

东莞东南区域不同人群的 G6PD 筛查结果分析*

何海洪,陈艳清,许 瑶,陈 锐,贾 建,姚万有 (东莞市塘厦医院检验科,广东东莞 523721)

摘要:目的 研究东莞东南区域不同人群的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase,G6PD)基因缺乏率和酶活性测定法在女性杂合子中的检出率。方法 收集东莞市塘厦医院 2007 年 1 月~2013 年 4 月的 39 475 例标本,通过遗传平衡定律计算出不同人群的基因频率和女性杂合子的检出率。结果 不同人群的男性 G6PD 缺乏率分别是成人组(A)5.03%,新生儿组(B)5.10%,总组别(C)5.06%,各组之间差异无统计学意义($\chi^2=0.0404$, $P=0.980$)。A,B 和 C 每组的女性杂合子的检出率分别是 27.13%,14.49%和 23.87%,各组之间差异有统计学意义($\chi^2=32.26$, $P=0.000$)。结论 G6PD 缺乏症在该地区发病率为 5.06%,不同人群的 G6PD 缺乏率无差异,以及采用酶活性检测法在女性杂合子检出率中效果不理想,尤其是在 B 组中,这有利于在遗传咨询、产前诊断和新生儿出生缺陷等方面提供更全面的信息。

关键词:葡萄糖-6-磷酸脱氢酶;女性杂合子;遗传平衡定律;产前诊断

中图分类号:R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)03-117-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.03.035

Analysis of G6PD Screening Results in Different Group of the Southeast Dongguan

HE Hai-hong, CHEN Yan-qing, XU Yao, CHEN Rui, JIA Jian, YAO Wan-you (Department of Clinical Laboratory, Tangxia Hospital of Dongguan City, Guangdong Dongguan 523721, China)

Abstract: **Objective** To study different groups of deficiency rate of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) and enzyme activity assay in the detection rate of female heterozygote in the Southeast Dongguan. **Methods** From January 2007 to April

* 作者简介:何海洪(1983-),男,本科,主管技师,主要从事临床血液学和遗传学, Tel:13600297703, E-mail:hehaihong@163.com。

2013, of 39 475 cases of test results were collected in Tangxia Hospital of Dongguan city, the gene frequency and the detection rate of female heterozygote could be calculated through genetic equilibrium law in different group. **Results** The male deficiency rates of G6PD in different group were Adult group (A) 5.03%, Neonatal Group (B) 5.10% and Total group (C) 5.06%, respectively, and there were no significant difference between each groups ($\chi^2=0.0404, P=0.980$). The detection rate of female heterozygote of A, B and C in each groups were 27.13%, 14.49% and 23.87%, respectively, and the difference were statistically significant between different groups ($\chi^2=32.26, P=0.000$). **Conclusion** Prevalence of G6PD deficiency in this area was 5.06% and there were differences between the deficiency rate of G6PD in different populations. The enzyme activity assay in female heterozygote detection rate is not satisfactory, especially in group B, which is conducive to genetic counseling, prenatal diagnosis and birth defects, such as providing more comprehensive information.

Keywords: glucose-6-phosphate dehydrogenase; female heterozygote; genetic equilibrium laws; prenatal diagnosis

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症(G6PD)俗称蚕豆病,是一种常见的酶缺陷遗传病,全球估计有 4 亿携带者^[1]。热带、亚热带疟疾流行的地区和国家是该病的主要高发地。在我国主要分布于长江流域以南,呈南高北低的趋势,尤以两广地区、云贵高原、四川盆地和海南等地高发,各地报道该病的基因携带率有差异。东莞东南区域是一个以流动人口人群为主的区域,通过分析东莞东南区域不同人群的 G6PD 缺乏症携带率、基因频率和女性杂合子的检出率,以便辅助临床医师采取综合措施,在遗传咨询、产前诊断及预防新生儿黄疸和核黄疸中起到重要作用。本调查收集 2007 年 1 月~2013 年 4 月在本院全自动生化仪检测的 39 495 例不同人群的 G6PD 酶活性结果并进行回顾性分析。

1 材料与方法

1.1 检测对象 收集本院 2007 年 1 月~2013 年 4 月的 G6PD 酶活性的数据 39 475 例,其中男性 18 940 例,女性 20 535 例,EDTA-K₂ 真空管采集 1.5~2 ml 全血,对所有检测标本分成以下人群组别:①成人组(A组):包括政府提供免费婚检的本地区户籍夫妇和门诊及住院病人 27 552 例,其中男性 12 078 例,女性 15 474 例;②新生儿组(B组):包括刚出生新生儿脐带血和出生后 1~28 天的新生儿静脉血患者 11 923 例,其中男性 6 862 例,女性 5 061 例;

