

新生儿溶血病的临床诊治

四川大学华西第二医院新生儿科

唐军

2014.6



West China Second University Hospital

病例

West China Second University Hospital



- 患儿男，4d10h，因“发现皮肤黄染3d，少吃少哭1天，加重伴抽搐半天”入院。G1P1，38w，自然分娩，apgar评分均为10分，出生体重2700g。
- 生后1d发现皮肤黄染，进行性加重，1天前出现少吃少哭，反应差，半天前出现抽搐，无发热。大小便正常。



病例

- 查体：足月儿貌，全身皮肤巩膜重度黄染，反应差，哭声小，心（-），呼吸浅慢，腹软，肝脾不大，四肢肌张力低，阵发性抽搐，原始反射未引出，前囟张力不高。
- 父母血型不祥
- 实验室检查：
 - 血TB 525umol/L，IB515umol/L，
 - Hgb 120g/L，ret 10%

病例

➤ 诊断:

1. 新生儿重度高间接胆红素血症:

① 新生儿血型不合溶血病?

② **G6Pd**酶缺陷症?

2. 胆红素脑病

病例

➤ 需完善的实验室检查:

母亲（父亲）血型鉴定，血型抗体，**G6Pd酶活性**，头部**MRI**，脑干听觉诱发电位

➤ 治疗方案:

强光疗+换血+辅助治疗（白蛋白，静脉丙球）+对症处理

病例

- 检验结果:
- 母亲血型O型
- 血型抗体结果

标本类型(Specimen):全血 送检医生(doctor):木刚 诊断(Diag.):ABO溶血

NO	项 目	结果	单位	参考值
【血型检查】				
1	新生儿ABO血型(ABO)	B型		
2	新生儿RH血型(Rh blood group)	D阳性		
【新生儿血型血清学检查】				
	直接抗球蛋白试验(DAT)	弱阳性	↑	阴性
【ABO系统】				
3	游离抗体测定	阳性	↑	阴性
4	放散试验	弱阳性	↑	阴性
【ABO外系统】				
5	游离抗体测定	阴性		阴性
6	放散试验	阴性		阴性

