

输血相容性检测实验室 RhD 血型检测策略专家共识

输血相容性检测实验室 RhD 血型检测策略专家共识编写组

摘要: RhD 抗原是 Rh 血型系统最具免疫原性的抗原,可导致溶血性输血反应(HTRs)和胎儿与新生儿溶血病(HDFN)。我国 RhD 阴性红细胞属于稀缺资源,RhD 阴性患者及时输注红细胞面临资源挑战。对于初筛(盐水法)为 RhD 阴性的不同人群,使用何种检测策略、如何出具检测报告、何时需要鉴定“亚洲型”DEL($RHD^*01EL.01, c.1227G>A$)是临床输血工作者较为困惑的问题。本共识由国内 200 余位输血相容性检测技术专家进行深入探讨后完成,旨在进一步规范、细化 RhD 血型检测策略,为实现不同 RhD 血型患者精准输血,不断提高 RhD-HTRs 及 RhD-HDFN 的防治水平提供技术支撑,为今后制定 RhD 血型检测策略行业标准奠定基础。

关键词: RhD 血型;孕产妇;受血者;献血者;规范化;专家共识

中图分类号: R457.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-549X(2023)5-0365-08

Expert consensus on RhD blood group testing strategies in blood transfusion compatibility testing laboratories *Expert Consensus Writing Group on RhD Blood Group Testing Strategies for Blood Transfusion Compatibility Testing Laboratories*

Abstract: RhD antigen is the most immunogenic antigens in the Rh blood group system and can cause hemolytic transfusion reactions (HTRs) and severe hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN). RhD-negative red blood cell (RBC) is a scarce resource in China, and RhD-negative patients face challenges in timely blood transfusion. For different populations that were initially negative for RhD (saline method), what techniques should be used, how to issue test report and when should "Asian type" DEL ($RHD^*01EL.01, c.1227G>A$) be identified are the confusions of blood transfusion workers in the process of clinical blood supply. More than 200 technical experts discussed and reached a consensus on blood transfusion compatibility testing for Chinese population. The purpose of the consensus is to further standardize and refine the RhD blood group testing strategy, provide technical support for achieving accurate blood transfusion for patients with different RhD blood groups, continuously improve the levels of prevention and treatment for RhD-HTRs and RhD-HDFN, and lay a foundation for the future development of industry standards concerning RhD blood group testing strategy.

Key words: RhD blood group; pregnant women; blood recipient; blood donor; standardization; expert consensus

RhD 抗原是 Rh 血型系统中最具免疫原性的抗原,可导致溶血性输血反应(hemolytic transfusion reactions, HTRs)和严重胎儿与新生儿溶血病(hemolytic disease of fetus and newborn, HDFN),因此在临床非紧急输注红细胞类血液成分时,一般要求 RhD 同型输注,紧急情况下才采用 RhD 相容性输注^[1-3]。我国汉族人群 RhD 阴性分布和欧美人群有很大差异,RhD 阴性表型频率在欧美人群(白种人)中比例约为 15%~17%,我国汉族人群仅为 0.3%左右^[4-7]。我国 RhD 阴性红细胞属于稀缺资源,RhD 阴性患者红细胞输注面临挑战^[8]。同时,中国人(黄种人)与白种人、黑种人之间 RhD 阴性表型的分子遗传背景及常见的 RhD 变异型分布频率和种类亦存在较大差异^[9]。欧美国家 RhD 血型检测模式和 RhD 阴性患者的临床输血策略并不完全适用于我国。输血相容性检测实验室采取合理的 RhD 血型检测策略,对精准管理 RhD 阴性及 RhD 变异型个体输血或妊娠、合理利用有限的血液资源、及时保障急重症抢救用血及提高临床输血安全性等方面都具有重要意义。因此我们组织全国 200 余位输血相容性检测技术专家,结合现有行业规范与指南,共同撰写本共识,旨在进一步规范、细化实验室 RhD 血型检测策略,

为实现 RhD 阴性和 RhD 变异型患者精准输血,不断提高 RhD-HTRs 及 RhD-HDFN 的防治水平提供技术支撑。

1 背景介绍

1.1 RhD 血型抗原分子遗传背景 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,分别编码 D 抗原和 C、c、E 和 e 等抗原。*RHD* 和 *RHCE* 基因是一对同源基因,二者紧密连锁但方向相反^[10]。*RHD* 基因具有高度多态性,随着 RhD 血型分子遗传学研究的不断深入,研究者发现不同人种之间 *RHD* 基因遗传背景存在较大差异。白种人 RhD 阴性表型个体 99% 缺失整个 *RHD* 基因^[11-13],黑种人 RhD 阴性表型个体主要由 *RHD* 假基因(*RHD*ψ)和 *RHD-CE-D* 杂交等位基因所致。我国汉族人群(黄种人)经 RhD 阴性确认的 RhD 阴性表型中,约 75% 为 RhD 抗原缺失的 D 阴性表型(RhD 真阴性表型),其中约 60% 由缺失整个 *RHD* 基因所致,其余 40% 则由非功能性 *RHD* 等位基因所致,已报道的我国人群中的非功能性 *RHD* 等位基因已达 20 余种^[14-16],最常见的为 *RHD**01N.03 [*RHD**D-CE(2-9)-D] 和 *RHD**01N.16 (c.711delC)。此外,我国人群(黄种人)中的 RhD 变异型(此处指血清学 RhD 阴性确认检测中能够被发现的 RhD 抗原异常表达的弱 D 和部

分 D 表型)^[17]分布频率及其常见类型与欧美人群也有较大差异。白种人 RhD 变异型分布频率约为 1%~2%, 其中 90% 左右为弱 D1、D2 和 D3 型。我国人群中 RhD 变异型分布频率约为万分之一^[18], 已发现的 RhD 变异型相关的 *RHD* 突变型等位基因达 100 种左右, 其中最常见的是弱 D15 型和部分 DVI.3 型, 两者占到血清学 (不包括吸收放散试验) 能检测到的 RhD 变异型的 55% 左右^[9]。

尤为重要的是, 我国经 RhD 阴性确认排除了弱 D 和部分 D 后的 RhD 阴性人群中, 通过吸收放散试验发现的 DEL 表型占比为 16.3% ~ 32.6%^[19-26]。在 DEL 表型群体中, 约 96.7% 个体的分子遗传背景为 *RHD**01EL.01 (c.1227G>A), 由于该等位基因所致的 DEL 血型是东亚和东南亚在内的亚洲人群所特有, 并且是占主导的 DEL 类型, 因此也被称为“亚洲型”DEL (Asian-type DEL)^[27]。我国人群还存在其他 *RHD* 基因变异所致的 DEL, 但其在 DEL 群体中占比远低于“亚洲型”DEL^[28-29]。“亚洲型”DEL 红细胞表面表达完整的 D 抗原表位, 但是抗原数量非常少, 为正常 RhD 阳性表型红细胞的千分之一左右, 因此常规血清学检测结果一般为 RhD 阴性, 需要通过血清学方法中的吸收放散试验方能检出其表达的非常弱的 D 抗原^[5,22,30-31]。RhD 变异型的发生机制见表 1。

