

• 论 著 •

云南省部分县/市新生儿 G6PD 缺乏症筛查结果及阳性临界值分析

王 琼, 齐志业, 赵小龙, 张彩营, 段 江, 梁 琨[△]

(昆明医科大学第一附属医院新生儿遗传代谢病筛查中心, 云南昆明 650032)

摘要:目的 回顾性分析昆明医科大学第一附属医院新生儿遗传代谢病筛查中心 6 年来葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症筛查结果, 同时对其筛查阳性临界值进行探讨。方法 采用荧光分析法, 对新生儿 G6PD 水平进行筛查检测, 用 G6PD/6PGD 定量比值法对筛查阳性患儿进行确诊, 采用受试者工作特征曲线确认筛查阳性临界值。结果 2013—2018 年, 共筛查 155 880 例 G6PD 标本(男性 81 390 例, 女性 74 490 例), 筛查率为 16.74%。确诊患儿 1 187 例(男性 1 063 例, 女性 124 例), G6PD 缺乏症的发病率为 0.76%(男性 1.31%, 女性 0.16%), 男性、女性发病率比较, 差异有统计学意义($\chi^2=349.71, P<0.001$)。男性、女性的 G6PD 缺乏症筛查阳性临界值分别为 2.25、2.45 U/gHb。结论 该中心的 G6PD 缺乏症筛查率较低, 后续要加强宣传进一步提高筛查率。确定适宜的筛查阳性临界值能够最大限度地避免假阳性结果和漏筛情况的发生。

关键词: 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症; 新生儿疾病筛查; 临界值; 荧光法

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.09.015 **中图法分类号:**R772.11;R446.1

文章编号:1673-4130(2020)09-1086-04

文献标识码:A

Analysis of screening results and positive cut off value of neonatal glucose-6-dehydrogenase deficiency in some states/cities of Yunnan Province

WANG Qiong, QI Zhiye, ZHAO Xiaolong, ZHANG Caiying, DUAN Jiang, LIANG Kun[△]

(Screening Center for Neonatal Genetic and Metabolic Diseases, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

Abstract: Objective Retrospective analysis of 6 years of Screening Center for Neonatal Genetic and Metabolic diseases, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University for glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) screening results, and discuss the cut off value of screening. **Methods** The level of G6PD was detected by fluorescence analysis, the positive children were diagnosed by quantitative ratio of G6PD/6PGD, and ROC curve method was used to confirm the cut off value of screening. **Results** From 2013 to 2018, a total of 155 880 G6PD specimens were screened (81 390 males and 74 490 females), screening rate was 16.74%. There were 1 187 confirmed children (1 063 males and 124 females), and the incidence rate of G6PD deficiency was 0.76% (1.31% for males and 0.16% for females), the difference between male and female incidence was statistically significant ($\chi^2=349.71, P<0.001$). The cut off value of screening for G6PD deficiency in male and female was 2.25 U/gHb and 2.45 U/gHb, respectively. **Conclusion** The screening rate of G6PD deficiency in the center is relatively low, and the follow-up publicity should be strengthened to further improve the screening rate. To determine the appropriate positive cut off value of screening can avoid the occurrence of false positive results and missed screening to the greatest extent.

Key words: glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency; neonatal disease screening; cut off value; fluorescence analysis

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症是一种 X-连锁不完全显性遗传的红细胞酶缺陷病, 由于红细胞膜的 G6PD 缺陷, 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, 在全球分布广泛^[1-2]。

因为某些诱因(如进食蚕豆、氧化性药物、感染等)使红细胞大量破坏, 临床表现为急性溶血性贫血和由此导致的高胆红素血症, 严重者可致胆红素脑病, 造成不可逆的脑损伤和智力发育落后^[3-4]。G6PD 缺乏症在我国华南、西南地区也是一种高发遗传病^[5-9], 而目

作者简介: 王琼, 女, 主管技师, 主要从事新生儿遗传代谢病实验室检测研究。 [△] 通信作者, E-mail: kunliang_cn@126.com。

本文引用格式: 王琼, 齐志业, 赵小龙, 等. 云南省部分县/市新生儿 G6PD 缺乏症筛查结果及阳性临界值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(9): 1086-1088.

