

# 福州地区新生儿 G6PD 缺乏症与病理性黄疸关系的临床分析

福建医科大学附属福州市第一医院新生儿科 (福州 350004) 刘 凡 严 争 陈 俊 郑丽芬

**【摘 要】 目的** 了解福州地区新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 缺乏症的发生率, 分析 G6PD 缺乏症与基因突变类型、病理性黄疸的关系以期实现新生儿黄疸的早期干预。**方法** 选取本院 2017 年 7 月至 2018 年 7 月收治的 4 000 例新生儿进行 G6PD 缺乏症筛查, 结果分为 G6PD 正常组和缺乏组, 对两组黄疸指数监测情况进行分析; 此外, 对 G6PD 正常组中明确病理性黄疸的婴儿和 G6PD 缺乏组新生儿行 G6PD 缺乏症基因检测。**结果** 本地区新生儿 G6PD 缺乏症筛查发生率 1.41% (58/4 100), 其中, 男婴发生率 2.06% (47/2 286), 女婴发生率 0.61% (11/1 814); G6PD 正常新生儿病理性黄疸发生率 8.31% (336/4 042), G6PD 缺乏症新生儿病理性黄疸发生率 36.21% (21/58)。对 394 例目标患儿 (G6PD 正常病理性黄疸 336 例, 缺乏症 58 例) 进行 G6PD 基因检测, 其中正常组突变发生率 2.68% (9/336), 缺乏患儿发生率 91.38% (53/58)。**结论** G6PD 缺乏症是新生儿病理性黄疸发生的重要原因, 开展新生儿 G6PD 筛查及 G6PD 缺乏症基因检测, 对新生儿病理性黄疸的早期诊疗具有十分重要的意义。

**【关键词】** 福州地区; 新生儿; G6PD 缺乏症; 基因突变; 病理性黄疸

**【中图分类号】** R722.17 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2018)06-0039-03

病理性黄疸常见于新生儿, 主要病因为其体内胆红素代谢异常, 排泄受阻。新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 活性改变是导致高胆红素血症的主要病因<sup>[1]</sup>。G6PD 缺乏症是一类常见于新生儿的遗传性红细胞酶病, 北方地区发病率相对较低, 我国长江以南各省市、地区却是 G6PD 高发区, 呈现出“南高北低”的趋势<sup>[2]</sup>。尚未见到福州地区新生儿 G6PD 缺乏症发病率及与病理性黄疸关系的相关报道。本文报告我院 4 100 名新生儿足跟血 G6PD 缺乏症筛查情况, 对 G6PD 筛查阳性及所有病理性黄疸新生儿检测 G6PD 缺乏症基因, 旨在了解本地区新生儿 G6PD 缺乏症与病理性黄疸的关系。

## 1 对象与方法

**1.1 对象:** 2017 年 7 月至 2018 年 7 月本院分娩的 4 100 例新生儿 (男婴 2 286 例, 女婴 1 814 例), 其中新生儿父母 95% 来自福州市区或辖区县市。本

研究项目经院伦理委员会的批准, 并获得新生儿法定监护人签署的知情同意书。

**1.2 方法:** 1) 新生儿 G6PD 缺乏症筛查方法: 采用试纸片法初筛, 入组的新生儿均采集足跟末梢血滴于筛查滤纸, 形成 3 个血斑自然晾干后装入洁净自封袋, 保存于 4~8 ℃ 冰箱, 用于 G6PD 缺乏症筛查。并于 3 d 内送至中心实验室开展相关指标检测。2) 新生儿黄疸指数测定方法: 采用专用仪器经皮检测出生后 24 h 内、48 h 内以及 72 h 内新生儿的黄疸指数, 当黄疸指数分别为 >6 mg/dL, >9 mg/dL 和 >12 mg/dL 时判定为黄疸。3) 新生儿 G6PD 缺乏症基因检测方法: 抽取外周血 2 mL, 置于 EDTA-K2 抗凝管。采用 DNA 提取试剂盒 (天根生物技术有限公司) 提取全血 DNA, 将提取的 DNA 进行 PCR 扩增、纯化, 应用 Sanger 测序法对 8 个已知的常见 G6PD 突变位点进行突变类型鉴定。**1.3 统计学分析:** 采用 SPSS 17.0 统计软件对相

关数据进行统计学分析。组间资料比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 新生儿 G6PD 筛查:** 新生儿 G6PD 缺乏症总发生率为 1.41% (58/4 100), 其中男婴发生率占 2.06% (47/2 286), 女婴发生率占 0.61% (11/1 814)。经统计学分析结果可见, 新生儿 G6PD 缺乏症中男婴发病率显著高于女婴 ( $\chi^2 = 15.239$ ,  $P = 0.000$ , 表 1)。

