

## 新生儿溶血病患儿网织红细胞系列参数变化及临床意义

王阳<sup>1</sup> 成丽琴<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的:**分析新生儿溶血病(HDN)患儿网织红细胞计数(RET)系列参数变化及临床意义。**方法:**收集 55 例 HDN 患儿的临床资料,记录患儿入院时、治疗中、出院时静脉血 RET 系列参数。根据入院时网织红细胞计数百分比(RET%)基线值,分为 A 组(RET%明显降低,出院时 RET%较入院时降低 $\geq 25\%$ )、B 组(RET%未明显降低,出院时 RET%较入院时降低 $< 25\%$ ),比较 2 组不同时间 RET 系列参数。**结果:**与入院时比较,治疗中与出院时低荧光强度 RET%(LFR%)显著提高,RET%、中荧光强度 RET%(MFR%)、高荧光强度 RET%(HFR%)、未成熟 RET%(IRF%)均显著降低( $P < 0.05$ )。与治疗中比较,患儿出院时 LFR%显著提高,RET%、MFR%、HFR%、IRF%均显著降低( $P < 0.05$ )。A 组治疗中与出院时 LFR%显著提高,RET%、MFR%、HFR%、IRF%较入院时均明显降低( $P < 0.05$ );A 组出院时 LFR%高于治疗中水平,RET%、MFR%、HFR%、IRF%低于治疗中水平( $P < 0.05$ )。B 组治疗中和出院时 RET%、LFR%、MFR%、HFR%、IRF%与入院时比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。A 组 RET%降低值(入院时—出院时)与 LFR%、MFR%降低值均无显著相关性( $r = -0.14, 0.19$ ,均  $P > 0.05$ ),而与 HFR%、IRF%降低值均具有正相关关系( $r = 0.64, 0.59$ ,均  $P < 0.05$ )。**结论:**RET%可视为评价 HDN 患儿治疗期间的敏感参数,即 RET%显著降低时,提示疗效明显,而 LFR%、HFR%、IRF%可视为评估 HDN 治疗效果的重要辅助参数。

**[关键词]** 新生儿溶血病;网织红细胞;低荧光强度网织红细胞;中荧光强度网织红细胞;高荧光强度网织红细胞;未成熟网织红细胞

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.04.006

[中图分类号] R556.6 [文献标志码] A

## Changes and clinical significance of reticulocyte parameters in children with hemolytic disease of the newborn

WANG Yang<sup>1</sup> CHENG Liqin<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Laboratory, Aerospace Center Hospital, Beijing, 100049, China; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Aerospace Center Hospital)

**Abstract Objective:** To analyze the changes and clinical significance of reticulocyte count(RET) in children with hemolytic disease of the newborn(HDN). **Methods:** A retrospective study was conducted to collect the clinical data of 55 cases of HDN in our hospital. The RET series parameters of venous blood were recorded at the time of admission, treatment and discharge. According to the baseline value of RET% at admission, they were divided into group A(RET% decreased significantly, RET% at discharge was lower than that at admission by more than 25%) and group B(RET% didn't decrease significantly, RET% at discharge was lower than that at admission by less than 25%). **Results:** Compared with admission, low-fluorescence intensity RET%(LFR%) increased significantly during treatment and discharge, RET%, medium-fluorescence intensity RET%(MFR%), high-fluorescence intensity RET%(HFR%), immature RET%(IRF%) decreased significantly( $P < 0.05$ ). Compared with the treatment, LFR% at discharge was significantly increased, RET%, MFR%, HFR% and IRF% were significantly decreased( $P < 0.05$ ). LFR% of group A was significantly increased during treatment and discharge, RET%, MFR%, HFR% and IRF% were significantly decreased compared with those at admission( $P < 0.05$ ); LFR% of group A at discharge was higher than that at treatment, RET%, MFR%, HFR% and IRF% were lower than those at treatment( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in RET%, LFR%, MFR%, HFR% and IRF% between the two groups( $P > 0.05$ ). There was no significant correlation between RET% and LFR%, MFR% in group A( $r = -0.14, 0.19$ , both  $P > 0.05$ ), but positive correlation between RET% and HFR%, IRF% in group A( $r = 0.64, 0.59$ , both  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** RET% can be regarded as a sensitive parameter to evaluate the therapeutic effect of hemolytic disease of the newborn. When RET% is significantly reduced, it may indicate that the curative effect is obvious. LFR%, HFR% and IRF% can be regarded as important auxiliary parameters to evaluate the therapeutic effect of HDN.

