

## RHCE 分子机制专刊

2022 年 12 月

### 编者导读:

本期通过检索 ISBT 中 Names for RH (ISBT 004) Blood Group Alleles: RHCE Alleles 中表型的 Reference No. PMID 分享 RHCE 部分分子机制及由此机制产生的表型差异。Rh 血型基因位于人类第一号染色体短臂 34.3-36.1 区域, 由 RHD 基因和 RHCE 基因紧密串联排列组成。每个基因都含有 10 个外显子, 且具有 93.8% 的高度同源性。Rh 血型系统由 56 种抗原组成, 分布在两种蛋白质(RhD 和 RhCE)上, 每一种蛋白质由 417 个氨基酸组成, 12 个跨膜结构域。RHD 基因和 RHCE 基因之间的组合(杂交)并不罕见。56 个抗原许多是由 RHCE 基因位点突变编码, 一些由 RHCE 与 RHD 基因杂交突变编码, ISBT 在 2022 年 10 月更新的数据中统计常见的抗原为 RH1 (D)、RH2 (C)、RH3 (E)、RH4 (c)、RH5 (e)、RH8 (Cw)、RH9 (Cx)、RH10 (V) 和 RH20 (VS)。

#### Rh 分子机制

►RHD 基因缺失: RHD 基因完全缺失 (ISBT 命名 RHD\*01N.01)。

►RHD 基因杂交: 由于 RHD 基因和 RHCE 基因在 RH 座位上方向相反, 二个同源基因之间容易发生交换 (部分 D 发生的分子机制, 例如: D-CE(2-9)-D)。

►RHD 碱基变异: 包括突变、缺失、mRNA 拼接位点变异等。若在剪切点周围发生的突变往往是 DEL 型, 如 1227G/A; DEL 蛋白编码区突变往往是弱 D 发生的分子机制, 如弱 D15 型(845A/G)。

►RHCE 基因碱基变异: RhC 与 c 的区别为 48C>G, 178A>C, 203G>A, 307T>C 分别导致了以下氨基酸替换: C16W、I60L、S68N、S103P; RhE 与 e 的差异为 nt676C>G 导致了氨基酸脯氨酸替换为丙氨酸 (A226P)。

►其中 RHCE\*c 基因与 RHD 基因的第 2 外显子序列完全一致。

期刊挑选翻译的文献, 以便阅读。因表型涉及分子机制众多, 本期刊仅涉及 RHCE\*01.01、RHCE\*01.02.01、二种基因型的分子机制, 在此郑重感谢文章作者所做出的努力及贡献。编者仅为收录方便学习, 无观点诱导及评判, 亦无商业目的。

## 目录

1 《16 Cys encoded by the RHce gene is associated with altered expression of the e antigen and is frequent in the R0 haplotype》 .....	3
《R0 单倍型中常见：由 RHce 基因编码的 16cys 与 e 抗原的表达改变相关》 .....	3
2 《RHCE*ceTI encodes partial c and partial e and is often in cis to RHD*DIVa》 .....	7
《RHCE*ceTI 编码部分 c 和部分 e，通常与 RHD*DIVa 顺式相关》 .....	

# RHCE 分子机制专刊

(编辑: 艾丽萍, 陈悦妍)

## 1《16 Cys encoded by the RHce gene is associated with altered expression of the e antigen and is frequent in the R0 haplotype》

