

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.14.006

## 河南省 2013—2019 年新生儿遗传代谢病筛查回顾性分析\*

马胜举,赵德华,马 坤,倪 敏,王丽雯,欧阳运佳,张 垒,张小安<sup>△</sup>  
 郑州大学第三附属医院河南省新生儿疾病筛查中心,河南郑州 450052

**摘要:**目的 了解河南省 2013—2019 年新生儿遗传代谢病的患病情况。方法 选择 2013 年 1 月至 2019 年 8 月于河南省新生儿疾病筛查中心进行遗传代谢病筛查的 850 486 例新生儿为研究对象,采用非衍生化串联质谱技术对 36 种遗传代谢病进行筛查,包括氨基酸代谢病 12 种、有机酸血症 12 种、脂肪酸  $\beta$  氧化代谢性疾病 12 种,对初筛可疑阳性者进行血常规、生化检查、尿气相色谱(GC/MS)、基因检测等相关检查而确诊。**结果** 850 486 例新生儿中,初筛可疑阳性 15 956 例,初筛可疑阳性率 1.88%(15 956/850 486),最终确诊 15 种遗传代谢病共 408 例,总患病率为 0.048 0%(408/850 486)。其中氨基酸代谢病 168 例,包括高苯丙氨酸血症 156 例、同型半胱氨酸血症 4 例、希特林缺乏症 4 例、高脯氨酸血症 1 例、枫糖尿症 1 例、高蛋氨酸血症 1 例、精氨酸血症 1 例;有机酸代谢病 200 例,包括甲基丙二酸血症 182 例、3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症 10 例、戊二酸血症 I 型 4 例、丙酸血症 3 例、异戊酸血症 1 例;脂肪酸  $\beta$  氧化障碍性疾病 40 例,包括原发性肉碱缺乏症 27 例、短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 9 例、中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 4 例。**结论** 非衍生化串联质谱技术对新生儿遗传代谢病的筛查效果显著,提高了新生儿遗传代谢病的早期确诊率。

**关键词:**非衍生化串联质谱技术; 遗传代谢病; 新生儿; 筛查

中图分类号:R722.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)14-1965-04

**Retrospective analysis on screening of neonates inherited metabolic diseases  
 from 2013 to 2019 in Henan province\***

MA Shengju, ZHAO Dehua, MA Kun, NI Min, WANG Liwen, OUYANG Yunjia,  
 ZHANG Lei, ZHANG Xiao'an<sup>△</sup>  
 Henan Newborn Screening Center/The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou  
 University, Zhengzhou, Henan 450052, China

**Abstract: Objective** To understand the incidence of neonates inherited metabolic diseases (IMD) in Henan province from 2013 to 2019. **Methods** A total of 850 486 neonates were selected as research subjects from 2013 to 2019 and detected by non-derivatized tandem mass spectrometry in Henan Newborn Screening Center. A total of 36 kinds of IMD including 12 kinds of amino acid metabolic disease, 12 kinds of organic acid metabolic disease, 12 kinds of beta oxidation in fatty acid metabolic disease were detected. Blood routine test, biochemical test, urine gas chromatography (GC/MS), gene test and other related tests were carried out to confirm the suspicious positive character in the neonatal screening. **Results** There were 15 956 cases with suspicious positive in neonatal screening in 850 486 cases, with a suspicious positive rate of 1.88% (15 956/850 486). A total of 408 cases of 15 types of IMD were finally diagnosed, with a total incidence of 0.048 0% (408/850 486). Among them, there were 168 cases of amino acid metabolic diseases, including 156 cases of hyperphenylalaninemia, 4 cases of homocysteine, 4 cases of citrine deficiency, 1 case of hyperprolinemia, 1 case of Maple Syrup, 1 case of hypermethioninemia, and 1 case of arginemia. There were 200 cases of organic acid metabolic diseases, including 182 cases of methylmalonic acidemia, 10 cases of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency, 4 cases of glutaric acidemia type I, 3 cases of propionate and 1 case of isovaleric acidemia. There were 40 cases of fatty acid oxidation disorders, including 27 cases of primary carnitine deficiency, 9 cases of short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and 4 cases of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. **Conclusion** Non-derivative tandem mass spectrometry is very effective in screening IMD, which greatly

\* 基金项目:2019 年河南省医学教育研究项目(Wjlx2019050);河南省科技攻关计划项目(172102310646);郑州市协同创新重大专项(18XTZX12009)。

作者简介:马胜举,男,主管技师,主要从事新生儿遗传代谢病筛查方面的研究。△ 通信作者,E-mail:zxa@zzu.edu.cn。

improves the early diagnosis rate of IMD.