前针对 G6PD 缺乏症没有任何有效的治疗措施,只能预防和对症处理,所以,开展新生儿 G6PD 缺乏症筛查能对患儿进行最有效的早诊断、早干预,避免不良后果的发生^[10]。现将昆明医科大学第一附属医院新生儿遗传代谢病筛查中心 2013—2018 年的 G6PD 缺乏症筛查结果进行总结分析,并对目前实验室筛查阳性临界值进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2013 年 1 月至 2018 年 12 月在云南省大理州、楚雄州、保山市、腾冲市、德宏州、临沧州部分县/市及昆明医科大学第一附属医院出生的新生儿,经过监护人知情同意选择做 G6PD 缺乏症筛查检测,共计 155 880 例,其中男性 81 390 例,女性 74 490 例。

1.2 标本采集 新生儿出生 3 d 后,最迟 20 d 内,按照标准操作程序采集足跟血,制成滤纸干血片,4℃密封保存,并在 5 个工作日内冷链递送至昆明医科大学第一附属医院新生儿遗传代谢病筛查中心进行检测。

1.3 实验室检测 标本到达实验室后 5 个工作日内完成检测,采用荧光分析法进行 G6PD 酶活性检测,按照试剂说明书进行操作,试剂为芬兰 Wallic 公司的 PE 新生儿 G6PD 检测试剂盒,实验仪器为 VICTOR2-1420 型时间分辨荧光免疫分析仪、DELFI 自动振荡器。按照说明书推荐暂定阳性临界值为 2.20 U/gHb。

1.4 疾病的确诊 G6PD 酶活性初筛值 ≤ 2.20 U/gHb 视为筛查阳性,召回抽取静脉血,用 G6PD/6PGD 定量比值法进行确诊,试剂为广州米基医疗器械有限公司改良硝基四氮唑蓝 G6PD/6PGD 定量比值法试剂盒,实验仪器为奥林巴斯 AU2700 全自动生化分析仪,参考范围为 1.0~2.3, <1.0 者判断为 G6PD 缺乏症。

1.5 统计学处理 筛查数据采用 SPSS23.0 软件进行统计分析,计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。筛查阳性临界值采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 进行确认。

2 结果

2.1 筛查数据分析 2013—2018 年,本筛查中心共筛查 155 880 例标本,其中男性 81 390 例,女性 74 490 例,筛查率为 16.74%,筛查率较低,各年度筛查情况见表 1。确诊患儿 1 187 例,其中男性 1 063 例,女性 124 例,发病率分别为 1.31% 和 0.16%,男性、女性发病率比较,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 349.71$, $P < 0.001$),见表 2。男性的初筛阳性率 (2.19%)、筛查阳性率 (1.67%) 都明显高于女性 (0.95%、0.18%);2013、2014 年阳性预测值未达到 80.00%,说明当时存在很多假阳性,提高标本质量后阳性预测值呈逐年升高趋势,最高的是 2017 年,达到了 97.68%,所以总体阳性预测值为 85.02%;2015—2018 年初筛阳性召回率均大于 90.00%,总体初筛阳性召回率为 89.68%。155 880 例标本的 G6PD 水平测定结果制成频数表,结果呈正态分布,见表 3。对 155 880 例标本 G6PD 水平测定结果进行统计学分析,男性和女性的 1.0% 百分位数值分别为 1.20 U/gHb, 2.10 U/gHb,各项指标见表 4。

2.2 G6PD 缺乏症筛查阳性临界值的确立 对所有男性和女性 G6PD 检测水平分别进行 ROC 曲线的绘制,以 ROC 曲线下面积 (AUC) 所对应的 G6PD 水平为临界值,见图 1。男性和女性 AUC 分别为 0.963 和 0.989,其所对应的男性和女性 G6PD 水平的临界值分别为 2.25、2.45 U/gHb。如果采用新确定的临界值,将新增加男性筛查阳性 12 例,女性筛查阳性 206 例。

