

引用本文: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.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.10.045.

◇临床医学◇



母婴ABO血型不合合并IgG抗-M抗体引起新生儿溶血病1例

钱明明,郭霞,乔芳,王远花,王振雷,何路军,苏蔓

作者单位:河北省血液中心配型实验室,河北 石家庄 050071

通信作者:苏蔓,女,副主任技师,研究方向为血型与安全输血,Email:manman905@163.com

摘要: **目的** 分析ABO血型不合合并低效价免疫球蛋白G(IgG)抗-M抗体引起的新生儿溶血病的临床特点。**方法** 报告ABO血型不合合并低效价IgG抗-M抗体引起的新生儿溶血病(HDN)1例,病例样本为2017年11月河北省血液中心接收的临床病人标本,对患儿及其父母进行血型鉴定,利用抗体鉴定谱细胞检测患儿及其母亲血清、患儿红细胞放散液中含有的抗体,并进行抗体效价测定。**结果** 母亲与患儿血清及放散液中均含有抗-M抗体且患儿合并ABO-新生儿溶血病,即ABO-HDN,母亲血清在盐水介质测得免疫球蛋白M(IgM)抗-M效价为64;母亲血清经2-巯基乙醇(2-Me)处理后,抗人球蛋白试验测得IgG抗-M效价为4。**结论** IgG抗-M抗体引起的新生儿溶血病极其少见,但极易造成严重的新生儿溶血病,在临床产前筛查时应给予重视。

关键词: 贫血,溶血性,先天性; MNS血型系统; 贫血,溶血性,自身免疫性; 免疫球蛋白M; 抗-M抗体; 新生儿溶血病; 抗体筛查

Analysis of a case of neonatal hemolytic disease caused by mother-infant ABO blood group incompatibility combined with low titer IgG anti-M antibody

QIAN Mingming, GUO Xia, QIAO Fang, WANG Yuanhua, WANG Zhenlei, HE Lujun, SU Man

Author Affiliation: Matching Laboratory, Hebei Blood Center, Shijiazhuang, Hebei 050071, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical feature of neonatal hemolytic disease caused by ABO blood group incompatibility combined with low titer Immunoglobulin G (IgG) anti-M antibody. **Methods** A case of hemolytic disease of newborn (HDN) caused by ABO blood group incompatibility combined with inefficient IgG anti-M antibody was reported. The case samples were clinical patient samples received by Hebei Blood Center in November 2017. The antibodies in the blood type of the infant and her parents and in the erythrocytes of sick children were identified by using antibody identification profile cells. The antibody titer was determined. **Results** The mother and child's serum and the release solution contained anti-M antibody, and the sick child was combined with ABO-hemolytic disease of the newborn, namely ABO-HDN. The anti-M titer of the Immunoglobulin M (IgM) in the mother serum was 64 by using saline medium. After the mother serum was treated with 2-Me, the anti-M titer of IgG was 4 by using the anti-human globulin test. **Conclusion** Neonatal hemolytic disease caused by IgG anti-M antibody is rare, but it is easy to cause severe neonatal hemolytic disease. The doctors must be sensitive during clinical prenatal screening.

Key words: Anemia, hemolytic, congenital; MNS blood-group system; Anemia, hemolytic, autoimmune; Immunoglobulin M; Anti-M antibody; Neonatal hemolytic disease; Antibody screening

母婴血型不合引起的胎儿或新生儿的免疫性溶血性疾病称为新生儿溶血病(HDN)。该疾病是由母亲血液中的IgG抗体通过胎盘屏障进入胎儿的血液循环,破坏胎儿/新生儿的红细胞从而导致的溶血性贫血^[1-2]。从血型角度讲,ABO和Rh血型系统的HDN是最常见的,而MNS血型系统的导致的HDN则较为少见,有文献报道MNS血型系统的HDN仅占0.1%^[3]。我们在临床标本检测中发现1例由ABO血型不合合并低效价IgG抗-M引起的HDN,该抗体在25℃、37℃、4℃均有凝集反应,比较少见,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例样本为2017年11月河北省血液中心接收的临床病人标本,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。患儿母亲27岁,有输血史,妊娠3次,流产2次,目前剖腹产1名女婴。母亲孕34周时血清学检查:O型,CCDee, MNS血型系统为NN型, IgG抗-AB效价64, 检出IgG抗-M, 胎儿贫血, 在本中心交叉配血M阴性O型洗涤红细胞1U宫内输血。女婴出生后医院立即将患儿及母亲标本送至本实验室进行换血前交叉配血。

