

## 典型病例介绍

### • 现病史

- 患儿，男，重庆籍，2岁9月，起病急，病程2天。以“解红葡萄酒样小便2+天，进行性面色苍黄伴神萎1天”为主诉入院。
- 患儿以尿色改变为突出表现，颜色为红葡萄酒色样，清亮，近半天尿量减少约二分之一；
- 伴进行性面色苍黄，神萎、乏力、懒动，未发现巩膜黄染；病程中发热1次，无畏寒、寒战，无惊厥，伴非喷射性呕吐1次，阵发性腹痛，可自行缓解。

## 典型病例介绍

### • 诱因和家族史

- 病前4天有连续2天进食煮熟新鲜蚕豆病史，共约50-100g。
- 患儿舅舅于2岁时因进食蚕豆后“皮肤苍黄”夭折。

## 典型病例介绍

### • 入院体格检查

- T: 36.50C R:40次/分，HR:151次/分，BP: 85/55mmHg，神清，烦躁不安。
- 重度贫血貌，皮肤、巩膜中重度黄染。
- 咽部充血，双肺呼吸音稍粗，未闻啰音。心音尚有力，律齐，腹软。
- 肝肋下1.5cm，脾肋下未及，全腹无压痛。
- 肢端稍凉，无大理石花紋。



## 典型病例介绍

### • 辅助检查

- 血常规：RBC $1.54 \times 10^9$ ，Hb47g/L，MCV117.5fl，MCH30.5pg，MCHC260g/L，Rc0.122，WBC $22.09 \times 10^9$ ，N0.75，L0.20，M0.04，E0.01，PLT $332 \times 10^9$ ；
- 尿常规：血3+、红细胞（原）0-1个/HP；
- 肝功：总胆红素 $153.4 \mu\text{mol/L}$ ，直接胆红素：11.7 $\mu\text{mol/L}$ ，ALT17u/L，AST85u/L；
- 肾功能：BUN9.9mmol/L，CREA26.8 $\mu\text{mol/L}$ ，URCA208.8 $\mu\text{mol/L}$ ；电解质正常；
- 高铁血红蛋白还原率为0；Coomb.S试验阴性；G-6-PD酶活性14.9 $\mu$ ；G-6-PD基因检测检测到G1388A突变位点。

## 典型病例介绍

### • 问题

- 患儿贫血是溶血性贫血吗？列举证据
- 患儿尿色意味着什么？
- 分析患儿外周血常规有何发现？
- 家族史有何提示？

# 红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G-6-PD) 缺乏症

于洁 医学博士/教授  
重庆医科大学儿科学院内科教研室

## 内容 (CONTENTS)

- 概述
- 遗传学
- 发病机制
- 临床分类及表现
- 诊断和治疗
- 筛查和预防

www.chcmu.com

## 概述

- 溶血性贫血
  - 红细胞内
    - 红细胞膜—HS
    - 红细胞酶—**G-6-PD缺乏症**
    - 红细胞血红蛋白—地中海贫血
  - 红细胞外
    - 免疫性

www.chcmu.com

## 概述

- 定义
  - 红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏症是一种X-连锁不完全显性遗传性溶血性疾病，患者常在一定诱因下才会表现出溶血发作。
- 发病率
  - 全球估计4亿人口有G6PD缺乏症
  - 我国发病率约4-15%，南高北低
- 分布
  - 涉及所有民族国家地区，与地贫和疟疾流行区域重叠
  - 我国两广、海南、云贵川等发病率高。

