

DAT阳性联合网织红细胞参数对新生儿ABO溶血病致严重高胆红素血症的研究进展

马文静¹, 张 辉², 邓远强¹, 李 静^{2*}

¹山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生部, 山东 济南

²山东第一医科大学第二附属医院新生儿科, 山东 泰安

收稿日期: 2026年7月28日; 录用日期: 2026年8月22日; 发布日期: 2026年9月1日

摘 要

新生儿ABO溶血病(ABO-HDN)是新生儿期引起病理性黄疸的常见病因之一, 严重者可遗留后遗症, 甚至危及患儿生命。及早识别并准确评估病情严重程度, 对减少后遗症、改善预后至关重要。近年来, 围绕ABO-HDN病情评估的研究多集中于溶血三项、碳氧血红蛋白(COHb)、血清总胆红素与白蛋白比值(B/A)、以及网织红细胞参数等指标, 但尚未形成系统化的严重程度评估体系。本文主要围绕新生儿ABO溶血病相关性研究进展进行综述。

关键词

新生儿ABO溶血病, 高胆红素血症, 直接抗人球蛋白试验, 网织红细胞参数

Research Progress on Direct Antiglobulin Test Positivity Combined with Reticulocyte Parameters in Severe Hyperbilirubinemia Due to ABO Hemolytic Disease of the Newborn

Wenjing Ma¹, Hui Zhang², Yuanqiang Deng¹, Jing Li^{2*}

¹Graduate School of Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan Shandong

²Department of Neonatology, The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Tai'an Shandong

Received: July 28, 2026; accepted: August 22, 2026; published: September 1, 2026

*通讯作者。

文章引用: 马文静, 张辉, 邓远强, 李静. DAT 阳性联合网织红细胞参数对新生儿 ABO 溶血病致严重高胆红素血症的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 143-151. DOI: 10.12677/acm.2026.1693030

Abstract

ABO hemolytic disease of the newborn (ABO-HDN) is a neonatal emergency caused by maternal-fetal blood group incompatibility. Severe cases may leave permanent sequelae and can even be life-threatening. Early identification and accurate assessment of disease severity are therefore essential to reduce sequelae and improve prognosis. In recent years, studies on HDN severity assessment have largely focused on indicators such as the three hemolysis tests, carboxyhemoglobin (COHb), the bilirubin-to-albumin ratio (B/A), and novel reticulocyte parameters; however, a systematic severity assessment framework has not yet been established. This review summarizes the research progress related to neonatal ABO hemolytic disease.

Keywords

ABO Hemolytic Disease of the Newborn (ABO-HDN), Hyperbilirubinemia, Direct Antiglobulin Test (DAT), Reticulocyte Parameters

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

ABO 血型系统和 Rh 血型系统是引起新生儿溶血病(Hemolytic Disease of the Newborn, HDN)的主要血型系统。在我国, ABO 血型不合所致的 HDN 最为常见, 称为新生儿 ABO 溶血病(ABO-HDN), 该病是由于母婴 ABO 血型不合引起的同种免疫性溶血性疾病, 常见于母亲为 O 型、新生儿为 A 型或 B 型的情况[1]。主要临床表现为不同程度的贫血、黄疸、肝脾肿大等症状, 其中黄疸出现时间早, 且呈进行性加重; 贫血多出现在黄疸出现时及消退后, 此时大量红细胞被破坏, 虽然 ABO-HDN 的临床症状开始一般较轻[2], 但若未及时干预, 胆红素可透过血脑屏障, 严重高胆红素血症可能造成胆红素脑病, 引起不可逆的神经损害甚至死亡, 并且在中国, 其仍是严重新生儿高胆红素血症以及接受换血治疗的首要病因[3]。因此, 早期识别可能发生严重高胆红素血症的 ABO-HDN 患儿, 尽早干预降低其胆红素水平, 抑制进一步的溶血, 从而减少严重贫血或胆红素脑病的发生率。

2. 新生儿 ABO 溶血病及胆红素脑病的发病机制

2.1. 免疫溶血机制

ABO-HDN 是由于母婴 ABO 血型不合引发的 II 型超敏反应, 其核心机制在于母体的 IgG 型抗 A 或抗 B 抗体可以经胎盘进入胎儿循环, 特异性识别胎儿红细胞表面的 A 或 B 抗原并致敏红细胞, 从而引发红细胞破坏。在 ABO 血型系统中, O 型母亲在孕前就已接触存在于食物、细菌等环境中的 A/B 类似抗原, 其体内天然存在抗 A 和抗 B 抗体, 其中部分为可通过胎盘的 IgG 亚型, 因此 ABO-HDN 第一胎即可发病。不过, 并非所有 ABO 血型不合的母婴都会发生溶血病, 只有效价足够的 IgG 抗体才能致病。

