

新生儿重症监护病房先天性遗传代谢性疾病的 单中心回顾性分析

王 劲, 王 丹, 曾凌空, 王 石*

(华中科技大学 同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院)新生儿内科, 湖北 武汉 430016)

摘要: **目的** 探讨新生儿重症监护病房中先天性遗传代谢性疾病(IMD)的发病特点。**方法** 回顾性分析2018年10月至2020年10月华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院新生儿重症监护室收治的符合入组标准且接受了血液液相色谱-串联质谱法检测及尿液相色谱-质谱法检测的637例患儿临床资料。**结果** 637例患儿中,确诊IMD共计36例,总阳性率为5.6%,主要的IMD类型包括有机酸代谢障碍(18/36, 50.00%)、氨基酸代谢障碍(7/36, 19.44%)、尿素循环障碍(7/36, 19.44%)等。有机酸代谢障碍中,主要包括甲基丙二酸血症、丙酸血症、戊二酸血症及异戊酸血症;氨基酸代谢障碍中主要为酪氨酸血症、高苯丙氨酸血症及枫糖尿症等。在IMD诊断明确的36例患儿中,首发表现主要为反应差或昏迷(8/36, 22.22%)、纳差(6/36, 16.67%)、体重增长缓慢(5/36, 13.89%)、皮肤黄染(5/36, 13.89%)、腹胀(4/36, 11.11%)、抽搐(3/36, 8.33%)以及呼吸困难(3/36, 8.33%)等。**结论** 新生儿遗传代谢性疾病临床表现多样,对于存在高危表现的患儿进行筛查有助于早期明确诊断。

关键词: 先天性遗传代谢性疾病;新生儿;重症监护病房;回顾性分析

中图分类号:R722.1 文献标志码:A 文章编号:1673-0143(2022)02-0046-07

DOI:10.16389/j.cnki.cn42-1737/n.2022.02.006

Single-center Retrospective Analysis of Inherited Metabolic Disease in Neonatal Intense Care Unit

WANG Jin, WANG Dan, ZENG Lingkong, WANG Shi*

(Department of Neonatology, Wuhan Children's Hospital (Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital), Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, Hubei, China)

Abstract: **Objective** To explore the pathogenesis characteristics of inherited metabolic disease in the neonatal intense care unit. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 637 neonates between October 2018 and October 2020 who met the inclusion criteria and underwent blood LC-MS-MS and urine GC-MS in the neonatal intensive care unit of Wuhan Children's Hospital affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology. **Results** A total of 36 newborns were confirmed to have inherited

收稿日期:2021-05-31

作者简介:王 劲(1991—),男,住院医师,硕士,研究方向:新生儿疾病。

*通信作者:王 石(1982—),女,主治医师,硕士,研究方向:新生儿疾病。E-mail:18627767722@163.com

metabolic disease in the 637 neonates, and the total positive rate was 5.6%, including organic acidemias (18/36, 50.00%), amino acid metabolism (7/36, 19.44%), and urea cycle defect (7/36, 19.44%), et al. Methylmalonicacidemia, propionic acidemia, glutaricacidemia and isovaleric acidemia were the most common cause of organic acidemias. Tyrosinemia, hyperphenylalaninemia, and maple syrup urine disease were the main types of amino acid metabolism. The first presentation in these 36 neonates mainly include poor response or coma (8/36, 22.22%), poor appetite (6/36, 16.67%), slow increase of weight (5/36, 13.89%), jaundice (5/36, 13.89%), abdominal distention (4/36, 11.11%), convulse (3/36, 8.33%), and dyspnea (3/36, 8.33%). **Conclusion** The clinical manifestations of neonatal genetic metabolic diseases are diverse. Screening for children with high-risk manifestations is helpful for early diagnosis.

