

## • 论 著 •

# 中山地区 G6PD 缺乏症筛查结果分析<sup>\*</sup>

李 曼,温冬梅,张秀明<sup>△</sup>,徐全中,徐胜男,萧金丽

(中山大学附属中山医院检验医学中心,广东中山 528403)

**摘要:**目的 了解中山地区人群中红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症的发病情况。方法 选取2012~2013年中山地区进行G6PD活性检测的新生儿、育龄人群和有相应临床症状的疑似患者。采用紫外速率法检测上述人群红细胞中G6PD活性。结果 在受检者中共检出G6PD缺乏1 030例,检出率为4.37%(1 030/23 595);男性中的检出率为9.42%(513/5 447);女性中的检出率为2.85%(517/18 148)。结论 中山地区是G6PD缺乏症的高发地区,应注意在育龄人群和新生儿中进行该疾病的筛查,以降低G6PD缺乏症的发病率及预防其引起的并发症。

**关键词:**葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症; 筛查; 中山地区**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2015.20.008**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2015)20-2940-03

## Analysis of G6PD deficiency screening results in Zhongshan area<sup>\*</sup>

Li Man, Wen Dongmei, Zhang Xiuming<sup>△</sup>, Xu Quanzhong, Xu Shengnan, Xiao Jinli

(Center of Laboratory Medicine, Zhongshan Hospital of Sun Yat-sen University, Zhongshan, Guangdong 528403, China)

**Abstract; Objective** To estimate the prevalence of Glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD) deficiency in Zhongshan area.

**Methods** The activity of G6PD in red blood cells was determined by using ultra-violet rate method for neonates, couples of child-bearing age and suspected patients who had clinical symptoms in Zhongshan area from 2012 to 2013. **Results** The total detection rate of G6PD deficiency was 4.37%(1 030/23 595); in male the detection rate was 9.42%(513/5 447); in female the detection rate was 2.85%(517/18 148). **Conclusion** The incidence of G6PD deficiency were high in Zhongshan area. Therefore, more attention should be paid to the screening of the disease in neonates and couples of childbearing age so as to reduce the incidence of G6PD deficiency and prevent the complications caused by the disease.

**Key words:**Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency; screening; Zhongshan area

遗传性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症是最常见的一种X连锁不完全显性遗传性酶缺乏病,俗称蚕豆病,全世界约4亿人罹患此病<sup>[1]</sup>。我国是该病的高发区之一,发病呈“南高北低”的分布特点,主要分布在长江以南各省,包括海南、广东、广西、云南、贵州、四川等<sup>[2]</sup>。G6PD缺乏症发病机制为G6PD基因突变,导致该酶活性降低,红细胞不能抵抗氧化损伤而遭受破坏,引起溶血性贫血。其临床表现包括新生儿黄疸、药物诱导性溶血、蚕豆病、某些感染或其他因素诱发的溶血等,也可以是无症状<sup>[3]</sup>。严重的新生儿黄疸可导致核黄疸后遗症,造成终生智力低下。因此,预防G6PD缺乏症所致新生儿黄疸尤为重要,而在育龄人群中早期筛查出G6PD缺乏者是预防的关键之一。本次筛查采用紫外速率法检测了中山地区新生儿、疑似患者和育龄人群的红细胞G6PD活性共23 595例,标本来自于本院和各镇、区的医院,具有广泛代表性,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2012年1月至2013年12月来于本院和中山市各镇、区医院就诊并进行G6PD活性检测的育龄夫妇、新生儿、门诊疑似患者共23 595例,男5 447例、女18 148例,年龄最小0天,最大80岁。将上述人群按年龄分为以下3组,新生儿组:<1岁,共7 543例,男4 142例、女3 401例;少

