

红细胞 Diego 血型抗原研究进展*

谢怡萍¹ 李树中^{1△} 李中华² 李凌波³ 田丰⁴

[关键词] 溶质载体转运蛋白;带 3 蛋白;CD233;东南亚卵形红细胞血症;输血性溶血

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.10.016

[中图分类号] R457.1 [文献标志码] A

Research progress of erythrocyte Diego blood group antigen

Summary Di^a antigen is anthropologically related to the Mongolian race. The antigen gene is composed of 20 exons, and the translation product is Di glycoprotein/solute carrier transporter (SLC4A1), also known as cell membrane band 3 protein (EPB-3), or “anion transporter” (AEI-7), also CD233. Di glycoprotein peptide chain passes through the cell membrane 14 times, leaving 7 loops outside the membrane. All Di system antigens are expressed on the outer membrane loop. Band 3 protein is one of the main components of erythrocyte membrane and skeleton. The lack of band 3 protein will lead to the collapse of red blood cells, which is clinically manifested as oval erythrocythemia in Southeast Asia. Di antigen can cause transfusion hemolysis and neonatal hemolytic disease, and is a clinically important blood group antigen.

Key words solute carrier transporter; band 3 protein; CD233; southeast asian oval erythrocythemia; transfusion hemolysis

Levine(1954 年)和 Layrise(1955 年)报道了红细胞血型 Diego 抗原。抗原名取自先证者 Diago 夫人的名字(委内瑞拉)。1988 年国际输血协会(ISBT)公布了 Diego 抗原基因,并确认其属于独立的系统抗原,系统编号 010。2019 年 ISBT 再次确认该系统有 22 个抗原,其中高频抗原有 3 个,低频抗原有 19 个。Di^a 抗原被认为是一个只在蒙古人种呈多态性的抗原,在人类学的调查中,Di^a 抗原都有蒙古祖先血统的存在。Di 抗原是一个重要的红细胞血型抗原,本文就 Di 抗原近年来的研究进展,做一简略综述^[1-2]。

1 基因

Di 抗原的基因在 17 号染色体长臂 2 区 1 带 3 亚带,17q21.31。基因名:DI/SLC4A1,基因编号:6521,基因库注册号:NG_007498.1(DNA 基因组),基因长:2 6746 bp,有 20 个外显子。20 个外显子长:4953 bp(图 1),基因库注册号:NM_000342.3(mRNA 转录体 1)。基因翻译产物:Di 糖蛋白/溶质载体转运蛋白(SLC4A1),或称细胞膜带 3 蛋白(EPB-3)、阴离子转运蛋白(AEI-7),也是膜分化抗原 CD233。蛋白登记编号:NP_000333.1。

外显子 1 编码翻译引导肽,引导肽负责肽链的定位并引导整条肽链的穿膜,完成后被切除。此

外,在外显子 1 上还有 GATA 结合位点和翻译起始区,肽链的翻译编码从外显子 2 开始。



图 1 DI/SLC4A1 外显子

Di^a 与 Di^b 抗原是共显性等位基因产物,Di^a 与孟菲斯带 3 变异 II 型有关;Di^b 与孟菲斯带 3 变异 I 型有关。孟菲斯带 3 是在研究带 3 蛋白时发现的 1 条电泳区带。当红细胞用链酶或糜酶处理后在 SDS-PAEG 电泳并将区带染色后,其 M60000 染色体带代表了带 3 蛋白的 N 端区带,但是在少数情况下会呈现第 2 条 M63000 的区带,这条区带被称为孟菲斯带 3。孟菲斯带 3 变异是指外显子 4 上点突变,在 DPB-3 上 N 端发生 Lys 56 Glu 置换,编码的 DPB-3 是罕见 M63000 染色体区带。这个变异的 EPB-3 很容易与 DIDS(红细胞阴离子通道蛋白抑制剂,AEI-7 抑制剂)及其二氢衍生物(H₂D₁DS)以共价键结合(结合 EPB-3 的 Lys 39 位点上)。能与 H₂D₁DS 结合的称孟菲斯 3 带变异 II 型。能与 H₂D₁DS 结合的称孟菲斯 3 带变异 I 型。所有的孟菲斯带 3 变异是研究 Di^a 和 Di^b 的结果;Di^a 的孟菲斯带 3 变异 II 型,与外显子 19 上 C2561T 突变有关,Di^a 编码 Leu854,Di^b 编码 Pro854。

Di 抗原有多态性。Di^a 等位基因的多态性与 Msp I 和 Nea I 限制性内切位点有关,多发生的氨基酸置换在膜外第 7 环(表 1)。

¹ 江苏大学附属昆山医院(江苏昆山,215300)

