

• 临床研究 •

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

丁洁^{1*}, 张婷^{2*}, 韩新儒¹, 刘惠娟¹, 张莺¹, 戴艳¹, 李晶¹, 杨茹莱²

1. 嘉兴市妇幼保健院儿童保健科, 浙江 嘉兴 314001; 2. 浙江大学医学院附属儿童医院遗传与代谢科, 浙江 杭州 310052

摘要: **目的** 采用串联质谱(MSMS)技术筛查遗传代谢病情况并进行分析,明确嘉兴市遗传代谢病流行病学特点及基因变异谱,为预防新生儿出生缺陷提供科学依据。**方法** 对嘉兴市 2015 年 1 月—2022 年 12 月出生的新生儿取足跟血采用 MSMS 法进行初筛,初筛阳性者予以召回复查并进行生化和基因检测,结合临床表现明确诊断,回顾性分析其发病率及基因变异。**结果** 2015—2022 年全市活产新生儿为 376 649 名,总筛查人数 375 562 名,采用 MSMS 法筛查 328 660 名,平均筛查率为 87.26%且逐年上升。确诊氨基酸代谢障碍(AAD)、脂肪酸 β 氧化障碍(FAOD)、有机酸代谢障碍(OAD)三大类疾病患儿 85 例,总发病率为 1/3 867。高苯丙氨酸血症、原发性肉碱缺乏症和甲基丙二酸血症分别为 AAD、FAOD 和 OAD 中最常见的病种,发病率分别为 1/14 290、1/21 911 和 1/54 777。基因分析共发现 90 种基因变异,最常见为 PAH 基因的 c. 728G>A、c. 1068C>A 和 c. 721C>T 变异,ACADSB 基因的 c. 1165G>A 变异,SLC22A5 基因的 c. 1400C>G、c. 51C>G 变异和 SLC25A13 基因的 c. 615+5G>A 变异。**结论** 嘉兴市实现了对新生儿遗传代谢病的早期筛查和诊治,明确了该类疾病的发病率和基因变异谱,对加强出生缺陷防控、提高出生人口质量具有重大意义。

关键词: 串联质谱技术; 新生儿; 遗传代谢病; 基因变异谱

中图分类号: R179

文献标识码: A

文章编号: 1008-6579(2025)06-0664-07

doi: 10. 11852/zgetbjzz2024-1139

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

DING Jie^{1*}, ZHANG Ting^{2*}, HAN Xinru¹, LIU Huijuan¹, ZHANG Ying¹, DAI Yan¹, LI Jing¹, YANG Rulai²

1. Department of Child Health, Jiaxing Maternal and Child Health Care Hospital, Jiaxing, Zhejiang 314001, China;

2. Genetics & Metabolism Department of Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310052, China

Corresponding authors: LI Jing, E-mail: 8242649@qq.com; YANG Rulai, E-mail: chsczx@zju.edu.cn

Abstract: **Objective** To analyze the profile of inborn errors of metabolism (IEM) using tandem mass spectrometry (MSMS) screening, and to clarify the epidemiological characteristics and genetic variant spectrum in Jiaxing City, in order to provide a scientific basis for the prevention of neonatal birth defects. **Methods** Heel blood samples from newborns born in Jiaxing City between January 2015 and December 2022 were initially screened by MSMS. Positive cases were recalled for retesting, followed by biochemical and genetic analyses. Diagnoses were confirmed based on clinical manifestations, and the incidence rates and genetic variants were retrospectively analyzed. **Results** Among 376 649 live births during the study period, 375 562 neonates were screened, with 328 660 undergoing MSMS screening (average screening rate: 87.26%, increasing annually). A total of 85 cases were diagnosed with amino acid disorders (AADs), fatty acid oxidation disorders (FAOD), or organic acid disorders (OAD), yielding an overall incidence of 1/3 867. Hyperphenylalaninemia, primary carnitine deficiency, and methylmalonic acidemia were the most prevalent conditions in AADs, FAODs, and OADs, with incidences of 1/14 290, 1/21 911, and 1/54 777, respectively. Genetic analysis identified 90 pathogenic variants, with the most frequent being PAH c. 728G>A, c. 1068C>A, and c. 721C>T; ACADSB c. 1165G>A; SLC22A5 c. 1400C>G and c. 51C>G; and SLC25A13 c. 615+5G>A. **Conclusions** This study clarifies the incidence and genetic variant spectrum

