

淄博地区 223 368 例新生儿遗传代谢病 串联质谱法筛查结果分析

牟凯, 许佳, 李雨雨, 李洪俞, 董丽萍, 刘娜

(山东省淄博市妇幼保健院 医学遗传科, 山东 淄博, 255000)

摘要:目的 分析 223 368 例淄博地区新生儿遗传代谢病 (IMD) 串联质谱 (MS/MS) 法的筛查结果。方法 收集在山东省淄博市妇幼保健院进行 IMD 筛查的新生儿干血滤纸片 223 368 例, 均于出生后 3~7 d 采集足跟血, 并使用 MS/MS 法进行 IMD 筛查。统计淄博地区新生儿 IMD 筛查阳性率; 分析淄博地区新生儿 IMD 发病类型及基因检测结果; 记录淄博地区 IMD 新生儿的随访结果。结果 确诊 IMD 患儿 75 例, 发病率为 0.034% (75/223 368)。其中, 有机酸血症 (OAD) 51 例, 占比最高 (0.023%), 其次为氨基酸代谢病 (AAD) 13 例 (0.006%) 和脂肪酸氧化障碍 (FAOD) 11 例 (0.005%)。新生儿 IMD 中, 以甲基丙二酸血症 (MMA)、中链酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症 (MCADD) 发病率最高。其中 OAD 中, 以 MMA 为主。AAD 中, 以高蛋氨酸血症、希特林蛋白缺乏症 (NICCD) 为主。FAOD 中, 以 MCADD、原发性肉碱吸收障碍 (PCD) 为主。45 例 MMA 新生儿中, 42 例接受基因检测。其中 40 例检出 *MMACHC* 基因共 22 种突变位点, 以 c.609G>A (29.11%)、c.658_660delAAG (15.19%)、c.482G>A (12.66%)、c.80A>G (8.86%) 为主; 2 例检出 *MUT* 基因共 4 种突变位点。30 例其他类型 IMD 新生儿中, 27 例接受基因检测。其中 6 例 MCADD 中检出 *ACADM* 基因共 8 种突变位点, 以 c.387+1delG (29.11%)、c.449_452 del CTGA (15.19%)、c.1076C>T (12.66%) 为主; 4 例 NICCD 中检出 *SLC25A13* 基因共 5 种突变位点, 以 IVS16ins3kb (28.57%)、c.852_855del (28.57%) 为主。随访期间, IMD 患儿正常 42 例 (56.00%), 发育迟缓 31 例 (41.33%), 死亡 2 例 (2.67%)。发育迟缓均为 OAD, 分别为 MMA 30 例和丙酸血症 1 例。结论 淄博地区新生儿 IMD 发病率为 0.034%, 以 OAD 为主, 其中 MMA 发病率最高, 并以 *MMACHC* 基因变异为主。

关键词: 淄博地区; 新生儿疾病; 串联质谱法; 甲基丙二酸血症; 基因检测; 有机酸代谢障碍

中图分类号: R 722, R 446 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)11-064-06 DOI: 10.7619/jcmp.20230648

Screening results of 223 368 cases of neonatal genetic metabolic diseases in Zibo by tandem mass spectrometry

MOU Kai, XU Jia, LI Yuyu, LI Hongyu, DONG Liping, LIU Na

(Department of Medical Genetics, Zibo Maternal and Child Health Care Hospital
of Shandong Province, Zibo, Shandong, 255000)

Abstract: **Objective** To analyze the results of tandem mass spectrometry (MS/MS) screening of 223 368 neonates with inherited metabolic diseases (IMD) in Zibo. **Methods** A total of 223 368 cases of dry blood filter paper were collected from Zibo Maternal and Child Health Care Hospital of Shandong Province for IMD screening, and heel blood was collected at 3 to 7 days after birth for IMD screening by MS/MS method. The positive rate of newborn IMD screening in Zibo was analyzed; the incidence types and gene detection results of neonatal IMD in Zibo were analyzed; the follow-up results of IMD neonates in Zibo were recorded. **Results** A total of 75 neonates were diagnosed as IMD, with an incidence of 0.034% (75/223 368). Among them, 51 cases of organic acid disorder (OAD) accounted for the highest proportion (0.023%), followed by 13 cases of amino acid disorder (AAD) (0.006%) and 11 cases of fatty acid oxidation disorders (FAOD) (0.005%). Methylmalonic acidemia (MMA) and medium chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency (MCADD) were the most common IMDs in neonates. In OAD, MMA was the main component. In AAD, hypermethioninemia