² 黑龙江省牡丹江市第二人民医院

³ 长春博讯生物技术有限责任公司

⁴ 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

表 1 Di 的多态性基因

基因表型	基因名	外显子	核苷酸	氨基酸	发生人群
Di(a+b-)或 DI:1,-2	DI * 01	19	2561C>T	Pro854Leu	美国人(南部、本土人),日本人,中国人(许多)
Wr(a+b-)或 DI:3,4	DI * 02,03	16	1972G>A	Glu658Lys	中国人(许多)
Wd(a+)或 DI:5	DI * 02,05	14	1669G>A	Val557Met	那纳米比亚(罕见)
Rb(a+)或 DI:6	DI * 02,06	14	1643C>T	Pro548Leu	白种人(罕见)
WARR+或 DI:7	DI * 02,07	14	1654C>T	Thr552Ile	美国本土人(罕见)
ELO+或 DI:8	DI * 02,08	12	1294C>T	Arg432Irp	白种人(罕见)
Wa+,DISK 或 DI:9-22	DI * 02,09	14	1694G>C	Gly565Ala	斯堪的纳维亚人、荷兰、黑人、爱尔兰人
Bp(a+)或 DI:10	DI * 02,10	14	1070C>A	Asn569Lys	英国人、意大利人(罕见)
Mo(a+)或 DI:11	DI * 02,11	16	1697G>A	Arg656His	比利时人、挪威人(罕见)
Hg(a+)或 DI:12	DI * 02,12	16	1966C>T	Arg656Cys	威尔士人、澳大利亚人
Vg(a+)或 DI:13	DI * 02,13	14	1663T>C	Tyr555His	澳大利亚人(罕见)
Sw(a+)或 DI:14	DI * 02,14	16	1937G>A	Arg646Gln	白种人(罕见)
BOW+或 DI:15	DI * 02,15	14	1681C>T	Pro561Ser	白种人(罕见)
NFLD+或 DI:16	DI * 02,16	12	1287A>T	Glu429Asp	加拿大法裔
		14	1681C>G	Pro561Ala	日本人
Jn(a+)或 DI:17	DI * 02,17	14	1696C>T	Pro566Ser	波兰人、斯洛伐克人
KREP+或 DI:18	DI * 02,18	14	1696C>G	Pro566Ala	波兰人(罕见)
Tr(a+)或 DI:19	DI * 02,19	14	1653G>C	Lys551Asn	英国人(罕见)
Fr(a+)或 DI:20	DI * 02,20	13	1438G>A	Glu480Lys	门诺人(若干)
SW1 或 DI:21	DI * 02,21	16	1936C>T	Arg646Trp	白种人(罕见)

Di 系统抗原的表达调控,最多的是外显子 14,调控主要表达在膜外肽链第 3 环上。其次是外显子 16,主要表达在膜外肽链的第 4 环^[1-2,3-7]。

2 分子生物学

Di 基因产物是 Di 糖蛋白,糖蛋白肽链 14 次穿膜,在膜外有 7 个环,肽链的 N 端和 C 端都留在膜内(图 2)。Di 糖蛋白的化学性质是 M14 糖蛋白,免疫学性质属于膜分化抗原 CD233,生物学功能是 SLC4A1,细胞膜结构成分是 EPB-3。

Di 抗原糖蛋白是溶质载体转运蛋白(solute carrier,SLC)大家族中第 4 族的 A 组第 1 号蛋白。SLC 多数都位于细胞膜上,是细胞膜上最大一族跨膜转运蛋白载体,目前已发现的有 55 个家族,共 362 个蛋白。理论上许多的红细胞血型抗原应该都属于 SLC,但目前发现的红细胞血型抗原中,只有 JK 血型抗原(009 血型系统)是 SLC14A1-尿素转运蛋白,Di 血型抗原(009 血型系统)是 SLC4A1-阴离子转运蛋白,AUG 血型抗原(036 血型系统)是 SLC29-核苷转运蛋白,CTL2 抗原(039 血型系统)是 SLC44-胆碱转运蛋白。所有 SLC 都是人体生理、生化代谢和人体免疫机制的重要组成部分。SCL26 是膜上阴离子转运蛋白,该家族有 11 个蛋白;SLC11 是巨噬细胞膜上转运蛋白,该家族有 6 个蛋白;SLC39 是锌转运蛋白,该家族有 2 个蛋白;SLC25 是线粒体转运蛋白,该家族有 19 个蛋白;SLC4A11 是硼酸钠转运蛋白,SLC38A4 是氨基酸

转运蛋白。

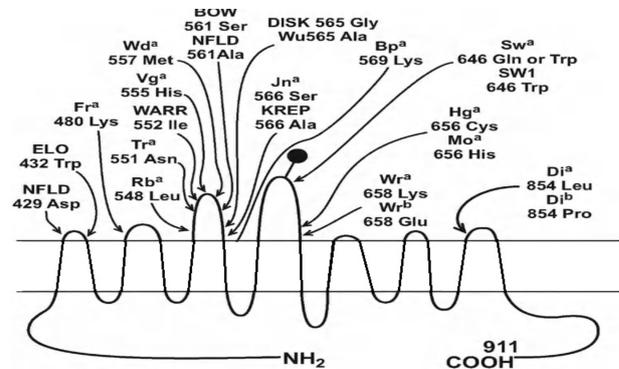


图 2 Di 抗原表位

Di 抗原糖蛋白由 911 个氨基酸组成(图 3),分子量约 95~105 KD,肽链 14 次穿膜,N 端起 403 个氨基酸留在膜内,肽链的 404~882 位有 479 氨基酸 14 次穿膜,肽链从 882~911 位 29 个氨基酸和 C 端也留在膜内。Di 抗原糖蛋白是 N 糖基化聚糖蛋白,在膜外 ASN642 位有 N-聚糖位点。没有发现 O-糖聚糖位点。Di 抗原糖蛋白上带有 H、A/B、i 抗原活性位点。主要抗原 Di^a 和 Di^b 在膜外第 7 环 854 位,854Leu/854Pro 表达 Di^a/Di^b 抗原。

