

· 论著 ·

新生儿遗传代谢病串联质谱检测筛查的临床分析*

魏林燕^{1,2,*} 黄秋燕³ 吕碧绿^{1,2} 吴春红^{1,2} 杨小梅^{1,2}

1.茂名市妇幼保健院新生儿疾病筛查中心(广东 茂名 525000)

2.茂名市新生儿遗传代谢病串联质谱分析工程技术研究中心(广东 茂名 525000)

3.茂名市妇幼保健院临床检验科(广东 茂名 525000)

【摘要】目的 了解茂名地区新生儿遗传代谢病主要疾病类型及流行情况,为本地区新生儿遗传代谢病筛查,诊断,治疗提供针对性方案。**方法** 通过对茂名地区2022年3月至2023年12月新生儿静脉血或足跟血采集,制成干血斑进行遗传代谢病筛查,采用串联质谱技术法检测分析,气质联用及基因检测技术辅助诊断,诊断阳性患儿进行跟踪随访,并对所有结果进行回顾性分析。**结果** 从2022年3月至2023年12月,本地区活产儿117,615,自愿入组筛查53,909例,筛查率45.83%,初筛阳性率为3.80%,对其进行召回复检,召回率98.29%,20例新生儿被诊断为IMD,疾病总阳性率0.04%~0.03%。其中,氨基酸代谢疾病新生儿7例(35.00%, 1/7,701),有机酸代谢病新生儿7例(35.00%, 1/7,701),尿素循环障碍3例(15.00%, 1/17,970),脂肪酸氧化障碍新生儿3例(15.00%, 1/17,970)。原发性低游离肉碱缺乏症、希特林蛋白缺乏症、全羧化酶合成酶缺乏症和四氢生物蝶呤缺乏症是本地区最常见的四种疾病。**结论** 新生儿遗传代谢病的串联质谱筛查扩展了本市遗传代谢病的筛查病种,识别出本市主要病种,为精准防控提供了依据。

【关键词】 新生儿筛查; 遗传代谢病; 串联质谱**【中图分类号】** R722.11**【文献标识码】** A**【基金项目】** 茂名市科技计划项目(2022286)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.3.059

Clinical Analysis of Tandem Mass Spectrometry Screening for Inherited Metabolic Disorders in 53909 Newborns in Maoming City*

WEI Lin-yan^{1,2,*}, HUANG Qiu-yan³, LV Bi-lv^{1,2}, WU Chun-hong^{1,2}, YANG Xiao-mei^{1,2}

1.Department of Newborn Screening Center, Maoming Maternal and Child Health Hospital, Maoming 525000, Guangdong Province, China.

2.Maoming Engineering and Technology Research Center for Tandem Mass Spectrometry Analysis of Neonatal Inherited Metabolic Diseases, Maoming 525000, Guangdong Province, China.

3.Department of Clinical Laboratory, Maoming Maternal and Child Health Hospital, Maoming 525000, Guangdong Province, China.

Abstract: Objective To understand the main types and prevalence of inherited metabolic disorders (IMDs) in newborns in the Maoming area, providing targeted strategies for screening, diagnosing, and treating IMDs in this region. **Methods** Neonatal venous blood or heel blood was collected in the Maoming area from March 2022 to December 2023. Dried blood spots were prepared for IMD screening, analyzed using tandem mass spectrometry, with gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and genetic testing technologies aiding in diagnosis. Positive cases were followed up, and all results were retrospectively analyzed. **Results** From March 2022 to December 2023, a total of 117,615 live births in the region, 53,909 were voluntarily screened, a screening rate of 45.83%. A primary screening positive rate of 3.80%. The recall rate for retesting 98.29%, and 20 newborns were diagnosed with IMDs, with an overall disease positivity rate of 0.04%~0.03%. There were 7 cases of amino acid metabolism disorders (35.00%, 1/7,701), 7 cases of organic acidemias (35.00%, 1/7,701), 3 cases of urea cycle disorders (15.00%, 1/17,970), and 3 cases of fatty acid oxidation disorders (15.00%, 1/17,970). Primary carnitine deficiency, histidinemia, holocarboxylase synthetase deficiency, and dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency were identified as the four most common diseases in this region. **Conclusion** The screening for IMDs in newborns using tandem mass spectrometry has expanded the range of diseases screened in our city, identified the main diseases prevalent in our city, and provided a basis for precise prevention and control.

