

· 临床研究 ·

## Rh血型主要抗原配合性输注的可行性研究及效果分析

李 莺, 朱永亮, 许进明, 王雨潇, 周小玉\*

南京医科大学第一附属医院输血科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的: 比较分析南京地区部分患者及献血员恒河猴(Rhesus, Rh)血型系统主要抗原表现型分布比例及基因频率, 探求Rh血型系统主要抗原配合性输注的可行性方案, 并评估其效果, 为精准安全输血奠定基础。方法: 微柱凝胶法检测2020年1月—2021年5月南京医科大学第一附属医院在院患者(93 910例)及江苏省血液中心发往本院的献血员(32 872例)共计126 782例红细胞Rh血型系统D、C、c、E、e抗原, 计算Rh抗原表型分布及基因频率, 以卡方检验统计检测率的差异, 以Hardy-Weinberg平衡定律评估Rh血型分布是否符合规律。输血信息管理系统分别记录并储存患者及献血员Rh血型结果, 在交叉配血前选择Rh同型或相容献血员血袋进行配合试验。结果: 93 910例患者RhD抗原阳性率为99.5%(93 453/93 910)。126 782例Rh血型共检出15种表型, 主要表型分布: DCCee比例为42.274%(53 596/126 782)、DCcEe比例为35.705%(45 267/126 782)、DCcee比例为9.010%(11 423/126 782)、DccEE比例为7.562%(9 587/126 782)、DccEe比例为3.813%(4 834/126 782), 检出较罕见表型DCCEE共7例。本研究检出Rh表型分布符合Hardy-Weinberg定律。D抗原频率为99.57%, C抗原频率为88.03%, c抗原频率为57.06%, E抗原频率为48.00%, e抗原频率为92.18%; D基因频率为93.48%, C基因频率为65.48%, c基因频率为34.52%, E基因频率为27.90%, e基因频率为72.09%。单倍体DcE频率最高, 为0.636 9; 其次为DcE, 频率为0.272 4。患者与献血员主要Rh表型及基因频率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。经过27 889例次Rh配合性输注, 同时期Rh血型系统抗体占全部抗体的阳性率由48.53%(198/408)下降至30.25%(108/357)( $P < 0.05$ )。结论: 患者与献血员Rh表现型及基因频率无差异, 患者ABO同型基础上常规进行Rh配合性输注具备可行性; Rh配合性输注可以明显降低不规则抗体阳性发生率, 提高输血效果。

**[关键词]** Rh血型; Rh表现型分布; Rh基因频率; Rh血型配合性输注

**[中图分类号]** R457.11

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2022)09-1305-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20220917

截至2021年2月, 经国际输血协会研究确认的人类红细胞表面表达的血型抗原系统共有43种。在众多血型系统中, ABO血型系统的抗原最强且天然存在缺失抗原对应的抗体, 是输血前相容性检测最重要的部分。而恒河猴(Rhesus, Rh)血型系统抗原表位众多、复杂, 其在临床输血中的重要性仅次于ABO血型系统, 具有重要的临床意义。截至2021年2月, 国际输血协会确认的Rh血型系统抗原达55个, 其中主要的五抗原即为D、C、E、c、e。与ABO血型系统不同, Rh血型系统很少存在天然抗体, 其产生的抗体多为经输血或妊娠的免疫性刺激而产生的IgG型血型抗体, 临床输血中产生的不规则抗体多为Rh系统的血型抗体<sup>[1]</sup>。Rh血型系统抗原免疫原性强, 由Rh血型不合的输血或妊娠产生的Rh血型抗体有可能导致严重的溶血性输血反应或新生儿

溶血病<sup>[2]</sup>。故此, 重视Rh血型系统, 有效减少Rh血型抗体的产生机会、避免Rh血型系统抗原与抗体反应给临床输血带来的不良反应和困扰, 是大势所趋。对输血患者常规检测Rh系统五抗原表型及进行Rh血型配合性输血是保障精准输血及患者安全的重要基础。本研究针对南京医科大学第一附属医院已开展的对患者及献血员的Rh血型表型检测及配合性输注工作进行总结, 为精准安全输血积累基础。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

