· 论著 ·

基于红细胞 CD38 抗原遮蔽策略消除达雷妥尤单抗药物对 IgG 型抗体效价检测的影响

李璐[1] 王斌[2] 魏俊杰[1] 刘海云[1] 尹楚慧[1] 吴伟鑫[1] 张印则[1]

(1. 深圳大学总医院 输血科,广东 深圳 518000;2. 深圳市福田区妇幼保健院 检验科,广东 深圳 518000)

摘要:目的 通过消除达雷妥尤单抗(Daratumumab, DARA)对 IgG 型抗-A/抗-B 抗体效价检测的干扰,解决试验结果与理论不相符问题,得出准确可靠的试验结果。**方法** 对 IgG 型抗-A 效价检测结果为阳性的 A 型标本,经查确认近期 DARA 用药史,通过使用兔抗人 CD38 功能性单抗对试剂细胞进行预处理,对破坏 IgM 型抗体后的血浆,采用倍比稀释法,通过抗人球蛋白检测卡行 IgG 型抗-A/抗-B 效价检测。**结果** 该标本未经兔抗人 CD38 功能性单抗预处理,其 IgG 型抗-A 效价检测结果为 128;经兔抗人 CD38 功能性单抗预处理后,IgG 型抗-A 效价检测结果为阴性。**结论** 基于红细胞 CD38 抗原遮蔽策略,使用兔抗人 CD38 功能性单抗预处理红细胞,可消除 DARA 对 IgG 型抗体效价检测的干扰,为临床治疗提供精准的诊断依据与决策支持。

关键词:达雷妥尤单抗;抗体效价检测;间接抗人球蛋白试验;CD38 功能性单抗

中图分类号:R457.1 R446.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-549X(2026)9-1269-04

DOI:10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2026.09.015

Elimination of daratumumab interference with IgG antibody titer detection based on the erythrocyte CD38 antigen masking strategy

LI Lu[1], *WANG Bin*[2], *WEI Junjie*[1], *LIU Haiyun*[1], *YIN Chuhui*[1], *WU Weixin*[1], *ZHANG Yinze*[1].

1. *Shenzhen University General Hospital*, *Shenzhen* 518000, *China*; 2. *Shenzhen Futian District Maternity & Child Healthcare Hospital*, *Shenzhen* 518000, *China*.

Corresponding author: *ZHANG Yinze*, *Email*: *zyz*200157@*sohu.com*

Abstract: Objective To eliminate the interference of daratumumab (DARA) in the titer determination of IgG antiA/antiB antibodies, resolve the discrepancy between test results and theoretical expectations, and obtain accurate and reliable test results. **Methods** A group A blood sample with a positive IgG antiA titer result was confirmed to have a recent history of DARA administration. After removal of IgM antibodies from the plasma, IgG antiA/antiB titers were determined using the antiglobulin test card with a serial twofold dilution method, following pretreatment of reagent red blood cells with a rabbit antihuman CD38 functional monoclonal antibody. **Results** Without pretreatment with the rabbit antihuman CD38 functional monoclonal antibody, the IgG antiA titer of the sample was 128. After pretreatment, the IgG antiA titer became negative. **Conclusion** Based on the red blood cell CD38 antigen masking strategy, pretreatment of red blood cells with a rabbit antihuman CD38 functional monoclonal antibody can eliminate the interference of DARA on the titer determination of IgG antibodies, thereby providing accurate diagnostic evidence and decision support for clinical treatment.

