

## 浙江省新生儿氨基酸代谢疾病筛查及随访分析

黄新文,张 玉,洪 芳,郑 静,杨建滨,童 凡,毛华庆,黄晓磊,  
周雪莲,杨茹莱,赵正言

浙江大学医学院附属儿童医院遗传代谢科 浙江省新生儿疾病筛查中心,  
浙江 杭州 310003

**[摘要]** 目的:了解浙江省新生儿氨基酸代谢疾病的患病及转归情况。方法:回顾性分析2009年1月至2016年12月1 861 262名新生儿串联质谱筛查结果,并对确诊氨基酸代谢疾病的患儿的相关基因突变和随访情况进行分析。结果:共确诊氨基酸代谢疾病164例(1:11 349),其中高苯丙氨酸血症83例(1:22 400),希特林蛋白缺乏致新生儿肝内胆汁淤积症29例(1:64 138),其他依次为甲硫氨酸腺苷转移酶缺乏症I型16例(1:116 250),枫糖尿症9例(1:206 667),精氨酸血症8例(1:232 500),瓜氨酸血症I型7例(1:265 700),高脯氨酸血症I型6例(1:310 000),氨甲酰磷酸合成酶缺乏症I型2例(1:930 000),鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症、胱硫醚 $\beta$ -合酶缺乏症、精氨酸代琥珀酸尿症、酪氨酸血症I型各1例。随访发现,发育落后2例,死亡7例,失访2例,其他患儿均发育正常。结论:浙江省新生儿氨基酸代谢疾病以高苯丙氨酸血症最为常见,通过干预多数患儿发育良好。



**[关键词]** 氨基酸类/代谢;代谢疾病/诊断;苯丙酮尿症/血液;新生儿筛查;患病率;串联质谱法;随访研究

**[中图分类号]** R394;R722.11;R446 **[文献标志码]** A

### Screening for amino acid metabolic disorders of newborns in Zhejiang province: prevalence, outcome and follow-up

HUANG Xinwen, ZHANG Yu, HONG Fang, ZHENG Jing, YANG Jianbin, TONG Fan, MAO Huaqing, HUANG Xiaolei, ZHOU Xuelian, YANG Rulai, ZHAO Zhengyan (*Department of Genetic and Metabolic Diseases, the Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Neonatal Screening Center of Zhejiang Province, Hangzhou 310003, China*)

Corresponding author: ZHAO Zhengyan, E-mail: zhaozy@zju.edu.cn, http://orcid.org/0000-0001-8626-2578

收稿日期:2017-02-20 接受日期:2017-03-29

基金项目:国家自然科学基金(81172681,81600817);浙江省医药卫生科技计划(2014KYB142);浙江省公益性技术应用研究计划(2016C33148)

第一作者:黄新文(1968—),女,博士,主任医师,主要从事儿童遗传代谢病研究;E-mail: 6305022@zju.edu.cn; http://orcid.org/0000-0002-2799-9155

通讯作者:赵正言(1953—),男,硕士,教授,博士生导师,主要从事遗传代谢病和儿童保健学研究;E-mail: zhaozy@zju.edu.cn; http://orcid.org/0000-0001-8626-2578

[**Abstract**] **Objective:** To analyze the result and follow-up data of screening for newborn amino acid metabolic disorders in Zhejiang province. **Methods:** A total of 1 861 262 newborns were screened for amino acid metabolic disorders during January 2009 and December 2016 in Zhejiang province. The screening results and the follow-up data were analyzed retrospectively. **Results:** One hundred and sixty four cases were diagnosed as amino acid metabolic disorders with a prevalence of 1:11 349, including 83 with hyperphenylalaninaemia (1:22 400), 29 with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (1:64 138), 16 with methionine S-adenosyltransferase deficiency (1:116 250), 9 with maple syrup urine disease (1:206 667), 8 with argininemia (1:232 500), 7 with citrullinemia type I (1:265 700), 6 with hyperprolinemia type I (1:310 000), and 2 with carbamylphosphate synthetase I deficiency (1:930 000). In addition, ornithine transcarbamylase deficiency, cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency, argininosuccinate aciduria and tyrosinemia type I were detected in one patient for each, respectively. Two patients had developmental delay, 7 patients were dead, and 2 cases of maple syrup urine disease were lost to follow-up. **Conclusions:** Hyperphenylalaninaemia is the most common amino acid metabolic disease in newborns in Zhejiang province. Patients with amino acid metabolic disorders identified in newborn screening program can have chance for normal growth development by intervention.

