

M .2.
MIANYIXUE YICONG

免疫学译丛

陈仁 主译

人民卫生出版社

771

2

R571

37

3:2

免疫学译丛

[2]

陈 仁 主译

B216/10

人 民 卫 生 出 版 社



B235960

《免疫学译丛》前言

免疫学发展十分迅速，为使从事此专业的科研、教学人员及广大医务工作者了解免疫学的进展，我们认为及时组织翻译一些国外近期发表的综述文章是一种可取的方法，为此出版《免疫学译丛》。暂定每年1~2册，每册10~15万字。以论述为主，也适当介绍方法学。希望在实践中和理论两方面对读者均能有所帮助。

每册由一名编委担任主译，负责组织人力翻译和审处译稿。

为了办好《免疫学译丛》，恳望广大读者提出建议和批评。

人民卫生出版社免疫学编委会

吴安然 孙宗棠

龙振洲 陈 仁

郑武飞 陆德源

章谷生

主 译 的 话

本集主要选译了四个方面的内容,即有关 HLA 与疾病、白细胞介素-2、人类淋巴细胞产生的单克隆抗体以及补体的研究新进展的问题。HLA与疾病关系的研究十几年来已经积累了不少资料。近年我国也已开展 HLA 的检测工作,也有一些单位在研究 HLA 与某些疾病关系的课题。为了让更多的同志注意这方面的动态,我们选译了三篇有关 HLA 与疾病的综述,着重介绍世界当前研究的现状,HLA 与某些疾病的关系,HLA 与疾病相关的遗传学机制和生物学机制,测定 HLA 和分析它和疾病相关性时应当注意的基本概念,特别是 HLA-D/DR 与疾病和免疫应答的相关性。

近年来,人们认识到白细胞介素-2 (IL-2)是控制淋巴细胞的增殖和分化以及细胞间相互作用的广谱生物学活性介质。IL-2 在维持机体的免疫稳定性、免疫调节、肿瘤免疫等方面均有重要意义。本集收纳两篇这方面的文章。

在一篇用人类淋巴细胞产生单克隆抗体的综述中,详细比较了人类杂交瘤亲代的杂交率、Ig 分泌的水平及其稳定性等,并对单克隆抗体应用于诊断和治疗人类疾病上的优点及其前景作了评价。

对补体系统的本质及其功能的了解在逐渐深入。过去对补体系统在抗细菌性感染及在免疫病理中的作用已有所了解,但对其在抗病毒性感染中的作用估计不足。补体系统活化过程中产生的多种裂解产物,与其相应受体相互作用可发挥多种生物学活性。这对于免疫应答、炎症反应、超敏反应

也都是重要的。本集最后的两篇文章希望在这方面对读者有所裨益。

本集的文章由京津沪几个单位的同志分担译校。主译人负责统校,但限于本人外文和专业水平,缺点错误在所难免,诚恳期望读者批评和指正。

陈 仁

目 录

1. HLA 与疾病——世界的现状	1
一、前言	1
二、HLA 与疾病相关的意义及其评价	1
三、白种人中 HLA 与疾病的相关	3
四、HLA 与疾病相关性在临床医学中的应用	10
五、结束语	11
2. HLA 与疾病相关的生物学机制	14
一、前言	14
二、HLA 与疾病的相关性	14
三、HLA 系统的人种差异及其与疾病相关性的人种差 异	18
四、HLA 与疾病相关的遗传学机制	20
五、HLA 与疾病相关的生物学机制	23
3. HLA 分析的现状、HLA-D/DR 与临床	30
一、前言	30
二、进行检查 HLA 时, 必须考虑的事项	32
三、与 HLA-D/DR 有关的几个问题	34
四、结束语	51
4. 白细胞介素-2 的生物化学和生物学性质以及 在诱导细胞毒 T 细胞和产生抗体的 B 细胞应 答中的作用	54
一、巴豆酯对 IL-2 产生的作用	55
二、IL-2 受体存在的证据	59
三、EL-4 源性 IL-2 的生化特性	61
四、IL-2 与其它免疫增强性淋巴因子的分离	63

