

# 北方农村地区居民常见慢性非传染性疾病的家系队列研究进展

王梦莹 唐迅 秦雪英 武轶群 李劲 高培 黄少平 李娜 杨冬立 任涛  
吴涛 陈大方 胡永华

100191 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(王梦莹、唐迅、秦雪英、武轶群、李劲、高培、任涛、吴涛、陈大方、胡永华); 102401 北京市房山区疾病预防控制中心办公室(黄少平、李娜); 102401 北京市房山区卫生局办公室(杨冬立)

通信作者:胡永华, Email:yhhu@bjmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.01.020

**【摘要】** 家系队列研究是一种特殊的队列研究方法,以家系为单位收集研究对象的生物样本和环境暴露信息,并进行随访,为探索复杂性疾病病因研究中遗传、环境、基因-基因和基因-环境交互作用提供重要资源。本文将对“北方农村地区居民常见慢性非传染性疾病的家系队列研究”的目标、方法、初步结果、机遇与挑战进行简单介绍。

**【关键词】** 高血压; 脑卒中; 糖尿病; 家系队列研究

**基金项目:** 国家自然科学基金(81230066, 81102177, 81172744, 81473043)

**Progress in research of family-based cohort study on common chronic non-communicable diseases in rural population in northern China** Wang Mengying, Tang Xun, Qin Xueying, Wu Yiqun, Li Jin, Gao Pei, Huang Shaoping, Li Na, Yang Dongli, Ren Tao, Wu Tao, Chen Dafang, Hu Yonghua

Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China (Wang MY, Tang X, Qin XY, Wu YQ, Li J, Gao P, Ren T, Wu T, Chen DF, Hu YH); General Office, Fangshan District Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102401, China (Huang SP, Li N); General Office, Fangshan District Health Bureau, Beijing 102401, China (Yang DL)  
Corresponding author: Hu Yonghua, Email: yhhu@bjmu.edu.cn

**【Abstract】** Family-based cohort study is a special type of study design, in which biological samples and environmental exposure information of the member in a family are collected and related follow up is conducted. Family-based cohort study can be applied to explore the effect of genetic factors, environmental factors, gene-gene interaction, and gene-environment interaction in the etiology of complex diseases. This paper summarizes the objectives, methods and results, as well as the opportunities and challenges of the family-based cohort study on common chronic non-communicable diseases in rural population in northern China.

**【Key words】** Hypertension; Stroke; Diabetes mellitus; Family-based cohort study

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81230066, 81102177, 81172744, 81473043)

## 一、研究背景

随着人类基因组计划的完成,2011年美国基因组学与生物医学界智库首次提出“精准医疗”的概念<sup>[1]</sup>。目前“精准医学研究”已被我国科技部列为2016年优先启动的国家研发计划重点专项之一。精准医疗是一种新型的医疗模式,在进行疾病的预防和治疗时,将个体间遗传和环境因素等差异考虑在内<sup>[1]</sup>。随着精准医疗的提出,综合基础医学、临床

医学、流行病学、统计学和信息学等多学科的研究方法探索常见疾病的遗传危险因素成为医疗卫生领域的研究热点。

随着疾病病因研究的深入开展,常见复杂疾病病因研究已经从单纯的检验环境因素或遗传因素的作用,逐步发展到关注基因-基因、基因-环境的交互作用<sup>[2]</sup>。

为了更加有效地探索疾病的遗传易感性和遗

传、环境的交互作用,可在队列研究设计基础之上增强系统的遗传流行病学研究设计。家系队列研究正是这样一种特殊的队列研究方法,它综合了队列研究和家系研究的优点,不仅保持了疾病因果推断符合因果时序的特点,还在探索遗传致病因素方面避免了人群分层倚倚对研究结果的影响。

基于家系队列研究在病因研究中的重要地位,国内外已有多个针对不同疾病的家系队列研究。为了研究孕期子痫前期的遗传危险因素,挪威家系队列根据1967—2005年挪威医疗出生登记系统的信息招募研究对象,并通过挪威医疗出生登记系统、死因登记系统和医院疾病登记系统进行随访。此家系队列研究收集研究对象的健康相关信息以及生物样本,并从当地或国家信息资源库对收集到的信息进行补充,为疾病遗传危险因素研究提供丰富的资源<sup>[3]</sup>。为研究乳腺癌的危险因素,更好地进行乳腺癌的风险评估,哥伦比亚大学开展一项乳腺癌家系队列研究,该队列募集了11 171个家系,完成基线问卷调查,收集研究对象的基本信息和生物样本,并通过电话采访、电子问卷以及临床观察等方式进行随访<sup>[4]</sup>。一项在中国香港地区开展的家系队列研究对人群健康、幸福和家庭和谐(health, happiness and family harmony)展开研究(3Hs队列)。该家系队列募集20 279个家庭共46 001名研究对象,可以从个体、家庭和邻里关系3个维度评估3Hs队列。该队列的覆盖率达到99.8%,从多方面研究影响健康的因素,寻找有效的公共卫生措施来促进3Hs队列<sup>[5]</sup>。

