

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.03.016

惠州地区人群 G6PD 缺乏症发病情况及基因突变特征分析*

车玉传, 邓韵婷, 黄海勇, 陈嘉明, 吴显劲[△]

广东省惠州市中心人民医院检验中心, 广东惠州 516001

摘要:目的 分析惠州地区葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症的发生率及常见基因突变类型,为该病在该地区的筛查、诊断、遗传咨询及预防提供实验依据。方法 回顾性分析 2021 年 6 月至 2023 年 12 月于该院进行 G6PD 缺乏症酶学筛查的 29 543 例研究对象的临床资料,共 276 例 G6PD 酶活性低于参考值或者处于临界范围且同时完成 G6PD 基因检测,通过 G6PD/6GPD 比值法检测 G6PD 酶活性,采用多色探针熔解曲线法对酶活性筛查阳性(及临界阳性)人群进行 G6PD 基因突变检测。统计 G6PD 缺乏症发生率及各种基因突变频率。结果 29 543 例 G6PD 缺乏症酶学筛查标本中,2 099 例筛查为阳性,G6PD 缺乏症总体检出率为 7.10% (2 099/29 543);其中男性检出率为 9.53%(1 357/14 234),女性检出率为 4.85%(742/15 309);男性 G6PD 缺乏症酶学筛查检出率高于女性,差异有统计学意义($P<0.05$)。男性酶活性异常主要集中在 II 类,占 92.11% (1 250/1 357),而女性酶活性异常主要集中在 III 类,占 66.85%(496/742)。在 I 和 II 类酶活性异常标本中,男性检出率为 93.52%(1 269/1 357),女性检出率为 33.15%(246/742),男性检出率明显高于女性,差异有统计学意义($P<0.05$)。在 III 类酶活性异常标本中,女性检出率为 66.85%(496/742)明显高于男性的 6.49%(88/1 357),差异有统计学意义($P<0.05$)。对同时完成 G6PD 酶活性和基因突变检测的 276 例标本进行分析,有 272 例标本检出基因突变,其余 4 例未检出突变标本,基因突变总体检出率为 98.55%(272/276)。酶活性异常或临界患者中,随着酶活性降低,基因突变检出率增加,由 87.50% 上升至 100.00%。男性酶活性为 I 或 II 类时,其基因突变检出率均为 100.00%。女性酶活性为 II 类或 III 类时,基因突变检出率均为 100.00%。未发现 I 类酶活性女性标本。276 例标本进行 G6PD 基因突变分析结果显示,基因突变类位点分布包括有 10 种单一突变和 5 种复合突变。基因突变位点主要集中在 c.1376G>T、c.1388G>A 和 c.95A>G,3 种突变位点占 84.93%。女性基因突变以杂合子为主,占 96.33%(105/109)。本研究中 2 例 G6PD 酶活性显著降低(比值 0.10~0.20),常见基因突变未检出的男性标本经进一步测序分析,结果均提示为 c.1311T>C 和 c.1365-13C>T 半合子突变。结论 惠州地区 G6PD 缺乏症酶学筛查总体检出率为 7.10%,其中 c.1388G>A、c.1376G>T 和 c.95A>G 三种基因型为惠州地区最常见的 G6PD 缺乏症基因突变类型。

关键词: G6PD 缺乏症; 多色探针熔解曲线分析; 基因突变; 诊断; 酶活性

中图法分类号: R394.3; R446.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)03-0365-06

Incidence and gene mutation characteristics of G6PD deficiency in Huizhou area*

CHE Yuchuan, DENG Yunting, HUANG Haiyong, CHEN Jiaming, WU Xianjin[△]

Laboratory Center, Huizhou Central People's Hospital, Huizhou, Guangdong 516001, China

