

· 论著 ·

## NICU患儿用动脉血代替足跟血进行新生儿代谢病筛查的可行性探讨\*

于海华<sup>1</sup> 安邦豪<sup>1</sup> 陈广艳<sup>2</sup> 孙玉梅<sup>2</sup> 杨希<sup>2</sup> 路遥<sup>1,\*</sup>

1.辽宁省大连市妇女儿童医疗中心(集团)遗传代谢医疗中心(辽宁 大连 116033)

2.辽宁省大连市妇女儿童医疗中心(集团)新生儿科(辽宁 大连 116033)

**【摘要】目的** 新生儿重症监护病房(NICU)患儿中早产及低出生体重新生儿占相当比重,采集足跟血制做干血片进行新生儿遗传代谢病筛查有一定困难,同时所有NICU患儿常规采集动脉血进行其它化验检查,因此有应用残余动脉血替代足跟血进行新筛项目检测的实际需求。本研究主要目的为探讨可否应用动脉血替代足跟血进行新生儿代谢病筛查。**方法** 选择我院NICU患儿1436名,同时利用动脉血与足跟血制做干血片,检测患儿苯丙氨酸及促甲状腺素水平。**结果** 经过统计学分析,发现应用动脉血和足跟血制做的干血片进行新生儿代谢病筛查,结果有显著差异。**结论** 对于NICU患儿,不能简单的应用动脉血替代足跟血进行新生儿代谢病筛查,而应建立动脉血自己的切值,以方便NICU患儿进行新生儿代谢病筛查。

**【关键词】** 新生儿重症监护病房; 新生儿代谢病筛查; 动脉血; 足跟血

**【中图分类号】** R-331

**【文献标识码】** A

**【基金项目】** 大连市医学科学研究计划项目(1911076)

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2024.4.042

## Feasibility of Using Arterial Blood Instead of Heel Stick Blood for Newborn Metabolic Screening in NICU\*

YU Hai-hua<sup>1</sup>, AN Bang-hao<sup>1</sup>, CHEN Guang-yan<sup>2</sup>, SUN Yu-mei<sup>2</sup>, YANG Xi<sup>2</sup>, LU Yao<sup>1,\*</sup>

1. Medical Center of Genetic and Metabolic. Dalian Municipal Women and Children Medical Center(Group), Dalian 116033, Liaoning Province, China

2. Neonatal Intensive Care Unit, Dalian Municipal Women and Children Medical Center(Group), Dalian 116033, Liaoning Province, China

**Abstract: Objective** The children in Neonatal Intensive Care Unit (NICU) are often preterm birth and at low birth weight. It is difficult to collect their heel stick blood to make dried blood spots for newborn metabolic screening. At the same time all the children in NICU will do other routine test with arterial blood, hence there is need for NICU substitute heel stick blood with residual arterial blood. The purpose of this study was to investigate whether arterial blood could be used to replace heel blood in newborn metabolic screening. **Methods** 1436 children in NICU in our hospital were selected. At the same time, arterial blood and heel stick blood were used to make dried blood spots. The levels of phenylalanine and thyrotropin were detected. **Results** After statistical analysis, it was found that there were significant differences in the results of new screening items between arterial blood and heel stick blood. **Conclusion** For children in NICU, arterial blood should not used to replace heel stick blood for the newborn metabolic screening, but its own cut off value should be established.

**Keywords:** Neonatal Intensive Care Unit; Newborn Metabolic Screening; Arterial Blood; Heel Stick Blood

新生儿遗传代谢病筛查(Newborn metabolic screening, NBS, 简称“新生儿疾病筛查”)旨在新生儿早期对一些代谢紊乱的患儿进行早期诊断,以便及时对患儿进行早期治疗,从而减少新生儿的致残率和死亡率<sup>[1]</sup>。新生儿疾病筛查开始于20世纪60年代初,全世界上百万的遗传代谢病患儿通过新生儿疾病筛查得到早期诊断和治疗,有效降低了遗传代谢病对患儿身体发育、智力的损伤及患儿的死亡率,具有良好的经济学效益<sup>[2]</sup>。

