

根据采血时间调整新生儿先天性甲状腺功能减退症筛查切值的研究分析

赵欣

遵义医科大学第三附属医院(遵义市第一人民医院), 贵州 遵义

收稿日期: 2021年9月20日; 录用日期: 2021年10月16日; 发布日期: 2021年10月28日

摘要

目的: 探讨根据采血时间调整新生儿先天性甲状腺功能减退症筛查切值的研究; 方法: 回顾分析2018年~2019年在我院产三病区出生的并进行促甲状腺素初筛的新生儿5144例, 按照患儿的采血日龄分为7 d以下和7 d及以上, 将2018~2019年的筛查结果作为促甲状腺素初筛切值的调整依据, 2020年筛查结果用来验证调整后切值的准确性切值的特性, 采用ROC曲线图和百分位数法进行确定, 计算切值的特异度、敏感度以及阳性和阴性预测值; 结果: 2018~2019年共筛查新生儿5144例, 初筛阳性28例, 复筛阳性5例, 其中3例确诊, 除此之外, 有2例新生儿在初筛时结果显示为阴性, 经过复查之后确诊为甲状腺功能减退症, 最终确诊甲状腺功能减退症人数为3例, 2020年共筛查新生儿5432例, 初筛阳性42例, 复筛阳性13例, 其中10例确诊, 除此之外, 有5例新生儿在初筛时结果显示为阴性, 经过复查之后确诊为甲状腺功能减退症, 最终确诊甲状腺功能减退症人数为5例, 其确诊率为1/1440 (95% CI: 1/1325~1/1743), 对5144例新生儿的促甲状腺素初筛浓度用不同切值进行特异度敏感度、阳性和阴性预测值进行评估和研究, 随着设定切值的逐渐提高, 评估的敏感度也逐渐下降且特异度呈逐渐升高趋势, 当促甲状腺素切值设定为8 mIU/L时约登指数最大, 且敏感度为98.2%, 特异度98.7%, ROC曲线下面积0.906, 按调整前和调整后的切值对2020年新生儿促甲状腺素筛查结果进行比较: 调整后阳性例数由3587例降至2169例, 从调整前的1.26%降至0.76%, 阳性率差异有统计学意义($P < 0.01$), 阳性预测值从调整前的6.04%增至7.86%。结论: 根据采血时间调整促甲状腺素切值能够很大程度地减少假阳性的情况发生, 值得临床推广。

关键词

采血时间, 新生儿, 先天性甲状腺功能减退症

Study on Adjusting the Screening Cut-Off Value of Neonatal Congenital Hypothyroidism According to Blood Collection Time

Xin Zhao

The Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University (Zunyi First People's Hospital), Zunyi Guizhou

Received: Sep. 20th, 2021; accepted: Oct. 16th, 2021; published: Oct. 28th, 2021

Abstract

Objective: To explore the study of adjusting the screening cut-off value of neonatal congenital hypothyroidism according to the blood collection time; **Methods:** 5144 newborns who were born in the three wards of our hospital from 2018 to 2019 and underwent thyrotropin primary screening were analyzed retrospectively. They were divided into less than 7 d and more than 7 d according to the age of blood collection. The screening results from 2018 to 2019 were used as the adjustment basis for thyrotropin primary screening and straightening, the screening results in 2020 are used to verify the accuracy of the adjusted cut-off value. The characteristics of the cut-off value are determined by the ROC curve and percentile method, and the specificity, sensitivity, positive and negative predictive values of the cut-off value are calculated; **Results:** from 2018 to 2019, a total of 5144 newborns were screened, 28 were positive in the initial screening and 5 were positive in the re-screening, of which 3 were diagnosed. In addition, 2 newborns showed negative results in the initial screening and were diagnosed with hypothyroidism after re-examination. The number of finally diagnosed hypothyroidism was 3. In 2020, a total of 5432 newborns were screened and 42 were positive in the initial screening, 13 cases were positive in re-screening, of which 10 cases were confirmed. In addition, 5 newborns showed negative results in the initial screening. After re-examination, they were diagnosed with hypothyroidism. The number of finally diagnosed hypothyroidism was 5, and the diagnosis rate was 1/1440 (95% CI: 1/1325~1/1743), the specificity, sensitivity, positive and negative predictive values of thyrotropin in 5144 newborns were evaluated and studied with different cut-off values. With the gradual increase of the set cut-off value, the sensitivity of the evaluation decreased and the specificity increased gradually. When the cut-off value of thyrotropin was set to 8 mIU /L, the yoden index was the largest, with the sensitivity of 98.2% and specificity of 98.7%, the area under the ROC curve was 0.906. The results of neonatal thyrotropin screening in 2020 were compared according to the cut-off values before and after adjustment: the number of positive cases after adjustment decreased from 3587 to 2169, from 1.26% to 0.76%, the difference in positive rate was statistically significant ($P < 0.01$), and the positive predictive value increased from 6.04% to 7.86%. **Conclusion:** Adjusting thyrotropin cut-off value according to blood collection time can greatly reduce the occurrence of false positive, which is worthy of clinical promotion.

