

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.01.010

论著·临床研究

云南省部分地区新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查结果分析

章印红^{1,3} 李利^{2,3} 陈红^{1,3} 朱姝^{1,3} 张杰^{1,3} 李苏云^{1,3} 王瑞红^{1,3} 朱宝生^{1,3}

(1. 云南省第一人民医院遗传诊断中心, 云南 昆明 650032;

2. 云南省第一人民医院儿科, 云南 昆明 650032;

3. 云南省出生缺陷与遗传病研究重点实验室, 云南 昆明 650032)

[摘要] **目的** 总结并分析云南省部分州市先天性甲状腺功能减低症(CH)的筛查结果。**方法** 对2012年7月至2014年4月在云南省昭通市、曲靖市、丽江市和迪庆藏族自治州四地出生的活产婴儿236218例进行CH筛查, 其中男121463例, 女114755例。初筛足跟血促甲状腺激素(TSH) $\geq 8 \mu\text{IU/L}$ 者原血片重新复查, 复查后仍为阳性者召回进一步测定静脉血TSH和游离甲状腺素(FT4)以明确诊断。**结果** 236218名新生儿中, 血片合格率为96.67%, 不合格血片补采率为81.75%, 初筛阳性召回率为73.02%。确诊CH 66例, 其中男性36例, 女性30例($P>0.05$)。CH发病率为1/3579, 显著低于全国平均发病水平(1/2034, $P<0.01$)。患儿出生胎龄多为37~42周, >42周者只占3%;大部分患儿出生体重在正常范围;出生身长<50 cm者占32%。**结论** 云南地区CH发病率低于全国平均水平;CH患儿临床特征无特异性;云南地区新生儿疾病筛查工作质量还需要进一步提高。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(1): 45-48]

[关键词] 先天性甲状腺功能减低症; 新生儿筛查; 促甲状腺激素; 新生儿

Analysis of neonatal screening results for congenital hypothyroidism in parts of Yunnan Province, China

ZHANG Yin-Hong, LI Li, CHEN Hong, ZHU Shu, ZHANG Jie, LI Su-Yun, WANG Rui-Hong, ZHU Bao-Sheng. Genetic Diagnosis Center, First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China (Zhu B-S, Email: bszhu@aliyun.com)

Abstract: Objective To summarize and analyze neonatal screening results for congenital hypothyroidism (CH) in parts of Yunnan Province, China. **Methods** A total of 236218 newborns (121 463 males and 114755 females) who were born in Zhaotong City, Qujing City, Lijiang City, and Diqing Tibetan Autonomous Prefecture of Yunnan Province, China, between July 2012 and April 2014 were screened for CH. The original blood smear was re-tested if the thyroid stimulating hormone (TSH) level in heel blood was $\geq 8 \mu\text{IU/L}$ in the initial screening. The newborns with positive TSH results were called back for further diagnosis by measuring blood TSH and free thyroxine (FT4) levels. **Results** Among 236218 newborns, the pass rate of blood smears, re-acquisition rate of unqualified blood smears, and recall rate of suspected cases were 96.67%, 81.75%, and 73.02%, respectively. Sixty-six cases of CH were confirmed, among which 36 were male infants and 30 were female infants ($P>0.05$). The incidence rate of CH was 1/3579, which was significantly lower than the national average rate (1/2034; $P<0.01$). The gestational age of CH newborns was mostly between 37 to 42 weeks, and only 3% were born at a gestational age of >42 weeks. Most of the CH newborns had normal birth weight. The CH newborns with a body length of <50 cm accounted for 32%. **Conclusions** The incidence of CH in Yunnan Province is lower than the national average. There are no specific clinical features in CH newborns. The neonatal screening in Yunnan Province needs further improvement. [Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(1): 45-48]

Key words: Congenital hypothyroidism; Neonatal screening; Thyroid stimulating hormone; Newborn

[收稿日期] 2014-07-23; [接受日期] 2014-09-26

[基金项目] 云南省自然科学基金项目(2009ZC170M); 云南省卫生科技计划项目(2009NS001); 云南省卫生科技计划项目(2011WS0004)。

[作者简介] 章印红, 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 朱宝生, 男, 教授, 主任技师。

