

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.023

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.023>

## 青岛市 280 例高危新生儿遗传代谢性病例分析

吕金峰, 王伟青, 李文杰

(青岛市妇女儿童医院新筛实验室, 山东 青岛 266000)

**[摘要]** 目的: 分析青岛市280例高危新生儿遗传代谢性疾病(inherited metabolic disease, IMD)病例。方法: 选取2014年5月至2018年9月青岛市妇女儿童医院应用串联质谱技术进行遗传代谢疾病筛查的高危新生儿280例, 采用液相色谱-串联质谱(liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)技术进行血液、尿液化学分析, 并对初筛可疑阳性病例进行尿气相色谱检测及基因分析。结果: 280例IMD高危新生儿经串联质谱初筛阳性17例(6.07%), 其中脂肪酸代谢病8例(2.86%), 氨基酸代谢病5例(1.78%), 有机酸代谢病4例(1.42%), 且甲基丙二酸血症发病率最高, 占1.42%(4/280), 最终确诊4例, 总发病率1.42%(4/280); 17例质谱初筛阳性患儿主要表现为黄疸、肝脾肿大、代谢性酸中毒、肌张力异常、喂养困难、反应力较差、惊厥或间歇性抽搐、昏迷等, 实验室检查见肝功能异常、血氨升高、代谢性酸中毒、空腹低血糖; 串联质谱检测中, 除鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症、原发性肉碱缺乏症异常指标表现降低外, 大多数指标均显著高于参考值上限。结论: 青岛市具有高危因素的新生儿人群中, IMD存在一定发病率, 对其进行质谱筛查意义重大。

**[关键词]** 青岛市; 高危; 新生儿; 遗传代谢性疾病; 筛查; 质谱

## Clinical analysis of 280 high-risk neonates with inherited metabolic disease in Qingdao

LÜ Jinfeng, WANG Weiqing, LI Wenjie

(New Screening Laboratory, Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao Shandong 266000, China)

**Abstract** **Objective:** To analyze the cases from 280 high-risk neonates with inherited metabolic disease (IMD) in Qingdao. **Methods:** A total of 280 high-risk neonates screening inherited metabolic disease by serial mass spectrometry from May 2014 to September 2018 in Women's and Children's Hospital of Qingdao were chosen. The blood and urine were chemically analyzed by liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), urine gas chromatography and genetic analysis were performed on suspected positive cases. **Results:** Of the 280 high-risk IMD newborns, 17 cases (6.07%) were positive by tandem mass spectrometry, including 8 cases fatty acid metabolic diseases (2.86%), 5 cases amino acid metabolic diseases (1.78%), and 4 cases organic acid metabolic

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-24

通信作者 (Corresponding author): 李文杰, Email: wenjie6656@126.com

基金项目 (Foundation item): 青岛市度医药科研指导项目 (2016-WJZD085)。This work was supported by the Qingdao Medical Scientific Research Guidance Project, China (2016-WJZD085).

diseases (1.42%), the incidence of methylmalonic acidemia was the highest, accounting for 1.42% (4/280). There were 4 cases by the final diagnosis, the total incidence rate of 1.42% (4/280); 17 cases of primary mass spectrometry positive children manifested as jaundice, hepatosplenomegaly, metabolic acidosis, abnormal muscle tone, feeding difficulties, poor reaction, convulsions or intermittent convulsions, coma, et al. Laboratory tests showed abnormal liver function, elevated blood ammonia, metabolic acidosis, fasting hypoglycemia; In the tandem mass spectrometry detection, in addition to the reduced abnormal indicators performance on avian acid carbamoyl transferase deficiency and primary carnitine deficiency, most of the indicators were significantly higher than the upper limit of the reference value. **Conclusion:** In the neonatal population with high risk factors in Qingdao, there is a certain incidence of IMD, and it is of great significance to perform mass spectrometry screening.

