

红细胞血型 Lutheran 抗原研究进展

邓瑜颖¹ 李树中^{2△} 李中华³ 李凌波⁴ 田丰⁵

[关键词] Lu 糖蛋白(CD239);细胞黏附因子 B;Lunull 表型;Lumod 表型;输血性溶血

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.08.017

[中图分类号] R457.1 [文献标志码] A

Research progress of Lutheran antigen of erythrocyte blood type

Summary The Lu gene and the BCAM gene transcribe two transcripts, and the two transcripts separately translate the Lu glycoprotein(CD239) and the cell adhesion factor B glycoprotein(B-CAM). Proteins(IgSF), all express Lu antigen. The Lu(a-b-) phenotype expressed by gene mutation is called Lunull phenotype. It is affected by mutations in the GATA1 gene and KLF1 gene, and the resulting phenotype is called the Lumod phenotype. This gene is also called the In(Lu) gene. Lu glycoprotein is one of the important immune mechanisms. This article details the epitope of Lu antigen. Anti-Lu generally does not cause hemolysis in neonates, but may cause transfusion hemolysis.

Key words Lu glycoprotein(CD239); cell adhesion factor B(B-CAM); Lunull phenotype; Lumod phenotype; transfusion hemolysis

1945 年 Callender 在 1 位名叫 Lutheran 的献血者输血给 1 位 SLE 的患者后,患者产生了抗 Lu^a 抗体,从而发现了 Lu 抗原。抗原的名字以先证者(献血者)的名字命名。到 1995 年 Lu 抗原的 mRNA 复制成功,2019 年国际输血协会(ISBT)确认了该系统有 25 个抗原,其中多态性抗原 3 个,高频抗原 20 个,低频抗原 2 个。本文就 Lu 抗原近年来的研究进展,做一简略综述。

1 Lu 抗原基因

Lu 抗原的基因位点在 19 号染色体的长臂:19q13.32,基因名:Lu/BCAM,基因编号:4059,基因长:19 341 bp,基因库注册号:NG_007480.1(DNA 基因组),基因转录有 2 个 mRNA 转录体。

1.1 转录体 1

基因名是 Lu,基因库注册号:NM_005581.4(mRNA 转录体 1),有 15 个外显子。15 个外显子长:2470 bp,翻译产物是 Lu 糖蛋白,蛋白登记编号:NP_005572.2(图 1)。



图 1 Lu 抗原基因外显子

由于基因的错义突变,导致 Lu 基因外显子 13 的 3'端提前出现终止密码子,使转录提前结束,转录了一条只有 13 个外显子的 mRNA,也就是 BCAM 转录体。这个转录体翻译的肽链短于正常编码的 Lu 糖蛋白,被命名为 BCAM 转录体 2。

1.2 转录体 2

基因名是 BCAM,基因库注册号:NM_001013257.2(mRNA 转录体 2),有 13 个外显子,13 个外显子长:3448 bp,翻译产物是:细胞黏附因子 B 糖蛋白(B-CAM),蛋白登记编号:NP_001013275.1(图 2)。

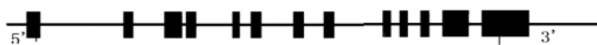


图 2 BCAM 抗原基因外显子

2 个转录体都是由一个 DNA 基因组转录而来,2 个转录体的翻译产物都属于超免疫球蛋白(Ig-Supertamly,IgSF)家族成员。

翻译 Lu 抗原糖蛋白的转录体有 15 个外显子,其中外显子 1~12 编码膜外段的 550 个氨基酸,外显子 13 编码跨膜段的 20 个氨基酸,外显子 14 编码膜内段的 58 个氨基酸,外显子 15 不参加翻译。在膜外段的 550 个氨基酸中,起始的 31 个是引导肽,肽链完成穿膜后没切除,所以,表达在膜上的肽链只有 597 个氨基酸,留在膜外段的只有 519 个氨基酸(图 3)。

B-CAM 的转录体有 13 个外显子(外显子 13

¹ 盐城市第一人民医院(江苏盐城,224000)

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 长春博讯生物技术有限责任公司

⁵ 江苏省昆山市第三人民医院

△ 审校者

通信作者:李树中,E-mail:kssyylsz@sina.cn

的 3 端发生错义突变,编码翻译提前结束),其中外显子 1~12 翻译膜外段的 550 个氨基酸,外显子 13 编码的 38 个氨基酸中,有 20 个氨基酸穿膜,还有 18 个氨基酸和 C 端留在膜内。在膜外段的 550 个氨基酸中,起始的 31 个是引导肽,肽链完成穿膜后没切除,所以,表达在膜上的肽链只有 557 个氨基酸,留在膜外段的只有 519 个氨基酸。

