

# 深圳盐田地区 G6PD 缺乏症发病率与基因突变调查\*

蒋 明<sup>1</sup>, 侯家兴<sup>1</sup>, 李春龙<sup>2</sup>, 陈丕绩<sup>1</sup> (1. 广东省深圳市盐田区人民医院 518081; 2. 广东省深圳市盐田区妇幼保健院 518081)

**【摘要】** 目的 了解深圳盐田区 G6PD 缺乏症的流行现状、基因突变谱, 探讨其诊断及流程。方法 采用 G6PD/6PGD 定量比值法检测 G6PD 酶活性, 反向点杂交及 DNA 测序检测 G6PD 基因突变。结果 该区 G6PD 基因突变人群携带率为 4.50%, 基因突变以 c. 1388G>A, c. 1376G>T 和 c. 95A>G 为主。结论 该区为包含其他罕见或少见突变类型的复杂 G6PD 基因突变谱, 基于 G6PD 酶活性的表型筛查有明显的漏检率, 基因检测结合表型筛查可大大提高诊断准确性与可靠性。

**【关键词】** G6PD 缺乏; 基因突变; 筛查

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.22.010 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)22-2958-02

**A survey of G6PD deficiency incidence rate and gene mutation in Yantian district of Shenzhen city** \* JIANG Ming<sup>1</sup>, HOU Jia-xing<sup>1</sup>, LI Chun-long<sup>2</sup>, CHEN Pi-ji<sup>1</sup> (1. Shenzhen Seventh (Yantian District) People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518081, China; 2. Shenzhen Yantian District Maternal and Child Health Care Service Centre, Shenzhen, Guangdong 518081, China)

**【Abstract】 Objective** To understand the prevalence and gene mutation spectrum of G6PD deficiency in Yantian district of Shenzhen City, and discuss the diagnosis methods and processes of G6PD deficiency. **Methods** The G6PD enzyme activities were detected with G6PD/6PGD quantitative ratio method. The G6PD gene mutations were analyzed with reverse dot blotting and DNA sequencing method. **Results** The G6PD gene mutation carrying rate of this district was 4.25%, while the main gene mutations were C. 1388G>A, C. 1376G>T and C. 95 A>G. **Conclusion** The G6PD gene mutation spectrum of this district is complex which includes rare mutation types. The phenotype screening strategy which based on G6PD enzyme activity has obvious omission rate, and the combining of phenotype screening with genetic testing can greatly improve diagnostic accuracy and reliability.

**【Key words】** G6PD deficiency; gene mutation; screening

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症是全球最常见的一种 X 连锁不完全显性遗传性酶缺陷综合征, 我国南方是此病高发区, 其发病率在各地区和民族中有差异<sup>[1]</sup>。G6PD 缺陷极易导致新生儿核黄疸, 查出致病基因携带者, 是预防和控制此病的有效方法。获得本地区 G6PD 基因突变类型及频率的人群分布情况, 以此基因突变谱为依据, 即可有效进行 G6PD 缺乏症的基因诊断。本研究对深圳市盐田区 400 例随机人群进行 G6PD 缺乏症表型筛查及基因检测, 报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 随机选择 2011 年 4~6 月深圳市盐田区人民医院体检人群 400 例, 均为深圳市盐田区户籍, 年龄 18~45 岁, 男女各 200 例。乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管采静脉血 2 mL, 24 h 内检测 G6PD 酶活性; 然后 -20 ℃ 保存, 1 个月内抽取基因组 DNA 检测 G6PD 基因突变。

**1.2 G6PD 酶活性检测** 采用 G6PD/6PGD 定量比值法(中山天洋电子生物传感器有限公司试剂, 广东中山), 严格按说明书操作, 检测 G6PD 酶活性。结果判断: G6PD/6PGD ≥ 1.1 为 G6PD 酶活性正常; G6PD/6PGD 在 0.6~1.1 为中度缺乏; G6PD/6PGD ≤ 0.6 为重度缺乏<sup>[2]</sup>。

