

## · 综述 ·

## 双生子研究在慢性心血管疾病及其危险因素领域中的进展

吕筠 李立明

双生子是人类性状和疾病遗传学研究的极好材料。通过双生子研究可以确定研究性状或疾病的家庭聚集性是否是遗传因素作用的结果,然后对异卵(dizygotic, DZ)双生子(1/2 相同的遗传物质、共同的生活环境)和同卵(monozygotic, MZ)双生子(有完全一致的遗传物质、共同的生活环境)的同病率或数量性状相关系数进行比较,定量估计遗传因素的作用大小。

近十几年来,双生子研究领域取得了很大的进展。最初,研究者只是单纯利用双生子研究来定量估计遗传作用的大小,估计遗传度的方法也只是简单的相关系数法或方差分析法。随着生物统计学的发展,研究者不仅可以应用最大似然分析法得到更可靠的遗传度估计值,还可以用模型拟合方法将影响性状表型变异的因素进一步分解,用纵向数据模型探讨遗传度的年龄别差异以及年龄别基因的表达,用生物统计学模型研究遗传度的性别差异,用多变量模型拟合方法探索多个变量之间的遗传和环境关联,用因子分析对具有多种性状表达特点的综合征进行提炼归纳,找出其内在的本质特点等等。另外,许多研究者还将双生子研究与其他类型研究结合起来,以获取更多的有用信息。如与抚养研究结合起来,可以将共同环境作用进一步分解为抚养环境和相关环境,了解他们对老年期性状遗传度的影响。如进行父母-双生子研究,则可分析遗传度的代间差异以及年龄别基因的表达。慢性心血管疾病,如高血压、冠心病、脑卒中等,都是严重危害人类健康的疾病。传统的流行病学研究发现,血脂[总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、脂蛋白(Lp)、载脂蛋白(apo)等]水平异常、高血压、向心性肥胖、胰岛素抵抗和糖耐量异常等都是慢性心血管疾病的危险因素。这些疾病及其危险因素都存在一定的家庭聚集性。通过双生子研究来探索遗传作用在这些疾病及其危险因素发生机制中的重要性以及性状之间的关联,可以为进一步确定基因传递方式的分析 and 定位有害基因的研究打下基础。同时,探索心血管疾病危险因素中遗传和环境因素的比例,也可以为制订人群预防策略提供依据。本文将对近十几年来国内外开展的有关心血管疾病及其危险因素的双生子研究结果进行简要的回顾。

## 一、遗传度

近十几年来,利用双生子方法估计一些慢性心血管疾病

危险因素(主要是数量性状)遗传度的研究有很多。一方面这些危险因素或多或少都存在着遗传的作用,而另一方面,不同的研究估计出来的相同性状的遗传度值相差迥异。出现这种现象的主要原因可能有以下几条。

1. 遗传度本身的局限性 遗传度是指在整个表型变异中遗传作用所占的比例,它只是一个比值。遗传度的大小除受遗传作用本身的影响之外,还受环境变异大小的影响。当遗传方差增大,或环境方差减小时,该比值,即遗传度都会增大。换句话说,一个非常近似的环境会增加遗传度的估计值。各研究人群间,环境变异大小的差异可能是造成遗传度估计值不统一的原因之一。所以说,遗传度的大小只是在测量的具体背景人群中才有意义。

2. 研究对象的差异 不同研究中所涉及的研究对象的年龄、性别、出生年代、种族等特征都存在着差异。如果这些因素中的一个或多个确实可以影响遗传度的大小,那么不同研究势必会得到不同的结果。

3. 研究方法的差异 不同的研究,测量指标的实验室方法会存在差异。在估计遗传度之前,研究者对收集来的数据所采用的预处理方法也不相同。有些研究者对呈偏态分布的数据进行了预转换(如对数变换、平方根变换等)。估计遗传度所采用的方法也不尽相同,包括相关系数法、方差分析法以及最大似然法等。另外,有些研究在估计遗传度的同时,对年龄、体重、环境或行为等变量进行了调整。

## 二、抚养环境与相关环境的作用

对分开抚养的双生子进行研究是评价遗传作用和不同类型环境作用的有效的办法,它不仅可以更准确地估计遗传度,还可以将双生子间共同的环境作用分解为抚养环境和相关环境,分别进行定量估计。一般来说,只有在一起抚养的双生子才有共同的抚养环境,而一起抚养和分开抚养的双生子都有共同的相关环境,如胎儿期子宫环境和母亲营养状况的影响、双生子所在的抚养家庭间的相似性(父母倾向于将孩子交与同自己类似的家庭去抚养)、抚养后双生子间的联系、成人生活方式(如饮食习惯等)的相似性。