Key words: inherited metabolic disease; neonate; intense care unit; retrospective analysis

先天性遗传代谢性疾病(inherited metabolic disease, IMD)是一类由于基因缺陷而导致代谢异常的疾病,由于这类疾病病种多、发病率不高、临床特征不一致,存在误诊和漏诊高风险,对于新生儿重症监护室(NICU)临床工作的开展存在较大的阻碍。因此,近年来,越来越多的研究聚焦于如何对IMD进行早期诊断^[1-4],但研究多为单中心研究,缺乏更大规模的多中心研究,且目前来自我国中部地区尤其是湖北地区的新生儿遗传代谢性疾病研究较少。

本研究旨在通过对华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院NICU中IMD患儿的遗传代谢性疾病分类、实验室检查结果及临床特征等进行回顾性分析,进一步分析我国中部地区新生儿常见的遗传代谢性疾病分类及临床特征,为IMD的早期诊断及其治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2018年10月至2020年10月入住华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院新生儿重症监护室(NICU)并符合本研究入组标准的患儿作为研究对象,所有检查均已获得家长或监护人的知情同意并已签署知情同意书,同时,本研究已通过华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院伦理委员会伦理学审查(伦理批件号:2021R045-E01)。

1.2 研究方法

1.2.1 入组标准 本研究的人组标准至少需满足以下条件之一:①血糖不稳定(顽固性低血糖或持续性高血糖);②存在代谢性酸中毒和(或)电解质紊乱;③持续呕吐、喂养困难或体重增长缓慢;④存在惊厥、昏迷等神经系统表现且治疗效果欠佳;⑤病情进展快且治疗效果欠佳;⑥持续存在的高氨血症和(或)高乳酸血症;⑦不明原因的重度高胆红素血症($> 340 \mu\text{mol/L}$)和(或)胆红素水平达换血标准。

1.2.2 末梢血标本的采集及尿液采集 末梢血采集选择足跟部,使用专用采集卡进行采集,采集时间选择为出生3天后,在清洁局部皮肤后,使用消毒棉签消毒,选择2.5 mm的无菌采血针刺破皮肤,弃去第1滴血液后,使用采集卡收集之后的连续3滴血呈血斑,血斑直径 $> 8 \text{ mm}$,置于室温晾干备用。同时留取各患儿尿液标本后,使用专用尿液采集滤纸片采集尿液,然后将尿滤纸片置于室温晾干备用。

1.2.3 血标本及尿标本的处理 血片采集卡干燥后选择液相色谱-串联质谱法(LC-MS-MS)分别进行氨基酸及酰基肉碱测定,尿片采集卡干燥后采用气相色谱-质谱法(GC/MS)GC-MS

进行有机酸测定和分析。血标本及尿标本由康圣环球医学检验中心检测。

1.3 结果的判读

本研究主要采取的研究方法为LC-MS-MS及GC-MS,对于结果的判读依据如下:① LC-MS-MS及GC-MS均为阳性,且符合临床表现特点,则确定为发病患儿;②如LC-MS-MS或GC-MS为阳性,则再次进行LC-MS-MS及GC-MS复查或选择基因检查的方式进一步确认,确认为阳性且符合临床表现特点,则确定为发病患儿。

1.4 统计学处理

使用SPSS20.0软件进行统计学分析,符合正态分布数据使用($\bar{x} \pm s$)表示,两组资料的比较采用配对 t 检验(符合正态分布)或配对秩和检验(不符合正态分布), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

按照本研究纳入标准,共纳入637例患儿,其中男性385例,女性252例。确诊IMD共计36例(其中男性为19例,女性为17例),总阳性率为5.6%,其中男性阳性率为4.9%,女性阳性率为6.7%,如表1所示。男女两组出生体重、出生胎龄、入院天龄相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。男女两组IMD的阳性率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 入组患儿一般情况

Tab. 1 General situation of the neonates in this research

项目	男性患儿	女性患儿	P 值
出生体重/g	3 250 ± 480	3 130 ± 390	> 0.05
出生胎龄/周	38.6 ± 3.9	38.4 ± 4.1	> 0.05
入院天数/d	3.5 ± 4.2	4.3 ± 4.1	> 0.05
IMD阳性率/%	4.9(19/385)	6.7(17/252)	< 0.05

2.2 IMD类型及比例

综合所有检测阳性结果分析,主要的IMD类型包括有机酸代谢障碍(18/36,50.00%)、氨基酸代谢障碍(7/36,19.44%)、尿素循环障碍(7/36,19.44%),其他类型IMD包括线粒体病(2/36,5.55%)、脂肪酸代谢病(1/36,2.77%)及糖代谢病(1/36,2.77%)等。其中有机酸代谢异常的主要分类包括甲基丙二酸血症(11/36,30.55%)、丙酸血症(3/36,8.33%)、戊二酸血症(2/36,5.56%)及异戊酸血症(2/36,5.56%)等;氨基酸代谢异常的主要分类包括枫糖尿病(2/36,5.56%)、高苯丙氨酸血症(1/36,2.78%)及酪氨酸血症(4/36,11.11%)等;尿素循环障碍主要分类包括希特林蛋白缺乏症、鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症、瓜氨酸血症及精氨酸血症等,其他阳性IMD类型详见表2。

