

# HLA 与长寿及寿限关系的初步观察 ——附超氧化物歧化酶 (SOD) 检查结果

王赞舜 马永兴 丁佩珍 杨俭英

(华东医院老年医学研究室,上海)

步坤钜 顾文娟 赵桐茂

(上海市中心血站 HLA 分型实验室)

朱素敏 杨天兰

(上海市江苏路地段医院)

沈玉云 丁守成 高蕴玉

(上海市普陀街道医院)

费志平 李关兴

(上海市江宁路地段医院)

目前一般认为,衰老与长寿的机理是受综合性而非单一因素的影响,其中遗传是一个公认的重要或主要因素<sup>[7,9,12,15,16]</sup>。研究各种族或各地区人体白细胞抗原(HLA)与长寿老人( $\geq 90$ 岁)的关系,有可能对衰老与遗传的关系提供有价值的资料及进一步研究的线索。国外对HLA与衰老及寿限的关系尚无一致的意见<sup>[5,8]</sup>。鉴于遗传可能仅在极端长寿对象中方可显示其对寿限的效应<sup>[7]</sup>,选择长寿老人作为观察对象可能较为适当<sup>[14]</sup>。国外应用长寿老人作HLA与寿限相关性的探讨,只在近年有少数资料<sup>[7,8,10,14]</sup>,国内尚未见到这方面的报道。我们于1983年检查了50例长寿老人,8例高龄老人(80—89岁)的HLA分型,并与210例20—70岁组对照比较,同时用化学比色法测定红细胞超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)含量及其他有关检查。兹将结果分析讨论如下。

## 材料与方 法

(一) 调查对象 共调查50名长寿老人(平均年龄 $93.29 \pm 2.62$ 岁),8例高龄老人,210名20—70岁健康人作为对照组。长寿老人选自上海市4个区。高龄、长寿对象经病史询问、体格检查、血液SOD测定、生化检查、免疫球蛋白、高密度脂蛋白(HDL-C)、心电图等检查。长寿老人祖籍:江苏省31例、浙江省14例、广东省3例、安徽省1例、四川省1例。女38例,男12例。24例长寿老人记得父母年龄,其中父或母死亡年龄 $>70$ 岁者13例(13/24, 54%)。30例生活完全自理。患高血压13例,高血压心脏病1例,冠心病2例,慢性支气管炎

Wang Zanshun et al.: A Preliminary Report on the Relationship between HLA and Longevity and Life Span—with SOD Determinations

本文于1984年9月3日收到。

表1 长寿老人组、高龄组和对照组的 HLA-A、B、C 抗原频率

HLA 抗原	20—70 岁(对照组), 男女合计 210 例		80—89 岁(高龄组), 男女合计 8 例		≥90 岁(长寿组)50 例					
	观察数	%	观察数	%	男 12 例		女 38 例		合计 50 例	
					观察数	%	观察数	%	观察数	%
A1	8	4	0	0	0	0	2	5	2	4
A2	107	51	3	38	5	42	18	47	23	46
A9	51	24	4	50	5	42	14	37	19	38
A10	16	8	1	13	0	0	3	8	3	6
A11	93	44	4	50	7	58	16	42	23	46
A28	6	3	0	0	0	0	1	3	1	2
A29	2	1	0	0	0	0	1	3	1	2
A <sub>w</sub> 30	35	17	0	0	2	17	4	11	6	12
A <sub>w</sub> 32	5	2	1	13	0	0	0	0	0	0
A <sub>w</sub> 33	31	15	1	13	0	0	5	13	5	10
一个 A 抗原	64	30	2	25	5	42	12	32	17	34
A 空白	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
B5	34	16	3	38	4	33	8	21	12	24
B7	5	2	0	0	0	0	2	5	2	4
B8	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0
B12	14	7	0	0	0	0	2	5	2	4
B13	37	18	1	13	3	25	4	11	7	14
B <sub>w</sub> 15	51	24	1	13	3	25	9	24	12	24
B <sub>w</sub> 16	31	15	2	25	1	8	4	11	5	10
B <sub>w</sub> 17	32	15	1	13	2	17	5	13	7	14
B <sub>w</sub> 21	0	0	1	13	0	0	0	0	0	0
B <sub>w</sub> 22	25	12	0	0	1	8	2	5	3	6
B <sub>w</sub> 27	14	7	0	0	2	17	1	3	3	6
B <sub>w</sub> 35	25	12	1	13	2	17	5	13	7	14
B <sub>w</sub> 37	1	0.5	0	0	0	0	1	3	1	2
B <sub>w</sub> 40	67	32	3	38	2	17	14	37	16	32
B <sub>w</sub> 46	22	10	0	0	1	8	8	21	9	18
B <sub>w</sub> 47	0	0	0	0	1	8	2	5	3	6
B <sub>w</sub> 48	1	0.5	0	0	0	0	1	3	1	2
B <sub>w</sub> 59	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0
一个 B 抗原	55	26	3	38	2	17	8	21	10	20
B 空白	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0
C <sub>w</sub> 1	66	31	1	13	2	17	11	29	13	26
C <sub>w</sub> 2	7	3	0	0	0	0	2	5	2	4
C <sub>w</sub> 3	130	62	4	50	6	50	18	47	24	48
C <sub>w</sub> 4	26	12	1	13	2	17	4	11	6	12
C <sub>w</sub> 6	24	11	3	38	1	8	4	11	5	10
C <sub>w</sub> 7	36	17	1	13	0	0	4	11	4	8
一个 C 抗原	—	—	4	50	3	25	16	42	19	38
C 空白	—	—	2	25	10	83	18	47	28	56

