

人类 Rh 血型研究进展与临床应用

申卫东(综述), 唐秋民(审校)

作者单位: 530003 广西 南宁, 南宁中心血站(南宁输血医学研究所)

作者简介: 申卫东(1960-), 女, 副主任技师。E-mail: shenweidong1960@sohu.com.

[摘要] Rh 血型是继 ABO 血型发现后的临床意义最大的一个血型, 也是最复杂、最富有多态性的红细胞血型系统。现代分子生物学研究证明, 传统的 Rh 抗原是由 RHD 和 RHCE 两个基因编码, 其中 RHD 基因编码 RhD 多肽, RHCE 基因编码 RhC/c 和 RHE/e 多肽。Rh 血型系统抗原抗体的不匹配能引起溶血性输血反应、新生儿溶血病和自身免疫性溶血性贫血。

[关键词] Rh 血型; 分子生物学; 输血; 新生儿溶血病

[中图分类号] R 457.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)01-0106-04

Advance of Rh blood group system and its clinical application. SHEN Wei-dong, TANG Qiu-min. Nanning Blood Central Bank (Nanning Institute of Transfusion Medicine), Nanning 530003, China

[Abstract] The human Rh blood group system is one of the most clinically significant red blood cell system next to ABO, and as well the most complicated and polymorphic in blood group systems. Modern molecular biology studies have shown that Rh antigens are encoded by RHD and RHCE. Gene RHD is coding Rh D polypeptide, RHCE coding RHC/c and RHE/e, respectively. Incompatibilities of antigen - antibody in the Rh blood group system can cause hemolytic transfusion reactions, hemolytic disease of the newborn and autoimmune hemolytic anemia.

[Key words] Rh blood group system; Modern molecular biology; Blood transfusion; Hemolytic disease of newborn

1900 年, 奥地利维也纳大学助教 Landsteiner 发现了第一个血型系统, 即 ABO 血型系统, 从此为人类揭开了血型的奥秘, 并使输血成为安全度较大的临床治疗手段。40 年后, Landsteiner 和 Wiener 用恒河猴的红细胞免疫家兔产生的抗体检查人的红细胞又发现了一个血型系统—Rh 系统。Rh 血型的发现, 解决了 Rh 产生新生儿溶血病病因的诊断, 提高了抗体检查的方法和理论研究, 促进了免疫学的发展^[1]。但由于该血型系统在血清学上的复杂表型及在表型频率上的严重不平衡, 导致了 Rh 血型是目前正式命名的 23 个人类红细胞血型系统中最复杂、最富有多态性的系统。现已证明该系统有 54 种不同的抗原因子, 与临床有关的 Rh 血型系统抗原主要有 5 个, 即 C、c、D、E、e, 其中 D 抗原最为重要。根据红细胞上 D 抗原的有无, 可分为红细胞 Rh 阳性和阴性^[2]。该系统抗原抗体的不匹配能引起溶血性输血反应、新生儿溶血病和自身免疫性溶血性贫血^[3]。上世纪 90 年代, 随着分子生物学领域研究的不断深入, Rh 血型系统的研究取得了很大进展, 编码 Rh 蛋白的 RHD 和 RHCE 基因已被克隆、测序, 很多 Rh 抗原的分子机理也已经明确。本文就 Rh 血型的发现和命名、Rh 血型基因、Rh 血型抗原及在临床输血

应用作一简要综述。

1 Rh 血型的发现及命名

1.1 1940 年, Landsteiner 和 Wiener 用恒河猴(Macac us rhesus)的红细胞免疫豚鼠和家兔, 所得免疫血清能够凝集 85% 的白种人红细胞, 其余 15% 为阴性; 他们认为呈阳性反应的红细胞里含有与恒河猴红细胞相同的抗原, 并从猴子 Rhesus 的前两个字母取名, 有这种抗原的人就叫做 Rh 阳性, 不起凝集的叫 Rh 阴性。这就是以后确立复杂的 Rh 血型系统的开始。以后陆续从 Rh 血型不合的输血及妊娠的人体内找到 5 种性质不同的 Rh 抗体, 这些抗体经 Fisher 命名, 称为抗 D、抗 C、抗 c、抗 E、抗 e, 和这些抗体相对应, 从理论上认识人类红细胞上的 Rh 抗原原有 D、C、E、d、c、e 六种, 其抗原性以 D 最强, 其次为 E、C、c、e 抗原^[4]。

