

• 论著-研究报告 •

妊娠期抗-M 抗体检出率及妊娠结局分析

陈君¹ 宋艳¹ 叶珍¹ 王淑平¹

[摘要] 目的:探讨妊娠期不规则抗体检测中抗-M 抗体的检出率及其对孕产妇妊娠结局的影响,以提高临床对抗-M 抗体的认识,增加孕产妇妊娠成功率。**方法:**应用 NEO 全自动血型分析仪进行不规则抗体检测,对阳性结果进行进一步抗体鉴定,并留取脐带血或采集静脉血进行新生儿溶血病(HDN)相关检测。**结果:**在 24 646 例孕妇中,检出不规则抗体阳性 77 例,其中抗-M 抗体 16 例,占不规则抗体的比率为 20.78%(16/77)。16 例孕妇中有 1 例孕中期胎死,1 例未在我院分娩。新生儿中 3 例因无任何临床症状未行检测,其余检出抗-M 抗体引起的 HDN 3 例,疑似 2 例,通过采用不同的治疗方法患儿均治愈出院。**结论:**检出抗-M 抗体孕产妇妊娠结局迥异,从无症状到胎儿严重贫血甚至死胎。所以对于抗体筛查试验阳性的孕妇应及时对其抗体类型、特异性及效价进行鉴定,辅助临床诊断,做到早干预、早治疗。

[关键词] 不规则抗体;MNS 血型系统;新生儿溶血病;抗-M 抗体

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.10.008

[中图分类号] R722.18 **[文献标志码]** A

Analysis of detection rate of anti-M antibody during pregnancy and pregnancy outcome

CHEN Jun SONG Yan YE Zhen WANG Shuping

(Shanghai First Maternity and Infant Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai, 200092, China)

Abstract Objective: To investigate the detection rate of anti-M antibody in irregular antibody detection during pregnancy and its effect on pregnancy outcome, in order to improve the clinical understanding of anti-M antibody and increase the success rate of pregnancy. **Methods:** The irregular antibody was detected by NEO automatic blood group analyzer, the positive results were further identified, and the umbilical cord blood or venous blood was taken for the detection of neonatal hemolytic disease(HDN). **Results:** Among 24 646 pregnant women, 77 cases were positive for irregular antibody, including 16 cases of anti-M antibody, accounting for 20.78%(16/77). Among the 16 pregnant women, one died in the second trimester and one did not give birth in our hospital. Among the newborns, 3 cases were not tested because there were no clinical symptoms, and the remaining 3 cases of HDN caused by anti-M antibody and 2 suspected cases were cured and discharged through different treatment methods. **Conclusion:** The pregnancy outcomes of pregnant women with anti-M antibody were very different, from asymptomatic to severe fetal anemia and even stillbirth. Therefore, pregnant women with positive antibody screening test should identify their antibody type, specificity and titer in time to assist clinical diagnosis and achieve early intervention and treatment.

Key words irregular antibody; MNS blood group system; hemolytic disease of newborn; anti-M antibody

新生儿溶血病(hemolytic disease of the newborn, HDN)是由于母婴血型不合而引起的胎儿或新生儿免疫性溶血性疾病,可引起胎儿早期流产或新生儿溶血性黄疸、贫血、水肿、肝脾肿大甚至死亡等严重后果^[1-2]。在我国 HDN 多见于 ABO 和 RH 血型系统,有关 MNS 血型系统中抗-M 抗体引起的 HDN 偶有报道。抗-M 抗体多为自然产生,在温度低于 37℃ 时反应活跃,最佳反应温度为 4℃,通常被认为不具有临床意义^[3-4]。有研究表明抗-

M 抗体是在孕妇中发现的第二大常见的抗体^[5],且近年来越来越多的研究发现抗-M 抗体相关的 HDN 在亚洲人群中发病率显著提升,约占 88.1%,尤其是日本和中国人群^[6]。本文通过对 16 例抗-M 抗体孕妇妊娠情况及其结局的分析,探讨抗-M 抗体的临床意义及抗-M HDN 的发生机制。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2020 年 1 月至 12 月在我院进行不规则抗体检查的孕妇 24 646 例,年龄 18~46 岁,妊娠

