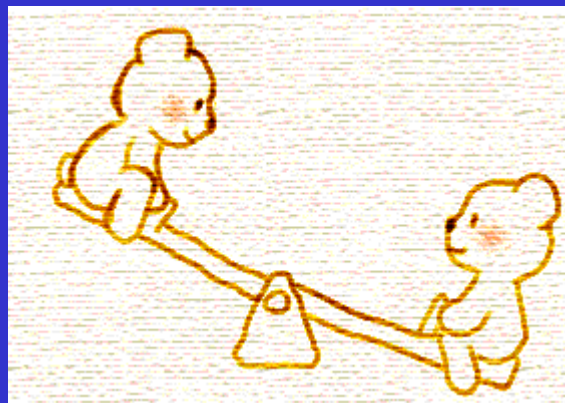


免疫遗传

Immunogenetics



免疫遗传:

通过遗传学的方法对免疫现象进行遗传分析。

包括抗原遗传、抗体遗传、补体遗传、免疫反应性、组织不相容性、免疫遗传标志和疾病关联、免疫缺陷症等。

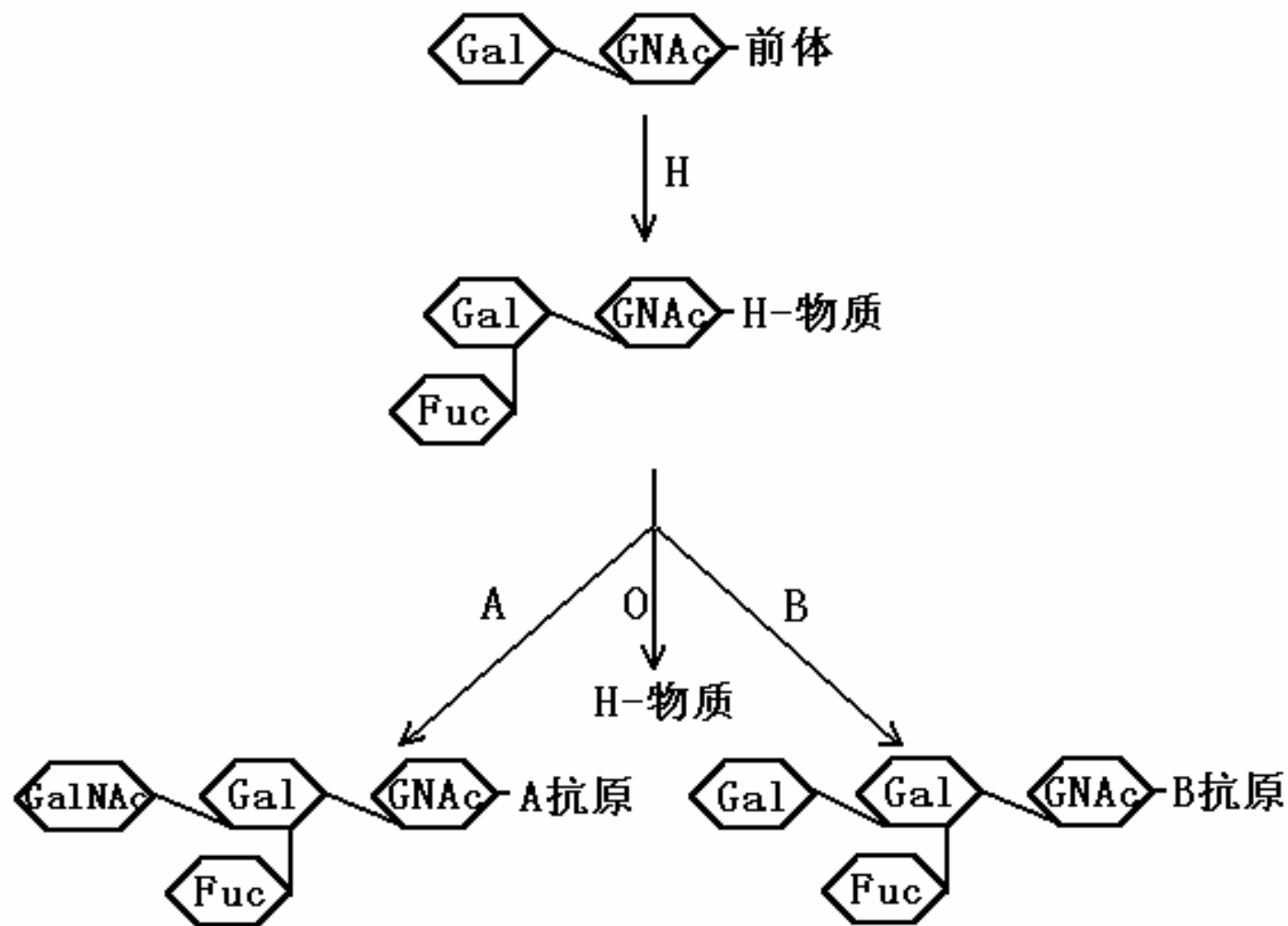
一、红细胞抗原遗传

发现年份	血型系统位点	基因命名	染色体定位
1900	ABO	<i>ABO</i>	9q34.1-q34.2
1927	MNS	<i>GYPA, GYPB, GYPE</i>	4q28-q31
1940	Rh	<i>RHD; RHCE</i>	1q36.2-p34
1946	Kell	<i>KEL</i>	7q33
1962	Xg	<i>XG</i>	Xp22.32
等等			

