· 综述 ·

猕猴 ABO 血型分型技术进展及其在输血医学研究中的应用

何秀全　王淑霞　金晓红　屈柯暄

[昆明医科大学附属儿童医院(昆明市儿童医院)输血科,昆明 650000]

摘要:临床输血长期面临血液资源短缺和血型不合等挑战,猕猴作为临床前试验核心动物模型,其 ABO 血型系统的精准鉴定对于移植免疫、疾病模型构建及异种血液输注等研究具有关键意义。然而,猕猴 ABO 血型鉴定存在红细胞表面抗原表达微弱、血浆蛋白异常及异种凝集素干扰等复杂因素,给血型鉴定带来困难。本文系统综述了猕猴 ABO 血型检测技术的发展历程,从早期血清学方法到现代分子生物学技术及免疫组织化学的演进,分析各项技术在输血医学研究中的适用场景。通过对血清学、基因分型及新兴融合技术的比较评估,揭示不同方法在准确性、操作复杂性和资源消耗等方面的量化差异。并阐述精确的血型分型在异种输注、通用型红细胞研发及细胞治疗等前沿领域的应用价值。

关键词:ABO 血型;猕猴;单核苷酸多态性;基因分型;输血动物模型

中图分类号:R457.1　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1004-549X(2026)9-1300-07

DOI:10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2026.09.021

Advances in ABO blood group typing technology in macaques and its applications in transfusion medicine research

HE Xiuquan, WANG Shuxiao, JIN Xiaohong, QU Kexuan.

Department of Blood Transfusion, Children's Hospital Affiliated to Kunming Medical University (Kunming Children's Hospital), Kunming 650000, *China.*

*Corresponding author: QU Kexuan, Email: qukexuan@*126.*com*

Abstract: Clinical blood transfusion has long faced challenges such as blood resource shortages and blood type incompatibility. Macaques, as core animal models for preclinical trials, require precise ABO blood group typing, which is crucial for transplantation immunology, disease modeling, and xenogeneic blood transfusion research. However, identifying macaque ABO blood types presents complex challenges, including weak expression of surface antigens on erythrocytes, abnormal plasma proteins, and interference from heterophilic antibodies. This article systematically reviews the development of ABO blood group detection technologies for macaques—from early serological methods to modern molecular biology techniques and immunohistochemistry—and analyzes the applicable scenarios of each technique in transfusion medicine research. Through comparative evaluation of serology, genotyping, and emerging integrated technologies, it reveals quantitative differences in accuracy, operational complexity, and resource consumption among different methods, and elaborates on the application value of precise blood group typing in cutting-edge fields such as xenogeneic transfusion, universal red blood cell development, and cell therapy.

Key words: ABO blood group; macaca; single nucleotide polymorphism; genotyping; transfusion animal model

在输血医学研究中,猕猴作为一个种属,主要包括恒河猴(macaca mulatta)与食蟹猴(macaca fascicularis)两大类群,是与人类遗传背景高度接近的非人灵长类动物,约有 93%的基因相似[1],是异种输血安全性验证、通用型红细胞研发的核心实验模型。无论是基因修饰猪红细胞,还是新型通用型红细胞,其在动物实验中的安全性、有效性评价均建立在猕猴的精准血型鉴定基础上[2]。然而,猕猴独特的血型生物学特征给常规血型鉴定工作带来了极大困难。

非人灵长类动物血型相关研究始于 1925 年,Landsteiner 和 Miller 首次采用人类 ABO 血型体系对黑猩猩血型开展探究,研究发现黑猩猩血清中除含抗-A、抗-B 凝集素外,还存在特异性异种凝集素。与黑猩猩特征相似,猕猴红细胞表面 A、B 抗原呈不表达或弱表达状态:一方面导致常规正向凝集法无法有效完成血型正定型检测;另一方面,猕猴血浆中含有的异种凝集素会严重干扰血型反定型结果,致使经典的人类 ABO 血型鉴定体系难以直接适用于猕猴[3]。

为攻克猕猴 ABO 血型精准鉴定的技术难题,学界陆续建立并优化了吸附反向血凝法、分子生物学检测法及免疫组化法(ICH)等多种新型检测技术。基于此,本文系统梳理各类猕猴 ABO 血型检测方法的核心原理与最新研究进展,

基金项目:儿童输血治疗和细胞治疗技术中心[2025-SW(技术)-05];医学技术中心卫生科研课题(2026-11-01-050)

第一作者简介:何秀全(1997-),男,硕士研究生在读,Email:18782728536@163.com;**通信作者**:屈柯暄,Email:qukexuan@126.com