[**Key words**] Aminoacids/metabolism; Metabolic diseases/diagnosis; Phenylketonurias/blood; Neonatal screening; Prevalence; Tandem mass spectrometry; Follow-up studies

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2017,46(3):233-239.]

氨基酸代谢疾病是由于氨基酸代谢障碍引起的一组出生缺陷疾病,患病率高于有机酸及脂肪酸代谢疾病<sup>[1]</sup>。该病可导致患儿智力发育落后、肝功能受损、高氨血症,甚至死亡。氨基酸代谢疾病的临床表现无特异性,容易误诊。通过串联质谱法测定新生儿干滤纸血斑中的氨基酸含量,及早诊治,可避免患儿智力发育落后及代谢失调的发生<sup>[2]</sup>。目前,美国、英国、德国、澳大利亚、韩国及日本等国已将串联质谱新生儿筛查列为法定项目,筛查病种各国不一。中国于2002年开展这一项目,目前全国串联质谱筛查机构大约90余家,年筛查300余万新生儿<sup>[3]</sup>。浙江省新生儿疾病筛查中心从2009年1月起采用串联质谱技术筛查了浙江省1 861 262名新生儿,现将这些新生儿氨基酸代谢疾病的筛查情况报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 筛查对象

2009年1月至2016年12月,浙江省新生儿

疾病筛查中心共筛查1 861 262名新生儿,其中足月儿1 822 024名,早产儿12 641名,过期产儿26 579名。97%的新生儿为汉族,男:女为1.4:1。健康新生儿出生72 h充分哺乳后采血;早产儿、低出生体重儿、正在治疗疾病的新生儿,采血时间不超过出生后30 d。所有样本的采集和检测均经浙江大学医学院附属儿童医院伦理委员会批准并在监护人签署知情同意书的情况下完成。

### 1.2 仪器及试剂

AQCUTY TQ-D 串联质谱仪购自美国 Waters 公司;GC-MS QP2010 气相色谱-质谱联用仪购自日本岛津公司;CT-100 PCR 仪购自美国 Bio-Rad 公司;3500-DX 测序仪购自美国 Life Tech 公司;MiSeq 测序仪购自美国 Illumina 公司;MassARRAY Analyzer 4 飞行时间质谱仪、MassARRAY Nanodispenser RS-1000 芯片点样机购自美国 Sequenom 公司。NeoBase 新生儿非衍生法筛查试剂盒、NeoGram 新生儿衍生法筛查试剂盒购自芬兰 PerKin Elmer 公司;文库制备试剂盒购自美国

NEB公司;外显子捕获试剂盒购自美国 Illumina 公司;PCR 试剂盒购自日本 TaKaRa 公司。

### 1.3 串联质谱法筛查新生儿氨基酸代谢疾病

采集手指、足底末梢血,滴于专用采血滤纸上阴干,5个工作日内检测。取直径 3 mm 干血滤纸片置于 96 孔板中,通过含有内标液的萃取溶液萃取血斑中的氨基酸,转移萃取液于 V 型 96 孔板中,采用串联质谱法检测 11 种氨基酸的浓度。2009 年 1 月至 2013 年 10 月采用衍生化法;2013 年 11 月至 2016 年 12 月采用非衍生化法,增加脯氨酸与琥珀酰丙酮两种氨基酸。以 0.5%~99.5% 的置信区间为正常参考范围(低出生体重儿苯丙氨酸、蛋氨酸、精氨酸、酪氨酸及亮氨酸浓度的 99.5% 百分位数均高于正常出生体重儿,采用低出生体重儿参考范围),氨基酸浓度超出正常参考范围判为阳性,阴性者纳入常规儿童保健。

