

IgG 抗 A(B)效价和新生儿溶血 3 项对 ABO 新生儿溶血病的预测及诊断

陶夏叶¹ 邹丽敏¹

[摘要] 目的:探讨 O 型孕妇 IgG 抗 A(B)效价和新生儿溶血 3 项对 ABO 新生儿溶血病(HDN)的预测及诊断价值。方法:选取 2015-01—2016-12 就诊于丹阳市人民医院妇产科的 260 例母婴血型不合的 O 型孕妇,产产后 185 例为非 HDN 组,75 例诊断为 HDN,作为 HDN 组。运用 2-巯基乙醇检测孕妇末次 IgG 抗 A(B)效价,运用微柱凝胶免疫法检测新生儿溶血 3 项(直接抗人球蛋白试验、游离试验和放散试验)。结果:与正常对照组相比,HDN 组的 IgG 抗 A(B)效价、直接抗人球蛋白试验、游离试验和放散试验及新生儿血型均差异有统计学意义($P < 0.05$)。对有差异的因素进行 logistic 回归分析,发现游离试验、放散试验对 HDN 的发生具有统计学意义($P < 0.05$)。通过 ROC 曲线分析,求出曲线下面积 AUC,通过约登指数计算敏感性与特异性。虽然 IgG 抗 A(B)效价对 HDN 的发生不具有预测价值($P = 0.312$),但通过趋势 χ^2 检验发现,随着 IgG 抗 A(B)效价的升高,HDN 的发生率也显著增加($\chi^2 = 31.63, P < 0.05$)。结论:游离试验和放散试验对 HDN 具有诊断价值,IgG 抗 A(B)效价对 HDN 不具有预测价值,但 IgG 抗 A(B)效价升高会导致 HDN 的发生概率增加。

[关键词] 新生儿溶血病;IgG 抗 A(B)效价;新生儿溶血 3 项

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2018.08.011

[中图分类号] R556.6 **[文献标志码]** A

Value of maternal IgG anti-A(B) titres and neonatal hemolysis three trials in predicting and diagnosing ABO hemolytic disease of newborn

TAO Xiaye ZOU Limin

(Center of Laboratory Medicine, Danyang People's Hospital of Jiangsu Province, Danyang, 212300, China)

Corresponding author: TAO Xiaye, E-mail: 593238521@qq.com

Abstract Objective: To investigate the value of maternal IgG anti-A(B) titres and neonatal hemolysis three trials in predicting and diagnosing ABO hemolytic disease of newborn (HDN). **Method:** A retrospective analysis of 260 cases of maternal IgG anti-A(B) titres and neonatal hemolysis three trials in predicting and diagnosing ABO HDN. **Result:** IgG anti-A(B) titres, neonatal hemolysis three trials (direct antiglobulin test, free antibodies test and elution test) and blood type were statistically different between control group and HDN group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis was carried out on these factors, free antibodies test and elution test had positive diagnostic val-

¹ 江苏省丹阳市人民医院(江苏丹阳, 212300)

通信作者:陶夏叶, E-mail: 593238521@qq.com

参考文献

- [1] 边冬梅, 王晓娟, 倪秀梅, 等. 急性高容量血液稀释联合右美托咪啶、硝酸甘油控制性降压在脊柱侧弯矫正术中的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(5): 36—39.
- [2] 熊华平, 吴志云, 查本俊. 急性高容量血液稀释联合控制性降压用于全髋关节置换术患者的临床观察[J]. 临床军医杂志, 2015, 43(11): 843—847.
- [3] 魏淑明. 急性高容量血液稀释对顺式阿曲库铵药效学的影响[J]. 泰山医学院学报, 2012, 33(1): 34—37.
- [4] 钟锦秀, 张培冰. 急性高容量血液稀释联合控制性降压在人工全髋关节置换术中的应用[J]. 中国医药导刊, 2015, 17(6): 602—604.
- [5] 孙丽娜, 赵军舰, 王玉虎. 急性高容量血液稀释联合控制性降压对老年患者心肌钙蛋白 I 的影响[J]. 武警医学, 2012, 23(3): 203—206.
- [6] Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis [J]. PLoS One, 2013, 8: 79624.
- [7] 梁华, 丁志刚, 刘晓华, 等. 急性高容量血液稀释联合控制性降压对老年脊柱手术患者内稳态及术后认知功能的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(4): 400—404.
- [8] 孙梅杰, 边雯, 李慧禄, 等. 瑞芬太尼控制性降压对老年患者鼻内镜术后认知功能和脑氧代谢的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 37(9): 2358—2360.
- [9] Jin WJ, Feng SW, Feng Z, et al. Minocycline improves postoperative cognitive impairment in aged mice by inhibiting astrocytic activation [J]. Neuroreport, 2014, 25: 1—6.
- [10] Donato R, Cannon BR, Sorci G, et al. Functions of S100 proteins [J]. Curr Mol Med, 2013, 13: 24—57.

