

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.03.012

基于 ADA、GR、VE、Hb、RBC 的 G6PD 缺乏症 列线图诊断模型构建及其诊断效能验证*

吕碧绿^{1,2}, 罗文英^{3△}

1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东湛江 524023; 2. 广东省茂名市妇幼保健院新生儿疾病筛查中心, 广东茂名 525000; 3. 广东医科大学附属医院检验医学中心, 广东湛江 524001

摘要:目的 基于血清腺苷脱氨酶(ADA)、谷胱甘肽还原酶(GR)、维生素 E(VE)、血红蛋白(Hb)、红细胞计数(RBC)构建葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症列线图诊断模型, 并进行效能验证。**方法** 选取 2022 年 9 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日在广东省茂名市妇幼保健院接受 G6PD 筛查的 521 例就诊者作为研究对象, 根据《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》中 G6PD 缺乏症的诊断标准将研究对象分为病例组(243 例)和对照组(278 例)。按 7:3 比例采用分层抽样法将数据集随机分为训练集和验证集。收集所有研究对象的基线资料, 并检测 ADA、GR、VE 水平。采用 LASSO 回归分析筛选变量, 再用多因素 Logistic 回归分析 G6PD 缺乏症发生的影响因素, 构建列线图诊断模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线及决策曲线对模型进行效能验证。**结果** 训练集中病例组的总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、ADA、GR 水平高于对照组, VE、Hb 水平及 RBC 低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。通过 LASSO 回归筛选出 IBIL、DBIL、VE、ADA、GR、Hb、RBC 作为核心变量, 多因素 Logistic 回归分析结果显示, ADA、GR 水平升高为 G6PD 缺乏症发生的独立危险因素($P<0.05$), RBC、VE、Hb 水平升高为 G6PD 缺乏症发生的独立保护因素($P<0.05$)。据此构建的诊断模型表达式为 $\text{Logit}(P) = 2.89 - 0.08X_{\text{VE}} + 0.85X_{\text{ADA}} + 0.92X_{\text{GR}} - 0.73X_{\text{Hb}} - 1.47X_{\text{RBC}}$ 。ROC 曲线分析结果显示, G6PD 缺乏症的列线图诊断模型在训练集中诊断 G6PD 缺乏症的曲线下面积(AUC)为 0.98, 在验证集中诊断 G6PD 缺乏症的 AUC 为 0.99。Hosmer-Lemeshow 检验结果为 $\chi^2_{\text{训练集}} = 4.12, P_{\text{训练集}} = 0.763, \chi^2_{\text{验证集}} = 3.85, P_{\text{验证集}} = 0.802$, 诊断概率与实际观察值高度贴合。训练集和验证集决策曲线分析结果显示, 模型在阈值 0.00~1.00 内具有临床净收益。**结论** VE 缺乏、ADA 及 GR 水平升高、Hb 及 RBC 水平降低与 G6PD 缺乏症密切相关, 本研究构建的 G6PD 缺乏症列线图诊断模型具有较优的稳定性和诊断效能, 为临床早期筛查提供了新工具。

关键词: 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症; 腺苷脱氨酶; 谷胱甘肽还原酶; 维生素 E; 诊断模型
中图法分类号: R589.1; R446.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2026)03-0358-08

Development and validation of a nomogram diagnostic model for G6PD deficiency based on ADA, GR, VE, Hb and RBC*

LYU Bilyu^{1,2}, LUO Wenying^{3△}

1. The First Clinical Medical College, Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524023, China; 2. Neonatal Disease Screening Center, Maoming Maternal and Child Health Hospital, Maoming, Guangdong 525000, China; 3. Laboratory Medicine Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524001, China

Abstract: **Objective** To construct a glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency diagnostic model based on serum adenosine deaminase (ADA), glutathione reductase (GR), vitamin E (VE) and hemoglobin (Hb) and red blood cell count (RBC) to verify its efficacy. **Methods** A total of 521 patients who underwent G6PD screening at Maoming Maternal and Child Health Hospital from September 1, 2022 to December 31, 2024 were selected as the research subjects. According to the diagnostic criteria for G6PD deficiency in the "Expert consensus on screening, diagnosis and treatment of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in newborns", the research subjects were divided into the case group (243 cases) and the control group (278

* 基金项目: 广东省自然科学基金面上项目(2025A1515012793); 广东省钟南山医学基金会科研资助项目(ZNSXS-20250017); 广东省湛江市非资助科技攻关专题项目(2024B01359)。

作者简介: 吕碧绿, 男, 主管技师, 主要从事遗传代谢病方向的研究。△ 通信作者, E-mail: luo_wenying@126.com。

引用格式: 吕碧绿, 罗文英. 基于 ADA、GR、VE、Hb、RBC 的 G6PD 缺乏症列线图诊断模型构建及其诊断效能验证[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(3): 358-365.

