广州地区新生儿遗传代谢病串联质谱法 筛查结果及筛查性能评估

唐诚芳, 谭敏沂, 谢 婷, 唐 芳, 刘思迟, 韦青秀, 刘记莲, 黄永兰

广州市妇女儿童医疗中心 广州市新生儿筛查中心, 广东 广州 510180

[摘要] **目的:**了解广州地区新生儿遗传代谢病病种的分布特征、发病率及确诊患者的临床转归,优化筛查指标以提高串联质谱法遗传代谢病筛查效能。**方法:**采用串联质谱法对2015年1月至2020年12月在广州市出生的272 117名新生儿进行多种遗传代谢病筛查,以主要筛查指标2次超出阳性切值判断为筛查阳性,召回复查,对疑似母源性疾病连同母亲一并召回,复查仍阳性者进行生化及相关基因测序确诊。回顾性分析筛查结果、确诊病例的临床特点及转归,并进一步优化筛查指标。**结果:**在272 117名新生儿中,初筛阳性1808例,阳性率为0.66%;召回复查1738例,召回率为96.13%;临床诊断时间中位数为15 d,确诊新生儿遗传代谢病79例,包括氨基酸代谢病23例、有机酸代谢病17例及脂肪酸氧化障碍39例。共计21个病种,常见病种为原发性肉碱缺乏症(26.6%)、甲基丙二酸血症(12.7%)及苯丙氨酸羟化酶缺乏症(11.4%),发现假阴性病例4例,均为citrin蛋白缺乏症。272 117名新生儿遗传代谢病筛查总体发病率约为1/3444,阳性预测值为4.5%。确诊母亲患者32例,包括原发性肉碱缺乏症30例、异丁酰基辅酶A脱氢酶缺乏症及3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症各1例。遗传代谢病筛查总体检出率为1/2451。所有确诊病例随访至今,5例重型患儿(枫糖尿症1例、单纯型甲基丙二酸血症2例、肉碱-酰基肉碱移位酶缺乏症2例)早期死亡,10例有机酸代谢病患儿出现轻度精神运动发育迟缓。优化各病种筛查指标后,初筛阳性数降至903例,阳性预测值提高至9.1%,未遗漏确诊病例。**结论:**广州地区新生儿脂肪酸氧化障碍发病率相对较高,串联质谱法能有效筛查多种遗传代谢病,优化筛查指标可提高筛查效能。

[关键词] 新生儿筛查;代谢缺陷,先天性;氨基酸代谢病;有机酸代谢病;脂肪酸氧化障碍;citrin蛋白缺乏症;串联质谱法

[中图分类号] R722.11;R596 **[文献标志码]** A

Screening for neonatal inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry in Guangzhou

TANG Chengfang, TAN Minyi, XIE Ting, TANG Fang, LIU Sichi, WEI Qingxiu, LIU

收稿日期:2021-05-11 接受日期:2021-07-22

第一作者:唐诚芳,助理研究员,主要从事新生儿遗传代谢病筛查工作;E-mail:fangfang_violet@sina.cn;https://orcid.org/0000-0001-8868-108X

通信作者:黄永兰,主任医师,主要从事儿童遗传代谢病筛查和诊治工作;E-mail:xxhuang321@163.com;https://orcid.org/0000-0002-7527-3754

Jilian, HUANG Yonglan (*Guangzhou Newborn Screening Center, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510180, China*)

Corresponding author: HUANG Yonglan, E-mail: xxhuang321@163.com, <https://orcid.org/0000-0002-7527-3754>

[**Abstract**] **Objective:** To analyze the screening results for inherited metabolic disorders (IMD) in newborns by tandem mass spectrometry (MS/MS) in Guangzhou. **Methods:** A total of 272 117 newborns in Guangzhou from Jan 2015 to Dec 2020 were screened for IMD by MS/MS in Guangzhou Newborn Screening Center. When the primary screening was positive, the newborns and their mothers were recalled. For those with positive in re-examination, the biochemical and related genetic analysis were required for confirmation. The screening results, clinical characteristics and outcomes of the confirmed cases were retrospectively analyzed and the performance was optimized. **Results:** Among 272 117 neonates, 1808 (0.66%) cases were positive in primary screening, and 1738 cases (96.13%) were recalled for review. The median clinical diagnosis time was 15 d after birth. A total of 79 cases of IMD were diagnosed, including 23 with aminoacidopathy, 17 with disorder of organic acid metabolism and 39 with fatty acid oxidation disorders, involving 21 diseases. The incidence rate was 1/3444 in newborns, and the positive predictive value of 4.5%. Four false negative cases were found, all of them were citrin deficiency. The common diseases were primary carnitine deficiency (26.6%), methylmalonic aciduria (12.7%) and phenylalanine hydroxylase deficiency (11.4%). The mothers of 32 cases were confirmed, including 30 cases of primary carnitine deficiency, 1 case of isobutyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency and 1 case of 3-methylcrotonyl coenzyme A carboxylase deficiency. The detection rate was 1/2451 in total population. During the follow-up, most patients remain asymptomatic, except for 5 severe cases who died early (1 case of maple syrup urine disease, 2 cases of isolated methylmalonic aciduria, and 2 cases of carnitine-acylcarnitine translocase deficiency); and 10 cases of organic acid metabolism disorders developed mild psychomotor developmental retardation. After optimizing the screening indicators, the number of initial screening positives dropped to 903, and the positive predictive value increased to 9.1%, and no confirmed cases were missed. **Conclusion:** The incidence rate of fatty acid oxidation disorders is high in Guangzhou. A variety of IMD can be effectively screened out by MS/MS, and the screening performance can be improved by optimizing screening indicators.

