

世界卫生组织技术资料译丛

免疫缺陷

——研究近况

人民卫生出版社

R392
17

世界卫生组织技术资料译丛

免疫缺陷

——研究近况

华蕴博
姜训

刘祥麟
张菊明

王轩冕

合译



人民卫生出版社

世界卫生组织一个科学小组的报告

技术报告丛书 630

日内瓦 1978 年

世界卫生组织技术资料译丛

免 疫 缺 陷

——研究进展

华 蕴 博 等合译

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京市崇文区天坛西里10号)

人 民 卫 生 出 版 社 印 刷 厂 印 刷

新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行

787×1092毫米32开本 3 $\frac{1}{2}$ 印张 65千字

1981年12月第1版第1次印刷

印数：1—6,400

统一书号：14048·4078 定价：0.34元

译 者 的 话

免疫学是研究生物体(动物、植物、微生物)对外来异物产生免疫应答、识别或排斥异己产生免疫防护和免疫病理反应的科学。

免疫缺陷病是指机体免疫防护功能障碍所致的疾患。

本书是目前越来越受到人们重视的世界卫生组织免疫缺陷科研组的专著。全书共分8章。第1章前言；第2章免疫应答细胞学基础；第3章评定免疫状态的试验；第4章原发性特异性免疫缺陷；第5章补体缺陷；第6章巨噬细胞缺陷；第7章继发性免疫缺陷；第8章结论与建议。内容全面，取材新颖，文笔简洁，可供从事免疫缺陷病科研及临床工作者参考。

由于译者水平限制可能有用词不当或谬误之处，敬请广大读者批评指正。

1980 年

目 录

1. 前言	1
2. 免疫应答的细胞学基础	2
3. 评定免疫状态的试验	4
3.1 免疫球蛋白和抗体	4
3.2 细胞免疫 (CMI)	11
3.3 T-细胞调节功能测定	15
3.4 辅助T-细胞活性测定	15
3.5 增高的抑制T-细胞活性测定	16
3.6 降低的抑制T-细胞活性测定	17
3.7 特殊研究	17
4. 原发性特异性免疫缺陷	18
4.1 遗传学	18
4.2 形态学和血液学	19
4.3 原发性特异性免疫缺陷的早期诊断	22
4.4 原发性特异性免疫缺陷状态的分类	27
4.5 有关疾病	30
4.6 特异性免疫缺陷的治疗	33
5. 补体缺陷	40
5.1 人类补体的遗传性缺陷	41
5.2 人类补体遗传学	48
5.3 补体基因的染色体位置与连锁关系	50
5.4 其他与补体有关的功能缺陷	51
6. 巨噬细胞的功能缺陷	52
6.1 杀菌能力方面的缺陷	52

6.2 中性白细胞活力缺陷症.....	54
6.3 巨噬细胞清除功能的缺陷.....	55
6.4 巨噬细胞功能失调的处理.....	55
7. 继发性免疫缺陷	55
7.1 原虫与蠕虫感染时的免疫缺陷.....	55
7.2 细菌感染时免疫缺陷.....	60
7.3 免疫缺陷和病毒感染.....	62
7.4 营养不良.....	65
7.5 其他病理学情况.....	70
8. 结论和建议	77

免疫缺陷

世界卫生组织免疫缺陷

科研小组报告 (1977)

1. 前 言

免疫机制错综复杂。粘膜和皮肤是防止感染的非特异性屏障，并有乳铁蛋白 (Lactoferrin) 和干扰素 (Interferon) 等多种非特异因子。此外尚有其他非特异性因子和特异性免疫机制的协同作用。补体系统和巨噬细胞就是这类因素的重要例子。