**Keywords** Qingdao; high risk; newborn; inherited metabolic disease; screening; mass spectrum

遗传代谢性疾病 (inherited metabolic disease, IMD) 也称先天性代谢缺陷 (inborn errors of metabolism), 为因生化代谢途径中的酶、辅酶或运载蛋白缺陷或异常, 导致底物堆积或产物缺乏, 继而引起相应临床症状的一组疾病<sup>[1]</sup>。目前已报道超过500种IMD, 每一种均较罕见, 但总体发病率不低, 约1/2 500<sup>[2]</sup>。IMD的早期诊断与治疗可有效降低病死率, 并改善存活者预后, 但IMD患儿临床表现常为非特异性, 且无明显神经系统定位体征, 只能凭借临床表现无法确诊, 而液相色谱-串联质谱 (liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) 及气相色谱-质谱 (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS) 技术已成为新生儿疾病筛查最重大的发展之一<sup>[3-4]</sup>。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2014年5月至2018年9月青岛市妇女儿童医院儿科病房疑似IMD高危新生儿280例, 均有以下一种或多种临床表现: 喂养不耐受、反复呕吐; 肌张力低, 反复惊厥发作; 代谢性酸中毒, 难以纠正; 意识障碍或多器官功能紊乱; 肝脾肿大, 高血氨或不明原因持续性高胆红素血症等, 此外母亲有不良妊娠/生育史, 不排除具有IMD可能高危因素的早产儿或巨大儿。其中男167例, 女113例; 年龄3~25(14.54±1.59) d。排除采血不合格标本新生儿。新生儿父母知情同意并签署知情同意书, 且本研究获青岛市妇女儿童医院医学伦理审批。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 仪器与试剂

美国Waters公司提供的Quattro micro串联质谱仪、1525u高效液相仪、2777自动进样系统; 芬兰雷勃公司提供的iEMS孵育震荡仪; 流动相及萃取溶液试剂包(含甲醇、水及草酸)购自美国Perkin Elmer公司; 美国PerkinElmer公司提供的非衍生化串联质谱试剂盒, 含11种稳定同位素标记的氨基酸标准品及13中稳定同位素标记的游离肉碱与酰基肉碱标准品。

#### 1.2.2 标本采集

喂足3次奶后, 由专业护士采集新生儿足跟血, 于专用滤纸片上滴2~3滴, 3个月龄以上患儿可采集指尖血, 制备成干血斑样本, 室温下自然晾干, 后立即送新生儿疾病筛查实验室进行检测, 并提供近期服药情况(如氨基酸、葡萄糖、维生素等), 3~5 d后反馈检测结果。

#### 1.2.3 检测方法

均以打孔器取直径3 mm圆形滤纸血片, 置于96孔板聚丙烯板中, 选择使用非衍生化法进行样本处理, 对280例新生儿进行27种氨基酸、有机酸、脂肪酸氧化代谢疾病的筛查, 每孔加入100  $\mu$ L含氨基酸及酰基肉碱同位素内标的甲醇, 封口膜封好, 45  $^{\circ}$ C恒温震荡萃取45 min, 吸取75  $\mu$ L至96孔板V型聚丙烯板中, 以铝膜覆盖上串联质谱仪进行检测, 初筛阳性标本立即召回并采血复查, 采用气相色谱-质谱 (gas chromatography-mass spectrometer, GC/MS) 对可疑阳性病例行尿气相色谱、DNA质谱基因分析及新一代测序 (next generation sequencing, NGS) 进行确诊, 复查结果继续升高或未降低者

做尿质谱分析, 并纳入新生儿疾病筛查管理系统进行随访。

### 1.2.4 判断标准

以人群指标浓度分布的0.1%~99.9%作为参考值, 同一指标二次结果均显著超过参考值, 判为筛查阳性者立即召回。

### 1.3 结果分析

通过Tandem Mass Tools软件对串联质谱检测结果进行前期分析处理, 应用PerkinElmer公司提供的各指标参考范围, 由本院专科医生进行报告单审核并发放。

