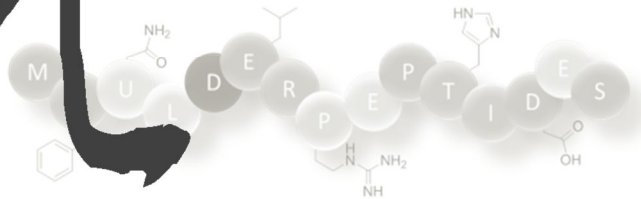


雙北



檢驗醫學雜誌

Greater Taipei Journal of Laboratory Medicine

卅七

ISSN 2313-3015

雙北檢驗醫學雜誌

Greater Taipei Journal of Laboratory Medicine

雙北檢驗醫學雜誌主要報導檢驗醫學相關的學術刊物,包含原著,綜說,臨床案例報告,檢驗新知,檢驗技術及實驗室管理等,提供檢驗醫學相關之學術交流平台

發行人 高全良 | 廖皓宏

主編 張錦標

副主編 劉兆偉 王敦仁

編輯委員 余芳蘭

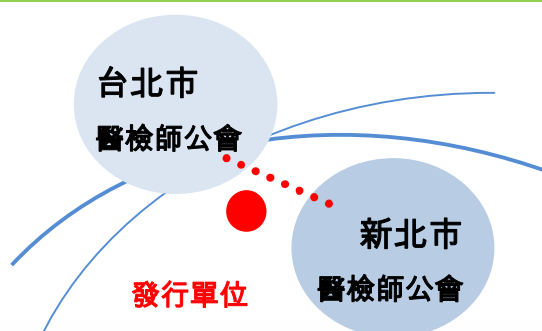
執行編輯 陳瑞川 林純娟 謝芷霖

編審委員

朱益民 呂旭峰 李詩益
林亮音 林淑華 施勇綸
胡忠怡 高全良 孫俊仁
徐慧貞 張志昇 張錦標
莊雅惠 彭成立 湯勝輝
黃仰仰 楊雅倩 鄧麗珍
鍾心怡

排版美編 黃舜煦 顏瓊姿 鄭詠慈

發行日期 2014 年 3 月 30 日



ISSN 2313-3015

INTERNATIONAL
STANDARD
SERIAL
NUMBER

97 年 6 月	創刊號	醫檢會刊	月刊
100 年 1 月	名稱改版	醫檢學術會刊	月刊
101 年 1 月	出刊改版	醫檢學術會刊	雙月刊
103 年 3 月	名稱改版	雙北檢驗醫學雜誌	雙月刊

聯絡處 台北市羅斯福路 2 段 70 號 6 樓之 2

聯絡電話 TEL:02-23944299/FAX:02-23944542

雜誌網址 <http://www.mt.org.tw/wholecountry/periodical.php>

聯絡方式 taipeimt@ms31.hinet.net

目 錄

醫檢學術專題

題目	第一作者	頁次
淺談同型半胱氨酸與自發性流產	黃閔輝	4
抗生素研發的新思維	陳俐紋	10
疑似高頻率抗原抗體 Anti-Jk3 造成遲緩性 溶血性輸血反應之案例分享	張彥明	16

附錄

「雙北檢驗醫學雜誌」投稿須知	編輯部	21
----------------	-----	----

淺談同型半胱氨酸與自發性流產

黃閔輝^{1,2,3}，賴惠玲^{2,3}

¹ 國立中興大學獸醫學系、² 優氏醫事檢驗所、³ 李婦產科診所

摘要

同型半胱氨酸(Homocysteine; Hcy)是一種含“硫”的小分子胺基酸。血漿中濃度高的同型半胱氨酸將導致高凝血狀態，已被證實是造成心血管疾病及血栓栓塞的危險因子之一。而葉酸、維生素 B₁₂ 缺乏及 MTHFR 基因，尤其是 MTHFR-C677T 基因的突變，亦將造成同型半胱氨酸在血漿中的濃度增加，因而引發多種疾病，例如血管平滑肌增生，栓塞性血管疾病，動脈狹窄，胎盤血管病變，生出先天缺陷兒、智能障礙及阿茲海默症(老年癡呆)等。此外、也有越來越多的證據顯示，婦女於懷孕期間，因血漿中高 Hcy 引起血栓產生，並在子宮與胎盤發展，繼而引發血塊凝結，阻斷供應胎兒氧氣和營養的血液循環，導致自發性流產。新式裂解酶螢光定量法檢測 Hcy，具有操作簡易、報告快速，並可同時測得雙硫鍵結化合物和游離的同型半胱氨酸的優點，是與現今市面上其他檢測方法最大的差異。

關鍵詞：同型半胱氨酸、自發性流產、心血管疾病、葉酸

前言

Dr. Vincent du Vigneaud 一生致力於有機硫化物及其代謝機轉的研究，於 1931 Dr. Vincent 發現了新的含硫胺基酸——“同型半胱氨酸(Homocysteine; Hcy)”，他並以人工方法合成含硫的胺基酸和激素，如催產激素和抗利尿激素(又稱為血管加壓素；vasopressin)[1]，而這項研究成果給人類特別是婦女帶來福音，並因此項研究於 1955 年獲得諾貝爾化學獎的榮耀[2]。1962 年美國 Gerritsen 和北愛爾蘭的 Carson 也分別發現並指出一種代謝性遺傳疾病：同型半胱氨酸尿症，患者有血管血栓栓塞、骨骼異常和智能障礙等徵候[3, 4]。1969 年哈佛大學的 Dr. McCully 也發表有關血液中含有高的同型半胱氨酸，可能是引起血管疾病重要因素之一的研究[5]。1992

年~1993 年 Vollset 針對 5,883 個 40~42 歲的婦女測量血漿同型半胱氨酸的濃度進行比較，結果發現總同型半胱氨酸(tHcy)濃度與常見的懷孕期併發症和不良妊娠結果是有關的[6]。2007 年 Ronnenberg 提出孕前維生素 B 和同型半胱氨酸和懷孕早期流產有關的概念。

同型半胱氨酸

同型半胱氨酸(Homocysteine; Hcy)，分子量只有 135.2 Daltons，是一種含“硫”的胺基酸，不包括在人體常見的 20 種必需胺基酸中，其正常值範圍約在 5-15 μ mol/L；在血漿中存在的方式，約 80% 是透過雙硫鍵與蛋白質共價結合，約 5-10% 是以同型半胱氨酸或同型半胱氨酸-胱氨酸二硫化物存在，少部分是游離的還原