1.2 在 Rh 血型发现后不久, 由于对 Rh 血型的遗传解释不同, 逐渐形成了以 Wiener 等美国学者为代表的和以 Fisher、Race 等英国学者为代表的两大学派。这两个学派的主要分歧在于 Fisher 和 Race 认为控制 Rh 血型遗传是三个紧密连锁的基因座位, 而 Wiener 认为只有一个座位。由于对 Rh 血型遗传的解释不同, 对 Rh 血型的命名法也有两种: 一为

Fisher-Race 的 CDE 命名法, 二为 Wiener 的 Rh-Hr 命名法。依照 Fisher-Race 的 CDE 命名法, 在 Rh 血型里存在着 3 对等位基因决定的 6 个抗原, 即 C 和 c, D 和 d, E 和 e, 其中 Cc、Ee、D 是显性基因, d 为隐性基因^[5]。根据 Fisher-Race 的理论, Rh 血型里应有 6 种抗体, 但抗 d 抗体至今仍未发现。而与 Fisher-Race 理论相左的 Wiener 却认为 Rh 血型系统受控于单一座位上的 8 个等位基因: R⁰、R¹、R²、r、r'、r''、R^z、R^y。每个等位基因控制一种抗原, 它有若干抗原决定簇, 各自可以用特异血型检出^[6]。两个学派的共同点是认为存在 8 种常见 Rh 单体型, 可以组合成 36 种基因型。由于 Fisher-Race 的 CDE 命名法简单明了, 易于解释, 故目前 CDE 表述还是和 ISBT(国际输血协会)规范的字母/数字及 6 位数字表述方式同时使用。而 Wiener 的 Rh-Hr 命名法由于其极为复杂, 易使初学者混淆, 加之分子生物学已明确的 Rh 血型双基因结构否定了 Wiener 假设, 故 Wiener 假说, 其命名及表述方式已是历史, 不再被应用^[7]。

2 Rh 血型的分子生物学

近 10 年来, 随着分子生物学领域研究的不断深入, 对 Rh 血型系统的研究取得了很大进展, 编码 Rh 蛋白的 RHD 和 RHCE 基因已被克隆、测序, 很多 Rh 抗原的分子机理已经明确。现代分子生物学研究证明, RH 座位是由 RHCE 和 RHD 两个结构基因组成^[8]。其中 RHD 基因编码 RhD 多肽, RHCE 基因编码 RhC/c 和 RhE/e 多肽^[9]。因此, Fisher-Race 和 Wiener 两家学派的假设都是错误的, 现已摒弃。RHD 和 RHCE 基因具有高度同源性, 二者核苷酸序列约 92% 同源, 被认为是起源于一个共同祖先基因的重复作用^[10]。RH 基因定位于 1p34.3~36.1, 其中 RHD 位于着丝粒侧, RHCE 位于端粒侧, 两者 3' 末端互相靠近, 相对排列, 间隔约 30 kb。两者均由 10 个外显子组成, 全长 RhdDNA 开放读码框架由 1251 个核苷酸组成, 成熟的 Rh 蛋白含 417 个氨基酸^[11]。

2.1 RhD 基因

RHD 基因编码 RhD 抗原, RhD 抗原是 RHD 基因座的唯一产物。RHD 基因位于 1p34~1p36, 由 10 个外显子构成。在 RHD 基因的两端有两段长约 9000bp 的核苷酸序列, 两者具有高度的同源性, 分别称为上游盒子 (the upstream box, 位于 RHD 基因的 5' 端) 和下游盒子 (the downstream box, 位于 RHD 基因的 3' 端)。两个盒子序列在 5701bp~7163bp 的位置有一段长约 1463bp 的“同一区” (identity region), 仅有 4bp T 插入序列的差异。Franz F, Wagner 等推测 Rh 盒子的同源性可能在 RhD(-) 单倍型人群的 RHD 基因缺失机制中起着重要作用, RHD 基因缺失可能是由两个 Rh 盒子的不等交换引起的, 并经实验证明 RHD 基因缺失确实发生在 Rh 盒子的“同一区”, 并且形成融合盒子 (the hybrid box)^[12,13]。RhD 的多态性, 主要表现在阳性和阴性之分。RhD 阳性的个体都带有 RHD 基因, RHD 基因序列不存在明显的种族差异; 而 RhD 阴性个体都缺少 RHD 基因, 在绝大多数高加索人种中, RhD 阴性个体 RHD 基因全缺失, 这代表了绝大多数 RHD 阴性的机制。但通过对 RHD 基因的进一步研究证明, RHD 阴性多态性存在丰富的种族背

