维普资讯 http://www.cqvip.com

普通变异型免疫缺陷症的Ig类别及其亚类转换障碍 Ⅰ：体外观察

儿科医院 李成荣 杨锡强 *Hans D. Ochs**

提 要 采用美洲商陆(PWM)或EB病毒(EBV)体外诱导26例常见变异型免疫缺陷病(CVI)外周血淋巴细胞产生免疫球蛋白(Ig)及其亚类的能力，结果显示所有病例均不能产生全部Ig及其亚类

关键词 普通变异型免疫缺陷病；免疫球蛋白类别/亚类转换

普通变异型免疫缺陷症(Common Variable Immuno-deficiency)以低免疫球蛋白的血症及反复感染为其特点。其发病机理十分复杂，已发现某些病例的B细胞体外培养经美洲商陆(PWM)激活能分化为IgM分泌细胞，但不能分化至IgG及IgA分泌细胞[1]，提示本病有Ig类别转换(Ig Class Switching)障碍。目前尚乏本病Ig亚类检测资料。本文观察26例CVI病人体外Ig及其亚类产生情况，以探讨CVI可能的发病机理。

材料与方法

1. **观察对象** CVI病人26例，年龄15—29岁，所有病例受检测前均停止注射免疫球蛋白4周。正常对照10例，选自相应年龄的志愿受试者和实验室工作人员。

2. **PWM诱导Ig及其亚类产生** 肝素抗凝血以分层液分离单个核细胞，2×10^6/ml细胞中加PWM(Sigma)2.5ug，37℃5%CO_2培养10天后收集上清液测Ig及其亚类。

3. **EB病毒(EBV)诱导Ig及其亚类产生** EBV的制备：将EB病毒株感染的细胞(1×10^5/ml)在含有20%FBS的RPMI1640中培养，其间不换培养液，1周后收集上清液过滤(0.45μ)即为EBV液，置−70℃保存待用。于5×10^6/ml外周血单个核细胞中加入1ml EBV，置37℃ 5% CO_2培养12天后收集上清液待测。

4. **用ELISA法检测Ig及其亚类** 检测Ig亚类用鼠抗人IgG和IgA亚类的单克隆抗体包被微孔板，每种亚类均用两株单抗，分别为IgG_1 HP6001、HP6069；IgG_2 HP6002、HP6014；IgG_3 HP6047、HP6050；IgG_4 HP6020、HP6025。上述单抗为Reimer医师所馈送(Center For Disease Control, Atlanta, Georgia U. S. A.)。IgA亚类单抗为IgA_1 HP6103、HP6106；IgA_2 HP6109、HP6177，为Conley医师所赠(Chidren's Hospital of Philadelphia, School of Medicine U. S. A.)。IgG亚类参考血清WHO 67/97和IgA亚类参考血清来自Skvaril医师(WHO/IUIS, Berne, Switzerland)。

* 美国华盛顿大学医学院儿科免疫实验室，重庆医科大学名誉教授。

维普资讯 http://www.cqvip.com

结　果

1．**血清Ig及Ig亚类测定**(图1.2)：图中横线处为正常对照组参考范围($\bar{X}\pm SD$)，所有病例（除1例IgE外）均低于对照组范围。其中7例IgM、1例IgG、20例IgA及25例IgE完全缺如。图2为血清Ig亚类测定结果，完全缺如分别为IgG_1和IgG_3各1例、$IgG_2$5例、$IgG_4$12例、IgA_1和IgA_2分别为20例及24例。11例IgG_3、6例IgG_4、3例IgG_1和1例IgG_2在对照组参考范围之内。其余均不同程度降低。