### 《R0 单倍型中常见: 由 RHce 基因编码的 16cys 与 e 抗原的表达改变相关》

作者: C. M. Westhoff, L. E. Silberstein, D. E. Wylie

来源: British Journal of Haematology, 2001, 113, 666-671

**摘要:** 血清学观察提示 Rh 血型系统中存在许多 D、许多 e(尤其是黑种人)、几种 e 和罕见的 c 变异体。许多这些变异体表达的分子基础已被阐明。本研究描述了 5 例无亲缘关系的样本, 其红细胞可与多克隆抗-e 反应, 但不能与某些单克隆抗-e 反应, 提示他们携带变异的 e 抗原。分子生物学研究显示他们的 RHce 基因存在 48G-C 改变(编码第 16 位氨基酸的半胱氨酸而不是色氨酸)。没有发现其他差异, 这表明位于第一个跨膜区域的氨基酸残基可以影响 e 抗原的表达, 其关键残基位于预测的蛋白的第四个外环上。这种多态性以前未观察到, 因为多克隆抗-e 不能将这种变异型与野生型区分开来。该位点在 RHce 等位基因中具有多态性, 并且 48C 核苷酸的存在常在 Ro (Dce)单倍型中发现。

**关键词:** Rh 血型系统, Rh e 变异, e 抗原, 分子分析, RHce。

#### 材料和方法

**血液样本:** 之前多克隆抗-e 检测呈阳性的样本中, 单克隆抗-e 检测呈阴性的样本中有 3 份被鉴定为 e 变异株。病例 1 和 2 在输血服务场所遇到, 病例 3 为献血者。例 4 为商品化组合细胞供者, 考虑为 R2R2(DcE/DcE), 但红细胞被含有抗-e 的患者血清凝集。第五个病例是文稿撰写后提交给作者的一名献血者(数据未显示)。所有患者均无抗-e 抗体, 且均为白种人。所有样本均在 EDTA 中收集。

**Table 1.** RBC reactivity with polyclonal and seven monoclonal anti-e.

Case number	Phenotype	Polyclonal	MS 16	MS 17	MS 19	MS 21	MS 62	MS 63	MS 69
1	DccEe	4+	0	0	0	1+	3+	3+ <sup>s</sup>	0
3	DccEe	4+	0	0	0	1+ <sup>s</sup>	3+	3+ <sup>s</sup>	0
4	DccEe	4+	0	0	0	3+	2+	2+ <sup>s</sup>	0

Scoring system based on 0 (negative) to 4+ (strongly positive) scale.

DNA 和 RNA 的分离、逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)、克隆和测序: 我们从外周血白细胞(wbc)中提取 DNA,

用 TRIzol (Gibco-BRL, Gaithersburg, MD, USA) 从富含网织红细胞的 rbc 中分离 RNA。逆转录(RT)使用 Superscript II 和随机六聚体和/或 oligo-d(T)引物, 根据制造商的说明书(Gibco-BRL)进行。用特异性引物采用 15 个循环扩增 5'和 3'Rh-cDNA 的 UTR 区。PCR 产物在琼脂糖凝胶上检测, 用 Gene-Clean (Bio- 101, San Diego, CA, USA)回收, 并克隆到 pBluescript (Stratagene, La Jolla, CA, USA)进行测序。美国东北州林肯市的内布拉斯加大学生物技术中心或美国宾夕法尼亚州费城的宾夕法尼亚儿童医院 DNA 测序设施对双链 DNA 进行了测序。序列与遗传学计算机组(genetic Computer Group, Madison, WI, USA)的堆积程序进行比对, 蛋白质序列与 fasta (GCG)进行比较。

## 结果

### 血清学

MS-21、-62 和-63 反应性强, 但有 4 个(MS-16、-17、-19 和-69)不能凝集未经处理的红细胞。与酶处理的红细胞产生弱反应, 除了病例 4, 与 MS- 16 和-17 保持不反应(数据未显示)。与单克隆抗体相似的反应模式表明这些变异具有共同的分子基础。

