

文章编号 1006-8147(2016)01-0031-03

论著

## O型孕妇产前IgG抗-A(B)抗体效价变化分析

邱丽<sup>1</sup>, 苗温<sup>2</sup>, 白虹<sup>1</sup>

(1.天津医科大学基础医学院免疫学系, 天津 300070; 2.天津市滨海新区塘沽中心血站, 天津 300456)

**摘要** 目的:探讨O型孕妇产前IgG抗-A(B)抗体效价的变化及其拐点的出现时间。方法:使用经典抗球蛋白试验检测2 777名O型孕妇血清中IgG抗-A(B)抗体效价,并按妊娠次数、孕周进行结果分析。结果:随着妊娠次数的增加,血清中IgG抗-A(B)抗体水平也不断增高,首次妊娠与2次及以上妊娠孕妇血清IgG抗-A(B)抗体效价相比均存在显著性差异( $P<0.01$ );随着孕周的增加,血清中IgG抗-A(B)抗体水平在16~19周时缓慢增高,在妊娠20周时出现一个明显增高的拐点,而后继续增高并在孕24~28周时达到峰值,随后不再增长。结论:O型孕妇在妊娠20周时应进行IgG抗-A(B)抗体效价检测,具有多次妊娠史的O型孕妇,体内可能存在高效价的IgG抗-A(B)抗体,应及时进行抗体检测。

**关键词** IgG抗-A(B)抗体;新生儿溶血病;拐点

中图分类号 R722.18

文献标志码 A

### Analysis of IgG anti-A (B) antibody titers in type O pregnant women

QIU Li<sup>1</sup>, MIAO Wen<sup>2</sup>, BAI Hong<sup>1</sup>

(1. Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Binhai Tanggu Blood Station, Tianjin 300456, China)

**Abstract Objective:** To investigate the changes and turning point of IgG anti-A (B) antibody titers in type O pregnant women. **Methods:** IgG anti-A (B) antibody titers of 2 777 type O pregnant women were tested by the classic antiglobulin test and the results were analyzed according to the number of pregnancy and gestational weeks. **Results:** With the increase of the number of pregnancy, serum IgG anti-A (B) antibody levels were also increased, and significant difference was found in IgG anti-A (B) antibody titers between the first pregnancy and the two or multiple pregnant women ( $P<0.01$ ). With the increase of gestational weeks, serum IgG anti-A (B) antibody level was first increased slowly in 16-19 weeks of pregnancy, with a turning point of marked increase at 20 weeks of pregnancy, after which continued to increase to peak at 24-28 weeks of pregnancy, without any further growth. **Conclusion:** The type O pregnant women should undergo IgG anti-A (B) antibody titers detection at 20 weeks of pregnancy. The group O pregnant women with multiple pregnancy history should carry out IgG anti-A (B) antibody test in time, because high titer antibodies may exist in their sera.

**Key words** IgG anti-A (B) antibody; haemolytic disease of the newborn; turning point

新生儿溶血病(haemolytic disease of the newborn, HDN)一般特指母婴血型不合引起的胎儿或新生儿同种免疫性溶血性疾病,现已列为孕妇围产期保健的重要内容。新生儿溶血病较多发生于ABO和Rh血型系统,虽然ABO-HDN的溶血表现相对于Rh-HDN较温和<sup>[1]</sup>,但在我国的HDN以ABO系统居多(85.3%),Rh系统较少(14.6%),MNSs系统罕见(0.1%)<sup>[2]</sup>。近年Meta分析显示随着孕妇IgG抗-A(B)抗体效价的升高,发生HDN的概率也增高<sup>[3]</sup>。而产前IgG抗-A(B)抗体效价检测可用于判断ABO-HDN发病的风险,是预防ABO-HDN发生的一个重要参考指标<sup>[4]</sup>。因此对O型孕妇进行血清IgG抗-A(B)抗体效价的检测,了解其上升速度及影响因素,对于预防、诊断和治疗ABO系统新生儿溶血病有

重要意义。本文对滨海新区2 777名孕妇产前血清IgG抗-A(B)抗体检测结果进行分析,结果如下。

### 1 资料与方法

1.1 收集资料 天津市滨海新区2012年7月-2015年5月在我站进行ABO系统新生儿溶血病产前血清学检测的2 777名孕妇,血型均为O型RhD阳性,孕周16~36周,平均孕周20周,孕产次数为1~6次。其丈夫血型为A型(1 309例)、B型(1 468例)。2 777名孕妇均身体健康,无输血史,血清不规则抗体筛查试验阴性。采集的血样为孕妇外周静脉血,使用4 mL促凝管和2 mL EDTA抗凝管采集。

