

· 论著 · 一次研究 ·

RhD初筛阴性献血者RhCE表型分布和D变异型分子遗传背景研究

张霞¹, 赵高伟¹, 冯智慧², 郭明¹

1. 临沂市中心血站输血研究室 (山东临沂 276000)

2. 青岛市中心血站/青岛市输血医学研究所 (山东青岛 266000)

【摘要】目的 研究 RhD 初筛阴性献血者 RhCE 表型及 D 变异型的遗传学背景。**方法** 收集 2022 年 7 月至 2023 年 6 月临沂市中心血站送检的献血样本, 采用试管法检测 Rh 表现型, 用广谱抗人球蛋白卡 (微柱法) 进行 RhD 血型确认。对血清学确认为 D 变异型的标本, 采用 PCR-SSP 方法对 *RHD* 基因进行分型检测, 对全部或部分外显子扩增阳性的样本进行测序分析。**结果** 共获得 RhD 初筛阴性样本 564 例, ABO 血型分布为 O 型 (32.98%)、A 型 (27.48%)、B 型 (26.06%)、AB 型 (13.48%)。RhD 阴性为 548 例 (97.16%), RhD 变异型为 16 例 (2.84%)。Rh 表现型为 ccee、Ccee、ccEe、CCee、CcEe 和 CCEe。RhD 变异型的 RhCE 表型均含有 C 或 E 抗原, 发现已报道的等位基因, 分别为 *DEL RHD1227A* 纯合型 2 例、弱 *D15* 型 6 例、弱 *D15/DEL RHD1227A* 型 3 例, *DVI III* 型 1 例, *RHD-CE(5)-D* 型 3 例, *RHD-CE(5)-D/711delC* 1 例。**结论** RhD 初筛阴性的献血者 RhCE 表型以 ccee、Ccee 型最为常见, D 变异型的 *RHD* 基因存在多态性, 以弱 *D15* 型、*DEL RHD1227A* 多见, D 变异型的 RhCE 表型和 *RHD* 基因型存在一定的关联性。

【关键词】 RhD 阴性; RhCE 表型; D 变异型**【中图分类号】** R457.1+1 **【文献标识码】** A

The distribution of RhCE phenotypes and molecular genetic background of D variants in preliminary screening of RhD-negative blood donors

ZHANG Xia¹, ZHAO Gaowei¹, FENG Zhihui², GUO Ming¹

1. Blood Transfusion Laboratory, Linyi Central Blood Station, Linyi 276000, Shandong Province, China

2. Qingdao Central Blood Station/Qingdao Institute of Transfusion Medicine, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Corresponding author: GUO Ming, Email: allan825@126.com

【Abstract】Objective To explore the distribution of RhCE phenotypes and the molecular genetic background of D variants among preliminary screening RhD-negative blood donors. **Methods** Blood samples sent for testing to the Linyi Central Blood Station from July 2022 to June 2023 were collected. The Rh phenotype was detected using the test tube method, and RhD blood type confirmation was performed using a broad-spectrum anti-human globulin card (microcolumn method). For samples serologically confirmed as RhD variant, the *RHD* gene was tested using PCR-SSP. Sequencing analysis was performed on samples with positive amplification of all or part of the exons. **Results** A total of 564 cases were initially screened as RhD negative. The ABO blood

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202505011

基金项目: 临沂市重点研发计划 (医学类) 项目 (2022YX0110)

通信作者: 郭明, 主治医师, Email: allan825@126.com

type distribution was as follows: O type (32.98%), A type (27.48%), B type (26.06%), and AB type (13.48%). The confirmation results for RhD negative status showed 548 cases (97.16%) as RhD negative and 16 cases (2.84%) as RhD variants. The distribution of Rh phenotypes was ccee, Ccee, ccEe, CCee, CcEe and CCEe. The RhCE phenotypes of RHD variants all contained C or E antigens and there were several alleles which were previously reported. To be specific, *DEL RHD1227A* homozygous, weak *D15*, weak *D15/DEL RHD1227A*, *DVI III*, *RHD-CE(5)-D* and *RHD-CE(5)-D/711delC* were detected in 2 cases, 6 cases, 3 cases, 1 case, 3 cases and 1 case respectively. **Conclusion** The most common RhCE phenotype of RhD negative donors were ccee and Ccee. There was polymorphism in *RHD* gene with D variant, weak *D15* and *DEL RHD1227A* were the most common. The RhCE phenotype of D variant was associated with *RHD* genotype.

