

- ment of Neuro-Behcet's disease: international consensus recommendations[J]. J Neurol, 2014, 261(9):1662-1676.
- [5] VINOKUR M, BURKETT J G. Headache in Behcet's disease[J]. Curr Pain Headache Rep, 2020, 24(9):50-57.
- [6] 陆翠, 蔡勇, 赵迎春, 等. 慢性进展型神经白塞综合征临床特点分析[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(6):437-442.
- [7] KIM S W, KIM T G, OH J, et al. Clinical and radiographic characteristics of Neuro-Behcet's disease in South Korea[J]. J Clin Neurol, 2019, 15(4):429-437.
- [8] SARACINO D, ALLEGORICO L, BARBARULO A M, et al. Neuro-Behcet's disease presenting as an isolated progressive cognitive and behavioral syndrome[J]. Neurocase, 2018, 24(5/6):238-241.
- [9] YAN D, LIU J J, ZHANG Y, et al. The clinical features and risk factors of parenchymal Neuro-Behcet's disease[J]. J Immunol Res, 2019, 2019:7371458.
- [10] TAKAHASHI S, SANJO N, MIYAMOTO S, et al. Width
- 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.18.038
- of the third ventricle as a highly-sensitive biomarker in chronic progressive neuro-Behcet's disease[J]. J Neurol Sci, 2020, 421(1):117284.
- [11] ÜNLÜ S, DOĞAN M, KAPICIOĞLU Y. CSF flow patterns in the brain in patients with neuro-Behcet disease and Behcet disease[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(17):3906-3910.
- [12] YIN H, SONG Y, ZHENG M, et al. Behcet's disease with cerebral artery, 1 caused by cerebral arteritis as an early symptom only with elevated interleukin-8[J]. Front Neurol, 2019, 10:1102.
- [13] UĞUREL E, ERDAG E, KUCUKALI C S, et al. Enhanced NLRP3 and DEFA1B expression during the active stage of parenchymal Neuro-Behcet's disease[J]. In Vivo (Athens, Greece), 2019, 33(5):1493-1497.
- (收稿日期:2021-11-16 修回日期:2022-04-08)

1 例 Rh(D⁻)表型的临床及分子生物学研究

张 知¹, 王长奇², 叶水文³, 高宏军⁴, 付国昌², 王 康^{3△}

1. 江西省赣州市立医院检验科, 江西赣州 341000; 2. 江西省临川嘉德第三医院检验科, 江西抚州 344100;
3. 南昌大学第二附属医院中西医结合科, 江西南昌 330006; 4. 江苏省诺贝尔奖得主
蒂姆亨特研究院输血医学研究中心, 江苏无锡 214400

关键词: Rh 血型; 基因; 变异体

中图法分类号: R446.6; R457.11

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2022)18-2587-03

近 10 年, Rh 血型系统的研究取得了丰硕成果和较大进展, 积累了大量分子生物学的研究资料, 但是各种 RHCE 变异型形成的原因及其临床意义, Rh 抗体产生的机制及意义等未知的领域有待进一步研究^[1]。

近来作者在老年人中发现 1 例 D 为阳性、CcEe 不表达的 DC-c-E-e- (或者 D⁻) 表型患者, 案例较为罕见。通过基因检测, 证实为 RHCE * Ce/RHCE * Ce 基因型。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者, 男, 82 岁, 江西抚州人, 由于反复咳嗽, 加重 1 d 而入院。

1.2 仪器与试剂 试剂: ABO/RhD 血型定型检测试剂卡 (批号: 202107003)、Rh 血型分型检测卡 (批号: 202106033)、抗人球蛋白 (抗 IgG) 检测卡 (批号: 202012022) 均由江苏力博医药生物技术股份有限公司提供; 人类红细胞 RHCE 血型基因分型试剂盒 (荧光 PCR 法) (批号: 20210401)、RHCE 外显子 (科研) 测序试剂盒 (批号: 20210401) 均由江苏中济万泰生物

医药有限公司提供; 血液基因组 DNA 提取试剂盒 (杭州博日公司) 等。仪器: LB-3000 血型卡离心机、LB-C02-1 试剂卡孵育器均由无锡源博生物科技有限公司提供; 离心机 (日本久保田公司); 荧光定量 PCR 仪 (杭州博日公司); ABI 3730 型基因分析仪 (美国 AB 公司)。

