

论著·临床研究

新生儿 PKU 和 CH 疾病筛查对减少出生缺陷的临床意义研究*

李雪琴¹, 张慧楠², 吴书祎², 文 静², 罗忠礼^{2△}

(1. 四川省乐山市妇幼保健院检验科, 四川乐山 614000; 2. 重庆医科大学基础医学院

分子医学与肿瘤研究中心, 重庆 400016)

摘要:目的 通过对新生儿进行苯丙酮尿症(PKU)和先天性甲状腺功能减低症(CH)筛查, 考察乐山市新生儿疾病筛查对减少出生缺陷的临床意义。方法 收集 2012—2015 年乐山市各采血地区筛查总数和医疗机构出生的婴儿总数, 血片全部为验收合格的血片, 根据《新生儿疾病筛查技术规范》, 分别将所有参与筛查的新生儿中最后被确诊为 CH 或 PKU 的患儿作为统计对象。结果 新生儿的筛查率从 2012 年的 91.47% 上升至 2015 年的 94.10%, PKU 平均发病率为 1/25 448, CH 平均发病率为 1/2 544。结论 新生儿早期疾病筛查能够有效筛查出 PKU 和 CH 可疑患儿, 结合确诊实验, 从而实现早期诊断与治疗, 对降低出生缺陷、提高人口素质有重要现实意义。

关键词:新生儿筛查; 苯丙酮尿症; 先天性甲状腺功能减低症; 血片法

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.05.014 **中图法分类号:**R722.1; R446.1

文章编号:1673-4130(2019)05-0565-04

文献标识码:A

Clinical study on reducing birth defects by screening for neonatal PKU and CH diseases*

LI Xueqin¹, ZHANG Huinan², WU Shuyi², WEN Jing², LUO Zhongli^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Leshan Maternal and Child Health Hospital,

Leshan, Sichuan 614000, China; 2. Molecular Medicine and Oncology Research Center,

Basic Medical College, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of neonatal screening for phenylketonuria (PKU) and congenital hypothyroidism (CH) in Leshan city in reducing birth defects. **Methods** The total number of screening and the total number of infants born in medical institutions in Leshan City were collected from 2012 to 2015. All the blood tablets were qualified for acceptance. According to the *Technical Specification for Neonatal Disease Screening*, the children who were finally diagnosed as CH or PKU were selected as statistical objects. **Results** The detection rate of newborns were increased from 91.47% in 2012 to 94.01% in 2015. The average incidence of PKU was 1/25448, and the average incidence of CH was 1/2544. **Conclusion** Early screening of neonatal diseases can effectively screen suspicious children of PKU and CH. Combined with the confirmation test, early diagnosis and treatment can be achieved. It has important practical significance to reduce birth defects and improve the quality of the population.

Key words: neonatal screening; phenylketonuria; congenital hypothyroidism; blood tablet method

新生儿筛查是针对出生缺陷的三级预防措施之一, 一般在婴儿出生后 3 d 采取脐血或足跟血的纸片进行^[1]。采用快速、敏感的检测方法对新生儿的遗传代谢病、先天性内分泌异常以及某些危害严重的遗传性疾病进行筛查^[2], 旨在发现临床症状尚未表现或表现较为轻微的患儿, 通过早期筛查、早期诊断、早期治

疗, 尽量改善预后, 防止机体组织器官的损伤, 减少新生患儿智力低下、特异性疾病或死亡。

苯丙酮尿症(PKU)是因为体内缺乏苯丙氨酸羟化酶, 使人体内代谢苯丙氨酸异常, 体内出现苯丙氨酸堆积^[3], 造成人体器官, 特别是大脑一定程度受损, 严重影响孩子的智力。若能及早发现, 及早采用低苯

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31540019); 重庆医科大学科研培育基金资助项目(自然科学类)(201417); 重庆医科大学基础医学院苗圃基金资助项目(JC201514)。

作者简介: 李雪琴, 女, 主管技师, 主要从事临床检验与新生儿疾病筛查研究。 △ 通信作者, E-mail: Zhongliluo@163.com。

本文引用格式: 李雪琴, 张慧楠, 吴书祎, 等. 新生儿 PKU 和 CH 疾病筛查对减少出生缺陷的临床意义研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(5): 565-567.

