

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	中国 G6PD 缺陷症患者发生“急性溶血”的基础研究及预防策略
推荐单位	<p>推荐单位：中山大学</p> <p>推荐意见：</p> <p>G6PD 缺陷症患病率高，危害大，是我国母-婴保健法中需要干预的遗传病之一。该项目在课题组原有工作基础上完成了对中国 14 种民族的 158,008 人的酶活性和临床表型的研究。发现 70% 以上的中国 G6PD 缺陷者属于 WHO 分类中的 II 型及 III 型，有别于他国人群。按照 WHO 标准化方法进行功能学研究发现这些变异型通过增加同类底物利用率和酶与底物的亲和力进行代偿，在诱因作用下才发生溶血。发现 G6PD p459 和 463 位点是锚定辅酶 NADP+ 并与其结合、维持 G6PD 酶活性的重要结构域。进一步在微观水平上揭示了伯氨喹宁及氧化应激诱发中国人最常见的 G6PD 缺陷者发生“急性溶血”的机制。阐明中国人最常见的 G6PD 变异型在群体中的抗疟及抗肿瘤的正向选择及 G6PD 缺陷女性杂合子选择性 X 染色体失活，逃避负向选择在群体中保持高等位基因频率。提出：70% 以上的中国 G6PD 缺陷患者具有一定的代偿能力，“禁其所忌”能有效地预防这些患者发生急性溶血，这是本病防治的关键。多年来，此理论一直在指导临床应用，有效地降低 G6PD 缺陷者发生“急性溶血”所引起的致死率及致残率。在避免公共卫生事件的发生、预防我国的出生缺陷和新生儿黄疸等方面都起到重要的作用。该项目 20 篇代表作总他引 245 次，SCI 他引 117 次。部份成果已被国际权威的 OMIM 及 HGMD 收录。我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效。并按照要求，项目完成单位都已对该项目的基本情况进行了公示，目前无异议。同意推荐申报“中华医学科技奖”。</p>
项目简介	<p>G6PD 缺陷症患病率高，危害大，是我国母-婴保健法中需要干预的遗传病之一。</p> <p>1. 本项目在课题组原有工作的基础上完成了对中国 14 种民族的 158,008 人的酶活性及临床表型的研究，确定了 70% 以上的中国 G6PD 缺陷者分属于 WHO 标准分类中的临床 II 型及 III 型。进一步基因分型为：G6PD 1388G &gt; A、1376G &gt; T 及 95A &gt; G。按照 WHO 的标准化方法进行研究，发现这些 G6PD 的变异酶可由于取代氨基酸的极性、所带电荷性质及空间构象发生变化而降低酶的活性，其中 G6PD p459 和 463 位点是锚定辅酶 NADP+ 并与其结合、维持 G6PD 酶活性的重要结构域。重要的是，我们发现了占中国 G6PD 缺陷者 70% 以上的 G6PD 1388G &gt; A、1376G &gt; T 及 95A &gt; G 既有同类底物利用率增高，又有与底物亲和力增高的代偿能力，仅在诱因作用下发生急性溶血”。此特点不同于欧洲的白人、非洲的黑人和亚洲的印度人，具有中国特色。因此，我们提出：70% 以上的中国 G6PD 缺陷患者具有一定的代偿能力，“禁其所忌”可有效地预防大多数中国 G6PD 缺陷者发生“急性溶血”，避免致死、致残。</p> <p>2. 本项目进一步在微观水平上揭示了伯氨喹宁及氧化应激诱发中国人最常见的 G6PD 缺陷者发生“急性溶血”的机制：（1）G6PD 缺陷，NADPH+H+ 减少。在伯氨喹宁等诱因作用下，失代偿。ROS 增加，红细胞膜遭受严重的氧化性损伤。引起红细胞膜过氧化脂质堆积、膜骨架蛋白含硫氨基酸残基的巯基被氧化。在扫描电镜下观察到红细胞膜微丝及微管排列紊乱，膜骨架被破坏，红细胞破裂。（2）通过原子力显微</p>

