

· 临床探讨 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.20.030

## 2018—2019 年上饶市串联质谱筛查新生儿遗传代谢病情况分析\*

杨莹<sup>1</sup>, 苏小梅<sup>2</sup>, 潘淑娟<sup>2</sup>

1. 上饶市妇幼保健院产前诊断中心, 江西上饶 334000; 2. 上饶市立医院检验科, 江西上饶 334000

**摘要:**目的 探讨串联质谱检测在新生儿疾病筛查中的临床应用价值, 明确串联质谱筛查在上饶市的初筛阳性率及确诊阳性率, 统计出新生儿遗传代谢病在上饶市的总体发病率。**方法** 回顾性分析 2018 年 10 月至 2019 年 8 月在上饶市妇幼保健院新生儿筛查中心进行遗传代谢病筛查的 15 207 例新生儿筛查结果; 利用串联质谱技术对新生儿血液样本进行氨基酸、有机酸、脂肪酸、游离肉碱和酯酰肉碱谱检测, 根据记录不同质荷比的离子质量谱, 通过待测样品峰面积与内标峰面积之比获得定量结果, 通过线性回归计算出所测样品各项指标的浓度。根据结果分析初筛阳性情况, 明确串联质谱筛查在上饶市的初筛阳性率及确诊阳性率, 对初筛阳性患儿召回复查后仍为阳性的患儿进行实验室检测分析, 观察记录不同遗传代谢病的临床症状, 以便早期发现遗传代谢病患儿并及时予以有效治疗, 保障儿童正常体格发育及智力发育。**结果** 诊断出短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 1 例, 中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 1 例, 瓜氨酸血症 II 型 1 例, 原发性肉碱缺乏症 1 例。**结论** 串联质谱技术应用于新生儿遗传代谢病筛查有利于疾病的早期发现和诊断, 兼有超敏性、高特异性、高通量、可重复性的特点, 有利于疾病的及早干预。

**关键词:** 串联质谱; 遗传代谢病; 新生儿; 疾病筛查**中图分类号:** R722.11**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2021)20-3030-04

新生儿疾病筛查是指医疗保健机构在新生儿群体中, 用快速、简便、敏感的检验方法, 对一些危及儿童生命、危害儿童生长发育、导致儿童智能障碍的一些先天性、遗传性疾病进行群体检查<sup>[1]</sup>, 以便对疾病尽早做出诊断, 并进行有效治疗, 从而保障儿童正常体格发育及智力发育。遗传代谢病主要因基因突变导致蛋白功能异常而引起的一系列代谢改变, 导致受累代谢途径受阻, 产物减少, 底物蓄积, 以及旁路代谢产物增加, 从而导致代谢紊乱, 影响多组织器官功能引发一系列的临床症状<sup>[2]</sup>。串联质谱(MS/MS)技术在新生儿遗传代谢病筛查中能在早期发现出生缺陷患儿, 并及时予以有效治疗<sup>[3]</sup>。

2017 年上饶市妇幼保健院引进了 MS/MS 筛查, 在原有新生儿传统 3 项遗传代谢病的基础上开展 MS/MS 检测, 极大地扩大了筛查的病种并提高了新生儿疾病筛查的效率。质谱分析技术因其高通量、高特异性、超敏性成为代谢病诊断的常规检验技术, 作为新生儿筛查遗传代谢性疾病的有效手段被广泛应用<sup>[4]</sup>。

本研究对上饶市妇幼保健院新生儿筛查中心的 15 207 例新生儿进行了 MS/MS 遗传代谢病筛查, 对阳性患儿的筛查结果进行分析, 并对其临床诊断及治

疗进行追踪和记录, 探讨上饶市新生儿遗传代谢病的筛查状况。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2018 年 10 月至 2019 年 8 月于上饶市妇幼保健院新生儿筛查中心进行 MS/MS 遗传代谢病筛查的新生儿 15 207 例。

**1.2 仪器与试剂** 美国生物应用系统公司生产的 API-3200MD 型串联质谱仪, 美国 PE 公司生产的 96 孔过滤板(滤膜孔径 0.45 μm)、96 孔聚丙烯板; 纯度为高效液相色谱级的乙酰氯、甲醇、正丁醇、乙腈等, 纯度为 99.99% 的氮气。

## 1.3 方法

**1.3.1 样品处理** 采用 API-3200MD 型串联质谱仪对分娩的活产新生儿干血滤纸片标本进行分析检测。分布在干血滤纸片待测血斑处打孔, 置于 96 孔聚丙烯板中, 添加含同位素内标的工作液, 覆板, 45 °C 650~750 r/min 振荡 45 min, 将反应后标本转移到 V 型底微孔板后覆盖装载到自动进样器中, 使用适当的内标准品浓度值及采集方法, 启动应用软件(Analyst MD Software)并创建工作列表进行 MS/MS 分析。