**Key words:** non-derivatization tandem mass spectrometry; inherited metabolic diseases; neonates; screening

遗传代谢病 (IMD) 又称为先天性代谢缺陷 (IEM), 是由于基因缺陷, 导致维持人体正常代谢需要的部分酶、载体等生物物质无法合成而引起的代谢途径阻断, 是以功能障碍为主要表现的一类疾病。IMD 种类较多, 目前已经被发现的有 500 多种, 单一病种患病率低, 但此类疾病的群体患病率较高, 且新的疾病病种仍在不断被发现, 国外研究表明, 该病总患病率为 0.039%~0.128%<sup>[1-3]</sup>, 主要包括氨基酸代谢障碍 (包括尿素循环障碍、支链氨基酸代谢异常、含硫氨基酸代谢异常等)、有机酸血 (尿) 症、脂肪酸氧化缺陷、糖代谢障碍等。质谱主要是将被测物质分子电离成各种质荷比 ( $m/z$ ) 不同的带电粒子, 然后应用电磁学原理, 使这些带电粒子按照质荷比大小在空间或时间上产生分离排列成图谱, 通过测定粒子峰的强度, 以此获得确定化合物的分子量、分子式, 而串联质谱是由 2 个质谱仪经 1 个碰撞室串联而成, 来实现物质的定性和定量测定。河南省新生儿疾病筛查中心于 2012 年 12 月开始采用串联质谱技术对新生儿进行 IMD 的筛查, 现将 2013 年 1 月至 2019 年 8 月采用非衍生化串联质谱技术筛查的新生儿 IMD 结果进行简要分析。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2013 年 1 月至 2019 年 8 月在河南省新生儿疾病筛查中心 (以下简称“本中心”) 进行 IMD 筛查的 850 486 例新生儿为研究对象, 其中男 460 793 例、女 389 693 例。纳入标准为出生后 3~7 d 按照《新生儿疾病筛查技术规范 (2010 版)》进行采血的新生儿, 且监护人均已签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本采集** 按照《新生儿疾病筛查技术规范 (2010 版)》要求, 新生儿出生 72 h 且充分哺乳 8 次以上, 采集足跟血于新生儿筛查采集卡滤纸片上, 室温下自然晾干, 保存于 2~8 °C 冰箱内。

**1.2.2 仪器与试剂** 本中心采用的是美国 API3200MD 串联质谱仪、日本岛津 SIL-20AC 高效液相色谱仪自动进样器, 美国 Waters Acquity™ TQD 串联质谱仪、Waters2777C 自动进样器、Waters1525 高效液相色谱仪共两套液相串联质谱仪; 试剂采用的是芬兰 PerkinElmer 公司的非衍生化多种氨基酸、肉碱和琥珀酰丙酮测定试剂盒。

**1.2.3 检测方法** 用半自动打孔仪 (规格 1296-071) 打 3.2 mm 血片于 V 型截底微孔板的板孔内, 每孔加入 100  $\mu$ L 含内标的工作液, 用黏性塑料贴膜封板, 并

置于 45 °C、700 r/min 转速下孵育 45 min, 然后转移 75  $\mu$ L 溶液至 V 型底微孔板内, 最后用铝箔封套封板并上机检测。

**1.2.4 实验室质量控制** 每块 V 型板标本前后均有试剂盒自带高、低水平质控品, 与标本在同一条件下进行检测; 每年参加国家卫生健康委员会临床检验中心组织的室间质评, 成绩均合格。

**1.2.5 可疑阳性的复查、召回及确诊** 首次可疑阳性结果要原血片复查, 两次结果一致为初筛可疑阳性, 并对其重新采血进行召回, 召回标本仍阳性者进行血常规、生化检查、尿气相色谱 (GC/MS)、基因检测等相关检查来确诊 IMD。一旦确诊为 IMD 患儿, 由本中心 IMD 专家负责建立患儿档案统一管理, 并进行随访与治疗。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 进行分析, 计数资料采用百分数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 筛查结果** 本中心筛查的 850 486 例新生儿中, 初筛可疑阳性者 15 956 例, 初筛可疑阳性率 1.88% (15 956/850 486); 召回 14 658 例, 召回率 91.87% (14 658/15 956); 召回复查可疑阳性 1 546 例, 可疑阳性率 0.18% (1 546/850 486), 其中 1 228 例进行基因检测, 275 例定期观察血非衍生化串联质谱结果, 43 例拒绝做基因检测, 并且本中心将初筛阴性新生儿纳入儿童保健系统, 定期随访, 至今未发现假阴性情况。