**1.3 基因组 DNA 抽提** EDTA 抗凝全血标本 1.0 mL, 加入 9.0 mL 红细胞裂解液, 离心去上清液, 将管底白细胞沉淀用 STE 缓冲液、10% 十二烷基苯磺酸钠(SDS)和蛋白酶 K 混匀, 56 ℃ 消化过夜, 应用传统酚/氯仿法抽提基因组 DNA, 加 60 μL 灭菌双蒸水溶解, -20 ℃ 保存备用。

**1.4 G6PD 基因突变检测** 根据 G6PD 酶活性检测结果, 将 G6PD 酶缺乏的男性个体, 及所有女性个体, 进行 G6PD 基因突变检测。检测方法与流程: 先采用南方医科大学医学遗传学教研室报道的反向点杂交技术<sup>[3]</sup>, 检测中国人群 c. 1388G>A, c. 1376G>T, c. 95A>G, c. 1024C>T, c. 871G>A, c. 1004C>T 等 6 种主要 G6PD 基因突变; 然后, 对未检测到基因突变的 G6PD 酶缺乏男性个体、未检测到基因突变的 G6PD 酶中度缺乏女性个体、G6PD 酶重度缺乏但基因检测结果为杂合突变的女性个体, 采用 PCR 结合 DNA 测序方法补充检测 c. 392G>T 和 c. 442G>A 基因突变类型。这 8 种基因突变类型占中国人群 G6PD 基因已知突变频率的 98% 以上<sup>[4]</sup>。

## 2 结果

400 例中, 经 G6PD 酶活性检测, 共筛出 G6PD 酶活性缺乏个体 19 例(4.75%), DNA 检测共检出 G6PD 基因突变 18 例(4.50%)。见表 1、2。

表 1 400 例随机人群 G6PD 酶活性和基因检测结果汇总表[n(%)]

分类	G6PD 酶活性		检出基因突变	
	男	女	男	女
正常	196(98.0)	185(92.5)	—	2(1.0)
中度缺乏	—	14(7.0)	—	11(5.5)
重度缺乏	4(2.0)	1(0.5)	4(2.0)	1(0.5)
合计	200	200	4(2.0)	14(7.0)

注: —表示无数据。

\* 基金项目: 广东省深圳市盐田区科技计划资助项目(201111)。

表 2 G6PD 基因突变检测结果表[n(%)]

突变类型	c. 1388G>A	c. 1376G>T	c. 95A>G	c. 1024C>T	c. 871G>A	c. 1004C>T	c. 392G>T	c. 442G>A
男	2(1.0)	1(0.5)	—	—	1(0.5)	—	—	—
女	6(3.0)	4(2.0)*	2(1.0)*	1(0.5)	—	1(0.5)	—	1(0.5)**

注: \*各有 1 例为 G6PD 酶活性检测正常; \*\*为 G6PD 酶活性重度缺乏个体, 基因型为 c. 1376G>T/c. 442G>A 双重杂合; —表示无数据。

### 3 讨 论

G6PD 缺乏症是 X 连锁不完全显性遗传病, G6PD 基因定位于 X 染色体上, 男性为半合子, 基因突变携带者即为患者, 表现为 G6PD 酶重度缺乏, 通过酶活性检测可很容易查出。本研究 200 例男性人群的检测结果显示, 4 例重度缺乏个体经基因检测予以证实; 其他个体均为酶活性正常, 可排除 G6PD 基因突变而无须进行基因检测。由此进一步说明, 针对男性人群, 将表型筛查 G6PD 酶活性缺乏个体进行基因检测确诊的流程切实可行。

G6PD 基因突变携带者女性多为杂合子, 存在明显的临床表现异质性, 多表现为中度缺乏, 但少数表现为酶活性正常, 因此目前常用的基于 G6PD 酶活性检测的表型筛查方法有一定的漏检率。有报道指出, 用于检测 G6PD 缺陷的各种检验方法的杂合子检出率小于 70%, 即使是目前国内较先进的 G6PD/6PGD 比值法, 也只能检出 76.9%<sup>[5]</sup>。本研究的 200 例女性人群的检测结果显示, 有 2 例为 G6PD 酶活性正常但为 G6PD 基因突变携带者; 14 例 G6PD 酶中度缺乏的个体中, 11 例经基因检测予以证实, 其余 3 例, 可能为其他罕见 G6PD 基因突变、基因表达调控或其他疾病因素等所导致, 具体原因还有待以后的研究进一步探索。此结果说明, 针对女性人群, 基于 G6PD 酶活性的表型筛查有明显的漏检率, 基因检测可大大提高诊断准确性与可靠性。