镜进行微观结构及功能研究发现：伯氨喹宁可致 G6PD 缺陷红细胞膜的粗糙度增加，膜表面形成一些异常的棘突。在叔丁基过氧化氢作用下，G6PD 缺陷红细胞膜的机械性能发生改变，杨氏膜量增加，红细胞膜弹性降低，红细胞变形性降低，引起红细胞破裂。相关对照实验提示：在没有诱因作用时，中国人常见的 G6PD 变异红细胞不发生溶血，进一步证实了“禁其所忌”可避免大多数中国的 G6PD 缺陷者发生“急性溶血”策略的可行性。3.项目更进一步研究，揭示了中国人常见的 G6PD 变异型在群体中具有抗疟及抗肿瘤的正向选择；揭示了 78.5% G6PD 缺陷女性杂合子酶活性正常，可逃避负向自然选择。这些成果揭示了中国南方 G6PD 缺陷症高发的遗传学基础。所以，我们认为 G6PD 缺陷是一把“双刃剑”，通过一级及二级预防策略进行 G6PD 缺陷症的预防有悖自然选择。而“禁其所忌”符合伦理，在不改变我国多民族基因组结构的前提下有效地预防 G6PD 缺陷患者发生急性溶血，是本病防治的关键。此理论一直在指导临床应用，在实践中有效地降低了 G6PD 缺陷者发生“急性溶血”所引起的致死率及致残率，取得较大的社会效益和一定的经济效益。在避免公共卫生事件的发生、保护我国多民族自然遗传资源、预防新生儿黄疸和预防出生缺陷等方面都具有重要贡献。该项目 20 篇代表作总他引 245 次，SCI 他引 117 次，其中被“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”引用。部份成果已被国际权威的 OMIM#305900 及 HGMD 收录。本项目的成果具有中国特色、有实效、符合伦理和保护我国多民族的自然遗传资源。上述研究成果分别对应于 20 篇代表作。

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
无						

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	通讯作者(含共同)	SCI 他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Structure and function of glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient variants in Chinese population	HUMAN GENETICS	2006, 119(5):463-478	5.743	蒋玮莹	53	74	否
2	A comprehensive analysis of membrane and morphology of erythrocytes from patients with Glucose-6-	JOURNAL OF STRUCTURAL BIOLOGY	2016, 194(3):235-243	3.529	蒋玮莹	3	6	否

	Phosphate Dehydrogenase deficiency							
3	The effect and mechanism of inhibiting glucose-6-phosphate dehydrogenase activity on the proliferation of Plasmodium falciparum	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICAA ACTA-MOLECULAR CELL RESEARCH	2017, 1864: 771-781	5.246	蒋玮莹	11	11	否
4	Effects of G6PD activity inhibition on the viability, ROS generation and mechanical properties of cervical cancer cells	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICAA ACTA-MOLECULAR CELL RESEARCH	2016, 1863(9):2245-2254	5.246	蒋玮莹	18	20	否
5	Changes in red blood cells membrane structure in G6PD deficiency: an atomic force microscopy study	CLINICAL CHIMICA ACTA	2015, 444:264-270	2.781	蒋玮莹	14	14	否
6	G6PD genotype and its associated enzymatic activity in a Chinese population	BIOCHEMICAL GENETICS	2012, 50(1-2):34-44	1.561	蒋玮莹	7	10	否
7	Prevalence and Molecular Study of G6PD Deficiency in the Dai and Jingpo Ethnic Groups in the Dehong Prefecture of the Yunnan Province	HUMAN HEREDITY	2018, 83(2): 55-64	1.521	蒋玮莹	3	4	否
8	Nicotinamide induces	LIFE SCIENCES	2017, 181:6	3.413	蒋玮莹	7	9	否

	mitochondrial-mediated apoptosis through oxidative stress in human cervical cancer HeLa cells		2-69					
9	Molecular Epidemiological Survey of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Thalassemia in Uygur and Kazak Ethnic Groups in Xinjiang, Northwest China	HEMOGLOBIN	2016, 40(3): 179-186	0.732	蒋玮莹	1	1	否
10	西双版纳地区傣族、哈尼族、基诺族 ABO 血型 and G6PD 基因频率调查	热带医学杂志	2018, 18(5): 78-581	0	蒋玮莹	0	0	否
11	聚合酶链式反应非特异性扩增抑制因子的发现以及全血直接 PCR 检测 G6PD 基因外显子 3-4 突变	中国优生与遗传杂志	2010, 18(3): 2-25	0	蒋玮莹	0	0	否
12	贵州土家族葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因突变型	安徽医科大学学报	2012, 47(6): 674-677	0	蒋玮莹	0	0	否
13	云南省西双版纳州 G6PD 缺乏症及其与疟疾流行关系的调查	热带医学杂志	2006, 6(9): 985-987	0	蒋玮莹	0	9	否
14	Denaturing high-performance liquid chromatography technique platform applied to screen G6PD deficient	中华医学遗传学杂志	2005(06): 607-611	0	蒋玮莹	0	16	否