1.3 方法

1.3.1 血常规检测 按《全国临床检验操作规程》在医院进行检测。

1.3.2 血清学试验

1.3.2.1 ABO 血型正反定型及 RhD 定型实验 按照 ABO/RhD 血型定型检测试剂卡的说明书操作步骤, 进行 ABO 血型正定型、反定型及 RhD 血型定型。

1.3.2.2 Rh 血型定型实验 按照 Rh 血型分型检测卡的说明书操作步骤, 进行 Rh 血型系统的 C、c、D、E、e 抗原的检测。

1.3.2.3 不规则抗体测定 按照抗人球蛋白 (抗 IgG) 检测卡的说明书操作步骤进行抗体测定。

1.3.3 分子生物学实验

△ 通信作者, E-mail: wangkangmissyou@163.com。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220712.1113.007.html> (2022-07-12)

1.3.3.1 血液基因组 DNA 的提取 按照血液基因组 DNA 提取试剂盒的说明书操作步骤提取基因组 DNA。

1.3.3.2 RHCE 基因荧光分型 按照人类红细胞 RHCE 血型基因分型试剂盒(荧光 PCR 法)的说明书操作步骤进行基因分型。

1.3.3.3 RHCE 基因外显子测序 按照 RHCE 外显子(科研)测序试剂盒的说明书操作步骤进行基因测序。测序结果与 GenBank 中 RHCE 基因的标准序列进行比对分析。

2 结 果

2.1 血常规检测 白细胞总数 $14.22 \times 10^9/L$, 嗜中性粒细胞比例 78.21%, 淋巴细胞比例 14.81%, 单核细胞比例 6.28%, 嗜碱性粒细胞比例 0.08%, 嗜酸性粒细胞比例 0.62%。

2.2 血清学鉴定结果 ABO/RhD 血型抗原检测中发现, 患者 ABO 血型为 O 型, RhD 血型检查为 D 阳性; Rh 血型分型鉴定 D 为阳性, CcEe 均不表达; 不规则抗体测定, 结果均为阴性。

2.3 RHCE 基因序列分析 经序列测定和参考序列比对分析发现, WK712 和 WK713 位于 RHCE 基因第 1 外显子编码区的 48 位碱基由 G 突变为 C(c. 48G>C), 为纯合突变; 第 2 外显子编码区 150 位碱基由 C 突变为 T(c. 150C>T)、178 位碱基由 C 突变为 A(c. 178C>A)、201 位碱基由 A 突变为 G(c. 201A>G)、203 位碱基由 A 突变为 G(c. 203A>G)、307 位碱基由 C 突变为 T(c. 307C>T), 所有突变点均为纯合突变。确定患者的 RHCE 基因型为 RHCE * Ce/RHCE * Ce。测序结果见图 1。

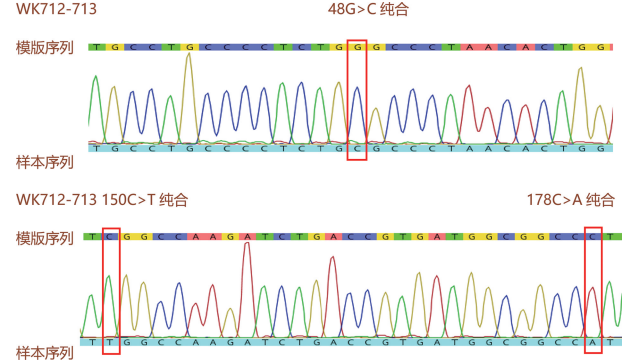


图 1 患者外显子 1、2 测序结果图

3 讨 论

本例患者外表正常, 出生时并无双胞胎, 无输血史和干细胞移植史, 由于反复咳嗽, 加重 1 d 支气管肺炎而入院, 无贫血病史。在医院检查中, Rh 血型分型为 D 阳性, CcEe 不表达; 患者不规则抗体测定结果为阴性; RHCE 基因荧光分型为 CCee。根据 ZHAO 等^[2]报道的体系扩增 RHCE 基因 10 个外显子片段, 测序分析, 该标本 RHCE 基因型符合 RHCE * Ce/RHCE * Ce。本例患者与其他报道^[3-5]有差异, 导致