Keywords: Newborn Screening; Inherited Metabolic Disorders; Tandem Mass Spectrometry

新生儿疾病筛查通过新生儿期的血液检查,针对严重的遗传代谢和内分泌疾病进行的群体筛查,旨在临床症状出现前或不明显时发现患儿^[1]。这一策略能实现早期诊断和治疗,防止不可逆的器官损害、生长智力障碍等,对减少出生缺陷、提高人口素质至关重要。我国的新生儿遗传代谢病筛查起步于20世纪80年代初,首先在上海和北京开展^[2]。目前,我国筛查疾病仍以苯丙酮尿症(PKU)和先天性甲状腺功能减低症(CH)为主,根据疾病发生率,进行其他氨基酸、有机酸、脂肪酸等的检测^[3]。茂名地区常规筛查的疾病包括先天性甲状腺功能减低症(CH)、苯丙酮尿症(PKU)和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症等3种遗传代谢缺陷病,目前筛查覆盖率已达97%以上^[4-5]。近年来串联质谱筛查技术逐渐普及,全国已建立200多个新生儿串联质谱筛查实验室,这些机构主要集中在长江三角洲、珠三角、京津等地区^[6],本研究首次对茂名地区开展的串联质谱法筛查新生儿遗传代谢病大数据进行回顾分析,明确茂名地区新生儿遗传代谢病的病种分布特点,为地区新生儿遗传代谢病的病种优先级筛查提供流行病学依据,为地区高发病率的新生儿遗传代

谢病采取针对性治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2022年3月至2023年12月在茂名市妇幼保健院出生并获得监护人知情同意自愿进行串联质谱法筛查的新生儿样本共53,909例,回顾性分析其筛查的临床资料。研究获得本院伦理委员会批准(批号:20220418023)。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 采集标本并制备滤纸干血斑。按照《2010年卫生部新生儿疾病筛查技术规范》要求,对出生72h后并充分哺乳的新生儿采集静脉血或足跟血3滴,滴于新生儿筛查专用滤纸上(S & S903滤纸片),每个血斑直径在8mm以上,自然晾干置于防潮袋中,2~8℃冰箱密闭保存,本地区筛查网络内的各助产机构及医院通过邮政快递绿色通道7天内将血斑标本寄送至本中心开展检测。

1.2.2 串联质谱检测 依据氨基酸和肉碱检测试剂盒说明书(液相

【第一作者】魏林燕,女,副主任技师,主要研究方向:新生儿疾病筛查技术。E-mail: 47954071@qq.com

【通讯作者】魏林燕

色谱-串联质谱法)要求,对送检滤纸干血斑样本进行前处理,获取待测提取物。使用串联质谱仪(API3200MD,ABSCIEX,USA)对提取物进行分析。采用新生儿遗传代谢病筛查专用软件(chemoview,SCIEX)计算每个分析物和已知浓度内标物(cambridge isotope labs,USA)之间的信号强度比率获得待测样本中目标分析物浓度。

1.2.3 阳性召回、诊断及随访 根据氨基酸,游离肉碱及酰基肉碱等目标分析物参考区间与对应的疾病种类进行结果判读。对初筛阳性者立即召回复查。针对部分遗传代谢病及有机酸尿症则需采用气相色谱-质谱联用仪(GC-MS)分析疑似患儿尿液有机酸指标进行辅助诊断。对于指南和共识中需要通过基因进行诊断的疾病则开展基因检测。在本院接收治疗的确证病例,本院遗传代谢病专职医师负责定期随访工作。