五、淋巴因子的连锁反应·····	65
六、淋巴因子连锁反应在增强 B 细胞和 T 细胞的应答方 面的作用·····	69
5. 自身识别和白细胞介素-2 在免疫调节、自身免 疫和肿瘤中的意义·····	77
一、自身混合淋巴细胞反应·····	77
二、IL-2·····	82
三、讨论·····	83
四、结束语·····	86
6. 用人类淋巴细胞产生单克隆抗体·····	97
一、杂交瘤技术·····	97
二、永恒细胞株的建立·····	104
三、EBV 杂交瘤技术·····	106
四、单克隆抗体的优点·····	108
五、可能的局限性·····	108
六、结论·····	109
7. 补体系统在宿主对病毒感染应答中的重要性·····	115
一、引言·····	115
二、补体系统的组成和活化·····	115
三、补体与病毒和病毒感染细胞在体外的相互作用·····	119
四、补体在体内对病毒感染的作用·····	131
五、补体系统在人类病毒感染中的作用·····	136
六、小结·····	139
8. 介导生物学应答的补体配体-受体的相互作用·····	149
一、引言·····	149
二、细胞受体的补体配体产生的分子反应·····	150
三、补体-衍生配体的膜受体·····	153
四、补体受体的生物学功能·····	161
五、结论·····	167

1. HLA 与疾病——世界的现状

内藤说也

一、前 言

关于 HLA 与各种疾病关系的研究，始自七十年代初，先是研究白种人；七十年代后期也发表了不少关于黑种人和日本人的报告。不仅检测 HLA-A, B 抗原，也扩展到检测 C, D, DR 抗原。在日本人中进行的研究另有报告（指脇坂明美：临床免疫，14 [suppl. 4]:2~16, 1982—译者注），本文着重概括地介绍在白种人中，经广泛研究调查目前已经明确的 HLA 与何种疾病相关。希望这对今后在日本人中进行类似研究的方向可能有所启迪。

二、HLA 与疾病相关的意义及其评价

基础医学的研究人员，多从战略角度来阐述 HLA 与疾病。临床医生更关心的是防治疾病以及判断预后等问题。因此作者拟从战术方面探讨一下 HLA 与疾病的问题对临床实践有何意义。在探讨 HLA 与某病相关时，首先应当了解有关判断标准的一些问题。

1. 两个以上研究小组的报告应当一致 当有许多研究报导时，虽不需要完全一致，但在大多数报告中，相关的 HLA 抗原如不一致，就会怀疑两者是否真正相关。因此，对这类研究必须重复进行，或在多个研究单位参加的专题讨论会上进行研究。专题讨论会上的相关，一般多低于一个研

究小组所报导者。

2. 相对危险率和患者组中的抗原频率都要高。

$$\text{相对危险率} = \frac{\text{患者组中有某抗原的例数} \times \text{对照组中无某抗原的例数}}{\text{患者组中无某抗原的例数} \times \text{对照组中有某抗原的例数}}$$

此值至少应大于 3.0。相对危险率很高，但患者组中的抗原频率低于 20%（对照组相应地低于 5%），这在临床上无意义；一般认为应高于 50%。当某抗原的频率不高，但相对危险率较高，在统计学上又有显著性，则应对患者的病型进一步加以区分。

3. 校正 P 值应 < 0.05 校正 P 值是指疾病与某 HLA 抗原（相关）的统计学显著性，以 X^2 检验算出的 P 值乘以所分析的抗原种类数表示。一般认为 $P < 0.05$ 有显著性，但重复试验时又不一定有显著性。为了稍加严格地判断显著性，Svejgaard 等认为校正 P 值显著，可信度高。为使 P 值显著，应大量增加对照组的样本数，对此应加注意。一般认为，对照组的样本数达到患者组样本数的 4~5 倍为宜。

4. 诊断疾病的准确性 为检测 HLA 所收集的病例，应经临床专门医生诊断，并最好作完诊断该病所必要的各种检查，包括病理学检查。例如肾脏、皮肤、心脏的活检，特异性血清学检查等。

5. HLA 分型的精确性 一般认为，进行 HLA 分型的研究单位常参加国内外专题讨论会和交换细胞，会获得良好的结果，不致出现什么问题。但是即使是优秀的研究室也可能缺少鉴定特殊抗原的抗血清。日本多在拥有大量患者的临床科室进行分型，但如有可能，和长年进行分型工作并参加国内外专题讨论会的研究部门共同协作进行分型可能更好。

