

• 论 著 •

血清 B/A 比值及血清总胆红素联合溶血三项试验 对 HDN 的诊断价值^{*}

刘 磊¹, 李玉云^{2△}, 陈 珂¹, 胡文文¹, 刘寅寅¹

1. 安徽省阜阳市人民医院输血科,安徽阜阳 236001;2. 蚌埠医学院检验医学院,安徽蚌埠 233030

摘要:目的 探讨血清总胆红素/血浆清蛋白比值(B/A)及血清总胆红素联合溶血三项试验对新生儿溶血病(HDN)的诊断价值。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月安徽省阜阳市人民医院收治的 103 例 HDN 患儿(HDN 组)作为研究对象。根据 HDN 诊断标准及溶血三项试验结果,将 HDN 组又分为 A、B、C、D 组,另选取同期该院接受体检的健康新生儿 100 例作为非 HDN 组。HDN 组均进行血清总胆红素水平及溶血三项试验检测,比较两组母亲相关资料并绘制受试者工作特征曲线分析血清总胆红素联合溶血三项试验诊断 HDN 的效能。结果 HDN 组中 A 组、C 组、D 组治疗后血清总胆红素水平均低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。HDN 组的母亲妊娠次数、血清碱性磷酸酶(ALP)水平、IgG 抗体效价与非 HDN 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。HDN 患儿母亲妊娠次数 >1 次、HDN 患儿母亲 ALP 水平 $\leqslant 174$ U/L、HDN 患儿母亲 IgG 抗体效价 $>1:64$ 、HDN 患儿 B/A 比值均是 HDN 的独立危险因素($OR > 1, P < 0.05$)。结论 血清总胆红素联合溶血三项试验诊断 HDN 的价值较高,值得临床推广应用。

关键词:新生儿溶血病; 总胆红素; 溶血三项试验; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.18.002

中图法分类号:R722.18

文章编号:1673-4130(2021)18-2182-04

文献标志码:A

Diagnostic value of serum B/A ratio and serum total bilirubin combined with three hemolysis tests for HDN^{*}

LIU Lei¹, LI Yuyun^{2△}, CHEN Ke¹, HU Wenwen¹, LIU Yinyin¹

1. Department of Blood Transfusion, Fuyang People's Hospital of Anhui Province,
Fuyang, Anhui 236001, China; 2. School of Laboratory Medicine, Bengbu
Medical College, Bengbu, Anhui 233030, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum B/A ratio and serum total bilirubin combined with hemolysis tests for hemolytic disease of newborn (HDN). **Methods** A total of 103 children with HDN (HDN group) admitted to Fuyang People's Hospital of Anhui Province from January 2018 to December 2019 were selected as the study subjects. According to the diagnostic criteria of HDN and the results of three hemolysis tests, the HDN group was divided into groups A, B, C and D, and 100 healthy newborns who received physical examination in the hospital during the same period were selected as the non-HDN group. HDN group were tested by serum total bilirubin level and three hemolysis tests. The related data of the two groups of mothers were compared, and the working characteristic curve of the subjects was plotted to analyze the efficacy of serum total bilirubin combined with three hemolysis tests in the diagnosis of HDN. **Results** In the HDN group, the serum total bilirubin level in A, C and D group after treatment was lower than before treatment, with statistical significance ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in the number of pregnancies, ALP level and IgG antibody titer of mothers between the HDN group and the non-HDN group ($P < 0.05$). The number of pregnancies of mothers with HDN children more than 1, the ALP level of mothers with HDN children $\leqslant 174$ U/L, the IgG antibody titer of mothers with HDN children $> 1:64$ and the B/A ratio of HDN children were all independent risk factors for HDN ($OR > 1, P < 0.05$). **Conclusion**

* 基金项目:安徽省自然科学研究重点项目(KJ2016A466);蚌埠医学院研究生创新课题基金项目(Byycxz1608)。

作者简介:刘磊,男,主管技师,主要从事输血研究。 △ 通信作者,E-mail:346680312@qq.com。

本文引用格式:刘磊,李玉云,陈珂,等. 血清 B/A 比值及血清总胆红素联合溶血三项试验对 HDN 的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(18):2182-2185.