[**Key words**] Neonatal screening; Metabolism, inborn errors; Aminoacidopathy; Disorder of organic acid metabolism; Fatty acid oxidation disorders; Citrin deficiency; Tandem mass spectrometry

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50(4): 463-471.]

遗传代谢病是因基因缺陷导致维持机体正常代谢所必需的酶、受体、载体等功能异常引起的一组疾病,常表现为有毒中间代谢物蓄积,或终末代谢产物缺乏。文献报道不同地区及种族人群的遗

传代谢病疾病谱及其发病率存在较大差异^[1]。串联质谱法具有高通量、高效、高灵敏度的特点,可一次检测多种代谢产物,广泛应用于新生儿遗传代谢病筛查^[2-3],在氨基酸代谢病、有机酸代谢病

及脂肪酸氧化障碍等早期诊断中发挥重要作用。目前,《新生儿疾病串联质谱筛查技术专家共识》中判断各遗传代谢病筛查的次要指标较多,不同实验室参考条件不同,导致筛查性能高低不一^[4]。本文回顾性分析了广州市新生儿筛查中心辖区内2015至2020年出生的272 117名新生儿串联质谱法多种遗传代谢病筛查结果,了解氨基酸代谢病、有机酸代谢病及脂肪酸氧化障碍的疾病谱、发病率及临床表型特征,并通过优化筛查指标以评估串联质谱法筛查多种遗传代谢病的性能。

1 对象与方法

1.1 对象

在自愿、知情同意原则下对2015年1月1日至2020年12月31日出生于广州市新生儿筛查中心辖区内部分医疗机构的272 117名新生儿采用串联质谱法进行多种遗传代谢病筛查,其中男性145 636名,女性126 481名,男女比例为1.15:1。本研究通过广州市妇女儿童医疗中心医学伦理委员会审批(2021075A01)。

1.2 试剂及仪器

12种氨基酸及8种酰基肉碱同位素内标为美国Cambridge Isotope Laboratories公司产品;盐酸正丁醇衍生化试剂为德国Merck公司产品;串联质谱分析系统(API3200、Agilent 1200及新生儿筛查软件ChemoView 2.0.3)为美国AB SCIEX公司产品;Neobase™非衍生法试剂盒、全自动打孔仪Panthera-Puncher 9为美国PerkinElmer公司产品;串联质谱分析系统(Waters-ACQUITY TQD)为美国Waters公司产品。

1.3 标本采集、接收及信息管理

按照《新生儿疾病筛查技术规范》(2010年版)^[5]进行标本采集、转运及质量控制。新生儿出生后3~7 d采集足跟血,滴至Whatman903滤纸上,室温自然晾干,制成干血斑,密封,送至广州市新生儿筛查中心集中检测。样本信息由各采血机构录入广州市妇幼信息系统,筛查中心完成检测后将结果反馈至妇幼信息系统及采血机构。

1.4 串联质谱法检测血氨基酸及酰基肉碱谱

使用全自动打孔仪取直径3.2 mm干血斑,采用12种氨基酸及8种酰基肉碱同位素内标及自配盐酸正丁醇衍生化试剂进行标本衍生化前处理,采用Neobase™非衍生法试剂盒及串联质谱分析

系统(Waters-ACQUITY TQD)分析干血斑中氨基酸、游离肉碱和30种酰基肉碱^[4]。串联质谱系统分别基于3000名健康新生儿标本血氨基酸及酰基肉碱水平的第0.5和第99.5百分位数建立生物参考区间,同时结合疾病特点设定各疾病筛查指标及其阳性切值,随着样本量的增加,每年进行一次回顾性修正。主要筛查指标2次超出阳性切值,参考次要指标并结合医生临床经验判断为初筛阳性,通过电话及短信召回复查。对于游离肉碱、丁酰基肉碱及3-羟基异戊酰肉碱初筛阳性的新生儿,连同母亲一并召回复查以排除母源性疾病。同时,关注广州市妇女儿童医疗中心遗传与内分泌科实验室基因确诊相关遗传代谢病患儿的筛查信息,以尽可能发现遗传代谢病新生儿筛查假阴性病例。

1.5 临床评估及诊断

召回复查仍阳性者,由遗传代谢病专科医生进行临床评估,并进行相关实验室检测,包括血生化指标、血气分析、血氨、乳酸、同型半胱氨酸,血浆氨基酸谱、血浆酰基肉碱谱分析、尿有机酸分析,血浆生物素酶活性测定等进行临床诊断。

在监护人知情同意下,对所有召回复查仍阳性病例进行基因分析确诊。对单一筛查指标对应某一种疾病的筛查阳性病例,采用桑格-库森法对外显子及相邻内含子测序分析;对同一筛查指标对应多种疾病的病例,采用干血斑进行全外显子组高通量测序,阳性位点验证采用桑格-库森法。经检索PubMed数据库、人类基因突变数据库(HGMD)及ClinVar数据库明确致病性突变位点。

