

新生儿溶血 3 项试验与血型抗体 IgG 亚型的相关性分析

马印图 陈 莉 张 怡 董书文 杨晓亚 王少文 李莉华

摘 要 **目的** 探讨新生儿溶血 3 项试验与血型抗体 IgG 亚型的相关性,评价 IgG 抗体亚型检测的临床价值,为临床后续治疗提供理论依据。**方法** 对 2018 年 7 月~2019 年 7 月在笔者医院分娩的 65 例产前血型抗体高效价的孕产妇进行产后新生儿血型血清学检测(ABO 58 例,Rh 7 例),采用微柱凝胶技术分别检测新生儿血型、溶血病 3 项试验和血型抗体 IgG 亚型含量。**结果** 65 例新生儿中有 42 例溶血试验证实为与血型有关的新生儿溶血病。31 例患儿血清中检测到 IgG1 亚型含量升高,27 例 IgG2 升高,10 例 IgG3 升高,IgG1 和 IgG3 亚型升高的新生儿均出现重症高胆红素血症,而 5 例仅 IgG4 亚型升高的新生儿均未出现溶血相关的高胆红素血症,提示新生儿 IgG1 和 IgG3 抗体亚型的含量与高胆红素血症的危重程度密切相关。溶血 3 项试验对诊断新生儿溶血病具有一定的参考价值,但对判定新生儿溶血病的严重程度,其结果的准确性不高,临床上不能以此作为评估患儿黄疸严重程度和干预治疗的指标。**结论** 新生儿溶血 3 项试验与血型抗体 IgG 亚型含量具有一定的相关性,溶血病严重程度与血型抗体 IgG1 和 IgG3 亚型含量呈正相关、对溶血 3 项试验阳性的新生儿有必要进行 IgG 抗体亚型分析,从而实现个体化精准治疗。

关键词 新生儿溶血病 血型抗体 溶血 3 项试验 IgG 亚型 微柱凝胶技术

中图分类号 R72 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.08.027

Correlation Analysis between the Three Hemolytic Tests and the Blood Type Antibody IgG Subtypes. Ma Yintu, Chen Li, Zhang Yi, et al.

Department of Blood transfusion, 980 Hospital of PLA Joint Logistics Support Forces, Hebei 050082, China

Abstract **Objective** To explore the correlation between the three tests of neonatal hemolysis and the blood group antibody IgG subtypes, in order to evaluate the clinical value of IgG antibody subtypes detection and to provide a theoretical basis for subsequent treatment. **Methods** The postpartum neonatal blood group serology test was performed on 65 pregnant women with high titers of prenatal blood group antibodies delivered in our hospital from July 2018 to July 2019 (58 cases of ABO and 7 cases of Rh). The microcolumn gel technology assay were used to detect neonatal bloodtype, hemolytic disease three tests and blood group antibody IgG subtype content. **Results** Totally 42 of 65 newborns were confirmed to have blood group - related neonatal hemolytic disease by hemolysis tests. The serum levels of IgG1 subtypes increased in 31 cases, IgG2 subtypes increased in 27 cases, and IgG3 increased in 10 cases and IgG1 and IgG3 subtypes increased in neonates with severe hyperbilirubinemia. None of the neonates with elevated IgG4 subtype were found to have hyperbilirubinemia. The content of IgG1 and IgG3 antibody subtypes was closely related to the severity of hyperbilirubinemia. The three hemolytic tests have certain diagnostic value for neonatal hemolytic disease. However, the accuracy of determining the severity is not high, and it cannot be used as an index to evaluate the severity of jaundice in the newborns and intervention treatment. **Conclusion** The three tests of neonatal hemolysis have a certain correlation with the content of IgG subtypes of blood group antibodies. The severity of hemolytic disease was positively correlated with the content of IgG1 and IgG3 subtypes of antibodies. It was necessary to analyze IgG subtypes for newborns with positive hemolysis tests. In order to carry out an individuation precise intervention treatment.

