

• 新生儿溶血病专题 •

• 专家共识 •

胎儿新生儿溶血病实验室检测专家共识*

中国输血协会免疫血液学专业委员会

【摘要】 针对国际上对胎儿新生儿溶血病 (hemolytic disease of the fetus and newborn, HDFN) 的发病机制、实验室诊断和治疗研究取得的进展, 中国输血协会免疫血液学专业委员会组织专家根据国内前期调研HDFN实验室的具体发展现状, 制定了此专家共识, 对我国HDFN实验室检测项目、检测方法及抗体筛选时机、频次及质量控制方面的要点进行梳理并确定检测方案, 目的是进一步规范HDFN实验室操作, 提高我国从事HDFN实验室人员的技术水平。

【关键词】 胎儿新生儿溶血病 实验室检测 专家共识

【中图分类号】 R556.6 R446.61 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-2587 (2021) 01-0020-05

胎儿新生儿溶血病 (hemolytic disease of the fetus and newborn, HDFN) 是指因母婴血型不合, 母体针对与其不同的胎儿红细胞血型抗原所产生的相应抗体经胎盘进入胎儿血液循环, 导致胎儿或新生儿同种免疫性溶血引起的一系列临床症状^[1]。HDFN常导致早期流产, 轻者出现贫血、水肿、肝脾肿大, 重者如果未经处理, 可能导致胎儿重度贫血、严重的新生儿高胆红素血症与核黄疸甚至死亡^[2, 3]。临床上以ABO血型不合引起的HDFN多见, 一般临床症状较轻, 偶尔有IgG高效价抗-A (B) 抗体引起严重的ABO-HDFN案例报道^[4, 5]。非ABO-HDFN以Rh血型不合HDFN为主, 其特点是起病急、进展快、溶血严重, 容易发生胆红素脑病及中枢神经系统疾病甚至死亡^[6, 7]。其他血型系统, 包括MNS、Kell、Kidd及Duffy等血型系统也会引起不同程度的胎儿新生儿溶血病^[8, 9]。

随着胎儿和新生儿医学的不断发展, 尤其是非侵入性技术的广泛应用, 如孕妇外周血清游离胎儿DNA (cell-free fetal DNA, cff-DNA) 血型基因检测、大脑中动脉峰值流速 (MCA-PSV) 多普勒检测等, 使得以往的HDFN检测规范需进行修改。目前国外已经发布《孕妇血型 and 红细胞抗体检测指南》^[10]及《存在红细胞抗体孕妇管理指南》^[11], 关于抗体检测的知情

同意、标本采集、抗体筛查时机、频率和管理路径、cff-DNA应用等方面, 给出了详细的推荐意见, 值得我们借鉴与参考。而国内HDFN实验室检测尚待规范, 仍存在各个实验室间检测项目、检测方法及抗体筛查时机、频次不完全统一, 缺乏有针对性的质量控制, 检测项目缺项, 如胎儿血型基因检测、抗体效价及胎母出血检测等问题, 国内尚无实验室常规开展。

1 实验室检测

1.1 检测对象: 具有不良妊娠史、HDFN史及RhD阴性, 尤其存在不规则抗体、稀有血型而难以获得相容性血液的备孕女性及孕妇。需注意申请单填写时应明确标注流产史、妊娠史、输血史及抗-D免疫球蛋白注射情况。

1.2 标本要求: 采集备孕女性、孕妇、配偶或新生儿EDTA抗凝血3~5 mL, 新生儿可使用脐血替代, 非侵入性游离胎儿基因 (cff-DNA) 检测采集妊娠≥16周孕妇外周血5~8 mL (推荐), 侵入性胎儿基因检测采用绒毛膜取样或羊水穿刺术 (慎用)。

1.3 检测方案

1.3.1 产前检查方案: 所有孕妇在妊娠8~12周建档时进行ABO和RhD血型鉴定, 红细胞不规则抗体筛查。抗体筛查阳性时需鉴定抗体特异性, 进行抗体效价检测; 抗体筛查阴性时, 妊娠28周复查, 未检测出有临床意义的抗体时, 孕妇不需要进一步做产前血型鉴定或抗体筛查 (具体见2.4)。推荐进行胎儿非侵入性血型基因型检测 (cff-DNA), 以确定胎儿血型, 预测HDFN风险。当母亲确定存在具有临床意义的抗体, 无法进行非侵入性胎儿基因型检测时, 推荐进行父亲血型检测, 预测妊娠胎儿的风险。RhD阴性孕妇有潜在的致敏危险, 应常规产前给予抗-D免疫球蛋白预防。

