

上皮性肿瘤胃黏膜活检病理诊断共识[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(5): 289-293.

[16] 王金鹏, 翟惠虹, 焦月, 等. 内镜联合蓝激光成像对萎缩及肠上皮化生的诊断价值[J]. 首都医科大学学报, 2018, 39(5): 663-668.

[17] 于榛. 慢性萎缩性胃炎的相关因素及内镜与病理诊断比较的临床意义构建[J]. 中国医药指南, 2018, 16(21): 57-58.

[18] 唐治蓉, 龙琼先, 刘欣雅, 等. 内镜粘膜活检组织的病理诊断思路及陷阱[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(1): 6-9.

[19] DOHI O, YAGI N, MAJIMA A, et al. Diagnostic ability of magnifying endoscopy with blue laser imaging for early gastric cancer: a prospective study[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(2): 297-303.

[20] 唐琳. 窄带成像联合放大内镜诊断慢性萎缩性胃炎及肠上皮化生的临床研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2016.

[21] 孙锦晨, 崔俊, 黄留业. 蓝激光成像技术与智能分光比色技术对早期胃癌诊断价值的研究[J]. 中国内镜杂志, 2018, 24(10): 49-52.

[22] RUGGE M, GENTA R M, DI M F, et al. Gastric Cancer as Preventable Disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(12): 1833-1843.

[23] 孙文美, 黄留业, 崔俊. 蓝激光成像技术在上消化道早癌及癌前病变中的应用进展[J/CD]. 中西医结合心血管病

电子杂志, 2018, 6(34): 22-23.

[24] YOSHIDA N, HISABE T, HIROSE R, et al. Improvement in the visibility of colorectal polyps by using blue laser imaging (with video) [J]. Gastrointest Endosc, 2015, 82(3): 542-549.

[25] YOSHIDA N, HISABE T, INADA Y, et al. The ability of a novel blue laser imaging system for the diagnosis of invasion depth of colorectal neoplasms[J]. J Gastroenterol, 2014, 49(1): 73-80.

[26] TOGASHI K, NEMOTO D, UTANO K, et al. Blue laser imaging endoscopy system for the early detection and characterization of colorectal lesions: a guide for the endoscopist[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2016, 9(1): 50-56.

[27] EZOE Y, MUTO M, UEDO N, et al. Magnifying narrow-band imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal Cancer[J]. Gastroenterol, 2011, 141(6): 2017-2025.

[28] GRAHAM D Y. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits[J]. Gastroenterol, 2015, 148(4): 719-731.

(收稿日期: 2019-02-16 修回日期: 2019-05-04)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 17. 050

Mur 血型系统的最新研究进展

蒋群芳, 秦瑛键, 张崇林, 吴革成, 李 奇 综述, 韦沂媛 审校
广西壮族自治区桂林市妇女儿童医院, 广西桂林 541001

关键词: Mur 抗原; 抗-Mur 抗体; 血型糖蛋白 A; 血型糖蛋白 B; Miltenberger 血型系统
中图法分类号: R552 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2019)17-2572-04

Mur 血型抗原一种由血型糖蛋白 A 和血型糖蛋白 B 基因杂合产生的位于红细胞表面的新型抗原, 由于目前对该抗原抗体的认识不足及其鉴定技术的限制, 造成了人们在对 Mur 抗原阴性患者在抗体鉴定或交叉配血时的误区^[1-2]; 患者因抗体类型迟迟未定或交叉配血实验无法通过, 导致 Mur 抗原阴性患者因“无血可输”而贫血加重。本文针对 Mur 抗原血型系统、抗-Mur 抗体的临床意义、Mur 抗原和抗体的检测方法以及抗-Mur 抗体阳性患者的临床输血对策等方面进行综述。

1 Mur 抗原血型系统的发展

Miltenberger 血型系统是 MNS 血型系统的亚系统, Mi. III 血型(GP. Mur)是该系统的一种特殊表型, 是由血型糖蛋白 A(GPA)和血型糖蛋白 B(GPB)的基因杂合产生, 如基因转换或 MNS 血型系统中血型糖蛋白 A 和 B 基因的重组, 导致血型糖蛋白以杂交

