

# 139对双生子红细胞钠、钾离子的遗传度分析

天津医学院流行病学教研室\* 刘新民 王建华 耿贯一

**提要** 利用遗传流行病学方法调查了天津市南开区139对双胞胎,其中单卵双生(MZ)74对,双卵双生(DZ)65对。并用几种不同的遗传度估计方法分析了红细胞 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 的共同基因和共同环境因素对血压的影响。结果表明遗传因素、共同环境因素及双胞胎各自的环境因素对血压影响近似的是RBC $\text{Na}^+$ ,  $h^2=0.32$ ,  $C^2=0.35$ ,  $u^2=0.33$ 。环境因素为主要原因的是RBC $\text{K}^+$ ,  $C^2=0.97$ 。

**关键词** 遗传度( $h^2$ ) 红细胞 $\text{Na}^+$  红细胞 $\text{K}^+$

原发性高血压为多基因遗传性疾病的观点已被普遍接受。近年来的研究发现,在人体实验性高血压中均存在着红细胞内阳离子含量及转运机制异常,可能与原发性高血压的遗传病因有密切联系<sup>[1,2]</sup>。本文应用遗传流行病学方法,并通过遗传度分析,了解其对血压的形成和发展所产生的影响以及在遗传方面所占有的比重。

## 研究对象与方法

一、研究对象的选择:本次调查了居住在天津市南开区双生子139对,其中同性别115对,不同性别24对,年龄最大者70岁,最小者12岁。每人取空腹血5ml及唾液1ml,供卵性鉴定及红细胞钠、钾离子分析用。

### 二、研究方法:

1.卵性鉴定:参考国内外有关卵性鉴定方法<sup>[3,4]</sup>,并结合本室具体条件,主要根据ABO血型、MN血型、Rh血型、P血型及唾液分泌型并辅以目视相似法。鉴定结果单卵双生(MZ)74对,双卵双生(DZ)65对。

根据中国人血型基因频率<sup>[5]</sup>及有关资料中我国双胞胎的卵性比率<sup>[6]</sup>,对卵性鉴定的可靠性作了估计<sup>[7]</sup>。计算结果其可靠性达96.18%。

2.红细胞钠、钾离子测定:用加样器吸取压积红细胞0.2ml于10ml容量瓶中,加去离子水至刻度,用火焰光度计<sup>[13]</sup>测定红细胞内

$\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 含量。计算红细胞内 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 时采用0.02的校正系数,以扣除红细胞表面粘附血浆的影响。

3.统计学方法:根据遗传度( $h^2$ )估计模型<sup>[4]</sup>的解释,我们采用了Vogel提出的三种遗传度估计方法,以及Holzinger方法、Levine根据方差模型提出的方法和通径分析,从不同的角度对同一批资料进行计算,综合各个分析结果,比较了其吻合程度,借以减少系统误差,力图使结果更为可靠准确。

