

RH 最近研究

2022 年 10 月

编者导读:

本期分享临床输血中仅次于 ABO 的一个重要血型系统——Rh。Rh 血型系统是最复杂的血型系统，于 1940 年由 Landsteiner 和 Wiener 首先发现。目前已知由 56 个明确的血型抗原组成，其中 D 抗原为 Rh 血型系统中最重要的抗原。Rh 血型不合引起的新生儿溶血症状最为严重。本期刊检索了近 2 年国内外公开报导的 Rh 血型系统相关多篇优秀文献，发现针对 Rh 的最近研究主要包括以下几个方面：Rh 与输血治疗、Rh 与疾病相关性、Rh 与抗 D 产生的研究、RH 基因新变异鉴定及频率研究。统计获知国外更多关注点由 Rh 输血转到 Rh 与疾病的相关研究。每个方面挑选几篇文献，以便阅读。在此郑重感谢所有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。

共计 12 篇文献，主要内容如下：

(1) Rh 与疾病输血：2 篇 (1-2)

- 1: 红细胞抗原匹配对镰状细胞病患者同种异体免疫及输血并发症的影响:系统综述 (IF:6.69)。
- 2: 在骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病患者中输注非 RH-KEL1 抗原匹配的红细胞可行性分析 (IF:2.99)。

(2) Rh 与疾病：6 篇 (3-5)

- 3: Rh 与癌症 (IF:1.817)。
- 4: Rh 与癫痫 (IF:3.337)。
- 5: Rh 与自身性免疫疾病。

(3) Rh 与抗 D 产生的研究：5 篇 (6-10)

- 6-7: Rh 与新生儿溶血病 (HDN)
- 8: 烧伤患者 Rh 输注与抗 D 产生 (IF3.3)。
- 9: 预防母胎 Rh 同种免疫相关指南要点解读。
- 10: RhD 阴性受血者输注 DEL 型血液诱发抗-D 1 例。

(4) RH 基因新变异鉴定及频率研究：2 篇 (11-12)

目录

1《Impact of Red Blood Cell Antigen Matching on Alloimmunization and Transfusion Complications in Patients with Sickle Cell Disease: A Systematic Review》	3
《红细胞抗原匹配对镰状细胞病患者同种异体免疫及输血并发症的影响:系统综述》	3
2 《The transfusion of non-prophylactically RH-KEL1 antigen-matched red blood cells is feasible in selected myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia patients》	4
3 《The frequency and prognostic significance of ABO/Rh blood groups in male breast cancer patients: A multicenter study》	4
4 《ABO blood group and Rh factor distributions in patients with epilepsy》	5
《癫痫患者 ABO 血型与 Rh 分布》	5
5 《ABO and Rh blood groups in patients with lupus and rheumatoid arthritis》	5
6 《二孩”母婴结局与新生儿 Rh 溶血病的关联》	6
7 《免疫阻断失败 Rh 血型不合的新生儿溶血病 1 例》	7
8 《Anti-D alloimmunization in Rh(D) negative adults with severe traumatic injury》	8
《Rh(D)阴性成人重度创伤患者的抗 D 异体免疫》	8
9 《预防母胎 Rh 同种免疫相关指南要点解读》	8
10 《RhD 阴性受血者输注 DEL 型血液诱发抗-D 1 例》	9
11 《1 例 Rhmod 个体的 RHAG 基因分析》	10
12 《两例 D--个体的血清学鉴定和基因分析》	12

RH 最近研究专刊

(编辑: 艾丽萍, 陈悦妍)

1 《Impact of Red Blood Cell Antigen Matching on Alloimmunization and Transfusion Complications in Patients with Sickle Cell Disease: A Systematic Review》

《红细胞抗原匹配对镰状细胞病患者同种异体免疫及输血并发症的影响:系统综述》

作者: Ross M Fasano 1, Erin K Meyer 2, Jane Branscomb 3, Mia S White 4, Robert W Gibson 5, James R Eckman 6

