

• 论 著 •

深圳地区婚检人群葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症基因突变检测分析*

何 英¹, 陈雄豪², 凌利芬¹, 王 琼¹, 林广城³, 张银辉^{1△}

(1. 中山大学附属第八医院检验医学部, 广东深圳 518033; 2. 深圳市福田区妇幼保健院检验科, 广东深圳 518026; 3. 深圳市龙岗区第七人民医院检验科, 广东深圳 518114)

摘 要:目的 了解深圳地区育龄人群葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症发生率及常见基因突变类型, 为优生优育遗传性疾病筛查、诊断及预防提供实验依据。方法 应用定量 G6PD 酶活性检测方法对深圳婚检人群进行筛查, 采用 PCR 导流杂交法对酶活性筛查阳性人群及随机选择的酶活性筛查阴性女性进行基因突变检测。统计分析 G6PD 缺乏症发生率及各种基因突变频率, 比较两种检测方法在女性中的检测效果。结果 共筛查 24 190 例婚检人群, 571 例酶活性检测阳性, G6PD 缺乏症总体检出率为 2.36%, 其中男 347 例, 有 332 例(95.68%)检出基因突变, 女 224 例, 有 215 例(95.98%)检出基因突变。酶活性筛查阳性人群共检出 11 种基因突变类型, 55 种基因型。最常见 3 种基因突变类型为 c.1388 G>A、c.1376 G>T 和 c.95 A>G, 合计占比约 70.40%, 其次为 c.392 G>T(5.95%), c.871 G>A(5.95%)和 c.1024 C>T(4.73%); c.1311 C>T 多态性位点突变比例为 11.38%。随机选择的 428 例酶活性正常女性, 96 例(22.43%)检出基因突变, 其中 78 例为 c.1311 C>T 多态性位点突变, 18 例为致病性位点突变, 致病性突变基因检出率为 4.20%。与基因突变检测相比, 酶活性检测对女性人群漏检率达 68.63%。结论 深圳地区育龄人群常见 G6PD 基因突变类型为 c.1388 G>A、c.1376 G>T、c.95 A>G。表型检测和分子检测相结合的筛查、确诊方式有助于女性婚检人群 G6PD 缺乏症婚前遗传咨询。

关键词: 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症; 发生率; 基因突变; 婚检人群

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.11.017

中图法分类号:R394.3

文章编号:1673-4130(2020)11-1352-05

文献标识码:A

Detection and analysis of gene mutation of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in premarital population in Shenzhen*

HE Ying¹, CHEN Xionghao², LING Lifan¹, WANG Qiong¹, LIN Guangcheng³, ZHANG Yinhuai^{1△}

(1. Department of Laboratory Medicine, the Eighth Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen, Guangdong 518033, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Women and Children's Healthcare Hospital of Futian District, Shenzhen, Guangdong 518026, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the Seventh People's Hospital of Longgang District, Shenzhen, Guangdong 518114, China)

Abstract: Objective To investigate the prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency and the types of common gene mutations in the population of childbearing age in Shenzhen, and to provide experimental basis for screening, diagnosis and prevention of genetic diseases of eugenics and eugenics. **Methods** Quantitative G6PD enzyme activity test was used to screen the married people in Shenzhen. PCR guided hybridization was used to detect gene mutation in the positive group and the randomly selected negative group. The incidence of G6PD deficiency and the frequency of gene mutation were analyzed. The results of the two methods in female population were compared. **Results** A total of 24 190 premarital people were screened, 571 of whom were positive for enzyme activity. The total physical examination rate of G6PD deficiency was 2.36%. A total of 347 of them were male, 332 (95.68%) were gene mutations, 224 of them were female, 215 (95.98%) were gene mutations. There were 11 gene mutation types and 55 gene types in the positive popula-

* 基金项目: 深圳市科技计划项目(JCYJ20160428175336440); 深圳市福田区卫生公益科研项目(FTWS20160011)。

作者简介: 何英, 女, 主任技师, 主要从事临床免疫和分子生物学方面的研究。△ 通信作者, E-mail: llxd6666@126.com。

本文引用格式: 何英, 陈雄豪, 凌利芬, 等. 深圳地区婚检人群葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症基因突变检测分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(11): 1352-1356.

tion. The most common three types of gene mutations were c. 1388 G>A, c. 1376 G>T and c. 95 A>G, accounting for 70.40% of the total, followed by c. 392 G>T (5.95%), c. 871 G>A (5.95%) and c. 1024 C>T (4.73%), and c. 1311 C>T polymorphism mutation was 11.38%. Among the 428 randomly selected women with normal enzyme activity, 96 (22.43%) had gene mutations, 78 had c. 1311 C>T polymorphism and 18 had pathogenic site mutation, and the detection rate of pathogenic mutation gene was 4.20%. Compared with gene mutation detection, the rate of missing detection of enzyme activity in female population was 68.63%.

