·出生缺陷筛查与遗传诊断·

黔西北地区新生儿遗传代谢病筛查及基因变异谱分析

陈文高[1]，蔡雨欣[2]，彭丹[1]，陈利[1]，李守群[1]，王娟[1]，杨汝堪[1]，余朝文[2]

1. 毕节市妇幼保健院检验科，贵州 毕节 551700；2. 重庆医科大学附属儿童医院临床分子医学检测中心/新生儿疾病筛查中心，国家儿童健康与疾病临床医学研究中心，儿童发育疾病研究教育部重点实验室，儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室

摘 要：目的 探讨黔西北地区新生儿遗传代谢病(IMD)筛查的实施效果及基因突变谱特征，了解该地区遗传代谢病发病特点，为新生儿出生缺陷的早期诊断与干预提供依据。**方法** 回顾性分析 2023 年 9 月—2024 年 9 月黔西北毕节市下辖的 8 个县(区)46 078 例新生儿的筛查资料，采用串联质谱技术检测干血片氨基酸、酰基肉碱等代谢物，定量分析 33 种 IMD，检测结果阳性新生儿，经基因诊断予以确定或排除。统计筛查阳性率、患病率，分析致病突变分布特征。**结果** 46 078 例新生儿中，270 例筛查阳性，筛查阳性率 0.59%；249 例完成基因诊断，确诊 26 例，总体检出率为 0.56‰，其中高苯丙氨酸血症 7 例，短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 7 例，2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症 6 例，高甲硫氨酸血症 5 例，希特林蛋白缺乏症 1 例。26 例患儿共检出 6 个基因 22 种变异，本研究报道新变异 1 例(*MAT1A* c.680dup：p.Arg228GlnfsTer38)，发现潜在热点 *ACADS* 变异 2 例。**结论** 黔西北地区遗传代谢病总体检出率较高，以高苯丙氨酸血症、短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症、2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症为主，存在民族聚集现象。建议将上述高发疾病纳入本地筛查重点，加强民族聚集区的基因诊断与遗传咨询，持续监测新发及热点变异，优化出生缺陷防控策略。

关键词： 新生儿疾病筛查；遗传代谢病；出生缺陷；串联质谱；基因诊断

中图分类号：R179 **文献标识码：**A **文章编号：**1008-6579(2026)11-1196-07 doi:10.11852/zgetbjzz2026-0028

Newborn screening for inherited metabolic diseases and genetic variant spectrum analysis in northwestern Guizhou, China

CHEN Wengao[1], CAI Yuxin[2], PENG Dan[1], CHEN Li[1], LI Shouqun[1], WANG Juan[1], YANG Rukan[1], YU Chaowen[2]

1. Department of Clinical Laboratory, Bijie Maternal and Child Health Care Hospital, Bijie, Guizhou 551700, China; 2. Clinical Molecular Medicine Center/Newborn Screening Center, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity

Corresponding authors: YANG Rukan, E-mail: 1368200605@qq.com; YU Chaowen, E-mail: jeff-771@163.com

Abstract: Objective To investigate the implementation effect of newborn screening for inherited metabolic diseases (IMDs) in Northwestern Guizhou, and to characterize the genetic mutation spectrum, so as to understand the regional epidemiological features and provide evidence for early diagnosis and intervention of birth defects. **Methods** This retrospective study included 46 078 newborns screened in eight counties or districts of Bijie in northwestern Guizhou between September 2023 and September 2024. Dried blood spot amino acids and acylcarnitines were analyzed by tandem mass spectrometry to screen for 33 IMDs. Screen-positive newborns were recalled for repeat testing and genetic diagnosis. The screen-positive rate, genetically confirmed case detection rate, and pathogenic variant distribution were analyzed. **Results** Among 46 078 neonates screened by MS/MS, 270 cases were positive, yielding a positive rate of 0.59%. Genetic testing was completed in 249 newborns, and 26 were confirmed to have IMDs, yielding an overall detection rate of 0.56‰. The confirmed disorders comprised hyperphenylalaninemia ($n=7$), short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency ($n=7$), 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency ($n=6$), hypermethioninemia ($n=5$), and citrin deficiency ($n=1$). Twenty-two variants in six genes were identified, including a novel *MAT1A* frameshift variant[c.680dup (p.Arg228GlnfsTer38)]

基金项目：重庆市科技局面上项目(cstc2021jcyj-msxmX0003)；重庆市科卫联合面上项目(2025MSXM031)；毕节市科学技术项目(毕科联合[2022]8 号)

作者简介：陈文高(1974—)，男，副主任技师，本科学历，主要研究方向为检验医学。

通信作者：杨汝堪，E-mail：1368200605@qq.com；余朝文，E-mail：jeff-771@163.com

and two candidate recurrent *ACADS* variants. **Conclusions** The detection rate of IMD in northwestern Guizhou is relatively high. Hyperphenylalaninemia, short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, and 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency are the most frequently identified disorders, and evidence of ethnic clustering is observed. These disorders should be prioritized in local newborn screening programs. Genetic diagnosis and counseling should be strengthened in areas with ethnically clustered populations, while surveillance of newly identified and recurrent variants should be continued to optimize birth-defect prevention and control strategies.

