· 专家论坛 ·

编者按

2023 年,本刊刊发赵桐茂教授专家述评《率先发现中国人血型的挑战》。该文立足中国人群丰富的遗传多态性,以及国内庞大的输血与妊娠相关同种免疫样本资源,前瞻性地指出:中国人群中极有可能存在尚未被识别的血型抗原,呼吁珍视每一例特异性未知的同种抗体,并借助全外显子组测序等技术推进血型抗原基因定位。

不到 3 年,这一远见便得到了有力回应。姬艳丽研究团队从 1 例严重胎儿新生儿溶血病患儿及其家系入手,以母源性同种抗体为线索,联合国内多家机构,综合运用血清学、全外显子组测序、生物信息学及体外基因表达等技术,确认了 *SLC4A1* 基因错义变异编码 Diego 血型系统的 1 个新低频抗原。2026 年 6 月,该抗原获国际输血协会正式命名为 DINT,ISBT 符号为 DI24,实现了我国发现红细胞血型抗原“零的突破”。

从问题提出到方向指引,从潜心深耕到终获突破,DINT 的发现既承载着老一辈输血工作者长期积淀的学术敏锐与殷切期望,也凝结着姬艳丽团队及合作单位对疑难标本锲而不舍的追踪与求证。我们谨向研究团队致以诚挚祝贺。DINT 不是终点,而是新的起点。期待我国输血医学工作者深化协作,持续推动血清学与基因组学等技术融合,发现更多源自中国人群的新抗原乃至新血型系统。

零的突破:中国人群中发现的首例血型抗原 DINT

赵桐茂

(原美国国立卫生研究院, Bethesda Maryland 20892,USA)

摘要:姬艳丽研究团队使用来自 1 名胎儿新生儿溶血病(HDFN)患儿母亲的同种抗体,检测出 Diego 血型系统中的 1 个新低频抗原 DINT。该抗原被国际输血协会红细胞免疫遗传学和血型术语工作组正式命名为 DI24。DINT 抗原是自 1900 年发现 ABO 血型以来在中国人群中发现的首例血型抗原,它标志着中国血型研究领域中零的突破,在中国输血医学史上具有里程碑式的意义。DINT 抗原的鉴定程序融合了血清学、血型基因组学、生物信息学、体外转染表达分析等多项技术,成为发现和鉴定新血型抗原的典范。

关键词:Diego 血型系统;DINT 抗原;中国人群;全外显子组测序;生物信息学

中图分类号:R457. $1^{+}1$ **文献标识码**:A **文章编号**:1004-549X(2026)7-0827-04

DOI:10. 13303/j. cjbt. issn. 1004-549x. 2026. 07. 001

A breakthrough: the first case of blood group antigen DINT found in the Chinese population

ZHAO Tongmao.

National Institutes of Health, Bethesda 20892, *USA*

Abstract: A novel low-frequency antigen DINT of Diego blood group system was detected using an alloantibody from the mother of a child with hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) by Ji Yanli's research team. This antigen was officially named DI24 by the International Society of Blood Transfusion Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology. The DINT antigen is the first blood group antigen discovered in the Chinese population since the discovery of the ABO blood group in 1900. It marks a breakthrough in the field of blood group research in China and is of milestone significance in the history of transfusion medicine in China. The identification procedure for DINT antigens integrates multiple technologies such as serology, blood group genomics, bioinformatics, and in vitro transfection analysis, becoming a

第一作者简介:赵桐茂(1943-),男,原美国国立卫生研究院研究员,Email:tomzhao407@ hotmail. com

model for the discovery and identification of new blood group antigens.

Key words: Diego blood group system; DINT antigens; Chinese population; whole-exome sequencing; bioinformatics

2026 年 6 月在马来西亚吉隆坡(Kuala Lumpur, Malaysia)举行的第 39 届国际输血协会(international society of blood transfusion, ISBT)国际大会(39th ISBT international conference)期间,ISBT 红细胞免疫遗传学和血型术语工作组(Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology)审理并认可了由姬艳丽研究团队所发现的 1 个新血型抗原 DINT,它被正式命名为 Diego 血型系统中的第 24 号抗原,授予 ISBT 符号 DI24[1]。至此,被 ISBT 正式命名的血型系统达到 49 个,包含 400 个血型抗原。其中 DINT 抗原是自 1900 年发现 ABO 血型以来,在中国人群中发现的第 1 个血型抗原。它标志着中国血型研究领域中零的突破,在中国输血医学史上具有里程碑式的意义。本文就发现 DINT 抗原使用的技术及抗原特征做一短评。

