

剂量效应在不规则抗体鉴定的应用分析——附 1 例报告*

熊玉琪¹ 邹昕¹ 虞茜¹ 杨红梅¹

[摘要] 目的:应用剂量效应分析抗-Ce 联合抗-Jk^a 抗体引起的疑难配血。方法:对患者进行 ABO 及 Rh 血型鉴定, Coombs 试验进行抗体筛查, 在盐水、抗人球蛋白和凝聚胺介质采用两套谱细胞进行不规则抗体鉴定及不规则抗体效价的测定。结果:两套谱细胞反应格局结果相同, 患者血清存在抗-Ce 和抗-Jk^a 抗体。结论:剂量效应在 Rh 和 Kidd 血型系统不规则抗体鉴定中有重要应用价值, 抗-Ce 和抗-Jk^a 抗体引起患者配血困难。

[关键词] 剂量效应; 抗-Ce; 抗-Jk^a; 多谱细胞应用

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.08.013

[中图分类号] R457.1 **[文献标志码]** A

Application of dose effect in identification of irregular antibodies--a case report

XIONG Yuqi ZOU Xin YU Xi YANG Hongmei

(Changzhou Central Blood Station, Changzhou, 213000, China)

Corresponding author: YANG Hongmei, E-mail: yhmei83@126.com

Abstract Objective: To analyze the difficult blood matching caused by anti-Ce combined with anti-Jk^a antibody by dose effect. **Methods:** ABO and Rh blood typing, Coombs test for antibody screening, irregular antibodies were identified by two sets of panel cells in saline, anti human globulin and condensed amine medium, determination of irregular antibody titer. **Results:** The results of the two sets of panel cell were the same, there were anti-Ce and anti-Jk^a antibodies in the patient's serum. **Conclusion:** Dose effect may have an important application value in irregular antibody identification of Rh and Kidd blood group system. Anti-Ce and anti-Jk^a antibodies could cause difficulty in blood matching.

Key words dose effect; anti-Ce; anti-Jk^a; muti panel cells application

已知存在剂量效应的血型系统包括 Rh 血型系统(D 抗原除外)、MNS 系统和 Kidd 系统,其主要表现为抗体水平或亲和力较低时与纯合子反应可见,与杂合子不反应或反应弱,这种现象导致临床在不规则抗体检测时极易产生漏检。而 Rh、MNS 血型系统作为临床意义仅次于 ABO 系统的重要红细胞抗原系统,在发生漏检时会对输血患者产生较大威胁,尤其在多种混合抗体患者的鉴定中漏检风险更大。为减少此类现象,实际工作中可采用不同谱细胞、不同反应介质重复检测的办法。本文以抗-Ce 联合抗-Jk^a 抗体鉴定为例,探讨剂量效应在 Rh 系统和 Kidd 系统抗体鉴定的应用。

1 资料和方法

1.1 对象

患者,男,59 岁,因溶血性贫血和黄疸发热入院,无药物史,近期输注辐照悬浮少白红细胞 3 次,共 7.5 个单位。最近一次为半个月前输 2 个单位红细胞,血红蛋白 58 g/L,配血不合,申请特

殊配血。

1.2 试验方法

单克隆抗体进行 ABO、Rh 血型鉴定;Coombs 试验进行不规则抗体筛查;应用谱细胞进行不规则抗体鉴定;倍比稀释法进行抗体效价检测,所有试验严格按照《全国临床检验操作规程》及试剂说明书进行。

1.3 试剂与设备

单克隆抗-C(20203001)、抗-c(20203101)、抗-E(20203202)、抗-e(20193301)、抗-IgG(20195101)、抗-C3d(20195201)、抗-IgG+C3d(20195002),以上抗体均来自上海血液生物,抗-Jk^a(德国 CE, OJkaM188A-3)、抗-Jk^b(德国 CE, OJk-bM131-1),抗筛细胞(REAGENS, 702105),抗人球蛋白检测卡(长春博迅, 20201103),凝聚胺(珠海贝索, A201001),谱细胞 1(REAGENS, 732103),谱细胞 2(Sanquin, 8000452694),KA-2200 离心机(日本, KUBOTA),恒温水浴箱。

