

静脉注射丙种免疫球蛋白致新生儿ABO溶血症加重1例

杨 露, 张渊韬*, 刘巧娟

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年6月13日; 录用日期: 2022年7月6日; 发布日期: 2022年7月14日

摘 要

1例以“发现皮肤黄染加重2天”之代诉入院的患儿, 在给与蓝光照射退黄治疗后, 黄疸消退不明显, 于生后第10天给与静脉注射丙种球蛋白2.5 g/次, 共使用2天, 于生后第12天复查血常规示WBC: 12.46×10^9 , Hb: 74 g/L, 血红蛋白较前明显下降, 送交叉配血发现患儿血与同血型的献血者血液无法配对, 给予输注O型洗涤红细胞后血红蛋白上升, 至121 g/L, 治疗6天痊愈出院。该病例提示, 大量输注丙种球蛋白有加重或导致溶血的可能, 考虑输注丙球时应该慎重, 对于临床上的任何用药或治疗手段, 不应只关注其治疗作用, 还应考虑其不良反应和并发症的发生。

关键词

静脉注射丙种球蛋白, 新生儿溶血, 交叉配血

A Case of Neonatal ABO Hemolysis Aggravated by Intravenous Injection of Gamma Immunoglobulin

Lu Yang, Yuantao Zhang*, Qiaojuan Liu

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 13th, 2022; accepted: Jul. 6th, 2022; published: Jul. 14th, 2022

Abstract

One case complained on behalf of “skin yellowing was found to be aggravated for 2 days”. After
*通讯作者。

blue light irradiation, jaundice did not subside significantly. On the 10th day after birth, intravenous injection of 2.5 g/time gamma globulin was given for 2 days. On the 12th day after birth, blood routine examination showed that WBC was 12.46×10^9 . Hb was 74 g/l, and hemoglobin was significantly lower than that before. It was found that the blood of the child could not be matched with that of the blood donor of the same blood type by sending cross matching blood. After infusion of type O washed red blood cells, hemoglobin increased to 121 g/l, and recovered after 6 days of treatment. This case suggests that a large amount of gamma globulin infusion may aggravate or cause hemolysis, so we should be careful when considering gamma globulin infusion. For any clinical medication or treatment, we should not only pay attention to its therapeutic effect, but also consider the occurrence of its adverse reactions and complications.

Keywords

Intravenous Gamma Globulin, Neonatal Hemolysis, Crossmatch

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

新生儿 ABO 溶血症是由血型抗原免疫后引起的同族免疫性溶血性疾病，以 ABO 溶血症最常见，约占 85.3%，属于常见的新生儿科疾病之一，主要病因是新生儿与其母体血型不合，主要发生在 O 型血孕妇所分娩的 A 型或 B 型血新生儿，第 1 胎发生该疾病的概率较高，约占 40%~50%。原因是胎儿通过胎盘接受了其母体同族免疫抗体引发的疾病[1][2]。发病后会有贫血或黄疸等症状，病情的不断进展有可能导致患儿发生严重贫血、智力低下，严重者可致死亡，存活者出生后若表现为迅速加深的黄疸，BT 高达 $255 \mu\text{mol/L}$ 以上，若未及时处理，可并发胆红素脑病，致新生儿死亡或留有智力发育迟缓、手足徐动症等后遗症[1]。不仅影响患儿的生长发育，而且会威胁其生命安全。目前临床中静脉注射丙种球蛋白是治疗新生儿溶血症的有效方式，在练惠敏等[3]研究中，研究组使用丙种球蛋白可有效改善患儿总胆红素、血红蛋白水平，快速控制病情。在李茂军等[4]研究中，丙种球蛋白治疗新生儿溶血症可显著减少换血例数，使用丙种球蛋白可使留院时间比单纯光疗组明显减少，所需光疗时间显著减少，说明在新生儿溶血症治疗中，丙种球蛋白能有效减少换血数、光疗时间和留院时间，很值得推荐。尽管丙种球蛋白疗效良好，副作用小，但近年来，也不断有病案报道 IVIG 治疗后出现交叉配血不合，出现新生儿溶血，新生儿黄疸等不良反应。本文报告静脉输注丙种球蛋白致新生儿溶血加重的血清学特点及输血治疗策略等情况。

