

## · 指南解读 ·

## 预防母胎 Rh 同种免疫相关指南要点解读

沈丽霞 王子莲

中山大学附属第一医院产科, 广州 510080

通信作者: 王子莲, Email: wangzil@mail.sysu.edu.cn, 电话: 020-87755766

【摘要】母胎 Rh 同种免疫可导致胎儿出现溶血、贫血、水肿、甚至死胎等严重表现, 而目前我国尚未有针对 Rh 阴性孕妇的管理和监测指南。因此, 本文就国际最新相关指南, 从 Rh 阴性孕妇常规抗体检测时机及抗 D 免疫球蛋白预防方案、导致母胎 Rh 同种免疫的可能致敏事件及抗 D 免疫球蛋白预防方案, 以及 Rh 阴性未致敏孕妇的产后预防等方面进行汇总及解读。

【关键词】Rh 同种免疫; Rho(D) 免疫球蛋白; 临床方案; 诊疗准则(主题)

基金项目: 广东省科技发展专项资金(2017A020214014)

DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20211113-00948

## Preventing Rh alloimmunization during pregnancy: interpretation of clinical guidelines

Shen Lixia, Wang Zilian

Department of Obstetrics, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Wang Zilian, Email: wangzil@mail.sysu.edu.cn, Tel: 0086-20-87755766

【Abstract】Rh alloimmunization can lead to serious fetal complications, such as hemolysis, anemia, edema, and even intrauterine death. However, there is no domestic clinical guideline for prophylaxis and management of Rh alloimmunization. This review aims to interpret the key points from international clinical guidelines, consisting of the timing of routine antibody screening and anti-Rh(D) immunoglobulin prophylaxis strategies for Rh-negative pregnant women, possible sensitization events and anti-D prophylaxis of Rh alloimmunization, and postpartum prophylaxis for unsensitized Rh-negative pregnant women.

【Key words】Rh isoimmunization; Rho(D) immune globulin; Clinical protocols; Practice guidelines as topic

Fund program: Special Fund of Science and Technology Program of Guangdong Province (2017A020214014)

DOI:10.3760/cma.j.cn113903-20211113-00948

Rh 血型抗原和 ABO 血型抗原是 2 种重要的人类红细胞表面抗原。Rh 血型抗原共有 5 种, 包括 D、C、c、E 和 e, 其中 D 抗原是 Rh 血型系统中最重要、其抗原性最强, 是引起的胎儿和新生儿溶血性疾病最严重、最常见的抗原, 因此临床上通常把有 D 抗原者称为 Rh 阳性, 无 D 抗原者称为 Rh 阴性。据统计, Rh 阴性发生率在欧美地区最高, 为 15%~17%; 其次为非洲和印度地区, 为 3%~8%; 中国人群 Rh 阴性发生率较低, 为 0.3%~1%, 其中汉族人群 Rh 阴性发生率为 1%<sup>[1-3]</sup>。

母胎 Rh 同种免疫指母胎 Rh 血型不合时, Rh 阳性胎儿红细胞进入 Rh 阴性孕妇的血液循环中, 母体产生针对胎儿 Rh 血型抗原的特异性抗体, 通过胎盘进入胎儿循环与胎儿 Rh 抗原结合, 导致胎儿出现溶血、贫血、水肿、甚至死胎

等<sup>[4]</sup>。我国人群 Rh 阴性的发生率低于西方人群, 因此母胎 Rh 同种免疫的发生率整体较低, 但随着我国生育政策调整及孕期保健过程中血型规范筛查的普及, Rh 阴性孕妇的检出率有所增加, 因此对 Rh 阴性孕妇的监测和管理需要引起重视。目前产科在 Rh 阴性孕妇监测和管理方面的主要挑战包括: 对 Rh 阴性致敏途径和因素认识不足; 对 Rh 阴性孕妇孕期监测和管理经验不足或不规范; 我国多数地区未引进抗 D 免疫球蛋白; 血源稀缺导致 Rh 阴性孕妇发生严重出血时救治风险高; 母胎 Rh 血型不合引起围产儿不良结局风险增加等。

目前, 尽管有国内学者对 Rh 阴性孕妇的管理和监测进行综述<sup>[5]</sup>, 但我国尚未有相关指南。因此本文就美国妇产



科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)<sup>[3,6]</sup>、国际妇产科联盟/国际助产联合会(International Federation of Gynecology and Obstetrics/International Confederation of Midwives, FIGO/ICM)<sup>[7]</sup>、英国血液学标准委员会(British Committee for Standards in Haematology, BCSH)<sup>[8-9]</sup>、加拿大妇产科医师学会(Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC)<sup>[10]</sup>及澳大利亚皇家和新西兰妇产科学院(Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, RANZCOG)<sup>[11]</sup>发布的最新指南中针对预防母胎 Rh 同种免疫存在差异的要点进行比较和总结。