国家卫生部颁布的2010年版“新筛技术规范”明确指出,血片采集是新生儿疾病筛查整个过程中非常关键的一个环节。血片质量将会直接影响实验室检测结果的准确性,负责新生儿遗传代谢病血片采集的医疗机构应当严格按该技术规范要求进行新生儿疾病筛查血片采集工作,保证采集血片的质量。采血人员必须经过专业技术培训后上岗,严格按照新生儿疾病筛查血片采集步骤采集新生儿足跟血,制成滤纸干血片,并且在规定时间内按要求递送至新筛实验室进行检验。普通产科的新生儿基本上都能按照国家规范的要求进行干血片的采集,但新生儿重症监护病房(Neonatal Intensive Care Unit, NICU)的患儿采集足跟血制成干血片有一定的困难。同时, NICU患儿常规应用动脉血进行其他化验检查,因此临床上经常能发现利用动脉血制做新筛所需血斑的现象。但动脉血制成的干血片与足跟血制成的干血片进行新筛检查,其结果是否有可比性尚不清楚。因此我们收集了2018年7月至2019年12月间在我院NICU住院的婴儿足跟血与动脉血同时

制成的血斑,进行苯丙酮尿症(PKU)、先天性甲状腺功能低下症(CH)两个项目的检测,以判断应用足跟血和动脉血进行新筛项目检查有无区别。现报道如下。

## 1 研究对象与方法

**1.1 研究对象** 2018年7月至2019年12月在我院NICU住院的1436例新生儿。新生儿体重为 $2.804 \pm 1.715$ kg,采集标本时出生时间为 $10.05 \pm 9.82$ d。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 采血时间** 国家规范要求婴儿出生72小时并充分哺乳后进行采血;由于各种原因(提前出院者、转院等)未能采血的新生儿,需要家长带新生儿至接产医院进行补采血,采血时间最迟不超过出生后20天。我院新生儿疾病筛查采集足跟血的时间要求是“出生三天以后,充分哺乳6次以上,且排黄色便”。由于每个患儿在NICU住院期间都要多次采集动脉血进行一些常规化验检查,选择采血时间满足我院新生儿疾病筛查采集足跟血时间要求的残余动脉血制作动脉血干血片。足跟血与动脉血在同一时间段采集。

**1.2.2 血片制作步骤** 同一新生儿分别制作足跟血和动脉血(其它化验检查的残余动脉血)干血片,所用滤纸为贵州里定医疗有限公司生产。

**1.2.2.1 足跟血干血片制作** 足跟血采血较理想部位为足跟内侧缘

**【第一作者】** 于海华,女,副主任医师,主要研究方向:产前诊断、遗传。E-mail: yuhaihua\_y@126.com

**【通讯作者】** 路遥,女,副主任技师,主要研究方向:新生儿疾病筛查。E-mail: ly13840897892@163.com

和外侧缘。将新生儿平放在操作台上, 采血者按摩新生儿足跟使其充血, 用75%酒精消毒采血部位皮肤, 用一次性采血三棱针刺入足跟内侧缘或外侧缘皮肤, 刺入深度约2mm, 轻微挤压针周围皮肤, 经过轻微挤压、放松、再挤压形成较大的血滴, 弃去第1滴血, 然后让血液自然流出滴于滤纸片并渗透至滤纸反面, 确保滤纸正反面均匀渗透, 连续采集3个血斑, 每个血斑直径不小于8mm。采集后的血标本要在水平位置放置, 禁止堆叠或者接触其他表面, 在室温下自然干燥, 不要光照或热烘, 室温放置2-3h后血斑由鲜红色转为褐色, 放入密封塑料袋放置于2-8°C冰箱保存。