【Keywords】 RhD negative; RhCE phenotype; D variant

Rh 血型系统编码基因由位于染色体 1p34.3-1p36.1 的 *RHD* 基因和 *RHCE* 基因组成, 两者紧密连锁高度同源, 但方向相反, 分别编码 D 抗原和 C、c、E、e 等抗原^[1]。Rh 血型系统是最具多态性的血型系统, 目前已知的 56 种 Rh 抗原中, D 抗原的抗原性是最强的, RhD 变异型大致分为部分 D 型、弱 D 型、Del 型。Rh 血型系统在输血医学中的重要性仅次于 ABO 血型系统, RhD 阴性个体在输血或者怀孕接触 RhD 阳性细胞免疫刺激后, 可能产生抗 -D 抗体, c、E 抗原也存在产生免疫性抗体的风险^[2-3]。

目前 D 抗原检测主要通过血清学方法检测, 虽然快速简便, 但并不能准确鉴定出 D 变异型, 因此了解各地区 D 变异型的基因频率, 有利于设计适合本地区的 RhD 检测策略, 为 RhD 血型鉴定和临床输血提供理论基础和相关数据。从地理版图来看, 沂蒙地区主要是指以沂蒙山区为中心, 包括临沂市及周围山麓地带的区域。从山东省第七次全国人口普查的数据来看, 临沂市常住人口 1 100 万人, 是山东省人口最多的城市, 但目前山东省的 Rh 抗原研究的数据较少, 因此有必要对该区域 RhD 初筛阴性献血者 RhCE 表型分布和 D 变异型分子遗传背景进行系统性研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2022 年 7 月至 2023 年 6 月临沂市中心血站送检的献血样本。纳入标准: ①献血者年龄 ≥ 18 岁, 籍贯分布以山东临沂为主; ② RhD 初筛阴性; ③各项资料完整。排除标准: 重复献血者。本研究已获得临沂市中心血站医学伦理委员会审核批准 (批号: 2024006)。

1.2 主要试剂与仪器

抗 D (IgM) (上海血液生物医药有限责任公司)、抗 D (IgM+IgG) (英国 Millipore 公司)、抗 D (IgG) (上海血液生物医药有限责任公司)、抗 D (IgM+IgG) (美国 IMMUCOR 公司)、抗人球蛋白卡 (强生公司)、血型卡专用孵育器和离心机均为血型卡配套仪器; 抗 -C、抗 -c、抗 -E、抗 -e (IgM) (上海血液生物医药有限责任公司); 核酸提取试剂 (杭州博日科技有限公司)、人类红细胞 *RHD* 血型基因分型试剂盒 (筛查型) (PCR-SSP 法) (天津秀鹏); 核酸提取仪 NPA-32P (杭州博日科技有限公司)。

1.3 检测方法

(1) RhD 血型血清学鉴定: RhD 血型阴性确认试验使用 3 个厂家的抗 D (IgG) 试剂, 采用微柱凝集 IAT 法进行。(2) Rh 表现型检测: 应用试管法 IgM 型抗 -C、抗 -c、抗 -E、抗 -e 与受检红细胞反应, 进行 RhC、c、E、e 血清学的分型。(3) DNA 提取: 按照试剂盒说明书提取血液标本 DNA, 调整 DNA 浓度至 50 ng/ μ L、A260/A280 值为 1.6~2.0。(4) PCR-SSP 法检测 *RHD* 基因: 严格按照试剂盒说明书进行 *RHD* 基因初筛。PCR 循环参数如下, 96 $^{\circ}$ C/2 min; (96 $^{\circ}$ C/20 s, 68 $^{\circ}$ C/60 s) $\times$ 5 组循环; (96 $^{\circ}$ C/20 s, 65 $^{\circ}$ C/50 s, 72 $^{\circ}$ C/45 s) $\times$ 10 组循环; (96 $^{\circ}$ C/20 s, 62 $^{\circ}$ C/50 s, 72 $^{\circ}$ C/45 s) $\times$ 18 组循环; 72 $^{\circ}$ C/5 min; 4 $^{\circ}$ C 保存。(5) *RHD* 基因 Exon1-10 外显子直接测序: 对于 PCR-SSP 法检测结果为阳性的标本, 进一步测序分析。使用 GENTle 软件进行数据分析, 与 *RHD* 基因参考序列 (NG_007494.1) 进行人工对比, 根据 ISBT 网站提供的 Names for RH (ISBT004) Blood Group Alleles 判读结果。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。根据公式： $\text{RhD 抗原基因频率} = (2 \times \text{基因纯合子个数} + 1 \times \text{杂合子个数}) / 2 \times \text{种群调查个体总数}^{[4]}$ ，计算 RhD 血型表型及基因频率。计数资料以例数和百分比 ($n, \%$) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。判断基因表型分布的观察值与期望值是否符合 Meta 分析中 Hardy-Weinberg 平衡 ($P > 0.05$)^[5]。

