

# 脑梗塞家族聚集性的病因和流行病学研究

邵亚农<sup>1</sup> 沈 靖<sup>2</sup> 谈永飞<sup>1</sup> 姚才良<sup>2</sup> 周 炎<sup>1</sup> 钮菊英<sup>2</sup>  
吴勤芳<sup>1</sup> 朱鸣鸣<sup>2</sup> 张国强<sup>1</sup> 王心如<sup>2</sup> 徐希平<sup>3</sup>

**摘要** 本研究通过遗传流行病学病例对照方法,对宜兴市 214 个家系(109 个脑梗塞先证家系和 105 个对照家系)进行了脑梗塞家族史的遗传易感性研究,结果表明:病例和对照家系有良好的均衡可比性,病例组一级亲属总的患病率为 5.12%,与对照组的 1.63% 相比,差异有非常显著性( $\chi^2 = 16.41, P < 0.01$ ),不论其父母或同胞,均以病例亲属的患病率显著高于对照,而子女中两者无显著性差异;二项分布显示,脑梗塞家族中实际发病数超过其二项分布的理论概率范围,即脑梗塞的分布呈明显的家族聚集性;单因素和多因素 logistic 回归模型拟合也提示,遗传因素在脑梗塞发病中占有重要地位,并有剂量反应关系,其分离比、遗传度与冠心病和食管癌等慢性疾病接近。

**关键词** 脑梗塞 家族聚集性 病因 流行病学

**A Study on The Etiology and Epidemiology of Familial Aggregation in Arteriosclerotic Cerebral Infarction** Shao Ya-nong\*, Shen Jing, Tan Yong-fei, et al. \* Department of Rehabilitation, Yixing People's Hospital, Yixing 214000

**Abstract** A case-control study including 214 pedigrees (109 cases and 105 controls) was carried out to explore the etiology of family aggregation of arteriosclerotic cerebral infarction in Yi-Xing city, March 1997. The results showed that the family member in both cases and control groups were comparable. The total prevalence rate of the first-degree relatives in cases was 5.12%, significantly higher than (1.63%) that noticed in controls, with  $\chi^2 = 16.40 (P < 0.01)$ . The same results was also found in their parents and siblings. Results from binominal distribution analysis showed that the number of cases in the families of arteriosclerotic cerebral infarction was significantly higher than the theoretical range which indicated that there was significant familial aggregation in the occurrence of arteriosclerotic cerebral infarction. Logistic regression model also showed that genetic factor was one of the most important risk factors in Yi-xing, Jiangsu. Dose-response was observed in this model. The heritability and the segregation ratio of arteriosclerotic cerebral infarction were the same as seen in other chronic diseases, such as coronary heart disease and esophageal cancer.

**Key words** Arteriosclerotic cerebral infarction Family members aggregation Etiology Epidemiology

脑卒中是神经科的常见疾病之一,病死率较高,易患的危险因素也较多。脑卒中的亚型依CT分为梗塞型和出血型,不同亚型

的发病机制不同,影响的环境和遗传因素也不同。近年来,研究者逐渐注意到脑梗塞的发生与家族因素有关,呈家族聚集现象<sup>[1,2]</sup>。我们于 1996 年 9 月至 1997 年 3 月,设计了一种遗传流行病学的病例对照调查方法,对宜兴脑梗塞家族聚集性的病因和流行病学进行了研究。

1 江苏省宜兴市人民医院康复科 214000  
2 南京医科大学公共卫生学院  
3 哈佛大学公共卫生学院

### 材料与方法

一、病例与对照核心家系的确定:病例选自1994年1月~1997年3月,由宜兴市人民医院经CT和/或核磁共振确诊的脑梗塞病例中,通过简单随机抽样的方法,在所有新发脑梗塞病例中抽取109例为先证研究病例,由此确定了109个先证者的核心家系。先证病例的年龄均在35岁以上,无意识障碍和失语,能配合调查员正确回答有关家族史的问题。脑梗塞的诊断:有明显的脑卒中表现,3周内CT扫描有梗塞灶,包括腔隙性梗塞和大动脉性脑梗塞。对照家系选自病例就诊同一医院的非心脑血管疾病病人,要求年龄、性别、民族与病例符合匹配条件,共获得105例对照。

二、家系调查范围和内容:全部研究对象由经培训的调查员,使用统一调查表进行问卷调查和家庭成员脑梗塞发病、死亡情况的调查。家系调查仅限于先证者的配偶和一级亲属,即父母、同胞、子女。调查内容包括:性别、实足年龄或死亡年龄、脑卒中病史、患病

年龄。为控制调查质量,对其中约1/4的样本进行了重复再抽查。

### 三、统计分析方法:

1. 脑梗塞家族聚集性:采用二项分布 $(p+q)^n$ 的数学模型拟合,实际发病数与理论数的差异用 $\chi^2$ 检验<sup>[3]</sup>;分离比用Li-Mantel-Gart法,遗传度用Falconer回归法<sup>[4]</sup>。

