

人类血型 遗传学



内 容 简 介

本书从群体、个体和分子水平,全面介绍人类血型的遗传、变异及其对遗传学的贡献,应用大量实例论述了关联分析、分离分析、连锁分析等血型遗传学基本方法。介绍了血型在临床输血、器官移植、疾病关联、基因定位、亲子关系鉴定、个体识别、双生子卵性诊断、人类进化和种族差异研究等方面的应用。可供临床医生、法医、免疫血液学与遗传学研究人员,以及有关高等院校师生和研究生参考。

人类血型遗传学

赵桐茂 编著

责任编辑 刘 安

科学出版社出版

北京朝阳门内大街137号

上海新华印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1987年10月第一版 开本:787×1092 1/16

1987年10月第一次印刷 印张:26

印数:0001—7,200 字数:623,600

ISBN7-03-000110-9/R·4

统一书号:14031·119

定价:6.50元

序

1900年,在孟德尔的重要论文被忽视35年之后重新被人们发现时,遗传学作为一门独立的学科而诞生了。同一年,兰斯坦纳发现了人类第一个血型——ABO血型。这个划时代的发现不仅奠定了临床输血和现代外科学的基础,而且开创了免疫血液学(immunohematology)。此后不久证明了血型是人类的一种遗传性状,从此免疫学和遗传学结下了不解之缘,并产生了遗传学的一个分支免疫遗传学(immunogenetics)。

随着边缘学科的相互渗透和新技术的应用,在不到一个世纪的时间里,已发现几乎所有的血液成分都具有可用免疫学或生物化学方法检出的遗传变异体,其总数至少在500种以上,而各种可能组合的表型数竟达几十亿种之多。从广义上讲,它们都属于人类血型的范畴。对这些血型的遗传和变异的研究,逐渐形成了血型遗传学(blood group genetics)。虽然这个学科出现较迟,但进展却非常迅速。

血型作为人类的一种遗传标记,不仅为基因定位、基因相互作用等遗传学基础研究提供了一个有力的工具,而且愈来愈广泛地应用于实践。在临床医学中,血型涉及输血、组织器官移植,以及新生儿免疫性疾病等方面;在医学遗传学中,血型被用于探讨某些疾病的病因、遗传背景、疾病的早期诊断和产前诊断;在人类学中,用于研究人类起源、进化和种族间的差异;在法医学中,用于亲子关系鉴定和个体识别;在免疫学中,用来研究免疫活性细胞的相互作用,以及免疫反应基因。虽然目前我们还不十分清楚为什么人类具有如此错综复杂的血型,但是已有证据表明它是人类进化的产物,并以某种方式参与人体的生命活动。

六十年代以前,血型遗传学还处于个体、细胞和基因产物的水平上,而从七十年代起已开始了对基因本身的研究。时至今日,随着杂交瘤制备单克隆抗体,以及基因工程等新技术的建立,又使血型遗传学进入一个新的发展阶段。在这个时刻,我高兴地向生物科学工作者,特别是遗传学、血液学、免疫学、人类学、法医学,以及医学工作者推荐赵桐茂同志编著的、有个人见地的《人类血型遗传学》一书。该书不仅概述了人类血型遗传学已取得的辉煌成就,指明了这门学科未来发展的广阔前景,而且还把有关的统计方法和操作过程作了详细介绍。所以我深信,它的出版一定会受到广大读者的欢迎,从而必将有力地促进血型遗传学知识的传播和有关研究工作的开展。

刘祖洞

一九八五年五月

前 言

我第一次接受有关血型概念还是在1963年,那时我是上海科技大学生物物理化学系三年级学生。复旦大学刘祖洞教授在他给我们开设的“遗传学基础”课程中,介绍了血型的遗传,当时引起了极大的兴趣。没想到十年之后,研究血型竟成了我的终身事业。最初我搞一些红细胞血型工作,1974年起致力于研究白细胞血型,间或做了一些血清型和红细胞酶型的工作。在此期间,国外陆续出版了一些有关血型的权威著作,可惜都偏重于血型血清学。而在实际工作中,我深感需要一本有关血型遗传学的书籍,它既能给血型工作者以遗传学知识,又能给遗传工作者以血型血清学知识。在这个思想指导下,我尝试撰写这本《人类血型遗传学》。

本书在内容编排上,基本按学科的发展过程来写。第一部分介绍了血型遗传学的一些基本概念;第二部分介绍了已检出的血型抗原、它们的遗传方式以及变异体;第三部分介绍了血型的实际应用。为了便于读者开展工作,还简单介绍了鉴定血型的方法。在取材上,尽可能地收集国内资料,同时还吸收了国外的最新进展。在论述中,一般都结合实例加以说明,并讨论了这个领域中的一些有争议的问题。对于一些过于详细的内容,采取引用参考文献的方法加以介绍。