—以下为空白—

- **G-6PD:** 正常
- **脑干听觉诱发电位:** 双耳未通过
- **脑mRI:** 双侧苍白球高信号, 符合胆红素脑病改变

最后诊断: 新生儿ABO溶血病, 急性胆红素脑病

内容提要

- 一、新生儿溶血病的发病机制
- 二、临床表现
- 三、实验室检查
- 四、治疗



内容提要

- 一、新生儿溶血病的发病机制
- 二、临床表现
- 三、实验室检查
- 四、治疗

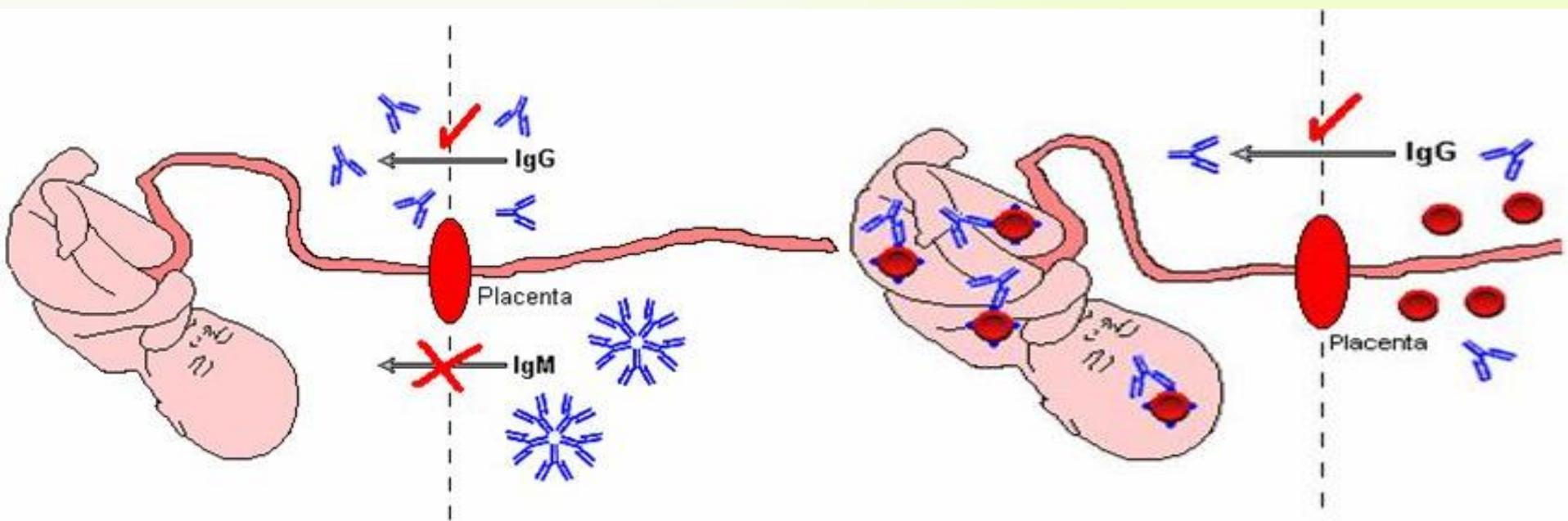


新生儿血型不合溶血病

- 同族免疫性溶血
- 26个血型：**ABO:85.3%**，**Rh :14.6%**，
MN:0.1%
- **ABO溶血**：母**O**，子**A/B**
- **Rh溶血**：母**Rh (-)** 或**Rh (+)**
子**Rh DdEeCc**
- **MN溶血**：母**NN**，子**MN**

病因及发病机制

West China Second University Hospital



第一次

第二次

内容提要

- 一、新生儿溶血病的发病机制
- 二、临床表现
- 三、实验室检查
- 四、治疗



临床表现

黄疸、贫血、肝脾大

➤ **ABO溶血**：临床表现多种多样

why?

➤ **Rh溶血**：一般较重，黄疸与贫血程度相当

➤ **MN溶血**：一般较重

➤ **ABO溶血合并Rh溶血**：一般较轻

Gilbert's综合征

West China Second University Hospital



- **Gilbert's syndrome**, 是遗传性, 慢性, 轻度, 未结合胆红素增高, 肝功能正常,
- 常在某些药物应用后出现黄疸
- 近来认为与**UGT-1A1**基因启动子**TATA**盒多态有关, 亚洲人占3%, 更多见为 **exon 1 of the UGT-1A1 gene (G71R)**多态.
- 环境因素, 如酒精, 母乳, 药物等影响



- 临床问题: 有**ABO**血型不符者,并不是都发生高胆红素血症,临床有多种解释.如抗原性等
- **UGT** 基因多态性是否与**ABO**不符(**Coombs**阳性)的黄疸有关 (**Gilbert's syndrome**) :
 - ◆ 在**40**例 **ABO**-不符 和 **344** **ABO**-相符的**UGT**基因研究中发现: 同时有**ABO**不符和**UGT**启动子多态才发生高胆
- **Gilbert's** 是 **ABO** 发生高胆的决定因素
---(Kaplan. The Lancet, 652 - 653, 2000)

