

论著 • 临床研究

ABO 溶血足月新生儿 C 反应蛋白表达水平及临床意义*

冉从玲, 吴丕六[△], 何媛媛, 邓钦引, 李静, 吴静
(重庆市璧山区妇幼保健院新生儿科, 重庆 402760)

[摘要] **目的** 探讨 C 反应蛋白(CRP)在同族免疫性溶血病(ABO 溶血)足月新生儿中的表达水平及临床意义。**方法** 回顾性纳入 2020 年 1 月至 2022 年 12 月该院新生儿监护中心住院的高胆红素血症足月新生儿为研究对象,分为 ABO 溶血组(溶血组)与非溶血性高胆红素血症组(非溶血组),对比分析 2 组患儿的临床资料、CRP 值及 CRP 异常率,以及使用抗生素情况。**结果** 共纳入患儿 662 例,其中溶血组 350 例,非溶血组 312 例。溶血组患儿平均入院日龄、入院时经皮黄疸值低于非溶血组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。溶血组患儿平均住院时间、入院时 CRP 水平及异常检出率高于非溶血组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。溶血组患儿异常的 CRP 水平为 15.06(11.81, 22.20)mg/L。溶血组患儿抗菌药物使用率(11.1%)高于非溶血组(4.2%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。溶血组中未使用抗菌药物的 12 例患儿升高的 CRP 降至正常水平所需平均时间为 23.00(19.75, 36.75)h。**结论** CRP 表达水平在 ABO 溶血足月新生儿中有一过性升高,降至正常所需的时间平均在 23 h 左右。不建议合并 CRP 水平升高的溶血患儿积极使用抗生素,应动态监测并结合多项炎症指标及临床表现综合决策。

[关键词] 足月分娩; 新生儿; ABO 溶血病; C 反应蛋白; 抗菌药物

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.11.019 **中图法分类号:**R722.18

文章编号:1009-5519(2024)11-1892-04 **文献标识码:**A

**The expression level and clinical significance of C-reactive protein
in full-term newborns with ABO hemolytic disease***

RAN Congling, WU Piliu[△], HE Yuanyuan, DENG Qinyin, LI Jing, WU Jing
(Department of Neonatology, Bishan District Maternal and Child Health
Care Hospital, Chongqing 402760, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression level and clinical significance of C-reactive protein (CRP) in full-term newborns with ABO hemolytic disease. **Methods** The full-term newborns with hyperbilirubinemia who were hospitalized in the neonatal care center from January 2020 to December 2022 were retrospectively included as the research objects. They were divided into the ABO hemolytic group and the non-hemolytic hyperbilirubinemia group (the non-hemolytic group). The clinical data, CRP values, CRP abnormal rate, and the use of antibiotics were compared between the two groups. **Results** A total of 662 cases were included, including 350 cases in the hemolytic group and 312 cases in the non-hemolytic group. The average age of admission and the value of percutaneous jaundice at admission in the hemolytic group were significantly lower than those in the non-hemolytic group ($P < 0.05$). The average hospitalization time, CRP level on admission and the abnormal detection rate of CRP in the hemolytic group were higher than those in the non-hemolytic group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The abnormal CRP level in the hemolytic group was 15.06 (11.81, 22.20) mg/L. The utilization rate of antibiotics in the hemolytic group (11.1%) was higher than that in the non-hemolytic group (4.2%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In the hemolytic group, the average time for the increased CRP to drop to the normal level was 23.00 (19.75, 36.75)h. **Conclusion** The expression level of CRP is transiently increased in full-term neonates with ABO hemolysis disease, and the average time required to return to normal is about 23 hours. It is not recommended to actively use antibiotics in hemolytic children with elevated CRP levels. It should be dynamically monitored and combined with multiple inflammatory indicators and clinical manifestations to make decisions on whether to make comprehensive decisions.