### 1.4 生化检验诊断新生儿氨基酸代谢疾病

检验指标超出截断值两倍或者发病较急的患儿立即召回;指标在截断值两倍以内或者发病较缓的于 2~3 周召回。召回复查时根据检验指标提示的疾病选择性进行血氨、血气分析、血糖及生化等检测,高苯丙氨酸血症结合尿蝶呤谱分析及二氢生物蝶呤还原酶活性进行分型,其他氨基酸代谢疾病结合血氨基酸及尿有机酸分析初步诊断。

### 1.5 基因突变检测

生化检查初步诊断为氨基酸代谢疾病的患儿均需进行基因突变检测。选择 Sanger、第二代测序或 MassARRAY 技术进行相关致病基因的突变分析。通过与 dbSNP、1000 Genomes、ESP6500、ClinVar 及 PubMed 等公共数据库的资料进行对比,获得可疑的突变位点。对筛选出致病突变位点的患儿,采集患儿及其父母的外周血 2 mL (EDTA 抗凝)进行 Sanger 测序验证,并确定变异来源。

### 1.6 治疗及随访

对确诊病例进行饮食指导,包括低蛋白饮食、特殊营养粉或蛋白粉,补充微量营养素、瓜氨酸、精氨酸、苯甲酸钠及对症治疗。急性发作期补充足量葡萄糖,纠正酸中毒和水电解质紊乱及降氨等治疗。

病情稳定 2~3 个月随访复查一次,监测项目包括血氨基酸谱、血糖、血氨、肝功能及血常规等,

以及体格发育评估。智力发育评估,0~30 月龄采用 Bayley 婴儿发育量表,30 月龄以上~6 岁采用 Gesell 发育量表,6 岁以上采用 WISC-R 儿童智能量表。超过预定随访时间 3 个月且电话催促仍不复诊定为失访。随访时间为 2~82 个月。

## 2 结果

### 2.1 筛查及诊断结果

1 861 262 名新生儿中,共有 332 例氨基酸代谢疾病筛查阳性,其中 164 例确诊,总患病率为 1:11 349,确诊时间为 1~2 个月。确诊的氨基酸代谢疾病主要有四大类共 13 种,以高苯丙氨酸血症最常见(83 例),占 50.1%,患病率为 1:22 400,其中苯丙氨酸羟化酶缺乏症 76 例,占 91.6%;四氢生物蝶呤缺乏症 7 例,均为 6-丙酮酸四氢蝶呤合成酶缺乏症。其次为希特林蛋白缺乏致新生儿肝内胆汁淤积症 29 例,占 17.7%,患病率为 1:64 138,漏筛 2 例。其他依次为甲硫氨酸腺苷转移酶缺乏症 I 型、枫糖尿症、精氨酸血症、瓜氨酸血症 I 型及高脯氨酸血症 I 型,见表 1。

### 2.2 串联质谱技术筛查氨基酸代谢疾病的效率

筛查召回率为 97.9%。13 种氨基酸代谢疾病的初筛阳性率和阳性预测值见表 2。①芳香族氨基酸代谢疾病:高苯丙氨酸血症(苯丙氨酸羟化酶缺乏症、四氢生物蝶呤缺乏症)的初筛阳性率和阳性预测值分别为 0.100‰和 24.9%;酪氨酸血症 I 型的初筛阳性率和阳性预测值分别为 0.001‰和 0.1%。②尿素循环障碍:希特林蛋白缺乏致新生儿肝内胆汁淤积症、精氨酸代琥珀酸尿症及瓜氨酸血症 I 型均为瓜氨酸增高,初筛阳性率和阳性预测值分别为 0.030‰和 10.8%;精氨酸血症的初筛阳性率和阳性预测值分别为 0.010‰及 3.4%;氨甲酰磷酸合成酶缺乏症 I 型和鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症均为瓜氨酸下降,初筛阳性率和阳性预测值分别为 0.003‰和 0.5%。③甲硫氨酸循环障碍:甲硫氨酸腺苷转移酶缺乏症 I 型和胱硫醚 $\beta$ -合酶缺乏症均为蛋氨酸增高,初筛阳性率和阳性预测值分别为 0.010‰和 3.4%。④支链氨基酸代谢疾病:枫糖尿症的初筛阳性率和阳性预测值为 0.010‰和 2.9%。其他氨基酸代谢疾病如高脯氨酸血症 I 型的初筛阳性率和阳性预测值为 0.010‰和 3.4%。

