

Knops 血型系统抗原研究进展

王晓宁¹ 李树中^{2△} 李中华³ 李凌波⁴ 郑霞⁵

[关键词] Knops 血型系统抗原;补体 I 型受体(CR1);补体 C₃b/C₄b 受体;恶性肿瘤

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2020.08.017

[中图分类号] R457.1 [文献标志码] A

Advances in research on Knops blood group system antigen

Summary The gene of Knops antigen has 39 exons. The encoded product Kn antigen glycoprotein is composed of 1 920 amino acids. It is a complement C₃b/C₄b receptor, also known as complement type I receptor(CR1), which belongs to membrane differentiation antigen CD35. It is one of the important components of the immune mechanism. Among them, 1 792 amino acids constitute 4 long homologous repeats, and Kn antigens are expressed in the 4th sequence(LHR-D). Kn antigen is associated with malaria parasite infection, leishmaniasis, bacterial infection, and insulin-dependent diabetes, malignant tumor, and AIDS.

Key words Knops blood group system antigen; complement type I receptor(CR1); complement C₃b/C₄b receptor; malignant tumor

Kn 抗原是 1970 年发现的,先证者是 Knops, 抗原名取自先证者。此人 Kn^a 抗原(-), 血浆中有抗 Kn^a 抗体。1992 年由国际输血协会(ISBT)确认为独立的系统抗原,当时确认只有 3 个抗原,到 2018 年确认这个系统有 9 个抗原。以前 Kn 系统抗原都是用一些没有临床意义的抗体鉴定的,而且这些抗体鉴定非常困难。现在所用的抗体都是单克隆技术产生的,所以在研究 Kn 抗原上有了很大的进展。本文就 Kn 抗原的最新研究进展,做一简略介绍。与 Kn 系统有关的 2 个抗原 COST1 (Es^a)、COST2(Es^b),目前仍然属于集合抗原,不在本文论述范围。

1 基因

KN 抗原的基因位点在 1 号染色体 3 区 2 带 2 亚带, 1q32.2, 基因名 KN 或 CR1, 基因编号: 1378, 基因长: 152 638 bp, 基因库注册号: NG_007481.1(DNA 基因组), 基因有 39 个外显组成。39 个外显子长: 8 629 bp, 基因库注册号: NM_000573.3(mRNA 转录体 1)。基因产物是:KN 抗原糖蛋白,也称为“补体 I 型受体”(CR1),膜分化抗原“CD35”,或称为“补体 C₃b/C₄b 受体”。蛋白登记编号:NP_000564.2。

KN 抗原基因位点,与其他几种补体激活调节剂(RCA)的基因位点紧密连锁,排列见图 1。

KN 抗原基因的外显子,由于染色体的不等交换,产生了不相同的 DNA 基因序列,结果是有的

染色体基因序列外显子缺少了一部分,而另一条染色体基因序列外显子多了一部分重复的序列,造成了 CR1 基因有不同的外显子序列。这被称为同种异构现象。这种现象与转录剪切无关,转录—翻译的产物都是 CR1。已发现的 CR1 基因有 4 种不同的外显子序列,不同的外显子序列都编码相同的 CR1 糖蛋白,见表 1。

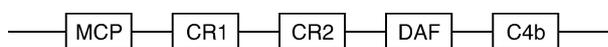


图 1 与 CR1 基因紧密连锁的几个基因

CR1 * 1 基因,由 39 个外显子组成;CR1 * 2 基因,由 47 个外显子组成;CR1 * 3 基因,由 30 个外显子组成;CR1 * 4 基因,由 31 个外显子组成。

由于在所有的 CR1 中,CR1 * 1 占到绝大多数,所以本文只介绍 CR1 * 1 的基因,见图 2。

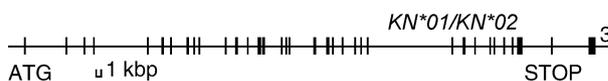


图 2 CR1 * 1 基因外显子

起始转录从 ATG 上游的 111 bp 处开始,编码产物 CR1 糖蛋白一次性穿膜。肽链的 C 端和一小段氨基酸留在膜内,肽链的 N 端和大段氨基酸在膜外。在膜外的部分,构成 4 个长同源重复序列(LHR₋),每个 LHR₋ 又由 7 个补体蛋白重复序列(ccp₋)组成。

CR1 * 1 基因的 39 个外显子中,外显子 1 编码的 41 个氨基酸是信号肽,在完成编码后被切除。外显子 2~35 编码膜外段的 4 个长同源重复序列。

¹ 吉林大学第一医院输血科(长春,130021)