表 1 新生儿 G6PD 筛查结果 [例 (%)]

组别	例数	G6PD 正常	G6PD 缺乏
男婴组	2 286	2 239 (97.94%)	47 (2.06%)
女婴组	1 814	1 803 (99.39%)	11 (0.61%)

**2.2 G6PD 正常和缺乏的新生儿病理性黄疸发生率比较:** 新生儿 G6PD 筛查后, 对正常组和缺乏组经皮检测的黄疸指数结果为: 1) 正常组: 病理性黄疸总发生率 8.31% (336/4 042), 其中, 男婴发生率 7.99% (179/2 239), 女婴发生率 8.71% (157/1 803), 两组间比较的差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.66$ ,  $P = 0.414$ )。2) 缺乏组: 病理性黄疸总发生率 36.21% (21/58), 其中, 男婴发生率 42.55% (20/47), 女婴发生率 9.09% (1/11), 男婴病理性黄疸发生率显著高于女婴 ( $\chi^2 = 4.321$ ,  $P = 0.038$ )。

**2.3 新生儿 G6PD 缺乏症基因检测:** 对 G6PD 筛查正常的病理性黄疸新生儿 336 例与 G6PD 缺乏的新生儿 58 例, 共 394 例行 G6PD 缺乏症基因检测, 共设 8 个基因位点: A95G、G392T、G487A、G871A、C1004A、C1024T、G1376T、G1388A。G6PD 筛查正常的病理性黄疸新生儿有 9 例 (2.68%) 基因突变; G6PD 缺乏的新生儿有 53 例 (91.38%) 基因突变类型见表 2。

表 2 62 例病理性黄疸新生儿基因突变类型

基因型	例数	占比/%	
		男	女
G1376T	31	41.94 (26/62)	8.33 (5/62)
G1388A	15	20.97 (13/62)	8.33 (2/62)
A95G	6	9.68 (6/62)	0
C1024T	4	4.76 (3/62)	1.61 (1/62)
G871A	3	4.76 (3/62)	0
G487A	1	1.61 (1/62)	0
C1004A	1	1.61 (1/62)	0
G392T	1	1.61 (1/62)	0
总数	62	54 (87.10)	8 (12.90)

## 3 讨论

G6PD 缺乏症俗称蚕豆病, 主要是由于基因突变导致酶缺乏而引起的溶血性疾病, 是最常见的遗传性酶缺乏病之一, 遗传方式呈 X 连锁不完全显性遗传。G6PD 缺乏症可能导致患儿呈现多样化的临床表现, 诸如新生儿黄疸、蚕豆病、药物或感染诱发的溶血以及少数慢性非球形细胞溶血性贫血等<sup>[3]</sup>。安家嘉<sup>[4]</sup>研究表明, 广西北海 G6PD 缺乏新生儿有 34.20% 表现为病理性黄疸, 提示, G6PD 缺乏是引起该地区新生儿病理性黄疸的主要原因之一。临床上, 新生儿黄疸程度重则易引起核黄疸, 阻碍智力发育, 同时可能造成脑损伤甚至死亡的风险<sup>[5]</sup>。G6PD 缺乏新生儿出现黄疸的时间通常在出生后 2~3 d, 而出生时却无特殊的临床表现, 进而加大了鉴别病理性黄疸与生理性黄疸的难度; 新生儿出现黄疸后切不可掉以轻心, 应密切观察患儿病情变化。由于 G6PD 缺乏而引起的黄疸进展迅速, 高胆红素血症发病早、发病率高、程度重, 尽早明确病因至关重要<sup>[6]</sup>。本研究中, G6PD 缺乏的新生儿病理性黄疸的发病率显著高于 G6PD 正常新生儿 ( $\chi^2 = 55.969$ ,  $P = 0.000$ ), 虽然 G6PD 缺乏与否与病理性黄疸具有一定的相关性, 但由于入组样本数量有限, 筛查出的 G6PD 缺乏症新生儿病例较少, 明确新生儿 G6PD 缺乏症与病理性黄疸之间的关系仍需扩大样本量作进一步分析。

