

本文引用格式:蒋先孝,朱乐乐,杨劲.血液中MCV B/A比值和IgG3抗体对ABO新生儿溶血病致高胆红素血症的预测价值[J].安徽医学,2024,45(6):732-736.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.06.012

· 临床医学 ·

血液中MCV B/A比值和IgG3抗体对ABO新生儿溶血病致高胆红素血症的预测价值

蒋先孝 朱乐乐 杨 劲

[摘要] 目的 探讨血液学指标对ABO新生儿溶血病(ABO-HDN)致高胆红素血症的预测价值。方法 选取2019年1月至2023年3月于合肥市第二人民医院确诊为ABO-HDN的244例患儿为研究对象,根据新生儿小时胆红素列线图95%分位胆红素值,分为高危组(101例)和非高危组(143例)。通过单因素和二元logistic回归分析致高胆红素血症的危险因素,运用受试者工作特征(ROC)曲线和曲线下面积(AUC)计算红细胞平均体积、血清总胆红素与清蛋白比值(B/A比值)、血浆免疫球蛋白3(IgG3)抗体单独及联合预测能力。结果 两组红细胞平均体积、红细胞分布宽度、血清B/A比值、IgG1、IgG3、新生儿血型、光疗天数比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。二元logistic分析显示,红细胞平均体积($OR=1.077, 95\%CI: 1.000 \sim 1.159$)、血清B/A比值($OR=1.890, 95\%CI: 1.542 \sim 2.316$)和IgG3抗体($OR=1.583, 95\%CI: 1.031 \sim 2.430$)是ABO-HDN致高胆红素血症的危险因素($P<0.05$)。ROC曲线结果显示,红细胞平均体积、B/A比值预测ABO-HDN致高胆红素血症的最佳截断值为104.25 fL和7.87。根据危险因素构建ABO-HDN致高胆红素血症联合预测模型,红细胞平均体积+血清B/A值+IgG3抗体联合预测的AUC值最大,为0.823。结论 红细胞平均体积 >104.25 fL、血清B/A比值 >7.87 和IgG3抗体是ABO-HDN致高胆红素血症发生的重要因素。

[关键词] 红细胞平均体积;血清总胆红素与清蛋白比值;血浆免疫球蛋白3抗体;ABO新生儿溶血病致高胆红素血症
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.06.012

ABO新生儿溶血病(ABO hemolytic disease of the newborn, ABO-HDN)是母胎ABO血型不相合,胎儿遗传父亲的血型物质刺激母体产生抗A/抗B的免疫球蛋白G类(immunoglobulin G, IgG)抗体,该抗体通过胎盘致敏破坏胎儿红细胞,导致同种免疫溶血性疾病^[1],其发病率在新生儿溶血病(hemolytic disease of the newborn, HDN)占比达85.3%^[2],临床表现为不同程度黄疸贫血,少数严重发展为核黄疸,造成听力损失、锥体外系功能障碍、眼肌麻痹等症状^[3]。虽然ABO-HDN症状普遍较轻,但以未结合胆红素(unconjugated bilirubin, UCB)异常增高的胆红素血症可引起核黄疸等神经系统不可逆损伤,在我国统计的33个三级护理转诊中心急性胆红素脑病约占4.8%^[4],因此,及时识别ABO-HDN致高胆红素血症具有重要意义。总胆红素与清蛋白比值(bilirubin to albumin ratio, B/A)对高胆红素血症特别是胆红素脑病预测被证实具有价值^[5-6],红细胞平均体积(mean corpuscular volume, MCV)和IgG3抗体在ABO-HDN致高胆红素血症相关报道较少。为探讨MCV、B/A、IgG3抗体及联合检测对ABO-HDN致高胆

红素血症的预测价值,本文回顾性分析在合肥市第二人民医院诊断为ABO-HDN患儿的基础资料,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2023年3月合肥市第二人民医院收治的244例ABO-HDN患儿为研究对象,男性患儿123例,女性患儿121例,入院日龄1~16 d。根据专家共识^[8]中新生儿小时胆红素列线图进行分组, $\geq 95\%$ 分位为高危组(101例), $< 95\%$ 分位为非高危组(143例)。纳入标准:①符合ABO-HDN诊断标准^[7]者;②患儿年龄 < 28 d者;③母亲血型为O型者。排除标准:①合并ABO系统外的HDN者;②其他可发生高胆红素血症疾病,如先天性肝胆疾病、败血症、巨大头颅血肿、G6PD缺乏症、代谢性酸中毒等者;③母亲合并糖尿病等妊娠并发症者;④孕龄 < 35 周者;⑤资料不全者。本研究通过合肥市第二人民医院伦理委员会批准(伦理编号:2022yyb015)。

