

• 病例报告 •

## 变异型 D 产生抗-D 合并抗-C 及抗-Jk<sup>b</sup> 抗体 1 例

刘太香<sup>1</sup> 薛敏<sup>1</sup> 许进明<sup>2</sup> 马玲<sup>1</sup> 王琳<sup>3</sup>

**[摘要]** 报道 1 例患有溶血性贫血、系统性红斑狼疮的患者,因配型困难由临床送检血样至实验室检测。患者初筛血型为 O 型 RhD 阴性,使用 3 种不同的单克隆抗-D 试剂,分别在盐水介质和抗人球蛋白介质对患者 RhD 表型进行确认。在盐水介质中,患者血样与所有 IgM 型抗-D 不凝集,在抗人球蛋白介质中与所有 IgM+IgG 型抗-D 试剂均凝集,为 RhD 变异型。使用谱细胞对患者血清进行抗体鉴定,发现患者血清中含有抗-D、抗-C 和抗-Jk<sup>b</sup> 抗体。患者小因子表型为 ccEe, Kidd 系统抗原表型为 Jk(a+b-)。选择与患者抗原匹配的供者红细胞 4 U 分 2 次予以输注,患者血红蛋白有效提升。Rh 系统的抗原免疫原性高, Rh 系统的抗体可引起严重的新生儿溶血病和溶血性输血反应,因此 Rh 系统表型和抗体的准确鉴定对于输血安全具有重要的临床意义。对于需要反复输血的患者,若能提供 Rh 抗原匹配的供者红细胞可大大降低患者被同种免疫的概率。

**[关键词]** Rh 血型系统; D 变异型; 抗-D; 抗-C; 抗-Jk<sup>b</sup>

**DOI:** 10.13201/j.issn.1004-2806.2023.02.014

**[中图分类号]** R457.1 **[文献标志码]** D

## A case of variant D type produced anti-D combined with anti-C and anti-Jk<sup>b</sup>

LIU Taixiang<sup>1</sup> XUE Min<sup>1</sup> XU Jinming<sup>2</sup> MA Ling<sup>1</sup> WANG Lin<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Research Laboratory for Transfusion, Jiangsu Province Blood Center, Nanjing, 210042, China; <sup>2</sup>Department of Blood Transfusion, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University; <sup>3</sup>Clinical Laboratory Medicine Center, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University)

Corresponding author: WANG Lin, E-mail: wlkk118@sina.com

**Abstract** The blood sample of a patient with hemolytic anemia and systemic lupus erythematosus was sent to our reference laboratory for testing due to difficulty in matching. Regular preliminary serological result was O RhD negative. And then the D antigen status was further determined using another three different monoclonal anti-D reagents. The sample exhibited no agglutination by IgM anti-D reagents using a tube test but reacted with IgM/IgG blend anti-D using indirect antiglobulin test. The phenotype was classified as RhD variant. Commercial group O antibody screening cells were used to detect the presence of unexpected antibodies, and the anti-D, anti-C and anti-Jk<sup>b</sup> were detected in the patient's serum. The phenotype of the patient was ccEe, Jk(a+b-). Four units antigen matched donor blood were supplied to the patient and the hemoglobin was effectively improved. The Rh blood group system plays a pivotal role in the field of blood transfusion and severe hemolytic disease of fetus/newborn due to its high polymorphism and strong immunogenicity. Therefore, the accurate identification of Rh system phenotype and antibody may be important clinical significance for the safety of blood transfusion. For patients who required chronic transfusion support, if Rh antigen matched red blood cells could be provided, the risk of alloimmunization would be greatly reduced.

**Key words** Rh blood group; D-variant; anti-D; anti-C; anti-Jk<sup>b</sup>

### 1 临床资料

#### 1.1 病例资料

患者,女,38岁,已婚,有妊娠史,于2011年因晕厥症状在当地医院诊断为溶血性贫血,住院治疗1个月余。后转入南京医科大学第一附属医院确

诊为系统性红斑狼疮、溶血性贫血,并行脾脏切除术。出院后长期服用泼尼松、吗替麦考酚酯分散片治疗。2019年5月22日,因头痛伴左侧肢体无力入当地医院,查血红蛋白58g/L,后转入南京医科大学第一附属医院风湿免疫科就诊,查头颅CT示左侧顶叶出血。因配型困难,2019年5月25日医院送检患者标本来我实验室进行抗体检测及交叉配血。我实验室于2019年5月25日和5月29日

