

福建土楼家系队列研究:研究方法及调查对象基线和家系特征

黄辉 叶莺 黄春兰 高文静 王梦莹 李文咏 周仁 余灿清 吕筠 吴小玲
黄小明 曹卫华 严延生 吴涛 李立明

100191 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(黄辉、高文静、王梦莹、李文咏、周仁、余灿清、吕筠、曹卫华、吴涛、李立明); 350001 福州,福建省疾病预防控制中心地方病防治科(叶莺、严延生); 363600 福建省漳州市南靖县疾病预防控制中心卫生科(黄春兰、吴小玲、黄小明)

通信作者:吴涛, Email:twu@bjmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.10.020

【摘要】 目的 介绍福建土楼家系队列研究的研究设计、基线调查获得的研究人群特征及家系特征。方法 福建土楼家系队列研究为一项建立有生物样本库的前瞻性开放式队列研究。2015—2018 年对福建省漳州市南靖县土楼地区人群进行基线调查。 ≥ 18 岁成年人进行问卷调查、体格检查、生化指标检查和血液样本采集,并登记调查对象的家系关系信息。 < 18 岁的未成年人仅登记其家系信息。结果 基线调查收集了当地土楼聚集区张姓、陈姓氏族的成员,共 2 727 人参与基线调查,其中成年人 2 373 人,占 87.0%。接受基线调查的成年人中,2 126 名完成了问卷调查、体格检查和生化检查,调查对象年龄为(57.9 ± 13.3)岁,男性占 39.4%。男性和女性的吸烟率分别为 41.2% 和 2.1%,饮酒率分别为 19.0% 和 2.6%。依据调查资料中调查对象自报二级及以上医院诊断的疾病史、体格检查结果和血生化检测结果,得到常见慢性病的患病率分别为高血压 51.3%、糖尿病 9.7%、高脂血症 26.7%。根据基线调查对象的家系关系信息和族谱资料,共构建 710 个家系,包含 5 087 名家系成员。五代、四代、三代和两代家系个数分别为 3、88、238、381;含一级亲属 12 039 对,二级亲属 2 662 对,三级亲属 1 511 对,四级亲属 202 对,五级亲属 31 对。结论 福建土楼家系队列研究的建立为探索常见慢性疾病的遗传危险因素、环境危险因素及二者间的交互作用提供了宝贵的资源。

【关键词】 福建土楼;家系队列;基线调查

基金项目:公益性行业科研专项(201502006);福建省卫生系统中青年骨干人才培养项目(2014-ZQN-ZD-7)

Fujian Tulou Family Cohort Study: study design and characteristics of participants and pedigrees in baseline investigation Huang Hui, Ye Ying, Huang Chunlan, Gao Wenjing, Wang Mengying, Li Wenyong, Zhou Ren, Yu Canqing, Lyu Jun, Wu Xiaoling, Huang Xiaoming, Cao Weihua, Yan Yansheng, Wu Tao, Li Liming

Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China (Huang H, Gao WJ, Wang MY, Li WY, Zhou R, Yu CQ, Lyu J, Cao WH, Wu T, Li LM); Department of Local Diseases Control and Prevention, Fujian Provincial Center for Disease Control and Prevention, Fuzhou 350001, China (Ye Y, Yan YS); Department of Hygiene, Nanjing County Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 363600, China (Huang CL, Wu XL, Huang XM)

Corresponding author: Wu Tao, Email: twu@bjmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To describe the study design, the characteristics of participants as well as the pedigrees included in the baseline survey of Fujian Tulou Family Cohort Study. **Methods** Fujian Tulou Family Cohort Study was a prospective open cohort study with a biological sample bank. A baseline survey was conducted in Tulou areas of Nanjing county in Fujian province from 2015 to 2018, including questionnaire survey, physical and biochemical indicators examinations, and blood sample collection in adults aged ≥ 18 years. In addition, family relationship of the participants was also recorded. The pedigree information of the juveniles under 18 years old were also collected.