表 1 云南省部分县/市新生儿 G6PD 缺乏症筛查情况表

年份(年)	活产数(n)	筛查数(n)	筛查率(%)
2013	156 698	18 755	11.97
2014	158 686	24 522	15.45
2015	143 918	24 547	17.06
2016	152 716	29 289	19.18
2017	164 032	30 533	18.61
2018	155 250	28 234	18.19
合计	931 300	155 880	16.74

表 2 云南省部分县/市新生儿 G6PD 缺乏症筛查阳性召回、确诊情况

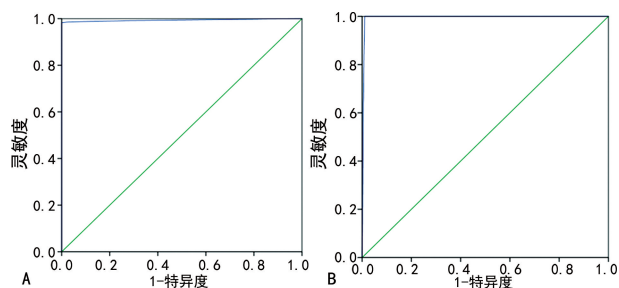
年份(年)	筛查数(n)		初筛阳性数(n)		初筛阳性率(%)		初筛阳性召回数(n)	初筛阳性召回率(%)	筛查阳性率(%)		阳性预测值(%)	确诊数(n)		发病率(%)	
	男	女	男	女	男	女			男	女		男	女		
2013	10 057	8 698	453	311	4.51	3.59	663	86.78	0.86	0.08	49.69	45	2	0.45	0.03
2014	12 821	11 701	364	187	2.89	1.62	492	89.29	3.54	0.23	73.78	242	21	1.89	0.18
2015	12 793	11 754	279	87	2.15	0.73	334	91.25	2.31	0.26	92.35	273	29	2.14	0.25
2016	15 168	14 121	233	41	1.53	0.29	256	93.43	1.11	0.38	95.62	162	53	1.07	0.38
2017	15 877	14 656	254	36	1.61	0.25	262	90.34	1.24	0.06	97.68	192	11	1.21	0.08
2018	14 674	13 560	170	38	1.06	0.26	193	92.78	1.10	0.05	92.83	149	8	1.02	0.06
合计	81 390	74 490	1 753	700	2.19	0.95	2 200	89.68	1.67	0.18	85.02	1 063	124	1.31	0.16

表 3 男性和女性 G6PD 水平分布

G6PD 水平(U/gHb)	男性(n=81 390)			女性(n=74 490)		
	频数(n)	百分比(%)	累计百分比(%)	频数(n)	百分比(%)	累计百分比(%)
0~<1.00	526	0.65	0.65	168	0.23	0.23
1.00~<2.00	1 158	1.42	2.07	452	0.61	0.83
2.00~<2.20	240	0.29	2.36	165	0.22	1.05
2.20~<4.20	11 916	14.64	17.00	11 219	15.06	16.11
4.20~<6.20	51 139	62.83	79.84	46 632	62.60	78.72
6.20~<8.20	16 069	19.74	99.58	15 542	20.86	99.58
≥8.20	342	0.42	100.00	312	0.42	100.00

表 4 男性与女性 G6PD 水平统计指标(U/gHb)

统计学指标	男(n=81 390)	女(n=74 490)
平均值	5.17	5.24
中位数	5.30	5.30
最小值	0.10	0.10
最大值	190.00	18.80
10.0%百分位数值	3.70	3.80
5.0%百分位数值	3.10	3.30
1.0%百分位数值	1.20	2.10
0.5%百分位数值	0.90	1.50