Key words: daratumumab (DARA); antibody titer determination; indirect antiglobulin test (IAT); CD38 functional monoclonal antibody

异基因造血干细胞移植是治愈多种血液系统疾病的重要手段,对于 ABO 血型不合的造血干细胞移植,检测受者血清中 IgG 型抗-A 和/或抗-B 效价,是保障移植安全、预防溶血及纯红细胞再生障碍性贫血、实现精准免疫管理不可或缺的实验室技术支撑[1-2]。经临床实践,我们发现 1 例血型 A 型标本,其 IgG 型抗-A 效价检测结果为 128,出现 IgG 型抗体效价检测结果与血型结果 Landsteiner 规则理论不相符的情况,为明确原因、保障结果准确可信,分析与处理如下。

基金项目:深圳市南山区卫生科技计划项目(NS2025008);深圳市血液中心科研课题项目(SZBC202504)

第一作者简介:李璐(1988-),副主任技师,Email:sugh_lilu@163.com;**通信作者:**张印则,Email:zyz200157@sohu.com

1　材料与方法

1.1　病例资料

患者，女，2025 年 12 月 4 日确诊急性髓系白血病 M5，行 IA 方案化疗（伊达比星 10 mg d1-3+阿糖胞苷 150 mg d1-7）。2026 年 1 月 5 日行第 2 周期 IAV 方案化疗（伊达比星 10 mg d1-3+阿糖胞苷 200 mg d1-7+维奈克拉 100 mg d1，200 mg d2，400 mg d3-8）。2 月 8 日予以中剂量阿糖胞苷（1.5g q12h d1-3）巩固化疗 1 疗程。3 月 9 日行腰椎穿刺术+鞘内注射治疗，脑脊液检查未见肿瘤细胞，行利妥昔单抗 600 mg 治疗清除供者特异性抗体（donor specific antibody，DSA），10 日行阿糖胞苷 2g q12h d1-3 治疗。4 月 9 日行腰椎穿刺+鞘内注射治疗，予以利妥昔单抗 600 mg，10 日行阿糖胞苷 0.1g d1-3+地塞米松 10 mg d1-3+氟达拉滨 50 mg d1-3+环磷酰胺 500 mg d1-3。4 月 23 日予以 DARA 1 800 mg 皮下治疗清除 DSA，期间予以行血浆置换治疗 2 次降低 DSA。5 月 25 日行单倍体造血干细胞移植来院，26 日申请 IgG 型抗-A/抗-B 效价检测。

1.2　试剂与仪器

标本释放剂（批号：20257702，上海血液）、抗人球蛋白检测卡（IgG+C3d）（批号：20251101，深圳爱康）、ABO 血型正反定型及 Rh 血型检测卡（批号：20251101，深圳爱康）、ABO 血型反定型试剂盒（批号：2026040101，长春博讯）、CD38 抗体试剂（批号：20260401，陕西青域）、血型分析用稀释液（批号：20250901，深圳爱康）、免疫孵育器和卡式离心机（西班牙 GRIFOLS）、移液器（德国 EPPENDORF）。

1.3　血清学检测

1.3.1　ABO 血型检测

按照 SOP 操作步骤，采用微柱凝胶法及试管法进行 ABO 血型检测。

1.3.2　CD38 抗原遮蔽预处理红细胞

分别取 500 μL 1%的试剂 A 细胞和 B 细胞于试管，分别加入 50 μL CD38 功能性单抗预处理液，混匀后置于 37℃孵育 15 min，所得红细胞备用。

1.3.3　IgG 型抗-A/抗-B 效价检测

严格按照操作说明书及 SOP 使用标本释放剂处理患者血浆，破坏 IgM 型抗体后，采用倍比稀释法，分别使用未经处理及经 1.3.2 预处理后的试剂红细胞，通过抗人球蛋白检测卡行 IgG 型抗-A/抗-B 效价检测。

2　结果

2.1　ABO 血型检测　A 型 RhD 阳性。

2.2　IgG 型抗体效价检测初次结果

按照操作说明书及 SOP 使用标本释放剂处理患者血浆，破坏 IgM 型抗体后，采用倍比稀释法，使用未经处理的试剂红细胞，通过抗人球蛋白检测卡行 IgG 型抗-A/抗-B 效价检测，结果 IgG 抗-A 为 128、IgG 抗-B 为 64（表 1、图 1）。

