

新生儿疾病筛查可疑阳性未召回调查分析

Longnan City neonatal disease screening suspected positive test did not recall the investigation and analysis

杜生辉¹ 陈旭² 贾海娟¹

(1 Du Shenghui 2 Chen Xu and 1 Jia Haijuan)

(1 陇南市妇幼保健院 甘肃省陇南市 746000 2 武都区医养结合医院 甘肃省陇南市武都区 746000)

(1 Longnan City Maternal and Child Health Care Hospital Longnan City, Gansu Province 746000; 2 Wudu District Medical Care Combined Hospital, Longnan City, Gansu Province, Wudu District 746000)

摘要: 新生儿疾病筛查是在新生儿时期对某些先天性疾病进行筛查, 通过快捷、简便的方法筛查, 再加以进一步复查、确诊、治疗。随着医疗技术的进步, 遗传代谢性疾病诊断和防治方法越来越先进, 对新生儿苯丙酮尿症和甲状腺功能减退症实施筛查, 降低缺陷率, 提高出生人口质量。遗传代谢病是危害新生儿生命健康的一组疾病, 2003 年上海新华医院首次在我国内地开展质谱技术在新生儿中遗传代谢病的筛查工作, 将代谢组学分析应用于我国的新生儿疾病筛查, 目前沿海发达地区已对本地区的新生儿遗传代谢病发病特征有了初步了解, 并给当地的卫生预防工作提供了一定的指导依据。甘肃省是我国遗传代谢病的高发地区, 仅高苯丙氨酸血症的发病率就高达 1/3000 左右, 为我国平均发病率的 4 倍。而质谱技术在甘肃地区遗传代谢病筛查诊断中的应用才处于起步阶段, 在陇南市多种遗传代谢病筛查诊断中的应用属于空白, 筛查普及率极低, 对多种国内常见遗传代谢病在武威地区的发病特征尚无研究报道, 且基于质谱技术的代谢组学在甘肃地区新生儿遗传代谢病筛查诊断中的应用还处于摸索、学习阶段, 故本研究期望通过基于质谱技术的代谢组学在陇南地区乃至甘肃地区的推广应用, 建立适合陇南地区乃至甘肃地区的新生儿遗传代谢病筛查诊断流程, 并明确陇南地区的遗传代谢病发病特征, 为实现出生缺陷的三级预防政策提供依据。

Abstract: Neonatal disease screening is to screen for some congenital diseases in the neonatal period, through a quick and simple method of screening, and then further review, diagnosis and treatment. With the progress of medical technology, the diagnosis and treatment of genetic metabolic diseases are more and more advanced, including screening for newborn phenylketonuria and hypothyroidism, to reduce the defect rate and improve the quality of the newborn population. Genetic metabolic disease is a group of diseases, Shanghai xinhua hospital in 2003 for the first time in the mainland to carry out mass spectrometry technology in neonatal genetic metabolic disease screening, metabolomics analysis applied in our country, the coastal developed areas has the region of neonatal genetic metabolic disease characteristics have a preliminary understanding, and to the local health prevention work provides a certain guidance basis. Gansu province is a high incidence of genetic and metabolic diseases in China. The incidence of high phenylalanine emia alone is as high as about 1 / 3000, which is 4 times the average incidence rate in China. While the application of mass spectrometry in the screening and diagnosis of genetic metabolic diseases in Gansu is only in its infancy. The application in the screening and diagnosis of various genetic and metabolic diseases in Longnan City is a blank, Screening prevalence is extremely low, There is no report on the characteristics of many common genetic metabolic diseases in Wuwei region, Moreover, the application of metabolomics based on mass spectrometry technology in the screening and diagnosis of neonatal genetic metabolic diseases in Gansu province is still in the stage of exploration and learning, Therefore, this study hopes that through the popularization and application of metabolomics based on mass spectrometry technology in Longnan region and even in Gansu province, Establish the screening and diagnosis process of neonatal genetic metabolic diseases suitable for Longnan region and even Gansu region, And to clarify the characteristics of genetic metabolic diseases in Longnan region, Provide the basis for realizing the tertiary prevention policy of birth defects.