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2703401)**作者简介:**丁洁(1986—),女,本科学历,主治医师,主要研究方向为新生儿疾病筛查管理及儿童生长发育;张婷(1988—),女,硕士学位,副主任医师,主要研究方向为遗传代谢病的分子诊断。**通信作者:**李晶, E-mail: 8242649@qq.com; 杨茹莱, E-mail: chsczx@zju.edu.cn

注: * 共同第一作者。

of neonatal IEM in the region, enabling early screening, diagnosis, and intervention in Jiaxing City. These findings are critical for strengthening birth defect prevention and improving neonatal health outcomes.

Keywords: tandem mass spectrometry; newborn; inborn errors of metabolism; gene variation spectrum

遗传代谢病 (inborn errors of metabolism, IEM) 是指由基因突变导致相关酶、受体、载体等蛋白功能缺陷,引起体内代谢紊乱,从而影响儿童生长发育甚至导致死亡的一组疾病,绝大多数为单基因遗传罕见病^[1]。据研究, IEM 的全球发病率约为 1/1 964^[2],可能表现为非特异性症状,如呕吐、癫痫和呼吸窘迫,与许多其他疾病重叠,如败血症、脑出血和脑炎等^[3],使得早期诊断存在困难。串联质谱 (tandem mass spectrometry, MSMS) 是目前应用最广泛的新生儿筛查技术之一,可一次对几十种代谢物质同时进行检测,从而分析氨基酸代谢障碍、有机酸代谢障碍和脂肪酸 β 氧化代谢障碍等 40 多种遗传代谢病。嘉兴市自 2015 年开始新生儿遗传代谢病 MSMS 筛查,覆盖率逐年提高,现对新生儿遗传代谢病筛查情况进行分析,将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 所有数据均来自于 2015 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 31 日在嘉兴市活产新生儿在监护人知情同意后,进行 MSMS 法遗传代谢病筛查的 328 660 名新生儿筛查及确诊患儿资料。

1.2 方法

1.2.1 采用回顾性数据 对本市 2015—2022 年 MSMS 法筛查相关数据,包括筛查率,氨基酸代谢障碍 (amino acid disorders, AAD)、脂肪酸 β 氧化障碍 (fatty acid oxidation disorders, FAOD)、有机酸代谢障碍 (organic acid disorders, OAD) 三大类疾病发病率及基因变异等指标分析。

1.2.2 筛查标本的采集和递送 根据我国《新生儿疾病筛查技术规范》要求^[4]对出生后 48h~7d 的新生儿采足跟血 3 滴于干滤纸卡片上制成干血斑,经

冷链通道递送至新生儿疾病筛查中心实验室,采用 MSMS 法检测干滤纸血片的血中氨基酸、游离肉碱和酰基肉碱水平。

1.2.3 筛查阳性判断及召回 参照 MSMS 法疾病特异性指标及质控^[5-6]进行筛查,检测指标高于或低于截断值为初筛阳性。通过电话及信息平台以短信形式通知新生儿监护人,及时召回可疑患儿确诊、治疗。

1.2.4 基因检测 采集筛查阳性者的外周血样或滤纸干血片,用 QiagenBloodDNA minikit 试剂盒 (德国 Qiagen 公司) 提取基因组 DNA,采用靶向捕获技术对 138 个基因外显子及侧翼序列进行检测 (HiSeq2500 平台),主要采用 GATK 软件进行测序数据分析,利用 ClinVar、人类基因突变数据库 (Human Gene Mutation Database, HGMD) 等筛选已知的致病变异。采用 SIFT、Polyphen 及 Mutation-Taster 等软件预测错义变异的功能,使用 SpliceAI 和 dbSNV 等预测剪切位点的影响,并基于 GnomAD 等人群数据库排除在正常人群中具有较高频率的变异。依据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南对每个变异进行致病性分类。对候选变异进行父母 Sanger 测序验证。

2 结果

2.1 2015—2022 年嘉兴市新生儿遗传代谢病总体筛查情况 2015—2022 年全市活产新生儿为 376 649 名,总筛查人数 375 562 名,采用 MSMS 法筛查 328 660 名,平均筛查率为 87.26%,MSMS 法占总筛查人数的 87.51%,且逐年上升。近年来筛查情况见表 1。