¹ 同济大学附属第一妇婴保健院(上海,200092)

次数 1~7 次,孕周 7~40 周。检出 77 例不规则抗体阳性,其中 16 例检出抗-M 抗体,将其纳入为研究对象,因 1 例未在我院分娩,部分数据缺失。

1.2 方法及试剂

1.2.1 血型鉴定、抗体筛选及鉴定、HDN 检测

采用 NEO 全自动血型分析仪进行血型鉴定和不规则抗体筛选试验,抗筛阳性样本进一步进行抗体鉴定及效价检测。新生儿血型测定采用盐水试管法并使用凝胶微柱法进行 3 项试验:直接抗人球蛋白试验(DAT),游离试验,酸放散试验。具体操作方法按试剂盒说明书及操作规程进行。

1.2.2 试剂与仪器 NEO 全自动血型分析仪(ImmucorGamma, Galileo Neo)及其配套试剂;抗体筛选细胞(I、II、III,长春博迅);抗体鉴定细胞(1~10,上海血液生物技术医药有限公司);低离子抗人球蛋白凝胶卡(达亚美);抗 A、抗 B、抗 D 血清(上海血液生物技术医药有限公司);A、B、O 红细胞(上海血液生物技术医药有限公司);多价抗人球蛋白试剂(上海血液生物技术医药有限公司),样本释放剂(酸释放剂 A 和酸释放剂 B,上海血液生物技术医药有限公司)。

1.3 统计学处理

使用 Excel 对数据进行整理并使用 SPSS 软件进行统计分析,结果用例数和百分比表示。

2 结果

2.1 不规则抗体检出结果

2020 年 1 月至 12 月在我院进行不规则抗体筛选检测的孕产妇 24 646 例,共检出不规则抗体阳

性 77 例(0.31%),其中抗-M 抗体 16 例,占不规则抗体总数的 20.78%(16/77)。具体各血型系统不规则抗体的特异性分布见表 1。

表 1 77 例孕产妇不规则抗体的特异性分布

血型系统	抗体类型	例数	百分率/%
Rh 系统	抗-D	3	3.90
	抗-E	17	22.08
	抗-Ec	11	14.29
	抗-Ce	2	2.60
	抗-DC	1	1.30
MNS 系统	抗-M	16	20.78
	抗-Mur	8	10.40
Kidd 系统	抗-Jkb	1	1.30
Duffy 系统	抗-Fyb	1	1.30
Lewis 系统	抗-Lea	4	5.19
其他	未确定特异性	6	7.79
	直接抗人球蛋白阳性	7	9.09

2.2 抗-M 抗体孕妇临床情况及妊娠结局

16 例抗-M 抗体孕妇中,仅有 1 例未做抗体类型和效价测定,其余 15 例中 IgG(含 IgM+IgG)检出率为 46.67%。16 例孕妇中除 1 例发生稽留流产(9 号)、1 例(16 号)未在我院分娩,部分数据缺失和 1 例早产(2 号)外,其余 13 例孕妇均足月活产。16 例孕妇中有 3 例既往不良孕产史,但仅 1 例抗体效价较高,此次产前行 6 次宫内输血等措施成功分娩。16 例孕妇的临床情况及妊娠结局见表 2。

表 2 16 例抗-M 抗体阳性孕妇临床情况及妊娠结局

病例	血型	妊娠史	抗体类型	抗体效价	效价初次检出孕周	生产孕周	宫内输血	其他
1	A+	G1P0	/	/	/	40	无	
2	A+	G7P3	IgG+IgM	640/160	13+2	33+4	6 次	既往不良孕产史
3	A+	G2P1	IgG+IgM	<1/<1	17	38+4	无	既往不良孕产史
4	O+	G1P0	IgM	<1	13	39	无	
5	B+	G2P0	IgM	2	29	39+6	无	
6	B+	G1P0	IgM	<1	35	38+5	无	
7	B+	G2P0	IgG	1	10+4	39+2	无	
8	O+	G2P0	IgG+IgM	8/<1	12	38+3	无	
9	O+	G4P0	IgG+IgM	<1/<1	9+2	/	2 次	既往胎儿水肿史
10	AB+	G2P0	IgG	2	35+2	39	无	
11	B+	G1P0	IgM	<1	32	39	无	
12	O+	G1P0	IgM	<1	31	40+2	无	
13	A+	G1P0	IgM	1	31+4	38+2	无	
14	A+	G1P0	IgM	<1	28+2	39+4	无	
15	A+	G2P1	IgM	<1	11+6	40+5	无	
16	AB+	G3P0	IgG	<2	12+1	/	/	

