

G6PD 缺乏症女性杂合子及其临床检测现状的研究进展*

陈美佳¹, 唐娟², 邓海花¹综述, 尹彪¹审校

1. 广西壮族自治区生殖医院优生遗传科, 广西南宁 530021; 2. 广西壮族自治区人民医院临检中心, 广西南宁 530021

摘要: 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症是世界上最常见的单基因遗传病之一, 我国是该病的高发区。女性 G6PD 缺乏症的主要形式是 G6PD 杂合子, 属于 X 连锁不完全显性遗传, 因此女性杂合子酶活性变化范围较大, 表现出正常到轻中度不等酶活性现象。临床常用的 G6PD 酶学检测试剂没有统一的校准品, 同一标本用不同厂家试剂盒检测的结果有差异, 故临床筛查 G6PD 女性杂合子存在漏检现象。G6PD 基因检测方法虽可有效提高女性杂合子的检出率, 但由于成本等原因临床上应用有限。因此, 研究出能提高女性杂合子检出率且适合大规模筛查和临床应用的检测方法将是临床实践迫切需要解决的问题。该文就 G6PD 缺乏症流行病学、女性 G6PD 基因的遗传特点、临床表现、检测方法等层面分别阐述 G6PD 女性杂合子的研究现状。

关键词: 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症; 女性杂合子; 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性; 参考区间

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.05.020 **中图法分类号:** R446.1

文章编号: 1673-4130(2025)05-0610-06 **文献标志码:** A

Research progress of female heterozygous G6PD deficiency and its clinical detection status*

CHEN Meijia¹, TANG Juan², DENG Haihua¹, YIN Biao¹

1. Department of Eugenics and Genetics, the Reproductive Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530021, China; 2. Department of Clinical Laboratory Center, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530021, China

Abstract: Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is one of the most common monogenic genetic diseases in the world. China is the high incidence area of this disease. G6PD heterozygote is the main form of G6PD deficiency in females, which belongs to X-linked incomplete dominant inheritance. Therefore, the enzyme activities of female heterozygotes vary widely, showing normal to mild to moderate enzyme activities. There is no unified calibrators for G6PD enzymatic detection reagents commonly used in clinical practice, and the results of the same sample detected by different kits from different manufacturers are different, so there is a phenomenon of missed detection in clinical screening of female G6PD heterozygotes. Although G6PD gene detection can effectively improve the detection rate of female heterozygotes, its clinical application is limited due to cost and other reasons. Therefore, the development of detection methods that can improve the detection rate of female heterozygotes and are suitable for large-scale screening and clinical application will be an urgent need to be solved in clinical practice. This article reviews the epidemiology of G6PD deficiency, genetic characteristics of female G6PD gene, clinical manifestations and detection methods of G6PD female heterozygotes.

Key words: glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency; heterozygous females; glucose-6-phosphate dehydrogenase activity; reference interval

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)是参与葡萄糖磷酸戊糖旁路产生还原型辅酶 II (NADPH) 的关键酶, 对维护红细胞抗氧化系统的正常功能, 保证红细胞膜骨架的稳定性有着极其重要的作用。G6PD 缺乏症俗称蚕豆病, 是最常见的一种遗传性酶缺乏病之一。

G6PD 缺乏症发病是由于 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。国内外研究已揭示了 G6PD 缺乏症与药物性溶血等的关系, 也证实了 G6PD 缺乏症与 X 染色体伴性遗传的关系^[1]。由于 G6PD 杂合子是女

性常见的基因型,其酶活性的变化范围较大,平时无症状,部分患者孕期食用蚕豆、服用氧化性药物或感染等因素可能诱发急性溶血性贫血造成胎儿流产,被临床广泛关注和重视^[2]。目前 G6PD 缺乏症主要利用酶学方法对患者进行筛查,我国现有的 G6PD 缺乏症筛查切值及酶学诊断标准是以检出 G6PD 半合子缺陷男性和 G6PD 纯合子缺陷女性这类严重的缺陷个体为主,对女性杂合子的检出率低^[3],G6PD 基因检测方法虽可有效提高女性杂合子的检出率,但由于成本等原因临床上应用有限。因此,研究出能提高女性杂合子检出率且适合大规模筛查和临床应用的检测方法将是临床实践迫切需要解决的问题,本文就 G6PD 缺乏症流行病学、女性 G6PD 基因的遗传特点、临床表现、检测方法等层面分别阐述 G6PD 女性杂合子的研究现状。