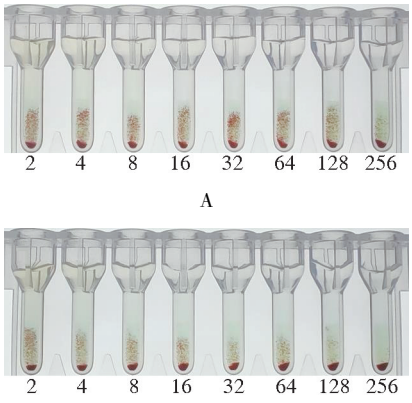
2.3　CD38 功能性单抗预处理后 IgG 型抗-A/抗-B 效价检测结果

按照操作说明书及 SOP 使用标本释放剂处理患者血浆，破坏 IgM 型抗体后，采用倍比稀释法，使用经 CD38 功能性单抗遮蔽预处理后的试剂红细胞，通过抗人球蛋白检测卡行 IgG 型抗-A/抗-B 效价检测，结果 IgG 抗-A 为阴性、IgG 抗-B 为<2（表 2、图 2）。

表 1　IgG 型抗-A/抗-B 效价检测初次结果

Table 1　Initial results of IgG anti-A/anti-B titer testing

	2	4	8	16	32	64	128	256
抗-A	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+	±
抗-B	1+	1+	1+	1+	1+	1+	±	±



注：2、4、8、16、32、64、128、256 表示倍比稀释倍数；A：IgG 型抗-A 效价为 128；B：IgG 型抗-B 效价为 64。

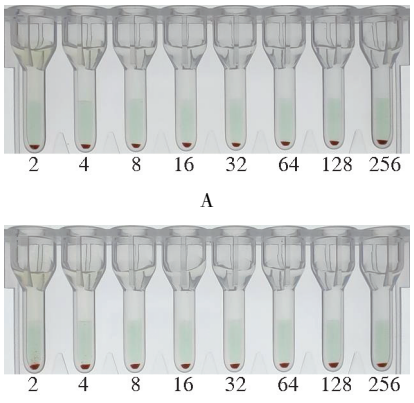
图 1　IgG 型抗-A/抗-B 效价检测初次结果

Figure 1　Initial results of IgG anti-A/anti-B titer testing

表 2　CD38 单抗遮蔽预处理后 IgG 型抗-A/抗-B 效价检测结果

Table 2　Detection results of IgG anti-A/anti-B titers after CD38 monoclonal antibody blocking pretreatment

	2	4	8	16	32	64	128	256
抗-A	−	−	−	−	−	−	−	−
抗-B	±	−	−	−	−	−	−	−



注:2、4、8、16、32、64、128、256 表示倍比稀释倍数;A:CD38 单抗遮蔽预处理后 IgG 型抗-A 效价检测结果阴性;B:CD38 单抗遮蔽预处理后 IgG 型抗-B 效价检测结果<2。

图 2 CD38 单抗遮蔽预处理后 IgG 型抗-A/抗-B 效价检测结果

Figure 2 Detection results of IgG anti-A/anti-B titers after CD38 monoclonal antibody blocking pretreatment

3 讨论

随着 DARA 在临床的广泛应用[3-5],其对输血相容性检测带来的影响已从个案层面的实验室问题上升为输血安全管理中亟待解决规范的系统性问题。研究显示,DARA 可与红细胞上的 CD38 抗原结合使红细胞致敏,导致间接抗人球蛋白试验出现泛凝集现象,对多种检测项目如抗体筛查、抗体特异性鉴定、交叉配血及 IgG 型效价检测等造成干扰[6-9]。