EPB-3 是人体生理、生化代谢和机体免疫的重要组成部分,是膜结构成分部分。EPB-3 是组成膜骨架的重要成分。EPB-3 的膜内 N 端,与带 4,2 蛋

白、带 4,1 蛋白通过交联作用,构成栅格结构,是红细胞保持正常的完整状态。由于基因突变导致的 Di 抗原缺失,表现为家族遗传性小红细胞溶血,都有 EPB-3 的缺陷。EPB-3 的表达与否影响 RH 蛋白、RHAG 相关糖蛋白的表达。因 EPB-3 是膜结构成分,所以也会影响 RH 蛋白和 RHAG 糖蛋白在膜上的结构。EPB-3 还是 RHAG 糖蛋白肽链穿膜的必要物质,缺少 EPB-3 将影响 RHAG 的形

成。此外,EPB-3 与 GPA 有相关性,当膜上缺少了 GPA 时,EPB-3 暴露增加,使其功能增强,阴离子转运功能增强。除了表达在红细胞上,EPB-3 还广泛表达在血细胞、组织细胞上。EPB-3 的第 6 次、第 7 次穿膜和 C 端的错义突变,可造成常染色体显性异常,这些突变将造成 EPB-3 缺陷和红细胞膜缺陷。

MEELQDDYED	MMEENLEQEE	YEDPDIPESQ	MEEPAAHDTE	ATATDYHTTS	50
HPGTHKVYVE	LQELVMDEKN	QELRWMEaar	WVQLEENLGE	NGAWGRPHLS	100
HlTFWSLLEL	RRVFTKGTVL	LDLQETSLAG	VANQLLDRFI	FEDQIRPQDR	150
EELLRALLLK	HSHAGELEAL	GGVKPAVLTR	SGDPSQPLLP	QHSSLETQLF	200
CEQGDGGTEG	HSPSGILEKI	PPDSEATLVL	VGRADFLEQP	VLGFVRLQEA	250
AELEAVELPV	PIRFLFVLLG	PEAPHIDYTQ	LGRAAATLMS	ERVFRIDAYM	300
AQSRGELLHS	LEGFLDCSLV	LPPTDAPSEQ	ALLSLVPVQR	ELLRRRYQSS	350
PAKPDSSFYK	GLDLNGGPDD	PLQQTGQLFG	GLVRDIRRRY	PYYLSDITDA	400
FSPQVLAIVI	FIYFAALSPA	ITFGLLGEEK	TRNQMGVSEL	LISTAVQGIL	450
FALLGAQPLL	VVGFSGPLLV	FEEAFFSFCE	TNGLEYIVGR	VWIGFWLILL	500
VVLVVAFEGS	FLVRFISRVT	QEIFSFLISL	IFIYETFSKL	IKIFQDHPLQ	550
KTYNYNVLMV	PKPQGPLPNT	ALLSLVLMAG	TFFFAMMLRK	FKNSSYFPGK	600
LRRVIGDFGV	PISILIMVLV	DFFIQDITYTQ	KLSVPDGFVKV	SNSSARGWVI	650
HPLGLRSEFP	IWMMFASALP	ALLVFILIFL	ESQITTLIVS	KPERKMVKGS	700
GFHLDLLLVV	GMGGVAALFG	MPWLSATTVR	SVTHANALTV	MGKASTPGAA	750
AQIQEVKEQR	ISGLLVAVLV	GLSILMEPIL	SRIPLAVLFG	IFLYMGVTSL	800
SGIQLFDRIL	LLFKPPKYHP	DVPYVKRVKT	WRMHLFTGIQ	IICLAVLWVV	850
KSTPASLALP	FVLILTVPLR	RVLLPLIFRN	VELQCLDADD	AKATFDEEEG	900
RDEYDEVAMP	V				911

图 3 Di 糖蛋白的氨基酸序列

红细胞的运转 O₂/CO₂ 是其基本功能之一。在转运 CO₂ 时必须穿过完整的膜上 EPB-3 才能将 CO₂ 运输至细胞质中,与 H₂O 化合成 HCO₃⁻,并排出 Cl⁻ 至膜外。这个过程与膜外第 2 环的 EPB-3 有关。EPB-3 还参与老化红细胞的清除,其降解物质具有促进吞噬细胞,吞噬老化红细胞-自身 IgG 复合物,完成红细胞免疫机制。

表达在肾细胞上的 EPB-3,与表达在红细胞上的 EPB-3 比较,其 N 端少了 65 个氨基酸(可能是从内含子 3 上的另一个启动子区域开始转录的结果)。肾小管细胞 EPB-3 是对 HCO₃⁻ 上去 H⁺ 的酸化过程起着关键运转作用,是肾脏重要的阴离子转运蛋白(AE1-7)。末梢肾小管酸毒症(dRTA)是由于肾单位末梢分泌能力减弱,尿酸化能力缺失,是引发肾功能障碍和尿毒症的重要原因,同时还会伴有代谢性酸中毒、低钾血症、肾钙沉着症、肾结石和代谢性骨病。

