· 论著 ·

新型抗-CD38 迈泽妥单抗对输血前检测试验的干扰及处理措施

魏华　任冬霞　赵静雅　穆士杰　杨龙飞
(空军军医大学唐都医院 输血科,陕西 西安 710038)

摘要:目的　研究新型抗-CD38 迈泽妥单抗对输血前检测试验的具体干扰情况,并构建一种有效的免疫磁珠处理方法以消除该干扰,同时评估其对其他血型系统的影响及处理的时效性,为临床安全输血提供实验依据和解决方案。**方法**　合成装载 MOLP8 细胞蛋白的免疫磁珠。检测不同浓度迈泽妥单抗模拟标本的抗筛结果,并验证该免疫磁珠对迈泽妥单抗干扰的消除效果;评估免疫磁珠吸附迈泽妥单抗后对其他血型系统抗原抗体反应的影响;并对免疫磁珠消除干扰的时效性进行研究。**结果**　成功合成装载 MOLP8 细胞蛋白的免疫磁珠;免疫磁珠能有效消除不同浓度迈泽妥单抗对输血前检测的干扰,且该消除干扰同时对其他血型系统检出无影响,时效性可稳定维持 2 周。**结论**　合成的免疫磁珠可有效、特异地消除迈泽妥单抗对输血前血清学检测的干扰,且不影响其他血型系统的检测,有望为接受迈泽妥单抗治疗患者的安全输血提供一定的理论依据。

关键词:迈泽妥单抗;CD38;输血前;干扰;消除策略
中图分类号:R457. 1　　**文献标识码:**A　　**文章编号:**1004-549X(2026)6-0784-05
DOI:10. 13303/j. cjbt. issn. 1004-549x. 2026. 06. 012

Interference and treatment strategy of a novel anti-CD38 antibody—mezagitamab in pre-transfusion test

WEI Hua, REN Dongxia, ZHAO Jingya, MU Shijie, YANG Longfei.
Department of Blood Transfusion, Tangdu Hospital of Air, Force Military Medical University, Xi'an 710038, *China.*
Corresponding author: YANG Longfei, Email: tdyanglf@ fmmu. edu. cn

Abstract: Objective　To investigate the specific interference of the novel anti-CD38 antibody mezagitamab in pre-transfusion testing, establish an immunomagnetic bead pre-treatment method to eliminate it, and evaluate its impact on other blood group systems and clinical timeliness, thereby providing experimental evidence and a solution for safe transfusion. **Methods**　MOLP8 cellular protein coated immunomagnetic beads were prepared. Unexpected antibody screening was performed on simulated samples with different mezagitamab concentrations to verify the interference elimination effect. The impact of immunomagnetic bead adsorption of mezagitamab on antigenantibody reactions in other blood group systems was assessed, and the duration of the interferenceeliminating effect was studied. **Results**　MOLP8-coated immunomagnetic beads were successfully prepared, which effectively eliminated mezagitamab interference at different concentrations without affecting other blood group detection, with a stable effect for 2 weeks. **Conclusion**　MOLP8 cellular protein-coated immunomagnetic beads efficiently and specifically eliminate mezagitamab-induced pre-transfusion testing interference without affecting other blood groups, providing a theoretical basis for safe transfusion in patients receiving mezagitamab therapy.

Key words: mezagitamab; CD38; pre-transfusion testing; interference; elimination strategy

迈泽妥单抗(mezagitamab, Mezagi)是一种新型抗-CD38,目前已成功完成治疗全身性重症肌无力的Ⅱ期临床试验,正在开展对其他疾病适应症的临床研究[1-2]。例如持续性或慢性原发性免疫性血小板减少症、原发性 IgA 肾病、复发/难治性及新诊断的多发性骨髓瘤和中度至重度系统性红斑狼疮[3]。

与 Mezagi 类似的其他治疗性抗-CD38 还有达雷妥尤单抗(daratumumab, Dara)和伊莎妥昔单抗,分别于 2016 和 2020 年获批用于治疗多发性骨髓瘤,以及仍在临床开发中的菲泽妥单抗[4-5]。这些单抗对输血前实验中间接抗球蛋白试验(indirect

