

· 临床经验 ·

5 400 例新生儿期遗传代谢性疾病筛查结果分析

王婵^{1,2} 何玺玉¹ 封志纯¹ 孙永强^{1,2}

(1. 北京军区总医院附属八一儿童医院早产儿重症监护室, 北京 100700; 2. 山西医科大学, 山西 太原 030001)

[中图分类号] R722.11 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2010)09-0753-03

出生缺陷(birth defect)是指胎儿在器官形成过程中,由于某种内外因素所导致的出生时就存在的结构和功能(代谢)方面的异常,往往是导致流产、死胎、死产、新生儿死亡和婴儿夭折的主要原因。目前已知的出生缺陷中,表观畸形是最容易发现、鉴别的。但是遗传代谢性疾病(inherited metabolic diseases)或称先天性代谢缺陷病(inborn errors of metabolism, IEM)出生时通常既无明显的表观畸形,亦无特异的临床表现,临床诊断困难。IEM 临床表现复杂,体内任何器官系统均可受累,同一种疾患常有不同的临床表现,个体差异很大。新生儿期发病者病情通常较严重,如有机酸血症、高氨血症等,在新生儿期即出现惊厥、呕吐、代谢性酸中毒等异常;苯丙酮尿症、枫糖尿症、半乳糖血症、高雪氏病等多自婴儿期起病,进行性加重,逐渐出现发育落后、惊厥、肝功能损害等症状;异染性脑白质营养不良、肝豆状核变性等可于学龄期前后起病,进展较为缓慢,极少数患者可能终身不发病。我院新生儿病房已将遗传代谢病筛查作为新生儿住院期间常规筛查项目。本研究通过对住院患儿遗传代谢病筛查结果进行分析,明确遗传代谢疾病筛查阳性率及临床特征,以期能帮助临床早发现、早诊断,早治疗,积极指导优生优育。

1 研究对象

1.1 研究对象

以我院 2009 年 1 月至 2009 年 12 月新生儿病房收治的新生儿为研究对象。收治患儿多以早产、新生儿呼吸窘迫综合征、黄疸、肺炎、窒息等疾病入院。

1.2 研究方法

由新生儿科医生负责查体,完善常规检查和临

床观察,采集新生儿静脉血液,使用液相色谱-串联质谱 3200 仪进行分析,并对高危新生儿尿液进行尿气相质谱(GC-MS)分析。

2 结果

2.1 筛查结果

2009 年 1 月至 2009 年 12 月收治入院新生儿 5 600 人,住院期间行遗传代谢病筛查患儿 5 400 人。血筛查结果阳性 104 例(1.93%),疑似 IEM 10 例(0.19%),确诊 10 例(0.19%)。确诊患儿胎龄在 28~42 周之间,体重 1 100~4 100 g。入院初步诊断分别为早产、高胆红素血症、呼吸窘迫综合征、败血症等。发病时临床表现各异,以呼吸困难、反应差、纳奶差多见。实验室检查多表现为顽固性代谢性酸中毒、低血糖、感染血象等。临床表现及实验室检查结果见表 1。确诊的患儿中有 4 例死亡。本次筛查中有 10 例疑似 IEM 患儿,血筛查结果分别为瓜氨酸浓度升高 1 例、高乳酸血症伴酮症酸中毒 2 例、苯丙氨酸浓度升高 2 例,游离肉碱浓度升高 5 例,其中 3 例死亡,7 例随访中。

2.2 诊断结果

10 例确诊患儿中甲基丙二酸血症 1 例,瓜氨酸血症Ⅱ型 1 例,乳酸血症 1 例,酪氨酸血症Ⅰ型 3 例,中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏 3 例,短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏 1 例。

2.3 串联质谱筛查结果

10 例患儿的串联质谱筛查结果见表 2。甲基丙二酸血症患儿乙酰肉碱、丙酰肉碱浓度升高明显;酪氨酸血症患儿瓜氨酸、酪氨酸、蛋氨酸浓度升高明显;中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏患儿表现为辛酰肉碱、癸酰肉碱浓度升高;短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺

[收稿日期]2009-11-18;[修回日期]2010-01-05
[作者简介]王婵,女,硕士研究生。

乏患儿乙酰肉碱、丙酰肉碱、丙二酰肉碱(羟基辛酰肉碱)及戊二酰肉碱(羟基异戊酰肉碱)浓度升高; 乳酸血症患儿多种氨基酸浓度升高均明显;瓜氨酸血症Ⅱ型患儿瓜氨酸、蛋氨酸浓度升高。

表 1 患儿临床表现及实验室检查结果

病例	病例特点	实验室特点
病例 1	男婴,胎龄 38 ⁺ 4 周,出生体重 4 100 g,G6P4,Apgar 评分均为 10 分。生后第 4 天出现呼吸困难、颜面青紫,体温 35.6℃,阴茎短小,入院后频繁呼吸暂停,给予机械通气治疗,顽固性代酸及高钾不能纠正,心律失常(心室扑动),尿少。入院第 2 天家长放弃治疗后死亡。	血常规无异常、血培养(-),血气提示代谢性酸中毒、高血钾、高血糖。血筛查提示酪氨酸浓度升高。
病例 2	女婴,胎龄 32 ⁺ 2 周,出生体重 2 200 g,G4P2,Apgar 评分均为 10 分,因“早产”入院,孕母第 2 胎早产夭折。生后第 3 天出现皮肤黄染。治疗 13 天后出院。随访中患儿无明显异常。	血常规无异常、血气无异常。血筛查提示酪氨酸浓度升高。
病例 3	女婴,胎龄 41 周,出生体重 3 810 g,G1P1,Apgar 评分均为 10 分,生后间断呕吐羊水,纳奶差,伴有发热,因“腹胀 1 d”入院。皮肤黄染明显,巩膜黄染,腹胀隆。腹部 X 线及造影检查未见异常。治疗 11 d 好转后自动出院。	血常规提示感染、血培养(+)、血气无异常。血筛查提示中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏。
病例 4	男婴,胎龄 32 ⁺ 3 周,双胎之小,出生体重 1 670 g,G2P2,Apgar 评分均为 9 分,孕母有不良孕史,第 1 胎孕 2 个月左右停孕。患儿因“早产、NRDS”入院,给予肺表面活性物质及机械通气治疗。生后第 5 天开奶,患儿生后即有轻度水肿,给予利尿治疗后好转,于第 7 天突然水肿及黄疸加重,直胆增高明显,并出现顽固性低血糖、代酸、高钾,出现抽搐,心电图示 T 波高尖,给予护肝利胆、利尿等治疗,无明显好转,家长放弃治疗死亡。	血常规无异常,血培养(-)。肝功能谷丙转氨酶 199 U/L,直接胆红素 358 μmol/L。血气提示代谢性酸中毒、低血糖、高血钾、高乳酸。血筛查多种游离肉碱及脂酰肉碱高值,尿筛查提示乳酸血症。
病例 5	男婴,胎龄 33 ⁺ 3 周,出生体重 1 100 g,G3P2,Apgar 评分均为 10 分。孕母自然流产 1 例,第 2 胎早产夭折。患儿因“早产、小于胎龄儿”入院,毛发细软,眉毛粗,耳位低。生后第 3 天出现皮肤黄染,直胆升高为主,肝脏超声未见异常。血气提示反复代酸及高乳酸。开奶后喂养不耐受,伴有呕吐、腹泻、嗜睡、生长迟缓及水肿等症状,住院 2 个月后家长放弃治疗死亡。	血常规提示感染、血培养(-)。凝血功能异常。肝功能提示直接胆红素 163.9 μmol/L,尿素氮增高。血氨高 222 ug/dl,染色体正常。血气提示代酸、高乳酸。血筛查提示氨基酸代谢缺陷,尿筛查提示酪氨酸血症。
病例 6	男婴,胎龄 30 ⁺ 2 周,出生体重 1 650 g,G5P3,Apgar 评分均为 10 分。因“早产”入院,给予肺表面活性物质及机械通气治疗。患儿入院第 3 天出现皮肤黄染,直胆逐渐升高,肝脏超声无异常,给予护肝利胆治疗,病程中反复代酸,给予左卡尼汀治疗,好转后出院。现随访中患儿肝大,发育迟缓。	血常规提示感染,血培养(+)。血气提示代酸。肝功能提示直接胆红素增高(169 μmol/L)。血筛查提示瓜氨酸浓度升高,多种肉碱缺乏,尿筛查提示瓜氨酸血症Ⅱ型。
病例 7	男婴,胎龄 28 周,出生体重 1 300 g,G1P1,Apgar 评分均为 8 分。因“早产”入院,给予肺表面活性物质及机械通气治疗,喂养不耐受,入院第 11 天出现反应差、腹胀,血氧饱和度及心率下降,伴有尿少、水肿。家长放弃治疗死亡。	血常规提示感染,血培养(+)。尿素氮及肌酐升高、血气提示高乳酸,高血糖。血筛查提示中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏。
病例 8	女婴,胎龄 37 ⁺ 1 周,出生体重 3 200 g,G1P1,Apgar 评分均为 10 分。生后即查血常规发现 WBC 37.7×10 ⁹ /L,血培养未见细菌,全身皮肤花纹,给予左卡尼汀治疗,住院 7 d 自动出院。	血常规提示感染,血培养(-)。肝功能提示白蛋白低,血电解质提示低钾。血筛查提示中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏。
病例 9	男婴,胎龄 41 ⁺ 4 周,出生体重 2 800 g,G2P1,Apgar 评分均为 10 分。因“多囊肾、右手六指”入院,纳奶差,病程中无其他表现。	血常规提示轻微感染,血培养(-)。染色体正常。血筛查提示短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏。
病例 10	女婴,胎龄 36 ⁺ 5 周,出生体重 2 600 g,G1P1,Apgar 评分均为 10 分。生后皮肤苍白,多汗,第 3 天开奶,伴有腹泻,反复低血糖。随访中患儿发育迟缓,反复代酸,给予纠酸治疗后可好转。	血常规正常,血培养(-)。血气提示代酸、血氨高。血筛查提示乙酰肉碱、丙酰肉碱浓度升高,尿筛查证实甲基丙二酸血症。

