

障碍,功能残气量降低,潮气量小,呼吸频率增快。所以在肺容积减少时肺实质对气道的牵拉张力降低,导致了气道内径缩小,出现气道高反应性,肥胖可减少功能性残气量,这种改变本身就能引起正常个体的气道高反应性;③肥胖可增加儿童过敏反应发生的风险,这种影响与肥胖对肺容量的影响及气道高反应性有关。有研究显示,BMI 是独立的哮喘和咳嗽的决定因素^[5];④肥胖与许多生理变化有关,这种变化可能介导了肥胖与哮喘的关系。肥胖者显示出全身性炎症与非变态反应性疾病。脂肪组织是一些前炎症细胞因子的来源,循环或局部细胞因子浓度的升高,可加重肺部炎症,是哮喘发生的主要病理生理基础,肥胖可能增强了嗜酸性粒细胞介导的炎症途径,也增加了非过敏性哮喘的发生。

本研究通过对严重程度不同的哮喘患儿的 BMI 测定,探讨它们之间的关系。显示 62 例哮喘患儿中有 16 例肥胖患儿,占 25.8%,与对照组比较有显著性差异,提示肥胖儿更易发生哮喘。另一组研究显

示,哮喘严重度与体质指数呈正相关关系。以上研究为肥胖儿童的哮喘提供早期干预的理论依据,对哮喘严重度的早期诊断提供新的方法。

参考文献

- 1 中华医学会儿科学分会呼吸学组.《中华儿科杂志》编委会(2008 年修订)儿童支气管哮喘诊断及预防指南. 中华儿科杂志,2008,46(10):745-753
- 2 Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, *et al.* Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax*. 2003;58(12):1036-1041
- 3 Gunnb MI, Omenaas E, Gislason T, *et al.* Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir*, 2004, 24:116-121
- 4 Sulit LG, Storfer-Isser A, Rosen CL, *et al.* Associations of obesity, sleep-disordered breathing, and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171:659-664
- 5 Frank D, Gilliland, Kiros Berhane, Talat Islam, *et al.* Obesity and the Risk of Newly Diagnosed Asthma in School-age Children. *Am J Epidemiol*, 2003, 158(5):406-415

(收稿:2010-03-28)

母婴血型不合新生儿溶血病早期干预治疗的临床研究

马印图 刘芳 李振奇 李丽君

摘要 目的 探讨免疫净化联合中药早期干预治疗母婴血型不合新生儿溶血病(HDN)的疗效。**方法** 自 2006 年 6 月~2009 年 5 月来我院接受治疗的高效价孕妇共计 65 例,分成联合治疗组(34 例)和中药治疗组(31 例)。联合治疗组在常规中药治疗的基础上给予血浆去除及静脉输注丙种球蛋白(IVIG)治疗,观察两组治疗效果。**结果** 联合治疗组在治疗后平均抗体效价降低、胎儿宫内发育情况、孕周及产后婴儿黄疸状况等指标均优于中药治疗组($P < 0.01$)。**结论** 免疫净化联合中药早期干预治疗母婴血型不合新生儿溶血病,能有效降低母体内抗体水平,减轻胎儿溶血程度,提高胎儿的成活率,是早期预防新生儿溶血病的有效手段。

关键词 血型 抗体 新生儿溶血病 免疫净化 中药

Clinical Study of the Early Interventions for Blood Type Incompatible Hemolytic Disease of the Newborn. Ma Yintu, Liu Fang, Li Zhenqi, Li Lijun. Blood Transfusion Department, Bethune International Peace Hospital, Hebei 050082, China

Abstract Objective To investigate therapeutic effect of early interventions by immunoclearance in combination with herbal medicine and high-dose intravenous immunoglobulin(IVIG) in treatment of hemolytic disease of the newborn(HDN). **Methods** From June 2006 to May 2009, a total of 65 cases of pregnant woman were divided into combination treatment group ($n = 34$) and control group ($n = 31$). In addition to the routine herbal medicine treatment of the control group, plasmapheresis and IVIG were given to the cases in the combination treatment group. The therapeutic effects were evaluated and compared between the two groups. **Results** The mean serum antibody titers, the states of foetus intrauterine growth, gestation weeks and the jaundice degree of newborn were compared and analyzed.

