

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.09.040

O 型孕妇产前 IgG 血型抗体效价与新生儿溶血病的相关性

李菁¹ 郑英^{1△} 陈小鹏¹ 涂晶晶¹ 万婷²

(1 南方医科大学第三附属医院输血科 广东 广州 510630; 2 广州市妇女儿童医疗中心妇产科 广东 广州 510630)

摘要 目的:探讨 O 型孕妇产前 IgG 血型抗体效价与新生儿溶血病(HDN)的相关性。**方法:**选择 2013 年 1 月至 2015 年 12 月期间,在我院分娩的夫妻 ABO 血型不合的 O 型 Rh(D)阳性孕妇 432 例及新生儿为研究对象,观察孕妇血清 IgG 抗体效价情况,新生儿 HDN 发病情况,并分析二者相关性。**结果:**432 例孕妇中血清 IgG 抗 A(B)效价大于或等于 1:64 的有 189 例,占 43.75%,随 IgG 抗 A(B)效价升高,孕妇比例逐渐减少。随孕次增加,孕妇血清 IgG 抗 A(B)效价逐渐增高,各组孕妇血清 IgG 抗 A(B)效价比较有统计学差异($P<0.05$)。随年龄增加,孕妇血清 IgG 抗 A(B)效价逐渐增高,各组孕妇血清 IgG 抗 A(B)效价比较有统计学差异($P<0.05$)。随 IgG 抗 A(B)效价升高,HDN 发生率显著升高,各组比较有统计学差异($P<0.05$)。等级相关检验显示,孕妇血清 IgG 抗 A(B)与 HDN 发生呈正相关($r=0.732, P<0.05$)。**结论:**O 型孕妇产前 IgG 血型抗体是引起 HDN 的主要原因,其水平与 HDN 呈正相关,值得临床重视。

关键词:抗体;新生儿溶血病;血型;产前

中图分类号:722.18 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)09-1747-03

The Correlation between the Titer of IgG Blood Group Antibody and Hemolytic Disease of Newborn in Type O Pregnant Women

LI Jing¹, ZHENG Ying^{1△}, CHEN Xiao-peng¹, TU Jing-jing¹, WAN Ting²

(1 Department of Blood Transfusion, The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510630, China;

2 Department of Obstetrics and Gynecology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou, Guangdong, 510630, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between the titer of IgG blood group antibody and hemolytic disease of newborn (HDN) in type O pregnant women. **Methods:** Selected 432 cases of type O Rh (D) positive pregnant women and neonate from January 2013 to December 2015 in our hospital, maternal serum IgG antibody titer of observation, incidence of newborn HDN and analysis correlation. **Results:** In 432 cases of pregnant women, serum IgG anti A (B) titer is greater than or equal to 1:64 in 189 cases, accounting for 43.75%, with the IgG anti A (B) titer increased, the proportion of pregnant women gradually reduced. With the increase of pregnancy, pregnant women's serum A anti IgG A (B) titer gradually increased, the serum levels of IgG anti A (B) in each group was statistically significant difference ($P<0.05$). With the increase of age, pregnant women's serum A anti IgG A (B) gradually increased, the serum levels of IgG anti A (B) in each group was statistically significant difference ($P<0.05$). IgG (A) (B) titer increased, the incidence of HDN was significantly higher, there were statistically significant differences in each group ($P<0.05$). The grade correlation test showed that A (B) in the serum of pregnant women was positively correlated with HDN ($r=0.732, P<0.05$). **Conclusion:** The main cause of neonatal hemolytic disease is the O blood group antibody of IgG type pregnant women, which is positively correlated with the hemolytic disease of the newborn, which is worthy of clinical attention.