对比分析不同技术的性能;同时结合输血医学实际研究场景(涵盖猕猴种群血型群体筛查、异种输血移植配对、细胞治疗效果评价等应用方向),明确各类检测方法的适用场景与应用局限,旨在为输血医学相关研究中猕猴血型鉴定方法的科学选择与规范化应用提供理论参考与技术依据。

1 猕猴 ABO 血型抗原及基因表达调控

人类 ABO 基因位于 9 号染色体,由 7 个外显子组成,主要编码区位于外显子 6 和 7,编码 α-1、3-N-乙酰半乳糖胺转移酶(A 转移酶)和 α-1、3 半乳糖转移酶(B 转移酶),分别作用于 H 抗原将其转化为 A/B 抗原。人类 ABO 基因第 1 内含子中+5. 8kb 处存在 GATA 基序,能强效激活红细胞 ABO 转录,此外,近端启动子 CpG 岛的甲基化程度是决定 ABO 基因在非红系细胞中沉默或激活的关键开关[4-5](图 1A、B)。

与人类不同,猕猴编码 A/B 转移酶基因位于其 15 号染色体 ABO 基因座中的特定外显子 7 片段,主要通过编码 266 和 268 位氨基酸的差异来区分 A 和 B 等位基因[6]。其中,编码 A 型糖基转移酶的密码子分别为 TTG(Leu. 亮氨酸)和 GGG(Gly. 甘氨酸);编码 B 型糖基转移酶则对应 ATG(Met. 甲硫氨酸)和 GCG(Ala. 丙氨酸)(图 1D)。这两个密码子的第一个或第二个核苷酸改变即会导致 A 或 B 转移酶的特异性改变,或产生无效的 O 等位基因[7-8]。值得注意的是,猕猴红细胞表面 ABO 抗原表达微弱,Sano 等发现猕猴第 1 内含子+5. 8kb 增强子缺失,该增强子的缺失是导致猕猴红细胞上 A/B 抗原表达微弱的直接原因[9](图 1C、E)。

目前猕猴 O 等位基因是否存在尚存争议。人类的 O 表型与第 6 外显子中引入的终止密码子突变相关(阻止 H 抗原多糖的添加),然而在猕猴的第 6 外显子未检测到类似突变[10]。因此,输血和移植研究中是否需要鉴定 O 型,尚有不同观点。

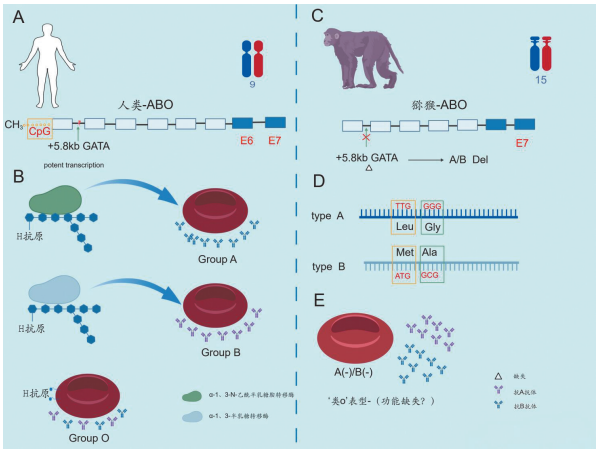


图 1 人类与猕猴 ABO 血型基因表达调控机制

Figure 1 Mechanisms of ABO blood group gene expression regulation in humans and rhesus macaques

2 猕猴 ABO 血型检测技术

2.1 血清学方法:吸附反向血凝法

猕猴血清中普遍存在抗人异种凝集素,会与人红细胞发生非特异性凝集造成假阳性,因此需用健康人 O 型红细胞对猴血清进行预吸附处理以去除非特异性抗体[11-12]。目前,使用人 O 型洗涤压积红细胞与猴血清于室温下孵育;离心后,取吸附后猴血清与标准人 A/B 型红细胞混合,观察血凝反应[13]。该方法相对简便、成本较低,但受标本质量、反应条件和操作者经验等多种因素影响,且无法检测红细胞弱抗原,还受血清抗体水平影响,高度依赖严格的血清吸附处理。