Keywords: newborn screening; inherited metabolic diseases; birth defects; tandem mass spectrometry; gene diagnosis

遗传代谢病(inherited metabolic disease, IMD)是由基因突变导致酶、受体及载体等功能缺陷,进而引发以代谢异常为特征的一类疾病[1]。此类疾病通常为常染色体隐性遗传,少部分为常染色体显性、伴 X 连锁或线粒体遗传等。IMD 临床表现多样,包括发育落后、低血糖、高氨血症、智力障碍及神经系统异常等,对新生儿的生长发育产生严重影响[2-3]。采用快速、简便方法对新生儿进行 IMD 筛查,实现早发现、早治疗,是保障儿童体格及智力正常发育的重要措施[4]。

液相色谱串联质谱技术(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)可同时对多指标、多病种进行高通量检测,为 IMD 早期防控提供了技术支持[5-6]。但受地域差异、民族分布及人群迁徙等因素影响,不同地区新生儿 IMD 的患病率、主要病种以及基因突变类型存在一定差异,这就要求各地区应制定本地化的 IMD 筛查、诊断及预后管理策略,以实现对新生儿 IMD 的针对性防控,并为确诊患者提供专业化、个体化的医疗资源[7]。黔西北地区是贵州多民族聚集地和欠发达地区,了解该地区新生儿 IMD 发病特点及基因突变特征,将有助于指导 IMD 的早期防控。本研究对黔西北新生儿 IMD 筛查数据及基因突变特征进行分析,现报道如下。

1　对象和方法

1.1　一般资料　回顾性分析 2023 年 9 月—2024 年 9 月黔西北毕节市下辖的七星关区、大方县、威宁县、黔西市、织金县、纳雍县、金沙县、赫章县 8 个县(区)助产机构出生并进行新生儿 IMD 筛查的 46 078例新生儿临床资料,其中男性 24 679 例,女性 21 399 例,初次采血时间为出生后 48h～20 天,中位数日龄 4(3,4)d。纳入标准:1)活产新生儿;2)获取新生儿家属知情同意;3)完成 IMD 初筛及召回复查流程。排除标准:1)因先天性缺陷或其他原因无法接受筛查的新生儿;2)初筛样本采集质量不合格,且未重采血的新生儿。本研究获得毕节市妇幼保健院伦理委员会批准(批准号:2025-041)。

1.2　标本采集　根据我国《新生儿疾病筛查技术规范》及《新生儿采血技术规范》要求,入组新生儿于出生时间≥48h,经充足哺乳后,采集足跟血制备滤纸干血片[8-9]。合格的滤纸干血片样本为:1)血斑个数≥3 个,每个血斑直径大于 8mm;2)血滴自然渗透,滤纸正反面血斑一致;3)血斑无污染;4)血斑无渗血环;5)完整的血片信息记录。检查合格的样本用自封口袋密封,置于 4℃冰箱中,备用。初次采集不合格的样本,经重新采血合格后仍可纳入。初筛阳性的新生儿需召回复查,再次采集样本后复测。

1.3　质谱筛查　采用 LC-MS/MS(Waters xevo TQD,沃特世科技上海有限公司)及非衍生化多种氨基酸、琥珀酰丙酮和肉碱测定试剂盒(英盛生物,山东)对滤纸干血片中多种氨基酸、游离肉碱及酰基肉碱进行测定,用于多种 IMD 筛查。检测时经手动打孔器打孔后,将采集获得的血斑样本(3.2mm)置于 96 孔聚丙烯板中;向每孔中加入含内标的甲醇溶液 100μL,并用封口膜封闭,45℃下连续震荡 45min;吸取 75μL 萃取液,将其转入新的 96 孔板中,密封后上机检测。本方法共检测指标 92 项,筛查 33 种 IMD[10]。结果判定根据不同疾病对应的生物标志物,参照推荐的参考值,检测结果高于或低于切值为阳性[10-11]。

1.4　基因诊断　质谱筛查阳性的新生儿,采集静脉血,通过高通量测序(next-generation sequencing technology, NGS)对相关致病基因进行序列变异分析,发现潜在致病突变时,对其父母相应位点进行一代测序(sanger sequencing)验证。本研究中 NGS 测序包覆盖 620 个致病基因,诊断 606 种遗传代谢病及亚型。参考基因组序列为 GRCh38/hg38,所有突变命名参考 HGVS 标准命名规则[12],使用 OMIM、ClinVar 和 Human Gene Mutation Database 等数据库进行变异注释。

1.5　阳性患儿随访　经基因确诊或疑似确诊的 IMD 新生儿均接受定期随访,监测异常指标的变化情况,随访时间为 2～7 个月,末次随访截至 2025 年

8 月 31 日。达到治疗指征的患者，给予特定饮食治疗，结合口服药物替代疗法，定期复查血液氨基酸、酰基肉碱等指标，并适时调整治疗方案。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理，计数资料以率(%)表示，计量资料采用 M(P_{25}，P_{75})表示。

