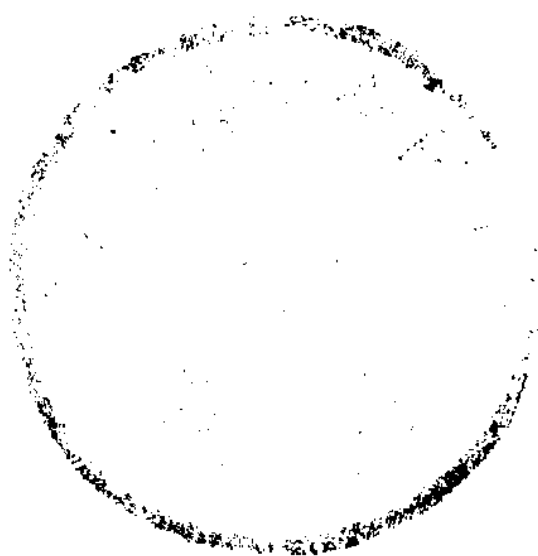


286.11
2410

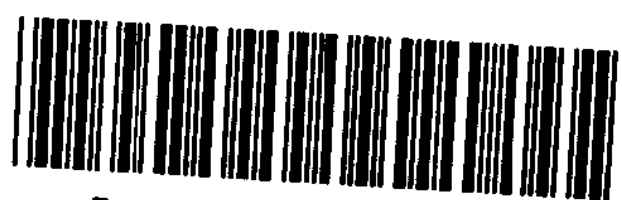
HLA 分子生物学 及临床应用

曹孟德 秦东春 孙含笑 主 编

7851124



河南医科大学出版社
·郑州·



A0292462

内 容 提 要

人类白细胞抗原(HLA)的研究是一门发展迅速的热点学科。本书是介绍关于 HLA 研究领域近年来研究成果的专著。全书共分 23 章,就 HLA 研究历史、基本理论、分型原理及方法,以及在疾病相关性研究、器官移植等领域的应用进行了系统而详细的阐述。

本书内容丰富,取材新颖,论述详尽,文字简要,既有较深的理论探讨,又具有很强的实用性。可供 HLA 专业研究人员、临床工作者、生物学及免疫遗传学研究人员和高等医学院校师生参考。

HLA 分子生物学及临床应用

主 编 曹孟德 秦东春 孙含笑

责任编辑 李喜婷

责任监制 何 芹

责任校对 冉春倩

河南医科大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

邮政编码 450052 电话 (0371)6988300

河南省第二新华印刷厂印刷

开本 787×1092 毫米 1/16 印张 24.25 字数 575 千字

1998 年 12 月第 1 版 1998 年 12 月第 1 次印刷

印数 1~2 650 册

ISBN 7-81048-274-2/R·259

定价:48.00 元

《HLA 分子生物学及临床应用》编写人员

主 审	王东升	苏天水		
主 编	曹孟德	秦东春	孙含笑	
副主编	付秀虹	巴秋菊	石瑞如	张舒林
	李兴武	李国玲	王域平	夏庆文
	卢清兰	刘萃红	汪群英	尹慧卿
	负学亮			

编 委 (以姓氏笔画为序)

王晓璐	王域平	巴秋菊	井新莉
尹慧卿	付秀虹	卢清兰	石瑞如
孙含笑	负学亮	刘萃红	李兴武
李国玲	张舒林	汪群英	赵培荣
秦东春	夏庆文	阎会敏	曹孟德
藺爱君	臧 凯		

前 言

1958 年法国医生 J. Dausset 发现了人类第一个白细胞抗原,揭开了 HLA 研究历史的首页。在近 40 年的时间里,已累计召开了 12 次国际组织相容性专题会议,学术交流广泛,科研发展迅速,尤其是在研究组织相容性的 Snell、Benacerraf 和 Dausset 等人荣获 1980 年诺贝尔医学奖以及发明于 80 年代初期的 PCR 技术被广泛应用于 HLA 研究之后,该领域更成为研究热点而且进展迅猛。目前,HLA 的概貌已基本清楚,其在基础医学及临床医学等学科中的重要意义已备受关注。其研究重点已从过去的临床器官移植转向基础分子免疫学,分型技术已从传统的血清学、细胞学分型转向以 PCR 为基本方法的基因分型,准确性、重复性大大提高。对 HLA 的分子结构及生物学功能的研究,不仅可以阐明人体免疫系统的作用机制,还有可能找到与疾病相关联的易感基因或机制,从而为最终预防疾病、治疗疾病提供理论及方法。