2. 病历资料

患儿，男，第 2 胎第 2 产，胎龄 $38 + 5$ 周，因“瘢痕子宫”剖宫产娩出，出生体重 3200 g，出生史无异常，其母孕期无输血史，血型为 O 型，Rh(+)。患儿生后第 2 天发现皮肤黄染加重，化验血型为 A 型，Rh(+)，考虑新生儿 ABO 溶血病，于当地医院行蓝光退黄治疗，黄疸消退不理想，遂转入我院治疗。患儿生后 3 天查血常规：WBC: 17.63×10^9 ，Hb: 110 g/L，生后 9 天复查血常规 WBC: 23.27×10^9 ，Hb: 109 g/L，总胆红素值 215 $\mu\text{mol/L}$ ，直接胆红素值 15 $\mu\text{mol/L}$ ，间接胆红素 200 $\mu\text{mol/L}$ ，生后第 10 天给予静脉输注人免疫球蛋白 2.5 g/次，共使用 2 天，生后 12 天复查血常规示 WBC: 12.46×10^9 ，Hb: 74 g/L，血红蛋白较前明显下降，送交叉配血发现患儿血与同血型的献血者血液无法配对，给予输注 O 型洗涤红细胞后血红蛋白上升，至 121 g/L，具体血红蛋白值变化(如表 1 所示)，治疗 6 天后痊愈出院。

Table 1. Changes of blood routine levels before and after IVIG injection and blood transfusion in children 3~14 days after birth**表 1.** 患儿出生 3~14 天注射 IVIG 前后及输血后血常规水平变化

| 日龄(d) | WBC ($\times 10^9$) | RBC ($\times 10^{12}$) | HB (g/L) | Hct % | MCV fL | MCH pg | MCHC g/L |
|-------|--------------------------|-----------------------------|-------------|----------|-----------|-----------|-------------|
| 3 | 17.63 | 2.94 | 110 | 32.5 | 110.7 | 37.5 | 339 |
| 9 | 23.27 | 3.01 | 109 | 33.9 | 112.6 | 36.2 | 322 |
| 12 | 12.46 | 2.09 | 74 | 22.1 | 105.7 | 35.4 | 335 |
| 14 | 16.63 | 4.12 | 121 | 35.2 | 115.2 | 36.4 | 328 |

注：第 3、9 天系输注丙球前血常规，12 天系输注丙球后复查血常规，14 天系输注 O 型洗涤红细胞后复查血常规。

3. 血型血清学检测

母亲的血型为 O 型，患儿的血型为 A 型。患儿红细胞改良直接抗人球蛋白试验为阴性，游离抗体试验(+)，放散试验(+)，母亲、患儿血清不规则抗体试验均为阴性。将患儿血液与 5 份 A 型悬浮红细胞交叉配血，结果主侧(患儿血浆与 A 型供血者红细胞悬液作试验)呈阳性；次侧(患儿红细胞与 A 型供血者的血浆作试验)呈阴性；将患儿血液同 3 份 O 型悬浮红细胞进行交叉配血，其反应结果主侧(患儿血浆与 O 型供血者红细胞反应)呈阴性；自身对照结果呈阴性。患儿红细胞放散液与 Ac、Bc、Oo 及不规则抗体筛选细胞反应格局，其中仅与 Ac 反应呈阳性。

IVIG 性质判定试验及抗体效价检测：将同一批号的 IVIG 与盐水 1:16 稀释，稀释液与 Ac、Bc、Oc 及不规则抗体筛选细胞反应格局中仅与 Ac 呈阳性反应。经检测，此次批号的 IVIG 原液中抗 A、抗 B 效价已达到 1:36。

4. 讨论

新生儿 ABO 血型不合溶血病是指母婴血型不合所引起的免疫性溶血。典型临床病例中主要以黄疸和贫血为特点，症状可轻可重，髓外造血时可刺激肝脾肿大，严重者可引起肝功能损害。当血红蛋白急剧下降时可引起组织严重缺氧，心、肾功能损害可导致胎儿水肿[5]。临床中针对新生儿溶血病的治疗措施主要为光疗，严重时给予静脉输注丙种球蛋白、换血及输血治疗。目前大量研究认为静脉输注丙种球蛋白可减少贫血，避免换血治疗，是安全可靠的治疗方式[6] [7]。静脉输注丙种球蛋白减轻溶血的机制为：大剂量 IVIG 可与单核 - 巨噬细胞系统 Fc 受体结合，从而阻断网状内皮系统对致敏红细胞的清除，进而阻断溶血。红细胞破坏减轻后胆红素的生成减少，从而缓解高胆红素血症的进展[8]。在静脉丙球输注的适应症方面暂无明确的统一指征，有研究在不同的阈值静脉输注丙球比较减轻溶血的程度，认为达到 Bhutani 曲线第 95 百分位水平胆红素值作为应用丙种球蛋白治疗新生儿 ABO 溶血病的胆红素阈值更为合理[9]。本例患儿生后第 3 天出现明显黄疸，考虑存在可疑新生儿 ABO 溶血症，在外院单纯给予蓝光退黄治疗，胆红素值中度升高，通过观察血常规及肝功可知，患儿生后第 3 天血红蛋白 110 g/L 至第 9 天血红蛋白 109 g/L，血红蛋白无明显下降，胆红素未出现明显升高，故推测其溶血不明显，入我科时(系第 9 天)血红蛋白 109 g/L，化验血清学试验示直接抗人球蛋白试验(-)，游离抗体试验(+)，放散试验(+)，此结果提示：可证实 HDN [10]。结合患儿存在贫血，血清学试验阳性，给予输注静脉丙球 2.5 g/次，共两次，减轻溶血治疗，输注后复查血常规示血红蛋白明显下降，由输注丙球前的 109 g/L 下降至 74 g/L。拟输注洗涤同型红细胞，联系输血科，送交叉配血时发现患儿血与同血型的献血者血液无法配合，给予输注 O 型洗涤红细胞后复查血常规示血红蛋白上升至 121 g/L。查阅相关文献，既往有在大量输注丙球后出现配