基金项目:西安市科技计划项目(25YXYJYB00145),唐都医院学科助推计划(2024JSYX018)
第一作者简介:魏华(1990-),助理研究员,Email:tangduweihua@ 163. com;**通信作者:**杨龙飞,Email:tdyanglf@ fmmu. edu. cn

antiglobulin test, IAT)干扰已得到验证[6-7]。CD38 是一种跨膜糖蛋白,在癌细胞上过表达,但也可在红细胞(red blood cell, RBC)上表达。因此针对该靶点的治疗性抗体引起的血清学检测假阳性结果可能导致输血前诊断延迟,从而影响输血安全与及时性[8]。为了克服该干扰问题,目前已有成熟的应对策略,其中包括通过二硫苏糖醇(dithiothreitol, DTT)使 RBC 上的 CD38 抗原变性、用重组抗原抑制患者标本中的抗-CD38,以及掩蔽 CD38 抗体等[9]。

但 Mezagi 对输血前试验的影响尚未得到彻底验证。因此本文对 Mezagi 在输血前检测中的影响进行验证,并与 Dara 进行对比,并尝试建立新型策略以减轻这种干扰。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

Mezagitamab 单抗(MCE 公司,批号:283771),Daratumumab 单抗(杨森兆珂速公司,批号:QFS2L00),MOLP8 细胞(普诺赛生物公司,批号:251107034401),RIPA 裂解液(新赛美公司,批号:20231103),BCA 蛋白定量试剂盒(聚合美公司,批号:24HB1308),血型抗筛检测卡(Grifols 公司,批号:25529.01),血型抗筛红细胞(Grifols 公司,批号:26014.01),DTT(MCE 公司,批号:264332),磁珠(佰迈格公司,批号:D0216),1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺(EDC)(CSN 公司,批号:62751-041),CO_2 培养箱(Thermo Fisher 公司 BB150),高速微量离心机(Eppendorf 公司,5430 R),血型卡孵育器及离心机(源博生科公司,LB-C02-1),恒温摇床(太仓华大仪器公司,THZ-D),酶标仪(BIO-TEK 公司,Synergy LX)。

1.2 方法

1.2.1 免疫磁珠的合成

收集实验室培养的 MOLP8 细胞,使用 RIPA 裂解液提取蛋白,MOLP8 细胞的筛选基于课题组之前工作[6]。然后使用 BCA 定量试剂盒及酶标仪进行定量。合成过程简要如下,使用 EDC 活化磁珠 40 min 后,将提取的细胞蛋白偶联至羧基磁珠上,即 10 mg 羧基磁珠加入 100 μg 蛋白,摇床 15 g/min,25 ℃过夜。免疫磁珠由北京世研公司进行电镜及粒径检测。

1.2.2 梯度浓度抗-CD38 单抗标本抗体筛查检测

使用抗筛阴性的标本,对一组标本添加不同浓度的 Dara,另一组标本添加 Mezagi。添加浓度依次为 1 000、500、250、125、62.5、31.25、15.625、7.8、3.9、1.95、0.98 μg/mL。对两组血液标本使用 DG 凝胶 Coombs 卡进行间接抗人球蛋白试验,将 50 μL Sera scan Diana 细胞和 25 μL 标本加入凝胶检测卡中,然后在 37 ℃下于血型卡孵育箱中孵育 30 min,然后用血型卡离心机以 900 g/min 离心 2 min,再以 2 500 g/min 离心 3 min,观察凝集强度。

1.2.3 免疫磁珠消除迈泽妥单抗干扰试验

首先确认消除干扰所需的免疫磁珠,取 5 mg 免疫磁珠分别与 30 μL 浓度依次为 2 000、1 000、500、250、125、62.5μg/mL 的标本混匀,孵育 30 s,随后在室温下进行磁性分离,并通过 IAT 检测吸附后血浆的凝集强度,以判断干扰是否消除。同时,使用 0.01 mol/L 的 DTT 作为对照对标本干扰进行消除,验证细胞吸附法对干扰消除的有效性。

1.2.4 免疫磁珠吸附单抗对其他血型系统的影响检测

探究免疫磁珠吸附对其他抗体检测的影响。由于该单抗仍处于临床试验阶段,我们采用抗-B、抗-D、抗-Fy^b、抗-Jk^a 四种抗体分别构建模拟 1+ 凝集强度的其他血型抗体标本,然后分别添加 Mezagi 浓度为 2 mg/L,构建同时含其他血型抗体及 Mezagi 的模拟标本。将免疫磁珠加入 4 例模拟标本中,孵育 30 s 后,磁性分离,收集消除干扰后的标本,并通过 IAT 检测吸附后标本中其他血型抗体的凝集强度变化。同时采用 0.01 mol/L 的 DTT 作为对照对标本干扰进行消除,以保证消除有效性。

