

2012~2014 年盐城地区新生儿遗传代谢病的筛查研究*

陆文英¹, 吴健², 刘连庚³, 秦劼^{2△} (1. 江苏省盐城市亭湖区人民医院检验科 224000; 2. 江苏省盐城市第一人民医院 224006; 3. 江苏省盐城市中医院检验科 224001)

【摘要】目的 探讨盐城市新生儿遗传代谢病的筛查状况及确诊病例的随访情况。通过串联质谱技术在盐城地区筛查新生儿遗传代谢病的发生率及确诊病例的随访情况。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月至 2014 年 6 月在盐城市第一人民医院、亭湖区人民医院及盐城市中医院新生儿科进行新生儿遗传代谢病筛查的 18 988 例新生儿的筛查结果; 利用串联质谱(MS/MS)、血液氨基酸谱和酯酰肉谱分析对筛查阳性患儿进行实验室检测并分析不同遗传代谢病的临床症状。**结果** 诊断出苯丙酮尿症(PKU)5 例、中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(MCAD)7 例, 丙酸血症(PA)6 例, 枫糖尿症(MSUD)4 例。**结论** 新生儿遗传代谢病的筛查有利于遗传代谢病患儿得到早期、准确的诊断及治疗。

【关键词】 串联质谱技术; 遗传代谢病; 新生儿筛查

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 05. 036 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)05-0669-02

我国于 1981 年开始启动新生儿遗传代谢病筛查, 并随着 1994 年 10 月《中华人民共和国母婴保健法》的颁布纳入了法制轨道, 但由于经济文化、管理水平和地理环境存在很大的差异, 我国新生儿遗传代谢病筛查模式不一, 各地进展不平衡^[1]。该类疾病临床少见, 个体差异性大, 且大多数缺乏特异性症状和体征, 诊断较困难。随着串联质谱(MS/MS)技术的发展及项目的开展, 越来越多的新生儿遗传代谢病能得到早期的明确诊断^[2-4]。盐城市从 2004 年开始启动新生儿遗传代谢病筛查, 起步较晚。2012 年 1 月至 2014 年 6 月盐城市第一人民医院、亭湖区人民医院及盐城市中医院实验室对 18 988 例新生儿进行了遗传代谢病筛查, 确诊了 22 例阳性患儿^[5-6]。本研究通过分析筛查结果并观察阳性患儿的临床诊断及治疗情况, 探讨盐城市新生儿遗传代谢病的筛查状况。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月至 2014 年 6 月于盐城市第一人民医院、亭湖区人民医院及盐城市中医院进行新生儿遗传代谢病筛查的新生儿 18 988 例, 其中 2012 年 1~12 月参加新生儿遗传代谢病筛查 5 500 例, 占同期这 3 所医院出生新生儿总数的 29.0%(5 500/18 965); 2013 年 1~12 月参加新生儿遗传代谢病筛查 7 808 例, 占同期这 3 所医院出生新生儿总数的 48.0%(7 808/16 266); 2014 年 1~6 月参加新生儿遗传代谢病筛查 5 680 例, 占同期这 3 所医院出生新生儿总数的 79.0%(5 680/7 190)。

1.2 方法 对遗传代谢病确诊患儿进行一系列常规检查。由南京金城研究所提供设备及 MS/MS 技术支持, 采用 API 2000 型和 API 4000 型串联质谱仪(美国生物应用系统公司)分析检测新生儿出生 24~48 h 或 48~72 h 的干血滤纸片(DBS)标本。从 DBS 标本打孔取下血斑标本置于 96 孔板中, 加入同位素内标, 以甲醇液萃取, 盐酸正丁醇衍生化后进行 MS/MS 分析。

1.3 统计学处理 采用 Excel 进行数据处理, 计数资料以千分率表示。

2 结果

2.1 新生儿遗传代谢病筛查情况 18 988 例新生儿中确诊遗传代谢病患儿 22 例, 阳性率为 1.16%; 其中男 12 例、女 10 例; 年龄 14 d 至 3 岁; 病程 2~16 d; 3 例患儿有家族遗传史; 苯丙酮尿症(PKU)5 例, 约占所有筛查患儿的 0.26%, 中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(MCAD)7 例, 约占 0.37%, 丙酸血症(PA)

6 例, 约占 0.32%, 枫糖尿症(MSUD)4 例, 约占 0.21%。

2.2 遗传代谢病患儿的临床表现 5 例 PKU 患儿年龄 14 d 至 2 岁, 男 4 例、女 1 例, 病程 3~7 d; 7 例 MCAD 患儿年龄 10 个月至 3 岁, 男 3 例、女 4 例, 病程 2 d; 6 例 PA 患儿年龄 2 个月至 2 岁, 男 2 例、女 4 例, 病程 16 d; 4 例 MSUD 患儿年龄 1 个月至 1 岁, 男 3 例、女 1 例, 病程 3 d。所有患儿均出现发育落后、呕吐、意识障碍、呼吸异常、肌张力低下等临床表现; 除 MCAD 和 MSUD 患儿, 均出现惊厥。