作者单位:050082 石家庄,中国人民解放军白求恩国际和平医院输血科(马印图、李振奇);中国人民解放军白求恩国际和平医院 NICU(刘芳);中国人民解放军白求恩国际和平医院妇产科(李丽君)

通讯作者:刘芳,电子邮箱:liufanglafy@yahoo.com.cn

The results of treatment group were better than those of the control group ($P < 0.01$). There was significant difference between two groups.

Conclusion In treatment of blood type incompatible HDN, immunoclearance in combination with herbal medicine has the advantage of faster efficacy and less side effects and is superior to herbal medicine. It can effectively arrest the progression of hemolytic disease, quickly reduce serum total antibody concentration and increase survival rate of the foetus. Immunoclearance in combination with herbal medicine for early management of HDN is an effective treatment method.

Key words Blood; Antibody; Hemolytic disease of newborn; Immunoclearance; Herbal medicine

母婴血型不合(hemolytic disease of the newborn, HDN)是由于母-胎间血型不同而引起的免疫性溶血性疾病,常见于ABO血型和Rh血型^[1]。其发病机制基本相同,既往有输血、流产、妊娠等免疫因素的影响,孕妇体内产生了针对父源的血型抗体,IgG抗体可以穿过胎盘进入胎儿体内破坏红细胞,临床表现为流产、死胎、心力衰竭、新生儿高胆红素血症,甚至胆红素脑病,其病死率和神经系统后遗症发生率极高,是新生儿期较常见的危重症之一^[2]。传统的治疗主要以孕期输液、口服中药,产后新生儿蓝光照射、清蛋白静脉滴注和换血为主,并取得了一定疗效,但仍有部分孕妇虽经药物治疗,抗体效价及血清学指标未得到明显改善^[3,4]。由于新生儿溶血早在胎儿期就已经发生,所以设法减少母体内IgG抗体浓度,就能够预防(或)减轻胎儿溶血。国内外近年来已有多篇文献报道,免疫净化联合药物治疗自身免疫性疾病优于单纯药物治疗,可以在短时间内清除体内异常免疫球蛋白,为治疗免疫性疾病提供了较好的辅助手段^[5,6]。笔者医院自2006年6月起对产前抗体高效价孕妇采用免疫净化联合中药早期干预治疗,取得了良好疗效,现报告如下。

资料与方法

1. 临床资料:本研究对象为2006年6月~2009年5月到笔者医院妇产科就诊的妊娠妇女2540例,孕妇系非近亲结婚,无家族史和妊娠期药物过敏史,年龄25~41岁之间,平均29.7岁。其中夫妻双方ABO血型不合的O型孕妇、Rh阴性孕妇及有免疫史的其他血型的孕妇进行血清学鉴定,红细胞抗体效价测定,免疫性抗体筛查等,对既往有输血史、新生儿重度黄疸、早期新生儿死亡、核黄疸、死胎、流产史,且本次妊娠10周时检查血清免疫抗体效价 $ABO \geq 512$, $Rh \geq 64$ 的65例分成联合治疗组(34例,Rh阴性7例)和中药治疗组(31例,Rh阴性5例)进行对比治疗。

2. 治疗方法:(1)仪器与试剂:达亚美微柱凝胶血型卡、抗人球蛋白卡,37℃孵育器,恒速离心机,25 μ l和50 μ l加样器,血浆去除采用山东威高JR型血浆单采机,抗凝剂为ACD-A液,与全血流速比为1:10。IgG抗-A(B)抗体测定采用2-Me法,所有试验均采用微柱凝胶技术并严格按试剂说明书进行操作,孕妇抽肘静脉血5ml,检测抗体效价,分娩时留取近胎