1.2.2.2 动脉血干血片制作 将新生儿平放于操作台上, 采血者左手将新生儿准备采血的肢体固定, 右手食指轻触新生儿的动脉并锁定采血位置, 酒精消毒皮肤, 5ml无菌注射器连接一次性静脉输液针(规格0.55×20), 并将头皮针刺入动脉, 见回血后回抽血液至注射器内, 然后迅速拔出输液针, 用无菌棉签压住穿刺点, 弃去输液针后将动脉血注入进行常规化验检查所需的采血管。将其它常规化验所采集的动脉血采血针软管中残余的血液滴于滤纸上并渗透至滤纸反面, 确保滤纸正反面均匀渗透, 连续采集3个血斑, 每个血斑直径不小于8mm。血片晾晒及保存方式同足跟血干血片。在规定时间内与足跟血血斑标本一同转送至我院新生儿疾病筛查实验室。

### 1.2.3 检测方法、仪器和试剂

1.2.3.1 检测方法 PKU和CH检测采用免疫荧光法和时间分辨荧光免疫分析法定量检测滤纸干血片中的苯丙氨酸(Phe)和促甲状腺素(TSH)浓度, Phe $\geq$ 2.0 mg/dL、TSH $\geq$ 8.0  $\mu$ U/mL为阳性, 原血片复筛仍阳性者需召回复查。

1.2.3.2 仪器和试剂 Phe检测使用Perkin Elmer公司生产的

Victor2D-1420荧光免疫分析仪; TSH检测使用Perkin Elmer公司生产的AutoDELIFA-1235时间分辨荧光免疫分析仪。所用试剂均为Perkin Elmer公司配套生产的相应试剂盒。

1.3 统计方法 对所测定足跟血、动脉血的Phe、TSH浓度值, 采用SPSS 18.0 统计软件对数据进行分析, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 对于组间比较采用t检验, 若 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

PKU检测以Phe $\geq$ 2.0 mg/dL判定为阳性, 1436名新生儿中有7例初筛阳性。其中有1例足跟血和动脉血同时筛查阳性, 利用原血片复筛后仍同时阳性, 重新采集足跟血复查为阴性, 最终确诊为阴性。初筛足跟血阳性而动脉血阴性有4例, 利用原血片复筛后足跟血仍为阳性有2例(50%), 重新采集足跟血复查均为阴性。初筛动脉血阳性而足跟血阴性有2例, 利用原血片复筛后均为阴性。

CH检测以TSH $\geq$ 8.0  $\mu$ U/mL判定为阳性, 1436名新生儿中有37例初筛阳性。其中有11例足跟血和动脉血同时筛查阳性, 利用原血片复筛后有8例同时阳性, 重新采集足跟血复查有2例仍为阳性。抽取静脉血复查(确诊), 最终一例确诊为高TSH血症, 一例确诊为先天性甲状腺功能减低症。初筛有12例足跟血阳性而动脉血阴性, 利用原血片复筛后有3例(25%)足跟血仍为阳性, 重新采集足跟血复查均为阴性。初筛有14例动脉血阳性而足跟血阴性, 利用原血片复筛后有9例(64%)动脉血仍为阳性, 重新采集足跟血复查均为阴性。

1436名新生儿两种采血方式Phe、TSH水平比较, 差异显著, 均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表1 1436名NICU患儿两种采血方式Phe、TSH检测结果比较

| 采血方式 | Phe                  | TSH                  |
|------|----------------------|----------------------|
| 足跟血  | 0.9400 $\pm$ 0.35325 | 2.5143 $\pm$ 3.07160 |
| 动脉血  | 0.9006 $\pm$ 0.31304 | 2.3940 $\pm$ 3.30815 |
| T    | 4.697                | 2.285                |
| P    | 0.000                | 0.022                |