Key words: Antibody; Hemolytic disease of newborn; Blood type; Prenatal

Chinese Library Classification(CLC): R722.18 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)09-1747-03

前言

新生儿溶血病(hemolytic disease of newborn, HDN)是由于胎儿从父亲方面继承的血型抗原为母亲所缺乏,导致母婴血型不合,继而引起出生后红细胞破坏,婴儿体内发生溶血的现象,可引起新生儿病理性黄疸、贫血等一些列严重的疾病^[1]。该病的

作者简介:李菁(1985-),女,本科,初级技师,从事临床检验及输血技术方面的研究

△ 通讯作者:郑英,副主任技师,从事临床输血管理、临床输血技术方面的研究

(收稿日期:2016-09-13 接受日期:2016-10-10)

主要发病机制是 ABO 血型不合以及 RhD 血型不合,在我国以母婴 ABO 血型不合为主,占 85.3%^[2]。研究发现,血型抗体免疫球蛋白 G(IgG)抗 A(B)效价升高的孕妇,发生 ABO 型 HDN 的可能性较高^[3],因此对孕妇产前进行夫妻血型检查以及定期监测 O 型血孕妇血清中 IgG 抗 A(B)效价对于预测 ABO 型 HDN 的发生有一定价值。探讨 O 型孕妇产前 IgG 血型抗体水平与 HDN 的相关性,我们进行了相关研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2013 年 1 月至 2015 年 12 月期间, 在我院分娩的夫妻 ABO 血型不合的 O 型 Rh(D) 阳性孕妇 432 例及新生儿为研究对象, 入选标准: ① 产前血型检查孕妇为 O 型 Rh(D) 阳性; ② 丈夫为非 O 型 Rh(D) 阳性; ③ 分娩后新生儿血型为非 O 型 Rh(D) 阳性。排除孕妇患有严重的肝、肾、血液疾病, 近 6 个月内有输血史。孕妇年龄 21~40 岁, 其中 21~29 岁 243 例, 30~40 岁 189 例, 平均年龄 (28.8±4.5) 岁。孕次: 1 次 286 例, 2 次 93 例, ≥ 3 次 53 例。

1.2 仪器与试剂

自配 0.2 mol/L 二巯基乙醇应用液, 抗 A(B) 血型单克隆抗体、Rh(IgM) 单克隆抗体、人 ABO 血型反定型红细胞试剂盒 (上海血液生物医药有限公司), ABO-Rh 血型鉴定卡及抗人球蛋白检测卡 (西班牙基立福), 所有试剂均在有效期内; KA-2200 免疫学血细胞洗涤仪, 低速台式离心机, Dianafuge 专用离心机, 37℃ 电热恒温水浴箱, Diana 专用孵育器。

1.3 方法

所有检测方法均按照《全国临床检验操作规程》进行操作^[4]。

1.3.1 夫妻血型鉴定 孕妇产前抽取夫妻双方抗凝血 3-5 mL, 进行 ABO、Rh 血型鉴定。

1.3.2 孕妇血清 IgG 抗体效价检测 取孕妇血清加入等量的二巯基乙醇后放入 37℃ 水浴箱恒温孵育 30 min, 然后用生理盐水将血清进行等比稀释, 以经典的抗人球蛋白法进行效价检测。

1.3.3 HDN 检测 新生儿出生后 3-7 天采静脉血 2-3 mL, 进行新生儿 ABO 血型、Rh 血型及 HDN 检测 (游离抗体试验、抗体释放试验和直接抗人球蛋白试验)。

1.4 统计学处理

应用 Spss18.0 统计学软件进行数据处理, 各组效价比较应用等级秩和检验, 并应用等级相关分析分析相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 432 例孕妇血清 IgG 抗 A(B) 效价

432 例孕妇中血清 IgG 抗 A(B) 效价大于或等于 1:64 的有 189 例, 占 43.75%, 随 IgG 抗 A(B) 效价升高, 孕妇比例逐渐减少, 详见表 1。

表 1 432 例孕妇血清 IgG 抗 A(B) 效价 (n, %)

