

妊娠合并 RH 阴性 48 例临床分析

李丽洁 郑艳鹏

摘要 目的 探讨 RH 阴性孕妇孕期处理、妊娠结局及随访情况。**方法** 回顾分析 2008 年 6 月~2010 年 5 月笔者医院分娩 RH 阴性孕妇 48 例临床资料。**结果** RH 血型不合发生率 0.52% (48/9320), 单胎 46 例, 双胎 2 例; 12 例孕妇抗 D 抗体阳性, 其中 2 例初产妇, 10 例经产妇; 44 例活婴 (含 1 例双胎), 其中 1 例新生儿死亡, 1 例遗留后遗症; 5 例死胎 (含 1 例双胎) 均为抗 D 效价阳性者; 总的新生儿治愈率 95.45% (42/44)。**结论** 系统孕期管理与治疗是预防 RH 同种免疫与胎儿或新生儿溶血病的关键。当母亲抗体效价 $\geq 1:16$, 孕龄达 32 周, 有新生儿重症监护室 (neonatal intensive care unit, NICU) 条件时可考虑择时终止妊娠。及时换血能显著改善新生儿溶血的预后, 对提高产科质量有重要意义。

关键词 RH 阴性 妊娠结局 新生儿溶血病

Clinical Analysis of 48 RH - negative Pregnant Women. Li Lijie, Zheng Yanmei. Zhejiang Provincial People's Hospital, Zhejiang 310014, China

Abstract Objective To investigate the clinical treatment and outcome of RH - negative pregnant women, and to analyze the follow-up works. **Methods** Data of 48 RH - negative pregnant women born in our hospital from June 2008 to May 2010 were collected and analyzed retrospectively. **Results** The incidence of RH - negative blood type incompatibility was 0.52% (48/9320). Among the above patients, 46 cases were single pregnancy and 2 cases were twins. Anti - D IgG was identified in 12 cases, and 2 of them were primipara, 10 were multipara. The clinical outcomes of 44 fetuses (newborns) from RH - negative pregnant women were observed. One case died several days after birth, and 1 case showed some abnormality. Five stillbirth fetuses were all from positive anti - D pregnant women. The total newborn recovery rate was 95.45% (42/44). **Conclusion** Systematic managements and treatments are crucial for preventing RH isoimmunization and fetal or neonatal hemolytic disease. The screening and titer detection of anti - D IgG in RH - negative pregnant women are valuable in the prediction and treatment of hemolytic disease of newborn.

Key words RH - negative; Perinatal outcome; Hemolytic disease of newborn

母儿 RH 血型不合常导致胎儿或新生儿严重的溶血病, 一旦发生, 常伴发胎儿水肿甚至胎死宫内, 预后很差。近年来随着围生保健日臻完善, 常规开展 RH 血型的筛查, 母儿 RH 血型不合的发生率明显的增加趋势。本研究回顾分析了笔者医院 2008 年 6 月~2010 年 5 月 3 年间住院分娩的 48 例 RH 阴性孕妇临床资料, 并对孕期处理、妊娠结局及新生儿随访进行分析。

资料与方法

1. 研究对象: 2008 年 6 月~2010 年 5 月笔者医院共收住孕妇 9230 例, 母儿 RH 血型不合共 48 例, 发生率 0.52%, 平均年龄 28.09 ± 6.08 岁, 平均孕次 2.23 ± 1.29 次, 平均产次 0.37 ± 0.60 次, 平均孕龄 36.74 ± 4.88 周。初产妇 17 例, 经产妇 31 例; 汉族 46 例, 2 例为中国与意大利的混血儿后裔; 单胎 46 例, 双胎 2 例。

2. 研究方法: ①笔者医院从 2000 年 2 月开始对所有在笔者医院产前检查的孕妇常规行 RH 血型的筛查; ②RH 阴性的孕妇采用间接 Coombs 实验检测母体抗体效价, 孕中期每 4