6. 据多发家系的调查应能充分说明与疾病相关的 HLA

抗原的分离。

7. 患者组的标本数要多 近来认为必须要有 30 例以上的病例。但如果在患者组中, 某抗原能近 100% 地出现, 那么 10 例左右, 在某种程度上也许是可以相信的。

8. 对照组的选定 HLA 的频率通常并不因性别、年龄之不同而有差异, 所以无需设置象流行病学调查那样复杂的对照组。但对照组必须确属无血缘关系又无病患。此外, 患者组及对照组均应在同时期、用同一抗血清进行分型。

三、白种人中 HLA 与疾病的相关

有关 HLA 与疾病的文献数目庞大, 但如用上述标准加以选择则其数量有限。本文拟参照 1979 年出版的、Ryder, Andersen 和 Svejgaard 等报导的“HLA 与疾病登记(第三报)(HLA and Disease Registry, Third Report)”^[1]和“组织相容性试验 1980”的联合报导^[2]等资料, 对确定与 HLA 相关的一些疾病加以介绍。

在探讨与 HLA 相关的疾病时, 有各种分类方法, 例如按 HLA 抗原的分类法, 或者按病因而分类, 还可按相关的 HLA 是人类共同的或是因人种而异的分类方法。在本文中采纳临床分类法。

1. 关节疾病 目前已经知道, 类风湿因子阳性的类风湿性关节炎在全人类都是与 DR 4 相关, 血清学阴性的则与 B27 十分密切相关(表 1)。

已知白种人的类风湿性关节炎与 A1、B8-Dw-DR3 相关, 并认为这与胰岛素依赖性糖尿病一样, 有 DR3、DR4 杂合子的人更易发生本病。HLA-B27 与各种关节疾病的高度相关, 引起许多人的注意, 如能说明其原因可能会阐明这

表 1 关节疾病

病 名	抗原	患者(%)	对 照 %	相对危险率
强直性脊柱炎	B27	90	9.4	87.4
Reiter 综合征	B27	79	9.4	37.0
银屑病性关节炎	B27	29	9.4	4.0
青年性关节炎	B27	32	9.4	4.5
类风湿性关节炎	Dw4	50	19.4	4.2
其它关节炎*	DR4	51	24.9	3.0*

* 原文本行恐有误——译者

些疾患的发病原理。

2. 眼及皮肤的疾病 在日本人中与 HLA 相关的眼病最有名的是原田氏病，而在白种人中却未必了解。如表 2 所示急性前葡萄膜炎是与 B27 相关的疾患。与银屑病相关的

表 2 眼和皮肤的疾病

病 名	抗 原	患者(%)	对照(%)	相对危险率
急性前葡萄膜炎	B27	52	9.4	10.4
银屑病	Bw57	19	7.2	3.0
	Bw58	7.9	3.3	3.2
	B37	11	3.3	3.7
	Bw39	9.7	3.4	3.1
	Cw6	51	18	4.8
	DR7	43	23	2.5
	Dw3(DRw3)	85	26	15.4
疱疹样皮炎	B5 (Bw51)	41	10	6.3
Behlet 氏病	DR4	90	38	14.4
寻常天疱疮				

HLA 的主要基因位点是C，即与 Cw6 相关，这在日本人和白种人都是共同的；但在B、A位点的相关抗原，在白种人和日本人之间有些不同。据报告疱疹样皮炎在白种人是与 A1-B8-Dw3 相关的疾病。所有人种的 Behcet 氏病都与 Bw51 的相关，但与 D-DR 的相关性仍不明确。已经知道，犹太人的寻常天疱疮患者多见于 A10-Bw38-DR4^[3,4]。

3. 内分泌病 胰岛素依赖性糖尿病 (IDDM) 和突眼性甲状腺肿是代表性内分泌病，列于表 3。IDDM 在有两种抗原的杂合子时，与 HLA 呈高度相关。在 DR 位点为 DR3 和 DR4，在B位点与 B8 及 B15 相关。突眼性甲状腺肿为与 A1-B8-Dw3 相关的疾病。