通訊作者：黃閔輝

連絡電話：02-23935949

e-mail:volvo2663@hotmail.com

聯絡地址：台中市東區國光路 250 號

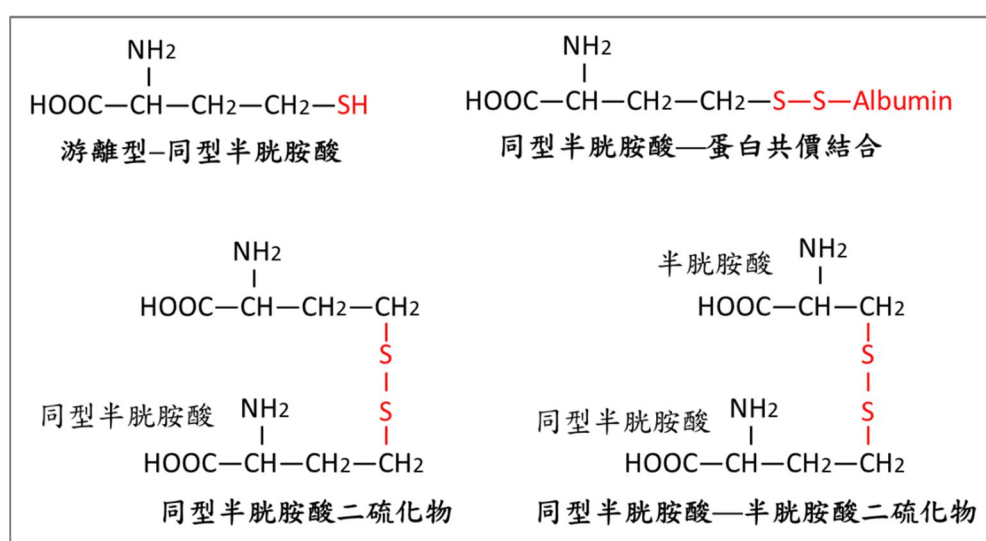
台北市大安區金山南路二段 31 巷 9 號 6 樓

民國 104 年 3 月 9 日受理;104 年 7 月 30 日受理刊登

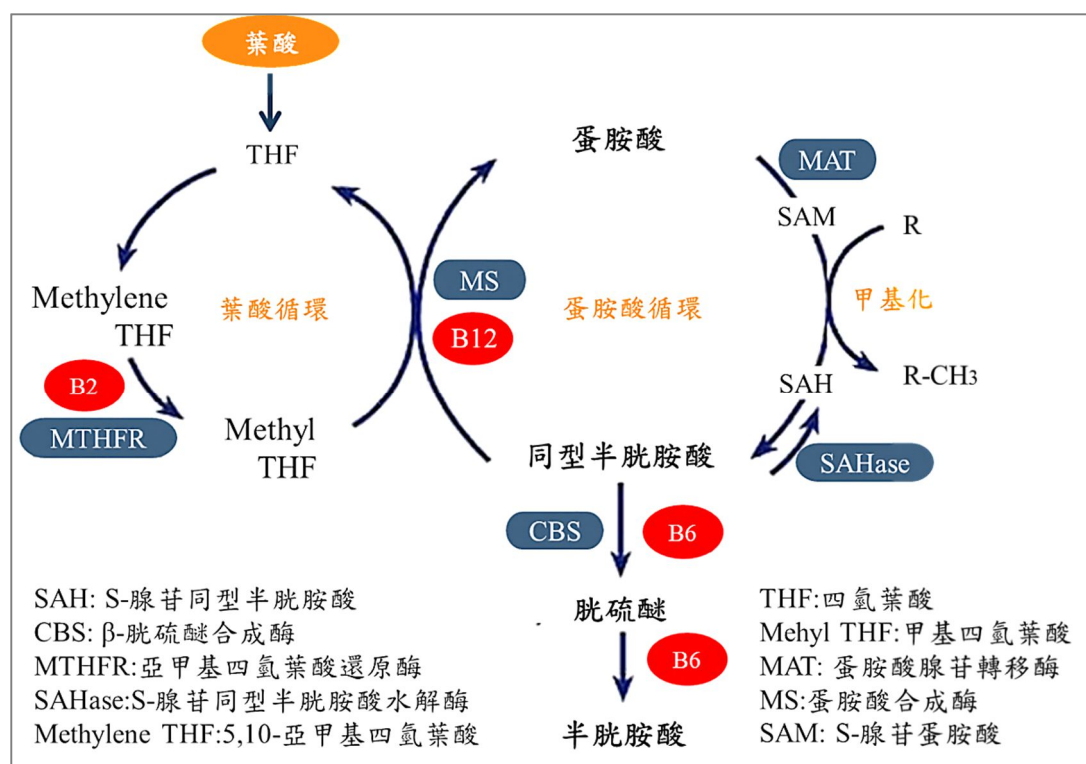
型同型半胱胺酸(圖一)。而影響血漿中 Hcy 的因素包括：(1)遺傳因素：5,10-亞甲基四氫葉酸還原酶(MTHFR) C667T 突變[7, 8]、CBS 基因多態性和蛋胺酸合成酶基因多態性，都可引起血中 Hcy 升高。(2)性別與年齡：男性正常值高於女性，這種差異是由於雌激素的作用可使同型半胱胺酸濃度降低，雄激素的作用可使同型半胱胺酸濃度增高；隨著年齡增加 Hcy 也跟著升高；女性在停經後顯著升高，這與雌激素的變化有關。(3)營養因素：葉酸、維生素 B₆ 和維生素 B₁₂ 是同型半胱胺酸代謝的輔酶，當上述三種維生素攝取不足時，則 Hcy 升高。(4)生活習慣：長期酗酒可引起維生素 B₆ 缺乏及肝細胞蛋胺酸合成酶活性降低，因而造成 Hcy 血症[9]；飲食中蛋胺酸含量過高，也可能是 Hcy 血症的危險因子，因此嚴格低蛋白飲食是同型半胱胺酸尿症(Homocystinuria) 最佳的控制方法；另外、吸菸、喝無過濾的咖啡[10]、精神緊張、易怒、慢性腎功能衰竭等，都會導致同型半胱胺酸上升。還有某些疾病也與同型半胱胺酸的濃度升高有密不可分的關係，例如腎衰竭[11]，糖尿病，骨質疏鬆，阿茲海默症(老年癡呆)[12, 13]等。

同型半胱胺酸的代謝

同型半胱胺酸的代謝主要有：(1)再甲基化，是指同型半胱胺酸在蛋胺酸合成酶的作用下，以維生素 B₁₂ 作為輔酶，以 N-5-甲基四氫葉酸作為甲基供體，重新合成蛋胺酸。(2)轉硫途徑，是指同型半胱胺酸在胱硫醚合成酶的催化下形成胱硫醚，接著在胱硫醚裂解酶的作用下形成半胱胺酸，此過程需要維生素 B₆，最後生成丙酮酸、硫酸和水(圖二)。可知同型半胱胺酸代謝需依賴葉酸、維生素 B₁₂、維生素 B₆、維生素 B₂、5,10-亞甲基四氫葉酸還原酶(MTHFR)及胱硫醚合成酶(CBS)，而 MTHFR 常常存在遺傳變異和多態性，如果缺少 CBS 將引起高同型半胱胺酸血症，導致同型半胱胺酸尿症，另外、當體內累積大量的同型半胱胺酸，將會引起血管內皮細胞損傷，尤其合併高血壓時更容易受損，並同時破壞血管壁的膠原纖維和彈力層，進而誘導血管平滑肌細胞增生，當血管內皮細胞受到損傷後，將導致血小板活化和凝血因子 V、XII 合成增加，促進凝血功能，使血小板黏附、聚集，造成血管壁增厚、血管腔狹窄，導致血管阻塞，這是同型半胱胺酸的致病機理，也是引起心血管阻塞及中風等的重要因子。



▲圖一：同型半胱胺酸在血漿中的形式



▲圖二：同型半胱胺酸的代謝

同型半胱胺酸與自發性流產

孕婦維持正常妊娠，必須有許多因素共同參與，其中特別是胎盤的發育及維持胎盤正常的血液循環等。Stirling 於 1984 年針對 72 名妊娠的婦女，於妊娠期間進行一系列止血量變的研究，當血液循環出現高凝血(hypercoagulable)狀態，將導致自發性流產[14]。在二十一世紀初期前後，血栓形成(thrombophilias)導致習慣性流產已經有越來越多的研究報導[15-17]，當妊娠婦女產生血栓，並在子宮與胎盤的血管引發血塊凝結，繼而阻斷供應胎兒氧氣和營養的血液循環，將可誘導自發性流產[18]；2000 年 Vollset 針對 14,492 位懷孕併發症婦女進行追蹤 16 年，統計出血中高同型半胱胺酸值的婦女，容易產生妊娠併發症、早產或新生兒體重減輕[6]。Sikora 也指出同型半胱胺酸，葉酸和維生素 B₁₂ 濃度和習慣性流產的關係，當同型半胱胺酸的平均濃度上升及葉酸平均濃度降低，將增加孕婦流產的機率；Sikora 又以彩色

多普勒超音波針對不明原因習慣性流產及一般婦女進行子宮動脈的搏動(pulsatility; PI) 測量，結果指出高同型半胱胺酸濃度與習慣性流產的發生以及在子宮-胎兒血管病變是有關的[19, 20]。妊娠期間，同型半胱胺酸是可通過人類穿過微絨毛質膜 (microvillous plasma membrane; MVM) 和胎盤的整個運輸系統，因此，當孕婦體內過量的同型半胱胺酸無法代謝完成，將會轉移至胎兒，這會是直接影響到日後胎兒的成長是否健康的重要因素之一[21]。

台灣從 1984~2007 年起對新生兒進行篩檢，包括苯酮尿症、半乳糖血症、同型半胱胺酸尿症、先天性甲狀腺低下症等。在這期間共篩檢了五百五十多萬人次，篩檢率也從 6.7%達到 99%，總計確認陽性個案共 92,207 名，其中有 43 名同型半胱胺酸尿症[22]，病患特點為呈現多發性血栓栓塞、智能低下、晶體異位，骨骼異常，甚而造成全身多器官病變等。這類篩檢都

是對已經出生的新生兒做檢測，至於如何預防產下先天缺陷兒及避免自發性流產，有些臨床醫生會建議孕婦做同型半胱胺酸測試，當同型半胱胺酸值偏高時，站在預防醫學的立場，通常會建議婦女服用高劑量葉酸和維生素B群，以改善同型半胱胺酸的代謝，降低同型半胱胺酸血漿中濃度[19]。