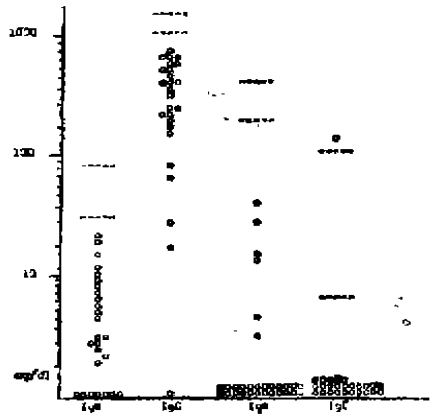


图1　血清Ig测定结果

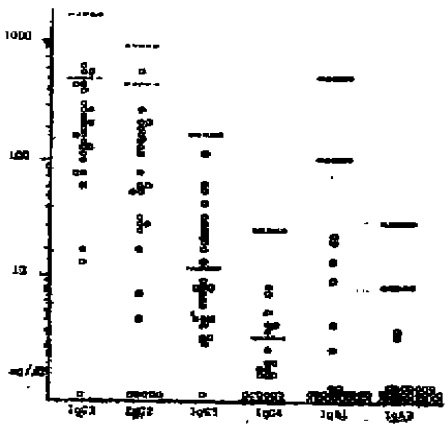


图2　血清Ig亚类测定结果

2．**PWM诱导Ig及其亚类产生结果**(图3)：图中Ig及其亚类按Ig重链稳定区(CH)基因顺序排列(见后)。其中8例病人在PWM刺激下无任何Ig或亚类产生，5例仅产生IgM，7例IgM-IgG_3-IgG_1，2例IgM-IgG_3-IgG_1-IgA_1-IgG_2。无1例产生IgG_4和IgA_2。另4例Ig产生缺乏规律性，其中仅产生IgG_1 2例，IgG_1+IgG_2 1例、IgA_1 1例。上述有体外Ig及其亚类产生的病例中，分别有12例IgM、9例IgG_3、4例IgG_1、2例IgA_1及3例IgG_2在对照组参考范围内。

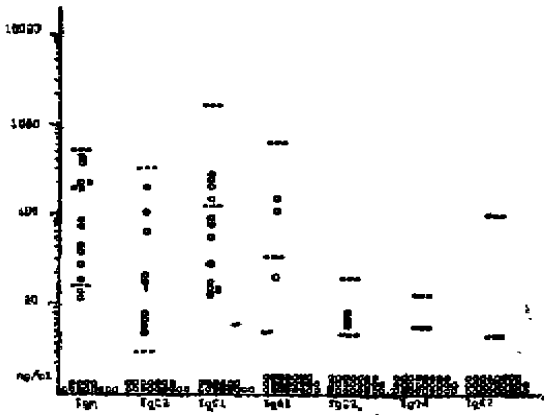


图3　PWM诱导Ig及其亚类产生结果

3．**EBV诱导Ig及其亚类产生结果**(图4)：共观察25例EBV诱导的淋巴细胞株(1例标本污染)，其中1例无任何Ig产生、9例仅产生IgM、11例IgM-IgG_3-IgG_1、2例IgM-IgG_3-IgG_1-IgA_1、1例IgM-IgG_3-IgG_1-IgA_1-IgG_2，仍无任何1例产生IgG_4及IgA_2。

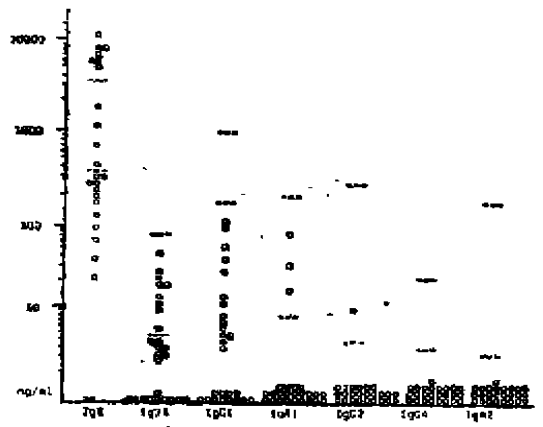


图4　EBV诱导Ig及其亚类产生结果

维普资讯 http://www.cqvip.com

另1例仅有IgG_3产生。8例经PWM不能诱导Ig产生的病例，EBV能诱导其中7例产生IgM或IgM+IgG亚类(IgG_3、IgG_1)。

讨　论

从未成熟B细胞到各类Ig及其亚类分泌细胞需经历Ig类别及其亚类转换过程。[2]已知Ig类别和亚类分别由重链稳定区(CH)基因所控制，重链基因的表达需发生两次重排，首先为重链可变区V-D-J基因重排，发生在初级免疫应答阶段。第二次称为S-S重排，即Ig类别转换[3,4]。CH基因顺序为5′-cμ-δ-γ_3-γ_1-α_1-γ_2-γ_4-ε-α_2-3′，每一单个Ig结构基因的5′侧有一转换区(S区)，仅δ例外。[5]当B细胞在抗原刺激下成熟为各类Ig及其亚类分泌细胞时，Sμ区与其它S区如Sγ_4区发生重排，使Sμ与Sγ_4之间的序列丢失，则表达γ_4链，其产物为IgG_4，如此，CH基因重排后将分别表达相应的产物IgM、IgD、IgG_3、IgG_1、IgA_1、IgG_2、IgG_4、IgE和IgA_2，测定体内外Ig及其亚类产生就可了解有无转换障碍。[6]

