

胎母输血综合征的实验室检测与临床干预

台胜飞, 于洋

作者单位: 100853 北京, 解放军总医院第一医学中心输血医学科

作者简介: 台胜飞, 在职硕士研究生, 医学学士, 主管技师, 研究方向: 临床输血及新生儿溶血病检测。E-mail: 1291055747@qq.com

通信作者: 于洋, 医学博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 单采治疗、野战输血及智能化输血辅助决策系统研究。

E-mail: yuyangp-la301@163.com



于洋, 医学博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 现任解放军总医院第一医学中心输血医学科主任, 中华医学会临床输血学分会委员, 中国医师协会输血科医师分会血液净化专业委员会副主任委员, 北京医学会输血医学分会副主任委员, 《中国实验血液学杂志》《中国输血杂志》《临床输血与检验》编委, 中国合格评定国家认可委员会(CNAS)医学实验室评审员。长期从事血液单采治疗、野战输血、智能化输血辅助决策系统研究等工作。近年来承担省部级以上科研课题4项, 主编学术专著3部, 参编4部, 参与制定或修订国标、行标3项, 发表科研论文150余篇, 获批国家药品监督管理局(NMPA)批文2项, 发明专利3项, 实用新型专利4项, 软件著作权4项。

型专利4项, 软件著作权4项。

[摘要] 胎母输血综合征(FMH)是一种妊娠期罕见疾病, 可能会导致胎儿宫内窘迫、贫血, 甚至死亡, 但FMH发病隐匿, 缺乏特异性, 因此, 选择适当的检测方法进行早期诊断并积极治疗具有重要的临床意义。该文将详细介绍常见的FMH筛查实验, 如Rosette screen、Kleihauer-Betke酸洗脱实验、anti-D抗体及anti-HbF抗体的流式细胞术等。FMH治疗方案的选择需考虑胎龄和病情严重程度。出现大量胎母输血时, 治疗以宫内输血为首选。提高临床医师对于FMH的认识, 重视早期诊断和治疗, 有助于保障母婴生命安全。

[关键词] 胎母输血综合征; Rosette screen; Kleihauer-Betke酸洗脱实验; 流式细胞术; 抗D人免疫球蛋白; 宫内输血

[中图分类号] R 457.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)08-0687-07

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.08.04

Laboratory testing and clinical intervention of fetomaternal hemorrhage TAI Sheng-fei, YU Yang. Department of Transfusion Medicine, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

[Abstract] Fetomaternal hemorrhage(FMH) is a rare disease during pregnancy, which may lead to fetal distress, anemia, and even death. However, the onset of FMH is insidious and lacks specificity. Therefore, it is of great clinical significance to select appropriate detection methods for early diagnosis and active treatment. This paper introduces the common FMH screening assays in detail, such as Rosette screen, Kleihauer-Betke acid-elution test, anti-D antibody and anti-HbF antibody flow cytometry. The choice of the treatment plans for FMH needs to consider the gestational age and the severity of the disease. When a large amount of FMH occurs, intrauterine blood transfusion is the first choice for treatment. Improving clinicians' awareness of FMH, and paying attention to early diagnosis and treatment of FMH will help to ensure the life safety of mothers and their infants.

[Key words] Fetomaternal hemorrhage(FMH); Rosette screen; Kleihauer-Betke acid-elution test; Flow cytometry; Anti-D human immunoglobulin(RhIG); Intrauterine blood transfusion

胎母输血综合征(fetomaternal hemorrhage, FMH)是指孕产妇分娩前或者分娩期间, 一定量的胎儿红细胞通过破损的胎盘或者绒毛间隙进入母体内血液