表 1 2015—2022 年嘉兴市新生儿遗传代谢病筛查情况
Tab. 1 Screening of inborn errors of metabolism in Jiaxing City from 2015 to 2022

年份	活产新生儿数	总筛查人数	筛查率 (%)	MSMS 法筛查人数	MSMS 法筛查率 (%)	MSMS 法占总筛查比 (%)
2015	52 026	51 985	99.92	22 051	42.38	42.42
2016	54 342	53 669	98.76	41 473	76.32	77.28
2017	70 677	70 476	99.72	65 729	93.00	93.26
2018	48 116	48 050	99.86	48 029	99.82	99.96
2019	46 971	46 887	99.82	46 884	99.81	99.99
2020	38 060	38 052	99.98	38 052	99.98	100.00
2021	33 811	33 804	99.98	33 803	99.98	100.00
2022	32 646	32 639	99.98	32 639	99.98	100.00
合计	376 649	375 562	99.71	328 660	87.26	87.51

2.2 嘉兴市串联质谱法筛查确诊的遗传代谢病
全市使用串联质谱法确诊 17 个病种,其中 AAD 7 种、FAOD 5 种、OAD 5 种。在确诊的 AAD 患儿中,苯丙酮尿症/四氢生物喋呤缺乏症(phenylketonuria/tetrahydrobiotrexate deficiency,PKU/BH4D)最多见(23/39),发病率为 1/14 290; FAOD 中,以原发性肉碱缺乏症(primary carnitine deficiency,PCD)患儿最多(15/27),发病率为 1/21 911;甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia,MMA)在 OAD 中占比最高(6/19),发病率为 1/54 777。见表 2。

表 2 2015—2022 年嘉兴市 MSMS 法确诊的遗传代谢病
Tab. 2 Inborn errors of metabolism diagnosed by MSMS method in Jiaxing City from 2015 to 2022

疾病名称	确诊数	发病率
氨基酸代谢障碍	39	1/8 427
高苯丙氨酸血症	23	1/14 290
枫糖尿症	1	1/328 660
瓜氨酸血症 I 型	2	1/164 330
希特林蛋白缺乏症	7	1/46 951
高胱氨酸尿症	1	1/328 660
高甲硫氨酸血症	4	1/82 165
高脯氨酸血症	1	1/328 660
脂肪酸 β 氧化障碍	27	1/12 173
原发性肉碱缺乏症	15	1/21 911
肉碱棕榈酰转移酶 I 缺乏症	1	1/328 660
短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	5	1/65 732
极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	2	1/164 330
多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	4	1/82 165
有机酸代谢障碍	19	1/17 298
戊二酸血症 I 型	1	1/328 660
3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症	3	1/109 553
甲基丙二酸血症	6	1/54 777
丙酸血症	4	1/82 165
2-甲基丁酰甘氨酸尿症	5	1/65 732
合计	85	1/3 867

2.3 新生儿遗传代谢病的基因检测结果 在 AAD 中,苯丙酮尿症共有 15 种变异被发现,变异数 35 个,占 AAD 总变异数的 52.24%。在 PAH 基因变异中 c.728G>A 频率最高,占 28.57%(10/35),其次是 c.721C>T, c.1068C>A 和 c.770G>T。PTS 基因中高频变异依次为 c.84-291A>G、c.259C>T、c.317 C>T 和 c.379C>T。希特林蛋白缺乏症共 7 种变异被发现,变异数 12 个,占 AAD 总变异数的 17.91%。SLC25A13 基因以 c.615+5G>A 最为常见,占 33.33%(4/12),其次为 c.852_855del,占 25.00%(3/12)。高甲硫氨酸血症的致病基因 MAT1A 变异检出率最高的为 c.895C>T (28.57%,2/7)(其中 1 名患儿为纯合变异)。见表 3。

在 FAOD 中,原发性肉碱缺乏症共有 9 种变异被发现,变异数 27 个,占总变异数的 57.45%,其中母源性 PCD 1 例。SLC22A5 基因变异以 c.1400C>G 和 c.51C>G 最为常见,分别为 40.74%(11/27)和 29.63%(8/27)(其中 1 名患儿为纯合变异)。短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症患儿 ACADS 基因热点变异为 c.1031A>G(25.00%,2/8)。见表 4。