(一) ABO血型系统

1. ABO 抗原系统的遗传控制

ABO 血型抗原形成遗传控制图解



注: GNAc: N-乙酰葡萄糖胺

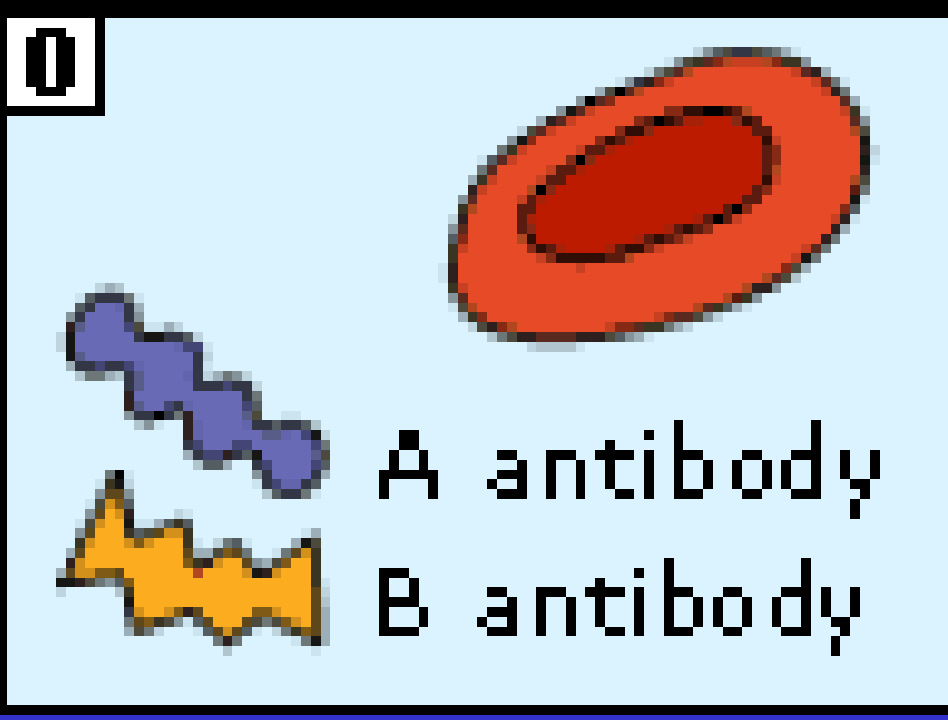
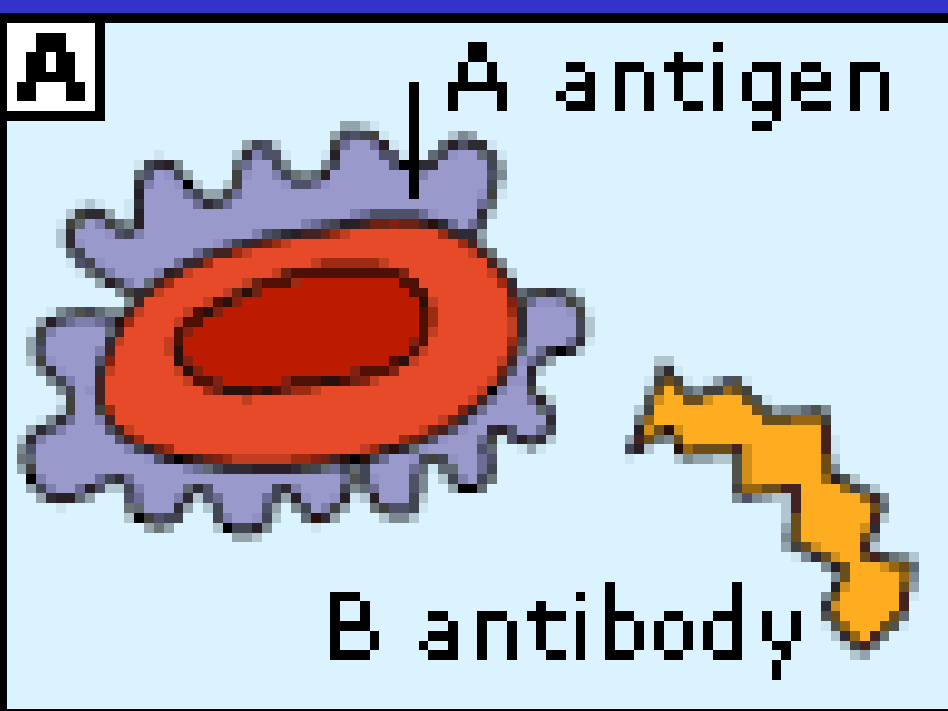
Gal: 半乳糖