Abstract: Objective To investigate the incidence and common gene mutations of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Huizhou area, and to provide experimental basis for the screening, diagnosis, genetic counseling and prevention of the disease in this area. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 29 543 subjects who underwent G6PD enzyme screening in the hospital from June 2021 to December 2023, and a total of 276 people with G6PD enzyme activity below the reference value or in the critical range completed G6PD gene testing at the same time. The G6PD enzyme activity was detected by G6PD/6GPD ratio method. The G6PD gene mutation was detected by multicolor probe melting curve method in subjects with positive (or borderline positive) enzyme activity screening. The incidence of G6PD deficiency and the frequency of various gene mutations were analyzed. **Results** A total of 2 099 out of 29 543 specimens were positive for G6PD enzyme screening, and the overall detection rate of G6PD deficiency was 7.10% (2 099/29 543). The detection rate of male was 9.53% (1 357/14 234), and the detection rate of female was 4.85% (742/15 309). The detection rate of G6PD deficiency enzyme screening in males was higher than that in females, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The abnormal enzyme activi-

* 基金项目: 广东省惠州市科技计划项目(2020SC0710010、2021WC0106347)。

作者简介: 车玉传, 男, 主治医师, 主要从事临床分子诊断方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 360846172@qq.com。

ties of males were mainly concentrated in class II, accounting for 92.11% (1 250/1 357). The abnormal enzyme activity in females was mainly concentrated in class III, accounting for 66.85% (496/742). In the specimens with abnormal activity of class I and II enzymes, the detection rate of male was 93.52% (1 269/1 357), and the detection rate of female was 33.15% (246/742). The detection rate of male was significantly higher than that of female ($P < 0.05$). In the specimens with abnormal class III enzyme activity, the detection rate of female was 66.85% (496/742), which was significantly higher than that of male 6.49% (88/1357), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). A total of 276 specimens were tested for G6PD enzyme activity and gene mutations at the same time, and 272 specimens were positive for gene mutations, and the remaining 4 specimens were negative for gene mutations. The overall detection rate of gene mutations was 98.55% (272/276). In patients with abnormal or borderline enzyme activity, the detection rate of gene mutation increased from 87.50% to 100% with the decrease of enzyme activity. When the enzyme activity of male was class I or II, the detection rate of gene mutation was 100.00%. When the female enzyme activity was class II or III, the detection rate of gene mutation was 100.00%, and no female specimens with class I enzyme activity were found. G6PD gene mutation analysis showed that there were 10 single mutations and 5 compound mutations in 276 specimens. The gene mutation sites were mainly concentrated in c. 1376G>T, c. 1388G>A and c. 95A>G, accounting for 84.93%. The female gene mutation was mainly heterozygous, accounting for 96.33% (105/109). In this study, two male specimens with significantly decreased G6PD enzyme activity (ratio 0.10–0.20) and no common gene mutations were detected, and further sequencing analysis showed that both of them were hemizygous mutations c. 1311T>C and c. 1365-13C>T. **Conclusion** The overall detection rate of G6PD deficiency enzymological screening in Huizhou is 7.10%. c. 1388G>A, c. 1376G>T and c. 95A>G genotypes are the most common types of G6PD deficiency gene mutations in Huizhou.

Key words: G6PD deficiency; multicolor probe melting curve analysis; gene mutation; diagnosis; enzyme activity

G6PD 缺乏症, 俗称蚕豆病, 是最常见的遗传性溶血性红细胞酶缺陷病。由位于 X 染色体上的 G6PD 基因变异导致红细胞膜 G6PD 缺陷, 使维持红细胞膜稳定性的还原型谷胱甘肽生成减少, 在特定条件下(氧化应激或药物作用)不能抵抗氧化损伤, 最终导致红细胞被破坏并溶血。在临床上常表现为药物性溶血、感染性溶血、蚕豆病、新生儿高胆红素血症和遗传性红细胞性溶血性贫血等, 严重时可导致新生儿期胆红素脑病, 对患者生命和生长发育造成严重影响^[1]。目前全世界约有 5 亿人存在 G6PD 基因突变缺陷^[2], G6PD 缺乏症的发生率具有明显地域差异, 在我国主要集中分布于长江流域以南地区, 如广东、广西、海南、云南、贵州等, 呈南高北低的特点^[3-4], 本院所在地广东省是 G6PD 缺乏症发生率较高的地区之一, 有文献报道其发病率为 3.1%~16.1%^[5]。