分子的形式在红细胞上被显示^[1-2]。Miltenberger 血型抗原系列最初起于即抗-Mur 抗体的发现, 1966 年 CLEGHORN 将已经发现的 4 例患者的血清抗体, 即抗-Vw、抗-MP、抗-Mur、抗-Hil 所识别的同种异体抗原归类为 Miltenberger 系列^[3]。后来 TIPPETT 等对其重新定义和分类, TIPPETT 命名中的 GP 表示血型糖蛋白, 之后是标点符号“.”, 接着写上该血型先证者姓名的缩写, 如用 GP. Mur 取代 Mi. III, Mur 是该血型先证者名字的缩写, GP. Mur 代表表型, GP(B-A-B)代表变异的血型糖蛋白, GYP(B-A-B)Mur 则表示该变异的血型糖蛋白基因型。传统的分类法已经应用多年, 在日常血型工作中实际上难于完全舍弃, 因此在新的命名后可加一括号, 写入相应的传统命名, 如 GP. Mur(Mi. III), 以便于识别与理解^[4]。

2 Mur 血型抗原的分布及分子基础

Mur 抗原在世界大部分人群中的分布频率为

0.1%，而在欧美人群中该抗原非常罕见，尤其是白种人，其频率为 0.009 8% (50/101)，远远低于世界平均频率；但在东方人群中其分布频率相对较高，亚洲地区以我国为最高，其中云南怒族 Mur 抗原的分布频率为 22.65% (128)，不同地区及人群 Mur 抗原的分布频率如表 1 所示^[1-5]。通过对 Mur 抗原的遗传学研究发现，Mur 抗原来自 GYPB 基因上 DNA 小片段的替换，替换片段位于 GYPA 外显子 3 的 5' 端和内含子 3 的 3' 端序列^[6]；而 GYPA 替换的片段是 GYPB 假外显子上无功能的剪接位点，该位点被 GYPA 上功能性的剪接位点序列替换后即可表达新的复合外显子；这个复合外显子包括 GYPB 假外显子的 5' 和 GYPA 外显子 3 的 3' 端，表达的是一个变大的 GPB 分子；GYP(B-A-B) Mur 中 GYPA 插入的片段至少有 55 bp、98 bp、131 bp 3 种。GP Mur 表型红细胞除 Mur 抗原外还可有其他 Mi 抗原，此外 Mur 抗原一般和 s 抗原共同遗传^[6]。

表 1 不同地区及人群 Mur 抗原的分布频率		
地区及人群	抗原频率[n(%)]	检测方法
国内		
台湾	264(4.92)	PCR
香港	6 421(6.28)	微板法
广州市	91(6.59)	PCR、抗-Mur 血清学
中山市	416(6.70)	纯化抗-Mur 血清学
惠州市	1 119(5.61)	微板盐水法、凝聚胺法
福建省	128(7.55)	血清学、吸收放散实验
广西壮族	2 829(11.29)	盐水法、96 孔微板法
广西侗族	844(15.40)	盐水法
安徽省	2 660(0.90)	PCR、盐水法、凝聚胺
云南省	201(3.48)	U 型微板、PCR
云南怒族	128(22.65)	血清学
上海市	2 970(0.51)	96 孔微板法
国外		
马来西亚	306(2.80~4.90)	盐水微板法
日本	16 000(0.006)	—
白种人	50 101(0.009 8)	—
美国华人	211(4.70)	—

注：—为无数据

3 抗-Mur 抗体的产生及其临床意义

上海地区和云南地区用已知的抗-Mur 血清在上海和云南少数民族的献血者中用 U 型微孔板法筛查 Mur 抗原，得出 Mur 血型抗原表型在这两种人群中的分布频率，同时对血清学筛选出的 Mur 抗原阳性标本进行 Mihenberger 血型基因 SSP 分型，进行 GYPB 假外显子的 PCR 扩增和直接测序或克隆后测序分析。通过对 33 例 Mur 抗原阳性献血者进行 DNA 的

分析发现 27 份上海献血者阳性标本及 6 份云南阳性标本均为 GYP(B-A-B) Mur，即为 GP. Mur 型。其余 2 例 Mur 抗原阳性献血者 DNA 测序结果为 1 种新的 GYP(B-A-B) 杂交基因型，命名为 GYP Mi. III Shanghai，其突变的位点为 GYPB 上 209C>A、220A>G、224A>G、227A>C、内含子 3 的 1T>G，推测产生的蛋白序列与 GE Bun 一致，即中国人群中 Mur 抗原阳性表型对应的基因型至少包括 GYP 卐 III 和 GYP Mi. III Sanghai 这两种类型^[3,7]。

