

本期导读

秀鹏生物 RHD 血型专刊(英文) 2018 年 3 月

1. 《It's time to phase-in RHD genotyping for patients with a serological weak D phenotype》	3
2. 《Phasing-in RHD genotyping》	4
3. 《RHD genotyping for prenatal patients with a serologic weak D phenotype》	5
4. 《Low incidence of D alloimmunization among patients with a serologic weak D phenotype after D+ transfusion》	6
5. 《Resolving variable maternal D typing using serology and genotyping in selected prenatal patients》	6
6. 《Transfusion of RhD-Positive Blood in "Asia Type" DEL Recipients》	7
7. 《Six years' experience performing RHD genotyping to confirm D- red blood cell units in Germany for preventing anti-D immunizations》	8
8. 《Primary anti-D immunization by DEL red blood cells》	9
9. 《Further analysis of Del (D-elute) using polymerase chain reaction (PCR) with RHD gene-specific primers》	9
10. 《A comprehensive analysis of DEL types: partial DEL individuals are prone to anti-D alloimmunization》	10
11. 《RHD genotyping and its implication in transfusion practice》	11
12. 《Evaluation of a blood group genotyping platform (BLOODchip ® Reference) in Japanese	

samples》	11
13. 《How do we identify RHD variants using a practical molecular approach?》	12
14. 《Taiwan experience suggests that RhD typing for blood transfusion is unnecessary in southeast Asian populations》	13
15. 《Red Blood Cell Antigen Genotyping for Sickle Cell Disease, Thalassemia, and Other Transfusion Complications》	14
16. 《Benefits of blood group genotyping in multi-transfused patients from the south of Brazil》	14
17. 《Red blood cell genotyping in China》	15
18. 《Routine Non-invasive Prenatal Prediction of Fetal RHD Genotype in Canada: The Time is Here》	16
19. 《Fetal RhD genotyping: a more efficient use of anti-D immunoglobulin》	16
20. 《Correlation between the RhD genotyping and RhD serotyping in isoimmunized pregnancies》	17
21. 《Fetal Sex and RHD Genotyping with Digital PCR Demonstrates Greater Sensitivity than Real-time PCR》	17
22. 《Rh immunoprophylaxis and fetal RHD genotyping: where are we going?》	18
23. 《Genotyping to prevent Rh disease: has the time come?》	19

RHD 血型专刊（英文文献）

（翻译，编辑：艾丽萍）

1. 《It's time to phase-in RHD genotyping for patients with a serological weak D phenotype》

作者：S. Gerald Sandler, Willy A. Flegel, Connie M. Westhoff

来源：Transfusion. 2015 March; 55(3): 680-689

《逐步采用基因分型的方法检测血清学弱 D 人群》

摘要：

2014 年，美国病理学会（CAP）的输血医学资源委员会（TMRC）报道了 3100 多家实验室对于血清学弱 D 表型检测程序和 Rh 免疫球蛋白（RhIG）治疗的管理方法的汇总报告。在报告中发现在美国当发现血清学弱 D 表型时，缺乏统一惯例的 RhD 分型解释。在一些实验室中，当检测出弱 D 表型时，特别是如果是献血者，通常被解释为 RhD 阳性，而在相同的实验室或者是其它实验室，如果在育龄妇女中检测到弱 D 表型，通常很可能作为 RhD 阴性个体来输血，如果妊娠期，还有可能作为 RhIG（抗-D 免疫球蛋白）的候选人群。而且，血清学检测 RhD 方法也是不尽相同。对于患者，也包括妊娠妇女，大多数实验室并不做间接抗球蛋白实验，从而避开了血清学弱 D 表型的检测，因此 RhD 分型结果是 RhD 阴性。有些实验室会针对性地对某种类型的病人进行弱 D 检测。对于献血者和新生儿，实验室有标准的流程进行 RhD 分型来确定血清学弱 D，并把他们归为 RhD 阳性。

RhD 分型的目的是为了使 RhD 阴性的人群防止暴露于 RhD 阳性血液（包括弱 D 表型）而产生同种免疫反应。虽然最近在美国还没有一份前瞻性的研究，但是根据现行的 RhD 分型实践及产科产前及产后 Rh 免疫球蛋白预防治疗方案，98.4-99%可以成功地阻止 RhD 同种免疫和新生儿溶血病。但是对于血清学弱 D 表型不进行基因分型，会产生免疫球蛋白的不必要输注，或者在血液供应不足的情况下输注 RhD 阴性血，本来输注阳性血是安全的。

美国病理学会的输血医学资源委员会评估了现行的 RHD 基因分型，提议在实验室执行 RHD 基因分型可以提高 RhD 分型的正确性，减少在血清学弱 D 孕妇中 Rh 免疫球蛋白不必要输注，减少血清学弱 D 受血者不必要的 RhD 阴性血的输注。

作为对 CAP TMRC 调查的回应，AABB 和 CAP 成立了 RHD 基因分型工作小组来为临床中血清学弱 D 表型在 RhD 分型中所遇到的问题提供建议并解决问题。随着系统建议的起步，工作组评估了 RHD 分子基础的现状，包括 140 种相关的出版物；产生抗-D 的变异体；血清学弱 D 表型的分子基础、综述、