景差异, 可能有多种 RhD 阴性机制存在。最近研究发现不同种族 Rh 阴性基本有以下三种情况: RhD 基因完全缺失、RhD 基因部分缺失、RhD 基因完整。后两种情况在白种人中很罕见, 在黑人和黄种人中很常见。在中国的汉族人群中, 以上三种情况均存在, 且以第一和第三种情况为主, RhD 阴性个体携带完整的 Rh 基因者比例较大^[14]。所有检测过的 RhD 阴性而存在 RHD 基因的个体, 表型均为 RhC 阳性, 即 CC 或 Cc, 推测在 RhD 阴性个体中, RHD 基因和 RhC 表型之间存在某种联系。在 RHD(-) 中国人中, 特别是 RHCC 和 RHCCc 的个体中广泛存在 RHD 基因, 故以 RHD 基因存在与否判断 Rh 血型, 会导致假阳性^[15], 因而临床输血中要正确对待不同遗传背景的常规 RhD(-) 个体。最近研究发现一个新的部分 RhD 表型, 即 Del 型, 其表达的 D 仅能通过吸收和释放试验检测, 这种表型均携带完整的 RHD 基因。此种表型在中国人中有较高的比例, 苏宇清等^[16]对 115 名 RhD 阴性的无偿献血者进行 RHD 基因分型检测, 结果显示 27 名为 RhDel 型, 占 23.5%; 而叶健忠等^[17]对海南 106 例 RhD 阴性汉族无偿献血者的检测时发现 RhDel 型占 29.25%。Del 型个体在输血中的意义还不十分清楚, 但有文献报道 RhD(-) 的患者, 输入 RhDel 献血者的血液产生了抗 D, 因而具有一定临床意义。

2.2 RHCE 基因

RhCcEe 是 Rh 血型系统的主要抗原, 与新生儿溶血病 (HDN) 和溶血性输血反应密切相关^[18], 具有重要的临床意义。RhCcEe 抗原由 RHCE 基因编码, 在同一条肽链上表达 C/c 和 E/e 抗原。根据氨基酸顺序的不同, RHCE 座位上有 CE、Ce、cE 和 ce 四种常见的等位基因。研究表明, RhC/c 和 RhE/e 抗原多态性与 RHCE 基因中单个核苷酸替代, 进而引起氨基酸改变有关, RHCE 基因中的碱基置换是 RhCcEe 多态性形成的基础^[19,20]。RHCE 基因的第 1、2 外显子核苷酸序列的不同决定 RhC/c 抗原的特异性, 第 4、5 外显子核苷酸序列的不同决定 RhE/e 抗原的特异性^[21]。关于 C/c 的多态性, 因 103 位丝氨酸 (Ser) 脯氨酸 (Pro), 故丝氨酸确认 C 抗原, 脯氨酸确认 c 抗原; 而关于 E/e 的多态性, 因为 RHCE 基因第五外显子中只有一个核苷酸不同 (G676C), 造成 226 位脯氨酸 (Pro) 丙氨酸 (Ala), 故脯氨酸确认 E 抗原, 丙氨酸确认 e 抗原。

3 Rh 血型抗原

在目前正式命名的 23 个人类红细胞血型中, 最复杂当属 Rh 血型系统, 它是继 ABO 血型发现后临床意义最大的一个血型。Rh 血型不合的输血, 有可能产生危及生命的溶血性输血反应; 母子 Rh 血型不合的妊娠, 有可能发生新生儿溶血病, 严重者可以导致新生儿死亡, 或是使胎儿死于子宫内^[22]。传统的 Rh 抗原是由 RHD 和 RHCE 两基因编码, 这两个基因之间的转化事件产生了许多杂合基因。产生的新的杂合蛋白在 RhD 中插入 RhCE, 或者在 RhCE 中有 RhD, 形成了许多不同的 Rh 抗原^[23]。根据 ISBT 确认的 Rh 血型抗原共有 46 个, 而与临床有关的 Rh 血型抗原主要有 5 个, 即 C、c、D、E、e; 利用 5 种抗血清可将 Rh 表型分为 18 种, 即抗 C

和抗 c 可把红细胞分为 CC、Cc 和 cc 三种;抗 D 只可把红细胞区分为 D 阳性和 D 阴性两种;抗 E 和抗 e 可把红细胞分为 EE、Ee、ee 三种;Rh 系统抗原性强度顺序为 D>E>C>c>e。Rh 抗原主要包括:

3.1 D 抗原 D 抗原位于 RHD 基因编码的 D 多肽链上, D 多肽表达所有的 D 表位, 有 12 个跨膜域, 形成 6 个膜外区域, 即 6 个细胞外环。D 表位的表达至少与这 6 个膜外区域的表位簇一致, 大多涉及第 3、4、6 细胞外环的重叠^[24]。D 抗原只存在于人红细胞膜(包括脐带血红细胞), 不存在于其它组织细胞中, 体液和分泌液中也无 D 抗原。红细胞膜 D 抗原的表达有数量和质的变化, 数量的变化表现其抗原性的强弱, 质的变化主要指 D 抗原表位数的改变, 用单克隆抗体已确定 D 抗原至少有 30 个抗原表位。根据 D 抗原的数量和质量不同以及抗原性不同, 将 D 抗原分类为以下 5 种: (1) D: 即 D 抗原正常。(2) 弱 D (Weak D): 只是 D 抗原量少, 质无变化, 现可称之 D^w, 但不同于传统的 D^w, 传统的 D^w 包括了 D 抗原数量减少和质量变化的红细胞。(3) 表位不完全型 D (Partial D): D 抗原数目基本正常, 但是缺失正常 D 抗原上部分抗原表位。(4) 表位不完全型弱 D: 缺失部分 D 抗原决定簇同时 D 抗原数也减少。(5) 增强 D: D 抗原数很大程度增多, 抗原性大大增加^[7]。

3.2 CcEe 抗原 CcEe 抗原是一种抗原被 1 个蛋白质 (RhCE 蛋白) 所表达。RhCE 蛋白也有 6 个细胞外环, C/c 抗原涉及第 2 个细胞外环, E/e 抗原涉及第 4 个细胞外环^[25]。根据氨基酸顺序的不同, RhCE 抗原分 CE、Ce、cE 和 ce4 种表型。与 D 抗原类似, CcEe 抗原亦有变异体存在, 但与 RhD 变异体相比, RhCE 变异体少得多, 有 3 种 RhCE 变异体: (1) RHCE 基因单个点突变引起, 如 VS、V、C^w、C^x 和 Rh26; (2) 外显子取代, 即不同的 RHCE 基因之间外显子交换, 如 r¹r; (3) RHCE 外显子被 RHD 相应部分取代, 如: Dc-、R₀^{Hw}、R^N 和部分 E^[26]。

4 Rh 血型的检测

4.1 鉴定血液遗传标记的经典方法是免疫血清学技术, 它们已被延用 100 多年并将继续被使用。因而目前对 Rh 血型的鉴定主要还是血型血清学技术, 即盐水法、木瓜蛋白酶法、抗人球法、凝聚胺法等, 近年也有人采用微柱凝胶法检测 Rh 血型。但由于血型血清学技术需要具有生物活性的细胞和相应的特异性抗体, 因此在实际应用中有一定的局限性。进入 20 世纪 90 年代, 随着分子生物学技术的不断发展和人类 Rh 血型基因的深入研究, RH 基因结构的逐步阐明使 Rh 基因分型成为可能。根据 RH 基因结构的知识, 目前已经研制出多种检测 RH 基因型的方法, 包括限制性片段长度多态性分析 (RFLP)、PCR-PFLP 法、Southern 分析和 PCR-SSP 等等。其中应用最多的是 PCR-SSP 确定 RHD 基因型, 该法的建立是根据 RHD 基因存在或缺失来区别 RHD(+) 或 RHD(-), 主要针对 RHD 和 RHCE 基因之间核苷酸的差异设计序列特异的多对引物, PCR 然后电泳, 根据 PCR 产物存在与否、产物片段的大小来区别是 RHD(+) 还是 RHD(-)。

4.2 目前世界上针对高加索人和黑人已经建立了特异性 RHD 基因定型方法, 并已广泛应用于临床, 但中国人特异性的检测方法尚在探讨之中。国内主要采用国外 RHD 分型试剂盒作 Rh 免疫遗传研究, 由于不同民族间 RH 基因差异, 适用于其他民族的基因分型方法并不一定适用于中国人, 因此要建立理想的针对中国人的 RHD 基因定型方法, 需要不断的完善。