Serum total bilirubin combined with hemolysis tests is of high value in the diagnosis of HDN, which is worthy of clinical application.

Key words: hemolytic disease of newborn; total bilirubin; three hemolysis tests; diagnostic value

新生儿溶血病(HDN)属于儿科临床较为常见的一种疾病,主要是指胎儿和母亲血型存在差异,母体血液中所含有的对胎儿红细胞的免疫抗体以胎盘为媒介进入胎儿的血液循环中,继而导致同种免疫反应的发生,临幊上以 ABO-HDN 最为多见^[1]。HDN 患儿临幊表现包括不同程度的贫血、黄疸等,如果不进行积极、有效治疗,随着病程进展将会引发神经系统病症,甚至患儿死亡^[2-3]。因此,HDN 患儿的早期有效诊治显得尤为重要。溶血三项试验是目前临幊上应用较为广泛的 HDN 诊疗手段,但该诊断方式也存在一定的假阴性结果,其单独应用所获得的诊断结果并不十分理想^[4]。另外,越来越多的学者发现血清总胆红素水平也可作为诊断 HDN 的有效指标之一,但其无法在黄疸出现前完成评估,可能贻误治疗时机^[5]。鉴于此,本研究探讨 HDN 患儿血清总胆红素/血浆清蛋白比值(B/A)和血清总胆红素水平及其联合溶血三项试验结果对 HDN 的诊断价值,旨在为临幊诊疗 HDN 提供一些思路,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月安徽省阜阳市人民医院收治的 103 例 HDN 患儿(HDN 组)作为研究对象。纳入标准:(1)HDN 的诊断符合相关诊断标准^[6];(2)HDN 患儿及母亲临床资料无缺失;(3)均为单胎妊娠;(4)研究对象的父母 Rh 血型均为阳性且研究对象优生五项结果为阴性。剔除标准:(1)母亲合并严重妊娠并发症;(2)肝肾功能严重异常或发生重大病变;(3)合并严重窒息或先天性畸形。另取同期于本院接受体检的健康新生儿 100 例作为非 HDN 组,两组新生儿母亲生产前均在本院做过产前筛查。以上研究对象均取得其父母的同意,获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 溶血三项试验 选择清晨采集所有 HDN 患儿的静脉血 3 mL,进行释放试验(1 试验)、直抗试验(2 试验)、游离试验(3 试验),具体操作遵循仪器及相关试剂使用说明书完成。根据 HDN 诊断规范分组,将 HDN 组又分为 A 组(1、2、3 试验结果均阳性)、B 组(1、2 试验结果阳性且 3 试验结果阴性)、C 组(1、3 试验结果阳性且 2 试验结果阴性)、D 组(1 试验结果阳性且 2、3 试验结果阴性)。

1.2.2 血清总胆红素、血浆清蛋白检测 使用仪器为日立 HITACHI7180 全自动生化分析仪检测血清总胆红素、血浆清蛋白,然后再计算 B/A。具体操作

严格遵循仪器及相关试剂盒说明书完成,试剂盒购自合肥中生北控公司。

1.2.3 治疗方式 综合 HDN 患儿的具体情况选择合理的治疗方法,包括蓝光光疗、换血疗法等。

1.3 观察指标 (1)分析 HDN 组溶血三项试验结果;(2)HDN 组患儿治疗前后血清总胆红素水平;(3)HDN 组与非 HDN 组的母亲相关临床资料情况,如妊娠年龄、妊娠次数、生产方式、血清碱性磷酸酶(ALP)水平、IgG 抗体效价(孕妇血清用二巯基破坏 IgM 抗体以去除干扰,而保留 IgG 抗体用以检测,并参照说明书用标准红细胞悬液倍比稀释测定 IgG 抗体效价)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计数资料以%表示,行 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清总胆红素联合溶血三项试验诊断 HDN 的效能。以多因素 Logistic 回归分析明确 HDN 的相关影响因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HDN 组溶血三项试验结果 HDN 组溶血三项试验结果显示:A 组、B 组、C 组、D 组患儿阳性率分别为 16.50%、6.80%、47.57%、29.13%。