同型半胱胺酸分析方法

同型半胱胺酸的測定(表一)：同型半胱胺酸分子量只有 132.5Dalbs，由於分子量十分的小，臨床檢測不易。早期使用同位素法/放射免疫法，但由於操作繁瑣且具輻射污染性，現今已失去市場競爭力。目前常見的檢測方法有：利用 HPLC 高效液相層析法，這是應用極為廣泛的化學分析方法，但儀器設備費用昂貴，操作嚴格，這是它的主要缺點。另外、市面上還有利用與蛋白質結合的 Hcy 轉換成 SAH-L-Hcy，並加入標記的 SAH-L-Hcy，利用捕捉此小分子的免疫競爭法來定量同型半胱胺酸濃度的，如 ELISA 和螢光偏振等免疫方法。另外還有生化循環酶法：是利用前述的小分子捕捉原理，將 Hcy 利用 SAHase 酶轉化成為游離狀態，加入共價鍵基底物，產生腺苷(adenosine)後再水解成氨(NH₃)及次黃嘌呤(Hypoxanthine)，此時氨(NH₃)再與谷氨酸脫氫酶 (GLDH)作用下，使 NADH 轉化成 NAD⁺，Hcy 的

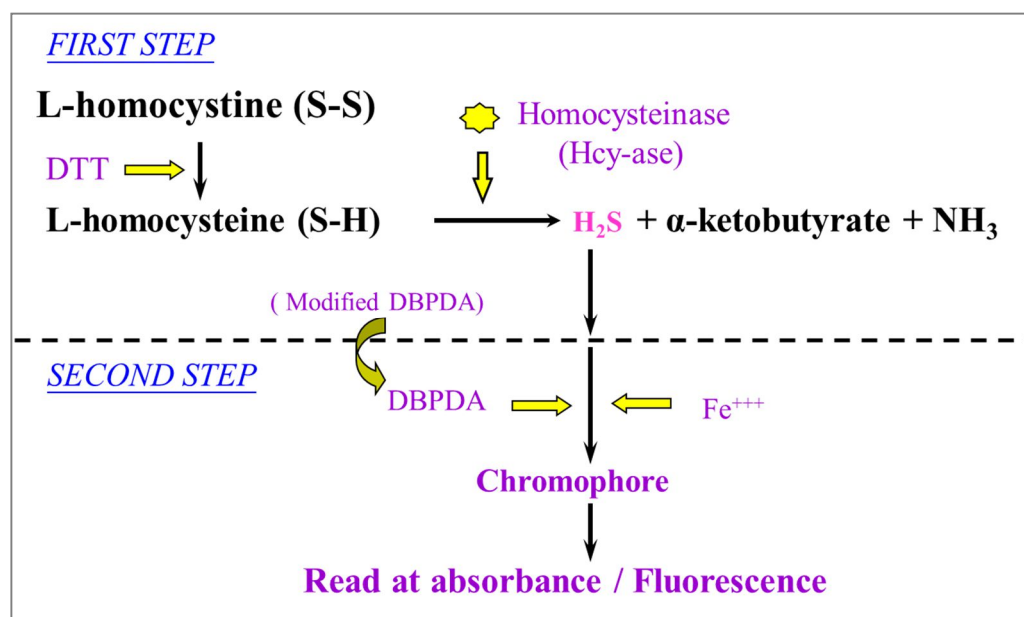
濃度與轉化成 NADH 速率成正比。但以上這些方法都是屬於逆向的數據判讀，也就是說，檢測數據愈低表示濃度愈高，反之亦然，數據結果變化差異相對會較大，而且都是在大型自動化生化儀器上操作檢測。目前新上市的一種裂解酶螢光定量法(圖三)，這是利用，DTT(Dithiothreitol)將血漿中與蛋白質結合的同型半胱胺酸還原後，加入同型半胱胺酸裂解酶(Hcy-ase)，產生 H₂S、ketobutyrate 和 NH₃ 再加入呈色劑(N,N-dibutyl phenylene diamine; DBPDA)和氧化劑(Fe³⁺)，利用螢光檢測儀(JD-OP-162-HCY 利用螢光方法(Ex660/Em710)測量 H₂S 的含量，當 H₂S 含量愈高，表示同型半胱胺酸濃度高。此方法操作簡易，報告快速，且這個方法檢測為“總同型半胱胺酸(tHcy)”含量，與其他方法僅檢測“同型半胱胺酸”含量，無法同時測得其他雙硫鍵結化合物和游離的同型半胱胺酸，這是「裂解酶螢光定量法」與其他檢測方法最大不同之處。

結論

目前國人的結婚年齡逐漸升高，高齡孕婦本就較不容易受孕，再加上生育率逐年降低，站在優生保健及預防醫學的角度，婦女婚、孕前健康檢查及產前檢查應將同型半胱胺酸列為檢查項目，以避免血漿中高同型半胱胺酸引起自發性流產，或出生先天異常的胎兒。

表一：同型半胱胺酸檢測方法比較

測定方法	說明
HPLC 高效液相層析法	儀器價格昂貴
同位素法/放射免疫法	靈敏度高、特異性強，但操作繁瑣且具輻射污染
螢光偏振免疫法	須具備螢光偏振檢測儀
ELISA 免疫法	儀器要求不高，但步驟繁瑣
生化循環酶法	可上生化全自動分析儀
裂解酶螢光定量法	靈敏度高、特異性強，操作簡便、報告快速，唯一能測 tHcy 的方法



▲圖三：裂解酶螢光定量法

誌謝

感謝杏恩生物科技股份有限公司，何董事長提供實驗技術及寶貴經驗，使本文章更臻完美。

參考文獻

- Hofmann, K. Vincent du Vigneaud: May 18, 1901-December 11, 1978. Biographical memoirs. National Academy of Sciences. 1986;56: 543-95.
- Ragnarsson, U. The Nobel trail of Vincent du Vigneaud. Journal of peptide science : an official publication of the European Peptide Society. 2007;13:431-33.
- Gerritsen, T., and Waisman, H.A. Homocystinuria, an Error in the Metabolism of Methionine. Pediatrics 1964;33:413-20.
- Carson, N.A., and Neill, D.W. . Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. Archives of disease in childhood. 1962; 37:505-13.
- McCully, K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. The American journal of pathology. 1969;56: 111-28.
- Vollset, S.E., Refsum, H., Irgens, L.M., Emblem, B.M., Tverdal, A., Gjessing, H.K., Monsen, A.L., and Ueland, P.M. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. The American journal of clinical nutrition. 2000;71:962-68.
- Bottiglieri, T., Parnetti, L., Arning, E., Ortiz, T., Amici, S., Lanari, A., and Gallai, V. Plasma total homocysteine levels and the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene: a study in an Italian population with dementia. Mechanisms of ageing and development. 2001;122: 2013-23.
- Hanta, I., Soydas, Y., Karatasli, M., Koseoglu, Z., Satar, S., and Hasturk, S. Plasma homocysteine level and 677C-->T mutation on the MTHFR gene in patients with venous thromboembolism. Bratislavske lekarske listy. 2010;111: 70-3.
- van der Gaag, M.S., Ubbink, J.B.,

- Sillanaukee, P., Nikkari, S., and Hendriks, H.F. Effect of consumption of red wine, spirits, and beer on serum homocysteine. *Lancet*. 2000;355:1522.
10. Dworzanski, W., Opielak, G., and Burdan, F. [Side effects of caffeine]. *Polski mercuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2009;27: 357-61.
11. Foley, R.N., Herzog, C.A., and Collins, A.J. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: the United States Renal Data System Wave 2 study. *Kidney international*. 2003;63:1462-67.
12. McCaddon, A., Hudson, P., Davies, G., Hughes, A., Williams, J.H., and Wilkinson, C. Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2001;12: 309-13.
13. Tu, M.C., Huang, C.W., Chen, N.C., Chang, W.N., Lui, C.C., Chen, C.F., Chen, C., Wang, Y.L., Lin, Y.T., and Chang, C.C. Hyperhomocysteinemia in Alzheimer dementia patients and cognitive decline after 6 months follow-up period. *Acta neurologica Taiwanica*. 2010;19:168-77.
14. Stirling Y., Woolf L., North W.R., Seghatchian M.J., Meade T.W.: Haemostasis in normal pregnancy. *Thrombosis and haemostasis* 1984, 52(2):176-182.
15. Nelen, W.L., van der Molen, E.F., Blom, H.J., Heil, S.G., Steegers, E.A., and Eskes, T.K. Recurrent early pregnancy loss and genetic-related disturbances in folate and homocysteine metabolism. *British journal of hospital medicine*. 1997;58: 511-13.
16. Nelen, W.L., Blom, H.J., Thomas, C.M., Steegers, E.A., Boers, G.H., and Eskes, T.K. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *The Journal of nutrition*. 1998;128:1336-41.
17. Kumar, K.S., Govindaiah, V., Naushad, S.E., Devi, R.R., and Jyothy, A. Plasma homocysteine levels correlated to interactions between folate status and methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2003;23:55-8.
18. Pabinger, I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Hamostaseologie*. 2008;28:130-4.
19. Sikora, J., Magnucki, J., Zietek, J., Kobielska, L., Partyka, R., Kokocinska, D., and Bialas, A. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 concentration in patients with recurrent miscarriages. *Neuro endocrinology letters*. 2007;28: 507-12.
20. Sikora, J., Magnucki, J., Zietek, J., Kobielska, L., Partyka, R., Kokocinska, D., and Bialas, A. Homocysteine serum concentration and uterine artery color Doppler examination in cases of recurrent miscarriages with unexplained etiology. *Neuro endocrinology letters*. 2007;28:502-6.
21. Tsitsiou, E., Sibley, C.P., D'Souza, S.W., Catanescu, O., Jacobsen, D.W., and Glazier, J.D. Homocysteine transport by systems L, A and y+L across the microvillous plasma membrane of human placenta. *The Journal of physiology* . 2009;587:4001-13.
22. 預防醫學基金會.台灣國內新生兒篩檢之現況. 2013