Key words Hemolytic disease of the newborn (HDN); Bloodtype antibody; Hemolytic disease three tests; IgG subtypes; Microcolumn gel technology assay (MGTA)

母婴血型不合新生儿溶血病(hemolytic disease of

the newborn, HDN)是由于胎儿和孕母之间血型不同而引起的新生儿免疫性溶血性疾病,孕期母亲体内产生了针对胎儿红细胞的血型特异性 IgG 抗体而导致胎儿红细胞破坏,造成产后新生儿黄疸、贫血,严重者出现高胆红素脑病等后遗症甚至死亡等不良后果。因此,临床上针对此类新生儿应尽早诊断,以利于积

基金项目:河北省医学科学研究基金资助项目(20170956)

作者单位:050082 石家庄,中国人民解放军联勤保障部队第 980 医院(马印图、张怡、董书文、杨晓亚、王少文);050071 石家庄,河北省血液中心(陈莉、李莉华)

通讯作者:李莉华,主任技师,电子信箱:13722793663@163.com

极治疗。相关文献报道,由于 HLA 基因多态性和不同的检测方法之间的差异,母婴血型不合 HDN 的发生率为 30% ~ 60%^[1,2]。此外,产后新生儿高胆红素血症的危重程度与孕妇血清中 IgG 抗体亚型的含量密切相关^[3]。目前,临床上主要采用新生儿溶血 3 项试验结合血液生化检测指标进行 HDN 诊断,对其危重程度的评估尚缺乏更加有力的试验数据,笔者采用新生儿溶血 3 项试验与微柱凝胶技术检测血型抗体 IgG 亚型的试验结果进行比较,评价两种方法的相关性以及 IgG 亚型检测的临床应用价值,为早期精确诊断和精准干预治疗母婴血型不合 HDN 提供理论指导,现将检测结果报道如下。

资料与方法

1. 病例资料:2018 年 7 月 ~ 2019 年 7 月在笔者医院分娩的 65 例产前血型抗体高效价的孕妇进行产后新生儿血型血清学检测,其中 ABO 系统 56 例,孕妇血清中免疫性抗 A(B) 效价 ≥ 512 , Rh 阴性孕妇 9 例, IgG 抗 D 效价 ≥ 32 , 孕妇年龄 22 ~ 41 岁,平均年龄 28.5 岁,非近亲结婚,无输血史、过敏史和血液系统病史,分娩后的新生儿送病房进行溶血相关检测和评估、治疗。

2. 试剂与方法:2-巯基乙醇(2-Me)、血型试剂和标准红细胞悬液由上海血液生物医药公司提供,凝胶血型卡、抗筛卡及亚型抗体检测卡、专用离心机和孵育器由江苏力博医药生物技术股份有限公司提

供。红细胞血型鉴定、抗体筛选及效价测定、溶血 3 项试验(直接抗球蛋白试验、游离抗体试验、抗体释放试验)均严格按照文献[4]进行,HDN 的临床诊断符合规范标准^[5]。如果母子之间 ABO 或 Rh 血型不同,需要进一步做抗体筛选和鉴定试验,排除不规则抗体的存在,溶血 3 项试验的结果作为诊断 HDN 的依据。IgG 亚型检测方法采用文献报道的微柱凝胶技术(micro-column gel technology assay, MGTA),以出现“2+”凝集的最高稀释度为 IgG 抗体亚型含量的结果^[6]。

3. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析。孕妇血型抗体效价与 HDN 发生率之间的关系采用 χ^2 检验,新生儿血型抗体 IgG 亚型含量检测结果以效价的方式表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 孕妇血型抗体 IgG 效价与 HDN 的相关性:对 65 例高效价孕妇产后新生儿进行了血型鉴定,其中母子血型不合的新生儿有 60 例,5 例新生儿 ABO 血型与母亲相同,51 例 ABO 系统不合的新生儿中有 31 例确诊为 HDN,发生率为 60.78%, Rh 系统 9 例,其中有 7 例确诊,发生率为 77.78%,新生儿 HDN 发生率随孕母体内 IgG 抗体效价水平升高而上升,差异有统计学意义($P < 0.05$),27 例孕妇血型抗体效价同样升高,但产后新生儿未出现 HDN 症状,作为对照组,结果见表 1。