人体内的抗-Mur 多数为天然 IgM 抗体，少数为 IgG 免疫抗体，二者可单独或同时存在，比如在一项针对我国汉族人群的调查报道中发现，抗-Mur 抗体在盐水法与抗球蛋白介质中均有凝集反应，该抗体具有 IgM+IgG 性质的^[8]。抗-Mur 和大多数 Miltenberger 血型系统的抗体类似，可与多个 Mi 抗原交叉反应，抗-Mur 抗体在 pH 5.5~8.5 范围内均有活性，其抗血清与 Mur 抗原阳性的红细胞发生凝集反应的强度随着 pH 的增高，凝集强度逐渐减弱。木瓜酶、无花果酶等蛋白酶能够破坏红细胞上 M、N、s 抗原，因此也能够破坏 Mur 抗原^[9]。

Mur 抗原在人脐带血中已经发育成熟，有报道称 Mur 抗原可引起新生儿溶血病，我国台湾多次报道该不规则抗体在母亲孕期中的出现，可引起高胆红素血症为主的新生溶血病^[10]。1996 年一位香港妇女在生产第 5 个孩子时，出现中度黄疸，最后诊断为抗-Mur 抗体引起新生儿溶血病。2000 年上海发现了首例由抗-Mur 抗体引起的溶血反应。在广东汉族人群中发现的兼有 IgM 和 IgG 性质的抗-Mur 抗体引起的输血反应，在临床上与 ABO 血型不合的输血反应类似，再次说明这个低频率抗原在东方人群出现频率较高，应引起我国广大输血工作者的高度重视，不同地区及人群 Mur 抗体的分布频率如表 2 所示^[1,5,10-12]。

表 2 不同地区及人群抗-Mur 抗体的分布频率		
地区及人群	抗体频率[n(%)]	检测方法
国内		
广州市	91(6.59)	微柱凝胶卡
广州番禺区	15 000(0.20)	谱细胞
中山市	14 210(0.11)	微板聚凝胺三步法
福建省	8 000(0.21)	谱细胞微板法
上海市	10 000(0.11)	盐水凝集
惠州市	8 686(0.35)	微板盐水法和凝聚胺法
国外		
马来西亚	33 716(0.30)	盐水微板法

4 Mur 抗原和抗体的检测方法

Mur 血型抗原的检测方法目前主要分为两类——免疫学和基因学；免疫血清学可以通过采用 96

孔微量板法(U型微孔板法)使用单克隆抗-Mur试剂对献血者样本进行Mur抗原检测,亦可采用人源化抗-Mur血清检测Mur抗原表达情况^[13];对于免疫血清学检测阳性的标本,可采用PCR-SSP检测方法或MLPA方法分析Mur抗原基因的表达情况,从基因水平上对Mur血型进行确认,有助于Mur血型检测方法的标准化、规范化,同时进行直接测序或克隆后测序分析。采用PCR-SSP法或多重连接探针扩增技术(MLPA)法分析Mur抗原的基因,亦可解决了因缺乏商品化抗-Mur试剂导致Mur抗原鉴定难以开展的难题^[14]。

对于Mur抗体的检测可采用凝胶卡筛查献血者血清中37℃有活性的抗-Mur抗体,用已知Mur抗原阳性试剂红细胞对献血者血浆样本进行抗-Mur抗体筛查,并对筛查阳性的标本进行抗体特异性鉴定。目前,市场上出现的一些进口谱细胞,它的商品化给我国的临床工作带来了极大的方便,但是进口谱细胞有一定局限性,由于在欧美人群中该抗原非常罕见,尤其是白种人其频率为0.009 8%(50/101),远远低于我国平均频率,因此更易漏检有关针对中国人群的不规则抗体,在使用时应引起高度重视^[15-17]。Mur抗体在我国出现的频率较高,因此,抗体筛选细胞需含有Mur抗原的O型试剂红细胞,以便能检出抗-Mur抗体,才不至于漏检。这对于我国人群有极为重大的临床意义,从而为抗体阳性的患者提供该抗原阴性的血液输注^[18-20]。

5 抗-Mur抗体阳性患者的临床输血对策

研究表明,抗-Mur抗体可以引起溶血性输血反应及新生儿溶血病发生。安徽地区进行的一项对接受GP.Mur阳性血液患者的回顾性调查发现,GP.Mur阴性的患者输注GP.Mur阳性的红细胞后可刺激抗-Mur抗体产生及不同程度的输血反应。因此,如GP.Mur阴性的患者确实需要输注红细胞时,尽量选择GP.Mur抗原阴性的红细胞输注^[20-22]。此外,如地区性献血人群中Mur抗原分布频率及抗-Mur发生频率相对较高,有必要在不规则抗体筛选细胞中增加含有Mur抗原的红细胞,防止抗-Mur抗体漏检,进一步降低临床血浆输注不良反应的风险^[15]。通过对各地区无偿献血者抗-Mur抗体及Mur抗原进行检测,了解其在人群中的分布频率,建立本地区的Mur血型检索库,既能有效避免含有Mur抗体的血液制品流入临床,又能减少由抗Mur抗体引起的疑难配血及输血不良反应,并快速找到相合血源,同时有利于稀有血型献血者的保留和电子配血的开展及推广^[23-25]。