EPB-3 还是细胞黏附因子,与疟原虫感染红细胞相关。这个侵入红细胞的过程与 Duffy 抗原协

同,其黏附因子功能可能与膜外第 3 环和膜外第 7 环有关。

东南亚卵形红细胞血症(SAO),是一种红细胞形态异常疾病。是由于 EPB-3 基因上有 1 段 27 bp 碱基缺失,是编码在 400~408 位氨基酸缺少,这段肽链位于 N 端膜内至第 1 次穿膜区段上。缺少了这段肽链,是肽链以后的跨膜、膜外段都发生改变,导致无 Di^b、Wr^b 等表达。同时也影响到 S、s、U、En、C、e、Kp^b、JK^a、JK^b、Xg^a、Sc1、Lw、Ge2、Ge3、Ge4、I^T、I^F 等抗原的表达。而 SAO 患者红细胞都有细胞膜缺陷、细胞骨架塌陷、细胞寿命缩短^[8-14]。

3 免疫血型学

ISBT 确认 Diego 血型抗原有 22 个,其中低频抗原 19 个:Di^a、Wr^a、Wda、Rd^a、WARR、Elo、W^u、Bp^a、Mo^a、Hg^a、Vg^a、Sw^a、BOW、Jn^a、EREP、Tr^a、Fr^a、Sw1、Rb^a。高频抗原 3 个:Di^b、Wr^b、DISK。

3.1 Di^a, Di1, 010001

Di^a 是低频抗原。Di^a 与 Di^b 是共显性等位基

因产物。抗原在人群分布:大多数人都 0.01%,南美印第安人 2%~54%,北美印第安人 11%~36%,西班牙人 1%,日本人 >11%,中国人 5%~15%。抗原表位在膜外第 7 环的 854 位亮氨酸,由外显子 19 上 2561 bp 的 T 翻译。抗 Di^a 抗体:大多数是 IgG,个别有 IgM。能引起严重的急性输血性溶血和新生儿溶血病(HDN)。大多数在间接抗人球蛋白实验(IAT)下反应良好。

3.2 Di^b, Di2, 010002

1967 年发现,Di^b 是高频抗原。抗原分布:大多数人群都达 100%,美国原住民 99%。抗原表位在膜外第 7 环的 854 位脯氨酸,由外显子 19 上 2561 bp 的 C 翻译。Di^b 与 Di^a 是共显性等位基因产物。抗 Di^b 抗体:多是 IgG,大多数不会引起输血性溶血,但会引起轻度的 HDN。抗 Di^b 在 IAT 中反应良好。

3.3 Wr^a, Di3, 010003

1953 年发现于 1 例 HDN 病例,抗原名取自先证者。1995 年经 ISBT 确认是 Di 系统抗原。Wr^a 是低频抗原。抗原分布:所有人群均 <0.01%。抗原表位在膜外第 4 环的 658 位赖氨酸。由外显子 16 上 1972 bp 的 A 翻译。Wr^a 与 Wr^b 是共显性等位基因。抗 Wr^a 抗体:大多数是 IgG1,少数是 IgG+IgM。有免疫产生的同种抗体,有约 1/56~1/100 的阳性率。抗 Wr^a 可结合补体,能引起急/慢性溶血和 HDN。约 1/3 的自身免疫性溶血性贫血(AIHA)有自身抗 Wr^a。

3.4 Wr^b, Di4, 010004

1971 年发现,1995 年 ISBT 确认为 Di 系统抗原。抗原曾用名: Fritz, MF, 901010, 900024, 211002。Wr^b 是高频抗原,在所有人群表达都在 100%。抗原表位在膜外第 4 环的 658 位甘氨酸。由外显子 16 上 1972 bp 的 G 翻译。Wr^b 与 Wr^a 是共显性等位基因抗原。Wr^b 与 MNS 系统的抗原有关联性。如果 Wr^b(-)时,则 ENEP(-)/HAG(+), ENAV(-)/MARS(+), ENEV(-), 这是由于带 3 蛋白缺陷导致 GPA 表达缺失所致。抗 Wr^b 抗体是比较常见的抗体,有 IgG,也有 IgM。有免疫产生的,也有在 Wr(a+b-), Wr(a-b-) 表型时自然存在的。多数结合补体,少数有不结合补体的。在 AIHA 时是较多见的抗体,且 37℃ 有反应性,能引起迟发性 HDN。

3.5 Wd^a, Di5, 010005

1983 年发现,抗原名取自先证者。1996 年归入 Di 血型系统,抗原曾用名: Waldner, 700030。Wd^a 是低频抗原。抗原表位在膜外第 3 环的 557 位蛋氨酸。由外显子 14 上 1669 bp 转录。当发生 A1669G 突变,导致发生氨基酸 Met557Val 置换,表达的抗原从 Wd^a(+)转变为 Wd^a(-)。