在妊娠中晚期, 孕妇的绒毛膜的通透性增高, 大量胎儿红细胞进入体内, 诱导母体产生 IgG 抗体, 抗体效价随暴露次数逐渐升高, IgG 抗体由自由扩散变成经由胎盘合体滋养层细胞表面的 FcRn 受体主动转运至胎儿血循环[4], 与胎儿红细胞结合使其致敏。ABO-HDN 以血管外溶血为主, 主要在肝、脾网状

内皮系统被巨噬细胞通过 $\text{Fc}\gamma$ 受体识别并吞噬, 或吞噬部分细胞膜使其变成球形红细胞, 更易滞留于脾脏并被进一步清除。而 Rh-HDN 因 Rh 抗原(如 D 抗原)在胎儿红细胞表面密度高、抗原性强, 母体产生的抗 D 抗体(以高亲和力的 IgG1 和 IgG3 亚型为主) [5], 转运至胎儿循环后, 与红细胞高效结合并强烈激活补体经典途径, 形成膜攻击复合物(C5b-9), 直接裂解红细胞导致显著的血管内溶血。这种溶血可在宫内即可启动, 同时合并血管外溶血, 故 Rh-HDN 患儿贫血更重、胆红素水平更高。

致敏红细胞破坏后释放大量血红蛋白, 经代谢转化为未结合胆红素, 由于新生儿肝酶系统发育不成熟, 葡萄糖醛酸转移酶(UGT)活性不足, 无法及时处理大量产生的未结合胆红素, 导致高胆红素血症及黄疸。若胆红素水平超过血脑屏障阈值, 则可以引发胆红素脑病, 造成不可逆的神经损害。此外, 慢性溶血可致髓外造血活跃, 表现为肝脾肿大; 严重者因贫血加重出现心力衰竭或晚期贫血。

有研究显示[5] [6], HDN 患儿体内 IgG 抗体效价与病情严重程度密切相关, 当 O 型孕妇血清 IgG 抗 A/B 效价超过 64 时, ABO-HDN 的发病风险显著升高。肖军等[6]的 Meta 分析纳入 13,866 例与胎儿血型不合的 O 型孕妇病例, 结果表明, 以 IgG 抗 A/B 效价 < 64 为参照, 效价 ≥ 64 组发生 HDN 的相对危险度(RR)为 8.97, 且随着效价升高至 512, HDN 发病率可达 92.13%。陈碧乐等[7]进一步发现, 孕期 IgG 抗体效价呈动态上升且末次效价 ≥ 256 的孕妇, 其患儿血清间接胆红素水平显著高于效价稳定组, 提示孕妇末次 IgG 抗 A/B 效价越高, 新生儿血清胆红素水平越高, 溶血越严重。

IgG 抗体分为 IgG1、IgG2、IgG3 与 IgG4 四种亚型, 各亚型的致病性主要取决于 IgG 亚型与巨噬细胞 $\text{Fc}\gamma$ 受体的结合能力, IgG1 和 IgG3 亲和力最强, 优先通过胎盘屏障, 是致敏红细胞的主要亚型。毛小尹等[5]报道, 高致病性亚型 IgG1 与 IgG3 共存时, ABO-HDN 及 Rh-HDN 患儿的总胆红素、间接胆红素显著高于仅存在单一亚型的患儿, 而血红蛋白和血清白蛋白水平显著降低($P < 0.05$)。朱碎永等[8]利用患儿自身红细胞检测 IgG 亚型后发现, 红细胞上结合 IgG2 和 IgG4 亚型时不发生或偶发溶血, IgG3 亚型致溶血最明显。

2.2. 胆红素脑病的发病机制及其神经毒性

当未结合胆红素水平显著升高, 突破血脑屏障, 并在中枢神经系统, 尤其是基底神经节、脑干核团等部位沉积, 引发神经毒性所致的急性或慢性脑损伤, 为新生儿胆红素脑病。胆红素脑病是新生儿高胆红素血症最严重的并发症, 在一项胆红素脑病病因调查中, ABO-HDN 占 30% [9]。胆红素进入脑组织后主要通过三条通路引发神经元损伤: 一是兴奋性毒性, 游离胆红素抑制星形胶质细胞和神经元的谷氨酸转运, 导致细胞外谷氨酸蓄积; 同时上调神经元膜上 Ca^{2+} 依赖性电压门控钠通道并增强酸敏感性离子通道(ASICs)活性[10] [11], 引发细胞内 Ca^{2+} 超载、线粒体氧化磷酸化破坏及能量衰竭, 最终造成神经元死亡; 二是氧化应激与铁超载, 高浓度胆红素由抗氧化转为促氧化, 诱导产生大量活性氧(ROS), 损伤 DNA 及脂膜; 溶血释放的 Fe^{2+} 可积聚于基底节区, 通过 Fenton 反应加剧脂质过氧化, 导致区域特异性脑损伤 [12]; 三是神经炎症与细胞焦亡, 未结合胆红素激活 NLRP3 炎症小体, 促进 IL-1 β 、IL-18 释放, 并通过 Caspase-1/GSDMD 通路介导细胞焦亡, 小胶质细胞自噬受抑制时会协同加剧炎症反应。有研究发现[13], 抑制 Caspase-1 可显著减轻模型大鼠的神经损伤及行为学缺陷。三条机制相互加剧, 共同构成胆红素脑病的核心病理基础。