and Hitlin protein deficiency (NICCD) were the main symptoms. In FAOD, MCADD and primary carnitine absorption disorder (PCD) were the main cases. During the follow-up, 42 cases (56.00%) were normal, 31 cases (41.33%) were stunted, and 2 cases (2.67%) died. Of the 45 MMA newborns, 42 underwent genetic testing. A total of 22 *MMACHC* gene mutation sites were detected in 40 cases, mainly c. 609G > A (29.11%), c. 658_660delAAG (15.19%), c. 482G > A (12.66%), c. 80A > G (8.86%). A total of 4 mutational sites of *MUT* gene were detected in 2 cases. Of the 30 newborns with other types of IMD, 27 underwent genetic testing. A total of 8 *ACADM* gene mutation sites were detected in 6 cases of MCADD, mainly c. 387 + 1delG (29.11%), c. 449_452 del CTGA (15.19%), and c. 1076C > T (12.66%); a total of 5 *SLC25A13* gene mutation sites were detected in 4 NICCD, mainly IVS16ins3kb (28.57%) and c. 852_855 del (28.57%). All developmental delays were OAD, including 30 cases of MMA and 1 case of propionic acidemia. **Conclusion** The incidence rate of neonatal IMD in Zibo area is 0.034%, most of neonates suffer OAD, among which the incidence rate of MMA is the highest, and *MMACHC* gene mutation is the main mutation.

Key words: Zibo region; neonatal diseases; tandem mass spectrometry; methylmalonic acidemia; gene detection; organic acid metabolism disorder

新生儿遗传代谢病(IMD)通常为单基因病,包括氨基酸代谢病(AAD)、有机酸血症(OAD)以及脂肪酸氧化障碍(FAOD)等类型^[1-2]。研究^[3]发现,IMD可影响机体的正常代谢,如不及时干预还可导致儿童生长和智力发育异常。目前认为通过早期诊断和治疗,能够有效降低IMD对新生儿脏器的不可逆损害,显著改善预后,促进出生人口素质提高,减轻家庭和社会负担^[2]。串联质谱(MS/MS)法为新生儿IMD筛查的有效技术手段,一次取血即可检测多种类型疾病,具有检测方便、灵敏度高特征^[4]。基因诊断包括高通量测序(NGS)、全外显子测序(WES)等方法,能够通过IMD新生儿疾病相关基因进行筛查,达到明确病因的目的。调查显示,对于新生儿IMD,常见的突变基因类型包括*MMACHC*、*ACADM*等。其中*MMACHC*为甲基丙二酸血症(MMA)合并同型半胱氨酸血症的常见突变基因类型,报道的突变位点包括c. 609G > A、c. 658_660del、c. 567dupT等;*ACADM*为中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症(MCADD)的常见突变基因类型,报道的突变位点包括c. 449_452del、c. 387 + 1delG、c. 467 > A (p. C156Y)等^[5]。不同地区新生儿IMD类型和占比以及突变基因类型具有一定差异,本研究对2015年1月—2022年8月在淄博地区开展MS/MS法筛查的223 368例新生儿IMD情况进行分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2015年1月—2022年8月在山东省淄博市妇幼保健院进行IMD筛查新生儿的干血滤纸片223 368例,均为活产新生儿,且哺乳充分 ≥ 6 次,新生儿家长均自愿开展新生儿IMD筛查,均知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 样本采集:于新生儿出生3~7d采集足跟血,经自然晾干制作为干血滤纸片,要求血片中血斑直径超过8mm,密封后送检。

