

溶血三项网织红细胞及血清总胆红素联合检测 对新生儿溶血病的诊断价值

夏帮坤 张杏杏 刘婷婷

【摘要】目的 探究溶血三项、网织红细胞及血清总胆红素联合检测对新生儿溶血病(HDN)的早期诊断价值。**方法** 回顾性分析2020年2月至2021年12月阜阳市人民医院收治的136例疑似HDN新生儿的临床资料。依据临床诊断结果分为HDN组102例和非HDN组34例。以临床诊断为标准,计算溶血三项诊断HDN的灵敏度、特异度。比较两组患儿网织红细胞、血清总胆红素水平。绘制溶血三项、网织红细胞及血清总胆红素单检及三者联合检测诊断HDN的受试者工作特征(ROC)曲线,比较上述各项指标曲线下面积(AUC)。**结果** 溶血三项诊断HDN的灵敏度、特异度分别为90.20%、67.65%。HDN组网织红细胞、血清总胆红素水平均高于非HDN组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC分析显示,网织红细胞与血清总胆红素对HDN早期诊断的最佳截断点分别为5.06%、200.43 $\mu\text{mol/L}$,溶血三项、网织红细胞与血清总胆红素三者联合检测的灵敏度、特异度及AUC分别为96.08%、88.24%、0.937。**结论** 溶血三项、网织红细胞及血清总胆红素三者联合对HDN的诊断效能较高,可作为临床HDN早期诊断的重要参考指标。

【关键词】 溶血三项;网织红细胞;总胆红素;新生儿溶血病;诊断

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.11.019

新生儿溶血病(hemolytic disease of the newborn, HDN)指由于母婴血型不合,母体产生的血型抗体通过胎盘与胎儿体内的血型抗原结合而发生的免疫性溶血病变,若不及时治疗,可能会诱发新生儿胆汁粘稠综合征等疾病,严重威胁患儿的生命健康^[1-2]。目前,临床常通过溶血三项对HDN进行诊断,临床参考价值较高。研究^[3-5]显示,因溶血三项易受血液抽取时间、存

放条件等因素的影响,通过单一检测溶血三项诊断HDN存在一定的缺陷。网织红细胞、血清总胆红素水平为临床评估新生儿黄疸、进行性贫血的常用指标,有研究^[6-7]发现,网织红细胞、血清总胆红素对HDN的诊断具有一定的积极作用。本文以136例疑似HDN的新生儿为研究对象,探讨溶血三项、网织红细胞及血清总胆红素三者联合检测对HDN的诊断价值,旨在临

作者单位:236000 安徽阜阳 阜阳市人民医院输血科

2021, 61(16):6-10.

- [11] CHEN Y, HE Y, ZHOU H. The potential role of lncRNAs in diabetes and diabetic microvascular complications [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2021, 67(7):659-668.
- [12] WANG H, XIA Y, ZHANG Y. Diagnostic significance of serum lncRNA HOTAIR and its predictive value for the development of chronic complications in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocr J*, 2020, 13(1):97-103.
- [13] WANG S, YI P, WANG N, et al. LncRNA TUG1/miR-29c-3p/SIRT1 axis regulates endoplasmic reticulum stress-mediated renal epithelial cells injury in diabetic nephropathy model in vitro [J]. *PLoS One*, 2021, 16(6):2761-2769.
- [14] MENG D, WU L, LI Z, et al. LncRNA TUG1 ameliorates diabetic nephropathy via inhibition of PU.1/RTN1 signaling pathway [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 1(6):699-705.
- [15] PASCHOU SA, SIASOS G, KATSIKI N, et al. The role of

microRNAs in the development of type 2 diabetes complications [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(46):5969-5979.

- [16] 孙志兵, 杨娟. 2型糖尿病患者血清miR320表达与糖尿病视网膜病变的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(5):344-348.
- [17] WANG Y, LIU L, PENG W, et al. Ski-related novel protein suppresses the development of diabetic nephropathy by modulating transforming growth factor-beta signaling and microRNA-21 expression [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10):17925-17936.
- [18] 鲁冰, 任东升, 王松. 三种微小RNA在糖尿病肾脏疾病肾纤维化患者中的水平变化及临床应用研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(3):189-193.