先天性甲状腺功能减低症 (congenital hypothyroidism, CH) 是由于先天性甲状腺发育异常或代谢障碍引起的内分泌疾病, 发病率为 1/2050~1/3000, 是导致儿童智力发育迟缓的常见病因之一。由于该症所致智力障碍是可预防性的, 早期的诊断和治疗尤为重要^[1]。中国的新生儿疾病筛查始于 1981 年, 历经 30 余年的发展, 新生儿疾病筛查在预防疾病和提高人口素质方面发挥了重要作用^[2]。云南省免费新生儿疾病筛查开始于 2012 年 5 月, 我院作为云南省省级筛查中心之一负责昭通市、曲靖市、丽江市和迪庆藏族自治州四地的筛查工作, 现对近两年来的筛查工作进行总结分析, 探讨云南省 CH 发病情况及筛查工作中存在的问题和解决方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2012 年 7 月至 2014 年 4 月在云南省昭通市、曲靖市、丽江市和迪庆藏族自治州四地出生的活产婴儿 236218 例, 其中男 121463 例, 女 114755 例。本研究遵循的程序符合我院医学伦理委员会所制定的伦理学标准, 得到该委员会批准, 征得新生儿监护人的知情同意, 并为之签署新生儿疾病筛查知情同意书。

1.2 标本采集和递送

按照卫生部《新生儿疾病筛查技术规范 (2010 版)》的要求, 在新生儿出生 72 h 后, 7 d 之内, 并充分哺乳, 针刺婴幼儿足跟内侧或者外侧采血, 滴于专用采血滤纸片上 (美国 S&S903 滤纸), 每个血斑直径 >8 mm, 正面渗透至背面, 共采集 3 个血斑。在室内水平位置自然晾干后放置于塑料袋内封口, 放入 4℃ 冰箱保存。对于各种原因没有采血者, 最迟不宜超过出生后 20 d。要求各采血单位将血片在 5 个工作日内递送至筛查中心, 筛查中心在收到血片后 3 d 内完成检测。

1.3 筛查和诊断

试剂采用芬兰 WALLAC 公司生产的新生儿促甲状腺素测定试剂盒 (时间分辨荧光法), 仪器采用芬兰 WALLAC-1420 荧光免疫分析仪及 DELFIA 自动振荡器, 严格参照试剂盒说明书进行操作。足跟血促甲状腺激素 (TSH) 筛查切值为

8 $\mu\text{IU/mL}$ 。足跟血 TSH < 8 $\mu\text{IU/mL}$ 为阴性, TSH 8~18 $\mu\text{IU/mL}$ 为可疑阳性, TSH > 18 $\mu\text{IU/mL}$ 为阳性。如检测值为阳性或可疑阳性者对原标本进行复查, 复查结果仍为阳性或可疑阳性者再召回新生儿抽取静脉血, 检测血清游离甲状腺素 (FT4) 以及 TSH 水平进行确诊。本研究 CH 诊断标准定为血 TSH 增高、FT4 降低^[3]。诊断明确后, 立即给予患儿左旋甲状腺素钠 (L-T4) 治疗。

1.4 筛查质量评价

从 2003 年开始, 本实验室参加国家卫生部临床检验中心新生儿疾病筛查实验室室间质量评价, 每年 3 次, 室间质量评价均合格。

1.5 统计学分析

数据采用 SPSS 13.0 统计学软件分析处理。计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿 CH 筛查情况

2012 年 7 月至 2014 年 4 月首次血片采集数为 237662 例, 首次血片不合格数为 7913 例, 血片合格率为 96.67%; 血片补采数为 6469 例, 补采率为 81.75%; 共计对 236218 例合格血片进行了 TSH 检测。其中 TSH 初筛阳性新生儿 2580 例, 召回 1884 例, 召回率 73.02%。确诊 CH 患儿 66 例, CH 发病率为 1:3579, 低于全国平均发病水平和云南省周边大部分省市, 见表 1。确诊患儿全部在新生儿筛查中心或当地治疗, 治疗率 100%。

表 1 本研究地区 (云南) 与国内其他部分地区 CH 发病率的比较

筛查地区及时间 (年)	筛查人数 (例)	确诊 CH 数 (例)	发病率
全国 (1985~2006) ^[4]	13 229 242	6 505	1/2 034
四川 (2011~2012) ^[5]	525 941	230	1/2 287
重庆 (2003~2008) ^[6]	338 126	252	1/1 342
广西 (2009~2011) ^[7]	427 402	221	1/1 934
贵州 (2007~2009) ^[8]	245 085	130	1/1 885
陕西 (2008~2012) ^[9]	213 392	80	1/2 667
宁夏 (2007~2010) ^[10]	70 491	17	1/4 147
云南 (2012~2014)	236 218	66	1/3 579 ^a

注: a 示与贵州、广西、重庆、四川及全国平均发病率比较, $P < 0.01$ 。

2.2 CH 患儿的一般情况

66 例确诊患儿中男性 36 例, 女性 30 例, 男女性别比为 1.20:1, 男女发病率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.258$, $P=0.611$)。患儿民族以汉族为主。出生胎龄多为 37~42 周, >42 周者只占 3%。大部分患儿出生体重在正常范围。出生身长 <50 cm 者占 32%。确诊后开始治疗的时间是 8~204 d, 中位数为 30 d; 在 60 d 内开始治疗的患儿比例为 88%。CH 患儿一般情况见表 2。

