

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.19.043

1 例罕见 RhD——血型分析及临床输血策略探讨

隋委伽,孙亚军,黄海涛,王亚杰,杜春红[△]

天津医科大学总医院输血科,天津 300000

关键词:Rh 血型; RhD——; 血型鉴定; 不规则抗体筛查; 自体输血

中图分类号:R457.1

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2021)19-2926-03

Rh 血型系统是当前除 ABO 血型系统外具有较强的免疫原性,且最复杂、最具有多态性的血型系统^[1]。Rh 基因座有两个基因,即 RHD 和 RHCE。Rh 血型表型的多态性由 RHD 和 RHCE 基因突变所致,这两种基因在染色体上相对排列,因此易出现顺势基因重排,产生新的 Rh 抗原^[2]。变异型的 Rh 基因表达变异的 Rh 抗原,随着 DNA 测序技术的发展,已发现上百种 RHD 和 40 多种 RHCE 基因的变异型,例如弱 D、缺陷 D 或极弱 D,以及 Rh 抗原缺失表型(Rhnull、Rhmod)等^[3-4]。RhD——血型为 Rh 血型系统中十分罕见的变异型,其红细胞上 D 抗原正常或过量表达,但 C、c、E、e 抗原表达均缺失。本文报道了 1 例 RhD——血型、血清中有不规则抗体产生且有输血需求的病例。

1 资料与方法

1.1 病例资料 患者女性,年龄 12 岁,主诉尿失禁 2 年,加重伴腰痛 1 年,3 个月前于外院检查为 L₅~S₃ 椎管内肿瘤,行椎管内肿瘤切除术,术前首次血型鉴定结果正常,为 O、RhD+,无不规则抗体,由于术中出血,输入配合性异体悬浮红细胞 4 单位,未见输血不良反应,当再次配血时,发现该患者血清与任一血型红细胞反应均凝集,于是进一步鉴定患者血型,确认为罕见 RhD——血型。出院后患者仍有尿失禁症状,遂再次于本院门诊就诊,行骶尾椎 CT 平扫加增强扫描,发现 L₄~S₄ 椎管内仍见团块状异常信号,其内可见积气、积液及积血,收入神经外科治疗。入院后常规血型鉴定结果为 O、RhD+,但自身对照孔阳性,不规则抗体筛查强阳性,行 C、c、E、e 抗原检测结果均为阴性,通过与临床医生及家属进行沟通,发现该患者既往已明确为 RhD——血型。该患者父母、弟弟均为正常 Rh 表型,且无明显证据表明其家族内有近亲婚育史。由于该患者 L₄~S₄ 椎管内占位性病变,本院神外科拟于全身麻醉下行椎管内肿瘤切除术,鉴于患者为特殊血型且术中可能有出血风险,暂时未有配

合性的血液资源,经输血科会诊,认为该患者符合自体采血要求,可于术前采集自体血液用于术中回输。于 2021 年 1 月 27 日进行自体采血 200 mL,采血前血常规结果:血红蛋白(Hb)120 g/L,红细胞计数(RBC)4.38×10¹²/L,血细胞比容(Hct)35.6%,血小板计数(PLT)224×10⁹/L,白细胞计数(WBC)4.51×10⁹/L,平均红细胞体积(MCV)81.3 fL,平均红细胞血红蛋白含量(MCH)27.5 pg,平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)337 g/L,肝肾功能正常。采血后患者无任何不良反应。于 2021 年 2 月 3 日进行手术,手术顺利,术中出血约 200 mL,输入自体血 200 mL,异体血浆 400 mL,术后心率 90 次/分,血压 128/67 mm Hg,呼吸 17 次/分,血氧饱和度 98%,予以止痛、止血、抑酸护胃、预防感染、营养神经等对症治疗,密切观察患者病情变化。于 2021 年 2 月 4 日复查血常规:Hb 111 g/L,RBC 4.02×10¹²/L,Hct 32.2%,PLT 234×10⁹/L,WBC 9.96×10⁹/L,MCV 80.1 fL,MCH 27.6 pg,MCHC 345 g/L,肝肾功能等均无异常。术后 24 h 入量为 4 160 mL,出量为 4 330 mL,伤口引流量为 80 mL,查体结果显示神经系统基本反射均正常,继续予以对症治疗,密切观察。患者术后恢复可,于 2021 年 2 月 20 日拆线。2021 年 2 月 22 日出院,嘱患者出院后 1 周神经外科门诊随诊,3 个月后复查腰骶磁共振成像,如有病情变化,随时就诊。