2.3 遗传代谢病患儿的实验室辅助检查情况 实验室辅助检查结果显示, 本研究 4 种遗传代谢病患儿均呈现尿酮阴性, 血氨升高, 血气分析均显示代谢性酸中毒; 血常规检查显示 PA 患儿的血红蛋白(Hb)降低, 其余 3 种遗传代谢病患儿血常规均正常; 血生化检查显示 PKU 及 MCAD 患儿出现异常, PA 及 MSUD 患儿均正常。

2.4 遗传代谢病患儿的 MS/MS 检测情况 对 PKU 患儿杂合子苯丙氨酸(Phe)的浓度及 Phe/酪氨酸(Tyr)比值均升高; MCAD 患儿辛酰肉碱(C8)浓度增高; PA 患儿丙酰肉碱(C3)浓度升高; MSUD 患儿亮氨酸(Leu)、缬氨酸(Val)浓度增高, Leu/Phe 比值明显增高。

2.5 遗传代谢病患儿的临床疗效 经过综合性治疗及处理, 11 例患儿病情好转后出院, 10 例患儿经过基础处理后转到南京儿童医院, 1 例 MSUD 患儿死亡。

3 讨论

儿童遗传代谢病种类达百余种, 临床表现复杂, 可出现持续性呕吐、腹泻、黄疸消退延迟、喂养困难、发育落后、智力低下、电解质紊乱、呼吸困难、惊厥、血小板和中性粒细胞减少等症状。该类疾病危害大, 诊断较为困难, 需通过特殊的生化分析进行确诊。近年来, 利用 MS/MS 技术对遗传代谢病进行的研究使不断完善对该类疾病的认识成为可能^[7]。

PKU、MCAD、PA 及 MSUD 均为常染色体隐性遗传疾病^[8-10]。PKU 主要造成苯丙氨酸代谢异常, 患儿主要表现为智力低下、癫痫发作、尿臭等症状。本研究筛查的 PKU 患儿是由苯丙氨酸羟化酶辅酶缺乏引起的血苯丙氨酸的升高, 称为四氢生物蝶呤缺乏症(BH4D); 以 MS/MS 技术测定 DBS 中 PKU 杂合子 Phe 的浓度和 Phe/Tyr 值均高于正常值。MCAD 患者的主要症状表现为呕吐、嗜睡、昏迷、血氨增高、肝功能异常、发育落后及语言障碍; 急性期患者肝脏有大量脂肪淤积, 积聚的酰基化合物碳链愈长患者越快发生脑昏迷。本研究筛查

* 基金项目: 江苏省盐城市科技项目(YK2013008)。△ 通讯作者, E-mail: piaoxue1982717@sina.com。

的 PKU 患儿经 MS/MS 技术检测提示其 C8 浓度升高。PA 的缺陷酶主要为丙酰辅酶 A 羧化酶,可致丙酸及其代谢产物前体异常蓄积。本研究筛查的 PA 患儿临床表现为呕吐、纳差、抽搐、呼吸困难、意识障碍、严重代谢性酸中毒、高氨血症,其 MS/MS 技术检测提示 C3 增高。MUSD 的缺陷酶为支链酮酸脱羧酶。本研究筛查的 MUSD 患儿有纳差、呕吐、呼吸浅促、循环障碍、肌张力低下、意识障碍、高氨血症、低血糖及严重代谢性酸中毒等症状。MS/MS 技术测定 DBS 中血 Leu、Val 浓度及 Leu/Phe 比值均明显增高。

虽然盐城市新生儿遗传代谢病筛查起步晚,但盐城地区出生人口总数位居江苏省第二。2012 年 1 月至 2014 年 6 月 3 所医院两年半的筛查总量将近 2 万,筛查量从 2012 年的 5 500 例增至 2014 年的近 12 000 例,筛查率从 2012 年的 29.0% 上升至 2014 年的 79.0%,但与实际需求相比仍有很大的差距。由于 MS/MS 技术在临床上得到越来越多的应用,使遗传代谢病患者的筛查和诊断更为方便,同时提高了临床医生对该类疾病的认识,更好地避免误诊或漏诊的出现。因此,应及时对疑似患儿进行血氨检测、血氨基酸分析及乳清酸等相关检查,以明确诊断。

综上所述,在临床工作中,需警惕出现无明确原因呕吐、意识障碍、呼吸异常、惊厥、代谢性酸中毒、呼吸性碱中毒、智力低下及高氨血症等症状的危重儿童,考虑遗传代谢病的可能性。此外,进一步宣传新生儿遗传代谢病筛查的必要性,以便在全市范围内推广,以确保遗传代谢病患者能够得到早期、准确的诊断及治疗。

参考文献

[1] Han LS, Ye J, Qiu WJ, et al. Selective screening for inborn errors of metabolism on clinical patients using tandem mass spectrometry in China: a four-year report[J]. J

Inherit Metab Dis, 2007, 30(4): 507-514.