(收稿日期: 2017-12-25)

ue for HDN($P<0.05$). Sensitivity and specificity were calculated through ROC curves. Although IgG anti-A(B) titres didn't have predictive value for the development of HDN($P=0.312$), but we found that as IgG anti-A(B) titres increased, the incidence of HDN also increased significantly($\chi^2=31.63, P<0.05$). **Conclusion:** Free antibodies test and elution test had positive diagnostic value for HDN. Although IgG anti-A(B) titres didn't have predictive value for the development of HDN, as IgG anti-A(B) titres increased, the incidence of HDN also increased significantly.

Key words hemolytic disease of newborn; IgG anti-A(B) titres; neonatal hemolysis three trials

新生儿溶血病(hemolytic disease of newborn, HDN)是指由于母亲与胎儿或新生儿血型不合而引起的免疫性溶血性疾病。常见的母婴血型不合主要有 2 类: ABO 血型不合及 Rh 血型不合, 我国以母婴 ABO 血型不合最为常见^[1]。临床上主要表现为新生儿黄疸、贫血、肝脾肿大, 少数新生儿出生后可出现智力发育不全等后遗症。因此, 早期预防和及时确诊并治疗 HDN 具有重要意义。

本文回顾性分析了 260 例母婴 ABO 血型不合 O 型孕妇末次 IgG 抗 A(B)效价和新生儿溶血 3 项(直接抗人球蛋白试验、游离试验和放散试验)对 ABO HDN 的预测及诊断价值, 报告如下。

1 对象与方法

1.1 一般资料

2015-01—2016-12 就诊于我院妇产科的 260 例母婴 ABO 血型不合 O 型血孕妇, 新生儿为 A 或 B 型。同时选取在我院行新生儿溶血 3 项及血型检测, 排除 O 型或 AB 型新生儿、诊断不明、未进行新生儿溶血 3 项及血型检测或其他资料不详病例为对照组。

1.2 材料与设备

A、B、O 型红细胞试剂和 2-巯基乙醇(2-Me)应用液购自于上海血液生物医药有限责任公司。水浴箱, 血型鉴定卡(DiaMed 公司), 抗人球微柱凝胶卡(DiaMed 公司), DiaMed 卡专用 37℃ 恒温孵育器、离心机。不规则抗体筛查卡(长春博迅生物技术有限公司)及其专用 37℃ 恒温孵育器、离心机。

1.3 检测方法

1.3.1 IgG 效价的检测 取孕妇血清 200 μL 与等量的 2-Me 混匀后, 置 37℃ 空气浴 60 min 中以充分破坏血清中的 IgM 类血型抗体, 处理后的血清用生理盐水倍比稀释。采用不规则抗体筛查卡对 IgG 抗 A(B)效价进行检测。同时做阴性对照(1%红细胞与生理盐水), 阳性对照[1%红细胞与 IgM 抗 A(B)试剂]及 2-Me 破坏 IgM 类抗体对照[1%红细胞与 2-Me 处理后的 IgM 抗 A(B)试剂]。