卡式微柱凝胶技术是该方法的延伸,利用凝胶柱的分子筛作用,抗原抗体反应形成的红细胞凝集在离心力作用下滞留在凝胶的不同位置,从而判断反应强度[14]。此方法操作简便、所需血清量少、结果直观且重复性好,适用于大批量标本筛查;但溶血、污染或储存不当均可影响检测结果准确性,且无法精确定量抗原表达水平。纤维蛋白原是 1 种大分子血浆蛋白,在高浓度时,会降低红细胞表面的负电荷,使红细胞呈现"缗钱状凝集",因此采用经人 O 型红细胞吸附后的猴血清进行反定型,可有效避免血浆中纤维蛋白原和异种凝集素的干扰。卡式微柱凝胶反定型法操作简便快捷,推荐为非人灵长类血型检测的常规筛查方法。

2.2 分子生物学法

分子生物学方法是通过检测 ABO 血型基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)位点来确定 A、B 或 AB 表型[15-16]。在人类中,ABO 基因编码糖基转移酶,负责在红细胞表面的 H 抗原(由 FUT1 基因编码的岩藻糖基转移酶合成)上添加特定糖基以形成 A/B 抗原。据统计,猕猴群体中 B 型最常见(占比通常超过 50%),O 型非常罕见。Choi 等在第 7 外显子区域设计选择性引物,利用 PCR 检测到 O 型等位基因,推测可能是 C→G 的 SNP 无义突变导致 O 表型产生[13]。Kanthaswamy 等对表型不确定的猕猴第 7 外显子测序表明,不确定序列与表型 B 参考序列相似性高于表型 A 参考序列,提示 O 等位基因可能源于 B 等位基因的功能丧失突变[7]。

2.2.1 竞争性等位基因特异性 PCR

竞争性等位基因特异性 PCR(kompetitive allele specific PCR,KASP)是在等位基因特异性 PCR(allele specific PCR,AS-PCR)基础上发展而来,在 PCR 试剂中加入通用荧光探针,通过引物 3'末端碱基与 SNP 位点碱基特异互补,直接识别荧光信号进行 SNP 分型及插入/缺失检测。选择两个关键 SNP 位点(分别负责编码第 266 位和第 268 位氨基酸),杨玲焰等利用 KASP 技术成功检测 15 份已知血型标本,并通过 qPCR 仪良好区分 ABO 血型;每个标本进行 5 次重复结果完全符合,表明 KASP 法对于血型鉴定准确性高、可重复性好,适用于猕猴 ABO 血型快速检测,且结果便于

判读[17]。

2.2.2 实时荧光定量 PCR

实时荧光定量 PCR(Real-time Quantitative PCR,qPCR),一种基于 TaqMan 探针法的等位基因分型技术,具有高灵敏度、可定量、中等通量的特点[18]。设计两套特异于 A/B 等位基因 TaqMan 探针(带有荧光报告基团,仅与匹配的模板 DNA 结合才能释放荧光信号)[19]。一项针对 2 369 只猕猴标本的大规模研究采用 qPCR 靶向决定 A/B/ AB 表型的 SNP,实现了对六个不同地区种群 ABO 血型表型频率的评估[20]。该方法准确性较高,自动判读减少人为主观因素,在准确性、速度和通量上具有最佳的平衡状态;但是针对目标 SNP 的引物需经充分验证,对于 O+表型或疑难血型仍需要 Sanger 测序最终确认。

2.2.3 Sanger 测序法

Sanger 测序法(双脱氧链终止法)被视为分子分型的“金标准”,直接测定 ABO 基因关键片段的 DNA 序列。使用针对猕猴 ABO 基因第 7 外显子设计的特异性引物,经 PCR 扩增、琼脂糖凝胶电泳验证产物单一性、产物纯化后进行测序反应与毛细管电泳生成测序峰图,最后进行序列拼接和关键位点判读[17,21]。该方法具有最高准确性、可获得靶片段完整序列,但是通量较低,单个反应成本较高,适合小批量或关键标本,特别适合用于解决疑难分型、验证关键结果和深入研究[22]。

分子生物学方法在准确性方面普遍优于传统血清学方法,尤其是在处理疑难标本时表现突出。KASP 操作相对简单,仅需标准的分子生物实验室和基本 PCR 设备;qPCR 需要精密仪器且流程高度标准化,适合大规模检测;Sanger 测序操作复杂度最高,需昂贵设备和专业生物信息学分析能力,限制了其在常规检测中的广泛应用。