临床表现之一：黄疸

West China Second University Hospital



1、新生儿高胆红素血症：（Neonatal hyperbilirubinemia）

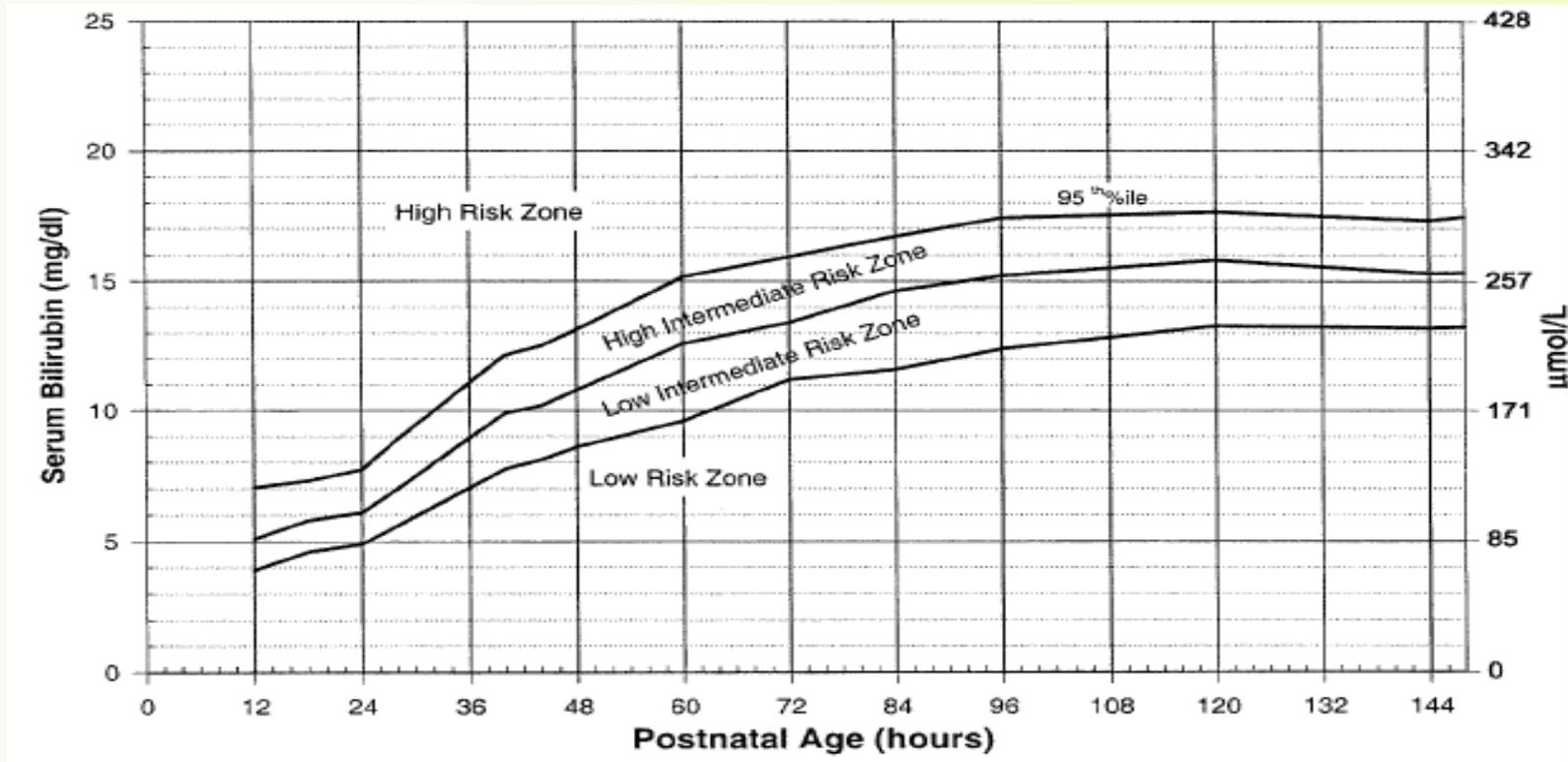
诊断高胆红素血症时需考虑胎龄和日龄。

对于胎龄 ≥ 35 周的新生儿，目前多采用美国AAP指南推荐的新生儿小时胆红素列线图（见图1）





图1 新生儿小时胆红素列线图



当胆红素水平超过95百分位时定义为高胆红素血症，应予以干预



- 胎龄 ≥ 35 周的新生儿高胆红素血症分为：
- 重度高胆红素血症 (**Severe hyperbilirubinemia**):
TSB峰值超20mg/dL
- 极重度高胆红素血症 (**Extreme hyperbilirubinemia**):
TSB峰值超过25mg/dL
- 危险性高胆红素血症 (**Dangerous hyperbilirubinemia**): **TSB峰值超过30mg/dL。**

- **2、急性胆红素脑病 (Acute bilirubin encephalopathy)**
- 胆红素神经毒性所致的急性期中枢损害，
- 早期表现为肌张力减低、嗜睡、尖声哭，吸吮差
- 后出现肌张力增高，角弓反张，激惹，发热，惊厥，甚至死亡。



- 通常足月儿发生胆红素脑病的**TSB**峰值在**25mg/dL**以上，但合并高危因素的新生儿在较低胆红素水平也可能发生，
- 胆红素脑病的高危因素除了高胆红素血症以外还包括合并**同族免疫性溶血**、**G6PD**缺乏、窒息、败血症、代谢性酸中毒和低白蛋白血症等。



- 低出生体重儿发生胆红素脑病时通常缺乏典型症状，而表现为呼吸暂停、循环呼吸功能急剧恶化等，不易诊断。
- 低出生体重儿甚至在**10-14mg/dL**即可发生

