国际输血医学最新动态

专题：胎儿新生儿溶血病（HDFN）的靶向治疗与全程管理

本期概述

本期《输血医学新进展》聚焦于胎儿新生儿溶血病（HDFN）从无创产前诊断、靶向治疗到全程管理的研究进展。通过梳理四篇代表性研究，分别涵盖无创产前胎儿血型基因分型、早发型重症 HDFN 的靶向药物治疗及 HDFN 产前、产后管理等环节，系统呈现了 HDFN 在精准诊断、药物干预与跨国规范化管理方面的发展现状。相关研究不仅通过单次多重无创检测体系、首个靶向药物的 II 期概念验证试验及跨国大样本队列与多中心实践差异分析，显著拓展了 HDFN 的诊断与干预手段并提升了诊疗证据的完整性，也推动其临床路径从传统的"确诊胎儿贫血后以宫内输血（IUT）被动治疗向"早期无创识别—药物主动干预—全程精准管理"转变。总体来看，这些研究成果为优化母胎输血决策、践行个体化患者血液管理（PBM）及改善 HDFN 母婴结局提供了有力支撑，进一步推动围产期同种免疫的诊疗向精准化与规范化方向发展。

一、基于大规模平行测序无创产前胎儿血型与血小板基因分型的可行性研究：一种覆盖多种红细胞、血小板及质控标志物的单一检测体系

编译者：　康中玉　　审校者：　李代红

背景　孕妇检出红细胞或血小板同种抗体时，若胎儿遗传了母体抗体所针对的相应抗原，则胎儿及新生儿可能发生胎儿及新生儿溶血病（HDFN）或胎儿及新生儿同种免疫性血小板减少症（FNAIT）。无创产前检测（NIPT）通过分析母体血浆中的游离胎儿 DNA（cffDNA），预测胎儿相应红细胞或血小板抗原状态，从而判定疾病风险并指导产前监测。目前，采用实时 PCR 进行胎儿 RHD 基因分型的 NIPT 在妊娠 10 周后准确率已超过 99.9%，但临床仍需覆盖 K、RhC/c/E、Duffy 及 HPA 等更广泛的抗原。现有微滴数字 PCR（ddPCR）技术一次通常仅能检测少数胎儿特异性标志物，而大规模并行测序（MPS）具有更强的多重检测能力，并可同时纳入 SRY、个体识别 SNP（IISNP）等内部质量控制标志物，以确认样本中存在 cffDNA。因此，本研究旨在验证一套能够在单次检测中同时覆盖多种红细胞抗原、血小板抗原及质量控制位点的 MPS 检测体系，为存在 HDFN 或 FNAIT 风险的同种免疫妊娠提供个体化胎儿抗原预测。

主要结果

1. 研究团队（澳大利亚红十字 Lifeblood）设计了自定义 MPS 探针 panel，覆盖 12 个红细胞血型系统及 6 个血小板系统相关等位基因多态性，并含 SRY 与 16 个 IISNP 质控位点。先以 13 份献血者与 2 份男性志愿者 gDNA 验证：除 MNS 与 RhC/c 因同源区出现读段比对偏差外，其余已完成验证的 SNV 靶点均与既往基因分型结果一致。
2. 本研究共纳入 33 例存在 HDFN 或 FNAIT 风险的同种免疫孕妇（含 7 例携带两种红细胞抗体、2 例双胎妊娠），孕周 10～36 周，共获得 35 份孕妇全血样本，包括 2 例重复采样。（表 1）

3. 根据 E、K 和 Fy^{a}已知阳性及阴性样本的 SAF 分布，将 SAF≥2.5%设定为除 RhC/c 以外靶点的阳性判读阈值；cfDNA 平均测序覆盖深度为 2454.1×（IQR 1400）。（图 1A）

4. 在具有 C、c、E、K 及 Fy^a ddPCR 结果的 27 份样本中，MPS 与 ddPCR 预测的总体一致率为 97.2%；仅 Case 1 的 RhC 预测为假阴性，且该例缺乏信息性 IISNP。由于 RHCE 与 RHD 存在高度同源序列，RhC/c 需采用专门的生物信息学重比对流程，其 SAF 范围为−7.96%～67.69%。（表 1、图 1B）

5. 对于缺乏 ddPCR 或其他对照结果的抗原，包括 Lu^a、Kp^a、Kp^b、Jk^a、Jk^b、Jk3 及 HPA-15a，采用 SAF 2.5%阈值进行预测；在可获得父亲或婴儿基因型、表型资料的病例中，MPS 预测与相应结局一致。（表 1、图 1A）

6. 多靶点 panel 的优势可见于 Case 29：该例最初因母体抗-Jk^{a}接受检测，产后才报告同时存在抗-E。对既往 cfDNA 测序数据进行回顾性分析后，两次样本的胎儿 E 靶点 SAF 分别为 2.92%和 5.86%，均预测胎儿 E 抗原阳性，与脐血表型一致，提示宽 panel 可支持对既有测序数据进行回顾性扩展分析。（表 1、图 1A）

7. 33 例孕妇中，30 例可通过 IISNP 检出父源性胎儿等位基因，从而确认样本中存在 cffDNA。SRY 阳性胎儿的 SRY 读段数为 455～1495，SRY 阴性胎儿为 2～192。Case 1、10 和 23 均无信息性 IISNP，且 SRY 未能确认 cffDNA；其中 Case 10 仍检出与验证结果一致的胎儿特异性 Rhc 序列，Case 23 则因父母 IISNP 谱相同而无法通过 IISNP 确认 cffDNA。作者据此提出，在未来临床应用中，若胎儿特异性血型标志物和 IISNP 均未检出，应报告为“不确定”，并要求重新采样，以防止假阴性判读。（表 1、图 2）

表 1　33 例因母体红细胞同种抗体或疑似 HPA-15 不相容而存在 HDFN 或 FNAIT 风险的妊娠中，胎儿红细胞及血小板抗原状态的无创预测

	Patient information				Blood group interpretation				
Case no.	Reported ethnicity	Gestational age (weeks)	Tube type for cfDNA (time to processing in hours)	Fetal allele requested	Subtractive allele frequency (SAF)	Fetal antigen prediction by MPS	Fetal *SRY* detection (read count)	ddPCR prediction	Method used to correlate
RH (ISBT 004)									
1	Aboriginal/Torres Strait Islander	14	Roche (10)	*RHCE*C c.307* rs676785	1.49	C–	*SRY* negative (2)	C+	ddPCR
				c.336-2850 rs61777615	1.38				
2	Caucasian	17	Roche (21)	*RHCE*C c.307* rs676785	3.11	C–	*SRY* negative (22)	C–	ddPCR
				c.336-2850 rs61777615	−0.03				
3	Caucasian	26	EDTA (20)	*RHCE*c c.307* rs676785	−7.96	c–	*SRY* positive (636)	c–	ddPCR
				c.336-2850 rs61777615	−4.47				
				*RHCE*E* rs676786	−0.07	E–		E–	
4	Caucasian	32	EDTA (26)	*RHCE*c c.307* rs676785	58.20	c+	*SRY* negative (2)	c+	ddPCR
				c.336-2850 rs61777615	37.56				
5	Caucasian	15	Streck (196)	*RHCE*c c.307* rs676785	13.64	c+	*SRY* positive (808)	Inconclusive	Paternal phenotype
				c.336-2850 rs61777615	67.69				
6	Caucasian	19	Roche (71)	*RHCE*E* rs609320	0.00	E–	*SRY* negative (2)	E–	ddPCR
7	Tongan/Samoan	36	Roche (21)	*RHCE*E* rs609320	0.00	E–	*SRY* negative (4)	E–	ddPCR
8	Caucasian	24.43	Roche (40)	*RHCE*c c.307* rs676785	15.46	c+	*SRY* negative (6)	c+	ddPCR
				c.336-2850 rs61777615	33.56				
				*RHCE*E* rs609320	0.00	E–		E–	
9	Caucasian	28	Roche (97.5)	*RHCE*E* rs609320	0.00	E–	*SRY* positive (1266)	E–	ddPCR
10	Caucasian	23	Roche (23)	*RHCE*c c.307* rs676785	7.99	c+	*SRY* negative (14)	c+	ddPCR
				c.336-2850 rs61777615	9.97				
				*RHCE*E* rs609320	0.11	E–		E–	
11	Caucasian	20.71	Roche (24.5)	*RHCE*E* rs609320	−0.16	E–	*SRY* positive (1349)	E–	ddPCR
12	Caucasian	34.3	Roche (23)	*RHCE*E* rs676786	11.15	E+	*SRY* negative (6)	E+	ddPCR and infant genotype
13	Caucasian	30.29	EDTA (20)	*RHCE*E* rs676786	6.54	E+	*SRY* negative (4)	E+	ddPCR
14	Italian	34	Streck (191)	*RHCE*E* rs676786	10.51	E+	*SRY* negative (2)	E+	ddPCR
LUTHERAN (ISBT 005)									
14	Italian	34	Streck (191)	*LU*A* rs28399653	11.86	Lu(a+)	*SRY* negative (2)	Not confirmed	Not confirmed
KELL (ISBT 006)									
15	Russian	12.57	Roche (29)	*KEL*01.01* rs8176058	0.10	K–	*SRY* negative (4)	K–	ddPCR and Infant phenotype and sex
16	Not supplied	10	Roche (24.25)	*KEL*01.01* rs8176058	−0.04	K–	*SRY* negative (6)	K–	ddPCR
17	Not supplied	20	Streck (23.75)	*KEL*01.01* rs8176058	−0.04	K–	*SRY* positive (1003)	K–	ddPCR
		23	Streck (72)	*KEL*01.01* rs8176058	0.00	K–	*SRY* positive (1495)	K–	ddPCR
18	Caucasian	24.6	Roche (27.5)	*KEL*01.01* rs8176058	−0.02	K–	*SRY* negative (22)	K–	ddPCR and Infant phenotype and sex
19	Caucasian	28.6	Roche (48)	*KEL*01.01* rs8176058	−0.01	K–	*SRY* negative (4)	K–	ddPCR
20	Iraqi	24	Roche (99)	Kp^b/KEL:4 rs8176059	6.03	Kp(b+)	*SRY* negative (12)	Not confirmed	Not confirmed

	Patient information				Blood group interpretation				
Case no.	Reported ethnicity	Gestational age (weeks)	Tube type for cfDNA (time to processing in hours)	Fetal allele requested	Subtractive allele frequency (SAF)	Fetal antigen prediction by MPS	Fetal *SRY* detection (read count)	ddPCR prediction	Method used to correlate
21	Indigenous Australian	26	Roche (118)	*KEL*01.01* rs8176058	−0.13	K−	*SRY* positive (1413)	K−	ddPCR
				Kp^a/KEL:3 rs8176059	−0.11	Kp(a−)		Not confirmed	Not confirmed
22	Caucasian	10.71	Streck (72)	*KEL*01.01* rs8176058	−0.21	K−	*SRY* negative (32)	K−	ddPCR
23	Caucasian	14.29	EDTA (44)	*KEL*01.01* rs8176058	−0.14	K−	*SRY* negative (192)	K−	ddPCR and paternal genotype
DUFFY (ISBT 008)									
23	Caucasian	14.29	EDTA (44)	*FY*A* rs12075	−0.22	Fy(a−)	*SRY* negative (192)	Fy(a−)	ddPCR and paternal genotype
24	Caucasian	20.14	Roche (44)	*FY*A* rs12075 DCDA twins	0.11	Fy(a−)	*SRY* positive (1240)	Fy(a−)	ddPCR and infant genotype for each twin
25	Caucasian	25.7	Roche (24)	*FY*A* rs12075	8.44	Fy(a+)	*SRY* negative (14)	Fy(a+)	ddPCR
26	African	28	Roche (21)	*FY*A* rs12075	4.05	Fy(a+)	*SRY* positive (455)	Fy(a+)	ddPCR
				*FY*02N.01* rs2814778	11.09				
27	Not supplied	22.71	Roche (24.33)	*FY*A* rs12075 MCDA twins	−0.10	Fy(a−)	Excluded (7593 with UMI error)	Fy(a−)	ddPCR, paternal phenotype was Fy(a+b+)
KIDD (ISBT 009)									
28	Asian	21	Roche (122)	*JK*A* rs1058396	0.09	Jk(a−)	*SRY* negative (2)	Not confirmed	Not confirmed