表 1 常见 RhD 变异型的发生机制

RhD 变异型	发生机制	D 抗原表位影响
部分 D	<i>RHD</i> 基因编码区碱基突变氨基酸替换或 <i>RHD/CE</i> 基因交换形成融合等位基因, 导致 D 抗原膜外表位部分缺失	突变点位于膜外区域或者膜内, 但改变了细胞膜外的抗原表位
弱 D	<i>RHD</i> 基因编码区发生碱基突变, 使得编码 RhD 蛋白的氨基酸发生改变	突变点位于胞内或跨膜区域, 影响多肽嵌入到细胞膜中, 导致红细胞上的抗原位点数减少
DEL	剪接位点突变和错义突变等	D 抗原表达水平显著降低
“亚洲型”DEL (<i>RHD</i> *01EL.01, c.1227G>A)	<i>RHD</i> 基因的第 9 外显子 c.1227 位发生 G>A 碱基突变, 该同义突变可导致 <i>RHD</i> 基因 mRNA 剪切异常, 第 9 外显子被错误剪切	<i>RHD</i> 基因仅转录出极少量的全长 mRNA, 导致翻译出极少量的表位完整的 RhD 蛋白

1.2 RhD 阴性患者输血与同种免疫风险 同种抗-D 可导致严重的 HTRs 和 HDFN, 是输血医学中重要的红细胞血型同种抗体之一。缺乏 D 抗原的个体通过输血、妊娠或移植接触 RhD 阳性红细胞可产生同种抗-D^[32]。研究数据表明约有 10% ~ 30% 的 RhD 阴性患者在输注 RhD 阳性红细胞后可以发生同种免疫, 产生抗-D^[33-38], 但“亚洲型”DEL (*RHD**01EL.01, c.1227G>A) 是初筛 RhD 阴性中的特殊群体。大量研究证据显示“亚洲型”DEL (*RHD**01EL.01, c.1227G>A) 个体受血者在输注 RhD 阳性血液或孕产妇妊娠分娩 RhD 阳性胎儿后不会产生同种抗-D, 该表型个体作为受血者或孕产妇围产期输血与同种免疫风险管理时可视为 RhD 阳性处理^[27, 39-42]。我国常见的弱 D15, 是否会发生 D 抗原的同种免疫尚缺乏足够的证据, 能否将其视为 RhD 阳性有待进一步研究。因此, 在临床输血工作中明确初筛为 RhD 阴性的患

者是否属于 RhD 真阴性血型或“亚洲型”DEL 血型, 在输血精准管理中显得尤为重要。

近年来将 DEL 血型血液作为 RhD 阴性血液输注给 RhD 真阴性的受血者产生抗-D 的报道逐渐增多, 在奥地利^[43]、日本^[44]、加拿大^[45]、韩国^[46-47]和克罗地亚^[16]都有个案报道, 我国人群尚缺少大规模的研究, 但有输注 DEL 红细胞后产生二次免疫导致抗-D 效价增高的相关报道^[48-49]。

2 国内 RhD 血型抗原检测现状与存在的问题

2.1 受血者 RhD 血型检测 目前我国临床受血者 RhD 初筛采用血清学检测, 血清学检测结果为 RhD 阴性或者 RhD 变异型均视为 RhD 阴性受血者对待, 输血时需输注 RhD 阴性红细胞。但我国汉族人群 RhD 阴性表型频率仅为 0.3% 左右, 这严重影响了 RhD 阴性血液的及时供应。国内临床实践现状为 RhD 阳性患者可以输注 RhD 阴性血液, RhD 阴性患者在紧急情况下可输注 RhD 阳性血液。目前已有研究证据显示“亚洲型”DEL (*RHD**01EL.01, c.1227G>A) 受血者可以将其视为 RhD 阳性受血者对待, 输注 RhD 阳性血液成分^[27,36,39,50]。如果将这部分受血者视为 RhD 阳性对待, 不仅可以避免因 RhD 阴性血液供应不及时而带来的医疗救治风险, 还可以节约原本紧缺的 RhD 阴性血液资源, 用于真正需要的 RhD 真阴性患者。

2.2 孕产妇 RhD 血型检测 当前国内的临床实践中, 对于血清学初筛为 RhD 阴性的孕产妇, 通常将其视为 RhD 真阴性孕产妇来进行管理, 定期监测是否产生抗-D, 评估 RhD-HDFN 风险^[51]。同时参照国内外临床指南和共识, 建议 RhD 阴性孕产妇分别在妊娠 28 周和分娩后 72 h 内 (确认新生儿 RhD 阳性情况下) 注射抗-D 人免疫球蛋白 (anti-RhD immunoglobulin, RhIG) 以防止抗-D 产生^[51-53]。与欧美人群 RhD 阴性孕妇有 60% 概率孕有 RhD 阳性胎儿相比, 我国 RhD 阴性孕妇孕有 RhD 阳性胎儿的概率超过 95%, 即我国超过 95% 的 RhD 阴性孕妇都存在母婴 RhD 血型不合, 需要注射 RhIG 以防止 D 抗原同种免疫的发生^[54]。已有研究证明“亚洲型”DEL (*RHD**01EL.01, c.1227G>A) 孕产妇孕有 RhD 阳性胎儿时不会产生抗-D, 可以视为 RhD 阳性孕产妇对待^[27, 39, 55-59]。如果在建档初期就识别出“亚洲型”DEL (*RHD**01EL.01, c.1227G>A) 血型, 则可以避免不必要的抗-D 抗体监测和 RhIG 的使用。在目前 RhIG 尚未正式进入中国内地市场的情况下, 可以降低孕产妇的心理和经济负担。这也要求输血相容性检测实验室或其委托的参比实验室, 或第三方检测实验室具备鉴定“亚洲型”DEL (*RHD**01EL.01, c.1227G>A) 血型的技术条件。

2.3 献血者 RhD 血型检测 对于初筛为 RhD 阴性的献血者, 要求应用间接抗人球蛋白试验 (indirect antiglobulin test, IAT), 使用 ≥ 3 种不同克隆株的抗-D (含 IgG) 单克隆抗体, 完成 RhD 阴性确认试验, 以排除弱 D 和部分 D 等 RhD 变异型, 鉴定出的弱 D 和部分 D 的血液将作为 RhD 阳性血液供应于临床, 确认试验为阴性者视为 RhD 阴性血液, 但是否常规检测 DEL 血型, 将其作为 RhD 阳性血液供给临床, 还需要更多的研究数据支撑。一方面, DEL 血型血液输注给 RhD 真阴

性受血者可以发生初次或二次抗-D 同种免疫,已有多例相关病例报道^[60],但是具体的发生率尚缺乏相关大样本的数据;另一方面,献血者将来也有可能转变为受血者,目前的检测方式可能对其自身血型准确认知造成干扰。因此现阶段开展大规模调查 DEL 红细胞成分输注给 RhD 真阴性患者抗-D 免疫发生率的相关研究,对于未来决定如何对待 DEL 血型献血者至关重要。

