

生殖与抗体反应



上海科学技术出版社

生殖与抗体反应

Shulman S 著

赵秀菊 桑国卫 译
卢凤英 石其贤

上海科学技术出版社

《Repyoduction and Antibody Response》

Sidney Shulman

1975 CRC Press Inc.

封面设计 蒋文立

生殖与抗体反应

Shulman S 著

赵秀菊 桑国卫 译

卢凤英 石其贤

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路 450 号)

新华书店上海发行所发行 江苏扬中印刷厂印刷

开本 850×1156 1/32 印张 6 字数 152,000

1982 年 11 月第 1 版 1982 年 11 月第 1 次印刷

印数 1—7,150

统一书号:14119·1553 定价:(科五)0.84 元

译者的话

生殖免疫学是介于免疫学和生殖生物学之间的一门边缘学科。主要研究高等动物及人类生殖中的免疫学问题，并利用免疫学方法达到控制生育的目的。自从本世纪初 Landsteiner 和 Metchnikoff 发现精子免疫现象以来，就开始了用免疫学方法来控制动物生育的实验研究。但受到免疫学理论和技术发展的限制，进展缓慢。由于现有甾体避孕药物及其他节育方法尚不够理想，而社会对计划生育的需要日益增长，免疫避孕可能具有不干扰人体内分泌，并有长效的优点，故免疫避孕已成为我国和世界计划生育工作者研究的重要课题；国际上已有“避孕疫苗”提出，对精子抗原及其结构，抗精子抗体的不孕问题也进行了研究。

免疫避孕和免疫不育症，是人类生殖问题的两个侧面，都是计划生育工作中值得重视的方面。为了适应这方面的需要，我们翻译了美国 Shulman S 著《生殖与抗体反应》一书。作者系纽约医学院微生物学、妇产科学和泌尿科学系教授，从事免疫化学、微生物学、抗体及自身免疫疾病、生殖生理和免疫机制的研究近 30 年，发表多种专著和论文 200 余篇，学识渊博，根据作者自己的研究资料，并参考了大量文献，撰写成此书。内容着重讨论精子抗原抗体，女性生殖道抗原抗体，抗精子抗体及其与不孕的关系等问题。对免疫避孕的研究、免疫不育症的诊断和治疗均有一定的参考价值。可供从事计划生育和生殖生理学研究以及妇产科和泌尿科临床医生参考。

本书在翻译过程中承朱恒璧老先生和刘以训同志审校，特此致谢。

由于译者水平所限，书中如有错误之处，欢迎批评指正。

译者 1981.1

目 录

第一章 导言	桑国卫(1)
第二章 生殖免疫学概况	赵秀菊(4)
第一节 抗原系统	(4)
第二节 特别有价值的抗体技术	(6)
第三节 免疫步骤	(7)
第三章 精子抗原和抗精子抗体	赵秀菊(8)
第一节 自然抗体与非特异性因子的问题	(8)
一、精液因子	(9)
二、血清因子	(10)
三、微生物因子	(12)
四、人血清因子	(14)
第二节 异体免疫诱发的抗体	(15)
第三节 存在于精子上的各种抗原	(16)
一、各种属精子的抗原性与种属特异性	(21)
二、精子特异抗原	(22)
三、血型抗原	(28)
四、移植抗原	(29)
五、精子包被抗原	(31)
六、精子抗原的分级分离	(32)
第四章 实验性精子生成缺乏时的抗原和抗体	赵秀菊(36)
第一节 精子生成缺乏和睾丸炎	(36)
一、自身免疫性疾病的诱导	(36)
二、组织学改变	(39)
三、动物种系的差异	(43)
四、组织损害的机制	(44)
第二节 活性因子的化学性质	(47)

第五章 精子抗体及其与不育的关系(50)

第一节 人类精子凝集作用的存在及其发生率石其贤(50)

一、男子体内的精子抗体(51)