2 结 果

2.1 遗传代谢病筛查情况 46 078 例新生儿经初筛、重采血复查共筛出可疑阳性新生儿 270 例，筛查阳性率 0.59%(270/46 078)；基因检测共召回 249 例，最终确诊氨基酸代谢障碍 13 例，脂肪酸氧化障碍 13 例，共计 26 例，总体检出率 0.56‰(26/46 078)，阳性预测值为 10.44%(26/249)；其中 21 例筛查阳性患儿因家属拒绝接受基因诊断而最终未明确诊断；已有数据显示，黔西北 8 个区县新生儿中，纳雍县和黔西市 IMD 检出率最高，分别达 1.47‰和 1.20‰；金沙县 2 076 例新生儿中，未检出 IMD 患儿。见表 1、图 1。

表 1 2023 年 9 月—2024 年 9 月黔西北地区新生儿遗传代谢病患病情况

Tab. 1 Prevalence of inherited metabolic disorders among newborns in northwestern Guizhou from September 2023 to September 2024

地区	活产数	筛查数	筛查阳性数	召回诊断人数	确诊人数		检出率(‰)
					氨基酸代谢病	脂肪酸氧化障碍	
七星关区	22 236	11 752	53	49	1	3	0.34
大方县	6 254	3 537	19	18	1	1	0.57
威宁县	14 936	10 217	72	68	2	0	0.20
黔西市	7 614	5 001	28	26	2	4	1.20
织金县	9 150	6 112	37	32	2	1	0.49
纳雍县	7 903	4 757	46	43	3	4	1.47
金沙县	4 740	2 076	3	3	0	0	0.00
赫章县	6 889	2 626	12	10	2	0	0.76
合计	79 722	46 078	270	249	13	13	0.56

注：筛查阳性数指初筛及召回复查均为阳性的人数；召回诊断人数指筛查阳性、接受了基因诊断的人数；检出率＝确诊人数/该县(区)筛查人数×1 000‰。

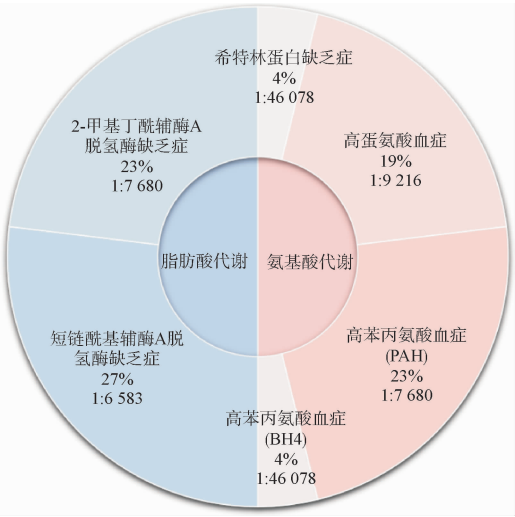


图 1 黔西北地区新生儿 IMD 的构成比和检出率

Fig. 1 Composition and detection rate of neonatal IMD in northwestern Guizhou

2.2 确诊遗传代谢病的基因型特征 26 例患者中共检出 6 个基因、22 种不同变异。见表 2。5 例高甲硫氨酸血症新生儿均为 *MAT1A* 基因单位点杂合突变携带者，其中氨基酸置换变异 3 种；碱基重复导致移码突变 1 例(*MAT1A* c.680dup：p.Arg228GlnfsTer38)，为首次报道；*MAT1A* c.769G＞A：p.Gly257Arg 在 2 名无亲缘关系的新生儿中被发现。6 例 2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症新生儿均为 *ACADSB* c.1165A＞G：p.Met389Val 纯合突变，且均为苗族，提示存在民族聚集现象。7 例短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症新生儿均为 *ACADS* 基因复合杂合突变患儿，检出的 4 种突变均为氨基酸置换变异，且存在 2 个热点变异 *ACADS* c.1195C＞T：p.Arg399Trp、*ACADS* c.625G＞A：p.Gly209Ser。6 例苯丙氨酸羟化酶(phenylalanine hydroxylase，PAH)缺乏型高苯丙氨酸血症新生儿中，5 例为复合杂合突变，1 例为纯合突变；检出氨基酸置换变异 7 种，缺失突变 2 种，剪切突变 1 种；1 例四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin，BH4)缺乏型高苯丙氨酸血症新生儿为 *PTS* c.259C＞T：p.Pro87Ser 纯合突变患儿。

2.3 确诊遗传代谢病的随访情况 所有确诊患者定期随访，监测主要代谢指标，必要时接受饮食控制或药物治疗。见表 3。高甲硫氨酸血症新生儿出生后 1～6 月随访，携带者 n01 血液 Met 及 Met/Phe