2.4 目前 RhD 血型检测策略存在的问题 目前的 RhD 血型检测技术已经成熟,但是对于初筛(盐水法)为 RhD 阴性的患者,其进一步 RhD 阴性确认试验的检测流程缺乏相应规范,如何合理地利用这些技术,对于不同受检人群,何时应用何种检测技术,对于不同的检测结果如何出具检验报告,是临床输血工作者较为困惑的问题。此外,“亚洲型”DEL (*RHD**01EL.01,c.1227G>A)检测能力不足,也是目前临床面临的一大难题。解决上述问题,需要有合理的 RhD 血型检测策略支持,针对不同检测人群和个体,结合实验室自身条件,选择合适的检测策略,将对 RhD 血型检测和 RhD 阴性患者精准输血管理起到指导作用。

3 RhD 血型检测策略

正常 RhD 阳性红细胞表面约有 10 000~30 000 个抗原,RhD 变异型仅有 70~4 000 个抗原,因此正常 D 抗原使用 IgM 类抗-D 单克隆抗体试剂,通过盐水介质法即可出现强阳性的检测结果($\geq 3+$),而 RhD 变异型盐水介质法检测一般为弱阳性($< 3+$)或阴性或与不同克隆株试剂反应结果不一致^[61-66]。

《输血相容性检测标准》(WS/T 974-2022)推荐 RhD 阴性和弱 D 患者宜使用 IAT 或分子生物学方法进行确认^[67]。

RhD 阴性确认试验应使用至少含有 3 种不同克隆株的 IgG 抗-D 试剂或 IgG+IgM 混合抗-D 试剂,应用 IAT 技术检测待检红细胞上是否有 D 抗原^[68]。该技术目前常规用于 RhD 阴性献血者或孕产妇的 RhD 阴性确认试验,但不能有效检出 DEL 型,需通过吸收放散试验进一步检测。但吸收放散试验存在操作繁琐和易出现假阳性或假阴性等问题,此外吸收放散试验阳性的 DEL 中还存在“亚洲型”DEL (*RHD**01EL.01,c.1227G>A)以外的其他遗传背景的 DEL。因此如果要明确待检者是否为“亚洲型”DEL (*RHD**01EL.01,c.1227G>A),则必须通过分子生物学检测。能够进行 *RHD* 血型基因检测的分子生物学方法有很多种,应结合我国人群 RhD 血型遗传学背景,选择至少可以鉴定 *RHD* 缺失型 D 阴性、“亚洲型”DEL (*RHD**01EL.01,c.1227G>A)、弱 D15、部分 *RHD**DVI.3 等我国常见的 RhD 变异型的分子生物学方法,从而能更好的规范管理 RhD 真阴性、“亚洲型”DEL (*RHD**01EL.01,c.1227G>A)以及其他 RhD 变异型的患者、孕产妇以及献血者,同时也可尽量使献血者 RhD 阴性血液得到更合理的分配,避免 RhD 阴性血液的浪费。

3.1 检测对象 受血者、产前咨询的育龄期妇女、孕产妇、献血者、其他人群。

3.2 标本采集 待检者标本应标识清楚,无溶血、无严重脂血和黄疸等。RhD 血清学检测和基因检测可使用 EDTA 抗凝全血,献血者可使用枸橼酸钠抗凝或者 EDTA 抗凝全血。

3.3 检测方法和试剂要求 血型血清学检测方法(表 2)和分子生物学检测方法(表 3)有多种,表 2 和表 3 介绍了主要检测方法,实验室可根据实验室情况和检测需求选择合适的方法。抗-D 检测试剂应满足《输血相容性检测标准》(WS/T 974-2022)相关要求。

表 2 RhD 血型鉴定的主要血型血清学检测方法

检测方法	主要用途	优点	缺点
盐水试管法	RhD 血型抗原初筛	操作简便,抗干扰能力强	结果判读对人员要求较高
微柱凝集法	RhD 血型抗原初筛	操作简便,检测及结果判读易于标准化	抗干扰能力不及试管法
微孔板法	RhD 血型抗原初筛	操作简便,多为仪器自动化,适用于大批量标本检测	更适用于大批量标本检测
试管 IAT 法	RhD 血型抗原阴性确认	抗干扰能力强,是 IAT 检测技术金标准	操作复杂,步骤繁琐,对人员技术要求高
微柱凝集 IAT 法	RhD 血型抗原阴性确认	操作简便,检测及结果判读易于标准化	抗干扰能力弱
吸收放散试验	DEL 型鉴定	可检出 DEL 型	操作复杂,对人员技术要求高,不能鉴定是否为“亚洲型”DEL (<i>RHD</i> *01EL.01,c.1227G>A)

表 3 RhD 血型鉴定的主要分子生物学检测方法

检测方法	主要用途	优点	缺点
PCR-SSP 基因分型法	<i>RHD</i> 基因分型	方法简单,易于操作,有商品化试剂盒,仪器要求不高	只能针对已知血型等位基因检测,无法检测新的等位基因,通量较小
PCR-SSO 基因分型法	<i>RHD</i> 基因分型	易于操作,通量较 PCR-SSP 方法高	对 DNA 的质量要求较高,需要专用的仪器设备,无法检测新的等位基因
RT-PCR 基因分型法	<i>RHD</i> 基因分型	可对核酸模板进行精确定量,灵敏度和自动化程度高,无污染、可实时监测、结果准确,通量较高	需要专用的仪器设备,无法检测新的等位基因
基因芯片技术	<i>RHD</i> 基因分型	高灵敏性、高通量、检测血型抗原基因数量多和自动化程度高	检测时间较长,成本较高,需要昂贵的仪器设备
PCR-SBT 基因分型法	<i>RHD</i> 基因测序	结果准确可靠,可以检测新突变和未知位点,是血型基因检测的金标准	需要昂贵的仪器设备,技术人员要求高

注:PCR-SSP 基因分型法;序列特异引物聚合酶链式反应基因分型法;PCR-SSO 基因分型法;序列特异性寡核苷酸聚合酶链式反应基因分型法;RT-PCR 基因分型法;实时定量聚合酶链式反应基因分型法;PCR-SBT 基因分型法;基于 PCR 基因测序基因分型法。

3.4 检测方案和检测结果报告

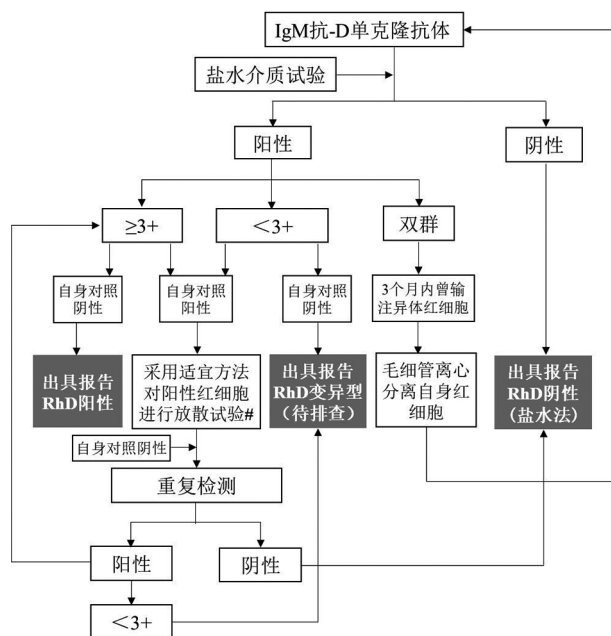
3.4.1 检测方案 1 RhD 血型初筛试验(盐水介质法) 应用 IgM 抗-D 单克隆抗体,通过盐水试管法或微柱凝集法或微孔板法完成 RhD 血型抗原初筛试验。