1.6 患儿随访及管理

由新生儿筛查中心专科医生负责确诊病例的治疗、定期随访及监测^[6-7]。末次电话随访时间为2021年4月30日。

1.7 依据共识、文献等优化筛查指标

根据新生儿串联质谱法筛查共识^[4],参考国内外文献及本团队经验,在主要指标基础上选定较优的次要指标,以同时满足主要指标及次要指标并结合医生临床经验判断作为优化后筛查阳性判断条件,比较优化前后阳性预测值(真阳性数/筛查阳性召回人数×100%)及假阴性病例。

1.8 统计学方法

应用SPSS 17.0软件进行数据处理,正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态

分布资料以中位数(范围)[$M(\min\sim\max)$]表示。

2 结 果

2.1 272 117名新生儿遗传代谢病筛查结果

272 117名新生儿中,初筛阳性1808例,初筛阳性率为0.66%;召回复查1738例,召回率为96.13%。采血时间中位数为3 d,临床诊断时间中位数为15 d。确诊新生儿遗传代谢病79例(发病率为1/3444),男性43例,女性36例,包括氨基酸代谢病23例(发病率为1/11 831)、有机酸代谢病17例(发病率为1/16 007)、脂肪酸代谢病39例(发病率为1/6977);共计21个病种,常见病种为原发性肉碱缺乏症(26.6%)、甲基丙二酸血症(12.7%)及苯丙氨酸羟化酶缺乏症(11.4%),见表1。发现

假阴性病例4例,均为citrin蛋白缺乏症患者,初筛时各检测指标均在正常范围[瓜氨酸:13.5(8.9~28.3) $\mu\text{mol/L}$ (超过30 $\mu\text{mol/L}$ 为阳性),丙氨酸/瓜氨酸:7.9(5.2~19.7)(低于7.56为阳性)],出生后4~7个月时因黄疸消退延迟、胆汁淤积就诊,经临床和基因检测确诊。患儿母亲中确诊遗传代谢病32例,包括原发性肉碱缺乏症30例,异丁酰辅酶A脱氢酶缺乏症及3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症各1例(表2)。在272 117名新生儿筛查群体中,遗传代谢病筛查总体检出率为1/2451。

结果提示,广州地区新生儿筛查疾病病种以脂肪酸氧化障碍为主,citrin蛋白缺乏症筛查敏感性较低。

表1 272 117名新生儿遗传代谢病筛查、诊断及随访结果

Table 1 Screening, diagnosis and follow-up of patients with inherited metabolic disorders in 272 117 newborns

疾病名称	确诊例数	发病率	诊断时间 [$M(\min\sim\max)$, d]	诊断时 发病例数*	随访时间 [$M(\min\sim\max)$, 月]	随访结果		
						正 常	精神运动 发育迟缓	死 亡
氨基酸代谢病	23	1/11 831						
苯丙氨酸羟化酶缺乏症	9	1/30 235	16(9~77)	0	42.8(4.6~60.4)	9	0	0
四氢生物蝶呤缺乏症	1	1/272 117	11	0	15.9	1	0	0
citrin蛋白缺乏症	6	1/45 353	15(10~31)	6	14.0(4.4~21.7)	6	0	0
瓜氨酸血症 I 型	2	1/136 059	32(13~51)	0	37.4(17.7~57.2)	2	0	0
精氨酸琥珀酸尿症	1	1/272 117	16	0	12.6	1	0	0
精氨酸血症	1	1/272 117	7	0	10.8	1	0	0
枫糖尿症	1	1/272 117	9	1	0.3	0	0	1
高甲硫氨酸血症	2	1/136 059	28(17~39)	0	11.4(8.1~14.7)	2	0	0
有机酸代谢病	17	1/16 007						
单纯型甲基丙二酸血症	6	1/45 353	6(1~12)	6	11.0(0.2~37.5)	0	4	2
甲基丙二酸血症伴同型半胱氨酸血症	4	1/68 029	19(13~27)	3	46.6(37.4~63.7)	1	3	0
丙酸血症	1	1/272 117	12	1	33.8	0	1	0
3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症	2	1/136 059	36(42~30)	0	12.0(1.4~22.5)	2	0	0
全羧化酶合成酶缺乏症	1	1/272 117	43	0	57.4	1	0	0
戊二酸血症 I 型	3	1/90 706	12(7~14)	2	28.4(19.1~29.8)	1	2	0
脂肪酸氧化障碍	39	1/6977						
原发性肉碱缺乏症	21	1/12 958	19(7~108)	0	18.8(0.7~55.4)	21	0	0
短链酰辅酶A脱氢酶缺乏症	8	1/34 015	18(12~40)	0	18.0(2.1~57.4)	8	0	0
异丁酰辅酶A脱氢酶缺乏症	3	1/90 706	14(14~21)	0	2.6(2.4~5.5)	3	0	0
肉碱-酰基肉碱移位酶缺乏症	2	1/136 059	11(7~15)	2	1.0(0.3~1.7)	0	0	2
中链酰辅酶A脱氢酶缺乏症	2	1/136 059	12(10~13)	0	1.5(1.4~1.6)	2	0	0
极长链酰辅酶A脱氢酶缺乏症	1	1/272 117	10	0	18.6	1	0	0
2-甲基丁酰辅酶A脱氢酶缺乏症	2	1/136 059	27(11~43)	0	11.5(1.4~21.6)	2	0	0
合 计	79	1/3445	15(1~108)	21	—	62	10	5

