

56 425 例新生儿疾病筛查四项结果分析

沃静芝 董艺 李桦 吴雯雯 杨文斐

作者单位: 352100 福建宁德, 宁德市妇幼保健院新生儿疾病筛查实验室

通信作者: 沃静芝, Email: lv949v@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.03.017

【摘要】 目的 分析福建省宁德市 56 425 例新生儿疾病筛查四项结果。方法 收集 2020—2021 年在福建省宁德市分娩的新生儿的临床资料, 所有新生儿于出生 72 h 后采集足跟血滴于特殊滤纸上, 采用荧光分析法检测促甲状腺激素(TSH)、苯丙氨酸(PHe)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)、17-羟孕酮(17-OHP); 对先天性甲状腺功能减低症(CH)、苯丙酮尿症(PKU)、G6PD 缺乏症、先天性肾上腺皮质增生症(CAH) 进行筛查, 对阳性可疑病例进行诊断; 比较宁德市新生儿疾病筛查四项结果。结果 2020—2021 年总活产数 56 771 例, 共筛查新生儿 56 425 例。2020 年的城市和农村总筛查率显著低于 2021 年, 差异有统计学意义 [99.26% (30 381/30 606) 比 99.54% (26 044/26 165), $P < 0.05$], 且 2020 年和 2021 年的农村筛查率均显著高于城市, 差异均有统计学意义。56 425 例新生儿中 TSH 弱阳性 4 046 例, 弱阳性率为 7.171%, 阳性 114 例, 阳性率为 0.202%, 确诊 89 例, 发病率为 0.158%; PHe 弱阳性 44 例, 弱阳性率为 0.078%, 阳性 2 例, 阳性率为 0.004%, 确诊 15 例, 发病率为 0.027%; G6PD 缺乏症弱阳性 946 例, 弱阳性率为 1.677%, 阳性 902 例, 阳性率为 1.599%, 确诊 898 例, 发病率为 1.591%; 17-OHP 弱阳性 374 例, 弱阳性率为 0.663%, 阳性 4 例, 阳性率为 0.007%, 确诊 1 例, 发病率为 0.002%。新生儿疾病筛查四项结果显示, 确诊疾病的总人数为 1 003 例, 其中确诊为 CH 89 例, PKU 15 例, G6PD 缺乏症 898 例, CAH 1 例。结论 新生儿疾病筛查是早期诊断 CH、PKU、G6PD 缺乏症、CAH 的有效措施, 对降低出生人口缺陷, 提高出生人口质量具有重要意义。

【关键词】 新生儿筛查四项; 促甲状腺激素; 苯丙氨酸; 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶; 17-羟孕酮

Result analysis of four items for newborn disease screening in 56 425 cases of newborns

Wo Jingzhi, Dong Yi, Li Hua, Wu Wenwen, Yang Wenfei. Newborn Disease Screening Laboratory, Ningde Maternal and Child Health Hospital, Ningde 352100, Fujian, China

Corresponding author: Wo Jingzhi, Email: lv949v@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the results of four items for newborn disease screening in 56 425 cases of newborns in Ningde City, Fujian Province. **Methods** The clinical data of newborns delivered in Ningde City, Fujian Province from 2020 to 2021 were collected. After 72 hours of birth, heel blood samples from all newborns were collected on special filter paper and the levels of thyroid stimulating hormone (TSH), phenylalanine (PHe), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) and 17- α -hydroxy progesterone (17-OHP) were detected using fluorescence analysis. Congenital hypothyroidism (CH), phenylketonuria (PKU), G6PD deficiency and congenital adrenal hyperplasia (CAH) were screened, and suspected positive cases were diagnosed. The results of four items for newborn disease screening in Ningde City were compared. **Results** The total number of live births from 2020 to 2021 was 56 771, with a total of 56 425 newborns screened. The overall screening rate in urban and rural areas in 2020 was lower than that in 2021, with a statistically significant difference [99.26% (30 381/30 606) vs. 99.54% (26 044/26 165), $P < 0.05$], and the screening rates in rural areas were higher than those in urban areas in both 2020 and 2021, with statistically significant differences. Among 56 425 cases of newborns, 4 046 cases were weakly positive for TSH, the weakly positive rate was 7.171%; 114 cases were positive, the positive rate was 0.202%; and 89 cases were diagnosed, the incidence rate was 0.158%. The 44 cases were weakly positive for PHe, the weakly positive rate was 0.078%; 2 cases were positive, the positive rate was 0.004%; and 15 cases were diagnosed, the incidence rate was 0.027%. The 946 cases of G6PD deficiency were weakly positive, the weakly positive rate was 1.677%; 902 cases were positive, the positive rate was 1.599%; and 898 cases were diagnosed, the incidence rate was 1.591%. The 374 cases were weakly positive for 17-OHP, the weakly positive rate was 0.663%; 4 cases were positive, the positive rate was 0.007%; 1 case was diagnosed, and the incidence rate was 0.002%. The results of four items for newborn disease screening showed a total of 1 003 confirmed cases, including 89 cases of CH, 15 cases of PKU, 898 cases of G6PD deficiency and 1 case of CAH. **Conclusion** Newborn disease screening is an effective