1.2 仪器与试剂 AUTOVUE 全自动血型分析仪、ABO/Rh 正反定型微柱凝胶检测卡和抗人球蛋白检测卡购自美国 Ortho-Clinical Diagnostics 公司;ID-Incubator37S I 孵育器、ID-Centrifuge12S II 离心机购自美国 BioRad 公司。IgM 型单克隆抗-A、抗-B 血清、不规则抗体筛查试剂盒均购自长春博德生物技术有限公司;IgM 型抗-D、抗-C、抗-c、抗-E、抗-e,IgG 型抗-D 血清购自上海血液生物医药有限公司;自制 5 人份 5%反定型 A、B、O 红细胞悬液。

[△] 通信作者,E-mail:15822661978@163.com。

本文引用格式:隋委伽,孙亚军,黄海涛,等.1 例罕见 RhD——血型分析及临床输血策略探讨[J].检验医学与临床,2021,18(19):2926-

1.3 检测方法

1.3.1 血型鉴定 采集患者肘静脉血 5 mL 于乙二胺四乙酸二钾抗凝管中,标本离心待用,ABO/Rh 血型鉴定参照 AUTOVUE 全自动血型分析仪说明书操作;盐水试管法复检 ABO/Rh 血型参照盐水试管法标准操作规程;C、c、E、e 抗原检测参照试剂盒说明书操作。

1.3.2 不规则抗体筛查和直接抗人球蛋白试验 参照试剂盒/检测卡说明书操作。

1.3.3 5 人份 5% 反定型 A、B、O 红细胞悬液配制 选取 A、B、O 3 种血型标本各 5 份,用生理盐水分别洗涤红细胞 3~5 次,离心后取 A、B、O 压积红细胞,用生理盐水配制成 5% 的反定型 A、B、O 红细胞悬液备用。

1.4 检测结果

1.4.1 ABO 和 Rh 血型鉴定 ABO/Rh 正反定型微柱凝胶检测卡血型鉴定结果:正定型 O 型,反定型 O 型,自身对照(+),RhD(++++)。盐水试管法:正定型 O 型,反定型 O 型,自身对照(-),O 型红细胞(-)。Rh 抗原分型:抗-C(-),抗-c(-),抗-E(-),抗-e(-)。盐水试管法:IgG 型抗-D(++++).

1.4.2 不规则抗体筛查及直接抗人球蛋白试验 抗人球蛋白检测卡鉴定结果:不规则抗体筛查(++++),自身对照(+),直接抗人球蛋白试验(+).盐水试管法:不规则抗体筛查(-),自身对照(-).

2 讨论

在输血医学中,人类红细胞血型系统具有十分重要的意义,截至 2017 年,已经发现并经证实的红细胞血型抗原可归于 36 个血型系统,共有 45 个基因,346 个抗原,1 802 个等位基因。Rh 抗原共有 55 个,临床上具有重要意义的是 D、E、C、e、c 抗原^[5]。Rh 抗原基因位于 1 号染色体短臂 1P34.3~1P36.1 上,包括两个基因 RHD 和 RHCE,每个基因都由 10 个外显子组成,外显子 1~7 编码 50~60 个氨基酸,外显子 8~10 编码最后 58 个氨基酸。RHD 和 RHCE 基因编码区有 96% 以上同源且紧密连锁,因此二者之间极易出现基因重组、基因杂交等,产生变异的 Rh 抗原。目前应用分子生物学技术发现多种 Rh 血型变异体^[3-4],其中 RhD-- 血型属于稀有的 Rh 血型变异体,其特点是红细胞膜上 C、c、E、e 抗原的完全缺失和 D 抗原的过量或正常表达,在盐水介质中与 IgG 型抗-D 血清能产生强凝集反应^[6-8]。关于产生 RhD-- 血型的分子生物学机制目前尚不清楚,考虑可能与以下两种情况有关:一是由于 RHCE 基因完整但无表达活性;二是 RHCE 基因部分缺失或突变。RhD-- 血型虽然十分罕见,但却具有十分重要的临床意义,该血型个体