1) 当检测结果为阳性,凝集强度 $\geq 3+$,且自身对照为阴性时,报告检测结果为 RhD 阳性;

2) 当检测结果为阳性,凝集强度 $< 3+$,且自身对照为阴性时,报告检测结果为 RhD 变异型(待排查),可进一步进行分子生物学检测;

3) 当检测结果为阴性时,报告检测结果为 RhD 阴性(盐水法);

4) 当检测结果和自身对照均为阳性,则需要排除是否红细胞被抗体致敏所致,应结合实验室自身条件,采用适宜方法(如 45℃ 热放散、巯基试剂、酸放散、ZZAP 试剂等)对阳性红细胞进行放散试验,自身对照转为阴性后再重复试验,具体检测流程及出具报告形式见图 1。



根据实验室自身条件,选择 45℃ 热放散、巯基试剂、酸放散、ZZAP 试剂等放散方法

图 1 RhD 盐水介质初筛试验检测流程及报告出具形式

3.4.2 检测方案 2 RhD 阴性确认试验(IAT 技术) 对于初筛试验结果为阴性的待检标本,使用至少 3 种不同来源单克隆株的 IgG 抗-D 试剂(如果单独 IgG 抗-D 试剂获取困难,也可以使用 IgG+IgM 抗-D 试剂),通过微柱凝集 IAT 技术或试管法 IAT 技术,完成 RhD 阴性确认试验。

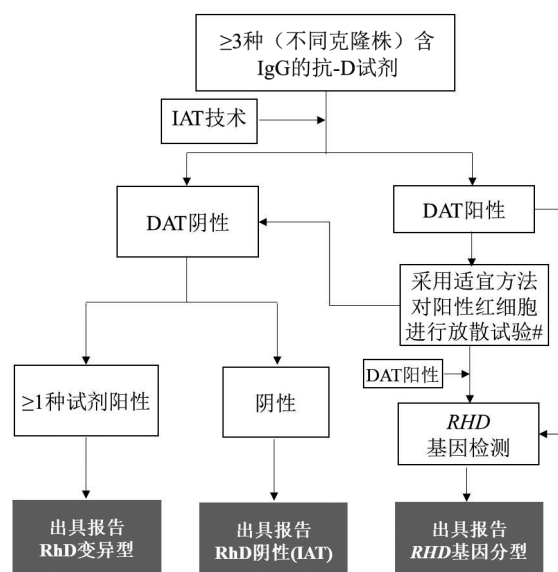
1) 确认试验结果中若待检者红细胞直接抗人球蛋白试验(direct antiglobulin test, DAT)结果为阴性,任何 1 种试剂检测结果为阳性,报告检测结果为 RhD 变异型;

2) 若 3 种检测试剂反应结果均为阴性,则报告检测结果为 RhD 阴性(IAT)。

3) 如果待检者出现 DAT 阳性,则可能是红细胞被抗体致敏导致,应结合实验室自身条件,采用适宜方法(如 45℃ 热放散、巯基试剂、酸放散、ZZAP 试剂等)对阳性红细胞进行放散试验,直抗结果阴性后重复试验,也可直接通过 RHD 基

因分型技术明确其 RhD 血型。具体检测流程及出具报告形式见图 2。

3.4.3 检测方案 3 DEL 型鉴定(IgG 抗-D 吸收放散试验) 对于推荐方案 2 检测结果为 RhD 阴性(IAT)的待检者,可首先检测其 Rh 分型(由于超过 99% 的亚洲型 DEL 表型与 C 或 E 抗原阳性关联,实验室根据自身条件决定是否采用该方法),如果 C 或 E 抗原阳性,可应用 RhD 阴性确认试验中使用的 IgG 抗-D 试剂进行吸收放散试验鉴定其是否为 DEL 型。取 3 支洁净试管做好标记,分别加入压积红细胞($\geq 200 \mu\text{L}$),大量生理盐水洗涤待检红细胞 3 次,在每支试管分别加入等体积 RhD 阴性确认试验中使用的 IgG 抗-D 试剂,混匀,37℃ 30 min,离心,弃掉吸收后上清,将压积红细胞转移至新的洁净试管中,生理盐水洗涤 4 次,所得的压积红细胞用于放散试验,放散方法采用化学放散(如酸放散、氯仿放散等)。应用 IAT 技术检测放散液中是否存在抗-D。



根据实验室自身条件,选择 45℃ 热放散、巯基试剂、酸放散、ZZAP 试剂等放散方法

图 2 RhD 阴性确认试验(IAT 技术)检测流程及报告出具形式

1) 若吸收放散试验检出抗-D,检测结果为阳性,则报告为 DEL 型(吸收放散);

2) 若吸收放散试验未检出抗-D,检测结果为阴性,则报告为 RhD 阴性(吸收放散)。

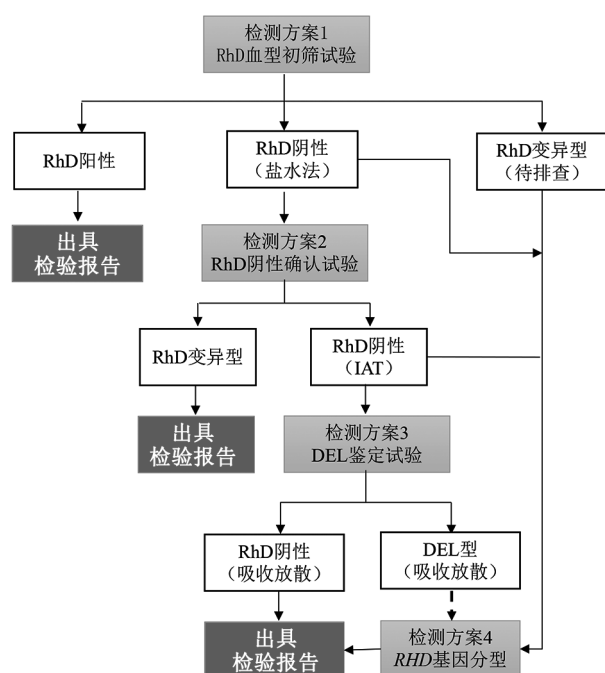
3.4.4 检测方案 4 RHD 基因检测技术 1) 对于检测结果为 RhD 变异型(待排查)、RhD 变异型、RhD 阴性(盐水法)、RhD 阴性(IAT)、RhD 阴性(吸收放散)或 DEL 型(吸收放散)的待检者,实验室可根据自身条件和临床需求,通过 PCR-SSP 基因分型、PCR-SSO 基因分型、RT-PCR 基因分型或基因芯片基因分型等方法完成 RHD 基因分型检测,根据基因分型结果报告具体的 RHD 基因分型结果,如 $RHD^*01N.01$ (RHD 缺失)、 $DEL(RHD^*01EL.01, c1227G>A)$ 等。