* 基金项目:重庆市璧山区科技局 2022 年第二批社会民生领域科技计划项目(BSKJ0024)。

作者简介:冉从玲(1991—),硕士研究生,主治医师,主要从事新生儿疾病诊疗工作。△ 通信作者, E-mail:690152513@qq.com。

[Key words] Full-term delivery; Newborns; ABO hemolytic disease; C-reactive protein; Antibiotics

新生儿同族免疫性溶血病(ABO 溶血)是一种最常见的母婴血型不合所致的溶血疾病,母亲为 O 型血且母子血型不合的新生儿发生 ABO 溶血概率约为 20%^[1]。ABO 溶血导致大量的红细胞被破坏,释放出的血红蛋白经过一系列代谢反应转换为胆红素,从而引起新生儿高胆红素血症^[2]。ABO 溶血的治疗主要是采用蓝光照射降低胆红素水平,输注静脉免疫球蛋白(IVIG)可减轻溶血进程降低胆红素生成速率,严重者需换血治疗。若未及时发现及治疗,病情进展快,治疗风险高,可能损害新生儿的中枢系统,从而严重影响他们的智力发育^[3]。因此,这种疾病需要高度重视。

C 反应蛋白(CRP)水平升高往往考虑有感染,其可作为指导抗菌药物使用的可靠指标^[4]。而在临床工作中发现溶血患儿常常合并 CRP 水平升高现象,但其并未合并其他炎症指标异常,临床无感染中毒表现,部分患儿未予以特殊治疗,升高的 CRP 能自行下降,患儿最终并未发生感染。新生儿肝肾功能发育尚未成熟,对药物代谢差。过多或过度地暴露于抗菌药物,不仅对其脏器功能有影响,而且随着病原菌耐药性日趋增多,易发生二重感染、无菌体液感染等,威胁患儿生命健康^[5]。

CRP 在 ABO 溶血患儿中的表达水平如何;溶血患儿 CRP 水平升高是否要判定为感染而需要使用抗菌药物治疗,这些问题均值得进一步研究。本研究旨在探讨 CRP 在 ABO 溶血足月新生儿中的表达水平和临床意义,为临床合理使用抗菌药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月本院新生儿监护中心住院的高胆红素血症足月新生儿为研究对象。纳入标准:(1)胎龄 37~<42 周。(2)出生体重大于或等于 2 500~<4 000 g;(3)出院诊断为高胆红素血症或 ABO 溶血性黄疸;(4)入院日龄小于或等于 28 d,且为第一次住院。排除标准:(1)有明确宫内窘迫、产时及出生后窒息病史、胎盘早剥等分娩时急性应激情况;(2)其他溶血病,如:Rh 溶血、G6PD 酶缺乏导致的溶血等;(3)所有诊断中含有新生儿败血症、新生儿肺炎、新生儿肝炎、病毒感染、胆道闭锁、头颅巨大血肿、颅内出血情况。收集患儿胎龄、出生体重、性别、分娩方式、入院时日龄、经皮黄疸数值等一般资料。本研究为回顾性队列研究,无需签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审查通过(审批号:202101001)。

1.2 方法

1.2.1 分组依据 ABO 溶血依据《实用新生儿学》(第 5 版)中的诊断标准:(1)有皮肤黄染的临床表现;

(2)母婴 ABO 血型不合;(3)血清学检查如 Coombs' 试验和(或)抗体释放试验阳性^[1]。高胆红素血症诊断符合《新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识》^[6]中相关诊断标准。将符合 ABO 溶血诊断标准的患儿归为 ABO 溶血组(溶血组),反之,则归为非溶血性高胆红素血症组(非溶血组)。

1.2.2 观察指标 (1)2 组患儿 CRP 值及 CRP 异常检出率。(2)2 组患儿使用抗菌药物(住院期间使用头孢类、青霉素类等抗生素)情况。(3)异常的 CRP 平均值(CRP 单位为 mg/L,基于日龄的新生儿 CRP 异常判读标准为小于 6 h 日龄 CRP \geq 3 mg/L,6~24 h 日龄 CRP \geq 5 mg/L, > 24 h 日龄 CRP \geq 10 mg/L^[7]),以及溶血患儿异常的 CRP 在未使用抗菌药物情况下恢复正常水平的时间。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用两独立样本 *t* 检验。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用两独立样本非参数检验(Mann-Whitney *U* 检验)。计数资料以百分率或构成比表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患儿一般资料比较 本研究共纳入研究对象 662 例,其中溶血组 350 例,非溶血组 312 例。2 组患儿出生体重、胎龄、分娩方式、性别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与非溶血组比较,溶血组患儿入院时日龄较小,住院时间较长,入院时经皮黄疸值较低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组患儿一般资料比较