### ①Vogel等人提出的三个基本公式:

$$h_1^2 = \frac{V_P^W(DZ) - V_P^W(MZ)}{V_P^W(DZ)} \quad (1)$$

$$h_2^2 = \frac{V_P^W(CP) - V_P^W(MZ)}{V_P^W(CP)} \quad (2)$$

$$h_3^2 = 2[r_P(MZ) - r_P(DZ)] \quad (3)$$

式中 $V_P^W$ 为双生子或对照组(CP)的对内表型方差,  $r_P(MZ)$ 和 $r_P(DZ)$ 为MZ和DZ的同类相关系数。

### ②Levine根据方差模型提出的基本公式:

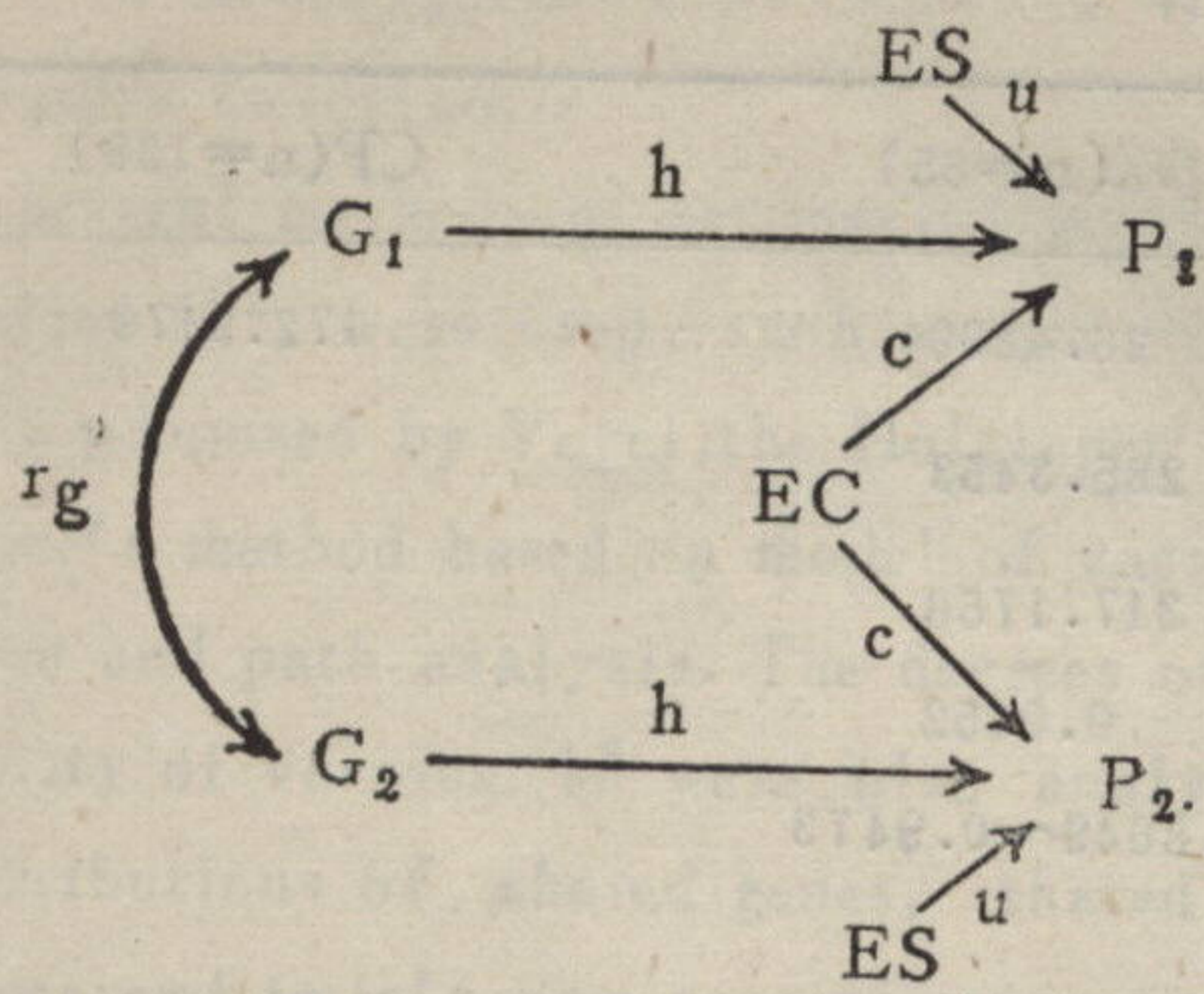
$$h_4^2 = 4(W_{DZ} - W_{MZ}) / (S_{MZ} + S_{DZ}) \quad (4)$$

### ③Holzinger经典双生子法:

$$h_5^2 = (r_{MZ} - r_{DZ}) / (1 - r_{DZ}) \quad (5)$$

### ④双生子通径分析法:按以下程序分析





G<sub>1</sub>和G<sub>2</sub>是加性基因型，它以“h”的大小影响表型P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>。r<sub>g</sub>为基因相关系数，家庭共同环境EC以“C”的大小影响表型，双生子两个成员的特殊环境以“u”的大小影响表型。据此通路图，按照追溯通径的定理和规

则，可得出下列三个函数式：

$$\begin{cases} h^2 + C^2 = R_{MZ} \\ 1/2h^2 + C^2 = R_{DZ} \\ u^2 = 1 - h^2 - C^2 \end{cases}$$

R<sub>MZ</sub>和R<sub>DZ</sub>为同卵双生和异卵双生相关系数。

通路分析与其它双生子研究相比，更符合h<sup>2</sup>的概念，而且更重要的一点是它改变了传统的只能笼统地区分遗传和环境两大类影响。进一步将环境因素分割为共同环境因素和特殊环境因素，使双生子的研究更有价值。

### 结 果

红细胞内Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>的遗传度估计见表1和表2。

表1 139对孪生子红细胞Na<sup>+</sup>遗传度估计

	MZ(n=74)	DZ(n=65)	CP (n=138)
对内方差(V <sub>P</sub> <sup>W</sup> )	3.5734	5.3028	10.8376
对间方差(V <sub>P</sub> <sup>B</sup> )	7.2317	5.4648	
均方和	10.8051	10.7676	
组内相关(r <sub>P</sub> )	0.6693	0.5075	
r的95%可信限	0.5222~0.7778	0.3035~0.6670	
F'	1.0035 (P>0.05)		
h <sub>1</sub> <sup>2</sup>	0.3261	SE <sup>2</sup> (h <sub>1</sub> <sup>2</sup> )=0.0300	
h <sub>2</sub> <sup>2</sup>	0.6703	SE <sup>2</sup> (h <sub>2</sub> <sup>2</sup> )=0.0072	
h <sub>3</sub> <sup>2</sup>	0.3236	SE <sup>2</sup> (h <sub>3</sub> <sup>2</sup> )=0.0504	
h <sub>4</sub> <sup>2</sup> = 4 * (W <sub>DZ</sub> - W <sub>MZ</sub> ) / (S <sub>MZ</sub> + S <sub>DZ</sub> )	0.3207		
h <sub>5</sub> <sup>2</sup> = (r <sub>MZ</sub> - r <sub>DZ</sub> ) / (1 - DZ)	0.3285		
通路分析 {			
h <sup>2</sup>	0.3236		
c <sup>2</sup>	0.3457		
u <sup>2</sup>	0.3307		

