

· 论著 ·

贵阳地区早产儿干血斑中氨基酸、肉碱切值探讨*

李林洁 杨 雪 张晓怡 刘兴宇 张禾璇*
贵阳市妇幼保健院优生遗传科(贵州 贵阳 550003)

【摘要】目的 探讨早产儿干血斑氨基酸、肉碱的合适临界值，以降低新生儿筛查中的假阳性率和召回患者数量。方法 回顾性分析2019年~2022年在贵阳地区采用串联质谱技术进行遗传代谢病(IMD)筛查的新生儿临床数据。根据出生孕周分为2组：早产儿(出生孕周<37W)组7693例(男4418例，女3275例)，足月儿(出生孕周≥37W)组137907例(男73324例，女64542例)，干血斑中氨基酸、肉碱切值采用百分位数法(P0.5~P99.5)表示。结果 早产儿及足月儿干血斑样本中11种氨基酸、31种肉碱均呈偏态分布，早产儿氨基酸与足月儿差异均有统计学意义($P<0.05$)，肉碱中除己酰基肉碱(C6)、癸二烯酰基肉碱(C10:2)与足月儿差异无统计学意义($P>0.05$)外，其余肉碱各指标早产儿与足月儿差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 建立贵阳地区早产儿氨基酸、肉碱参考区间，可为新生儿遗传代谢病筛查实验室判读串联质谱结果提供参考依据，减少可疑患儿的假阳性率，使筛查工作更加精准、高效。

【关键词】新生儿筛查；串联质谱；早产儿
【中图分类号】R722
【文献标志码】A
【基金项目】2022年度贵阳市科技计划项目(筑科合同[2023]48-25号)
DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.4.047

Exploration of Cut-off Values of Amino Acid and Carnitine Levels in Dry Blood Spots of Premature Infants in Guiyang*

LI Lin-jie, YANG Xue, ZHANG Xiao-yi, LIU Xing-yu, ZHANG He-xuan*
Department of Eugenics and Genetics, Guiyang Maternal and Child Health Care Hospital, Guiyang 550003, Guizhou Province, China

Abstract: *Objective* To detect the cut-off values of amino acid and carnitine levels in dry blood spots of premature infants in Guiyang. *Methods* Data of newborn screening for inherited metabolic diseases(IMD) by tandem mass spectrometry in Guiyang from 2019—2022 were retrospectively analyzed. They were divided into premature infant group ($n=7693$, 4418 males and 3275 females) and full-term infant group ($n=137907$, 73324 males and 64542 females). The cut-off values of amino acid and carnitine levels in dry blood spots was expressed by percentile method(P0.5~P99.5). *Results* The 11 kinds of amino acids and 31 kinds of carnitine in preterm infants showed a skewed distribution, and the amino acids in the preterm infants and full-term infant group were significant different($P<0.05$). Except for hexanoylcarnitine (C6) and decadienoylcarnitine (C10:2), the other carnitine indicators were significantly different between 2 groups($P<0.05$). *Conclusion* The cut-off values of amino acids and carnitines of preterm infants in Guiyang area can provide a reference basis for the interpretation of tandem mass spectrometry results in newborn IMD screening laboratory, reduce the false positive rate and make the newborn screening work more accurate and efficient.

