

• 述评 •

Rh 基因型匹配输血研究进展

赵桐茂(ZHAO Tongmao)

(美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, USA), 20892)

【摘要】 Rh 是临床输血中仅次于 ABO 的一个重要血型系统。目前使用特异性抗体鉴定出来的 Rh 抗原约有 50 多个,使用基因分型检测出的 Rh 抗原变异体有数百种之多。近年发现 Rh 表型同型的输血可以产生同种免疫抗体,颠覆了实施将近 80 年的 Rh 同型输血原则,而更为精准的 Rh 基因型匹配输血有取代之势。虽然在紧急情况下,血清学是鉴定血型唯一实用方法,但是基因分型是鉴定疑难血型的金标准。本文主要介绍 Rh 基因型匹配输血的原理及其临床应用。

【关键词】 Rh-Hr 血型系统;血型抗原;基因分型;基因型;输血;精准医学

【中图分类号】 R457.11 **【文献标志码】** A



赵桐茂研究员,我国输血医学领域的著名学者。1965 年毕业于上海科技大学生物物理化学专业,1979 年被派遣赴瑞士进修,1980 年任上海市输血研究所副所长,1986 年被破格晋升为正研究员。1991 年起在美国国立卫生研究院(NIH)任研究员,从事分子生物学研究。曾担任上海血液中心等 5 个单位的学术顾问,被上海市政府授予“在沪外籍高端技术人才”身份,受中华骨髓库聘请担任专家委员会委员和顾问。

自 1969 年起的半个世纪以来,一直致力于血型免疫血液学和免疫遗传学研究。1974 年在国内率先研究人类白细胞抗原 HLA,是中国 HLA 开拓者之一;1982 和 1985 年两次获卫生部科技成果奖;1985 年因在国内首创“亲子鉴定技术”获国家科学技术进步奖三等奖;1987 年根据中国人免疫球蛋白遗传标记 Gm 分布,首次揭示中国南北人群在遗传学上的差异,并提出“中华民族以北纬 30 度为界分南北两大发源地”的假说。

主编出版《HLA 分型原理和应用》、《人类血型遗传学》、《亲子鉴定》、《骨髓移植 HLA 配型》等专著。其中《人类血型遗传学》被业内认为是国内研究血型的经典著作。曾先后担任《遗传学报》、《人类学报》、《中华器官移植杂志》等杂志编委。现任《中国输血杂志》、《精准医学杂志》、《临床输血与检验》、《Asia-Pacific Journal of Blood Types and Genes》等杂志的编委。目前已经在国内外发表论文 160 多篇。

从免疫学角度看,输血是一种同种免疫作用,供受者之间红细胞血型抗原不匹配的输血,可能使受者产生同种免疫抗体,导致危及生命的溶血性输血反应和新生儿溶血病。红细胞血型是使用特异性抗体检测出来的红细胞表面抗原的遗传多态性,在目前已经检测出来的 36 个人类血型系统中,Rh 是临

床输血中仅次于 ABO 的一个重要的、也是迄今所知最为复杂的血型系统,它包含 50 多个 Rh 抗原。自 1939 年发现 Rh 血型以来,选择 Rh 同型血液输注的原则一直沿袭至今,然而近年来发现,Rh 同型输血也可以产生同种免疫抗体,这对于如何优化 Rh 配型,改善安全输血提出了挑战。于 21 世纪诞生的“血型基因组学”新学科,为在基因组水平上研究血型多态性的分子基础,并发展出一整套以 DNA 为检材的血型基因分型技术。通过对 Rh 血型基因组结构的研究,发现了大量目前血清学方法还不能检测的 Rh 抗原变异体,采用 Rh 基因型匹配的输血,可以有效地避免 Rh 血型系统引起的输血相关同种免疫反应。

