Modern Practical Medicine, August 2025, Vol. 37, No. 8

·专家论坛·

Rh 血型系统精准化输血的研究进展

代益，赵毓宏，俞勇，谢珏

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.08.002

【中图分类号】 R457.1 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)08-0776-04

恒河猴（Rhesus，Rh）血型系统是一个非常复杂且多样化的人类血型系统，由 1 号染色体上的 RHD 基因和 RHCE 基因紧密串联组成，这两个基因的高度多态性通过编码不同的抗原表位构成了 Rh 血型系统的分子多样性。Rh 血型系统中主要的血型抗原有 C、c、D、E 和 e 5 个，抗原性由强到弱为 D ＞ E ＞ C ＞ c ＞ e[1]。这 5 个主要抗原是 Rh 血型系统意外抗体产生的主要原因，实施 Rh 血型系统 5 个抗原精准化输血策略可有效降低输血并发症。本文通过阐述 Rh 血型系统的发现历程及其分子结构特征，归纳 Rh 血型系统 5 个抗原精准化输血的临床实践及相关创新研究进展，为进一步保障输血安全奠定理论基础。

1 Rh 血型系统概述

1.1 Rh 血型系统发现历程 1939 年，1 位曾分娩红细胞增多症死婴的女性患者，在输注了丈夫血液后出现严重的输血反应，该患者血清凝集其丈夫红细胞以及 80%相容血型的高加索族裔献血者红细胞。次年，Landsteiner 等[2]发现，免疫动物（兔及豚鼠）产生的血清可凝集 85%的人类红细胞。初期，人们认为动物和人类抗体均能识别恒河猴和人类红细胞表面的一种共同抗原，即 Rh 因子；但后期研究表明这一假设并不准确，异源抗体后期更名为抗-LW（Landsteiner-Wiener），而人源同种抗体则更名为抗-D[3]。

1.2 Rh 血型系统主要抗原 血型系统主要由红细胞上的表面抗原组成，而这些抗原是指不同蛋白质、糖蛋白或糖脂上的特异性位点，它们构成了可与之相互作用的红细胞膜部分。国际输血学会（the International Society of Blood Transfusion，ISBT）已确认人类目前有 48 个血型系统和与之相应的 366 个红细胞抗原。Rh 血型系统由两种蛋白质（RhD 和 RhCE）携带的 56 个抗原组成[1,4]。Rh 血型根据红细胞表面是否携带 D 抗原分为 RhD 阳性或 RhD 阴性。RhD 变异型指免疫强度表达减弱的 RhD 抗原，包括弱 D、不完全 D（部分 D）、Del 表型等。弱 D 抗原和 RhD 阳性红细胞的区别在于其表面抗原数量减少；而部分 D 的抗原数量和免疫原性都发生了改变；Del 表型的红细胞表面 D 抗原数量低于弱 D 型，应用吸收放散试验方能检测[5-6]。

1.3 Rh 血型系统主要抗体 Rh 血型系统与 ABO 血型系统的核心差异在于 Rh 血型系统极少存在天然抗体，且多为 IgG 抗体，其形成大部分通过多次输血或妊娠等免疫刺激产生，临床输血中产生的意外抗体多为 Rh 血型系统的抗体[7]。由于 Rh 血型系统具有较强的免疫原性，因此输血时发生溶血性输血反应（hemolytic transfusion reactions，HTRs）或胎儿/新生儿溶血病（hemolytic disease of the fetus and newborn，HDFN）的风险较高。在 HDFN 致病性抗体中，抗-D 抗体可引发重症，抗-c 次之，而抗-C、抗-E 和抗-e 则与轻度 HDFN 有关。值得注意的是，由于 Rh 同种异体免疫是 IgG 介导的，因此输血反应多表现为血管外溶血特征，可引起发烧、黄疸、巩膜黄染、深色尿液或血红蛋白水平下降等[8]。据统计，我国 78%的输血反应由 Rh 血型系统抗体引起，Rh 血型系统抗体也是溶血性输血反应中最为常见的抗体[9]。在我国，除抢救外所有的输血患者均输注 RhD 同型血液，

