

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.22.032

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210923.1450.010.html>(2021-09-24)

## 儿童囊性纤维化筛查检测汗液电导率的研究进展\*

李 智,尹子福 综述,张建平,申月琳 审校

(国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院呼吸二科,北京 100045)

**[摘要]** 囊性纤维化(CF)是由囊性纤维化跨膜传导调节因子基因突变导致的常染色体隐性遗传病,主要影响外分泌腺如肺、胰腺、肝脏等功能,可危及患儿生命。汗液电导率检测在 CF 的筛查中具有诊断准确性高、操作便捷、成本低等优点。近年国内报告 CF 病例数逐渐增多,了解汗液电导率检测的研究现状有利于临床相关科室及人员更好地开展该项检测技术,以便早期诊断 CF 患儿,改善预后。

**[关键词]** 囊性纤维化;汗液电导率;研究进展

**[中图分类号]** R72

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2021)22-3923-04

### Research advances of screening sweat conductivity test in child cystic fibrosis\*

LI Zhi, YIN Zifu, ZHANG Jianping, SHEN Yuelin

(Second Department of Respiration, National Children's Medical Center/Affiliated Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

**[Abstract]** Cystic fibrosis is an autosomal recessive genetic disease caused by mutations in the gene regulating factor of cystic fibrosis transmembrane conduction. It mainly affects the functions of exocrine glands such as lungs, pancreas, and liver, which can harm the life of children. The sweat conductivity detection has the advantages of high diagnostic accuracy, convenient operation and low cost in the CF screening. In recent years, the number of CF cases reported in China has gradually increased. Understanding the research advances of sweat conductivity detection is conducive to better carry out this detection technology in relevant clinical departments and personnel, so as to early diagnose the children patients with CF and improve their prognosis.

**[Key words]** cystic fibrosis; sweat conductivity; advances

囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是由囊性纤维化跨膜传导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)基因突变导致的常染色体隐性遗传病<sup>[1]</sup>。CFTR 基因异常主要影响外分泌腺如肺、胰腺、肝脏等功能,进而表现出相应的临床症状和并发症,呼吸衰竭是其主要的致死原因。早期诊断有利于患儿获得科学的营养指导,促进生长发育,延缓肺功能恶化<sup>[2]</sup>。汗液电导率检测是汗液测试委员会推荐的 CF 筛查检测<sup>[3]</sup>,自 20 世纪 50 年代以来逐渐发展成熟,其原理是以等价的氯化钠溶液的电导率表示汗液样本的电导率,具有操作便捷、成本低等<sup>[4-5]</sup>优点。既往研究认为亚洲人群 CF 发病率很低,近年伴随基因诊断技术的发展和 CF 认识的加深,我国报道确诊的 CF 病例数逐渐增加<sup>[6]</sup>,且基于庞大的人口基数,CF 群体数量不容忽视。基于此,本文综述了汗液电导率检测的研究进展,旨在帮助临床人员更深入地了解该项检测技术,以便早期诊断改善患儿

预后。

#### 1 汗液电导率检测的诊断价值

虽然目前国际指南和欧美囊性纤维化协会等机构尚未将汗液电导率作为 CF 的诊断学指标,但一系列的研究均证实,其与诊断金标准汗液氯离子结果之间存在良好的一致性<sup>[7-11]</sup>,具有很高的诊断准确性。囊性纤维化基金会的专家共识推荐,对于新生儿筛查阳性、临床特征与 CF 一致或家族史阳性的个体,汗液氯离子的值大于或等于 60 mmol/L 可诊断为 CF<sup>[2]</sup>。由于除了钠离子和氯离子,汗液还含有大量的钾离子、碳酸氢盐和乳酸等离子,因此汗液电导率高于汗液氯离子结果。LEZANA 等<sup>[8]</sup>检测了 3 834 例患儿汗液样本的氯离子和电导率,结果显示二者之间具有显著的相关性,相关系数 0.60,当汗液电导率的值大于或等于 90 mmol/L 时,灵敏度 99.7%,特异度 100%,该研究结果显示汗液电导率大于或等于 90 mmol/L 时为诊断 CF 临界值,<75 mmol/L 为排除

