

计|生|与|疫| 划|育|免|

王梦玖

滕春英

王衍苹

编译



中国展望出版社

计划生育与免疫

王梦玖 腾春英 王衍平 编译

中国展望出版社

一九八六年·北京

计划生育与免疫

王梦玖、腾春英、王衍平 编译

•

中国展望出版社出版
(北京西城区太平桥大街4号)

黑龙江新华印刷二厂印刷
北京新华书店发行

开本787×1092毫米 1/32 印张 6
120千字 1986年6月 北京第1版
北京第1次印刷 1—4000 册

统一书号：14271.016 定价：1.20元

译 前 言

计划生育工作是我国的基本国策之一。近年来，我国在控制生育、搞好优生工作方面，已经取得了不少成绩。然而，在我国目前有关此项工作的实验研究和临床工作却只限于药物及器械节育、以优生为目的的产前遗传学诊断范畴。随着免疫学的迅速进展，目前已在有些国家对应用免疫学方法控制生育和优生的产前、孕前诊断工作的实验研究方面工作开展得非常活跃，其中部分成果已应用于临床。

在市计划生育委员会主持下，我们综合了近年来国外杂志的有关报道，系统阐述了生殖控制的免疫学途径和最新动态和对优生学的临床免疫及实验研究亦进行了阐述。

本书内容丰富、深入浅出、通俗易懂。可供妇产科、计划生育、儿科等临床及科研人员参考。

由于译者水平所限，不当之处在所难免，希广大读者指正。

译者

1986年

目 录

第一章 免疫与生殖控制

一、抗精子免疫·····	(2)
(一) 精子和精浆抗原·····	(2)
1. 精子特异性抗原·····	(4)
2. 精子顶体酶系统抗原·····	(10)
3. 人类精浆特异性抗原——精子膜抗原·····	(11)
4. A B O 抗原·····	(11)
5. H L A 抗原·····	(12)
6. 精子抗原的分级分离·····	(13)
(二) 免疫性不育的实验研究·····	(14)
(三) 女性生殖道对精液的免疫反应·····	(15)
(四) 抗精子免疫与生殖控制·····	(17)
1. 实验研究·····	(18)
2. 避孕制剂的研究·····	(20)
二、抗卵子免疫·····	(22)
(一) 卵巢抗原·····	(22)
(二) 透明带抗原·····	(23)
(三) 抗透明带免疫避孕的研究·····	(25)
三、抗激素免疫·····	(31)
(一) 促性腺激素·····	(31)
1. 绒毛膜促性腺激素 (HCG) ·····	(31)

2. 丘脑下部及垂体分泌的促性腺激素·····	(44)
(二) 性甾体激素·····	(46)
四、抗胎盘免疫·····	(52)
五、甾体激素类避孕药对免疫系统的影响。·····	(54)
六、宫腔内节育器与免疫·····	(55)
七、人工流产与免疫·····	(56)
八、免疫与男性避孕·····	(56)
(一) 男性生殖器官的免疫学特征·····	(57)
(二) 男性免疫不育的实验室研究·····	(57)
(三) 输精管切除或结扎后对精子的自身免疫 ·····	(65)

第二章 免疫与优生

一、新生儿先天性感染性疾病·····	(72)
(一) 新生儿先天性风疹·····	(73)
1. 发病学·····	(73)
2. 诊断·····	(80)
3. 免疫学防治·····	(81)
(二) 新生儿先天性巨细胞包涵体病·····	(82)
1. 发病学·····	(82)
2. 诊断·····	(87)
3. 免疫学防治·····	(88)
(三) 新生儿先天性乙型肝炎·····	(88)
1. 发病学·····	(88)
2. 诊断·····	(93)
3. 免疫学防治·····	(93)
(四) 新生儿先天性单纯疱疹·····	(95)