## 2 结果

### 2.1 串联质谱筛查结果

280例IMD高危新生儿经串联质谱初筛阳性17例(6.07%), 其中脂肪酸代谢病8例(2.86%), 氨基酸代谢病5例(1.78%), 有机酸代谢病4例(1.42%), 且甲基丙二酸血症发病率最高, 为1.42%(4/280)。脂肪酸代谢病病例中高苯丙氨酸血症3例, 高甲硫氨酸血症2例, 鸟胺酸氨甲酰基转移酶缺乏症2例, 希特林蛋白缺乏症1例, 氨基酸代谢病病例中甲基丙二酸血症4例, 异戊酸血症1例, 有机酸代谢病病例中极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症2例, 原发性肉碱缺乏症2例。最终确诊4例, 总发病率1.42%(4/280), 其中甲基丙二酸血症2例, 希特林蛋白缺乏症1例、异戊酸血症1例(表1)。

### 2.2 IMD 患儿临床表现及实验室检查结果分析

17例质谱初筛阳性IMD患儿主要表现为黄疸、肝脾肿大、代谢性酸中毒、肌张力异常、喂养困难、反应力较差、惊厥或间歇性抽搐、昏迷等, 实验室检查见肝功能异常、血氨升高、代谢性酸中毒、空腹低血糖(表2)。

### 2.3 质谱筛查结果分析

串联质谱检测中, 除鸟胺酸氨甲酰基转移酶缺乏症、原发性肉碱缺乏症异常指标表现降低外, 大多数指标均显著高于参考值上限(表3)。

### 2.4 治疗与预后

所有确诊IMD均予以及时干预, 除1例甲基丙二酸血症患儿外(出生1周后因新生儿肺炎入院治疗出现急性代谢紊乱, 家属要求放弃治疗, 患儿死亡), 其余患儿生长发育良好。

表1 串联质谱筛查结果

Table 1 Screening results by LC-MS/MS

疾病	n	发生率/%	总构成比/%
脂肪酸代谢病			2.85
高苯丙氨酸血症	3	1.07	
高甲硫氨酸血症	2	0.71	
鸟胺酸氨甲酰基转移酶缺乏症	2	0.71	
希特林蛋白缺乏症	1	0.36	
氨基酸代谢病			1.78
甲基丙二酸血症	4	1.42	
异戊酸血症	1	0.36	
有机酸代谢病			1.42
极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症	2	0.71	
原发性肉碱缺乏症	2	0.71	

表2 IMD 患儿临床表现分析

Table 2 Analysis of clinical manifestations in IMD children

临床表现	例数	发生率/%
黄疸	9	52.94
肝脾肿大	7	41.18
代谢性酸中毒	7	41.18
肌张力异常	6	35.29
喂养困难	5	29.41
反应力较差	5	29.41
惊厥或间歇性抽搐	4	23.53
昏迷	3	17.65
反复呕吐	2	11.76
贫血	2	11.76
中性粒细胞减少	1	5.88

表3 质谱筛查结果分析

Table 3 Analysis of screening results by mass spectrometry

疾病	n	异常指标	浓度均值/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	参考值/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )
高苯丙氨酸血症	3	Phe	779.85 (263.47~1 854.97)	24~101
		Phe/Tyr	15.34 (16.21~26.89)	0.3~1.4
高甲硫氨酸血症	2	Met	101.78 (69.44~164.10)	10~41
		Met/Phe	2.18 (1.24~3.11)	0.3~3.14
鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症	2	Cit ↓	4.85 (4.74~4.91)	6~41
		Orn/Cit	33.03 (15.61~50.53)	3~24
		Tyr/Cit	32.76 (16.21~49.35)	2~26
希特林蛋白缺乏症	1	Cit	324.54 (301.79~346.68)	6~41
		Met	135.41 (88.79~180.75)	10~40
甲基丙二酸血症	4	C3	7.25 (4.48~11.30)	0.3~4.1
		C3/C2	0.67 (0.28~1.12)	0.03~1.12
异戊酸血症	1	C5	7.03	0.04~0.41
		C5/C2	0.56	0~0.05
极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症	2	C14:1	4.35 (2.78~6.20)	0.03~0.25
		C14:2	0.54 (0.39~0.90)	0.01~0.04
		C14	3.49 (1.38~6.94)	0.05~0.5
		C14:1/C16	0.78 (0.4~1.43)	0.01~0.13
原发性肉碱缺乏症	2	C0 ↓	4.75 (4.59~5.01)	8~54
		C18:1	0.13 (0.08~0.14)	0.39~3.01