儿端脐血10ml以检测新生儿血型、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)和血红蛋白Hb,并做HDN血清学溶血3项试验(直接抗人球蛋白试验、游离抗体试验、抗体释放试验),A、B、O标准红细胞为本室自制^[7]。(2)产前孕妇治疗:①中药治疗组药物组成:当归12g、广木香10g、白芍12g、益母草10g、黄芩15g、川芎10g、丽参10g、川黄柏12g、桑寄生12g、熟地黄10g。孕妇妊娠10周开始检测抗体效价,如ABO效价 ≥ 512 ,Rh效价 ≥ 64 ,水煎服上述中药,每日1剂,分两次服用,每日加服 V_C 、 V_E ,用药至分娩,每两周检测抗体效价,B超监测胎儿发育情况,必要时检测羊水胆红素浓度;②联合治疗组:在常规中药治疗的基础上给予血浆去除及IVIG治疗,每次去除血浆450~600ml,回输丙球10g,1次/2周,直至分娩,若孕妇抗体水平比较稳定,血浆去除治疗的间隔时间可适当延长,去除血浆量根据IgG含量和孕妇身体状况而定^[8]。(3)产后新生儿治疗:参照《实用新生儿学》第3版相关内容对发生溶血的患儿采用蓝光照射、静脉输注IVIG等治疗,对达到换血标准者给予全血置换术^[9]。(4)疗效判定:显效:抗体效价下降明显至分娩当天降低一半以上,产后未发生新生儿溶血病;有效:抗体效价下降较缓至分娩当天降低一半或稳定不变,孕期未发生流产、死胎;无效:抗体效价持续上升或上下波动。(5)统计学方法:采用SPSS 11.5统计软件分析处理数据,数据的比较采用两组独立样本的 t 检验或配对 t 检验,计数资料比较采取 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 作为差异具有统计学意义。

结 果

1. 两组治疗前后抗体效价下降情况:两组治疗前平均效价的差异无统计学意义($t = 1.13$, $P = 0.17$)。联合治疗组32例(2例期间放弃治疗)高效价孕妇经血浆去除后,结合丙球输注,抗体效价明显降低,至分娩前平均降低3~4个效价,而单纯中药治疗组抗体效价降低不明显,表中数据提示Rh系统抗体效价降低的程度不如ABO血型系统明显,结果见表1。

2. 两组疗效比较:中药治疗组和联合治疗组孕妇年龄、孕产史、分娩孕周差异均无显著性。中药治疗组总有效率为41.94%(13/31),显著低于联合治疗组的79.41%(27/34),两组均有两例由于抗体效价持续高值而放弃治疗(ABO、Rh血型各1例),统计中做无效处理,其他孕妇没有中间流产、死胎的情况。经联合治疗后抗体效价下降及新生儿发生溶血情况见表2。

表 1 两组治疗前后抗体效价下降情况比较

组别	血型	治疗次数	去除血浆量 (ml)	治疗前平均效价	治疗后平均效价
联合治疗组	ABO 系统	7	3850	874.06 ± 73.24	187.34 ± 27.16 *
	Rh 系统	12	6800	382.17 ± 33.51	115.89 ± 11.72 *
中药治疗组	ABO 系统			738.23 ± 68.19	516.07 ± 49.22
	Rh 系统			347.25 ± 29.88	207.63 ± 18.57

* 与治疗前相比较, $P < 0.05$

表 2 65 例孕妇经分组治疗后疗效比较 (n)

组别	n	显效	有效	无效	溶血
中药治疗组	31	4	9	18	12
联合治疗组	34	10	17	7	6

$\chi^2 = 15.23, P < 0.01$

3. 两组治疗后 HDN 阳性率、脐血胆红素、Hb 比较:新生儿出生时体重、脐血 TBIL ($t = 0.69, P = 0.48$)、IBIL ($t = 0.55, P = 0.38$)、Hb ($t = 1.09, P = 0.22$) 和 Apgar 评分两组差异均无显著性。中药治疗

组 HDN 阳性率 38.7% (12/31) 显著高于联合治疗组 17.6% (6/34), $\chi^2 = 4.76, P < 0.01$, HDN 3 项试验确诊阳性新生儿共 18 例, 其中 10 例为 ABO 血型, 8 例为 Rh 血型, 黄疸最早发生于生后 1 天, 最晚生后第 3 天, 经综合治疗后均完全消退, 无一例发生胆红素脑病, 结果见表 3。

4. 相关性分析:对分娩当天孕妇血清抗体效价与新生儿脐血 TBIL、IBIL、Hb 进行直线相关分析, 表 4 结果显示均无相关性 ($P > 0.05$), 说明溶血轻重与抗体效价水平并非呈正相关关系。

