对所有尿素循环障碍开展新生儿筛查的挑战

Patricia L. Hall, PhD, Dietrich Matern, MD, PhD

Biochemical Genetics Laboratory, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Address correspondence to: Dietrich Matern, MD, PhD, Biochemical Genetics Laboratory, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905. matern@mayo.edu

在本期 Pediatrics 杂志中，Scharre 等 [1] 描述了一项针对尿素循环障碍 (UCD) 的新生儿筛查 (NBS) 研究结果。尿素循环的功能包括：通过生成易于从尿液中排出的尿素来清除氮和氨、合成精氨酸以及维持酸碱平衡。如果尿素循环的 6 种酶或鸟氨酸转运蛋白中的任何一种出现功能障碍，则可能迅速发生高氨血症昏迷，导致严重的长期后遗症或死亡，除非及时启动解毒治疗。因此，应尽可能早期识别受累患者，这正是为什么自 2010 年以来，美国已将 2 种 UCD[瓜氨酸血症 I 型 (ASS1-D) 和精氨酰琥珀酸尿症 (ASL-D)] 作为核心疾病 (即每一例婴儿都应接受筛查的疾病) 纳入统一推荐筛查清单 (RUSP)，并将精氨酸血症 (ARG1-D) 作为次要目标 [即可能作为核心疾病鉴别诊断的一部分而被识别的疾病，以及 (或) 早期识别的获益尚未明确确立的疾病][2,3]。此外，美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 已为临床医师制定了建议 (ACTion sheets) 和诊断流程，但鸟氨酸转运蛋白缺陷 [高鸟氨酸血症 - 高氨血症 - 高瓜氨酸尿症综合征 (HHH-S)] 除外，因为迄今为止，包括 Scharre 等 [1] 在内的尝试均未能通过生化筛查方法识别该疾病，主要原因是鸟氨酸水平的升高出现较晚 [4-6]。

在为期 7 年的前瞻性研究中，Scharre 等 [1] 在德国的一个 NBS 项目中，经父母同意对 60 万余例新生儿 (约占符合条件者的 64%) 进行了 UCD 筛查。94 例新生儿的 UCD 初步结果为阳性，其中 19 例被确诊患有 4 种 UCD 之一。未发现 N- 乙酰谷氨酸合成酶缺乏症 (NAGS-D)、ARG1-D 和 HHH-S 病例，但意外检出各 1 例磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶缺乏症和果糖 -1,6- 二磷酸酶缺乏症 (2 者均为糖异生障碍)。在作者决定将后 2 例从真阳性结果中排除后 (尽管 2 例患者可能均受益于早期诊断)，假阳性率为 0.012%，阳性预测值为 20.2%。尽管当筛查一组疾病时，这样的性能指标似乎可以接受 [7]，但 UCD 的严重性要求当报告为阳性结果时，需立即采取行动，通常需要前往急诊科排除高氨血症 [8]。鉴于这种紧迫性，作为核心疾病列入 RUSP 的 UCD 被认为是“时间紧迫”的，其结果应在新生儿出生后第 5 天之前提供 [9]。

Scharre 等还回顾了 1999—2023 年通过 NBS 检出的 25 例 UCD 患者 (包括上述队列) 的结局，并证实大多数的严重 UCD 在 NBS 结果出来时已有症状 [1,10]。在这 15 例患儿中 (占全部病例的 60%)，有 11 例 [1 例氨甲酰磷酸合成酶 1 缺乏症 (CPS1-D)、5 例男性鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症 (OTC-D)、4 例 ASS1-D 和 1 例 ASL-D] 在出生后 5 d 前出现首发症状。此外，2 例 OTC-D 和 1 例 ASS1-D 患儿在出生后 42 ～ 52 h 出现临床表现，而 NBS 结果分别在出生后 107、120 和 143 h 才获得，但这 3 例患儿均因新生儿期代谢失代偿而死亡。然而，该研究仍显示，与自然史数据相比，NBS 降低了死亡率，并且由于诊断时的临床状态与长期认知结局相关，更早启动治疗应能使 NBS 的获

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™
苏州大学附属儿童医院 苏州大学

The article(s) originally appeared in English in the 2026, Volume 158 of Pediatrics, published by the American Academy of Pediatrics (AAP), and are hereby authorized for translation into Chinese by Children's Hospital of Soochow University.