measure for early diagnosis of CH, PKU, G6PD deficiency and CAH, which is of great significance in reducing birth defects and improving the quality of birth population.

【Key words】 Four items for newborn disease screening; Thyroid stimulating hormone; Phenylalanine; Glucose-6-phosphate dehydrogenase; 17- α -hydroxy progesterone

新生儿疾病筛查是由新生儿疾病筛查机构通过快速、简便、灵敏的检测手段筛查一些可能会威胁新生儿生命,影响儿童生长发育,导致智力发育迟缓的先天性疾病和遗传代谢性疾病,从而实现早诊早治,在患儿未表现出明显的症状前,对其进行有效的干预,防止发生不可逆的身体和智力发育缺陷^[1-2]。促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)是一种由垂体分泌的物质,在调节甲状腺正常功能的过程中发挥重要作用^[3-4]。先天性甲状腺功能减低症(congenital hypothyroidism, CH)是儿童常见的内分泌疾病,包括先天性甲状腺发育不良、甲状腺激素合成通路异常、甲状腺功能低下、靶器官功能低下,临床上以生理及智力异常为主要表现。如果能及早发现并及时治疗,就能阻止症状的出现与进展,反之则会造成患儿脑部损伤及神经系统发育迟缓^[5-6]。苯丙氨酸(phenylalanine, PHe)是筛查苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)的重要标志物^[7], PKU 是一种较常见的遗传性代谢疾病,其发病机制为编码苯丙氨酸羟化酶(phenylalanine hydroxylase, PAH)的基因突变引起 PAH 和四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)缺陷,导致患儿无法正常代谢 PHe,使代谢物累积,造成大脑萎缩,神经系统发育迟缓^[8]。17-羟孕酮(17- α -hydroxy progesterone, 17-OHP)是一种内源性孕激素,也是皮质醇前体,临床上常检测新生儿 17-OHP 水平来筛查先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)^[9]。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)缺乏症是一种以影响红细胞酶活力为特征的遗传性疾病,因为 G6PD 基因发生变异,造成酶活力下降或缺失,从而增加了红细胞对氧化压力的易感性^[10]。因此,对上述疾病进行筛查有助于早发现、早治疗,降低患儿智力残疾甚至死亡的概率^[11]。本研究分析福建省宁德市 56 425 例新生儿疾病筛查四项结果,为降低出生人口缺陷提供参考数据,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2020—2021 年在福建省宁德市进行新生儿疾病四项筛查的 56 425 例新生儿资料,其中 2020 年出生新生儿 30 381 例,男性 16 062 例,

女性 14 319 例;2021 年出生新生儿 26 044 例,男性 13 659 例,女性 12 385 例。

1.1.1 纳入标准 ① 所有新生儿监护人均同意参与本研究并签署知情同意书;② 临床资料完整。

1.1.2 排除标准 临床资料不完整的新生儿。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理审批(审批号:20240520),所有患儿家属均对本研究内容知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 样本收集 在新生儿出生 72 h 后,给予 7 次以上母乳喂养,采集足跟内、外侧缘末梢血。需采集 4 个直径大于 8 mm 的血斑,要求血斑不能重复滴血,不能溶血,不能受到消毒剂及其他化学品的污染。将采血后的滤纸片水平放置在专用晾置架上,在环境温度 18~25 °C,湿度 50% 以下自然晾干 2~4 h 后收集在防潮袋中冷藏保存,于 5 d 内送至宁德市新生儿疾病筛查实验室进行检验。