2 个转录体翻译的糖蛋白,在膜外段的部分相同,差别在跨膜段和膜内段。各个外显子的长度及 Lu、BCAM 基因的外显子序列见表 1。

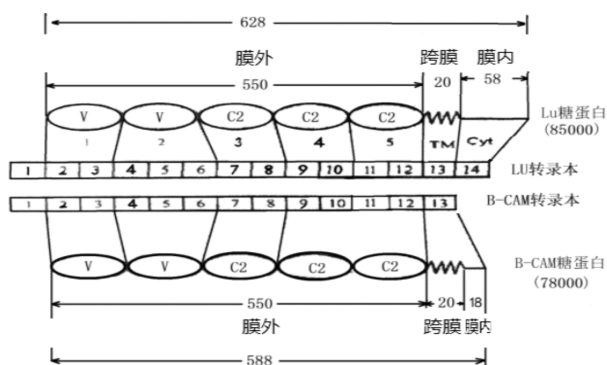


图 3 Lu 与 BCAM 的转录段比较

表 1 Lu、BCAM 基因的外显子长

Lu 抗原基因		BCAM 抗原基因	
外显子	长	外显子	长
1	1~148	1	1~148
2	149~270	2	149~270
3	271~499	3	271~499
4	500~570	4	500~570
5	571~667	5	571~667
6	668~850	6	668~850
7	851~987	7	851~987
8	988~1144	8	988~1144
9	1145~1260	9	1145~1260
10	1261~1402	10	1261~1402
11	1403~1539	11	1403~1539
12	1540~1684	12	1540~1684
13	1685~1829	13	1865~2925
14	1830~1947		
15	1948~2453		

Lu 抗原基因有多态性,见表 2。

Lu(a-b-)表型被称为 Lunull 表型,是 1961 年由 Crawford 首先报道的。沉默基因、纯合子,基因杂合缺陷导致的 Lu(a-b-)表型,多发生在外显子 2、3、4、6 上。Lunull 表型有 3 种遗传机制:①由纯合子隐性等位基因遗传;②有与 Lu 不连锁的杂合型显性抑制基因;③有伴 X 的半合子型抑制基因。见表 3。

表 2 Lu 抗原的多态性基因

基因名	外显子	核苷酸	氨基酸	表型
Lu * 01	3	230A	His77	Lu(a+)
Lu * 02	3	230G	Arg77	Lu(b+)
Lu * 02.04	5	524G	Arg175	Lu4(+)
Lu * 02.04.1	5	524A	Gln175	Lu4(-)
Lu * 02.04.2	5	524T	Leu175	Lu4(-)
Lu * 02.05	3	326G	Arg109	Lu5(+)
Lu * 02.05.1	3	326A	His109	Lu5(-)
Lu * 02.06	7	824C	Ser275	Lu6(+)
Lu * 02.09	7	824T	Phe275	Lu9(+)
Lu * 02.07	10	1274A	Glu425	Lu7(+)
Lu * 02.07.01	10	1274C	Ala425	Lu7(-)
Lu * 02.08	6	611T	Met204	Lu8(+)
Lu * 02.14	6	611A	Ley204	Lu14(+)
Lu * 02.12.01	2	104del	Del Arg34	Lu12(-)
Lu * 02.12.02	2	419A	Gln140	Lu12(-)
Lu * 02.13	11	1340C	Ser447	Lu13(+)
		1742A	Gln581	
Lu * 02.13.01,02	11	1340T	Leu447	Lu13(-)
	13	1742T	Leu581	
Lu * 02.16	6	679C	Arg227	Lu16(+)
Lu * 02.16.01	6	679T	Cys227	Lu16(-)
Lu * 02.17	3	340G	Glu114	Lu17(+)
Lu * 02.17.01	3	340A	Lys114	Lu17(-)
Lu * 02.18	12	1615A	Thr539	Lu18(+)
Lu * 02.19	12	1615G	Ala539	Lu19(+)
Lu * 02.20	7	905C	Thr302	Lu20(+)
Lu * 02.20.01	7	905T	Met302	Lu20(-)
Lu * 02.21	3	282C	Asp94	Lu21(+)
Lu * 02.21.01	3	282G	Glu94	Lu21(-)
Lu * 02.22	3	223C	Arg75	Lu22(+)
		230G	Arg77	
Lu * 02.22.01,02	3	223T	Cys75	Lu22(-)
Lu * 02.23	4	469G	Gly157	Lu23(+)
	10	1289C	Thr430	
Lu * 02.23.01,02	4	469A	Arg157	Lu23(-)
	10	1289T	Ile430	
Lu * 02.24	3	212G	Arg71	Lu24(+)
	6	711C		
	6	714C		
Lu * 02.24	3	212A	His71	Lu24(-)
	6	711T		
	6	714T		
Lu * 02.25	6	662C	Thr221	Lu25(+)
Lu * 02.25.01	6	662T	Ile221	Lu25(-)
Lu * 02.26	12	1495C	Arg499	Lu26(+)
Lu * 02.26.01	12	1495T	Trp499	Lu26(-)

表 3 3 种 Lunull 表型

遗传模式	相关基因	Lu 抗原	AnWj	P1,i,CD44,etc
隐性	Lu	无	+	正常
显性	In(Lu)	极弱	-	减少
X 连锁	XS2	极弱	+	正常

