



东亚及东南亚地区 G6PD 缺陷的地域分布以及疟疾的正选择作用

潘尚领

广西医科大学病理生理学教研室, 中国 南宁 530021

摘要: 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 是细胞尤其是红细胞能量代谢磷酸己糖途径的限速酶, 广泛存在于哺乳动物、昆虫、细菌、真菌等几乎所有高等和低等生物中。G6PD 酶活性的缺乏直接影响到红细胞的抗氧化能力, 可导致溶血性贫血、蚕豆病、新生儿高胆红素血症等病患, 是人类最常见的酶缺陷病, 全球范围内约累及 4 亿人。目前已发现 400 多种 G6PD 变异体, 由 150 多种 G6PD 基因的突变引起, 突变的类型和频率呈现明显的地域或群体特异性。此病主要见于非洲、地中海沿岸、中东、亚洲、太平洋诸岛、南美洲等疟疾曾一度流行的热带和亚热带地区, 普遍认为与疟疾的抗性选择有关, 但一直缺乏足够和必要的直接证据。本文综合各方面文献, 尤其是东亚和东南亚各群体 G6PD 缺陷发生率和基因突变数据及各地疟疾流行情况、东亚和东南亚人群历史人类学、分子人类学资料, 分析疟疾对东南亚人群 G6PD 缺陷的影响, 为疟疾对 G6PD 缺陷的正选择作用假说提供更多的旁证。

关键词: G6PD 缺陷; 发病率; 基因突变; 东南亚; 疟疾; 正选择

G6PD Deficiency: Distribution in East and Southeast Asia and Positive Selection by Malaria

PAN Shangling

Department of Pathophysiology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

ABSTRACT: Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) is the rate-limiting enzyme that catalyses the first step of the hexose monophosphate pathway for pentose phosphate synthesis in cells especially in red blood cells. It exists in almost all microorganisms and higher lives including mammals, insets, bacteria and yeasts. The deficiency of G6PD, which might directly influence the antioxidant capacity of red blood cells and result in haemolytic anemia, favism and neonatal jaundice, is the most common enzymatic deficient disorder in human and affects about 400 million people worldwide. To date, more than 400 G6PD variants and 150 mutations have been defined in the world and the types and frequencies of the mutations are highly region or population specific. This disorder is mainly found in Africa, Mediterranean area, Middle East, Southeast Asia, Pacific islands, and South America where malaria was once or is still epidemic. Therefore, the malaria-oriented G6PD deficiency hypothesis had been put forward for decades. Nevertheless, sufficient and necessary direct evidences are not yet available till now to support the theory. Herein, basing on literature from several fields, especially form data demonstrating the prevalence and distribution of G6PD deficiency and malaria in East and Southeast Asia, and the historical and molecular anthropology of East and Southeast Asian groups, the contribution of malaria to G6PD deficiency in the populations is discussed in order to find possible indirect evidences which are in favor of the malaria selected G6PD deficiency hypothesis.

Key words: G6PD deficiency; incidence; Gene mutation; Southeast Asia; Malaria; Positive Selection

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 是几乎所有高、低等生物重要看家 (house-keeping) 酶之一, 分子量为 59kDa, 其活性形式由 2 个或 4 个亚单位组成, 每个亚单位含 515 个

氨基酸[1]。该酶催化细胞能量代谢过程磷酸己糖旁路途径的限速步骤, 并在此过程中把 NADP 还原为 NADPH, 后者为还原型谷胱甘肽合成所必需, 是红细胞抗氧化反应中的重要因子。此旁路途径是红细胞中 NADPH 的

收稿日期: 2007年5月19日 修回日期: 2007年5月24日 联系人: 潘尚领 S.Pan@gxmu.net.cn

表 1 东亚和东南亚主要人群 G6PD 缺陷发生率

Tab.1 The incidence of G6PD deficiency in main ethnic groups in East and Southeast Asia

民族	地点	出处	样本量	G6PD 缺陷频率 (%)		
				男	女	合计
Chinese						
Dai	South Yunnan	[5]	504	17.40	16.90	17.26
Jingpho	Western Yunnan	[5]	192	15.97	16.44	16.05
Bai	Yunnan	[5]	5292	1.13	1.53	1.25
Yi	Yunnan	[5]	442	6.14	3.36	5.20
Hani	Yunnan	[5]	495	7.72	6.60	7.27
Jinuo	Yunnan	[5]	322	14.29	NT	14.29
Han	Dali, Yunnan	[6]	2280	0.60	0.54	0.57
Han	Liuzhou, Guangxi	[7]	3027			8.23
Zhuang	Liuzhou, Guangxi	[7]	1528			7.66
Zhuang	Guangdong	[5]	5255	13.96	5.51	9.40
Yao	Pingnan, Guangxi	[8]	373	9.12	NT	9.12
Yao	Gongcheng, Guangxi	[9]	2050	5.75	1.95	3.85
Han	Guangdong	[5]	133752	4.71	3.73	4.21
Hakka	Xingning Guangdong	[5]	2607	6.16	2.09	5.50
Yao	Guangdong	[5]	3056	1.57	2.12	1.77
Li	Hainan	[10]	618	11.57	6.57	8.74
Li	Hainan	[11]	139			6.47
Sui	Guizhou,	[12]	1090	11.54	5.99	8.99
Miao	Guizhou	[13]	431	6.50	NT	6.50
She	Fujian	[5]	1962	6.05	4.70	5.50
Han	Hengyang, Hunan	[14]	2330	3.62	3.16	3.45
Han	Sichan	[15]	3330	3.90	NT	3.90
Han	Shanghai	[16]	5020	0.86	0.64	0.78
Han	Shandong	[5]	1000	0	0	0
Taiwanese	Taiwan	[17]	21271	2.75	2.49	2.63
Taiwanese	Taiwan	[18]	2971192	3.1	0.9	2.1
Hakka	Taiwan	[19]	165			10.31
Ami	Taiwan	[20]	99			6.06
Saisiat	Taiwan	[20]	67			8.96
Yami	Taiwan	[20]	54			0
Vietnamese						
Kinh	Vietnam	[21]	202	0.50	NT	0.5
Muong	Vietnam	[21]	261	31.0	NT	31.0
Dao	Vietnam	[21]	165	9.7	NT	9.7
Thai	Vietnam	[21]	575	19.3	NT	19.3
Tho	Vietnam	[21]	106	22.6	NT	22.6
Mong	Vietnam	[21]	290	0.3	NT	0.3
Thai	Thailand	[22]	24714	9.13	1.66	5.13
Burman	Myanmar	[23]	855	11.63	9.65	10.64
Laotians	Laos	[24]	291			7.22
Cambodian						
Khmer	Cambodia	[25]	322	12.56	12.20	12.42
Tum Pun	Cambodia	[25]	208	1.08	0.88	0.96
Cha Ray	Cambodia	[25]	135	3.2	0	1.48
Filipino	Philippine	[26]	3278	3.9	NT	3.9
Singaporean	Singapore	[27]	22830	3.15	0.11	1.62
Indonesian						
Ende	Flores, Indonesia	[28]	363	3.95	4.84	4.41
Bajo	Flores, Indonesia	[28]	360	4.98	2.52	4.17
Javanese	Java, Indonesia	[23]	1286	5.02	3.45	4.12
Sikkanese	Indonesia	[23]	979	4.53	3.18	3.88
Amboinese	Indonesia	[24]	696			6.03
Korean	South Korea	[29]	140			3.5
Korean	South Korea	[30]	2594	0.04	0	<0.9
Papuan	Papua New Guinea	[31]	512			6.25
Nepalese						
Danuwar	Nepal	[32]	255			3.1
Parbate	Nepal	[32]	196			0.5
Tamang	Nepal	[32]	188			0
Indian						
Vataliya Prijapati	Surat, India	[33]	1644	27.92	12.75	21.84
Indian	New Delhi, India	[34]	2479	2.83	1.05	2.02

