

云南部分地区新生儿串联质谱遗传代谢病筛查应用回顾分析

Retrospective Analysis of the Application of MS/MS Spectrometry for Screening Genetic Metabolic Diseases in Newborns in Some Regions of Yunnan Province

王滔 魏彩霞 郭玉翠 蒋艳玲 杨江丽

Tao Wang Caixia Wei Yucui Guo Yanling Jiang Jiangli Yang

昆明金域医学检验所有限公司 中国·云南昆明 650000

Kunming Kingmed Institute for Clinical Laboratory Co., Ltd., Kunming, Yunnan, 650000, China

摘要: 目的: 对串联质谱技术应用于云南部分地区新生儿遗传代谢病筛查情况进行回顾分析, 了解该地区遗传代谢病的发病率等情况。方法: 对2017年9月至2021年8月的云南部分地区的新生儿进行串联质谱遗传代谢病筛查, 对初筛结果阳性进行召回复查, 监测召回样本中的氨基酸、酰基肉碱等特异代谢产物变化情况。结果: 共纳入新生儿118,683例。其中, 初筛阳性2909例, 初筛阳性率2.45%; 召回1647例, 复查阳性63例, 氨基酸代谢病35例, 有机酸代谢病19例, 脂肪酸氧化代谢病9例。结论: 应用串联质谱技术进行遗传代谢病筛查, 对新生儿遗传代谢病的早期诊断及治疗具有重要意义。

Abstract: Objective: To review the screening of MS/MS in some areas of Yunnan, and to understand the incidence of genetic metabolic diseases in this region. **Methods:** From September 2017 to August 2021, screening for genetic metabolic diseases in newborns using mass spectrometry technology in some regions of Yunnan, the positive initial screening results were recalled and reviewed, and the changes of amino acids, acylcarnitines and other specific metabolites in the recalled samples were monitored. **Results:** A total of 118,683 neonates were included. Among them, 2909 cases were positive, with an initial positive rate of 2.45%; 1647 cases were recalled, 63 cases were positive, 35 amino acid metabolic diseases, 19 organic acid metabolic diseases and 9 fatty acid oxidation metabolic diseases. **Conclusion:** The screening of genetic metabolic diseases is of great significance for the early diagnosis and treatment of neonatal genetic metabolic diseases.

关键词: 串联质谱技术; 遗传代谢病; 新生儿疾病筛查

Keywords: MS/MS spectrometry; genetic metabolic diseases; neonatal disease screening

DOI: 10.12346/pmr.v5i4.8963

1 引言

遗传代谢病是由于基因突变使机体合成的酶等蛋白功能缺陷, 造成代谢功能障碍的遗传性疾病, 包括氨基酸、有机酸、脂肪酸、内分泌激素等物质的代谢紊乱^[1]。遗传代谢病严重危害患儿身心健康, 在新生儿出生缺陷疾病中占有一定的比例, 对该类疾病进行干预的关键在于早期的筛查、诊断和治疗^[2,3]。昆明金域医学检验所有限公司从2017年9月开始, 对云南部分地区新生儿开展串联质谱新生儿遗传代谢病筛查, 为了解该地区新生儿遗传代谢病的发病率等情况, 为临床诊疗提供参考依据, 现对2017年9月至2021年8月于

云南部分地区出生的118,683例新生儿遗传代谢病筛查情况进行回顾分析, 报道如下。

2 资料与方法

2.1 一般资料

对2017年9月至2021年8月期间出生于云南部分地区, 并自愿接受检查的118,683例新生儿, 采用串联质谱技术(MS/MS)进行遗传代谢病筛查。其中, 男性61,726例, 占比52.0%, 女性56,957例, 占比48.0%; 其中足月儿(37~42周)113,645例, 占比95.8%, 早产儿(小于37周)5,218例,