Lumod 表型是一种由于 GATA1 基因突变和 KLF1 基因突变产生的一个表型,这个 Lumod 表型基因被称为 In(Lu)基因。GATA1 是细胞转录因子 1,有自己独立的基因,基因位点在 Xp11.23,是 X 连锁的 1 个基因,这个基因突变导致 Lu 基因弱表达。KLF1 是 Knuppel 样转录因子 1,也有自己独立的基因,KLF1 基因突变也导致 Lu 基因弱表达。KLF1 与 GATA 都是细胞转录因子类,本文只讨论与 Lu 抗原相关的内容^[1-3,6,12-14]。

2 分子生物学

Lu/B-CAM 基因编码 2 种产物。一种产物是

Lu 糖蛋白,也是膜分化抗原 CD239。另一种产物是由错义突变后转录翻译的 B-CAM。2 种产物都是糖蛋白,2 种糖蛋白都带有 Lu 抗原,而且表达的 Lu 抗原数和抗原表位都相同。

2 个糖蛋白都属于 I 型跨膜蛋白。一个属于膜分化抗原,另一个是细胞黏附因子,二者的区别除了肽链长度不同之外,就是分子生物学的功用不同。Lu 糖蛋白由 628 个氨基酸组成(其中起始的 31 个氨基酸是引导肽,负责整条肽链的穿膜,完成肽链穿膜后被切除,所以,表达在膜上的肽链全长只有 597 个氨基酸),分子量 85 kD。B-CAM 由 588 个氨基酸组成(其中起始的 31 个氨基酸是引导肽,负责整条肽链的穿膜,完成肽链穿膜后被切除,所以,表达在膜上的肽链全长只有 557 个氨基酸),分子量 78 kD。

Lu 糖蛋白和 B-CAM 糖蛋白,都有 5 个 N-糖化位点(在 290,346,352,388,408 位),见图 4~5。

MEPPDAPAQA	RGAPRLLLLA	VLLAAHPDAQ	AEVRLSVPPL	VEVMRGKSVI	50
LDCTPTGTHD	HYMLEWFLTD	RSGARPRLAS	AEMQGSELQV	TMHDTRGRSP	100
PYQLDSQGRL	VLAEAQVGDE	RDYVCVVRAG	AAGTAEATAR	LNVFAKPEAT	150
EVSPNKGTL	VMEDSAQEIA	TCNSRNGNPA	PKITWYRNGQ	RLEVPVEMNP	200
EGYMTSRTVR	EASGLLSLTS	TLYLRLRKDD	RDASFHCAAH	YSLPEGRHGR	250
LDSPTFHLLT	HYPTEHVQFW	VGSPSTPAGW	VREGDTVQLL	CRGDGSPSPE	300
YTLFRLQDEQ	EEVLNVNLEG	NLTLEGVTRG	QSGTYGCRVE	DYDAADDVQL	350
SKTLELRVAY	LDPLELSEGK	VLSLPLNSSA	VVNC SVHGLP	TPALRWTKDS	400
TPLGDGPMLS	LSSITFDSNG	TYVCEASLPT	VPVLSRTQNF	TLLVQGSPEL	450
KTAEIEPKAD	GSWREGDEVT	LIC SARGHPD	PKLSWSQLGG	SPAEP I PGRQ	500
GWVSSSLTLK	VTSALSRDGI	SCEASNPHGN	KRHVFHFGTV	SPQTSQAGVA	550
VMAVAVSVGL	LLLVVAVFYC	VRRKGGPCCR	QRREKGAPP	GEPGLSHSGS	600
EQPEQTGLLM	GGASGGARGG	SGGFGDEC			628

图 4 Lu 糖蛋白的氨基酸

MEPPDAPAQA	RGAPRLLLLA	VLLAAHPDAQ	AEVRLSVPPL	VEVMRGKSVI	50
LDCTPTGTHD	HYMLEWFLTD	RSGARPRLAS	AEMQGSELQV	TMHDTRGRSP	100
PYQLDSQGRL	VLAEAQVGDE	RDYVCVVRAG	AAGTAEATAR	LNVFAKPEAT	150
EVSPNKGTL	VMEDSAQEIA	TCNSRNGNPA	PKITWYRNGQ	RLEVPVEMNP	200
EGYMTSRTVR	EASGLLSLTS	TLYLRLRKDD	RDASFHCAAH	YSLPEGRHGR	250
LDSPTFHLLT	HYPTEHVQFW	VGSPSTPAGW	VREGDTVQLL	CRGDGSPSPE	300
YTLFRLQDEQ	EEVLNVNLEG	NLTLEGVTRG	QSGTYGCRVE	DYDAADDVQL	350
SKTLELRVAY	LDPLELSEGK	VLSLPLNSSA	VVNC SVHGLP	TPALRWTKDS	400
TPLGDGPMLS	LSSITFDSNG	TYVCEASLPT	VPVLSRTQNF	TLLVQGSPEL	450
KTAEIEPKAD	GSWREGDEVT	LIC SARGHPD	PKLSWSQLGG	SPAEP I PGRQ	500
GWVSSSLTLK	VTSALSRDGI	SCEASNPHGN	KRHVFHFGTV	SPQTSQAGVA	550
VMAVAVSVGL	LLLVVAVFYC	VRRKGGPCCR	QRREKGAP		588