1.2.2 MS/MS法:应用Waters1525高效液相色谱,2777c自动进样器和Waters-TQD串联质谱仪检测,PE公司提供的非衍生化多种氨基酸、肉碱和琥珀酰丙酮测定试剂盒检测新生儿AAD、OAD以及FAOD。对于初筛阳性者,召回复查,若仍为阳性则召回确诊。其中筛查阳性是利用百分位数法建立淄博串联质谱检测切值的上下限,若检测指标超出切值范围,则判断为可疑阳性。其中对于MMA等高发疾病选用淄博地区5万例筛查数据的第99.5百分位值与第0.5百分位值作为切值的上下限;对于发病率较低的疾病选用第99.9百分位值及第0.1百分位值作为切值的上下限。对于召回确诊阳性者,需结合临床表现、实验室指标、基因检测结果等明确诊断。

1.2.3 基因检测:召回新生儿及其父母分别抽

取 2 mL 静脉血,进行高通量测序(NGS)来检测基因变异。首先将提取的基因组 DNA 打断并制备文库,对目标基因的外显子及相邻的内含子区域进行捕获和富集,利用 NGS 平台进行测序。测序获得的 DNA 序列与人类基因组 hg19 参考序列进行比对并对,对变异进行生物信息学分析和致病性分析,染色体位置明确的核苷酸变异均使用 Sanger 测序进行验证。采用其他技术(如芯片、MLPA 等)对单基因内拷贝数异常变异进行验证。通常采用遗传代谢病相关的测序包或全外显子进行基因诊断。含 86 个或 277 个基因的测序包常见基因为: *ACADM*、*ACADS*、*ACADSB*、*ACADVL*、*MMAA*、*MMAB*、*MMACHC*、*MMADHC*、*MMUT*、*SLC25A13* 等。新生儿希特林蛋白缺乏症(NICCD)二阶筛查采用包含 *SLC25A13* 基因 16 个位点的 MassArray 检测技术。

1.3 观察指标

- ① 记录淄博地区新生儿 IMD 筛查阳性率。
- ② 分析淄博地区新生儿 IMD 类型分布。
- ③ 分析淄博地区 IMD 新生儿的基因检测结果。
- ④ 将确诊的 IMD 新生儿进行专案管理与对症治疗,并进行跟踪随访,记录淄博地区 IMD 新生儿的随访结果,其中随访终止事件为发育迟缓、死亡。末次随

访截至 2022 年 12 月 31 日。使用 Excel 2010 记录数据,计数资料使用 [$n(\%)$] 表示。

2 结果

2.1 新生儿 IMD 筛查结果

223 368 例新生儿中,初筛超过截断值的可疑阳性 9 065 例,初筛阳性率为 4.06%。召回复查 8 942 例,召回率为 98.64%,复筛阳性的 1 076 例,全部召回,最终确诊 75 例,阳性预测值为 6.97%(75/1 076),发病率为 0.03%(75/223 368)。其中 OAD 51 例,占比最高(0.023%, 1/4 380),其次为 AAD 13 例(0.006%, 1/17 182)和 FAOD 11 例(0.005%, 1/20 306)。

2.2 新生儿 IMD 类型分布

新生儿 IMD 中,以 MMA、MCADD 发生率最高。其中 OAD 中,以 MMA 为主。AAD 中,以高蛋氨酸血症、NICCD 为主。FAOD 中,以 MCADD、原发性肉碱吸收障碍(PCD)为主。见表 1。高发疾病 MMA 合并型多给予左卡尼汀口服液、维生素 B₁₂注射液、亚叶酸钙片、甜菜碱及其他对症治疗;单纯型 MMA 给予左卡尼汀和特殊奶粉及对症治疗。MCADD 患儿避免长时间禁食,避免高脂饮食及富含中链脂肪酸奶粉。

表 1 淄博地区新生儿 IMD 类型分布

疾病类型	疾病名称	确诊例数	发病比例
有机酸血症	甲基丙二酸血症	45	1/4 964
	异戊酸血症	2	1/111 684
	丙酸血症	1	1/223 368
	戊二酸血症 I 型	1	1/223 368
	3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症	1	1/223 368
氨基酸代谢病	2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症	1	1/223 368
	高蛋氨酸血症	4	1/55 842
	新生儿肝内胆汁淤积症	4	1/55 842
	高精氨酸血症	2	1/111 684
	枫糖尿症	1	1/223 368
	酪氨酸血症	1	1/223 368
	同型半胱氨酸血症	1	1/223 368
	脂肪酸氧化障碍	中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	6
原发性肉碱吸收障碍		4	1/55 842
短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症		1	1/223 368