表 2　26 例 IMD 患者基因变异信息

Tab. 2　Genes and variation information of the 26 IMD patients

序号	民族	疾病名称	致病基因	核苷酸改变	氨基酸变化	杂合/纯合	遗传方式	致病性评级	变异来源
n01	汉族	高甲硫氨酸血症	*MAT1A*	c.755T>C	p.Ile252Thr	杂合	AD、AR	疑似致病	母亲
n02	彝族	高甲硫氨酸血症	*MAT1A*	c.680dup	p.Arg228GlnfsTer38	杂合	AD、AR	致病	父亲
n03	彝族	高甲硫氨酸血症	*MAT1A*	c.1070C>T	p.Pro357Leu	杂合	AD、AR	疑似致病	父亲
n04	彝族	高甲硫氨酸血症	*MAT1A*	c.769G>A	p.Gly257Arg	杂合	AD、AR	致病	母亲
n05	苗族	高甲硫氨酸血症	*MAT1A*	c.769G>A	p.Gly257Arg	杂合	AD、AR	致病	父亲
n06	苗族	2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症	*ACADSB*	c.1165A>G	p.Met389Val	纯合	AR	致病	父母
n07	苗族	2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症	*ACADSB*	c.1165A>G	p.Met389Val	纯合	AR	致病	父母
n08	苗族	2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症	*ACADSB*	c.1165A>G	p.Met389Val	纯合	AR	致病	父母
n09	苗族	2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症	*ACADSB*	c.1165A>G	p.Met389Val	纯合	AR	致病	父母
n10	苗族	2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症	*ACADSB*	c.1165A>G	p.Met389Val	纯合	AR	致病	父母
n11	苗族	2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症	*ACADSB*	c.1165A>G	p.Met389Val	纯合	AR	致病	父母
n12	彝族	短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	*ACADS*	c.1031A>G	p.Glu344Gly	杂合	AR	致病	母亲
			ACADS	c.625G>A	p.Gly209Ser	杂合	AR	不确定	父亲
n13	苗族	短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	*ACADS*	c.1148G>A	p.Arg383His	杂合	AR	不确定	父亲
			ACADS	c.625G>A	p.Gly209Ser	杂合	AR	不确定	母亲
n14	苗族	短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	*ACADS*	c.1195C>T	p.Arg399Trp	杂合	AR	致病	母亲
			ACADS	c.625G>A	p.Gly209Ser	杂合	AR	不确定	父亲
n15	汉族	短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	*ACADS*	c.1195C>T	p.Arg399Trp	杂合	AR	致病	父亲
			ACADS	c.625G>A	p.Gly209Ser	杂合	AR	不确定	母亲
n16	彝族	短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	*ACADS*	c.1195C>T	p.Arg399Trp	杂合	AR	致病	父亲
			ACADS	c.625G>A	p.Gly209Ser	杂合	AR	不确定	母亲
n17	汉族	短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	*ACADS*	c.1031A>G	p.Glu344Gly	杂合	AR	致病	父亲
			ACADS	c.625G>A	p.Gly209Ser	杂合	AR	不确定	母亲
n18	汉族	短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	*ACADS*	c.1195C>T	p.Arg399Trp	杂合	AR	致病	母亲
			ACADS	c.625G>A	p.Gly209Ser	杂合	AR	不确定	父亲
n19	汉族	希特林蛋白缺乏症	SLC25A13	c.852_855del	p.Met285ProfsTer2	杂合	AR	致病	母亲
			SLC25A13	c.1048G>A	p.Asp350Asn	杂合	AR	致病	父亲
n20	布依族	高苯丙氨酸血症	*PAH*	c.442-1G>C	p.?	杂合	AR	致病	父亲
		（苯丙氨酸羟化酶缺乏）	*PAH*	c.1174T>A	p.Phe392Ile	杂合	AR	致病	母亲
n21	蒙古族	高苯丙氨酸血症	*PAH*	c.611A>G	p.Tyr204-GLn235delinsSer	杂合	AR	致病	父亲
		（苯丙氨酸羟化酶缺乏）	*PAH*	c.910C>A	p.GLn304Lys	杂合	AR	可能致病	母亲
n22	苗族	高苯丙氨酸血症	*PAH*	c.1301C>A	p.Ala434Asp	杂合	AR	致病	父亲
		（苯丙氨酸羟化酶缺乏）	*PAH*	c.1334G>T	p.Cys445phe	杂合	AR	不确定	母亲
n23	汉族	高苯丙氨酸血症（苯丙氨酸羟化酶缺乏）	*PAH*	c.1033G>A	p.Ala345Thr	纯合	AR	致病	父母
n24	汉族	高苯丙氨酸血症	*PAH*	c.1301C>A	p.Ala434Asp	杂合	AR	致病	父亲
		（苯丙氨酸羟化酶缺乏）	*PAH*	c.1123C>G	p.Gln375Glu	杂合	AR	致病	母亲
n25	穿青人	高苯丙氨酸血症	*PAH*	c.208-210del	p.Ser70del	杂合	AR	致病	父亲
		（苯丙氨酸羟化酶缺乏）	*PAH*	c.1162G>A	p.Val338Met	杂合	AR	致病	母亲
n26	汉族	高苯丙氨酸血症（四氢生物喋呤缺乏）	*PTS*	c.259C>T	p.Pro87Ser	纯合	AR	致病	父母

注：基因组参考序列为 GRCh38/hg38；转录组序列具体为 *MAT1A*（NM_000429.3）；*ACADSB*（NM_001609.4）；*ACADS*（NM_000017.4）；*SLC25A13*（NM_014251.3）；*PAH*（NM_000277.3）；*PTS*（NM_000317.3）；变异致病性评级参考采用美国医学遗传学与基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics，ACMG）和分子病理学协会（Association for Molecular Pathology，AMP）联合制定的遗传变异分类标准与指南。