二、女子体内的精子抗体(66)

三、精子凝集方法的技术细节(89)

四、不同凝集法所获得结果的比较(105)

第二节 检测人类精子抗体的其他方法桑国卫(116)

一、制动抗体(116)

二、免疫荧光抗体(119)

三、细胞毒性抗体(126)

四、放射标记抗体(131)

第三节 人精子的细胞免疫桑国卫(131)

第六章 免疫不孕的治疗卢凤英(136)

第一节 精确测量与解释(136)

第二节 治疗动向和展望(137)

一、男子免疫问题(137)

二、女子免疫问题(140)

第七章 免疫法与诱导不育症卢凤英(143)

第一节 实验动物(143)

一、精液抗原(143)

二、乳酸脱氢酶(LDH)抗原(147)

三、激素抗原(148)

四、滋养层抗原(149)

第二节 人的免疫接种(150)

第八章 男性生殖的副性腺的抗原卢凤英(152)

第一节 前列腺及前列腺液(152)

一、人前列腺液(152)

二、狗前列腺液(155)

三、家兔的前列腺组织(158)

第二节 精浆(161)

一、精浆的免疫性(161)

二、人类精浆的组成(163)

第三节	精囊液	(170)
第九章	雌性生殖系统中的蛋白质、抗原和抗体	卢凤英(173)
第一节	宫颈粘液	(173)
第二节	子宫液	(174)
第三节	输卵管液	(175)
第十章	妊娠和避孕的展望	桑国卫(178)

第一章 导 言

近年来,人们对生殖过程的某些方面,特别是生殖功能所涉及的免疫因子方面,有了更多的了解。另外,可以通过实验方法来激活免疫因子,以进一步了解生殖生物学的机理和影响其中的某些环节,同样也有助于弄清许多有关的组分。这些免疫因子在人类的某些生理状况中,也同样可以发现,其中最突出的例子是原因不明的不育症。其他例子包括生殖器官的自身免疫性疾病、输精管切除与结扎术后的免疫反应,以及通过免疫方法达到避孕或流产的可能性。在随后的讨论中,将尽可能详尽地阐述各种程度不同的有关上述例子的近代知识。

为了充分了解免疫学特性在人类不育和控制生育的可能性中所起的作用,有必要讨论许多有关的问题。首先,我们必须探索精子抗原性的一般性问题,包括所含抗原及自身抗原的数目和种类,以及对精细胞作用的程度。其次,讨论这些抗原所引起的抗体的类型,以及如何才能检出和研究这些抗体。并了解这些抗体是否在雄性动物和雌性动物中都能产生。第三,必须辨认精子在精浆中的游动,以及精浆某些成分与精子本身之间的各种相互作用;且鉴于此种相互作用确会改变精子的抗原性,故需依据其抗原性来考虑相应的精浆成分。第四,精子系发生于睾丸组织,所以对于睾丸及其有关组织所产生的免疫学效应亦应予以注意。必须强调指出,性过程并不是对称的,即某种组织物(抗原)可从雄体进入雌体。但没有雌性的物质(除微生物的感染外)可从雌体进入雄体。因而可以看到,雌性或者雄性动物(作为一种自身免疫)对于雄性动物的体内成分可能表现有免疫反应,然而不会观察到雄性对于雌性动物的体内成分会显示免疫反应。这第四点可能是合乎逻辑