Keywords: Neonatal Screening; Tandem Mass Spectrometry; Preterm Infants

早产新生儿往往面临更高的发病和死亡风险^[1]。早产指出生孕周<37W的新生儿，早产比健康足月新生儿发育上有更多困难，如行为和情绪问题、心血管疾病和代谢疾病^[2]。新生儿最重要和最直接的发育因素是其营养和代谢情况，这可以通过氨基酸和肉碱来反映。多年来，串联质谱法(MS/MS)被用于检测血液样本中氨基酸和肉碱的成分，并在新生儿遗传代谢性疾病筛查工作中得到普遍使用^[3]。氨基酸和肉碱水平随出生体重、胎龄和采集时的年龄而变化^[4]。2020版关于早产儿、低体质量儿及患病儿遗传代谢病(inherited metabolic disease, IMD)筛查共识^[5]强调，鼓励筛查实验室通过大量数据创建针对早产儿独特的新生儿筛查截断值。为优化IMD筛查过程，减少错筛和漏筛的风险，根据2019年~2022年贵阳地区串联质谱(MS/MS)技术筛查数据进行分析，以期建立适合本地区早产儿MS/MS技术筛查氨基酸、肉碱的切值，从而为IMD的精准筛查与有效防控提供坚实的理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 我们搜集了2019年5月1日至2022年12月31日在贵州省贵阳市新生儿疾病筛查中心管辖区域内所有使用MS/MS方法对新生儿进行IMD筛查的结果，并从中挑选那些通过了初筛和复查确认没有患有IMD的145600名新生儿的样本数据，根据出生孕周分为早产儿组(孕周<37W)、足月儿组(孕周>37W)，其中早产儿

7693例(男4418例，女3275例)、足月儿137907例(男73324例，女64542例)。所有新生儿监护人均签署了知情同意书。

1.2 标本采集和递送 新生儿在出生72小时后，将足跟血滴置于滤纸片上，然后自然干燥至待检状态，通过2-8℃冷链最终送达贵阳市新生儿疾病筛查中心实验室。

1.3 仪器和试剂 利用来自美国Waters公司的自动化样本进样器(sample manager-FTN)、高效液相色谱泵(binary solvent manager)和串联质谱仪(xevo TQ detector)进行检测。采用芬兰PerkinElem公司非衍生化多种氨基酸、肉碱测定试剂盒进行检测。检测项目包括11种氨基酸(瓜氨酸[citrulline, Cit]、苯丙氨酸[phenylalanine, Phe]、蛋氨酸[methionine, Met]、酪氨酸[tyrosine, Tyr]、丙氨酸[alanine, Ala]、缬氨酸[valine, Val]、亮氨酸[leucine, Leu]、精氨酸[arginine, Arg]、鸟氨酸[ornithine, Orn]、甘氨酸[glycine, Gly]、脯氨酸[proline, Pro])和31种肉碱(游离肉碱[free carnitines, C0]、乙酰基肉碱[acetyl carnitine, C2]、丙酰基肉碱[propionyl carnitine, C3]、丙二酰肉碱+3-羟基丁酰肉碱[malonylcarnitine + 3-hydroxybutyrylcarnitine, C3DC + C4OH]、丁酰基肉碱[butyrylcarnitine, C4]、甲基丙二酰基肉碱+3-羟基异戊酰基肉碱[methylmalonylcarnitine + 3-hydroxyisovalerylcarnitine, C4DC + C5OH]、异戊酰基肉碱[isovalerylcarnitine, C5]、异戊烯酰基肉碱[isopentenylcarnitine, C5:1]、戊二酰基肉碱+3-羟基

【第一作者】李林洁，女，主管技师，主要研究方向：新生儿疾病筛查。E-mail: 2110930013@qq.com
【通讯作者】张禾璇，女，副主任技师，主要研究方向：出生缺陷防控。E-mail: hihihisong@163.com

己酰基肉碱[glutaryl carnitine + 3-hydroxyhexanoyl carnitine, C5DC + C6OH]、己酰肉碱[hexanoyl carnitine, C6]、己二酰肉碱[adipyl carnitine, C6DC]、辛酰基肉碱[capryloyl carnitine, C8]、辛烯酰基肉碱[octenoyl carnitine, C8:1]、癸酰肉碱[decanoyl carnitine, C10]、癸烯酰肉碱[decanoyl carnitine, C10:1]、癸二烯酰肉碱[kuwaiti dienoyl carnitine, C10:2]、月桂酰肉碱[Lauroyl carnitine, C12]、月桂烯酰肉碱[lauroyl carnitine, C12:1]、肉豆蔻酰肉碱[myristoyl carnitine, C14]、肉豆蔻烯酰肉碱[myristoyl carnitine, C14:1]、肉豆蔻二烯酰肉碱[myristoyl carnitine, C14:2]、3-羟基肉豆蔻酰肉碱[3-hydroxymyristoyl carnitine, C14OH]、棕榈酰肉碱[palmitoyl carnitine, C16]、棕榈烯酰肉碱[palmitoyl carnitine, C16:1]、3-羟基棕榈酰肉碱[3-hydroxypalmitoyl carnitine base, C16OH]、3-羟基棕榈烯酰肉碱[3-hydroxypalmitenoyl carnitine, C16:1OH]、十八碳酰肉碱[octadecyloyl carnitine, C18]、十八碳烯酰肉碱[octadecyloyl carnitine, C18:1]、十八碳二烯酰肉碱[octadecyloyl carnitine, C18:2]、3-羟基十八碳酰肉碱[3-hydroxyoctadecenoyl carnitine, C18OH]、3-羟基十八碳烯酰肉碱[3-hydroxyoctadecenoyl carnitine, C18:1OH]的浓度及其相对应比值。

