

• 论 著 •

汕头市新生儿先天性甲状腺功能减低症 TSH 筛查切值的研究

谢洁娜¹, 张延玮¹, 郭书邑²

(广东省汕头市妇幼保健院:1. 检验科; 2. B 超科 515041)

摘要:目的 探讨建立汕头地区诊断新生儿先天性甲状腺功能减低症(CH)促甲状腺素(TSH)切值的方法。方法 时间分辨荧光法检测 2013 年 1 月至 2015 年 12 月汕头地区 90 798 例新生儿足跟血的 TSH 水平。百分位数法及 ROC 曲线确立 TSH 筛查切值。结果 90 798 例新生儿 TSH 筛查频数呈现偏态分布, TSH 平均水平为 (2.38 ± 2.12) mU/L; 范围 0.0~324.2 mU/L; P_{90} 为 3.46 mU/L; P_{95} 为 4.63 mU/L; P_{99} 为 8.88 mU/L; 汕头地区 CH 发病率为 1/2 974; P_{99} 百分位法 TSH 诊断切值 8.88 mU/L, ROC 曲线法诊断切值 8.49 mU/L, 召回率经 χ^2 检验分析, P_{99} 百分位法与 ROC 曲线差异无统计学意义($\chi^2 = 0.965, P = 0.326$), P_{99} 百分位法与试剂盒差异有统计学意义($\chi^2 = 10.861, P = 0.001$); ROC 曲线与试剂盒差异有统计学意义($\chi^2 = 5.450, P = 0.020$); P_{99} 百分位法、ROC 曲线法灵敏度均为 100.0%, P_{99} 百分位法 Youden 指数为 0.969、特异度为 96.9%, 稍占优。结论 P_{99} 百分位法确立的 TSH 筛查切值更适合临床新生儿疾病的筛查工作。

关键词:先天性甲状腺功能减低症; 促甲状腺素; 诊断切值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.01.029

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)01-0077-03

Study on the value of TSH screening for neonatal congenital hypothyroidism in Shantou

XIE Jiena¹, ZHANG Yanwei¹, GUO Shuyi²

(Maternal and Child Healthcare Hospital of Shantou:1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of B ultrasound, Shantou, Guangdong 515041, China)

Abstract: Objective To explore the method of establishing the value of TSH in the diagnosis of neonatal congenital hypothyroidism in Shantou area. **Methods** Time resolved fluorescence was conducted to detect the level of heel blood thyrotropin(TSH) in 90 798 neonatal from January 2013 to December 2015 in Shantou area. Percentile method and ROC curve were used to establish the value of TSH screening. **Results** The frequency of TSH screening in 90 798 cases of neonatal showed normal distribution. The average content of TSH was (2.38 ± 2.12) mU/L, ranging 0.0—324.2 mU/L; P_{90} for 3.46 mU/L; P_{95} for 4.63 mU/L and P_{99} for 8.88 mU/L. CH incidence rate in Shantou was 1/2 974; the P_{99} percentile method TSH diagnostic cut-off value was 8.88 mU/L, and the ROC curve diagnostic cut-off value was 8.49 mU/L. Besides, the recall rate analyzed by chi square test showed no significant difference between the P_{99} percentile method and ROC curves($\chi^2 = 0.965, P = 0.326$). While, a significant difference were found between P_{99} percentile method and kit($\chi^2 = 10.861, P = 0.001$), ROC curve and kit($\chi^2 = 5.450, P = 0.020$). The sensitivity of P_{99} percentile method and ROC curve method was 100.0%. The Youden index of P_{99} percentile method was 96.9%. **Conclusion** The P_{99} percentile method is more suitable for clinical neonatal diseases of TSH screening.

Key words: congenital hypothyroidism; thyroid stimulating hormone; diagnostic value

先天性甲状腺功能减低症(CH)为新生儿常见的内分泌疾病,因为甲状腺发育不良或甲状腺激素合成障碍引起患儿出现生长发育落后、智力低下等一系列的临床症状,早期诊断、早期治疗对该病有良好的疗效^[1]。CH 的筛查主要以新生儿促甲状腺激素(TSH)水平作为先天性 CH 及亚临床 CH 的诊断依据^[2],故 TSH 诊断切值的重要性不言而喻,因地缘、人群性及检测方法的差异决定 TSH 切值具有一定的地区差异性^[3],本研究着重于建立适合汕头地区诊断新生儿先天性 CH 及亚临床甲低 TSH 诊断切值的方法,为 CH 防治提供临床研究资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料 标本来源于 2013 年 1 月至 2015 年 12 月汕头地区 90 798 例新生儿,采样参考 2010 年原卫生部颁布《新生儿疾病筛查技术规范》^[4],新生儿于出生 72 h,经充分哺乳,采集足跟血于 Whatman903 滤纸片上,采集 3 个斑点,待血样自然晾干,于 4℃ 冰箱保存,标本质量控制:血斑均匀渗透,直径 ≥ 8 mm,送检时间不超过 5 个工作日。相关医护人员有向新生儿家人宣教新生儿筛查义务,并签署相关同意书。

