

大骨节病核心家庭发病特点的流行病学研究

平智广 郭雄 王福歧 王治文

【摘要】 目的 分析大骨节病核心家庭的发病特点。方法 应用临床诊断搜集大骨节病核心家庭 根据父母患大骨节病情况将 4938 个核心家庭分为四种类型 结合病区类型 分析轻、中、重病区内不同核心家庭子代患病率及其家庭聚集性。结果 (1)核心家庭类型与病区类型的轻重有关 (2)中、重病区核心家庭子 1 代患病具有家庭聚集性 (3)双双亲和父亲患大骨节病的核心家庭子 1 代具有明显的家庭聚集性 (4)双亲患大骨节病的核心家庭的子 1 代患病率明显高于单亲或双亲不患大骨节病的核心家庭。结论 大骨节病病区人群的患病除了与轻、中、重病区的类型有关 还可能与核心家庭双亲患大骨节病的情况有关。

【关键词】 大骨节病 ; 流行病学 ; 核心家庭 ; 聚集性

Epidemiological characters of Kashin-Beck disease in nuclear families PING Zhi-guang*, GUO Xiong, WANG Fu-qi, WANG Zhi-wen. *Institute of Endemic Disease, Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Chian

【Abstract】 Objective To understand the epidemiological characters of Kashin-Beck disease(KBD) in nuclear families and to probe the pathogenetic mechanism and its etiology. **Methods** Clinical diagnosis was used to identify nuclear families in KBD areas. Based on the clinical manifestation of parents in the nuclear families, 4938 nuclear families were divided into four types. According to the seriousness in KBD areas, prevalence of offspring and family aggregation in low, middle and high prevalence areas were formed and data was analyzed. **Results** (1)Type of nuclear family was associated to the degree of disease seriousness in the areas. (2)There was an aggregation of disease among the offsprings in the nuclear families of medium and high prevalence diseased areas. (3)There was an aggregation of offspring in the nuclear family of both parents or father alone who were suffered from KBD. (4)The prevalence of offspring in nuclear family of both parents with KBD was obviously higher than that in the nuclear family with single parent or neither having KBD. **Conclusion** The degree of diseased areas seemed to influence the seriousness of KBD in individuals. The prevalence of parents in nuclear families might play a role in the pathogenesis of KBD.

【Key words】 Kashin-Beck disease ; Epidemiology ; Nuclear family ; Aggregation

大骨节病是一种地方性骨关节炎,主要发生于我国从东北到西南的低硒地带,病区根据患病率可分为轻、中、重病区。然而,即使在重病区或患病最重的家庭并非所有人都患大骨节病,提示大骨节病发病与患病程度具有个体差异。既往大骨节病的研究,主要集中在人群和病区环境因素等方面^[1,2],而从核心家庭或基于核心家庭的群体进行病因发病机制的研究甚少。近年来,随着流行病学研究新方法的深入发展,许多慢性疾病的病因与发病机理,不断从环境-基因相互作用方面进行调查,一些基于核心家庭的人群研究、病例-双亲对照研究等方法已广泛

应用于慢性疾病的流行病学中,但大骨节病此方面的调查甚少。因此,我们着重调查了陕西省麟游县大骨节病病区不同类型大骨节病核心家庭的发病特点,以探索大骨节病的病因与发病机制。

对象与方法

1. 抽样方法:根据大骨节病病区判定和划分标准(GB 16395-1996)以及 1978 年陕西省麟游县大骨节病临床患病率,将全县 110 个自然村划分为轻(<10%)、中(10%~20%)、重(>20%)病村三种类型。在此基础上,每一病村类型抽取 1/3 自然村进行调查,并保证所调查人口为同一病区类型人口的 1/3。2002 年对抽样村内全部人口进行入户调查,共调查 36 个村 5986 户 25 656 人。

基金项目 国家自然科学基金资助项目(39970663)

作者单位 710061 西安交通大学医学院地方病研究所(平智广、郭雄) 陕西省麟游县卫生防疫站(王福歧、王治文)

2. 调查内容:依据文献和研究内容,自行设计调查表,内容包括:一般情况(姓名、性别、年龄、民族、与户主关系、职业)、临床诊断、临床表现(关节痛、指歪斜、指末弯、指粗、指短、腕关节障碍、肘关节障碍、膝关节障碍、踝关节障碍、下蹲差、身材矮小等),儿童拍照右手正位 X 线片,成人大骨节病按照“大骨节病临床诊断标准”(GB 16003-1995)中 I ~ III 度患者的诊断标准为依据。

