

Int J Mol Sci, 2019, 20(5):1169.

- [15] BLASER M J, BERG D E. Helicobacter pylori genetic diversity and risk of human disease[J]. J Clin Invest, 2001, 107(7):767-773.
- [16] 师梦, 谢庆芝. 幽门螺杆菌毒力基因与致病性研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2019, 32(3):233-236.
- [17] PEEK R M, THOMPSON S A, DONAHUE J P, et al.
- 短篇论著 •

Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a Helicobacter pylori gene, iceA, that is associated with clinical outcome[J]. Proc Assoc Am Physicians, 1998, 110(6):531-544.

(收稿日期:2019-09-28 修回日期:2020-01-13)

## 41 例 Rh-HDFN 血清学试验和临床检验结果的分析研究

陈盈盈, 周超, 徐军, 尹明伟, 马继华, 陈学军<sup>△</sup>

(浙江大学医学院附属儿童医院实验检验中心输血科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 浙江杭州 310000)

**摘要:**目的 探讨 Rh 新生儿溶血病(Rh-HDFN)血清学试验和临床检验结果及治疗情况,为临床诊治和预后的改善提供一定参考。方法 选取 2015—2018 年该院明确诊断的 41 例 Rh-HDFN 新生儿,系统回顾性分析所有患儿临床资料,根据结果分为抗-D 组,非抗-D 单个抗体组(抗-E/c 组),联合抗体组(抗-Ec 组)。结果 90.24%(37/41)的患儿血清直抗试验阳性 2+或以上,放散试验和不规则抗体筛查全部阳性;抗-D 组、抗-E/c 组、抗-Ec 组分别占病例的 43.90%(19/41)、34.15%(14/41)、21.95%(9/41),其中各组中男女、日龄和血红蛋白水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),胆红素峰值水平抗-E/c 组和抗-Ec 组高于抗-D 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );不同治疗组中,换血组患儿日龄和胆红素峰值较非输血换血组和输血组高,换血组和输血组血红蛋白水平较非输血换血组低,差异有统计学意义( $P = 0.037, 0.010$ )。结论 通过研究加深对 Rh-HDFN 的认识,根据患儿具体情况进行合适的实验室诊断和治疗,同时加强对产妇的血型和不规则抗体的检查,有利于 Rh-HDFN 的及时诊治,减少相应并发症。

**关键词:** Rh 新生儿溶血病; 血清学试验; 临床检验

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.07.026

**中图法分类号:** R722.18

**文章编号:** 1673-4130(2020)07-0883-03

**文献标识码:** B

新生儿溶血病(HDFN)是一种严重的妊娠并发症,指母体内产生针对胎儿红细胞抗原的同种免疫抗体,从而破坏胎儿红细胞而引起新生儿溶血,表现为黄疸、贫血、水肿等症状,甚至造成核黄疸及死亡<sup>[1-2]</sup>,其中最常见的是母婴 ABO 新生儿溶血病(ABO-HDFN),其次为 Rh 新生儿溶血病(Rh-HDFN)。ABO-HDFN 发生的原因是母婴 ABO 血型不合,而非 ABO-HDFN 的发生除此之外,还包括孕妇因不相容性输血史或怀孕史而产生不规则抗体。研究普遍表明 Rh-HDFN 所引起的溶血反应程度相对于 ABO 系统、MNS 系统、Kell 系统等均较严重<sup>[3-4]</sup>,因此人们对 Rh-HDFN 的重视程度越来越高。

Rh 血型系统具有高度多态性和高度免疫源性,主要包括 D、E、C、c、e 这 5 类抗原,这也是与临床患儿发生 Rh-HDFN 关系最为密切的抗原<sup>[5]</sup>。若对这些抗原相应抗体导致溶血病发生的临床检验结果进行分析,将有利于对患儿进行早诊断、早干预、早治疗,降低患儿的病死率。为此,首先通过血清学对本院疑似 Rh-HDFN 的患儿血清进行不规则抗体筛查及鉴