1.3.2 HDN 检测 取新生儿静脉血进行血型鉴定, 用生理盐水 3 洗后采用抗人球微柱凝胶卡(DiaMed 公司)进行新生儿溶血 3 项检测。所有操作均严格按照操作技术规范及试剂说明书进行。

1.4 结果判定

以出现“+”凝集强度的稀释度的倒数报效价

(微柱底部出现红细胞, 顶部基本无细胞), 阴性、阳性及 2-Me 破坏 IgM 类抗体对照确认 IgM 破坏完全, 结果可靠。IgG 抗-A(B)效价 ≥ 64 为异常。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 分类变量组间比较用 χ^2 检验, 对组间有统计学意义的变量进行共线性诊断及 logistic 回归分析, 对 logistic 回归有统计学意义的变量进行 ROC 曲线分析。对 IgG 抗 A(B)效价($<64, 64, 128, 256, 512, 1024$)有序多分类变量与 HDN 发生率的相关性分析, 采用趋势 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

260 例中 185 例为非 HDN, 75 例诊断为 HDN。比较临床资料发现 2 组新生儿在血型、溶血 3 项和抗体效价等方面差异有统计学意义($P<0.05$), 结果见表 1。

表 1 2 组的临床资料分布 mmol/L, $\bar{x} \pm s$

临床资料	HND 组 (75 例)	非 HDN 组 (185 例)	P
血型/例			0.000
A 型	14	97	
B 型	61	88	
孕妇年龄/岁	29.32 $\pm$ 4.35	29.12 $\pm$ 4.23	0.923
孕周/周	38.74 $\pm$ 1.98	39.3 $\pm$ 1.63	0.103
怀孕次数/次			0.218
1	33	97	
≥ 2	42	88	
胎儿体重/g	3 354.13 $\pm$ 538.99	3 374.86 $\pm$ 445.42	0.053
抗体效价/例			0.000
<64	36	146	
≥ 64	39	39	
直接抗人球蛋白 试验/例			0.008
阴性	67	180	
阳性	8	5	
游离试验/例			0.000
阴性	16	153	
阳性	59	32	
放散试验/例			0.000
阴性	1	109	
阳性	74	76	

对表 1 中有统计学意义的变量进行共线性诊断,方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF) <10 ,变量间不存在多重共线性。经过 logistic 回归分析发现血型、游离试验及放散试验对 HDN 的发生有统计学意义($P < 0.05$),结果见表 2。

将表 2 中有统计学意义的有序分类变量游离试验和放散试验依据阳性程度分为阴性、弱阳性、阳性(+)、阳性(2+)、阳性(3+)、阳性(4+)共

6 组进行受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析,得出游离试验及放散试验的 ROC 曲线图(图 1)及曲线下面积(area under the curve, AUC),通过约登指数(敏感性+特异性-1)最大点计算出敏感性及其特异性。曲线下面积 AUC 均 >0.8 ,表示诊断准确度中等。放散试验的敏感性最高,为 98.7%,游离试验的特异性最高,为 82.7%,结果见表 3。

表 2 logistic 回归及共线性诊断

项目	P	Exp(B)(95%置信区间)	共线性统计量	
			容差	VIF
血型	0.000	9.996(4.27~23.4)	0.973	1.027
抗体效价	0.312	0.617(0.242~1.571)	0.702	1.425
直接抗人球蛋白试验	0.812	0.842(0.204~3.479)	0.882	1.134
游离试验	0.000	8.042(3.15~20.532)	0.559	1.668
放散试验	0.000	71.222(8.95~566.775)	0.664	1.507

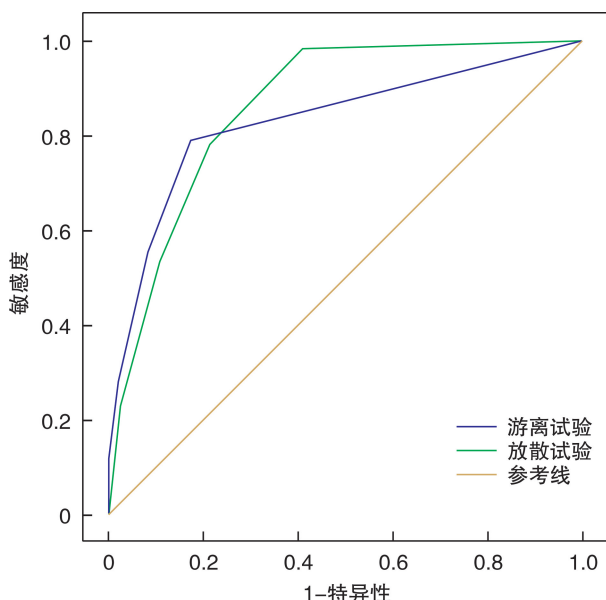


图 1 ROC 曲线分析

表 3 ROC 曲线分析

方法	敏感性 /%	特异性 /%	AUC (95%置信区间)	P
游离试验	78.7	82.7	0.829(0.768~0.89)	0.000
放散试验	98.7	58.9	0.864(0.82~0.908)	0.000

