

胎母输血综合征合并抗 M 抗体致新生儿 重度贫血 1 例及文献复习*

许亚莉¹ 刘孟² 李艳¹ 鲁旭旭¹ 王宝燕¹

[摘要] 识别胎母输血综合征,探讨胎母输血综合征合并不规则抗体导致重度贫血患儿的输血策略。采用血型血清学方法对患儿和母亲进行 ABO 血型、RhD 血型及 MN 血型鉴定,不规则抗体筛查、鉴定及交叉配血等试验。采用电化学发光法对患儿母亲进行甲胎蛋白测定。患儿母亲产前胎动减少、胎心监护异常,胎儿大脑中动脉峰值流速增大;产时甲胎蛋白异常升高。患儿及母亲血清标本均检测出抗-M 抗体,导致交叉配血困难。胎母输血综合征发病较为隐匿,一般不易发现。产前进行不规则抗体筛查,有助于预防新生儿溶血病的发生,保证孕产妇用血安全。

[关键词] 胎母输血综合征;抗-M;新生儿溶血

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.10.015

[中图分类号] R714.7;R446.6 **[文献标志码]** D

A case of severe neonatal anemia caused by fetal mother transfusion syndrome combined with anti-M antibody and literature review

XU Yali¹ LIU Meng² LI Yan¹ LU Xuxu¹ WANG Baoyan¹

(¹Department of Blood Transfusion, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061, China; ²Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Provincial People's Hospital)

Corresponding author: WANG Baoyan, E-mail: 18991232219@189.cn

Abstract Identify fetal mother transfusion syndrome, and explore the blood transfusion strategy for severe anemia children caused by fetal mother transfusion syndrome combined with irregular antibodies. The ABO blood group, RhD blood group and MN blood group identification test, irregular antibody screening and identification test and cross matching test were carried out for children and mothers with blood group serological method. The alpha-fetoprotein(AFP) of the mothers of the children was determined by electrochemiluminescence. Prenatal fetal movement of the mother of the child decreased, fetal heart monitoring was abnormal, and the peak velocity of fetal middle cerebral artery increased; Abnormal increase of alpha-fetoprotein during labor. Anti-M antibodies were detected in serum samples of both children and mothers, resulting in difficulties in cross matching. The incidence of fetal mother transfusion syndrome may be relatively hidden and generally not easy to find. Prenatal screening of irregular antibodies may be helpful to prevent the occurrence of hemolytic disease of the newborn and ensure the safety of blood use for pregnant and pregnant women.

Key words fetal maternal transfusion syndrome; anti-M; hemolysis of the newborn

胎母输血综合征(fetomaternal hemorrhage, FMH)是指由某种原因引起的胎儿血液通过破损的胎盘绒毛间隙进入母体血液循环,引起胎儿不同程度的失血以及母亲溶血性输血反应的临床症候群。FMH 是产科极为少见的一种疾病,发病隐匿,早期诊断困难,临床处理难度大,严重威胁母婴健康,胎儿死亡率可达 30%~50%,是产科领域面临的巨大挑战之一^[1-2]。FMH 同时合并抗-M 抗体更是罕见,极大地影响了患儿的救治。现将我院新生

儿科收治的 1 例 FMH 合并抗-M 致新生儿重度贫血报告如下,并行文献复习,旨在提高对本病的认识,缩短救治时间,改善患儿预后。

1 资料与方法

1.1 病例资料

患儿母亲,28 岁,2 胎 0 产,1 年前孕 13 周因“胎儿巨膀胱”行药物流产 1 次,2023 年 2 月 11 日,门诊以“停经 34 周+5 天,胎心监测异常半天”主诉收入院。既往无输血史、高血压及心脏病史、外伤史以及药物过敏史等。孕期精神状态良好,无头晕、视力模糊、心慌气短等不适,无药物、放射线接触史。孕期按时产检,胎儿颈项透明层(NT)、胎儿颈项皮肤和软组织厚度(NF)、葡萄糖耐量试验

*基金项目:西安市科技计划项目(No:22YXYJ0104)

¹西安交通大学第一附属医院输血科(西安,710061)