Hong<sup>[1]</sup>和 Heller<sup>[2]</sup>的研究显示,共同的抚养环境对个体成年以后的舒张压、TC、apoA-I 和 apoB 等的水平影响较大。其中对 TC 来说,早年的抚养经历对女性的影响大于男性,可能反映了女性较男性更容易保持家庭饮食或烹饪习惯。相关环境的作用对收缩压显得更加重要,尤其是在 $\geq 65$ 岁组中观察到较明显的相关环境作用(24%),说明子宫内环境、母亲的营养状况、抚养家庭的相似性、分开抚养后的联

系以及相似的成人生活方式对收缩压有持久的作用。Kervinen 等<sup>[3]</sup>另一项研究的结果提示,童年时的抚养环境对 LDL-C 有持续的影响,而对 HDL-C 的作用可能只是暂时的。这个结果与 LDL-C 水平主要是受饮食因素,特别是饱和脂肪酸和胆固醇以及总热量摄入的影响是一致的。

### 三、年龄与遗传作用的关系

探索年龄与遗传作用的关系,可以通过对同一批研究对象分年龄别计算遗传度和拟合模型来实现。Heller 等<sup>[2]</sup>发现, TG 和 apoB 的遗传度在 52~65 岁组和 66~86 岁组间存在差异,遗传度随年龄增加而降低。这种差异可能反映了个人独特累积经历对个体影响的重要性的增加。同时,遗传因素的重要性随着年龄增加而降低也反映了生存的作用,即那些遗传倾向较大的患者可能因为疾病严重已较早去世,所以两个年龄队列代表性的差异也可能是造成遗传度差异的原因之一。

Nance 等<sup>[4]</sup>对一组青少年双生子分别在 11、12.5 和 14 岁时测定了 HDL-C 水平,然后利用纵向数据模型方法进行了分析。结果显示,虽然 3 个年龄得到的遗传度并没有显著的差异,但是在 12.5 和 14 岁时,约有 24%~48% 的遗传变异是来自新基因的表达,这些基因在个体 11 岁时还未发挥作用。

### 四、遗传因素对个体某些性状时间变异的作用

有研究者认为遗传因素对个体内某些性状随时间的变异也有影响。这些性状水平随时间的变化可能反映了遗传-环境的交互作用。一种可能是某些基因持续作用,对特异的环境因素发生反应,使得表型水平存在连续的变化。另一种可能是不同的年龄有不同组的基因表达,后面表达的基因与前面表达的基因作用或许有关,或许无关。研究这一问题,对于理解治疗干预某些心血管疾病危险因素的效果或许有重要的意义。Friedlander 等<sup>[5]</sup>对一批女性双生子随访 10 年后发现,遗传因素对 LDL-C 和 HDL-C 水平随时间的变化有中等大小的作用,前者的遗传度为 0.25~0.36,后者为 0.23~0.58。遗传因素对收缩压变化的作用大小为 0.18~0.37,但对舒张压的时间变异没有影响。

### 五、性状表达的性别差异

一些研究中<sup>[6-8]</sup>发现 TC、HDL-C、apoA-I、Lp(a) 和舒张压的遗传度分析与模型拟合结果存在性别差异。不过这些研究对象都是青春期少年,造成这种差异的原因可能是女孩的性成熟期较男孩要早。另外, Heller 等<sup>[2]</sup>发现 apoB 的遗传度是女性大于男性。虽然,多数研究都没有发现各个性状的遗传度估计值存在性别差异,但仍不能排除有下面的可能,即影响男性和女性同一性状表达的是不同的基因;或者,由于男性和女性的激素环境有相当的差异,控制一个数量性状的常染色体基因与男性和女性生理状况间存在交互作用,可以影响基因的表达。

### 六、性状之间的遗传和环境关联

许多慢性心血管疾病及其危险因素常常会同在一个个体身上表现出来,说明这些性状之间存在着一定程度的关

联。使得性状之间关联的原因很多,可以是遗传作用的,也可以是环境作用的。Carnelli 等<sup>[9]</sup>利用双生子数据对高血压、糖尿病和肥胖进行多变量模型拟合分析,结果显示,三种疾病的发生可能存在一组共同的致病因素,这组因素 59% 是遗传决定的,41% 是环境决定的。除此之外,每种疾病本身还存在特异的危险因素。共同的遗传背景可以解释高血压变异的 21%、糖尿病的 11% 以及肥胖的 6%,且均为显性遗传。