3 讨论

本研究中新生儿期 IEM 筛查阳性率为 1:466。虽然 IEM 单病种发病率低,但是一旦发病造成的后果极其严重,在本研究确诊的 10 例患儿中有 4 例死亡。IEM 包括氨基酸、有机酸、糖、脂肪、激素等先天性代谢缺陷。甲基丙二酸血症在有机酸代谢障碍中最常见,本研究中有 1 例此病患儿,临床表现主要为

低血糖和高氨血症。经 GC-MS 筛查发现尿液中甲基丙二酸浓度为 15 mmol/L,随访发现患儿发育迟缓,反复出现代谢性酸中毒,给予纠酸治疗后可好转。另外本研究中发现 1 例乳酸血症,临床表现以神经系统症状为主,如反应差、嗜睡、抽搐等。实验室检查提示严重代谢性酸中毒、低血糖及高血氨。送检尿 GC-MS 证实为乳酸血症。患儿最终死亡。

表 2 确诊 IEM 患儿串联质谱检查结果				
疾病	例数	异常标志	浓度(μM)	上限值
甲基丙二酸血症	1	乙酰肉碱	78.42	37
		丙酰肉碱	8.09	3.1
		甲基丙二酰肉碱	0.7	0.508
酪氨酸血症 I 型	3	瓜氨酸	99.34	26±9
		酪氨酸	753.82	65±27
		蛋氨酸	63.49	17±9
中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏	3	丁酰肉碱	1.07	0.35
		辛酰肉碱	1.86	0.14
		癸酰肉碱羟基丁	1.6	0.217
		酰肉碱	0.38	0.223
短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏	1	乙酰肉碱	90.78	37
		丙酰肉碱	8.06	3.1
		丁酰肉碱	0.56	0.35
		丙二酰肉碱(羟基辛酰肉碱)	0.18	0.114
		戊二酰肉碱(羟基异戊酰肉碱)	0.21	0.13
		羟基丁酰肉碱	0.56	0.223
		羟基异戊酰肉碱	0.44	0.341
乳酸血症	1	丙氨酸	853.53	418
		瓜氨酸	24.52	15
		组氨酸	122.5	116
		亮氨酸/异亮氨酸	256.85	216
		蛋氨酸	119.75	40
		鸟氨酸	115.9	74
		苯丙氨酸	568.76	96
		脯氨酸	2932.73	1446
		酪氨酸	460.34	87
瓜氨酸血症 II 型	1	缬氨酸	229.89	213
		瓜氨酸	30.31	15
		蛋氨酸	148.5	40