### 3 讨论

IMD为一类重要的遗传病,其发生率占出生人口的1%~2%。随着我国人口政策调整及人类疾病谱变化,新的遗传病不断被认识及发现,因而在新生儿期利用快速、简便、敏感的实验室方法,对一些危及生命、危害生长发育、致残的IMD疾病进行检测,并予以有效治疗,于提高人口质量意义重大<sup>[5]</sup>。串联质谱技术为新生儿筛查领域最重大进展之一,其可实现数十种代谢物同时进行分析,检测包括氨基酸、有机酸、脂肪酸氧化代谢紊乱在内的多种遗传代谢性疾病<sup>[6]</sup>。目前西宁、新疆等地区<sup>[7-8]</sup>已开展新生儿疾病的LC-MS/MS筛查。

本次研究分析青岛市280例IMD高危新生儿的串联质谱筛查结果,初筛阳性17例(6.07%),这与国内外的报道结果相近,如尹峰<sup>[9]</sup>报道山东泰安地区新生儿IMD初筛阳性率为8.53%;杨宇奇等<sup>[10]</sup>报道江苏常州地区新生儿IMD初筛阳性率为3.38%,

因此随临床医生对IMD的重视,扩大了高危患儿的筛查数量,对于未做串联质谱检测,未见异常的患儿也不能排除氨基酸代谢缺陷、脂肪酸代谢异常等IMD。

在疾病种类方面,田国力等<sup>[11]</sup>的研究发现上海部分地区(长宁区、普陀区、浦东新区等)接产的26例IMD新生儿中,氨基酸代谢异常13例、有机酸代谢异常7例、脂肪酸氧化代谢异常6例,以氨基酸代谢异常占比最高(13/26, 50%),脂肪酸氧化代谢异常占比最少(6/26, 23.08%),而本研究中共发现,脂肪酸代谢病8例(2.86%),氨基酸代谢病5例(1.78%),有机酸代谢病4例(1.42%),这与上述研究报道的疾病种类构成比有一定差异,可能是因为遗传代谢疾病存在地域差别,也可能与样本来源选择有关,这方面应还有待积累更多相关资料进一步进行比较。既往宋东坡等<sup>[12]</sup>报道2012至2016年青岛地区串联质谱检测发现:2016年串联质谱筛查115 791例,确诊58例,涉及的IMD

疾病种类15种,其中以高苯丙氨酸血症及甲基丙二酸血症为主,临床可疑阳性遗传代谢疾病样本呈下降趋势。周伟等<sup>[13]</sup>报道徐州市妇幼保健院165 262例新生儿在进行LC-MS/MS筛查时共94例确诊为先天性遗传代谢病,阳性率为1:1 758,病种依次为肉碱吸收障碍17例,甲基丙二酸血症12例,戊二酸血症I型1例,苯丙酮尿症52例等,以上资料均表明甲基丙二酸血症是新生儿IMD的主要类型,而本中心共确诊甲基丙二酸血症2例,发病率最高,为0.71%,与上述报道相比略高,可能与筛查数量少及本地此病发病率高有关,有待进一步研究证实。甲基丙二酸血症也称甲基丙二酸尿症,是因甲基丙二酰辅酶A变位酶(methylmalonyl CoA mutase, MCM, EC 5.4.99.2)活性缺陷所致的一种常染色体隐性遗传代谢疾病,现已发现其8个亚型,近年来也有研究<sup>[14]</sup>报道了一些轻型或“良性”甲基丙二酸血症患者,因此对于这些甲基丙二酸血症患者,临床医生应区分是继发还是遗传的,需进一步进行追踪观察。