免疫缺陷的机制可能涉及到特异性因子如抗体或淋巴细胞；非特异性因子如补体。免疫缺陷导致丧失某些炎症反应，引起不同程度的细菌、真菌、病毒的反复感染。本文先讨论特异性或非特异性因子的原发性免疫缺陷研究的新成果，但未包括所有原发性非特异性免疫缺陷如 α -1 抗胰酶缺陷。继发性免疫缺陷也可能由特异性或非特异性因子遭受破坏或损失造成的，可以导致和上述因子破坏后相同的临床疾病。例如癌肿、营养不良、细胞毒药物、病理条件的改变、代谢病等均可引起继发性免疫缺陷。免疫和感染之间关系复杂，免疫缺陷引起感染、感染也会造成免疫缺陷。例如念珠菌病、麻风、疟疾和其他寄生虫病所引起的特异性和非特异性免疫缺陷。

在过去 10 年中，对原发性及非特异性免疫缺陷的病人进

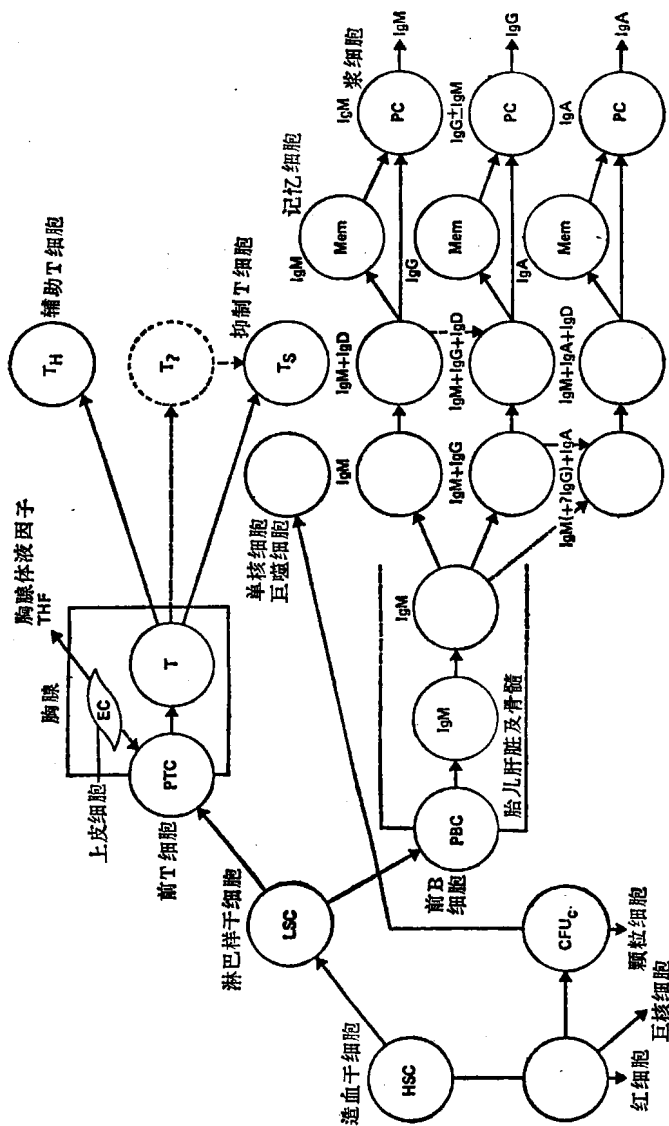
行的研究和动物实验，结果使免疫应答的知识迅速丰富起来。由于这方面的进展，让我们得以按免疫应答的细胞个体发生、按对免疫反应具有深远影响的遗传因子和生化因子来给原发性免疫缺陷分类。嘌呤补救途径遗传缺陷的代谢障碍即为原发性免疫缺陷的一个明显实例。

从原发性免疫缺陷所取得的知识去理解继发性免疫缺陷是大有可为的。世界上绝大部分人群还遭受着寄生虫感染、传染病和营养不良。这些因素肯定是多数免疫缺陷的原因。原发性免疫缺陷无论特异性或非特异性总是罕见的。对人的原发性免疫缺陷应答机制了解已较为深入。现在应用它的成果去探索继发性免疫缺陷的病因和影响。本文有两大目的：首先列举和描述已知的特异性或非特异性原发免疫缺陷病的主要原理。然后用已知的人体免疫应答知识去理解和说明更为广泛的继发免疫缺陷病。