2 结果

2.1 血型鉴定和 Coombs 试验

患者 ABO 血型为 A 型, Rh 阳性(ccDEE), Jk^{a-b+}。直接抗人球试验阴性,间接抗人球试验阳

*基金项目:2021 年常州市卫健委青年人才科技项目(No: QN202133)

¹常州市中心血站(江苏常州, 213000)

通信作者:杨红梅, E-mail: yhmei83@126.com

性,反应格局见表 1。2 号细胞在凝聚胺和抗人球介质下不反应或反应弱,格局符合抗-e,又因 1、3 号细胞 e 抗原同为纯合子但反应强度 3 号较 1 号弱,可能存在抗-C 抗体。患者血清存在抗-Ce 及 2 号细胞阳性反应的不规则抗体。

2.2 不规则抗体鉴定

患者血清与谱细胞 1 反应格局见表 2。凝聚胺介质下仅 2 号细胞无反应,血清中存在较强抗-e 抗体,此外 1、3、7、10 号细胞反应更强,符合 C 抗原增强谱细胞反应强度。在抗人球介质下 2 号(ccDEE)、4 号(ccdEe)、6 号(ccDee)和 8 号(ccdee)细胞 Ce 抗原效价不同,根据剂量效应和细胞反应强度,提示另一抗体反应格局应为 2、4、6 号细胞阳性、8 号细胞阴性。对照格局表应为抗-Jk^a,与患者 Kidd 表型 Jk^{a-b+} 相符。

选择另一厂家谱细胞 2 进一步试验,结果见表 3。在凝聚胺介质下,3、6、12 号细胞无反应格局符合抗-e。3、6 号(ccEE)细胞 Rh 表型与患者同型反应强度有差别,提示另一抗体格局为 3 号细胞反应阴性,6 号细胞为阳性。7、8、9、10 号细胞 Rh 表型均为 ccdee,8、9 号细胞反应强度稍弱,提示另一抗体 8、9 号细胞格局反应为阴性,抗-Jk^a 符合上述格局。此外,e 抗原和 Jk^a 同为纯合子的 1、4 号细胞中 1 号细胞因 C 抗原的纯合子反应较 4 号强。两套谱细胞结果分析相同,可确定患者血清含有抗-Ce 和抗-Jk^a 抗体。

2.3 抗体效价测定

使用倍比稀释法进行 IgG 类抗体效价检测。抗-Ce 抗体选用谱细胞 1 的 7 号细胞(CCDee、Jk^{a-b+}),抗-Jk^a 选择谱细胞 1 的 2 号细胞(ccDEE、Jk^{a-b+})。第 1 管加入 100 μL 血清,其他各管加入 50 μL 生理盐水,从第 1 管移取 50 μL 血清至第 2 管,以此类推,最后 1 管移取 50 μL 混合液遗弃。经测抗-Ce 抗体效价为 32,抗-Jk^a 抗体效价为 1。

2.4 交叉配血试验

选取 A 型、Rh 阳性(ccDEE)、Jk^{a-b+} 红细胞 4 U 进行交叉配血,供者红细胞与患者血清在盐水、抗人球蛋白和凝聚胺介质下均无反应。跟踪患者情况,输血效果良好。

3 讨论

Rh 表型的高度多态性和强大的免疫原性,无论在不规则抗体或疑难配血标本分析研究中已成为最重要的血型系统,其中抗-E 和抗-D 抗体占比最高^[1-3]。Kidd 血型系统包括 Jk^a、Jk^b、Jk³ 3 种抗原,其具有免疫原性低、抗体易漏检和抗体剂量效应等特点,临床上可引起急性或迟发型输血反应及新生儿溶血症^[4]。Kidd 抗体水平在血浆中具有迅速下降至极低或者检测不到的特点,更易引起迟发型输血反应。通常用抗人球蛋白试验检测 Kidd 系统抗体,必要时可用酶处理红细胞进行较弱抗体检测^[5-6]。