唯一来源, 有缺陷的 G6PD 将不能产生足够和有效的保护反应而导致细胞氧化损伤甚而崩溃。

编码葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的 G6PD 基因位于 X 染色体长臂 2 区 8 带 (Xq28), 全长约 18kb, 包括 13 个外显子和 12 个内含子[2], 其附近有血友病 A 和色盲等疾病的基因。

G6PD 基因的突变将导致该酶结构和功能的变化而出现相应的临床症状。截至 2005 年, 全球已有 150 余种 G6PD 重要突变[3]被确定, 分布在除第 3 和 13 外显子以外的各个区段, 产生 400 多种 G6PD 生化变异型[4]。高度异质性的 G6PD 缺陷临床变化非常大, 从无症状到新生儿高胆红素血症、药物或感染造成

表 2 东亚和东南亚常见 G6PD 突变及其分子特征

Tab.2 Main G6PD mutations and their molecular basis found in East and Southeast Asia

Exon	突变	氨基酸变化	变异体名	主要分布地区	主要出处
2	95 A → G	32 His → Arg	Gaohe	China	[5]
4	131 C → G		Orissa	Malaysia, India	[39],[40]
4	196 T → A	66 Phe → Ile	Songklanagarind	Thailand, China	[41]
4	202 G → A	68 Val → Met	Asahi	Japan, China	[42], [7]
5	274 C → T	92 Pro → Ser		China	[5]
5	383 T → C	128 Leu → Pro	Vanua Lava	Indonesia	[24]
5	392 G → T	131 Gly → Val	Chinese-4	Southeast Asia	[7]
5	442 G → A	148 Glu → Lys	Liuzhou	China	[7]
6	487 G → A	163 Gly → Ser	Mahidol	Southeast Asia	[5]
6	493 A → G	165 Asn → Asp	Chinese-3	Philippine, Taiwan	[20]
6	517 T → C	173 Phe → Leu	Nankang	China	[43]
6	519 C → T	173 Phe → Leu	Miaoli	China	[44],[7]
6	527 A → G	176 Asp → Gly	Shinshu	Japan	[45]
6	563 C → T	188 Ser → Phe	Mediterranean	Indonesia	[46]
6	592 C → T	198 Arg → Cys	Coimbra, Shunde	Southeast Asia, China	[5]
7	703 C → T	235 Leu → Phe	Nanning	China	[7]
8	835 A → T	279 Thr → Ser	Chinese-1	Chinese	[44]
8	835 A → G	279 Thr → Ala	Chinese-1	Chinese	[44]
9	871 G → T	291 Val → Met	Viangchan	Southeast Asia	[7]
9	949 G → A		Kerala-Kalyan	India	[40]
9	1003 G → A	335 Ala → Thr	Chatham	Philippine, Japan, India	[45]
9	1004 C → T	335 Ala → Asp	Fushan	China, Taiwan	[7]
9	1024 C → T	342 Leu → Phe	Chinese-5	Southeast Asia	[7]
10	1159 C → T	387 Arg → Cys	Guadalajara	Japan	[45]
10	1160 G → A	387 Arg → His	Beverly Hills	Japan	[45]
10	1229 G → A	410 Gly → Asp	Shinagawa	Japan	[45]
10	1246 G → A	416 Glu → Lys	Tokyo	Japan	[45]
11	1291 G → A	431 Val → Met	Surababa	Indonesian Chinese	[24]
11	1311 C → T		nonsense	Asia	[5]
11	1360 C → T	454 Arg → Cys	Union	Southeast Asia, Japan	[5]
11	1361 G → A	454 Arg → His	Andalus	Japan	[45]
12	1376 G → T	459 Arg → Leu	Canton	China	[5]
12	1381 G → A	461 Thr → Ala		China	[47]
12	1387 C → T	463 Arg → Cys	Keelung	China	[44]
12	1388 G → A	463 Arg → His	Kaiping	China, Laos	[5]
12	1414 A → C	472 Leu → Iso	Laibin	China	[7]

的急性溶血、蚕豆病、重症慢性非球形细胞溶血性贫血等。

至今，造成 G6PD 基因突变的原因和机制以及突变后如何导致酶活性改变并产生形形色色的临床表现的机制仍未清楚。根据 G6PD 缺陷分布的地域特点，即一般都是发生于疟疾流行的热带和亚热带地区，早有学者提出 G6PD 缺陷的疟疾抗性选择学说，然而，至今仍缺少绝对或足够令人信服直接或间接证据。东亚、东南亚地区尽管群体众多，遗传背景复杂，但较大历史事件包括疾病史、迁移史一般都有据可查，本文拟结合史料及分子人类学研究成果，探讨疟疾对东亚和东南亚人群 G6PD 缺陷形成的影响，为 G6PD 缺陷疟疾的正选择作用假说提供更多的旁证。

一、东亚和东南亚人群 G6PD 缺陷的分布

1. G6PD 缺陷发病率

在东亚和东南亚，该病主要见于约南纬

10° 至北纬 30° 区域内的热带和亚热带地区，涉及的主要国家和地区有中国中南部、台湾、香港、澳门地区、菲律宾、越南、老挝、泰国、缅甸、柬埔寨、马来西亚、印度尼西亚、印度东北部、尼泊尔等。其中以越南北部的 Muong 族最高，达 31%，其次是 Tho、Thai 族。在中国境内，以傣族、景颇、基诺族为最高，然后是台湾客家人、壮族、黎族等，与缅甸、泰国、柬埔寨发病率接近，具体分布见表 1[5-34]。重庆、武汉以北地区发病率渐次减低，到山东已罕有报道。蒋玮莹(2006)对山东 1000 例普通汉族人进行筛查，未发现一例 G6PD 缺陷患者或携带者(表 1)。天津曾有过该病的报道，但病例一般都可以考证出南方背景，即多为近、现代因商业或工作需要由南部迁居天津的。随着纬度升高，蒙古、朝鲜、日本、西北利亚等地基本上难觅该症的踪迹。云南大理地区纬度虽不是太高，但 G6PD 缺陷的频率已明显低于云南中南部(表 1)，往北到丽江、中甸，甚至到西藏，G6PD 缺陷从无报道。这可能与该地区海拔



图 1 东亚和东南亚主要人群 G6PD 基因常见突变分布

Fig.1 Distribution of the main G6PD mutations in East and Southeast Asia

较高，不利于疟原虫生长有关。流行病学调查表明，G6PD 缺陷的发生和流行是离不开疟疾的传播的，而疟原虫较适合生长于海平面 1000 米以下阴湿林密蚊子媒介丰富的环境[32,35-38]。值得一提的是，没有报道并不代表 G6PD 缺陷在该地不存在，只是没有人去调查或者大多数患者没什么临床表现而没必要就医而已。而报道很多很详细的并不一定是发病率很高的地区，如日本该病很少见，但研究却较透彻。