2. 免疫应答的细胞学基础

T细胞的前期细胞(PTC)和B细胞的前期细胞(PBC)都来源于同一的淋巴样干细胞(LSC)^[2]。揣测是由多能造血干细胞(HSC)的早期后裔^[128]演变而来。在免疫应答中，T细胞、B细胞的重要合作者——单核细胞和巨噬细胞系是由HSC沿另一途径演化而来。(见图1)

PTC细胞在胸腺内受上皮细胞(EC)作用而诱变，开始显现T细胞的特征^[158]。游走到外周组织后，T细胞继续受到胸腺体液因子(THT)的影响而分化^[64]。众所周知的外周T细胞亚群就是辅助T细胞 T_H 、抑制T细胞 T_S ^[135,146]，以及功能各异的其他T细胞亚类或亚系。T细胞亚类的多



说明和略语见第二节; CFU_C=培养基鉴定中的细胞形成单位

样化过程的各发育阶段还没有被明确肯定。

B细胞的前期细胞PBC最先在胎儿肝脏里，其后又在骨髓里迅速变成前B细胞。它能分泌单体的IgM，但用免疫荧光法未能在它表面检出功能性球蛋白受体^[66,127]。B细胞亚系表现出来的许多免疫球蛋白基因决择要在分化阶段才完成^[113]。与抗体特异性有关的未成熟的sIgM⁺B淋巴细胞及其后代——浆细胞随后才能合成和分泌特异性抗体，代表分化的另一阶段。易于遭受免疫耐受性的未成熟sIgM⁺B淋巴细胞，它是同型的Ig亚类分化个体发育的中枢细胞。IgG或IgA亚类是从sIgM⁺细胞分离出来的亚群。B细胞系内的每一种亚系后来又获得了sIgD^[113]。在同型分化过程中，B淋巴细胞从其他细胞表面（如C₃和IgG）获得了受体，就可以对抗原以及T辅助细胞发生应答，产生B记忆细胞（MEM），并分化为终末浆细胞（PC）。

特异性免疫应答的启动和完成与受遗传制约的错综复杂的系统有关，诸如细胞免疫T细胞各亚群之间和巨噬细胞之间的相互作用，B细胞和上述细胞间的相互作用。T_H细胞和T_S细胞对B细胞分别产生正的调节效应和负的调节效应。而IgM和IgG抗体通过这些类型的免疫球蛋白上FC部位特异受体对具不同功能的T细胞亚群的活动发挥影响。

3. 评定免疫状态的试验

3.1 免疫球蛋白和抗体

3.1.1 血清免疫球蛋白浓度的测定

每个疑似原发性免疫缺陷病人都应进行血清免疫球蛋白测定。目前已有多种有效的方法来测定血清免疫球蛋白的浓

度，包括琼脂凝胶单向放射扩散和双向扩散、免疫电扩散、放射免疫测定和自动比浊法等。这些测定是将试验血清的免疫球蛋白浓度与一定浓度的标准溶液相比较。上述试验方法中没有一种是完美无瑕的，因其结果解释尚不完全明确。

Mancini 单向放射扩散测定法被广泛应用并进行了改良^[60,125]。每次试验在平板上至少要三种标准液。在最适条件下，方法误差用恒定的变异系数表示，除去极大浓度外，其误差可能小于 10%。用低浓度抗血清，其蛋白检测的限度约为 10mg/l (10 μ g/ml)。每次测定约需血清 0.01ml。使用正常血清，其结果于 24 小时扩散后得到，但如测定很浓或很低水平血清将需要更多的时间。同一家庭的不同患者或同一病人于不同时间内可发生免疫球蛋白水平和模式的变异。