www.chcmu.com

## 概述

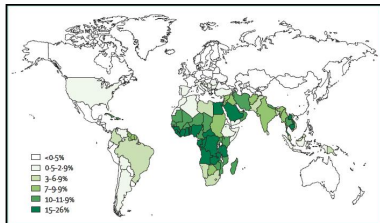


Figure 1: World map distribution of G6PD deficiency

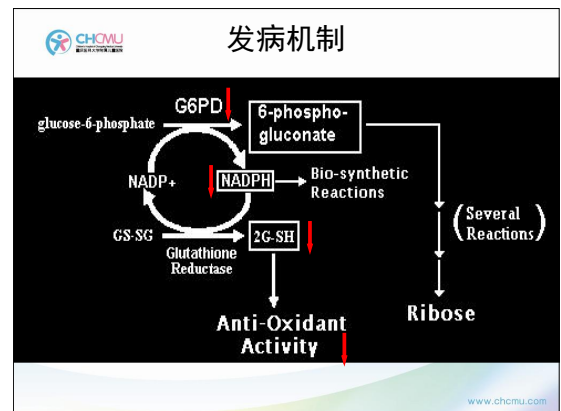
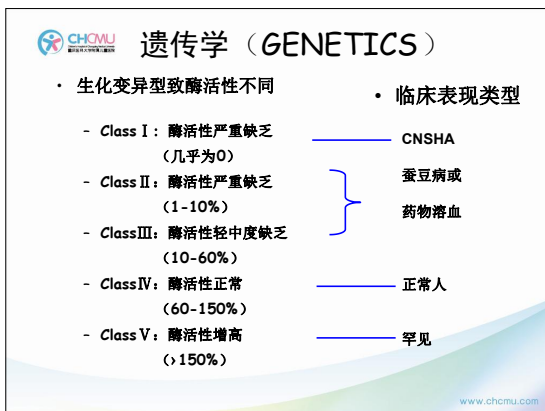
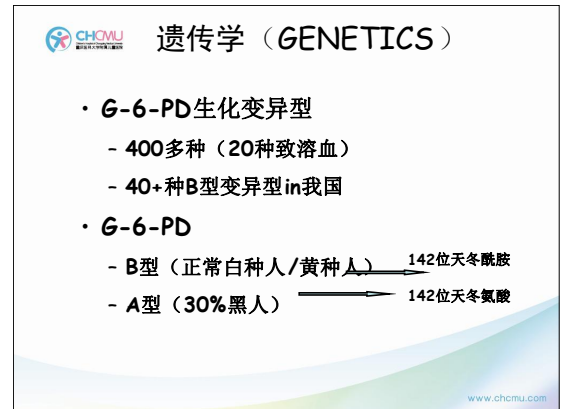
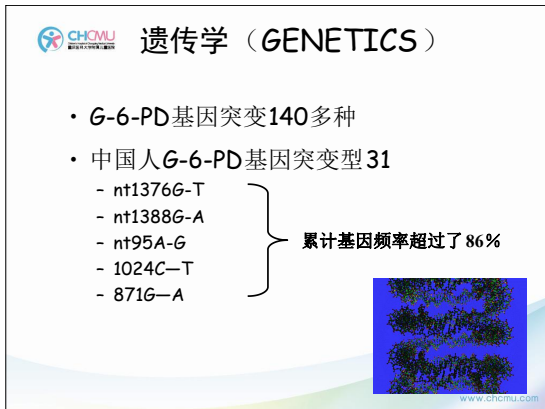
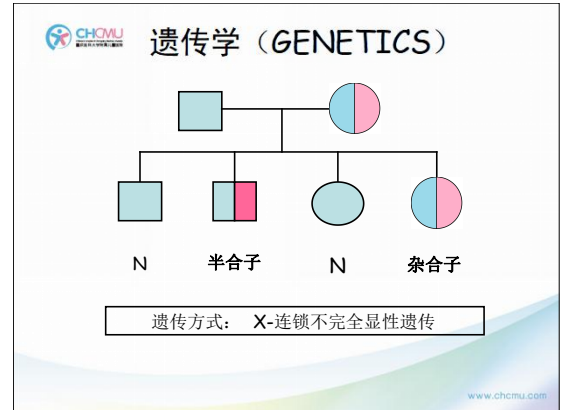
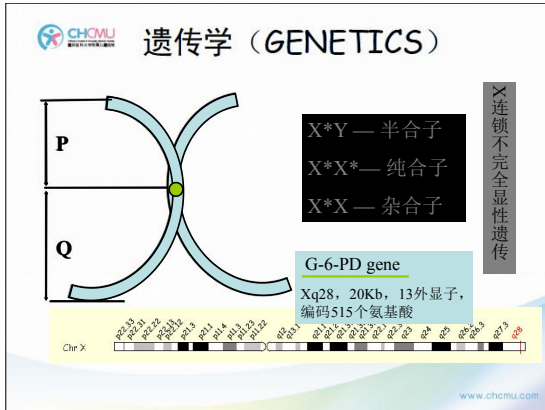
www.chcmu.com

