

LW 血型系统概述及临床应用

黎德盛¹ 程福² 谭金哲² 张琼^{1*}

An Overview and Clinical Applications of the LW Blood Group System

Summary Antibodies in the LW blood group system were discovered by Landsteiner and Wiener in 1940. Due to the association between LW blood group antigens and RhD antigens, LW was not recognized as an independent blood group system until 1963. Subsequent research on the LW blood group system has grown significantly. This paper aims to review recent domestic and international studies, provide a brief overview of the LW blood group system, and discuss its relevance in distinguishing RhD antibodies and informing transfusion strategies.

Key words transfusion technology; LW blood group system; RhD antibodies; transfusion therapy

LW 血型系统于 1940 年由 Landsteiner 和 Wiener 发现, 因 LW 血型抗原与 RhD 抗原有相关性, 直到 1963 年才被认识到 LW 是一个独立的血型系统。随后针对 LW 血型系统的研究越来越多, 本文旨在复习近年来国内外相关研究, 对 LW 血型系统做一简要综述, 并对其血清学鉴定识别方法、输血策略进行相关阐述。

1 LW 血型系统概述

1.1 LW 血型系统发现历史

Landsteiner-Wiener 血型抗体 (LW 血型抗体) 是由 Landsteiner 和 Wiener 于 1940 年发现^[1], 他们利用恒河猴的红细胞注射给豚鼠与家兔得到了一种动物源性的抗体, 因其与 1939 年发现的某种未命名人类同种抗体 (抗 RhD) 有相似的特异性, 所以将动物源性抗体、人源性抗体统称为抗-Rh。在 1942 年, Fisk 和 Foord 发现用人源性抗 Rh 区分出来的 RhD 阳性 (D⁺)、RhD 阴性 (D⁻) 红细胞均会与动物源性的抗 Rh 发生凝集^[2]。1952 年, Murray、Clark、Levine 等人对此进行了进一步的研究, 结果发现: 用 D⁺、D⁻成人红细胞均可在豚鼠中免疫出抗-Rh; 动物源性抗 Rh 可以直接凝集已封闭 RhD 抗原的红细胞^[3]。这些研究都确认了动物源性抗-Rh 与人源性抗-Rh 不同。1963 年, 人们把动物源性抗原-抗体命名为 Landsteiner-Wiener 抗原-抗体 (LW 抗原-抗体), 1994 年国际输血协会 (ISBT) 把 LW 抗

1 资阳市中心医院输血科, 四川, 资阳, 641300

2 四川大学华西医院输血科, 四川, 成都, 610000

*通信作者

原识别为独立的血型系统，成为 45 个红细胞血型系统之一，系统编号为 016^[4]。

1.2 LW 血型基因及免疫血清学

*LW*基因位于 19 号染色体短臂的 1 区 3 带(19p13.3)，其基因名称为 *ICAM4*(Intercellular adhesion molecule 4)，或被称作 *CD242*，编号为 3386。基因全长为 8,549bp，基因库注册号为 NG_007728.1 (DNA 基因组)。*LW*基因包含 3 个外显子，总长度为 1,290bp，基因库注册号为 NM_001544.4 (mRNA 转录体 1)。该基因的翻译产物是 LW 糖蛋白，蛋白登记编号为 NP_001535.1，这个基因属于免疫球蛋白 (Ig) 超家族，并与细胞间粘附分子 (ICAM) 蛋白家族具有相似性。这个 ICAM 蛋白含有 2 个免疫球蛋白样 C2 型结构域，能够与白细胞粘附分子 LFA-1 蛋白结合。LW(A)/LW(B) 血型抗原的分子基础是在第 100 位氨基酸上的单一氨基酸变异：谷氨酸-100 对应 LW(A)，精氨酸-100 对应 LW(B)。由于选择性剪接，该基因可以产生多个转录变异体，编码不同的蛋白质异构体。该基因在肺部 (RPKM 3.3) 和骨髓 (RPKM 3.1) 表达最高，其余组织中表达量见图 1^[5,6]。在我国，苏宇清等人^[7]对 160 例随机献血者血液标本进行 *LW*基因的第一外显子测序分析，张小庄等人^[8]对 200 例随机献血者血液标本进行完整 *ICAM4* 基因测序 (包括 3 个外显子，2 个内含子)，均得到了相同的结果，所有的无偿献血者的 LW 等位基因都是 *LW^a*，未发现 *LW^b*等位基因。但肖建宇等人^[9]对南京地区 102 位汉族献血者的 *LW*基因第一外显子发现了 1 例 *LW^a/LW^b*杂合子，其余均为 *LW^a/LW^a*纯合子。该结果得到初步结论为 LW 血型系统在所研究地区汉族人群中以 *LW^a*为主，*LW^b*为罕见等位基因，值得注意的是，就算携带有 *LW*基因，也可以出现 LW(a-b-)表型，但这种可能是暂时性的，在某些疾病 (如淋巴瘤和白血病) 中，LW 抗原可能暂时消失。当这些情况消失时，LW 抗原可能再次出现，随之抗-LW 抗体也会消失^[10]。