1.2 试剂 抗-A、抗-B(上海血液生物医药有限公司,

批号 S10980059, 批次 20160302), 抗-D(IMMUCOR, 批号 20173402210, 批次 517097), 抗-M(上海血液生物医药有限公司, 批次 20161221), 抗-N(上海血液生物医药有限公司, 批次 20160811), 抗人球蛋白试剂(上海血液生物医药有限公司, 批号 20153401144, 批次 20165101), 2-Me 应用液(上海血液生物医药有限公司, 批号 20140001, 批次 20167705), 反定型细胞(IMMUCOR, 批号 20153401389, 批次 115321C), 谱细胞(上海血液生物医药有限公司, 批次 20170921), 筛选细胞(San-quin, 批号 20173405178, 批次 8000243599)。

1.3 血型血清学试验 ABO、Rh、MN 血型鉴定、直接抗球蛋白试验、抗体鉴定试验、血清抗体效价测定、试管法交叉配血试验均按《全国临床检验操作规程(第4版)》^[4]进行。

2 结果

2.1 患儿及其父母 ABO、Rh、MN 血型鉴定结果 患儿及其父母 ABO、Rh、MN 血型鉴定结果见表 1。

2.2 母亲及患儿游离抗体鉴定 母亲与患儿血清中均含有抗-M 抗体且患儿合并 ABO-HDN, 见表 2, 3。

表 1 患儿及其父母 ABO、Rh、MN 血型鉴定结果

对象	ABO 血型	Rh 血型	MNS 血型
母亲	O	CCDee	NN
父亲	AB	CcDee	MM
患儿	A	CcDee	MN

2.3 患儿红细胞游离放散实验 患儿压积红细胞 1 mL 用盐水洗涤 3 次, 56 ℃ 水浴轻摇 1 min, 静置 9 min 后, 3 400 r/min 离心, 上清即为放散液。放散液与标准红细胞(A 细胞、B 细胞、O 细胞)反应均为阳性, 与谱细胞反应结果见表 4。

2.4 患儿红细胞直接抗球蛋白试验 患儿红细胞

与广谱抗球蛋白反应为弱阳性。

2.5 抗-M 抗体效价检测 母亲血清在盐水介质测得, IgM 抗-M 效价为 64; 母亲血清经 2-Me 处理后, 抗人球蛋白试验测得抗-M 效价为 4。效价检测表明母亲体内含有 IgG 抗-M。

2.6 交叉配血 选取 A 型 M 抗原阴性的新鲜红细胞与患儿血清进行试管法主侧交叉配血, 结果为阴性。患儿用上述 A 型 M 抗原阴性新鲜洗涤红细胞 2U 进行换血治疗, 经对症治疗后患儿明显好转后出院。

3 讨论

1941 年, Levine 等^[5]首次报道了抗-D 抗体引起的 HDN。随着治疗方法的改进和抗 D(Rh 免疫球蛋白)进行母体预防的应用, HDN 的发病率已显著降低^[6-7]。然而, 许多其它血型抗体, 例如针对 Kell, Duffy, Kidd 和 MNS 血型系统的抗体, 也是造成新生儿溶血的原因。理论上来说, 凡是 IgG 性质的血型抗体都可能引起 HDFN^[8]。

MNS 血型系统是继 ABO 血型后被发现的第 2 个血型系统^[9]。M 和 N 抗原表位位于血型糖蛋白 A (GPA) 上, 又被称为 MN 糖蛋白。M 和 N 抗原在原始祖细胞时期开始发育, 至出生时已发育成熟^[10-11]。通常报道抗-M 是天然存在的 IgM 型冷抗体, 冷抗体是常见的、通常效价较低的自身抗体^[12], 很少具有临床意义。据报道, 约 10% 的孕妇可检测到抗-M 特异性抗体, 其通常是 IgM 型抗-M, 仅有 0.01%~0.70% 的孕妇会引发可以通过胎盘屏障的 IgG 型抗-M^[13]。虽然由抗-M 抗体导致的新生儿溶血病较为少见, 但有报道抗-M 抗体引起的严重的 HDN 导致胎儿死亡的病例^[14]。MNS 抗原表达于红系祖细胞上, 因此抗-M 抗体引起 HDN 的主要原因不是破坏成熟的红细胞, 而是破坏红系祖细胞^[15]。高翔羽等^[16]对国内 22 例抗-M 抗体引起 HDN 进行回顾分析发现, 抗-M 抗