### Rh cDNA 序列分析

从 2 个样本(病例 1 和病例 4)中分析 Rh-cDNA, R2r (DcE/ce)或 R2R0 (DcE/ Dce)表型应具有 3 种不同的 rh 转录本:D、cE 和 ce。从病例 1 中得到 7 个克隆, 其中 3 个为 D, 2 个为 cE, 2 个为 ce。唯一与预期的变化是在两个 RHce cdna 的外显子 1 中。在核苷酸第 48 位(48G-C)存在胞嘧啶残基, 编码半胱氨酸(C 或 Cys), 而不是在氨基酸第 16 位(W16C)编码色氨酸(W 或色氨酸)。病例 4 的 RHce cDNA 序列分析也显示除 RHce 外显子 1 中存在 48G-C 外, 其余均无变化。

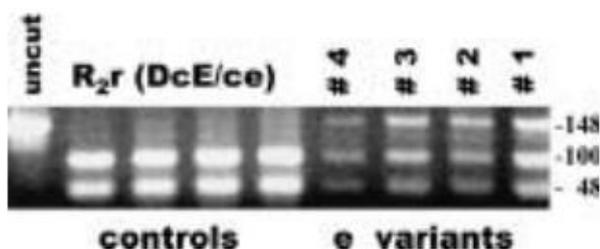
### 基因组分析

外显子 1 的 48G-C 核苷酸改变可使一个 Apa I 限制性内切酶位点消失。应用该 RFLP 方法对病例 1 和 4 进行基因组水平的验证, 并对病例 2 和 3 进行 DNA 检测。PCR 扩增第 1 外显子, 产物经 Apa I 酶切后进行琼脂糖凝胶电泳(图 1)。在所有 5 个变异 e 样本中均观察到 148 bp 的片段(1 个病例数据未显示), 证实了 48G-C 变化。另外 25 个可能的具有常规 e 表达的 R2r 个体 DNA 样本也进行了检测。没有人在外显子 1 携带 48G-C(表 II), 这加强了变异体 e 与 48C 关联的证据。

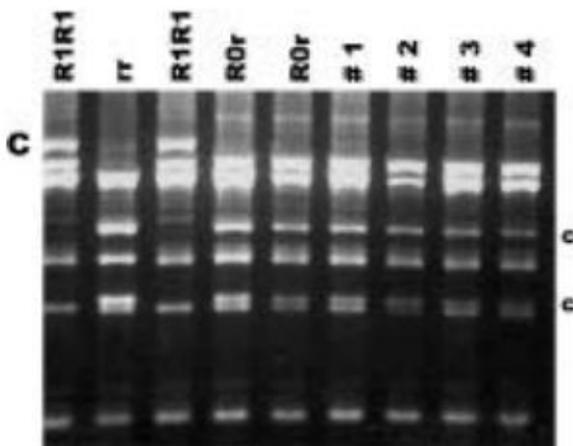
所有 RHce 等位基因中均存在编码 16Cys 的 48C 位点。因此, 考虑这些 RHce 等位基因来源于 RHce, 但 C 抗原表达缺失的可能性。我们检测了样本中是否存在 Pst I 内含子 2 RFLP, 该 RFLP 将 RHce 与 RHce 和 RHD 区分开来(Kemp 等人, 1996)。但在变异体中未发现 RHce 特异性产物(图 2), 表明这些等位基因可能不是来自 RHce。

大猩猩和黑猩猩的 RH 序列均携带 48C, 编码 16Cys (Salvignol et al, 1993), 提示 48C 可能代表人类祖先的序列。根据目前对人类 RH 基因进化的了解, 48C 可能是推测最古老的人类单倍型 Ro (Dce)的标记, 这种单