表1 1 861 262 名新生儿氨基酸代谢疾病筛查和随访结果

Table 1 The prevalence and follow-up of amino acid metabolic disorders in neonatal screening

疾病名称	确诊例数(%)	患病率	死亡 (n)	失访 (n)	发育情况(n)		
					正常	落后	
芳香族氨基酸代谢疾病	苯丙氨酸羟化酶缺乏症	76(46.3)	1:24 474	0	0	76	0
	四氢生物蝶呤缺乏症	7(4.3)	1:265 714	0	0	7	0
	酪氨酸血症 I 型	1(0.6)	1:1 860 000	1	0	0	0
尿素循环障碍	希特林蛋白缺乏致新生儿肝内胆汁淤积症	29(17.7)	1:64 138	0	0	29	0
	精氨酸血症	8(4.9)	1:232 500	0	0	7	1
	瓜氨酸血症 I 型	7(4.3)	1:265 700	0	0	6	1
	氨甲酰磷酸合成酶缺乏症 I 型	2(1.2)	1:930 000	0	0	2	0
	鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症	1(0.6)	1:1 860 000	0	0	1	0
	精氨酸代琥珀酸尿症	1(0.6)	1:1 860 000	0	0	1	0
	甲硫氨酸循环障碍	甲硫氨酸腺苷转移酶缺乏症 I 型	16(9.8)	1:116 250	0	0	16
	胱硫醚 β-合酶缺乏症	1(0.6)	1:1 860 000	0	0	1	0
支链氨基酸代谢疾病	枫糖尿症	9(5.5)	1:206 667	6	2	1	0
其他	高脯氨酸血症 I 型	6(3.7)	1:310 000	0	0	6	0
合计		164	1:11 349	7	2	153	2

表2 串联质谱技术筛查 1 861 262 名新生儿氨基酸代谢疾病的效率

Table 2 Efficiency of tandem mass spectrometry in preliminary screening for amino acid metabolic disorders

疾病名称	初筛阳性率(%)	阳性预测值(%)
芳香族氨基酸代谢疾病		
苯丙氨酸羟化酶缺乏症/四氢生物蝶呤缺乏症	0.100	24.9
酪氨酸血症 I 型	0.001	0.1
尿素循环障碍		
希特林蛋白缺乏致新生儿肝内胆汁淤积症/精氨酸代琥珀酸尿症/瓜氨酸血症 I 型	0.030	10.8
精氨酸血症	0.010	3.4
氨甲酰磷酸合成酶缺乏症 I 型/鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症	0.003	0.5
甲硫氨酸循环障碍		
甲硫氨酸腺苷转移酶缺乏症 I 型/胱硫醚 β-合酶缺乏症	0.010	3.4
支链氨基酸代谢疾病		
枫糖尿症	0.010	2.9
其他		
高脯氨酸血症 I 型	0.010	3.4

斜杠表示串联质谱筛查中使用同一个检测指标判定,在基因检测确诊前无法详细区分每种疾病的初筛阳性率以及阳性预测值。

### 2.3 基因突变情况

83 例高苯丙氨酸血症患儿中,76 例(91.6%)为 PAH 基因突变,最常见的突变位点为 c. 728G > A(34.6%)、c. 721C > T(21.8%)、c. 158G > A(13.5%);四氢生物蝶呤缺乏症均为 PTPS 基因突变,其中 c. 286G > A 突变的发生率为 23.8%,c. 73C > G 和 c. 379C > T 突变的发生率为 19%。

希特林蛋白缺乏致新生儿肝内胆汁淤积症患儿 SLC25A13 热点突变为 c. 852\_855delTAT(48.8%),其次为 IVS16ins3K(24.4%),c. 615 + 5G > A 和 c. 1638\_1660dup 两个突变的频率均为 12.2%。