2.3 不同胎龄患儿的遗传代谢性疾病的发病比例

对于发生遗传代谢性疾病的36例患儿根据胎龄分为4组,包括早产儿组(胎龄<37周)、足月儿组(胎龄介于37周至42周)、足月小样儿低体重组(胎龄介于37周至42周,但体重<2500g)以及过期产儿组(胎龄>42周)。过期产儿组5例患儿未见遗传代谢性疾病发生,其余各组均发生遗传代谢病,其中,足月小样低体重儿组遗传代谢病总发病率达13.73%,均高于其余3组发病率,且差异均有统计学意义($P < 0.01$);各组内男性患儿与女性患儿发病率相比,差异无统计学

意义($P > 0.05$)。各组新生儿遗传代谢性疾病的发病率如表3所示。

表2 检测阳性患儿IMD类型

Tab. 2 IMD type of neonates with positive tests

遗传代谢病类型	诊断	病例/n(%)
有机酸代谢异常	甲基丙二酸血症	11(30.55)
	丙酸血症	3(8.33)
	戊二酸血症	2(5.56)
	异戊酸血症	2(5.56)
氨基酸代谢异常	枫糖尿症	2(5.56)
	高苯丙氨酸血症	1(2.78)
	酪氨酸血症	4(11.11)
尿素循环障碍	希特林蛋白缺乏症	2(5.56)
	鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症	1(2.78)
	瓜氨酸血症	2(5.56)
	精氨酸血症	2(5.56)
线粒体病	原发性肉碱缺乏症	2(5.56)
脂肪酸代谢病	酰基辅酶A脱氢酶缺乏症	1(2.78)
糖代谢病	半乳糖血症	1(2.78)

表3 不同胎龄患儿的遗传代谢性疾病的发病比例

/%

Tab. 3 The incidence of hereditary metabolic diseases in neonates with different gestation age

组别	总发病率	男性患儿发病率	女性患儿发病率
早产儿组	4.21(4/95)	3.92(2/51)	4.54(2/44)
足月儿组	5.14(25/486)	5.01(15/299)	5.34(10/187)
足月小样低体重儿组	13.73(7/51)	12.50(4/32)	15.79(3/19)
过期产儿组	0.00(0/5)	0.00(0/3)	0.00(0/2)

2.4 临床特点分析

2.4.1 首发临床表现 在IMD诊断明确的36例患儿中,首发表现主要为反应差或昏迷(8/36, 22.22%)、纳差(6/36, 16.67%)、体重增长缓慢(5/36, 13.89%)、皮肤黄染(5/36, 13.89%)、腹胀(4/36, 11.11%)、抽搐(3/36, 8.33%)以及呼吸困难(3/36, 8.33%)等,此外,有少数患儿(2/36, 5.56%)为住院过程中发现检验结果异常后完善检查明确诊断。

2.4.2 高危因素所占比例 36例患儿中,根据本研究确定的人组高危因素,发生IMD比例较高的包括持续存在的高氨血症和(或)高乳酸血症(4/7, 57.14%)、存在惊厥或昏迷等神经系统表现且治疗效果欠佳(9/23, 39.13%)、代谢性酸中毒和(或)电解质紊乱(12/32, 37.50%)、血糖不稳定(5/14, 35.71%),以及持续呕吐、喂养困难或体重增长缓慢(6/25, 24.00%)等。各危险因素中发生IMD的比例如表4所示。

表4 各危险因素中发生IMD的比例

Tab. 4 The proportion of IMD in different risk groups

危险因素	总病例数	阳性病例数	比例/%
血糖不稳定(顽固性低血糖或持续性高血糖)	14	5	35.71
代谢性酸中毒和(或)电解质紊乱	32	12	37.50
持续呕吐、喂养困难或体重增长缓慢	25	6	24.00
存在惊厥、昏迷等神经系统表现且治疗效果欠佳	23	9	39.13
病情进展快且治疗效果欠佳	18	3	16.67
持续存在的高氨血症和(或)高乳酸血症	7	4	57.14
不明原因的重度高胆红素血症($> 340 \mu\text{mol/L}$)和(或)胆红素水平达换血标准	93	7	7.50