抗 Wd^a 抗体:有 IgM 和 IgG。

3.6 Rb^a, Di6, 010006

1978 年发现,抗原名取自先证者,1996 年归入 Di 系统,抗原曾用名: Redelberger, 700027。Rb^a 是低频抗原。抗原表位在膜外第 3 环的 548 位亮氨酸。由外显子 14 上发生 1643 bp 的 T1643C 突变,导致氨基酸发生 Leu548 Pro 置换,使 Rb^a(+)转变为 Rb^a(-)。抗 Rb^a 抗体:主要是 IgM,最初报告的是 IgG。

3.7 WARR, Di7, 010007

1991 年发现,抗原名取自先证者,1996 年 ISBT 确认为 Di 系统抗原,抗原曾用名: Warrior, 700055。WARR 是低频抗原。抗原表位在膜外第 3 环 552 位异亮氨酸。当 Di 基因外显子 14 上 1654 bp 突变,发生 T1654C,使氨基酸发生 Ile552Thr,则导致 WARR(+)转变为 WARR(-)。抗 WARR 抗体:主要是 IgG,能引起轻度的 HDN。

3.8 ELO, Di8, 010008

1979 年发现,抗原名的 E,取自先证者名字,LO 取自 Low(低频),1998 年 ISBT 确认为 Di 系统。以前归入系列中的低频抗原,当时的编号: 700051。ELO 是低频抗原,所有人群分布均 <0.01%。抗原表位在膜外第一环上 432 位色氨酸,是外显子 12 上 1294 bp 的 T 翻译。当 Di 基因外显子 12 上发生 T1294C 突变,导致氨基酸 Trp 432 Arg 置换,使 ELO(+)转变为 ELO(-)表达。抗 ELO 抗体:主要是 IgG,能引起轻度至重度的 HDN。

3.9 Wu, Di9, 010009

1967 年发现,抗原名取自先证者,1998 年确认为 Di 系统抗原,抗原曾用名: Wulfsberg(700013, 先证者), Haakestad(700038)。Wu 是低频抗原。所有人群分布均 <0.01%。Wu 与 DISK(DI22)是对偶性等位基因抗原。抗原表位在膜外第 3 环 565 位丙氨酸,由外显子 14 上 1694 bp 的 C 翻译。当 Di 基因发生 C1694G 突变,导致氨基酸 Ala565Gly 置换,使抗原发生 Wu(DI9)转变为 DISK(DI22)变化。抗 Wu 抗体:大多数是 IgM,很少数是 IgG。抗 Wu 有自然发生的抗体,多发生于 Wu 纯合子(DI*Q2, Q9 等位基因),与非酒精性脂肪肝可能有关。

3.10 Bp^a, Di10, 010010

1964 年发现,抗原名取自先证者,1998 年 ISBT 确认属于 Di 系统抗原,抗原曾用名: Bishop, 700010。Bp^a 是低频抗原。抗原表位在膜外第 3 环 569 位赖氨酸,是外显子 14 上 1707 bp 的 A 翻译。当 Di 基因发生 A1707C 突变,导致氨基酸 Lys 569 Asn 置换,则抗原 Bp^a(+)转变为 Bp^a(-)。

抗 Bp^a 抗体:主要是 IgM,大多数抗 Bp^a 是自然存在的抗体,如 AIHA 患者血清中大多有自身抗 Bp^a。

3.11 Mo^a,Di11,010001

1972 年发现,抗原名取自先证者 Moen,1998 年确认是 Di 系统抗原,抗原曾用名: Moen,700022。Mo^a 与 Hg^a (DI12)是共显性对偶抗原。抗原表位在膜外第 4 环 656 位组氨酸,由外显子 16 上 1967 bp 的 A 翻译。当 Di 基因外显子 16 上发生 A1967T 突变,导致氨基酸发生 His656Arg 置换,使 Mo^a(+)转变为 Mo^a(-)。抗 Mo^a 抗体:主要是 IgG。抗 Mo^a 有自然发生的抗体。

3.12 Hg^a,Di12,010012

1983 年发现,抗原名取自先证者,1998 年确认为 Di 系统,抗原曾用名: Hughes (700034), Tarplee, Tarp。Hg^a 是低频抗原。Hg^a 与 Mo^a 是共显性对偶抗原。抗原表位在膜外第 4 环 656 位半胱氨酸,由外显子 16 上 1966 bp 的 T 翻译。当 Di 基因发生 T1966C 突变,导致氨基酸发生 Cys 656 Arg 置换,使抗原 Hg^a(+)转变为 Hg^a(-)。抗 Hg^a 抗体:主要是 IgG。

3.13 Vg^a,Di13,010013

1981 年发现于 1 例抗 Wu 的先证者,抗原名取自先证者,1998 年确认是 Di 系统抗原。抗原曾用名: Van Vugt,700029。Vg^a 是低频抗原。抗原表位在膜外第 3 环 555 位组氨酸,由外显子 14 上 1663 bp 的 C 翻译。当 Di 基因发生 C1663T 突变,导致氨基酸发生 His555Tyr 改变,使抗原 Vg^a(+)转变为 Vg^a(-)。抗 Vg^a 抗体:大多数是 IgM,少数是 IgG。是一种比较常见的抗体。