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81600002);首都医科大学附属北京儿童医院儿科护理学专项项目(YHL201910)。作者简介:李智(1989-),护师,硕士,主要从事儿童呼吸疾病临床护理研究。

CF 的临界值。MATTAR 等<sup>[9]</sup>对 738 例儿童进行的电导率及氯离子对比分析显示二者具有良好一致性, Kappa 系数 0.934, 认为汗液电导率大于或等于 90 mmol/L 可诊断为 CF, 当汗液电导率在 75~90 mmol/L 时, 需要进行汗液氯离子或基因检测分析进一步确诊。DOMINGOS 等<sup>[10]</sup>对 444 例非 CF 新生儿和 90 例 CF 新生儿开展的汗液氯离子和电导率检测对比发现, 二者之间显著相关, 相关系数 0.97, ROC 曲线分析的新生儿确诊 CF 的汗液电导率值为 69 mmol/L, 60~69 mmol/L 被认为是模糊范围值。由于亚洲 CFTR 基因变异谱和临床表现与欧美 CF 人群不同, 我国学者王兴兰等<sup>[12]</sup>研究检测了 45 例 CF 患儿和 200 例患肺部疾病的非 CF 患儿, 发现诊断 CF 的汗液电导率最佳临界值为 83.5 mmol/L 时, 灵敏度 93.3%, 特异度 100%; 当排除 CF 的最佳临界值为 63.5 mmol/L 时, 灵敏度 97.80%, 特异度 90.5%, 研究结论认为汗液电导率检测可以用于中国儿童 CF 的筛查, 当其值超过 80 mmol/L 时应考虑 CF 可能, 低于 60 mmol/L 可排除 CF 可能。

## 2 影响汗液电导率结果的潜在因素

临床实践发现, 汗液电导率检测同汗液氯离子检测一样存在假阳性或假阴性的现象<sup>[13]</sup>。目前并没有研究直接分析影响汗液电导率结果的因素, 但由于汗液电导率和汗液氯离子检测在关键环节(汗液刺激和收集环节)一致, 且鉴于二者在诊断 CF 方面良好的一致性, 因此影响汗液氯离子结果的因素可能与汗液电导率也有关。GUGLANI 等<sup>[14]</sup>系统综述了可能导致汗液氯离子假阳性或假阴性结果的因素, 该研究认为可能导致假阳性的因素包括: 技术因素(汗液蒸发、汗液收集区域局部使用地卡因)、过敏性皮炎、砷毒害、孟乔森症候群、托吡酯治疗、神经性厌食症、营养不良、碳酸酐酶Ⅱ突变等; 可能导致假阴性的因素包括: 技术因素(汗液蒸发、皮肤未干燥前即收集汗液)、特殊的基因突变类型[包括 R117H、D1152H、3849+10 Kbc→T、G551S、A455E、L206W、IVS8 (5T)、2789+5 G→A]、少汗性外胚层发育不良、汗液收集不足、盐皮质激素治疗等。值得注意的是, 还有一类 CF 基因携带者, 其汗液氯离子检测结果为 30~60 mmol/L, 包括 Arg117His (5T)、Arg334Trp、Ala55Glu、Class IV~VI mutations<sup>[15]</sup>, 这提示, 当汗液电导率值在 60~80 mmol/L 时, 需结合患者临床表征谨慎判断。从 MASSIE 等<sup>[16]</sup>综述的结果来看, 技术因素是造成检测结果不准确的主要因素之一。有证据表明, 汗液氯离子实验中不当的操作技术会误导 CF 诊断。汗液刺激和收集是汗液电导率检测的主要环节, 最容易产生的问题是汗液样本收集不足, 导致无法分析, 延长 CF 的诊断和治疗。因此, 英国指南建议<sup>[17]</sup>, 失败的汗液收集应少于每个实验室中心检测人口的 10%。囊性纤维化基金会也要求开展汗液氯离子检测的实验