水平正常，携带者 n02、n04、n05 血液 Met 及 Met/Phe 水平仍轻度升高，5 例均未表现出临床症状，失访 1 例。2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症新生儿出生后 2～7 月随访，患者 n06 血液 C5 及 C5/C3 水平正常，患者 n07～n11 血液 C5 及 C5/C3 水平升高，6 例患者尚未表现出临床症状。短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症新生儿出生后 2～4 月随访，7 例患者（n12～n18）存在血液 C4、C4/C3 或尿液乙基丙二酸水平异常，至随访时未表现出临床症状。7 例高苯丙氨酸血症患者中有 3 例（n21，n23，n25）血液 Phe 浓度大于 360μmol/L，符合治疗指征[13]，3 例均为 PAH 型患者，接受低苯丙氨酸饮食治疗，1 例（n26）初检血 Phe 浓度过高，及时给予饮食治疗，后确诊为 BH4 型，改为口服 BH4 药物治疗；其他 3 例患者（n20、n22、n24）血液 Phe 浓度轻度升高，接受随访监测。1 例希特林蛋白缺乏症患者（n19）接受无乳

糖、富含中链甘油三酯特殊配方奶饮食，联合熊去氧胆酸及左卡尼汀药物治疗，至 2 月龄时，肝功能及胆汁淤积症状好转，后长期随访治疗。

表 3 26 例 IMD 患者异常指标随访情况

Tab. 3 Follow-up of abnormal indicators in the 26 IMD patients

序号	出生日期	性别	初筛结果		复查结果		确诊后随访	
			日龄	主要指标及检测值	周龄	主要指标及检测值	月龄	主要指标及检测值
n01	2024.1.11	男	3	Met:63.82, Met/Phe:1.31	6	Met:24.45, Met/Phe:0.48	6	Met:15.79, Met/Phe:0.41
n02	2024.1.20	女	4	Met:61.75, Met/Phe:1.12	4	Met:75.86, Met/Phe:1.15	1	Met:72.21, Met/Phe:1.72
n03	2024.5.5	女	4	Met:66.43, Met/Phe:1.40	4	Met:68.60, Met/Phe:2.19		
n04	2024.5.11	女	3	Met:64.97, Met/Phe:1.11	3	Met:89.93, Met/Phe:1.56	2	Met:73.54, Met/Phe:1.61
n05	2024.6.14	女	3	Met:98.84, Met/Phe:1.22	3	Met:73.40, Met/Phe:1.05	2	Met:62.51, Met/Phe:1.32
n06	2024.4.25	男	3	C5:0.55, C5/C0:0.03, C5/C2:0.03, C5/C3:0.24	2	C5:1.96, C5/C0:0.05, C5/C2:0.11, C5/C3:1.31	3	C5:0.31, C5/C0:0.01, C5/C2:0.01, C5/C3:0.20
n07	2024.5.19	男	3	C5:0.52, C5/C0:0.03, C5/C2:0.04, C5/C3:0.31	2	C5:0.70, C5/C0:0.08, C5/C2:0.04, C5/C3:0.79	2	C5:0.67, C5/C0:0.35, C5/C2:0.01, C5/C3:0.35
n08	2024.6.9	女	10	C5:0.65, C5/C0:0.03, C5/C2:0.04, C5/C3:0.60	4	C5:0.61, C5/C0:0.04 C5/C2:0.04, C5/C3:0.77	2	C5:0.55, C5/C0:0.03, C5/C2:0.04, C5/C3:0.53
n09	2024.6.11	女	3	C5:0.58, C5/C0:0.02, C5/C2:0.02, C5/C3:0.22	3	C5:1.65, C5/C0:0.04, C5/C2:0.15, C5/C3:1.53	2	C5:1.45, C5/C0:0.02, C5/C2:0.04, C5/C3:0.44
n10	2024.8.21	女	3	C5:0.54, C5/C0:0.03, C5/C2:0.02, C5/C3:0.35	2	C5:0.50, C5/C0:0.02, C5/C2:0.06, C5/C3:0.86	7	C5:0.58, C5/C2:0.02, C5/C3:0.66,
n11	2024.8.16	女	17	C5:2.66, C5/C0:0.06, C5/C2:0.09, C5/C3:1.36	4	C5:2.32, C5/C0:0.05, C5/C2:0.13, C5/C3:1.93	3	C5:2.37, C5/C0:0.04, C5/C2:0.12, C5/C3:0.40
n12	2023.12.17	男	8	C4:0.59, C4/C3:0.53	6	C4:0.58, C4/C3:0.43	2	C4:0.87, C4/C3:0.58,
n13	2023.12.25	男	3	C4:0.78, C4/C3:0.32	6	C4:0.59, C4/C3:0.21	2	C4:0.53, C4/C3:0.22
n14	2024.3.6	男	3	C4:0.67, C4/C3:0.24	2	C4:0.61, C4/C3:0.17	2	C4:0.62, C4/C3:0.22
n15	2024.6.7	女	3	C4:0.80, C4/C3:0.45	2	C4:0.57, C4/C3:0.57	4	C4:0.72, C4/C3:0.58
n16	2024.6.30	男	3	C4:0.82, C4/C3:0.25	3	C4:0.52, C4/C3:0.58	2	C4:0.44, C4/C3:0.31
n17	2024.7.24	女	3	C4:0.88, C4/C3:0.41	2	C4:0.53, C4/C3:0.59	2	C4:0.56, C4/C3:0.52
n18	2024.8.06	男	4	C4:0.88, C4/C3:0.32	2	C4:0.68, C4/C3:0.43	2	C4:0.52, C4/C3:0.14
n19	2024.4.10	女	3	Met:71.39, Phe:311.68, Cit:387.38, Arg:30.20	2	Met:105.63, Phe:188.07, Cit:318.41, Arg:84.33	2	Met: 368.38, Phe: 188.11, Cit:277.62, Arg:106.55
n20	2024.7.23	男	11	Phe:138.66, Phe/Tyr:3.71	2	Phe:139.28, Phe/Tyr:1.75	3	Phe:224.64, Phe/Tyr:3.58
n21	2024.7.01	男	3	Phe:636.10, Phe/Tyr:8.55	3	Phe:1 790.52, Phe/Tyr:30.21	2	Phe:1 312.84, Phe/Tyr:16.88
n22	2024.6.14	男	3	Phe:189.35, Phe/Tyr:1.71	3	Phe:175.73, Phe/Tyr:6.96	2	Phe:157.32, Phe/Tyr:2.97
n23	2024.7.20	女	3	Phe:447.22, Phe/Tyr:13.66	2	Phe:1 948.32, Phe/Tyr:35.89	4	Phe:1 264.62, Phe/Tyr:28.59
n24	2024.5.20	女	3	Phe:128.69, Phe/Tyr:2.41	2	Phe:138.24, Phe/Tyr:1.47	7	Phe:150.09, Phe/Tyr:2.13
n25	2024.3.12	男	3	Phe:355.71, Phe/Tyr:6.98	4	Phe:575.04, Phe/Tyr:9.45	2	Phe:553.08, Phe/Tyr:8.30
n26	2023.11.8	男	3	Phe:1 077.76, Phe/Tyr:12.45	4	Phe:224.83, Phe/Tyr:8.32	3	Phe:278.48, Phe/Tyr:3.67