倍型在黑人中更常见(Race & Sanger, 1975)。为了确定携带 48C 基因的 RHce 是否与 Ro 相关, 我们使用 AS-PCR 对额外的样本, 特别是黑人捐献者进行了筛查, 并通过 Apa I PCR-RFLP 进行了验证。图 3 显示了从 4 个高加索变异体 e 样本、4 个 R<sub>2</sub>r 样本中的 2 个和 1 个 R<sub>1</sub>R<sub>1</sub>(DDCCee)阳性对照中获得的产物。测试了 34 个额外的 R<sub>2</sub>r 或 R<sub>0</sub>R<sub>0</sub> 样本, 以及 25 个 rr (ccee)(表 II)。在测试的所有 Ro 个体中, 超过一半发现了 48C 的存在, 但在所有测试的 rr 个体中均未发现 48C。(一位表型为 rr, 但在 Southern Blot 上显示存在一些 RHD-片段的高加索女性, 在这里不包括在内。结果提示, 当在 RHce 等位基因中检测到 48C 时, 可能存在于 Ro 单倍型中, 但并非所有的 Ro 单倍型都携带 48C。



**Fig 1.** *Apa* I PCR/RFLP. *RH* exon 1 was amplified from DNA of the variant e samples (cases 1–4) and from four random donors with the same probable Rh phenotype (R<sub>2</sub>r). The products were digested with *Apa* I and electrophoresed on an agarose gel. Digestion of products from *RHD* and common *RHce* alleles resulted in 100 bp and 48 bp fragments. The 48G→C nucleotide change destroyed the *Apa* I restriction site. The presence of the resistant 148 bp fragment confirmed the 48G→C in all the variant e samples.



**Fig 2.** Intron 2 PCR-RFLP. Intron 2 was amplified from DNA from the variant e (cases 1–4) and from R<sub>1</sub>R<sub>1</sub> (DDCCee), rr (ccee) and R<sub>0</sub>r (Dccee) controls with primers P1 and P2. The PCR products were digested with *Pst* I and electrophoresed on a agarose gel (Kemp *et al.*, 1996). The *Pst* I intron 2 fragments that distinguish *RHCe* from *RHce* are indicated as C and c respectively. No *RHCe* (C) products were present in the variant e samples indicating that the variant allele probably did not arise from recombination of a Ce allele.

**Table II.** Incidence of 48C in R<sub>2</sub>, R<sub>0</sub> and r haplotypes.

Genotype	Number tested	<i>Apa</i> I resistant & ASPA product indicating 48C
<i>R</i> <sup>2</sup> <i>r</i> or <i>R</i> <sup>2</sup> <i>R</i> <sup>0</sup> Caucasian		
Normal e	25	0
Variant e (this report)	5	5
<i>R</i> <sup>0</sup> <i>r</i> or <i>R</i> <sup>0</sup> <i>R</i> <sup>0</sup>		
Caucasian	9	5
New York Blacks	8	4
Philadelphia Blacks	17	12
rr		
Caucasian	25	0

### 讨论

从进化的角度来看，两个 RHce 等位基因(48G 和 48C)是有趣的。有研究认为，48C 型 RHce 等位基因是由 RHce 基因的第 1 外显子重组而来的(Wolter et al, 1994;Mouro 等人, 1995)。而 R<sub>0</sub> 单倍型中 48C 的存在，提示 48C RHce 等位基因起源更早，可能是 RHD 基因第 2 外显子发生重组或转换后产生 RHce 的原始等位基因。同样，48C 也存在于许多重排的 RH 单倍型，包括 D<sup>-</sup>、DCW-和 D<sup>+</sup>。(Avent 和 Reid, 2000;Huang et al, 2000)，表明该接受者可能来自 Dce，以及提出的 DCe 单倍型(Huang et al, 1996)。

本文报道的变异 e 抗原与多克隆分型试剂反应强烈，但被一些用于制备商业单克隆抗体的抗 e 克隆检测不到。这些变异可能并不罕见，因为 48C RHce 等位基因，特别是与 Ro (Dce)相关的等位基因的发生率超过 50%(本报告)，据报道高达 68% (Gassner et al, 1997)。目前尚不清楚这些 e 型变异是否具有免疫原性，或者更重要的是，如果将其输入产生抗 e 型的人体内，会导致红细胞存活受损。重要的是，单克隆试剂检测这些 e 阳性 rbc，因为患者分型差异和/或在抗 e 患者中，与明显的 e 阴性单位不相容的交叉匹配将导致输血延迟，并导致检测额外的抗体。MS-21，-62 和-63 对未处理的细胞有反应，这表明在制造常规 e 抗原分型的单克隆抗体试剂混合物中包含这些克隆的重要性。