基金项目： 国家自然科学基金（82172335、81971994、91846103）；浙江省自然科学基金（LZ25H200001）

作者单位： 310000 杭州，浙江大学医学院附属第一医院（代益、赵毓宏、谢珏）；宁波市第二医院（俞勇）

通信作者： 谢珏，主任技师，博士研究生导师，浙江省医学会临床输血学分会主任委员，Email：zyyyxj2011@zju.edu.cn；俞勇，主任技师，硕士研究生导师，宁波市医学会临床输血学分会主任委员，Email：8139884@qq.com

Rh血型系统的意外抗体以抗-E最为常见，其次为抗-c、抗-C和抗-e[10]。基于上述特征，临床上开展Rh血型系统分型及精准化输血具有十分重要的意义，有利于多次输血患者、育龄期女性患者等特殊群体。

2 Rh血型系统特征

2.1 Rh血型系统分子结构特征 Rh血型由人染色体1P34.3-36.4上的RHD和RHCE两个基因构成，这两个基因同源性高达96%，它们分别编码RhD和RhC、c、E、e抗原[11]。从基因结构分析，RHD和RHCE基因均由10个外显子组成，其cDNA全长1 254 bp，均编码417个氨基酸，其中有41个碱基不同，对应的有35个氨基酸不同[12]。RHD等位基因的多态性导致RhD血型变异型的产生，已发现300多个RHD等位基因，其代表不同RhD血型变异型的分子机制，并且表达抗原数量或表位改变的特征[13]。

2.2 Rh血型系统主要抗原和抗体特征 Rh血型系统主要抗原表型的分布因地域、人种差异而显著不同。国外报道，在Rh系统的5个主要抗原中，e抗原的分布频率最高(98.6%)，E抗原的分布频率最低(18.6%)，最常见的Rh表型是CCDee(45%)[4]。有学者在307例RhD阴性献血者中，鉴定出7种Rh表型，其中ccee(60.26%)和Ccee(29.32%)为主要表型[14]。浙江大学医学院附属第一医院检测了244 870例RhD阳性献血者和受血者血液，鉴定出9种Rh表型，其中最常见的Rh表型是CCDee(45.85%)，其次是CcDEe(33.62%)[15]。

Rh血型系统抗体的产生主要源于Rh表型抗原阴性患者反复输注Rh表型抗原阳性红细胞。除了以上提到的单个Rh血型系统抗体外，尚存在联合抗体，有学者在379例意外抗体中发现Rh血型系统抗体占50%以上，除了抗-E占比最高外(96%)，抗-c、抗-E联合抗体也较为常见(61%)[16]。另外，Rh血型系统抗体也可能和其他血型系统抗体以混合抗体形式存在。有学者在904例患者的抗体中检测出67例混合抗体，包括Rh血型系统抗体混合其他血型系统抗体的情况，如抗-E、抗-M混合抗体，抗-C、抗-JKb混合抗体等[17]。鉴于Rh血型系统抗体形式存在多样化和高频化，建议对献血者和受血者进行Rh血型系统5个抗原的分型检测，以有效减少因反复输注Rh血型系统不同抗原而引起的抗体产生，大大提升临床输血的安全性和有效性。

3 Rh血型系统精准化输血

3.1 Rh血型系统精准化输血理论 献血者和受血者之间的相容性是输血安全的关键因素，血型不相容的输血可诱发同种免疫反应，进而导致严重的输血并发症。国家现行输血技术规范规定献血者和受血者红细胞ABO血型和RhD同型输注，并未强制要求RhE、e、C、c抗原同型输血[18]。然而，若不采取Rh血型系统5个抗原精准化输血，可能导致受血者在输血后产生相应抗体，将无法保障应急输血安全[19]。

Rh血型系统精准化输血具体实施方法：若Rh(D)表型为纯合子CCee、ccEE、ccee和CCEE时，应选择表型同型的献血者血液；若Rh(D)表型为Ccee、ccEe、CCEe和CcEE时，应选择同型献血者和少抗原的献血者，如表型为Ccee时，选择Ccee、CCee和ccee的献血者血液；若Rh(D)表型为CcEe时，可选择Rh血型系统5个抗原任何表型的献血者血液[20]。随着临床技术的不断进步，Rh血型系统精准化输血也从Rh抗原血清学配型发展到Rh基因型配型，除了选择献血者和受血者的血清学表型为同型或少抗原表型外，尚需考虑Rh基因多态性，以预防和降低Rh血型系统抗体导致的输血反应[21]。

