

常州地区 Rh、MNS 血型不合致新生儿溶血病的试验结果分析及治疗*

邹昕¹, 虞茜¹, 葛平英², 许飞¹, 杨红梅^{1△}

1. 江苏省常州市中心血站输血研究室, 江苏常州 213004; 2. 江苏省常州市儿童医院输血科, 江苏常州 213004

摘要:目的 分析常州地区 Rh、MNS 血型系统不规则抗体所致新生儿溶血病的抗体分布特点及治疗效果。方法 对常州地区 2013—2019 年由不规则抗体引起的新生儿溶血病患儿溶血筛查试验结果及治疗效果进行回顾性分析。结果 23 例由不规则抗体导致的新生儿溶血病致病抗体来自 Rh 和 MNS 两个血型系统, 其中由抗-E 引起的溶血病 13 例, 由抗-D 引起的溶血病 8 例, 由抗-M 引起的溶血病 2 例。有 7 例患儿进行了换血治疗, 换血治疗后患儿红细胞计数、血红蛋白水平升高, 胆红素水平明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 目前常州地区抗-E 是 Rh 血型系统新生儿溶血病中最常见的抗体, 且患儿母亲均有多次妊娠史。为预防新生儿溶血病的发生, 对有妊娠史和输血史的孕妇, 要加强产前不规则抗体血清学检测, 并合理制订个体诊疗及换血方案, 这对重症新生儿溶血病患儿的救治具有重要意义。

关键词:新生儿溶血病; 不规则抗体; 换血治疗

中图分类号: R722.18

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)09-1185-04

Test results analysis and treatment of neonatal hemolytic disease caused by Rh, MNS blood type incompatibility in Changzhou area*

ZOU Xin¹, YU Xi¹, GE Pingying², XU Fei¹, YANG Hongmei^{1△}

1. Blood Transfusion Research Room, Changzhou Municipal Central Blood Station, Changzhou, Jiangsu 213004, China; 2. Department of Blood Transfusion, Changzhou Municipal Children's Hospital, Changzhou, Jiangsu 213004, China

Abstract: Objective To analyze the distribution characteristics and treatment effects of neonatal hemolytic disease caused by irregular antibody of Rh, MNS blood type system in Changzhou area. **Methods** The hemolysis screening test results and treatment effects of neonatal hemolytic disease caused by irregular antibodies among children patients of neonatal hemolytic disease submitted in Changzhou area during 2013—2019 were retrospectively analyzed. **Results** Among 23 cases of neonatal hemolytic disease caused by irregular antibodies, the pathogenic antibodies were from Rh and MNS blood type systems. Among them, 13 cases were anti-E caused hemolytic disease, 8 cases were caused by anti-D and 2 cases were caused by anti-M. Seven cases conducted the exchange blood transfusion. The levels of RBC count and Hb after exchange blood transfusion treatment had increase and the bilirubin level significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** The anti-E is the most common antibody in Rh neonatal hemolytic disease in Changzhou area at present, moreover the mothers have the history of multiple pregnancy. For preventing the occurrence of neonatal hemolytic disease, the pregnant women with pregnancy and blood transfusion history should strengthen the serologic detection of irregular antibody and rationally formulate the personalized diagnosis and treatment scheme and exchange blood transfusion scheme, which has an important significance to the treatment of severe neonatal hemolytic disease.

Key words: neonatal hemolytic disease; irregular antibody; blood transfusion therapy

新生儿溶血病 (HDN) 通常指母亲和胎儿血型不合引起的同种免疫性溶血, 母亲的抗体通过胎盘屏障导致胎儿的红细胞破坏、受损。严重的 HDN 可导致胎儿水肿、缺氧、贫血、黄疸、胆红素脑病, 甚至死亡。

* 基金项目: 江苏省输血协会英科新创科研基金项目 (JS2018037)。

作者简介: 邹昕, 女, 主管技师, 主要从事输血研究。△ 通信作者, E-mail: yhmei83@126.com。

本文引用格式: 邹昕, 虞茜, 葛平英, 等. 常州地区 Rh、MNS 血型不合致新生儿溶血病的试验结果分析及治疗 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(9): 1185-1188.