表 1 60 例母子血型不合孕妇产后 HDN 的发病情况(发病例数/总例数)

血型		抗体效价								发生率 (%)
		32	64	128	256	512	1024	2048	4096	
ABO 系统($n=51$)	抗-A	-	-	-	-	3/8	4/7	3/5	3/4	2/2
	抗-B	-	-	-	-	4/9	5/9	4/7	3/5	-
Rh 系统($n=9$)	抗-D	1/2	2/2	2/3	1/1	1/1	-	-	-	-

对照组数据为 0,表中未列出;与对照组比较,* $P < 0.05$

2. 新生儿溶血 3 项试验与 HDN 的相关性:新生儿溶血 3 项试验对 HDN 的诊断具有确诊作用,本回顾性研究中,60 例分娩后母婴血型不合的新生儿 24h 内进行了血液生化指标和血常规检测,在溶血病 3 项试验中,凝集反应以阴性(-)和阳性(+)表示,其中抗体释放试验最具诊断价值,根据患儿的临床表现和血生化、溶血 3 项试验的检测结果,共计有 38 例母子血型不合高效价孕产妇分娩的新生儿确诊为 HDN,确诊率为 63.33%。对于溶血 3 项试验均表现出强阳性的患儿提示溶血严重,高胆红素血症临床病情进

展快,必要时需要换血治疗,溶血 3 项试验结果与临床 HDN 发病情况比较详见表 2。

表 2 60 例新生儿溶血 3 项试验结果与 HDN 发病情况[发病例数/总例数(%)]

抗球蛋白试验	游离抗体试验	抗体释放试验	发病情况
+	+	+	15/17(88.24)
-	+	+	14/20(70.00)
+	-	+	6/13(46.15)
-	-	+	2/6(33.33)
+	+	-	1/4(25.00)

3. 新生儿 IgG 亚型含量与 HDN 的相关性:对 60 例母婴血型不合新生儿血清中总 IgG 和各 IgG 亚型抗体含量进行检测,分娩后的新生儿有 31 例发生了 ABO 系统 HDN,7 例 Rh 系统 HDN,血清总 IgG 含量均值为 $9.68 \pm 0.73\text{g/L}$,27 例未出现 HDN 症状的对照组新生儿血清 IgG 含量均值为 $4.97 \pm 0.55\text{g/L}$,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),新生儿体内 IgG 抗体亚型高效价组 HDN 发生率为 63.33% (38/60),与正常新生儿发生率比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),结果见表 3。

4. 新生儿溶血 3 项试验与血型抗体 IgG 亚型含

量相关性:在 38 例经溶血 3 项试验确诊为 HDN 的患儿中有 23 例血清中检出 IgG1 和 IgG2 的含量升高,15 例检出 IgG1 和 IgG3 的含量升高,均以 IgG1 升高为主,患儿及其母亲血清中各 IgG 亚型的含量比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),新生儿红细胞上结合的 IgG 亚型抗体越多,高胆红素血症的发病越早,其血清中 IgG1 和 IgG3 的含量,尤其是 IgG1 的含量与血型不合引起的 HDN 存在较大的相关性,其中换血治疗的 12 例 (ABO 7 例、Rh 5 例)重度高胆红素血症新生儿体内 IgG3 亚型含量明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),结果见表 4。

表 3 新生儿血清总 IgG 以及各亚型检测结果比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

血型		总 IgG (g/L)	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	HDN
对照组		4.97 ± 0.55	—	—	—	—	0(0)
ABO 系统 (n = 51)	抗 - A	$9.64 \pm 0.75^*$	16	8	4	4	31(60.78)**
	抗 - B	$9.72 \pm 0.63^*$	32	8	4	2	
Rh 系统 (n = 9)	抗 - D	$10.07 \pm 0.81^*$	32	16	4	4	7(77.78)**

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 4 新生儿溶血 3 项试验与体内 IgG 亚型含量的比较

组别		溶血 3 项试验阳性例数 (n)			溶血情况 (例数/效价)				换血 例数 (n)	换血率 (%)
		直抗	游离	释放	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4		
ABO 系统 (n = 31)	抗 - A	4	5	6	6/32	7/16	2/8	4/4	4	22.58*
	抗 - B	3	6	7	5/32	5/16	2/8		3	
Rh 系统 (n = 7)	抗 - D	7	6	7	5/16	1/2	3/4	1/2	5	71.43*