益最大化。

总体而言，这些发现支持美国至少将 ASS1-D 和 ASL-D 纳入普遍新生儿筛查的决定，并为其他考虑将 UCD 添加至筛查疾病列表中的项目提供了证据。作为次要目标，ARG1-D 和希特林蛋白缺乏症也已在大多数的州被正式纳入筛查，而各州或筛查项目对 RUSP 未明确列出的其他 UCD 是否开展 NBS，结论并不一致[11]。目前，仅有美国的一个项目提供了 UCD 的 NBS 汇总数据，但无详细的结局数据[12]。然而，来自德国的这份报告有望促使至少其他几个项目公布其经验以及早期检测对受累患者的影响。尽管这看似是重复性工作，但鉴于诊断时临床状态与预后之间的相关性，其应当能够提供有益信息。在德国，NBS 样本应在出生后 36 ～ 72 h 采集。Scharre 等[1]检测到病例采样时的中位日龄为 46 h（范围：31 h ～ 39 d），报告筛查结果时的中位日龄为 6 d（范围：2 ～ 45 d）。

在美国，血液通常是在出生后 48 h 前采集的，且如上所述，时间关键型疾病的结果应在出生后第 5 天前报告，美国越来越多的筛查项目已经能够达到此要求[13]。因此，在美国出生、通过 NBS 在出生后第 5 天前被识别并且立即接受治疗的患儿应有更好的结局；若果真如此，此类数据可能会促使其他国家（如德国）更早进行筛查。此外，结局数据尤其是针对尚未纳入 RUSP 的疾病，将为新成立的 NBS 协作组 (NBSC)[14] 提供审查证据。该协作组由多元化的 NBS 利益相关方组成，最近由 ACMG 组织成立，而 ACMG 在 20 年前为 RUSP 提供了基础[2]。NBSC 的目标是帮助填补美国卫生与公众服务部部长于 2025 年 3 月终止联邦新生儿和儿童遗传性疾病咨询委员会后留下的空白。

尽管德国的研究表明对 UCD 进行 NBS 是可行的，并且提示敏感度为 100%，但其阳性预测值有待提高，以防止假阳性结果带来的焦虑、费用和医疗系统负担，特别是针对这类时间紧迫的疾病。正如 Scharre 等[1]所指出的，并且其他 NBS 项目也已证明，使用氨基酸筛查 UCD 是可行的；但挑战来自于常用的流动注射串联质谱检测试剂盒，无法区分谷氨酰胺与等质量的赖氨酸。乳清酸已被探索作为潜在的一线和二线检测指标；然而，并非所有患有 OTC-D 的男孩出生时的乳清酸水平就有升高，而且当 CPS-D 和 NAGS-D（与乳清酸升高无关）也成为目标疾病时，其应用价值进一步降低[15]。尽管如此，期望即使是最有效的 NBS 系统也能降低所有这些疾病重症表现患者的死亡率，可能并不合理。由于作者提及基因组 NBS 可以提示患者的预后，因此必须强调当前的基因组学 NBS 报告周期尚不能满足时效要求，因此无法取代生化 NBS；而这种时效性对于 UCD 等疾病的新生儿至关重要。

本研究提供的另一个有趣信息涉及需经知情同意方可开展 NBS，这是美国的一个热门话题，在美国筛查是强制性的，除非婴儿父母主动选择退出[16]。Scharre 等[1]仅成功纳入了 64% 的符合入选条件的新生儿，这一比例在新生儿筛查 (NBS) 研究中并不常见[17,18]。这也凸显了儿科、产科和公共卫生领域各方必须持续、主动地开展宣传教育，提高公众对 NBS 预防疾病及挽救生命作用的认识。