1.3.2 胎儿出生后检测: 可采集脐带血或新生儿血样进行直接抗人球蛋白试验、游离抗体试验、红细胞抗

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2021.01.006

*本课题受全军重点项目分课题 (No.BWS16J006-03-01) 资助

执笔作者单位: 100142 北京, 空军特色医学中心输血科

执笔作者: 李翠莹 (1969-), 女, 陕西礼泉人, 主任技师, 硕士研究生导师, 主要从事临床输血与免疫血液学研究, (E-mail) licuiying2013@qq.com; 李小薇 (1986-), 女, 主管技师, 博士, 主要从事临床输血相关研究, (E-mail) lixiaowei0825@126.com。

体放散试验,同时进行血红蛋白(Hb)和胆红素测定。

1.3.3 其它检测:胎母出血检测,对于羊膜穿刺术、异位妊娠、产前出血、宫内死亡、剖腹产等孕妇,及RhD阴性孕妇预防注射抗-D免疫球蛋白等,推荐进行胎母出血检测。存在高效价IgG血型抗体时推荐进行cff-DNA、MCA-PSV及IgG抗体亚型检测、单核细胞单层试验。若临床已采用MCA-PSV监测,抗体效价检测的临床价值有待商榷,尤其是抗体效价已达到临床高危风险,可不做抗体效价测定。

1.4 检测时机和频次:①备孕女性怀孕之前可检测或孕妇妊娠8~12周建档时首次检测,检出抗-D或其他具有临床意义的抗体(包括抗-E、抗-Ec、抗-M等),或IgG抗-A(B)效价 ≥ 64 时,推荐检测频次:妊娠 < 28 周、1次/4周,妊娠28周至分娩、1次/2周,首次抗体效价可作为抗体基础水平。首次抗体检测为弱阳性而无法鉴定出特异性时,应在2~4周后复查,此时鉴定出特异性,检测频次同前;若仍为弱阳性无法鉴定特异性时妊娠28周复查。②首次未检出具有临床意义的抗体、抗体检测一直为弱阳性或IgG抗-A(B)效价 < 64 时,妊娠28周后进行复查,若仍为阴性或IgG抗-A(B)效价没有变化则正常分娩;若抗体检测为弱阳性或检出具有临床意义的抗体,或抗-A(B)效价升高 ≥ 2 个稀释度(如首次效价为2,现在上升至8),推荐检测频次:妊娠28周至分娩、1次/2周。

1.5 检测方法

1.5.1 孕妇及配偶ABO、RhD血型鉴定:采用经国家批准且检定合格的单克隆IgM抗-A、抗-B、抗-D,A型、B型、O型试剂红细胞,推荐使用试管法或微柱凝胶法。ABO血型必须经过正反定型确认,RhD血型可经盐水法初筛及RhD阴性确认试验。若孕妇RhD血型无法确证阳性,应按照RhD阴性管理;若孕妇确认RhD阴性,应书面及口头告知孕妇及临床医生,并建议给予抗-D免疫球蛋白预防。

1.5.2 孕妇红细胞不规则抗体筛查及鉴定:选择经国家批准且检定合格的抗体筛查细胞及抗体鉴定细胞,使用微柱凝胶抗人球蛋白法进行检测。检出具有临床意义的抗体时,应口头或书面告知孕妇或临床医生抗体特异性及可能引起HDFN的风险,并告知输血时可能难以获得相容性血液的风险。中国黄种人引起HDFN的抗体主要是IgG抗-A(B)和抗-D、抗-E,关于IgG抗-A(B)和抗-D、抗-E效价与HDFN发病率的报道相对较多,而抗-Ec、抗-M和抗-c、抗-K等抗体