Keywords

Blood Collection Time, Newborn, Congenital Hypothyroidism

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

先天性甲状腺功能减退症是新生儿常见的内分泌疾病，可导致患病儿童的身体发育迟缓和智力发育迟缓，新生儿筛查该疾病有利于该疾病的早期发现和早期治疗，减少不可逆转的发育障碍。促甲状腺激

素是新生儿先天性甲状腺功能减退症早期诊断的一个敏感指标，也是中国新生儿先天性甲状腺功能减退症筛查的常用指标[1] [2]。促甲状腺激素临界值是否适合新生儿先天性甲状腺功能减退症筛查直接影响实验室筛查工作的质量，过高的临界值容易导致先天性甲状腺功能减退症儿童的漏诊，假阳性病例的数量增加，由于采用三胎政策的开放医院分娩量激增，以及早期采血比例增加，今年新生儿采血筛查的时间越来越早，针对上述变化，评估早期采血对先天性甲状腺功能减退症筛查的影响[3]。本研究对我院2018~2019年新生儿促甲状腺素筛查结果进行分析，具体报道如下。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性分析 2018 年~2019 年在我院出生的并进行促甲状腺素初筛的新生儿 5144 例，按照患儿的采血日龄分为 7 d 以下和 7 d 及以上。

2.2. 方法

样品采集和交付：出生后 24 小时，在新生儿筛查专用滤纸上收集足跟血滴，室温自然风干后留在塑料袋中，送至遵义市新生儿筛查中心[4]。

测试仪器和方法：使用荧光读数和试剂盒(Perkin Elmer, 芬兰)，通过全自动时间分辨荧光免疫测定(auto-defia)测定促甲状腺激素值，并且实验程序根据试剂盒说明书[5] [6]。

根据以下标准确定促甲状腺激素截止值和先天性甲状腺功能减退症的确诊：初始促甲状腺激素截止值设定为 8 mIU/L，TSH 初筛结果 ≥ 8 mIU/L 为筛查阳性，筛查中心通知分娩单位重新收集干血片送至筛查实验室进行复查；重复促甲状腺激素测试结果 ≥ 8 mIU/L 可疑为先天性甲状腺功能减退症，均测量了血清 FT3，FT4 和促甲状腺激素浓度，并通过颈部 B 超检查结合临床表现证实了诊断[7]。

2.3. 观察指标

将 2018~2019 年的筛查结果作为促甲状腺素初筛切值的调整依据，2020 年筛查结果用来验证调整后切值的准确性切值的特性采用 ROC 曲线图和百分位数法进行确定，计算切值的特异度、敏感度以及阳性和阴性预测值。

2.4. 统计学方法

应用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析。不符合正态分布的计量资料以中位数表示；计数资料以例(%)表示，发病率采用 95%置信区间(confidence interval, CI)，率的比较采用 Person χ^2 检验；切值的设定采用百分位数法和受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线确定。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 筛查情况

2018~2019 年共筛查新生儿 5114 例，初筛查阳性 28 例，复筛查阳性 5 例，其中 3 例确诊，除此之外，有 2 例新生儿在初筛查时结果显示为阴性，经过复查之后确诊为甲状腺功能减退症，最终确诊甲状腺功能减退症人数为 3 例，2020 年共筛查新生儿 5432 例，初筛查阳性 42 例，复筛查阳性 13 例，其中 10 例确诊，除此之外，有 5 例新生儿在初筛查时结果显示为阴性，经过复查之后确诊为甲状腺功能减退症，最终确诊甲状腺功能减退症人数为 5 例，其确诊率为 1/1440 (95% CI: 1/1325~1/1743)。

