

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.20.006

## 广西壮族自治区先天性甲状腺功能减低症筛查 TSH 切值在 GSP 分析仪上的设定\*

林彩娟, 玉晋武, 耿国兴, 黄小桃, 何春雨

(广西壮族自治区妇幼保健院遗传代谢中心, 南宁 530003)

**[摘要]** 目的 建立广西壮族自治区地区新生儿先天性甲状腺功能减低症促甲状腺激素(TSH)筛查在全自动免疫荧光分析仪(GSP)上的切值。方法 对已用 1235 全自动时间分辨荧光免疫分析仪检测的 2 044 例干血片进行 GSP 上的 TSH 检测,将数据进行分析,使用百分位数法和应试者操作特征曲线(ROC)研究在 GSP 上先天性甲状腺功能减低症筛查的 TSH 最佳切值点。结果 百分位数法 99%可信限位为 32.4  $\mu$ IU/mL;ROC 曲线法临界值为 8.22  $\mu$ IU/mL。结论 参考 ROC 曲线法,切值定在 8.0  $\mu$ IU/mL。

**[关键词]** 广西壮族自治区;先天性甲状腺功能减低症;促甲状腺激素切值;全自动免疫荧光分析仪

**[中图分类号]** R581.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)20-2666-02

### Setting of the TSH-cutoff value in screening for congenital hypothyroidism with GSP in Guangxi area\*

LIN Caijuan, YU Jinwu, GENG Guoxing, HUANG Xiaotao, HE Chunyu

(Genetic Metabolism Center, the Maternal and Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region 530003, China)

**[Abstract]** **Objective** To establish the screening values for thyroid-stimulating hormone (TSH) screening on the automatic immunofluorescence analyzer (GSP) in newborns with congenital hypothyroidism in Guangxi. **Methods** Using 1235 automatic detection of time-resolved fluorescence immunoassay analyzer, 2 044 cases of dried blood tablets were performed for TSH testing on GSP, the data was analyzed using the percentile method and the candidate operating characteristic curve (ROC) to study the optimal cut-off point for TSH screening for congenital hypothyroidism. **Results** The 99% confidence limit for the percentile method was 32.4  $\mu$ IU/mL; the critical value for the ROC curve method was 8.22  $\mu$ IU/mL. **Conclusion** With reference to ROC curve method, the tangent value is 8.0  $\mu$ IU/mL.

**[Key words]** Guangxi; congenital hypothyroidism; TSH cutoff value; GSP

先天性甲状腺功能减低症(CH)是新生儿常见的内分泌疾病之一,在胚胎期和出生前后,甲状腺轴的发生、发育和功能代谢异常,引起出生后甲状腺功能减退,甲状腺分泌减少而造成的临床综合征<sup>[1]</sup>。该疾病可导致患儿严重的智力与体格发育落后,但可通过新生儿疾病筛查早期发现,及时诊治,预后良好。其主要根据促甲状腺激素(TSH)的实验结果做出判断,因此 TSH 筛查切值的确定至关重要,也将直接影响筛查工作质量<sup>[2]</sup>。目前,每年新生儿疾病筛查的数量不断增加,自动化程度越来越高,全自动荧光免疫分析仪(GSP)具有高通量、信息化、效率高、操作简单的特性,为了提高工作效率,本中心引进了 1 台 GSP 来代替传统手工操作,因此必须建立适合本实验室自己的切值。通过对已用 1235 全自动时间分辨荧光免疫分析仪检测的 2 044 例干血片进行 GSP 上的 TSH 检

测,将数据进行分析,使用百分位数法和应试者操作特征曲线(ROC)研究在 GSP 上 CH 筛查的 TSH 最佳切值点,现报道如下。

#### 1 材料与方 法

**1.1 材料来源** 选取 2017 年 3 月接收的新生儿筛查干血片 1 972 例及 2016 年 11 月至 2017 年 4 月已确诊 CH 的 35 例干血片和高 TSH 血症的 37 例干血片,共 2 044 例,且已用 1235 全自动时间分辨荧光免疫分析仪进行了检测。干血片来源在新生儿出生 72 h 后(避开 TSH 的生理性增高),正常哺乳 6 次以上采足跟内侧或外侧缘血 3 滴于标准滤纸 S&S903,每滴直径约 8 mm,血片标本在室温下自然晾干,装入塑料袋 2~8  $^{\circ}$ C 冰箱保存。

