

住院患者不规则抗体阳性率及特异性分析

钟昌瑞¹ 阙庆和¹ 黄巧莉¹ 陈维媚¹

[摘要] **目的:**对住院患者进行不规则抗体筛查和抗体鉴定,并对结果及阳性率进行分析,探讨其特异性和临床意义,为临床安全输血提供帮助。**方法:**通过医院信息系统(HIS)和检验系统(LIS)收集患者基本信息、输血史、妊娠史、抗体的数量和特异性。收集了 52 265 例住院患者的临床资料,不规则抗体鉴定阳性 195 例,其中男 61 例,女 134 例;有输血史 58 例,无输血史 137 例;有妊娠史 126 例,无妊娠史 8 例。**结果:**住院患者不规则抗体阳性率为 0.37%,Rh 血型系统抗体、MNS 血型系统抗体、Lewis 血型系统抗体最为常见,其中抗 E 阳性 45 例(23.08%),抗 Ec 阳性 12 例(6.15%),抗 D 阳性 7 例(3.59%),抗 M 阳性 47 例(24.10%),抗 Le^a 23 例(11.79%),混合抗体 5 例(2.56%),未确定特异性抗体 41 例(21.03%)。在女性患者中,Rh 血型系统抗体占 40.30%,高于对照组($P < 0.05$);在有输血史中,Rh 血型系统抗体 56.90%,高于对照组($P < 0.05$),无输血史中,MNS 血型系统抗体 31.39%、Lewis 血型系统抗体 17.52%,高于对照组($P < 0.05$);在有妊娠史中,Rh 血型系统抗体 41.27%,MNS 血型系统抗体 21.43%,Lewis 血型系统抗体 11.90%,略高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**对输血患者进行抗体筛查并对阳性的进一步鉴定,结合本区域抗体的特点改变实验流程和选择合适的试剂等,可以提高抗体检测水平、减少不良反应的发生,提高输血安全。同时可以避免对有生育潜力女性的致敏作用,达到优生优育目的。

[关键词] 不规则抗体;抗体鉴定;阳性率;特异性

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.04.007

[中图分类号] R446.11 **[文献标志码]** A

Analysis of positive rate and specificity of irregular antibodies in hospitalized patients

ZHONG Changrui QUE Qinghe HUANG Qiaoli CHEN Weimei

(Department of Blood Transfusion, Longyan First Hospital, Affiliated to Fujian Medical University, Longyan, 364000, China)

Corresponding author: CHEN Weimei, E-mail: 2305775@126.com

Abstract Objective: To investigate the specificity and clinical significance of irregular antibody screening and antibody identification in hospitalized patients, and analyze the results and positive rate, so as to provide help for clinical safe blood transfusion. **Methods:** The basic information of patients, transfusion history, pregnancy history, antibody quantity and specificity were collected through hospital information system(HIS) and laboratory information system(LIS). The clinical data of 52 265 inpatients were collected. 195 cases were positive for irregular antibody, including 61 males and 134 females. 58 cases had transfusion history, 137 cases had no transfusion history. There were 126 cases with pregnancy history and 8 cases without pregnancy history. **Results:** The positive rate of irregular antibody was 0.37%. Rh blood group system antibody, MNS blood group system antibody and Lewis blood group system antibody were the most common. Among them, 45 cases(23.08%) were anti-E positive, 12 cases(6.15%) were anti-Ec positive, 7 cases(3.59%) were anti-D positive, 47 cases(24.10%) were anti-M positive, 23 cases(11.79%) were anti-Le^a positive, 5 cases(2.56%) were mixed antibody and 41 cases(21.03%) were undetermined specific antibody. In female patients, Rh blood group system antibodies accounted for 40.30%, which was higher than that of the control group($P < 0.05$). In the patients with transfusion history, Rh blood group system antibody was 56.90% higher than that of the control group($P < 0.05$). In the patients without transfusion history, MNS blood group system antibody was 31.39% and Lewis blood group system antibody was 17.52% higher than that of the control group($P < 0.05$). In the pregnant group, Rh blood group antibody(41.27%), MNS blood group antibody(21.43%) and Lewis blood group antibody(11.90%) were higher than those in the control group, but there was no statistical significance($P > 0.05$). **Conclusion:** Antibody screening for transfusion patients and further identification of positive results, changing the experimental process and selecting appropriate reagents according to the characteristics of antibodies in the region could improve the antibody detection level, re-