*发病指表现出疾病对应的临床症状,如黄疸或代谢失常等。

2.2 79例确诊患儿的临床表现及转归

79例患儿中,召回复查时58例无明显临床表现,21例有不同程度的临床表现,包括黄疸、低血糖、惊厥、心律失常、代谢危象等,其中氨基酸代谢病7例,有机酸代谢病12例及脂肪酸氧化障碍2例。随访至今,5例患儿于出生后4 d~2个月死亡,10例患儿表现出不同程度的精神运动发育迟缓,均为有机酸代谢病患儿(表1),其中3例经过肝移植治疗,定期随访中。4例假阴性病例平均5.7个月就诊,表现为黄疸消退延迟、胆汁淤积。

32例母亲患者中,7例原发性肉碱缺乏症患者有不同程度的晨起头晕、疲劳,其中1例在妊娠期出现心肌病。

79例病例大多数预后较好,但枫糖尿症、单纯型甲基丙二酸血症及肉碱-酰基肉碱移位酶缺乏症临床表型较重,导致早期死亡(表1)。

2.3 优化指标筛查效能评估

筛查指标优化前根据主要指标,参考或不参考次要指标,并结合医生临床经验判断筛查阳性,其阳性预测值为4.5%。筛查指标优化后,初筛阳性数则由1808例降至903例,阳性预测值提高至9.1%,减少召回量905例,未遗漏确诊病例。除精氨酸血症外,其余所有病种阳性预测值较优化前均有改善,其中显著改善的有高苯丙氨酸血症、瓜氨酸血症、枫糖尿症、原发性肉碱缺乏症、肉碱-酰基肉碱移位酶缺乏症、中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症及极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症(表3),提示筛查指标的优化可以提高筛查效能。

3 讨论

目前,串联质谱法已成为拓展新生儿遗传代谢病筛查的主要手段,筛查病种多达40~50种,包

含氨基酸代谢病、有机酸代谢病和脂肪酸氧化障碍等^[4],但不同国家和地区实际筛查病种及发病率均有较大差异。欧洲各国联合回顾分析了10年来新生儿遗传代谢病的筛查结果,各国筛查病种差异巨大^[1]。意大利筛查病种约40种,发病率约为1/6041^[8];西班牙筛查病种13种,发病率约为1/2577^[9]。浙江省采用串联质谱法对2009—2010年的129 415名新生儿进行了26种遗传代谢病筛查,共检出12个病种,发病率约为1/5626^[6];福建省泉州市在364 545名新生儿中检出22个遗传代谢病病种,发病率约为1/2826^[10];江苏省苏州市在401 660名新生儿中检出22个遗传代谢病病种,发病率约为1/2910^[11];吉林省和山西省报道的遗传代谢病发病率高达1/1178和1/1656^[12-13]。本文资料在272 117名新生儿中共检出21个遗传代谢病病种,发病率约为1/3444,与北京地区的发病率1/3666^[14]接近,但稍低于全国平均水平1/2585^[15]。

本文资料显示,广州市新生儿氨基酸代谢病的发病率约为1/11 831,有机酸代谢病的发病率约为1/16 007,脂肪酸氧化障碍的发病率约为1/6977,其中脂肪酸氧化障碍的发病率高于浙江省(1/32 354)^[6]、苏州市(1/10 041)^[11]、山西省(1/9015)^[13]和全国平均水平1/10 917^[15],与泉州市(1/7440)接近^[10]。值得注意的是,本文资料显示,新生儿母亲中原发性肉碱缺乏症的检出率高于新生儿,与我国台湾地区报道的结果一致^[16-17]。广州地区有机酸代谢病及氨基酸代谢病发病率均低于全国平均水平^[15];有机酸代谢病相对常见的病种为甲基丙二酸血症,其发病率为1/27 211,明显低于河南、山东等地^[18-19];氨基酸代谢病相对常见的病种为苯丙氨酸羟化酶缺乏症,但发病率较低,且

表2 C0、C4及C5OH初筛阳性新生儿母亲遗传代谢病筛查结果

Table 2 Screening results of inherited metabolic disorders in mothers of neonates with positive C0, C4 and C5OH in primary screening

疾病名称	确诊病例数	目标分析物	阳性判断	[M(min~max)]	
				初筛检测浓度	诊断年龄(岁)
原发性肉碱缺乏症	30	C0	<10 μmol/L	2.4(0.8~9.8) μmol/L	29.5(21.3~43.3)
		C3+C16	<2.0 μmol/L	0.37(0.12~0.94) μmol/L	
异丁酰基辅酶A脱氢酶缺乏症	1	C4	>0.7 μmol/L	1.61 μmol/L	34.1
		C4/C3	>0.5	1.14	
3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症	1	C5OH	>0.6 μmol/L	4.13 μmol/L	39.9
		C5OH/C8	>11	413	

