

# 红细胞血型 CH/RG 抗原研究进展

朱丽娟<sup>1</sup> 李树中<sup>1△</sup> 李中华<sup>2</sup> 田丰<sup>3</sup>

[关键词] C4A/C4B 基因;染色体不等交换;补体 C4A/C4B 糖蛋白;V 型跨膜蛋白

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.12.017

[中图分类号] R457.1 [文献标志码] A

## Advances in research of erythrocyte blood group CH/RG antigen

**Summary** CH/RG antigen is an antigen linked in sialic acid on the cell membrane, and is the only type V transmembrane protein antigen in the 39 blood type system. The unequal exchange of homologous chromosome, can cause C4A/C4B to be deleted on one chromosome, and multiply on another chromosome, and express as some C4 gene duplication, while some C4 gene deletion(C4 null gene). This kind of chromosome unequal exchange have higher frequency in CH/RG blood group gene. CH/RG antigens generally do not cause transfusion hemolytic reactions and HDNF.

**Key words** C4A/C4B genes; chromosome inequality in communication; C4A/C4B glycoprotein supplementation; V transmembrane protein

CH/RG 抗原是目前 39 个血型系统中唯一连接在细胞膜唾液酸上的 V 型跨膜蛋白抗原,也是研究和报道比较少的红细胞血型抗原。近几年来国外对此抗原的研究有了较多的新进展,本文就 CH/RG 抗原的一些国内外报道,做一简要综述。

### 1 血型遗传学

CH/RG 抗原的基因位点在 6 号染色体;6p21.33;基因名“RG/CH”,是由 2 组基因组成:“RG/C4A”和“CH/C4B”;2 个基因位点紧密相连,高度相似,99%都同源,2 个基因中间有一段假基因(图 1)。



图 1 CH/RG 抗原的基因位点

#### 1.1 RG/C4A 基因位点

基因位点在 6p21.33,基因名“RG/C4A”,基因编号 720,基因长 27 624 bp,基因库注册号 NG\_011638.1(DNA 基因组),基因由 41 个外显子组成。41 个外显子长 5426 bp,基因库注册号:NM\_007293.2(mRNA 转录体 1)。基因翻译产物是补体 C4A,也称 C4A 糖蛋白,蛋白登记编号:NP\_009224.2。C4A 糖蛋白上表达有 RG 抗原(图 2)。

#### 1.2 CH/C4B 基因位点

基因位点在 6p21.33,基因名“CH/C4B”,基

因编号 721,基因长 27 624 bp,基因库注册号:NG\_011639.1(DNA 基因组),基因由 41 个外显子组成。41 个外显子长 5444 bp,基因库注册号:NM\_001002029.3(mRNA 转录体 1)。基因翻译产物是补体 C4B,也称 C4B 糖蛋白,蛋白登记编号:NP\_001002029.3。C4B 糖蛋白上表达有 CH 抗原(图 3)。



图 2 RG/C4A 基因外显子



图 3 CH/C4B 基因外显子

C4A 和 C4B 基因的外显子都是由 41 个外显子组成,两者差别主要在外显子 41 上和内含子 9 上,前者带有一个 6.4 Kbp 的内源性逆转录病毒 HERV-K 的基因。

#### 1.3 多态性基因

C4A 和 C4B 基因的多态性主要是错义突变,大多发生在外显子 25、27 上,导致氨基酸置换,改变抗原性的表达,见表 1。

#### 1.4 同源染色体之间的不等交换

可造成 C4A 或者 C4B 在 1 条染色体上被删除,而在另 1 条染色体上倍增,导致产生了复杂的 C4 单倍型,表达为有的单倍型出现 C4 基因重复,而有的却出现 C4 基因缺失,其结果就是 C4 重复基因或者 C4 null 基因出现的频率较高。目前已报道的有:①高加索人的 C4A \* 3A \* 2 和 C4B \* 2B \* 1 基因频率达 1%(同时 null 基因频率也很高),

<sup>1</sup> 江苏大学附属昆山医院(江苏昆山,215300)