1 Rh 抗原及其变异体

Rh 血型抗原活性是由红细胞表面上的 Rh 蛋白和 Rh 相关糖蛋白组装而成的复合物所决定,它们分别受控于 1 号染色体上两个紧密连锁的 *RHD* 和 *RHCE* 遗传位点,以及 6 号染色体上的 *RHAG* 位点。*RHD* 和 *RHCE* 是两个紧密相连且高度同源的基因,各包含 10 个外显子,在基因组 DNA 中相向排列,跨越约 75 000 bp DNA 序列,编码 Rh 抗原蛋白质分子的氨基酸序列。*RHAG* 位点等位基因通常与红细胞不表达 Rh 抗原的 Rh 无效型相关。*RHD* 位点编码 RhD 抗原,具有较强的免疫原性。根据红细胞表面是否表达 RhD 抗原,被分为 Rh 阳性和 Rh 阴性两大类。由于 RhD 抗原不合的输血或妊娠等同种免疫作用,可以产生 Rh 抗体并导致溶血性输血反应和新生儿溶血病,因此鉴定 RhD 表型被列为临床输血检测常规。*RHCE* 位点以 4 种常见等位基因形式存在,分别编码 Ce、ce、CE 和 cE

等 4 种抗原组合,在输血前的 Rh 血型常规检测一般鉴定 D、C、c、E 以及 e 等 5 个抗原。除此之外,在 *RHD* 和 *RHCE* 位点还检测出了大量的等位基因,它们编码 Rh 抗原变异体。截至 2018 年 12 月,在 RhesusBase 资料库已经收集到 334 个 RhD 变异体,*RHD* 位点上检测出 481 个等位基因,*RHCE* 位点上检测出 150 个,*RHAG* 位点上检测出 27 个^[1]。虽然在 *RHD* 和 *RHCE* 位点上的等位基因数量超过 600 个,但是目前使用特异性抗体检测出来的、被正式命名的 Rh 抗原只有 55 个,提示使用血清学方法不能检测出所有的 Rh 抗原变异体。

在 RhD 抗原变异体中,绝大多数属于“血清学弱 D 表型”,它们与 IgM 抗 D 抗体呈 $\leq 2+$ 弱凝集反应,或是无凝集反应,但是在抗人球蛋白试验中均呈阳性反应。根据凝集反应强度以及基因突变位点所在位置,弱 D 变异体表型被分为部分 D、弱 D 和 DEL 等 3 类:①RhD 抗原是由 30 余种不同的表位镶嵌而成,部分 D 表型缺少某些表位而影响到抗原结构,因此不被某些抗 D 抗体所识别。*RHD* 基因内单核苷酸和多核苷酸碱基取代,以及 *RHD* 和 *RHCE* 交换重组产生的 *RHD-CE-D* 杂交基因,都可以导致位于细胞膜外部分的 RhD 蛋白分子氨基酸改变。部分 D 表型个体接受正常 RhD 阳性血液可以产生针对所缺少表位的抗体。目前检测出 118 个弱 D 变异体^[1]。②弱 D 表型红细胞表面 D 抗原数量减少,与 IgM 抗 D 抗体无凝集反应,采用间接抗球蛋白试验才能检测出 D 抗原。在 D 抗原蛋白分子的跨膜区或胞内区发生 1 个氨基酸错义取代,目前已经检测出了 171 个弱 D 表型等位基因^[1]。③DEL 表型红细胞表面 D 抗原数量比弱 D 型还要少,而且抗原结构也有所变化,只能使用吸收放散方法检测出。*RHD* 基因内单核苷酸碱基突变、核苷酸片段插入和缺失以及 *RHD* 基因剪接位点突变等均可以产生 DEL 表型。目前已检测出 45 个 DEL 表型^[1],某些 DEL 型个体可以产生抗 D 抗体。中国人弱 D 变异体中以 DEL 表型居多。

2 Rh 抗原同种免疫作用

虽然至今被 ISBT 正式命名的红细胞抗原有 346 个之多,但是输注红细胞产生的同种免疫抗体主要是由 Rh 血型抗原所引起。不同种族群体中 Rh 血型抗原分布不尽相同,同种免疫 Rh 抗体的发生率也不相同。在中国输血患者中也是以产生 Rh 同种免疫抗体居首位。一项对近 610 万例中国输血

