

“二孩”母婴结局与新生儿 Rh 溶血病的关联

金方思¹ 陈通² 黄颖¹ 林甲进¹

[摘要] 目的:探讨“二孩”的母婴结局与新生儿 Rh 溶血病(Rh-HDN)的关联。方法:随机选取 2019 年 7 月—2020 年 7 月检查的 512 例“二孩”新生儿及其母亲作为研究组,同期 530 例“一孩”新生儿及其母亲作为对照组,检测 2 组新生儿及其母亲的 Rh 血型、不规则抗体及抗体效价,记录 Rh-HDN 发生情况;比较 2 组 Rh-HDN 的发生率,对 Rh-HDN 患儿的治疗及结局进行分析。结果:研究组发现 12 例(2.34%)母亲不规则抗体阳性,对照组发现 2 例(0.38%)母亲不规则抗体阳性,差异有统计学意义($P < 0.05$);研究组发现 Rh-HDN 10 例(1.95%);对照组发现 Rh-HDN 1 例(0.19%),差异有统计学意义($P < 0.05$);11 例 Rh-HDN 患儿,5 例治愈出院;5 例预后不佳,好转出院;1 例拒绝治疗自行出院。结论:“二孩”比“一孩”出现 Rh-HDN 的概率大;“二孩”孕妇产前应注重不规则抗体筛查,Rh 5 种抗原检测,为临床治疗提供依据。

[关键词] 二孩;新生儿 Rh 溶血病;不规则抗体;Rh 血型

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.06.012

[中图分类号] R556.6 [文献标志码] A

Relationship between maternal and infant outcomes of "two-child" and Rh hemolysis disease of newborn

JIN Fangsi¹ CHEN Tong² HUANG Ying¹ LIN Jiajin¹

(¹The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou, 325027, China; ²Central Blood Station of Wenzhou)

Corresponding author: LIN Jiajin, E-mail: Ljj88879099@126.com

Abstract Objective: To explore the relationship between maternal and infant outcomes of "two-child" and Rh hemolysis disease of newborn(Rh-HDN). **Methods:** A total of 512 "two-child" newborns and their mothers examined in our hospital from July 2019 to July 2020 were randomly selected as the research group, and 530 "one-child" newborns and their mothers during the same period were randomly selected as the control group. The Rh blood type, irregular antibodies and antibody titers of the newborns and their mothers in the two groups were detected, and the occurrence of Rh-HDN was recorded. The incidence of Rh-HDN in the two groups was compared, and the treatment and outcome of children with Rh-HDN were analyzed. **Results:** In the study group, 12 cases (2.34%) of mothers were positive for irregular antibodies, and 2 cases(0.38%) of mothers were positive for irregular antibodies in the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). In the study group, 10 cases (1.95%) were Rh-HDN, and 1 case(0.19%) was Rh-HDN in the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). Among the 11 children with Rh-HDN, 5 cases were cured and discharged; 5 cases had poor prognosis and were discharged after improvement, and 1 case refused treatment and self-discharged. **Conclusion:** "Two-child" newborns might be more likely to have Rh-HDN than "one-child" newborns. Prenatal screening of irregular antibodies and Rh 5 antigens should be paid attention to "two-child" pregnant women, so as to provide basis for clinical treatment.

Key words "two-child"; Rh hemolysis disease of newborn; irregular antibody; Rh blood type

自二孩政策开放以来,越来越多的育龄女性选择生产“二孩”,每年的新生儿增加量有几十万之多^[1-2],随之而来的新生儿溶血病患儿也在增加。Rh 系统引起的新生儿溶血病(Rh-hemolytic disease of newborn, Rh-HDN),影响第二胎及以后的胎儿^[3],首胎妊娠基本不发生 Rh-HDN,除非孕妇曾有过输血史。随着“二孩”出生的增加,Rh-HDN 屡见报道^[4-5]。为了进一步研究“二孩”的母婴结局与新生儿 Rh 溶血的关联,本研究随机选取了 1042