儿组:1~<18岁,共518例,男232例、女286例;成人组≥18岁,共15 534例,男1 073例、女14 461例。

**1.2 仪器与试剂** 西门子公司ADVIA 2400全自动生化分析仪;北京利德曼生化股份有限公司生产的紫外速率法G6PD测定试剂盒;原装配套质控品(试剂批号301291L);广州阳普医疗股份有限公司生产的肝素锂(1:3)抗凝管。

### 1.3 方法

**1.3.1 检测系统性能验证试验** 参考美国临床和实验室标准化协会(CLSI)EP15-A2文件<sup>[4]</sup>和试剂说明书,对西门子公司ADVIA 2400全自动生化仪测定G6PD进行精密度和正确度的验证,结果均符合要求,能满足临床检测需要。每天执行G6PD室内质控,检测质量得到保证。

**1.3.2 标本采集与检测** 采集研究对象清晨空腹静脉血3 mL,新生儿采集脐带血,肝素锂抗凝;在3 000 r/min条件下,离心5 min,去掉上清液,吸取下层红细胞20 μL加入1 mL去离子水中,充分混匀待红细胞完全溶解后上生化分析仪自动测定,检测过程在30 min内完成。根据试剂说明书判定结果:正常G6PD活性的参考范围为G6PD>1 100 U/L;G6PD为500~1 100 U/L的标本为可疑标本,需再次溶血复查;G6PD<500 U/L为G6PD缺乏的阳性标本。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS16.0统计软件进行统计分析;计

\* 基金项目:中山市科技局计划项目(2012A034)。作者简介:李曼,女,副主任技师,主要从事临床生物化学检验工作。<sup>△</sup> 通讯作者,E-mail:zxm0760@163.com。

量资料以均数表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验; $P<0.01$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 G6PD 活性缺乏症的检出率分析** 23 595 例受检人群总检出率为 4.37% (1 030/23 595)。5 447 例男性受检者的检出率为 9.42% (513/5 447);18 148 例女性受检者的检出率为 2.85% (517/18 148);两者比较差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.33$ ,

$P<0.01$ )。新生儿组检出率为 4.20% (317/7 543), 少儿组的检出率为 29.92% (154/518), 成人组的检出率为 3.60% (559/15 534), 组间比较差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.56$ ,  $P<0.01$ )。少儿组的检出率远远高于其他两组 ( $P<0.01$ ), 这是因为该年龄段的受检者为有相应临床症状并前来就诊者, 成人组为婚检或产前筛查的育龄人群, 新生儿组为进行新生儿遗传病筛查的人群。见表 1。

表 1 不同年龄组人群 G6PD 活性缺乏症检出率

分组	男			女			合计		
	例数(n)	阳性(n)	检出率(%)	例数(n)	阳性(n)	检出率(%)	例数(n)	阳性(n)	检出率(%)
新生儿组	4 142	284	6.86	3 401	33	0.97	7 543	317	4.20
少儿组	232	133	57.33	286	21	7.34	518	154	29.92
成人组	1 073	96	8.95	14 461	463	3.20	15 534	559	3.60
合计	5 447	513	9.42	18 148	517	2.85	23 595	1 030	4.37

**2.2 G6PD 缺乏症 G6PD 的活性分析** 新生儿组中男性 G6PD 的平均活性为 229.8 U/L, 女性为 494.7 U/L; 少儿组中男性 G6PD 的平均活性为 202.3 U/L, 女性为 481.2 U/L; 成人组中男性 G6PD 的平均活性为 207.3 U/L, 女性为 694.8 U/L。3 组中男性 G6PD 缺乏者的 G6PD 活性均低于女性, 差异有统计学意义 ( $P<0.01$ ), 平均活性为 220.0 U/L。本研究共检出 G6PD 缺乏症患者 1 030 例, 女性患者 G6PD 平均活性为 670.5 U/L, 男性为 220.0 U/L。