基于此, 本研究回顾性分析了本院 2021 年 6 月至 2023 年 12 月 G6PD 缺乏症酶学筛查情况, 对 G6PD/6PGD 比值法筛查阳性或处于临界范围的标本通过多色探针熔解曲线分析法(MMCA)检测 G6PD 基因常见突变位点, 探讨惠州地区 G6PD 缺乏症发生率及主要基因突变类型, 以期为惠州地区 G6PD 缺乏症筛查、诊断、遗传咨询及预防提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2021 年 6 月至 2023 年 12 月在本院进行 G6PD 缺乏症酶学筛查的 29 543 例

研究对象的临床资料, 年龄 9 d 至 89 岁。其中男 14 234 例, 女 15 309 例。共 276 例的 G6PD 酶活性低于参考值或者处于临界范围且同时完成 G6PD 基因检测, 其中男 162 例, 女 114 例。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准(kyll20210111)。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器生产商及型号 荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪购自上海宏石医疗科技公司, 型号: SLAN-96P。

1.2.2 试剂盒来源及批号 G6PD 酶活性测定试剂盒购自广州科方生物技术股份有限公司, 批号: 210601、210906、211009、211230、220311、220510、220712、220908、221117、221222、230403、230531、230725; G6PD 基因突变检测试剂盒购自厦门致善生物科技股份有限公司, 批号: 21081601、21120601、22030301、22091501、23032701、23090401。

1.3 方法

1.3.1 G6PD 酶活性检测 采集所有研究对象静脉血标本 2 mL 于 ACD 抗凝管中, 采用 G6PD 检测试剂盒(比值法)检测 G6PD 情况, 严格按照试剂说明书进行操作, 通过 G6PD/6PGD 比值来判定 G6PD 是否缺乏。阳性判断标准为: $G6PD/6PGD < 1.0$, 临界值判断为: $1.0 \leq G6PD/6PGD < 1.1$ 。将酶活性筛查阳性病例根据酶活性比值分为 I 类(比值 < 0.10)、II 类(比值 $0.10 \sim < 0.60$)和 III 类(比值 $0.60 \sim 1.00$)。

1.3.2 DNA 提取 通过柱提法提取血液基因组 DNA,操作方法参照核酸提取纯化试剂盒说明书。

1.3.3 G6PD 基因突变检测 MMCA 法对血液标本进行 G6PD 基因突变检测,严格按照 G6PD 基因突变检测试剂盒说明书进行操作。吸取 5 μL DNA 模板到 A、B 两个 PCR 反应体系中,根据标本与野生型对照熔解峰差异判读 G6PD 基因突变类型,定性检测中国人群常见的 16 种 G6PD 基因突变类型:c. 95A>G, c. 383T>C, c. 392G>T, c. 487G>A, c. 493A>G, c. 517T>C, c. 519C>T, c. 592C>T, c. 871G>A, c. 1004C>A, c. 1024C>T, c. 1360C>T, c. 1376G>T, c. 1381G>A, c. 1387C>T, c. 1388G>A。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理与统计分析。计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 G6PD 酶活性筛查情况 29 543 例 G6PD 缺乏症酶学筛查标本中,2 099 例筛查为阳性,G6PD 缺乏症总体检出率为 7.10%(2 099/29 543)。其中男性检出率为 9.53%(1 357/14 234),女性检出率为 4.85%(742/15 309)。男性 G6PD 缺乏症酶学筛查检出率高于女性,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 G6PD 酶活性分布情况 将 2 099 例酶活性筛查阳性病例中,男性酶活性异常主要集中在 II 类,占 92.11%(1 250/1 357);而女性酶活性异常主要集中在 III 类,占 66.85%(496/742)。在 I 和 II 类酶活性异常标本中,男性检出率为 93.52%(1 269/1 357),女性

