

· 论 著 ·

1999—2018年浙江省新生儿遗传代谢病筛查情况分析

李强, 周莹, 徐艳华, 毛华庆, 徐益红

浙江大学医学院附属儿童医院, 浙江 杭州 310052

摘要: **目的** 评价1999—2018年浙江省新生儿遗传代谢病筛查工作质量, 分析浙江省新生儿遗传代谢病流行情况, 为制定出生缺陷防控政策提供依据。**方法** 通过浙江省新生儿疾病筛查中心新生儿疾病筛查数据库收集浙江省1999—2018年新生儿遗传代谢病筛查资料, 分析先天性甲状腺功能减退症(CH), 苯丙酮尿症/四氢生物蝶呤缺乏症(PKU/BH4D), 先天性肾上腺皮质增生症(CAH), 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症(G6PD)及其他氨基酸、脂肪酸、有机酸等代谢障碍疾病筛查率、患病率、可疑阳性患儿召回率、不合格血片补采率和血片迟递率等指标, 评价浙江省新生儿疾病筛查质量和新生儿遗传代谢病流行情况。**结果** 1999—2018年浙江省共筛查新生儿10 016 839人, 筛查率由1999年的6.46%上升至2018年的100.62%; 阳性患儿召回率自2007年开始超过95%; 血片不合格率控制在1%以下, 2018年为0.06%; 不合格血片补采率2004年开始超过99%; 血片迟递率2018年下降至0.19%; 采用串联质谱技术筛查的新生儿数占总筛查新生儿数的比例2018年达到92.75%。确诊新生儿遗传代谢病13 664例, 其中CH 6 723例, PKU/BH4D 472例, CAH 125例, G6PD 5 644例, 其他遗传代谢病700例, 患病率分别为6.71/万、0.47/万、0.38/万、22.19/万和2.13/万。CH、PKU/BH4D、G6PD及其他遗传代谢病患病率分别以丽水市、杭州市、宁波市、衢州市最高, 不同地区间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 浙江省新生儿遗传代谢病筛查率、阳性患儿召回率、不合格血片补采率及串联质谱技术筛查率较高, 血片不合格率和迟递率稳定在较低水平; CH患病率高于全国水平, PKU/BH4D患病率低于全国水平。

关键词: 新生儿疾病筛查; 遗传代谢病; 出生缺陷; 串联质谱技术

中图分类号: R722.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2019) 11-1081-05

Analysis on neonatal screening for inherited metabolic diseases in Zhejiang Province from 1999 to 2018

LI Qiang, ZHOU Ying, XU Yan-hua, MAO Hua-qing, XU Yi-hong

The Children's Hospital Affiliated to Medical College of Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310052, China

Abstract: Objective To evaluate the quality of neonatal screening work for inherited metabolic diseases, to learn the incidence of inherited metabolic diseases in newborns in Zhejiang Province from 1999 to 2018, and to provide scientific basis for formulating policies for control of birth defects. **Methods** The neonatal screening data for inherited metabolic diseases in Zhejiang Province from 1999 to 2018 were collected from the neonatal disease screening database of Zhejiang Neonatal Disease Screening Center, including congenital hypothyroidism (CH), phenylketonuria/tetrahydrobiopterin deficiency (PKU/BH4D), congenital adrenal hyperplasia (CAH), glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD) and other metabolic disorders. The related indicators, such as the screening rate, prevalence rate, recall rate for suspected positive cases, resample rate of unqualified blood slides and rate of delayed blood slides delivery, were calculated to assess the quality of neonatal screening and understand the epidemic situation of inherited metabolic diseases in Zhejiang Province. **Results** A total of 10 016 839 newborns were screened and the rate rose from 6.46% in 1999 to 100.62% in 2018. The recall rate for suspected positive cases had exceeded 95% since 2007. The rate of unqualified blood tablets was under 1% (0.06% in 2018); the resample rate of unqualified blood slides had exceeded 99% since 2004; the rate of delayed blood slides delivery dropped to 0.19% in 2018. The proportion of

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2019.11.001

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC1002700, 2018YFC1002703)

作者简介: 李强, 本科, 副主任医师, 主要从事儿童保健工作

通信作者: 李强, E-mail: liq@srrsh.com

newborns screened by tandem mass spectrometry reached 92.75% in 2018. There were 13 664 cases of inherited metabolic diseases confirmed, with 6 723 cases of CH (6.71/10 000), 472 cases of PKU/BH4D (0.47/10 000), 125 cases of CAH (0.38/10 000), 5 644 cases of G6PD (22.19/10 000) and 700 cases of other metabolic disorders (2.13/10 000). The highest prevalence rate of CH, PKU/BH4D, G6PD and other metabolic disorders lay in Lishui, Hangzhou, Ningbo and Quzhou, respectively, which was significantly different in cities ($P < 0.05$). **Conclusion** The neonatal screening rate for inherited metabolic diseases, recall rate for suspected positive cases and resample rate of unqualified blood slides are high, while the rate of unqualified blood slides and delayed blood slides delivery have been kept low in Zhejiang Province. The prevalence of CH is above and PKU/BH4D is below the national average.