**1.3.2 定量分析** 采用美国应用生物系统公司软件 ChemoView1.2 版本进行换算分析, 根据记录不同质

\* 基金项目: 江西省上饶市市级课题(20184CKJ13)。

荷比的离子质量谱,通过将待测样品峰面积与内标峰面积之比来获得定量结果。通过线性回归计算出所测样品各项指标的浓度。根据结果分析初筛阳性情况,明确 MS/MS 筛查的初筛阳性率及确诊阳性率,统计通过 MS/MS 筛查的新生儿遗传代谢病在上饶地区的总体发病率。

**1.3.3 可疑阳性的处理** 由专业医生根据临床表现结合标本检测值进行分析。对初筛可疑阳性患儿进行原血液标本复查及召回复查,进一步加做尿液气相色谱分析及其他相关实验室检查。

**1.4 统计学处理** 采用 Excel 电子表格统计数据,计数资料以例数或率表示。统计结果采用描述性分析。

**2 结 果**

**2.1 新生儿遗传代谢病筛查情况** 15 207 例新生儿中初筛可疑阳性 360 例,召回 330 例,未召回 30 例。初筛阳性率 2.37%,召回复查后阳性 29 例,召回阳性率为 8.79%,筛查阳性率为 1.9%,确诊了 4 例阳性患儿。阳性预测值为 1.2%。确诊病例为短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 1 例,中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 1 例,瓜氨酸血症 II 型 1 例,原发性肉碱缺乏症 1 例。确诊阳性与临床最终诊断相比准确率为 100%。筛查情况见表 1。

**2.2 遗传代谢病患儿的 MS/MS 筛查情况** 本研究确诊的 4 例患儿中,短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症患儿 C4、C4/C2、C4/C3 升高,中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症患儿 C6、C8、C10、C10:1 等多肉碱升高,瓜氨

酸血症 II 型患儿瓜氨酸、瓜氨酸/精氨酸升高,原发性肉碱缺乏症患儿 C0 降低。MS/MS 筛查结果见表 2。

**表 1 新生儿 MS/MS 筛查情况 (n=15 207)**

项目	MS/MS 筛查 [n(%)]	可疑阳性 [n(%)]	确诊(n)
<b>性别</b>			
男	8 198(53.91)	201(2.45)	4
女	6 974(45.86)	159(2.28)	0
未知	35(0.23)	—	—
<b>孕周(周)</b>			
<37	514(3.38)	38(7.39)	0
37~<42	145 38(95.60)	318(2.19)	4
≥42	50(0.33)	4(8.00)	0
缺失或记录异常	105(0.69)	—	—
<b>体质量(g)</b>			
<2 500	388(2.55)	37(9.54)	0
2 500~<4 000	13 825(90.91)	300(2.17)	3
≥4 000	980(6.45)	23(2.35)	1
缺失或记录异常	14(0.09)	—	—

注:—表示此项无数据。

**2.3 4 例阳性患儿基因诊断结果及随访情况** 经过饮食、药物、酶替代治疗等方法及处理,4 例患儿预后良好。4 例阳性患儿具体基因诊断结果及随访情况见表 3。

**表 2 确诊的 4 例遗传代谢病患者情况**

疾病类型	新生儿性别	体质量(g)	孕周	异常指标及实测值(μmol/L)	正常参考范围(μmol/L)
瓜氨酸血症 II 型	男	2 900	38 周 5 d	瓜氨酸:75.434	5.6~39.3
原发性肉碱缺乏症	男	3 050	39 周	C0:5.766	9.8~65.2
中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	男	3 700	39 周 3 d	C6:0.335;C8:0.917;C10:0.391; C10:1:0.351;C8/C10:2.346	C6:0.01~0.10;C8:0.01~0.24; C10:0.02~0.25;C10:1:0~0.14;C8/C10:0.58~1.69
短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	男	4 200	39 周	C4:1.137;C4/C2:0.199  C4/C3:1.774	C4:0.07~0.45;C4/C2:0~0.50;  C4/C3:0.05~0.38

注:C0 为游离肉碱;C3 为丙酰肉碱;C4 为丁酰肉碱;C6 为己酰肉碱;C8 为辛酰肉碱;C10 为癸酰肉碱;C10:1 为癸烯酰肉碱。

**表 3 4 例患儿基因诊断结果及随访情况**

疾病类型	性别	体质量(g)	突变情况	治疗随访
瓜氨酸血症 II 型	男	2 900	SLC25A13_ex9c.852_855delTATG(p.M285fs)基因有一纯合移码错义突变	是
原发性肉碱缺乏症	男	3 050	SLC22A5 基因的 2 个致病突变,分别为 c.338G>A(pCys113Tyr)以及 c.1472C>G(pSer491Cys)	是