3.2 Rh血型系统精准化输血实践 有学者调查了6 102 361名受试者，发现14 095受试者中存在14 881种意外抗体，其中Rh血型系统的抗体占64.4%，抗-E最为常见，其次为抗-D。另外，在2 241名发生HTR或HDFN者中检出2 381种意外抗体，其中Rh血型系统的抗体占91.3%[22]。Rh血型系统5个抗原非同型输血后产生的抗体中，Rh抗体占80%以上，提示Rh血型系统抗原精准化输血对临床输血意义重大[17]。因此，对献血者和受血者进行Rh血型系统抗原的表型检测，并建立Rh表型库，实现精准化输血，避免造成受血者输注效果不佳甚至输注无效；缩短疑难交叉配血的时间，提高患者抢救的及时性和安全性；节约宝贵的血液资源[23]。

根据Rh血型系统5个抗原制定了Rh血型系统精准化输注方案，Rh血型系统5个抗原的匹配设置了I级、II级和III级3个级别，优先级依次降低。

对于无法采取 I 级和 II 级精准化输血的受血者，选择免疫原性尽可能弱的献血者血液。研究发现[15]，随着精准化输血的实施，输血反应发生率从 2011 年的 19.95%下降至 2021 年 8 月的 2.21%。

4 Rh 血型系统研究进展

4.1 Rh 血型系统分子技术 Rh 血型系统抗原检测主要包括血清学分型和基因分型[24]。血清学方法具有一定的局限性，无法全面检出 Rh 抗原的变异。Rh 基因分型方法包括：基于聚合酶链反应（PCR）的单核苷酸变异（SNV）测定、Sanger 测序、PCR-序列特异性引物（sequence specific primer，SSP）、微阵列（microarray）血型基因分型技术和 PCR-限制性片段长度多态性（restriction fragment length polymorphism，RFLP）等[25]。SNV 等测定方法相对成熟且应用广泛，但仅限于基因分型中已包含的多态性，可能导致部分变异体漏检，从而造成表型预测的偏差。而基因组技术［如二代测序（next-generation sequencing，NGS）］能够更全面、准确地揭示 Rh 系统抗原和其他血型抗原的遗传变异，从而显著扩充血型抗原的数据库。相较于传统的 Sanger 测序，NGS 能同时对多个样本中的数百个 DNA 片段进行测序，从而实现超高通量，且可全面鉴定包括无效等位基因、拷贝数变异（CNV）以及新变体在内的所有变异类型[26]。NGS 能够提供全面的遗传分析，有助于发现新的等位基因，深入理解血型的遗传基础。然而，NGS 在临床上的常规应用仍取决于多种因素，如降低成本、建立清晰的质量控制标准以及开发易于访问和操作的生物信息学分析工具[27]。另外，三代测序（third generation sequencing，TGS）不依赖于 PCR 扩增制备 cDNA 文库，主要特征为单分子实时测序和长读长测序，数据处理速度较快，同时避免了扩增引入的偏差和错误，在结构变异、重复序列和长转录物的分析方面存在优势[28]。有学者发现 1 例 RhD 阳性的脑膜瘤患者的 Rh 血型系统抗原在不同试剂下检测结果存在不一致，c 抗原呈现弱阳性或阴性，而运用 TGS 方法发现，c.538G ＞ A 的错义突变导致了氨基酸的改变，以及 RHCE-D(9)-CE 的重组导致了两个新的点突变（c.1170C ＞ T，c.1193 T ＞ A），从而影响了 c 抗原的表达结构，导致 Rh(c) 的弱表达[29]。随着分子技术不断发展，帮助我们更好地认识 Rh 血型系统，进一步推进临床精准化输血。

