

Exploration on the quality of blood samples for screening genetic metabolic diseases in newborns in Wenzhou area

Qian Xu

Child Health Department, Wenzhou People's Hospital(Wenzhou Maternal and Child Health Care Hospital) Department of Children's Health Service Management, Wenzhou, Zhejiang, 325000, China

Abstract

To investigate the specific changes in the quality of blood samples for screening genetic metabolic diseases in newborns in Wenzhou area under strict quality control. **Method:** Comprehensive organization of blood slide quality related data delivered from 2014 to 2018 and from 2019 to 2023. Since 2019, Wenzhou City has vigorously promoted the construction of a screening system and strictly controlled all aspects of blood test quality. Through comparative analysis of quantitative indicators, it was found that the quality of blood samples from 2019 to 2023 was significantly better than that from 2014 to 2018, and the difference was statistically significant ($p < 0.001$). **Conclusion:** It can be seen that strict and standardized quality control methods have a significant and effective effect on improving the quality of blood samples for screening genetic metabolic diseases in newborns.

Keywords

Screening for genetic metabolic diseases in newborns; Blood slide quality; Quality Control

温州地区新生儿遗传代谢病筛查血片质量的探讨

徐倩

温州市人民医院(温州市妇幼保健院)儿童健康服务管理科, 中国·浙江温州 325000

摘要

目的: 深入探究温州地区新生儿遗传代谢病筛查血片质量, 在严格质量控制下所产生的具体变化。**方法:** 全面整理2014 - 2018年以及2019 - 2023年递送的血片质量相关数据。温州市自2019年起大力推进筛查体系建设, 严格把控血片质量的各个环节。经对比分析量化指标发现, 2019 - 2023年这5年的血片质量显著优于2014 - 2018年, 差异具有统计学意义 ($p < 0.001$)。**结论:** 由此可见, 严格且规范的质控方法, 对提升新生儿遗传代谢病筛查血片质量具有显著且有效的作用。

关键词

新生儿遗传代谢病筛查; 血片质量; 质量控制

1 资料与方法

1.1 一般资料

新生儿疾病筛查是国家出生缺陷防控的重点工作, 是出生缺陷三级预防重要措施。新生儿疾病筛查包括新生儿遗传代谢病筛查、听力障碍筛查、新生儿先天性心脏病筛查三项。新生儿遗传代谢病筛查指在新生儿期对严重危害儿童健康的先天性、遗传性疾病施行专项检查, 提供早期诊断和治疗, 其最终目的是降低出生缺陷, 提高人口素质。温州市自1999年开始实施新生儿遗传代谢病筛查, 目前全市42家助产机构均有开展, 在温分娩的所有新生儿均是筛查对象, 父母一方为温州户籍的新生儿均可免费享受新生儿遗传代谢病筛查, 人均最高减免268元, 该项惠民政策在受惠人群

方面一直在持续扩充。近年来我市筛查率均达99%以上, 血片质量高位稳定, 受省筛中心高度肯定。此项筛查病种为常规四项(甲状腺功能低下-CH、先天性肾上腺皮质增生症-CAH、G6PD酶缺乏症-G6PD、苯丙酮尿症-PKU)+2项(氨基酸代谢异常、脂肪酸代谢异常、有机酸代谢异常)。

新生儿遗传代谢病筛查是指在新生儿出生后满48小时后, 7天之内, 并充分哺乳后, 在足跟内外两侧采集至少3滴足底血, 滴于干滤纸卡片上, 血标本本水平交叉放置在标本架上, 在通风良好, 环境洁净的室温下自然干燥, 干燥后置标本于专用袋内封口保存, 保存于2-8°C冰箱中, 5个工作日内由冷链递送至浙江省新生儿疾病筛查中心实验室, 采用串联质谱法检测(我市目前串联质谱法筛查率已达100%), 若筛查阳性, 第一时间通知筛查对象进行复查, 若第二次仍阳性, 则需要至浙江大学附属儿童医院做进一步诊断, 确诊后制定治疗方案, 后期由所在地市分娩机构辖区妇幼保健机构人员进行随访, 并提供高质量养育咨询及早期

【作者简介】 徐倩(1988-), 女, 中国浙江温州人, 本科, 执业医师, 从事儿童保健研究。

发展活动信息。

1.2 血片质量 4 个指标^[2]