不同地域 G6PD 缺乏症发病率有所差异, 但基本呈现“南多北少”的分布。本文新生儿 G6PD 缺乏症筛查结果显示, 福州地区新生儿 G6PD 缺乏症总发生率为 1.41%, 其中男婴发生率 2.06%, 女婴发生率 0.61%, 男女发病率高达 3.38 : 1, 男婴发生率显著高于女婴 ( $\chi^2 = 15.239$ ,  $P = 0.000$ ), 这符合 G6PD 缺乏的发病特点, 与既往文献报道的一致<sup>[7]</sup>。

G6PD 基因位于染色体 Xq28, 该位点突变是 G6PD 缺乏症的主要病因, 故 G6PD 缺乏症是一种伴性 X 染色体不完全显性遗传病。根据此类疾病的遗传模式, 男性半合子与女性纯合子新生儿临床症状明显, 均表现为 G6PD 显著缺乏, 进而导致严重临床类型的出现; 而女性杂合子在临床表现上有异于纯合子, 其大多数临床表现并无异常, 但缺陷基因可遗传至下一代, 故无临床症状的女性杂合子需利用基因检测技术以明确诊断。既往文献已鉴定中国人群至少存在 31 种点突变<sup>[8]</sup>, 其中 G1388A、G1376T、A95G、C1024T、G871A 等位点为中国

南方人群中最常见的 G6PD 基因突变类型<sup>[9-10]</sup>。本研究检出的位点包括常见的 8 种类型,但由于入组样本数量不足,福州地区 G6PD 基因突变类型检出率有限,其构成比仍需在后续研究中进一步完善。此外,本研究有 7 例病理性黄疸女婴 G6PD 缺乏症筛查结果未见异常,但是基因检测发现该患儿 G6PD 存在 G1376T、G871A 位点突变,可见新生儿试纸片初筛方法还存在一定缺陷,其对女性杂合子进行筛查的局限性较大,检出率不高而可能使少数女婴漏诊。因此,开展 G6PD 缺乏症基因检测有助于提高筛查率,可作为试纸片筛查方法的很好补充。此外,初步研究发现的福州地区新生儿 G6PD 缺乏症发病率低于广东、广西和海南等地区<sup>[11-13]</sup>,但仍具有相当的发病率。这种地区间发病差异的探讨值得进行。

总之,应加强新生儿 G6PD 缺乏症筛查的宣传力度,常规进行 G6PD 检测,必要时进行 G6PD 基因检测,以尽早明确黄疸病因,指导临床采取干预措施以避免并发症。这有助于提高 G6PD 缺乏新生儿的总体预后与人口素质。

### 参考文献

- [1] 孙世兰,黄为民,陈红武,等.新生儿病理性黄疸治疗状况相关因素分析[J].河北医学,2015,21(9):1488-1492.
- [2] 王艳宁,赵敏芳,吴曙粤,等.新生儿黄疸与 G6PD 基因突变关系的研究进展[J].吉林医学,2015,36(1):105-107.
- [3] 钟永红,吴聪海,陈桂兰,等.粤北地区新生儿 G6PD 缺乏症与病理性黄疸的相关性分析[J].中国优生与遗传杂志,2016,24(7):73-74.
- [4] 安家嘉.北海市新生儿 G6PD 缺乏症与病理性黄疸的相关性调查[J].西南国防医药,2014,24(6):691-693.
- [5] Julio M, Ana C, Pere M, et al. The impact of next-generation sequencing technology on preimplantation genetic diagnosis and screening [J]. Fertility and Sterility, 2013, 99(4): 1054-1061.
- [6] 李雅丹,吴琳琳,夏敏,等.新生儿高胆红素血症葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因检测及临床意义[J].中国妇幼保健,2016,31(19):3961-3963.
- [7] 沈玉燕,黎剑,肖刚.怀化市 266408 例新生儿 G6PD 缺乏症筛查结果分析[J].中国优生与遗传杂志,2017,25(7):86,98.
- [8] Yan J B, Xu H P, 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.
- [9] 徐芸,罗建明.我国 G6PD 缺乏症基因突变的研究现状[J].中国小儿血液与肿瘤杂志 2009, 14(3): 143-145.
- [10] 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]. 2006, 91(10): 1321-1328.
- [11] 龙健灵,董福昌,石思,等.广东地区 G6PD 缺乏症的临床流行病学调查[J].齐齐哈尔医学院学报,2015,36(16):2428-2429.
- [12] 林彩娟,罗超,李旺,等.2014 年广西地区新生儿 G6PD 筛查及确诊情况分析[J].中国妇幼保健,2015,30(31):5361-5363.
- [13] 赵振东,王洁,温英梅,等.2007—2010 年海南省新生儿 G6PD 缺乏症筛查结果分析[J].中国妇幼保健,2013,33(28):5493-5494.