

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.02.041

稀有血型库和血小板供者资料库的研究进展

杜飞嫦¹, 洪文旭², 吴凡²综述, 刘宜仲^{1△}审校

1. 广东省深圳市宝安区中心血站检验科, 广东深圳 518100; 2. 广东省深圳市血液中心输血医学研究所, 广东深圳 518001

关键词: 稀有血型库; 血小板供者资料库; 血站
中图分类号: R446.11+9 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2021)02-0276-03

红细胞稀有血型抗体可引起急性或迟发性输血反应, 当患者产生此类抗体时如不能及时得到相应抗原阴性的血液, 将危及生命健康。当临床上患者危急需要输注人类白细胞抗原(HLA)、血小板特异性抗原(HPA)配型相合的血小板时, 无法及时找到血源库存或供者, 可能会耽误临床输血和治疗, 甚至造成血液输注无效或者患者死亡等严重后果。血小板输注无效(PTR)的临床标准是指患者两次连续输注足量随机 ABO 同型血小板或者在两周内 3 次输用血小板都没有达到预期治疗效果。我国目前是在 ABO 血型相合的前提下随机输注血小板, 即所谓的“盲输”, 多次“盲输”会使患者产生血小板抗体从而导致 PTR。在这种情况下, 只能在每次输血前对该患者进行交叉配合试验来选择相合的血小板进行输注, 这不仅极大地增加了患者的负担, 同时仍无法彻底避免免疫性血小板输血反应的发生。随着医疗水平的提升, 临床对稀有血型和血小板 HLA 和 HPA 配型的需求显著增加, 越来越多血站及临床输血机构也开始关注和建立稀有血型库和血小板供者资料库。本文就稀有血型库和血小板供者资料库的概念、意义、检测鉴定技术进展及国内外建库现状进行综述, 以便提高认识。

1 概念及意义

稀有血型是人体红细胞缺少常见的血型抗原、检出抗原的频率比较低或其配合性血液的获得非常困难的血型的总称, 常在血型抗原检测中被发现或常见于不规则抗体阳性的被检测者^[1-2]。常见的稀有血型系统包括 Rh、MNS、Lewis、Diego、P、Kell、Kidd 和 Duffy 系统, Rh 系统抗原最常见。能引起输血不良反应的 Rh 抗原主要有 5 个(C、c、D、E、e), 其中免疫原性最强的是 D 抗原, 临床上将具有 D 抗原的血型称为 Rh 阳性, 不带 D 抗原者称为 Rh 阴性, 在我国 Rh 阴性血型者不足 1%, 在汉族中仅占 0.2%~0.5%, 是最常见的稀有血型血液^[3-5]。不规则抗体是指抗-A、抗-B、抗-AB 以外的红细胞血型抗体, 多数为 IgG 免疫性抗体。如针对稀有 Rh、MNS、P、Kidd、Kell、Duf-

fy 血型系统等产生的抗体, 其中针对 Rh 系统的抗体占了 70% 以上, 虽然抗-D 的免疫原性要强于抗-E, 但是抗-E、抗-c 的产生频率要远远高于抗-D。中国汉族人群中较常见的 Rh 不规则抗体是抗-E(52.12%), 东方人 Rh 血型系统中 Ce 基因型占 72%^[6]。稀有血型患者常因血型抗原阴性经输血或妊娠会产生不规则抗体, 所以在血型抗原检测或不规则抗体检测阳性时可发现稀有血型血液。当稀有血型患者需紧急输血时常因无法及时找到血型相匹配的血液而耽误临床输血及治疗, 最常见的稀有血型引起的输血不良反应即由 Rh 血型抗体导致, Rh 血型同种抗体是造成疑难配血的主要原因^[7], 是临床最常检测的不规则抗体。

目前, 全国大部分血站开展了 Rh 血型系统的鉴定, 对其他常见稀有血型系统鉴定的开展各有不同, 而对罕见的稀有血型系统极少血站有开展。稀有血型库是把稀有血型献血者或患者的基本信息、血型信息或其血液保存起来, 在有紧急需求时, 可迅速定向找到血型相匹配的血液或招募到合适的献血者实行献血救助。如 2020 年 5 月 22 日深圳 1 例患者发生反复上消化道出血需手术治疗, 但因曾多次输血产生了抗-Fya、抗-E 和抗-c, 若需要继续用血, 在中国汉族人群中找到这 3 个抗原均为阴性的献血者的概率仅为 1/1 000, 在这种病情紧急同时患者属于稀有血型的情况下, 启动深圳市血液中心稀有血型库, 从中成功检索出与之相符合的、仅有的两袋冰冻红细胞, 关键时刻及时有效地保障临床用血^[8]。从而也验证了稀有血型库筛选及建立可在关键时刻解决临床稀有血型输注困难的问题, 为突发公共事件下血液应急提供保障, 提高了医疗诊治水平, 保障了临床用血安全。