缩略语

ACMG：美国医学遗传学与基因组学学会

ARG1-D：精氨酸血症

ASL-D：精氨酰琥珀酸尿症

ASS1-D：瓜氨酸血症Ⅰ型

HHH-S：高鸟氨酸血症 - 高氨血症 - 同型瓜氨酸尿症综合征

NAGS-D：N- 乙酰谷氨酸合成酶缺乏症

NBS：新生儿筛查

OTC-D：鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症

（陆良华 译　丁欣 校）

联系人：丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

参考文献

1. Scharre S, Okun JG, Gleich F, et al. Newborn screening for urea cycle disorders: technical feasibility and impact on clinical outcome. Pediatrics. 2026;158(2):e2025074052. doi: 10.1542/peds.2025-074052.
2. Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Mann MY, Rinaldo P, Howell RR. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. Genet Med. 2006;8(Suppl 1):1S–252S. PubMed doi: 10.1097/01.gim.0000223891.82390.ad
3. History of the ACHDNC: ACHDNC history timeline. Health Resources & Services Administration. Updated September 2021. Accessed April 14, 2026. https://www.hrsa.gov/advisorycommittees/heritable-disorders/timeline
4. Sack V, Etienne S, Beal G, Bradley S, Caggana M. American College of Medical Genetics and Genomics ACT sheets are a vital resource for state newborn screening programs. Int J Neonatal Screen. 2024;10(4):75. PubMed doi: 10.3390/ijns10040075
5. Sokoro AA, Lepage J, Antonishyn N, et al. Diagnosis and high incidence of hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinemia (HHH) syndrome in northern Saskatchewan. J Inherit Metab Dis. 2010;33(suppl 3):S275–S281. PubMed doi: 10.1007/s10545-010-9148-9
6. Wild KT, Ganetzky RD, Yudkoff M, Ierardi-Curto L. Hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria syndrome causing severe neonatal hyperammonemia. JIMD Rep. 2019;44: 103–107. PubMed doi: 10.1007/8904_2018_132
7. Rinaldo P, Zafari S, Tortorelli S, Matern D. Making the case for objective performance metrics in newborn screening by tandem mass spectrometry. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2006;12(4):255–261. PubMed doi: 10.1002/mrdd.20130
8. Hall PL, Wittenauer AL, Wilcox WR. Proximal urea cycle defects are challenging to detect with newborn screening: results of a prospective pilot study using post-analytical tools. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2022;190(2):178–186. PubMed doi: 10.1002/ajmg.c.31996
9. Freedenberg D, Berry SA, Dimmock D, et al. SIMD Position Statement: Identifying abnormal newborn screens requiring immediate notification of the health care provider. August 21, 2014. Accessed April 14, 2026. https://simd.org/SIMD/Statements/SIMD%20NBS%20Critical%20Conditions%20policy%20statement.pdf
10. Montanari G, Candela E, Baronio F, et al. Early-onset inherited metabolic diseases: when clinical symptoms precede newborn screening-insights from Emilia-Romagna (Italy). Children (Basel). 2025;12(4):464. PubMed doi: 10.3390/children12040464
11. Newborn screening status for all disorders. NewSTEPs. Accessed April 14, 2026. https://www.newsteps.org/resources/datavisualizations/newborn-screening-status-all-disorders
12. Upadia J, Noh G, Crivelly K, Aziz E, Cunningham A, Andersson HC. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism at a single center in Louisiana (2005–2024): outcomes. Int J Neonatal Screen. 2025;11(4):112. PubMed doi: 10.3390/ijns11040112
13. Sontag MK, Miller JI, McKasson S, et al. Newborn screening timeliness quality improvement initiative: impact of national recommendations and data repository. PLoS One. 2020;15(4):e0231050. PubMed doi: 10.1371/journal.pone.0231050
14. Newborn Screening Collaborative. ACMG. Accessed April 14, 2026. https://www.acmg.net/ACMG/NBSC.aspx
15. Staretz-Chacham O, Daas S, Ulanovsky I, et al. The role of orotic acid measurement in routine newborn screening for urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis. 2021;44(3):606–617. PubMed doi: 10.1002/jimd.12331
16. Bowman K, Dawson EP, Mullen J, eds; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Board on Children, Youth, and Families; Committee on Newborn Screening: Current Landscape and Future Directions. Newborn Screening in the United States: A Vision for Sustaining and Advancing Excellence. National Academies Press; 2025.
17. Wasserstein MP, Caggana M, Bailey SM, et al. The New York pilot newborn screening program for lysosomal storage diseases: report of the first 65,000 infants. Genet Med. 2019;21(3):631–640. PubMed doi: 10.1038/s41436-018-0129-y
18. Ziegler A, Koval-Burt C, Kay DM, et al. Expanded newborn screening using genome sequencing for early actionable conditions. JAMA. 2025;333(3):232–240. PubMed doi: 10.1001/jama.2024.19662

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS 2026;158(2):e2026076409*】