

# O 型血孕妇相关指标对新生儿 ABO 溶血病发生的影响

李彦美 李肖甫 周世录 樊晶晶 李付广

作者单位: 450000 河南郑州, 郑州大学基础医学院(李彦美、李付广)  
450052 河南郑州, 郑州大学第三附属医院输血科(李肖甫、周世录、樊晶晶)  
通信作者: 李付广, Email: lifuguang@zzu.edu.cn  
DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.03.002

**【摘要】目的** 探讨 O 型血孕妇相关实验室检查结果对新生儿 ABO 溶血病 (ABO-HDN) 发生的影响。**方法** 选择 2019 年 1—12 月在郑州大学第三附属医院产科门诊或病房围产保健进行检查的 702 例 O 型血孕妇为研究对象, 检测孕妇及配偶的 ABO、Rh 血型, 采用微柱凝胶法测定孕妇血清免疫球蛋白 G (IgG) 抗 -A (B) 效价和不规则抗体。追踪分娩结局, 对发生 ABO-HDN 的 112 例新生儿进行血型检测、新生儿溶血 3 项试验及不规则抗体筛查试验等。分析孕妇配偶和新生儿血型、妊娠次数、孕妇产前血清 IgG 抗 -A (B) 效价对 ABO-HDN 发生的影响。**结果** ① 配偶血型为 AB 型组的 ABO-HDN 发病率明显高于配偶血型为 A 型、B 型组 [27.7% (28/101) 比 14.2% (44/309)、13.7% (40/292)], 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 配偶血型为 A 型、B 型组的 ABO-HDN 发病率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); ② A 型和 B 型血新生儿的 ABO-HDN 发病率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); ③ 随孕妇血清 IgG 抗体效价升高, ABO-HDN 发病率呈上升趋势 ( $P < 0.05$ ), 以 IgG 抗体效价  $\geq 1:1024$  最高 (56.0%); ④ 不同妊娠次数各组 ABO-HDN 发病率比较差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。**结论** ABO-HDN 发病率与母体孕期血清 IgG 抗体效价水平和配偶血型有关, 尤其配偶血型为 AB 型的 O 型血孕妇, 从孕早期开始监测 IgG 抗体效价, 对预测 ABO-HDN 的发生具有临床价值。

**【关键词】** 新生儿 ABO 溶血病; O 型血孕妇; 免疫球蛋白 G 抗体效价

## Influence of indexes in pregnant women with O type on occurrence of ABO-hemolytic disease of newborn

Li Yanmei, Li Xiaofu, Zhou Shilu, Fan Jingjing, Li Fuguang. College of Basic Medicine, Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan, China (Li YM, Li FG); Department of Blood Transfusion, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China (Li XF, Zhou SL, Fan JJ)

Corresponding author: Li Fuguang, Email: lifuguang@zzu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To investigate the effect of laboratory results of pregnant women with blood type O on occurrence of ABO-hemolytic disease of newborn (ABO-HDN). **Methods** The 702 pregnant women with type O in the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University during January to December 2019 were selected as research objects. The ABO and Rh blood types of pregnant women and their spouses were detected. The serum immunoglobulin G (IgG) anti-A (B) titers and irregular antibodies were measured by micro gel method. The 112 newborns with ABO-HDN were followed up for ABO and Rh blood type test, hemolysis test and irregular antibody screening test. The effects of maternal spouse and neonatal blood type, pregnancy times, prenatal serum IgG anti-A (B) titer on incidence of ABO-HDN were analyzed. **Results** ① The incidence of ABO-HDN in the group of husband with blood type AB was significantly higher than that in the group of husband with blood type A and B [27.7% (28/101) vs. 14.2% (44/309), 13.7% (40/292), both  $P < 0.05$ ], but there was no significant difference between the groups of husband with blood type A and B ( $P > 0.05$ ). ② There was no significant difference in the incidence of ABO-HDN between type A and type B newborns ( $P > 0.05$ ). ③ The incidence of ABO-HDN increased with the increase of maternal serum IgG antibody titer ( $P < 0.05$ ), reaching the highest with IgG antibody titer  $\geq 1:1024$  (56.0%). ④ There was no significant difference between the number of pregnancies and incidence of ABO-HDN (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** The occurrence of ABO-HDN is related to the titer of IgG antibody during pregnancy and the blood type of spouses, especially for type O pregnant women whose husband's blood type is AB, it is necessary to monitor IgG antibody titer from early pregnancy, which is of clinical value in predicting the occurrence of ABO-HDN.