社论和评注；技术资源和标准指南方针等。

2. 《Phasing-in RHD genotyping》

作者： Willy A. Flege, MD, Susan D. Roseff, MD

来源： Arch Pathol Lab Med. 2014 May; 138(5): 585–588

《RHD 基因分型分阶段进行》

摘要：

第一步需要在医院实验室开展 RHD 基因分型。这些实验室都没有对利用抗-D 直接凝集反应阴性的患者进行弱 D 检测，下一步他们需要引进 Rh 分型试剂通过流程进行检测，而不能跳过弱 D 检测的步骤。

第二步需要为实验室建立标准、经济、有效的 RHD 基因分型方案。大多数的医院并没有足够量的弱 D 表型患者来进行基因分型，因此不足以建立专门的医院服务机构。医院之间最有可能的是收集样本到地区参比实验室，在那里，足够量的样本可以支持基础性和复杂性的 RHD 基因分型服务。对于 RHD 阴性孕妇 1 次分子生物学 RHD 基因检测所需的费用可以抵扣多次不必要的免疫球蛋白使用所带来的花费。到目前为止，市面上还没有 FDA 批准的 Rh 分型的分子生物学检测试剂盒，但是几个无证的商业试剂盒在美国已经出现使用。这些产品使用 PCR-SSP 法包括 BAGene Weak D-TYPE 和 LIFECODES Red Cell EZ Type Weak D (GTI Diagnostics, Waukesha, WI)。高通量方法使用多重 PCR，比如 BLOODchip v2.0(Progenika; Balboa, Spain) 和 BioArray RHD Beadchip (Immucor; Norcross, GA)。所有这些试剂盒都可以用于临床实验改进行动（CLIA）中患者的 RHD 基因复杂性分型。

根据 2012 年的调查结果和 RHD 基因分型的科学评价，CAP TMRC 已经提出了一个多组织的合作，包括产科医生、输血医学专家、血清学工作者和分子生物学专家。他们需要更新现有的检测指导方针和制定一个全国性的统一标准。CAP 和 AABB 已经成立了工作小组，致力于 RHD 基因分型的阶段性发展。我们相信弱 D 表型检测由血清学向分子生物学过度的时代已经到来，我们现有情况也说明这种过渡应该是很容易的。我们支持 CAP TMRC 的发起及决定。

3. 《RHD genotyping for prenatal patients with a serologic weak D phenotype》

作者: M. Goldmana, J. Cotéa, J. Hannonb, G. Clarkeb

来源: Transfusion Medicine Reviews 29 (2015) 276–277

《血清学弱 D 产前患者的 RHD 基因分型》

摘要:

背景: 2014 年, 美国病理学会 (CAP) 的输血医学资源委员会 (TMRC) 推荐有血清学弱 D 表型和 (或) 结果不一致的产前患者进行 RHD 基因分型。对于发现弱 D1、弱 D2 或弱 D3 的患者, 可以不用注射 Rh 免疫球蛋白。这已经作为加拿大 CBS 产前诊断的方针。在 Ontario 和 Nova Scotia (加拿大的省份), 来自于各医院需要进行 D 基因分型的样本被寄送到 CBS, 本文对比了 Ontario 和 Nova Scotia 与 Alberta (加拿大省份) 结果, 并与美国病理学会 (CAP) 的输血医学资源委员会 (TMRC) 报道的频率进行对比。

方法: 从加拿大统计局收集每个省份的怀孕数量。对 Alberta 产前检测实验室的结果 (2013) 与 Ontario 和 Nova Scotia 基因分型的情况 (2014) 进行统计。从 Sandler 等的输血文献中搜集美国预计需要进行基因分型及弱 D1、弱 D2 和弱 D3 百分率的数据。

结果: 在 Alberta, 在 54211 例孕妇中有 54 例需要寄送进行 RHD 基因分型 (占有孕妇的比例为 0.1%, 占 D-孕妇的比例为 0.69%); 在 Ontario, 在 141224 例孕妇中有 67 例需要寄送进行 RHD 基因分型 (占有孕妇的比例为 0.047%, 占 D-孕妇的比例为 0.33%); 在 Nova Scotia, 在 8675 例孕妇中有 44 例需要寄送进行 RHD 基因分型 (占有孕妇的比例为 0.51%, 占 D-孕妇的比例为 3.5%); 65% 的 Alberta 样本和 59% 的 Ontario 和 Atlantic 样本通过基因分型证实为弱 D1、弱 D2 或弱 D3

结论: 在 Nova Scotia 弱 D 基因分型进行的是比较全面的, 但是在 Ontario 进行基因分型的样本没有被完全的寄送。Sandler 等预测 0.44% 孕妇或 3% D-孕妇需要采取 D 基因分型, 其中 80% 将会被鉴定为弱 D1、弱 D2 或弱 D3。通过我们的研究发现, 需要基因分型的孕妇比例和弱 D1、弱 D2 或弱 D3 在检测样本中的频率或许都被 Sandler 过高的预测。有可能通过现行的血清学方法, 许多样本被鉴定为 D+。同时, 加拿大与美国的人中差异也可能导致了结果上的差异。在我们实验中, 被寄送进行基因分型的样本有许多是 Rh 变体, 这些样本仅能通过测序的方法进行确认。

