

# Rh 阴性孕妇 IgG 抗体亚型与新生儿溶血病的相关性研究

董娟<sup>1</sup> 薛小萍<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨产前稀有血型孕妇 IgG 抗体亚型与新生儿溶血病(hemolytic disease of the newborn, HDN)的相关性。方法:选择 2020 年 5 月至 2022 年 5 月接收的 Rh(D)阴性孕妇 81 例,对所有孕妇临床资料进行回顾性分析。检测夫妇血型、孕妇不规则抗体、孕妇 IgG 抗体效价及其亚型含量、新生儿溶血相关试验,对产前稀有血型孕妇 IgG 抗体各亚型及新生儿溶血情况进行分析,并分析产前稀有血型孕妇 IgG 抗体亚型与 HDN 的相关性。结果:81 例孕妇中 Rh-HDN 总发生率为 56.79%,母亲血清 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 亚型抗体检测含量高于非 HDN 组( $P < 0.05$ )。轻度黄疸组 IgG1、IgG3 亚型含量与中重度黄疸组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。经多因素分析,IgG1 是影响 HDN 发生的独立危险因素( $P < 0.05$ )。轻度黄疸组 IgG1、IgG3 亚型含量与中重度黄疸组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。81 例孕妇血清抗 D 抗体效价  $\geq 64$  者 58 例,产后新生儿 20 例发生重度 HDN,进行换血治疗,换血率达 34.48%。结论:稀有血型孕妇产前需检测血型抗体 IgG 亚型,对高效价孕妇需行 IgG 亚型分析,若 IgG1、IgG2 2 种亚型明显上升则应及时给予积极干预治疗,以实现早期精准诊断及治疗。

**[关键词]** 稀有血型;孕妇;IgG 抗体亚型;新生儿溶血病

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2023.06.015

**[中图分类号]** R722.18 **[文献标志码]** B

## Study on relationship between IgG antibody subtypes of Rh negative pregnant women and hemolytic disease of newborn

DONG Juan XUE Xiaoping

(Department of Blood Transfusion, Subei People's Hospital in Jiangsu Province, Yangzhou, 225001, China)

Corresponding author: XUE Xiaoping, E-mail:1326021458@qq.com

**Abstract Objective:** To investigate the correlation between IgG antibody subtypes of prenatal pregnant women with rare blood types and hemolytic disease of the newborn(HDN). **Methods:** A total of 81 Rh(D) negative pregnant women admitted to our hospital from May 2020 to May 2022 were selected, and the clinical data of all pregnant women were retrospectively analyzed. The blood type of the couple, the irregular antibody of pregnant women, the titer and subtype content of IgG antibody in pregnant women and the related test of neonatal hemolysis were detected. Correlation between blood group IgG antibody subtypes in pregnant women and hemolytic disease of the newborn was analyzed. **Results:** The total incidence of Rh-HDN in 81 pregnant women was 56.79%. The maternal serum IgG1, IgG2, IgG3 and IgG4 subtype antibody levels in Rh-HDN group were higher than those in non-HDN group( $P < 0.05$ ). The contents of IgG1 and IgG3 subtypes in the mild jaundice group were compared with those in the moderate and severe jaundice group( $P < 0.05$ ). After multivariate analysis, IgG1 was an independent risk factor for the occurrence of HDN( $P < 0.05$ ). The content of IgG1 and IgG3 subtypes in the mild jaundice group was significantly different from that in the moderate and severe jaundice group( $P < 0.05$ ). Of the 81 pregnant women, 58 had serum anti-D antibody titers  $\geq 64$ , and 20 postpartum neonates developed severe HDN. Exchange transfusion was performed, and the exchange transfusion rate was 34.48%. **Conclusion:** Pregnant women with rare blood types need to detect IgG subtype of blood group antibodies before delivery, and IgG subtype analysis is required for pregnant women with high titer. If the two subtypes of IgG1 and IgG2 are significantly increased, active intervention should be given in time to achieve early accurate diagnosis and treatment.