cases). The dataset was randomly divided into the training set and the validation set using stratified sampling with a ratio of 7 : 3. Baseline data of all research subjects were collected, and the levels of ADA, GR and VE were detected. LASSO regression analysis was used to screen variables, and then multivariable Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of G6PD deficiency. A diagnostic model was constructed. The receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve and decision curve were drawn to verify the efficacy of the model. **Results** The levels of total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), indirect bilirubin (IBIL), ADA and GR in the case group of the training set were higher than those in the control group, while the levels of VE, Hb and RBC were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Through LASSO regression, IBIL, DBIL, VE, ADA, GR, Hb, RBC were selected as core variables. The results of multivariable Logistic regression analysis showed that elevated ADA and GR levels were independent risk factors for G6PD deficiency ($P < 0.05$), and elevated RBC, VE, Hb levels were independent protective factors for G6PD deficiency ($P < 0.05$). The expression of the constructed diagnostic model was $\text{Logit}(P) = 2.89 - 0.08X_{\text{VE}} + 0.85X_{\text{ADA}} + 0.92X_{\text{GR}} - 0.73X_{\text{Hb}} - 1.47X_{\text{RBC}}$. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the G6PD deficiency diagnostic model for G6PD deficiency diagnosis in the training set was 0.98, and the AUC in the validation set was 0.99. The Hosmer-Lemeshow test results were $\chi^2_{\text{training set}} = 4.12$, $P_{\text{training set}} = 0.763$, $\chi^2_{\text{validation set}} = 3.85$, $P_{\text{validation set}} = 0.802$. The diagnostic probability was highly consistent with the actual observation value. The decision curve analysis of the training set and validation set showed that the model had clinical net benefits within the threshold range of 0.00 to 1.00. **Conclusion** VE deficiency, elevated ADA and GR levels, decreased Hb level and RBC are closely related to G6PD deficiency. The constructed G6PD deficiency diagnostic model based on this study has better stability and diagnostic efficacy, providing a new tool for clinical early screening.

Key words: glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency; adenosine deaminase; glutathione reductase; vitamin E; diagnostic model

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症是一种常见的 X 染色体隐性遗传病,影响全球约 4 亿人^[1]。该病的主要特征是对氧化应激异常反应,导致红细胞溶血,从而引发一系列临床症状,如黄疸、贫血和发热,严重时可危及患者生命^[2]。现有的诊断方法主要依赖于 G6PD 活性和基因的实验室测定,但这种方法存在操作复杂、成本高昂和耗时长等局限性^[3]。此外, G6PD 缺乏症的诊断还受到样本采集、检测条件和试剂质量等多种因素的影响,导致诊断的灵敏度和特异度不足^[4-5]。随着对生物标志物的深入研究,部分血清指标被发现与 G6PD 缺乏症密切相关,其中 G6PD 缺乏症引发的持续性氧化应激会导致红细胞膜结构损伤及变形能力下降,最终引发红细胞破裂和溶血^[6],大量红细胞破坏直接导致外周血中血红蛋白(Hb)水平降低和红细胞计数(RBC)减少。胆红素水平升高反映红细胞破坏增加或肝脏处理能力下降,是溶血的重要指标^[7-9]。维生素 E(VE)作为抗氧化剂,可减轻氧化应激对红细胞的损伤,在 G6PD 缺乏症中具有保护作用^[10-11]。腺苷脱氨酶(ADA)和谷胱甘肽还原酶(GR)则与机体氧化应激状态及红细胞代谢密切相关,其水平异常可作为提示 G6PD 缺乏症的重要辅助依据^[6]。因此,这些指标有望成为诊断 G6PD 缺乏症的潜在因子。本研究构建了一个基于 LASSO-Logistic 回归分析的诊断模型,用于 G6PD 缺乏症的诊断和风险评估,分析总胆红素(TBIL)、直接胆红素

(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、VE、ADA、GR、Hb 及 RBC 在诊断 G6PD 缺乏症中的作用,揭示这些指标在 G6PD 缺乏症中的潜在机制,以期疾病的诊断提供新的生物标志物和思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 9 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日在广东省茂名市妇幼保健院接受 G6PD 筛查的 521 例就诊者作为研究对象。纳入标准:(1)接受了 G6PD 筛查;(2)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他血液系统疾病,如珠蛋白生成障碍性贫血、再生障碍性贫血、白血病等;(2)近期接受过全血或红细胞输注;(3)存在严重肝、肾功能异常;(4)近 3 个月内有过急性感染或炎症状态;(5)正在服用可能影响 G6PD 活性、胆红素代谢或 VE 水平的药物,如抗氧化剂、肝酶诱导剂等。根据《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》^[12]中 G6PD 缺乏症的诊断标准将研究对象分为病例组(243 例)和对照组(278 例)。按 7 : 3 比例采用分层抽样法将数据集随机分为训练集和验证集。本研究经广东省茂名市妇幼保健院医学伦理委员会批准(202501001)。

1.2 方法

1.2.1 血清 VE、ADA、GR 水平检测 采集所有参与者入院后 24 h 内静脉血 3 mL,以 3 000×g 离心 10 min,分离血清。采用购自深圳联合医学科技有限公司的 I 型脂溶性维生素(串联质谱法)标本释放试剂

盒检测,操作过程严格遵循试剂盒说明书及标准操作规程(SOP),并使用 AB SCIEX 公司的 LC/MS/MS System 三重四级杆质谱仪(型号:API 3200MD)对 VE 水平进行定量测定。分别使用北京乐普诊断技术股份有限公司生产的 ADA 测定试剂盒(过氧化物酶法)和中元汇吉生物技术股份有限公司生产的 GR 检测试剂盒(速率法)测定血清中 ADA 及 GR 水平,本检测在日立 7600 型全自动生化分析仪上进行。

1.2.2 基线资料收集 收集所有研究对象的基线资料,包括性别、年龄、TBIL、DBIL、IBIL、Hb 及 RBC。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件分析数据。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 R 4.0.3 软件的 glmnet 包