血不合的报道[11][12]。主要系 IVIG 是从上千份的健康人血浆中分离提取的免疫球蛋白，内含多种抗病毒、抗细菌的抗体，且其血浆来源可含有抗-A、抗-A 抗-D 等抗体，从而有潜在的诱导红细胞破坏风险。当然，大部分人静脉输注丙球后不会出现溶血现象，主要系人群中绝大部分为分泌型 A 型或 B 型，分别含有 A 或 B 物质，可以中和部分抗体，当患者系非分泌型人群，则在大量输注含抗 A 或抗 B 抗体的丙种球蛋白时会出现红细胞破坏[13]。此外，亦和生产厂家制备丙球时所采集血浆中的 IgG 抗 A、抗 B 含量有关。此案例提示我们在输注静脉丙球时应该慎重，大量输注丙球有加重或导致溶血的可能，同时应注意新生儿大量输注丙球会增加发生 NEC 的风险[14]。因此尽管静脉输注丙球在新生儿 ABO 溶血症中疗效确切，但我们应强调输注丙球的必要性及用药适应症，临床医生在输注丙球时不应只关注其治疗作用，还应考虑其不良反应和并发症的发生。由制备厂商监测静脉丙球中抗体滴度并标明，医生在必要时监测患者的分泌类型，可以预防此类大量输注丙球后出现溶血的现象。

5. 结论

使用丙种球蛋白治疗新生儿溶血症临床疗效确切，可有效提高血红蛋白水平并降低胆红素水平，进而改善患儿的临床症状及病情。但是在使用 IVIG 时，建议对混合血浆进行游离 IgG 抗-A、抗-B 的检测，来避免因 IVIG 导致患儿发生溶血或溶血加重的风险。如果患儿发生溶血，首先应考虑暂停输注静脉丙种球蛋白，如患儿病情重，需要输血，应按照相容性输注的原则进行输血治疗从而来改善患儿的贫血症状。

参考文献

- [1] 杜雅琪. 丙种球蛋白不同时机治疗新生儿 ABO 溶血症的疗效分析[J]. 系统医学, 2021, 6(2): 111-113.
- [2] 黄杰, 乾艾娜, 甘斌, 等. 不同时机丙种球蛋白治疗新生儿 ABO 溶血症的疗效[J]. 中国继续医学教育, 2020, 12(1): 131-132.
- [3] 练惠敏. 大剂量丙种球蛋白早期应用治疗新生儿溶血症的临床效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(12): 116-117.
- [4] 李茂军, 陈昌辉, 吴青, 等. 静脉注射丙种球蛋白治疗新生儿溶血症的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(10): 1199-1204.
- [5] Delaney, M. and Matthews, D.C. (2015) Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Managing the Mother, Fetus, and Newborn. *Hematology, ASH Education Program*, 2015, 146-151.
- [6] 张慧慧, 刘蓓, 陈宇峰, 程可萍. 单次高剂量丙种球蛋白给药方式对新生儿 ABO 溶血症的临床疗效研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(24): 5652-5654.
- [7] 吴桂娥, 梁世山, 王琦凡. 大剂量丙种球蛋白治疗新生儿溶血症的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(15): 67-68.
- [8] 冯乃超, 钟雨花, 胡玲. 单剂量静脉注射用人血丙种球蛋白治疗新生儿 ABO 溶血病疗效观察[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(11): 1592-1593.
- [9] 黄华飞, 袁天明, 周向明, 等. ABO 溶血病患儿应用丙种球蛋白的胆红素阈值探讨[J]. 中国新生儿科杂志, 2013, 28(4): 230-233.
- [10] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 764-769.
- [11] 夏兵, 韩杰, 朱晓晨. 静脉注射丙种球蛋白导致新生儿溶血性黄疸 1 例[J]. 中国输血杂志, 2011, 24(6): 523-524.
- [12] 邱小兰, 钟昌瑞, 阙庆和, 等. 静脉注射丙种球蛋白导致新生儿交叉配血不合一例[J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 11(5): 390.
- [13] 章文, 吴跃平, 陈运生, 等. 患儿静脉输注丙种球蛋白后影响交叉配血 4 例[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(3): 337-338.
- [14] 胡玉莲, 夏世文. 新生儿 ABO 溶血病静脉用大剂量丙种球蛋白与坏死性小肠结肠炎的关系[J]. 中国新生儿科杂志, 2012, 27(5): 316-319.