献血员及患者Rh血型D、C、E、c、e抗原检测采用微柱凝胶法, 由全自动血型分析仪(无锡中济万泰生物医药有限公司)完成检测并读取、分析、储存结果。Rh血型鉴定卡(批号: 201912008、202002006、202004004、202005005、202006008、202007008、202009006、202010006、202010014、202011001、

**[基金项目]** 江苏省卫生健康委重点项目B类(ZDB2020 015)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: deerzy@163.com

202101008、202103001、202103014,无锡中济万泰生物医药有限公司);IgM 抗-D 单克隆抗体试剂(批号:20191810、20201810,上海血液生物医药有限责任公司);IgG 抗-D 单克隆抗体试剂(批号:20200102、20210420,无锡中济万泰生物医药有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 一般资料获取

全自动血型分析仪检测献血员及患者 Rh 血型抗原,获得的结果均由仪器直接传输至南京医科大学第一附属医院自主研发的临床输血信息管理系统,通过此系统回顾性统计分析本研究所有 Rh 血型抗原表型结果。126 782 例中江苏省血液中心发往南京医科大学第一附属医院的献血员 32 872 例,本院患者 93 910 例(其中男性患者 51 651 例,女性患者 42 259 例,年龄 15~97 岁)。RhD 阴性献血员 RhD 阴性确证试验由江苏省血液中心完成,RhD 阴性患者经 RhD 阴性确证试验认定为 RhD 阴性血型。本研究得到了南京医科大学第一附属医院医学伦理委员会的批准(2022-SR-187),所有输血患者均签署了知情同意书。

1.2.2 Rh 血型配合性输注方案

来自江苏省血液中心的献血员红细胞入库后完成献血员 Rh 血型检测,并将结果输入临床输血信息管理系统的献血员库存信息中,献血员血袋信息中自动标示出其 Rh 血型分型结果。所有入院患者根据开立医嘱均检测 ABO 及 Rh 血型,结果自动输入临床输血信息管理系统。对本院择期手术备血

及治疗输血均在完成常规输血前相容性检测的基础上进行 Rh 配合性输注。

1.3 统计学方法

以 Hardy-Weinberg 平衡定律评价 Rh 血型分布,计算方法见参考文献[3]。计算基因频率及单倍体频率采用参考文献[4]的方法。率的比较采用卡方检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Rh 血型表型分布

南京地区 Rh 血型表现型共检出 15 种,献血员血型 12 种,患者血型 15 种。主要分布表型两者之间无差异( $P > 0.05$ ),DCCEE、ddccee、ddCcee、ddc-cEe、ddCcEe、ddccEE 等表型患者人群较献血员分布多( $P < 0.05$ )。126 782 例 Rh 血型总计分布最多为 DCcEe(42.274%),其次为 DCcEe(35.705%),DCcee(9.010%),DccEE(7.562%)。分布符合 Hardy-Weinberg 定律。DCCEE 为较罕见表型,共检出 7 例(0.006%),全部为患者人群。主要常见的 Rh 表型中,患者及献血者人群中未见差异( $P > 0.05$ ),而在部分罕见表型中,患者与献血者之间存在差异,如 DCCEE、ddccee、ddCcee、ddccEe、ddCcEe 及 ddccEE 等( $P < 0.05$ ,表 1)。

2.2 Rh 血型 D、C、c、E、e 抗原频率及基因频率

南京地区 126 782 例 Rh 血型主要五抗原频率及基因频率如表 2、3 所示。其中 D 抗原频率 99.57% (126 243/126 782) > e 抗原频率 92.18% (116 873/