2.2 HDN 组患儿治疗前后血清总胆红素比较 HDN 组中 A 组、C 组、D 组治疗后血清总胆红素水平均低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 HDN 组患儿治疗前后血清总胆红素比较
($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
A 组	17	264.29 \pm 81.35	194.85 \pm 61.38	2.809	0.008
B 组	7	251.35 \pm 71.37	182.45 \pm 54.19	2.034	0.065
C 组	49	252.05 \pm 72.15	183.87 \pm 53.26	5.322	<0.001
D 组	30	254.05 \pm 72.58	184.06 \pm 54.02	4.237	<0.001

2.3 血清总胆红素联合溶血三项试验诊断 HDN 患儿效能的 ROC 曲线分析 血清总胆红素联合溶血三项试验诊断 HDN 患儿的曲线下面积、灵敏度、特异度均高于血清总胆红素、溶血三项试验单独诊断结果(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.4 HDN 组与非 HDN 组的母亲相关临床资料情况 HDN 组的母亲妊娠次数、血清 ALP 水平、IgG 抗体效价与非 HDN 组比较,差异均有统计学意义

($P < 0.05$)。见表3。

2.5 HDN 影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以 HDN 为因变量,赋值如下:非 HDN = 0, HDN=1。以 HDN 患儿母亲妊娠次数、ALP 水平、IgG 抗体效价及 HDN 患儿 B/A 比值为自变量,赋值如下:HDN 患儿母亲妊娠次数≤1 次=0,>1 次=1; HDN 患儿母亲 ALP 水平>174 U/L=0,≤174 U/L=1; HDN 患儿母亲 IgG 抗体效价≤1:64=0,>1:64=1; HDN 患儿 B/A 比值为原值输入。经多因素 Logistic 回归分析发现:HDN 患儿母亲妊娠次数>1 次、HDN 患儿母亲 ALP 水平≤174 U/L、HDN 患儿母亲 IgG 抗体效价>1:64、HDN 患儿 B/A 比值均是 HDN 的独立危险因素($OR > 1, P < 0.05$)。见表4。

表 2 血清总胆红素联合溶血三项诊断 HDN 患儿效能的 ROC 曲线分析

项目	曲线下面积	灵敏度	特异度
血清总胆红素	0.826	0.84	0.81
溶血三项试验	0.802	0.81	0.79
血清总胆红素联合溶血三项试验	0.915	0.94	0.89

表 3 HDN 组与非 HDN 组的母亲相关临床资料情况[n(%)]

项目	HDN 组 (n=103)	非 HDN 组 (n=100)	χ^2	P
妊娠年龄				
≤29岁	50(48.54)	48(48.00)	0.006	0.938
>29岁	53(51.46)	52(52.00)		
妊娠次数				
≤1次	34(33.01)	65(65.00)	20.783	<0.001
>1次	69(66.99)	35(35.00)		
生产方式				
顺产	61(59.22)	57(57.00)	0.103	0.748
剖宫产	42(40.78)	43(43.00)		
血清 ALP 水平				
≤174 U/L	82(79.61)	42(42.00)	30.195	<0.001
>174 U/L	21(20.39)	58(58.00)		
IgG 抗体效价				
≤1:64	0(0.00)	84(84.00)	75.966	<0.001
1:128	32(31.07)	6(6.00)		
1:256	35(33.98)	7(7.00)		
1:512	36(34.95)	3(3.00)		

表 4 HDN 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

独立危险因素	回归系数	标准误	P	OR	95%CI
HDN 患儿母亲妊娠次数>1 次	4.316	2.196	0.004	1.295	1.021~2.101
HDN 患儿母亲 ALP 水平≤174 U/L	2.691	2.936	0.001	1.472	1.156~3.962
HDN 患儿母亲 IgG 抗体效价>1:64	3.735	4.379	0.013	2.051	1.339~4.564
HDN 患儿 B/A 比值	4.196	3.762	0.000	1.676	1.251~2.974
常数项	-5.108	2.177	0.003	0.002	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