2.3 组织化学法:口腔黏膜细胞免疫荧光

猕猴口腔黏膜细胞表面广泛表达 A/B 血型抗原,因此可利用免疫荧光检测血型抗原[16]。Busch 等于 2006 年首次报道了利用颊黏膜细胞免疫荧光法成功确定狒狒、猴子和猪的 ABO 血型,与肾脏活检组织免疫组化结果完全一致[23]。该方法具有无创、标本易获取的优点,可作为红细胞抗原检测的补充。获取黏膜细胞→干燥→丙酮固定→PBS 冲洗→单克隆血型抗体孵育→荧光素标记二抗结合显色→荧光显微镜观察[24]。但该方法为手工操作,存在不易标准化、人为因素大、影响因素多等缺点,易出现假阳性或者假阴性。

Lewis 血型系统和 ABO 系统通过共同的分泌者(Secretor,Se)基因相关联,决定 ABO 抗原是否存在于体液中。Lewis 编码 α-1,3/4-岩藻糖转移酶(决定 Le a/b 抗原形成),Se 基因编码 α-1,2-岩藻糖转移酶(决定是否为分泌型)。Le(a−b+)与 Se+条件下使可溶性 A/B 抗原被分泌至体液。猕猴中 Le(a−b+)/Se+型比例高于 Le(a+b−)/Se-型,因此检测 Lewis 系统可以增加免疫组化的可信度[25]。免疫组化法是鉴定猕猴 ABO 血型最直接、最可靠的方法,其结果直观、权威,虽然操作复杂且标本易受影响,但在移植配型、科研标准验证等场景下是不可或缺的终极判定手段,可以将其作为评价其他血清学或分子生物学方法准确性的参照基准[3,17](表 1)。

表 1 猕猴 ABO 血型分型常用技术比较及其在输血医学中的应用

Table 1 Comparison of commonly used techniques for ABO blood group typing in macaques and their applications in transfusion medicine

	原理	靶标	基因-表型	质控-干扰	应用场景
反向血凝法	猴血清异种凝集素吸附去除与已知血型的人标准红细胞混合判读凝集强度	血清中 IgM/IgG 类抗-A/抗-B	间接反映体液免疫应答水平(与抗原无关)	预吸附须完全;溶血/脂血影响凝集;结果高度依赖操作者判读	群体初步筛查;动物急救输血快速检测
KASP	SNP 位点与特异性引物配对,读取终点荧光比值	第 7 外显子内第 266 和 268 氨基酸的功能性 SNP 位点	对应糖基转移酶的氨基酸序列,但无法反映红细胞表面抗原实际密度	引物特异性;DNA 纯度;仅检测预设 SNP,无法发现突变/罕见等位基因	异种输血/细胞治疗前快速、经济分型
qPCR	利用 Taq 酶 5′→3′外切酶活性水解与靶序列结合的荧光探针,使报告基团与淬灭基团物理分离而释放实时荧光信号,通过 Ct 值与标准曲线进行等位基因鉴别及 DNA 模板相对定量	覆盖关键 SNP 区域的 ABO 基因特异性 DNA 片段	半定量反映模板 DNA 丰度,供/受体等位基因比例追踪,无法反映抗原拷贝数	需设置内参基因,排除 DNA 上样差异;已知标本作为批次间质控	ABO 血型不合造血干细胞移植中,定量供受体血型,评估植入与排斥
Sanger 测序	基于双脱氧核苷酸(ddNTP)随机终止合成延伸链,经毛细管电泳按分子量大小分离后,通过激光激发荧光标记获取实时序列峰图,直接读取靶区碱基的线性排列顺序	ABO 基因第 7 外显子完整序列(800-900bp)	识别已知 A/B 相关 SNP,发现新突变	必须获得单一特异性条带;杂合子标本双峰测序峰图需拆解分析;结果依赖参考序列和人工校对	确认血型/基因编辑猴验证
口腔黏膜免疫荧光	基于抗原-抗体特异性识别的免疫组织化学原理,采用荧光素偶联的二抗对已结合于组织抗原的一抗进行信号级联放大,通过荧光显微镜直接显像靶抗原在细胞膜上的空间分布与强度	口腔黏膜上皮细胞表面 ABH 终末化糖基抗原	直接检测抗原与基因型相互印证	细胞处理必须标准化,结果判读依赖荧光显微镜及操作者经验	移植前供受体确认;评估编辑效果,适用不能采血/连续监测

3 分型技术在输血研究中的应用场景

对于输血医学研究者而言,关键问题在于:在不同类型的研究中,应如何基于实验目的选择最适宜的血型鉴定方案,以保障实验结果的科学性与可靠性。以下结合异种输血、通用型红细胞、细胞治疗和血型不合移植等输血医学核心研究方向,论述猕猴 ABO 血型鉴定的具体应用场景与策略[26-27](图 2)。