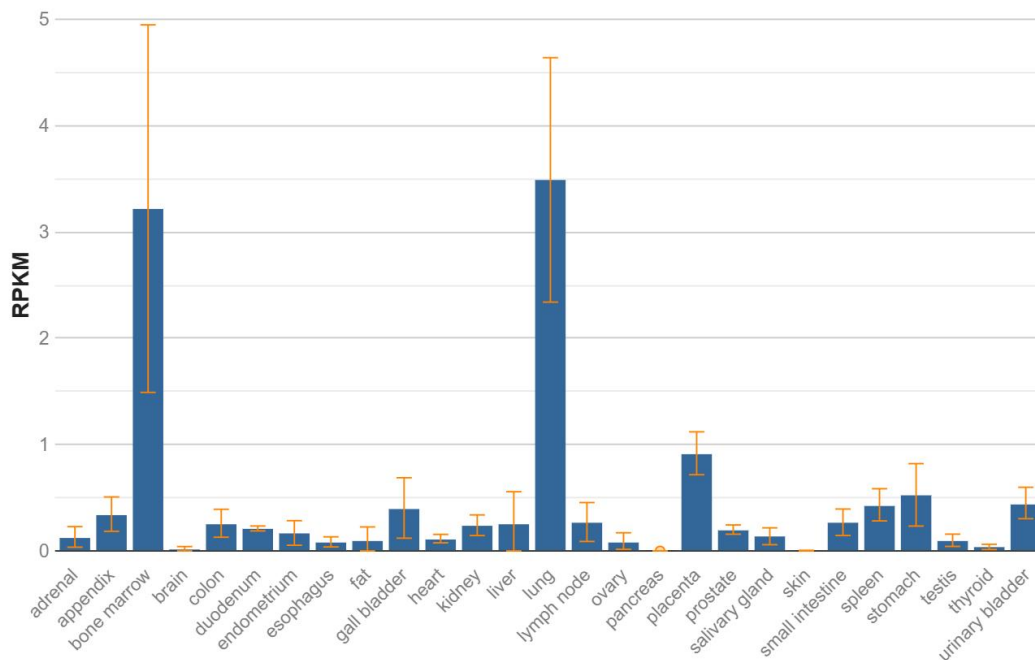


图1 各组织中 ICAM4 基因表达量

LW 血型系统共有 4 个抗原分别为 LW^a、LW^{ab}、LW^b、LWEM^[11]，LW^a、LW^b 互为对偶抗原，LW^a、LW^{ab}、LWEM 在人群中是高频率的抗原，LW^b 频率极低，在波罗的海沿岸的拉脱维亚人 (0.059%)、立陶宛人 (0.057%) 中频率较高，比利时人、日本人、非洲索马里人未发现 LW^b 等位基因^[12]，其人群分布频率见表 1^[3]。在对 LW 血型系统的探索发现中，由于各种各样的原因^[13-21]造成了一部分抗原名及表型 (LW1 至 LW4) 的弃用，将新旧抗原名及目前使用的抗原名总结为表 2。