目前,消除 CD38 单抗药物干扰最常用的方法是使用 DTT 处理试剂红细胞[10-11],但该方法存在遗漏具有临床意义不规则抗体的风险,且该方法技术要求高、耗时长,还会影响红细胞稳定性,限制了其在常规检测中的推广应用。其次,抗体中和法通过添加过量可溶性 CD38 中和 CD38 单抗药物,虽在一定程度上能够减轻干扰,但试剂成本昂贵,且过量添加可能会引起标本稀释,导致低效价或低亲和力不规则抗体漏检[12]。另外,抗 CD38 $F(ab')^2$ 片段的解决方案,通过掩盖红细胞上的 CD38 表位阻断治疗性抗体的结合,其商业试剂已取得良好的治疗效果,但仅限于某些凝胶卡系统[13-15],不具备普适性。课题组前期研究发现[16-17],通过制备兔抗人 CD38 单抗可有效排除 CD38 单抗药物对输血相容性检测的干扰,CD38 功能性单抗与红细胞 CD38 抗原竞争性结合,封闭人红细胞表面微量 CD38 抗原,阻断 DARA 药物与红细胞结合,从而消除 DARA 对抗球蛋白法检测的干扰,而不改变其他临床重要抗原的表达,既保留了完整的红细胞血型抗原,又不影响不规则抗体检测,且抗体保存稳定、安全、实验操作简单。

本案例患者于 2025 年 12 月至 2026 年 3 月完成 4 个周期化疗,并于 4 月使用 DARA 等药物完成 DSA 清除治疗,为后续异基因造血干细胞移植创造条件。该案例为 ABO 血型不合的造血干细胞移植,因此临床申请 IgG 型抗-A/抗-B 效价检测,以评估受者体内针对供者血型抗原的免疫状态。经检测,该患者 IgG 型抗-A/抗-B 效价检测初始结果 IgG 型抗-A 为 128,但其血型为 A 型,出现 IgG 型效价检测结果与患者血型结果理论不相符的情况。经查阅历史结果及试验确认,血型鉴定结果无误,排除 $A_{弱}$ 型伴抗-A 的可能,因此分析患者可能存在药物抗体干扰。经查阅诊疗记录,发现患者近期有 DARA 用药史,考虑到抗-CD38 单抗药物对抗球蛋白法检测结果存在泛凝集干扰,因此检测前通过使用 CD38 兔源单抗对检测试剂 A 细胞和 B 细胞进行 CD38 抗原遮蔽预处理,再行 IgG 型抗-A/抗-B 效价检测,结果显示 IgG 型抗-A 为阴性。此时效价检测结果与患者血型结果理论相符、相互印证,并证实基于红细胞 CD38 抗原遮蔽策略,使用兔抗人 CD38 功能性单抗对试剂细胞进行预处理,可有效消除 DARA 所致 IgG 型效价检测假阳性的干扰,真实反映患者体内 ABO 血型抗体水平,为临床治疗提供准确的实验室依据和有效的技术支撑。

在临床实践中,当遇到试验结果与理论不相符的情况,应首先排除技术误差与操作失误,继而系统排查药物干扰、标本异常及检测方法学局限性等潜在因素,结合患者用药史、临床诊断与实验室数据,运用恰当的检测方法综合分析验证,为临床治疗提供精准的诊断依据与决策支持。

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

本研究通过医院伦理委员会批准(伦理号:KYLLMS-2026-24)。本研究已申请免除知情同意签字。

作者贡献/Authors' Contribution

李璐:实验实施、论文撰写;王斌:数据收集与整理、论文修订;魏俊杰、刘海云、尹楚慧、吴伟鑫:文献检索、资料查找、论文修订;张印则:核心技术指导、论文质量控制与审核。

[参考文献]

[1] CRYSANDT M, SOYSAL H, JENNES E, et al. Selective ABO immunoadsorption in hematopoietic stem cell transplantation with major ABO incompatibility[J]. Eur J Haematol, 2021,107(3):324-332.

[2] ARAUJO A B, SCHMALFUSS T, FURLAN J M, et al. The impact of infused red blood cell volume on major and bidirectional ABO-mismatched bone marrow transplantation[J]. Cytotherapy, 2024,26(10):1179-1184.