目前人们较为关注的一个问题是胰岛素抵抗综合征 (IRS),是高胰岛素血症、高甘油三酯血症、高血压、向心性肥胖和 HDL-C 水平降低等多个特征聚集在一起,故又被称为 X 综合征或多代谢病等。Hong 等<sup>[10]</sup>将双生子研究和抚养研究结合起来,对胰岛素抵抗综合征的几个主要表型进行了多变量模型拟合分析。结果显示,IRS 的这组表型多聚在一起表现出来可能主要是因为存在一个共同的遗传背景。这个共同的遗传背景对体重指数 (BMI) 和胰岛素抵抗状态的影响较大,对收缩压的影响相对较小。当然 IRS 还受到一些个体的环境行为因素的影响,尤其是 TG、HDL-C 和胰岛素抵抗。主要的行为危险因素包括静坐的生活方式、高脂饮食等。

Edwards 等<sup>[11,12]</sup>利用因子分析方法将与 IRS 有关的 10 种表型归纳成 3 组。第 1 组为体重/体脂分布成分,包括体重、腰围、空腹胰岛素和空腹血糖 4 种表型。第 2 组为胰岛素/血糖成分,包括负荷后和空腹血糖、负荷后和空腹胰岛素、收缩压。第 3 组为血脂成分,包括 LDL 峰值粒子直径 (LDL-peak particle diameter, LDL-PPD) 和 HDL-C 以及 TG。进一步进行遗传度分析,结果体重/体脂分布成分的遗传度为 0.71,胰岛素/血糖成分的遗传度为 0.57,血脂成分的遗传度为 0.30,均有统计学意义。另外,如果把收缩压和舒张压同时进行分析,则可以归纳出第 4 组血压成分,即包括收缩压和舒张压。这 4 组成分与目前我们理解的 IRS 的几方面的特征是基本一致的,即升高的 TG 和降低的 HDL-C、向心性肥胖、高胰岛素血症和高血糖、高血压等。该研究结果提示,至少存在 3 组基因影响 IRS (即多基因模型)。当然,也不能排除只有一组基因,存在多效性和/或环境作用。

由上述结果可以看出,近 20 年来利用双生子研究在慢性心血管疾病及其危险因素研究领域已取得了相当的成绩。当然,双生子研究本身也存在着一些问题。双生子样本很难做到有代表性。一方面是双生子对普通人群的代表性,双生子往往比普通婴儿出生体重轻,智力偏低,多种生理状况的差异可以影响双生子方法的研究结论及其推广;另一方面是双生子样本对双生子总体的代表性,很多研究主要采用的是自愿者,这样得到的样本以女性和同卵双生子居多,从而引入选择偏性。克服后一问题的方法是建立以人群为基础的双生子登记系统。目前,美国、澳大利亚以及欧洲的许多国家,如芬兰、挪威、瑞典、比利时、荷兰等都建立了大型的双生子登记系统,为开展双生子研究创造了有利的条件。不

过, 其中有的系统在研究对象的年龄、性别、职业等方面具有局限性, 有碍结论的外推。另外, 目前开展的多数双生子研究在分析时常常会排除患病者、性状指标过高或过低者等等。

今后, 利用双生子对慢性心血管疾病及其危险因素进行研究仍有很大的发展前景。例如, 可以对双生子进行长期的纵向观察, 继续探讨表型连续性和变化的原因, 证明在发展过程中差异基因表达的存在, 帮助进一步确定基因表达变化中起作用的特异位点。也可以利用具有不同性别的异卵双生子来寻找基因表达中可能存在的性别差异, 这将有助于分离分析中性状模型的建立以及男性和女性中疾病危险性的评价。另外, 对引起不同疾病及性状间关联的机制以及基因-环境间的交互作用的研究也是今后工作的重点。