<sup>2</sup> 牡丹江市第二人民医院

<sup>3</sup> 昆山市第三人民医院

△ 审校者

通信作者:李树中,E-mail:kssyylsz@sina.cn

产生的原因有:a 缺失了 28 Kbp 的 DNA;b 外显子 29 插入了 2 bp 的核苷酸导致在外显子 30 就出现终止码。②C4B 基因通过邻近基因转换变为 C4A 基因同源拷贝时,C4B 基因则不出现拷贝。③基因内连锁不平衡,产生反抗原性 C4A 变异体,进而

表达 Ch 抗原决定簇和 Rg 的 C4B 变异体,调查 76 个单倍型 RFPL,其中 58 个是有 2 个 C4 基因,有 12 个是有 1 个 C4 基因,6 个是有 3 个 C4 基因<sup>[1-8]</sup>。

表 1 C4A 与 C4B 基因

基因	外显子	核苷酸	氨基酸	抗原表型
C4A * 1	25	3258A>G;3567A>G 3660T>C;3669T>G 3670C>G	D1054G;N1157S; Rg:-1,-2 或 Ch+Rg-	Ch:-1,2,3,4,5,6 Rg:-1,2 或 Ch+Rg-
C4A * 3(WH)	27	3567A>G	N1157S	Ch:-1,-2,-3,-4,-5,6 Rg:1,-2 或 Ch-Rg+ <sup>WH</sup>
C4B * 1	27	3578G>A	S1157N	Ch:1,2,-3,4,5,-6 Rg:-1,-2 或 Ch+Rg-
C4B * 2	25	3269G>A	G1054D	Ch:-1,2,3,4,5,6 Rg:-1,2 或 Ch+Rg-
C4B * 5	25,28	3269G>A;3671C>T; 3680G>T;3681G>C	G1054D;A1188V; R1191V	Ch:-1,-2,-3,4,-5,6 Rg:1,12 或 Ch+Rg+ <sup>WH</sup>

2 血型分子生物学

CH/RG 基因翻译产物是 C4A 和 C4B,是链接在细胞膜唾液酸(Sia)上的抗原,属于 V 型跨膜蛋白,也是目前 39 个红细胞血型系统中唯一的 V 型跨膜蛋白抗原。

C4A 和 C4B 都属于补体 C4 成分,都是由 1744 个氨基酸组成,分子量 210 kD,由 3 条肽链组成,在 3 条肽链上以 6 个二硫键相连(图 4)。

二者的氨基酸序列略有不同。C4A 糖蛋白和 C4B 糖蛋白的 N 端起有 1609 个氨基酸是引导肽,完成引导功能后被切除,所以,表达在膜上的只有 135 个氨基酸。肽链的 1610 位氨基酸在膜上是第 1 位氨基酸(图 5)。

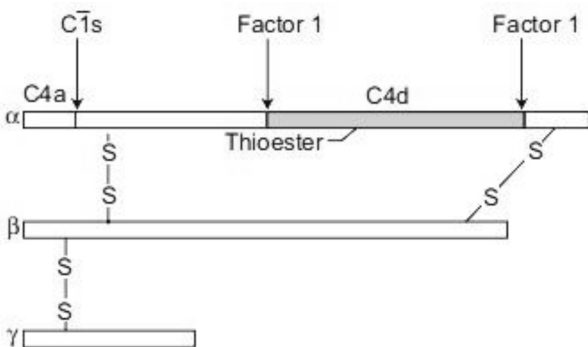


图 4 补体 C4A/C4B

C4 是补体成分,CH/RG 抗原是 C4(分别是 C4A/C4B)裂解产物 C4 d 游离在血浆中吸附到红细胞膜上形成(以共价键结合到膜上的唾液酸上)。CH/RG 抗原也是血浆中的补体 C4 成分。C4A 和 C4B 翻译产物都是 1744 个氨基酸组成的肽链,但