¹福建医科大学附属龙岩市第一医院输血科(福建龙岩,364000)

通信作者:陈维媚,E-mail:2305775@126.com

duce the occurrence of adverse reactions and improve blood transfusion safety. Meanwhile, the sensitization effect on females with fertility potential could be avoided, and the aim of eugenics and better rearing could be achieved.

Key words irregular antibody; antibody identification; positive rate; specificity

红细胞同种异体抗体的筛选是免疫血液学实验室的一项重要任务,因为这些抗体可引起受血者的急性和延迟溶血性输血反应,在妊娠时可能导致胎儿和新生儿溶血病^[1-2]。红细胞同种异体抗体是在输血后或妊娠/分娩期间,由于受血者与献血者或孕妇胎儿的血液之间的抗原差异而在个体中形成的。然而,同种异体抗体也可能在没有已知抗原暴露的情况下发生,以响应个体环境中的物质,这些物质通常被称为自然产生的。尽管进行了 ABO 配型,但 Unger 在 1921 年报道了溶血性输血反应,并建议进行额外的检测,以排除由于不规则抗体的存在而导致受体血清凝集供体红细胞的可能性^[3]。

如今,红细胞同种异体免疫仍然是输血前检测中的一个实际问题。在 2021 年就大概有 18 607 个单位的红细胞被输注。本研究目的是描述本院住院人群中孕妇和有输血史的患者的红细胞同种异体免疫频率,可能有助于制定全面或有针对性的预防策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2019—2020 年住院患者抗体筛查的病例,对于红细胞同种异体抗体阳性且做抗体鉴定的患者,收集以下数据:年龄、性别、输血史、妊娠史、抗体的数量和特异性,因新生儿的抗体都来自母亲需给予排除,以上信息通过医院的医院信息系统(HIS)和检验系统(LIS)收集。排除新生儿科患儿 391 例,抗体筛查阳性中重复检测患者 66 例,排除未做抗体鉴定和信息不完整的患者 43 例。

1.2 试剂与仪器

使用班博斯公司的 Diana 血型仪及配套抗人球卡。抗体筛查细胞和抗体鉴定谱细胞均是购自上海生物血液公司。

1.3 方法

对于抗体筛查阳性的标本,进一步进行盐水试管法、微柱凝胶抗人球蛋白法进行鉴定。以上步骤按试剂操作说明书进行,对照谱细胞反应格局判定抗体特异性。

1.4 统计分析

采用 SPSS 25 进行统计分析。计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验确定与性别、输血和妊娠相关的抗体频率的显著性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 资料

总共收集 52 265 例住院患者,其中男 24 791 例,女 27 474 例,其中抗体鉴定阳性 195 例

(0.37%),男 61 例,女 134 例;年龄 1~91 岁,平均(48.61±21.49)岁。

2.2 红细胞抗体

不规则抗体中 Rh 血型系统抗体、MNS 血型系统抗体、Lewis 血型系统抗体最为常见,其中抗 E 阳性 45 例(23.08%),抗 Ec 阳性 12 例(6.15%),抗 D 阳性 7 例(3.59%),抗 M 阳性 47 例(24.10%),抗 Le^a 23 例(11.79%),混合抗体 5 例(2.56%),未确定特异性抗体 41 例(21.03%),见表 1。在性别分组中男 61 例,女 134 例,女性患者中更容易检出 RH 血型系统抗体占 40.30%,而男性占 21.31%,2 组间差异有统计学意义($P < 0.05$);MNS 血型系统抗体中男性占 32.79%,女性占 20.90%,Lewis 血型系统抗体中男性占 16.39%,女性占 11.19%,在男性患者中检出率更高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 输血史