2. G6PD 常见基因突变及其频率分布

东亚和东南亚地区 G6PD 缺陷基因突变目前已发现超过 36 种[5,7,20,24,39-47]，主要集中在外显子 5、6、12，外显子 1、3、13 的突变无报道。除 1311C→T 的同义变化外，都是单碱基替代的错义突变，未发现片断缺失和框架移位。这些特点与非洲、地中海地区 G6PD 突变的基本特点是一致的。其中，以华人群体 G6PD 的异质性最高，已发现突

变达 24 种（表 2，罕见突变略）。一个可能的解释是，华人人口基数庞大、分布广、群体交流频繁、自然环境丰富多样等因素是导致其遗传背景复杂的主要原因。

在突变种类及频率分布上，G6PD 变异在东亚和东南亚亦表现为明显的地域或群体特异性，即某个群体或部族主要以某几种突变为优势，如东亚南方人群包括中国南方汉族、客家人、台湾人、壮族、傣族、苗族、瑶族等主要突变是 1376G →T (Canton)、1388G →A (Kaiping)、95 A →G (Gaohe)，这三种突变频率之和往往都超过 70%，G6PD Gaohe 更是华人所特有，目前没发现华人之外的报道；而老挝、柬埔寨等则基本上是 G6PD Viangchan；印尼安汶人也几乎全是 G6PD Vanua Lava(表 3，图 1)[5,7,8,12,13,20, 24,25, 48-63]。

表 3 东亚和东南亚主要人群 G6PD 基因常见突变及其频率分布 (%)

Tab.3 The frequency distribution of common G6PD variants in main East and Southeast Asian populations

民族	地点	出处	样本量	G6PD 突变及其频率											
				G1388A Kaiping	G1376T Canton	A95G Gaohe	C1024T Chinese5	G871A Viangchan	C592T Coimbra	C1360T Union	C1004T Fushan	G487A Mahidol	G392T Chinese4	C1311T 未知	
Chinese															
Dai	South Yunnan	[5]	87	41.40	24.14	5.75	3.45		4.60	4.60	0	2.30	3.45	6.90	3.45
Jingbo	Western Yunnan	[5]	31	29.03	29.03	9.68	6.45		0	0	0	0	6.45	6.45	12.90
Bai	Yunnan	[5]	66	42.42	21.21	6.06	1.52	0	0	3.03	0	9.09	3.03	9.09	4.55
Yi	Yunnan	[5]	23	43.48	21.74	8.70	0	0	0	0	0	4.35	4.35	8.70	8.70
Hani	Yunnan	[5]	36	33.33	27.78	8.33	8.33	0	0	0	0	0	8.33	8.33	8.33
Jinuo	Yunnan	[5]	46	39.13	26.09	10.87	0	0	0	0	0	4.35	4.35	4.35	10.87
Han	Yunnan	[48]	46	23.91	8.70	2.17	8.70		2.17				2.17		52.17
Han	Liuzhou, Guangxi	[7]	249	32.5	24.5	18.5	6.02	2.81	0		0.80		0.80		11.2
Zhuang	Liuzhou, Guangxi	[7]	117	32.5	25.6	19.7	6.84	3.42	0.85		0.85		0		9.4
Han/Zhuang	Guangxi	[49]	30	26.7	30.0	23.3	0	10.0	0	3.3	0	0	0		6.7
Han/Zhuang	Guangxi	[50]	56	16.1	25	19.8	1.8		7.1	0	0	0	1.8	0	28.6
Zhuang	Guangdong	[5]	370	33.51	28.11	10.00	1.35	7.84	0.81	0	0	0	5.95		11.89
Yao	Pingnan, Guangxi	[8]	34	26.5	41.2	14.7								2.9	14.07
Han	Guangdong	[51]	168	20.8	42.8	17.9	1.8					0	3.6		13.1
Han	Guangdong	[5]	81	33.33	19.75	4.94	2.5	11.11	2.5	0	1.23	0	4.94	1.23	16.05
Hakka	Xingning, Guangdong	[5]	102	30.39	25.49	4.90	0.98	0	0	0	0	0	0.98	4.90	32.35
Yao	Guangdong	[5]	54	37.04	27.78	11.11	3.70	0	0	0	0	0	1.85	5.56	12.96
Han	Hainan	[52]	59	23.7	32.2	6.8		5.1					5.1		22.0
Li	Hainan	[52]	32	18.8	56.2	6.3		9.4					0		9.4
Shui	Sandu, Guizhou	[12]	98	12.2	24.5	9.2									54.1
Miao	Xijiang, Guizhou	[13]	28	25	3.6	21.4	28.6		0			0			21.4
She	Fujian	[5]	108	25.00	47.22	7.41	0	0	0	0	0	0	0		18.52
Han	Changsha, Hunan	[53]	168	22.0	44.0	26.8									7.2
Han	Jiangxi	[54]	106	44.3	34.9	3.7									17.1
Han	Chongqing	[55]	36	64.0	36.0	0									0
Han	Sichan	[56]	21	33.3	19.0	14.3									33.3
Han	Shanghai	[57]	42	31.0	33.3	21.4	2.4								9.5
Han	Tianjin	[58]	22	31.8	36.4	4.5									27.3
Han	Taiwan	[59]	213	10.5	53.0	4.1	2.4		0.8	0.8		0.8	1.2	0	19.5
Ami	Taiwan	[20]	6						66.7						16.7
Saisiat	Taiwan	[20]	6		16.7										16.7
Thai	Thailand	[60]	39	5.1	10.3		2.6	53.8		2.6		7.7			17.9
Thai	Thailand	[41]	225	20.1	9.7	1.5	0	31.3	0	2.2	0	17.2	0.7	0	9.0
Burman	Myanmar	[61]	80	0	2.50	0	0	0	2.50	3.75		91.25			0
Laotian	Laos	[24]	9					100							0
Laotians	Hawaii	[62]	9	11.11	0	0		55.56		11.11		22.22			0
Cambodian	Cambodia	[25]	47					97.9		2.1					0
Filipino	Hawaii	[62]	53	0	0	0		11.32		66.04		0		7.55	15.09
Amboinase	Indonesia	[24]	11												19.1
Malays	Malaysia	[63]	86	2.3	4.7	0	0	37.2	3.5	2.3	0	15.1	0	563T	8.2
Papuan	Papua New Guinea	[31]	32	9.38						12.5				26.7	

二、G6PD 突变与东亚和东南亚群体的起源和迁移

虽然不同群体有其主导的突变类型和频率，某些突变则可以相对较低的频率为一些群体所共有，如 G6PD Canton、Kaiping 等在泰国人、马来人等群体中都有报道，而泰国、老挝、缅甸一带的强势突变如 G6PD Mihadol、Viangchan 也散落在壮族、傣族、黎族、南方汉人、甚至远至台湾华人、菲律宾人等群体中，而 G6PD Union、Coimbra 等更是存在于几乎所有东南亚族群中，表明这些突变是比较古老的[17,24, 59]。又如，G6PD 1388G→A 突变，在彝族、白族、傣族、黎族、

壮族、苗族、瑶族等所有华人群体中都存在，而且频率较高，也提示该突变的发生早于少数民族形成之前，换句话说而言，在不远的过去，中华各族本来就是同一个群体。可见，这些突变除了给我们提供发病学方面的价值外，也提示了这些亚洲群体之间错综复杂的生物学关系，也就是说，尽管目前看来，很多群体的文化背景迥异，但他们的起源是一致的，或者至少可以看出，各群体之间曾发生过生物学交流并持续相当长的时间。因此，从 G6PD 突变共享的范围和程度可粗略地判断某些族群的亲缘远近及其历史上的迁徙情况[17,48,64-66]。但需要提醒的是，与 Y 染色体单倍型、线粒体单倍型、HLA 多态性等明