定,随后对各抗体类型组患儿的基本情况、临床检验及治疗情况进行回顾性分析,从而为 Rh-HDFN 提供诊断经验,为临床治疗提供一定参考依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015—2018 年在输血科检测并确诊为新生儿 Rh-HDFN 的患儿 41 例为研究对象,患儿入院时无明显其他重大疾病并发症。其中男患儿 24 例、女患儿 17 例,日龄 1~16 d、平均(3.78±3.80)d。新生儿 Rh-HDFN 诊断标准参照《实用新生儿学》的标准<sup>[5]</sup>。

**1.2 方法** 实验室检查:对疑有患新生儿溶血的患儿,本科室对收到母亲与患儿血标本进行溶血全套检测,包括母子血型、Coombs 试验、游离抗体试验、放散试验及同时送检血常规和胆红素检测。检测到不规则抗体后,将血标本送至浙江省血液中心血站检测具体特异性抗体类型,将其分为抗-D 组、非抗-D 单个抗体组(抗-E/c 组)、联合抗体组(抗-Ec 组)。实验严格按照试剂说明书及《全国临床检验操作规程》(第 4 版)进行操作。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: CHXJS@zju.edu.cn.

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件,用 Shapira-Wilkinson 检验对资料进行正态性检验,符合正态性分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  描述,非正态性分布的计量资料用中位数(四分位数)[ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]描述;正态性分布多个独立样本采用单因素方差分析,非正态性分布多个独立样本采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验分析;计数资料用例数和率表示,率的比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 Rh-HDFN 患儿溶血三项试验结果分析** 研究显示 37 例患儿直接抗球蛋白试验阳性程度达 2+ 或以上,构成比为 90.24%(37/41),放散试验全阳性。此外患儿母血清不规则抗体筛查阳性率为 100%,程度均 2+ 或以上(因患儿不规则抗体全部来源于母亲,故将母血清用于不规则抗体初筛),见表 1。

**2.2 不同抗体类型组性别日龄、胆红素峰值、血红蛋白值情况比较** 不规则抗体筛查阳性的患儿,对其特异性抗体进一步进行鉴定,结果显示抗体类型为抗-D 组 19 例,占 43.90%(19/41);抗-E/c 组 14 例,占 34.15%(14/41);抗-Ec 组 9 例,占 21.95%(9/41)。对各抗体组患儿基本情况比较分析,显示 3 组患儿日龄和性别构成比比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );对胆红素峰值进行比较,发现抗-E/c 组和抗-Ec 组胆红素水平明显高于抗-D 组,抗-Ec 组和抗-E/c 组则无

明显差异,总体差异有统计学意义( $P = 0.017$ );血红蛋白总体水平比较差异无统计学意义( $P = 0.640$ )。见表 2。

**2.3 不同治疗方法各指标水平比较** 参照《实用新生儿学》中 Rh-HDFN 患儿产后治疗方法的标准<sup>[5]</sup>,将其分为非输血换血组、输血组、换血组;患儿经治疗后无其他不良反应。对不同治疗方法的患儿基本情况和胆红素血红蛋白值进行回顾性分析,统计显示非输血换血组、输血组和换血组性别构成比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。换血组日龄较其他两组较小;换血组胆红素峰值较非输血换血组和输血组较高;输血组和换血组血红蛋白水平较非输血换血组低,差异有统计学意义( $P = 0.015, 0.037, 0.010$ )。见表 3。

表 1 Rh-HDN 溶血三项检查及母血清不规则抗体筛查结果

直抗试验	游离试验	放散试验	母血清不规则抗体筛查	阳性率 [n(%)]
+(≥2+)	+	+	+(≥2+)	36(87.80)
+(≥2+)	-	+	+(≥2+)	1(2.44)
+(<2+)	+	+	+(≥2+)	2(4.88)
+(<2+)	-	+	+(≥2+)	1(2.44)
-	+	+	+(≥2+)	1(2.44)

