DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2019.09.14

· 调查研究 ·

浙江省葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症筛查结果现状分析*

缪海霞[1],张婷[1],方可欣[1],徐晓姹[1],吴鼎文[1],李庆波[2],施叶珍[2],许可[2],杨茹莱[1](1.浙江大学医学院附属儿童医院遗传代谢科,杭州 310052;2.浙江博圣生物技术股份有限公司,杭州 310052)

摘要:目的 探讨新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)活性的流行病学分布特征、G6PD 缺乏症患病率及 cut-off 值水平。**方法** 选取 2015 年 3 月至 2017 年 9 月,浙江省 10 个地市共计约 144 万例新生儿 G6PD 筛查数据。用荧光分析法测定滤纸血片中 G6PD 活性,初筛阳性者召回并用 G6PD/6PGD 直接比值法确证。用非参数检验和卡方检验等方法进行统计分析。**结果** 不同性别、出生孕周、出生体重、采血时年龄和采血季节等因素下,G6PD 活性分布差异有统计学意义($P<0.01$)。浙江省 G6PD 缺乏症男性患病率高于女性,丽水市患病率最高(0.38%),舟山市患病率最低(0.11%),在浙江省内基本呈现南高北低的趋势。当 G6PD 活性 cut-off 值在 2.60~2.80 U/g Hb 范围时,男、女性新生儿 G6PD 缺乏症筛查的敏感性均为 100%,且约登指数也最高(约为 0.99)。**结论** G6PD 活性与人群和时间等因素有关,G6PD 缺乏症患病率受性别、地区影响较大,建议浙江省 G6PD 筛查 cut-off 值定为男性 2.60 U/g Hb,女性 2.80 U/g Hb。

关键词:葡萄糖-6-磷酸脱氢酶;患病率;cut-off 值

中图分类号:R446 **文献标志码:**A

A survey for screening situation of glucose-6-phosphate deficiency in Zhejiang province

MIAO Haixia[1], *ZHANG Ting*[1], *FANG Kexin*[1], *XU Xiao-cha*[1], *WU Dingwen*[1], *LI Qingbo*[2], *SHI Yezhen*[2], *XU Ke*[2], *YANG Rulai*[1](1. *Department of Genetics and Metabolism, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou* 310052; 2. *Biosan Biotech Co. Ltd, Hangzhou* 310052, *Zhejiang, China*)

Abstract: Objective To explore the epidemiological distribution characteristics of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) activity, incidence of G6PD deficiency in neonates and the cut-off values. **Methods** About 1.44 million newborns in 10 districts of Zhejiang province from March 2015 to September 2017 were included in this study. Fluorescence analysis was used to determine the G6PD activity in dried blood spots. Those with initial screening positive results were recalled and confirmed by direct ratio of G6PD to 6PGD (6-phosphogluconate dehydrogenase) to confirm the diagnosis. The results were analyzed by using nonparametric and chi-square tests. **Results** Significant differences of G6PD levels were found among the groups of different genders, gestational age, birth weight, blood sampling age, blood sampling season and districts ($P<0.01$). The male incidence of G6PD deficiency was significantly higher than female incidence. In different regions of Zhejiang province, the highest prevalence was in Lishui (0.38%) and the lowest was in Zhoushan (0.11%), The trend of high prevalence in the south and low prevalence in the north was basically showed. When the cut-off value of G6PD activity ranged from 2.60 to 2.80 U/g Hb, the sensitivity of G6PD deficiency screening for male and female newborns was 100% and the Youden index was the highest (about 0.99). **Conclusion** The level of G6PD activity may be relevant to the factors of population group and period. The incidence of G6PD deficiency may be affected by different genders and different regions. The cut-off values for screening may initially set at 2.60 U/g Hb and 2.80 U/g Hb for male and female respectively.