随着二孩政策的开放,重症 HDN 病例明显增多,目前临床上对 ABO 血型 and Rh(D) 阴性不合所致的 HDN 都有较为完善的处理措施,通过产前筛查、产后处理及时减少溶血对新生儿的损伤。临床对于其他血型抗体所致的 HDN 未能引起足够的重视,这类 HDN 往往风险也很高,在临床上也可引起严重的高胆红素血症,若不及时治疗,会导致核黄疸的发生,甚至死亡^[1]。在常规治疗的基础上,输血及换血治疗是 HDN 最有效的治疗手段之一。本研究将常州地区 2013—2019 年由于不规则抗体导致的 HDN 病例进行回顾性分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集常州地区 2013—2019 年 23 例因不规则抗体导致 HDN 的患儿和母亲相关资料、实验室检测数据,以及临床诊断、治疗情况进行回顾性分析。23 例患儿年龄 1~10 d,主要特点是高胆红素血症、贫血,或伴有不同程度的水肿、肝脾肿大。患儿的母亲健康,无其他相关疾病,其抗体筛选试验均为阳性,且有多次妊娠史。

1.2 仪器与试剂 电热恒温水浴锅(56 ℃),电热恒温水箱(37 ℃),久保田 KA-2200 型血清学专用离心机。抗-A、抗-B、抗-D 血清,ABO 标准红细胞,直接抗人球蛋白试剂(多特异性、抗-IgG、抗-C3d),抗体筛选红细胞,谱细胞试剂均购自上海血液生物医药有限责任公司。抗人球蛋白检测卡购自长春博迅生物技术有限责任公司。试剂均在有效期内使用。

1.3 方法

1.3.1 HDN 血型血清学检测 标准操作规程参照

文献[2-3]进行。

1.3.2 特异性抗体鉴定 患儿血清和放散液均采用谱细胞按抗人球蛋白检测卡说明书操作及判断结果。

1.3.3 换血治疗 换血指征:(1)新生儿出生时就有明显贫血、黄疸、水肿、心力衰竭等,一般认为脐血血红蛋白为 120~140 g/L,同时脐血胆红素 > 68.4 μmol/L;(2)脐血胆红素 > 68.4 μmol/L,24 h 后血清胆红素为 342.0 μmol/L 以上者;(3)已有早期胆红素脑病症状者、早产儿等应适当放宽指征^[4]。

血液品种的选择:(1)单纯 Rh 系统溶血时,首选 O 型 Rh 血型同母亲的洗涤红细胞,次选 ABO 血型同患儿、Rh 血型同母亲的悬浮红细胞,以及抗体筛查阴性的 AB 型血浆。(2)Rh 系统与 ABO 系统溶血同时存在时,选择 O 型 Rh 血型同母亲的洗涤红细胞,抗体筛查阴性的 AB 型血浆^[5]。交叉配血相合,血液首选新鲜血(5 d 以内),换血总量 150~180 mL/kg,约为 2 倍新生儿血容量。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件对相关数据进行处理分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 常州地区引起 HDN 的抗体分布情况 回顾性分析这 23 例患儿的试验数据,经特异性抗体鉴定发现,Rh(D) 阴性孕妇产抗-D 所致 HDN 为 8 例(34.78%),Rh(D) 阳性孕妇产抗-E 为 13 例(56.52%),抗-M 为 2 例(8.70%)。Rh 系统引起的 HDN 直接抗人球蛋白试验为强阳性,MNS 血型系统引起的 HDN 直接抗人球蛋白试验为阴性。见表 1。

表 1 患儿信息和血清学检测结果

病例	患儿年龄(d)	患儿血型	直接抗人球蛋白试验	血清特异性抗体鉴定	放散液鉴定	换血治疗
1	3	B 型	++++	抗-E	抗-E	有
2	9	O 型	++++	抗-D	抗-D	有
3	2	O 型	++++	抗-E	抗-E	有
4	2	O 型	++++	抗-E	抗-E	有
5	10	B 型	++++	抗-E	抗-E	有
6	2	O 型	++++	抗-E	抗-E	有
7	4	O 型	++++	抗-D	抗-D	有
8	2	B 型	++++	抗-E	抗-E	无
9	7	A 型	++++	抗-E	抗-E	无
10	2	B 型	-	抗-M	-	无
11	6	B 型	++++	抗-E	抗-E	无
12	4	A 型	+++	抗-E	抗-E	无
13	3	B 型	++++	抗-E	抗-E	无
14	1	B 型	++++	抗-D	抗-D	无