4. 《Low incidence of D alloimmunization among patients with a serologic weak D phenotype after D+ transfusion》

作者: MH Yazer, PA Bruner, S Bakdash, AAR Tobian, DJ Triulzi

来源: 《Transfusion》, 2016, 56 (10): 2502-2509

《血清学弱 D 表型患者 D+输注后同种免疫抗体发生率低》

摘要:

背景: 通过一致性定义, 患者红细胞上 D 血清学检测反应弱 2+被分类为血清学弱 D 表型 (弱 D)。弱 D 患者发生 D 同种免疫反应的风险并没有进一步的研究。本文回顾性地确定了弱 D 患者接受 D 阳性血液发生 D 同种免疫反应的发病率。

方法: 患者样本资料记录来源于 4 家医疗单位。入选合格病人至少进行过 1 次 RhD 分型。分型结果凝集强度在凝胶、试管或固相载体中呈现弱 D2+ (医疗单位 1-3)。或者使用抗人球蛋白进行, 发现弱 D (医疗单位 4)。所有患者都进行过至少一次 D+同种异型 RBC 或血小板输注。在进行了首次 D+输注 30 天后, 随后进行了抗体检测。

结果: 抗-D 发生频率是 0.15% (6/4011, 在机构 1-3), 5.1% (3/59, 在机构 4; 两者之间具有显著性差异; $p=0.0002$)。

结论: 随着 RHD 基因分型的普及, 大量数据显示对于血清学弱 D 的患者在紧急输血情况下可以输注 D+血液。在医疗单位 4 中, 相比于其他 3 家医疗单位, 黑种人弱 D 患者占有比较大的比例, 所以影响了同种免疫抗体的发生频率, 因为这些黑种人人群遗传基因的原因, 可能包括部分 D, 部分 D 接受 D+有产生抗 D 的风险。

5. 《Resolving variable maternal D typing using serology and genotyping in selected prenatal patients》

作者: Clarke G, Hannon J, Berardi P, Barr G, Cote J, Fallis R, Alport T, Lane D, Petraszko T

来源: Transfusion. 2016 Dec; 56(12):2980-2985

《在血清学筛选的产前患者中进行 RHD 基因分型》

摘要:

背景: Rh 免疫球蛋白是预防 D-妊娠妇女发生新生儿同种免疫反应的一种方法, 一般是否使用 Rh 免疫球蛋白是通过血清学 D 分型结果来进行判断。但是对于血清学弱 D 的结果解释及后续的跟踪在临床上的处理是不统一的。最近研究推荐对于血清学弱 D 的人群进行 RHD 基因分型。加拿大血液服务中心在 4 个省份进行了综合性的血清学检测, 其中对于弱 D 型的患者采取基因分型来确定 D 分型。

方法: 血清学结果决定需要进行 RHD 基因分型的人群, 基因分型通过 2 种商业检测平台中的一种进行分型。

结果: 仅有 0.4% 的 D-患者符合基因分型的条件。其中 61% 为弱 D1/2/3 型, 30% 为其它部分 D 或弱 D, 其中 11 例变异体不明确具体型别, 17 例是 D+, 4 例为完全阴性。

结论: 对血清学弱 D 患者进行基因分型在大部分患者中可以获得明确的基因型。在弱 D1/2/3 和 D+ 中患者可以不用进行 Rh 免疫球蛋白治疗, 这样可以避免 66% 弱 D 患者的资源浪费。通过该种方式可以确认大多数不会产生同种免疫反应的弱 D 患者, 同时可以限制基因分型患者的数量, 降低花费, 从而提供更好的弱 D 基因分型。

6. 《Transfusion of RhD-Positive Blood in “Asia Type” DEL Recipients》

作者: Shao CP.

来源: N Engl J Med. 2010 Feb 4; 362(5):472-3

《“亚洲型”DEL 受血者的 RhD 阳性血输注》

摘要:

输血前, 供者与受者 RhD 血型是红细胞输注中的常规检测。这主要是因为 RhD 强的免疫原性。在东亚地区, RhD 阴性血的频率大概为 0.3%, 这种情况严重限制了 RhD 阴性血的供给。然而, 大概有 30% RhD 阴性人群是一种命名为“亚洲型” DEL 的 RhD 变异体。

2008 年开始, 我们组成了由 10 个实验室组成的研究团队, 分别位于中国的北部、中部和南部。该团队回顾性地评估了 2005 年到 2007 年产生抗-D 的 104 例 RhD 阴性孕妇。2008 年我们也持续跟踪了 199 例 RhD 阴性孕妇的妊娠及生产过程。其中妊娠 RhD 阴性胎儿及接受免疫球蛋白的人群排除实验。我们通过 Rh C、c、E 和 e 表型、PCR 实验及 RHD 基因测序来确定亚洲型 DEL。在我们的回顾性实验中, 我们预测 104 例产生抗-D 孕妇中应该有 30% 的为 DEL 型。然而, 在这 104 例孕妇中, 无一例是 DEL 型。在