进行 LASSO 回归分析筛选变量,采用多因素 Logistic 回归分析 G6PD 缺乏症发生的影响因素。采用 R 4.0.3 软件的 rms 包构建相关列线图诊断模型并绘制受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线及决策曲线对模型效能进行验证。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 训练集与验证集临床资料比较 训练集共 364 例(病例组 168 例、对照组 196 例),验证集共 157 例(病例组 75 例、对照组 82 例)。训练集与验证集临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 训练集病例组与对照组临床资料比较 训练集病例组的 TBIL、DBIL、IBIL、ADA、GR 水平高于对照组,VE、Hb 水平及 RBC 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 训练集与验证集临床资料比较[$n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

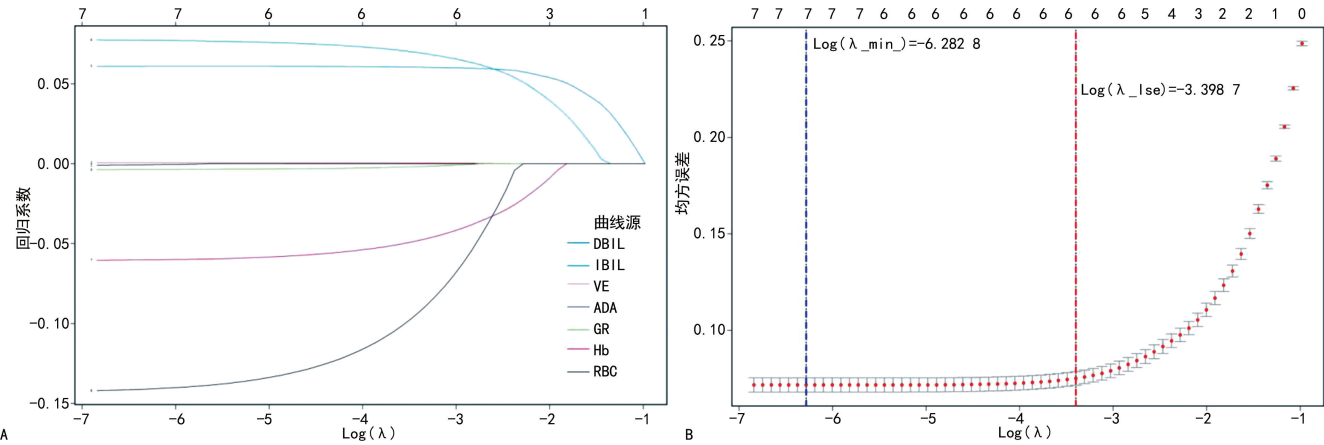
项目	病例组($n=243$)				对照组($n=278$)			
	训练集($n=168$)	验证集($n=75$)	χ^2/Z	P	训练集($n=196$)	验证集($n=82$)	χ^2/Z	P
年龄(岁)			0.30	0.860			0.65	0.723
<1	100(59.52)	42(56.00)			119(60.72)	47(57.32)		
1~20	7(4.17)	3(4.00)			17(8.67)	6(7.32)		
>20	61(36.31)	30(40.00)			60(30.61)	29(35.36)		
性别			1.01	0.314			0.13	0.720
男	99(58.93)	39(52.00)			105(53.57)	42(51.22)		
女	69(41.07)	36(48.00)			91(46.43)	40(48.78)		
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	38.66(13.78,174.62)	44.70(13.85,165.06)	-0.08	0.939	15.73(9.38,48.67)	12.76(8.92,50.80)	-0.63	0.530
DBIL($\mu\text{mol/L}$)	5.25(2.30,8.67)	4.73(2.17,8.11)	-0.63	0.529	3.61(2.09,6.52)	3.04(2.12,5.83)	-0.98	0.327
IBIL($\mu\text{mol/L}$)	32.80(11.68,164.22)	35.30(11.88,150.72)	-0.02	0.980	11.52(7.23,41.78)	9.66(7.18,45.78)	-0.66	0.506
VE($\mu\text{mol/L}$)	27.28(20.96,33.96)	28.09(21.56,33.50)	-0.26	0.797	32.34(23.80,41.93)	33.15(25.83,41.96)	-0.50	0.617
ADA(U/L)	25.01(23.18,27.08)	24.94(22.73,26.86)	-0.51	0.612	19.52(18.17,20.55)	19.66(17.90,20.87)	-0.28	0.783
GR(U/L)	7.29(6.30,8.24)	7.04(6.15,7.96)	-1.32	0.188	4.96(4.17,5.91)	5.18(3.92,6.09)	-0.14	0.890
Hb(g/dL)	12.68(11.61,13.76)	13.24(12.12,14.07)	-1.67	0.095	14.46(13.76,15.15)	14.52(13.87,15.41)	-0.56	0.574
RBC($\times 10^{12}/\text{L}$)	4.63(4.23,4.91)	4.53(4.18,4.67)	-1.34	0.120	4.91(4.59,5.16)	4.85(4.67,5.11)	-0.27	0.785

