

新生儿溶血病换血治疗临床效果分析

吕孟兴, 屈柯暄, 周蓉, 刘建香, 高立兰(云南省昆明市儿童医院输血科 650228)

【摘要】 目的 探讨换血疗法对新生儿溶血病(HDN)的治疗效果。方法 监测 186 例 HDN 患儿换血前后的胆红素、血常规及电解质指标的变化。结果 换血治疗前后患儿血清总胆红素水平下降 43%, 红细胞及血红蛋白上升, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 血小板、白细胞计数及血钾下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 血钠、血氯和血钙水平明显增高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 HDN 患儿进行换血治疗可以有效降低体内胆红素水平, 对患儿血液内环境有一定影响。

【关键词】 新生儿溶血病; 换血; 治疗效果

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.24.031 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)24-3459-02

新生儿溶血病(HDN)是由于经胎盘传播的母体免疫球蛋白 IgG 抗体与胎儿红细胞上不同于母体(即遗传自父系)的抗原结合, 结果导致胎儿和(或)新生儿红细胞寿命缩短的一种疾病^[1]。根据所涉及的抗原及相应抗体, HDN 可分为 ABO-HDN 及其他红细胞抗体所致的 HDN, 这种自限性免疫溶血性疾病常可导致胎儿黄疸、贫血、水肿、流产、早产, 严重者将造成新生儿生理缺陷甚至死亡。换血疗法是在光照疗法不能控制新生儿胆红素持续升高时使用的有效方法, 为评估换血疗法对 HDN 的治疗效果, 现选择本院 2011~2013 年使用换血疗法治疗的 186 例病例分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 1 月至 2013 年 12 月在本院确诊的 HDN 患儿 186 例, 其中足月儿 160 例, 早产儿 26 例; 男 99 例, 女 87 例; 患儿平均年龄 3.54 d。其中 ABO-HDN 患儿 170 例, 非 ABO-HDN 患儿 15 例, ABO-HDN 合并非 ABO-HDN 患儿 1 例。全部 186 例患儿均有高胆红素血症, 不同程度的贫血、水肿, 并有不同程度肝、脾肿大。

1.2 仪器与试剂 使用 BD 的真空管采集静脉血, 分析仪器: 血液生化项目检测采用 Olympus AU2700 全自动生化分析仪; 血常规采集末梢血, 检测采用 System2100 全自动血细胞分析仪; 久保田 2400 离心机; 长春博讯微柱凝胶卡。

1.3 方法 患儿及父母的 ABO、Rh 血型, 患儿直接和间接抗人球蛋白试验(Coombs 试验), 母体血清 IgG 抗体效价测定及特异性鉴定, 换血前血液的选择及交叉配血试验均参照文献^[2]。

1.3.1 换血指征 患儿确诊高胆红素血症经光疗失败后, 需达到以下换血指征^[3]: (1) 血清胆红素超过 $342 \mu\text{mol/L}$; (2) 产前已明确诊断为 HDN, 出生时脐带血血红蛋白低于 120g/L ; (3) 有早期胆红素脑病症状。

1.3.2 血液选择 ABO 系统血型不合时, 采用 O 型红细胞和 AB 型血浆的重组血液换血。Rh 血型不合时: 单纯 Rh 溶血, 采用 Rh 血型和母亲相同的血型, 而 ABO 血型采用与婴儿同型或 O 型血; 存在 ABO 溶血的同时还存在 Rh 溶血, 这时只能采用 Rh 血型同母亲的 O 型红细胞和 AB 型血浆的重组血液交换输血^[4-5]。新生儿换血选择 5 d 以内的新鲜红细胞悬液。

1.3.3 换血方法及指标检测 对患儿行脐静脉插管换血, 术前、中、后分别监测脐静脉压。术前、后分别检查血清总胆红素、间接胆红素、血常规以及血钾、血钠、血氯、血钙水平。换血时常规补 10% 葡萄糖酸钙, 按每 100 mL 血配 10% 葡萄糖酸钙