第二组实验中，199例可能产生抗-D的RhD阴性孕妇，其中，44例（22.1%）是DEL变异体，最终跟踪发现，无1例产生抗-D抗体；在剩余的155例真正阴性的孕妇中抗体在其中38例（24.5%）中被检测到抗-D。

亚洲型DEL表达完整的D抗原表位。我们的研究表明，通过生物化学方法证实DEL变异体表达正常的RhD抗原，没有产生抗-D抗体的风险。我们建议，携带DEL变异体的亚洲人群可以安全的接受RhD阳性血。然而，DEL携带者仍然是RhD阴性献血者，因为每个DEL红细胞上还不足22个RhD抗原，而正常RhD阳性的红细胞上有数以千计的RhD抗原。我们的研究可以适用于生活在欧洲、北美和世界各地的亚洲人群，而且随着分子生物学发展，这种应用会越来越简便易行。

7. 《Six years' experience performing RHD genotyping to confirm D- red blood cell units in Germany for preventing anti-D immunizations》

作者：Flegel WA, von Zabern I, Wagner FF.

来源：Transfusion. 2009 Mar;49(3):465-71

《德国 6 年基因学检测 RHD 预防 D 同种免疫反应的经验》

摘要：

背景：如果常规血清学分型没有成功地检测到 D 抗原弱表达，D+捐献者的血液会被错误地贴上 D-的标签，而血清学检测的限制性能够通过分子生物学方式克服。

方法：从 2002 年 1 月第一批患者开始，我们引进了 PCR 实验作为一种常规检测，检测对象为血清学分型为 D-的患者，其中包括做了间接抗球蛋白实验在内的血清学实验。样本检测 RHD 的 4 内含子 20 处特异性多态性，通过 PCR 及测序确定。

结果：在 6 年内，46133 例初次检测为血清学 D 阴性的捐献者进行了 RHD 基因检测。其中 RHD 基因携带者被检测到的频率为 0.21%，其中 23 种 RHD 基因变异体被发现，包括 15 中新发现的基因型。大约 50%的 RHD 基因携带者表达 DEL 表型，频率大概为 0.1%。

结论：RHD 基因分型整合到常规筛查中是有实用价值的。我们 6 年的经验证实了这种检测方针，而这种实验在全球大部分的输血机构都是没有执行的。DEL 表型目前已经报道会导致 D-受血者产生抗-D 同种免疫反应。我们把这些献血者转移到 D+献血组中，为的是避免同种免疫反应的发生，特别是对于妊

娠期的人群。对于所有地区的人群，采用 RHD 基因分型的方法都是有必要的。

8. 《Primary anti-D immunization by DEL red blood cells》

作者： Kim KH, Kim KE, Woo KS, Han JY, Kim JM, Park KU

来源： Korean J Lab Med. 2009 Aug; 29(4):361-5

《DEL 型导致初次抗-D 同种免疫反应》

摘要：

极端弱 D 变异体被称为 DEL 型，在血清学中仅能通过吸收放散试验检测出来。在 RHD 基因 9 外显子上的一处碱基突变（K409K, 1227G>A）存在于大部分 DEL 型的东亚人群个体中。目前还没有报道证实 DEL 血型在东亚地区可以诱导最初的抗-D 同种免疫反应。1 位 68 岁的 D 阴性韩国男性患者在输血前检测为抗-D 阴性，但是在输注了 4 份明确的 D 阴性血液后发现出现抗-D 抗体。这四份血液来源于不同的捐献者，常规血清学检测为 D 阴性，通过对上述血液进行 RHD 基因的 real-time PCR，其中一份血液发现 RHD（K409K）。这是目前第一例在亚洲人群中发现 DEL 导致最初抗-D 同种免疫反应的报道。因为 DEL 在 D 阴性人群中会导致抗-D 同种免疫反应，下一步需要讨论是否 RHD 阴性的捐献者进行分子生物学筛查以及何种基因方法在韩国比较有效？

9. 《Further analysis of Del (D-elute) using polymerase chain reaction (PCR) with RHD gene-specific primers》

作者： Fukumori Y1, Hori Y, Ohnoki S, Nagao N, Shibata H, Okubo Y, Yamaguchi H.

Osaka Red Cross Blood Centre, Japan

来源： Transfus Med. 1997 Sep; 7(3):227-31

《利用 RHD 基因特异性引物 PCR 法对 Del 深入研究》

摘要：

Del 在 Rh 血型系统中属于 D 抗原弱表达的一类变异体。在间接抗球蛋白实验中没有凝集反应。这类变异体只有在利用抗-D 抗体的吸收放散实验中才能被区分出来。本文我们利用序列特异性引物聚

合酶链式反应（PCR-SSP）研究 Del 的分子生物学特性。本文筛查了 306 名血清学明显阴性的日本献血员，其中 102 名是外显子 7、4 和 10 的 Del 型，在其余的 204 血清学阴性的样本中没有任何 PCR 产物。然而，在这 102 个样本中分别检测到了上述外显子的产物，其中有 70 个样本这 3 个外显子均有检测到。在 CCee、CcEe 和 Ccee 中检测到 Del 型，但是 CCEe、CcEE、ccEE、ccEe 和 ccee 中没有 Del 型。Del 在 CCee、CcEe 和 Ccee 中发生的频率分别为 80.0% (4/5)、68.2% (45/66) 和 61.6% (53/86)。本文结果显示在一些 Del 型中 RHD 基因的 7、4 和 10 外显子是存在的，之前的研究显示在 Del 中 D 抗原是存在的，尽管需要吸收放散试验才能证明 D 抗原的存在。我们的研究与之前的研究是一致的。利用 PCR-SSP 法在血清学阴性的样本中检测 Del 是一种有效的方法。

10. 《A comprehensive analysis of DEL types: partial DEL individuals are prone to anti-D alloimmunization》

作者： Kőrmöcz GF1, Gassner C, Shao CP, Uchikawa M, Legler TJ.