患者的不规则抗体筛查报告显示,共检测出 14 095 例 ABO 血型以外的抗体,其中 9 589 例为 Rh 抗体,约占 68%^[2]。其中在 9 589 例 Rh 抗体中,抗 E 和抗 D 抗体分别占 41%和 30%;在 718 例抗体特异性明确的溶血性输血反应中,约 85%是由于 Rh 系统抗体所造成;在 1 663 例新生儿溶血病患者中,1 566 例是由于 Rh 血型系统的抗体所致,其中抗 D 和抗 E 抗体分别占 61%和 23%^[2]。另一份对近 15 万例中国辽宁省输血患者进行的回顾性分析研究显示,在检测出的 1 200 例 ABO 以外的不规则抗体中,Rh 抗体 534 例,占 45%。在 534 例 Rh 抗体中,抗 E、抗 cE、抗 D 抗体分别占 56%、14%和 12%^[3]。

目前我国实施的《临床输血技术规范》规定输血前必须检测 RhD 抗原,但是并未要求检测 *RHCE* 位点抗原,因此由于 *RHCE* 位点抗原引起的同种免疫抗体数量较多。在上述的 2 份报告中,抗 E 抗体占有检测出的 Rh 抗体的 41%与 56%;而抗 D 抗体只占 12%与 30%^[2-3]。提示对于中国输血患者,在输血前除了做 *RHD* 位点抗原配型之外,还有必要对 *RHCE* 位点抗原进行配型。

3 RH 基因分型及其应用

使用红细胞凝集技术检测血型抗原和抗体已经有 100 多年历史,它成为鉴定血型抗原的金标准。可是随着血型基因分型技术在全球变得越来越普遍,都认知单独血清学方法不能正确鉴定所有已知的血型抗原。虽然血清学仍然是在紧急情况下鉴定血型抗原的唯一实用方法,但是分子检测是鉴定疑难血型的金标准^[4]。

大多数的 *RH* 变异体都表现为单核苷酸多态性(SNP),检测 SNP 的分子生物学技术都可以用于检测 Rh 抗原变异体。目前报告的方法多以聚合酶链反应(PCR)为基础,所不同的只是检测 PCR 扩增产物的方法。采用序列特异性引物(SSP)进行 PCR 扩增,然后电泳分析扩增产品的 PCR-SSP 基因分型技术最为常见。PCR 扩增产物和携带顺序特异性寡核苷酸探针(SSOP)的基因芯片杂交,适合高通量 *RH* 基因分型。但是以上这些技术只能检测已知突变位点的变异体,不能检测尚未被发现的基因突变。近年来新发展出来的下一代测序(NGS)^[5]、全外显子测序(WES)技术^[6]以及全基因组测序(WGS)^[7]基因分型技术克服了检测等位基因的局限性,可以成功地检测出所有 *RH* 位点变异体,WES 已经被用于镰状细胞疾病患者的 *RH* 基因分型。WHEE-

LER 等^[8]使用 NGS 技术,检测了世界卫生组织的 4 例基因分型参考品、11 135 例亚裔和美洲原著民以及 1 715 例非裔美国人样品的 *RH* 位点基因组序列。发现在每组样品中都检测出 *RH* 基因结构变异;基因分型和 RhD、Rhc 抗原血清学分型吻合度大于 99%;RhC 抗原表达与 *RHCE* * *D*(2)*ce* 杂交分子相关;在非裔美国人中,比较常见外显子 4-7 的杂交基因 *RHD* * *dCE*(4-7)-*d*,以及外显子 9 杂交基因 *RHCE* * *D*(9)-*ce*。这些结果表明 NGS 可以准确鉴定 *RH* 基因的结构变异体。