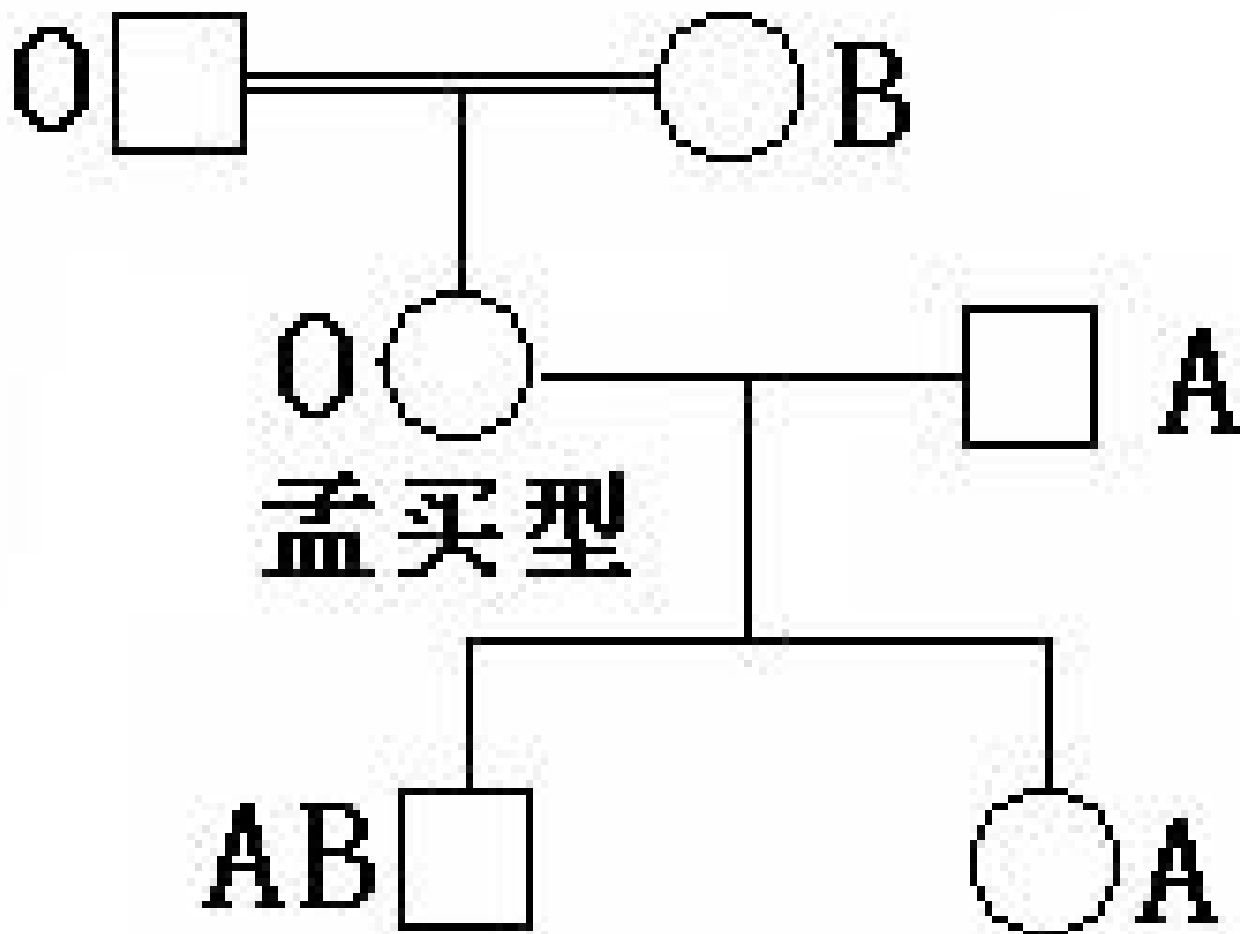
Fuc: 岩藻糖

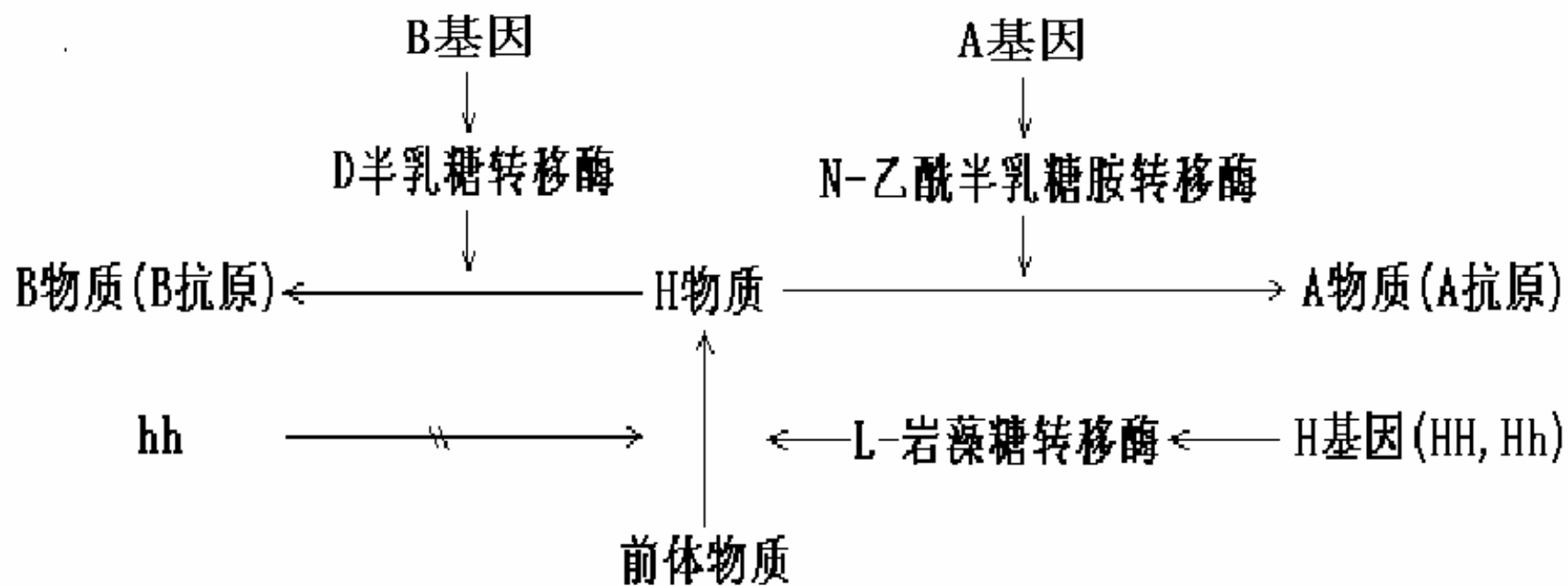
GalNAc: N-乙酰半乳糖胺

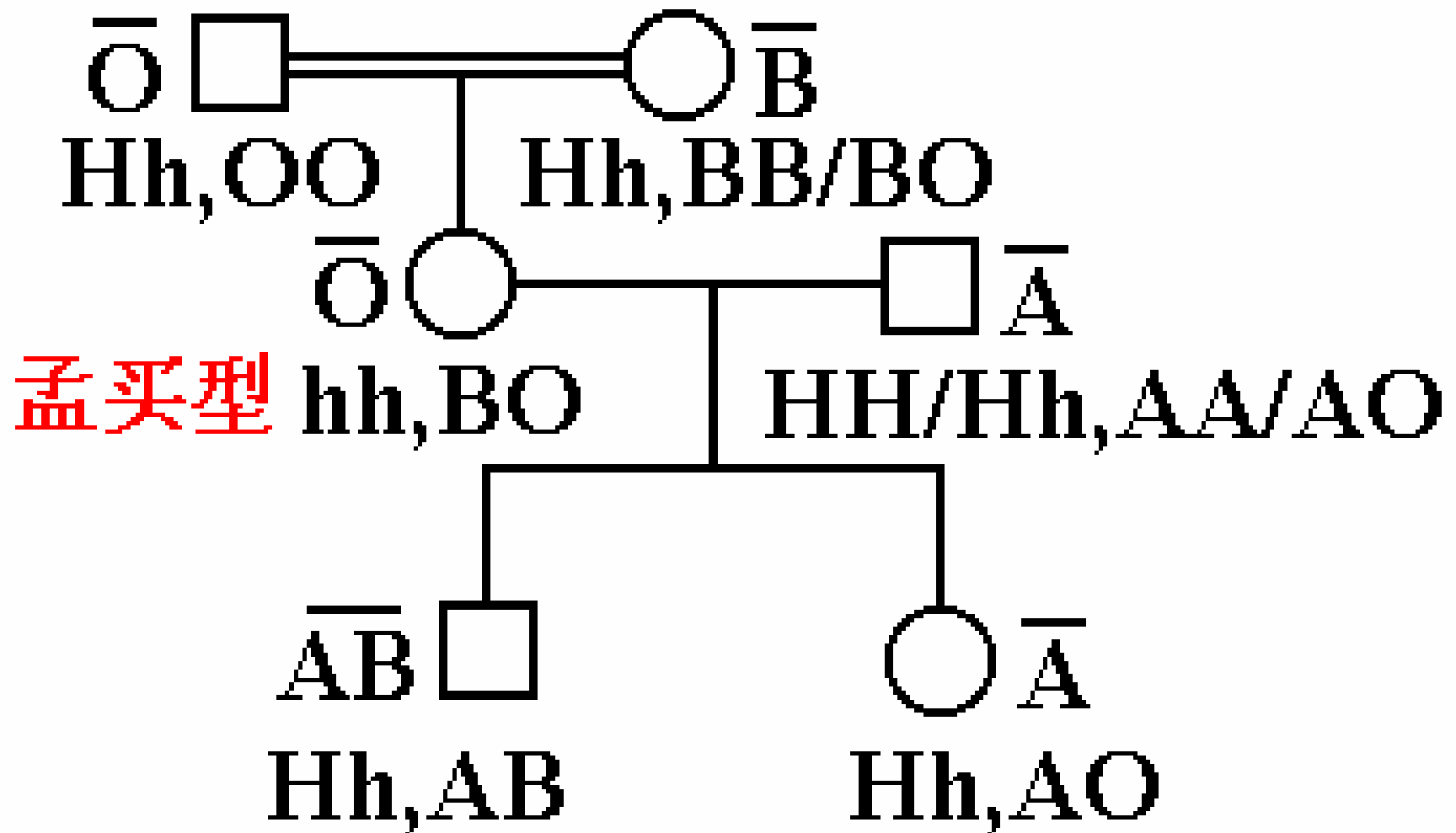
2. ABO血型的遗传