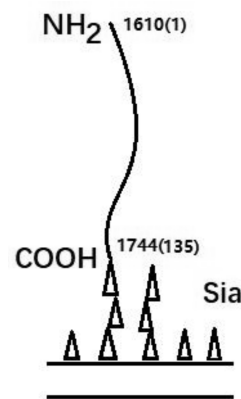


图 5 CH/RG 抗原

C4A 和 C4B 分别表达 Ch 和 Rg 抗原,2 个基因产物的外显子 41 不相同,所以基因产物也有差异,二者有 8 个氨基酸不相同,导致 2 个抗原性不一样。在 C4A 上表达有 6 个抗原:CH1、CH2、CH3、CH4、CH5、CH6(CH/RG1、CH/RG2、CH/RG3、CH/RG4、CH/RG5、CH/RG6);在 C4B 上表达有 2 个抗原:RG1、RG2(CH/RG11、CH/

RG12);在 C4A 和 C4B 杂交分子上有 1 个抗原: WH(CH/RG7)。

C4 分子主要活性部分都在 α 链上。其中,α 链分子量 90 kD(以前认为是 95 kD),β 链分子量 78 kD(以前认为是 75 kD),γ 链分子量 33 kD(以前认为是 30 kD)。在 α 链上有一个 C1S(丝氨酸蛋白酶)作用点,在 C1S 作用下,水解出 C4a 和 C4b。C4b 进一步水解出 C3c、C3 d、C3e,C3 d 以共价键结合在膜上的唾液酸上,形成 Ch 和 Rg。C3a 是激肽类过敏素,参与肥大细胞释放组织胺。C4b 参与生产经典途径 C3 转化酶,促使 C5 生成膜攻击复合物(MAC),使细胞膜溶解。1 分子的 C1S 能促使生成多个分子 C3b,而裂解生成的 C3 d 只有 1/10 被吸附到膜上,所以,Ch 抗原和 Rg 抗原不仅表达在红细胞膜上,也存在于血浆中。

C4A/C4B 与 CH/RG 抗原性具有一定的相关性。1978 年,ONeill 发现了 Ch/Rg 抗原与 C4 的关系:①CH+RG+,血浆中有 C4A、C4B;②CH+RG-,血浆中只有 C4B;③CH-RG+,血浆中只有 C4A。红细胞膜上缺少 CH/RG,血浆中同时缺少 C4A。在大多数情况下,C4A 上表达 Rg 抗原,C4B 上表达 Ch 抗原,但也有反抗原性的情况,即在 C4A 上表达 Ch 抗原,在 C4B 上表达 Rg 抗原。1106 位氨基酸的替换使 C4A 和 C4B 上抗原性相互转换,1102 位的半胱氨酸活性可影响 Ch/Rg 抗原与 IgG 抗体的反应。

C4B 比 C4A 的生物学性质活泼,C4B 易与羟基化合物结合,C4A 易与氨基端结合。C4A 比 C4B 的免疫学性质活泼,更易与免疫复合物结合,更易于清除免疫复合物。在体外致敏 Ch 或 Rg 的红细胞,可以同抗 Ch、抗 Rg 反应,这种致敏完全是红细胞的自行吸附。说明 C4A 和 C4B 都是基因 C4A \* 和 C4B \* 的产物,也称 C4,是补体第 4 成分。

RG 抗原是 C4A 裂解后的 C4 d 片段,吸附到膜上形成的,同时也表达在血浆中;CH 抗原是 C4B 裂解后的 C4 d 片段,吸附到膜上形成的;C4A 的 α 链是 96 000,C4B 的 α 链是 94 000。C4A 与 C4B 都有 8 个氨基酸不同,产生了不同的同种型(C4A 和 C4B)、同种异型体(蛋白变体),才造成了 CH/RG 抗原的不同表型,这 8 个氨基酸的编码外显子是:①外显子 25 上编码有 1 个,在氨基酸 1054 位;②外显子 26 上编码有 6 个,在氨基酸 1101~1106 位;③外显子 28 上编码有 1 个,在氨基酸 1157 位<sup>[9-16]</sup>。

### 3 血型免疫学

系统确认有 9 个抗原,分别表达在 C4A 和 C4B 上,其中多态性抗原 WH(017007)、高频抗原 Ch1、Ch2、Ch3、Ch4、Ch5、Ch6、RG1、RG2,见表 2。