1. 发病学.....	(95)
2. 诊治.....	(96)
3. 防治.....	(97)
(五) 新生儿先天性脊髓灰质炎.....	(97)
(六) 新生儿先天性柯萨基病毒感染.....	(98)
1. 发病学.....	(98)
2. 诊断.....	(98)
3. 治疗.....	(99)
二、新生儿先天性自身免疫病	(99)
(一) 新生儿免疫性血小板减少性紫癜.....	(99)
1. 发病学.....	(99)
2. 诊断.....	(104)
3. 治疗.....	(106)
(二) 新生儿先天性中毒性甲状腺肿.....	(106)
1. 发病学.....	(106)
2. 诊断.....	(108)
3. 治疗.....	(108)
(三) 新生儿先天性重症肌无力.....	(110)
1. 发病学.....	(110)
2. 诊断.....	(111)
3. 治疗.....	(113)
(四) 新生儿先天性系统性红斑狼疮.....	(113)
1. 发病机理.....	(113)
2. 诊断.....	(115)
3. 治疗.....	(115)
(五) 新生儿先天性糖尿病.....	(116)
1. 发病学.....	(116)

2. 诊断.....	(119)
3. 治疗.....	(119)
三、同种免疫性新生儿溶血症	
(一) Rh型新生儿溶血症	(119)
1. 发病机理.....	(120)
2. 诊断.....	(128)
3. 预防.....	(130)
〔附注〕Kleihauer 胎儿细胞计数法	(133)
(二) ABO型新生儿溶血症	(134)
1. 发病学.....	(134)
2. 诊断.....	(136)
3. 防治.....	(141)
四、新生儿先天性免疫缺陷病.....	(141)
(一) 联合免疫缺陷.....	(143)
1. 病因及病理.....	(144)
2. 临床表现.....	(145)
3. 实验室检查.....	(146)
4. 治疗.....	(146)
(二) 抗体免疫缺陷.....	(147)
先天性X——连锁型低丙种球蛋白血症.....	(148)
1. 病因及病理.....	(148)
2. 临床表现.....	(149)
3. 实验室检查.....	(149)
4. 治疗.....	(150)
选择性IgA缺乏症.....	(150)
1. 病因与病理.....	(151)
2. 临床表现.....	(151)

3. 实验室检查.....	(152)
4. 治疗.....	(152)
(三) 细胞免疫缺陷.....	(153)
先天性胸腺发育不全.....	(153)
1. 病因及病理.....	(153)
2. 临床表现.....	(154)
3. 实验室检查.....	(155)
4. 治疗.....	(155)
(四) 吞噬细胞免疫缺陷	(156)
慢性肉芽肿病.....	(156)
1. 病因及病理.....	(156)
2. 临床表现.....	(157)
3. 实验室检查.....	(157)
4. 治疗.....	(158)
(五) 补体缺陷.....	(158)
C ₃ 缺陷	(159)
1. 病因及病理.....	(159)
2. 临床表现.....	(159)
3. 实验室检查.....	(159)
4. 治疗.....	(159)
(六) 围产期免疫缺陷的实验室诊断.....	(160)
1. 羊水脱落细胞的免疫学和染色体检查	(160)
2. 新生儿脐带血检查.....	(160)
3. 新生儿免疫状态的检查	(161)
4. 新生儿胸部X线检查	(161)
(七) 预防.....	(161)
〔附〕 参考文献.....	(162)

第一章 免疫与生殖控制

动物的生殖过程，是一种按照一定规律进行的自然现象，在胎生哺乳动物当中，这一过程变得尤为复杂。

人类生殖是一种既复杂又协调的过程，它受多种社会因素和生物学因素的影响，是在中枢神经的控制下，处于动态平衡的多种激素调节着生殖过程。临床上出现的假孕，某些因素所导致的闭经，个别男性停止生精等现象，都是由于某些器官将外界刺激传入大脑皮层，再经神经介质将信号传入下丘脑，引起某些释放因子改变垂体分泌功能所致。

人类及其它高等动物均属有性生殖，由两性的生殖细胞——卵子和精子结合后形成胚胎发育而成子代。卵子和精子是由原始生殖细胞增殖成为卵原细胞及精原细胞，再生长成为初级卵母细胞及初级精母细胞（此时，细胞内的染色体为二倍体）；进而通过两次减数分裂，由次级卵母细胞及次级精母细胞发育成为卵细胞和精细胞（此时均为单倍体）。当精子进入女性输卵管后，与卵子相遇，并进入卵内受精，构成二倍体合子。受精卵着床于子宫内膜内，通过胎卵期，胚胎期及胎儿期逐渐发育成为新个体。