**1.2 实验仪器及检测方法** 使用 1235 全自动时间分辨荧光免疫分析仪及 GSP,试剂盒为芬兰 PE 公司

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81260126);广西壮族自治区自然科学基金资助项目(2012GXNSFAA053174);广西壮族自治区卫生计生厅重点课题(重 2012025)。 作者简介:林彩娟(1982—),主管技师,本科,主要从事新生儿疾病筛查工作。

生产的配套试剂,采用时间分辨免疫荧光法,每批试剂盒均带有高、低两种浓度的质控样品,每块实验板均做复孔高、低质控,其结果均符合质控规则的要求,同时检测了 2017 年卫生部临检中心新生儿疾病筛查质控,结果在控。

**1.3 确诊方法** 筛查阳性患儿召回,采用两种方法,当结果大于或等于 8  $\mu\text{IU/mL}$  召回抽静脉血测促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)或重采血片复查,当结果仍为阳性时召回静脉血复查。若 TSH 增高,FT4 降低者确诊为 CH,接受随访和治疗;若 TSH 增高,FT4、FT3 正常者为高 TSH 血症,接受随访,警惕是代偿性甲状腺功能减低症,即以后可能会发展为甲状腺功能减低症。正常参考范围:TSH 0.72~11.0  $\mu\text{IU/L}$ ,FT3 3.0~9.28 pmol/L,FT4 11.5~28.3 pmol/L。

**1.4 切值建立方法** 使用 SPSS19.0 软件运用百分位数法和 ROC 曲线法进行统计学分析。

**2 结果**

**2.1 百分位数法结果** 经测定 2 044 例新生儿 TSH 水平呈偏态分布, $P_{25}$  为 1.62  $\mu\text{IU/mL}$ , $P_{50}$  为 2.6  $\mu\text{IU/mL}$ , $P_{75}$  为 4.07  $\mu\text{IU/mL}$ , $P_{95}$  为 7.97  $\mu\text{IU/mL}$ , $P_{97.5}$  为 11.88  $\mu\text{IU/mL}$ , $P_{99}$  为 32.4  $\mu\text{IU/mL}$ ,见图 1。

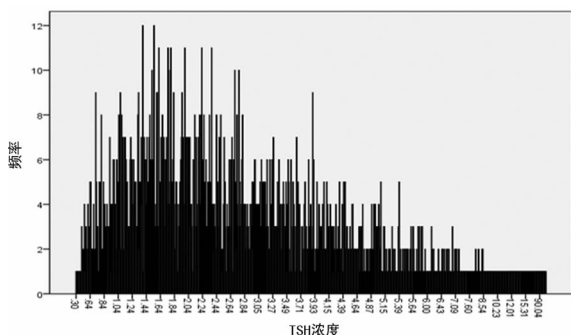


图 1 2 044 例新生儿 TSH 水平频数分布情况

**2.2 ROC 曲线结果** 见图 2。曲线下面积(AUC)为 0.996,95%CI 为 0.994~0.998,不同 TSH 临界值诊断灵敏度和特异度见表 1,统计结果得出 TSH 最佳切值为 8.22  $\mu\text{IU/mL}$ 。

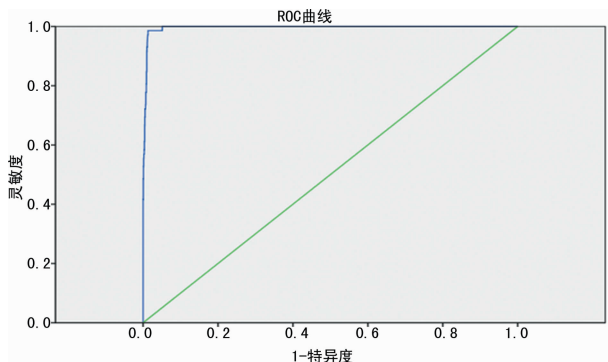


图 2 ROC 曲线

表 1 不同 TSH 临界值诊断 CH 的灵敏度和特异度

TSH 水平( $\mu\text{IU/mL}$ )	灵敏度	特异度	灵敏度+特异度
$\geq 0$	1	0	1
$\geq 5$	1	0.873	1.873
$\geq 8.22$	0.986	0.987	1.973
$\geq 10$	0.778	0.992	1.77
$\geq 20$	0.361	1	1.361