本文CVI病人的淋巴细胞体外Ig及其亚类产生的结果提示所有病人均不能产生全部Ig及其亚类，多数病例仅限于产生IgM、IgG_3及IgG_1(图3.4)等偏于CH基因5′侧的组分，因此从总的趋势来看，病人淋巴细胞体外产生Ig的能力存在着沿CH基因5′→3′顺序(Downstream)的转换障碍现象，且障碍似乎突出在γ_1后的组分。结合PWM和EBV两种丝裂原可刺激所有病例(1例例外)至少产生1种Ig，表明本病Ig重链V-D-J基因重排并无异常，其Ig产生障碍孕发生在Ig类别及其亚类转换阶段、即CH基因本身的重排和表达水平上。

CVI的免疫发病机理仍未完全清楚，可能系T细胞、B细胞功能障碍或二者兼有。[7]Ig类别转换需经历B细胞活化、增殖及分化过程，此为T-B细胞相互作用的过程，[8]除与B细胞本身功能是否正常有关外，尚与T细胞功能及其分泌的淋巴因子有关。本文采用T细胞依赖性(PWM)和T细胞非依赖性(EBV)多克隆B细胞丝裂原观察CVI病人体外Ig及其亚类产生，虽然EBV能纠正7例经PWM刺激不能产生Ig的病人产生IgM或IgM+IgG亚类，但其刺激Ig产生的总体水平在质与量上仍处于不完全或低下状况，提示某些病例可能存在有内源性B细胞功能障碍，结合我们发现75.9%的病人有一种或多种淋巴因子产生异常(待发表资料)。我们推测CVI Ig类别转换障碍与T、B细胞功能同时异常有关。

参 考 文 献

[1] Saiki O, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1982; 79:6008

[2] Lawton AR. Clin Immunol Immunopathol 1986; 40:5

[3] Noma Y, et al. Nature 1986; 319:640

[4] Shimizu A. Cell 1984; 36:801

[5] Honjo T. Ann Rev Immunol 1983; 1:499

[6] Hemmarstrom L, et al. Clin Immunol Immunopathol 1987; 45:461

[7] Jeong C, et al. J Clin Immunol 1985; 5:122

[8] Teale JM. J Immunol 1986; 137:749

维普资讯 http://www.cqvip.com

毛细胞白血病经白细胞干扰素治疗后的超微结构观察

第一医院内科 娄陵生 黎学先 吴茂城 胡妮妮

电 镜 室 李维信 徐 晨

摘 要 本文应用透射电镜观察1例毛细胞白血病，经用小剂量(1.5×10^4单位/日×27天)人白细胞干扰素治疗后的骨髓细胞超微结构改变，发现该药对毛细胞的损伤主要表现为核周间隙扩大，核膜崩解，糙面内质网扩大、泡状化及出现髓样结构等。对粒细胞系统及红细胞系统也有类似轻微改变。

关键词 毛细胞白血病；干扰素；超微结构

自1958年Bouroncle等应用透射电镜观察毛细胞白血病的超微结构特征后[1]，近30年来电镜观察已成为诊断、研究该病的一种重要手段。近几年来应用各种规格的α-干扰素治疗毛细胞白血病的报告日益增多[2,3,4]，但有关干扰素对毛细胞白血病细胞超微结构

IMMUNOGLOBULIN CLASS AND SUBCLASS SWITCHING DEFECTS IN COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY——I: OBSERVATIONS IN VITRO

Li Chengrong, Yang Xiqiang, Hans D. Ochs

(Children's Hospital)

Ability of immunoglobulin production of peripheral blood lymphocytes from 26 patients with common variable immunodeficiency was observed. The results showed that none of these cases can produce all kinds of Ig classes and subclasses, among these cases induced by PWM, no Ig production at all in 8, only IgM in 5, IgM-IgG3-IgG_1 in 7, IgM-IgG3-IgG_1-IgA_1-IgG2 in 2, no regulation for Ig production in 4 cases; as induced by EBV, no Ig production in 1, only IgM in 9, stagnated at the level of IgM-IgG3-IgG1 in 11, switching to IgM-IgG3-IgG1-IgA1 in 2, up to IgM-IgG3-IgG1-IgA1-IgG2 in 1, and only IgG3 in another case. There was no case produing IgG4 and IgA2. Such finding of the pattern of Ig production in vitro could imply that the expression of Ig CH genes is arrested by class switching defects along CH genes downstream from 5′ to 3′ sequence

KEY WORDS Common Variable Immunodeficiency; Immunoglobulin Class and Subclass Switching