Results The baseline survey included 2 727 individuals in two clans, of whom 2 373 (87.0%) were adults, and 2 126 participants completed questionnaires, physical examinations and biochemical tests. The average age of the 2 126 participants was (57.9 ± 13.3) years, with 39.4% being males. The current smoking rates in male and female participants were 41.2% and 2.1%, respectively. The corresponding rates of current alcohol consumption were 19.0% and 2.6%. For common chronic diseases, the prevalence rates were 51.3% for hypertension, 9.7% for diabetes and 26.7% for hyperlipemia according to the self-reported disease diagnoses, health examination results and biochemical examination results in class II or III hospitals. Based on the family relationship information and genealogical data, 710 pedigrees were finally identified, consisting of 5 087 family members. The numbers of five, four, three, and two generations pedigrees were 3, 88, 238 and 381, respectively. The pairs of the first to the fifth degree relatives were 12 039, 2 662, 1 511, 202 and 31, respectively.

Conclusion The establishment of Fujian Tulou Family Cohort provides valuable resources for exploring the genetic risk factors, environmental risk factors and gene-environment interactions contributing to the risk of common chronic diseases.

【Key words】 Fujian Tulou; Family cohort; Baseline survey

Fund programs: Special Fund for Health Scientific Research of Public Welfare (201502006); Training Project for Young Backbone Talents in Fujian Health System (2014-ZQN-ZD-7)

中国高速发展的经济推动了工业化和城市化的进程,也导致城乡居民生活水平、饮食营养、生活方式等发生变化。同时,慢性非传染性疾病(慢性病)包括高血压、糖尿病、脑卒中、肿瘤等已成为严重威胁我国居民健康的主要疾病^[1],慢性病导致的疾病负担日益加重^[2]。通过人群研究发现慢性病的遗传和环境危险因素,将为开展有效的人群干预、制定有效的干预策略措施提供重要的科学依据。前瞻性队列研究因其具有时序合理、回忆偏倚等影响研究结果真实性的偏倚较少等特点,是探索常见慢性病病因的理想研究设计类型^[3]。

在探索疾病遗传致病因素时,家系设计相对于一般人群研究具备一定的优势。由于家系人群具有血缘关系,研究对象间的基因型既可以互相印证,又可以通过不同的研究设计定位致病基因,包括常见、罕见和新发的遗传变异^[4]。而家系队列研究设计可以结合上述家系研究及队列研究的特点,在探索疾病遗传因素致病效应、遗传与环境因素交互作用上独具优势^[5]。

福建土楼地区是我国东南沿海独具特色的建筑形式之一,居民以家族血缘自主聚集而成,即以单一姓氏为主体的人群聚集于形态各异的土楼,每个土楼均为同一氏成员居住。大型土楼内可容纳上百人居住,居民往往为同一氏族的亲属。土楼家系具有家系庞大的特征,亲缘关系丰富,可募集到三代及以上的家系,且亲属多而居住集中。而在我国其他地区,则罕见这类聚集居住的多代大家系。家系研究最大的困难之一是募集散在的家系成员,而土楼地区的人群居住特点为开展家系调查,甚至是开展多代大家系研究提供了非常便利的条件。同时,土楼家系成员之间的亲缘关系涵盖了丰富的遗

传信息,可为开展遗传流行病学研究提供宝贵的资源。另外,该土楼地区存在着移居海外、外乡的氏族成员,但由于该地区人群具有较强的氏族观念,海外及外乡定居者每年会定期返乡祭祖,因此在该地区建立队列还可长期追踪这类家系成员,开展移民流行病学研究,探索社会文化、环境因素的变迁,及其与遗传因素的交互作用对疾病发生风险的影响。

为了更好地探索常见慢性疾病的遗传及环境致病因素,本研究选取了多代大家系聚集居住的福建省南靖县土楼地区建立家系队列,募集研究对象并长期随访,探讨环境因素、个人生活方式、遗传因素及遗传-环境交互作用对土楼地区人群的主要慢性病发生和发展的影响。本文将介绍该队列的研究设计和调查方法,并对基线调查主要指标、家系特征进行描述性分析。