2) 如果通过上述方法无法明确 RHD 基因分型,则有可能是由于待检者为相对少见的 RhD 变异型,检测试剂盒未涵盖其突变位点,或者待检者出现了新的基因变异。实验室可通过对 RHD 基因外显子 1~10 完成测序分析,该技术可发

现新的基因型或新的 *RHD* 突变型,并结合血清学检测结果出具检测报告。

4 不同对象检测方案的选择和处理策略

4.1 受血者 首先应实施检测方案 1;检测结果为 RhD 阳性时,出具检验报告。检测结果为 RhD 阴性(盐水法)时,宜选择进一步实施检测方案 2;结果为 RhD 变异型时,出具检验报告;结果为 RhD 阴性(IAT)时,推荐选择进一步实施检测方案 3,必要时完成实施方案 4。也可以在检测方案 1 或检测方案 2 出现检测结果为 RhD 阴性(盐水法)或 RhD 阴性(IAT)时,根据情况直接实施检测方案 4,明确受检者的 *RHD* 基因型。具体检测流程和报告出具方式见图 3。



注:-->表示必要时进行检测

图3 待检者 RhD 血型检测方案选择流程图

对于报告为 RhD 阳性和“亚洲型”DEL(*RHD**01EL.01, c.1227G>A)的受血者,均可视为 RhD 阳性受血者,输注 RhD 阳性红细胞;对于报告为 RhD 阴性(盐水法)、RhD 阴性(IAT)、RhD 阴性(吸收放散)和其他 RhD 变异型的受血者,应视为 RhD 阴性对待,选择 RhD 阴性的红细胞输注。

紧急情况下,如果无法及时获取足够 RhD 阴性红细胞时,对于意外抗体筛查阴性,且无 RhD 阳性红细胞输血史的患者,可输注 RhD 阳性红细胞;对于仅含有弱滴度抗-D(IAT 法检测,与抗体筛选谱细胞中的 R1R1 或 R2R2 最高凝集强度≤2+)的患者,可酌情给予 RhD 阳性红细胞,同时需要做好知情同意,溶血相关治疗准备,并紧急申请 RhD 阴性红细胞。

4.2 孕产妇 “亚洲型”DEL(*RHD**01EL.01, c.1227G>A)作为 RhD 变异型中的特殊类型,在孕产妇管理中需明确鉴定,建议首先实施检测方案 1,检测结果为 RhD 阳性时,可出具检验报告;检测结果为 RhD 阴性(盐水法)时,推荐直接实施检测方案 4。具体检测流程和报告出具方式可参考图 3。

对于报告为 RhD 阳性和“亚洲型”DEL(*RHD**01EL.01, c.1227G>A)的孕产妇,输血和孕产期管理均可视为 RhD 阳性对待,无需注射 RhIG 和定期监测抗-D 效价;对于报告为 RhD 阴性和其他 RhD 变异型的孕产妇,输血和孕产期管理应视为 RhD 阴性对待,围产期保健按照 RhD 阴性孕产妇管理要求实施^[51],必要时注射 RhIG 预防抗-D 产生。

4.3 献血者 建议首先实施检测方案 1。检测结果为 RhD 阳性时,可出具检验报告;检测结果为 RhD 阴性(盐水法)时,推荐进一步实施检测方案 2。有条件的实验室可依次实施检测方案 3、检测方案 4 或直接实施检测方案 4。具体检测流程和报告出具方式见图 3。

对于检测结果为 RhD 阴性(IAT)的献血者,其红细胞作为 RhD 阴性血发放;对于检测结果为 RhD 变异型的献血者,其血液作为 RhD 阳性血发放。现阶段可以考虑暂时将鉴定出的 DEL 血液制品避免输注给育龄期 RhD 真阴性女性患者、需要长期接受输血治疗的 RhD 真阴性患者以及已经发生抗-D 同种免疫的患者,以此作为 1 个中间阶段的过渡策略加以实施。

4.4 其他受检者 建议常规实施检测方案 1,必要时参照 4.2 孕产妇。具体检测流程和报告出具方式见图 3。

5 结语

输血相容性检测实验室 RhD 血型的精准检测,有利于提高临床精准输血管理水平。本共识综合 RhD 抗原遗传背景、RhD 阴性、RhD 变异型和 DEL 型的同种免疫发生风险,并在国内外相关临床研究和指南的基础上制定完成了 RhD 血型检测方案和处理策略,目的在于提高 RhD 阴性受血者的精准输血管理水平,节约稀有的血液资源,提高患者救治效率,在降低 HDFN 发生率的同时,减少孕产妇的经济压力和精神负担,提高 RhD 阴性孕产妇围产期保健水平,推动相关的科研应用和临床输血水平的提升。

本共识署名单位排名不分先后,并列第一

本共识专家组成员(以专家姓氏笔画排序):解放军总医院第一医学中心 于洋,北京大学肿瘤医院内蒙古医院(内蒙古医科大学附属肿瘤医院)于天为,临沂市人民医院 于连玲,烟台毓璜顶医院 于淑红,联勤保障部队第九〇〇医院 马立强,山东大学齐鲁医院 马现君,解放军总医院第一医学中心 马春娅,河南省红十字血液中心 马晓莉,沈阳市妇婴医院 马铭梓,首都医科大学附属北京儿童医院 马曙轩,广元市中心医院 王大方,陆军第八十一集团军医院 王伟,遂宁市中心医院 王远杰,新疆医科大学第五附属医院 王丽莉,深圳市血液中心 王宋兴,西安交通大学第一附属医院 王宝燕,中国医科大学附属盛京医院 王秋实,中南大学湘雅二医院 王勇军,河北省血液中心 王振雷,吉林大学第一医院 王晓宁,解放军总医院海南医院 王海宝,青岛大学附属医院 王海燕,中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)王敏,北京大学第一医院 王鹏,航天中心医院 王新华,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 王静,首都医科大学附属北京安贞医院 车辑,安徽医科大学第一附属医院 卞茂红,陆军军医大学大坪医院 文爱清,空军军医大学第一附属医院 尹文,四川