来源: Transfus Med Rev. 2019 Jan;33(1):12-23

摘要: 红细胞(RBC)输血是治疗镰状细胞病(SCD)急性和慢性并发症的关键;然而,存在复杂的红细胞异体免疫,铁超载,输血反应和感染。一些报告记录了SCD输血患者同种异体抗体的发生率增加,特别是Rh和Kell抗原。因此,美国国立卫生研究院专家小组和英国血液学学会指南建议,在输血时除了ABO/RhD外,还应首先匹配C/C、E/E和K抗原。然而,支持这些建议的证据引用有限,对SCD中的同种异体免疫的理解还不成熟。为了了解局限性,我们对有限的血清学和基因型红细胞抗原匹配的报道进行了系统回顾,以减少同种异体免疫、自身免疫和输血反应。搜索PubMed、Embase、Cochrane和Web of Science数据库,使用1976年至2015年10月之间的MeSH索引和免费文本术语和论文,并通过论文中的回顾参考和谷歌Scholar和Medline Alerts搜索到2016年7月之间的论文,发现了303篇相关的文章。19篇文章符合纳入标准,并根据牛津中心基于证据的水平进行分类。加强流行病学观察性研究报告核对完成了19项研究中的18项。没有前瞻性随机对照试验。其中16篇是队列研究,2篇是横断面研究,1篇是决策树模型研究成本。来自观察队列研究的少量证据支持,通过扩大血清学红细胞抗原匹配可以降低同种异体免疫发生率。输血反应通常报告不一致。没有证据报道预防性基因型匹配对同种异体免疫、自身免疫或输血反应的影响。没有比较预防性基因型匹配和血清学匹配的研究。缺乏大量的证据来支持有关最佳输血做法的临床决策。需要多中心前瞻性随机临床试验来确定使用血清学和基因型匹配降低同种异体免疫率的最佳策略。

2 《The transfusion of non-prophylactically RH-KEL1 antigen-matched red blood cells is feasible in selected myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia patients》

《在骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病患者中输注非 RH-KEL1 抗原匹配的红细胞可行性》

作者: Aliénor Xhaard 1, Elsa Miekoutima 2, France Pirenne 3 4, Anne François 3, Pierre Tiberghien

来源: Vox Sang. 2022 May;117(5):693-700.

摘要: 背景和目的:大多数骨髓增生异常综合征(MDS)患者依赖红细胞(RBC)输注。建议预防性地给 MDS 患者输注 RH-KEL1 抗原匹配(PAM)红细胞单位,以避免红细胞异体免疫。D+C-E-c+e+, D+C-E+c+e- 和 D+C+E-c-e+ 表型在法国献血者中少见。为了给 MDS 以外的患者保留罕见的表型红细胞,并管理常见表型红细胞单位存量,我们让患者在 1 年内,长期输血 MDS 和急性髓系白血病(AML)患者接受只匹配 d 的红细胞输血。我们的目标是评估非预防性抗原输血对常见和罕见表型患者输血策略(在红细胞异体免疫的情况下将修改)的影响,并估计可以重新分配给其他患者的罕见表型红细胞单位的数量。结果:90 例患者入选。35 例患者有罕见的表型,9 例接受 PAM 红细胞(143 个单位),26 例 PAM 和非 PAM 红细胞(分别为 415 和 532 个单位):没有人发现同种免疫反应。55 例患者是常见的 RBC 表型,34 例患者只接受了 PAM RBC(561 单位),3 例出现抗体(2 例非 rh - kel1 和 1 例抗 E);21 例接受了 PAM 和非 PAM 红细胞(分别为 436 例和 109 例),1 例发生同种免疫(特异性未知)。我们的策略使我们能够保存 532 个罕见表型红细胞单位:216 D+C-E-c+e+, 33 D+C-E+c+e 和 283 D+C+E-c-e+单位,占研究期间罕见表型患者接受的红细胞单位总数的 48.8%。结论:在选定的长期输血 MDS 和 AML 患者中,允许输注非抗原匹配红细胞是可行的,并且能够将罕见表型红细胞单位重新分配给其他需要的患者。

3 《The frequency and prognostic significance of ABO/Rh blood groups in male breast cancer patients: A multicenter study》

《ABO/Rh 血型在男性乳腺癌患者中的发生频率和预后意义:一项多中心研究》

作者: Izzet Dogan 1, Murat Ayhan 2, Mustafa Gurbuz 3, Ahmet Kucukarda 4, Esra Aydin 1, Yuksel Urun

来源: Medicine (Baltimore). 2022 Sep 2;101(35):e30147

摘要: 该研究评估了男性乳腺癌(MBC)患者中 ABO 和 RHD 组的分布及其预后意义。对 137 例患者资料进行回顾性分析。记录患者的临床、组织病理学资料及 ABO/Rh 血型。ABO/Rh 血型分布与健康男性对照组(n = 120,160)进行卡方检验。ABO 血型总体分布在患者(17.5% AB、38% A、19% B、25.5% O)与对照组(7.88% AB、42.06% A、15.22% B、34.84% O)之间存在差异 (P < .001)。AB 型血与非 AB 型血分布(P < .001, odds ratio: 2.43, 95% CI)、O 型血与非 O 型血的分布 (P = .016, odds ratio: 0.62, 95% CI)在患者与对照组之间有显著差异。