【作者简介】王滔(1986-), 男, 中国云南昆明人, 本科, 主管技师, 从事新生儿遗传代谢病筛查研究。

占比 4.2%；采血平均日龄 4.50 天，最小年龄 72h，最大年龄 28 天；受检新生儿家属均签署知情同意书。

2.2 仪器与试剂

AB SCIEX 3200MD 串联质谱仪、岛津 RACK CHANGER II 自动进样器、岛津 LC-20AD 高效液相色谱仪泵、ChemoView™ 数据处理软件（美国 SCIEX 公司）；样本释放剂 B 型（可检测 18 种氨基酸、45 种酰基肉碱，包含相应稳定同位素标记的标准品，广州金圻睿生物科技有限公司）。

2.3 方法

①标本采集新生儿为经充分喂养 72h 后，采集足跟内（外）侧缘血滴于遗传代谢病专用采血卡（滤纸型号：S&8903）上，避免重复滴血，血斑直径 $\geq 8\text{mm}$ ，常温自然晾干后将干血滤纸片送至昆明金域质谱实验室进行检测。

②实验室检测和质量控制。从干血滤纸片中取下直径 3.2mm 的干血滤纸片（相当于 3.2 μL 全血），将其置于 96 孔聚丙烯板中，经过提取、衍生化反应后，覆盖铝膜，上机进行衍生化多种氨基酸和酰基肉碱测定。衍生化方法：待测样品中加入萃取液提取氨基酸和酰基肉碱；经正丁醇衍生化后的氨基酸和酰基肉碱，使用高效液相-串联质谱仪器，采用多种扫描方式进行检测分析；通过样品与对应同位素内标离子强度的比值来进行氨基酸和酰基肉碱的定量，可同时测定数十种氨基酸和酰基肉碱类代谢物。质控品的前处理方法与临床样本一致，和临床样品同时进行测定，对检测过程进

行质量控制，高、低值质控品的检测值应在靶值 $\pm 2s$ 范围内；实验室每年参加国家卫生健康委临床检验中心室间质量评价和金域医学集团实验室内部质量比对，对检测结果准确性进行质量控制，成绩合格并取得合格证书^[4]。

③可疑阳性标本的召回 对初筛结果为可疑阳性的标本通知召回复查，重新采血复查氨基酸和酰基肉碱等指标，结合生化指标、尿液气相色谱-质谱（GC/MS）有机酸检测结果进行辅助诊断；初筛阳性结果为疑为原发性肉碱缺乏症的，采集母亲与患儿血样同时送检。

3 结果

3.1 患病率及阳性预测值

纳入本次分析的新生儿共 118,683 例，初筛可疑阳性 2909 例，可疑阳性率为 2.45%；召回 1647 例，召回复测阳性 63 例，阳性预测值为 3.8%(63/1647)。氨基酸代谢病患病率较高的为高苯丙氨酸血症，患病率为 1/4093；有机酸血症患病率较高的为甲基丙二酸血症，患病率为 1/6981；脂肪酸氧化缺陷病患病率较高的为原发性肉碱缺乏症，患病率为 1/23737，见表 1。

3.2 统计分析

对 63 例复测阳性患儿的初筛及复查结果进行统计分析，疾病名称及复查结果浓度结果见表 2。

表 1 云南省部分地区新生儿遗传代谢病串联质谱筛查病种统计

筛查病种	确诊例数	患病率	构成比 (%)
氨基酸代谢病	35	1/3391	55.5%
高苯丙氨酸血症	29	1/4093	
希特林蛋白缺陷症	4	1/29671	
鸟氨酸氨甲酰（磷酸）转移酶缺乏症	2	1/59342	
有机酸血症	19	1/5395	30.2%
甲基丙二酸血症	17	1/6981	
异戊酸血症	2	1/59342	
脂肪酸氧化缺陷病	9	1/13187	14.3%
原发性肉碱缺乏症	5	1/23737	
多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症（戊二酸血症 II 型）	1	1/118683	
极长链酰基肉碱辅酶 A 脱氢酶缺乏症	2	1/59342	
中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	1	1/118683	