1.2 CH 诊断标准 甲低诊断标准参照 2010 年《先天性甲状腺功能减低症诊治技术规范》^[5],对筛查可疑患儿召回确诊,血清游离甲状腺素(FT4)降低、TSH 升高确诊,单纯 TSH 增高进行定期跟踪随访 1 年,定期检测可疑患儿身高、体质量、智商及血 TSH 直至确诊或排除。

1.3 检测方法 滤纸片血样 TSH 检测采用时间分辨荧光免疫法分析(DELFA),仪器为 Wallac1420 VICTOR 分析仪(芬兰),使用公司配套试剂,试剂盒召回切值为 $TSH \geq 9.00$ mU/L,实际工作中采用 $TSH \geq 8.00$ mU/L 进行召回复查。筛查阳性患儿游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、FT4、TSH 检测采用电化学发光法检测,仪器为贝克曼 Access2,室内质量控制保证结果的有效性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件对数据进行分析处理,偏态分布资料采用百分位法描述,切值确定采用 P_{99} 百分位及受试者工作特征曲线(ROC 曲线)确定,召回率比较采用 χ^2 检验,比较 3 种方法灵敏度、特异度以及 Youden 指数。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 90 798 例新生儿 TSH 水平筛查频数分布 90 798 例新生儿 TSH 筛查频数分布详见表 1, 呈现偏态分布, 90 798 例新

生儿 TSH 平均水平为 (2. 38±2. 12)mU/L, 范围 0. 0~324. 2 mU/L; P_{90} 为 3. 46 mU/L; P_{95} 为 4. 63 mU/L; P_{99} 为 8. 88 mU/L。

表 1 90 798 例新生儿 CH 筛查频数分布

TSH 水平(mU/L)	<i>n</i>	比例 (%)	累计频数 (<i>n</i>)	累计比例 (%)	TSH 水平(mU/L)	<i>n</i>	比例 (%)	累计频数 (<i>n</i>)	累计比例 (%)
0~	33 282	36. 65	33 282	36. 65	11~	106	0. 12	90 125	99. 26
1~	20 782	22. 89	54 064	59. 54	12~	95	0. 10	90 220	99. 36
2~	16 563	18. 24	70 627	77. 78	13~	86	0. 09	90 306	99. 46
3~	8 632	9. 51	79 259	87. 29	14~	76	0. 08	90 382	99. 54
4~	5 265	5. 80	84 524	93. 09	15~	61	0. 07	90 443	99. 61
5~	3 135	3. 45	87 659	96. 54	16~	54	0. 06	90 497	99. 67
6~	1 525	1. 68	89 184	98. 22	17~	32	0. 04	90 529	99. 70
7~	437	0. 48	89 621	98. 70	18~	21	0. 02	90 550	99. 73
8~	150	0. 17	89 771	98. 87	19~	16	0. 02	90 566	99. 74
9~	142	0. 16	89 913	99. 03	20~	232	0. 26	90 798	100. 00
10~	106	0. 12	90 019	99. 14	合计	90 798	100. 00	90 798	100. 00

2.2 新生儿 TSH 初筛召回结果分析 在实际工作中采用 TSH≥8. 00 mU/L 进行召回复查, 不同 TSH 水平召回人数、CH 确诊人数以及单纯高 TSH 人数详见表 2, 汕头地区 CH 发病率为 1/2 974。

2.3 不同新生儿 TSH 初筛切值确定比较 3 种不同新生儿 TSH 诊断切值方法比较详见表 3, P_{99} 百分位法 TSH 诊断切值最低, 召回可疑阳性人数最多, 3 种方法召回率经 χ^2 检验分析 P_{99} 百分位法与 ROC 曲线法, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0. 965$, $P=0. 326$), P_{99} 百分位法与试剂盒法, 差异有统计学意义 ($\chi^2=10. 861$, $P=0. 001$); ROC 曲线法与试剂盒法, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5. 450$, $P=0. 020$), P_{99} 百分位法、ROC 曲线法灵敏度

