

· 标准· 方案· 指南·

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

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 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 缺乏症是由于红细胞膜的 G6PD 缺陷, 导致红细胞戊糖磷酸途径中谷胱甘肽还原酶的辅酶——还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 生成减少, 使得维持红细胞膜稳定性的还原型谷胱甘肽生成减少而不能抵抗氧化损伤, 最终导致红细胞破坏并溶血的一种遗传病^[1]。G6PD 基因位于 X 染色体上, 该病系 X-连锁遗传疾病。患者常因食用蚕豆而发病, 俗称“蚕豆病”, 部分重型患者可引起新生儿期重度高胆红素血症, 或在特定条件下 (氧化应激、食物或药物) 诱发非免疫性溶血, 危及生命。本病重在预防。

G6PD 缺乏症主要分布于东南亚、非洲、中东和地中海沿岸, 全世界约 4 亿人口受累, 男性多于女性^[2]。我国 G6PD 缺乏症的分布呈南高北低趋势, 广东、广西、海南、云南、贵州等地区人群患病率高^[2-3], 随着人口流动, 患病率较低的地区也呈现增高趋势。我国自 1981 年开展新生儿疾病筛查以来, 多省市逐步增加了 G6PD 缺乏症的筛查项目, 但对于此病的新生儿筛查尚无共识。为了规范 G6PD 缺乏症新生儿筛查的流程及后续的诊断和遗传咨询, 由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和中国医师学会青春期医学专业委员会临床遗传学组组织专家讨论, 并达成以下共识。

【新生儿筛查】

1. G6PD 缺乏症新生儿筛查推荐开展地区: 世界卫生组织 (WHO) 建议在男性患病率 > 3% ~ 5% 的地区应常规开展 G6PD 缺乏症的产前健康教育及新生儿筛查^[4-6]。各地区应结合本地区的 G6PD 缺乏症流行病学资料及对公众健康的危害程度, 选择性开展该项新生儿疾病筛查。

2. 筛查方法及原理: G6PD 缺乏症新生儿筛查主要是通过检测干血滤纸片的 G6PD 酶活性完成, G6PD 酶活性筛查方法主要包括荧光定量法或荧光斑点法, 由于荧光定量法具有较高的特异性与灵敏性, 因此新生儿筛查推荐使用该方法。

荧光定量法原理是干血滤纸片的 G6PD 作用于底物葡萄糖-6-磷酸 (G-6-P) 及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADP), 将 G-6-P 氧化为 6-磷酸葡萄糖酸 (6-PG), 同时将 NADP 还原为 NADPH (图 1)^[7-8], 在特定激发波长 (355 nm) 和发射波长 (460 nm) 下检测 NADPH 的荧光强度, 计算 G6PD 酶的活性。该方法对于女性杂合子的诊断效率有限。



G-6-P: 葡萄糖-6-磷酸; NADP⁺: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸; G6PD: 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶; 6-PG: 6-磷酸葡萄糖酸; NADPH: 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸; H⁺: 氢离子

图 1 G6PD 活性检测原理

3. 筛查流程及质量管理: G6PD 缺乏症的新生儿筛查应严格遵循原卫生部 2009 年《新生儿疾病筛查管理办法》、2010 年《新生儿疾病筛查技术规范》及《医疗机构临床实验室管理办法》卫医发 (2006) 73 号的要求执行, 实施筛查全程质量管理, 同时需注意以下事项:

(1) 知情同意原则: 知情同意书应包括筛查目的、方法及局限性, 女性杂合子患者有漏筛可能, 对

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-4310.2017.06.003

基金项目: 科技部中国重大出生缺陷与遗传病调查与生物资源收集 (2014FY110700); 国家重点研发计划精准医学研究专项 (2016YFC0905100)

通信作者: 顾学范, 200092 上海交通大学医学院附属新华医院, 上海市儿科医学研究所小儿内分泌/遗传科, Email: gu_xuefan@163.com

于筛查阳性新生儿应早期确诊并告知容易出现新生儿黄疸等注意事项。

(2) 样本采集与递送: 样本采集和递送应按照 2010 年《新生儿疾病筛查技术规范》执行, 建议冷链 (2~8℃) 递送样本。

(3) 优先检测原则: 由于 G6PD 酶活性容易受温度、湿度及待检时间等因素的影响, 同时严重型 G6PD 缺乏症新生儿有可能早期发病, 故筛查样本到达实验室后, 应优先于其他新生儿筛查的项目检测。