表 3 内分泌病

病 名	抗 原	患者(%)	对照(%)	相对危险率
胰岛素依赖性糖尿病	DR3	52	24	3.3
	DR4	63	22	6.4
突眼性甲状腺肿	Dw3	57	26	3.7

4. 消化器官疾病 乳糜泻及慢性活动性肝炎列于表 4。乳糜泻也被称为 A1-B8-Dw3 疾病，但近来了解到它也与 DR7 相关。慢性活动性肝炎也被认为是 B8-Dw3-DR3 疾病，但从相对危险率来看，相关性不高。但如限定在有自身抗体的病例中，则其相关性似有所增高。

5. 神经病、肾病及感染 与多发性硬化症、重症肌无力、特发性膜性肾病及亚急性甲状腺炎呈有意义相关的 HLA 抗原列于表 5。笔者在 Terasaki 教授处对 Name-

表 4 消化器官疾病

病 名	抗原	患者(%)	对照(%)	相对危险率
乳糜泻	B8	60	12	11.0
	Dw3	79	26	10.8
	DR3	79	18	17.1
	DR7	45	17	4.0
慢性活动性肝炎	B8	37	16	3.0
	DRw3	37	21	2.2

表 5 神经病、肾病及感染

病 名	抗原	患者(%)	对照(%)	相对危险率
多发性硬化症	A3	33	23	1.9
	B7	41	16	2.7
	DR2	56	26	3.6
	Dw2	59	26	4.1
重症肌无力	B8	34	16	2.7
	DR3	42	27	2.7
特发性膜性肾病	B8	31	16	2.3
	B18	20	10	1.9
	DR3	60	21	5.6
亚急性甲状腺炎	B35	70	15	13.7

row 博士的病例进行分型测定后, 于 1971 年首次报导多发性硬化症与 HLA 相关。当时报导的相关抗原是 A3, 后来虽并未否定这一事实, 但认为更密切的相关抗原是 B7, 后来又发现是 Dw2 DRw2 即逐向 D 位点靠近。目前了解到, 在靠近 D-DR 区有主要的易感性基因 (Primary suscep-

ptible gene), 同 B7、A3 的相关是由连锁不平衡造成的。对于日本人的多发性硬化症主要使用第七届及第八届组织相容性专题讨论会分发的抗血清进行了检查研究, 但并未发现呈显著性相关的抗原。重症肌无力和特发性膜性肾病在白种人仍属 B8-Dw3-DR3 相关疾病, 但在日本人中尚未查出有意义的抗原。在这里把亚急性甲状腺炎当作感染的疾病也许成问题, 报告称在白种人此病与 Bw35 极为显著相关。

6. 所谓系统性疾病 与 Bürger 氏病、特发性血色素沉着症及 Sjögren 综合征相关的 HLA 抗原列于表 6。与 Bürger 氏病相关的抗原在白种人可能是 Bw51, 似与日本人的结果一致。与 A9 的相关性更强, 但 A、B 两位点何者是主要的基因位点, 尚属不明。

表 6 系统性疾病

病 名	抗 原	患者(%)	对照(%)	相对危险率
Bürger 氏病	A9	50	14	6.4
	B5(Bw51)	15~83	6~16	4.5
特发性血色素沉着症	A3	76	28	8.2
	B14	16	3.8	4.7
Sjögren 综合征	Dw3	78	26	9.7

特发性血色素沉着症是与 A 位点抗原呈极高度相关的唯一的疾病。最初以法国的报告居多, 在白种人大致相同。在日本人中尚未发现有明确相关的抗原。推测在此抗原附近存在有决定铁代谢的基因。Sjögren 综合征在白种人属于 B8-Dw3 疾病。

7. 21-羟化酶缺陷病 Dupont^[4] 等根据 6 个家族的调

查首次报告了发生 21-羟化酶缺陷病的遗传基因位于 HLA-B 及 D 位点之间。后来的许多研究也支持这样的论点。开始 Dupont 等认为并无特异性相关的 HLA 抗原^[5]，但后来的研究发现 Bw47 是有意义的、相关性较强的抗原（表 7）。据报告，豕草枯草热的易感基因也不与 HLA 特异抗原相关，但与 HLA 位点密切相关^[6]。但是后来并未见到支持这一论点的报导。