Table 1 IgG anti A (B) titer in serum of 432 pregnant women (n, %)		
IgG anti A (B) titer	N	Constituent ratio
<1:64	243	56.25
1:64	75	17.36
1:128	57	13.19
1:256	36	8.33
1:512	18	4.17
>1:512	3	0.69
Total	432	100.00

2.2 不同孕次孕妇血清 IgG 抗 A(B) 效价比较

随孕次增加, 孕妇血清 IgG 抗 A(B) 效价逐渐增高, 各组孕妇血清 IgG 抗 A(B) 效价比较, 差异有统计学差异 ($P < 0.05$), 详见表 2。

表 2 不同孕次孕妇血清 IgG 抗 A(B) 效价比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of serum IgG anti A (B) titer in different times of pregnancy [n(%)]

Times of pregnancy	N	<1:64	1:64	1:128	1:256	1:512	>1:512
1	286	171 (59.79)	51 (17.83)	36 (12.58)	20 (6.99)	8 (2.80)	0 (0.00)
2	93	54 (58.06)	12 (12.90)	13 (13.98)	8 (8.60)	5 (5.38)	1 (1.08)
≥ 3	53	18 (33.96)	12 (22.64)	8 (15.09)	8 (15.09)	5 (9.43)	2 (3.77)
Total	432	243 (56.25)	75 (17.36)	57 (13.19)	36 (8.33)	18 (4.17)	3 (0.69)
U				15.706			
Z				0.000			

2.3 不同年龄孕妇血清 IgG 抗 A(B) 效价比较

随年龄增加, 孕妇血清 IgG 抗 A(B) 效价逐渐增高, 各组孕

妇血清 IgG 抗 A(B) 效价比较, 差异有统计学差异 ($P < 0.05$), 详见表 3。

表 3 不同年龄孕妇血清 IgG 抗 A(B) 效价比较 [n(%)]

Table 3 Comparison of serum IgG anti A (B) titer in different age pregnant women [n(%)]

Age	N	<1:64	1:64	1:128	1:256	1:512	>1:512
21~29	243	147 (61.76)	45 (18.91)	27 (11.34)	15 (6.30)	8 (3.36)	1 (4.20)
30~40	189	96 (49.48)	30 (15.46)	30 (15.46)	21 (10.82)	10 (5.15)	2 (10.31)
Total	432	243 (56.25)	75 (17.36)	57 (13.19)	36 (8.33)	18 (4.17)	3 (0.69)
U				-2.552			
Z				0.011			

2.4 孕妇 IgG 抗 A(B) 效价与 HDN 发生的相关性

随 IgG 抗 A(B) 效价升高, HDN 发生率显著升高, 各组比

较有统计学差异 ($P < 0.05$)。等级相关检验显示, 孕妇血清 IgG 抗 A(B) 与 HDN 发生呈正相关 ($r = 0.732, P < 0.05$), 详见表 4。

表 4 孕妇 IgG 抗 A(B) 效价与 HDN 发生的相关性 (n,%)

Table 4 Correlation between IgG anti A (B) titer and HDN in pregnant women (n,%)

IgG anti A (B) titer	N	HDN cases occurred	Incidence rate of HDN
<1:64	243	7	2.88
1:64	75	5	6.67
1:128	57	11	19.30
1:256	36	9	25.00
1:512	18	13	72.00
>1:512	3	3	100.00
Total	432	48	11.11

Note: Maternal serum IgG anti A (B) and HDN were positively correlated with $r=0.732$, $P=0.015$.

