

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.01.034

母婴血型不合新生儿溶血的血型血清学 产前预测诊断的相关要素*

侯益军 综述, 陆 华[△] 审校
(重庆医科大学附属第二医院输血科 400010)

[摘要] 随着“三胎”政策的放开,母婴血型不合新生儿溶血的发病风险上升,该疾病的发生涉及血型血清学领域多个要素,该文就这些要素如何影响该疾病的发生、发展进行简要综述。

[关键词] 血型;新生儿溶血;预测诊断

[中图法分类号] R826.2+6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)01-0158-04

Relevant elements to prenatal prediction and diagnosis of blood group serology in neonatal hemolytic disease cause by blood group incompatibility*

HOU Yijun, LU Hua[△]
(Department of Blood Transfusion, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] The risk of neonatal hemolytic disease cause by blood group incompatibility between puerpera and infant is increased, as the liberalization of the three children policy. This disease occurrence is involved the multiple factors in the blood group serology. This paper briefly reviews how these factors affect the occurrence and development of this disease.

[Key words] blood group; neonatal hemolytic disease; predictive diagnostics

母婴血型不合新生儿溶血是新生儿常见病之一,致病机制是孕产妇在相关抗原刺激下产生了针对新生儿红细胞某种抗原的抗体,并通过胎盘进入新生儿体内,引发抗原抗体反应,导致新生儿红细胞破坏,胆红素升高,进而引起一系列临床症状,严重者甚至导致婴儿残疾甚至死亡^[1]。随着国家“三胎”政策的实施,该病发病风险有所增加。目前大多数医院新生儿溶血的血型血清学产前预测诊断项目包括夫妻血型、孕妇红细胞不规则抗体筛查、鉴定及抗体效价测定,从预测结果看,与实际发病情况的符合率不甚满意,预测的准确度不高。导致不能采取及时的措施应对,或造成不必要的人力物力浪费。究其原因在于这些检测指标所涵盖的致病要素有限。现将母婴血型不合新生儿溶血的血型血清学产前预测诊断所涉及的相关要素简要综述如下。

1 血型抗原

关于抗原性质,通常情况下蛋白多肽类抗原的抗原性较糖类抗原强,Rh 血型抗原是蛋白多肽类,ABO 血型抗原则是糖类^[2];就这个因素而言,前者相关的新生儿溶血风险和严重程度较后者相对大;另外,不同性质的抗原刺激可能产生的抗体不一样,非 T 淋巴

细胞依赖性糖类抗原刺激主要产生免疫球蛋白 G2 (Immunoglobulin G2, IgG2), T 淋巴细胞依赖性蛋白类抗原刺激主要产生 IgG1、3, 抗原长期慢性刺激主要产生 IgG4^[3]。理论上讲, ABO 抗原属糖类抗原, 长期慢性刺激更易产生 IgG2、4, 而 Rh 血型抗原属蛋白多肽类抗原, 更易产生 IgG1、3, 不同 IgG 亚型导致不同的溶血活性。

关于抗原数量, 红细胞表面血型抗原数量及相对分子质量大小也会影响溶血发生的严重程度, 理论上讲, 成人红细胞 ABO 抗原数量远高于 Rh 血型抗原数量^[2]; 但新生儿 ABO 抗原发育并不完整, 而 Rh 抗原在新生儿时期已发育完全, 其数量与成人无显著差异, 因此, 相对于 ABO 血型系统, Rh 血型系统发生新生儿溶血的风险更大。ABO 血型 A 抗原的相对分子质量较 B 抗原大, 且 A 型红细胞的 A 抗原数量较 B 型红细胞表面的 B 抗原多^[4], O/A 型新生儿溶血似乎应该比 O/B 型风险更高, 但目前关于这方面的研究结论并不一致, 部分研究表明, 这两种血型的新生儿溶血发病率并无显著差异, 也有部分研究数据支持二者发病率有差异^[5-6]。可能与种族、判断标准、样本数量及统计学方法等有关, 也正好验证了该病的发生

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研资助项目(2021MSXM195)。 作者简介:侯益军(1983—),主管技师,本科,主要从事临床输血相关工作。 [△] 通信作者, E-mail:1580509532@qq.com。