人类血小板抗原是血小板表面的膜蛋白质及糖分子, 包括 HLA、HPA 和 CD36 抗原等, 临床患者多次输注血小板可被免疫产生血小板同种抗体, 导致 PTR 的发生, 严重影响临床治疗效果, 同时也造成宝贵的血小板资源浪费^[9-11]。血小板 HLA 和 HPA 配合性输注或相应抗原阴性的配合血小板输注可有效

△ 通信作者, E-mail: 13798415327@139.com。
本文引用格式: 杜飞嫦, 洪文旭, 吴凡, 等. 稀有血型库和血小板供者资料库的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(2): 276-278.

避免 PTR 的发生,同时可明显改善临床已出现 PTR 患者的疗效。缺少 CD36 抗原的患者在输入 CD36 抗原表达正常的血液成分后,机体默认有外来抗原的入侵,免疫产生抗体,也会引起 PTR^[12],所以也要重视 CD36 的检测。建立血小板供者资料库,可为血小板配合性输注提供基础,减少或避免 PTR 的发生,提高血小板输注疗效,同时可节约血小板资源,保障临床输血安全^[13-14]。

2 检测技术

稀有血型鉴定的传统检测方法是血清学技术,包括抗球蛋白试验、酶处理法、聚凝胺法、微柱凝胶法和改良的微量法,抗球蛋白试验与聚凝胺法操作简单、成本低,非常适用于基层血液机构的推广;微柱凝胶法虽成本较高但便捷且可自动化又有较高的灵敏度和特异度,是推荐的临床血型鉴定技术;微量法的灵敏度很高,成本比较低,也可广泛应用于基层医疗单位^[15-16]。目前由于很多稀有血型抗体试剂没有商业化,限制了血清学技术的应用,随着基因组学的发展,多种基因分型技术得以开发,包括多重聚合酶链式反应(MPCR)技术、序列特异性引物-聚合酶链式反应(SSP-PCR)技术、降落式聚合酶链式反应(TD PCR)、二代测序(NGS)技术和基因芯片技术等。此外还有针对稀有血型系统特有性质的检测方法,如 Kidd 血型系统 Jk(a-b)血型的红细胞在 2 mol/L 的尿素溶液中可保持其细胞膜在 6 h 以上的完整性,因此可用尿素溶血试验对 Jk(a-b)表型进行筛选^[17]。

HLA、HPA 检测最初采用血清学和细胞学方法,包括微量淋巴细胞毒性试验检测 HLA-A、B、C、D 抗原等和 ELISA 法检测 HPA,但由于 HLA 等位基因序列高度同源,血清学检测会出现交叉反应,限制特异性高的抗体的获得,影响分型结果准确性,现已不再作为常规方法;细胞学方法操作复杂、来源困难,使得 HLA、HPA 细胞学方法检测受限。随着分子生物学技术的发展,已从 DNA 水平建立了 HLA、HPA 分型检测技术,包括 SSP-PCR、序列特异性寡核苷酸探针 PCR 技术(SSOP-PCR)、单核苷酸多态性 PCR 技术(SNP-PCR)、限制性片段长度多态性 PCR 技术(RFLP-PCR)、直接测序分型(SBT)、核酸反向杂交荧光磁珠流式分型技术(Luminex SSO)和基因芯片等^[18],其中以 SSOP-PCR、SSP-PCR 和 Luminex SSO 技术应用最为常见。国内许多研究采用 SSOP-PCR 和 SSP-PCR 方法对单采血小板供者血液标本进行 HLA-A、B 和 HPA-1~17 系统基因分型^[19-22]。CD36 抗体通用的检测方法包括血小板抗原单克隆抗体特异性免疫固定检测(MAIPA)、ELISA、流式细胞术及基因芯片等,其中 MAIPA 广泛应用于 CD36 抗体检测,是 CD36 抗体检测的“金标准”^[11];流式细胞术耗血少、速度快、操作简单、可检测单个细胞、可标准化,