² 江苏大学附属昆山医院

³ 黑龙江省牡丹江市第二人民医院

⁴ 长春博迅生物技术有限责任公司

⁵ 四川省洪雅县妇幼保健计划生育服务中心

△ 审校者

通信作者:李树中,E-mail:kssyylsz@sina.cn

外显子 36~37 编码跨膜端的序列。外显子 38 编码膜内段的氨基酸。外显子 39 不参加编码^[1-7]。各段编码见表 2。

Kn 抗原的基因、多基因态性,见表 3、表 4。

2 分子生物学

KN 抗原糖蛋白,是补体 I 型受体(CR1),也是膜分化抗原 CD35,也称 C3b/C4b 受体。KN 抗原有 4 种染色体不等交换产生的同种异构基因,分别由 4 种不同的外显子序列构成,各自编码 4 种 CR1 分子,4 种 CR1 分子大小不一。本文只讨论与 KN 血型抗原相关的 CR1 * 1 糖蛋白,见表 5。

KN 抗原糖蛋白由 2 039 个氨基酸组成,分子量 190 KD。从 1~41 位氨基酸是 N 端信号肽,在完成穿膜后的熟蛋白上被切除。切除后的 N 端第 1 位是肽链的第 42 位,肽链只有 1 988 个氨基酸。肽链一次性跨膜,N 端和 1 920 个氨基酸在膜外,25 个氨基酸跨膜,C 端和 43 个氨基酸在膜内。KN

抗原是 N-聚糖糖基化糖蛋白,有 25 个 N-聚糖,没有 O-聚糖。见图 3

在膜外的 1 920 个氨基酸中,有 1 792 个组成 4 个长同源重复序列(LHR_)。分别用 LHRA、LHRB、LHRC、LHRD 表示。每一个长同源重复序列(LHR_)都是由 7 个补体蛋白重复序列(ccp_)构成。每个 ccp 可以写成 ccp1、ccp2、ccp3、ccp4、ccp5、ccp6、ccp7。如果是长同源重复序列 A (LHRA)的 7 个 ccp_,可以写成 LHRA_ccp1、LHRA_ccp2、LHRA_ccp3、LHRA_ccp4、LHRA_ccp5、LHRA_ccp6、LHRA_ccp7……,以此类推。每个 ccp_都由 64 个氨基酸组成,所以每段长同源重复序列(LHR_)都有 448 个氨基酸。4 个长同源重复序列共有 1 792 个氨基酸组成。4 个 LHR_之间,都有 4 个半胱氨酸形成的二硫键相连,构成复杂的折叠构象。另有 2 个 ccp 在肽链的靠近膜端(128 个氨基酸)。

表 1 CR1 * 1 基因的各外显子长

外显子	长/bp	外显子	长/bp	外显子	长/bp	外显子	长/bp
1	1~261	11	1 792~1 891	21	3 328~3 726	31	5 263~5 365
2	262~441	12	1 892~1 977	22	3 727~3 903	32	5 366~5 451
3	442~541	13	1 978~2 376	23	3 904~4 006	33	5 452~5 679
4	542~627	14	2 377~2 553	24	4 007~4 092	34	5 680~5 856
5	628~1 026	15	2 554~2 656	25	4 093~4 320	35	5 857~6 042
6	1 027~1 203	16	2 657~2 742	26	4 321~4 500	36	6 043~6 066
7	1 204~1 306	17	2 743~2 961	27	4 501~4 600	37	6 067~6 142
8	1 307~1 392	18	2 962~3 141	28	4 601~4 686	38	6 143~6 247
9	1 393~1 611	19	3 142~3 241	29	4 687~5 085	39	6 248~8 616
10	1 612~1 791	20	3 242~3 327	30	5 086~5 262		

表 2 编码翻译的各段氨基酸

LHR-A		LHR-B		LHR-C		LHR-D		外显子	结构域
外显子	CCP	外显子	CCP	外显子	CCP	外显子	CCP		
2	1	10	8	18	15	26	22	34	29
3	2a	11	9a	19	16a	27	23a	35	30
4	2b	12	9b	20	16b	28	23b	36	跨膜
5	3,4	13	10,11	21	17,18	29	24,25	37	跨膜
6	5	14	12	22	19	30	26	38	膜内
7	6a	15	13a	23	20a	31	27a	39	3'UT
8	6b	16	13b	24	20b	32	27b		
9	7	17	14	25	21	33	28		

