

• 调查研究 •

2014—2023 年宁波市新生儿遗传代谢病筛查情况分析

余硕, 孟翠菊, 陈怡博

【摘要】目的 分析宁波市 2014—2023 年新生儿遗传代谢病的分布情况。**方法** 收集并分析宁波市新生儿疾病筛查中心新生儿疾病筛查数据库中 2014—2023 年新生儿遗传代谢病相关资料。**结果** 共筛查新生儿 744 298 例, 筛查率为 99.75%, 召回可疑阳性 35 893 例, 召回率 98.96%; 共确诊遗传代谢病 22 种 4 323 例, 四病筛查检出率最高为葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症(G6PD)2 593 例, 最低为先天性肾上腺皮质增生症(CAH)35 例。串联质谱筛查最高为苯丙酮尿(PKU)41 例、其次为原发性肉碱缺乏症 24 例、三甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症 18 例。男性 G6PD、CAH 检出率均高于女性(均 $P < 0.05$); 户籍儿童促甲状腺激素(TSH)增高症、先天性甲状腺功能减退症(CH)检出率高于非户籍, G6PD 检出率低于非户籍(均 $P < 0.05$)。阳性预测值中 G6PD 最高(70.35%), 氨基酸代谢异常类最低(4.76%)。**结论** 本地区新生儿遗传代谢病筛查检出率较高, 早期诊断、干预可降低致死致残率。加强筛查各环节质量控制, 重视新技术的推广应用, 以进一步提高本地区新生儿遗传代谢病筛查服务水平。

【关键词】 新生儿遗传代谢病筛查; 出生缺陷

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.06.016

【中图分类号】 R722 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)06-0763-04

宁波市 1998 年成立新生儿疾病筛查中心, 1999 年在全市范围内正式开展新生儿先天性甲状腺功能减退症(CH)和苯丙酮尿(PKU)筛查。2013 年底筛查中心引进串联质谱技术平台, 将可筛查的疾病谱扩大到 49 种。2014 年新增葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症(G6PD)、先天性肾上腺皮质增生症(CAH)筛查。为了解宁波市新生儿遗传代谢病筛查工作开展情况和确诊人群分布情况, 本文对 2014—2023 年宁波市新生儿遗传代谢病筛查资料进行分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 资料来源于宁波市新生儿疾病筛查中心新生儿疾病筛查数据库。根据国家卫健委和浙江省管理要求^[1-3], 宁波市新生儿疾病筛查中心负责全市遗传代谢病筛查管理、血样检测、可疑阳性病例的确诊、治疗和随访工作。各级医疗机构对宁波市出生的活产新生儿采集足跟内(外)侧缘末梢血制成合格滤纸血斑, 自然干燥后及时送至新生儿疾病

筛查中心实验室进行多种遗传代谢病筛查。

1.2 方法 收集宁波市 2014—2023 年新生儿遗传代谢病筛查资料, 分析新生儿遗传代谢病筛查率、可疑阳性患儿召回率、阳性预测值和各类疾病(CH、CAH、G6PD 和 PKU)患病率等指标。采用荧光分析方法、时间分辨荧光免疫分析法检测血斑的促甲状腺素(TSH)、17-羟孕酮(17 α -OHP)、苯丙氨酸和 G6PD 酶活性; 采用串联质谱法检测包括 11 种氨基酸、31 种肉碱、1 种酮及 32 种相对应浓度比值。由经遗传代谢病专科培训的临床医师进行实验数据的判读, 对于筛查结果高于参考截断值的样本, 进行原血片复查或召回新生儿进行复查或确诊, 确诊为遗传代谢病的患儿进行临床治疗。

1.3 随访 所有接受筛查的新生儿均纳入常规儿童保健随访, 确诊病例由市筛查中心建立个案, 定期门诊随访。

1.4 统计方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析, 计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 遗传代谢病筛查情况 2014—2023 年全市活

基金项目: 宁波市医学重点扶植学科(妇女保健学)(2022-F27)

作者单位: 315012 宁波, 宁波大学附属妇女儿童医院

通信作者: 陈怡博, Email: nbsczx@126.com

产新生儿 746 166 例,其中接受四病筛查 744 298 例,其中男 390 170 例,女 354 124 例,性别未知 4 例;户籍人口 415 926 例,非户籍人口 328 372 例。接受串联质谱筛查 555 129 例,其中男 292 295 例,女 262 834 例;户籍人口 317 843 例,非户籍人口 237 286 例。总筛查率为 99.75%,串联质谱筛查占总筛查的 74.58%。共筛查出可疑阳性 36 271 例,召回 35 893 例,召回率为 98.96%。其中户籍人口 99.80%,非户籍人口 98.26%,各年度筛查及可疑阳性召回情况见表 1。