### 参 考 文 献

- Hong YL, de Faire U, Heller DA, et al. Genetic and environmental influences on blood pressure in elderly twins. *Hypertension*, 1994, 24:663-670.
- Heller DA, de Faire U, Pedersen NL, et al. Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins. *N Engl J Med*, 1993, 328:1150-1156.
- Kervinen K, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Serum lipids and apolipoprotein E phenotypes in identical twins reared apart. *Clin Genet*, 1998, 53:191-199.
- Nance WE, Bodurtha J, Eaves LJ, et al. Models for the longitudinal genetic analysis of same-age twins: application to HDL cholesterol. *Twin Research*, 1998, 1:3-8.
- Friedlander Y, Austin MA, Newman B, et al. Heritability of longitudinal changes in coronary-heart-disease risk factors in women twins. *Am J Hum Genet*, 1997, 60:1502-1512.
- Schieken RM, Eaves LJ, Hewitt JK, et al. Univariate genetic analysis of blood pressure in children (The Medical College of Virginia Twin Study). *Am J Cardiol*, 1989, 64:1333-1337.
- Schieken RM, Mosteller M, Goble MM, et al. Multivariate genetic analysis of blood pressure and body size (The Medical College of Virginia Twin Study). *Circulation*, 1992, 86:1780-1788.
- Snieder H, van Doornen LJP, Boomsma DI. The age dependency of gene expression for plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Am J Hum Genet*, 1997, 60:638-650.
- Carmelli D, Cardon LR, Fabsitz R. Clustering of hypertension, diabetes, and obesity in adult male twins: same genes or same environments? *Am J Hum Genet*, 1994, 55:566-573.
- Hong YL, Pedersen NL, Brismar K, et al. Genetic and environmental architecture of the features of the insulin-resistance syndrome. *Am J Hum Genet*, 1997, 60:143-152.
- Edwards KL, Austin MA, Newman B, et al. Multivariate analysis of the insulin resistance syndrome in women. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14:1940-1945.
- Edwards KL, Newman B, Mayer E, et al. Heritability of factors of the insulin resistance syndrome in women twins. *Genet Epidemiol*, 1997, 14:241-253.

(收稿日期 2001-12-10)

(本文编辑:尹廉)

## · 疾病控制 ·

### 336 例静脉注射海洛因依赖者艾滋病病毒检测分析

王立君 郭艳霞

为了解在京以静脉注射(静注)方式为主的海洛因依赖者中艾滋病病毒(HIV)感染情况, 抽取我院 2002 年 1~5 月份入院的静注强戒人员 336 名进行 HIV 检测, 其中阳性者均得到北京市疾病预防控制中心确证。

336 名中 HIV 阳性 29 例, 占 8.63%, 其中男性 21 例, 占 8.94%, 女性 8 例, 占 7.92%, 男女比为 2.63:1, 两组比较  $P > 0.05$ , 差异无显著性。本市男性 HIV 阳性 6 例, 占本地区总数 3.87%, 外地男性 HIV 阳性 15 例, 占外地的 18.75%, 两组比较  $P < 0.01$ , 差异有显著性; 本市女性 HIV 阳性 3 例, 占 5.77%, 外地女性 HIV 阳性 5 例, 占 10.20%, 两组比较  $P > 0.05$ , 差异无显著性。在所检人员中发现在京新疆海洛因依赖者 HIV 阳性率较高, 经单独比较, 发现在京新疆人 HIV 阳性 12 例(12/19), 占所检新疆人的 63.16%, 新疆以外地区 17 例, 占 5.63%, 两组比较  $P < 0.01$ , 差异有非常显著性。所测 336 名依赖者开始均为口吸方式, 后因其他原因改为静注, 29 例 HIV 阳性者中承认共用注射器的 20 例, 可见共用注射器

与 HIV 感染密切相关。

HIV 主要有三种传播途径: 性传播、血液传播和母婴垂直传播, 静脉注射毒品是血液传播的最主要方式。本次调查的海洛因依赖者中共用注射器的占 HIV 阳性的 68.97%, 可见共用注射器, 可增加吸毒者 HIV 血液直接传播概率。男性中外地 HIV 感染率明显高于本地 ( $P < 0.01$ ), 这可能是由于外地男性生活不固定, 经济条件差, 自身素质较低造成的, 此外也与外地人多群居, 担心被抓而不敢频繁买注射器等原因有关。

被调查的 336 人中有新疆人 19 名, HIV 阳性 12 例, 感染率为 63.16%, 与其他地区比较 ( $P < 0.01$ ), 虽说总样本较少, 但从中也可看出, 目前在京新疆人以静注方式为主的海洛因依赖者中 HIV 感染已呈增多趋势, 当务之急除要立即、有效地控制在京新疆海洛因依赖者中的 HIV 感染外, 还应加大戒毒力度, 增强 HIV 的预防宣传, 提高国民素质, 从而延缓或控制 HIV 感染蔓延。

(收稿日期 2002-06-20)

(本文编辑:尹廉)