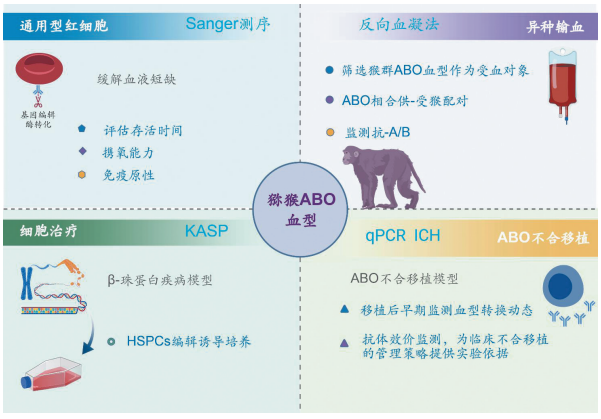


图 2 猕猴 ABO 血型鉴定在输血医学研究中的应用价值

Figure 2 Application value of ABO blood group identification in rhesus macaques in transfusion medicine research

3.1 异种输血中猕猴血型分型的基础性作用

血液资源短缺是全球性挑战,基因修饰猪红细胞(pRBCs)是目前最具前景的替代来源之一。猕猴免疫系统与人类有高度相似性,是验证 pRBCs 安全性和有效性不可替代的动物模型[28]。在异种输血实验中,猕猴既是 pRBCs 的受血者,也可作为同种异体输血对照组的供体和受体。对于异种输注对照组而言,正确的血型鉴定是安全输注的前提[25]。受血猕猴的血型是关键基线指标,血清学反定型可用于监测异种输血前后血清中抗-A/抗-B 效价的变化,评估异种红细胞是否诱发交叉免疫反应[29-30]。贾志博等将人源化基因编辑猪(GTKO/β4GalNT2KO/CMAHKO/hCD55/hCD46/hTBM)红细胞输注至恒河猴体内,输血后 60 h pRBCs 仍然存活并有效纠正休克症状,且未发现免疫排斥反应[31]。因此随着基因编辑的不断优化,异种输血进入临床试验前期,猕猴模型的血型鉴定质控将成为标准化实验流程中必不可少的一环。

3.2 通用型红细胞制备与临床前评价中的血型质控

稀有血型患者和长期输血依赖患者的用血难题,促使研究者探索制备“通用型红细胞”。制备通用型红细胞,必须先通过基因分型和免疫组化双重确认其 ABO 抗原是否已成功消除,两种方法的联合使用可将供体细胞血型确认错误率降至最低[32-33]。贺理综述了具有 α-N-乙酰氨基半乳糖苷酶或 α-半乳糖苷酶活性的肠道微生物酶,可水解红细胞表面 ABO 血型抗原中的关键免疫原性糖基[34]。Boccacci 利用 CRISPR-Cas9 编辑 HSPC 中 ABO 和 Rh 血型基因,通过血凝试验和流式细胞术分析确认可完全转化为 O 型和 Rh-Null 型[35]。无论是通过基因编辑技术敲除造血干细胞的 ABO 基因,还是使用肠道微生物酶体外转化 A/B 型红细胞,这些通用型红细胞在进入人体试验前,都需要在猕猴体内验证其存活时间、携氧能力和免疫原性[36]。

3.3 ABO 血型不合移植模型中血型监测与验证

ABO 血型不合是造血干细胞移植和器官移植中的重要免疫障碍,可导致急性溶血、再生障碍性贫血和急性排斥反应[19]。猕猴是研究 ABO 不合移植免疫反应及干预策略的最佳模型。精确血型鉴定是建立 ABO 不合模型的前提,筛选不匹配的供受体组合,还需基因分型确保血清学误判个体不被错误配对。移植后,从受体血型向供体血型的动态转换是植入成功的标志[37-38]。采用 PCR 法定期检测外周血 DNA 的 ABO 基因型,可比血清学更早、更准确地发现血型嵌合状态。