1.2.5 免疫磁珠消除干扰的时效性检测

将免疫磁珠保存于 4 ℃冰箱,分别在 7 d、10 d、14 d 取免疫磁珠分别加入 30 μL 5 例 Mezagi 浓度为 2 mg/L 的标本中进行吸附(每组设置 5 个平行标本),磁分后,并通过 IAT 检测吸附后血浆标本凝集强度,以判断储存时间对免疫磁珠消除干扰时效性的影响。

2 结果

2.1 合成装载 MOLP8 细胞蛋白的免疫磁珠表征结果

通过 EDC 化学法将 MOLP8 细胞蛋白连接至羧基磁珠,成功合成免疫磁珠。免疫磁珠电镜图如图 1,可见磁珠分散性良好,未发生团聚,经粒径检

测显示，粒径均匀分布在 100 nm 左右。进一步对合成的免疫磁珠进行了蛋白负载量测定，结果显示每毫克磁珠表面成功负载约 20 μg 的 MOLP8 细胞蛋白，表明 MOLP8 细胞蛋白与羧基磁珠通过 EDC 化学法实现了有效结合。同时，对免疫磁珠的磁响应性进行了测试，发现其在外加磁场作用下能迅速聚集，撤去磁场后又可均匀分散，具有良好的磁分离性。

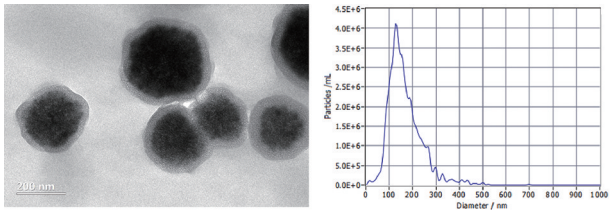


图 1　免疫磁珠电镜及粒径表征

Figure 1　Characterization of immunomagnetic beads

2.2　不同抗-CD38 单抗药物浓度的标本抗筛结果

对 2 组血液标本进行抗体筛查实验检测，1 组标本添加不同浓度的 Dara，另 1 组添加 Mezagi，如图 2 显示凝集强度结果。由于临床试验正在进行，因此目前尚不清楚 Mezagi 的最终给药方案，但根据临床试验阶段数据，最大血浆浓度（maximum concentration，Cmax）为 150 μg/mL[2]。实验中设置 Mezagi 的梯度浓度，起始剂量为 1 000 μg/mL，浓度由高至低的范围包含 Cmax。Mezagi 与同浓度 Dara 在 IAT 中的凝集强度对比如图 2 可见，Mezagi 引起的干扰强度较弱，Mezagi 在浓度为 0.98 μg/mL 时诱导的凝集几乎为阴性，而 Dara 在 0.98 μg/mL 时诱导的凝集为 1+。

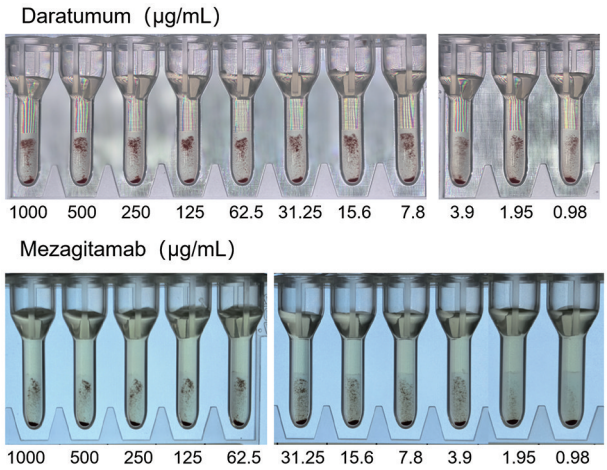


图 2　不同浓度 CD38 单抗造成的干扰差别

Figure 2　Interference caused by different concentrations of the CD38 monoclonal antibody