表 3 65 例孕妇治疗后新生儿溶血情况比较

组别	n	ABO - HDN	Rh - HDN	TBIL	IBIL	Hb
		阳性 (n)	阳性 (n)	($\mu\text{mol/L}$)	($\mu\text{mol/L}$)	(g/L)
中药治疗组	31	8	4	177.46 ± 53.71	126.37 ± 34.52	124 ± 17
联合治疗组	34	2	4	114.23 ± 45.44	92.16 ± 27.38	138 ± 20

表 4 孕妇血清抗体效价与新生儿脐血 TBUL、IBIL、Hb 相关性分析

	TBIL	IBIL	Hb
相关系数 (r)	0.185	0.216	0.094
F	0.492	0.732	0.173
P	0.357	0.299	0.571

讨 论

母婴血型不合而引起的 HDN 由于缺乏有效的预防和治疗药物, 故死胎、新生儿胆红素脑病在临床上时有发生^[10,11]。HDN 基本病因是免疫性溶血反应, 通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒 (ADCC) 作用, K 细胞的 Fc 受体与致敏红细胞的 IgG 抗体结合可导致红细胞破裂而溶血, 治疗的关键在于早发现、早预防、早治疗^[11]。有文献报道, 大约妊娠 20 周后, 有足量的 IgG 抗体通过胎盘进入胎儿血液循环, 引起网状内皮系统破坏胎儿红细胞, 但也有研究认为, 对血型不合的孕妇应在妊娠第 8 周就开始检查, 因为大约有 5% ~ 10% 的孕妇在妊娠的 2 个月时, 在血液中可以找到胎儿红细胞, 说明早期母体即可被致敏, 因此, 我们选择 10 周左右即开始进行血液免疫学检测^[12]。

孕妇早期血液中即含有高效价的抗体, 预示胎儿极有可能发生严重的 HDN。产前血浆置换可降低孕妇血清中的抗体水平, 但血浆置换需要大量异体 Rh 阳性血浆, 难免其中有残留的 Rh 阳性红细胞对孕妇造成被动免疫, 致使抗体效价出现反弹; 同时, 多次输注异体血浆存在感染的风险。我们在中药治疗的基础上, 采用血浆去除联合大剂量 IVIG 的方法综合治疗, 使抗体维持在较低水平。IVIG 是一种经过纯化、冻干的人血免疫球蛋白, 保持了人血 IgG 的结构, Fab 及 Fc 片段完整, 在血液中的半衰期长。大剂量 IVIG 进入母体后, 一方面起到反馈抑制作用, 同时可与胎儿单核 - 吞噬细胞上的 Fc 受体结合起到封闭作用, 阻止红细胞被破坏, 从而阻断了溶血过程。但 IVIG 对已破坏的红细胞无效、无清除胆红素的能力, 因此宜早用, 剂量要大, 才能发挥最佳作用。研究还发现, 联合治疗在降低 Rh 阴性孕妇妊娠中期后体内的抗体效价不十分理想, 特别是有输血史的孕妇, 一方面与 IVIG 价格昂贵、部分孕妇中途停用有关, 另一方面与输血后致敏的淋巴细胞数量大, 产生的回忆反应强有关, 其他方面的原因有待进一步研究。

目前关于孕妇体内抗体效价与 HDN 严重程度的相关性尚有争议,有文献认为 HDN 轻重差别主要与抗体效价高低有关^[12]。但也有研究发现孕妇体内抗体水平降至很低,新生儿却仍发生严重的溶血病,说明抗体效价与溶血程度不一定呈正比。抗体水平不能看成治疗是否有效或是否继续的治疗唯一指标,胎儿溶血的程度还与不同个体 IgG 抗体能否有效通过胎盘转移到胎儿体内、抗体对抗原的亲合力、免疫细胞破坏红细胞的能力等因素有关,还与红细胞上结合的 IgG 亚型、吞噬细胞受体黏附能力、红细胞和其他组织细胞上血型抗原多少有关。本研究也证实了这一点,经过治疗后降低了孕妇血清抗体效价,减少了 HDN 发生率,但有部分新生儿溶血程度并不轻;分娩当天孕妇血清抗体效价与脐血 TBUL、IBIL、Hb 亦无显著相关性,因此不能仅凭单次测得的结果预测新生儿预后,应该连续监测,对于效价较高或持续上升者只要胎儿监测情况良好就要鼓励母亲坚持分娩前综合治疗,同时加强对胎儿水肿的监测,选择恰当的时机提前分娩,以免胎死宫内发生;对于出生后的溶血患儿要尽快进行全血置换,防止进一步的溶血发生。