表 3 KN 抗原基因

基因表型	基因名	外显子	核苷酸	氨基酸
Kn(a-b+)或 KN:-1,2	KN * 02 或 KN * B	29	4681G>A	Val1561Met
Yk(a-)或 KN:-5	KN * 01. -05	26	4223C>T	Thr1408Met
MaC(a-b+)或 KN:-3,6	KN * 01. 06	29	4768A>G	Lys1590Glu
Sl(a-)Vil+, 或 KN:-4,7	KN * 01. 07	29	4801A>G	Arg1601Gly
Sl3- 或 KN:-4,7	KN * 01. -08	29	4828T>A	Ser1610Thr
KCAM- 或 KN:19	KN * 01. -09	29	4843A>G	Ile1615Val

表 4 基因多态性

编号	基因	基因名	核苷酸	氨基酸	表型
1	CR 1 4014C	CR1	4014A>C	没有	
2	CR1 N3;KN McCA	CR1	参考	参考	McC(a+)
3	CR1 KN4;KN SLA	CR1	参考	参考	Sl1(a+)
4	CR1 1329G	CR1	1329A>G	G423G	
5	CR1 1333A	CR1	1333G>A	A445T	
6	CR1 180A	CR1	180G>A	E60E	
7	CR1 2051C	CR1	2051T>C	I684T	
8	CR1 2340C	CR1	2340T>C	Y780Y	
9	CR1 3066T	CR1	3066G>T	Q1022H	
10	CR1 3623G	CR1	3623A>G	H1208R	
11	CR1 4145C	CR1	4145G>C	S1382T	
12	CR1 4223T	CR1	4223C>T	T1408M	Yk(a-);
13	CR1 4619G	CR1	4619 A>G	N1540S	
14	CR1 4681A KN2;KNB	CR1	4681G>A	V1561M	Kn(b+)
15	CR1 4681G KN1;KNA; 补体受体 1;CD35;	CR1	参考	参考	Kn(a+);Sl1(a+); McC(a+)
16	CR1 4768G KN6;KN McCB	CR1	4768A>G	K1590E	McC(b+)
17	CR1 4801G KN VIL	CR1	4801A>G	R1601G	Vil(+)(Sl2)
18	CR1 4828A KN Sl3	CR1	4828T>A	S1610T	Sl3(-);Sl2
19	CR1 4843G	CR1	4843A>G	I1615V	KAM(+)
20	CR1 5397G	CR1	5397A>G	I1799M	
21	CR1 5480G	CR1	5480C>G	P1827R	
22	CR1 5548G	CR1	5548C>G	H1850D	
23	CR1 5627T	CR1	5627C>T	T1876I	
24	CR1 5905G	CR1	5905G>A	A1969T	
25	CR1 954C	CR1	954T>C	none	
26	CR1 H KN H	CR1	参考 Cr1 L	参考 Cr1 L	
27	CR1 L KN L	CR1	1333A>G;2051T>C; 3066G>T;3623A>G; 4843A>G;5480C>G	T445A;I684T; Q1022H;H1208R; I1615V;P1827R	
28	CR1 YKA KN YKA	CR1			YK ^a
29	CR1 * 1	CR1	133 kb 有外显子 39	220 kDa 蛋白质	
30	CR1 * 2	CR1	160 kb 有外显子 47	250 kDa 蛋白质	
31	CR1 * 3	CR1	SCR 删除	190 kDa 蛋白质	
32	CR1 * 4	CR1	SCR 复制	280 kDa 蛋白质	

表 5 4 种 CR1 分子

CR1	分子分子量/D	占 CR1 比/%
CR1 * 1	190 000	82.00
CR1 * 2	220 000	18.00
CR1 * 3	160 000	0.01
CR1 * 4	250 000	0.01

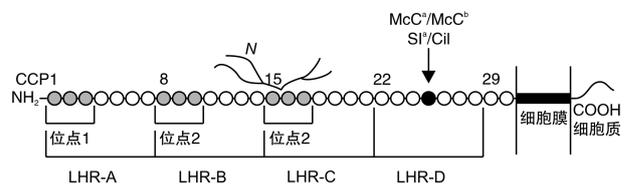


图 3 KN 抗原糖蛋白

补体受体(complement receptor, CR):是表达于细胞表面,能与一些补体成分,或补体片段特异性结合的糖蛋白分子,补体系统的激活都有补体受体的参与,补体受体通过对补体活化成分的调节,来参与对靶细胞的保护和破坏。补体受体糖蛋白都是膜分化抗原 CD,是红细胞免疫机制的一部分。

①CR1(CD35):广泛分布在红细胞、血细胞、树突状细胞、肾小球上皮细胞等细胞膜上,主要参与抑制补体激活,协助 I 因子裂解 C_3b 、 C_4b ,以及参与结合细菌、病毒,促进吞噬细胞的吞噬作用,携带黏附的细菌、病毒至肝、脾处加以清除。

