

实施海南省新生儿苯丙酮尿症筛查的建议

赵振东^{1,2}, 王浩², 王绍胜², 刘秀莲², 朱晓妹², 许海珠², 杨春², 黄慈丹²

(1.南华大学, 湖南 衡阳 421001;

2.海南省妇幼保健院, 海南 海口 570206)

【摘要】 我国《新生儿疾病筛查管理办法》在2009年6月1日实施后, 苯丙酮尿症已是新生儿疾病筛查的必筛病种之一, 此种常染色体隐性遗传性疾病会对新生儿造成不可逆的智力损害, 严重威胁出生人口素质。海南省新生儿疾病筛查中心作为海南省内唯一筛查机构, 涉及到全省300余家卫生助产单位, 苯丙酮尿症筛查必然是一个多环节, 大批量筛查性实验, 如何保证筛查质量是应该解决的问题。

【关键词】 新生儿疾病; 筛查; 苯丙酮尿症; 海南

【中图分类号】 R729 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1003-6350(2017)12-2039-02

Suggestions for neonatal screening of phenylketonuria in Hainan province. ZHAO Zhen-dong^{1,2}, WANG Jie², WANG Shao-sheng², LIU Xiu-lian², ZHU Xiao-mei², XU Hai-zhu², YANG Chun², HUANG Ci-dan². 1. South China University, Hengyang 421001, Hunan, CHINA; 2. the Maternal and Child Health Hospital of Hainan Province, Haikou 570206, Hainan, CHINA

【Abstract】 Since the implementation of "Management of Screening for Neonatal Diseases" after June 1, 2009 in China, phenylketonuria has become one of the neonatal diseases that should be screened. This autosomal recessive disease can cause irreversible damage to the intelligence of the newborns, and thus poses a threat to population quality of birth. As the only institution for neonatal disease screening in Hainan province, Neonatal Disease Screening Center of Hainan Province provides services to more than 300 midwifery units in Hainan province. Phenylketonuria screening involves multiple links and a large amount of screening work, and measures should be taken to ensure the quality of screening.

【Key words】 Neonatal disease; Screening; Phenylketonuria; Hainan

苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)是一种常染色体隐性遗传性疾病, 是引发儿童智力发育障碍的重要原因之一^[1], 往往在新生儿期无明显的临床症状, 6个月以后就逐渐表现出来, 并且日趋严重^[2-3]。海南省新生儿疾病筛查流程是各助产单位产房护士通过采集新生儿足跟血滴在&903滤纸上制成干血斑, 3~5 d内通过邮局或快递送至省筛查中心进行检测, 结果上传至海南省新生儿疾病筛查系统(<http://112.67.252.178:7888/login.screen>), 新生儿监护人一定时间后通过网络或电话可查询到结果, 这显然是多部门、多环节统一工作, 若每一环节出现漏洞, 必然会造成漏筛。严格的质量管理是新生儿疾病筛查工作可持续发展的基本保障^[4]。因此新生儿疾病筛查管理者必然建立一个完整的质量保证体系以确保PKU筛查的顺利进行。

1 做好PKU筛查必须要面对的问题

1.1 新生儿疾病筛查样本合格问题 众所周知, 新生儿筛查要采集足跟血, 由于生理原因, 新生儿末梢循环差, 其血容量主要相对集中于躯干, 此时从足跟采血具有相当的难度^[5-6]。加之海南省新生儿助产医疗单位从三级甲等医院到乡镇卫生院, 采血人员之间业务水平参差不齐, 加之护士职业没有归属感, 造成了新生儿疾病筛查采血人员不稳定^[7], 开展初期, 很多乡镇卫生院和部分市县级医院送检样本均存在不合格样本。

1.2 PKU筛查实验方法选择问题 新生儿PKU筛查是在新生儿未出现临床症状即通过检测血液中苯丙氨酸羟化酶(Phe)指标变化来推断是否患有PKU,

这是一项不可补偿的一次性检验^[8], 目前通常使用的检测方法有细菌抑制法和荧光分析法, 选择哪种方法能更好的筛查PKU是管理者必须的选择。

1.3 实验工具校准和维护问题 目前新生儿疾病筛查都是采用制好的干滤血斑打3 mm直径的血片。我们使用的是广州丰华公司提供的DBS-200型打孔仪进行血片打孔, 但新生儿疾病筛查是一个大批量筛查, 海南省每年有十几万标本需要打孔, 打孔柱长时间多次的打孔必然会有磨损, 致使血斑加样不足量。另外移液器长时间的使用也会造成磨损使加样误差显著加大, 使其变异系数明显增高^[9], 从而影响PKU的检测结果。