例(“一孩”530 例、“二孩”512 例)对象进行研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

随机选取 2019 年 7 月—2020 年 7 月在我院检查的 512 例“二孩”新生儿及其母亲(孕次 ≥ 2 ,产次 ≥ 2 ,无输血史)作为研究组,新生儿年龄 1~18 d,平均(4.9 \pm 2.9) d。并随机选取 530 例同期在我院检查的“一孩”新生儿及其母亲(首次妊娠,无输血史)为对照组,新生儿年龄 1~19 d,平均(5.1 \pm 3.2) d。

¹温州医科大学附属第二医院输血科(浙江温州,325027)

²温州市中心血站

通信作者:林甲进,E-mail:Ljj88879099@126.com

1.2 试剂与仪器

单克隆 IgM 抗-D 试剂(英国 Alba Bioscience 公司);低离子抗人球蛋白卡(DiaMed GmbH);Rh 血型抗原检测卡(长春博迅生物技术有限公司)、不规则抗体筛选红细胞(I、II、III)(长春博迅生物技术有限公司);谱细胞(1~10 号)(上海血液生物医药有限责任公司)。以上所有试剂均在有效期内使用。ID-Centrifuge12 SII 型离心机(DiaMed GmbH);ID-Incubator 37 SI 孵育器(DiaMed GmbH);LB-3000 型 Rh 血型分型卡离心机(源博生物科技有限公司);LC-10C 型低速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司)。

1.3 检测方法

1.3.1 RhD 血型鉴定及 Rh 血型表型抗原检测 RhD 血型采用盐水试管法检测,严格按说明书操作。Rh 血型表型抗原检测按 Rh 血型抗原检测卡的说明书操作。

1.3.2 新生儿溶血病血型血清学检测 按《全国临床检验操作规程》操作^[6]。

1.3.3 Rh 血型抗体鉴定 用筛选细胞和待测血清或放散液在微柱凝胶卡中进行间接抗人球蛋白法测定,测定结果对比抗原格局表与患儿及其母 Rh 分型结果进行比较分析。

1.4 诊断标准

新生儿 Rh 溶血病的诊断标准,参考《儿科学》^[7]的标准:①新生儿黄疸出现早且进行性加重;②母婴 Rh 血型不合;③改良 coombs 试验和抗体放散试验有一项阳性可确诊。

1.5 新生儿换血指征

参考《儿科学》^[7]:①产前已明确诊断,出生时脐血血红蛋白低于 120 g/L,伴水肿、肝脾大和心力衰竭;②脐血总胆红素 >59.84~68 μmol/L,或出生 6 h 内总胆红素达 102.6 μmol/L,12 h 内达 205.22 μmol/L;③出生后总胆红素达 307.8~

342.0 μmol/L,早产儿总胆红素达 273.6 μmol/L;④不论血清胆红素水平高低,已有胆红素脑病的早期表型。符合以上条件之一者即应换血。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析,计数资料以例数或%表示,组间率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RhD 血型检测

2 组中 RhD 抗原阴性产妇 19 例,有 4 例产妇产中期注射抗 D 免疫球蛋白。

2.2 不规则抗体筛查

对 1042 例患儿母亲进行不规则抗体筛查,研究组中母亲不规则抗体 12 例(2.34%);对照组中母亲不规则抗体 2 例(0.38%)(其中 1 例母亲在孕中期注射抗 D 免疫球蛋白针)。研究组中母亲不规则抗体阳性率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.60, P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组不规则抗体阳性率比较 例