1 mL, 在换血过程中匀速静脉滴入, 换血结束时再缓慢注射 2~3 mL。

1.4 统计学处理 应用 SPSS15.0 统计软件对数据进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 换血前后数据比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 186 例 HDN 发病及抗体检测情况 186 例换血的患儿中 Rh-HDN 占 7.52% (14/186), ABO-HDN 占 91.40% (170/186), Kidd-HDN 占 0.54% (1/186), ABO-HDN 合并 Rh-HDN 占 0.54% (1/186), 见表 1。

表 1 186 例 HDN 抗体性质、效价及患儿 Coombs 试验结果

抗体性质	n	母体内 抗体效价	患儿直接 Coombs 试验阳性(n)	患儿间接 Coombs 试验阳性(n)
抗 A	93	128~1024	71	93
抗 B	77	64~1024	60	77
抗 D	4	32~512	4	4
抗 E	6	16~128	6	6
抗 c	3	8~64	3	3
抗 Jka	1	16	1	1
抗 cE	1	8	1	1
抗 A+抗 E	1	64, 8	1	1

2.2 换血前后胆红素变化 186 例患儿换血后均治愈或好转。换血前后患儿的总胆红素、间接胆红素明显下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 1 次换血可使总胆红素下降 43% 左右, 见表 2。

表 2 186 例患儿换血前后胆红素比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

时间	总胆红素	间接胆红素
换血前	538.95 ± 130.01	508.01 ± 124.09
换血后	231.16 ± 65.50	212.02 ± 63.97
t	36.62	36.90
P	0.000	0.000

2.3 换血前后血常规变化 换血后红细胞及血红蛋白水平较换血前升高, 白细胞、血小板较换血前降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 186 例患儿换血前后血常规比较($\bar{x} \pm s$)

时间	白细胞 ($\times 10^9/L$)	红细胞 ($\times 10^{12}/L$)	血小板 ($\times 10^9/L$)	血红蛋白 (g/L)
换血前	17.29±8.66	4.69±0.90	283.27±89.50	168.91±32.70
换血后	10.68±3.22	6.16±0.96	122.92±76.03	191.37±26.52
<i>t</i>	11.37	-15.32	20.70	-7.32
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 换血前后电解质的变化 换血后血清电解质钾(K⁺)降低,而血清电解质钠(Na⁺)、氯(Cl⁻)及钙(Ca²⁺)升高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 186 例患儿换血前后电解质比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

时间	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	Ca ²⁺
换血前	5.13±0.76	138.98±4.83	105.45±5.57	2.23±0.23
换血后	3.71±1.05	140.10±4.26	112.18±4.48	2.30±0.35
<i>t</i>	14.33	-2.78	-14.83	-2.88
<i>P</i>	0.000	0.006	0.000	0.005

2.5 186 例患儿换血前听力及脑电图检查情况 186 例 ABO 溶血症患儿中,听力损害最为常见(24.19%, 45/186),45 例患儿中听力筛查提示单耳和(或)双耳瞬态耳声发射(TEOAE)不能通过。其次发现脑电图异常的比例也较高(11.83%, 22/186),其中有 18 例提示成熟延迟,3 例为变异性缺失,1 例为背景 δ 波活动增多,这部分患儿均已排除缺氧、感染、出血、内环境紊乱等因素对神经系统的影响,可见高胆红素血症对新生儿的听力和神经系统有严重影响。

2.6 152 例患儿换血后 3 个月听力及脑电图复查情况 186 例患儿中,失访 34 例,随访 152 例,听力损害 2 例(1.32%),脑电图显示成熟延迟 1 例(0.66%),未发现变异性缺失和背景 δ 波活动增多。