Key words: Neonatal screening; Inherited metabolic disease; Birth defects; Tandem mass spectrometry

出生缺陷是导致我国5岁以下儿童残疾和死亡的主要原因,遗传代谢病是出生缺陷中的一组疾病,新生儿疾病筛查是早期发现遗传代谢病的有效方法^[1-3]。新生儿疾病筛查是指医疗机构对新生儿采用快速、简便、敏感的检验方法,筛查危及儿童生命、危害儿童生长发育、导致儿童残疾的先天性或遗传性疾病,旨在早期发现、早期治疗,减少儿童残疾甚至死亡^[1],是世界卫生组织预防出生缺陷的三级预防措施。浙江省于1998年成立新生儿疾病筛查中心,各市成立相应的管理分中心,1999年起先开展先天性甲状腺功能减退症(congenital hypothyroidism, CH)和苯丙酮尿症/四氢生物蝶呤缺乏症(phenylketonuria/tetrahydrobiopterin deficiency, PKU/BH4D)筛查,2009年增加串联质谱技术筛查项目(包括氨基酸、脂肪酸、有机酸代谢障碍等26种疾病),2013年和2015年分别增加了葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症(glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, G6PD)和先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)^[4]。为了解浙江省新生儿遗传代谢病筛查工作质量和新生儿遗传代谢病流行情况,对1999—2018年浙江省新生儿遗传代谢病筛查资料进行分析。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 资料来源于浙江省新生儿疾病筛查中心新生儿疾病筛查数据库。根据《浙江省新生儿疾病筛查实施方案》^[4]和《浙江省新生儿疾病筛查管理办法》^[5]要求,成立浙江省新生儿疾病筛查中心,负责浙江省新生儿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。各级医疗机构对浙江省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]。

国家卫生健康委员会临床检验中心每年对浙江省新生儿疾病筛查中心新生儿疾病筛查质量进行评价。

1.2 方法 收集浙江省1999—2018年新生儿遗传代谢病筛查资料,分析浙江省新生儿遗传代谢病筛查率、患病率、可疑阳性患儿召回率、不合格血片补采率、血片迟递率和各类疾病(CH、CAH、G6PD和PKU/BH4D等)地区患病率等指标,评价浙江省新生儿疾病筛查工作质量及新生儿遗传代谢病的流行情况。

1.3 筛查和诊断标准 参照《新生儿遗传代谢病筛查(第2版)》^[1]和《新生儿疾病筛查管理办法》^[2],采用不同的生化方法检测血斑的促甲状腺素、17-羟孕酮、苯丙氨酸和G6PD酶活性;采用串联质谱法检测26种氨基酸、脂肪酸和有机酸等指标,异常者为可疑病例,由浙江省新生儿疾病筛查中心(市、县级管理分中心协助)将可疑病例召回诊断、确诊。

1.4 统计分析 采用SPSS 22.0软件统计分析,定性资料采用相对数描述,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 1999—2018年浙江省新生儿遗传代谢病筛查情况 1999—2018年共筛查10 016 839名新生儿,筛查率由1999年的6.46%上升至2018年的100.62%。筛查阳性患儿召回率2007年开始超过95%;血片不合格率控制在1%以下,2018年降至0.06%,不合格血片补采率2004年起超过99%;血片迟递率2018年降至0.19%。见表1。2009年开始增加串联质谱技术对新生儿氨基酸、有机酸和脂肪酸等多种遗传代谢病指标筛查,采用串联质谱技术筛查的新生儿数占筛查新生儿总数的比例由2009年的5.60%上升至2018年的92.75%。见表2。