2.3 MMA 新生儿基因检测结果分析

45 例 MMA 新生儿中,42 例接受基因检测,3 例拒绝进行基因检测。其中 40 例为 MMA 合并同型半胱氨酸血症,检出 *MMACHC* 突变。2 例为 MMA 单纯型,检出 *MUT* 突变。*MMACHC* 检出 22 种突变位点,突变位点数量为 79 个,以 c. 609G >

A (29.11%)、c. 658_660delAAG (15.19%)、c. 482G > A (12.66%)、c. 80A > G (8.86%) 为主;*MUT* 检出 4 种突变位点,突变位点数量为 4 个。见表 2。

2.4 其他类型 IMD 新生儿基因检测分析

30 例其他类型 IMD 新生儿中,27 例接受基

表 2 MMA 新生儿基因检测结果分析 [n (%)]

突变基因	n	位点数量/个	核苷酸突变	氨基酸突变	ACMG 致病性	构成比
MMACHC	40	79	c. 609G > A	p. W203 *	致病	23 (29. 11)
			c. 658_660delAAG	p. K220del	致病	12 (15. 19)
			c. 271dupA	p. R91Kfs * 14	致病	4 (5. 06)
			c. 615C > A	p. Tyr205 *	致病	3 (3. 80)
			c. 541G > T	p. D181Y	可能致病	1 (1. 27)
			c. 388T > C	p. Y129H	致病	1 (1. 27)
			c. 599G > A	p. W200 *	致病	1 (1. 27)
			c. 482G > A	p. R161Q	致病	10 (12. 66)
			c. 80A > G	p. Q27R	致病	7 (8. 86)
			c. 567dupT	p. Ile190Tyrfs	致病	4 (5. 06)
			c. 277-3_303del	/	可能致病	2 (2. 53)
			c. 445_446insA	p. C149 *	可能致病	1 (1. 27)
			c. 394C > T	p. R132 *	致病	1 (1. 27)
			c. 481C > G	p. R161G	致病	1 (1. 27)
			exon 1 del	/	致病	1 (1. 27)
			c. 217C > T	p. R73 *	致病	1 (1. 27)
			c. 39_48del	p. E13Dfs * 60	可能致病	1 (1. 27)
			c. 315C > G	p. Y105 *	致病	1 (1. 27)
			c. 394C > T	p. R132 *	致病	1 (1. 27)
			c. 565C > T	p. R189C	致病	1 (1. 27)
			c. 99del	p. E33Dfs * 43	致病	1 (1. 27)
			5'UTR-exon1del	/	致病	1 (1. 27)
			MUT	2	4	c. 1741C > T
c. 1159A > C	p. T387P	致病				1 (25. 00)
c. 613G > A	p. E205K	致病				1 (25. 00)
c. 1106G > A	p. R369H	致病				1 (25. 00)

因检测, 3 例拒绝基因检测。其中 6 例 MCADD 中检出 ACADM 共 8 种突变位点, 突变位点数量为 11 个, 以 c. 387 + 1delG (29. 11%)、c. 449_452 del CTGA (15. 19%)、c. 1076C > T (12. 66%) 为主; 4 例 NICCD 中检出 SLC25A13 共 5 种突变位点, 以

IVS16ins3kb (28. 57%)、c. 852_855del (28. 57%) 为主, 突变位点数量为 7 个; 同型半胱氨酸血症、2-MBCDD、异戊酸血症、高蛋氨酸血症、丙酸血症、高精氨酸血症、PCD 突变基因中各检出 2 种突变位点。见表 3。

表 3 其他类型 IMD 新生儿基因检测结果分析 [n (%)]