6 展 望

在亚洲地区Mur血型抗原、抗体发生频率均明显

高于RhD血型抗原、抗体的发生频率,不规则抗体的检测应增加Mur阳性筛选红细胞,供血者和受血者均应检测Mur血型是否相合,以进一步提高临床输血安全。此外,由于人种、地域和民族的不同,Mur血型抗原的多态性分布也不尽相同,随着血型抗原和抗体的鉴定技术层出不穷,人们对Mur抗原抗体的认识势必会逐步提高,从而为Mur抗原阴性患者的临床治疗提供条件。分子生物学实验技术在Mur抗原抗体检测中的应用势必成为将来的发展趋势。

参考文献

- [1] 周娟,刘忠. Miltenberger 血型系统的研究进展[J]. 中国输血杂志,2013,26(12):1294-1296.
- [2] CHEN C, TAN J, WANG L, et al. Unexpected red blood cell antibody distributions in Chinese people by a systematic literature review [J]. Transfusion, 2016, 56(4): 975-979.
- [3] 龚泓颢,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.
- [4] 吴红,唐绮,刘强. 低频率抗-Mur 引起的疑难配血 1 例[J]. 中国输血杂志,2014,27(1):80-82.
- [5] 孙爱农,段生宝,易峰,等. Mur 血型抗原抗体调查及应用研究[J]. 中国输血杂志,2017,30(6):586-589.
- [6] 孙爱农,孙雯婷,李勇. Miltenberger 血型系列和 Mur (MNS10)血型抗原及其临床意义[J]. 中国输血杂志,2010,23(5):403-406.
- [7] HSU K, LIN Y C, CHANG Y C, et al. A direct blood polymerase chain reaction approach for the determination of GP. Mur (Mi, III) and other Hil+ Miltenberger glycoprotein variants [J]. Transfusion, 2013, 53(5):962-971.
- [8] 莫秋红,刘金莲,周先果,等. 引起溶血性输血反应 3 例低频率抗-Mur 抗体特征探析[J]. 内科,2009,4(4):572-573.
- [9] 焦伟,黎海澜,王晨,等. 广西侗族人群稀有血型 Mur 抗原的调查研究[J]. 广西医科大学学报,2010,27(6):962.
- [10] YANG C A, LIN J A, CHANG C W, et al. Selection of GP. Mur antigen-negative RBC for blood recipients with anti-'Mi^a' records decreases transfusion reaction rates in Taiwan [J]. Transfus Med, 2016, 26(5):349-354.
- [11] 王颖,刘长利,苗天红. Miltenberger 血型系列和 Mia、Mur 抗原[J]. 中国输血杂志,2013,26(3):192-194.
- [12] 严凤好,朱春燕,李雪群,等. 惠州地区无偿献血者抗-Mur 筛查及 Mur 抗原频率分布[J]. 广州医药,2015,46(3):75-77.
- [13] 刘忠,孙爱农,谭方圆,等. Mur 血型分子诊断方法的建立与应用[J]. 中国输血杂志,2009,22(10):793-796.
- [14] 魏玲,姬艳丽,莫春妍,等. 广州地区无偿献血者抗-Mur 筛查及 Mur 抗原基因型检测[J]. 南方医科大学学报,2012,32(12):1833-1835.

[15] 谢敬文,蓝文莉,严康峰,等. 献血人群 Mur 血型的筛查研究[J]. 临床输血与检验,2016,18(4):384-386.

[16] 刘达庄,朱自严,BYRNE P,等. 低频率抗体抗-Mur 引起的溶血性输血反应[J]. 中国输血杂志,2000,13(1):8-10.

[17] HEATHCOTE D,CARROLL T,WANG J J,et al. Novel antibody screening cells, MUT + Mur kodecytes, created by attaching peptides onto red blood cells [J]. Transfusion,2010,50(3):635-641.

[18] 严凤好,朱春燕,李雪群,等. 惠州地区无偿献血者 Mur 血型检索库的建立[J]. 中国输血杂志,2016,29(2):137-139.

[19] RICHARD M,ST-LAURENT J,PERREAULT J,et al. A new SEMA7A variant found in Native Americans with alloantibody [J]. Vox Sang,2011,100(3):322-326.