周 1 次, 阳性者晚期严密监测抗体效价; ③阳性者孕 24 周后予口服茵陈汤, 根据抗体效价、系列 B 超及孕周实行计划分娩; ④所有在笔者医院分娩抗 D 抗体效价阴性者的产妇均建议在产后 72h 内注射抗 D 免疫球蛋白 300 μ g; 分娩时常规留脐血对新生儿 RH、ABO 血型系统及新生儿溶血病进行筛查; ⑤新生儿留观 NICU, 对孕妇 RH(D) 抗体效价阳性且脐血直接抗人球蛋白试验、游离抗体试验、抗体释放试验阳性者常规住院 NICU 并予以换血治疗; ⑥对 44 例活产的新生儿通过查阅门诊日志记录、电话、家访形式进行追踪随访。

结 果

孕产妇的孕期抗体效价变化及母婴基本情况: 12 例抗体效价阳性, 10 例经产妇 (2 例双胎), 2 例初产妇; 死胎全部发生在抗 D 抗体效价阳性孕妇中; 2 例初产妇患病, 1 例为幼时手术有输血史, 另 1 例有孕 4 个月自然流产史。具体情况见表 1。36 例抗 D 效价阴性孕妇, 新生儿均足月活产, 其中 26 例产妇产后 24h 内接受了肌内注射抗 D 免疫球蛋白, 6 例因经济因素或购买困难产后未接受治疗, 4 例因考虑只生一胎拒绝购买。

表 1 12 例 RH(D) 抗 D 效价阳性孕产妇及新生儿基本资料

病例	孕产次	抗 D 效价					新生儿情况		
		28 (周)	30 (周)	32 (周)	34 (周)	>36 (周)	新生儿胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	换血	新生儿 结局
1	G ₁ P ₀	1:2	1:4	1:8	1:16(剖)		85	是	活婴
2	G ₂ P ₀	1:2	1:2	1:8	1:32(剖)		115	是	活婴
3	G ₂ P ₁	1:2	1:16	1:32	1:16(剖)		128	是	活婴
4*	G ₂ P ₁	1:2	1:16	1:16	1:32(剖)		235	是	二活婴
5	G ₃ P ₂	1:2	未测	1:32	死胎				死婴
6	G ₄ P ₁	1:2	1:16	1:32	死胎				死婴
7	G ₅ P ₂	1:8	1:8	1:64	死胎				死婴
8*	G ₅ P ₂	1:16	1:32	死胎					二死婴
9	G ₂ P ₁	未测	1:8	1:32(剖)			85		活婴
10	G ₃ P ₁	1:16	1:32	死胎					死婴
11	G ₄ P ₁	1:2	无产检	无产检	无产检	1:32(剖)	285	是	死亡(3天后)
12	G ₃ P ₁	无产检	无产检	无产检	无产检	1:64(顺)	482	是	遗留后遗症

* 双胎

讨 论

1. 病理生理与发病率:RH 血型抗原是受第 1 对染色体上 3 对紧密连锁的等位基因决定的,有 C、c、D、d、E、e 6 种抗原,RH(D)抗原性最强,约占 80%。郭伟等^[1]报道 RH(D)同种免疫的发生受多种因素影响,包括胎次,是否合并 ABO 血型不合,母胎之间出血量多少及红细胞上抗原的不同表型等。孕晚期及分娩期胎儿红细胞经胎盘渗血进入母体循环,缓慢发生初发免疫反应,约 2~6 个月,产生不能通过胎盘的 IgM 抗体,故第 1 胎一般不发病,多发生于第 2 胎,除非第 1 胎孕妇有输血或多次流产病史的患者,后续妊娠很快发生次发免疫,产生大量的 IgG 型抗体,通过胎盘与胎儿的红细胞上 D 抗原结合导致溶血。熊文等^[2]认为胎母渗血是胎儿或新生儿溶血发生的必要条件,但胎母渗血的量与新生儿溶血病之间并无规律性与必然性,影响新生儿溶血病发生的因素很多,机体免疫机制很复杂。有报道称 RH 阴性合并 ABO 血型不合患者的经产妇,RHD 检出率低,不易被致敏,因为怀孕期间透过胎盘漏入母体血液循环的 ABO 异型胎儿红细胞会迅速被 ABO 系统的 IgM 抗体和补体结合,在肝脏被单核吞噬细胞系统清除。而肝脏不像脾脏易发生免疫应答,因此产生抗体的可能性要小些。有学者报告通过对孕妇外周渗血获取胎儿游离 DNA 量的技术,给予相应剂量的抗 D 免疫球蛋白治疗,避免胎母血引起机体初发免疫,可减少甚至消除下一胎发生溶血的可能性。但目前我国的新生儿的溶血病的诊断多处于产后血清学阶段,产前检查也只是采用方法动态检测 RH 阴性孕妇体内的抗 D 效价变化,原因之一是尚未掌握从母血获取胎儿游离