确的群体遗传学标记相比，这些面对强大环境选择压力又缺乏单倍型数据的 G6PD 基因多态能提供的遗传学资讯还是非常有限的 [24]，对于群体分化之前已形成的古老突变或许有这方面的参考意义。遗憾的是，目前普遍认为，很多 G6PD 变异是独立起源的 [24,67,68]，而且年代也不久远，往往是在群体形成并稳定之后，与群体的起源已无关系。例如，最近 Iwai (2001) 在缅甸的调查发现，缅甸境内的印度族人也检出 G6PD Mahidol，然而，因为信仰等问题，历史上印度人与缅甸人婚配极少，加上以前发现在毛里求斯的印度移民中也报道过此突变 [69]，而在印度本土从无报道，因此可以推测，G6PD Mahidol 突变在这些印度人中或许是自行发生的。显然，根据这个突变来判断印度人和缅甸人之间的亲缘关系有失稳妥 [24]。

要更精确了解群体的起源和各族群之间的关系，目前较为科学和通行的做法是结合疾病发生及流行史、族群迁徙史、语言学、考古学及分子人类学等资料来综合判断。

三、疟疾对东亚和东南亚人群 G6PD 突变的影响

1. 疟疾的分布

疟疾在东亚和东南亚地区的流行和地理分布基本上也是处于热带和亚热带地区的北太平洋诸岛、印尼、马来半岛、暹罗湾附近国家和地区、中国长江以南的广大区域（图 2），与 G6PD 突变的分布高度吻合 [37]。在中国境内的云南、广西、广东和海南，历史上是有名的瘴疠（疟疾）重灾区。上世纪 50、

60 年代广西地区对 18399 人的筛查显示，居民的疟原虫检出率高达 30.3%，恶性疟、间日疟、三日疟均有，这三种原虫的感染率分别为 43.4%、46.0% 和 6.2% [70]，由此，可以想象，解放前或更久远之前卫生条件极为落后时瘴疠肆虐的严重程度。即使是已经积极防御的今天，仍有散发的疟疾患者就诊。可见，只要疏于防范，疟疾的中间宿主-蚊子横行，疟疾就有其存在的空间。卫生条件恶劣、政府预防措施不力的东南亚一些国家和地区疟疾仍大行其道就更不足为奇了。

2. 疟疾对 G6PD 突变的影响

疟疾的长期泛滥和疟疾流行区域内 G6PD 突变频仍看来不是单纯的两个孤立事件，更不是简单的巧合，它们之间应存在某种必然的联系。大量的流行病学资料提示，疟疾是近代史上作用于人类基因组最强大的进化选择压力，其对血红蛋白病和地中海贫血基因的正选择作用已基本得到遗传学研究和体外实验数据的支持 [36,72]。然而，相对于镰状细胞贫血，要证实疟疾对 G6PD 基因的作用要困难和复杂得多，因为后者遵循的是性染色体连锁遗传规律、而不是常染色体的遗传学规律，男性患者的基因型明显不同于女性患者；再者，G6PD 缺陷有着明显的遗传异质性，即大多数群体都有 1 个以上的变异，难以确定哪个变异体在群体中起主要作用；另外，G6PD 缺陷可能还与其它遗传因素和其它群体特异的非疟疾环境因素（如饮食）相互作用以调整携带者的总体适应能力 [73]。可喜的是，非洲一些疟疾高发地区 G6PD 变异高度的同质性，即仅有 G6PD A、

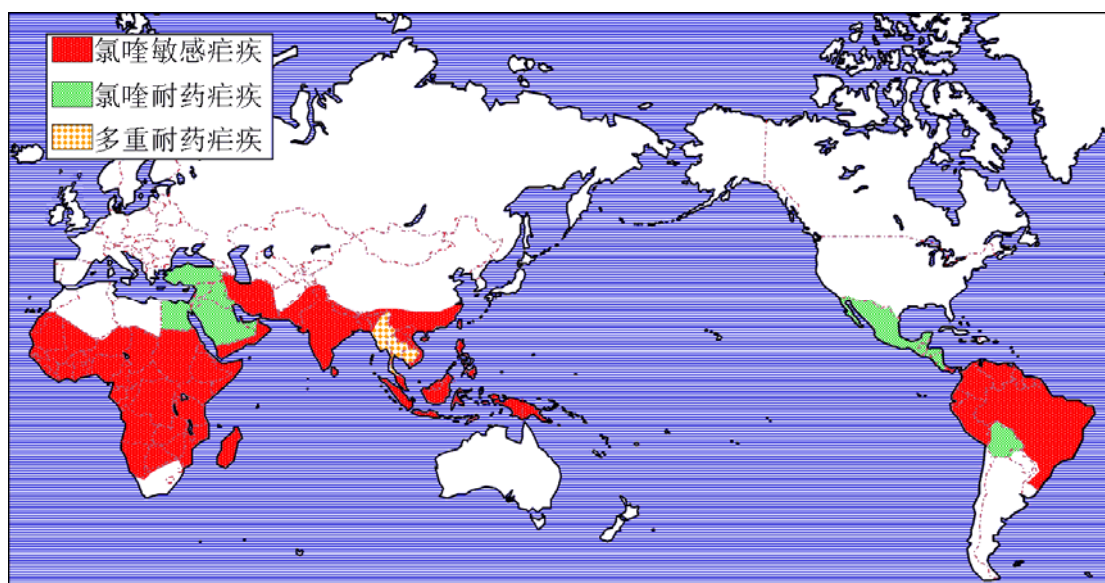


图 2 全球疟疾的分布 [71]

Fig.2 Malaria endemic areas

A-、B 三种等位基因多态，为疟疾对 G6PD 缺陷的影响的研究提供了良好的模型。Ruwende 等（1995）在东非和西非首次大规模用精确的分子遗传学技术对 2000 多名儿童进行 G6PD 基因分型，以验证 G6PD 缺陷等位基因（如 G6PD A⁻，酶活性只是正常的 10% 左右）对疟疾的抵抗的假说。结果发现，女性 G6PD A⁻ 杂合个体对恶性和间日疟原虫的抵抗作用明显高于对照组的 46% 和 41%；男性半合子对恶性疟疾的抵抗作用高 58%。而另一等位基因 G6PD A（酶活性是正常的 85%），则没发现有任何保护作用 [74]。这些结果与体外实验，即在 G6PD 缺陷的红细胞内培养的恶性疟原虫生长障碍的结论是一致的 [75]，表明酶缺陷的程度是这种保护机制的关键环节。可见，G6PD 缺陷在东、西非地区对疟原虫是有明显的抵抗作用的。

3. 疟疾对东南亚某些人群 G6PD 突变的选择

疟疾上述的这种保护作用是否也存在于东亚和东南亚群体？或者说东亚和东南亚地区的 G6PD 缺陷的形成是否也是疟疾选择的结果？要回答这些问题，恐怕要比非洲模式困难得多。因为，长时间的全民卫生运动及居民生活条件的改善，疟疾的暴发性流行在中国、越南、泰国等地区已基本得到控制，并持续了近半个世纪，局部地区即使还有，最多也只呈散发之势。同时，因东南亚地区群体众多、遗传背景复杂及 G6PD 缺陷高度的异质性，在东亚和东南亚地区做大规模的病例-对照研究的可行性很低，难以直接了解 G6PD 缺陷在疟疾流行区发生的机制和意义。而不充分了解 G6PD 缺陷的来源及其产生相应临床表现的机制，明显不利于该症患者的治疗和预防。所以，目前的局面是，疟疾消失了，但其产生的后果（暂此假设）即大量的 G6PD 缺陷却不可能在短期内消除并可能在继续产生影响，如重型缺陷患儿可能会出现严重的新生儿核黄疸等。