3 讨 论

HDN 是由于经胎盘传播的母体免疫球蛋白 G 抗体与胎儿红细胞上不同于母体(即遗传父系)的抗原结合,导致胎儿红细胞寿命缩短的一种疾病,溶血结果可致胎儿及新生儿贫血及发生显著的新生儿黄疸。新生儿高胆红素血症是该病常见的并发症之一,早期严重的高胆红素血症可能引起核黄疸,从而留下听力丧失、脑性瘫痪、智力发育障碍等后遗症,给社会及家庭带来沉重负担。

导致新生儿胆红素升高而换血的病因有多种,如 ABO 及 Rh 溶血症、遗传性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症(G6PD 缺陷症)、早产因素、败血症等,由于我国人口众多,医疗资源地区间分布很不平衡,且亚洲人本身又是高胆红素血症的高危人群。近年来有研究指出,我国胆红素脑病和核黄疸的发生率高于西方国家,且高胆红素血症导致胆红素脑病的新生患儿中伴发 ABO 及 Rh 溶血的发生率为 35.9%,可见母婴血型不合溶血病是胆红素升高的主要病因^[6]。换血是治疗高胆红素血症最迅速的方法,换血用于重症母婴血型不合的溶血病,可及时换出抗体和致敏红细胞,减轻溶血和降低血清胆红素浓度,防止核黄疸,同时纠正贫血、防止心力衰竭。本院使用换血疗法治的 186 例患者中,以 ABO-HDN 最多占 91.40%,其次为 Rh-HDN 占 7.52%,所涉及的抗体除 ABO 系统中 IgG 类抗 A、抗

B 外,还计有 ABO 系统外的抗 D、抗 E、抗 c、抗 cE、抗 Jka 等,值得注意的是在 Rh-HDN 中涉及到抗 E(包括抗 cE1 例、抗 A 合并抗 E1 例)的最多达到 8 例,超过抗 D(4 例)。有文献报道,使用 Rh 免疫球蛋白是预防母体 Rh(D)抗原免疫的标准治疗手段,而非 Rh(D)抗原所致的同种免疫无类似的预防制剂,这应与部分孕妇接受 Rh(E)同种免疫而又没有采取有针对性的预防措施有关^[7]。ABO-HDN 在我国较常见,但由于其胆红素水平大多不是很高,采取如光照等疗法通常可获得满意效果,因此须换血者较少。对 ABO-HDN 的产前检测,一般认为母体 IgG 抗体效价超过 64 者其血型不合胎儿有可能发生溶血^[2]。本研究显示,171 例 ABO-HDN 患儿母体内 IgG 抗体效价均在 64 以上,高者到达 1 024,这说明 IgG 抗体效价确与 ABO-HDN 的发病具有一定的相关性。同时 ABO-HDN 患儿直接 Coombs 试验多为弱阳性或阴性。文献^[2-3]发现,这与新生儿出生时 ABO 系统抗原发育尚不完全成熟,导致患儿红细胞上结合抗体过少等有关。

换血疗法是治疗新生儿高胆红素血症最快速有效的方法,尤其对母婴血型不合的新生儿溶血病疗效更加显著^[3]。本研究结果显示,186 例高胆红素血症患儿经换血治疗后,可使总胆红素下降 43%左右,高于文献^[8]报道的 34.68%,且患儿的总胆红素、间接胆红素换血前后差异有统计学意义($P < 0.05$),与文献^[9]报道一致。换血对患儿血常规有明显影响,有研究表明,换血时输入红细胞与血浆(2~3):1 时,换血后可改善贫血^[10]。本研究显示,采用红细胞与血浆 3:1 的比例换血,患儿红细胞、血红蛋白较换血前明显升高($P < 0.05$),与范丽霞等^[8]的报道一致。本研究换血后,患儿白细胞、血小板明显降低($P < 0.05$)。有研究认为,这与换血采用的重组血液(O 型洗涤红细胞、AB 型血浆)中白细胞和血小板水平低、储存血中含 20%的 ACD 保养液对血液产生的稀释作用及血源中白细胞较新生儿低等有关^[11];并提示应在换血后密切关注因白细胞降低而引起的继发感染及因血小板降低引起的出血倾向。