各抗原表现的分布频率见表 3。

表 2 抗原命名与表达

ISBT 命名	传统命名	频率%	抗原表达
CH/RG1	017001	Ch1	>90 位于 C4A
CH/RG2	017002	Ch2	>90 位于 C4A
CH/RG3	017003	Ch3	>90 位于 C4A
CH/RG4	017004	Ch4	>90 位于 C4A
CH/RG5	017005	Ch5	>90 位于 C4A
CH/RG6	017006	Ch6	>90 位于 C4A
CH/RG7	017007	WH	15 位于 C4A 和 C4B 杂交分子上
CH/RG11	017011	Rg1	>90 位于 C4B
CH/RG12	017012	Rg2	>90 位于 C4B

表 3 抗原分布频率

表型	英国人	日本人
Rg:1,2	95	100
Rg:1,-2	3	0
Rg:-1,-2	2	0
CH:1,2,3	88	75
CH:1,-2,3	5	24
CH:1,2,-3	3	0
CH:-1,-2,-3	4	1
CH:-1,2,-3	极少	

#### 3.1 Ch1(CH/RG1,017001)

1967 年发现,抗原名取自先证者 Chido 夫人,抗原曾用名 Ch,Ch<sup>a</sup>,Chido。Ch1 是高频抗原,抗原分布大多数人群为 96%,日本人 99%。抗原表位在 C4B 上 1188 位的 Ala,和 1191 位 Arg。抗 Ch1 抗体主要是 IgG,以 IgG2 和 IgG4 为主。几乎所有的含有抗 Ch 的血浆中都有抗 Ch1,如用抗球蛋白试剂,必须有抗 IgG4 成分,一般不会引起输血性溶血和新生儿溶血病,可引起输注血浆、血小板的过敏反应。

#### 3.2 Ch2(CH/RG2,017002)

1985 年发现。Ch2 是高频抗原,抗原分布大多数人群>90%,日本人 75%。Ch2 抗原表达需要 Ch4、Ch5 的存在,即表达有 Gly1054、Leu1101、Ser1102、Ile1105、His1106(见抗原的同种异型分子基础)。有 C4B \* 基因编码的 C4 上的 C4 d 片段吸附结合在膜上的唾液酸上表达。在 Ch:1,-2,3,-4,5,6 表型中都有抗 Ch2 和抗 Ch4。在 Ch:1,-2,3,4,-5,6 表型中都有抗 Ch2 和抗 Ch5。抗 Ch2 抗体主要是 IgG2 和 IgG4,抗 Ch2 中多伴有抗 Ch1,一般不会引起输血性溶血和新生儿溶血病。

#### 3.3 Ch3(CH/RG3,017003)

Ch3 是高频抗原,抗原分布白种人为 93%,日

本人 >99%。Ch3 抗原表达需要 Ch1 和 Ch6,即表达有 Ser1157,Ala1188,Arg1191(见抗原的同种异型分子基础),有 C4B \* 基因编码的 C4 的片段 C4 d 吸附结合在膜上的唾液酸上表达。抗 Ch3 抗体主要是 IgG,以 IgG2、IgG4 为主。抗 Ch3 大多与抗 Ch1 共存,约 1/10 的抗 Ch3 中都有抗 Ch1,一般不会引起输血性溶血和新生儿溶血病。

### 3.4 Ch4(CH/RG4,017004)

Ch4 是高频抗原,抗原分布所有人群分布为 99%。抗原表达需要有 Leu1101、Ser1102、Ile1105、His1106 位(见抗原的同种异型分子基础),Ch4 在 C4B \* QO 和 C4A \* 1B \* QO 的单体型上不表达。抗 Ch4 抗体主要是 IgG2 和 IgG4,抗 Ch4 血清中多伴有 IgG1,约 4%~5%的抗 Ch4 中都伴有抗 Ch1,一般不引起输血性溶血和新生儿溶血病。