4 挑战与展望

基于对现有猕猴血型测定技术的全面分析,总体而言,已从传统血清学向现代分子生物学转变,在结果的准确性、操作的复杂性和资源的消耗方面呈现递进趋势。但在实际应用中也伴随着诸多挑战。表现为:1)标本采集与处理难点。标本采集需要在麻醉或镇静条件下进行;标本类型选择同样关键,如血清学检测需要新鲜全血,红细胞随储存时间延长会发生溶血破裂,影响检测准确性。2)基因型-表型关系不明确。猕猴 ABO 血型基因 SNP 位点与最终抗原表达的对应关系远不如人类清晰,导致分子分型结果有时与组织表型矛盾,O 型表型是否存在仍是悬而未决的问题。此外,qPCR、KASP 等分子方法仅能检测基因型,无法直接反映实际抗原抗体表达水平,而移植排斥恰恰是由抗原抗体表达触发。3)物种与个体差异显著。不同猕猴物种(如恒河猴、食蟹猴等)的血型系统存在差异,目前缺乏统一的分子标准与分型数据库。4)技术与成本矛盾。如 Sanger 测序成本高、通量低,而高通量方法(如基因芯片技术)则需要高昂开发成本。5)缺乏标准化流程。从标本采集、处理到分型判定,尚无统一的标准化操作程序(SOP),不同实验室采用的试剂、设备和流程存在差异,导致检测结果可比性较差。6)结果判读的主观影响。尤其在血清学检测中表现突出,凝集强度判断存在明显主观差异。7)临床转化脱节。现有研究多集中于分型本身,而将分型结果转化为移植配型决策的体系尚未建立。8)抗体水平的物种特异性。张弛等人利用改良流式细胞术检测恒河猴和食蟹猴体内的 ABO 血型抗体,发现猴血清中主要存在 IgM 类抗体,且天然抗体水平明显低于人类,这一结论从反面证实灵长类动物红细胞低表达或弱表达血型抗原的特征[39]。

针对挑战,未来应聚焦于:1)基础研究层面,构建“猕猴血型组”,对多个物种和种群进行全基因组或目标区域测序,利用细胞模型探究关键 SNP 影响糖基转移酶活性及抗

原表达率的机制,尤其是 O 型表型的验证。一项猕猴血型 Duffy 抗原与疟疾关联研究发现,表型为 Fy(a-b-)的个体可能对疟原虫具有天然抵抗性[40],这与人类 O 型血型的广泛分布情况类似;2)技术发展层面,开发快速、精准、无创、低成本的检测技术(如优化口腔黏膜免疫荧光技术,实现标准化、自动化判读);3)标准化层面,制定行业 SOP,建立恒河猴和食蟹猴血型分型的国际推荐方法与判定标准;4)应用拓展层面,完善猴骨髓干细胞体外诱导编辑技术,为 β 珠蛋白贫血的基因治疗策略优化提供临床前数据。同时,也须开发自动化检测设备、探索便携式技术及应用人工智能辅助判读。自动化和便携式技术将大幅提升检测效率和现场应用能力,人工智能技术的引入有助于减少判读主观性,实现结果的客观化和标准化。这些方面的提升必将推动输血医学研究的发展,也为人类疾病研究和新药开发提供更加可靠的基础数据和技术保障。

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者均声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient/Donor Consent

本文不涉及伦理批准及知情同意。

作者贡献/Authors' Contribution

何秀全:文章构思与撰写;王淑霞、金晓红:文章修改;屈柯暄:文章整体设计与修改。

[参考文献]

[1] GIBBS R A, ROGERS J, KATZE M G, et al. Evolutionary and biomedical insights from the rhesus macaque genome[J]. Science, 2007, 316(5822):222-234.

[2] STEFANONI D, SHIN H K H, BAEK J H, et al. Red blood cell metabolism in Rhesus macaques and humans: comparative biology of blood storage[J]. Haematologica, 2020, 105(8):2174-2186.

[3] RESENDE L S R E, DA SILVA A P, GARCIA P C, et al. Human erythrocyte antigens in Brazilian Capuchin monkeys (Sapajus sp.)[J]. J Med Primatol, 2018, 47(6):355-361.

[4] KOMINATO Y, SANO R, TAKAHASHI Y, et al. Human ABO gene transcriptional regulation[J]. Transfusion, 2020, 60(4):860-869.

[5] YU L C, CHANG C Y, TWU Y C, et al. Human histo-blood group ABO glycosyltransferase genes: different enhancer structures with different transcriptional activities[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 273(2):459-466.

[6] DOXIADIS G G, OTTING N, ANTUNES S G, et al. Characterization of the ABO blood group genes in macaques: evidence for convergent evolution[J]. Tissue Antigens, 1998, 51(4 Pt 1):321-326.

[7] KANTHASWAMY S, OLDT R F, SAID R, et al. Partial sequence analyses of exon 7 of the ABO locus of cynomolgus (Macaca fascicularis) and rhesus (M. mulatta) macaques: Indeterminate phenotypes show the presence of the O blood group[J]. Hla, 2019, 94(6):482-492.