2.3　免疫磁珠消除迈泽妥单抗干扰结果

本研究合成免疫磁珠能够有效消除 Mezagi 干扰，具体原理及过程如图 3 所示。实验中经免疫磁珠处理后，原本在 2 mg/L Mezagi 浓度下出现的抗体筛查阳性凝集反应完全消失，检测结果恢复为阴性。进一步的梯度浓度稀释实验显示，对于浓度低于 2 mg/L 的 Mezagi，该免疫磁珠同样能发挥消除干扰作用，如图 4 所示。同时，我们使用浓度为 0.01 mol/L 的 DTT 处理作为对照，也能完全消除该干扰，如图 4 所示。

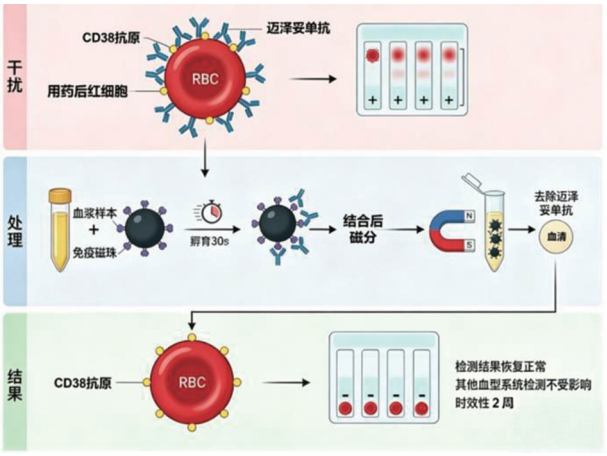


图 3　磁珠法去除干扰原理示意图

Figure 3　Schematic diagram of the interference elimination effect of immunomagnetic beads

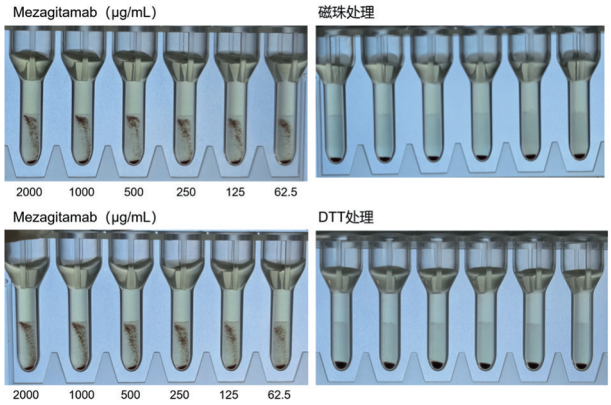


图 4　免疫磁珠消除干扰效果

Figure 4　Interference elimination effect of immunomagnetic beads

2.4　免疫磁珠吸附迈泽妥单抗对其他血型系统抗体检出无影响

对免疫磁珠消除干扰时是否影响其他血型系统单抗也进行了验证，我们选取了包括 ABO 血型系统（抗-B）、Rh 血型系统（抗-D）、Duffy 血型系统（抗-Fy^b）及 Kidd 血型系统（抗-Jk^a）在内的常见临床重要血型系统抗体进行检测。如表 1 所示，处理前首先添加凝集强度为 1+的其他血型单抗，依次包括抗-B、抗-D、抗-Fy^b、抗-Jk^a，再添加 2 mg/mL 的 Mezagi，使血浆标本的凝集强度升至 2+。在经过免

疫磁珠处理后,再次检测标本的凝集强度,结果为1+。表明该免疫磁珠在特异性吸附并消除 Mezagi 干扰的同时,不会对其他血型系统抗体的检测造成非特异性干扰,保证了输血前血型鉴定及抗体筛查等试验的准确性。

表 1 免疫磁珠处理后对其他血型抗体检测的影响

Table 1 Effect of immunomagnetic beads on the detection of other blood group antibodies

处理前				免疫磁珠处理		DTT 处理	
标本	凝集强度	标本	凝集强度	标本	凝集强度	标本	凝集强度
抗-B	1+	抗-B+ Mezagi	2+	抗-B+ Mezagi	1+	抗-B+ Mezagi	1+
抗-D	1+	抗-D+ Mezagi	2+	抗-D+ Mezagi	1+	抗-D+ Mezagi	1+
抗-Jk^a	1+	抗-Jk^a+ Mezagi	2+	抗-Jk^a+ Mezagi	1+	抗-Jk^a+ Mezagi	1+
抗-Fy^b	1+	抗-Fy^b+ Mezagi	2+	抗-Fy^b+ Mezagi	1+	抗-Fy^b+ Mezagi	1+