1.4 统计学处理 我们使用SPSS 21.0软件来执行数据的统计处理工作。运用Kolmogorov-Smirnov检验检查指标浓度分布是否呈正态，若结果符合正态分布则采用均值±2.58标准差，若结果为偏态分布则采用百分位数法(P0.5~ P99.5)表示参考范围^[3]。最后通过Kruskal-Wallis秩和检验对组间差异进行比较，P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 干血斑样本氨基酸、肉碱结果的正态性检验 经Kolmogorov-Smirnov检验检查指标浓度分布是否呈正态性，结果显示早产儿组和足月儿组11种氨基酸、31种肉碱指标浓度数据均P<0.05，这些数据并未呈现正态分布。详细结果请参阅表1。

2.2 干血斑样本氨基酸、肉碱切值水平及切值比较 经K-S检验判断数据不符合正态分布，故采用百分位数法(P0.5~ P99.5)表示早产儿组和足月儿组干血斑中11种氨基酸、31种肉碱参考范围，早产儿及足月儿干血斑样本氨基酸切值范围见表2。采用Kruskal-Wallis秩和检验比较早产儿和足月儿组间差异，早产儿氨基酸指标与足月儿差异均有统计学意义(P<0.05)，肉碱中除C6、C10:2与足月儿差异无统计学意义(P>0.05)外，其余肉碱各指标早产儿与足月儿差异有统计学意义(P<0.05)，见表2。其中11种氨基酸中精氨酸(ARG)、蛋氨酸(MET)、鸟氨酸(ORN)、酪氨酸(TYR)4种氨基酸早产儿高于足月儿，其余7种氨基酸：丙氨酸(ALA)、瓜氨酸(CIT)、甘氨酸(GLY)、亮氨酸(LEU)，苯丙氨酸(PHE)、脯氨酸(PRO)、缬氨酸(VAL)，体内含量早产儿较足月儿明显降低；31种肉碱中早产儿丙酰基肉碱(C3)、甲基丙二酰肉碱(C4DC+C5OH)、异戊酰基肉碱(C5)、辛烯酰基肉碱(C8:1)、十八二烯酰基肉碱(C18:2)参考区间高于足月组，早产儿组指标游离肉碱(C0)、乙酰基肉碱(C2)、丁酰基肉碱(C4)、十二烷酰基肉碱(C12)、十四烷酰基肉碱(C14)、十六烷酰基肉碱(C16)、十八烷酰基肉碱(C18)、十八烯酰基肉碱(C18:1)参考区间上下限均低于足月组。

3 讨论

随着筛诊技术的发展，IMD种类不断增多，其临床复杂性和多样性对医生提出了更大的挑战，为了降低IMD患者的发病率和死亡率，以及不可逆转的神经损伤等严重后果，早期筛查、诊断和干预治疗就显得尤为重要。相较新生儿筛查传统方法一次实验检测一种指标，只能检测有限数量的疾病，串联质谱法能够实现快速检测和定量多种代谢物，显著提高了疾病筛查的覆盖范围及检测效率，串联质谱法是目前临床上最常用的筛查、确诊遗传代谢缺陷的手段之一^[6]，国内近年也有越来越多的新筛实验室开展了新生儿多种遗传代谢病串联质谱筛查。在早产儿和足月儿人群