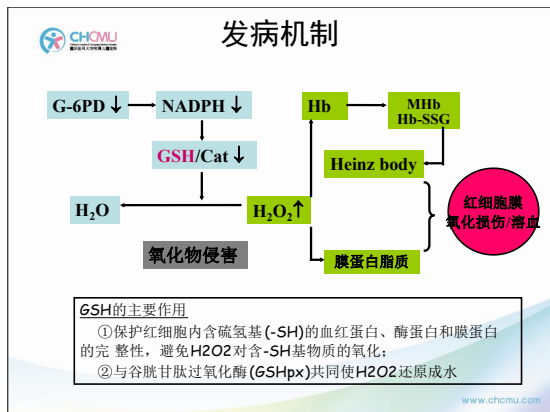
## 概述

### 表1: History of understanding of G6PD deficiency

- 1956: Discovery of G6PD deficiency
- 1966: Standardisation of procedures for the study of G6PD deficiency (WHO scientific group)
- 1966-86: About 400 biochemical variants of G6PD deficiency characterised
- 1986: Cloning and sequencing of G6PD gene
- 1986-2006: About 140 molecular variants of the G6PD gene identified
- 1994: Crystallisation of G6PD protein from *Leuconostoc mesenteroides*
- 1995: Targeted disruption of G6PD gene
- 1996: Three-dimensional model of human G6PD protein developed

www.chcmu.com





**临床分类及表现**

- 蚕豆病 (Favism)
- 伯氨喹啉型药物性溶血性贫血
- 感染诱发的溶血
- 新生儿黄疸
- 先天性非球形细胞溶血性贫血 (CNSHA)

www.chcmu.com

*临床分类及表现*

**蚕豆病 (Favism)**

- 常见男孩, <10岁
- 蚕豆成熟季节流行
- 诱因: 蚕豆、蚕豆制品、母亲食蚕豆后哺乳;
- 常于进食后24-48小时内发病, 表现为急性血管内溶血。

www.chcmu.com



*临床分类及表现*

**蚕豆病 (Favism)**

- 急性血管内溶血
- 轻者
  - 轻度溶血, 不伴有明显的黄疸和血红蛋白尿
- 重者
  - 短期内出现溶血危象, 迅速贫血、黄疸和血红蛋白尿。常畏寒、发热、恶心、呕吐、腹痛腰痛等;
- 急重型
  - 病情发展迅速, 严重贫血、黄疸和明显持续血红蛋白尿, 可出现神志不清、抽搐、甚至休克、急性肾功能衰竭。

www.chcmu.com

*临床分类及表现*

**伯氨喹啉型药物性溶血性贫血**

- 是由于服用某些具有氧化特性的药物而引起的急性溶血
- 常于服药后1-3天出现急性血管内溶血。
- 溶血过程呈自限性是本病的重要特点, 轻症的溶血持续1~2天或1周左右临床症状逐渐改善而自愈

www.chcmu.com

## 伯氨喹啉型药物性溶血性贫血

|                          | Definite association  | Possible association   | Doubtful association   |
|--------------------------|---|--|--|
| Antimalarials            | Primaquine<br>Pamaquine   | Chloroquine  | Mepacrine<br>Quinine   |
| Sulfonamides             | Sulfanilamide<br>Sulfacetamide<br>Sulfapyridine<br>Sulfamethoxazole                       | Sulfadiazine<br>Sulfadiazine<br>Glibenclamide  | Aldesulfone<br>Sulfadiazine<br>Sulfafurazole                     |
| Sulfones                 | Dapsone   | -  | -  |
| Nitrofurantoin           | Nitrofurantoin  | -  | -  |
| Antipyretic or analgesic | Acetanilide   | Aspirin  | Paracetamol<br>Phenacetin  |
| Other drugs              | Nalidixic acid<br>Nifedazole<br>Methylnitrofurantoin<br>Phenazopyridine<br>Co-trimoxazole | Ciprofloxacin<br>Chloramphenicol<br>Vitamin K analogues<br>Ascorbic acid<br>Mesalazine | Aminosalicylic acid<br>Doxorubicin<br>Probenecid<br>Dimercapitol |
| Other chemicals          | Naphthalene<br>2,4,6-trinitrotoluene  | Acalypha indica extract  |  |

Reprinted from ref 1 with permission.