(4) 筛查阳性切值: 各实验室应参照试剂盒说明及本实验室数据制定合理的阳性切值。荧光定量法切值多设定为 2.1~2.6 U/g 血红蛋白。针对男、女新生儿设置不同的切值有助于女性杂合子的检出^[8-9]。

(5) 阳性召回: 对初筛阳性的新生儿召回后应直接进行诊断性检查。

(6) 在 G6PD 酶活性检测前, 需对血片递送时间、标本保存条件等质控指标进行监控。在标本检测后, 需对阳性样本召回率进行监控。

【实验室确诊方法】

对新生儿 G6PD 缺乏症筛查阳性者需立即召回, 进行诊断性 G6PD 酶活性检测, 推荐采用静脉血红细胞 G6PD 酶活性测定法或 G6PD/6 磷酸葡萄糖酸脱氢酶 (6PGD) 比值法进行确诊。基因诊断也是可靠的确诊方法, 有条件的实验室可同时开展^[7]。

1. G6PD 酶活性检测: 常用的方法包括 G6PD 酶活性测定法和比值法。G6PD 酶活性测定法的原理为样本中 G6PD 催化 G-6-P 生成 6-PG, 同时将 NADP 变成 NADPH, 检测 340 nm 吸光度的上升速率即 NADPH 生成速率, 计算出样本中 G6PD 酶活性。切值应根据所采用的试剂盒及实验室具体情况确定^[7]。比值法通过测定 G6PD/6PGD 比值对 G6PD 缺乏症进行诊断, 比值 < 1 为 G6PD 缺乏, 女性杂合子由于 G6PD 酶活性轻度降低, 比值通常在 1.0~1.3 之间^[10]。G6PD 缺乏症患者在急性溶血或在网织红细胞升高时检测 G6PD 酶活性, 由于新生儿的红细胞比例较高可能会导致酶活性测定出现假阴性, 故对于严重溶血或输血患儿, 需 10~15 d 后重新采集测定。

根据 G6PD 酶活性水平以及 G6PD 缺乏症临床表现的有无及程度, WHO 将 G6PD 酶活性分五个亚型^[4,6]: (1) 酶活性严重缺乏伴先天性非球形细胞溶血性贫血: 酶活性接近 0, 在无明显诱因下出现慢性溶血, 药物、感染、特殊食物等可诱发急性溶血, 常引

起新生儿高胆红素血症; (2) 酶活性严重缺乏: 酶活性低于正常的 10%, 药物、感染、特殊食物等可诱发急性溶血; (3) 酶活性轻中度缺乏: 酶活性为正常的 10%~60%, 临床症状轻重不一, 药物可诱发急性溶血; (4) 酶活性轻度降低至正常: 酶活性为正常的 60%~150%, 一般无临床症状; (5) 酶活性增高: 酶活性可高于正常的 150%, 临床无症状。G6PD 缺乏症患者的酶活性主要为 1~3 亚型。

2. 基因诊断: G6PD 基因检测是 G6PD 缺乏症确诊的重要依据, 尤其对于女性杂合子、临床疑似而生化诊断不明确或有家族史的患者。女性杂合子由于其 X 染色体可随机失活, 导致部分女性可发病。基因诊断常用检测方法有 Sanger 测序、高分辨溶解曲线 (high resolution melting, HRM) 等 DNA 检测技术。

G6PD 基因位于 Xq28, 长约 20 kb, 包含 13 个外显子, 编码 515 个氨基酸的蛋白酶, 起始密码子位于第 2 外显子, 第 1 外显子不参与翻译^[1]。目前已报道的致病性变异有 214 种 (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=G6PD>)。根据相关的表型 (WHO 建议的酶活性分类), 将 G6PD 缺乏症的致病性变异分为 I~IV 类, I 类致病性变异导致酶活性严重缺乏伴先天性非球形细胞溶血性贫血, 主要位于外显子 6、10 和 13, 这些致病性变异所编码的氨基酸多位于底物结合区、NADP⁺ 辅酶结合区等重要结构域。II 类致病性变异导致酶活性严重缺乏; III 类致病性变异导致酶活性轻中度缺乏; IV 类致病性变异导致酶活性轻度降低或正常 (主要为外显子 5 和 9 的致病性变异)。大部分导致 G6PD 缺乏症的致病性变异属于 I、II、III 类, 极少数为 IV 类^[11]。