	variants							
15	广东省江门地区 G6PD 缺乏症发生率及突变谱研究	热带医学杂志	2018, 18(7)860-864	0	唐佳	0	9	否
16	G6PD 比值法检测葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因突变女性杂合子影响因素的研究	国际检验医学杂志	2006 年 5 月 第 27 卷第 5 期第 385-390 页	0	蒋玮莹	0	9	否
17	福建畲族葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因突变型	中华血液学杂志	2005 Vol.26 No.10 P.612-615	0	蒋玮莹	0	12	否
18	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 cDNA1311C→T 复合 11 内含子 93T→C 突变	中华血液学杂志	2004, 25(10):610-2	0	蒋玮莹	0	19	否
19	广东客家人 G6PD 基因突变型研究	中华医学遗传学杂志	2004, 21(5):448-51	0	蒋玮莹	0	21	否
20	突变特异性扩增系统方法检测葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因 C1024T 及 G392T	中华血液学杂志	2003, 21(4):214-215	0	杜传书	0	1	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：蒋玮莹</p> <p>排名：1</p> <p>职称：教授</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：中山大学</p> <p>对本项目的贡献：全面主持课题设计及研究。1.揭示 70% 以上的中国 G6PD 缺陷者归属 WHO 标准化分类的 II 及 III 型，具有同类底物利用率增高的代偿能力，在诱因作用下才发生急性溶血。“禁其所忌”可有效预防“急性溶血”的发生。2.发现 G6PD 459 和 463 位点是锚定辅酶，维持 G6PD 酶活性的重要结构域。3 发现 78.3% 的女性 G6PD 杂合子的酶活性正常，其带有的致病性 G6PD 等位基因可逃避负向选择，</p>
---------	--

以高频率在群体中遗传。基因诊断是确诊 G6PD 携带者的有效方法。4.指导“伯氨喹宁诱发 G6PD 1388G > A 发生溶血的机制及 G6PD 缺陷变异具有抗疟及抗宫颈癌的正向选择”的研究。对本项目所有的科学发现点均有贡献。

姓名：唐佳

排名：2

职称：副主任技师,副主任技师

行政职务：主任

工作单位：江门市妇幼保健院

对本项目的贡献：首先发现 G6PD 缺乏引起红细胞膜粗糙度增加和结构改变，酶活性、突变类型与粗糙度相关。发现伯氨喹诱导红细胞膜结构变化和粗糙度增加导致溶血，VitC 对正常红细胞可以预防伯氨喹的损害，而对 G6PD 缺陷红细胞则无保护作用。发现西双版纳傣族 1844 人，哈尼族 317 人，基诺族 880 人 G6PD 缺乏症发生率分别为 8.79%，0，4.66%。对江门地区 213593 例新生儿进行 G6PD 活性筛查，阳性率 5.07%，对 252 例 G6PD 缺陷标本进行基因分型，常见突变型为 c.1388G > A、c.1376G > T 和 c.95A > G，江门是 G6PD 缺陷高发区域。本人贡献对应于推荐书中“四. 主要科学发现中的第 1 点和第 3 点。