表 2 不同抗体类型组性别日龄、胆红素峰值、血红蛋白值情况比较

组别	n	性别(n)		日龄 [d, M( $P_{25} \sim P_{75}$ )]	胆红素 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$ )	血红蛋白 ( $\bar{x} \pm s, \text{g/L}$ )
		男	女			
抗-D 组	18	10	8	2.0(1.0~8.0)	262.00±96.40	117.11±36.01
抗-E/c 组	14	10	4	1.5(1.0~4.3)	328.07±79.73	107.21±25.65
抗-Ec 组	9	4	5	3.0(1.0~7.5)	364.00±87.24	111.22±17.99
$\chi^2/F$		1.761		0.987	4.531	0.451
P		0.415		0.611	0.017	0.640

表 3 不同治疗方法各组性别、日龄、胆红素峰值、血红蛋白值情况比较

组别	n	性别(n)		日龄 [d, M( $P_{25} \sim P_{75}$ )]	胆红素峰值 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$ )	血红蛋白 ( $\bar{x} \pm s, \text{g/L}$ )
		男	女			
非输血换血组	16	9	7	4.0(1.0~8.0)	278.88±73.03	129.06±32.04
输血组	10	5	5	3.5(2.0~7.8)	276.60±106.00	99.30±20.35
换血组	15	10	5	1.0(1.0~2.0)	357.13±97.36	103.47±23.14
$\chi^2/F$		0.743		8.407	3.608	5.249
P		0.689		0.015	0.037	0.010

**3 讨 论**

本研究首先对 41 例 Rh-HDFN 患儿血清学试验结果进行分析,发现 90.24% 的患儿直抗试验呈阳性或强阳性,母亲不规则抗体筛查均表现为阳性,多项研究表明 Rh 溶血的患儿直抗阳性通常在 2+ 或以上<sup>[6-7]</sup>,但直抗阴性或弱阳性的 Rh 溶血病例偶有报

道<sup>[8]</sup>,研究结果进一步支持了以上结论。

在尚未应用 Rh 免疫球蛋白(Rh IG)注射已致敏的 Rh 阴性血型孕妇预防新生儿溶血病之前,抗-D 是新生儿溶血病致死的一大重要因素。随着 Rh IG 的应用,由抗-D 导致的新生儿溶血已大大减少,Rh 系统其他抗原的同种抗体导致的新生儿溶血病逐渐引起

人们的关注<sup>[7]</sup>。本研究病例中导致 Rh-HDFN 的不规则抗体,最多的仍是抗-D,其次是抗-E/c,抗-Ec,这一结果同国内外研究报道结果基本一致<sup>[9-10]</sup>。目前而言,抗-D 与非抗-D 导致 HDFN 的临床检验结果比较的报道较少,在 PHUNG 等<sup>[11]</sup>的 Rh-HDFN 病例报道中显示抗-D 患儿与抗-E/c 患儿血红蛋白和胆红素峰值总体水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),然而本研究结果显示抗-D 患儿胆红素峰值总体水平较抗-E/c 和抗-Ec 低,而血红蛋白水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明其贫血程度和临床进程相对不严重,这似乎与传统认为抗-D 比非抗-D 导致的 HDFN 临床特征严重的观点不一致,这可能与抗-D 的 HDFN 临床发病进程和表现显现较快的特点并及时进行临床干预有关,此外,部分患儿由外院转至本院前已做相应治疗措施,这也可能是患儿年龄在各抗体类型组中统计并无差异的原因之一。该结果表明非抗-D 发生同种免疫溶血病其临床特征较为严重,尤其是联合抗体同时存在时更严重,多项报道也支持了这一结果<sup>[12-14]</sup>,临床工作中应当引起足够重视。

新生儿溶血病的治疗主要包括蓝光照射、丙种球蛋白注射、输血、换血等。对不同治疗方法患儿临床指标进行回顾性分析,表明患儿临床进展越快,如贫血程度、溶血程度越严重,光疗等其他方法失败者应及时进行换血治疗,以防高胆红素血症并发症的发生;对贫血严重者需进行输血治疗以纠正贫血;临床表现相对较轻者进行常规降胆红素水平的治疗。