本研究的结果初步显示本地区 G6PD 基因突变类型以 c. 1388G>A、c. 1376G>T 和 c. 95A>G 三种类型为主, 与相关报道相符。总的来看, 本地区 G6PD 基因突变人群携带率为 4.5%, 低于广东省 G6PD 缺乏症发生率 5%~6%<sup>[6]</sup>; 且检出了其他少见突变类型, 可能是由于深圳是一个移民城市, 居民来自全国不同地方, 降低了人群携带率, 但也导致基因突变谱相对复杂。

总之, 虽然本研究的标本量不大, 尚不能完全说明本地区

G6PD 缺乏症的具体情况, 但研究结果足以提示本地区 G6PD 基因突变谱的复杂性, 也充分说明基因检测在 G6PD 缺乏症诊断中的重要性与必要性。研发简单实用、结果准确可靠的基因检测方法, 结合当前常规使用的表型筛查方法, 准确诊断 G6PD 缺乏症, 以期实现预防患者发病、有效防止和处理新生儿黄疸的目的。

### 参考文献

- [1] Luzzatto L. G6PD deficiency and malaria selection[J]. Heredity(Edinb), 2012, 108(4): 456.
- [2] 姚英姿, 方小武, 杨孜, 等. 应用荧光斑点法和 G6PD/6PGD 比值法检测新生儿 G6PD[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(8): 78-79.
- [3] Liang Li, Yu-Qiu Zhou, Qi-Zhi Xiao, et al. Development and evaluation of a reverse dot blot assay for the simultaneous detection of six common Chinese G6PD mutations and one polymorphism[J]. BCMD, 2008, 41(1): 17-21.
- [4] Yan T, Cai R, Mo O, et al. Incidence and complete molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Guangxi Zhuang autonomous region of southern China: description of four novel mutations[J]. Haematologica, 2006, 91(10): 1321-1328.
- [5] 景尉, 王方, 罗旋, 等. 广州东山区地中海贫血和 G6PD 缺乏症的调查[J]. 现代临床医学生物工程杂志, 2004, 10(5): 421-422.
- [6] 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, 4(21): 4.

(收稿日期: 2013-06-06 修回日期: 2013-07-12)

(上接第 2957 页)

进展, 2006, 34(1): 7880.

- [5] 杨平岭, 李金叶. 1058 例患儿肺炎支原体 IgM 抗体检测结果分析[J]. 山东医药, 2005, 45(35): 60.
- [6] 叶新明. 儿童肺炎支原体培养与肺炎支原体抗体检测的比较[J]. 实用临床医学, 2008, 9(9): 82-84.
- [7] 庞保军. 肺炎支原体实验室检测方法进展及其临床应用[J]. 临床肺科杂志, 2004, 5(9): 515.
- [8] Barker CE, Sillis M, Wreghitt TG. Evaluation of Serodia Myco II particle agglutination test for detecting mycoplas-

ma pneumoniae antibody: comparison with mu-capture ELISA and indirect immunofluorescence [J]. J Clin Pathol, 1990, 43(2): 163-165.

- [9] 金爱琴, 吴尤佳, 孙宝兰, 等. 肺炎支原体快速培养法与被动凝集法的应用价值[J]. 江苏医药, 2010, 36(23): 2739-2741.
- [10] 袁壮, 董宗祈, 鲁继荣, 等. 肺炎支原体肺炎诊断治疗中的几个问题[J]. 中国实用儿科杂志, 2002, 17(8): 449-457.

(收稿日期: 2013-04-27 修回日期: 2013-05-28)