分析了抗体鉴定阳性患者有无输血史之间的关系,其中有输血史 58 例,无输血史 137 例。Rh 血型系统抗体中,56.90%有输血史,24.82%无输血史,2 组间差异有统计学意义($P < 0.05$);MNS 血型系统抗体中无输血史的患者检出率更高,占 31.39%,有输血史占 8.62%,2 组间差异有统计学意义($P < 0.05$);Lewis 血型系统抗体无输血史的患者检出率为 17.52%,高于有输血史的 1.72%,2 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.4 妊娠史

分析抗体鉴定阳性患者有无妊娠史之间的关系,其中有妊娠史 126 例,无妊娠史 8 例。41.27%有妊娠史的女性患者中 RH 血型系统抗体阳性,25.0%无妊娠史的患者 RH 血型系统抗体阳性($P > 0.05$);21.43%有妊娠史的女性患者中 MNS 血型系统抗体阳性,12.5%无妊娠史的患者 MNS 血型系统抗体阳性($P > 0.05$);11.90%有妊娠史的女性患者中 Lewis 血型系统抗体阳性,无妊娠史的患者未检测到 Lewis 血型系统抗体,组间差异无统计学意义。见表 1。

2.5 科室往年不规则抗体数据

选取往年发表文章中的本科室数据,文献[4]报道 2012—2013 年不规则抗体阳性率为 0.16%;文献[5]报道 2013—2014 年不规则抗体阳性率为 0.13%;文献[6]报道 2016—2019 年 9 月不规则抗体阳性率为 0.42%;抗 E、抗 M、抗 Le^a 等都是常见抗体,但检出抗体的种类在增加。抗体种类和特异性见表 2。

表1 不规则抗体的频率、特异性及在性别、输血史、妊娠史中的分布关系

例(%)

抗体系统	抗体特异性	总数 (n=195)	男 (n=61)	女 (n=134)	输血史		妊娠史	
					有输血史 (n=58)	无输血史 (n=137)	有妊娠史 (n=126)	无妊娠史 (n=8)
RH	抗-C	1(0.51)	0	1(0.75)	0	1(0.73)	1(0.79)	0
	抗-Ce	2(1.03)	0	2(1.49)	1(1.72)	1(0.73)	1(0.79)	1(12.5)
	抗-D	7(3.59)	0	7(5.22)	0	7(5.11)	7(5.56)	0
	抗-E	45(23.08)	9(14.75)	36(26.87)	23(39.66)	22(16.06)	36(28.57)	0
	抗-Ec	12(6.15)	4(6.56)	8(5.97)	9(15.52)	3(2.19)	7(5.56)	1(12.5)
MNS	抗-M	47(24.10)	20(32.79)	27(20.15)	4(6.90)	43(31.39)	26(20.63)	1(12.5)
	抗-Mur	1(0.51)	0	1(0.75)	1(1.72)	0	1(0.79)	0
Lewis	抗-Le ^a	23(11.79)	9(14.75)	14(10.45)	0	23(16.79)	14(11.11)	0
	抗-Le ^b	2(1.03)	1(1.64)	1(0.75)	1(1.72)	1(0.73)	1(0.79)	0
Kidd	抗-JK ^a	2(1.03)	1(1.64)	1(0.75)	2(3.45)	0	1(0.79)	0
	抗-JK ^b	2(1.03)	1(1.64)	1(0.75)	2(3.45)	0	1(0.79)	0
P	抗-P1	2(1.03)	1(1.64)	1(0.75)	0	2(1.46)	1(0.79)	0
Diego	抗-Di ^a	1(0.51)	1(1.64)	0	1(1.72)	0	0	0
Duffy	抗-Fy ^b	1(0.51)	0	1(0.75)	1(1.72)	0	1(0.79)	0
	抗-LW ^a	1(0.51)	0	1(0.75)	0	1(0.73)	1(0.79)	0
混合抗体	抗-Ec+抗-Mur	2(1.03)	0	2(1.49)	2(3.45)	0	2(1.59)	0
	抗-Ec+抗-Mur+抗-Jka	1(0.51)	0	1(0.75)	2(3.45)	0	1(0.79)	0
	抗-E+抗-Mur	2(1.03)	1(1.64)	1(0.75)	1(1.72)	0	1(0.79)	0
其他	未确定特异性	41(21.03)	13(21.31)	28(20.90)	8(13.79)	33(24.09)	23(18.25)	5(62.5)

