

西安市先天性肾上腺皮质增生症新生儿 末梢血 17 α -羟孕酮筛查切值研究

南阿妮, 孟祥萍, 万星琦, 郭 蕾 (西安市妇幼保健院, 西安 710003)

摘要:目的 初步探讨西安市不同性别、孕周及出生体重新生儿先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 筛查切值。方法 回顾性分析 2019 年 1 月~2020 年 12 月西安市新生儿疾病筛查中心 170 949 例新生儿, 出生体重为 3.245 ± 2.735 kg, 孕周为 34.05 ± 9.05 周, 采用全自动荧光免疫分析仪检测足跟血 17 α -羟孕酮 (17 α -hydroxyprogesterone, 17 α -OHP) 水平, 其中初筛阳性 2 678 例, 筛查阳性 391 例, 确诊 14 例。按照性别、出生孕周和体重进行分组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 并以 99% 百分位数确定切值。结果 不同性别、出生孕周及体重新生儿 17 α -OHP 浓度 99% 百分位数在 9.40~24.47 nmol/L 之间, 组间差异具有统计学意义 ($Z=22.50\sim104.31$, 均 $P=0.000$)。不同性别、出生孕周及体重新生儿 17 α -OHP 初筛阳性率及筛查阳性率组间差异具有统计学意义 ($\chi^2=20.578\sim7\ 152.872$, 均 $P=0.000$)。性别、出生孕周和体重与 17 α -OHP 水平呈负相关, Beta 系数分别为 -0.077, -0.282 和 -0.147。早产或低体重新生儿以 22.00 nmol/L 为切值时, 初筛阳性病例由 2 678 例减少至 1 649 例。结论 不同孕周及出生体重新生儿 17 α -OHP 水平有差异, 应将西安地区新生儿 17 α -OHP 筛查切值修改为正常体重足月儿为 11.00 nmol/L, 早产或低体重新生儿为 22.00 nmol/L。

关键词: 先天性肾上腺皮质增生症; 17 α -羟孕酮; 筛查切值

中图分类号: R722.1; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 02-153-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.031

Study on the Cut-off Value of 17 α -Hydroxyprogesterone in Peripheral Blood of Neonates with Congenital Adrenal Hyperplasia in Xi'an

NAN A-ni, MENG Xiang-ping, WAN Xing-qi, GUO Lei

(Xi'an Maternal and Child Health Care Hospital, Xi'an 710003, China)

Abstract: **Objective** To preliminarily explore the screening cut-off of congenital adrenal hyperplasia (CAH) in newborns of different gender, gestational age and birth weight in Xi'an. **Methods** A retrospective analysis of 170 949 newborns from the Xi'an Neonatal Disease Screening Center from January 2019 to December 2020 with a birth weight of 3.245 ± 2.735 kg and a gestational age of 34.05 ± 9.05 weeks. Among them, 2 678 cases were positive in the initial screening, 391 cases were positive in the screening, and 14 cases were confirmed. Detecting the level of 17 α -OHP in heel blood with an automatic fluorescence immunoassay instrument, according to gender and gestational age and weight were divided into groups, and the differences between the groups were compared, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and the cut-off was determined by the 99th percentile. **Results** The 99th percentile of 17 α -OHP concentration of newborns with different gender, gestational age and birth weight was between 9.40~24.47 nmol/L, and the difference between the groups was statistically significant ($Z=22.50\sim104.31$, all $P=0.000$). The positive rates of 17 α -OHP in the initial screening and screening of newborns of different gender, gestational age and birth weight were statistically different ($\chi^2=20.578\sim7\ 152.872$, all $P=0.000$). The gender, gestational age and weight were negatively correlated with 17 α -OHP levels, and the Beta coefficients were -0.077, -0.282 and -0.147, respectively. When the cut-off of premature or low birth weight newborns was 22.00 nmol/L, the number of positive initial screening cases decreased from 2 678 to 1 649. **Conclusion** The 17 α -OHP levels of newborns with different gestational weeks and birth weights were different. The cut-off of 17 α -OHP screening for newborns in Xi'an area should be revised to 11.00 nmol/L for normal-weight term infants and 22.00 nmol/L for premature or low-weight newborns.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia; 17 α -hydroxyprogesterone; screening cut-off