检测变异 e 抗原并阐明其分子基础有助于理解 e 抗原表位的结构和对 e 抗原的免疫反应，并可能最终解释 e 抗体复杂的血清学模式和异质性。

## 2 《RHCE\*ceTI encodes partial c and partial e and is often in cis to RHD\*DIVa》

《RHCE\*ceTI 编码部分 c 和部分 e，通常与 RHD\*DIVa 顺式相关》

作者：Connie M. Westhoff, Sunitha Vege, Christine Halter Hipsky

来源：TRANSFUSION 2012

背景:在 Rh 血型系统中, 变体 RhD 和 RhCE 表达几种部分抗原。我们对带有部分 DIVa 的 RH 样本进行了研究, 这些样本与抗-C 的反应性较弱且可变。研究设计和方法:采用标准的血凝技术、聚合酶链式反应分析和 RH 测序。结果:DNA 分析显示, 6 份不存在 RHCE\*C 基因的样本与抗 C 反应性较弱且不一致, 但均含有编码部分 D 和 Goa 的 RHD\*DIVa。然后, 我们测试了 19 个 Go(a+)冷冻保存样本(确认有 RHD\*DIVa)与抗 C 反应, 并观察到弱变量反应。RHCE 基因分型结果显示, 除 1 个仅携带 RHD\*DIVa 的样本外, 其余均携带 RHCE nt 48GC 和 1025CT, 命名为 RHCE\*ceTI。回顾用于检查并发现等位基因的样本, 55 个样本中有 47 个同时具有 RHD\*DIVa 和 RHCE\*ceTI, 4 个具有 RHD\*DIVa 而没有 RHCE\*ceTI, 4 个具有 RHCE\*ceTI 而没有 RHD\*DIVa。在一名 RHCE\*ce 转换为 RHCE\*Ce 的患者中发现了异体抗体 c, 在一名 RHCE\*ceTI 转换为 RHCE\*cE 的患者中发现了异体抗体 e。结论:RHD\*DIVa 和 RHCE\*ceTI 几乎总是, 但不总是一起遗传。这种单倍型在非洲血统的人身上发现, 红细胞可以表现出与抗-c 的异常反应。RHCE\*ceTI 编码部分 c 和 e 抗原。我们证实, 在带有 RHD\*DIVa 的样品中, RHD 合子性测定是不可靠的。

我们在这里报告了一项对含有 RHD\*DIVa 和 RHCE\*ceTI 的样品的调查, 这些样品最初是因为与一些抗 C 试剂的异常反应而被研究的。多年来从非洲裔美国人的大量样本的 RH 基因分型显示, RHD\*DIVa 经常与 RHCE\*ceTI 一起发现。RHCE\*ceTI 既能编码部分 c 也能编码部分 e, 这一事实在一名 RHCE\*ceTI 反式转化为 RHCE\*Ce 的患者体内产生了异体抗体 c, 在另一名 RHCE\*ceTI 反式转化为 RHCE\*cE 的患者体内产生了异体抗体 e。

结果:

6 个样本血清学结果 (与抗-C 反应, 不同厂家)