**2.2 确诊阳性结果** 最终通过基因检测确诊 15 种 IMD, 共计 408 例, 其中男 233 例、女 175 例, 男女比例为 1.33 : 1。IMD 阳性预测值为 2.78% (408/14 658), 总患病率为 1 : 2 085 (408/850 486), 其中男性患病率 1 : 3 650 (233/850 486), 女性患病率 1 : 4 860 (175/850 486), 男女患病率差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 3.80, P > 0.05$ )。IMD 患病情况见表 1。

**2.3 确诊患病率较高的疾病检测结果** 确诊患病率较高的疾病有甲基丙二酸血症、高苯丙氨酸血症、原发性肉碱缺乏症。甲基丙二酸血症: 尿 GC/MS 中甲基丙二酸水平为 142.0 (15.54~955.4) nmol/(mg·肌酐), 参考值为 0.2~3.6 nmol/(mg·肌酐); 甲基枸橼酸水平为 2.56 (0.22~32.65) nmol/(mg·肌酐), 参考值 0~1 nmol/(mg·肌酐)。基因突变: MMACHC 161 例 (88.5%), 最常见突变为 c.609G>A (23.63%), 其次为 c.482G>A (9.24%); MUT 21 例 (11.5%), 最常见突变 c.1663G>A (3.08%)。高

苯丙氨酸血症突变率较高的为 c. 728G > A (17.73%)、c. 158G > A (8.51%)、c. 1197A > T (8.16%)、c. 611A > G (7.45%)、c. 721C > T (5.32%)、c. 1068C > A (4.26%)、c. 1238G > C (3.90%)。

原发性肉碱缺乏症常见的基因突变: SLC22A5 基因常见突变为 c. 1400C > G (42.72%)、c. 760C > T (11.93%) 及 c. 51C > G (7.57%)。

表 1 IMD 患病情况

疾病种类	确诊数 (n)	患病率 (1:n)	构成比 (%)
氨基酸代谢病	168	1:5 062	41.18
高苯丙氨酸血症	156	1:5 452	
同型半胱氨酸血症	4	1:212 622	
希特林缺乏症	4	1:212 622	
高脯氨酸血症	1	1:850 486	
枫糖尿症	1	1:850 486	
高蛋氨酸血症	1	1:850 486	
精氨酸血症	1	1:850 486	
有机酸代谢病	200	1:4 252	49.02
甲基丙二酸血症	182	1:4 673	
3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症	10	1:85 049	
戊二酸血症 I 型	4	1:212 622	
丙酸血症	3	1:283 495	
异戊酸血症	1	1:850 486	
脂肪酸 β 氧化障碍性疾病	40	1:21 262	9.80
原发性肉碱缺乏症	27	1:31 499	
短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	9	1:94 498	
中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	4	1:212 622	
合计	408	1:2 085	

### 3 讨 论

本中心对 IMD 初筛可疑阳性新生儿按疾病种类通常进行血常规、生化、尿 GC/MS 等相关检查来进一步诊断 IMD, 若相关检查正常, 会将这些新生儿纳入儿童保健系统, 定期随访; 若相关检查结果异常, 进一步进行基因检测来确诊 IMD。非衍生化串联质谱技术筛查新生儿 IMD 结果显示, 本省新生儿 IMD 初筛可疑阳性率 1.88%, 召回率 91.87%, 召回复查可疑阳性率 0.18%, 总阳性预测值为 2.78%, 与国内文献报道初筛可疑阳性率 1.20%~2.21%, 召回率 72.86%~94.50%<sup>[4-5]</sup>, 以及总阳性预测值为 2.60%~3.38%<sup>[5-6]</sup> 相似。本中心对 1 228 例可疑阳性患儿进行基因检测, 最终确诊 408 例, 由此可以看出非衍生化串联质谱技术初筛可疑阳性数与基因检测最终确诊数仍相差较大, 假阳性率较高, 但本研究所得阳性预测值与国内文献报道的差异较小, 原因可