1.2 试剂与仪器 单克隆抗-A、抗-B(批号20130917)、单克隆抗-D(IgM)(批号20130620)、ABO反定型红细胞(批号20145317)和抗球蛋白试剂(多特异性)(批号20130904)均为上海血液生物医药有限责任公司生产;二硫苏糖醇(DTT)(批号

作者简介 邱丽(1982-),女,硕士在读,研究方向:免疫学;通信作者:白虹, E-mail: hongbai25@163.com。

20140621)和抗体筛选细胞(批号 20140408)均为长春博德生物技术有限公司生产。Coomb's 凝胶卡(批号 14002.01)及配套卡式孵育器和离心机(戴安娜公司);细胞洗涤离心机(KA-2200 型,日本久保田)。

### 1.3 血清学检测

1.3.1 ABO 和 RhD 血型检测<sup>[5]</sup> 使用盐水试管法。

1.3.2 孕妇血清抗体筛查试验 使用微柱凝胶法。

1.3.3 孕妇血清中 IgG 抗-A(B)抗体效价检测 取孕妇待检血清 100  $\mu$ L,加入二硫苏糖醇(DTT)试剂 100  $\mu$ L,37  $^{\circ}$ C 处理 1 h,破坏 IgM 抗-A(B);处理后血清用生理盐水进行 2 倍系列稀释,然后分别加入对应丈夫血型的红细胞,37  $^{\circ}$ C 孵育后进行试管法间接抗球蛋白试验<sup>[6]</sup>。试管法间接抗球蛋白试验是检测 IgG 抗-A(B)效价的经典方法,也是中国医师协

会输血科医师分会所推荐的<sup>[7]</sup>。IgG 抗-A(B)抗体效价以<64 为正常参考值。

1.4 统计学处理 计数资料的比较使用 SPSS 19.0 软件包进行  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  有统计学意义。抗体效价与妊娠次数、孕周的图表分析使用 Excel 软件。

## 2 结果

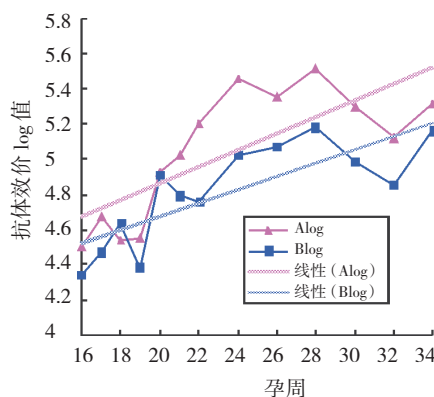
2.1 2 777 名 O 型孕妇血清 IgG 抗-A(B)抗体效价检测结果 见表 1。首次妊娠与 2 次、3 次和 4~6 次妊娠比较,IgG 抗-A(B)抗体效价存在显著性差异( $\chi^2=12.1,26.0,10.3,P<0.01$ );2 次妊娠与 3 次妊娠比较,IgG 抗-A(B)抗体效价有差异( $\chi^2=5.92,P=0.015<0.05$ ),但显著性水平低于首次妊娠与 2 次及以上妊娠的比较;3 次妊娠与 4~6 次妊娠比较,IgG 抗-A(B)抗体效价无显著性差异( $\chi^2=0.871,P>0.05$ )。

表 1 2 777 名 O 型孕妇血清 IgG 抗-A(B)效价检测结果

Tab 1 The test result of IgG anti-A(B) antibody titers of 2 777 type O pregnant women

指标	妊娠次数(例数)							
	首次妊娠(1 915)		2 次(580)		3 次(199)		4~6 次(83)	
抗体效价	<64	$\geq 64$	<64	$\geq 64$	<64	$\geq 64$	<64	$\geq 64$
例数/%	1 413(73.8)	502(26.2)	385(66.4)	195(33.6)	113(56.8)	86(43.2)	48(57.8)	35(42.2)

2.2 孕妇血清中 IgG 抗-A(B)抗体水平随孕周增高变化 随着孕周的增加,血清中 IgG 抗-A(B)抗体水平在 16~19 周时缓慢增高,在妊娠 20 周时出现一个明显增高的拐点,而后继续增高并在孕 24~28 周时达到顶峰,随后不再增长,并且抗-A 抗体效价水平要高于抗-B 抗体,见图 1。