(2021-11-26收稿)

(本文编校:张迪,周雪春,闵敏)

床探寻便捷、有效的 HDN 诊断方法提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析阜阳市人民医院 2020 年 2 月至 2021 年 12 月收治的 136 例疑似 HDN 的新生儿患者的临床资料,其中男患儿 74 例,女患儿 62 例;日龄 2 h~20 d,平均(6.91±1.85)d;血型:A 型 61 例,B 型 44 例,O 型 31 例;以临床诊断为标准,分为 HDN 组(102 例)和非 HDN 组(34 例),HDN 组:男患儿 52 例,女患儿 50 例;日龄 2 h~18 d,平均(6.83±1.62)d;非 HDN 组:男患儿 22 例,女患儿 12 例;日龄 2 h~20 d,平均(7.16±1.94)d;两组基线资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:HDN 患儿符合临床诊断标准^[9];依据溶血三项检测结果并结合临床黄疸、贫血症状确诊;男患儿日龄<28 d;母亲血型均为 O 型 RhD 阳性,且新生儿血型与母亲血型不合;单胎妊娠;患儿家属对本研究知情同意。排除标准:颅内出血、头颅血肿史者;先天性胆/肝系统疾病;合并严重感染或重要脏器功能不全者。

1.2 方法 比较两组网织红细胞、血清总胆红素水平;绘制溶血三项、网织红细胞及血清总胆红素单检及三者联合检测诊断 HDN 的受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线,比较上述各指标的曲线下面积(area under the curve,AUC)。

1.2.1 溶血三项检测 抽取所有研究对象静脉血 2 mL,采用酸放散法并使用抗人球蛋白检测卡、人

ABO 血型正/反定型及 Rh(D)血型检测卡、专用检测卡离心机及 37℃ 试剂卡孵育器依次行直抗试验、游离试验及释放试验,试剂盒均购于长春博迅生物技术公司;溶血三项判定 HDN^[8]:溶血三项检测结果均为阴性[直抗试验(-)、游离试验(-)、释放试验(-)],可判定为 HDN;仅直抗或游离试验单项阳性,可判定为疑似 HDN;释放试验阳性或任何两项或两项以上阳性,可判定为非 HDN。

1.2.2 网织红细胞及总胆红素检测 采用全自动血液分析仪(型号:迈瑞 bc-6900,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测网织红细胞计数。采用全自动生化分析仪(型号:XC8001,四川新健康成生物股份有限公司)检测血清总胆红素水平(重氮法)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料用频数或率表示,行 χ^2 检验。采用 MedCalc 软件软件,绘制 ROC 曲线,ROC 曲线绘制计数分类资料时,将计数资料进行转化,以 AUC 评价诊断价值,AUC 比较采用非参数 Mann-Whitney U 秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 溶血三项检测与临床诊断 HDN 结果比较 依据溶血三项检测结果,诊断 HDN 患儿 103 例,非 HDN 患儿 33 例。溶血三项诊断 HDN 的灵敏度、特异度分别为 90.20%(92/102)、67.65%(23/34)。见表 1、2。

表 1 溶血三项检测结果

检测结果	直接抗人球蛋白试验	游离试验	释放试验	检出例数	阳性检出率(%)
HDN				103	75.74
	+	+	+	21	15.44
	-	-	+	25	18.38
	-	+	+	54	39.71
	+	-	+	3	2.21
非 HDN	-	-	-	33	24.26

表 2 溶血三项检测与临床确诊 HDN 结果比较

检查方法	检查结果	临床诊断	
		HDN($n=102$)	非 HDN($n=34$)
溶血三项	HDN	92	11
	非 HDN	10	23

2.2 两组患儿网织红细胞、血清总胆红素水平比较 HDN 组网织红细胞、血清总胆红素水平平均高于非 HDN 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿网织红细胞、血清总胆红素水平比较

组别	例数	网织红细胞(%)	总胆红素($\mu\text{mol/L}$)
HDN 组	102	6.84±1.23	235.76±74.82
非 HDN 组	34	3.52±0.84	168.45±54.32
t 值		14.625	4.833
P 值		<0.001	<0.001

2.3 溶血三项、网织红细胞及血清总胆红素单检及三者联合检测对 HDN 的诊断价值 绘制溶血三项、网织红细胞及血清总胆红素联合检测诊断 HDN 的 ROC 曲线[病理诊断为 HDN 以 1 表示,病理诊断为非 HDN 以