将 IgG 抗 A(B)效价分为 <64 、64、128、256、512、1 024 共 6 组,随着 IgG 抗 A(B)效价的升高,HDN 发病率也随之增加,差异有统计学意义($\chi^2 = 31.63, P = 0.000$)。怀孕次数与 IgG 抗 A(B)效价之间没有相关性($\chi^2 = 2.997, P = 0.083$)。头胎 73.08%(95/130) IgG 抗体效价 <64 , 26.92%(35/130) IgG 抗体效价 ≥ 64 。妊娠 2 次及以上, 66.92%(87/130) IgG 抗体效价 <64 , 33.08%(43/130) IgG 抗体效价 ≥ 64 ,结果见表 4。

表 4 抗体效价与 HDN 发生率及怀孕次数分布

抗体 效价	HDN 例数	非 HDN 例数	HDN 发生 率/%	怀孕次数	
				1	≥ 2
<64	36	146	19.78	95	87
64	13	24	35.14	22	15
128	10	7	58.82	3	14
256	11	6	64.71	7	10
512	3	2	60.00	3	2
1 024	2	0	100.00	0	2

3 讨论

HDN 是一种与遗传有关的孕妇与胎儿之间血型不合而产生的同种被动免疫疾病,临床上 HDN 以 ABO-HDN 最为常见,主要发生在母亲为 O 型 Rh 阳性者,新生儿为 A 型或 B 型中。轻者发生贫血、肝脾肿大,重者可引起胎儿核黄疸甚至导致死亡。本研究中 260 例母婴 ABO 血型不合 O 型孕妇, IgG 抗体效价 ≥ 64 者占 30%, HDN 发生率为 28.85%,故产前夫妇血型不合(母 O 型夫非 O 型)应及时进行抗体效价的动态检测,过高的孕妇加强监护必要时进行相应治疗,有利于降低 HDN 的发病率。

孕妇妊娠史与 IgG 抗 A(B)效价的关系,头胎 73.08% IgG 抗体效价 <64 , 26.92% IgG 抗体效价 ≥ 64 , HDN 发生率为 12.69%(33/260),认为即使是初次妊娠也有发生 HDN 的可能。可能因 O 型血个体血清中的抗-A 和抗-B 也可由自然环境中类似 A、B 抗原物质的免疫刺激产生,并于妊娠后通过胎盘进入胎儿体内引起溶血,故 ABO-HDN 也可能发生在第 1 胎。妊娠次数在 2 次以上者,抗体的阳性率更高,有 33.1% IgG 抗体效价 ≥ 64 , HDN 发生率为 16.15%(42/260),但与妊娠 1 次相比,差异无统计学意义。

(下转第 617 页)

- center in North India; An institutional hemovigilance effort[J]. Asian J Transfus Sci, 2011, 5: 164—170.
- [11] Philip J, Pawar A, Chatterjee T, et al. Non infectious complications related to blood transfusion: an 11 year retrospective analysis in a tertiary care hospital[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2016, 32: 292—298.
- [12] Cohen R, Escorcía A, Tasmin F, et al. Feeling the burn: the significant burden of febrile nonhemolytic transfusion reactions[J]. Transfus, 2017, 57: 1674—1683.
- [13] Wood EM, Fox LC. Hot and bothered: management and outcomes for patients with febrile nonhemolytic transfusion reactions[J]. Transfus, 2017, 57: 1639—1641.
- [14] Chang CC, Lee TC, Su MJ, et al. Transfusion-associated adverse reactions (TAARs) and cytokine accumulations in the stored blood components: the impact of prestorage versus poststorage leukoreduction[J]. Onco-target, 2018, 9: 4385—4394.
- [15] Gao Lb, Sha YY, Yuan KY, et al. Allergic transfusion reaction caused by the shrimp allergen of donor blood: A case report[J]. Transfus Apher Sci, 2014, 50: 68—70.
- [16] Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment[J]. British Journal of Haematology, 2013, 160: 434—444.
- [17] Dewachter P, Castro S, Nicaise-Roland P, et al. Anaphylactic reaction after methylene blue-treated plasma transfusion[J]. British Journal of Anaesthesia, 2011, 106: 687—689.
- [18] Klanderman RB, Attaye I, Bosboom JJ, et al. Transfusion-associated circulatory overload: A survey among Dutch intensive care fellows[J]. Transfus Clin Biol, 2018, 25: 19—25.
- [19] Piccin A, Cronin M, Brady R, et al. Transfusion-associated circulatory overload in Ireland: a review of cases reported to the National Haemovigilance Office 2000 to 2010[J]. Transfusion, 2015, 55: 1223—1230.