➤ **核黄疸 (kernicterus):**

指出生数周以后出现的胆红素神经毒性作用所引起的永久性损害及后遗症，包括锥体外系运动障碍、感觉神经性听力丧失、眼球运动障碍和牙釉质发育异常。



- **胆红素所致神经功能不全-轻微核黄疸**
- 指胆红素所致的轻微神经发育障碍，不伴有典型的核黄疸症状
- 但是经过仔细的评估，仍认为是胆红素的神经毒性所致，特别是发育性协调障碍（DCD），表现为异常姿势，运动学习和感觉协调障碍为特征的神经运动疾病，动作协调性大幅低于预期的年龄和智力，影响学习成绩和日常生活中的活动，可能与小脑神经网络的连接受损有关。

临床表现之二：贫血

West China Second University Hospital



- 健康足月儿脐血Hb浓度为140-200g/L
- 生后第1w贫血定义：Hb<140g/L
- 轻度：120-140g/L
- 中度：90-120g/L
- 重度：60-90g/L
- 极重度：<60g/L
- 晚期贫血：2-6周后发生明显贫血（Hb<80g/L）

贫血的临床表现:

- 皮肤黏膜苍白（苍黄）
- 心率快或心动过缓、气促、呼吸困难、呼吸暂停、反应差、淡漠、进食困难、低血压、休克
- 肝脾肿大
- 双下肢水肿
- 胎儿水肿

内容提要

- 一、新生儿溶血病的发病机制
- 二、临床表现
- 三、实验室检查
- 四、治疗



实验室检查

孕期：孕**20**周以后行抗体效价监测

生后：母子血型：血型不合

- 高胆红素血症：未结合胆红素↑
- 溶血检查
 - ◆ 血红蛋白 ↓
 - ◆ 网织**RBC:10-15**
 - ◆ 有核 **RBC**、红细胞碎片
 - ◆ 血型抗体检查

➤ 血型抗体检查

- 1).直接抗人球蛋白试验 (+) 确诊
- 2).放散试验 (+) 确诊
- 3).游离抗体试验 (+) 协诊

内容提要

- 一、新生儿溶血病的发病机制
- 二、临床表现
- 三、实验室检查
- 四、治疗



治疗方案

- 光疗
- 换血/输血
- 药物治疗



光疗

- 光源：波长**425-475nm**的蓝光
- 其他光源：日光、冷白光（**550-600nm**）、绿光（**510-530nm**）、卤素灯

➤ 光照强度

- 以光照对象表面所受到的辐照度计算，标准光疗光照强度为 $8-10\mu\text{W}/(\text{cm}^2 \cdot \text{nm})$ ，强光疗为 $30\mu\text{W}/(\text{cm}^2 \cdot \text{nm})$ 。
- 胆红素水平接近换血标准时建议采用持续强光疗。

➤ 光疗仪的种类:

荧光灯光疗仪

卤素灯光疗仪

其他常规光疗仪

➤ 新型**LED**光疗仪

➤ 在合适的波长范围提高较高的辐射强度

➤ 不产热

➤ 使用寿命达上千万小时

复合式荧光光疗仪

West China Second University Hospital



复合式荧光光疗仪

West China Second University Hospital



便携式荧光光源

West China Second University Hospital



便携式荧光光源

West China Second University Hospital



卤素灯光疗仪

West China Second University Hospital



➤ 便携式卤素光源

复合式卤素光疗仪（蓝光毯）



其他常规光疗仪

West China Second University Hospital



➤ 白光辐射台



LED光疗仪

► 便携式LED光源



LED光疗仪

➤ 便携式LED光源



LED光疗仪

➤ 便携式LED光源



LED光疗仪

➤ 便携式LED光源



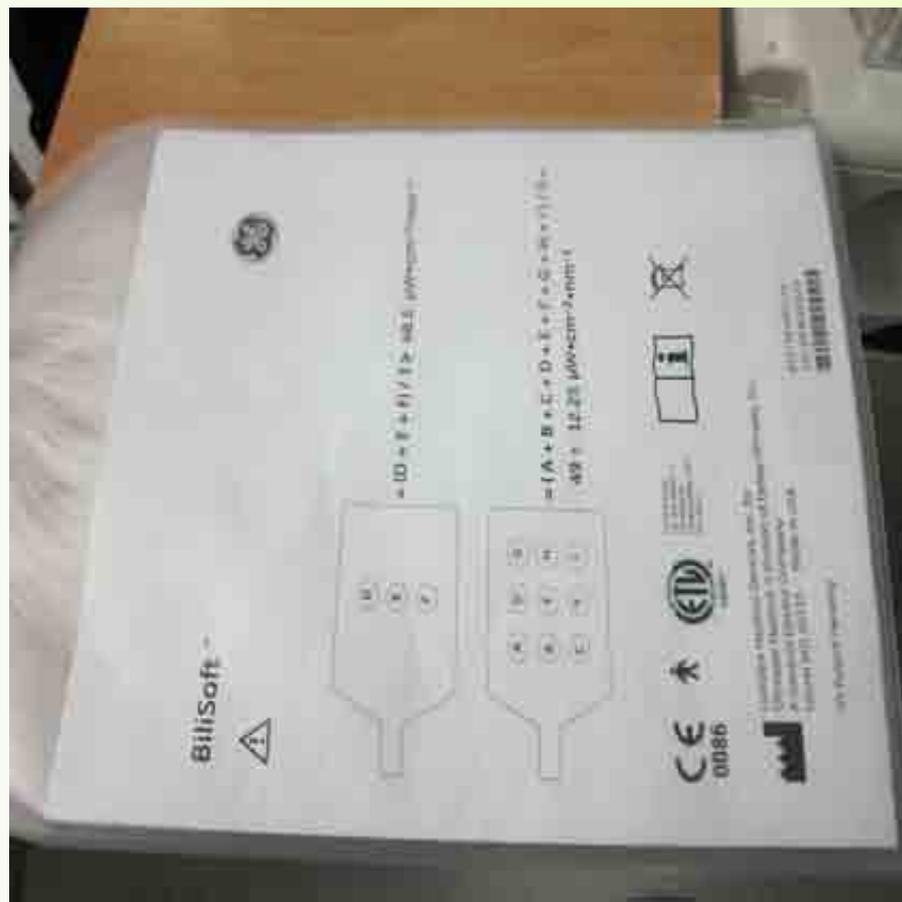
LED光疗仪

➤ 复合式LED光疗仪



LED光疗仪

➤ 复合式LED光疗仪

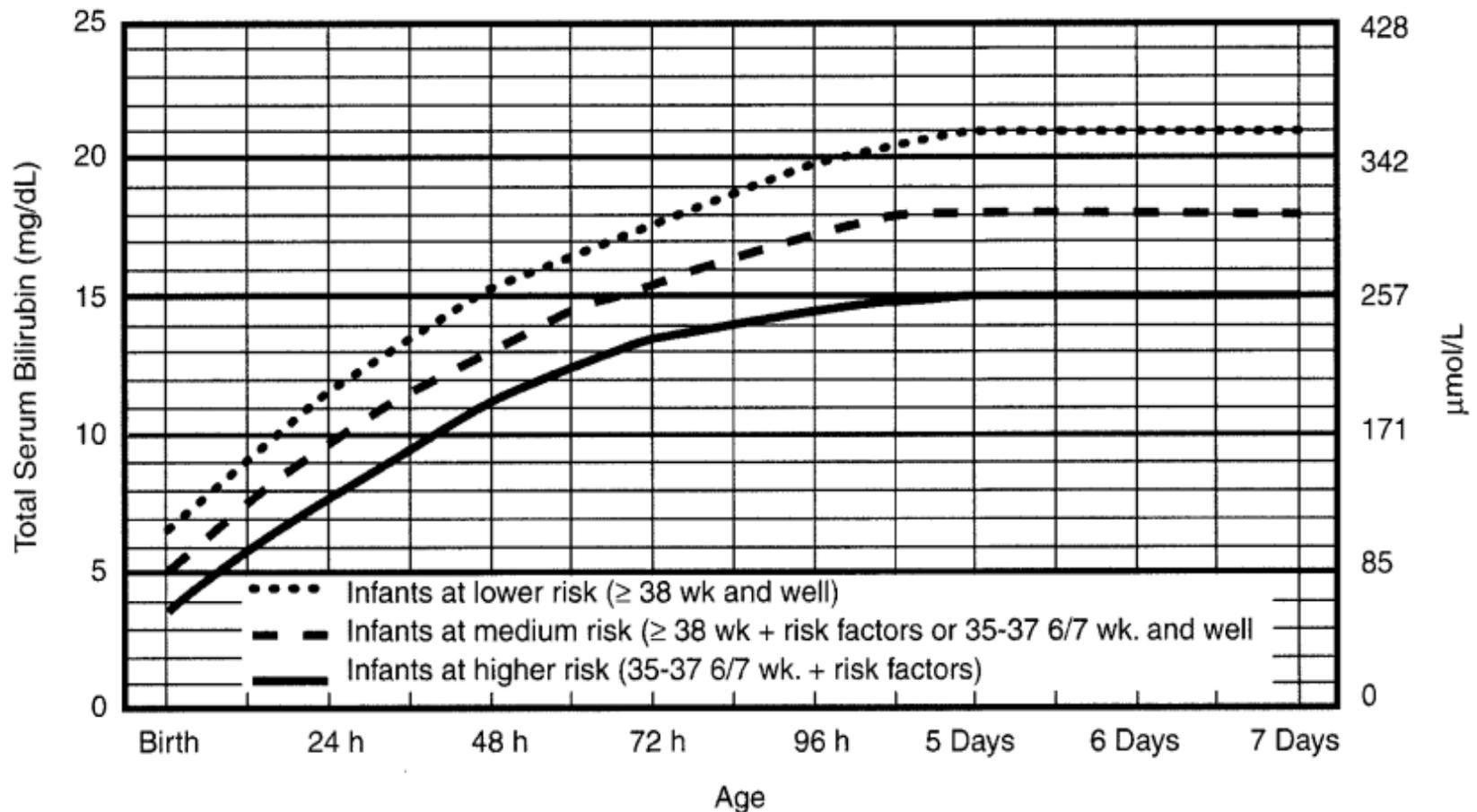


光疗指征

West China Second University Hospital