表1 早产儿和足月儿氨基酸、肉碱水平的正态性校验

氨基酸和肉碱	早产儿(n=7693)			足月儿(n=137907)		
	偏度系数	峰度系数	P值	偏度系数	峰度系数	P值
ALA	0.94	1.86	<0.001	0.95	1.99	<0.001
ARG	1.13	1.1	<0.001	1.48	3.04	<0.001
CIT	0.91	1.19	<0.001	1.44	3.95	<0.001
GLY	1.63	5.04	<0.001	1.45	4.12	<0.001
LEU+ILE+PRO-OH	0.84	1.33	<0.001	0.76	0.83	<0.001
MET	0.85	1.12	<0.001	0.88	1.48	<0.001
ORN	2.05	7.07	<0.001	1.99	7.01	<0.001
PHE	0.83	1.59	<0.001	0.84	1.49	<0.001
PRO	1.01	2.64	<0.001	1.31	4.16	<0.001
TYR	1.67	5.14	<0.001	1.33	3.5	<0.001
VAL	0.88	1.54	<0.001	0.8	1.09	<0.001
C0	1.28	2.62	<0.001	0.97	2.01	<0.001
C2	1.43	2.82	<0.001	1.06	1.87	<0.001
C3	1.68	3.25	<0.001	1.15	1.81	<0.001
C3DC+C4OH	2.45	10.85	<0.001	3.57	107.29	<0.001
C4	1.31	3.03	<0.001	1.22	2.84	<0.001
C4DC+C5OH	2.14	7.52	<0.001	1.31	4.28	<0.001
C5	1.7	4.51	<0.001	2.19	7.82	<0.001
C5:1	-0.31	0.18	<0.001	-0.24	-0.13	<0.001
C5DC+C6OH	1.15	2.33	<0.001	1.24	2.79	<0.001
C6	1.34	4.08	<0.001	1.11	3.02	<0.001
C6DC	1.26	1.92	<0.001	1.59	3.19	<0.001
C8	1.51	3.8	<0.001	1.55	4.4	<0.001
C8:1	1.98	7.41	<0.001	1.56	8.71	<0.001
C10	1.7	5.05	<0.001	1.89	6.16	<0.001
C10:1	1.62	4.85	<0.001	1.19	2.98	<0.001
C10:2	5.7	107.29	<0.001	41.84	5329.98	<0.001
C12	2.45	12.54	<0.001	2.56	11.47	<0.001
C12:1	3.81	26.79	<0.001	3.24	17.13	<0.001
C14	1.44	2.77	<0.001	0.83	1.32	<0.001
C14:1	2.88	14.13	<0.001	2.33	9.31	<0.001
C14:2	1.63	6.05	<0.001	1.13	5.34	<0.001
C14OH	0	1.09	<0.001	0.69	5.31	<0.001
C16	1.78	3.45	<0.001	0.82	0.69	<0.001
C16:1	2.2	5.86	<0.001	1.19	1.57	<0.001
C16:1OH	1.35	2.89	<0.001	0.94	2.01	<0.001
C16OH	1.53	3.54	<0.001	1.92	20.5	<0.001
C18	1.35	2.41	<0.001	0.84	1.27	<0.001
C18:1	1.19	2.71	<0.001	0.73	3.41	<0.001
C18:1OH	1.6	7.24	<0.001	36.43	4686.93	<0.001
C18:2	1.94	9.66	<0.001	3.17	91.87	<0.001
C18OH	0.46	-0.32	<0.001	0.86	23.37	<0.001

中，不同胎龄新生儿其代谢模式有差异^[7]，血液中的氨基酸及肉碱水平对遗传代谢病的筛查有潜在的影响^[8]。因为早产儿体内相关代谢参数尚未完全发育完善，所以他们所测得的结果可能高于或低于足月儿，故临界值需考虑胎龄因素。串联质谱法临界值的选择将直接影响该方法的敏感性，已有研究表明，早期出生的新生儿与正常分娩的孩子相比，血液中氨基酸和肉碱的含量有着明显不同^[9]，国内也有部分筛查实验室分别设立了本地的早产儿和足月儿血氨基酸和肉碱的临界值^[10-11]，但由于体内氨基酸、肉碱水平受到胎龄、体重、采血时间、地域环境、遗传背景等诸多因素的影响^[12-13]，每个实验室设立的临界值也不尽相同，因此筛查实验室应根据本地大数据建立适合本地早产儿和足月儿人群的临界值，准确设定本地临界值，以期降低筛查的假阳性，减少不必