项目	溶血组 (<i>n</i> =350)	非溶血组 (<i>n</i> =312)	χ^2/t	<i>P</i>
胎龄($\bar{x} \pm s$,周)	38.99 \pm 0.93	38.96 \pm 0.9	1.042	0.722
出生体重($\bar{x} \pm s$,kg)	3.28 \pm 0.33	3.29 \pm 0.34	0.729	0.639
入院日龄($\bar{x} \pm s$,d)	2.02 \pm 1.68	4.06 \pm 2.02	14.120	<0.001
住院时间($\bar{x} \pm s$,d)	4.51 \pm 0.84	4.0 \pm 0.55	-8.900	<0.001
分娩方式[<i>n</i> (%)]				0.847
顺产	228(65.14)	194(62.18)	0.037	
剖宫产	122(34.86)	118(37.82)		
性别[<i>n</i> (%)]				0.308
男	163(46.57)	130(41.67)	1.038	
女	187(53.43)	182(58.33)		
入院时经皮黄疸值 ($\bar{x} \pm s$,mg/dL)	13.5 \pm 2.9	16.5 \pm 2	-3.300	0.010

2.2 2 组患儿 CRP 水平比较 溶血组患儿入院时

CRP 水平高于非溶血组 $[0.95(0.33, 3.32)\text{mg/L vs. } 0.50(0.20, 1.57)\text{mg/L}]$, 差异有统计学意义($Z = -5.363, P < 0.001$)。出院前复查 CRP, 溶血、非溶血组均在正常范围 $[0.50(0.21, 1.18)\text{mg/L vs. } 0.49(0.22, 1.25)\text{mg/L}]$, 且 2 组比较差异无统计学意义($Z = -0.610, P = 0.542$)。考虑 2 组患儿入院时日龄有差异, 本研究以 CRP 在相应日龄是否正常, 比较 2 组患儿入院时 CRP 异常检出率, 溶血组患儿 CRP 异常检出率为 14.6%(51/350), 明显高于非溶血组的 5.1%(16/312), 差异有统计学意义($\chi^2 = 16.171, P < 0.001$)。溶血组异常的 CRP 水平为 15.06(11.81, 22.20)mg/L。

2.3 2 组患儿抗菌药物使用情况比较 溶血组 350 例患儿中 CRP 异常 51 例(14.60%), 使用抗菌药物 39 例(11.10%), 12 例(3.42%)未使用抗菌药物。对未使用抗菌药物患儿进行 CRP 监测, CRP 水平为 5.13~16.55 mg/L, 在出院前复查时均恢复正常, 恢复正常时间 16~72 h, 平均 23.00(19.75, 36.75)h, 准其出院, 出院后回访, 均未发生感染。非溶血组 312 例患儿中使用抗菌药物 13 例(4.20%)。溶血组患儿抗菌药物使用率明显高于非溶血组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 11.091, P = 0.001$)。

3 讨论

ABO 溶血比其他原因导致的新生儿高胆红素血症更易发生胆红素脑病, 往往在血清胆红素水平还不是很高的情况下即可能发生, 危害性大。严密监测新生儿经皮黄疸值, 并尽早行蓝光治疗, 可较好地控制血清胆红素水平, 降低 ABO 溶血患儿发展为重度高胆红素血症及胆红素脑损伤的风险^[8]。目前常用的诊断方法是溶血三项试验(直接抗球蛋白试验、游离抗体试验和抗体释放试验)^[9]。然而, 这种检测方法在许多非儿专科医院和基层医院中缺乏。探索利用基本常规检查协助早期识别 ABO 溶血, 有利于早期明确诊断及治疗。