**Key words** hemolytic disease newborn; reticulocyte; low fluorescence reticulocyte; medium fluorescence reticulocyte; high fluorescence reticulocyte; immature reticulocyte

<sup>1</sup>航天中心医院检验科(北京,100049)<sup>2</sup>航天中心医院儿科

新生儿溶血病(hemolytic disease newborn, HDN)轻者可出现病理性黄疸、肝脾肿大、水肿等,重者可出现贫血、核黄疸、高胆红素血症,使神经系统受损,甚至死亡。产前超声、羊水、胎儿血型基因分型等检查在一定程度上具有诊断 HDN 的价值,但均存在诊断效能较低等不足,且部分检查方法操作步骤相对复杂,因此在临床中的应用受到一定限制<sup>[1]</sup>。网织红细胞计数(reticulocyte, RET)是评估贫血的重要参数,该指标升高多发生于不同类型的增生性贫血,少见再生障碍性贫血,其水平增高往往提示骨髓造血功能活跃<sup>[2]</sup>。本研究通过检测 HDN 患儿 RET 系列参数水平,旨在探讨其在该病中的临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

收集 2017 年 1 月至 2020 年 12 月我院新生儿院区治疗的 55 例 HDN 患儿检验数据,男 24 例,女 31 例;日龄 1~23 d,平均(16.21±4.11) d;均符合 HDN 的临床诊断标准<sup>[3]</sup>。

### 1.2 方法

采集患儿静脉血于有 EDTA 抗凝剂的试管中充分混匀。通过全自动血液细胞分析仪(BC-6900 型)对血标本进行检测,上机前行质控分析,测定网织红细胞计数百分比(RET%)、低荧光强度 RET%(LFR%)、中荧光强度 RET%(MFR%)、高荧光强度 RET%(HFR%)、未成熟 RET%

(IRF%)。LFR% + MFR% + HFR% = 100%, IRF% = MFR% + HFR%, 即 LFR 为成熟 RET<sup>[4]</sup>。根据入院时 RET% 基线值,分为 A 组(RET% 明显降低,出院时 RET% 较入院时降低 ≥ 25%),B 组(RET% 未明显降低,出院时 RET% 较入院时降低 < 25%)。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件,计量资料以  $\bar{X} \pm S$  表示,多时间点的比较采用重复测量数据的方差分析法,计数资料用例或例(%)表示,采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HDN 患儿不同时间点 RET 系列参数比较

与入院时比较,患儿治疗中与出院时 LFR% 显著提高,RET%、MFR%、HFR%、IRF% 均显著降低( $P < 0.05$ )。与治疗中比较,患儿出院时 LFR% 显著提高,RET%、MFR%、HFR%、IRF% 均显著降低( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 A 组与 B 组不同时间点 RET 系列参数比较

A 组治疗中和出院时 LFR% 显著提高,RET%、MFR%、HFR%、IRF% 较入院时均明显下降( $P < 0.05$ );A 组出院时 LFR% 高于治疗中水平,RET%、MFR%、HFR%、IRF% 低于治疗中水平( $P < 0.05$ )。B 组治疗中和出院时 RET%、LFR%、MFR%、HFR%、IRF% 与入院时比较,均差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 1 HDN 患儿不同时间点 RET 系列参数比较