要的召回。

本研究对2019年5月—2022年12月间在贵阳市新生儿疾病筛查中心筛查的7693例早产儿及137907例足月儿进行氨基酸、肉碱水平的串联质谱检测，经K-S检验，检测指标呈偏态分布，根据《新生儿遗传代谢病筛查质量指标切值建立方法专家共识》、《新生儿疾病串联质谱筛查技术专家共识》，选用第99.5百分位值与第0.5百分位值，分别统计早产儿和足月儿的切值情况。研究结果显示，在11种氨基酸、31种肉碱中，除C6和C10:1外，其他指标在早产儿组与足月儿组之间的分布差异均具有统计学意义($P<0.05$)。研究结果提示多种氨基酸指标在早产儿体内代谢异常，早产儿体内ARG、MET、ORN、TYR 4种氨基酸较足月儿明显升高，其余7种氨基酸体内含量较足月儿明显降低。

表2 早产儿和足月儿氨基酸、肉碱切值水平及切值比较

氨基酸/ 肉碱	早产儿(n=7693)					足月儿(n=137907)					Z	P
	最小值	最大值	中位数	P0.5	P99.5	最小值	最大值	中位数	P0.5	P99.5		
ALA	102.44	819.64	286.32	132.43	610.52	87.57	1202.96	321.01	166.33	645.54	35.41	<0.001
ARG	0.75	68.35	14.17	1.67	58.62	0.63	69.12	9.97	1.35	45.28	-39.278	<0.001
CIT	5.61	45.8	14.88	6.66	33.51	5.01	53.56	13.54	6.84	32.83	-21.762	<0.001
GLY	107.41	1257.88	359.2	174.11	932.08	91.69	1524.36	408	206.21	951.2	37.41	<0.001
LEU+ILE+												
PRO-OH	62.7	465.44	160.29	77.19	329.62	54.45	481.74	175.6	90.52	338.32	28.413	<0.001
MET	4.22	59.89	19.56	6.94	45.67	3.96	60.63	18.39	7.05	41.26	-15.359	<0.001
ORN	21.23	493.01	103.07	39.98	361.6	22.96	610.71	107.23	45.3	341.47	9.972	<0.001
PHE	7.42	115.86	49.02	25.06	95.23	11.26	119.96	54.2	32.28	96.05	39.426	<0.001
PRO	49.88	549.3	162.98	76.52	339.95	40.32	802.96	194.45	104.15	405.67	58.417	<0.001
TYR	21.28	448.32	96.78	35.76	291.42	18.37	443.16	110.65	45.98	282.48	30.058	<0.001
VAL	37.37	352.45	121.76	55.68	255.62	48.08	453.39	146.78	77.32	281.59	56.568	<0.001
C0	9.04	94.48	25.73	10.67	67.97	9	119.82	24.45	10.8	53.75	-14.538	<0.001
C2	2.52	62.83	13.04	4.63	42.2	1.59	78.81	16.44	5.45	44.54	36.862	<0.001
C3	0.15	6.35	1.12	0.28	5.29	0.15	6.5	1.67	0.44	5.18	50.992	<0.001
C3DC+												
C4OH	0.02	0.51	0.07	0.03	0.27	0.01	3.05	0.08	0.03	0.3	20.603	<0.001
C4	0.07	0.6	0.2	0.1	0.45	0.06	0.79	0.21	0.11	0.47	19.397	<0.001
C4DC+												
C5OH	0.07	0.66	0.18	0.09	0.52	0.04	0.87	0.19	0.09	0.43	25.963	<0.001
C5	0.04	0.6	0.14	0.05	0.47	0.02	0.66	0.12	0.05	0.44	-28.88	<0.001