表 2 训练集病例组与对照组临床资料比较[$n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	年龄(岁)			性别		TBIL($\mu\text{mol/L}$)	DBIL($\mu\text{mol/L}$)
		<1	1~20	>20	男	女		
病例组	168	100(59.52)	7(4.17)	61(36.31)	99(58.93)	69(41.07)	38.66(13.78,174.62)	5.25(2.30,8.67)
对照组	196	119(60.71)	17(8.67)	60(30.61)	105(53.57)	91(46.43)	15.73(9.38,48.67)	3.61(2.09,6.52)
χ^2/Z			3.69			1.05	6.03	2.37
P			0.158			0.305	<0.001	0.018
组别	n	IBIL($\mu\text{mol/L}$)		VE($\mu\text{mol/L}$)	ADA(U/L)	GR(U/g Hb)	Hb(g/dL)	RBC($\times 10^{12}/\text{L}$)
病例组	168	32.80(11.68,164.22)		27.28(20.96,33.96)	25.01(23.18,27.08)	7.29(6.30,8.24)	12.68(11.61,13.76)	4.63(4.23,4.91)
对照组	196	11.52(7.23,41.78)		32.34(23.80,41.93)	19.52(18.17,20.55)	4.96(4.17,5.91)	14.46(13.76,15.15)	4.91(4.59,5.16)
χ^2/Z		6.51		-3.65	14.79	12.22	-10.47	-5.72
P		<0.001		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 LASSO 回归与变量筛选 以是否发生 G6PD 缺乏症(是=1,否=0)为因变量,将表 2 中差异有统计意义的 8 项候选指标 TBIL、DBIL、IBIL、VE、ADA、GR、Hb、RBC 作为自变量(均原值输入),进行 LASSO 回归分析。随着对数化正则化参数增大,各变量回归系数绝对值逐渐收缩,见图 1A。以交叉验证均方误差(CVM)为评价指标,确定最佳正则化参数,见图 1B。当 $\text{Log}(\lambda)=-6.282\ 8$,此时模型 CVM

最小,拟合效果最优,最大限度保留变量信息。最终, TBIL 回归系数先稳定后随 $\text{Log}(\lambda)$ 增加趋近于零,未被纳入核心变量。因此,当 $\text{Log}(\lambda)=-6.282\ 8$ 时, LASSO 回归从 8 项候选指标中筛选出 7 个关键变量:DBIL(系数为-0.000 7)、IBIL(系数为 0.000 6)、VE(系数为-0.003 7)、ADA(系数为 0.060 9)、GR(系数为 0.077 1)、Hb(系数为-0.060 2)和 RBC(系数为-0.140 9)。



注:A 为 LASSO 回归路径图;B 为 LASSO 回归交叉验证曲线。

图 1 LASSO 回归分析图

2.4 多因素 Logistic 回归分析 G6PD 缺乏症发生的影响因素 以是否发生 G6PD 缺乏症(是=1,否=0)为因变量,将训练集 LASSO 回归筛选出的 7 个有意义的变量(IBIL、DBIL、VE、ADA、GR、Hb 和 RBC)作为自变量(均原值输入)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,ADA、GR 水平升高为 G6PD 缺乏症发生的独立危险因素($P<0.05$);RBC、VE、Hb 水平

升高为 G6PD 缺乏症发生的独立保护因素($P<0.05$)。见表 3。

2.5 G6PD 缺乏症的列线图诊断模型的构建 根据训练集多因素 Logistic 回归分析筛出的 5 个 G6PD 缺乏症的独立影响因素,建立模型: $\text{Logit}(P)=2.89-0.08X_{\text{VE}}+0.85X_{\text{ADA}}+0.92X_{\text{GR}}-0.73X_{\text{Hb}}-1.47X_{\text{RBC}}$,并构建列线图诊断模型。见图 2。

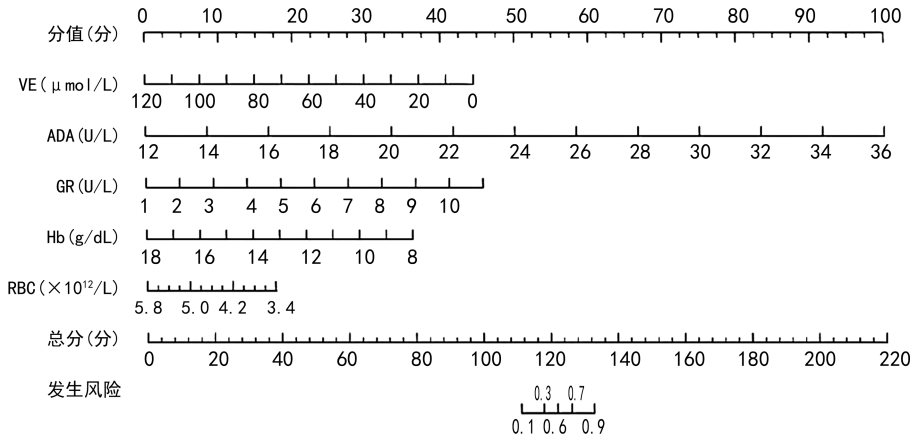


图 2 G6PD 缺乏症的列线图诊断模型

2.6 G6PD 缺乏症的列线图诊断模型的效能验证 ROC 曲线分析结果显示,该模型在训练集中诊断 G6PD 缺乏症的曲线下面积(AUC)为 0.98(95% CI:0.97~0.99),灵敏度为 0.94,特异度为 0.96。将上述 G6PD 缺乏症的列线图诊断模型应用于验证集,结果显示,该模型诊断 G6PD 缺乏症的 AUC 为 0.99

(95% CI:0.97~1.00),灵敏度为 0.97,特异度为 0.94。见图 3。训练集和验证集的校准曲线分析结果显示,诊断概率与实际观察值高度贴合,模型拟合优度通过 Hosmer-Lemeshow 检验验证(训练集: $\chi^2=4.12,P=0.763$;验证集: $\chi^2=3.85,P=0.802$)。见图 4。训练集和验证集决策曲线分析结果显示,模型

