

# 气相色谱质谱联用仪检测吉林省长春市尿液中有机酸结果分析

高洪宇, 徐春生, 周婷婷, 刘明珠\*

(吉林金域医学检验所有限公司, 长春 130000)

**摘要:** **目的** 通过分析吉林省长春市的尿液有机酸的原始检测结果, 初步探讨尿液有机酸检测项目的相关遗传代谢疾病在吉林省长春市的发病情况以及检测数据分析。**方法** 采用气相色谱质谱联用仪 GC-MS 对吉林省长春市 2019 年 1 月份到 2023 年 5 月份送检吉林金域医学有限公司尿液有机酸检测项目的结果进行分析。**结果** 初筛阳性疾病 83 例, 阳性率为 3.93%。其中甲基丙二酸血症最多, 一共有 43 例, 阳性率为 51.81%, 高苯丙氨酸血症一共有 10 例, 阳性率为 12.05%, 戊二酸血症-I 型一共有 6 例, 阳性率为 7.23%, Citrin 蛋白缺陷症一共有 5 例, 阳性率为 6.02%, 丙酸血症一共有 5 例, 阳性率为 6.02%, 枫糖尿病一共有 4 例, 阳性率为 4.82%, 其他疾病合计为 10 例, 阳性率合计为 12.05%。**结论** 有机酸代谢病又称有机酸尿症, 是遗传代谢性疾病中最常见的病种。尿液有机酸筛查是出生后预防和治疗某些遗传代谢性疾病的有效方法, 其中甲基丙二酸血症是有机酸代谢异常中最常见的遗传代谢疾病, 为提高患儿的生存率与生活质量, 人们必须提高认识, 早发现, 早诊断, 早治疗。

**关键词:** 尿液有机酸; 气相色谱质谱联用仪; 吉林省长春市

## Gas chromatography-mass spectrometry for urine organic compounds in Changchun, Jilin Province analysis of acid testing results

GAO Hong-Yu, XU Chun-Sheng, ZHOU Ting-Ting, LIU Ming-Zhu\*

(Jilin Kingmed for Clinical Laboratory Co., Ltd., Changchun 130000, China)

**ABSTRACT: Objective** By analyzing the original detection results of urine organic acids in Changchun, Jilin Province, this study aims to explore the incidence of genetic metabolic diseases related to urine organic acid detection projects in Changchun, Jilin Province, and analyze the detection data. **Methods** Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) was used to analyze the results of the urine organic acid detection project submitted by Jilin Jincheng Medical Co., Ltd. in Changchun, Jilin Province from January 2019 to May 2023. **Results** there were 83 cases of positive diseases in the initial screening, with a positive rate of 3.93%. Among them, there were 43 cases of methylmalonic acidemia with a positive rate of 51.81%, 10 cases of hyperphenylalaninemia with a positive rate of 12.05%, 6 cases of glutaric acidemia type 1 with a positive rate of 7.23%, 5 cases of Citrin protein deficiency with a positive rate of 6.02%, 5 cases of propionemia with a positive rate of 6.02%, 4 cases of maple diabetes with a positive rate of 4.82%, and 10 cases of other diseases with a positive rate of 12.05%. **Conclusion** Organic acid metabolism disease, also known as organic aciduria, is the most common genetic metabolic disease. Urine organic acid screening is an effective method for preventing and treating certain genetic metabolic diseases after birth, among which methylmalonic acidemia is the most common genetic metabolic disease with abnormal organic acid metabolism. In order to improve the survival rate and quality of life of children, people must raise awareness, detect, diagnose and treat them early.

**KEYWORDS:** urine organic acids; gas chromatography-mass spectrometry; Changchun Jilin Province

## 0 引言

有机酸主要为羧酸类, 它主要为来自氨基酸、糖类和脂肪

酸等代谢过程中的中间代谢产物。目前从尿液中已可以鉴定出 250 多种的有机酸。有机酸检测能够清晰地了解身体代谢的状况水平。有机酸代谢病又称为有机酸尿症或者有机酸血症, 是

\* 通信作者: 刘明珠, 质量负责人, 副主任技师, 研究方向: 分子。E-mail: jlliumingzhu@kingmed.com.cn

\*Corresponding author: LIU Ming-Zhu, Quality Manager, Deputy Chief Technician, Jilin Kingmed for Clinical Laboratory Co., Ltd., Changchun 130000, China. E-mail: jlliumingzhu@kingmed.com.cn