C5:1	0	0.05	0.01	0	0.02	0	0.06	0.01	0	0.02	-5.082	<0.001
C5DC+												
C6OH	0.01	0.28	0.07	0.03	0.18	0.01	0.44	0.08	0.03	0.21	20.216	<0.001
C6	0.01	0.14	0.03	0.01	0.09	0	0.18	0.03	0.01	0.08	-0.557	0.578
C6DC	0.01	0.47	0.08	0.02	0.3	0.01	0.79	0.08	0.02	0.33	-5.376	<0.001
C8	0.01	0.19	0.04	0.02	0.12	0	0.24	0.04	0.02	0.12	4.073	<0.001
C8:1	0.01	0.63	0.1	0.03	0.37	0	1.42	0.1	0.03	0.3	6.719	<0.001
C10	0.01	0.26	0.05	0.02	0.17	0.01	0.35	0.06	0.02	0.19	15.63	<0.001
C10:1	0.01	0.19	0.04	0.02	0.13	0.01	0.24	0.05	0.02	0.12	21.35	<0.001
C10:2	0	0.16	0.01	0	0.03	0	1.13	0.01	0	0.03	1.502	0.133
C12	0.01	0.33	0.04	0.01	0.17	0.01	0.41	0.05	0.02	0.21	41.61	<0.001
C12:1	0	0.25	0.02	0.01	0.11	0	0.37	0.03	0.01	0.15	41.561	<0.001
C14	0.02	0.53	0.1	0.03	0.34	0.01	0.71	0.15	0.04	0.37	57.755	<0.001
C14:1	0.02	0.34	0.04	0.02	0.18	0.01	0.42	0.06	0.02	0.22	46.302	<0.001
C14:2	0	0.09	0.01	0	0.04	0	0.17	0.02	0.01	0.04	17.578	<0.001
C14OH	0	0.04	0.01	0	0.02	0	0.07	0.01	0	0.03	31.237	<0.001
C16	0.17	7.62	1.05	0.3	5.34	0.15	10.89	2.14	0.38	6.34	72.061	<0.001
C16:1	0.01	0.53	0.05	0.02	0.34	0.01	0.76	0.1	0.02	0.38	60.003	<0.001
C16:1OH	0	0.1	0.02	0.01	0.07	0	0.18	0.03	0.01	0.08	69.902	<0.001
C16OH	0	0.06	0.01	0	0.04	0	0.3	0.01	0.01	0.04	18.251	<0.001
C18	0.09	2.53	0.46	0.13	1.61	0.07	2.85	0.71	0.19	1.81	66.684	<0.001
C18:1	0.18	5.33	0.98	0.3	2.75	0.16	11.35	1.35	0.38	2.94	55.175	<0.001
C18:2	0.05	1.93	0.24	0.08	0.75	0.03	6.3	0.26	0.08	0.67	54.399	<0.001
C18OH	0	0.03	0.01	0	0.02	0	0.2	0.01	0	0.02	9.549	<0.001
C18:1OH	0	0.12	0.01	0	0.04	0	1.54	0.02	0.01	0.04	61.295	<0.001

肉碱包含游离肉碱和酰基肉碱，它们都是细胞内能量转换的关键物质，本研究显示，除C6和C10:1外，早产儿与足月儿的其余肉碱指标水平差异有统计学意义($P<0.05$)。其中早产儿组指标C3、C4DC+C5OH、C5、C8:1、C18:2参考区间高于足月组，早产儿组指标C0、C2、C4、C12、C14、C16、C18、C18:1参考区间上下限均低于足月组。氨基酸和肉碱作为人体不可或缺的营养成分，在新生儿营养代谢过程中有着举足轻重的地位，能在一定程度上反映新生儿的营养代谢状况。氨基酸和肉碱能够直接或间接地维持和调节细胞、组织和器官的内环境^[14]。在本研究中，大多数的氨基酸和肉碱指标浓度早产儿显著低于足月儿，由于氨基酸和肉碱指标反映了营养代谢状况，这个结果可能与早产儿营养吸收不足有关。