**Key words** rare blood groups; pregnant women; IgG antibody subtypes; hemolytic disease of the newborn

<sup>1</sup>江苏省苏北人民医院输血科(江苏扬州,225001)  
通信作者:薛小萍,E-mail:1326021458@qq.com

母婴 Rh 血型不合新生儿溶血病 (Rh-hemolytic disease of the newborn, Rh-HDN) 是因为孕妇与胎儿的 Rh 血型不同而造成后者发生同种免疫性溶血病疾病<sup>[1]</sup>。母体为 Rh 阴性, 胎儿为阳性, 胎儿红细胞通过胎盘出血进入母体, 并对其产生刺激生成血型特异性 IgG 抗 D 抗体<sup>[2-3]</sup>。ABO、Kidd、Rh 等血型系统可造成 HDN, 研究结果显示, ABO-HDN 为主要类型, 约占 85.3%, 而 Rh-HDN 约占 14.6%, 但后者的病情严重度及发生率均较 ABO-HDN 更高<sup>[4]</sup>。HDN 的发生与胎儿、孕妇等因素相关, 研究表明, HDN 与孕妇血清中 IgG 各亚型的含量相关<sup>[5-6]</sup>。本研究选取我院收治的 Rh 阴性孕妇, 探究其 IgG 抗体亚型与 HDN 的相关性, 旨在为稀有血型孕妇的精确诊断及治疗提供依据, 结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选择 2020 年 5 月至 2022 年 5 月我院收治的 Rh(D) 阴性孕妇 81 例, 对所有孕妇临床资料进行回顾性分析。81 例孕妇中初次妊娠者 37 例, 有妊娠史者 44 例; 平均年龄 (28.71 ± 4.52) 岁; 平均孕周 (37.68 ± 1.73) 周。所有孕妇均无药物过敏史、自身免疫系统疾病、其他血液系统疾病。

### 1.2 方法

IgG 抗体效价和亚型含量测定方法。根据操作说明书实施操作, 将孕妇血清经连续倍比稀释, 取 IgG 亚型检测卡, 做相应标记后, 在低离子 IgG 亚型检测卡内加入倍比稀释的孕妇血清 25 μL 及 0.6%~0.8% 的 O 型 Rh 阳性红细胞 50 μL, 将凝胶卡置于 37℃ 孵育器内温浴 15 min, 使用离心机离心 5 min, 然后去除检测卡判读结果。患者血清中 IgG 抗体亚型含量以出现凝集的强弱而定。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 进行统计分析, 孕妇与新生儿血清 IgG 抗体效价采用  $\chi^2$  检验, 组间比较采用 *U* 检验, 产前稀有血型孕妇 IgG 抗体亚型与 HDN 的

相关性采用 logistic 多元回归分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 产前稀有血型孕妇 IgG 抗体效价与 HDN 发生率比较

81 例孕妇中, 夫妇双方 ABO 血型相合 45 例, 不相合 36 例; 其中孕妇血清抗 D 抗体效价  $\geq 64$  者 58 例, 血清抗 D 抗体效价 2~32 者 11 例, 未产生血清抗 D 抗体者 12 例。58 例血清抗 D 抗体效价  $\geq 64$  的孕妇分娩婴儿 42 例 (72.41%) 确诊 Rh-HDN、9 例 (15.52%) 疑似 Rh-HDN、7 例 (12.07%) 难以确诊; 11 例血清抗 D 抗体效价 2~32 的孕妇分娩婴儿 4 例 (36.36%) 确诊 Rh-HDN、3 例 (27.27%) 疑似 Rh-HDN、4 例 (36.36%) 难以确诊; 81 例孕妇中 Rh-HDN 总发生率为 56.79% (46/81)。孕妇血清抗 D 抗体效价  $\leq 32$  组 23 例, HDN 发生率为 17.39% (4/23); 孕妇血清抗 D 抗体效价 64~256 组 50 例, HDN 发生率为 68.00% (34/50); 孕妇血清抗 D 抗体效价  $\geq 512$  组 8 例, HDN 发生率为 100.00% (8/8), 3 组 HDN 发生率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 2.2 HDN 组与非 HDN 组母亲血清 IgG 亚型检测结果

