

中国的遗传流行病学研究

王建华

【作者简介】 王建华,男,1944年6月生。天津市科委授衔专家,教授,博士生导师。1962~1968年就读于中国人民解放军第四军医大学医学系,1978~1981年天津医科大学研究生,师从耿贯一教授。现任天津医科大学公共卫生学院院长,流行病学教研室主任。对慢性非传染性疾病,特别是心血管病和内分泌疾病的流行病学研究有兴趣,也喜欢遗传流行病学。曾获天津市医学科技进步一等奖,天津市科技进步三等奖等奖励。在国内外以第一作者发表的文章30余篇。主编书两部,副主编、主译书各1部,参加编写、翻译书25部(包括临床医学专业用和预防医学专业用卫生部规划教材《流行病学》)。

一、遗传流行病学的定义及研究内容

虽然“遗传流行病学”(genetic epidemiology)的术语晚至1978年才由Morton和Chung正式使用^[1],但在1954年Neel和Schull就提出了“流行病学遗传学”(epidemiological genetics)的概念^[2]。似乎可以这样说,遗传流行病学的雏形在50年代就已形成,而到70年代后期已渐趋成熟。人们普遍接受并沿用至今的定义为,它是一门“疾病在亲属中的病因、分布、控制以及疾病在人群中的遗传的原因的科学”。这里遗传的概念是广义的,它包括了生物学的遗传,也包括了文化教养的传递;这里的亲属也是广义的,它可以近至双胞胎,也可以远至同一种族。

遗传流行病学是近年发展起来的一门边缘学科,其理论基础是群体遗传学和流行病学;它应用流行病学群体资料收集和处理的方法,以及分子遗传学的实验手段,借助生物统计学的有关原理和方法来研究和阐明遗传因素、环境因素以及这两种因素的交互作用在疾病形成中的作用。

具体地说,遗传流行病学主要解决以下问题^[3]:

1. 疾病是否有家庭聚集性或家庭相似性?

2. 如果有家庭聚集性,是什么原因引起的?是由共同环境因素,生物学的遗传易感性,还是文化教养的危险因子所引起?

3. 遗传易感性是如何传递的?即遗传方式是什么?是单基因遗传还是多基因遗传?多基因遗传中有无主基因作用?子代中再发风险率是多少?基因与环境因子间的交互作用如何等等?

二、遗传流行病学的主要研究方法

遗传流行病学的分析方法主要有家系调查和系谱分析^[4]、双胞胎分析、病例对照研究、家系调查与群体调查相结合、半同胞与养子分析、患病率与死亡率分析、通径分析^[4]、分离分析、连锁分析和相关分析以及生态遗传学方法^[5]等。

实际上,近年来遗传流行病学已经分为两个分支:一个是宏观遗传流行病学,主要研究人群和家系的资料,首先探明疾病有无家庭聚集性,主要是垂直的,即代与代之间的;其次是水平的,即同胞之间的。另一个分支是微观遗传流行病学,即细胞及分子水平的遗传流行病学,主要应用分子遗传学的方法,为从人群或家系资料得到的结果提供进一步的证据。完整的遗传流行病学研究应当既要有亲代与子代传递的实验室证据,还要有人群和家系的资料,从而揭示遗传因素、环境因素以及二者的交互影响在疾病形成中定性和定量的作用。

著名医学遗传学家Motulsky预言,遗传流行病学有可能成为现代医学科学的一个重要分支,因为它可能有助于阐明和控制许多常见病。

三、我国遗传流行病学发展历程中的几个重要事件

1. 1980年,钱宇平、徐君佩、沈福民等先行者对遗传流行病学产生了兴趣,并开始着手向国内介绍这一新的领域^[6]。

2. 1985年6月在北京医科大学举办了第一次遗传流行病学的学习班。聘请了美国夏威夷大学C. S. Chung教授授课,讲述遗传流行病学的基本原理与方法。同时成立了中华流行病学学会遗传流行病学学组,钱宇平教授为顾问,沈福民教授为组长。从而在我国开创了遗传流行病学的新的历程。北京医

科大学翻译了 N. E. Morton 和 C. S. Chung 等人 1978 年出版的“Genetic Epidemiology”一书作为参考书。

3. 1988 年 12 月在上海医科大学举办了第二届遗传流行病学学习班。美国加州大学伯克利分校的 M. C. King 教授做了关于遗传流行病学的学术报告。同年早些时候(1988 年 3 月),马慰国、吕宝忠主编的《遗传流行病学》出版,这是我国第一部遗传流行病学的专著⁷。