2.2 遗传代谢病确诊情况 2014—2023 年宁波市

区共确诊遗传代谢病 22 种 43 23 例,其中 CH 715 例,患病率 1 : 1 041;TSH 增高症 839 例,患病率 1 : 887;PKU 53 例(41 例通过串联质谱筛查发现),患病率 1 : 14 043;CAH 35 例,患病率 1 : 21 266;G6PD 2 593 例,患病率 1 : 287。通过串联质谱筛查发现氨基酸、脂肪酸、有机酸 3 类代谢异常患儿 129 例,检出率 1 : 4 303,见表 2。

2.3 遗传代谢病确诊病例人口学特点 2014—2023 年全市确诊遗传代谢病例中男 3 212 例,女 1 111 例;户籍人口 2 058 例,非户籍人口 2 265 例。男性 G6PD、CAH 检出率均高于女性(均 $P < 0.05$);户

表 1 2014—2023 年宁波市新生儿遗传代谢病筛查情况

年度	活产数 (例)	仅四病筛查 数(例)	四病+串联质谱 筛查数(例)	串联质谱筛查 占比(%)	筛查总数 (例)	筛查率 (%)	应召回可疑 阳性数(例)	实际召回 数(例)	召回率 (%)
2014	91 586	85 305	5 829	6.40	91 134	99.51	4 103	3 984	97.10
2015	82 820	71 384	11 110	13.47	82 494	99.61	3 066	3 005	98.01
2016	92 341	25 439	66 604	72.36	92 043	99.68	2 938	2 908	98.98
2017	89 473	2 473	86 798	97.23	89 271	99.77	3 246	3 215	99.04
2018	78 500	1 377	76 924	98.24	78 301	99.75	3 533	3 487	98.7
2019	78 369	1 504	76 703	98.08	78 207	99.79	4 076	4 048	99.31
2020	64 015	1 473	62 447	97.70	63 920	99.85	3 872	3 847	99.35
2021	59 668	147	59 441	99.75	59 588	99.87	3 678	3 668	99.73
2022	56 707	64	56 595	99.89	56 659	99.92	3 722	3 705	99.54
2023	52 687	3	52 678	99.99	52 681	99.99	4 037	4 026	99.73
合计	746 166	189 169	555 129	74.58	744 298	99.75	36 271	35 893	98.96

表 2 2014—2023 年串联质谱筛查确诊阳性情况

疾病类型	疾病名称	确诊例数(例)	患病率
氨基酸代谢异常类	苯丙酮尿症	41	1 : 13 540
	希特林蛋白缺乏症	3	1 : 185 043
	高蛋氨酸血症	3	1 : 185 043
	瓜氨酸血症 I 型	2	1 : 277 565
	甲硫氨酸腺苷转移酶缺乏症	2	1 : 277 565
	鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症	1	1 : 555 129
	氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症	1	1 : 555 129
	甲基丁酰甘氨酸尿症	1	1 : 555 129
	酪氨酸血症 III 型	1	1 : 555 129
脂肪酸代谢异常类	原发性肉碱缺乏症	24	1 : 23 130
	短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	11	1 : 504 66
	异丁酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	3	1 : 185 043
	中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	2	1 : 277 565
	2-甲基-3-羟基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症	1	1 : 555 129
有机酸代谢异常类	三甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症	18	1 : 30 841
	甲基丙二酸血症	13	1 : 42 702
	异戊酸血症	1	1 : 555 129
	丙酸血症	1	1 : 555 129
合计		129	1 : 4 303

籍儿童促甲状腺激素(TSH)增高症、CH检出率高于非户籍,G6PD检出率低于非户籍(均 $P < 0.05$),见表3。

2.4 不同遗传代谢病筛查阳性情况及阳性预测值
初筛阳性率 CH/TSH 增高症最高 2.59%, 其次为 G6PD 0.73%、脂肪酸代谢异常 0.64%, 最低为 PKU 0.07%; 筛查阳性率最高 G6PD 4.95%, 其次为 CH/TSH 增高症 4.42%、CAH 0.80%, 最低为 PKU 0.23%。阳性预测值 G6PD 最高, 为 70.35%, 其次为 CH/TSH 增高症 47.28%、PKU 31.55%, 最低为 CAH 5.89%, 见表4。