尽管笔者希望本书能够成为对血型遗传学基本原理入门的指南,但是由于水平所限,书中论述不够清楚、解释欠妥当,以及错误的地方一定不少,恳请读者提出宝贵的意见。

最后,在本书撰写过程中,赵凤翔、张工梁同志曾协助收集了大量资料,刘祖洞教授审阅全稿并提出修改意见,谨此一并表示衷心的感谢。

赵桐茂

一九八五年五月于上海

目 录

序	(i)
前言	(ii)
第一章 血型遗传学基础	(1)
第一节 血型遗传学的发展史	(1)
第二节 血型抗原和抗体	(4)
第三节 与血型有关的遗传学概念	(14)
第四节 血型基因定位	(21)
第五节 血型的实际应用	(25)
第二章 ABO 血型	(28)
第一节 ABO 血型的发现	(28)
第二节 ABO 血型的遗传	(29)
第三节 ABO 座位上的等位基因	(32)
第四节 其它基因造成的 ABO 变异体	(36)
第五节 环境因素引起血型改变	(42)
第六节 HAB 物质的生物合成	(43)
第七节 与 ABO 座位连锁的基因	(46)
第八节 ABO 血型不配合的选择作用	(46)
第九节 ABO 血型在人群中的分布	(50)
第三章 HAB 分泌型和非分泌型	(58)
第一节 分泌型的遗传	(58)
第二节 分泌液中的 HAB 抗原化学结构	(58)
第三节 Sese 和 HAB 基因的相互作用	(59)
第四节 与分泌型座位连锁的基因	(60)
第五节 分泌型与疾病的关联	(60)
第六节 HAB 分泌型在我国的分布	(60)
第四章 P 血型	(63)
第一节 P 血型抗原	(63)
第二节 P 血型的遗传	(64)
第三节 P 血型抗原的化学结构和生物合成	(65)
第四节 P 血型在我国的分布	(66)
第五章 Ii 血型	(69)
第一节 I _i 抗原的遗传	(69)
第二节 I _i 抗原的化学结构	(70)
第三节 与 I _i 血型有关的抗原	(70)
第六章 Lewis 血型	(72)
第一节 Lewis 座位	(72)
第二节 Lewis、分泌型、孟买型以及 ABO 座位的相互作用	(74)
第三节 Lewis、HAB、P 抗原的生物合成	(76)

第四节 Lewis 抗原·····	(77)
第五节 Lewis 血型在我国的分布·····	(78)
第七章 MNSs 血型·····	(81)
第一节 已检出的 MNSs 抗原·····	(81)
第二节 MNSs 血型的遗传·····	(82)
第三节 MNSs 亚型·····	(83)
第四节 MNSs 抗原的化学结构·····	(86)
第五节 MNSs 血型在我国的分布·····	(87)
第八章 Rh 血型·····	(91)
第一节 Rh 血型系统的发现·····	(91)
第二节 Rh 抗原和 LW 抗原·····	(92)
第三节 Rh 血型的遗传·····	(99)
第四节 Rh 血型的临床意义·····	(102)
第五节 Rh 血型在我国的分布·····	(103)
第九章 其它红细胞血型·····	(110)
第一节 Lutheran 血型·····	(110)
第二节 Kell 血型·····	(112)
第三节 Duffy 血型·····	(113)
第四节 Kidd 血型·····	(115)
第五节 Diego 血型·····	(116)
第六节 Yt 血型·····	(117)
第七节 Auberger 血型·····	(117)
第八节 Dombrock 血型·····	(117)
第九节 Colton 血型·····	(118)
第十节 Sid 血型·····	(118)
第十一节 Scianna 血型·····	(119)
第十二节 Vel 血型·····	(119)
第十三节 Gerbich 血型·····	(120)
第十四节 Stoltzfus 血型·····	(120)
第十五节 Wright(Wr)血型·····	(120)
第十六节 高频率血型抗原·····	(120)
第十七节 低频率血型抗原·····	(121)
第十八节 在红细胞上检出的其它抗原·····	(122)
第十章 Xg 血型·····	(129)
第一节 Xg 血型在两性中的分布·····	(129)
第二节 与 X 染色体连锁遗传的性状·····	(130)
第三节 与 Xg 连锁的基因·····	(131)
第十一章 人类白细胞抗原(HLA)·····	(134)
第一节 HLA 系统的发现·····	(134)
第二节 HLA 抗原·····	(136)
第三节 HLA 的遗传·····	(156)
第四节 HLA 抗原在群体中的分布·····	(163)

第五节	HLA 的生物学功能与应用	(170)
第十二章	中性粒细胞抗原	(177)
第十三章	血小板血型	(179)
第十四章	免疫球蛋白的遗传标记	(181)
第一节	免疫球蛋白的结构和分类	(181)
第二节	免疫球蛋白的遗传标记	(183)
第三节	同种异型标记	(186)
第四节	同种异型在群体中的分布	(190)
第十五章	血清型和血清酶型	(200)
第一节	结合珠蛋白型(Hp)	(201)
第二节	铁传递蛋白型(Tf)	(202)
第三节	α_2 球蛋白型(Gc)	(202)
第四节	拟胆碱酯酶型(PchE)	(202)
第五节	碱性磷酸酶型	(203)
第六节	α_1 抗胰酶型(Pi)	(203)
第七节	血浆铜蓝蛋白型(Cp)	(203)
第八节	α_2 巨球蛋白型(Xm)	(204)
第九节	低密度脂蛋白型	(204)
第十节	补体组分的同种异型	(205)
第十一节	其它血浆蛋白标记	(206)
第十六章	红细胞酶型	(209)
第一节	已识别的红细胞酶型	(209)
第二节	红细胞酶型的遗传和应用	(213)
第十七章	血型基因频率的估计	(212)
第一节	随机婚配的大群体	(118)
第二节	方差计算	(221)
第三节	估计基因频率的原理	(225)
第四节	某些血型基因频率的计算公式	(226)
第十八章	血型研究中的关联分析	(238)
第一节	2×2 偶然性表	(239)
第二节	抗血清关联分析	(241)
第三节	抗原关联分析	(246)
第四节	疾病关联分析	(260)
第十九章	血型研究中的分离分析	(276)
第一节	单独的常染色体显性基因的分离	(276)
第二节	性连锁的 Xg 血型的分离	(281)
第三节	单倍型分离分析	(282)
第四节	受累同胞对分析法	(287)
第五节	婚配类型分析法	(291)
第二十章	血型研究中的连锁分析	(293)
第一节	连锁分析中的常用术语	(293)
第二节	提供信息的婚配	(294)