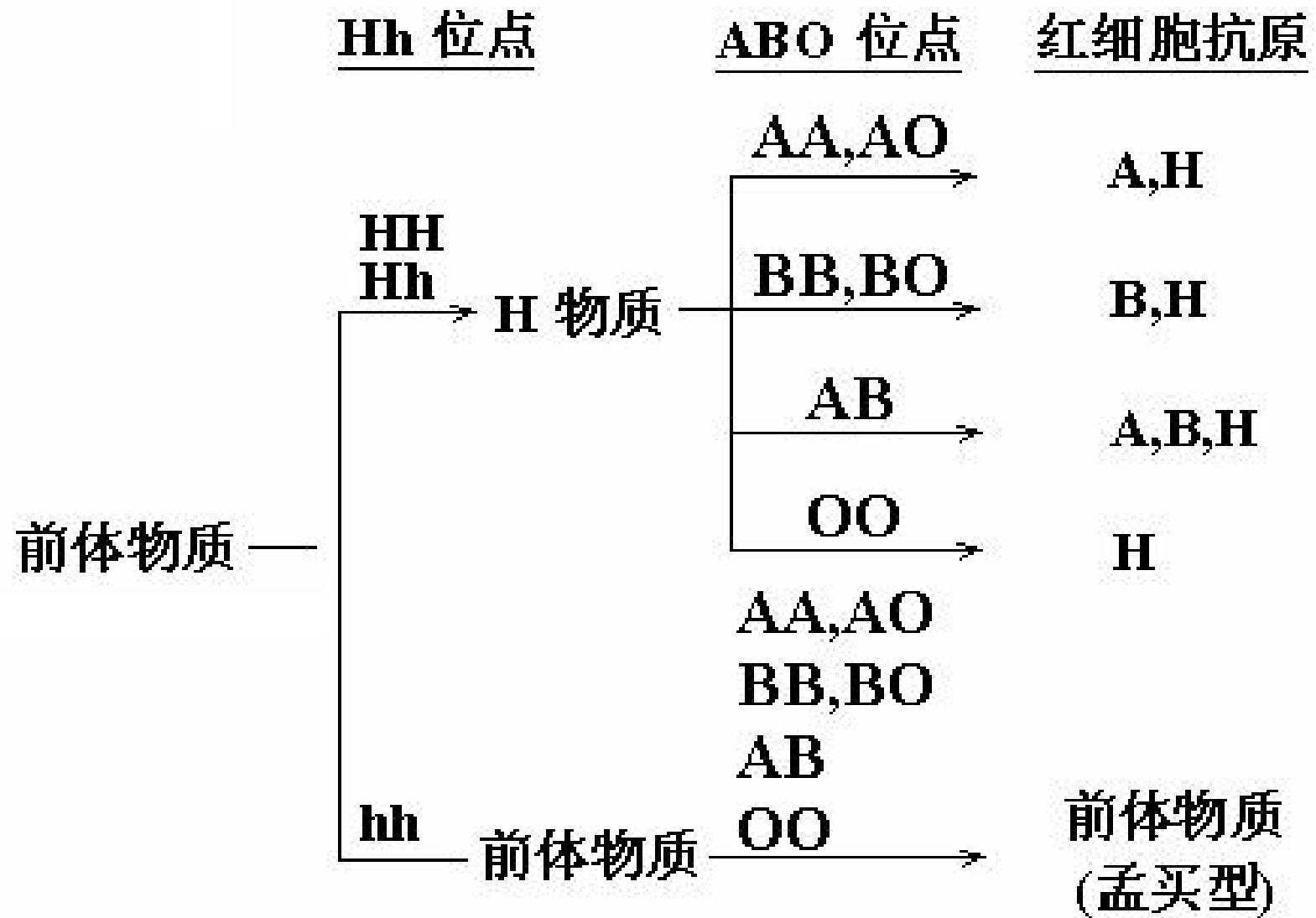
基因型	表现型	抗体	汉族表现型频率
AA、AO	A 型	B 抗体	0.3131
BB、BO	B 型	A 抗体	0.2806
AB	AB 型	无抗体	0.0977
OO	O 型	A 抗体和 B 抗体	0.3086