但 A 与非 A、B 与非 B 血型分布无显著差异。RhD 在患者与对照组间的分布相似(P = .93)。在单因素分析中，ABO/Rh 血型不是总生存率的预后因素(P = .29)。MBC 患者出现 AB 型血的频率明显高于正常对照组。AB 型血可能是 MBC 的危险因素，而 O 型血可能是 MBC 的保护因素。

4 《ABO blood group and Rh factor distributions in patients with epilepsy》

《癫痫患者 ABO 血型与 Rh 分布》

作者: Ali A Asadi-Pooya 1, Ali Namjoo-Moghadam 2, Mahboobeh Cheraghipour

来源: Epilepsy Behav. 2022 Mar;128:108567

摘要: 目的:研究癫痫(PWE)患者 ABO 血型和 Rh 分布,并与对照人群进行比较。方法:我们招募了 2021 年医院癫痫病房的患者。我们将癫痫分为两类:局灶性和广泛性。我们还使用了 2021 年 6 月 15 日至 6 月 30 日法尔斯输血组织的匿名数据作为比较人群(以估计 PWE 招募队列中各种血型的频率)。结果:共纳入 390 例 PWE[131 例(33.6%)为全身性癫痫, 259 例(66.4%)为局灶性癫痫]。我们还纳入了 7672 名献血者[来自法尔斯输血组织的数据]。O 型在 PWE 和对照人群中频率最高,其次是 A、B 和 AB 血型。在局灶性和广泛性癫痫患者中观察到类似的模式。Rh 血型中,Rh 阳性表型在各组中更为普遍。两组之间的差异在任何比较中都不显著。结论:虽然我们在当前的研究中没有观察到血型和癫痫之间的任何显著联系,但之前的研究已经证明了一些神经精神障碍的风险与血液中化学成分有关,包括血型分类。癫痫和血型之间的关系的问题应该在未来的大样本和精准设计的研究中进行调查。

5 《ABO and Rh blood groups in patients with lupus and rheumatoid arthritis》

《狼疮和类风湿性关节炎患者的 ABO 和 Rh 血型》

作者: Amir Nik 1, Zahra Mirfeizi 1, Zahra Rezaieyazdi 1, Mandana Khodashahi 1, Shahin Danevash

来源: Caspian J Intern Med. 2021 Fall;12(4):568-572.

摘要: 背景:系统性红斑狼疮(系统性红斑狼疮, SLE)和类风湿性关节炎(风湿性关节炎, RA)是自身免疫性疾病,抗原-抗体系统在其中起着重要作用。由于血型和 Rh 是由红细胞表面抗原的存在与否决定的,我们旨在确定 SLE 和 RA 患者 ABO 和 Rh 血型的分布及其与疾病表现的关系。方法:本文基于对 434 名 SLE 和 828 名 RA 患者进行的研究。我们评估了 RA 和 SLE 患者 ABO 和 Rh 血型的分布。结果:本研究预测在狼疮患者中,coombs 阳性自身免疫性溶血性贫血和关节炎分别在 B 型和 rh 阳性组中更为常见。此外,ABO 和 Rh 血型与类风湿

因子(RF)和抗环瓜氨酸肽(ccp)血清阳性率无相关性。此外, RA 和 SLE 患者的血型分布无差异。结论:溶血性贫血患者中出现 B 型血的频率较高, 狼疮患者中出现关节炎的患者 Rh 阳性常见, 提出了 ABO 血型抗原在狼疮的某些表现中可能起作用的假说。关键词:ABO 血型;Rh 血型。类风湿性关节炎(RA);系统性红斑狼疮(SLE)。

6 《“二孩”母婴结局与新生儿 Rh 溶血病的关联》

作者: 金方思 陈通 黄颖 林甲进

来源: 临床血液学杂志,2021,34(6).

摘要: 目的: 探讨“二孩”的母婴结局与新生儿 Rh 溶血病 (Rh-HDN) 的关联。方法: 随机选取 2019 年 7 月—2020 年 7 月检查的 512 例“二孩”新生儿及其母亲作为研究组, 同期 530 例“一孩”新生儿及其母亲作为对照组, 检测 2 组新生儿及其母亲的 Rh 血型、不规则抗体及抗体效价, 记录 Rh-HDN 发生情况; 比较 2 组 Rh-HDN 的发生率, 对 Rh-HDN 患儿的治疗及结局进行分析。结果: 研究组发现 12 例 (2.34%) 母亲不规则抗体阳性, 对照组发现 2 例 (0.38%) 母亲不规则抗体阳性, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 研究组发现 Rh-HDN 10 例 (1.95%); 对照组发现 Rh-HDN 1 例 (0.19%), 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 11 例 Rh-HDN 患儿, 5 例治愈出院; 5 例预后不佳, 好转出院; 1 例拒绝治疗自行出院。结论: “二孩”比“一孩”出现 Rh-HDN 的概率大; “二孩”孕妇产前应注重不规则抗体筛查, Rh5 种抗原检测, 为临床治疗提供依据。