- [2] Chakrapani A, Cleary MA, Wraith JE. Detection of inborn errors of metabolism in the newborn [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal, 2001, 84(3): 205-210.
- [3] Nissenkorn A, Michelson M, Ben-Zeev B, et al. Inborn errors of metabolism: a cause of abnormal brain development [J]. Neurology, 2001, 56(10): 1265-1272.
- [4] Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in north Carolina: 1997-2005 [J]. J Inherit Metab Dis, 2006, 29(1): 76-85.
- [5] 宋茂媛, 刘长云. 串联质谱分析在潍坊地区遗传代谢病诊治中的应用 [J]. 辽宁医学院学报, 2012, 33(1): 47.
- [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.
- [7] Kuhara T. Diagnosis and monitoring of inborn errors of metabolism using urease-pretreatment of urine, isotope dilution, and gas chromatography-mass spectrometry [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2002, 781(1/2): 497-517.
- [8] 岳冬梅, 吴红梅, 马红梅, 等. 丙酸血症 1 例 [J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(20): 1549.
- [9] 程宪, 黄玉春. 新生儿枫糖尿症 1 例 [J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(1): 41.
- [10] 杨楠, 韩连书, 叶军, 等. 枫糖尿病患儿临床表现及质谱检测结果分析 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(40): 2839.

(收稿日期: 2014-07-21 修回日期: 2014-10-18)

(上接第 668 页)

手术部位的敏感性,尤其是在呼吸道内行手术,患者术后常诉鼻腔和咽部疼痛剧烈、难以忍受,增加了患者的心理负担和痛苦,而且疼痛也会影响患者的术后康复和生活质量^[5-6]。因此,如何有效地预防耳鼻喉慢性感染术后的疼痛问题一直是临床研究关注的焦点之一。

传统的非甾体类消炎镇痛药是非特异性的环氧化酶 (COX) 抑制剂,患者口服后可能会发生各种不良反应,主要包括头痛、眩晕、肝损害、胃肠道不适、粒细胞减少等。在药物代谢动力学方面,口服药物经消化道吸收后,需经肠肝循环代谢,血液中的药物浓度降低,从而缩短了药物的镇痛持续时间,影响药物的镇痛效果。消炎痛栓经直肠内给药,直肠周围血供丰富,药物吸收后直接进入血液循环,因此具有吸收快、作用迅速等特点。有研究显示,消炎痛栓经直肠给药后 1 h 左右,血药浓度达到高峰,4 h 后逐渐下降,其中 50%~70% 的药物不通过肝脏而直接进入体循环^[7]。因此,血药浓度高于经口服给药的药浓度,镇痛作用时间长,无明显消化道不良反应,对肝脏的毒性作用也相应减轻^[8]。本研究术前 1 h 经直肠预防性给予消炎痛栓,在开始手术时,患者体内的血药浓度达到最高,且手术后可以在较长时间维持较高的血药浓度,从而有利于术后镇痛。本研究结果显示,耳鼻喉慢性感染手术前预防性给予消炎痛栓镇痛,可明显提高镇痛有效率,降低疼痛程度,减少术后曲马多的用量,且无明显不良反应。

综上所述,术前预防性给予消炎痛栓对耳鼻喉慢性感染术后镇痛具有良好的效果,其镇痛效果明显优于单纯术后给药,且术后对镇痛药物的需求量更少,未发生与手术和药物相关的

不良反应,对促进伤口愈合和提高患者的生活质量具有重要意义,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 阎玉矿, 刘辉, 李德宁, 等. 耳鼻喉科感染的临床分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 19(6): 870-872.
- [2] 林姣. 消炎痛栓直肠给药对腹腔镜胆囊切除术后镇痛的效果观察 [J]. 当代护士: 学术版, 2012, 12(8): 46-48.
- [3] 陈刚. 12 例耳鼻喉急性感染及术后疼痛的临床治疗观察 [J]. 吉林医学, 2014, 35(6): 1159.
- [4] 蒋杏丽. 耳鼻喉急性感染以及术后疼痛的临床治疗 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(34): 372.
- [5] 翟存华. 耳鼻喉外科术后感染影响因素分析 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(2): 74-76.
- [6] 齐鹤立. 老年耳鼻喉手术患者术后急性感染现状及手术后疼痛的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(19): 4322-4323.
- [7] 桂雄斌, 何颖, 张阳德, 等. 耳鼻喉急性感染及术后疼痛的临床治疗分析 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(19): 424-425.
- [8] Vora N, Eunson PD, Tallur KK, et al. P250 central nervous system (CNS) complications of ear nose throat (ENI) infections-case series [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2009, 13(1): 99-102.

(收稿日期: 2014-07-06 修回日期: 2014-10-28)