0 表示;溶血三项检测结果为真阳(病理诊断为 HDN,溶血三项检测结果也为 HDN)用 1 表示,真阴用 0 表示(病理诊断为非 HDN,溶血三项检测结果也为非 HDN),假阳用 0 表示(病理诊断为 HDN,而溶血三项检测结果为非 HDN),假阴(病理诊断为非 HDN,而溶血三项检测结果为 HDN)用 1 表示],结果显示,网织红细胞与血清总胆红素对 HDN 早期诊断的最佳截断点分别为 5.06 %、200.43 μmol/L,溶血三项、网织红细胞与血清总胆红素三者联合的灵敏度、特异度及 AUC 分别为 96.08 %、88.24% 和 0.937。见图 1、表 4。

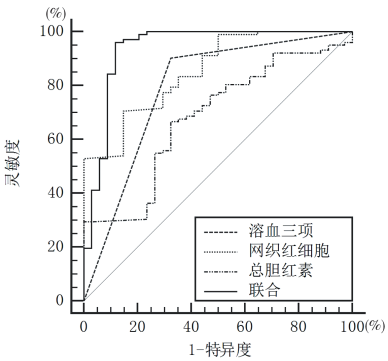


图 1 溶血三项、网织红细胞与血清总胆红素联合检测诊断 HDN 的 ROC

表 4 溶血三项、网织红细胞及血清总胆红素联合对 HDN 诊断的 ROC 分析

检测指标	最佳截断点	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95% CI
溶血三项	—	90.20 (92/102)	67.65 (23/34)	0.789	0.711 ~ 0.854
网织红细胞 (%)	5.06	81.37 (83/102)	61.76 (21/34)	0.855	0.784 ~ 0.909
总胆红素 (μmol/L)	200.43	66.67 (68/102)	64.71 (22/34)	0.680	0.596 ~ 0.758
上述三者联合检测	—	96.08 (98/102)	88.24 (30/34)	0.937	0.883 ~ 0.972

注:AUC 为曲线下面积。

3 讨论

HDN 是致使新生儿病理性黄疸常见病因,病因主要为妊娠或分娩过程中母亲免疫球蛋白 G 抗体由胎盘进入胎儿体内而引发机体免疫反应,致使红细胞生理结构被破坏^[10-12]。临床多依赖溶血三项试验结果诊断 HDN,但单一依据溶血三项诊断的准确度有待提高^[13]。研究^[14]发现,网织红细胞、血清总胆红素均与 HDN 的发生发展有关。本文探讨溶血三项联合网织红细胞、血清总胆红素检测对 HDN 的早期诊断价值,旨在提高临床早期诊断 HDN 的思路及提高诊断准确性提供参考依据。

本研究显示,溶血三项诊断 HDN 的灵敏度、特异度分别为 90.20%、67.65%,提示溶血三项检测结果中存在假阴性情况,有漏诊风险,与江蓝玉等^[15]研究结果相近,分析原因可能是由于血液抽取时间、抽血后样本保存时间、检测操作等因素的影响^[16]。本研究发现,HDN 组网织红细胞、血清总胆红素水平均高于非 HDN 组($P < 0.05$),表明 HDN 患儿网织红细胞、血清总胆红素水平明显偏高。分析原因:网织红细胞为一种不成熟的细胞,其水平可直接反映骨髓红细胞的生成能力,且还与 HDN 的发生具有一定的相关性^[17]。HDN 早期症状多表现为黄疸,新生儿机体中血清总胆红素可明显升高;同时新生儿出生后由于自身清除胆红素的能力较低,致使血液中胆红素未能得到及时清除而聚集,近而致使 HDN 血清总胆红素水平异常偏

高^[18-19]。ROC 分析显示,网织红细胞与血清总胆红素对 HDN 早期诊断的最佳截断点分别为 5.06%、200.43 μmol/L,溶血三项、网织红细胞与血清总胆红素三者联合检测的灵敏度、特异度及 AUC 分别为 96.08%、88.24% 和 0.937,提示溶血三项、网织红细胞及血清总胆红素联合检测诊断 HDN 有较高的诊断价值。此可能是溶血三项主要包括直抗试验、游离试验及释放试验,其中释放试验为三项中较为重要的,由于其采用间接的检测方法具有较高的准确度,阳性即可诊断^[20]。网织红细胞为血液中新生红细胞的标志,能够反映骨髓红系的生成状态,同时也是新生红细胞的标志^[21]。在新生儿期过高的血清总胆红素水平可致使胆红素在体内蓄积,并透过血脑屏障沉积于神经系统中,其毒性常会致使基底神经节、海马、及下丘脑神经核坏死,且可对中枢神经系统的髓鞘造成一定的损伤,同时还可能严重影响神经元的正常能量代谢^[22]。