### 一、Rh 阴性孕妇常规抗体检测时机及常规抗 D 免疫球蛋白预防方案

Rh 阴性孕妇血液中检出抗 D 抗体称为致敏。ACOG、BCSH、SOGC 指南均推荐在首次产前检查和孕 28 周时检测血型及抗体。对于 Rh 阴性致敏孕妇,需了解其既往史,如孕产史、输血史、静脉药物注射史、共用针头史、近期注射抗 D 免疫球蛋白等,以明确为主动免疫或被动免疫(即因注射抗 D 免疫球蛋白引起的免疫),可为抗 D 免疫球蛋白预防和孕期随访提供临床决策参考。若为主动免疫产生抗体,则不宜

使用抗 D 免疫球蛋白预防,孕期除定期持续监测抗 D 抗体外,需密切进行宫内监测,如超声(大脑中动脉峰值血流速)、脐静脉穿刺等,必要时进行宫内干预。如果不能通过既往史得出明确结论,则应按照 Rh 阴性未致敏进行管理。

对于 Rh 阴性未致敏孕妇,目前各指南均支持在孕期常规使用抗 D 免疫球蛋白,但最佳预防方案仍未统一。除 RANZCOG 指南以外的其他指南均推荐在孕 28 周时常规使用 300 μg(相当于 1 500 IU)抗 D 免疫球蛋白单剂预防,国内亦多采用此种方案。此外,BCSH 和 SOGC 指南还推荐了双剂方案。各指南关于孕期和产后常规预防时机及具体剂量见表 1。RANZCOG 指南则推荐在孕 28 和 34 周分别给予 125 μg 抗 D 免疫球蛋白而非单剂方案,原因为目前没有结论性的证据表明单剂或双剂抗 D 免疫球蛋白预防方案的有效性和安全性孰优,但双剂方案可以增加孕妇在孕 34 周主动进行产前检查的意愿;且单剂方案较双剂方案至少增加了 50 μg,额外的剂量将增加抗 D 免疫球蛋白供体库的负担。

### 二、导致母胎 Rh 同种免疫的可能致敏事件及抗 D 免疫球蛋白预防方案

导致母胎 Rh 同种免疫的常见的可能致敏事件包括:羊膜腔穿刺、绒毛穿刺取样、脐血管穿刺、胎头外倒转术(无论

表 1 各指南母胎 Rh 同种免疫预防要点

指南	发表年份(年)	抗 D 免疫球蛋白预防时机及剂量		可能致敏事件的预防方案	胎母输血检测的适应人群及时机	抗 D 抗体或血型检测时机
		孕期	产后			
ACOG <sup>[3,6]</sup>	2017、2018	孕 28 周: 300 μg	产后 72 h 内: 300 μg	≤12 周: 50~120 μg; >12 周: 300 μg	分娩 Rh D 阳性胎儿; 中晚期产时出血: Coombs 试验阴性时; 腹部外伤、死胎	首次产前检查、孕 28 周、产后、孕晚期致敏事件发生时
FIGO/ICM <sup>[7]</sup>	2021	孕 28~34 周: 300 μg	产后 72 h 内: 100 μg, 如可充分供应, 可予 300 μg	羊膜腔穿刺、绒毛穿刺取样、外倒转术: 100 μg; 手术流产、异位妊娠、10 周后的自然流产或药物流产/引产: 100 μg; 中晚期产时出血、腹部外伤、死胎: 中孕期 100 μg 或晚期 300 μg	胎母输血量不确定(如死胎)	无
BCSH <sup>[8-9]</sup>	2014	孕 28 周 300 μg 或孕 28 和 34 周分别予至少 100 μg	产后 72 h 内: 至少 100 μg	<12 周: 仅在异位妊娠、葡萄胎、医源性终止妊娠、反复严重的或与腹痛有关的阴道出血中使用; ≤20 周: 至少 50 μg; >20 周: 至少 100 μg	未致敏孕妇 20 周后发生可能致敏事件; 分娩 Rh D 阳性胎儿; 胎儿宫内死亡时, 如未能确定胎儿血型, 不管分娩时机, 需要在确诊 72 h 内予抗 D 免疫球蛋白预防	首次产前检查、孕 28 周、孕晚期致敏事件发生时
SOGC <sup>[10]</sup>	2018	孕 28 周 300 μg 或孕 28 和 34 周分别予 100~120 μg	产后 72 h 内: 300 μg (或 120 μg), 胎母输血超过 15 ml (或 6 ml) 胎儿红细胞时予额外剂量; 产后 72 h 内未完成需尽快(不超过产后 28 d)补打	<12 周: 120 μg; ≥12 周: 300 μg	胎盘外伤或母胎屏障受损; 产后是否常规检测胎母输血的证据不足, 因成本效益还不确定	产前检查孕 28 周; 流产时, 除非孕早期已有血型和抗体检测结果, 否则应进行检测
RANZCOG <sup>[11]</sup>	2021	孕 28 和 34 周: 分别予 125 μg, 不推荐单剂 300 μg	125 μg	≤12 周: 50 μg (其中阴道出血并继续妊娠的孕妇仅在出血反复严重或与腹痛、腹部外伤有关时进行预防); >12 周: 125 μg	20 周后因可能致敏事件注射抗 D 免疫球蛋白的孕妇; 首剂预防无需在胎母输血有结果后进行; 分娩 Rh D 阳性胎儿	早孕期