表 2 14 例不规则抗体阳性母亲的母婴情况及血清学结果

编号	新生儿 Rh 血型	母亲 Rh 血型	孕产史	抗体	抗体效价	Rh-HDN
1	CcDEe	CcDee	G2P2	抗 E	1 : 32	有
2	CcDEe	CCDee	G3P2	抗 E	未测	有
3	CcDEe	CCDee	G5P2	抗 E	未测	有
4	CcDEe	CCDee	G3P2	抗 E	1 : 32	有
5	CcDEe	CCDee	G3P3	抗 E	1 : 32	有
6	CcDEe	CCDee	G4P2	抗 E	抗体阳性	无
7	CCDEe	CCDee	G6P2	抗 E	1 : 16	有(亚临床型)
8	ccDEe	ccdee	G2P2	抗 D	1 : 256	有
9	CcDee	ccdee	G5P3	抗 D	1 : 64	有
10	CcDee	ccdee	G4P2	抗 D	1 : 512	有
11	CcDee	ccdee	G4P2	抗 D	1 : 16	无
12	CcDEe	CCDee	G5P2	抗 Ec	1 : 32	有
13	CcDee	ccdee	G1P1	抗 D	未测	有
14	CcDee	Ccdee	G1P1	抗 D	抗体阳性	无

表3 11例 Rh-HDN 新生儿 Hb、总胆红素、治疗及结果

编号	出生情况	Hb/ (g · L ⁻¹)	总胆红素/ (μmol · L ⁻¹)	治疗	结果
1	足月儿	145	290.7	光疗+白蛋白	预后良好,治愈出院
2	足月儿	90	>461.7	输血+光疗+白蛋白+丙球治疗(家属拒绝换血疗)	头颅 MRI 提示胆红素脑病
3	早产儿	109	295.7	输血+光疗+丙球治疗(家属拒绝换血治疗)	头颅 MRI 提示胆红素脑病
4	早产儿	124	318.9	光疗(家属拒绝换血治疗)	头颅 MRI 显示双侧苍白球稍肿胀伴信号增强
5	早产儿	117	309.5	光疗(家属拒绝换血治疗)	预后较好,治愈出院
7	早产儿	159	73	基础治疗	治愈出院
8	足月儿	114	255(12 h)	光疗+白蛋白+丙球治疗(家属拒绝换血治疗)	头颅 MRI 提示胆红素脑病
9	足月儿	106	213.1	光疗+丙球治疗(家属拒绝后续治疗)	自行出院
10	早产儿	129	140.2	光疗+丙球治疗	预后良好,治愈出院
12	足月儿	136	114.3	光疗	预后良好,治愈出院
13	足月儿	79	293.1	输血+光疗	头颅 MRI 提示胆红素脑病

7 《免疫阻断失败 Rh 血型不合的新生儿溶血病 1 例》

作者: 黄蓉 何成涛 白夷 胡文静

来源: 临床输血与检验 2020年10月第22卷第5期。

摘要: 该病例中, 孕妇血型为 RhD 阴性, 初次妊娠不规则抗体阴性, 孕 28 周注射抗-D 免疫球蛋白 300 μg, 分娩后新生儿脐血检验为 RhD 阳性, 又于产后 72 h 内再次注射抗-D 免疫球蛋白 300 μg, 注射的时机与剂量符合国外的抗-D 免疫球蛋白预防使用指南, 但在第二胎仍产生了抗-D 抗体, 免疫抑制失败。Maayan-Metzger A 等在未检测胎母出血的基础上注射抗-D 免疫球蛋白, 可能因胎儿红细胞进入母体的量超过抗-D 免疫球蛋白的结合能力而阻断失败; Rh 血型抗体易引起新生儿溶血病, 即使注射抗-D 免疫球蛋白也不能完全阻止 Rh 血型不合新生儿溶血病的发生。因此, 对于 RhD 阴性(尤其 CDE 均阴性)的孕妇应有计划地备孕, 一旦怀孕应进行抗体鉴定和抗体效价的监测, 必要时进行抗-D 免疫球蛋白的接种。笔者建议国内应不断完善母婴 Rh 血型不合 HDFN 的预防措施, 积极有效地开展产前诊断工作, 最大程度保障母儿安全。

8 《Anti-D alloimmunization in Rh(D) negative adults with severe traumatic injury》