是多因素综合作用的结果,任何单一要素均不构成该病发生的充分条件。

关于 Rh 血型相关的新生儿溶血,虽然我国 Rh 阴性个体比例远低于欧美人群,但由于人群中 ee 个体比例相对较高,加上长期对 Rh 血型 D 抗原以外的其他抗原关注不够,近年来,有研究表明,在人群中检出抗 E 的比例已远高于抗 D^[7];而 E 抗原是 Rh 血型系统抗原性第二强的抗原,同样能引起严重的新生儿溶血病,因此也须予以高度重视。

2 血型抗体

通常情况下,只有 IgG 抗体能通过胎盘导致母婴血型不合的新生儿溶血,所有可能产生 IgG 抗体的血型均不同程度地存在发生母婴血型不合新生儿溶血的风险。抗体与新生儿溶血风险的相关性也主要体现在两大方面。

2.1 抗体的性质

抗体的产生是一个非常复杂的免疫过程,涉及机体相关细胞对抗原的捕获、加工、递呈、B 细胞反应、主要组织相容性系统(major histocompatibility complex, MHC)的辅助信息传导等,任何一个环节均可能对母体是否产生抗体,以及产生抗体的种类、性质等产生影响^[8-9];此外,抗体基因本身的多样性,以及抗体生成从 DNA 至最终编码多肽的 mRNA 这一过程中的随机重排也是导致抗体多样性的重要因素^[10]。抗体的可变区(fragment a and b, Fab)段的多样性决定了抗体与抗原表位结合的特异性和亲和力,抗体的恒定区(fragment c, Fc)段的多态性虽然不如 Fab 段那么复杂,但也一定程度的存在, Fc 段的多态性对抗体与效应细胞的结合能力具有一定的影响,即便是 Fc 段氨基酸序列和糖基化的细微差异也可能导致不同的生物学效应^[11];根据铰链区氨基酸组成和重链二硫键的数量、位置不同, IgG 抗体可分为 IgG1、2、3、4 4 个亚型,其中 IgG1、3 与 IgG 受体的结合能力及激活补体的能力均强于 IgG2、4^[12-13]。因此, IgG1、3 是溶血的相对高风险因素。

2.2 抗体的效价

决定抗体效价的因素较复杂,存在明显的个体差异,目前认为,血型抗体效价的高低直接关系发生溶血风险的大小,效价越高发生溶血的风险越大,但效价高低与溶血事件是否发生及其严重程度并不绝对相关,无论是在临床工作中还是文献报道中均能发现部分高效价病例并不一定发生溶血,而另一部分效价并不高的病例却发生了溶血^[14];相对于单一时间点的抗体效价测定,效价的动态变化趋势可能更具有临床意义,如相关抗体的效价孕晚期较孕初期显著增高,提示溶血的风险增大,因此,产前对抗体效价进行动态监测是非常有必要的^[15]。

3 胎盘对抗体的转运能力

胎盘屏障缺损或孕初期胎盘尚未成熟的情况下 IgG 抗体可能通过扩散进入胎儿;至孕中晚期, IgG 抗

体则是通过胎盘上的新生儿 Fc 受体(neonatal Fc receptors, FcRn)介导的主动转运进入胎儿血液。这种主动转运本来是形成婴儿天然被动免疫的重要途径,但因其只对 Fc 段具有特异性识别,而对 Fab 段是非特异性的,所以,血型抗体也可通过这一途径进入胎儿血液。人类胎盘合体滋养层内部囊泡能表达 FcRn,合体滋养层与母源血液接触并内陷使 IgG 进入胞内体,然后在胞内体逐步酸化过程中 IgG 与 FcRn 紧密结合,囊泡运动至合体滋养层胎儿面与膜融合, IgG 在生理 pH 下与 FcRn 分离进入胎儿血液,而 FcRn 穿过滋养层细胞返回母体侧,然后将更多的 IgG 转运给胎儿。FcRn 与不同亚型 IgG 的结合能力是不一样的,对某些突变体甚至不能结合。除胎盘外,乳腺也能通过 FcRn 与 Fc 识别,主动转运某些 IgG 抗体进入乳液,肠上皮细胞能通过 FcRn 介导的主动转运将消化道内的 IgG 抗体转运至循环系统中。FcRn 与 IgG 抗体的铰链区结合,而 IgG 各亚型之间的差异正是在铰链区,提示 FcRn 与 IgG 各亚型的结合能力是存在差异的^[16]。