### 讨 论

在阳离子中公认Na<sup>+</sup>与原发性高血压病的关系密切，但以往的解释Na<sup>+</sup>过多引起原发性高血压只考虑细胞外液的变化，近年来国内外一系列研究表明，在原发性高血压患者及其子女中确实存在着明显的红细胞阳离子转运异常[11,12]。Losse等测定了许多原发性高血压

患者的红细胞Na<sup>+</sup>，发现他们的红细胞Na<sup>+</sup>浓度高于对照者，而且这种改变也见于患者的正常血压子女。红细胞Na<sup>+</sup>浓度的高低主要取决于钠泵活性，这是一个受遗传控制的转运系统。认识到红细胞内Na<sup>+</sup>增高可能参与高血压的发病是近年来原发性高血压发病机理研究中最重大的进展之一，原发性高血压中存在着能引起细胞内Na<sup>+</sup>增高的某种广泛的细胞膜改变，即



表2

139对孪生子红细胞K<sup>+</sup>遗传度估计

	MZ(n=74)	DZ(n=65)	CP(n=138)
对内方差(V <sub>P</sub> <sup>W</sup> )	4.1528	26.4299	172.9179
对间方差(V <sub>P</sub> <sup>B</sup> )	240.3807	285.3453	
均方和	280.5335	317.1756	
组内相关(r <sub>P</sub> )	0.8568	0.9152	
r的95%可信限	0.7822~0.9072	0.8649~0.9473	
F'	1.1114 (P>0.05)		
h <sub>1</sub> <sup>2</sup>	-0.5192	SE <sup>2</sup> (h <sub>1</sub> <sup>2</sup> )=0.1523	
h <sub>2</sub> <sup>2</sup>	0.7678	SE <sup>2</sup> (h <sub>2</sub> <sup>2</sup> )=0.0036	
h <sub>3</sub> <sup>2</sup>	-0.1114	SE <sup>2</sup> (h <sub>3</sub> <sup>2</sup> )=0.2844	
h <sub>4</sub> <sup>2</sup> = 4 $\frac{W_{DZ} - W_{MZ}}{S_{MZ} + S_{DZ}}$	-0.0927		
h <sub>5</sub> <sup>2</sup> = $\frac{r_{MZ} - r_{DZ}}{1 - r_{DZ}}$	-0.6887		
通径分析 {			
h <sup>2</sup>	-0.1114		
c <sup>2</sup>	0.9682		
u <sup>2</sup>	0.1432		

膜改变出现于高血压发生之前，而且大多数改变似属可遗传的。

本文以双胞胎为模型，从遗传流行病学角度，研究了有关红细胞Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>的遗传度估计，进一步阐明了红细胞Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>的遗传因素和环境因素的比例，从定性估计发展到定量估计。有关红细胞Na<sup>+</sup>几种遗传度估计除Vogel法估计的h<sub>2</sub><sup>2</sup>=0.67外，其它几种方法估计均为0.32或0.33。Vogel法h<sub>2</sub><sup>2</sup>估计过高，这与此公式假定MZ对子内环境相关忽略不计有关，可能使h<sub>2</sub><sup>2</sup>估计虚假升高。通径分析h<sup>2</sup>=0.32, C<sup>2</sup>=0.35, u<sup>2</sup>=0.33表明遗传因素、共同环境因素及双胞胎各自的特殊环境对红细胞Na<sup>+</sup>的影响类似。关于红细胞K<sup>+</sup>的遗传度估计从表2中可以看出，h<sub>1</sub><sup>2</sup>及h<sub>2</sub><sup>2</sup>均有显著意义，但方向相反。通径分析h<sup>2</sup>=-0.1114, C<sup>2</sup>=0.9682, u<sup>2</sup>=0.1432, 说明红细胞K<sup>+</sup>主要受共同环境因素的影响。

目前有人曾提出将红细胞Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>转运异常作为原发性高血压的遗传标记。根据我们的研究结果，把红细胞Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>转运异常作为原发性高血压的遗传标记，尚有待于进一步深化

研究，因为它不完全受遗传支配，还受一些环境因素的影响。但细胞膜对Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>被动性通透性增高，需要在有遗传背景的易感者中才能显示，所以在有高血压家族史的血压正常者身上观察到红细胞Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>转运异常，对高血压病的早期预报和预防具有一定的意义。

An Analysis of Heritability for Intra-erythrocytic Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> in 139 Twins Liu Xin-min, et al., Department of Epidemiology, Tianjin Medical College

By means of the twin model contributions of shared genes and shared environments for red blood cells Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> were analysed by genetic and epidemiologic methods.