引起HDFN多为个案报道,抗体效价与发病率情况不明确。

1.5.3 孕妇红细胞不规则抗体效价/浓度测定:孕妇不规则抗体筛查阳性鉴定出抗体特异性时,进行抗体效价测定,应增加抗-D血型定型试剂效价国家参考品(效价1:64)作为室内质控,我国已有“抗-D(IgM)血型定型试剂效价测定用国家参考品”,可作为质控品保证检测结果的重复性和可靠性。抗体浓度测定需要国家标准物和专门设备,测定结果报告形式为IU/mL,国外有抗-D和抗-c国家标准参考品,可以进行抗体浓度测定参考^[12,13]。若有可能,试验时将先前效价检测标本作为平行对照,避免因试验方法导致差异。

ABO血型不合孕妇IgG抗-A(B)抗体效价测定,国外大多不推荐此项检测。我们对国内ABO血型不合HDFN数据进行了Meta分析及统计学分析,认为中国黄种人群ABO血型不合HDFN发病率高,重症者时有报道,有必要进行IgG抗-A(B)抗体测定^[14]。IgG抗-A(B)抗体效价检测应使用巯基试剂破坏IgM抗体,如2-巯基乙醇(2-Me)或二硫苏糖醇(DTT)。传统的试管抗人球蛋白法易受人为因素影响,推荐使用微柱凝胶抗人球蛋白法进行效价测定。

根据IgG抗-A(B)效价与ABO-HDFN关系的Meta分析发现:IgG抗-A(B)效价 < 64 ,发病率4.01%(低风险); $64 \leq$ IgG抗-A(B)效价 < 128 ,发病率18.87%(中等风险); $128 \leq$ IgG抗-A(B)效价 < 256 ,发病率51.27%(高风险); $256 \leq$ IgG抗-A(B)效价 < 512 ,发病率74.20%(高风险);IgG抗-A(B)效价 ≥ 512 ,发病率92.13%(高风险)^[14]。关于抗-D效价与HDFN发病率的统计分析显示:IgG抗-D效价 < 16 ,发病率5.40%(低风险); $16 \leq$ IgG抗-D效价 < 32 ,发病率33.33%(中等风险); $32 \leq$ IgG抗-D效价 < 64 ,发病率81.81%(高风险); $64 \leq$ IgG抗-D效价 < 128 ,发病率92.11%(高风险); $128 \leq$ IgG抗-D效价 < 256 ,发病率95.65%(高风险);IgG抗-D效价 ≥ 256 ,发病率100.0%(高风险)。根据抗体强度综合临床症状采取相应的妊娠管理方案指导(表1,2)。

1.5.4 单核细胞单层试验(monocyte monolayer assay, MMA):该实验主要用于评估孕妇血清IgG抗体的临床意义,通过体外观察单核细胞粘附和吞噬致敏红细胞的情况,预判抗体在机体内可能引发免疫反应的强弱程度^[15]。如检测到 $> 20\%$ 活性单核细胞,预测95%的病例需要治疗; $< 20\%$ 者预测83%不需要

表1 IgG抗-A (B) 抗体效价与妊娠管理

IgG抗-A (B) 效价	HDFN发病率 (%)	临床结局预测及措施
效价 < 64	4.01	几乎不会发生HDFN, 28周复查
64 ≤ 效价 < 128	18.87	轻度HDFN风险, 继续监测
128 ≤ 效价 < 256	51.27	中度HDFN风险, cff-DNA、MCA-PSV检测
256 ≤ 效价 < 512	74.20	中重度HDFN风险, MCA-PSV监测, 血浆置换、中药等支持治疗
效价 ≥ 512	92.13	重度HDFN风险, MCA-PSV监测, 血浆置换、中药、宫内输血、换血、丙种球蛋白及提早分娩

表2 抗-D效价与妊娠管理

IgG抗-D效价	HDFN发病率 (%)	临床结局预测及措施
效价 < 16	5.40	HDFN风险小, 继续监测
16 ≤ 效价 < 32	33.33	轻度HDFN风险, 继续监测
32 ≤ 效价 < 64	81.82	中度HDFN风险, cff-DNA检测, 继续监测
64 ≤ 效价 < 128	92.10	重度HDFN风险, cff-DNA、MCA-PSV监测, 血浆置换、宫内输血、换血等
128 ≤ 效价 < 256	95.65	重度HDFN风险, MCA-PSV监测, 血浆置换、宫内输血、换血等
效价 ≥ 256	100.0	重度HDFN风险, MCA-PSV监测, 血浆置换、宫内输血、换血、丙种球蛋白及提早分娩