- 2004年美国儿科学会推荐的光疗参考标准。
- 胎龄 ≥ 35 周的光疗参考曲线（图2）





- *高危因素包括：**同族免疫性溶血**，**G-6PD缺乏**，窒息、显著的嗜睡、体温不稳定、败血症、代谢性酸中毒、低白蛋白血症。

- 出生体重<2500g的早产儿光疗标准参考（表1）。

TSB (mg/dL)												
	<24h		<48h		<72h		<96h		<120h		≥120h	
BW	光疗	换血	光疗	换血	光疗	换血	光疗	换血	光疗	换血	光疗	换血
<1000g	4	8	5	10	6	12	7	12	8	15	8	15
1000-1249g	5	11	6	12	7	15	9	15	10	18	10	18
1250-1999g	6	10	7	12	9	15	10	15	12	18	12	18
2000-2299g	7	12	8	15	10	18	12	20	13	20	14	20
2300-2499g	9	12	12	18	14	20	16	22	17	23	18	23

B/A比值在黄疸干预中的作用

Xi'an Jiaotong University Second University Hospital



- 胆红素/白蛋白（**B/A**）值评估胆红素脑病的危险性：
- （**B/A**）值越低，胆红素白蛋白联接越牢；
- （**B/A**）值越高，胆红素白蛋白联接越疏松， 游离胆红素越高， 越容易发生胆红素脑病。