注 (1) C<sub>w</sub>6、C<sub>w</sub>7 对照组男女合计为 117 例,其余为 210 例;(2) 女性长寿组中 HLA-C 有 1 例为 3 个抗原。

表 2 长寿老人与对照组相比, Fisher's  $P < 0.05$  的 HLA 抗原

组 别	HLA 抗原	R 值	$\chi^2$	Fisher's P 值
男性组	C <sub>w</sub> 3	0.3326	3.70	0.0389
女性组	A9	1.8445	2.8371	0.0420
	B <sub>w</sub> 46	2.2900	3.2866	0.0406
男女 合计组	A9	1.9293	4.0477	0.0206
	C <sub>w</sub> 3	0.5774	3.1140	0.037
	C <sub>w</sub> 7	0.1957	8.5317	$7 \times 10^{-4}$

表 3 长寿老人与对照组 A、B 位点杂合率比较

位 点	20—70 岁			≥90 岁			显著性测验	
	总例数	杂合子例数	杂合率(%)	总例数	杂合子例数	杂合率(%)	$\chi^2$	P
A	210	147	70.0	50	33.0	66	0.1116	>0.05
B	210	156	74.3	50	40.0	80	0.5041	>0.05

伴肺气肿 4 例,有缺血性中风史者 1 例。

(二) HLA 分型标准血清 使用 HLA-A 位点抗原 10 型 (A1、A2、A9、A10、A11、A28、A29、A<sub>w</sub>30、A<sub>w</sub>32、A<sub>w</sub>33)。B 位点抗原 19 型 (B5、B7、B8、B12、B13、B<sub>w</sub>15、B<sub>w</sub>16、B<sub>w</sub>17、B<sub>w</sub>21、B<sub>w</sub>22、B<sub>w</sub>27、B<sub>w</sub>35、B<sub>w</sub>37、B<sub>w</sub>40、B<sub>w</sub>46、B<sub>w</sub>47、B<sub>w</sub>48、B<sub>w</sub>59、SNI); C 位点抗原 6 型 (C<sub>w</sub>1、C<sub>w</sub>2、C<sub>w</sub>3、C<sub>w</sub>4、C<sub>w</sub>6、C<sub>w</sub>7)。分型方法同文献[1,2]。

(三) 统计学方法 同文献[1,2]。使用 Woolf 和 Haldane 方法计算相对危险率 (R),并测验其显著性。

(四) 红细胞超氧化物歧化酶 (SOD) 测定 用化学比色法同文献[4],其他检查方法从略。

## 结 果

(一) HLA 检查结果 长寿老人组、高龄组和对照组之 HLA-A、B、C 抗原频率见表 1, Fisher's  $P < 0.05$  之 HLA 抗原相对危险率见表 2。长寿老人与对照组 A、B 位点杂合率比较见表 3。