2 结果

2.1 一般情况

共有 103 565 人献血，共纳入 RhD 初筛阴性样本 564 例 (0.54%)，其中 O 型 186 例 (32.98%)、A 型 155 例 (27.48%)、B 型 147 例 (26.06%) 和 AB 型 76 例 (13.48%)。RhD 阴性确认结果显示 RhD 阴性 548 例 (97.16%)，RhD 变异型为 16 例 (2.84%)。

2.2 RhD 阴性标本表现型分析、单倍体频率

564 例 RhD 初筛阴性共检出 6 种 Rh 表现型，分别为 ccee、Ccee、ccEe、CCee、CcEe 和 CCEe，未检出 ccEE、CcEE 和 CCEE 表现型。表型分布及单倍体频率见表 1。观察值与期望值的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，说明检测结

果可信。单倍体基因型频率分布规律为 $cde > Cde > CdE > cdE$ 。

16 例 RhD 变异型的标本中有 5 种 Rh 表现型，分别为 ccEe (6 例)、Ccee (6 例)、CcEe (2 例)、CCEe (1 例) 和 CCee (1 例)，未检测到 ccee 表现型。

2.3 RhD 变异型的 RHD 基因分型结果

16 例 RhD 变异型中，RHD 基因分型结果显示 1 例 (6.25%) DVI III 型、6 例 (37.50%) 弱 D15 型、2 例 (12.50%) DEL RHD1227A 纯合型、3 例 (18.75%) 弱 D15/DEL RHD1227A、4 例 (25.00%) RHD 阳性。DNA 样本的 RHD 基因分型电泳部分结果见附件图 1。

2.4 RHD 基因基因测序

4 例采用 PCR-SSP 方法确认为 RHD 阳性的样本，可能是含有其他或者未知的等位基因，不适用该筛查试剂盒，因此采用测序方法。检出 3 例 RHD*D-CE(5)-D 型，1 例 RHD711delC / RHD*D-CE(5)-D 型。RHD*D-CE(5)-D 等位基因分别存在 c.667T>G;c.697G>C;c.712G>A;c.733G>C;c.744C>T;c.787G>A;c.800A>T。RHD 基因外显子部分测序结果见附件图 2

2.5 RHD 等位基因与 RHCE 表现型的对应关系

16 例 RhD 变异型样本的基因型与表现型对应关系见表 2，其中弱 D15 型共 6 例 (37.5%)，

表1 564例RhD阴性献血者Rh血型表型频率、单倍体频率

Table 1. The phenotypic frequency and haploid frequency of Rh blood group in 564 RHD-negative blood donors

表型	观察值		期望值		单倍型/基因频率	
	<i>n</i>	频率	<i>n</i>	频率		
ccee	343	0.6082	343.000	0.608	C=0.178 191	cde=0.779 872
Ccee	175	0.3103	164.348	0.291	c=0.821 809	Cde=0.126 491
ccEe	30	0.0532	29.376	0.052	E=0.032 801	cdE=0.033 393
CCee	9	0.0160	19.685	0.035	e=0.967 199	CdE=0.060 244
CcEe	6	0.0106	7.037	0.012	Df=1	
CCEe	1	0.0018	0.554	0.001		$P>0.05$
合计	564	1				

表2 16例RhD变异型及其Rh表现型分布

Table 2. Distribution of 16 RhD variants and their Rh phenotypes

RHD等位基因型	ccEe	CCEe	Ccee	CcEe	CCee
DEL RHD1227A	0	0	2	0	0
弱D15	5	0	1	0	0
弱D15/DEL RHD1227A	1	0	0	2	0
DVI III型	0	0	1	0	0
RhD-CE(5)-D	0	0	2	0	1
RHD-CE(5)-D/711delC	0	1	0	0	0
合计	6	1	6	2	1

主要表现为 ccEe (5 例) 和 Ccee (1 例); DEL RhD1227A 型 2 例 (12.5%) 均表现为 Ccee; 弱 D15/DEL 复合型 3 例 (18.8%) 表现为 ccEe (1 例) 和 CcEe (2 例); RhD-CE(5)-D 型 3 例 (18.8%) 表现为 Ccee (2 例) 和 CCee (1 例); DVI III 型和 RHD-CE(5)-D/711delC 型各 1 例 (共 12.5%), 分别表现为 Ccee 和 CCEe。

3 讨论

本研究显示 RhD 初筛阴性的献血者占总献血人数的 0.54%, 基本符合中国汉族人群 RhD 阴性血型比例 (0.2%~0.5%)^[6-8]。该比例略高, 主要由于建立了 RhD 阴性稀有血型动态数据库, 实施定期回访、定向宣讲、应急招募, 显著提升了 RhD 阴性献血者的保留率。