第三节	家系中的连锁分析	(296)
第四节	用于连锁分析的 Lods 法	(298)
第二十一章	血型开米拉	(304)
第一节	双胎开米拉	(304)
第二节	双精受精开米拉	(305)
第三节	未定型开米拉	(307)
第二十二章	双生子的血型	(310)
第一节	双生子的类型	(310)
第二节	双生子的血型	(311)
第三节	血型在卵性诊断中的应用	(312)
第二十三章	血型与疾病的关联	(319)
第一节	研究血型与疾病关联的方法	(319)
第二节	ABO 血型与疾病的关联	(321)
第三节	HLA 与疾病的关联	(322)
第四节	血型与疾病关联的机理和应用	(326)
第二十四章	血型在鉴定亲子关系中的应用	(330)
第一节	基本原理	(330)
第二节	排除亲子关系概率	(331)
第三节	亲子关系概率	(335)
第四节	实例分析	(341)
第五节	应注意的问题	(346)
第二十五章	血型在人类学研究中的应用	(349)
第一节	血型与人类进化	(349)
第二节	根据血型基因频率分析种族差异	(351)
第三节	我国某些民族间的遗传距离研究	(357)
第四节	中华民族起源的新探讨	(363)
第五节	主要人种的某些血型基因频率	(364)
第六节	我国人群中的某些血型基因频率	(365)
第二十六章	鉴定血型常用技术	(372)
第一节	红细胞血型的鉴定	(372)
第二节	血小板血型的鉴定	(375)
第三节	白细胞血型的鉴定	(378)
第四节	血清型和红细胞酶型的鉴定	(383)
附表		
附表 1	正态分布概率对应数值表	(391)
附表 2	χ^2 的数值表	(392)
附表 3	χ^2 的数值表	(393)
附表 4	N 次独立比较中达到某概率水平所需 χ^2 临界值	(394)
附表 5	Lods 表	(395)
索引		(399)
Index		(404)

第一章 血型遗传学基础

1901年 Landsteiner 发现了人类第一个血型——红细胞 ABO 血型^[1]，它是用免疫学方法检出的一种遗传性状。Landsteiner 的发现，不仅打开了免疫血液学 (immunohematology) 大门，而且标志着免疫学和遗传学的一个分支免疫遗传学 (immunogenetics) 的诞生。从此，血型遗传学 (blood group genetics) 成为这个学科的一个重要组成部分。

在 ABO 血型发现后的半个世纪，“血型”一词只是用来描述红细胞表面抗原的差异。可是从五十年代中期起，相继发现了血液中的白细胞、血小板和血清都有各自的型；到了六十年代，又发现了红细胞酶的遗传多态性。因此今日血型的概念已被扩展为各种血液成分的遗传多态性标记。

如果说在本世纪七十年代以前，人类血型遗传学的研究是在个体、细胞和血型基因产物的水平上进行的，那末到了八十年代将进入对血型基因本身的研究。使用杂交瘤制备单克隆抗体，以及重组 DNA 等分子遗传学新技术的建立，为研究血型基因提供了有力的工具。在本世纪过去的四分之三的年代里，人们使用血清学、细胞学和生物化学的方法，检出了人类血液成分的遗传多态性，确定了某些血型基因在染色体上的位置，研究了血型抗原在群体和细胞膜上的分布及其化学结构，调查了血型和疾病的关联，并在群体水平上探讨了血型的生物学功能。所有这些工作，构成了建立在基因水平上的血型遗传学的基础。本章将简要介绍血型遗传学的一些基本概念。有关血型血清学和遗传学的基础知识，可以从参考文献 [2—19] 中得到。

第一节 血型遗传学的发展史

一、血型遗传学研究大事记

表 1-1 列举了血型遗传学研究史上的一些重大事件。它们可以概括为以下几方面：(1) 识别新的血型系统。如发现红细胞血型、白细胞血型、血小板血型、血清型和红细胞酶型等。(2) 有关血型基因的研究成果。如发现 HAB 分泌型基因和 Lutheran 血型基因连锁，血型基因在染色体上定位等。(3) 遗传学基本概念的进展。如 X 染色体随机失活的 Lyon 学说，发现基因内存在无编码能力的插入序列 (intervening sequences)，以及操纵子学说等。(4) 新技术的发明。如抗人球蛋白试验 (即 Coombs 试验) 的发明，得以识别许多由不完全抗体检出的红细胞血型系统；体细胞杂交技术的建立，有可能确定某些血型基因在染色体上的位置；杂交瘤技术的建立，不仅能够制备特异性高度专一的单克隆抗血清，而且被用于研究血型抗原的结构和功能。