循环, 如果母婴血型不合, 可引起母体与胎儿溶血性输血反应的一类临床症候群。胎儿-母体界面的破坏会增加胎儿红细胞传给母亲的可能性。虽然大多数

致敏事件发生在妊娠晚期或分娩时,但如果通过胎盘屏障的胎儿细胞数量较大,并被母体免疫系统识别,则可能在早期就发生致敏。致敏的细胞数量绝对阈值尚不得而知,可能受胎儿和母体因素的影响^[1]。FMH于1905年首次由Dienst提出,认为胎儿把不相容的血液输送进母体的血液循环是子痫引起的^[2]。直到50年后,Chown^[3]研究发现,在1例新分娩的Rh(D)阴性女性的血液标本中检测到Rh(D)阳性红细胞,进而认为她的Rh(D)阳性婴儿贫血是由于FMH造成的,这一结果首次证实了母体循环中存在胎儿红细胞。FMH十分罕见,且发病隐匿。大多数FMH患者表现为无症状或者较轻微症状^[4],不影响妊娠结局。然而,在某些情况下出血会对胎儿造成严重的损害,可造成严重的并发症,对女性未来的妊娠带来严重影响。因此,FMH的早期识别和诊断至关重要。由于FMH早期缺乏特异性的临床表现,临床诊断较为困难,因此要加强对FMH的认识。母体感知、超声检查胎动减少或消失是重要的临床体征。若认为有FMH的可能,可行胎母甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)测定。怀孕是一种独特的状态,身体必须支持含有与母亲不一致的抗原的胎儿,因此必须调节母体免疫系统以抑制机体对这些胎儿细胞的反应。然而,当Rh(D)阴性女性对进入其循环系统的Rh(D)阳性胎儿细胞敏感时,就会发生Rh同种异体免疫。所有分娩Rh(D)阳性胎儿的Rh(D)阴性女性在其血清中未检测到抗-D时都应在分娩后72 h内接受至少300 μg剂量的抗D人免疫球蛋白(anti-D human immunoglobulin, RhIG)。此外,应在分娩后大约1 h获取母体血液样本,并测试是否存在超过30 ml胎儿血液的FMH证据。RhIG预防可将Rh免疫的总体风险从13.2%降低到0.2%,而对大量胎母输血的检测进一步将风险降低到0.14%。因此,通过严格遵守有关诊断FMH的指南并相应调整RhIG,或在非自然分娩和(或)复杂或延长的第三产程后常规施用额外的RhIG,可能会进一步减轻Rh(D)免疫反应。FMH的本质是胎儿血液通过破损的胎盘进入母体循环,其出血的速度和出血量决定临床表现。大部分临床资料表明,最常见的表现为胎动减少或消失,其次为胎儿水肿、胎心监测异常、胎心基线降低或正弦样曲线、胎儿生长受限;另外还有新生儿不明原因贫血、低血容量性休克、神经损伤、不明原因胎死宫内或死产等^[5]。目前,一些实验室检测就可以辅助诊断FMH。其中,Rosette screen实验灵敏度高,是美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)认证的临床唯

一FMH定性检测方法。在定量检测中Kleihauer-Betke酸洗脱实验是最先使用的方法,至今仍是使用最广泛的方法。流式细胞术作为近年来最受欢迎的方法,也已在FMH检测中广泛应用。血细胞全自动分析仪具有方便快捷等优点,是临床值得推广的检测方法。

1 FMH的辅助诊断方法

1.1 Rosette screen实验检测 Rosette screen实验是一种具有高灵敏度的方法,可定性检测10 ml以上的胎儿全血或者母体循环中含0.02% (体积)的胎儿细胞。由于其高灵敏度,目前已经取代显微镜下的弱D实验。1982年,Sebring和Polesky^[6]首次提出了Rosette screen实验,该方法旨在用酶处理Rh(D)阳性红细胞和anti-D血清孵育胎儿细胞,在光学显微镜下观察,当胎儿Rh(D)阳性细胞存在时,指示细胞会在胎儿细胞周围形成玫瑰花结(Rosette)一样的聚集物;无玫瑰花环形成成为阴性结果。对于酶处理过的指示细胞,在阴性结果的标本中每3个视野中最多出现1个玫瑰花环。对于未经处理的指示细胞和增强介质,在阴性结果的标本中每5个视野中最多有6个玫瑰花环。如果玫瑰花环数量比这些允许的最大值多则为阳性结果。标本采用定量检测胎儿血液的方法进行检测。这一实验要求胎儿细胞必须是Rh(D)阳性,母体细胞必须是Rh(D)阴性。如果母亲的D抗原变异为弱D, Rosette screen实验结果可能会出现假阳性;如果胎儿/新生儿的D抗原变异为弱D, Rosette screen实验结果可能会出现假阴性。Rosette screen实验价格低廉,简单易行,只需要水浴、离心机和光学显微镜即可完成实验,每次检测只需1~2 h。由于Rosette screen实验依赖于Rh(D)抗原的存在来区分胎儿和母体细胞,因此不能用于检测Rh(D)阳性母亲或者Rh(D)阴性母亲携带Rh(D)阴性胎儿的FMH。Kleihauer等在1957年的研究中描述的酸洗脱实验可避免Rosette screen的部分缺点。

1.2 Kleihauer-Betke酸洗脱实验检测 Kleihauer-Betke酸洗脱实验是Kleihauer、Braun和Betke在1957年首次提出,其原理是胎儿红细胞主要含有抗酸洗脱的胎儿血红蛋白,而成人血红蛋白对酸敏感。因此,当母体血液外周血制备的涂片暴露在酸性缓冲液中时,成人红细胞中的血红蛋白被洗脱,而胎儿的被保留。随后利用苏木精对载玻片进行染色,发现胎儿红细胞呈深红色,母体红细胞呈浅红色。以Kleihauer-Betke酸洗脱实验计算胎母输血:胎母输血液积(ml) = 胎儿细胞百分比 × 5 000 ml (这里假设母体的血液体积为5 000 ml)。Mollison^[7]提出了一种定量胎母输血的替