②CR2(CD21):以分布在 B 细胞、树突状细胞、鼻咽上皮细胞为主,其配体为 ic_3d 和 c_3dg ,是 EB 病毒结合部位(受体)。CR2 主要功能是调节 B 细胞的增殖、分化、记忆,抗体的产生。CR2 与 EB 病毒、传染性单核细胞增多症、Burkitt 淋巴瘤、鼻咽癌的发生密切相关。

③CR3(CD11b):主要表达在中性粒、单核吞噬细胞、肥大细胞、NK 细胞膜表面,属于黏附整合分子家族成员,配体是 ic_3b 。CR3 主要功能是参与细胞黏附作用,介导吞噬细胞与 ic_3b 包被的微生物。

④CR4(CD11C):是 ic_3b 和 C_3dg 受体。

⑤CR5:是 C_3dg 和 c_3d 受体,分布在中性粒、血小板膜上,主要功能是处理携带有 ic_3b 的免疫复合物^[8-13]。

3 免疫血型学

Knops 血型系统 ISBT 在 2005 年确认有 9 个抗原,所有的 kn 抗原都表达在 LHR-D 区。其中多态性抗原: Si^a 、 McC^b 、vil、KCAM(黑人);低频抗原: Kn^b 、 McC^b 、 $SI3$ 、vil(非黑人);高频抗原: Si^a 、KCAM、 Kn^a 、 McC^a 、 yk^a (所有人群)。见图 4

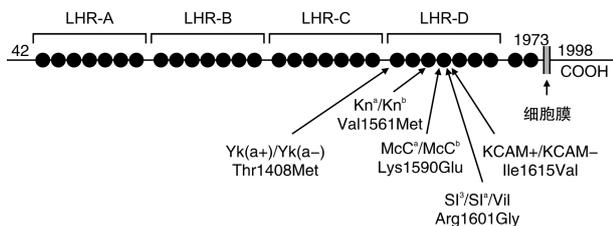


图 4 KN 抗原表位

Kn 抗原在膜上表达的数量有较大差异,约在 $20 \sim 1500^5$ 个抗原/每个红细胞不等。Kn 抗原在膜上数量与 CR1 在膜上数量有关,CR1 数量在 $20 \sim 100$ 个时,呈阴性反应,CR1 数量在 $100 \sim 150$ 个时,呈弱阳性。CR1 数量在 200 个以上时呈阳性反应。

3.1 Kn^a (KN1,022001)

1970 年发现,抗原名取自先证者 Knops,抗原曾用名 Knops、cost4,205004。 Kn^a 是高频抗原,抗

原分布:白人 94.5%;黑人 99.9%。 Kn^a 与 kn^b 是等位基因对偶抗原,抗原表位在 kn 糖蛋白肽链的第 4 长同源序列(LHR-D)上第 24 补体蛋白重复序列(ccp24)(也就是 LHR-D 序列的第 ccp3 序列)上的 561 位 val。由外显子 29 上 4 681 bp 的 G 编码。在一些疾病引起的红细胞膜上 CR1 缺陷时,可导致“假阴性 kn^a 分型”。抗 Kn^a 抗体:主要是 IgG。

3.2 Kn^b (KN2,022002)

1980 年发现,抗原曾用名: COST5, 205005。 Kn^b 是低频抗原, kn^b 与 kn^a 是等位基因对偶抗原。抗原分布:白人 30.5%;黑人 $< 0.01\%$,抗原表位在 kn 糖蛋白肽链的 LHR-D 序列的 ccp24 上 561 位 Met,由外显子 29 上 4 681 bp 的 A 编码。在一些疾病引起的红细胞膜上 CR1 缺陷时,可导致“假阴性 kn^b 分型”。抗 Kn^b 抗体:主要是 IgG。

3.3 McC^a (KN3,022003)

1978 年发现,抗原名取自先证者 McCoy,抗原曾用名:McCoy,COST6,205006。 McC^a 是高频抗原,抗原分布:白人 98%;黑人 94%。 McC^a 与 McC^b 是等位基因对偶抗原,抗原表位在 LHR-D 序列的 ccp25 上 1 590 位的 Lys,由外显子 29 的 4 768 bp A 编码(过去认为 4 795 bp)。在一些疾病引起的红细胞膜上 CR1 缺陷时,可导致假阴性 McC^a 分型。