3.2. 不同筛查切值的诊断情况

对 5114 例新生儿的促甲状腺素初筛浓度用不同切值进行特异度敏感度、阳性和阴性预测值进行评估和研究,随着设定切值的逐渐提高,评估的敏感度也逐渐下降且特异度呈逐渐升高趋势,当促甲状腺素切值设定为 8 mIU/L 时约登指数最大,且敏感度为 98.2%,特异度 98.7%,ROC 曲线下面积 0.906,具体见表 1、图 1。

Table 1. Diagnosis of different screening cut-off values

表 1. 不同筛查切值的诊断情况

切值	真阳性	假阳性	真阴性	假阴性	阳性预测值	阴性预测值	特异度	敏感度
8 mIU/L	243	10734	452872	3	2.21%	100%	97.5%	98.2%
9 mIU/L	243	6985	456621	3	3.36%	100%	98.7%	98.2%
10 mIU/L	295	3213	460333	11	8.41%	100%	99.2%	99.3%
11 mIU/L	273	2432	461110	37	10.09%	100%	99.4%	99.4%
12 mIU/L	244	1543	462005	60	13.65%	100%	99.8%	99.6%
15 mIU/L	203	552	462963	134	26.89%	100%	99.9%	99.8%
45 mIU/L	81	129	463379	245	38.57%	99.95%	99.9%	99.9%

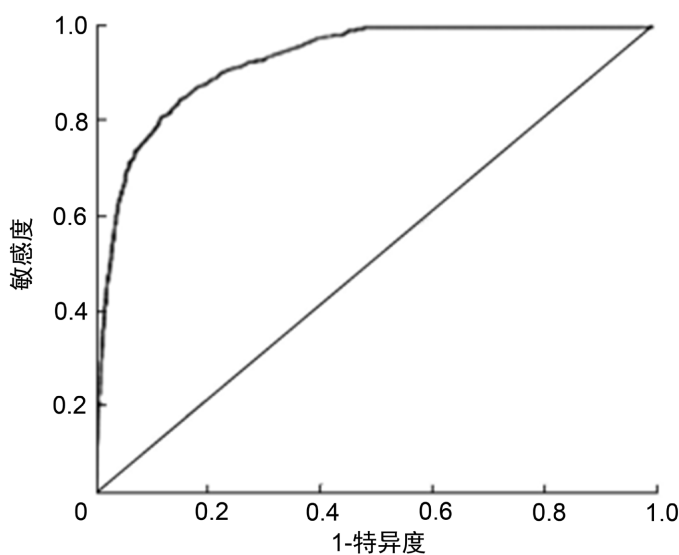


Figure 1. ROC curve

图 1. ROC 曲线图

3.3. 调整后不同筛查切值的诊断情况

按调整前和调整后的切值对 2020 年新生儿促甲状腺素筛查结果进行比较:调整后阳性例数由 3587 例降至 2169 例,从调整前的 1.26%降至 0.76%,阳性率差异有统计学意义($P < 0.01$),阳性预测值从调整前的 6.04%增至 7.86%。具体见表 2。

Table 2. Diagnosis of different screening cut-off values after adjustment
表 2. 调整后不同筛查切值的诊断情况

采血时间	例数	调整前		调整后	
		切值	阳性例数	切值	阳性例数
7 d 以下	2354	8 mIU/L	1568 (1.03)	8 mIU/L	1043 (0.67)
7 d 及以上	3078	8 mIU/L	2019 (1.54)	8 mIU/L	1126 (0.86)
合计	5432		3587 (1.26)		2169 (0.76)

4. 讨论

最近三胎政策的放宽,分娩量的增加,分娩设施的床位周转速度加快以及新生儿的早期出院变得普遍,导致早期新生儿筛查采血《新生儿筛查技术规范(2010)》对正常采血时间的要求是出生后 72 小时至 7 天,超过 40%的样本将被退回重新采集,因为他们不符合规格[8] [9]。

