

• 论 著 •

RhD 阴性孕妇 IgG 抗体效价的检测及换血疗法临床效果探讨

田 莉,夏承亮,周水梅,付有荣[△]
武汉大学中南医院输血科,湖北武汉 430071

摘 要:**目的** 探讨 RhD 阴性孕妇产前免疫球蛋白(Ig)G 抗体效价监测对新生儿溶血病(HDN)的诊断意义、Rh-HDN 血清学试验及临床换血疗法治疗情况。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 8 月该院产科门诊收治的 209 例 RhD 阴性孕妇 IgG 抗体及同期在该院分娩的新生儿血清学试验检测结果及患儿临床资料。**结果** 209 例孕妇中 IgG-抗 A(B)效价>64 的有 80 例,IgG-抗 D 阳性 49 例;临床确诊 ABO-HDN 39 例,全部为 O 型孕妇,确诊 Rh-HDN 7 例,O 型孕妇 1 例、A 型 4 例、B 型 2 例;Rh-HDN 特异性抗体鉴定结果为抗 D 6 例,抗 D/抗 C 1 例;Rh-HDN 溶血三项试验全部为强阳性;7 例 Rh-HDN 有 4 例进行了换血治疗,黄疸及贫血症状得到明显改善。**结论** 孕妇产前 IgG 抗体效价监测和血清学试验对于预防和及时治疗 HDN 具有重要意义,采用输液泵外周静脉自动换血术治疗高胆红素血症,防止核黄疸发生的效果显著。

关键词:新生儿溶血病; 效价; 换血疗法; 高胆红素血症; 核黄疸

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2022. 03. 022 **中图法分类号:**R722. 18

文章编号:1673-4130(2022)03-0357-04 **文献标志码:**A

**Detection of IgG antibody titer in RhD-negative pregnant women
and clinical effect of exchange transfusion therapy**
TIAN Li ,XIA Chengliang ,ZHOU Shuimei ,FU Yourong[△]
*Department of Blood Transfusion ,Zhongnan Hospital of Wuhan
University ,Wuhan ,Hubei 430071 ,China*

Abstract: Objective To investigate the diagnostic significance of prenatal immunoglobulin (Ig) G antibody titer monitoring in RhD-negative pregnant women for hemolytic disease of the newborn (HDN), Rh-HDN serological test and clinical treatment of exchange transfusion therapy. **Methods** From January 2018 to August 2020, 209 cases of RhD-negative pregnant women with IgG antibodies in the hospital of obstetric outpatient clinic, as well as the serological test results and clinical data of neonates delivered in the hospital during the same period were retrospectively analyzed. **Results** Among the 209 pregnant women, 80 had IgG anti-A (B) titers >64, and 49 had IgG anti-D positive. A total of 39 were clinically diagnosed with ABO-HDN, all of them were type O pregnant women, and 7 were diagnosed with Rh-HDN, with 1 case of type O pregnant woman, 4 cases of type A, 2 cases of type B. The identification results of Rh-HDN specific antibodies were anti-D in 6 cases and anti-D/anti-C in 1 case. All three Rh-HDN hemolysis tests were strongly positive. Of the 7 cases of Rh-HDN patients, 4 cases underwent exchange transfusion therapy, and the symptoms of jaundice and anemia were significantly improved. **Conclusion** Prenatal IgG antibody titer monitoring and serological tests are of great significance for the prevention and timely treatment of HDN. The use of infusion pump peripheral venous exchange transfusion has a significant effect in the treatment of hyperbilirubinemia.

Key words: hemolytic disease of the newborn; potency; exchange transfusion therapy; hyperbilirubinemia; kernicterus

新生儿溶血病(HDN)是指因母婴血型不合引起的 ABO-HDN、Rh-HDN 及其他血型系统的 HDN,一般的新生儿免疫学溶血性疾病,常见的 HDN 种类有 ABO-HDN 发病率高,但症状较轻;Rh-HDN 在汉族

作者简介:田莉,女,副主任技师,主要从事临床检验及输血检验相关研究。 [△] 通信作者,E-mail:450936763@qq. com。
本文引用格式:田莉,夏承亮,周水梅,等. RhD 阴性孕妇 IgG 抗体效价的检测及换血疗法临床效果探讨[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(3):