先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 是以肾上腺皮质激素合成过程 中缺乏某种酶导致皮质醇合成障碍为主要特征的先天性常染色体隐性遗传病^[1]。CAH 中最常见的类型

基金项目: 西安市科技计划项目 (编号: XA2020-YXYJ-0377)。

作者简介: 南阿妮 (1986-), 女, 硕士学位, 主管技师, 研究方向: 新生儿疾病筛查, E-mail: 376616744@qq.com。

通讯作者: 孟祥萍, 副主任技师, 研究方向: 新生儿疾病筛查, E-mail: 1103977668@qq.com。

是21-羟化酶缺乏症(21-hydroxylase deficiency, 21-OHD)和11 β -羟化酶缺乏症(11 β -hydroxylase deficiency, 11 β -OHD),在所有患儿中分别占90%~95%和8%^[2-3]。17 α -羟孕酮(17 α -hydroxyprogesterone, 17 α -OHP)是皮质醇的前体,只在21-OHD和11 β -OHD时才会升高,许多国家将检测末梢血17 α -OHP的水平作为新生儿CAH筛查的主要方法^[4-5]。目前国内17 α -OHP筛查主要参考试剂说明书选用统一切值,但是17 α -OHP水平易受不同种族、地区、出生孕周和出生体重等影响^[6],所有新生儿选用相同切值显然不妥。为此,本研究对170 949例新生儿筛查数据进行分析,比较了不同性别、出生孕周和体重对17 α -OHP水平的影响,并根据百分位数计算切值,为建立适宜西安市地区不同新生儿群体的17 α -OHP筛查切值提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2019年1月~2020年12月在西安市新生儿疾病筛查中心进行CAH筛查并且信息完整的170 949例新生儿,其中男童88 413例,女童82 536例,出生时体重为 3.245 ± 2.735 kg,孕周为 34.05 ± 9.05 周。样本来源于西安市103家助产机构分娩的活产新生儿,家属均签署知情同意书。采用全自动荧光免疫分析仪检测足跟血17 α -OHP水平,17 α -OHP浓度50%,95%,99%百分位数分别为3.16,7.66,12.51 nmol/L;初筛阳性2 678例,筛查阳性391例,确诊14例,其中男童9例,女童5例。

1.2 仪器和试剂 Wallac Oy 2021-0010全自动荧光免疫分析仪(GSP[®], Genetic Screening Processor),17 α -OHP测定试剂盒(时间分辨荧光法)均购自美国PerkinElmer公司。

1.3 方法

1.3.1 样本采集:在新生儿出生72 h后,确保经过充分哺乳,由助产机构专业技术人员严格按照《新

生儿疾病筛查采血技术规范》要求采集其足跟两侧末梢血液4滴于s&903滤纸片上,每个血斑都完全渗透且血斑直径 ≥ 8 mm,室温晾干后密封置于4℃冰箱中保存,血样在5个工作日内递送至筛查中心,确保全程冷链。

1.3.2 样本检测:实验人员收到标本后在5个工作日内按照试剂盒说明书操作完成血17 α -OHP浓度检测。

1.3.3 结果判断:初检干血斑17 α -OHP浓度 ≥ 11.00 nmol/L的新生儿为初筛阳性需召回复查,复查17 α -OHP浓度仍 ≥ 11.00 nmol/L的新生儿为筛查阳性,进一步检测生化指标并结合临床确诊。

1.4 统计学分析 采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,按性别、出生孕周、体重进行分组,各组间17 α -OHP浓度差异比较采用Kolmogorov-Smirnov t 检验,百分位数法确定切值,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组间新生儿17 α -OHP浓度比较 见表1。对170 949例新生儿末梢血17 α -OHP浓度进行分析,数据呈偏态分布。比较男童组和女童组17 α -OHP浓度,差异有统计学意义($Z=23.93$, $P=0.000$);37周 \leq 孕周 < 42 周组、孕周 ≥ 42 周组分别与孕周 < 37 周(早产)^[7]组17 α -OHP浓度比较,差异均有统计学意义($Z=104.31$, 22.50 , 均 $P=0.000$)。2.500 kg \leq 体重 < 4.000 kg组和体重 ≥ 4.000 kg组分别与体重 < 2.500 kg(低体重)^[7]组17 α -OHP浓度比较,差异有统计学意义($Z=71.10$, 70.80 , 均 $P=0.000$)。其中孕周 < 37 周组和体重 < 2.500 kg组17 α -OHP浓度99%百分位数分别为24.47 nmol/L和22.93 nmol/L,高于正常体重和孕周新生儿,故所有新生儿采用统一切值显然不合理。