疾病类型	突变基因	n	位点数量/个	核苷酸突变	氨基酸突变	ACMG 致病性	构成比
中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	ACADM	6	11	c. 387 + 1delG	—	致病	2 (18. 18)
				c. 449_452 del CTGA	p. T150Rfs * 4	致病	2 (18. 18)
				c. 388-19T > A	—	可能致病	1 (9. 09)
				c. 1076C > T	p. A359V	意义未明	2 (18. 18)
				c. 1189T > A	p. Y397N	致病	1 (9. 09)
				c. 1085G > A	p. G362E	致病	1 (9. 09)
				c. 467G > A	p. C156Y	意义未明	1 (9. 09)
				g. (? _76226805)_(76229363_?)del	—	可能致病	1 (9. 09)
希特林蛋白缺乏症	SLC25A13	4	7	c. 847G > T	p. G283X	致病	1 (14. 29)
				IVS16ins3kb	p. A584Vfs * 2	致病	2 (28. 57)
				c. 852_855del	p. M285Pfs * 2	致病	2 (28. 57)
				c. 1638_1660dup	p. A554Gfs * 17	致病	1 (14. 29)
				c. 615 + 5G > A	p. A206Vfs * 7	致病	1 (14. 29)
同型半胱氨酸血症	MTHFR	1	2	c. 154C > T	p. R52 *	致病	1 (50. 00)
				c. 1011G > T	p. G337G	意义未明	1 (50. 00)
2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症	ACADSB	1	2	c. 978_979del	p. F327 *	致病	1 (50. 00)
				c. 848A > G	p. Y283C	意义未明	1 (50. 00)
异戊酸血症	IVD	1	2	c. 467G > C	p. G156A	意义未明	1 (50. 00)
				15q15. 1 (? _40710329_40710462_?)del	—	可能致病	1 (50. 00)
高蛋氨酸血症	MAT1A	1	2	c. 895C > T	p. R299C	致病	1 (50. 00)
				c. 1177C > T	p. L393F	可能致病	1 (50. 00)
丙酸血症	PCCA	1	2	c. 2002G > A	p. G668R	致病	1 (50. 00)
				c. 1426C > T	p. R476 *	致病	1 (50. 00)
高精氨酸血症	ARG1	1	2	c. 212G > C	p. R71T	意义未明	1 (50. 00)
				c. 828G > A	p. M276I	意义未明	1 (50. 00)
戊二酸血症 I 型	GCDH	1	2	c. 1204C > T	p. R402W	致病	2 (100. 00)
原发性肉碱吸收障碍	SLC22A5	1	2	c. 1400C > G	p. S467C	致病	1 (50. 00)
				c. 119T > G	p. V40G	意义未明	1 (50. 00)

2.5 IMD 新生儿父母的基因检测结果分析

75 例 IMD 新生儿父母均未见对应疾病的临床表现。对检出基因突变的 60 例 IMD 新生儿父母均进行基因检测以确认变异位点来源,其中 57 例(95.00%)来源于父母双方各 1 个位点的变异,2 例(3.33%)来源于父母单方,1 例(1.67%)为新发变异。

2.6 IMD 新生儿的随访结果

IMD 新生儿随访时间为 4 ~ 73 个月,中位随访时间为 19 个月。其中正常 42 例(56.00%, 42/75),发育迟缓 31 例(41.33%, 31/75),死亡 2 例(2.67%, 2/75)。发育迟缓均为 OAD,分别为 MMA 30 例和丙酸血症 1 例,死亡患儿发生于 MMA 和酪氨酸血症中,各 1 例。见表 4。

表 4 IMD 新生儿的随访结果分析[n(%)]

疾病类型	确诊例数	正常	发育迟缓	死亡
甲基丙二酸血症	45	14(31.11)	30(66.67)	1(2.22)
异戊酸血症	2	2(100.00)	0	0
丙酸血症	1	0	1(100.00)	0
戊二酸血症 I 型	1	1(100.00)	0	0
3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症	1	1(100.00)	0	0
2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症	1	1(100.00)	0	0
高蛋氨酸血症	4	4(100.00)	0	0
希特林蛋白缺乏症	4	4(100.00)	0	0
高精氨酸血症	2	2(100.00)	0	0
枫糖尿症	1	1(100.00)	0	0
酪氨酸血症	1	0	0	1(100.00)
同型半胱氨酸血症	1	1(100.00)	0	0
中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	6	6(100.00)	0	0
原发性肉碱吸收障碍	4	4(100.00)	0	0
短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	1	1(100.00)	0	0