代公式,指出由于胎儿红细胞比成人红细胞大30%,且只有90%的胎儿红细胞染色深,简单使用染色细胞的比例可能会低估了1/3的胎母输血体积,并得出公式:胎儿红细胞体积=(1 800/未染色比例:深色红细胞数)×(4/3)=2 400/(未染色比例:深色红细胞数)。Clayton等^[8]提出了一种改良版的Kleihauer-Betke酸洗脱实验,发现在pH为3.2的条件下制备柠檬酸-磷酸盐缓冲液可使胎母输血的最低检测量为0.5 ml。改良版Kleihauer-Betke酸洗脱实验提出室温洗脱替代37℃洗脱,使得实验更便捷。目前市场上以改良版Kleihauer-Betke酸洗脱实验开发了很多试剂盒。Kleihauer-Betke酸洗脱实验也具有一定局限性,例如计算繁琐,而且检测结果会受涂片厚度和pH等因素的影响。此外,Kleihauer-Betke酸洗脱实验不同的计算方法也造成了胎母输血的差异。目前关于Kleihauer-Betke酸洗脱实验得出的胎母输血偏高或偏低的情况均有报道^[7-11],这种偏差给临床治疗造成了一定困扰。为减少误差,Pelikan等^[12]开发了一种Kleihauer-Betke酸洗脱实验结果自动读取方法。该方法基于一台装有扫描仪的自动显微镜和连接到电脑的图像分析系统(Applied Imaging Corporation, Santa Clara, California),通过对多个视野进行扫描并自动显示胎儿细胞浓度。该结果可控制胎母输血结果的准确度在0.000 1%~1%,远高于人工读取^[12]。由于Kleihauer-Betke酸洗脱实验基于染色强度区分胎儿和成人红细胞,因此含有一定浓度胎儿血红蛋白的红细胞(F细胞)会干扰结果。F细胞是含有20%~25%胎儿血红蛋白的红细胞,存在于正常成年人体中,占循环红细胞的0.5%~7.0%。F细胞在患遗传性血红蛋白病(例如镰状细胞病和β-地中海贫血等)和孕期时升高。因此,F细胞的存在可能会造成胎母输血假阳性的结果,也可能高估了胎母输血的真实值。

1.3 流式细胞术检测 认识到Kleihauer-Betke酸洗脱实验的局限性,以流式细胞术为基础的孕妇血液胎儿红细胞的定量方法已经开发出来。该方法根据目标抗原的不同分为两大类:HbF和Rh(D)。目前这两种方法所开发的试剂均得到FDA认证。

1.3.1 anti-HbF抗体的流式细胞术检测 使用针对HbF单克隆抗体的流式细胞术在定量胎母输血方面较Kleihauer-Betke酸洗脱实验有一些重要的优势:(1)能准确区分成年F细胞和胎儿红细胞;(2)能快速分析更多的细胞(≥50 000),提高定量结果准确性;(3)自动化程度高,结果具有更好的重现性。因此,流式细胞术具有更广泛的临床和研究适用性,包括用于定

量镰状细胞病等的F细胞,有利于指导预后和监测治疗。目前关于anti-HbF的FDA批准的商业化试剂盒是由纯化的小鼠单克隆抗人HbF IgG1抗体(Invitrogen, Camarillo, CA)组成,其要联合一个单独的胎儿红细胞对照试剂盒(Fetalrol, Trillium Diagnostics, Portland, ME)进行使用。在流式细胞术检测方法中,测定红细胞需获得EDTA抗凝母血样本,红细胞利用戊二醇固定后用聚乙二醇辛基苯基醚(Triton X-100)渗透,进而保证抗体穿透细胞膜与细胞内HbF结合。使用anti-HbF抗体的流式细胞术(变异系数<20%)比Kleihauer-Betke方法(变异系数32%~80%)更精确,准确性更高。因此,使用anti-HbF流式细胞术作为FMH的检测方法具有潜在的、更广泛的临床应用价值。然而,一些研究报道,流式细胞术只能准确量化胎母输血体积≥0.1%的情况^[9,13-14],关于是否有足够的灵敏度检测低浓度胎儿细胞(<0.1%)的结论暂时并未确定。