1 G6PD 缺乏症女性杂合子

1.1 G6PD 缺乏症流行病学特点 G6PD 缺乏症在地理分布上与疟疾的流行有显著相关性^[1],多分布在非洲、中东、东南亚和南欧,G6PD 缺乏症在世界范围内约有 4 亿人受累^[4],我国是本病的高发区之一,呈南高北低的分布特点,主要分布在海南、广东、广西、云南、贵州、四川等地。根据已报道的研究显示,G6PD 缺乏症检出率在河北、深圳、宁波、福建、海南、广东和广西分别为 0.05%^[5]、0.26%^[6]、0.54%^[7]、0.95%^[8]、2.88%^[9]、3.35%^[10]和 6.7%^[11],广西无疑是 G6PD 缺乏症重灾区。

1.2 G6PD 缺乏症的发病机制及分子基础 G6PD 缺乏症发病是由于 G6PD 基因突变,使得 G6PD 酶活性降低,导致磷酸戊糖途径的 NADPH 生成缺乏,糖代谢中不能产生足够的抗氧化剂——还原型谷胱甘肽(GSH),当遇到氧化剂诱因时,红细胞不能抵抗氧化损伤而遭受破坏,引起急性溶血症状^[12-13]。编码 G6PD 的基因定位于 X 染色体长臂(Xq28)的端粒区,全长约 20 kb,含 13 个外显子和 12 个内含子,其 cDNA 编码区约 1 500 bp,编码 515 个氨基酸,5'端非编码区富含 GC,基因序列在进化中高度保守,其中二聚体和四聚体是 G6PD 的酶活性形式^[14]。G6PD 缺乏症的分子基础多表现为单个碱基置换的错义突变^[15],导致氨基酸替换,破坏了蛋白质的稳定性或使催化活性降低引起 G6PD 酶活性的缺乏,还未发现大片段基因缺失、无义突变和移码突变^[16]。迄今为止在我国人群中发现 42 种 G6PD 基因突变型,常见的致病性变异有 9 种,占总变异的 90%以上,其中 c.95A>G(p. His32Arg)、c.1376G>T(p. Arg459Leu)和 c.1388G>A(p. ARG463His)是最常见的突变类型,约占总变异的 70%以上^[17-18]。我国人群中已发现的 G6PD 致病性变异绝大多数为 II 类或 III 类,分布具有民族和地区特异性,黎族人群 G6PD 缺乏症发生率显著高于汉族人群,傣族和壮族人群的 G6PD 缺乏症发

生率最高^[12]。

1.3 G6PD 女性杂合子的遗传特点 G6PD 缺乏症属 X 连锁不完全显性遗传。男性可能是 G6PD 正常或 G6PD 半合子,男性半合子 G6PD 酶活性呈显著性缺乏;女性可能为 G6PD 正常、G6PD 纯合子和 G6PD 杂合子^[19]。根据群体遗传学的规律,G6PD 缺乏杂合子的基因型为女性所独有,其杂合子比半合子 G6PD 缺乏的男性更常见,而 G6PD 缺乏纯合子的女性基因型更罕见^[1]。故女性 G6PD 缺乏症的主要形式是 G6PD 杂合子。按 Lyon 学说理论,女性胚胎中每个细胞的两条 X 染色体既可以是 G6PD 基因正常的,也可以是 G6PD 基因缺陷的,并且在随后的所有细胞分裂中一直保持失活^[20]。因此,G6PD 杂合子女性是表观遗传嵌合体,在她们的血液中,同时存在 G6PD 正常红细胞和 G6PD 缺乏红细胞。理论而言,将导致 50%的红细胞具有正常的 G6PD 酶活性,50%的红细胞是 G6PD 酶缺乏,并且总的 G6PD 酶活性达中等水平^[21]。然而,失活并不总是随机的,不同比例的红细胞可能有 G6PD 正常或 G6PD 缺乏,导致女性杂合子酶活性变化范围较大,可在正常范围,也可呈显著性降低^[22]。KAPLAN 等^[21]研究表明,高达 10%的杂合子女性具有正常的 G6PD 活性,10%具有低活性,80%具有中等或边缘活性。当缺陷红细胞数量较多,缺陷红细胞群体在氧化应激条件下可发生溶血。