表 1-1 人类血型遗传学研究大事记(1901—1977)

年 代	内 容	作 者
1901	发现 ABO 血型	Landsteiner ^[1]
1910	证明 ABO 血型是遗传性状	Von Dungern ^[20]
1924	ABO 血型遗传的三复等位基因假设	Bernstein ^[21]
1927	使用异种抗血清检出 MN 血型	Landsteiner 等 ^[22]
1932	HAB 分泌型受控于遗传基因	Schiff 等 ^[23]
1939至今	发现 Rh 等许多红细胞血型	Levine 等 ^[24,2]
1945	使用抗球蛋白试验检查不完全抗体	Coombs 等 ^[25]
1951	证明分泌型基因和 Lutheran 基因在常染色体上连锁	Mohr ^[26]
1955	发现免疫球蛋白遗传因子 Gm	Grubb ^[27]
1955	发现血清型(Hp)	Smithies ^[28]
1957	发现血小板抗原 Duzo ^a	Moulinier ^[29]
1958	发现白细胞抗原 Mac(HLA-A2)	Dausset ^[30]
1960	发现中性粒细胞抗原 NA1	Lalezari ^[31]
1961	细菌遗传学中的操纵子学说	Jacob 等 ^[32]
1962	X染色体随机失活的 Lyon 学说	Lyon ^[33]
1962	发现性连锁的 Xg 血型	Mann ^[34]
1962	发现血清酶型(假胆碱酯酶)	Harris ^[35]
1963	发现红细胞酶型(酸性磷酸酶)	Hopkinson ^[36]
1968	Duffy 基因定位在第 1 号染色体	Donahue 等 ^[37]
1972	Rh 基因定位在第 1 号染色体	Ruddle 等 ^[38]
1972	Xg 血型不涉及 X 染色体随机失活	Race ^[39]
1975	杂交瘤技术制备单克隆抗体	Kohler 等 ^[40]
1975	体细胞杂交技术	Ruddle 等 ^[41]
1976	ABO 基因定位在第 9 号染色体	Westerveld 等 ^[42]
1977	发现基因内的插入序列	Kolata ^[43]

二、已识别的血型系统

在目前已识别的血型系统中,以红细胞抗原检出数为最多,约有 400 多种。它们分别属于 20 多个系统、高频率抗原组、低频率抗原组,以及基因相互作用产生的抗原组^[44]。表 1-2 列出其中一些主要的抗原。人类白细胞抗原(HLA)可以分为 A, B, C, D, DR, DP, DQ 等几个系列,已检出 124 种特异性(见第十一章)。已检出的中性粒细胞抗原有 NA, NB, NC, ND, NE, 9, Gr 和 HGA-3 等系统(见第十二章)。血小板本身具有的抗原可以分为 Duzo, Zw, Ko, Pl, Bak, Lek 和 Yuk 等系统(见第十三章)。免疫球蛋白 Gm, Km, Am, Em 标记共有 20 几个因子(见第十四章)。已检出血清型近 20 种(见第十五章)。已检出的具有遗传多态性的红细胞酶有 20 余种(见第十六章)。粗略计算可求出,各种可能的红细胞血型表型数至少在 10 亿种以上;HLA 系统表型数至少在 4 亿种以上(表 11-7)。两者合计达 4×10^{17} 种,已远远超过地球上的人口总数;如果再考虑其它血型,将得到一个天文数字。因此可以说,除了一卵双生子之外,在地球上找不到两个血型完全相同的个体。

表 1-2 人类红细胞血型系统和抗原^[44]

