抗-M、抗-Jka序贯产生致2次迟发性溶血性输血不良反应及应对策略

龙红惠 牛迎迎 黄春妍[[1]](#footnote-1)\*

【摘要】目的：通过追踪1例因输血后回忆反应产生不规则抗体引起迟发性溶血性输血不良反应的患者，探讨有输血史、妊娠史患者群体的输血管理措施及应对策略。方法：对1例发生迟发性溶血反应患者进行ABO、Rh、MN及Kidd血型鉴定、直接抗人球蛋白试验、不规则抗体筛查及抗体鉴定，鉴定后用相应红细胞检测其抗体效价，同时筛选合适的红细胞供患者后续治疗使用。结果：患者血型为B型、CCDee，第一次输血前抗筛阴性，交叉配血相合，输血后实验室检查结果表明患者发生了迟发性溶血。输血后抗筛阳性，抗体鉴定结果为抗-M，患者输入血液表型为MN。第二次患者输入M抗原阴性血液后，患者实验室检查结果仍提示有迟发性溶血性输血反应发生，抗体鉴定显示患者产生了新的抗-Jka抗体，而输入的红细胞表型为NN、Jk（a+b-）。此后选择B型、RhD阳性、NN、Jk（a-b+）的红细胞输注有效。结论：患者输血后产生的同种抗体多数会在3年内消失，当患者再次输血，则可能发生迟发性溶血反应，为已产生同种抗体输血患者建立输血管理档案、制作卡片供患者保存，在下次需要输血时告知医生和输血科人员，可大大减少迟发性溶血性输血反应的发生。

**关键词：**迟发性溶血性输血反应；抗-M抗体；抗Jka抗体；应对策略

Sequential generation of anti-M and anti-Jka leads to two delayed hemolytic transfusion adverse reactions and corresponding strategies

Honghui Long, Yingying Niu, Chunyan Huang\*

Department of Transfusion Medicine, West China Hospital, Sichuan University

Department of Transfusion Medicine, West China Tianfu Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province

\*Correspondence: 272384160@qq.com

**Abstract Objective:** By following up on a patient with delayed hemolytic transfusion adverse reactions caused by irregular antibody production after blood transfusion, this study explores the transfusion management measures and response strategies for a group of patients with a history of blood transfusion and pregnancy. **Methods:** ABO, Rh, MN, and Kidd blood group identification, direct anti human globulin test, irregular antibody screening, and antibody identification were performed on a patient with delayed hemolytic reaction. After identification, the antibody titer was measured using corresponding red blood cells, and suitable red blood cells were selected for subsequent treatment of the patient. **Results:** The patient has a blood type of B and CCDee, and the antibody screening test was negative before the first blood transfusion. The laboratory test results after the transfusion indicate that the patient has developed delayed hemolysis. After blood transfusion, the antibody screening was positive, and the antibody identification result was anti-M, and the patient's input blood phenotype was MN. After the second injection of M antigen negative blood, the patient's laboratory test results still indicated delayed hemolytic transfusion reaction. Antibody identification showed that the patient produced new anti-Jka, and the input red blood cell phenotypes were NN and Jk (a+b-). Afterwards, selecting B type, RhD positive, NN, Jk (a-b+) red blood cell infusion is effective. **Conclusion:** Most of the homologous antibodies produced by patients after blood transfusion will disappear within 3 years. When patients undergo another transfusion, delayed hemolytic reactions may occur. Establishing a transfusion management file and creating a card for patients who have already produced homologous antibodies for transfusion can greatly reduce the occurrence of delayed hemolytic transfusion reactions by informing medical students and transfusion staff when the next transfusion is needed.

**Key words:** Delayed hemolytic transfusion reaction; Anti-M; Anti-Jka; Coping strategies

红细胞不规则抗体一般是由于患者多次输血或妊娠接触到同种异体抗原产生。有6.6%的输血患者产生至少一种抗体，1.4%的输血患者产生两种或两种以上的同种抗体[1]，如Rh血型系统、MNS血型系统和Kidd血型系统抗体等[2]。本文通过追踪1例因输血后回忆反应产生两种不规则抗体引起迟发性溶血性输血不良反应的患者，探讨有输血史、妊娠史患者群体的输血管理措施及应对策略。