换血治疗可能带来一系列并发症,其中以血小板减少症、低钙血症最为常见(发生率 29%~47%)^[12]。低钙是因输入患儿体内的血浆含有枸橼酸钠和枸橼酸抗凝剂结合钙离子,导致患儿血清游离钙降低。本研究发现换血后患儿血清钙离子明显升高($P < 0.05$),分析原因为在换血同时常规补充了葡萄糖酸钙,从而有效防止了低血钙的发生。一般认为库存血血钾偏高,换血易导致高血钾,但本研究显示患儿换血后血清电解质钾降低,这可能与本研究使用新鲜血其红细胞破坏少及抗凝剂中枸橼酸与钾离子的结合等因素有关,说明换血时应注意低钾血症的发生。文献^[13-14]报道,新生儿换血治疗引起的电解质紊乱还包括低钠、低氯等,本研究结果有所不同,换血后患儿血清电解质钠、氯均明显升高,血钠明显升高考虑是换血血液加入了枸橼酸钠所致,而血氯升高的机制目前尚不清楚,需进一步研究探讨。

高胆红素血症会对新生儿的多器官功能造成损害,在本研究中对患儿听力及脑电图进行检查,发现两者均有不同程度损害,其中有听力损害的患儿比例更高。而经换血治疗后 3 个月,除 3 例患儿听力及脑电图指标依然有问题外,其余患儿的听力及脑电图指标均恢复。可见 HDN 患儿高胆红素血症导致的听力损伤及脑电图改变为可逆性损伤,在及时有效的治疗后可逐步恢复。

综上所述,HDN 患儿进行换血治疗可以(下转第 3462 页)

较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 血清 NF- κ b 值比较(A 值, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	血清 NF- κ b 水平
治疗组	治疗前	27	0.523 \pm 0.034
	治疗后	27	0.237 \pm 0.029
对照组	治疗前	27	0.518 \pm 0.041
	治疗后	27	0.357 \pm 0.036

注:与本组治疗前比较, $P < 0.05$;与对照组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨 论

急性胆囊炎是临床常见急腹症之一,近年来发病率随着人类饮食习惯的改变逐年增高,西医认为胆结石梗阻及感染时本病发病的两大主要因素;治疗上以抗菌药物及外科手术为主。中医中本病归属于“胁痛”“黄疸”范畴,认为本病的发生多责之于气滞、湿热、胆石、淤血而致肝失疏泄、胆失通降、脾胃运化失调^[6]。治疗上以“通”为原则,具体治法上包括疏肝理气、清热利湿、利胆排石、活血化瘀等。临床上,本病的肝胆湿热型发病率较高,治疗上以清热利湿、通利胆腑为主,本研究采用痰热清注射液与常规西药治疗相结合,治疗组与对照组相比,治疗组的治愈率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组血清 NF- κ b 下降水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。痰热清注射液组中,以黄芩为君药,其性苦寒,泻火解毒,清热燥湿,熊胆粉,山羊角为臣药,其性苦寒并善入肝经功于清热解毒,银花连翘为佐使,二药一可清热解毒二又善于消肿散结,散瘀止痛。全方相配,清热燥湿可解中焦之湿热,消肿散结,散瘀止痛,可除气血湿热之邪互结,能有效地缓解症状^[7]。NF- κ b 是细胞中一个重要的转录因子,在炎症反应、免疫应答、应激反应、细胞凋亡及病毒复制等的调节中其主导作用,它可作用于多种靶基因,这些靶基因包括细胞膜受体、

膜黏附分子、急性期蛋白、生长因子、转录因子的编码基因^[8]。据相关研究表明,在急性胆囊炎炎症反应期,血清 NF- κ b 呈现高水平表达状态,治疗后患者体内的血清 NF- κ b 较之前明显降低,治疗后治疗组血清 NF- κ b 下降水平较对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此,痰热清注射液可有效地治疗肝胆湿热型急性胆囊炎,其作用机制可能与降低了血清 NF- κ b 水平,从而抑制了炎症反应、减轻组织损伤、调节细胞因子失衡、维护机体内环境的稳定有关。痰热清注射液对于肝胆湿热型胆囊炎治疗效果稳定,值得临床推广。