表1 1999—2018年浙江省新生儿遗传代谢病筛查情况

年份	活产人数	筛查人数	筛查率 (%)	可疑阳性患儿召回率 (%)	血片不合格率 (%)	不合格血片补采率 (%)	血片迟递率 (%)
1999	360 737	23 295	6.46	—	—	—	—
2000	387 168	93 040	24.03	—	—	—	—
2001	378 457	145 079	38.33	—	—	—	—
2002	364 763	229 672	62.96	62.96	0.38	65.41	—
2003	401 182	313 089	78.04	78.04	0.81	85.00	1.00
2004	478 307	387 101	80.93	92.65	0.62	99.95	3.24
2005	535 307	467 471	87.33	93.44	0.49	99.97	3.75
2006	530 705	482 991	91.01	93.91	0.48	99.98	1.31
2007	581 068	549 427	94.55	95.52	0.56	99.99	0.62
2008	606 597	589 416	97.17	95.27	0.13	99.99	0.58
2009	608 347	594 647	97.75	95.64	0.08	99.99	1.92
2010	616 417	606 751	98.43	95.80	0.12	99.98	1.54
2011	657 335	646 570	98.36	96.44	0.08	99.99	1.00
2012	708 069	700 752	98.97	97.64	0.08	99.99	0.28
2013	673 096	666 235	98.98	97.33	0.09	99.99	4.48
2014	675 462	673 046	99.64	97.03	0.22	99.98	2.31
2015	657 157	654 105	99.54	97.95	0.06	99.99	0.73
2016	660 717	654 241	99.02	98.74	0.10	99.99	0.20
2017	745 978	746 486	100.07	98.64	0.17	99.99	0.02
2017年10—12月	186 925	181 590	97.15	98.73	0.15	99.99	0.02
2018	608 091	611 835	100.62	98.67	0.06	99.99	0.19

注：1999—2017年为统计年数据（上一年10月1日至当年9月30日），应国家统计局要求，自2018年开始为自然年数据（1月1日—12月31日）。“—”表示指标未统计。

表2 2009—2018年浙江省新生儿遗传代谢病串联质谱技术筛查情况

年份	总筛查人数	串联质谱技术筛查人数	百分比 (%)
2009	594 647	33 310	5.60
2010	606 751	123 090	20.29
2011	646 570	150 319	23.25
2012	700 752	204 315	29.16
2013	666 235	274 203	41.16
2014	673 046	314 778	46.77
2015	654 105	354 805	54.24
2016	654 241	465 199	71.11
2017	746 486	635 657	85.15
2017年10—12月	181 590	164 931	90.83
2018	611 835	567 468	92.75

注：1999—2017年为统计年数据（上一年10月1日至当年9月30日），应国家统计局要求，自2018年开始为自然年数据（1月1日—12月31日）。

2.2 1999—2018年浙江省新生儿遗传代谢病流行情况

2.2.1 新生儿遗传代谢病确诊及治疗情况

1999—2018年浙江省共确诊新生儿遗传代谢病13 664例，

患病率为13.64/万，其中CH 6 723例，患病率为6.71/万；PKU/BH4D 472例，患病率为0.47/万；CAH 125例，患病率为0.38/万；G6PD 5 644例，患病率为22.17/万；氨基酸、脂肪酸、有机酸代谢病等其他遗传代谢病700例，患病率为2.13/万。确诊患儿均经药物或特殊饮食治疗，治疗率为98.67%。其中1 215例CH患儿经治疗，在2~3岁时评估甲状腺功能、体格和智力发育及检查甲状腺B超正常后，判定为暂时性甲状腺功能减退，永久停药；其他患儿仍继续进行治疗随访，体格和智力发育评估均达到相应年龄标准（±2s内）。

2.2.2 不同地区新生儿遗传代谢病患病情况

浙江省11个市中，CH患病率丽水市最高，嘉兴市最低（ $P < 0.05$ ）；PKU/BH4D患病率杭州市最高，丽水市和温州市最低（ $P < 0.05$ ）；G6PD患病率宁波市最高，舟山市最低（ $P < 0.05$ ）；其他遗传代谢病患病率衢州市最高，温州市最低（ $P < 0.05$ ）；各地CAH患病率差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。见表3。