1 材料与方法

1.1 研究对象

患者，女，76岁，孕1产1。2022年12月22日患者因“心力衰竭”入住我院，住院期间申请输注红细胞悬液4U，患者血型为B型，RhD阳性，输血前抗体筛查试验阴性，给其输注了交叉配血相合的红细胞悬液4U，输血后无输血不良反应。2023年5月27日患者再次入院治疗，入院时血红蛋白59g/L，不规则抗体筛查试验阴性，与B型，RhD阳性红细胞悬液交叉配血相合，于5月28日进行了第一次输血，输血过程中无发热、寒战、黄疸等不良反应。6月3日，患者因血红蛋白突然下降至57g/L而再次申请输血，此次患者标本血清学检测结果显示不规则抗体筛查阳性，输注交叉配血相合红细胞悬液2U。6月11日，患者血红蛋白下降至47g/L，再次申请输血，此次患者标本不规则抗体筛查阳性，输注交叉配血相合红细胞悬液2U。我们对患者6月3日、6月11日送检标本进行进一步检验，追踪患者血红蛋白突然下降的原因。

1.2 试剂与仪器

ABO血型反定型红细胞试剂（BIO-RAD，批号：45092441），伯乐抗体筛选红细胞试剂（BIO-RAD，批号：45330321），安迪博特抗体筛选红细胞试剂（安迪博特，批号：202304004），Rh分型卡（四川迈克，批号：0823051），抗-Jka、抗-Jkb、抗-M、抗-N来自荷兰Sanquin，血型检测卡（BIO-RAD，批号7639471935），Liss/coombs凝胶卡（BIO-RAD，批号：7638958215），抗体鉴定谱细胞（Sanquin，批号：8000459055），DTT试剂由本实验室自制，微柱凝胶卡专用离心机（型号：ID-Centrifuge12 SII），孵箱（型号：ID-Centrifuge37 SI），全自动血型分析仪（型号：IH-1000）。

1.3 方法

1.3.1 血型鉴定：用全自动血型分析仪器检测患者ABO/Rh血型；用抗-M、抗-N、抗-Jka、抗-Jkb试剂血清，按照试剂说明书方法规范操作检测MNS血型、Kidd血型，试验方法为试管法。

1.3.2 红细胞不规则抗体筛查及抗体鉴定：抗体筛查和抗体鉴定均采用盐水法、间接抗人球蛋白法（indirect antiglobulin test, IAT）。

1.3.3 抗体效价测定：将患者血浆进行倍比稀释后与MM谱细胞分别在4℃、室温、37℃反应，采用试管法检测抗-M效价。

2 结果

2.1 患者ABO/Rh血型、MNS血型和Kidd血型

B型、DCCee、NN、JK（a-b+），患者2次输血后直接抗人球蛋白试验（DAT）结果均为2+。

2.2 红细胞不规则抗体筛查及鉴定结果

患者血清在入院时抗筛阴性，第一次输血（5月28日）后患者抗筛由阴性转为阳性，即6月3日患者血清抗筛阳性，抗体鉴定结果为抗-M，且在盐水介质中凝集，经DTT处理后的血清与与M抗原阳性的谱细胞反应，结果为阴性，应该为IgM类型抗-M抗体；且木瓜酶处理鉴定谱细胞后，与患者血清反应结果均为阴性。6月11日（第二次输血后）的患者血清抗筛阳性，在盐水介质中凝集，抗体鉴定结果为抗-M合并抗-Jka，见表1。

表1. 红细胞不规则抗体筛查及鉴定结果

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 时间 | 抗筛结果（卡式） | 抗筛结果（盐水） | 抗体鉴定结果 | 输入血液表型 |
| 5月28日 | Ⅰ:-,Ⅱ:-,Ⅲ:- | Ⅰ:-,Ⅱ:-,Ⅲ:- | 无 | MN、JK（a-b+） |
| 6月3日 | Ⅰ:2+,Ⅱ:2+,Ⅲ:4+ | Ⅰ:+,Ⅱ:+,Ⅲ:- | 抗-M | NN、JK（a+b-） |
| 6月11日 | Ⅰ:4+,Ⅱ:4+,Ⅲ:4+ | Ⅰ:+,Ⅱ:+,Ⅲ:- | 抗-M、抗-JKa | NN、JK（a-b+） |