丙氨酸奶粉替代一般婴儿奶粉或母乳,可避免体内苯丙氨酸的堆积,从而阻止大脑的损害^[4-5]。先天性甲状腺功能减低症(CH)是因甲状腺功能发育迟缓,不能产生足够的甲状腺素,导致包括大脑在内的人体器官发育受阻,出现以呆傻为主要表现的发育落后。及早合理补充甲状腺素片,可改善新生患儿智力低下水平。因此,PKU 和 CH 这两项检测对提高人口质量有重要现实意义。乐山市妇幼保健院结合国家政策及相关法律法规,选取 PKU 和 CH 两项目进行新生儿疾病筛查,现将多年的研究及筛查数据结果总结报道出来,一是为国家提供宏观决策的基础性数据,二是为临床检测工作者提供科学参考,三是让更多的新生儿家庭支持参与这一检测工作^[6]。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 打孔钳、全自动洗板机、自动振荡器、多通道移液器、荧光免疫分析仪、其他常规检测试剂管等耗材,新生儿促甲状腺素测定试剂盒,苯丙氨酸检测试剂盒。

1.2 样本准备 (1)采血时间:出生后 3~7 d,特殊原因一般不超过 20 d。(2)采血部位:脚后跟末梢血。(3)血斑大小:一次性滴血至专用滤纸片上形成直径>8 mm的血斑,血斑正反两面大小一致,无溶血渗血。(4)血片平放置于室温自然风干至少 3 h。

1.3 检测指标 CH 筛查指标:以人促甲状腺激素作为筛查指标。PKU 筛查指标:以苯丙氨酸作为筛查指标。

1.4 检查方法 用打孔钳将 3 mm 直径干血片打入专用检测板,分别用促甲状腺素检测试剂盒和苯丙氨酸检测试剂盒检测血片中人促甲状腺激素的和苯丙氨酸的含量。

1.5 判断标准(可疑阳性) 人促甲状腺激素检测值>10.0 μU/L判断为 CH 可疑阳性,苯丙氨酸>1.80 mg/dL 判断为 PKU 可疑阳性。

1.6 确诊及复检 复检:所有可疑阳性标本均重新

采集标本复检,采集方法同初次标本采集一致,复检方法同初次检测一致。确诊:对复检仍为可疑阳性的,通知做确诊实验。确诊方法:CH 用化学发光法检测新生儿静脉血清中甲状腺功能指标(人促甲状腺激素、血清游离甲状腺素),以人促甲状腺激素>20 IU/L,血清游离甲状腺素<10.0 pmol/L 作为 CH 确诊标准;PKU 采集干血片标本和新生儿尿液标本,送四川省妇幼保健院做确诊实验,以确诊报告作为确诊依据。

1.7 统计对象 2012—2015 年乐山市各采血地区筛查总数和医疗机构出生婴儿总数,血片全部为验收合格的血片,所有不合格血片一律按要求重新采集,合格后用于筛查。根据《新生儿疾病筛查技术规范》,分别将所有参与筛查的新生儿中最后被确诊为 CH 或 PKU 的患儿作为统计对象。

2 结 果

2.1 筛查率的统计分析 2012—2015 年,乐山市婴儿活产总数分别为 29 321、27 962、27 246、28 000 例。筛查数分别为 25 049、25 270、25 126、26 348 例。筛查率(筛查数/活产数)分别为 91.47%、90.42%、92.22%、94.10%。