3 讨论

HDN 是由于胎儿与孕妇血型不合而造成的免疫性溶血性疾病。HDN 一般发生于 O 型血母亲, A(B) 型父亲, 新生儿为 A(B) 型^[5-7]。其原因主要是 O 型血孕妇体内存在天然的抗 A(B) IgG, 这种抗体可以通过胎盘进入胎儿体内, 作用于胎儿红细胞表面 A 抗原或 B 抗原, 导致红细胞破坏, 发生 HDN。HDN 会对新生儿造成重要的影响, 其最大的危害是引起新生儿红细胞破坏, 间接胆红素水平升高, 发生溶血性黄疸, 严重者可导致胆红素脑病, 影响新生儿智力发育^[89]。另外, 红细胞破坏引起的溶血性贫血也是 HDN 的重要危害^[10]。因此对于 HDN 应早期发现, 给予有效的预防和治疗, 降低对新生儿的危害。

目前已有研究表明, 发生 HDN 的新生儿, 其母亲在怀孕期间血清抗 A(B) IgG 效价会升高。Fasano RM 等^[11]研究显示当孕妇 IgG 抗 A(B) 效价小于 1:64 时, 新生儿很少发生 HDN, 而当孕妇 IgG 抗 A(B) 效价大于或等于 1:512 时, HDN 发生率高达 100%。本研究对我院分娩的夫妻 ABO 血型不合的 O 型 Rh(D) 阳性孕妇 432 例及新生儿进行了观察, 结果显示 432 例孕妇中绝大多数血清 IgG 抗 A(B) 效价小于 1:64, 大于或等于 1:64 的有 189 例, 占 43.75%, 随 IgG 抗 A(B) 效价升高, 孕妇比例逐渐减少。与 Wu Y 等的报道基本一致^[12]。对不同孕次孕妇进行比较发现, 随孕次增加, 孕妇血清 IgG 抗 A(B) 效价逐渐增高, 各组孕妇血清 IgG 抗 A(B) 效价比较有统计学差异。分析其原因主要是孕妇在妊娠结束后胎盘绒毛膜受损, 胎儿红细胞进入母体, 刺激母体产生抗体, 而随着怀孕次数增加, 其产生的抗体也就越多^[13-15]。从不同年龄孕妇血清 IgG 抗 A(B) 效价比较来看, 随年龄增加, 孕妇血清 IgG 抗 A(B) 效价逐渐增高, 各组孕妇血清 IgG 抗 A(B) 效价比较有统计学差异。其原因可能是随孕妇年龄增加, 机体接触抗原的概率越多, 机体免疫状态可能发生改变, 因此孕妇血清 IgG 抗 A(B) 效价升高^[16,17]。

本研究还对不同 IgG 抗 A(B) 效价的孕妇 HDN 发生率进行了观察, 结果随 IgG 抗 A(B) 效价升高, HDN 发生率显著升高。当孕妇 IgG 抗 A(B) 效价小于 1:64 时, HDN 发生率为 2.88%, 而 IgG 抗 A(B) 效价为 1:512, HDN 发生率为 72.22%, IgG 抗 A(B) 效价 >1:512 时, HDN 发生率为 100.00%。等级相关检验显示, 孕妇血清 IgG 抗 A(B) 与 HDN 发生呈正相关 ($r=0.732$, $P<0.05$)。这一结果提示, O 型孕妇产前 IgG 血型抗体效价可以预测 HDN 的风险^[18]。但笔者同时认为, 由于产生抗体

的效价与抗原的剂量、抗原的特异性以及机体的免疫状态等有关, 在孕期可能发生波动^[19,20], 因此建议 O 型孕妇且夫妻血型不合应在孕期 16、28、36 周各作 1 次抗体效价测定, 以便提高诊断准确性。

综上所述, O 型孕妇产前 IgG 血型抗体是引起 HDN 的主要原因, 其水平与 HDN 呈正相关, 值得临床重视。

参考文献(References)