**【Key words】** ABO-hemolytic disease of newborn; O-type pregnant women; Immunoglobulin G antibody titer

新生儿溶血病(hemolytic disease of newborn, HDN)是新生儿期常见疾病,其发病机制是孕期胎盘绒毛膜受损,胎儿与孕妇血型不相容的红细胞进入母体,刺激母体产生针对胎儿红细胞抗原的免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 抗体,抗体被动穿过胎盘,与胎儿或新生儿的红细胞结合产生抗原抗体反应,进而引起单核-巨噬细胞系统破坏红细胞而导致溶血<sup>[1-2]</sup>,其结果为由溶血而引发的一系列临床症状及后遗症。HDN 的临床结局表现差异较大,从轻度贫血和黄疸到胎儿水肿、核黄疸,甚至死亡等均有发生。我国 HDN 主要原因为 ABO 血型不相容,研究表明,新生儿 ABO 溶血病 (ABO-hemolytic disease of newborn, ABO-HDN) 的发生与孕妇体内抗 -A、抗 -B 效价的高低关系密切<sup>[3]</sup>,因此检测孕期母体内抗 -A、抗 -B 效价对预测是否发生 ABO-HDN 有重要意义。本研究检测 O 型血孕妇的血清 IgG 抗 -A(B) 效价及分娩的新生儿血型,分析其与 ABO-HDN 发病率的关系,探讨抗体效价对临床预防和诊治 ABO-HDN 的价值,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选择 2019 年 1—12 月于郑州大学第三附属医院产科门诊或病房围产保健进行抗体效价检查的 702 例 O 型血孕妇作为研究对象。

**1.1.1 纳入标准** ① 孕妇血型为 O 型 Rh(D) 阳性,配偶血型为非 O 型 Rh(D) 血型阳性;② 孕妇不规则抗体筛查阴性;③ 单胎;④ 无其他引起新生儿溶血的疾病;⑤ 新生儿在河南省妇幼保健院(郑州大学第三附属医院)出生。

**1.1.2 排除标准** ① 孕妇伴有原发性心、肝、肾、脑等疾病;② 有输血史;③ 除 ABO-HDN 外,新生儿尚有其他血液系统疾病。

**1.1.3 伦理学** 本研究符合医学伦理学标准,并已经本单位伦理批准(审批号:20200408)。

**1.2 试剂与仪器** ABO、Rh(D) 血型检测卡和抗人球蛋白检测卡均由长春博迅生物技术有限公司提供,ABO 血型反定型试剂盒和不规则抗体检测试剂盒均由长春博德生物技术有限公司提供,且试剂均在有效期内;LC-10C 标本离心机由安徽中科中佳科学仪器有限公司生产,TD-3A 血型血清学用离心机和 FTQ 免疫微柱孵育器由长春博研科学仪器有限公司提供,所有仪器经年度校准且运行良好。

**1.3 检测方法** ① 产前采集孕妇及其配偶双方乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝血 3 mL;② 采用全自动

血型仪对夫妻双方血型进行 ABO 正、反鉴定以及 Rh(D) 正鉴定;③ 采用微柱凝胶法测定孕妇血清 IgG 抗 -A(B) 效价和不规则抗体;④ 新生儿出生后采集 EDTA 抗凝血 2~4 mL,采用全自动血型仪进行 ABO、Rh(D) 血型鉴定和微柱凝胶法不规则抗体筛查以及新生儿溶血 3 项试验(直接抗球蛋白试验、游离抗体检测和放散试验)。所有试验标本均 4℃ 保存,当日检测,严格按试剂说明书操作。