1.2.4 统计分析 对参与筛查、诊断及随访的数据进行统计分析,数

据采用Excel软件进行处理。统计病种及其在茂名地区的发病情况。

2 结果

2.1 筛查概况 2022年3月至2023年12月对53,909例新生儿进行MS/MS筛查。初步筛查疑似阳性2,050例,初筛阳性率为3.80%(2050/53909)。其中,疑似高甘氨酸血症(HGly)766例(766/2050,~37.4%);疑似高丙酰肉碱血症(HC3)314例(314/2050,~15.3%);疑似低游离肉碱血症(LFC)186例(186/2050,~9.1%);疑似高酪氨酸血症(HTyr)135例(135/2050,~6.6%)等45种病种,高甘氨酸血症(~37.4%)为占比最高的疑似病种。对质谱检测阳性、疑似及临床高度怀疑IMD的2,050例新生儿召回复查,召回2,015例,召回率98.29%,复筛阳性232例,采集气质尿有机酸及基因测序分析辅助诊断及确诊20例。见表1。

表1 2022-2023年新生儿疾病筛查串联质谱检测概况

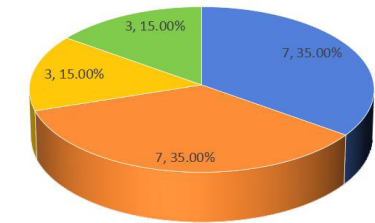
时间	筛查数/例	初筛阳性数(%)	复检召回数(%)	复检阳性数(%)	疾病总阳性数(%)
2022.3~2022.9	16 478	574(3.48%)	572(99.65%)	76(13.29%)	7(0.04%)
2022.10~2023.4	18 846	725(3.85%)	708(97.66%)	78(11.02%)	7(0.04%)
2023.5~2023.12	18 585	751(4.04%)	735(97.87%)	78(10.61%)	6(0.03%)
合计	53 909	2050(3.80%)	2015(98.29%)	232(11.51%)	20(0.04%)

2.2 阳性病例情况 通过基因检测和鉴别诊断,筛查确诊病例为20例,总发病率0.04%(20/53,909),男性14例(14/20,70.00%)图1和表2所示,共鉴定出11种遗传代谢病,其中氨基酸代谢病和脂肪酸代谢病占多数(7例)。氨基酸代谢病包括全羧化酶合成酶缺乏症2例、四氢生物蝶呤缺乏症2例、苯丙氨酸羟化酶缺乏症1例、苯丙酮尿症1例、枫糖尿症1例;脂肪酸氧化障碍包括原发低游离肉碱缺乏症6例、中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症1例;尿素代谢障碍疾病(3例),包括希特林蛋白缺乏症3例;以及有机酸代谢病(3例),包括多种羧化酶缺乏症1例、2-甲基丁酰辅酶A脱氢酶缺乏症1例、戊二酸血症1例。确诊阳性患儿的具体病种情况见表2。原发低游离肉碱缺乏症(发病率:1/8,985)、希特林蛋白缺乏症(发病率:1/17,970)、全羧化酶合成酶缺乏症(发病率:1/26,955)、四氢生物蝶呤缺乏症(发病率:1/26,955)是茂名市最高发的4种遗传代谢病。见图1,表2。

2.3 广东地区遗传代谢病发病率比较 对广东地区已发布的串联筛查发现的遗传代谢病的发病率进行比较。其中,中山市新生儿遗传代谢病的发病率最高(1/2,350),茂名市(1/2,695)位列第二,在6个地区中位居前列。见表3。