人群中发病率低,但是症状较重。在 Rh-HDN 中,当由父亲遗传给胎儿的 Rh 抗原恰为 RhD 阴性母亲所缺少时,胎儿红细胞通过胎盘进入母体可刺激母体产生免疫性 Rh 抗体,Rh 抗体通过胎盘进入胎儿体内致使胎儿红细胞发生溶血。一般认为,孕妇免疫球蛋白(Ig)G 抗体效价与胎儿溶血程度有关^[1],孕期重点监测有多次孕产史的孕妇血清中 IgG 血型抗体的效价,并分析其与 HDN 的关系,对于早期预防和及时治疗 HDN 具有重要的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 8 月在本院产科门诊就诊,血型为 O 型、A 型、B 型、AB 型且 RhD 阴性的孕妇(临床怀疑母婴血型不合)209 例为研究对象。年龄 19~38 岁,平均(30.1±2.6)岁;孕周 13~41 周;胎次 2~5 次。

1.2 仪器与试剂 抗 A、B 标准血清购自长春生物制品研究所;Rh 血型定型 IgM 试剂(抗 D、抗 C、抗 c、抗 E、抗 e)购自上海血液生物医药有限责任公司;全自动血型配血分析系统及其配套的 DG Gel ABO-CDE 凝胶卡,A、B 反定型细胞,Diana Sol 1 号试剂,Diana 抗人球蛋白卡均购自西班牙基立福公司;抗体鉴定细胞购自上海市血液生物公司。

1.3 方法 收集同期于本院产科分娩的新生儿的脐带血或静脉血标本,采用乙二胺四乙酸抗凝,进行孕妇产前 IgG 血型抗体检测和 ABO、RhD 血型鉴定;Rh 血型抗原分型;产前抗体效价评价;不规则抗体筛选、特异性抗体鉴定;HDN 三项试验(直接抗人球蛋白试验、游离抗体试验、抗体释放试验)。在换血疗法前进行患儿血常规、血糖、肝功能、肾功能、心功能、胆红素等指标监测。所有操作均严格按照操作技术规范及试剂说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行处理和分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RhD 阴性孕妇血型分布、产前抗体效价及 HDN 病例分布 209 例 RhD 阴性孕妇中,各血型孕妇血清 IgG-抗 A(B)、D 效价检测结果见表 1。其中临床确诊 ABO-HDN 39 例,全部为 O 型孕妇,Rh-HDN 7 例(包括 O 型孕妇 1 例、A 型 4 例、B 型 2 例)。见表 1。

2.2 HDN 三项试验结果 HDN 三项试验检测中,依据直接抗人球蛋白试验、游离抗体试验、抗体释放试验三项反应结果格局分为 8 组,三项试验结果均为阳性

有 19 例(9.09%),其中确诊为 ABO-HDN 有 12 例、Rh-HDN 有 7 例(为 Rh-HDN 全部病例)。见表 2。

2.3 不规则抗体筛查阳性孕妇抗体鉴定、RH-HDN 新生儿 Rh 血型抗原分型及换血治疗结果 不规则抗体筛查阳性检出 49 例,特异性抗体鉴定结果显示抗体类型为 IgG-抗 D 48 例,IgG-抗 D/抗 C 1 例;孕妇产前 IgG-抗 D 效价>64 的有 3 例,最高 1 例抗体效价达 2 048;临床确诊为 RH-HDN 有 7 例,HDN 三项试验结果全部为强阳性(3+~4+)。7 例孕妇中 4 例自然分娩,3 例行剖宫产术。产后新生儿有 4 例(表 3 中的病例 1、2、3、6)血清胆红素水平升高、血红蛋白水平持续降低,进行了换血治疗,见表 3。

表 1 RhD 阴性孕妇产前抗体效价检测(n)													
ABO 血型	n	IgG-抗 A(B)效价					IgG-抗 D 效价						
		<64	128	256	512	>1 024	<1	1~4	8	16	32	64	>64
O	114	34	25	33	16	6	99	14	—	—	1 ^a	—	—
A	50	50	—	—	—	—	33	12	1	1 ^a	—	—	3 ^a
B	34	34	—	—	—	—	18	13	1	1 ^a	—	1 ^a	—
AB	11	11	—	—	—	—	10	1	—	—	—	—	—