## 3 讨论

新生儿疾病筛查是遗传代谢病三级预防体系中最后一个环节, 对于遗传代谢病的防控非常重要<sup>[3]</sup>。新生儿血标本采集是新生儿疾病筛查流程中的首个重要环节, 采血质量将直接影响到实验室检测结果的准确性, 血片质量不好会导致检测结果假阴性或者假阳性的发生, 从而引起疾病误诊或者漏诊<sup>[4]</sup>。足跟采血是新生儿疾病筛查中血标本采集的常规方法<sup>[5]</sup>且干血斑的采集、保存、运输方法简便<sup>[6]</sup>。但是由于新生儿血液多集中于内脏及躯干, 足跟血作为末梢血受采血部位、采血时机等多种因素影响, 容易造成一次采血量不足。传统的足底采血部位是在新生儿足跟的内侧缘或者外侧缘<sup>[7]</sup>(不定位法), 如果采血部位选择不当易造成采血失败<sup>[8]</sup>。因此在临床工作中经常能遇到由于采血量不足导致干血片采集不合格的情况, 不合格率要求控制在1%以下<sup>[9]</sup>, 正常体重新生儿采集足跟血相对容易, 比较容易做到, 但对于NICU患儿, 足跟血采集难度较大。因此我们在工作中发现NICU患儿的血片经常由动脉血制成, 与国家规范要求不符。NICU是适应新生儿急救医学发展需求而建立起来的一种国际通用的治疗方式, 它可以让患病的新生儿在住院期间能够得到全程专业的监护、治疗及护理, 更有利于防止交叉感染、提高疗效。师雯琦等<sup>[10]</sup>研究表明, NICU患儿构成主要有新生儿黄疸、早产低体重儿、新生儿肺炎、早产儿、新生儿子宫内低氧症等, 低体重出生儿和早产儿占所有NICU患儿的18.15%, 这给NICU患儿进行新筛项目检查带

来挑战。由于低出生体重儿个体体积小, 足跟部体表面积相对也小, 血运相对不丰富, 增加了足跟血采集的难度, 失败率高, 其血片不合格率远高于正常体重新生儿。同时, NICU患儿都会采集动脉血进行其它常规检验项目的检测, 采血针软管中残余的血液足够制做三个标准的新筛所需血斑, 因此在临床上经常能看到用动脉血制做的血片。因为动脉血制成的血斑颜色鲜红, 所以血片由动脉血还是足跟血制成, 很容易区分, 一目了然。

我国的“新筛技术规范”明确要求应用新生儿足跟血制做新筛检测的血片, 在新筛检测结果判读中使用的切值也都是以足跟血制成的干血片为检测对象制定, 是否与动脉血制成的干血片检测结果有可比性还不清楚。动脉血能否完全替代足跟血进行新筛检测, 动脉血中的各种物质成分与足跟血是否相同, 是否会影响新筛的几个项目检测结果, 切值是否一致, 目前都尚不清楚。如果因为标本采样部位不同, 造成检测结果数值差异显著, 导致患儿不能及时筛出, 不能及时对患儿进行治疗, 可能后果会非常严重, 可能会出现患儿身体不可逆损害的情况发生。那么尽管NICU患儿采集足跟血困难, 也不能应用动脉血替代足跟血进行新筛检查, 以避免漏诊的现象出现; 如果差异不显著或者很接近, 那么NICU患儿就不需要再次采集足跟血, 常规化验检查抽动脉血同时制做干血片, 这将极大的减轻NICU婴儿的痛苦。我们查阅了国外的相关文献, 发现国外有用脐带血进行新筛检查的情况<sup>[11]</sup>, 但主要还是用足跟血进行新筛检查<sup>[12]</sup>, 没有发现讨论动脉血是否可以

用作新筛项目检查的文献。国外对NICU患儿新筛的研究,也仅停留在选择合适时间进行足跟血采集,以达到满意的筛查效果<sup>[13]</sup>。因此我们进行了本研究,实验结果发现动脉血组与足跟血组相比,Phe和TSH检测值都有显著差异,我们分析,之所以两组相比较结果有显著差异,可能是因为动脉血与足跟血相比,氧气含量丰富,二氧化碳含量较低,而足跟血与动脉血相比,代谢产物较多,这些因素可能对Phe和TSH两种指标的检测实验有一定的影响。因此,足跟血的切值可能不适用于动脉血。本研究中,由于样本数量有限,没有发现PKU阳性患儿。CH的两个阳性患儿,用足跟血和动脉血都被筛出,没有出现漏诊情况。但由于标本数量较少,这也不足以说明动脉血标本能应用于新筛检测。