抗生素研發的新思維

陳俐奴

新光醫院病理檢驗科

摘要

由於現階段抗生素的研發不及致病菌株抗藥性於全球的散播速度，因此對人類感染症的照護而言存在著不足的危機。目前發展平台除人工合成性抗生素外多由篩選天然環境中微生物的抗菌物質加以純化，然環境中的細菌或黴菌受限於實驗室培養條件之不足，使得大自然中有潛能成為抗生素卻無法被培養分離者高居 99% 之多。因此近年學者們致力於“in situ”培養的技術以改善其培養環境，譬如近期應用一新技術設備 i-chip 培養槽來培養土壤或海水裡的微生物並將之歸回天然所屬環境中進行培育以獲眾多單一菌種，並以此法成功發現一新型天然抗生素。研究者們認為未來結合新式培養能力、基因序列分析、生物資訊學、化學結構分析等技術將可突破目前開發微生物的天然代謝產物作為抗生素之現有難度與瓶頸。

關鍵詞：菌體天然性產物(bacterial nature compounds)；i-chip (isolation-chip)

前言

1929 年由黴菌 *Penicillium notatum* 中萃取抗菌代謝物而研製出抗生素 penicillin [1]，自 1940 年代被使用於人類感染症治療後開啟菌體天然性產物(bacterial nature products)廣泛應用的時代，然而可被實驗室培養分離作為抗生素的菌種實際僅佔天然環境中的 1%[2]；因此至 1960 年代天然物質類抗生素的開發即已幾乎資源用盡[3]。抗生素研發平台有二，其一為利用天然化合物衍生，其二為人工合成性化學物質(synthetic compounds)，然而人工合成性化學物質的製量與先天優勢上，並無法取代天然性產物[4]，參照表一與表二[5]，

其首要難題在於合成性物質難以進入細菌細胞；反之環境中為相互生存競爭而演化出的菌體產生的天然性代謝物較易突破此屏障。目前天然性抗生素的尋找多採用分離自土壤的菌種萃取物測試培養基上的待測菌株以篩選抗菌物質加以純化及後續試驗，但其最大挑戰即是人工培養條件之不足。新世紀人類因醫學進步延壽之時卻也須同時面對各類因抗藥性菌株快速增衍傳播而產生治療困難的感染症，相對應的有效抗生素研發卻面臨著追趕抗藥菌生成的危機[6]。現時學者們致力於新型天然抗生素的研究包括增進技術設備來培養環境中仍未被開發的 99% 抗生

通訊作者：陳俐奴

連絡電話：28332211 -2116

e-mail: T007140@ms.skh.org.tw

連絡地址：北市士林區文昌路 95 號 新光醫院病理檢驗科細菌組

民國 104 年 4 月 27 日受理；民國 104 年 7 月 31 日受理刊登

表一、臨床上較少使用的人工合成性抗生素

Antibiotic class	Example of clinically used drugs	Biological target
Sulfonamide	Sulfamethoxazole	p-Aminobenzoic acid synthase
Diaminopyrimidine	Trimethoprim	Dihydrofolate reductase
Fluoroquinolone	Ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin	Topoisomerase II
Oxazolidinone	Linezolid	Ribosome; peptidyl transfer center
Nitroimidazole	Metronidazole	Covalent modification of multiple targets

Can. J. Microbiol. 60: 147–154 (2014)

表二、臨床上廣為使用的經由細菌或黴菌所產生的天然抗菌物質

Chemical scaffold	Example of clinically used drugs	Biological target
β-Lactam	Penicillins: amoxicillin, ampicillin, piperacillin Cephalosporins: cephalexin, cefaclor, ceftazidime Carbapenems: imipenem, meropenem	Peptidoglycan synthesis; transpeptidases Peptidoglycan synthesis; transpeptidases Peptidoglycan synthesis; transpeptidases
Glycopeptide	Vancomycin	Peptidoglycan synthesis; binding to acyl-D-Ala-D-Ala
Macrolide	Erythromycin, clarithromycin, azithromycin	Ribosome; blocks peptide exit tunnel in the large subunit
Lincosamide	Clindamycin	Ribosome; blocks peptide exit tunnel in the large subunit
Aminoglycoside	Gentamicin, tobramycin, amikacin	Ribosome; impairs cognate aminoacyl-tRNA recognition small subunit
Streptogramin	Synercid (mixture of quinupristin + dalbapristin)	Ribosome; inhibition of peptidyltransfer, block peptide exit tunnel in large subunit
Tetracycline	Doxycycline, minocycline	Ribosome; blocks aminoacyl-tRNA binding to small subunit
Rifamycin	Rifampin	RNA polymerase
Lipopeptide	Aptomycin	Cell membrane
Cationic peptide	Colistin	Cell membrane

Note: List is incomplete and includes semisynthetic drugs.

Can. J. Microbiol. 60: 147–154 (2014)

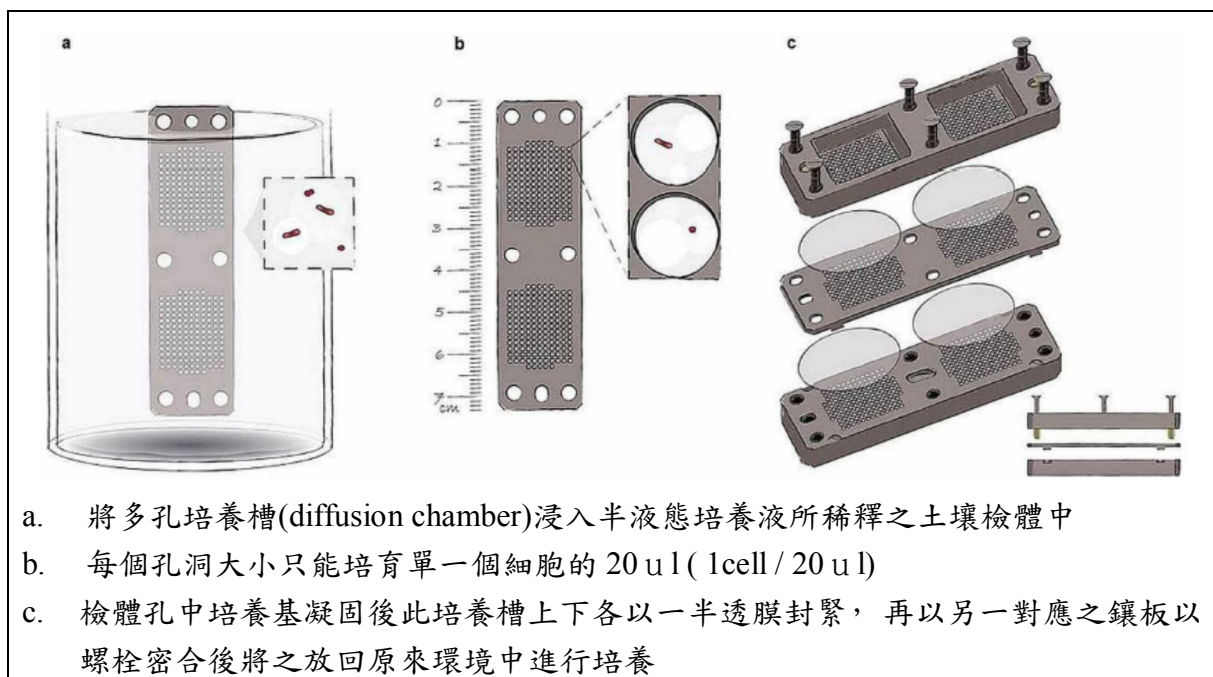
素原料[7]、已萃取的天然物質抗生素製劑的再造[8]、藥物的結合加成應用、標的性藥物的研究等方式以促進各種天然性產物類新藥的發明。