高胆红素血症的神经毒性指胆红素导致的中枢神经系统损伤, 包括急性胆红素脑病(Acute Bilirubin Encephalopathy, ABE)、慢性胆红素脑病(Chronic Bilirubin Encephalopathy, CBE)。ABE 定义为急性神经系统损害包括嗜睡、肌张力减低、吸吮无力、哭声高尖, 甚至出现肌张力增高、激惹、角弓反张、惊厥等典型症状, 严重者甚至出现死亡。若未及时干预, 胆红素脑病可进展为 CBE, 即所谓的核黄疸(Kernicterus Spectrum Disorder, KSD), 其损害具有不可逆性。典型的后遗症包括: 锥体外系运动障碍如手足徐动、不

自主运动、听觉诱发电位异常导致的感音神经性耳聋,以及牙釉质发育不良;部分患儿还可表现为眼球运动障碍,尤其是垂直性凝视麻痹,和智力发育迟缓[14]。有研究发现,ABE是儿童听力障碍、发育迟缓和脑瘫的主要原因之一[15],这些后遗症不仅严重影响患儿生活质量,且一旦形成则难以通过后续治疗逆转。因此,早期识别和干预可能发生严重新生儿高胆红素血症的患儿,及时进行光疗或换血治疗,尽快降低其胆红素水平至关重要。

3. 直接抗人球蛋白试验在病情评估中的价值与局限性

目前,新生儿溶血病的诊断主要依赖于溶血三项试验,包括直接抗人球蛋白试验(Direct Anti-globulin Test, DAT)、游离抗体试验和抗体释放试验。这三项检测从不同层面评估母婴血型不合所致的同族免疫性溶血。直接抗人球蛋白试验(DAT),又称Coombs试验,DAT通过使用抗人球蛋白试剂(抗IgG、抗C3或两者兼有)检测新生儿红细胞表面是否结合了IgG和/或补体(C3),来判断溶血是否由免疫因素引起。若红细胞表面存在IgG或C3,即可发生肉眼可见的凝集反应,结果为阳性,意味着红细胞已被致敏。然而,研究发现DAT在ABO-HDN中诊断的敏感性有限,部分临床表现典型的溶血患儿DAT结果可呈阴性,这可能与新生儿红细胞上A/B抗原表达弱、位点少,结合的IgG抗体数量不足,达不到DAT检测的敏感阈值有关[16]。所以需要抗体释放试验和游离抗体试验联合诊断。抗体释放试验则通过物理或化学方法将已致敏红细胞表面的抗体洗脱并浓缩后进行检测,郭莹莹等研究示,596例ABO-HDN患儿中,游离试验阳性率为86.5%,提示游离试验检测的敏感性高[17],其对ABO-HDN的诊断可以起到良好的辅助作用。而游离抗体试验用于筛查血浆中尚未与红细胞结合的IgG抗体,该试验阳性仅能说明抗体存在,无法判断这些抗体是否已致敏红细胞,因此单独应用游离抗体试验时,阳性结果无法确诊ABO-HDN[18]。

DAT的凝集强度分级通常为4+(强阳性)至0(阴性),其反应强度主要取决于新生儿红细胞表面结合的母体IgG抗体数量和补体成分,在Shin等[19]的研究中显示,母亲体内IgG抗体效价增高,导致患儿DAT阳性率升高,新生儿血清胆红素水平越高,溶血越严重。近年来多项研究证实,DAT阳性是ABO-HDN患儿发生严重高胆红素血症和胆红素脑病的独立风险因素[20]。国内沈倩云[21]及国外的Ree[22]等研究发现,DAT阳性患儿患有需要光疗的严重高胆红素血症的风险显著高于DAT阴性的患儿,且DAT凝集强度与HDN病情严重程度的关系密切,即凝集程度越大,溶血发生的可能性越大。徐文莹等[23]研究显示,溶血三项试验均为阳性的新生儿TSB水平显著高于其他新生儿,因此溶血三项试验可反应ABO-HDN患儿病情严重程度。