根据《临床输血技术规范》^[9], 常规仅检测 ABO 和 RhD 抗原, 对 Rh 系统其它抗原并无明确要求, 但 Rhc、E 抗原不同型输注可能会产生不规则抗体, 发生输血不良反应^[10-12]。因条件限制, 本研究只对 RhD 阴性献血者的 RhCE 抗原进行检测。本研究中, ccee 表型占 60.82%, 与济南^[13]、青岛^[14]、北京^[15]、广州^[16]等地一致, 明显低于维吾尔族^[17] (86.11%), 说明我国 Rh 血型表型存在显著的种族差异。

RhD 阴性个体的等位基因形成主要包括基因重组 (如 *RHD-CE-D* 杂交基因) 和分子改变 (碱基缺失、碱基插入、碱基突变) 等, 引起 RhD 蛋白表达和 RhD 表位的数量发生变化, 形成 D 变异型^[1, 18-19]。本研究 RhD 变异型占 RhD 初筛阴性的 2.84%, 与南昌^[20] (2.78%) 相近, 低于济南^[11] (6.27%) 和郑州^[21] (4.26%)。临沂市 RhD 变异型比例较低的原因可能是 RhD 阴性固定献血者献血比例高, 且既往确认为变异型的献血者已经默认“作为供血者为 RhD 阳性, 作为受血者为 RhD 阴性”。

目前无法用血清学方法准确鉴定出 RhD 变异型, D 变异型主要包括部分 D 型、弱 D 型、Del 型^[22-23], 有 30 多种 D 变异型可以产生抗 -D^[24-25]。本实验室 RhD 确认实验与《输血相容性检测实验室 RhD 血型检测策略专家共识》^[26] 相一致, 因常规未开展吸收放散试验, Del 型易漏检, 发生输血安全隐患。弱 D 和大多数 Del 具有所有 D 表位, 但表达量减少; 部分 D 缺乏一个或多个 D 表

位^[27-29], 无法通过常规血清学鉴定检出。

RHD 基因具有高度多态性, 存在种族和地区的差异^[30-32]。中国人群 D 变异以 *DVI* 型^[14, 33] 最为常见, 本研究检出 1 例部分 *DVI III* 型, 是 *RHD* 基因第 3~6 外显子被 *RHCE* 基因部分替换形成的 *RHD-CE(3-6)-RHD* 融合基因。*RHD-CE(5)-D* 型为第 5 外显子 *RHD* 和 *RHCE* 基因杂合产生^[34]。*RHD711delC* 等位基因^[35] 是 *RHD* 基因第 5 外显子第 710-711 位缺失一个碱基 C, 导致终止密码子前移, 红细胞膜不能表达 D 抗原, 此次通过测序检出考虑因其含有 *RHD-CE(5)-D* 等位基因。鉴于报道指出部分 *DVI III* 型可产生抗 -D 抗体, 因此在当前鼓励多胎的国情下, 建议对没有产生抗 -D 抗体的 *DVI III* 型孕妇注射抗 D 免疫球蛋白, 预防其产生抗体^[23, 36]。

弱 D 型变异是由 *RHD* 基因编码区发生碱基突变所致^[37]。本研究检出弱 D15 型 6 例, 是第 6 外显子 845 位碱基 G > A, 使第 9 跨膜区的 282 位甘氨酸变为天冬氨酸, 影响 D 抗原的合成表达, 但是抗原表位的性质基本不变, 因此弱 D15 型作为献血者应为 RhD 阳性, 而作为受血者时应视为 RhD 阴性。

Del 型变异发现于 1984 年^[38], 中国 RhD 阴性人群中约 23.3% 为 Del 型^[39], 以 *RHD1227A* 型最为常见。已有报道 RhD 阴性受血者在输注 Del 型血液后产生抗 -D, 产生血管外溶血等^[40-41]。德国、瑞士、奥地利等国家^[42-44] 已将 Del 型献血者归为 RhD 阳性献血者, 国内专家也建议避免将 Del 型血液输注给 RhD 真阴性或需多次输血者^[26]。

本研究检出的 16 例 RhD 变异型以 Ccee、ccEe 为主, 与北京^[45] (Ccee 最多)、西安^[46] (ccEe 最多) 相近。RhD 变异型表型均含有 C 或 E 抗原, 提示含有 C 或 E 抗原都有可能是 RhD 变异型^[47]。RhD 变异型未检出 ccee 表现型, 说明 ccee 多为 RhD 基因完全缺失。将 D 变异型血液视作阴性血液用于 RhD 阴性患者的血液输注, 存在输血风险^[48]。目前基因分型方法较为成熟, 但一般的实验条件难以满足要求。因 RhCE 表型和基因型存在一定的关联性, 对 RhC、c、E、e 抗原进行检测, 就可以最大限度提高基因分型的匹配度, 为进行下一步 D 抗原的检测提供依据。