本研究纳入的 2 组患儿一般资料如胎龄、出生体重、性别、分娩方式无明显差异, 提示这些因素与溶血无相关性, 且 2 组资料具有可比性。纳入研究的患儿排除母亲有分娩急症情况, 即规避了分娩过程中的应激对新生儿 CRP 表达水平的影响, 结果显示溶血组 CRP 水平高于非溶血组。由于 2 组患儿日龄有差异, 本研究根据相应日龄的参考值判定 CRP 有无异常, 对 CRP 异常检出率进行了比较, 排除了日龄的干扰, 结果同样显示, 溶血组患儿 CRP 异常检出率高于非溶血组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。证实了 CRP 水平在 ABO 溶血足月新生儿中有升高的现象, CRP 水平与 ABO 溶血有相关性。本研究对溶血患儿异常的 CRP 值进行分析, 中位数为 15.06(11.81, 22.20)mg/L, 提示其升高的幅度不高, 降至正常所需的平均时间为 23.00(19.75, 36.75)h, 持续时间不长。这提

示 CRP 水平的升高并非感染所致, 可能与 ABO 溶血的发生有相关性。ABO 溶血属于免疫相关性疾病, 溶血发生后机体通过一系列途径激活免疫反应^[10]。CRP 是由肝细胞合成的一种急性反应蛋白, 在免疫反应过程中起到调节作用^[11]。对于 CRP 水平在 ABO 溶血新生儿中有升高的现象, 国内也有学者有同样的发现, 认为可以利用 CRP 作为协助 ABO 溶血性黄疸诊断的指标^[12]。推测有可能是在溶血早期, 机体的免疫反应刺激使 CRP 水平升高。因此, 在临床工作中, 对于母亲是 O 型血的新生儿, 如果黄疸出现早, 且微量血检提示 CRP 异常, 可能对 ABO 溶血有提示作用, 此类新生儿宜尽早进行蓝光干预, 并积极完善溶血筛查试验明确诊断, 以免延误病情。

本研究对比 2 组患儿抗菌药物使用情况, 结果显示溶血组患儿抗菌药使用率总体高于非溶血组。而在经过临床综合考虑, 慎重选择后未使用抗菌药物的 12 例患儿中并无感染发生, 沈洁等^[13]的一项临床研究结果也认为, 足月 ABO 溶血患儿入院日龄较小及体内发生的免疫性溶血反应, 可能导致入院早期 CRP 水平较非溶血性黄疸患儿高, 但是感染发生率并未增加。这提示在临床工作中, 对溶血患儿使用抗菌药物是否有过度的可能, 遇到新生儿溶血性黄疸合并 CRP 水平升高是否需要使用抗菌药需要谨慎考虑, 临床医生应该结合患儿的临床表现及联合多项炎症指标来综合考虑, 以便降低溶血患儿的抗菌药物使用率, 减少抗菌药物的滥用, 为足月 ABO 溶血患儿抗菌药物使用提供参考。

此外, 本研究还发现溶血组患儿入院日龄较非溶血组小, 这与 ABO 溶血的临床表现如黄疸出现早、进展快相符。因入院日龄较小, 其黄疸值往往未达到高峰值, 因此 ABO 溶血患儿入院时经皮黄疸值相对于非溶血组较低。ABO 溶血患儿因溶血因素的存在, 其黄疸持续的时间长, 易反复, 且由于患儿入院日龄较小, 入院时往往还未到黄疸的高峰年龄, 因此, 溶血性黄疸患儿住院时间较非溶血患儿长, 这与临床实际情况也相符。本院系妇幼保健机构, 能较早地发现母婴同室新生儿的异常情况, 通过严密监测经皮黄疸值变化, 必要时监测微量血 CRP, 能有助于早期发现异常, 尽早完善检查并干预。

综上所述, 本研究进一步证实了 CRP 与足月新生儿 ABO 溶血相关。因 CRP 水平升高与 ABO 溶血相关, 而并不代表有感染, 因此不建议合并 CRP 水平升高的溶血患儿积极常规使用抗生素, 应该动态监测 CRP 并结合多项炎症指标及临床表现综合决策。

本研究也存在不足之处: 回顾病例资料发现, 临床医生对有异常 CRP 而未使用抗菌药物患儿的复查时间相对更密切, 可能在其入院第 2 天就会复查, 但若使用了抗菌药物的患儿, 可能会在出院前复查, 因此, 无法比较使用抗菌药物和未使用抗菌药物患儿