2 G6PD 女性杂合子检出的重要性及其临床表现

2.1 G6PD 缺乏对女性杂合子患者的潜在影响 G6PD 缺乏症的溶血程度与潜在的遗传缺陷有关,理论上男性或纯合子女性导致红细胞发生不可逆的氧化损伤,引起广泛的生化和临床表型。G6PD 杂合子女性平时不发病,无自觉症状,部分患者可表现为慢性溶血性贫血,常因食用蚕豆、服用或接触某些氧化剂、感染等因素诱发血红蛋白尿、黄疸、贫血等急性溶血反应,G6PD 缺乏诱发的严重的急性溶血性贫血如不及时处理,可引起肝功能和肾功能衰竭,甚至死亡^[1-2]。即使有的患者仅发生轻度溶血,一段时间后可自行痊愈,但随着时间的推移,日常中屡次发生的轻度溶血会慢慢侵蚀伤害患者器官,如心脏、肝脏和眼睛等,导致诸多的健康问题。有研究表明,G6PD 杂合子女性在孕期因上述诱因诱发可造成胎儿流产或死胎^[2],动物研究也表明,杂合子 G6PD 缺乏动物的产前和产后死亡风险增加^[23]。此外,还有研究表明,血液中的嵌体会随着年龄而变化,女性 X 染色体的失活会随着年龄的增长而增加,缺陷红细胞与正常红细胞的比值随着时间的推移而发生变化,即使杂合子女性的 G6PD 酶活性表现正常,但随着年龄的增加,其酶活性状态仍会发生改变,在接触氧化性药物和摄入某些诱发氧化应激的食物时,可能容易遭受氧化应激的影响^[24]。

因此,尽早检出 G6PD 女性杂合子,有利于临床

医生为此类孕妇提供科学的饮食指导与用药,避免医源性损伤,安全度过孕期。

2.2 G6PD 缺乏对女性杂合子的子代影响 G6PD 缺乏症的受累群体主要为男性患者,受累男性的 G6PD 基因均遗传自杂合子或纯合子 G6PD 缺乏的母亲。根据 G6PD 缺乏症的遗传方式分析,父亲 G6PD 正常的前提下,如果母亲为 G6PD 纯合子,儿子一定携带该致病基因。如果母亲为 G6PD 杂合子,儿子有 50% 机会患病。可见 G6PD 缺乏的母亲孕育 G6PD 缺乏等位基因男性胎儿的比例非常高,若 G6PD 缺乏的男性新生儿意外暴露于氧化应激后可能会发生急性溶血危象,导致急性胆红素诱发的脑病、核黄疸甚至死亡。因此,对女性群体进行 G6PD 的检测非常重要,尤其是 G6PD 杂合子女性,可通过遗传分析预测胎儿患病风险,做好防治工作。

总之,G6PD 女性杂合子的检出非常重要,应予以重视。

3 G6PD 女性杂合子的检测现状

3.1 G6PD 女性杂合子酶学筛查现状 目前,G6PD 缺乏症主要利用酶学方法对患者进行筛查,其基本原理是直接或间接测定 G6PD 酶活性,包括高铁血红蛋白还原实验、荧光斑点法、细胞化学染色,G6PD 酶活性测定法及 G6PD 与 6PGD 比值法等^[25-26]。但需要注意的是,在溶血发作期,由于老化、酶缺乏的红细胞在外周血中被选择性地清除,年轻红细胞的酶水平较高,因此可能会影响测定结果。目前各级医疗机构临床医学实验室最常用于 G6PD 缺乏症酶学筛查的方法是比值法和酶学速率法。