截止 2020 年底共筛查 160950 人, 为进一步做好筛查工作, 现将近年来我市筛查和召回情况进行回顾性分析:

一、对象与方法

1.1 筛查对象: 陇南市 2014 至 2020 年辖区所有助产机构分娩的 194800 活产儿, 对 194793 例新生儿进行 PKU 和 CH 筛查, 需召回重采血复查 4320 例, 召回 4300 例, 召回率 99%。

1.2 标本采集: 新生儿出生后 72h-7 天内充分哺乳 6 次以上, 采血人员清洗双手消毒, 按摩或热敷新生儿足跟内或外侧, 然后用一次性采血针刺穿约 3mm 于足跟采血, 第一滴血弃去, 让第二滴血自然渗透到滤纸片正反面, 共采集 3 个直径 10mm 左右的血斑; 于室温清洁处待血斑自然干燥后装入密封的塑料袋内, 置 2-8℃ 冰箱内保存, 7 天内统一递送至陇南市新生儿疾病筛查中心进行检测。

1.3 标本质控: 陇南市新生儿疾病筛查中心安排专人负责验收血样标本, 对不合格标本及时退回并通知及时采血并做好记录, 每年参加国家卫健委临床检验中心室内质评, 其检测质量历年来均得到临床检验中心的认可, 授予合格证书。

1.4 实验室检测: CH 的检测指标为血促甲状腺素 (TSH) 水平, 采用时间分辨荧光法测定促甲状腺激素 (TSH) 筛查 CH, 样本浓度 <9uIU/ml 为正常, 试剂盒的灵敏度应不高于 2.0uIU/ml, 陇南市新生儿疾病筛查中心使用仪器型号: 泰莱-II 型时间分辨荧光免疫分析仪; 采用酶免疫荧光分析法测定苯丙氨酸 (phe) 筛查 PKU, 型号: TAKEEN, 通过对 1100 例正常新生儿足跟血纸片样本的测定, 得出新生儿样本 P99.9 的值为 1.89mg / dl; 同时参考《卫生部关于印发〈新生儿疾病筛查技术规范〉的通知》中提供的参考范围和有关苯丙酮尿症筛查中苯丙氨酸含量切值文献报道, 初步确定我中心苯丙氨酸 (荧光分析法) 的 CUT OFF 值为 2.0mg / dl, 血苯丙氨酸值 <2.0mg / dl 为正常, 2.0-3.0mg / dl 为临界值, >3.0mg / dl 为苯丙酮尿症患者, 要求试剂盒灵敏度不高于 1.0mg / dl。

1.5 可疑阳性判断标准: 设 TSH 初筛结果样本浓度 ≥9uIU / ml

≤18uIU/ml 为临界值, 样本浓度 >18uIU/ml 为先天性甲状腺功能低下。phe ≥2.0mg / dl 为筛查实验阳性, 陇南市新生儿疾病筛查中心及时通知各妇幼保健机构或辖区各助产机构重新采血复查, 凡复查检测结果仍大于该病切值的病例均视为可疑阳性, 启动可疑阳性病例追踪流程。

1.6 依据《陇南市新生儿疾病筛查可疑阳性病例追访管理办法》对初筛结果为阳性和可疑阳性病例进行追访管理, 可疑阳性病例首先由新生儿疾病筛查中心进行追访, 通知方式包括电话、短信、微信等, 通知各县区妇幼保健机构负责同志, 对于已通知仍未复查或者无法通知的可疑病例, 则可联系可疑阳性患儿的接产医院和社区相关科室进行协助召回, 通过多种方式力争能达到 100% 召回重新采血复查。

二、结果

2.1 各年度筛查基本情况

陇南分中心自 2014 年开始进行新生儿疾病筛查, 自 2014 年 10 月-2020 年 10 月共计分娩数为 194800 人, 对 160950 例新生儿进行 PKU 和 CH 筛查, 筛查率为 83%, 但筛查率呈逐年上升趋势。

2.2 新生儿 PKU 和 CH 检出及召回情况

6 年期间筛查的 160950 例新生儿中, PKU 初筛阳性 1470 例, 召回复查 994 例, 重采血 994 例, 召回率 68%, CH 初筛阳性 1035 例, 召回复查 698 例, 重采血 698 例, 召回率 67%。从确定召回通知重采血后, 100% 新生儿家长均能按照要求在 2 周内进行重新采血复查确诊, 阳性病例 90% 以上在 2 周内确诊, 确诊后立即开始治疗, 并定期随访, 监测其体格和智力发育情况, 对于甲状腺功能低下患儿定期复查甲功五项, 规范化治疗 2-3 年后, 停药 1-2 个月随访, 对高 TSH 血症患儿连续随访并做相应处理, 100% 均在 1 个月内得到确诊治疗。对苯丙酮尿症患者定期复查苯丙氨酸血症、智力发育和体格发育情况, 严格控制蛋白质的摄入。