令人欣慰的是，中国是古代文明发祥地之一，同时这种文明还对周边国家产生重要影响，很多重大的历史事件因而得到较好的记录和保存，特别是一些重要民族或群体的形成和迁徙都有较为明晰的记载，因此，对于某些族群经漫长的来回迁徙和融合最后定居在疟疾流行区内，并有一定频率的 G6PD 缺陷，可能可以为 G6PD 缺陷的疟疾选择学说提供一些难得的注解。其中，客家人等中国南方汉人就是较为典型的例子。

历史资料显示，客家人主要是山西、河南中原一带的北方汉族人于东晋（公元 317 年~420 年）永嘉年间因北方战乱等原因开始

陆续往南迁徙而形成的，历史上共出现 5 次大的迁移（图 3） [76]，最后分布在福建、广东、台湾、广西一带，目前总人口 6 千多万 [77]。因此，客家人的形成至少也有 1500 年的历史了。尽管期间对客家人的起源问题曾有过不少争议，但目前分子人类学的的数据主要支持北方起源学说，即客家人的遗传结构的主体成分为北方汉族，后来吸收了南方少数民族尤其是畲族的一些成分 [77]。在此，我们更为关心的是，目前中原一带的 G6PD 缺陷基本上无报道，也无疟疾大流行的记载，而迁移到南方的北方汉族-客家人，不管在大陆或台湾，在疟疾曾经流行的区域内，其 G6PD 的发生率及其频率几乎与其他典型南方民族是一样的。造成这种结局的最可能解释是，客家人和南方各族，都同样受到了疟疾的强烈影响，而且时间不低于 1500 年，在此期间，不断产生或引入 G6PD 突变并在群体中维持一定的频率，以抵抗疟疾带来的致死性危害，简言之，客家人高频率的 G6PD 缺陷显然是疟疾正选择的结果。这种情况与印度对帕西（Parsees）族群的报道极为相似。该族群于 1300 年前为逃避宗教灾难从伊朗迁至印度孟买一带，目前其群体 G6PD 缺陷率高达 15.7%。历史上，孟买地区也曾是疟疾猖獗之地，而仍然居住在伊朗现称为 Zorashtrians 的同族人，其 G6PD 缺陷率却极低 [40]。这也强烈的提示疟疾的存在造成基因突变并在群体中传承。中国南部各省特别是云南、广东、广西的汉族一般也都有北方背景，他们的 G6PD 缺陷频率也都不低，同样也支持其对疟疾的抗性选择作用。

其他东南亚群体基本上一直都处在疟疾高发区内，大尺度的迁徙较少，其高频率的 G6PD 缺陷也就不足为奇了。有意思的是，京族是越南的主体民族，总人口 7 千多万，北部京族 G6PD 缺陷发病率很低（表 1），而其周围的其他族群发病率都很高，不知是因为样本太少造成的偏差或是别的什么因素造成，令人深思。

四、G6PD 缺陷的疟疾正选择假说

该学说的基本观点是，G6PD 缺陷基因在群体中保持一定的频率是由于生存优势和劣势的相互平衡所致，其中，疟疾抗性造成的选择优势是 G6PD 缺陷基因在群体中保持一定频率的主要原因。其主要依据如下：

1. 流行病学依据

G6PD 缺乏症的流行性分布与疟原虫的流行性分布高度一致。对肯尼亚、巴布亚新几内亚、希腊、撒丁岛、尼泊尔等地区的流

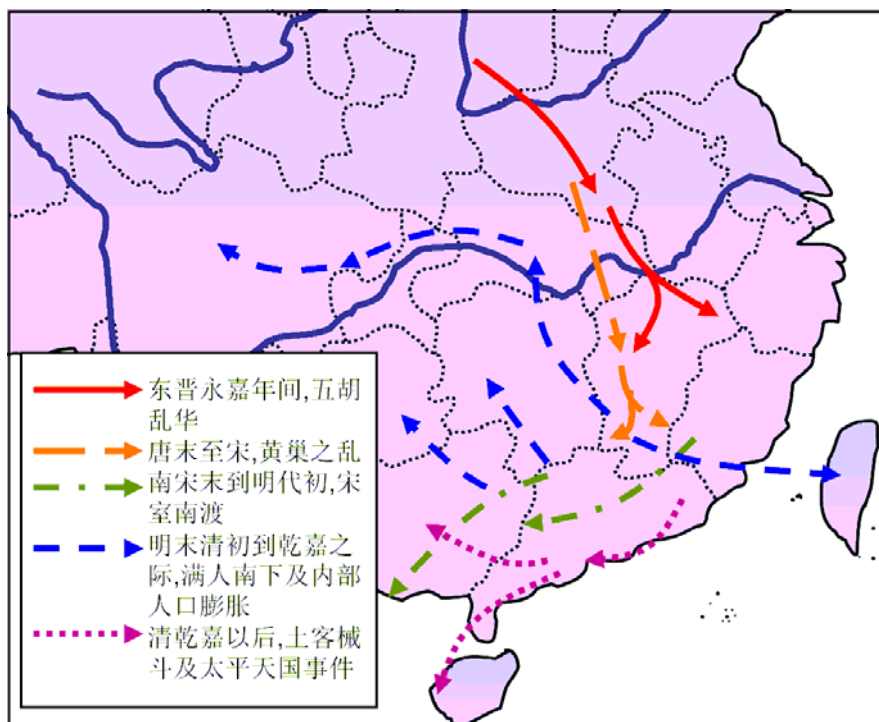


图3 客家人的迁徙历史
Fig.3 Migration history of Hakka population

行病学调查显示,海拔低于 1000 米的平原地区疟疾猖獗, G6PD 缺乏症也高发;山区疟疾少见, G6PD 缺乏症也少见;而就其它遗传标记而言,平原和山区的群体并不存在差异[32,35]。而且,不同地区人群一般主要表现为几种常见变异体或突变,例如,非洲人主要以 G6PD A-为主,中东及地中海地区以 G6PD Med 为主,而东南亚以 G6PD Mahidol、Viangchan、Canton 多见,这些独立起源的突变体在世界不同地区均能达到较高的频率,进一步支持疟疾的自然选择对 G6PD 缺乏症的作用[35]。

2. 实验依据

早在上世纪 60 年代,就有学者注意到,恶性疟原虫 (*P. falciparum*) 和间日疟原虫 (*P. vivax*) 比较喜欢感染 G6PD 活性相对高的年轻红细胞,而且,如果有正常红细胞和 G6PD 缺陷的红细胞同时存在的情况下,疟原虫更容易在正常的红细胞内生长[78],这些结果表明,有 G6PD 缺陷的红细胞可能通过抑制疟原虫的侵入或抑制其在细胞间的发育而获得对疟原虫的抵抗。另有实验显示,不同的杂合子女性 G6PD 缺陷者,因 X 染色体失活的情况不同,体内正常及缺陷的红细胞的比例也不同,疟原虫生长的抑制程度与有缺陷红细胞的数目呈明显的正比例关系[75]。目前普遍认为,疟原虫的生长有赖于谷胱甘肽 (GSH), G6PD 缺陷使 GSH 减少并削弱了