Key words: glucose-6-phosphate; incidence; cut-off value

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症俗称蚕豆病,是由 *G6PD* 基因突变引起,主要临床症状为新生儿黄疸和溶血性贫血等,严重者可危及新生儿生命[1]。我国 G6PD 缺乏症患病率较高,且存在地域差异[2]。目前,国内学者在 G6PD 活性影响因素和患病率等方面的研究较多,但存在研究数据较少,覆盖范围较窄的现象。本研究以 2015 年 3 月至 2017 年 9 月浙江省 G6PD 筛查数据为依据,探讨浙江地区新生儿 G6PD 活性的流行病学分布特征、G6PD 缺乏症患病率及 cut-off 值水平设定。

1 对象与方法

1.1 研究对象 以 2015 年 3 月至 2017 年 9 月浙江省 10 个地级市的新生儿为研究对象。新生儿均出

* **基金项目:**国家重点研发计划(2018YFC1002700,2018YFC1002703);浙江省医药卫生科技计划(2019RC046)。

作者简介:缪海霞,1990 年生,女,技师,大学本科,主要从事儿科遗传代谢病诊疗工作。

通信作者:杨茹莱,主任医师,E-mail: chsczx@zju.edu.cn。

生满 72 h 且母乳喂养 6 次以上。孕周和出生体重分组标准分别参照美国疾病控制和预防中心(CDC)及第 8 版《儿科学》(人民卫生出版社)。本研究所有血片标本均由浙江大学医学院附属儿童医院统一检测、统计、管理。本研究获浙江大学医学院附属儿童医院医学伦理学委员会批准并全程监督,所有新生儿的监护人均知情同意。

1.2 标本采集与处理　由专业人员收集新生儿基本信息。采集新生儿足跟血,滴于滤纸血片,制作 3 个血斑,直径大于 8 mm,室温下自然晾干,于 4 ℃保存,一周内递送(冷链运输)至浙江大学医学院附属儿童医院遗传代谢科检测并完成确证实验。

1.3 标本筛查和确证　用 VICTOR2 1420 分析仪(美国 PerkinElmer 公司)以荧光分析法测定滤纸血片中 G6PD 活性,以 2.60 U/g Hb 为 cut-off 值(>2.60 U/g Hb 为阴性,≤2.60 U/g Hb 为阳性),所有初筛阳性标本均复查原血片,复查结果仍为阳性者召回。用 CS-400B 分析仪(长春迪瑞医疗科技公司)以 G6PD/6PGD 直接比值法进行确证实验,比值<1.10 U/g Hb 者为确证阳性。

1.4 统计学分析　用 SPSS 22.0 统计软件进行。G6PD 活性水平的描述用百分位数法;用独立样本的非参数检验比较不同性别、出生孕周、出生体重、采血时年龄(采血时龄)、采血季节及地区等条件下的 G6PD 活性分布,两两比较用 Bonferroni 法;用卡方检验比较不同性别、出生孕周、出生体重和地区等条件下 G6PD 缺乏症患病率的差异,用卡方分割法进行两两比较。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1 不同人群 G6PD 活性的分布　男、女性新生儿足跟血 G6PD 活性水平分布差异有统计学意义($P<0.05$);不同出生孕周或出生体重新生儿足跟血 G6PD 活性分布差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1　浙江省不同新生儿群体足跟血 G6PD 活性的分布

组别	例数	$P_{0.5}$	P_1	P_5	P_{25}	P_{50}	P_{75}	χ^2	P
合计	1 439 670	2.10	2.70	3.30	4.20	4.90	5.70		
性别								24.35	0.000
男	762 896	1.00	2.60	3.30	4.20	4.90	5.60		
女	676 774	2.60	2.80	3.30	4.20	4.90	5.70		
出生孕周(周)								5319.90	0.000
~36	82 370	2.20	2.80	3.40	4.40	5.20	6.00		
37~41	1 349 922	2.10	2.70	3.30	4.20	4.90	5.60		
42~	7 378	1.48	2.30	3.10	4.00	4.60	5.30		
出生体重(g)								2 442.99	0.000
~2 499	56 466	2.10	2.70	3.40	4.30	5.10	5.90		
2 500~3 999	1 293 415	2.10	2.70	3.30	4.20	4.90	5.60		
4 000~	89 789	2.20	2.70	3.30	4.30	5.00	5.80		