表 1 126 782 例 Rh 血型表型分布						[n(%)]
Rh 表现型	献血员(n=32 872)	患者(n=93 910)	P 值	全体总计(n=126 782)	期望值	$\chi^2$ 值
DCcEe	13 887(42.246)	39 709(42.284)	> 0.05	53 596(42.274)	53 595.25(42.271)	0.000 0
DCcEe	11 735(35.699)	33 532(35.707)	> 0.05	45 267(35.705)	45 179.35(35.635)	0.170 0
DCcee	3 027(9.208)	8 396(8.940)	> 0.05	11 423(9.010)	11 473.32(9.050)	0.221 0
DccEE	2 491(7.578)	7 096(7.556)	> 0.05	9 587(7.562)	9 602.98(7.574)	0.026 6
DccEe	1 268(3.857)	3 566(3.797)	> 0.05	4 834(3.813)	4 756.94(3.752)	1.245 7
DCCEe	202(0.614)	608(0.647)	> 0.05	810(0.639)	813.91(0.642)	0.018 8
Dccce	107(0.326)	299(0.318)	> 0.05	406(0.320)	398.17(0.314)	0.154 0
DCcEE	73(0.222)	240(0.256)	> 0.05	313(0.247)	315.62(0.249)	0.021 7
DCCEE	—	7(0.007)	< 0.05	7(0.006)	6.08(0.005)	0.139 2
ddccee	46(0.140)	265(0.282)	< 0.05	311(0.245)	313.82(0.248)	0.025 3
ddCcee	30(0.091)	139(0.148)	< 0.05	169(0.133)	169.01(0.133)	0.000 0
ddCCee	5(0.015)	17(0.018)	> 0.05	22(0.017)	22.75(0.018)	0.024 7
ddccEe	1(0.003)	31(0.033)	< 0.05	32(0.025)	34.15(0.026)	0.135 3
ddCcEe	—	3(0.003)	< 0.05	3(0.002)	2.75(0.002)	0.022 7
ddccEE	—	2(0.002)	< 0.05	2(0.002)	2.23(0.002)	0.023 7

自由度为 7,查表  $P > 0.05$ ,符合 Hardy-Weinberg 分布。

126 782) > C 抗原频率 88.03% (111 610/126 782) > c 抗原频率 57.06% (72 347/126 782) > E 抗原频率 48.00% (60 855/126 782)。D 基因频率为 93.48%, C 基因频率为 65.48%, c 基因频率为 34.52%, E 基因频率为 27.90%, e 基因频率为 72.09%。患者及献血员 Rh 主要抗原频率及基因频率均无差异 ( $P > 0.05$ )。

表 2 126 782 例 Rh 血型 D、C、c、E、e 抗原频率 (%)				
抗原 类型	全体总计 (n=126 782)	患者 (n=93 910)	献血员 (n=32 872)	P 值
D 抗原	99.57	98.85	99.75	> 0.05
C 抗原	88.03	88.01	88.10	> 0.05
c 抗原	57.06	57.04	57.12	> 0.05
E 抗原	48.00	48.00	47.97	> 0.05
e 抗原	92.18	90.38	92.20	> 0.05

表 3 126 782 例 Rh 血型 D、C、c、E、e 基因频率 (%)				
基因 类型	全体总计 (n=126 782)	患者 (n=93 910)	献血员 (n=32 872)	P 值
D 基因	93.48	92.98	93.88	> 0.05
C 基因	65.48	65.10	65.78	> 0.05
c 基因	34.52	34.12	34.62	> 0.05
E 基因	27.90	27.90	27.88	> 0.05
e 基因	72.09	71.89	72.22	> 0.05

2.3 126 782 例 Rh 血型单倍型频率及比较

南京地区 Rh 血型单倍体频率 DCe 最高为 63.69%, 最低为 dCE 为 0, 与文献报道的我国上海及山东地区<sup>[5]</sup>、沈阳地区<sup>[5]</sup>及邢台地区<sup>[6]</sup>基本一致(表 4)。

2.4 Rh 血型配合性输注效果分析

在检测患者及献血员 Rh 主要抗原的基础上, 对择期手术患者及治疗用血患者均给予 Rh 配合性输注(主要抗原同型或相容)。2020 年 1 月—2021 年 5 月共完成 12 569 例患者 27 889 例次输注红细胞, 共输注红细胞 62 118.5 U。经 Rh 血型配合性输注, 2020 年 1 月—2021 年 5 月抗体阳性 357 例, Rh 系统抗体阳性 108 例, Rh 系统抗体阳性占比为 30.25%; 与往年同期(2018 年 1 月—2019 年 5 月)未经 Rh 血型配合性输注相比(12 335 例患者 27 855 例次共输注红细胞 65 949.5 U), 抗体阳性 408 例, Rh 系统抗体阳性 198 例, Rh 系统抗体阳性占比为 48.53%(表 5)。