**1.4 ABO-HDN 诊断标准** 母婴 ABO 血型不相容(母亲 O 型、父亲非 O 型、新生儿非 O 型);新生儿溶血 3 项试验有 1 项为阳性;结合新生儿胆红素、血红蛋白和网织红细胞水平变化及黄疸、贫血等临床表现诊断为 ABO-HDN。

**1.5 统计学方法** 使用 SPSS 26.0 软件对数据进行处理,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数) [ $M(Q_L, Q_U)$ ] 表示;计数资料以例(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 共纳入 702 例 O 型血孕妇及其新生儿。孕妇年龄为 19~43 岁,中位年龄 30(28,34)岁;胎龄为 32~41 周,中位胎龄 39.14(38.57,40.00)周;配偶血型分布:A 型 309 例、B 型 292 例、AB 型 101 例;产后新生儿血型鉴定:A 型 269 例、B 型 226 例、O 型 207 例。

**2.2 孕妇配偶不同血型与 ABO-HDN 发病率的关系** 配偶血型为 AB 型组的 ABO-HDN 发病率明显高于配偶血型为 A 型组和 B 型组(均  $P < 0.05$ );ABO-HDN 总体发病率为 16.0%(112/702)。见表 1。

表 1 702 例 O 型血孕妇 ABO-HDN 的发病率比较

孕妇-配偶 血型	例数 (例)	ABO-HDN	
		发病例数(例)	发病率(%)
O-A	309	44	14.2 <sup>a</sup>
O-B	292	40	13.7 <sup>a</sup>
O-AB	101	28	27.7
$\chi^2$ 值			12.218
P 值			0.002

注:ABO-HDN 为新生儿 ABO 溶血病;与 O-AB 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

**2.3 不同血型新生儿 ABO-HDN 的发病率比较** 702 例新生儿中共 112 例发生 ABO-HDN,其中 A 型血新生儿 65 例(58%),B 型血新生儿 47 例(42%);母-婴血型为 O-A 型共 269 例,发生 ABO-HDN 65 例(发病率为 24.2%);O-B 型共 226 例,发生 ABO-HDN 47 例(发病率为 20.8%),差异无统计学意义( $P > 0.05$ );O-O 型 207 例,无 ABO-HDN 发生。

**2.4 O 型血孕妇不同抗体效价各组 ABO-HDN 发病率的比较** 随孕妇 IgG 抗 -A(B) 效价升高, ABO-HDN 发病率呈上升趋势, 不同抗体效价间 ABO-HDN 发病率比较差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同抗体效价各组 ABO-HDN 的发病率比较

IgG 抗体效价	例数 (例)	ABO-HDN	
		发病例数(例)	发病率(%)
< 1:128	84	1	1.2
1:128	300	26	8.7
1:256	176	31	17.6
1:512	117	40	34.2
≥ 1:1024	25	14	56.0
合计	702	112	16.0

注: ABO-HDN 为新生儿 ABO 溶血病; 不同效价各组间比较, 均  $P < 0.05$

### 2.5 不同妊娠次数各组 ABO-HDN 发病率比较

702 例新生儿中, 207 例 O 型血新生儿无 ABO-HDN 发生, 495 例 A 型血和 B 型血新生儿中 112 例发生 ABO-HDN。285 例初次妊娠孕妇中 44 例新生儿发生 ABO-HDN, 不同妊娠次数各组 ABO-HDN 发病率比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 不同妊娠次数各组 ABO-HDN 发生率比较