Conclusion The most common G6PD gene mutations in the population of childbearing age in Shenzhen are c. 1388 G>A, c. 1376 G>T, c. 95 A>G. The combination of phenotype test and molecular test is helpful for the pre marital genetic consultation of G6PD deficiency in female premarital population.

Key words: glucose-6-phosphate hydrogenase deficiency; incidence; gene mutation; population for premarital check-up

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症是世界范围内最常见的一种遗传性酶缺乏病,全球患者约有4亿例,我国亦为G6PD缺乏症的高发地区之一,特别是长江以南的广东、广西、海南、云南及四川等地区人群患病率高^[1-3]。G6PD缺乏症属典型的X连锁不完全显性遗传红细胞酶缺陷疾病,G6PD基因位于染色体Xq28,由13个外显子和12个内含子组成,参与515种氨基酸编码,基因突变导致的氨基酸取代可引发蛋白变异,从而导致不同程度的酶活性水平改变,使红细胞抗氧化应急、损伤能力减弱或破坏^[1]。世界各地已鉴定出200多种G6PD基因型突变,中国人群中发现的突变类型约35种,常见致病性变异有9种,占总变异的90.00%以上^[2-4]。

虽然大多数G6PD缺乏症人群可能终生无临床症状,也不影响生活质量,但在外源性药物、食物及感染刺激下,可引发急性溶血,严重者未及时诊断、治疗可引起肝、肾、或心功能衰竭,威胁患者的生命^[1,5]。G6PD缺乏症是新生儿病理性黄疸的主要原因,严重者常并发胆红素脑病,进而导致新生儿智力迟钝和死亡^[1,3,6]。有研究发现,G6PD缺乏症育龄夫妇,近期待生育风险与远期相关疾病患病风险较健康群体高,给家庭造成精神和经济负担,也给优生优育带来挑战^[7]。对育龄夫妇进行婚前或孕前筛查,可让育龄夫妇提前知晓生育风险,更有针对性地进行孕期检查,提早对G6PD缺乏症可能导致的新生儿黄疸进行针对性干预,相较于新生儿筛查更为经济有效,更有临床意义。本研究通过对婚检人群进行酶活性及G6PD基因突变检测,分析基因突变检测在婚前筛查中的价值,为制订有效可行的人群G6PD缺乏症预防方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2017年10月至2018年9月24190例到深圳市某妇幼保健院进行婚前检查者纳入研究,男1295例,女1295例;平均(29.07±4.26)岁,均为汉族。定量酶活性检测异常人群进行基因检测,基因

检测阴性者进一步进行测序分析。在酶活性正常女性人群中,随机选取428例进行基因检测。

1.2 仪器与试剂 全自动生化分析仪(日立7600型,日本);基因扩增仪(GeneAmp PCR System 9700,美国);凯普医用核酸分子快速杂交仪(凯普生物科技股份有限公司,广东);基因测序仪(ABI 3500 DX,美国);G6PD定量检测试剂盒(速率法,广州科方生物科技股份有限公司,广州);G6PD缺乏症基因检测试剂盒(PCR+导流杂交法,凯普生物科技股份有限公司,广东);血液基因组DNA提取试剂盒(离心柱型,凯普生物科技股份有限公司,广东);扩增产物纯化试剂盒QiagenDyeEx 2.0 Spin Kit (Qiagen,美国);BigDye Terminator 测序试剂盒(ABI,美国)。