1.4 PKU筛查实验操作常见问题 新生儿疾病筛查标本是以&903滤纸为载体的干血斑, 此种样本制作需要血滴垂直滴在滤纸上, 并水平晾干, 由于滤纸具有层析作用^[10], 滴在滤纸上的血滴会边缘堆积, 造成边缘PKU含量高于中心部, 样本打孔位置是一个应该考虑的问题。此外蛋白质具有高温变性性质, 而phe本身就是蛋白质, 海南省地处祖国的最南端, 气温全国最高, 如何保证羟化酶不受热变性, 相较于其他省份也是应该特殊考虑的问题。

2 做好PKU筛查的建议

2.1 做好培训和督导, 保证新生儿筛查样本合格 分析前的质量保证是检验结果正确的保障和前提^[11], 合格的新生儿疾病筛查标本是新生儿疾病筛查的起点和最关键环节^[12]。基于海南省内大多数卫生院

采血人员技术差的特点,我省筛查中心和各市县妇幼保健院每年组织全省和县级的新生儿筛查技术培训,严格按照采血规范进行血样采集,让新筛采血人员充分意识到充分哺乳对 PKU 筛查的重要性^[13-14],统一要求在小孩沐浴后采用十字定位法,选取左足跟为最佳采血点进行斜刺采血^[15]。我省中心还定期下乡督导,每年两次,深入到各乡镇卫生院中进行现场考核与培训指导。对于市县级医院设立新筛专员,做到了责任到人。实施五年以来标本不合格率逐渐降低,效果很好。

2.2 及时送检,及时检测 新生儿疾病筛查就是在新生儿期未出现临床表现通过检测血液指标变化的筛查,因此早筛查早治疗是其意义所在,这就需要样本及时送检。研究表明,通过干血斑进行 PKU 筛查受血片保存时间和温度的影响,存放时间越长温度越高 Phe 含量越低,影响 PKU 的检出率^[16-17]。特别是海南省全省常年大部分时间温度高于 30℃ 的情况下,低温送检是个难题,我们解决的方法是对于海口市市区内的样本我们专人定时带低温转运箱上门取样,外市县的样本我们与海南当地伊凡特快递公司签订了合作事宜,建立了绿色通道,凡是新筛标本当天即可送达筛查中心,放置 2℃~8℃ 冰箱保存待检。筛查中心实验人员采用弹性工作制,做到了样本检测的及时性。

2.3 选择荧光方法和串联质谱保证 PKU 筛查准确性 新生儿 PKU 筛查目前使用的方法主要有细菌抑制法和免疫荧光法。有研究表明,荧光免疫分析法较细菌抑制法检出限高,更适合新生儿疾病 PKU 筛查^[18-20]。因此海南省新生儿疾病筛查中心选用荧光法来做 PKU 筛查实验。因苯丙氨酸在 phe 作用下转变成酪氨酸 (Try),串联质谱可以分析氨基酸水平,同时得到 Phe 的同时还可得到 Try,联合 Phe/Tyr 比值,串联质谱法的阳性预期值可达 100%^[17]。所以我中心又使用串联质谱在本实验室切值以上样本进行 Phe/Tyr 比值检测,使用五年以来,共检出 PKU 八例,至今未发现样本漏诊。

2.4 把握荧光法筛查实验的每一个步骤,做好筛查实验 PKU 荧光筛查法受很多因素影响^[22],负责 PKU 项目实验人员要有丰富的实验经验,必须严格按照说明书操作,懂得每一步骤的意义是 PKU 实验人员必须掌握的。另外针对于筛查性实验实验工具磨损问题,我中心每年就把移液器校准一次,打孔器由丰华工程师每年更换打孔柱,以保证加样准确。

2.5 做好室内和室间质控以保障 PKU 筛查质量 做好室内质控是检验结果正确性的保证,我们选用三个水平的质控物低、中和高值双孔六点来监测 PKU 实验的稳定性,在室内质控在控的情况下才发 PKU 实验结果。每年我中心还参加国家卫计委临检中心的全国质评活动,每次成绩优秀。

2.6 做好 PKU 筛查结果审核 检验后的质量控制是检验结果的最后一道保证^[23]。对于 PKU 筛查这种一次性筛查检验,鉴于 PKU 的危害程度,慎重发放报告是必须做到的,目前我中心采用双人核对制度,