妊娠次数 (次)	例数 (例)	母-婴血型(例)			ABO-HDN 发病率 [% (例/例)]
		O-A	O-B	O-O	
1	285	110	87	88	22.3 (44/197)
2	207	85	58	64	19.6 (28/143)
≥ 3	210	74	81	55	25.8 (40/155)
合计	702	269	226	207	22.6 (112/495)

注: ABO-HDN 为新生儿 ABO 溶血病

## 3 讨论

HDN 是临床上常见的一种危及新生儿健康的严重疾病, 是母体内与胎儿不相容的抗体通过胎盘被动转移至胎儿体内, 并与胎儿红细胞抗原结合而引起的同种免疫性疾病, 母胎血型(主要是 Rh 和 ABO 血型系统)不相容是 HDN 和病理性黄疸的最常见原因<sup>[4]</sup>。我国汉族人群 Rh 阴性者所占比例仅为 0.2%~0.4%, 而母胎 Rh 不相容者仅有 5% 可发生 HDN<sup>[5]</sup>。Rh-HDN 发病率相对较低, 有研究表明, 母胎 ABO 和 Rh 血型不相容引起的 HDN 中, 大约 85.3% 的 HDN 是由母胎 ABO 血型不相容引起<sup>[6]</sup>。通常孕期 ABO 血型不相容的孕妇没有任何症状, 但此类孕妇所生新生儿中却有 ABO-HDN 发生。目前, 尚无有效方法预防由孕期母胎 ABO 血型不相容引起的 ABO-HDN, 因此, 找到能有效预测 ABO-HDN 发生的方法变得尤为重要。

HDN 起源于胎儿从父方继承的红细胞抗原, 而母方体内缺如, 因此胎儿红细胞对母亲而言是一种异抗原, 其通过胎盘进入母体后, 刺激母体产生相应的免疫抗体, 从而使胎儿及新生儿红细胞遭到破坏, 导致出现一系列溶血病的症状和并发症。父方不同血型所引起的患儿 ABO-HDN 发生率是否存在差异? 本研究显示, ABO-HDN 的发病率与新生儿父亲的血型关系密切, 尤其在父亲为 AB 型血的新生儿组中, ABO-HDN 发病率最高, 与父亲血型为 A 型、B 型组比较差异有统计学意义, 而父亲血型为 A 型和 B 型两组的 ABO-HDN 发病率比较差异无统计学意义, 这和李建刚等<sup>[7]</sup>报道的结果不一致。理论上, ABO-HDN 发生应具备新生儿母亲为 O 型, 父亲为非 O 型的条件, 当新生儿父亲为 A 型血或 B 型血时, O 型孕妇怀孕期间免疫刺激所产生的对应 A(B) 抗体只有一种(抗 -A 或抗 -B), 而新生儿的血型只有一半的概率为 A 型或 B 型, 因而父亲为 A 型或 B 型的新生儿理论上发生溶血的概率无差异; 但新生儿父亲为 AB 型血时, O 型血孕妇怀孕期间免疫刺激所产生对应的 A(B) 抗体是 1 种(抗 -A 或抗 -B) 或 2 种(抗 -A 和抗 -B), 新生儿的血型为 A 或 B 型, 因而父亲为 AB 型血的新生儿发生溶血的概率要大于父亲为 A 或 B 型血的新生儿。本研究还显示 ABO-HDN 发生于 A、B 型血新生儿, 且 A 型血患儿较 B 型略多, 可能与红细胞上抗原决定簇 A 位点略多于 B 位点有关, A 型和 B 型血新生儿的 ABO-HDN 发病率比较差异无统计学意义, 结果与文献报道一致<sup>[8-9]</sup>。