图 5 BARC 糖蛋白氨基酸

2 条肽链只相差在膜内段,B-CAM 糖蛋白比 Lu 糖蛋白少 40 个氨基酸。由于在膜外段都是由

外显子 1~12 编码,所以膜外段的氨基酸都相同,表达的 Lu 抗原都相同。Lu 抗原糖蛋白由膜外

550 个氨基酸(其中引导肽 31 个,完成穿膜后被切除),跨膜 20 个氨基酸,膜内 58 个氨基酸组成;B-CAM 糖蛋白由膜外 550 个氨基酸(其中引导肽 31 个,完成穿膜后被切除),跨膜 20 个氨基酸,膜内 18 个氨基酸组成(图 6)。

Lu 抗原糖蛋白和 B-CAM 糖蛋白在膜外部分,都是由 550 个氨基酸构成的 5 个超级 IgSF 环状区,其中靠近 N 端的两个区是可变区(V 区),依次排列有 3 个恒定区的 C 区。这 5 个超级 IgSF 环状区是一个非常复杂的三维结构,在这 5 个环状区中有 α 、 β 、 γ 3 种结构的扭曲。其中由 5 个 α 链、3 个 β 链、3 个 γ 链的扭曲,构成了 12 种的 Lu/B-CAM 糖蛋白异构体。

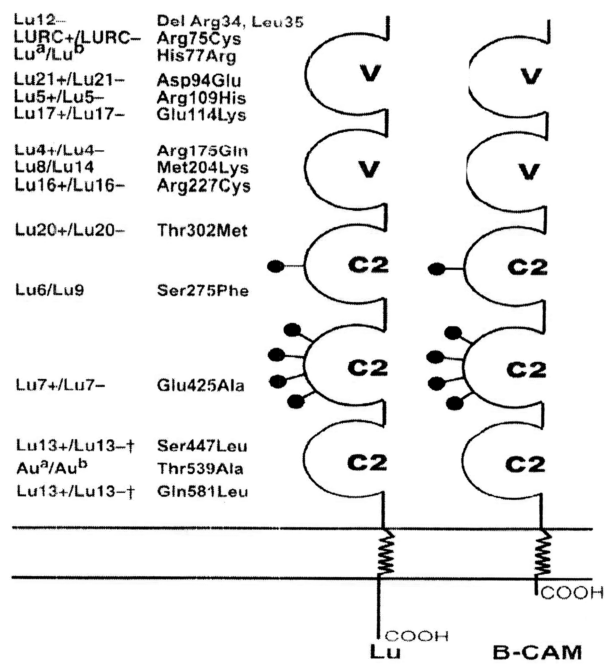


图 6 Lu 与 BCAM

膜分化抗原 CD239 主要是参与红细胞免疫机制,B-CAM 是细胞免疫介入因子,是一种细胞外基质之间相互作用的传递分子,可以增加细胞间的黏附,从而传导、交流细胞间信息物质。

B-CAM 的作用依赖于 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 介导,使两相邻的细胞上 B-CAM 分子间亲同性黏附,识别结合。实质上,Lu 糖蛋白也具有 B-CAM 的功能,但 B-CAM 不属于膜分化抗原 CD239^[3,6-11]。

3 免疫血型学

目前 ISBT 已经确认的 Lu 血型系统有 25 个抗原。其中多态性抗原包括:Lu^a、Au^a、Au^b。高频抗原:Lu^b、Lu3、Lu4、Lu5、Lu6、Lu7、Lu8、Lu11、Lu12、Lu13、Lu16、Lu17、Lu20、Lu21、LURC、LU-IT、LUGA、LUAG、LUBI、LUYA。低频抗原:Lu9、Lu14。Lu 表型频率:Lu(a+b-):0.2%。Lu(a-b+):92.4%。Lu(a+b+):7.4%。Lu(a-b-):

稀有。每个红细胞上约有 1500~4000 个抗原。Lu 抗原剂量效应,不同的个体红细胞膜上 Lu 抗原数量相差较大。Lu 抗原在胎儿 10 周时即已有表达,但要到 15 岁后,才能达到正常成人水平。

3.1 Lu^a,Lu1,005001

是 1945 年在 1 位输血献血者 Lutheran 先生的红细胞上发现了这个抗原。Lu^a 是多态性抗原。Lu^a 的分布频率:白种人 8%,黑种人 5%,中国人 3%。抗原表位:表达在膜外第 1 环的 V 区的 IgSF 上 77 位的(是 His77)组氨酸。Lu^a 与 Lu^b 是等显性遗传对偶抗原。