③总组别(C组)。

1.2 仪器与试剂 用日本奥林巴斯 AU-640 全自动生化分析仪;葡萄糖-6-磷酸脱氢酶测定试剂盒由北京利德曼生化股份有限公司生产。

1.3 方法和结果判断 取 EDTA-K₂ 抗凝全血在 3 000 r/min 离心 5 min,去掉上清液,吸取下层压积红细胞 20 μ l 加入 1 ml 去离子水中(稀释 51 倍),充分混匀待红细胞完全溶解 15 min 后,上机测定。测得 G6PD 活性<600 U/L 为 G6PD 缺乏症,若活性在 600~1 300 U/L 的标本,为可疑标本,需做每克血红蛋白中的 G6PD 的活性检测,即仪器测得 G6PD 活性值除以标本的血红蛋白,若得值>8 U/Hb,即为正常人,若得值<8 U/Hb,即为 G6PD 缺乏症患者。

1.4 统计学分析 运用 SPSS19.0 软件,分析不同人群的男性 G6PD 基因频率和女性杂合子检出率,运用卡方检验进行多个样本率间的多重比较。

2 结果

2.1 不同人群间的 G6PD 酶活性检测数据及分析结果 见表 1。采用 χ^2 检验对 G6PD 缺乏率进行比较,男性各组别之间比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.0404, P=0.980$),女性各组别之间比较,差异有统计学意义($\chi^2=21.49, P=0.000$)。

表 1 不同人群间的 G6PD 酶活性检测数据

性别 组别	男性			女性			总数		
	例数	缺乏例数	缺乏率(%)	例数	缺乏例数	缺乏率(%)	例数	缺乏例数	缺乏率(%)
A 组	12 078	608	5.03	15 474	440	2.84	27 552	1 048	3.80
B 组	6 862	350	5.10	5 061	84	1.66	11 923	434	3.64
C 组	18 940	958	5.06	20 535	524	2.55	39 475	1 482	3.75

2.2 不同人群的基因频率和女性杂合子的检出率情况 见表 2。基因频率 p 为男性半合子缺乏率(基因频率),女性正常纯合子理论值为 nq^2 ,女性异常纯合子理论值为 np^2 ,女性杂合子理论值为 $2npq$ 。实际值=缺乏例数/女性杂合子理论值,检出率=实际值/女性杂合子理论值。采用 χ^2 检验对女性杂合子检出率进行总比较,各组间差异有统计学意义($\chi^2=32.26, P=0.000$),其中 A 和 B 组, A 和 C 组之间比较差异均有统计学意义,其 χ^2 值分别是 31.57 和 4.26, P 值分别为 0.000 和 0.039。

3 讨论 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)是红细胞糖代谢磷酸戊糖旁路中的关键酶, G6PD 具有递氢作用,能使 NADP 还原为 NADPH。在红细胞 NADPH 还原物质生成减少,机体摄入的氧化药物或感染等氧化损伤时,促使高铁血红蛋白及包涵体形成,进而红细胞发生氧化损伤及生存期缩短,从而引发溶血^[2]。G6PD 基因定位于 Xq28, G6PD 缺乏症是 X-连锁不完全显性方式遗传,由 13 个外显子和 12 个内含子组成,它编码 515 个氨基酸和富含 GC 碱基对(70%以上)的启动子区域^[3]。Ayene 等^[4]研究表明, G6PD

基因突变会导致对 DNA 的直接抑制,使之不能结合 Ku 二聚体(一种 DNA 修复蛋白),引起修复双链 DNA 的能力下降和氧化应激的敏感性增高,从而引起一系列临床表现。

因 G6PD 缺乏症的致病基因在 X 染色体上,所以男性携带者红细胞均有 G6PD 缺乏,其酶的活性减低。男性携带者均可通过检测 G6PD 的活性即可诊断。本地区 G6PD 基因频率为 0.050 6,对不同人群分组分析,显示各组男性 G6PD 缺乏症的患者差异无统计学意义,高于黄润明等^[5]

报道的东莞地区男性基因频率 0.045 7 和区丽群等^[6]报道佛山地区的男性基因频率 0.056 6 一致。由于本次调查对筛查结果进行了不同人群的组别区分,针对性更强,各组间男性缺乏率差异均无统计学意义,表明本地区的流动人口来源比较固定,以及大部分户籍人口均选择在当地生育。新生儿组的女性检出率比成人组的低,表明新生儿红细胞 G6PD 和成人在男性中无差异而在女性中有差异,这些均有利于在本区域开展优生优育和预防遗传性疾病的工作。