1974 年国内才开展 HLA 的研究工作,而且研究力量主要集中于上海。但目前从事此项研究工作的机构及人员的数量普遍增多,研究成果甚丰,特别是近年来对国内主要民族、不同地理区域人群的 HLA 基因多态性的调查研究更是为世人瞩目。赵桐茂教授曾于 1984 年编撰了《HLA 分型原理和应用》一书,比较系统地介绍了 HLA 基础理论、实际应用及技术操作等知识,但是继此十几年之后,尚无一本关于 HLA 最新研究进展内容的书出版。如前所述,HLA 作为一门新兴学科,在分子生物学技术尤其是 PCR 技术应用之后,其发展尤为迅速,研究内容日新月异。鉴于此,我们尝试撰写此书,力图将近年来 HLA 研究的新内容、新知识、新方法、新动向介绍给广大读者。

我们希望本书能够把 HLA 的最新知识奉献给读者,但是由于水平有限,特别是该领域发展迅速,因此亦难以穷尽所有研究成果而只能有所侧重地加以介绍,书后附有参考文献,以便读者需要时查阅。恳请广大读者对本书错误之处予以批评指正。

主 编

1998 - 03 - 18

目 录

第一章 概述.....	1
第一节 组织相容性系统的发现.....	1
第二节 HLA 系统研究简史	3
一、HLA 的血清学研究阶段	3
二、HLA 的分子生物学研究阶段	4
第三节 我国 HLA 研究工作概况	6
一、HLA 研究的状况	6
二、存在的问题	6
三、HLA 的免疫遗传学研究热点	7
第二章 HLA 的分子结构及特征	10
第一节 关于 HLA 的一般知识	10
一、HLA 因子命名原则.....	10
二、已检出的 HLA 因子	10
三、HLA 基因结构.....	16
第二节 HLA 的分类与结构	26
一、分类.....	26
二、结构.....	26
第三节 HLA 的细胞分布	31
一、HLA - I 类抗原的细胞分布	31
二、HLA - II 类抗原的细胞分布	31
第四节 HLA 复合体的遗传特点	32
一、单倍型遗传.....	32
二、高度多态性.....	33
三、连锁不平衡.....	43
第五节 HLA 的生物学功能	44

一、参与 T 细胞应答·····	44
二、参与免疫应答的遗传控制·····	44
三、约束免疫细胞间的相互作用·····	45
四、参与抗原的处理·····	45
五、参与免疫调节·····	45
六、参与免疫细胞分化·····	46
第三章 可溶性 HLA ·····	50
第一节 可溶性 HLA 的生物学性状·····	50
一、蛋白质结构·····	50
二、基因结构·····	51
三、稳定性·····	51
第二节 可溶性 HLA 的分型方法·····	51
一、细胞毒抑制法(lymphocytotoxicity test, LCT)·····	51
二、ELISA 法·····	52
三、细胞 ELISA 抑制法·····	52
四、流式细胞仪抑制法·····	53
五、单向等电聚焦电泳(ID-IEF)法·····	53
第三节 sHLA 的产生及其血清含量·····	53
一、sHLA 的产生·····	53
二、sHLA 的血清含量·····	54
第四节 sHLA 在医学上的意义·····	55
一、抑制免疫应答及诱导免疫耐受·····	55
二、器官移植·····	56
三、自身免疫疾病·····	57
四、感染性疾病·····	57
五、肿瘤分化·····	57
六、疫苗接种后的应答能力·····	58
第五节 展 望·····	58
第四章 MHC 与抗原的加工和递呈 ·····	62
第一节 MHC II 类分子与抗原的加工和递呈·····	62
一、Ii 依赖性途径·····	62
二、Ii 非依赖性途径·····	64
第二节 MHC I 类分子与抗原的加工和递呈·····	65
一、TAP 依赖性途径·····	66
二、TAP 非依赖性途径·····	66
第三节 抗原加工与递呈的基因调控·····	67
一、巨大多功能蛋白酶体(LMP)·····	67
二、抗原加工相关转运体(TAP)·····	69