2.2 可疑阳性、确诊数与发病率 2012—2015 年所有可疑阳性新生儿经进一步确诊实验,CH 可疑阳性数 123、66、174、222 例,确诊数 8、12、7、13 例,CH 发病率(确诊数/筛查数)分别为 1/3 131、1/2 105、1/3 589、1/2 026。PKU 可疑阳性数 21、7、83、222 例,确诊数 0、1、1、2 例,PKU 发病率(确诊数/筛查数)分别为 0/25 049、1/25 270、1/25 126、1/13 174,4 年内平均发病率(4 年确诊总数/4 年筛查总数)CH 为 1/2 544,PKU 为 1/25 448。

2.3 不同区域的差异性比较 乐山市中区 CH 确诊数显著高于其他区域,PKU 确诊阳性数各区域均较低,区域间无统计学差异。见表 1。

表 1 乐山市不同区域的筛查结果对比(n)

项目	2012 年				2013 年			
	CH 可疑阳性	CH 确诊	PKU 可疑阳性	PKU 确诊	CH 可疑阳性	CH 确诊	PKU 可疑阳性	PKU 确诊
市中区	42	5	4	0	29	7	2	1
夹江县	6	0	2	0	6	0	2	0
峨眉山市	9	0	3	0	5	1	2	0
沙湾区	6	0	2	0	2	0	0	0
五通桥区	10	0	1	0	4	0	1	0
犍为县	29	1	4	0	10	2	0	0
井研县	13	1	3	0	4	0	0	0
沐川县	8	1	2	0	4	2	0	0
马边县	0	0	0	0	2	0	0	0

续表 1 乐山市不同区域的筛查结果对比(n)

项目	2014 年				2015 年			
	CH 可疑阳性	CH 确诊	PKU 可疑阳性	PKU 确诊	CH 可疑阳性	CH 确诊	PKU 可疑阳性	PKU 确诊
市中区	62	6	36	0	109	6	76	2
夹江县	17	2	10	0	14	1	19	0
峨眉山市	8	0	7	1	13	2	14	0
沙湾区	12	0	4	0	13	1	11	0
五通桥区	14	0	3	0	19	1	4	0
犍为县	24	1	6	0	20	0	20	0
井研县	18	0	12	0	30	1	13	0
沐川县	13	2	5	0	4	0	0	0
马边县	6	0	0	0	0	0	4	0

2.4 与其他城市的发病率比较 WHO 和我国原卫生部于 1992—1993 年组织 7 个城市的新生儿筛查项目显示,PKU 21 例^[5],发病率为 1/11 186;CH 40 例,发病率为 1/5 873。乐山市发病率,CH 为 1/2 544,PKU 为 1/25 448,PKU 发病率低于其他 7 个城市,CH 的发病率高于其他 7 个城市^[5]。

2.5 血片的不合格率 本研究发现,部分血片的样本出现了不合格的现象,不合格主要集中表现在标本污染、血斑小、未浸透这 3 项^[7],统计数据见图 1,样本的不合格率逐渐增加,达到 0.72%。分析不合格原因主要有:采血人员不固定导致责任心不强,采血技术不到位,对合格标本的标准不清楚或把握不严等^[8]。不合格标本重采不仅对新生儿造成痛苦,对新生儿家长造成巨大的心理压力^[9],而且延误筛查时间,故有必要加强对采血人员培训,对采血单位进行新生儿筛查质控评估等^[10]。

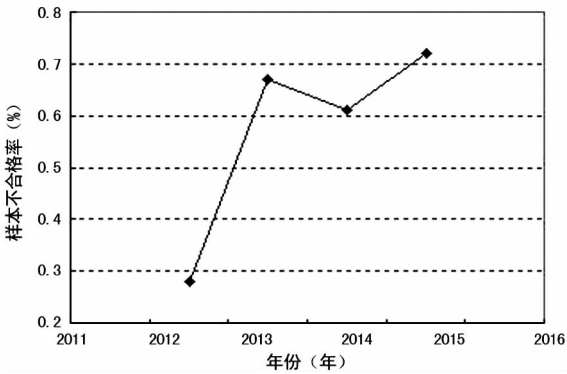


图 1 血片法样本的不合格率趋势图

3 讨 论

从前面的数据中,我们可以看出新生儿筛查率呈上升趋势,从 91.47% 上升至 94.01%,说明新生儿筛查的参与度有所提高。乐山地区各区域筛查结果差异明显,分析数据可能原因为:市中区人口密度明显高于其他地区,医疗资源明显优于其他地区(尤其是马边,峨边,金口河等少数民族地区)^[11],出生婴儿数

