

# 徐州市新生儿苯丙酮尿症筛查结果分析

刘 杰, 宋复娴, 单兴虎, 王传霞, 鞠传森, 侯 利, 邵 芳(江苏省徐州市妇幼保健院新筛中心 221009)

**【摘要】 目的** 通过对苯丙酮尿症(PKU)的筛查,了解徐州市遗传性代谢病苯丙酮尿症的发病情况及临床类型。**方法** 取出生 72 h 后并喂足高蛋白奶 6 次以上的新生儿足跟末梢血,应用荧光定量法测定血苯丙氨酸(Phe)水平。且对 2003 年 1 月至 2010 年 9 月徐州市新生儿疾病筛查资料进行回顾分析。**结果** 6 年间徐州市活产 969 144 例,筛查 762 141 例,总筛查率为 78.6%;筛出可疑苯丙酮尿症 556 例,复诊 533 例,复诊率为 95.9%;确诊 96 例,其中经典型 PKU 39 例,中度 PKU 36 例,轻度高苯丙氨酸血症 17 例,四氢生物喋呤(BH4)缺乏症 4 例。PKU 发病率为 1:7 938;治疗率为 95.83%。**结论** 徐州市 6 年 PKU 筛查率及可疑患者复诊率逐年提高;PKU 发病率和治疗率高于全国平均水平。

**【关键词】** 新生儿疾病筛查; 苯丙酮尿症; 荧光法; 发病率

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.24.007

中图分类号:R729

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2010)24-2702-02

**Results analysis on neonatal screening for phenylketonuria in Xuzhou City** LIU Jie, SONG Fu-xian, SHAN Xing-hu, WANG Chuan-xia, JU Chuan-sen, HOU Li, SHAO Fang. *Municipal Neonatal Screening Center Xizhou Maternal and Child Health Care Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221009, China*

**【Abstract】 Objective** To analyze the results of screening for neonatal phenylketonuria(PKU)in Xuzhou City.

**Methods** The screening for neonatal PKU was conducted among 762 141 new borns in Xuzhou City. Peripheral heel blood specimens were collected with in 72h after birth with 6 times intakes of high protein milk and the specimens were dried on S & S903 filter papers. Phenylalanine(Phe)levels were determined quantitatively with Perkin Elmer Neonatal Fluorometric PKU kits. The data of neonatal screening in Xuzhou from January 2003 to September 2010 were analyzed retrospectively. **Results** There were 969 144 live births and 762 141(78.6%)of them received screening test for PKU. Among them,556 cases with positive results were suspected of PKU and 533(95.9%)were recalled to take diagnostic test. There were 96 cases diagnosed as PKU, and 39 were classic PKU,36 were Moderate PKU,17 were mild hyperphenylalaninemia,4 cases were diagnosed as tetrahydrobiopterin deficiency(BH4D). The prevalence of PKU was 1/7938. The rate of receiving treatment was 95.83%. **Conclusion** The neonatal screening and recall rate is increasing gradually during the recent six years. Both the PKU prevalence and the rate of receiving treatment in Xuzhou is higher than the national average level.

**【Key words】** newborn disease screening; phenylketonuria; fluorometric method

苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)是一种常染色体单基因隐性遗传病,因基因突变导致苯丙氨酸羟化酶(phenylalanine hydroxylase, PAH)活性降低或丧失,苯丙氨酸(phenylalanine, Phe)在肝脏中代谢紊乱所致。患者血液和组织中蓄积的 Phe 及其旁路代谢产物具有神经毒性,可导致严重的智能障碍和继发性癫痫。根据发病机制不同,PKU 分为两个类型,一是因 PAH 本身活性障碍所致,二是因 PAH 辅酶四氢生物喋呤(BH4)功能障碍所致者称为四氢生物喋呤缺乏症(BH4D)。将血液中苯丙氨酸作为该疾病的筛查指标对新生儿进行筛查,可使患儿在临床症状出现前得到诊断和治疗<sup>[1]</sup>。徐州市自 2003 年开始新生儿期 PKU 的筛查,至今有 6 年筛查历史。现对筛查和诊治情况进行回顾性分析。