《Rh(D)阴性成人重度创伤患者的抗 D 异体免疫》

作者: Jay S Raval 1, Kathleen M Madden 1, Matthew D Neal 2, Sarah A Moore

来源: Transfusion. 2021 Jul;61 Suppl 1:S144-S149

摘要: 介绍: 给创伤患者止血时输注未交叉匹配的红细胞制品出现的同种异体免疫率差异很大。我们对接受未交叉匹配 Rh(D)阳性红细胞产物的严重 Rh(D)阴性创伤人群的红细胞同种异体免疫率进行了研究。方法: 在一项 10 年的回顾性分析中, 评估 Rh(D)同种异体免疫风险, 确定 Rh(D)阴性成人创伤患者最初输注未交叉匹配的 O Rh(D)阳性红细胞或低效价 O 型全血作为大量输血方案。只包括那些 Rh(D)阴性且最初抗体筛查为阴性的患者。血清学随访时间从输血日到抗-D 检测日或最近抗体阴性筛查日。结果: 符合条件的 Rh(D)阴性创伤患者 129 例。中位损伤严重程度评分为 25 分。10 例(7.8%)患者在中位 161.5 天后检测到 Anti-D; 未检测到抗-D 的患者进行血清学随访的中位时间为 220 天。与未检测到抗-D 的患者相比, 检测到抗-D 的患者损伤较轻, Rh(D)阳性输注较少。讨论: 在输注了未交叉匹配 O Rh(D)阳性 RBC 的重型创伤成人患者中, 抗-D 的检出率较低。需要进一步的研究来确定这些发现的普遍性, 并充分描述不同程度损伤的创伤患者的同种异体免疫风险。

9 《预防母胎 Rh 同种免疫相关指南要点解读》

作者: 沈丽霞 王子莲.

来源: 中华围产医学杂志 2022 年 5 月第 25 卷第 5 期.

表 1 各指南母胎 Rh 同种免疫预防要点

指南	发表年份(年)	抗 D 免疫球蛋白预防时机及剂量		可能致敏事件的预防方案	胎母输血检测的适应人群及时机	抗 D 抗体或血型检测时机
		孕期	产后			
ACOG ^[3,6]	2017、2018	孕 28 周:300 μg	产后 72 h 内:300 μg	≤12 周:50~120 μg; >12 周:300 μg	分娩 Rh D 阳性胎儿; 中晚孕期阴道出血;Coombs 试验阴性时; 腹部外伤、死胎	首次产前检查、孕 28 周、产后、孕期致敏事件发生时
FIGO/ICM ^[6]	2021	孕 28~34 周:300 μg	产后 72 h 内:100 μg,如可充分供应,可予 300 μg	羊膜腔穿刺、绒毛穿刺取样、外倒转术:100 μg; 手术流产、异位妊娠、10 周后的自然流产或药物流产/引产:100 μg; 中晚孕期流血、腹部外伤、死胎:中孕期 100 μg 或晚孕期 300 μg	胎母输血量不确定(如死胎)	无
BCSH ^[8-9]	2014	孕 28 周 300 μg 或孕 28 和 34 周分别予至少 100 μg	产后 72 h 内:至少 100 μg	<12 周:仅在异位妊娠、葡萄胎、医源性终止妊娠、反复严重的或与腹痛有关的阴道出血中使用; ≤20 周:至少 50 μg; >20 周:至少 100 μg	未致敏孕妇 20 周后发生可能致敏事件; 分娩 Rh D 阳性胎儿; 胎儿宫内死亡时,如未能确定胎儿血型,不管分娩时机,需要在确诊 72 h 内予抗 D 免疫球蛋白预防	首次产前检查、孕 28 周、孕期致敏事件发生时
SOGC ^[10]	2018	孕 28 周 300 μg 或孕 28 和 34 周分别予 100~120 μg	产后 72 h 内:300 μg (或 120 μg),胎母输血超过 15 ml(或 6 ml)胎儿红细胞时予额外剂量;产后 72 h 内未完成需尽快(不超过产后 28 d)补打	<12 周:120 μg; >12 周:300 μg	胎盘外伤或母胎屏障受损;产后是否常规检测胎母输血的证据不足,因成本效益还不确定	产前检查、孕 28 周;流产时,除非孕早期已有血型检测和抗体检测结果,否则应进行检测
RANZCOG ^[11]	2021	孕 28 和 34 周:分别予 125 μg,不推荐单剂 300 μg	125 μg	≤12 周:50 μg(其中阴道出血并继续妊娠的孕妇仅在出血反复严重或与腹痛、腹部外伤有关时进行预防); >12 周:125 μg	20 周后因可能致敏事件注射抗 D 免疫球蛋白的孕妇; 首剂预防无需在胎母输血有结果后进行; 分娩 Rh D 阳性胎儿	早孕期

注:ACOG:美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists);FIGO/ICM:国际妇产科联盟国际助产联合会(International Federation of Gynecology and Obstetrics/International Confederation of Midwives);BCSH:英国血液学标准委员会(British Committee for Standards in Haematology);RANZCOG:澳大利亚皇家和新西兰妇产科学院(Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists)

10 《RhD 阴性受血者输注 DEL 型血液诱发抗-D 1 例》

作者: 蒋玉林 毛伟 刘不尽 黄文娟 卿芸 王栋芳 廖红梅 张涛 邹海曼.