血型系统	抗 原
AEO	A, B, H, A ₁ , A ₂ , A _{el} , A _{end} , A _m , A _x , A _y , B ₃ , B _{el} , B _x
MN	M, N, S, s, U, Hu, He, Mi ^a , M ^c , V ^w , M ^g , V ^r , M ₁ , Mur, Me, Mt ^a , St ^a , Ri ^a , Cl ^a , Ny ^a , Tm, Hut, Hil, M ^v , Sul, Sj, Far, En ^a TS, En ^a FS, En ^a FR, U ^x , U ^x , Can, s ^p , Mit, Anek, Rad, Lane, M ^a , M', N', N ^a , Nz, S2, S ^a , Or
P	P1, P2, P ^k , p
Rh	Rh ₀ , rh', rh'', hr', hr'', f, rhi, C ^w , C ^x , V, E ^w , G, Rh ^a , Rh ^b , Rh ⁰ , Rh ^p , Hro, hr ^s , Vs, C ^g , CE, D ^w , E ^x , 类c, cE, hr ^u , Rh29, Go ^a , hr ^a , Rh32, Rh33, Rh34, Rh35, Be ^a , Rh37, Rh38, Rh39, Tar, Rh41, Ce ^a , Rh43, Riv
Lutheran	Lu ^a , Lu ^b , Lu ^{ab} , Lu4, Lu5, Lu6, Lu7, Lu8, Lu9, Lu11, Lu12, Lu13, Lu14, Lu16, Lu17
Kell	K, k, Kp ^a , Kp ^b , Ku, Js ^a , Js ^b , Kw, KL, Ul ^a , Côté, Bock, Sgro, Sant, Kx, '类k', Wk ^a , Mars, Subl, Km, Kp ^c , lkar
Lewis	Le ^a , Le ^b , Le ^c , Le ^d , Le ^x
Duffy	Fy ^a , Fyb, Fy ^a b, Fy4, Fy5
Kidd	Jk ^a , Jkb, Jk ^{ab}
Vel	Vell, Vel2
Diego	Di ^a , Di ^b
Yt	Yt ^a , Yt ^b
I	I, i
Xg	Xg ^a
Auberger	Au ^a
Dombrock	Do ^a , Do ^b
Scianna	Sc1, Sc2
Gerbich	Ge1, Ge2, Ge3
Colton	Co ^a , Co ^b
Sid	Sd ^a (Cad)
Stoltzfus	Sf ^a
Bg	Bg ^a , Bgb, Bg ^c , Ho, 类 Ho, Ct, Sto, DBG
Cromer	Cr ^a , Tc ^a , Tc ^b , Tc ^c
低频率血型抗原组:	An, Bec, By, Bi, Bx, Bd, Chr, Dh, Esp, Fr, Gf, Ht, Heibel, Hov, Hey, Hg, In, Jn, Je, Ls, Li, Mo, Ne, Or, Os, Ol, Pt, Pe, Pollio, Rd, Re, R1, Rb, Sw, Tr, To, Ts, Tc ^c , Vg, Wr, Wb, Wu, Wd, Zd, Zt
高频率血型抗原组:	Cs ^a , Ch, Cr, Dr, Dp, En, El, Er, Es, Ge, Gy, Gn ^a , Hy, Jo, Jr, Jnh, Kn, Kir, Lan, Mil, McC, Oca, Ok, Rg, Sl, Tc, Vel, Yk
基因相互作用产生的抗原组:	
ABO/I	IH, IA, IB, H
P/I	IP1, IP2, I ^u P1, iP1
Lewis/I	ILe ^b ^a
Lewis/ABO	A ₁ Le ^b
P/ABO	Luke
Rh/Duffy	Fy5
Rh/LW	Rh25
X/Kell	K _x

第二节 血型抗原和抗体

一、抗 原

(一) 红细胞膜的结构

1972 年 Singer 和 Nicholso 提出细胞膜液体镶嵌模型(fluid mosaic model),认为细胞膜是由类脂双层(lipid bilayer)组成,各种蛋白质插在类脂双层中。由于蛋白质缺少固定点,所以可以在细胞表面上移动^[46]。1979 年 Marchesi 提出红细胞膜结构的固定蛋白质基质模型(fixed protein matrix model),如图 1-1 所示^[46]。使用十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulphate)聚丙烯酰胺凝胶电泳(简称 SDS-PAGE 技术)分离红细胞膜蛋白质,使用 Coomassie 蓝染色时,显示出血影蛋白(spectrin)和肌动蛋白(actin)。血影蛋白在细胞膜内侧,连接肌动蛋白并结合细胞膜上的蛋白质。电泳图中的带 3,是一个含有大约 7%糖类的蛋白质,糖类部分带有 HAB 和 Ii 抗原决定簇。使用高碘酸希夫氏(periodic-acid-Schiff)试剂染色,显示出四条带:血型糖蛋白 A(glycophorin A),又被称为 α 唾液酸糖蛋白(α -sialoglycoprotein);血型糖蛋白 B(δ 唾液酸糖蛋白);血型糖蛋白 A 的二聚体(α_2);血型糖蛋白 A 和 B 的复合物($\alpha\delta$)。血型糖蛋白 A 相当于 MN 糖蛋白,血型糖蛋白 B 相当 Ss 糖蛋白。

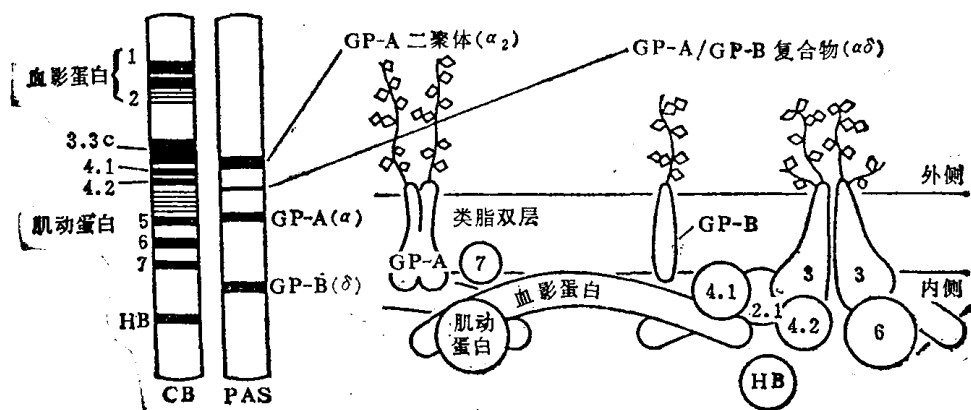


图 1-1 红细胞膜蛋白和糖蛋白示意图^[46]

左边为聚丙烯酰胺凝胶电泳图谱。CB=使用 Coomassie 蓝染色;PAS=用高碘酸 Schiff 试剂染色,GP-A=血型糖蛋白 A,GP-B=血型糖蛋白 B, α_2 = α 二聚体, $\alpha\delta$ = α 和 δ 的复合物