注: ACOG: 美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists); FIGO/ICM: 国际妇产科联盟/国际助产联合会(International Federation of Gynecology and Obstetrics/International Confederation of Midwives); BCSH: 英国血液学标准委员会(British Committee for Standards in Haematology); RANZCOG: 澳大利亚皇家和新西兰妇产科学院(Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists)



成功与否)、自然流产、先兆流产、人工流产、异位妊娠或葡萄胎、腹部外伤、产前出血、死胎或死产等。BCSH 和 RANZCOG 指南指出,对于出现持续性阴道出血的 Rh 阴性孕妇,如需多次注射抗 D 免疫球蛋白预防,则 2 次应间隔至少 6 周。BCSH 指南对腹部外伤进行了描述,包括钝器或锐器伤、开放或闭合损伤;RANZCOG 指南则描述为足以导致胎母输血(fetal-maternal hemorrhage, FMH)的腹部外伤(即使 FMH 检测为阴性)。

FMH 是指胎儿红细胞从胎盘绒毛间隙进入母体循环,从而引起胎儿失血及母体致敏的过程。FMH 并非均由母胎 Rh 同种免疫引起,其病因未明,高危因素包括:母体因素(妊娠期高血压疾病、双胎妊娠等)、胎盘和脐带因素(胎盘早剥、前置胎盘、脐静脉血栓等),以及医源性操作(羊膜腔穿刺、脐血管穿刺、外倒转术等)等。目前检测 FMH 的方法有改良 Kleihauer - Betke 实验(K-B 实验,又称酸洗脱实验)、流式细胞术和血清玫瑰花环实验等。BCSH 指南推荐改良 K-B 实验用于 FMH 的筛查和初次定量检测;ACOG 指南推荐使用血清玫瑰花环实验进行初筛。FMH 的检测仅针对 Rh 阴性未致敏孕妇。抗 D 免疫球蛋白 20  $\mu\text{g}$  可中和 1 ml D 抗原阳性红细胞(约 2 ml 胎儿全血)。FMH 检测时机详见表 1。FMH 检测胎儿红细胞超过一定量时(BCSH 和 RANZCOG 界值分别为 4 和 6 ml)需要补充额外剂量抗 D 免疫球蛋白(BCSH:肌内注射方案按每超出 1 ml 胎儿红细胞予 25  $\mu\text{g}$ ,静脉注射方案按每超出 1 ml 胎儿红细胞予 20  $\mu\text{g}$ ,注意结合根据所使用产品的说明书选择合适的注射方式;RANZCOG:按每超出 1 ml 胎儿红细胞予 20  $\mu\text{g}$ ,通常选择肌内注射方案,当 FMH $\geq$ 12 ml 胎儿红细胞时,建议额外补充部分选择静脉注射方案),并在静脉注射 48 h 或肌内注射 72 h 内重复检测,如有胎儿红细胞残留则继续补充、检测,直至 FMH 阴性。

目前没有足够的证据阐明是否需要早孕早期发生可能致敏事件的 Rh 阴性孕妇中使用抗 D 免疫球蛋白。早孕早期胎儿血容量少、同种免疫发生率<sup>[8,12]</sup>。因此 BCSH 和 RANZCOG 等指南推荐在孕 12 周前仅针对与反复严重的或与腹痛或腹部外伤有关的阴道出血孕妇进行预防,而不对自然流产或先兆流产者进行预防。ACOG 和 SOGC 指南则推荐对孕 12 周前的自然流产和人工流产孕妇进行预防。FIGO 指南推荐对孕 10 周后的自然流产、药物流产或引产孕妇进行预防。各指南关于早孕期的抗 D 免疫球蛋白预防的推荐使用量见表 1。

当 Rh 阴性未致敏孕妇发生可能致敏事件时,需要在 72 h 内额外补充抗 D 免疫球蛋白。对于超过 72 h 者,目前 SOGC 指南提出额外补充时限最多延长至 28 d。各指南推荐不同时期抗 D 免疫球蛋白预防剂量见表 1。