表 1 不同人群中 LW^b 等位基因的频率

人数	总人数	LW ^b 基因频率
拉脱维亚人	677	0.059
立陶宛人	829	0.057
爱沙尼亚人*	800	0.04
芬兰人	6270	0.029
俄罗斯 (沃洛格达地区)	383	0.022
波兰人 (波兰和美国)	747	0.02
瑞典人 (哥特兰岛)*	199	0.01
瑞典人 (Lund)	395	0.003
匈牙利人 (布达佩斯)	421	0.004
瑞士人*	502	0.001
比利时人	211	0
日本人 (大阪)	500	0

注：*为只检测了 LW^a。

表 2 新旧抗原名对照及目前使用的抗原名

以前定义的表型	名称	现在定义的表型
LW+ D+	LW1	LW (a+b+)/LW (a+b-)
LW+ D-	LW2	LW (a+b+)/LW (a+b-)
LW- D+/D-	LW3	LW (a-b+)
LW- D+/D-	LW4	LW (a-b-)
/	LW5	指 LW ^a 的表型
/	LW6	指 LW ^b 的表型
/	LW7	指 LW ^{ab} 的表型
/	LW8	指 LWEM+的表型
Rh null	LW0	指无 LW 抗原的表型

注：LW1 至 LW4 已弃用。

LW^a、LW^{ab}、LW^b 抗原的免疫血清学特性已经在国内有相关阐述^[22]。而其中的 LWEM 抗原是 2022 年首次报道，通过对一位澳大利亚土著女性患者及其家人的研究中发现的。这位患者表现为 LW (a+b-) 表型，通过基因分型发现其携带一种新的 LW*A c. 309C>A 单核苷酸变异，患者外显子 1 测序与参考序列的比对见图 2，患者和她的一个兄弟是该变异的纯合子。患者血液中的抗体对所有 LW 血型系统试剂红细胞和脐带血细胞均呈阳性反应，但对来自 LW (a-b-)、Rh null 和其兄弟的红细胞呈阴性反应，这表明抗体被识别为一种新的高频抗原 LWEM^[23]。

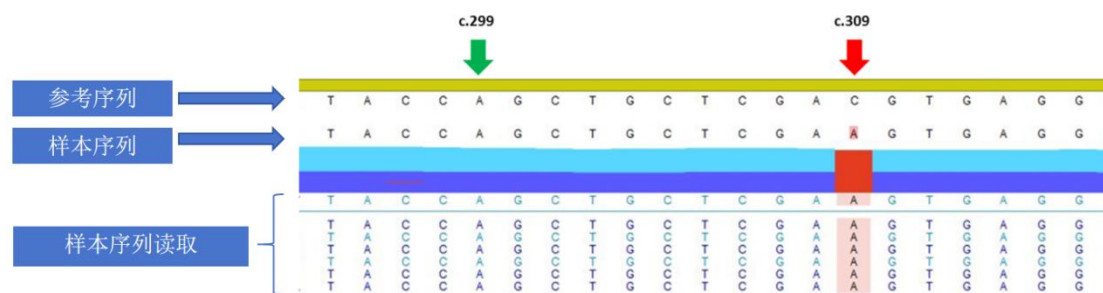


图 2 LWEM 抗原相关基因变异的核苷酸和氨基酸序列分析

2 LW 血型系统的临床应用

关于 LW 血型系统在临床应用中，抗-LW 是一个较为“温和”的抗体，很少发现有妊娠刺激产生抗-LW 的病例报道^[24, 25]。在一份报告中，自身抗-LW 引起了轻度的胎儿及新生儿溶

血病（HDFN），婴儿的红细胞 DAT 呈阳性^[26]。抗-LW 抗体虽然临床意义不大，但通常需要将其与抗-D 区分开。当 RHD 基因正常的 D+ 的个体检测到“抗-D”时，应考虑是否存在抗-LW 可能。