9 号病例孕 19 周胎心消失引产。

2.3 抗-M 抗体产妇新生儿 HDN 检测结果及新生儿情况

除 1 例发生流产、1 例未在我院分娩外,共收集 14 例新生儿情况。其中病例 4、14、15 无黄疸等临床症状,未进行 HDN 检测,其余 11 例均进行了 HDN 检测。除 1 例早产外,其余新生儿均为足月

儿,其中生产后 24 h 内出现严重黄疸者 2 例,24 h 后出现 1 例;通过新生儿 3 项试验发现有 2 例在新生儿血清中仅检出抗-M 抗体,有 3 例患儿证实由抗-M 抗体引起的 HDN,通过输血、静脉注射丙种球蛋白及光疗等方法治愈后均好转出院。见表 3。

表 3 16 例 HDN 检测结果及新生儿情况

病例	血型	Apar 评分		总胆红素/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	年龄	DAT	游离试验	释放试验	治疗
		1 min	5 min						
1	A+	9	10	41	12 h Δ	-	-	-	/
2	O+	9	10	141	7 d \circ	+	+	+	输血,光疗,静脉注射丙种球蛋白
3	A+	9	10	233	1 d \circ	-	-	+	光疗,静脉注射丙种球蛋白
4	/	10	10	/	/	/	/	/	/
5	B+	10	10	29	1 d Δ	-	-	-	/
6	O+	9	10	23	12 h Δ	-	-	-	/
7	B+	9	10	276	5 d \circ	-	+	-	光疗
8	A+	9	10	22	1 h Δ	-	+	-	/
9	/	/	/	/	/	/	/	/	/
10	AB+	9	10	22	16 h Δ	-	-	+	/
11	B+	9	10	23	10 h Δ	-	-	-	/
12	O+	9	9	294	5 d \circ	-	-	-	/
13	AB+	9	10	22	1 h Δ	-	-	-	/
14	/	9	10	/	/	/	/	/	/
15	/	10	10	/	/	/	/	/	/
16	/	/	/	/	/	/	/	/	/

①+表示新生儿血清中检出抗-M 抗体,-表示未检出;②+表示放散液中检出抗-M 抗体,-表示未检出;○标本类型为静脉血;△标本类型为脐血。

3 讨论

不规则抗体又称意外抗体,是指血清中抗-A、抗-B 以外的其他血型抗体,常由红细胞免疫产生(如输血、妊娠等)。2020 年 1 月至 12 月,在我院进行不规则抗体检查的孕妇中共检出抗-M 抗体 16 例,仅次于抗 E 抗体。抗-M 抗体来自于 MNS 血型系统,MNS 血型系统是第 2 个被发现的血型系统,其复杂性仅次于 RH 血型系统^[7]。MNS 是由 46 种抗原组成的高度复杂的血型系统,其复杂性主要源于紧密连锁同源基因间的基因重组。MNS 血型抗原分子包括血型糖蛋白 A(GPA)和血型糖蛋白 B(GPB)。其中 M 和 N 抗原决定簇位于红细胞膜上的 GPA 上,是对偶抗原并具有多态性。M 和 N 位于 GPA 的 N 末端,其区别在于 GPA 上的 2 个氨基酸不同。GPA 是一种红细胞上的主要唾液酸糖蛋白且 GPA 只在红系血细胞上表达,通常作为红系的标志^[8-9]。抗-M 抗体在人类血清中十分常见,大多数情况下抗体的产生是在没有红细胞刺激的情况下天然产生的,主要以 IgM 形式存在,少数以 IgG 存在^[10]。大多数 IgM 类抗-M 抗体在 37℃ 无活性并且不能跨越胎盘,所以通常被认为在