注:^a 为新生儿确诊 Rh-HDN 的病例;—为该项无数据。

表 2 HDN 三项试验检测结果与 HDN 病例分布							
组别	A	B	C	HDN 结果	n	ABO-HDN (n)	Rh-HDN (n)
1	+	+	+	阳性	19	12	7
2	+	—	+	阳性	10	10	0
3	+	+	—	阳性	6	6	0
4	—	+	+	阳性	7	7	0
5	—	—	+	阳性	4	4	0
6	+	—	—	可疑	5	0	0
7	—	+	—	可疑	4	0	0
8	—	—	—	阴性	154	0	0

注:A 为直接抗人球蛋白试验;B 为游离抗体试验;C 为抗体释放试验;+为阳性;—为阴性。

2.4 2 例危重症 HDN 患儿换血治疗 有 2 例危重症 HDN 患儿(表 3 中的病例 1、6)进行紧急换血治疗,效果显著。1 例(病例 1)为单一抗体高效价(2 048)IgG-抗 D 所致,于出生后 1 d 换血治疗,并给予光疗、苯巴比妥等退黄,熊去氧胆酸利胆,清蛋白预防胆红素脑病,但患儿黄疸症状再次出现,且直接胆红素水平升高,于出生后 5 d 再次行换血术,术后密切监测黄疸,继续给予光疗、退黄、利胆等治疗。另 1 例(病例 6)为 Rh 血型系统内的合并抗体引起的溶血,抗体效价<64,于第 3 天实施换血疗法,黄疸及贫血症状得到明显改善。

表 3 7 例 HDN 血清学试验结果及换血治疗

病例	ABO/Rh 血型		母体抗体类型	脐血血红蛋白	12 h 血红蛋白	脐血总胆红素	12 h 总胆红素	换血次数
	母体	新生儿		(g/L)	(g/L)	(μmol/L)	(μmol/L)	
1	Accdee	ACcDee	IgG-抗 D	96.2	83.7	150.8	271.4	2
2	ACcdee	ACcDee	IgG-抗 D	90.0	85.0	100.6	140.1	1
3	Accdee	OcCDEe	IgG-抗 D	151.4	140.6	87.5	205.2	1
4	Bccdee	ABcCDEe	IgG-抗 D	171.0	179.8	195.9	187.6	0
5	OCcdee	OCcDEe	IgG-抗 D	152.2	144.0	233.7	275.0	0
6	Accdee	AccDEe	IgG-抗 D/抗 C	105.0	83.8	234.2	293.5	1
7	BCcdee	OCcDee	IgG-抗 D	158.0	146.1	147.5	169.0	0

3 讨 论

ABO-HDN 的产前预防可针对血型为 O 型的孕妇和血型为非 O 型的父亲,定期做产前 IgG-抗 A 和(或)抗 B 抗体效价检测^[2]。一般认为只有抗体效价≥64 时有临床意义,当抗体效价≥256 或者检测到抗体效价持续升高达 4 倍以上时,对胎儿影响较大^[3],本研究确诊的 39 例 ABO-HDN 孕妇产前 IgG-抗 A、抗 B 效价集中在 128~1 024;但是母体内的 IgG 抗体的效价高低与 ABO-HDN 的严重程度并不一定密切相关^[4],本研究孕妇产前 IgG-抗 A、抗 B 效价>1 024 的有 6 例,确诊 ABO-HDN 的患儿仅 2 例。HDN 溶血的发生率和引起疾病的严重程度还由胎盘的屏障、胎儿抗原强弱程度、抗体与红细胞结合程度、IgG 亚类、胎儿代偿性造血功能及免疫功能等因素决定^[5]。