G6PD 与 6PGD 比值法:是采用速率法分别测定红细胞中 G6PD 与 6PGD 的活性,通过 G6PD 与 6PGD 比值结果判读酶活性。检测标本为抗凝全血,各试剂切值范围一致(>1.0),此法特异性高,基本可以筛查全部男性半合子及女性纯合子,可提高女性杂合子的漏检率,但此法受循环网织细胞百分比的影响,随着大量网织红细胞进入循环,可以导致 G6PD 酶活性短暂性的增加,产生错误的酶值,仍存在 G6PD 女性杂合子漏检^[25-26]。

酶学速率法:原理为标本中的 G6PD 在 NADPH 存在条件下催化 6-磷酸葡萄糖生成 6-磷酸葡萄糖醛酸,在 340 nm 处测定 NADPH 的生成速率,结合血红蛋白水平计算出每克血红蛋白中 G6PD 酶的活性,检测标本包括血细胞比容或抗凝全血,该技术受血样中血红蛋白浓度的影响,可能导致贫血或缺铁患者 G6PD 酶活性的估计值错误^[27]。该方法对 G6PD 女性杂合子的检出率没有比值法高,但此法的优势是在自动生化分析仪上重复检测避免误差。

国内 G6PD 酶活性测定法的厂家有:广州科方、北京利德曼、上海执成、深圳迈瑞、北京安图、北京九强、华宇亿康,这些厂家提供的 G6PD 酶活性参考值

(表 1):成人酶活性值 <1 300 U/L 为 G6PD 酶活性阳性,而酶活性值在 1 300~3 600 U/L 为 G6PD 酶活性正常。

表 1 2020—2023 年各实验室使用 G6PD 检测试剂汇总

方法学	使用试剂	检测标本	参考范围 (成人)	结果单位
酶学速率法	科方 1	血细胞比容	>1 300	U/L
	利德曼	血细胞比容	>1 300	U/L
	执成	血细胞比容	>1 300	U/L
	迈瑞	血细胞比容	>1 300	U/L
	安图	血细胞比容	>1 300	U/L
	九强	血细胞比容	>1 300	U/L
	华宇亿康	血细胞比容	>1 300	U/L
	比值法	米基	全血	0.9~1.1
科方 2		全血	>1.0	—

注:—为此项无数据。

然而,不同厂家生产的试剂盒检测灵敏度不同,造成同一标本在各医院检测的酶活性结果有差别,这主要是由于 G6PD 酶学检测试剂没有校准品。目前国际上推荐认可的具有参考测量程序的酶学项目有 7 个^[28]:丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、淀粉酶、肌酸激酶、乳酸脱氢酶、 γ -谷氨酰转肽酶,无 G6PD 酶活性的参考方法及参考物质,国内外暂无这 7 个酶除外的参考方法学文献报道。因此,需进一步探索建立 G6PD 酶学参考物质与参考测量程序,从根本上解决不同仪器试剂品牌实现计量学溯源,为 G6PD 筛查实验的检测结果提供一致性和标准化。

3.2 提高 G6PD 女性杂合子检出率的酶活性参考范围的重要性 临床用于 G6PD 酶缺乏检测的方法虽然由传统的定性方法向定量方法不断改进,但用酶活性筛查方法导致女性杂合子漏检仍存在。有学者对无血缘关系的女性血液标本分别进行 G6PD 活性检测和常见 14 种突变基因检测比较,发现这 2 种方法对女性 G6PD 缺乏症检出率有明显差异,G6PD 酶活性检测可造成 49.94% 女性杂合子的漏检^[29]。甘翠红^[30]对广东省天河区进行婚检的 60 例 G6PD 酶活性阳性(<1 300 U/L)和 55 例 G6PD 酶活性临界(1 300~2 000 U/L)女性的基因检测发现,G6PD 酶活性阳性组全部标本的基因检测均异常,其中纯合子和杂合子突变比例分别为 13.3% 和 86.7%。酶活性临界组标本中,96.4% (53/55) 均发现 G6PD 基因的异常,除 1 例为纯合变异外,其余均为杂合子变异,提示酶活性处于正常范围内的某个区间(1 300~2 000 U/L)时有大部分的 G6PD 女性杂合子漏检。这是由于我国现有的 G6PD 缺乏症筛查的参考范围及酶学诊断标准是以检出 G6PD 半合子缺陷男性和 G6PD