1.3 方法

1.3.1 G6PD酶活性检测 采用全自动生化仪、G6PD定量检测试剂盒(速率法)进行酶活性检测。采集静脉血2 mL于EDTA抗凝采血管中,离心后,取20 μL红细胞加入1 mL溶解液溶解2 min,样品中G6PD催化G6P生成6PD,同时将氧化型辅酶Ⅱ(NADP)变成还原型辅酶Ⅱ(NADPH),25 min内通过生化仪检测340 nm吸光度上升的速率,计算出标本G6PD酶活性。G6PD酶活性<1300 U/L判断为G6PD酶活性降低。

1.3.2 G6PD基因突变检测 将酶活性检测剩余全血标本存于-20℃冰箱备用。采用血液基因组DNA提取试剂盒(离心柱型)、G6PD基因检测试剂盒(PCR+导流杂交法)进行核酸提取、PCR扩增及导流杂交。用生物素标记的引物分别对G6PD基因突变区域进行特异度扩增,将扩增产物与固定在尼龙膜上的不同突变位点探针在导流杂交仪上进行导流杂交,然后通过化学显色对结果进行判读。严格按照试剂说明书进行操作和结果判读,正常样本为生物素点及所有正常探针处出现蓝紫色斑点;杂合突变为正常探针及对应的突变探针位点都出现蓝紫色斑点;纯合突变为突变探针出现蓝紫色斑点,而对应的正常探针位

点没有出现蓝紫色斑点。方法试剂盒可检测 G6PD 基因 6 个外显子上 14 个中国人常见基因突变位点, 分别为 c. 95 A>G、c. 392 G>T、c. 493 A>G、c. 487 G>A、c. 592 C>T、c. 1311 C>T、c. 1360 C>T、c. 1376 G>T、c. 1381 G>A、c. 871 G>A、c. 1004 C>A、c. 1024 C>T、c. 1387 C>T、c. 1388 G>A。

1.3.3 G6PD 基因测序 将要测序的样本抽提 DNA 后, 采用 5 对序列分析引物进行 2、5、6、9、11、12 外显子扩增, 扩增产物用 QiagenDyeEx 2.0 Spin 测序试剂盒进行纯化后, 进一步用 BigDye Terminator 测序试剂盒进行测序 PCR, 最后采用 ABI3500DX 测序仪进行分析。用 DNAMAN 进行序列比对, 确定测定的序列为目标外显子序列。共 21 个测序位点, 包括上述 14 个基因突变检测位点及 c. 383 T>C、c. 517 T>C、c. 519 C>T、c. 563 C>T、c. 1004 C>A 和 c. 1340 G>T。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件对数据进行处理分析。采用频数分析方法对各种变异位点出现的频率进行统计分析, 率的比较采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。女性人群漏检率通过筛查女性人群总数、酶活性筛查检出率以及致病性基因突变检出率进行计算。

2 结 果

2.1 酶活性检测结果 24 190 例婚检人群中 G6PD 酶活性检测阳性者共 571 例, G6PD 缺乏症总体检出率为 2.36% (571/24 190), 其中男性、女性酶活性筛查阳性人数分别为 347 例和 224 例, 检出率分别为 2.87% (347/12 095) 和 1.85% (224/12 095), 经 χ^2 检验, 男性人群 G6PD 缺乏症发生率明显高于女性人群, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.2 基因检测结果 347 例酶活性筛查阳性男性人群, 332 例检出基因突变, 突变检出率为 95.68%; 224 例酶活性筛查阳性女性, 215 例检出基因突变, 突变检出率为 95.98%; 共有 24 例 (男 15 例、女 9 例) 未检出试剂盒所包含的 14 种基因突变, 对本标本进一步测序分析发现 4 例男性存在基因突变, 分别为 c. 1388 G>A 突变 2 例, c. 1360 C>T 突变 1 例, c. 517 T>C 突变 1 例。

571 例酶活性检测阳性 G6PD 缺乏症人群, 共检出 10 种致病性基因突变和 1 种多态性位点, 鉴定出 55 种基因型。最常见 3 种基因突变为 c. 1388 G>A、c. 1376 G>T 和 c. 95 A>G, 合计占比为 70.40%, 其次为 c. 392 G>T、c. 871 G>A 和 c. 1024 C>T, 占比分别为 5.95%、5.95% 和 4.73%。酶活性筛查阳性人群中, 合计 65 例检测到 c. 1311 C>T 多态性位点, 比例为 11.38% (65/571), 其中 11 例仅检测到 c. 1311 C>T 突变, 未同时检测到致病性基因突变。40 例标本 (男