时间	RET%	LFR%	MFR%	HFR%	IRF%
入院时	7.74±1.04	63.58±13.05	21.95±3.06	17.06±2.47	38.97±6.58
治疗中	5.88±0.92 <sup>1)</sup>	72.25±9.66 <sup>1)</sup>	14.05±2.52 <sup>1)</sup>	11.04±1.58 <sup>1)</sup>	29.54±5.77 <sup>1)</sup>
出院时	3.25±0.83 <sup>1)2)</sup>	78.07±11.37 <sup>1)2)</sup>	10.05±1.69 <sup>1)2)</sup>	6.87±1.33 <sup>1)2)</sup>	23.05±4.71 <sup>1)2)</sup>

与入院时比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与治疗中比较,<sup>2)</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 A 组与 B 组入院时和出院时 RET 系列参数比较

组别	RET%	LFR%	MFR%	HFR%	IRF%
A 组					
入院时	7.50±1.37	61.59±10.47	20.65±4.02	16.85±4.20	35.09±9.11
治疗中	4.98±0.93 <sup>1)</sup>	74.35±14.04 <sup>1)</sup>	16.85±3.06 <sup>1)</sup>	10.58±3.14 <sup>1)</sup>	27.86±6.53 <sup>1)</sup>
出院时	2.59±0.88 <sup>1)2)</sup>	77.06±9.89 <sup>1)2)</sup>	13.05±2.68 <sup>1)2)</sup>	7.07±2.51 <sup>1)2)</sup>	21.37±5.88 <sup>1)2)</sup>
B 组					
入院时	5.82±1.59	62.24±15.59	18.74±4.04	19.57±5.05	38.75±10.55
治疗中	5.85±1.49	64.49±16.06	19.74±3.85	18.53±4.77	37.69±11.15
出院时	5.97±1.60	65.24±11.55	20.55±4.74	17.69±4.38	37.07±9.44

与本组入院时比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与本组治疗中比较,<sup>2)</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 A 组患儿 RET% 降低值与 LFR%、MFR%、HFR%、IRF% 降低值的相关性分析

A 组 RET% 降低值(入院时—出院时)与

LFR%、MFR% 降低值均无显著相关性( $r = 0.14$ 、 $0.19$ ,均  $P > 0.05$ ),而与 HFR%、IRF% 降低值均具有正相关关系( $r = 0.64$ 、 $0.59$ ,均  $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

HDN 是指母婴血型不相容而导致的同族免疫性溶血病,以 Rh 溶血病与 ABO 溶血病为主要类型<sup>[5]</sup>。本病早期时可引起黄疸症状,机体中血清胆红素在短期内可明显提升,引起程度不一的贫血,如果未及时进行有效诊治可危及患儿生命。其中,Rh 溶血病可导致严重贫血,更严重者可引起心力衰竭,危及患儿生命安全;对于 ABO 溶血病而言,因短期内红细胞大量受损,其数量明显减少,血红蛋白浓度下降,进而诱导骨髓造血,使之明显增生,造成外周血中的 RET 数量提升,因而 RET% 亦会随之提升<sup>[6]</sup>。研究表明,HDN 胆红素产生量增加的原因可能在于感染所引起的胆汁淤积、肝酶受损程度等原因而干扰胆红素的摄取和结合,加之胎便排除减缓、排泄不畅而导致肝肠循环增强<sup>[7]</sup>。