新生儿IMD早期无症状,常规实验检查指标无异常,易造成漏诊,发病初期症状无特异性,较难辨识,诊断难度大,在出现典型症状时患儿脑损伤已不可挽回,遗留神经系统后遗症及智能障碍。本研究中17例质谱初筛阳性IMD患儿主要表现为黄疸、肝脾肿大、代谢性酸中毒、肌张力异常、喂养困难、反应力较差、惊厥或间歇性抽搐、昏迷等,实验室检查见肝功能异常、血氨升高、代谢性酸中毒、空腹低血糖,这与林书祥等<sup>[15]</sup>报道的新生儿期IMD确诊患儿临床表现主要为黄疸、代谢性酸中毒、肌张力异常、喂养困难、反应差、嗜睡或昏迷等的观察结果相似,提示医生应在就诊患儿出现上述难以解释的临床表现时。考虑IMD,及时留尿送检,可联合LC-MS/MS技术,必要时进行基因检测。同时本中心也发现,在串联质谱检测中,除鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症、原发性肉碱缺乏症异常指标表现降低外,大多数指标均显著高于参考值上限,因此应用串联质谱技术,筛查患儿体内数十种代谢物浓度,可为临床提供相对快速、指向性的提示,使患儿获得及时正确的治疗方案,并减少不必要的医疗纠纷。此外本研究所用的非衍生化方法无需使用盐酸正丁醇将待测物衍生化,继而消除潜在负离子,使用甲醇萃取后直接上机检测,简化了实验流程,并节省实验时间,尤其适合大规模样本的筛查工作<sup>[16]</sup>。同时,串联质谱对IMD属于初级筛查,后续诊断尚依赖气相质谱、基因检测的参与,青岛市目前对串联质谱复查阳性者主要依靠

外送样本进行诊断或转诊,一方面加重患儿技术经济负担,也会导致患儿较高失访率,因而在进行质谱筛查平台建设时,应加紧气相质谱检测与扩展基因诊断项目,培养遗传代谢病诊疗医师队伍<sup>[17]</sup>。

综上所述,青岛市高危新生儿存在一定IMD发病率,通过质谱筛查,可及早发现,并指导后续治疗,为新生儿遗传代谢病筛查开辟了新领域。

## 参考文献

1. Piraud M, Pettazoni M, Lavoie P, et al. Contribution of tandem mass spectrometry to the diagnosis of lysosomal storage disorders[J]. *J Inher Metab Dis*, 2018, 41(3): 457-477.
2. Tebani A, Abily-Donval L, Afonso C, et al. Clinical metabolomics: the new metabolic window for inborn errors of metabolism investigations in the post-genomic era[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): E1167.
3. Zikanova M, Krijt J, Skopova V, et al. Screening for adenylosuccinate lyase deficiency using tandem mass spectrometry analysis of succinylpurines in neonatal dried blood spots[J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(1/2): 2-7.
4. Yoon HR. Screening newborns for metabolic disorders based on targeted metabolomics using tandem mass spectrometry[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 20(3): 119-124.
5. Neidenbach RC, Lummert E, Vigl M, et al. Non-cardiac comorbidities in adults with inherited and congenital heart disease: report from a single center experience of more than 800 consecutive patients[J]. *Cardiovas Diaqn Ther*, 2018, 8(4): 423-431.
6. Matern D, Gavrilov D, Oglesbee D, et al. New born screening for lysosomal storage disorders[J]. *Semin Perinatol*, 2015, 39(3): 206-216.
7. 马慧英,李满桂,贾海菊,等. 西宁地区388例高危新生儿遗传代谢性疾病筛查的质谱结果分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(9): 67-68.  
MA Huiying, LI Mangui, JIA Haiju, et al. Analysis of mass spectrometry results of 388 high-risk neonates with genetic metabolic diseases in Xining[J]. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*, 2016, 24(9): 67-68.
8. 苏雅洁,阿依加马力,杨蛟,等. 遗传代谢病高危儿筛查结果及临床分析[J]. *中国生育健康杂志*, 2016, 27(4): 374-376.  
SU Yajie, A Yijiamali, YANG Jiao, et al. Screening results and clinical analysis of high risk infants with genetic metabolic diseases[J]. *Chinese Journal of Reproductive Health*, 2016, 27(4): 374-376.
9. 尹峰. 应用串联质谱技术进行新生儿遗传代谢病筛查44639例结果分析[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(15): 3098-3101.  
YIN Feng. Analysis of 44639 cases of neonates with genetic metabolic