3.4 SI^a (KN4,022004)

1980 年发现,抗原名取自先证者:swain 和 Langley 名字。抗原曾用名:SL1,swain-Langley,205007,COST7,McC^c。 SI^a 是高频的多态性抗原,抗原表位在 kn 糖蛋白肽链的 LHR-D 序列的 1 601 位 Arg,由外显子 29 的 4 801 bp 的 A 编码(过去认为在 4 828 bp)。 SI^a 已经有新的细分;即 SI^a (SL1)、SL2、SL3(KN8)、见 SL3(KN8)。大多数的 FY(a-b-)表型时都是 SI^a (-)。抗 SI^a 抗体:主要是 IgG,易与抗 Fy3 相混淆。

3.5 Yk^a (KN5,022005)

1969 年发现,1975 年确认属于 KN 系统抗原。抗原名取自先证者:york 夫人名。抗原曾用名:york,COST3,205003。 Yk^a 是高频抗原,抗原分布:白人 92%;黑人 98%,抗原表位在 KN 糖蛋白肽链的 LHR-D 序列上 ccp22 上的 1 408 位 Thr,由外显子 26 的 4 223 bp 上 C 编码。外显子 26 发生 C4223T 突变,导致氨基酸发生 Thr14058Met 置换,抗原由 $Yk^a(+)$ \rightarrow $Yk^a(-)$ 。约 12% 的白人 YK(a-)、和 16% 的黑人 YK(a-)时都是 CS(a-)(CS^a 是与 kn 相关的集合抗原)。疾病引起的 CR1 缺乏红细胞可导致“假 Yk^a 阴性”。在一些 CR1 表达缺乏的疾病(如自身免疫性疾病)时,Lu(a-b-)表型时、可能 Yk^a 弱表达。抗 Yk^a 抗体:主要是 IgG。

3.6 McC^b(KN6.022006)

1983 年发现,2000 年划入 KN 系统。McC^b 是低频抗原,抗原分布:大多数人群 < 0.1%,黑人 45%。McC^b 与 McC^a 是等位基因对偶抗原,抗原表位在 KN 抗原糖蛋白肽链上 LHR-D 序列上 ccp25 上的 1590 位 Glu,由外显子 29 上 4 768 bp 的 G 编码(过去认为在 4 795 bp)。疾病引起的红细胞膜上 CR1 缺陷,可能导致假阴性 McC^b,疾病引起的 CR1 缺乏时(如自身免疫性疾病)可能导致 McC^b 弱表达。抗 McC^b 抗体:主要是 IgG。

3.7 Vil(KN7.022007)

1980 年发现,2000 年划入 KN 系统。抗原名取自先证者 villien。抗原曾用名:villien,McC^d。Vil 是低频抗原。抗原分布:大多数人群 < 0.01%,黑人 80%。Vil 与 SI^a 是等位基因对偶抗原,抗原表位在 KN 抗原糖蛋白肽链的 LHD-D 序列上 ccp25 上的 1 601 位 Gly。由外显子 29 上 4 801 bp 的 G 编码。疾病引起的 CR1 缺乏,导致假 vil 阴性。抗 Vil 抗体:主要是 IgG。

3.8 SL3(KN8.022008)

2002 年发现,抗原曾用名:KMW(先证者)。SL3 是 SI^a 的进一步研究和分型,新的分型把 SI^a (SL1)、SL2、SL3 重新认定为相关抗原。SL3 是高频抗原,抗原在所有人群分布都在 100%,抗原表位在 KN 抗原糖蛋白肽链的 LHD-D 序列上 ccp25 上的 1 601 位 Arg、和 1 610 位 ser。分别由外显子 29 上 4 801 bp 的 A 和 4 828 bp 的 A 编码(过去认为在 4 828 bp 和 4 855 bp)。

SL1-2-3 表型是由于外显子 29 发生 A4828G 突变,导致氨基酸发生 ser1610Thr 置换,使抗原 SL3(+) 转变为 SL3(-),同时 SL2 也转变为阴性,但 SI^a 不变(仍表达为阳性)。疾病导致 CR1 缺乏时,SL3 弱表达,见表 6。抗 SL3 主要是 IgG。

表 6 SL3 抗原的表型与抗原表位

表型	1 610 位	1 610 位	分布
SL:1,-2,3	Arg	Ser	白人
SL:-1,2,-3	Gly	Ser	黑人
SL:1,-2,-3	Arg	Thr	白人

3.9 KCAM(KN9.022009)

2005 年发现,2007 年划入 KN 系统。抗原名“KC”取自 Kansas city(堪萨斯州),“AM”是先证者。抗原曾用名:KAM。KCAM 是高频抗原。抗原分布在大多数人群 98%、黑人 20%。抗原表位在 KN 抗原糖蛋白肽链的 LHD-D 序列上 ccp25 上的 1 601 位 ILe,由外显子 29 上 4 843 bp 的 A 编码。外显子 29 发生 A4843G 突变,导致氨基酸发生 ILe1615vai 置换,抗原 KCAM(+) 转变为