续表 3 4 例患儿基因诊断结果及随访情况

疾病类型	性别	体质量(g)	突变情况	治疗随访
中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	男	3 700	ACADM 基因外显子 9 存在 c. 715C>T(pArg239Cys) 杂合错义突变	是
短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	男	4 200	ACAD8 基因的纯合突变	是

### 3 讨 论

临床研究表明,遗传代谢病是因遗传因素导致机体正常代谢途径受阻,如氨基酸代谢病可致各种类氨基酸的异常,脂肪酸氧化代谢病可致血液中酰基肉碱指标异常,大量代谢产物在体内聚集或者发生必需代谢物缺乏可导致机体各组织器官发生不同程度受累并出现临床症状<sup>[5]</sup>。

短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症、中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症、瓜氨酸血症 II 型及原发性肉碱缺乏症均为常染色体隐性遗传疾病。本研究中,基因诊断检测到短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症患者发生 ACAD8 基因的纯合突变,可导致异丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏造成机体无法正常代谢缬氨酸;中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症患者 ACADM 基因外显子 9 存在 c. 715C>T(pArg239Cys) 杂合错义突变,导致中链脂肪酸 β 氧化受阻导致代谢异常;瓜氨酸血症 II 型患者 SLC25A13\_ex9c. 852\_855delTATG (p. M285fs) 基因有一纯合移码错义突变;原发性肉碱缺乏症患者检测到 SLC22A5 基因的 2 个致病突变,分别为 c. 338G>A (pCys113Tyr) 及 c. 1472C>G (pSer491Cys),已有相关文献报道该位点的致病性<sup>[6-7]</sup>。

短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症患者主要表现在神经系统方面,发育迟缓是最常见的表现。MS/MS 技术能够在无症状的情况下筛查出短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症,因此其发病率较以前明显增加<sup>[8]</sup>。中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症患者中链脂肪酸 β 氧化受阻导致代谢异常,长期营养不良及感染性疾病为发病的常见诱因。早期发病患儿常表现为嗜睡、呕吐、急性发病时有典型低血糖症状。MS/MS 技术可检测出无症状的中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症新生儿血浆中升高的酰基肉碱,尤其是 C8 升高明显,为本病的特征。瓜氨酸血症 II 型患者为瓜氨酸血症 II 型(成人发病型)/希特林缺乏症,临床表现为反复黄疸,肝功能受损,无明显呕吐、抽搐。原发性肉碱缺乏症患者可表现为急性能量代谢障碍、心肌病及肝脏损害。近年研究显示,遗传代谢性病临床表现多样,可影响患儿全身各组织器官的生长发育<sup>[9]</sup>。既往由于检测方法的限制,一些遗传代谢病患者不能得到及时确诊。MS/MS 技术能够检测干血滤纸片中多种化合物的浓度,通过干血滤纸片一次检测,在短时间内检测出几

十种遗传代谢疾病,为临床快速诊断提供技术支持,推动了遗传代谢病的筛查、诊断和治疗。MS/MS 技术的应用能够对遗传代谢病进行早期筛查、早期诊断,可对阳性患儿及早干预,并且预后较好,特异性强,剪剪度高,但其阳性预测值低,且筛查效率需要进一步提高<sup>[10]</sup>。

本研究结果显示,上饶市 2018 年 10 月至 2019 年 8 月筛查量为 15 207 例,确诊阳性 4 例,新生儿遗传代谢病的患病率为 1/3 802。据统计,台湾地区新生儿遗传代谢病的发病率为 1/6 219,上海新华医院筛查的发病率 1/3 650,浙江省筛查的发病率 1/5 626,国外同类报道的发病率为 1/5 000~1/2 000<sup>[11]</sup>。可见上饶市发病率与上海地区相近,比浙江及台湾地区略高。虽然筛查率有了明显提升,但与本市实际分娩量相比,仍有很大部分新生儿未进行 MS/MS 筛查。另外,仍有部分召回阳性病例未能做进一步检测,部分遗传代谢病为急性发作,而间歇期筛查结果可能基本正常,或可导致漏诊<sup>[12]</sup>。

遗传代谢病虽然发病率低,但是危害极大,若不及时诊治,病死率及致残率极高。目前,随着 MS/MS 技术的广泛应用,临床上对遗传代谢病的筛查和诊断更加便捷,但对于有些疾病应结合相关生化测定、尿有机酸分析、酶学检查及分子生物学等技术做进一步诊断<sup>[13]</sup>。

综上所述,MS/MS 技术在新生儿遗传性代谢病的筛查及早期诊断中具有重要的应用价值,对优生优育,提高人口素质具有积极意义。

### 参考文献

- [1] 顾学范主编 临床遗传代谢病[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:24-27.
- [2] 郑磊,丁昌明,胡小键,等. 人尿中 12 种多环芳烃代谢物的液相色谱-串联质谱同时测定法[J]. 环境与健康志, 2011,4(4):102-103.
- [3] 尹峰. 应用串联质谱技术进行新生儿遗传代谢病筛查 44639 例结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(15): 3098-3101.
- [4] 张春花. 质谱分析技术在儿童代谢性肝病诊断方面的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(7): 709-728.
- [5] VARAN A, YAZICI N, AKALAN N, et al. Primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system