2.5 免疫磁珠消除干扰的时效性结果

为确保免疫磁珠时效性,我们将免疫磁珠保存在 4 ℃冰箱中,分别在 7 d、10 d、14 d,使用免疫磁珠消除单抗干扰,并通过抗人球蛋白试验检测处理后标本的凝集强度。如表 2 结果显示,在保存 7 d、10 d 及 14 d 时,经免疫磁珠处理的含 2 mg/mL Mezagi 的模拟标本,其凝集强度均由处理前的 2+ 降至阴性,与新鲜制备的免疫磁珠处理效果一致。这表明,在 4 ℃冰箱保存条件下,该免疫磁珠在至少 14 d 内能稳定发挥特异性吸附并消除 Mezagi 干扰的作用,为临床输血前检测中及时、有效地处理单抗干扰提供了时间保障。

表 2 免疫磁珠消除干扰的时效性

Table 2 Timeliness of immunomagnetic bead treatment

未处理		储存 7 d 磁珠处理		储存 10 d 磁珠处理		储存 14 d 磁珠处理	
标本	凝集强度	标本	凝集强度	标本	凝集强度	标本	凝集强度
Mezagi	2+	Mezagi	−	Mezagi	−	Mezagi	−

3 讨论

综上所述,表明所合成的免疫磁珠对 Mezagi 具有吸附清除能力,能够有效解决其在输血前抗体筛查试验中带来的干扰,为临床准确进行输血前检测提供了一定理论依据。目前,消除 Dara 在输血前检验中干扰的方法主要分为四类:筛选低表达 CD38 抗原红细胞;阻断红细胞上的 CD38 抗原;中和 CD38 单抗;基因分型[6]。其中 DTT 对 RBC 进行前处理可能会破坏 Kell、Lutheran 等血型系统的抗原,导致漏检,本方法优势在于不会造成其他血型抗体漏检,且试剂生物安全性高,操作步骤简单[9]。国内输血实验室目前常用的凝聚胺法会造成抗-K 的漏检,而国内乃至东南亚地区人群 K 抗原频率极低,因此凝聚胺法在国内实验室便利性优于本研究磁珠法,但本方法更适用于凝胶卡检测[7]。抗体中和游离 CD38 单抗的策略价格昂贵,本方法在合成成本方面具有一定优势。本方法合成免疫磁珠进行吸附,易于合成且成本较低,操作简单快捷,吸附时间仅 5 min,且对不规则抗体或其他血型抗体如抗-B、抗-D、抗-Jk^a、抗-Fy^b 检测无影响,保存 14 d 仍保持良好的消除干扰效果,具有发展为一种短期使用消除 CD38 单抗干扰试剂的潜力。

对于免疫磁珠上 MOLP8 细胞蛋白与 CD38 单抗的具体结合位点及片段,我们还没有进行精准的定位。目前,对于达雷妥尤单抗和伊莎妥昔单抗,CD38 上的结合位点已得到充分描述,且两者表位有部分重叠。目前也有一些市售试剂如 DaraEx 及 DTT 等,能够有效缓解当前临床相关抗-CD38 的干扰[10]。而新研发的 Mezagi 的确切表位尚不清楚,但已证实该单抗能够与人和猴种属 CD38 抗原结合[2]。相比之下,雷妥尤单抗和伊莎妥昔单抗仅与人 CD38 反应,这一定程度上反映出该单抗与之前的表位有所差异[11]。然而,在我们的实验中,Mezagi 干扰的成功缓解表明,免疫磁珠可以掩盖这种新型抗-CD38 的表位或至少能够在空间上阻碍 Mezagi 与 CD38 抗原表位结合,同时,基于之前课题组工作,我们免疫磁珠上标记蛋白也能够覆盖之前 Dara 与 CD38 结合的抗原表位,反映出我们的免疫磁珠覆盖的干扰范围可能不仅限于一种 CD38 单抗。

随着获批单克隆抗体及其应用数量的增加,对输血科实验室的要求逐渐提高,可能需要调整实验室工作流程[12]。抗人球蛋白试验中可能会出现由针对高频血型抗原的不规则抗体或干扰药物引起的泛凝集或接近泛凝集[13]。由于临床上随附的记录有时不够全面或不能及时显示患者的病史和治疗信息,对输血安全提出了挑战,输血实验室应随着单抗药物的发展更新标准操作程序,以解决这些不明确的情况。本文研究 Mezagi 对血清学输血前检测的干扰,以及建立克服该干扰的策略,希望能够为今后实验中不断出现的新型干扰消除提供一些新的思路。