的,即雌性动物对于雌性成分的自身免疫反应,是一个极有意义的问题。它虽然还不是已被确证的事实,但是许多提示性的研究指出,有时是可能产生的。因此,为了估价各种有关的抗原物,必须考虑到雌性动物组织、体液和生殖道粘液;同样也要注意自身免疫反应的可能性。对于这些组织都必须很好地了解,以期对于某些雄性成分(对上述部位起重要作用者)的免疫反应提供研究方向。目前存在着一个更深远、有趣而重要的课题,是妊娠动物子宫内的相互关系,它涉及各种不同的免疫学概念和途径。这种母体-胎儿关系包含着许多免疫学的相互作用,其中最重要的问题是,为什么胎儿在未成熟之前,并不按已知的移植免疫学法则作为一种移植组织而被排斥。这种“违反”法则的情况,事实上是近代免疫学理论的最奥秘与富于挑战性的一个问题。所有这些探索、研究及概念,组成了“生殖免疫学”这个新兴领域中重要的一部分。因此,本书所讨论的内容是晚近正在探究的广泛领域的一个部分。

为了确定讨论的主要内容,我们应当考虑到所谓人类自发性不孕的特殊问题的范围。在近来出版的某些妇科教科书中已多次表明,在美国至少有12~15%的夫妇未能生育。这亦表明在美国有着超过3,000,000对并非想绝育而没有孩子的夫妇。其中10~30%不孕无法用任何器质性疾病来解释。假如我们采用平均数字20%,再乘以15%作为不孕率,那么已婚夫妇的原因不明不孕症的发生率为3%。但这仅是最小的估计数,因企图肯定有多少对夫妇是由于免疫学的因子而致不孕是有困难的,各原因不明不育症中,免疫学阳性病例的发生率的结果相差也很悬殊。以下我们将对这些分散的数据进行仔细而详尽的研讨。虽然读者可以选择某个数值作为该项估计的最佳数据,但是它都可以被乘以3%,因而得到有意义的最终结果,这就是总的已婚人群中免疫阳性病例的发生率。

虽然在后面将要证明这个最后的数值可达全部已婚夫妇的1%,但还需作些较为重要的校正,因为只考虑了原因不明的不孕。应该在最后的讨论之前先声明,有一种普遍的意见,认为上述不孕

症的免疫学原因只在无法解释的病例中寻找。然而这个意见并不恰当。某些研究指出，由于器质性不孕的病人同样亦示有精子免疫，且有大致相同的发生率。而且，按常理没有理由认为数种因素不能都对同一个不孕的问题有关。因此，可认为具有一种免疫因素作为不孕原因的夫妇数目至少是全部夫妇的 1%，甚至可以高达 2%。

下面将着重讨论精子抗原及其抗体，包括在抗体与不孕之间究竟有无相互关系，也将讨论实验动物及人类疾病。当然，试图完全而彻底地研究和评论所有有关的文献是困难的，尤其因为有关刊物种类极多。除去许多有关免疫学、生殖与妇科杂志外，同样重要的还包括有关泌尿科、一般医学、低温生物学，甚至皮肤病学的出版物。我们已在他处发表了有关的一般性综述。同样也有其他作者的卓越的评述，这将在适当的地方提到。此外，也可参考较早时候有关生殖免疫的讨论，而临床方面的问题已由 Behrman 作了很好的综述。

(桑国卫)

第二章 生殖免疫学概况

至今，生殖免疫学已经发展成为一门专业性的并有其科学特性的学科，生殖生物学和免疫学这两个领域相互交叉与渗透。无论基础或临床方面许多研究都可从泌尿生殖的功能，或生殖系统方面来加以阐明。研究者感兴趣的是：由于学术或专业领域的不同，研究的方法也不同，各项研究的涵义就不一样。在这些领域中发表的文献和有关这个主题的会议数量与日俱增。其中，较有名声的如 1962 年在加里福尼亚召开的“免疫生殖会议”；1967 年在保加利亚召开的“第一次精子与受精免疫学座谈会”；1968 年在瑞士日内瓦召开的“免疫和生殖会议”；1968 年在纽约召开的“第二次国际移植学术会议”；1971 年在华盛顿哥伦比亚特区召开的“第一次国际免疫学会议”；1971 年在瓦尔纳召开的“第二次国际生殖免疫学座谈会”；1973 年在意大利召开的“第一次国际妇产科会议”和 1974 年在英国布赖顿召开的“第二次国际免疫学会议”等。