3 讨论

IMD 是由基因缺陷引起的维持机体正常代谢的酶、受体等功能异常性疾病,起病通常较为隐匿,可累及多脏器损害^[6]。目前认为,IMD 各年龄段均可发病,其中新生儿期和小婴儿期发病率较高,可导致败血症、发育迟缓、脑瘫甚至死亡^[7]。MS/MS 的主要原理为物质质荷比间的差异,检测中无需参考临床症状,能够有效满足新生儿疾病筛查的相关需求,并于 1990 年首次在新生儿 IMD 筛查中使用,并逐渐得以推广^[8]。通过明确淄博地区新生儿 IMD MS/MS 法筛查结果,有助于增强医师对该类型疾病的认知,明确相关疾病谱,为改善出生缺陷、提高诊疗相关经验、促进优生优育提供参考。

本研究发现,淄博地区 223 368 例新生儿中,筛查出 IMD 共 75 例,发病率为 0.034%(1/2 978),高于唐诚芳等^[9](0.029%, 1/3 444)、陈迟等^[10](0.022%, 1/4 535)的研究,进一步提示淄博地区新生儿 IMD 发生形势可能较为严峻。此外,本研究中,新生儿 IMD 初筛阳性率偏高,这可能是与 IMD 诊断结果受参考标准、检测人员、仪器、样

本、结果判读方法等多方面因素的影响有关^[11]。目前认为,初筛阳性率的偏高可造成较重的召回负担^[12]。本研究中,召回复查率为 98.64%,与既往研究^[13]相似。在淄博地区,临床工作中应加强对新生儿 IMD 相关知识的普及,增强新生儿家长对 IMD 的认知,以进一步提高 IMD 的筛查率;提高检测人员的操作水平,加强实验室质控,优化结果判读方法,并根据当地疾病谱等信息选择合适的参考标准,以降低初筛阳性率;可通过设立 IMD 专项救治资金,以减少家长的忧虑,确保患儿的及时诊断和救治^[14]。此外,本研究 75 例新生儿 IMD 中,OAD 占比最高(1/4 380),其次为 AAD(1/17 182)和 FAOD(1/20 306),其中 OAD 的发病率明显高于广州市^[10]和吉林省^[1]。

调查^[15]显示,中国新生儿 IMD 中,苯丙氨酸羟化酶缺乏症、PCD 以及 MMA 的发生率最高。本研究中,新生儿 IMD 中, MMA、MCADD 发生率最高,与上述调查结果具有一定差异,进一步提示新生儿 IMD 分布具有一定的地区差异。研究^[16]发现, MMA 属于 OAD 中最为常见的类型,中国 MMA 发生率高于美国、意大利等国家,而北方 MMA 发生率高于南方,患病比例为 1/86 000 ~

1/3 000。本研究中, MMA 的发病占比为 1/4 964, 提示淄博地区是 MMA 的高发区域。研究^[17]发现, MMA 临床症状不典型, 多数患者在新生儿期起病, 起病越早, 病情越重, 且常与败血症等疾病混淆, 造成误诊等的发生。也有研究^[18]认为, 不同年龄段发病的 MMA 患者临床表现具有较大差异, 对于新生儿期发病者, 往往具有嗜睡、喂养困难等症状; 对于儿童期发病者, 可表现为生长发育滞后、语言功能倒退等症状; 对于成年期发病者, 则往往表现为精神障碍等症状。本研究发现, MMA 患者基因检测结果中, 发现 *MMACHC* 和 *MUT* 共 2 种基因突变类型, 并以 *MMACHC* 为主。*MMACHC* 中, 以 c. 609G > A (29. 11%)、c. 658_660delAAG (15. 19%)、c. 482G > A (12. 66%) 占比最高, 与既往研究^[19]结果相似。本研究发现, 随访过程中, 41. 33% 的 MMA 患儿合并发育迟缓, 2. 67% 死亡, 提示 MMA 患儿的预后较差, 尽早确诊并开展临床干预是改善患儿预后的主要方法。此外, 本研究中, 1 例酪氨酸血症患儿死亡, 这可能是由于该患儿为急性发病, 迅速进展为肝功能衰竭, 病情较重有关。