对象与方法

1. 研究设计:本研究采用家系队列设计于福建省南靖县土楼居住地区选取氏族聚集程度高、氏族活动规律的张姓氏族、陈姓氏族聚集地区,根据两个氏族谱及家系信息调查建立家系关系,对该地区两个宗族的成员进行调查,建立开放式家系队列。本研究于2015年8月至2017年12月开展基线调查,募集居住在上述地区具有血缘关系的所有家系成员及返乡家系成员。项目将开展长期随访,每年通过当地卫生部门死因监测系统获取研究对象全死因监测数据,通过项目2年1次的随访收集调查对象主要慢性疾病的发病信息。

2. 基线调查:

(1)调查地区:研究对象为福建省南靖县土楼地区张姓、陈姓2个氏族。基线调查包括塔下村、曲江

村和南欧村 3 个张姓聚居村的居民及其亲属(后 2 个村大部分是塔下村迁出的后裔)和草坂村、图美村 2 个陈姓聚居村的居民及其亲属,及上述张姓、陈姓氏族的返乡家系成员。对所有参加调查的对象,要求携带身份证或户口本与其亲属在指定的时间到达现场调查点(常设立在居委会或行政村)接受调查。本研究通过了北京大学医学部伦理委员会的审查。

(2)研究对象纳入标准:①调查地区的张姓、陈姓氏族成员及其有血缘关系的亲属;②调查地区张姓、陈姓氏族成员的配偶;③自愿参加该项目并签署知情同意书。排除标准:①中途拒绝调查者;②患有重大疾病无法配合调查者。

(3)调查方法与内容:基线调查包括问卷调查、体格检查、血液样本采集和血生化检测等内容。≥18 岁成年人需完成问卷调查、家系信息登记、体格检查、血液样本采集和生化检测,<18 岁未成年人仅需完成家系信息登记。

问卷调查内容:①一般人口学信息;②社会经济状况(教育、职业、婚姻、经济收入);③健康相关行为(吸烟、饮酒、饮茶、饮食、体力活动);④个人及家庭健康状况(疾病史、服药史、直系亲属疾病史);⑤月经生育史(月经周期、绝经年龄、怀孕史、生育史);⑥简易心理状况评定。

家系信息登记内容包括与户主共同生活的亲属的姓名、与户主关系、出生日期,户主在世兄弟姐妹的姓名、与户主的关系,户主在外亲属的姓名、与户主关系、返乡日期等。同时收集张姓、陈姓氏族的族谱资料。

体格检查项目:①身高(采用身高仪);②体重、体脂百分比(采用百利达 MC-780M 体脂仪);③腰围、臀围(采用软皮尺);④血压、心率(采用欧姆龙 HBF-359 电子血压计)。其中体重、体脂百分比,每名调查对象测量 1 次;身高、腰围、臀围、血压和心率,每名调查对象测量 2 次。测量血压,如 2 次测量的血压差值 $> 10 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$),需测量第三次,并记录 3 次测量值。

检测项目:血脂指标如 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C,肝功能指标包括 AST、ALT、谷氨酰胺转移酶(GGT)、血清总蛋白(TP)、血清白蛋白(ALB)、血清球蛋白(GLB)、血清总胆红素(TBIL),肾功能指标包括尿酸(UA)、肌酐(CREA)、尿酸氮(UREA),血糖指标为 FPG。

血样采集包括采集调查对象空腹血样 4 管共计 15 ml,其中 2 管 4 ml 的 EDTA 抗凝血样,用于分离血

浆、白细胞和红细胞;1 管 5 ml 的促凝血样,用于分离血清和血凝块;1 管 2 ml 的 EDTA 抗凝血样。分装好的血浆、血清、白细胞、红细胞和血凝块储存在 $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱内。所有生物样本均建立电子数据库。

3. 疾病判断标准:①高血压诊断标准:自报二级以上医院诊断高血压病史或两周内服用降血压药物或体检中 $\text{SBP} \geq 140 \text{ mmHg}$ 和(或) $\text{DBP} \geq 90 \text{ mmHg}$ ^[6];②糖尿病的诊断标准:自报二级以上医院诊断的糖尿病史或 $\text{FPG} \geq 7.0 \text{ mmol/L}$ ^[7];③高脂血症的诊断标准:自报二级以上医院诊断的高脂血症史或 $\text{TC} \geq 6.2 \text{ mmol/L}$ 或 $\text{TG} \geq 2.3 \text{ mmol/L}$ 或 $\text{HDL-C} < 1.0 \text{ mmol/L}$ 或 $\text{LDL-C} \geq 4.1 \text{ mmol/L}$ ^[8];其他慢性病均以自报二级以上医院诊断结果为准。