1.2.2 筛查方法 血片中的 TSH、17-OHP、G6PD、PHe 均采用 1420-20 型荧光免疫分析仪及配套试剂(购自美国珀金埃尔默公司)进行检测,采用时间分辨荧光法检测 TSH 和 17-OHP,采用荧光分析法检测 PHe 和 G6PD。

1.2.3 诊断标准 各指标阳性判断标准如下。TSH: < 9 mU/L 为阴性, 9~18 mU/L 为弱阳性, > 18 mU/L 为阳性。PHe: < 20 mg/L 为阴性, 20~40 mg/L 为弱阳性, > 40 mg/L 为阳性。17-OHP: 正常分娩儿 < 12 nmol/L 为阴性, 12~25 nmol/L 为弱阳性, > 25 nmol/L 为阳性;早产儿与低体重儿 < 25 nmol/L 为阴性, 25~50 nmol/L 为弱阳性, > 50 nmol/L 为阳性。G6PD: 男孩 < 2.1 U/gHb 为阳性, 2.1~2.6 U/gHb 为弱阳性, > 2.6 U/gHb 为阴性;女孩 < 2.6 U/gHb 为阳性, 2.6~3.3 U/gHb 为弱阳性, > 3.3 U/gHb 为阴性。

对 TSH 可疑阳性样本,用原血片复查若仍呈可疑阳性,则召回新生儿,采集静脉血检测血清 TSH、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)。若血清 FT₄ 水平降低, TSH 水平增高,则诊断为 CH;若仅 TSH 水平增高, FT₃、FT₄ 水平无明显下降,则为高促甲状腺激素血症,患儿定期复查,两周后给予明确诊断。

对 PHe 和 17-OHP 可疑阳性样本,用原血片复查若仍呈可疑阳性,则将新生儿召回,若召回患儿重新采血后数值仍异常,需转往上级三甲医院进行基因检测以明确诊断。

对 G6PD 可疑阳性样本,可以建议患儿进行静脉血 G6PD 酶活性比值检测或 G6PD 基因检测确诊。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿疾病筛查率比较 2020—2021 年宁德市新生儿总活产数 56 771 例,筛查总数 56 425 例。2020 年城市和农村的筛查总人数为 30 381 例,总筛查率为 99.26%, 2021 年城市和农村总筛查人数为 26 044 例,总筛查率为 99.54%, 2020 年的总筛查率低于 2021 年,且农村 2020 年和 2021 年的筛查率均高于城市。见表 1。

2.2 56 425 例新生儿疾病筛查四项结果分析 TSH 的弱阳性率为 7.171%,显著高于 PHe、G6PD、17-OHP(分别为 0.078%、1.677%、0.663%);TSH 的阳性率为 0.202%,显著高于 PHe、G6PD、17-OHP(分别为 0.004%、1.599%、0.007%),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。G6PD 的确诊患儿数为 898 例,发病率为 1.591%,显著高于 TSH、PHe、17-OHP(分别为 0.158%、0.027%、0.002%),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 56 425 例新生儿疾病筛查四项结果分析 疾病筛查四项结果显示,确诊疾病的总人数为 1 003 例,其中确诊为 CH 有 89 例,PKU 有 15 例,G6PD 缺乏症有 898 例,CAH 有 1 例。

3 讨论

新生儿疾病筛查是防治和减少出生缺陷的三级预防手段,对改善出生人口质量,降低和减少儿童智力障碍具有重要意义^[12]。我国每年有 80 多万例新生儿存在出生缺陷,最高可达 120 万例,而新生儿疾病筛查为一些在新生儿期还没有表现出任何症状的疾病,提供了早期诊断、早期治疗的可能性^[13]。

