

串联质谱技术在低出生体质量儿先天性代谢异常的应用及价值*

陈大宇, 黄丽华, 谢 莉, 谭建强, 郑 敏[△] (广西壮族自治区柳州市妇幼保健院遗传代谢科 545001)

【摘要】目的 探讨分析柳州市低出生体质量儿先天性代谢异常的发生率及串联质谱检测技术在其中的应用价值。**方法** 选择 2013 年 1~12 月柳州市妇幼保健院新生儿疾病筛查中心接收的柳州市接产医院共 800 例低出生体质量儿患儿干血滤纸片标本, 使用美国 AB 公司 API3200 串联质谱仪器, 通过衍生生化法处理标本后检测分析氨基酸及酰基肉碱水平。**结果** 800 例低出生体质量患儿采用串联质谱检测氨基酸及酰基肉碱结果, 初筛结果异常患儿 167 例, 初筛可疑阳性率 21.0%, 其中氨基酸初筛异常 56 例, 占 33.5%; 酰基肉碱初筛异常 89 例, 占 53.3%; 氨基酸及酰基肉碱共同异常 22 例, 占 13.2%。**结论** 低出生体质量儿氨基酸谱和酰基肉碱谱异常比例较高, 初筛结果可为低出生体质量儿先天性代谢异常疾病的诊断和治疗提供更多更可靠的依据和线索, 进一步提高柳州市临床医生对低出生体质量儿先天性代谢异常的认识, 增强临床医生对该群体患儿的干预及后期指导能力, 从而进一步提高诊疗水平, 减少漏诊、误诊, 降低婴幼儿病死率及致残率。

【关键词】 串联质谱技术; 低出生体质量儿; 先天性代谢异常; 氨基酸; 酰基肉碱

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.03.033 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)03-0370-02

低出生体质量儿(LBW)是指在出生 1 h 内体质量低于 2 500 g 的新生儿, 因宫内发育不良、营养基础差, 容易在发育的关键期出现代谢缺陷, 影响疾病治疗及恢复、并发症的预防及后期成长基础和保障, 一部分还并发生成为先天性代谢异常^[1]。先天性代谢异常往往一经确诊, 对患儿的身体智力、神经系统等的损害已不可逆转, 失去治疗的机会, 病死率很高, 相当一部分患儿在确诊和治疗之前已死亡, 是导致婴幼儿不明原因死亡或残疾的主要病因之一^[2]。为进一步了解柳州市低出生体质量儿的先天性代谢异常情况, 本文将本院 2013 年 1~12 月收治的 800 例 LBW 进行临床分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1~12 月本院新生儿疾病筛查中心接收柳州市接产医院的 800 例 LBW 作为研究对象, 男 406 例, 女 394 例, 胎龄(35.2±2.33)周, 体质量(1 990.0±432.2)g。

1.2 采集方法 研究对象出生 72 h 且充分哺乳 3 次以上, 空腹采集足跟末梢血滴注于新生儿筛查专用滤纸上, 使血斑直径大于或等于 8 mm, 滤纸两面完全渗透, 室温自然晾干后置 4 ℃冰箱保存待检。

1.3 仪器与试剂 使用高效液相色谱法级别甲醇、正丁醇、乙酰氯、乙腈试剂, 配制浓度为 3 mol/L 盐酸正丁醇; 50% 甲醇水为冲洗相; 80% 乙腈作为流动相。氮气纯度为 99.999%。检测仪器为美国生物应用系统 AB 公司产的 API3200 串联质谱仪, 高效液相色谱仪 LC-20AD 购自日本岛津公司。

1.4 统计学处理 串联质谱所有检测原始数据由美国生物应用系统 AB 公司数据分析软件 ChemoView 1.4 处理后, 得到 65 项检测结果, 包括 25 项氨基酸和 40 项酰基肉碱及比值。

2 结果

2.1 800 例 LBW 血斑氨基酸谱及酰基肉碱谱检测结果 初筛异常患儿 167 例, 初筛可疑阳性率 21.0%, 其中氨基酸初筛异常 56 例, 占 33.5%; 酰基肉碱初筛异常 89 例, 占 53.3%; 氨基酸及酰基肉碱共同异常 22 例, 占 13.2%。

2.2 56 例氨基酸谱异常结果 亮氨酸代谢异常 28 例, 占 50.0%; 精氨酸代谢异常 11 例, 占 19.6%; 甲硫氨酸代谢异常 9 例, 占 16.1%; 其余为混合氨基酸代谢异常。