总的来说，人类的生殖过程大致可分为三个阶段，即：配子的发育和释放，卵子和精子在女性生殖道中运行、受精、受精卵运行和着床，胚胎发育到出生。生殖过程各个阶段所需时间不同，大致比例是Ⅰ：Ⅱ：Ⅲ = 14：1：31。一般来说，只要阻断上述三个阶段的任何一个环节，都能达到控

制生育的目的。从免疫学角度来说,控制第二阶段较为有利。

目前,我们已知道在发育早期阶段的配子和受精后的合子均携带有特异性抗原。同时,生殖系统中的很多蛋白质都具有免疫原性,其中很多所引起的免疫反应可以阻断生殖过程。这是用免疫学方法来控制生育过程的理论基础。

通过大量的实践研究发现,利用免疫学方法来控制生育,有可能达到效果肯定、安全无毒、简便易得、易于普及、男女双方均可使用的目的。

一、抗精子免疫

长期的临床实践表明,人类原发性不育的部分病例是由免疫反应引起的,同时发现精子的抗原性表现在给同种机体注射精子时,机体可以产生一种能够固定精子的活性物质——精子毒素。Meaker (1922) 等发现,大约80%的原因不明的不育妇女血清有凝集精子的能力。1932年, *Baskin* 给妇女注射人类精子,以观察避孕效果。他给20名妇女每7天注射一次新鲜人精液,每次5—20ml,共注射3次。结果发现,在20例受试者中,有19例出现抗精子抗体,并产生大约一年的不孕期。Isojima (1959) 给雌性豚鼠注射成熟睾丸细胞和完全Freund佐剂混合,结果实验组生育力为24%,而对照组为84%。这些发现证实了抗精子免疫对生殖的控制作用,并为研制控制生育的精子疫苗奠定了理论基础。

(一) 精子和精浆抗原

同种精子或睾丸组织免疫雌性动物可以引起不育;而用异种精子免疫动物,能引起特异性抗体出现,但不影响雌性动物的生育力。此外,还发现某些不育的男性与其循环中存在

的精子抗体有关。所以，利用抗精子免疫的方法控制生育的可能性引起了很多学者的兴趣。

多年来，在有关此类研究的动物实验中，动物（豚鼠、小鼠、家兔、牛）对经全身或局部（阴道、皮内）注入的精液或睾丸提取物发生免疫反应（全身或局部的抗体反应），与其同时又有降低生育力及阻断妊娠的作用，见表 1—1。

早在1899年，Landsteiner就已经发现，给异种机体注射精子时，能够引起机体的抗精子抗体的产生，这表明精子可能具有抗原性。以后，Metalnikoff在1900年对此又做了进一步观察，他发现利用抗精子免疫控制女性生殖是完全可能的。

表1-1 各种动物对精液和睾丸提取物的实验性同种免疫

动物主要免疫途径		免 疫 反 应			对生育的影响	
		体液 抗体反应	局部 抗体反应	细胞 免疫	生育力 降低	早期 胚胎死亡
豚鼠	皮内	+	+	+		+
	经阴道	+	+	+		
小鼠	全身	+			+	
	经阴道	—			—	
家兔	全身和 阴道联合	+	+	+	+	+
牛	全身	+	+		+	+
	经阴道	+	+		+	+

目前研制精子疫苗的工作已在很多国家进行，在此过程中，首先是从精子或精浆中鉴别和分离抗原。这种抗原必须是精

子或精浆特异的，具有同种抗原性，对这种抗原所产生的抗体必须具有抗精子作用，并与机体的其他组织成分没有交叉反应。这样，既能保证致敏机体的免疫反应是针对精子的，同时又没有任何由于交叉反应所引起的自身免疫反应，这种抗原可能存在于每个精子或精浆中。