KCAM(-)。疾病引起的 CR1 膜上表达缺乏,使 KCAM 弱表达。抗 KCAM 主要是 IgG。

3.10 KN 抗原的表型

① Helgeson 表型:是由于 CR1 数目减少(只有正常人 10%左右),造成的一种 Kn^a、yk^a 阴性表型,但不是 Knull 表型。用抗球蛋白检测 Kn 抗原时,受到 CR1 分子数量的影响,如果只有 20~100 个 CR1 分子时,呈阴性,如果有 100~150 个呈弱阳性。② Knull 表型:是一种由于基因突变导致的 CR1 不表达,使 Kn 系统抗原都无表达的一种表型。

3.11 抗 KN 抗体

由于抗 KN 受 CR1 数量多少的影响,所以在不同样本红细胞的反应中不一样,故过去曾经认为抗 KN 是高效价、低亲和性抗体,但实际上这种认识并不准确,这是由于不同的人 CR1 数量有所不一致导致的。抗 KN 大多是 IgG,少数是 IgA,几乎没有 IgM,可有由 IgG₁、IgG₃、IgG₄。抗 KN 有自然存在的,也有输血后产生的,一般情况不结合补体,不会引起溶血反应。目前也未见有引起溶血反应的报道。抗 KN 抗体能引起 HDN,但引发的 HDN 病情及溶血程度都较轻。在一些孕妇血清中可以检测到抗 KN,一般只是 DTA 阳性,多数不引起 HDN。抗 Kn^a、抗 McC^a、抗 Yk^a 可单独存在,也可共同存在,有时还伴有其他系统抗体共存。

4 临床意义

KN 抗原不仅存在于红细胞膜上,还广泛存在于粒细胞、单核细胞、T/B 淋巴细胞、肾小球细胞、淋巴结树枝状囊状泡细胞,以及游离状态存在于血浆中。表达 KN 抗原的 CR1(补体 I 型受体)是重要的红细胞免疫机制参与者,是 c₃b 和 c₄b 补体结合受体,CR1 具有:①结合 c₃b 和 c₄b 作用,然后运送至肝脏,清除体外。②加速 c₃ 酶、c₄ 酶的衰亡。③清除免疫复合物。④优先结合 IgG,阻止 IgG 与其他红细胞抗原的结合。⑤启动红细胞免疫机制。⑥作为调理素受体,促进吞噬细胞对微生物吞噬。

CR1 还与疟原虫感染、利什曼病(由昆虫传播的原虫病)、细菌感染有关。SI^a 抗原阳性红细胞在受到疟原虫攻击时,产生红细胞玫瑰花结,具有阻止疟原虫进一步入侵的作用。利什曼病原虫生活在单个核吞噬细胞中,c₃ 可结合到病原体表面,或为单核细胞表面 CR1 配体。

此外,CR1 还与胰岛素依赖性糖尿病、恶性肿瘤、艾滋病有关,75% 的艾滋患者血浆中出现大量的 CR1 片段,这与 CR1 参与艾滋病免疫有关^[14-26]。

5 结束

多年来 KN 抗原有许多概念并不清楚,只是近年来的研究才揭示了 this 抗原的一些理论问

题。KN 抗原不仅作为红细胞抗原有着临床输血上意义,还作为重要的红细胞免疫机制参与者,有着独特的免疫作用,KN 抗原的缺失与许多疾病、肿瘤有关。本文就近几年来在 KN 抗原方面的研究,做一简要综述,本文尤其在 KN 抗原的基因、分子生物学方面,做了一些详细的介绍。

到 2019 年 10 月,ISBT 已经确认了 367 个红细胞抗原,其中归属于 39 个系统的抗原有 330 个抗原,归属于集合和系列的有 37 个抗原。在系统抗原中,FORS 抗原、JR 抗原、LAN 抗原、VEL、CD-59 抗原、AUG 抗原是 2010 年以后才确认的血型抗原,而 Kanno 抗原、SID 抗原、Ct12 抗原是 2019 年才确认的新抗原。在近几年里,对原有的血型抗原也有了许多的研究进展,对过去许多不明的基因、分子生物学、免疫血型学等方面问题,都有了许多明晰的研究结果^[27-35]。