综上所述，早产儿因其特殊性，我们需要根据本地情况设立特定的早产儿和足月儿氨基酸和肉碱的参考范围，用作实验室的暂定截断值，本次研究分析了贵阳地区早产儿干血斑中的氨基酸、肉碱的切值，这有助于更为精确的解析新生儿遗传代谢病筛查中氨基酸和肉碱的检测结果，从而尽可能减少假阳性的发生，同时提高阳性预测值，在今后的工作中，随着筛查技术的提升和筛查量的增加，我们将对筛查数据进一步研究分析，不断调整建立更合适的截断值，以便更好地利用串联质谱技术来开展新生儿遗传代谢性疾病的筛查。

参考文献

- [1] Slyker JA, Patterson J, Ambler G, et al. Correlates and outcomes of preterm birth, low birth weight, and small for gestational age in HIV-exposed uninfected infants[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2014, 14: 7.
- [2] de Jong M, Cranendonk A, van Weissenbruch MM. Components of the metabolic syndrome in early childhood in very-low-birth-weight infants and term small and appropriate for gestational age infants[J]. Pediatr Res, 2015, 78(4): 457-461.
- [3] 韩连书. 质谱技术在遗传代谢病及产前诊断中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(10): 761-765.

- [4] Chace DH, Pons R, Chiriboga CA, et al. Neonatal blood carnitine concentrations: normative data by electrospray tandem mass spectrometry[J]. Pediatr Res, 2003, 53(5): 823-829.
- [5] 国家卫生健康委员会临床检验中心新生儿遗传代谢病筛查室间质评委员会. 早产儿低体重儿及患病儿遗传代谢病筛查共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(3): 180-184.
- [6] 国家卫生健康委员会临床检验中心新生儿遗传代谢病筛查室间质评委员会. 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.
- [7] 中华医学会检验医学分会, 卫生计生委临床检验中心. 液相色谱-质谱临床应用建议[S]. 2017.
- [8] Antonucci R, Atzori L, Barberini L, et al. Metabolomics: the "new clinical chemistry" for personalized neonatal medicine[J]. Minerva Pediatr, 2010, 62: 145-148.
- [9] Cavedon CT, Bourdoux P, Mertens K, et al. Age-related variations in acylcarnitine and free carnitine concentrations measured by tandem mass spectrometry[J]. Clin Chem, 2005, 51: 745-752.
- [10] Qian Liu, Aihua Yin, Shen Wen, et al. Analysis of amino acids and acylcarnitines profiles in small, appropriate, and large for gestational age neonates[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(3): 439-446.
- [11] 周靖瑶, 欧明才, 罗晓菊, 等. 四川地区早产儿干血斑中氨基酸切值探讨[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(5): 362-364.
- [12] 林彩娟, 耿国兴, 黄小桃, 等. 广西地区不同胎龄早产儿氨基酸和肉碱切值的建立[J]. 广东医学, 2022, 43(11): 1321-1326.
- [13] Lepage N, McDonald N, Dallaire L, et al. Age-specific distribution of plasma amino acid concentrations in a healthy pediatric population[J]. Clinical Chemistry, 1997, 43(12): 2397-2402.
- [14] Millington DS, Stevens RD. Acylcarnitines: analysis in plasma and whole blood using tandem mass spectrometry[J]. Methods Mol Biol, 2011, 708: 55-72.

(收稿日期: 2023-05-25)

(校对编辑: 姚丽娜)

(上接第109页)

本研究结果中，与对照组相比，研究组治疗效果更好，患者身躯、情感及功能评分较低($P<0.05$)。表明倍他司汀联合VRT可提高治疗效果，减轻患者眩晕程度。分析原因为运用倍他司汀为患者治疗，倍他司汀为组胺类药物，可使内耳的毛细血管松弛，增大前庭、耳蜗内血液流量，改善内耳性眩晕、耳鸣等症状。同时可以抗血小板凝集，降低血流阻力，调控毛细血管通透性，提高血流的灌注量。再联合VRT训练患者运动、平衡能力，调节在神经系统疾病中被破坏的平衡，减轻患者头晕的感觉，提高生活品质。在VRT训练通过对患者静态平衡、动态平衡以及头部等各项训练，逐渐增加训练难度，并在专业人员的指导下进行，帮助患者缓解头晕，减少跌倒的风险。药物与康复训练两者联合，从而提高了对PPPD患者的治疗效果，有效减轻眩晕程度。