3. 研究对象的选择:本次研究所选对象为核心家庭及其成员。核心家庭是指一对夫妇与其全部子女所组成的家庭。按照父母患大骨节病与否将核心家庭分为四种类型:A 型家庭,父母均患病;B 型家庭,父亲患病母亲不患病;C 型家庭,母亲患病父亲不患病;D 型家庭,父母均不患病。

(1) 入选和排除标准:从调查家庭中选择家庭成员完整的核心家庭,按照核心家庭的标准纳入家庭成员,对核心家庭成员以外的其他人员不纳入分析对象。如家系为三代以上的完整家庭,本次研究仅纳入核心家庭的两代成员,其中大骨节病诊断均明确者作为研究对象。具有下列两条之一者均不纳入调查对象:①存在半同胞的家庭,即有同父异母或同母异父的同胞者;②父母双亲与子代没有直接血缘关系,即子女为收养者或过继者。

(2) 偏倚的控制:为了使研究结果可信,采用了以下措施对偏倚进行控制:①设计统一的调查表;②对调查人员进行统一培训,统一调查标准;③调查结果及时审查;④对有疑问的家庭及时进行复查。

4. 统计学分析:采用 excel 进行数据录入,导入 SPSS 11.5 进行数据分析,检验水准均取 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

1. 一般情况:本研究应调查 28 304 人,实际调查 25 642 人,应答率 90.6%。其中大骨节病患者 3418 例,人群患病率为 13.33%,患病率最高的村高达 40.43%,最低的村仅 1.87%,患病率存在明显差异。本次调查男性 13 479 人,患病率 14.67%;女性 12 177 人,患病率 12.42%。男女患病率比为 1.18。年龄范围从新生儿到 80 岁的老年人,患病率呈现随年龄增长而增加的趋势,但是到 60 岁以后患病率呈下降趋势。所选核心家庭的子代患病年龄从 4 岁到 20 岁,平均患病年龄为 10.65 岁,患病子代数量为 294 人,子代患病率为 3.01%。

2. 不同病区大骨节病核心家庭患病类型的比

较:依据“大骨节病病区类型划分标准”和 2002 年调查的 36 个村大骨节病临床患病率划分为轻、中、重三个病区类型,从各病区选择满足核心家庭条件的家庭进行统计分析。不同病区核心家庭的构成比见表 1,经 Pearson χ^2 检验,显示统计学差异有显著性 ($\chi^2 = 909.960, P = 0.000$),即不同类型病区的大骨节病核心家庭类型构成显著不同。A 类核心家庭在重病区的比例最大,占 55.50%;D 类核心家庭在轻病区占比例最大(57.92%),B 和 C 类家庭基本介于二者之间,表明大骨节病核心家庭类型与病区病情的轻重有关。

表 1 麟游县大骨节病不同病区核心家庭类型的构成

病区类型	A 型	B 型	C 型	D 型	合计
轻	70 (11.84)	175 (27.09)	132 (27.73)	1868 (57.92)	2245
中	193 (32.66)	248 (38.39)	177 (37.19)	996 (30.88)	1614
重	328 (55.50)	223 (34.52)	167 (35.08)	361 (11.20)	1079
合计	591 (100.00)	646 (100.00)	476 (100.00)	3225 (100.00)	4938

注:括号内数据为构成比(%),括号外数据为户数

3. 不同病区类型核心家庭子代患病的聚集性比较:分析麟游县轻、中和重病区大骨节病核心家庭子 1 代患病率及其家庭聚集性。轻病区大骨节病核心家庭子 1 代患病率为 2.72%,中病区大骨节病核心家庭子 1 代患病率为 4.40%,重病区大骨节病核心家庭子 1 代患病率为 15.01%。进行 χ^2 检验,结果轻病区显示统计学差异无显著性 ($\chi^2 = 14.612, df = 10, P > 0.05$);中病区 $\chi^2 = 29.122, df = 15, P < 0.05$;重病区 $\chi^2 = 73.534, df = 20, P < 0.01$ 。

4. 不同类型大骨节病核心家庭子 1 代家庭聚集性的比较:按大骨节病核心家庭不同类型分析其家庭聚集性。显示 A 类型核心家庭的 $\chi^2 = 29.872, df = 12, P < 0.01$,差异有统计学显著性;B 类型核心家庭的 $\chi^2 = 20.921, df = 8, P < 0.01$,差异有统计学显著性;而 C 及 D 类型核心家庭差异均无统计学显著性, χ^2 分别为 6.656、22.915, P 值均 > 0.05 。

大骨节病不同类型核心家庭子 1 代患病率见表 2,患病率从高到低的大骨节病不同类型核心家庭依次为 A > B > C > D 类型。不同类型核心家庭子 1 代患病率统计学检验表明差异有显著性 ($\chi^2 = 248.246, df = 3, P = 0.000$),不同核心家庭类型的子 1 代患病率不同。父母双亲均患病的核心家庭中,子代患病率最高;父母双亲均不患病的家庭,子