### 3.5 Ch5(CH/RG5,017005)

Ch5 是高频抗原,抗原分布所有人群 >99%。抗原表达需 Gly1054 的存在,由 C4B \* 基因编码的 C4 裂解片段 C4 d 吸附结合到膜上的唾液酸上表达。抗 Ch5 抗体主要是 IgG2 和 IgG4,大多伴有 IgG1 共存,一般不会引起输血性溶血和新生儿溶血病。

### 3.6 Ch6(CH/RG6,017006)

Ch6 是高频抗原,抗原分布所有人群 >99%。抗原表达需要 C4 上的 Ser1157 存在(见抗原的同种异型分子基础),由 C4B \* 基因编码的 C4 裂解片段 C4 d 吸附结合到膜上的唾液酸上表达。抗 Ch6 抗体主要是 IgG2 和 IgG4,大多伴有 IgG1 共存,一般不会引起输血性溶血和新生儿溶血病。

### 3.7 WH(CH/RG7,017007)

WH 抗原是多态性抗原,抗原分布白种人为 15%。抗原表达在 C4A 和 C4B 杂交分子上,抗原表达需要有 Ser1157、Val1188、Leu1191 位存在,与 Ch6 和 Rg1 有关。抗 WH 抗体主要是 IgG2 和 IgG4,一般不会引起输血性溶血和新生儿溶血病。

### 3.8 Rg1(CH/RG11,017011)

1976 年发现,抗原名取自先证者 Rodgers,抗原曾用名 Rodgers、Rg、Rg<sup>a</sup>。Rg1 是高频抗原,抗原分布所有人群 >98%。抗原表达需要 Val1188、Leu1191 位存在,由 C4A \* 基因编码的 C4 裂解的 C4 d 吸附结合到膜上唾液酸形成。抗 Rg1 抗体主要是 IgG,抗 Rg1 血清中都有抗 Rg2。

### 3.9 Rg2(CH/RG12,017012)

Rg2 是高频抗原,抗原分布大多数人群分布都在 95%。抗原表达需要 Asp1157、Val1188、Leu1191 位的存在,由 C4A \* 基因编码的 C4 裂解片段 C4 d 吸附结合到膜上的唾液酸上。抗 Rg2 抗体主要是 IgG,抗 Rg2 血清中都有抗 Rg1。

### 3.10 临床意义

Ch 抗原/Rd 抗原是补体 C4A/C4B,原本是存在于血浆中的补体成分吸附到红细胞膜上,即成为了 Ch/Rd 抗原。C4 缺乏与许多疾病有关,如 Graves 病和风湿性关节炎时与 C4 null 有关;儿童易感性细菌性脑膜炎时缺少 C4B(Ch-);易感性系统性红斑狼疮是缺少 C4A(RG-)<sup>[17-21]</sup>。

### 4 结语

本文对 Ch/Rd 抗原的最新研究进展做了简要综述。综上所述,Ch/Rd 抗原是链接锚定在细胞膜唾液酸上的抗原,也是目前 39 个系统抗原中唯一的 V 型跨膜蛋白抗原。Ch/Rd 抗原是补体 C4 成分,是吸附到细胞膜上形成的抗原,Ch/Rd 抗原的基因多态性大部分都是染色体不等交换产生的,不等交换产生了重复基因和 null 基因,这在所有的血型抗原基因中具有了较高的频率,在红细胞血型抗原的基因研究中的重要意义。

截至到目前为止,国际输血协会已经确认了 367 个红细胞血型抗原,其中归属于 39 个血型系统有 330 个抗原。归属于集合和系列的有 37 个抗原。近年来对红细胞血型抗原的研究,有了许多深刻的认知,许多红细胞血型抗原实质上是人类生理生化代谢和免疫机制的组成之一。随着今后研究的进展,会有更多的红细胞血型抗原被发现,会有更多的理论研究被认知<sup>[22-27]</sup>。