**TABLE 1. RH alleles and reactivity of the RBCs with anti-C reagents in samples referred for C typing discrepancies**

Sample	Alleles		Anti-C reagent		
	<i>RHD</i> <sup>†</sup>	<i>RHCE</i> <sup>*</sup>	Ortho BioClone	Immucor Series	Immucor Gamma-clone
Panel cell 1	<i>DIVa</i> No D	<i>ceTI</i> <i>ce48C</i>	Neg	2+	2+
Panel cell 2	<i>DIVa</i> <i>DAU0</i>	<i>ceTI</i> <i>ce48C</i>	Neg	Neg	+ <sup>w</sup>
Panel cell 3	<i>DIVa</i> <i>D</i>	<i>ceTI</i> <i>ce</i>	NT	1+	NT
Donor 1	<i>DIVa</i> No D	<i>ceTI</i> <i>ce</i>	Neg	NT	+ <sup>w</sup>
Donor 2	<i>DIVa</i> No D	<i>ceTI</i> <i>ce48C</i>	Neg	2+	NT
Donor 3†	<i>DIVa</i> <i>D</i>	<i>ceTI</i> <i>ce48C</i>	Neg	Neg	NT

† A single-source polyclonal anti-C reacted 2+.

DNA 多重试验检测了 RHCE\*c 等位基因的内含子 2 多态性特征, 结果均为 RHCE\*c/c, 且均缺乏 RHCE\*c。编码部分 C 的等位基因, 如与 CW 或 CX 或 r'S 的表达式有关单倍型或 RN 均为阴性。RH 基因分型发现了这六个样本都有 RHD\*DIVa, 已知编码 GOa, 和一个改变的 RHCE\*ce 等位基因, 命名为 RHCE\*ceTI (nt 48GC 编码 16Cys 和 1025CT 编码 342Ile)

Go(a+)样本的测试: 这一发现促使我们研究其他的 Go(a+)样本。我们从 19 个冷冻保存的 Go(a+)样本中分离出 DNA, RH 基因分型证实所有 19 个都有 RHD\*DIVa, 18 个也有 RHCE\*ceTI(表 2)。rbc 从液氮储存中回收(从几个月到 40 年), 并在回收当天用四种商用抗 C 试剂进行检测。12 个样本被 Gamma-clone 抗 C (C+ c+对照反应 4+)非常弱(显微镜下到 1+)凝集, 6 个样本被 Ortho BioClone 试剂凝集非常弱(显微镜下到 1+), 4 个样本被 Immucor 多克隆试剂凝集非常弱(显微镜下到 2+)。Bio-Rad Seraclone 试剂没有凝集。这些 Go(a+)样品在历史上是 C -, 由多个机构的多个技术人员使用各种试剂进行测试。

**TABLE 2. Go(a+) samples and reactivity of RBCs with anti-C reagents**

Number	Presumed RH haplotypes†	Historic typing	Ortho BioClone	Immucor polyclonal	Immucor Gamma-clone	Bio-Rad Seraclone
8	<i>DIVa-ceTI</i> <i>D-ce</i>	0	0 (n = 5) wk (n = 3)	0 (n = 7) wk (n = 1)	0 (n = 2) wk (n = 4) 1+ <sup>w</sup> (n = 2)	0
6	<i>DIVa-ceTI</i> <i>ce</i>	0	0 (n = 3) wk (n = 2) 1+ (n = 1)	0 (n = 4) wk (n = 1) 2+ <sup>w</sup> (n = 1)	0 (n = 3) wk (n = 2) 1+ (n = 1)	0
2	<i>DIVa-ceTI</i> <i>DIIIa-ceS</i>	0	0	0	0 (n = 1) ± (n = 1)	0
2	<i>DIVa-ceTI</i> <i>ceS</i>	0	0	0 (n = 1) ± (n = 1)	± (n = 1) 1+ <sup>w</sup> (n = 1)	0
1	<i>DIVa-ce</i> <i>ceS</i>	0	Trace	0	0	0

† For clarity *RHD*<sup>†</sup> and *RHCE*<sup>\*</sup> have been excluded from the allele name. ceS = ce 48C, 733G, 1006T.