续表 1 患儿信息和血清学检测结果

病例	患儿年龄(d)	患儿血型	直接抗人球蛋白试验	血清特异性抗体鉴定	放散液鉴定	换血治疗
15	2	B 型	++++	抗-D	抗-D	无
16	5	O 型	++++	抗-D	抗-D	无
17	2	A 型	++++	抗-D	抗-D	无
18	4	O 型	-	抗-M	-	无
19	5	O 型	++++	抗-E	抗-E	无
20	7	A 型	++++	抗-E	抗-E	无
21	3	O 型	++++	抗-D	抗-D	无
22	8	O 型	++++	抗-E	抗-E	无
23	3	A 型	++++	抗-D	抗-D	无

注：-表示阴性。

2.2 换血前后各项指标比较 23 例患儿入院后首先进行常规保守治疗,采用蓝光照射、口服药物,以及注射免疫球蛋白和清蛋白等支持治疗。随时监测各项指标,根据患儿的胎龄、年龄、体质量、黄疸程度、疾病进展、是否伴胆红素脑病,以及前期治疗效果等进行综合评估。其中 7 例为重症(重症组),达到了换血指征,16 例为轻症(轻症组),未达到换血指征。重症组患儿总胆红素和间接胆红素水平明显高于轻症组患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

重症组 7 例患儿进行换血治疗,其中有 2 例重症患儿在初次换血后胆红素水平明显下降,2 d 后胆红素水平再次上升,故又进行了第 2 次换血,其他 5 例

患儿只进行了 1 次换血治疗。密切观察所有患儿,各项指标趋于正常。与换血前相比,换血后患儿的红细胞计数、血红蛋白水平升高,胆红素水平明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 重症组和轻症组患儿的胆红素水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	n	总胆红素	间接胆红素
重症组	7	412.58±98.65	364.69±103.25
轻症组	16	261.53±49.22	219.65±37.55
t		3.77	3.98
P		<0.05	<0.05

表 3 重症患儿换血前后各项指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	n	总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	间接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	红细胞计数($\times 10^{12}/\text{L}$)	血红蛋白(g/L)
换血前	7	412.58±98.65	364.69±103.25	3.68±0.87	112.12±23.34
换血后	7	183.69±79.25	165.58±67.65	4.89±0.77	146.66±27.67
t		3.77	3.98	4.11	4.28
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

2013—2019 年常州地区检出 23 例由不规则抗体导致的 HDN,患儿母亲有多次妊娠史。HDN 的发生与母亲输血、妊娠等因素密切相关,研究发现,妊娠导致的 HDN 发生率逐渐上升,而且发展更为隐匿^[6-7]。本研究中引起 HDN 的血型系统有 Rh(21/23, 91.0%)和 MNS(2/23, 9.0%)2 个血型系统,显然, Rh 系统抗体仍是本地区重症 HDN 的主要原因,临床上应引起足够重视。本研究发现,引起 HDN 的抗体可能是由患儿母亲通过妊娠获得的。抗-E 所致的 HDN 有 13 例,已跃居第 1 位,且直接抗人球蛋白试验为强阳性结果,这也是 Rh 血型系统 HDN 的重要标志,与文献[8-9]报道一致。健康人群中,E 抗原的

阴性率接近 50%,其次是 c 抗原(阴性率约为 42%),且 E 抗原的免疫原性仅次于 D 抗原,产生相应的免疫抗体不容忽视。常州市中心血站输血研究室在早期对相关试验数据进行分析发现,抗-D 引起的 HDN 在 Rh 系统中比例最高,与本研究结果有一定差距。原因为目前我国已明确要求在非紧急抢救时,输血前应对患者 ABO 和 Rh(D)血型进行常规检测,并做到同型输注,随着江苏省各血站使用的 PASS SPRING SYSTEM 计算机软件系统的改进以及调度平台的利用,Rh(D)阴性人群受到 Rh(D)阳性血同种免疫的概率减少;同时 Rh(D)阴性的女性自我保健意识增强,在妊娠前后注重检查,适时注射抗-D 免疫球蛋白治疗,这在一定程度上减少了抗-D 的产生。目前对 Rh

血型系统其他抗原的检测,国内缺乏明确、强制的规定。有专家推荐 Rh 血型系统和 MNS 血型系统同型输注,可以减少输血反应^[9]。而临床上并未真正做到 Rh 血型同型输注,因此可能产生抗-C、抗-c、抗-E、抗-e 等不规则抗体而引起同种免疫。