2.2 不同时间段 G6PD 活性的分布　新生儿足跟血 G6PD 活性与新生儿采血时龄有关,差异有统计学意义($\chi^2=814.90$, $P<0.01$),两两比较发现,采血时龄>28 d 的样本 G6PD 活性低于 3~7 d 组和 8~28 d 组,差异有统计学意义($P<0.05$);不同采血季节下,新生儿足跟血 G6PD 活性差异也有统计学意义($\chi^2=410\ 838.92$, $P<0.01$),G6PD 活性的两两比较发现,12~2 月>3~5 月>9~11 月>6~8 月,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2　浙江省不同时间段新生儿足跟血 G6PD 活性的分布

组别	例数	$P_{0.5}$	P_1	P_5	P_{25}	P_{50}	P_{75}	χ^2	P
采血时龄(d)								814.90	0.000
3~7	1 396 977	2.20	2.70	3.30	4.20	4.90	5.70		
8~28	37 558	1.10	2.20	3.20	4.20	5.00	5.80		
28~	5 135	1.07	1.70	2.80	3.70	4.50	5.30		
采血季节(月)								410 838.92	0.000
3~5	370 795	2.30	2.80	3.50	4.40	5.10	5.80		
6~8	411 078	1.90	2.60	3.10	3.80	4.30	4.90		
9~11	363 289	2.10	2.70	3.20	4.10	4.60	5.20		
12~2	294 508	2.80	3.50	4.40	5.40	5.90	6.40		

2.3 不同地区 G6PD 活性的分布　不同地区新生儿足跟血 G6PD 活性分布差异有统计学意义($\chi^2=19\ 954.83$, $P<0.01$),丽水最低,舟山最高。见表 3。

表 3　浙江省不同地区新生儿足跟血 G6PD 活性的分布

地级市	例数	$P_{0.5}$	P_1	P_5	P_{25}	P_{50}	P_{75}
杭州	319 655	2.53	2.80	3.30	4.20	4.90	5.70
湖州	76 883	2.10	2.70	3.30	4.20	4.90	5.70
嘉兴	121 602	2.70	2.90	3.60	4.50	5.20	5.90
金华	212 435	1.60	2.70	3.40	4.30	4.90	5.70
丽水	60 397	0.80	2.10	3.10	4.10	4.80	5.60
衢州	63 176	2.20	2.70	3.30	4.20	4.90	5.60
绍兴	120 867	2.20	2.80	3.30	4.20	4.90	5.70
台州	187 694	2.20	2.70	3.20	4.10	4.80	5.60
温州	232 349	1.80	2.50	3.10	4.00	4.70	5.50
舟山	18 766	2.60	2.80	3.40	4.20	4.90	5.60
合计	1 439 670	2.20	2.70	3.30	4.20	4.90	5.65

2.4　G6PD 缺乏症的患病率特点　男性新生儿 G6PD 缺乏症患病率为 0.38%，远高于女性(0.04%)，差异有统计学意义($P<0.05$)；新生儿 G6PD 缺乏症患病率与出生孕周无明显关系($P>0.05$)；低出生体重(~2 499 g)新生儿 G6PD 缺乏症患病率低于其他出生体重新生儿，差异有统计学意义($P<0.05$)，正常出生体重和超重新生儿的 G6PD 缺乏症患病率差异无统计学意义；不同地区的 G6PD 缺乏症患病率比较，丽水市>金华市>杭州市=湖州市>绍兴市>温州市>衢州市=台州市>嘉兴市>舟山市，差异有统计学意义($\chi^2=128.94$，$P<0.01$)。见表 4 及图 1。

表 4　浙江省新生儿 G6PD 缺乏症患病率

组别	阳性(n)	阴性(n)	患病率(%)	χ^2	P
性别				1 909.40	0.000
男	2 923	759 973	0.38		
女	270	676 504	0.04		
出生孕周(周)				5.18	0.075
~36	145	82 225	0.18		
37~41	3 035	1 346 887	0.22		
42~	13	7 365	0.18		
出生体重(g)				9.05	0.011
~2 499	101	56 365	0.18		
2 500~3 999	2 884	1 290 457	0.22		
4 000~	208	89 581	0.23		
地级市				128.94	0.000
杭州	732	318 923	0.23		
湖州	178	76 705	0.23		
嘉兴	244	133 725	0.18		
金华	570	211 865	0.27		
丽水	229	60 168	0.38		
衢州	119	63 057	0.19		
绍兴	262	120 605	0.22		
台州	352	187 342	0.19		
温州	486	245 342	0.20		
舟山	21	18 745	0.11		