凝胶扩散法对扩散常数的差异是敏感的；用作标准的免疫球蛋白要特别小心，试验血清不能发生分裂或凝聚。亦即，像低分子量 IgM 这样的蛋白肯定可以测定，而分泌型 IgA 将不能测定，除非具有含该种免疫球蛋白的标准制剂才行。较敏感的方法是用放射活性同位素法测定免疫球蛋白。下面介绍一种改良的单向放射扩散法，此法系用放射活性抗免疫球蛋白处理沉淀带，再通过放射自显影术就可看到沉淀带^[164]。放射免疫试验法，包括双抗体法^[150]和固相放射免疫测定^[102]，两者都能检测每 ml 血清中 1 ng 浓度的特异性免疫球蛋白。它们取决于试验血清中免疫球蛋白对纯化的标记免疫球蛋白与抗血清之间相互作用的抑制能力。测定血清免疫球蛋白如 IgE，当其含量极低时，则放射免疫法就具有特殊价值，也可用来测定体液中如脑脊髓液或羊水中全部免疫球蛋白水平，而用其他常规方法因量太低以致不能精确定量。

(a) 标准化和抗血清

由于不同实验室使用不同的标准因此出现不同的结果。理想的标准应该包括一种已知浓度免疫球蛋白的稳定制剂。世界卫生组织现已供应5种人体血清免疫球蛋白〔165~168〕作为参考制剂并推荐用作免疫球蛋白的测定标准。与这些标准有关的常用工作标准已均能制备。

各种对人体免疫球蛋白的抗血清已能由各种动物生产，最好用正常人或用单细胞系的蛋白进行免疫。在原则上应用混合的单细胞系蛋白而不用单一的蛋白来免疫动物。用于提供单细胞系蛋白的动物为山羊、绵羊或家兔看来并不出现严重的差异。如将山羊和绵羊抗血清用于凝胶扩散试验，在患选择性IgA缺陷的病人可观察到其血清IgA浓度假性升高，原因是患者具有对反刍动物蛋白起作用的循环抗体。对这些病人IgA水平的测定必须用非反刍动物例如家兔和马制备抗血清。所有抗血清，包括商品来源的，在使用时应显示其特异性。在一次研究中〔165〕，当采用同一国际标准制剂时，许多实验室在测定血清样品中的免疫球蛋白取得相当一致的结果。使用不同的标准则产生差异很大的结果。商品来源的抗血清和标准常使结果不太满意。

(b) 亚类

Mancini方法可测定每种IgG亚类的水平。但是，对于个别亚类的沉淀抗血清可能难以获得。

(c) 一般介绍

介绍下列方法作为常规应用：

(1) 预试用电泳或免疫电泳。

(2) 根据实验室经验，免疫球蛋白特异的测定要使用一种以上的方法。

选择性免疫球蛋白缺陷，甚至用电泳法也不能检出某些

免疫球蛋白的大量缺乏。免疫电泳技术尚不能定量，解释结果时必须具有丰富的经验。此等试验方法不能排除异常情况，因此仅能作为初筛方法。

3.1.2 免疫缺陷时血清免疫球蛋白浓度测定

诊断与分析原发性免疫缺陷，用上述介绍的技术方法测定免疫球蛋白浓度是有价值的。血清免疫球蛋白的浓度随年龄和环境而变化，且个体与个体之间也不相同。可以获得不同人群间免疫球蛋白水平与年龄、环境和性别有关的资料。各实验室应测定在年龄和环境条件上与疾病组相比的对照组的血清免疫球蛋白浓度。目前尚不能证实分布曲线(distribution curves)在诊断免疫球蛋白缺陷上的价值。如有明显的症状，同时其血清IgG水平为2g/l (2mg/ml或20IU/ml)或低于此值，可作为实用的阈值。在患原发性免疫缺陷病人的健康亲属中其免疫球蛋白水平可能偏离正常^[65]。因而对诊断原发性免疫缺陷，免疫球蛋白浓度不能作为唯一的指标。据报道，患单一免疫球蛋白选择性缺陷患者（例如缺少IgA，或IgD，或IgE）可以无任何有关疾病的症状，正常人群中约有0.03~0.20% IgA是检测不出的。因为免疫球蛋白的浓度是合成、分解和丢失的净得结果，说明任何一种免疫球蛋白水平时必须不仅要考虑它的已知标准(norms)，而且也要了解这些代谢因素。丢失指征可能通过测定血清白蛋白而得到，一旦发生丢失，白蛋白随即降低。在丢失情况下IgM维持正常水平。静脉给予纯化的放射性碘标记免疫球蛋白的代谢周转(turnover)的研究可用以鉴别患有低丙种球蛋白血症是由于内源性分解代谢增高致使免疫球蛋白存活时间短暂而合成降低抑或免疫球蛋白进入尿液和胃肠道过度丢失所致。