表 2 63 例患儿特异代谢物筛查结果（ $\mu\text{mol/L}$ ）

疾病名称	例数	异常指标	初筛结果浓度 (最低值~最高值)	复查结果浓度 (最低值~最高值)	参考范围
高苯丙氨酸血症	29	Phe	116.04~1703.46	130.94~1811.21	25~120
		Phe/Tyr	3.04~27.93	2.15~28.14	0.2~2
希特林蛋白缺陷症	4	Cit	96.29~385.61	92.11~419.46	5~30
鸟氨酸氨甲酰（磷酸）转移酶 缺乏症	2	Cit	2.89~3.57	2.58~3.20	5~30
甲基丙二酸血症或丙酸血症	17	C3	5.28~24.96	5.97~27.43	0.4~5
		C3/C2	0.21~1.70	0.35~1.87	0.03~0.2

疾病名称	例数	异常指标	初筛结果浓度 (最低值~最高值)	复查结果浓度 (最低值~最高值)	参考范围
异戊酸血症	2	C5	1.17~8.26	1.21~1.73	0.04~0.6
		C5/C2	0.07~0.96	0.06~0.16	0.01~0.04
原发性肉碱缺乏症	5	C0	5.77~8.96	2.46~9.06	9.5-60
多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 (戊二酸血症 II 型)	1	多种酰基肉碱增高	多种酰基肉碱增高	多种酰基肉碱增高	/
极长链酰基肉碱辅酶 A 脱氢酶 缺乏症	2	C14:1	1.51~1.91	1.38~2.60	0.02~0.3
中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	1	C8	2.43	2.21	0.02-0.2

4 讨论

①遗传代谢病主要由于代谢途径异常,导致有害代谢产物在机体内积聚或酶缺乏等,引起多种临床症状,累及全身多个系统或器官,以神经系统和消化系统表现较为突出,常表现出电解质紊乱、抽搐、昏迷、呕吐、肝脾肿大、骨骼畸形、皮肤和毛发异常等^[1-2],同一病种常有不同的临床表现,个体差异较大,缺乏特异性,加上新生儿疾病筛查知识的普及程度不够等因素,容易被忽视,造成漏诊或误诊,且某些遗传代谢病出生后数小时至数天即可发病,临床症状发生发展迅速,在得到治疗前危及生命^[5]。虽然遗传代谢病单病种的发病率较低,大多属于罕见病,但该类疾病的种类繁多,总体发病率较高,因此,在新生儿群体中实施遗传代谢病筛查,能够在发病的早期及时发现遗传代谢性疾病,以及临床尽早采取治疗措施,减轻或在一定程度上避免疾病造成的危害^[6-8]。

②遗传代谢病在新生儿群体中的预防与治疗。

遗传代谢病是一类多发于新生儿群体的疾病,对于其及时的预防和治疗显得尤为重要。这些疾病通常具有一定的遗传因素,但也可能受到环境因素的影响,因此对于这类疾病的预防和治疗都需要综合考虑。首先,对于这类疾病的预防,关键在于产前筛查和新生儿筛查。产前筛查是指在怀孕期间对孕妇进行的一系列检查,以确定是否存在某些遗传代谢病的基因突变,从而为夫妇们的生育决策提供重要参考依据。新生儿筛查则是指对出生后的婴儿进行的一系列检查,以确定是否存在某些遗传代谢病的迹象,从而尽早发现并干预病情发展,减轻或避免疾病对婴儿的危害。在预防过程中,需要利用特定的检查手段,如酶学检查、基因检测等,来及时发现潜在的遗传代谢病风险。酶学检查是通过检测婴儿的尿液、血液等样本中的酶活性,以确定是否存在某些遗传代谢病的迹象。基因检测则是通过检测婴儿的 DNA 样本,寻找是否存在某些与遗传代谢病相关的基因突变。这些检查手段都具有较高的敏感性和特异性,能够为医生的诊断和治疗提供重要依据。同时,对于已经出生的婴儿,通过常规的新生儿筛查可以尽早发现并干预遗传代谢病的病情发展。这些筛查手段包括观察婴儿的临床表现、进行血液检查、尿液检查等。如果发现异常情况,医生会根据具体情况制定相应的治疗方案,包括药物治疗、饮食调整、手术治疗等。这些干预