Rh 系统各抗原在我国汉族人群中分布频率分别为 D:99.66%,E:47.8%,c:56.31%,C:87.45%,e:52.12%<sup>[15]</sup>,且在孕妇产前不规则抗体筛查报道中最多的是抗-E,其次是抗-D 或抗-Ec 等其他抗原抗体<sup>[16-18]</sup>,我国对于 Rh-HDFN 的预防目前仅限于对 RhD 抗原<sup>[19]</sup>,然而本研究非抗-D 同种免疫溶血病严重程度提示,对它的预防同样不容忽视。有如下启示:(1)对有怀孕史或输血史的孕妇及丈夫 Rh 血型进行检测和孕妇不规则抗体进行筛查;(2)产前对胎儿 Rh 血型进行检测,但在我国对这一技术方法的建立有待日后长期研究。

## 参考文献

- [1] ZWIERS C, KOELEWIJN J M, VERMIJ L, et al. ABO incompatibility and RhIG immunoprophylaxis protect against non-D alloimmunization by pregnancy[J]. Transfusion, 2018, 58(7):1611-1617.
- [2] DE HAAS M, THURIK F F, KOELEWIJN J M, et al. Haemolytic disease of the fetus and newborn[J]. Vox Sang, 2015, 109(2):99-113.
- [3] FRANKLIN I M. Prevention of rhesus haemolytic disease of the fetus and newborn[J]. Lancet, 2009, 373(9669):1082.
- [4] KOELEWIJN J M, VRIJKOTTE T G M, VAN DER SCHOOT C E, et al. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands[J]. Transfusion, 2008, 48(5):941-952.
- [5] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011.
- [6] 许飞,曹锁春,张建伟,等.常州地区 1 003 例新生儿溶血病检查结果分析[J].临床血液学杂志(输血与检验), 2018, 31(1):139-140.
- [7] BASU S, KAUR R, KAUR G. Hemolytic disease of the fetus and newborn: Current trends and perspectives[J]. Asian J Transfus Sci, 2011, 5(1):3-7.
- [8] HEDDLE N M, WENTWORTH P, ANDERSON D R, et al. Three examples of Rh haemolytic disease of the newborn with a negative direct antiglobulin test[J]. Transfus Med, 1995, 5(2):113-116.
- [9] 迟媛媛,闫玉芬,李菲.青岛地区 12 例新生儿 Rh 溶血病临床分析[J].中国优生与遗传杂志, 2017, 25(2):97-98.
- [10] MARKHAM K B, ROSSI K Q, NAGARAJA H N, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to multiple maternal antibodies[J]. Am J Obstetrics Gynecol, 2015, 213(1):68-72.
- [11] PHUNG T V, HOUFFLIN-DEBARGE V, RAMDANE N, et al. Maternal red blood cell alloimmunization requiring intrauterine transfusion: a comparative study on management and outcome depending on the type of antibody[J]. Transfusion, 2018, 58(5):1199-1205.
- [12] JOY S D, ROSSI K Q, KRUGH D, et al. Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization[J]. Obstet Gynecol, 2005, 105(1):24-28.
- [13] BOWELL P J, BROWN S E, DIKE A E, et al. The significance of anti-c alloimmunization in pregnancy[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1986, 93(10):1044-1048.
- [14] HACKNEY D N, KNUDTSON E J, ROSSI K Q, et al. Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization[J]. Obstet Gynecol, 2004, 103(1):24-30.
- [15] 周建月,杨海燕. Rh 阴性孕妇血型不规则抗体检测的临床意义[J].广西医学, 2010, 32(10):1221-1222.
- [16] 石祖亮,杨林,刘赞,等.武汉地区 54 524 例孕产妇不规则抗体筛查结果分析[J].临床血液学杂志(输血与检验), 2017, 30(3):449-451.
- [17] 王淑平,汤伟娟,陈慧芬,等.22 481 例孕妇不规则抗体筛查的临床价值研究[J].中国输血杂志, 2014, 27(2):116-117.
- [18] 张勇萍,杜娟,杨世明,等.4 397 例孕产妇 ABO 和 RhD 血型检测及不规则抗体的分析[J].细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(5):680-682.
- [19] 王娜,付蓉,冯向春.29 例新生儿 Rh 溶血病临床分析[J].中国妇幼保健, 2016, 31(21):4466-4468.