表 2 母亲血清与抗体鉴定谱细胞反应格局表

序号	Rh-hr					Kidd		MNSs				Duffy			Diego		Kell		Lewis		P ₁	母亲血清	
	D	C	E	c	e	Jk ^a	Jk ^b	M	N	S	s	Mur	Fy ^a	Fy ^b	Di ^a	Di ^b	K	k	Le ^a	Le ^b		IS	IAT
1	+	+	0	0	+	+	+	+	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	2+	w+
2	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	—	0	—	0	+	0	0	0
3	+	+	+	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	—	0	—	+	—	+	0	0
4	+	+	0	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	—	0	—	+	+	+	2+	w+
5	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	2+	w+
6	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	—	0	+	0	0	0
7	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	+	0	—	0	—	+	0	+	2+	w+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	0	+	+	0	—	0	—	0	+	0	2+	w+
9	0	0	0	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	+	0	0	0	0
10	+	+	0	0	+	+	+	+	+	0	+	+	+	0	0	—	0	—	0	+	+	2+	w+

注: D、C、E、c、e、Jk^a、Jk^b、M、N、S、s、Mur、Fy^a、Fy^b、Di^a、Di^b、K、k、Le^a、Le^b、P₁ 均为血型抗原, IS 为盐水介质立即离心, IAT 为间接抗球蛋白试验, 表中“+”为阳性, “w+”为弱阳性, “0”为阴性, “—”为未做检测。

表3 病儿血清与抗体鉴定谱细胞反应格局表

序号	Rh-hr					Kidd		MNSs				Duffy			Diego		Kell		Lewis		P	病儿血清	
	D	C	E	c	e	Jk ^a	Jk ^b	M	N	S	s	Mur	Fy ^a	Fy ^b	Di ^a	Di ^b	K	k	Le ^a	Le ^b	P ₁	IS	IAT
1	+	+	0	0	+	+	+	+	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	±
2	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	—	0	—	0	+	0	0	0
3	+	+	+	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	—	0	—	+	—	+	0	0
4	+	+	0	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	—	0	—	+	+	+	0	±
5	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	±
6	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	—	0	+	0	0	0
7	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	+	0	—	0	—	+	0	+	0	±
8	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	0	+	+	0	—	0	—	0	+	0	0	±
9	0	0	0	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	+	0	0	0	0
10	+	+	0	0	+	+	+	+	+	0	+	+	+	0	0	—	0	—	0	+	+	0	±

注: D、C、E、c、e、Jk^a、Jk^b、M、N、S、s、Mur、Fy^a、Fy^b、Di^a、Di^b、K、k、Le^a、Le^b、P₁均为血型抗原, IS为盐水介质立即离心, IAT为间接抗球蛋白试验, “+”为阳性, “0”为阴性, “—”为未做检测。

表4 病儿红细胞放散液与抗体鉴定谱细胞反应格局表

序号	Rh-hr					Kidd		MNSs				Duffy			Diego		Kell		Lewis		P	病儿放散液	
	D	C	E	c	e	Jk ^a	Jk ^b	M	N	S	s	Mur	Fy ^a	Fy ^b	Di ^a	Di ^b	K	k	Le ^a	Le ^b	P _i	IS	IAT
1	+	+	0	0	+	+	+	+	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	w+
2	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	—	0	—	0	+	0	0	0
3	+	+	+	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	—	0	—	+	—	+	0	0
4	+	+	0	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	—	0	—	+	+	+	0	w+
5	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	w+
6	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	—	0	+	0	0	0
7	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	+	0	—	0	—	+	0	+	0	w+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	0	+	+	0	—	0	—	0	+	0	0	w+
9	0	0	0	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	+	0	0	0	0
10	+	+	0	0	+	+	+	+	+	0	+	+	+	0	0	—	0	—	0	+	+	0	w+