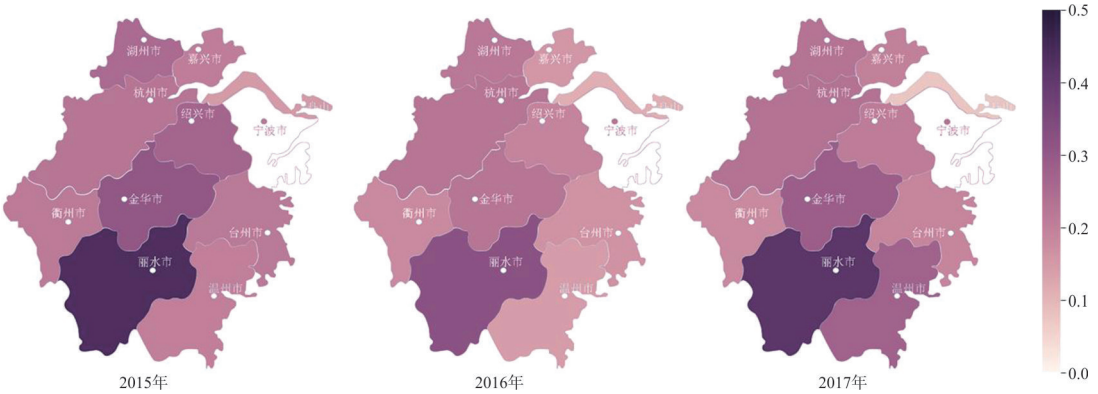

图 1　2015—2017 年浙江省 10 个地级市 G6PD 患病率分布

2.5　G6PD 活性 cut-off 值评估　当 G6PD 活性 cut-off值在 2.60~2.80 U/g Hb 范围时，男、女性新生儿 G6PD 缺乏症筛查的敏感性均为 100%，且约登指数也最高(约为 0.99)，表明在当前筛查方法下，G6PD 缺乏症筛查的最佳 cut-off 值水平为 2.60~2.80 U/g Hb。见表 5。

3　讨论

本研究以 2015 年 3 月至 2017 年 9 月浙江省 10 个地级市的新生儿筛查实验数据为研究对象，具有地区覆盖范围广、时间跨度长、样本量大等优势。研究表明 G6PD 活性分布与性别、出生孕周和出生体重等因素有关，与蔡小芳等[3]、张钰等[4]的研究结果不一致。蔡小芳等[3]认为男女 G6PD 活性无差异，张钰等[4]认为 G6PD 活性与出生孕周和出生体重无关。这可能与本研究样本量较大以及统计学方法、地区分布差异等有关。

新生儿不同采血时龄和采血季节的 G6PD 活性分布有差异，采血时龄>28 d 的新生儿 G6PD 活性最低，这可能与血液中 G6PD 活性随出生时间而变化有关[5]。G6PD 活性易受温、湿度等环境因素影响[5-6]，血片在采集、存储、运输等过程中，高温、高湿环境均可降低 G6PD 活性，因各地区地理环境不同，各季节的温、湿度也不同，故季节对 G6PD 活性