CRP 恢复的时间,只能大概估算未使用抗菌药物的溶血患儿异常 CRP 恢复正常水平时间,这可能对研究结果产生部分偏倚,需要进一步的前瞻性研究。

参考文献

- [1] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2019:764-769.
- [2] LI S, HE Z M, LUO Y M, et al. Distribution of maternal red cell antibodies and the risk of severe alloimmune haemolytic disease of the foetus in a Chinese population: A cohort study on prenatal management [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1): 539.
- [3] LIEBERMAN L, LOPRIORE E, BAKER J M, et al. International guidelines regarding the role of IVIG in the management of Rh-and ABO-mediated haemolytic disease of the newborn [J]. Br J Haematol, 2022, 198(1): 183-195.
- [4] 余沙,肖曙芳,杨美芬. 血清降钙素原、白细胞介素-6、C 反应蛋白对新生儿感染性疾病早期诊断的价值[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(22): 3891-3894.
- [5] 向丹,何霞,张秀瑜,等. 新生儿无菌体液感染的细菌耐药性及危险因素分析[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(20): 3529-3532.
- [6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 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.
- [7] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(4): 252-257.
- [8] CHRISTENSEN R D, BAER V L, MACQUEEN B C, et al. ABO hemolytic disease of the fetus and newborn: Thirteen years of data after implementing a universal bilirubin screening and management program [J]. J Perinatol, 2018, 38(5): 517-525.
- [9] WATCHKO J F. ABO hemolytic disease of the newborn: A need for clarity and consistency in diagnosis[J]. J Perinatol, 2023, 43(2): 242-247.
- [10] 陈为俊,王海燕,管洪在. 新生儿溶血病血清学检测及相关指标分析[J]. 心理医生, 2019, 25(4): 93-94.
- [11] 林康水,康健泉,彭力涛,等. CRP 与 PCT 测定对新生儿细菌感染的诊断价值及指导合理使用抗菌药物的意义分析[J]. 海峡药学, 2019, 31(11): 193-194.
- [12] 姚夏娟,张洁. C 反应蛋白和降钙素原诊断 ABO 溶血性黄疸的价值[J]. 医疗装备, 2023, 36(22): 69-72.
- [13] 沈洁,蒋亚君,吴艳,等. C 反应蛋白和降钙素原在足月新生儿 ABO 溶血病中的临床应用[J]. 重庆医学, 2020, 49(18): 3078-3083.
- (收稿日期:2024-01-24 修回日期:2024-05-15)
- (上接第 1891 页)
- [13] WADE D T, COLLIN C. The barthel ADL index: A standard measure of physical disability? [J]. Int Disabil Stud, 1988, 10(2): 64-76.
- [14] 李婷婷,吕晓东,庞立健,等. 从“络病辨证六要”论卒中后痉挛性偏瘫的病机证治[J]. 中国中医急症, 2020, 29(7): 1216-1218.
- [15] 张大尉,张虎,王振垚. 针刺、推拿及康复疗法 3 种治疗方案对脑卒中后痉挛性偏瘫患者生活质量的影响[J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(5): 29-33.
- [16] 江颖子,程红亮,卜云,等. 中药封包联合通络解痉汤对脑卒中后痉挛性偏瘫患者 FAC 分级、肌张力及凝血的影响[J]. 中医药导报, 2023, 29(4): 103-106.
- [17] 金灵青,郎伯旭,常盛. 腹针联合运动疗法治疗中风后痉挛性偏瘫的疗效观察及其对 Glu 与 GABA 的影响[J]. 中国中医药科技, 2021, 28(6): 921-923.
- [18] 胡臻妮,黄志东,曹慧,等. 中药熏蒸联合针灸推拿治疗中风的临床效果[J]. 世界中医药, 2021, 16(19): 2937-2940.
- [19] 秦会超,刘丰艳. 针灸推拿联合中药熏蒸治疗中风后偏瘫痉挛临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(7): 129-131.
- (收稿日期:2024-01-23 修回日期:2024-05-16)