注: D、C、E、c、e、Jk^a、Jk^b、M、N、S、s、Mur、Fy^a、Fy^b、Di^a、Di^b、K、k、Le^a、Le^b、P₁均为血型抗原, IS为盐水介质立即离心, IAT为间接抗球蛋白试验, 表中“+”为阳性, “w+”为弱阳性, “0”为阴性, “—”为未做检测。

体引起的HDN病情轻重程度相差较大,重者需要换血(8/22)甚至导致死胎(3/22)。本例病儿母亲由于存在IgG抗-M,在孕34周时胎儿已出现贫血现象,曾宫内输注M抗原阴性新鲜洗涤红细胞1U纠正贫血,因此对于孕妇进行产前免疫学检查时,应关注IgG抗-M可能对新生儿造成的溶血性影响。母婴ABO血型不合导致的IgG抗A(B)抗体效价的高低对HDN预防与诊断有一定的临床指导意义,一般认为当母亲血清中IgG抗A(B)抗体效价低于64时,发病率为低风险,不需要特殊治疗;当大于或等于64时胎儿有溶血可能,应密切关注;当效价大于128时,新生儿溶血病的发病率和严重程度逐渐升高^[17-18]。ABO血型不合造成的HDN通常不严重,采用光照法进行治疗即可,极少有病例需要换血治疗,而抗-M抗体效价的高低与HDN的严重程度没有必然联系,有研究发现即便是IgG抗-M效价低至1也可引起严重的HDN^[19],本例ABO血型不合合并的IgG抗-M在37℃时只有弱凝集反应,易被漏检,

但是抗-M抗体造成了十分严重的新生儿溶血病,需要换血治疗,因此当孕妇产前检出抗-M时,即使该抗体在37℃反应呈弱阳性,也应加以重视,有必要进行连续的产前血清学监测。

目前我国临床常规的产前检查仅进行ABO和Rh(D)血型鉴定,只有当孕妇ABO血型为O型或Rh(D)为阴性时才会进行进一步的血型抗体筛查和抗体效价测定,易漏检其他血型系统血型不合(如MNS血型系统)导致的HDN。鉴于以往报道及本病例,我们建议有条件的医院把抗体筛查作为常规产前检查项目,以便尽早发现除ABO和Rh(D)血型系统外其他血型系统血型不合引起的HDN,且一旦发现孕妇存在IgG抗-M抗体时,无论效价高低,均应给予连续监测,以避免产生严重的HDN风险。

参考文献

- [1] 杨茹,李刚,何欣,等. Rh、MNS等血型系统不规则抗体导致新生儿溶血病的实验室检测分析[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(2): 109-112.

- [2] 刘曦,范亮峰,郑皆炜,等. 306例不规则抗体致新生儿溶血病回顾性研究[J]. 中国输血杂志, 2018, 31(11): 1261-1263.
- [3] 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.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会医政医管局. 全国临床检验操作规程[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 118-143.
- [5] LEVINE P, VOGEL P, KATZIN EM, et al. Pathogenesis of erythroblastosis fetalis: statistical evidence [J]. Science, 1941, 94 (2442): 371-372.
- [6] 李翠莹. 胎儿新生儿溶血病的诊疗策略探讨[J]. 临床输血与检验, 2021, 23(1): 24-28.
- [7] 陈思恬,田力,宋宁,等. 抗-D人免疫球蛋白在新生儿溶血性疾病中的应用进展[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(7): 725-728.
- [8] 刘达庄. 免疫血液学[M]. 上海: 科学技术出版社, 2002: 129.
- [9] 刘婧婧,王艳侠,甘佳. MNS血型系统同种抗体的分布、性质与免疫史研究[J]. 北京医学, 2015, 37(11): 1111-1113.
- [10] POOLE J. Red cell antigens on band 3 and glycophorin A [J]. Blood Reviews, 2000, 14(1): 31-43.
- [11] DANIELS G, GREEN C. Expression of red cell surface antigens during erythropoiesis [J]. Vox Sanguinis, 2000, 78 Suppl 2: 149-153.
- [12] 陆乐,吴玲玲,姚晓娟,等. 直接抗人球蛋白试验阳性病人ABO、Rh疑难血型鉴定和交叉配血试验74例分析[J]. 安徽医药, 2017, 21(2): 277-280.
- [13] KORNSTAD L. New cases of irregular blood group antibodies other than anti-D in pregnancy. Frequency and clinical significance [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1983, 62(5): 431-436.
- [14] 马玲,刘衍春,吴敏慧,等. 抗-M抗体引起多次宫内死胎的血型血清学及基因分析[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(2): 171-173.
- [15] TONDON R, KATARIA R, CHAUDHRY R. Anti-M: report of two cases and review of literature[J]. Asian J Transfus Sci, 2008, 2(2): 81-83.
- [16] 高翔羽,黄欢,李立达. 新生儿MN溶血病一例并21例文献复习[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(9): 648-652.
- [17] 肖军,郑飞天,陈柄瀚,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.
- [18] 中国输血协会免疫血液学专业委员会. 胎儿新生儿溶血病实验室检测专家共识[J]. 临床输血与检验, 2021, 23(1): 20-23.
- [19] WIKMAN A, EDNER A, GRYFELT G, et al. Fetal hemolytic anemia and intrauterine death caused by anti-M immunization[J]. Transfusion, 2007, 47(5): 911-917.