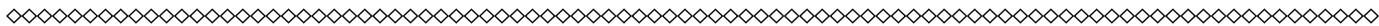
综上所述,我们认为NICU的患儿,不能简单的应用动脉血替代足跟血进行新生儿遗传代谢病的筛查,但不是不可以用动脉血进行新筛项目的检测,而是需要建立动脉血自己的切值。依据“新生儿遗传代谢病筛查指标切值建立方法专家共识”<sup>[14]</sup>,新筛项目足跟血切值的计算,要排除早产、低体重、规范采血时间以外采血的标本、不健康新生儿,按照这个标准,NICU的孩子几乎都在排除之列。另外,建立新筛的切值建议标本量不低于10000例。但NICU患儿想积累至10000例并不容易,我们努力收集NICU患儿动脉血斑,争取让标本量尽可能的大,让我们的结果尽可能的有说服力。如果建立起适合动脉血的切值,就可以应用NICU患儿常规采血检查的残余动脉血样制做新筛用于血片,这样就可以极大的缓解NICU患儿进行新筛检测采集标本困难的现象,切实解决临床工作中的问题,必将极大的减轻NICU婴儿的痛苦,我们下一步也将进行多个新筛项目动脉血切值建立的工作。

参考文献

[1] Sergej K, Hugh L, Maureen C. Newborn screening for inborn errors of metabolism[J]. Paediatrics and Child Health, 2019, 29(3): 105-110.

[2] 顾学范, 韩连书, 余永国. 中国新生儿遗传代谢病筛查现状及展望[J]. 罕见病研究, 2022, 1(1): 13-19.  
 [3] 侯祥, 张雯艳. 新生儿遗传代谢病筛查与公共健康[J]. 中国公共卫生管理, 2020, 36(4): 486-488.  
 [4] 石安惠, 贺丹, 龙琴等. 干血斑保存温度对新生儿遗传代谢病筛查结果的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31(1): 120-122.  
 [5] 林淑娟, 蚁持纓. 102份新生儿疾病筛查采血标本不合格的原因分析及对策[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(20): 3164-3166.  
 [6] 吴莉萍, 高玲亮, 杨江涛等. 滤纸干血斑用于脊髓性肌萎缩症基因筛查方法的建立[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(9): 1-4.  
 [7] 于金明. 新生儿足跟血采集方法研究进展[J]. 齐鲁护理杂志, 2009, 15(17): 45-47.  
 [8] 刘艳林, 钱敏, 张玲等. 早产儿足跟不同部位采血效果观察[J]. 护理研究, 2012, 26(6): 1604-1605.  
 [9] 申子瑜, 杨振华, 王治国等. 医院管理学-监护实验室管理分册[M]. 第2版, 北京: 人民出版社, 2003: 58-73.  
 [10] 师雯琦, 詹少英. 2015-2019年某医院NICU出院患儿疾病构成分析[J]. 医学信息, 2020, 33(8): 140-143.  
 [11] Desai MP, Sharma R, Riaz I, et al. Newborn screening guidelines for congenital hypothyroidism in India: recommendations of the Indian society for pediatric and adolescent endocrinology (ISPAE) - part 1: screening and confirmation of diagnosis[J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(6): 440-447.  
 [12] Fabie NAV, Pappas KB, Feldman GL. The current state of newborn screening in the United States[J]. Pediatr Clin North Am, 2019, 66(2): 369-386.  
 [13] Cummings JJ. Guideline addresses challenges of newborn screening in preterm, ill infants[J]. AAP News, 2012, 33(4): 22.  
 [14] 韩连书, 田国力, 王维鹏. 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.