## 3 讨 论

**3.1 G6PD 缺乏与性别、年龄的关系** 研究发现人类 G6PD 基因位于 X 染色体长臂 2 区 8 带 Xq218, 基因全长 20 114 bp, 由 13 个外显子和 12 个内含子组成, 编码区长 1 548 bp, 编码 515 个氨基酸。G6PD 缺乏症呈 X 连锁不完全显性遗传, 男性的细胞中只有一条 X 染色体, 故分为正常及显著缺乏的半合子两类人群; 女性细胞中具有两条 X 染色体, 根据其携带 G6PD 突变基因数量的不同分为纯合子、杂合子及正常人群; 杂合子的酶活性表现范围很宽, 可以从显著缺乏到接近正常。男性患者为 G6PD 缺乏症半合子, 如果与正常女性结婚, 所生男孩全部正常, 女孩全部为杂合子。女性杂合子与正常男性结婚时, 其所携带致病基因有 50% 的机会传给男性后代, 而女性后代亦有 50% 的机会成为杂合子。本研究中男性 G6PD 缺乏检出率高于女性, G6PD 活性更低, 符合 X 连锁不完全显性遗传的一般规律。本研究中 3 个年龄组的检出率具有明显差异, 可能是不同年龄受检人群的差异造成的。

**3.2 中山地区 G6PD 缺乏率与基因频率** G6PD 缺乏症的发病率有明显地域性和民族差异, 在我国呈“南高北低”<sup>[5]</sup>。广东省发病率仅次于广西, 既往报道最高为 10%<sup>[6]</sup>。余永雄等<sup>[7]</sup>报道广西梧州新生儿 G6PD 缺乏症的发病率是 10.88%, 男性的发病率为 12.21%, 女性的发病率为 9.33%; 韦永琼等<sup>[8]</sup>报道四川成都地区 G6PD 缺乏症总检出率为 6.1%, 男性检出率 8.46%, 女性检出率 2.84%; 何卫东等<sup>[9]</sup>报道福建石狮新生儿发病率为 6.43%, 男性的发病率为 8.41%, 女性的发病率为 4.07%; 叶嘉玲等<sup>[10]</sup>报道广东省总发病率为 6.52%, 男性发病率为 10.87%, 女性发病率为 5.13%; 文献[7]报道的发病率最

高。广东省内各地发病率报道不一: 黄润明等<sup>[11]</sup>报道东莞地区总发病率为 4.13%, 男性发病率为 4.57%, 女性发病率为 3.74%; 谭炳添等<sup>[12]</sup>报道珠海斗门地区 G6PD 缺乏症发病率 5.86%, 男性发病率为 6.08%, 女性发病率为 5.74%; 吴志丽等<sup>[13]</sup>报道深圳市龙岗区总发病率 4.12%, 男性发病率为 4.18%, 女性发病率为 3.17%。中山市位于广东省南部, 本研究统计的总检出率为 4.37%, 男性的检出率为 9.42%, 女性的检出率为 2.85%。根据“哈迪-温伯格平衡定律”, X 连锁位点的基因频率与男性的基因频率一致, 即中山地区人群 G6PD 缺乏症的基因频率为 0.0942, 低于广东省水平, 但高于邻近的东莞、深圳等市, 与姚英姿等<sup>[14]</sup>报道的中山地区新生儿 G6PD 缺乏症的发病率接近, 可能与中山市常住人口多为本地人有关。

**3.3 G6PD 缺乏的临床应用** 当杂合子酶活性严重低下, 在某些诱因(服用药物或食入蚕豆)作用下发病, 导致急性溶血性贫血和高胆红素血症, 造成新生儿弱智和死亡。所以育龄人群必需在生育前进行夫妻双方的 G6PD 酶活性检查, 对通过筛查确诊为 G6PD 缺乏的患者均发放 G6PD 缺乏携带卡, 卡内列出禁用及慎用的药物, 指导患者避免接触诱因及禁食蚕豆类食物, 并进行优生优育的科学指导; 对新生儿尽早确诊 G6PD 缺乏, 在各阶段采取措施预防或减弱 G6PD 缺乏所致的急性溶血、高胆红素血症、儿童智力低下。