注：甲硫氨酸(methionine, Met)，游离肉碱(free carnitine, C0)，乙酰肉碱(acetylcarnitine, C2)，丙酰肉碱(propionylcarnitine, C3)，丁酰肉碱/异丁酰肉碱(butyrylcarnitine/isobutyrylcarnitine, C4)，2-甲基丁酰肉碱(2-methylbutyrylcarnitine, C5)，瓜氨酸(citrulline, Cit)、苯丙氨酸(phenylalanine, Phe)、精氨酸(arginine, Arg)，单位为 μmol/L，指标比值无单位。

3 讨 论

3.1 黔西北遗传代谢病总体状况 我国地域广阔，不同地区 IMD 发病特点存在差异。西安地区高苯丙氨酸血症发病率较高[14]，济南地区甲基丙二酸血症比较常见[15]，广州地区原发性肉碱缺乏症发病率较高[16]。本研究对黔西北 8 个地区 46 078 例新生儿足跟血样本进行氨基酸、酰基肉碱、游离肉碱等代谢物检测，分析 33 种遗传代谢病的生物标志物，筛查阳性的新生儿经基因诊断，共确诊 IMD 患儿 26 例，其中高苯丙氨酸血症 7 例、短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 7 例、2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症 6 例、高甲硫氨酸血症 5 例、希特林蛋白缺乏症 1 例，总体检出率为 0.56‰。确诊的病种中，高苯丙氨酸血症、短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症检出率最高，约 1∶7 000，较部分文献报道高，提示可能存在地区差异，是黔西北地区需关注的 IMD 病种[17-18]。

3.2 高甲硫氨酸血症基因型与表型关联性 高甲硫氨酸血症又称蛋氨酸腺苷转移酶缺乏症，是一种罕见的遗传代谢病，可通过常染色体显性或隐性的

方式传递[19]。本研究中检测到 5 名新生儿携带 *MAT1A* 基因突变，均为单位点杂合，突变致病性评级为致病或疑似致病，其中 *MAT1A* c.769G＞A：p.Gly257Arg 疑似为中国人群热点突变之一，*MAT1A* c.680dup：p.Arg228GlnfsTer38 为新发现的突变。5 例携带者出生时血液 Met 及 Met/Phe 仅轻度升高，随访至出生后最长 6 个月，未表现出发育异常，这与 Tong 等[20]的报道结果一致，即 *MAT1A* 基因单位点变异引起的高甲硫氨酸血症临床症状较轻，也间接支持了该基因隐性双位点杂合及纯合突变病例表型较重的报道，提示该病发病机制的复杂性。

3.3　2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症的民族特征　黔西北是苗族人群聚居地，本研究中确诊的 6 例 2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症新生儿，均为苗族，携带 *ACADSB* c.1165A＞G：p.Met389 Val 热点变异，再次证明 *ACADSB* c.1165A＞G 突变是苗族人群高度流行的变异[18]。根据 ACMG 指南、ClinVar 及 HGMD 数据库分析，该变异为致病性变异，随访至出生后最长 7 个月，确诊病例除存在血液 C5、C5/C2 及 C5/C3 轻度升高外，均未发现发育落后等相关临床症状，这与已有报道的结果一致，提示与该位点相关的临床表型可能需要更长时间的持续随访[21]。

