路途径
激活物	IgM、IgG1、2、3 与抗原形成的复合物	MBL 与微生物表面甘露糖结合	LPS, 凝聚的 Ig 等
参与的补体成分	C1—C9	MBL, MASP, C2-C9	B、D、P 因子 C3、C5-C9
所需离子	Ca ²⁺ 、Mg ²⁺	Ca ²⁺ 、Mg ²⁺	Mg ²⁺
C3 转化酶	C4b2a	C4b2a, C3bBb	C3bBb
C5 转化酶	C4b2a3b	C4b2a3b, C3bBb3b	C3bBb3b
抗感染作用	特免效应阶段 感染中晚期	非特异性免疫 发挥作用居中	非特异性免疫 感染早期

第三节 补体活化的调控

补体激活过程是高度有序的级联反应，产生广泛的生物学效应。

机体有一套严密精细的调节机制——保证补体激活反应适度而无害。

一、补体自身调控

- 补体自身衰变调控，激活产生的中间产物极不稳定，为重要的自限因素。
 - C3 转化酶、C5 转化酶极易衰变——限制其后的级联反应。
 - C4b、C3b、C5b 的膜结合部位也极易衰变——丧失功能，终止级联。
- 补体激活限定在特定固相表面——血循环中、正常宿主细胞上偶然发生的活则很被快灭活。
- 正反馈调控：P 因子以高亲和力与转化酶结合，使半衰期延长。

C3b 正反馈环能扩大补体效应。

二、补体调节因子的作用

www.med126.com

(一) 经典途径的调节

1. C1 抑制物

- 与 C1r 和 C1s 结合成稳定的复合物，使其失去酶解正常底物的能力。
- 使与 IC 结合的 C1 大分子解聚。
- 缩短 C1 半寿期。

2. 抑制经典途径 C3 转化酶的形成

(1) C4bp

与 C2 竞争结合 C4——防止 C4 $\bar{2}$ 形成，并加速其分解。

作为辅助因子，促进 I 因子对 C4b、C3b 的水解。

(2) I 因子

裂解膜上 C4b 为 C4Cc (进入液相)、4d, 失去酶活性。

灭活游离 C3b→C3bi——阻止 C3、C5 转化酶形成。

(3) 膜辅助蛋白 MCP

分布：白细胞、上皮细胞、成纤维细胞表面

作用：可作为辅助因子，促进 I 因子介导的 C4b、C3b 裂解。

增强膜结合 C3b 与 H 因子的亲和力。

(4) 衰变加速因子 DAF

分布：所有外周血细胞、内皮细胞，各种粘膜上皮细胞

作用：与 C2 竞争结合 C4b，抑制 C3 转化酶形成并促其分解。

竞争抑制 B 因子与 C3b 结合，促进 Bb 解离。

(二) 旁路途径的调节

1. 抑制旁路途径 C3 转化酶的组装

H 因子竞争抑制 B 因子结合；

促进 Bb/B 解离下来；

辅助 I 灭活 C3b。

2. 抑制旁路途径 C3 转化酶的形成

I 因子裂解 C3b

H、CR1、MCP 促进 I 因子裂解 C3b 的作用

CR1、MCP 增强膜结合 C3b 与 H 因子的亲和力

3. 促进已形成的 C3 转化酶解离

CR1、DAF 促进——C3bBb 中的 Bb 解离

4. 对旁路途径的正调节

备解素 (properdin, P 因子), 使 C3bBb 半寿期延长 10 倍。

(三) 膜攻击复合物形成的调节

同源限制因子 HRF/C8bp——干扰 C9 与 C8 结合。

膜反应性溶解抑制物 MIRL——阻碍 C7、C8 结合。

第四节 补体的生物学作用

三条补体激活途径通过末端通路于细胞膜表面组装 MAC，介导溶细胞效应。同时，补体激活过程中可生成多种裂解片段，通过与细胞膜表面相应受体结合而介导多种生物功能。通过上述机制，补体系统在机体抗感染免疫防御、维护内环境稳定及作为连接固有免疫和适应性免疫的桥梁中发挥重要作用。