	Patient information				Blood group interpretation				
Case no.	Reported ethnicity	Gestational age (weeks)	Tube type for cfDNA (time to processing in hours)	Fetal allele requested	Subtractive allele frequency (SAF)	Fetal antigen prediction by MPS	Fetal *SRY* detection (read count)	ddPCR prediction	Method used to correlate
29	Asian	25.9	EDTA (52.5)	*JK*A* rs1058396	3.78	Jk(a+)	*SRY* negative (51)	Jk(a+)	Infant genotype and sex
				***RHCE*E* rs609320**	**2.92**	**E+**		**E+**	
		31.9	Roche (30)	*JK*A* rs1058396	5.16	Jk(a+)	*SRY* negative (56)	Jk(a+)	
				***RHCE*E* rs609320**	**5.86**	**E+**		**E+**	
30	Islander	24	EDTA (21)	*JK*B* rs1058396	4.42	Jk(b+)	*SRY* negative (32)	Not confirmed	Not confirmed
31	Caucasian	20	Streck (70)	*JK*A* rs1058396	0.18	Jk(a−)	*SRY* negative (8)	Not confirmed	Not confirmed
32	Not supplied	28	EDTA (28)	*JK*02N01* rs78937798	5.38	Jk3+	*SRY* negative (59)	Jk3+	Paternal phenotype and genotype
				*JK*B* rs1058396	0.65				
HPA-15									
33	Indian	18	SST (<24)	HPA-15a rs10455097	4.97	HPA-15a+	*SRY* negative (32)	Not confirmed	Not confirmed

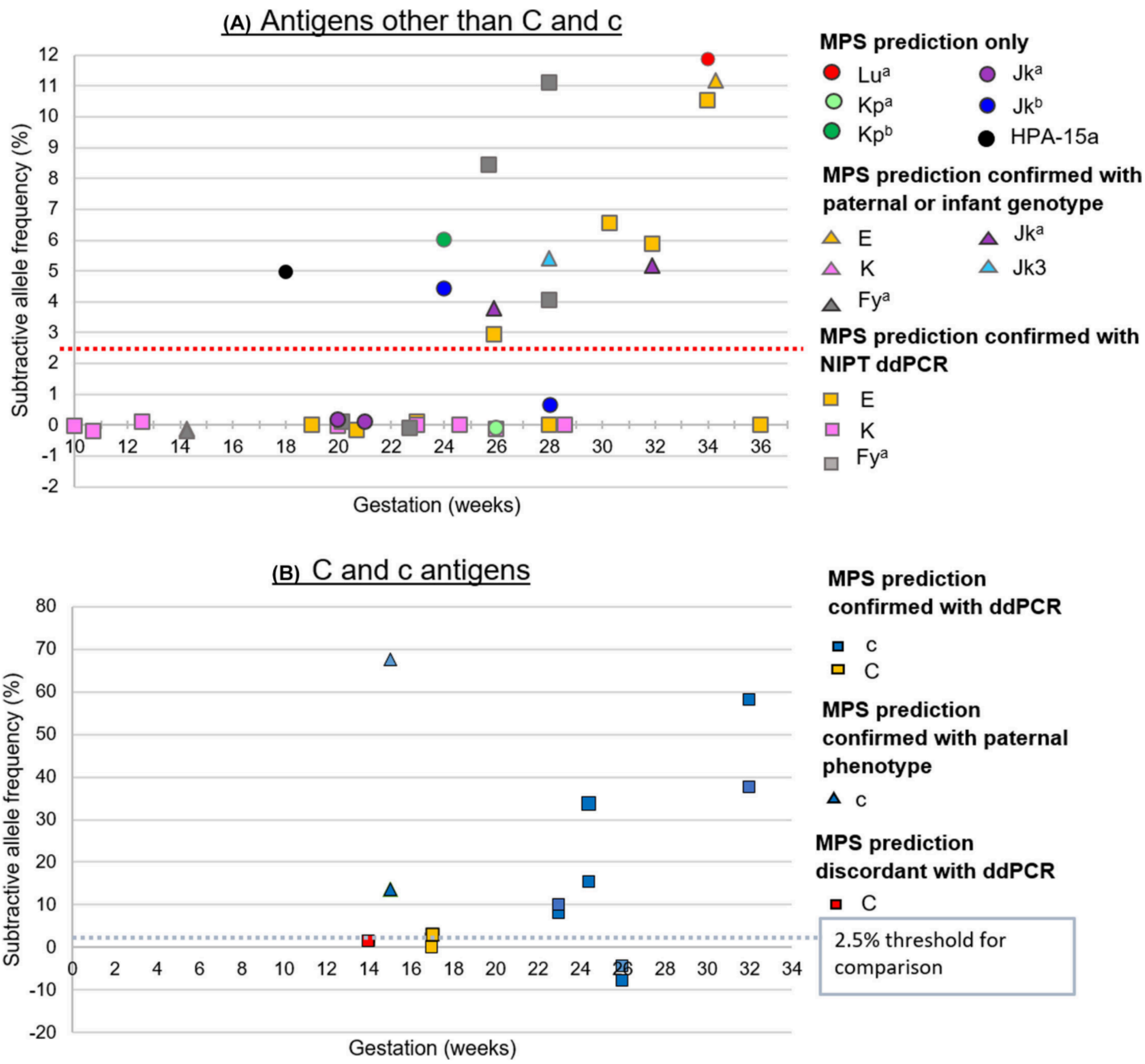


图 1　采用大规模并行测序（MPS）获得的扣减等位基因频率（SAF）散点图，用于预测胎儿红细胞及血小板抗原状态。（A） 对于 C 和 c 以外的其他抗原，当 SAF≥2.5%（虚线所示阈值）时，预测胎儿相应抗原阳性；低于该阈值时，预测为阴性。（B） 对于 C 和 c 抗原，分别显示各病例中与 C/c 抗原相关的两个单核苷酸多态性位点 rs61777615 和 rs676785 的 SAF。MPS 预测结果在可获得相应资料时，通过父亲或新生儿基因分型，或 NIPT 微滴数字 PCR（ddPCR）结果进行验证。

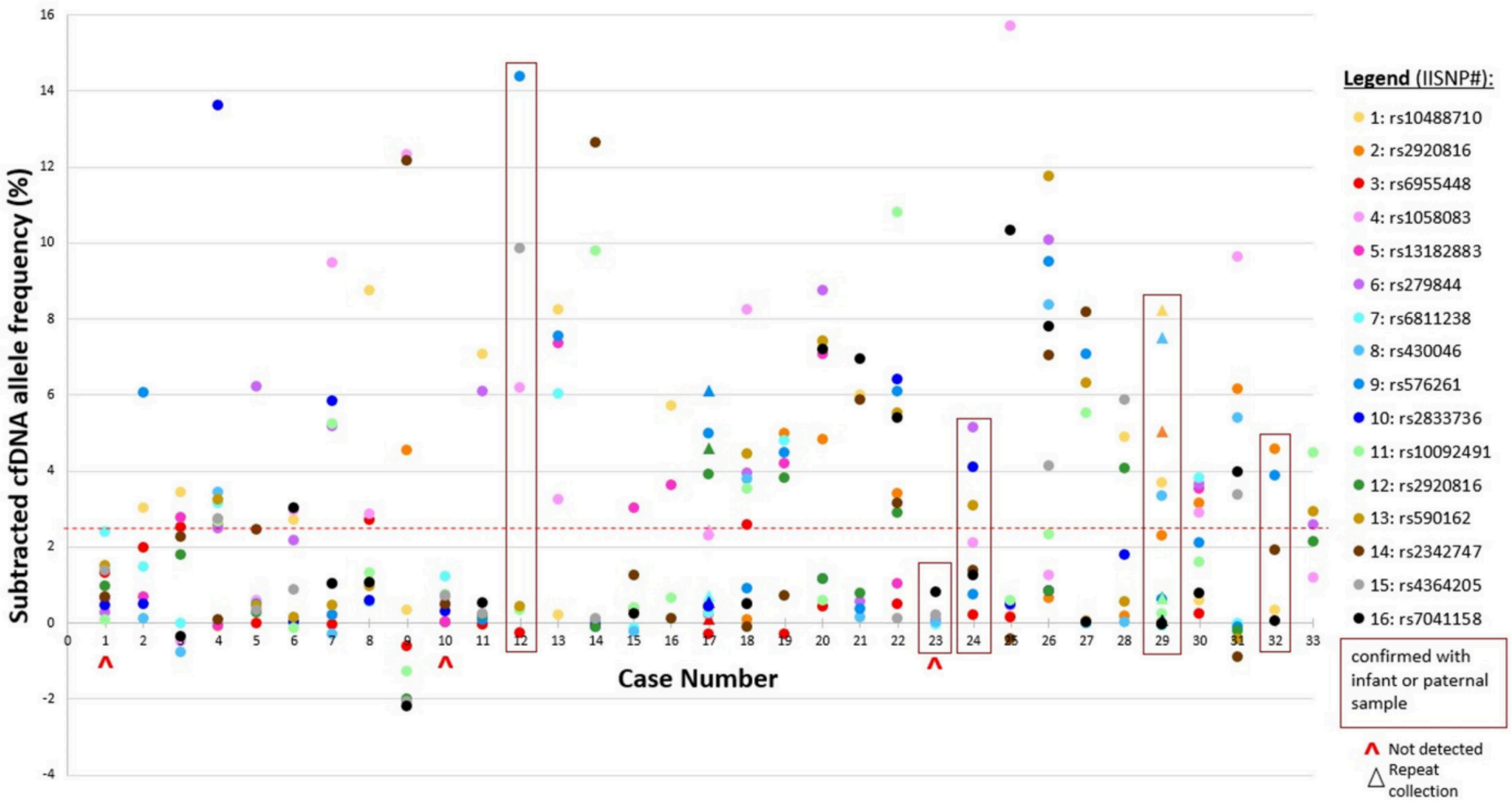


图 2　用于确认母体血浆中存在游离胎儿 DNA（cffDNA）的个体识别单核苷酸多态性（IISNP）SAF 散点图，不同颜色代表不同 IISNP 位点。33 例中有 30 例检出至少 1 个信息性 IISNP，从而确认母体血浆样本中存在 cffDNA。当某一 IISNP 的 SAF 高于 2.5%阈值（红色虚线）时，将其判定为信息性 IISNP。红色方框标示 5 例 MPS 预测结果已通过父亲或新生儿基因分型验证的病例。Case 17 和 Case 29 重复采样样本中检出的信息性 IISNP 亦显示于图中。另有 3 例未检出任何信息性 IISNP，以红色箭头标示；三角形表示重复采集的样本。

结论　该广谱 MPS 检测 panel 证实了无创产前胎儿红细胞血型及血小板抗原基因分型的可行性，可在一次检测中同时完成多种非 ABO 红细胞抗原、血小板抗原（HPA）及质量控制标志物的检测，为存在 HDFN 或 FNAIT 风险的同种免疫孕妇提供个体化的胎儿抗原预测。未来仍需进一步开展临床验证，并持续优化 RhC/c 同源区读段重比对策略、双胎妊娠的判读方法以及 IISNP 质量控制体系。

参考文献　McGowan EC, O'Brien H, Sarri ME, et al. Feasibility for non-invasive prenatal fetal blood group and platelet genotyping by massively parallel sequencing: a single test system for multiple atypical red cell, platelet and quality control markers. Br J Haematol. 2024;204(2):694-705. doi:10.1111/bjh.19197