Table 2: Drugs and chemicals associated with substantial haemolysis in patients with G6PD deficiency<sup>1</sup>

www.chcmu.com

## 伯氨喹啉型药物性溶血性贫血

表2. 氧化性药物-诱因

|       |  |
|-------|--|
| 退热止痛药 | 乙酰水杨酸，乙酰苯胺，非那西丁，安替匹林，匹拉米酮  |
| 抗疟药   | 伯氨喹啉，扑疟嗪，阿的平，奎宁  |
| 磺胺类   | 绿苯磺胺，N-乙酰磺胺，磺胺乙酰胺，柳氮磺胺吡啶，磺胺异恶唑，磺胺嘧啶                                      |
| 呋喃类   | 呋喃坦啶，呋喃唑酮，呋喃西林   |
| 磺类    | 萘苯磺  |
| 其他    | 二巯基丙醇，亚甲蓝，茶（樟脑丸），水溶性维生素 K，氯霉素，苯酚，羧苯磺胺，丙磺舒，奎尼丁，氯喹，甲磺丁脲，大剂量维生素 C，痢特灵，熊胆，川连 |

www.chcmu.com

## 感染诱发的溶血

- 细菌或病毒感染
  - 沙门氏菌感染
  - 细菌感染
  - 病毒性肝炎
  - 传染性单核细胞增多症
- 一般于感染后几天内突然发生溶血，程度比较轻，黄疸多不明显

www.chcmu.com

## 新生儿黄疸

- G6PD缺乏所引起的新生儿黄疸不少见
- 诱因如感染、病理分娩、缺氧、哺乳母亲服用氧化性药物、樟脑丸气味的衣物，有时无明显诱因。
- 主要表现
  - 苍白、黄疸，多于生后2-4天达高峰
  - 半数患儿有肝脾肿大
  - 贫血为轻中度，血清胆红素增高
  - 重者可致胆红素脑病。

www.chcmu.com

## 先天性非球形细胞溶血性贫血 (CNSHA)

- CNSHA I 型：磷酸己糖旁路中酶的缺陷，以G-6-PD缺乏较为常见
- 临床表现与发病年龄有关，年龄越小症状重
  - 新生儿或婴儿期表现为新生儿高胆红素血症
  - 儿童或青年期表现为持续性慢性溶血/轻中度贫血/黄疸和脾肿大
  - 代偿良好无症状，氧化剂、药物、感染等可使病情加重而出现急性血管内溶血。

www.chcmu.com

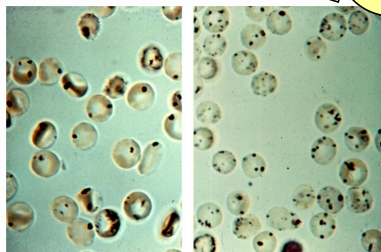
## 实验室检查

- 血常规
  - 急性溶血时红细胞数和血红蛋白迅速下降，网织红细胞增加，白细胞数正常或增加，血小板数正常；外周血可见有核红细胞、多染红细胞、红细胞碎片。
  - 溶血的实验室证据

www.chcmu.com

## 实验室检查

### • 变性珠蛋白小体生成试验



按酶自  
NBT还原  
还原率

www.chcmu.com

## 实验室检查

### • 红细胞G6PD缺乏的筛选试验

#### - 高铁血红蛋白还原试验

- 正常参考值: Hi还原率 >75% (脐血>78%)。
- 杂合子的Hi还原率 31%~74%;
- 半合子还原率 <30%。

#### - 荧光斑点试验

#### - 硝基四氮唑蓝 (NBT) 纸片法

www.chcmu.com

## 实验室检查

### • 确诊试验

#### - 红细胞G-6-PD活性测定

- 原理:此法基本原理同荧光点试验,但使用紫外分光光度计来检测340nm处样本吸光度增加的变化值,是一种酶活性的动力学检测方法,故可对G-6-PD活性定量测定。本法可作为G-6-PD缺陷的确诊试验
- 标本采集: 肝素或EDTA抗凝血。
- 参考值
  - WHO推荐的Zinkham法( $12.1 \pm 2.09$  IU/gHb(37°C)):
  - ICSH(国际血液学标准化委员会)推荐的Glock与McLean法( $8.34 \pm 1.59$  IU/gHb(37°C))。

www.chcmu.com

## 实验室检查

### • 确诊试验

#### - 红细胞G-6-PD活性测定

#### - G-6-PD基因检测

##### • 反向点杂交技术

- 1376 G-T

- 1388 G-A

- 95 A-G

##### • 直接测序法

图家上的探针位点排列见图 2.1:

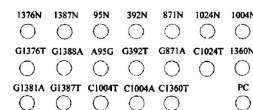
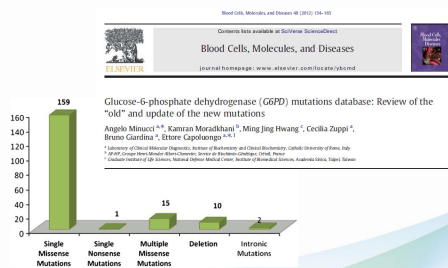


图 2.1 探针位点排列图

①、②代表正常对照探针,共8个。其它11个位点为突变检测探针

## 全球已报道G6PD基因突变140种



www.chcmu.com

2001为止发现中国人G6PD基因突变15种,所有的突变都是点突变。

张华等, 中国人G6PD基因突变情况, 华夏医学, 2001, VOL14(3):

| 序号  | 突变名称 | 核苷酸变化 | 氨基酸变化      | 位置  | 注释               | 来源         |
|-----|------|-------|------------|-----|------------------|------------|
| C1  | 1376 | G-T   | 434Arg-Leu | 136 | Taiwan (HbA1a)   | 李, 王, 李, 李 |
| C2  | 1388 | G-A   | 458Arg-His | 137 | Malay (HbA1a)    | 李, 王, 李, 李 |
| C3  | 1381 | C-T   | none       | 8   | Malay (HbA1a)    | 李, 王, 李, 李 |
| C4  | 392  | G-T   | 130Gly-Val | 18  | Qing (HbA1a)     | 李, 王, 李, 李 |
| C5  | 1360 | C-T   | 341Leu-Phe | 18  | India (HbA1a)    | 李, 王, 李, 李 |
| C6  | 95   | A-G   | 293Glu-Arg | 11  | Guinea (HbA1a)   | 李, 王, 李, 李 |
| C7  | 1024 | C-T   | 328Arg-Gln | 1   | Thailand (HbA1a) | 李, 王, 李, 李 |
| C8  | 1004 | C-A   | 335Asp     | 1   | Thailand (HbA1a) | 李, 王, 李, 李 |
| C9  | 1360 | C-T   | 341Leu-Phe | 18  | China (HbA1a)    | 李, 王, 李, 李 |
| C10 | 1376 | G-T   | 434Arg-Leu | 136 | China (HbA1a)    | 李, 王, 李, 李 |
| C11 | 1388 | G-A   | 458Arg-His | 137 | China (HbA1a)    | 李, 王, 李, 李 |
| C12 | 1381 | C-T   | none       | 8   | China (HbA1a)    | 李, 王, 李, 李 |
| C13 | 1360 | C-T   | 341Leu-Phe | 18  | China (HbA1a)    | 李, 王, 李, 李 |
| C14 | 1376 | G-T   | 434Arg-Leu | 136 | China (HbA1a)    | 李, 王, 李, 李 |
| C15 | 1388 | G-A   | 458Arg-His | 137 | China (HbA1a)    | 李, 王, 李, 李 |

## • 我院G6PD诊断情况

### - 2009-2013年诊治G6PD缺乏症355例

- 男性336例，女性19例
- 年龄1月~166月（13岁10月），中位年龄为31.0月；1岁~3岁有205例，占57.7%。
- 籍贯：重庆296例，四川52例，贵州4例，云南、陕西、福建各1例。
- 春季193例，夏季36例，秋季50例，冬季76例。