尽管DAT是ABO-HDN诊断的金标准,但其在ABO-HDN中的应用中存在敏感性不足的问题,部分ABO-HDN患儿因抗原表达不成熟、抗体亲和力差异以及检测敏感性限制的原因,DAT常为弱阳性(1+或2+),甚至为阴性,因此国内外研究多集中于DAT与其他检测指标的联合监测。段灵[24]等分析2020年6月~2021年12月收治的270例ABO-HDN患儿,发现联合检测DAT和B/A可以显著提高ABO-HDN导致的严重高胆红素血症的预测价值。褚秀清[25]研究发现,ABO-HDN患儿进行溶血三项、血清总胆红素水平联合检测有利于高胆红素血症的早发现、早诊治。

4. 网织红细胞参数在病情评估中的应用

4.1. 网织红细胞的生物学特征

网织红细胞(Reticulocyte, Ret)是尚未完全成熟的红细胞,红细胞根据其成熟度可分为原始红细胞、幼稚红细胞、成熟红细胞3个阶段,其中幼稚红细胞又分为早幼红细胞、中幼红细胞、晚幼红细胞,Ret是介于晚幼红细胞与成熟红细胞之间的未完全成熟红细胞,仍含有少量RNA,在活体染色后可被检测,其数量变化直接反映骨髓红系造血功能的活跃程度。在溶血状态下,由于红细胞寿命缩短、破坏加速,机

体通过增强骨髓造血以代偿性增加红细胞生成,导致外周血中网织红细胞比例显著升高[26]。

网织红细胞参数是评估骨髓代偿能力的关键指标,网织红细胞参数通常包括网织红细胞绝对值(Ret count, $\times 10^9/L$)和网织红细胞百分比(Ret%, %)。Ret%是指外周血中网织红细胞占总红细胞的比值;网织红细胞绝对值是单位体积血液(如每升)中网织红细胞的绝对数量,由全自动血细胞分析仪计算得出(Ret% $\times$ RBC 计数),消除了贫血对比例的影响,较 Ret%更能准确反映骨髓增生状态,这两个指标反映了骨髓对贫血、红细胞破坏或造血需求增加的代偿反应强度。

随着临床检测技术的不断进步,全自动血细胞分析仪在计数 Ret 的同时,采用流式细胞术结合核酸荧光染色技术,通过精准测量细胞内 RNA 含量进行荧光定量,并基于荧光强度的差异将网织红细胞按 RNA 含量分为三类,更精细地反映其成熟状态。低荧光强度网织红细胞(LFR),成熟度较高,接近成熟红细胞,当比例相对降低提示大量幼稚细胞释放导致整体分布左移;中荧光强度网织红细胞(MFR),处于过渡阶段,其显著升高反映骨髓正大量生成红细胞;高荧光强度网织红细胞(HFR),是网织红细胞中最幼稚亚群,富含 RNA,其显著升高是骨髓急性应激反应的标志。此外,未成熟网织红细胞分数(Immature Reticulocyte Fraction, IRF) = (MFR + HFR)/总 Ret,代表幼稚的网织红细胞占总网织红细胞的比值,是反映骨髓急性应激性造血的敏感指标,升高提示强烈代偿性造血[27],可用于评估溶血活动度和预测晚期贫血风险。因为幼稚的网织红细胞只有在骨髓受到强烈刺激时才会提前释放入血,因此 IRF%的升高往往早于 Ret%和血红蛋白的下降,具有更高的灵敏度。网织红细胞血红蛋白含量(Reticulocyte Hemoglobin Content, Ret-He)是指新生红细胞中所含的血红蛋白量,反映骨髓在近期 24~48 小时内合成血红蛋白的能力,是评估功能性铁利用的敏感指标,且不受炎症干扰,对缺铁性贫血和慢性病贫血的鉴别有重要价值。早产儿因铁储备不足易发生贫血,即使早期血红蛋白尚未降低,网织红细胞已升高,而 Ret-He 对铁缺乏更敏感[28]。

4.2. 网织红细胞参数在 ABO-HDN 中的诊断价值

在 ABO-HDN 的患儿,新生儿红细胞被大量破坏时,机体通过神经内分泌调节,迅速上调促红细胞生成素(EPO)的分泌,从而强烈刺激骨髓红系祖细胞增殖分化,并加速将未成熟的红细胞释放入外周血,这种代偿性造血导致外周血中未成熟的网织红细胞数量显著增加。刘彩虹等[29]研究证实,ABO-HDN 患儿的 Ret%显著高于非 HDN 高胆红素血症的患儿,而血红蛋白(Hb)的水平则显著降低,多因素 Logistic 回归分析进一步显示,Ret%升高是 ABO-HDN 发生的独立高危因素。段玉龙[30]进一步研究发现,溶血组患儿 Ret%明显高于非溶血性高胆红素血症患儿,且对于入院时 Ret% $\leq 6\%$ 的 ABO-HDN 患儿,使用静脉免疫球蛋白(IVIG)并未降低胆红素峰值或缩短住院时间。马海月等[31]研究则强调,Ret%和 IRF 分别联合胆红素/白蛋白比值(B/A)对 HDN 患儿发生高胆红素血症具有良好的预测价值。由此可见,网织红细胞参数不仅能敏感地反映骨髓代偿状态,在 ABO-HDN 的早期辅助诊断、溶血严重程度评估、治疗决策及预后判断中也具有重要临床价值。