二、尼泊卡利单抗（Nipocalimab）治疗早发型重症胎儿及新生儿溶血病

编译者：　康中玉　　审校者：　李代红

背景　早发型重症胎儿及新生儿溶血病（HDFN）是指妊娠 24 周及以前发生的重症 HDFN。母体抗红细胞 IgG 同种抗体可经胎盘进入胎儿循环，导致胎儿溶血性贫血。尽管 RhD 免疫预防已显著降低 RhD 同种免疫，但由于漏用 RhIg 及缺乏针对非 RhD 抗原的预防措施，早发型重症 HDFN 仍然存在。对此类高危妊娠，目前主要依赖宫内输血（IUT）以预防胎儿水肿及胎儿死亡，但妊娠 20 周前实施 IUT 的单次操作妊娠丢失率仍高达 17%。静脉注射免疫球蛋白（IVIG）联合或不联合血浆置换虽可延迟首次 IUT 的实施，但总体妊娠结局仍欠佳，既往研究中，仅约 7%的接受 IVIG 治疗妊娠最

终实现无需 IUT 的活产。尼泊卡利单抗（Nipocalimab）是一种抗新生儿 Fc 受体（FcRn）单克隆抗体。FcRn 是介导胎盘 IgG 转运的唯一受体，同时也是维持母体循环 IgG 半衰期的重要受体；阻断 FcRn 既可减少母体同种抗体向胎儿的胎盘转运，又可降低母体 IgG 同种抗体滴度，因此有望改善早发型重症 HDFN 高危妊娠的围产结局。

主要结果

1. 本研究为国际、多中心、开放标签、单臂 II 期临床试验（UNITY，NCT03842189）。2019 年 4 月 23 日至 2022 年 11 月 1 日，19 家 HDFN 转诊中心共筛查 23 例单胎孕妇，最终 13 例孕妇（14 次妊娠）在 7 个国家的 8 家中心接受尼泊卡利单抗（Nipocalimab）治疗。其中 1 例因胎儿诊断为 I 型原发性高草酸尿症，于孕 17 周选择性终止妊娠，不纳入疗效分析，但纳入安全性分析。受试者自孕 14～35 周开始每周静脉输注尼泊卡利单抗，给药方案包括按基线体重 30 mg/kg（3 例）、由 30 mg/kg 增至 45 mg/kg（2 例）、按基线体重 45 mg/kg（5 例）以及按当前体重 45 mg/kg（4 例）；开始治疗的中位孕周为 14 周 1 天，中位给药 21 次（范围 6～23 次），中位治疗持续时间为 20 周（范围 5～22 周）。（图 1、图 2）

2. 基线特征：13 例受试者平均年龄为 35.8 岁，92%为白种人；11 例（85%）为抗-D 同种免疫，2 例（15%）为抗-K 同种免疫。其中 3 例仅检出抗-D，7 例合并抗-C，1 例另合并抗-C、抗-Fy^a及抗-Jk^a，2 例抗-K 患者均未检出其他同种抗体。最近一次符合入组条件的妊娠中，活产 5 例（38%），中位分娩孕周为 23 周 6 天；7 例（54%）发生胎儿水肿，首次 IUT 的中位孕周为 20 周 4 天，每次妊娠接受 IUT 的中位次数为 3 次（范围 1～11 次）。（表 1）

3. 主要终点：孕 32 周及以后活产且无需 IUT 者 7/13（54%，95%CI 25%～81%），显著高于预设的 10%临床意义阈值（P<0.001）。7 例均持续接受治疗至孕 35 周，其中 5 例（71%）采用 45 mg/kg 给药方案。未达到主要终点的 6 例中，5 例因胎儿贫血接受 IUT，另 1 例因 IUT 并发症导致胎死宫内。研究期间未观察到新的胎儿水肿发生。（表 2、图 2）

4. 次要终点（研究妊娠与最近一次符合入组条件妊娠比较）：活产 12 例（92%）vs 5 例（38%）；中位分娩孕周 36 周 5 天（IQR 36 周 0 天～37 周 1 天）vs 33 周 0 天（IQR 32 周 0 天～35 周 0 天）；每次妊娠接受 IUT 的中位次数 0 次（IQR 0～3 次）vs 5 次（IQR 5～5 次）；接受≥1 次 IUT 者 6 例（46%）vs 11 例（85%）；首次 IUT 的中位孕周 27 周 1 天（IQR 24 周 1 天～29 周 4 天）vs 20 周 4 天（IQR 18 周 2 天～22 周 1 天）；胎儿水肿 0 例 vs 7 例（54%）。接受 IUT 者中，首次治疗至首次 IUT 的中位间隔为 9 周 5 天。（表 2、图 2）

5. 新生儿结局：光疗 11/12（92%）vs 4/5（80%）；换血 1/12（8%），该患儿同时接受 1 次单纯红细胞输血，vs 0/5；单纯红细胞输注 6/12（50%）vs 4/5（80%），且研究中所有单纯红细胞输注均发生于出生 2 周以后。达到主要终点的 7 例中，6 对母婴（46%）全程未接受任何产前或产后输血治疗，仅 1 例新生儿接受 1 次单纯红细胞输血。活产新生儿中位出生体重 2.8 kg（范围 0.9～4.0 kg），10/12（83%）于孕 34 周及以后出生，NICU 中位住院时间 5 天（范围 2～64 天）。（表 2）

6. 药效学：孕 18 周时母体总 IgG 水平较基线下降约 85%，治疗期间维持于低水平，末次给药后

1～2 周开始恢复；接受 IVIG 补充治疗者于产后 4 周恢复至正常范围，未接受 IVIG 者于产后 24 周恢复。治疗期间母体同种抗体滴度较基线下降 4～32 倍；未接受 IUT 且完成产后 4 周检测的 6 例受试者，其同种抗体滴度均恢复至接近或高于基线水平；部分患者于妊娠晚期或 IUT 后同种抗体滴度再次升高。10 例中 6 例（60%）新生儿出生时脐血 IgG<200 mg/dL；6 例检测脐血同种抗体滴度的新生儿，其脐血抗体滴度均低于母体水平。（补充图 S3、补充表 S8 和 S9）

7. 母体安全性：母体严重不良事件发生率为 5/13（38%），≥3 级不良事件发生率为 6/13（46%）；发生严重不良事件或≥3 级不良事件者共 6 例（46%），相关事件均与 HDFN、妊娠或早产有关。234 次药物输注中发生输注相关反应 3 次（1%），且均为轻度。特别关注的不良事件发生于 5/13（38%），主要为 1～2 级感染，包括尿路感染、菌尿及乳腺炎；未发生≥3 级低白蛋白血症。（表 3）

8. 胎儿及婴儿安全性：12 例新生儿/婴儿中，严重不良事件发生于 5 例（42%），≥3 级不良事件发生于 4 例（33%）；发生严重不良事件或≥3 级不良事件者共 8 例（67%）。相关事件主要与 HDFN 有关，包括黄疸、高胆红素血症和贫血，或与早产有关，如呼吸窘迫综合征；另有 1 例出生时发生 3 级 IgG 降低。特别关注的不良事件发生于 4/12（33%），主要为轻度感染或 IgG 降低；所有感染经治疗后均恢复，未观察到异常或严重的儿童感染。疗效分析所纳入的 13 次妊娠中，参与者 13 因孕 22 周 5 天实施 IUT 发生并发症而胎死宫内，其余 12 次均获得活产。（表 3）

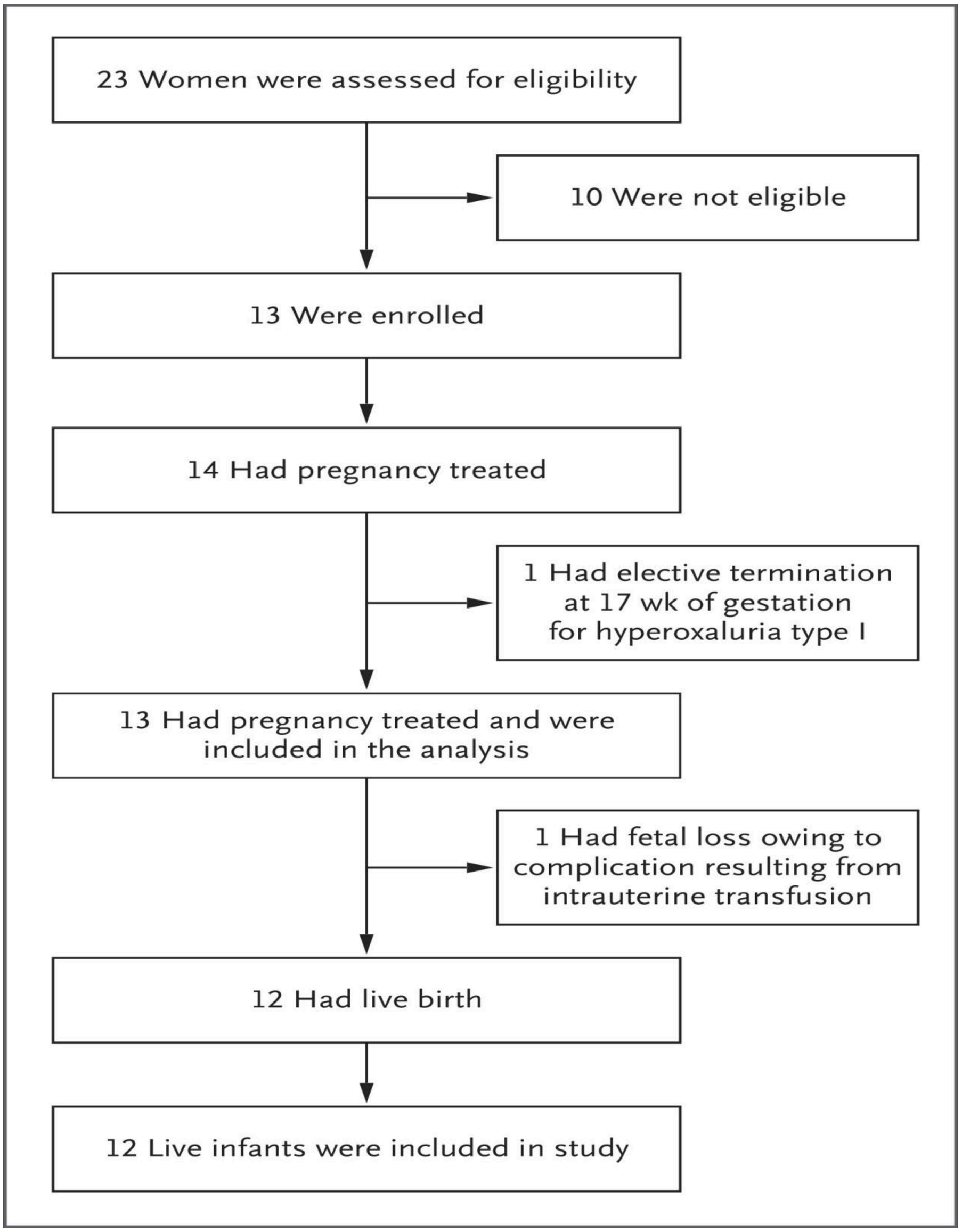


图 1 研究参与者（Study Participants）

截至主要分析的数据截止日期（2022 年 11 月 1 日），13 例受试者中 11 例已完成研究，另有 2 例受试者及 6 名婴儿仍在随访。共筛查 23 例孕妇，其中 10 例未通过筛查，原因包括：5 例未检出与胎儿抗原阳性相一致的游离胎儿 DNA（cffDNA）；2 例缺乏腮腺炎、麻疹、风疹或水痘免疫证据；1 例既往符合条件妊娠不符合纳入标准（既往妊娠未发生早发型重症胎儿及新生儿溶血病）；2 例符合排除标准，存在具有临床意义的疾病（其中 1 例有生殖器疱疹病史，1 例存在既往或当前具有临床意义的疾病）。

其中 1 例受试者在妊娠 17 周时（已接受 3 次每周 1 次的尼泊卡利单抗〔Nipocalimab〕治疗后），

因胎儿诊断为 I 型原发性高草酸尿症而选择性终止妊娠，该疾病与 HDFN 及研究治疗均无关。因此，该次妊娠仅纳入药物暴露、安全性及临床实验室异常分析。随后，该受试者于下一次妊娠再次入组，其此次妊娠数据纳入安全性、有效性、药代动力学（pharmacokinetics，PK）、药效学（pharmacodynamics，PD）及免疫原性（immunogenicity）分析。

Table 1. Demographic and Baseline Clinical Characteristics of the Participants and Their Qualifying Pregnancies.*