## 1 资料与方法

**1.1 资料来源** 徐州市新生儿疾病筛查中心 2003 年 1 月至 2010 年 9 月的新生儿疾病筛查资料,所有参加筛查的新生儿列为调查对象。

**1.2 标本采集** 在新生儿出生后 72 h 并充分哺乳满 6 次的

前提下,由专业技术人员负责针刺采集新生儿足跟内(外)侧缘末梢血滴于专用 S & S903 滤纸片上,要求自然渗透两面,形成直径约 0.8 cm 的全血斑点 2~3 个,无污染,水平空置,待室温自然干燥后,放入新筛专用的封口的塑料袋内,保存于 2~8 ℃ 冰箱中;由各区(县)妇幼保健所汇集后于 7 d 内送到筛查中心实验室;到达实验室的标本 4 个工作日内完成检测。

**1.3 标本检测** 使用芬兰 Wallac 公司 1420Victor 荧光测定仪及其公司提供的配套试剂盒(NP1000)进行滤纸干血片 Phe 测定,严格按技术操作规范进行。质量控制:随试剂盒配有 6 个标准品和高、低 2 个质控品,每块反应板均采用双双质控,即每种浓度的标准品和质控品均为双孔,以保证线性的良好与变异;参加卫生部临检中心干血片 Phe 室间质量评价,成绩合格。

## 1.4 PKU 诊断程序及临床分型

**1.4.1 可疑患者的确定** 对于两次检测滤纸干血片 Phe 数值大于 2.0 mg/dL 者,作为可疑阳性,进行电话召回重新采血复查;复查仍为阳性者,电话召回进行确诊及鉴别诊断。

**1.4.2 PKU 的确诊检查** 可疑患者召回后,取静脉血测定苯丙氨酸及酪氨酸,Phe 持续  $\geq 2.0$  mg/dL 者确定诊断。

**1.4.3 PKU 的鉴别诊断** 对确定诊断者做进一步检查以明确临床分型:包括 BH4 或 BH4D、Phe 联合负荷试验、尿喋呤谱分析及血二氢喋啶还原酶活性检查。目前,将进食普通膳食时血浆 Phe 浓度高于 2.0 mg/dL 统称为“高苯丙氨酸血症”(Hyperphenylalaninemia,HPA)。尿喋呤谱分析正常、负荷试验阴性,Phe  $\geq 20$  mg/dL,诊断为经典型 PKU;Phe 6~20 mg/dL,为中度 PKU;Phe 2~6 mg/dL 为轻度 HPA;Phe  $\geq 2$  mg/dL,尿喋呤谱异常或血二氢喋啶还原酶活性异常,负荷试验阴性诊断为 BH4D。

**1.5 统计学方法** 采用 Excel 2003 进行统计学分析。

**2 结果**

**2.1 全市筛查及确诊情况** 2003 年 1 月至 2010 年 9 月全市活产 969 144 例,筛查 762 141 例,筛查率 78.6%;确诊 PKU 96 例,检出率为 1:7 938;其中 BH4D 4 例,全部为 6-丙酮酰四氢喋呤合成酶(6-pyruvyl tetrahydropterin synthase,PTPS)缺乏型。见表 1。

表 1 徐州市 PKU 筛查及确诊情况

年度	活产数	采血数	筛查率 (%)	可疑数	复查数 [n(%)]	确诊数	发病率 (%)
2003	43 640	11 307	25.91	45	42(97.6)	2	1/5 653
2004	80 457	37 523	46.64	89	83(93.2)	4	1/9 390
2005	103 838	69 666	67.09	69	65(94.2)	10	1/6 967
2006	128 246	98 108	76.49	28	26(92.8)	13	1/7 547
2007	160 636	132 628	82.56	44	42(95.4)	15	1/8 841
2008	171 133	150 601	88.5	89	86(96.6)	21	1/7 171
2009	171 293	158 406	92.48	135	132(97.8)	20	1/7 920
2010	110 101	103 902	94.37	57	57(100)	11	1/9 446
总计	969 344	762 141	78.6	556	533(95.9)	96	1/7 938

**2.2 确诊 PKU 的分型及治疗情况** 确诊患儿 96 例,男 50 例,女 46 例;初筛时 Phe 值最低为 2.09 mg/dL,最高 31.7 mg/dL,复检时,最低为 2.23 mg/dL,最高为 39.25 mg/dL;确诊时间最短 20 d,最长 52 d;分型:经典型 PKU 39 例,中度 PKU 36 例,轻度高苯丙氨酸血症 17 例,BH4D 4 例。96 例患儿中,治疗 92 例、放弃 3 例、死亡 1 例,治疗率为 95.83%。见表 2。