纯合子缺陷女性这类严重的缺陷个体为主^[3],其 G6PD 酶活性水平呈显著降低,受酶活性方法学的影响较小。研究表明,女性杂合子的 G6PD 酶活性与男性半合子或女性纯合子相比,存在明显差异^[8-31]。若按照现有的酶活性参考区间评估,女性杂合子的检出率低。故为了尽早检出 G6PD 女性杂合子,需要增加漏检的女性杂合子的酶活性数值,研究提高 G6PD 女性杂合子检出率的酶活性参考范围^[32]。

3.3 G6PD 女性杂合子基因检测现状 随着分子生物学技术的发展,G6PD 基因检测逐渐成为确诊 G6PD 缺乏症的重要手段。通过检测 G6PD 基因的突变位点,可以准确判断个体是否存在 G6PD 缺乏症,对于家族遗传咨询和产前诊断具有重要意义。目前对 G6PD 基因突变位点筛查的方法有:荧光定量 PCR 检测法,该方法以荧光 PCR 方法为技术原理,通过设计特异的 Taqman 探针对 6 个常见突变位点进行合管检测,通过扩增曲线的“有”或“无”确定标本是否突变,根据荧光曲线的颜色判定突变点信息。此法价格低廉,其灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、诊断符合率均较高,适合临床筛查。由于基因突变位点需要进行筛查并合成相关引物,故前期工作重大,且并不能涵盖中国人群常见的突变类型,对稀有突变会漏检^[33-34]。

PCR+导流杂交技术:该方法对人外周血进行 DNA 提取,采用生物素标记的引物分别对 G6PD 基因突变区域进行特异性扩增,将扩增产物与固定在尼龙膜上的不同突变位点探针在导流杂交仪上进行导流杂交,然后通过化学显色对结果进行判读,能同时检测 14 种突变,覆盖了中国人群 90% 以上的常见突变位点,其优点是能准确区分杂合与纯合突变,且具有操作简便、检测耗时短等优点^[25]。

突变特异性扩增系统 (ARMS):该技术具有简便、检测周期较快、准确度好、特异性高并且能够一次性区分等位基因是否纯合的优点,被用于快速检测中国人 G6PD 缺陷症的高频突变位点。但此方法对于引物的要求相对较高,在实际操作中,往往需要设置不同数量的突变点,以实现有效地监测^[26,35]。

高分辨率熔解曲线法 (HRM):基于 HRM 的多重检测方法对于检测 G6PD 突变的灵敏度高,特异性好,具有操作简便、快速、通量高、价廉等优势,是一种较为成熟的检测分析技术,该技术可以快速完成已知突变位点的检测,并且可以对新的突变位置、突变形态等进行持续性监测。但对于 G6PD 缺乏症基因型分布及揭示地区人群分布有明显不足,对 PCR 反应、熔解仪器、荧光染料要求较高,突变扫描不能精确区分扩增片段中不同杂合突变^[36-37]。

多重单核苷酸多态性 (SNP) 分型技术:是以 Sanger 双脱氧链终止法原理为基础,以扩增出 SNP 位点的 PCR 产物为模板,在 SNP 位点上下游设计引物,在

DNA 聚合酶作用下引物延伸 1 个碱基即终止,通过毛细管电泳对单个位点进行微测序分析。该法操作简单快速,成本低,结果清晰直观,自动化程度高,准确性及特异性与金标准测序相当,缺点是此检测需要特殊设备,价格较昂贵^[35]。

多色探针荧光聚合酶链反应溶解曲线法:该方法根据 DNA 序列长度、GC 水平及碱基互补差异,应用高分辨率的熔解曲线对本标本进行分析。此法可实现 PCR 与荧光探针杂交在同一反应体系内实时进行,简化操作步骤;满足高通量,快速检测的需求,具有灵敏度、特异度高的优点,其分辨精度可达到对单一碱基差异的分析^[38-39]。