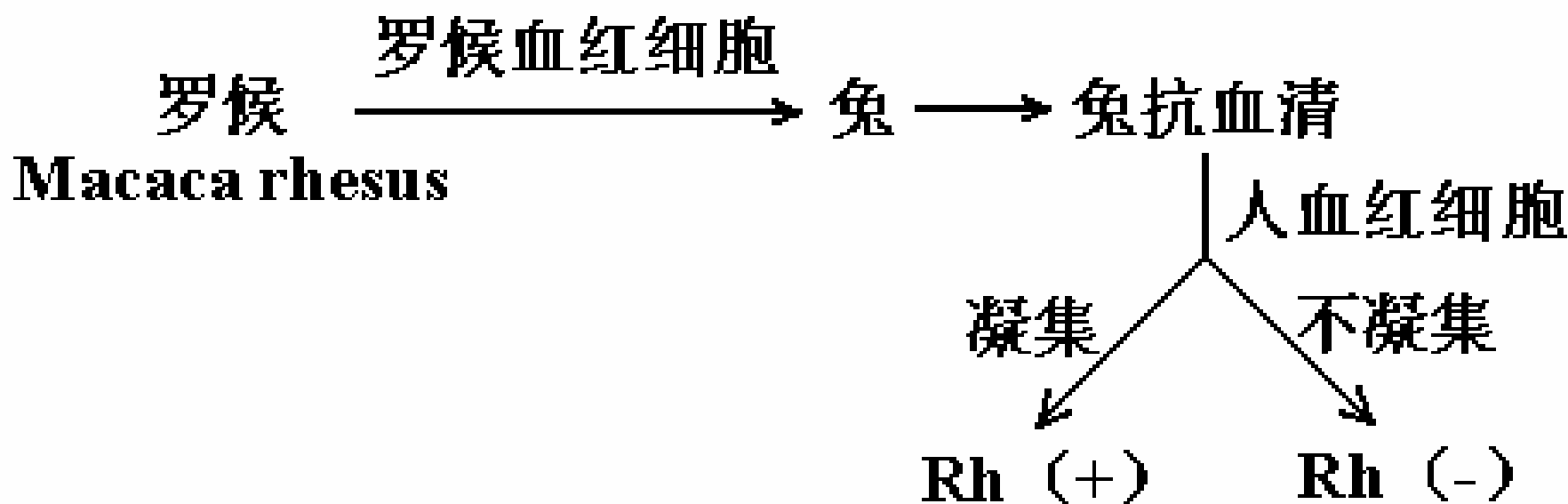


3.ABO血型抗体

- 婴儿期不存在，3-6个月后开始产生，5-6岁达成人水平。
- 天然抗体以IgM为主

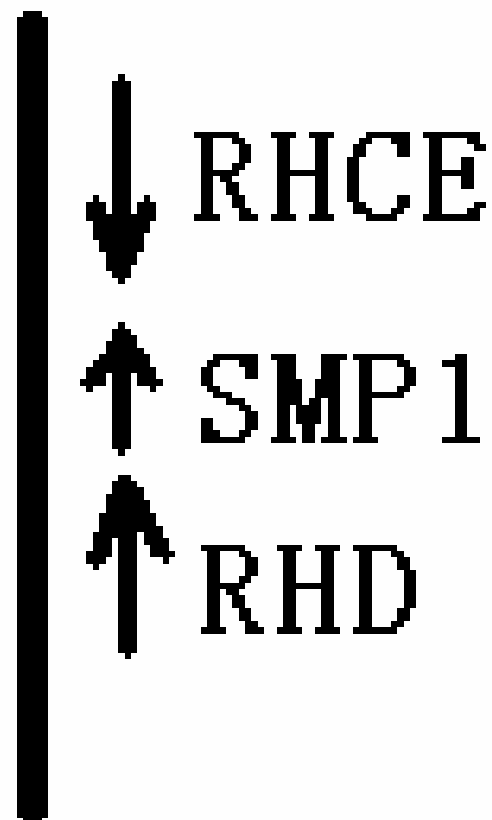
(二) Rh血型系统抗原遗传

• Rh血型的发现:



- **遗传控制：** 受控于1号染色体短臂上D和CE位点。D基因的产物为D抗原。CE基因的产物为C、c、E、e抗原，它们是同一结构基因的产物，但在转录过程中有1-2个外显子不同。若D位点上一对等位基因均发生突变或缺失，则为Rh(-)，其余为Rh(+).

短臂末端方向



着丝粒方向

(三) 新生儿溶血症

是由于胎儿与母亲的抗原不相容，并不是母亲或胎儿本身有异常。

1、ABO新生儿溶血症

多发于O型的母亲的A型或B型胎儿。

2、Rh新生儿溶血症

多见于Rh(-)母亲的Rh(+)胎儿。

新生儿溶血症发病原理:

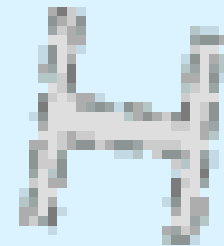
以Rh新生儿溶血症为例

Rh⁺

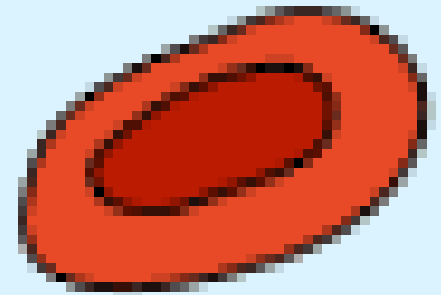
Rh antigen

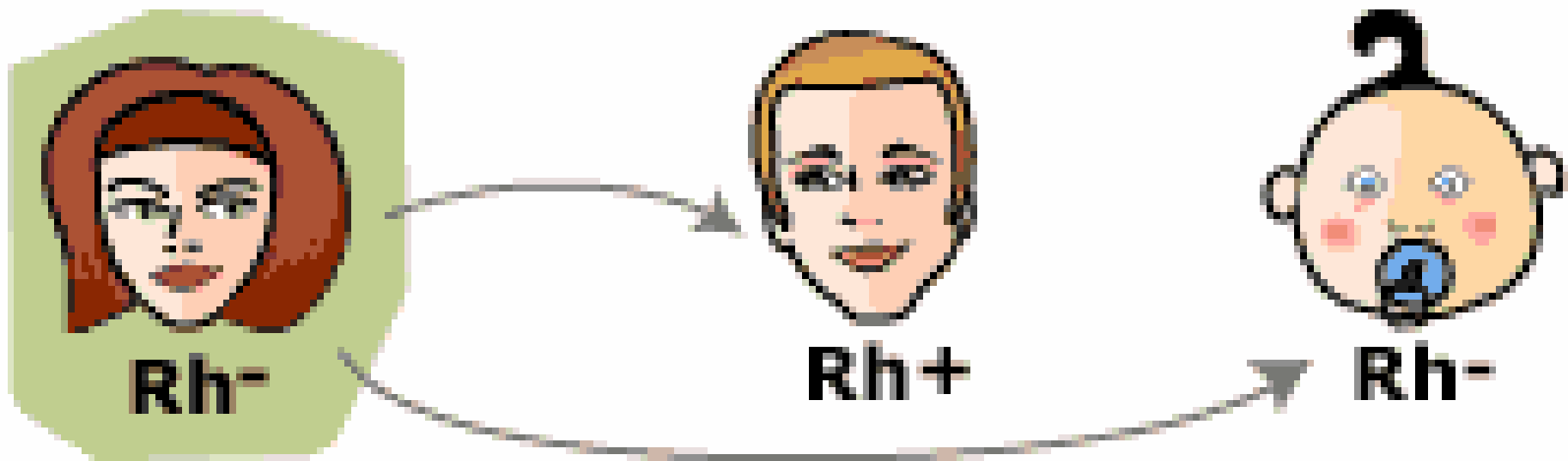


Rh⁻



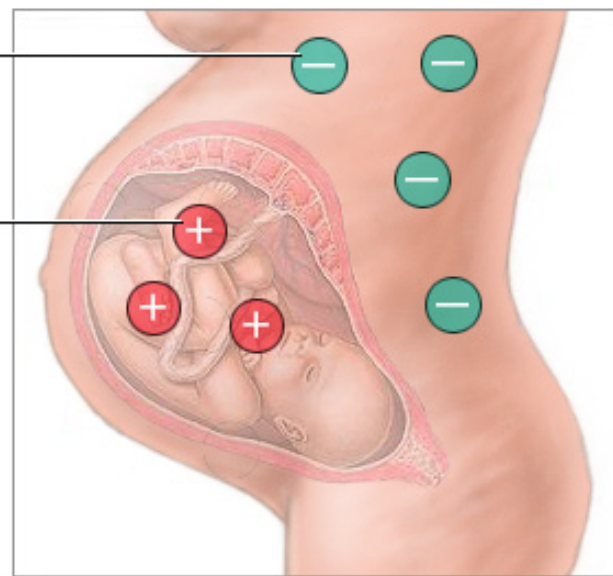
Rh antibody



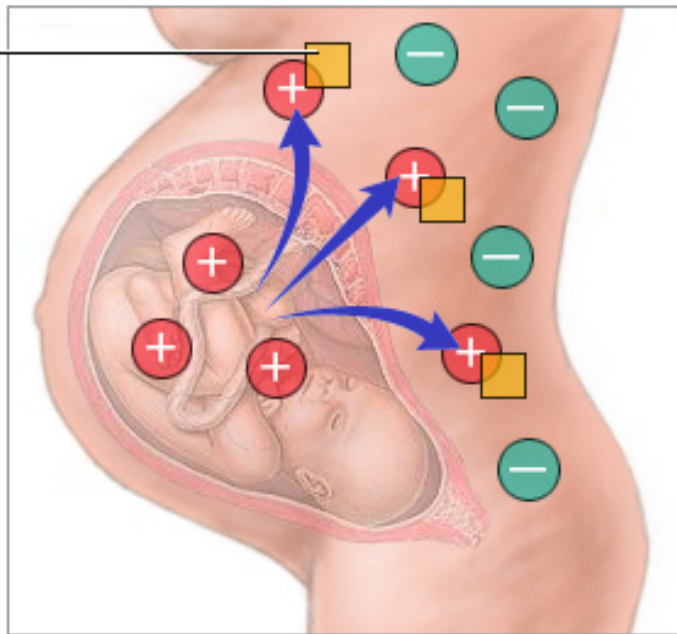


Rh negative blood cell

Rh positive blood cell



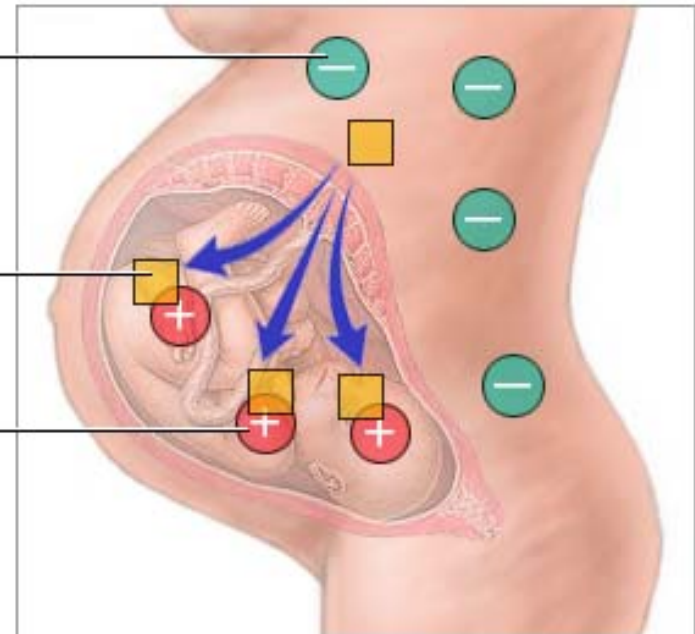
Antibody



Rh negative blood cell

Antibody

Rh positive blood cell



临床症状

病儿常于生后10几分钟即可看到面部出现黄疸，并迅速加重。Rh不合大量溶血者，出生时可有严重贫血，肝脾肿大，导致心力衰竭、全身水肿、甚至死胎。

- ①皮肤与巩膜（白眼珠）明显发黄，常于出生后24小时内出现，48小时内迅速加重，血清胆红素浓度急剧上升超过 $12 \sim 15\text{mg/dl}$ ，甚至达 20mg/dl 以上
- ②有轻重不等贫血，严重者可引起心力衰竭，全身浮肿
- ③肝脾肿大
- ④神经症状如有嗜睡、拒奶、四肢松软，有时尖叫等表现即称核黄疸或胆红素脑病（血清胆红素达 20mg/dl 以上时，胆红素通过血脑屏障进入脑中，损伤脑细胞）
- ⑤多有发热。严重病例因呼吸衰竭或肺出血死亡。发生核黄疸而侥幸存活者，常有神经后遗症，如智力障碍、听力障碍，运动障碍等。

治疗

采取综合措施以降低血清胆红素浓度及纠正贫血。

1. 换血治疗

(1)换血目的：换出血中已致敏红细胞及抗体，阻止进一步溶血；减少血清非结合胆红素浓度，预防发生核黄疸；纠正贫血，防止心力衰竭。

(2)血清选择：**Rh溶血症换血时ABO血型同婴儿（或O型），Rh血型同母亲（阴性）。**

2. 光疗

光疗原理：胆红素能吸收光，在光和氧的作用下，脂溶性的胆红素氧化成为一种水溶性的产物（光-氧化胆红素，即双吡咯），能从胆汁或尿液排出体外，从而降低血清非结合胆红素浓度。胆红素的吸收光带是400~500毫微米，兰色荧光波长主峰在425~475毫微米之间，故多采用兰色荧光灯进行治疗。

3. 药物治疗



两种新生儿溶血症比较:

类型	父母子血型	时间	症状	种族
ABO	父 非O型 母 多为O型 子 A型或B型	第一胎即可出现 症状	较轻, 多出现轻微 贫血和黄疸	汉族
Rh	父 Rh (+) 母 Rh (-) 子 Rh (+)	第一胎正常 第二胎出现症状	较重, 随分娩次数 增加症状加重, 常 致残或致死	白种人

二、白细胞抗原遗传

人类白细胞抗原是主要组织相容性抗原 (HLA) 的俗称, 又称移植抗原。

(一) HLA(Human Leucocyte Antigen)的遗传控制:

受控于主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 的遗传结构。HLA系统定位于6p21.31, 是一个有高度多态性的复合遗传系统, 每个位点都有很多等显性基因。

人和各种动物MHC名称

人	HLA	马	ELA	仓鼠	Hm-1
罗猴	RhLA	狗	DLA	荷兰猪	GPLA
猪	SLA	猫	FLA	鸡	B-F
牛	BoLA	兔	RLA	非洲爪蟾	XLA
羊	OLA	大鼠	RT-1	小鼠	H-2