4. 知晓率、治疗率和控制率的定义:知晓率指自我报告患有慢性病的调查对象占有被诊断为患有慢性病的调查对象中的比例;治疗率指患慢性病的调查对象中近两周内服用相应治疗药物的比例;控制率指所有患有慢性病的调查对象中通过治疗将生理指标控制在正常水平者的比例^[9]。

5. 质量控制:本项目采用统一的现场工作手册,统一采购调查所需耗材,集中培训调查员,以减少系统误差。建立现场工作日志,记录现场工作进度。项目组成员参与现场调查,并进行现场督导。对上传的问卷数据及时进行整理和核查。对血样的登记、分装、储存、运输等进行系统规范化的管理,保证血样的安全。

6. 统计学分析:采用 EpiData 软件进行双录入,建立福建土楼家系队列研究数据库。采用频率或均数描述各主要基线变量的水平,数据分析使用 Stata 13.1 软件。根据家系关系信息和族谱资料整理家系数数据,描述家系的代数、亲属关系数量,家系图绘制使用 HaploPainter 1.043 软件。

结 果

1. 基本情况:2015 年 8 月至 2017 年 12 月,共计 2 727 名福建省南靖县土楼地区居民及其亲属参与调查,其中 ≥ 18 岁成年人占 87.0%。问卷调查、体格检查和生化检测均完成的有 2 126 名。

2. 人口学特征:对问卷调查、体格检查和生化检测均完成的 2 126 名 ≥ 18 岁调查对象进行基线问卷描述性分析得到,调查对象年龄为 (57.9 ± 13.3) 岁,男性占 39.4%,汉族占 99.9%(表 1)。

3. 行为特征:男性中现在吸烟者和饮酒者分别占 41.2%和 19.0%,女性中现在吸烟者和饮酒者分别

表1 调查对象人口学特征

变量	男性	女性	合计
性别	838(39.4)	1 288(60.6)	2 126(100.0)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.0 \pm 13.1	57.2 \pm 13.3	57.9 \pm 13.3
婚姻状态			
已婚	741(88.4)	1 062(82.5)	1 803(84.8)
丧偶/分居/离婚	68(8.0)	208(16.1)	279(12.9)
未婚	30(3.6)	18(1.4)	48(2.3)
文化程度			
未正规上过小学	169(20.2)	628(48.8)	797(37.5)
小学	273(32.6)	327(25.4)	600(28.2)
初中	251(29.9)	213(16.5)	464(21.8)
高中	119(14.2)	82(6.4)	201(9.5)
大学及以上	26(3.1)	38(2.9)	64(3.0)
职业			
农林牧渔劳动者	380(45.3)	458(35.6)	838(39.4)
工人	71(8.5)	71(5.5)	142(6.7)
行政及管理人员	12(1.4)	10(0.8)	22(1.0)
专业技术人员	23(2.7)	28(2.2)	51(2.4)
销售及服务工作者	37(4.4)	48(3.7)	85(4.0)
离/退休	113(13.5)	57(4.4)	170(8.0)
家务	62(7.5)	494(38.4)	556(26.2)
私营业主	57(6.8)	61(4.7)	118(5.6)
待业/下岗	18(2.1)	7(0.5)	25(1.1)
学生	9(1.1)	11(0.9)	20(0.9)
其他	56(6.7)	43(3.3)	99(4.7)
经济收入(万元/年)			
<1	197(23.5)	307(23.8)	504(23.7)
1~	441(52.6)	712(55.3)	1 153(54.2)
>5	200(23.9)	269(20.9)	469(22.1)

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)