2.1 抗-LW 与抗-D 的区分

LW 糖蛋白与 Rh 蛋白一起，在红细胞膜上形成与带 3 复合物相关的 Rh 大分子^[23]，LW 抗原的表达需要 RhD 的辅助，表达量与 RhD 表达量成正相关。在试验室中，最常用的是利用二巯苏糖醇（Dithiothreitol，简称为 DTT）处理红细胞，以达到区分抗-LW、抗-D 的目的，主要是因为 DTT 可以破坏 LW 抗原的 Cys69 /Cys113，Cys153 /Cys210，Cys73 /Cys117 中的二硫键，而对 RhD 抗原无影响^[27]。检索知网、万方等数据库发现，国内目前共有 4 例抗-LW 案例报道^[28-31]。其血清学检测结果如表 4 所示。

表 4 国内报道的抗-LW 案例血清学试验结果

患者	红细胞 DTT 处理前		红细胞 DTT 处理后		抗体筛选			交叉配血（主侧）*	
	与 D+红细 胞反应	与 D-红 细胞反应	与 D+红细 胞反应	与 D-红细 胞反应	I	II	III	D+红细 胞	D-红细胞
患者 1 ^[28]	2+	w	-	-	2+	2+	w+	2+	w+
患者 2 ^[29]	2+	nt	-	nt	3+	3+	3+	未提及	未提及
患者 3 ^[30]	2+	-	-	-	2+	2+	2+	未提及	未提及
患者 4 ^[31]	1+	-	-	-	w+	w+	-	nt	-

注：- =阴性 w=弱阳性 nt=未测试 *采用微柱凝胶法

除利用 DTT 区分抗-LW 及抗-D 外，目前还有其他鉴别方法。如：利用新生儿/脐血红细胞与成人红细胞在红细胞 LW 抗原表达量差异来区分^[32]，由于新生儿/脐血红细胞上 LW 抗原表达量高于成人，利用成人 D-红细胞进行吸附后放散液会比相同操作的新生儿红细胞要弱。黄娴等人^[28]的研究发现，新生儿 RhD 阴性红细胞吸收患者血清后放散液反应略强于患者自身细胞放散液，说明患者血清中的抗体可被新生儿 RhD 阴性红细胞吸收。需要注意的是：LW^a、LW^{ab}、LW^b 抗原不能被木瓜酶、无花果酶、胰蛋白酶和糜蛋白酶处理掉，但可以被链酶蛋白酶破坏^[33]。实际上，有部分报道指出木瓜酶也许可以增强 LW 抗原的反应^[23, 28]。

2.2 体内存在抗-LW 个体的输血策略

对于临床医生及患者来说,有时对于抗体类型及性质并不那么重要,更为重要的是解决患者输血问题,改善患者组织供养能力,挽救患者生命。关于体内产生了抗-LW 的患者应该如何输血,各家的说法不一,黄娴在临床实践中选择交叉配血主侧结果弱阳性的 ABO 同型 RhD 阴性红细胞输注,一周内 3 次输注患者血红蛋白值由 37g/L 升到 70g/L^[28],杨乾坤采用体外试验凝集强度最弱的 ABO 同型 RhD 阳性红细胞输注给患者,患者血红蛋白值由 52g/L 升到 65g/L 表明患者输血有效^[29];田冬冬等人对于患者输注红细胞的选择稍复杂,患者既输注了 RhD 阳性红细胞,又输注了 RhD 阴性红细胞,在最后一次输注 RhD 阴性红细胞后,患者血红蛋白值在 2 月内保持了较好的水平^[29];而在经过用 ²¹Cr 标记 RhD 阴性红细胞输注给有抗 LW 患者的体内试验中,发现 RhD 阴性红细胞存活期限均有所缩短^[34],并给出了更加完善的输血建议:在所有红细胞均不相合且 RhD 阴性红细胞资源充足的情况下,首选输注 RhD 阴性红细胞,其次选择 RhD 阳性红细胞^[23];在输血前后应当监测抗-LW 的效价,若抗体效价太高可能会影响输入红细胞的存活期限;由于抗-LW 抗体会缩短红细胞存活的半衰期,在必要时采取短期输注策略,即在急需时进行少量多次输血,而不是一次大量输血,以减少红细胞破坏的风险。另外对于一些符合适应症^[35]的患者,选择自体输血也是一种方式。