1.2 方法

基金项目:芜湖市科学技术局2022年创新环境(软科学)研究项目(编号:2022rkx23)

作者单位:230011 安徽合肥 合肥市第二人民医院输血科(蒋先孝,杨劲)

241004 安徽芜湖 皖南医学院第一附属医院(弋矶山医院)健康管理中心(朱乐乐)

通信作者:杨劲,16571243@gg.com

1.2.1 资料收集 采用病案浏览器(联众数字)对 ABO-HDN 患儿资料进行汇总收集。一般资料:性别、入院日龄、生产方式、孕产史、喂养方式、母亲年龄、怀孕天数、首次黄疸时间、住院天数、光疗天数。实验室检查:红细胞计数(red blood cell count, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、MCV、红细胞分布宽度(red blood cell volume distribution width, RDW)、B/A、溶血三项、患儿血型、患儿血浆 IgG 抗体。

1.2.2 仪器与试剂 全自动生化免疫仪(AU5800, 贝克曼公司), 全自动血常规分析仪(BC-6900, 迈瑞医疗), 新生儿 ABO、RhD 血型检测卡(微柱凝胶)、抗人球蛋白检测卡、人 IgG1、IgG3 抗体(微柱凝胶法)检测卡(批号:SY20230101)、BX-1 型样本释放剂(长春博讯), A₁BO 反定型红细胞、样本释放剂(2-巯基乙醇)均来自上海血液生物医药公司, TD-A 型微柱凝胶卡专用医用离心机、FYQ 型试剂卡孵育器(长春博研), LC-10C 低速离心机(安徽中科中佳公司)。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 22.0 软件进行数据分析, 采用 Shapiro-Wilk 检验做正态性分析, 符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数比较采用独立样本 *t* 检验; 不符合正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料以频数或率表示, 采用 χ^2 检验。运用二元 logistic 回归分析 ABO-HDN 致高胆红素血症的危险因素, 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线, 根据曲线下面积(area under the curve, AUC)选择最佳预测模型, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床资料比较 与非高危组相比, 高危组患儿 A 型血型占比更高, 两组患儿光疗天数、MCV、RDW、B/A 比值、IgG1 抗体、IgG3 抗体比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿临床资料比较

因素	非高危组(<i>n</i> =143)	高危组(<i>n</i> =101)	$\chi^2/Z/t$ 值	<i>P</i> 值
入院日龄(d)	3.00(2.00, 4.00)	3.00(2.00, 4.00)	-1.134	0.257
性别(男/女, 例)	72/71	51/50	0.001	0.982
患儿血型(A 型/B 型, 例)	65/78	60/41	4.611	0.032
直接抗人球试验(阴性/阳性, 例)	130/13	95/6	0.818	0.366
游离抗体试验(阴性/阳性, 例)	69/74	41/60	1.402	0.236
生产方式(顺产/剖宫产, 例)	98/45	72/29	0.213	0.645
怀孕次数(次)	2.00(1.00, 3.00)	2.00(1.00, 3.00)	-0.581	0.561
分娩次数(次)	1.00(1.00, 2.00)	1.00(1.00, 2.00)	-0.387	0.699
喂养方式[例(%)]			2.666	0.264
母乳喂养	34(23.78)	31(30.69)		
人工喂养	53(37.06)	40(39.60)		
混合喂养	56(39.16)	30(29.70)		
母亲年龄(岁)	28.00(26.00, 31.00)	28.00(26.00, 31.00)	-0.445	0.656
怀孕天数(d)	275.00(270.00, 280.00)	273.00(268.50, 280.50)	-0.782	0.434
黄疸出现天数(d)	2.00(1.00, 3.00)	2.00(1.00, 3.00)	-0.548	0.584
住院天数(d)	5.00(4.00, 6.00)	5.00(5.00, 6.00)	-0.585	0.558
光疗天数(d)	3.00(2.00, 4.00)	3.00(2.00, 4.00)	-2.965	0.003
RBC($\times 10^{12}/L$)	4.55 \pm 0.76	4.42 \pm 0.67	0.355	0.723
Hb(g/L)	157.90 \pm 24.67	158.33 \pm 22.83	-0.137	0.891
MCV(fL)	105.80(102.70, 109.00)	108.00(105.50, 111.15)	-3.795	<0.001
RDW(%)	15.10(14.50, 16.10)	15.40(14.80, 16.50)	-2.236	0.025
B/A	6.20 \pm 1.53	8.37 \pm 1.99	-9.608	<0.001
IgG1 抗体	1.00(0.00, 2.00)	1.00(0.00, 2.00)	-2.712	0.007
IgG3 抗体	1.00(0.00, 1.00)	1.00(1.00, 2.00)	-4.805	<0.001