一、生物学功能

(一) 溶菌、溶解病毒和细胞的细胞毒作用

补体系统激活后最终在靶细胞膜上形成 MAC→靶细胞溶解。

溶菌及溶病毒（抗菌、抗其他微生物、抗寄生虫）

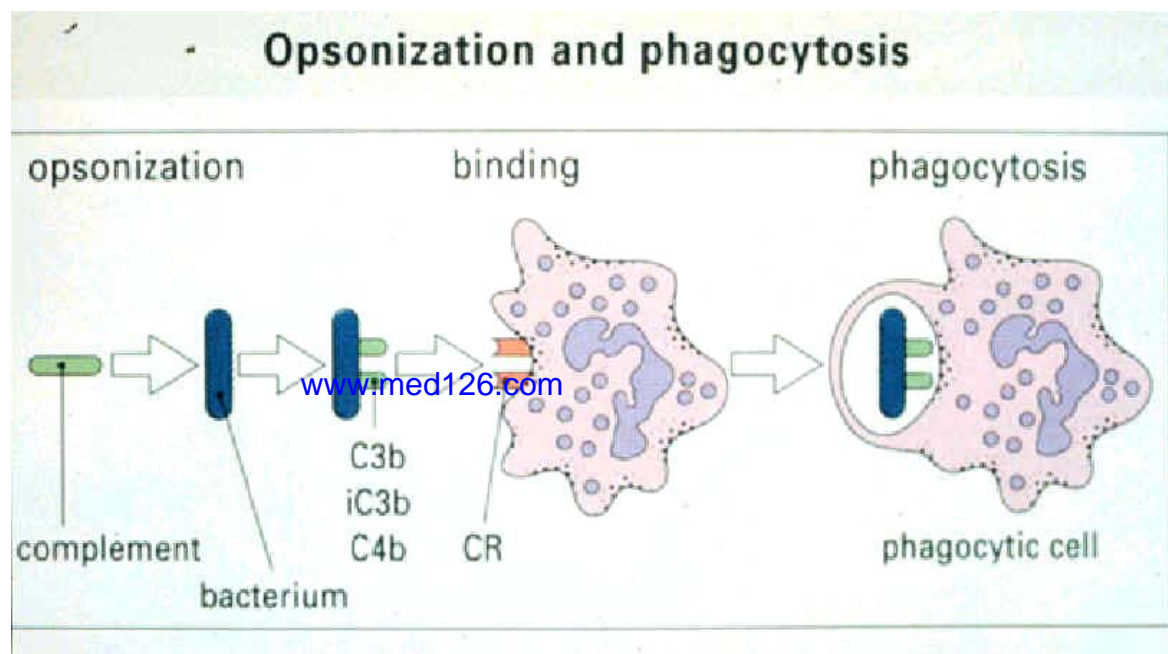
溶细胞：溶解红细胞、血小板和有核细胞。

(二) 调理作用

补体最重要的功能（机体抗全身性细菌/真菌感染的主要天然防御机制）

具有调理作用的调理素：C3b、C4b、iC3b。

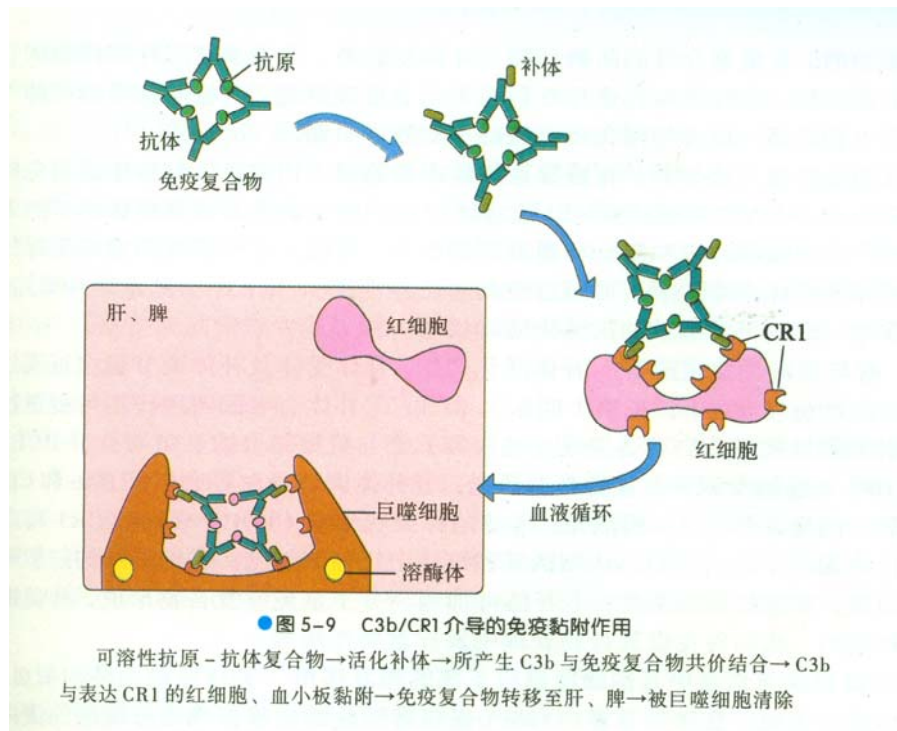
C3b（或 C4b、iC3b）一端附着于细菌或其他颗粒表面→另一端与吞噬细胞表面 CR1（或 CR3、CR4）结合→促进吞噬细胞吞噬细菌