3 结束语

国内目前对于 LW 血型系统的研究报道相对较少,且报道主要以个案报道为主。

Levine 等认为抗-LW 是自身免疫性溶血性贫血(AIHA) DAT 阳性病例中最常见的抗体^[36],抗-LW 虽不引起严重的溶血性输血反应(HTR)及 HDFN,但其特殊性在于与 RhD 抗原高度相关,如不能有效地进行鉴别,可能会对患者的诊疗措施造成巨大的偏差,进而影响患者的生命质量。对于增加患者血液携带氧气的能力方面,推荐使用 RhD 阴性的红细胞,但在贫血足以危及患者生命时,输注 RhD 阳性红细胞也会起到一定的积极效果,可能是因为输血后,少量的抗 LW 分布在更多的 LW 阳性红细胞群上,因此在个体红细胞膜上的浓度很低,不会影响生存率^[34],适时选择 RhD 阳性红细胞输注可以有效改善血液资源短缺的情况。

人类对血型的探索仍在持续,至 2023 年 11 月,ISBT 已识别 45 个血型系统中的 362 种血型抗原以及一些属于“集合”和“系列”的抗原。对于 LW 血型系统的研究也在深入进行中,以期临床输血安全提供保障。

参考文献:

- [1]Landsteiner K,Wiener AS.An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood.Proc Soc Exp Biol Med.1940;43:223 - 4.
- [2]Fisk RT, Foord AG.Observations on the Rh agglutinin of human blood.Am J Clin Pathol 1942, 12:545-552.
- [3]丹尼尔斯,朱自严.人类血型[M].科学出版社,2007.
- [4]International Society of Blood Transfusion.Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology.<https://www.isbtweb.org/isbt-working-parties/rcibgt.html> (Accessed on July 22, 2024).
- [5]Reid M,Olsson M L,Lomasfrancis C.The Blood Group Antigen FactsBook[M].2012.
- [6]National Center for Biotechnology Information.Gene.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3386> (Accessed on July 22, 2024).
- [7]苏宇清,喻琼,刘旭,等.中国人群 LW 血型基因多态性的研究 [J].中国实验血液学杂志,2008,16(3):3.DOI:10.3969/j.issn.1009-2137.2008.03.049.
- [8]张小庄,田力,宋宁,等.眉山地区汉族人群 LW 基因的全基因测序及多态性分析[J].中国输血杂志,2015,28(7):3.DOI:10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2015.07.009.
- [9]肖建宇,王思思,陈青,李平,黄成垠,姚根宏.南京地区汉族人群编码 LW 血型基因 ICAM4 多态性研究[J].中国输血杂志,2015,28(7):773-775.
DOI:10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2015.07.008.
- [10]Grandstaff Moulds MK.The LW blood group system:a review.Immunoematology.2011;27:136 - 42.
- [11]International Society of Blood Transfusion.Table of blood group antigens within systems.<https://www.isbtweb.org/resource/tableofbloodgroupantigenwithinsystems.html> (Accessed on July 22, 2024).
- [12]Sistonen P,Virtaranta-Knowles K,Denisova R, et al.The LWb Blood Group as a Marker of Prehistoric Baltic Migrations and Admixture[J].Human Heredity,1999.

DOI:10.1159/000022864.

[13]Levine P, Celano MJ. Agglutinating specificity of LW factor in guinea pig and rabbit anti-Rh serums. *Science* 1967, 156:1744-1746.

[14]Swanson JL, Azar M, Miller J, McCullough JJ. Evidence for heterogeneity of LW antigen revealed in a family study. *Transfusion* 1974, 14:470-474.

[15]Swanson J, Matson GA. Third example of a human 'D-like' antibody or anti-LW. *Transfusion* 1964, 4: 257-261.