注:RBC 为红细胞计数, Hb 为血红蛋白, MCV 为红细胞平均体积, RDW 为红细胞分布宽度, B/A 为总胆红素与清蛋白比值, IgG 为免疫球蛋白 G。

2.2 发生 ABO-HDN 致高胆红素血症的二元 logistic 回归分析 以是否发生 ABO-HDN 致高胆红素血症作为因变量,把光疗天数、MCV、RDW、B/A、IgG1 抗体、IgG3 抗体、新生儿血型作为自变量,建立二元 logistic 回归分析,赋值见表 2。结果显示,MCV、B/A、IgG3 抗体是 ABO-HDN 致高胆红素血症的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 MCV、B/A 和 IgG3 抗体对 ABO-HDN 致高胆红素血症的预测价值 以 ABO-HDN 致高胆红素血症为状态变量,以 MCV、B/A 和 IgG3 抗体为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示:在单因素预测方面,B/A 比值预测 ABO-HDN 致高胆红素血症精度最高(AUC=0.806);在联合预测方面,MCV+B/A+IgG3 预测

表 2 变量赋值情况

变量	因素	赋值
因变量	致高胆红素血症	否=0;是=1
自变量 1	MCV	数值型
自变量 2	光疗天数	数值型
自变量 3	B/A	数值型
自变量 4	RDW	数值型
自变量 5	IgG1 抗体	阴性=0;±=1;1+=2;2+=3
自变量 6	IgG3 抗体	阴性=0;±=1;1+=2;2+=3
自变量 7	血型	A 型=0;B 型=1

ABO-HDN 致高胆红素血症精度最高(AUC=0.823)。各曲线灵敏度、特异度计算约登指数,取约登指数最大为截断值,MCV 和 B/A 预测截断值分别为 104.25 fL 和 7.87。见表 4、图 1。

表 3 ABO-HDN 致高胆红素血症的二元 logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
MCV	0.074	0.037	3.885	0.049	1.077(1.000 ~ 1.159)
光疗天数	0.149	0.108	1.886	0.170	1.160(0.938 ~ 1.434)
B/A	0.636	0.104	37.586	<0.001	1.890(1.542 ~ 2.316)
RDW	0.025	0.146	0.029	0.865	1.025(0.771 ~ 1.363)
IgG1 抗体	-0.314	0.214	2.149	0.143	0.730(0.480 ~ 1.112)
IgG3 抗体	0.459	0.219	4.404	0.036	1.583(1.031 ~ 2.430)
血型	0.631	0.327	3.740	0.053	1.880(0.991 ~ 3.566)
常数	-14.223	3.958	12.911	<0.001	-

注:MCV 为红细胞平均体积,B/A 为总胆红素与清蛋白比值,RDW 为红细胞分布宽度,IgG 为免疫球蛋白 G。

表 4 MCV、B/A 和 IgG3 抗体对 ABO-HDN 致高胆红素血症的预测价值

变量	AUC	95%CI	P 值	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
MCV	0.643	0.574 ~ 0.712	<0.001	104.25	85.10	38.50
B/A	0.806	0.748 ~ 0.865	<0.001	7.87	64.30	87.40
IgG3 抗体	0.672	0.604 ~ 0.740	<0.001	-	84.20	44.10
MCV+B/A	0.821	0.764 ~ 0.878	<0.001	-	73.30	81.10
MCV+IgG3 抗体	0.721	0.657 ~ 0.784	<0.001	-	78.20	56.60
B/A+IgG3 抗体	0.807	0.749 ~ 0.865	<0.001	-	73.30	77.60
MCV+B/A+IgG3 抗体	0.823	0.767 ~ 0.880	<0.001	-	75.20	77.60

注:MCV 为红细胞平均体积,B/A 为总胆红素与清蛋白比值,RDW 为红细胞分布宽度,IgG 为免疫球蛋白 G,AUC 为曲线下面积。

3 讨论

严重高胆红素血症继发胆红素脑病是新生儿致残甚至死亡的高危因素。临床常通过头颅核磁共振成像、扩散张量成像和脑干听觉诱发电位^[9-10]等诊断新生儿胆红素脑病,这些结果有一定滞后性,且存在患儿不配合需使用镇静药物不利因素。因此,通过血清学指标预测识别高胆红素血症的发生风险,提前干预降低发病概率,对改善患儿预后具有重要意义。