²陕西省人民医院检验科

通信作者:王宝燕,E-mail:18991232219@189.cn

(OGTT)、胎儿系统及四维检查等结果均正常。2月11日住院后,胎动减少,胎心监护持续异常,彩超提示胎儿大脑中动脉峰值流速>1.29 MoM,胎儿窘迫诊断明确,遂行急诊剖宫产术,术中羊水清,量500 mL,以LOA(左枕前位)顺产一活女婴。

患儿,女,体重2480 g,早产儿,出生后肤色苍白,心率>100次/min,腹胀明显,刺激后无哭声,持续刺激无反应,出生4 min给予气管插管,正压通气,10 min后肤色转红,刺激后有反应,Apgar评分3-7-9分。出生后30 min转入我院新生儿科,急查血常规,血红蛋白38 g/L,给予低流量吸氧、补液支持治疗同时申请输血治疗。

1.2 试剂与仪器

抗-A、抗-B血型定型试剂、RhD血型定型试剂、ABO反定型细胞、抗-M、抗-N血型定型试剂(上海血液);不规则抗体筛选细胞(长春博德、长春博讯);不规则抗体鉴定细胞(荷兰Sanquin);抗人球蛋白试剂卡(天津德祥);凝聚胺介质试剂(珠海贝索);甲胎蛋白检测试剂盒。全自动血型分析仪(Aigel 400);血库专用离心机(苏州贝索);低速水平离心机(安徽中科);免疫血液学用离心机(久保

田KA-2200);全自动化学发光免疫分析仪(cobas 8000)。

1.3 方法

采用盐水试管法对患儿及母亲进行ABO、RhD以及MN血型鉴定;不规则抗体筛查及鉴定采用盐水试管法和抗球蛋白柱凝集法;同时采用盐水试管法、凝聚胺法以及抗球蛋白柱凝集法3种方法对患儿进行交叉配血。采用电化学发光法对患儿母亲进行甲胎蛋白(AFP)含量测定。

2 结果

选用标准抗血清检测ABO正定型、RhD及MN血型,选用M抗原阴性的A细胞、B细胞和O细胞对患儿母亲进行ABO反定型检测,结果见表1。采用2种不同厂家的筛选细胞进行不规则抗体筛查,结果见表2,抗体鉴定结果见表3。患儿母亲血清AFP浓度为297 ng/mL。

筛选M抗原阴性的A+供血者与患儿进行交叉配血,其结果在盐水介质、凝聚胺介质和抗球蛋白介质中均相合。患儿输注悬浮红细胞80 mL后,肤色明显转红,血红蛋白升至104 g/L,输血效果显著。

表 1 患儿及母亲血型鉴定结果

序号	ABO/RhD 血型						MN 血型	
	抗-A	抗-B	抗-D	Ac	Bc	Oc	抗-M	抗-N
患儿母亲	4+	4+	4+	-	-	-	-	4+
患儿	4+	-	4+	/	/	/	4+	4+

表 2 患儿及母亲不规则抗体筛查结果

序号	Rh-hr		Kidd		MNS				Duffy		Kell		Lewis		P	患儿母亲		患儿				
	C	D	E	c	e	Jk ^a	Jk ^b	M	N	S	s	Fy ^a	Fy ^b	Kp ^a	Kp ^b	Le ^a	Le ^b	P ₁	盐水	柱凝集	盐水	柱凝集
筛选细胞 1																						
1	+	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	±	±
2	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	±	±
筛选细胞 2																						
1	+	+	-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	±	±
2	+	-	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	±	±

+为阳性,-为阴性,±为弱凝集。

3 讨论

FMH最早在1948年由Wienes提出的,除了引起胎儿宫内失血、贫血、水肿等症状外,严重者可引起心功能障碍、肾功能衰竭、呼吸窘迫、中枢神经系统功能障碍、休克、弥散性血管内凝血等^[3],FMH新生儿死亡率为11%~13%^[4]。FMH的发病机制尚不明确,胎盘因素(胎盘早剥、前置胎盘)、胎儿因素(畸形、双胎输血、单羊膜单绒毛膜双胎