在 OAD 中,MMACHC 基因变异,c.609G>A 和 c.482G>A 频率最高,各占 25.00%(2/8)。2-甲基丁酰甘氨酸尿症患者 ACADSB 基因热点变异为 c.1165G>A,3 名患儿为纯合变异,占 60.00%(6/10)。丙酸血症患儿 PCCA 基因热点变异为 c.2002G>A,占 25.00%(2/8)。见表 5。

表 3 氨基酸代谢障碍确诊患儿基因检测结果

Tab. 3 Genetic test results of children diagnosed with amino acid disorders

疾病	基因	数量	核苷酸改变	氨基酸改变	致病性	比例(%)
苯丙酮尿症	PAH	35				
		10	c.728G>A	p. R261Q	P	28.57
		4	c.1068C>A	p. Y356 *	P	11.43
		4	c.721C>T	p. R241C	P	11.43
		3	c.770G>T	p. G257V	P	8.57
		2	c.442-1G>A	/	P	5.71
		2	c.611A>G	p. Y204C	P	5.71
		2	Exon4-7del	/	P	5.71
		1	c.1242C>A	p. Y414 *	P	2.86
		1	c.1289T>C	/	LP	2.86
		1	c.320A>G	H107R	VUS	2.86
		1	c.331C>T	p. R111 *	p	2.86
		1	c.498C>G	p. Y166 *	P	2.86
		1	c.707-1G>A	/	VUS	2.86
		1	c.721C>G	p. R241C	P	2.86
		1	c.764T>G	/	VUS	2.86
希特林蛋白缺乏症	SLC25A13	12				
		4	c.615+5G>A	/	P	33.33
		3	c.852_855del	p. R284fs *	P	25.00
		1	c.1177+1G>A	/	P	8.33

续表

疾病	基因	数量	核苷酸改变	氨基酸改变	致病性	比例(%)
高甲硫氨酸血症	MAT1A	1	c. 1638_1660dup	p. A554Gfs * 17	P	8. 33
		1	c. 289C>T	p. Q97 *	P	8. 33
		1	c. 392C>T	p. S131L	VUS	8. 33
		1	c. 550C>T	p. R184 *	P	8. 33
		7				
		2	c. 895C>T	p. R299	P	28. 57
		1	c. 943C>T	p. L315F	VUS	14. 29
		1	c. 181A>C	p. K61Q	VUS	14. 29
四氢生物蝶呤缺乏症	PTS	1	c. 772dupG	p. D258Gfs * 8	P	14. 29
		1	c. 776C>T	p. A259V	P	14. 29
		1	c. 791G>A	p. R264H	P	14. 29
		6				
		3	c. 84-291A>G	/	P	50. 00
		1	c. 259>T	p. P87S	P	16. 67
		1	c. 317C>T	p. T106M	P	16. 67
		1	c. 379C>T	p. L127F	P	16. 67
瓜氨酸血症 I 型	ASS1	4				
		1	c. 919C>T	p. R307C	LP	25. 00
		1	Exon13-16del	/	P	25. 00
		1	c. 151G>A	p. A51T	VUS	25. 00
枫糖尿病	DBT	1	c. 256C>T	p. R86C	LP	25. 00
		2				
		1	c. 500del	p. K167Rfs * 22	P	50. 00
		1	c. 1264dup	p. A422Gfs * 6	P	50. 00
高胱氨酸尿症	CBS	1				
		1	c. 1597_1598inG	p. V533Gfs *	LP	100. 00

注:LP 为疑似致病性变异;P 为致病性变异;VUS 为临床意义未明变异。

表 4 脂肪酸 β 氧化障碍确诊患儿基因检测结果

Tab. 4 Genetic test results of children diagnosed with fatty acid oxidation disorders