[3] 姚灿,李晓,贾新燕,等. 应用达雷妥尤单抗治疗单克隆免疫球蛋白沉积病肾损害的探索[J]. 中华肾脏病杂志,2025,41(8):571-578.
YAO C, LI X, JIA X Y, et al. Exploration of the application of daratumumab in the treatment of monoclonal immunoglobulin deposition disease with renal injury[J]. Chin J Nephrol,2025,41(8):571-578.

[4] 高帆,周玉兰,王诗轩,等. 含达雷妥尤单抗的联合方案治疗多发性骨髓瘤的疗效和安全性分析[J]. 中国实验血液学杂志,2025,33(3):810-815.
GAO F, ZHOU Y L, WANG S X, et al. The efficacy and safety of daratumumab-based combination therapy in multiple myeloma[J]. J Exp Hematol, 2025, 33(3): 810-815.

[5] 高帆,李菲. 达雷妥尤单抗在非多发性骨髓瘤疾病中的研究进展和应用[J]. 中国实验血液学杂志,2023,31(5):1574-1578.
GAO F, LI F. Research progress and application of daratumumab in nonmultiple myeloma[J]. J Exp Hematol, 2023,31(5):1574-1578.

[6] LOCKHART A, EASTERBROOK J, WILSON L, et al. Daratumumab interference with blood-compatibility testing after autologous stem cell transplantation[J]. Transfus Med, 2023,33(1):92-93.

[7] NEDUMCHERIL M T, DESIMONE R A, RACINE-BRZOSTEK S E, et al. Overcoming drug interference in transfusion testing: A spotlight on daratumumab[J]. J Blood Med, 2021,12:327-336.

[8] CHAMI B, OKUDA M, MOAYERI M, et al. Anti-CD38 monoclonal antibody interference with blood compatibility testing: Differentiating isatuximab and daratumumab via functional epitope mapping[J]. Transfusion, 2022, 62(11):2334-2348.

[9] 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.

[10] ZHOU Y, CHEN L, JIANG T, et al. 2-Mercaptoethanol (2-ME)-based IATs or Polybrene method mitigates the interference of daratumumab on blood compatibility tests [J]. Hematology, 2021,26(1):365-370.

[11] CHAPUY C I, AGUAD M D, NICHOLSON R T, et al. International validation of a dithiothreitol (DTT)-based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing[J]. Transfusion, 2016, 56(12):2964-2972.

[12] LANCMAN G, ARINSBURG S, JHANG J, et al. Blood transfusion management for patients treated with anti-CD38 monoclonal antibodies[J]. Front Immunol, 2018, 9:2616.

[13] HABICHT C P, RIDDERS M, GRUEGER D, et al. Mitigation of therapeutic anti-CD38 antibody interference with fab fragments: How well does it perform? [J]. Transfusion, 2023,63(4):808-816.

[14] SELLENG K, GEBICKA P D, THIELE T. F(ab′)2 fragments to overcome daratumumab interference in transfusion tests[J]. N Engl J Med, 2018,379(1):90-91.

[15] HABICHT C P, SCHNEEWEISS C. Antigen masking indirect antiglobulin test can mitigate the interference of Mezagitamab, a novel anti-CD38 antibody, in serological pre-transfusion testing[J]. Transfus Med, Published online April 9, 2025. DOI:10.1111/TME.13139.

[16] ZHANG L, ZHAGN Y, QI J, et al. A rabbit anti-human CD38 antibody for eliminating daratumumab and isatuximab interference in immunohematology testing [J]. Front Immunol, 2026,17:1726341.

[17] 张良子,徐华,李璐,等. 兔源抗人 CD38 多克隆抗体消除达雷妥尤单抗对间接抗球蛋白法干扰的研究与应用[J]. 中国实验血液学杂志,2026,34(4):1165-1173.
ZHANG L Z, XU H, LI L, et al. Study and application of rabbit anti-Human CD38 polyclonal antibodies in eliminating daratumumab interference in the indirect antiglobulin test[J]. J Exp Hematol,2026,34(4):1165-1173.

(2026-07-11 收稿,08-20 修回,08-20 接收)

本文编辑:李宜蔓