治疗, 该实验比抗体效价能更好地预测HDFN的严重程度。

1.5.5 胎儿基因检测: 推荐采用妊娠 ≥ 16周孕妇外周血, 进行非侵入性cff-DNA检测, 8 h内完成血浆分离及胎儿游离DNA提取, 判定孕妇是否存在HDFN风险^[16]。RhD阴性孕妇推荐cff-DNA检测以确定胎儿RhD血型基因型, 可有针对性的进行产前预防抗-D免疫球蛋白注射, 避免不必要用药, 未产生抗-D孕妇进行cff-DNA检测, 可减少孕妇产前检查频次^[17]。

1.5.6 胎儿出生后检测: 采集新生儿血样或胎儿娩出后采集脐带血, 进行直接抗人球蛋白试验、游离抗体试验、红细胞抗体放散试验及Hb和胆红素测定。直抗试验红细胞需充分洗涤避免结果假阳性, 放散试验中ABO系统抗体采用物理放散(冷、热放散法)或酸放散, ABO系统以外的抗体采用化学放散法, 如乙醚放散、酸放散。直抗阳性不能完全诊断HDFN, 放散试验检出抗体特异性是HDFN诊断的重要依据。除了实验室检测, HDFN诊断应综合临床表现最终确诊。

1.5.7 胎母出血 (fetomaternal hemorrhage, FMH) 检测: FMH主要因病理性妊娠、侵袭性检查、宫内治疗及分娩等, 使胎儿红细胞经胎盘绒毛间隙进入母体血液循环, 引起胎儿免疫性溶血性反应, 可造成胎儿严重贫血、宫内缺氧, 甚至死胎^[18]。FMH检测有助于明确诊断和了解胎儿宫内状态, 评估HDFN发生风险和新生儿预后, 指导RhD阴性孕妇注射抗-D免疫球蛋白 (immune globulin, Ig) 的剂量。检测方法主要采用酸洗脱染色试验和流式细胞术, 计算胎儿红细胞的

比例, 估算胎儿出血量^[19]。目前认为当胎儿出血量达到胎儿血容量20%时 (20 mL/kg), 认为是大量胎母出血, 综合临床情况诊断HDFN, 必要时进行妊娠干预^[20]。妊娠 < 20周孕妇FMH量一般比较少, 不必进行FMH检测。妊娠 > 20周的RhD阴性孕妇发生致敏事件及分娩RhD阳性新生儿时, 通常进行FMH检测。根据FMH检测的胎儿出血量, 一般情况下, 500 IU抗-D Ig可清除4 mL胎儿红细胞, 1 500 IU清除12 mL。

检测方法包括酸洗脱染色试验和流式细胞术, 前者主要用于筛查FMH, 若胎儿红细胞 ≤ 2 mL, 500 IU抗-D Ig足以清除胎儿红细胞; 若胎儿红细胞 > 2 mL, 采用流式细胞术进行D阳性红细胞检测最终确定出血量和抗-D Ig剂量^[21]。酸洗脱染色试验 (kleihauer-betke test, KBT) 是FMH常用检测方法, 胎儿血红蛋白 (HbF) 抗酸能力强于成人血红蛋白 (HbA), 孕妇血涂片经酸性缓冲液洗脱后, 只有含HbF红细胞被伊红染色, 从而区分出胎儿红细胞和孕妇红细胞, 显微镜下计数染色细胞占全部红细胞的比以以确定胎儿红细胞的比, 正常值 ≤ 3%。流式细胞术 (flow cytometer, FMC): FMH验证试验, 通过荧光标记胎儿HbF特异性抗体及其他抗体, 利用FMC高分辨率和分选能力, 自动化分析仪定量检测孕妇外周血中胎儿HbF红细胞, 分析计数胎儿红细胞比例, 比KBT方法灵敏度高、可重复性强。

1.5.8 高效价IgG抗体亚型检测: IgG抗体有4种亚型IgG1、IgG2、IgG3和IgG4, 各亚型激活补体及穿过胎盘的能力不同, 与红细胞结合后激活补体能力顺序