甲硫氨酸腺苷转移酶缺乏症 I 型患儿 MAT1A 基因突变中 50.1% 为 c. 791G > A 杂合突变,其余为已知纯合或者混合性杂合子突变。

9 例枫糖尿症除 1 例为 DBT 基因突变,其余均为 BCKDHB 基因突变。6 例高脯氨酸血症 I 型 PRODH 基因突变以 c. 1414G > A 突变纯合或复合杂合突变最为常见(72.7%),其次为 c. 1357C > T(54.5%)。瓜氨酸血症 I 型的 ASS1 基因及精氨酸血症的 ARG1 基因均为混合性杂合子突变,未发现热点突变。1 例鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症为杂合突变。其余病例均为已知混合性杂合子突变。

### 2.4 患儿治疗及转归

发育落后 2 例,死亡 7 例,失访 2 例。发育落后的患儿中 1 例精氨酸血症患儿血清精氨酸水平控制不良,伴持续高氨血症,智力发育落后;1 例瓜氨酸血症 I 型患儿发育落后。1 例酪氨酸血症 I 型患儿出生后 3 周确诊时肝功能正常,2 月龄

时突然死亡。所有枫糖尿症患儿均维生素 B1 治疗无效,采用特殊奶粉并限制蛋白质摄入的方法;1 例新生儿筛查确诊时没有临床症状,发育良好,其他患儿均出生后 4~7 d 以抽搐脑病入院,新生儿期死亡 6 例,随访 3~4 个月失访 2 例。其余患儿在随访期间均无临床症状及急性代谢失调,体格及智力发育均正常,见表 1。

### 3 讨论

研究表明,氨基酸代谢疾病的总患病率奥地利(1:4980)<sup>[4]</sup>和葡萄牙(1:5856)<sup>[5]</sup>较高,且以高苯丙氨酸血症最多,占 50%,其次是尿素循环及其旁路障碍代谢疾病,疾病构成与英国相似<sup>[6]</sup>。本研究确诊氨基酸代谢疾病 13 种共 164 例,患病率为 1:11 349,与中国台湾(1:11 236)<sup>[7]</sup>及美国北卡罗来纳州(1:15 100)<sup>[8]</sup>接近。以下就本文资料中各类氨基酸代谢疾病的检出情况分析如下。

#### 3.1 芳香族氨基酸代谢疾病

本文资料中高苯丙氨酸血症的患病率为 1:22 400,与美国的患病率(1:25 000)相近<sup>[8]</sup>,低于欧洲(1:10 000)<sup>[9]</sup>。本研究发现,苯丙氨酸羟化酶缺乏症占 91.6%,四氢生物蝶呤缺乏症占 8.4%(均为 PTPS 酶缺陷),与美国和日本相近<sup>[10]</sup>,而马来西亚及中国台湾地区则是四氢生物蝶呤缺乏症比例较高,分别占 64%和 33.3%<sup>[7]</sup>。

酪氨酸血症 I 型的患病率一般为 1:100 000~1:120 000,该病在加拿大魁北克的患病率为 1:16 000,而在萨格内—圣约翰湖区(Saguenay-Lac-St-Jean)可达 1:1846<sup>[11]</sup>。本研究仅确诊 1 例,暂时性酪氨酸增高较为常见,可能与新生儿肝脏 4-羟基苯丙酮酸二氧化碳酶活性较低有关<sup>[12]</sup>。血和尿液琥珀酰丙酮升高是诊断酪氨酸血症 I 型的特征性指标<sup>[13]</sup>,本例酪氨酸血症 I 型患儿血琥珀酰丙酮增高 5 倍(8.9  $\mu\text{mol/L}$ ),酪氨酸增高 1 倍(660  $\mu\text{mol/L}$ ),确诊时肝功能正常,2 月龄时突然死亡。酪氨酸血症 I 型仅饮食治疗,多数患儿在婴幼儿期会因反复严重肝肾功能损伤而死亡<sup>[8,10]</sup>。

#### 3.2 尿素循环障碍

尿素循环障碍的总患病率为 1:35 000~1:8000,常在新生儿期出现严重代谢失代偿及脑损伤,脑损伤程度取决于高血氨昏迷的持续时间<sup>[14]</sup>。我们确诊六种尿素循环障碍,总患病率为 1:44 000,以精氨酸血症为多,其次是瓜氨酸血症