来源: Clin Chem. 2019 Oct;65(10):1307-1316.

摘要:

目的:通过血型血清学试验和分子生物学技术鉴定出 1 例 RhD 阴性受血者输注 DEL 型血液后诱发抗-D 产生。方法:采用血型血清学方法进行血型抗原及抗体检测,PCR-SSP 法进行 RhD 基因分型检测。结果:受血者 ABO 血型为 A 型,Rh 分型为 ccdee,直抗阴性。受血者随机输注的 3 位供者均为 DEL RhD1227A 纯合型,且受血者输血后 2 周抗体筛查为阳性,并鉴定为抗-D。结论:RhD 阴性受血者输注 DEL RhD1227A 纯合型血液后可以引起初次免疫反应,并产生不规则抗-D。所以对于 RhD 阴性供血者应加强阴性确认,必要时可以增加 RhD 的基因检测以保障临床输血安全。

本病例为罕见无输血史无免疫史的 RhD 阴性受血者输注 DEL 型发生初次免疫反应。目前,国内冯双利曾在 2001 年报道过 1 例。国内外报道了多例由于妊娠、输血或移植等免疫反应既往产生抗-D 的受血者,在

反复接受 DEL 型红细胞后出现回忆反应,致抗-D 复现或效价急剧升高。根据很多国家的输血指南,DEL 表型个体通常被视为 RHD 阴性献血者。而德国和奥地利将 RhD 基因检测作为 D 阴性献血者首次献血的常规筛查方法。但基因检测将增加额外的大量成本和时间,因此,在国内是否采用基因检测以及何种方法检测 RhD 基因来筛选 DEL 型并标记为 D 阳性供者,还需进一步讨论。但通过此病例,提示反复输注 DEL 型红细胞仍然有可能产生抗-D,并可能导致输血风险,所以对于 RhD 阴性供血者应加强阴性确认,必要时应增加 RhD 的基因检测以保障临床输血安全。有大量报道显示,DEL 型的存在与 RhC 表型密切相关,在韩国,DEL 个体中 97.6%(41/42) 为 RhC 表型,在中国,有报道称 DEL 中 RhC(+)近 100%。因此,ccdee 表型的个体是 RhD 阴性的频率较高。遂建议国内在 RhD 基因检测作为常规筛选手段之前,为育龄女性、生育过 RhD 阳性子女、国内 RhD 确证试验开始之前有输血史以及某些器官移植史的 RhD 阴性受血者输注 ccdee 表型,最大程度的预防同种免疫的发生,保障受血者输血效果及用血安全。

11 《1 例 Rhmod 个体的 RHAG 基因分析》

作者:黄娴 李立新 李双玉 吴丽娜 解金辉.

来源:临床输血与检验 2021 年 12 月第 23 卷第 6 期.

摘要: Rh 血型系统 (ISBT004) 包含 RHD 和 RHCE 两个同源连锁基因,分别编码 D 抗原和 CcEe 抗原,是最重要的红细胞血型系统之一。RHAG 血型系统 (ISBT030) 由 RHAG 基因编码 Rh 相关蛋白 RhAG, RhAG 蛋白对 RhD/CE 抗原在红细胞膜上的正确连接定位十分重要。RHAG 基因变异可导致 Rh 血型抗原显著减少,称为 Rhmod。我们通过 1 例由于 RHAG 新复合杂合突变导致的 Rhmod 家系进行血清学与基因检测,并采用生物信息学方法和蛋白结构模型,初步探讨这例新的复合突变导致 Rhmod 型的分子基础。

结果

1 血清学检测结果 先证者 D、C、c、E、e 抗原盐水法、微柱凝胶卡法均为阴性,分析可能为 Rh 抗原系统抗原不表达 (Rhnull 表型) 或弱表达 (Rhmod 表型)。吸收放散试验显示 D 抗原为阳性,先证者符合 Rhmod 表型。其母亲 Rh 抗原未见明显异常, Rh 血型为 ccDEE。先证者和母亲抗筛、直抗均阴性。

