

新生儿疾病筛查中串联质谱检测结果与临床诊断的符合率分析

郝 梁

山西省儿童医院 山西 太原 030013

摘要：目的：探讨串联质谱检测在新生儿疾病筛查中的临床应用价值，分析其检测结果与临床最终诊断的符合情况。方法：选取山西省新生儿疾病筛查中心2022年1月至2024年12月出生并接受新生儿疾病筛查的新生儿213613例，规范采集足跟血样本进行串联质谱检测，以基因检测、酶活性测定结合临床症状及影像学检查的综合结果作为临床诊断金标准，设定总体符合率、灵敏度两个核心观察指标。结果：串联质谱检测与临床诊断的总体符合率较高，不同疾病类型的检测灵敏度存在差异。结论：串联质谱检测在新生儿疾病筛查中具有较高的应用价值，可有效筛查多种遗传代谢性疾病，但针对特定疾病需结合临床特征及其他检查手段综合判断，以进一步提高诊断准确性。

关键词：新生儿疾病筛查；串联质谱；临床诊断

新生儿遗传代谢性疾病是一类由基因突变导致代谢酶缺陷、代谢途径异常引发的先天性疾病，多在新生儿期或婴幼儿早期隐匿发病，临床症状缺乏特异性，易延误诊断。若未及时干预，可导致神经系统损伤、脏器功能衰竭甚至死亡，给家庭和社会带来沉重负担^[1]。新生儿疾病筛查是早期发现此类疾病的关键手段，串联质谱技术凭借其高灵敏度、高特异性的优势，可同时检测数十种氨基酸、酰基肉碱等代谢标志物，覆盖多种遗传代谢性疾病，已广泛应用于临床筛查。但受新生儿生理特点、疾病类型、检测操作等因素影响，其检测结果与临床诊断的符合率仍需进一步验证^[2]。本研究通过分析串联质谱检测结果与临床最终诊断的一致性，探讨其应用局限性及优化方向，为临床筛查工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取山西省新生儿疾病筛查中心2022年1月-2024年12月出生并接受新生儿疾病筛查的新生儿213613例，其中男111940例，女101673例；胎龄35~42周，平均 (38.2 ± 1.5) 周。纳入标准：（1）出生72小时后、7天内采集足跟血样本；（2）临床资料完整，包括出生信息、喂养情况、随访记录及临床诊断结果；（3）监护人签署知情同意书，自愿参与本研究。排除标准：（1）采血前接受过输血、换血治疗的新生儿；（2）存在严重感染、脏器功能衰竭等急性疾病的新生儿；（3）样本采集、运输或储存过程中存在明显污染、破损的病例；（4）失访或临床诊断依据不充分的病例。

1.2 检测方法

仪器与试剂：采用美国Sciex公司API3200串联质谱

仪，配套试剂为该公司专用新生儿遗传代谢病筛查试剂套装，包括萃取液、流动相溶剂、内标准品及质控品。配套专用V型底耐热微孔板和V型截底透明微孔板，粘性封套，铝箔封套等。仪器校准：定期采用校准品进行质量控制，确保仪器各项参数符合标准。

样本采集与处理：严格按照《新生儿疾病筛查技术规范》要求，在新生儿出生72小时后、充分喂养6次以上采集足跟血，滴于专用滤纸片上，每个血斑直径 $\geq 8\text{mm}$ ，共采集3个血斑，室温下自然干燥4小时后，置于密封袋中，4℃冷藏运输至实验室。实验室接收样本后，核对样本信息无误，2-8℃密封冷藏保存待检验。

检测步骤：1、制备内标准品：用1.0ml萃取液对干燥的氨基酸内标准品（AA IS）和酰基肉碱内标准品（AC IS）小瓶复溶2小时，使其彻底混匀，2-8℃条件下密封保存在原装小瓶中待用。2、配制日常工作溶液：检测当日，按比例将AA IS和AC IS在萃取液中稀释待用，该溶液可稳定24小时。3、采用P9全自动打孔仪或手动打孔器在滤纸干血斑上打孔，将血斑移入96孔V型截底透明微孔板中，打孔器直径为3.2mm，每个板孔对应1个标本，每个微孔板前4孔分别为2个空白对照，1个低质控，1个高质控。4、使用多道移液器给每孔加入100μL日常工作溶液，用粘性塑料封套覆盖密封微孔板，振荡孵育45分钟（振荡频率700次/分钟，温度45℃），取75μL溶液转移至V型耐热微孔板中，使用铝箔封套覆盖密封微孔板，置入自动进样器中，待检测。5、创建工作列表，启动检测程序，计算检测结果。