疾病	基因	数量	核苷酸改变	氨基酸改变	致病性	比例(%)
原发性肉碱缺乏症	SLC22A5	27				
		11	c. 1400C>G	p. S467C	P	40. 74
		8	c. 51C>G	p. F17L	P	29. 63
		2	c. 338G>A	p. C113Y	P	7. 41
		1	c. 1536C>T	p. S512S	VUS	3. 70
		1	c. 1229G>A	p. G410D	VUS	3. 70
		1	c. 394-1G>T	/	LP	3. 70
		1	c. 695C>T	p. T232M	P	3. 70
		1	c. 95A>G	p. N32S	P	3. 70
		1	c. 1451-1G>C	/	LP	3. 70
短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	ACADS	8				
		2	c. 1031A>G	p. E344G	P	25. 00
		1	c. 529T>C	p. W177R	P	12. 50
		1	c. 1130C>T	p. P377L	P	12. 50
		1	c. 1186G>A	p. E396K	LP	12. 50
		1	c. 1210G>A	p. P377L	P	12. 50
		1	c. 973C>T	p. R325W	VUS	12. 50
		1	c. 989G>A	p. R330H	P	12. 50
多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	ACAD8	6				
		2	c. 1000C>T	p. R334C	LP	33. 33
		1	c. 1157A>G	p. Q386R	VUS	16. 67
		1	c. 235C>G	p. R79G	VUS	16. 67
		1	c. 259G>A	p. G87R	VUS	16. 67
		1	c. 286G>A	p. G96S	VUS	16. 67
极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	ACADVL	4				
		1	c. 1532G>A	p. R522Q	P	25. 00
		1	c. 562G>A	p. G188S	LP	25. 00
		1	c. 1280G>A	p. W427 *	LP	25. 00
		1	c. 1505T>A	p. L502Q	VUS	25. 00
肉碱棕榈酰转移酶 I 缺乏症	CPT1A	2				
		1	c. 577delC	p. M194 *	LP	50. 00
		1	c. 740C>T	p. P247L	VUS	50. 00

注:LP 为疑似致病性变异;P 为致病性变异;VUS 为临床意义未明变异。

表 5 有机酸代谢障碍确诊患儿基因检测结果
Tab. 5 Genetic test results of children diagnosed with organic acid disorders

疾病	基因	数量	核苷酸改变	氨基酸改变	致病性	比例(%)
2-甲基丁酰甘氨酸尿症	ACADSB	10				
		6	c. 1165G>A	p. M389V	P	60.00
		2	c. 275C>G	p. S92 *	P	20.00
		1	c. 655G>A	p. V219M	LP	10.00
		1	923G>A	p. C308Y	VUS	10.00
甲基丙二酸血症	MMACHC	8				
		2	c. 482G>A	p. R161Q	P	25.00
		2	c. 609G>A	p. W203 *	P	25.00
		1	c. 277-5_301delinsAGTAG	/	P	12.50
		1	c. 331C>T	p. R111 *	P	12.50
		1	c. 481C>T	p. R161 *	P	12.50
		1	c. 567dupT	p. 1190Yfs * 12	P	12.50
丙酸血症	PCCA	8				
		2	c. 2002G>A	p. G668R	P	25.00
		1	c. 1118T>A	p. M37SK	P	12.50
		1	c. 1253C>T	p. S418F	VUS	12.50
		1	c. 2082A>T	p. K694N	VUS	12.50
		1	c. 1999C>G	p. P667A	VUS	12.50
		1	c. 231+1G>A	/	LP	12.50
		1	c. 289G>C	p. D97H	LP	12.50
3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症	MCCC	6				
		2	c. 639+2T>A	/	P	33.33
		1	c. 1432G>C	p. A478P	LP	16.67
		1	c. 1073-6T>A	/	VUS	16.67
		1	c. 1144_1147inv	p. 382_383delKKinsFX	LP	16.67
戊二酸血症 I 型	GCDH	1	c. 470A>G	p. Q157R	VUS	16.67
		2				
		1	c. 1198G>A	p. V400M	P	50.00
		1	c. 1003_1005delAAG	p. K335del	VUS	50.00

注:LP 为疑似致病性变异;P 为致病性变异;VUS 为临床意义未明变异。

3 讨 论

3.1 遗传代谢病发病率 不同国家和地区的遗传代谢病发病率介于 1/13 205~1/2 916 之间^[7]。嘉兴市 2015—2022 年筛查确诊的 AAD、FAOD、OAD 患儿共 85 例,总发病率为 1/3 867,与全国的总发病率相似^[8-9]。