3.4　短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症表型多样性　7 例短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症新生儿均携带 *ACADS* 基因复合杂合变异，且存在热点变异 *ACADS* c.1195C＞T：p.Arg399Trp 和 c.625G＞A：p.Gly209Ser。*ACADS* c.625G＞A：p.Gly209Ser 疑似为易感性变异，在正常人群中亦有约 26.7％的携带率，当该位点复合同基因另外一个突变时，可致病。研究发现 *ACADS* c.625G＞A：p.Gly209Ser 纯合突变或复合杂合突变患者中，有 69％伴有乙基丙二酸尿，14％为表型正常的个体[22]。此外，*ACADS* c.625G＞A：p.Gly209Ser 纯合突变患儿血液 C4 间歇性升高，伴有 C5、C8、C10、C10：1 持续升高，以及尿液乙基丙二酸与甲基琥珀酸升高[23]。本研究中确诊的 7 例短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症新生儿，3 例（n12，n16，n18）尿液乙基丙二酸升高，随访至最长 4 月龄，未出现临床症状，这与文献报道的通过新生儿筛查确诊的患者早期多数无症状的结果一致，提示该病患者临床症状的多样性[24-25]。

3.5　高苯丙氨酸血症随访管理　本研究确诊高苯丙氨酸血症患儿 7 例，总体检出率 0.15‰，高于重庆、江西等其他南方省市新生儿疾病筛查的报道数据[26-27]，提示该病具有潜在的地域性，黔西北可能是该病高发地区。确诊患儿中，3 例为经典 PAH 型患者，出生时血液 Phe 显著升高，达到临床治疗指征，及时给予低苯丙氨酸饮食治疗；1 例 BH4 缺乏症患者口服替代药物治疗，Phe 浓度恢复至可接受范围；其余 3 例轻度高苯丙氨酸血症患儿血 Phe 浓度仅轻度升高，接受常规随访监测；所有患者至随访时均无发育落后相关临床症状，提示新生儿早期筛查和干预可能有助于风险控制，但仍需长期随访验证。

综上所述，黔西北地区是潜在的遗传代谢病高发区域，综合检出率达 0.56‰；高苯丙氨酸血症、短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症、2-甲基丁酰甘氨酸尿症是该地区检出率较高的疾病，且存在民族聚集现象；研究证实 *ACADSB* c.1165A＞G：p.Met389Val 是苗族人群携带率较高的变异，且可能存在热点变异 *ACADS* c.1195C＞T：p.Arg399Trp、*ACADS* c.625G＞A：p.Gly209Ser；本研究结果为黔西北地区制定本地化 IMD 筛查、诊断及预后管理策略提供了科学依据；同时，由于受限于筛查覆盖率低、随访周期短、不同民族人口组成基数差异大等因素，本研究将来还需扩大新生儿筛查覆盖率并进行长期随访后予以验证。

利益冲突声明　本文不存在利益冲突

数据可用性声明　本研究论文中已完整呈现核心实验结果、统计分析数据及关键图表，可支撑研究结论的验证和解释；检验报告、基因检测结果等原始数据因涉及参与者隐私保护、伦理限制及法律约束等原因，无法公开共享。经脱敏处理后的数据可根据合理请求，向作者陈文高（邮箱 13721502226@163.com）申请获取。申请人须通过伦理委员会审批，签署数据使用协议。

参考文献

[1] Ijaz A，Abbas S，Shabbir M，et al. Inherited metabolic disorders：Presentation，clinical types，laboratory diagnosis and genetic markers[J]. Orphanet J Rare Dis，2025，20(1)：422.

[2] 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. 新生儿筛查遗传代谢病诊治规范专家共识[J]. 中华新生儿科杂志，2023，38(7)：385-394.
The Group of Newborn Screening，Society of Birth Defects Prevention and Control，Chinese Preventive Medicine Association. Consensus on diagnosis and treatment of inherited metabolic diseases by newborn screening[J]. Chin J Neonatol，2023，38(7)：385-394.(in Chinese)

[3] 张会婷，杨艳玲. 新生儿筛查是防控出生缺陷的防火墙[J]. 中华全科医师杂志，2023，22(5)：456-462.
Zhang HT，Yang YL. Newborn screening is crucial for prevention and control of birth defects[J]. Chin J Gen Pract，2023，22(5)：456-462.(in Chinese)

[4] 丁洁，张婷，韩新儒，等. 2015—2022 年嘉兴市基于串联质谱技术新生儿遗传代谢病筛查及确诊患儿基因变异谱分析

[J]. 中国儿童保健杂志, 2025, 33(6): 664-670.
Ding J, Zhang T, Han XR, et al. Screening results of inborn errors of metabolism based on tandem mass spectrometry and gene variation spectrum analysis of confirmed children in Jiaxing City from 2015 to 2022[J]. Chin J Child Health Care, 2025, 33(6): 664-670. (in Chinese)

[5] 胡勤, 何艺, 韦懿. 新生儿遗传代谢病串联质谱筛查影响因素和基因检测结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(10): 1891-1895.

[6] Tan J, Chen D, Chang R, et al. Tandem mass spectrometry screening for inborn errors of metabolism in newborns and high-risk infants insouthern China: Disease spectrum and genetic characteristics in a Chinese population[J]. Front Genet, 2021, 12: 631688.