<sup>1</sup>江苏省血液中心输血研究室(南京,210042)

<sup>2</sup>南京医科大学第一附属医院输血科

<sup>3</sup>南京医科大学第二附属医院检验医学中心

通信作者:王琳, E-mail: wlkk118@sina.com

各配型 2 U 洗涤红细胞,予以输注。

1.2 血型血清学情况

1.2.1 试剂与仪器 抗-A、抗-B 血型定型试剂,人 ABO 血型反定型用红细胞,抗人球蛋白(抗-IgG),抗人球蛋白(抗-C3d),单克隆抗体抗-C、抗-c、抗-E 和抗-e,以上试剂均购自上海血液生物医药有限责任公司。4 种单克隆抗-D 试剂,分别以-D、-D2、-D3、-D4 表示。-D: IgM 型单克隆抗-D(上海润普生物技术有限公司),-D2: IgM + IgG 型单克隆抗-D(Sanquin),-D3: IgM + IgG 型单克隆抗-D(Dominion Biologicals Limited),-D4: IgG 型单克隆抗-D(上海血液生物医药有限责任公司)。抗-Jk<sup>a</sup>、抗-Jk<sup>b</sup> 单克隆抗体(Sanquin)。抗体鉴定 16 系谱细胞(Sanquin,批号 8000256154),抗体鉴定 11 系谱细胞(REAGENS,批号 731907)。微柱凝胶卡(Diagnostic Grifols, S. A)。主要仪器:细胞洗涤离心机(KUBOTA KA-2200),FYQ 型试剂卡孵育器,GRIFOLS 卡式离心机。

1.2.2 血型初定及直接抗人球蛋白试验 初步检测结果显示患者为 O 型,RhD 阴性,直接抗人球蛋白试验阳性,红细胞表面被 IgG 型抗体和补体致敏。

1.2.3 RhD 表型确认 使用 3 种不同的单克隆

抗-D 试剂对患者进行 RhD 表型确认。患者在盐水介质与 2 种(IgM+IgG)型抗-D(-D<sub>2</sub>、-D<sub>3</sub>)均不发生凝集,在抗人球介质与 3 种抗-D(-D<sub>2</sub>、-D<sub>3</sub>、-D<sub>4</sub>)均发生凝集,凝集强度分别为 4+、4+、2+。患者血清学表现为变异型 D。患者红细胞与抗-C 不凝集,与抗-c、抗-E 和抗-e 均发生凝集,小因子表型为 ccEe。

1.2.4 抗体筛查与鉴定 在盐水介质(试管法)和抗人球介质(卡式法)中使用 16 系谱细胞和 11 系谱细胞对患者血清进行抗体鉴定。患者血清与 16 系谱细胞(1~11 号)反应结果见表 1。从反应格局判断,该患者血清中含抗-D 和抗-C。6 号、7 号和 8 号谱细胞均为 D、C 抗原阴性,但 8 号谱细胞与患者血清的凝集强度明显较 6、7 号更强,怀疑还含有抗-Jk<sup>b</sup> 抗体。在 11 系谱细胞中选择 4 号[ddcc, Jk(a-b+)]、5 号[ddec, Jk(a+b-)]、8 号[ddcc, Jk(a+b-)]和 11 号[ddcc, Jk(a-b+)]进行验证。患者血清与 5 号和 8 号谱细胞不凝集,与 4 号和 11 号谱细胞发生凝集,证实患者血清中还含有抗-Jk<sup>b</sup> 抗体。反应结果见表 2。患者 Kidd 系统表型为 Jk(a+b-)。于 5 月 25 日和 5 月 29 日分别筛选 O 型、ccddEe、Jk(a+b-)的洗涤红细胞 2 U,予以输注。从临床反馈的血红蛋白结果显示,输注效果好,见图 1。