对照组数据为 0,表中未列出;与对照组比较, * $P < 0.01$

讨 论

早期诊断母婴血型不合 HDN 对预防和治疗高胆红素脑病的发生具有重要意义,新生儿血清胆红素水平及溶血 3 项试验为临床诊断 HDN 提供了有力依据^[7,8]。其中直接抗球蛋白试验 (DAT) 又称 Coomb's 试验是临床诊断自身免疫性溶血性疾病的重要依据,目的是检测新生儿红细胞上有无不完全抗体以及结合抗体数量多少的指标,反映孕期胎儿在母体内的致敏情况;游离抗体试验是检测游离于新生儿血清中的不规则抗体情况,检测结果有利于评估溶血的持续性和换血治疗效果;抗体释放试验是判断新生儿红细胞被 IgG 抗体致敏最敏感和准确的方法,对 HDN 具有确诊价值。在新生儿溶血 3 项试验中,单项 DAT 试验阳性而发生高胆红素血症的概率低于 DAT 和抗体释放试验两项均阳性的新生儿,而新生儿溶血 3 项试验均阳性与高胆红素血症的发生具有显著一致性^[9]。然而,笔者在临床实践中发现,有些孕产妇产

前血型 IgG 抗体效价很高,产后新生儿溶血 3 项试验结果均呈阳性,但临床溶血症状并不严重,进一步研究发现与新生儿体内 IgG 亚型的含量有密切关系。

母婴血型不合 HDN 的发病机制主要是胎儿红细胞表面的血型抗原与母亲产生的抗体反应而引起的红细胞破坏,理论上,胎儿红细胞上结合的抗体越多,溶血破坏的越多,新生儿出现高胆红素血症的病程越短、症状越重。实际上,红细胞溶血的轻重与血型抗体效价、孕母免疫状态、胎儿营养状况和血型物质含量等多种因素有关^[10,11]。相关研究显示,HDN 的危重程度与 IgG 亚型关系密切^[12,13]。IgG 抗体在体内含量最多,也是唯一可以通过胎盘屏障的免疫球蛋白,在血清中的浓度高低依次为 IgG1 > IgG2 > IgG3 > IgG4,激活补体的能力 IgG1 > IgG3 > IgG2 > IgG4。国内文献报道母体内 IgG1 和 IgG3 的含量,特别是 IgG1 的含量与 ABO 系统的 HDN 密切相关^[14,15]。国外研究显示,IgG1 是 Rh 系统 HDN 的主要致病抗体,但病

情的严重程度和进展与 IgG3 有直接关系,提示在分析新生儿溶血试验结果的同时,如果检测到新生儿体内 IgG1 含量也升高,则新生儿受累的可能性较大,若 IgG3 同步升高,则提示新生儿病情严重、进展快,换血的概率大大提高,如果仅是 IgG2 和(或)IgG4 升高,则新生儿病情轻微,可能不需要过多干预治疗^[16]。

基于以上回顾性分析,本研究结果证实了新生儿溶血 3 项试验与体内血型抗体 IgG 亚型具有一定的相关性。前者对高胆红素血症具有诊断价值,但严重程度与体内 IgG 亚型,特别是 IgG1 和 IgG3 亚型关系密切。在临床实践中,有必要针对溶血 3 项试验阳性的新生儿进一步检测 IgG 亚型,有助于对新生儿发生高胆红素血症的概率和危重程度进行精确判断,为临床提供参考,二者联合检测对于早期精准治疗母婴血型不合 HDN 具有重要意义,值得临床实验室推广应用。