[20] KAWABATA K,UCHIKAWA M,OHTO H,et al. Anti-KANNO:a novel alloantibody against a red cell antigen of high frequency [J]. Transfus Med Rev,2014,28(1):23-28.

[21] JOHNSON S T. JMH blood group system:a review [J]. Immunohematology,2014,30(1):18-23.

[22] 孙爱农,魏双施,廖艳婷,等. 人源 Mur 血型抗体的鉴定和应用——附 1 例报告 [J]. 中国输血杂志,2016,29(12):1327-1330.

[23] 蓝欲晓,孙革. 低频率抗 Mur 抗体引起溶血性输血反应的调查研究[J]. 江西医学检验,2005,23(3):203-204.

[24] CHENG C K,LEE C K,LIN C K. Clinically significant red blood cell antibodies in chronically transfused patients:a survey of Chinese thalassemia major patients and literature review [J]. Transfusion,2012,52(10):2220-2224.

[25] MO Z,LI H,HUANG L,et al. Prevalence and specificity of RBC alloantibodies in the general hospitalised population in Guangxi [J]. Transfus Med,2015,25(5):313-319.

(收稿日期:2019-01-14 修回日期:2019-05-27)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.17.051

外泌体在肝癌发生发展中的研究新进展

向阳林¹,冯智浩²综述,龚建平^{2△}审核

1. 重庆两江新区人民医院外科,重庆 401147;2. 重庆医科大学附属第二医肝胆外科,重庆 400010

关键词:肝细胞癌; 外泌体; 微小 RNA

中图法分类号:R730.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)17-2575-04

肝细胞肝癌是全球第六大最常见的癌症,也是全球第四大癌症相关死亡原因。据统计肝癌在 2018 年全世界肝癌新发病例约 84.2 万人,死亡病例 78.2 万人。而中国是肝癌高发国家,中国肝癌死亡病例占了世界死亡病例的一半以上^[1]。由于早期肝癌患者并没有明显临床症状,肝癌的早期诊断十分困难。目前肝癌的筛查方法主要依靠影像学和肿瘤标志物,临床上常用方法是甲胎蛋白(AFP)结合计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI),必要时行病理学检查进行确诊^[2]。该筛查方法仍旧存在较大的不足,如早期肝癌 AFP 阳性率低,大约 30% 肝癌患者 AFP 阴性,以及病理检查属于有创检查可能会出现胆漏、出血以及感染等并发症。手术完整切除肿瘤仍是肝癌患者的首选治疗方案,由于大部分患者前来就诊时已进展至中晚期肝癌,只有 15%~20% 的患者有机会进行手术治疗^[2],而那些接受了手术治疗的患者复发率高达 70%^[3],因此临床需要更优秀的肝癌诊治手段。作为细胞外囊泡的主要类型,外泌体是直径 30~150 nm 的双层膜囊泡,含有核酸、蛋白质和脂质,介导细胞间通讯。近几年有大量研究表明,外泌体可以从多个方面影响肝癌的发生和进展,包括血管生成、化疗耐药、

转移和免疫反应等^[3-5]。此外,外泌体内容物可被人作为干预,用于开发新型疗法。

1 外泌体的概念

外泌体在 1987 年被澳大利亚学者首次报道^[4],但是长久以来学者们都一直认为外泌体只是一种细胞的废弃物,并没有引起较多的重视,直到 2007 年有学者报道了外泌体富含各种各样的核酸^[5]。外泌体是一种细胞外囊泡,直径为 30~150 nm,大部分细胞都能够产生数量众多的外泌体,它们广泛分布于各种各样的体液中例如血浆、尿液、乳汁、唾液等,除此之外体外培养的细胞上清液中也可以找到大量外泌体。外泌体来起源于早期胞内体,经过一系列复杂过程最终分泌出胞^[6]。外泌体表面膜分子成分决定外泌体作作用于临近或是远隔靶细胞。靶细胞将通过配体受体结合及胞吞作用摄入外泌体从而起到信息交流作用。外泌体保存着细胞特异性的脂质、酶与抗原以及各种各样的核酸如信使 RNA(mRNA)、微小 RNA(miRNA)、长非编码 RNA(LncRNA)、环状 RNA(circRNA)等。而外泌体具有脂质双层膜结构,可以保护核酸免受胞外 RNA 酶的降解,同时这也使得这些外泌体包含的核酸具有成为生物标志物的潜在可能^[7]。

△ 通信作者,E-mail:gongjianping11@126.com.