在阈值 0.00~1.00 内具有临床净收益。见图 5。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 G6PD 缺乏症发生的影响因素					
因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
VE	-0.08	0.02	9.42	0.002	0.93(0.88~0.97)
ADA	0.85	0.14	38.69	<0.001	2.33(1.78~3.04)
GR	0.92	0.18	26.63	<0.001	2.52(1.78~3.58)
Hb	-0.73	0.19	14.52	<0.001	0.48(0.33~0.70)
RBC	-1.47	0.58	6.35	0.012	0.23(0.07~0.72)
DBIL	-0.03	0.08	0.13	0.721	0.97(0.82~1.14)
IBIL	0.01	0.01	1.39	0.240	1.01(0.99~1.02)
常数项	2.89	0.61	22.47	<0.001	—

注:—表示无数据。

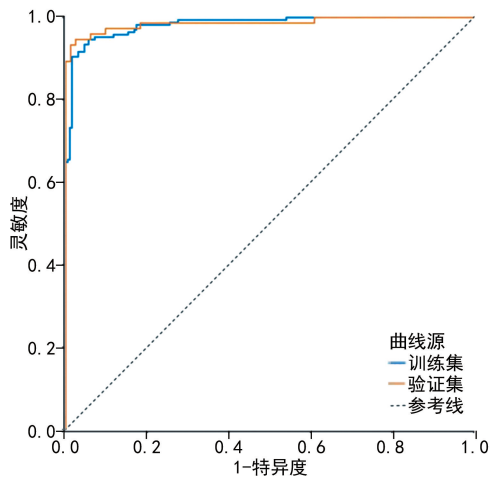
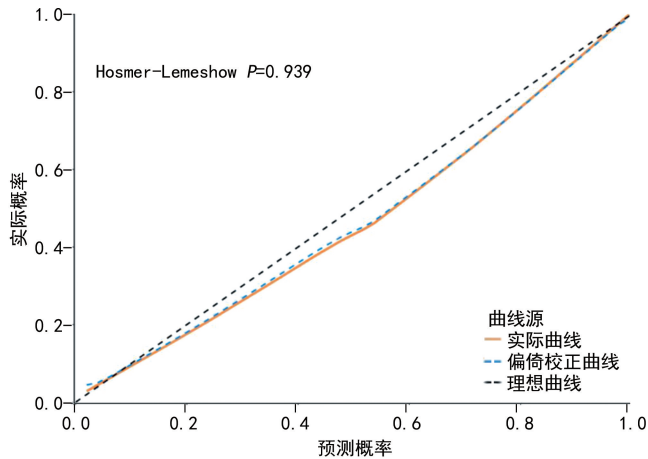
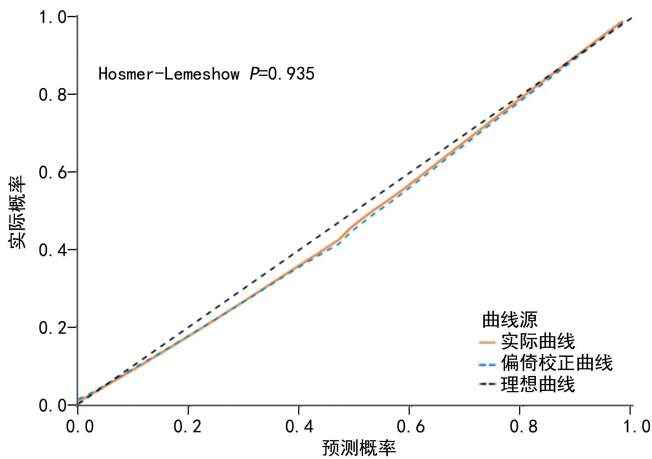
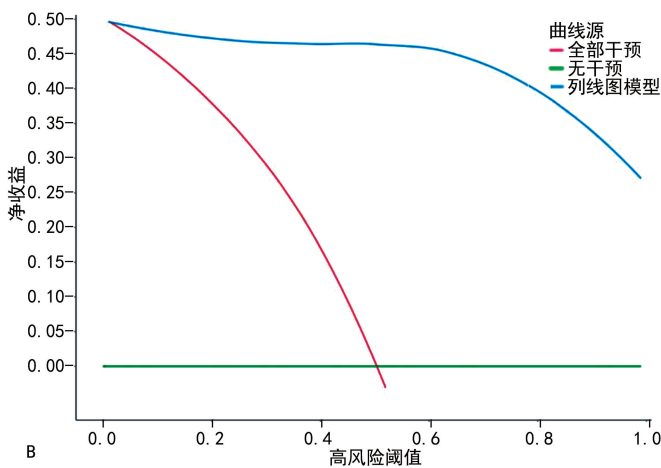
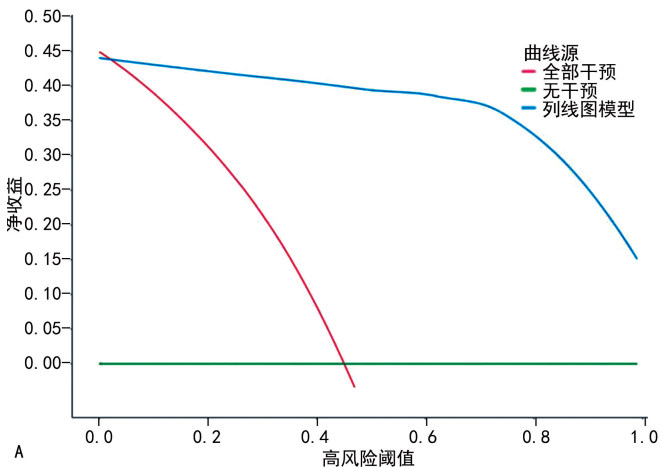