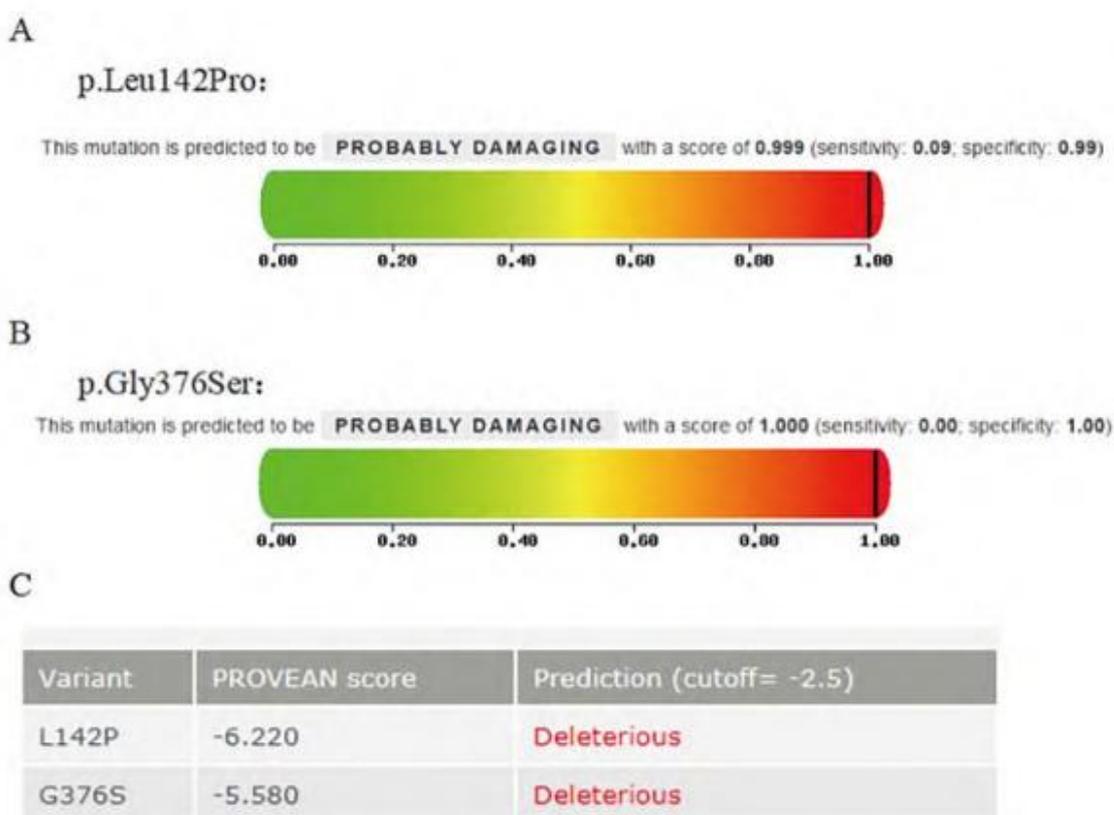
2 RHD 和 RHCE 基因变异检测结果 先证者 RHD 基因 1-10 外显子及剪切点区域未发现突变, RHCE*01.01 第 1 外显子存在 48G>C (Trp16Cys), 是常见的 RHCE 等位基因。

3 RHAG 基因变异检测结果 如图 1 所示,先证者 RHAG 基因第 3 外显子编码第 142 位氨基酸的碱基发生 c.425T>C,使亮氨酸转为脯氨酸 (p.Leu142Pro),第 8 外显子编码第 376 位氨基酸的碱基发生 c.1126G>A,使甘氨酸转为苏氨酸 (p.Gly376Ser),两处变异均为杂合错义突变。先证者母亲 RHAG 基因第 8 外显子也存在 c.1126G>A。

4 生物信息学分析结果

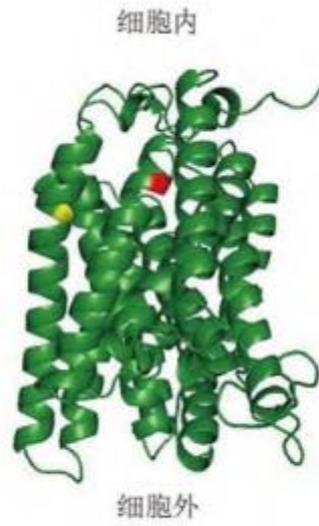
4.1 蛋白影响力评估：如图 2 所示，p.Leu142Pro 变异 PolyPhen-2 评分结果为 0.999 分，Provean 评分结果为-6.220 分；p.Gly376Ser 变异 PolyPhen-2 评分结果为 1.000 分，Provean 评分结果为-5.580 分，预示这两处变异均为有害变异，可影响蛋白质功能。