表2 确诊阳性患儿的具体病种情况表

疾病种类	确诊病种	例数	占比
氨基酸代谢病(7例)	全羧化酶合成酶缺乏症	2	2/20(10.00%)
	四氢生物蝶呤缺乏症	2	2/20(10.00%)
	苯丙氨酸羟化酶缺乏症	1	1/20(5.00%)
	苯丙酮尿症	1	1/20(5.00%)
	枫糖尿症	1	1/20(5.00%)
脂肪酸氧化障碍(7例)	原发低游离肉碱缺乏症	6	6/20(30.00%)
	中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症	1	1/20(5.00%)
尿素循环障碍(3例)	希特林蛋白缺乏症(NICCD)	3	3/20(15.00%)
有机酸代谢病(3例)	多种羧化酶缺乏症	1	1/20(5.00%)
	2-甲基丁酰辅酶A脱氢酶缺乏症	1	1/20(5.00%)
	戊二酸血症I型	1	1/20(5.00%)
	合计	20	100.00%



■ 氨基酸代谢病 ■ 脂肪酸代谢病 ■ 尿素循环障碍 ■ 有机酸代谢病

图1 遗传代谢病的分布情况

表3 广东各市串联质谱筛查情况比较

城市	采样时间	筛查总人数	确诊人数	总发病率	参考文献
中山	2018年10月~2020年12月	70 509	30	1/2 350	[7]
茂名	2022年03月~2023年12月	53 909	20	1/2 695	本研究
珠海	2021年01月~2022年12月	20 364	7	1/2 909	[8]
广州	2015年01月~2020年12月	272 117	79	1/3 445	[9]
惠州	2017年01月~2019年2月	34 689	10	1/3 469	[10]
阳江	2019年07月~2020年12月	12 409	3	1/4 136	[11]
梅州	2019年04月~2021年07月	47 145	11	1/4 286	[12]

3 讨论

2022~2023年期间开展新生儿遗传代谢病串联质谱筛查以来, 茂名市共发现11种20例遗传代谢性疾病, 总体发病率为1/2695, 与中山(1/2350)^[7]、珠海(1/2909)^[8]发病率相近, 高于相邻的阳江市(1/4136)^[11]及省内其他城市的报导^[9-10,12]。其中, 原发性肉碱缺乏症(PCD)和希特林蛋白缺乏症是发病率最高的两个病种, 占新筛发现患者的45%(9/20)。

串联质谱技术在新生儿筛查中显示出显著优势。首先, 串联质谱分析具备高敏感度和高特异性, 能在极低浓度下检测众多代谢产物, 并准确识别及定量分析, 助于早期发现遗传代谢疾病患儿; 它还能同时分析多种代谢产物, 一次实验便可检测包括氨基酸、有机酸及脂质代谢异常在内的多种遗传代谢性疾病, 从而提高筛查效率并大幅拓宽筛查范围。在茂名地区实施的串联质谱新筛, 使我们能够更早地发现和干预遗传代谢病, 有助于提升患者生活质量和提高人口素质。