C0:游离肉碱;C3:丙酰肉碱;C16:棕榈酰肉碱;C4:丁酰肉碱;C5OH:3-羟基异戊酰肉碱;C8:辛酰肉碱。

表3 新生儿遗传代谢病筛查指标优化前后筛查结果比较

Table 3 Comparison of screening results of neonatal inherited metabolic disorders before and after optimization of screening indicators

疾病名称	<i>n</i>	主要指标 ($\mu\text{mol/L}$)	初筛阳性例数	阳性 预测值 (%)	次要指标	优化后 初筛阳性例数	优化后 阳性预 测值(%)	确诊病例初筛检测浓度 [<i>M</i> (min~max)]
氨基酸代谢病	23							
苯丙氨酸羟化酶缺乏症	9	Phe>120	117	8.8	Phe/Tyr>2.0	39	26.3	Phe; 223(167~603) $\mu\text{mol/L}$ Phe/Tyr; 3.7(2.7~12.6)
四氢生物蝶呤缺乏症	1							
citrin蛋白缺乏症	6	Cit>30	102	9.1	Ala/Cit<7.56	45	23.3	Cit; 108(33~482) $\mu\text{mol/L}$ Ala/Cit; 1.4(0.7~6.4)
瓜氨酸血症 I 型	2							
精氨酸琥珀酸尿症	1							
精氨酸血症	1	Arg>30	3	33.3	Arg/Phe<0.75	3	33.3	Arg; 190 $\mu\text{mol/L}$ Arg/Phe; 3.56
枫糖尿症	1	Leu>250 Val>180	69	1.5	Leu/Phe>4.5	11	10.0	Leu; 1078 $\mu\text{mol/L}$ Val; 450 $\mu\text{mol/L}$ Leu/Phe; 20.6
高甲硫氨酸血症	2	Met>50	19	10.5	Met/Phe>0.8	13	15.4	Met; 80(78~83) $\mu\text{mol/L}$ Met/Phe; 1.4(1.2~1.7)
有机酸代谢病	17							
单纯型甲基丙二酸血症	6	C3>5.0	320	3.6	C3/C2>0.25 Met<10 $\mu\text{mol/L}$ *	91	12.2	C3; 10.7(4.5~15.2) $\mu\text{mol/L}$ C3/C2; 0.65(0.29~1.23)
丙酸血症	1							
甲基丙二酸血症伴同型 半胱氨酸血症	4							
3-甲基巴豆酰辅酶A羧 化酶缺乏症	2	C5OH>0.6	64	4.8	C5OH/C8>11	41	7.3	C5OH; 2.0(1.8~2.5) $\mu\text{mol/L}$ C5OH/C8; 19(18.8~19.2)
全羧化酶合成酶缺乏症	1							
戊二酸血症 I 型	3	C5DC>0.28	19	15.8	C5DC/C8>4.2	10	30.0	C5DC; 1.4(0.6~1.9) $\mu\text{mol/L}$ C5DC/C8; 20.3(19.8~24.5)
脂肪酸氧化障碍	39							
原发性肉碱缺乏症	21	C0<10	314	7.1	C0<8.5 $\mu\text{mol/L}$ 或 C0 8.5~9.9 $\mu\text{mol/L}$ 伴(C3+C16)< 2 $\mu\text{mol/L}$	165	13.0	C0; 6.5(3.1~9.3) $\mu\text{mol/L}$ C3+C16; 1.5(0.6~2.6) $\mu\text{mol/L}$
短链酰辅酶A脱氢酶 缺乏症	8	C4>0.7	118	9.7	C4/C3>0.5	56	20.4	C4; 1.6(0.8~2.2) $\mu\text{mol/L}$ C4/C3; 1.1(0.7~1.6)
异丁酰辅酶A脱氢酶 缺乏症	3							
肉碱-酰基肉碱移位酶 缺乏症	2	C12>0.4 C14>0.55 C16>6.68	78	2.6	(C16+C18:1)/ C2>0.5	6	33.3	C12; 0.58(0.35~0.80) $\mu\text{mol/L}$ C14; 0.88(0.80~0.90) $\mu\text{mol/L}$ C16; 10.1(8.8~11.4) $\mu\text{mol/L}$ (C16+C18:1)/C2; 1.5(1.4~1.5)
中链酰辅酶A脱氢酶 缺乏症	2	C8>0.3	52	3.8	C8/C10>2.0	4	50.0	C8; 10.8(1.4~20.2) $\mu\text{mol/L}$ C8/C10; 9.5(8.1~10.8)
极长链酰辅酶A脱氢 酶缺乏症	1	C14:1>0.55	41	2.5	C14:1/C12:1>5.0	2	50.0	C14:1; 4.6 $\mu\text{mol/L}$ C14:1/C12:1; 21.9
2-甲基丁酰辅酶A脱氢 酶缺乏症	2	C5>0.5	136	1.5	C5/C3 $\geq$ 0.25	61	3.4	C5; 0.7(0.6~0.8) $\mu\text{mol/L}$ C5/C3; 0.36(0.24~0.46)