红细胞膜的抗氧化能力或改变了红细胞膜的免疫原性,易被单核细胞识别和吞噬,最终抑制疟原虫的繁殖[75,79]。

3. 田野调查依据

最为著名的田野调查为 Bienzle 等 1972 在尼日利亚做的研究,他们发现在患疟疾的儿童中,基因型为 G6PD A 的男性和 G6PD A-/B 的女性患病率要低得多[80]。30 多年后, Ruwende 等在冈比亚和肯尼亚也有类似的发现,即携带 G6PD A-等位基因的女性杂合子和男性半合子儿童患恶性疟疾的风险减少可达 50%[74]。以上研究均表明这些基因型对疟疾有明显的抵抗作用。然而,也有一些研究得出与此相左的结论[81],表明了疟疾学说的复杂性。

4. 其他依据

来自考古学的研究认为,疟原虫对人类产生显著影响是近 10000 年左右的事件,与农业的发展、动物的驯养和人口的大量扩张有很大关系[82,83],而对 G6PD A-和 G6PD Med 产生的年代估算显示,这两种非洲和地中海地区常见的突变大约分别产生于距今 3840-11760 年和 1600-6640 年前[83,84],与恶性疟原虫的大流行相一致。目前认为,农业的发展促进了人口数量的扩张和聚居,加上动物的家庭驯养等因素为疟原虫的繁殖、成长和传播提供了极为有利的宿主。

五、结论和展望

随着各地研究的深入与扩展, G6PD 缺陷的疟疾抗性选择学说已得到越来越多的多角度证据的支持, 东亚和东南亚某些特殊群体(如客家人) G6PD 缺陷与疟疾高度的相关性可能为验证该病的疟疾自然选择提供良好的模型。然而, G6PD 缺陷还有很多问题有待进一步的探讨和澄清。1) 选择的具体机制如何? 2) 为何各地有那么多不同的突变? 是因为各地疟原虫的种类或亚型不同? 或是气候、海拔、湿度、媒介的不同? 或是 HLA 系统背景的不同? 3) 中、重型患者溶血的机制如何? 4) 为何有些患者是偶然被查出的, 但曾经有使用氧化剂历史而没产生过溶血? 而有些新生儿无明显的 G6PD 缺陷却有明显的新生儿黄疸? 5) G6PD 缺陷 V 型的活性高于正常人, 其功能是否也正常? 有何意义? 6) 几种血红蛋白病的疟疾抗性选择基本得到证实, 若地中海贫血合并 G6PD 缺陷的红细胞是否更抑制疟原虫的生长?

参考文献

- Persico MG, Viglietto G, Martini G, Toniolo D, Paonessa G, Moscatelli C, Dono R, Vulliamy T, Luzzatto L, D'Urso M (1986) Isolation of human glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) cDNA clones: primary structure of the protein and unusual 5' non-coding region. *Nucleic Acids Res* 14:2511-22.
- Chen EY, Cheng A, Lee A, Kuang WJ, Hillier L, Green P, Schlessinger D, Ciccodicola A, D'Urso M (1991) Sequence of human glucose-6-phosphate dehydrogenase cloned in plasmids and a yeast artificial chromosome. *Genomics* 10:792-800.
- Kotaka M, Gover S, Vandeputte-Rutten L, Au SW, Lam VM, Adams MJ (2005) Structural studies of glucose-6-phosphate and NADP⁺ binding to human glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 61(Pt 5):495-504.
- Martinez di Montemuros F, Dotti C, Tavazzi D, Fiorelli G, Cappellini MD (1997) Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants in Italy. *Haematologica* 82:440-5.
- Jiang W, Yu G, Liu P, Geng Q, Chen L, Lin Q, Ren X, Ye W, He Y, Guo Y, Duan S, Wen J, Li H, Qi Y, Jiang C, Zheng Y, Liu C, Si E, Zhang Q, Tian Q, Du C (2006) Structure and function of glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient variants in Chinese population. *Hum Genet* 119:463-78.
- 杨桂芝, 王一心, 梁娜, 杨泰生, 左绍远 (1995) 大理地区葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的群体调查. *云南医药*, 16(1):64-65.
- Yan T, Cai R, Mo O, Zhu D, Ouyang H, Huang L, Zhao M, Huang F, Li L, Liang X, Xu X (2006) 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. *Haematologica* 91:1321-8.
- 刘家明, 任晓琴, 陈琼俊, 张凤, 卓艺玲, 卢桂森, 杜传书 (2000) 广西瑶族与汉族葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因三种常见突变型对比分析. *中华血液学杂志*, 21(4):190-191.
- 黄寿星, 韦喜娟, 覃从军, 吴达莉 (2005) 广西恭城县瑶族和汉族居民 G-6-PD 缺乏症发病率及基因频率的调查. *中国小儿血液*, 10(3):117-119.
- 王政, 张渊, 蔡苗 (2006) 海南省保亭县、五指山市黎族 G6PD 缺乏症调查. *海南医学*, 17(12):121-121.
- Du CS, Liu LB, Liu B, Tokunaga K, Omoto K (1988) Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency among three national minorities in Hainan Island, China. *Gene Geogr* 2(2-3):71-74.
- 修瑾, 齐晓岚, 单可人, 谢渊, 何燕, 吴昌学, 李毅, 吴晓黎, 任锡麟 (2005) 贵州三都水族居民葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症基因突变研究. *中国实验血液学杂志*, 13(1):147-150.
- 何燕, 单可人, 修瑾, 吴昌学, 吴晓黎, 张小蕾, 任锡麟 (2004) 贵州西江苗族葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因突变分析. *中国地方病学杂志*, 23(4):327-329.
- 冯彬彬, 王红燕, 李颂宜 (2005) 2320 例新生儿脐血 G6PD 筛查结果分析. *南华大学学报 (医学版)*, 33(2):214-215.
- 焦春堂, 唐治贵, 仇义华, 余素华, 刘容海, 代红莹, 曾溢滔, 黄淑敏, 杜传书 (1992) 四川地区血红蛋白病与葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的流行病学研究. *中国生育健康杂志*, 3(1):45-46.
- 谢彦晖, 林果为, 王倩, 刘文康 (1994) 上海地区 G6PD 缺乏症的临床流行病学调查. *中华血液学杂志*, 15(8):424-424.
- Tang TK, Huang CS, Huang MJ, Tam KB, Yeh CH, Tang CJ (1992) Diverse point mutations result in glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) polymorphism in Taiwan. *Blood* 79 :2135-2140.
- Chiang SH, Wu SJ, Wu KF, Hsiao KJ (1999) Neonatal screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Taiwan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 30 Suppl 2:72-74.
- 陈伟鹏, 陈淑贞, 韦哲启 (1987) 新生儿 G6PD 的活性定量筛检及父母亲籍贯的关系. *中华医志*, 10:433-450.
- Tang TK, Huang WY, Tang CJ, Hsu M, Cheng TA, Chen KH (1995) Molecular basis of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in three Taiwan aboriginal tribes. *Hum Genet* 95:630-632.
- Verle P, Nhan DH, Tinh TT, Uyen TT, Thuong ND, Kongs A, Stuyft P, Coosemans M (2000) Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in northern Vietnam. *Trop Med Int Health* 5(3):203-6.
- Ratrisawadi V, Horpaopan S, Chotigeat U, Sangtawesin V, Kanjanapattanakul W, Ningsanond V, Sunthornthevparakul T, Khoorompattana S, Charoensiriwatana W (1999) Neonatal screening program in Rajavithi Hospital, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 30 suppl 2: 28-32.
- Jalloh A, Tantular IS, Pularawati S, Kawilarang AP, Kerong H, Lin K, Ferreira MU, Matsuoka H, Arai M, Kita K, Kawamoto F (2004) Rapid epidemiologic assessment of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in malaria-endemic areas in Southeast Asia using a novel diagnostic kit. *Trop Med Int Health* 9(5):615-623.
- Iwai K, Hirono A, Matsuoka H, Kawamoto F, Horie T, Lin K, Tantular IS, Dachlan YP, Notopuro H, Hidayah NI, Salim AM, Fujii H, Miwa S, Ishii A (2001) Distribution of glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations in Southeast Asia. *Hum Genet* 108(6):445-449.
- Matsuoka H, Nguon C, Kanbe T, Jalloh A, Sato H, Yoshida S, Hirai M, Arai M, Socheat D, Kawamoto F (2005) Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Cambodia: G6PD Viangchan (871G>A) is the most common variant in the Cambodian population. *J Hum Genet* 50(9):468-72.
- Padilla C, Nishiyama K, Shirakawa T, Matsuo M (2003) Newborn Screening Study Group. Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency using a modified formazan method: a pilot study on Filipino male newborns. *Pediatr Int* 45(1):10-15.
- Joseph R, Ho LY, Gomez JM, Rajdurai VS, Sivasankaran S, Yip YY (1999) Mass newborn screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Singapore.