RET 是介于成熟红细胞、晚幼红细胞之间的过渡细胞,即晚幼红细胞之后细胞不再分裂,发育过程中核被排出而引起 RET 的产生,仅有成熟红细胞与 RET 才释放入血。所以,通过检测末梢血中的 RET 计数值可用于评估骨髓红细胞生成能力,其在红细胞减少性疾病、溶血性疾病等的诊断和治疗方面具有一定的评估价值,亦可用于评估骨髓抑制后造血功能的监测、贫血的治疗效果、放疗对骨髓造血功能的作用等。随着医学检测技术的不断优化,血液分析仪在临床中的应用较为广泛,对 RET 的检测能力提升,采用血液分析仪进行检测,在线性范围、精密度、白细胞分类的准确性、携带污染率等方面的性能较好,对 RET 各项参数的检测具有精密、准确、快速、重复性好等优势,其检测结果客观、可靠、方法科学,可定量检测大量细胞的数量变化<sup>[8]</sup>。RET 参数可用于评价人体细胞动力学变化情况和红细胞更新速度、增生状况。RET 绝对值可评估人体内骨髓红细胞系增生情况,而 RET% 与外周血中红细胞的总数量密切相关。红细胞破坏和生成受限所引起的贫血患者 RET 参数的水平出现异常改变,溶血性贫血患者红细胞遭破坏后,机体内骨髓的代偿功能较正常人群提升 6~8 倍,骨髓释放大量的 RET 至外周血液中,使得 RET 的参数水平较健康人群的均值升高<sup>[9]</sup>。研究指出,发生溶血性贫血时,骨髓像出现红细胞系大量增生,其中幼红细胞百分率高于 50%,可引起未成熟细胞进入血液循环系统,造成血清中的 RET 水平显著提高<sup>[10]</sup>。对健康新生儿而言,其 RET% 正常范围为 2%~6%<sup>[11]</sup>。研究报告,新生儿出生 24 h 内 RET% 值达最高水平,为 3.09%~6.81%,随着日龄的增加而逐步下降,最低达 0.27%~1.15%,渡过低值期后可逐渐回升,在婴儿期前后达到成人水平(0.5%~1.5%)<sup>[12]</sup>。由于新生儿生理性红细胞受损害,在早期依据血红

蛋白含量无法客观评估是否出现 HDN。既往研究认为,HDN 患儿出现 RET% 增高的发生率较高,提示 RET% 可作为评价本病的敏感参数,RET% 增高时提示患有 HDN 的风险性较高<sup>[13]</sup>。

常规的 RET 检测参数较为单一,同时操作过程耗时、费力,且主观因素的影响较大。全自动血液分析仪是通过聚次甲基荧光染料对 RET 进行染色,依据 RET 内 RNA 的含量、与荧光结合的状况,将 RET 分为 LFR、MFR、HFR。其中,MFR 与 HFR 之和称为未成熟 RET 指数,可作为评估骨髓造血功能的重要参数,亦可评价 RET 在幼稚阶段的含量。未成熟 RET 指数在正常情况下的水平并不高,在造血受阻时,较幼稚的 RET 大量从骨髓释放入外周血中,使得未成熟 RET 指数值明显提升。考虑到未成熟 RET 指数值的变化仅与骨髓状况密切相关,而与外周血红细胞含量并无密切关系,因此在出现骨髓增生状态变化时,未成熟 RET 指数值的变化较为敏感。所以,未成熟 RET 指数可更为客观地评价人体内骨髓红细胞系的造血状况,对贫血性疾病的临床鉴别和诊断具有重要的意义。因较幼稚的 RET 在胞质内的 RNA 含量较多,因此荧光较强,此时以 MFR、HFR 为主。RET 经稀释液处理后,经染色剂进行染色处理,对 RET 中的 RNA 与白细胞核内的 DNA 着色处理,可使 RET 与白细胞、红细胞区分开来。

本研究显示 RET%、HFR%、IRF% 三者具有一致的变化趋势。换言之,RET% 显著下降时,HFR%、IRF% 亦会下降,而此时 LFR% 则会提升。由此提示在 HDN 早期,MFR 大量进入血液,尤其是 HFR 显著提升,随着治疗方案的实施,HFR 可显著下降,而 LFR 可恢复至正常范围,此时患儿进入治愈期,因此 LFR%、HFR%、IRF% 可视为评估 HDN 治疗效果的重要辅助参数。研究认为,血细胞分析仪所测的 RET 指标的参考范围并不适合用于儿科实验室<sup>[14]</sup>,因而未设置参考范围是本研究设计的不足之一,今后需进一步完善。由于亲代与子代血型不合是 HDN 的重要发病原因,因而临床中需重视产妇产前健康知识宣教,提高产妇对本病的重视程度。在孕妇妊娠期间部分胎儿红细胞进入母体时,若母子血型不相容,免疫性 IgG 抗-A(B)抗体可经胎盘进入胎儿体内,出现胎儿红细胞损害,进而引起孕妇流产或是死胎等情况的发生<sup>[15]</sup>。所以,对配偶非 O 型血的 O 型血产妇需行血液 IgG 抗体检测,及早发现异常并进行干预,可有效预防 HDN 的发生<sup>[16]</sup>。通过检测 RET 对贫血患者的鉴别和诊断、病情程度的评估、临床用药方案的指导、治疗效果的评估等方面均具有重要的临床意义。