3.14 Sw^a,Di14,010014

1959 年发现于 1 例 AIHA 患者,抗原名取自先证者,1998 年确认为 Di 系统抗原,抗原曾用名: Swann,700004。Sw^a 是低频抗原。所有人群分布均 < 0.01%。Sw^a 与 Sw1 是对偶抗原(646 位)。抗原表位在膜外第 4 环 646 位谷氨酸,由外显子 16 上 1936 bp 的 T 翻译。当 Di 基因发生 T1936 C 突变,导致氨基酸 Gln646Arg 置换,使 Sw^a(+)转变为 Sw^a(-)。抗 Sw^a 抗体:主要是 IgG,大多是免疫产生的,能结合补体,可引起溶血。AIHA 患者大多有抗 Sw^a。抗 Sw^a 与抗 Fr^a 有交叉反应,这 2 个抗体不能用吸收放散分开。抗 Sw^a 也与 Sw1 (+)(DI21)红细胞反应。

3.15 BOW,Di15,010015

1988 年发现,抗原名取自先证者,1998 年确认为 Di 系统抗原,抗原曾用名: Bowyer,700046。Bow 与 NFLD(DI16)是对偶抗原。Bow 是低频抗原。抗原表位在膜外第 3 环的 561 位丝氨酸。当 Di 基因发生 T 1681 C 突变,导致氨基酸

Ser561Pro 置换,使 Bow(+)转变为 Bow(-)。抗 Bow 抗体:大多数是 IgG,少数是 IgM。抗 Bow 经常和其他抗体共存。Bow 抗原与 Wu 抗原(DI9)在分子生物学上和免疫血型学上的关联性密切,膜上位置相近。

3.16 NFLD,Di16,010016

1984 年发现于纽芬兰的 1 例法裔加拿大人,抗原名取自纽芬兰缩写(Newfoundland),1998 年 ISBT 确认属于 Di 系统抗原。NFLD 是低频抗原。NFLD 与 Bow(DI15)是对偶等位基因抗原。抗原表位有个 2 位点,1 个在第一次跨膜的膜中 429 位天冬氨酸,另一位点在膜外第 3 环的 561 位氨基酸。561 位抗原位点与 Bow 是对偶抗原(但不是共显性等位基因抗原)。转录翻译分别由外显子 12 上 1287 bp 的 T,和外显子 14 上 1681 bp 处 G 翻译。当 Di 基因外显子 12 上 T1287A 突变,导致氨基酸 Asp429 Glu 置换,则表达 NFLD(+)转变为 NFLD(-)。当 Di 基因外显子 14 上 G1681C 突变,导致氨基酸 Ala 561 Glu 置换,表达为 NFLD(+)转变为 NFLD(-)。(同时 Bow-)。NFLD 与 Wu(DI9)有血清学上的关联性,可能有一定的交叉反应。这大概与两者在膜上的位置有关。但目前还缺少分子生物学的相关研究。抗 NFLD 抗体:有 IgM,也有 IgG。大多数是自然存在的抗体,与抗 Jn^a 共存。

3.17 Jn^a,Di17,010017

1967 年 Antigen 发现于布拉格,抗原名取自 Jn 先生名,1998 年确认为 DI 系统抗原。Jn^a 是低频抗原。Jn^a 与 KREP(DI18)是对偶抗原。抗原表位在膜外第 3 环 566 位丝氨酸,由外显子 14 上 1696 bp 的 T 翻译。当 Di 基因发生 T1696 C 突变,导致氨基酸发生 Ser566Pro 置换,使 Jn^a 表达由 Jn^a(+)转变为 Jn^a(-)。抗 Jn^a 抗体:主要是 IgM,尚无 IgG 类的报道。大多数是自然存在的,且多伴有抗 KREP。

3.18 KERP,Di18,010018

1997 年发现,抗原名取自先证者,1998 年 ISBT 确认为 Di 系统抗原。抗原曾用名: IK。KREP 是低频抗原。KREP 与 Jn^a 是对偶抗原。抗原表位在膜外第 3 环 566 位丙氨酸,由外显子 14 上 1696 bp 的 G 翻译。当 Di 基因发生 G1696 C 突变,导致氨基酸 Ala566Pro 置换,使 KREP(+)转变为 KREP(-)。抗 KREP 主要是 IgM。抗 KREP 通常与抗 Jn^a,同时存在。大多数抗 KREP 是自然存在的。

3.19 Tr^a,Di19,010019

1960 年发现于英国的献血者,抗原名取自先证者。抗原曾用名: Traversu, Lanthois,700008。Tr^a 是低频抗原。抗原表位在膜外第 3 环上 551 位

天冬酰胺。由外显子 14 上 1653 位 G 翻译。当 Di 基因发生 G1653C 突变,导致氨基酸 Asn551Lys 置换,使 Tr^a(+)转变为 Tr^a(-)。抗 Tr^a 抗体:有 IgG,也有 IgM。大多数是自然存在的抗体,也是比较易见的抗体。很多有抗 Tr^a 的个体,都伴有抗 Wr^a。AIHA 患者都有抗 Tr^a。