(收稿日期: 2018-05-21)

(上接第 612 页)

孕妇血清中 IgG 抗体效价的高低与 ABO-HDN 的发生有直接关系, 目前临床上通常以 64 作为临界值, 随着 IgG 抗体效价的上升, ABD-HDN 的发生率也相应升高。本研究结果与报道一致, 随着 IgG 抗 A(B) 效价的升高, HDN 发病率也随之增加, 差异有统计学意义($\chi^2=31.63, P=0.000$)。

但 logistic 回归发现 IgG 抗体效价对 HDN 的发生并不具有预测价值($P=0.312$)。从临床上看, 即使孕妇血清中 IgG 抗体效价 ≥ 64 , 仍有多数新生儿并不发病, 可能与其血型抗体的 IgG 亚类、吞噬细胞的黏附能力、胎儿红细胞 A 或 B 抗原性较弱及孕妇胎盘的致密性较好有关^[2]。但是只要出现异常效价的抗体就应该引起重视, 尤其对效价随着妊娠而持续升高者, 应采取相应的措施降低孕妇体内的 IgG 抗体水平, 减轻胎儿溶血程度, 预防疾病的发生。

本研究发现 B 型新生儿的 HDN 发生率为 23.46%(61/260), 远高于 A 型新生儿的 HDN 发生率 5.38%(14/260), 与郭莹莹等^[3]报道不一致, 这可能是我地区血型分布与外界血型分布存在某些差异所造成。

Logistic 回归发现游离试验及放散试验对 HDN 的发生具有重要诊断价值($P=0.000$)。ROC 曲线下面积均 >0.8 , 表示诊断准确度中等。放散试验的敏感性最高, 为 98.7%, 但高敏感性并不意味着高的 HDN 判断率, 检测结果应与临床指征综合分析, 才能有效减少和杜绝 HDN 的误诊率。

结合病历资料, 本研究 260 例中 185 例为非 HDN, 75 例诊断为 HDN。因非 HDN 新生儿未进行总胆红素、间接胆红素检测, 因此本次未能研究新生儿总胆红素、间接胆红素对 HDN 发生的诊断价值。此外, 本研究病例数较少, 有待进一步积累病例资料。

综上所述, 本次研究中游离试验及放散试验对 HDN 有较高的诊断价值, 放散试验的敏感性最高。IgG 抗体效价虽不具有预测价值, 但它与 ABD-HDN 的发生呈正相关。对母婴血型不合的孕妇进行早期血型抗体效价检测, 结合新生儿血型鉴定、游离试验、放散试验结果, 有利于 HDN 的早期诊断和预防性治疗。本次研究检测结果与临床的诊断基本相符, 并为临床治疗方案提供依据。早期进行血型抗体效价、新生儿血型及溶血 3 项试验检测, 为临床诊断提供可靠依据, 对评估疾病程度、选择治疗方案都有特殊的指导意义。

参考文献

- [1] 庞桂芝, 张趁利, 娄白敏, 等. 孕妇产前抗体效价预测新生儿溶血病[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2011, 24(1): 71—72.
- [2] 许进明, 周小玉, 华岚, 等. 孕产妇血型抗体效价测定在产前诊断中的意义[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2009, 22(5): 515—517, 525.
- [3] 郭莹莹, 霍姿含, 王震, 等. 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.

(收稿日期: 2018-03-15)