我国人群中已发现的 G6PD 致病性变异超过 30 种, 绝大多数属 II 类或 III 类, 分布有种族和地区特异性^[11-13]。我国常见的致病性变异有 9 种, 分别为 c. 95A > G (p. His32Arg)、c. 392G > T (p. Gly131Val)、c. 487G > A (p. Gly163Ser)、c. 493A > G (p. Asn165Asp)、c. 592C > T (p. Arg198Cys)、c. 1024C > T (p. Leu342Phe)、c. 1360C > T (p. Arg454Cys)、c. 1376G > T (p. Arg459Leu) 和 c. 1388G > A (p. Arg463His), 这 9 种变异占总变异的 90% 以上, 而其中 c. 95A > G (p. His32Arg)、c. 1376G > T (p. Arg459Leu) 和 c. 1388G > A (p. Arg463His) 3 种类型最常见, 约占总变异的 70%~80%^[2,12]。因此, 基因诊断推荐首先进行热点变异检测的策略。

【临床表现】

G6PD 缺乏症患者临床表现差异大, 大部分患

者终身可无临床症状,在不发病的情况下,该病通常不影响寿命及生活质量,仅小部分患者在食物、药物、感染诱发 G6PD 缺乏症下出现发作性溶血性贫血,甚至表现为自发性慢性非球形细胞性溶血性贫血。急性溶血期常见的临床表现包括有乏力、面色苍白、黄疸、腰痛,实验室检测提示非结合胆红素升高,血红蛋白降低,网状红细胞增多,血红蛋白尿等。G6PD 缺乏症临床表现可分为以下几种表型^[14-15]:

1. 新生儿高胆红素血症:G6PD 缺乏症是新生儿高胆红素血症常见和重要的危险因素^[16-17],同时也是 G6PD 缺乏症高发区新生儿胆红素脑病的主要病因。G6PD 缺乏症导致的新生儿高胆红素血症多发生于出生后 2~4 d,也可提前至生后 24 h 内,以中重度多见,容易引起胆红素脑病,早产儿重于足月儿。新生儿 G6PD 缺乏导致黄疸的临床表现与遗传、环境等因素有关,例如 G6PD 缺乏同时合并尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT1A1)缺陷可加重黄疸;产妇若使用了禁用、慎用氧化类药物、中草药,可通过乳汁诱发或加重新生儿黄疸,新生儿的衣物用樟脑丸(萘)存放过,也可诱发溶血。

2. 食物、药物或感染诱发的急性发作性溶血:常由于进食干鲜蚕豆及其制品后出现急性溶血,溶血可发生于任何年龄,儿童期常见,母乳喂养的婴儿可通过乳汁诱发溶血。但并非所有 G6PD 缺乏症个体进食蚕豆都可诱发溶血,溶血的发生与个体健康状况、进食蚕豆的量有关,生鲜蚕豆比蚕豆制品危害更大,蚕豆诱发的溶血常发生在 24 h 内。除蚕豆外,溶血的诱因还主要包括氧化类药物(表 1)及感染(主要为肝炎病毒、巨细胞病毒、肺炎、伤寒),绝大部分患者接触诱因后 1~3 d 发病^[18-19],蚕豆诱发的溶血症状常重于药物诱发的溶血。

食物、药物或感染诱发的急性发作性溶血临床表现为全身不适、乏力、发热、寒战、血红蛋白尿、黄疸、贫血,重者可在短期内出现溶血危象、急性肾功能衰竭,危及生命。溶血多为自限性,时间一般持续 1~2 d,长者可达 10 d。在临床上常难预测某种药物是否会诱发 G6PD 缺乏症个体急性溶血发作,溶血的发生与个体的药代动力学差异、健康状况、是否合并其他疾病如感染,以及同时使用其他药物有关。

3. 自发性慢性非球形细胞性溶血性贫血:也称为“先天性非球形红细胞溶血性贫血”,是 G6PD 缺乏症的少见临床表型,通常在婴儿期或儿童期被诊断,表现为慢性自发性血管内、外溶血(血管外溶血为主),红细胞中持续 Heinz 小体阳性,中重度贫血,