表 1 患者间接抗人球试验结果

序号	Rh-hr	D	C	E	c	e	C ^w	K	k	M	N	S	s	P ₁	Le ^a	Le ^b	Jk ^a	Jk ^b	Di ^a	Kp ^a	Kp ^b	Js ^a	Js ^b	Lu ^a	Lu ^b	IS	poly	IAT
1	R ₁ R ₁ ^w	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	0	0	+	n. t.	n. t.	0	+	0	2+ ^s	2+
2	R ₂ R ₂	+	0	+	+	0	0	0	+	+	0	0	0	+	0	+	+	0	0	0	+	n. t.	n. t.	0	+	0	0	1+ ^w
3	rrK+*	0	0	0	+	+	0	+	+	+	+	0	+	0	0	+	0	+	0	0	+	n. t.	n. t.	+	+	0	2+ ^s	1+

注: * Co^{b+}。

表 2 患者谱细胞 1 反应格局

序号	Rh-hr	D	C	E	c	e	C ^w	K	k	M	N	S	s	P ₁	Le ^a	Le ^b	Jk ^a	Jk ^b	Di ^a	Kp ^a	Kp ^b	Js ^a	Js ^b	Lu ^a	Lu ^b	IS	poly	IAT
1	R ₁ R ₁ K+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	0	0	+	+	+	0	0	+	n. t.	n. t.	0	+	0	2+ ^s	2+ ^s
2	R ₂ R ₂	+	0	+	+	0	0	0	+	+	0	0	+	+	0	+	+	0	0	0	+	n. t.	n. t.	0	+	0	0	1+ ^w
3	r'r	0	+	0	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	0	0	+	+	0	0	+	n. t.	n. t.	0	+	0	2+ ^s	2+ ^s
4	r'r	0	0	+	+	+	0	0	+	+	0	+	+	0	0	+	+	+	0	0	+	n. t.	n. t.	0	+	0	2+	1+
5	rrK+	0	0	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	+	0	0	+	n. t.	n. t.	+	+	0	2+	2+ ^s
6	R ₀ r	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	+	0	0	0	0	+	n. t.	n. t.	0	+	0	2+	2+
7	R ₁ R ₁ ^w	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	0	+	0	0	+	n. t.	n. t.	+	+	0	2+ ^s	2+ ^s
8	rr	0	0	0	+	+	0	0	+	+	+	0	+	+	0	0	+	0	0	0	+	n. t.	n. t.	0	+	0	1+ ^s	1+
9	R ₁ R ₂	+	+	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	0	0	0	+	n. t.	n. t.	0	+	0	1+ ^s	2+ ^s
10	R ₁ R ₁	+	+	0	0	+	0	0	+	+	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	n. t.	n. t.	0	+	0	2+ ^s	2+ ^s
11	rr	0	0	0	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	0	+	+	0	0	+	n. t.	n. t.	0	+	0	1+ ^s	2+ ^s
自 c																										0	0	0

表 3 患者谱细胞 2 反应格局

序号	Rh-Hr					Kell					Duffy		Kidd		Lewis		P				MNS				Luther		Xg	试管法		
	C	D	E	e	C ^w	f	V	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Js ^a	Js ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P1	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b	Xg ^a	IS	IAT	poly
1	+	+	0	0	+	+	/	/	0	+	0	+	/	+	+	0	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	0	3+	3+ ^S
2	+	+	0	0	+	0	/	/	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	+	0	0	+	/	0	3+	3+ ^S	
3	0	+	+	+	+	0	/	/	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	0	W	/	0	0	0
4	0	+	0	+	+	0	/	/	0	+	0	+	/	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	0	3+ ^W	3+ ^S	
5	+	0	0	0	+	0	/	/	0	+	0	+	/	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	0	+	+	0	3+	3+ ^S	
6	0	0	+	+	0	0	/	/	0	+	0	+	/	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	0	1+	0	
7	0	0	0	+	+	0	/	/	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	0	+	+	0	+	0	+	/	0	3+	3+
8	0	0	0	+	+	0	/	/	0	+	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	0	+	0	+	/	0	3+ ^W	3+	
9	0	0	0	+	+	0	/	/	+	0	0	+	/	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+	0	+	+	0	2+	3+ ^S	
10	0	0	0	+	+	0	/	/	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+	+	0	0	+	/	0	3+	3+ ^S	
11	+	+	+	0	+	+	/	/	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	/	0	2+	3+	
12	W	+	+	+	0	0	/	/	+	+	0	+	/	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	/	0	1+	0	
13	0	0	0	+	+	0	/	/	0	+	0	+	/	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	0	3+	3+	
14	+	0	0	+	+	+	/	/	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+	0	+	0	0	3+	3+	
15	0	+	+	+	+	0	/	/	0	+	0	+	/	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	1+ ^S	3+	
16	+	0	0	+	+	0	/	/	0	+	+	+	/	+	0	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	0	3+	3+	
自 c																											0	0	0	