本研究也存在一定局限性。首先研究对象限于健康献血者, 可能存在选择偏倚; 其次, 未能

对所有 RhD 真阴性样本进行全面的 *RHD* 基因分型检测,且所用试剂盒未包含 *RHD* 基因杂合性分析功能,可能导致基因变异检出率不足,未来应扩大样本代表性,优化检测方案,采用高通量测序技术完善 *RHD* 基因多态性分析,以提升研究的科学性与临床适用性。

综上所述,本研究初步探索了 RhD 阴性血 Rh 血型表型和 RhD 变异型 *RHD* 基因的分型特征,RhCE 表型和基因型存在一定的关联性,对 RhCE 表型进行检测可以避免在血清学上将 RhD 变异型归为 RhD 阴性血,降低产生抗 -D 免疫风险的机率。建议将 RhD 阴性无偿献血者的 Rh 表型录入采供血信息化管理系统,建立 Rh 抗原表型数据库,为合理招募稀有血型献血者,实现精准输血和保障输血安全提供数据支持。

附件见《医学新知》官网附录 (<https://yxxz.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202505011.pdf>)

伦理声明: 本研究经临沂市中心血站医学伦理委员会批准 (批号: 2024006),所有参与者在加入研究前均已签署知情同意书

作者贡献: 查阅文献、数据分析、论文撰写: 张霞; 研究设计与实施: 赵高伟; 数据和图像分析: 冯智慧; 研究指导、论文修改: 郭明

数据获取: 本研究使用和 (或) 分析的数据均包含在本文中

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

- 1 Wagner FF, Frohmajer A, Ladewig B, et al. Weak D alleles express distinct phenotypes[J]. Blood, 2000, 95(8): 2699-2708. DOI: [10.1016/S0887-7963\(01\)80057-2](#).
- 2 Flegel WA. Homing in on D antigen immunogenicity[J]. Transfusion, 2005, 45(4): 466-468. DOI: [10.1111/j.0041-1132.2005.05001.x](#).
- 3 Thornton NM, Grimsley SP. Clinical significance of antibodies to antigens in the ABO, MNS, P1PK, Rh, Lutheran, Kell, Lewis, Duffy, Kidd, Diego, Yt, and Xg blood group systems[J]. Immunohematology, 2019, 35(3): 95-101. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31621367/>
- 4 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, 9(3): 147-148. [Wang GJ, Wang G, Hao LP, et al. How to estimate the expected value of Rh blood type and the Hardy-Weinberg coincidence degree[J]. Shaanxi Medical Laboratory, 1994, 9(3): 147-148.] DOI: [CNKI:SUN:XYYN.0.1994-03-017](#).
- 5 翁鸿,江梅,仇成凤,等. 遗传关联性研究 Meta 分析中的 Hardy-Weinberg 平衡[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(11): 1281-1283, 1287. [Weng H, Jiang M, Qiu CF, et al. Hardy-Weinberg equilibrium in Meta-analysis of genetic association research[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2016, 8(11): 1281-1283, 1287.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4055.2016.11.01](#).
- 6 赵桐茂. 人类血型遗传学[M]. 北京: 科学出版社, 1987: 50-53, 103-105. [Zhao TM. Genetics of human blood types[M] Beijing: Science Press, 1987: 50-53, 103-105.]
- 7 兰炯采,王从容,魏亚明,等. 中国汉族 Rh 血型基因多态性观察[J]. 中国实验血液学杂志, 2003, 11(6): 642-645. [Lan JC, Wang CR, Wei YM, et al. Observation on the gene polymorphism of Rh blood group in Han Chinese[J]. Chinese Journal of Experimental Hematology, 2003, 11(6): 642-642.] DOI:[CNKI:SU N:XYSY.0.2003-06-020](#).
- 8 刘旭映,黄伯泉,廖芬芳,等. 2021-2022 年广州地区献血人群 ABO 血型筛查结果分析[J]. 中国输血杂志, 2024, 37(4): 439-443. [Liu XY, Huang BQ, Liao FF, et al. Analysis of ABO blood type screening results of blood donors in Guangzhou area from 2021 to 2022[J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2024, 37(4): 439-443.] DOI: [10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2024.04.011](#).
- 9 胡丽华. 临床输血学检验[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 23-25. [Hu LH. Clinical transfusion tests[M]. 3rd Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 23-25.]
- 10 Ohto H, Flegel WA, Safic Stanic H. When should RhD-negative recipients be spared the transfusion of DEL red cells to avoid anti-D alloimmunization?[J]. Transfusion, 2022, 62(11): 2405-2408. DOI: [10.1111/trf.17122](#).
- 11 Takahashi K, Migita O, Sasaki A, et al. Amplicon sequencing-based noninvasive fetal genotyping for RHD-positive D antigen-negative alleles[J]. Clin Chem, 2019, 65(10): 1307-1316. DOI: [10.1373/clinchem.2019.307074](#).
- 12 阳志勇,陈芝喜. Rh 抗原分型检测对反复输血患者的临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(2): 267-269. [Yang ZY, Chen ZX. Clinical significance of Rh antigen typing detection in patients with repeated blood transfusion[J]. Chinese Journal of Immunology, 2018, 34(2): 267-269.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-484X.2018.02.022](#).
- 13 周娜,潘英芳,邵静茹,等. 山东省济南市 RhD 阴性无偿献血者表型分布调查及不规则抗体筛查的临床意义[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(7): 98-103. [Zhou N, Pan YF, Shao JR, et al. Clinical significance of phenotypic distribution investigation and irregular antibody screening of RHD-negative voluntary blood donors in Jinan city, Shandong province[J]. Journal of Shandong University (Medical Science Edition), 2022, 60(7): 98-103, 117.] DOI: [10.6040/j.issn.1671-7554.0.2021.1454](#).