图 3 列线图模型诊断 G6PD 缺乏症的 ROC 曲线



注:A 为训练集,B 为验证集。

图 4 列线图模型诊断 G6PD 缺乏症的校准曲线



注:A 为训练集,B 为验证集。

图 5 列线图模型诊断 G6PD 缺乏症的决策曲线

3 讨 论

G6PD 缺乏症在全球范围内广泛分布,该疾病的分布呈现出明显的地域差异,在非洲、地中海地区、东南亚、中东及我国长江流域以南地区较为高发^[13-14]。我国长江流域以南的广东省、海南省、广西壮族自治区、云南省、贵州省、四川省等是 G6PD 缺乏症的高发

地区^[15]。值得注意的是,本研究训练集病例组中<1 岁的患儿占比高达 59.52%,这与 G6PD 缺乏症作为一种遗传性疾病的特点相符^[16]。另外新生儿时期也因氧化应激暴露(如感染、药物使用)更易触发溶血事件^[17]。据统计,G6PD 缺乏导致的新生儿高胆红素血症已成为新生儿黄疸的重要病因之一^[18]。新生儿由

于自身生理机能尚未完全发育成熟,红细胞膜稳定性较差,当 G6PD 缺乏时,更易受到氧化应激的影响而发病。这也提示在临床实践中,对于新生儿群体应高度关注 G6PD 缺乏症的筛查,尤其是在高发地区。

胆红素作为红细胞分解代谢的产物,其水平升高通常反映溶血性贫血或肝脏处理胆红素能力的下降^[19-20]。在 G6PD 缺乏症患者中,酶活性降低致使红细胞在应激状态下更易被破坏,进而导致胆红素生成增加^[16,21]。本研究结果显示,训练集中病例组 TBIL、DBIL、IBIL 水平高于对照组,这与夏秋菊等^[22]研究结果一致,这一结果与 G6PD 缺乏症的病理机制高度契合,进一步提示胆红素代谢紊乱是 G6PD 缺乏症的重要病理特征。同时本研究发现,训练集中病例组 VE 水平低于对照组,这与 DARBANDI 等^[23]研究结果相符,G6PD 缺乏症患者血清 VE 水平低于对照组,且 VE 水平与患者的溶血程度密切相关。AHMED 等^[10]的干预研究表明,给伴有高胆红素血症的 G6PD 缺乏新生儿补充 VE,可降低血清 TBIL 水平及换血治疗率,证明 VE 在临床管理中的潜在治疗价值。VE 作为脂溶性抗氧化剂,能够中和自由基,可通过阻断脂质过氧化反应保护红细胞膜完整性,保护细胞膜和细胞内成分免受氧化损伤^[24]。在 G6PD 缺乏症患者中,由于还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)生成不足,细胞内抗氧化能力减弱,自由基累积加剧膜损伤,导致 VE 消耗增加^[25]。本研究在多因素 Logistic 回归分析中,进一步证实 VE 水平升高在 G6PD 缺乏症中的保护作用。

本研究发现,训练集病例组 ADA 和 GR 水平高于对照组,提示二者可能作为氧化应激的敏感生物标志物。机制上,ADA 作为嘌呤代谢关键酶,其活性升高可能反映红细胞破坏后嘌呤代谢增强,间接提示溶血活跃程度^[26-27]。在 G6PD 缺乏症中,红细胞破坏释放的腺苷可刺激 ADA 活性升高,而 ADA 过度激活可能进一步加剧嘌呤代谢紊乱,间接促进氧化应激。近年来临床研究显示,ADA 在溶血性疾病中表达上调,可作为氧化应激的敏感指标。例如,TOFOVIC 等^[28]发现,在溶血相关肺动脉高压(HA-PH)中,ADA 从受损的红细胞释放到血浆中,ADA 的反复释放增加了血管闭塞和 PH 的风险。PASQUINI 等^[29]进一步指出,ADA 在氧化应激状态下参与调控炎症与细胞凋亡通路,可能加剧红细胞损伤。本研究结果与上述研究一致,支持 ADA 作为 G6PD 缺乏症的潜在生物标志物。GR 作为谷胱甘肽循环的关键酶,其活性升高可能是机体应对氧化应激的代偿性反应,通过将氧化型谷胱甘肽(GSSG)还原为谷胱甘肽,依赖 NADPH 提供还原当量^[30]。当 G6PD 缺乏导致 NADPH 生成不足时,GR 通过消耗剩余 NADPH 维持还原型谷胱甘肽水平,暂时缓解氧化损伤^[31]。然而,当代偿机制不足以应对持续氧化应激时,仍无法阻止溶血进程。ZARIPOV 等^[32]研究发现,G6PD 缺

乏患者红细胞中 GR 活性与溶血指标显著相关,提示其可作为疾病活动性的辅助评估指标。ADA 与 GR 的协同升高,从嘌呤代谢与谷胱甘肽循环 2 个维度反映 G6PD 缺乏症中氧化应激与代谢代偿的复杂互作网络,为其作为联合生物标志物提供理论依据。

本研究还发现,病例组 Hb 和 RBC 水平低于对照组,直接反映 G6PD 缺乏症导致的溶血和贫血状态。G6PD 活性降低使红细胞易受氧化损伤而破坏,寿命缩短,导致外周血中 RBC 减少及 Hb 水平降低^[33-34]。Hb 作为红细胞携氧的核心蛋白,其水平降低不仅是溶血的直接后果,还可能影响组织氧供,加重临床症状^[35]。Hb 不仅是携氧蛋白,其自身也具有过氧化物酶活性,可在溶血过程中被氧化为高铁 Hb,进一步加剧氧化损伤^[36]。因此,Hb 和 RBC 可作为评估 G6PD 缺乏症患者贫血程度及溶血严重程度的重要指标,与胆红素、ADA 等指标协同反映疾病进展。提示在临床监测中应结合胆红素与血常规指标,综合评估溶血程度与贫血状态。