新世紀菌體天然性產物類抗生素研發之方向

一、新化合物(novel compounds)的製造：

傳統上多將土壤中的菌體培養至培養基後，將待測菌株萃取後作用在藥敏平板上進行敏感性試驗，如能有效抑制其生長即可初步篩選為可能的抗菌物質，再將之進行一系列繁複的化學結構組成分析，以便純化製成抗生素。接下來經過嚴謹的最低抑菌濃度測定(Minimum inhibitory concentration: MIC)、最低殺菌濃度測定

(Minimum bactericidal concentration: MBC) 測試決定其藥性適用範圍(antibacterial spectrum)；及以細胞株與活體動物進行毒性試驗以便確認此抗生素用於治療之可行性與否。然而傳統抗生素研發策略中最具有挑戰性的地方有二，分別為：如何提高天然菌之培養分離能力；以及提高萃取與分析有效抗菌物質的能力。因而一直以來此類抗生素的發明多由已製出的天然物質庫裡的材料進行再次的組合或研發，由全新抗菌物質所研製的抗生素產生率是相對較困難且少量的[4]。有鑑於此，美國生物學家 Kim Lewis 團隊今年初發表於 NATURE 期刊的研究[7]即是利用其研發之多孔擴散槽(diffusion chamber) i-chip[9](圖一)，將為培養單一



▲圖一、用於培養環境土壤之新設備 i-chip

菌株而設計之每孔僅容一顆細胞的 20 u l 微量孔洞之多孔培養槽(central plate)浸入以半液態培養液作稀釋的土壤檢體中，待其冷卻形成固體後將此檢體槽雙面封上半透膜以利吸取環境溫濕度及其他生長因子等需求，上下各以一相對應的鑲板以螺栓密合後將之放回原來環境中進行就地培養，經過數週的培育後可有效並多量培養出原本無法人工培養的眾多天然菌種且此法亦可應用於其它如海水、唾液、泥漿等檢體。以此技術進行至少 10000 種天然物質的大量篩選，發現由一暫時命名為 *Eleftheria terrae* 的新菌種萃取物具有抗菌效能，經純化後進行基因序列分析及核磁共振(NMR)、質譜(mass spectrometry)分析以了解其立體化學結構與質量大小，結合資訊與技術製出一新型抗生素。其機轉為與菌體細胞壁合成前驅物(peptidoglycan precursor)之 lipid I 和 lipid II 結合而抑制其細胞壁合成，且經由

抑制 taichoic acid 合成而可促進細胞自體溶解[10]。實驗顯示它可有效對抗革蘭氏陽性致病菌且包括多重抗藥菌株如 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)、Vancomycin-resistant *Enterococci*(VRE)、Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*(VISA) 甚至結核桿菌(*M.tuberculosis*)。動物試驗亦顯示老鼠致死劑量的金黃色葡萄球菌多重抗藥菌株(MRSA)菌血症因注射此抗生素而全數存活;並於實驗中將金黃色葡萄球菌(*Sta.aureus*)菌株與藥物經數代次培養後獲得不易產生抗藥性的結果; Kim Lewis 認為或許與此抗生素標的為菌體細胞壁而非蛋白質，且其作用位置為與使用近 30 年才出現少數抗菌性的革蘭氏陽性菌強效抗生素 vancomycin 同為 lipid II，因而推論此新抗生素或許能有效預止抗藥性產生至少一長段時期[7]。

二、已存在之天然產物的再研發 (rediscovery of known compounds)

首先自 1970 年代起研究者們為了能增強抗菌能力而將抗生素的原型結構如 β -lactam, macrolide, quinolone 等類進行周邊官能基化學物修飾而產生不同的世代(generation) [5]。其次如前所述，雖然至 2002 年時即有 16500 種已知的抗菌物質被開發出來，然而經諸多試驗後並未符合作為人體藥物的標準[11]，它們可能結構不穩定或對人體毒性太強或多半需經化學結構上的修飾方能更具藥物特質[5]。之前對於抗生素的期許多是能廣泛甚至全面抗菌型，而今因應再製能力的提升，新思維包括：1.重新開發窄效性抗生素：雖然至 2002 年時，已有 16500 種抗菌物質被開發出來，然而卻多屬於窄效性抗生素，但有些製藥公司仍重新開發上市，如 1980 年即已開發之 daptomycin(Cubicin)[12]，90 年末才被一小公司推出上市，臨床上只能使用於對抗革蘭氏陽性菌且無法治療肺炎，但此藥仍於 2012 年賣出 9 億加幣的業績。2. 以菌體細胞作為抑菌標的：利用基因工程技術削弱特定標的基因，繼而能夠抑制特定基因的產物或途徑；例如由默克公司所找出新的抑制菌體脂質生成的抗菌劑 platensimycin[13]。3.已知抗生素製造菌的新型抗菌力再發現：如 β -lactam 類抗生素 cephamycin 的製造者黴菌 *Streptomyces clavuligerus*，因隨環境中周圍對其產生抗性的菌體為生存而共同演化後生成 β -lactamase 抑制劑 clavulanic acid 藉以重獲抗菌能力[14]。4.併用抗生素或其他生物活性化合物(包括天然物質)：此法不僅能擴大抗菌範圍，且有藥效加成作用[15]，此種併用抗生素的方式稱為一致性

配對(congruous pairs)。5.配對使用抗生素與一非抗生素藥物(syncretic pairs)：如研究所載，併用抗腹瀉藥物 loperamide(Imodium)能使 tetracycline 增加療效[16]；或是併用抗血栓藥物 ticlopidine 能恢復 cephalosporin 類對 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)的抑制能力[17]。6.抑制菌體毒性因子之藥物的研發：開發新的天然產物以便抑制毒性因子(virulence factor)，此作用不在於殺死菌體，而是抑制其感染。如一個經由基因工程製出的 *Salmonella typhimurium* 會分泌磷脂質酵素 A2(phospholipase A2)，此酵素能有效阻斷一些革蘭氏陰性菌分泌系統的蛋白組合[18]；或是如文獻所述，經由大量篩選發現一天然產物可抑制霍亂弧菌主要毒力因子，並以動物實驗證明此抑制力可阻斷霍亂菌於新生鼠腸道的聚生[19]；7.此外生物膜也是一些致病菌的毒性所在，在此等生物膜的保護下，有些抗生素是無法發揮作用，而造成慢性發炎或是嚴重感染，尤其是有置入導管或是使用人工關節的情況[20]。目前在市面上沒有任何藥物的設計是用來減弱微生物產生的毒性，但是隨著抗生素的漸漸失效以及分子診斷醫學的日漸茁壯，此等藥物的開發應是指日可待。

結論

大自然菌體隨著環境不斷演化，因而具有進入(penetration)致病菌細胞及攻擊標標的物(如抑制其蛋白質或葉酸合成)的先天性優勢，因而若能由天然環境裡的菌來製造出抗菌性代謝產物(nature metabolic compounds)便會是抗生素製藥一浩瀚欣喜的資源。過往受限於培養能力

及分離純化與化學分析等條件與技術之不足，現今新世紀諸多技術如基因定序既可將菌體基因完全展開而推知可能的抗菌活性區域與數量，並可將新天然產物與已知抗菌化合物進行比對[21]；而利用 NMR 及 MS 儀器進行化學結構分析以提高其解析力與了解其立體結構便於化學家們穩定天然產物之結構與藥性之修飾[22]；萃取和純化天然產物的能力也因色層分析儀(chromatography)等工具的效能增高而可獲更佳更快的產物。最後不能不提的是 Kim Lewis 團隊被譽為近三十年重大突破與開創性(groundbreaking)的利用新設備 i-chip 原地培養增殖過往無法人工培育(uncultured)的多種環境菌類，並將之篩選分析後終產出一新型抗生素，雖然其對抗多重抗藥菌能力及無抗藥性出現的結論(free of resistance)仍屬實驗性成果，卻已為未來天然性抗生素之研發帶來創新而優越的培養技術與新發展的可能。結合新天然抗菌產物之培養篩選效力及已有的眾多未製成的天然產物再製能力的提升，面對抗藥菌的挑戰期許能有更多卓越的對策與發明。