(收稿日期: 2023-03-25)  
(校对编辑: 韩敏求)



(上接第96页)

分显著降低,说明单侧入路双侧球囊扩张PKP术更利于术后恢复快。PKP双侧入路是较为常用的一种手术方法,但手术过程较为复杂,耗时和X光暴露次数均较多,辐射风险相对较高。单侧入路操作相对简单,穿刺损伤较少,X光暴露次数相对较少,降低辐射风险。本研究采用的横突-单侧椎弓根外侧入路双侧球囊扩张PKP术有以下优势:①经横突后上缘、椎弓根外侧壁直接入椎体,能够获得更大的穿刺角度,技术难度低。②单侧穿刺条件下双侧球囊扩张,使有后凸位需求的患者更好的恢复伤椎平衡,无复位需求者通过理想的骨水泥弥散获得脊柱生物力学支持。此外,由于进针位置原理椎弓根内壁,硬膜囊损伤风险大大降低,但神经根损伤风险稍增加,因此在局部浸润麻醉时需要控制剂量,获得更好的安全性。

本研究两组患者的腰背部疼痛均有效改善,伤椎椎体前、中线高度有效恢复,使伤椎功能有效恢复,同时未出现血管栓塞、骨水泥外溢等并发症,疗效均较为满意。单侧入路手术相对简单,单侧穿刺能减少椎弓根穿刺所致的损伤,术中辐射暴露风险减少,可能是治疗老年OVCF的理想方式。然而老年OVCF患者通常存在多个椎体楔形骨折,是否所有楔形变化的椎体均存在疼痛源及是否有PKP适应症者均适合手术治疗,也有待临床进一步考察,所以依据实际情况制定治疗方案也较为重要。

参考文献

[1] Sato K, Kogawa M, Yamada Y, et al. Equivalent values between anterior vertebral height, wedge ratio, and wedge angle in osteoporotic vertebral fractures[J]. J Bone Miner Metab, 2022, 3(1): 40-51.

[2] 郭存良, 崔凯莹, 郝延科. 不同骨水泥注入量对经皮椎体后凸成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折疗效的影响[J]. 临床骨科杂志, 2022, 35(2): 25-27.  
 [3] 万鹏. 热烈祝贺王谢寰院士主编的《临床骨科学》出版[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2005, 4(1): 1-3.  
 [4] 彭亚, 肖辉灯, 祝永刚, 等. 单侧经皮椎体后凸成形术联合过伸复位法治疗新鲜骨质疏松性椎体压缩性骨折的效果观察[J]. 中国综合临床, 2021, 37(5): 6-9.  
 [5] Wang W, Mao J, Chen Y, et al. Naringin promotes osteogenesis and ameliorates osteoporosis development by targeting JAK2/STAT3 signalling[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2022, 49(1): 113-121.  
 [6] Jeon I, Kim SW, Yu D. Paraspinal muscle fatty degeneration as a predictor of progressive vertebral collapse in osteoporotic vertebral compression fractures[J]. Spine J. 2022, 22(2): 313-320.  
 [7] 黄圣斌, 谢兆林, 韦灿燊, 等. O臂导航在下胸椎、腰椎单侧入路经皮椎体成形术中的应用[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(10): 1980-1984.  
 [8] 李大同, 安浩, 王江, 等. 单侧侧穿刺经皮椎体后凸成形术治疗III型急性症状性骨质疏松性腰椎骨折的疗效比较[J]. 中华创伤杂志, 2022, 38(6): 523-530.  
 [9] 卫秀洋, 陈勇忠, 龚衍丁. 弯角穿刺针加液注射与传统单侧经皮穿刺椎体成形术治疗椎体压缩骨折的疗效比较[J]. 创伤外科杂志, 2021, 23(8): 621-624.  
 [10] 柴大起, 马成才. 单侧与双侧椎弓根穿刺经皮椎体后凸成形术治疗老年骨质疏松性椎体压缩骨折的疗效比较[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2022, 37(7): 708-711.  
 [11] 赵杨, 王平, 周鑫, 等. 复元活血汤加减联合PKP治疗骨质疏松性胸腰椎压缩骨折对VAS评分及功能恢复的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 36(9): 48-52.  
 [12] 高鑫, 李永刚, 杨志奎, 等. 经皮与椎旁肌间隙入路椎弓根螺钉内固定对腰椎骨折患者腰背功能、伤椎椎体前缘高度及隐性失血量的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2022(2): 7-10.

(收稿日期: 2023-03-25)  
(校对编辑: 韩敏求)