能为非衍生化串联质谱技术的高灵敏度也会导致较高的假阳性率, 并且与该技术是筛查试验而非确诊试验有关, 也可能与新生儿各器官发育还未成熟, 机体正常代谢机制尚未完善等因素有关。因此, 不断积累临床经验, 优化参考值, 提高阳性预测值, 降低假阳性率是进一步工作的重点。由于采血人员操作、血片运送、血片质量以及某些疾病迟发型表现等因素可能导致假阴性结果, 因此本中心将初筛阴性新生儿纳入儿童保健系统, 定期随访, 目前未发现假阴性情况。

IMD 虽然单一病种患病率较低, 但因种类较多, 总体患病率较高, 本省新生儿 IMD 总患病率为 1:2 085 (408/850 486), 高于国内其他省市患病率, 例如上海患病率 1:3 529<sup>[7]</sup>, 浙江省患病率 1:5 626<sup>[8]</sup>。本研究结果显示, 患病率较高的病种为甲基丙二酸血症, 患病率为 1:4 673, 高于国内<sup>[9]</sup> 以及国外研究<sup>[10-11]</sup> 报道的 1:35 000~1:104 000, 同时高于上海地区的 1:39 000 和浙江地区的 1:65 000<sup>[12]</sup>, 以及香港地区报道的 1:177 000<sup>[13]</sup>、台湾地区报道的 1:85 000<sup>[14]</sup>。甲基丙二酸血症常表现为严重的代谢性酸中毒, 新生儿、婴幼儿期病死率很高, 本研究发

发现, 血同型半胱氨酸高的基因检测结果显示其基因型为 MMACHC, 最常见突变为 c. 609G > A (23.63%), 其次为 c. 482G > A (9.24%), 符合合并型甲基丙二酸血症的诊断; 单纯型甲基丙二酸血症的基因均为 MUT 型, 最常见突变为 c. 1663G > A (3.08%), 本省主要类型是 cb1C 型, 属于维生素 B<sub>12</sub> 有效型<sup>[15]</sup>, 此类型患儿预后良好, 因此, 早期诊断和治疗有利于改善预后; 其次为高苯丙氨酸血症, 患病率为 1:5 452, 高于国内平均患病率 1:11 144<sup>[16]</sup>。同时, 本研究显示, 高苯丙氨酸血症基因突变率较高的为 c. 728G > A (17.73%)、c. 158G > A (8.51%)、c. 1197A > T (8.16%)、c. 611A > G (7.45%), 其次为 c. 721C > T (5.32%)、c. 1068C > A (4.26%)、c. 1238G > C (3.90%), 该病在新生儿期多无明显临床症状, 一般至 3~4 个月时患儿毛发、皮肤和虹膜色泽变浅, 智能发育落后明显, 如不经治疗, 常在幼儿期死亡。因此, 开展新生儿 IMD 筛查, 尽早发现高苯丙氨酸血症患儿, 在出现临床症状之前开始治疗, 防止发生智力低下及不可逆的损伤尤为重要。综上所述, 本省是甲基丙二酸血症、高苯丙氨酸血症的高发区, 而本省原发性肉碱缺乏症患病率为 1:31 499, 高于其他国家的患病率 (1:40 000~1:120 000<sup>[17]</sup>), 但低于郑静等<sup>[18]</sup> 报道的浙江省原发性肉碱缺乏症患病率 1:23 862, 这可能与地域、筛查人群等情况不同有关。本研究显示, 原发性肉碱缺乏症突变基因为 SLC22A5, 常见突变为 c. 1400C > G (42.72%)、c. 760C > T (11.93%) 及 c. 51C > G (7.57%), 该病会出现渐进性的肌

无力及心力衰竭,心力衰竭会持续恶化,如不治疗会导致死亡,一旦确诊为原发性肉碱缺乏症的患儿要注意避免饥饿及长时间高强度运动,终身需要左旋肉碱替代治疗。

另外,本省 IMD 患病率相对较低的病种是 3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症、短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症。3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症患病率为 1:85 049,低于洪芳等<sup>[19]</sup>报道的浙江省患病率(1:68 900);同时,本研究中短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症患病率为 1:94 498,低于郑静等<sup>[18]</sup>报道的浙江省患病率(1:68 936),因此 3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症与短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症的患病率在不同地区有较大差异。