虽然国内外有多个家系队列研究,但关注脑卒中、高血压、糖尿病等常见心血管疾病的家系队列研究尚较少,而利用家系队列研究的优势又能够更有效率开展病因学研究:①家系队列研究可以获得疾病详细家族史资料,可以更好地研究疾病的家族聚集性;②家系队列研究资料还可以对疾病表型进行遗传度的计算,为后续的基因定位等高成本的研究提供重要的线索;③家系成员为疾病病因研究提供了均一的遗传背景和更为丰富的遗传信息,可以探索常见、罕见遗传变异和新发突变的作用,并能同时检验关联和连锁,更准确地定位致病基因并估计其对疾病表型的影响;④有利于开展交互作用分析,可基于家系设计,开展基因-基因、基因-环境交互作用;⑤基于家系成员的资料,可以更加精确地预测疾病的发生风险。

在这样的背景下,北方农村地区居民常见慢性非传染性疾病的家系队列研究应运而生,该家系队

列以家系为单位纳入研究对象,对脑卒中、高血压和糖尿病等常见慢性病进行病因学的综合研究,为疾病的个性化精准防治提供依据。现对北方农村地区居民常见慢性非传染性疾病的家系队列研究的目标、方法、研究进展、机遇与挑战进行简单介绍。

## 二、研究目标

北方农村地区居民常见慢性非传染性疾病的家系队列研究于2013年启动。该家系队列的具体目标主要有:①建立我国研究常见慢性非传染性疾病的稳定的家系队列;②利用家系队列资料,研究脑卒中、高血压、糖尿病等常见慢性非传染性疾病的遗传和环境危险因素;③在长期随访研究的基础上,建立常见慢性病风险预测模型,为疾病病因识别、疾病个性化防治提供基础。

## 三、研究内容和方法

1. 研究现场:该家系队列的研究现场为北京市房山区5个乡镇的各行政村。房山区位于北京市西南,是北方农村地区的典型代表,第六次人口普查资料显示该区人口共计94.5万人,该地区是高血压和心脑血管疾病的高发地区。1995—2010年,本课题组先后在房山区开展农村社区高血压及心脑血管疾病综合防治研究,以社区人群为基础的家系研究,以及常见心脑血管疾病的筛查与防治工作等项目。北方农村地区居民常见慢性非传染性疾病的家系队列研究将在这些研究工作的基础上开展。

2. 研究对象:研究疾病主要包括脑卒中、高血压和糖尿病。本研究通过“先证者引荐法”募集研究对象,拟募集1 000个脑卒中、2 000个高血压和2 000个2型糖尿病核心家系和/或同胞对,并对其进行长期跟踪随访,研究疾病的遗传和环境危险因素。该家系队列研究对象的登记、资料收集和生物样本的采集主要在社区进行。首先通过社区卫生服务机构(乡镇卫生院、社区卫生服务中心、村卫生室)的慢性病管理工作,了解本社区的脑卒中、高血压和糖尿病患病情况,患者人群将作为本研究项目的“先证者”。先证者将自行联系其亲生父母和同父同母的兄弟姐妹,对与先证者居住在同一社区并有意向参加本项目的亲属,社区医生将进行登记,作为本研究的亲属人群。

3. 基线调查:在签署书面知情同意后,先证者及其亲属可参加研究,完成问卷调查和临床体格检查。问卷调查的内容主要包括:人口学特征(年龄、性别和教育背景等)、家族疾病史、就医史(首次发病年龄、疾病诊断与治疗情况等)、环境和生活方式危

危险因素(吸烟、饮酒、体育锻炼等)、女性月经史和生育史。临床体格检查的内容主要包括:身高、体重、腰围、臀围、血压、血生化检查(血糖、血脂和细胞炎症因子)、颈动脉内膜中层厚度(IMT)、踝臂指数(ABI)和脉搏波传导速度(PWV)。此外,对在社区募集的患者,需要到临近的二级及以上临床医院获取详细的临床检查资料,如脑卒中患者的CT和MRI等检查结果,作为脑卒中确诊和分型的依据。

4. 随访:在已有基线资料的基础上,每年对纳入的研究对象进行一次临床体检指标(身高、体重、腰围、臀围、血压)的测量,并对新发脑卒中、糖尿病和高血压患者进行登记。每两年对行为危险因素、疾病情况进行一次随访测定。对于新发疾病患者及时在家系资料库中更新其患病状态,若既往未组成家系,则将新发疾病患者作为先证者,并收集其亲属的资料。