5. 其他相关检测指标

围绕 ABO-HDN 所致高胆红素血症,国内外学者进行了广泛探索,除了溶血三项及网织红细胞参数,还涉及碳氧血红蛋白(COHb)、胆红素与白蛋白比值(B/A)等。

5.1. 碳氧血红蛋白(COHb)

为更精确地评估溶血程度,呼气末一氧化碳(End Tidal Carbon monoxide corrected for ambient carbon monoxide, ETCOc)的检测日益受到重视。血红素在分解代谢过程中,经过血红素加氧酶等一系列酶的作用

用逐步分解为胆红素 IXa 和等摩尔量的一氧化碳[32][33], 一氧化碳与血红蛋白的亲合力极高, 生成的一氧化碳大部分以碳氧血红蛋白(COHb)的形式在血液中运输, 最终在肺泡毛细血管解离并排出体外。一氧化碳的产生与红细胞中血红素分解产生胆红素的速率密切相关[34]。因此, 通过测定呼出气中一氧化碳水平(ETCOc)可以判断胆红素生成速率, 进而评估溶血程度。有研究显示[35], ETCOc > 1.7 ppm 提示红细胞破坏增多, 存在溶血。Bhutani 等[36]研究发现 ETCOc ≥ 2.0 ppm 和 ≥ 2.5 ppm 分别对应小时胆红素曲线的 75th~90th 和 >90th 百分位线。有研究认为 ETCOc 增高是诊断新生儿溶血的“金标准”[37]。

ETCOc 虽能无创反映胆红素生成速率, 但其临床应用仍面临多重局限。ETCOc 检测依赖高精度电化学或光谱传感器, 但不同品牌仪器的灵敏度、特异性和校准标准存在差异。临床操作要求患儿呼吸频率 < 50 次/分且呼吸规律[38], 因新生儿因呼吸模式不规则、哭闹、鼻塞或分泌物多, 可能导致假阳性或假阴性结果。此外, 日龄、胎龄、体重、血红蛋白、海拔、昼夜节律及溶血类型等因素均可影响测定值; 加之内源性 CO 浓度极低(ppm 级别), 易受环境背景值干扰, 因此检测环境需保持空气流通且无 CO 污染源, 并定期校准仪器。目前 ETCOc 尚未建立全球统一的参考区间, 虽然 2025 年中国新生儿高胆红素血症诊治指南推荐 1.7 ppm 作为溶血提示截断值[39], 但该阈值基于特定人群研究得出, 是否适用于不同胎龄、体重及种族的新生儿尚存争议。有研究指出[40], 尽管已明确 ETCOc 与胆红素生成率相关, 但 ETCOc 与血清总胆红素(Total Serum Bilirubin, TSB)并无相关性, 前者反映胆红素生成速率, 后者反映体内即时水平, 两者联合理论上可更全面评估黄疸风险。目前围绕 ETCOc 研究多为小样本回顾性分析, 前瞻性验证不足, 其准确性与可行性仍需大规模多中心临床研究确定。因此, ETCOc 尚难以作为独立、精确的决策工具普遍应用。

5.2. 总胆红素/白蛋白比值(B/A)

血清总胆红素由未结合胆红素(Unconjugated Bilirubin, UCB)和结合胆红素组成, 致敏红细胞被破坏后生成胆红素释放入血, 在血浆中 UCB 结合白蛋白, 以胆红素-白蛋白形式运输至肝脏进行处理。运输到肝脏的 UCB 与白蛋白分离, 在肝细胞内经过葡萄糖醛酸化后生成结合胆红素, 随胆汁排泄。胆红素-白蛋白的存在可以增加胆红素的水溶性, 为脂溶性的 UCB 提供了在血液中溶解和运输的载体, 提高血浆对胆红素的处理能力; 且胆红素-白蛋白复合物分子量大, 不能自由通过血脑屏障和细胞膜, 可以限制胆红素进入组织细胞, 从而减少神经毒性的风险[41]。B/A 比值可量化总胆红素与白蛋白的比例, 反映白蛋白结合位点的饱和状态, 间接评估游离胆红素水平。多项研究显示, B/A 是评估 ABO-HDN 病情严重程度的重要指标, B/A 比值越高, 游离胆红素水平越高, 发生胆红素脑病的风险越大。马海月[31]发现 B/A 升高是新生儿高胆红素血症的独立危险因素; 段灵[24]等证实 B/A 预测严重高胆红素血症的最佳截断值为 8.84, 且与直接抗球蛋白试验联合可进一步提升 ABO-HDN 导致的严重高胆红素血症的预测效能。