4.2 Rh 血型系统研究现状 Rh 血型系统具有多态性和复杂性的特征，如发生结构变异、拷贝数变异、以及同源和杂合基因；因此，研究 Rh 血型系统具有一定的挑战性[30]。RhD 变异体可通过同种异体输血，器官移植和胎儿免疫诱导免疫反应，进而导致一系列的严重后果，如溶血性输血反应和器官移植排斥等。Rh 血型系统抗原中的 D 缺失型与严重的溶血性输血反应和 HDFN 有关，通常由 RHCE 基因缺陷引起。有学者运用基因组光学图谱技术结合 NGS 和 TGS 等分子技术鉴定了 1 名 D 缺失型先证者，首次发现其 RhCE 蛋白缺失是由 RHD 和 RHCE 基因的可遗传性大片段倒位和重组导致，为研究 Rh 血型系统的基因变异和遗传分析提供了新的思路[31]。美国人群中，约 15%的孕妇为 RhD 阴性，这些孕妇通常在妊娠 28 周注射抗 D 免疫球蛋白（RHIG），以预防 RhD 阴性产生抗 D 后导致的溶血相关疾病，其中 35%～ 40%的胎儿实际上为 D 抗原阴性。有学者通过细胞游离 DNA（cell-free DNA，cfDNA）测序，用于 RhD 阴性非溶血性孕妇中，以准确识别 RhD 阳性胎儿，并针对性地给予 RHIG[32]，以辅助判断是否存在基因组畸变，对母体癌症的诊疗有一定的指导意义[33]。此外，通过 NGS 技术研究不同 RHCE 等位基因中的内含子 SNV 模式，可对 RHCE 基因进行全面测序，内含子 SNVs 可能作为一种替代诊断方法，用于研究 Rh 基因的已知和新型变异体以及 Rh 倍型的预测。

5 总结与展望

Rh 血型系统是仅次于 ABO 血型系统的一类非常复杂且重要的血型系统，其抗原多态性对临床输血安全具有深远的意义。Rh 血型系统 5 个抗原精准化输血能显著降低同种免疫反应发生率，尤其对于 Rh 阴性患者、多次输血人群及育龄期女性群体等具有重要的临床意义。随着分子生物学技术及科技的不断进步，Rh 血型系统 5 个抗原精准化输血研究已从传统的血清学分析逐步过渡到基因分型研究。通过 SNV 测定、Sanger 测序、多重 PCR 技术、NGS 及 TGS 等新技术，能快速精准检测 RhD、RhCE 等抗原的基因型变异，从而显著提高检测准确性，提升临

床输血的安全性。

随着 Rh 血型系统 5 个抗原精准化输血的不断深化，推动了临床精准化输血进程，通过结合人工智能（AI）算法和分子诊断等新型技术，构建输血相关同种免疫风险预测模型用于分析受血者遗传背景、免疫状态和Rh血型系统之间的关联，可更好地开展输血后疗效评价。因此，构建 Rh 血型系统精准化输血，减少输血反应的发生率，对保障临床输血的安全性与有效性具有显著意义。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 姚润,凌晗,李碧娟.Rh 血型系统与我国 Rh 抗原分布[J].临床血液学杂志(输血与检验),2017,30(6):985-988.

[2] LANDSTEINER K, WIENER A S. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for Rhesus blood[J]. Exp Biol Med, 1940, 43(1): 223.

[3] AVENT N D, REID M E. The Rh blood group system: A review[J]. Blood, 2000, 95(2): 375-387.

[4] SHAH S D, BHATNAGAR N M, SHAH M C, et al. Rh and Kell phenotyping in voluntary blood donors: A study from a tertiary care blood center of western India[J]. Asian J Transfus Sci, 2024, 18(1): 67-72.

[5] 饶神宗,李归宁,张敏,等.RhD 抗原变异型同种免疫反应研究[J].临床血液学杂志(输血与检验),2017,30(4):591-593.

[6] FLEGEL W A, WAGNER F F. Molecular biology of partial D and weak D: Implications for blood bank practice[J]. Clin Lab, 2002, 48 (1/2): 53-59.

[7] 李莺,朱永亮,许进明,等.Rh 血型主要抗原配合性输注的可行性研究及效果分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2022,42(9): 1305-1308.

[8] CHOU S T, WESTHOFF C M. The Rh and RhAG blood group systems[J]. Immunohematology, 2010, 26(4): 178-186.

[9] 向东,范亮峰,刘曦,等.免疫性溶血性输血反应 100 例分析[J].临床输血与检验,2022,24(1):11-15.

[10] 白连军,卞茂红,蔡晓红,等.电子交叉配血应用中国专家共识[J].中国输血杂志,2024,37(9):975-985.