表2 本科室往年文章不规则抗体数据

例(%)

抗体系统	抗体特异性	2012年1月—2013年12月	2013年1月—2014年12月	2016年1月—2019年9月
		(n=84)	(n=73)	(n=516)
RH	抗-C	11(11.90)	1(1.37)	2(0.39)
	抗-Ce	0	0	7(1.36)
	抗-c	0	0	5(0.97)
	抗-D	6(7.14)	13(17.81)	40(7.75)
	抗-E	25(29.76)	31(42.47)	148(28.68)
	抗-Ec	0	0	54(10.47)
	抗-e	4(4.76)	0	3(0.58)
MNS	抗-M	13(15.48)	11(15.07)	50(9.69)
	抗-Mur	1(1.19)		2(0.39)
	抗-S	0	0	1(0.19)
LWIS	抗-Le ^a	9(10.71)	7(9.59)	44(8.53)
	抗-Le ^b	0	0	3(0.58)
Kidd	抗-Jk ^a	1(1.19)	2(2.74)	2(0.39)
	抗-Jk ^b	0	0	2(0.39)
Duffy	抗-Fy ^b	1(1.19)	0	3(0.58)
	抗-P1	0	0	1(0.19)
Diego	抗-Di ^a	0	0	1(0.19)
混合抗体	抗-Ec+Mur	0	0	17(3.29)
	未确定特异性	23(27.38)	8(10.96)	131(25.39)

3 讨论

红细胞同种抗体的形成可在通过输血、移植或妊娠暴露于红细胞抗原后发生。尽管红细胞同种

免疫的频率相对较高,但由于常规 ABO/D 配型和患者/供体血清学交叉配型,溶血性输血反应的临床现象较少见。然而,完全预防红细胞同种免疫和

溶血性输血反应是不现实的,因为目前的免疫血液学检测方法不足以检测所有红细胞抗原和抗体,并且抗体滴度会随着时间的推移而降低,可能在下次检测时已经下降到无法检测的水平。研究发现,随着时间的推移 80% 以上的同种抗体会检测不到^[7-8]。Hauser 等^[9]报道,在有同种异体免疫情况下同时有妊娠史的健康献血者中,抗体消失率约为 30%。因此,同种异体抗体消退的患者在随后的输血中有发生延迟溶血性输血反应的风险。

本研究结果与吴继博等^[10]的研究一致,不规则抗体中最为常见抗体依次是 RH 血型系统抗体、MNS 血型系统抗体、Lewis 血型系统抗体。本研究检出不规则抗体鉴定阳性 195 例,阳性率为 0.37%,与国内的一些研究结果相接近^[11-12]。本研究中大多数研究对象具有单一而非多个同种异体抗体,其中抗 E 是最常见的同种异体抗体,其次是抗 M、抗 Lewis(a) 和抗 Ec。特别是抗 E 抗体在患者中有较高的阳性率,且 Rh 系统抗体女性组高于男性组,有妊娠史的高于无妊娠史的,这和国内的一些报道一致^[13]。这说明 E 抗原、M 抗原和 Lewis(a 和 b) 抗原具有高度的免疫原性,并且它们在一个群体中的表达存在个体的差异性。同样可以预料的是,与无输血史的患者相比,有输血史的患者更容易产生同种抗体,在其他研究中有类似的发现^[14]。本研究中,在有输血史的患者中更容易看到抗 E 和抗 Ec 抗体,而且 RH 血型系统抗体中有输血史与无输血史之间差异有统计学意义。抗 D 抗体在本次观察中没有由输血产生的,是因为临床工作中比较关注 D 抗原阴性的稀有血型从而避免了不必要的输血免疫。而 MNS 血型系统抗体和 Lewis 血型系统抗体在无输血史患者中占比更高,抗 M 抗体和抗 Le^a 被认为是自然产生的,并以 IgM 为主,低于 37°C 有反应。但也有些报道抗 M 抗体可引起输血反应和新生儿溶血病^[15-16]。这一现象表明红细胞表型分析的必要性,有助于减少红细胞抗原不必要的致敏,并帮助避免不必要的临床后果。在国内输血前表型检测还没列入常规检测项目,所以同种异体抗体产生的风险仍然是一个巨大的挑战。因此,同种异体抗体消退的患者在随后的输血中有发生延迟溶血性输血反应的风险。