男性和女性生殖系统虽然十分不同，它们涉及到完全不同的免疫学分析方法，但两者具有密切联系。关于男性生殖系统的抗原刺激物，已作了大量研究，本文所讨论的大部分内容将集中于有关男性方面，然而也涉及到有关女性免疫反应的领域。

第一节 抗原系统

在男性生殖道中有两种完全没有联系而又使人感兴趣的抗原系统，如将每一系统再分为若干分支可能更为有用。在这两个主要抗原系统中，每个都存有若干密切相关的组织或器官。它们含有一种或多种共同抗原，这些抗原也可能刺激自身抗体的形成。这

是一些组织特异性抗原(亦称器官特异性抗原),为一种重要的免疫学特性;一般来说,它们亦是自身抗原。有关组织特异性的一般性综述和讨论已有报道。在这两种为人们所关注的抗原系统中,主要的一种包括睾丸、附睾和精子。这一系统中的一组主要抗原同实验性精子生成缺乏和睾丸损伤有关。这一系统的其它几种抗原是与某些人血清中存在的精子凝集作用有关。其中某些抗原,还可能同时涉及上述两个问题,但至今未能确定。第二个抗原系统是前列腺和其它副生殖腺(或附性腺),即包括精囊、凝固腺和尿道球部腺(或 Cowper 腺)。这一系统还包括前列腺和精囊的分泌物。虽对人通过腹部直肠按摩或对狗注射毛果芸香碱,也可单独地分离出前列腺液,这是压出液的主要成分。前列腺和精囊的分泌物连同少量其它分泌液,是一种相当复杂的混合物,即所射出精液的液体部分——精浆。因此可以认为精浆代表了这两种主要抗原系统的许多组分的结合。这些解剖学的细节在一些综述中已作了详情叙述。除了这些组织特异性抗原以外,精浆中也含有某些血清蛋白,主要为白蛋白组分,虽然这并不是唯一的成分,它可能仅代表一种血清的渗出物。免疫球蛋白亦即抗体的存在问题,是一个重要的特殊问题,将在后面作进一步讨论。但精浆抗原也可以具有重要性。通过研究这些抗原有许多课题将可被探索:

1. 试图阐明其中每个系统中的抗原数目和每种抗原的精确的特异性。并确定哪些是自身抗原,即在含有这些抗原的同一个体中,哪一些是有免疫性的。

2. 希望探索其中每种抗原的化学特性、抗原力大小及其在实验条件下可能引起组织损伤的关系。

3. 希望了解每种抗原究竟是否与生殖生理现象和自然或人为控制生殖的问题有关。

4. 必须确定每种抗原是否同有关的器官产生自身免疫,特别是同人类疾病是否有关。

此外,以上这些目标也应用于女性生殖系统。在女性生殖系统特异性抗原似乎较少,难于进行此类研究。然而,随着时间的推移

移,我们越来越认识到此类抗原是能够进行研究的,甚至可能涉及到某些自身免疫现象。

第二节 特别有价值的抗体技术

有许多方法可以用来检测存在于免疫动物或临床研究中的抗体。这些方法在敏感性、精密性及实用价值方面差别很大,可简要地作如下介绍:实验动物的主要研究方法是精子制动或精子凝集试验,此为寻找人类抗精子抗体的主要方法,应用甚广。近年来免疫荧光法的使用日益普及,并对组织学和细胞学的分析越来越具有吸引力。有些研究采用精子细胞毒法,这是依据精子细胞对于活性染色的摄取而判断其结果。但“精子毒性抗体”或“精子毒性”这个术语的意义可能不明确,因为此术语最初应用于有关制动现象。其它检测抗体技术包括沉淀反应(液体或凝胶)、补体结合试验和被动血凝试验等方法。