1.3.2 anti-D抗体的流式细胞术检测 anti-D抗体用于胎母输血的定量,其适用范围仅限于Rh(D)抗原不兼容的临床情况。采用该方法胎母输血最小可定量0.1%~0.2%。FDA批准的anti-D单克隆抗体已上市(Quant-Rho, Alba Bioscience, Edinburgh, UK)。与anti-HbF抗体相比,使用anti-D抗体的优点有:(1)由于D抗原在红细胞表面表达,在anti-HbF方法中的渗透步骤被省略;(2)F细胞的存在不干扰胎儿细胞的计算。但不能精确地从Rh(D)阴性细胞中检测到弱D、部分D细胞和Rh变异体,进而造成假阴性结果^[15]。此外,在获得血液标本之前给妊娠期母亲预防性地注射RhIG也会使anti-D抗体的流式细胞术得出的结果不准确,因为RhIG可能会结合并阻断胎儿红细胞上的抗体结合位点,从而无法检测到它们。Kumpel^[16]提出了用异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)-偶联的anti-D抗体和FITC-偶联的anti-IgG进行双染色的方法,以确保Rh(D)阳性细胞的最佳标记,而不考虑体内RhIG结合的阻断作用。FITC-偶联的anti-IgG可与Rh(D)阳性红细胞表面的RhIG结合,但是这一过程较为繁琐。而且是否有其他抗体可用于该方法还需进一步探讨和研究。

1.3.3 联合流式细胞术检测 流式细胞术结合anti-HbF和anti-D的方法已被证实具有一定实用性,且与Kleihauer-Betke酸洗脱实验具有良好的一致性^[17]。这种方法的优势在于它能够区分Rh(D)阳性和Rh(D)阴性母体细胞和胎儿细胞。由于双重检测方法可广泛应用于所有FMH病例,且实验室无需预先了解胎

儿/新生儿 D 状态,因此提供一次定量检测即可。其缺点是多种抗体的使用增加了检测成本。但对于患有镰状细胞病且 Rh(D) 阴性的孕妇,由于其检测的复杂性,可能使检测成本更高。因此,使用联合检测更便捷,更经济实惠。

1.4 自动血液分析仪检测 自动血液分析仪(automatic blood analyzers)将不同的分析方法结合到一个设备中,使用小样本量快速测定多种血液指标。自动血液分析仪通过测量 pH 值、电解质、代谢物,结合分光光度法技术测定血氧、胎儿血红蛋白剂量,具有准确性、可靠性和标准性^[18],而且能区分成人和胎儿的血红蛋白,因此该装置对 FMH 的诊断具有潜在的价值。此外,与 Kleihauer-Betke 酸洗脱实验和流式细胞术相比,血液分析仪用于胎母输血定量的过程是全自动的,测定结果更精确,而且仅需少量血液,成本较低^[19]。Little 等^[20]利用血液学分析仪(Abbott Cell-Dyn CD4000)通过免疫荧光和 FITC 标记的单克隆抗体 anti-D 定量胎母输血,分析了包含 0.04% ~ 1.50% 胎儿细胞的样本,结果显示和预期的胎儿细胞百分比具有极好的一致性和相关性($R^2 = 0.99$)。另外,胎母输血的预测定量下限为 1.6 ml,最大变异系数为 15%,远低于 15 ml 的额外 RhIG 剂量阈值。后续还需要进行更多的研究探讨是否有其他抗体适用于这种方法。

1.5 其他辅助诊断方法 另外有助于诊断 FMH 的其他检查方法包括胎心监测、胎儿大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)多普勒超声检查。Bellussi 等的一项关于预测重度胎儿期出血的回顾分析认为,最准确的 FMH 预测指标是胎儿大脑中动脉收缩期峰值速度(middle cerebral artery-peak systolic velocity, MCA-PSV)^[21]。胎儿大脑中动脉超声检查为无创检查,可以评估胎儿贫血程度, MCA-PSV ≥ 1.5 MoM(动脉峰值收缩速度在 66 cm/s)时提示胎儿中重度贫血。MCA-PSV 随着孕周增长逐渐升高,贫血胎儿测量值显著高于正常胎儿,其准确度可达 85% 以上, MCA-PSV 已经成为预测胎儿贫血程度的最主要方法。MCA-PSV 可自妊娠 18 周起测量,每 1 ~ 2 周测量一次。因孕 35 周后的准确性明显降低,可考虑 MCA-PSV 增加监测频率^[21]。另有 Stanic 等^[22]报道血红蛋白电泳(hemoglobin electrophoresis, HE)法用于 FMH 诊断,使用 HE 方法诊断母亲血液中异常升高的 HbF 浓度。基于电泳原理,分析仪利用电泳迁移率的差异导致毛细管中所含的电泳缓冲液的离子物质迁移速度不同;分离机制主要基于给定 pH 下溶质大小和电荷的差异。具有较低电荷/质量比的阳离子比具有较高电荷/质量比的阳离

子迁移得更早。HE 是一种廉价、快速、简单且可靠的方法,通常比流式细胞术更容易获得,尤其是在较小的医疗机构中,但其无法量化胎母输血且无法区分胎儿细胞和 F 细胞。