胎、胎儿死亡)、脐带因素、创伤、绒毛膜癌、流产等因素是目前国内外比较公认的影响因素^[5-6]。本研究中,患儿母亲既往有流产史,剖宫产前胎动减少,血清AFP升高,胎心监护曲线异常,彩超结果提示胎儿大脑中动脉峰值流速>1.29 MoM。有文献报道,胎动减少或消失是FMH最常见的产前临床表现^[7],胎心监护图形异常可作为诊断FMH的参考之一^[8]。AFP值与胎盘屏障完整性有关,AFP升

高,FMH 发生率亦明显增加^[9]。Bellussi 等^[10]的一项关于胎儿脑多普勒诊断重度胎儿母体出血的研究认为,最准确的 FMH 预测指标是胎儿大脑中动脉收缩期峰值速度(MCA-PSV)。目前国际通用的判断标准为: MCA-PSV 位于 > 1.29 ~ 1.50 MoM 为轻度贫血, MCA-PSV 位于 > 1.50 ~

1.55 MoM 为中度贫血, MCA-PSV > 1.55 MoM 为重度贫血^[11]。本研究中,患儿母亲 MCA-PSV 值虽未达到 1.55 MoM,但患儿却发生了重度贫血,这可能与患儿体内的抗 M 抗体有关,抗 M 抗体与患儿红细胞表面的 M 抗原结合,加重了患儿的贫血程度。

表 3 患儿及母亲不规则抗体鉴定结果

序号	Rh-hr						Kell				Duffy		Kidd		Lewis		P	MNS				患儿母亲		患儿	
	C	D	E	c	e	C ^w	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P ₁	M	N	S	s	盐水	柱凝集	盐水	柱凝集
1	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	±	±
2	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-
3	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	±	±
4	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	±	±
5	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+
6	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	±	±
7	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	±	±
8	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	±	±
9	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
10	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-
11	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-
12	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-

+为阳性,-为阴性,±为弱凝集。

MNS 血型系统到目前为止已发现 46 种抗原,其中最重要的有 M 抗原、N 抗原、S 抗原、s 抗原 4 种,中国汉族人群中 M 抗原频率为 45% ~ 50%^[12]。抗-M 抗体是 MNS 血型系统中最常见的不规则抗体,阳性率占 MNS 血型系统抗体的 89.66%^[13]。虽然 MNS 系统导致的胎儿新生儿溶血病较少见,仅占 0.1%^[14],但近年来不断有抗-M 抗体致新生儿溶血病的相关报道^[15-17],因此应提高临床医生的认识,避免出现漏诊、误诊,延误患儿治疗。目前许多发达国家已将 MNS 血型鉴定列为输血前的常规检测项目^[18]。本研究中,患儿及母亲体内均检测出抗-M 抗体,导致患儿在紧急输血治疗时出现交叉配血困难的现象,我们同时筛选供血者,以最短时间选取 M 抗原阴性的 A+ 红细胞对患儿进行交叉配血,保证了患儿的输血治疗。针对此现象,建议输血科可常规预留 M 抗原阴性的各型红细胞,保证此类患者的抢救用血;孕产妇在孕中晚期应定期进行不规则抗体的检测,以便更早发现不规则抗体,提前干预和预防新生儿溶血病的发生。

综上所述,胎动减少、胎心监护异常、AFP 异常升高、MCA-PSV 值增高,有助于 FMH 的早发现和早治疗。产前进行不规则抗体的筛查,可有效缩短输血治疗时间,提高输血治疗效果,保证临床输血安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 陈蕾,包迎来,贾晓宁,等. 13 例胎母输血综合征患者临床特点分析及文献复习[J]. 生殖医学杂志,2022,31(1):52-57.

[2] Bijok J, Warakomska M, Massalska D, et al. Foeto-maternal haemorrhage: an unexpected challenge[J]. J Obstet Gynaecol,2017,37(6):818-820.

[3] Akorsu EE, Acquaye JK, Benneh AA, et al. Fetoma-ternal hemorrhage among pregnant women in Accra, Ghana[J]. Int J Gynecol Obstet,2019,146(3):333.