表 2 66 例 CH 患儿的一般情况

项目	例数 (%)	项目	例数 (%)
性别		出生身长 (cm)	
男性	36(54)	<50	21(32)
女性	30(46)	≥ 50	45(68)
民族		TSH 初筛值 ($\mu\text{IU/mL}$)	
汉族	54(82)	<8	1(2)
少数民族	12(18)	8~18	10(15)
出生胎龄 (周)		>18	55(83)
<37	0(0)	起始治疗时间 (d)	
37~42	64(97)	<20	17(26)
>42	2(3)	20~	17(26)
出生体重 (g)		30~	24(36)
<2500	5(8)	60~	7(11)
2500~3999	58(88)	≥ 90	1*(1)
≥ 4000	3(4)		

注: * 该患儿经外周血染色体检查为 21- 三体综合征。

3 讨论

CH 是引起儿童智力发育及体格发育落后的常见小儿内分泌疾病之一, 也是可预防、可治疗的疾病。由于 CH 患儿在新生儿期可无特异性临床症状或者症状轻微, 临床误诊情况时有发生, 因此对新生儿进行群体筛查是早期发现 CH 的主要方法^[3,11]。我国新生儿筛查首先于 1981 年探索性地在上海和北京开展, 目前全国筛查覆盖率已超过 80%, CH 发病率约为 1/2034^[4]。云南省新生儿疾病筛查工作相对落后, 2012 年 5 月全省免费新生儿筛查工作才正式实施。本研究总结分析两年来我院新生儿筛查中心所辖四地 CH 筛查工作质量, 不难看出云南省 CH 筛查工作质量还需要进一步提高, 包括血片合格率、血片及时采集率、血片及

时送检率、初筛阳性病例召回率和治疗率等在内的的工作质量距离卫生部《新生儿疾病筛查技术规范》的要求还有很大差距。

据有关文献报道, 我国西部地区 CH 患病率高于东、中部地区, 可能因为西部多为山区、高原, 部分地区碘缺乏所致^[4]。云南省是一个高原山区省份, 理论上发病率应该高于全国平均发病水平, 但本组数据显示云南省这 4 个地区 CH 的发病率为 1/3579, 低于全国平均发病水平和周边部分地区 CH 发病水平, 分析可能原因如下: (1) 云南省近两年每年活产婴儿数约 54 万, 而我院新生儿筛查中心管辖四地的活产婴儿数约 15 万, 只占到全省的 27.8%, 覆盖率有限, 不能代表云南省整体发病情况; (2) 召回率偏低可能会影响最终的确诊人数, 加之追踪随访管理工作中的不完善, 也可能致使部分患儿未在统计之内。从本组数据中可以看出, TSH 初筛阳性新生儿 2580 例, 召回 1884 例中即确诊 CH 患儿 66 例, 提示初筛阳性者中 CH 的发生率为 3.50%。以此推测, 未召回的 696 例新生儿中可能存在 24 例患儿被漏诊, 如果患儿出现智力和体格发育不可逆的损伤, 无疑将会给家庭和社会带来巨大的疾病负担, 从而使新生儿疾病筛查的社会效益大打折扣。因此, 如何提高 TSH 初筛阳性新生儿的召回率是今后需要着重解决的问题。

由于 CH 患儿出生时无明显症状和体征, 新生儿 CH 的典型表现为出生体重正常或者偏向于正常范围上限, 身长偏低^[12]。本研究中过期产和身长偏低者的 CH 患儿比例分别占到 3% 和 32%, 体重 ≥ 4000 g 者仅占 4%, 这也符合 CH 患儿临床症状和体征无特异性的特点。本研究阳性病例中, 1 例 CH 患儿的 TSH 初筛值 $<8 \mu\text{IU/mL}$, 属于漏筛病例。幸运的是, 由于该患儿为双胞胎之小双, 大双因为初筛 TSH 值为 $8.06 \mu\text{IU/mL}$, 故而家长将大小双一起带至筛查中心进行甲状腺功能检查, 避免了小双漏筛的风险。究其原因, 可能和该患儿下丘脑-垂体-甲状腺轴反馈建立延迟, 致使 TSH 延迟升高所致。在今后的筛查工作中, 应该注意多胞胎新生儿筛查假阴性的可能性, 特别对于早产、低或极低出生体重新生儿, 应该在生后 2~4 周或体重超过 2500 g 时重新采血复查测定 TSH、FT4^[1,3]。因此, 对于 TSH 初筛阳性新生儿单