为IgG1>IgG3>IgG2>IgG4。对高效价IgG抗体的孕妇血浆测定IgG亚型的含量,可预测HDFN的发生概率及严重程度。常用检测方法包括传统的酶联免疫吸附(ELISA)试验和流式细胞术,可定量分析孕妇血清中IgG抗体各亚型的浓度;另外,新型微柱凝胶技术是将抗原抗体特异性反应、生化凝胶过滤分子筛技术、间接抗人球蛋白技术结合,在微柱凝胶卡反应柱中包被抗人IgG亚型的单抗试剂,检测IgG抗体亚型,操作简便,检测结果特异性和稳定性较好^[22]。

1.5.9 胎儿大脑中动脉峰值流速(MCA-PSV)测定: IgG抗体效价明显升高时,采用多普勒超声技术进行胎儿大脑中动脉峰值流速(MCA-PSV)测定,根据胎儿贫血的病理生理改变,包括胎儿形态学及血流动力学变化有效监测胎儿贫血程度,当MCA-PSV值>1.5 MoM(中位数)时,即需要进行临床干预^[23, 24]。

2 质量控制

2.1 有质控品要求: 推荐使用国家药品监督管理局批准的试剂和质控品,与受检标本必须采取相同试验操作步骤。质控结果与预期靶值相符,结果在控,受检标本检测结果可用;质控结果与预期靶值不相符,结果失控,受检标本检测结果不可用,需查找原因、纠正影响因素后,重复检测。

2.2 无质控品要求: 对于无质控品的实验室检测,如血型基因检测、胎母出血检测等,每次试验均应设置阳性对照和阴性对照,保证试验的准确性。

参与制定及修改本共识的专家: 骆群(解放军总医院第五医学中心输血科),朱自严(上海市血液中心),苗天红(北京市红十字血液中心血型研究室),徐群(山东省血液中心血型研究室),姬艳丽(广州市血液中心血型研究室),向东(上海市血液中心血型研究室),徐华(陕西省血液中心血型研究室),尹文(空军军医大学西京医院输血科),封志纯(解放军总医院第七医学中心附属八一儿童医院),魏瑗(北京大学第三医院妇产科),周玲(战略支援部队特色医学中心妇产科),张晓卿(北京大学第三医院输血科)。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] DE HAAS M, THURIK F F, KOELEWIJN J M, et al. Haemolytic disease of the fetus and newborn[J]. Vox Sang, 2015, 109(2): 99-113.

[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: 539.

[3] WEBB J, DELANEY M. Red blood cell alloimmunization in the pregnant patient[J]. Transfus Med Rev, 2018, 32(4): 213-219.

[4] BEL HADJ I, BOUKHRIS R, KHALSI F, et al. ABO hemolytic disease of newborn: Does newborn's blood group a risk factor? [J]. La Tunisie Med, 2019, 97(3): 455-460.

[5] ZONNEVELD R, VAN DER MEER-KAPPELLE L, SYLVA M, et al. Severe fetal hemolysis and cholestasis due to high-titer maternal IgG anti-A antibodies[J]. Pediatrics, 2019, 143(4): e20182859. DOI: 10.1542/peds.2018-2859.

[6] DAJAK S, IPAVEC N, CUK M, et al. The outcome of hemolytic disease of the fetus and newborn caused by anti-Rh17 antibody: analysis of three cases and review of the literature[J]. Transfus Med Hemother, 2020, 47(3): 264-271.

[7] DAJAK SLAVICA, CULIC SRCANA, STEFANOVIĆ VEDRAN, et al. Relationship between previous maternal transfusions and haemolytic disease of the foetus and newborn mediated by non-RhD antibodies[J]. Blood Transfus, 2013, 11(4): 528-532.

[8] DENOMME H A, NOLLET S E. Three non-classical mechanisms for anemic disease of the fetus and newborn, based on maternal anti-Kell, anti-Ge3, anti-M, and anti-Jra cases[J]. Transfus Apher Sci, 2020, 59(5): 102949.

[9] LI S, MO C Y, HUANG L H, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to alloanti-M: three Chinese case reports and a review of the literature[J]. Transfusion, 2019, 59(1): 385-395.

[10] WHITE J, QURESHI H, MASSEY E, et al. Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy[J]. Transfusion Med, 2016, 26(4): 246-263.

[11] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Green-top guideline no. 65: the management of women with red cell antibodies during pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2014, 16(3): 224.