3 讨论

宁波市新生儿疾病筛查工作依托全市完善的三级妇幼保健信息化管理网络,近十年全市筛查率均巩固在99.50%以上,各项质量指标处于浙江领先水平^[4]。

本研究结果显示,宁波地区 G6PD 患病率较高,其次为 CH 和 TSH 增高症,CAH 患病率较低。G6PD 患儿中宁波非户籍出生数占比 44.12%,与宁波属于输入型城市有关,与文献[5]报道类似。G6PD 确诊病例中男性多于女性,这与其为 X 连锁不完全显性遗传有关,且尚有部分女婴因葡萄糖-6-磷酸脱氢酶下

降不明显而漏筛^[4]。CH 患病率为 1:1 041,近几年呈逐年上升趋势,这可能与宁波沿海区域特点及本地高龄等高危孕妇、辅助生殖儿增加有关。TSH 增高症又称亚临床型甲状腺功能减退症,国外亦有研究显示部分高 TSH 血症患儿在反复甲状腺功能检测后诊断甲减,TSH 增高症应引起重视^[6-7]。

串联质谱技术在宁波地区新生儿遗传代谢病筛查中发展迅速,从 2014 年年新生儿串联质谱筛查占比 6.40%到 2023 年占比 99.99%。随着该技术的应用,筛查病种迅速增多,发现了很多早期干预即能显著改善预后的疾病,不断扩大新生儿筛查的目标疾病范围^[8-9]。该技术目标疾病单病患病率较低,但本研究总体患病率为 0.23%,因有部分召回确诊病例因失访或因经济原因未行基因确诊,实际应该更高一些。同时,本研究结果显示氨基酸代谢异常中 PKU 最为常见;脂肪酸代谢异常中原发性肉碱缺乏症最为常见,其次为短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症;有机酸代谢异常中三甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症最为常见,其次为甲基丙二酸血症,与文献报道基本相符^[10-11]。

阳性预测值是衡量新生儿疾病筛查效率非常重要的指标^[12]。降低假阳性率不仅可以减轻部分新生儿监护人的心理负担,又可以节约实验室试剂成本。

表3 2014—2023年确诊病例人群分布特点

疾病类型	男($n=3\ 212$)		女($n=1\ 111$)		χ^2 值	P值	户籍($n=2\ 058$)		非户籍($n=2\ 265$)		χ^2 值	P值
	例数	检出率(%)	例数	检出率(%)			例数	检出率(%)	例数	检出率(%)		
CH	383	0.98	332	0.94	0.38	> 0.05	431	1.04	284	0.86	5.62	< 0.05
TSH 增高症	446	1.14	393	1.11	0.18	> 0.05	540	1.30	299	0.91	24.50	< 0.05
PKU	27	0.07	26	0.07	0.05	> 0.05	23	0.06	30	0.09	3.35	> 0.05
G6PD	2 279	5.84	314	0.89	1 312.49	< 0.05	985	2.37	1 608	4.90	337.97	< 0.05
CAH	26	0.07	9	0.03	6.71	< 0.05	21	0.05	14	0.04	0.24	> 0.05
氨基酸代谢异常类	7	0.02	7	0.03	0.04	> 0.05	9	0.03	5	0.02	0.28	> 0.05
脂肪酸代谢异常类	25	0.09	16	0.06	1.14	> 0.05	27	0.08	14	0.06	1.24	> 0.05
有机酸代谢异常类	19	0.07	14	0.05	0.32	> 0.05	22	0.07	11	0.05	1.19	> 0.05

注:氨基酸代谢异常类统计未不包括 PKU。CH 为先天性甲状腺功能减退症,TSH 为促甲状腺素,PKU 为苯丙酮尿,G6PD 为葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症,CAH 为先天性肾上腺皮质增生症

表4 2014—2023年不同遗传代谢疾病筛查阳性及阳性预测值情况

疾病类型	初筛阳性数(例)	初筛阳性率(%)	筛查阳性数(例)	筛查阳性率(%)	失访数(例)	确诊数(例)	阳性预测值(%)
CH/TSH 增高症	19 303	2.59	3 287	4.42	90	1 554	47.28
PKU	519	0.07	168	0.23	10	53	31.55
CAH	3 911	0.53	594	0.80	41	35	5.89
G6PD	5 452	0.73	3 686	4.95	185	2 593	70.35
氨基酸代谢异常类	2 255	0.41	294	0.53	21	14	4.76
脂肪酸代谢异常类	3 562	0.64	258	0.46	8	41	15.89
有机酸代谢异常类	1 545	0.28	297	0.54	28	33	11.11