2 FMH 的病因和治疗

FMH 的病因多样:胎儿因素(畸形、双胎输血、单羊膜单绒毛膜双胞胎、胎儿死亡);胎盘异常(前置胎盘、早剥、肿瘤、脐静脉血栓形成);产妇创伤;产科干预(羊膜穿刺术、脐带穿刺术);其他因素,例如高血压和药物(可卡因)滥用。然而,超过 80% 的胎母输血估计大于 30 ml 的病例仍然无法解释。大量胎母输血具有广泛的临床表现,具体取决于出血量和发生速度。FMH 通常在没有明显诱因的情况下发生。与 FMH 相关的临床表现包括新生儿贫血、死产、胎儿生长发育迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)、胎儿水肿、胎动减少或缺失、胎心率不稳定、胎儿正弦曲线和胎儿心律失常。FMH 婴儿的结局可能取决于与胎儿总血量相关的出血量、失血速度以及发病急缓。胎儿的预后是不同的。严重或未经治疗的贫血可导致胎儿心力衰竭、水肿、低血容量性休克、宫内死亡和新生儿死亡、神经损伤、脑瘫或持续性肺动脉高压^[23]。关于 FMH 病因,国内外均比较公认的是由于胎盘脐动脉与绒毛间隙存在压力差,当绒毛破损时,胎儿的血细胞可直接从绒毛间隙逆流进入母体血循环。目前推断 FMH 与胎盘绒毛受损有关,而绒毛膜羊膜炎是胎盘绒毛组织损伤的高危因素,因此, FMH 还可能与宫内感染有关。另外也有研究显示胎盘损伤相关的炎症过程也可能会增加 FMH 的风险^[5]。而妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇体内高水平的胆汁酸,尤其是甘胆酸,可能会使胎盘绒毛萎缩,从而导致胎盘滋养细胞水肿,绒毛腔明显减小,进而导致胎盘绒毛腔中的母体血流量明显减少^[24]。FMH 的胎盘病理学特征暂无显著特异性,常规胎盘送病检发现绒毛间质出血、间质性血栓形成、绒毛水肿、发育不良、不成熟,绒毛血管内和间质存在核红细胞,或胎盘苍白、脐静脉血栓形成、胎盘肿大、绒毛膜羊膜炎时,建议进行 FMH 的相关检查,有助于明确 FMH 诊断。许多研究表明, FMH 的最初和最重要的警告信号是母亲报告的胎动减少。胎盘血管的血压高于绒毛间的血压。如果母胎屏障被破坏,就会发生从胎儿流向母体循环的出血。FMH 发病率随着胎龄而增加,母体循环中的胎儿血量也随之增加^[25]。

FMH 的治疗主要取决于胎龄和病情严重程度。妊娠初期,可利用 RhIG 预防 anti-Rh(D) 抗体的形

成,RhIG的用量可依据妊娠时间和母体中胎儿红细胞的量而确定^[26]。美国病理学家学院公布了一种计算RhIG剂量的工具(网站www.cap.org),通过输入孕妇身高和体重可以估算血容量,进而更好地推荐RhIG剂量。在治疗性终止妊娠的情况下,无论是通过手术还是医学方法,无论胎龄如何,以前未致敏的Rh(D)阴性妇女应在事件发生后72 h内接受最低剂量的250 IU RhIG。Rh(D)分型结果异常或不确定的女性应被视为Rh(D)阴性,直到完成确认测试。如果检测到胎母输血>4 ml,则需要在静脉内注射(intravenous injection,IV)RhIG试剂后48 h或肌内注射(intramuscular injection,IM)试剂后72 h进行随访样本,以检查胎儿细胞的清除情况。应对所有Rh(D)阴性、既往未致敏、妊娠20周后发生潜在致敏事件的孕妇进行适当的FMH检测,必要时应给予额外剂量的RhIG。对于妊娠20周后的潜在致敏事件,应在事件发生后72 h内给予500 IU的最小RhIG。无论女性是否在28周时予常规产前抗D人免疫球蛋白(routine antenatal anti-D prophylaxis,RAADP)预防,对于任何潜在的致敏事件,都应在72 h内给予至少500 IU RhIG。在给予RAADP前,应按照英国血液学标准委员会(British Hematological Standards Committee,BCSH)血型指南(2006年)中关于妊娠期红细胞抗体检测的描述,采集样本进行常规产前28周血型和抗体筛查。如果在该样本中发现了抗-D抗体,则应进行进一步的调查,以确定是主动免疫的还是被动的。如果对检测到的抗-D的来源没有明确的结论,则应继续给予RhIG预防,并应继续每月监测,直到妊娠28周,此后每2周监测一次^[27]。出生后,应测试脐带血样本以获得婴儿的ABO血型和Rh(D)血型。如果因任何原因未采集脐带血样本,则应尽快采集婴儿足跟血样本。异常或不确定的脐带Rh(D)血型应被视为Rh(D)阳性,直到完成确认测试。如果无法获得样本,则应假定婴儿为Rh(D)阳性,以便给予RhIG。应对所有分娩Rh(D)阳性婴儿的Rh(D)阴性妇女进行FMH检测,以确定是否需要额外剂量的RhIG,并后续采集样本以检查胎儿细胞的清除情况。但我国最新发布的《特殊情况紧急抢救输血推荐方案》推荐无抗-D的Rh(D)阴性患者,特别是育龄期妇女和女童,输注Rh(D)阳性供者细胞成分后,有条件者应尽快注射RhIG以预防抗体产生。鉴于对RhIG的实际需求,建议国家药监管理部门根据具体情况批准其进口许可。由于新生儿溶血病严重威胁新生儿的生命与健康,也建议医保部门将其列入医保药品目录^[28]。FMH治疗以尽量延