(收稿日期: 2019-01-07, 修回日期: 2021-01-25)

引用本文: 苑彩云, 苏峰, 刘加宁, 等. 枳术颗粒联合叶酸治疗幽门螺旋杆菌阳性慢性萎缩性胃炎46例[J]. 安徽医药, 2021, 25(10): 2105-2109. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.10.046.

◇ 药物与临床 ◇



枳术颗粒联合叶酸治疗幽门螺旋杆菌阳性慢性萎缩性胃炎46例

苑彩云, 苏峰, 刘加宁, 唐春丽

作者单位: 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院消化内科, 江苏 宿迁 223800

摘要: 目的 探讨枳术颗粒联合叶酸对幽门螺旋杆菌(Hp)阳性慢性萎缩性胃炎病人的治疗作用。方法 选取2016年1月至2018年12月宿迁市人民医院收治的92例Hp阳性慢性萎缩性胃炎病人, 采用随机数字表法分为对照组与观察组, 每组46例。对照组在四联疗法的基础上给予叶酸治疗, 10毫克/次, 3次/天, 治疗2周; 观察组在对照组的基础上给予枳术颗粒治疗, 6克/次, 3次/天, 治疗2周。比较两组病人的临床疗效、临床症状积分、胃黏膜病理积分、血清中炎症因子含量、胃泌素与胃蛋白酶原(PG)含量、Hp清除率、不良反应。结果 观察组的总有效率(86.96%)高于对照组(67.39%) ($P < 0.05$)。治疗后, 与对照组相比, 观察组的临床症状(胃痛、胃中嘈杂、胃脘胀满、嗳气反酸、乏力)积分、胃黏膜病理积分(炎症、病变活动度、腺体萎缩、肠上皮化生)、血清炎症因子[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]含量、血清胃蛋白酶原II(PG II)含量均降低($P < 0.05$), 血清胃泌素、胃蛋白酶原I(PG I)含量均升高($P < 0.05$)。观察组的Hp清除率(95.65%)高于对照组(78.26%) ($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 在四联疗法的基础上给予枳术颗粒和叶酸联合治疗, 可以增强Hp阳性慢性萎缩性胃炎病人的治疗效果, 改善临床症状和胃黏膜病变程度, 降低炎症水平, 调节胃泌素和胃蛋白酶原表达, 提高Hp清除率, 具有较好的药物安全性。

关键词: 胃炎, 萎缩性; 枳术颗粒; 叶酸; 四联疗法; 胃泌素类; 幽门螺旋杆菌(Hp)

Curative effect of Zhizhu granule combined with folic acid on helicobacter pylori-positive chronic atrophic gastritis: an analysis of 46 cases

YUAN Caiyun, SU Feng, LIU Jianing, TANG Chunli

Author Affiliation: Gastroenterology Department, Suqian People's Hospital of Nanjing Drum-Tower Hospital Group, Suqian, Jiangsu 223800, China