

# 柳州地区早产儿先天性肾上腺皮质增生症筛查实验 cut-off 值初探<sup>\*</sup>

谢 莉, 郑 敏<sup>△</sup>, 蔡 稔, 潘莉珍, 杨金玲, 黄丽华, 谭建强(广西壮族自治区柳州市妇幼保健院内分泌遗传代谢病科 545001)

**【摘要】 目的** 确立柳州地区 17-羟孕酮(17-OHP)对早产儿先天性肾上腺皮质增生症筛查的 cut-off 值。**方法** 新生儿出生 72 h 后采集足跟血,滴于规定滤纸上,采用时间分辨荧光免疫分析法检测 17-OHP 浓度。**结果** 收集 1 721 例早产儿,正常体质量( $\geq 2 500$  g)早产儿 749 例,17-OHP 浓度的 95%、99% 分位数分别为 26.4 nmol/L、38.1 nmol/L;低体质量( $< 2 500$  g)早产儿为 972 例,17-OHP 浓度的 95%、99% 分位数分别为 37.7 nmol/L、67.0 nmol/L。低体质量早产儿 17-OHP 浓度与正常体质量早产儿比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。正常体质量早产儿 17-OHP 浓度 cut-off 值为 30.0 nmol/L,低体质量早产儿的 17-OHP 浓度 cut-off 值为 40.0 nmol/L。**结论** 早产儿 17-OHP cut-off 值确定,对先天性肾上腺皮质增生症筛查具有临床意义。

**【关键词】** 新生儿筛查; 先天性肾上腺皮质增生; 切值

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.16.001 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)16-1969-02

**Preliminary study on the cut-off value of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia of premature newborns in Liuzhou\*** XIE Li, ZHENG Min<sup>△</sup>, CAI Ren, PAN Li-zhen, YANG Jin-ling, HUANG Li-hua, TAN Jian-qiang (Department of Endocrine Metabolic Disease, Maternal and Children's Health Care Hospital of Liuzhou, Guangxi 545001, China)

**【Abstract】 Objective** To establish the cut-off value of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (CAH) of premature newborns in Liuzhou. **Methods** Blood samples were collected from heel stick after 72 hour birth, these were put on the special filter paper, then 17-OHP levels were detected in capillary blood by time-resolved fluoroimmunoassay method. **Results** In 1 721 premature newborns, 749 cases were normal birth weight ( $\geq 2 500$  g), elevating levels of 17-OHP by 95% and 99% percentages were 26.4 nmol/L and 38.1 nmol/L respectively. 972 cases were low birth weight ( $< 2 500$  g), elevating levels of 17-OHP by 95% and 99% percentages were 37.7 nmol/L and 67.0 nmol/L respectively. Levels of 17-OHP in low birth weight premature newborns were significantly different from normal weight premature newborns ( $P < 0.01$ ). The cut-off value of 17-OHP in normal birth weight premature newborns was 40.0 nmol/L, while it was 30.0 nmol/L in low birth weight premature newborns. **Conclusion** The cut-off value of 17-OHP has clinical significance in screening the CAH.

**【Key words】** neonatal screening; congenital adrenal hyperplasia; cut-off value

先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)是一组因肾上腺皮质激素合成途径中酶缺陷引起的疾病,属常染色体隐性遗传病。其中最常见的是 21-羟化酶缺乏(21-hydroxylase deficiency, 21-OHD)。新生儿疾病筛查通过检测新生儿 17-羟孕酮(17-OHP)浓度可筛查出大部分 21-OHD。本研究回顾性分析了柳州地区筛查中心 2011 年 1~12 月筛查的 1 721 例早产儿的筛查结果,比较不同体质量早产儿 17-OHP 浓度分布状况,并确定柳州地区早产儿 17-OHP 实验 cut-off 值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 筛查对象为 2011 年 1~12 月在本市新生儿疾病筛查中心筛查的早产儿 1 721 例,出生 72 h 后采集足跟血滴于 S&S903 滤纸片上,完全渗透,血斑直径大