应用这些方法时,都可作某些步骤上的改变,所以每种方法实际都是由经精心改进和具有独特的技术构成的。但是,每种方法都有其局限性。有关的许多问题将在下面详细讨论。必须强调的是,应很好地了解每种方法的误差和误解的根源。例如进行临床观察时,如果由于某种不肯定因素,使测定病例是阳性或阴性结果含糊不清时,则即使再增加至 100 例扩大研究,也不能使结果变得更为可信。使人遗憾的是,在不育和精子抗体的研究中,确有许多这类谬误的分析。

应该强调,虽然循环抗体往往较易研究,并吸引了绝大部分人的注意力,特别是有关它与生育之间的关系。但免疫反应的另一个相当不同的方面也可能具有重要意义。这一特性系基于产生特异性致敏细胞的形成及其活性的反应,它通常表现在迟发性过敏反应及组织损伤和破坏。此类反应传统上一般是用皮肤试验进行研究。而现在更多的是取自体内的细胞在体外进行细胞免疫研究。这将在以后有关体外研究的章节中讨论。

第三节 免疫步骤

可以通过许多途径注射抗原性物质,包括静脉内、肌内、腹腔内、皮内和皮下注射等途径。我们对通过阴道内途径免疫的特殊作用的可能性特别感兴趣。可以选择加添某些佐剂于抗原中。近二十年来三种最普遍选用的佐剂是 Freund 的完全和不完全佐剂,以及近年来才应用的百日咳疫苗。其它已被提出和最近看来相当有希望的佐剂,将在下面讨论。因为由动物实验而展开的任何过程都是为了今后可能应用于人类,故应慎重考虑佐剂的使用,防其不良副反应的发生。

(赵秀菊)

第三章 精子抗原和抗精子抗体

在 1899 年有人将精子注射到异种动物体内而发现精子具有抗原性。换言之，此项发现系根据异体抗体的产生。如 Metchnikoff 的研究是基于将人的精子注射于豚鼠腹腔内，随后取动物腹腔液或血清标本作研究，发现此种液体与精子混合在几分钟内即显示制动作用，而正常动物的腹腔液或血清与精子混合需数小时才出现制动作用。接着在 1900 年 Metchnikoff 首先研究得到抗精子的自身抗体。他用豚鼠精子注射于另一些豚鼠中，即用同族免疫法，发现这些动物产生了所谓“精子毒素”的活性。这一名称是以“细胞毒素”类推而来。如果有补体存在时，此活性能使精子制动。他认为此时精子已被杀死，故考虑为一种毒性作用。几年后，Adler 实际上是第一个应用自身免疫步骤刺激抗体的形成，即他给每只动物注射自身精子。“精子毒素”这一术语是不适当的，因为它比较含糊。但此名称有时仍出现在文献中，它实际上是一种制动抗体，这不应与真正的抗精子的细胞毒性抗体相混淆，而最好用精子结构或某些代谢活性的实际破坏或损伤来证实。制动抗体和细胞毒性抗体的作用两者都确实存在，且均需要补体的存在，但由于抗体不同，涉及的作用机制亦不同。这些不同的抗体活性将在下面作进一步讨论。

第一节 自然抗体与非特异性因子的问题

精子抗体的研究，特别是精子的凝集作用，被天然存在的抗体样活性物质造成的困难所纠缠。在其它抗原-抗体现象中这些非抗体活性也同样能引起谬误，但在凝集现象中，它们引起的曲解和

误差是最为常见的。一般来说,关于此问题有两种完全不同的概念。许多作者归之为“非特异性凝集”,是与“特异性凝集”相对而言的,后者系通过抗体引起,前者是由其它物质引起。另一方面,有些研究者归之为“抗体样因子”、“自然抗体”或“正常抗体”。这后一种提法实际上意味着有抗体存在。通常发现这种自然抗体比典型抗体或诱发抗体更少特异性,所以这种抗体多少有些象其它研究者所称的非特异性因子。这些名称的使用法因人而异,且在不同时期也有所变化。我们虽不能严格并仔细地比较其各自所描绘的现象。但一般认为这些术语似乎是指不一定需由传统方式产生的抗体所引起的凝集作用。已进行了许多精子的非特异性凝集作用的研究,这些研究是在数种哺乳动物如牛、兔、马、猪及人的身上进行的。下面将讨论我们观察的某些非人类的例子。而有关在人类研究中多少有相似混淆之处将在更后面讨论。