综上所述,RET% 可视为评价 HDN 患儿治疗

期间的敏感参数,即RET%显著降低时,提示疗效明显;而LFR%、HFR%、IRF%可视为评估HDN治疗效果的重要辅助参数,在HFR%、IRF%降低,LFR%增加时可提示疗效显著。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Adam DL, Bowes L, Goodyear L, et al. Conservative management of hyperferritinemia in hemolytic disease of the fetus and newborn: A case report and review of the literature[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2021, 43(2):73-76.
- [2] 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.
- [3] 中国输血协会免疫血液学专业委员会. 胎儿 HDN 实验室检测专家共识[J]. *临床输血与检验*, 2021, 23(1):20-23, 28.
- [4] Huang S, Liu L, Qian G, et al. The improvement effect of different doses of gamma globulin on the disease condition of infants with hemolytic disease of newborn and their effects on immune factors in serum[J]. *Iran J Public Health*, 2020, 49(5):914-922.
- [5] 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.
- [6] Ree IMC, Lopriore E, Zwiars C, et al. Suppression of compensatory erythropoiesis in hemolytic disease of the fetus and newborn due to intrauterine transfusions[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 223(1):119. e1-119. e10.
- [7] Katsuragi S, Ohto H, Yoshida A, et al. Anemic disease of the newborn with little increase in hemolysis and erythropoiesis due to maternal anti-Jra: A case study and review of the literature[J]. *Transfus Med Rev*, 2019, 33(3):183-188.
- [8] Ree IMC, de Haas M, Middelburg RA, et al. Predicting anaemia and transfusion dependency in severe alloimmune haemolytic disease of the fetus and newborn in the first 3 months after birth[J]. *Br J Haematol*, 2019, 186(4):565-573.
- [9] Jackson ME, Baker JM. Hemolytic disease of the fetus and newborn: Historical and current state[J]. *Clin Lab Med*, 2021, 41(1):133-151.
- [10] 屠佳燕, 孙健琦, 吴瑾惠, 等. 血红蛋白和网织红细胞指标对 ABOHDN 的临床预测意义[J]. *中国输血杂志*, 2020, 33(5):476-478.
- [11] 康从越, 程庆妮, 王凌雪, 等. 碳氧血红蛋白及网织红细胞在 HDN 诊断中的应用价值[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(12):106-107, 110.
- [12] 铁峰, 尚楠, 刘鹏飞. HDN 患儿网织红细胞参数变化及临床意义[J]. *哈尔滨医药*, 2020, 40(2):118-119.
- [13] 曹璐, 陈智聪, 张楠, 等. 溶血三项联合网织红细胞参数在 HDN 早期诊断中的应用价值[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(23):4512-4514.
- [14] 杨丹, 李巍, 叶志成, 等. 网织红细胞参数在 HDN 治疗中的应用价值[J]. *检验医学*, 2018, 33(5):393-395.
- [15] 徐芬, 罗俊, 袁康凯, 等. 流式细胞术检测网织红细胞参数对 HDN 的诊断价值[J]. *儿科药学杂志*, 2018, 24(3):3-5.
- [16] 朱涛, 缪丽韶, 欧阳能良, 等. 网织红细胞相关参数在新生儿病理性黄疸检测中的意义[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(12):1727-1729.

(收稿日期:2021-05-06 修回日期:2021-06-24)