Characteristic	Participants (N=13)
Demographic characteristics at enrollment	
Age — yr	35.8±4.8
White race — no. (%)†	12 (92)
Body-mass index‡	26.4±6.2
Median gravidity, excluding study pregnancy (range)	3 (2–11)
Median time between study pregnancy and last qualifying pregnancy (range) — yr§	3.9 (0.3–10.9)
Median time between study pregnancy and last HDFN-affected pregnancy (range) — yr¶	1.3 (0.1–7.5)
Most recent qualifying pregnancy	
Live birth — no. (%)	5 (38)
Median gestational age at delivery (range)	23 wk 6 days (18 wk 3 days–36 wk 6 days)
Vaginal delivery — no. (%)	7 (54)
Fetal hydrops — no. (%)	7 (54)
Median gestational age at first intrauterine transfusion (range)	20 wk 4 days (17 wk 1 day–23 wk 5 days)
Median no. of intrauterine transfusions (range)	3 (1–11)
D alloantibody type — no. (%)	11 (85)
Intravenous immune globulin — no. (%)	5 (38)

* Plus–minus values are means ±SD. HDFN denotes hemolytic disease of the fetus and newborn.
† Race was reported by the participant.
‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.
§ The time between the study pregnancy and the last qualifying pregnancy was defined as the elapsed time in years between delivery in the last qualifying pregnancy and the date of conception of the study pregnancy. The date of conception of the study pregnancy was defined as the date of informed consent minus the gestational age at informed consent.
¶ The time between the study pregnancy and the last HDFN-affected pregnancy was defined as the elapsed time in years between delivery in the last HDFN-affected pregnancy (if the last qualifying pregnancy was not the last HDFN-affected pregnancy) or the last qualifying pregnancy (if the last qualifying pregnancy was the last HDFN-affected pregnancy) and the date of conception of the study pregnancy. An HDFN-affected pregnancy was defined as pregnancy with an antigen-positive fetus.

Table 2. Antenatal and Postnatal End Points in the Most Recent Qualifying Pregnancy and the Study Pregnancy.*

End Point	Most Recent Qualifying Pregnancy (N=13)	Study Pregnancy (N=13)
Primary efficacy end point		
Live birth at ≥32 wk of gestation without intrauterine transfusion — no. (%)	0	7 (54)
Antenatal outcomes		
Live birth — no. (%)†	5 (38)	12 (92)
Median gestational age at delivery (IQR)	33 wk 0 days (32 wk 0 days–35 wk 0 days)	36 wk 5 days (36 wk 0 days–37 wk 1 day)
Median no. of intrauterine transfusions per participant (IQR)	5 (5–5)	0 (0–3)
≥1 Intrauterine transfusion — no. (%)	11 (85)	6 (46)
Median gestational age at first intrauterine transfusion (IQR)	20 wk 4 days (18 wk 2 days–22 wk 1 day)	27 wk 1 day (24 wk 1 day–29 wk 4 days)
Median gestational age at delivery (IQR)	23 wk 6 days (21 wk 0 days–32 wk 0 days)	36 wk 4 days (35 wk 6 days–37 wk 1 day)
Fetal hydrops — no. (%)†	7 (54)	0
Postnatal outcomes in neonates and infants		
Phototherapy in neonates — no./total no. (%)	4/5 (80)	11/12 (92)
Exchange transfusion in neonates — no./total no. (%)	0/5	1/12 (8)
Simple erythrocyte transfusion in neonates and infants — no./total no. (%)	4/5 (80)	6/12 (50)

* IQR denotes interquartile range.

† Fetal loss (stillbirth) and fetal hydrops related to HDFN in the qualifying pregnancy were options for inclusion.

Table 3. Safety Analyses, According to Nipocalimab Dose Group.*

Event	30 mg/kg of Baseline Weight	30 and 45 mg/kg of Baseline Weight†	45 mg/kg of Baseline Weight	45 mg/kg of Current Weight	Total
In maternal participants					
No. of maternal participants	3	2	4	4	13
Serious adverse event — no. (%)	2 (67)	0	1 (25)	2 (50)	5 (38)
Severe adverse event — no. (%)	2 (67)	0	2 (50)	2 (50)	6 (46)
Serious adverse event or severe adverse event — no. (%)	2 (67)	0	2 (50)	2 (50)	6 (46)
Any pregnancy, puerperium, or perinatal condition	1 (33)	0	1 (25)	1 (25)	3 (23)
Fetal death	0	0	0	1 (25)	1 (8)
Retained placenta or membranes	0	0	0	1 (25)‡	1 (8)
Premature separation of placenta	0	0	1 (25)	0	1 (8)
Fetal-growth restriction	1 (33)	0	0	0	1 (8)
Subchorionic hematoma	1 (33)	0	0	0	1 (8)
Fetal heart-rate deceleration abnormality	1 (33)	0	0	0	1 (8)
Abdominal pain	0	0	1 (25)§	0	1 (8)
Fetal anemia	1 (33)	0	1 (25)§	1 (25)	3 (23)
Adverse event of special interest — no. (%)	1 (33)	1 (50)	1 (25)	2 (50)	5 (38)
Any infection leading to treatment with oral or intravenous anti-infective agent	1 (33)	1 (50)	1 (25)	2 (50)	5 (38)
Urinary tract infection	1 (33)	1 (50)	0	0	2 (15)
Bacteriuria	0	0	0	1 (25)	1 (8)
Mastitis	0	0	1 (25)	0	1 (8)
Streptococcal urinary tract infection	0	0	0	1 (25)	1 (8)
Hypoalbuminemia¶	0	0	0	0	0
In infants					
No. of infants	3	2	4	3	12
Serious adverse event — no. (%)	2 (67)	1 (50)	1 (25)	1 (33)	5 (42)
Severe adverse event — no. (%)	1 (33)	1 (50)	1 (25)	1 (33)	4 (33)
Serious adverse event or severe adverse event — no. (%)	3 (100)	2 (100)	2 (50)	1 (33)	8 (67)
Neonatal respiratory distress syndrome	1 (33)‡	0	0	1 (33)	2 (17)
Jaundice, hyperbilirubinemia, or neonatal hyperbilirubinemia	2 (67)	1 (50)	1 (25)	1 (33)§	5 (42)
Anemia or neonatal anemia	1 (33)§	2 (100)‖	1 (25)§	1 (33)	5 (42)
Upper respiratory tract infection	0	0	0	1 (33)‡**	1 (8)
Blood IgG decreased	0	0	1 (25)§	0	1 (8)
Adverse event of special interest — no. (%)	1 (33)	2 (100)	0	1 (33)	4 (33)
Infection resulting in treatment with oral or intravenous anti-infective agent	1 (33)	1 (50)	0	0	2 (17)
Oral candida infection	0	0	0	1 (33)	1 (8)
Ear infection††	0	1 (50)	0	0	1 (8)
Otorrhea††	0	1 (50)	0	0	1 (8)
IgG decreased‡‡	1 (33)	2 (100)	0	0	3 (25)
Unusual childhood illness	0	0	0	0	0

* For participants whose dose was based on baseline weight, the total dose was calculated on the basis of the body weight at baseline. For those whose dose was based on time-adjusted weight, the total dose was calculated on the basis of the current body weight (assessed every 2 weeks). The number of participants was counted only once for any given event, regardless of the number of times the participant actually had the event. Adverse events were classified on the basis of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0, of the National Cancer Institute and were coded with the use of the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 26.0.

† Participants 4 and 5 initially received 30 mg per kilogram of baseline weight, and the dose was escalated to 45 mg per kilogram of baseline weight later in gestation in accordance with a protocol amendment.

‡ The event was classified only as a serious adverse event.

§ The event was classified only as a severe adverse event of grade 3 or higher.

¶ Hypoalbuminemia was defined as an albumin level of less than 20 g per liter.

‖ One participant had a serious adverse event only, and one participant had a severe adverse event only.

** This event of upper respiratory infection was a grade 2 adverse event and thus was not assessed as severe. However, the event was considered to be serious because the infant was hospitalized in accordance with the mother's request. No pharmacologic intervention was administered.

†† A decrease in the IgG level (defined below) and infections (adverse events of special interest) developed in the infant, but the infections occurred more than 1 year after the IgG level decreased.

‡‡ A decreased IgG level as an adverse event of special interest was defined as a level of less than 200 mg per deciliter at weeks 24 to 47 of age or as a level of less than 300 mg per deciliter at weeks 48 to 96 of age.