箭头所示为妊娠 20 周时明显增高的拐点

图 1 IgG 抗-A(B)抗体水平与孕周的关系

Fig 1 The relationship between IgG anti-A (B) antibody titers and the gestational weeks

2.3 孕妇血清中 IgG 抗-A(B)抗体水平随妊娠次数增多变化 从图 1 中发现孕 16~19 周期间孕妇 IgG 抗-A(B)抗体效价未出现明显增高的拐点,增长缓慢,因此选取 1 692 名孕 16~19 周孕妇按妊娠

次数为 1、2、3 和 4~6 次进行分组,计算每组抗体效价的几何平均值,绘制成趋势图。结果显示随着妊娠次数的增多,抗体效价水平也不断增高,抗-A 抗体效价水平要高于抗-B 抗体,见图 2。

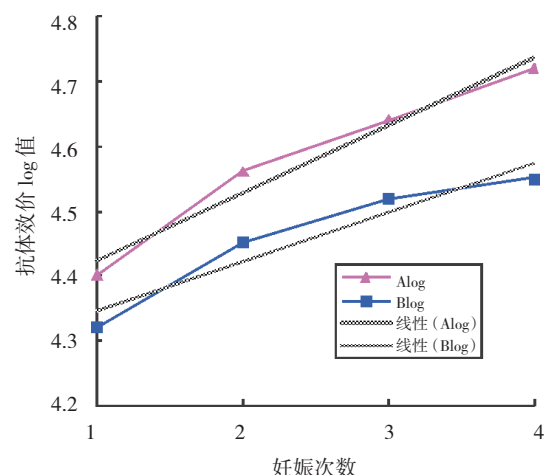


图 2 IgG 抗-A(B)抗体水平与妊娠次数的关系

Fig 2 The relationship between IgG anti-A (B) antibody titers and the times of pregnancy

## 3 讨论

HDN 是由母亲经胎盘传递给胎儿的抗体引起的,其基本原因是免疫性溶血反应,在此反应中靶细胞为胎儿红细胞,致敏红细胞外覆盖有母亲的 IgG 抗体,溶血是通过抗体依赖性细胞介导的细胞

毒作用。胎盘对抗体的吸收是选择性的,IgG是唯一能穿过胎盘的免疫球蛋白。O型人血液中可天然地存在IgG抗-A(B)抗体<sup>[8]</sup>,因此不同于Rh-HDN,需要通过输血或妊娠,经同种异体红细胞抗原刺激产生抗体导致HDN,ABO-HDN在第一胎即可发生。图1和2均显示,IgG抗-A抗体效价略高于抗-B抗体效价,这符合抗-A和抗-B抗体血清学特点,抗-A比抗-B有相对较大的变化范围(抗-A:8-2 048/抗-B:8-256)<sup>[9]</sup>。

机体接受抗原刺激后,B淋巴细胞活化增殖,进一步分化成熟为浆细胞和记忆性B细胞,浆细胞合成和分泌特异性抗体,参与体液免疫应答;记忆性B细胞不产生免疫球蛋白,但再次与同一抗原相遇时可迅速活化,产生大量抗原特异性的免疫球蛋白。妊娠过程中的胎盘局部破裂造成“经胎盘出血”,使得胎儿红细胞进入母亲体内刺激母体产生抗体,而随着母亲的再次妊娠,胎儿红细胞会再次进入母体刺激其产生大量的IgG抗体。有文献报道<sup>[10-11]</sup>,多次妊娠的O型孕妇较初次妊娠的O型孕妇更易产生高效价的IgG抗体,但文献仅分析了首次妊娠与2次及以上妊娠史孕妇之间的显著性差异。本次研究按首次、2次、3次、4~6次妊娠划分4组进行统计学和趋势分析,结果显示首次妊娠与妊娠2次及以上的孕妇血清IgG抗-A(B)抗体效价相比均存在显著性差异,证明随着妊娠次数的增加,孕妇抗体效价增高;而2次妊娠与3次妊娠比较,其显著性水平低于首次妊娠与2次及以上妊娠的比较,3次妊娠与4~6次妊娠比较,抗体效价已无显著性差异,从中推测ABO糖类抗原多次刺激机体产生IgG抗体,在3次妊娠后将进入抗体增长的平台期。