2.3 89 例酰基肉碱谱异常结果 丙酰基肉碱代谢异常 26 例, 占 29.2%; 游离肉碱代谢异常 19 例, 占 21.3%; 其余为混合酰基肉碱代谢异常。

3 讨论

先天性代谢异常是由于基因突变因素, 导致机体生化物质在合成、代谢、转运和储存等方面出现的各种异常的总称, 包括氨基酸、有机酸、糖、脂肪、激素等多种物质的代谢缺陷^[3]。随着社会经济的发展、围生医学的进步, 新生儿疾病谱也发生很大变化, 感染性疾病日益减少, 窒息相关疾病发病率和严重程度降低, 出生缺陷疾病所占比例日益增多。据报道, 先天性代谢异常群体的患病率高达 1/100 或以上, 所占比例也在逐年升高^[4-5]。

有文献表明, LBW 在出生早期极易出现代谢指标的异常, 并发症牵涉多个系统, 而一部分最终发展为先天性代谢异常^[6]。先天性代谢异常临床表现复杂多样, 可造成体内任何器官和系统损害, 80% 的患儿有神经系统损害, 如脑瘫、智力低下、顽固性惊厥、拒食、呕吐等表现, 严重者导致昏迷或死亡。当先天性代谢异常一旦确诊, 身体和智力的损害已不可逆转, 失去最佳治疗的机会, 是导致婴幼儿不明原因死亡或残疾的主要病因之一。因此, 在 LBW 出生早期, 应用串联质谱检测其氨基酸谱及酰基肉碱谱, 已经成为早期发现及预防先天性代谢异常的重要手段^[7]。

本研究结果表明, 氨基酸谱异常的结果中, 亮氨酸、精氨酸及甲硫氨酸代谢异常占大部分, 也说明了 LBW 的基础条件代谢能力差, 肝脏及肾脏代谢功能未成熟, 直接导致氨基酸谱物质代谢紊乱, 若不能及时进行早期干预, 往往会成为高氨基酸血症代谢异常疾病。酰基肉碱谱异常的结果中, 丙酰基肉碱代谢异常占大部分, 为 29.2%。文献表明, 在先天性代谢异常发疾病种中, 由丙酰基肉碱代谢异常引起的甲基丙二酸血症是有

* 基金项目: 广西壮族自治区卫生厅课题(Z2013608)。

△ 通讯作者, E-mail: zhengmin08@126.com。

机代谢血症中最常见遗传代谢疾病^[8]。游离肉碱代谢异常比例占 21.3%，在人体内，肉碱以游离肉碱和酯酰肉碱两种形式存在，肉碱通过线粒体内膜转运长链脂肪酸的 β 氧化途径起很重要的作用。LBW 由于生理原因，肉碱基础水平不稳定，特别是极低(或超低)出生体质量儿在早期需要全静脉的营养维持动态平衡，若不能早发现、早介入，患儿就有可能因为摄取不足、合成减少及肾脏吸收障碍，导致肉碱缺乏症^[9]。

近年来随着科技进步，许多新技术广泛应用在先天性代谢异常的临床诊断，其中串联质谱技术目前已广泛应用于各种高端实验室。串联质谱技术近年来发展较快，只需数滴血，就能在 2~3 min 对一个标本进行几十种代谢产物的快速分析，可协助诊断 40 余种先天性代谢异常，它的价值在于能够在无症状时或症状早期发现疾病，从而及时介入治疗。目前，串联质谱技术已在许多国家广泛应用，对氨基酸代谢障碍、有机酸代谢障碍、尿素循环障碍及脂肪酸氧化障碍等疾病的早期防治起到了重要作用^[10-12]。国内多个文献表明，通过串联质谱检测疑似先天性代谢异常高危患儿的氨基酸及酰基肉碱谱，可为快速诊断早期先天性代谢异常提供更快、更准确的实验室依据。

综上所述，显示本地区低出生体质量儿先天性代谢初筛异常可疑发生率 21.0%，在诊疗的同时应结合临床表现及其他检验指标，有针对性地进行下一步气相色谱-质谱、DNA 突变、酶学分析检测。尽管只是一部分会发展成为先天性代谢异常疾病，但早期对 LBW 进行检测代谢性相关指标，将会对临床诊疗低出生体质量儿先天性代谢缺陷及相关并发症提供依据，达到早期诊断、早期治疗、减少后遗症^[13]。

参考文献

[1] 宋朝敏, 杨长仪, 王程毅, 等. 早期营养支持策略对极低出生体重儿生长代谢及并发症的影响[J]. 中国新生儿科杂志, 2013, 28(6): 379-383.