2.3 治疗随访结果

新生儿疾病筛查工作中对阳性病例的追踪随访是筛查工作质量的主要体现,是减少患儿漏诊的关键,我市自 2014 年开始新生儿疾病筛查工作,对检出的 35 例 CH 患儿及时进行治疗并按时随访,家长均能积极配合治疗,患儿的智能和体能发育良好,达到了早期诊断、早期治疗的效果。对确诊的 PKU 患儿,则在儿童保健卡上填写清楚特食及辅食的注意事项,做好预防保健措施,对这两种疾病筛查的目的是早发现、早诊断、早治疗,努力提高可疑阳性病例的召回工作是今后新生儿疾病筛查管理工作的重点内容。

辖区筛查率及召回率呈现上升趋势,筛查率由 2014 年的 77% 提高到 2020 年的 96%,PKU 召回率由 2014 年的 75% 上升到 2020 年的 77%,CH 召回率由 2014 年 83% 上升到 2020 年的 89%,差异具有统计学意义,PKU 和 CH 各年度阳性数和召回率结果见表 1

表 1 2014 年-2020 年新生儿疾病筛查及召回情况

年份	活产数	筛查数	筛查率 (%)	阳性率 (%)		确诊人数	
				PKU	CH	PKU	CH
2014	23201	18080	77	0.75	0.25	9	6
2015	28320	23545	83	0.3	0.44	2	3
2016	35271	28371	80	0.39	0.33	4	2
2017	34219	25650	75	0.18	0.25	2	3
2018	27198	21673	80	0.18	0.24	2	1
2019	24937	22722	91	0.49	1.05	5	4
2020	21654	20909	96	0.77	0.89	24	19
合计	194800	160950	83	3.06	3.45		

三、护理

护理水平是提高筛查率的重要环节,故筛查时需开展多种形式的健康教育,使用健康教育宣传资料、幻灯片等视听教材,通过专题讲座、孕妇学习授课、个别会谈等形式开展健康教育,从而提高家长的依从性,使其认识到新生儿疾病筛查的重要性和必要性。签订知情同意书并接受筛查,并在结果可疑时,能及时回到筛查中心进行复查。由于筛查技术不断更新及筛查病种不断增加,护理人员要及时更新知识适应新技术新病种,与此同时,需要对采血方法进行改善,将新生儿在 37-39℃ 沐浴或按摩足底 20 分钟后采血,室温控制在 26-28℃,在新生儿足跟进针采血,按照《新生儿疾病筛查采血技术规范》执行。

四、讨论

开展新生儿疾病筛查具有重要的社会和经济效益,PKU 和 CH 是目前国内外最常见的新生儿疾病筛查病种。近年来全市共筛查新生儿 160950 人,检出 CH: 19 例,检出率 1/8471,PKU: 24 例,检出率 1/6706。两种病种的检出率均高于全国同期水平,PKU 和 CH 是危害严重、发病率较高的先天性和遗传性疾病,是引起儿童智力发育障碍的内分泌代谢性疾病,治疗是否及时与新生儿出现神经系统后遗症有关。因此,阳性召回是极其重要的工作环节,它是新生儿疾病筛查的质量体现。

3.1 提高重视程度

CH 和 PKU 是先天性遗传代谢性疾病,由这两种疾病引起的儿童智能发育落后,主要依靠新生儿疾病筛查来进行早期预防、诊断和治疗,这是一项系统工作,也是公共卫生重点项目之一,是降低出生缺陷,提高出生人口素质的一项重要措施,需要多个环节的协作与密切配合才能保证工作质量,包括组织协调管理、实验室技术方法和质量控制、疾病的诊疗和追踪随访、宣传教育工作等等。因此,作为分中心和项目办要提高重视程度:一方面积极争取政府部门相应的资金和技术支持,减轻患儿家庭的经济负担,促进患儿家长坚持长期治疗,近年来我中心积极争取中国出生缺陷干预救助基金会救助项目,受益患儿 20 余名,赢得了社会的一致好评。另一方面明确陇南市区域内新生儿疾病筛查管理办法、血标本采集规范、筛查经费管理等相关法规制度,保证新生儿疾病筛查的覆盖率,从而保证新生儿疾病筛查工作的顺利开展。