组别	例数	不规则抗体阳性	抗 E	抗 D	抗 Ec
研究组	512	12	7	4	1
对照组	530	2	0	2	0

2.3 Rh-HDN 发生率及母亲不规则抗体与 HDN 的关系

对 1042 例患儿进行 Rh-HDN 检查,研究组新生儿发生 Rh-HDN 10 例(1.95%),对照组新生儿发生 Rh-HDN 1 例(0.19%),研究组新生儿 Rh-HDN 发生率显著高于对照组,差异有统计学意义(1.95% vs 0.19%, $\chi^2 = 7.76, P < 0.05$)。Rh-HDN 患儿母亲均 Rh 系统不规则抗体阳性,有临床表征的患儿,母亲体内抗体效价在 1 : 16 以上(有 3 例效价未测),见表 2。

表 2 14 例不规则抗体阳性母亲的母婴情况及血清学结果

编号	新生儿 Rh 血型	母亲 Rh 血型	孕产史	抗体	抗体效价	Rh-HDN
1	CcDEe	CcDee	G2P2	抗 E	1 : 32	有
2	CcDEe	CCDee	G3P2	抗 E	未测	有
3	CcDEe	CCDee	G5P2	抗 E	未测	有
4	CcDEe	CCDee	G3P2	抗 E	1 : 32	有
5	CcDEe	CCDee	G3P3	抗 E	1 : 32	有
6	CcDEe	CCDee	G4P2	抗 E	抗体阳性	无
7	CCDEe	CCDee	G6P2	抗 E	1 : 16	有(亚临床型)
8	ccDEe	ccdee	G2P2	抗 D	1 : 256	有
9	CcDee	ccdee	G5P3	抗 D	1 : 64	有
10	CcDee	ccdee	G4P2	抗 D	1 : 512	有
11	CcDee	ccdee	G4P2	抗 D	1 : 16	无
12	CcDEe	CCDee	G5P2	抗 Ec	1 : 32	有
13	CcDee	ccdee	G1P1	抗 D	未测	有
14	CcDee	Ccdee	G1P1	抗 D	抗体阳性	无

2.4 11 例 Rh-HDN 新生儿临床情况,治疗及结果
 11 例 Rh-HDN 新生儿中有 5 例早产儿,6 例足月儿。经过治疗,5 例患儿预后良好;5 例患儿有

所好转;1 例患儿自行离院,导致资料流失。11 例患儿血红蛋白浓度(Hb),总胆红素,治疗方法及结果,见表 3。

表 3 11 例 Rh-HDN 新生儿 Hb、总胆红素、治疗及结果

编号	出生情况	Hb/ (g · L ⁻¹)	总胆红素/ (μmol · L ⁻¹)	治疗	结果
1	足月儿	145	290.7	光疗+白蛋白	预后良好,治愈出院
2	足月儿	90	>461.7	输血+光疗+白蛋白+丙球治疗(家属拒绝换血治疗)	头颅 MRI 提示胆红素脑病
3	早产儿	109	295.7	输血+光疗+丙球治疗(家属拒绝换血治疗)	头颅 MRI 提示胆红素脑病
4	早产儿	124	318.9	光疗(家属拒绝换血治疗)	头颅 MRI 显示双侧苍白球稍肿胀伴信号增强
5	早产儿	117	309.5	光疗(家属拒绝换血治疗)	预后较好,治愈出院
7	早产儿	159	73	基础治疗	治愈出院
8	足月儿	114	255(12 h)	光疗+白蛋白+丙球治疗(家属拒绝换血治疗)	头颅 MRI 提示胆红素脑病
9	足月儿	106	213.1	光疗+丙球治疗(家属拒绝后续治疗)	自行出院
10	早产儿	129	140.2	光疗+丙球治疗	预后良好,治愈出院
12	足月儿	136	114.3	光疗	预后良好,治愈出院
13	足月儿	79	293.1	输血+光疗	头颅 MRI 提示胆红素脑病