参考文献

- [1] Brekke OL, Christiansen D, Kisserli A, et al. Key role of the number of complement receptor 1 on erythrocytes for binding of *Escherichia coli* to erythrocytes and for leukocyte phagocytosis and oxidative burst in human whole blood [J]. *Mol Immunol*, 2019, 114:139–148.
- [2] Mácsik-Valent B, Nagy K, Fazekas L, et al. Complement Receptor Type 1 (CR1, CD35), the Inhibitor of BCR-Mediated Human B Cell Activation, Differentially Regulates TLR7, and TLR9 Induced Responses [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1493.
- [3] Covas DT, de Oliveira FS, Rodrigues ES, et al. Knops blood group haplotypes among distinct Brazilian populations [J]. *Transfusion*, 2007, 47:147–153.
- [4] Luo J, Chen S, Wang J, et al. Genetic polymorphisms in complement receptor 1 gene and its association with HBV-related liver disease: A case-control study [J]. *Gene*, 2019, 688:107–118.
- [5] Kretzschmar GC, Oliveira LC, Nisihara RM, et al. Complement receptor 1 (CR1, CD35) association with susceptibility to leprosy [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2018; e0006705.
- [6] Jacquet M, Cioci G, Fouet G, et al. C1q and Mannose-Binding Lectin Interact with CR1 in the Same Region on CCP24–25 Modules [J]. *Front Immunol*, 2018 9: 453.
- [7] Sandri TL, Lidani KCF, Andrade FA, et al. Human complement receptor type 1 (CR1) protein levels and genetic variants in chronic Chagas Disease [J]. *Sci Rep*, 2018, 8:526.
- [8] Swann OV, Harrison EM, Opi DH, et al. No Evidence that Knops Blood Group Polymorphisms Affect Complement Receptor 1 Clustering on erythrocytes [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:17825.
- [9] Mahmoudi R, Feldman S, Kisserli A, et al. Inherited and Acquired Decrease in Complement Receptor 1 (CR1) Density on Red Blood Cells Associated with High Levels of Soluble CR1 in Alzheimer's Disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19:pii:E2175.
- [10] Kucukkilic E, Brookes K, Barber I, et al. Complement receptor 1 gene (CR1) intragenic duplication and risk of Alzheimer's disease [J]. *Hum Genet*, 2018, 37:305–314.
- [11] Hyakuna N, Hashii Y, Ishida H, et al. Retrospective analysis of children with high-risk acute myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following complete remission with initial induction chemotherapy in the AML-05 clinical trial [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019: e27875.
- [12] Prajapati SK, Borlon C, Rovira-Vallbona E, et al. Complement Receptor 1 availability on red blood cell surface modulates *Plasmodium vivax* invasion of human reticulocytes [J]. *Sci Rep*, 2019, 9:8943.
- [13] Luo L, Fang S, Zhao S, et al. Haploidentical, Unmanipulated Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF)-Primed Peripheral Blood Stem Cell Transplants for Acute Myeloid Leukemia (AML) in Remission: A Single Center Experience [J]. *Ann Transplant*, 2019, 24:367–373.
- [14] Chijiwa T, Inamaru K, Takeuchi A, et al. Unique structure (construction and configuration) and evolution of the array of small serum protein genes of *Protobothrops flavoviridis* snake [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39:pii:BSR20190560.
- [15] Rashidi A, Hamadani M, Zhang MJ, et al. Outcomes of haploidentical vs matched sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission [J]. *Blood Adv*, 2019, 3:1826–1836.
- [16] Moulds JM. The Knops blood group system: a review [J]. *Immunohematology*, 2010, 26:2–6.
- [17] Huang Y, Hu J, Lu T, et al. Acute myeloid leukemia patient with FLT3-ITD and NPM1 double mutation should undergo allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in CR1 for better prognosis [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:4129–4142.
- [18] Opi DH, Uyoga S, Orori EN, et al. Red blood cell complement receptor one level varies with Knops blood group, $\alpha(+)$ thalassaemia and age among Kenyan children [J]. *Genes Immun*, 2016, 17:171–178.
- [19] Swann OV, Harrison EM, Opi DH, et al. No Evidence that Knops Blood Group Polymorphisms Affect Complement Receptor 1 Clustering on Erythrocytes [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:17825.
- [20] Opi DH, Swann O, Macharia A, et al. Two complement receptor one alleles have opposing associations with cerebral malaria and interact with $\alpha+$ thalassaemia [J]. *Elife*, 2018, 7:pii:e31579.
- [21] Jindra P, Raida L, Karas M, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients With FLT3-ITD Mu-