表 1 G6PD 缺乏症禁用及慎用的部分药物^a

药物分类	禁用	慎用
抗疟药	伯氨喹,氯喹,扑疟喹,戊胺喹,阿的平	奎宁,乙胺嘧啶
磺类	噻唑磺,氨基磺	
磺胺类	磺胺甲噁唑,磺胺二甲噁唑,磺胺吡啶,柳氮磺胺吡啶	磺胺嘧啶,磺胺甲噁唑
解热镇痛药	乙酰苯胺,乙酰苯胺	氨基比林,安替比林,保泰松,对乙酰氨基酚,阿司匹林,非那西丁
其他	呋喃坦啶,呋喃唑酮,呋喃西林,呋喃妥英,黄连素,硝咪唑,硝酸异山梨醇,二巯基丙醇,亚甲蓝,三氯化砷,维生素 K3、K4	氯霉素,链霉素,异烟肼,环丙沙星,氧氟沙星,左氧氟沙星,诺氟沙星,萘啶酸,布林佐胺,多佐胺,甲氧苄氨嘧啶,普鲁卡因酰胺,奎尼丁,格列本脲,苯海拉明,扑尔敏,秋水仙碱,左旋多巴,苯妥英钠,苯海索,丙磺舒,对氨基苯甲酸,维生素 C,维生素 K1
中药	川莲,珍珠粉,金银花,腊梅花,牛黄,茵栀黄(含金银花提取物),保婴丹	

注:禁用:常规剂量可导致溶血;慎用:大剂量或特殊情况可导致溶血。^a 参考《中华人民共和国药典临床用药须知》2010 年版、化学药和生物制品卷(中国医药科技出版社)及意大利葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症联盟网站(<http://www.g6pd.org/>)

或持续溶血性贫血,黄疸,肝脾肿大。发病年龄越小,病情越重。外源性诱因可并发急性发作性溶血,加重病情。

G6PD 缺乏症除了要与新生儿期常见 ABO、Rh 溶血症鉴别外,尚需与其他自身免疫性溶血性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿以及少见的红细胞酶缺陷导致的溶血性贫血疾病(如己糖激酶缺陷、丙酮酸激酶缺陷等)相鉴别。

【治疗及预防】

1. 治疗:患儿在无溶血发作时无需特殊治疗。当出现急性溶血时,应立即阻断诱因,并对症治疗。当合并慢性溶血性贫血时,应根据贫血程度选择相应治疗,严重贫血可输入 G6PD 活性正常的红细胞或全血。对达到病理性黄疸的新生儿,应根据胆红素水平及个体情况,给予药物、蓝光或换血治疗,预防新生儿胆红素脑病的发生,其中蓝光治疗是最常用的安全有效的方法,能有效降低外周血胆红素浓度^[18-19]。

2. 预防:在高发地区应常规开展 G6PD 缺乏症的新生儿筛查。对于 G6PD 缺乏症患者及家属须及时给予健康教育,避免进食干鲜蚕豆及其制品,避免接触樟脑丸等日用品,尤其避免使用禁用、慎用氧化

类药物(表 1)。当出现急性溶血时,应立即停止接触和摄入可疑食物、药物,并按急性溶血性贫血的处理原则进行治疗。

【遗传咨询】

G6PD 缺乏症属 X-连锁不完全显性遗传病,因此,如父亲 G6PD 缺乏,母亲正常(非杂合子),则男性胎儿正常,女性胎儿为杂合子。如父亲 G6PD 缺乏,母亲为杂合子,则男性胎儿半合子的概率为 1/2,正常的概率为 1/2;女性胎儿纯合子概率为 1/2,杂合子的概率为 1/2。如父亲 G6PD 缺乏,母亲为纯合子,男性胎儿均为半合子,女性胎儿均为纯合子。如父亲正常,母亲为杂合子,则男性胎儿半合子和女性胎儿杂合子概率均为 1/2。如父亲正常,母亲为纯合子,男性胎儿均为半合子,女性胎儿均为杂合子^[2]。

G6PD 酶活性检测能够检出绝大多数男性半合子及女性纯合子的 G6PD 缺乏症,但女性杂合子,尤其是酶活性位于切值附近,需通过基因诊断来明确。虽然本病为遗传性疾病,但属可预防临床症状发作的疾病,一般不必要对胎儿进行产前诊断。在疾病高发地区可开展 G6PD 缺乏症的产前酶活性筛查,为育龄人群提供 G6PD 缺乏症的宣传教育和遗传咨询^[14],尤其是父母双方或一方为 G6PD 缺乏症患者或携带者,新生儿出生后应尽快行末梢血或脐血 G6PD 缺乏症的筛查或诊断性检测^[14]。