基于筛查结果, 我们将为本地区高发病种制定对应的策略, 以优化筛查和治疗过程。原发性肉碱缺乏症(PCD, MIM #212140)是一种线粒体脂肪酸 β 氧化障碍疾病, 由编码细胞膜肉碱转运蛋白(OCTN2)的SLC22A5基因突变引起, 遗传方式为常染色体隐性。我国PCD的检出率约为1/24,513^[13]。此外, 该病在不同地区的患病率存在显著差异, 在部分人群中可达1/300^[14]。本研究显示, PCD是本地地区发病率最高的遗传代谢病, 其发病率为1/8,985, 远高于全国平均水平。患者通常在1个月至7岁之间发病, 但由于临床表现不具特异性, 难以与其他遗传代谢病区分^[15]。该疾病的主要诊断指标是血游离肉碱(C0)水平降低($<10\mu\text{mol/L}$ 或低于实验室标准)^[16]。一方面, PCD是一种可治疗的遗传病, 左卡尼汀治疗效果显著^[15]。尽管需要终生治疗及随访, 但新筛确诊无症状者, 终生治疗一般不会发病, 预后良好, 因此非常适合进行新筛。同时, 串联质谱是唯一能快速、特异且准确检测血液中C0和不同酰基肉碱的方法, 适用于新生儿PCD筛查。对于新筛确诊的患儿, 我们计划建立一个随访体系, 定期监测C0浓度, 并为患者家庭提供遗传咨询, 帮助发现其他潜在患者并指导患者家长的未来生育决策。希特林蛋白缺乏症, 由SLC25A13基因变异引起, 导致希特林蛋白(Citrin)缺乏, 是一种常染色体隐性遗传病。新生儿时期发病的希特林蛋白缺乏症又称为新生儿肝内胆汁淤积症(NICCD), 少数患儿因延迟就医发生肝功能衰竭^[17]。SLC25A13基因致病变异在我国华南地区携带率最高^[18], 本次筛查显示其为发病率第二高的疾病(1/17,970), 地区发病率远高于文献报告的全国新筛综合发病率1/68,594^[13]。在新生儿早期, 患儿的血氨基酸谱会出现不同程度的改变, 主要表现为瓜氨酸轻微升高和丙氨酸/氨酸降低^[19]。然而, 筛查的敏感性和阳性预测值较低, 且过早采血可能导致假阴性结果^[20]。针对这类疾病, 新筛中心将致力于完善筛查体系, 规范采样时间和流程, 同时确立合理的阳性判断标准, 以增强筛查的敏感性。此外, SLC25A13 基因检测对NICCD具有诊断价值, 我们也将积极推动基因检测流程的建立, 加速新筛患者的确诊, 以确保良好的预后。

在本研究的实验技术层面, 从干血斑样本中准确且充分地提取氨基酸、游离肉碱、酰基肉碱等关键物质, 构成了实验中的一项主要挑战。这一挑战主要源于提取过程中常伴随着脂肪酸等其他基质的共同提取, 这可能导致对目标分析物的检测产生抑制或干扰效应。为应对此问题, 我们不仅采用同位素标记物作为内部标准进行必要的校正, 而且对质谱系统的参数进行了精细优化, 以增强系统的响应灵敏度。这些措施旨在降低基质对目标分析物检测的抑制和干扰, 进而提升检测的准确性。另一方面, 临床医师对筛查结果的判读依赖于各检测项目的设定截断值。若阈值设置不当, 可能导致假阴性或假阳性结果的出现, 进而影响临床判读的准确度。因此, 本中心将根据累积的检测数据和临床经验, 持续对各检测项目的阳性判断阈值进行优化调整, 以降低假阳性率, 提高阳性预测值的召回率, 从而更好地适应本地人群的特殊需求。

虽然串联质谱技术在出生缺陷预防方面发挥着积极作用, 但在其推广过程中仍面临若干挑战。其中, 一个显著的问题是, 由

于串联质谱筛查通常为自费项目, 这限制了其普及率。一方面, 这种自费性质导致患者选择自行进行检测或将样本外送至第三方机构; 另一方面, 大多数合作医疗机构对此技术的重视程度不足, 加之家庭成员对该筛查的认知不足, 使得筛查率依旧较低。为应对这些问题, 我们计划加强相关宣传工作, 结合民生实事, 充分利用“出生缺陷预防宣传周”等公共卫生日活动开展义诊、专题讲座等。同时, 我们将通过微信公众号、抖音以及宣传册、公告栏等多种媒介来扩大宣传覆盖, 从而提升公众对串联质谱筛查重要性的认识, 并进一步提高其在本地地区的覆盖率。