3.2 嘉兴市氨基酸遗传代谢病发病率及基因变异情况 本研究共检出 7 种氨基酸遗传代谢病 39 例,患病率为 1/8 427。其中高苯丙氨酸血症和希特林蛋白缺乏症最为常见,发病率分别为 1/14 290 和 1/46 951。高苯丙氨酸血症是由于苯丙氨酸羟化酶(PAH 基因编码)或其辅酶四氢生物蝶呤(PTS 基因编码)缺乏所致。在我国各地区发病率存在差异,最低为 1/11 715,最高 1/4 085,北方地区发病率普遍高于南方地区,河北省发病率为 1/8 946^[10],珠海市发病率为 1/33 403^[11],嘉兴市则与湖北省黄冈市发病率接近^[12]。在 PAH 基因变异中 c. 728G>A 频率最高,为中国大陆南北地区最常见的变异^[13-14]。其次是 c. 721C>T、c. 1068C>A 和 c. 770G>T。

PTS 基因中高频变异依次为 c. 84-291A>G、c. 259C>T、c. 317 C>T 和 c. 379C>T,其中 c. 259C>T 在中国南北地区均常见^[15]。希特林蛋白缺乏症是由于 SLC25A13 基因变异而导致的尿素循环障碍。本市发病率高于河南省(1/94 197),略低于徐州市 1/36 038^[16],与南宁市接近^[17]。本研究发现 c. 852_855del 和 c. 615+5G>A 占有所有变异的 58.33%,但未发现 IVS16ins3kb, c. 2T>C 和 c. 1078C>T 等常见变异,可能与样本数受限有关。高甲硫氨酸血症是由于甲硫氨酸代谢受阻导致血甲硫氨酸增多的一种疾病,多呈常染色体隐性遗传,少数为常染色体显性遗传。c. 791G>A 为常染色体显性遗传的位点,也是美国、日本和中国台湾患者最常见的变异^[18]。本研究检出 1 例患者携带 c. 791G>A 杂合变异,随访期间未表现出临床症状,生长发育正常。

3.3 嘉兴市脂肪酸代谢障碍的发病率及基因变异情况 脂肪酸代谢障碍共检出 5 种,27 例,发病率为 1/12 173。PCD 是由 SLC22A5 基因编码的有机阳离子转运蛋白(organication/carnitine transporter

2, OCTN2) 缺陷所致。PCD 的发病率仅次于高苯丙氨酸血症, 为 1/21 911。SLC22A5 基因热点变异中, c. 1400C>G 和 c. 51C>G 最常见, 与国内其他地区的报道基本一致^[19]。PCD 早期治疗预后较好, 持续规律补充肉碱是主要治疗方法, 能很快逆转 PCD 患者急性失代偿症状, 无症状患者补充左旋肉碱能预防心源性猝死的发生。短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(SCADD)由 ACADS 基因突变所致, 发病率为 1/65 732。该病在美国、德国、澳大利亚等国家发病率约为 1/95 000, 中国台湾地区发病率为 1/118 543^[20]; 浙江省总发病率为 1/84 117^[21]。早期认为 SCADD 患者临床表现为累及神经系统, 导致发育迟缓, 但最近研究发现新生儿筛查确诊患儿在后续随访中绝大多数无临床症状^[22]。本研究筛查的 8 例均无临床症状。c. 1031A>G 为本次检出 ACADS 基因的最常见变异, 它与 c. 164C>T 为中国患者的热点突变, 而欧美国家以 c. 625G>A 和 c. 511C>T 为主^[21]。

3.4 嘉兴市有机酸代谢障碍的发病率及基因变异情况 本研究检出了 5 种有机酸代谢障碍, 共 19 例, 发病率为 1/17 298。甲基丙二酸血症是最常见的有机酸代谢病, 临床表现以发育落后为主, 另外还包括生长迟缓、癫痫、嗜睡、喂养困难、反复呼吸道感染、贫血、黄疸、呼吸和心力衰竭等。我国南京、浙江和山东地区发病率为 1/26 000~1/3 960, 长沙市发病率为 1/352 449^[7]。本次研究检出的均为 MMACHC 基因变异, c. 609G>A 和 c. 482G>A 频率最高, 为中国人 MMACHC 基因变异最常见变异位点^[23]。2-甲基丁酰甘氨酸尿症 (2-MBAD) 是由 ACADSB 基因变异引起的异亮氨酸分解代谢障碍, 居本次有机酸血症检出率第二位, 共 5 例。该病在全球的发病率极低, 但在东南亚苗族和苗族后裔中高达 1/250~1/500, 我国泉州市发病率为 1/30 379^[24]。c. 1165A>G (p. M389V) 为已报道的热点变异, 在本研究中占 60% (6/10)。丙酸血症是由于丙酰辅酶 A 羧化酶 (Propionyl CoA carboxylase, PCC) 缺乏导致的严重遗传代谢病。本研究发现 4 例, 患者的首发临床表现包括喂养困难、嗜睡、肌张力低下、呕吐、发育落后等。目前报道的 PCCA 和 PCCB 致病变异谱在不同地区和种族之间存在显著差异。本研究发现两例患者携带 c. 2002G>A 变异。马雪等^[25]报道 c. 2002G>A 和 c. 229C>T 在中国丙酸血症患者中最常见, 其中 c. 2002G>A 检出率为 11.4%, 提示 c. 2002G>A 可能是中国患者的热点变异。