### 参考文献

- [1] Mougey R. An update on the Chido/Rodgers blood group system[J]. *Immunohematology*, 2019, 35(4): 135-138.
- [2] Crottet SL. Clinical significance of antibodies to antigens in the Scianna, Dombrock, Colton, Landsteiner-Weiner, Chido/Rodgers, H, Kx, Cromer, Gerbich, Knops, Indian, and Ok blood group systems[J]. *Immunohematology*, 2018, 34(3): 103-108.
- [3] Geoff Daniels. Human Blood Groups (3rd edition) [M]. A John Wiley & Sons, Ltd. Publication, 2012: 400-409.
- [4] Marion E. The Blood Group Antigen (FactsBook 3rd edition) [M]. Academic Press is an imprint of Elsevier, 2012: 477-488.
- [5] Pereira K, Perazzio S, Faria A, et al. Impact of C4, C4A and C4B gene copy number variation in the susceptibility, phenotype and progression of systemic lupus erythematosus[J]. *Adv Rheumatol*, 2019, 59(1): 36.
- [6] Heybeli C. C4 Deposition in Glomerular Disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(5): 817.
- [7] Clancy J, Ritari J, Lobier M, et al. Increased MHC Matching by C4 Gene Compatibility in Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(5): 891-898.

- [8] Ferreira VP, Fazito Vale V, Pangburn MK, et al. SA-LO, a novel classical pathway complement inhibitor from saliva of the sand fly *Lutzomyia longipalpis*[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:19300.
- [9] Croll TI, Andersen GR. Re-evaluation of low-resolution crystal structures via interactive molecular-dynamics flexible fitting(iMDFE): a case study in complement C4[J]. *Acta Crystallogr D Struct Biol*, 2016, 72(9):1006-1016.
- [10] Mougey R. A review of the Chido/Rodgers blood group[J]. *Immunohematology*, 2010, 26(1):30-38.
- [11] Margery-Muir AA, Wetherall JD, Castley AS, et al. Establishment of gene copy number-specific normal ranges for serum C4 and its utility for interpretation in patients with chronically low serum C4 concentrations[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(9):2512-2520.
- [12] Liesmaa I, Paakkanen R, Järvinen A, et al. Clinical features of patients with homozygous complement C4A or C4B deficiency[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6):e0199305.
- [13] Savelli SL, Roubey R, Kitzmiller KJ, et al. Opposite Profiles of Complement in Antiphospholipid Syndrome (APS) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Among Patients With Antiphospholipid Antibodies(aPL)[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:885.
- [14] Zorzetto M, Datturi F, Divizia L, et al. Complement C4A and C4B Gene Copy Number Study in Alzheimer's Disease Patients[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(3):303-308.
- [15] Nimgaonkar VL, Prasad KM, Chowdari KV, et al. The complement system: a gateway to gene-environment interactions in schizophrenia pathogenesis[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(11):1554-1561.
- [16] Pereira K, Perazzio S, Faria A, et al. Impact of C4, C4A and C4B gene copy number variation in the susceptibility, phenotype and progression of systemic lupus erythematosus[J]. *Adv Rheumatol*, 2019, 59(1):36.
- [17] Pereira KM, Faria AG, Liphhaus BL, et al. Low C4, C4A and C4B gene copy numbers are stronger risk factors for juvenile-onset than for adult-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2016, 55(5):869-873.
- [18] Mulvihill E, Ardoin S, Thompson SD, et al. Elevated serum complement levels and higher gene copy number of complement C4B are associated with hypertension and effective response to statin therapy in childhood-onset systemic lupus erythematosus(SLE)[J]. *Lupus Sci Med*, 2019, 6(1):e000333.
- [19] Nissilä E, Korpela K, Lokki AI, et al. C4B gene influences intestinal microbiota through complement activation in patients with paediatric-onset inflammatory bowel disease[J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 190(3):394-405.
- [20] Chen JY, Wu YL, Mok MY, et al. Effects of Complement C4 Gene Copy Number Variations, Size Dichotomy, and C4A Deficiency on Genetic Risk and Clinical Presentation of Systemic Lupus Erythematosus in East Asian Populations [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(6):1442-1453.
- [21] Lintner KE, Patwardhan A, Rider LG, et al. Gene copy-number variations (CNVs) of complement C4 and C4A deficiency in genetic risk and pathogenesis of juvenile dermatomyositis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(9):1599-606.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [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] 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:2020-07-06)