- associated with genetic and metabolic defects[J]. J Neurosurg Sci, 2012, 56(1): 49-53.
- [6] HAN L, WANG F, WANG Y, et al. Analysis of genetic mutations in Chinese patients with systemic primary carnitine deficiency[J]. Eur J Med Genet, 2014, 57(10): 571-575.
- [7] OHASHI R, TAMAIL I, INANO A, et al. Studies on functional sites of organic cation/carnitine transporter OCTN2 (SLC22A5) using a Ser467Cys mutant protein [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 302(3): 1286-1294.
- [8] 黄新文. 应用串联质谱技术进行新生儿遗传代谢病筛查 [J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19(2): 99-100.
- [9] 麻宏伟. 出生缺陷及常见遗传代谢性疾病的筛查及干预 [J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(4): 337-338.
- [10] 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.
- [11] 韩炳娟, 韩炳超, 邹卉. 串联质谱技术在新生儿遗传代谢性疾病筛查中的应用 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(29): 4907-4909.
- [12] 李烟, 赵鼎, 李林飞. 危重患儿质谱技术应用的研究 [J]. 实验与检验医学, 2018, 36(5): 655-656.
- [13] 周斌, 杨玉, 杨利, 等. 串联质谱检测在新生儿疾病筛查的应用价值 [J]. 南昌大学学报(医学版), 2015, 55(5): 69-70.

(收稿日期: 2021-01-07 修回日期: 2021-07-17)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 20. 031

## 基于 Pender 模式的健康教育对脑梗死合并高血压患者预后的影响\*

吴晓芬

九江市第一人民医院神经内二科, 江西九江 332000

**摘要:**目的 研究基于 Pender 模式的健康教育对脑梗死合并高血压患者心理状态、自我管理行为及生活质量的影响。方法 将 2020 年 1—12 月该院收治 88 例脑梗死合并高血压患者分为观察组和对照组, 各 44 例。对照组者采用常规护理干预, 观察组采用基于 Pender 模式的健康教育干预。观察两组患者血压、心理状态、自我管理行为、生活质量及脑神经功能情况。结果 干预后, 观察组收缩压(SBP)、舒张压(DBP)及焦虑、抑郁自评量表(SAS、SDS)评分均低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组自我管理行为、生活质量各项评分高于对照组, 美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 基于 Pender 模式的健康教育可明显改善脑梗死合并高血压患者的血压、心理状态和脑神经功能, 提高患者自我管理行为和生活质量。

**关键词:** Pender 模式; 健康教育; 高血压; 脑梗死; 心理状态; 自我管理行为; 生活质量

**中图分类号:** R473.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1672-9455(2021)20-3033-04

随着我国人口老龄化的加剧, 脑血管疾病成为临床常见的慢性疾病之一, 发生率呈增高趋势。脑梗死是最常见的脑血管疾病之一, 具有发病率高、致残率高、致死率高及复发率高等特点, 威胁患者生命安全<sup>[1]</sup>。高血压是脑梗死的常见并发症, 作为以血液持续高压状态为特点的慢性疾病, 由于血液长期处于高压状态, 导致血管内皮细胞受损, 促进血管粥样硬化, 进一步引起脑梗死病情的发展, 造成严重危害<sup>[2]</sup>。因此, 对于脑梗死合并高血压患者进行有效的干预治疗成为临床关注的重点。本研究对本院脑梗死合并高血压患者进行基于 Pender 模式的健康教育干预, 分析其对患者预后的影响, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将 2020 年 1—12 月本院收治的 88 例脑梗死合并高血压患者分为对照组和观察组, 各 44 例。对照组男 28 例, 女 16 例; 年龄 50~80 岁, 平均(65.95±7.13)岁。观察组男 26 例, 女 18 例; 年龄 45~78 岁, 平均(64.34±8.34)岁。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。纳入标准: (1)经检查符合脑梗死诊断标准<sup>[3]</sup>; (2)经检查符合高血压诊断标准<sup>[4]</sup>; (3)自愿参加本次研究。排除标准: (1)妊娠、哺乳期女性; (2)合并其他严重疾病者; (3)精神异常无法配合研究者。

**1.2 方法** 对照组患者采用常规护理干预, 包括日

\* 基金项目: 江西省卫生健康委科技计划项目(202140280)。

本文引用格式: 吴晓芬. 基于 Pender 模式的健康教育对脑梗死合并高血压患者预后的影响 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(20): 3033-