LASSO 回归通过加入 L1 正则化惩罚项,实现变量筛选与系数压缩,可有效提升模型的泛化能力和临床适用性。本研究通过 LASSO 回归从 8 项候选指标中筛选出 IBIL、DBIL、VE、ADA、GR、Hb、RBC 作为核心预测变量,经多因素 Logistic 回归构建了 G6PD 缺乏症诊断模型。其在训练集和验证集的 AUC 分别达 0.98(95% CI: 0.97~0.99)和 0.99(95% CI: 0.97~1.00),表现出优异的诊断效能,并经校准曲线显示模型拟合效果良好(Hosmer-Lemeshow 检验, $P>0.05$)。表明模型的诊断值与实际观测值之间具有较高的一致性,模型能够较为准确地反映实际情况。决策曲线分析则用于评估模型在不同阈值下的临床净收益,结果表明,模型在阈值 0.00~1.00 范围内具有临床净收益。这说明在该阈值区间内,使用模型进行诊断能够为临床决策提供有价值的参考,即临床医生依据模型诊断结果做出决策的获益大于风险,进一步证明模型的实用性和临床价值。本研究中 LASSO-Logistic 回归模型训练集和验证集的 AUC 均大于 0.95,表明模型具有一定的诊断准确性,能够较好地区分 G6PD 缺乏症患者和健康个体。其中,ADA 和 GR 的纳入是模型效能提升的关键,其有效弥补了胆红素指标在轻度溶血时的敏感性不足,使模型在早期筛查中更具优势。从生物学内在联系角度,本研究模型中各指标共同构建一个“氧化应激-溶血损伤-代谢代偿-红细胞功能”的多维预测框架:IBIL 与 DBIL 反映溶血程度与肝脏代谢状态;VE 代表抗氧化防御系统的状态;ADA 与 GR 作为氧化应激与代谢代偿的敏感标志;Hb 与 RBC 直接体现红细胞破坏与贫血程度。这些指标不仅在统计学上显著相关,在生物学通路中也存在密切联系。例如,G6PD 缺乏导致 NADPH 不足,刺激 GR 活性代偿性升高,而 VE 消耗增加,使得红细胞膜稳定性下降,以致溶血加剧,从而

导致IBIL水平升高,Hb水平与RBC下降。这一链条揭示G6PD缺乏症中氧化应激与代谢紊乱的恶性循环,为本模型的生物学合理性提供有力支持。因此本研究构建的诊断模型具有较高的临床应用价值,且简单易行,便于推广。可通过常规检测指标快速评估患病风险,有望优化新生儿及高发人群的早期筛查流程,推动干预策略从“被动应对溶血”向“主动风险预警”转变,助力疾病诊疗的精准化与早期化。

然而,尽管研究取得了部分进展,但也存在一定局限性。首先,研究数据主要来源于单一的研究中心,样本量小,可能无法完全代表所有人群的情况,尤其是在不同区域民族背景下,G6PD缺乏症的临床表现可能存在差异。因此,未来研究需要扩大样本量,并涵盖更多的区域,以提高模型的普适性。此外,研究中使用的变量虽然涵盖了主要的临床指标,但仍可能存在遗漏的变量和生物标志物,例如某些特定的药物使用史或营养状况,这些因素可能对G6PD缺乏症的表现产生额外影响。

综上所述,本研究通过构建列线图诊断模型,深入分析了G6PD缺乏症的相关因素及其诊断能力。研究结果不仅为临床实践提供了重要的参考,也为未来研究提供了方向。然而,研究的局限性也需要在后续工作中得到进一步改进,以期达到更高的诊断精度和更广泛的应用范围。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。
作者贡献 吕碧绿:研究构思、文献查阅、资料数据整理、论文撰写;罗文英:思路指导、论文修改与审校、论文定稿。

参考文献

[1] LUZZATTO L, ALLY M AND NOTARO R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency [J]. Blood, 2020, 136(11):1225-1240.

[2] PANDEY A, AL M Z, SEDAROUS M, et al. Diagnostic challenges in fava bean triggered G6PD crisis-A case study and narrative review of literature of limited English proficiency in the inpatient setting[J]. Can J Gen Intern Med, 2022, 17(3):57-61.

[3] 陶子馨,朱安娜,杨芳. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症研究进展[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2019, 11(3):49-53.

[4] ROPER D, LAYTON M, REES D, et al. Laboratory diagnosis of G6PD deficiency. A british society for haematology guideline [J]. Br J Haematol, 2020, 189(1):24-38.

[5] ZHANG X, GUOLI T, WEI J, et al. The clinical value of fluorescence quantitative assay and G6PD/6PGD ratio method in the diagnosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

and gene mutation[J]. Chin J Lab Med, 2022; 522-527.

[6] ALAKBAREE M, ABDULQADER A, ABDULSALAM A H, et al. G6PD deficiency: exploring the relationship with different medical disorders[J]. J Cpmte Med Sci, 2023, 9(5):1433.

[7] 王功僚,陈碧艳. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症早产儿的血清胆红素动态监测结果分析[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2015, 11(4): 507-510.

[8] ZAMAN B, MALIK H S, UMAR M, et al. Categorization of glucose 6 phosphate dehydrogenase(G6PD)deficiency on the basis of enzyme activity and its clinico haematological correlation [J]. Pak Inst Med Sci, 2023, 19(1):24-28.