5 Rh 基因分型在临床输血中的应用

Rh 血型是输血医学重要的血型系统, 由 Rh 血型不合引起的溶血性输血反应及新生儿溶血病一直以来倍受临床医生的重视。运用血型血清学技术检测 Rh 血型, 在预防新生儿溶血病和保障临床输血安全中均起了重要作用。然而由于血清学技术受实验温度、离心条件、抗血清试剂效价及特异性等诸多因素的影响, 因而具有一定的局限性; 因此利用 Rh 血型分子生物学技术已日益受人们的重视。RH 基因分型在临床中的实际应用主要包括: (1) 疑难血型鉴定: 对于因 IgG 包被直接抗人球蛋白试验阳性、或具有多凝现象的病人标本, 做 Rh 血型鉴定是一件令血清学工作者十分头痛之事, 其不仅需要花费大量的时间和试剂去做试验, 而且结果往往不尽人意, 还会因耗时太长延误重病患者的抢救。利用分子生物学技术进行 RH 基因检测, 可以快速准确地得到患者的 Rh 血型。(2) 慢性长期输血患者、近期输过血或体内存在供者血细胞者: 此类患者有时很难确定其表型, 因此在 DNA 水平上进行 RHD 基因定型就成为标准血清学定型的必要补充。(3) D 抗原弱阳性个体的弱 D 或部分 D 型的鉴定: 我国及世界上大部分国家通常将弱 D 表型供者视为 D 阳性, 而将弱 D 表型受血者视为 D 阴性。由于有些弱 D 型可引起输血反应或胎母同种免疫反应, 因此有作者认为需将血清学检测、RHD 基因定型和 RHD 基因序列分析相结合。(4) 新生儿溶血病的产前诊断: 新生儿溶血病 (HDN) 是发生在胎儿和早期新生儿的一种自限性免疫溶血性疾病, 该病由母婴血型不合引起, 常导致早期流产, 轻者出现贫血、水肿、肝脾肿大, 严重者造成新生儿死亡或发生核黄疸产生后遗症。Rh 血型 D 抗原是引起中等和严重程度的 HDN 的最常见原因, 引起 HDN 的其它 Rh 血型抗原还有 C、C^w、C^x、E、e、E^w、Ce、Ce^s、Rh29、Rh32 等^[27]。因此如何预防和治疗 HDN 是一个很重要的临床问题, 这对优生优育、提高人口素质具有重要的现实意义。当一个带有抗 D 抗体的 D 阴性母亲妊娠时, 知道其胎儿的 D 表型非常重要, 如果胎儿是 D 阴性那就不存在发生新生儿溶血病的风险, 且无需做进一步的创伤性检测; 如果胎儿是 D 阳性, 则必须对妊娠的风险做适当的处理; 因此鉴定胎儿血型对产前诊断 HDN 有积极的作用。运用血清学定型只能检测是 Rh 阳性还是 Rh 阴性, 使用红细胞凝集试验检测 HDN 母亲血清中的抗 D 抗体的效价, 对 HDN 产前诊断只能提供间接信息。随着 RH 血型基因型的分子基础被进一步阐明, 在 DNA 水平上检测 RHD 血型成为可能。通过直接对羊水或羊水中提取的 DNA 进行扩增, 可对 RHD 阴性妇女所妊娠胎儿的 RHD 血型进行产前诊断。但由于子宫穿

刺术容易造成胎儿损伤,并且在穿刺过程漏出的胎儿红细胞会进入母体血循环,发生胎儿出血,进一步刺激母体 IgG 抗体水平的增高。因此,目前国外研究的重点已转移到从母体外周血样中分离出胎儿红细胞,或从血浆中得到胎儿 DNA/RNA。

总之,结合血型血清学的方法,Rh 血型分子生物学技术是一个重要的检测工具,它可以解决临床上一些疑难血型鉴定等问题,有助于 HDN 的控制,提高输血安全和患者的治疗效果。

6 结语

过去的 10 年中,Rh 血型系统的研究取得了极大的进展,得到了大量分子生物学的研究资料,如:Rh 血型的遗传方式、RH 基因及其进化过程、Rh 复合体的结构与功能、红细胞外 Rh 相似蛋白的表达等;Rh 血型的检测方法从血清学方法到基因分型,种类越来越多,也越来越精确;不仅基础理论研究取得了重大成果,而且在临床应用也颇有成效,为临床提供了丰富的理论依据。尽管如此,仍然存在许多未知的领域有待进一步研究,如:RH 基因及 Rh 蛋白确切的结构与功能,各种 Rh 变异型形成的原因及其意义,更为详细的 Rh 抗原表位图,更加精确的 Rh 血型分型方法等。相信在不远的未来,这些领域的研究一定会取得突破性进展。