代患病最低,而父母单亲患病的核心家庭之间的患病率接近,进行统计学检验,发现两种类型核心家庭的子代的患病率尚不能证明差异具有显著性($\chi^2 = 0.764$, $df = 1$, $P = 0.382$),所以子代患病率在不同核心家庭中的排列可能是 $A > B = C > D$ 。

表2 麟游县 2002 年不同类型核心家庭子 1 代大骨节病患病率比较

核心家庭类型	子代数	子代患病例数	患病率(%)
A	1160	113	9.74*
B	1281	57	4.45*
C	996	37	3.71**
D	6327	87	1.38**

注 χ^2 检验, * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$

5. 不同病区及不同核心家庭类型对子代患病的影响 随着病区病情的加重,子代患病率也随之增加,呈现出轻 < 中 < 重病区;对不同家庭类型的子代患病率随着父母患病呈现出 A (父母双方患病) $> B$ (父亲患病) $\geq C$ (母亲患病) $> D$ (父母双方均不患病)(表 3)。将轻病区 D 型核心家庭子代患病率赋值为 1,计算各种状态针对轻病区 D 型核心家庭的 OR 值,结果见表 4。单一重病区或单一父母双方都患病的核心家庭中,子代患病危险度仅增加 2 倍左右($OR = 3.4017$);而重病区与父母双方均患病的核心家庭中,子代患病危险度升高 12 倍以上($OR = 13.0932$),提示两者之间可能存在着交互作用。

表3 麟游县不同病区不同家庭类型的子代大骨节病患病率比较

核心家庭类型	轻			中			重		
	正常人数	患病例数	患病率(%)	正常人数	患病例数	患病率(%)	正常人数	患病例数	患病率(%)
A	131	5	3.68	370	18	4.64	546	90	14.15
B	346	9	2.54	476	17	3.45	402	31	7.16
C	246	7	2.77	366	13	3.43	347	17	4.67
D	3661	40	1.08	1908	24	1.24	672	23	3.31

表4 麟游县大骨节病病区及家庭类型对子代患病的 OR 值

核心家庭类型	病 区		
	轻	中	重
A	3.4017	4.2924	13.0932
B	2.3457	3.1905	6.6242
C	2.5600	3.1737	4.3212
D	1.0000	1.1494	3.0620

讨 论

大骨节病是一种地方性畸形性骨关节病,发病

原因尚未明确。本研究发现大骨节病的发生不但与轻、中、重病区的类型有关,而且还与核心家庭双亲大骨节病临床表现类型有关,主要结果有:①核心家庭类型与病区类型的轻重有关,双亲患大骨节病的核心家庭在重病区比例最大(占55.50%),双亲不患大骨节病核心家庭在轻病区比例最大(57.92%),父或母亲单亲患病的核心家庭基本介于二者之间;②中、重病区核心家庭子 1 代具有明显的大骨节病家庭聚集性;③双亲和父亲患大骨节病的核心家庭子 1 代具有明显的家庭聚集性,而双亲不患病的核心家庭虽然子代患病率为1.38%,但不具有家庭聚集性;④双亲患大骨节病的核心家庭的子 1 代患病率明显高于单亲或双亲不患大骨节病的核心家庭。既往虽然认为,大骨节病患病率与轻、中、重病区“活跃”程度有关^[3],但未明确有“窝子病”发病特点的大骨节病的核心家庭聚集性与病区类型和双亲临床表型类型有关。

本次调查中注意到,大骨节病核心家庭通常会有两个以上的病例出现,尤以中、重病区多见。统计分析表明,中、重病区核心家庭子 1 代患病具有明显的家庭聚集性。而轻病区核心家庭子 1 代患病 ≥ 2 的仅有 1 户,可能是轻病区家庭聚集性不显著的主要因素之一,需扩大样本量再进行统计。轻、中、重病情程度不同病区的核心家庭聚集性不同,其原因可能是随着重病区致病因素的加重,核心家庭成员的患病易感性相应增加。这与王志武等^[4]观察到的当患病率介于 10%~90% 之间时大骨节病家庭存在聚集性的结果相吻合。