目前 B/A 比值在临床应用中的仍有不足, 单独检测的预测效能有限, 其敏感度和特异度波动较大, 不及与网织红细胞参数或 DAT 联合检测时的效果; 且不同研究报道的最佳截断值差异明显, 可能受地域、海拔、种族等因素影响, 尚缺乏统一、多中心大样本验证的标准。B/A 仅间接反映游离胆红素水平, 目前无法完全替代直接检测未结合胆红素, 且白蛋白结合能力易受酸中毒、感染、药物等因素干扰, 从而影响其准确性。且目前 B/A 作为计算比值, 多数医院未在肝功能报告中单独列出, 临床医生无法直观获取, 不利于快速评估胆红素神经毒性风险。

5.3. 其他新兴、探索性检测指标

ABO-HDN 的实验室诊断已经从单一的血清学检测, 发展为一个综合性的评估体系。除了上述常用检测指标, 目前还有围绕同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)、血小板分布宽度(Platelet Distribution Width,

PDW)、血管内皮钙黏蛋白(Vascular Endothelial Cadherin, VE-Cad)等指标的研究,这些新指标从血管内皮功能、血小板活化及氧化应激等角度进一步丰富了针对溶血严重程度和内皮损伤的评估依据。

同型半胱氨酸(Hcy)是一种在氨基酸代谢过程中生成的关键代谢产物, Hcy 通过氧化应激损伤红细胞膜,直接加重溶血,另一方面 Hcy 具有血管内皮毒性,可损伤血管屏障,上述作用共同推进溶血进展。刘彩红[42]等研究发现, Hcy 升高与 Hb 减少明显相关, Hcy 每升高 1 $\mu\text{mol/L}$, 患儿的 Hb 降低 7.53 g/L, 而 Ret、IBil 等指标则显著上升, 当 Hcy 超过 17.81 $\mu\text{mol/L}$ 时, 溶血会显著加剧。血小板分布宽度(PDW)是反映血小板大小异质性程度的指标, 其升高间接反映骨髓代偿性加速血小板生成; 血管内皮钙黏蛋白(VE-Cad)则是位于内皮细胞的特异性跨膜黏附蛋白, 在当溶血释放的血红蛋白、游离铁及胆红素等细胞毒性物质攻击血管内皮时, VE-Cad 脱落并降解进入外周血, 其血清水平直接量化了内皮的破坏程度, 这两个指标被广泛用于溶血性疾病等病理状态的诊断及预后评估。雷洁[43]等研究发现, HDN 患儿的 PDW 水平显著高于正常新生儿, PDW 升高可使患 HDN 的风险增加约 2 倍; 同时 HDN 患儿的 VE-Cad 水平也显著高于对照组, 血清 VE-Cad 可作为诊断新生儿 HDN 的潜在血清标志物。刘彩红[42]等进一步证实, VE-Cad 水平随 Hcy 升高而增加, 直接反映了溶血导致的血管内皮损伤程度。

对于 Hcy、PDW 等新兴指标对 ABO-HDN 溶血程度的评估, 目前处于探索阶段, 应用于临床诊断仍面临显著的局限性, Hcy 受营养状态、肾功能及 B 族维生素等多重因素干扰, PDW 易受血小板计数、炎症及采血条件影响, VE-Cad 亦可见于感染、缺氧等多种内皮损伤性疾病。目前现有证据主要源于单中心、小样本的病例对照研究, 且多为横断面设计, 未来需开展多中心前瞻性队列研究, 以验证其在 ABO-HDN 溶血程度的独立及联合的诊断价值及临床适用性。

6. 总结与展望

DAT 与网织红细胞参数的联合应用评估 ABO-HDN 病情严重程度, 在理论上已显示出互补优势。在免疫致敏层面, DAT 作为诊断的金标准, 其阳性表明红细胞已被 IgG 抗体致敏, 但 DAT 仅能定性, 其凝集强度与溶血严重程度之间缺乏定量关系, 且部分临床确诊患儿 DAT 呈假阴性, 因此单独应用时难以准确评估病情严重程度。在溶血效应层面, 网织红细胞参数弥补了这一方面的不足, 当溶血导致红细胞大量破坏时, 骨髓代偿性造血活跃, 表现为 Ret%、IRF 等参数的显著升高, 可定量反映溶血程度, 但这些指标无法区分溶血是否为免疫性。因此 DAT 联合网织红细胞参数, 从免疫致敏与骨髓代偿两个维度构建预测模型, 早期预测 ABO-HDN 发生严重高胆红素血症的风险, 早期给予更积极的监测与干预措施, 减少胆红素脑病及严重贫血的发生率。