参考文献

- 1 蔡晓红,王学锋. 胎儿新生儿溶血病的实验诊断[J]. 诊断学理论与实践,2015,14(6):507-509
- 2 孙昂,方奎明,粟玉萍,等. HLA 基因多态性与新生儿溶血病相关性研究[J]. 中国输血杂志,2014,27(9):940-942
- 3 毛中华,王维娜,邢志勇,等. 新生儿溶血病与 O 型孕妇血清 IgG 抗体的相关性分析[J]. 中国输血杂志,2016,29(5):503-504
- 4 朱梅,陶存武,张循善,等. 微柱凝胶技术在新生儿 ABO 溶血病检测中的应用[J]. 临床输血与检验,2013,15(3):225-227
- 5 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志,2014,52:745-748
- 6 马印图,王更银,李玉秋,等. 微柱凝胶技术检测血型抗体 IgG 亚型试验方法的建立[J]. 临床血液学杂志:输血与检验,2018,31(4):253-256
- 7 吴淑华,苗锐. 150 例高胆红素血症新生儿溶血三项检测及相关影响因素分析[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(9):1134-1136
- 8 雷芳,王苗,杨亚兴. 新生儿溶血三项及孕妇血清抗体效价检测在新生儿溶血病诊断中的应用价值[J]. 临床医学研究与实践,2019,18(6):83-85
- 9 郭莹莹,霍姿含,王震. 1350 例新生儿溶血三项试验的血清学检测分析[J]. 中国免疫学杂志,2016,32(9):1357-1359
- 10 刘光箭. 新生儿溶血病预报与产前孕妇 IgG 抗体分析[J]. 临床血液学杂志:输血与检验,2015,28(10):900-902
- 11 蔡忠鹤,遇红梅,刘铁梅. 孕妇血型 IgG 抗体效价与新生儿溶血病发病率关系的分析[J]. 中国实验诊断学,2015,19(4):629-631
- 12 Kagan KO, Eiben B, Kozlowski P. Combined first trimester screening and cell-free fetal DNA - "next generation screening" [J]. Ultrachall Med,2014,35:229-236
- 13 张泉,周金安. 6000 例新生儿溶血病标本血型抗体分析[J]. 临床血液学杂志:输血与检验,2017,30(12):975-976
- 14 王秀华,彭春花,丁嫦娥,等. 孕妇血清中 IgG 型抗 A(B)检测的临床意义[J]. 临床血液学杂志:输血与检验,2014,27(4):316-317
- 15 夏爱军,樊文昕,张献清,等. IgG 亚型检测对高效价抗体孕妇的临床意义[J]. 中国输血杂志,2014,27(2):182-183
- 16 陈明,陈小鹤,曾钰. 孕妇 IgG 抗体效价与新生儿溶血病发病的相关研究[J]. 中国卫生检验杂志,2018,28(4):432-434

(收稿日期:2020-02-16)

(修回日期:2020-02-17)

伴急性肾损伤的肿瘤相关性肾病临床及肾脏病理特点分析

刘 华 贾 强 董星彤 李 文 李银平 林 娜 吴雷云 张爱华

摘 要 **目的** 临床表现肿瘤相关性肾病合并急性肾损伤,确诊为恶性肿瘤并行肾活检的患者,分析其肾脏病变的临床及病理特征。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月~2019 年 6 月以急性肾损伤在笔者医院肾内科住院治疗,行肾活检并确诊恶性肿瘤的 33 例肾病患者,分析其临床特点及肾脏病理分布谱。**结果** 33 例患者中,男性 25 例,女性 8 例,患者年龄 32~68 岁。肿瘤分布广泛,其中实体肿瘤 18 例,血液系统肿瘤 15 例。所有患者临床均表现急性肾损伤,伴不同程度的蛋白尿,伴发贫血、血尿、红细胞沉降率增快, γ 球蛋白升高,实体肿瘤患者主要表现肾病综合征,膜性肾病为主要的肾脏病理改变,病因以消化道来源肿瘤最多,血液系统肿瘤以多发性骨髓瘤最多见,临床突出表现急性肾损伤,病理以管型肾病最常见,患者肾功能预后取决于原发病性质和治疗的时机,积极治疗肾功能可完全或部分恢复,部分需要替代治疗。**结论** 不同来源的恶性肿瘤造成肾功能损害的临

基金项目:国家卫生和计划生育委员会卫生公益性行业科研专项基金资助项目(201502010)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院肾内科

通讯作者:张爱华,zhangaihua0982@sina.com