占2.3%和2.6%,超过50%的男性和女性“几乎每天”饮茶。超过70%的男性和女性“从未吃过”辣食(表2)。

表2 调查对象个人行为特征

变量	男性	女性	合计
吸烟			
现在吸	345(41.2)	29(2.3)	374(17.6)
以前吸	107(12.8)	4(0.3)	111(5.2)
从不吸	386(46.0)	1 255(97.4)	1 641(77.2)
饮酒			
现在饮	159(19.0)	34(2.6)	193(9.1)
以前饮	43(5.1)	10(0.8)	53(2.5)
从不饮	636(75.9)	1 244(96.6)	1 880(88.4)
饮茶(d/周)			
不饮	307(36.7)	884(68.6)	1 191(56.0)
1~2	10(1.2)	12(0.9)	22(1.1)
3~5	20(2.3)	27(2.1)	47(2.2)
几乎每天	501(59.8)	365(28.4)	866(40.7)
辣食(次/周)			
从未吃过	599(71.5)	982(76.2)	1 581(74.4)
<1	158(18.9)	222(17.3)	380(17.9)
1~2	49(5.8)	50(3.9)	99(4.6)
3~5	8(0.9)	13(1.0)	21(1.0)
几乎每天	24(2.9)	21(1.6)	45(2.1)

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)

4. 体格检查指标:调查对象的身高和体重分别为(157.8 \pm 8.2) cm和(58.3 \pm 10.7) kg,腰围、臀围、BMI、血压和心率等见表3。

5. 生化检测结果:调查对象的平均TC、TG、HDL-C

和LDL-C分别为5.04、1.72、1.32和3.01 mmol/L。肝功能、肾功能和血糖指标见表4。

表3 调查对象体格检查情况($\bar{x} \pm s$)

体检指标	男性	女性	合计
体重(kg)	63.2 \pm 11.3	55.1 \pm 9.0	58.3 \pm 10.7
身高(cm)	164.4 \pm 6.5	153.6 \pm 6.2	157.8 \pm 8.2
腰围(cm)	85.0 \pm 17.6	81.1 \pm 10.8	82.5 \pm 11.3
臀围(cm)	94.6 \pm 7.5	93.7 \pm 6.8	94.1 \pm 7.1
BMI(kg/m ²)	23.8 \pm 6.9	23.6 \pm 6.2	23.3 \pm 6.5
SBP(mmHg)	140.7 \pm 20.7	138.8 \pm 22.9	139.6 \pm 22.0
DBP(mmHg)	82.4 \pm 11.7	78.6 \pm 12.8	80.1 \pm 12.5
心率(次/min)	78.6 \pm 11.7	78.4 \pm 10.5	78.5 \pm 11.0

表4 调查对象生化检测结果($\bar{x} \pm s$)

生化指标	男性	女性	合计
血脂			
总胆固醇(mmol/L)	4.80 \pm 0.06	5.16 \pm 0.14	5.04 \pm 1.74
甘油三酯(mmol/L)	1.80 \pm 0.08	1.54 \pm 0.05	1.72 \pm 1.51
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.21 \pm 0.03	1.43 \pm 0.03	1.32 \pm 0.60
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.98 \pm 0.05	3.01 \pm 0.04	3.01 \pm 0.82
肝功能			
谷草转氨酶(U/T)	25.92 \pm 8.73	23.95 \pm 7.88	24.72 \pm 8.28
谷丙转氨酶(U/T)	26.05 \pm 12.67	22.09 \pm 11.45	23.65 \pm 12.10
谷氨酰胺转氨酶(U/T)	39.84 \pm 28.18	25.87 \pm 19.51	31.31 \pm 24.24
血清总蛋白(g/L)	74.33 \pm 4.50	75.68 \pm 4.18	75.15 \pm 4.36
清蛋白(g/L)	46.36 \pm 4.05	46.15 \pm 3.43	46.23 \pm 3.68
球蛋白(g/L)	27.22 \pm 5.41	28.95 \pm 5.12	28.27 \pm 5.30
总胆红素(μ mol/L)	13.63 \pm 7.00	12.05 \pm 5.71	12.67 \pm 6.30
肾功能			
尿酸(μ mol/L)	335.73 \pm 83.82	268.67 \pm 72.47	295.04 \pm 83.78
肌酐(μ mol/L)	100.49 \pm 16.13	84.39 \pm 13.41	90.72 \pm 16.53
尿素氮(μ mol/L)	5.19 \pm 1.71	4.91 \pm 1.88	5.02 \pm 1.82
空腹血糖(mmol/L)	5.81 \pm 0.09	5.57 \pm 0.07	5.68 \pm 1.52