抗 Lu^a 抗体:有 IgM,也有 IgG。有自然发生的,多为 IgM。也有免疫产生的,多为 IgG。含有抗 Lu^a 的血清,多含有抗 HLA。输血妊娠后都可能产生抗 Lu^a,但输血后产生的抗体,会在停止输血后一段时间,抗体滴度慢慢消失。妊娠后产生的抗体,一般不会引起 HDN,即使母体有高滴度抗 Lu^a,也因为新生儿红细胞抗原发育不完全,只有 DAT 阳性,而不会引起 HDN。此外,胎盘组织细胞上也带有 Lu 糖蛋白,能吸附中和母体的抗 Lu^a(一般母体的抗 Lu^a 大多为 IgG1)。只有个别情况的抗 Lu^a 能引起轻微的迟发性溶血反应,和轻度的输血性黄疸,但不会引起急性输血反应,这与免疫系统有能力及时清除抗原-抗体复合物的作用有关。

3.2 Lu^b,Lu2,005002

1956 年发现。Lu^b 是高频抗原。抗原分布:所有人群都在 99.8%以上。原表位:表达在膜外第 1 环 V 区的 IgSF 上 77 位,77 位是精氨酸(77Arg)。Lu^b 与 Lu^a 是对偶抗原,二者表达的基因是对偶基因。由于 Lu^a 与 Lu^b 是等显性遗传方式,可以同时表达 Lu^a 与 Lu^b。

抗 Lu^b 抗体:大多数是 IgG+IgM 混合型,其中 IgG 主要是 IgG1,也有 IgG2、IgG4,都可以在 20℃下反应,在抗球蛋白试验中反应良好,但也有直接在盐水中反应的。抗 Lu^b 常单独存在,很少有其他抗 Lu 抗体同时存在的。抗 Lu^b 大多数是免疫产生的,很少有自然产生的。抗 Lu^b 大多数情况不会引起输血性溶血反应和新生儿溶血病(HDN)。但个别人会发生轻微的慢性迟发性溶血和输血性黄疸,大多数不会引起 HDN,由于母体血内的抗 Lu^b 会被胎盘组织细胞上的 Lu 糖蛋白吸附中和抗体,故能进入胎儿血内的抗体很有限。此外,免疫清除系统也是重要因素。

3.3 Lu3,Lu3,005003

1963 年发现于 1 例 Lu(a-b-)红细胞上。Lu3 是高频抗原。抗原分布:所有人群都达到 100%。抗原的表位没有确定。Lu3 抗原是一个弱反应抗原。

抗 Lu3 抗体:只报道有 IgG,是较少见的抗体。

在 Lu(a-b-) 时, 大多出现抗 Lu3。抗 Lu3 是否引起溶血、HDN 的报道尚无。

3.4 Lu4, Lu4, 005004

1971 年发现, 抗原曾用名: Barnes。Lu4 是高频抗原。抗原分布: 所有人群都在 99% 以上。抗原表位: 在膜外第 2 环的 V 区 IgSF 的 175 位 Arg。由外显子 5 上的 524 bp 的 G 翻译。如果核苷酸突变, 发生 524 bp G>A 置换, 导致氨基酸 Arg 175 Gln 改变, 则表达为 Lu4(-)。

抗 Lu4 抗体: 只有 IgG 类的报道, 尚无 IgM 的报道。也不清楚与输血、HDN 的关系。

3.5 Lu5, Lu5, 005005

1972 年发现于 1 例 Lu(a-b+) 患者。抗原曾用名: Beal, Fox。Lu5 是高频抗原。所有人群都达到 100%。Lu5 是一个弱反应抗原。抗原表位: 在膜外肽链 IgSF 的第 1 环 V 区的 109 位 Arg109。由外显子 3 上 326 bp 的 G 翻译。当核苷酸在 326 bp 发生 G>A 的单核苷酸置换, 导致氨基酸在 109 位发生 Arg>His 改变时, 表达为 Lu5(-)。

抗 Lu5 抗体: 只有 IgG 类。缺少对溶血、HDN 等的报道。

3.6 Lu6, Lu6, 005006

1972 年发现于 1 例 Lu(a-b+) 患者。抗原曾用名: Jan, Jankowski。Lu6 是高频抗原。所有人群都达到 100%。Lu6 是一个弱反应抗原。Lu6 与 Lu9 是对偶抗原。抗原表位: 在膜外 IgSF 的第 3 环上 275 位 Ser。由外显子 7 上 824 bp 的 G 翻译。Lu6 基因与 Lu9 基因是等位显性对偶基因。

抗 Lu6 抗体: 只有 IgG 类。缺少对输血、HDN 的研究报道。

3.7 Lu7, Lu7, 005007

发现于 1 例 Lu(a-b+) 患者。抗原曾用名: Gary。Lu7 是高频抗原。在所有人群中分布都在 99%。Lu7 是弱反应抗原。抗原表位: 在膜外 IgSF 肽链第 4 环 C2 区的 425 位 Glu。由外显子 10 上 1274 bp 的 A 翻译。当外显子 10 上核苷酸 1274 bp 发生 1274A>C 置换, 导致氨基酸 425 位 Glu>Ala 改变, 表达为 Lu7(-)。