室小于 3 个月的婴儿汗液不足率小于或等于 10%<sup>[18]</sup>。针对此问题, SHENOY 等<sup>[19]</sup>对 160 例异常新生儿筛查的汗液收集过程分析发现, 出生体重小于 3 kg 和胎龄小于 37 周是显著延缓新生儿完成筛查时日龄的婴儿方面因素; 操作层面, 通过加强操作培训、减少操作人员数量从而保持熟练度、操作期间加强观察, 能够保证汗液收集不足率保持在 10%以内。这提示临床人员, 应重视汗液电导率检测的操作细节, 避免因操作不当造成的汗液收集失败或假阳性、假阴性结果。当汗液电导率的结果与临床指征不符时, 应考虑相关的影响因素, 并通过重复检测或基因检测协助诊断。

## 3 汗液电导率检测的操作现状

汗液电导率检测包括汗液刺激、收集和分析 3 个步骤, 操作虽不复杂, 但涉及细节较多, 如不加以重视, 可能导致操作失败。相比欧美高加索人种, 亚洲人群 CF 病例总体稀少, 目前我国只有 1 项研究报道汗液电导率检测的开展情况, 国外开展汗液电导率检测的实验室较多。GREAVES 等<sup>[20]</sup>调查了澳洲 9 个注册实验室的汗液电导率操作的现况, 结果具有一定的代表性。(1)样本量方面: 各实验室每年检测的总样本数为 2~180 次, 其中 2 个实验室每年测试少于 10 次, 临界或明显异常的数量每年 0~24 次, 5 个实验室报告每年检测成年人 1~12 人。(2)操作人员方面: 6 个实验室的汗液收集和检测由实验室工作人员负责, 其余 3 个由护理人员 and 病理人员收集。(3)收集部位和次数: 8 个实验室倾向于从手臂上收集, 6 个实验室表示如果有必要会从腿部采集。每次检测 6 个实验室只收集 1 个部位, 3 个实验室同时收集 2 个部位。(4)收集部位的清洁消毒: 5 个实验室会使用去离子水或乙醇清洗收集部位。(5)收集和分析设备: 7 个实验室使用 WescorMacroduct<sup>®</sup>收集和 SWEAT·CHEK<sup>™</sup>分析, 2 个实验室使用 WescorNanoduct<sup>®</sup>收集和分析。(6)判断样本是否充足: 共 8 个实验室回复, 其中 1 个实验室认为出汗率大于  $1 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$  时汗液充足, 3 个实验室分别认为汗液量小于  $15 \mu\text{L}$ 、 $10 \sim 20 \mu\text{L}$  和小于  $50 \mu\text{L}$  为汗液不足, 其他 4 个实验室认为可根据汗液在分析仪导电柱两端可见、收集时间超过 30 min、线圈内 2~3 圈汗液等判断样本是否充足。汗液不足每年 0~36 例, 2 个实验室发现年龄小于 5 岁和脱水是汗液不足的最常见原因。(7)质量控制和结果报告形式: 8 个实验室回复均有内部质量控制流程。7 个实验室只报告等价 NaCl 浓度 (mmol/L), 1 个实验室计算等价氯浓度, 1 个实验室二者均报告。

此外, 针对一次测试时是否需刺激和收集 2 个部位汗液的问题, 英国儿童实验室对英国本土 10 家临床生物化学实验室开展的汗液收集调查结果显示<sup>[21]</sup>, 只有 1 个实验室每次双侧刺激收集, 2 个实验室根据

情况选择,7 个实验室从不双侧刺激,研究不能证明每次双侧刺激可以提高成功率,且部分实验室人员认为双侧收集增加了人员配备、物资成本和患者压力。仪器使用方面,Nanoduct™ 是集汗液刺激和收集为一体的一次性汗液电导率检测仪器,因其操作简单、实用且所需汗液样本量仅需 3 mL 即可分析,被认为适合新生儿筛查<sup>[22]</sup>。KUEHNI 等<sup>[23]</sup>使用 Nanoduct™ 分别测量了 260 例健康新生儿 4 d 和 4 周时的汗液电导率,结果发现成功率和收集时间分别为 61% 和 27 min,94% 和 25 min,4 周新生儿的汗液电导率值为 53 mmol/L,与健康年长儿童水平相当,研究认为 Nanoduct™ 适合用于 4 周以上新生儿的检测。总体来看,各实验室汗液电导率检测在操作细则、仪器使用、指标判断和诊断结果报告等方面尚存在一定的差异。

