

罕见 B(A)与 CisAB 亚型家系成员血型血清学及遗传规律分析

刘乐霞,冯丽娜,赵国宏,梁俊杰,刘建岭,肖 玮,张国霞,徐闻铂(河北省沧州市中心血站质量管理科 061001)

【摘要】 目的 分析罕见 B(A)与 CisAB 亚型家系成员血型血清学特征及遗传规律。**方法** 采用血型血清学和聚合酶链反应-限制性片段长度多态性检测技术对 1 例 B(A)与 1 例 CisAB 亚型个体及其家系成员血型和基因型进行鉴定。**结果** B(A)亚型个体家系共 4 代成员中有 10 人血清学表型为 AxB,均为 B 等位基因第 7 外显子 640A→G 单碱基突变形成的 B(A)04 血型;CisAB 亚型个体家系共 4 代成员有 5 人为 CisAB,其中 2 人为 AxB 型,符合 B(A)亚型血清学表现,另外 3 人为 A₂Bx,均为 A 等位基因第 7 外显子 467C→T、803G→C 突变形成的 Cis-AB01 型。**结论** B(A)与 CisAB 亚型的血型血清学表现随个体、家系而异,二者无法通过血型血清学检测进行鉴别,需进行分子生物学检测,且均存在一定的家族遗传特征。

【关键词】 ABO 血型; B(A)亚型; CisAB 亚型; 血型血清学; 家系调查
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.05.045 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)04-0676-02

B(A)与 CisAB 亚型是 ABO 血型中最为特殊的亚型,二者均可在 A 或 B 等位基因中出现 1 个或 2 个碱基突变,导致编码的糖基转移酶具有双重功能活性,可同时发生 2 种特异性糖连接的酶促反应,可同时催化 A 及 B 抗原的形成^[1-2],遗传学表现为与 O 型者婚配生出 AB 型和 O 型子女,给血型鉴定和配血工作带来一定的困扰。笔者对 1 例 B(A)亚型、1 例 Cis-AB 亚型个体分别进行了家系调查,旨在分析中国人群中 B(A)、CisAB 个体及其家系成员血清学表型与分子遗传学背景。

1 资料与方法

1.1 一般资料 家系 1:先证者,男,72 岁,回族,胃癌,ABO 正反定型不符,资料报道见文献[3],调查对象为先证者及其家系成员共 4 代合计 17 例。家系 2:先证者,无偿献血者,女,48 岁,汉族,已婚,正定型为 AB 型,反定型检出抗-A,调查对象为先证者及其家系成员共 4 代合计 10 例。

1.2 试剂 单克隆抗-A、抗-B 血型定型试剂及抗-H、抗-A₁、抗人球蛋白、聚凝胺、谱细胞均购自上海血液生物医药有限责任公司,人源性抗-A、抗-B、Ac、Bc、Oc、A₂c 及自身红细胞由本实验室制备。

1.3 方法 (1)血型血清学试验:采用单克隆和人源性抗-A、抗-B、抗-A₁ 及 ABO 试剂以试管法进行常规正反定型检测,采用抗-H 试剂检测红细胞(Pc)表面 H 抗原,以 Bc 作为对照细胞。吸收放散试验、血型物质检测均参照文献[4],应用筛选细

胞和一组试剂谱细胞进行抗体筛选和抗体鉴定,明确有无不规则抗体的存在。(2)基因分型及序列测定:采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性检测技术对 B(A)、CisAB 亚型个体进行基因分型,序列测定由上海市血液中心国家血型参比室完成,方法参考文献[5]。