3 讨论

Rh-HDN 是由母婴 Rh 血型不合引起的同种免疫性溶血性疾病,易引起新生儿黄疸及早产,甚至严重贫血,心力衰竭,胎儿水肿,新生儿胆红素脑病,死胎等结局^[8-10],除有流产史与输血史外,一般发生在二胎以上。本研究发现对照组有 1 例 RhD 阴性的母亲,首胎新生儿发生 Rh-HDN,调查发现产妇无流产史和输血史,但产妇母亲为 RhD 阳性,这可能与外祖母学说有关^[11]。提示第一胎新生儿不能忽略患 Rh-HDN 的可能。

Rh 血型系统与临床密切相关的主要有:D、E、C、c、e 5 种抗原,其中 D 抗原的免疫原性最强,输血医学根据红细胞是否存在 D 抗原,将 Rh 血型分为 RhD 阳性和 RhD 阴性^[12]。目前 RhD 血型鉴定作为常规项目得到足够重视,越来越多 RhD 阴性孕妇在分娩前后注射抗 D 免疫球蛋白,以预防第二次妊娠出现 Rh-HDN。而大多数地区医疗机构尚未将其他 4 种 Rh 抗原表型作为常规检测项目,对其他 Rh 系统抗体引起的 Rh-HDN 不够重视,使得近年来,由其他 Rh 系统抗原抗体引起的新生儿溶血病比例上升^[1,13-14]。本文研究组中母亲血样检测出不规则抗体 12 例,其中抗 E 7 例,抗 D 4 例,抗 Ec 1 例;对照组中母亲血样检测出不规则抗体 2 例,均为抗 D,其中 1 例母亲为 RhD 阴性,在孕中期注射了抗 D 免疫球蛋白,由此导致抗 D 抗体的产生,效价<1 : 2。研究组母亲不规则抗体阳性

率显著高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),妊娠是不规则抗体产生的重要因素。研究组新生儿患 Rh-HDN 10 例,对照组新生儿患 Rh-HDN 1 例,2 组患儿母亲均检测出 Rh 系统不规则抗体,有临床表征的患儿,母亲体内抗体效价在 1 : 16 以上(3 例效价未测),研究组 Rh-HDN 发病率显著高于对照组(P<0.05),引起 Rh-HDN 的抗体以抗 E 抗体为主,占 50%,与文献报道相似^[1,13]。可见“二孩”孕妇产前的 Rh 系统 5 种抗原检测,对新生儿的 Rh-HDN 及早诊断有一定帮助。

Rh-HDN 患儿的治疗根据临床表现及实验室检测结果,尤其是胆红素上升值,采取不同的治疗方案:蓝光照射治疗、输注白蛋白、丙球蛋白、输血治疗和换血治疗^[7,15]。11 例 Rh-HDN 患儿治疗:①5 例患儿在出生 6~48 h 内检测发现胆红素值异常升高,达到换血指征^[7],但这 5 例患儿家属均拒绝换血治疗,仅给予光疗和输血等治疗后,4 例预后不佳(2,3,4,8 号),1 例预后较好(5 号)。②1 例患儿发病 5 d 余由外院转入,入院时胆红素偏高,给予光疗和输血治疗,预后不佳(13 号),该患儿为首胎发病,在外院出生 48 h 内测得总胆红素值高达 344.9 μmol/L,已达换血指标,但外院仅给予蓝光照射等治疗,没有及时换血,延误治疗时机。③3 例患儿在出生 48 h 内发现胆红素偏高,经过光疗等治疗,3 例患儿均预后良好(1、10、12 号)。④1 例患儿是亚临床型的 Rh-HDN,不需要

针对性治疗(7号)。⑤1例患儿家属拒绝治疗,自行出院(9号)。产前治疗,包括药物治疗,血浆置换及宫内输血治疗。产后确诊 Rh-HDN 后,除了光疗,输注丙种球蛋白等治疗,换血治疗可有效降低胆红素浓度,预防胆红素对脑部的损伤,在国内换血是治疗 Rh-HDN 的主要方法^[16]。上述可见,共有6例患儿在产后48h内达到换血指标,但因各种原因没有换血成功,使得其中5例(83.33%)患儿预后不佳,可能将有脑瘫、智力落后、运动障碍等后遗症^[17]。当胆红素值异常升高,达到换血指征时,应及时采取积极的换血治疗。同时,若能在产前检查中,结合实验室数据及临床资料,产前提早干预治疗,或可使这些患儿的结局有所改善。