#### 四、研究进展

截至2016年,该队列基线调查共收集研究对象7 147人。其中,脑卒中家系1 038个,共2 563人;糖尿病家系1 487个,共3 565人;高血压家系2 204个,共5 407人(表1)。目前随访和调查工作仍然在进行,该家系队列研究为探索脑卒中、高血压和糖尿病等慢性病的遗传和环境危险因素提供了重要的数据资源。为了探索疾病的遗传易感因素,该研究采用两阶段研究设计对已经募集的7 147名研究对象进行了单核苷酸多态性位点检测工作,利用已有的资料开展了连锁分析、基因关联研究和非遗传危险因素与疾病关联研究等<sup>[6-13]</sup>。

表1 研究募集家系的基本情况

项 目	家系类别		
	脑卒中	糖尿病	高血压
家系数量(个)	1 038	1 487	2 204
总人数(例)	2 563	3 565	5 407
可组成患病一致同胞对(个)	95	648	1 657
可组成患病不一致同胞对(个)	1 316	1 334	1 594

1. 连锁分析:在家系样本的基础上,纳入276个缺血性脑卒中家系(共776名研究对象)探讨*PDE4D*基因rs966221位点多态性与缺血性卒中及其相关性状的关系,非参数连锁分析发现,rs966221位点与载脂蛋白B、超敏C反应蛋白水平以及SBP水平存在连锁;在调整高脂血症、高血压等患病因素后,rs966221位点多态性与颈动脉内膜中层厚度相关。为了探索基因多态性与缺血性脑卒中之间的关系,研究者纳入来自227个家系中的622名研究对象进

行非参数连锁分析,研究结果显示白细胞介素-6(*IL-6*)基因rs1800796位点多态性与小动脉闭塞型脑卒中亚型连锁,而*ZFHX3*基因rs7193343多态性和缺血性脑卒中连锁。

2. 基因关联研究:利用234个家系所组成的356对表型不一致同胞对研究白三烯A4水解酶(*LTA4H*)基因多态性与缺血性脑卒中之间的关联,结果发现*LTA4H*基因rs2540489位点多态性与大动脉粥样硬化型缺血性脑卒中存在关联,在加性和隐性模型下,rs2540489与大动脉粥样硬化型缺血性脑卒中的关联具有统计学意义,G等位基因具有保护作用。为了探索肱踝脉搏波传导速度(baPWV)的危险因素,研究者纳入1 749名研究对象进行关联分析,研究结果显示*ADIPOQ*基因rs12495941和*SIRT6*基因rs107251位点和baPWV有关,*SIRT6*基因rs107251和大豆摄入的交互作用可以影响baPWV的不同水平。利用同胞对资料,探讨*CDH13*基因遗传多态性、脂联素水平与缺血性脑卒中之间的关联,发现*CDH13*基因rs4783244、rs7193788与脂联素水平有关,rs7193788位点危险等位基因会增加缺血性脑卒中的患病风险。

3. 疾病与非遗传危险因素关联研究:研究纳入276个缺血性脑卒中家系,共776名研究对象进行缺血性脑卒中危险因素探索,研究结果显示载脂蛋白B、颈动脉内膜中层厚度、HDL-C及血压水平与缺血性卒中相关。利用同胞对资料,探讨同型半胱氨酸相关代谢指标与颈动脉内膜中层厚度之间的关联关系,研究发现维生素B6、维生素B12和叶酸水平与颈动脉内膜中层厚度呈负相关。利用家系队列研究数据探讨社区2型糖尿病患者血糖控制与颈动脉内膜中层厚度的关系,发现二者之间显著相关,糖化血红蛋白>8.0%可能是2型糖尿病患者动脉粥样硬化的危险因素。为了探讨2型糖尿病患者血糖控制情况与baPWV的相关性,研究者纳入733名T2DM患者及608名非患者进行病例对照研究,结果显示2型糖尿病患者血糖控制情况与baPWV间存在显著的关联,血糖控制不良是baPWV异常的危险因素,因此良好的血糖控制能够降低糖尿病患者发生心血管疾病的风险。

#### 五、未来的研究机遇与挑战

家系队列研究作为一种特殊的队列研究,在探索脑卒中、高血压和糖尿病等常见慢性病疾病遗传和环境危险因素方面具有明显的优势,为疾病发生分子机制的研究以及个体化防治措施的制定提供新

的思路和方法。

目前研究所收集的家系偏小,很多家系还有合格家系成员尚未被纳入到现有研究之中。在今后的调查、随访过程中,将继续纳入合格的家系成员,进一步扩大家系队列的规模,提高研究的效率。家系队列资料的数据分析是未来工作的另一个重点,资料分析需要结合流行病学、统计学和遗传学等多个学科领域进行探讨。例如,由于同一个家系中的研究个体之间不独立,不能直接应用常规的分析方法进行数据分析。目前国际上针对家系队列的分析方法种类相对较少,更多相关的统计学方法有待挖掘。