光疗的副作用

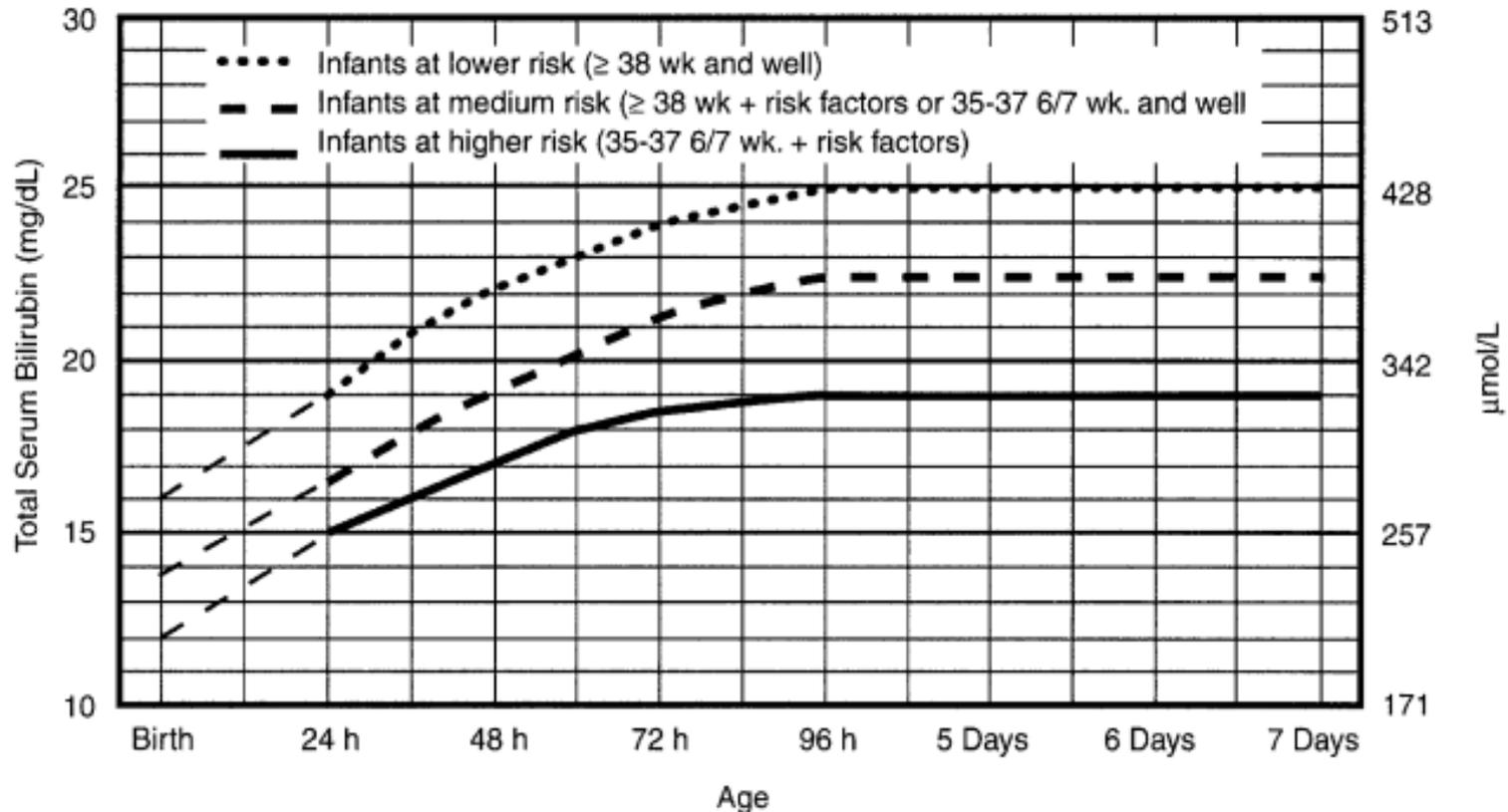
- 近期副作用：
 - 体温失衡和水分丢失
 - 电解质紊乱-低钙血症
 - 生理节律紊乱
 - 青铜症
 - 皮疹、腹泻等

光疗的副作用

- 远期副作用：
 - 光疗与黑素痣，黑素瘤和皮肤癌？
 - 光疗与变应性疾病？
 - 光疗与**PDA**？
 - 光疗与早产儿视网膜损伤？

换血疗法

(一) 换血指征



胎龄35周以上早产儿以及足月儿换血参考标准

- 出生体重<2500g的早产儿换血标准参考（表1）。

TSB (mg/dL)												
	<24h		<48h		<72h		<96h		<120h		≥120h	
BW	光疗	换血	光疗	换血	光疗	换血	光疗	换血	光疗	换血	光疗	换血
<1000g	4	8	5	10	6	12	7	12	8	15	8	15
1000-1249g	5	11	6	12	7	15	9	15	10	18	10	18
1250-1999g	6	10	7	12	9	15	10	15	12	18	12	18
2000-2299g	7	12	8	15	10	18	12	20	13	20	14	20
2300-2499g	9	12	12	18	14	20	16	22	17	23	18	23

换血疗法

➤ (二)、血液的选择

➤ **Rh溶血：红细胞悬液——Rh血型同母亲，**

ABO血型同 新生儿或O型；

血浆——AB型

情况紧急或血源困难时，也可采用**ABO**血型同患儿的

RHD阳性血。

ABO溶血:

红细胞悬液——O型洗涤红细胞;