DNA 的技术,另一原因是尚未建立起中国人特异性 RH(D)基因分型方法。本组资料 RH 血型不合的发生率为 0.52%,略高于与国内报道 0.2%~0.5%,2 例第 1 胎发病,1 例据其父回忆患者幼时行肠手术时曾输血,估计当时为 RH(D)阳性血,1 例既往孕 4+月自然流产 1 次。

2. 孕期管理:对 RH(D)阴性抗体效价阴性孕妇主要宣教疾病的相关知识,肌内注射抗 D 免疫球蛋白预防初发免疫,这是国外预防 RH(D)同种免疫必不可少的手段^[3]。但由于围生保健的疏漏,因其他禁忌证不能肌内注射免疫球蛋白,剂量不足,价格昂贵以及购买手续繁琐常造成预防免疫失败。本资料 4 例因只生 1 胎拒绝购买,6 例因各种原因购买失败。检测实验室也应建立抗体效价标准,当低于该标准时不考虑胎儿水肿,当大于该标准时,需密切观察。抗体效价阳性者,当予综合治疗后,效价持续上升 $\geq 1:16$,应警惕胎儿宫内溶血可能。随着新生儿科的发展,早产儿抢救成活率与生存质量均明显提高,我院 ≥ 30 周早产儿成活率在 98%以上。如果胎儿成熟度已能足以提供良好的生存机会,相较有创的羊膜腔穿刺羊水检查,技术难度要求高的宫内输血(目前笔者医院尚未开展),昂贵的血浆置换加大剂量静脉丙球,离开宫内不利环境,提早分娩为更好的选择,但前提要有 NICU 与换血的条件^[5]。对早产有溶血病可能的胎儿,分娩方式宜选择剖宫产。本资料,7 例早产儿,孕龄均在 32~34 周,抗 D 效价 $\geq 1:16$,术前糖皮质激素促胎肺熟后,术后仅 1 例死亡,且为人为因素引起。

3. 新生儿溶血病的换血处理及预后:传统的单脐

静脉换血常发生抽注困难,费时,易污染,采用同步换血技术,即脐静脉加外周静脉同时进行,边抽边注,节约时间,减少并发症的发生。本文 8 例换血均采用同步换血技术,血源为 RH(D)阴性的浓缩洗涤红细胞,效果满意。但朱艳萍等^[4]报道若在紧急情况下,若无法及时得到 RH(D)阴性血,可用 RH(D)阳性血换血,由于换入的 RH(D)阳性血的红细胞被患儿体内的抗 D 抗体致敏,可再次发生溶血,因此换血量应该 >200ml/kg[是 RH(D)阴性血的 2 倍],为安全有效替代方法。本组资料新生儿治愈率 95.45% (42/44),探讨 2 例(1 例死亡,1 例遗留后遗症)预后不良的原因认为完全是可以避免的。1 例 36⁺周,新生儿术后 4h 即发现黄疸严重,因笔者医院当时新生儿科尚未建立,嘱其转儿童医院救治,患儿家属擅自将孩子抱回家,再次就诊病情危重,换血治疗 3 天后因抢救无效死于核黄疸性痉挛。另 1 例 38⁺周,新生儿,系在笔者医院分部足月顺产分娩,因医师工作疏忽,未及时发现产妇为 RH(D)阴性及注意到新生儿黄疸,产后 38h,因新生儿出现极度黄染转新生儿科,当时患儿血胆红素 482 μ mol/L,抗 D 效价为 1:64,虽然