81 例孕妇分娩婴儿 46 例确诊 Rh-HDN, 35 例非 HDN, Rh-HDN 组母亲血清 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 亚型抗体检测含量高于非 HDN 组 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.3 HDN 发生的 logistic 多因素分析

经多因素分析, IgG1 是影响 HDN 发生的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.4 HDN 溶血严重程度与 IgG 亚型情况比较

对 46 例 Rh-HDN 患儿血液进行检测, 将新生儿总胆红素水平  $\geq 200 \mu\text{mol/L}$  作为中重度黄疸, 其中轻度黄疸 31 例、中重度黄疸 15 例。轻度黄疸组 IgG1、IgG3 亚型含量与中重度黄疸组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 HDN 组与非 HDN 组母亲血清 IgG 亚型检测结果比较

指标	组别	例数	检测结果						Z	P
			-	±	1+	2+	3+	4+		
IgG1	Rh-HDN	46	0	4	15	17	6	4	7.032	<0.001
	非 HDN	35	26	5	2	2	0	0		
IgG2	Rh-HDN	46	4	5	13	16	7	1	5.053	<0.001
	非 HDN	35	23	4	3	3	2	0		
IgG3	Rh-HDN	46	2	7	11	15	7	4	6.738	<0.001
	非 HDN	35	27	4	3	1	0	0		
IgG4	Rh-HDN	46	3	7	15	13	8	0	5.851	<0.001
	非 HDN	35	25	5	2	2	1	0		

表 2 HDN 发生 logistic 多因素分析

项目	$\beta$	SE	Walds	df	P	Exp( $\beta$ )	95%CI
IgG1	1.527	0.485	5.035	1	0.018	3.964	1.201~11.985
IgG2	-0.682	0.727	0.954	1	0.284	0.516	0.098~2.274
IgG3	1.136	0.803	1.179	1	0.198	2.143	0.846~9.657
IgG4	-0.337	0.516	0.503	1	0.529	0.703	0.307~1.846

表 3 HDN 溶血严重程度与 IgG 亚型情况比较

指标	组别	例数	检测结果						Z	P
			-	±	1+	2+	3+	4+		
IgG1	轻度黄疸	31	4	13	9	4	1	0	2.313	0.021
	中重度黄疸	15	0	5	2	5	2	1		
IgG2	轻度黄疸	31	8	13	2	5	2	1	2.064	0.039
	中重度黄疸	15	0	3	9	3	0	0		
IgG3	轻度黄疸	31	2	5	9	11	3	1	1.822	0.069
	中重度黄疸	15	1	6	5	2	1	0		
IgG4	轻度黄疸	31	6	11	10	4	0	0	0.212	0.835
	中重度黄疸	15	2	7	3	2	1	0		

2.5 IgG 亚型与新生儿溶血试验结果

81 例孕妇血清抗 D 抗体效价  $\geq 64$  者 58 例,产后新生儿 20 例发生重度 HDN,进行换血治疗,换

血率达 34.48%(20/58),可见血清抗 D 抗体高效价可加重 HDN 严重程度,见表 4。

表 4 IgG 亚型与新生儿溶血试验结果比较

抗体效价	例数	3 项试验阳性			亚型含量				换血
		直抗	游离	释放	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	
$\leq 32$	23	4	11	4	2	10	5	7	0
64~256	50	23	21	23	23	16	14	9	12
$\geq 512$	8	8	8	8	8	7	8	5	8