变性高效液相色谱法:此技术作为一种核苷酸检测技术,被广泛应用于 G6PD 基因突变的检测中,具有高通量、敏感而准确地特点,能够自动化地完成 DNA 变异的检测,并直观地展示检测结果,还可以对 DNA 进行片段筛查,筛查过程中,重点评估某一长度条件下,碱基的长度以及对应的遗传性能^[18]。

DNA 测序法:是诊断 G6PD 缺乏症的金标准^[31],由于检测成本较高,常应用于科学研究^[40-41]。

国内外有学者对 G6PD 女性杂合子的酶活性与基因检测方法进行了比较研究。张娟等^[40]对 G6PD 筛查阳性的标本进行 G6PD 酶活性比值法和分子诊断结果比较。比值法的阳性率为 81.6%,分子诊断阳性率为 98.4%,说明比值法与基因诊断技术有较好的一致性,比值法酶活性临界值的 16 例患儿中,分子诊断检出突变 11 例,113 例比值法阴性的标本中检出突变 12 例,突变检出率为 10.6%,说明基因诊断方法用于检测 G6PD 女性杂合子存在优势。还有学者收集了 4 161 例中国育龄女性标本,G6PD 与 6PGD 比值检测的漏诊率为 33.88%,通过基因检测方法,可以将漏检率降低至 18.09% 或 12.05%^[26]。更多的学者研究发现,仅基于 G6PD 酶活性的表型检测不足以诊断女性杂合子,尤其对于怀疑患有 G6PD 缺乏的女性中,具有双 G6PD 突变的患者比具有单个 G6PD 突变的人更容易发生溶血^[15,26],因为双突变显著降低了蛋白质的催化活性和结构稳定性^[37]。因此,通过 G6PD 基因突变检测的方法可以有效识别 G6PD 活性正常的女性杂合子,明确突变位点,提高女性杂合子的检出率。但基因检测与常规筛查方法相比,因成本高昂、技术烦琐、试验时间长等原因,在临床上应用有限,主要用于 G6PD 基因变异位点的科学研究,不适用 G6PD 缺乏症的普查。

3.4 G6PD 女性杂合子不同基因型与酶活性表型相关性的研究 我国以往对 G6PD 缺乏症的基因研究主要是基于男性患者的调查策略^[3],即以表型阳性的男性标本鉴定 G6PD 缺乏症的发生率及其基因突变谱,而大部分酶活性水平处于正常或轻到中度的女性杂合子标本被遗漏,相关的基因突变谱研究较少,几

乎未涉及该病不同基因型和表型相关性的分析。因此,漏检的 G6PD 缺乏症女性人群的基因及亚效位点对 G6PD 酶活性的影响值得深入研究。

G6PD 基因突变女性杂合子的酶活性虽然由 G6PD 基因引起,但同种突变的女性杂合子可表现出不同的酶活性,为了更好地研究女性杂合子不同基因型与酶活性表型相关性,G6PD 酶学结合 G6PD 基因热点变异的大规模研究势在必行。有学者对 G6PD 酶活性检测和基因检测的诊断性能进行 5 种不同诊断策略的综合评估,发现在识别具有致病性 G6PD 变异的个体方面,不同诊断策略(单独或联合评估 G6PD 酶活性和 G6PD 基因分型)的性能和成本不同,提出 G6PD 酶活性检测联合 G6PD 全基因测序可能成为未来 G6PD 缺乏症干预措施的方向^[42]。因此,研究出能提高女性杂合子检出率且适合大规模筛查和临床应用的检测方法将是临床实践迫切需要解决的问题。

4 小 结

G6PD 缺乏症属于遗传性疾病,主要以预防为主,而如何在人群中进行科学有效的筛查就成为预防工作中的重点。笔者认为,首先,需要研发 G6PD 酶学参考物质和参考测量程序,达到不同试剂检测 G6PD 酶的一致性,从根本上解决不同仪器试剂品牌实现计量学溯源的可行方案,同时是为 G6PD 筛查试验的检测结果提供一致性和标准化的重要途径。其次,为了提高 G6PD 女性杂合子的检出率,需要新增纳入携带 G6PD 基因突变的女性杂合子酶活性数值,重新建立一个合适女性杂合子检出的 G6PD 酶活性阳性参考范围,完善 G6PD 缺乏症筛查体系,提高 G6PD 缺乏症诊断准确度及女性杂合子检出率,这对于指导优生优育、预防出生缺陷极为重要。最后,漏检的 G6PD 缺乏症女性人群的突变位点对 G6PD 酶活性的影响值得深入研究,有望探索发现潜在的突变基因,进一步了解女性杂合子不同基因型和表型的相关性。