三、LMP 和 TAP 的表达与调节	70
四、LMP 和 TAP 的连锁不平衡	71
五、LMP、TAP 与疾病的相关性	71
第五章 抗原肽 - MHC - T 细胞受体复合体	74
第一节 三分子复合体的结构	74
一、三分子复合体的构成	74
二、辅助分子	75
第二节 T 细胞受体	77
一、T 细胞受体及其结构	77
二、T 细胞受体的基因组成	78
三、T 细胞受体多样性的发生	78
四、TCR 基因多态性和 HLA 对 TCR 库发育的调节	80
第三节 三分子复合体与免疫应答个体差异	80
第四节 三分子复合体和超抗原	81
一、超抗原	81
二、超抗原的 T 细胞识别模型	82
三、TCR - MHC 的交互作用	83
四、TCR - MHC 交互作用对超抗原识别的影响	84
五、TCR - MHC 交互作用的生理关联	84
第六章 HLA 研究中的 PCR 技术	87
第一节 PCR 的基本原理	87
第二节 PCR 的基本操作	89
一、试剂	89
二、操作方法	89
第三节 PCR 反应体系的组成	90
一、引物	90
二、耐热 DNA 聚合酶	92
三、PCR 反应缓冲液	96
四、三磷酸脱氧核苷酸(dNTPs)	97
第四节 PCR 反应条件的选择及优化	97
一、温度、循环参数	97
二、平台效应	99
三、手工操作和自动化	99
四、假阳性结果的预防	99
五、假阴性结果的预防	101
第七章 PCR 扩增产物的分析	102
第一节 凝胶电泳分析法	102
一、影响凝胶电泳的因素	102

二、琼脂糖凝胶电泳	103
三、聚丙烯酰胺凝胶电泳	107
四、从凝胶中回收和纯化 DNA	110
第二节 点杂交	112
一、杂交膜的制备	113
二、杂交	114
三、杂交的检测	115
第三节 微孔板杂交法	116
第四节 PCR - ELISA 分析法	117
第八章 HLA 的分型方法	120
第一节 HLA 分型的临床意义	120
一、MHC 基因结构	120
二、HLA 分型的临床意义	122
第二节 HLA 的分型技术	123
一、HLA 血清学分型方法	123
二、HLA 细胞学分型方法	128
三、HLA 基因分型方法	131
第九章 HLA 与疾病	143
第一节 概 述	143
第二节 HLA 与疾病相关性的研究	144
一、研究方法	144
二、与 HLA 关联的主要疾病	145
三、HLA 与疾病关联的研究热点	145
第三节 HLA 与疾病关联的机制	147
一、拟态学说(mimicry theory)	148
二、受体学说(receptor theory)	148
三、免疫应答基因学说(immune response gene theory)	149
四、连锁不平衡学说(linkage disequilibrium theory)	149
五、共同表位学说(coepitope theory)	150
第四节 HLA 与疾病关联的临床意义	150
一、疾病的分类	150
二、疾病的诊断或辅助诊断	150
三、疾病遗传因素的研究	152
四、疾病的预测及预防	152
五、疾病的预后	152
第十章 HLA 与肿瘤	154
第一节 肿瘤细胞 HLA 抗原的异常表达	154
一、肿瘤细胞中 HLA - I 类抗原的异常表达	154

二、肿瘤细胞中 HLA - II 类抗原的异常表达	157
第二节 肿瘤细胞 HLA 抗原表达与 TIL 的关系	162
第三节 肿瘤细胞表面 HLA 抗原及其免疫能力	163
第四节 肿瘤的 MHC 基因治疗	164
一、实验研究	165
二、临床应用及存在的问题	167
第五节 肿瘤 MHC 分子表达的干扰素调节及机制	168
一、IFN 诱导 MHC I 类抗原的表达	168
二、IFN 诱导 MHC II 类抗原的表达	169
三、IFN 调节 MHC 表达的机制	170
第十一章 HLA 与系统性红斑狼疮	174
第一节 HLA 基因与 SLE 的相关性	174
一、HLA- I 类抗原基因与 SLE	174
二、HLA- II 类抗原基因与 SLE	174
三、HLA- III 类抗原基因与 SLE	176
第二节 HLA 与 SLE 的临床特点	177
一、发病年龄	177
二、SLE 的临床特点	177
第三节 HLA 基因赋予 SLE 易感的可能机制	178
第十二章 HLA 与胰岛素依赖型糖尿病	182
第一节 IDDM 的流行病学及家系研究	182
一、流行病学调查	182
二、IDDM 家系研究	182
第二节 IDDM 与 HLA 的关系	183
一、IDDM 与 HLA - I 类抗原	183
二、IDDM 与 HLA - II 类抗原	183
第三节 HLA 相关抗原与胰岛功能和病情	189
一、HLA 抗原类型与胰岛 β 细胞功能	189
二、HLA - II 类抗原诱导表达与胰岛 β 细胞功能	190
三、HLA 抗原类型与 IDDM 临床	191
第四节 HLA - II 类抗原与 IDDM 发病的可能机制	191
一、T 细胞激活	191
二、T 细胞的克隆表达	191
三、HLA 多态性的间接作用	191
四、免疫调节失控	192
第十三章 HLA 与类风湿性关节炎	195
第一节 概 述	195
第二节 类风湿性关节炎的免疫异常表现	195