MNS 系统以抗-M 比较常见,抗-M 大多属于 IgM 型的天然抗体。抗-M 导致的 HDN 在临床上并不多见,虽然 IgG 型的抗-M 具有溶血活性,但直接抗人球蛋白试验为阴性,这可能与 M 抗原的数量、空间结构等因素有关。本研究发现,Rh 和 MNS 系统 HDN 的直接抗人球蛋白试验结果是有区别的。有假说认为:MNS 等抗原表达于红系祖系细胞上,大多数抗原在出生时就已发育完全,抗-M/抗-N 能破坏红系祖细胞,且溶血速度较快,引起胎儿水肿、贫血、流产。而患儿出生时尽管贫血严重,但溶血相关检查可能为阴性,且患儿血小板计数低^[10],在出生后,被致敏的红细胞已经基本消耗完或数量较少,低于检测限,所以直接抗人球蛋白试验为阴性。本研究发现,抗-M 可影响 HDN 放散试验和游离试验结果,需要制备 NN 型反定型红细胞重新进行游离试验和放散试验,排除抗-M 的干扰。

换血疗法在临床上还比较少见,治疗经验不足,但是对于达到换血指征的患儿应立刻进行抗体鉴定并制订换血方案、进行手术。换血疗法主要作用是快速降低血清胆红素水平并去除已被致敏的红细胞,同时降低患儿体内来自母体的不相容血型抗体水平^[11]。多数患儿经 1 次换血治疗即有好转,术中应监测患儿呼吸、心率、血压、体温及经皮血氧饱和度。本研究中经换血治疗的患儿均情况稳定,未出现不良反应。换血治疗结束后应及时监测患儿各项生化指标,减少换血并发症(如毛细血管渗漏综合征等)发生,并结合光照疗法,防止胆红素水平再次升高。若患儿出现胆红素水平再次上升,应马上进行再次换血治疗。本研究根据以上原则及时制订及调整输血方案,以最大的努力保障新生儿生命安全。本研究发现,所有经换血治疗的患儿换血前后的红细胞计数、血红蛋白水平升高,胆红素水平明显降低,与相关研究的结果一致^[12]。所有患儿术后追踪观察 1 个月,患儿生长良好,无并发症发生。由此可见,重症 HDN 溶血反应重、进展

快,换血治疗仍为最有效的方法。

综上所述,目前常州地区抗-E 是 Rh 血型系统 HDN 中最常见的抗体,且患儿母亲均有多次妊娠史。为预防 HDN 的发生,对有妊娠史、输血史的孕妇,需加强产前不规则抗体血清学检测,对于血型不合所导致的 HDN 重症患儿,制订个体化的诊疗方案及换血方案具有重要意义。

参考文献

- [1] 刘达庄. 免疫血液学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2002:128-142.
- [2] 田兆嵩,何子毅,刘仁强. 临床输血质量管理指南[M]. 北京:科学出版社,2011:275-277.
- [3] 李京. 临床输血与检验技术[M]. 天津:天津科学技术出版社,2008:139-142.
- [4] 林园,王嵘. 新生儿溶血病(HDN)免疫血液学试验推荐方案[J]. 中国输血杂志,2012,25(2):95-100.
- [5] 马峰,岳彦伟,吴继博,等. Rh 新生儿溶血病抗体分布特点及换血治疗策略[J]. 中国输血杂志,2018,31(11):1230-1232.
- [6] 杨茹,李刚,何欣,等. Rh、MNS 等血型系统不规则抗体导致新生儿溶血病的实验室检测分析[J]. 临床血液学杂志(输血与检验),2019,32(1):109-112.
- [7] 洪毅. 不规则抗体致新生儿溶血病换血治疗的研究分析[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(6):135-137.
- [8] 徐艳,文永,张绍基. Rh 新生儿溶血病换血方案的选择[J]. 现代医药卫生,2015,31(17):2632-2633.
- [9] 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,2018,31(2):139-140.
- [10] 边巴卓玛,夏斌,伍金林,等. 新生儿 MN 血型不合溶血病 3 例报道暨文献复习[J]. 中国新生儿科杂志,2014,29(1):22-26.
- [11] 郭莹莹,孙长杰,王晓宁,等. IgM 抗-E 影响母亲血型反定型和 IgG 抗-E 致新生儿溶血病 1 例[J]. 中国输血杂志,2019,32(11):1190-1192.
- [12] 叶海辉,李从荣,李智山,等. 襄阳地区 23 例 Rh 血型抗体致新生儿溶血病输血治疗探讨[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(2):135-138.

(收稿日期:2020-05-22 修回日期:2020-10-30)