极易经输血或妊娠免疫产生高效价的针对 C/c、E/e 位点的特殊抗体,即抗-Hro(抗-Rh17)联合抗体,这类抗体除了不与 RhD--、Rhnull 及 Rhmod 细胞反应外,与其他一般献血者血细胞均能出现强凝集反应,从而导致严重的溶血性疾病^[9]。

本例患者因首次血型鉴定时未发现是 RhD-- 血型,导致其输入交叉配血相合但血型不符的悬浮红细胞而产生不规则抗体,使该患者今后输血更加困难。该患者在本院进行血型鉴定时,AUTOVUE 全自动血型分析仪显示 ABO 血型正反定型相符,RhD(++++),但自身对照(+),盐水试管法血型复检时自身对照(-),其血清在盐水介质中与抗体筛查谱细胞无反应,在抗人球蛋白介质中与抗体筛查谱细胞均呈强阳性反应,且自身对照及直接抗人球蛋白试验均为阳性结果,提示患者血清中可能有 IgG 型的不规则抗体或伴自身抗体。患者红细胞 Rh 抗原分型结果均为阴性,提示该患者无 C、c、E、e 抗原。其红细胞与 IgG 型抗-D 在盐水介质中呈强阳性凝集(++++),表明该患者红细胞表面 D 抗原非正常表达,通过与临床沟通得知该患者既往已鉴定为 RhD-- 血型,且已输注了 RhD+,C、c、E、e 表型正常的异体悬浮红细胞 4 单位,因此该患者体内可能产生了高效价的针对 C/c、E/e 位点的不规则抗体。由于该患者拟行全身麻醉下椎管内肿瘤切除术,术前需要备血,且暂时未找到相配合的血液资源,但鉴于患者身体状况良好,无其他并发症,符合自体采血要求,术中用量预估较少,于是在术前 1 周采集患者自体血液 200 mL 备用,最终术中回输 200 mL 自体血及 400 mL 异体血浆,手术过程顺利,未发生输血不良反应。术后患者无其他严重并发症出现,生命体征平稳,血常规结果正常,暂不需要输注悬浮红细胞及其他血液成分,术后严密观察病情,予以止痛、止血、抑酸护胃、预防感染、营养神经等对症治疗,患者恢复良好,顺利出院。

RhD-- 血型在不同人群中的出现频率不同。由于孕妇为 RhD-- 缺失型而导致的胎儿或新生儿溶血病,目前少有成功治愈的报道。鉴于目前大部分医院孕妇产前或其他患者进行血型鉴定时,常规只进行 D 抗原检测,而只有当 D 抗原阴性时才进行 C、c、E、e 抗原检测,因此导致很多 Rh 变异血型被漏检。当该部分漏检患者作为受血者时,极易被当成正常 RhD+ 血型者进行输血,从而导致高效价不规则抗体的产生,尤其对有生育需求的女性,将导致其无法生育。有研究报道了 1 例 RhD-- 血型患者由于血型鉴定错误输注了 RhD+,C、c、E、e 表型正常的悬浮红细胞 4 单位而产生了抗-C、抗-c、抗-E、抗-e,高频抗-Hro 及抗-Jka、抗-Lea 抗体,该患者后续输血治疗中

只能选择自体血液储存回输的方式^[10]。此外,RhD—一血型患者作为献血者时,其血液理论上不会对受血者产生危害,但会造成血液资源的浪费。当这类罕见血型的患者需要输血时,应首先联系各地血液中心或国际血液机构,寻找同血型的血液资源;其次进行家族谱系调查,在近亲间寻找同型血液,同时近亲血液输注前应当进行辐照处理,避免输血相关性移植物抗宿主反应的发生;最后,如果这类患者需要手术,且符合自体采血要求,可进行自体备血,以保证输血安全。