### 三、Rh 阴性未致敏孕妇的产后预防

当 Rh 阴性未致敏孕妇分娩 Rh 阳性新生儿时,应在 72 h 内予抗 D 免疫球蛋白预防。对于产后的常规预防剂量暂无

定论。一项前瞻性队列研究对 3 457 例孕妇进行分娩后 FMH 检测(排除孕期诊断为具有临床意义的红细胞同种抗体者),结果显示 FMH 的中位数为 0.7 ml,仅有 1% 的病例 FMH 量超过 10 ml<sup>[13]</sup>,因此产后注射 100  $\mu\text{g}$  抗 D 免疫球蛋白足够。而另有研究指出,99.67% 的 FMH 少于 25~30 ml<sup>[14]</sup>,提示 300  $\mu\text{g}$  可以起到预防作用。各指南推荐产后注射抗 D 免疫球蛋白的剂量为 100~300  $\mu\text{g}$ 。对于早产者,RANZCOG 指南指出即便在产前 72 h 内已行常规预防或因可能致敏事件预防,产后仍应进行常规注射抗 D 免疫球蛋白。

综上,对于预防母胎 Rh 同种免疫,建议 Rh 阴性血孕妇首次就诊时检测抗 D 抗体,未致敏者孕期定期持续监测抗体,如持续阴性,在孕 28 周和产后 72 h 内分别注射抗 D 免疫球蛋白 300  $\mu\text{g}$ 。发生胎盘创伤或母胎界面受损事件时,考虑检测 FMH,必要时补充额外的抗 D 免疫球蛋白。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Zipursky A, Paul VK. The global burden of Rh disease[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2011,96(2):F84-85. DOI: 10.1136/adc.2009.181172.
- [2] Liu J, Zhang S, Wang Q, et al. Frequencies and ethnic distribution of ABO and RhD blood groups in China: a population-based cross-sectional study[J]. BMJ Open, 2017, 7(12):e018476. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018476.
- [3] Practice Bulletin No. 181: Prevention of Rh D Alloimmunization[J]. Obstet Gynecol, 2017, 130(2): e57-e70. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002232.
- [4] Von Stein GA, Munsick RA, Stiver K, et al. Fetomaternal hemorrhage in threatened abortion[J]. Obstet Gynecol, 1992, 79(3):383-386. DOI: 10.1097/00006250-199203000-00011.
- [5] 孙笑,孙瑜,韩萌萌. Rh 阴性孕妇应用抗 D 免疫球蛋白的相关问题[J]. 中华围产医学杂志, 2021, 24(2): 152-154. DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20200818-00823.
- [6] Sun X, Sun Y, Han MM, et al. Few points on anti-D immunoglobulin administration in Rh-negative pregnant women[J]. Chin J Perinat Med, 2021, 24(2): 152-154. DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20200818-00823.
- [7] ACOG Practice Bulletin No. 192: Management of Alloimmunization During Pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2018, 131(3):e82-e90. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002528.
- [8] Visser G, Thommesen T, Di Renzo GC, et al. FIGO/ICM guidelines for preventing Rhesus disease: A call to action[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2021, 152(2): 144-147. DOI: 10.1002/ijgo.13459.
- [9] 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. DOI: 10.1111/tme.12091.
- [10] British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the estimation of fetomaternal haemorrhage[EB/OL]. [2021-09-29]. [https://b-s-h.org.uk/media/5155/bcsh\\_fmhb-bcsh-sept2009.pdf](https://b-s-h.org.uk/media/5155/bcsh_fmhb-bcsh-sept2009.pdf).
- [11] Fung K, Eason E. No. 133-Prevention of Rh Alloimmunization[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2018,40(1):e1-e10. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.11.007.
- [12] The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists and the National Blood Authority, Australia. Prophylactic use of Rh D immunoglobulin in pregnancy care [EB/OL]. [2021-09-10]. <https://www.blood.gov.au/anti-d-0>.
- [13] National Institute for Health and Care Excellence. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. Clinical guideline CG154[M/OL]. London (UK): NICE, 2012: 27-29. [2021-09-10]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126/evidence/b-expectant-versus-medical-management-of-tubal-ectopic-pregnancy-pdf-6772588815>.
- [14] Lubusky M, Simetka O, Studnickova M, et al. Fetomaternal hemorrhage in normal vaginal delivery and in delivery by cesarean section[J]. Transfusion, 2012, 52(9): 1977-1982. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03536.x.
- [15] Sebring ES, Polesky HF. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects[J]. Transfusion, 1990, 30(4): 344-357. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1990.30490273444.x.

(收稿日期: 2021-11-13)

(本文编辑: 夏乐)