氨基酸代谢病是由于氨基酸代谢障碍所造成的一组疾病。其中酪氨酸血症 I 型和瓜氨酸血症 II 型主要累及肝脏,患儿可出现肝功能异常和黄疸,与婴儿肝炎综合征很难鉴别。本研究中 1 例酪氨酸血症和 1 例瓜氨酸血症 II 型均表现皮肤黄染和肝肿大,生化检查显示肝功能异常,总胆红素和直接胆红素增高。另 1 例酪氨酸血症患儿出现顽固性代谢性酸中毒、高钾血症,入院第 2 天家长放弃治疗后死亡。第 3 例酪氨酸血症患儿无特异表现,现随访中。

脂肪酸代谢病是指 β 脂肪酸氧化障碍,导致机体能量供给不足。临床上可出现低血糖、脑病变、心肌病变及肌肉病变等症状,可继发于胃肠道或呼吸道感染。本研究中有 3 例中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏,1 例短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏。临床表现以喂养困难、呕吐、嗜睡为主,实验室检查除 1 例血常规提示感染外,余无明显异常。

虽然 IEM 临床表现不典型,但新生儿期发病者

多有如下表现:①大多数病情重,进展快,死亡率高^[1];②无法解释的持续性代谢性酸中毒^[2-3];③高乳酸血症,血浆乳酸盐浓度持续增高超过 3 mmol/L;④顽固性低血糖;⑤心力衰竭;⑥肝功能障碍;⑦急性代谢性脑病,表现为嗜睡、昏迷、惊厥等。⑧其他:如黄疸、凝血功能障碍、非免疫性水肿等。

目前随着科学技术的发展,国外及部分国内大中城市的医院已能够开展 IEM 的大范围筛查,MS-MS 及 GC-MS 分析做到了一次采样诊断多种疾病的可能。但是因为新生儿疾病的复杂多样性给明确诊断造成困扰,本研究筛查的 5 400 例患儿中,有 82 例筛查结果虽为阳性,待患儿病情稳定后复查,结果未见异常。原因可能与以下几点有关:①新生儿代谢异常可由于早产、窒息等非遗传因素造成暂时性代谢紊乱^[4];②临床使用的一些药物会影响检查结果;③是否正确留取标本以及恰当保存是获得正确诊断的前提。④年龄、营养状况、生理变化、疾病等会影响检测结果。新生儿生后 1 周内可排出大量牛磺酸,小于 6 月龄的婴儿排出较多脯氨酸、羟脯氨酸和甘氨酸,罐装配方奶粉喂养婴儿尿中可出现同型瓜氨酸。进食后必需氨基酸水平升高,空腹伴酮症时支链氨基酸水平增高^[5]。因此对氨基酸分析结果应综合判断。

值得注意的是无临床症状患儿,这一类患儿发病晚或终身不发病,容易造成漏诊,如不给予相应治疗,轻者将会造成发育落后,重者导致死亡。早期诊断,或症状出现前进行新生儿筛查诊断是降低死亡率的关键。

[参 考 文 献]

[1] 秦炯. 积极开展遗传代谢疾病诊断与治疗的研究[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(9):514-515.
[2] Chakrapani A, Cleary MA, Wraith JE. Detection of inborn errors of metabolism in the newborn[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2001, 84(3):F205-F210.
[3] Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis[J]. Pediatrics,1998, 102(6): E69.
[4] 宋元宗, 王自能. 新生儿代谢异常的气相色谱-质谱分析法筛查[J]. 国外医学妇幼保健分册, 2002, 13(4):B380-381.
[5] Ellaway CJ, Wilcken B, Christodoulou J. Clinical approach to inborn errors of metabolism presenting in the newborn period[J]. J Paediatr Child Health, 2002, 38(5):511-517.

(本文编辑:王庆红)