RhCE 抗原不表达的原因有待进一步探讨。

国内对 CcEe 表型的研究, RhD(+) 个体 >90% 是 CCee、CcEe 和 Ccee 表型, 其中以 CCee 最多, 占 51.82%^[6]; 本例患者表型是 CCee。Rh 血型是一种较为复杂的血型系统, Rh 抗原能引起严重的免疫反应和新生儿溶血病。2000 年原卫生部发布的《临床输血技术规范》明确要求检测 RhD 抗原, 但未规定检测 CcEe 抗原。然而, 当供者与受者 CcEe 抗原表型不合进行输血时常会导致相应同种抗体的产生。本例患者没有输血; 如果病情需要进行临床输血, 且不检测 CcEe 抗原进行配合输注, 很可能发生输血反应, 不利于患者康复。因此作者认为如果能针对特殊个案进行 Rh 5 项全面检测, 条件成熟时建立和完善我国 D-稀有血型库, 对发生意外需要临床输血的患者会很有助益。尤其是对于有长期输血需求的患者, CcEe 抗原全部相合最为安全。

本例 D-与 RHCE 基因异常有关, 也存在基因变异体并形成 CcEe 抗原变异体, 这些变异体可导致血清学抗原鉴定或基因分型出现一些假阳性或假阴性^[7-8]。本例 CcEe 抗原的变异体无表达, 常规检测方法难以准确定型, 可能导致同种免疫的发生, 这样患者日后输血会面临更大风险。应用 RHCE 基因分型配合血清学分型技术, 研究 RHCE 基因的多态性以及造成抗原表型多样性, 对于提高血清学检测及分子定型的准确性, 减少临床输血反应意义较大。

本例 D-表型, 经过 RHCE 基因检测发现 RHCE 基因突变并不是该表型产生的分子机制。从检测结果看, 荧光分型和测序结果都判定为样本基因型为 RHCE * Ce/RHCE * Ce, 血型理论上是 CCee, 但血清学试验是 C-c-E-e-。此种现象相当罕见, 需要寻找其他分子机制解释, 下一步拟对标本进行家系调查。它的发现对我们进一步研究人类遗传性疾病发生的分子基础提供了宝贵的素材。相信经过广大医学工作者的努力, 这一领域的研究一定会取得突破性进展。

参考文献

[1] 王志红, 兰炯采. RHCE 基因分子遗传学及其临床应用研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2012, 25(4): 261-263.
[2] ZHAO F Y, LI Q, ZHANG D M, et al. A novel silent RHCE allele in Chinese population[J]. Transfus Med, 2019, 29(6): 430-433.
[3] 孙瑜, 翁美芝, 熊莉, 等. RhD 阴性围产期妇女 RH 基因型及同种免疫研究[J]. 实验与检验医学, 2015, 33(4): 418-420.
[4] 熊莉, 周小英, 何华庆, 等. RhD 阴性献血者表型调查在临床输血安全中的作用分析[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(1): 126-127.
[5] 闫芳, 张磊, 张烨, 等. 北京地区 RhD 阴性献血人群 Rh 血型研究[J]. 中国输血杂志, 2017, 30(1): 56-57.
[6] 易品, 黎诚耀, 邵超鹏. RHCE 基因和 RhCcEe 抗原研究

进展[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(12):1283-1287.

[7] 王洁. 23 例 RhD 阴性孕产妇自体输血的临床应用与分析[J]. 江西医药, 2020, 55(6):735-736.

[8] 王长奇, 王康, 刘莎, 等. 江西省首例 Rh 基因镶嵌体血清

学特点及分子生物学的研究[J]. 江西医药, 2020, 55(12):1881-1884.

(收稿日期:2021-12-02 修回日期:2022-07-02)

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.18.039

服用夏枯草膏引起乳腺癌患者 CA72-4 水平异常升高 2 例报道并文献复习

李 蓉, 袁 楠, 袁改玲[△]

新疆生产建设兵团第五师医院检验科, 新疆博尔塔拉 833400

关键词:夏枯草膏; 糖类抗原 72-4; 甲状腺结节; 乳腺癌

中图法分类号:R446.1

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2022)18-2589-02

夏枯草膏是一种中成药, 药物组成简单, 是由夏枯草经水煎煮浓缩后制成, 具有清肝泻火、散结消肿的临床功效, 被《中华人民共和国药典:一部》2015 年版收录^[1], 是乳腺增生、甲状腺结节患者的常用药。在日常标本检测中, 笔者发现 2 例乳腺癌患者行手术切除后因合并甲状腺结节自行服用夏枯草膏治疗, 导致肿瘤标志物糖类抗原 72-4(CA72-4)异常增高, 现报道如下。