I 型。鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症是尿素循环障碍中最常见的类型,欧洲报道 208 例尿素循环障碍患者中鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症占 58%,其次为瓜氨酸血症 I 型(20%)和精氨酸琥珀酸尿症(15%)<sup>[15]</sup>。本研究仅发现 1 例鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症。该病以瓜氨酸下降作为筛查指标,新生儿期发病严重的鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症患儿瓜氨酸水平非常低,晚发型男性或女性杂合子瓜氨酸水平相对正常,有漏筛可能<sup>[16]</sup>。乳清酸升高是检测鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症的关键指标,可提高该病筛查的特异性和敏感度<sup>[17]</sup>。

瓜氨酸血症 I 型和精氨酸琥珀酸尿症均以瓜氨酸增高筛查。研究认为,瓜氨酸在瓜氨酸血症 I 型患者可升高 100 倍,而在精氨酸琥珀酸尿症患者升高约 10 倍<sup>[18]</sup>。本研究确诊的 7 例瓜氨酸血症 I 型患儿,除 1 例患儿的瓜氨酸为 200  $\mu\text{mol/L}$ ,其余 6 例均在 1000  $\mu\text{mol/L}$  以上。治疗后瓜氨酸下降不明显,但除 1 例发育落后,其余患儿均无血氨升高,发育良好。瓜氨酸血症 I 型患者可反复血氨升高,严重者会有永久性的神经系统后遗症,晚发型患者多发育良好<sup>[19]</sup>。精氨酸琥珀酸尿症的患病率为 1:70 000,仅次于鸟氨酸氨甲酰合成酶缺乏症。本次研究仅确诊 1 例,晚发型精氨酸琥珀酸尿症瓜氨酸与精氨酸代琥珀酸可以正常,容易漏筛<sup>[20]</sup>。精氨酸琥珀酸尿症患者存在反复高氨血症、智力障碍和脑病的风险,但是及早诊治可以改善预后<sup>[21]</sup>。本研究确诊的精氨酸血症患儿中除 1 例血精氨酸酶水平控制不好,伴持续高氨血症,智力发育落后外,其他患儿均血氨稳定,发育良好。精氨酸血症新生儿期很少发病,及早诊治患儿可发育正常<sup>[21-22]</sup>。

希特林蛋白缺乏致新生儿肝内胆汁淤积症是尿素循环障碍旁路代谢异常疾病,该病在韩国的患病率为 1:50 000,日本为 1:19 000,中国人携带率为 1:63,推算患病率为 1:17 000<sup>[23]</sup>。然而,本文资料显示该病的患病率仅为 1:64 138,且漏筛 2 例,中国台湾有资料显示该病在 14 万名新生儿筛查中漏筛 1 例<sup>[4]</sup>。希特林蛋白缺乏致新生儿肝内胆汁淤积症是临床高危筛查遗传代谢疾病中最多的疾病。患儿常在出生后 2~3 个月因胆汁淤积导致瓜氨酸增多,推测新生儿期可能存在漏筛。希特林蛋白缺乏致新生儿肝内胆汁淤积症治疗效果好,症状通常在一年内消失,但也有患儿出现严重肝损

伤,需要肝移植治疗<sup>[16,18]</sup>。

### 3.3 甲硫氨酸循环障碍

甲硫氨酸循环障碍以甲硫氨酸腺苷转移酶缺乏症 I 型和胱硫醚  $\beta$ -合酶缺乏症常见。西班牙甲硫氨酸腺苷转移酶缺乏症的患病率为 1:22 874<sup>[24]</sup>,欧洲胱硫醚  $\beta$ -合酶缺乏症的患病率为 1:6400 ~ 1:15 500<sup>[25]</sup>。本文资料甲硫氨酸腺苷转移酶缺乏症 I 型的患病率为 1:109 400,均未经治疗,患儿智力和体格发育正常,50% 为 *MATIA* 基因 c.791G > A 杂合突变,该突变位点是显性遗传,无临床症状<sup>[26]</sup>。Chadwick 等<sup>[26]</sup>的资料提示,69% 的患儿为 *MATIA* 基因 c.791G > A 杂合突变,随访 13 年发育正常。本研究仅确诊 1 例胱硫醚  $\beta$ -合酶缺乏症。胱硫醚  $\beta$ -合酶缺乏症患儿蛋氨酸增高不明显,尤其吡哆醇反应型采用蛋氨酸筛查该病至少 50% 漏筛<sup>[25-26]</sup>,增加同型半胱氨酸及胱硫醚和蛋氨酸比率可提高该病的检出率。