HLA系统基因的结构特点

长3600kb，占基因组DNA的1%，有224个基因位点，其中128个为功能基因，有产物表达。

此区域结构具有以下几个特点：

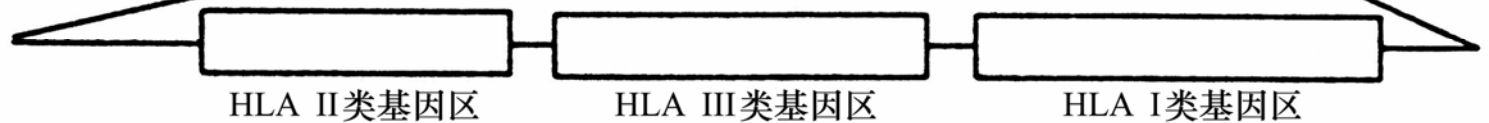
- 1) 是免疫功能相关基因最集中、最多的一个区域；
- 2) 是基因密度最高的一个区域；
- 3) 是多态性最丰富的一个区域；
- 4) 是与疾病关联最为密切的一个区域。

HLA系统基因区

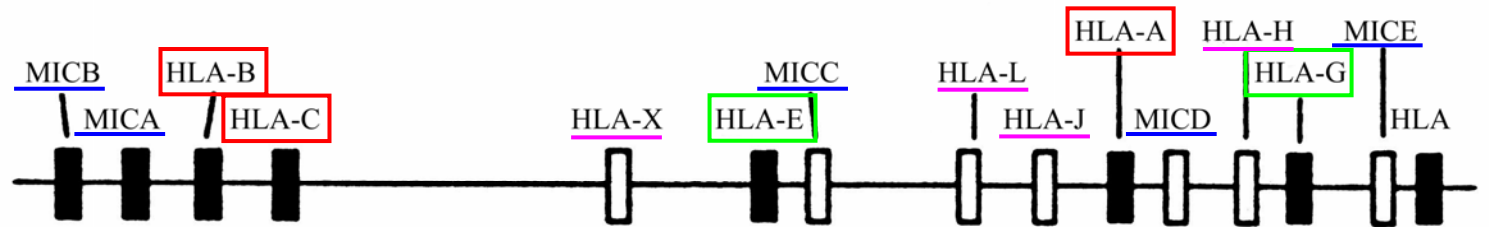
第6号染色体



基因区



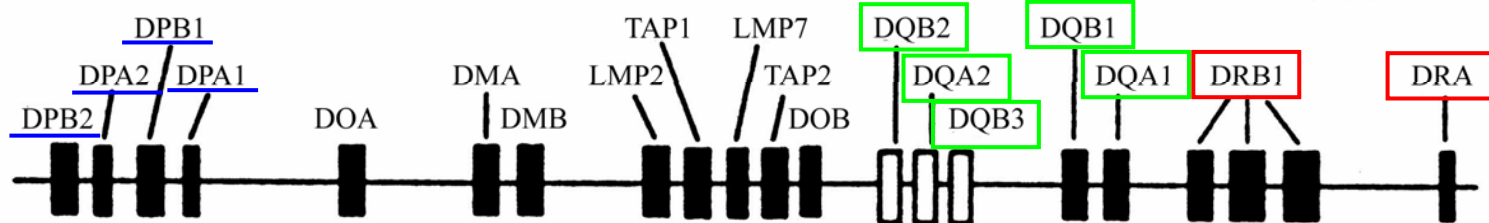
HLA I类基因区



HLA III类基因区



HLA II类基因区



1、HLA I类基因区

1) 经典HLA I类基因

指三个最早发现的功能位点：HLA-A，HLA-B，HLA-C，编码HLA I类抗原的重链（ α 链），轻链（ β 链）由chr15上基因编码；基因产物表达非常广泛，几乎所有有核细胞表面都有，而HLA-A、HLA-B分子表达比HLA-C分子高得多

2) 非经典HLA I类基因

包括HLA-E，HLA-F，HLA-G；

3) 假基因

HLA-L，-H，-K，-X，位于HLA-A附近；

4) MIC基因

MIC基因是一个家族，目前发现有A，B，C，D，E 5个基因位点。

2、HLA II类基因区

含有DR, DQ, DP, DOA, DOB, DM
六个亚区。

DR, DQ, DP分子表达在B淋巴细胞、巨噬细胞、朗汉斯细胞, 胸腺上皮细胞及激活的T细胞表面, 主要功能是将经过加工处理的外源性抗原肽提呈给CD4⁺ T淋巴细胞, 引起免疫应答。

3、MHC基因的多态性和连锁不平衡

1) 多态性 (polymorphism):

每个基因的等位基因数量非常多，如HLA-A位点等位基因有338个，B位点有617个，这些等位基因均为共显性。

2) 连锁不平衡 (linkage disequilibrium)

指实际观察到的某两个连锁等位基因出现在同一条单倍型上的频率和预期值有一定的差异。

HLA单倍型 (HLA haplotype): 一条染色体上连锁的HLA基因组合称为HLA单倍型

(二) HLA与器官移植

除一卵双生之外，同种异体的供者移植物难免带有受者所没有的抗原，从而为受者免疫系统所识别而引起排异反应。供者和受者之间的这种组织不相容性是临床输血与器官移植的巨大障碍。胎母组织不相容则是新生儿溶血症的原因。

ABO血型抗原及HLA抗原是最重要的组织相容性抗原

1、组织配型

组织配型的原则是使供者与受者的ABO血型抗原和HLA抗原相同，或者供者没有受者所缺的抗原，这时受者的免疫系统并无“非己”抗原可识别，构成组织相容性(histocompatibility)，移植植物就可以成活。

1) 输血配型

a) ABO血型系统

受者		供者血型			
血型	抗体	A	B	AB	O
A型	抗B	—	+	+	—
B型	抗A	+	—	+	—
AB型	—	—	—	—	—
O型	抗A、抗B	+	+	+	—

注：—：相容，可输血。+：不相容，不可输血。

b) Rh血型系统

Rh(+)个体不能输血给Rh(-)个体。

2) 器官移植配型

自体移植(**autograft**)

同系移植(**isograft**)(同卵双生之间)

同种异体移植(**allograft, homograft**)

异种移植(**xenograft**)