RhD-HDN 发生于 RhD 阴性孕妇,丈夫为 RhD 阳性,孕期应高度关注抗体筛查结果,一旦孕妇血浆中检出了 IgG 类的抗 D 抗体,必须确定抗体效价并定期检测。一般认为抗体效价<8 时不会对胎儿造成明显的影响,当抗体效价>32 时可能对胎儿造成损伤,一旦效价>64 以上就需要做宫内监测^[4,6]。本研究中,209 例孕妇 IgG-抗 D 阴性 160 例,IgG-抗 D 效价为 1~8 的有 42 例,效价为 16~64 的有 4 例,IgG-抗 D 效价 128、512、2 048 各 1 例,其中确诊为 RhD-HDN 7 例,高效价(≥64)4 例,低效价(16~32)3 例。本研究病例 1 孕妇血型为 A 型 RhD 阴性,抗 D 效价高达 2 048,远高于危险临界值,经调查有 3 次妊娠史,第 1 次未发生 HDN,第 2 次怀孕 9 周流产,第 3 次妊娠期未坚持监测抗体效价。除了单一抗体引发 HDN 外,Rh 血型系统的 HDN 还有 Rh 血型系统内的合并抗体引起的溶血病或 Rh 血型系统合并 ABO 系统的溶血病^[7]。Rh 血型系统其他抗原(E、e、C、c)均可引发 HDN。目前,临床上仅对常规的 D 抗原进行检测,而 E、e、C 及 c 抗原的检测多未开展,有报道

显示 50.26% 的 E 抗原阴性患者在妊娠或输血等过程中可能会产生抗 E 抗体^[8]。本研究中病例 4 孕妇,孕 2 产 2,39 周顺产第二胎,胎儿出生时无脐带绕颈,无窒息,出生后出现皮肤黄染,并逐渐加重,新生儿游离抗体试验和抗体释放试验均检出抗 D、抗 C,确诊为 Rh(DC)溶血病。

ABO-HDN 的治疗一般只需要光照疗法配合药物治疗即可,ABO-HDN 预后良好^[9]。本研究中 39 例 ABO-HDN 患儿的治疗主要包括蓝光照射、丙种球蛋白注射、异体配合输血。Rh-HDN 多数为重症 HDN,如果血型抗体效价高,胎儿在妊娠期已有贫血现象,在出生后的第 1 天,必须密切观察胆红素水平,防止核黄疸的发生,特别是未成熟婴儿,可以用紫外光照射^[10-11]。重症 HDN 患儿临床进展较快,如贫血程度、溶血程度严重,光疗等其他方法效果不理想应及时进行换血治疗,换血疗法是防止严重缺氧及心力衰竭,治疗高胆红素血症,防止核黄疸发生的最迅速有效的方法^[12-13]。目前仍认为换血是一项高危险性的治疗方法,可增加换血相关并发症的发生率,如血小板减少凝血功能障碍、代谢性酸中毒、心律失常、心搏骤停等并发症^[14-15]。本研究 2 例危重症 HDN 患儿采用输液泵外周静脉自动换血术,安全可靠、对患儿造成的创伤较小,迅速降低了并发胆红素脑病的风险,对治疗高胆红素血症的疗效明显。

RhD 阴性孕妇,其丈夫若为 RhD 阳性,应该高度关注孕妇的抗体筛检结果,一旦在孕妇血浆中检出 IgG 类的抗 D 及 E、e、C、c 抗体,必须确定抗体效价,还要定期监测,如果效价持续升高,则表明胎儿患病风险增加,应引起临床重视。

参考文献

[1] 叶海辉,黄洪海,王晓霖,等. 孕妇 IgG 效价与不同血型新生儿溶血并发症的相关性分析[J]. 中国实验血液学杂志,2017,41(5):269-273.

[2] 高琦,许桂平,何海锋,等. O 型孕妇 IgG 抗体效价对新生儿溶血病早期诊治的临床价值[J]. 中国输血杂志,2018,31(6):628-630.

[3] 杨江存,曹晓莉. 临床输血质量管理[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:185-187.

[4] 夏琳,姜悦. 临床输血医学检验[M]. 武汉:华中科技大学出版社,2014:107-109.

[5] 高艳霞,王俊芳,刘静兰. 孕妇 ABO 血型免疫性抗体效价与新生儿溶血病的相关性分析[J]. 检验医学,2016,31(1):76-77.

[6] 喻学华,胡丽华,魏晴,等. 现代临床输血指南[M]. 武汉:华中科技大学出版社,2013:53-55.

[7] BI S H,JIANG L L,DAI L Y,et al. Rh-incompatible hemolytic disease of the newborn in Hefei[J]. World J Clin Cases,2019,7(20):3202-3207.