参考文献

- [1] LUZZATTO L, NANNELLI C, NOTARO R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency[J]. *Blood*, 2020, 136(11):1225-1240.
- [2] KASEMY Z A, BAHBAH W A, HEFNAWY S M E, et al. Prevalence of and mothers' knowledge, attitude and practice towards glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency among neonates with jaundice: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(2):e034079.
- [3] 严提珍. 中国南方广西地区葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症的发生率及全面分子诊断(附 4 例新突变)[D]. 广州:第一军医大学, 2007.
- [4] GARCIA A A, KOPERNIKU A, FERREIRA J C B, et al. Treatment strategies for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: past and future perspectives[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42(10):829-844.
- [5] 封露露,李丽欣,马翠霞,等. 石家庄地区新生儿 G6PD 缺乏症筛查结果及基因突变分析[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2021, 40(4):282-285.
- [6] 尹利芳,廖婷婷,罗建军,等. 龙岗区近 10 年 361 851 例新生儿 G6PD 缺乏症筛查结果分析[J]. *当代医学*, 2020, 26(13):44-45.
- [7] PAN J, ZHUANG D, YU Q, et al. Molecular genotyping of G6PD mutations for neonates in Ningbo area[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(12):e24104.
- [8] ZHOU J, ZENG Y, TANG J, et al. Screening and the analysis of genotypic and phenotypic characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Fujian province, China [J]. *Front Genet*, 2024, 15:1422214.
- [9] 赵振东,刘秀莲,窦倩如,等. 海南省新生儿 G6PD 缺乏症筛查十年回顾分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(2):171-174.
- [10] 陈新瑶,梁雪雁,黄慧莹,等. 潮州市新生儿 G6PD 筛查和基因型鉴定分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(6):881-884.
- [11] 俸诗瀚,黄丽梅,蒋婷婷,等. 广西壮族自治区新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的遗传学分析[J]. *中华地方病学杂志*, 2021, 40(11):927-931.
- [12] PENGBOON P, THAMWAROKUN A, CHANGSRI K, et al. Evaluation of quantitative biosensor for glucose-6-phosphate dehydrogenase activity detection [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12):e0226927.
- [13] ALAKBAREE M; AMRAN S; SHAMSIR M, et al. Human G6PD variant structural studies; elucidating the molecular basis of human G6PD deficiency[J]. *Gene Reports*, 2022, 27:101634.
- [14] YU F T, ZHANG S F, CHEN B H, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the CareStart™ glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency rapid diagnostic test among Chinese newborns[J]. *J Trop Pediatr*, 2020, 66(5):495-503.
- [15] 何英,陈雄豪,林广城,等. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症女性杂合子基因突变检测的临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(5):1757-1761.
- [16] SHEN S S, XIONG Q, CAI W Q, et al. A novel G6PD gene variant in a Chinese girl with favism[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(9):e23402.
- [17] GAO J, LIN S, CHEN S G, et al. Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Shenzhen population[J]. *Hum Hered*, 2020, 85(3):110-116.
- [18] LIU Z, YU C, LI Q, et al. Chinese newborn screening for the incidence of G6PD deficiency and variant of G6PD gene from 2013 to 2017[J]. *Human mutation*, 2020, 41(1):212-221.
- [19] PEREIRA G, DÓRIA S. X-chromosome inactivation: implications in human disease[J]. *J Genet*, 2021, 100:63.
- [20] ERRIGO A, BITTI A, GALIST F, et al. Relationship between glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, X-