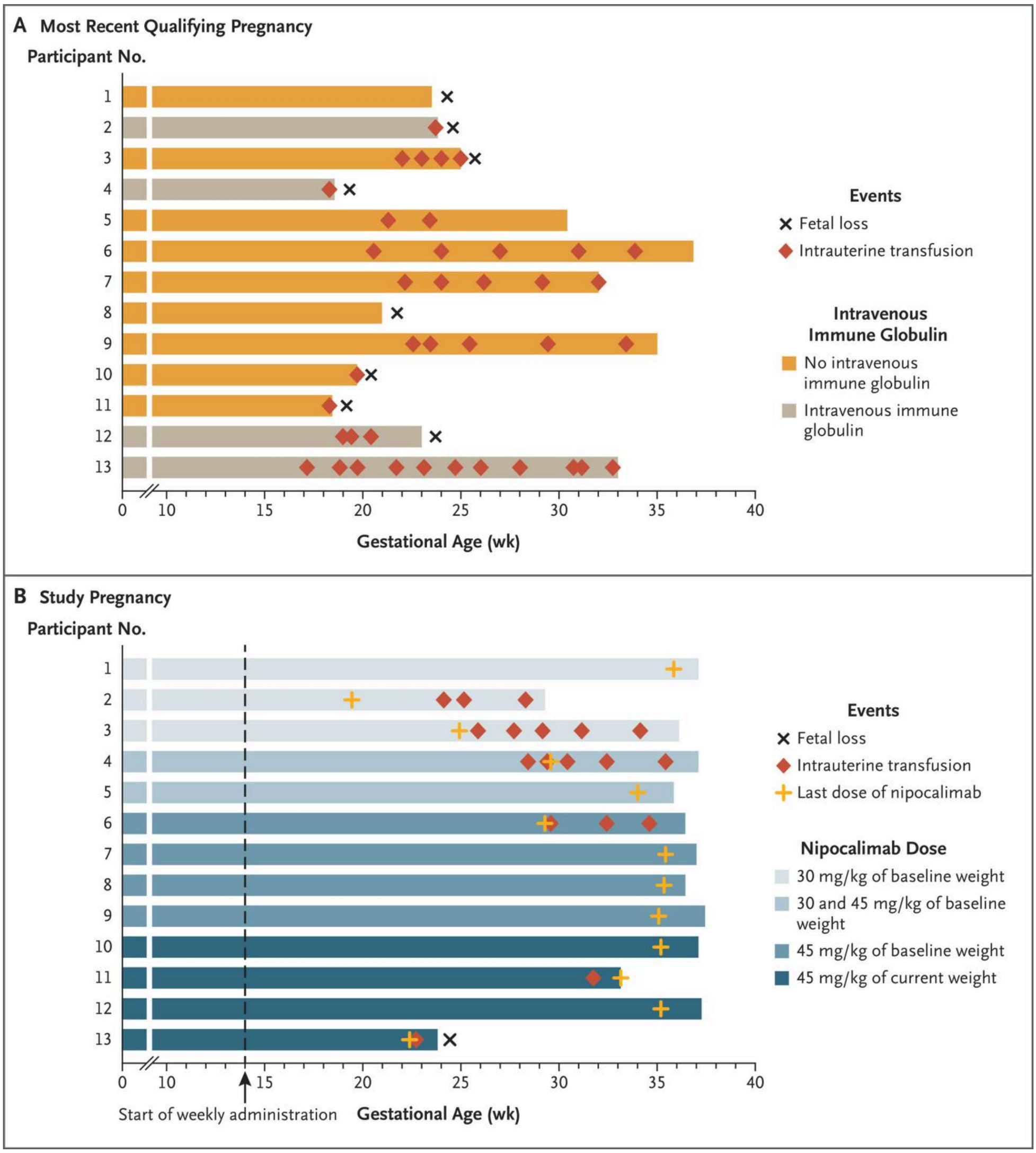
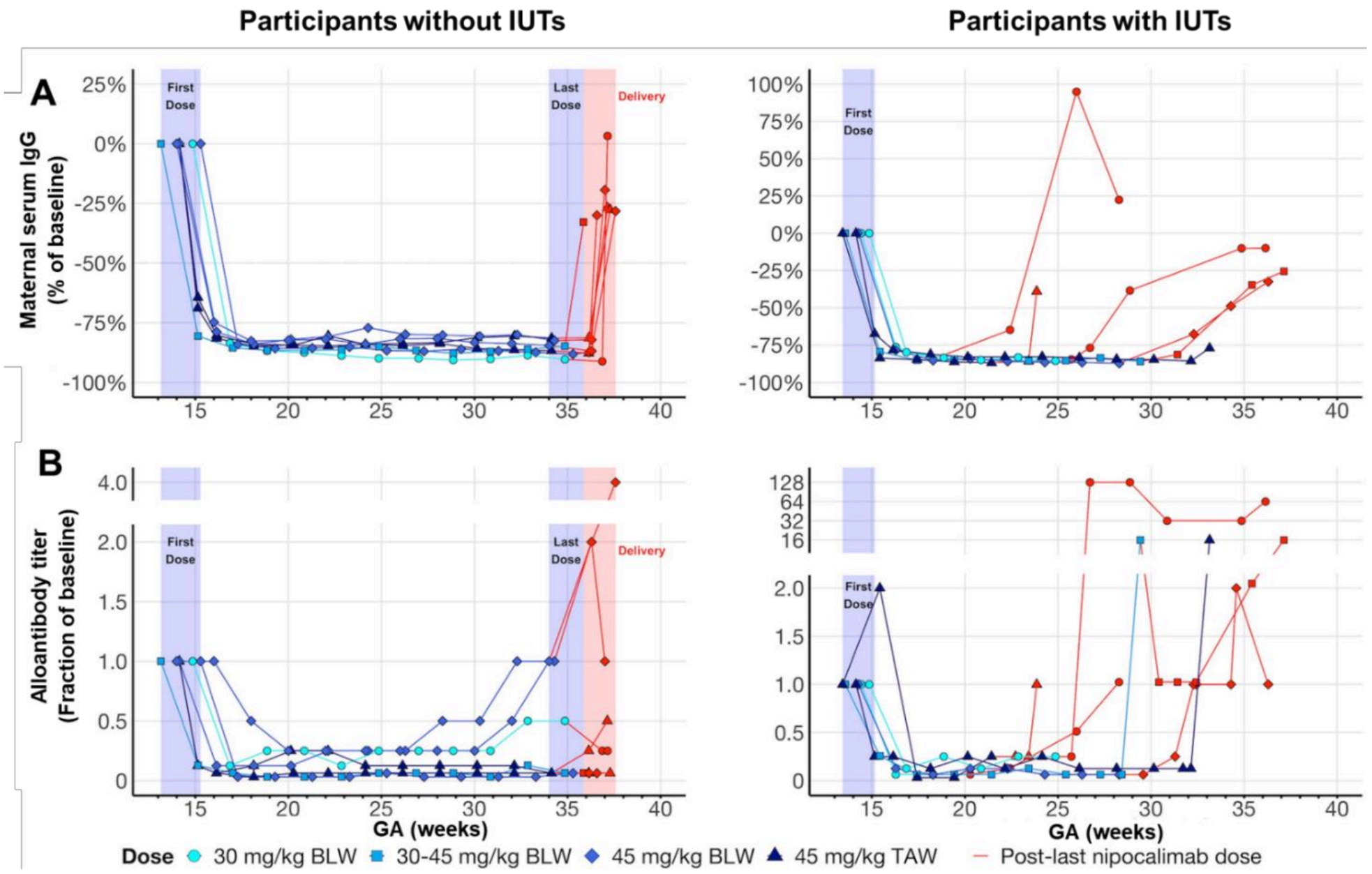


图 2 最近一次符合条件妊娠与研究妊娠的产前结局

A 图显示 13 例受试者最近一次符合入组条件妊娠的产前结局，B 图显示其研究妊娠期间的产前结局。各条形终点表示分娩孕周。“符合入组条件妊娠”是指受试者在妊娠 24 周及以前发生以下任一情况：有记录的重度胎儿贫血；胎儿水肿且大脑中动脉峰值收缩期流速（middle cerebral artery peak systolic velocity，MCA-PSV）≥1.5 倍相应孕周中位数（1.5 MoM）；或既往发生死胎，且胎儿或胎盘病理学检查提示胎儿及新生儿溶血病（HDFN）。研究初期，受试者 4 和 5 按基线体重接受尼泊卡利单抗 30 mg/kg 治疗；根据方案修订，妊娠后期剂量增加至按基线体重 45 mg/kg。受试者 11 和 13 由按基线体重 45 mg/kg 调整为按当前体重 45 mg/kg 给药，当前体重每 2 周重新评估 1 次；因此，两者均归入“按当前体重 45 mg/kg”组。按基线体重 30 mg/kg 治疗组（3 例）的中位给

药次数为 11 次（范围 6～22 次）；由 30 mg/kg 调整至 45 mg/kg 治疗组（2 例）的中位给药次数为 20 次（范围 17～23 次）；按基线体重 45 mg/kg 治疗组的中位给药次数为 22 次（范围 19～22 次）；按当前体重 45 mg/kg 治疗组（4 例）的中位给药次数为 21 次（范围 10～22 次）。上述各组每周治疗持续时间的中位数分别为 10 周（范围 5～21 周）、19 周（范围 16～22 周）、21 周（范围 17～21 周）和 20 周（范围 9～21 周）。对于因开始宫内输血（IUT）而停用尼泊卡利单抗的受试者，其末次尼泊卡利单抗给药时间距首次 IUT 为前 7 天至后 10 天。



补充图 S3　研究期间接受或未接受宫内输血（IUT）妊娠中母体总 IgG（A）及同种抗体滴度（B）较基线变化情况

补充表 S8　围产期母体受试者及新生儿/婴儿 IgG 浓度

Drug discontinuation	Maternal IgG, range, g/L (n)				Neonate/infant IgG, range, g/L (n)		
	Before delivery*	At delivery	4 weeks postpartum	24 weeks postpartum	At birth	4 weeks	24 weeks†
<3 weeks before delivery	0.6-2.1 (n=9)	2.5-8.0 (n=9)	6.2-16.8 (n=8)	7.5-14.5 (n=6)	0.9-3.1 (n=7)	1.3-5.5 (n=7)	1.5-4.3 (n=5)
>7 weeks before delivery	5.3-16.6 (n=4)	6.0-9.2 (n=3)	9.5-16.7 (n=2)	10.8-16.0 (n=4)	4.7-9.4 (n=3)	2.2-3.3 (n=3)	1.8-1.9 (n=3)
LLN‡	6.78	6.78	7.00	7.00	6.36	2.51	2.15

IgG, immunoglobulin G; IVIg, intravenous immunoglobulin; LLN, lower limit of normal; n, represents number of unique participant values.

*Maternal IgG sampled 2-12 days before delivery (prior to IVIg supplementation for all participants with drug discontinuation <3 weeks before delivery).

†Based on the chronological age and the Jolliff LLN assigned to that age, 7 out of 8 infants were above LLN at the Week 24 visit.

‡Maternal lower limit of normal (third trimester) is based on Abbassi-Ghanavati M, et al. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1326-1331. Infant lower limit of normal is based on Jolliff CR, et al. *Clin Chem* 1982;28:126-8.

补充表 S9　母婴配对样本出生时同种抗体滴度

Alloantibody titers in maternal blood	Alloantibody titers in neonatal cord blood
Maternal drug discontinuation 2-3 weeks before birth	
32	Negative
128	8
64	8
256	2
128	Negative
128	Negative
Maternal drug discontinuation >7 weeks before birth	
1024	512
32768	32768
32768	32768

*Titers were not available for other 3 pair neonates and maternal participants.

结论　在早发型重症 HDFN 复发高风险妊娠中，与历史基准相比，nipocalimab 可延缓或避免胎儿贫血及宫内输血，近半数母婴对全程无需产前或新生儿输血。本研究为通过阻断 FcRn 治疗 HDFN 提供了初步概念验证；但由于采用单臂、开放标签设计且样本量较小，其疗效与安全性仍需正在进行的III期随机对照试验（NCT05912517）进一步验证

参考文献　Moise KJ Jr, Ling LE, Oepkes D, et al. Nipocalimab in Early-Onset Severe Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. N Engl J Med. 2024;391(6):526-537. doi:10.1056/NEJMoa2314466

三、胎儿新生儿溶血病产前管理及结局的国际差异：一项国际回顾性观察性队列研究

编译者：　韩雪雅　　审校者：　李代红

背景　胎儿及新生儿溶血病（HDFN）是一种妊娠相关疾病，由母体 IgG 同种抗体破坏胎儿及新生儿红细胞所致，可引起胎儿贫血、胎儿水肿及胎儿死亡等严重并发症。及时识别并监测高危妊娠，以早期发现胎儿贫血并实施宫内输血（IUT），是预防胎儿水肿和胎儿死亡的关键。IUT 属于有创操作，尤其在妊娠早期风险更高。部分病例可采用静脉注射免疫球蛋白（IVIG）或血浆置换延缓胎儿贫血的发生。在高危妊娠中，诱导早产也被广泛用于减少妊娠晚期 IgG 胎盘转运增加所造成的影响，但早产会以胎儿成熟受限为代价，并带来其他风险。抗-D 免疫预防已使高收入国家 HDFN 患病率显著下降。由于单个专科中心收治的病例数量有限，该领域研究在很大程度上依赖国际多中心合作。

鉴于 HDFN 较为罕见，比较不同中心的产前管理实践及临床结局，对于优化临床管理具有重要意义。本研究旨在评估当前 HDFN 产前管理实践，并评价其临床结局。

主要结果

1．研究设计与纳入：本研究为国际性、回顾性、观察性队列研究（DIONYSUS），纳入 22 个国家 31 家中心于 2006 年 1 月 1 日至 2021 年 7 月 1 日期间诊治的中重度 HDFN 妊娠病例。纳入病例均证实存在母体红细胞同种抗体，且胎儿携带与母体抗体对应的不相容红细胞抗原；排除仅存在 ABO 血型不合者。研究共收集 2443 例妊娠病例，其中 23 例因资料缺失被排除，最终 2420 例纳入分析。

2．总体构成：在 2420 例妊娠中，1764 例（72.9%）由抗-D 同种抗体所致，95 例（3.9%）发生胎儿死亡。2325 例活产儿中，1349 例（58.1%）接受某种形式的产前治疗，976 例（41.9%）仅接受产后治疗。按全队列 2420 例计算，两者分别占 55.7%和 40.3%。（表 1）

3．转诊时间及原因：2420 例妊娠中，2174 例（89.8%）有明确的转诊原因，总体转诊中位孕周为 20.4 周（IQR 14.9～28.0），各中心中位转诊孕周为 10.0～26.3 周。其中 1825 例（83.9%）因母体血清学检查提示同种免疫、但尚无疑似胎儿贫血而转诊，中位转诊孕周为 19.0 周（13.9～26.7）；其中 977 例（53.5%）随后接受至少 1 次宫内输血（IUT）。首次 IUT 时，63 例（6.4%）存在轻度胎儿水肿，87 例（8.8%）存在重度胎儿水肿。（图 2A）

4．因超声异常转诊：314 例（14.4%）因超声提示 MCA 收缩期峰值流速升高或胎儿水肿、疑似胎儿贫血而转诊，其转诊中位孕周为 27.6 周（IQR 22.6～31.1）；其中 288 例（91.7%）随后接受至少 1 次 IUT。首次 IUT 时，27 例（8.6%）存在轻度胎儿水肿，78 例（24.8%）存在重度胎儿水肿；各中心因超声提示疑似胎儿贫血而转诊的比例为 0～50%。另有 35 例（1.6%）因其他产科原因转诊，其中 17 例（48.6%）后来接受 IUT。（图 2B）