本研究结果显示, 孕妇血清抗体效价 < 1:128 时, ABO-HDN 发病率较低(1.2%), 随着抗体效价由 1:128 上升到 1:1024, ABO-HDN 发病率也由 1.2% 上升到 56.0%, 证明 ABO-HDN 发病率随 O 型血孕妇 IgG 抗 -A(B) 效价的增长呈上升趋势, 与既往研究结果<sup>[10]</sup>一致。临床采用的常规方法是以抗体效价 1:64 为界点, 大于界点才有临床意义, 若效价 ≥ 1:256 或效价持续升高 4 倍以上, 则认为发生 HDN 概率增大, 胎儿受累可能性较大, 应定期进行检测, 必要时采用药物治疗<sup>[11]</sup>。本研究中抗体效价 1:512 组的 ABO-HDN 发病例数最多(40 例, 占 35.7%), 发病率为 34.2%(40/117)。另外, 本研究某些 O 型孕妇体内虽有高效价的抗体, 新生儿却未发生 ABO-HDN, 相反, 一些 O 型孕妇体内抗体效价虽低, 新生儿却发生了 ABO-HDN, 与理论上讲的效价升高, HDN 发生概率增大不相符, 究其原因可能为:

① 随着胎儿胎龄的增加,孕妇体内产生的 IgG 浓度升高,随着抗体转移增多,胎儿血浆中也可能出现高浓度的抗 -A 或抗 -B 抗体,但由于胎儿红细胞上抗原水平低或 A(B) 抗原表达弱,反应能力差,导致 ABO-HDN 的发病率低。② ABO-HDN 的低发病率也可能与 IgG 抗体亚类有关,4 个 IgG 亚类中 IgG1、IgG3 易通过胎盘屏障,破坏新生儿红细胞,引起 HDN<sup>[12-13]</sup>;由于胎盘因素,母体向胎儿转运较多的 IgG 抗 -A(B),因而检测 O 型孕妇抗体效价时,未显示高效价,但此时胎儿已经发生溶血。③ 检测效价的方法学存在差异,微柱凝胶技术检测效价敏感度与传统试管法相比大为提高,即使同为微柱凝胶技术,不同厂家产品的敏感度和特异度也不尽相同,可能会得出不同的临床参考值,实验室应根据所选用的产品和方法设定对临床有价值的参考值,做好室内质量控制是保证质量的关键。因此,O 型血孕妇在围产保健过程中一旦发现存在母婴 ABO 血型不相容,应定期监测其血清 IgG 抗 -A(B) 效价,IgG 抗体效价较低时,胎儿出生后需对新生儿进行监测;IgG 抗体效价过高时,需要从多方面考虑,配合医生实施相关干预,必要时进行 ABO-HDN 相关检测以预防 HDN 的发生。

本研究分析 ABO-HDN 与 O 型血孕妇孕次的关系,结果显示第一胎的 ABO-HDN 发生率为 22.3%,其原因是自然界中存在大量的 A、B 样抗原,如暴露于自然界的许多食品和细菌中存在的 A、B 样抗原,很多孕妇在怀孕前已经接受了来自环境的一些抗原刺激,或因接种疫苗(如伤寒疫苗、破伤风和白喉类毒素等)产生了抗 -A 或抗 -B(IgG)<sup>[14]</sup>,孕期抗体通过胎盘传递给胎儿,造成胎儿黄疸、贫血,严重者甚至导致死亡。ABO-HDN 的发病率与妊娠次数无相关性,与张敏等<sup>[3]</sup>的研究结果一致,与赵珊等<sup>[15]</sup>的研究结果不同,其原因是由于产生的抗体不仅与抗原数量有关,还与抗原的特异性以及孕妇怀孕期间机体的免疫状态发生波动等有关<sup>[16]</sup>。因此提示,第一胎 ABO-HDN 发病要引起足够重视。

综上所述,对于临床上配偶非 O 型的 O 型血孕妇,应连续监测 IgG 抗 -A(B) 效价,如发现抗体效价升高过快,提示病情有变,要及时进行干预,但目前孕妇血型 IgG 抗体效价无法准确预测 ABO-HDN,因此临床上监测 ABO-HDN 需要其他检测手段的辅助,如采用脑中动脉峰值速度测量、连续多普勒系统进行胎儿状况评估。实验室诊断工具包括血液学、