均为 100. 0%, Youden 指数、特异度 P_{99} 百分位法稍占优。

表 2 新生儿 TSH 初筛召回结果分析

TSH 水平 (mU/L)	可疑阳性人数 (<i>n</i>)	CH 确诊人数 (<i>n</i>)	高 TSH 人数 (<i>n</i>)
8. 00~8. 99	150	1	0
9. 00~9. 99	142	2	1
10. 00~20. 00	653	11	19
>20. 00	232	13	16

表 3 不同新生儿 TSH 初筛切值确定比较

方法	TSH 切值(mU/L)	可疑阳性数(<i>n</i>)	召回率(%)	CH 确诊数(<i>n</i>)	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
P_{99} 百分位	8. 88	1 180	1. 13	27	100. 0	96. 9	0. 969
ROC 曲线	8. 49	1 134	1. 09	27	100. 0	96. 8	0. 968
试剂盒	9. 00	1 027	0. 99	26	96. 3	96. 4	0. 927

3 讨 论

CH 为胚胎期或出生前后甲状腺轴发育异常导致的甲状腺激素分泌减少而引起的生长发育、代谢异常。甲状腺激素对于 2 岁以内婴儿神经系统发育十分重要, 甲状腺激素分泌不足婴儿表现为智力低下, 语言、视觉以及精细动作发育的明显落后, 于家庭及社会均为沉重的负担, 早期干预对于此类婴儿有良好的疗效且费用低廉, CH 的筛查得到临床的广泛重视, 1981 年新生儿疾病筛查首先在北京、上海探索性开展, 到目前为止全国覆盖率高达 80%^[6], 新生儿疾病筛查为人口素质的提高, 预防重大缺陷儿出生的重要手段, 具有重要的临床意义。

2013 年至 2015 年汕头地区 90 798 例新生儿 TSH 筛查频数分布呈现偏态分布, TSH 平均水平 (2. 38±2. 12)mU/L, 范围 0. 0~324. 2 mU/L;; 取单侧上限 P_{95} 为 4. 63 mU/L; P_{99} 为

8. 88 mU/L, 如按 P_{95} 百分位召回人数相对于 P_{99} 百分位出现大幅增加, 工作量、财力、人力增加显著, P_{99} 则相对更为合理, 提高了 CH 的筛查效率, 真正做到了降低出生缺陷。TSH 切值的确立在新生儿疾病筛查工作中的重要性不言而喻, 过高会导致漏诊的出现, 过低将大幅增加召回人数, 造成人力、财力的浪费。因地区、人群、检测方法的差异性 TSH 切值具有很强的地区特异性, 为更合理的开展 TSH 切值确立的研究工作, 于实际工作中采用 TSH 召回切值 8. 00 mU/L, 扩大了按试剂盒标注的召回切值 9. 00 mU/L, 实验数据显示 8. 00~8. 99 mU/L 可疑阳性例数为 150 例, CH 患儿 1 例 (TSH 检测为 8. 49); 如按试剂盒 9. 00 mU/L 则会出现漏诊。有资料显示我国 CH 的发病率为 1/2 034^[7]。本研究结果显示汕头地区 CH 发病率为 1/2 974, 低于全国平均水平。CH 的致病因素众多, 有

研究报道^[8-9], 孕妇摄碘不足或过量、家族史及部分环境致畸因子均为先天性甲减的高危因素, 临床应予以充分的重视。在本研究中单纯高 TSH 患儿达 37 例, 以 TSH 高于 10.00 mU/L 居多, TSH 由垂体产生, 其生理功能主要调节甲状腺激素的分泌, 新生儿存在较多单纯高 TSH 血症, 这主要与新生儿下丘脑、垂体、甲状腺轴发育不完善相关, 但其高 TSH 呈脉冲性、一过性, 多受寒冷、饥饿等因素影响^[10], 患儿多在 48 h 内恢复正常。

本研究对新生儿疾病筛查 TSH 切值的确立 3 种常用的方法进行了比较, P_{99} 百分位法与 ROC 曲线法召回率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 灵敏度均为 100.0%, 试剂盒虽然召回率有所降低, 但出现了漏诊, 灵敏度、特异度均不理想, 综合各评价指标 P_{99} 百分位法稍占优。新生儿疾病筛查 TSH 切值的合理建立为一长期的工作, 随着方法学的不断改进, 筛查人数的不断增多, TSH 切值需做出合适的调整。使之更科学、更规范的指导临床的新生儿疾病筛查工作。

参考文献

[1] 邓耀明, 宋兵文, 杨白兰, 等. 株洲地区新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查 TSH 切值的建立[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(7): 83-85.