表 4 126 782 例 Rh 血型单倍型频率及比较 (%)				
单倍体	本文 研究	上海及山 东地区 <sup>[5]</sup>	沈阳地 区 <sup>[5]</sup>	邢台地 区 <sup>[6]</sup>
DCe	63.69	64.05	47.38	62.19
DCE	0.49	0.48	2.31	1.50
Dce	2.09	0	0.16	2.98
DcE	27.24	26.79	25.72	26.50
dCe	1.34	0.82	6.88	1.06
dcE	0.26	0.32	1.52	0
dce	4.98	4.52	15.60	5.77
dCE	0	0.20	0.43	0

Rh 系统抗体阳性率显著下降 ( $P < 0.05$ )。108 例 Rh 系统抗体阳性构成为抗 E 45 例(41.7%), 抗 D 9 例(8.3%), 抗 C 9 例(8.3%), 抗 c 24 例(22.2%), 抗 e 4 例(3.7%), 抗 cE 12 例(11.1%), 抗 Ce 5 例(4.6%)。

3 讨 论

在临床输血中, 由于 ABO 以外的血型不合导致的溶血反应是严重输血不良反应<sup>[7]</sup>, 而 Rh 血型系统重要性仅次于 ABO 血型系统<sup>[8]</sup>。Rh 血型系统的不规则抗体可导致迟发性溶血反应, 也与新生儿溶血病密切相关<sup>[9]</sup>。因此重视 Rh 血型系统的抗原抗体检测在输血工作中不容忽视。Rh 血型系统主要抗原表型因地域、人种存在分布差异, 本研究以南京地区献血员与患者共计十万余人的 Rh 血型检测结果进行统计分析, 探求本地区 Rh 配合性输注的可行性基础及已有效果分析, 为精准输血积累基础。

检测本地区 Rh 血型主要抗原发现, Rh 血型表型分布最多为 DCCee (42.274%), 其次为 DCcEe (35.705%), 这与国内多个报道结果一致。126 782 例 Rh 血型共检出 15 种表型, ddCCEE、ddCCEe 及 ddCcEE 这 3 种表型未检出, 可能原因为 Rh 阴性患者例数不多。患者人群与献血员人群主要表型分布无差异, 几种较为罕见的表型 DCCEE、ddccee、ddCcee、ddccEe、ddCcEe、ddccEE 等患者人群中检出多, 主要原因可能为患者人群例数大于献血员例数。本研究检出 Rh 表型分布符合 Hardy-Weinberg 分布规律, 患者人群与献血员主要分布的表型并无差异, 这是保障临床 Rh 血型配合性输注可行性的重要基础。本研究

表 5 Rh 血型配合性输注效果分析						
时间	输血患者例数	输血例次	输注红细胞量(U)	抗体阳性例数	Rh 系统抗体	
					阳性例数	比例 (%)
2020 年 1 月—2021 年 5 月	12 569	27 889	62 118.5	357	108	30.25
2018 年 1 月—2019 年 5 月	12 335	27 855	65 949.5	408	198	48.53



在获得 Rh 表型的基础上进一步计算了主要抗原(D、C、E、c、e)频率及基因频率和单倍体频率,所得结果与国内已有报道基本一致,符合我国华东地区情况。与已有报道的世界范围的其他人种相比,还存在差异<sup>[10-11]</sup>。

在没有实行 Rh 系统同型输血的患者中,产生的抗体 40%~50%来源于 Rh 系统<sup>[12-13]</sup>。在 C、c、E、e 抗原引发的抗体中,抗-E 最为常见,其次为抗-c。抗-E、抗-c 抗体产生的几率在中国人群中预期都要高于抗-D<sup>[14]</sup>,本研究结果与之一致,Rh 抗体中抗-E 最高,抗-c 次之。按照本研究计算,如 RhD 阳性患者高频表型 CCee 需要反复输血时,给予 Rh 随机输注则分别有 57.06% 及 48.00% 可能接触到 c、E 抗原。一旦患者产生抗体,对高频表型来说,寻找与自身表型相同的血液相对容易,但低频表型如 ccEE,甚至更为少见的 CCEe 或 CCEE,则比较困难。所以预先检测患者及献血员 Rh 血型表型,将血液合理分配,不仅可减少盲配造成的无效劳动,更能保证患者安全精准输血<sup>[15]</sup>。本研究检出 DCCEE 表型共 7 例,此表型非常少见,均为患者中发现,对于这类 Rh 表型非常罕见的患者给予同型或相合血液输注或许很难,但如果优先规避会产生高频抗体的抗原,避免患者接触自身没有但存在率较高的抗原,也有重要意义。