检出率为 33.15%(246/742),男性检出率明显高于女性,差异有统计学意义($P<0.05$)。在 III 类酶活性异常标本中,女性检出率为 66.85%(496/742)明显高于男性的 6.49%(88/1 357),差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 不同性别 G6PD 酶活性与基因突变情况分析 本研究对同时完成 G6PD 酶活性和基因突变的 276 例标本进行分析,其中有 272 例标本检出基因突变,其余 4 例未检出突变标本,基因突变总体检出率为 98.55%(272/276)。酶活性异常或临界患者中,随着酶活性降低,基因突变检出率增加,由 87.50%上升至 100.00%。男性酶活性为 I 或 II 类时,其基因突变检出率均为 100.00%。女性酶活性为 II 类或 III 类时,基因突变检出率均为 100.00%。此次收集的标本中,未发现有 I 类酶活性女性标本。见表 1。

2.4 基因突变位点分析 276 例标本进行 G6PD 基因突变分析结果显示,基因突变类位点分布包括 10 种单一突变和 5 种复合突变。其中,基因突变位点主要集中在 c. 1376G>T、c. 1388G>A 和 c. 95A>G,3 种突变位点占 84.93%。女性基因突变以杂合子为主,占 96.33%(105/109)。见表 2。

2.5 特殊标本 G6PD 基因测序分析 本研究中 2 例 G6PD 酶活性显著降低(比值 0.10~0.20),但常见基因突变未检出的男性标本经进一步测序分析结果均提示为 c. 1311T>C 和 c. 1365-13C>T 半合子突变,为此次研究 MMCA 法引物和探针设计检测范围外的突变类型。G6PD 基因测序结果异常序列见图 1、2。

表 1 不同性别 G6PD 酶活性与基因突变情况分析[n(%)]

性别	I 类酶活性(0.00~0.10)		II 类酶活性(0.10~0.60)		III 类酶活性(0.60~1.00)		临界酶活性(1.00~1.10)		合计	
	n	基因突变	n	基因突变	n	基因突变	n	基因突变	n	基因突变
男	3	3(100.00)	149	149*(100.00)	7	6(85.71)	3	1(33.33)	162	159(98.15)
女	0	0(0.00)	22	22(100.00)	71	71(100.00)	21	20(95.24)	114	113(99.12)
合计	3	3(100.00)	171	171(100.00)	78	77(98.72)	24	21(87.50)	276	272(98.55)

注: * 表示在 149 例基因突变中,有 2 例是经基因测序检出。

表 2 272 例阳性标本 G6PD 基因突变类型分布(n)

突变类型	男性半合子	女性杂合子	女性纯合子	复合突变	合计	构成比(%)
95A>G	11	16	0	0	27	9.93
392G>T	6	3	0	0	9	3.31
871G>A	8	4	0	0	12	4.41
1024C>T	4	4	0	0	8	2.94
1376G>T	58	44	1	0	103	37.87
1388G>A	67	31	3	0	101	37.13
517T>C	2	1	0	0	3	1.10
1004C>A	1	0	0	0	1	0.37
1360C>T	0	1	0	0	1	0.37
487G>A	0	1	0	0	1	0.37
1376G>T/1388G>A	0	0	0	1	1	0.37

续表 2 272 例阳性标本 G6PD 基因突变类型分布 (n)

突变类型	男性半合子	女性杂合子	女性纯合子	复合突变	合计	构成比 (%)
1388G>A/95A>G	0	0	0	1	1	0.37
1388G>A/519C>T	0	0	0	1	1	0.37
1024C>T/1388G>A	0	0	0	1	1	0.37
1311T>C/1365-13C>T*	2	0	0	0	2	0.74
合计	159	105	4	4	272	100.00