反刍动物的 FcRn α 链氨基酸与人新生儿 Fc 受体相似程度很高。有研究表明, FcRn 转运免疫球蛋白是有选择性的,在反刍动物中经 FcRn 调节,从母源血浆经乳腺屏障转运免疫球蛋白至初乳,则只有 IgG1 被转运。另外, FcRn 本身的多样性也影响其对 IgG 的转运能力。SACHS 等^[17]发现, FcRn 的启动子有一个高度可变的串联重复序列区域(variable number of tandem repeats region, VNTR),具有多态性,其中 VNTR3 纯合子个体比 VNTR2/3 杂合子个体单核细胞中 FcRn 表达高 1.66 倍; VNTR3 等位基因调控 mRNA 转录的效率是 VNTR2 等位基因的 2 倍; VNTR3 纯合子个体比 VNTR2/3 杂合子个体单核细胞 FcRn 结合 IgG 的能力强。但 FREIBERGER 等^[18]却发现,尽管胎盘对母胎 IgG1 的转运效率最高(孕期足月时胎儿循环内 IgG1 水平是孕妇的 154%),其次依次为 IgG4 (114%)、IgG3 (102%)、IgG2 (91%),但这种差异与 VNTR 的多样性并不存在统计学意义上的相关性,说明还有其他因素也对胎盘转运 IgG 过程产生了影响,这一过程的调控是非常复杂的。

4 IgG 受体(Fc receptors, FcR)

人类 FcR 有 FcR I (CD64)、FcR II (CD32)、FcR III (CD16) 3 类,其中 FcR II 有 A、B、C 3 个亚型, FcR III 有 A、B 2 个亚型。这些 FcR 在不同细胞的分布、与 IgG 抗体的结合能力、后续的生物效应均不一样。FcR I 多表达在骨髓源细胞,如单核巨噬细胞和 CD34⁺ 祖细胞等,属于高亲和力受体,但 FcR I 多被游离的 IgG 占据,所以,对红细胞破坏的贡献并不大; FcR II 属中度亲和力受体, FcR II A 表达在单核巨噬细胞、中性粒细胞和血小板,是激活免疫细胞内吞作用、吞噬作用、抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, AD-

CC) 的主要受体,单核吞噬细胞对致敏红细胞的破坏也主要是通过这个受体介导的;FcR II C 则主要表达在自然杀伤(natural killer,NK)细胞,介导 NK 细胞的杀伤作用;FcR II B 包含 FcR II B 1、2 两个亚型,主要表达在 B 淋巴细胞、嗜碱粒细胞、肥大细胞、单核细胞、巨噬细胞和树突细胞,FcR II B 是抑制性受体;FcR III 属低亲和力受体,FcR III A 表达在 NK 细胞、部分 T 淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞,其中巨噬细胞表达量较低;FcR III B 只表达于中性粒细胞,参与脱粒和活性氧中间体的产生。各型 FcR 与 IgG1、3 均具有较强的结合力,但 IgG1 与 FcR II A/B 亚型的结合力弱于 IgG3;IgG2 只与 FcR II A-FcR II A 等位基因 131 位为组氨酸的结合力较强;IgG4 与 FcR I 具有一定的结合力,而与其他 FcR 结合力较弱^[19-20]。