综上所述, 通过对筛查结果的深入分析, 我们识别出茂名地区主要的遗传代谢病类型, 为该地区新生儿遗传代谢病的优先级筛查提供了重要的流行病学依据。同时, 我们针对茂名地区高发的遗传代谢病类型, 提出了具有针对性的治疗方案。阳性病例的识别, 不仅拓宽了我们对本市遗传代谢病诊断范围的了解, 而且在疾病识别和报告审核方面为临床医师提供了宝贵经验, 进一步推动了本市遗传代谢病筛查工作的发展。实施串联质谱筛查对提高人口素质具有积极的意义, 未来我们也将继续完善筛查体系、提高筛查覆盖率以响应预防和减少出生缺陷的国家策略, 为提高人口素质做出贡献。

参考文献

- [1] 顾学范. 新生儿疾病筛查[M]. 上海科学技术文献出版社, 2003.
- [2] 杨青, 牟鸿江, 汪俊华. 我国新生儿遗传代谢病筛查进展[J/OL]. 中国妇幼保健杂志, 2017, 8(4): 1-4.
- [3] 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): 6-13.
- [4] 魏林燕. 茂名地区新生儿遗传代谢病筛查分析[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(23): 4338-4339.
- [5] 何金清, 林丽琴, 陈海玲, 等. 茂名地区120773名新生儿疾病筛查及研究[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(20): 3095-3096.
- [6] 陈佩纯, 赵正言. 国际新生儿疾病筛查进展[J/OL]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(01): 72-76.
- [7] 郑国兵, 梁睿, 唐家彦, 等. 串联质谱技术在新生儿遗传代谢病筛查中的应用分析[J/OL]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(11): 1809-1812.
- [8] 汪国庆, 林萃, 吕晓萍, 等. 珠海地区新生儿遗传代谢病串联质谱筛查正常参考区间建立的临床研究[J/OL]. 中国实用医药, 2023, 18(23): 42-48.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 敖东, 刘思赐, 吴莹莹, 等. 串联质谱技术在阳江市新生儿遗传代谢性疾病临床应用与研究[J/OL]. 中外医疗, 2021, 40(24): 181-184.
- [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): 834-838.
- [13] JIANG H, YANG R, DONG A, et al. Progress of newborn screening in China[J/OL]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences), 2023, 52(6): 673-682.
- [14] RASMUSSEN J, NIELSEN O W, JANZEN N, et al. Carnitine levels in 26,462 individuals from the nationwide screening program for primary carnitine deficiency in the Faroe Islands[J/OL]. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2014, 37(2): 215-222.
- [15] EL-HATTAB A W. Systemic Primary Carnitine Deficiency[M/OL].//ADAM M P, FELDMAN J, MIRZAA G M, et al. GeneReviews®. Seattle(WA):University of Washington, Seattle, 1993[2024-3-13].
- [16] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿遗传代谢病筛查学组, 中华医学会儿科分会出生缺陷预防与控制专业委员会, 中国医师协会医学遗传医师分会临床生化遗传专业委员会, 等. 原发性肉碱缺乏症筛查与诊治共识[J/OL]. 中华医学杂志, 2019, 99(2): 88-92.
- [17] ABUDUXIKUER K, CHEN R, WANG Z L, et al. Risk factors associated with mortality in neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) and clinical implications[J/OL]. BMC Pediatrics, 2019, 19(1): 18.
- [18] CHEN R, WANG X H, FU H Y, et al. Different regional distribution of SLC25A13 mutations in Chinese patients with neonatal intrahepatic cholestasis[J/OL]. World Journal of Gastroenterology, 2013, 19(28): 4545-4551.
- [19] SAHEKI T, SONG Y Z. Citrin Deficiency[M/OL].//ADAM M P, FELDMAN J, MIRZAA G M, et al. GeneReviews®. Seattle(WA):University of Washington, Seattle, 1993[2024-3-13].
- [20] 唐诚芳, 刘思迟, 冯毅, 等. 希特林蛋白缺乏症新生儿早期血氨基酸谱特征及新生儿筛查评估[J/OL]. 中华儿科杂志, 2019, 57(10): 797-801.

(收稿日期: 2024-03-18)

(校对编辑: 赵望淇)