一、精液因子

在绝大多数种属动物中,正常射出的精子,有以头-头方式自然凝集的倾向,同时也有某些其它因子可阻止凝集的发生。一些学者称此种具有抑制活性的物质为“精子抗凝集素”。这样命名是为了强调这一事实,即抗体类型的凝集素并未参与被此种抗凝集素所阻止的凝集过程。有人认为公牛精浆包含两种因子,一种引起精子凝集,另一种抵消及阻止前者产生精子凝集作用。这些观念已得到发展,即从母牛正常滤泡液中发现了这一对因子。关于这些因子的分子性质,还知道很少,但肯定不象是抗体。

对几种哺乳动物,特别是牛精子的非特异性凝集作用的早期研究,首先是 Kato,以后是 Lindahl 及其同事完成的,这将在下面引证。他们概括地声称在大多数动物种属中,在正常射出精液中的精子本身都有以头-头方式凝集的自然倾向,但这通常被某些其它因子的存在而阻碍。Kato 报道兔子的精囊的分泌物引起兔子以头-头方式凝集,而前列腺、附睾的分泌物则无此效应。他认为引起凝集的因子实际上是存在于分泌液的盐类之中,这一倾向

可在前列腺和附睾中所形成的抗凝集物所抵消。Lindhahl 和 Kihlstrom 研究了公牛精子的凝集作用,他们认为精浆内含有一种称为“精子抗凝集素”的因子,此因子亦可在马、猪、兔及人的精液中发现。他们还认为此物质的作用没有种属特异性,而且至少在公牛是来源于前列腺。在其后的研究中 Lindahl 等提出在牛精浆中实际上含有两种因子,一种引起精子凝集,而另一种抵消和防止前一因子产生凝集。他们不同意 Kato 的意见,辩解说凝集因素并不等同于盐类成分,首先这活性成分是不可透析的。晚近 Lindahl 进一步观察到在母牛的正常滤泡液中含有这一对因子。当精子从精浆中移出并以盐水冲洗时,如在早期工作中所见到的一样呈现头-头方式凝集。这种凝集作用是由一种特异因子所诱导,后者根据分级分离研究证明是一种高分子量物质。对于抑制因子亦作了一定程度的特性鉴定,并判明为与滤泡液特定部分相结合的低分子量物质。遗憾的在所有这些研究中,我们所得到的似乎是这样两种有相反作用的混合物。在与某些对照混合物相比较,对每种因子进行纯化,视其增加或减弱精子凝集作用,这样才能作出判断。如果要确实证明有一种凝集物质的存在,需要在提炼的基础上作进一步的纯化。

二、血清因子

Cheng 早期研究了正常血清对精子的影响。他发现在人、牛、兔、豚鼠和大鼠的新鲜血清中有一种杀精子因子,此效应通过精子细胞的迅速制动而显示出来。此血清因子可以杀死同种和异种精子细胞。然而人的血清是例外,它仅杀死异种精子。此种杀精子因子不稳定、不耐热,贮存数天后即消失。其存在的量有限,并可被一定量的精子所消耗。在不同个体及不同动物种属中,其浓度亦不同。有人认为这种因子具有与已知血清活性补体相似的特性。Cheng 强调指出未观察到人类精子的凝集现象,虽然其他种属动物精子在新鲜正常血清中显示不同程度的凝集。另有极罕见的例子,豚鼠精子甚至在生理盐水溶液中也会凝集。在这些实验