(二) SOD 检查结果 长寿老人组为  $644.28 \pm 33.42$ , 高龄老人组  $648.53 \pm 47.13 \mu\text{g/g}$

Hb, 与正常老年人组  $593 \pm 45 \mu\text{g/gHb}$  相比,  $P < 0.01$ 。

(三) 其他检查结果 长寿老人组胆固醇  $>250\text{mg}\%$  者 11 例 (22%), 甘油三脂  $>130\text{mg}\%$  者 2 例 (4%), HDL-C 为  $54.14 \pm 12.87\text{mg}\%$ ,  $\beta$ -脂蛋白为  $355.47 \pm 143.46\text{mg}\%$ , IgG 为  $1413.54 \pm 316.19\text{mg}$ , IgA 为  $306.28 \pm 129.15\text{mg}$ , IgM 为  $126.88 \pm 58.75\text{mg}\%$ 。总蛋白为  $7.12 \pm 0.58\text{g}\%$ , 低于我院正常老年值 ( $7.4 \pm 0.45\text{g}\%$ ),  $P < 0.01$ 。

蛋白电泳: 白蛋白占  $58.47 \pm 5.05\%$ ,  $\alpha_1$  球蛋白  $2.61 \pm 0.53\%$ ,  $\alpha_2$  球蛋白  $7.23 \pm 1.41$ ,  $\beta$  球蛋白  $8.66 \pm 2.35\%$ ,  $\gamma$  球蛋白  $22.09 \pm 5.23\%$ 。白蛋白低于正常成年、老年人值 (成人  $63.4 \pm 8.5$ 、老年  $60.81 \pm 5.4\%$ ),  $P < 0.05-0.01$ 。 $\gamma$  球蛋白高于正常成人值 ( $16.2 \pm 5.61\%$ ),  $P < 0.01$ 。

## 讨 论

(一) 关于 HLA 与长寿的关系 从表 1、2 显示: (1) 长寿老人组 (男女合计) 与对照组比较, 长寿与 A9 相关 ( $P < 0.05$ ), 长寿老人女性组亦与 A9 相关 ( $P$  值为 0.042), 男性中的 A9 抗原频率亦升高, 但例数太少, 统计学上无显著意义。女性的 B<sub>w</sub>46 抗原频率亦高于

对照组 ( $P < 0.05$ )。(2) 长寿老人组  $C_{\omega}7$  抗原频率显著低于对照组 ( $P$  值  $7 \times 10^{-4}$ ),  $C_{\omega}3$  亦低于对照组 ( $P$  值  $0.027$ )。刘氏<sup>[1]</sup> 发现  $C_{\omega}3$  在老年人显著增高 ( $P < 0.01$ ),  $A_{\omega}24$  (本文并入 A9) 明显减少 ( $P_c < 0.05$ ), 其结果适与本文资料相反, 其确切原因尚待阐明。或许与所选对象的年龄 (刘氏组平均为 72.1 岁, 本文长寿组平均为 93.29 岁) 及地区 (刘氏组为徐州, 本文为上海) 不同有关<sup>[18]</sup>。Blackwelder 分析 58—86 岁 (非  $\geq 90$  岁的长寿者) 组中, 未发现 HLA 与年龄关联, 而 Proust (14) 对长寿老人调查则支持某些 HLA 单倍体 (如 A1/ $C_{\omega}7$ /B8/DR3) 与长寿有关。显示在“极端长寿对象”中作 HLA 调查的重要性<sup>[14]</sup>。(3) 长寿老人的 HLA-A、B 位点杂合率与对照组无明显差异 (表 3), 与 Proust 的观察结果相似<sup>[4]</sup>。(4) 长寿老人与对照组比较, 空白基因频率在 A、B 位点无明显差别。(5) 在长寿老人男与女两组比较 (表 1): 女性  $A_{\omega}33$ 、 $B_{\omega}40$  的频率似高于男性, 女性 B13、 $B_{\omega}27$ 、C 空白似低于男性, 但  $P$  值  $> 0.05$ 。女性  $C_{\omega}1$  (29%) 似高于男性 (17%), 与 Proust 结果一致,  $C_{\omega}7$  中女性 (11%) 高于男性 (0%), 与 Proust 的资料则不同。(6) 比较长寿老人与对照组的抗原频率, 其结果与上海徐氏资料相符<sup>[4]</sup>。提示长寿老人的 HLA-A、B、C 频率的一般规律与普通人群相似。