抗 Lu7 只有 IgG。缺少对输血、HDN 的报道。

3.8 Lu8, Lu8, 005008

1972 年发现于 1 例 Lu(a-b+) 患者。抗原曾用名: Taylor, MT。Lu8 是高频抗原。所有人群分布都在 100%。抗原表位: 在膜外 IgSF 的第 2 环 V 区上 204 位的蛋氨酸上。由外显子 6 上 611 bp 的 T 翻译。Lu8 是弱反应抗原。

抗 Lu8 抗体: 只有 IgG 类, 尚未有 IgM 类报道, 没有输血和 HDN 的报道。

3.9 Lu9, Lu9, 005009

1973 年发现。抗原曾用名: Mull。Lu9 与 Lu6

是对偶抗原。Lu9 是低频抗原。抗原分布: 所有人群在 1%~2%。有抗原表位: 在膜外 IgSF 肽链第 3 环 V2 区的 275 位的 phe。由外显子 7 上 824 bp 的 T 翻译。Lu9 的基因与 Lu6 基因是等位显性基因。

抗 Lu9 抗体: 都是 IgG, 没有 IgM 类。没有关于输血的相关报道。不会引起 HDN, 胎盘组织可吸收抗 Lu9。有抗 Lu9 的血清中有时会同时含有抗 Bg^a。

3.10 Lu11, Lu11, 005011

1974 年发现。抗原曾用名: Reynolds。Lu11 是高频抗原。在所有人群中分布达 100%。Lu11 是弱反应抗原。抗原表位: 不清楚。

抗 Lu11 抗体: 有 IgM, 也有 IgG。没有关于与输血性溶血和 HDN 的报道。

3.11 Lu12, Lu12, 005012

1973 年发现。抗原曾用名: Muchowski, Much。Lu12 是高频抗原。Lu12 是弱反应抗原。抗原表位: 表达在膜外 IgSF 第 1 环 140 位的 Gln, 由核苷酸 419 bp 的 A 翻译。这个 140 位的 Gln, 是由于原来 Arg 置换而来, 在外显子 2 上 99~104 bp 删除了 GCGCTT 核苷酸, 核苷酸发生了 449G>A, 导致氨基酸发生 140 位 Arg>Gln 改变。

抗 Lu12 抗体: 只有 IgG 类。

3.12 Lu13, Lu13, 005013

1983 年发现。抗原曾用名: Hughes。Lu13 是高频抗原。在所有人群中分布都在 100%。Lu13 是弱反应抗原。抗原表位: 在膜外 IgSF 上第 5 环 C2 区 447 位的 Ser, 和跨膜结构域 581 位的 Gln。前者由外显子 11 上的 1340 bp 处 C 翻译, 后者由外显子 13 上 1742 bp 处的 A 翻译。Lu13(-) 时, 在 447 位发生 Ser>Leu 置换, 在 581 位发生 Gln>Leu 置换。是由于核苷酸 1340 bp 处发生 C>T 置换, 和 1742 bp 处发生了 A>T 置换。导致 Lu13 抗原不表达。

抗 Lu13 抗体: 只有 IgG 类。

3.13 Lu14, Lu14, 005014

1977 年发现。抗原曾用名: Hofanesian。Lu14 是低频抗原。在英国人分布约 1.8%, 丹麦人 1.5%。Lu14 与 Lu8 是对偶抗原。抗原表位: 在膜外 IgSF 的第 2 环 V 区上 204 位的 Lys。由外显子 6 上 611 bp 处的 T 翻译。Lu14 的基因与 Lu8 的基因对偶。2 个基因是等位的共显性遗传方式表达, 因此, 2 个抗原可以同时表达。

抗 Lu14 抗体: 只是 IgG 类。没有关于与输血、HDN 相关的研究报道。

3.14 Lu16, Lu16, 005016

1980 年发现于 1 例 Lu(a+b-) 患者, 该患者血清中有高效价的抗 Lu^b。Lu16 是高频抗原。抗原

表位:在膜外 IgSF 的第 2 环 V 区 227 位的 Arg。由外显子 6 上 679 bp 处的 C 翻译。Lu16(-)是由于外显子 6 上 679 bp 处发生单核苷酸置换 C 679 T,使氨基酸 227 位发生 Arg > Cys 改变,导致 Lu16 失去抗原性。

抗 Lu16 抗体:只有 IgG 类。

3.15 Lu17, Lu17, 005017

1979 年发现。Lu17 是高频抗原。抗原表位:表达在膜外 IgSF 第 1 环上 114 位的 Glu。由外显子 3 上 340 bp 处的 G 翻译。Lu17(-)是由于外显子 3 上 340 bp 处发生 340G > A 置换,使氨基酸发生 Glu 114 Lys 改变,导致 Lu17 失去抗原性。

抗 Lu17 抗体:主要是 IgG。体内红细胞存活研究表明抗 Lu17 可导致一定程度的红细胞破坏。抗 Lu17 可被胎盘组织吸附,所以不一定会导致 HDN。

3.16 Au^a, Lu18, 005018

1961 年发现于一例多次输血的女性,先发现了先证者血浆中的抗 Au^a,后证实了 Au^a 抗原的存在。当时抗原的命名取自先证者 Auberger 名,早期 ISBT 把这个抗原放入“集合”抗原中,当时给予的编号:204001。到 1990 年重新确认属于 Lu 系统抗原,命名为 Au^a,给予新编号:005018。抗原曾用名:Auberger, 204001。Au^a 是多态性抗原。Au^a 与 Au^b 是对偶抗原。Au^a 是弱反应抗原。抗原分布:所有人群都在 90%(早年认为只有 82%)。抗原表位:表达在膜外 IgSF 的第 5 环上 539 位的 Thr。由外显子 12 上 1615 bp 处的 A 翻译。