注:A 表示男性;B 表示女性。

图 1 男性、女性 G6PD 缺乏症筛查 ROC 曲线

3 讨 论

G6PD 缺乏症患者主要分布于东南亚、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^[11],在我国的发病率呈南高北低的趋势,只可预防并对症处理,不能根治,这是目前对该疾病的认识^[10],因此,将 G6PD 缺乏症列入新生儿疾病筛查,预防 G6PD 缺乏症导致的新生儿高胆红素脑病及严重溶血性贫血等并发症,尤其是在高发地区显得尤为重要。

2013—2018 年,本筛查中心共筛查 155 880 例标本,筛查率较低,只有 16.74%,原因是本筛查中心辖区范围内的大多数单位缺乏足够的基层工作人力对大众进行健康教育宣传,老百姓对此疾病的认识不到位,同时地处云南的偏远地区,初筛阳性患儿召回确诊困难,虽然通过努力初筛阳性召回率能达到 89.68%,阳性预测值也在逐年提高,但大家工作积极

性不高。云南本属 G6PD 缺乏症的高发区,姚莉琴等^[6]研究报道,其发病率高达 9.7%,样本仅来源于云南省的西双版纳州、玉溪新平县、德宏州,地域相对集中。本研究 G6PD 缺乏症总发病率为 0.76%(1 187/155 880),男性、女性发病率分别为 1.31%、0.16%,样本来源于云南省的大理州、楚雄州、保山市、腾冲市、德宏州、临沧州、昆明市 7 个州/市的部分县/市标本,与文献报道不同,考虑是由于地域上的差别导致发病率不同;同时,筛查率低,意味着还有很多患儿未检出。希望在后续的工作中能改进工作的方式方法,加大宣传力度,进一步提高筛查率,检出更多的患儿,再行计算是否会有发病率的变化。另外男性、女性发病率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 349.71, P < 0.001$),充分证实 G6PD 缺乏症这种 X-连锁遗传病的特点,男性多于女性。

筛查不等于确诊,筛查实验室要根据自身情况确定适合实验室的阳性临界值,尽量避免假阳性和漏筛情况的发生。如果单纯用 1.0%百分位数值来确定阳性临界值,男性 1.20 U/gHb,女性 2.10 U/gHb,会漏诊 10 例患儿(男性 6 例,女性 4 例),而 ROC 曲线能把检测值的灵敏度和特异度平衡在一个最佳点,即阳性临界值^[12-13]。通过对 6 年的筛查数据进行统计,利用 ROC 曲线得出本筛查中心实验室的 G6PD 缺乏症男性、女性筛查阳性临界值分别为 2.25 U/gHb 和 2.45 U/gHb,之前一直采用的阳性临界值是试剂说明书推荐的 2.20 U/gHb,在以后的工作中将分别采用最新统计的男性、女性阳性临界值进行判断。由于筛查率较低,希望通过努力提高筛查率,能有更多的阳性数据参与统计,以期得到更加切合实际的数值。