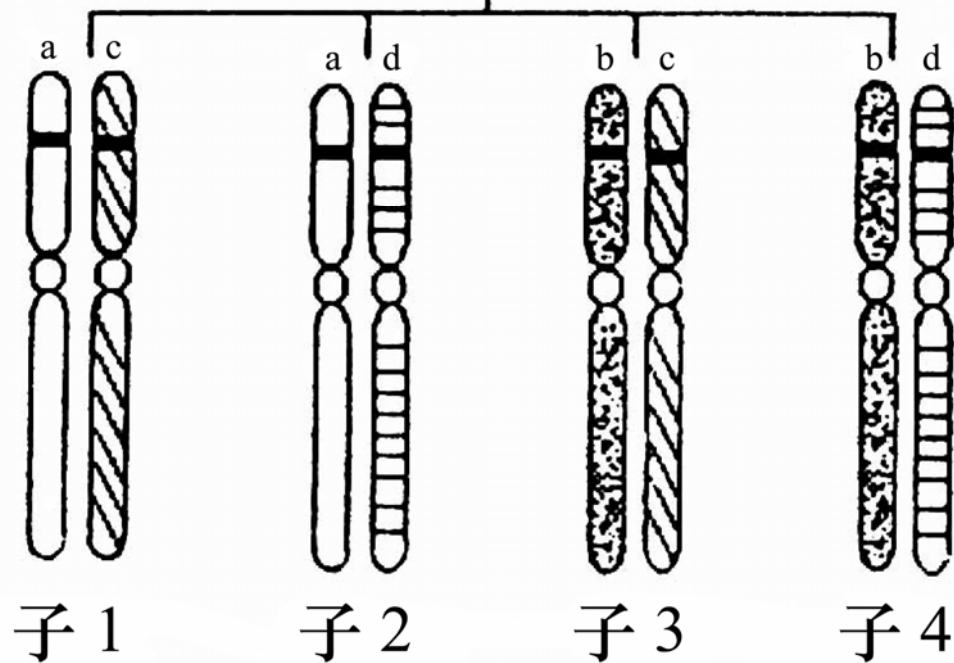
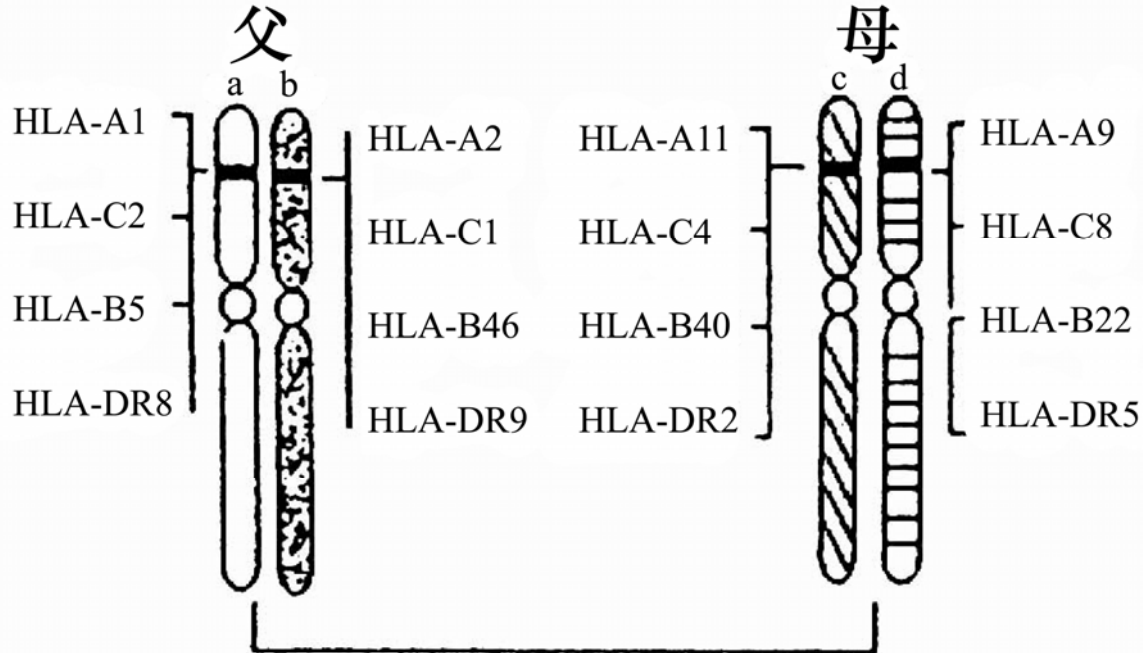
} 组织相容

} 组织不相容

• 肾移植（非免疫活性细胞）

(a) ABO血型：同输血，但最好为全相同。

(b) HLA配型：总的原则是供者和受者之间有尽可能多的HLA抗原相同。



肾脏的选择:

➤ 亲属供者:

最好: 同卵双生的同胞;

其次: HLA全相同的同胞;

再次: HLA半相同的同胞或父母;

HLA不相同的同胞不考虑。

➤ 尸体供者: HLA抗原相同越多越好

如A、B、DR位点上6个抗原相同, 则效果相当于HLA半相同的同胞。

(c) 淋巴细胞交叉配型

供者淋巴细胞 (T、B) + 受者血清 + 补体

T(+) B(+): 受者血清有针对供者HLA系统I类抗原的抗体-----移植禁忌

T(-) B(+): 受者血清有针对供者HLA系统II类抗原的抗体-----不排除移植

• 骨髓移植（免疫活性细胞）

造血干细胞移植

移植的是免疫活性细胞。

不仅受者对供者识别（攻击），而且供者对受者也能识别（攻击），可产生植抗受病。

(graft-versus-host disease, GVHdisease)因

此，骨髓移植的组织配型要求更高。

造血干细胞来源红骨髓，可分为：骨髓造血干细胞、外周血造血干细胞、脐带血造血干细胞

- 可治理的疾病：白血病、恶性实体瘤、非肿瘤疾病如再生障碍性贫血、重症免疫缺陷病、地中海贫血等。
- 目前常用的采集方法：外周血中采集干细胞 - 注射动员剂增加外周血中干细胞含量（提高20-30倍），手臂静脉采集全血，通过血细胞分离机分离造血干细胞，其他血液成分输回捐献者体内。

中华骨髓库 (CMDP)

发展足迹

- 1992年

受卫生部委托，中国红十字会开展中国非血缘关系骨髓移植供者资料检索库工作。

- 1996年9月

首例非血缘造血干细胞移植成功。上海分库26岁志愿者孙伟，为一位11岁患有急性淋巴白血病杭州学生高某捐献了造血干细胞。目前2人都非常健康。

- 2001年3月

- 中国红十字会重新启动中华骨髓库的建设工作。

- 2003年9月

- 第十万份志愿者资料入库。

- 2004年4月15日

- 中华骨髓库迎来100例造血干细胞捐献者。他是北京某医院医生吕建华。

- 2004年6月29日

来自重庆分库的志愿者吴渝（女）为一位美籍华人白血病患者捐献了造血干细胞，成为首例跨国捐献者。

- 2004年11月26日

中国造血干细胞捐献者资料库第20万人份数据入库。

- 2004年12月27日

中华骨髓库第二百例造血干细胞捐献者马超在北京道培医院顺利实施造血干细胞采集。

- 2005年4月6日

中国造血干细胞捐献者资料库首例向香港同胞提供造血干细胞。捐献者是来自江苏分库的志愿者王经。

- 截止2007年8月，中华骨髓库入库资料已超过65万人份，与美国、韩国、新加坡国家的骨髓库建立了合作关系。目前已实现捐献700多例，向境外血液病患者提供造血干细胞30例。