- 14 胡彬,冯智慧,朱于莉. 青岛地区 RhD 阴性及 D 变异型无偿献血者 RHD 基因的多态性研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(6): 897-900. [Hu B, Feng ZH, Zhu YL. Polymorphism of RHD gene among RhD negative and D variant blood donors from Qingdao region[J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2017, 34(6): 897-900.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2017.06.026](#).
- 15 刘婷婷,张烨,李晓菲,等. 北京地区 RhD 阴性献血者 RHD 基因分型及 RhCE 表型分布研究[J]. 北京医学, 2022, 44(10): 928-931. [Liu TT, Zhang Y, Li XF, et al. Study on the distribution of RHD genotyping and RhCE phenotypes in RHD-Negative blood donors in Beijing area[J]. Beijing Medicine, 2022, 44(10): 928-931.] DOI: [10.15932/j.0253-9713.2022.10.013](#).
- 16 蒋国强. 广州地区 RhD 阴性献血人群中 ABO 血型及抗原分布研究[J]. 中国医学创新, 2021, 32(18): 72-75. [Jiang GQ. Study on the distribution of ABO blood types and antigens among RHD-negative blood donors in Guangzhou area[J]. Medical Innovation in China, 2021, 32(18): 72-75.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4985.2021.32.018](#).
- 17 方春富,吐尔洪·克维尔,郭伟鹏,等. 乌鲁木齐地区汉族与维吾尔族 Rh 阴性表型分布调查[J]. 临床血液学杂志, 2013, 26(10): 678-679. [Fang CF, Tuerhong Kewell, Guo WP, et al. Investigation on the distribution of RH-negative phenotypes in Han and Uyghur populations in Urumqi Area[J]. Journal of Clinical Hematology, 2013, 26(10): 678-679.] DOI: [10.13201/j.issn.1004-2806-b.2013.05.010](#).
- 18 Parchure D, Madkaikar M, Kulkarni S. Algorithm development and diagnostic accuracy testing for non-invasive foetal RHD genotyping: an Indian experience[J]. Blood Transfus, 2021, 20(3): 235-244. DOI: [10.2450/2021.0022-21](#).
- 19 韩雪,韩红梅,李捷. 天津地区 RhD 阴性围产期妇女 RHD 基因分型及 Rh 表型分析[J]. 海南医学, 2022, 33(16): 2087-2090. [Han X, Han HM, Li J. Analysis of RhD genotyping and Rh phenotype in RHD-negative perinatal women in Tianjin area[J]. Hainan Medical Journal, 2022, 33(16): 2087-2090.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-6350.2022.16.012](#).
- 20 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. [Xiong L, Zhou XY, He HQ, et al. Analysis of the role of phenotypic investigation of RHD-negative blood donors in clinical blood transfusion safety[J]. Laboratory and Laboratory Medicine, 2017, 35(1): 126-127.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-1129.2017.01.044](#).
- 21 杨贺才,曾群娟,马晓莉,等. 郑州地区 RhD 变异型献血者分子生物学分析[J]. 中国输血杂志, 2024, 37(8): 866-871. [Yang HC, Zeng QJ, Ma XL, et al. Molecular biological analysis of RhD variant blood donors in Zhengzhou area[J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2024, 37(8): 866-871.] DOI: [10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2024.08.00](#).
- 22 Flegel WA. Molecular genetics and clinical applications for RH[J]. Transfus Apher Sci, 2011, 44(1): 81-91. DOI: [10.1016/j.transci.2010.12.013](#).