[7] 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.
Yang RL, Shu Q. Management of positive screening and confirmed patients with neonatal genetic metabolic diseases[J]. Chin J Pract Pediatr, 2023, 38(7): 513-516. (in Chinese)

[8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.《新生儿疾病筛查技术规范(2010 年版)》[EB/OL]. (2010-11-10)[2026-01-02]. https://www.nhc.gov.cn/wjw/c100175/201012/f9005a3ba04140898b4c333aebad0a46.shtml

[9] 国家卫健委临床检验中心新生儿疾病筛查室间质量评价委员会. 新生儿疾病筛查滤纸血片采集和递送及保存专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(10): 836-840.

[10] 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, 北京医院国家老年医学中心卫生部临床检验中心/北京市临床检验工程技术研究中心. 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.

[11] 王维鹏, 邹琳, 王治国. 新生儿疾病筛查与产前诊断实验室管理[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.

[12] den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update[J]. Hum Mutant, 2016, 37(6): 564-569.

[13] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组, 中华医学会儿科学分会临床营养学组, 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. 苯丙氨酸羟化酶缺乏症饮食治疗与营养管理共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(6): 405-409.
The Group of Newborn Screening, Society of Birth Defects Prevention and Control, Chinese Preventive Medicine Association; the Group of Clinical Nutrition, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Committee of Clinical Biochemistry and Genetics, Society of Medical Genetics, Chinese Medical Doctor Association, et al. Consensus statement on dietary treatment and nutritional management for phenylalanine hydroxylase deficiency[J]. Chin J Pediatr, 2019, 57(6): 405-409. (in Chinese)

[14] 张瑞雪, 宋成荣, 张言, 等. 串联质谱联合二代测序技术在陕西地区遗传代谢病诊断中的应用[J]. 国际遗传学杂志, 2020, 43(6): 317-323.
Zhang RX, Song CR, Zhang Y, et al. Application of tandem mass spectrometry combined with next generation sequencing in the diagnosis of inborn errors of metabolism in Shanxi Province[J]. Int J Genet, 2020, 43(6): 317-323. (in Chinese)

[15] 李育霖, 孙萌, 李盼盼, 等. 新生儿甲基丙二酸血症生化筛查与基因筛查结果分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(1): 54-59.
Li YL, Sun M, Li PP, et al. Analysis of biochemical and genetic screening results for neonatal methylmalonic acidemia[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2023, 38(1): 54-59. (in Chinese)

[16] 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法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.
Tang CF, Tan MY, Xie T, et al. Screening for neonatal inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry in Guangzhou[J]. J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50(4): 463-471. (in Chinese)

[17] 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.
Gu XF, Han LS, Yu YG. Current status and prospects of screening for newborn hereditary metabolic disease[J]. J Rare Dis, 2022, 1(1): 13-19. (in Chinese)

[18] Xiao G, Feng Z, Xu C, et al. 206 977 newborn screening results reveal the ethnic differences in the spectrum of inborn errors of metabolism in Huaihua, China[J]. Front Genet, 2024, 15: 1387423.

[19] Hübner V, Hannibal L, Janzen N, et al. Methionine adenosyltransferase Ⅰ/Ⅲ deficiency detected by newborn screening[J]. Genes, 2022, 13(7): 1163.

[20] Tong F, Zhang Y, Chen C, et al. Long-term prognosis of 35 patients with methionine adenosyltransferase deficiency based on newborn screening in China[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 10: 1059680.

[21] Lin Y, Lin C, Zheng Z, et al. Large-scale newborn screening for organic acidemias in Quanzhou, China: A 10-year retrospective observational study[J]. Sci Rep, 2025, 15: 30592.

[22] Wolfe L, Jethva R, Oglesbee D, et al. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency[M]. Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, 1993-2026. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63582/.

[23] Lin Y, Gao H, Lin C, et al. Biochemical, clinical, and genetic characteristics of short/branched chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Chinese patients by newborn screening[J]. Front Genet, 2019, 10: 802.

[24] Adhikari AN, Currier RJ, Tang H, et al. Genomic analysis of historical cases with positive newborn screens for short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency shows that a validated second-tier biochemical test can replace future sequencing[J]. Int J Neonatal Screen, 2020, 6(2): 41.

[25] Breilyn MS, Kenny EE, Abul-Husn NS. Diverse and unselected adults with clinically relevant ACADS variants lack evidence of metabolic disease[J]. Mol Genet Metab, 2023, 138(1): 106971.

[26] 陈敏, 尹一帆, 刘浩, 等. 重庆市新生儿脂肪酸氧化代谢病筛查及确诊患儿随访分析[J]. 浙江大学学报(医学版), 2022, 51(3): 290-297.
Chen M, Yin YF, Liu H, et al. Screening for newborn fatty acid oxidation disorders in Chongqing and the follow-up of confirmed children[J]. J Zhejiang Univ(Med Sci), 2022, 51(3): 290-297. (in Chinese)

[27] 王欣荣, 刘艳秋, 官慧珍, 等. 126 111 例新生儿串联质谱遗传代谢病筛查结果及基因突变情况分析[J]. 江西医药, 2022, 57(7): 707-710.

收稿日期:2026-01-07 **修回日期**:2026-08-21 **本文编辑**:李少闻