注：* 表示该位点经测序检出。

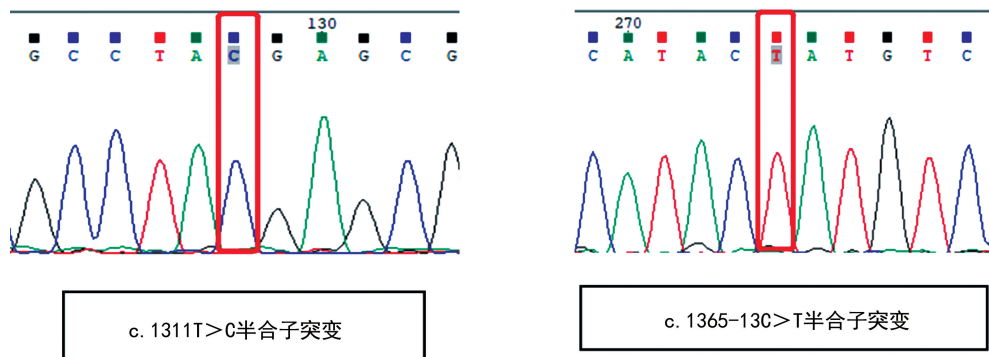


图 1 标本一 G6PD 基因测序结果

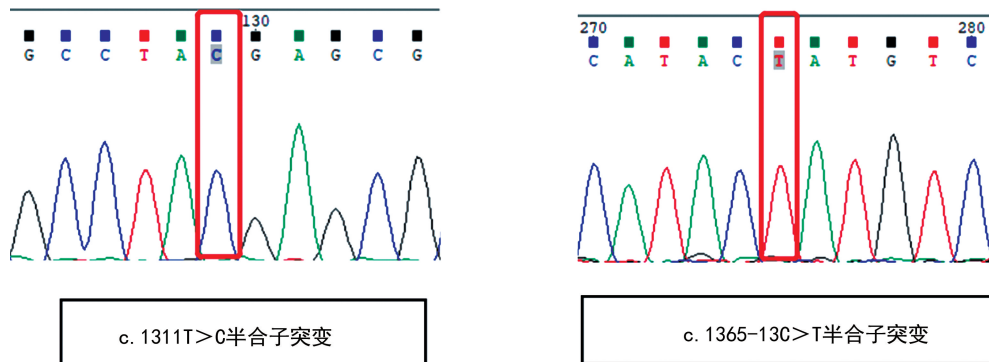


图 2 标本二 G6PD 基因测序结果

3 讨论

G6PD 缺乏症属于 X 染色体连锁不完全显性红细胞酶缺陷病, G6PD 基因突变是导致酶活性改变的主要原因, 绝大多数 G6PD 缺陷个体在稳定状态下无临床表现, 当暴露于外源性溶血触发因素时(例如细菌或病毒感染、摄入蚕豆或氧化剂药物)易发生急性溶血性贫血, 甚至危及生命^[6]。

中国不同地区 G6PD 缺乏症发病率差别较大^[3], 广东属于 G6PD 缺乏症发生率较高的省份, 因此, 进行 G6PD 缺乏症常规筛查具有重要意义。目前, G6PD 缺乏症实验室确诊方法主要包括 G6PD 酶活性检测和基因诊断。其中, G6PD 酶活性检测主要包括 G6PD 酶活性测定法和 G6PD/6GPD 比值法。基因诊断主要方法有 Sanger 测序、高分辨溶解曲线、PCR 导流杂交法等^[7]。由于男性只有 1 条 X 染色体, 所以 G6PD 缺乏症表型为酶活性降低的半合子; 而女性有 2 条 X 染色体, 所以 G6PD 缺乏症表型为杂合子或纯合子, 且大部分女性为杂合子。但女性 X 染色体上 2 个 G6PD 等位基因可随机失活, 导致女性杂合子酶活性变异程度较大, 可表现为正常、轻度缺乏或显著缺