**(二) 关于长寿老人红细胞 SOD 含量问题** 关于衰老的自由基学说尚无一致意见, 但间接反映自由基的 SOD, 被认为具有抗氧化、抗衰老的作用。不同年龄的健康人 SOD 动态变化, 对探讨衰老及长寿提供有用的资料。我们测定健康人红细胞 SOD 含量结果, 显示成人组 (不含儿童) SOD 值为  $598 \pm 39 \mu\text{g/gHb}$ , 儿童、青年、中年及老年值依次为  $628 \pm 36$ ,  $616 \pm 31$ ,  $585 \pm 37$  及  $593 \pm 45 \mu\text{g/gHb}$ 。自中年开始红细胞 SOD 含量明显下降, 维持在这水平至 70—90 岁组。本组长寿老人多患有各类常见老年病, 均可影响 SOD 值的升高。本组长寿老人的 SOD 值 ( $644.28 \pm 33.42 \mu\text{g/gHb}$ ) 升

高可能主要反映病理改变的结果<sup>[13]</sup>。

将长寿老人按 HLA 型分为 A9 (有利抗原),  $C_{\omega}3$ 、 $C_{\omega}7$  (不利抗原) 及其他型 (一般抗原) 3 组, 其 SOD 值在 3 组分别为  $646.39 \pm 53.38$ 、 $650.33 \pm 55.40$  及  $643.61 \pm 51.38 \mu\text{g/gHb}$ , 3 组间无明显差别。本组病例虽较少, 但可否认 HLA-A9 并非通过控制 SOD 含量而达到抗衰老和长寿, 这是一个有意义并值得探索的问题。

## 参 考 文 献

- [1] 赵桐茂: 1981. 中华内科杂志, 20: 515—517.
- [2] ————1984. HLA 分型原理与应用, 上海科学技术出版社.
- [3] 刘燕玲: 1984. 医学资料, 南京市医学研究所, 1: 4—5.
- [4] 徐静娟: 1981. 上海免疫学杂志, 1(3): 34—37.
- [5] Blackwelder, W. C.: 1982. *Tissue Antigens*, 20: 188—192.
- [6] Dausset, J.: 1981. *Science*, 213: 1469—1474.
- [7] Goldman, R.: 1982. in: *Cecil Textbook of medicine*, Wyngaarden, J. B. (ed), 16nd ed., Philadelphia, Saunders, p. 34—39.
- [8] Greenberg, L. J.: 1978. *Fed. Proc.*, 37: 1258—1262.
- [9] Groër, M. W.: 1983. in: *Basic Pathophysiology, A conceptual approach*, Croër, M. W. (ed.), 2nd ed, ST Louis, Mosby, p. 587—614.
- [10] Hodge, S. E.: 1980. *HLA distribution in aged normals*, Joint report VIII, Histocompatibility workshop, p. 722—726.
- [11] Joenge, H.: 1979. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 39: 759—764.
- [12] March, J. G. (ed.): 1981. *Aging, Biology and Behavior*, Newyork, Academic Press, p. 201—228.
- [13] Michelson, A M.: 1977. in: *Superoxide dismutase*, London, Academic press, p. 467—499.
- [14] Proust, J.: 1982. *Tissue Antigens*, 19: 168—173.
- [15] Schofield, J. D.: 1978. In: *Textbook of Geriatric medicine and Gerontology*, Brocklehurst, Je (ed.), 2nd ed, London, Churchill Livingstont, p. 37—67.
- [16] Scoggin, C. H.: 1982. in: *Clinical Internal Medicine in the aged*, Schrier, R. W. (ed.), Philadelphia, Saunders, p. 24—28.
- [17] Smith, G. S.: 1977. *Nature*, 270: 727—729.
- [18] Van Rood, J. J.: 1981. in *The role of the major histocompatibility complex in immunology*, Dolf, M. E. (ed.), John, Wileys and Sons, Chichester, p. 59—113.