(二) 血型抗原的化学结构

抗原(antigen)是一种化学物质,它能够刺激缺少相应抗原的人或动物的免疫系统,产生针对性的免疫应答。免疫应答可以表现为抗体形成、产生致敏淋巴细胞等。最常见的血型抗原含糖脂、糖蛋白、多肽类脂和蛋白质等几种形式(表 1-3)。

(三) 血浆和分泌液中的血型物质

某些红细胞血型抗原和 HLA 抗原以可溶形式存在于血浆、唾液、胃液、精液、乳汁等分泌液中(表 1-4),这些抗原又被称为血型物质(blood group substance)。红细胞上的 Lewis 抗原,Chido 和 Rodgers 抗原均来源于血浆,而后被吸附到红细胞表面。

表 1-3 血型抗原的化学结构^[8,10]

化 学 结 构	抗 原 分 布		
	红细胞膜上	分泌液中	血 浆 中
糖脂(寡糖+类脂)	HAB, P ₁	-	Le ^a , Le ^b
多肽类脂	Rh	-	-
糖蛋白(寡糖+多肽)	MN, HLA	HAB, Le ^a , Le ^b	-
蛋 白 质	-	-	Gm, Km等血清型

表 1-4 血浆和分泌液中的血型物质

抗 原	红 细 胞	血 浆	分 泌 液
HAB	+	+	分泌型
Le ^c , Le ^d , Le ^a , Le ^b	(+)	+	+
ALe ^b , BLe ^b , Le ^x			
P 红细胞糖苷脂	+	+	-
P ^k 三己糖神经酰胺	+	+	-
I	+	-	+
i	+	+	+
Sid (Sd ^a), T	+	+	+
Bg, HLA	+	+	-
Chido, Rodgers	[+]	+	-
Rh, Kell, Lutheran,	+	-	-
Duffy, Kidd, Dombrock			

注: (+)来源于血浆的糖脂; [+]来源于血浆的糖蛋白

表 1-5 新生儿血型抗原的表现

抗原表现情况	抗 原
出生时已完全形成	A ₁ (5)*, A ₂ , B, H M, N, Ss(12—17), U, M ^g , M ^t ^a , Cl ^a , Ny ^a Far, Miltenberger P ₁ , Luke Rh(6), V, f, Vs, rhi, LW Lu ^a (12), Lu ^b K, k(6—10), Kp ^a (16), Kp ^b , Js ^a (19), Js ^b Fy ^a (7—17), Fyb(17—28), Fy3, Fy5 Jk ^a (17), Jk ^b (7—20) Di ^a , Di ^b Yt ^a , Yt ^b Do ^a , Do ^b Co ^a Sc ² Vel, Ge(17—28), En Bg ^a HLA Lewis, Sd ^a , Chido
红细胞上无抗原,但血浆,唾液,尿液中有相应血型物质	
出生时无,以后形成	I, Tm, Gm, Km, Am, Em
出生时有,以后消失	i

* 括号中数字表示可以检出该抗原的胎儿周龄

(四) 新生儿血型抗原的表现

绝大多数血型抗原在婴儿出生时已完全形成(表 1-5),但总的说,抗原性比较弱^[3]。新生儿自己的免疫球蛋白,一般在出生后六个月开始出现,在这以前的免疫球蛋白来自母亲。

(五) 抗原性(antigenicity)

某种物质的抗原性是指该物质刺激缺少该物质个体产生抗体的相对能力。抗原性取决于两方面:(1)抗原物质的构型。一般说分子量小于 5,000 的分子无抗原作用;分子量小于 14,000 的分子抗原性较弱,除非它同佐剂结合;分子量在 40,000 以上是良好的抗原;分子量在 500,000 以上的高分子,如蛋白质、带有糖基的多肽等是结构最佳的抗原。(2)抗原进入人体的途径,即被免疫的方式。从静脉、腹腔注入的途径比从皮下或肌肉注射提供的刺激强^[5]。

二、抗 体

(一) 血液的成分

血液是由细胞和血浆组成的混悬液体,具有供给氧气和营养物质、排除二氧化碳和废物,以及识别并清除侵入机体的外来物质等多方面的功能。细胞是血液的有形成分,包括红细胞、白细胞和血小板;液体血浆是血液的无形成分,由血浆蛋白和盐类组成。血浆含有 92% 的水,其它 9% 主要是白蛋白、球蛋白、纤维蛋白,以及一些盐类、缓冲成分、激素、酶等。迄今为止从血浆中分离出来的各种蛋白质有一百多种,图 1-2 是一些主要蛋白成分的电泳图^[4]。