6. 慢性病患病情况:根据调查对象自报二级及以上医院诊断的疾病史,土楼地区居民高血压的患病率为14.7%,糖尿病的患病率为3.9%,高脂血症的患病率为0.9%。按照本研究的疾病判断标准得到,高血压的患病率为51.3%,糖尿病的患病率为9.7%,高脂血症的患病率为26.7%,处于较高水平。而知晓率、治疗率和控制率处于较低水平(表5)。

表5 高血压、糖尿病和高脂血症患病率、知晓率和治疗率

疾病	疾病自报		调查结果				
	患病人数	患病率(%)	患病人数	患病率(%)	知晓率(%)	治疗率(%)	控制率(%)
高血压	314	14.7	1 091	51.3	28.8	22.8	4.1
高脂血症	20	0.9	568	26.7	3.5	0.7	0.4
糖尿病	83	3.9	206	9.7	40.2	25.7	12.6

7. 家系构成特征:根据基线调查2 727名调查对象提供的家系关系信息、比对族谱资料,共可构建710个家系,所构建家系中共包含5 087名家系成员,其中1 810名接受了基线调查,1 456名成年家系成员完成了问卷调查、体格检查和血生化检测。另有917名研究对象属于独居氏族成员或氏族中尚无

子代的配偶。参与基线调查的成年家系成员年龄(57.5±13.1)岁,男性占44.2%。其中,最大的家系包含45人,为五代家系;最小家系包含3人,为二代家系。家系构成及调查情况和家系中包含的亲属关系类型及数量,见表6,7。基线调查得到的一个五代家系见图1。

表6 调查对象家系构成及调查完成情况

家系代数	数目	平均家庭成员数	平均已调查人数	调查率(%)
二代	381	3.9	1.4	35.9
三代	238	9.1	2.4	26.4
四代	88	15.9	4.0	25.2
五代	3	20.0	5.7	28.5

注:平均家庭成员数=代数相同的家系成员总数/家系数;平均已调查人数=代数相同的家系中已调查成员总数/家系数;调查率=代数相同的家系中已调查人数/代数相同的家系成员总数

表7 家系中各亲属关系的数量

亲属关系类型	对数
一级亲属	
父母-子女	5 988
同胞-同胞	3 732
(外)祖父母-(外)孙女	2 319
二级亲属	
叔伯-侄子/女、舅姨-外甥/女	2 662
三级亲属	1 511
四级亲属	202
五级亲属	31
合计	16 445