2 结 果

2.1 血型血清学检测结果 家系 1 中 B(A)亚型个体红细胞与抗-A₁ 不发生凝集,与单克隆抗及人源性抗-A 发生不同程度的弱凝集,与抗-B 发生较强凝集,A 抗原较正常弱很多,B 抗原接近正常,血清中含有较强的不规则抗-A,可以凝集 A₂ 细胞,红细胞与抗-H 反应强度不一;吸收放散试验证明先证者 B 抗原比正常 AB 型中的 B 抗原吸收能力弱,放散能力强,具有亚型的特点;部分个体血型物质检测为分泌型,只检出 H 血型物质,未检出 B(A)或 B、A 物质。家系 2 中Ⅱ2、Ⅱ3 个体(Cis-AB 亚型)红细胞与抗-A₁ 不发生凝集,与单克隆及人源性抗-A 发生弱凝集,与抗-B 发生较强凝集,A 抗原较正常弱很多,B 抗原接近正常,血清中含有较强的不规则抗-A,可以凝集 A₂ 细胞,Ⅰ2、Ⅲ1、Ⅳ1 个体(CisAB 亚型)红细胞与抗-A₁ 不发生凝集,与单克隆及人源性抗-A 发生强凝集,与抗-B 发生弱凝集,B 抗原较正常弱很多,A 抗原接近正常,血清中含有较强的不规则抗-B,红细胞与抗-H 反应增强,A 抗原比正常 AB 型中的 A 抗原吸收能力弱,放散能力强;部分个体血型物质检测为分泌型,只检出 A、H 血型物质。具体结果见表 1~2。

表 1 2 个家系中 B(A)、CisAB 亚型个体血型血清学鉴定结果

家系成员		正定型						反定型						血型物质
		单克隆试剂		人源性试剂		抗-H		抗-A ₁	A ₁ c	A ₂ c	Bc	Oc	自身 c	
抗-A	抗-B	抗-A	抗-B	Pc	Bc									
家系 1	Ⅰ 1	++	++++	+ ^s	++++	+++	+	0	++++ ^w	++	0	0	0	H
	Ⅱ 1	++	++++	+ ^s	++++	+++	+	0	++++ ^w	++	0	0	0	未做
	Ⅱ 3	++	++++	+ ^s	++++	±	+	0	++++ ^w	++	0	0	0	未做
	Ⅱ 5	++	++++	+ ^s	++++	+++	+	0	++++	++++	0	0	0	H
	Ⅲ 2	±	++++	±	++++	±	+	0	++++ ^w	++	0	0	0	H
	Ⅲ 4	+	++++	+	++++	±	+	0	++++	++	0	0	0	未做

续表 1 2 个家系中 B(A)、CisAB 亚型个体血型血清学鉴定结果

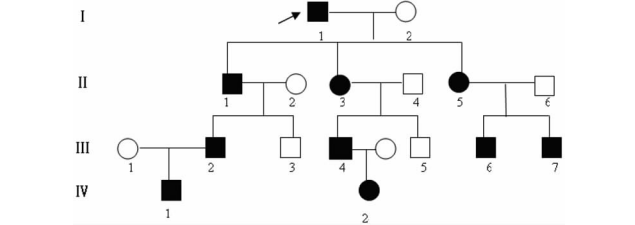
家系成员		正定型							反定型					血型物质
		单克隆试剂		人源性试剂		抗-H		抗-A ₁	A ₁ c	A ₂ c	Bc	Oc	自身 c	
		抗-A	抗-B	抗-A	抗-B	Pc	Bc							
家系 2	Ⅲ 6	++	++++	+ ^s	++++	+++	+	0	++ ^s	+ ^s	0	0	0	未做
	Ⅲ 7	++	++++	+ ^s	++++	+++	+	0	++ ^s	+ ^s	0	0	0	未做
	Ⅳ 1	++	++++	+ ^s	++++	±	+	0	++ ^s	+ ^s	0	0	0	未做
	Ⅳ 2	±	++++	±	++++	±	+	0	++++ ^w	++	0	0	0	未做
	Ⅰ 2	++++	++	++++	++	++++	+	0	0	0	++	0	0	A, H
	Ⅱ 2	++	++++	+	+++	++++	+	0	++	±	0	0	0	A, H
	Ⅱ 3	++	++++	+	+++	++++	+	0	++	±	0	0	0	A, H
	Ⅲ 1	++++	++	++++	++	++++	+	0	0	0	++	0	0	未做
	Ⅳ 1	++++	++	++++	++	++++	+	0	0	0	++	0	0	未做