2. 多因素条件logistic回归分析:利用南京铁道医学院卫生统计学教研室研制的软件包,计算偏回归系数( $\beta$ )、偏回归系数的标准误SE( $\beta$ )、估计相对危险度(OR)及其95%可信限<sup>[5]</sup>。

### 结 果

一、病例与对照先证者的性别与年龄分布:脑梗塞病例中,男性69例,女性40例,对照男性72例,女性33例,在109例脑梗塞核心家系中,家系的平均人口数为5.22人,男女比例为1.05:1,105例对照家系中,平均人口数为5.17人,男女比例为1:1.03,平均年龄亦无显著性差异(表1),说明两组家系有良好的均衡可比性。

表1 病例与对照先证者的性别与年龄分布

性别	组别	年 龄 组 (岁)								平均年龄 (岁)	P 值
		<45	45~	50~	55~	60~	65~	70~	≥75		
男	病例	1	4	3	10	13	19	12	7	64.75	>0.05
	对照	1	3	5	12	13	13	16	9	65.00	
女	病例	1	2	5	6	8	8	5	5	63.40	>0.05
	对照	1	4	3	10	13	19	12	7	62.70	

二、病例与对照亲属分布及其脑梗塞患病率:由表2可以看出,病例组一级亲属总的患病率为5.12%,与对照组的1.63%相比,差异有非常显著性( $\chi^2 = 16.41, P < 0.01$ )。

表2 病例与对照一级亲属分布及脑梗塞患病率(%)

组 别	一级亲属 总人数	病例总数 (率)	父 母		同 胞		子 女	
			人数	患者数(率)	人数	患者数(率)	人数	患者数(率)
病例组	977	50(5.12)	214	27(12.62)	355	22(6.20)	408	1(0.25)
对照组	921	15(1.63)	206	10(4.85)	337	5(1.48)	378	0(0.00)
			$\chi^2 = 16.41^*$		$\chi^2 = 6.94^*$		$\chi^2 = 9.07^*$	

\* P < 0.01

三、家族聚集性分析:脑梗塞在一般人群中呈二项分布,可用 $(p+q)^n$ 模型拟合得到病例分布的理论数,再与脑梗塞家庭中实际发生病例数的分布比较(表3), $\chi^2 = 30.58, P <$

0.01,说明脑梗塞家族中,实际病例的发生数远远超过二项分布的理论概率范围,即脑梗塞的分布呈现家族聚集性,而非按机会均等的概率分布。

表 3 脑梗塞家族聚集性二项分布的分析

组 别	不同病例数的核心家系数					合计
	0	1	2	3	4	
实际数	159	42	11	0	2	214
理论数	186.20	26.37	1.40	0.03	0.0003	214.00
分析结果	p=0.0342      q=1-0.0342=0.9658 $\chi^2=30.58^*$					

\* P<0.01

四、多因素 logistic 回归分析:家族史与脑梗塞的关系在单因素 logistic 分析时,取 105 对病例和对照进行 1:1 配比分析,结果表明:OR = 2.00(95% 可信限:1.1462 ~ 3.4894), P<0.05(u = 7.855), 差异有显著性。多因素 logistic 回归分析也表明(表 4):按脑梗塞家族史分层后,根据公式  $OR_i = e^{i\beta}$  (i = 0, 1, ……), 家系中仅父亲患脑梗塞者的相对危险度为 2.1642, 仅母亲患脑梗塞者的 OR 为 4.6833, 父母均患脑梗塞的 OR 达 10.1351, 可见明显的剂量反应关系。

表 4 家族史与脑梗塞关系的多因素 logistic 回归分析

脑梗塞家族史	OR	95% CI
仅父亲有	2.1642	1.0992 ~ 4.2605
仅母亲有	4.6833	1.2083 ~ 18.1515
父母均有	10.1351	1.3283 ~ 77.3336

$\beta = 0.7720, SE(\beta) = 0.3456, P < 0.0255$

五、脑梗塞遗传度和分离比的对比分析:由表 5 可见,几种慢性病的遗传度均是比较高的,特别以心脑血管疾病更高,说明在慢性病的防治研究中,遗传因素的作用不容忽视。

表 5 脑梗塞一级亲属遗传度、分离比和其他慢性病的对比

作者	研究疾病	核心家系数	遗传度(%)	分离比
王敏霓	冠心病	102	41.0 ± 7.0	0.0436
沈靖	食管癌	249	21.4 ± 1.2	0.1347
叶曙	脑梗塞	100	38.9 ± 4.8	无资料
沈靖	脑梗塞	109	53.0 ± 4.0	0.0529

### 讨 论

当前,流行病学研究和防治的重点已由单因素的传染性疾病,发展到对多因素的慢性病、非传染病的防制,此类疾病病因较多,且往往与遗传学因素有关联<sup>[3,4,6]</sup>,因而使流