临床上没有重要意义。相反,IgG 类抗-M 抗体可以穿过胎盘并引起红细胞凝集。IgG 类抗-M 也可能引起不同程度的胎儿贫血、水肿、宫内死亡和流产^[11-12],与本研究调查结果一致。

新生儿溶血 3 项试验是检测 HDN 的主要方法,其中 DAT 是诊断胎儿红细胞上是否存在免疫抗体,然而 Yasuda 等^[13]研究发现,抗-M 抗体引起的 HDN DAT 结果大多为阴性,Li 等^[14]认为这是由于血管内溶血非常迅速所导致的,本文仅检出 1 例 DAT 阳性其余均为阴性与研究结果相符合。游离试验是为了检测新生儿血清中是否存在血型抗体。本文中 2 例 IgG 类抗-M 抗体出现了仅放散阳性的情况,其原因可能是患儿体内存在的抗-M 抗体被大量消耗,与杨茹等^[15]研究发现较一致。释放试验是利用酸放散或热放散的方式释放出致敏红细胞上的 IgG 抗体,然后再检测放散液中抗体的特异性,阳性提示患儿红细胞结合来自母体的 IgG 抗体,是诊断 HDN 最有价值的试验,本文中有 3 例患儿释放试验结果为阳性证实了由抗-M 抗体引起的 HDN。

通过对本文检出的 6 例(已排除 1 例妊娠结局

未知病例)IgG 类抗-M 抗体孕妇妊娠结局进行分析,胎儿病情轻重程度差异较大,即从无症状到严重贫血乃至死胎。同时孕晚期(>28 周)检出 7 例抗-M 抗体,其中 IgG 类 1 例,产生了无症状的 HDN,说明孕晚期产生的抗-M 抗体可能也会对胎儿造成影响。对于病情不同程度的患儿采用不同的治疗方法。部分患儿表现为不同程度的贫血、黄疸,给予光照治疗或静脉注射免疫球蛋白后可治愈,但少数严重者需要进行输血治疗。

英国孕产妇出血管理系列指南指出抗体效价和胎儿、新生儿溶血性疾病(HDFN)的明确关系尚未确定,但一般而言,当抗体效价 ≥ 32 时,发生 HDFN 的可能性较高。本文中仅 1 例抗体效价 > 32 ,该孕妇出现了反复妊娠的宫内死亡,此次生产后新生儿患有严重贫血。有假说认为:MNS 等抗原表达于红系祖细胞上,大多数抗原在出生时就已发育完全,抗-M 能破坏红系祖细胞,且溶血速度较快,引起胎儿水肿、贫血、流产^[16-19]。但是本文发现低效价的抗-M(IgG)也会引起 HDN,这可能是由于抗-M 引起的贫血能发生在妊娠早期,在这个阶段,体内红细胞的再生不足,也会进一步加重贫血的程度^[20]。M 抗原早在妊娠 9 周就在未成熟的红细胞前体上表达,并在出生时在成熟的红细胞上完全发育^[21]。所以抗-M 抗体可导致胎儿溶血性贫血和胎儿宫内死亡。因此在妊娠期间检测到的抗-M 抗体,无论滴度多少都应引起临床重视。