注:家系 1 吸收放散试验为 10 人均含 A 抗原,其 B 抗原比正常 AB 型中的 B 抗原吸收能力弱,放散能力强。家系 2 吸收放散试验为 5 人均含 B 抗原,其 A 抗原比正常 AB 型中的 A 抗原吸收能力弱,放散能力强。w 表示阳性较弱,s 表示阳性较强。

表 2 2 个家系中 B(A)、CisAB 亚型个体血清学、基因型及序列测定结果

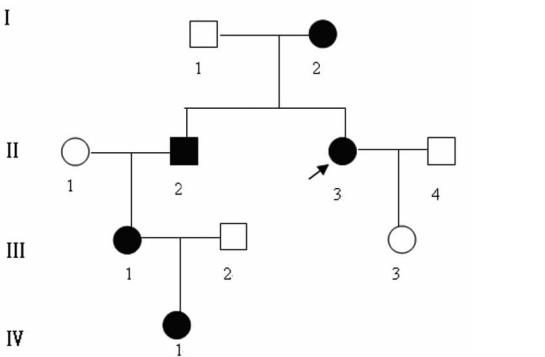
家系成员	血清学表型	基因型	序列测定结果	最终确定血型
家系 1	Ⅰ 1	AxB	B(A)04/O01	B(A)
	Ⅲ 1	AxB	B(A)04/O01	B(A)
	Ⅱ 3	AxB	B(A)04/O01	B(A)
	Ⅱ 5	AxB	B(A)04/O01	B(A)
	Ⅲ 2	AxB	B(A)04/B101	B(A)
	Ⅲ 4	AxB	B(A)04/B101	B(A)
	Ⅲ 6	AxB	B(A)04/O01	B(A)
	Ⅲ 7	AxB	B(A)04/O01	B(A)
	Ⅳ 1	AxB	B(A)04O01	B(A)
	Ⅳ 2	AxB	B(A)04/B101	B(A)
家系 2	Ⅰ 2	A ₂ B _x	A*102/O	CisAB
	Ⅱ 2	AxB	A*102/B	CisAB
	Ⅱ 3	AxB	A*102/B	CisAB
	Ⅲ 1	A ₂ B _x	A*102/O	CisAB
	Ⅳ 1	A ₂ B _x	A*102/O	CisAB

2.2 基因分型及序列测定结果 家系 1 共确认 10 例 B(A)亚型,男 7 例、女 3 例,测序结果均为 B 等位基因在第 7 外显子发生 640A→G 单碱基突变,形成 B(A)04 血型;家系 2 共确认 5 例 CisAB 亚型,男 1 例、女 4 例,测序结果均为 A 等位基因在第 7 外显子发生 467C→T、803G→C 突变,形成 CisAB01 血型。各家系血清型表型、基因型、序列检测结果见表 2,家系亚型遗传图见图 1~2。



注:■表示 B(A)亚型男性;●表示 B(A)亚型女性;箭头表示先证者。

图 1 家系 1B(A)亚型遗传图



注:■表示 CisAB 亚型男性;●表示 CisAB 亚型女性;箭头表示先证者。

图 2 家系 2CisAB 亚型遗传图

3 讨 论

CisAB 亚型最早报道于 1964 年^[6],B(A)亚型最早报道于 1985 年,二者发生频率非常低,约为 1/580 000~1/17 000^[7],遗传学表现为 B 型,血清学表现为 AxB 型,仅有少量 A 抗原和几乎正常的 B 抗原,血清中存在抗-A,可以和 A₁细胞和部分 A₂细胞发生凝集,H 物质增多或未增多。家系 1 中 B(A)亚型个体血型血清学检测结果基本与之相符。一般而言,Cis-AB 亚型血型血清学表现为 A₂B₃ 或 A₂B_x,以 A 抗原为主,B 抗原较弱,血清中存在较弱的抗-B,H 物质增多^[8]。家系 2 中 CisAB 亚型个体 I 2、Ⅲ 1、Ⅳ 1 血清学表现为 A₂B_x,但 II 2、II 3 个体血清学表现为 AxB 型,A 抗原较弱,B 抗原凝集正常,血清中含有抗-A,符合 B(A)亚型的血清学表现,不易与 B(A)亚型鉴别,与报道不相符^[8],其中 II 2、II 3 个体 A 抗原较弱,推测是由于 B 基因对 A 基因存在抑制作用,导致血清学表现出同一家系中不同 CisAB 的异质性。由此可见,仅采用血型血清学检测不能区别 B(A)与 CisAB 亚型,且二者血型血清学表现随个体、家系而异。部分 ABO 亚型,如 AxB 或 AB_x 等,通常 H 抗原较弱,如果发现 H 抗原很强,则很可能是 B(A)或 Cis-AB 亚型。