3 讨论

Rh-HDN 的发病原因主要是 Rh 血型抗体在进入胎儿体内后会对其红细胞产生破坏作用,而常规胎儿体内的 IgG 源于母体转移<sup>[7-8]</sup>。同时,IgG 作为一种免疫球蛋白,其在血清内含量最高,且是唯一通过胎盘屏障的免疫球蛋白<sup>[9]</sup>。有相关研究表明,新生儿出现 Rh-HDN 的病情严重程度与母体免疫功能状况、胎儿 D 抗原的免疫原性等因素相关,而胎儿受累程度与 IgG 亚型含量具有显著相关性<sup>[10]</sup>。而 IgG 各亚型于血清内的含量最高为 IgG1,其次为 IgG2、IgG3、IgG4;激活补体能力最高为 IgG3,其次为 IgG1、IgG2、IgG4<sup>[11-12]</sup>。

IgG 亚类在 HDN 中有一定特性,Rh-HDN 作为溶血性疾病的一种,患者病情的进展与 IgG 亚类具有相关性<sup>[13-14]</sup>。各亚型在靶向亲和力、激活补体、免疫复合物的形成及触发效应细胞等多方面具有相应的生物学特性<sup>[15]</sup>。其中 IgG1 为含量最高的亚型,IgG 内的 Fc 段与巨噬细胞的 FcRHA/B、FcR1 等具有较强结合力,且其激活补体能力较

强;IgG2 含量次之,其对多糖抗原的免疫应答中占有显著优势<sup>[16]</sup>;IgG3 占比虽较少,但其 Fc 段与巨噬细胞表明受体结合能力极强,同时在全类亚型中激活补体能力最强,相较于 IgG1 在免疫应答中表现出更高亲和力,因此免疫活性更高<sup>[17]</sup>;IgG4 含量最低,对抗原的亲合力较低<sup>[18]</sup>。此次研究结果可见,81 例孕妇分娩婴儿中有 46 例确诊 Rh-HDN,对其进行检测,Rh-HDN 组母亲血清 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 亚型抗体检测含量高于非 HDN 组( $P < 0.05$ ),同时行多因素分析,IgG1 是影响 HDN 发生的独立危险因素( $P < 0.05$ )。而有研究表明确诊的 HDN 患儿及其母体血清中 IgG1 及 IgG3 的水平明显升高,且以 IgG1 为主,IgG3 的水平与 HDN 的溶血程度呈正相关<sup>[19]</sup>。可见,HDN 的发生与 IgG1 及 IgG3 的水平相关,而与 IgG2 及 IgG4 的相关性较低,因此对血型抗体高效价的孕妇需检测其 IgG 中各亚型的水平。对检测出 IgG1 及 IgG3 水平较高者需尽早给予积极治疗,对 IgG2、IgG4 水平较高者需定期检测,进而对患者进行精

准诊断和治疗<sup>[20]</sup>。此次研究发现,孕妇血清抗 D 抗体效价  $\geq 64$  者 58 例,产后新生儿发生重度 HDN 并进行换血治疗,换血率达 34.48%,表明血清抗 D 抗体高效价可加重 HDN 严重程度。