Department of Blood Group Serology and Transfusion Medicine, Medical University of Vienna,
Vienna, Austria.

来源： Transfusion. 2005 Oct; 45(10):1561-7.

《DEL 型的综合分析：部分 DEL 型个体易发生同种免疫反应》

摘要：

背景：多态性的 Rh 血型系统中的 D 抗原在输血和妊娠中具有重要的临床意义，因为该抗原可导致同种免疫反应。不同的 RhD 变异体的临床影响不同，这一点已经被阐明。其中，表达 D 抗原最弱的变异群体是 DEL 型，它们仅能通过血清学的吸收放散试验被检测出来，到目前为止，DEL 抗原特性仍不明确。

方法：在目前最常见的六种 DEL 基因型中选取 5 种进行全面综合的免疫血液学分析，其中 RHD(M295I)、RHD(IVS3+1g>a)、RHD(K409K)、RHD(X418L)和 RHD(IVS5-38del4)基因型样本通过全面的血清学方法及流式细胞方法进行进一步分析。

结果：吸收放散试验表位定位显示在 RHD(IVS3+1g>a)基因型个体中有很明显的 D 抗原缺失，而在其它四种 DEL 中 D 抗原没有质的改变。在 2 例 RHD(IVS3+1g>a)样本中，抗 D 会出现，证明 DEL 表型具有该种特性。在所有检测的基因型中，通过吸收放散实验和流式细胞技术证明 RHD(M295I)表达的 D

抗原水平最高。

结论: 研究证明不同的 DEL 基因型编码部分或者完整的 D 抗原, 该发现对于临床具有重要的参考价值。

11. 《RHD genotyping and its implication in transfusion practice》

作者: Sassi A, Ouchari M, Houissa B

来源: Transfus Apher Sci. 2014 Dec; 51(3):59-63

《RHD 基因分型及输血实践中的应用》

摘要:

背景: 通过分子分型可以克服血清学检测限制。为了评估 RH 系统性基因分型贡献及在输血实践中的应用, D-捐赠者 RHD 基因分型开始实施。

方法: 400 个血样来源于无亲缘关系的 D-个体。所有样本通过 RHD10 个外显子 PCR 检测。为了阐明 RHD 基因携带者的分子机制, 我们采用不同技术的分子手段: 多重 PCR 和 PCR-SSP。

结果: 在 400 个样本中, 390 例有 RHD 基因缺失。10 个有 RHD 外显子, 但其中 7 个外显子与 C 或 E 抗原有关系。在 D-携带者中, 我们发现了 5 例 RHD-CE-D 杂合, 4 例 RHD ψ 假基因存在, 1 例为弱 D4 型。

结论: 因为大多数的异常基因是与 C 或 E 抗原相关, 在突尼斯地区, 分子诊断的基础设施也都基本存在, 因此我们建议 D-但是 C+/E+捐献者当做 D+, RHD 分子分型能够解决血清学中的一些问题。

12. 《Evaluation of a blood group genotyping platform (BLOODchip ® Reference) in Japanese samples》

作者: Tanaka M, Kamada, Takahashi J, Hirayama F, Tani Y.

来源: Transfus Med. 2014 Feb; 24(1):39-44

《日本检测人群红细胞基因分型平台(血液芯片)评价》

摘要:

背景: 血型基因分型序列在美国白种和黑种人群中已经普及，但是在日本人群中还没有进行检测。

目的: 使用血液芯片基因分型系统检测已知表型的覆盖日本人群变异体样本，分析结果一致性。

方法: 血样来源于 100 个日本捐献者。DNA 进行提取，样本通过血清学和 BLOODchip 进行检测，当结果出现不一致时，进行 PCR-SSP 方法的测序。

结果: 2 种方法的一致性为 98% (736/751) 和 98.8% (排除软件问题)。在 ABO 血型系统中，6 个“无信号” (BLOODchip 读取结果失败) 因为是 A1 的变异体 (102; 467C>T)，一种亚洲人群常见的变异体。3 个无信号是因为不包含在 BLOODchip 中的变异体 (A102/A205, A102/O06 和 A204/O02)。在 RHD 血型系统中，一种 1 例不符是 BLOODchip 正确鉴定 RHD*1227A (Del 表型)，而血清学为部分 D (RHD*DIVb)。另外 1 例为 BLOODchip 检测为 D+，血清学为弱 D，通过测序证实为 RHD*D-CE(2)-D。其中 3 例 BLOODchip 无信号的可以通过软件更新解决。对于 RHCE，仅有 BLOODchip 能检测 RHCE*CX 等位基因。