注:部分危重患儿可同时存在多个危险因素。

2.4.3 各系统症状及体征 IMD患儿临床症状及体征可累及神经及肌肉系统、呼吸系统、消化系统、血液系统等多个系统,但在各系统出现临床症状及体征的比例存在差异,神经及肌肉系统比例最高,达72.20%(26/36),主要表现为惊厥发作、肌张力增高或肌张力减低、反应差等;其次为消化系统和呼吸系统,出现症状及体征比例分别为58.33%(21/36)、50.00%(18/36)。

2.4.4 其他检查结果 发生IMD的36例患儿中,部分患儿同时脑电图及颅脑影像学检查结果异常,其中振幅整合脑电图中度及重度异常比例达25.00%(9/36)。颅脑影像学检查(包括颅脑超声、颅脑CT及颅脑MRI)结果异常比例为19.44%(7/36),包括脑白质损伤、脑水肿、出血、梗塞及软化等。

3 讨论

新生儿遗传代谢性疾病存在发病早、病情进展快、临床表现复杂多样、种类多等特点,成为新生儿重症监护病房中最为严重的疾病类型,因此,早期、快速对该类疾病进行诊断,对降低该类疾病所致的病死率及后遗症率尤为重要^[5-8]。IMD的发病率国外报道为1/2 000^[9],而在国内报道中,由于统计的区域不同,暂未见大范围全国性的统计,各文献报道的IMD发病率不尽相同,为1/5 626 ~ 1/3 327^[1,10]。1991年以来,随着LC-MS-MS及GC-MS等检测技术的发展,越来越多遗传代谢病被发现,甚至国内部分地区已经将新生儿遗传代谢病筛查作为新生儿常规疾病筛查项目^[11-13],以期尽早对遗传代谢病进行诊断和治疗,使得其中部分患儿在尽早治疗后临床症状得到了缓解,预后得到了部分改善。

LC-MS-MS技术优点在于速度快、特异性强,但由于该技术的敏感性很大程度上决定于截断值(cut-off)的确定,因此敏感性不高,多项研究^[14-17]发现,不同孕周、出生体重、采血时间、出生季节等因素均影响新生儿氨基酸水平,从而影响该检测的结果判断。因此,为了降低误判风险,提高诊断精准度,对于检测阳性的结果必要时需要进行复测,动态监测各监测值的变化,同时为增强检验结果的准确性,参考我国其他区域对于IMD的诊断经验^[8,12,18],采取LC-MS-MS技术联合GC-MS技术综合判断。本研究中由于入院时间不一致,采集标本时间不一致,单次检测可能影响了部分结果的准确性,因此对于部分特征性不明确的患儿,本研究采取了多次检测的方式,以期提高诊断准确性。本研究共纳入NICU中存在高危因素的新生儿637例,确诊IMD 36例,

阳性率为5.6%,由于统计区域、统计样本量及统计时长的不同,较其他文献报道稍高^[2,8],需更大范围、更大规模及更长时间的统计分析,以便更准确反映IMD在高危新生儿中的发病率。

IMD根据代谢异常的物质不同,分类主要包括氨基酸代谢病、有机酸代谢病、尿素循环障碍、线粒体病、过氧化物酶体病、碳酸化合物代谢病、碳水化合物中间代谢病、溶酶体贮积症等^[9]。本研究中,发病率最高的代谢病类型为有机酸血症,占50.00%,而在各种类型的有机酸血症中,以甲基丙二酸血症发病率最高,与其他文献报道一致^[2,8-9]。而在不同的新生儿群体中,IMD发生率最高的群体为足月小样低体重儿组,该组IMD发病率与其他各组相比,差异有统计学意义。目前暂未见其他文献相关报道,其原因尚不明确,主要原因可能为足月小样低体重儿存在5%~20%不同比例的染色体或基因结构的异常^[13],而IMD的发生继发于染色体或基因的异常。此外,本研究中足月小样儿样本量尚较小,需要更多的样本量统计,以便得出更加确切的统计数据。