综上所述,溶血三项联合网织红细胞与血清总胆红素对 HDN 早期诊断效能较高,可作为临床 HDN 早期诊断的重要参考指标,建议在临床中对疑似 HDN 患儿进行溶血三项检测的同时,还应加强对网织红细胞、血清总胆红素,以提高临床诊断的准确性。由于本研究样本量不大,对结果可能有一定的偏倚,拟在后续的研究中扩大样本量,对本结果进行近一步的验证。

参考文献

[1] JACKSON M E, BAKER J M. Hemolytic disease of the fetus

- and newborn: historical and current state [J]. Clin Lab Med, 2021, 41(1):133-151.
- [2] DAJAK S, IPAVEC N, CUK M, et al. The Outcome of hemolytic disease of the fetus and newborn caused by anti-rh17 antibody: analysis of three cases and review of the literature [J]. Transfus Med Hemother, 2020, 47(3):264-271.
- [3] 王玲. 脐血胆红素联合溶血三项检查对新生儿 ABO 溶血病及高胆红素血症的预测价值分析[J]. 中外医疗, 2021, 40(12):31-33, 113.
- [4] PEGORARO V, URBINATI D, VISSER G, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: a preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children [J]. PLoS One, 2020, 15(7):807-813.
- [5] MYLE A K, AL-KHATTABI G H. Hemolytic disease of the newborn: a review of current trends and prospects [J]. Pediatric Health Med Ther, 2021, 12(9):491-498.
- [6] 曹璐, 陈智聪, 张楠, 等. 溶血三项联合网织红细胞参数在新生儿溶血病早期诊断中的应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(23):4512-4514.
- [7] 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.
- [8] 蔡晓红, 王学锋. 胎儿新生儿溶血病的实验诊断[J]. 诊断学理论与实践, 2015, 14(6):507-510.
- [9] 黄海东, 周美华, 徐慧芳, 等. 228 例疑似新生儿溶血病患儿相关试验结果分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(19):2819-2820.
- [10] GUPTA G K, BALBUENA-MERLE R, HENDRICKSON J E, et al. Immunohematologic aspects of alloimmunization and alloantibody detection: a focus on pregnancy and hemolytic disease of the fetus and newborn [J]. Transfus Apher Sci, 2020, 59(5):46-51.
- [11] 陈为俊. 新生儿溶血病血清学检测及相关指标分析[D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [12] ALSHEHRI A A, JACKSON D E. Non-invasive prenatal fetal blood group genotype and its application in the management of hemolytic disease of fetus and newborn: systematic review and meta-analysis [J]. Transfus Med Rev, 2021, 35(2):85-94.
- [13] 刘磊, 李玉云, 陈珂, 胡文文, 刘寅寅. 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.
- [14] 屠佳燕, 孙健琦, 吴瑾惠, 等. 血红蛋白和网织红细胞指标对 ABO 新生儿溶血病的临床预测意义[J]. 中国输血杂志, 2020, 33(5):476-478.
- [15] 江蓝玉, 方莉敏, 朱瑜, 等. 溶血三项联合血清总胆红素检测对新生儿溶血病早期诊断的临床价值[J]. 医疗装备, 2021, 34(13):50-52.
- [16] 曹璐, 陈智聪, 张楠, 等. 溶血三项联合网织红细胞参数在新生儿溶血病早期诊断中的应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(23):4512-4514.
- [17] 肖成, 谭建玲, 李江, 等. 新生儿 ABO 溶血病与血液检测指标相关性的分析[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(4):117-120.
- [18] 李素仙, 李素萍, 司亚丽. 网织红细胞及血清总胆红素在新生儿溶血病早期诊断中的应用价值[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(22):3705-3708.
- [19] 陈卓瑶, 邓秋连, 黄映红, 等. 溶血三项检测血清总胆红素及 IgG 抗体效价与新生儿 ABO 溶血病的关系探讨[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(8):1069-1072.
- [20] OHTO H, DENOMME G A, ITO S, et al. Three non-classical mechanisms for anemic disease of the fetus and newborn, based on maternal anti-Kell, anti-Ge3, anti-M, and anti-Jr(a) cases [J]. Transfus Apher Sci, 2020, 59(5):49-53.
- [21] AGRAWAL A, HUSSAIN K S, KUMAR A. Minor blood group incompatibility due to blood groups other than Rh(D) leading to hemolytic disease of fetus and newborn: a need for routine antibody screening during pregnancy [J]. Intractable Rare Dis Res, 2020, 9(1):43-47.
- [22] 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.

(2022-05-12 收稿)

(本文编校:刘菲,胡欣)