本研究通过分析初步掌握了本市新生儿遗传代谢病流行病学现状, 串联质谱以及基因检测的联合应用实现了疾病的早期筛诊治, 对加强出生缺陷防控和提高嘉兴市出生人口质量具有重大意义。

参考文献

- [1] 赵正言, 顾学范. 新生儿遗传代谢病筛查[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
Zhao ZY, Gu XF. Neonatal inherited metabolic disease screening[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015. (in Chinese)
- [2] Waters D, Adeloye D, Woolham D, et al. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: A systematic analysis of the evidence[J]. J Glob Health, 2018, 8(2): 021102.
- [3] Saudubray J-M, Garcia-Cazorla A. An overview of inborn errors of metabolism affecting the brain: From neurodevelopment to neurodegenerative disorders[J]. Dialogues Clin Neurosci, 2018, 20(4): 301-25.
- [4] 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. 新生儿遗传代谢病筛查组织管理及血片采集技术规范专家共识[J]. 中华新生儿科杂志, 2023, 38(6): 321-326.
Screening Group of Neonatal Genetic Metabolic Disease, Special Committee of Birth Defects Prevention and Control, Chinese Preventive Medical Association. Consensus on the organizational management and dry blood sample collection for neonatal inherited metabolic disease screening[J]. Chin J Neonatol, 2023, 38(6): 321-326. (in Chinese)
- [5] 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, 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专业委员会. 新生儿遗传代谢病筛查实验室检测技术规范专家共识[J]. 中华新生儿科杂志 (中英文), 2023, 38(8): 449-454.
Screening Group of Neonatal Genetic Metabolic Disease, Special Committee of Birth Defects Prevention and Control, Chinese Preventive Medical Association, Newborn Genetic Metabolic Disease Screening Laboratory Quality Evaluation Professional Committee from Clinical Laboratory Center of National Health Commission. Consensus on laboratory testing technical guidelines of neonatal genetic metabolic disease screening[J]. Chin J Neonatol, 2023, 38(8): 449-454. (in Chinese)
- [6] 胡真真, 杨建滨, 尚世强, 等. Region 4 Stork 系统在新生儿遗传代谢病串联质谱筛查中的初步应用[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(4): 300-304.
Hu ZZ, Yang JB, Shang SQ, et al. Preliminary application of Region 4 Stork project used in newborn screening by tandem mass spectrometry[J]. Chin J Lab Med, 2018, 41(4): 300-304. (in Chinese)
- [7] 李霞, 何玲, 孙玉亭, 等. 长沙地区 352449 例新生儿多种遗传代谢病的筛查结果分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2023, 40(9): 1075-1085.