参考文献

- [1] 董承远, 黄梅, 陈秀敏. 急性胆囊炎患者感染的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(18): 4561-4562.
- [2] 陈孝平, 汪建平. 外科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 31.
- [3] 李金菊. 急性胆囊炎中医治疗综述[J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9(2): 52-54.
- [4] 张声生, 李乾构, 赵文霞. 胆囊炎中医诊疗共识意见[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(11): 1461-1465.
- [5] 王净, 龙俊杰. 中医临床症证诊断疗效标准[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1993: 364-367
- [6] 赵卫兵, 郑丽, 车慧. 中西医结合治疗急性胆囊炎 32 例临床分析[J]. 中国临床医生, 2014, 42(2): 70-71.
- [7] 张志华, 郑光, 郭洪涛. 痰热清注射液临床应用文献分析[J]. 中成药, 2011, 36(1): 52-55.
- [8] 向静, 王宁, 阿布力克木·吐尔地. 核因子- κ b 信号通路的研究进展[J]. 新疆医科大学学报, 2011, 34(1): 15-17.

(收稿日期: 2014-03-25 修回日期: 2014-07-19)

(上接第 3460 页)

有效降低其体内胆红素水平,减轻溶血、防止胆红素脑病的发生,减轻患儿器官功能损害,但应严格掌握指征,并重视对换血导致患儿机体内环境的变化。

参考文献

- [1] Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al. Williams Hematology[M]. 8th edition. New York: McGraw-Hill Book Company, 2010: 985.
- [2] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版, 南京: 东南大学出版社, 2006: 246-270.
- [3] 马曙轩, 田军, 薛晖, 等. 新生儿换血治疗 49 例分析[J]. 临床血液学杂志, 2010, 23(10): 588.
- [4] 中华医学会儿科学会新生儿学组. 新生儿黄疸干预推荐方案[J]. 中华儿科杂志, 2001, 16(8): 501-502.
- [5] 娄白敏, 庞桂芝, 张趁利, 等. 新生儿溶血病临床换血的选择与疗效[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(10): 1594-1595.
- [6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国新生儿胆红素脑病研究协作组. 中国新生儿胆红素脑病的多中心流行病学调查研究[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(5): 331-335.
- [7] (美)考杉斯基, 主编. 威廉姆斯血液学[M]. 陈竺, 陈赛娟主译. 8 版, 北京: 人民卫生出版社, 2011: 751.
- [8] 范丽霞, 周俊, 吴涛. 152 名新生儿重高胆红素血症换血治

疗临床疗效观察[J]. 中国输血杂志, 2010, 23(9): 700-701.

- [9] 高瑾, 赵玫, 宝凌云, 等. 108 例外周动静脉同步换血法治疗新生儿高胆红素血症临床分析[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(20): 2713-2715.
- [10] 曾丰, 张铭华. 母婴 Rh(c) 抗原不合引起新生儿溶血病 1 例[J]. 临床血液学杂志, 2009, 22(6): 336-337.
- [11] 王红洲, 叶萍, 贺锐. 经外周动静脉同步换血对高胆红素血症新生儿血液内环境的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(5): 617-619.
- [12] Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, et al. A decline in the frequency of exchange transfusions and its effect on exchange related mortality and morbidity[J]. Pediatrics, 2007, 120(1): 27-32.
- [13] 宋燕燕, 赵小鹏, 李坚, 等. 换血疗法治疗不同胎龄新生儿高胆红素血症的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(5): 588-589.
- [14] 龙丽华, 李禄全, 余加林, 等. 双管同步换血治疗新生儿高胆红素血症对机体内环境的影响[J]. 遵义医学院学报, 2010, 33(1): 33-35.

(收稿日期: 2014-05-21 修回日期: 2014-08-12)