- Southeast Asian J Trop Med Public Health* 30 suppl 2: 70-71.
28. Kawamoto F, Matsuoka H, Kanbe T, Tantular IS, Pusarawati S, Kerong HI, Damianus W, Mere D, Dachlan YP (2006) Further investigations of glucose-6-phosphate dehydrogenase variants in Flores Island, eastern Indonesia. *J Hum Genet* 51:952-957.
 29. Saha N (1984) Distribution of glucose-6-phosphate dehydrogenase phenotypes in five East Asian population groups. *Ann Acad Med Singapore* 13:494-497.
 30. Blackwell RQ, Ro IH, Yen L (1968) Low incidence of erythrocyte G6PD deficiency in Korean. *Vox Sang* 14:299-300.
 31. Wagner G, Bhatia K, Board P (1996) Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency mutations in Papua New Guinea. *Hum Biol* 68:383-394.
 32. Suzuki A, Hamano S, Shirakawa T, Watanabe K, Endo T, Sharma S, Jha B, Acharya GP, Nishiyama K, Fukumaki Y, Kobayashi S (2007) The distribution of hereditary erythrocytic disorders associated with malaria, in a lowland area of Nepal: a micro-epidemiological study. *Ann Trop Med Parasitol* 101:113-122.
 33. Gupte SC, Patel PU, Ranat JM (2005) G6PD deficiency in Vataliya prajapati community settled in Surat. *Indian J Med Sci* 59(2):51-56.
 34. Pao M, Kulkarni A, Gupta V, Kaul S, Balan S (2005) Neonatal screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Indian J Pediatr* 72:835-837.
 35. Ruwende C, Hill A (1998) Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria. *J Mol Med* 76:581-588.
 36. Kwiatkowski DP (2005) How malaria has affected the human genome and what human genetics can teach us about malaria. *Am J Hum Genet* 77:171-192.
 37. Na-Bangchang K, Congpuong K (2007) Current malaria status and distribution of drug resistance in East and Southeast Asia with special focus to Thailand. *Tohoku J Exp Med* 211(2):99-113.
 38. Coluzzi M (1999) The clay feet of the malaria giant and its African roots: hypotheses and inferences about origin, spread and control of *Plasmodium falciparum*. *Parassitologia* 41: 277-283.
 39. Yusoff NM, Shirakawa T, Nishiyama K, Ghazali S, Ee CK, Orita A, Abdullah WZ, Isa MN, Van Rostenberghe H, Matsuo M (2002) Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Malays in Malaysia. *Int J Hematol* 76(2):149-152.
 40. Mohanty D, Mukherjee MB, Colah RB (2004) Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in India. *Indian J of Pediatrics* 71(6):525-529.
 41. Laosombat V, Sattayasevana B, Janejindamai W, Viprakasit V, Shirakawa T, Nishiyama K, Matsuo M (2005) Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants in the south of Thailand and identification of a novel variant (G6PD Songklanagarind). *Blood Cells Mol Dis* 34(2):191-196.
 42. Hirono A, Kawate K, Honda A, Fujii H (2002) A single mutation 202G>A in the human glucose 6-phosphate dehydrogenase gene can cause acute hemolysis by itself. *Blood* 99:1498.
 43. Chen HL, Huang MJ, Huang CS, Tang TK (1996) G6PD NanKang (517 T2C ;173 Phe2Leu) : a new Chinese G6PD variant associated with neonataljaundice . *Hum Hered* 46:201-204.
 44. Chen HL, Huang MJ, Huang CS, Tang TK (1997) Two novel glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency mutations and association of such mutations with F8C/G6PD haplotype in Chinese. *J Formos Med Assoc* 96:948-954.
 45. Hirono A, Miwa S, Fujii H, Ishida F, Yamada K, Kubota K (1994) Molecular study of eight Japanese cases of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency by nonradioisotopic single-strand conformation polymorphism analysis. *Blood* 83:3363-3368.
 46. Suryantoro (2003) Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Yogyakarta and its surrounding areas. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 34 suppl 3:138-139.
 47. Ren X, He Y, Du C, Jiang W, Chen L, Lin Q (2001) A novel mis-sense mutation (G1381A) in the G6PD gene identified in a Chinese man. *Chin Med J (Engl)* 114:399-401.
 48. 杨昭庆, 褚嘉佑, 许绍斌, 林克勤, 陶玉芬, 史磊 (2000) 云南省葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因突变型的初步研究. *中华血液学杂志*, 21(10):509-511.
 49. 罗建明, 李慕军, 唐霞, 梁徐 (2005) 变性高效液相联合测序及酶切检测广西葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的基因型. *中华血液学杂志*, 26(10):607-611.
 50. 谢建生, 龙桂芳, 唐智宁, 蒋南华, 林伟雄 (1998) 广西地区葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷症基因突变研究. *中华医学遗传学杂志*, 15(3):151-154.
 51. 唐东江, 马雯琴, 宋诚燕 (1998) 干血纸片法用于广东人 G6PD 基因点突变筛查研究. *中华血液学杂志*, 19(4):189-191.
 52. 蔡望伟, Stefania Filosa, Giuseppe Martini (2001) 海南汉族、黎族人葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的基因突变型分析及一种新的 G6PD 基因突变型的鉴定. *中华医学遗传学杂志*, 18(2):105-109.
 53. 祝兴元, 李梨平, 邹爱军 (2005) 湖南地区小儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶三种基因型突变及其临床表现. *中国优生与遗传杂志*, 13(11):29-32.
 54. 毛江洪, 饶兆英, 段荣, 罗桂英, 周红平, 张晓珍 (2005) 江西籍常见葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症基因突变型分析. *中国优生与遗传杂志*, 13(8):11-13.
 55. 邓春, 邓兵, 余加林, 徐酉华, 杨书琴, 方林, 黄世英, 徐天鹤 (2004) 新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷症. 基因突变分析与临床. *中华围产医学杂志*, 7(5):283-285.
 56. 杨春蕾, 陶大昌, 陈芬, 徐鸣, 史红 (2002) 21 例葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症基因突变型分析. *四川大学学报(自然科学版)*, 39(suppl):219-221.
 57. 张德太, 樊绮诗, 杨伟宗 (2002) 上海地区葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷基因突变与临床表现分析. *上海医学*, 25(7): 399-341.
 58. 宋力, 李培宁, 王晓云, 孟英韬, 张宝荣, 王琦 (1999) 天津地区 G6PD 缺陷患者常见基因突变分析. *中华医学遗传学杂志*, 16(4):224-227.
 59. Lo YS, Lu CC, Chiou SS (1994) Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Chinese infants with or without severe neonatal hyperbilirubinaemia. *Br J Haematol* 66:858-862.
 60. Nuchprayoon I, Sanpavat S, Nuchprayoon S (2002) Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Thailand: G6PD Viangchan (871G>A) is the most common deficiency variant in the Thai population. *Hum Mutat* 19:185.
 61. Matsuoka H, Wang J, Hirai M, Arai M, Yoshida S, Kobayashi T, Jalloh A, Lin K, Kawamoto F (2004) Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Myanmar: G6PD Mahidol (487G>A) is the most common variant in the Myanmar population. *J Hum Genet* 49:544-547.
 62. Hsia YE, Miyakawa F, Baltazar J, Ching NS, Yuen J, Westwood B, Beutler E (1993) Frequency of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Chinese, Filipinos, and Laotians from Hawaii. *Hum Genet* 92:470-476.
 63. Ainoon O, Yu YH, Amir Muhriz AL, Boo NY, Cheong SK, Hamidah NH (2003) Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants in Malaysian Malays. *Hum Mutat* 21:101.