[2] 熊丰. 新生儿先天性甲状腺功能减低症的诊断与治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(8): 642-644.

[3] 周婧瑶, 欧明才, 罗晓菊, 等. 四川省新生儿 CH 筛查切值

的探讨[J]. 中国妇幼健康研究, 2013, 24(5): 638-640.

[4] 马庆祥. 2011—2013 年某区新生儿疾病筛查情况分析研究[D]. 济南: 山东大学, 2015.

[5] 张悠然. 过去二十年中国减少新生儿死亡实践进程评价[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.

[6] 石祖亮, 易松, 刘旭, 等. 湖北省新生儿先天性甲状腺功能低下症 TSH 筛查切值的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(5): 89-90.

[7] 范歆, 陈少科, 林彩娟, 等. 广西先天性甲状腺功能减退症新生儿筛查分析及切值的探讨[J]. 中国儿童保健杂志, 2012, 20(3): 248-250.

[8] 赵妍, 樊欣, 甘文玲. 重庆市 338 126 例新生儿先天性甲状腺功能低下症筛查结果分析与随访[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(3): 417-419.

[9] 刘鸿丽, 李凤侠. 2008-2012 年陕西省新生儿疾病筛查中心筛查结果分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2014, 29(2): 115-117.

[10] Sun Q, Chen YL, Yu ZB, et al. Long-term consequences of the early treatment of children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Nanjing, China: A 12-year follow-up study[J]. J Trop Pediatr, 2012, 58(1): 79-80.

(收稿日期: 2016-09-11 修回日期: 2016-11-30)

(上接第 76 页)

曼不动杆菌 772 株的耐药性变迁[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(4): 92-93.

[2] Ahmed MU, Farooq R, Al-Hawashim N, et al. Sensitive, resistant and multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* at Saudi Arabia hospital eastern region[J]. Pak J Pharm Sci, 2015, 28(3): 825-832.

[3] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 365-374.

[4] 曹芹芹, 余连香, 汪红萍. 鲍曼不动杆菌医院感染的临床分布及耐药性研究[J]. 中国消毒学杂志, 2015, 32(2): 144-145.

[5] 杨沙沙, 王喜仁, 韩杰. 美国 CLSI 抗菌药物敏感试验操作标准(2010 年版)部分变更内容[J]. 中国感染控制杂志, 2010, 9(4): 303-304.

[6] Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing[J]. J Clin Microbiol, 1995, 33(9): 2233-2239.

[7] 赵剑, 黎昆, 李科, 等. 639 株鲍曼不动杆菌分布及耐药性分析[J]. 中国执业药师, 2015, 12(8): 7-9.

[8] 谭守勇, 黎燕琼. 重视鲍曼不动杆菌院内感染[J]. 广东医

学, 2015, 36(12): 1797-1798.

[9] 梁伟, 邹明祥, 郭靖敏, 等. 长沙地区临床分离碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌的分子流行病学特征[J]. 中南大学学报(医学版), 2012, 37(5): 521-526.

[10] 龚燕飞, 曾强, 刘湘林, 等. 亚胺培南耐药鲍曼不动杆菌分子流行病学及耐药基因研究[J]. 实用预防医学, 2014, 21(1): 28-31.

[11] 李玮, 侯芳, 彭浩, 等. 来自医院感染患者标本的鲍曼不动杆菌耐药性分析[J]. 山东医药, 2015, 55(31): 39-41.

[12] Kamolvit W, Sidjabat HE, Paterson DL. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance of *acinetobacter* spp. in Asia and Oceania[J]. Microbial Drug Resistance, 2015, 21(4): 424-434.

[13] 刘青松, 孙静娜, 代丽丽, 等. 鲍曼不动杆菌的耐药机制研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(1): 108-111.

[14] 李茜, 李智, 曲彦, 等. 对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌外膜蛋白表达及其分子流行病学的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(7): 611-615.

[15] 杨燕, 肖慈然, 邹玖明, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌 β -内酰胺类耐药基因研究[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(10): 658-662.

(收稿日期: 2016-08-01 修回日期: 2016-10-21)