综上“二孩”母亲比“一孩”母亲的不规则抗体筛查阳性率高;“二孩”新生儿比“一孩”新生儿患 Rh-HDN 的概率大。孕妇产前检查时,应加以对“二孩”孕妇的临床重视,但也不能忽视了“一孩”新生儿患 Rh-HDN 的可能,从而错过最佳治疗时间。“二孩”孕妇产前应更注重不规则抗体筛查及抗体效价,Rh 系统5种抗原检测,对产前预测及预防治疗,产后 Rh-HDN 患儿早诊断、早治疗有一定的参考价值,使“二孩”母婴有更优的结局。

参考文献

- [1] 祝丽丽,丛硕,赵鲁强,等.二孩孕妇 Rh 血型抗体与新生儿溶血病的关系[J].贵州医科大学学报,2019,44(12):1458-1461.
- [2] Maisonneuve E, Jayot A, Friszer S, et al. Accuracy of Middle Cerebral Artery Doppler Assessment between 34 and 37 Weeks in Fetuses with Red Cell Alloimmunization[J]. Fetal Diagn Ther, 2017, 42(3): 225-231.
- [3] 林秦燕,项静婉. Rh 抗 E 和抗 c 致重症新生儿溶血症1例[J].中国乡村医药,2019,26(5):45-45,47.
- [4] 周明,王慧茹,陈洋,等.孕产妇 Rh 血型系统抗体检测和临床意义分析[J].安徽医药,2020,24(2):252-256.
- [5] 谢晓绘,张晓菊,周丹,等. Rh(D) 阴性经产妇应用抗-D 免疫球蛋白预防胎儿及新生儿溶血病疗效观察[J].解放军医学院学报,2019,40(12):1122-1126,1159.
- [6] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].4版.北京:人民卫生出版社,2015.
- [7] 王卫平,毛萌,李延玉.儿科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:122-125.
- [8] 尹明伟,陈学军,曾智,等.母婴 ABO 血型不相合的高胆红素血症患儿新生儿溶血病确诊率的影响因素分析[J].国际检验医学杂志,2020,41(06):663-666+670.
- [9] 包碧惠,徐忠兰,陈芹,等.胎婴儿 Rh 溶血病的临床诊治进展[J].西南军医,2017,19(3):279-281.
- [10] Olds C, Oghalai JS. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2015, 20(1): 42-46.
- [11] 林甲进,朱碎永,张瑛. Rh 新生儿溶血病的血清抗体分析[J].中国实验诊断学,2007,(12):1634-1635.
- [12] 张爱,林洪铿,何冕,等.福州地区献血人群 Rh 血型分布特征的调查分析[J].福建医药杂志,2020,42(2):125-127.
- [13] 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,2019,32(2):109-112.
- [14] 赵倩,王振雷,何路军,等. Rh 血型系统意外抗体致新生儿溶血病的实验室分析[J].河北医学,2018,24(2):283-286.
- [15] 包碧惠,徐忠兰,陈芹,等.胎婴儿 Rh 溶血病的临床诊治进展[J].西南军医,2017,19(3):279-281.
- [16] 朱加强.40例行换血治疗的 Rh 血型系统新生儿溶血病分析[J].临床血液学杂志,2020,33(10):704-706.
- [17] 李倩倩,董小玥,乔瑜,等.江苏省13家医院新生儿严重高胆红素血症现状调查[J].中国当代儿科杂志,2020,22(7):690-695.

(收稿日期:2021-01-06)