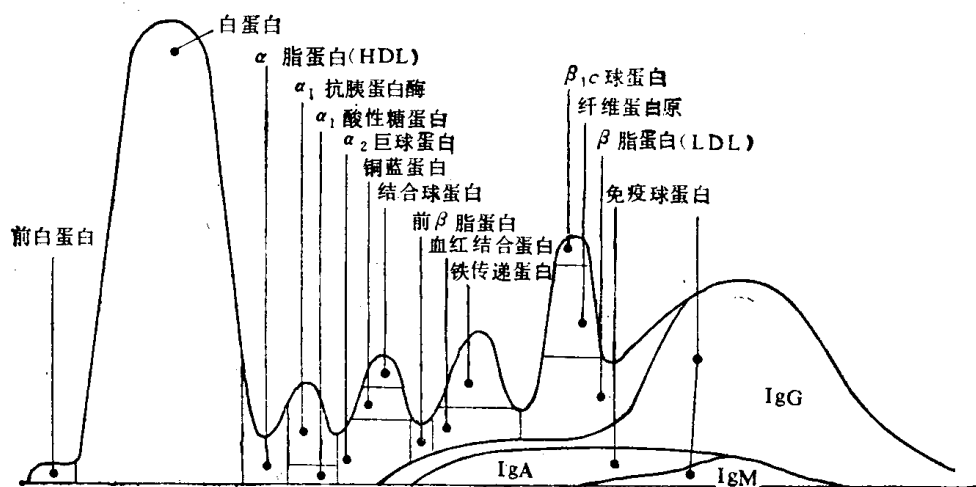


图 1-2 血浆蛋白的电泳图谱^[4]

(二) 血型抗体

抗体(antibody)是一类在抗原物质刺激下所形成的、具有与该抗原发生特异性结合反应的免疫球蛋白(immunoglobulin,简称 Ig)。其基本结构是由两条重链和两条轻链通过链

间的二硫键连接而组成(图 14-1)。免疫球蛋白分子的一个功能是与细胞表面抗原结合,通过补体(complement)的作用,导致红细胞破坏,发生血管里面的溶血或血管外溶血(即网状内皮系统内的溶血)。另一个功能是中和入侵的外来抗原和毒素。免疫球蛋白与抗原的结合部位在免疫球蛋白分子重链可变区和轻链的末端;其它功能与重链恒定区有关。

免疫球蛋白分为 IgG, IgA, IgM, IgD 和 IgE 等五类,它们的一些主要特点如表 1-6 所示。血型抗体主要以 IgM, IgG 和 IgA 等形式存在,由相应血型抗原刺激而产生。最常见的免疫途径是血型不合的输血和妊娠,同种异体间的组织器官移植也能产生血型抗体。在 ABO 血型系统中的抗 A 和抗 B 抗体,常被称为“天然产生”的抗体。这个名称不够确切,因为抗 A 和抗 B 也是由自然界中的 A, B 物质免疫刺激的产物,只不过这个免疫刺激常常不为人们所觉察。

表 1-6 免疫球蛋白的一些特点^[3,4]

类	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
亚 类	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$	α_1, α_2	μ	δ	ϵ
基本单位数	单体	单体, 二聚体	单体, 五聚体	单体	单体
结合部位数	2	血清: 2 分泌液: 4	10		
分子量 $\times 10^{-3}$	145	单体 160	单体 190	180	190
糖类(%)	2.9	7.5	11.8	10	10.7
血清平均含量 (毫克/毫升)	12.4	2.5	1.2	0.03	0.0005
半衰期(天)	30	5.8	5.1	2.8	2.3
每日更新(%)	6.7	25	18	37	快速
血型抗体	不完全抗体, 暖抗体, $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$ 结合补体, γ_4 不结合补体	冷凝集素	完全抗体, 冷凝集素, 天然抗体, 盐水抗 体, 结合补体		
通过胎盘能力	能	不能	不能	?	?
主要功能	体液抗体	血清抗体, 分泌液抗体	初次免疫产生的抗 体, 细胞表面受器	细胞表面 受器	介导变态反应, 对 寄生虫免疫力

根据对红细胞的凝集反应,红细胞血型抗体可以分为:(1)完全抗体。这些抗体能够在盐水介质中凝集相应的红细胞,故又有盐水抗体之称,它们主要是分子量较大的 IgM。(2)不完全抗体(又称遮断抗体)。这些抗体主要是 IgG,它们分子量较小,虽然能够结合红细胞上的抗原,但在盐水介质中不能使红细胞凝集。为了检出这些抗体,一般采用再连接上一个抗 IgG 抗体的方法,即 Coombs 试验,又称为抗球蛋白试验。

血型抗体除了能够凝集相应的红细胞、白细胞、血小板之外, IgM, IgG1, IgG2 和 IgG3 类型的抗体还具有结合补体的能力。抗原、抗体和补体三者结合后,能产生破坏细胞膜的作用。补体是血浆蛋白的正常组成部分,由九个成分组成。能被多种因素以不同方式激活,具有灭活病毒、免疫粘附、过敏毒性、解毒作用、凝血作用和溶细胞作用等多种生物学效应。补体被发现时,基于它具有补足抗体反应的作用,故称为补体。在体外,补体的活力可因抗凝剂、加热、正常血清抑制因子或储存而被破坏。