- Li X, He L, Sun YT, et al. Analysis of screening results for genetic metabolic diseases among 352 449 newborns from Changsha[J]. *Chin J Med Gen*, 2023, 40(9): 1075-1085. (in Chinese)
- [8] Zhang R, Qiang R, Song C, et al. Spectrum analysis of inborn errors of metabolism for expanded newborn screening in a northwestern Chinese population [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2699.
- [9] 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, 01: 13-19.
- Gu XF, Han LS, Yu YG. Current status and prospects of screening for newborn hereditary metabolic disease [J]. *Journal of Rare Diseases*, 2022, 01: 13-19. (in Chinese)
- [10] 祁晓峰, 张昊昱, 李晓霞, 等. 1981—2019 年河北省新生儿苯丙酮尿症的筛查分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2021, 29(2): 241-242.
- Qi XF, Zhang HY, Li XX, et al. Neonatal PKU screening in Hebei province: Analysis and thinking of results from 1981 to 2019[J]. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*, 2021, 29(2): 241-242. (in Chinese)
- [11] 汪国庆, 赵军, 谭功军, 等. 珠海市 2007—2019 年新生儿先天性甲状腺功能减低症与苯丙酮尿症筛查结果分析[J]. *海南医学*, 2022, 33(14): 1832-1835.
- Wang GQ, Zhao J, Tan GJ, et al. Screening analysis of congenital hypothyroidism and phenylketonuria in newborns from 2007 to 2019 in Zhuhai[J]. *Hainan Med J*, 2022, 33(14): 1832-1835. (in Chinese)
- [12] 邓伟, 丰琳, 陈小凤. 235 361 例新生儿疾病筛查情况分析[J]. *中国继续医学教育*, 2021, 13(12): 129-132.
- Deng W, Feng L, Chen XF. Analysis of 235 361 cases of neonatal disease screening [J]. *China Continuing Medical Education*, 2021, 13(12): 129-132. (in Chinese)
- [13] Wang X, Wang Y, Ma D, et al. Neonatal screening and genotype-phenotype correlation of hyperphenylalaninemia in the Chinese population[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 214.
- [14] Liu N, Huang Q, Li Q, et al. Spectrum of PAH gene variants among a population of Han Chinese patients with phenylketonuria from northern China[J]. *BMC Med Genet*, 2017, 18(1): 108.
- [15] Ye J, Yang Y, Yu W, et al. Demographics, diagnosis and treatment of 256 patients with tetrahydrobiopterin deficiency in mainland China: Results of a retrospective, multicentre study[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2013, 36(5): 893-901.
- [16] 郭冰冰, 彭磊, 李茜, 等. 徐州地区新生儿希特林蛋白缺乏症筛查和基因突变分析[J]. *中华新生儿科杂志*, 2022, 37(2): 97-103.
- Guo BB, Peng L, Li Q, et al. Screening strategy and genetic mutation analysis of citrin deficiency among newborns in Xuzhou[J]. *Chin J Neonatol*, 2022, 37(2): 97-103. (in Chinese)
- [17] 覃晓, 旷娟, 蓝国锋, 等. 南宁市部分地区新生儿遗传代谢病疾病谱和基因组特征分析[J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2023, 38(5): 289-293.
- Qin X, Kuang J, Lan GF, et al. Disease spectrum and genetic profiles of neonatal inborn errors of metabolism in selected areas of Nanning city[J]. *Chin J Neonatol*, 2023, 38(5): 289-293. (in Chinese)
- [18] Panmanee J, Antonyuk SV, Hasnain SS. Structural basis of the dominant inheritance of hypermethioninemia associated with the Arg264His mutation in the MAT1A gene[J]. *Acta Crystallogr D Struct Biol*, 2020, 76(Pt 6): 594-607.
- [19] Li X, He J, He L, et al. Spectrum analysis of inherited metabolic disorders for expanded newborn screening in a central Chinese population [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 763222.
- [20] Niu DM, Chien YH, Chiang CC, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2010, 33(Suppl 2): 295-305.
- [21] 宫丽霏, 杨楠, 赵金琦, 等. 北京市新生儿短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症筛查、临床特征及基因突变分析[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2022, 51(3): 278-283.
- Gong LF, Yang N, Zhao JQ, et al. Clinical characteristics and related gene mutations of infants with short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency by neonatal screening in Beijing[J]. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, 2022, 51(3): 278-283. (in Chinese)
- [22] Maguolo A, Rodella G, Dianin A, et al. Diagnosis, genetic characterization and clinical follow up of mitochondrial fatty acid oxidation disorders in the new era of expanded newborn screening: A single centre experience[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2020, 24: 100632.
- [23] Keller Sa, Luciani A. Mitochondrial distress in methylmalonic acidemia: novel pathogenic insights and therapeutic perspectives[J]. *Cells*, 2022, 11(19): 3179.
- [24] Lin YM, Gao HZ, Lin CM, 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, 28(10): 802.
- [25] 马雪, 刘怡, 陈哲晖, 等. 78 例丙酸血症患者的基因型和表型分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2022, 56(9): 1263-1271.
- Ma X, Liu Y, Chen ZH, et al. Phenotypes and genotypes of 78 patients with propionic acidemia[J]. *Chin J Preventive Medicine*, 2022, 56(9): 1263-1271. (in Chinese)

收稿日期: 2024-09-21 修回日期: 2025-02-02 本文编辑: 李少闻