HDN 主要病因是母婴血型不合,包括 Rh 血型不合及 ABO 血型不合,前者的发病率相对较低,一般 Rh(+) 血女性的首胎发生 HDN 的概率较低,从二胎开始会有所增加,若该类女性在首胎生产过程中接受 Rh(+) 血,首胎即可能出现 HDN^[7-8]。ABO 血型不合在国内较为多见,且产妇多为 O 型血,首胎即会发病。产后诊断是确诊 HDN 的重要方式,HDN 临床诊断需要满足母婴血型不合及新生儿释放试验或直抗试验阳性两个条件^[9-11]。溶血三项试验和血清总胆红素均是目前临幊上用以诊断 HDN 的重要手段,但各自均存在一定的不足,笔者推测两项联合可能具有更高的诊断价值,值得临幊研究^[12-13]。

本研究发现,血清总胆红素联合溶血三项试验相较于血清总胆红素和溶血三项试验单独诊断具有更高的灵敏度及特异度。这与向红亮等^[14]研究报道结果相似。溶血三项试验中释放试验及直抗试验均是

检测受试者红细胞结合抗体的主要方式,由于 HDN 母亲血型普遍为 O 型,而其 A、B 型新生儿机体红细胞上洗脱抗 A 或抗 B 的概率较高,从而增加了释放试验的灵敏度及准确度。在实际操作中释放试验可能受血液采集时间等因素影响,出现假阴性现象^[15]。而游离试验主要是通过检测患儿血清中来自母体的血型抗体,继而为临幊诊断提供参考依据^[16]。血清胆红素主要包括直接胆红素及间接胆红素,前者主要是由后者通过肝细胞作用生成,其用于诊断 HDN 具有重要的临幊意义^[17]。两者联合诊断具有一定的协同作用,继而达到提高诊断价值的目的。各组 HDN 患儿治疗后的血清总胆红素均低于治疗前。本研究发现,B 组治疗前后总胆红素水平对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与褚秀清^[18]研究报道结果不一致,其原因可能是与研究样本量不同有关。本研究结果显示,HDN 患儿母亲妊娠次数>1 次、HDN 患儿母亲 ALP 水平≤174 U/L、HDN 患儿母亲 IgG 抗体效价>1:

64、HDN 患儿 B/A 比值均是 HDN 的独立危险因素。本研究结果提示,母亲妊娠次数的增多及 ALP 水平下降、母亲 IgG 抗体效价及胎儿 B/A 比值的增高,该胎儿发生 HDN 风险升高,原因可能是随着分娩次数的增加,母亲胎盘功能越差,引起分泌功能的障碍,而产生炎性反应,增加了轻微的胎母输血综合征(FMH)的发生概率,继而促使胎儿红细胞抗原进入母体或大量抗 A(B)-IgG 进入胎儿体内,最终导致 HDN 的发生^[19]。ALP 广泛分布在肝脏、骨骼及胎盘等组织中,其在孕妇体内因受胎儿骨质形成及胎盘组织分泌的影响逐渐升高,直至临近分娩时,ALP 水平可达平时的 2~3 倍。ALP 水平的降低可在一定程度上反映胎盘功能的异常。血浆清蛋白是运输蛋白,能结合胆红素运出体外,当胎儿 B/A 比值升高时,二者结合能力低下,升高的游离胆红素能迅速通过血脑屏障,造成神经毒性作用,引发胆红素脑损伤;而胎儿 B/A 比值降低时,二者易于结合形成复合物,低水平的游离胆红素不易通过血脑屏障,胆红素脑病发生风险亦降低^[20]。因此,胎儿 B/A 比值对预测 HDN 的发生有一定价值。

血清总胆红素联合溶血三项试验诊断 HDN 具有重要的临床意义,临床推广应用价值较高。临床产前筛查中发现孕妇的血清 ALP 水平、IgG 抗体效价等相关因素处于高危水平,应及时对胎儿进行血清总胆红素水平检测和溶血三项试验并评估 B/A 比值,做到早诊断早治疗,预防 HDN 的发生。