RH 基因分型的另一个用途是鉴定 Rh 疑难血型,下面仅举一例说明。DENOMME 等^[9]报道一名 29 岁的非洲裔美国孕妇,无输血史,也未接受抗 Rh 免疫球蛋白处理,ABO 正反定型和抗体筛查表明其为 O 型、RhD 阳性,血清含有抗 D 抗体。该孕妇红细胞与用于研究的 12 份单克隆抗 D 试剂无凝集反应,但是与 FDA 批准的 4 份单克隆抗 D 试剂中的 2 份发生凝集反应,提示该红细胞携带一种罕见的 RhD 变异体。为了确认该变异体的特性,进一步进行了基因分型,结果发现该患者缺失 *RHD* 基因,在 *RHCE* 位点存在 *RHCE* * *ce*697C>G 以及 *RHCE* * *ce*733C>G 单核苷酸取代。虽然基因分型预测该红细胞不表达 D 抗原,但是观察到与 2 份单克隆抗 D 试剂发生凝集反应。DENOMME 等^[9]又注意到这个凝集反应格局类似于 Rh 系统中的 RH43(Crawford)抗原,并且该抗原只与一份含有抗 RH43 抗体的多克隆抗 D 试剂发生反应。基因分型示 RH43 表型个体携带 *RHCE* * *ce*48G>C、*RHCE* * *ce*697C>G 和 *RHCE* * *ce*733C>G 等 3 个核苷酸取代,使 *RHCE* 突变基因产生 1 个类 D 表位,该表位可以被一些 FDA 批准的单克隆分型试剂所识别,据此 DENOMME 等^[9]判断该孕妇实际上携带 1 个 RH43 抗原的变异体。

4 Rh 同型输血产生 Rh 抗体

自从 80 年前 Rh 血型被发现以来,为避免发生同种免疫反应,临床输血一直采用 Rh 同型相输的原则。但是越来越多的循证医学证据表明,Rh 同型输血仍然不能避免产生同种免疫抗体。2015 年 IPE 等^[10]报道一例 5 岁男性镰状细胞贫血患者,2 年前曾接受 O 型、RhD 阳性输血,在 10 d 前输注 1 个单位的 O 型、RhD 阳性红细胞后出现腹痛、黑尿和疲劳等症状。实验室检查表明严重贫血,伴有血红蛋白尿;血型鉴定为 O 型、RhD 阳性;血清含有抗

D 抗体。为了解释为什么该 RhD 阳性患者产生抗 D 抗体而进行了 Rh 基因分型。结果表明患者为 *RHD* * *DAU4* 纯合子,并携带 1 个 *RHCE* * *ce*48C 核苷酸取代,这 2 个等位基因分别编码部分 D 抗原以及 1 个弱 e 抗原。由此可见,该患者是受到正常 RhD 抗原的同种免疫作用而产生抗 D 抗体,并导致迟缓性溶血性输血反应。最后医生采取输注 RhD 阴性血液治愈严重贫血。

镰状细胞疾病患者需要经常性输血,近年来有大量研究显示尽管使用 Rh 血清学表型同型血液输注,但是同种免疫反应的发生率还是很高。其中比较有代表性的是 CHOU 等^[11]的报道,该文系统地评估了 RhD、C 和 E 抗原表型匹配对镰状细胞疾病患者产生抗体的影响。在 123 例接受慢性输血的受检患者中,有 71 例产生同种免疫抗体,高分辨 Rh 基因分型表明约 87% 的患者携带编码 Rh 变异体的等位基因。在 117 例 RhD 抗原阳性患者中,有 26 例(22%)产生抗 D 抗体;在 36 例 RhC 抗原阳性患者中,有 8 例(22%)产生抗 C 抗体;所有 123 例患者均携带 e 抗原,其中有 15 例(12%)产生抗 e 抗体;在 19 例 RhE 阳性患者中,有 2 例(11%)产生抗 E 抗体。