一、早期不成熟 B 淋巴细胞增多	195
二、 γ/δ T 细胞增多	196
三、肿瘤基因表达明显	196
四、关节内出现多种细胞因子	196
第三节 HLA 与类风湿性关节炎	196
一、RA 的遗传因素调查	196
二、类风湿性关节炎患者 DR4 的人种及群体差异	196
三、HLA - DR4 与 RA 病人性别、年龄	198
四、HLA - DR4 与 RA 患者病情、IgMRF 的关系	199
第四节 HLA 与类风湿性关节炎的发病机制	200
第五节 类风湿性关节炎的治疗	200
第十四章 HLA 与强直性脊柱炎	203
第一节 概 述	203
第二节 HLA - B27 与 AS 的相关性	203
第三节 HLA - B27 的分型方法	206
一、补体依赖性微量淋巴细胞毒法 (CDMA)	207
二、流式细胞术法	207
三、玫瑰花法	208
四、酶联免疫测定法	208
五、等电聚焦法	208
六、PCR 法	209
第四节 HLA - B27 与强直性脊柱炎关联的机制	210
一、连锁基因假说	210
二、免疫应答基因假说	210
三、分子模拟假说	211
四、关节源性致病肽假说	211
五、T 细胞受体库和超抗原假说	212
第五节 HLA - B27 与 AS 相关的临床应用	213
一、HLA - B27 在 AS 中的诊断价值	213
二、HLA - B27 实验的应用	214
第十五章 HLA 与妊高征	217
第一节 概 述	217
第二节 妊高征的免疫学与遗传学因素	217
一、正常妊娠的免疫状态	217
二、妊高征患者的免疫功能改变	218
三、妊高征患者免疫失衡的原因	219
四、妊高征的遗传学因素	219
第三节 HLA 与妊高征的相关性	219

第十六章 HLA 与 Graves 病及桥本病	222
第一节 概 述	222
第二节 HLA 与 Graves 病及桥本病的相关性	222
一、HLA 与 Graves 病的相关性	222
二、HLA 与桥本病的相关性	223
第三节 HLA 与 Graves 病及桥本病发病相关的机制	224
一、甲状腺浸润细胞与自身免疫损伤	224
二、甲状腺上皮细胞 DR 抗原异常表达与自身免疫反应	225
第十七章 HLA 与白塞综合征	228
第一节 概 述	228
第二节 HLA 抗原与白塞综合征	228
第三节 HLA 抗原与白塞综合征临床症状的相关性	229
第四节 白塞综合征的发病机制	231
第十八章 HLA 与免疫性不孕和自发性流产	233
第一节 概 述	233
第二节 HLA 与免疫性不孕及习惯性流产的相关性	234
一、HLA 与免疫性不孕	234
二、HLA 与习惯性流产	234
第三节 HLA 影响生殖功能的机制	236
一、免疫学假说及免疫治疗	236
二、遗传学假说	237
第十九章 HLA 与肾脏疾病	240
第一节 HLA 与肾病综合征	240
一、与肾病综合征有关的 HLA	240
二、影响 HLA 与原发性肾病综合征关系的因素	244
三、HLA 与肾病综合征相关的机制	244
第二节 HLA 与特发性膜性肾病	245
第三节 HLA 与 IgA 肾病	245
第四节 HLA 与其他肾病	247
一、HLA 与慢性肾小球肾炎尿毒症	247
二、HLA 与急性链球菌感染后肾炎	247
三、HLA 与抗 GBM 抗体性肾炎	248
四、HLA 与系膜肾炎	248
第二十章 HLA 与心肌病	251
第一节 概 述	251
第二节 HLA 与克山病	251
第三节 HLA 与肥厚型心肌病	251
第四节 HLA 与扩张型心肌病	252