新生儿遗传代谢病筛查血片质量主要通过血片退片率（血片不合格率）、迟递率、缺错项率、延期采血率体现，率越低表示血片质量越高。（1）合格血片要求：①至少 3 个血斑，每个血斑直径大于 8 毫米；②血滴自然渗透，滤纸正反面血斑一致；③血斑无污染；④血斑无渗血环；若血片不合格，省筛中心将退回至采血机构，需重新采血并及时递送。常见血片不合格原因：血斑渗透不全、血液凝固、血斑污染、正反面滴血，渗血环等等。（2）血片递送由省筛中心统一调配，冷链人员全程递送，要求血片采集到递送至省新筛实验室不超过 5 个工作日；（3）正常采血时间为生后 48 小时至 7 天，特殊情况（早产儿、低体重儿、疾病、提前出院）未能及时采血者，做好延期采血记录，采血时间一般不超过生后 20 天，如有发生需做好备案。（4）血卡信息缺错项是指血卡上记录的分娩母亲以及新生儿的所有出生相关信息是否有错误和遗漏。卡片内容主要包括：采血单位、母亲姓名、身份证号、住院号、居住地址、联系电话、新生儿性别、孕周、出生体重、出生日期、采血日期和采血者等。

1.3 研究方法

从浙江省新生儿疾病筛查信息管理系统导出 2014 年至 2023 年近 10 年的筛查数据，整理统计出 2014-2018 年温州

市递送的 489148 张血片，出现退片 358 张、发生率 0.07%，迟递 3117 张、发生率 0.64%，缺错项 3162 张、发生率 0.65%，延期采血 2486 张、发生率 0.51%，该组数据列为 A 组，2019-2023 年温州市递送的 280298 张血片，出现退片 24 张、发生率 0.01%，迟递 29 张、发生率 0.01%，缺错项 271 张、发生率 0.1%，延期采血 1236 张、发生率 0.44%，该组数据列为 B 组。温州市自 2019 年起，建立市级出生缺陷综合防控中心，由省级筛查中心总牵头，市级筛查中心监督指导全市 12 个县级筛查中心，后者全面一线指导、质控各助产机构筛查点。市级筛查管理中心通过质控员培训会、筛查人员业务培训会、座谈会、调研会等方式，全面加强采血人员业务水平，提升流程管理能力，依托省管理平台线上动态监管，线下实地考察指导，在采血技术、采血环境、血片保存、递送、血卡填写等环节更加严格质量控制，最大程度避免影响血片质量的因素发生，现回顾性观察并比较 A 组和 B 组的血片质量 4 个指标变化情况。

1.4 统计学处理

利用卡方值进行检验，评价利用 p 值进行，当且仅当 $p < 0.05$ ，有统计学意义。

2 结果

观察组 4 个指标数值相比对照组要明显降低， $p < 0.001$ ，详见下表。

评价项目	A 组	B 组	卡方值	P 值
递送数	489148	280298	/	/
退片数	358	24	149.98	< 0.001
迟递数	3117	29	1712.38	< 0.001
缺错项数	3162	271	1212.42	< 0.001
延期采血数	2486	1236	946.06	< 0.001

3 讨论

血片采集及规范保存是新生儿遗传代谢病筛查流程中的最基本、最关键的一步，及时递送和正确的采血时间、血卡信息的完整也是保障血片质量的关键，血片质量直接影响实验室检测结果，而假阴性、假阳性的结果都会导致患儿错过最佳干预时期，影响生长发育。温州市自 2019 年开始，在市卫健委牵头下，进一步高速推进筛查工作，业务和管理上更加标准化、规范化，市县两级筛查中心联动，线上线下动态监管，着重着力在血片质量管理上加码。

血片退片：通常由于血斑渗透不全、血液凝固、血斑污染等原因造成，渗透不全、血液凝固主要与冬季温湿度过低有关。血斑污染主要原因^[3]是采血人员缺乏无菌观念及污染防控意识，在血片晾干时未交叉悬空放置或用手直接接触血斑等，要求采血工作必须专人负责，严格按照采血规范执行，定期培训考核，同时对采血房间和血片晾干、保存环境的温度、湿度严格控制。2014-2018 年，总计退片 358

张，退片率波动在 0.01%-0.21%，其中，血斑渗透不全占 36.3%，血液凝固占 17.8%，血斑太小占 14.38%，血斑污染占 13.01%，正反面滴血占 12.33%；而 2019-2023 年，总计退片 24 张，退片率稳定在 0.01% 及以下，其中血斑渗透不全占 73.91%，血液凝固占 8.7%，血斑污染占 13.04%，正反面滴血占 4.38%，血斑太小以及重复滴血、渗血环等情况基本未发生。退片数量以及退片原因都有明显减少。