[8] OLDT R F, KANTHASWAMY S, MONTES M, et al. Population genetics of the ABO locus within the rhesus (Macaca mulatta) and cynomolgus (M. fascicularis) macaque hybrid zone[J]. Int J Immunogenet, 2018, 46(1):38-48.

[9] SANO R, FUKUDA H, KUBO R, et al. Emergence of an erythroid cell-specific regulatory region in ABO intron 1 attributable to A- or B-antigen expression on erythrocytes in Hominoidea[J]. Scientific Reports, 2023, 13:4947

[10] PREMASUTHAN A, KANTHASWAMY S, SATKOSKI J, et al. A simple multiplex polymerase chain reaction to determine ABO blood types of rhesus macaques (Macaca mulatta)[J]. Tissue Antigens, 2011, 77(6):584-588.

[11] 兰炯采,周华友,曹琼,等. 猕猴的类人 ABO 血型检测研究[J]. 动物医学进展, 2004, (5):114-115.
LANJ C, ZHOU H Y, CAO Q, et al. Human ABO-like blood group typing of cynomolgus monkey[J]. Progress in Veterinary Medicine, 2004, (5):114-115.

[12] 曹琼,周华友,刘泽澎,等. 华南猕猴红细胞 ABO 血型研究[J]. 中国比较医学杂志, 2003, (2):33-35.
CAO Q, ZHOU H Y, LIU Z P, et al. Study of ABO blood groups on erythrocytes of cynomolgus monkey[J]. Chinese Journal of Laboratory Animal Science, 2003, (2):33-35.

[13] CHOI Y-J, RYU R H, PARK H-J, et al. Comparison of a PCR assay using novel selective primers with current methods in terms of ABO blood phenotyping in rhesus macaques[J]. Scientific Reports, 2018, 8:1957.

[14] 陈松, 魏晴, 李俊华, 等. 卡式微柱凝胶法在猴血型鉴定中的应用[J]. 动物学研究, 2008, (3):318-324.
CHEN S, WEI C, LI J H, et al. Evaluation of the gel system for ABO typing of monkeys[J]. Zoological Research, 2008, 29(3):318-324.

[15] JADEJAROEN J, KAWAMOTO Y, HAMADA Y, et al. An SNP marker at the STAT6 locus can identify the hybrids between rhesus (Macaca mulatta) and long-tailed macaques (M. fascicularis) in Thailand: a rapid and simple screening method and its application[J]. Primates, 2015, 57(1):93-102.

[16] KIM T M, PARK H, CHO K, et al. Comparison of methods for determining ABO blood type in cynomolgus macaques(macaca fascicularis)[J]. J Am Assoc Lab Anim Sci, 2015, 54(3):255-260.

[17] 杨玲焰, 王立鹏, 荣荣. 恒河猴和食蟹猴 ABO 血型竞争性等位基因 PCR(KASP)检测方法的建立[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(8):31-36.
YANG L Y, WANG L P, RONG R. Establishment of an ABO blood group detection method in Macaca fascicularis and Macaca mulatta using competitive allele specific PCR (KASP)[J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2019, 29(8):31-36.

[18] MURO T, FUJIHARA J, IMAMURA S, et al. Determination of ABO genotypes by real-time PCR using allele-specific primers[J]. Legal Medicine, 2012, 14(1):47-50.

[19] PREMASUTHAN A, NG J, KANTHASWAMY S, et al. Molecular ABO phenotyping in cynomolgus macaques using real-time quantitative PCR[J]. Tissue Antigens, 2012, 80(4):363-367.

[20] KANTHASWAMY S, NG J, OLDT R F, et al. ABO blood group phenotype frequency estimation using molecular phenotyping in rhesus and cynomolgus macaques [J]. Hla, 2017, 90(5):295-299.

[21] CROSSLEY B M, BAI J, GLASER A, et al. Guidelines for Sanger sequencing and molecular assay monitoring [J]. J Vet Diagn Invest, 2020, 32(6):767-775.

[22] 李慧, 冯晨晨, 陈青. ABO 血型基因分型方法的进展与应用[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(2):622-626.
LI H, FENG C C, CHEN Q, The advances and application of ABO blood group genotyping technology[J]. Journal of Experimental Hematology, 2022, 30(2):622-626.

[23] BUSCH J, SPECHT S, EZZELARAB M, et al. Buccal mucosal cell immunohistochemistry: a simple method of determining the ABH phenotype of baboons, monkeys, and pigs[J]. Xenotransplantation, 2006, 13(1):63-68.