#### 4 汗液电导率检测的指南建议

由于我国报道的开展汗液电导率检测的科室较少,在质量控制、实验室标准要求、操作细节规范等方面均没有相应的规范。鉴于汗液电导率检测操作细则的重要性和各实验室的差异性,笔者查阅了国际囊性纤维化基金会、美国临床实验室标准协会(clinical and laboratory standards institute, CLSI)、汗液测试委员会、英国多学科汗液测试工作组等机构发布的关于汗液电导率检测操作的指南<sup>[3,16,17,24-25]</sup>,总结了部分该项检测的重要细节及最佳实践建议,以便更规范地指导该项检测技术。

##### 4.1 检测适用患儿

(1) 患儿应大于校正年龄 2 周且体重大于 2 kg。(2) 如有以下情况时,检测应延迟:患儿有严重不适、脱水、水肿、营养不良、盐皮质激素治疗、适合收集汗液的部位皮肤存在严重湿疹或炎症等。

##### 4.2 汗液刺激和收集

(1) 仪器:Wescor Macroduct® 是一种可靠的汗液刺激和收集系统。在获得更多的研究、同行比较和产品开发信息之前,不建议使用 Wescor Nanoduct™。(2) 刺激部位:任一前臂的屈肌表面是收集汗液的首选部位。如前臂无法使用,上臂、大腿或小腿也可使用,电极应放置在腿部内侧。(3) 建议双边刺激收集和分析。(4) 汗液诱导器必须使用自动防故障电路电池供电并定期检测,刺激电流为 1.5~4 mA。(5) 刺激时间:5 min。(6) 电极必须定期清洗、检查,如出现点蚀或不规则现象应更换。(7) 整个刺激期都必须严密监护患儿。(8) 收集部位:汗液刺激后的正极部位。(9) 收集时间:不超过 30 min。(10) 收集的汗液量:平均出汗率大于或等于  $1 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$  或最小体积大于或等于  $15 \mu\text{L}$ 。(11) 当汗液样本收集不足时,不应分析;也不可多次收集的样本集中使用。(12) 汗液保存:无一致指南意见;CLSI 及英国指南认为可在 4 °C 稳定状态下 Macroduct® 汗圈内保存 72 h。(13) 运输:收集的汗液如需运输到另一个实验室分析,需

确保样品在运输过程中保持稳定。

##### 4.3 汗液电导率分析

(1) 除需运输的样本外,应在汗液收集完成后尽快分析;(2) 报告形式:应以标准“等价氯化钠(mmol/L)”为单位写明测量汗液电导率的值;(3) 汗液电导率结果仅可作为筛查试验;(4) 所有汗液电导率大于 50 mmol/L 的患儿都应进行汗液氯离子检测。

##### 4.4 质量控制

(1) 汗液诱导器应每年进行质量检测,确保电路安全;(2) 汗液收集:3 个月以上的患儿,汗液样本收集不足达到年检测例数的 5% 以上,说明收集技术有问题,需调查原因,采取重新培训等措施改进;(3) 年检测量:每个接受过培训的人员每年应至少进行 10 次汗液收集和测试,详细的培训记录必须形成文件,以供质检审计。

综上所述,汗液电导率检测是一项可靠的 CF 筛查检测,具有一定的临床诊断价值。虽然有部分指南建议,但各临床实验室的操作细则仍存在一定差异。CF 在我国属于罕见病,汗液电导率检测尚未普及,未来还需更多临床科室通过开展该项检测技术,不断完善其操作实践,为相关机构制订切实的指南规范提供循证依据。

#### 参考文献

- [1] DICKINSON K M, COLLACO J M. Cystic fibrosis[J]. *Pediatr Rev*, 2021, 42(2): 55-67.
- [2] CASTELLANI C, DUFF A J A, BELL S C, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision[J]. *J Cyst Fibros*, 2018, 17(2): 153-178.
- [3] MASSIE J, GREAVES R, METZ M, et al. Australasian Guideline (2nd Edition): an annex to the CLSI and UK guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis[J]. *Clin Biochem Rev*, 2017, 38(3): 115-130.
- [4] MATTAR A C, GOMES E N, ADDE F V, et al. Comparison between classic gibson and cooke technique and sweat conductivity test in patients with and without cystic fibrosis[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2010, 86(2): 109-114.
- [5] BELL S C, MALL M A, GUTIERREZ H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(1): 65-124.
- [6] ZHANG T, TIAN X, XU K F. Cystic fibrosis: a rare disease emerging in China[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(7): 1082-1084.
- [7] CINEL G, DOĞRU D, YALÇIN E, et al. Sweat