3 讨论

1999—2018年浙江省新生儿遗传代谢病筛查率

表3 浙江省11个市新生儿遗传代谢病患病情况

地区	CH			PKU/BH4D			CAH			G6PD			其他遗传代谢病		
	筛查人数	确诊例数	患病率(1/万)	筛查人数	确诊例数	患病率(1/万)	筛查人数	确诊例数	患病率(1/万)	筛查人数	确诊例数	患病率(1/万)	筛查人数	确诊例数	患病率(1/万)
杭州	1 597 423	1 086	6.80	1 597 423	106	0.66	629 726	29	0.46	476 963	1 080	22.64	935 569	227	2.43
宁波	1 382 334	955	6.91	1 382 334	69	0.50	433 243	18	0.42	433 243	1 383	31.92	247 299	60	2.43
温州	1 799 894	1 154	6.41	1 799 894	52	0.29	481 677	6	0.12	350 407	575	16.41	453 547	72	1.59
嘉兴	749 194	387	5.17	749 194	49	0.65	272 250	11	0.40	196 254	321	16.36	189 961	37	1.95
湖州	462 608	249	5.38	462 608	20	0.43	161 966	8	0.49	115 420	242	20.97	116 797	26	2.23
绍兴	732 810	394	5.38	732 810	31	0.42	248 314	14	0.56	176 005	369	20.96	151 256	40	2.64
金华	1 093 855	775	7.09	1 093 855	55	0.50	429 045	15	0.35	314 341	733	23.32	363 782	77	2.12
衢州	399 176	358	8.97	399 176	23	0.58	124 056	4	0.32	92 276	169	18.31	139 222	38	2.73
舟山	131 544	83	6.31	131 544	7	0.53	38 333	1	0.26	27 122	35	12.90	51 385	9	1.75
台州	1 260 581	912	7.23	1 260 581	48	0.38	360 652	17	0.47	271 720	451	16.60	482 607	80	1.66
丽水	407 420	370	9.08	407 420	12	0.29	123 927	2	0.16	90 000	286	31.78	156 651	34	2.17
合计	10 016 839	6 723	6.71	10 016 839	472	0.47	3 303 189	125	0.38	2 543 751	5 644	22.19	3 288 076	700	2.13
χ^2 值	117.637			31.151			16.526			355.473			23.500		
P值	<0.001			0.001			0.086			<0.001			0.009		

逐年提高，筛查率、可疑阳性患儿召回率高于全国平均水平^[6]，这与浙江省新生儿遗传代谢病筛查遵循“健康宣传-采血-递送-检验-确诊-治疗-随访”为一体的“相对集中筛查、分级管理”的筛查体系建设有关。新生儿疾病筛查不同于一般临床检验项目，筛查质控尤为重要，血片不合格率、不合格血片补采率、血片迟递率等是筛查质控的关键指标^[1-2,7]。浙江省自2014年起采用专用医疗冷链将血片从采血机构直接送至省筛查中心实验室，安全、快速并保证了血片质量。除2014年外，血片不合格率、迟递率逐年下降，不合格血片补采率逐年上升。2014年出现异常的主要原因与上述指标有所修改，对质控提出了更高要求有关。2017年浙江省积极推进样本信息化物流质控项目，对冷链递送实行全程监控，最大程度地降低假阳性率，血片不合格率和迟递率都维持在较低水平。

近年来，串联质谱技术快速发展，在新生儿遗传代谢病筛查中的作用已得到证实^[3,8-9]。浙江省2009年新生儿串联质谱筛查人数占总筛查人数的5.60%，2018年为92.75%，是2009年的16.6倍，表明浙江省新生儿遗传代谢病筛查水平及新技术应用水平得到了快速发展。

新生儿疾病筛查的意义在于早期发现和早期治疗^[10-11]，浙江省对每一例确诊的患儿建立专门的电子病历档案，制定个体化的饮食管理和药物治疗方

案，长期追踪管理。目前浙江省累计筛查出各类遗传代谢病13 664例，治疗率已达到98.67%。

根据《新生儿疾病筛查管理办法》，CH和PKU/BH4D为必筛项目，将2018年浙江省CH和PKU/BH4D患病率与全国数据进行比较，CH患病率(9.77/万)明显高于全国平均水平(4.87/万)，PKU/BH4D患病率(0.49/万)低于全国平均水平(0.76/万)^[6-7]。浙江省CH患病率高的原因可能是筛查率高、召回率高、实验方法灵敏以及促甲状腺素切值为 ≥ 9.0 mU/L，CH漏诊少^[10,12]。PKU/BH4D以及其他遗传代谢病多为常染色体隐性遗传，不同国家、地区、人种患病率存在差异^[10]，有研究发现可能与基因突变有关^[13-16]。研究发现G6PD在广东、广西、海南等南方地区高发^[17]，近年来随着浙江省流动人口增多，G6PD患病率也有明显增加趋势。