- tated AML: Transplantation in CR1 Is the Decisive Factor for Good Outcome[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2019, 19: 462-469.
- [22] Ustun C, Le-Rademacher J, Wang HL, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation compared to chemotherapy consolidation in older acute myeloid leukemia (AML) patients 60-75 years in first complete remission (CR1): an alliance (A151509), SWOG, ECOG-ACRIN, and CIBMTR study [J]. Leukemia, 2019, 33: 2599-2609.
- [23] Lucas Sandri T, Adukpo S, Giang DP, et al. Geographical distribution of complement receptor type 1 variants and their associated disease risk [J]. PLoS One, 2017, 12: e0175973.
- [24] opi DH, Uyoga S, Orori EN, et al. Red blood cell complement receptor one level varies with Knops blood group, α (+) thalassaemia and age among Kenyan children [J]. Genes Immun, 2016, 17: 171-178.
- [25] Duru KC, Noble JA, Guindo A, et al. Extensive genomic variability of knops blood group polymorphisms is associated with sickle cell disease in Africa [J]. Evol Bioinform Online, 2015, 11: 25-33.
- [26] Tettey R, Aych-Kumi P, Tettey P, et al. Severity of malaria in relation to a complement receptor 1 polymorphism: a case-control study [J]. Pathog Glob Health, 2015, 109: 247-252.
- [27] 张志琴, 李树中, 谢怡萍, 等. Duffy 血型系统抗原研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(8): 327-330.
- [28] 倪强, 李树中. GIL 抗原研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(10): 812-814.
- [29] 黎娅, 陆敏, 李树中, 等. VEL 血型抗原研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(2): 161-163.
- [30] 刘芸, 李树中, 雒晶晶, 等. AUG 血型抗原研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(6): 485-490.
- [31] 范春丽, 李树中, 李中华, 等. P1PK 血型抗原研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(8): 643-648.
- [32] 张志琴, 李树中, 李中华, 等. Duffy 血型抗原的 G-蛋白偶联受体作用 [J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(2): 162-166.
- [33] 徐姿, 李树中, 李中华, 等. Junier 抗原的最新研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(4): 322-326.
- [34] 王鹤, 李树中, 李中华, 等. RHAG 血型抗原研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(6): 479-482.
- [35] 叶小英, 李树中, 李中华, 等. CD59-血型抗原的研究新进展 [J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(6): 487-489.

(收稿日期: 2019-08-16)

本刊参考文献著录规则

为了反映论文的科学依据和作者尊重他人研究成果的严肃性以及向读者提供有关信息的出处,应在论文中列出参考文献。所列的参考文献应限于作者直接阅读过的、最主要的、且为发表在正式出版物上的文章。参考文献应注重权威性和时效性,要求引用近 3~5 年发表的文献(以近 3 年为佳)。

文内引用参考文献的标注按文献出现的先后顺序用阿拉伯数字连续编码,并将序号置于方括号中。可根据具体情况分别按下述 3 种格式之一标注。①正文中已标明原始文献作者姓名时,序号标注于作者姓名右上角;②正文未标明作者或非原始文献作者时,序号标注于引用内容的句末;③正文直接述及文献序号将之作为语句的组成部分时不用角码标注。

文中多次引用同一参考文献,只在第一次出现时编排序号(在参考文献表中也只出现一次),其他处使用同一序号。

若某一问题使用了多篇文献说明,这时将各文献的序号在一个方括号内全部列出,中间加逗号,若遇连续序号,则在起止序号中间加“—”表示。图中引用参考文献,按其在全文中出现的次序编号,标注写在图的说明或注释中。表中引用参考文献,按其在全文中出现的顺序编号,在表注中依次标注或在表中单列一栏说明文献来源,该栏中应列出文献作者姓名,在姓名右上角标注文献标引序号。

参考文献附于正文之后,不与正文的层次标题连续编码。参考文献著录方法采用顺序编码制,即按论文中引用文献编码依次列出。格式如下(主要列出期刊和专著):

期刊:作者.题名[J].刊名,出版年,卷(期):起止页码。

作者:不超过 3 位应全部著录;如超过 3 位,只著录前 3 位,后加“等”或“et al”。题名:按著录来源所载的形式著录。外文题名除了首字母、专有名词、缩略语用大写外,其他均用小写。刊名:中文期刊采用全称,外文期刊采用缩写形式。年、卷(期)、起止页码均需用阿拉伯数字著录齐全,如无某项则略。

专著:作者.题名[M].版本.出版地:出版者,出版年:起止页码。

作者、题名、文献类型标志的著录同连续出版物。版本:第 1 版不著录,其他版本需著录,如“3 版”、“5th ed”。出版地:著录出版者所在地的城市名称。出版者:按著录来源的形式著录。出版年、起止页码同样需用阿拉伯数字著录齐全。