[8] 祝丽丽,丛硕,赵鲁强,等. 二胎孕妇 Rh 血型抗体与新生儿溶血病的关系[J]. 贵州医科大学学报,2019,44(12):1458-1461.

[9] KROG G R,DONNEBORG M L,HANSEN B M,et al. Prediction of ABO hemolytic disease of the newborn using pre-and perinatal quantification of maternal anti-A/anti-B IgG titer[J]. Pediatr Res,2021,90(1):74-81.

[10] PAN J,ZHAN C,YUAN T,et al. Intravenous immunoglobulin G in the treatment of ABO hemolytic disease of the newborn during the early neonatal period at a tertiary academic hospital: a retrospective study[J]. J Perinatol,2021,41(6):1397-1402.

[11] RAGUZ M J,PRCE Z,BJELANOVIC V,et al. 20 years of follow-up alloimmunization and hemolytic disease in newborn: has anything changed in the field over the years [J]. Klin Padiatr,2020,232(6):314-320.

[12] 刘禹江,杨春霞,陈晓霞. 重症新生儿高胆红素血症两种换血疗法的疗效分析[J]. 贵州医药,2017,41(3):299-300.

[13] 蔡容燕,吴少皎,李淑妮. 全自动换血疗法在新生儿重度高胆红素血症中的应用[J]. 河北医药,2017,39(17):2718-2720.

[14] 郭建生,姚叶林,李伟其. 高胆红素血症患儿换血术前后的血清免疫球蛋白水平变化[J]. 临床输血与检验,2017,19(4):343-346.

[15] HAKAN N,ZENCIROGLU A,AYDIN M,et al. Exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: all 8-year single center experience at a tertiary neonatal intensive care unit in Turkey[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2015,28(13):1537-1541.

(收稿日期:2021-04-12 修回日期:2021-09-28)

(上接第 356 页)

[J]. 中华儿科杂志,2019,57(2):87-89.

[8] 刘曼曼,都鹏飞. 小儿病毒性心肌炎的诊断与治疗[J]. 中华全科医学,2018,16(5):686-687.

[9] RISTAGNO G,FUMAGALLI F,BOTTAZZI B,et al. Pentraxin 3 in cardiovascular disease[J]. Front Immunol,2019,17(10):823-833.

[10] TEMELLI B,ZUHAL Y A,BASRI S H,et al. Circulation levels of acute phase proteins pentraxin 3 and serum amyloid A in atherosclerosis have correlations with periodontal inflamed surface area[J]. J Appl Oral Sci,2018,26(1):1-25.

[11] SCHRADER J W. Interleukin is as interleukin does[J]. J Immunol Methods,2003,276(1):1-3.

[12] COLLISON L W,WORKMAN C J,KUO T T,et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function[J]. Nature,2007,450(7169):566-569.

[13] 刘艳宾,贾新萍,秦洁洁,等. 病毒性心肌炎患者治疗前后血清 IL-35 水平的变化及其意义[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(6):123-126.

[14] 徐立彦,李晨,王华,等. 慢性心力衰竭合并肺部感染患者心肌酶谱 4 项及炎症因子水平变化[J]. 贵州医科大学学报,2020,45(5):611-615.

[15] 刘咏煌. 心肌酶谱在急性心肌梗死诊断中的应用[J]. 中国现代药物应用,2020,14(16):44-45.

[16] 焦书丽,易庆军,任丹. 病毒性心肌炎患儿血清 IMA、h-FABP 水平变化及与心肌损害的相关性[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(20):91-94.

[17] 李志林. 超声心动图在诊断病毒性心肌炎的临床应用价值[J]. 现代医用影响学,2020,29(11):2142-2144.

[18] 万娇娇. 病毒性心肌炎免疫机制研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2020,47(1):26-29.

[19] 张玮,梁峰,张敏,等. PTX-3 联合 PCT 检测在小儿急性阑尾炎诊断及病理分型中的价值[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(21):2615-2619.

[20] 宋建,崔北勇,王绪韶,等. 病毒性心肌炎患儿治疗前后外周血 T 细胞亚群变化分析[J]. 淮海医药,2016,34(3):274-275.

(收稿日期:2021-04-25 修回日期:2021-10-08)