IMD 属于单基因遗传病的一部分,绝大多数是常染色体隐性遗传,高危家庭再次生育此类疾病患儿的概率仍较高。因此,新生儿 IMD 的筛查不仅可以使 IMD 患儿早发现、早治疗,避免疾病产生的不可逆损伤,有效地降低患儿的伤残率,做好出生缺陷的三级预防,还能指导有 IMD 先证者的家庭计划再次生育时做好基因产前诊断,以最大限度地避免严重 IMD 患儿出生,对于出生缺陷的二级预防有重大意义。非衍生串联质谱技术具有高灵敏度、高特异性、高选择性及快速检测的特点,可以在 3 min 内对一个标本进行几十种 IMD 的检测,一项试验检测多种 IMD 的优越性使其应用于大规模的新生儿 IMD 筛查成为现实,使本省 IMD 筛查、诊治和预防水平得到显著提高。

## 参考文献

- [1] APPLGARTH D A, TOONE J R, LOWRY R B. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996[J]. *Pediatrics*, 2000, 105(1): e10.
- [2] DIONISI-VICI C, RIZZO C, BURLINA A B, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a National retrospective survey[J]. *J Pediatr*, 2002, 140(3): 321-327.
- [3] SANDERSON S, GREEN A, PREECE M A, et al. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK [J]. *Arch Dis Child*, 2006, 91(11): 896-899.
- [4] 裴薇, 鹿相花, 田维兵, 等. 潍坊地区新生儿遗传代谢病串联质谱筛查结果分析[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2018, 10(5): 452-455.
- [5] 杨宇奇, 蒋曙红, 韩小亚, 等. 20 027 例新生儿遗传代谢病串联质谱筛查的初步报告[J]. *重庆医学*, 2018, 47(2): 246-249.
- [6] 陆海燕, 郑建丽, 姚艳, 等. 盐城地区新生儿遗传代谢病串联质谱筛查结果回顾性分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(3): 83-85.
- [7] 顾学范, 叶军, 韩连书, 等. 上海地区遗传代谢病的新生儿筛查[J]. *临床儿科杂志*, 2009, 27(2): 101-105.
- [8] 黄新文, 杨建滨, 童凡, 等. 串联质谱技术对新生儿遗传代谢病的筛查及随访研究[J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(10): 765-770.
- [9] QILIANG L, WENQI S, QUAN W, et al. Predictors of survival in children with methylmalonic acidemia with homocystinuria in Beijing, China: a prospective cohort study [J]. *Indian Pediatr*, 2015, 52(2): 119-124.
- [10] KASPER D C, RATSCHMANN R, METZ T F, et al. The National Austrian newborn screening program-eight years experience with mass spectrometry. Past, present, and future goals [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2010, 122(21/22): 607-613.
- [11] LIM J S, TAN E S, JOHN C M, et al. Inborn error of metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): an 8 year journey from pilot to current program [J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 113(1/2): 53-61.
- [12] 黄新文, 杨建滨, 童凡, 等. 串联质谱技术对新生儿遗传代谢病的筛查和随访研究[J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(10): 765-770.
- [13] LEE H C, MAK C M, LAM C W, et al. Analysis of inborn errors of metabolism; disease spectrum for expanded newborn screening in Hong Kong [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(7): 983-989.
- [14] CHENG K H, LIU M Y, KAO C H, et al. Newborn screening for methylmalonic aciduria by tandem mass spectrometry: 7 years' experience from two centers in Taiwan [J]. *J Chin Med Assoc*, 2010, 73(6): 314-318.
- [15] 王丽雯, 倪敏, 贾晨路, 等. 应用串联质谱技术进行河南省新生儿甲基丙二酸血症的筛查结果分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2019, 27(7): 864-848.
- [16] 顾学范, 王治国. 中国 580 万新生儿苯丙酮尿症和先天性甲状腺功能减低症的筛查[J]. *中华预防医学杂志*, 2004, 38(2): 99-102.
- [17] AMAT D C, TAYLOR M R, MESTRONI L, et al. Cardio-myopathy and carnitine deficiency [J]. *Mol Genet Metab*, 2008, 94(2): 162-166.
- [18] 郑静, 张玉, 洪芳, 等. 浙江省新生儿脂肪酸氧化代谢疾病筛查及随访分析[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2017, 46(3): 248-255.
- [19] 洪芳, 黄新文, 张玉, 等. 浙江省新生儿有机酸尿症筛查及随访分析[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2017, 46(3): 240-247.