- [1] 李冰. 新生儿溶血病 IgG 抗体效价的检测意义[J]. 辽宁医学院学报, 2015, 36(5): 78-79
Li Bing. Significance of Detecting IgG Antibody Titer in Hemolytic Disease of the Newborn (HDN)[J]. Journal of Liaoning Medical University, 2015, 36(5): 78-79
- [2] 周益强, 肖倩, 冯尚克, 等. IgG 亚型与新生儿 ABO 溶血病的相关性[J]. 广东医学, 2011, 32(2): 182-184
Zhou Yi-qiang, Xiao Qian, Feng Shang-ke, et al. Correlation study between IgG subclasses and neonatal ABO hemolytic disease [J]. Guangdong Medical Journal, 2011, 32(2): 182-184
- [3] Markham KB, Scrape SR, Prasad M, et al. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn due to Intravenous Drug Use[J]. AJP Rep, 2016, 6(1): e129-132
- [4] 李雪英, 李志平, 王敏, 等. 孕妇 IgG 血型抗体与新生儿溶血病的关系[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(17): 1376-1377
Li Xue-ying, Li Zhi-ping, Wang Min, et al. Relationship of Immunoglobulin G Blood Antibodies in Pregnant Women and Hemorrhagic Disease in Newborns[J]. Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2011, 26(17): 1376-1377
- [5] Fukui H, Saito H, Ueno Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015 [J]. J Gastroenterol, 2016, 51(7): 629-650
- [6] Gu XB, Yang XJ, Zhu HY, et al. Effect of a diet with unrestricted sodium on ascites in patients with hepatic cirrhosis [J]. Gut Liver, 2012, 6(3): 355-361
- [7] Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, et al. Long-term treatment follow-up of children with sickle cell disease monitored with abnormal transcranial Doppler velocities[J]. Blood, 2016, 127(14): 1814-1822
- [8] Jemman R, Stefanovic V, Korhonen A, et al. Case report: Severe hemolytic disease of the fetus and newborn due to anti-C+G [J]. Immunohematology, 2015, 31(3): 123-127
- [9] Yaotai M, Niihori T, Mizuno S, et al. Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Noonan syndrome patients with RIT1 mutations[J]. Hum Genet, 2016, 135(2): 209-222 (下转第 1775 页)

- Journal of biomedical materials research part, 2015, 103: 1380-1390
- [9] Landskron Johannes, Helland Oystein, Torgersen Knut Martin, et al. Activated regulatory and memory T-cells accumulate in malignant ascites from ovarian carcinoma patients [J]. Cancer immunology immunotherapy, 2015, 64: 337-347
- [10] Feruglio S L, Tonby K, Kvale D, et al. Early dynamics of T helper cell cytokines and T regulatory cells in response to treatment of active Mycobacterium tuberculosis infection [J]. Clinical and experimental immunology, 2015, 179: 454-465
- [11] Xie Shuang-Lun, Chen Vu-Yang, Zhang Hai-Feng, et al. Interleukin 18 and extracellular matrix metalloproteinase inducer cross-regulation: implications in acute myocardial infarction [J]. Translational research, 2015, 165: 387-395
- [12] M Miyara, Y Yoshioka, A Kitoh, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺T cells expressing the FoxP3 transcription factor[J]. Immunity, 2009, 30: 899-911
- [13] Maeda Kayaho, Kosug, Tomoki, et al. CD147/Basigin Limits Lupus Nephritis and Th17 Cell Differentiation in Mice by Inhibiting the Interleukin-6/STAT-3 Pathway[J]. Arthritis & Rheumatology, 2015, 67: 2185-2195
- [14] Kong LM, Liao CG, Zhang Y, et al. A regulatory loop involving miR-22, Sp1, and c-Myc modulates CD147 expression in breast cancer invasion and metastasis[J]. Cancer research, 2014, 74: 3764-3778
- [15] Lindner Stefanie, Dahlke Karen, Sontheimer Kai, et al. Interleukin 21-Induced Granzyme B-Expressing B Cells Infiltrate Tumors and Regulate T Cells[J]. Cancer research, 2015, 73: 2468-2479
- [16] Landskron, Johannes, Tasken, et al. CD147 in regulatory T cells[J]. Cellular immunology, 2013, 282: 17-20
- [17] Zheng Ming, Zhang Xin, Guo Huifang, et al. Highly expressed CD147 on CD4⁺ tumor infiltrating lymphocytes promotes the progress of breast cancer [J]. Chinese journal of cellular and molecular immunology, 2015, 31: 961-964
- [18] J D Fontenot, M A Gavin, A Y Rudensky. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells [J]. Nat Immunol, 2003, 4: 330-336
- [19] M Miyara, Y Yoshioka, A Kitoh, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺T cells expressing the FoxP3 transcription factor[J]. Immunity, 2009, 30: 899-911
- [20] U Baron, S Floess, G Wiczorek, et al. DNA demethylation in the human FOXP3 locus discriminates regulatory T cells from activated FOXP3 (+) conventional T cells [J]. Eur J Immunol, 2007, 37: 2378-2389
- [21] Zhang Zheng, Zhang Yang, Sun Qian, et al. Preclinical Pharmacokinetics, Tolerability, and Pharmacodynamics of Metuzumab, a Novel CD147 Human-Mouse Chimeric and Glycoengineered Antibody [J]. Molecular cancer therapeutics, 2015, 14: 162-173