长孕周、提高胎儿的成活率为原则,临床可通过胎心监护和胎儿的MCA的血流快慢综合判断胎儿的宫内情况。治疗方案需要根据胎儿的孕周和失血量,当患者表现为轻度FMH,在胎心监护和胎儿生物物理学评分无异常的情况下无需治疗。对于有早产风险的产妇需在药物作用下促进胎儿肺和神经系统的成熟。当临床表现大量胎母输血时,宫内输血可改善围产期预后。在使用成人红细胞进行宫内输血后,胎儿MCA-PSV超声检查适用于评估复发性FMH^[29-30]。FMH易复发,宫内输血后需结合超声检查和胎心监护,大多数患者需要2次以上的输血,严重者还可进行血浆置换,以及给予提高孕妇血红蛋白水平的药物等。当32周<胎龄≤36周时,需要专业团队评估并发症与早产之间风险后选择治疗方案。如果不可避免早产,出生后需要输血和补液对症治疗,改善胎儿的贫血和呼吸循环并发症。当胎龄>36周时,可尽快分娩并根据新生儿贫血程度进行个体化输血治疗,及时纠正新生儿贫血,尽可能减少孕产妇和胎儿并发症。新生儿要及时护理,以保证胎儿娩出后出现的呼吸困难、窒息等能得到及时的救治,改善新生儿的预后和存活率。出生后,如果出现贫血,建议缓慢输注红细胞进行纠正,以免容量超负荷和心力衰竭加重。在贫血最严重的情况下,换血治疗(exchange transfusion,ET)可以快速纠正贫血^[23]。另外,迫切需要制定一种国际认可的、标准化的FMH病例管理和结构化随访方案,这也是临床预防和治疗FMH的关键。

3 总结

胎盘屏障通常会阻止胎儿血细胞进入母体血液循环,但胎儿也会向母亲少量输血。这种输血被认为是母胎感染和同种异体免疫获得的途径。当屏障因胎盘肿瘤、腹部创伤、头部外翻和羊膜穿刺术等事件而破坏时,大量胎儿血细胞可能会流入母体血液循环。这种情况通常称为FMH,通常会导致严重的胎儿贫血。然而,严重FMH的定义尚未确定。一些研究者将其定义为胎儿胎盘血容量减少超过150 ml,而另一些研究者则定义为超过80 ml。根据这些定义,严重FMH的发病率范围为0.02%~0.09%,围产期死亡率为33%~50%^[31]。近年来,尽管产科和新生儿科增强了对FMH的护理措施,但大量胎母输血仍然导致不良的妊娠结局。因此,FMH诊断和治疗是很有必要的。母子血型不合所致的同种免疫性溶血症是围产儿死亡及新生儿核黄疸的重要原因。在我国以ABO血型不合多见,但病情较轻;Rh血型不合较少,但病情重,且大多数未能早诊断、早治疗,预后