乏。因此, 传统酶学检测对男性半合子、女性纯合子患者检出率高, 但只通过酶活性检测容易漏诊表型正常的女性杂合子患者。G6PD 基因检测是 G6PD 缺乏症确诊的重要依据, 对于女性杂合子、临床表现疑似而传统酶学检测不明确或有家族史的患者, 进行基因检测诊断尤为重要^[7-8]。

全国范围内, G6PD 缺乏症总体患病率为 2.10%, 不同地区差异较大, 北方相对低于南方地区^[3]。本研究回顾性分析惠州地区 29 543 例进行 G6PD 酶学筛查人群的临床资料, G6PD 缺乏症总体检出率为 7.10%, 其中男性检出率为 9.53%, 女性检出率为 4.85%, 男性酶学筛查阳性率比女性高 ($P < 0.05$)。本研究中惠州地区 G6PD 缺乏症酶学表型检出率与 LIANG 等^[9]报道的广东阳江地区接近, 但高于省内 HE 等^[3]、PENG 等^[5]、唐芳等^[10]、陈新瑶等^[11]、何英等^[12]、魏庆玲^[13]、赵学峰等^[14]报道的东莞、广州、潮州、深圳、中山、佛山等地区, 分析原因与东莞、深圳、广州、佛山地区外来人口比例较大, 流动性较强有关, 表明 G6PD 缺乏症在惠州地区人群中是一个相对常见的遗传性疾病。本研究 2 099 例 G6PD

缺乏症患者中,G6PD 酶活性异常男性主要集中在Ⅱ类(92.11%),女性主要集中在Ⅲ类(66.85%)。男性和女性在酶活性检测分布上存在明显差异($P < 0.05$)。另外,在Ⅰ、Ⅱ类酶活性异常标本中,男性检出率(93.52%)明显高于女性(33.15%)。在Ⅲ类酶活性异常标本中,女性检出率(66.85%)明显高于男性(6.49%)。分析原因主要与男、女性染色体差别有关系,男性只有一个 X 染色体,因此只要携带突变基因一般表现为 G6PD 酶活性缺乏,而女性有 2 条 X 染色体,X 染色体上 2 个 G6PD 等位基因可随机失活,因此 G6PD 缺乏症检出率相对较低,酶活性变异程度较大,且主要表现为轻度缺乏。

G6PD 基因诊断推荐首先进行热点变异检测策略^[7]。本研究应用的 MMCA 法是诊断人类基因组 SNP 位点的快速分子诊断方法^[15],通过改良分子探针扩增产物进行实时分析,可定性检测出中国人群常见的 16 种 G6PD 已知基因突变。但对于未知突变,还需要联合基因测序技术予以确认,基因测序能精确检测突变基因,覆盖范围比 MMCA 法更广。本研究联合 MMCA 法和测序法对 G6PD 酶活性处于异常或临界范围的 276 例标本进行基因突变分析,G6PD 基因突变总体检出率为 98.55%,这表明基因检测在确认 G6PD 缺乏症方面具有高度敏感性。另外,研究发现随着酶活性降低,基因突变检出率增加。男性酶活性为Ⅰ或Ⅱ类时,其基因突变检出率均为 100.00%。女性酶活性为Ⅱ类或Ⅲ类时,基因突变检出率均为 100.00%。临界酶活性的男性人群中基因突变检出率为 33.33%,而女性人群中基因突变检出率为 95.24%。因此,根据本研究中 G6PD 酶活性与基因突变关系分析的结果,建议临床医生结合惠州本地受检人群家庭遗传背景,对 G6PD 酶活性处于Ⅲ类或临界范围的人群,尤其是 G6PD 酶活性处于临界范围的女性人群,应联合进行 G6PD 基因突变检测以明确是否存在 G6PD 基因突变,有助于了解 G6PD 缺乏症的遗传风险,并采取相应的优生优育措施,降低后代患病风险。