遗传代谢性疾病中比较常见的疾病<sup>[1]</sup>。

此病可能导致：非糖尿病患者升高的葡萄糖；血糖偏低；正常或反常升高的氨；低血尿素氮；乳酸、血清尿酸及阴离子的升高；尿酸结晶；酮升高；贫血等。此病可提示很多：了解身体各类营养状况；了解身体代谢情况，能够及早认知自身循环代谢情况，并作出相应的保护和预防措施；了解人体整个分解代谢过程中营养素是否足够。

由于遗传性代谢病种类繁多，会对身体造成严重的伤害，严重者甚至死亡，本研究通过分析吉林省长春市的尿液有机酸的原始检测结果，初步探讨尿液有机酸检测项目的相关遗传代谢疾病在吉林省长春市的发病情况，为长春市遗传代谢病患者提供一些用药指导建议，并且可以帮助患儿的母亲再次怀孕后做产前诊断，进而评估胎儿的健康状况，从而实现疾病的早期预防与干预。

## 1 资料与方法

### 1.1 调查资料

样本的选择：选取2019年1月—2023年5月送检到吉林金域医学有限公司的尿液有机酸项目一共10675例，以此来进行有机酸样本的指标分析。

### 1.2 样本的采集

尿液必须采集在干净的容器中，使用尿液有机酸采样耗材（干尿纸片）进行吸附，吸附饱和后取出，自然晾干后装袋送检。（疾病发作期是最佳采样时机）样本的保存条件如下：自然晾干后塑料袋密封，防潮，避光；在2~8℃冷藏条件下可以保存7天，在-20℃冷冻条件下可保存14天。样本拒收原则：当出现以下情况时，对实验结果影响较大，需要进行退单处理，一共包括三方面，具体如下：尿片霉变；尿片被污染；尿肌酐测定值为负值。

常见影响因素。

(a) 饮食、药物、临床状态：

中链甘油三酯—二羧基酸尿；丙戊酸钠—3-羟异戊酸的排泄升高；小婴儿母体B12或叶酸—甲基丙二酸增高。

(b) 标本污染：润肤霜、肥皂—甘油的增高。

### 1.3 使用检测仪器

岛津GC/MS气相色谱质谱联用仪（GCMS-QP2020 岛津）、氮气吹干仪、离心机、干燥/培养箱、超声波多频清洗机、振荡器、可调玻璃加液器。

### 1.4 样本的检测原理

通过岛津气相色谱质谱联用仪GC-MS检测仪器，尿液中的有机酸经萃取和衍生化后，经GC进样口气化，进入色谱柱后进行分离。对样本进行定性及定量分析<sup>[2]</sup>。

### 1.5 样本的检测环境

室内检测环境：室内湿度为20%~80%，室内温度为15~30℃。

由于样品具有不确定因素，在进行前处理时，实验室工作人员应该穿戴防护装备整齐，在通风橱内进行实验操作。

所用的所有有机试剂均具有潜在危害性，因此，实验室人员在使用有机试剂进行实验操作的时候，应该确保在通风橱内进行操作。

### 1.6 样本的处理流程

1) 利用萃取、衍生化方式，对样本进行前处理，按照上机清单进行上机检测。

2) 使用岛津气相色谱串联质谱仪GCMS进行测定启动工作站，调用检测方法，编辑上机清单《UOA上机实验号记录表》，平衡，进样。

3) 样本检测完毕后的工作：①整理清洁实验的桌面，同时检查水、电、气的安全。②按照使用记录表的要求认真准确地填写好实验记录。③清理进样盘上已经检测过的样品。

### 1.7 方法学性能验证报告

方法学性能验证内容包括4个方面：批内精密度试验、批间精密度试验、准确度试验及携带效应试验。

### 1.8 统计学处理

尿液有机酸GC-MS的原始检测结果分析主要通过新生儿筛查实时分析软件来进行定性和定量分析。最后，实验人员进行审核、批单。

## 2 结果与分析

### 2.1 数据统计

2019年1月—2023年5月送检吉林金域医学有限公司的尿液有机酸项目共有10675例，初筛阳性的疾病共有83例（男性37例，女性46例性别无统计学意义（ $P>0.05$ ）），阳性率为3.93%。其中甲基丙二酸血症共有43例，阳性率为51.81%，占比最多，其次是高苯丙氨酸血症共有10例，阳性率为12.05%，其他阳性疾病相对少一些。（详见表1）。