睾丸生殖细胞及精子是机体内其他组织所不具有的独特细胞，具有特殊功能。精子抗原组成相当复杂，其不同部位，亦存在各自的一系列抗原物质，如：质膜抗原（含精子制动抗原、H—Y抗原等），顶体抗原物质（含顶体酶、透明质酸酶、神经胺酶等），核部抗原物质（含精蛋白）、中段抗原物质（含乳酸脱氢酶—x、PGK— β ）等。精浆抗原是睾丸、附睾、输精管和附属腺体产生的各种抗原成分的复合体。精浆抗原组成十分复杂，目前已知的抗原成分已多达二十余种，并常将其分为精子膜抗原和可溶性抗原两类，其中前者包括ABO血型抗原、HLA抗原、乳铁蛋白及糖蛋白SCA等，其后者包括红细胞抗原、转铁蛋白、白蛋白、 α —球蛋白、 β —球蛋白、 γ —球蛋白以及一些酶类等。

精子抗原与精浆抗原的成分不同，作用亦有差异。在绝大多数哺乳动物中，精子首先须在雌性生殖道中获能后方能受精。获能过程可能与精子在雌性生殖道中除去膜抗原有关。人类及大部分哺乳动物的精浆均能使已经获能的精子除能。附睾及其腺体的分泌物中含有除能因子。Bracktt等(1975)发现，兔精子被含有高涨盐的缓冲液处理后，其大部分膜抗原即可被除去，并可更快地获能。

1. 精子特异性抗原

人类及哺乳动物的精子是高度分化的生殖细胞。精子产生于睾丸，当其释放到曲细精管后，即被输送到直细精管、

辜丸网和输出管，最后到达附辜，并贮存于附辜尾部。辜丸内的精子并不成熟，当其通过附辜运行期间，即可获得运动和受精能力。精子各区段的成分十分复杂，其生化、生理特征亦有不同，详见表 1—2。

精子特异性抗原在很多动物实验中都已得到了证实。然而，关于人类精子的特异性抗原却有很大争议。Rao等

表 1-2 精子各区段成分的生化、生理特征

区 段	成 分	抗 原	功 能
头核	DNA、RNA核苷酸、二硫键和精氨酸、磷酸、 K^{+} 、 Ca^{++} 、 Fe^{++} 、 Mg^{++} 、Cu	核 IgG	单倍体细胞能分化为雄性配子和雌性配子
顶体	酸性磷酸酶、透明质酸酶、酸性蛋白酶、中性蛋白酶、ATP酶、 β -门冬酰-N-2 酰葡萄糖胺基水解酶和破坏卵放射冠的酶	前顶体抗原、IgG 和 IgM	在顶体反应中释放出大量酶，顶体前段在受精时进入卵膜过程中起主要作用
质膜和顶体膜	胆固醇、某些氨基酸、醛、脂类糖蛋白、单糖、双糖、磷脂、脂肪酸、酶抑制剂		精子运动和表面反应所需要的代谢交换，包括凝集反应，白细胞吞噬作用，顶体膜和质膜不稳定，在受精过程中易促进融合
尾	粘蛋白、脂类、精氨酸硫氢基氨基酸、 Ca^{++} 、 K^{+} 、 Fe^{++} 、肌动蛋白、肌球蛋白、ATP酶		尾部 ATP酶含量与能使尾部末端运动的纤维蛋白活性间有关、
中段	膜和胞质含水水解酶，硫氢基氨基酸、胆固醇、 Cu^{++} 、 Ca^{++} 、 Fe^{++} 线粒体中含大量细胞色素氧化酶系统，脂类和磷酸	非特异性 IgG、IgM	中段线粒体 为精子运动提供生能机构
主段	同中段	非特异性抗原 IgG	功能同中段
尾段		Ig M	

(1961) 报道,人类精子有 7 种抗原,前列腺液有 4 种抗原,全精液中至少含有 16 种抗原。他们指出,人类精子有 3 种特异性抗原,另外 4 种是与精浆共同的。Jung(1976) 利用免疫荧光检查发现,人类精子具有两种不同的抗原,其一为 AC1,另一为 AC2,两者均存在于精液、附睾和睾丸的精子、精子细胞及精子母细胞中。AC1 和 AC2 性质完全不同。AC1 与微生物和人类肾脏组织能够发生很强的交叉反应,在输精管结扎前常可在人的血清中发现抗 AC1 抗体,说明 AC1 抗原并非精子特异性抗原;而 AC2 抗体的早期和经常出现,也并非精子特异性免疫反应所致。AC2 抗原与微生物及组织抗原均无交叉反应,抗 AC2 抗体主要发现于男性和输精管结扎者的血清中,说明 AC2 为人类精子的特异性抗原,抗 AC2 抗体亦为精子的特异性免疫反应所致。故原因不明的不育,可能与抗 AC2 抗体的免疫反应有关。