5．首次 IUT 时胎儿水肿及 IUT 实施情况：在 1276 例具有完整转诊孕周及首次 IUT 时胎儿水肿资料的妊娠中，185 例（14.5%）存在重度胎儿水肿，90 例（7.1%）存在轻度胎儿水肿，1001 例（78.4%）无胎儿水肿；各中心首次 IUT 时重度胎儿水肿比例为 0～43%。全队列共实施 4016 次 IUT，每例妊娠中位 2 次（IQR 1～4），各中心中位 2～6 次；首次 IUT 中位孕周为 28.0 周（IQR 23.9～31.1），各中心为 24.1～30.0 周。（图 2C）

6．胎儿穿刺入路：在 3753 次具有入路记录的 IUT 中，胎盘脐带插入部入路最常用，共 2262 次（60.3%）；其次为肝内静脉 776 次（20.7%）、游离脐带袢 280 次（7.5%）、肝内静脉联合腹腔 251 次（6.7%）、单纯腹腔 134 次（3.6%）及心内 22 次（0.6%）。各中心采用胎盘脐带插入部入路的比例为 13%～97%。（图 3A）

7．IUT 并发症：在 3613 次具有完整并发症资料的 IUT 中，250 次（6.9%）发生并发症。最常见为穿刺点出血 102 次（2.8%），其次为术后 24 小时内急诊剖宫产 40 次（1.1%）、术后 24 小时内胎儿死亡 30 次（0.8%）、操作失败 21 次（0.6%）、针头移位 15 次（0.4%）及胎心率异常 13 次（0.4%）；母体并发症发生 11 次（0.3%）。

8．不同入路的安全性：在 3465 次具有完整入路及并发症资料的 IUT 中，操作后 24 小时内胎儿死亡 29 次（0.8%）。各入路胎儿死亡率分别为：心内 15.8%、肝内联合腹腔 1.2%、胎盘脐带插入部 0.8%、单纯腹腔 0.8%、肝内 0.6%及游离袢 0.5%。自孕 23 周起，IUT 相关胎儿死亡率随孕周增加而下降；孕 32 周及以后实施的 908 次 IUT 无操作相关胎儿死亡。非致死并发症发生率以心内 15.8%和游离袢 13.3%较高，胎盘脐带插入部及单纯腹腔均为 6.9%，肝内及肝内联合腹腔均为 2.0%。（图 3B、3C）

9．IVIG 及血浆置换的应用：31 家中心中有 28 家提供产前治疗，共涉及 1428 例妊娠，其中 101 例（7%）接受 IVIG、血浆置换或两者联合，以延缓胎儿贫血发生。28 家中心中，16 家采用此类治疗，具体适应证及使用比例差异较大。79 例接受 IVIG 治疗的妊娠中，68 例（86%）最终仍需 IUT，首次 IUT 中位孕周 21.1 周（IQR 17.9～24.8）；22 例接受 IVIG 联合血浆置换者中，20 例（90.9%）仍需 IUT。

10．胎儿死亡及分娩结局：全队列 95 例（3.9%）发生胎儿死亡，中位孕周 22.4 周（IQR 20.1～28.9）；死因明确的 78 例中，64 例直接归因于 HDFN。在 1336 例因胎儿贫血接受 IUT 的妊娠中，64 例（4.8%）发生胎儿死亡，其中 52 例发生于 IUT 后，30 例为操作后 24 小时内死亡。接受 IUT 且非因操作并发症分娩的新生儿中，出生孕周中位数为 35.7 周（IQR 34.1～36.9），各中心中位数为 33.2～37.3 周；末次 IUT 至分娩间隔中位 19 天（13～25 天），IUT 后出生的新生儿中 753/1268 例（59.2%）经剖宫产分娩。未接受产前治疗者出生孕周中位数为 37.3 周（36.3～38.1），剖宫产率为 43.4%，各中心出生孕周及剖宫产率均存在明显差异。（图 3D、图 4）

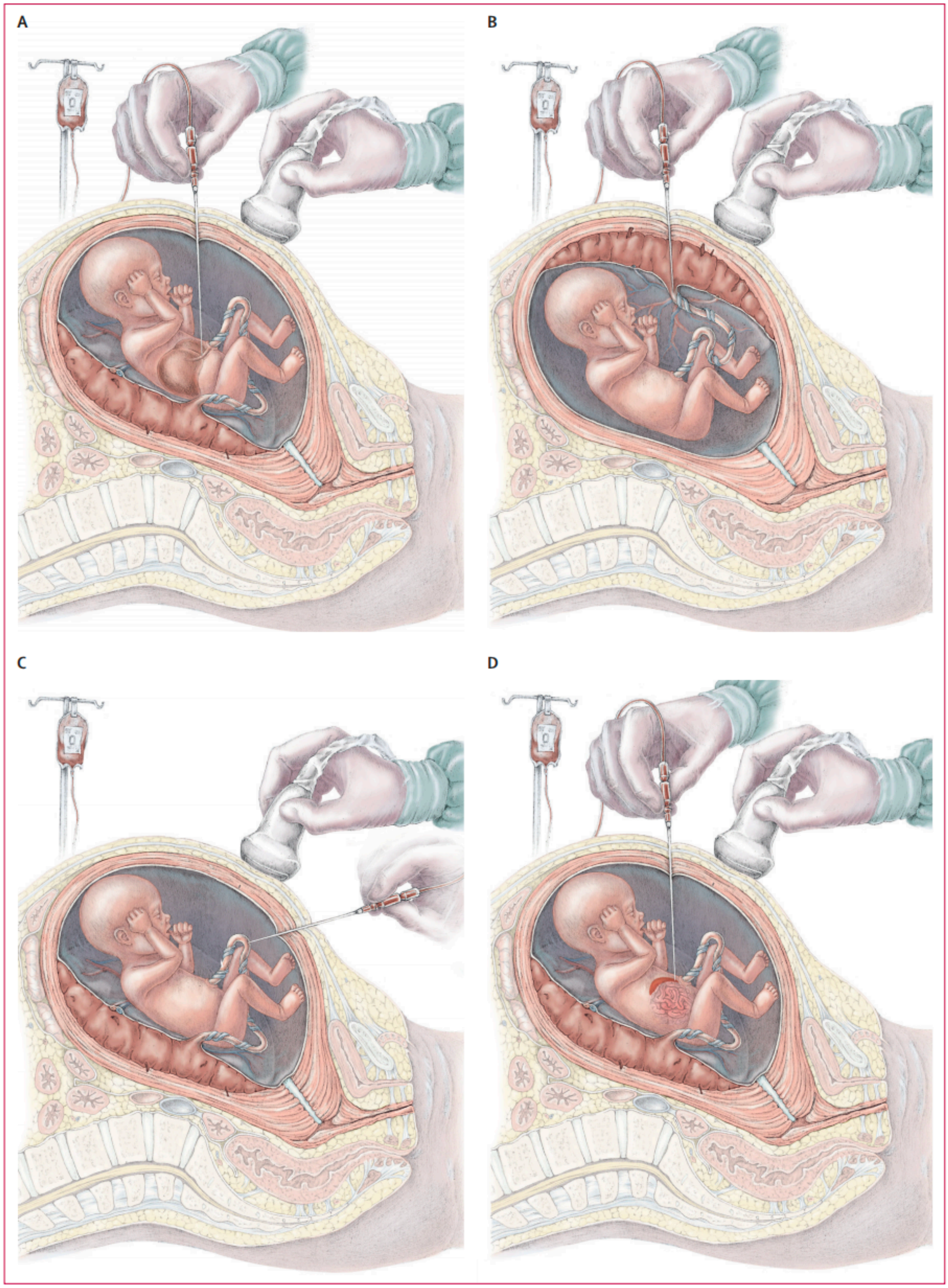


图 1 宫内输血的胎儿穿刺部位

（A）经肝内静脉（肝内途径）穿刺输血。（B）脐带胎盘附着部穿刺输血。（C）经羊膜腔穿刺游离脐带（脐带游离袢）输血。（D）腹腔内输血（将血液输注至胎儿腹腔）。

	Liveborn, with any form of antenatal treatment (n=1349)	Liveborn, without antenatal treatment (n=976)
Sex of the fetus		
Female	583 (48·7%)*	405 (41·5%)
Male	614 (51·3%)*	571 (58·5%)
Primary alloantibody		
Anti-D	1019 (75·5%)	734 (75·2%)
Anti-K1	188 (13·9%)	34 (3·5%)
Others	142 (10·5%)	208 (21·3%)
Gravidity	3 (2–4)	3 (2–4)
Parity	2 (1–3)	1 (1–2)
Gestational age at referral (weeks)	21·0 (15·3–28·0)†	20·4 (14·1–28·7)‡
Obstetrical care, not haemolytic disease of the foetus and newborn-related	12 (0·9%)	18 (1·8%)
Maternal alloimmunisation, no suspected fetal anaemia	937 (69·5%)	822 (84·2%)
Suspected fetal anaemia	215 (15·9%)	19 (1·9%)
Signs of hydrops fetalis and suspected fetal anaemia	57 (4·2%)	5 (0·5%)
Unknown	128 (9·5%)	34 (3·5%)
Antenatal treatment	1349 (100%)	NA
Intrauterine transfusion only	1259 (93·3%)	NA
Intravenous immunoglobulin only	11 (0·8%)	NA
Intrauterine transfusion + intravenous immunoglobulin	60 (4·4%)	NA
Intravenous immunoglobulin + plasmapheresis	2 (0·1%)	NA
Intrauterine transfusion + intravenous immunoglobulin + plasmapheresis	17 (1·3%)	NA
Number of intrauterine transfusions	2 (1–4)	NA
Gestational age at first intrauterine transfusion	28·3 (24·3–31·3)	NA
Gestational age at last intrauterine transfusion	32·7 (31·3–34·0)	NA
Caesarean section	821 (60·9%)	416 (42·6%)
Gestational age at birth (weeks)§	35·6 (34·0–36·7)	37·3 (36·3–38·1)
Birthweight (g)	2640 (2270–2980)	2980 (2610–3310)
Haemoglobin level at birth (g/dL)¶	12·4 (10·4–14·3)	14·2 (11·7–16·3)

Data are n (%) or median (IQR). Race and ethnicity data were not collected. NA=not applicable. *In 1197 (88·7%) neonates in whom the sex was known. Sex was known in all liveborn neonates without antenatal treatment. †In 1205 (89·3%) pregnancies in which the gestational age at referral was known. Referral data was unavailable in 112 (8·3%) pregnancies from a single centre. ‡Gestational age at referral was unavailable in 152 (15·6%) pregnancies with liveborn neonates without antenatal treatment. §In 898 (92·0%) of antenatally referred liveborn cases managed without antenatal treatment. ¶In 1017 (75·4%) neonates with antenatal treatment and 838 (85·9%) neonates without antenatal treatment.