行病学与医学遗传学互相渗透,遗传流行病学随之应运而生。

本研究中我们发现,脑梗塞先证者一级亲属的患病率(5.12%)是对照组患病率(1.63%)的 3.14 倍,差异有显著性,不论在父母或同胞中,均以病例亲属的患病率显著高于对照,而在子女中两者无明显差异;二项分布表明,脑梗塞家族中实际发生的病例数超过了二项分布的理论概率范围,即脑梗塞的分布呈现明显的家族聚集性,说明脑梗塞的分布以病例一级血缘亲属中年龄较高者的患病率更高,而其子女因年龄尚小(小于 45 岁),未到脑梗塞高发的平均年龄,并不比一般人群来得高发,而家族聚集性的原因系相似的生活环境因素造成,还是血缘遗传因素造成尚待进一步研究。

遗传病一般分为单基因和多基因遗传病,根据国内外现有的遗传流行病学研究资料,多基因遗传病分离比小于 0.25<sup>[3]</sup>,本研究显示,脑梗塞等慢性疾病的分离比均小于 0.25,属于多基因遗传病,即一种性状由两种以上基因起作用。我们可以把脑梗塞也看成为在多个微效易感基因作用下,结合某些环境因素而产生的总效应。为了阐明遗传因素在脑梗塞诸多发病因素中的作用,我们又利用 105 对资料进行 logistic 回归分析,单因素分析显示,遗传是有显著意义的危险因素,多元回归模型的拟合则将遗传因素在诸因素中的地位定量显示出来,从中可以看出脑梗塞家族史的估计相对危险性是比较高的,并有明显的剂量反应关系。

根据本文结果,我们认为:从宏观的遗传流行病学角度研究脑梗塞的遗传学问题,结合从分子生物学水平上揭示其发生、发展的

过程,将为脑梗塞发病机理的研究和有效的预防提供依据<sup>[7]</sup>。

参 考 文 献

- 1 Khaw KT, Barrett - Connor E. Family history of stroke as an independent predictor of ischemic heart disease in men and stroke in women. *Am J Epidemiol*, 1986, 123:59.
- 2 Mustacchi P. Risk factors in stroke. *West J Med*, 1985, 143:186.
- 3 王敏霓. 冠心病遗传度和家族聚集性研究. *中国慢性病*

- 预防与控制, 1994, 2:197.
- 4 沈靖, 徐耀初, 沈洪兵, 等. 食管癌人群遗传易感性的流行病学研究. *中国公共卫生学报*, 1993, 12:321.
- 5 耿贯一主编. *流行病学*. 上册. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 553~576.
- 6 叶曙, 刘焯霖, 梁秀龄. 动脉硬化性脑梗塞的遗传因素探讨. *中华神经精神科杂志*, 1991, 24:33.
- 7 Howard G, Evans GW, Toole JF, et al. Characteristics of stroke victims associated with cardiovascular mortality in their children. *J Clin Epidemiol*, 1990, 43:49.

(收稿:1997-05-10 修回:1997-06-20)

### 4 446 例法定传染病疫情分析

蒋能富

1992~1996年我县有14种法定传染病发生,每年报告病种9~12种,共计4446例,累计发病率887.07/10万,年均发病率177.41/10万,年总发病率685.51~1170.43/10万,年均递减率9.47%;死亡4例,死亡率0.15/10万,病死率0.09/10万。按系统发病构成分析,以消化道传染病为主,平均占62.64%,其次为呼吸道传染病,平均占30.34%,其他传染病平均占7.02%。

5年共发生肝炎1194例,1992年发病率353.71/10万,1996年降到133.45/10万;痢疾发病1150例,1992年发病率312.46/10万,1996年降到150.73/10万。从病种构成看,肝炎占第一位(26.86%);痢疾占第二位(25.87%)。

5年疫情统计结果证实,本县传染病发病率呈逐年下降趋势。对4446例病例分析表明,肝炎发病趋于青壮年化,痢疾发病趋于儿童化,为其主要发病特点。

作者单位:四川省汶川县卫生防疫站 623000

(收稿:1997-06-10 修回:1997-06-30)

### 一起院校甲型肝炎暴发流行的报告

李燕英

我校3个学生食堂于1996年12月5日至1997年1月25日相继发生甲型肝炎(甲肝)暴发。就餐者共2400名,其中男1800名,女600名,共发病42例(男32例,女10例),占就餐人数的1.7%左右,发病年龄最小18岁,最大25岁。

阳性,尿胆素原增高,被确诊为甲肝。此后陆续发现甲肝病例且均为学生,至12月中下旬发病达高峰,然后病例逐渐减少,于1997年1月25日终止。

首发病人为一女生,20岁,因疲乏无力、纳差、发热、肝区疼痛、恶心、呕吐来门诊就医。体检皮肤黄染,谷丙转氨酶增高,抗-HAV IgM阳性,尿胆红素

分析本次发病原因可能与饮食有关,因学校共有8个食堂,而上述3个食堂相邻,且在发病前1个月,统一购进一批黄瓜,发病者均吃了凉拌黄瓜,而其他5个食堂进餐学生均无发病。对所有肝炎病人全部住院隔离治疗,对疫区彻底消毒,对疫区所有人员均接种甲肝疫苗。目前门诊尚未发现第二代甲肝病例。

作者单位:北京理工大学校医院检验科 100081

(收稿:1997-06-21)