1 临床资料

病例 1:患者, 女, 30 岁, 2019 年 8 月确诊为左乳腺导管癌, 行左乳腺导管癌改良根治术加多西他赛方案化疗, 10 月 9 日查肿瘤标志物:甲胎蛋白(AFP)1.32 IU/mL(参考范围:≤5.80 IU/mL), 癌胚抗原(CEA)2.40 ng/mL(参考范围:≤5.20 ng/mL), 糖类抗原 15-3(CA15-3)16.42 U/mL(参考范围:≤25.00 U/mL), 糖链抗原 19-9(CA19-9)1.39 U/mL(参考范围:≤27.00 U/mL), CA72-4 0.96 U/mL(参考范围:≤6.90 U/mL), 非小细胞肺癌相关抗原 21-1(CYFRA21-1)4.02 ng/mL(参考范围:≤3.30 ng/mL), 糖链抗原 125(CA125)21.85 U/mL(参考范围:≤35.00 U/mL)。除 CYFRA21-1 外, 其余肿瘤标志物水平均在正常范围内。患者自述感觉良好, 建议定期化疗及复查肿瘤标志物。2020 年 1 月 7 日查肿瘤标志物结果均在正常范围内。2021 年 2 月患者自觉颈部不适, 查甲状腺彩超示甲状腺结节, 患者自行服用夏枯草膏进行治疗。2021 年 3 月 11 日进行肿瘤标志物复查, 结果显示, CA72-4>300.00 U/mL, 超过仪器检测限, 其余肿瘤标志物水平均正常。确认标本无误后, 进行复查, 结果无改变。询问患者后, 得知其晨起服用夏枯草膏后采血进行肿瘤标志物检测。考虑到服用药物对结果的影响, 建议患者停药一段时间后再次来院复查。患者于 2020 年 7 月 28 日查肿瘤标志物示:CA72-4 1.85 U/mL, 其余肿瘤标志物检测

结果均在正常范围内。

病例 2:患者, 女, 54 岁, 2018 年 6 月确诊为右乳腺导管癌, 行右乳腺导管癌根治术后, 预后良好; 2020 年 11 月 4 日复查肿瘤标志物示:AFP<0.50 IU/mL, CEA 2.42 ng/mL, CA15-3 13.08 U/mL, CA19-9 16.36 U/mL, CA72-4 35.07 U/mL, CYFRA21-1 1.73 ng/mL, CA125 18.42 U/mL, 除 CA72-4 高于参考范围外, 其余肿瘤标志物水平均在参考范围内。2021 年 3 月 29 日复查肿瘤标志物, CA72-4 水平仍为 33.26 U/mL, 其余肿瘤标志物检测结果正常。2021 年 9 月 28 日复查肿瘤标志物时, CA72-4>300.00 U/mL, 复查后仍>300.00 U/mL。询问患者后, 患者自述 2021 年 6 月就诊时发现甲状腺结节, 自行服用夏枯草膏治疗。基于病例 1 的经验, 立即建议患者停用该药物后再进行复查。患者于 2021 年 9 月 30 日复查 CA72-4 为 119.3 U/mL。考虑体内仍有药物成分干扰, 建议患者继续停药 1 个月后复查。2021 年 11 月 4 日, 复查 CA72-4 为 20.67 U/mL。

2 例患者肿瘤标志物检测使用的是罗氏 Cobas 601 化学发光仪, CA72-4 采用两种单克隆抗体检测, 即 B72.3 及 CC49。

2 讨 论

有研究表明, 患有乳腺结节的患者更易患甲状腺结节^[2], 其机制在于患者体内雌孕激素水平失调会导致乳腺增生, 同时, 雌激素还可通过脑垂体的反馈而影响促甲状腺激素的分泌, 进而引起甲状腺激素的改变, 导致甲状腺细胞的增殖和结节的发生^[3]。此外, 患者年龄越大, 乳腺结节超声乳腺 BI-RADS 分级越高, 其合并甲状腺结节的发病率越高^[4]。因此, 对于乳腺结节患者要警惕甲状腺结节的发生。

对于甲状腺结节的治疗, 临床常选择优甲乐及夏枯草膏。夏枯草是唇形科夏枯草属植物, 其相关制

[△] 通信作者, E-mail:yuangailing@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220818.1739.006.html\(2022-08-19\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220818.1739.006.html(2022-08-19))