本共识旨在为 G6PD 缺乏症的新生儿筛查及诊断、遗传咨询提供参考。通过在 G6PD 缺乏症的高发地区常规开展产前健康教育,提高新生儿筛查的覆盖率,预防和降低新生儿严重高胆红素血症,尤其是胆红素脑病的发生。

(范歆 邱文娟 邹琳 黄永兰 执笔)

参加本共识制定单位及人员(按姓氏拼音排序):广西壮族自治区妇幼保健院(范歆);上海交通大学医学院附属新华医院(顾学范、邱文娟);广州市妇女儿童医疗中心(黄永兰);广东省妇幼保健院(江剑辉);湖南省妇幼保健院(王华);海南省妇幼保健院(王洁);国家卫生计生委临床检验中心(王治国);深圳市妇幼保健院(文伟);浙江大学医学院附属儿童医院(杨茹莱、赵正言);济南市妇幼保健院(邹卉);重庆医科大学附属儿童医院(邹琳)

参 考 文 献

- [1] Minucci A, Giardina B, Zuppi C, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase laboratory assay: How, when, and why? [J]. IUBMB Life, 2009, 61(1):27-34. DOI: 10.1002/iub.137.
- [2] 陆国辉,徐湘民. 临床遗传咨询[M]. 北京:北京大学医学出版社,2007.
- [3] Jiang W, Yu G, Liu P, et al. Structure and function of glucose-6-

phosphate dehydrogenase-deficient variants in Chinese population [J]. Hum Genet, 2006, 119(5):463-478. DOI: 10.1007/s00439-005-0126-5.

- [4] Standardization of procedures for the study of glucose-6-phosphate dehydrogenase. Report of a WHO Scientific Group [J]. World Health Organ Tech Rep Ser, 1967, 366: 1-53.
- [5] Kaplan M, Hammerman C. The need for neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening: a global perspective [J]. J Perinatol, 2009, 29 Suppl 1: S46-52. DOI: 10.1038/jp.2008.216.
- [6] Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group [J]. Bull World Health Organ, 1989, 67(6): 601-611.
- [7] Kaplan M, Hammerman C. Neonatal screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: biochemical versus genetic technologies [J]. Semin Perinatol, 2011, 35(3):155-161. DOI: 10.1053/j.semperi.2011.02.010.
- [8] Algur N, Avraham I, Hammerman C, et al. Quantitative neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening: distribution, reference values, and classification by phenotype [J]. J Pediatr, 2012, 161(2):197-200. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.02.045.
- [9] Miao JK, Chen QX, Bao LM, et al. Determination of optimal cutoff value to accurately identify glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient heterozygous female neonates [J]. Clin Chim Acta, 2013, 424:131-135. DOI: 10.1016/j.cca.2013.05.004.
- [10] 杜传书. 红细胞葡萄糖 6-磷酸脱氢酶缺乏症检测的 G6PD/G6PD 比值法 [J]. 中国优生与遗传杂志, 1991, (4): 1-3. DOI:10.13404/j.cnki.cjbhh.1991.04.001.
- [11] Minucci A, Moradkhani K, Hwang MJ, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: review of the "old" and update of the new mutations [J]. Blood Cells Mol Dis, 2012, 48(3):154-165. DOI: 10.1016/j.bcmd.2012.01.001.
- [12] Yan JB, Xu HP, Xiong C, et al. Rapid and reliable detection of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) gene mutations in Han Chinese using high-resolution melting analysis [J]. J Mol Diagn, 2010, 12(3):305-311. DOI: 10.2353/jmol.2010.090104.
- [13] 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突变鉴定 [J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(11):843-847. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2016.11.011.
- [14] Kaplan M, Hammerman C, Bhutani VK. Parental education and the WHO neonatal G-6-PD screening program: a quarter century later [J]. J Perinatol, 2015, 35(10):779-784. DOI: 10.1038/jp.2015.77.
- [15] Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency [J]. Lancet, 2008, 371(9606): 64-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60073-2.
- [16] Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation [J]. Pediatrics, 2004, 114(1):297-316.
- [17] Newman J. Re: Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation) - Summary. Paediatr Child Health 2007;12(5):401-7 [J]. Paediatr Child Health, 2007, 12(7):613.
- [18] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 7 版,北京:人民卫生出版社,2005.
- [19] Francis RO, Jhang JS, Pham HP, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in transfusion medicine: the unknown risks [J]. Vox Sang, 2013, 105(4):271-282. DOI: 10.1111/vox.12068.

(收稿日期:2017-03-13)

(本文编辑:江澜)