3.20 Fra,Di20,010020

1978 年发现,抗原名取自先证者,2000 年确认是 Di 系统抗原。抗原曾用名:Froese,700026。Fr^a 是低频抗原。抗原表位在膜外第 2 环上 480 位赖氨酸。由外显子 13 上 1438 bp 的 A 翻译。当 Di 基因发生 A1438G 突变,导致氨基酸发生 Lys480 Glu 置换,使 Fr^a(+)转变为 Fr^a(-)表达。抗 Fr^a 抗体:大多数都是 IgG,少数是 IgM。大多数都是免疫产生的抗体。抗 Fr^a 与抗 Sw^a 有交叉反应性。抗 Fr^a 可使 DAT 阳性,但目前尚无 HDN、输血性溶血的报道。

3.21 Sw1,Di21,010021

1987 年发现,抗原名是为了区别 Sw^a(与 Sw^a 是对偶抗原),2000 年确认属于 Di 系统。抗原曾用名:700041。Sw1 是低频抗原,所有人群分布均 <0.01%。Sw1 与 Sw^a 是对偶抗原(Sw^a646 位)。抗原表位在膜外第 4 环的 646 位色氨酸,由外显子 16 上 1936 bp 的 T 翻译。当 Di 基因突变,导致氨基酸置换,使抗原性改变:①T1936A 突变,使 Trp 646 Gln 置换,则 Sw1(-)、Sw^a(+)。②T1936C 突变,使 Trp 646 Arg 置换,则 Sw1(-)、Sw^a(-)。抗 Sw1 抗体:有 IgG,也有 IgM。

3.22 DISK,Di22,010020

2010 年发现于 1 例爱尔兰女性,抗原名取自先证者。DISK 是高频抗原,DISK 与 Wu(DI9)是对偶抗原。抗原表位在膜外第 3 环的 565 位甘氨酸,由外显子 14 上 1694 bp 的 G 转录翻译,当 Di 基因发生 G1694C 突变,导致氨基酸 Gly565Ala 置换,则表达 DISK 转变为 Wu(DI9)。抗 DISK 抗体:有 IgG,也有 IgM。抗 DISK 是一个有临床意义的抗体。

3.23 对偶抗原

Di 系统有 7 对对偶抗原,分别是:Di^a(DI1)—Di^b(DI2),Wr^a(DI3)—Wr^b(DI4),Wu(DI9)—DISK(DI22),Hg^a(DI12)—Mo^a(DI11),Sw^a(DI14)—Sw1(DI21),Bow(DI15)—NFLD(DI16),Jn^a(DI17)—KREP(DI18)^[1-3,15-18]。

4 结束语

本文就 Di 血型抗原在近几年来的一些报道做了简要综述。Di 抗原能引起输血性溶血和 HDN,是具有临床意义的抗原。表达 Di 抗原的 EPB-3 是 SLC4A1 之一,是红细胞膜和骨架的主要组成成分,并参与 O₂/CO₂ 的运输;也是肾脏重要的 AE1-

7,参与人体代谢化学。Di 抗原还是膜分化抗原 CD233,是人体免疫机制的重要参与者。

近年来,红细胞血型抗原的研究有了很大的进展,陆续发现了许多新的血型抗原,如编号 037~039 的 Kanno、Sd^a、Ct12 等抗原都是 2019 年才确认的新抗原,目前 ISBT 已经确认的抗原有 367 个,其中归属于 39 个系统的有 330 个抗原。归属于集合和系列的有 37 个抗原。同时也对一些原有的血型抗原有了许多新认识,如 P1PK 血型系统、MNS 血型系统、Duffy 血型系统及本文介绍的 DI 血型系统等,在血型遗传学、血型分子生物学、血型免疫学方面都有了许多新的研究成果。对红细胞血型抗原的深入研究,使笔者有了许多新的概念和认识,了解了许多红细胞血型抗原就是人体免疫机制和人体生理生化代谢的一部分^[19-24]。

参考文献

- [1] Geoff Daniels. Human Blood Groups[M]. 3rd. edition, 2002:359-370.
- [2] Marion E. The Blood Group Antigen[M]. FactsBook, 2012:421-426.
- [3] Huang Z, Du G, Huang X, et al. The enhancer RNA lnc-SLC4A1-1 epigenetically regulates unexplained recurrent pregnancy loss (URPL) by activating CXCL8 and NF-κB pathway[J]. EBioMedicine, 2018, 38: 162-170.
- [4] Chang WA, Sheu CC, Liu KT, et al. Identification of mutations in SLC4A1, GP1BA and HFE in a family with venous thrombosis of unknown cause by next-generation sequencing [J]. Exp Ther Med, 2018, 16 (5):4172-4180.
- [5] Yang W, Wei X, Su X, et al. Depletion of β3-adrenergic receptor induces left ventricular diastolic dysfunction via potential regulation of energy metabolism and cardiac contraction[J]. Gene, 2019, 697:1-10.
- [6] Deejai N, Wisanuyotin S, Nettuwakul C, et al. Molecular Diagnosis of Solute Carrier Family 4 Member 1 (SLC4A1) Mutation-Related Autosomal Recessive Distal Renal Tubular Acidosis[J]. Lab Med, 2019, 50 (1):78-86.
- [7] Kalli AC, Reithmeier R. Interaction of the human erythrocyte Band 3 anion exchanger 1(AE1, SLC4A1) with lipids and glycoprotein A: Molecular organization of the Wright (Wr) blood group antigen[J]. PLoS Comput Biol, 2018, 14(7): e1006284.
- [8] Vichot AA, Zsengeller ZK, Shmukler BE, et al. Loss of kAE1 expression in collecting ducts of end-stage kidneys from a family with SLC4A1 G609R-associated distal renal tubular acidosis [J]. Clin Kidney J, 2017, 10(1):135-140.
- [9] Thurtle-Schmidt BH, Stroud RM. Structure of Bor1 supports an elevator transport mechanism for SLC4 anion exchangers [J]. Proc Natl Acad Sci U S A,