表1 不同组间新生儿17 α -OHP水平比较($n=170\ 949$)

类别	n	17 α -OHP浓度百分位数(nmol/L)			Z	P
		50%	95%	99%		
性别	男	88 413	3.30	7.96	23.93	0.000
	女	82 536	3.00	7.33		
孕周(周)	孕周 < 37	11 219	6.32	15.35	104.31	0.000
	37 \leq 孕周 < 42	159 483	3.10	7.01	22.50	0.000
	孕周 ≥ 42	247	2.83	5.89		
体重(kg)	体重 < 2.500	6 306	5.67	14.93	71.10	0.000
	2.500 \leq 体重 < 4.000	142 366	3.13	7.31	70.80	0.000
	体重 ≥ 4.000	22 277	2.92	6.40		

2.2 依现行切值比较不同组间 17α -OHP 初筛阳性率和筛查阳性率 见表2。参考试剂盒说明书以 11.00 nmol/L 为切值, 采用 χ^2 检验比较不同性别、出生孕周和体重组 17α -OHP 初筛阳性率和筛查阳性率, 男童组和女童组初筛阳性率和筛查阳性率分别为 1.82% 和 0.28% , 1.30% 和 0.17% , 两组差异

表2 不同组间新生儿 17α -OHP 初筛阳性率、筛查阳性率比较 [$n(\%)$]

类别	<i>n</i>	初筛阳性率	χ^2	<i>P</i>	筛查阳性率	χ^2	<i>P</i>
性别							
男	88 413	1 608 (1.82)	75.527	0.000	247 (0.28)	20.578	0.000
女	82 536	1 070 (1.30)			144 (0.17)		
孕周 (周)							
孕周 < 37	11 219	1 251 (11.15)	7 152.872	0.000	219 (1.95)	1 562.739	0.000
$37 \leq \text{孕周} < 42$	159 483	1 426 (0.89)			172 (0.11)		
孕周 ≥ 42	247	1 (0.40)			0 (0)		
体重 (kg)							
体重 < 2.500	6 306	803 (12.73)	5 380.095	0.000	141 (2.24)	1 174.912	0.000
$2.500 \leq \text{体重} < 4.000$	142 366	1 780 (1.25)			245 (0.17)		
体重 ≥ 4.000	22 277	95 (0.43)			5 (0.02)		

2.3 回归分析 见表3。对性别、出生孕周和体重组做回归分析, 发现性别、出生孕周与体重均和新生儿血液 17α -OHP 浓度呈负相关。

表3 性别、出生孕周、体重与 17α -OHP 的回归分析

统计量	<i>B</i>	标准误差	Beta 系数	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别	-0.445	0.021	-0.077	-21.334	0.000
孕周	-0.482	0.007	-0.282	-66.284	0.000
体重	-0.001	0.000	-0.147	-34.501	0.000

2.4 以 17α -OHP 浓度 99% 百分位数为筛查切值分析初筛阳性病例 本实验室 CAH 确诊病例中 17α -OHP 浓度最低为 12.44 nmol/L , 且为男童患儿, 若参照《新生儿遗传代谢病筛查指标切值建立方法专家共识》以 99% 百分位数^[8] 确定男孩组切值为 13.00 nmol/L , 则出现漏诊, 女孩组切值为 11.00 nmol/L , 与现行切值一致; 正常体重足月儿切值若为 9.00 nmol/L , 则该组初筛阳性病例数由 1 158 例增至 2 453 例; 孕周 < 37 周或体重 < 2.500 kg 新生儿为 22.00 nmol/L , 则初筛阳性病例由 1 520 例减少至 491 例, 无漏诊病例。

3 讨论

临床上根据 21-OHD 缺失程度的不同, 将 CAH 分为典型 (包括失盐型和单纯男性化型) 与非典型。其中失盐型约占 21-OHD 的 75%^[1], 通常在出生数周便可出现持续的呕吐、腹泻等消化道症状, 及难以纠正的水、电解质或酸碱失衡, 最后因循环衰竭致死, 是导致新生儿死亡的重要原因之一^[9]。女性患儿常因外生殖器男性化而被较早发现并确诊^[10], 但男性患儿外生殖器变化不明显, 常延误诊断, 可能会在生命的最初几周内就表现出危及生命的肾上