2.3 6月3日患者血清抗-M抗体效价

用表型为MM的谱细胞与患者血清做盐水介质下的4℃、室温、37℃的抗体效价，结果见表2。

表2. 不同温度抗-M抗体效价检测结果

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 4℃ | 室温 | 37℃ |
| 效价 | 32 | 8 | 8 |

2.4 患者输血后血红蛋白、各溶血指标变化情况见表3。

表3. 患者输血后血红蛋白、各溶血指标结果

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 时间 | 血红蛋白（g/L） | 总胆红素（μmol/L） | 直接胆红素（μmol/L） | 间接胆红素（μmol/L） | 乳酸脱氢酶（U/L） |
| 5月28日 | 87 | 36.4 | 14.7 | 21.7 | 234 |
| 6月3日 | 57 | 61.6 | 27.9 | 33.7 | 265 |
| 6月8日 | 82 | 24.9 | 10.6 | 14.3 | 219 |
| 6月11日 | 47 | 35 | 13.7 | 21.3 | 261 |

3 讨论

患者妊娠或输血后，可能会对自己缺乏的红细胞抗原产生抗体，且抗体水平易随时间而减弱或消失导致抗体很难被检测到；若再次输血暴露于同一抗原通常会产生回忆反应，表现在输血后数天至数周内产生抗体，发生迟发性溶血性输血反应（delayed hemolytic transfusion reaction，DHTR），主要是血管外溶血。大约有35%~64%的同种抗体在数月至数年后消失[1]，如Kidd血型系统抗体就具有这一特点。

MNS血型系统的复杂性仅次于Rh血型系统。中国人群中，M抗原频率大约78.4%。在人体血清中，MNS血型系统的抗体较常见的是抗-M，多是天然产生。抗-M大部分是IgM类抗体，少部分是IgG类抗体。大多数抗-M在37℃下不发生反应，因此在进行输血检测时被认为没有什么临床意义，即使抗-M很常见，但由抗-M引起的溶血性输血反应极为罕见[3-5]。Kidd血型系统抗体主要是由输血或妊娠产生的IgG类抗体，IgM类抗体很少。90%的Jk抗体如果长时间未受抗原免疫刺激，抗体效价会很快降低甚至消失[1]，同时呈现强烈的剂量效应，因此很容易被实验室漏检，因此Jk抗体也是导致迟发性溶血性输血反应的常见原因。

本例患者入院时抗筛阴性，交叉配血相合，表明当时患者血清中并没有可被检测到的抗体。入院第一次输注表型MN血液后产生抗-M抗体发生了第一次迟发性溶血性输血反应。第二次患者输入M抗原阴性血液后，患者实验室检查结果仍提示有迟发性溶血性输血反应发生，抗体鉴定显示患者产生了新的抗-Jka抗体，而输入的红细胞表型为NN、Jk（a+b-），即患者发生的第二次迟发性溶血性输血反应是由抗-Jka引起的。

经DTT处理后的患者血清与M抗原阳性的谱细胞在微柱凝胶卡检测结果为阴性，表明患者血清中抗-M是IgM型。虽然本例患者有IgM型抗-M抗体，但血型鉴定在盐水介质时并未受到抗-M的影响，原因可能是由于抗-M效价过低且具有剂量效应。短短半个月，本例患者在多次输血后就先后产生了在37℃有免疫反应的IgM型抗-M抗体以及极易消失的抗-JKa抗体，该患者可能属于免疫易感人群。而且当抗体在37℃下具有反应性或为IgG类时，则需要抗原阴性的红细胞进行输血，以降低DHTRs发生风险。在日常工作中，对于不规则抗筛阳性患者，一般会选择盲配的方式进行交叉合血，但该方法很可能会漏检杂合子抗原。因此若盲配相合的血液，可以用单克隆抗体进一步确认相合血液的血型抗原以避免患者输入杂合子抗原。本病例中，尽管我们已经尽量选择了表型上广泛匹配的红细胞进行输血，即便这样，对于这类曾经有过DHTRs的患者，即使在数年后，也有可能发生危及生命的DHTRs的风险[6]。