1 来自胎儿新生儿溶血病(hemolytic disease of the fetus and new born,HDFN)患儿母亲的未知抗体

红细胞表面的血型抗原系通过红细胞与相应抗体的凝集反应被识别,根据 ISBT 血型抗原的定义,相应抗体必须是来自缺少该抗原个体产生的人源性同种抗体。检测 DINT 抗原的同种抗体,来自 1 位 HDFN 患儿的母亲[2]。新生儿及其父亲携带 DINT 抗原,而其母亲缺乏 DINT 抗原,推测在妊娠期间通过胎母免疫作用产生了抗-DINT,导致胎儿出生后产生黄疸和贫血等红细胞溶血症状。在新生儿父亲的 3 代 5 个家庭成员中,有 4 人携带 DINT 抗原,表现出显性遗传性状。历史上有多个血型系统是在 HDFN 患儿及其家系中发现,如 Rh、Kell、Kidd、Diego 等血型系统。迄今为止,已发现有超过 60 余种血型抗原的抗体能够导致 HDFN。

2 编码 DINT 抗原的基因定位和体外转染表达分析

血清学方法鉴定未知抗体特异性,需要 1 组已知血型的红细胞,如果未知抗体针对的是 1 个未知新抗原,这个方法显然不适合。姬艳丽团队绕过血清学方法,采用全外显子组测序(whole-exome sequencing,WES)技术,直接寻找 DINT 抗原的编码基因[2]。WES 又被称为基因扫描技术,通过与已知血型外显子序列的比对找到突变基因。自 2012 年至今已有 15 个血型系统通过 WES 技术被基因定位,包括一些发现数十年的高频抗原,如 Lan、VEL、AUG、KANNO、SID、PEL、EMM 和 Er 等血型系统抗原。

姬艳丽团队对包括新生儿在内的全体家庭成员做 WES 检测,结果发现 4 位携带 DINT 抗原的家庭成员,在第 17 号染色体的 *SLC4A1* 基因编码区 1874 位置上,发生 A>C 碱基突变(c. 1874A>C),导致 625 位的谷氨酸变成脯氨酸(p. Glu625Pro),而在未携带 DINT 抗原的家庭成员中未检出此突变,据此将编码 DINT 抗原的基因定位在 *SLC4A1* 基因。为了确认 c. 1874A>C 碱基突变和 DINT 抗原之间的因果关系,他们将 DINT 抗原的编码序列克隆到表达载体,然后转染到人类细胞株,并在体外培养中进行表达。结果显示,带有 c. 1874C 突变型 DI 基因载体的表达细胞,与母亲血浆流式检测呈阳性反应;而带有 c. 1874A 野生型 DI 基因载体的表达细胞,与母亲血浆流式检测呈阴性反应,体外转染分析证实了 c. 1874A>C 突变是 DINT 抗原的分子基础。由于 Diego 抗原由 *SLC4A1* 基因编码,c. 1874A>C 碱基突变位于 *SLC4A1* 基因的编码区,故 DINT 抗原属于 Diego 血型系统当无疑问[2]。

3 DINT 抗原的分子结构

Diego 血型抗原的载体是带 3 蛋白(又名 AE1、SLC4A1、CD233),属于红细胞多通道膜糖蛋白,由 911 个氨基酸组成,其氨基末端和羧基末端均位于细胞内,对维持红细胞形状完整性至关重要。带 3 蛋白的跨膜结构域,作为红细胞阴离子转运蛋白发挥作用。带 3 蛋白携带的 24 个 Diego 抗原氨基酸残基位置如图 1 所示,由位置 561,565,566,656,658,854 氨基酸残基决定的 BOW/NFLD、Wu/DISK、Jn^a/KREP、Mo^a/Hg^a、Wr^a/Wr^b、Di^a/Di^b 抗原,表现出对偶关系。决定 DINT 抗原的氨基酸残基(p. 625Pro)靠近细胞膜,位于带 3 蛋白的第 7 与第 8 跨膜螺旋之间的第 4 个胞外环(EC4)中。带 3 蛋白唯一的 N-糖基化位点天冬酰胺残基(p. 642 Asn)在 EC4 区域,对蛋白表面表达及与特定配体结合具有重要作用,而且携带半数以上的红细胞