5 效应细胞

母婴血型不合新生儿溶血的效应细胞主要包括单核吞噬细胞和补体系统,前者主要造成管外溶血,后者主要造成管内溶血。

单核吞噬细胞表面分布的 FcR 种类、数量、MHC 系统相关的辅助功能均会影响对抗原抗体的捕获能力。而单核吞噬细胞体内的各种溶酶体酶、溶菌酶、髓过氧化物酶活性又影响对内吞细胞的溶解作用。无论是 FcR 表达还是胞内酶的活性,目前要么缺乏简单、有效的方法,要么成本较高,难以推广应用。单层单核吞噬细胞吞噬实验能一并检测这两方面的功能,但该试验所需时间较长(24 h 左右),只能反映发生管外溶血的风险,且所用的单核吞噬细胞是细胞株,并不能完全反应患者体内单核吞噬细胞的活性,尽管有文献报道,该试验对母婴血型不合新生儿溶血病的预测准确率高达 80% 左右,但至今并未得到广泛应用^[21-22]。

除单核吞噬细胞外,补体也是影响溶血程度的一个重要效应细胞成分:(1)不同亚型 IgG 抗体激活补体的能力有差异。虽然 IgG 抗体的补体激活能力不如 IgM 抗体,但 IgG1、3 均具有一定的补体激活能力,其他两个亚型的补体激活能力则较弱,甚至没有^[23];(2)不同个体补体活性也存在差异;(3)补体的免疫调节作用也能影响溶血的程度,如 C3b/CR1 能协同增强吞噬细胞对免疫复合物的吞噬作用,进而增加致敏红细胞的破坏速度和程度^[24]。

6 血型物质

部分红细胞血型系统中,如 ABO、Lewis、Ii、Hh 等抗原除表达在红细胞表面外,某些个体在其体液中存在可溶性的相同或相似抗原,这样的个体成为分泌性个体,反之,在体液中找不到相应可溶性抗原的个体则成为非分泌性个体。分泌性个体由于血浆中存在可溶性抗原,当血浆中出现对应的抗体时部分抗体可被这些可溶性抗原中和,减少了红细胞被致敏的机会,进而在一定程度上保护了红细胞,降低了发生溶血的风险^[25-26]。

综上所述,母婴血型不合新生儿溶血是一个复杂的病理过程,其涉及的因素和环节较多,包括但不限于本文所述内容,所以,单凭某一个或几个因素预测该疾病发生风险的准确率较低,只有尽可能多地获取相关指标,并将这些指标科学整合,建立综合预测诊断系统,才能有效提高预测诊断的准确率,为临床医师及时、准确采取相应措施获得尽可能好的诊疗效果提供可靠的信息。

参考文献

- [1] VAN KLIVK J M, VAN VEEN S J, SMITS-WINTJENS V E, et al. Immunoglobulins in neonates with rhesus hemolytic disease of the fetus and newborn: long-term outcome in a randomized trial [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2016, 39 (3): 209-213.
- [2] 张印则,徐华,周华友. 红细胞血型原理与检测策略[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2019.
- [3] PONE E J, ZHANG J, MAI T, et al. BCR-signalling synergizes with TLR-signalling for induction of AID and immunoglobulin class-switching through the non-canonical NF- κ B pathway[J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 767.
- [4] 高峰. 临床输血与检验[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2008.
- [5] BEL HADJ I, BOUKHRIS R, KHALSI F, et al. ABO hemolytic disease of newborn: Does newborn's blood group a risk factor? [J]. *Tunis Med*, 2019, 97(3): 455-460.
- [6] MATTEOCCI A, DE ROSA A, BUFFONE E, et al. Retrospective analysis of HDFN due to ABO incompatibility in a single institution over 6 years [J]. *Transfus Med*, 2019, 29 (3): 197-201.
- [7] 范贞,乔静,庞新丰,等. Rh 血型不合的新生儿溶血病与不规则抗体相关性分析[J]. *国际遗传学杂志*, 2021, 44(1): 20-23.
- [8] CYSTER J G, ALLEN C D C. B Cell Responses: Cell Interaction Dynamics and Decisions [J]. *Cell*, 2019, 177(3): 524-540.
- [9] KAUFMANN S H E. Immunology's Coming of Age [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 684.
- [10] TONEGAWA S. Somatic generation of antibody diversity [J]. *Nature*, 1983, 302(5099): 575-581.
- [11] WANG T T, RAVETCH J V. Ravetch. Functional diversification of IgGs through Fc glycosylation [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(9): 3492-3498.
- [12] 马印图,王更银,李焯,等. 母婴血型不合新生儿溶血病 IgG 抗体亚型分析[J]. *临床输血与检*

验,2020,22(3):269-272.