ABO-HDN 目前缺乏标准化的多指标预测模型, 未来研究应多集中在, 开展前瞻性、多中心队列研究, 验证 DAT 联合网织红细胞参数对严重高胆红素血症的预测效能及最佳阈值; 进一步将 B/A 比值及 ETCOc 等指标纳入多因素模型, 建立综合评估体系, 实现高危患儿的精准识别与个体化干预。

基金项目

2025NS221, DAT 阳性联合网织红细胞参数对新生儿 ABO 溶血导致高胆红素血症的临床预测意义。

参考文献

- [1] 陈清艳, 王秋实. 新生儿溶血病发病机制及产前诊断研究进展[J]. 临床输血与检验, 2021, 23(5): 578-584.
- [2] de Haas, M., Thurik, F.F., Koelewijn, J.M. and van der Schoot, C.E. (2015) Haemolytic Disease of the Fetus and New-born. *Vox Sanguinis*, 109, 99-113. <https://doi.org/10.1111/vox.12265>
- [3] 陈静思, 裘晓乐. 530 例新生儿溶血病检测及危险因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(24): 4758-4760.
- [4] 覃日吉, 计盛华. 动态观察 O 型 Rh(D)阳性孕妇血浆中 IgG 抗 A(B)抗体效价对新生儿溶血病防治的临床意义[J].

- 广西医科大学学报, 2012, 29(6): 921-923.
- [5] 毛小尹, 刘建成. 新生儿溶血病患儿血型 IgG 抗体亚型分布与血清白蛋白水平的临床相关性分析[J]. 中国现代医药杂志, 2026, 28(4): 45-49.
- [6] 肖军, 郑飞天, 陈柄澍, 等. O 型孕产妇 IgG 抗体效价与胎儿新生儿溶血病关系的 Meta 分析[J]. 中国输血杂志, 2020, 33(9): 925-928.
- [7] 陈碧乐, 谢作听, 俞石芳. 妊娠期 IgG 抗 A(B)效价监测对 ABO 新生儿溶血病患儿溶血严重程度预测的价值[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(31): 5103-5104.
- [8] 朱碎永, 朱燕英, 林甲进, 等. 新生儿 ABO 溶血病患儿红细胞检测其血液中 IgG 亚型的应用[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(8): 1154-1155+1160.
- [9] 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.
- [10] Cayabyab, R. and Ramanathan, R. (2018) High Unbound Bilirubin for Age: A Neurotoxin with Major Effects on the Developing Brain. *Pediatric Research*, **85**, 183-190. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0224-4>
- [11] Shi, H., Lai, K., Yin, X., Liang, M., Ye, H., Shi, H., *et al.* (2019) Ca²⁺-Dependent Recruitment of Voltage-Gated Sodium Channels Underlies Bilirubin-Induced Overexcitation and Neurotoxicity. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 774. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1979-1>
- [12] Viktorinova, A. (2018) Iron-Mediated Oxidative Cell Death Is a Potential Contributor to Neuronal Dysfunction Induced by Neonatal Hemolytic Hyperbilirubinemia. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **654**, 185-193. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.07.022>
- [13] Li, S., Huang, H., Wei, Q., He, C., Feng, J., Wang, Y., *et al.* (2021) Depression of Pyroptosis by Inhibiting Caspase-1 Activation Improves Neurological Outcomes of Kernicterus Model Rats. *ACS Chemical Neuroscience*, **12**, 2929-2939. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.1c00287>
- [14] Kemper, A.R., Newman, T.B., Slaughter, J.L., *et al.* (2022) Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*, **15**, e2022058859. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058859>
- [15] Ahmad, M., Rehman, A., Adnan, M. and Surani, M.K. (2020) Acute Bilirubin Encephalopathy and Its Associated Risk Factors in a Tertiary Care Hospital, Pakistan. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **36**, 1189-1192. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.6.2222>
- [16] 陈扬, 杜娟, 杨世明, 等. 抗原遮蔽现象引起 Rh 血型初检弱阳性或假阴性的鉴定分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2024, 40(12): 1104-1109.
- [17] 郭莹莹, 霍姿含, 王震, 等. 1350 例新生儿溶血三项试验的血清学检测分析[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(9): 1357-1359+1363.
- [18] 朱贺来, 王影杰, 王新阁. 直接抗人球蛋白试验联合微柱凝胶技术对 ABO 血型不合新生儿溶血病的诊断价值[J]. 中国现代医药杂志, 2026, 28(5): 95-99.
- [19] Shin, K., Lee, H., Song, D., Lee, S., Kim, I.S., Kim, H., *et al.* (2018) Characteristics of Bilirubin According to the Results of the Direct Antiglobulin Test and Its Impact in Hemolytic Disease of the Newborn. *Laboratory Medicine*, **50**, 138-144. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmy050>
- [20] Maisels, M.J., Bhutani, V.K., Bogen, D., Newman, T.B., Stark, A.R. and Watchko, J.F. (2009) Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant $\geq$ 35 Weeks' Gestation: An Update with Clarifications. *Pediatrics*, **124**, 1193-1198. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0329>
- [21] 沈倩云, 吴德群, 张明, 等. ABO 胎儿新生儿溶血病并发重度高胆红素血症风险预测模型研究[J]. 临床输血与检验, 2025, 27(6): 802-809.
- [22] Ree, I.M.C., Lopriore, E., Zwiers, C., Böhringer, S., Janssen, M.W.M., Oepkes, D., *et al.* (2020) Suppression of Compensatory Erythropoiesis in Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn Due to Intrauterine Transfusions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **223**, 119.e1-119.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.028>
- [23] 徐文莹, 任新雯, 井忠翠, 等. ABO 新生儿溶血病患儿溶血三项试验和就诊日龄与血清总胆红素水平的关系研究[J]. 临床输血与检验, 2021, 23(3): 306-309.
- [24] 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.
- [25] 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.