表1 常见阳性疾病一览表  
Table 1 List of common positive diseases

疾病类型	病例数	阳性率
甲基丙二酸血症	43	51.81%
高苯丙氨酸血症	10	12.05%
戊二酸血症-I型	6	7.23%
Citrin蛋白缺陷症	5	6.02%
丙酸血症	5	6.02%
枫糖尿病	4	4.82%
其他	10	12.05%

结果分析：尿液有机酸筛查疾病最常见的就是有机酸尿症，其中，众所周知，有机酸代谢异常中最常见的阳性疾病就是甲基丙二酸血症了，属于常染色体隐性遗传，甲基丙二酸血症，它会使人体的中枢神经系统受到严重的损害，还能使人体的多脏器损害。患者的肝脏会变得明显的肿大，肝功能特别的不正常，还有的会骨质疏松，严重的人会骨折。严重患儿合并溶血尿毒综合征，血液系统异常。因此，临床上若发生不明原因的患者，可以及时尽早地进行代谢病筛查及尿有机酸分析筛查，以免延误疾病的诊断<sup>[3]</sup>。

### 2.2 数据

2019年1月—2023年5月送检吉林金域医学有限公司的尿液有机酸项目共10675例，召回病例为165例[男性共有92例，女性共有73例性别无统计学意义（ $P>0.05$ ）]，召回率为8.69%，其中甘油增高需召回共有96例，召回率为58.18%，占比最多；其次是2-羟基戊二酸及3-羟基戊二酸增高需召回共有24例，召回率为14.55%，再其次是甲基丙二酸增高需召回共有23例，召回率为13.94%，其他情况需召回相对少一些（见表2）。

结果分析：甘油增高为召回率最高的原因，而导致甘油增高的原因除了甘油酸激酶缺乏症之外，还有标本被污染的原因；润肤霜、肥皂、婴幼儿的纸尿裤均可导致甘油增高，重新标准采样复查后结果正常，故正确的标本采集是保证结果准确的金标准。

表 2 常见召回原因一览表  
Table 2 List of common recall reasons

召回原因	召回数量	召回率
甘油增高	96	58.18%
2-羟基戊二酸及 3-羟基戊二酸增高	24	14.55%
甲基丙二酸增高	23	13.94%
5-氧合脯氨酸增高	5	3.03%
3-羟基异戊酸增高	5	3.03%
其他	12	7.27%

### 3 讨论与结论

由于血串联质谱容易受到母体、饮食、药物等其他因素的干扰, 但经过人体代谢后, 在尿液中检测到宝宝排出了大量的有害代谢产物, 可以直接早期诊断及治疗。

气相色谱质谱联用仪 GC-MS 是用气相色谱和质谱仪联合起来对尿液中的 100 多种有机酸进行检测<sup>[4]</sup>, 具有高特异性、高灵敏度、高准确性、高通量、快速、自动化等优点<sup>[5]</sup>, 是遗传代谢性疾病辅助诊断和高危筛查的重要手段之一。

经此研究发现, 在 10675 例检测结果中, 尿液有机酸检测项目的相关遗传代谢疾病在吉林省长春市的发病还是很普遍的<sup>[6]</sup>, 包括了甲基丙二酸血症、高苯丙氨酸血症、戊二酸血症-I 型、丙酸血症、枫糖尿病等等。尤其是甲基丙二酸血症, 它是多发的阳性疾病, 它能够在所有的阳性疾病 (83 例) 中占比 51.81%; 在召回方面: 甘油增高为最常见的原因, 占比 58.18%, 大家一定要重视起来, 如果能够及早地发现, 及早地诊断, 及早地治疗。可以有效地预防疾病发作时对孩子造成的损害, 尤其是脑损伤。如果发现不及时, 损伤可以跟随一生。所以, 尿液有机酸遗传代谢项目筛查很有必要<sup>[7]</sup>。