省南充市中心医院 邓安彦,中国医学科学院北京协和医院 甘佳,淄博市第一医院 石海燕,福建省肿瘤医院 叶先仁,陆军第九四七医院 田尚玉,福建医科大学附属协和医院 付丹晖,广州血液中心 付涌水,陆军第九五六医院 付蓉,西安国际医学中心医院 白艳丽,南昌大学第一附属医院 乐爱平,海南省肿瘤医院 冯学冠,南方医科大学南方医院 兰炯采,大连市血液中心 毕晓琳,联勤保障部队第九六七医院 吕永强,郑州大学第一附属医院 吕先萍,宁波大学附属第一医院 吕定丰,安徽省血液中心 吕蓉,南京中医药大学附属南京中医院 朱培元,联勤保障部队第九八三医院 乔剑,内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院 乔姝,乌鲁木齐市血液中心 乔艳辉,海口市人民医院 伍燕,上海市血液中心 向东,湖北省天门市第一人民医院 向健,解放军总医院第一医学中心 庄远,吉林大学白求恩第三医院 刘铁梅,山东省千佛山医院 刘小信,湖北医药学院附属医院(十堰市太和医院) 刘久波,中南大学湘雅三医院 刘凤霞,浙江大学医学院附属邵逸夫医院 刘志伟,兰州大学第一医院 刘春霞,中山大学附属第三医院 刘相富,联勤保障部队第九四二医院 刘海峰,山西医科大学第二医院 刘培贤,新疆叶城县陆军第九五〇医院 刘梅,哈尔滨市血液中心 刘颖,海南西部中心医院 羊文芳,大连市中心医院 安晓华,山西省人民医院 许大巍,浙江省血液中心 许先国,北京市红十字血液中心 许志远,吉林市中心医院 许丽影,天水市第一人民医院 孙丽芳,解放军联勤保障部队第九八八医院 孙振威,鄂尔多斯市中心医院 孙海霞,潍坊市人民医院 孙福廷,北京大学肿瘤医院 孙巍,联勤保障部队第九八〇医院 阳绪华,柳州市工人医院 苏茜,云南大学附属医院 苏品臻,同济大学附属第十人民医院 苏斌,天津医科大学总医院 杜春红,首都医科大学附属北京友谊医院 李小飞,天津市第一中心医院 李代红,中南大学湘雅医院 李宁,佳木斯大学附属第一医院 李竹,上海市第六人民医院 李志强,甘肃省红十字血液中心 李国英,陆军军医大学第二附属医院 李忠俊,重庆市黔江中心医院 李洪兵,辽宁省血液中心 李晓丰,兰州大学第二医院 李晓娟,南部战区海军第一医院 李颂,山西省中西医结合医院 李海宏,中国医学科学院肿瘤医院 李喜莹,北华大学附属医院 李尊严,空军特色医学中心 李翠莹,南阳市中心医院 杨旭,陕西省人民医院 杨江存,海南医学院第一附属医院 杨丽云,秦皇岛市中心血站 杨君青,武汉血液中心 杨茹,贵州省人民医院 杨眉,河北医科大学第二医院 杨敬芳,广州中医药大学第一附属医院 肖木洲,海南省人民医院 吴巨峰,上海交通大学医学院附属仁济医院 吴江,东莞市妇幼保健院 吴远军,江西省婺源县人民医院 吴杰敏,解放军总医院第七医学中心 吴涛,广东省中医院 吴新忠,联勤保障部队第九六二医院 吴霜,赣南医学院第一附属医院 邱芳,重庆医科大学附属第一医院 余泽波,哈尔滨医科大学附属第二医院 汪辉,解放军总医院第一医学中心 汪德清,武汉大学中南医院 沈长新,联勤保障部队第九〇六医院 张三明,深圳大学总医院 张印则,吉林省肿瘤医院 张冬霞,首都医科大学附属北京天坛医院 张亚南,内蒙古自治区血液中心 张伟,蚌埠医学院第一附属医院 张军,新疆军区总医院 张进进,天津市天津医院 张凯,石家庄市第三医院 张荣,西藏军

区总医院 张泉,甘肃省人民医院 张晓萍,云南省第一人民医院 张焯,青海省西宁市第一人民医院 张辉,山西省血液中心(太原市血液中心) 张德梅,重庆医科大学附属第二医院 陆华,山西省运城市中心医院 陈云科,内蒙古自治区人民医院 陈凤,新疆维吾尔自治区人民医院 陈伟,甘肃省中医院 陈进凡,大理大学第一附属医院 陈体仙,南京大学医学院附属鼓楼医院 陈青,浙江省人民医院 陈秉宇,浙江大学医学院附属儿童医院 陈学军,联勤保障部队第九二三医院 陈要朋,河北医科大学第三医院 陈静,首都医科大学附属北京世纪坛医院 陈麟凤,张家口市第一医院 邵月萍,深圳市第二人民医院/深圳大学第一附属医院 邵超鹏,贵州省黔西南州人民医院 武林,北京市红十字血液中心 苗天红,吉林市化工医院 范垂妹,温州医科大学附属第二医院 林甲进,解放军总医院第四医学中心 欧阳锡林,陆军第九五四医院 罗杰,吉林市人民医院 罗微,联勤保障部队第九六四医院 金颖,南京医科大学第一附属医院 周小玉,联勤保障部队第九〇九医院 周小芹,广西医科大学第一附属医院 周吉成,南方医科大学南方医院 周华友,中山大学附属第一医院 周振海,南部战区总医院 周谋,焦作市妇幼保健院 庞新丰,中部战区总医院 郑山根,青岛海军第九七一医院 郑长青,北部战区总医院 郑伟,信阳市中心医院 郑萍,新疆医科大学第一附属医院 居敏,南方科技大学第一附属医院/深圳市人民医院 孟庆宝,解放军总医院第八医学中心 孟祥红,新疆医科大学附属中医医院 赵刚,贵黔国际总医院 赵树铭,青海红十字医院 赵铁民,中国医科大学附属第一医院 郝一文,空军军医大学第一附属医院 胡兴斌,华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 胡红兵,联勤保障部队第九二四医院 胡松林,北京医院 胡俊华,海军军医大学第一附属医院 查占山,北京大学人民医院 侯瑞琴,南昌大学第二附属医院 饶美英,伊犁哈萨克自治州友谊医院 施丽,厦门大学附属第一医院 洪强,山东第一医科大学附属省立医院 浑守永,贵州医科大学附属医院 祝丽丽,陆军军医大学第一附属医院 姚春艳,首都医科大学宣武医院 姚洁,联勤保障部队第九二一医院 贺英,四川大学华西医院 秦莉,贵阳市第一人民医院 秦梅,四川省人民医院 袁红,中南大学湘雅三医院 桂嵘,复旦大学附属华山医院 夏荣,延安大学附属西安大兴医院 夏爱军,广州市妇女儿童医疗中心 顾晓琼,河北工程大学附属医院 柴小磊,海军军医大学第一附属医院 钱宝华,武汉大学人民医院 徐朴,陕西省血液中心 徐华,东部战区总医院 栾建凤,山东省血液中心 徐群,吉林医药学院附属医院 郭路生,江西省人民医院 唐长玖,海南省血液中心 唐秋萍,海军军医大学第二附属医院 唐晓峰,武汉亚洲心脏病医院 陶翠华,广州血液中心 姬艳丽,联勤保障部队第九二八医院 黄文菁,广西柳州市柳铁中心医院 黄伟文,西南医科大学附属医院 黄远帅,解放军联勤保障部队第九六〇医院 黄象艳,哈尔滨医科大学附属第一医院 曹荣祎,济宁医学院附属医院 常洪劲,内蒙兴安盟人民医院 梁文华,西部战区总医院 彭涛,昆明医科大学第一附属医院 董伟群,解放军总医院第六医学中心 蒋学兵,吉林省血液中心 韩瑜,阳煤集团总医院 曾光,温州医科大学附属第一医院 谢作听,浙江大学医学院附属第一医院 谢珏,长沙血液中心 谢毓滨,