第二十一章 HLA 与银屑病	255
第一节 概 述	255
第二节 银屑病的家族及双生儿调查	255
第三节 HLA 与银屑病的相关性	256
第四节 银屑病的发病机制	258
一、框架假设	258
二、免疫发病机制	258
三、超抗原理论	259
第二十二章 HLA 与肝胆疾病	262
第一节 概 述	262
第二节 HLA 与肝炎的相关性	262
第三节 HLA 与胆石症的相关性	264
第四节 肝脏 HLA 的表达	265
第五节 胆道 HLA 表达	268
第六节 HLA 对肝胆疾病诊断与治疗的意义	268
第二十三章 HLA 与器官移植	271
第一节 概 述	271
第二节 移植免疫反应的类型及机制	271
一、移植免疫反应的类型	272
二、免疫排斥反应机制	274
三、抗排斥的免疫实验研究	279
第三节 HLA 配型在器官移植中的价值	280
一、HLA 配型及基本方法	280
二、HLA 配型的生物学基础	282
三、器官移植中供者的选择及意义	283
四、HLA 配型的临床应用	284
第四节 器官移植中的免疫抑制剂	285
一、RS-61443	286
二、FK506	287
三、BQR	289
四、雷帕霉素	289
五、DSG	290
六、T 细胞单克隆抗体	291
七、CsA	292
八、抗 IL-2 受体抗体	293
九、抗 ICAM-1(CD54)抗体	293
十、Leflunomide(LEF)	293
第五节 器官移植中的免疫耐受	294

一、概 述	294
二、三大免疫耐受现象	295
三、免疫耐受的诱导方法	296
四、免疫耐受的临床研究	297
附录一 氨基酸标准缩写	303
附录二 人类细胞因子一览表	304
附录三 HLA 血清学试验操作规程	305
附录四 人 HLA 基因序列表	311

概 述

人们在进行组织移植的研究中发现,移植物能否存活是由供者与受者细胞表面抗原的特异性决定的。如两者的抗原特异性相同,则移植物易于存活;若不相同,则发生排斥反应。这种引起移植物排斥反应的抗原称为移植抗原(transplantation antigen),亦称组织相容性抗原(histocompatibility antigen)。

多种动物均具有复杂的组织相容性抗原,统称为组织相容性系统。根据其抗原性强弱和诱发排斥反应的程度,把组织相容性抗原分为主要和次要两大类,其中能引起快而强的排斥应答的抗原系统称为主要的组织相容性系统(major histocompatibility system, MHS),编码 MHS 的基因群为主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)。MHC 是指某一染色体上的一群紧密连锁的基因群,它们编码的抗原决定着机体的组织相容性,且与免疫应答和免疫调节密切相关。

第一节 组织相容性系统的发现

关于组织相容性的研究可以追溯至本世纪初 Tyzzer(1909)对小鼠肿瘤移植的遗传分析实验,但一般认为应从英国科学家 Gover(1936)发现 H-2 抗原的工作算起。1936 年, Gover 在研究小鼠血型抗原与移植肿瘤的关系时发现,用不同品系小鼠的红细胞免疫家兔,并用所得的抗血清检查不同品系鼠的红细胞,检出的 4 种红细胞抗原中的第 2 种抗原(抗原 II),只存在于某些品系而不存在于另一些品系小鼠中。阳性和阴性品系的遗传规律符合简单孟德尔显性特征。更有意义的是他证实这种抗原 II 不仅存在于红细胞表面,而且为正常组织以及一株特定的肿瘤细胞所共有。缺乏这种抗原的小鼠,接受从具有这种抗原的供体来源的肿瘤移植物时,移植物会自行消退,并产生抗该肿瘤的同种抗体。说明阻止移植肿瘤生长的是一种免疫现象,而抗原 II 则是一种组织相容性抗原,于是 Gover 就将控制这种抗原的基因称为组织相容性基因 II 或 H-2。在此基础上,1938 年 Gover 提出了肿瘤移植的免疫理论,即“正常和新生的组织中含异体抗原因子,受遗传控制,在移植物中存在,而宿主缺乏,故引起移植物的排斥。”