- chromosome inactivation and inflammatory markers[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(2): 334.
- [21] KAPLAN M, HAMMERMAN C. Neonatal screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: biochemical versus genetic technologies[J]. *Semin Perinatol*, 2011, 35(3): 155-161.
- [22] SWASTIKA M, HARAHAAP A R, PANGGALO L V, et al. Determining a critical threshold for G6PD activity below which red blood cell response to oxidative stress is poor[J]. *Malar J*, 2020, 19(1): 208.
- [23] NICOL C J, ZIELENSKI J, TSUI L C, et al. An embryo-protective role for glucose-6-phosphate dehydrogenase in developmental oxidative stress and chemical teratogenesis [J]. *FASEB J*, 2000, 14(1): 111-127.
- [24] JONAS M F, RUNE L J, MARIANNE N, et al. Skewness of X-chromosome inactivation increases with age and varies across birth cohorts in elderly Danish women[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4326.
- [25] ROPER D, LAYTON M, REES D, et al. Laboratory diagnosis of G6PD deficiency. A british society for haematology guideline[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(1): 24-38.
- [26] CHEN S, GAO J, WU Q, et al. Reduction of missed diagnosis of G6PD deficiency in heterozygous females by G6PD/6PGD ratio assay combined with amplification refractory mutation system PCR[J]. *HUM HERED*, 2023, 88(1): 1-7.
- [27] BANCONE G, KALNOKY M, CHU C S, et al. The G6PD flow-cytometric assay is a reliable tool for diagnosis of G6PD deficiency in women and anaemic subjects[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 9822.
- [28] SCHUMANN G, KLAUKE R, CANALIAS F, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 °C. Part 9: reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Scientific Division, Committee on Reference Systems of Enzymes (C-RSE) [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(9): 1439-1446.
- [29] 何英, 陈雄豪, 林广城, 等. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症女性杂合子基因突变检测的临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(5): 1757-1761.
- [30] 甘翠红. 基因检测对 G6PD 酶活性临界女性临床诊断价值的探讨[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(35): 6872-6873.
- [31] LI Z Y, HUANG Z Y, LIU Y X, et al. Genotypic and phenotypic characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Guangzhou, China[J]. *Human Genomics*, 2023, 17(1): 26.
- [32] HUANG Z, LI Z, LI Y, et al. Exploring appropriate reference intervals and clinical decision limits for glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in individuals from Guangzhou, China[J]. *Ann Lab Med*, 2024, 44(6): 487-496.
- [33] 王亨莉, 钟志娟. 荧光定量 PCR 基因检测对 G6PD 缺乏症的诊断价值探讨[J]. *吉林医学*, 2020, 41(3): 558-559.
- [34] 唐芳, 唐诚芳, 蒋翔, 等. 广州新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症基因型与酶活性关联分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(11): 1275-1282.
- [35] LIU Y Q, HUANG H Y, ZHENG Y Z, et al. Development of a POCT detection platform based on a locked nucleic acid-enhanced ARMS-RPA-GoldMag lateral flow assay[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 235: 115632.
- [36] BOONYUEN U, SONGDEJ D, TANYARATSRISAKUL S, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations in malaria endemic area of Thailand by multiplexed high-resolution melting curve analysis [J]. *Malar J*, 2021, 20(1): 194.
- [37] SUDSUMRIT S, CHAMCHOY K, SONGDEJ D, et al. Genotype-phenotype association and biochemical analyses of glucose-6-phosphate dehydrogenase variants: Implications for the hemolytic risk of using 8-aminoquinolines for radical cure[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1032938.
- [38] 李卉, 江雨霏, 高唐鑫子, 等. 武汉地区葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症患者基因突变分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(1): 244-249.
- [39] CHEN Y, XIU W, DONG Y, et al. Mutation of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Chinese Han children in eastern Fujian[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(30): e11553.
- [40] 张娟, 余朝文, 苗静琨, 等. 基于测序分析的新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症分子诊断与基因新突变鉴定[J]. *中华检验医学*, 2016, 39(11): 843-847.
- [41] THEDSAWAD A, WANACHIWANAW IN W, TAKA O, et al. Cut-off values for diagnosis of G6PD deficiency by flow cytometry in Thai population [J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(10): 2149-2157.
- [42] XIA Z, WANG X, YE H, et al. Evaluation of strategies for identification of infants with pathogenic glucose-6-phosphate dehydrogenase variants in China [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 844381.