ABH 抗原,见图 1。

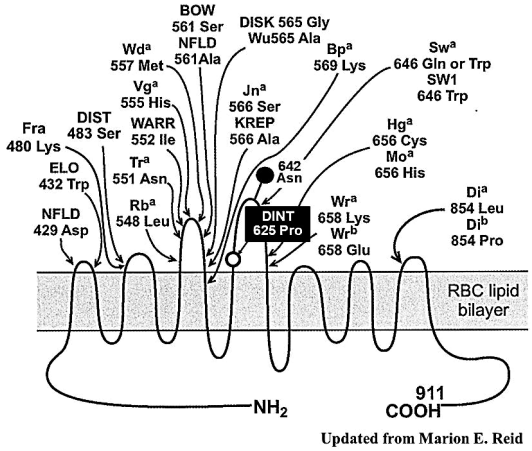


图 1 Diego 抗原结构示意图(根据文献[3]更新)

Figure 1 Schematic diagram of the Diego antigen structure (updated from reference[3])

4 Diego 抗原的种族特征

1953 年在委内瑞拉,1 位 Diego 姓产妇分娩的婴儿发生严重的 HDFN,Levine 等[4]在该产妇血清中检测出同种抗体,而后被命名为抗-Di^a[5],1967 年发现 Di^a 抗原的对偶抗原 Di^b 抗原。在目前检测出的 24 种 Diego 抗原中,有 20 种的抗原频率接近或小于 0.01%[6]。Di^a 抗原的分布显示出明显的蒙古人种特征,Di^a 抗原频率在北美和南美原住民中为 10%-75%,在日本人中为 10%,在中国人中为 5%-7%,在欧洲白人和非洲黑人中接近 0[6]。Diego 抗原是 1 个重要的人类学标记,它证明了大约 1 万 5 千年前人类从亚洲到美洲的迁徙历史,是将美洲原住民与西伯利亚人群联系起来的最有说服力的遗传标记[7]。此外,对古基因组的血型多态性基因研究发现,在距今 12 万至 2 万年前的旧石器时代晚期智人、尼安德特人和丹尼索瓦人,都携带 *DI**02 等位基因,该基因编码 Di^b 抗原[8]。DINT 抗原在中国人群中的分布尚未得到广泛调查,目前仅在先证者的 4 位家庭成员中检测到该抗原。姬艳丽团队曾检索包含全球多个种族的外显子组和基因组测序数据库(gnomAD v4.1.1)、千人基因组数据库(1000 Genomes),以及金域检验中国人全外显子组测序内部数据库(KingMed diagnostics' internal database),均未发现 c.1874A>C 突变记录,提示 DINT 抗原很可能是中国人群特有的 1 个低频血型抗原。

5 回顾与展望

我国血型工作者奋发图强走向世界始于 20 世纪 60 年代,他们用了 30 多年的时间推广普及血型血清学技术;在 20 世纪 90 年代跟随分子免疫血液学的步伐进入基因分型领域[9];在 21 世纪的后基因组时代,他们在血型基因组学领域取得了足以与国际先进水平媲美的成就。他们不仅在 ABO、Rh、HLA 等遗传位点上发现了数以百计的新等位基因,而且跨进参与制定 Rh 配型规则的大门[10]。他们面对的发现中国人血型抗原的挑战,也终于在 2026 年获得突破[11]。姬艳丽研究团队整合了血清学、血型基因组学、生物信息学、体外转染表达等多项技术,在中国人群中发现 1 个被国际认可的新血型抗原 DINT。这个发现不仅实现了我国在该领域零的突破,有助于提高中国患者的输血安全,而更重要的是建立了鉴定未知抗原和基因定位的一整套技术,使之成为国内的典范。

从红细胞免疫遗传学考虑,红细胞表面携带近 2 000 多种蛋白质,任何 1 个蛋白分子的变异或缺失,都能成为潜在的血型抗原分子基础。在正常情况下,这些蛋白变异体不能或难以被识别,唯有通过免疫反应产生的抗体,才能区分出个体之间的差异。我国有同种免疫抗体的丰富来源,数以百万计的产妇在妊娠期发生的胎母免疫反应,是产生同种免疫抗体的天然群体;接受异体供者血液的输血患者,是产生同种抗体的另一大群体。笔者相信,发现 DINT 抗原只是 1 个开始,隐藏在中国人群中的未知血型抗原,甚至未知血型系统,必将继续被识别。全面推广普及血型基因组学和生物信息学技术,将成为中国血型工作者的另 1 项挑战。