22 例, 女 18 例) 包含 c. 871 G>A 突变的人群, 均伴随着 c. 1311 C>T 多态性位点突变。各种基因突变比例详见表 1。

428 例酶活性筛查阴性女性, 96 例检出基因突变, 含杂合子突变 87 例, 纯合子突变 9 例, 基因突变检出率为 22.43%, 致病性基因突变检出率为 4.20% (18/428), 与致病性无关的多态性位点 c. 1311 C>T 突变 78 例, 比例为 18.22% (78/428)。共检测出 6 种基因突变类型, 致病性基因突变类型为 c. 1388 G>A、c. 1376 G>T 和 c. 95 A>G, 详见表 2。

表 1 571 例酶活性筛查阳性人群基因突变分布情况

突变类型	半合子 (n)	杂合子 (n)	纯合子 (n)	合计 (n)	构成比 (%)
c. 1388 G>A	126*	42	11	179	31.35
c. 1376 G>T	95	52	8	155	27.14
c. 95 A>G	49	18	1	68	11.91
c. 392 G>T	20	13	1	34	5.95
c. 1024 C>T	14	13	0	27	4.73
c. 1311 C>T	5	6	0	11	1.93
c. 592 C>T	0	3	0	3	0.52
c. 1360 C>T	3*	4	0	7	1.23
c. 871 G>A	21	12	1	34	5.95
c. 493 A>G	1	0	0	1	0.18
c. 1004 C>A	1	0	0	1	0.18
c. 517 T>G	1*	0	0	1	0.18
双重	0	30	0	30	5.25
未知	11	9	0	20	3.50
合计	347	202	22	571	100.00

注: * 共 4 例测序结果, 其中 2 例 c. 1388 G>A、1 例 c. 1360 C>T、1 例 c. 517 T>G 突变为测序结果。

表 2 428 例酶活性筛查阴性女性基因突变分布

突变类型	纯合子(n)	杂合子(n)	合计(n)	构成比(%)
c. 1388 G>A	1	8*	9	2.10
c. 95 A>G	0	3*	3	0.70
c. 1311 C>T	8	70	78	18.23
c. 1376G>T	0	4	4	0.94
c. 1024 C>T	0	1	1	0.23
c. 392G>T	0	1	1	0.23
未知	0	0	332	77.57
合计	9	87	428	100.00

注: * 5 例伴随 c. 1311 C>T 多态性位点突变, 其中 c. 1388 G>A 突变中 3 例, c. 95 A>G 突变中 2 例。

3 讨 论

广东省是 G6PD 缺乏症的高发区之一。本研究发现深圳婚检人群 G6PD 缺乏症检出率为 2.36%, 低于早前报道范围。近年报道邻近深圳的东莞、广州地

区 G6PD 缺乏症发生率分别为 4.08% 和 3.40%^[8-9]。虽然,影响 G6PD 缺乏症流行病学的因素很多,如纳入人群特点、检测方法等,但人口流动可明显影响 G6PD 缺乏症的分布^[1,10-11],深圳地区 G6PD 缺乏症检出率低可能与深圳人口来源特点密切相关^[1],G6PD 缺乏症在我国的分布具有明显的地域差异性,呈现南高北低的趋势^[5],深圳虽地处 G6PD 缺乏症高发区,但非广东地区外来人口越来越多,特别是低 G6PD 缺乏症省市人口的流入将明显影响筛查结果。G6PD 缺乏症为 X 染色体连锁遗传,且存在 X 染色体随机失活现象,因此,基于酶活性检测时男性检出率明显高于女性,本研究男性人群检出率为 2.87%,女性人群检出率为 1.85%,前者明显高于后者,差异有统计学意义($P < 0.05$),与其他研究报道相同^[1,5,9-11]。