### 3.4 支链氨基酸代谢疾病

枫糖尿症在国外的患病率约为 1:180 000,但其在美国门诺派(Mennonite)人群中的患病率高达 1:176<sup>[27]</sup>。本研究中枫糖尿症的患病率为 1:206 660,仅 1 例确诊前无症状,治疗随访期间患儿发育良好;其他患儿均在出生后 4 ~ 7 d 以抽搐脑病入院,6 例新生儿期死亡,2 例失访。新生儿筛查确诊时未发病的枫糖尿症患儿一般预后良好<sup>[28]</sup>,而已经发病的患儿多数为智力、运动发育落后,甚至死亡<sup>[29-30]</sup>。

综上所述,氨基酸代谢疾病多数治疗效果良好。枫糖尿症患儿预后较差,应加强产前诊断,避免出生缺陷的发生。氨基酸代谢疾病筛查存在一定数量的漏筛,需要增加特异性筛查指标、优化新生儿筛查方案,从而提高筛查效率。

### 参考文献

- [1] NIU D M, CHIEN Y H, CHIANG C C, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2010, 33(Suppl 2): S295-S305.
- [2] 杨楠, 韩连书, 叶军, 等. 新生儿期氨基酸、有机酸及脂肪酸氧化代谢病疾病谱分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30(9): 805-808.  
YANG Nan, HAN Lianshu, YE Jun, et al. Diseases spectrum of metabolism disease of amino acid, organic acid and fatty acid oxidation in neonates [J]. *Journal of Clinical Pediatrics*, 2012, 30(9): 805-808. (in Chinese)
- [3] 赵正言. 新生儿遗传代谢病筛查进展 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2014, 29(8): 587-589.  
ZHAO Zhengyan. Advances in neonatal genetic metabolic diseases screening [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2014, 29(8): 587-589. (in Chinese)
- [4] KASPER D C, RATSCHMANN R, METZ T F, et al. The national Austrian newborn screening program - eight years experience with mass spectrometry. past, present, and future goals [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2010, 122(21-22): 607-613.
- [5] VILARINHO L, ROCHA H, SOUSA C, et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2010, 33 Suppl 3: S133-S138.
- [6] ZYTKOVICZ T H, FITZGERALD E F, MARSDEN D, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program [J]. *Clin Chem*, 2001, 47(11): 1945-1955.
- [7] NIU D M, CHIEN Y H, CHIANG C C, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2010, 33(Suppl 2): S295-S305.
- [8] FRAZIER D M, MILLINGTON D S, MCCANDLESS S E, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005 [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2006, 29(1): 76-85.
- [9] HARDELID P, CORTINA-BORJA M, MUNRO A, et al. The birth prevalence of PKU in populations of European, South Asian and sub-Saharan African ancestry living in South East England [J]. *Ann Hum Genet*, 2008, 72(Pt 1): 65-71.
- [10] OZBEN T. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(1): 157-176.
- [11] DE BRAEKELEER M, LAROCHELLE J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean [J]. *Am J Hum Genet*, 1990, 47(2): 302-307.
- [12] RUSSO P A, MITCHELL G A, TANGUAY R M. Tyrosinemia: a review [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2001, 4(3): 212-221.
- [13] ALLARD P, GRENIER A, KORSON M S, et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia by tandem mass spectrometry: analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots [J].