[4] Sueters M, Arabin B, Oepkes D. Doppler sonography for predicting fetal anemia caused by massive fetoma-ternal hemorrhage[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003,22(2):186-189.

[5] Gijtenbeek M, Lopriore E, Steggerda SJ, et al. Persis-tent pulmonary hypertension of the newborn after fe-tomaternal hemorrhage [J]. Transfusion, 2018, 58(12):2819-2824.

[6] 台胜飞,于洋. 胎母输血综合征的实验室检测与临床干预[J]. 中国临床新医学,2022,15(8):687-693.

[7] 马翠,伍绍文,郝丽英. 胎母输血综合征的诊治进展[J]. 医学综述,2017,23(20):4127-4131.

[8] 康琼英,温洁新,任世豪,等. 胎母输血综合征的特征识别及治疗[J]. 中国性科学,2020,29(1):101-104.

[9] Banerjee K, Kriplani A, Kumar V, et al. Detecting fe-tomaternal hemorrhage after first-trimester abortion with the Kleihauer-Betke test and rise in maternal ser-

- um alpha-fetoprotein[J]. J Reprod Med, 2004, 49(3): 205-209.
- [10] Bellussi F, Perolo A, Ghi T, et al. Diagnosis of severe fetomaternal hemorrhage with fetal cerebral Doppler: case series and systematic review [J]. Fetal Diagn Ther, 2017, 41(1): 1-7.
- [11] Cosmi E, Rampon M, Saccardi C, et al. Middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetomaternal hemorrhage [J]. Int J Gynecol Obstet, 2012, 117(2): 128-130.
- [12] 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.
- [13] 许亚莉, 吴继博, 徐华, 等. 多中心联合筛查红细胞血型不规则抗体的大数据分析 [J]. 中国输血杂志, 2018, 31(8): 823-825.
- [14] 顾松, 王慧欣, 杨彩云, 等. 少见新生儿溶血病七例临床分析 [J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(5): 369-372.
- [15] 郑艳玲, 洪强, 王前明. 抗-M 抗体致胎儿新生儿溶血病的实验室检测分析 [J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(24): 4596-4599.
- [16] 杨君青, 张玉敏, 桑桂青, 等. 冷性 IgG 抗-M 引起早产及严重新生儿溶血病 1 例 [J]. 中国输血杂志, 2021, 34(4): 417-419.
- [17] 钟福玲, 苏宇清, 吴凡, 等. α -Thalassaemia 合并冷型 IgG 抗-M 导致新生儿重度贫血的诊断与遗传学分析 [J]. 中国输血杂志, 2022, 35(12): 1266-1269.
- [18] Lee E, Burgess G, Halverson GR, et al. Applications of murine and humanized chimaeric monoclonal antibodies for red cell phenotyping [J]. Br J Haematol, 2004, 126(2): 277-281.
- (收稿日期: 2023-02-17)

作者署名规范

作者是指对医学论文做出了实质性贡献的人(包括自然人、法人或组织)。作者必须同时满足国际医学杂志编辑委员会规定的以下 4 条标准:①参与选题和设计,或参与资料的分析与解释者。②起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者。③能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该文发表者。④除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责者。未同时满足全部 4 条标准的人应该被志(致)谢,而且只能被(志)致谢。

通信作者:指课题的负责人,承担课题的经费、设计;对选题的先进性、首创性、实验设计和方法的合理性、结论的可信性、严谨性等负首要责任;在投稿、同行评议及出版过程中主要负责与期刊联系的人。对多中心或多学科协作研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。一般情况下,增加的通信作者应是合作研究的不同研究机构或不同研究小组的学术负责人。

集体作者:指一些多作者组成的大型团队将作者署名为团队名称,或署以团队名称加上各个作者的姓名。如:多中心研究、临床随机对照研究、指南、共识等。一般署名集体名称外,还应著录项目责任作者、通信作者和执笔者或协调者。

作者排序原则上以贡献大小为先后排序,由论文署名作者在投稿前共同商定,投稿后原则上不得变更。确需改动时,必须出示该论文产出单位证明、所有作者亲笔签名的署名无异议的书面证明,以及所有作者贡献声明。