在这项研究中,7.3%的血液采样为时间在 24 到<48 小时之间的样本和 33.0%的血液采样为在 48 到<72 小时之间的样本,总计超过 40% [10]。这些样本应该按照规范返回重新采集,但我们在日常生活中发现,例如不筛查早期采血的第一块血液就完全重新采集,一些新生儿会由于各种原因(例如家庭原因或采血时滞的概念)而被召回,并且不能二次召回,导致延迟筛查和错过筛查,这也不符合早期发现的初衷和新生儿筛查的早期诊断[11]。如果第一次血膜在第二次召回之前进行筛查,这可以防止延迟和错过筛查,那么会导致更高的假阳性率,因为新生儿出生后 TSH 的生理增加,在 2 至 3 天后回落[12] [13]。此外,已发现寒冷天气会导致应激诱导的 TSH 增加,导致假阳性率增加[14]。本研究结果显示,2018~2019 年共筛查新生儿 5114 例,初筛查阳性 28 例,复筛查阳性 5 例,其中 3 例确诊,除此之外,有 2 例新生儿在初筛查时结果显示为阴性,经过复查之后确诊为甲状腺功能减退症,最终确诊甲状腺功能减退症人数为 3 例,2020 年共筛查新生儿 5432 例,初筛查阳性 42 例,复筛查阳性 13 例,其中 10 例确诊,除此之外,有 5 例新生儿在初筛查时结果显示为阴性,经过复查之后确诊为甲状腺功能减退症,最终确诊甲状腺功能减退症人数为 5 例,其确诊率为 1/1440 (95% CI: 1/1325~1/1743),对 5114 例新生儿的促甲状腺素初筛浓度用不同切值进行特异度敏感度、阳性和阴性预测值进行评估和研究,随着设定切值的逐渐提高,评估的敏感度也逐渐下降且特异度呈逐渐升高趋势,当促甲状腺素切值设定为 8 mIU/L 时约登指数最大,且敏感度为 98.2%,特异度 98.7%,ROC 曲线下面积 0.906,按调整前和调整后的切值对 2020 年新生儿促甲状腺素筛查结果进行比较:调整后阳性例数由 3587 例降至 2169 例,从调整前的 1.26%降至 0.76%,阳性率差异有统计学意义($P < 0.01$),阳性预测值从调整前的 6.04%增至 7.86%。

综上所述,根据采血时间调整促甲状腺素切值能够很大程度地减少假阳性的情况发生,值得临床推广。

参考文献

- [1] 林彩娟, 范歆, 玉晋武, 等. 不同促甲状腺激素切值的确定对广西新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查的影响[J]. 中华地方病学杂志, 2019, 38(9): 706-709.
- [2] 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.
- [3] 孙春晖, 刘文淼, 李苗苗, 等. 山东地区儿童先天性甲状腺功能减低症伴甲状腺发育不全 TUBB1 基因突变的研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(10): 23-27.

- [4] 陈晓宇, 刘勇, 刘建华, 等. 先天性甲状腺功能减退症患儿 GNAS 和 THRA 基因突变分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(7): 680-684.
- [5] 陶芳标, 郝加虎, 陶芳标, 等. 孕 20 周内母体甲状腺功能与婴幼儿体格及神经精神发育剂量反应关系的前瞻性队列研究[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(2): 180-185.
- [6] 何玉花, 吴敏, 徐凤英. 妊娠早期抗甲状腺过氧化物酶阴性亚临床甲状腺功能减退症妊娠结局研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(3): 87-90.
- [7] 夏伟, 张春艳, 向腾霄, 等. 成都地区妊娠妇女特异性甲状腺激素参考范围的建立及甲状腺功能异常的筛查[J]. 重庆医学, 2019, 48(22): 3807-3810.
- [8] 龙安华, 谢宗燕, 韩大成, 等. 术前甲状腺功能异常对老年髋部骨折患者术后 30 d 内病死率及并发症的影响研究[J]. 中华创伤骨科杂志, 2021, 23(3): 216-220.
- [9] 甘川, 许红梅. 5 例 STAT1 功能获得性基因突变儿童慢性皮肤黏膜念珠菌病临床特点及生化免疫分析[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(10): 25-29.
- [10] 高苗苗, 范惠霞, 阎亚琼. 不同初始治疗时机对先天性甲状腺功能减退症患儿的治疗效果分析[J]. 广东医学, 2019, 40(8): 1104-1108.
- [11] 鲍幼维, 潘婕文, 庄丹燕, 等. 胎龄小和低出生体质量可增加新生儿先天性甲状腺功能低下症的发病率[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(24): 119-121.
- [12] 庄丹燕, 潘婕文, 王飞, 等. 全自动免疫分析仪筛查新生儿先天性甲状腺功能低下症的性能验证及临界值的初步确定[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(23): 64-66+69.
- [13] 刘双, 汤欣欣, 刘华君, 等. 苏北地区新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查情况分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(14): 3314-3317.
- [14] 黄丽燕, 尚丽, 漆翠芳, 等. 围孕期空气污染暴露与子代先天性甲状腺功能减退的关系: 基于中国 30 个省份的研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(1): 75-79.