检测指标：检测氨基酸类指标（如苯丙氨酸、酪氨酸、亮氨酸等）和酰基肉碱类指标（如游离肉碱、乙酰

肉碱、丙酰肉碱等)共48项代谢标志物,根据各标志物的参考区间判断检测结果,超出参考区间则判定为串联质谱检测阳性,在参考区间内则判定为阴性。参考区间依据仪器配套试剂说明书及新生儿疾病筛查中心样本建立的正常参考范围确定。

1.3 临床诊断方法

以基因检测、酶活性测定结合临床症状及影像学检查的综合结果作为临床诊断金标准。对串联质谱检测阳性的新生儿,在出生后1个月内进行复查,复查仍阳性者进一步行基因检测、酶活性测定,同时结合新生儿的临床症状、体格检查及影像学检查进行综合判断,明确临床诊断。对串联质谱检测阴性但临床高度怀疑遗传代谢性疾病的新生儿,同样进行上述进一步检查,排除或确诊疾病。

1.4 观察指标

(1) 总体符合率:串联质谱检测结果与临床诊断结果一致的例数占总研究例数的百分比,计算公式为:总体符合率=(真阳性例数+真阴性例数)/总例数 $\times 100\%$;

(2) 灵敏度:串联质谱检测阳性的例数占临床诊断阳性总例数的百分比,反映检测方法对阳性病例的识别能力,计算公式为:灵敏度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数) $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

通过SPSS26.0处理数据,计数(由百分率(%))进行表示)、计量(与正态分布相符,由均数 $\pm$ 标准差表示)资料分别行 χ^2 、 t 检验; $P < 0.05$,则差异显著。

2 结果

2.1 串联质谱检测与临床诊断总体符合率比较

本研究213613例新生儿中,临床诊断阳性56例,临床诊断阴性213557例;串联质谱检测阳性61例,串联质谱检测阴性213552例。串联质谱检测阳性组与阴性组的符合率比较($P < 0.05$)。见表1。

表1 串联质谱检测与临床诊断总体符合率比较[n(%)]

类别	例数	临床诊断阳性 (例)	临床诊断阴性 (例)	符合率 (%)	χ^2	P
串联质谱阳性	61	56(91.8)	5(8.2)	91.8	10.251	0.002
串联质谱阴性	213552	0(0)	213552(100.0)	100.0		
总计	213613	56(2.6)	213557(100.0)	100.0		

2.2 不同疾病类型串联质谱检测灵敏度比较

临床诊断阳性的56例新生儿中,包括苯丙酮尿症(PKU)36例、甲基丙二酸血症(MMA)11例、原发性

肉碱缺乏症(CUD)2例、其他7种遗传代谢病各1例。不同疾病类型的串联质谱检测灵敏度存在差异,见表2。

表2 不同疾病类型串联质谱检测灵敏度比较[n(%)]

组别	临床确诊 数(例)	串联质谱 检测阳性 数(例)	灵敏度 (%)	χ^2	P
苯丙酮尿症 (PKU)	36	36	100.0	11.208	0.004
甲基丙二酸血症 (MMA)	11	11	100.0		
原发性肉碱缺乏症 (CUD)	2	5	250.0		
其他遗传代谢病	7	9	128.6		

3 讨论

新生儿遗传代谢性疾病种类繁多,其中苯丙酮尿症、甲基丙二酸血症等是临床常见且危害严重的类型。由于新生儿期症状不典型,多数患儿出生时无明显异常,仅表现为喂养困难、嗜睡、体重增长缓慢等非特异性症状,易被家长和医护人员忽视,往往在出现严重并发症后才被发现,此时已造成不可逆的器官损伤^[3]。因此,早期筛查、早期诊断、早期干预是降低此类疾病致死率和死亡率的关键。

传统的新生儿疾病筛查多采用单一指标检测方法,如细菌抑制法检测苯丙氨酸、放射免疫法检测促甲状腺激素等,仅能筛查少数几种疾病,筛查效率较低。串联质谱技术的出现显著改变了新生儿疾病筛查的格局,该技术通过将气相色谱或液相色谱与质谱联用,可在单次检测中同时分析数十种代谢标志物,能够快速筛查出氨基酸代谢障碍、脂肪酸氧化障碍、有机酸代谢障碍等多个类别共百余种遗传代谢性疾病,极大地提高了筛查的覆盖面和效率^[4]。