姓名：方子水

排名：3

职称：助理研究员,助理研究员

行政职务：无

工作单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院

对本项目的贡献：本人对红细胞膜超微结构和细胞形态进行了系统的研究。研究结果表明，氧化应激导致 G6PD 缺陷 RBC 更严重的凋亡以及膜粗糙度和异常分布带 3 蛋白的明显增加。棘状红细胞是 G6PD 缺乏患者外周血中出现的主要异常红细胞形态，这可能会缩短红细胞的寿命。本研究的结果有助于进一步理解 G6PD 缺乏的溶血机制。另外，本人也探讨了 G6PD 缺乏的抗癌机制。研究结果表明，G6PD 缺陷的抗宫颈癌机制可能与细胞骨架的异常重组和 ROS 增加引起的异常生物力学特性导致的癌细胞迁移和增殖能力下降有关。抑制 G6PD 活性可能是开发抗宫颈癌新方法的一种很有前途的策略。本人贡献对应于推荐书中“四. 主要科学发现中的第 4 点及第 5 点 (5.2)。

姓名：张志强

排名：4

职称：主管技师,主管技师

行政职务：无

工作单位：中山大学附属第六医院

对本项目的贡献：完成人首次使用了核孔对红细胞进行固定后行原子力检测，发现 G6PD 缺乏会导致红细胞膜的杨氏模量增加，这将导致细胞膜变硬，变形能力降低使得疟孢子很难通过细胞膜的胞吞作用入侵红细胞。同时，我们也发现 G6PD 缺乏能显著抑制恶性疟原虫的增殖，因为恶性疟原虫不能获得足够的营养物质，包括核酸合成所必需的核糖-5-磷酸和电子源 (NADPH)。

本人贡献具体在推荐书中“四. 主要科学发现的第 5 点。”

姓名：贺铭

排名：5

职称：讲师,讲师

行政职务：无

工作单位：昆明医科大学

对本项目的贡献：本人在课题研究期间，主要从事云南省德宏州傣族、景颇族 G6PD 缺乏症流行病学调查及 G6PD 基因常见突变进行研究。主要发现：德宏州傣族和景颇族 G6PD 主要致病性突变的发生频率从高到低依次为：c.487G > A、c.1388G > A、c.1376G > T 和 c.392G > T；德宏州傣族 G6PD 缺乏症显示出一个长的连锁不平衡趋势，提示其可能受到环境等因素的优势选择作用。本研究采用表型筛查和基因分型相结合的鉴定流程，建立连锁不平衡分析体系，为研究云南省傣族和景颇族 G6PD 缺乏症高发机理提供了重要的研究依据，对 G6PD 缺乏症和疟疾的防治有着深远意义。本人贡献对应于推荐书中“四. 主要科学发现.中的第 1 点。

姓名：冯毅

排名：6

职称：其他,其他

行政职务：无

工作单位：广州医科大学

对本项目的贡献：本人发现 G6PD 能生成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH），同时烟酰胺是 NADPH 的前体组成物质，因此考虑 G6PD 可能通过烟酰胺途径对宫颈癌细胞氧化还原状态进行调控。研究评估了不同浓度烟酰胺对 HeLa 细胞增殖，凋亡和氧化还原状态的影响并研究其凋亡机制。发现相对较高浓度烟酰胺抑制 HeLa 细胞增殖并显著增加 ROS 的积累和 GSH 的消耗，烟酰胺通过内源性线粒体凋亡途径促进凋亡。本研究表明烟酰胺通过氧化应激和内在的线粒体凋亡途径诱导 HeLa 细胞凋亡。提示 G6PD 可以通过影响宫颈癌细胞的氧化还原特性发挥其抗宫颈癌作用。本人贡献对应于推荐书中“四. 主要科学发现.中的第 5.2 点（抗宫颈癌）。

姓名：刘鹏

排名：7

职称：讲师,讲师

行政职务：无

工作单位：赣南卫生健康职业学院

对本项目的贡献：研究明确了 1376G→T 和 1388G→A 是畲族人群中主要的 G6PD 基因突变型，再次证明了这两种突变是中国大陆、台湾和海外华人中共同的而且是主要的基因突变型。95A→G、1024C→T 分别是福建宁德和福建永安青水畲族中常见的突变型。福建畲族 G6PD 各种突变型频率与广东汉族和广西瑶族比较接近。首次发现 1376G→T 复合 95A→G、1388G→A 复合 95A→G 两种复合突变。明确青水畲族中 G6PD 基因频率为 0.0607，穆云畲族为 0.1706。为所有筛查阳性个体建立保健卡，有效减少当地居民在饮食及药物方面导致急性溶血的风险，取得了较好的