差。Rh(D)阴性孕妇怀有Rh(D)阳性的胎儿,是否产生Rh抗体,是否发生Rh新生儿溶血病,首先取决于胎儿红细胞进入母体循环的数量以及母体对胎儿红细胞的免疫反应性,因此检测胎母输血量是诊断、预防Rh新生儿溶血病的基础^[32]。有研究结果表明,剖宫产与阴道分娩,或单胎与多胎之间的大量胎母输血发生率几乎没有差异。另有报道确定双胎妊娠是严重的胎母输血的独立危险因素,但母婴之间的ABO血型不相容应该对Rh(D)同种异体免疫具有保护作用^[33]。FMH的早期发现有利于通过宫内输血治疗贫血胎儿,不仅可以显著延长妊娠,还可以减少新生儿输血。据报道,胎动减少和无胎动是FMH最常见的表现。然而,在产科实践中,患者报告胎动减少是很常见的,尚不清楚这是否始终提示考虑FMH。此外,大多数FMH是无症状的。伴有严重胎儿贫血的典型胎心率模式是正弦模式,类似于正弦波,但在胎儿血红蛋白水平极低时才会出现,且只发生在极少数FMH病例中。FMH通常通过Kleihauer-Betke酸洗脱实验或流式细胞仪检测。流式细胞术比Kleihauer-Betke酸洗脱实验具有更高的准确性。有文献报道应用流式细胞技术检测FMH的发生概率,在孕早、中、晚期分别为75%、83.3%、81.5%,明显高于应用Kleihauer-Betke酸洗脱实验检测妊娠期FMH的发生概率(早、中、晚期分别为6.7%、15.8%、28.9%),说明流式细胞技术在此领域的应用可以提高FMH的检出率^[34]。但由于较高的检测成本和对技术人员水平要求较高等限制,致使流式细胞术还未被广泛应用,且其本身也有一定的局限性。从资源分配和成本效益的角度考虑,流式细胞术似乎最适合作为FMH定量的方法。然而对于一个已知的弱D表型的胎儿/新生儿情况下,Kleihauer-Betke酸洗脱实验更可取。目前Kleihauer-Betke酸洗脱实验仍然使用最广泛,因为FMH是一种紧急情况,在这种情况下及时获得结果至关重要^[25]。另有一些研究者认为Kleihauer-Betke酸洗脱实验对实验室技术人员的技术要求很高,不仅难以标准化,而且容易得出错误的结果。另一方面,流式细胞仪在设备和人员成本方面存在局限性,且有低估大量胎母输血的趋势。此外,FMH的诊断高度依赖于医师对病情的认识。因此,FMH的诊断常常被延误,直到出现严重的新生儿贫血,所以要加强临床医师对FMH的认知^[35],这对疾病诊断、治疗及预后有重大意义。FMH的治疗,在分娩前发现胎儿贫血的罕见情况下,应评估立即分娩的风险和益处。如果是晚期妊娠,考虑到受损的胎盘可能无法承受分娩压力,建议立即剖宫产。如果胎

儿仍处于早产状态,可以考虑在子宫内输血以暂时缓解胎儿贫血的影响。出生后,如果出现贫血,应慢慢纠正,以免容量超负荷和心力衰竭加重。在贫血最严重的情况下,ET可以快速纠正贫血。

参考文献

- [1] Hollenbach SJ, Cochran M, Harrington A. "Provoked" fetomaternal hemorrhage may represent insensible cell exchange in pregnancies from 6 to 22 weeks gestational age[J]. *Contraception*, 2019, 100(2): 142-146.
- [2] Sebring ES, Polesky HF. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects[J]. *Transfusion*, 1990, 30(4): 344-357.
- [3] Chown B. Anaemia from bleeding of the fetus into the mother's circulation[J]. *Lancet*, 1954, 266(6824): 1213-1215.
- [4] de Almeida V, Bowman JM. Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience[J]. *Obstet Gynecol*, 1994, 83(3): 323-328.
- [5] 杨玉芳,叶红,罗飞,等.胎母输血综合征临床研究进展[J]. *海南医学*, 2018, 29(21): 3100-3102.
- [6] Sebring ES, Polesky HF. Detection of fetal hemorrhage in Rh immune globulin candidates. A rosetting technique using enzyme-treated Rh2Rh2 indicator erythrocytes[J]. *Transfusion*, 1982, 22(6): 468-471.
- [7] Mollison PL. Quantitation of transplacental haemorrhage[J]. *Br Med J*, 1972, 3(5817): 31-34.
- [8] Clayton EM Jr, Birdwell ED, Gregory MG. Fetal cell counting as a guide to prevention of Rh sensitization[J]. *Transfusion*, 1973, 13(6): 425-427.
- [9] Davis BH, Olsen S, Bigelow NC, et al. Detection of fetal red cells in fetomaternal hemorrhage using a fetal hemoglobin monoclonal antibody by flow cytometry[J]. *Transfusion*, 1998, 38(8): 749-756.
- [10] Porra V, Bernaud J, Gueret P, et al. Identification and quantification of fetal red blood cells in maternal blood by a dual-color flow cytometric method: evaluation of the Fetal Cell Count kit[J]. *Transfusion*, 2007, 47(7): 1281-1289.
- [11] Lafferty JD, Raby A, Crawford L, et al. Fetal-maternal hemorrhage detection in Ontario[J]. *Am J Clin Pathol*, 2003, 119(1): 72-77.
- [12] Pelikan DM, Mesker WE, Scherjon SA, et al. Improvement of the Kleihauer-Betke test by automated detection of fetal erythrocytes in maternal blood[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2003, 54(1): 1-9.
- [13] Chen JC, Davis BH, Wood B, et al. Multicenter clinical experience with flow cytometric method for fetomaternal hemorrhage detection[J]. *Cytometry*, 2002, 50(6): 285-290.
- [14] Pelikan DM, Scherjon SA, Mesker WE, et al. Quantification of fetomaternal hemorrhage: a comparative study of the manual and automated microscopic Kleihauer-Betke tests and flow cytometry in clinical samples[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 191(2): 551-557.
- [15] Lloyd-Evans P, Guest AR, Voak D, et al. Detection of weak D and D(VI) red cells in D-negative mixtures by flow cytometry: implications for fetomaternal haemorrhage quantification and D typing policies for newborns[J]. *Br J Haematol*, 1999, 104(3): 621-625.
- [16] Kumpel BM. Labeling D+ RBCs for flow cytometric quantification of