哈尔滨市第一医院 靳艳华,天津市血液中心 解金辉,上海交通大学医学院附属瑞金医院 蔡晓红,文山市人民医院 熊荣,联勤保障部队第九四〇医院 樊红艳,宁夏回族自治区人民医院 樊瑞军,广西医学科学院广西壮族自治区人民医院 黎海澜,解放军总医院第三医学中心 潘纪泰,河南省人民医院 燕备战,空军军医大学第二附属医院 穆士杰,解放军联勤保障部队第九二〇医院 戴莹,广州市第一人民医院 魏亚明,华中科技大学同济医学院附属同济医院 魏晴

执笔人:马春娅[#](解放军总医院第一医学中心),李小飞[#](首都医科大学附属友谊医院),姬艳丽[#](广州血液中心)

[#] 并列第一执笔人;

△ 通信作者:于洋(1976.09-),男,副主任医师,主要从事输血相容性检测新技术、单采治疗、野战输血及智能化输血辅助策略系统研究,电话:010-66937132, Email: yuyangpla301@163.com; 共同通信作者:邵超鹏(1967.09-),男,主任技师,主要从事临床输血和免疫血液学工作,电话:13802701595, Email: cpshaos@hotmail.com; 共同通信作者:付涌水(1969.01-),男,主任医师,主要从事输血相关免疫和输血传播疾病研究,电话:020-83596139, Email: fuyongshui@gzbc.org

参 考 文 献

- [1] 文爱清, 张连阳, 蒋东坡, 等. 严重创伤输血专家共识. 中华创伤杂志, 2013, 29(8):706-710.
- [2] 卫生部. 临床输血技术规范. 中国卫生法制, 2000(4):42-43+37.
- [3] 中国医师协会输血科医师分会, 中华医学会临床输血学分会. 特殊情况紧急抢救输血推荐方案. 中国输血杂志, 2014, 27(1):1-3.
- [4] 苏宇清, 吴国光, 邵超鹏. 中国人群 RhD 阴性个体中 D 基因多态性的研究. 临床输血与检验, 2003(2):91-94.
- [5] 金晓东, 傅广成, 许先国, 等. 中国浙江义乌人群 RhD 真阴性和 RhDel 表型的分子机制研究. 中国实验血液学杂志, 2010, 18(4):1051-1054.
- [6] 刘文迪, 杨春晴, 宿军, 等. 山东省潍坊市 RhD 初筛结果呈阴性汉族无偿献血者的 Rh 血型表型及 RHD 基因多态性分布研究. 国际输血及血液学杂志, 2020, 43(1):71-76.
- [7] Zhang X, Li G, Zhou Z, et al. Molecular and computational analysis of 45 samples with a serologic weak D phenotype detected among 132, 479 blood donors in northeast China. J Transl Med, 2019, 17(1):393.
- [8] Gu J, Sun AY, Wang XD, et al. Analysis of density and epitopes of D antigen on the surface of erythrocytes from DEL phenotypic individuals carrying the RHD1227A allele. Blood Transfus, 2014, 12(2):244-249.
- [9] Wen J, Jia S, Wang Z, et al. Molecular and serological analysis of the D variant in the Chinese population and identification of seven novel RHD alleles. Transfusion, 2023, 63(2):402-414.
- [10] Wagner FF, Frohman A, Ladewig B, et al. Weak D alleles express distinct phenotypes. Blood, 2000, 95(8):2699-2708.
- [11] Wagner FF, Moulds JM, Flegel WA. Genetic mechanisms of Rhesus box variation. Transfusion, 2005, 45(3):338-344.
- [12] Wagner FF, Flegel WA. RHD gene deletion occurred in the Rhesus box. Blood, 2000, 95(12):3662-3668.
- [13] Sadeghi-Bojd Y, Amirizadeh N, Oodi A. RHD genotyping of Rh-negative and weak D phenotype among blood donors in southeast Iran. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2021, 15(4):213-220.
- [14] Safic Stanic H, Dogic V, Bingleac-Popovic J, et al. RhD alloimmunization by DEL variant missed in donor testing. Transfusion, 2022, 62(5):1084-1088.
- [15] Gu J, Wang XD, Shao CP, et al. Molecular basis of DEL phenotype in the Chinese population. BMC Med Genet, 2014, 15:54.
- [16] Yin Q, Flegel WA. DEL in China; the D antigen among serologic RhD-negative individuals. J Transl Med, 2021, 19(1):439.
- [17] Daniels G. Variants of RhD--current testing and clinical consequences. Br J Haematol, 2013, 161(4):461-470.
- [18] Yan L, Wu J, Zhu F, et al. Molecular basis of D variants in Chinese persons. Transfusion, 2007, 47(3):471-477.
- [19] Chen JC, Lin TM, Chen YL, et al. RHD 1227A is an important genetic marker for RhD(e-) individuals. Am J Clin Pathol, 2004, 122(2):193-198.
- [20] Xu Q, Zhang J, Wang Q, et al. RHD gene polymorphism among RhD-negative Han Chinese. Chin Med J (Engl), 2003, 116(10):1539-1543.
- [21] Sun CF, Chou CS, Lai NC, et al. RHD gene polymorphisms among RhD-negative Chinese in Taiwan. Vox Sang, 1998, 75(1):52-57.
- [22] 李勤, 叶璐夷, 郭忠慧, 等. 中国人群中 Del 表型分子背景研究. 中华医学遗传学杂志, 2006(5):486-491.
- [23] Mak KH, Yan KF, Cheng SS, et al. Rh phenotypes of Chinese blood donors in Hong Kong, with special reference to weak D antigens. Transfusion, 1993, 33(4):348-351.
- [24] Wang QP, Dong GT, Wang XD, et al. An investigation of secondary anti-D immunisation among phenotypically RhD-negative individuals in the Chinese population. Blood Transfus, 2014, 12(2):238-243.
- [25] Xu Q, Grootkerk-Tax MG, Maaskant-van Wijk PA, et al. Systemic analysis and zygosity determination of the RHD gene in a D-negative Chinese Han population reveals a novel D-negative RHD gene. Vox Sang, 2005, 88(1):35-40.
- [26] Sun CF, Liu JP, Chen DP, et al. Use of real time PCR for rapid detection of Del phenotype in Taiwan. Ann Clin Lab Sci, 2008, 38(3):258-263.
- [27] Ji Y, Luo Y, Wen J, et al. Patients with Asian-type DEL can safely be transfused using RhD-positive blood. Blood, 2023, 141(17):2141-2150.
- [28] 任琪, 曹露舒, 夏颜, 等. RhD 阴性献血者的遗传背景研究. 中国输血杂志, 2022, 35(10):1014-1016.
- [29] Li Q, Hou L, Guo ZH, et al. Molecular basis of the RHD gene in blood donors with DEL phenotypes in Shanghai. Vox Sang, 2009, 97(2):139-146.
- [30] 王敏, 王保龙, 蒋光明, Del 红细胞膜表面 D 抗原表位及抗原强度分析. 中国输血杂志, 2011, 24(1):23-26.
- [31] 邵超鹏, 苏宇清, 熊文, 等. DEL 红细胞膜 D 抗原表位分析. 国际输血及血液学杂志, 2006(3):193-195.
- [32] Poole J, Daniels G. Blood group antibodies and their significance in transfusion medicine. Transfus Med Rev, 2007, 21(1):58-71.
- [33] Frohn C, Dümbgen L, Brand JM, et al. Probability of anti-D development in D- patients receiving D+ RBCs. Transfusion, 2003,