Goldberg (1972) 证明,人类精子具有特异性乳酸脱氢酶 (LDH) 的同功酶 (LDH—X)。LDH—X 只存在于成年睾丸中。这种酶的产生受基因位点控制,只在精子生成周期的原发精母细胞期显示酶的活性,而在机体的其他细胞中是无活性的,故此酶是精子所特有的,可能与精子的能量代谢有关。LDH—X 为四聚体,与其他器官和血液中发现的乳酸脱氢酶 (由 B 亚基和 A 亚基构成的四聚体) 不同,精子中的乳酸脱氢酶是由 C 亚基构成的四聚体。动物的 LDH—X 是特异的,但其具有一定的种间交叉性。如鼠的 LDH—X 可与兔 LDH—X 发生交叉反应。动物实验发现,用兔抗鼠 LDH—x 血清在受精卵通过输卵管期 (实验组 I)、或在着床期 (4—7 天) (实验组 II),发现被动免疫妊娠小鼠实验组 I 的妊娠率仅为用正常兔血清注射的对照组的 43%,实

验组 II 的妊娠率仅为相应对照组的 52%。这提示抗鼠 LDH-X 在小鼠内能阻碍着床或在着床后引起流产。Goldberg 等 (1973) 应用鼠 LDH-X 主动免疫 7 只母兔, 用免疫过的母兔与已经证明有生育力的公兔交配, 交配完 10 天后解剖母兔, 发现 7 只免疫母兔中, 75 个黄体只有 22 个胚胎 (29.3%), 而 7 只未免疫母兔中, 60 个黄体中有 53 个胚胎 (88.3%)。结果表明, 经 LDH-X 免疫和未免疫的动物的生育力有非常明显的差异, 同时他们也发现, 被免疫动物的抗体效价与动物的妊娠率之间存在一定关系, 见表 1—3。他们认为, 这种作用的机理可能是使卵子受精的精子数量减少, 而阻碍着床的作用亦不排除。目前认为, LDH-X 抗生育作用的机理可能是由于抗 LDH-X 抗体抑制了精子 LDH 活性, 进而导致

表 1-3 应用 LDH-X 免疫的家兔的妊娠率

实 验	抗 体 效 价	免疫数		非免疫数	
		黄体数	胚胎数	黄体数	胚胎数
1	47	8	3	10	10
2	146	10	6	6	6
3	100	13	2	6	5
4	130	11	4	11	10
5	136	14	1	8	8
6	37	9	6	10	7
7	97	10	0	9	7
总数		75	22	60	53
百分率		29.3%		88.3%	

能量供应障碍，使精子活力下降；此亦可能是LDH-X抗体与精子膜表面的LDH-X相作用，造成精子凝集，在补体参与下引起细胞毒效应所致。

Goldberg等(1981)报道，应用LDH的另一种同功酶LDH-C₄免疫动物，可使其生育力明显下降。当应用LDH-C₄免疫雌性狒狒时，在30例受试动物中，22次交配(73%)不能妊娠；在对照组中，29次交配即能有21次妊娠(72%)，同时发现，动物的排卵期不被免疫影响。应用

表I—4应用LDH-C₄免疫的雌性狒狒的抗体效价及生育力

狒狒	注射后天数	追加注射后天数	抗体效价	妊娠
1	343	14	13	-
	372	43	12	-
	401	72	6	-
	646	30	10	-
	675	59	6	+
2	343	11	12	-
	379	50	2	+
	641	25	97	-
	682	66	21	-
	723	18	28	-
	950	32	13	+
3	170	50	40	-
	205	87	10	-
	240	122	9	-
	485	58	13	-
	558	47	32	-