Table 1: **Baseline clinical characteristics of liveborn cases**

表 1 活产病例的基线临床特征

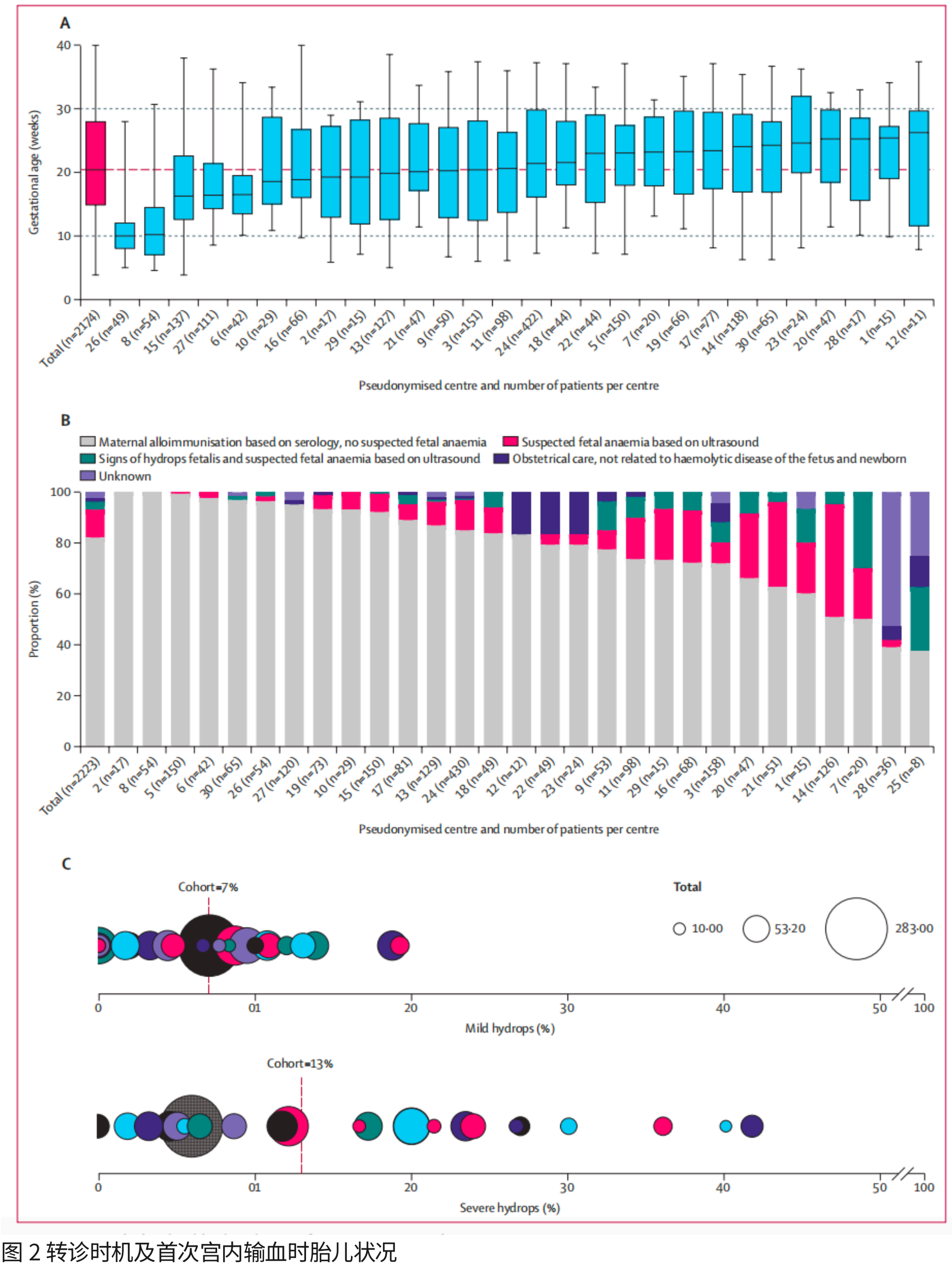


图 2 转诊时机及首次宫内输血时胎儿状况

（A）纳入队列按中心统计的转诊孕周。箱线图显示中位数和四分位距（IQR），误差线表示取值范围。

（B）各中心转诊原因的分布。横坐标显示匿名化处理后的各研究中心及各中心病例总数。

（C）各中心首次宫内输血时轻度和重度胎儿水肿（hydrops fetalis）所占比例的分布。每个气泡代表一个研究中心，气泡大小表示该中心的病例数。

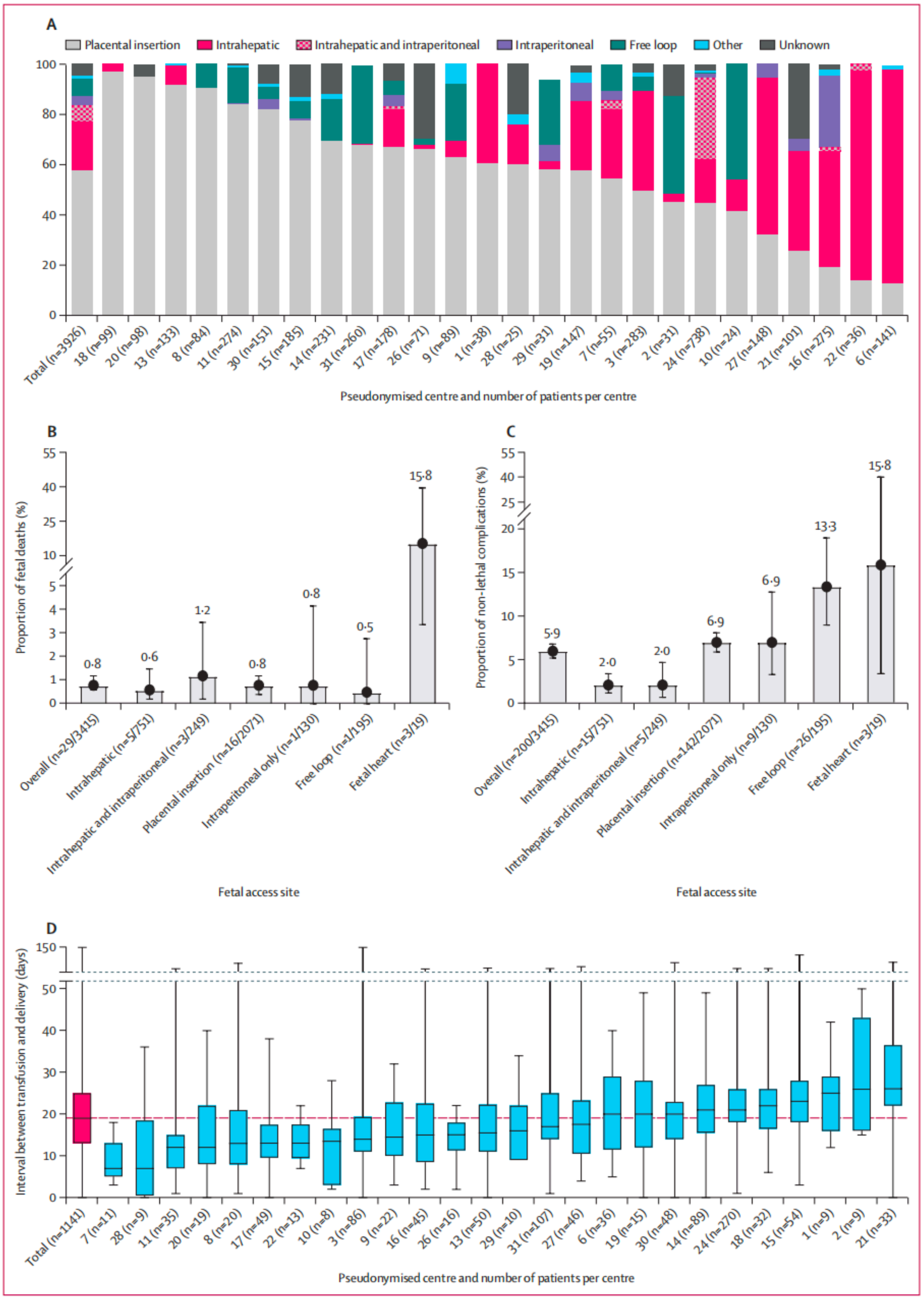


图 3 各中心宫内输血的胎儿穿刺部位、并发症及末次宫内输血至分娩的时间间隔

（A）各研究中心宫内输血采用的胎儿穿刺部位。

（B）按胎儿穿刺部位统计导致胎儿死亡的并发症。误差线表示 95%置信区间（95% CI）。

（C）按胎儿穿刺部位统计的未致死性并发症。误差线表示 95%置信区间（95% CI）。

（D）各研究中心末次宫内输血至分娩时间间隔的分布。误差线表示取值范围。



图 4 各研究中心新生儿出生孕周

（A）各研究中心接受至少 1 次宫内输血治疗新生儿的出生孕周中位数。

（B）各研究中心未接受产前治疗新生儿的出生孕周中位数。误差线表示取值范围。

结论　不同国家各中心之间 HDFN 的产前管理及临床结局存在显著差异，主要体现在转诊时机、首次 IUT 时胎儿水肿比例、IUT 时机与胎儿入路、延缓胎儿贫血治疗的应用以及分娩时机等方面。这些差异可能与循证依据及临床共识不足有关，也可能反映不同地区医疗资源的可及性和适用性。该国际协作表明，通过多中心合作能够汇集罕见病的大规模、有价值临床数据，为进一步理解管理差异、建立国际前瞻性登记并统一和优化临床实践奠定了基础。

参考文献　de Winter DP, Lopriore E, Thorup E, et al. Variations in antenatal management and outcomes in haemolytic disease of the fetus and newborn: an international, retrospective,

observational cohort study. Lancet Haematol. 2024;11(12):e927-e937. doi:10.1016/S2352-3026(24)00314-4

四、胎儿新生儿溶血病产后管理的实践差异与优化机会

编译者： 韩雪雅　　审校者： 李代红

背景　红细胞同种免疫预防措施已使 HDFN 患病率显著下降，因此国际合作对于深入理解各中心产后管理及临床结局差异至关重要。HDFN 中，母体针对红细胞血型抗原的 IgG 抗体破坏胎儿红细胞，可导致胎儿贫血，严重时可发展为胎儿水肿及围产期死亡。产前管理以识别高危妊娠并通过宫内输血（IUT）治疗胎儿贫血为主；出生后则以控制高胆红素血症、预防核黄疸为重点，其中强化光疗和换血（ET）是主要治疗措施。尽管疗效证据有限，IVIG 仍可用于减轻高胆红素血症的严重程度，持续性溶血或低增生性贫血患儿还可能需要输注红细胞。由于 HDFN 较为罕见且治疗选择较多，各中心在产后管理及临床结局方面可能存在较大差异。本研究旨在描述 HDFN 产后管理实践及结局的差异，评估出生孕周与换血发生率之间的关系，并分析不良新生儿结局的危险因素。

主要结果

1. 本研究为国际性、回顾性队列研究（DIONYSUS），纳入 22 个国家 31 家中心 2006-2021 年收治的 HDFN 新生儿。共登记 2443 例妊娠，排除产前资料缺失 23 例、围产期死亡 95 例及产后资料缺失 470 例，最终纳入 1855 例（75.9%）新生儿。中位出生孕周 36.4 周（IQR 35.0～37.3），男婴 1034 例（55.7%）、女婴 821 例（44.3%）；1017 例（54.8%）接受过任一形式产前治疗，838 例（45.2%）未接受产前治疗但接受了强光疗、换血或红细胞输注；1447 例（78.0%）由抗-D 所致。（表 1）

2. 1743 例具有光疗资料的新生儿中，1710 例（98.1%）接受强化光疗，中位治疗 4 天（IQR 3～6）。共发生光疗相关并发症 29 例（1.7%），包括低体温 15 例（0.9%）、高体温 7 例（0.4%）、青铜婴儿综合征 4 例（0.2%）及皮疹 3 例（0.2%）。

3. 1855 例新生儿中，436 例（23.5%）接受至少 1 次 ET，各中心 ET 实施率为 0～78%（图 1）。接受和未接受产前治疗的新生儿 ET 发生率相近（24.2% vs. 22.5%）。在 404 例 ET 次数明确的新生儿中，331 例（81.9%）接受 1 次 ET，50 例（12.4%）接受 2 次，23 例（5.7%）接受 3 次及以上，共实施 ET 530 次。363 次具有完整并发症资料的 ET 中，207 次（57.0%）发生并发症，主要包括血小板减少 198 次（54.5%）、白细胞减少 52 次（14.3%）、低钙血症 25 次（6.9%）、脓毒症 6 次（1.7%）和高钾血症 4 次（1.1%）；未发生 ET 相关死亡。（图 1）

4. 1743 例具有相关资料的新生儿中，429 例（24.6%）接受 IVIG 治疗，各中心 IVIG 使用率为 0～100%；31 家中心中有 23 家（74.2%）开展 IVIG 治疗，主要用于重度高胆红素血症，以延缓或避免实施换血。IVIG 剂量以 1 g/kg 最常见（132 例，39.2%），其次为 >1 g/kg（120 例，35.6%）；260 例（63.6%）输注 1 次、120 例（29.3%）2 次、29 例（7.1%）≥3 次。仅 1 例（0.2%）发生坏死性小肠结肠炎（NEC），未见其他 IVIG 相关并发症。