综上所述,抗-M 抗体在不规则抗体阳性的孕产妇中检出率较高,达 10%~15%^[22-23],我院检出率达 20.78%。IgG 类抗-M 引起的病情严重程度不一,具体表现为从无症状到严重贫血甚至数次宫内死亡而终止妊娠,给孕产妇带来极大的痛苦。因此,对于抗体筛查阳性的患者,尤其是检出 IgG 抗-M 的孕产妇,加强孕期监测显然十分必要。此外,建议对孕初期抗体筛查阴性的孕妇,应于孕末期再次进行不规则抗体检测。尤其对于一些既往伴有不良孕产史的孕妇,应积极与临床沟通,并对其进行有效孕期管理,从而协助临床进行早期预防、诊断并及时治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李翠莹,李小微. 胎儿新生儿溶血病实验室检测专家共识[J]. 临床输血与检验,2021,23(1):20-23,28.
- [2] 李翠莹. 胎儿新生儿溶血病的诊疗策略探讨[J]. 临床输血与检验,2021,23(1):24-28.
- [3] Ferdowsi S, Mohammadi S, Ahmadnezhad M, et al. Anti-M antibody and ABO blood grouping discrepancy: a report of three cases with review of literature[J]. Hematol Transfus Cell Ther,2022,44(2):288-290.
- [4] 谭庆芬. MN 血型系统不规则抗体对 ABO 血型定型困难及交叉配血不合的影响[J]. 临床血液学杂志,2021,34(4):282-284.
- [5] Li S, He Z, Luo Y, et al. Distribution of maternal red cell antibodies and the risk of severe alloimmune haemolytic disease of the foetus in a Chinese population: a cohort study on prenatal management[J]. BMC Pregnancy Childbirth,2020,20(1):539.
- [6] Li S, He Z, Mo C, et al. Hyporegenerative anemia in anti-M-associated hemolytic disease of the fetus[J]. Transfusion,2021,61(6):1908-1915.
- [7] 许亚莉,刘孟,张瑞宁,等. 高效价抗-M 抗体对血型鉴定的影响及解决策略[J]. 临床血液学杂志,2021,34(12):878-881.
- [8] 刘长利,赵卫军. 编码 MNS 血型抗原的 GYP 基因组研究进展[J]. 中国实验血液学杂志,2012,20(1):200-204.
- [9] 桂嵘,译. AABB 技术手册[M]. 长沙:中南大学出版社,2019:228-229.
- [10] 王琛,焦琴,杨世明,等. 81 例抗 M 抗体的鉴定及其对血型血清学检测的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2022,38(1):74-77.
- [11] Ohto H, Denomme GA, Ito S, et al. Three non-classical mechanisms for anemic disease of the fetus and newborn, based on maternal anti-Kell, anti-Ge3, anti-M, and anti-Jra cases[J]. Transfus Apher Sci,2020,59(5):1029-49.
- [12] 姚润,杨涓,李宁. 不同血型系统胎儿或新生儿溶血病的特点[J]. 临床血液学杂志,2021,34(12):890-893.
- [13] Yasuda H, Ohto H, Nolle KE, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn with late-onset anemia due to anti-M: a case report and review of the Japanese literature [J]. Transfus Med Rev, 2014, 28(1):1-6.
- [14] Li L, Huang L, Luo G, et al. Prenatal treatment of severe fetal hemolytic disease due to anti-M alloimmunization by serial intrauterine transfusions[J]. Taiwan J Obstet Gynecol,2017,56(3):379-381.
- [15] 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.
- [16] Wikman A, Edner A, Gryfelt G, et al. Fetal hemolytic anemia and intrauterine death caused by anti-M immunization[J]. Transfusion,2007,47(5):911-917.
- [17] 邹昕,虞茜,葛平英,等. 常州地区 Rh、MNS 血型不合致新生儿溶血病的试验结果分析及治疗[J]. 检验医学与临床,2021,18(9):1185-1188.
- [18] Arora S, Doda V, Maria A, et al. Maternal anti-M induced hemolytic disease of newborn followed by prolonged anemia in newborn twins[J]. Asian J Transfus Sci,2015,9(1):98-101.
- [19] Mohd Nazri H, Noor Haslina MN, Shafini MY, et al. Anti-M induced severe haemolytic disease of foetus and newborn in a Malay woman with recurrent pregnancy loss[J]. Malays J Pathol,2017,39(1):73-76.