大骨节病家庭聚集性还与核心家庭类型有关,在 A、B 类核心家庭中,子 1 代具有明显的家庭聚集性,在 C 类家庭即母亲患病而父亲不患病的核心家庭中,子 1 代患病大于 2 人的核心家庭仅有 2 例,尚不能证明有家庭聚集性,在 D 类家庭中子代患病亦不能证明有家庭聚集性。将父母患病作为接触暴露的程度,父母双亲均患病的家庭接触暴露的程度要大于父或母亲单亲患病的家庭,这与以前郭雄等^[5]调查的结果相一致。父亲患病母亲不患病的核心家庭中子代患病具有家庭聚集性,而母亲患病父亲不患病的家庭尚不能证明有聚集性,提示父亲对子代的影响可能大于母亲,而郭雄等^[5]调查大骨节病三代家系中大骨节病母亲与子女的对数比值比较父亲与子女的对数比值比高。本调查观察到不同大骨节病核心家庭类型子代患病率按照从高到低依次为父母

双方均患病 > 父亲患病母亲不患病 > 母亲患病而父亲不患病 > 父母双方均不患病。由于父或母亲患病的两种核心家庭之间子代大骨节病发病率家尚无统计学差异,提示子代发病情况在父或母亲患病的家庭中可能相似,大骨节病核心家庭的类型应为: $A > B = C > D$ 。然而,比较前后两个调查结果,究竟是父亲患病对子代发病影响大还是母亲患病对子代发病影响大,还需进行分子流行病学方面的研究。大骨节病核心家庭子代患病聚集性,除了受不同病区类型的影响外,还受到父母亲患大骨节病表现型的影响。

分析不同病区类型与不同核心家庭的子代发病率表明(表 4),同一类型病区中,双亲患病核心家庭子代发病率高于父或母亲患病和双亲不患病的核心家庭;同一大骨节病核心家庭类型中,子代发病率依病区轻、中、重而增高。同时大骨节病重病区复合父母双方均患病的核心家庭子代发病危险度最大 ($OR = 13.0932$),显著高于其他各组。相反,大骨节病轻病区复合父或母双方均不患病的核心家庭子代发病危险度最小。这些结果均提示,病区类型与核心家庭父母临床表现类型对子代大骨节病发病存在协同作用,提示病区环境与核心家庭父母患病共同影响子代大骨节病的发生,与以前调查结果大骨节病指示病例的双亲和同胞危险比高于非血缘亲属患病率 3~4 倍相一致^[5]。以往报道认为大骨节病的家庭聚集性仅仅是因为共同暴露于相同的因素所致^[4,6],本研究对此持不同的观点。由于大骨节病的好发年龄为 5~13 岁的青少年儿童,A 类型核心家庭双亲都患病的原因不是由于居住在相同的环境下造成的,而是大骨节病患者与患者结婚造成的,那么双亲患病与单亲患病家庭的环境暴露程度应该一致,如果大骨节病仅与环境因素有关而

与父母患病没有关系,那么在双亲患病和单亲患病家庭的子代患病率应该没有差别,而实际情况却是不仅存在差异,而且患病率显著高于单亲患病的家庭。

自大骨节病发现后的 150 年研究中,已经明确本病的发生与环境因素相关。本调查的结果表明,在病区环境相同的情况下,病区个体是否发生大骨节病,可能与家庭父母患病情况也有关。正如美国疾病预防与控制中心指出的:个体继承了某种疾病的易感性,可以不得病,当他暴露于某种环境因素之下,由于激活了环境应答基因从而发生某种疾病^[7]。以上分析说明环境与大骨节病核心家庭双亲患病背景在大骨节病发生发展中,可能都存在一定的作用。

(感谢现场调查的所有工作人员及曹春霞、张宝弟、柏凌等帮助资料录入)

参 考 文 献

- 1 李志斌,李志刚.大骨节病病因研究(一).国外医学医学地理分册,1998,3:97-100.
- 2 杨建伯.大骨节病发病与流行的机制.中国地方病学杂志,1998,17:201-206.
- 3 全国大骨节病病情监测组.2002 年全国大骨节病病情监测总结报告,2002,21:368-370.
- 4 王志武,刘运起,宋久成.大骨节病家庭聚集性及其流行病学意义.中国地方病学杂志,1992,11:295-296.
- 5 Guo Xiong, Yang Yaning. Occurrence characteristic of Kashin-Beck disease based on nuclear family pedigrees. J Xi'an Med Univ, 2003, 15:34-37.
- 6 张建国,杨永生.大骨节病家庭聚集性调查.陕西地方病通讯,1991,3:76.
- 7 Centers for disease control and prevention. The office of genetics and disease prevention. Gene-Environment Interaction Fact Sheet, 2000, 8.

(收稿日期 2004-01-30)

(本文编辑 张林东)

· 本刊更正 ·

《中华流行病学杂志》2004 年第 5 期第 378~381 页“关于乙型肝炎疫苗免疫原性的评价”一文,第一自然段第 7 行“90% 慢性携带者为围产期感染 HBV”更正为“90% 围产期感染 HBV 者将成为慢性携带者”。谨此向读者致歉。

本刊编辑部