- conductivity test; can it replace chloride titration for cystic fibrosis diagnosis[J]. *Turk J Pediatr*, 2012, 54(6): 576-582.
- [8] LEZANA J L, VARGAS M H, KARAM-BECHARA J, et al. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects[J]. *J Cyst Fibros*, 2003, 2(1): 1-7.
- [9] MATTAR A C, LEONE C, RODRIGUES J C, et al. Sweat conductivity; an accurate diagnostic test for cystic fibrosis[J]. *J Cyst Fibros*, 2014, 13(5): 528-533.
- [10] DOMINGOS M T, MAGDALENA N I, CAT M N, et al. Sweat conductivity and coulometric quantitative test in neonatal cystic fibrosis screening[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2015, 91(6): 590-595.
- [11] RUEEGG C S, KUEHNI C E, GALLATI S, et al. Comparison of two sweat test systems for the diagnosis of cystic fibrosis in newborns[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 54(3): 264-272.
- [12] 王兴兰, 尹子福, 申月琳, 等. 汗液电导率检测对儿童囊性纤维化的诊断价值分析[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(7): 548-552.
- [13] BROWN A, JENKINS L, REID A, et al. How to perform and interpret the sweat test[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2020, 105(4): 230-235.
- [14] GUGLANI L, STABEL D, WEINER D J. False-positive and false-negative sweat tests; systematic review of the evidence[J]. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2015, 28: 198-211.
- [15] ELBORN J S. Cystic fibrosis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10059): 2519-2531.
- [16] MASSIE J. Sweat testing for cystic fibrosis; how good is your laboratory[J]. *J Paediatr Child Health*, 2006, 42(4): 153-154.
- [17] The Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine. Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK (Version 2) An Evidence Based Guideline[EB/OL]. (2014-03-01) [2020-12-25]. <https://www.acb.org.uk/site-search.html?q=Guidelines+for+the+performance+of+the+sweat+test+for+the+investigation+of+cystic+fibrosis+in+the+UK+>.
- [18] FARRELL P M, WHITE T B, REN C L, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation[J]. *J Pediatr*, 2017, 181S: S4-S15.
- [19] SHENOY A, SPYROPOULOS D, PEEKE K, et al. Newborn screening for cystic fibrosis; infant and laboratory factors affecting successful sweat test completion [J]. *Int J Neonatal Screen*, 2020, 7(1): 1-9.
- [20] GREAVES R F, JOLLY L, MASSIE J, et al. Australasian association of clinical biochemists sweat test working party in association with the royal australasian college of pathologists quality assurance programs. Laboratory performance of sweat conductivity for the screening of cystic fibrosis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56(4): 554-559.
- [21] The Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine. The UK paediatric laboratory medicine network. Audit of sweat testing by bilateral sequential stimulation, May 2018[EB/OL]. (2018-06-14) [2020-12-30]. <https://www.acb.org.uk/site-search.html?q=Audit+of+sweat+testing+by+bilateral+sequential+stimulation>.
- [22] SANDS D, OLTARZEWSKI M, NOWAKOWSKA A, et al. Bilateral sweat tests with two different methods as a part of cystic fibrosis newborn screening (CF NBS) protocol and additional quality control[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2010, 48(3): 358-365.
- [23] KUEHNI C E, SCHINDLER M, MAZUR A, et al. Feasibility and normal values of an integrated conductivity (Nanoduct<sup>TM</sup>) sweat test system in healthy newborns[J]. *J Cyst Fibros*, 2017, 16(4): 465-470.
- [24] SERMET-GAUDELUS I, BROUARD J, AUDRÉZETMP, et al. Guidelines for the clinical management and follow-up of infants with inconclusive cystic fibrosis diagnosis through newborn screening[J]. *Arch Pediatr*, 2017, 24(12): e1-14.
- [25] GREEN A, KIRK J. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis[J]. *Ann Clin Biochem*, 2007, 44(Pt 1): 25-34.