（2）血片迟递：温州地区出现迟递的原因主要是时间节点计算错误、退片重新补采后忘记修改采血时间、节假日期间人员信息交接有误等，延迟递送可能导致血液成分受周围环境以及温度影响，从而影响实验结果。保证递送及时要求递送次数一周不能少于 2 次，需设置 AB 岗确保工作交接流畅，补采后及时修改采血时间并做好记录，AB 岗人员互相监督配合。2014-2018 年迟递数总计 3117 张，迟递率波动在 0.02%-1.88%，而 2019-2023 年迟递数总计 29 张，迟递率均保持在 0.01% 及以下，有明显的减少，2023 年迟递率已为 0%。

(3) 血卡信息缺项错项: 血卡信息通常出现母亲年龄、姓名、孕周、新生儿出生体重、性别等错项、联系人、年龄等缺项, 和最终实验结果判定有紧密关联, 如 17ohp (先天性肾上腺皮质增生症筛查指标) 切值判断与孕周相关。血卡信息的缺项错项主要在于筛查人员的责任心和态度, 与业务技术无明显关联, 严格实行专人专项负责以及双人核对是最大程度减少错误发生, 确保信息完整、准确、无遗漏的积极措施。2014-2018 年缺项错项总计 3162 张, 缺错项率波动在 0.03%-2.5%, 而 2019-2023 年缺项错项总计 271 张, 缺错项基本低于 0.24%, 明显减少, 2023 年缺错项仅为 1 张。

(4) 延期采血: 通常由于早产、低出生体重、正在接受治疗、提前出院等原因需要延期, 采血人员需做好延期采血登记, 并根据新生儿实际情况安排科学合理的采血时间^[1], 如对于输血治疗的新生儿, 应在输血治疗前完成第一次血片采集, 输血治疗 120 天后再次进行血片采集。因葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的筛查指标不受蛋白负荷及出生时间限制, 可在输血前采样, 不需第二次采样。对于拟行骨髓移植或干细胞移植的新生儿应在治疗前完成采样。新生儿有

无肠外营养或药物 (如氨基酸、脂肪乳、抗生素、激素等) 治疗史, 需根据病情适当延迟采血时间, 如果延迟过长, 检测假阳性或假阴性发生率提升。

此外, 采血机构筛查人员做血片质量控制后, 县级质控员会做二次质控, 发现血斑问题会及时对接采血人员, 安排重采, 紧盯递送时间节点, 最好双重保险。县级筛查中心质控员负责可疑阳性患儿的召回工作, 定期查看浙江省新生儿疾病筛查信息管理系统, 一旦发现初筛阳性, 第一时间联系患儿家属, 做复查, 我市近 5 年召回率均在 99%, 极少数由于家属对疾病认识不足, 依从性差, 坚决拒绝复查。若发现复查仍为阳性, 县级质控员协助省筛中心召回可疑阳性患儿至省筛中心做第二次复查, 并做进一步诊断, 确诊后省筛中心给出治疗建议, 家属自行选择治疗医院和治疗方案。我市近 5 年确诊 663 例遗传代谢病, 其中甲状腺功能低下 399 例, 检出率 1/703, G6PD 酶缺乏症 202 例, 检出率 1/1388, 苯丙酮尿症 12 例, 检出率 1/23358, 先天性肾上腺皮质增生症 5 例, 检出率 1/56060, 其他遗传代谢病 45 例, 具体确诊情况如下表:

年份	2019	2020	2021	2022	2023
确诊总数	206	128	130	95	104
CH	99	72	86	70	72
检出率	1/735	1/825	1/638	1/702	1/612
G6PD	91	43	31	19	18
检出率	1/800	1/1381	1/1770	1/2586	1/2448
PKU/BH4D	5	3	1	2	1
检出率	1/14556	1/19799	1/54872	1/24563	1/44072
CAH	0	0	0	1	4
检出率	0	0	0	1/49125	1/11018
其他	11	10	12	3	9

后期由所在地市分娩机构辖区妇幼保健机构人员对确诊儿童进行随访, 提供公益救助信息和高质量养育照护课程及早期发展活动, 密切关注其长期生活质量。

参考文献

[1] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿遗传代谢病筛查学组. 新生儿遗传代谢病筛查组织管理及

血片采集技术规范专家共识[J]. 中华新生儿科杂志 (中英文), 2023, 38(06): 321-326.

[2] 吴天慧, 周玉润. 2014-2018 年温州地区新生儿遗传代谢疾病筛查情况分析[J]. 浙江医学教育, 2020, 19(05): 61-63.

[3] 韩文秀. 新生儿遗传代谢病筛查血片不合格原因分析及解决策略[J]. 妇儿健康导刊, 2021, 11(12): 138-139.