Determination of zygosity was mainly based on examination of red blood cells system, including ABO blood group, MN blood group, P blood group, Rh blood group and secretor status of saliva, such that the probability a dizygotic pair being identical for all of these indices was less than 0.05. 139 pairs of twin in Nan Kai district Tianjin were investigated containing 74



pairs of monozygotic twins (MZ) and 65 pairs of dizygotic twins (DZ).

Several methods of estimating genetic heritability ( $h^2$ ) were used, such as the three methods proposed by Vogel, the Holzinger's method, Levine's method based on model of variance analysis and path analysis. The degrees of compatibility of various  $h^2$  were also analysed. The contributions of shared genes, shared environments and twin's own special environments were similar for RBC  $Na^+$ ,  $h^2=0.32$ ,  $C^2=0.35$ ,  $u^2=0.33$ . The contributions of shared environments were the main cause for RBC  $K^+$ ,  $C^2=0.97$ .

**Key words** Heritability ( $h^2$ ) RBC  $Na^+$  RBC  $K^+$

### 参 考 文 献

1. Caray RP, et al. Inherited defect in Na, K co-transport system in erythrocytes from essential hypertensive patients. *Nature* 1980; 284 (5753): 281.
2. Meyer P, et al. Hypertension as a membrane disease. *Eur J Clin Invest* 1981; 11: 337.
3. 李雪华, 等. 120对双生子身高、体重等指标的调查报告. *上海医学* 1979; 2(8): 27.

4. Austin MA, et al. Risk factors for coronary heart disease in adult female twins. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 308.
  5. 上海市生物制品研究所血型组. 血型与血库. 上海人民卫生出版社. 1977:197.
  6. 何清波, 等. 卵性鉴定的概率计算. *上海第二医学院学报* 1984; 1: 38.
  7. Neel JV, et al. *Human Heredity*. The University of Chicago Press. 1954: 261.
  8. Christian JC, et al. Choice of estimate of genetic variance from twin data. *Am J Hum Genet* 1974; 26: 154.
  9. Vogel-Molulsky. *Human Genetic*. Springer-Verlag Berlin Heideberg New York, 1982: 578.
  10. Levine RS, et al. Genetic variance of blood pressure levels in infant twins. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 759.
  11. Garay RP, et al. A new text showing abnormal net  $Na^+$  and  $K^+$  fluxes in erythrocytes of essential hypertensive patients. *Nature* 1980; 284 (5753): 281.
  12. 朱鼎良, 等. 红细胞钠及钾离子转运与原发高血压关系的初步研究. *中华内科杂志* 1981; 8(6): 351.
  13. 潘小琴, 等. 红细胞内外钠和内外钠差的一般水平与血压的关系. *武汉医学院学报* 1985; 2: 104.
- (1990年9月5日收稿, 1990年10月5日修回)

## 一起由饮水引起的学校内甲型肝炎爆发

江苏省江阴市卫生防疫站\* 孙旦 无锡市卫生防疫站 姚祖述

江阴市璜圻镇青墩小学共有师生员工 243 人, 自1990年9月28日~10月8日发生甲型肝炎病人64人, 其中36人经甲肝IgM抗体检测证实, 发病高峰在10月1~5日, 发病51人, 各年级均有病人发生, 2~6年级罹患率在30~40.7%之间。

由于学校不供应午餐、课间餐及开水, 我们对40例典型病例作了病例对照调查, 选择对照140名, 发现饮用学校办公室缸水与互饮自带饮料为可能传播途径, 应用Mantel-Haenszel分层检验公式排除混杂因素后, 得出饮缸水为主要传播途径 ( $P < 0.005$ ,  $OR_{MH} = 4.10$ ), 传染源为2名校工和1名学生, 她们暑

假中发病, 9月1日开学时仍未愈, 常饮用学校缸水, 缸水取自居民私井, 该居民家中无人患病, 学校学生及工人饮用缸水时, 共用一把水勺, 无消毒措施, 爆发距开学时间在甲肝常见潜伏期内, 故该次爆发由饮水引起。

自10月3日起对学校内外环境及所在村井水进行消毒, 以后每天一次, 每天进行卫生健康检查, 清除可疑病人, 病家隔离消毒治疗, 易感者注射丙种球蛋白, 加强卫生宣传, 未发生二代病例。