*因甲基丙二酸血症伴同型半胱氨酸血症患者C3可能正常,但伴Met降低,故须同时满足Met指标,单纯型甲基丙二酸血症和丙酸血症无须同时满足Met指标。Phe:苯丙氨酸;Tyr:酪氨酸;Cit:瓜氨酸;Ala:丙氨酸;Arg:精氨酸;Leu:亮氨酸;Val:缬氨酸;Met:甲硫氨酸;C0:游离肉碱;C2:乙酰肉碱;C3:丙酰肉碱;C4:丁酰肉碱;C5:异戊酰肉碱;C5OH:3-羟基异戊酰肉碱;C5DC:戊二酰肉碱;C8:辛酸肉碱;C12:月桂酰肉碱;C14:肉豆蔻酰肉碱;C16:棕榈酰肉碱;C12:1:月桂烯酰肉碱;C14:1:肉豆蔻烯酰肉碱。

以轻型为主^[20]。此外,广州地区筛查相对常见的遗传代谢病病种还有短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症及citrin蛋白缺乏症,同时发现4例citrin蛋白缺乏症假阴性病例。citrin蛋白缺乏症常于新生儿晚期起病,表现为黄疸消退延迟、肝大、肝功能异常,新生儿筛查敏感性较低,可能与采血时间过早其代谢谱特征尚未明显呈现有关^[21-22]。浙江省2017年曾报道2例citrin蛋白缺乏症假阴性病例^[23],其他病种的假阴性病例我国罕见报道。由于我国缺乏新生儿筛查假阴性病例登记系统,以致串联质谱法筛查遗传代谢病敏感性难以评估。

串联质谱法新生儿筛查的遗传代谢病经过早期诊断和干预治疗,大多数患儿预后较好^[6],但也有患儿在新生儿早期死亡,如本文资料枫糖尿症1例、单纯型甲基丙二酸血症2例、肉碱-酰基肉碱移位酶缺乏症2例。尽管已经进行了新生儿遗传代谢病筛查和早期诊断,这些患儿仍无法得到挽救,主要与疾病危重有关^[24-25]。但早期明确诊断,对精准治疗、遗传咨询和高危家庭再次妊娠时产前诊断仍具有重要意义。

阳性预测值和假阴性率是体现新生儿疾病筛查项目特异性及敏感性的关键指标。为了保持低假阴性率的同时,最大限度地降低假阳性率,需要不断优化筛查指标及其切值^[26]。美国Region 4 Stork(R4S)及Collaborative Laboratory Integrated Reports (CLIR)工具因可显著提高筛查阳性预测值被广泛使用^[27-28]。国内也有通过人工智能技术建立新生儿遗传代谢风险评估模型来辅助判断,从而降低假阳性率^[29]。同时,实验室也应该建立优化的筛查指标。筛查遗传代谢病主要指标明确,次要指标较多,尽管共识也列举了各疾病判断的主要指标及次要指标^[4],但实际工作中对于主要指标及次要指标在什么情况下应该判定为筛查阳性或阴性,相关工作人员仍然较困惑,这导致筛查阳性数受筛查人员主观判定因素影响较大。本文资料基于实验室已有阳性切值及临床医师综合判断得到筛查阳性报告,比较了以主要指标(可伴或不伴次要指标)为判断条件和同时满足主要指标及次要指标为判断条件下阳性预测值及假阴性病例的变化情况,结果显示优化后阳性预测值由4.5%提高至9.1%,除精氨酸血症外所有病种阳性预测值均有提高,未遗漏假阳性确诊病例,也未减少假阴性病例。精氨酸血症筛查阳性例数在筛查

指标优化前后未见变化,可能与该疾病在筛查指标优化前筛查假阳性数本身较少有关。筛查指标的优化精简了主要指标外的次要指标,可以为实际筛查工作提供更明确的指导。但值得注意的是,4例假阴性病例的瓜氨酸为13.5(8.9~28.3) $\mu\text{mol/L}$,尽管优化了筛查指标及阳性切值,确诊病例里仍不包含这4例假阴性病例。因此,对于某些疾病,为了保持筛查的特异性,减少不必要的召回,只能接受相对低的筛查敏感性^[30]。此外,本文资料中1例甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸血症患儿的主要指标丙酰肉碱正常,次要指标丙酰肉碱/乙酰肉碱轻度增高伴甲硫氨酸降低,若以主要指标阳性切值判定会遗漏。因此,新生儿遗传代谢病筛查存在一定的假阴性,未来可通过生化指标筛查结合基因筛查提高筛查效率^[31]。

综上所述,本文通过分析广州地区272 117名新生儿遗传代谢病的筛查结果和临床随访结局,初步了解了广州地区新生儿氨基酸代谢病、有机酸代谢病及脂肪酸氧化障碍的疾病谱、发病率及临床表型特征,并通过对筛查指标的优化,探讨提高串联质谱法筛查新生儿遗传代谢病的效率,以期科学管理遗传代谢病病例,减少新生儿出生缺陷提供有力的支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] LOEBER J G, PLATIS D, ZETTERSTRÖM R H, et al. Neonatal screening in europe revisited: an ISNS perspective on the current state and developments since 2010[J]. *Int J Neonatal Screen*, 2021, 7(1): 15.
- [2] OMBRONE D, GIOCALIERE E, FORNI G, et al. Expanded newborn screening by mass spectrometry: new tests, future perspectives[J]. *Mass Spectrom Rev*, 2016, 35(1): 71-84.
- [3] LINDNER M, GRAMER G, HAEGE G, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases - report of 10 years from South-West Germany [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2011, 6(1): 44.
- [4] 卫生部临床检验中心新生儿遗传代谢疾病筛查室间质量评价委员会.新生儿疾病串联质谱筛查技术专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(2): 89-97. Interlaboratory Quality Assessment Committee for Neonatal Genetic and Metabolic Diseases Screening, Clinical Laboratory Center, Ministry of Health. Expert consensus on tandem mass spectrometry screening for neonatal diseases [J]. *Chinese Journal of Labora-*