由于代谢异常发生后所致各种靶器官损害表现不一,因此IMD的种类众多,而且临床表现多样化,为临床的准确诊断造成了诸多困难。本研究中,IMD患儿的首表现多样,涉及多个脏器和系统,与其他研究报道一致^[2,8,12,19],主要为反应差或昏迷、纳差、体重增长缓慢、皮肤黄染、腹胀、抽搐以及呼吸困难,而在各高危因素中,发生IMD比例较高的包括持续存在的高氨血症和(或)高乳酸血症、存在惊厥或昏迷等神经系统表现且治疗效果欠佳、代谢性酸中毒和(或)电解质紊乱、血糖不稳定等。

IMD的临床表现多样,且涉及多个脏器和系统,在临床工作中,对于存在高危因素的新生儿建议采取LC-MS-MS及GC-MS技术进行检测,以提高IMD的早期诊断率,并降低漏诊率。对于足月小样儿,尤其需要重视对IMD的筛查,为IMD的早期诊断及治疗提供依据,改善患儿预后。

参考文献 (References)

- [1] 罗小平,吴薇.重视和加强新生儿遗传代谢病的筛查[J].中华围产医学杂志,2015,18(3):168-171.
- [2] 李瑛,刘向梅,王欣煜,等.新生儿重症监护病房先天性遗传代谢病筛查及结局随访[J].中国新生儿科杂志,2015,30(1):48-50.
- [3] SCOLAMIERO E, COZZOLINO C, ALBANO L, et al. Targeted metabolomics in the expanded newborn screening for inborn errors of metabolism [J]. Mol Biosyst, 2015, 11(6): 1525-1535.
- [4] 黄敬孚.儿科重症医学与遗传代谢病[J].中国小儿急救医学,2014,21(6):337-339.
- [5] BOWER A, IMBARD A, BENOIST J F, et al. Diagnostic contribution of metabolic workup for neonatal inherited metabolic disorders in the absence of expanded newborn screening [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):14098.
- [6] VILLORIA J G, PAJARES S, LOPEZ R M, et al. Neonatal screening for inherited metabolic diseases in 2016 [J]. Semin Pediatr Neurol, 2016, 23(4): 257-272.
- [7] CIPRANO L E, RUPAR C A, ZARIC G S. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model [J]. Value Health, 2007, 10(2): 83-97.
- [8] 石惠英,杨长仪,张宝泉,等.新生儿重症监护病房遗传代谢病临床分析[J].中华实用儿科临床杂志,2016,31(20):1556-1558.
- [9] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].北京:人民卫生出版社,2018:957-978.
- [10] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢血组,《中华儿科杂志》编辑委员会.第11届中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢病学术会议纪要[J].中华儿科杂志,2012,50(4):317-320.
- [11] 徐发林,范甜,段佳佳,等.重症监护病房新生儿有机酸代谢疾病临床分析[J].中国当代儿科杂志,2012,14(5):336-339.

- [12] 林舒祥,舒剑波,王朝,等. 15851例遗传代谢病高危患儿的临床分析[J]. 中国当代儿科杂志,2017,19(12):1243-1247.
- [13] 鄢慧明,贾政军,刘静,等. 湖南省 565 182例串联质谱新生儿疾病筛查分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2019,34(20):1541-1545.
- [14] ADAWAY J E, KEEVIL B G, OWEN L J. Liquid chromatography tandem mass spectrometry in clinical laboratory [J]. Ann Clin Biochem, 2015,52(Pt 1):18-38.
- [15] BONHAM J R. The organization of training for laboratory scientists in inherited metabolic disease, newborn screening and pediatric clinical chemistry [J]. Clin Biochem, 2014,47(9):763-764.
- [16] 周婧瑶,张钰,胡琦,等. 影响新生儿氨基酸代谢的多因素分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2020,35(23):1773-1776.
- [17] 易芳,王玲,王梅,等. 胎龄联合出生体重对新生儿遗传代谢病相关代谢物的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2018,20(5):352-357.
- [18] 吴鹰军,吴时光,李思涛,等. 应用串联质谱技术区别早产儿与足月儿血代谢组学生物标志物[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(17):1325-1328.
- [19] 方芳,张军,江帆. 重视小儿胎龄儿病因识别及生长发育管理[J]. 中华儿科杂志,2019,57(9):660-662.

(责任编辑:范建凤)