- Clin Biochem**,2004,37(11):1010-1015.
- [14] HÄBERLE J, BODDAERT N, BURLINA A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders[J]. **Orphanet J Rare Dis**,2012,7:32.
- [15] TUCHMAN M, LEE B, LICHTER-KONECKI U, et al. Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States[J]. **Mol Genet Metab**,2008,94(4):397-402.
- [16] CAVICCHI C, MALVAGIA S, LA M G, et al. Hypocitrullinemia in expanded newborn screening by LC-MS/MS is not a reliable marker for ornithine transcarbamylase deficiency[J]. **J Pharm Biomed Anal**,2009,49(5):1292-1295.
- [17] JANZEN N, TERHARDT M, SANDER S, et al. Towards newborn screening for ornithine transcarbamylase deficiency: fast non-chromatographic orotic acid quantification from dried blood spots by tandem mass spectrometry [J]. **Clin Chim Acta**, 2014,430:28-32.
- [18] MEW N A, LANPHER B C, GROPMAN A, et al. **Gene reviews** [M]. Seattle: University of Washington,2003:1-15.
- [19] LEE B H, KIM Y M, HEO S H, et al. High prevalence of neonatal presentation in Korean patients with citrullinemia type 1, and their shared mutations [J]. **Mol Genet Metab**,2013,108(1):18-24.
- [20] MARCÃO A, FONSECA H, SOUSA C, et al. Two cases of late-onset argininosuccinic aciduria with normal results at newborn screening [J]. **Ana Marcao spdm**,2015,2(6):1-2.
- [21] EDWARDS R L, MOSELEY K, WATANABE Y, et al. Long-term neurodevelopmental effects of early detection and treatment in a 6-year-old patient with argininaemia diagnosed by newborn screening[J]. **J Inherit Metab Dis**,2009,32 Suppl 1:S197-S200.
- [22] JAIN-GHAI S, NAGAMANI S C, BLASER S, et al. Arginase I deficiency: severe infantile presentation with hyperammonemia; more common than reported? [J]. **Mol Genet Metab**,2011,104(1-2):107-111.
- [23] LU Y B, KOBAYASHI K, USHIKAI M, et al. Frequency and distribution in East Asia of 12 mutations identified in the SLC25A13 gene of Japanese patients with citrin deficiency[J]. **J Hum Genet**,2005,50(7):338-346.
- [24] COUCE M L, BÓVEDA M D, GARCÍA-JIMÉMEZ C, et al. Clinical and metabolic findings in patients with methionine adenosyltransferase I/III deficiency detected by newborn screening [J]. **Mol Genet Metab**,2013,110(3):218-221.
- [25] JANOSÍK M, SOKOLOVÁ J, JANOSÍKOVÁ B, et al. Birth prevalence of homocystinuria in Central Europe: frequency and pathogenicity of mutation c. 1105C > T (p. R369C) in the cystathionine beta-synthase gene [J]. **J Pediatr**, 2009, 154 (3): 431-437.
- [26] CHADWICK S, FITZGERALD K, WEISS B, et al. Thirteen patients with MAT1A mutations detected through newborn screening: 13 years' experience[J]. **JIMD Rep**,2014,14:71-76.
- [27] NELLIS M M, DANNER D J. Gene preference in maple syrup urine disease[J]. **Am J Hum Genet**, 2001,68(1):232-237.
- [28] MYERS K A, REEVES M, WEI X C, et al. Cerebral edema in maple syrup urine disease despite newborn screening diagnosis and early initiation of treatment[J]. **JIMD Rep**,2012,3:103-106.
- [29] 李溪远,丁 圆,刘玉鹏,等. 枫糖尿症患者 13 例临床、生化及基因研究[J]. **中国实用儿科临床杂志**,2016,31(8):569-572.  
LI Xiyuan, DING Yuan, LIU Yupeng, et al. Clinical, biochemical and genetic features of 13 children with maple syrup urine disease[J]. **Journal of Applied Clinical Pediatrics**, 2016, 31 (8): 569-572. (in Chinese)
- [30] COUCE M L, RAMOS F, BUENO M A, et al. Evolution of maple syrup urine disease in patients diagnosed by newborn screening versus late diagnosis [J]. **Eur J Paediatr Neurol**, 2015, 19 (6): 652-659.

[本文编辑 余 方 沈 敏]