抗 Au^a 抗体:主要是 IgG。

3.17 Au^b, Lu19, 005019

1989 年发现,1990 年归入 Lu 系统。抗原曾用名:204002。Au^b 是多态性抗原。抗原分布:白人 51%,黑人 68%。Au^b 是弱反应抗原。Au^b 与 Au^a 是对偶抗原。2 个基因是复等位基因,是共显性遗传方式。抗原表位:表达在膜外 IgSF 的第 5 环 C2 区上 529 位的 Ala。由外显子 12 上的 1615 bp 处的 G 翻译。

抗 Au^b 抗体:主要是 IgG,尚无 IgM 类报道。缺少对输血、HDN 的研究报道。

3.18 Lu20, Lu20, 005020

1992 年发现于 1 例以色列的地中海贫血患者。Lu20 是高频抗原。Lu20 是弱反应抗原。抗原表位:表达在膜外 IgSF 的第 3 环 C2 区上 302 bp 处的 Thr。由外显子 7 上 905 bp 处的 C 翻译。Lu20(-)是由于外显子 7 上 905 bp 处发生 302C > T 置换,使氨基酸在 302 处发生 Thr 转变为 Met 的改变,导致 Lu20 抗原失去了抗原性。

抗 Lu20 抗体:大多数都是 IgG 类,可能会引起输血性溶血和 HDN。

3.19 Lu21, Lu21, 005021

2002 年发现 Lu21 是高频抗原。Lu21 是弱反应抗原。抗原表位:在膜外 IgSF 的第 1 环上 94 位的 Asp94。由外显子 3 上 282 bp 处的 C 翻译。Lu21(-)是由于外显子 3 上 282 bp 处发生 282 C > G 置换,使氨基酸在 94 位发生 94Asp 转变为 Glu 改变,导致 Lu 失去抗原性。

抗 Lu21kt:主要是 IgM。可能会引起输血性溶血和 HDN,但还缺少对输血、HDN 的报道。

3.20 LURC, Lu22, 005022

2009 年发现。抗原命名中的 Lu 是系统名,RC 表示氨基酸变化(Arg → Cys)后的阴性表型。LURC 是高频抗原。LURC 是弱反应抗原。抗原表位:在膜外 IgSF 上第 1 环上 75 位的 Arg。由外显子 3 上 233 bp 处的 C 翻译。LURC(-)是由于外显子 3 上 233 bp 处发生 C > T 单核苷酸突变,使氨基酸发生 Arg75Cys 改变,使 LURC 抗原性改变。

抗 LURC 抗体:主要是 IgG,可能会引起输血性溶血和 HDN^[7-13]。

4 临床意义

Lu 糖蛋白是 IgSF 成员,也是膜分化抗原 CD239,是免疫黏附因子。Lu 糖蛋白参与介导细胞内外信号传递,是构成膜结构成分之一,参与促进骨髓幼红细胞到外周血成熟红细胞的迁移。Lu 糖蛋白只表达在红细胞、血管壁、组织细胞(如气管、食管、血管、皮肤、子宫、肠、胆囊等处)。而不表达在淋巴细胞、单核细胞、粒细胞、血小板等。

Lu 糖蛋白的免疫黏附作用,使红细胞黏附到血管壁内皮细胞,使血管阻塞,是发生镰刀状红细胞的主要原因。Lu 糖蛋白的表达对 i 抗原有抑制,与 CD44 和 CD75 的表达有相关性。Lu 糖蛋白与肿瘤标记物 Muc18 高度相似。Lu 糖蛋白的膜外 5 个 IgSF 结构域,具有黏连蛋白功能,其主要表达的折叠异构体是组成红细胞免疫中的重要一环^[11-17]。

5 结束语

综上所述,本文对 Lu 抗原的血型遗传学、血型分子生物学、血型免疫学方面的研究成果,做了简要介绍。Lu 血型抗原是重要的红细胞血型抗原,与临床疾病有着重要的关联性,与临床输血医学关系紧密,是人体重要的免疫机制之一。

2010 年之后,红细胞血型抗原的研究有了很大的进展,许多新抗原被发现,许多红细胞抗原的新概念被认知。目前 ISBT 确认了 367 个红细胞抗原,其中归属于 39 个血型系统的有 330 个抗原,归属于集合和系列的有 37 个抗原。近几年来,发现了许多血型抗原是膜分化抗原(CD),参与人体免疫机制。许多血型抗原是转运蛋白,是重要的人

体代谢化学参与者。在系统抗原中,编号 037~039 的抗原都是新发现的抗原,随着深入的研究,今后会有更多的红细胞膜血型抗原被发现,进而应用于临床^[18-28]。