Verduin 等^[17]认为无证据表明女性在输血后对红细胞抗原的应答率高于男性。只有在镰状细胞贫血病中,女性比男性拥有更多的红细胞抗体。输血单位数显著影响异源免疫率,输血次数增加也更能刺激机体的记忆反应,而且与不规则抗体的检出呈正相关性^[18]。而本研究显示女性患者中 RH 血型系统抗体比例高于男性,且差异有统计学意义。男性患者在 MNS 血型系统和 Lewis 血型系统抗体中占比高于女性。据报道,输血和妊娠影响

不规则红细胞抗体 ABS 频率的重要因素^[19]。妊娠免疫可能是女性患者红细胞同种异体免疫高发的主要原因之一。基本上所有妇女在怀孕和分娩期间都可能暴露于胎儿红细胞,是女性同种异体免疫的一个已知风险因素。IgG 类抗体经过胎盘进入胎儿体内后与胎儿的红细胞表面抗原结合,从而引起新生儿溶血病、流产、早产等妊娠问题^[20]。本次的研究中 RH 血型系统抗体、MNS 血型系统抗体、Lewis 血型系统抗体在有输血史患者占比更高但差异无统计学意义,其中 7 例的抗 D 抗体都是由妊娠免疫产生。因此应对孕产妇做不规则抗体筛查,减少新生溶血病、流产、死胎等不良妊娠事件,达到优生优育的目的。

通过与往年的数据分析发现,抗体的检出率在不断增加,同时检出的抗体更加多样化,MNS 血型系统抗体、Lewis 血型系统抗体等盐水反应的抗体数检出也在增加。通过这些数据还发现抗 Mur 抗体的检出率也不低,这与南方地区的高 Mur 抗原频率有关;据报道广州地区 Mur 抗原频率占 6.59%,中国台湾地区高达 7.3%^[21]。在日常工作中我们应根据本地区抗原抗体分布特点选择试剂细胞,以防止发生漏检。近几年科室为了减少漏检、错检保障输血安全,科室加强管理优化工作流程,在做交叉配血和抗体鉴定时微柱凝胶卡同时加做盐水介质的实验;同时科室组织学习及外派人员外出进修学习提升实验室技术水平。

本研究中有 41 例为未确定特异性的抗体,所占的比例较高,这可能与实验室检测能力、鉴定细胞质量、抗体较弱有关,也有可能是自身免疫性疾病产生自身抗体或用药引起的药物抗体。近几年越来越重视药物抗体,实验室应该加强学习,提高实验室检测水平。

本研究只观察了本院的住院患者,样本数有限,可能会对实验结果产生一些影响。

综上所述,RH 血型系统抗体、MNS 血型系统抗体、Lewis 血型系统抗体检出率最高,其中 RH 血型系统抗体更容易发生在有输血及妊娠后,在有免疫史的患者中也检出了抗 Jk^a 等抗体。因此,对抗筛阳性患者的进一步鉴定,取消不必要的红细胞输注,结合本区域抗体的特点改变实验流程和选择合适的试剂等,这些举措可以提高抗体检测水平减少不良反应,提高输血安全;同时可以防止对有生育潜力女性的致敏作用,达到优生优育目的。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张趁利,庞桂芝,姜白敏,等. 不规则抗体筛查在输血安全中的临床应用[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(2):99-102.
- [2] Noiret L, Slater A, Higgins JM. Determinants of red