综上所述,RhD—一血型等其他 Rh 变异血型虽然罕见,但临床意义重大,一旦漏检或误检将可能导致患者后续输血困难或其他严重的溶血反应,甚至引起死亡。因此有条件的医院及血液中心在进行常规 ABO/Rh 血型鉴定时,可尽量开展 C、c、E、e 抗原检测及基因测序等,同时应加强与临床的沟通,保证输血安全。

参考文献

[1] RAUD L,FEREC C,FICHOY Y. From genetic variability to phenotypic expression of blood group systems[J]. Transfus Clin Biol,2017,24(4):472-475.
[2] DANIELS G. Variants of RhD — current testing and clinical consequences[J]. Br J Haematol,2013,161(4):461-470.
[3] POLIN H,PELC-KLOPOTOWSKA M,DANZER M,et al. Compound heterozygosity of two novel RHAG alleles leads to a considerable disruption of the Rh complex[J].

Transfusion,2016,56(4):950-955.
[4] DE ALMEIDA F A A,DEZAN M R,OLIVEIRA V B,et al. Effectiveness of strategies to screen for blood donors with RH variants in a mixed population[J]. Transfus Apher Sci,2020,59(2):102720.
[5] LADOWSKI J M,MARTENS G R,REYES L M,et al. Examining epitope mutagenesis as a strategy to reduce and eliminate human antibody binding to class II swine leukocyte antigens[J]. Immunogenetics,2019,71(7):479-487.
[6] 陈俊,马雨东. 探讨 RhD 阴性表型中个体 D 基因多态性研究[J]. 河北医学,2017,23(2):284-286.
[7] 燕磊,李洁平,赵震焱. Rh 缺失型 D—一个体及家庭成员的血型鉴定与遗传分析[J]. 承德医学院学报,2019,36(6):471-475.
[8] 李楚,张勇萍,张从利,等. Rh 缺失型-D-表型的血型血清学检测及其临床意义分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2018,34(5):448-451.
[9] 肖艳,张雪睿,冯文斌,等. Rh C/E 缺失型的分析:附 1 例血型报道[J]. 临床血液学杂志(输血与检验),2020,33(3):433-434.
[10] DE VOOGHT K M,DEMIR A Y,FOLMAN C C,et al. Successful transfusion care for a patient with the Rhesus-D phenotype and antibodies against Rh17 and two additional alloantibodies[J]. Ann Hematol,2012,91(6):963-964.

(收稿日期:2021-01-11 修回日期:2021-04-23)

(上接第 2918 页)

[30] 尧良清,袁蕾,华克勤. 上腹部转移性卵巢癌外科治疗热点问题[J]. 中华转移性肿瘤杂志,2020,3(4):247-251.
[31] CHEN W,ZHENG R,BAADE P D,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
[32] ELIES A,RIVIÉRE S,POUGET N,et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther,2018,18(6):555-566.
[33] VAN DRIEL W J,KOOLE S N,SIKORSKA K,et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer[J]. N Engl J Med,2018,378(3):230-240.
[34] SPILIOTIS J,HALKIA E,LIANOS E,et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer:a prospective randomized phase III study[J]. Ann Surg Oncol,2015,22(5):1570-1575.
[35] LIU B,HUANG G,JIANG C,et al. Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation of liver metastasis from ovarian cancer:a single-center initial experience[J]. Int J Gynecol Cancer,2017,27(6):1261-1267.

[36] VOGL T J,NAGUIB N N,LEHNERT T,et al. Initial experience with repetitive transarterial chemoembolization (TACE) as a third line treatment of ovarian cancer metastasis to the liver:indications,outcomes and role in patient's management[J]. Gynecol Oncol,2012,124(2):225-229.
[37] BURGER R A,BRADY M F,BOOKMAN M A,et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer[J]. N Engl J Med,2011,365(26):2473-2483.
[38] KAYE S B. Progress in the treatment of ovarian cancer-lessons from homologous recombination deficiency-the first 10 years[J]. Ann Oncol,2016,27(Suppl 1):i1-i3.
[39] MOORE K,COLOMBO N,SCAMBIA G,et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. N Engl J Med,2018,379(26):2495-2505.

(收稿日期:2021-01-20 修回日期:2021-05-10)