结论: 通过添加 A102ABO 变异体进入到软件系统中，BLOODchip 方法适合作为亚洲人群基因分型的工具。

13. 《How do we identify RHD variants using a practical molecular approach?》

作者: Arnoni CP, Latini FR, Muniz JG, Gazito D, Person Rde M

来源: Transfusion. 2014 Apr; 54(4):962-9

《如何通过分子方法鉴定 RHD 变异体》

摘要:

血清学检测 Rh 存在差异性主要是因为部分 D 或者弱 D 表型存在的原因，在常规实验中遇到这种情况可以通过 RHD 基因分型解决，因为基因方法可以提供这些变异体的分辨性。本文的目的是在多民族人群中依据分子检测逻辑序列通过大量的非典型 RHD 实验发展 D 变异体鉴别的算法。我们通过先前报道的一种多重 PCR 方法，加上 RHCE 和 D 变异体在我们研究人群中的频率，一种包括六种流程图的算法在使用限制性片段 PCR 和测序方法下被计算出来，我们研究出来的方法可以检测 22 种不同的 RHD 变异体，而且实验量小，价格便宜。本文描述了一种简单的、实用性强的算法，可以用来对 RHD

不明确的样本进行 RHD 基因分型。这种方案实施相对简便，这种算法能应用于进行过 D 简单分型和 D 频率统计的不同民族背景的人群。我们结果证实在确定大多数已知 RHD 变异体时，RHD 全部外显子测序是没有必要的。

14. 《Taiwan experience suggests that RhD typing for blood transfusion is unnecessary in southeast Asian populations》

作者： Lin M

来源： Transfusion. 2006 Jan; 46(1):95-8

《台湾经验建议在亚洲东南地区人群中输血 RhD 分型是没有必要的》

摘要：

背景：因为台湾人群中 RhD 抗原具有高频率（99.67%），因此对于接受血液患者来说发生危险是不常见的。因为抗-D 在台湾人群中的罕见发生率，自从 1988 年，Mackay Memorial 医院就停止了输血前 D 抗原的常规检测。本文是台湾人群废止 RhD 分型的回顾性评价结果。

方法：对 Mackay Memorial 医院血库中十年来的同种抗体数据进行回顾性评价。有抗-D 的案例进一步分析 D 抗原情况并且观察在台湾人群中废止常规 D 分型前后抗-D 发生频率是否有差异。

结果：废止输血前 RhD 常规分型前后抗-D 发生频率保持一致性。在台湾人群中发现 D 抗原和 Mi(a)抗原的免疫原性相似。按照免疫发生概率，相比而言，Mi(a)抗原（在台湾人群中的表型频率为 7.3%）已经成为台湾最重要的血型抗原。

结论：本研究支持在台湾本土人群中去除 D 抗原输血前的常规分型检测。因为抗-D 的低发生率和 Mi(a)抗原相对高发生率在亚洲东南地区是比较普遍的。同时一份人口遗传学数据显示台湾人群与南亚地区的人群遗传相似。所以，以上都证实在东南亚地区进行 RhD 分型是不必要的。

15. 《Red Blood Cell Antigen Genotyping for Sickle Cell Disease, Thalassemia, and Other Transfusion Complications》

作者: Fasano RM1, Chou ST

来源: Transfus Med Rev. 2016 Oct; 30(4):197-201

《镰刀型细胞贫血症、地中海贫血症及其它输血并发症的红细胞基因分型》

摘要:

自从 20 世纪早期发现 ABO 抗原开始, 已经有 35 个血型系统包括 300 多种血型抗原已经被发现分类。对于大多数的血型抗原分子机制已经被确定并证实具有极大的遗传多样性, 特别是 ABO 和 Rh 血型系统。几种血型基因分型的实验已经发展比较成熟, FDA 也已经批准了 1 个平台作为“记录实验”, 用于那些无法用血清学证实的血型表型。以 DNA 为基础的红细胞 RBC 分型可以克服一些凝集反应的限制, 在一些临床输血实验中是有益的。对于一些近期输过血或者存在干扰性的同种、自身抗体的患者, 红细胞基因分型可以解决有矛盾的血清学结果或者当血清学实验不方便开展时, 都可以用来确定患者的血型。对于镰刀型细胞贫血症 (SCD)、地中海贫血症及自身免疫性贫血症患者, RBC 分子基因分型可以使复杂抗体评估变得更便捷, 同时指导 RBC 的选择输注。在 SCD 患者中进行 RH 高分基因分型可以区分那些与同种免疫反应相关的 RHD 和 RHCE 变异体。在以后的输血医院领域, 低成本、高分辨的 RBC 基因分型技术对于病人和捐献者都是具有变革性的。

16. 《Benefits of blood group genotyping in multi-transfused patients from the south of Brazil》

作者: Guelsin GA1, Sell AM, Castilho L, Masaki VL

来源: J Clin Lab Anal. 2010; 24(5):311-6

《巴西南部血型基因分型对长期输血患者的应用》

摘要:

本文评估了血型基因分型作为血清学检测红细胞抗原的补充对于长期输血的血液病和肾衰竭患者的有用性。79 位患者作为检测对象。他们都接受过 3 次以上的血液输注，其中 8 例（1%）已经发现临床上明显的一种或 Rh、K、 Fya 和 Di 多种同种免疫抗体。DNA 从血样中提取，RHCE*E/e、KEL*01/KEL*02、FY*01/FY*02 和 JK*01/JK*02 通过 PCR-RFLP 检测，RHD*/RHD*Ψ 和 RHCE*C/c 通过多重 PCR 检测。我们发现 38 位长期输血的患者中有 16 位在 Rh、Kell、Duffy 和 Kidd 血型上血清型和基因型有差异。上述患者的基因型是通过 DNA 矩列法（HEA Beadchip™）确定。利用基因分型的方法确定多次输过血患者的血型是十分重要的，可以用助于不明抗体的确定及选择抗原阴性的血液进行输注。

17. 《Red blood cell genotyping in China》

作者： YL Ji, CE Schoot

来源：《Isbt Science》, 2016, 11 (S2): 55-68

《中国红细胞基因分型》

摘要:

ABO、Rh、MNS、Duffy、Kidd、Diego、Yt 和 Dombrock 这些常见的血型系统在中国人群中具有多态性分布。Mur 抗原和抗-Mur 抗体常见于中国南方地区的汉族及一些少数民族中。除了 ABO 最常见的等位基因（A101、A102、B101、O01 和 O02）外，中国人群中已经报道的 ABO 新等位基因已经存在 100 多种，这些新等位基因许多是关键突变位点，由此导致的 A 抗原和 B 抗原的变异性表达仍然需要进一步分析研究。对于 RHD 基因分型，对于 D+ 的中国人群，仅有 6% 是 Dd 基因型的 RHD 杂合子。白种人群 RHD 阴性为 RHD 基因完全缺失，相比于白种人群，20-40% D-表型的中国人群携带 RHD 变异等位基因。在这些人群中，亚洲型的 DEL 等位基因（1227G>A、Lys409Lys）是最常见的变异体，被归类于 D-表型，该抗原不能通过常规方法检测，仅能通过吸收放散试验检测到。一些研究表明，携带亚洲型 DEL 等位基因的中国妊娠妇女不会被母婴不相容而免疫，这就证实亚洲型 DEL 受血者接受 D+ 血液是安全的。弱 D15 和 DVI3 也是 RHD 最常见的变异等位基因，在中国人群中大概占了 RHD 变异体的 70%。

18. 《Routine Non-invasive Prenatal Prediction of Fetal RHD Genotype in Canada: The Time is Here》

作者: Johnson JA1, MacDonald K2, Clarke G3, Skoll A

来源: J Obstet Gynaecol Can. 2017 May; 39(5):366-373

《加拿大胎儿产前 RHD 无创基因分型：就是现在》

摘要:

对于 D 阴性的孕妇最佳的选择是通过血浆中游离 DNA 进行无创产前诊断预测胎儿的 D 血型，从而定向预防 RHD 阳性胎儿对孕妇的影响。该方式为 D 阴性孕妇提供最低伤害，已经被世界越来越多国家采纳作为标准的检测手段。本文采自加拿大国家 Rh 工作小组（一个用于评估现阶段加拿大胎儿以 DNA 为基础的 RHD 基因分型情况的跨学科组织）的会议一致性内容，本组织与 SOGC 遗传学委员会合作，评估相比于加拿大目前常规产前抗-D 预防方式下，贯彻定向性预防的 RHD 基因分型所具有的利益及面临的挑战：加拿大胎儿产前 RHD 无创基因分型：就是现在！

19. 《Fetal RhD genotyping: a more efficient use of anti-D immunoglobulin》

作者: Daniels G, Finning K, Martin P, Summers J

来源: Transfus Clin Biol. 2007 Dec; 14(6):568-71

《胎儿 RhD 基因分型：抗-D 免疫球蛋白更有效的利用》

摘要:

通过分子基础进行的血型基因分型其中重要的一个应用是检测胎儿 RhD 表型预测妊娠妇女是否产生抗-D，来评估胎儿和新生儿是否有产生溶血的危险性。该项检测基于目前血浆中游离的胎儿 DNA，目前在一些国家已经是一种常规执行方法。对所有 D-妊娠妇女进行胎儿的 D 分型是一种有效的检测手段，可以避免不必要的抗-D 免疫球蛋白产前治疗，因为 40%D-妊娠妇女会怀有 D 阴性的胎儿。在布里斯托尔和阿姆斯特丹的这项研究证实这种检测是可行并准确的。

20. 《Correlation between the RhD genotyping and RhD serotyping in isoimmunized pregnancies》

作者: Sahar M. Nour El Din,*, Ahmed R.M. ARamy b, Mohamed S. Ali b

来源: The Egyptian Journal of Medical Human Genetics (2011) 12, 127–133

《妊娠期 RhD 基因分型及血清学分型的相关对比》

摘要:

自上世纪中期开始,同种免疫反应是导致产期胎儿死亡率及发病率的一个十分重要的诱因。本文研究的目的是探究从羊水中提取的胎儿细胞中的 RHD 基因的存在;RHD 基因分型与 RhD 血清学分型的对比;同时探讨 RHD 基因存在与产后临床表现的相关性。2008 年到 2010 年,本文研究在产科医院及医学遗传研究中心进行;PCR 实验在 Ain Shams 大学医学系的医学研究中心实验室进行。目前的研究包括招募 20 名 RhD 阴性的孕妇,本文研究是在研究对象接受所有常规的产科检查及产科超声波等检查的前提下进行的,完成 Rh 血清学包括间接免疫球蛋白实验。羊膜穿刺是在连续的超声检测下通过 20 规格的取样器进行。胎儿 RhD 血清学分型显示 14 例胎儿(70%为阳性),6 例为阴性(30%);而使用 RHD 基因分型显示 13 例胎儿(65%为阳性),7 例为阴性(35%);两者数据具有差异, $P = 0.002$ 。在基因分型为阳性的样本中,其中 6 例(46%)出生后接受了产后治疗,相比, RhD 基因分型为阴性的样本中无 1 例进行产后治疗($p=0.032$),两者具有显著性差异。从目前的研究结果看,通过血型基因分型确定胎儿 D 抗原阴性在预防新生儿同种免疫反应方面具有显著优势。

21. 《Fetal Sex and RHD Genotyping with Digital PCR Demonstrates Greater Sensitivity than Real-time PCR》

作者: Sillence KA1, Roberts LA2, Hollands HJ2, Thompson HP1, Kiernan M1, Madgett TE1

来源: Clin Chem. 2015 Nov; 61(11):1399-407

《胎儿性别及 RHD 基因分型 D-PCR 比 R-PCR 灵敏》

摘要:

背景: 无侵袭性胎儿 RHD 基因分型可以避免妊娠 RHD 阴性胎儿的 D-妇女接受不必要的预防性抗-D 治

疗。对于上述的RHD基因分型，我们评估了实验室方法。

方法：46名RHD阴性孕妇的血液收集于EDTA抗凝管和 Streck®游离DNA收集管（Streck BCTs）中。利用Y和RHD特异性探针，我们检测最佳和次优游离DNA中的变异型通过最新的数字PCR（ddPCR）和Real-time PCR，并比较两者的特异性。

结果：在 Streck®游离DNA收集管中收集到的游离DNA相比于EDTA管中的浓度明显高，两者具有显著差异（ $P < 0.001$ ）。对于质量好的游离DNA，qPCR和dPCR对于TSPY1和RHD7基因都具有100%灵敏性，但是对于RHD5，qPCR的敏感性降到83%，对于次优的游离DNA，对于所有的实验，dPCR灵敏性都是100%，而qPCR仅对于TSPY1敏感性为100%。

讨论：对于提取游离胎儿DNA质量不佳的情况下，qPCR不是一种有效的检测RHD胎儿基因分型的工具。然而，对于相同的样本，在同一时间，通过dPCR，胎儿性别基因和RHD基因分型都具有100%的灵敏性。使用dPCR检测胎儿特异性位点可以降低假阴性及不确定结果的出现，特别是在提取的游离DNA中有比较高的母亲血浆游离DNA情况下更为重要。

22. 《Rh immunoprophylaxis and fetal RHD genotyping: where are we going?》

作者：John T. Queenan

来源：Obstetrics & Gynecology. 120(2):219–220, AUG 2012

《Rh 免疫法和胎儿 RHD 基因分型：我们应该选择哪种？》

摘要：

在本文中，Wikman 等提出在瑞典实施一种新的产前定向预防方案，在这之前瑞典并没有针对产前抗-D 免疫球蛋白使用的系统使用方案。在瑞典，99%孕妇在妊娠早期都会登记备案，发现胎儿游离 DNA 能够检测到比较确定地 8 周大胎儿的 Rh 血型。在早期知道胎儿的 Rh 血型对于 Rh 阴性孕妇的临床治疗，比如自发流产、人工流产及侵袭性的羊膜穿刺等都是有帮助的。可以帮助 Rh 阴性孕妇避免连续的抗体检测和大脑动脉检测及避免不必要的抗-D 免疫球蛋白治疗。

23. 《Genotyping to prevent Rh disease: has the time come?》

作者: van der Schoot CE, de Haas M, Clausen FB

来源: Curr Opin Hematol. 2017 Nov;24(6):544-550.

《利用基因分型预防 Rh 疾病：这个时期到来了吗？》

目的：

在本回顾性文章中，我们通过分析最近的关于无侵袭性的胎儿 RHD 基因分型的文献来回答以下问题：
通过 RHD 基因分型来指导孕期 Rh 免疫球蛋白的使用是否是安全可执行的？

最新发现：

最近第一家实施大规格全国性胎儿 RHD 基因分型定向指导中期妊娠妇女 Rh 免疫球蛋白使用的机构已经发文证实了他们筛查流程诊断的正确性。很多数据显示在常规条件下，至少在欧洲人群中，胎儿 RHD 基因分型可以足够准确地指导产前及产后同种免疫反应预防治疗。

总结：

根据特定人群的遗传背景及妊娠期管理流程证实，通过双重 real-time 可以安全指导免疫球蛋白使用。结果，产前免疫球蛋白使用可以节约 40%，避免不必要的预防治疗，而且可以免去脐带血血清学的检测。



为中国血型基因检测贡献力量!!!

为人民服务!!!