注:三级亲属包括堂(表)兄弟姐妹,四级亲属包括堂(表)舅,五级亲属包括堂(表)兄妹的子女

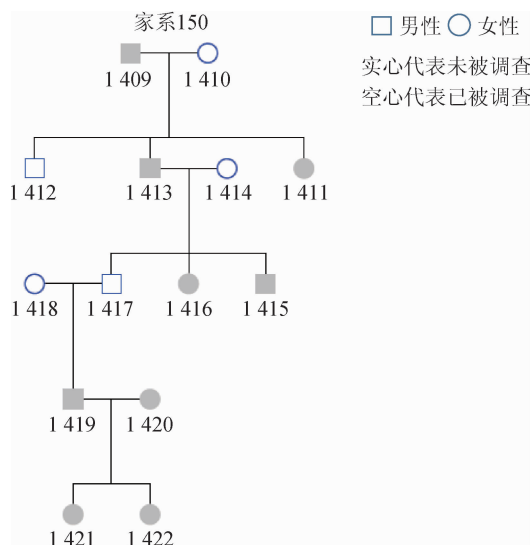


图1 调查得到的一个五代家系

讨 论

目前,福建土楼家系队列研究是现今仅有的几项家系队列研究之一^[5]。该地区不仅建筑风格极具中国特色,在现代化社会中,依然保存大家系聚集居

住特点的地区已非常罕见,该地区居民为氏族,生活环境极富特色,在该区域开展流行病学研究具有重大的意义。病因学研究中,队列设计因其具有先因后果的合理时序,研究结果论证因果关系的强度较高。而家系研究则是遗传流行病学研究的经典设计类型。结合两者特点的家系队列研究将为常见慢性病病因学研究提供宝贵的资料。本次基线调查根据家系关系信息和族谱资料,构建了91个四代以上家系,涵盖丰富的家系关系,随访追踪研究对象的暴露、结局事件的变化,将为深入开展的病因学研究,更好地探索致病因素的效应提供坚实基础。

在慢性病的病因学研究中,家系研究设计有着非常重要的作用。即便在当下大量研究利用人群样本定位致病基因的情况下,利用家系研究仍然独具优势。首先,通过对亲代子代遗传信息的对比,可以发现致病效应的新发突变,开展亲源效应分析,而利用人群研究则无法开展相关研究。其次,家系设计往往采用家庭成员作为对照,可以避免人群分层这一基因定位研究中最常见的混杂因素对研究结果的影响^[4],得到更加真实的研究结果。另外,当前探索罕见遗传变异对疾病风险的影响是热点研究问题,而一般人群频率极低的遗传变异在家系成员中可能会出现基因频率的富集,提高研究效率。最后,家系成员的基因型可以互为印证,为评估基因型检测质量提供参考。而家系队列研究设计则结合了家系研究及队列研究的特点,不仅可以定位致病基因,还可更好地开展交互作用分析,通过对研究对象的随访,更加准确地评估致病基因和环境因素的效应。

本研究选择福建省南靖县土楼聚集地区开展家系队列研究意义重大。该地区土楼是中国东南沿海极富地域特色的建筑形式。该地区居民由中原迁入,属于奠基者人群,可为病因研究提供良好的基础^[10]。首先,与一般人群研究相比,募集家系研究对象更为困难。而土楼这一独特的建筑形式和该地区居民多以家族血缘自主聚居、家系庞大、亲缘关系丰富的特点,为建立本项家系队列研究提供了得天独厚的优势。其次,我国社会经济高速发展阶段,社会处于转型期,探索该农村地区健康决定因素的研究将为类似地区的疾病防控提供重要依据。基线调查发现该地区家系人群高血压、糖尿病和高血脂症的患病率高,而知晓率、治疗率和控制率则均处于较低水平。开展相关病因学研究,可为常见慢性病制定有效的预防和控制措施提供科学依据。

本次基线调查纳入的研究对象构成二至五代的

家系,拥有丰富的亲属类型(一级至五级亲属关系)。本研究收集了人口学信息、多种常见慢性病的患病信息、疾病家族史信息、行为危险因素信息、环境暴露信息,并建立了生物样本库,可为多种不同疾病的病因学研究提供资料。既往研究表明,大家系在遗传流行病学研究中,与其他类型的家系设计相比,统计学效率更高。Duggirala等^[11]比较以多代家系为基础的样本和以核心家系为基础的样本在进行遗传度或连锁分析时把握度的差异,发现利用多代大家系其把握度显著高于小型家系设计如核心家系。而本研究中构建的家系不仅包含多代的大家系,也包含了大量的亲属关系,可为不同的研究设计提供资料和信息。