目前,全球报道 G6PD 基因突变类型约 200 种^[2],存在明显群体和地域特点,一般表现为某个群体或某一地区主要以某一种或几种突变类型为主。HE 等^[3]研究报道,全国范围内已鉴定出超过 35 种 G6PD 基因突变,其中前 6 个常见突变分别为 c.1388 G>A、c.1376 G>T、c.95 A>G、c.392 G>T、c.871 G>A 和 c.1024 C>T,占 G6PD 缺陷等位基因 90.00%以上。本研究通过 MMCA 法和测序法对所收集 276 例标本进行 G6PD 基因突变分析,共检出 10 种单一突变和 5 种复合突变,表明 G6PD 缺乏症在基因突变上的多样性和复杂性。其中,基因突变位点主要集中在 c.1376G>T、c.1388G>A 和 c.95A>G,3 种突变位点占 84.93%,为惠州地区最常见 G6PD 基

因突变类型,与国内其他研究相符^[3,5,9,16-18]。本研究中,女性 G6PD 基因突变以杂合子为主,在女性 G6PD 基因突变中占 96.33%(105/109)。由于 G6PD 缺乏症临床表型差异很大,目前常用的 G6PD 酶活性检测表型筛查方法会有一定的漏检率,特别是女性杂合子。因此,对 G6PD 缺乏症高发的惠州地区常规开展 G6PD 基因检测,明确是否携带 G6PD 基因突变,可以有效避免因漏诊和错误用药而导致严重后果。

本研究联合酶活性筛查、MMCA 法和测序法分析了惠州地区 G6PD 缺乏症发生率、G6PD 基因突变谱、突变热点及其对酶活性的影响,为本地区积极预防和控制 G6PD 缺乏症引起的一系列严重后果提供有价值的参考依据。通过早期诊断,避免使用可能诱发溶血的药物或食物,以减少溶血的发生和危害。对于携带 G6PD 突变基因的育龄夫妇,G6PD 酶活性联合基因检测结果可以为遗传咨询提供帮助,具有重要的临床实践指导意义。

参考文献

- [1] TANTULAR I S, KAWAMOTO F. Distribution of G6PD deficiency genotypes among southeast Asian populations[J]. Trop Med Health, 2021, 49(1):97.
- [2] LUZZATTO L, ALLY M, NOTARO R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency[J]. Blood, 2020, 136(11): 1225-1240.
- [3] HE Y, ZHANG Y H, CHEN X H, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Han Chinese population: molecular characterization and genotype-phenotype association throughout an activity distribution [J]. Sci Rep, 2020, 10(1):17106.
- [4] 国家卫生健康委临床检验中心新生儿疾病筛查室间质评专家委员会. 新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症筛查与诊断实验室检测技术专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(3):181-185.
- [5] PENG Q, LI S P, MA K Z, et al. Large cohort screening of G6PD deficiency and the mutational spectrum in the Dongguan district in southern China[J]. PLoS One, 2015, 10(3):e0120683.
- [6] 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):2438.
- [7] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组, 中国医师协会医学遗传医师分会临床生化遗传专业委员会, 中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症新生儿筛查、诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(6):411-414.
- [8] CHEN S G, GAO J, WU Q Y, 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.
- [9] LIANG H F, CAO Y B, LIN F, et al. Molecular epidemiological investigation of G6PD deficiency (下转第 376 页)