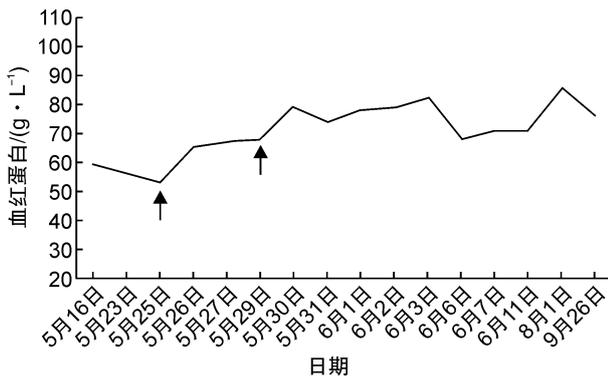
表 1 患者血清与 16 系谱细胞中 1~11 号细胞反应结果

序号	Rh-hr					Kell					Duffy		Kidd		Lewis		P	MNS				Luther		Xg	Ps						
	C	D	E	c	e	C <sup>w</sup>	f	V	K	k	Kp <sup>a</sup>	Kp <sup>b</sup>	Js <sup>a</sup>	Js <sup>b</sup>	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	Jk <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	P1	M	N	S	s	Lu <sup>a</sup>	Lu <sup>b</sup>	Xg <sup>a</sup>	IS	IAT	
1	+	+	0	0	+	+	/	/	0	+	0	+	/	+	+	0	+	0	0	+	+	+	+	0	0	+	+	+	0	4+	<sup>w</sup>
2	+	+	0	0	+	0	/	/	+	+	0	+	/	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	±	4+	<sup>w</sup>
3	0	+	+	+	0	0	/	/	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	4+	<sup>w</sup>
4	0	+	0	+	+	0	/	/	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	±	4+	<sup>w</sup>	
5	+	0	0	0	+	0	/	/	0	+	0	+	/	+	+	+	+	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+	+	0	4+	<sup>w</sup>
6	0	0	+	+	0	0	/	/	0	+	0	+	/	+	+	0	+	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	+	0	±/0	
7	0	0	0	+	+	0	/	/	+	0	0	+	/	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	0	±/0	
8	0	0	0	+	+	0	/	/	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	0	1+	<sup>w</sup>
9	0	0	0	+	+	0	/	/	+	+	0	+	0	+	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	0	0	
10	0	0	0	+	+	0	/	/	0	+	0	+	/	+	+	0	w	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	+	0	0	
11	+	+	+	0	+	0	/	/	+	+	0	+	/	+	+	+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	0	4+	<sup>w</sup>
自 c																													±	3+	<sup>s</sup>

Ps:患者血清;IS:盐水介质立即离心结果;IAT:间接抗人球试验结果;自 c:患者自身红细胞。

表 2 患者血清与 11 系谱细胞中 4、5、8 和 11 号细胞反应结果

序号	D	C	E	c	e	C <sup>w</sup>	K	k	M	N	S	s	P1	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	Jk <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	Di <sup>a</sup>	Kp <sup>a</sup>	Kp <sup>b</sup>	Js <sup>a</sup>	Js <sup>b</sup>	Lu <sup>a</sup>	Lu <sup>b</sup>	Ps(IAT)		
1	+	+	0	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	0	+	+	+	+	+	0	0	+	n. t. n. t.	0	+				
2	+	0	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	n. t. n. t.	0	+				
3	0	+	0	+	+	0	0	+	+	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	0	+	n. t. n. t.	0	+				
4	0	0	+	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	0	+	n. t. n. t.	0	+			1+	<sup>s</sup>
5	0	0	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0	0	0	+	n. t. n. t.	0	+			0	
6	+	0	0	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	0	+	0	+	+	0	0	0	+	n. t. n. t.	+	+				
7	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	0	+	+	0	+	+	0	+	+	n. t. n. t.	0	+				
8	0	0	0	+	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	0	+	n. t. n. t.	0	+			0	
9	+	+	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	0	0	0	+	n. t. n. t.	0	+				
10	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	+	+	+	0	0	+	n. t. n. t.	0	+				
11	0	0	0	+	+	0	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	0	+	0	0	+	n. t. n. t.	0	+			1+	<sup>s</sup>



箭头指示输血日期。

图1 患者血红蛋白变化

## 2 讨论

Rh系统是人类已知的血型系统中最为复杂和最具多态性的血型系统,在临床输血中的重要性仅次于ABO系统。Rh系统中与临床输血密切相关的主要有D、C、c、E和e 5种抗原,均具有较高的免疫原性,尤其是D抗原<sup>[1]</sup>。Rh血型基因具有复杂的遗传多态性,除了RhD阳性和RhD阴性外,还存在多种变异型D,主要包括弱D、部分D型和Del 3大类。其中弱D和部分D在常规的血型血清学检测中,一般表现为在盐水介质中与抗-D试剂不凝集,在抗人球蛋白介质中与抗-D反应呈阳性。RhD阴性和部分变异型D个体因妊娠或输血等免疫刺激可产生抗-D抗体<sup>[2]</sup>,可引起严重的新生儿溶血病和溶血性输血反应<sup>[3]</sup>。因此,准确鉴定RhD表型及抗体筛查与鉴定对于输血安全以及围产期管理具有重要意义。