**3 讨论**

TSH 由垂体前叶促甲状腺素细胞合成和分泌,是反映下丘脑-垂体-甲状腺功能的敏感指标,是筛查、诊断、治疗和预后判断的客观依据<sup>[3]</sup>。TSH 诊断切值的重要性不言而喻,因地域、人群性及检测方法的差异决定 TSH 切值具有一定的地区差异性<sup>[4]</sup>。目前国内部分新筛中心开展 CH 筛查的切值使用试剂盒提供的参考值,部分通过筛查一定数量标本后使用百分位数法制订 TSH 的切值,所报道 TSH 实验切值大都集中在 8~10  $\mu\text{IU/mL}$ <sup>[5-8]</sup>。因此制订实验室的切值具有重大意义。

国际上,新生儿 TSH 切值的制订通常以 TSH 浓度水平 99%CI 为标准<sup>[9]</sup>。本研究发现,2 044 例样本在 GSP 上测得的 TSH 浓度值 95%CI 为 7.97  $\mu\text{IU/mL}$ ,99%CI 为 32.4  $\mu\text{IU/mL}$ ,总体浓度呈偏态分布。按照国际标准如用  $P_{99}$  百分位召回人数相对于  $P_{95}$  百分位出现大幅降低,则会出现漏诊,99%CI 高达 32.4  $\mu\text{IU/mL}$ ,与检测样本量少有关,而  $P_{95}$  CI 为 7.97  $\mu\text{IU/mL}$  则相对更为合理,提高了 CH 的筛查效率,才能真正降低出生缺陷。

ROC 曲线是一种综合评价灵敏度和特异度指标用于评估和决定临界值的方法。通常采用灵敏度和特异度之和最大值对应的临界点。以该点作为区分正常和异常的临界点兼具较低的假阳性率和假阴性率<sup>[10]</sup>。本研究中 TSH 水平为 8.22  $\mu\text{IU/mL}$  为广西壮族自治区新生儿 CH 筛查在 GSP 上的最佳阳性召回切值。而广西地区 CH 高发<sup>[11]</sup>,因此参考 ROC 曲线法,将广西地区在 GSP 上 CH 筛查 TSH 切值暂定为 8.0  $\mu\text{IU/mL}$ 。

**参考文献**

[1] 顾学范. 新生儿疾病筛查[M]. 上海:上海科学技术文献出版社,2003:2129-2138.  
 [2] 赵振东,王洁,温英梅,等. 海南省新生儿疾病筛查 TSH 实验切值设定[J]. 中国妇幼保健,2012,27(36):6065-6066.  
 [3] 范歆,陈少科,林彩娟,等. 广西先天性甲状腺功能减退症新生儿筛查分析及切值的探讨[J]. 中国儿童保健杂志,2012,20(3):248-250.

的临床应用价值。

研究表明,气道的炎性反应参与 COPD 的发生、发展。TLR4/MyD88 信号通路介导的炎性反应可能是诱发气道炎症反应的重要信号通路<sup>[9]</sup>。TLR4 作为模式识别受体,可在革兰阴性菌和病毒抗原等刺激下,表达于巨噬细胞和树突细胞等免疫细胞上,并与相应的配结合而被激活,刺激 MyD88 依赖途径进行转导,使 IL-1 受体相关激酶、TNF 受体相关因子 6 被激活,相应的核因子- $\kappa$ B 和活化蛋白-1 被活化,从而介导包括 TNF- $\alpha$  和 IL-6 在内的多种炎性因子的表达增多,加重肺部炎性反应过程。有研究报道,COPD 患者 TLR4 和 MyD88 mRNA 和蛋白的表达及炎性细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的水平均显著高于非 COPD 患者,提示 TLR4/MyD88 信号通路可能在病原菌等刺激下,导致巨噬细胞识别并活化了其表面的 TLR4,诱导并加重了肺部炎性反应<sup>[10]</sup>。TNF- $\alpha$  和 IL-6 是介导 COPD 炎性反应的重要炎性介质,可反映气道的炎性反应状态。