B(A)与 CisAB 血清学定型常由于正反定型结果不相符而需借助家系调查来确认,采用基因检测则可以在分子水平上提供一定的支持依据。2 个家系调查结果显示,B(A)与 CisAB 亚型均存在一定的遗传特征:B 型和 A 型基因位于同一条染色体上,而不是 2 个单独的等位基因,2 个基因能同时遗传给后代,孩子可以从双亲同时遗传到 A 和 B 基因,从双亲的某一方遗传到 O 或 B 等位基因,从而导致孩子的(下转第 679 页)

方法的灵敏度和特异性不高^[5]。近几年开始用羊水中甲胎蛋白(AFP)、二胺氧化酶(DAO)、IGFBP-1 等物质的检测来判断 PROM,提高检测率^[6]。IGFBP-1 是由蜕膜细胞、母儿肝脏等组织器官分泌,是胰岛素和孕酮依赖蛋白,因磷酸化不同而有 5 种异构体^[7]。在母体随着孕周的增加而上升,到中晚孕时期,主要以高磷酸化形式存在,羊水中以非磷酸化形式存在。母体有炎症时,白细胞释放前列腺素及蛋白酶,破坏蜕膜、绒毛间的细胞外基质界面,加强了胎膜的降解,子宫颈发生变化,使磷酸化的 IGFBP-1 经过胎膜薄弱区“渗漏”到阴道,故可在阴道分泌物中检测到 IGFBP-1,这可作为胎膜早破的检测标志^[8]。IGFBP-1 在羊水水中的浓度比母体血清中高 100~1 000 倍,而且不受血液、尿液、精液、宫颈黏液的影响。IGFBP-1 检测无需特殊设备,无需对操作人员进行特殊培训,在床边即可操作,数分钟内可得到试验结果。特别对门诊、急诊患者和病房的疑难病例有很好的使用价值。IGFBP-1 能检测出临床不能发现的微小破膜,大大地提高诊断的准确率和敏感性,降低早产风险^[9]。

综上所述,IGFBP-1 检测的灵敏度和准确度都明显高于 HCG 检测,IGFBP-1 实验可作为 PROM 的重要诊断标志。该方法具有操作简单、快速、准确,取材方便等优点,适用于基层医院推广,可为临床确诊 PROM 提供重要依据。

参考文献

[1] Steer P. The epidemiology of pretermLabour[J]. BJOG, 2005,112(Suppl 1):1-3.
[2] 金慕华,余娟. 孕妇胎膜早破及其实验室诊断的进展[J].

检验医学与临床,2011,8(23):2890-2892.
[3] 崔艳萍. 宫颈阴道分泌物中胰岛素样生长因子结合蛋白-1 预测早产的价值[J]. 国际医药导报,2006,12(9):20-21.
[4] Steer P. The epidemiology of preterm Labour[J]. BJOG, 2005,112(Suppl 1):1-3.
[5] Paternoster DM, Muresan D, Vitulo A, et al. CervicalpHIG-FBP-1 in the evaluation of the risk of preterm delivery[J]. Acta Obstet Gynecol Scand,2007,86(2):151-155.
[6] 潘玉香,刘华芬,高雪晴,等. IGFBP-1 检测对 41 周妊娠进行分娩预测的研究[J]. 中国保健医学:研究版,2007,15(12):128-129.
[7] Hebbar S, Samjhana K. Role of mid-trimester transvaginal cervical ultrasound in prediction of preterm delivery[J]. Med J Malaysia,2006,61(3):307-311.
[8] Smith V, Devane D, Begley CM, et al. A systematic review and quality assessment of systematic reviews of fetal fibronectin and transvaginal length for predicting preterm birth[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2007, 133 (2):134-142.
[9] 杜娟,周沫,胡小平,等. 胎儿纤维连接蛋白与胰岛素样生长因子结合蛋白-1 预测早产的临床应用[J]. 广东医学, 2009,30(5):761-763.