于或等于 8 mm,自然晾干后置于 4 °C 冰箱中保存,于 5 个工作日内送到筛查中心检测。

**1.2 检测方法** 采用时间分辨荧光免疫分析方法检测滤纸片 17-OHP 浓度。检测仪器为芬兰 Wallac1420 VICTOR 分析仪,17-OHP 试剂、标准品、质控品由美国 PE 公司提供。实验操作过程按试剂盒说明书进行。按试剂盒说明书,17-OHP 浓度大于 30.0 nmol/L 为阳性。

**1.3 统计学处理** 使用 SPSS16.0 统计软件进行统计,采用百分位数法确定 cut-off 值。

## 2 结果

**2.1 筛查结果** 本研究 1 721 例早产儿中,低体质量早产儿 ( $< 2 500$  g)为 972 例,占 56.48%。正常体质量早产儿 ( $\geq 2 500$  g)749 例,占 44.10% (262/594)。两组早产儿 17-OHP

\* 基金项目:广西医疗卫生课题资助项目(NO. Z2009277)。 △ 通讯作者, E-mail: zhengmin08@126.com。

浓度均呈偏态分布。749例正常体质量早产儿 17-OHP 浓度分布在 0.4~96.2 nmol/L, 其中 96.53% 新生儿 17-OHP 水平在 30.0 nmol/L 以下, 99.07% 新生儿 17-OHP 水平在 40.0 nmol/L 以下, 浓度值的 95% 分位数及 99% 分位数依次为 26.4 和 38.1 nmol/L。972 例低体质量早产儿 17-OHP 浓度分布在 0.1~125.5 nmol/L, 其中 90.12% 新生儿 17-OHP 水平在 30.0 nmol/L 以下, 95.99% 新生儿 17-OHP 水平在 40.0 nmol/L 以下, 浓度值的 95% 分位数及 99% 分位数依次为 37.7 和 67.0 nmol/L。分布情况见表 1。低体质量早产儿 17-OHP 浓度与正常体质量早产儿比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 17-OHP 浓度分布情况

17-OHP (nmol/L)	低体重早产儿		正常体重早产儿	
	n	累计频率(%)	n	累计频率(%)
0~<30	876	90.12	723	96.53
30~<40	57	95.99	19	99.07
40~<50	16	97.63	3	99.47
50~<60	10	98.66	2	99.73
≥60	13	100.00	2	100.00

**2.2 复查结果** 按试剂盒操作说明书 17-OHP 浓度大于 30.0 nmol/L 为可疑阳性, 上述 749 例正常体质量早产儿可疑阳性共 26 例 (3.47%), 972 例低体质量早产儿可疑阳性共 96 例 (9.88%), 嘱家属待体质量增至 2 500 g 后回本院复查, 结果均低于 30.0 nmol/L, 无确诊病例。

**2.3 17-OHP 筛查 cut-off 值的确立** 为了防止 CAH 患者漏诊, 又兼顾尽力减少正常婴儿被当做可疑病例, 最终结合试剂盒说明书及国内大部分实验室的 cut-off 值, 将柳州地区正常体质量早产儿 17-OHP 筛查 cut-off 值定为 30.0 nmol/L, 低体质量早产儿筛查 cut-off 值定为 40.0 nmol/L。