参考文献

- [1] Geoff Daniels. Human Blood Groups[M]. 3rd ed. A John Wiley & Sons, Ltd. Publication, 2012: 259-277.
- [2] Marion E. The Blood Group Antigen[M]. 3rd ed. Academic Press is an imprint of Elsevier, 2012: 263-295.
- [3] Geoff Daniels. Essential Guide to Blood Groups[M]. 3rd ed. Library of Congress Cataloging-in-Publication Data, 2014: 51-52.
- [4] Lin GY, Du XL, Shan JJ, et al. MNS, Duffy, and Kell blood groups among the Uygur population of Xinjiang, China[J]. Genet Mol Res, 2017, 16(1).
- [5] Madeleine N, Gardebien F. Identification of Inhibitors for the Lutheran Blood Group Glycoprotein-Laminin 511/521 Interaction by Molecular Modelling and Simulation Techniques [J]. Curr Comput Aided Drug Des, 2018, 14(3): 253-268.
- [6] Klei T, de Back DZ, Asif PJ, et al. Glycophorin-C sialylation regulates Lu/BCAM adhesive capacity during erythrocyte aging[J]. Blood Adv, 2018, 2(1): 14-24.
- [7] Boccoz SA, Fouret J, Roche M, et al. Massively parallel and multiplex blood group genotyping using next-generation-sequencing[J]. Clin Biochem, 2018, 60: 71-76.
- [8] Novitzky-Basso I, Spring F, Anstee D, et al. Erythrocytes from patients with myeloproliferative neoplasms and splanchnic venous thrombosis show greater expression of Lu/BCAM[J]. Int J Lab Hematol, 2018, 40(4): 473-477.
- [9] Chang HY, Chang HM, Wu TJ, et al. The role of Lutheran/basal cell adhesion molecule in human bladder carcinogenesis[J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 61.
- [10] Kikkawa Y, Miwa T, Tanimizu N, et al. Soluble Lutheran/basal cell adhesion molecule is detectable in plasma of hepatocellular carcinoma patients and modulates cellular interaction with laminin-511 in vitro [J]. Exp Cell Res, 2014, 328(1): 197-206.
- [11] Hue-Roye K, Reid ME. The molecular basis of the LU:7 and LU:-7 phenotypes[J]. Immunohematology, 2012, 28(4): 130-131.
- [12] Novitzky-Basso I, Spring F, Anstee D, et al. Erythrocytes from patients with myeloproliferative neoplasms and splanchnic venous thrombosis show greater expression of Lu/BCAM[J]. Int J Lab Hematol, 2018, 40(4): 473-477.
- [13] Chang HY, Chang HM, Wu TJ, et al. The role of Lutheran/basal cell adhesion molecule in human bladder carcinogenesis[J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 61.
- [14] Bartolini A, Cardaci S, Lamba S, et al. BCAM and LAMA5 Mediate the Recognition between Tumor Cells and the Endothelium in the Metastatic Spreading of KRAS-Mutant Colorectal Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(19): 4923-4933.
- [15] Garcia-Sanchez F, Pardi C, Kupatawintu P, et al. Identification of new KLF1 and LU alleles during the resolution of Lutheran typing discrepancies[J]. Transfusion, 2016, 56(6): 1413-1418.
- [16] Brousse V, Colin Y, Pereira C, et al. Erythroid Adhesion Molecules in Sick Cell Anaemia Infants: Insights Into Early Pathophysiology[J]. EBioMedicine, 2015, 2(2): 154-157.
- [17] Kawai M, Obara K, Onodera T, Enomoto T, et al. Mutations of the KLF1 gene detected in Japanese with the In(Lu)phenotype[J]. Transfusion, 2017, 57: 1072-1077.
- [18] 王鹤, 李中华, 李凌波. RHAG 血型抗原研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(6): 479-482.
- [19] 叶小英, 李中华, 李凌波, 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.
- [20] 张娇, 李树中, 李中华, 等. Sd~a 抗原研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(8): 648-650.
- [21] 孙长杰, 王晓宁, 卢伟伟, 等. 红细胞 Kidd 血型抗原研究现状及进展[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(2): 340-343.
- [22] 唐新, 李树中, 李中华, 等. Lewis 血型抗原研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(4): 289-296.
- [23] 胡氏月, 李树中, 田丰, 等. 一个新的血型系统: CTL2 血型抗原[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(4): 288-292.
- [24] 张黎雯, 李树中, 田丰, 等. 红细胞血型抗原的最新研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(2): 135-144.
- [25] 陈玲, 李树中, 李中华. 红细胞血型 Gerbich 抗原研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(12): 876-882.
- [26] 唐新, 李树中, 李中华, 等. Lewis 血型抗原研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(4): 289-296.
- [27] 杜建国, 李树中, 李中华, 等. 红细胞 KX 血型抗原研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(6): 445-448.
- [28] 汪小葛, 李树中, 李中华, 等. 红细胞血型 OK 抗原研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(10): 729-732.

(收稿日期: 2020-06-03)