本次研究显示随着孕妇孕周的增加,血清中IgG抗-A(B)抗体水平在16~19周时缓慢增高,在妊娠20周时出现一个明显增高的拐点,而后继续增高并在孕24~28周时达到峰值,随后不再增高,抗-A和抗-B抗体变化趋势基本一致。IgG通过胎盘是一个主动转运的过程且不可逆,这个过程需要胎盘上的特异性受体(FcR)介导,在最初妊娠的12周内,只有少量IgG抗体被转运<sup>[12]</sup>,妊娠20周后,胎盘细胞膜特异性蛋白受体选择运转系统成熟<sup>[13]</sup>,在妊娠24周时胎儿体内的IgG浓度开始呈指数式的增高直至妊娠期末<sup>[12]</sup>,妊娠期末母体向胎儿转运IgG抗体的速度相对缓慢,这也许和胎盘功能的衰退有关。国内文献<sup>[14-16]</sup>支持本文随着孕周增加抗体效价增高的结论,但此类报道篇数少,且以往研究

选取的孕周观测点少、时间跨度大,不能形成完整的趋势图进行拐点分析。本文通过较大样本量对孕周抗体效价变化趋势进行了直观的整体分析,发现妊娠20周为抗体效价变化的拐点,妊娠24~28周逐步达到抗体水平峰值,有利于临床选择ABO-HDN产前抗体效价的检测最佳时间和复查时间。

随着我国计划生育政策的放开,未来2次或2次以上妊娠史的孕妇将逐渐增多。通过本文研究,建议有多次妊娠史的O型孕妇,由于其体内可能存在高效价的IgG抗-A(B)抗体,应及时进行产前抗体效价检测;建议妊娠20周作为ABO-HDN产前检查最佳的初次检测时间。

#### 参考文献:

- [1] Basu S, Kaur R, Kaur G. Hemolytic disease of the fetus and newborn:Current trends and perspectives[J]. Asian J Transfus Sci, 2011, 5(1):3
- [2] 席惠君,叶萍.临床输血学[M].第2版.北京:科学技术文献出版社, 2010:119-125
- [3] 谭晓霞,蓝海鹰,徐晓红.孕妇血清微柱凝胶法检测IgG抗体效价与新生儿溶血病关系的Meta分析[J].中国输血杂志, 2013, 26(11):1124
- [4] 杨志钊,周越勤,陈勇高,等.2种检测孕妇血清IgG抗-A(B)效价方法的比较[J].中国输血杂志, 2013, 26(7):663
- [5] Fung M K, Grossman B J, Hillyer C D, et al. Technical manual[M]. 18th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks(AABB); 2014
- [6] 叶应抚,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].第3版.南京:东南大学出版社, 2006:257-258
- [7] 中国医师协会输血科医师分会.新生儿溶血病(HDN)免疫血液学试验推荐方案[J].中国输血杂志, 2012, 25(2):95
- [8] 刘达庄.临床输血与检验[M].北京:人民卫生出版社, 2007:109-110
- [9] Mollison P L. Mollison's blood transfusion in clinical medicine[M]. 11th ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2005: 114-162
- [10] 柳爱华,储穆庭.2 537例孕妇ABO血型抗体效价检测结果及分析[J].现代预防医学, 2011, 38(1):49
- [11] 于月新,陈红,刘劲松,等.母儿ABO血型不合孕妇血清IgG抗体效价与新生儿溶血的相关性分析[J].中国优生与遗传杂志, 2011, 19(9):79
- [12] Mollison P L. Mollison's blood transfusion in clinical medicine[M]. 11th ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2005: 496-545
- [13] 刘忠,刘衍春,赵祥胜,等.实用血液免疫学血型理论和实验技术[M].北京:科学出版社, 2006:411-412
- [14] 邱芬,胡安华,田雪梅,等.动态监测O型孕妇IgG抗-A(B)效价与新生儿溶血病关系的探讨[J].吉林医学, 2014, 35(22):4891
- [15] 黄衍锋,陈建霞,邹焕荣,等.动态监测孕期血型抗体效价在新生儿溶血病诊疗中的意义[J].国际检验医学杂志, 2013, 34(19): 2603
- [16] 庞新丰.围产期动态监测抗体效价与新生儿溶血病相关性分析[J].中国妇幼保健, 2014, 29(2):199

(2015-06-23 收稿)