[24] WANG X, CHEN S, CHEN G. ABO typing in experimental cynomolgus monkeys using non-invasive methods [J]. Scientific Reports, 2017, 7:41274.

[25] RAMIS G, MARTíNEZ-ALARCON L, QUEREDA J J, et al. Non-ABO blood group systems phenotyping in non-human primates for blood banking laboratory and xeno-transplantation[J]. Laboratory Animals, 2013, 47(2):100-105.

[26] JEONG E S, PARK J B, PARK S S W, et al. A novel pre-clinical modeling of massive hemorrhagic shock in non-human primate: a safe and reproducible method (macaca fascicularis)[J]. Transplantation Proceedings, 2024, 56(3):705-711.

[27] MORGAN C G, NEIDERT L E, OZUNA K M, et al. Prehospital plasma is noninferior to whole blood for restoration of cerebral oxygenation in a rhesus macaque model of traumatic shock and hemorrhage[J]. Shock, 2023, 60(1):146-152.

[28] GALILI U. Xenotransplantation and ABO incompatible transplantation: the similarities they share[J]. Transfus Apher Sci, 2006, 35(1):45-58.

[29] RHO J, KIM H-S, YANG M-J, et al. Sudden death of a cynomolgus monkey due to transfusion-related acute lung injury (TRALI) after xeno-transfusion from a minipig [J]. Veterinary Pathology, 2025, 62(5):802-805.

[30] JACKSON I L, VICENTE E, YAZER M H, et al. Agglutination testing for human erythrocyte product in the rhesus macaque[J]. Transfusion, 2019, 59(S2):1518-1521.

[31] 贾志博, 崔梦一, 王恺, 等. 人源化六基因编辑猪红细胞治疗恒河猴急性失血性休克的疗效观察[J]. 解放军医学院学报, 2024, 45(4):397-404.
JIA Z B, CUI M Y, WANG K, et al. Humanized six-gene edited porcine erythrocytes in treatment of acute hemorrhagic shock in rhesus monkeys[J]. Academic Journal of Chinese PLA Medical School, 2024, 45(4):397-404.

[32] NOWADLY C D, CASLETON B G, CABALLERO M Y, et al. Generation of enzyme-converted type O whole blood from type A whole blood: A translational study using swine whole blood[J]. Transfusion, 2025, 66(3):568-578.

[33] RAHFELD P, SIM L, MOON H, et al. An enzymatic pathway in the human gut microbiome that converts A to universal O type blood[J]. Nature Microbiology, 2019, 4(9):1475-1485.

[34] 贺理, 王勇军. 肠道微生物酶在 ABO 通用型红细胞制备中的研究进展[J]. 临床输血与检验, 2025, 27(5):674-681.
HE L, WANG Y J. Research progress on gut microbial enzymes in the preparation of ABO universal red blood cells[J]. Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medicine, 2025, 27(5):674-681.

[35] BOCCACCI Y, DUMONT N, DOYON Y, et al. CRISPR-Cas9-driven antigen conversion of clinically relevant blood group systems[J]. Hum Mol Genet, 2025, 34(12):1001-1008.

[36] FANG B, WANG C, YUAN Y, et al. Generation and characterization of genetically modified pigs with GGTA1/β4GalNT2/CMAH knockout and human CD55/CD47 expression for xenotransfusion studies[J]. Scien-

tific Reports, 2024, 14:29870.

[37] WANG J, FENG H, ZHANG C, et al. Establishment of a hyperacute rejection model of ABO-incompatible renal transplantation in nonhuman primates[J]. Front Immunol, 2021, 12:807604.

[38] TARANTAL A F, NOCTOR S C, HARTIGAN-O'CONNOR D J. Nonhuman Primates in Translational Research[J]. Annu Rev Anim Biosci, 2022, 10:441-468.

[39] 张弛,王筱啸,王璐,等. 应用改良流式法检测猕猴和食蟹猴体内血型抗体水平的分布情况[J]. 动物学研究, 2011, 32(1):56-61.
ZHANG C, WANG X X, WANG L, et al. Application of flow cytometry to detect ABO blood group antibody levels in rhesus monkeys and cynomolgus monkeys[J]. Zoological Research, 2011, 32(1):56-61.

[40] PUTAPORNTIP C, YANMANEE S, SOMKUNA J, et al. Ecological complexity of zoonotic malaria in macaque natural hosts[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):4893.

(2026-07-06 收稿,09-02 修回,09-04 接收)

本文编辑:夏玲　李宜博