4 结 论

该中心的 G6PD 缺乏症筛查率较低,后续要加强宣传进一步提高筛查率。确定适宜的筛查阳性临界值能够最大限度地避免假阳性结果和漏筛情况的发生。

- [2] 梁运来, 谢旭林, 任煜培, 等. 甘胆酸在常见肝脏疾病中的应用[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(3): 387-391.
- [3] 赵蓉, 石亚玲, 江笑文, 等. 血清甘胆酸检测在肝脏疾病诊断中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(13): 1823-1825.
- [4] 李勃, 王汉敏. 血清甘胆酸检测在肝胆疾病诊断中的应用价值[J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(6): 364-365.
- [5] OKAZAKI S, WATANABE R. Better retention of abatacept is associated with high rheumatoid factor: a five-year follow-up study of patients with rheumatoid arthritis[J]. Tohoku J Exp Med, 2020, 250(3): 153-159.
- [6] 代丽怡, 巩丹丹, 赵金霞. 类风湿因子或抗环瓜氨酸化多肽抗体阳性银屑病关节炎患者的临床特点[J]. 北京大学学报(医学版), 2019, 51(6): 1008-1013.
- [7] 应佐华, 马晓峰. 类风湿因子水平在冠心病 PCI 治疗患者中的临床意义[J]. 中国临床研究, 2020, 33(1): 31-34.
- [8] XU L, WANG X, MA R, et al. False decrease of HBsAg S/CO values in serum with high-concentration rheumatoid factors[J]. Clin Biochem, 2013, 46(9): 799-804.
- [9] EMERSON J F, NGO G, EMERSON S S. Screening for interference in immunoassays[J]. Clin Chem, 2003, 49(7): 1163-1169.
- [10] KRAGSTRUP T W, VORUP-JENSEN T, DELEURAN B, et al. A simple set of validation steps identifies and removes false results in a sandwichenzyme-linked immunosorbent assay caused by anti-animal IgG antibodies in plasma from arthritis patients[J]. Springerplus, 2013, 2(1): 263.
- [11] DEFORGE L E, LOYET K M, DELAROSA D, et al. Evaluation of heterophilic antibody blocking agents in reducing false positive interference in immunoassays for IL-17AA, IL-17FF, and IL-17AF[J]. J Immunol Methods, 2010, 362(1/2): 71-81.
- [12] BARTELS E M, FALBE W I, LITTRUP A E, et al. Rheumatoid factor and its interference with cytokine measurements: problems and solutions [J]. Arthritis, 2011, 2011: 741071.
- [13] TODD D J, KNOWLTON N, AMATO M, et al. Erroneous augmentation of multiplex assay measurements in patients with rheumatoid arthritis due to heterophilic binding by serum rheumatoid factor[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(4): 894-903.
- [14] BARTELS E M, RIBEL-MADSEN S. Cytokine measurements and possible interference from heterophilic antibodies—problems and solutions experienced with rheumatoid factor[J]. Methods, 2013, 61(1): 18-22.
- [15] 陈金超, 刘涤瑕, 王丽, 等. 免疫学检测方法中的干扰与对策[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(21): 2575-2576.
- [16] TRELA M, PERERA S, SHEERAN T, et al. Citrullination facilitates cross-reactivity of rheumatoid factor with non-IgG1 Fc epitopes in rheumatoid arthritis[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 12068.

(收稿日期: 2019-09-20 修回日期: 2020-03-03)

(上接第 1088 页)

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.
- [2] CAPPELLINI M D, FIORELLI G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency[J]. Lancet, 2008, 371(9606): 64-74.
- [3] OLUSANYA B O, OSIBANJO F B, MABOGUNJE C A, et al. The burden and management of neonatal jaundice in Nigeria: a scoping review of the literature[J]. Niger J Clin Pract, 2016, 19(1): 1-16.
- [4] 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.
- [5] 张钰, 欧明才, 胡琦, 等. 四川省新生儿 G6PD 缺乏症筛查临界值的探讨[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(3): 337-341.
- [6] 姚莉琴, 邹团标, 全星, 等. 云南省不同地区傣族儿童 G6PD 缺乏症调查[J]. 中国热带医学, 2013, 13(1): 50-52.
- [7] FU C Y, LUO S Y, LI Q F, 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(8): 833-836.
- [8] 沈玉燕, 黎剑, 肖刚. 怀化市 266 408 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): 86-87.
- [9] 唐芳, 黄永兰, 蒋翔, 等. 广州市葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的新生儿筛查及确诊评估[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(5): 359-363.
- [10] 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. 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.
- [11] 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, 13-18.
- [12] LAOUINI N, SAHLI C A, JOUINI L A, et al. Determination of glucose-6-phosphate dehydrogenase cut-off values in a Tunisian population[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(8): 1193-1201.
- [13] MIAO J K, CHEN Q X, BAO L M, et al. Determination of optimal cut off value to accurately identify glucose-6-phosphatedehydrogenase-deficient heterozygous female neonates[J]. Clin Chim Acta, 2013, 424(23): 131-135.

(收稿日期: 2019-10-15 修回日期: 2020-02-11)