综上所述, 淄博地区新生儿 IMD 发病率为 0. 034% (1/2 978), 以 OAD 为主, 其中 MMA 发病率最高, 并以 *MMACHC* 突变为主。但是本研究并未覆盖淄博地区所有新生儿, 关于淄博地区 IMD 的真实发生率仍需扩大样本开展进一步分析。

参考文献

- [1] 赵娜, 王金玮, 李雪燕. 廊坊地区 41 062 例新生儿遗传代谢病串联质谱筛查结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(3): 504-508.
- [2] FERREIRA C R, RAHMAN S, KELLER M, *et al.* An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD)[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2021, 44(1): 164-177.
- [3] 龚易晓, 宋晓红, 徐娟, 等. 新生儿遗传代谢病串联质谱筛查病种探讨[J]. 中国公共卫生, 2022, 38(1): 20-24.
- [4] 杨莹, 苏小梅, 潘淑娟. 2018—2019 年上饶市串联质谱筛查新生儿遗传代谢病情况分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(20): 3030-3033.
- [5] 王菊, 周玉侠. 串联质谱与二代测序联用在新生儿遗传代谢病诊断中的应用价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(12): 1739-1741.
- [6] 王敏, 公新, 赵兰花. 参加全国新生儿遗传代谢病筛查室间质量评价 4 年回顾[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(6): 1062-1065.
- [7] 鲁文东, 王洪祥, 朱敏. 串联质谱技术联合高通量测序对新生儿遗传代谢病的筛查分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(3): 413-415.
- [8] 唐诚芳, 韦青秀, 秦剑荣, 等. 不同品牌串联质谱仪新生儿遗传代谢病筛查结果比对[J]. 检验医学, 2021, 36(10): 1042-1046.
- [9] 唐诚芳, 谭敏沂, 谢婷, 等. 广州地区新生儿遗传代谢病串联质谱法筛查结果及筛查性能评估[J]. 浙江大学学报: 医学版, 2021, 50(4): 463-471.
- [10] 陈迟, 徐益红, 吴璐璐, 等. 2009—2021 年浙江省新生儿遗传代谢病串联质谱法筛查工作质量评价[J]. 预防医学, 2022, 34(8): 765-770.
- [11] 吉栩, 张春燕, 李锦, 等. 构建新生儿遗传代谢病筛查诊断体系促进精准防控[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(10): 1621-1625.
- [12] 宋成荣, 强荣, 冯梅, 等. 两种非衍生化串联质谱检测试剂在新生儿遗传代谢病筛查中的应用比较[J]. 国际遗传学杂志, 2022, 45(4): 283-288.
- [13] 杨雪, 李林洁, 张晓怡, 等. 贵阳地区新生儿遗传代谢病串联质谱技术筛查分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(6): 1404-1407.
- [14] 朱颖杰, 张雯艳, 宋萍, 等. 105 437 例新生儿遗传代谢病串联质谱筛查结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(20): 3837-3839.
- [15] 应艳琴, 罗小平. 新生儿遗传代谢病筛查与基因诊断的现状与展望[J]. 中华围产医学杂志, 2021, 24(2): 85-88.
- [16] 张志蕾, 孙云, 王彦云, 等. 甲基丙二酸血症诊治七年回顾分析[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(8): 574-578.
- [17] 韩笑, 韩炳娟, 朱薇薇. 甲基丙二酸血症诊治及预后研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(6): 463-468.
- [18] CHEN T, GAO Y A, ZHANG S D, *et al.* Methylmalonic acidemia: neurodevelopment and neuroimaging[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1110942.
- [19] KELLER S A, LUCIANI A. Mitochondrial distress in methylmalonic acidemia: novel pathogenic insights and therapeutic perspectives[J]. *Cells*, 2022, 11(19): 3179.

(本文编辑: 周娟 钱锋)