均有统计学意义 (均 $P=0.000$); 孕周 < 37 周组与 $37\text{ 周} \leq \text{孕周} < 42\text{ 周}$ 组比较, 17α -OHP 初筛阳性率和筛查阳性率差异具有统计学意义 ($P=0.000$)。 $2.500\text{ kg} \leq \text{体重} < 4.000\text{ kg}$ 组、体重 $\geq 4.000\text{ kg}$ 组与体重 < 2.500 kg 组比较, 17α -OHP 初筛阳性率和筛查阳性率差异有统计学意义 ($P=0.000$)。

腺危机。新生儿疾病筛查实验室的结果是 CAH 诊断前的唯一依据, 早筛查、早诊断和早治疗可有效防止发生严重的肾上腺危象和死亡^[11]。据文献报道 17α -OHP 的浓度在不同人群中存在差异性, 与种族、性别、出生体重、孕周、早产、双胎等众多因素有关^[6], 因此每个实验室都应根据不同人群特点建立相应的筛查切值。

目前国内 17α -OHP 筛查切值多参考试剂盒说明书, 个别实验室建立了自己的切值, 其中北京地区 GSP 检测 17α -OHP 的切值为 12.0 nmol/L ^[12], 苏州地区采用切值 15.50 nmol/L ^[13]。本研究通过对 170 949 例新生儿足跟血 17α -OHP 检测结果进行统计, 14 例新生儿被确诊, 确诊的 CAH 患儿 17α -OHP 的浓度最高值为 526.59 nmol/L , 最低为 12.44 nmol/L , 无早产或低体重的新生儿确诊。比较不同性别、孕周和出生体重间 17α -OHP 水平差异有统计学意义。99% 百分位数在 $9.40\sim 24.47\text{ nmol/L}$ 之间, 其中男孩组为 13.08 nmol/L , 由于本实验室确诊病例中 17α -OHP 浓度最低者为男性患儿, 如果按照 99% 百分位数确定男孩组切值为 13.00 nmol/L , 则出现漏诊; 孕周 < 37 周组 17α -OHP 浓度 99% 百分位数为 24.47 nmol/L , 明显高于另外两组; 体重 < 2.500 kg 组 17α -OHP 浓度 99% 百分位数为 22.93 nmol/L , 也高于另外两组。而多元回归分析也发现, 孕周及出生体重与 17α -OHP 水平呈负相关, 差异均有统计学意义, 此结论与国内外文献^[14-15] 报道一致。若根据 17α -OHP 浓度 99% 百分位数将正常体重足月儿 CAH 筛查切值定为 9.00 nmol/L , 则该组初筛阳性病例数由 1 158 例增至 2 453 例, 假阳性病例增加, 加大了实验室工作量和召回难度。

但若将早产或低体重儿无论男女切值定为 22.00 nmol/L, 则初筛阳性病例由 2 678 例减少为 1 649 例, 假阳性病例减少, 且不会漏诊。

综上所述, 建议在本中心筛查的新生儿, 将正常孕周、出生体重的新生儿无论男女 17α -OHP 浓度切值仍参考试剂说明书定为 11.00 nmol/L, 而低体重或早产儿 17α -OHP 浓度切值定为 22.00 nmol/L, 如此既可涵盖低孕周和低体重新生儿, 减少假阳性率、复查率、召回率及资源浪费, 同时又可有效避免误诊、漏诊等对新生儿造成无法弥补的损伤。由于本实验室开展 CAH 筛查时间较短, 本研究选取标本量有限, 后期将随着筛查量增加适时对 CAH 筛查切值进行调整。

参考文献:

- [1] ESHRAGH N, DOAN L, CONNELLY K J, et al. Outcome of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia at two time points[J]. *Hormone Research in Paediatrics*, 2020, 93(2): 128-136.
- [2] VATS P, DABAS A, JAIN V, et al. Newborn screening and diagnosis of infants with congenital adrenal hyperplasia[J]. *Indian Pediatr*, 2020, 57(1):49-55.
- [3] PODGÓRSKI R, AEBISHER D, STOMPOR M, et al. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods[J]. *Acta Biochimica Polonica*, 2018, 65(1): 25-33.
- [4] DABAS A, BOTHRA M, KAPOOR S. CAH newborn screening in India: challenges and opportunities[J]. *International Journal of Neonatal Screening*, 2020, 6(3): 70.
- [5] VERMA J, ROY P, THOMAS D C, et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism, congenital adrenal hyperplasia, and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency for improving health care in India[J]. *Journal of Pediatric Intensive Care*, 2020, 9(1): 40-44.
- [6] MILLER W L. Mechanisms in endocrinology: Rare defects in adrenal steroidogenesis [J]. *European Journal of Endocrinology*, 2018, 179(3): R125-R141.
- [7] 张亚琼. 探讨鸟巢护理对早产低体重儿体重增长的影响 [J]. *实用临床护理学电子杂志*, 2019, 4(18):127. ZHANG Yaqiong, Exploring the effect of bird's nest nursing on the weight gain of premature low birth weight infants[J]. *Journal of Clinic Nursing's Practicality*, 2019, 4(18):127.
- [8] 国家卫生健康委员会临床检验中心新生儿遗传代谢病筛查室间质评委员会. 新生儿遗传代谢病筛查指标切值建立方法专家共识 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(11):881-884. Committee for Proficiency Testing, Neonatal Genetic Metabolic Disease Screening Center, National Health Commission of China. Expert consensus on the method of establishing the cut-off value of screening indexes for hereditary and metabolic diseases in the newborn [J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2019, 34(11):881-884.
- [9] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组, 中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 先天性肾上腺皮质增生症新生儿筛查共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(6):404-409. Neonatal Screening Group, Specialist Committee for Prevention and Control of Birth Defects Chinese Association of Preventive Medicine, the Subspecialty Group of Clinical Genetics, the committee of Adolescent Medicine, Chinese Medical Doctor Association, the Subspecialty Group of Endocrinology and Genetic Metabolism, the society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Consensus on newborn screening for congenital adrenal hyperplasia[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2016, 54(6):404-409.
- [10] GONZÁLEZ R, LUDWIKOWSKI B M. Should CAH in females be classified as DSD[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2016, 4(4): 48.
- [11] 周玉侠, 牛婷婷, 吴玉苏, 等. 山东省 18 家新生儿疾病筛查中心实验室 TSH 和 17α -OHP 项目室内质控数据室间比对分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34 (2) : 140-143, 146, ZHOU Yuxia, NIU Tingting, WU Yusu, et al. Inter-laboratory comparison of internal quality control data of neonatal disease screening indicators TSH and 17α -OHP in 18 newborn screening laboratory in Shandong province [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(2): 140-143, 146.
- [12] 万智慧, 胡锦春, 简永建, 等. 利用 GSP 分析仪筛查新生儿先天性肾上腺皮质增生症的性能验证及应用 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(11):1172-1175. WAN Zhihui, HU Jinchun, JIAN Yongjian, et al. Evaluation of the performance of genetic screening processor in screening for congenital adrenal hyperplasia in newborns [J]. *Chinese Journal of Child Health Care*, 2018, 26(11):1 172-1175.
- [13] 王本敬, 陈亚平, 马骏, 等. 苏州地区 GSPTM 检测 17α -羟孕酮的性能验证及切值建立 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26 (1) : 78-80, 3. WANG Benjing, CHEN Yaping, MA Jun, et al. Validation of GSPTM in 17α -OH-progesterone measurement and establishment of the newborn cut-off value in Suzhou city [J]. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*, 2018, 26(1):78-80,3.
- [14] 万智慧, 于璐, 简永建, 等. 孕周体重和采血时间对新生儿 CAH 筛查中 17 羟孕酮切值的影响分析 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(5):786-789. WAN Zhihui, YU Lu, JIAN Yongjian, et al. An analysis of the effects of gestational age, birth weight and age at sampling on the 17 -hydroxyprogesterone cut-off values for CAH neonatal screening [J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2020, 27(5):786-789.
- [15] JIANG Xiang, TANG Fang, FENG Yi, et al. The adjustment of 17 -hydroxyprogesterone cut-off values for congenital adrenal hyperplasia neonatal screening by GSP according to gestational age and age at sampling [J]. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2019, 32(11): 1253-1258.

收稿日期: 2021-05-06

修回日期: 2021-07-22