参考文献

- [1] SHIN K H, LEE H J, SONG D, et al. characteristics of bilirubin according to the results of the direct antiglobulin test and its impact in hemolytic disease of the newborn [J]. Lab Med, 2019, 50(2): 138-144.
- [2] 卢春柳,苏建聪,黄剑,等.广西孕产妇 RhD 阴性血型抗 D 抗体产生与新生儿溶血病的相关性分析[J].临床输血与检验,2019,21(4):345-347.
- [3] 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.
- [4] 方声,黄邀,卢洪萍,等.脐带血血清总胆红素检测在新生儿溶血病早期诊治中的应用价值[J].实用预防医学,2017,24(4):491-494.
- [5] 李莉莉.血清总胆红素联合溶血三项试验检测在新生儿溶血病早期诊治中应用价值分析[J].健康大视野,2018,17(13):210-211.
- [6] 张力,于卫建,周世航,等.抗-Dia 引起的新生儿溶血病及家系 Diego 血型基因研究[J].中国临床医生杂志,2019,47(8):978-981.
- [7] VENKATARAMAN R, YUSUF K. Intravenous immunoglobulin in the management of a rare cause of hemolytic disease of the newborn: Anti-SARA antibodies [J]. J Neonatal Perinatal Med, 2017, 10(3): 329-332.
- [8] AL-LAWAMA M, BADRAN E, ELRIMAWI A, et al. Intravenous immunoglobulins as adjunct treatment to phototherapy in isoimmune hemolytic disease of the newborn: a retrospective case-control study [J]. J Clin Med Res, 2019, 11(11): 760-763.
- [9] 王冬梅,董伟群.溶血三项检测和抗体鉴定实验对新生儿溶血病患儿的换血治疗效果影响分析[J].中国妇幼保健,2015,30(3):372-374.
- [10] 李偲,黄林环,罗艳敏,等.宫内输血治疗红细胞同种免疫性胎儿溶血病的回顾性研究[J].中华围产医学杂志,2019,22(5):289-295.
- [11] 尹明伟,陈学军,曾智,等.母婴 ABO 血型不相合的高胆红素血症患儿新生儿溶血病确诊率的影响因素分析[J].国际检验医学杂志,2020,41(6):663-666.
- [12] 叶健,杨艳丽,耿琼花,等.脐带血总胆红素检测在新生儿溶血病早期诊治中的应用[J].宁夏医科大学学报,2017,39(10):1174-1177.
- [13] 李君,侯金友,张慧,等.临床实验室早期诊断 ABO-HDN 三种增强试验应用比较研究[J].现代检验医学杂志,2018,33(3):133-135.
- [14] 向红亮,张曙光.血清总胆红素联合溶血三项试验检测在新生儿溶血病早期诊治中的应用[J].中外医疗,2018,37(19):48-50.
- [15] 吴淑华,苗锐.150 例高胆红素血症新生儿溶血三项检测及相关影响因素分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(9):1134-1137.
- [16] 张瑜,刘玉芳,许亚莉,等.新生儿溶血病类型及抗体分布与输血疗效的分析与探讨[J].中国输血杂志,2020,33(4):342-345.
- [17] 何柏霖.2 208 例疑似新生儿溶血病血清学检测结果分析[J].国际检验医学杂志,2020,41(2):217-220.
- [18] 褚秀清.联合检测溶血三项和血清中总胆红素水平对由 ABO-新生儿溶血病引起高胆红素血症的早期诊断价值[J].中国妇幼保健,2020,35(4):677-679.
- [19] 刘帅,张晨光,申家辉.高胆红素血症患儿 ABO 新生儿溶血病发病率及其相关因素分析[J].新乡医学院学报,2016,33(6):521-523.
- [20] ZHANG F, CHEN L, SHANG S, et al. A clinical prediction rule for acute bilirubin encephalopathy in neonates with extreme hyperbilirubinemia: a retrospective cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(9): e19364.

(收稿日期:2021-01-08 修回日期:2021-08-02)