可疑阳性病例的及时召回和确诊对早期发现、及时治疗，避免儿童出现身心健康障碍十分关键。浙江省初筛可疑阳性患儿召回率达98%以上，仍有约2%的儿童由于家长不配合和经济原因放弃进一步检查，或是流动人口失访无法召回。随着新生儿筛查人数的增加，筛查率逐年提高，可疑阳性病例的召回及随访问题越来越突出，成为浙江省目前新生儿遗传代谢病筛查工作存在的主要问题。另外，2017—2018年多个市筛查率超过100%，原因可能为外省出生的新生儿在浙江省筛查；或由于新生儿筛查时登记信息不同

导致重复筛查统计(如转院)。因此要加强新生儿疾病筛查登记管理制度,健全筛查网络信息系统,提高家长新生儿疾病筛查知晓水平,避免不必要的重复。

综上所述,浙江省新生儿疾病筛查率高,筛查网络较为健全,浙江省新生儿疾病筛查中心负责标本统一检测、确诊、对阳性病例进行正规治疗和密切随访,有利于新生儿疾病筛查质量的提高和患儿规范诊治,从而降低漏诊率和治疗随意性。浙江省新生儿遗传代谢病筛查管理模式的维持和进一步完善对降低浙江省出生缺陷率,提高出生人口身体素质有重要意义。

参考文献

- [1] 赵正言,顾学范.新生儿遗传代谢病筛查(第2版)[M].北京:人民卫生出版社,2015:10.
- [2] 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.
- [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):586-589.
- [4] 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)[2019-09-06].<http://www.zjuch.cn/html/News/Articles/4199.html>.
- [5] 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)[2019-09-06].<http://www.zjuch.cn/html/news/articles/4193.html>.
- [6] 赖婷,李小洪,邓奎,等.2006—2016年中国新生儿疾病筛查覆盖率分析[J].中国妇幼保健杂志,2018,33(16):3601-3604.
- [7] 国家卫生计生委临床检验中心新生儿遗传代谢病筛查实验室专家组.新生儿遗传代谢病筛查质量指标共识[J].中华检验医学杂志,2017,40(5):352-355.
- [8] LEHOTAY D C, HALL P, LEPAGE J, et al. LC MS/MS progress in newborn screening [J]. Clin Biochem, 2011, 44: 21-31.
- [9] 郑新灵. 81 086 名新生儿的遗传代谢病筛查结果 [J]. 浙江预防医学, 2013, 25 (6): 78, 81.
- [10] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢组, 中华预防医学会儿童保健分会新生儿疾病筛查学组. 先天性甲状腺功能减低症诊疗共识 [J]. 中华儿科杂志, 2011, 49 (6): 421-424.
- [11] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢组, 中华预防医学会儿童保健分会新生儿疾病筛查学组. 高苯丙氨酸血症的诊治共识 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52 (6): 420-424.
- [12] 杨茹莱, 童凡, 徐艳华, 等. 先天性甲状腺功能低下症 2 789 例诊断标准与治疗探讨及预后研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25 (11): 1094-1097.
- [13] AHRING K, BÉLANGER-QUINTANA A, DOKOUPIL K. et al. Blood phenylalanine control in phenylketonuria: a survey of 10 European centres [J]. Eur J Clin Nutr, 2011, 65 (2): 275-278.
- [14] 强荣, 余伍忠, 蔡娜, 等. 陕西地区苯丙酮尿症患者苯丙氨酸羟化酶基因突变研究 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31 (1): 74-77.
- [15] 高伟华, 张全斌, 刘建平, 等. 山西省经典型苯丙酮尿症患者苯丙氨酸羟化酶基因突变研究 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2011, 28 (24): 393-396.
- [16] 何江, 王惠珍, 徐发亮, 等. 青海地区苯丙酮尿症患者苯丙氨酸羟化酶基因突变分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17 (11): 1221-1227.
- [17] 国家卫生健康委临床检验中心新生儿疾病筛查室间质评专家委员会. 新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症筛查与诊断实验室检测技术专家共识 [J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42 (3): 181-185.

收稿日期: 2019-08-21 修回日期: 2019-09-06 本文编辑: 徐文璐

· 读者 · 作者 · 编者 ·

优秀论文评审结果

《预防医学》2019年第10期刊出论文经编辑部推荐,专家审议,评选出优秀论文3篇,编辑部将向优秀论文作者颁发荣誉证书。优秀论文名单如下:

1. 王永,朱银潮,李辉等作者《宁波市跌倒死亡率变化趋势分析》
2. 何晓庆,王小红,罗进斌作者《大气PM₁₀与呼吸系统疾病死亡的关系研究》
3. 陈媛,伍立志,徐沛维等作者《浙江省农村饮用水消毒效果及影响因素研究》

《预防医学》编辑部