- tory Medicine**, 2019, 42(2): 89-97. (in Chinese)
- [5] 中华人民共和国卫生部. 新生儿疾病筛查技术规范(2010年版) [A/OL]. (2010-11-10) [2020-06-11]. <http://www.nhc.gov.cn/cmsresources/mohfybjysqwss/cmsrsdocument/doc10798.doc>. Ministry of Health of the People's Republic of China. Technical guide of newborn screening in China(2010)[A/OL]. (2010-11-10) [2020-06-11]. <http://www.nhc.gov.cn/cmsresources/mohfybjysqwss/cmsrsdocument/doc10798.doc>. (in Chinese)
- [6] 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.
HUANG Xinwen, YANG Jianbin, TONG Fan, et al. Screening for neonatal inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry and follow-up [J]. **Chinese Journal of Pediatrics**, 2011, 49(10): 765-770. (in Chinese)
- [7] 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, 欧明才, 江剑辉. 新生儿遗传代谢病筛查随访专家共识[J]. **中华医学遗传学杂志**, 2020, 37(4): 367-372.
Committee for Proficiency Testing, Neonatal Genetic Metabolic Disease Screening Center, National Health Commission of China, OU Mingcai, JIANG Jianhui. Expert consensus on the follow-up of newborn screening for neonatal genetic and metabolic diseases [J]. **Chinese Journal of Medical Genetics**, 2020, 37(4): 367-372. (in Chinese)
- [8] MESSINA M A, MELI C, RAUDINO F, et al. Expanded newborn screening using tandem mass spectrometry: seven years of experience in eastern sicily[J]. **Int J Neonatal Screen**, 2018, 4(2): 12.
- [9] CAMBRA CONEJERO A, MARTINEZ FIGUERAS L, ORTIZ TEMPRADO A, et al. Newborn screening program in the community of madrid: evaluation of positive cases[J/OL]. **Rev Esp Salud Publica**, 2020, 94:e202012185.
- [10] LIN Y, ZHANG W, CHEN Z, et al. Newborn screening and molecular features of patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Quanzhou, China[J]. **J Pediatr Endocrinol Metab**, 2021, 34(5): 649-652.
- [11] WANG T, MA J, ZHANG Q, et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in Suzhou, China: disease spectrum, prevalence, genetic characteristics in a Chinese population[J]. **Front Genet**, 2019, 10: 1052.
- [12] GUO K, ZHOU X, CHEN X, et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism and genetic characteristics in a Chinese population[J]. **Front Genet**, 2018, 9: 122.
- [13] 张晓刚, 杨建平, 阎亚琼, 等. 81 138 例新生儿遗传代谢病串联质谱筛查结果回顾性分析[J]. **中国医师杂志**, 2019, 21(7): 1081-1082.
ZHANG Xiaogang, YANG Jianping, YAN Yaqiong, et al. Retrospective analysis of the screening results of 81 138 newborns with genetic metabolic diseases by tandem mass spectrometry[J]. **Journal of Chinese Physician**, 2019, 21(7): 1081-1082. (in Chinese)
- [14] YANG N, GONG L F, ZHAO J Q, et al. Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Beijing[J]. **J Pediatr Endocrinol Metab**, 2020, 33(5): 639-645.
- [15] DENG K, ZHU J, YU E, et al. Incidence of inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry in China: a census of over seven million newborns between 2016 and 2017[J]. **J Med Screen**, 2021, 28(3): 223-229.
- [16] 黄永兰, 唐诚芳, 刘思迟, 等. 广州市原发性肉碱缺乏症新生儿筛查评估及SLC22A5基因变异谱特征[J]. **中华儿科杂志**, 2020, 58(6): 476-481.
HUANG Yonglan, TANG Chengfang, LIU Sichi, et al. Newborn screening for primary carnitine deficiency and variant spectrum of SLC22A5 gene in Guangzhou [J]. **Chinese Journal of Pediatrics**, 2020, 58(6): 476-481. (in Chinese)
- [17] LEE N C, TANG N L S, CHIEN Y H, et al. Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening[J]. **Mol Genet Metab**, 2010, 100(1): 46-50.
- [18] 马胜举, 赵德华, 马坤, 等. 河南省2013—2019年新生儿遗传代谢病筛查回顾性分析[J]. **检验医学与临床**, 2020, 17(14): 1965-1968.
MA Shengju, ZHAO Dehua, MA Kun, et al. Retrospective analysis on screening of neonates inherited metabolic diseases from 2013 to 2019 in Henan province[J]. **Laboratory Medicine and Clinic**, 2020, 17(14): 1965-1968. (in Chinese)
- [19] 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.
PEI Wei, LU Xianghua, TIAN Weibing, et al. Analysis of screening results of tandem mass spectrometry for neonatal genetic metabolic diseases in Weifang region [J]. **Chinese Pediatrics of Integrated Traditional and Western Medicine**, 2018, 10(5): 452-455. (in Chinese)
- [20] 唐诚芳, 李蓓, 蒋翔, 等. 广州市2007年至2016年新生儿高苯丙氨酸血症筛查结果及36例苯丙氨酸羟化酶缺乏症患者基因分析[J]. **中华围产医学杂志**, 2018, 21(5): 329-333.
TANG Chengfang, LI Bei, JIANG Xiang, et al. Screening for neonatal inborn errors of hyperphenylalanineemia in Guangzhou from 2007 to 2016 and genetic analysis of 36 children with phenylalanine hydroxylase deficiency [J]. **Chinese Journal of Perinatal Medicine**, 2018, 21(5):