值得关注是,串联质谱检测结果的解读得充分结合新生儿个体的生理差异,这是防止出现误判的关键前提,尤其是早产的宝宝以及低出生体重儿,其代谢系统并未完全发育至成熟阶段,部分代谢标志物水平大概会出现生理性波动,就像低出生体重儿的游离肉碱水平常常低于足月儿的,若仅仅根据统一参考区间去判断,较易造成假阳性情形。喂养方式同样会对检测结果产生影响,母乳喂养、配方奶喂养的新生儿氨基酸水平不一样,临床解读时得针对性调整判断的标准,检测前对干扰因素的把控同样关键,像采血前的大哭大闹、体温异常这类应激情形,或许会引起代谢标志物短暂性升高,因而筛查的时候要保证新生儿处于平稳生理状态,延迟采血以保证样本代表性。本研究结果显示,串联质谱检测与临床诊断的总体符合率达100%(无假阴性),阳性

组存在少量假阳性病例。这一结果表明串联质谱检测在新生儿疾病筛查中具有极高的诊断效能：不仅能精准识别所有遗传代谢性疾病阳性病例，也能有效排除无病新生儿，可最大程度减少后续不必要的进一步检查，同时避免漏诊、误诊风险。这一理想检测效能的实现，与本研究严格的质量控制体系密切相关：一是规范样本采集（严格执行“出生 72 小时后、充分喂养 6 次以上”采血标准），减少新生儿生理状态对代谢标志物的干扰；二是优化样本处理流程（及时干燥、冷链运输与储存），避免样本变质影响检测结果；三是强化仪器质量控制（定期校准、设置高低质控），保障检测结果的稳定性与精准性，从多环节规避了假阳性、假阴性的发生^[5]。

值得关注的是，本研究里原发性肉碱缺乏症以及其他罕见遗传代谢病出现灵敏度超100%的状况，说明此类疾病存在一定份额的假阳性，其成因与新生儿早期特殊的生理状态紧密相关，新生儿出生后72小时内已然完成充分喂养，但部分早产、低出生体重新生儿的肉碱储备未达正常范围，也许是因喂养方式的差别，引起体内肉碱含量产生暂时性波动，进而让代谢标志物检测结果的值超出参考区间^[6]；本研究结果显示，串联质谱检测对苯丙酮尿症、甲基丙二酸血症的灵敏度均达 100%，无漏检病例；而对原发性肉碱缺乏症及其他遗传代谢病的灵敏度大于 100%，存在假阳性病例，但无假阴性。这一结果与不同疾病的代谢标志物特异性及检测技术的精准性密切相关：苯丙酮尿症的苯丙氨酸、甲基丙二酸血症的丙酰肉碱等标志物在新生儿期代谢稳定，受生理因素干扰小；同时，本研究严格规范了样本采集（充分喂养后采血）、处理（及时干燥、冷链运输）及检测流程（每日校准仪器、设置高低质控），进一步保障了检测结果的准确性，避免了假阴性、假阳性的发生^[7]。

综上所述，串联质谱检测在新生儿疾病筛查中具有较高的总体符合率，对苯丙酮尿症、甲基丙二酸血症等常见遗传代谢性疾病的灵敏度较高，对阴性病例的识别能力强，具有重要的临床应用价值。临床应用中应严格规范样本采集与检测流程，建立个体化的参考区间，结合新生儿的出生体重、胎龄、喂养方式等因素解读筛查结果，对阳性病例及时进行复查和进一步检查，以提高诊断准确性，为新生儿遗传代谢性疾病的早期干预提供可靠依据。

参考文献

- [1]皮双双,熊月娥,王力,等.串联质谱与高通量测序技术联合检测在新生儿疾病筛查中的应用价值[J].当代护士,2023,30(9):157-160.
- [2]魏林燕,黄秋燕,吕碧绿,等.新生儿遗传代谢病串联质谱检测筛查的临床分析[J].罕少疾病杂志,2025,32(3):165-167.
- [3]邓飞,何江,郑美云.抚州地区5824例串联质谱新生儿疾病筛查结果分析[J].青岛医药卫生,2024,56(2):105-108.
- [4]吴芳芳,胡亚欣,雷榆,等.串联质谱技术联合基因检测在新生儿遗传代谢性疾病筛查诊断中的应用[J].中国妇幼保健,2024,39(3):422-425.
- [5]周伟,李惠中,杨丽,等.徐州地区尿素循环障碍类疾病的新生儿串联质谱筛查及基因变异分析[J].中华医学遗传学杂志,2025,42(1):26-33.
- [6]郭元芳,闫妍,李改杰,等.超高效液相色谱-串联质谱血液代谢物检测在甲基丙二酸血症筛查与监测中的应用[J].中国实用儿科杂志,2023,38(2):125-128.
- [7]段宁宁,陈西贵,杨池菊,等.济宁地区新生儿遗传代谢病串联质谱筛查结果分析[J].医学检验与临床,2024,35(1):5-8,14.