- [13] BRUHNS P, IANNASCOLI B, ENGLAND P, et al. Specificity and affinity of human Fc receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses[J]. *Blood*, 2009, 113(16): 3716-3725.
- [14] DAS S, SHASTRY S, CHAKRAVARTHY P K, et al. Clinical implication of immunohaematological tests in ABO haemolytic disease of newborn: revisiting an old disease[J]. *Transfus Med*, 2021, 31(1): 30-35.
- [15] 吴远军, 隗伏冰, 杨勇. 胎儿及新生儿免疫溶血性疾病研究进展[J]. *中华围产医学杂志*, 2020, 23(1): 44-51.
- [16] ROOPENIAN D C, AKILESH S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age[J]. *nature reviews immunology*, 2007, 7(9): 715-725.
- [17] SACHS U J, SOCHER I, BRAEUNLICH C G, et al. A variable number of tandem repeats polymorphism influences the transcriptional activity of the neonatal Fc receptor alpha-chain promoter[J]. *Immunology*, 2006, 119(1): 83-89.
- [18] FREIBERGER T, RAVCUKOVÁ B, GRODECKÁ L, et al. No association of FCRN promoter VNTR polymorphism with the rate of maternal-fetal IgG transfer[J]. *J Reprod Immunol*, 2010, 85(2): 193-197.
- [19] BRUHNS P, JÖNSSON F. Mouse and human FcR effector functions[J]. *Immunol Rev*, 2015, 268(1): 25-51.
- [20] BOURNAZOS S. IgG Fc Receptors: Evolutionary Considerations[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2019, 423(1): 1-11.
- [21] TONG T N, BRABCH D R. Branch. Use of a Monocyte Monolayer Assay to Evaluate Fcγ Receptor-mediated Phagocytosis[J]. *J Vis Exp*, 2017(119): 55039.
- [22] 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): 20-28.
- [23] 邵媛媛, 邵宗鸿. IgG 亚型与部分血液系统疾病的相关性[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(1): 274-277.
- [24] TAYLOR R P, LINDORFER M A. Mechanisms of Complement-Mediated Damage in Hematological Disorders[J]. *Semin Hematol*, 2018, 55(3): 118-123.
- [25] PADMORE R. Possible mechanisms for intravenous immunoglobulin-associated hemolysis: clues obtained from review of clinical case reports[J]. *Transfusion*, 2015, 55(Suppl 2): 59-64.
- [26] BYRNE K M, MERCADO C M C, NNABUE T N, et al. Inhibition of blood group antibodies by soluble substances [J]. *Immunohematology*, 2019, 35(1): 19-22.

(收稿日期:2021-04-22 修回日期:2021-08-27)

(上接第 157 页)

- [31] LADAK S S, ROEBUCK E, POWELL J, et al. The Role of miR-200b-3p in Modulating TGF-β1-induced Injury in Human Bronchial Epithelial Cells [J]. *Transplantation*, 2019, 103(11): 2275-2286.
- [32] MA H, LU L, XIA H, et al. Circ0061052 regulation of FoxC1/Snail pathway via miR-515-5p is involved in the epithelial-mesenchymal transition of epithelial cells during cigarette smoke-induced airway remodeling[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 746: 141181.
- [33] SOHAL S S, REID D, SOLTANI A, et al. Reticular basement membrane fragmentation and potential epithelial mesenchymal transition is exaggerated in the airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respirology*, 2010, 15(6): 930-938.
- [34] GOHY S T, HUPIN C, FREGIMILICKA C, et al. Imprinting of the COPD airway epithelium for dedifferentiation and mesenchymal transition[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(5): 1258-1272.
- [35] NISHIOKA M, VENKATESAN N, DESSALLE K, et al. Fibroblast-epithelial cell interactions drive epithelial-mesenchymal transition differently in cells from normal and COPD patients[J]. *Respir Res*, 2015, 16(1): 72.

(收稿日期:2021-04-26 修回日期:2021-09-16)