此次对临床送检的1例疑难配型患者检测时,发现该患者为RhD变异型,并且血清中检出抗-D抗体。Rh系统的抗体大多是免疫性抗体,经由输血或妊娠等免疫刺激产生。患者为D变异型,作为受血者在临床上被视作RhD阴性个体予以同型输注,因此经由输血产生抗-D的可能性较小(但也不排除,患者常居于外地,在当地医院的既往输血情况不详),推测该抗体可能是妊娠过程中被免疫产生。随着国家二胎政策的开放,RhD母婴血型不合导致的胎儿或新生儿溶血病的风险也提高。因此对于RhD变异型的孕产妇,建议其定期进行抗体筛查和监测,以及及时采取干预保护措施保障围产期安全和输血安全。

血清学方法无法区分和鉴定部分D型和弱D型。部分D型因D抗原表位的缺失或改变,被正常D抗原免疫后可产生抗-D。Wagner等<sup>[4]</sup>研究发现,大部分弱D型其红细胞也携带质量改变的D抗原。人群中分布频率低的弱D型其D抗原质量上的改变与报道可产生抗-D的部分D型程度相当。并且Wagner等<sup>[4]</sup>研究中有临床观察证实,在

人群中分布频率越低的弱D型,其产生抗-D的潜力和概率越大。浙江省血液中心使用软件分析,从生物信息学的角度阐释了变异型D个体由某个氨基酸的改变导致的RhD蛋白结构和D抗原表位的变化,预测了变异型D可产生抗-D的可能性<sup>[5]</sup>。因此,分子水平的改变与血清学表现的关系是一个值得探讨的方向。

免疫性疾病患者的免疫复合物增多,自身免疫功能紊乱,并且多次输血史导致组织、器官损伤和免疫刺激,容易产生自身抗体或合并同种抗体。抗体鉴定结果显示,患者血清与自身红细胞也有较强凝集。因此,本例抗-D性质是同种抗-D或是类同种自身抗-D有待进一步明确。理论上,选择C和D抗原阴性、Jk(a+b-)表型的红细胞去吸收患者的血清,再进行放散,若放散液可检出抗-D,说明患者产生的是类自身抗-D,反之则为同种抗-D。由于配型、抗筛后患者剩余血样有限,无法进行吸收放散试验来区分和鉴定。

除了抗-D抗体,该患者还产生了抗-C和抗-Jk<sup>b</sup>抗体。患者同时患有溶血性贫血和系统性红斑狼疮,有反复多次输血的需要,易发生同种免疫。上海血液中心向东等<sup>[6]</sup>对2000—2008年间257例溶血性贫血患者的抗体鉴定结果分析显示,此类患者血清中检出的同种抗体中绝大多数为Rh系统抗原抗体,另有少数是MNS系统和Kidd系统抗体。因此,对于本例此类需要反复输血和育龄期的患者,除常规配血选择相合血液输注外,若能选择与患者小因子相匹配的红细胞输注,可降低患者被同种免疫的概率。如果进一步考虑M、N、Jk<sup>a</sup>和Jk<sup>b</sup>抗原,可提高输血的安全性,这对于同时含有强自身抗体干扰配型的患者来说,尤为重要。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Daniels G. Human blood groups[M]. 3rd ed. London: Wiley-Blackwell, 2013:181-190.
- [2] 姚韵,许进明,赵凌,等. D变异型受血者产生同种抗-D合并抗-E及抗-C抗体1例[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(2):140-142.
- [3] Flegel WA. Homing in on D antigen[J]. Transfusion, 2005, 45(4):466-468.
- [4] Wagner FF, Frohmajer A, Ladewig B, et al. Weak D alleles express distinct phenotypes[J]. Blood, 2000, 95(8):2699-2708.
- [5] 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.
- [6] 向东,刘曦,王健莲,等. 红细胞自身抗体的血清学特点分析及配血对策[J]. 中国输血杂志, 2008, 21(12):924-926.

(收稿日期:2022-05-21)