[11] SUTO Y, ISHIKAWA Y, HYODO H, et al. Gene organization and rearrangements at the human Rhesus blood group locus revealed by fiber-FISH analysis[J]. Hum Genet, 2000, 106(2): 164-171.

[12] 浑守永,韩金祥,李振永.Rh 血型系统的分子生物学研究进展及临床应用[J].山东医药,2004,44(32):66-67.

[13] 李晓健,黄象艳.红细胞血型分子诊断技术的研究进展[J].国际输血及血液学杂志,2021(3):271-276.

[14] JIN Y M, FU X Y, XIE S H, et al. Establishment and clinical application of Rh blood group bank in the East China Region[J]. Int J Gen Med, 2025, 18: 717-724.

[15] ZHAO Y H, YAO N, LV Y, et al. Analysis of Rhesus (Rh) antigen distributions in donors and multi-transfused patients for phenotype-matched transfusion[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2024, 40 (1): 130-138.

[16] 王书亚,孔永奎,王莉,等.Rh 分型同型输注对于反复输血患者的必要性分析[J].郑州大学学报(医学版),2021,56(4):555-559.

[17] 井忠翠,葛东梅,郭明贞,等.Rh 抗原分型和抗体筛选对临床输血安全的意义[J].临床血液学杂志,2024,37(2):132-134,140.

[18] 国家卫生健康委员会.输血相容性检测标准:WS/T 794—2022[S].北京:中国标准出版社, 2022:11.

[19] FLEGEL W A. Pathogenesis and mechanisms of antibody-mediated hemolysis[J]. Transfusion, 2015, 55(2S): S47-S58.

[20] 赵桐茂.中国人输血产生 RhCE 同种抗体的风险和预防策略[J].精准医学杂志,2024,39(6):482-485,490.

[21] 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.

[22] CHEN C X, TAN J Z, WANG L X, et al. Unexpected red blood cell antibody distributions in Chinese people by a systematic literature review[J]. Transfusion, 2016, 56(4): 975-979.

[23] 倪修文,陈涛,罗振,等.Rh 血型系统 5 种分型抗原同型输血在血液病患者精准化输血治疗中的价值研究[J].中国卫生检验杂志,2023,33(14):1706-1709.

[24] TORMEY C A, HENDRICKSON J E. Transfusion-related red blood cell alloantibodies: Induction and consequences[J]. Blood, 2019, 133(17): 1821-1830.

[25] HALLS J B L, VEGE S, SIMMONS D P, et al. Overcoming the challenges of interpreting complex and uncommon RH alleles from whole genomes[J]. Vox Sang, 2020, 115(8): 790-801.

[26] WESTHOFF C M, FLOCH A. Blood group genotype matching for transfusion[J]. Br J Haematol, 2025, 206(1): 18-32.

[27] MATOSINHO C G R, SILVA C G R, MARTINS M L, et al. Next generation sequencing of red blood cell antigens in transfusion medicine: Systematic review and meta-analysis[J]. Transfus Med Rev, 2024, 38(1): 150776.

[28] 李红英,覃再隆.单分子测序技术的应用与研究进展[J].广西医学,2024,46(12):1935-1940.

[29] WU C L, YI P, RUAN S J, et al. A novel RHCE*03 with 255G > A, 538G > A, and Exon 9 of RHD in a Chinese individual encodes for altered c and E antigens[J]. Transfusion, 2023, 63(9): E47-E50.

[30] ICHOU Y, AUDRÉZET M P, GUÉGUEN P, et al. Next-generation sequencing is a credible strategy for blood group genotyping[J]. Br J Haematol, 2014, 167(4): 554-562.

[31] LI M H, WANG L P, LI A J, et al. Integrated analyses reveal unexpected complex inversion and recombination in RH genes[J]. Blood Adv, 2024, 8(12): 3154-3165.

[32] MATEUS-NINO J F, WYNN J, WIGGINS-SMITH J, et al. Clinical performance of cell-free DNA for fetal RhD detection in RhD-negative pregnant individuals in the United States[J]. Obstet Gynecol, 2025, 145(4): 402-408.

[33] VORA N L. Cell-free DNA screening and maternal cancer[J]. N Engl J Med, 2024, 391(22): 2168-2169.

收稿日期：2025-06-27

（本文编辑：孙海儿）