利益冲突说明/Conflict of Interests

作者声明不存在利益冲突。

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

本文不涉及伦理审批和知情同意。

作者贡献/Authors' Contribution

赵桐茂:文章撰写。

[参考文献]

[1] ISBT blood group database[EB/OL]. (2026-7-17)[2026-7-17]. https://blooddatabase.isbtweb.org/antigen/

DI24.
[2] 姬艳丽,袁晓华,贾双双,等. 一个严重新生儿溶血病家系中发现的由 *DI*/*SLC*4*A*1 基因错义变异(c. 1874A>C,p. Glu625Pro)编码的 Diego 血型系统新的低频抗原[C]. 中国输血协会第十三届输血大会(2026).
JI YL, YUAN XH, JIA SS, et al. A novel low-frequency Diego blood group antigen encoded by a *DI*/*SLC*4*A*1 missense variant (c. 1874A>C, p. Glu625Pro) discovered in a family with severe HDFN[C]. 13th Congress of Chinese Society of Blood Transfusion, 2026.
[3] REID M E, LOMAS-FRANCIS C, OLSSON M L. Diego blood group system//The blood group antigen facts book[M]. Amsterdam:Elsevier, 2012:383-414.
[4] LEVINE P, KOCH E A, McGEE R T, et al. Rare human isoagglutinins and their identification[J]. Am J Clin Pathol,1954, 24(3):292-304.
[5] LEVINE P, ROBINSON E A, LAYRISSE M, et al. The Diego blood factor[J]. Nature,1956,177(4497):40-41.
[6] DANIEL S G. Human blood groups[M]. 3rd ED. Oxford: Wiley-Blackwell, 2013:336-353.
[7] BEGAT C, BAILLY P, CHIARONI J, et al. Revisiting the Diego blood group system in Amerindians: evidence for gene-culture comigration[J]. PLoS One, 2015, 10(7):e0132211.
[8] MAZIÈRES S, CONDEMI S, EL NEMER W, et al. Rapid change in red cell blood group systems after the main out of Africa of homo sapiens[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):1597.
[9] 赵桐茂,向东. 中国免疫血液学的开拓者——史明真//宫济武. 中国输血行业发展报告(2022)[M]. 北京:社会科学文献出版社, 2022:296-304.
ZHAO T M, XIANG D. Pioneers of immunohematology in China: Shi Mingzhen//GONG J W, editor. China blood transfusion industry development report (2022)[M]. Beijing: Social Sciences Academic Press, 2022: 296-304.
[10] JI Y, LUO Y, WEN J, et al. Patients with Asian-type DEL can safely be transfused with RhD-positive blood[J]. Blood, 2023, 141(17):2141-2150.
[11] 赵桐茂. 率先发现中国人血型的挑战[J]. 中国输血杂志, 2023,36(10):857-859.
ZHAO T M. The challenge of finding Chinese blood groups[J]. Chin J Blood Transfusion, 2023, 36(10): 857-859.

(2026-07-20 收稿,07-24 修回,07-25 接收)
本文编辑:闻欣

编者按

本刊特邀姬艳丽博士撰文,就 DINT 抗原发现过程及血型抗原命名规则作系统介绍,以飨读者。

红细胞血型抗原命名规则及中国人新血型抗原 DINT 的发现

姬艳丽
(广州血液中心,广东 广州 510095)

中图分类号:R457.1^{+}1　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1004-549X(2026)7-0830-02
DOI:10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2026.07.002

自 1900 年 ABO 血型系统的发现,迄今为止已命名的红细胞血型系统已有 49 个,包括了 400 种血型抗原。红细胞血型系统和抗原是由国际输血协会(ISBT)的红细胞免疫遗传学和血型术语工作组(Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology)来最终命名的。该工作组现由 15 个国家的 35 个委员组成,每年召开 1 次会议,在现场答辩后,所有委员投票进行最终的表决,

作者简介:姬艳丽(1980-),女,主任技师,Email:jiyanli2013@163.com