64. 任晓琴, 杜传书, 林群娣, 陈路明, 蒋玮莹, 田秋红 (1999) 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 cDNA C1311T 的多态性. 中华血液学杂志, 20(4):197-199.
65. 蒋玮莹, 杜传书, 陈路明, 郭茹琴, 卢桂森, 段山, 林群娣 (1999) 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因 G487A 突变型研究. 中华血液学杂志, 20(10):518-520.
66. 何永蜀; 杜传书; 蒋玮莹; 王国燕; 任晓琴 (1997) 云南省几个民族葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因突变型分析. 中华血液学杂志, 18(4):193-196.
67. Kurdi-Haidar B, Mason PJ, Berrebi A, Ankra-Badu G, al-Ali A, Oppenheim A, Luzzatto L (1990) Origin and spread of the glucose-6-phosphate dehydrogenase variant (G6PD-Mediterranean) in the Middle East. *Am J Hum Genet* 47:1013-1019.
68. Vulliamy T, Rovira A, Yusoff N, Colomer D, Luzzatto L, Vives-Corrons JL (1996) Independent origin of single and double mutations in the human glucose 6-phosphate dehydrogenase gene. *Hum Mutat* 8:311-8.
69. Kotea R, Kaeda JS, Yan SL, Sem Fa N, Beesoon S, Jankee S, Ramasawmy R, Vulliamy T, Bradnock RW, Bautista J, Luzzatto L, Krishnamoorthy R, Mason PJ (1999) Three major G6PD-deficient polymorphic variants identified among the Mauritian population. *Br J Haematol* 104:849-854.
70. 郑家骥 (1984) 广西 20 多年来防治疟疾的效果和流行动态. 寄生虫学与寄生虫病学杂志, 2(4):212-215.
71. www.traveldoctor.co.uk/malaria.htm
72. Wambua S, Mwangi TW, Kortok M, Uyoga SM, Macharia AW, Mwacharo JK, Weatherall DJ, Snow RW, Marsh K, Williams TN (2006) The effect of alpha+ thalassaemia on the incidence of malaria and other diseases in children living on the coast of Kenya. *PLoS Med* 3(5):e158.
73. Martin SK (1994) The malaria/G6PD hypothesis revisited. *Parasitol Today* 10(7):251-252.
74. Ruwende C, Khoo SC, Snow RW, Yates SN, Kwiatkowski D, Gupta S, Warn P, Allsopp CE, Gilbert SC, Peschu N, Newbold CI, Greenwood BM, MarK, Hill AVS (1995) Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature* 376:246-249.
75. Roth EF Jr, Raventos-Suarez C, Rinaldi A, Nagel RL (1983) Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency inhibits in vitro growth of *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80:298-299.
76. <http://www2.mtjh.kh.edu.tw/~cyber9202/My%20Webs/01.htm>
77. 李辉, 潘悟云, 文波, 杨宁宁, 金建中, 金力, 卢大儒 (2003) 客家人起源的遗传学分析. 遗传学报, 30:873-880.
78. Kruatrachue M, Charoenlarp P, Chongsopajaisiddhi T, Harinasuta C (1962) Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase and malaria in Thailand. *Lancet* 2:1183-1186.
79. Cappadoro M, Giribaldi G, O'Brien E, Turrini F, Mannu F, Ulliers D, Simula G, Luzzatto L, Arese P (1998) Early phagocytosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient erythrocytes parasitized by *Plasmodium falciparum* may explain malaria protection in G6PD deficiency. *Blood* 92:2527-34.
80. Bienzle U, Ayeni O, Lucas AO, Luzzatto L (1972) Glucose-6-phosphate dehydrogenase and malaria. Greater resistance of females heterozygous for enzyme deficiency and of males with non-deficient variant. *Lancet* 1(7742):107-10.
81. Martin SK, Miller LH, Alling D, Okoye VC, Esan GJF, Osunkoya BO, Deane M (1979) Severe malaria and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: reappraisal of the malaria G-6-PD hypothesis. *Lancet* 1:524-526.
82. Livingstone FB (1971) Malaria and human polymorphisms. *Annu Rev Genet* 5:33-64.
83. Verrelli BC, McDonald JH, Argyropoulos G, Destro-Bisol G, Froment A, Drousiotou A, Lefranc G, Helal AN, Loiselet J, Tishkoff SA (2002) Evidence for balancing selection from nucleotide sequence analyses of human G6PD. *Am J Hum Genet* 71:1112-28.
84. Tishkoff SA, Varkonyi R, Cahinhinan N, Abbes S, Argyropoulos G, Destro-Bisol G, Drousiotou A, Dangerfield B, Lefranc G, Loiselet J, Piro A, Stoneking M, Tagareli A, Agarelli G, Touma EH, Williams SM, Clark AG (2001) Haplotype diversity and linkage disequilibrium at human G6PD: recent origin of alleles that confer malarial resistance. *Science* 293:455-62.

编辑提要: 疟疾对居住在热带和亚热带地区的人群有极大的影响, 改变了人群的大量体质和生理特征。一些与血细胞有关的遗传缺陷反而对疟疾有抗性, 使得这些缺陷频率在疟疾流行区增高。G6PD 基因缺陷就是其中之一。从东亚北方迁到南方的人群, 该缺陷的频率会快速升高。(李辉, 耶鲁大学遗传学系)

Editor's Summary: Malaria exerts significant influences on the populations in tropics and subtropics, changes a large number of physical and physiological characters. Some genetic deficiencies relevant to the blood cells show resistibility against malaria, which makes the frequencies of these deficiencies increase in the malaria endemic areas. G6PD deficiency is one of these genetic disorders, and its frequency has increased rapidly in the populations moved from the north to the south in East Asia. (LI Hui, Department of Genetics, Yale University)