4. 进入 90 年代以后,先后相继出版了几本影响较大的专著:①遗传医学¹⁸(1994);②医学遗传学与遗传流行病学数据分析⁹(1996),同时,作者推出了一套遗传流行病学分析的工具软件 PPAP;③医学遗传数理统计方法¹⁰(1998)。

5. 第二届学习班后,时过 11 年,中华预防医学会流行病学学会遗传流行病学学组与中华医学会医学遗传学会群体遗传学学组于 1999 年 6 月 28 日~7 月 2 日在上海医科大学联合举办第三届遗传流行病学学习班暨学术交流大会。除国内专家外,还聘请了留学人员及外宾讲座。

6. 北京医科大学钱宇平教授的研究生卜向东是我国第一位以遗传流行病学的课题毕业的硕士研究生(1985 年),他的毕业论文题目是:“遗传因素和环境因素对人体血压、血脂水平影响程度的遗传流行病学研究”。

钱宇平教授与美国夏威夷大学的米明壁教授联合带的研究生陈伟是我国第一位以遗传流行病学的课题毕业的博士研究生(1990 年),他的毕业论文题目是:“心肌梗塞皮纹学研究”。

其后,上海医科大学徐志一教授和沈福民教授的博士研究生孟炜(他的论文题目是:“系统性红斑狼疮的遗传流行病学研究”)等亦相继学成毕业。

华西医科大学张思仲教授的博士研究生胡应(他的博士论文题目是“人类复杂疾病的遗传分析”)获得博士学位后,又师从沈福民教授,是我国第一位完成了博士后研究的学者,他的博士后研究工作是“原发性肝细胞癌遗传流行病学研究”(1994)。

四、我国遗传流行病学的研究情况

1. 数量:作者检索了 1982~1998 年 17 年的中文科技期刊数据库,共检索到 164 篇与遗传流行病学有关的文章,其中 138 篇为论文,其余 26 篇为综述、方法学介绍等。1987、1994 和 1995 年是两个小高峰。总的来看,90 年代后略有增长(表 1)。

2. 内容:从研究的病种来看,最多的是癌症 33 篇(食管癌 10 肺癌 8 肝癌 8,胃癌 3,大肠癌 2 鼻咽

癌 1,乳腺癌 1);其后依次为心脑血管疾病 28 篇(高血压 17,心脏病 6,脑血管病 4 血脂 1),神经精神疾病 22 篇(主要为精神发育迟滞、精神分裂症、情感障碍、先天愚型、癫痫、智商、神经管缺陷等)。这三类疾病占了 60%(83/138)。此外,内分泌疾病 10 篇,眼科疾病 7 篇,身体测量指标 5 篇,唇腭裂 4 篇,耳科 4 篇,腹股沟疝 3 篇,哮喘 3 篇,乙型肝炎 HBsAg 3 篇,其它 16 篇(银屑病、指纹与纹型、髋关节脱位、儿童个性、白化病、结节性红斑等)。

3. 作者单位:从作者单位来看,第一作者为医学院校及院校附属医院的占了绝大多数(103 篇),研究所 18 篇、医院、防疫站等 17 篇。综述和方法学文章医学院及院校附属医院作者占了 81%(21/26)。

表 1 论文及方法学文章的数量按年份的分布

年份	论文	方法	年份	论文	方法
1982	3	1	1991	7	1
1983	2	0	1992	10	1
1984	3	2	1993	8	2
1985	3	2	1994	22	1
1986	4	1	1995	19	2
1987	18	3	1996	10	3
1988	3	0	1997	7	2
1989	12	2	1998	10	2
1990	8	1	合计	138	26

4. 所采用的研究方法:90%左右为家系调查,用简单的分离分析说明其遗传方式,用 Falconer 法估计遗传度;少数采用病例对照研究或双生子法;采用较为复杂的分析方法,如通径分析、复合分离分析、连锁分析等的文章寥寥无几。

五、存在的问题

遗传流行病学在我国虽然有了可喜的发展,但是相对于许多新的学科来说,发展比较缓慢。主要问题有:

1. 缺乏方法学本身的研究,主要是应用的研究。

2. 应用范围窄,研究病种少。

3. 研究人员少,队伍单薄。全国发展不平衡,主要力量集中在院校及其附属医院,集中在北京、上海、哈尔滨、济南、西安等地区。

4. 遗传流行病学的方法和统计分析软件不普及,绝大部分应用的方法简单,许多资料没有得到充分利用和深入分析。

5. 理解肤浅,多数人是在“照猫画虎”。如对家族史的理解,如在家系调查中常常忽略家系资料的完整性、较早世代成员的信息的可靠性、以及疾病在较高年龄发病的问题。在病例对照研究中常忽略家