的影响程度需综合地区因素。

表 5　不同 cut-off 值水平对新生儿 G6PD 缺乏症筛查的影响

G6PD 指标	男性新生儿			女性新生儿		
cut-off 值（U/g Hb）	敏感性	特异性	约登指数	敏感性	特异性	约登指数
1.60	92.23	99.33	0.92	41.85	99.94	0.42
1.70	94.29	99.31	0.94	47.78	99.93	0.48
1.80	95.89	99.29	0.95	55.19	99.91	0.55
1.90	97.02	99.27	0.96	61.11	99.88	0.61
2.00	97.74	99.25	0.97	66.67	99.85	0.67
2.10	98.36	99.22	0.98	72.96	99.81	0.73
2.20	98.77	99.18	0.98	81.11	99.76	0.81
2.30	99.35	99.14	0.98	86.30	99.69	0.86
2.40	99.66	99.08	0.99	91.11	99.63	0.91
2.50	99.83	99.01	0.99	95.19	99.56	0.95
2.60	100.00	98.95	0.99	100.00	99.49	0.99
2.70	100.00	98.99	0.99	100.00	99.16	0.99
2.80	100.00	98.55	0.99	100.00	98.71	0.99
2.90	100.00	98.01	0.98	100.00	98.17	0.98
3.00	100.00	97.32	0.97	100.00	97.50	0.98

本研究发现，浙江省十大地市（除宁波外）G6PD 缺乏症总患病率约为 0.22%，不同地市间的患病率也存在差异。与其他省份相比，浙江省 G6PD 缺乏症患病率低于广西（7.28%）、广州（3.7%）、江西（3.60%）和贵州（1.94%）等[7-10]地区，呈现出南高北低的趋势。男性 G6PD 缺乏症患病率明显高于女性，这是由于 G6PD 缺乏症是伴 X 染色体的不完全显性遗传，男性多表现为酶活性的缺乏，而女性多表现为酶活性的轻度缺陷[11]。

从表 5 可知，当 G6PD 活性 cut-off 值为 2.60～2.80 U/g Hb 时，男、女性新生儿 G6PD 缺乏症筛查的敏感性和约登指数最高，建议浙江省 G6PD 活性 cut-off 值在 2.60～2.80 U/g Hb 范围。2017 年《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》[12]提出男、女性新生儿分设 G6PD 筛查 cut-off 值，且因 G6PD 缺乏症是伴 X 染色体的不完全显性遗传，女性患儿可能存在较大漏筛风险，本研究提议将男性 cut-off 值定为 2.6 U/g Hb，女性cut-off 值定为 2.8 U/g Hb。

4　参考文献

[1] 陆再英，钟南山. 内科学[M]. 第 7 版. 北京：人民卫生出版社，2010：585-586.

[2] 陆萍，郑文吉，陈志央，等. 宁波地区新生儿 G6PD 缺乏症筛查结果分析[J]. 现代实用医学，2016，28(1)：91-93.

[3] 蔡小芳. 影响新生儿干血片 G6PD 筛查试验结果的相关因素研究[J]. 中国卫生标准管理，2018，9(3)：112-113.

[4] 张钰，欧明才，胡琦，等. 四川省新生儿 G6PD 缺乏症筛查 cut-off 值的探讨[J]. 中国妇幼健康研究，2018，29(3)：337-341.

[5] 章印红，朱姝，李利，等. 昆明地区 29527 例新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶水平分析[J]. 中华实用儿科临床杂志，2014，29(23)：1810-1813.

[6] 方可欣，尚世强，杨建滨，等. 干滤纸血片制备环境的理化因素对实验结果的影响[J]. 临床检验杂志，2017，35(6)：429-433.

[7] Fu C, Luo S, Li Q, *et al*. Newborn screening of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Guangxi, China: determination of optimal cutoff value to identify heterozygous female neonates[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 833.

[8] Jiang J, Li B, Cao W, *et al*. Screening and prevention of neonatal glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency in Guangzhou, China [J]. Genet Mol Res, 2014, 13(2): 4272-4279.

[9] Hu R, Lin M, Ye J, *et al*. Molecular epidemiological investigation of G6PD deficiency by a gene chip among Chinese Hakka of southern Jiangxi province [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(11): 15013-15018.

[10] Huang S, Xu Y, Liu X, *et al*. Molecular newborn screening of four genetic diseases in Guizhou Province of South China[J]. Gene, 591(1): 119-122.

[11] Alharbi KK, Abed AS, Syed R, *et al*. Analysis of G6PD enzyme deficiency in Saudi population[J]. Bioinformation, 2012, 8(25): 1260-1264.

[12] 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，等. 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)：411-413.

（**收稿日期**：2019-04-15）
（**本文编辑**：王海燕）