- 23 乔芳,田亚娟,王远花,等. 石家庄地区 RhD 变异型的分子背景研究[J]. 临床输血与检验, 2020, 22(4): 400-405. [Qiao F, Tian YJ, Wang YH, et al. Molecular background study of RhD variants in Shijiazhuang area[J]. Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medicine, 2020, 22(4): 400-405.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-2587.2020.04.016](#).
- 24 宋艳艳,金惠鑫,刘丽云,等. 189 例 RhD 血清学初筛阴性个体基因多态性研究[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(10): 985-988. [Song YY, Jin HX, Liu LY, et al. Study on gene polymorphisms of 189 individuals with negative initial serological screening for RhD[J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2019, 32(10): 985-988.] DOI: [10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2019.10.003](#).
- 25 Ying Y, Zhang J, Hong X, et al. The significance of RHD genotyping and characteristic analysis in Chinese RhD variant individuals[J]. Front Immunol, 2021, 12: 755661. DOI: [10.3389/fimmu.2021.755661](#).
- 26 输血相容性检测实验室 RhD 血型检测策略专家共识编写组. 输血相容性检测实验室 RhD 血型检测策略专家共识[J]. 中国输血杂志, 2023, 36(5): 365-372. [Expert Consensus Writing Group on RhD Blood Type Testing Strategy of Blood Transfusion Compatibility Testing Laboratory. Expert consensus on RhD blood type detection strategy in blood transfusion compatibility testing laboratory[J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2023, 36(5): 365-372.] DOI: [10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2023.05.001](#).
- 27 Perez-Alvarez I, Hayes C, Hailemariam T, et al. RHD genotyping of serologic RhD-negative blood donors in a hospital-based blood donor center[J]. Transfusion, 2019, 59(7): 2422-2428. DOI: [10.1111/trf.15325](#).
- 28 Cannon M, Pierce R, Taber EB, et al. Fatal hydrops fetalis caused by anti-D in a mother with partial D[J]. Obstet Gynecol, 2003, 102(5 Pt 2): 1143-1145. DOI: [10.1016/S0029-7844\(03\)00709-9](#).
- 29 Wagner FF, Eicher NI, Jorgen JR, et al. DNB: a partial D with antiD frequent in Central Europe[J]. Blood, 2002, 100(6): 2253-2256. DOI: [10.1182/blood-2002-03-0742](#).
- 30 Trucco Boggione C, Nogués N, González-Santesteban C, et al. Characterization of RHD locus polymorphism in D negative and D variant donors from Northwestern Argentina[J]. Transfusion, 2019, 59(10): 3236-3242. DOI: [10.1111/trf.15504](#).
- 31 温机智,贾双双,廖志坚,等. 32 名 RhD 变异型献血者分子遗传背景研究[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(2): 154-157. [Wen JZ, Jia SS, Liao ZJ, et al. Molecular genetic background study of 32 RhD variant blood donors[J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2019, 32(2): 154-157.] DOI: [10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2019.02.014](#).
- 32 Gao MZ, Chen Y. The RHD variants in Chinese population[J]. Blood Genom, 2020, 4(1): 31-38. DOI: [10.46701/bg.2020012020106](#).
- 33 He J, Ying Y, Hong X, et al. Molecular basis and zygosity determination of D variants including identification of four novel alleles in Chinese individuals[J]. Transfusion, 2015, 55(1): 137-143. DOI: [10.1111/trf.12797](#).
- 34 梁倩妮,廖志坚,张润青,等. 产生抗 D 的 DVI type3 型孕妇免疫血清学和 RHD 基因型分析[J]. 中国实验血液学杂志