受 Gover 的发现启示,美国科学家斯内尔(George Davis Snell)自 1935 年起,将其兴趣由从事小鼠染色体突变的研究逐渐转向小鼠组织器官移植中的遗传学和免疫学问题的研究。结合他以前从事的工作,Snell 首先从培养纯系小鼠开始,期望利用纯系小鼠将 H-2 基因定位于小鼠染色体的某一特定位置。为此,他先将小鼠杂交,然后进行子代雌雄个体交配,连续进行 20 代,使该系小鼠染色体上的基因完全一致,得到纯系小鼠,然后利用这种纯系小鼠进行肿瘤移植,观察基因与移植物排斥的关系。但是,Snell 很快就意识到这

种传统的纯系小鼠中,由于任何2个纯系都有多个不同的染色体位点,无法用于研究某一特定位点的作用。直到1948年,Snell将两近交系小鼠杂交,采用其子代不断与亲代回交的方法,培养小鼠,并在这一过程中不断用抗H-2血清检测,使其不失去亲代的H-2抗原,经过10~20次回交的后代就成为遗传背景一致,而仅H-2为杂合子(亲代H-2与子代H-2)的后代。然后再通过兄妹杂交,用抗H-2血清剔除子代的H-2结构,这样反复回交选择的结果就形成了遗传背景一致,仅H-2位点不同的小鼠,即Snell所称的同类系(congenic strains)小鼠。同类系小鼠是继纯系小鼠之后在移植生物学上的又一重大发明,它为弄清编码组织相容性抗原的基因位点打下了坚实基础。在一段时间内,Snell培育出69种同类系小鼠。但令Snell惊奇的是,在他培育的那么多新品系小鼠中,不同的H-2基因位点只有10个,其他都是等位基因,由此说明H-2基因具有多态性。随后,Snell与Gover合作,利用同类系小鼠证实了小鼠组织相容性基因位于第17号染色体上,称其为H-2基因复合体,编码H-2抗原。Snell由此推论在所有的脊椎动物内都有H-2基因复合体的类似结构,它们编码组织相容性抗原。

正如Snell所预见的那样,人类也有类似小鼠H-2基因复合体的结构,人们称之为主要组织相容性复合体(MHC)。然而,对人类的MHC的研究却是从临床发现开始的。

人组织相容性抗原系统也称之为人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)系统。它的发现,是继揭示人类红细胞血型系统后,在现代免疫学领域获得的又一重大突破。

早在1931年,当兰德斯泰纳(Landsteiner)因发现ABO血型而获得诺贝尔奖时,他就科学地预见到此种同种异体抗原可能也存在于白细胞及其他组织细胞上。1945年库姆(Coomb)建立了有名的库姆试验,这项技术不仅为发现新的血型抗体提供了有力的工具,而且也证明了某些获得性溶血性贫血是由于自身抗体引起的,并引起了人们探求白细胞减少症和血小板减少症病因的兴趣。法国医生简·杜塞(Jean Dausset)也曾对自身免疫性溶血性贫血进行过研究,他发现病人的自身抗体具有“多聚集性”,即有多种抗体。这就是说,病人血清中不仅存在有红细胞自身抗体,同时也可存在白细胞和血小板的抗体。他认为在白细胞和血小板表面可能存在的自身抗原是引起白细胞和血小板减少症的病因。在一次实验中,杜塞把一个病人的白细胞和血小板分离出来,与另一名多次接受过输血的病人的血清混合,结果发生了明显的凝集现象。这一结果表明,在人的血液中的确可能有抗白细胞和血小板的抗体,使人们认识到不仅在红细胞上有抗原,而且白细胞上也有,从而使医学遗传学和免疫学产生了一个认识上的飞跃。1954年,杜塞获得了60份含白细胞抗体的病人血清,发现其中85%的病人患白细胞减少症,并且这60位病人中,90%的病人多次接受过输血。究竟是什么原因产生这些白细胞凝集抗体,他不得而知。他曾考虑到输血产生抗体的可能性,但又觉得这些抗体似乎与该疾病有关。后来他推测白细胞凝集抗体可能是一种同种抗体。