## 参考文献

- Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency[J]. Lancet, 2008, 371(9606): 64-74.
- 杜传书. 医学遗传学基础[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 112-114.
- Beutler E. G6PD: Population genetics and clinical manifestations [J]. Blood Rev, 1996, 10(1): 45-52.
- Clinical Laboratory Standards Institute. EP15-A2 User verification of performance for precision and trueness[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2006.
- 杜传书. 我国葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症研究 40 年的回顾和展望[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(4): 5-6.
- Miwa S, 杜传书. 遗传性溶血性贫血[J]. 广东医(下转第 2944 页)

细胞增殖标志物之一,Toll 等<sup>[7]</sup>发现,宫颈癌女性宫颈组织中 Ki-67 存在过量表达现象。Loures 等<sup>[1]</sup>发现,宫颈癌癌前病变 CIN 中 Ki-67 表达高于正常宫颈组织。本研究显示,早期宫颈癌、CIN 组织中 Ki-67 表达阳性率高于宫颈炎组织,宫颈癌、CINⅢ 宫颈组织中 Ki-67 检测阳性率及过表达率并无明显差异,但进展期 CIN(CINⅡ~Ⅲ)患者宫颈组织中 Ki-67 过表达率明显高于 CINⅠ 患者。有文献报道,宫颈炎组织中 Ki-67 表达全部阴性<sup>[7]</sup>,但亦有文献报道宫颈炎组织中 Ki-67 可有阳性表达,但表达率低<sup>[1]</sup>。本研究中 Ki-67 在宫颈炎组织中检测阳性率为 10.00%,过表达率为 0.00%,与既往研究基本相符。本研究检测结果提示,Ki-67 过表达可用于进展期 CIN 的筛查与预测。

P16 为抑癌基因的一种,Uijterwaal 等<sup>[2]</sup>研究发现,P16 可在肿瘤组织中高表达,但在非肿瘤组织中表达率极低,甚至可为阴性。本研究显示 P16 在宫颈炎组织中表达均为阴性,而在 CIN 组织中表达明显增强,这提示通过检测 P16 可以很好地鉴别宫颈炎与 CIN,P16 检测可作为 CIN 早期筛查的一种有效手段。P16 随着 CIN 级别的增高,其表达不断增强。Koo 等<sup>[3]</sup>发现,P16 在 CIN 与正常宫颈鳞状上皮之间表达的差异非常明显,在不同级别 CIN 组织中其表达亦存在明显分层现象,P16 在低级别 CIN 组织中主要分布于中下层,而在高级别 CIN 组织中则分布于上层甚至全层。这表明,可以根据 P16 检测结果及分布情况对 CIN 进行分级,并可以较为准确地预测 CIN 病变的进展。

相关性分析结果显示,HPV 感染的阳性率与 P16、Ki-67 的表达均呈正相关。这表明,检测 HPV 感染的同时,联合检测 P16、Ki-67 等相关指标,可提高检测的特异性与灵敏度,进而提高 CIN、早期宫颈癌等宫颈病变的诊断率。

综上所述,P16、Ki-67 在不同级别的 CIN 中的表达存在很大差异,不同分期 CIN 中 HPV 感染率亦存在较大差异,因此临幊上可以通过联合检测 HPV、P16、Ki-67 等指标对 CIN、早期宫颈癌进行辅助诊断,并对 CIN 进展进行预测。