及参与筛查的人数也明显高于其他地区。乐山地区的 PKU 发病率整体较其他地区低,CH 发病率整体较其他地区高,PKU 发病率低于其他 7 城市,CH 的发病率高于其他 7 城市,有必要在今后的工作中对造成这些差异的原因做进一步研究。

对可疑阳性数、确诊数和发病率进行综合分析,新生儿筛查能快速从海量数据中筛查出可疑阳性,一方面节约了成本,另一方面也精确锁定了潜在患儿^[12]。对新生儿父母及监护人可进行宣教工作:改善民族地区传统生育观念、民族文化差异、优生优育的认知能力等^[13],提高新生儿筛查工作的参与度;在国家及地区政策因素方面,可以对民族地区新生儿疾病筛查实行资金扶持,采取措施提高少数民族地区的筛查率,为公共卫生事业做出贡献^[14]。

4 结 论

通过新生儿疾病筛查,能尽早地筛查出可疑阳性儿,结合确诊实验,能早发现阳性患儿,实现早发现,早诊断,早治疗,有效降低新生儿出生缺陷,新生儿筛查对提高人口质量有重要现实意义^[15]。

参考文献

[1] 叶军. 新生儿遗传代谢病筛查发展及诊治规范[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 35(1): 6-13.

[2] 孔元原, 张玉敏, 丁辉. 新生儿疾病筛查概况与进展[J]. 中华预防医学杂志, 2011, 45(10): 954-956.

[3] 王薇, 章晓燕, 袁帅, 等. 全国新生儿遗传代谢病筛查质量指标室间质量调查研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(11): 1182-1185.

[4] WEBSTER D. Quality performance of newborn screening systems: strategies for improvement[J]. J Inherit Metab Dis, 2007, 30(4): 576-584.

[5] 哈斯提牙尔·杰恩斯, 赵海燕, 韩宁宁, 等. 新生儿疾病筛查 3 年回顾性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(4): 102-103.

[6] 杨美丽, 王小娟, 陈芳, 等. 基层医院开展(下转第 571 页)

参考文献

[1] 王福华,周江,郭靖涛,等.经皮冠状动脉介入治疗对急性心肌梗死患者血清血管内皮生长因子、高敏 C 反应蛋白及纤维蛋白原的影响[J].中国循环杂志,2016,31(3):233-235.

[2] 魏鹏,付强,王彦炯,等.STEMI 患者脑钠肽与近期预后关系[J].中国循证心血管医学杂志,2014,30(3):336-338.

[3] 袁丽莉,袁丽艳,郑俊中,等.急性心肌梗死后急性心力衰竭 BNP 检测的临床意义[J].检验医学,2015,30(8):808-809.

[4] 中华人民共和国卫生部编.2010 中国卫生统计年鉴[M].北京:中国协和医科大学出版社,2010.

[5] 冯丽娟,李守霞,张运刚,等.三种心肌标志物联合诊断急性心肌梗死的价值评价[J].医学综述,2015,21(6):1092-1094.

[6] 刘继来,陈蓉艳,高芳琳.血浆纤维蛋白原、血脂指标与血浆黏度的相关性 & 回归分析[J].实验与检验医学,2015,33(3):290-292.

[7] DAVIGLUS M L, TALAVERA G A, AVILÉSSANTA M L, et al. Prevalence of major cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases among Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds in the United States[J]. JAMA, 2012, 308(17):1775-1784.