表 7 21-羟化酶缺陷所致先天性肾上腺增生

抗 原	患者(%)	对照(%)		相对危险率
Bw47	8.5	0.6		15.4
GLO	D/DR	B	C	A
21-羟化酶缺陷基因				

8. 有争议的疾病 下面就表 8 所列 4 种同 HLA 相关性意见不一致的疾病加以叙述。

(1) 系统性红斑性狼疮 (SLE)：因本病为自身免疫性疾病的代表，有许多研究报导提示它与 HLA 呈高度相关，但未获得一致的相关性。在白种人，有的报导与 A1-B8-DR3 相关^[7]，有的报导与 B15、DR2 相关^[8,9]。最近 Sontheimer 等^[10]报告，在称为亚急性红斑性狼疮的 SLE 亚型，当 B8（频率为 65%，对照为 23%，相对危险率为 6.2）和 DR3（频率为 77%，对照为 22%，相对危险率为 10.8）极为相关。SLE 的临床诊断系根据美国风湿病协会所定 14 条标准，如有 4 条符合即作诊断，显然难于把 SLE 看成一个

表 8 有争议的疾病

系统性红斑狼疮	A1	B8	DR3
		B15	DR2
亚急性红斑性狼疮	患者(%)	对照(%)	相对危险率
B8	65	23	6.2
DR3	77	22	10.8
IgA 肾病			
Bw35, DR4 多或不多			
非高血压性肥厚性心肌病			
高加索人 B12			
黑种人 B5 多或不多			
特发性肾病综合征			
B 12 B8 DR7			

临床实体 (clinical entity), 应当再把它分成各种病型。分型后再按前述方法进行检查, 或许能确定有无相关的抗原。此外, HLA 可能有助于 SLE 病型的分类。

(2) Ig 肾病: 关于 IgA 肾病的报导都是对白种人的研究结果, 有的认为与 Bw35、DR4 相关^[11~14], 有的又予以否定。作为 IgA 沉着于肾小球的疾病, 除所谓特发性 IgA 肾病之外还有紫癜性肾炎, 并发于肝硬变的肾炎等等; 就是特发性 IgA 肾病本身, 在临床上以突发性、反复性血尿为主的表现但不太明显的病型直到发展为慢性肾衰竭, 部分发展为急剧进行性肾炎的多种病型。因而认为与 HLA 相关的不一致性, 可能在于本病本身的异质性所致, 很可能像 SLE 一样, 其中有与 HLA 相关的病型, 也有不相关的病型。

(3) 非高血压性特发性肥厚性心肌病：有的报告认为本病在白种人与 B12 相关，在黑种人与 B5 相关^{〔15〕}，但有的报告又予以否定^{〔16〕}未臻一致。与前述两病相同，本病也可能存在有异质性的问题。

(4) 特发性肾病综合征：特发性肾病综合征系指肾活检时几乎查不出有意义的病理改变、用类固醇治疗奏效的一组肾病综合征。与其相关的 HLA 抗原在白种人中有 B8^{〔17〕}、B12^{〔18〕}、DR7^{〔19〕}等报导，目前现状仍无定论。

上面介绍了虽经广泛调查研究与 HLA 的相关性，但尚未获得一致观点的 4 种疾病。在这些疾病中，其所以未能确定出与之相关的抗原，是由于临床诊断为一种疾病，但病因上是异质性的；也许是由于各研究者的临床诊断标准不一致的缘故。这些病似乎与 HLA 确有某种关系。不管怎样，将来有必要以专题讨论会的形式来共同研究探讨。

四、HLA 与疾病相关性在 临床医学中的应用

决定 HLA 抗原型可用于临床诊断的，目前仅限于强直性脊柱炎的 HLA-B27。除此之外的相关性能用来诊断疾病的不多。但随着今后研究的深入很可能发现可用来诊断疾病的 HLA 抗原。

大家都知道，成年性糖尿病和胰岛素依赖性糖尿病是病因完全不同的两种疾病，这是利用是否与 HLA 抗原相关而阐明的。今后对于临床上难于鉴别的、属于异质性的疾病，利用检测 HLA 而作出病因性的区别，这是完全可能的。例如类风湿因子阳性的和类风湿因子阴性的类风湿性关节炎，与 HLA 抗原相关的程度不同，提示病因的不同。特发性肥