[9] HEGYI T, KLEINFELD A. Neonatal hyperbilirubinemia and the role of unbound bilirubin [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35 (25):9201-9207.

[10] AHMED M Z H, SAAD R H A H, GADALLA A, et al. The association of oxidative stress of neonatal hyperbilirubinemia and vitamin E supplementation[J]. Clin Exp Hepatol, 2024, 10 (1):30-38.

[11] ALI S W, RAZIQ M, KHAN M M, et al. Treatment for malaria patients in Pakistan and the predominance of glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD)deficiency[J]. Pak J Biotechnol, 2024, 21(1):190-197.

[12] 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.

[13] YU Z, XIONG Q, WANG Z, et al. Global, regional, and national burden of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency from 1990 to 2021: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021[J]. Front Genet, 2025, 16:1593728.

[14] ZHANG Z, WANG X, JIANG J. Screening results and mutation frequency analysis of G6PD deficiency in 1 291 274 newborns in Huizhou, China: a twenty-year experience[J]. Ann Hematol, 2024, 103(1):29-36.

[15] 杨笑. 中国大陆儿童葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症患病率流行病学调查[D]. 广西医科大学, 2019.

- [16] LEE H Y, ITHNIN A, AZMA R Z, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal hyperbilirubinemia: Insights on pathophysiology, diagnosis, and gene variants in disease heterogeneity[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 875877.
- [17] LIU Z D, YU C W, LI Q G, et al. Chinese newborn screening for the incidence of G6PD deficiency and variant of G6PD gene from 2013 to 2017[J]. *Hum Mutat*, 2020, 41(1): 212-221.
- [18] 巫亮招, 温玲英, 熊冬莲, 等. 龙岩地区黄疸新生儿 G6PD 缺乏症基因突变类型分析[J]. *福建医药杂志*, 2023, 45(5): 16-19.
- [19] VITEK L, HINDS T D J, STEC D E, et al. The physiology of bilirubin: health and disease equilibrium[J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29(4): 315-328.
- [20] ITOH S, OKADA H, KOYANO K, et al. Fetal and neonatal bilirubin metabolism [J]. *Front Pediatr*, 2023, 10: 1002408.
- [21] AL-BEDAYWI R R R, SALAMEH K M K, AB-EDIN S, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal indirect hyperbilirubinemia: a retrospective cohort study among 40,305 consecutively born babies[J]. *J Perinatol*, 2024, 44(7): 1035-1041.
- [22] 夏秋菊, 练佳仪, 胡向国, 等. G6PD 缺乏患者血清 SOD 酶活性和胆红素的表达及相关性研究[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2022, 43(6): 603-609.
- [23] DARBANDI B, ZAREZADEH S, ROSHA A, et al. The efficacy of vitamin E and folic acid on the acute hemolysis caused by glucose-6 phosphate dehydrogenase [J]. *Iran J Ped Hematol Oncol*, 2017, 7(4): 232-236.
- [24] LIAO S J, OMAGE S O, BÖRMEL L, et al. Vitamin E and metabolic health: relevance of interactions with other micronutrients [J]. *ANTIOXIDANTS*, 2022, 11(9): 1785.
- [25] ABDELWAHAB O A, AKIL K, SEIF A, et al. The potential role of vitamin E in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Medicine (Madr)*, 2023, 102(6): e32937.
- [26] CHATZINIKOLAOU P N, MARGARITELIS N V, PASCHALIS V, et al. Erythrocyte metabolism[J]. *Acta Physiologica*, 2024, 240(3): e14081.
- [27] MASUDA M, MIZOGUCHI H. Hemolytic anemia due to abnormalities in erythrocyte nucleotide metabolism[J]. *Nihon Rinsho*, 1996, 54(9): 2473-2477.
- [28] TOFOVIC S P, JACKSON E K, RAFIKOVA O. Adenosine deaminase-adenosine pathway in hemolysis-associated pulmonary hypertension [J]. *Med Hypotheses*, 2009, 72(6): 713-719.
- [29] PASQUINI S, CONTRI C, BOREA P A, et al. Adenosine and inflammation: here, there and everywhere[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7685.
- [30] AVERILL-BATES D A. The antioxidant glutathione[J]. *Vitam Horm*, 2023, 121: 109-141.
- [31] LEE H Y, ITHNIN A, AZMA R Z, et al. Glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal hyperbilirubinemia: insights on pathophysiology, diagnosis, and gene variants in disease heterogeneity[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 875877.
- [32] ZARIPOV P I, KULESHOVA Y D, POLUEKTOV Y M, et al. metabolic stress of red blood cells induces hemoglobin glutathionylation[J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2023, 57(6): 1188-1198.
- [33] FUJII J, HOMMA T, KOBAYASHI S, et al. Erythrocytes as a preferential target of oxidative stress in blood[J]. *Free Radic Res*, 2021, 55(5): 562-580.
- [34] ORRICO F, LAURANCE S, LOPEZ A C, et al. Oxidative stress in healthy and pathological red blood cells[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(8): 1262.
- [35] ROGERS S, DOCTOR A. Red blood cell dysfunction in critical illness[J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36(2): 267-292.
- [36] DRVENICA I T, STANČIĆ A Z, MASL-OVARIĆ I S, et al. Extracellular hemoglobin: modulation of cellular functions and pathophysiological effects[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1708.

(收稿日期: 2025-06-25

修回日期: 2025-09-18)

(编辑: 熊欣然 陈晶)