余超，高秀梅，于洁

www.chcmu.com

## • 我院G6PD诊断情况

### - 基因诊断

- G1388A、G1376T、A95G三种突变检出阳性率占到全部病例80.63%

### - 发病诱因

- 蚕豆相关90%；
- 药物相关3%；
- 感染相关2.0%（7/355）；
- 不明原因3.1%（11/355）

余超，高秀梅，于洁

www.chcmu.com

## 诊断

- 急性溶血的表现
- 或新生儿黄疸/自幼出现原因不明慢性溶血
- 诱因如蚕豆或药物或感染
- 家族史
- 实验室检查确诊

### • 鉴别诊断：

- 溶血类型或诱因
- 其他溶血性贫血
  - HS
  - AIHA
  - 等

www.chcmu.com

## 治疗

### • 治疗原则

- 去除诱因
- 保持水电解质平衡，碱化尿液，防止血红蛋白在肾小管沉积，保护肾功能；
- 输血：G-6-PD正常的红细胞
- 维生素E抗氧化 30-35mg/kg.d

www.chcmu.com

## 治疗

### • 一般治疗

- 禁食蚕豆制品
- 慎重避免相关药物
- 去除感染
- 氧疗



alibaba.com.cn

www.chcmu.com

## 治疗

### • 水和碱化尿液

- 静脉液体+碱NaHCO<sub>3</sub>
- 有循环衰竭或休克扩容纠酸
  - G N S 1 4 0 + G S 50ml + 5%NaHCO<sub>3</sub> 20ml
  - 10-20ml/kg



www.chcmu.com



## 治 疗

### • 输红细胞

#### - 轻症者

- 急性溶血期给予一般支持疗法和补液即可，不需要输血，去除诱因后溶血大多于1周内自行停止
- 溶血和贫血较重时，可输G-6-PD正常的红细胞1~2次。
- 注意监视血红蛋白尿，直至消失。



## 治 疗

### 溶血停止的征象

- 尿色逐渐变浅
- 外周血网织红细胞降低
- 血红蛋白水平稳定和提升



## 治 疗

### • 新生儿黄疸

- 按照新生儿高胆红素血症治疗
- 蓝光
- 严重者应考虑换血疗法，以防止胆红素脑病的发生。

### • 对CNSHA者

- 需要依赖输红细胞维持生命
- 脾脏切除可能有一定帮助
- 有条件可采用造血干细胞移植重建正常造血细胞。

## 预 防

### • G6PD缺乏者避免诱因

- 蚕豆/药物/预防感染

### • 高发区群体筛查

- G6PD酶活性
- 已知G6PD突变基因检测
- G6PD基因测序

成本和便利



FOR KIDS

## 高铁血红蛋白还原试验

- 原理：用亚硝酸钠将红细胞内的亚铁血红蛋白氧化为高铁血红蛋白。当红细胞中G6PD含量正常时，由戊糖旁路形成的NADPH作为Hi还原酶的辅酶，在递氢体-美蓝参与下使Hi还原为亚铁血红蛋白。如G-6-PD缺陷，由戊糖旁路代谢生成的NADPH少或无，则Hi不能被还原。本试验以Hi还原率来间接反映G6PD是否缺乏。
- 标本采集：1.8ml静脉血加入含31.3g/L枸橼酸钠液0.2ml、葡萄糖20mg的试管中混匀。
- 参考值：Hi还原率>75% (脐血>78%)。
- 临床意义。
  - G-6-PD缺陷杂合子的Hi还原率为31%~74%；纯合子还原率<30%。由于Hi还原试验是反映完整红细胞对Hi的还原能力，故其特异性较低，一般用作G-6-PD缺陷的筛选试验。





## G-6-PD荧光斑点试验

- 原理: G6PD使试剂中葡萄糖-6-磷酸盐转变为6-磷酸葡萄糖酸并使 NADP生成NADPH, 后者在紫外线激发下产生荧光, 在 340nm处有一吸收峰, 根据荧光点出现的时间可估计 G6PD的活性。
- 标本采集: 肝素或EDTA抗凝血。
- 参考值: 10分钟内出现荧光点。
- 临床意义
  - G6P缺乏的杂合子为10~30分钟内出现荧光点
  - G6P缺乏纯合子在 30分钟内不出现荧光点。



## G-6-PD活性测定

- 原理:此法基本原理同荧光点试验,但使用紫外分光光度计来检测340nm处样本吸光度增加的变化值,是一种酶活性的动力学检测方法,故可对G-6-PD活性定量测定。本法可作为G-6-PD缺陷的确证试验
- 标本采集: 肝素或EDTA抗凝血。
- 参考值
  - WHO推荐的Zinkham法( $12.1 \pm 2.09$ )IU/gHb(37℃) :
  - ICSH(国际血液学标准化委员会)推荐的Glock与McLean法( $8.34 \pm 1.59$ )IU/gHb(37℃) 。