- fetomaternal hemorrhage after the RBCs have been coated with anti-D [J]. *Transfusion*, 2001,41(8):1059-1063.
- [17] Radel DJ, Penz CS, Dietz AB, et al. A combined flow cytometry-based method for fetomaternal hemorrhage and maternal D[J]. *Transfusion*, 2008,48(9):1886-1891.
- [18] Cardoso MR, de Souza-Araújo CN, Talarico MCR, et al. Evaluation of automatic blood analyzer as screening method in fetomaternal hemorrhage[J]. *Biomed Res Int*, 2019,2019:6481654.
- [19] Teitelbaum L, Metcalfe A, Clarke G, et al. Costs and benefits of non-invasive fetal RhD determination[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015,45(1):84-88.
- [20] Little BH, Robson R, Roemer B, et al. Immunocytometric quantitation of foeto-maternal haemorrhage with the Abbott Cell-Dyn CD4000 haematology analyser[J]. *Clin Lab Haematol*,2005,27(1):21-31.
- [21] 姚奎,姚强.母胎 Rh 血型不合所致同种免疫反应[J]. *中国妇幼健康研究*,2020,31(2):277-280.
- [22] Stanic Z, Stanisic L, Fureš R, et al. Fetomaternal hemorrhage: can we use hemoglobin electrophoresis as a diagnostic tool? [J]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2020,224(3):150-152.
- [23] Marciano A, Luca LD, Maranella E, et al. How to manage fetomaternal hemorrhage? Description of five cases and literature review[J]. *J Pediatr Neonatal Individual Med*, 2018,7(1):e070101.
- [24] 黄玉林,李伟清,利惠婵,等.妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清 25-羟基维生素 D3 甘氨酸和总胆汁酸水平与不良妊娠结局的关联性研究[J]. *中国临床新医学*,2022,15(6):544-548.
- [25] Reis I, Sousa L. Fetomaternal hemorrhage: a review after a case report[J]. *J Preg Child Health*, 2015,2:6.
- [26] Krywko DM, Yarrarapu SNS, Shunkwiler SM. Kleihauer-Betke test [M]. 2021 Aug 11. In: *StatPearls*[Internet]. Treasure Island(FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [27] Qureshi H, Massey E, Kirwan D, et al. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn[J]. *Transfus Med*, 2014,24(1):8-20.
- [28] 任少敏,刘献成,王同显.英国预防新生儿溶血病抗-D 免疫球蛋白应用指南解读[J]. *中国输血杂志*,2014,27(6):673-678.
- [29] Friszer S, Cortey A, Pierre F, et al. Using middle cerebral artery peak systolic velocity to time in utero transfusions in fetomaternal hemorrhage[J]. *Obstet Gynecol*, 2010,115(5):1036-1038.
- [30] Detti L, Oz U, Guncy I, et al. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2001,185(5):1048-1051.
- [31] Kawano R, Takemoto S, Shimamatsu K, et al. Fetomaternal hemorrhage with intraplacental chorioangioma[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2013,39(2):583-587.
- [32] 熊文,吴国光.流式细胞术产前非侵入性定量检测胎-母出血的研究[J]. *临床输血与检验*,2003,5(3):161-164.
- [33] Urgessa F, Tsegaye A, Gebrehiwot Y, et al. Assessment of foeto-maternal hemorrhage among rhesus D negative pregnant mothers using the Kleihauer-Betke test(KBT) and flow cytometry(FCM) in Addis Ababa, Ethiopia[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2014,14:358.
- [34] 熊文,吴国光,喻琼,等.流式细胞术非侵入性检测胎儿血型的研究[J]. *中国输血杂志*,2002,15(6):378-380.
- [35] Tao E, Ye D, Long G, et al. Severe neonatal anemia affected by massive fetomaternal hemorrhage: a single-center retrospective observational study[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020. [Epub ahead of print]

[收稿日期 2022-04-29][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

台胜飞,于洋.胎母输血综合征的实验室检测与临床干预[J]. *中国临床新医学*,2022,15(8):687-693.