目前国内有针对性地进行与血型有关的产前检查的孕妇所占比率较低,报道的血型不合 HDN 多数是在发生严重后果时才通过新生儿血标本的免疫血液学检测而明确诊断。随着医学技术的发展,治疗方法的不断改进和提高,母婴血型不合的免疫性溶血病可以进行早期检查,早期发现,并采用相应的干预治疗,必要时行宫内输血、及时剖宫产、产后新生儿换血等多项措施协同作用,才能有效防治新生儿溶血病。

参考文献

1 Nasseri F, Mamouri GA, BabaeiH. Intravenous immunoglobulin in

- ABO and Rh hemolytic diseases of newborn [J]. Saudi Med J, 2006, 27(12): 1827 - 1830
- 2 Achargui S, Benchemsi N. A quantitative determination of IgG anti - D subclasses by Elisa in hemolytic disease of the newborn [J]. Transfus Clin Biol, 2003, 10(4): 284 - 291
- 3 Debbia M, Brossard Y, Lambin P. Measurement of the affinity of anti - D in the serum of immunized mothers and in immunoglobulin preparations with unlabeled antibodies [J]. Transfusion, 2005, 45(6): 975 - 983
- 4 Hadley AG. Laboratory assays for predicting the severity of haemolytic disease of the fetus and newborn. Transpl Immunol, 2002, 10(2-3): 191 - 198
- 5 张学武, 王洋, 安媛, 等. 免疫净化联合小剂量环磷酰胺冲击治疗系统性红斑狼疮的临床对照研究. 中国血液净化, 2007, 6(2): 62 - 66
- 6 Frederic AH, Carlos VD, Cruz D. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis [J]. Arthritis Rheum, 2004, 50: 3934 - 3940
- 7 廖长征, 黄衍锋, 许瑞环, 等. 微柱凝胶技术用于新生儿溶血病诊断的效果评价. 中国热带医学, 2007, 7(3): 436
- 8 马印图, 李振奇, 王更银, 等. 血浆去除及换血治疗高效价抗 - D 致新生儿溶血病一例. 华北国防医药, 2008, 20(3): 84
- 9 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学 [M]. 3 版, 北京: 人民卫生出版社, 2002: 263 - 315
- 10 Drabik - Clary K, Reddy VV, Benjamin WH, et al. Severe hemolytic disease of the newborn in a group B African - American infant delivered by a group O mother [J]. Ann Clin Lab Sci, 2006, 36(2): 205
- 11 Kraft P, Palmer CG, Woodward A J, et al. RHD maternal - fetal genotype incompatibility and schizophrenia: extending the MFG test to include multiple siblings and birth order [J]. Eur J Hum Genet, 2004, 12(3): 192 - 198
- 12 桂芹, 王昱, 陈晶, 等. 孕妇血型抗体与新生儿 ABO 溶血病的关系研究. 第三军医大学学报, 2007, 29(7): 632 - 634

(收稿: 2010 - 03 - 01)

(修回: 2010 - 05 - 28)

中上段食管癌颈胸腹三切口暴露喉返神经的意义

张荣新 纪小奇 王圣应 张 晖 朱金海 董慧明 王子岩 姚庭敬

摘 要 目的 探讨在中上段食管癌颈胸腹三切口手术中暴露喉返神经的意义。**方法** 将 92 例中上段食管癌颈胸腹三切口手术病例分为两组: A 组 45 例, 右颈吻合, 术中不暴露喉返神经; B 组 47 例, 左颈吻合, 在术中暴露喉返神经并加以保护, 并清扫喉返神经旁淋巴结。**结果** A 组喉返神经损伤 9 例 (20.0%), B 组喉返神经损伤 2 例 (4.3%), 两组比较有统计学差异 ($P < 0.05$); 颈部加上纵隔清除淋巴结个数 A 组为 3.7 ± 0.6 个, B 组为 11.4 ± 1.1 个, 两组比较有统计学差异 ($P < 0.05$)。**结论** 在中上段食管癌三切口手术时, 建议采取左颈吻合, 术中暴露喉返神经, 既可以降低喉返神经损伤的发生率, 又有利于清扫喉返神