纯通过临床症状和体征进行评估往往缺乏特异性,易被误诊为其他疾病,及时召回并进行甲状腺功能检测是避免漏诊的重要手段。

研究表明,起始治疗时间和合适的初始治疗剂量是影响CH患儿治疗效果的关键,在2周内使甲状腺功能恢复至正常范围的CH患儿,其神经系统发育和智力水平可接近正常,并可有效地预防甲状腺功能低下性矮小的发生^[13-16]。由于受民族习惯、家庭经济条件、分娩方式、交通条件、新生儿父母受教育程度以及新生儿父母对疾病的认识程度等因素的影响,致使部分患儿家长不能积极配合复查工作,延误治疗的情况较为严重。本研究中,起始治疗时间在20 d内的比例只有26%,2个月内开始治疗的患儿比例为88%。起始治疗时间对患儿注意力、认知能力等方面的影响还需在随后的随访工作中进一步研究分析。对于CH患者的随访监测需要贯穿其一生,特别是在幼儿期和女性CH患者的妊娠期^[17]。

云南省新生儿筛查工作起步较晚,在国家和地方政府有关政策和经费的支持下,云南省筛查覆盖率逐年提高。然而,中国新生儿筛查工作30余年的发展经验告诉我们,新生儿筛查工作不可能一蹴而就,在筛查覆盖率提高的同时应该重视筛查各个环节的工作质量。每个新生儿只有一次筛查机会,筛查的疾病是终生性疾病,疾病对智力发育和体格发育的影响往往不可逆转,后果严重^[2]。从本组数据反映的CH发病率来看,存在漏筛、漏诊的可能性。因此,如何提高标本采集合格率、初筛阳性新生儿的召回率、确诊率和缩短起始治疗时间成为今后一段时期需要重点解决的问题。首先,加大行政管理力度,把筛查工作环节的质量指标纳入到基层医疗卫生机构绩效考核内容之中,提高助产机构筛查人员的服务意识;其次,加大新生儿疾病筛查工作的宣传力度,提高新生儿家长对疾病危害程度的认识,积极主动配合助产机构的筛查、召回和随访工作;再次,提高基层单位诊断和鉴别诊断的实验室服务水平,培训基层单位儿科治疗医师队伍,减少CH患儿家庭往返新生儿筛查中心的经济负担,保障治疗和随访效果;最后,筹措专项资金用于对贫困家庭的经济补助,用于患儿的长期治疗和随访,使新生儿筛查工作的社会效益最大化。

志谢:感谢昭通市、曲靖市、丽江市和迪庆藏族自治州所有送检新生儿足跟血片的助产机构。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 顾学范. 中国580万新生儿苯丙酮尿症和先天性甲状腺功能减低症的筛查[J]. 中华预防医学杂志, 2004, 38(2): 99-102.
- [3] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华预防医学会儿科保健分会新生儿疾病筛查学组. 先天性甲状腺功能减低症诊疗共识[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(6): 421-423.
- [4] 徐艳华, 秦玉峰, 赵正言. 中国新生儿先天性甲状腺功能低下症与苯丙酮尿症筛查22年回顾[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(1): 18-22.
- [5] 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.
- [6] 赵妍, 樊欣, 甘文玲. 重庆市338126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.
- [7] 钱家乐, 陈少科, 罗静思, 等. 广西壮族自治区2009-2011年先天性甲状腺功能减低症调查[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(7): 753-754.
- [8] 李映雪, 安露, 吴朝霞, 等. 新生儿先天性甲状腺功能减低症和苯丙酮尿症的筛查分析[J]. 贵州医药, 2011, 35(6): 556-557.
- [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] 国娟, 刘奇杰, 王书平, 等. 宁夏2007-2010年新生儿先天性甲状腺功能减低症和酮尿症筛查情况分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2011, 26(6): 409-410.
- [11] 王军, 张绍美. 小儿先天性甲状腺功能减退症46例临床分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2000, 2(1): 40-42.
- [12] 叶娟, 罗小平. 新生儿期甲状腺功能异常相关诊疗问题[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(2): 65-68.
- [13] Van Vliet G, Grosse SD. The continuing health burden of congenital hypothyroidism in the era of neonatal screening[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(6): 1671-1673.
- [14] LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2007, 20(5): 559-578.
- [15] 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.
- [16] 石霖, 阮国涛, 胡红兵. 左旋甲状腺素钠替代治疗小儿甲状腺功能减低症疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2000, 2(5): 323-325.
- [17] Léger J, Olivier A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism[J]. Horm Res Paediatr, 2014, 81(2): 80-103.

(本文编辑: 邓芳明)