机体分泌液如唾液、眼泪和乳液中的免疫球蛋白也可检

测。呼吸道感染或腹泻病人，不论有无沉降系数为 $11 \times 10^{-13}S^*$ 的IgA及分泌成分均应进行测定。正常分泌液中分泌成分的检测可用对此成分特异的抗血清作单向放射扩散或放射免疫测定。免疫缺陷病人中常可遇到IgG亚类的不平衡。

有限的电泳异质性，同质性免疫球蛋白可以是一时性的^[54]，而在患免疫缺陷综合征病人可经常遇到Kappa-lambda (κ - λ) 轻链比例的异常^[90,92,176]。在幼小的未成熟婴儿中可见到同质性免疫球蛋白^[87]。

所有免疫球蛋白水平正常或高的病人及单独一种免疫球蛋白缺陷病人中，有时可观察到对一种或多种抗原不出现反应。因此，正常的免疫球蛋白浓度并不排除抗体缺陷，如若十分疑似免疫缺陷者应该检查其对抗原刺激的应答反应。

3.1.3 免疫接种后抗体形成的评价

抗体应答可用以研究经常接触某抗原人群的抗体测定或检查自动免疫后抗体的形成。

死抗原、蛋白或多糖，包括明矾沉淀抗原都可用。凡疑似患原发性或严重继发性免疫缺陷病人决不能使用活疫苗(BCG和天花、脊髓灰质炎、麻疹、风疹、腮腺炎疫苗)。

经初次和第二次免疫后超过一定时限测定抗体可观察到细胞相互作用下降速率的异常，提示除有最高效价(Peak titres)的紊乱外，还有免疫调控细胞相互作用方面的失调。

现介绍如下：

(1) “自然”抗体：A和B同族血凝素、异种凝集素和异种溶素(heterolysins)(即抗绵羊或兔红细胞)，抗链球菌溶血素和抗大肠杆菌的杀菌抗体，目前检测此种自然抗体作筛选用。

* $10^{-13}second = 1\text{ svedberg}$ (该单位不再通用)

(2) (a) 对以前未免疫儿童，可给予推荐剂量的商品白喉/破伤风 (DT) 二联疫苗，于每次注射后 2 星期取血，测定破伤风菌抗体以及作白喉毒素皮内试验 (Schick 氏试验)。也可用三次剂量的脊髓灰质炎死疫苗 (1.0ml 肌肉内注射，间隔 2 星期)；于末次注射后二星期采血，通常用病毒中和试验测定抗体。

(b) 用 DT 或白喉/百日咳/破伤风 (DPT) 三联疫苗免疫过的病人，在加强一次后，随即用 Schick 氏试验测定抗体。

(3) 辅助自动免疫：

(a) 已证明噬菌体 $\phi X174$ 是一强力、安全和高效抗原^[143]；它宜用于测定抗原清除作用和检测初次和第二次免疫应答。

(b) 多聚核糖磷酸盐 (Polyribose phosphate) 流感嗜血杆菌多糖也是一种强力而无害抗原。单剂量 (0.05mg, 皮下) 足以免疫一个健康人。两星期后采血测定抗体。上述抗原和其他多糖抗原不可用于不足一岁的婴儿，特别是对免疫缺陷疑似者更应谨慎使用。

(c) 脑膜炎双球菌多糖 A、C 或 A + C (取自 Mérieux 研究所，里昂市，法国)。

(d) 单节鞭毛素 (Monomeric flagellin)。

(e) 不常用的其他抗原，包括：

(i) 肺炎球菌多糖

(ii) 毒力抗原

(iii) 钥孔蠔血蓝素 (KLH)