[16]deVeber LL, Clark GW, Hunking M, Stroup M. Maternal anti-LW. *Transfusion* 1971, 11:33-35.

[17]Beck ML. The LW system: a review and current concepts. In: *A Seminar on Recent Advances in Immunohematology*. Arlington: American Association of Blood Banks 1973:83-100.

[18]Giles CM, Lundsgaard A. A complex serological investigation involving LW. *Vox Sang* 1967, 13:406-416.

[19]Sistonen P, Nevanlinna HR, Vitaranta-Knowles K, et al. Nea, new blood group antigen in Finland. *Vox Sang* 1981, 40:352-357.

[20]Sistonen P. A phenotypic association between the blood group antigen Nea and the Rh antigen D. *Med Biol* 1981, 59:230-233.

[21]Sistonen P, Tippett P. A 'new' allele giving further insight into the LW blood group system. *Vox Sang* 1982, 42: 252-255.

[22]段厚全, 李树中. 红细胞 LW 血型抗原研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2020 年 33 卷 6 期, 435-440 页, ISTIC, 2020. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2020.06.017.

[23]Lopez GH, Wilson B, Millard GM, et al. A new high-prevalence LW antigen detected by an antibody in an Indigenous Australian homozygous for LW*A c309C>A variant[J]. *Vox sanguinis*, 2022, 117(7):958-965. DOI:10.1111/vox.13276.

[24]Giles CM. The LW blood group: a review. *Immunol Commun*. 1980;9:225-42.

- [25]Pope M, Sullivan C, Kline WE, Bowman RJ. Investigation of Rho(D) negative donor RBC survival in a patient with allo-anti-LWab. *Transfusion*. 1986;26:547 [Abstract S9].
- [26]Davies J, Day S, Milne A, Roy A, Simpson S. Haemolytic disease of the foetus and newborn caused by auto anti-LW. *Transfus Med*. 2009;19:218-9.
- [27]桂嵘, 张志昇, 王勇军. 输血相容性检测及疑难病例分析 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018:183.
- [28]黄娴, 吴丽娜, 李彤彤, 等. 1例自身抗LW的血清学鉴定及基因分析[J]. *临床检验杂志*, 2023, 41(4):266-268.
- [29]杨乾坤, 王莉, 孔永奎, 等. 罕见的LW不规则抗体分析及输血策略——附1例报道并文献复习[J]. *中国输血杂志*, 2019, 32(2):3. DOI:CNKI:SUN. 0. 2019-02-024.
- [30]田冬冬, 赵鼎, 李志浩, 等. 罕见抗LW抗体自身免疫性溶血性贫血合并新生儿溶血病患者的输血策略[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021(006):029.
- [31]张静, 王素玲, 乔芳, 等. 自身免疫性溶血性贫血患者抗-LW抗体和自身抗-D抗体鉴定及输血策略[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(10):748-751.
- [32]Mallinson G, Martin PG, Anstee DJ, Tanner MJ, Merry AH, Tills D, Sonneborn HH. Identification and partial characterization of the human erythrocyte membrane component(s) that express the antigens of the LW blood-group system. *Biochem J*. 1986 Mar 15;234(3):649-52.
- [33]Lomas CG, Tippett P. Use of enzymes in distinguishing anti-LWa and anti-LWab from anti-D. *Med Lab Sci*. 1985 Jan;42(1):88-9. PMID: 3920469.
- [34]Chaplin H, Hunter VL, Rosche ME, et al. Long-term in vivo survival of Rh(D)-negative donor red cells in a patient with anti-LW[J]. *Transfusion*, 2010, 25(1):39-43. DOI:10. 1046/j. 1537-2995. 1985. 25185116500. x.
- [35]黄筱曼. 贮存式自体输血的临床应用与展望[J]. *广西医学*, 2010, 32(8):980-982. DOI:10. 3969/j. issn. 0253-4304. 2010. 08. 041.

[36]Levine P. Rh and LW blood factors. International Convoc Immunol, Buffalo NY
1968. Basel:Karger, 1969:140-143.