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 Consent

本文不涉及伦理批准及知情同意。

作者贡献/Authors' Contribution

魏华:实验实施,论文撰写;任冬霞:实验数据分析;赵静雅:细胞培养,数据收集;杨龙飞、穆士杰:实验设计,论文审核。

[参考文献]

[1] FRERICHS K A,NAGY N A,LINDENBERGH P L,et al. CD38-targeting antibodies in multiple myeloma:mechanisms of action and clinical experience[J]. Expert Rev Clin Immunol,2018,14(3):197-206.

[2] KUTER D,CHEN Y F,COOPER N,et al. Trial in progress:Study design of a randomized, phase 3 trial evaluating the efficacy and safety of mezagitamab (TAK-079) compared with placebo in adults with chronic primary immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2025, 146(1):3049.

[3] KRISHNAN A Y,PATEL K K,MOHAN M,et al. Phase 1b study of the anti-CD38 antibody mezagitamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. Blood Neoplasia, 2024, 1(4):100043.

[4] CHEN H,QIU Y,YIN Z,et al. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis:a Bayesian network analysis[J]. Front Immunol, 2023, 14:1280226.

[5] YE X,ZHANG J,SONG M,et al. Evolving understandings for the roles of CD38 protein in autoimmunity and autoimmune disease[J]. Clin Exp Immunol, 2026,220(1):UXAG014.

[6] 魏华,赵静雅,富文达,等. MOLP8 细胞系用于消除达雷妥尤单抗对输血前相容性检测造成的干扰[J]. 临床输血与检验,2025, 27(5):643-648.
WEI H, ZHAO J Y, FU W D, et al. MOLP8 cell line eliminating the interference of daratumumab on the compatibility test in pretransfusion[J]. J Clin Transfus Lab Med,2025,27(5):643-648.

[7] 糜坚青,蔡晓红,王少元,等. CD38 单克隆抗体对输血相容性检测干扰及其应对方案的专家共识[J]. 中国输血杂志,2021, 34(4):327-334.
MI J Q, CAI X H, WANG S Y, et al. Interference of CD38 monoclonal antibody in blood compatibility testing and its countermeasures:A general consensus among experts[J]. Chin J Blood Transfusion,2021,34 (4):327-334.

[8] 张警丹,孙佳丽,杜瑞辉,等. 去除雷达木干扰输血相容性检测的方法及输血疗效评估对比[J]. 中国输血杂志,2024, 37(2):151-157.
ZHANG J D, SUN J L, DU R H, et al. Removing the interference of daratumumab on transfusion compatibility testing and comparison of transfusion efficacy[J]. Chin J Blood Transfusion, 2024,37 (2):151-157.

[9] 胡艳,卞茂红,鲍静. 达雷妥尤单抗对输血相容性试验的影响及改良 DTT 法消除干扰的研究[J]. 临床输血与检验,2026, (1):70-74.
HU Y, BIAN M H, BAO J. The effect of daratumumab on blood transfusion compatibility testing and the study on elimination of interference using a modified DTT method[J]. J Clin Transfus Lab Med,2026,(1):70-74.

[10] TENORIO M,MORENO JIMÉNEZ G,GARCÍA GUTIÉRREZ V,et al. Validation of daraex to resolve daratumumab-induced interferences in pre-transfusion screen tests[J]. Blood, 2019, 134(1):4983.

[11] SAMPATH V S. Isatuximab-based therapy for multiple myeloma[J]. N Engl J Med,2025,392(5):518-519.

[12] MURPHY M F,RAJBHANDARY S,CARAYIANNIS S,et al. How do transfusion services manage patients taking therapies such as anti-CD38 and anti-CD47 known to interfere with red blood cell compatibility testing[J]. Transfusion, 2024, 64(7):1217-1222.

[13] SINGH N,STAVES J,STORRY J R,et al. Transfusion management in the era of magrolimab (Hu5F9-G4), an anti-CD47 monoclonal antibody therapy[J]. Transfusion, 2023, 63(12):2377-2383.

(2026-05-15 收稿,06-03 修回,06-05 接收)

本文编辑:李宜蔓