- 志, 2017, 25(6): 1810–1814. [Liang QN, Liao ZJ, Zhang RQ, et al. Immunoserological and RHD genotype analysis of pregnant women with DVI type3 anti-D[J]. Chinese Journal of Experimental Hematology, 2017, 25(6): 1810–1814.] DOI: [10.7534/j.issn.1009-2137.2017.06.042](https://doi.org/10.7534/j.issn.1009-2137.2017.06.042).
- 35 王满妮, 叶世辉, 刘孟黎, 等. 西安地区 RhD 阴性个体 RHD 711D^dC 等位基因频率研究 [J]. 中国输血杂志, 2011, 24(3): 229–230. [Wang MN, Ye SH, Liu ML, et al. Study on the allele frequency of RHD711delC in RHD-negative individuals in Xi'an area[J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2011, 24(3): 229–230.] DOI: [10.1016/j.jnca.2010.09.003](https://doi.org/10.1016/j.jnca.2010.09.003).
- 36 马印图, 李莉华, 马健华, 等. RhD 变异型患者产生类同种抗 -D 抗体一例分析 [J]. 临床误诊误治, 2018, 31(3): 63–66. [Ma YT, Li LH, Ma JH, et al. Analysis of a case of a patient with RhD variant producing similar anti-D antibodies[J]. Clinical Misdiagnosis and Mistreatment, 2018, 31(3): 63–66.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-3429.2018.03.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-3429.2018.03.020).
- 37 Wagner FF, Gassner C, Muller TH, et al. Molecular basis of weak D phenotype[J]. Blood, 1999, 93(1): 385–393. DOI: [10.1016/S0887-7963\(99\)80052-2](https://doi.org/10.1016/S0887-7963(99)80052-2).
- 38 Okubo Y, Yamaguchi H, Tomita T, et al. A D variant, Del?[J]. Transfusion, 1984, 24(6): 542. DOI: [10.1046/j.1537-2995.1984.24685066827.x](https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1984.24685066827.x).
- 39 Yin Q, Flegel WA. DEL in China: the D antigen among serologic RhD-negative individuals[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 439. DOI: [10.1186/s12967-021-03116-6](https://doi.org/10.1186/s12967-021-03116-6).
- 40 Shao CP, Wang BY, Ye SH, et al. DEL RBC transfusion should be avoided in particular blood recipient in East Asia due to allosensitization and ineffectiveness[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2012, 13(11): 913–918. DOI: [10.1631/jzus.B1100348](https://doi.org/10.1631/jzus.B1100348).
- 41 Yoon J, Koh YE, Kim HN, et al. A case of primary anti-D alloimmunization by RHD (c.1227G > A) DEL red blood cell transfusion[J]. The Korean Journal of Blood Transfusion, 2016, 27(2): 169–173. DOI: [10.17945/kjbt.2016.27.2.169](https://doi.org/10.17945/kjbt.2016.27.2.169).
- 42 Crottet SL, Henny C, Meyer S, et al. Implementation of a mandatory donor RHD screening in Switzerland[J]. Transfus Apher Sci, 2014, 50(2): 169–174. DOI: [10.1016/j.transci.2014.02.011](https://doi.org/10.1016/j.transci.2014.02.011).
- 43 Flegel WA, Gabriel C, Gassner W, et al. RHD genotyping of blood donors may avoid anti-D immunization[J]. Blood, 2004, 104(11): 2706. DOI: [10.1182/blood.V104.11.2706.2706](https://doi.org/10.1182/blood.V104.11.2706.2706).
- 44 Polin H, Danzer M, Gaszner W, et al. Identification of RHD alleles with the potential of anti-D immunization among seemingly D blood donors in Upper Austria[J]. Transfusion, 2010, 49(4): 676–681. DOI: [10.1111/j.1537-2995.2008.02046.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.02046.x).
- 45 宋轲, 马春娅, 罗圆圆, 等. 北京地区初筛 RhD 阴性人群血清学和 RHD 基因分型特征研究 [J]. 中国输血杂志, 2024, 37(8): 872–878. [Song K, Ma CY, Luo YY, et al. Study on serological and RHD genotyping characteristics of the primary screening RHD-negative population in Beijing area[J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2024, 37(8): 872–878.] DOI: [10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2024.08.005](https://doi.org/10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2024.08.005).
- 46 张薇薇, 左琴琴, 毛娟, 等. 西安地区 Rh 阴性献血者抗原分布及 D 变异型分子机制的研究 [J]. 中国输血杂志, 2018, 31(11): 1223–1225. [Zhang WW, Zuo QQ, Mao J, et al. Study on antigen distribution and molecular mechanism of D-variant in RH-negative blood donors in Xi'an area[J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2018, 31(11): 1223–1225.] DOI: [10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2018.11.1223](https://doi.org/10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2018.11.1223).
- 47 吴凡, 梁爽, 彭龙, 等. 38 例血清学弱 D 表型献血者 RhCcEe 表型与 RHD 基因型检测情况分析 [J]. 临床输血与检验, 2021, 23(5): 632–639. [Wu F, Liang S, Peng L, et al. Analysis of RhCcEe phenotype and RHD genotype detection in 38 serological blood donors with weak D phenotype[J]. Clinical Blood Transfusion and Laboratory Tests, 2021, 23(5): 632–639.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-2587.2021.05.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2587.2021.05.018).
- 48 Kim KH, Kim KE, Woo KS, et al. Primary anti-D immunization by DEL red blood cells[J]. Korean J Lab Med, 2009, 29(4): 361. DOI: [10.3343/kjlm.2009.29.4.361](https://doi.org/10.3343/kjlm.2009.29.4.361).

收稿日期: 2025 年 05 月 06 日 修回日期: 2025 年 06 月 23 日
本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 张霞, 赵高伟, 冯智慧, 等. RhD 初筛阴性献血者 RhCE 表型分布和 D 变异型分子遗传背景研究 [J]. 医学新知, 2025, 35(11): 1279–1285. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202505011](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202505011).
Zhang X, Zhao GW, Feng ZH, et al. The distribution of RhCE phenotypes and molecular genetic background of D variants in preliminary screening of RhD-negative blood donors [J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2025, 35(11): 1279–1285. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202505011](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202505011).