在临床中，有很多患者由于疾病进展会输血，一旦输血就会有产生不规则抗体的可能性，据研究报道，约有3%~10%接受输血的患者会产生红细胞同种抗体[7]，但多数同种抗体会在3年内消失，当患者再次输血，则可能发生迟发性溶血反应。对于免疫易感人群来说，输注缺乏相应抗原的红细胞产生的免疫反应可能会增强患者暴露于其他任何不相容抗原的免疫反应[11]。有研究者建议在患者第一次同种异体免疫反应发生后，尽可能选择表型上广泛匹配的红细胞进行输血，以减少其他抗体的形成。尤其对于有抗-Fy、-Jk或-Ss的患者，建议Fy、Jk、Ss表型同型输注，因为再次输血产生额外抗体的风险都会增加[8]。长期输血但无DHTR病史的患者发生DHTR的风险较低，可匹配高免疫原性Rh（D, C, E, c, e）表型同型输注。然而，对于只有Rh（D, C, E, c, e）抗体且没有其他DHTR风险的患者，没有必要进行Fy, Jk, Ss表型同型输注。在最近的一项前瞻性研究中，红细胞免疫反应史和DHTR既往史显著增加DHTR风险。因此，在评估患者是否需要输血时，应仔细考虑这3个风险因素：既往输血次数、红细胞免疫反应史和DHTR既往史[9]。鉴于他们对任何血型抗原的同种异体免疫的可能性很高，建议在输血前使用利妥昔单抗进行预防[10]。

预防同种异体抗体阴性的DHTR具有挑战性。虽然目前还没有已知的针对这类患者的DHTR预防措施，但必须排除抗体实际参与的可能性，例如那些针对低频抗原的抗体或减弱（消失）的抗体，需要使用特定的红细胞或应用酶增强技术来检测。每隔一段时间进行不规则抗体筛查，将最大限度地检测出任何可能的输血后产生的抗体，一旦发现抗体，需选择相应抗原阴性的血液，以避免再次刺激发生溶血反应。因此，加强患者输血后的管理显得尤为重要，为已产生同种抗体输血患者建立输血管理档案、制作卡片供患者保存，在下次需要输血时告知医生和输血科人员，可大大减少迟发性溶血性输血反应的发生。

参考文献

[1] Tormey C A, Stack G. IMMUNOHEMATOLOGY: The characterization and classification of concurrent blood group antibodies [J]. Transfusion, 2009, 49(12): 2709-2718.

[2] Chen C, Tan J, Wang L, et al. Unexpected red blood cell antibody distributions in Chinese people by a systematic literature review [J]. Transfusion, 2015, 56(4): 975-979.

[3] Pomper G J, Jones M R, Simmons J H, et al. Anti-M–Induced Delayed Hemolytic Transfusion Reaction [J]. Laboratory Medicine, 2020, 51(4): 426-429.

[4] Alperin J B, Riglin H, Branch D R, et al. Anti-M causing delayed hemolytic transfusion reaction [J]. Transfusion, 1983, 23(4): 322-324.

[5] Furlong M B, Monaghan W P. Delayed hemolytic episodes due to anti-M [J]. Transfusion, 1981, 21(1): 45-49.

[6] Hendrickson J E, Fasano R M. Management of hemolytic transfusion reactions [J]. Hematology, 2021, 2021(1): 704-709.

[7] Hendrickson J E, Tormey C A. Understanding red blood cell alloimmunization triggers [J]. Hematology, 2016, 2016(1): 446-451.

[8] Schonewille H, Van De Watering L M G, Brand A. Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusions in a nonhematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? [J]. Transfusion, 2006, 46(4): 630-635.

[9] Sins J W R, Biemond B J, Van Den Bersselaar S M, et al. Early occurrence of red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease [J]. American Journal of Hematology, 2016, 91(8): 763-769.

[10] Silvy M, Tournamille C, Babinet J, et al. Red blood cell immunization in sickle cell disease: evidence of a large responder group and a low rate of anti-Rh linked to partial Rh phenotype [J]. Haematologica, 2014, 99(7): e115-e117.

[11] Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood transfusion in clinical medicine. 10th ed. Oxford: Blackwell Science;1997. p. 91-3

1. 第一作者简介：龙红惠（1995-），女，技师，Email：1151518582@qq.com

\* 通信作者：黄春妍，副主任技师，Email：272384160@qq.com

作者单位：四川大学华西医院输血科 四川大学华西天府医院输血科，四川成都 610041 [↑](#footnote-ref-1)