该家系队列研究仍面临很多挑战,随访工作是队列研究的重点和难点,慢性病家系队列随访期间的主要任务是观察所纳入的研究对象在随访期间是否出现目标疾病。为了降低随访过程中的失访率,研究者可对这些患者进行入户随访,或采用新媒体手段收集随访资料。

该家系队列在国家自然科学基金的支持下顺利开展,而我国2016年启动的“精准医学研究”重点专项也支持了一系列自然人群和专病队列,这使得该家系队列有着进一步获得政府支持的希望。

志谢 所有调查人员和研究对象在本研究中所做的贡献  
利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease [M]. Washington, DC: National Academies Press, 2011.
- [2] 李立明, 吕筠. 大型前瞻性人群队列研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(11): 1187-1189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.001.  
Li LM, Lyu J. Large prospective cohort studies: a review and update [J]. Chin J Epidemiol, 2015, 36(11): 1187-1189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.001.
- [3] Roten LT, Thomsen LCV, Gundersen AS, et al. The Norwegian preeclampsia family cohort study: a new resource for investigating genetic aspects and heritability of preeclampsia and related phenotypes [J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2015, 15: 319. DOI: 10.1186/s12884-015-0754-2.
- [4] Terry MB, Phillips KA, Daly MB, et al. Cohort profile: the breast cancer prospective family study cohort (ProF-SC) [J]. Int J Epidemiol, 2016, 45(3): 683-692. DOI: 10.1093/ije/dyv118.
- [5] Leung GM, Ni MY, Wong PT, et al. Cohort Profile: FAMILY Cohort [J]. Int J Epidemiol, 2015, 46(2): E1. DOI: 10.1093/ije/dyu257.
- [6] 刘括, 王晋伟, 余治平, 等. *PDE4D* 基因多态性与缺血性卒中的关联性研究[J]. 北京大学学报: 医学版, 2013, 45(3): 359-363. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2013.03.005.  
Liu K, Wang JW, Yu ZP, et al. Association study between *PDE4D* gene polymorphism and ischemic stroke [J]. J Peking Univ: Health Sci, 2013, 45(3): 359-363. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2013.03.005.
- [7] Wang XY, Wang JW, Tang X, et al. Linkage and association between interleukin-6 gene polymorphisms and ischemic stroke: a family-based study in the northern Chinese Han population [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2014, 18(11): 761-766. DOI: 10.1089/gtmb.2014.0180.
- [8] 武轶群, 李帅, 刘括, 等. 白三烯 A4 水解酶基因多态性与缺血性脑卒中的关联研究[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(8): 786-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.08.003.  
Wu YQ, Li S, Liu K, et al. Study on the association between leukotriene A4 hydrolase gene polymorphism and ischemic stroke [J]. Chin J Epidemiol, 2015, 36(8): 786-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.08.003.
- [9] Sun KX, Xiang X, Li N, et al. Gene-diet interaction between *SIRT6* and soybean intake for different levels of pulse wave velocity [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(7): 14338-14352. DOI: 10.3390/ijms160714338.
- [10] Chen L, Sun KX, Juan J, et al. *CDH13* genetic polymorphisms, adiponectin and ischemic stroke: a Chinese family-based sib-pair study [J]. Biomed Environ Sci, 2017, 30(1): 35-43. DOI: 10.3967/bes2017.004.
- [11] Sun KX, Song J, Liu K, et al. Associations between homocysteine metabolism related SNPs and carotid intima-media thickness: a Chinese sib pair study [J]. J Thromb Thrombolysis, 2017, 43(3): 401-410. DOI: 10.1007/s11239-016-1449-x.
- [12] 曹亚英, 孙可欣, 项骁, 等. 2型糖尿病患者血糖控制与颈动脉内膜中层厚度的相关性研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(7): 647-651. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2016.07.001.  
Cao YY, Sun KX, Xiang X, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and glycemic control among type 2 diabetes mellitus patients [J]. Chin J Dis Control Prev, 2016, 20(7): 647-651. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2016.07.001.
- [13] 孙可欣, 刘志科, 曹亚英, 等. 北京某社区2型糖尿病患者血糖控制情况与肱踝脉搏波传导速度的相关性研究[J]. 北京大学学报: 医学版, 2015, 47(3): 431-436. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2015.03.012.  
Sun KX, Liu ZK, Cao YY, et al. Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and glycemic control of type 2 diabetes mellitus patients in Beijing community population [J]. J Peking Univ: Health Sci, 2015, 47(3): 431-436. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2015.03.012.

(收稿日期: 2017-07-14)

(本文编辑: 王岚)