哪个等位基因编码与抗-C 的异常反应性?我们用 RHD\*DIVa 或 RHCE\*ceTI 检查参考病例的 C 分型反应。在参考实验室第 1 天检测时, 来自一份含有 RHD\*DIVa 而不含 RHCE\*ceTI 的 rbc 与 Gamma-clone 抗-C 反应为 2+,但在运输时并随后由参考实验室检测时,它们与 amma-clone 抗-C 无反应。两个新采集的 RHCE\*ceTI

不含 RHD\*DIVa 的红细胞未被 7 个单克隆和单源抗-C 凝集(数据未显示)。这些发现表明异常 C 反应性与 RHD\*DIVa 有关。

表 3 总结了 RHD\*DIVa 和 RHCE\*ceTI 样本的 RH 基因连锁。

D+ with anti-D (n = 32)		I. RHD*DIVa with RHCE*ceTI (n = 47)		Weak and variable e typing (n = 3)	
RH haplotypes	Number	RH haplotypes	Number	RH haplotypes	Number
DIVa-ceTI	ce	14	DIVa-ceTI	D-ce	2
DIVa-ceTI	Pseudo RHD-ce48C	6	DIVa-ceTI	DAU0-ceMO	1
DIVa-ceTI	DIVa-ceTI	2	Multiple antibodies (n = 1)		
DIVa-ceTI	ce48C	2	DIVa-ceTI	D-ce733G	1
DIVa-ceTI	DIVa-ce	1	Donor D typing discrepancy (n = 1)		
DIVa-ceTI	Ce	1	DIVa-ceTI	Under investigation	1
DIVa-ceTI	ce254G	1	Screening random Blacks (n = 7)		
DIVa-ceTI	ce733G	1	DIVa-ceTI	ce733G	1
DIVa-ceTI	(C)ceS (r'S Type 1)	1	DIVa-ceTI	D-ce48C	1
DIVa-ceTI	ceS	1	DIVa-ceTI	D-Ce(RN)	1
DIVa-ceTI	ceEK	1	DIVa-ceTI	ce	1
DIVa-ceTI	Under investigation	1	DIVa-ceTI	DAU0-ce48C	1
Weak C and/or weak e (n = 3)			DIVa-ceTI	D-ceTI	1
DIVa-ceTI	(C)ceS (r'S Type 1)	2	DIVa-ceTI	(C)ceS (r'S Type 1)	1
DIVa-ceTI	(C)ceS (r'S Type 2)	1			
II. RHD*DIVa without RHCE*ceTI (n = 4)					
DIVa-ce	Pseudo RHD-ce	1			
DIVa-ce733G	ce48C, 733G	1			
DIVa-ce48C	ce	1			
DIVa-CE-D(5-7)-CE	(C)ceS (r'S Type 1)	1			
III. RHCE*ceTI without RHD*DIVa (n = 4)					
D+ with anti-D (n = 2)		Number	Random Black screening (n = 2)		Number
D-ceTI	D-Ce	1	DIIa-ceTI	(C)ceS (r'S Type 1)	1
D-ceTI or ceTI	D-Ce	1	DIIa-ceTI	ce48C	1

† For clarity RHD\* and RHCE\* have been excluded from the allele name.  
ceS = ce 48C, 733G, 1006T.

RHCE\*ceTI 编码部分 c 抗原和部分 e 抗原:

一例 26 岁非裔美国女性镰状细胞病患者，曾多次输血，血浆中出现异体抗 c 样抗体。她的红细胞类型为 D+C+ E- c+ e+，并被 7 种抗 c 强凝集，其中一种抗 c 的反应略弱于单剂量 c+对照组。基因组 DNA 和 cDNA 分析显示，患者为 RHD\*DIVa/RHD 和 RHCE\*ceTI/RHCE\*Ce。一名 54 岁多次输血的非裔美国女性因胸痛和肺炎入院。她的血浆中含有类-e 异体抗体样抗体，与 R2R2 或 hrB - rbc 无反应。她最近刚输过血，输血前未做过延长红细胞表型检查。她的样本 RH 基因分型预测为 C - E+ c+e+表型。基因组 DNA 和 cDNA 分析显示，该患者为 RHD\*DIVa/RHD 和 RHCE\*ceTI/RHCE\*cE。