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.03.017

多重耐药肺炎克雷伯菌整合子、ISCR1 分布与耐药性研究及 ERIC-PCR 分型特点*

张凤宜^{1,2}, 姜冰洁^{1,2}, 芮勇宇^{1△}

1. 南方医科大学南方医院检验科, 广东广州 510515; 2. 南方医科大学第十附属医院/东莞市人民医院检验科, 广东东莞 523000

摘要:目的 研究多重耐药肺炎克雷伯菌(MDR-KP)中整合子和插入序列共同区(ISCR1)的分布特征和携带耐药基因情况,以及采用肠杆菌基因间重复共有序列聚合酶链反应(ERIC-PCR)分析MDR-KP的基因分型特点,为加强肺炎克雷伯菌耐药监测及临床用药提供可靠的理论依据。**方法** 收集南方医科大学南方医院临床分离的非重复的MDR-KP 68株作为实验菌株,提取细菌DNA,利用PCR检测常见的多重耐药基因型及I、II、III类整合子和ISCR1,使用ERIC-PCR分析MDR-KP的基因型。**结果** 68株MDR-KP对氨基糖苷类、头孢类、喹诺酮类和除头孢他啶/阿维巴坦外的酶抑制类药物耐药率高,大部分药物耐药率大于80.0%。检出的主要超广谱β-内酰胺酶基因型为bla_{SHV}型,主要碳青霉烯酶基因型为bla_{KPC}型。68株MDR-KP中,44株检出I类整合子,检出率为64.7%,未检出II类和III类整合子基因,15株MDR-KP检出ISCR1,检出率为22.1%。I类整合子携带最常见的基因盒为aadA2(16/44,36.4%)和aac(6′)-I b-cr5(14/44,31.8%),其次为dfrA12+aadA2(3/44,6.8%),ISCR1携带基因盒主要是qnrB91(9/15,60.0%)。ERIC-PCR结果显示,68株MDR-KP产生18种DNA指纹图谱,存在优势克隆型。**结论** I类整合子和ISCR1广泛存在于该院临床分离的MDR-KP中,主要携带氨基糖苷类耐药基因盒(aadA2)及喹诺酮类耐药基因盒[aac(6′)-I b-cr5和qnrB91],介导多重耐药性。该院临床分离的MDR-KP存在优势克隆型,应加强医院内感染防控措施,有效控制此类细菌的播散。

关键词:多重耐药肺炎克雷伯菌; I类整合子; 插入序列共同区; 基因盒; 基因间重复共有序列聚合酶链反应

中图法分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)03-0370-07

Integrins and ISCR1 distribution and ERIC-PCR analysis of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae**

ZHANG Fengyi^{1,2}, JIANG Bingjie^{1,2}, RUI Yongyu^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Tenth Affiliated Hospital of Southern Medical University/Dongguan People's Hospital, Dongguan, Guangdong 523000, China

Abstract: Objective To study the distribution characteristics and drug resistance gene carriage of integrins and insertion sequence common region 1 (ISCR1) in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* (MDR-KP), and analyze the genotyping characteristics of MDR-KP using enterobacterial repetitive intergenic consensus polymerase chain reaction (ERIC-PCR) technology, in order to provide a reliable theoretical basis for strengthening the monitoring of drug resistance of *Klebsiella pneumoniae* and clinical medication. **Methods** A total of 68 non-repetitive MDR-KP strains isolated from clinical samples at Nanfang Hospital of Southern Medical University were collected as experimental strains. Bacterial DNA was extracted. Common multidrug-resistant genotypes and type I, II, and III integrins and ISCR1 were detected by PCR, and the genotypes of MDR-KP were analyzed by using ERIC-PCR. **Results** The 68 MDR-KP strains had a high resistance rate to aztreonam, cephalosporins, quinolones, and enzyme inhibitor classes except ceftazidime/avibactam, and most of the resistance rates were greater than 80.0%. The main detected extended-spectrum β-lactamase (ESBL) genotype was bla_{SHV} type, and the main carbapenemase genotype was bla_{KPC} type. Among the 68 MDR-KP strains, type I integrins were detected in 44 strains, with a detection rate of 64.7%. Type II and III integron genes were not detected. ISCR1 was detected in 15 MDR-KP strains, with a detection rate of 22.1%. The most common gene cassettes carried by type I integrins were aadA2 (16/44, 36.4%) and aac(6′)-I b-cr5 (14/44,

* 基金项目:广东省基础与应用基础研究基金项目(2023A1515220106)。

作者简介:张凤宜,女,主管技师,主要从事临床检验与微生物检验方向的研究。△ 通信作者, E-mail: ruiyongyu@163.com。