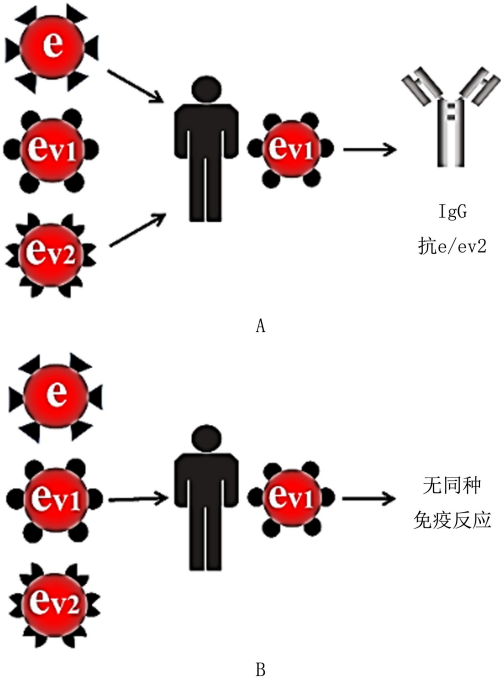
从以上报道可见,Rh 抗原表型匹配不等于 *RH* 基因型匹配。由于 *RH* 基因产物是 Rh 抗原蛋白分子,任何 *RH* 基因核苷酸取代都将改变 Rh 抗原表位(镶嵌因子)的结构,因此 *RH* 基因型不匹配的输血为产生同种免疫抗体留下了隐患。虽然目前还不可能取得针对所有 Rh 镶嵌因子的抗体,但不表示它们不存在。因此对于 Rh 这种复杂血型系统,唯有通过基因分型技术,选择 *RH* 基因型匹配的血液。从精准输血角度考虑,对某些特定 Rh 基因型个体的输血,需要“量身定做”,选择合适的供者。

5 血清学表型匹配和基因型匹配的比较

Rh 血清学表型是由相应抗体所定义。Rh 抗体特异性多种多样,它们可以识别红细胞表面 Rh 抗原的 1 个表位或若干个表位的组合。而 *RH* 基因型是由 DNA 序列所定义,1 个碱基突变将改变 Rh 抗原蛋白分子中的 1 个氨基酸,进而影响 Rh 蛋白分子的结构。从免疫学原理考虑,变异的 Rh 抗原分子应该可以被相应的同种抗体或单克隆抗体所识别,但是这些抗体并非总是存在。比如目前商业性的 RhD 分型试剂还不能检测全部 RhD 变异体,美国 FDA 批准的单克隆抗 D 分型试剂,就不能检测

白人中常见的部分 D 表型 DVI 抗原。由此可见，Rh 血清学同型输注并不能保证它们的抗原分子结构完全相同，因此产生同种免疫抗体并不意外。

在图 1 示例中，假设在随机供者群体中，大部分个体携带正常 e 抗原，也有个别人携带 ev1、ev2 等 e 抗原变异体。所有这些个体的红细胞与抗 e 抗体均呈阳性反应，故血清学分型判断为 e 抗原阳性。如果患者红细胞携带 e 抗原变异体 ev1，在输注携带正常 e 抗原，或是携带抗原变异体 ev2 的供者红细胞后，有产生抗 e 或抗 ev2 同种免疫抗体的风险。而采用基因分型匹配方法，可以选择携带和患者同样的 ev1 抗原供者，这样就可以避免发生同种免疫作用的风险。



A:使用血清学鉴定所有随机供者和受者均为 e 抗原阳性。如果受者携带 e 抗原变异体 ev1，接受携带 e 或 ev2 抗原的随机供者血液有产生抗 e 或抗 ev2 同种免疫抗体的风险；B:采用基因型匹配方法，选择和受者携带同样的 ev1 抗原供者，可以避免发生同种免疫作用

图 1 血清学表型匹配和基因型匹配的比较

6 选择 RH 基因型匹配供者

人类白细胞抗原 HLA 是人类主要组织相容性抗原，在使用无关供者的造血干细胞移植中，在等位基因水平上的 HLA 精确匹配，有助于提高骨髓移植生存率，并在全球范围建立了已知 HLA 基因型的无关骨髓供者库^[12]。Rh 抗原的多态性要远低于 HLA 多态性，是否有必要建立已知 RH 基因型的供者库，以用于 RH 基因型匹配供者输血？CHOU 等^[13]比较了 857 例非裔美国人镰状细胞疾病患者

和 587 例非裔美国人供者的 RH 等位基因频率，发现这 2 组群体的 RH 等位基因频率相近，29% 的 RHD 基因和 53% 的 RHCE 基因发生改变。要获得 RH 基因型匹配供者的数量，大约是 RH 血清学匹配供者数量的 2 倍。结果提示对镰状细胞疾病患者进行预防性 RH 基因型配型是可行的。法国自 2010 年起在全国范围对镰状细胞疾病患者逐步实施 RH 基因型匹配输血，目前已经有 1 148 例患者参与此项目^[14]。