參考資料

1. Fleming, A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br. J. Exp. Pathol.* 10, 226–236(1929).
2. Lewis, K. Platforms for antibiotic discovery. *Nature Rev. Drug Discov.* 12, 371–387(2013).
3. Lewis, K. Antibiotics: Recover the lost art of drug discovery. *Nature* 485, 439–440(2012).
4. Payne, D. J., Gwynn, M. N., Holmes, D. J. & Pompliano, D. L. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nature Rev. Drug Discov.* 6, 29–40 (2007).
5. Wright, G.D. Something old, something new: revisiting natural products in antibiotic drug discovery. *Can. J. Microbiol.* 60: 147–154 (2014)
6. Spellberg, B. & Shlaes, D. Prioritized current unmet needs for antibacterial therapies. *Clin. Pharmacol. Ther.* 96, 151–153 (2014).
7. Kim Lewis. etc. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature.* 517 : 455-459 (2015)
8. Morrison, K.C., and Hergenrother, P.J. 2014. Natural products as starting points for the synthesis of complex and diverse compounds. *Nat. Prod. Rep.* 31(1): 6–14
9. Epstein, S. Use of Ichip for High-Throughput In Situ Cultivation of “Uncultivable” Microbial Species *APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY*, Apr. 2010, p. 2445–2450
10. Bierbaum, G. & Sahl, H. G. Induction of autolysis of staphylococci by the basic peptide antibiotics Pep 5 and nisin and their influence on the activity of autolytic enzymes. *Arch. Microbiol.* 141, 249–254 (1985).
11. Berdy, J. 2005. Bioactive microbial metabolites. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 58(1): 1–26.
12. Eisenstein, B.I., Oleson, F.B., Jr., and Baltz, R.H. Daptomycin: from the mountain to the clinic, with essential help from Francis Tally, MD. *Clin. Infect. Dis.* 2010.
13. Wang, J., Soisson, S.M., Young, K., Shoop, W., Kodali, S., Galgoci, A., et al. 2006. Platensimycin is a selective FabF inhibitor with potent antibiotic properties.
14. Song, J.Y., Jeong, H., Yu, D.S., Fischbach, M.A., Park, H.S., Kim, J.J., et al. 2010. Draft genome sequence of *Streptomyces clavuligerus* NRRL 3585,

- a producer of diverse secondary metabolites. *J. Bacteriol.* 192(23): 6317–6318.
15. Keith, C.T., Borisy, A.A., and Stockwell, B.R. 2005. Multicomponent therapeutics for networked systems. *Nat. Rev. Drug Discov.* 4(1): 71–78.
16. Ejim, L., Farha, M.A., Falconer, S.B., Wildenhain, J., Coombes, B.K., Tyers, M., et al. 2011. Combinations of antibiotics and nonantibiotic drugs enhance antimicrobial efficacy. *Nat. Chem. Biol.* 7(6): 348–350. doi:10.1038/nchembio.559. PMID:21516114.
17. Farha, M.A., Leung, A., Sewell, E.W., D’Elia, M.A., Allison, S.E., Ejim, L., et al. Inhibition of WTA synthesis blocks the cooperative action of PBPs and sensitizes MRSA to β -lactams. *ACS Chem. Biol.* 8(1): 226–233. 2013.
18. Hung, D.T., Shakhnovich, E.A., Pierson, E., and Mekalanos, J.J. 2005. Smallmolecule inhibitor of *Vibrio cholerae* virulence and intestinal colonization. *Science*, 310(5748)
19. Felise, H.B., Nguyen, H.V., Pfuetzner, R.A., Barry, K.C., Jackson, S.R., Blanc, M.P., et al. 2008. An inhibitor of Gram-negative bacterial virulence protein secretion. *Cell Host Microbe*, 4(4): 325–336.
20. Worthington, R.J., Richards, J.J., and Melander, C. 2012. Small molecule control of bacterial biofilms. *Org. Biomol. Chem.* 10(37): 7457–7474.
21. Blin, K., Medema, M.H., Kazempour, D., Fischbach, M.A., Breitling, R., Takano, E., and Weber, T. 2013. antiSMASH 2.0 — a versatile platform for genome mining of secondary metabolite producers. *Nucleic Acids Res.* 41(Web Server issue): W204–W212.
22. Yang, J.Y., Sanchez, L.M., Rath, C.M., Liu, X., Boudreau, P.D., Bruns, N., et al. 2013. Molecular networking as a dereplication strategy. *J. Nat. Prod.* 76(9): 1686–1699.

疑似高頻率抗原抗體 Anti-Jk3 造成遲緩性溶血性輸血反應之案例分享

張彥明

台北醫學大學・衛生福利部雙和醫院 血庫

摘要

大部分台灣人的紅血球上都有 Kidd(Jk)的血型抗原，Jk null 的血型是屬於罕見的，當 Jknull 的人因懷孕或輸血而接觸到 Kidd 血型抗原後，是容易產生 Anti-Jk3 抗體，而 Kidd 血型抗體的特性是容易因抗體力價不高，而造成血庫輸血前檢查不易察覺到抗體的存在，進而造成輸血不良反應，本次分享的案例是一位中年女性輸用 6 單位的紅血球濃厚液後，疑似產生了 Anti-Jk3 抗體並造成遲緩性溶血性輸血反應，並由此案例讓我們注意到用血安全並不是單靠輸血前檢查就足夠的，也要做好完善的抗體紀錄與輸血史來加強用血安全，更希望用血單位可以做好輸血前評估，減少不必要的輸血，降低發生輸血不良反應的風險。

關鍵詞：Kidd blood group、Jknull、Anti-Jk3、Delayed Hemolytic Transfusion Reaction

前言

Kidd 血型系統是人類除了 ABO 及 Rh 血型系統外，其他主要的血型系統之一，首例發生於 1951 年在一位新生兒溶血症的母親血液中發現了 Anti-Jk^a，隨後在 1953 年在一位輸血反應的病人血液中發現 Anti-Jk^b。其血型抗原有 Jk^a、Jk^b 及 Jk3(可能是 Jk^a 及 Jk^b 的共同抗原表位)三種，是由第 18 對染色體的對偶基因控制，屬於蛋白質抗原，直接表現於紅血球的細胞膜上。

見表一(台灣人 Kidd 血型系統的頻率)，大部分的台灣人都有 Kidd 的抗原基因，而 Jknull 的血型頻率是屬於罕見的，第一例發現於菲律賓的一位女性，她的異體抗體

會與所有供血者的血球產生凝集反應，進而注意到她是 Jk_{null} 的血型。Jk_{null} 血型大致區分兩種遺傳模式，一種是隱性基因 *jk* 的遺傳，另外一種是顯性抑制基因 *In(Jk)* 的遺傳，其中 *In(Jk)* 遺傳的人，可用抗體吸附沖出的方法，間接測出微弱的 Jk 抗原，所以此遺傳模式的人較不容易產生相對應的 Anti-Jk3 抗體。

表一 台灣人 Kidd 血型系統的頻率

Kidd 血型	表現型	台灣人頻率
Jk1	Jk(a+b-)	23%
Jk2	Jk(a-b+)	29%
Jk3	Jk(a+b+)	48%
Jknull	Jk(a-b-)	罕見

Kidd 血型抗體常見的產生原因為懷

通訊作者: 張彥明

連絡電話: (02)2249-0088 #1400

E-mail: 09577@s.tmu.edu.tw

連絡地址: 235 新北市中和區中正路 291 號 (雙和醫院 實驗診斷科)

民國 104 年 6 月 23 日受理;104 年 7 月 30 日受理刊登

孕或輸血所造成，抗體主要屬於 IgG，可造成新生兒及胎兒的溶血症，也常引起遲緩性的溶血性輸血反應，並且可固定補體，但通常補體反應到 C3b 就會停止，不再進行下去，可是還是有機率因產生 IgM 抗體或抗體力價較高時，引發完整的補體反應，造成血管內容血並導致或促成瀰漫性的血管內凝血。因為 Kidd 的血型抗原性低，久未受到 Kidd 抗原的刺激，抗體力價會降低，導致血庫的血清學檢查無法偵測出來，另外此血型抗體也容易在檢體儲存期間力價減弱，所以 Kidd 血型抗體最大的問題就是引起遲緩性的溶血性輸血反應。

案例報告

此案例於 102 年 8 月 30 日收到消化內科病人(女性、血型 O 型、Rh D 陽性)的檢驗申請單，要求檢驗 DAT 及 IAT，其檢驗結果 DAT 為陰性反應，但 IAT 卻為陽性反應，因而進行不規則抗體鑑定來確認是何種抗體造成 IAT 呈陽性反應。在進行不規則抗體鑑定後，發現此抗體可與 Screening cell 及鑑定用的 Panel cell 在 AHG phase 呈全凝集反應(MP 法亦同)，唯獨與病人的自體紅血球呈陰性反應。抗體鑑定實驗結果如表二。