综上所述,稀有血型孕妇产前需检测血型抗体 IgG 亚型,对高效价孕妇需行 IgG 亚型分析,若 IgG1、IgG2 2 种亚型明显上升应及时给予干预治疗,以实现早期精准诊断及治疗。本研究不足之处在于,由于影响 HDN 的因素较多,胎儿的致密性、营养状况、红细胞上血型抗原性强弱等多种因素尚未纳入研究,且单核细胞单层检测、胎儿血型基因检测等更为精准的检测技术需作进一步研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Pegoraro V, Urbinati D, Visser GHA, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: A preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children [J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0235807.
- [2] 马印图,王更银,李焯,等. 母婴血型不合新生儿溶血病 IgG 抗体亚型分析 [J]. *临床输血与检验*, 2020, 22(3): 269-272.
- [3] Krog GR, Donneborg ML, Hansen BM, et al. Prediction of ABO hemolytic disease of the newborn using pre- and perinatal quantification of maternal anti-A/anti-B IgG titer [J]. *Pediatr Res*, 2021, 90(1): 74-81.
- [4] Wang R, Li Y, Tong Y, et al. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn Caused by Anti-Group A IgG From a Group B Mother [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2021, 43(6): e785-e787.
- [5] 蒋璐茜,杜垚强,谢一唯,等. 不同孕期 ABO 血型 IgG 抗体效价预测新生儿溶血病发生的效能比较 [J]. *浙江医学*, 2020, 42(22): 2417-2420.
- [6] 宋建,杨婷,周小芳,等. 新生儿体内 IgG 型血型抗体效价与新生儿溶血病严重程度的相关性分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(2): 547-551.
- [7] 马筱洁,王儒彬,李强,等. 147 例 Rh 血型系统意外抗体致新生儿溶血病回顾性分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(2): 102-104.
- [8] 庞新丰,乔静,范贞,等. 新生儿溶血病与母体血型抗体 IgG 免疫球蛋白分型相关性分析 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(12): 1489-1490.
- [9] Sarihi R, Ahmadnejad M, Mohammadi S, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn caused by anti-Hr0 in a 27-year-old female with Dc-phenotype: A case report [J]. *Transfus Apher Sci*, 2021, 60(1): 102913.
- [10] 肖军,郑飞天,陈柄澹,等. O 型孕产妇 IgG 抗体效价与胎儿新生儿溶血病关系的 Meta 分析 [J]. *中国输血杂志*, 2020, 33(9): 925-928.
- [11] Das S, Shastry S, Chakravarthy PK, et al. Clinical Implication of Immunohaematological Tests in ABO haemolytic disease of newborn: Revisiting an old disease [J]. *Transfus Med*, 2021, 31(1): 30-35.
- [12] Wienzek-Lischka S, Bachmann S, Froehner V, et al. Potential of Next-Generation Sequencing in Noninvasive Fetal Molecular Blood Group Genotyping [J]. *Transfus Med Hemother*, 2020, 47(1): 14-22.
- [13] 钱明明,郭霞,乔芳,等. 母婴 ABO 血型不合合并 IgG 抗-M 抗体引起新生儿溶血病 1 例 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(10): 2102-2105.
- [14] Rieneck K, Egeberg Hother C, Clausen FB, et al. Next Generation Sequencing-Based Fetal ABO Blood Group Prediction by Analysis of Cell-Free DNA from Maternal Plasma [J]. *Transfus Med Hemother*, 2020, 47(1): 45-53.
- [15] Bakht A, Turner B, Warren CS, et al. Anti-S Antibody: A Rare Cause of Fetal Hydrops in a Previously Sensitized Mother [J]. *Lab Med*, 2021, 52(6): 609-613.
- [16] 马印图,陈莉,张怡,等. 两种检测血型抗体 IgG 亚型的方法比较 [J]. *河北医学*, 2020, 26(5): 775-778.
- [17] 符明昌,周莲,蔡添娥,等. O 型血孕妇血清 IgG 抗 A (B) 抗体效价预测新生儿溶血病价值 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(5): 1171-1173.
- [18] 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.
- [19] Krog GR, Lorenzen H, Clausen FB, et al. ABO haemolytic disease of the newborn: Improved prediction by novel integration of causative and protective factors in newborn and mother [J]. *Vox Sang*, 2022, 117(3): 415-423.
- [20] 孟海华,马全福,陈生祥. 新生儿溶血病与孕妇血型、孕龄及 IgG 效价的关系及相关影响因素探讨 [J]. *中国性科学*, 2020, 29(8): 81-84.

(收稿日期:2022-08-21 修回日期:2023-01-05)