参考文献

- 张钦辉,主编.临床输血学[M].上海:上海科学技术出版社,2000:59.
- 邹望远.Rh 血型与输血的研究进展[J].国外医学输血与血液学分册,2004,27(5):443.
- Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system: a review [J]. Blood, 2000, 95(2): 375.
- 刘海田,主编.血液制品采集检测技术标准及质量控制实务全书[M].北京:北京中软电子出版社,2003:349.
- 赵桐茂.免疫遗传学分子基础及在输血领域的应用[J].中国输血杂志,1996,9(4):225.
- 罗丽兰,主编.生殖免疫学[M].武汉:湖北科学技术出版社,1998:92.
- 李勇,杨贵珍,主编.人类红细胞血型学实用理论与实验技术[M].北京:中国科学技术出版社,1999:75.
- Avent ND. Human erythrocyte antigen expression: its molecular bases [J]. Br J Biomed Sci, 1997, 54: 16.
- Okuda H, Sukanuma H, Kamesaki T, et al. The analysis of nucleotide substitutions, gaps, and recombination events between RHD and RHCE genes through complete sequencing [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 274(3): 670.
- Le Van Kim C, Mouro I, Cherif - Zahar B, et al. Molecular cloning and primary structure of the human blood group RhD polypeptide [J]. Proc Nat Acad Sci USA, 1992, 89: 10925 - 10929.
- 孙志刚,丁梅,王保捷. Rh 血型系统的分子生物学研究进展 [J]. 法医学杂志, 2005, 2(1): 65.
- 李小红,柳青,丘彦. RHD 基因与新生儿溶血病 [J]. 重庆医学, 2004, 33(12): 1883.
- Wanger FF, Flegel WA. RHD gene deletion occurred in the Rhesus box [J]. Blood, 2000, 95(12): 3668.
- 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.
- Lan JC, Chen Q, Wu DL, et al. Genetic polymorphism of RhD negative associated haplotypes in the Chinese [J]. J Hum genet, 2000, 45(4): 224 - 227.
- 苏宇清,吴国光,邵超鹏. 中国人 RhD 阴性个体中 D 基因多态性的研究 [J]. 临床输血与检验, 2003, 5(2): 93.
- 叶健志,杨向萍,蔡子旭,等. 海南汉族 RhD 阴性个体 RHD 基因研究 [J]. 中国输血杂志, 2005, 18(2): 99.
- Ranasinghe E, Goodyear E, Burgess G. Anti - Ce complicating two consecutive pregnancies with increasing severity haemolytic disease of the newborn [J]. Transfus Med, 2003, 13(1): 53.
- Mouro I, Colin Y, Cherif - Zabar B, et al. Molecular genetic basis of the human Rhesus blood group system [J]. Nat Genet 1993, 5: 62.
- Simsek S, De Jong CA, Cuijpers HT, et al. Sequence analysis of cDNA derived from reticulocyte mRNAs coding for Rh polypeptides and demonstration of E/e and C/c polymorphisms [J]. Vox Sang, 1994, 67: 203 - 209.
- 郭如华,邢培清,张伯伟,等. 弱 RhCc 型家系调查 [J]. 中国输血杂志, 2004, 17(4): 247.
- 赵桐茂,主编.人类血型遗传学.北京:科学出版社,1987:91.
- 吴俊杰,傅启华. Rh 血型系统:下一个十年的新面貌(节译) [J]. 国外医学输血及血液学分册, 2005, 28(3): 27.
- Liu W, Avent ND, Jones JW, et al. Molecular configuration of Rh D epitopes as defined by site-directed mutagenesis and expression of mutant Rh constructs in K562 erythroleukemia cells [J]. Blood, 1999, 94: 3986 - 3996.
- 张健,侯一平,唐剑频. Rh 血型系统的分子遗传学及其医学应用 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2002, 19(3): 247.
- Hemker MB, Ligthart PC, Berger L, et al. DAR, a new RhD variant involving exone 4, 5 and 7, often in linkage with ceAR, a new Rhce Variant frequently found in African Blacks [J]. Blood, 1999, 94(12): 4337.
- 曹琼,兰炯采. 新生儿溶血病产前诊断方法研究进展 [J]. 中国输血杂志, 2003, 16(1): 67.

[收稿日期 2008-09-19][本文编辑 宋卓孙 黄晓红]