## 参考文献

- [1] Fu HL, Ma Y, Lu LG, et al. TET1 exerts its tumor suppressor function by interacting with p53-EZH2 pathway in gastric Cancer [J]. J Biomed Nanotechnol, 2014, 10(7): 1217-1230.
- [2] Uijterwaal MH, Witte BI, Van Kemenade FJ, et al. Triaging borderline/mild dyskaryotic Pap cytology with p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: cross-sectional and longitudinal outcome study[J]. Br J Cancer, 2014, 110(6): 1579-1586.
- [3] Koo YJ, Hahn HS, Lee IH, et al. Dual immunostaining of cervical cytology specimens with atypical squamous cells for p16/Ki-67 does not exclude the existence of a high-grade squamous intraepithelial lesion[J]. Virchows Arch, 2013, 463(5): 689-696.
- [4] 张楚悦,吴丹,王丽华.生物学标志物在宫颈癌前病变诊断中的应用[J].国际肿瘤学杂志,2013,40(10):788-792.
- [5] Byun SW, Lee A, Kim S, et al. Immunostaining of p16(INK4a)/Ki-67 and L1 capsid protein on liquid-based cytology specimens obtained from ASC-H and LSIL-H cases[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(12): 1602-1607.
- [6] Ito S, Tase T, Satoh K, et al. Gastric-type endocervical glandular neoplasms associated with aberrant p16 expression and K-RAS gene mutation in Peutz-Jeghers syndrome[J]. Pathol Int, 2014, 64(6): 283-288.
- [7] Toll AD, Kelly D, Maleki Z. Utility of P16 expression and Ki-67 proliferation index in ASCUS and ASC-H pap tests[J]. Diagn Cytopathol, 2014, 42(7): 576-581.
- [8] 刘安丽,贺生.高危型 HPV 原位杂交检测和 P53、Ki-67 在宫颈鳞癌及子宫颈上皮内瘤变组织中的表达及意义[J].中国妇幼保健,2012,27(29):4611-4614.
- [9] Reyes MC, Cooper K. Cervical Cancer biopsy reporting: a review [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2014, 57(3): 364-368.
- [10] Suh DH, Kim JW, Kang S, et al. Major clinical research advances in gynecologic Cancer in 2013[J]. J Gynecol Oncol, 2014, 25(3): 236-248.
- [11] Loures LF, Cândido EB, Vidigal PV, et al. PTEN expression in patients with carcinoma of the cervix and its association with p53, Ki-67 and CD31[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2014, 36(5): 205-210.
- [12] Vega-Peña A, Illades-Aguilar B, Flores-Alfaro E, et al. Risk of progression of early cervical lesions is associated with integration and persistence of HPV-16 and expression of E6, Ki-67, and telomerase[J]. J Cytol, 2013, 30(4): 226-232.
- [13] 龙华泉,陈世豪,张伟坚.TCT 和 HR-HPV-DNA 检测在宫颈癌筛查中的价值[J].海南医学,2012,23(24):100-102.
- [14] 王瑛,李丽霞,张亲凤,等.三亚地区农村妇女宫颈癌认知度和筛查状况分析[J].海南医学,2013,24(6):909-910.

(收稿日期:2015-04-18)

(上接第 2941 页)

- 学,1984,22(9):44-46.
- [7] 余永雄,陈唯,陈洁,等.梧州市新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症筛查结果分析[J].国际检验医学杂志,2012,33(16):1970-1971.
- [8] 韦永琼,郭健玉.成都市新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症筛查分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(24):3366-3367.
- [9] 何卫东,杨宝圩,廖冬妹,等.2 847 例新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的筛查与分析[J].国际检验医学杂志,2014,35(4):498-499.
- [10] 叶嘉玲,田佩玲,郑立新,等.7 488 例育龄人群 G6PD 缺乏症检查

结果分析[J].中国优生与遗传杂志,2005,13(7):33.

- [11] 黄润明,姚倩瑜.东莞地区 2399 例育龄夫妇 G6PD 缺乏症的筛查结果分析[J].中国优生与遗传杂志,2007,15(2):95-96.
- [12] 谭炳添,周晓兰,梁耀荣.斗门地区育龄人群 G6PD 缺乏症检测结果分析[J].中国优生与遗传杂志,2008,16(4):102.
- [13] 吴志丽,胡晓丽,朱伟勇.深圳市龙岗区 3 465 例育龄人群 G6PD 缺乏症筛查分析[J].吉林医学,2011,32(13):2616-2617.
- [14] 姚英姿,谭志伟,杨孜,等.新生儿 G6PD 缺乏症筛查结果分析[J].中国妇幼保健,2008,23(4):498-500.

(收稿日期:2015-06-22)