表 2 96 例确诊 PKU 的分型及治疗情况

分类	经典型 PKU	中度 PKU	轻度 HPA	BH4D	总例数
正常治疗例数	38	36	17	2	93
拒绝治疗例数	1	0	0	1	2
死亡例数	0	0	0	1	1
合计	39	36	17	4	96

**3 讨论**

**3.1 新生儿疾病筛查是涉及群体组织实施到个体诊治和管理的、多环节的综合医疗服务体系,其最终质量取决于各环节的**

质量控制及各部门的协调配合。徐州市 2003 年开展新筛工作以来,建立了以徐州新生儿疾病筛查中心-区县妇幼保健院-各分娩产院为主的三级新筛管理网络,明确了各级机构的责任和义务,并逐步完善了新筛工作的各项管理制度和诊疗常规。由徐州市妇幼保健院新筛分中心负责全市的筛查管理、实验室检测、诊断治疗及随访工作。徐州市 6 年新生儿疾病筛查率为 25.91%~94.37%,平均 78.6%,呈逐年增高的趋势,可疑召回率一直趋于稳定且逐年提高,至 2010 年 9 月已达 100%。分析显示本市筛查率又待于进一步提高,以提高新生儿疾病筛查工作质量。

**3.2 苯丙酮尿症是一种常染色体单基因隐性遗传病,在全世界均有发病,世界各国都将 PKU 的筛查列入首选病种之一。不同种族及地域 PKU 发病率不同,一般白种人发病率较高,黄种人及黑人发病率较低。土耳其、爱尔兰发病率高,日本发病率低<sup>[2]</sup>。我国发病率约为 1/11 188,且北方高于南方<sup>[3]</sup>。徐州市通过 6 年 762 141 例新生儿筛查资料分析,PKU 的检出率约为 1/7 938,符合我国发病率北方高于南方的规律,且明显高于全国水平。发病率高的原因,除地区因素外,与本地的经济发展水平、文化水平、通婚范围等因素有关,通过三级网络的调查,二胎 PKU 患儿的出生是其不容忽视的原因。提示应加大对 PKU 患儿家庭再孕时进行产前 PKU 的基因分析及产前诊断的宣传力度,对减少 PKU 患儿的出生率,提高人口素质有其重要的意义。**

**3.3 目前,国际上 PKU 筛查主要有细菌抑制法和荧光法、高效液相法、双酶测定法、串联质谱法等<sup>[4-5]</sup>。国内大多采用细菌抑制法和荧光法,经实验检测,荧光法较细菌抑制法的批内、批间变异系数均低,表明其重复性和准确性更佳<sup>[6]</sup>。本中心采用荧光法,荧光法灵敏、准确、定量、费时少,2007 年开始将 Phe 切值由 2.10 mg/dL 调整 2.0 mg/dL,6 年筛查 762 141 例次,确诊 96 例,无一例漏诊。**

**3.4 实现早期诊治,根本改善患儿预后,提高人口素质是新生儿疾病筛查的最终目的。由于 PKU 患儿需要终生治疗,为加强随访管理,保证治疗效果,本市建立了以筛查中心为主体的联合治疗网络,对在本中心筛查确诊的 PKU 患儿,实行减免一半的治疗费用,且提供免费定期监测 Phe 水平的优惠政策。治疗原则:PKU 患者的智能障碍是由于体内过量的 Phe 和旁路代谢产物的神经毒性作用而引起,要防止脑损伤,只有减少从食物中摄入的 Phe。另一方面,Phe 又是人体的必须氨基酸之一,因此患儿每天的 Phe 摄入量必须维持在不引起脑损伤和满足生长发育所需量之间<sup>[7]</sup>。定期监测患儿血 Phe 含量,以此合理调整治疗方案。徐州市 92 例治疗的患者中,全在中心随访治疗,由于家庭经济的原因,3 例放弃治疗,包括 1 例经典型 PKU,2 例 BH4D,治疗率为 95.83%。**

**参考文献**

[1] Jun TE,Gu XF,Shen YN,et al. Review of 19 years neonatal screening in parts of Shanghai area [J]. Guangdong Med,2000,21(7):540-541.  
 [2] Khemir S,Tebib N,Nasrallah F,et al. Phenylketonuria in Tunisian institutions for the mentally handicapped [J]. Arch Dis Child,2009,94(S):647-648. (下转第 2705 页)