1957年,培尼(Payne)报道,带有白细胞抗体的病人比例随输血次数增加而增大。几乎与此同时,研究者们又发现凡带有白细胞抗体的病人,在接受不含白细胞的血液时,无发热反应,若接受含白细胞的血液时,1h后体温骤然升高。这些发现进一步证实了杜塞的推测,即白细胞抗体不是自身抗体,而是免疫产生的同种抗体。

1958年,杜塞用27份含白细胞抗体的血清与一组供体白细胞做凝集试验。结果发

现,其中 20 份血清几乎可与所有供体的白细胞发生凝集反应,而其余 7 份血清只与 60% 的法国人白细胞反应,与自身的白细胞无反应。他把这 7 份血清中的抗体称为抗 Mac,并发现把 Mac 阳性血清输给 Mac 阴性病人,病人可产生抗 Mac 抗体。家系调查表明,Mac 抗原的遗传符合孟德尔遗传规律。经过上述试验和调查,杜塞发现了人类第一个白细胞抗原,即 Mac 抗原,也就是后来被称为的 HLA - A2 抗原,首次证实了人类白细胞膜上的抗原具有型的特异性。杜塞将他的总结性论文发表在巴塞尔血液学学报上,并预言以 Mac 抗原抗体为代表的免疫系统,在器官移植中必将具有十分重要的意义。他还指出,肾移植的成败很可能与供者和受者间的白细胞抗原系统的匹配密切相关。杜塞的预言不仅被以后的器官移植实践所验证,而且成为组织配型的基本思想,因而成为指导器官移植的理论原则。自 Mac 抗原发现以后,HLA 系统的血清学研究获得了迅猛的发展,新的 HLA 抗原不断发现,并且人们很快就认识到 HLA 系统是一个远较人类红细胞抗原系统复杂的系统,因此吸引了越来越多的免疫学工作者加入到这一前景广阔的研究领域。免疫学的发展证明,Mac 抗原的发现不仅是 HLA 系统研究中的重大突破,而且也奠定了移植免疫学的理论基础,开创了人类免疫遗传学研究的新纪元。鉴于 Snell 和 Dausset 在创建免疫遗传学组织相容性抗原系统中所做出的突出贡献,他们与贝纳塞拉夫(Benacerraf)共同分享了 1980 年度诺贝尔生理学及医学奖。

第二节 HLA 系统研究简史

HLA 系统、免疫球蛋白(Ig)与 T 细胞受体(TCR)是参与机体特异性免疫识别和免疫应答的 3 个主要成分。自 Dausset 1954 年观察到多次输血的患者血清能凝集部分人的白细胞,首次提供了人类白细胞抗原的证据后,如前所述,HLA 系统的研究发展迅速。纵观 HLA 系统的研究过程,其发展无不与技术手段的突破与运用密切相关。70 年代到 80 年代末期主要是血清学研究;90 年代以来,HLA 进入了分子水平研究阶段,进展尤为显著。

一、HLA 的血清学研究阶段

在解决了识别 HLA 抗原的抗血清来源之后, Van Rood 和 Van Leeuwen 于 1963 年采用计算机方法分析抗血清中的复杂抗体,提出了一些白细胞抗原系统等位基因的概念,HLA 血清学研究才拉开序幕。最初用于识别 HLA 抗原的抗血清都是采自多次接受输血的病人,来源十分有限。50 年代后期,Rood 及其同事 Payne 和 Rolfs 相继发现许多多次妊娠的妇女的血液中也含有 HLA 抗体,由此为研究 HLA 抗原开辟了新的来源。后来又发现通过有计划地用异体皮肤和淋巴细胞免疫受者也可获得高质量的少见的抗血清。抗血清来源的拓宽和种类的增多,为研究 HLA 系统的多样性提供了不可缺少的先决条件。但实践证明,HLA 系统具有与生俱来的多样性特征,使得任何一个单独的实验室不可能对其进行全面而系统的研究。为了弥补这一缺陷,有关的实验室便开始进行抗血清的相互交换,由此促成了 HLA 系统研究领域既合作又竞争的局面。

1964 年,Terasaki 和 Mc Clelland 创建了微量淋巴细胞毒试验(microlymphocytotoxicity test)新方法,由于该方法简便易行、敏感可靠、重复性好,很快就被广泛采纳;同时,由于该