常用于临床检测;抗原捕获 ELISA 检测方便、快捷,但价格较高^[23-24]。

3 建立现状

1959 年,美国血库协会(AABB)最先进行稀有血型献血者信息档案的记录,国际输血协会稀有血型委员会成立于 1985 年,该委员会于 1998 年与美国红十字会稀有血型登记处合并为美国稀有血型库。1965 年法国开始成立稀有血型献血者的检索系统,英国建立国际稀有血型供者库(IDP)^[25]。我国 2008 年开展稀有血型检测项目,从 2009 年开始各省级血液中心在血液检测中增加了稀有血型筛查项目及稀有血型献血者血型资料的保存。2011 年 1 月,中国拥有的稀有血型专业网站可进行信息共享、在线咨询、论坛交流和技术推广^[2],目前已参加的血液中心共有 13 个,已筛查献血者超过 160 万人次,同时越来越多的稀有血型逐渐被发现,库存容量正在逐渐增加。但国内大部分血站的稀有血型库仅局限于 RhD 阴性的血液,仅有几家大型血液机构开展了较多种类项目,例如北京、大连和南京等多个地区血液中心在检测 RhD 血型的同时增加了 Duffy 血型的检测,个别血站有开展 MNS、Lewis、Kidd、P 和 Diego 等血型系统的检测^[26-29]。

目前,许多国家已建立了 HLA 和 HPA 基因型的血小板供者资料库,加拿大和美国血液中心可以提供上万人的血小板供者资料库^[18],为临床血小板配合型输注提供了保障。国内最新研究显示,调查的 24 个血站均有 HLA-A、-B 位点检测,有 18 个建立了血小板供者 HLA 和 HPA 基因型资料库,但每个血站对 HPA 的检测范围各有不同,有的血站只检测 HPA 1-17w 系统,有的血站检测 HPA 1-6、15、21w 系统,有的血站检测 HPA 1-21w 系统或 HPA 1-29w 系统;还有部分血站开展了 CD36 抗原阴性检测、HPA 抗体检测或 CD36 抗体的检测^[30]。

4 展 望

欧美等国家建立发展稀有血型库和血小板供者资料库已有几十年,检测、建库和运用方面积累了丰富的经验,技术相对比较成熟。国际输血协会总结提出^[15],各国的献血招募方式各有特点、语言不同存在沟通障碍、资源信息共享不足及稀有血源的环境保障和全球互助存在不平衡影响了全球的输血合作,协会呼吁各国需更紧密合作,建立稀有血型资料信息共享平台。我国稀有血型库和血小板供者资料库的建立起步相对较晚,在数量和技术上仍有待发展,特别是除了 RhD 外其他稀有血型的项目开展较少,HPA 和 CD36 的检测还未在国内血站普及,我国的稀有血型库和血小板供者资料库数量有待扩充,技术有待提高。因此,全球的稀有血型库和血小板供者资料库需要迎接更高的挑战,加强国际间合作,互助共享,为全

球的临床用血提供咨询、查询和供血服务,从而防止输血不良反应的发生,以确保稀有血型 and 相匹配性血小板的供应和输血安全。医务人员乃至整个社会也需加深对稀有血型库和血小板供者资料库的了解,支持稀有血型库和血小板供者资料库的建设,避免因稀有血型检测导致用血不当或关键时刻缺少同型血液、相匹配性血小板给患者带来难以挽回的伤害情况发生。