Rh 血型的分布与种族群体密切相关。比如几乎 100% 的 RhD 阴性白人缺失 RHD 基因，而中国人 RhD 阴性个体仅约 70% 缺失 RHD 基因，其余 30% 多为携带 RHD 和 RHCE 杂交基因。在中国人随机输血中，RHCE 位点抗原错配比例高于 RhD 抗原错配比例，SHAO 等^[15]评估在中国人患者中选择 RHCE 基因型匹配供者输血的可行性。他们对 481 例 β 地中海贫血患者做了 RHCE 位点的基因分型，其中 203 例患者在至少 3 个月内连续输注 RH 基因型相同的红细胞。使用血清学方法检测 203 例患者和 400 例对照组供者红细胞 RHCE 位点抗原，发现 2 组均以 CcEe 和 CCee 表型为主，它们在患者组中的频率分别为 55.3% 和 24.9%，在对照组中分别为 49.3% 和 31.3%，提示大约 80% 的中国患者可以找到 RHCE 基因型匹配的供者。作者认为医院血库只要有一定的库容量，就可以满足 RH 基因型匹配输血的要求。

7 总结

对于依赖输血或接受多次输血的患者几乎必然产生同种免疫抗体，其中以 Rh 血型系统抗体最为常见。在后基因组时代，优化 Rh 血型匹配面临挑战，但是血型基因分型技术提供了一个解决工具。选择 RH 基因匹配的血液供者，可以明显降低产生同种免疫抗体的概率，从而提高输血安全性。血型基因型匹配输血的原理和概念，也适用于所有其他抗原为蛋白质的血型系统。在可预见的未来，如果分子技术变得更简便易行、检测时间更快、费用更实惠，红细胞基因分型有可能替代某些血型系统的血清学分型。

[参考文献]

[1] The Human RhesusBase (Version 2.4) [DB/OL]. [2018-12-02]. <http://www.rhesusbase.info/>.
[2] CHEN C X, TAN J Z, WANG L X, et al. Unexpected red blood cell antibody distributions in Chinese (下转第 301 页)

- 化腓骨移植精准修复下颌骨缺损手术中的临床应用[J]. 精准医学杂志, 2018,33(1):45-50.
- [8] ZHANG G, ZHOU X J, ZHU C Z, et al. Usefulness of three-dimensional(3D) simulation software in hepatectomy for pediatric hepatoblastoma[J]. Surg Oncol, 2016,25(3):236-243.
- [9] RAZAVI C R, WILKENING P R, YIN R, et al. Applied force during piston prosthesis placement in a 3D-printed model: Freehand vs robot-assisted techniques[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2019,160(2):320-325.
- [10] 吴建,范静平,刘环海,等. 3D 技术在鼻内镜手术精准治疗鼻前颅底恶性肿瘤中的应用[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2016, 30(6):24-28.
- [11] BARBER S R, JAIN S, SON Y J, et al. Virtual functional endoscopic sinus surgery simulation with 3D-printed models for mixed-reality nasal endoscopy[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2018,159(5):933-937.
- [12] REUTER G, BOUCHAIN O, DEMANEZ L, et al. Skull base reconstruction with pedicled nasoseptal flap: Technique, indications, and limitations[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2019,47(1):29-32.
- [13] GRAU S, KELLERMANN S, FAUST M, et al. Repair of cerebrospinal fluid leakage using a transfrontal, radial adipofascial flap: An individual approach supported by three-dimensional printing for surgical planning[J]. World Neurosurg, 2018,110:315-318.
- [14] SIMON P, DIAZ M, CUSICK M, et al. 3D image-based morphometric analysis of the scapular neck length in subjects undergoing reverse shoulder arthroplasty[J]. Clin Anat, 2018,31(1):43-55.
- [15] NIJKAMP J, KUHLMANN K F D, IVASHCHENKO O, et al. Prospective study on image-guided navigation surgery for pelvic malignancies[J]. J Surg Oncol, 2019,119(4):510-517.
- [16] PRADA F, DEL BENE M, MATTEI L, et al. Fusion imaging for intra-operative ultrasound-based navigation in neurosurgery[J]. J Ultrasound, 2014,17(3):243-251.
- [17] TAULU R, NUMMINEN J, BIZAKI A, et al. Image-guided, navigation-assisted relieve stratus microflow spacer insertion into the ethmoid sinus[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015, 272(9):2335-2340.
- [18] 李大伟,张庆丰,李梅. 影像导航引导经鼻内镜在鼻颅底肿瘤切除中的应用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015,29(3): 249-251.
- [19] YE P, HUANG Q, ZHOU B. Endoscopic resection of ossifying fibroma involving paranasal sinuses and the skull base in a series of 15 cases[J]. Acta Otolaryngol, 2017,137(7):786-790.
- [20] 谷佳,李京,尚紫薇,等. 3D 打印联合影像导航技术辅助内镜下鼻颅底肿瘤切除的临床分析[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(34):6644-6647.
- [21] ZHANG Y Q, WEN L J, ZHANG J, et al. Three-dimensional printing and computer navigation assisted hemipelvectomy for en bloc resection of osteochondroma: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2017,96(12):e6414.
- [22] 翁欢欢,谢民强. 3D 打印在耳鼻咽喉头颈外科的应用[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017,23(4):392-398.
- [23] 章如新. 影像导航在鼻内镜微创外科中的应用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018,32(21):1607-1609,1613.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 286 页)