表 2 不同人群的基因频率和女性杂合子的检出率

组别	男性				基因频率	女性				检出率 (%)
	基因型	表型	理论值	实际值		基因型	表型	理论值	实际值	
A 组	X ^g Y	正常	11 470.5	11 470	0.050 3	X ^g X ^g	正常	13 956.5	401	27.13
	X ^G Y	异常	607.5	608		X ^G X ^g	异常	1 478.3		
						X ^G X ^G		39.2		
B 组	X ^g Y	正常	6 512.1	6 512	0.051 0	X ^g X ^g	正常	4 557.9	71	14.49
	X ^G Y	异常	349.9	350		X ^G X ^g	异常	490.0		
						X ^G X ^G		13.1		
C 组	X ^g Y	正常	17 981.7	17 982	0.050 6	X ^g X ^g	正常	18 514.4	472	23.98
	X ^G Y	异常	958.3	958		X ^G X ^g	异常	1 968.3		
						X ^G X ^G		52.3		

根据 Lyon 假说,X 染色体其中一条随机部分片段失活,G6PD 女性杂合子是包括有 G6PD 缺乏的红细胞和正常红细胞,根据失活的片段是否涉及到 G6PD 基因,从而导致两种细胞系比例不同,G6PD 缺乏的杂合子的酶活性水平也不同,故女性杂合子在临床上的表现具有很大的差异^[7]。G6PD 筛查方法有多种,但是每一种方法都无法全部检测出女性杂合子,本次研究运用酶活性检测法针对女性杂合子检出率分析,检出率为 23.87%,其中检出率最低的是新生儿组(14.49%)。本研究采用的筛查方法检出率低于杜传书^[8]采用 G6PD/6PGD 比值法在女性杂合子的检出率,而 G6PD/6PGD 比值法在女性杂合子的检出率可达 70%,表明酶活性法在女性杂合子 G6PD 缺乏症的患者中不理想,在新生儿组中体现的更明显,且新生儿组中男性缺乏率和女性缺乏率之间的比值为 3.07(0.051 0/0.016 6),而成人组中两者的比值为 1.77(0.050 3/0.028 4),表明新生儿组和成人组在女性杂合子检出率之间差异较大,至少在运用酶活性检测 G6PD 时区别明显,具体哪些因素影响两者的差别,原因有待明确。

本次研究,针对性的分析不同人群中的 G6PD 基因频率和女性杂合子的检出率,在遗传咨询、产前诊断等方面提供更多的信息给临床医师,进一步降低出生缺陷。由于 G6PD 缺乏症无法根治,主要的措施在于预防,因此及早发现 G6PD 缺乏症有着极其重要的意义。

参考文献:

- [1] Nkhoma E, Poole C, Vannappagari V, et al. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis[J]. Blood Cells Mol Dis, 2009, 42(3): 267-278.
- [2] 陆国辉, 徐湘民. 临床遗传学[M]. 北京: 北京大学出版社, 2007: 244-246.

- Lu GH, Xu XM. Clinical Genetics[M]. Beijing: Beijing University Press, 2007: 244-246.
- [3] Alharbi KK, Abed AS, Syed R, et al. Analysis of G6PD enzyme deficiency in Saudi population[J]. Bioinformation, 2012, 8(25): 1260-1264.
- [4] Ayene IS, Stamato TD, Mauldin S K. Mutation in the glucose-6-phosphate dehydrogenase gene leads to inactivation of Ku DNA endbinding during oxidative stress[J]. Journal of Biological Chemistry, 2002, 277(12): 9929-9935.
- [5] 黄润明, 姚倩瑜. 东莞地区 2 399 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.
- Huang RM, Yao QY. Analysis on G6PD deficiency examination among 2 399 persons at reproduction-age[J]. Chinese Journal of Birth Health and Heredity, 2007, 15(2): 95-96.
- [6] 区丽群, 崔金环, 林蔚, 等. 应用 G6PD/6PGD 比值法检测育龄夫妇 6-磷酸葡萄糖脱氢酶[J]. 现代检验医学杂志, 2004, 19(4): 31.
- Ou LQ, Cui JH, Lin W, et al. Application G6PD/6PGD ratio method to detect 6-phosphate dehydrogenase of couples of childbearing[J]. J Mod Lab Med, 2004, 19(4): 31.
- [7] Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ et al. Hematology[M]. 4th Ed, New York: McGraw-Hill, 1990: 591-606.
- [8] 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): 174-175.
- Du CS. The Review and outlook of G-6-PD deficiency of 40 years in our country[J]. Chin J Hematol, 2000, 21(4): 174-175.

收稿日期: 2014-01-20
修回日期: 2015-03-12