- blood cell alloantibody detection duration; analysis of multiply alloimmunized patients supports peritransfusion factors[J]. *Transfusion*, 2017, 57(8):1930-1937.
- [3] Makarovska-Bojadzieva T, Velkova E, Blagoevska M. The impact of extended typing on red blood cell alloimmunization in transfused patients[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2017, 5(2):107-111.
- [4] 邱启东, 邱小兰, 李玉闽. 血型不规则抗体筛查 53614 例结果分析 [J]. *基层医学论坛*, 2014, 18(31):4270-4271.
- [5] 钟昌瑞, 阙庆和, 邱启东, 等. 57415 例住院患者的血型鉴定、抗体筛查分析及意义 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015, 36(12):1765-1766.
- [6] 阙庆和, 钟珍珍, 陈晓慧. 血型不规则抗体阳性分析及输血对策 [J]. *实验与检验医学*, 2021, 39(5):1302-1304.
- [7] Stack G, Tormey CA. Estimating the immunogenicity of blood group antigens; a modified calculation that corrects for transfusion exposures [J]. *Br J Haematol*, 2016, 175(1):154-160.
- [8] Schonewille H, van de Watering LMG, Brand A. Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusions in a nonhematologic alloimmunized patient cohort; is it time to take precautionary measures? [J]. *Transfusion*, 2006, 46(4):630-635.
- [9] Hauser RG, Esserman D, Karafin MS, et al. The evanescence and persistence of RBC alloantibodies in blood donors [J]. *Transfusion*, 2020, 60(4):831-839.
- [10] 吴继博, 马峰, 岳彦伟, 等. 不规则抗体筛查阳性患者输血策略的探讨 [J]. *中国输血杂志*, 2018, 31(8):831-833.
- [11] 詹廷西, 王静, 徐丹丹, 等. 输血前患者不规则抗体筛查及鉴定的临床意义探讨 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(3):335-338, 345.
- [12] 宋奥微, 马婷, 杨江存. 31858 例住院患者不规则抗体筛查及抗体鉴定结果分析 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2019, 35(2):169-173.
- [13] 金方思, 张瑛, 施顺秋, 等. Rh 抗原表型检测和不规则抗体筛查对孕产妇的临床意义 [J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(2):100-102, 107.
- [14] 李娜, 杨世明, 穆士杰. 住院患者 86672 例红细胞不规则抗体筛查结果及特异性抗体分布特点 [J]. *空军军医大学学报*, 2022, 43(8):875-878.
- [15] 董雅静, 苏瑞蕊, 张霁云, 等. 抗-M 抗体致噬血细胞综合征患者迟发性溶血性输血反应 1 例 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(8):600-602.
- [16] 林士连, 李嘉骅, 吕俊健, 等. 新生儿 MN 血型不合溶血病致重度水肿一例 [J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2021(4):62-63.
- [17] Verduin EP, Brand A, Schonewille H. Is female sex a risk factor for red blood cell alloimmunization after transfusion? A systematic review [J]. *Transfus Med Rev*, 2012, 26(4):342-353, 353. e1-353. e5.
- [18] 陈蕊, 和润泞, 刘昌盛, 等. 云南省地中海贫血儿童意外抗体筛查及输血对策的探讨 [J]. *中国输血杂志*, 2022, 35(6):636-639.
- [19] Dorothea, Evers, MD, et al. Red-blood-cell alloimmunisation in relation to antigens' exposure and their immunogenicity: a cohort study [J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(6):e284-e292.
- [20] 崔颖, 陈扬, 魏华, 等. 妊娠妇女 ABO/RhD 血型和不规则抗体特征及临床意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(16):3632-3635.
- [21] 龚淞颂, 沈伟, 王钰箐, 等. 中国部分人群 Mur 血型抗原分布及分子基础的研究 [J]. *中国输血杂志*, 2015, 28(8):997-1000.

(收稿日期:2022-08-29)

(本文编辑:阮方)