措施能够有效地减轻或避免遗传代谢病对婴儿的危害,保障婴儿的健康发育。总之,对于遗传代谢病在新生儿群体中的预防和治疗,需要综合考虑多种因素,包括遗传因素、环境因素等。通过产前筛查和新生儿筛查等手段,可以有效地预防和治疗这类疾病,保障婴儿的健康发育。

③遗传代谢病在新生儿群体中的治疗策略。

针对遗传代谢病的治疗,需要综合考虑多种因素,包括疾病的类型、病情的严重程度、患儿的年龄和身体状况等。在制定治疗策略时,医生需要对患儿进行全面的诊断和治疗评估,制定个性化的治疗方案。

在治疗过程中,一方面需要通过药物、营养干预等手段来改善患儿的代谢状况,另一方面也需要关注患儿的心理和社会适应能力。对于某些病情较重的患儿,可能还需要进行长期的治疗和康复训练,以减轻疾病对患儿成长和发展的影响。

④遗传代谢病在新生儿群体中的防治展望。

随着科技的不断发展,遗传代谢病的防治也取得了长足的进步。目前,已有多种有效的预防和治疗手段用于临床实践。然而,我们仍需要进一步加强遗传代谢病的宣传教育,提高公众对这类疾病的认知和重视程度。同时,还需要加大科研力度,研发更为先进的检测和治疗方法,以更好地服务于广大遗传代谢病患者和家庭。

总之,遗传代谢病虽然在新生儿群体中的发病率较低,但种类繁多且具有严重的危害性。通过及时的预防和有效的治疗,我们完全有可能降低遗传代谢病对新生儿群体的影响,为他们的健康成长保驾护航。

⑤本次研究通过应用 MS/MS 技术对云南部分地区的 118,683 例新生儿进行遗传代谢病筛查,共筛查出可疑阳性病例 2909 例,召回 1647 例进行重新采样复查,复查阳性 63 例,检出的疾病种类包括氨基酸代谢病、有机酸血症和脂肪酸氧化缺陷病,阳性检出率为 1/1884,查阅近年文献,此结果高于上海地区报道的 1/4869^[9],广州地区报道的 1/3444^[10],廊坊地区报道的 1/2281^[11],梅州市报道的 1/4286^[12],贵阳地区报道的 1/7553^[13],以及中国遗传代谢病总发病率 1/3151^[14],但低于扬州地区报道的 1/1516^[15]。在氨基酸代谢病、有机酸血症和脂肪酸氧化缺陷病中,患病率较高的 3 种疾病为高苯丙氨酸血症、甲基丙二酸血症和原发

性肉碱缺乏症,与国内报道的发病率较高病种一致^[16]。但本次研究可能存在样本分布不均的情况,且召回复查率仅为56.6%,统计分析的结果与遗传代谢病在云南地区的实际发病率可能有差异,存在一定的局限性,因此进一步提高疑似阳性召回率仍是新生儿遗传代谢病筛查的重点工作之一^[17]。通过对云南省部分地区新生儿进行串联质谱遗传代谢病筛查,结果表明,尽管该类疾病较少见,但在该地区仍有一定的发病率,不同地区新生儿遗传代谢病的发病率也有一定差异。