本研究结果显示,观察组治疗后的 TLR4、MyD88 mRNA 和蛋白表达及 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平均显著低于治疗前及对照组,提示参附注射液埋药线治疗可能通过下调 TLR4 和 MyD88 的表达,抑制 TLR4/MyD88 信号通路的激活,从而降低了 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达<sup>[10]</sup>,抑制了肺部的炎性反应,从而阻止了 COPD 病情的进一步发展。

综上所述,常规配合参附注射液穴位埋线治疗可显著减少 AECOPD 次数,改善咳嗽、胸闷等症状,改善肺功能,提高免疫功能,其机制可能与抑制 TLR4/MyD88 信号通路的激活,减少下游炎性因子的分泌,抑制肺部炎症反应有关。

## 参考文献

- [1] 陈锋,徐辉.慢性阻塞性肺疾病的治疗进展[J].现代临床医学,2013,39(3):227-229.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2014,36(2):67-80.
- [3] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会.慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011 版)[J].中医杂志,2012,53(2):177-178.
- [4] 李璟,周艳丽,汤杰,等.穴位埋线配合西药治疗肺肾两虚型慢性阻塞性肺疾病疗效观察[J].中国针灸,2011,31(1):26-30.
- [5] 柳涛,蔡柏蔷.慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011 年修订版)介绍[J].中国呼吸与危重监护杂志,2012,11(1):1-12.
- [6] 任晓艳.穴位埋线的源流及其机理探讨[J].中国医药学报,2004,19(12):757-759.
- [7] 朱金墙,梁钰彬,华声瑜,等.参附注射液的成分及其对心血管系统的药理作用研究进展[J].中成药,2014,36(4):819-823.
- [8] 王世强,张弘,楼黎明,等.穴位埋线结合适时御邪方案对 COPD 稳定期患者疗效评价及炎症的影响[J].中华全科医学,2017,15(2):328-330.
- [9] 王鹏雁,蒋明,王昌明,等.脂多糖诱导下慢性阻塞性肺疾病大鼠模型远端肺动脉平滑肌细胞中 Toll 样受体 4 表达情况研究[J].中国全科医学,2017,20(21):2603-2608.
- [10] 邱贞琴,张华.萝卜硫素对慢阻肺患者 TLR4、MyD88 以及下游炎性因子的影响分析[J].临床肺科杂志,2016(3):407-410.

(收稿日期:2017-12-25 修回日期:2018-02-25)

(上接第 2667 页)

- [4] 周婧瑶,欧明才,罗晓菊,等.四川省新生儿 CH 筛查切值的探讨[J].中国妇幼保健研究,2013,24(5):638-640.
- [5] 陈肖肖,秦玉峰,曲一平,等.新生儿先天性甲状腺功能减退症筛查中 TSH 切值的探讨[J].中华内分泌代谢杂志,2008,24(6):639-640.
- [6] 石祖亮,易松,刘旭,等.湖北省新生儿先天性甲状腺功能低下症 TSH 筛查切值的研究[J].中国优生与遗传杂志,2010,18(5):89-90.
- [7] 谢洁娜,张延玮,郭书邑.汕头市新生儿先天性甲状腺功能减低症 TSH 筛查切值的研究[J].国际检验医学杂志,2017,38(1):77-79.
- [8] 朱文斌,郑玉兰,王旌,等.新生儿甲低筛查 TSH 切值的

讨论[J].中国妇幼保健,2009,24(4):503-504.

- [9] 王亚男,刘永,赵柏丽.洛阳地区 79 829 例新生儿先天性甲状腺功能低下症和苯丙酮尿症筛查结果分析[J].中国优生与遗传杂志,2017,25(1):96-97.
- [10] 牟凯,刘艳,刘继红,等.淄博地区先天性甲状腺功能减低症筛查中 TSH 切值在 GSP 上的研究[J].中国优生与遗传杂志,2017,25(4):98-99.
- [11] 钱家乐,陈少科,罗静思,等.广西壮族自治区 2009—2011 年先天性甲状腺功能减低症调查[J].中华流行病学杂志,2012,33(7):753-754.

(收稿日期:2017-10-18 修回日期:2018-01-21)