血浆——AB型（注意血浆不凝集母亲的红细胞）

也可选用抗A或抗B效价不高的O型血或患儿同型血。



➤ (三)、换血量

- 换血量以150~180ml/kg，可换出致敏红细胞85%，降低胆红素和抗体50-60%。
- 红细胞悬液与血浆的比例：约**2:1**

- (四)、换血途径:
- ①经脐静脉换血
- ②脐静脉和脐动脉同步换血
- ③周围血管同步换血



新生儿全自动同步换血

China Second University Hospital



与原法比较

- 减少血液抽吸，减少污染及刺破血袋现象
- 出入均使用输血泵，保证匀速均衡
- 减少医务人员抽血操作，方便快捷
- 密闭式通路，减少感染发生几率



➤ 换血前准备:

➤ 术前处理:

持续光疗;

换血前1~2小时输入白蛋白1~2g/kg，但注意心功能不全患儿应慎用。

➤ **环境准备:**

消毒的房间，室温24-28 °C ，
预热的辐射台

➤ **人员准备:** 洗手、戴口罩

病儿换血前暂禁食1次或

抽空胃内容物；

安置心电监护仪

镇静：苯巴比妥钠或水合氯醛



新生儿全自动同步换血

University Hospital



- 物品准备:
- 输血泵、22G, 24G留置针、沙袋、三通管3个、输血器换药碗、心电监护仪, 抢救设施等



➤ **药物准备:**

**GS,NS,10%葡萄糖酸钙, 肝素, 配置肝素生理盐水
500ml (含肝素50mg), 苯巴比妥, 地西洋, 硫酸鱼
精蛋白**

换血操作：

West China Second University Hospital



- **血管选择：**
- 常用的**换入**静脉可选择较粗的如腋静脉、贵要静脉、肘正中静脉和大隐静脉等；
- 常用的**换出**动脉可选择较粗的如腋动脉、肱动脉和桡动脉等。
- 但注意换入和换出通路不可太接近，以免换入的血通过侧枝循环被换出，降低换血效果。



- 换入回路建立：
- 将储血袋挂于输液架上，连接输血器。将输血管通过输血泵与三通开关连接，排出空气后待用。用**22G**留置套管针进行静脉穿刺，留置套管，再与连接输血管的三通开关连接。将输血泵的流速设定为**5mL/h**，缓慢输入，保证换入回路通畅。

- 换出回路建立:
- 用**24G**套管针进行动脉穿刺，成功后将管线与三通开关连接。并将换入回路的输血泵流速调到**300mL/h**，换血开始和计时。

- **换血过程：**
- 当输入血量累计达**20mL**时，开放三通开关开始抽血
- **输入RBC**输血泵设置速度为**200ml/h**
- **输入血浆**设置速度为**100ml/h**
- **输出泵**设置速度为**300ml/h**
- 换血总时间一般为**1~2**小时。
- 若出现抽血不畅，用加肝素的生理盐水**1mL**冲管或更换三通开关后再继续抽血。若发现病情变化需要暂停换血，可经三通开关用肝素生理盐水**1mL**分别对静脉通路和动脉通路正压封管。

- **术中用药:**
- 可根据情况镇静。
- 血液抗凝剂为枸橼酸保存液者则需每换血**100mL**补充**10%葡萄糖酸钙1mL**，若发生低钙，结束时应再给予**10%葡萄糖酸钙2~3mL**。
- 若选用肝素血，在换血结束时用与所用肝素的半量相等的鱼精蛋白中和肝素，防止出血。





可用沙袋固定肢体



连接输血泵

采集血标本用



换血操作规程

West China Second University Hospital



- 换血前后各采血标本一次，以测定血清胆红素、血常规、电解质等；
- 做好记录，包括累积出入量，生命体征等；
- 换血完毕后拔除动脉通道，注意压迫动脉穿刺处，继续蓝光治疗。

换血操作规程

West China Second University Hospital



- 密切监测患儿生命体征、黄疸程度及神经系统症状体征
- 术后情况良好者，换血**4-8h**后可进行喂养
- 根据血常规结果必要时输血



➤ **并发症:**

- 常见有感染、心衰、心律失常、空气/血块栓塞、酸中毒、电解质紊乱及低血糖等，根据情况进行相应处理。
- 换血同时应注意防止低血糖、低体温，纠正缺氧、贫血、水肿和心力衰竭。

新生儿溶血的药物治疗

China Second University Hospital



- 白蛋白：减少游离胆红素（1g/kg）
- 静脉丙球：减轻溶血（2h 0.5-1.0g/kg），必要时12h后再次相同剂量。





谢谢聆听!