讨论: 对随机非裔美国人(自述的捐赠者和镰状细胞病患者)的检测显示，488 个样本中有 9 个是 RHD\*DIVa。所有 9 例 RHD\*DIVa 患者均有 RHCE\*ceTI;然而，488 例患者中有 18 例为 RHCE\*ceTI，无 RHD\*DIVa。RHCE\*ceTI 编码部分 c 和部分 e，只有在反式等位基因分别编码 C 或 E 时才明显，红细胞对一些抗 C 的弱、可变和不稳定的阳性反应似乎与 RHD\*DIVa 编码的蛋白有关。Gamma-clone anti-C 具有最强的反应性，这种异常的 C 型并不稳定:反应性单克隆抗-C(包含克隆 MS24)倾向于只凝集新收集的红细胞。然而，储存后，与抗-C 的反应性迅速减弱。异常反应性似乎不仅与红细胞的状况有关，而且与试剂有关，包括打开小瓶的

时间长短(个人观察)。相关因素尚不完全清楚。然而, 如果仔细检查, 很大一部分同时带有 RHD\*DIVa 和 RHCE\*ceTI 的样本给出了弱的、可变的和不稳定的 C 分型。从新开的小瓶中新鲜采集并进行抗 C 检测的样品中, 含有 RHD\*DIVa 而不含 RHCE\*ceTI 的样品有 1+ 反应, 含有 RHCE\*ceTI 而不含 RHD\*DIVa 的样品有 3 个不含 RHCE\*ceTI 的样品无反应。此外, 3 个 Riv+ 样本具有罕见的复合物 DIVa(C)-, 由 RHD\*DIVa 和与 RHD\*DIVa 外显子 2 和 3 以及 RHD 外显子 5 的杂交 RHCE 等位基因组成, 因此, 没有 RHCE\*ceTI, 已被证明具有 C 抗原的强表达。综上所述, 这些数据支持 RHD\*DIVa 等位基因与弱的、可变的和不稳定的 C 表达相关, 而不是 RHCE\*ceTI 等位基因。对许多 DIVa/ceTI 样品的贮存活性损失的观察, 以及从非活性到 2+ 的可变反应, 以及使用具有相同克隆的试剂获得的结果, 共同表明 C 的表达是不稳定的。实际影响包括弱的“假”阳性 C 分型和表型与 DNA 检测之间的潜在差异。

最后, 我们没有发现原始 RHD\*DIVa 的例子, 除了缺乏 410CT 外, 它与本文报道的等位基因完全相同。这就提出了一个问题: Rouillac 及其同事报告的样本是否是 RHD\*IVa 等位基因家族的一个非常罕见的例子, 还是 410CT 的变化被无意中忽略了(原 RHD\*DIVa)存在。在 80 个 RHD\*186T、455C、1048C(分别为 62Phe、152Thr、350His)的样品中, RHD 均发生 410CT 变化。试图从最初的先证者 Bel,6 获得样本的尝试没有成功, 与大西洋两岸的同事讨论也没有发现任何 RHD 的 186T, 455C, 1048C 变化的例子, 但没有 410T。此外, Rhesus Base 数据库的管理人员还没有观察到没有 410CT (Web 资源)的 RHD\*DIVa 的例子。我们建议将 RHD\*186T, 455C, 1048C, 410T 等位基因称为 RHD\*DIVa, 并在本文中一直使用 RHD\*DIVa 这个名称。

下期主题：**ABO 基因分型在 IVIG 治疗中应用**



为中国血型基因检测贡献力量!!!



天津秀鹏生物微信公众平台  
与您分享专业的体外诊断信息

更多内容请登录秀鹏生物网站  
[www.biosuper.com](http://www.biosuper.com)