- [26] 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.
- [27] 刘华, 陈茜. COHb, RET, HFR 对 ABO 溶血患儿病情发生发展的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(3): 150-151.
- [28] 吴艳, 钟晓云, 杨桂林, 等. 不同胎龄早产儿生后 7 天内网织红细胞血红蛋白含量变化趋势[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(3): 161-164.
- [29] 刘彩红. 新生儿 ABO 溶血病相关血液检测指标的诊断价值分析[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2024.
- [30] 段玉龙. 网织红细胞计数在新生儿 ABO 溶血病 IVIG 的应用研究[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2020.
- [31] 马海月. 网织红细胞百分比、未成熟网织红细胞指数分别联合胆红素与白蛋白比值对新生儿溶血病的病情评估意义[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2024.
- [32] Owens, E.O. (2010) Endogenous Carbon Monoxide Production in Disease. *Clinical Biochemistry*, **43**, 1183-1188. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.07.011>
- [33] 陈嘉怡, 韦金盈, 刘田雨, 等. 矫正室内一氧化碳的呼气末一氧化碳值用于评估新生儿溶血性黄疸[J]. 临床与病理杂志, 2024, 44(1): 96-100.
- [34] Lal, A., Patterson, L., Goldrich, A. and Marsh, A. (2015) Point-of-Care End-Tidal Carbon Monoxide Reflects Severity of Hemolysis in Sick Cell Anemia. *Pediatric Blood & Cancer*, **62**, 912-914. <https://doi.org/10.1002/pbc.25447>
- [35] 宋琳. 呼气末一氧化碳对新生儿溶血性疾病的诊断价值[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(6): 438-441.
- [36] Bhutani, V.K., Maisels, M.J., Schutzman, D.L., Castillo Cuadrado, M.E., Aby, J.L., Bogen, D.L., et al. (2018) Identification of Risk for Neonatal Haemolysis. *Acta Paediatrica*, **107**, 1350-1356. <https://doi.org/10.1111/apa.14316>
- [37] Christensen, R.D., Bahr, T.M., Wong, R.J., Vreman, H.J., Bhutani, V.K. and Stevenson, D.K. (2023) A “Gold Standard” Test for Diagnosing and Quantifying Hemolysis in Neonates and Infants. *Journal of Perinatology*, **43**, 1541-1547. <https://doi.org/10.1038/s41372-023-01730-4>
- [38] 程晓琴. 呼气末一氧化碳(ETCO)检测对溶血引起的新生儿高胆红素血症的早期预测价值研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2024.
- [39] 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治指南(2025) [J]. 中华儿科杂志, 2025, 63(4): 338-350.
- [40] 骆秋月, 李井洋, 王晓燕, 等. 呼气末一氧化碳在新生儿黄疸住院评估中的应用研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2025, 36(5): 24-30.
- [41] Yao, Q., Chen, R., Ganapathy, V. and Kou, L. (2020) Therapeutic Application and Construction of Bilirubin Incorporated Nanoparticles. *Journal of Controlled Release*, **328**, 407-424. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.08.054>
- [42] 刘彩红, 王晓林. 同型半胱氨酸与 ABO 新生儿溶血病患儿血管内皮功能及溶血严重程度的相关性[J]. 中国优生与遗传杂志, 2025, 33(8): 1751-1758.
- [43] 雷洁, 田乐, 梁霄, 等. 血小板分布宽度、血管内皮钙黏蛋白对新生儿溶血病的诊断价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2026, 34(5): 1153-1157+1163+1262.