4.2 变异位点空间结构分析结果：PyMOL 模型分析显示，RhAG 蛋白有 12 个 α -螺旋，p.Leu142Pro 位于第 5 个 α -螺旋跨膜区域接近胞内处，p.Gly376Ser 位于第 12 个 α -螺旋跨膜区域，如图 3 所示。图 4 为氨基酸变异前后氢键的比较，p.Leu142 变为 p.Pro142 后，与 p.Pro138 的氢键作用消失；p.Gly376 变为 p.Ser376 后，增加 p.Ala372、p.Val373、p.Leu377 位之间的 3 个氢键。分析显示 2 处变异均可能改变氨基酸间氢键的联系。

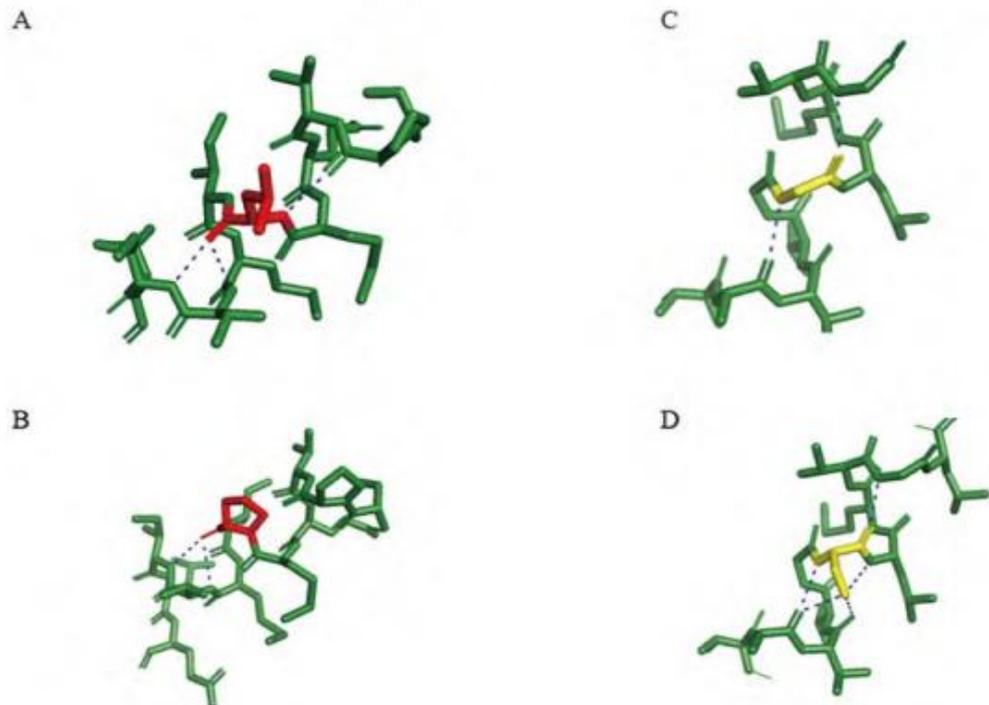


注：图2A和图2B为PolyPhen-2 分析：参考范围0.000~1.000，评分越接近1，变异有害可能性越大。2A为p.Leu142Pro，2B为p.Gly376Ser。图2C为Provean分析：临界值是-2.5，低于-2.5为有害，高于-2.5为正常。

图2 2种生物信息学软件对氨基酸变异预测结果



注：红色为p.Leu142，黄色为p.Gly376。
图3 RhAG蛋白三维空间结构模型



注：图4A和图4B分别为p.Leu142变异前、变异后。图4C和图4D分别为p.Gly376变异前、变异后。蓝色虚线为氢键。

图4 氨基酸变异前后氢键比较

12 《两例 D--个体的血清学鉴定和基因分析》

作者：左琴琴 张薇薇 褚晓月 毛娟 王红 徐华 吴大洲.

来源：中国输血杂志 2020 年 6 月第 33 卷第 6 期.

摘要：目的 分析研究 2 例 D——表型患者的血清学和基因型的特征。方法 采用盐水法鉴定 2 位患者的

ABO、Rh 血型; 采用盐水法和抗球蛋白法对样本进行抗体筛查和抗体鉴定; 测序分析样本的 RHCE、RHD 及 RHAG 的外显子序列。结果 2 位患者血型均为 B 型 D—, 抗体筛查阳性, 血清中存在抗-Hro。患者 1 的 RHCE 基因型为 RHCE-D(3-7)-CE, 患者 2 的 RHCE 基因型为 RHCE-D(3-8)-CE。结论 2 例 D—表型形成的分子机制与 RHCE 基因和 RHD 基因之间的基因重组有关; D—表型易产生抗-Hro。

下期主题: RHCE 分子机制及亚型基因检测专刊



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