南京医科大学第一附属医院自 2020 年初至今,在同时检测献血员及患者 Rh 表型的基础上开展了 Rh 血型系统主要五抗原同型或配合型输血。与往年同时间段相比,Rh 血型配合性输注后,患者不规则抗体阳性例数及 Rh 血型系统抗体阳性比例均下降,说明 Rh 血型系统的配合性输注可以减少不规则抗体的产生,提高红细胞输注的安全性和有效性,能够减少输血不良反应<sup>[16]</sup>。尽管已获得以上较好的结果,但 Rh 血型系统抗体比例仍达 30% 左右,这可能由于患者有既往或者外院输血史,已输注 Rh 抗原不相合的红细胞,且产生抗体。对于这类已产生抗体的患者,应给予 Rh 同型且配血相合的红细胞,即便体内抗体效价随时间推移而减退,也应避免接触对应抗原。所以,在更大范围内持续推进 Rh 主要抗原配合性输注,减少人群中 Rh 血型系统的抗体十分必要且意义深远。

#### [参考文献]

[1] 王晓宁,赵震,刘冰,等.临床待输血患者 RhE 抗原

和不规则抗体的检测及其临床意义[J].吉林大学学报(医学版),2018,44(4):801-805

[2] 崔颖,陈扬,魏华,等.妊娠妇女 ABO/RhD 血型和不规则抗体特征及临床意义[J].中国妇幼保健,2018,33(16):3632-3635

[3] 王广结,王钢,郝露萍,等.如何估计 Rh 血型期望值和 Hardy-Weinberg 吻合度[J].陕西医学检验,1994(3):147-148

[4] 伍伟健,苏凯,魏波.一种改良 Rh 血型基因及其单倍型频率估计方法的推导[J].中国生物制品学杂志,2009,22(12):1247-1250

[5] 张坤莲,王慧,李剑平.沈阳地区献血者 Rh 抗原表型分布调查[J].中国输血杂志,2008,21(12):963-964

[6] 高秀俊,刘郁,吕冉.邢台市献血者 Rh 血型表型频率分布调查[J].职业与健康,2011,27(18):2089-2090

[7] 王晓宁,卢伟伟,吴天鸽,等.抗-Wra 引起的溶血性输血反应 1 例报告[J].南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(9):1422-1424

[8] 范佳鸣,曾艳,张建军. Rh 血型系统遗传分子学研究进展[J].中国优生与遗传杂志,2020,28(2):267-269

[9] 庞新丰,乔静.不同血型系统不规则抗体与新生儿溶血病相关性分析[J].中国优生与遗传杂志,2020,28(5):609,617

[10] PRINJA N, NARAIN R. ABO, Rh, and Kell blood group antigen frequencies in blood donors at the tertiary care hospital of Northwestern India[J]. Asian J Transfus Sci, 2020,14(2):179-184

[11] SAJWANI F H, AMER A M, KHAMIS F M, et al. Prevalence of major blood group antigens in blood donors at a main donation center in United Arab Emirates[J]. Immunohematology, 2021,37(4):171-177

[12] 王琛,安宁,杨世明,等.410 例 Rh 血型不规则抗体特异性鉴定结果的分析[J].细胞与分子免疫学杂志,2021,37(9):835-838

[13] 段荣,郭建波,王晓梅.17 652 例健康献血者不规则抗体筛查在临床安全输血中的临床价值研究[J].中国现代医生,2017,55(17):85-87

[14] 葛艳玲,刘英. RhE 抗原检测及同型输注在临床输血中的意义[J].临床血液学杂志,2018,31(2):137-138

[15] 马砚敏,赵凤莲,支君. Rh 血型抗原 CcEe 在住院患者中的分布情况及在临床输血中的意义研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2021,42(3):204-206

[16] 李娅,党璇,张玲玲.某三甲医院 133 例临床输血不良反应回顾性调查分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(6):913-916

[收稿日期] 2021-12-06

(本文编辑:陈汐敏)