- 43(7):893-898.
- [34] Yazer MH, Triulzi DJ. Detection of anti-D in D- recipients transfused with D+ red blood cells. *Transfusion*, 2007, 47(12):2197-2201.
 - [35] Gonzalez-Porras JR, Graciani IF, Perez-Simon JA, et al. Prospective evaluation of a transfusion policy of D+ red blood cells into D- patients. *Transfusion*, 2008, 48(7):1318-1324.
 - [36] 王贞, 贾双双, 陈景旺, 等. 100 例 RhD 初筛阴性孕妇 D 放散型表型筛查及基因型分析. *中国输血杂志*, 2018, 31(6):602-605.
 - [37] Ji Y, Luo G, Fu Y. Incidence of anti-D alloimmunization in D-negative individuals receiving D-positive red blood cell transfusion: A systematic review and meta-analysis. *Vox Sang*, 2022, 117(5):633-640.
 - [38] Seager A, Sandler SG. Immunosuppressive protocols for transplantation and certain hematologic malignancies can prevent the primary immune response to the D blood group antigen. *Immunohematology*, 2013, 29(3):110-114.
 - [39] Shao CP. Transfusion of RhD-positive blood in "Asia type" DEL recipients. *N Engl J Med*, 2010, 362(5):472-473.
 - [40] 章旭, 林凤秋, 李剑平, 等. DEL 型个体抗体筛选的调查分析. *中国输血杂志*, 2009, 22(10):796-799.
 - [41] Xu W, Zhu M, Wang BL, et al. Prospective evaluation of a transfusion policy of RhD-positive red blood cells into DEL patients in China. *Transfus Med Hemother*, 2015, 42(1):15-21.
 - [42] Wang M, Wang BL, Xu W, et al. Anti-D alloimmunisation in pregnant women with DEL phenotype in China. *Transfus Med*, 2015, 25(3):163-169.
 - [43] Wagner T, Körmöczy GF, Buchta C, et al. Anti-D immunization by DEL red blood cells. *Transfusion*, 2005, 45(4):520-526.
 - [44] Yasuda H, Ohto H, Sakuma S, et al. Secondary anti-D immunization by Del red blood cells. *Transfusion*, 2005, 45(10):1581-1584.
 - [45] St-Louis M, Lebrun A, Goldman M, et al. Alloimmunization of patients by blood units harboring distinct DEL variants. *Immunohematology*, 2013, 29(4):136-140.
 - [46] Kim KH, Kim KE, Woo KS, et al. Primary anti-D immunization by DEL red blood cells. *Korean J Lab Med*, 2009, 29(4):361-365.
 - [47] Yang HS, Lee MY, Park TS, et al. Primary anti-D alloimmunization induced by "Asian type" RHD (c.1227G>A) DEL red cell transfusion. *Ann Lab Med*, 2015, 35(5):554-556.
 - [48] Wen J, Wu Y, Wu Y, et al. Secondary alloanti-D immunization post transfusion of "Asia type" DEL red blood cells. *Transfus Apher Sci*, 2022, 61(6):103458.
 - [49] 王宝燕, 张建群, 徐华, 等. Rh 阴性个体输入 D^d 红细胞产生抗-D 免疫的研究. *中国输血杂志*, 2011, 24(7):592-594.
 - [50] 谢俊杰, 邵超鹏. Rh 血型 D 放散型 (D^d). *中国输血杂志*, 2011, 24(1):3-7.
 - [51] 李志强. RhD 抗原阴性孕产妇血液安全管理专家共识. *中国输血杂志*, 2017, 30(10):1085-1091.
 - [52] Dennig H. Prevention of RhD Alloimmunization: A Comparison of Four National Guidelines. *Am J Perinatol*, 2018, 35(2):110-119.
 - [53] Mayekar RV, Paradkar GV, Bhosale AA, et al. Recombinant anti-D for prevention of maternal-foetal Rh(D) alloimmunization; a randomized multi-centre clinical trial. *Obstetrics Gynecology Science*, 2020, 63(3):315-322.
 - [54] Hage D, Pyra K, McCudden C, et al. Rh(D) immune globulin administration in pregnancy: Retrospective audit of patient safety events followed by targeted educational intervention with Bayesian analysis. *Transfus Med*, 2023, doi:10.1111/tme.12961.
 - [55] Zhang J, Zeng Y, Wang Y, et al. RHD Genotypes in a Chinese Cohort of Pregnant Women. *Front Genet*, 2021, doi:10.3389/fgene.2021.752485.
 - [56] 邵超鹏, 徐华, 徐群, 等. 汉族 DEL 型孕妇可免去抗-D 产前检查. *中国输血杂志*, 2010, 23(9):671-674.
 - [57] 徐华, 叶世辉, 邵超鹏, 等. Rh 阴性孕妇血型 D 抗原同种免疫反应研究. *中国输血杂志*, 2010, 23(4):276-279.
 - [58] 吴筱莹, 李剑平, 伍昌林, 等. Rh 阴性孕妇产前抗-D 抗体阳性率分析. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(7):50-53.
 - [59] 王玉青, 韩增林, 张秀铮. RhD 阴性育龄妇女中 RHD1227A 基因型检测的临床意义. *临床血液学杂志*, 2020, 33(12):866-868.
 - [60] Sandler SG, Flegel WA. Does transfusion of Asian-type DEL red blood cells to D- recipients cause D alloimmunization. *Transfusion*, 2019, 59(7):2455-2458.
 - [61] 姬艳丽, 梁倩妮, 骆宏, 等. 弱 D72 血型的血清学特征及分子生物学分析. *中国输血杂志*, 2017, 30(5):493-497.
 - [62] 骆宏, 温机智, 张润青, 等. RhD 变异型个体的表型类型和基因突变机制研究. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(6):1804-1809.
 - [63] 吴俊杰, 许先国, 洪小珍, 等. 一例 RhD 弱表达突变体的血清学和分子生物学研究. *中华医学杂志*, 2005, (23):1638-1640.
 - [64] 张若洋, 肖建宇, 冯强, 等. Rh 弱 D1 变异型鉴定及输血策略讨论. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(3):861-864.
 - [65] 黄伯泉, 贾双双, 温机智, 等. 广州地区 RhD 变异型个体 D 抗原表位血型血清学特征及基因型分析. *中国输血杂志*, 2021, 34(12):1290-1295.
 - [66] 王贞, 温机智, 张润青, 等. 广州地区人群中 RHD*960A 突变型等位基因的鉴定及血型血清学与分子生物学特征分析. *中国输血杂志*, 2017, 30(6):593-595.
 - [67] 中华人民共和国卫生健康委. 输血相容性检测标准 (WS/T 794-2022). (2022-01-21) <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9493/202202/c899abbce8e4bc38d5576ffe2589c48/files/a477b49948cb4faab7be6dabe95b9616.pdf>.
 - [68] Wagner FF, Gassner C, Müller TH, et al. Molecular basis of weak D phenotypes. *Blood*, 1999, 93(1):385-393.

(2023-05-11 收稿, 05-22 修回)

本文编辑:夏玲