[8] PARK K I. Plasma brain-type natriuretic peptide level following seizure and syncope: pilot study[J]. J Epilepsy Res, 2014, 4(1):14-17.

[9] XIONG W X, SHEN Y, DAI D P, et al. Clinical utility of the ratio between circulating fibrinogen and fibrin (ogen) degradation products for evaluating coronary artery disease in type 2 diabetic patients[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(6):727-732.

[10] 李同社,高振华,杨智宏,等.急性心肌梗死病人血浆脑钠肽前体水平与冠状动脉病变程度的关系[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(9):1091-1093.

[11] 李慧娣,向定成,张金霞,等.不同部位 AMI 患者发病 48 h 内血浆 BNP 水平变化及其对近期并发心力衰竭的预测价值[J].山东医药,2017,57(31):17-20.

[12] JIN X, GAO C, ZHANG J, et al. Relationship between BNP levels of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction before and after treatment of emergency PCI and LVWMSI[J]. Anhui Med Pharma J, 2017, 21(3):32-34.

[13] 涂清鲜,姜黔峰,聂鹏,等.血浆纤维蛋白原水平与急性心肌梗死冠状动脉病变严重,危险程度及预后的关系[J].山东医药,2017,57(34):73-75.

[14] 黄锡通,徐耕,边昶.血液纤维蛋白原和糖化血红蛋白水平与冠状动脉 Gensini 积分的相关性分析[J].心脑血管病防治,2014,14(1):11-12.

[15] 张奇志,赖胜华,王娟,等. NT-pro-BNP 与 hs-CRP 在慢性心力衰竭危险预测中的应用价值分析[J].中国医药科学,2016,6(18):185-187.

[16] 王清贵,戚进,李艳,等. BNP, LVEF, E/A 的相互关系及联合应用对心力衰竭的诊断价值[J].中国医药指南,2016,14(10):47-48.

[17] 徐文生,吕彬,张长芝,等. CTnI、CRP 和 BNP 在急性心肌梗死早期溶栓与冠状动脉介入治疗后对患者远期预后的对比研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2013,34(17):2497-2498.

[18] 韩琳,赵祥海,吴宜鸣.心功能Ⅲ、Ⅳ级慢性心力衰竭患者血清 CA125 与 NT Pro-BNP 水平相关性研究[J].川北医学院学报,2014,40(5):489-491.

(收稿日期:2018-10-10 修回日期:2018-11-22)

(上接第 567 页)

新生儿疾病筛查现状调查研究[J].现代护理,2007,13(4):355-357.

[7] ZHONG K, WANG W, HE F, et al. Neonatal screening external quality assessment in China, 2014[J]. J Med Screen, 2015, 22(4):175-181.

[8] 陈秀兰,赵琳,袁学华.1 179 例新生儿疾病筛查不合格血片原因总结分析[J].检验医学与临床,2011,8(12):1507-1509.

[9] 张宜富,李森,程小芳,等.提高新生儿疾病筛查率与影响相关因素分析及干预措施[J].中国妇幼保健,2005,20(11):1303-1305.

[10] 胡琦,欧明才,张钰,等.四川省新生儿疾病筛查中心不合格血片原因分析[J].检验医学与临床,2014,11(z1):304-305.

[11] 康喻.重庆市九龙坡区新生儿疾病筛查现状与分析[J].检验医学与临床,2015,12(24):3734-3736.

[12] 张凤玲.苯丙酮尿症的新生儿筛查和治疗[J].中外女性健康研究,2016,24(1):221-234.

[13] TARINI B A. The current revolution in newborn screening; new technology, old controversies[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007, 161(8):767-772.

[14] CARROLL A E, DOWNS S M. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies[J]. Pediatrics, 2006, 117(5S):S287-S295.

[15] ARNOLD C G. Two faces of patient advocacy; the current controversy in newborn screening[J]. J Med Ethics, 2014, 40(8):558-562.

(收稿日期:2018-10-08 修回日期:2018-11-20)