研究显示,c.1388 G>A、c.1376 G>T 和 c.95 A>G 3 种基因突变类型在深圳人群中占据主导地位,其次依次为 c.392 G>T、c.871 G>A 和 c.1024 C>T,这种基因突变分布特点与广东省内外汉族人群相关研究结果一致^[3,4,8-9,12]。c.592 C>T、c.1360 C>T 和 c.517 T>G 突变较少在中国人群中报道^[13],本研究分别检出 3、7、1 例,表明深圳既具有中国人群 G6PD 基因突变的普遍代表性,又显示出特定的地域基因突变异质性。G6PD 突变大多为单碱基取代突变,从而导致氨基酸取代、蛋白质变异及酶活性水平改变^[1]。根据突变类型分类,本研究在酶活性筛查阳性人群共检测到 10 种突变类型和 1 种多态性位点突变,致病性突变以单碱基取代突变为主,比例为 91.24%,检测到多重致病性突变 30 例,共计 11 种多重突变基因型,与文献报道一致^[1,4,11-13]。数据分析发现,40 例染色体含 c.871 G>A 突变的人群,无论是男性还是女性,抑或单个碱基还是多重突变,均检测到多态性 c.1311 C>T 突变,c.871 G>A 和 c.1311 C>T 间的连锁不平衡现象在其他中国人群 G6PD 基因突变研究中也观察到^[8,14]。事实上,在亚洲人群以及欧洲人群中,也观察到 c.1311 C>T 与 c.871 G>A 或其他致病性突变的连锁不平衡现象^[15]。

位于 11 内含子的 c.1311 C>T 被认为是一种多态性的同义突变,不会导致氨基酸取代,在国内外各种族人群中普遍存在,无论 G6PD 缺乏人群,还是 G6PD 正常人群均可检测到 c.1311 C 突变的存在,但各种族人群检出率差异明显(13.00%~45.00%)^[16-18]。本研究中酶活性异常人群 c.1311 C>T 检出率为 11.30%,酶活性正常女性人群检出率为 18.23%。在 65 例酶活性异常且检出 c.1311 C>T 人群中,83.08%(54/65)检出致病性 G6PD 基因突变,但在 96 例检出基因突变的正常女性人群中,81.25%(78/96)仅检测到 c.1311 C>T 突变,暗示 1311 位点突变可

能是 G6PD 基因的一个多态性标志物,可独立于 G6PD 缺乏症存在^[17]。一般认为 c.1311 C>T 突变不会影响酶活性,但是,在酶活性筛查阳性人群中,观察到 11 例单纯 c.1311 C>T 突变,包括 5 例男性半合子,6 例女性杂合子,可能原因包括试剂盒基因覆盖不全、酶活性检测假阳性^[18]。研究发现,c.1311 C>T 复合 11 内含子 93T→C 突变在人群中常见,且可导致酶活性降低,机制尚未明确^[19-21]。

G6PD 缺乏症的 X 连锁不完全显性遗传方式导致女性杂合子总体 G6PD 酶活性具有极大异质性,可以表现正常、中度缺乏或显著缺乏,这种表型与基因型之间的明显不一致,使得基于酶活性的表型检测方法,对于筛查、确诊女性杂合子人群存在困难^[1-4]。本研究中 428 例酶活性检测正常女性,18 例检出致病性基因突变,比例为 4.20%,根据本研究女性人群基数以及酶活性筛查检出率和基因检测检出率评估,漏检率高达 68.63%。JIANG 等^[22]研究报道,78.50% 的女性杂合子人群 G6PD 酶活性正常;YAN 等^[23]研究评估女性杂合子人群采用酶活性检测法的漏检率为 40.70%。根据 G6PD 遗传特点,女性杂合子漏检率总体而言应在 50.00% 左右^[4],充分表明酶活性检测不足以用于女性杂合子诊断。G6PD 缺乏症育龄夫妇,近期生育风险与远期相关疾病患病风险较正常群体高,采用酶活性及基因检测相结合的检测方式可充分有效检测女性杂合子人群。

4 结 论

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 是深圳地区常为常见的 6 种 G6PD 基因突变类型,G6PD 缺乏症表型检测方法漏检率高,采用表型检测和分子检测相结合的筛查、确诊方式有助于女性婚检人群 G6PD 缺乏症婚前遗传咨询。

参考文献

- [1] CAPPELLINI M D, FIORELLI G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency[J]. Lancet, 2008, 371(9606): 64-74.
- [2] GÓMEZ-MANZO S, MARCIAL-QUINO J, VANOYE-CARLO A, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase: update and analysis of new mutations around the world [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 2069.
- [3] 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.
- [4] 林芬,杨辉,杨立业. 我国葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的分布特征和基因突变[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2016, 8