(三) 免疫粘附

可溶性抗原-抗体复合物激活补体，产生的 C3b 一端与 IC 结合，另一端与表达于数量巨大的红细胞、血小板表面的相应受体 CR1 结合（粘附），通过运输转

移给肝脾，被其中巨噬细胞等吞噬而清除免疫复合物（IC），以维护内环境稳定。



（四）炎症介质作用

1. 过敏毒素——C3a、C5a

C3a/C5a → 与肥大细胞、嗜碱性粒细胞上受体结合 → 细胞活化、脱颗粒、释放血管活性胺 → 小血管扩张；毛细血管通透性增加；平滑肌收缩。

2. 趋化因子——C5a

能吸引炎症细胞（巨噬细胞、中性粒细胞）游走到补体的激活部位；
C5a 增强吞噬细胞对血管壁的粘附与渗出；吞噬功能↑；表面 CR1、2 表达↑。

二、补体的病理生理学意义

（一）机体抗感染防御的主要机制

感染早期为旁路和 MBL 途径（固有免疫），后期则为经典途径（抗体产生后适应性免疫的效应阶段）。

（二）参与适应性免疫应答（免疫调节功能）

作为天然免疫的重要组分，补体不仅在机体早期抗感染免疫机制中发挥重要作用，而且，还参与适应性免疫应答的启动、效应和维持。补体通过与适应性免疫相互作用，有助于机体形成完备的免疫应答机制，以完善免疫系统的功能。

1. 补体参与免疫应答的诱导

C3: 参与对抗原的网罗、固定抗原, 使抗原易于被提呈;

C3d: 参与 BCR 共受体的组成, 促进 B 活化;

补体调节蛋白 CD55、46、59: 介导细胞活化信号, 参与 T 活化。

2. 补体参与免疫细胞的增殖分化

调节细胞增殖分化: C3b—CR1 (B): B 增殖分化为浆细胞;

C3d、iC3b、C3dg—CR2 (B): 助 B 活化。

3. 补体参与免疫应答的效应阶段

调节免疫细胞效应: C3b—杀伤细胞: 增强其 ADCC 作用。

4. 补体参与免疫记忆

记忆细胞的存活需要抗原的持续刺激

IC—C3b—CR1、CR2—FDC 表面, 使抗原滞留在生发中心

(三) 补体系统与血液中其他级联反应系统的相互作用

血浆中还存在其他一些酶系统, 如凝血系统、激肽系统及纤溶系统等。它们与补体系统一样, 仅进行有限蛋白酶解作用(limited proteolysis), 即在酶解级联反应中, 蛋白质底物并不降解至单个氨基酸, 而是形成某些活性片段, 发挥各自效应, 成为具有重要生物学意义的放大系统。

补体系统与凝血、纤溶、激肽系统间存在着十分密切的相互影响及相互调节关系, 例如:

①共同的激活物 抗原抗体复合物既可分别激活补体经典途径和旁路途径, 也可通过激活凝血因子XII而活化凝血、纤溶、激肽系统;

②共同的抑制因子 C1INH 既可抑制补体经典激活途径, 也可抑制凝血因子XII、激肽释放酶、纤维蛋白溶酶等;

③补体和凝血、纤溶、激肽系统所产生的活化产物, 均具有相似的生物学活性。表现为: 致炎效应, 如增加血管渗透性、扩张血管、释放溶酶体酶、趋化吞噬细胞、使平滑肌痉挛等。

相互影响及相互调节: 补体活化产物 C3a 和 C5a 可促使血管内皮细胞释放组织因子, 启动并加速凝血过程, 也可能激发纤溶过程。血浆纤溶酶、缓激肽成分也可激活补体系统。

因此, 上述酶系统相关作用的综合效应是介导炎症、超敏反应、休克、DIC、

等病理过程发生发展的重要机制之一。

第五节 补体与疾病的关系

一、遗传性补体缺乏相关疾病

多为常染色体隐性遗传；如 CINH 缺乏：致血管遗传性水肿

二、补体与感染性疾病

以病原体-C3b/C4b-CR1/CR2 或病原体-CR2/MCP/DAF 的方式，通过 CR 侵入细胞。

三、补体与炎症性疾病

补体片段激活单核细胞/内皮细胞/Pt，或与凝血、纤溶、激肽系统相互作用，与 CKs 间相互促进炎症介质网络

四、补体与异种器官移植

异种动物（如猪）体内的天然抗体与移植物表面抗原结合，激活补体，导致超急性排斥反应

小结

1. 补体系统包括 30 余种可溶性蛋白和膜蛋白，是体内重要效应系统和效应放大系统；
2. 补体固有成分可分别经经典、旁路、MBL 途径活化，通过共同的末端途径，最终形成 MAC 参与特异性和非特异性免疫；
3. 补体的生物学作用：溶菌、溶解病毒和细胞的细胞毒作用、调理作用、免疫粘附、炎症介质作用
4. 补体的活化的正负调节；
5. 补体活化也可导致病理性免疫损伤。