(上接第 1749 页)

- [10] Iciek R, Brazert M, Klejewski A, et al. Ballantyne Syndrome (Mirror Syndrome) associated with severe non-immune fetal hydrops—a case report[J]. Ginekolog, 2015, 86(9): 706-711
- [11] Fasano RM. Hemolytic disease of the fetus and newborn in the molecular era[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2016, 21(1): 28-34
- [12] Wu Y, Fan L, Liu M, et al. Anti-Di (b) causing hemolytic disease of the fetus and newborn and the challenges of anti-Di (b) in perinatal management in China[J]. Transfus Med, 2015, 25(6): 428-430
- [13] Kumar R, Saini N, Kaur P, et al. Severe ABO Hemolytic Disease of Newborn with High Maternal Antibody Titres in a Direct Antiglobulin Test Negative Neonate[J]. Indian J Pediatr, 2016, 83(7): 740-741
- [14] Calkins K, Roy D, Molchan L, et al. Predictive value of cord blood bilirubin for hyperbilirubinemia in neonates at risk for maternal-fetal blood group incompatibility and hemolytic disease of the newborn[J]. J Neonatal Perinatal Med, 2015, 8(3): 243-250
- [15] Rieneck K, Clausen FB, Dziegiel MH. Noninvasive Antenatal Determination of Fetal Blood Group Using Next-Generation Sequencing [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 6(1): a023093
- [16] Macher S, Wagner T, Roskopf K, et al. Severe case of fetal hemolytic disease caused by anti-C (w) requiring serial intrauterine transfusions complicated by pancytopenia and cholestasis [J]. Transfusion, 2016, 56(1): 80-83
- [17] Fujioka K, Kalish F, Wong RJ, et al. Inhibition of heme oxygenase activity using a microparticle formulation of zinc protoporphyrin in an acute hemolytic newborn mouse model [J]. Pediatr Res, 2016, 79 (2): 251-257
- [18] 周雄飞, 郑君, 毛开新, 等. ABO 新生儿溶血病与 O 型血孕妇孕中期血清 IgG 抗 A (B) 抗体效价的关系分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(1): 85-88
- Zhou Xiong-fei, Zheng Jun, Mao Kai-xin, et al. Analysis in relationship between ABO hemolytic disease of the newborn and antibody titer of IgG anti A (B) in the second trimester of the pregnant women with type O blood [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2015, 19(1): 85-88
- [19] Li P, Pang LH, Liang HF, et al. Maternal IgG Anti-A and Anti-B Titer Levels Screening in Predicting ABO Hemolytic Disease of the Newborn: A Meta-Analysis [J]. Fetal Pediatr Pathol, 2015, 34 (6): 341-350
- [20] Allaf MB, Matha S, Chavez MR, et al. Intracardiac Fetal Transfusion for Parvovirus-Induced Hydrops Fetalis: A Salvage Procedure[J]. J Ultrasound Med, 2015, 34(11): 2107-2109