族史的真实性,以及控制各种可能的混杂因素。

此外,关于病例与对照的可比性问题。病例亲属的发病率或患病率应当与可比的非病例的亲属的发病率或患病率比较。有某病家族史的队列与没有该病家族史的可比的队列的发病比例进行比较。“可比的”三个字常常被忽略。

六、实例分析

摘要:为进一步研究高血压病的遗传方式,作者对连续三代均有受累者或具有明显家族聚集性的高血压病 54 个家系 595 例进行调查,发现患者 310 例,患病率为 52.1%,父母一方为患者其子女患病率为 49.3%,父母双方为患者其子女患病率为 73%,性别差异无显著性,且代代相传,符合单基因显性遗传方式。(高血压病遗传方式的研究,中华心血管病杂志,1989,17:333.)

点评:该文章有以下几个问题可以商榷:

1. 该研究选择了连续三代均有患者的特殊人群进行研究,结论不能随意外延。因为样本没有代表性。

2. 对于高血压病不适合做这样的系谱分析。血压水平随年龄增长而增加,而高血压的诊断标准并未考虑年龄因素,未对不同年龄定出不同标准。因此,如果调查样本的平均年龄高,则患病率可能就高,反之则低。可以设想,如果在 10 年前调查这 54 个家系,系谱情况可能就会有所不同,患病人数与患病率均会有所不同,因而结论有可能不同。同样的调查对象,同样的疾病,同样的调查方法,调查时间不同就可能有不同的结论,显然这种调查的结论难以接受。

3. 血压是一种数量性状,最好用定量指标的分析方法分析,否则可能会丢失较多信息。WHO 专家委员会明确指出,高血压的标准是任意确定的(WHO Technical Report Series, 1978, No. 628)。既然如此,如果这个标准改变了〔该情况已经发生,1999 年 WHO 高血压指南将成年人(> 18 岁)高血压的标准改变为收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg〕,上述系谱的情况就有了改变,分析结果也可能有所不同。同样的调查对象,同样的疾病,同样的调查方法,因为标准改变就可能得出不同的结论,这显然难以反映事物的本质。

4. 个别地区,由于遗传因素、环境因素及其相互作用等多种因素的影响,高血压的患病率高达 45.3%〔Int J Epidemiol 1989, 18(suppl. 1):546〕。如

果简单地把血压按定性变量进行类似的分离分析,则在该地区人群中随机抽样,结果就可能符合常染色体显形遗传的特点。这显然也不尽合理。

(以上意见已发表于:中华预防医学杂志,1995,29:98.)

七、关于今后发展的几点设想和建议

1. 吸纳年轻人加入到遗传流行病学的队伍里来可能会迅速提高研究水平,年轻人接受了较为广博的基础知识训练,具有当今科学发展的前沿知识,易于融会贯通。而对于大部分高年资的医师来说,需要知识更新,需要数理统计知识、分子遗传学知识、群体遗传学知识等等,困难较多。

2. 多办些学习班,特别是学术水平高的地区、单位、专家,为遗传流行病学的发展多做些贡献,普及遗传流行病学的知识,普及遗传流行病学的分析软件,使更多的人对遗传流行病学产生兴趣并掌握遗传流行病学的方法。

3. 定期举办遗传流行病学的学术会议,交流研究成果,互相学习,共同提高。

相信遗传流行病学会在我国得到迅速发展,为多种疾病的病因研究和预防发挥作用。

参 考 文 献

- Morton NE, Chung CS. Genetic Epidemiology. New York: Academic Press, 1978. 1-5.
- Neel JV, Schull WJ. Human Heredity. Chicago: University of Chicago Press, 1954.
- King MC. Genetic Epidemiology. Ann Rev Public Health, 1984, 5:1-52.
- Morton NE, Dc Rao, JM Labouel. Methods in Genetic Epidemiology. New York: Karger, 1983.
- Khoury MJ. The effect of genetic susceptibility on causal influence in epidemiologic studies. Am J Epidemiol, 1987, 126:561-567.
- 徐佩君,钱宇平.遗传流行病学.见:钱宇平,主编.流行病学进展.第 2 卷.北京:人民卫生出版社,1983.167-175.
- 马慰国,吕宝忠.遗传流行病学.第 1 版.武汉:湖北科学技术出版社,1988.
- 沈福民.遗传医学.上海:上海医科大学出版社,1994.
- 郭政,李霞,何颖.医学遗传学与遗传流行病学数据分析.哈尔滨:黑龙江科学技术出版社,1996.
- 江三多,吕宝忠,等.医学遗传数理统计方法.第 1 版.北京:科学出版社,1998.