3.2 加大宣传力度

新生儿疾病筛查工作是出生缺陷防治的三级预防措施之一,必须广泛利用电视、微信公众号、抖音平台及下乡义诊等多种方式进行大力宣传,对新生儿疾病筛查健康教育知识进行宣传教育,提高大家的保健意识和自觉依从性。由于我市新生儿疾病筛查工作起步比较晚,且受地域及经济条件的限制,筛查技术相对比较落后。因此,总体筛查率虽然逐年有所上升,但与发达国家和兄弟省份筛查技术相比还存在一定的差距,我们要充分依靠网络对专业人员进行定期培训,明确职责,从采集血片开始,做好讲解和宣传工作,告知新生儿家长预留详细的联系方式便于以后的召回工作。

3.3 强化质量管理

医务人员需强化风险防范意识,尤其是新生儿疾病筛查实验室要把好质量关和网络建设,确保检验结果的准确性和各助产机构标本信息的完整性,做到不漏筛,早发现,早干预的目的。一是建立标准化管理体系。充分发挥妇幼保健网络系统的作用,每年将全市辖区出生的新生儿疾病筛查情况上报市卫健委妇幼科。二是加强室内质量控制。对每一批实验均做标准和高低值两种质控,绘制 L-J 质控图,对失控结果有记录、有分析,同时每年都参加国家卫健委临床检验中心的室内质评活动。三是定期开展常规培训。每年召开 1-2 次全市新生儿疾病筛查例会,以会代训,对采血人员进行常规培训,年终进行考核,明确科学规范的管理,提高新生儿疾病筛查质量。

3.4 进行科学随访

召回重采是新生儿疾病筛查工作的重要环节,直接影响新生儿疾病筛查质量,由于召回重采血工作受居住地、交通条件和文化程度等多种因素的影响。因此,要建议严格的随访制度,使随访工作科学化 and 规范化。一是要加强培训。对随访人员进行定期培训,明确随访职责。二是做好宣传工作。随访工作人员需要用简单朴实的语言向家长讲述重采血的重要性,使家长遵循医嘱积极配合,对认识不到位的要反复讲解或上门采血服务,尤其对阳性患儿更要积极想办法尽快召回重采血,使患儿得到早期诊断和治疗。三是做好资料登记保存。随访人员要做好资料登记,留存患儿最详尽资料,对于中端失访的患儿按照国家规范做好原因记录,提高可疑阳性患儿的复诊率。

通过分析可疑阳性未召回主要原因:一是家长依从性差。患儿在新生儿时期无明显临床症状,家长意识不到其危害性,故应采用多元化的宣传方式。以更直观的方式直接输送给家长,让他们树立新生儿疾病筛查重要性的意识。二是监管不到位。医疗卫生行政部门应加强监督管理,对各级妇幼保健机构相关人员进行监督和培训,明确各级医疗机构的职责,加强对医护人员思想认识的监督管理,掌握沟通技巧和保护隐私。三是流动人口及经济困难。加强政府有关部门对新生儿疾病筛查工作的投入,减轻家庭负担。依照《母婴保健法》坚持以人为本和知情同意的原则,让群众认识到实施新生儿疾病筛查的重要性,及时传达国家、政府的相关政策。阳性患儿的治疗费用均可享受医疗报销政策,这是党和政府关心民生,改善民生的重大举措,这样惠民工程的实施,将进一步提高筛查率。四是网络建设有待完善。新生儿疾病筛查市-县-乡三级网络系统,规范我市新生儿疾病筛查工作和业务流程,应对其系统中可疑阳性儿童的基本信息、是否召回、是否确诊、确诊后是否进一步治疗及治疗效果,保证不漏筛和漏诊。

参考文献:

- [1] 黄世荣,翁景文.新生儿疾病筛查及其治疗的研究进展
- [2] 韦荣敏,欧阳鲁平,罗超,等.广西地区 1271428 例新生儿疾病筛查情况分析[J].

第一作者简介:杜生辉(1986.01—),男,汉族,籍贯:甘肃省陇南市,新生儿疾病筛查中心主任(主管检验师),学历:本科,单位:陇南市妇幼保健院,研究方向:新生儿疾病筛查和临床医学检验