本研究仅对基线数据调查指标和家系特征进行了简单的描述性分析。利用家系队列研究的特点和优势,可开展家系研究、基于队列研究的巢式设计等设计,更加高效地探索病因。首先,无需开展基因型检测,利用家系关系和表型的信息,即可研究疾病表型的家族聚集性、估测遗传度、开展分离分析探索遗传模式,为定位遗传基因提供证据和基础。此外,当前采用二代测序定位常见慢性病的罕见致病基因是研究热点,在具有多代亲属的大家系中开展这类研究,与基于一般人群的设计相比,具有可利用亲属关系评估基因型检测质量、家系样本富集一般人群中的罕见变异、能够定位具有致病效应的新发突变等诸多独特的优势。如含有核心家系样本,除可同时检测关联和连锁外,还可以探索亲缘效应这一利用人群研究无法回答的课题。另外,本次基线调查发现土楼地区居民饮食文化独具特色。当地居民具有饮用山泉水、饮茶率高、食用煲汤比例高、辣食率低的生活方式特征,探索这些行为特征与遗传因素间的作用将为病因学研究提供重要依据。最后,本次基线调查构建了710个家系,共包含5 087名家系成员,但基线调查仅纳入了其中1 456名。后续研究需依照所构建家系,继续调查家系成员,包括外出返乡、海外归国的家族成员,丰富家系调查数据。尤其是需要增加大家系成员的调查,以及在外定居、海外返乡家系成员的调查。这类移民与当地家系成员具有血缘关系,但同时具有特别的心理、社会生活特征及与当地家系成员不同的暴露状态,这将为本项目开展健康决定因素研究提供宝贵的资料。

近年来,我国已建立多个大型前瞻性队列,用于流行病学、社会学等研究^[12-14]。福建土楼家系队列具备详细的基线数据、生物样本及丰富的家系资料,

为今后开展常见慢性疾病的病因学研究,识别和验证环境、遗传危险因素,提供了宝贵的研究资源。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Zhou M, Wang H, Zhu J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990–2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2016, 387(10015): 251–272. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00551-6.
- [2] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China, 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 1987–2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61097-1.
- [3] 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.
- [4] Li LM, Lv 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.
- [5] Laird NM, Lange C. Family-based methods for linkage and association analysis [J]. *Adv Genet*, 2008, 60: 219–252. DOI: 10.1016/S0065-2660(07)00410-5.
- [6] 王梦莹,唐迅,秦雪英,等.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[J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(1): 94–97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.01.020.
- [7] Wang MY, Tang X, Qin XY, et al. Progress in research of family-based cohort study on common chronic non-communicable diseases in rural population in northern China [J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39(1): 94–97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.01.020.
- [8] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南2010 [J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7): 579–616. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2011.05.011.
- [9] Writing Group of 2010 Chinese Guidelines for the Management of hypertension, 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension [J]. *Chin J Cardiol*, 2011, 39(7): 579–616. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2011.05.011.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2013年版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(10): 893–942. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2015.03.007.
- [11] Chinese diabetes society. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2013 edition) [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2014, 30(10): 893–942. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2015.03.007.
- [12] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南(2016年版) [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(10): 833–853. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.10.005.
- [13] The joint committee on the revision of guidelines for the prevention and treatment of dyslipidemia in adults in China. Guidelines for the prevention and treatment of dyslipidemia in adults in China (revised in 2016) [J]. *Chin J Cardiol*, 2016, 44(10): 833–853. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.10.005.
- [14] Ke L, Ho J, Feng J, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Macau: results from a cross-sectional epidemiological study in Macau, China [J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(2): 159–165. DOI: 10.1093/ajh/hpu121.
- [15] Chapelle A. Disease gene mapping in isolated human populations: the example of Finland [J]. *J Med Genet*, 1993, 30(10): 857–865. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1016570/>.
- [16] Duggirala R, Williams JT, Williams-Blangero S, et al. A variance component approach to dichotomous trait linkage analysis using a threshold model [J]. *Genet Epidemiol*, 1997, 14(6): 987–992. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2272(1997)14:6<987::AID-GEPI71>3.0.CO;2-G.
- [17] Leung GM, Ni MY, Wong PT, et al. Cohort Profile: Family Cohort [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(2): e1. DOI: 10.1093/ije/dyu257.
- [18] Wang F, Zhu J, Yao P, et al. Cohort Profile: the Dongfeng-Tongji cohort study of retired workers [J]. *Int J Epidemiol*, 2013, 42(3): 731–740. DOI: 10.1093/ije/dys053.
- [19] 李立明,吕筠,郭彧,等.中国慢性病前瞻性研究:研究方法和调查对象的基线特征 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(3): 249–255. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.001.
- [20] Li LM, Lv J, Guo Y, et al. The China Kadoorie Biobank: related methodology and baseline characteristics of the participants [J]. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(3): 249–255. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.001.

(收稿日期:2018-04-25)

(本文编辑:王岚)