- 329-333. (in Chinese)
- [21] 唐诚芳, 冯毅, 徐伟, 等. 广州市 Citrin 缺乏症新生儿筛查及 *SLC25A13* 基因变异分子流行病学特征[J]. **中华实用儿科临床杂志**, 2020, 35(11): 838-841.
- TANG Chengfang, FENG Yi, XU Wei, et al. Newborn screening for Citrin deficiency and molecular characteristics of *SLC25A13* variants in Guangzhou population [J]. **Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics**, 2020, 35(11): 838-841. (in Chinese)
- [22] 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]. **中华儿科杂志**, 2019, 57(10): 797-801.
- TANG Chengfang, LIU Sichi, FENG Yi, et al. Newborn screening program and blood amino acid profiling in early neonates with citrin deficiency[J]. **Chinese Journal of Pediatrics**, 2019, 57(10): 797-801. (in Chinese)
- [23] 黄新文, 张玉, 洪芳, 等. 浙江省新生儿氨基酸代谢疾病筛查及随访分析[J]. **浙江大学学报(医学版)**, 2017, 46(3): 233-239.
- HUANG Xinwen, ZHANG Yu, HONG Fang, et al. Screening for amino acid metabolic disorders of newborns in Zhejiang province: prevalence, outcome and follow-up [J]. **Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)**, 2017, 46(3): 233-239. (in Chinese)
- [24] TANG C, LIU S, WU M, et al. Clinical and molecular characteristics of carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: experience with six patients in Guangdong China[J]. **Clin Chim Acta**, 2019, 495: 476-480.
- [25] 康路路, 刘玉鹏, 沈鸣, 等. 314 例单纯型甲基丙二酸血症的临床表型和基因型研究[J]. **中华儿科杂志**, 2020, 58(6): 468-475.
- KANG Lulu, LIU Yupeng, SHEN Ming, et al. The phenotypes and genotypes in 314 patients with isolated methylmalonic academia [J]. **Chinese Journal of Pediatrics**, 2020, 58(6): 468-475. (in Chinese)
- [26] 封志纯, 张万巧. 遗传代谢病筛查诊断系统的现状及未来发展[J]. **中华围产医学杂志**, 2021, 24(2): 81-84.
- FENG Zhichun, ZHANG Wanqiao. Screening and diagnosis system for inherited metabolic diseases: present and future developments [J]. **Chinese Journal of Perinatal Medicine**, 2021, 24(2): 81-84. (in Chinese)
- [27] HALL P L, MARQUARDT G, MCHUGH D M S, et al. Postanalytical tools improve performance of newborn screening by tandem mass spectrometry[J]. **Genet Med**, 2014, 16(12): 889-895.
- [28] 张超, 胡真真, 杨建滨, 等. Region 4 Stork 系统在串联质谱新生儿极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症筛查中的应用[J]. **中华检验医学杂志**, 2020, 43(10): 978-983.
- ZHANG Chao, HU Zhenzhen, YANG Jianbin, et al. Application of Region 4 Stork system in the neonatal screening for very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency by tandem mass spectrometry [J]. **Chinese Journal of Laboratory Medicine**, 2020, 43(10): 978-983. (in Chinese)
- [29] 杨茹莱, 杨艳玲, 王挺, 等. 新生儿遗传代谢病人工智能疾病风险评估模型的建立及验证[J]. **中华儿科杂志**, 2021, 59(4): 286-293.
- YANG Rulai, YANG Yanling, WANG Ting, et al. Establishment of an auxiliary diagnosis system of newborn screening for inherited metabolic diseases based on artificial intelligence technology and a clinical trial [J]. **Chinese Journal of Pediatrics**, 2021, 59(4): 286-293. (in Chinese)
- [30] ESTRELLA J, WILCKEN B, CARPENTER K, et al. Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases[J]. **J Inherit Metab Dis**, 2014, 37(6): 881-887.
- [31] 应艳琴, 罗小平. 新生儿遗传代谢病筛查与基因诊断的现状与展望[J]. **中华围产医学杂志**, 2021, 24(2): 85-88.
- YING Yanqin, LUO Xiaoping. Screening and genetic diagnosis of neonatal inherited metabolic diseases: present and prospects [J]. **Chinese Journal of Perinatal Medicine**, 2021, 24(2): 85-88. (in Chinese)

[本文编辑 沈敏余方]