本研究结果显示,光疗天数、MCV、RDW、B/A 比

值、IgG1 抗体、IgG3 抗体、A 型血型占比存在差异($P < 0.05$);二元 logistic 回归分析结果显示,MCV、B/A 比值、IgG3 抗体是影响发生 ABO-HDN 致高胆红素血症的危险因素($P < 0.05$)。MCV 反映外周血红细胞体积参数,国内学者^[11]发现,ABO-HDN 致高胆红素血症伴红细胞异常破坏和分解的溶血性反应,部分致敏红细胞膜发生改变,双凹圆盘状改变呈球形,血涂片发现破碎细胞和球形红细胞比例相对较高。本研究中,MCV 在 ABO-HDN 致高胆红素血症最佳截断值为 104.25 fL,高于 Lin 等^[12]研究结果,这与本文以 ABO-HDN 致

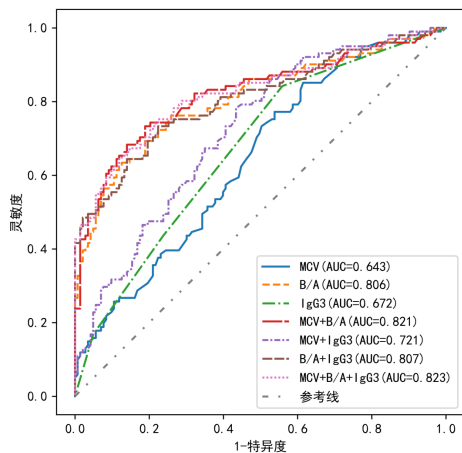


图 1 发生 ABO-HDN 致高胆红素血症联合预测模型的 ROC 曲线

高胆红素血症分组,而 Lin 等以是否 HDN 分组有关。B/A 比值评估胆红素毒性特别 UCB 毒性受到认可,致敏红细胞被单核巨噬细胞破坏,降解血红素成 UCB 入血,高浓度的 UCB 通过血脑屏障,对神经系统造成不可逆损伤^[13]。UCB 与清蛋白结合增加水溶性被运输肝脏酯化成结合胆红素,降低 UCB 对机体的生物毒性。当胆红素水平异常升高或清蛋白含量显著下降,可导致机体对胆红素处理能力减弱及胆红素神经毒性增加。既往国外^[14]报道 B/A 比值大于 8 时,胆红素脑病诊断特异度达到 94%。孙小凡等^[15]对多中心 194 例胆红素脑病预测 B/A 最佳截断值是 9.48,邓婉等^[16]对高海拔地区胆红素脑病 B/A 截断值为 7.58。本文对 ABO-HDN 致高胆红素血症 B/A 截断值为 7.87,与段灵等^[17]ABO-HDN 致高胆红素血症 B/A 截断值为 8.84 略有差异。与本研究单位是综合性医院,患儿病情同儿童专科医院相比较轻,重症患儿转诊上级单位有关。

HDN 严重程度与 IgG3 亚型有关^[18-19]。本研究发现,在 ABO-HDN 致高胆红素血症中,IgG3 是危险因素,与夏爱军等^[20]报道相似,患儿血浆中 IgG3 抗体过高与 ABO-HDN 致高胆红素血症发生呈正相关。IgG 是唯一通过胎盘屏障的抗体,其 FcR 受体决定 NK 细胞和巨噬细胞对致敏红细胞的破坏能力,FcR 有 3 类受体 FcR I、FcR II、FcR III,IgG 对致敏红细胞的摄取主要依赖 FcR III,以 IgG1、IgG3 对 FcR III 亲和力最优^[21]。

MCV、B/A、IgG3 作为血清学检查项目,操作简单易得,结合入院时患儿临床体征,可快捷预测病情变化。模型显示,MCV>104.25 fL、B/A>7.87、IgG3 对 ABO-HDN 致高胆红素血症预测有较好区分度。但本研究是单一医疗数据,未能收纳民族、海拔等因素,存在局限性,后续通过增加样本量,前瞻性临床实验,进一步