某些红细胞血型抗体的特点如表 1-7 所示。

表 1-7 某些红细胞血型抗体的特点

血型系统	抗 体	特 点
ABO	A, B, H	1,4,7,9
Rh	c, C, V, C ^w , Go ^a , VS, f, e, G, ce, D, LW	2,6,8
Kell	K, k, Js ^a , Js ^b , Kp ^a , Kp ^b , K: 9	2,6,8
Duffy	Fy ^a	1,6,8
	Fy ^b	2,6,8
	Fy: 5	1,4,7
Kidd	Jk ^a , Jk ^b	2,6,8
Lewis	Le ^a	1,5,7,9
	Le ^b	1,4,7,9 罕见
	Le ^c	1,5,7
	Le ^d	1,4,7
P	Pl, Pk, Tj ^a , Luke	1,4,7
Diego	Di ^a , Dib	2,6,8
Yt	Yt ^a , Ytb	2,6,8
MNSs	M, N, M ^s , N ^a , S, Tm, Ny ^a , Mt ^a , Mi, Cl ^a	1,4,7
	S ^s , Hu, U	2,6,8
Lutheran	Lu ^a	2,4,7
	Lu ^b	1,4,7
	Lu: 12	2,6,8
Xg	Xg ^a	2,6,8
Dombrock	Do ^a , Dob	2,6,8
Colton	Co ^a , Cob	2,6,8
Sid	Sd ^a	1,4,7
Scianna	Sc1, Sc2	2,6,8
Anberger	An ^a	2,6,8
Chido	Ch ^a	2,6,8
其 它	Vel	1,6,8
	Gy ^a , Kn ^a , Ge, Yk ^a , Cs ^a , Lan, Ji ^a , Jo ^a , Wi ^a	2,6,8
	Wrb, IP1, IH, iH	1,4,7

抗体类型: 1 = IgM, 2 = IgG, 3 = IgA

反应最适温度: 4 = 4—18℃, 5 = 20—22℃, 6 = 37℃

检出方法: 7 = 盐水介质凝集试验, 8 = 抗球蛋白试验

溶血作用: 9 = 发生溶血

(三) 抗体特异性鉴定

1. 排除原则 如受检血清中含有一种或数种特异性未知的抗体, 该血清与某一标准细胞发生反应时, 假设该细胞带有 X, Y 抗原。这时我们不能肯定受检血清究竟是含有抗 X, 抗 Y 或抗 X + Y 抗体, 还是含有抗 X, Y 以外的其它抗体。但是如果受检血清与该细胞不反应, 这时我们可以肯定受检血清不含有针对 X, Y 抗原的抗体。因此只有在排除这些抗体的情况下, 我们才能有肯定的回答。使用一组标准细胞鉴定未知抗体特异性, 就是基于排除原则^[8]。

2. 标准细胞配组 标准细胞配组的选择原则是使用最少数量细胞, 但能鉴定出最多的特异性。细胞配组鉴定抗体的能力取决于: (1) 该配组包括的抗原有多少。(2) 这些抗原

在配组中的分布情况如何,是否提供信息。表 1-8 例子,使用 8 个标准细胞,受检血清与 1,2 号细胞不反应,可以排除针对 C,c,D,E,e,N,S,s,P1 抗原的抗体;与 3,5,6 细胞为阳性反应,证明含有抗 M 抗体。

表 1-8 一份未知抗体的鉴定结果

标准细胞		与标准抗血清的反应										受检血清与标准细胞的反应
编号	ABO 型	C	c	D	E	e	M	N	S	s	P1	
1	O	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-
2	O	-	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-
3	O	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+
4	O	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-
5	O	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+
6	O	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	+
7	O	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-
8	O	-	+	-	-	+	-	+	-	+	+	-

三、免疫应答

在外来抗原侵入机体后,免疫系统可发生两种类型的免疫应答:(1)体液免疫(humoral immunity)。产生具有与相应抗原特异性结合能力的抗体,释放到血液和其它体液中。(2)细胞免疫(cell-mediated immunity)。产生致敏的淋巴细胞,参与对异体移植物的排斥反应,以及对结核杆菌的迟缓超敏反应。

淋巴细胞在个体发生过程中,分化为 T 和 B 两种类型。T 细胞来源于胸腺;B 细胞来源于胎儿肝脏、骨髓或与肠相关的淋巴样组织。在外来抗原的刺激下,T 细胞发生增殖反应,转变为淋巴母细胞,这时可以观察到细胞形态的变化,参与细胞免疫;B 细胞分化成浆母细胞和浆细胞,然后浆细胞合成并分泌免疫球蛋白,即产生抗体,参与体液免疫。在自然界中的各种各样抗原刺激下,浆细胞如何合成特异性的抗体,一般可以用 Burne 的种系选择学说(colonal serection theory)来解释。该学说认为每一种淋巴细胞都有一种能指令制造特异性的抗体分子的遗传基因,因此机体中所有的淋巴细胞都存在各种特异性的抗体受体,在抗原入侵之后,选择性地与带有相应抗体受体的淋巴细胞结合,并使其致敏、分化、增殖。然后合成并分泌特异性的抗体。

抗体的产生,有以下是一些规律:

1. 初次应答 抗原初次进入机体,须经过一段潜伏期(诱导期)才能出现抗体。抗体产生通常比较弱、比较缓慢,保持一定时间后逐渐消失。产生抗体的效价或浓度,与抗原的剂量、抗原本身的抗原性有关。

在初次应答中,人体一般先出现 IgM 类型抗体,然后出现 IgG 类型抗体。但人体产生的血型抗体,不一定按此规律。比如在初次应答中产生的抗 D,抗 K,抗 Fy^a,抗 Jk^a 等主要为 IgG 类型;抗 Lutheran 常常为 IgA 类型。产生抗体的类型,可能与抗原刺激的途径有关。

2. 再次应答 在第一次注射抗原后间隔一段时间,再次注射相同抗原,这样将引起再次应答。即使使用少量抗原刺激,亦常导致急速产生大量抗体。在刺激后 48 小时,抗体