分析抗體鑑定實驗結果，因在傳統法室溫期皆無反應，故推測抗體應該是屬於

表二 抗體鑑定實驗結果

Panel cell	Rh-Hr					Kell		Duffy		Kidd		Lewis		MNS				P1	MP	傳統法		
	D	C	E	c	e	K	k	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	M	N	S	s	P1		RT	37°C	AHG
No. 1	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	+	0	+	+	0	+	0	0	2+	0	0	3+
No. 2	+	+	0	0	+	+	+	+	0	0	+	+	0	+	0	0	+	0	2+	0	+/-	2+
No. 3	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	0	+	0	2+	0	+/-	2+
No. 4	+	0	0	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+	2+	0	+/-	3+
No. 5	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	2+	0	1+	2+
No. 6	0	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	0	+	0	0	2+	0	0	3+
No. 7	0	0	0	+	+	+	0	+	+	+	0	0	+	+	+	+	+	+	1+	0	1+	3+
No. 8	0	0	0	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	+	+	+	0	2+	0	+/-	3+
No. 9	0	0	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	2+	0	1+	3+
No. 10	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+	+	1+	0	1+	3+
No. 11	+	+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	0	+	0	w+	2+	0	1+	3+
SC-I	+	0	+	+	0	0	+	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	0	2+	0	1+	2+
SC-II	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	2+	0	1+	2+
SC-III	+	+	0	0	+	0	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	+	2+	0	1+	2+
Auto	+	+	+	+	+	缺	缺	+	+	0	0	0	缺	+	+	0	缺	0	0	0	0	0

溫型抗體，而此抗體可與 Screening cell 及鑑定用的 Panel cell 在 AHG phase 呈全凝集反應，但因為自體血球對照呈陰性反應，所以可以先排除廣泛性的溫型自體抗體。按照上述分析，此抗體大致可區分兩種可能性，一為合併多種抗體，二為高頻率抗原之相對應抗體。因為 Screening cell 及 Panel cell 皆呈陽性，從此方向思考是無法鑑定出抗體，並且我們注意到病人的血清與自體細胞呈無凝集反應，所以我們測試病人紅血球上的抗原，藉此排除部分相對應的抗體，測試結果如表三。測試完病人的 Phenotyping 後，因 Rh 及 Duffy 抗原全為陽性，故先排除了 Rh 及 Duffy 兩血型抗體，且上述有提到此抗體應為溫型抗體，於是大膽排除常為冷型抗體的 Lewis、P1 及 MN 血型抗體。而因當時缺少 Kell 血型抗體及 Anti-s 的抗血清試劑，故並未測試，但國人 K 抗原頻率為 0%，k 抗原及 s 抗原頻率將近 100%，所以也暫時不考慮。唯一較值得注意的是病人血球上 Jka 及 Jkb 抗原皆為陰性，故高度懷疑抗體為罕見的 Anti-Jk3。

討論

Anti-Jk3 是屬於較罕見，但在臨床上卻是有意義的抗體，當血型 Jk_{null} 也就是 Jk(a-b-) 的人接觸到(懷孕 or 輸血) Kidd 血型抗原，是容易產生此種抗體的，在血庫血清學檢查，除了自己的血球外，此抗體會與所有篩檢及鑑定的細胞組呈凝集反

應，因為這些細胞組皆有 Jk^a(+) and/or Jk^b(+) 的抗原(大部分的種族皆有 Kidd 的血型抗原，Jk_{null} 血型是屬於罕見的)。

當懷疑病人抗體為 Anti-Jk3 後，我們查看病人的病歷及輸血史後，發現病人是 102 年 8 月 21 日因腸胃道出血進入急診接而住院，在 8 月 21 日到 23 日期間共輸了 6 單位的紅血球濃厚液 (8/21 抗體篩檢為陰性)，而且病人血紅素也預期增加。但我們發現在 8 月 26 日及 27 日的生化及尿液報告中，病人似乎有黃疸及血管外溶血的狀況，而且在 8 月 30 日除了 IAT 為陽性反應外，也注意到病人的 Haptoglobin 為 <7.5mg/dL，更能確信病人曾經發生溶血性輸血反應的狀況。檢驗報告如表四。

按照上述的分析，我們推測病人(血型 Jk_{null})曾經因懷孕或者輸血而被 Kidd 血型抗原致敏產生 Anti-Jk3 抗體，但久未接觸 Kidd 血型抗原，使得抗體下降到血清學檢查無法偵測的力價，因而造成 8 月 21 日抗體篩檢呈陰性結果並輸用了 Kidd 抗原陽性的紅血球濃厚液，當再次接觸 Kidd 抗原陽性血球後，引起了追憶性的免疫反應產生 Anti-Jk3 抗體，在 8 月 26 日左右病人產生黃疸，並且相關數據呈現病人體內有血管外溶血的狀況，應為遲緩性溶血性輸血反應，到了 8 月 30 日雖然 IAT 呈陽性反應且 Haptoglobin 低於參考值，但病人的 Bilirubin T 已下降至參考值及 DAT 呈陰性反應，應該是病人體內的外來紅血

表三 受血者紅血球的抗原測試

Rh-Hr					Kell		Duffy		Kidd		Lewis		P1	MNS				
C	D	E	c	e	K	k	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P1	M	N	S	s	H
+	+	+	+	+	缺	缺	+	+	-	-	-	缺	-	+	+	-	缺	+

表四 受血者相關檢驗報告

日期 月/日	抗體 篩檢	抗體 鑑定	DAT	輸用 PRBC	血液數據	生化數據	尿液數據	*RPI
8/21	陰性		陰性	2 單位	Hb=7.1 g/dL HCT= 21.5 % Reticulocyte=3.3 %	GOT=16 IU/L		0.7
8/22				2 單位			Occult blood=陰性 Bilirubin=陰性 *UBG=<1.0 EU/dL	
8/23				2 單位	Hb=9.5 g/dL HCT=28.5 % Reticulocyte=3.4 %			1.23
8/26			陽性		Hb=11.4 g/dL HCT=34.7 % Reticulocyte=4.9 %	GOT=37 IU/L		2.51
8/27						GPT=57 IU/dL LDH=698 U/L Bilirubin D=1.0 mg/dL Bilirubin T=9.5 mg/dL	Occult blood=陰性 Bilirubin=陰性 *UBG=8.0 EU/dL	
8/30	全陽性	全陽性	陰性			Bilirubin T=1.3 mg/dL Haptoglobin=<7.5 mg/dL		

*UBG= Urobilinogen

*RPI = Reticulocyte Production index

球已被破壞的差不多，而膽紅素也被代謝降至參考值，進而康復。另外，病人曾發生遲緩性溶血性的輸血反應，可是血色素卻預期的上升，可能是此次輸血反應屬於血管外溶血，血球破壞的比較緩和，而且病人的腸胃道出血也可能在進急診後已經止血，又因貧血所以骨髓造血功能提升(可參考表四，RPI 指數從輸血前到輸血後陸續上升)，使得病人血球破壞的速度沒有造血及補給血球的速度快，所以造成血色素預期的上升。

對已經產生 Anti-Jk3 的受血者，最好是使用表現型 Jk(a-b-)的紅血球製品，以防

止發生輸血不良反應，值得慶幸的，目前捐血中心有庫存特殊血型的冷凍紅血球供這些罕見血型的受血者使用。除此之外，我們血庫人員應建立完善的輸血史及不規則抗體紀錄，當面臨此類病人需輸血時，我們可以提早準備血品以提升病人安全。

最後，此案例較遺憾的是因病人在康復時，才發現此抗體，所以考量不浪費特殊血品的因素下，並未向捐血中心申請表現型 Jk(a-b-)的冷凍紅血球血品，與病人血清做交叉試驗來完成最後確認，但我們查閱相關案例特點也大致與此案例吻合(見