[2] 刘丽, 李红, 陆彪, 等. 液相串联质谱技术在高危婴幼儿遗传代谢病临床筛查诊断中的应用研究[J]. 重庆医学, 2013, 42(35): 4252-4254.

[3] 赵立明, 王福顺, 刘海燕, 等. 无高危因素的精神发育迟滞患儿遗传代谢病的筛查及随访[J]. 中国全科医学, 2013, (上接第 369 页)

蛋白、神经元特异性烯醇化酶的变化[J]. 现代预防医学, 2007, 34(10): 1988.

[7] 董玉斌, 曹亚芹. 新生儿缺氧缺血性脑病血清 NSE 及 S-100 蛋白的变化及临床意义[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(10): 278-279.

[8] 范学政, 张建生, 丁永忠. S100β 蛋白与颅脑损伤的研究现状[J]. 国外医学: 神经病学神经外科学分册, 2004, 31(3): 248-251.

[9] 张晓蕴, 李小刚. 神经生化标志物 S-100β 及其在神经系统疾病中的应用[J]. 实用医院临床杂志, 2009, 6(3): 21-23.

[10] 代红源, 余绍祖. NSE 在神经系统疾病中的研究进展[J]. 国外医学: 神经病学神经外科学分册, 2001, 28(6): 401-404.

[11] 侯博儒, 王治民, 任海军, 等. 颅脑损伤后血清神经元特异

性烯醇化酶变化[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2005, 4(2): 178-179.

[12] Willert C, Spitzer C, Kusserow S, et al. Serum neuron-specific enolase, prolactin, and creatine kinase after epileptic and psychogenic non-epileptic seizures [J]. Acta Neurol Scand, 2004, 109(5): 318-323.

[13] Piazza O, Cotena S, Esposito G, et al. S100B is a sensitive but not specific prognostic index in comatose patients after cardiac arrest [J]. Minerva Chir, 2005, 60(6): 477-480.

[14] 李晓波. 髓鞘碱性蛋白 (MBP) 对脑损伤判断价值[J]. 海南医学, 2012, 23(10): 120-123.

[15] 叶磊, 陈礼刚. 神经生化标志物 S100B 的研究进展[J]. 泸州医学院学报, 2009, 32(3): 309-311.

16(9): 1043-1044.

[4] Cakir B, Teksam M, Kosehan D, et al. Inborn errors of metabolism presenting in childhood [J]. J Neuroimaging, 2011, 21(2): e117-e133.

[5] Sahai I, Zytkowicz T, Rao Kotthuri S, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: experience of the pilot study in Andhra Pradesh, India [J]. Indian J Pediatr, 2011, 78(8): 953-960.

[6] 杨姿荣. 低出生体重儿并发症的临床分析[J]. 中国医学创新, 2011, 8(7): 183-185.

[7] 江剑辉, 曹伟锋, 姜迪刚, 等. 748 例遗传性代谢病高危儿童串联质谱筛查研究 [J]. 广东医学, 2008, 29(3): 357-359.

[8] 杨楠, 韩连书, 叶军, 等. 新生儿期氨基酸、有机酸及脂肪酸氧化代谢病疾病谱分析 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(9): 805-808.

[9] 梁冬芳. 儿童肉碱缺乏症护理体会 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(17): 156.

[10] Honda A, Yamashita K, Miyazaki H, et al. Highly sensitive analysis of sterol profiles in human serum by LC-ESI-MS/MS [J]. J Lipid Res, 2008, 49(9): 2063-2073.

[11] Frazier DM, Millington DS, Mccandless SE, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005 [J]. J Inherit Metab Dis, 2006, 29(1): 76-85.

[12] Krijt J, Dutá A, Kozich V. Determination of S-Adenosyl-methionine and S-Adenosylhomocysteine by LC-MS/MS and evaluation of their stability in mice tissues [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2009, 877(22): 2061-2066.

[13] 胡建秀, 辛虹. 串联质谱技术筛查新生儿遗传代谢疾病 120 例 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(26): 3322.

(收稿日期: 2014-08-07 修回日期: 2014-10-18)

(收稿日期: 2014-07-19 修回日期: 2014-10-15)