≥60 岁老年人淋巴细胞亚群分布失衡,主要原因可能是免疫衰老造成。

衰老可通过免疫细胞衰老相关标志物表达的改变、细胞因子分泌量的变化、细胞亚群的变化和细胞功能缺陷来体现^[3-4]。Weyand 等^[5]研究发现,随着机体衰老,胸腺开始逐渐退化,T 细胞的发育、分化和成熟出现障碍,表现为胸腺向外周输出 T 淋巴细胞数目减少,同时 CD8⁺ T 细胞数量比 CD4⁺ T 细胞下降快。另外慢性疾病、炎症等,由于长期接触某些抗原和病原体,持续受到不良刺激,也会引起淋巴细胞减少或体内免疫细胞分布异常、功能丧失,从而导致免疫状态失衡^[6]。

40~59 岁群体,可能因工作压力大、运动不足、膳食不合理等因素,导致机体出现亚健康状态;慢性疾病开始显现及免疫系统处于逐步衰退等情况,也会侵袭机体免疫系统,导致淋巴细胞亚群分布异常^[7]。

本次检测还发现各项异常结果中,40 岁以上年龄组 T 细胞异常分布明显高于 B 细胞和 NK 细胞,而 B 细胞和 NK 细胞异常分布差异无统计学意义,说明这个年龄段 T 细胞衰减明显。39 岁以下年龄组 T、B、NK 细胞异常分布差异无统计学意义。衰老会影响免疫系统的所有细胞,尤其是 T 细胞更容易受到衰老过程的影响,本次检测的结果也证实这一点^[8]。

淋巴细胞亚群检测已应用到临床某些患者的免疫状态评估、疾病预后判断、治疗效果评价等,已被引入恶性肿瘤综合治疗方案中,成为疗效评价和生存期预测的重要指标。对于体检人群、亚健康人群免疫失衡评价的作用也逐渐被人们所认识。现

代医学证明,几乎所有的健康问题最终都与免疫系统有关,免疫功能失衡使人容易患病,但免疫功能过强,同样会对机体造成损害。要保持身体健康,维护机体内环境稳定,维持机体免疫平衡甚为关键。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵鹏飞,陈坤,赵要顺,等. 流式细胞术检测健康成年人淋巴细胞亚群[J]. 生命科学仪器,2012,10(1):19-22.
- [2] Xu K, Miao L, Chen W, et al. Establishment of the reference intervals of lymphocyte subsets for healthy Chinese Han adults and its influencing factors [J]. *Ann Transl Med*,2021,9(19):1495.
- [3] 黄丽映,刘韬. 免疫细胞衰老表现及免疫功能变化的研究进展[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版),2020,10(2):119-124.
- [4] Fülöp T, Dupuis G, Witkowski JM, et al. The Role of Immunosenescence in the Development of Age-Related Diseases[J]. *Rev Invest Clin*,2016,68(2):84-91.
- [5] Weyand CM, Yang Z, Goronzy JJ. T-cell aging in rheumatoid arthritis[J]. *Curr Opin Rheumatol*,2014,26(1):93-100.
- [6] Xu W, Larbi A. Markers of T Cell Senescence in Humans[J]. *Int J Mol Sci*,2017,18(8):1742.
- [7] 刘艳艳. 疲劳型亚健康小鼠模型的创建及维康颗粒对其免疫功能的影响[D]. 广州:南方医科大学,2010.
- [8] Alonso-Arias R, Moro-García MA, López-Vázquez A, et al. NKG2D expression in CD4⁺ T lymphocytes as a marker of senescence in the aged immune system[J]. *Age(Dordr)*,2011,33(4):591-605.

(收稿日期:2022-07-21)

(上接第 731 页)

- [20] Yu M, Graham K, Pasalic L, et al. Recurrent fetal hydrops with maternal M alloimmunisation; not a benign condition[J]. *BMJ Case Rep*,2019,12(7).
- [21] Li S, Mo C, Huang L, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to alloanti-M: three Chinese case reports and a review of the literature[J]. *Transfusion*,2019,59(1):385-395.
- [22] Rai R, Saha SC, Jain A, et al. Anti-M Alloimmuniza-

tion in Pregnancy: An Unusual Cause of Bad Obstetric History[J]. *J Obstet Gynaecol India*,2016,66(Suppl 2):607-609.

- [23] Crispin P, Sliwinski K, Wilson C, et al. Cold reacting anti-M causing delayed hemolytic disease of the newborn[J]. *Transfusion*,2019,59(12):3575-3579.
- (收稿日期:2022-05-10 修回日期:2022-07-02)