表五 相關案例				
相關案例 出處及年份	Arch Pothol Lab Med 1999 年	Transfusion 2013 年	Indian J Hematol Blood Transfus 2014 年	台灣醫檢會報 2014 年
病人資料	菲律賓人、女性 B 型、Rh D 陽性 35 歲 懷孕 3 次 生產次數 2 次	菲律賓人、男性 66 歲	馬來人、女性 B 型、Rh D 陽 性 47 歲 懷孕 5 次 生產次數 4 次	台灣人 A 型、Rh D 陽性
前次 用血資料	產後出血 輸 11u PRBC 抗體篩檢陰性	胃底折疊術 OP 輸 6u PRBC 抗體篩檢陰性	經血過多貧血 輸 3u PRBC 抗體篩檢陰性	2011 年 11 月 輸 2u PRBC 抗體篩檢陰性
再次 用血資料	輸血後第 6 天 發燒、Hb 下降 抗體篩檢陽性 DAT 陽性 沖出液與鑑定組 呈全凝集反應	輸血後第 6 天 發燒、Hb7.2 抗體篩檢陽性 DAT 陽性 沖出液與鑑定組 呈全凝集反應	輸血 4 個月後 因子宮切除術 備血 抗體篩檢陽性 DAT、Auto 陰 性 抗體鑑定呈全 凝集反應	2012 年 4 月 消化道手術備血 抗體篩檢陽性 Auto 陰性 抗體鑑定呈全凝 集反應
確認	JK(a-b-) 血球 交叉試驗相容	JK(a-b-) 血球 交叉試驗相容	JK(a-b-) 血球 交叉試驗相容	JK(a-b-) 血球 交叉試驗相容

表五)，皆是前次用血時抗體篩檢為陰性反應，二次用血時抗體篩檢及鑑定呈全陽性反應，而受血者全為 Jk_{null} 血型，故雖然無法完全肯定此抗體為 Anti-Jk3，但推測機率應該是相當高。另外，其中較特別的是在 2013 年 Transfusion 所發表的案例，病人在輸血後第 6 天再次備血發現抗體篩檢、鑑定及 DAT 呈全陽性反應，結果血庫疑似誤判為廣泛性溫型自體抗體，而輸血策略採用交叉試驗反應較弱的血袋給病人輸用，結果造成病人發生了血管內溶血。上述案例讓我們注意到輸血史的重要性，如當時注意到抗體是在輸血 6 天後所產生

的，可能就可以事先注意到異體抗體的存在，此外，也應證 Kidd 血型抗體也是能引發血管內溶血反應。

結論

此案例疑似的抗體 Anti-Jk3 屬於罕見卻又是高頻率抗原的對應抗體，而 Kidd 血型抗體的特性是容易因低效價而使血庫同仁在作輸血前檢查時無法被偵測出來，當未察覺到此抗體而輸用 Kidd 陽性血品後，則是容易產生輸血不良反應的。由此案例也讓我們注意到現今的輸血前檢查並不能百分百的避開所有輸血不良反應，也無法完全保證輸入的紅血球可以

正常的存活，故除了血庫同仁需時時提高警覺並做好完善的抗體紀錄與輸血史外，用血單位應衡量輸血的利與弊，減少不必要的輸血，降低輸血的風險，最後引用許多血庫前輩常說的一句話『預防輸血不良反應最好的方法就是不要輸血』。

參考文獻

1. 孫建峰：2009。第 6 章其它主要血型，144~146 頁，新編輸血醫學，第二版，合記圖書出版社，台北。
2. 林媽利：2005。第 4 章其它血型，110~114 頁，輸血醫學，第三版，健康文化事業股份有限公司，台北。
3. Carol S. Marshall, MD; Denis Dwyre, MD, Robin Eckert, MD; Liisa Russell, MD. 1999. Severe Hemolytic Reaction Due to Anti-Jk3. Arch Pathol Lab Med - Vol 123 : 949-951
4. Matthew D. Cain, MD; Cheryl Roberts, MT(ASCP); Ranjith B. Dissanayake, MD; Jill Adamski, MD, PhD. 2013. Therapeutic plasma exchange for massive anti-Jk3-mediated hemolysis. TRANSFUSION - Vol 53 : 1861-1862
5. Rabeya yousuf. Suria Abdul Aziz. Nurasyikin Yusof. Chooi-Fun Leong. 2014. A Rare Case of Anti-Jk3 Antibody Detected on Pre-Transfusion Investigation. Indian J Hematol Blood Transfus - 30(3) : 208-210
6. 鄭佩宜、王昌玲、詹詠絮：東部地區教學醫院高頻率抗原抗體 Jk3-案例經驗分享。台灣醫檢會報 2014 年第 29 卷第 1 期，12-17 頁

「雙北檢驗醫學雜誌」刊投稿須知

99/4/20 制定醫檢學術會刊
101/1/31 修訂醫檢學術會刊
102/4/28 修訂醫檢學術會刊
103/5/27 更名雙北檢驗醫學雜誌

「雙北檢驗醫學雜誌」主要報導檢驗醫學之相關學術刊物，包括：原著(original study)、綜說(review article)、臨床案例報告(case report)、醫檢新知、醫檢技術、及實驗室管理等。醫檢學術會刊自 103 年 5 月更名改「雙北檢驗醫學雜誌」，為雙月出刊，每月刊登 3 篇，主要以網路刊登發行。雙北檢驗醫學雜誌編輯委員對來稿有刪改權及刊載決定權，以下為本會刊之投稿須知

雙北檢驗醫學雜誌相關稿件：

1. 歡迎檢驗醫學相關報導或其他論述文章，以未曾刊登其他雜誌者為限，文稿以中文撰寫為原則。
2. 撰寫格式
 - (1) 原著：題目、作者、服務單位、關鍵詞(3~5 個)、摘要(200~300 字內)、前言、材料與方法、結果、討論、參考文獻。
 - (2) 綜述：題目、作者、服務單位、關鍵詞(3~5 個)、摘要(200~300 字內)、前言、內容(段落主題)、結論、參考文獻。
 - (3) 案例報告：題目、作者、服務單位、關鍵詞(3~5 個)、摘要(200~300 字內)、前言、案例報告內容、討論、參考文獻。
 - (4) 其他如實驗室管理、檢驗醫學倫理等：比照綜述格式。

首頁：包括題目、作者、摘要(200~300 字內)、關鍵詞(3~5 個)、服務單位、連絡作

者姓名、服務單位、連絡地址及電話、e-mail 信箱網址。

本文（第二頁）：依上述各屬性文章撰寫格式撰寫主文。

表格及圖片說明頁：依本文順序置於本文之後。

3. 版面設定：上：2.54cm、下：2.54cm、左：3.17cm、右：3.17cm。文章內容規定：中文字體以標楷體、英文以 Times New Roman；字型大小 12，標題字型大小 14，行間距為二空格(double spaced)。
4. 「雜誌」內容以電腦打字黑白稿方式呈現，所附圖片及圖表必須清晰、圖、表備註說明以中文方式撰寫。
5. 「雜誌」內容引用他人資料要註明出處；參考資料按引用(參考)先後順序列出。
6. 參考資料的書寫方式，依照 CBE(Council of Biological Editors)手冊原則。期刊：請按(a)作者姓名。(b)發表年份。(c)篇名。(d)期刊名稱包括：卷數、號數及起訖頁數，依序撰寫。書籍：請按(a)著者姓名。(b)出版年度。題目，起訖頁數，編者姓名，(c)書名，卷數或版數。(d)出版商(發行所)，出版地。依序撰寫，五位作者以上時請列出前四位作者，後加上 et al.(斜體字)。作者人數在四位以內者，則全部列出。參考文獻必須標示於句尾[*]。

範例：

- (1) Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaud E, et al.1998.
 - (2) Comparison of the Prognostic value of C-reactive Protein and Troponin I in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol. 82: 845-850.
 - (3) 何敏夫。2000。第七章醣類，250-258 頁，何敏夫著，臨床化學，第三版。合記圖書出版社，台北。
7. 一般稿件篇幅約為 3000 字內。
 8. 投稿稿件範例如附件。

附件：投稿稿件範例

首頁

投稿題目

作者

服務單位(XX 醫院 XX 科)

摘要

(200~300 字)

關鍵詞：3~5 個

通訊作者：

連絡電話：

e-mail：

連絡地址：

民國??年?月?日受理；民國??年 ? 月 ???日受理刊登

第二頁

原著：依序撰寫

前言

XXXXXX [1]

引用文獻

材料與方法

結果

討論

參考文獻

綜述：依序撰寫

前言

XXXXXX [1]

引用文獻

內容(段落主題)

主題一

主題二

主題三

以此類推

結論

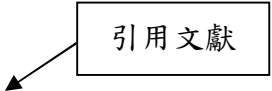
參考文獻

案例報告：依序撰寫

前言

XXXXXX [1]

引用文獻



案例報告內容

討論

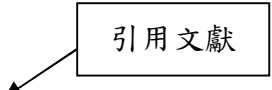
參考文獻

其他如實驗室管理、檢驗醫學倫理：依序撰寫

前言

XXXXXX [1]

引用文獻



內容(段落主題)

主題一

主題二

主題三

以此類推

結論

參考文獻