参考文献

- [1] GHEZELBASH B, MOGHADDAM M, AGHAZADEH S. Challenges of Establishing a National Rare Donor Program in Iran[J]. *Inter J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2018, 12(3): 213-219.
- [2] 朱自严, 王晨, 叶璐夷, 等. 红细胞稀有血型筛选、建库与应用[J]. *中国输血杂志*, 2012, 25(10): 1035-1037.
- [3] 周华友. 稀有血型与稀有血型患者的输血[J]. *上海医药*, 2015, 36(12): 3-5.
- [4] 吴敏华, 蔡葵, 刘棋枫. Rh 血型抗原抗体检测对保障输血安全的意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(3): 308-309.
- [5] 王彬, 金丽琴. 患者和献血员 Rh 血型表型的检测与临床输血[J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(9): 1380-1381.
- [6] 王莉莉, 刘曦. 抗-Ec 检出一例[J]. *中国输血杂志*, 2015, 8(28): 1057-1058.
- [7] 刘英, 王峻, 葛艳玲. 疑难交叉配血成因与交叉配血策略的分析[J]. *中国输血杂志*, 2020, 33(2): 152-154.
- [8] 深圳市血液中心. 疑难! 稀有! 紧急! 病人危在旦夕! [EB/OL]. (2020-05-22) [2020-05-29]. [https:// mp.weixin.qq.com/s/ YGGxIWrkM_Tayes96huye4Q](https://mp.weixin.qq.com/s/YGGxIWrkM_Tayes96huye4Q).
- [9] WU G, ZHOU Y, LI L, et al. Platelet immunology in China: research and clinical applications[J]. *Transfus Med Rev*, 2017, 31(2): 118-125.
- [10] 周君, 刘亚军, 曹华琳. 反复输血对血液病患者血小板输注效果的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(12): 82-84.
- [11] 黎海燕, 周燕, 申卫东. CD36 抗原缺失与血小板输注[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(3): 934-938.
- [12] LIU Z J, BUSSEL J B, LAKKARAJA M, et al. Suppression of in vitro megakaryopoiesis by maternal sera containing anti-HPA-1a antibodies[J]. *Blood*, 2015, 126(10): 1234-1236.
- [13] 薛敏, 潘芹芹, 樊甦, 等. 已知 HLA 单采血小板供者资料库库容估计[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(1): 266-271.
- [14] WANG J, XIA W, DENG J, et al. Analysis of platelet-reactive alloantibodies and evaluation of cross-match-compatible platelets for the management of patients with transfusion refractoriness[J]. *Transfus Med*, 2018, 28(1): 40-46.
- [15] NANCE S, SCHARBERG E A, THORNTON N, et al. International rare donor panels: a review[J]. *Vox Sang*, 2016, 110(3): 209-218.
- [16] 王振芳, 代伟伟, 王亚, 等. 稀有血型微量检测方法及其临床研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(18): 3199-3200.
- [17] 古丽扎尔·阿布力孜, 李清. 红细胞稀有血型筛选、建库与应用[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(6): 85.
- [18] 陆萍, 沈彤, 沈伟, 等. HPA 和 HLA 已知型的小血小板供者库建立及应用[J]. *中国输血杂志*, 2012, 25(10): 1026-1027.
- [19] 石强. HLA 分型方法的发展及其在器官移植中的作用[J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2018, 6(4): 251-253.
- [20] 王晓伟, 邵春燕, 张菁, 等. 北京地区 HPA1-6, 15 基因库的建立与应用[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(1): 296-299.
- [21] 廖扬勋, 陈志忠, 余文潮, 等. 肇庆地区血小板供者库的建立及应用[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2017, 9(6): 376-380.
- [22] 余梅, 李丽兰, 李恒聪, 等. 南宁地区 HLA、HPA 已知基因型血小板供者资料库的设计及建立[J]. *中国输血杂志*, 2018, 31(11): 1265-1270.
- [23] 周燕, 刘金莲, 钟周琳, 等. 流式细胞术筛查血小板抗体方法的建立及应用[J]. *临床血液学杂志(输血与检验)*, 2015, 128(3): 459-461.
- [24] JEREMIAH Z A, ATIEGOBA A I, MGBERE O. Alloantibodies to human platelet glycoprotein antigens (HPA) and HLA class 1 in a cross section of Nigerian antenatal women[J]. *Hum Antibodies*, 2011, 20(3/4): 71-75.
- [25] 陈静娴, 陈强, 宋宁, 等. 不规则抗体筛查与稀有血型库的现状调查[J]. *中国输血杂志*, 2008, 21(10): 792-794.
- [26] 贺锋, 程金凤, 蔡细英. MNS 意外抗体检测及对血型鉴定和交叉配血影响的研究[J]. *临床血液学杂志(输血与检验)*, 2018, 5(31): 746-749.
- [27] 张燕华, 陈兰兰, 姚莹, 等. 北京地区稀有血型库的运行及临床应用研究[J]. *中国输血杂志*, 2017, 30(4): 390-393.
- [28] 邵林楠, 张树婷, 于卫建, 等. 大连地区汉族人群 Duffy 血型系统基因型分布[J]. *临床血液学杂志: 输血与检验*, 2017, 30(2): 261-263.
- [29] 马玲, 刘衍春, 邵雷, 等. 南京地区人群 Duffy 血型的基因分型[J]. *江苏医药*, 2017, 43(7): 467-469.
- [30] 马开荣, 洪小珍, 陈舒, 等. 血站单采血小板献血者 HLA 和 HPA 基因型数据库的调查和分析[J]. *中国输血杂志*, 2019, 32(5): 420-422.

(收稿日期: 2020-06-20 修回日期: 2020-11-13)