- (2):73-77.
- [5] 杜传书. 我国葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症研究 40 年的回顾和展望[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(4): 174-175.
 - [6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国新生儿胆红素脑病研究协作组. 中国新生儿胆红素脑病的多中心流行病学调查研究[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(5): 331-335.
 - [7] 张序. 我国育龄夫妇 G6PD 缺乏症的筛查现状[J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(8): 563-565.
 - [8] PENG Q, LI S, MA K, 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.
 - [9] 王霞, 江帆, 唐盈, 等. 广州地区葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷症基因突变的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(7): 17-18.
 - [10] 潘小莉, 庄丹燕, 陈怡博, 等. 宁波地区 273 例 G6PD 缺乏症基因突变类型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(5): 37-39.
 - [11] 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.
 - [12] LIN F, LOU Z Y, XING S Y, et al. The gene spectrum of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Guangdong province, China[J]. Gene, 2018, 678: 312-317.
 - [13] MINUCCI A, MORADKHANI K, HWANG M J, 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.
 - [14] 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.
 - [15] RAHIMI Z, VAISI-RAYGANI A, NAGEL RL, et al. Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Kurdish population of Western Iran[J]. Blood Cells Mol Dis, 2006, 37(2): 91-94.
 - [16] 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.
 - [17] MENZILETOGLU Y, YUZBASIOGLU A K, TAHIROGLU M, et al. Detection of 1311 polymorphism in the glucose-6-phosphate dehydrogenase gene by microarray technique[J]. Arch Med Sci, 2011, 7(4): 586-591.
 - [18] 陈嵘, 陈桂兰, 屈艳霞, 等. G6PD 缺乏症合并地中海贫血患者 G6PD 活性和基因突变类型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(6): 26-27.
 - [19] HAN L, SU H, WU H, et al. Molecular Epidemiological Survey of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Thalassemia in Uygur and Kazak Ethnic Groups in Xinjiang, Northwest China[J]. Hemoglobin, 2016, 40(3): 179-86.
 - [20] 于国龙, 蒋玮莹, 杜传书, 等. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 eDNA1311C→T 复合 11 内含子 93T→C 突变[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(10): 610-612.
 - [21] 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.
 - [22] JIANG W Y, ZHOU B Y, YU G L, et al. G6PD genotype and its associated enzymatic activity in a Chinese population[J]. Biochem Genet, 2012, 50(1-2): 34-44.
 - [23] 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]. Haematologica, 2006, 91(10): 1321-1328.

(收稿日期: 2019-09-23 修回日期: 2020-02-12)

(上接第 1351 页)

- Fam83a confers egfr-tyk resistance in breast cancer cells and in mice[J]. J Clin Invest, 2012, 122(9): 3211-3220.
- [10] CHEN S, HUANG J, LIU Z, et al. Fam83a is amplified and promotes cancer stem cell-like traits and chemoresistance in pancreatic cancer[J]. Oncogenesis, 2017, 6(3): e300.
 - [11] DU X, ZHANG J, WANG J, et al. Role of mirna in lung cancer-potential biomarkers and therapies[J]. Curr Pharm Des, 2018, 23(39): 5997-6010.
 - [12] MAO Y, YANG D, HE J, et al. Epidemiology of lung cancer[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2016, 25(3): 439-445.
 - [13] 陈天翔, 杨运海. CircRNA 在肺癌诊断与发生发展及对药中的作用进展[J]. 中华肺癌杂志, 2019, 22(8): 532-536.
 - [14] SNIJDERS A M, LEE S Y, HANG B, et al. Fam83 family oncogenes are broadly involved in human cancers: An integrative multi-omics approach[J]. Mol Oncol, 2017, 11(2): 167-179.
 - [15] WANG Y, LU T, WO Y, et al. Identification of a putative competitive endogenous rna network for lung adenocarcinoma using tcga datasets[J]. Peer J, 2019, 7: e6809.
 - [16] BARTEL C A, JACKSON M W. Her2-positive breast cancer cells expressing elevated fam83a are sensitive to fam83a loss[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0176778.
 - [17] SHI R, JIAO Z, YU A, et al. Long noncoding antisense rna fam83a-as1 promotes lung cancer cell progression by increasing fam83a [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(6): 10505-10512.

(收稿日期: 2019-09-01 修回日期: 2020-01-12)