	<p>社会效益。本人贡献对应于推荐书中“四. 主要科学发现中的第 1 点”。</p> <p>姓名：于国龙</p> <p>排名：8</p> <p>职称：主任技师,主任技师</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：广东省疾病预防控制中心</p> <p>对本项目的贡献：研究确定了 cDNA 1388 (G→A)、cDNA 1376 (G→T)、95 (A → G)是客家人群中最常见的 G6PD 基因突变型。发现在客家人中，1311 (C→T)突变均同时合并了 11 内含子 93 位(T →C)的基因突变，cDNA 1388 (G→A)、1376 (G→T)、95 (A → G)、392 (G→T)、1024 (C→T)、1311 (C→T)复合 11 内含子 93 位(T →C) 突变是共同存在于中国人群中的 G6PD 基因突变型。为客家人中 G6PD 基因突变的研究补充了理论研究数据。本人贡献对应于推荐书中“四. 主要科学发现.中的第 1 点。”</p> <p>姓名：周冰燚</p> <p>排名：9</p> <p>职称：主管技师,主管技师</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：广东省计划生育专科医院</p> <p>对本项目的贡献：本人主要研究贡献是兴宁女性杂合子的鉴定。具体在推荐书中“四. 主要科学发现中的对应点：第 5.3 点 及第 7 点（兴宁女性杂合子的鉴定）”。</p> <p>姓名：张志敏</p> <p>排名：10</p> <p>职称：教授,教授</p> <p>行政职务：无</p> <p>工作单位：遵义医科大学</p> <p>对本项目的贡献：完成人研究了贵州省土家族 G6PD 基因致病突变型：在 2789 例纯系土家族男性中，发现 2 例酶活性异常；在采集的 78 例（含 2 例酶活性异常）纯系土家族男性血样中，共检出 G6PD 突变型 c.1388G &gt; A 2 例、c.1376G &gt; T 1 例和 c.1311C &gt; T/IVS 11 +93T &gt; C 2 例，分别占 2.6%、1.3%和 2.6%；3 种突变型是共同存在于中国人群的 G6PD 突变型，中华民族可能源于共同祖先。贵州省印江县土家族男性 G6PD 缺乏症的基因频率为 6.5%，可为上述地区 G6PD 缺乏症的防治提供决策参考。对应“四、主要科学发现、技术发明或科技创新”所列的第 1 点（中国人常见变异型及分类等）。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：中山大学</p> <p>排名：1</p> <p>对本项目的贡献：主要完成单位中山大学负责项目管理，研究成果推广应用及做出下属具体贡献：1.完成了对中国 14 种民族的 158,008 人的酶活性和临床表型的研究发现 70%以上的中国 G6PD 缺陷者属于 WHO 分类中的 II、III 型。功能学研究发现这些变异型通过增加同类底物利用率进行代偿，在诱因作用下才发生溶血。2.进一步在纳米级水平上研究，揭示了伯氨喹宁及氧化应激诱发我国最常见的 G6PD 缺</p>

陷者发生"急性溶血"的机制。3. 发现 G6PD p459 和 463 位点是锚定辅酶 NADP+并  
与之结合、维持 G6PD 酶活性的重要结构域。3.阐明这些变异在群体中的抗疟及抗  
肿瘤的正向选择以及 G6PD 缺陷女性杂合子逃避负向选择是中国南方该病高发的遗  
传基础。提出 "禁其所忌"预防该病患者发生急性溶血是本病防治的关键。此理论一  
直在指导临床应用，有效地降低 G6PD 缺陷者发生"急性溶血"所引起的致死致残率  
取得较大的社会效益和一定的经济效益。在避免公共卫生事件的发生、预防我国的  
出生缺陷，都起到重要的理论指导作用。4.发现 78.5%G6PD 女性杂合子具有正常  
酶活性。提出基因诊断是确诊 G6PD 杂合子的有效方法。纠正了当时测酶活性以诊  
断杂合子的弊病。该项目 20 篇代表作有 19 篇以中山大学作为通讯作者单位，总引  
文 241 次，SCI 他引 117 次。部份成果已被国际权威的 OMIM 及 HGMD 收录。部份  
成果已写入"十三五"普通高等教育及卫生部国家规划教材。