- 2016,113(38):10542-10546.
- [10] Park E, Cho MH, Hyun HS, et al. Genotype-Phenotype Analysis in Pediatric Patients with Distal Renal Tubular Acidosis[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(2):513-521.
- [11] Badior KE, Casey JR. Molecular mechanism for the red blood cell senescence clock [J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(1):32-40.
- [12] Deejai N, Wisanuyotin S, Nettuwakul C, et al. Molecular Diagnosis of Solute Carrier Family 4 Member 1 (SLC4A1) Mutation-Related Autosomal Recessive Distal Renal Tubular Acidosis[J]. *Lab Med*, 2019, 50(1):78-86.
- [13] Zhang R, Wang C, Lang Y, et al. Five Novel Mutations in Chinese Children with Primary Distal Renal Tubular Acidosis[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2018, 22(10):599-606.
- [14] Youn H, Lee SI, Lee SH, et al. Exploring the Differences between Adolescents' and Parents' Ratings on Adolescents' Smartphone Addiction[J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33(52):e347.
- [15] Takeuchi T, Hattori-Kato M, Okuno Y, et al. A single nucleotide polymorphism in kidney anion exchanger 1 gene is associated with incomplete type 1 renal tubular acidosis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:35841.
- [16] Kurano M, Nishikawa M, Kuma H, et al. Involvement of Band3 in the efflux of sphingosine 1-phosphate from erythrocytes [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0177543.
- [17] Su Y, Hiemstra TF, Yan Y, et al. PDLIM5 links kidney anion exchanger 1(kAE1) to ILK and is required for membrane targeting of kAE1[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:39701.
- [18] Yamanaka H, Takeyoshi M. Identification of sheep red blood cell(SRBC) surface immune-responsive peptides detected by antisera from SRBC-immunized rats [J]. *J Toxicol Sci*, 2016, 41(1):13-6.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 段厚全, 李树中. 红细胞 LW 血型抗原研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(6):435-440.

(收稿日期:2020-06-06)

(上接第 745 页)

- [13] Mahiddine K, Mallavialle A, Bziouech H, et al. CD99 isoforms regulate CD1a expression in human monocyte-derived DCs through ATF-2/CREB-1 phosphorylation[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(6):1460-1471.
- [14] Enein AA, Rahman HA, Sharkawy NE, et al. Significance of CD99 expression in T-lineage acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Biomark*, 2016, 17(2):117-123.
- [15] Domínguez-Malagón HR, Michal M, Kazakov DV, et al. Utility of CD99 Paranuclear Expression in the Differential Diagnosis of Merkel Cell Carcinoma[J]. *Int J Surg Pathol*, 2016, 24(4):293-296.
- [16] Ventura S, Aryee DN, Felicetti F, et al. CD99 regulates neural differentiation of Ewing sarcoma cells through miR-34a-Notch-mediated control of NF- κ B signaling[J]. *Oncogene*, 2016, 35(30):3944-3954.
- [17] Gil M, Pak HK, Lee AN, et al. CD99 regulates CX-CL12-induced chemotaxis of human plasma cells[J]. *Immunol Lett* 2015, 168(2):329-336.
- [18] Jian W, Zhong L, Wen J, et al. SEPTIN2 and STATHMIN Regulate CD99-Mediated Cellular Differentiation in Hodgkin's Lymphoma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0127568.
- [19] Oranger A, Brunetti G, Carbone C, et al. Human myeloma cell lines induce osteoblast downregulation of CD99 which is involved in osteoblast formation and activity[J]. *J Immunol Res*, 2015:156787.
- [20] Guerzoni C, Fiori V, Terracciano M, et al. CD99 triggering in Ewing sarcoma delivers a lethal signal through p53 pathway reactivation and cooperates with doxorubicin[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(1):146-156.
- [21] 张志琴, 李中华, 张黎雯. 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.
- [22] 徐姿, 李中华, 李凌波. Junier 抗原的最新研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(4):322-326.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 高汉超, 张汉成, 高奇, 等. 猪抗原和对应抗体在异种移植中的研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(5):833-837, 842.
- [26] 胡氏月, 李中华, 吴建红, 等. Globoside 血型抗原研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(10):813-817.
- [27] 叶小英, 田丰, 李树中. 红细胞血型 I 抗原研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(12):982-988.
- [28] 卞洁. 红细胞血型 RAPH 抗原研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(2):148-150.

(收稿日期:2020-03-02)