导致配血困难的不规则抗体血型系统包括多种血型系统,其中 Rh(D 抗原除外)、Kidd 和 MNS 系统抗体具有剂量效应。剂量效应在盐水介质和抗人球介质中均有表现,抗-M 漏检杂合子概率最高,其次为抗-E 和抗-Jk^a/Jk^b[7]。本文在不规则抗体鉴定中仅根据谱细胞的反应与否,格局符合抗-e。但在 e 抗原效价相同的细胞间反应强度存在差异,较强的抗-e 抗体可掩盖抗-C 抗体的反应格局。根据剂量效应分析判断患者血清同时存在抗-Ce 抗体。此外,Kidd 系统抗体仅在抗人球介质中呈较弱反应,为降低漏检率,多介质下抗体筛查和不同抗筛细胞的联合运用也十分重要。尤其本文患者短时间内输血次数较多,可能是产生不规则抗体的重要因素,在不规则抗体鉴定时更需应用多介质进行分析。

研究表明抗体剂量效应与抗原表型、抗体效价及抗体亲和力都有关。当抗体效价 < 4 时,其仅与纯合子反应的现象十分明显[8]。因此,低效价及免疫原性差的抗体在临床不规则抗体鉴定中极易漏检,是威胁输血安全的重要隐患[9]。在疑难配血患者呈上升趋势下,提高实验室鉴定和配血技术十分重要。此外,为提升临床用血的安全性,可探索多次输血患者的个性化配血试验。如多次输血患者的 Rh 血型 CE 表型的同型输注,相关可行性研究分析已有报道,是未来精准配血的重要研究课题[10]。同时,建立本地供血者稀有血型库,明确供血者稀有血型表型分布,为患者疑难配血提高效率奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 赵桐茂. Rh 基因型匹配输血研究进展[J]. 精准医学杂志,2019,34(4):283-286,301.
 [2] Ying Y, Zhang J, Hong X, et al. The Significance of RHD Genotyping and Characteristic Analysis in Chinese RhD Variant Individuals [J]. Front Immunol, 2021,12:755661.
 [3] Liu Y, Lv Y, Xu D, et al. The Necessity of Clinical Rh Phenotypic Serological Detection and Homotypic Infusion in Patients with Repeated Blood Transfusion[J]. Med Sci Monit, 2020, 26:e921058.
 [4] 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.
 [5] 杨红梅, 邹昕, 郑皆炜, 等. 抗-cE 及抗-Jk~b 和抗-Mur 混合抗体致疑难配血分析——附 1 例报告[J]. 中国输血杂志, 2020, 33(1): 70-72.
 [6] 郝萧, 夏小叶, 姚美雪. 抗-C、e、Jk~a 复合抗体引起新生儿溶血 1 例[J]. 中国输血杂志, 2020, 33(10): 1112-1114.
 [7] 王颖, 许志远, 庄光艳, 等. 剂量效应对抗体鉴定的影响[J]. 北京医学, 2019, 41(5): 411-413.
 [8] 何屹, 文韬, 袁红. 剂量效应对输血相容性检测影响研究[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(19): 2381-2384.
 [9] 邢志勇, 王维娜. 低效价不规则抗体漏检与无效输血的关系及解决对策[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(10): 1053-1055.
 [10] 刘丽娟, 杜肖刚, 马登峰, 等. Rh 表型分布分析及其临床意义[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(10): 740-741.

(收稿日期:2022-02-10 修回日期:2022-04-05)