5. 465 例具有输血资料的新生儿中，314 例（67.5%）接受红细胞输注，各中心输注率为 44.7%～

100%。输血前血红蛋白中位数为 7.9 g/dL（IQR 7.1～8.9），各中心中位数为 7.6～12.4 g/dL。1258 次具有完整并发症资料的红细胞输注中，仅 3 次（0.2%）发生输血相关并发症。促红细胞生成刺激剂（ESA）用于 118 例（6.4%）新生儿，其中 72 例（61.0%）曾接受 IUT。

6. 在接受 IUT 的 441 例新生儿中，ET 发生率随出生孕周增加而逐渐下降，由孕 33 周时的 38.2%（13/34）降至孕 37 周及以上的 16.8%（18/107）。未接受产前治疗的 549 例新生儿中亦呈相同趋势，由 40.0%（2/5）降至 17.1%（66/386）。（图 2）

7. 1740 例具有完整结局资料的新生儿中，332 例（19.1%）发生不良新生儿结局，其中 216 例（65.1%）仅表现为呼吸窘迫综合征。多因素分析显示，出生孕周每增加 1 周，不良结局风险下降 43.3%（95%CI 36.1%～49.7%，P<0.001）；出生血红蛋白每升高 1 g/dL，风险下降 5.9%（95%CI 2.3%～11.3%，P=0.01）；接受 ET 者发生不良结局的风险为未接受者的 1.55 倍（95%CI 1.10～2.18，P=0.01）。是否接受 IUT、IUT 次数、首次 IUT 时重度胎儿水肿及出生体重均未发现与不良新生儿结局显著相关。（图 3）

8. 1855 例新生儿中，20 例（1.1%）死亡，其中 12 例曾接受 IUT。死亡病例中，抗-D 致病 16 例、抗-c 2 例、抗-K 1 例、抗-C 1 例。死亡新生儿中位出生孕周为 30.6 周，中位出生血红蛋白为 10.0 g/dL，中位死亡日龄为 12 天，主要死因为脓毒症和多器官衰竭。18 例死因明确的新生儿中，脓毒症（6 例）和多器官衰竭（5 例）最常见；9 例（45.0%）出生时存在胎儿水肿，其中 7 例曾接受≥1 次 IUT。

表 1 纳入研究的接受产前治疗活产病例与未接受产前治疗活产病例的基线临床特征

Characteristic	No. (%)	
	Liveborn, with any form of antenatal treatment (n = 1017)	Liveborn, no antenatal treatment (n = 838)
Primary alloantibody		
Anti-D	785 (77.2)	662 (79.0)
Anti-K1 (Kell)	133 (13.1)	20 (2.4)
Other	99 (9.7)	156 (18.6)
Gravidity, median (IQR)	3 (2-4)	3 (2-4)
Parity, median (IQR)	2 (1-3)	1 (1-2)
IUT only	948 (93.2)	NA
IVIG and IUT	39 (3.8)	NA
IVIG, plasmapheresis, and IUT	17 (1.7)	NA
IVIG only	11 (1.1)	NA
IVIG and plasmapheresis only	2 (0.2)	NA
Cesarean delivery	597 (58.7)	363 (43.3)
Gestational age at birth, median (IQR), wk	35.7 (34.3-36.7)	37.1 (36.1-38.0)
Birth weight, median (IQR), g	2665 (2310-2995)	2960 (2599-3286)
Sex		
Female	485 (47.7)	336 (40.1)
Male	532 (52.3)	502 (59.9)
Hemoglobin level at birth, median (IQR), g/dL	12.4 (10.4-14.3)	14.2 (11.7-16.3)
Intensive phototherapy	877 (96.9)[a]	833 (99.4)
Days with intensive phototherapy, median (IQR)	4 (2-5)[a]	4 (3-6)
Exchange transfusions	247 (24.3)	189 (22.6)
Number of exchange transfusions, median (IQR)	1 (1-1)	1 (1-1)
Postnatal IVIG	238 (26.3)[a]	191 (22.8)
RBC transfusions during first admission[b]	185 (62.5)[a]	143 (77.7)



图 1 各研究中心治疗频次的气泡图

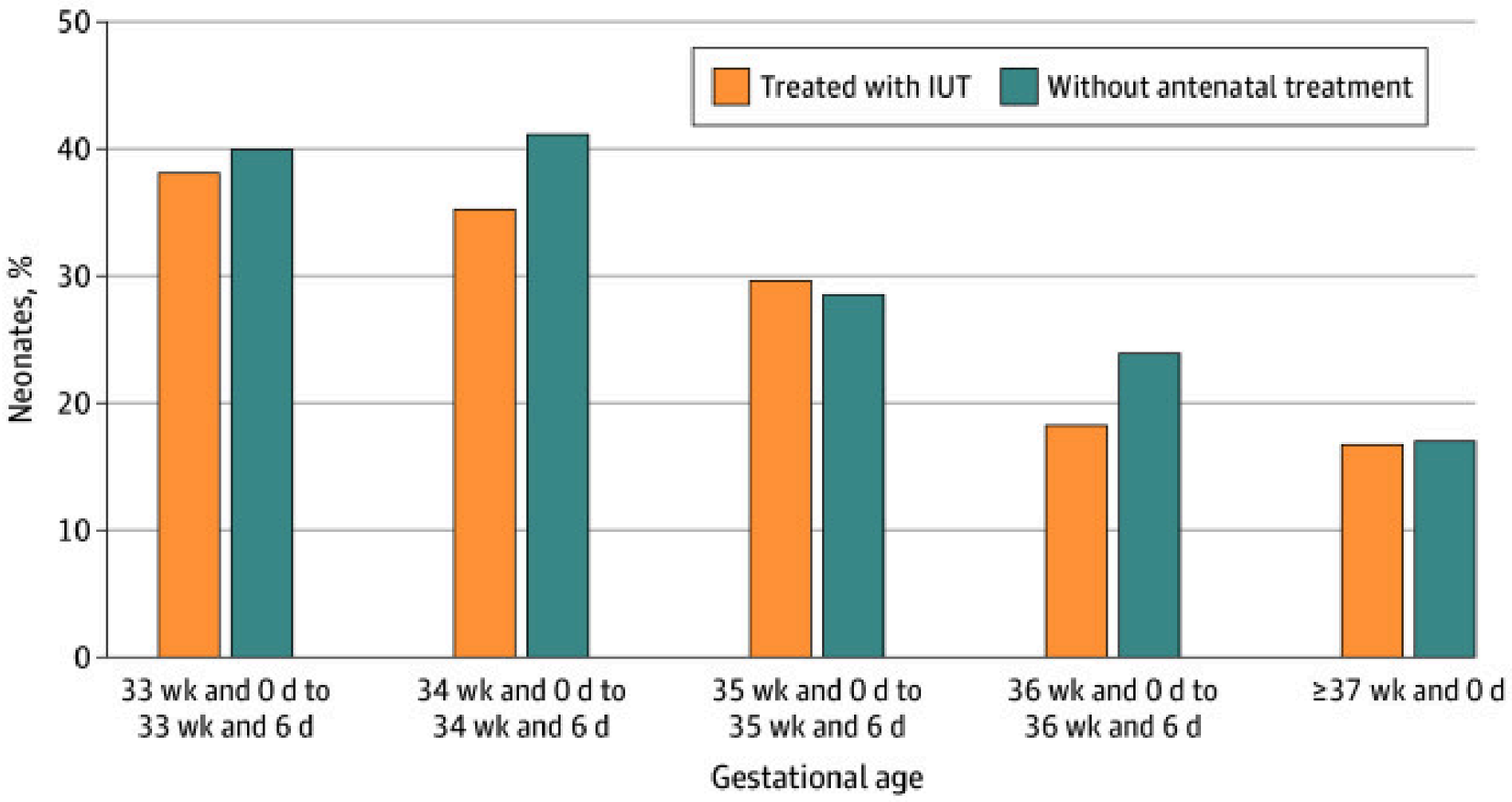


图 2 不同孕周换血治疗发生频率

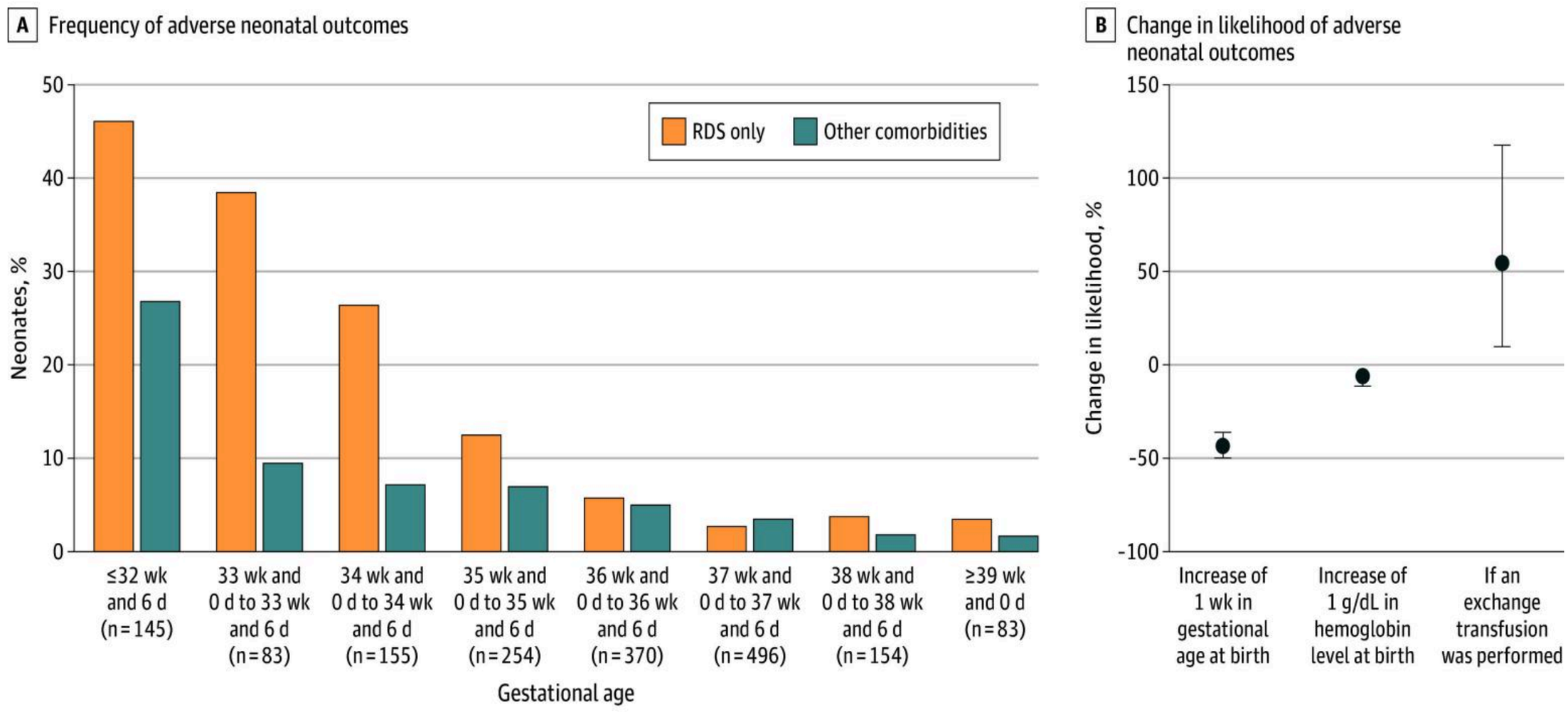


图 3 不同孕周新生儿不良结局及各变量与新生儿不良结局发生可能性的关联

结论　本研究纳入 22 个国家 31 家中心的 HDFN 新生儿，各中心间在产后管理（换血、IVIG 及红细胞输注）方面存在显著差异，反映出目前临床共识不足，仍需进一步规范。较高的出生孕周与更低的 ET 发生率及更少的不良新生儿结局相关，提示在确保母胎安全的前提下，将分娩延迟至孕 37 周及以后可能具有临床获益。研究为 HDFN 国际管理指南的实施提供了重要框架和依据。

参考文献　de Winter DP, Verweij EJT, Debeer A, et al. Variations and Opportunities in Postnatal Management of Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. JAMA Netw Open. 2025;8(1):e2454330. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.54330