- people by a systematic literature review[J]. Transfusion, 2016,56(4):975-979.
- [3] 何燕京,王秋实,白英哲. 534 例 Rh 血型系统同种抗体回顾性分析[J]. 中国输血杂志, 2017, 30(3):285-288.
- [4] 赵桐茂. 红细胞血型基因分型在精准输血医学中的应用[J]. 精准医学杂志, 2018,33(1):12-14.
- [5] TOUNSI W A, MADGETT T E, AVENT N D. Complete RHD next-generation sequencing: Establishment of reference RHD alleles[J]. Blood Adv, 2018, 2(20):2713-2723.
- [6] CHOU S T, FLANAGAN J M, VEGE S, et al. Whole-exome sequencing for RH genotyping and alloimmunization risk in children with sickle cell anemia[J]. Blood Adv, 2017,1(18): 1414-1422.
- [7] LANE W J, WESTHOFF C M, GLEADALL N S, et al. Automated typing of red blood cell and platelet antigens: A whole-genome sequencing study[J]. Lancet Haematol, 2018,5(6):e241-e251.
- [8] WHEELER M M, LANNERT K W, HUSTON H, et al. Genomic characterization of the RH locus detects complex and novel structural variation in multi-ethnic cohorts[J]. Genet Med, 2019,21(2):477-486.
- [9] DENOMME G A, ANANI W Q, AVENT N D, et al. Red cell genotyping precision medicine: A conference summary[J]. Ther Adv Hematol, 2017,8(10):277-291.
- [10] IPE T S, WILKES J J, HARTUNG H D, et al. Severe hemolytic transfusion reaction due to anti-D in a D+ patient with sickle cell disease[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2015,37(2):e135-137.
- [11] CHOU S T, JACKSON T, VEGE S, et al. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors[J]. Blood, 2013, 122(6):1062-1071.
- [12] 赵桐茂. 骨髓移植 HLA 配型[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2015:150-165.
- [13] CHOU S T, EVANS P, VEGE S, et al. RH genotype matching for transfusion support in sickle cell disease[J]. Blood, 2018,132(11):1198-1207.
- [14] FLOCH A, TOURNAMILLE C, CHAMI B, et al. Genotyping in sickle cell disease patients: The French strategy[J]. Transfus Med Hemother, 2018,45(4):264-270.
- [15] SHAO C P, ZHAO C J, WU C L, et al. Rh-matched transfusion through molecular typing for β -thalassemia patients is required and feasible in Chinese[J]. Transfus Med Hemother, 2018,45(4):252-257.

(本文编辑 耿波 厉建强)