- disease screening by tandem mass spectrometry[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2016, 31(15): 3098-3101.
10. 杨宇奇, 蒋曙红, 韩小亚, 等. 20027例新生儿遗传代谢病串联质谱筛查的初步报告[J]. *重庆医学*, 2018, 47(2): 246-249.  
YANG Yuqi, JIANG Shuhong, HAN Xiaoya, et al. Preliminary report on screening of 20027 neonates with genetic metabolic diseases by tandem mass spectrometry[J]. *Chongqing Medical Journal*, 2018, 47(2): 246-249.
  11. 田国力, 王燕敏, 许洪平, 等. 非衍生化串联质谱技术筛查上海部分地区新生儿遗传代谢病的回顾性分析[J]. *临床检验杂志*, 2016, 34(12): 909-912.  
TIAN Guoli, WANG Yanmin, XU Hongping, et al. A retrospective analysis of newborn screening of inherited metabolic diseases by non-derivatized tandem mass spectrometry in some areas of Shanghai[J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2016, 34(12): 909-912.
  12. 宋东坡, 李文杰, 吕金峰, 等. 2012年-2016年青岛地区串联质谱检测结果分析[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(2): 388-390.  
SONG Dongpo, LI Wenjie, LÜ Jinfeng, et al. Analysis of tandem mass spectrometry results in Qingdao area from 2012 to 2016[J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2018, 33(2): 388-390.
  13. 周伟, 王传霞, 李惠中, 等. 串联质谱技术在徐州地区新生儿遗传代谢病筛查中的临床应用[J]. *国际遗传学杂志*, 2018, 41(2): 119-123.  
ZHOU Wei, WANG Chuanxia, LI Huizhong, et al. The clinical application of tandem mass spectrometry for newborn screening in Xuzhou[J]. *International Journal of Genetics*, 2018, 41(2): 119-123.
  14. Han L, Wu S, Ye J, et al. Biochemical, molecular and outcome analysis of eight Chinese asymptomatic individuals with methylmalonic acidemia detected through newborn screening[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167(10): 2300-2305.
  15. 林书祥, 舒剑波, 王朝, 等. 15851例遗传代谢病高危患儿的临床分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(12): 1243-1247.  
LIN Shuxiang, SHU Jianbo, WANG Chao, et al. Clinical analysis of 15851 children at risk of inherited metabolic diseases[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2017, 19(12): 1243-1247.
  16. Burlina AB, Polo G, Salviati L, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy[J]. *J Inher Metab Dis*, 2018, 41(2): 209-219.
  17. Gotoh K, Nakajima Y, Tajima G, et al. Assay for methylmalonyl coenzyme A mutase activity based on determination of succinyl coenzyme A by ultrahigh-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407(18): 5281-5286.

**本文引用:** 吕金峰, 王伟青, 李文杰. 青岛市280例高危新生儿遗传代谢性病例分析[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(3): 597-602. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.023

**Cite this article as:** LÜ Jinfeng, WANG Weiqing, LI Wenjie. Clinical analysis of 280 high-risk neonates with inherited metabolic disease in Qingdao[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(3): 597-602. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.023