注:氨基酸代谢异常类统计未不包括 PKU。CH 为先天性甲状腺功能减退症,TSH 为促甲状腺素,PKU 为苯丙酮尿,G6PD 为葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症,CAH 为先天性肾上腺皮质增生症

本研究中,初筛假阳性率最高的是TSH,其次为串联质谱筛查项目、 17α -OHP,这与本实验室新仪器的引进导致方法学的变化、早产儿和低体质量儿增加、新生儿静脉营养或某些药物应用、临床医生筛查结果判读主观性强及季节影响等因素有关。因此实验室应按照实际筛查情况,评估各项筛查指标后制定合理切值,并根据季节变化适当调整召回方案或召回切值, 17α -OHP切值应当根据新生儿不同孕周进行划分。建议所有早产儿满月后或达正常体质量后复查甲状腺功能全套,特殊情况新生儿应延期采血或做好告知告知加强出院后随访,提高阳性预测值的同时减少漏筛。本研究G6PD阳性预测值最高,且有1/3以上的采血机构超过90%,其原因与G6PD筛查实验方法和确诊实验方法基本接近有关^[13],另外空白血卡保存不当、血卡采集后晾晒时间过长或保存环境温度湿度太高是其产生假阳性的主要原因。因此G6PD阳性预测值是标本检验前一个很好的质控指标。CH/TSH增高症虽然初筛假阳性率较高,但经召回新生儿重新采足底血复查后,召回确诊的新生儿中确诊比例较高。PKU筛查有较高的阳性预测值,可能与本地区采用串联质谱筛查技术有关。

综上所述,通过筛查可以让患有遗传代谢病的新生儿能够获得及时的诊治,有效降低致死致残率,对提升我市人口质量有着重大的社会价值。另外有效管理和严格的质量控制可以使筛查质量和筛查准确性得到进一步提升^[14]。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 余颀:稿件撰写、数据收集;孟翠菊:数据统计、数据分析;陈怡博:主题开发、稿件编辑

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部.新生儿疾病筛查管理办法[Z/OL].[2019-09-06]. http://www.nwccw.gov.cn/2017-05/03/content_153282.htm.
- [2] 浙江省卫生厅.关于印发《浙江省新生儿疾病筛查实施方案》的通知[Z/OL].[2009-09-02]. <http://www.zjuch.cn/Html/News/Articles/4199.html>.
- [3] 浙江省卫生厅.关于印发《浙江省新生儿疾病筛查管理办法》(试行)[Z/OL].[2009-08-20]. <http://www.zjuch.cn/html/news/articles/4193.html>.
- [4] 李强,周莹,徐艳华,等.1999—2018年浙江省新生儿遗传代谢病筛查情况分析[J].预防医学,2019,31(11):1081-1085.
- [5] 陈佩纯,赵正言.国际新生儿疾病筛查进展[J].中华实用儿科临床杂志,2023,38(1):72-76.
- [6] 陆萍,郑文吉,陈志央,等.宁波地区新生儿G6PD缺乏症筛查结果分析[J].现代实用医学,2016,28(1):91-93.
- [7] 余颀,孟翠菊,李琼,等.先天性甲状腺功能减低症筛查假阴性病例分析[J].中国卫生检验杂志,2023,33(6):721-723.
- [8] HEO Y J, LEE Y A, LEE B, et al. How can the occurrence of delayed elevation of thyroid stimulating hormone in preterm infants born between 35 and 36 weeks gestation be predicted[J]? PLoS One, 2019, 14(8): e0220240.
- [9] 封志纯,张万巧.遗传代谢病筛查诊断系统的现状及未来发展[J].中华围产医学杂志,2021,24(2):81-84.
- [10] 刘齐,武红梅,刘翼飞,等.串联质谱在新生儿遗传代谢疾病筛查中的应用[J].中华检验医学杂志,2019,42(6):403-406.
- [11] 郑静,张玉,洪芳,等.浙江省新生儿脂肪酸氧化代谢疾病筛查及随访分析[J].浙江大学学报(医学版),2017,46(3):248-255.
- [12] 洪芳,黄新文,张玉,等.浙江省新生儿有机酸尿症筛查及随访分析[J].浙江大学学报(医学版),2017,46(3):240-247.
- [13] 缪海霞,张玉,方可欣,等.全自动荧光免疫分析仪在新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症筛查中的应用[J].浙江大学学报(医学版),2021,50(4):487-493.
- [14] 王双.济宁地区2013—2022年新生儿疾病筛查回顾性分析[J].中国优生与遗传杂志,2023,31(11):2334-2337.

收稿日期:2024-03-04

(本文编辑:吴迪汉)