2020 年宁德市城市和农村的新生儿筛查总人数为 30 381 例,总筛查率为 99.26%, 2021 年城市和农村总筛查人数为 26 044 例,总筛查率为 99.54%, 2020 年的总筛查率低于 2021 年,且农村 2020 年和 2021 年的筛查率均高于城市。分析原因可能与福建省卫生健康委发布的《关于进一步加强新生儿遗传代谢病筛查诊治工作的通知》的实施有关。宁德市各地助产机构都在加强对新生儿疾病筛查的宣传,让群众对其进行全面的了解,并在此基础上对一些新生儿疾病筛查项目进行免费宣教,使新生儿疾病的筛查工作能更好地开展。宁德市 2020—2021 年农村新生儿的筛查比例要比城市高,主要是因为福建省自 2020 年 7 月起将四项筛查纳入基本公共卫生项目,持中国有效身份证件的分娩产妇均可在分娩机构享受免费四项筛查,外籍产妇需提供有效期内的中国领事管签证护照原件,也可在分娩机构享受免费的四项新生儿疾病筛查,这些因素都对筛查率的提高起到一定作用。

CH 是一种常见的由甲状腺发育和代谢紊乱导致甲状腺激素合成不足造成的生长发育迟滞及智力低下疾病,在临床上没有明确的症状,往往会导致患儿智力低下。本研究结果显示,89 例 CH 患者均在 30 d 内进行诊断和治疗,未发生身体及智力发育异常,提示新生儿筛查是防治 CH 导致智力发育异常的有效方法^[14]。

表 1 2020—2021 年福建省宁德市新生儿疾病筛查率比较

年份	城市			农村			合计		
	活产数(例)	筛查数(例)	筛查率(%)	活产数(例)	筛查数(例)	筛查率(%)	活产数(例)	筛查数(例)	筛查率(%)
2020	14 734	14 588	99.01	15 872	15 793	99.50	30 606	30 381	99.26
2021	12 387	12 286	99.18	13 778	13 758	99.85	26 165	26 044	99.54

表 2 56 425 例新生儿疾病筛查四项结果分析

筛查项目	筛查数(例)	弱阳性(例)	弱阳性率(%)	阳性数(例)	阳性率(%)	召回数(例)	召回率(%)	确诊数(例)	发病率(%)
TSH	56 425	4 046	7.171	114	0.202	4 124	99.135	89	0.158
PHe	56 425	44	0.078	2	0.004	46	100.000	15	0.027
G6PD	56 425	946	1.677	902	1.599	1 737	93.994	898	1.591
17-OHP	56 425	374	0.663	4	0.007	373	98.677	1	0.002

注: TSH 为促甲状腺激素, PHe 为苯丙氨酸, G6PD 为葡萄糖-6-磷酸脱氢酶, 17-OHP 为 17-羟孕酮

PKU 是一种常见的遗传代谢性疾病,在全国范围内发病率高达 0.006%。新生儿疾病筛查通过测定血片中苯丙氨酸的含量,可以在儿童表现出临床症状前进行早期诊断,本研究结果显示,15 例患儿确诊为 PKU,对确诊患儿给予低 PHe 膳食,可以防止智力发育不良和痴呆儿发生^[15]。

G6PD 缺乏症的遗传模式为 X 染色体连锁不完全显性遗传,一定条件下可诱发红细胞溶血,从而导致新生儿出现高胆红素血症,而一旦出现核黄疸,则容易造成神经系统后遗症。本研究采用荧光分析法对 G6PD 缺乏症进行筛查,结果显示召回的 1 737 例儿童中 898 例确诊为 G6PD 缺乏。该疾病是一种遗传性疾病,目前还没有任何治疗方法,只能起到一定的预防作用,因此可以给予初筛阳性的患儿家属发放关于疾病的养育指导^[16]。

CAH 是一组由于生物合成肾上腺皮质激素过程中所必需的酶先天缺陷导致的疾病,临床表现为 21-羟化酶缺失,其中典型的 CAH 发生率为 0.010%,而不典型病例发生率为典型病例的 10 倍^[17]。本研究采用时间分辨荧光检测技术对新生儿进行 CAH 筛查,弱阳性率为 0.663%,阳性率为 0.007%,经召回检查最终确诊 1 例 CAH。对诊断为阳性的患儿,应建立病例追踪记录,尽早采取药物干预措施,让患儿获得及时、有效的治疗,预防残疾,真正实现降低出生缺陷,提高人口素质^[18]。