(iv) 血型抗原

(v) 流产布鲁氏菌抗原。

3.1.4 B淋巴细胞

B淋巴细胞具有T淋巴细胞所没有的某些表面成分从而能被识别。包括B细胞自身合成的膜结合(membrane-bound)免疫球蛋白, EB病毒受体^[72,103]及用抗血清鉴定的B-细胞抗原。C₃和Fc受体只存在于B细胞, 而单核细胞及某些T细胞上, 不具备此等受体。10~25%的循环淋巴细胞具有这种表面标记。实验用淋巴细胞通常是从肝素化外周血或活检标本淋巴结中分离得到。利用密度梯度 Boyun^[18]的聚蔗糖-泛影酸盐混合液(Ficoll-Hypaque)法可有效地从血液分离淋巴细胞, 似乎也不搅混T-细胞/B-细胞的比例, 如同用脱脂棉柱滤过一样。可以用乳胶颗粒来鉴定单核细胞, 过氧化物酶也可用以鉴定这些细胞。鉴定单核细胞很重要, 因为它能与自身的和异种的IgG和补体结合。

为了检出表面免疫球蛋白^[147], 将分离的淋巴细胞于37℃培养45分钟, 而后再与家兔的Fab₂抗体碎片或完整的山羊抗体一起孵育, 用以研究重链或轻链的决定簇。常用荧光素和碱性苾香红(rhodamine)来标记。如最初孵育的温度不能达到^[120]或如完整的家兔抗体被荧光标记, 即可得到假性估计过高的B细胞百分率, 此系由于其他细胞型受体与IgG结合所致^[216]。彻底洗涤蛋白溶液中的淋巴细胞, 常用配备有外照明(epi-illumination)装置的荧光显微镜予以检查。淋巴细胞上的荧光点或新月状物表明存在有高密度表面免疫球蛋白。B淋巴细胞制造免疫球蛋白的证据可用胰蛋白酶除去表面Ig然后在培养基中孵育6小时, 即显示有重新合成的Ig出现^[152]。

当B细胞与EB病毒^[72]一起孵育后, B细胞上的EB病毒受体可用荧光素标记的EB病毒人抗血清来检测。

骨髓细胞中的前-B细胞可用纯化抗体(荧光色素标记)来鉴定,其大小如同小淋巴细胞,没有可被免疫荧光检出的免疫球蛋白,却有少量的细胞浆IgM^[112]。正常骨髓中有核细胞约0.6%经鉴定为前-B细胞。

3.1.5 体外B-淋巴细胞免疫球蛋白生物合成的刺激作用

研究免疫缺陷患者的B细胞在成熟为免疫球蛋白分泌性浆细胞的缺陷的许多方法业已确立。外周血用聚蔗糖-泛影酸盐混合液(Ficoll-Hypaque)法离心可得到病人的单核细胞,并与B细胞的多细胞系(polyclonal)的激活剂一起培养。美洲商陆有丝分裂原(PWM)确定为本试验的活化剂^[207,218],而灰暗奴卡氏菌(*Nocardia opaca*)提取物,葡萄球菌属溶解物,葡萄球菌Cowan A株,EB病毒及经特异免疫的T-细胞在接触破伤风杆菌类毒素^[67]所分泌的产物均被成功地应用。浆细胞样细胞合成和分泌的免疫球蛋白可用特异的放射免疫法测定7~12天培养物的上清液,或者测定培养物第7天最后4~18小时期间标记前体氨基酸吸收进入细胞内和细胞外免疫球蛋白的量。免疫球蛋白-产生细胞的繁殖也能通过对第7天培养物细胞浆免疫球蛋白与荧光抗血清反应来证明。最后,反向空斑试验可用于检测培养第5~7天的免疫球蛋白分泌细胞。在大多数系统里的细胞用胎牛血清进行培养;此血清支持免疫球蛋白的生物合成能力极为明显。

3.2 细胞免疫(CMI)

有许多试验经常用来评定细胞免疫,包括:(a)迟发性(型)皮肤反应;(b)T细胞和T-细胞亚群计数;(c)体外淋巴细胞刺激分裂和形成母细胞;(d)其他体外检测T-细胞功能试验。