化学和外周血液涂片检查,未来发展方向如对来自母体血清的胎儿血型物质检测,进行无创基因分型;生产过程中严密观察新生儿的各项生命体征,重点检测新生儿溶血 3 项与血红蛋白水平,连续监测胆红素的变化等对 ABO-HDN 的早发现早治疗以及控制病情进展具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- 雷芳,王苗,杨亚兴,等.新生儿溶血三项及孕妇血清抗体效价检测在新生儿溶血病诊断中的应用价值[J].临床医学研究与实践,2019,4(18):83-85. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201918034.
- 张辉,李志武,王秀明,等.ABO 新生儿溶血病血清学检测相关影响因素分析[J].中国妇幼保健,2013,28(13):2095-2097. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2013.28.30.
- 张敏,芦慧霞,辛琪,等.微柱凝胶技术检测 IgG 抗 -A/B 效价与新生儿溶血病相关性[J].中国输血杂志,2014,27(4):402-404. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2014.04.018.
- Ergon EY, Özdemir SA, Çolak R, et al. A newborn case of "e" subgroup mismatch presenting with severe hemolysis and anemia [J]. J Pediatr Res, 2017, 4(4): 249-252.
- 刘隽湘.输血疗法与血液制剂[M].北京:人民卫生出版社,1996.
- Cao H, Wu R, Han M, et al. Oral administration of Chinese herbal medicine during gestation period for preventing hemolytic disease of the newborn due to ABO incompatibility: a systematic review of randomized controlled trials [J]. PLoS One, 2017, 12(7): e180746. DOI: 10.1371/journal.pone.0180746.
- 李建刚,付超,姚锁良,等.ABO 型新生儿溶血症筛查结果分析[J].临床血液学杂志(输血与检验版),2014,27(6):1009-1011. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806-b.2014.12.001.
- 任明,强文,江梦天,等.新生儿溶血症检查在重度高胆红素血症患儿诊疗中的意义[J].临床血液学杂志,2019,32(6):407-410,414. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806-b.2019.06.001.
- 杨蛟,努尔亚·热加甫,阿依加马力·木合台尔.血型、血清检测与高胆红素血症患儿 ABO 新生儿溶血病的相关性研究[J].贵州医药,2019,43(4):628-629. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2019.04.049.
- 宋文倩,邵林楠,王霓,等.产前免疫性抗体检测与 ABO 血型系统新生儿溶血病相关性的研究[J].中国卫生产业,2019,16(28):9-10,13. DOI: 10.16659/j.cnki.1672-5654.2019.28.009.
- 闫东河,姜美林.现代临床输血技术[M].济南:济南出版社,2006:246-247.
- 王向红,苏学艳,赵志英,等.新生儿溶血病与孕妇产前血型抗体效价水平的相关性分析[J].临床合理用药杂志,2016,9(13):50-52. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.13.028.
- 夏琳,杜艳,蔡木安,等.红细胞血型抗体亚类与新生儿溶血病关系的研究[J].临床血液学杂志(输血与检验版),2007,4(2):55-57. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2806-B.2007.02.002.
- 王敬真,李佳丽,胡丽超.741 例 O 型血孕妇产前 IgG 类抗 A(B) 效价检测结果分析[J].中国妇幼保健,2015,30(21):3669-3670. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2015.21.51.
- 赵珊,张萍.孕妇血型 IgG 抗体效价与新生儿溶血病发病率的关系及对检验准确率的影响[J].临床医学研究与实践,2019,4(8):124-126. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201908049.
- 李菁,郑英,陈小鹏,等.O 型孕妇产前 IgG 血型抗体效价与新生儿溶血病的相关性[J].现代生物医学进展,2017,17(9):1747-1749,1775. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.09.040.

(收稿日期:2020-04-10)

(本文编辑:邵文)