VRT是一种在前庭反射基础上通过调节前庭系统自身的可塑性和适应性来实现对患有相关系统疾病的患者的功能康复。通过VRT方式进行快速的前庭代偿，有助于恢复大脑平衡，减轻患者的头晕症状，并通过一系列重复的运动来提高前庭功能的功能性补偿和适应性。本研究中，在通过VRT治疗期间，通过持续不断地训练患者头部、眼部及颈部的运动，调整运动系统的变化，提高头与眼的协作功能，充分利用身体的协调性，使前庭功能达到平衡期，减轻前庭症状的发生，提高身体平衡。本研究中，与对照组相比，研究组VSI评分较低，BBS评分较高($P<0.05$)。表明在VRT与倍他司汀的联合治疗下，患者前庭症状明显减少，平衡功能得到有效改善。

综上所述，倍他司汀联合VRT能有效改善中重度PPPD患者平衡功能，减轻眩晕程度，减少前庭症状的发生，使临床疗效得到显著提升，有利于疾病的恢复，值得在临床大力推广与应用。

参考文献

- [1] 李康之, 司丽红, 凌霞, 等. 持续性姿势-感知性头晕患者脑功能网络度中心度研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(7): 377-379.
- [2] 李康之, 刘博, 顾平, 等. 持续性姿势-感知性头晕(PPPD)诊断标准: B á r á ny学会前庭疾病分类委员会共识[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(2): 63-72.
- [3] 林颖, 高林溪, 琳琳, 等. 双侧前庭病的病因及前庭功能评估[J]. 临床耳鼻喉头颈外科杂志, 2018, 32(5): 379-382.
- [4] 赵奕雯, 李育玲, 周丽媛, 等. 持续性姿势觉性头晕的治疗研究进展[J]. 中华耳科学杂志, 2022, 20(2): 349-353.
- [5] 陈首名, 何志兵, 马方伟, 等. 内耳MR水成像诊断良性阵发性位置性眩晕的临床价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 019(1): 50-52.
- [6] 徐金凤, 魏辰鸿, 汪毅明, 等. 前庭康复训练法治疗中重度持续性姿势-感知性头晕的临床疗效分析[J]. 中国临床神经科学, 2023, 31(1): 43-48.
- [7] Jeffrey P Staab, Annegret Eckhardt-Henn, Arata Horii, et al. 持续性姿势-感知性头晕(PPPD)诊断标准: B á r á ny学会前庭疾病分类委员会共识[J]. 李康之, 刘博, 译. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(2): 63-72.
- [8] 陆慧, 柏雅瑾. 前庭康复对良性阵发性位置性眩晕患者走路不稳症状的治疗分析[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(4): 244-246.
- [9] 杨婷, 钱兴举, 张会慧, 等. 平衡反馈训练仪与Berg平衡量表在评定脑卒中偏瘫患者平衡功能中的相关性[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27(11): 1011-1014.
- [10] 李恋秋, 叶海敏, 陈壮志, 等. 动静结合针刺法辅助治疗后半规管良性阵发性位置性眩晕残余症状的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2023, 32(4): 654-657.
- [11] 李康之, 司丽红, 凌霞, 等. 持续性姿势-感知性头晕患者的比率低频振幅功能磁共振研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(6): 311-314.
- [12] 代晓杰, 樊同. 马来酸依那普利叶酸片联合甲磺酸倍他司汀对后循环缺血性眩晕患者眼电图、神经功能及凝血功能的影响[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(4): 456-459, 463.
- [13] 刘金环, 薛言言, 张智风, 等. 确诊型前庭性偏头痛患者临床特征及前庭康复操对其DHI评分、EQ-5D评分的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 029(2): 17-19.

(收稿日期: 2024-01-25)

(校对编辑: 姚丽娜)