综上所述,新生儿疾病筛查工作是预防出生缺陷,提高出生人口质量的一项重要措施。在未来的工作中,应在严格遵守操作规范,提高筛查结果准确率的同时进一步加强对新生儿疾病筛查的宣教,让产妇及家庭成员提高对出生缺陷预防的认识,积极主动地配合筛查工作的开展,进一步提升宁德市各区域的新生儿疾病筛查率,让每个家庭均能受益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 周文浩,赵正言.基因组测序技术应用于新生儿筛查:临床实践的机遇和挑战[J].中华儿科杂志,2021,59(7):541-544. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210321-00234.
- 张红梅,阎亚琼,余洁,等.新生儿疾病筛查可疑阳性未召回调查分析[J].中国药物与临床,2019,19(4):562-564. DOI: 10.11655/zgywylc.2019.04.011.
- 侯娟娟,潘云燕,李娟,等.庆阳地区人群促甲状腺激素、 γ -谷

- 氨酰转肽酶水平与代谢综合征及其组分的相关性[J].中国卫生检验杂志,2017,27(24):3610-3612. DOI: CNKI:SUN:ZWJZ.0.2017-24-042.
- 郭泽彬,陈健霞,徐娟,等.促甲状腺激素水平与 ICU 患者预后的关联[J].中华危重病急救医学,2022,34(1):75-79. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210518-00740.
- 于春冬,万言珍,李文杰,等.青岛地区 2015 年 1 月-2018 年 12 月出生的 473 497 例活产新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查结果[J].山东医药,2020,60(21):93-95. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.21.025.
- 王丽雯,赵德华,张小安,等.母亲年龄与先天性甲状腺功能减低症的关联分析[J].现代预防医学,2021,48(2):373-377.
- 王淮燕,蔡青,杨宇奇,等.早产儿全血氨基酸代谢的变化特征分析[J].中国中西医结合急救杂志,2018,25(4):388-391,421. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.04.013.
- 庞永红,褚英,刘雪楠,等.淮海地区汉族苯丙酮尿症患儿苯丙氨酸羟化酶基因突变分析[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(20):1545-1549. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.20.006.
- 甘西伦,祝洁,谭蓓蓓,等.新生儿血清中 17-羟孕酮水平的影响因素研究[J].中国现代医学杂志,2017,27(22):74-77. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.22.014.
- 李蓓,贾雪芳,蒋翔,等.1 906 例新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症筛查阳性结果分析[J].中国妇幼保健,2018,33(12):2716-2718. DOI: 10.7620/zgybj.j.issn.1001-4411.2018.12.27.
- 陈国娟,赵益明.2013-2018 年绍兴市上虞区新生儿疾病筛查情况调查[J].中国妇幼保健,2019,34(23):5517-5519. DOI: 10.7620/zgybj.j.issn.1001-4411.2019.23.64.
- 孔元原,张玉敏,裘蕾,等.北京市 20 年新生儿疾病筛查回顾性分析[J].中国新生儿科杂志,2011,26(2):87-90. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6710.2011.02.04.
- 张祥生,徐璐,王昕.芜湖市 2014 年至 2018 年新生儿先天性甲状腺功能低下症筛查与随访结果分析[J].大医生,2019,4(21):141-142.
- 黄慈丹,王洁,赵振东,等.海南省新生儿先天性甲状腺功能减低症流行病学特征及促甲状腺激素筛查截断值的设定[J].山东医药,2019,59(14):60-62. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.14.017.
- 鄢慧明,唐华,胡浩,等.2001-2011 年湖南省新生儿苯丙酮尿症(PKU)筛查结果分析及体会[J].中国优生与遗传杂志,2013,21(4):96-98. DOI: CNKI:SUN:ZYAA.0.2013-04-049.
- 谭建强,黄钧,潘莉珍,等.广西柳州地区新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症 G6PD 基因多态性检测[J].中国儿童保健杂志,2018,26(11):1164-1167,1175. DOI: 10.11852/zgetbjzz2018-26-11-02.
- 胡琦,欧明才,张钰,等.四川省新生儿筛查中心新生儿先天性肾上腺皮质增生症筛查分析[J].成都医学院学报,2019,14(6):751-753. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2019.06.013.
- 陈瑶,曾颖琳,赵红,等.福州地区早产儿先天性肾上腺皮质增生症筛查实验切值讨论[J].中国妇幼保健,2015,30(33):5782-5784. DOI: 10.7620/zgybj.j.issn.1001-4411.2015.33.21.

(收稿日期:2024-05-11)

(本文编辑:邵文)