及时予换血,挽救了性命,但出院后随访两年来,患儿的智力与运动均落后于同龄孩子。可以认为两例预后不良的结局完全是可以避免的。可见换血能显著改善溶血病患儿预后,对提高产科质量有重要意义,若因为个别医生的疏忽或家属不配合失去抢救机会是令人遗憾的。

参考文献

- 1 郭伟,徐群,邵超鹏. 304 例 Rh 阴性孕产妇的 RhD 同种免疫分析[J]. 山东大学学报:医学版,2010,11(11):94-97
- 2 熊文,邵超鹏,王良华. 32 例 RhD 阴性孕妇产前胎-母免疫状态分析[J]. 中华围产医学杂志,2003,6(5):277-279
- 3 Debbia M, Braossard 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(11):975-983
- 4 朱艳萍,乔雪琴,李明霞. 新生儿 Rh 溶血病不同血源换血疗法的疗效观察[J]. 新疆医科大学学报,2004,27(2):163-164
- 5 Payam Khaja PR, Shokri F. Immunologic basis and immunoprophylaxis of RhD induced hemolytic disease of the newborn (HDN) [J]. Iran J Immunol, 2008, 5(4):181-189

(收稿:2011-07-13)

(修回:2011-08-23)

肽胺哌啶酮联合 TACE 治疗原发性肝癌后免疫功能的变化

苏小琴 姚登福 徐爱兵 王建红 于洪波 谭清和

摘要 目的 探讨肽胺哌啶酮联合 TACE 对原发性肝癌免疫功能和生存质量的影响。**方法** 治疗组 A37 例采用肽胺哌啶酮联合 TACE 治疗,治疗组 B35 例单纯行 TACE 术,对照组 30 例为健康志愿者。分别于治疗前 1 天和治疗后 2 周、4 周测定外周血 T 细胞亚群,并与 30 例正常人对照组作比较。同时观察患者的体重和 KPS 评分,进行对照研究。**结果** 治疗组 A 和 B 的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 CD3⁻CD56⁺NK,在治疗前无明显差异,但与正常对照比较,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 CD3⁻CD56⁺NK 水平较对照组显著降低($P < 0.05$)。A 组治疗后 2 周 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 CD3⁻CD56⁺NK 水平均较治疗前明显升高,治疗后 4 周 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 CD3⁻CD56⁺NK 水平已部分接近正常。B 组的免疫功能的恢复较慢,2 周时略升高,但无统计学差异,4 周时显著升高。治疗组 A 的 KPS 评分高于 B 组,有显著差异。**结论** 肝癌患者细胞免疫功能处于抑制状态,TACE 对细胞免疫功能影响较小,随着肿瘤负荷减小,细胞免疫功能显著提高。肽胺哌啶酮能改善肝癌患者的细胞免疫功能和生存质量。

关键词 肽胺哌啶酮 中晚期肝癌 免疫功能

HCC Patients Immunity after Treatment with Thalidomide Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization. Su Xiaojin, Yao Dengfu, Xu Aibing, Wang Jianhong, Yu Hongbo, Tan Qinghe. Nantong Tumor Hospital, Jiangsu 226361, China

Abstract Objective To explore the effect of thalidomide on the immunity and quality of life of HCC patients after TACE.

作者单位:226361 江苏省南通市肿瘤医院(苏小琴、徐爱兵、王建红、于洪波、谭清和);南通大学附属医院(姚登福)

通讯作者:姚登福,电子信箱:yaodf@ahnmc.com