### 3 讨论

CAH 是一组常染色体隐性遗传病, 由类固醇激素合成过程中某种酶的先天性缺陷引起, 其中以 21-OHD 最常见, 占典型病例的 90%~95%<sup>[1]</sup>。由于皮质醇的前体物质如孕酮、17-OHP 等分泌增多而皮质醇合成分泌不足, 雄性激素合成过多, 致使临床出现轻重不等的症状, 可表现为单纯男性化型、失盐型、非典型型 3 种类型<sup>[2]</sup>。本病如能早期诊断、早期治疗则对成年期身高和身心健康影响较少, 因此早期确诊尤为重要。新生儿 17-OHP 筛查能使 70% 21-OHP 的 CAH 患儿在临床症状未出现前便得到诊断, 因而有必要开展新生儿筛查。上世纪 80 年代以来全世界已有多个国家开展了新生儿 21-OHP 的筛查。17-OHP 是目前最常用的筛查 21-OHP 的敏感指标。本研究采用时间分辨荧光免疫分析 (TRFIA) 方法, 该方法特异性强、灵敏度高, 为筛查工作提供良好的技术保证。cut-off 值是筛查工作中诊断和治疗的重要依据, 筛查 cut-off 值是否准确直接影响筛查实验室的工作质量, 太高会引起漏诊, 太低会引起人力、物力的浪费。cut-off 值的确定会因实验方法、试剂

生产厂家、人群地区不同而不同。国外有学者认为, 新生儿血 17-OHP 值与其出生体质量和胎龄有关, 尤其在早产儿及危重新生儿中, 出生后合并心肺疾病时 17-OHP 也会升高<sup>[3-4]</sup>。毛维玉等<sup>[5]</sup>采用芬兰国家生产的 DELFIA Neonatal 17-OHP 试剂盒研究也表明体质量对早产儿 CAH 的筛查结果有一定影响, 建议低体质量早产儿 cut-off 值为 70 nmol/L。因此, 要制定与胎龄相关的 17-OHP cut-off 值以及低出生体质量的参考数据, 以减少早产儿、低体质量儿筛查的假阳性。本研究结果显示, 两组早产儿 17-OHP 浓度均呈偏态分布。低体质量早产儿与正常体质量早产儿 17-OHP 浓度差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。749 例正常体质量早产儿 17-OHP 浓度分布在 0.4~96.2 nmol/L, 浓度值的 95% 分位数及 99% 分位数依次为 26.4、38.1 nmol/L。972 例低体质量早产儿 17-OHP 浓度分布在 0.1~125.5 nmol/L, 浓度值的 95% 分位数及 99% 分位数依次为 37.7、67.0 nmol/L。所有阳性患儿待体质量增至 2 500 g 后复查, 未发现确诊病例。为了防止 CAH 患者漏诊, 又尽量减少正常婴儿被当做可疑病例, 最终结合试剂盒说明书及国内大部分实验室的 cut-off 值, 初步将柳州地区正常体质量早产儿 17-OHP 筛查 cut-off 值定为 30.0 nmol/L, 低体质量早产儿筛查切值定为 40.0 nmol/L。但是由于本地区 CAH 筛查刚刚起步, 筛查阳性 cut-off 值有待更大样本量的数据分析, 并结合临床表现, 对不同体质量、不同孕周做深入分析。

### 参考文献

- [1] Shinagawa T, Horikawa R, Isojima T, et al. Nonclassic steroid 21-hydroxylase deficiency due to a homozygous V281L mutation in CYP21A2 detected by the neonatal mass-screening program in Japan[J]. *Endocr J*, 2007, 54(6):1021-1025.
- [2] Huynh T, Mc Gown I, Cowley D, et al. The clinical and biochemical spectrum of congenital adrenal hyperplasia secondary to 21-hydroxylase deficiency[J]. *Clin Biochem*, 2009, 30(2):75-86.
- [3] Hayashi G, Faure C, Brondi MF, et al. Weight-adjusted neonatal 17OH-progesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2011, 55(8):632-637.
- [4] Vander Kamp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, et al. Cut-off levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(7):3904-3907.
- [5] 毛维玉, 郭辉, 闵娟, 等. 早产儿体质量对 CAH 筛查中 17-羟孕酮结果的影响分析[J]. *国际医药卫生导报*, 2008, 14(7):11-14.