(收稿日期:2013-10-20 修回日期:2013-11-10)

(上接第 677 页)

血型血清学表现为 AB 型,即 A 和 B 抗原的传递呈稳定的 AB 顺式遗传方式,不分性别遗传,为常染色体共显性遗传。这种特殊的遗传方式导致 AB 型与 O 型个体婚配可生出 AB 型和 O 型子女,B(A)与 CisAB 亚型的出现补充了 ABO 血型经典的遗传规律,对于亲子关系鉴定具有重要的意义。B(A)血型共有 B(A)01~06 等位基因 6 种,国内已报道的有 B(A)02、B(A)04、B(A)05、B(A)06 等位基因,以 B(A)04 和 B(A)02 等位基因为主^[9]。迄今为止,从 GenBank 中可查询的 CisAB 亚型共有 4 种等位基因,分别为 01~04 型,其中 CisAB01 型为第 7 外显子 467C→T、803G→C 突变。家系 1 中 10 例 B(A)亚型个体均为 B 等位基因发生 nt640A→G 单碱基突变所形成的 B(A)04 型,单碱基错义突变引起氨基酸的改变,导致 214 位甲硫氨酸(Met)被缬氨酸(Val)置换,这是此家系出现 B(A)04 亚型个体的分子遗传学基础。家系 2 中 5 例 CisAB 亚型个体为 A 等位基因第 7 外显子 467C→T、803G→C 突变,符合 CisAB01 型特征。临床常用的血型血清学检测方法不能有效鉴别上述 2 种特殊亚型,二者的鉴别依赖于基因分型及序列测定。

B(A)与 CisAB 亚型个体若作为献血者漏检 A 或 B 抗原,若作为受血者漏检不规则抗-A 或抗-B,均将导致急性溶血性输血反应,危及患者生命。因此,作为受血者,因血清中存在不规则抗-A、抗-B,应输注 O 型洗涤红细胞或尽量实现家属同型互助献血,条件允许可采用自体输血。B(A)与 CisAB 亚型存在特殊性,在临床配血、定型、亲子鉴定中应引起高度的重视。

(致谢:感谢上海市血液中心国家血型参比室在分子生物学鉴定中给予技术支持和帮助!)

参考文献

[1] 邓志辉. 复合型 ABO 糖基转移酶的分子生物学与酶动力

学的研究[J]. 中国输血杂志,2007,20(4):352-355.
[2] Seto NO, Palcic MM, Compston CA, et al. Sequential interchange of four amino acids from blood group B to blood group A glycosyltransferase boosts catalytic activity and progressively modifies substrate recognition in human recombinant enzymes[J]. J Bio Chem, 1997, 272 (22): 14133-14138.
[3] 刘建岭,刘乐霞,肖玮,等. 一个回族家系中发现 8 例 B(A)亚型报告[J]. 中国输血杂志,2010,23(7):553-554.
[4] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:246-257.
[5] 郭忠慧,向东,朱自严,等. 罕见的 CisAB 与 B(A)血型的基因型研究[J]. 中华医学遗传学杂志,2004,21(4):321-324.
[6] Yamamoto F, McNeill PD, Kominato Y, et al. Molecular genetic analysis of the ABO blood group system; 2. cis-AB alleles[J]. Vox Sang,1993,64(2):120-123.
[7] Schenkel-Brunner H. ABO system. Human blood groups chemical and biochemical basis of antigen specificity[M]. 2nd ed. New York, USA: Springer Wien,2000:145-147.
[8] Daniels G. Human blood groups[M]. Oxford, England: Blackwell Scientific Publication,2002:236-256.
[9] 田力,范文成,姚志强,等. 罕见 B(A)血型的分子遗传学研究[J]. 中国输血杂志,2012,25(1):33-35.

(收稿日期:2012-06-12 修回日期:2013-08-22)