采用 Excel 软件,大于等于切值的变为红色,使异常结果更清晰易现,仔细审核 PKU 筛查结果,准确无误才上传互联网,以方便新生儿监护人网络查询 PKU 筛查结果。我们有医院信息科专门负责新筛网络。保证了新生儿监护人的信息安全和隐私。

新生儿 PKU 筛查是不可补偿性试验,而且 PKU 对新生儿会造成严重的智力伤害,危害巨大,新生儿筛查管理人员只有管理好 PKU 筛查的每一个环节,才能最低限度的保证不漏筛,已达到提高出生人口素质的目标。

参考文献

- [1] 李松,孙巧玲,周怡,等.安徽省 104 例苯丙酮尿症患儿生活质量及其影响因素研究[J].中国当代儿科杂志,2016,18(8):702-702.
- [2] 谭亚琼,王超,贾政军,等.苯丙酮尿症尿液生物标志物的研究进展[J].实用预防医学,2016,23(5):638-640.
- [3] Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria [J]. Lancet, 2010,376(9750):1417-1427.
- [4] 蒋翔,黄永兰,曹晓红,等.信息化条件下 PDCA 循环对新生儿筛查质量环节的改进[J].中国优生与遗传杂志,2016,24(11):92-93.
- [5] 王赛云.不同方法对新生儿足跟采血成功率的影响[J].安徽职业技术学院学报,2010,9(5):65.
- [6] 卢春花.新生儿疾病筛查成功采血的有效护理措施分析[J].中国当代医药,2016,23(26):180-182.
- [7] 肖保娟,王建宁.新护士压力源与应对方式的研究[J].卫生职业教育,2016,34(4):122-123.
- [8] 梁晓威,杨冰,孙亦骏,等.时间分辨荧光免疫分析法检测干血滤纸片 17 α -羟孕酮的影响因素分析[J].临床检验杂志,2013,31(1):9-10.
- [9] 崔惠芳.提高新生儿疾病筛查质量防止实验中误差[J].中国优生与遗传杂志,2010,18(5):92-96.
- [10] 李启亮,宋文琪,徐柳巍,等.液-质联用串联质谱检测干血滤纸氨基酸水平的影响因素[J].临床检验杂志,2009,27(4):302-304.
- [11] 陈海芬.加强检验分析前质量提高临床检验质量[J].中医药管理杂志,2016,24(12):74-75.
- [12] 徐金.新生儿疾病筛查不合格血片原因及对策[J].中国农村卫生事业及管理,2010,30(11):970-971.
- [13] 武万良,李凤侠,史延.母乳喂养对苯丙酮尿症患儿血苯丙氨酸的影响[J].中国儿童保健杂志,2016,24(7):776-778.
- [14] Belanger-Quintana A, Burlina A, Harding CO, et al. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria [J]. MOL Genet Metab, 2011, 104(1): 19-25.
- [15] 赵振东,温英梅,杨春,等.如何做好新生儿筛查促甲状腺激素实验[J].海南医学,2014,25(3):427-428.
- [16] 刁斌蓉,杨蓉,徐小兰,等.滤纸干血样存放时间及温度对苯丙氨酸含量检测的影响[J].中国基层医药,2005,12(12):1768-1769.
- [17] 杨蓉,王枫,徐小兰,等.干血片苯丙氨酸检测中最佳洗脱时间选择[J].中国优生与遗传杂志,2006,14(8):70.
- [18] 卜晓萍,杨绪庆,田丽萍,等.在 PKU 诊断中细菌抑制法与化学荧光法的比较[J].中国优生与遗传杂志,2005,13(2):11-12.
- [19] 刘革伟,许剑虹,王艳丽.细菌抑制法筛查新生儿苯丙酮尿症的分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(3):772-774.
- [20] Aghasi P, Setoodeh A, Sayarifard A, et al. Intellectual and developmental status in children with hyperphenylalaninemia and PKU who were screened in a national program [J]. Iran J Pediatr, 2015, 25(6): 3033-3033.
- [21] 田国力,王燕敏,许洪平,等.串联质谱法和荧光分析法检测滤纸干血片苯丙氨酸的比较[J].检验医学,2016,31(9):814.
- [22] 李艳霞,芦丽红,王琳琳,等.化学荧光法筛查苯丙酮尿症的影响因素分析[J].中国儿童保健杂志,2008,16(2):172-173.
- [23] 刘隆剑.临床生化检验前及检验后质量控制效果分析[J].医学理论与实践,2015,28(10):1372-1373.

(收稿日期:2017-01-18)