尿液中的有机酸代谢在不同年龄段、不同时间段都有所差异, 不同时期均可能发病, 症状也大有不同, 所以, 尿液有机酸项目筛查分析不仅只在新生儿时期进行筛查。如果发生不可归类的疾病症状也可进行尿液有机酸进行筛查分析<sup>[8-9]</sup>。

使用气相色谱质谱联用仪 GC-MS 来进行尿有机酸的筛查, 是预防和治疗某些遗传代谢性疾病的有效方法。常见遗传代谢病名称及饮食治疗方法见表 3<sup>[10]</sup>。

表 3 常见遗传代谢病名称及饮食治疗方法一览表

Table 3 List of common genetic metabolic diseases names and dietary treatment methods

疾病名称	饮食治疗方法
高苯丙氨酸血症	低苯丙氨酸饮食
枫糖尿病	低亮氨酸饮食
有机酸血症(部分)	低蛋白、高热量饮食
脂肪酸代谢病	低脂肪、高碳水、避免长时间空腹

单独检测血液串联质谱或者单独检测尿液有机酸可能会存在局限性, 比如: 甲基丙二酸血症单独依靠血串联质谱检测结果不可以确诊, 它需要结合尿液有机酸结果综合分析才能确诊, 所以, 血串联质谱和气相色谱质谱共同检测在遗传代谢病筛查诊断中具有重要的应用价值<sup>[11]</sup>。

以下是关于遗传代谢病的治疗。

(1) 急性期治疗: 葡萄糖静滴、纠正酸中毒, 必要时进行血液透析或腹腔透析。

(2) 长期治疗: 病情稳定后进行相应的饮食控制。

遗传代谢病治疗的总体原则就是补其所缺, 排其所余, 禁其所忌<sup>[12]</sup>。遗传代谢病治疗的成功取决于早发现、早诊断、早治疗。

### 参考文献

- [1] 杨江涛, 曾伟宏, 田国力, 等. 气相色谱-质谱联用技术尿液多种有机酸测专家共识[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(08): 1-5.
- [2] 马英, 赵雪, 陈雪飞, 等. 分子筛吸附性质的气相色谱研究[C]// 中国教育发展战略学会教育教学创新专业委员会. 2020 全国教育教学创新与发展高端论坛会议论文集(卷二). 大连中汇达科学仪器有限公司, 2020: 1-2.
- [3] 张一辰, 陈学国, 赵丹, 等. 气相色谱-质谱法同时检测尿液中 8 种卡西酮类新精神活性物质[J]. 分析测试学报. 2021, 40(04): 560-564.
- [4] 王丹, 陈学国, 明珠, 等. 气相色谱-质谱联用法检测血液中 12 种新型滥用药物及代谢物[J]. 化学研究与应用, 2022, 34(11): 1-4.
- [5] 耿琪, 肖庆锋, 张玉丹, 等. 气相色谱-质谱联用法检测尿中磷酸二甲酯[J]. 中国工业医学杂志, 2022, 35(05): 1-5.
- [6] 邹慧, 郭元芳. 多组学技术在新生儿遗传代谢疾病筛查中的应用[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(07): 1-4.
- [7] 胡勤, 何艺, 韦懿. 新生儿遗传代谢病串联质谱筛查影响因素和基因检测结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(10): 1-5.
- [8] 桑培培, 檀旭东, 张民杰, 等. 运动损伤恢复后进行体能训练的尿液有机酸代谢研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(10): 1-3.
- [9] 宋美燕, 黄小兰, 王芳, 等. 微量随机尿液中多种氨基酸和有机酸定量方法及其在维生素 B<sub>12</sub> 营养状况及相关代谢的初步应用[J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44(06): 1-4.
- [10] 顾学范. 临床遗传代谢病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [11] 闫磊, 张万巧, 张玉佩, 等. 串联质谱联合气相质谱在新生儿重症监护病房遗传代谢病筛查诊断中的应用价值[J]. 发育医学电子杂志, 2024, 12(01): 1-4.
- [12] 邱文娟, 杜桃子, 夏瑜. 儿童遗传代谢病急性期的营养管理[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(06): 1-5.

### 作者简介



高洪宇, 技术员, 主管技师, 研究方向: 质谱。



刘明珠, 质量负责人, 副主任技师, 研究方向: 分子。