[12] National Institute for Biological Standards and Control. Anti-D for assuring operator and test performance (NIBSC code: 07/304)[EB/OL]. (2010-06-21). https://www.nibsc.org/products/brm_product_catalogue/detail_page.aspx?catid=07/304.

[13] National Institute for Biological Standards and Control. Anti-c Serum, Human (NIBSC code: 84/628)

(下转28页)

anti-D to pregnant women when the fetus is RhD-negative: implementation in the NHS[J].BJOG: Int J Obstet Gy, 2015, 122(12):1682-1686.

[23] 张嘉敏,陈和平,向东,等.单核细胞单层试验和抗体效价测定预判新生儿溶血病的比较[J].临床输血与检验, 2006, 8(1):17-19.

[24] 严英榴,杨秀雄,主编.产前超声诊断学[M].第2版.北京:人民卫生出版社, 2012.

[25] NEW H V. Transfusion in neonates and older children: Principles and updates[J]. Transfus Clinique et Biol, 2019, 26(3):195-196.

[26] NEW H V, BERRYMAN J, BOLTON-MAGGS P H B, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children[J]. Br J Haematol, 2016, 175(5):784-828.

[27] 丁国芳. 新生儿黄疸干预推荐方案[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(3):185-187.

[28] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿黄疸诊疗原则的专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(9):685-686.

[29] 郭永建, 马春会. 英国小儿输血指南主要推荐及其启示(续1)[J]. 中国输血杂志, 2017, 30(11):1312-1320.

[30] 梁洁. 茵陈蒿汤联合维生素C治疗IgG抗体高效价孕妇预防新生儿溶血病的临床观察[J]. 中国临床新医学, 2016, 9(10): 873-875.

[31] BRINC D, DENOMME G A, LAZARUS A H. Mechanisms of anti-D action in the prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn: what can we learn from rodent models? [J]. Curr Opin Hematol, 2009, 16(6):488-496.

[32] 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.

[33] GORDON L G, HYLAND C A, HYETT J A, et al. Noninvasive fetal RHD genotyping of RhD negative pregnant women for targeted anti-D therapy in Australia: a cost-effectiveness analysis[J]. Prenat Diagn, 2017, 37(12):1245-1253.

(收稿日期: 2020-10-28)

(本文编辑: 周明)

(上接23页)

[EB/OL]. (2015-11-19). https://www.nibsc.org/products/brm_product_catalogue/detail_page.aspx?catid=84/628.

[14] 肖军,郑飞天,陈柄滢,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.

[15] LUCAS G F, HADLEY A G, NANCE S J, et al. Predicting hemolytic disease of the newborn: a comparison of the monocyte monolayer assay and the chemiluminescence test[J]. Transfusion, 1993, 33(6):484-487.

[16] BREVEGLIERI G, D'AVERSA E, FINOTTI A, et al. Non-invasive prenatal testing using fetal DNA[J]. Mol Diagn Ther, 2019, 23(2):291-299.

[17] 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]. Transfusion Med, 2014, 24(1):8-20.

[18] WYLIE B J, D'ALTON M E. Fetomaternal hemorrhage[J]. Obstet Gynecol, 2010, 115(5):1039-1051.

[19] KIM Y A, MAKAR R S. Detection of fetomaternal hemorrhage[J]. Am J Hematol, 2012, 87(4):417-423.

[20] BELLUSSI F, PEROLO A, GHI T, et al. Diagnosis of severe fetomaternal hemorrhage with fetal cerebral Doppler: case series and systematic review[J]. Fetal Diagn Ther, 2017, 41(1):1-7.

[21] 马克·K·冯,布伦达·J·格罗斯曼,克里斯托弗·D·希利尔,等主编. 桂嵘,陈秉宇,黄远帅,等主译. AABB技术手册[M]. 第18版. 长沙: 中南大学出版社, 2019: 646-647.

[22] 马印图,王更银,李玉秋,等. 微柱凝胶技术检测血型抗体IgG亚型试验方法的建立[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2018, 31(2):253-256.

[23] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 192: Management of Alloimmunization During Pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2018; 131(3):e82-e90.

[24] MOISE K J JR, ARGOTI P S. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2012, 120(5):1132-1139.

(收稿日期: 2020-10-2)

(本文编辑: 周明)