验证。

参考文献

- [1] AKSHAY K M,GHANIM H A.Hemolytic disease of the newborn: a review of current trends and prospects[J]. Pediatric Health Med Ther,2021,7(12):491-498.
- [2] CAO H J,WU R H,HAN M,et al.Oral administration of Chinese herbal medicine during gestation period for preventing hemolytic disease of the newborn due to ABO incompatibility: a systematic review of randomized controlled trials[J]. PLoS One,2017,12(7):e180746.
- [3] QIAN S,KUMAR P,TESTAI F D.Bilirubin encephalopathy[J]. Curr Neurol Neurosci Rep,2022,22(7):343-353.
- [4] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中国新生儿胆红素脑病研究协作组.中国新生儿胆红素脑病的多中心流行病学调查研究[J].中华儿科杂志,2012,50(5):331-335.
- [5] OKUMURA A,ICHIMURA S,HAYAKAWA M,et al.Neonatal jaundice in preterm infants with bilirubin encephalopathy[J]. Neonatology,2021,118(3):301-309.
- [6] 姚倩,刘磊,张杏杏,等.血清总胆红素/白蛋白比值对 ABO 新生儿溶血病并发败血症早期诊断价值研究[J].中国优生与遗传杂志,2023,31(2):301-306.
- [7] 董树岭,刘欣,谢莹,等.1040 例 ABO 系统胎儿新生儿溶血病检测结果及其影响因素分析[J].中国输血杂志,2023,36(7):605-609.
- [8] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J].中华儿科杂志,2014,52(10):745-748.
- [9] 牛劲,闫瑞芳,殷慧佳,等.扩散张量成像对新生儿急性胆红素脑病神经核团及脑白质纤维的分析研究[J].磁共振成像,2023,14(1):67-71.
- [10] FU C Y,LUO S Y,LI Q F,et al.Newborn screening of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Guangxi,China:determination of optimal cutoff value to identify heterozygous female neonates[J].Sci Rep,2018,8(1):833.
- [11] 黄道连,蔡凤娟,童辉纯,等.外周血涂片球形红细胞计数在新生儿 ABO 溶血病中的诊断价值[J].现代检验医学杂志,2018,33(1):63-66.
- [12] LIN H X,LUO P X,LIU C,et al.The application value of mean red blood cell volume and red blood cell volume distribution width combined with total serum bilirubin in the early screening of neonatal hemolytic disease[J]. BMC Pediatr, 2023,23(1):19.
- [13] 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.
- [14] ARDAKANI S B,DANA V G,ZIAEE V,et al.Bilirubin/albumin ratio for predicting acute bilirubin-induced neurologic

- dysfunction[J].Iran J Pediatr,2011,21(1):28-32.
- [15] 孙小凡,韦秋芬,李占魁,等.血清总胆红素和胆红素/白蛋白比值预测新生儿急性胆红素脑病的多中心研究[J].中华新生儿科杂志,2022,37(1):25-29.
- [16] 邓婉,林黎,周玉娥,等.总胆红素与白蛋白比值对新生儿胆红素脑病的早期诊断价值[J].临床医学研究与实践,2022,7(14):23-25.
- [17] 段灵,陈萍,胡红兵.直接抗球蛋白试验和总胆红素与白蛋白比值联合检测在ABO新生儿溶血病导致的严重高胆红素血症中的临床意义[J].临床输血与检验,2022,24(5):600-604.
- [18] 杨劲,储节华,曹明鹏,等.ABO新生儿溶血患儿血浆游离及红细胞放散抗体IgG亚型与溶血程度的相关性分析[J].中国输血杂志,2021,34(6):624-627.
- [19] WEBB J, DELANEY M. Red blood cell alloimmunization in the pregnant patient[J]. Transfus Med Rev, 2018, 32(4): 213-219.
- [20] 夏爱军,樊文昕,黄珊珊,等.孕妇血清高效价IgG血型抗体亚型分析与胎儿新生儿溶血病及高胆红素血症发生率的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2023,38(2):181-185.
- [21] ALEXANDER P S, JENNIFER J J T, MICHAEL J G, et al. An improved method to quantify human NK cell-mediated antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) per IgG FcR-positive NK cell without purification of NK cells[J]. J Immunol Methods, 2018, 452: 63-72.

(2023-11-14收稿)

(本文编校:周雪春,张迪)

关于《心理资本在真实型领导与建言行为中的中介效应》一文的更正

《安徽医学》2024年第45卷第5期第636页,《心理资本在真实型领导与建言行为中的中介效应》,作者:李楠楠、宋瑰琦、张国文、朱艳、程圣莉、姚红。因作者校对有误,作者单位出现错误,现更正为:

“作者单位:230032 安徽合肥 安徽医科大学护理学院(李楠楠,宋瑰琦)

230001 安徽合肥 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)急诊综合一病区(李楠楠,程圣莉),教育处(宋瑰琦),急诊科(张国文),妇科(朱艳),重症医学科(姚红)。”

给相关读者带来的不便深表歉意,特此更正。

《安徽医学》编辑部

2024年6月30日