⑥新生儿遗传代谢病筛查是在新生儿群体中采用快速、高度敏感的检测手段,对一系列遗传代谢性疾病进行早期发现和预防的过程。其核心目标是在新生儿期就对这些潜在的疾病进行精确的诊断和治疗,以确保患儿的身体和智力发育不会受到无法逆转的损害,降低死亡率,并为预防遗传代谢病的发生提供了有效途径。这种筛查对于个人和社会都具有明显的益处^[2,6,15]。不仅能够提高人口的整体素质,还可以减少社会公共卫生的负担。在云南省这个整体经济水平相对落后的地区,开展串联质谱遗传代谢病筛查的进程相较国内外的发达地区显得较为缓慢。这是因为遗传代谢病种类繁多,缺乏有效的检查手段,目前能够筛查出的病种数量有限。更为复杂的是,某些不同的疾病在临床表现上可能存在相似性,这使得临床医生在处理时可能会产生混淆,从而耽误最佳的治疗时机。然而,随着国家和社会对提高人口素质的重视程度不断加强,遗传代谢病防治工作需要广大医护人员的共同努力。MS/MS技术是一种具有高通量、高选择性、快速、灵敏度高,且能同时准确定量分析多种物质能力的技术。通过一次干血滤纸片样本的检测,就可以对数十个特异性指标进行监测,从而在一次检测中筛查出数十种遗传代谢病。在常规生化、免疫学等领域尚无特异性检测方法的情况下,MS/MS技术可作为临床常规检测项目的重要补充。MS/MS技术在新生儿疾病筛查领域的应用,为新生儿遗传代谢病的预防和诊断提供了具体的方向。它为遗传代谢病的早期诊断及治疗提供了有力的实验室数据支撑,从而在临床精准诊疗中发挥重要作用。

参考文献

[1] 顾学范.临床遗传代谢病[M].北京:人民卫生出版社,2015.

- [2] 杨艳玲.从病例开始学习遗传代谢病[M].北京:人民卫生出版社,2018.
- [3] 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):337-341.
- [4] 韩连书,田国力,王维鹏.新生儿遗传代谢病筛查指标切值建立方法专家共识[J].中国实用儿科杂志,2019,34(11):881-884.
- [5] 张志强,龙艳明,钟继生,等.串联质谱技术在广东省惠州地区新生儿遗传性代谢病筛查中的应用研究[J].检验医学与临床,2020,17(3):411-413.
- [6] 杨茹莱,舒强.新生儿遗传代谢病筛查阳性及确诊患者的管理[J].中国实用儿科杂志,2023,38(7):513-516.
- [7] 叶军.新生儿遗传代谢病筛查发展及诊治规范[J].中国计划生育和妇产科,2016,8(1):8.
- [8] 龚易晓,宋晓红,徐娟,等.新生儿遗传代谢病串联质谱筛查病种探讨[J].中国公共卫生,2022,38(1):20-24.
- [9] 田国力,王燕敏,许洪平,等.非衍生化串联质谱技术筛查上海部分地区新生儿遗传代谢病的回顾性分析[J].临床检验杂志,2016,34(12):909-910.
- [10] 唐诚芳,谭敏沂,谢婷,等.广州地区新生儿遗传代谢病串联质谱筛查结果及筛查性能评估[J].浙江大学学报(医学版),2021,50(4):463-471.
- [11] 赵娜,王金玮,李雪燕.廊坊地区41062例新生儿遗传代谢病串联质谱筛查结果分析[J].中国优生与遗传杂志,2022,30(3):504-508.
- [12] 刘小瑜,吴维,石玲.梅州市新生儿遗传代谢病串联质谱筛查及随访结果分析[J].右江医学,2021,49(11):834-836.
- [13] 杨雪,李林洁,张晓怡,等.贵阳地区新生儿遗传代谢疾病串联质谱技术筛查分析[J].中国计划生育学杂志,2022,30(6):1404-1407.
- [14] 顾学范,韩连书,余永国.中国新生儿遗传代谢病筛查现状及展望[J].罕见病研究,2022,1(1):13-19.
- [15] 张坡,陈秋,姜跃彭,等.扬州地区应用串联质谱技术进行新生儿遗传代谢病筛查的临床价值[J].华西医学,2022,37(3):419-420.
- [16] 禹松林,王丹晨,邹雨桐,等.液相色谱串联质谱技术在罕见病诊断中的临床应用[J].协和医学杂志,2021,12(4):450-455.
- [17] 陈迟,徐益红,吴璐璐,等.2009—2021年浙江省新生儿遗传代谢病串联质谱法筛查工作质量评价[J].预防医学,2022,34(8):765-770.