

·中国双生子人群队列研究·

中国成年双生子人群冠心病分布特征

柯骥¹ 高文静¹ 吕筠¹ 余灿清¹ 王胜锋¹ 黄涛¹ 孙点剑¹ 廖春晓¹
庞元捷¹ 逢增昌² 俞敏³ 汪华⁴ 吴先萍⁵ 董忠⁶ 吴凡⁷ 江国虹⁸ 王晓节⁹
刘彧¹⁰ 邓健¹¹ 陆林¹² 曹卫华¹ 李立明¹

¹北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系,北京 100191;²青岛市疾病预防控制中心,青岛 266033;³浙江省疾病预防控制中心,杭州 310051;⁴江苏省疾病预防控制中心,南京 210009;⁵四川省疾病预防控制中心,成都 610041;⁶北京市疾病预防控制中心,北京 100013;⁷上海市疾病预防控制中心,上海 200336;⁸天津市疾病预防控制中心,天津 300011;⁹青海省疾病预防控制中心,西宁 810007;¹⁰黑龙江省疾病预防控制中心,哈尔滨 150090;¹¹邯郸市疾病预防控制中心,邯郸 056001;¹²云南省疾病预防控制中心,昆明 650034

通信作者:高文静,Email:pkuepigwj@126.com

【摘要】 目的 描述中国双生子登记系统(CNTR)成年双生子冠心病的分布特征,探索我国双生子人群中冠心病的分布规律,为遗传和环境对于冠心病的作用提供线索和依据。方法 基于2010-2018年在CNTR进行登记的双生子,纳入≥18岁34 583对双生子进行分析,描述冠心病的人群、地区分布特征,分别计算同卵双生子(MZ)和异卵双生子(DZ)的冠心病同病率,估算遗传度。结果 研究对象年龄(34.2±12.4)岁,本研究双生子冠心病患病率为0.7%,女性、年龄较高、北方、肥胖者中冠心病患病率更高。同性别双生子对内分析发现,MZ冠心病同病率为25.3%,DZ为7.4%,MZ高于DZ且差异有统计学意义($P<0.001$),冠心病的遗传度为19.3%(95%CI:11.8%~26.8%)。在不同性别、年龄、地区分层中,均有MZ的冠心病同病率大于DZ的趋势,女性、北方、18-30岁人群和≥60岁人群中,冠心病的遗传度更高。结论 本研究双生子人群冠心病的分布存在人群和地区差异,冠心病受到遗传因素的影响,但在不同特征的人群中遗传效应大小可能不同。

【关键词】 冠心病; 双生子研究; 遗传; 环境

基金项目:公益性行业科研专项(201502006,201002007)

A descriptive analysis on coronary heart disease in adult twins in China

Ke Ji¹, Gao Wenjing¹, Lyu Jun¹, Yu Canqing¹, Wang Shengfeng¹, Huang Tao¹, Sun Dianjianyi¹, Liao Chunxiao¹, Pang Yuanjie¹, Pang Zengchang², Yu Min³, Wang Hua⁴, Wu Xianping⁵, Dong Zhong⁶, Wu Fan⁷, Jiang Guohong⁸, Wang Xiaojie⁹, Liu Yu¹⁰, Deng Jian¹¹, Lu Lin¹², Cao Weihua¹, Li Liming¹

¹Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; ²Qingdao Municipal Center for Disease Control and Prevention, Qingdao 266033, China; ³Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China; ⁴Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China; ⁵Sichuan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Chengdu 610041, China; ⁶Beijing Center for Disease Prevention and Control, Beijing 100013, China; ⁷Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China; ⁸Tianjin Centers for Disease Control and Prevention, Tianjin

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20211229-01030

收稿日期 2021-12-29 本文编辑 李银鸽

引用格式:柯骥,高文静,吕筠,等.中国成年双生子人群冠心病分布特征[J].中华流行病学杂志,2022,43(5):641-648.

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20211229-01030.

Ke J, Gao WJ, Lyu J, et al. A descriptive analysis on coronary heart disease in adult twins in China[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(5):641-648. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211229-01030.



300011, China; ⁹Qinghai Center for Diseases Prevention and Control, Xining 810007, China; ¹⁰Heilongjiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Harbin 150090, China; ¹¹Handan Center for Disease Control and Prevention, Handan 056001, China; ¹²Yunnan Center for Disease Control and Prevention, Kunming 650034, China

Corresponding author: Gao Wenjing, Email: pkuepigwj@126.com

【Abstract】 Objective To describe the distribution characteristics of coronary heart disease in adult twins recruited from Chinese Twin Registry (CNTR), and provide clues and evidence for the effect of genetic and environmental influences on coronary heart disease. **Methods** By using the data of CNTR during 2010-2018, a total of 34 583 twin pairs aged ≥ 18 years who completed questionnaire survey and had related information were included in the current study to analyze the population and area distribution characteristics of coronary heart disease. Random effect models were used to compare the differences between groups. The concordance rate of coronary heart disease were calculated respectively in monozygotic (MZ) twin pairs and dizygotic (DZ) twin pairs to estimate the heritability. **Results** The twin pairs included in this analysis were aged (34.2 \pm 12.4) years. The overall prevalence rate of coronary heart disease in twin pairs was 0.7%. Twin pairs who were women, older, obese and lived in northern China had higher prevalence of coronary heart disease ($P < 0.05$). Intra-pair analysis in the same-sex twin pairs found that the concordance rate of coronary heart disease was higher in MZ twin pairs (25.3%) than in DZ twins (7.4%), and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The overall heritability of coronary heart disease was 19.3% (95%CI: 11.8%-26.8%). Stratified by gender, age and area, the concordance rate was still higher in MZ twin pairs than in DZ pairs. Participants who were women, aged 18-30 years or ≥ 60 years and lived in northern China had a higher heritability of coronary heart disease. **Conclusion** The distribution of coronary heart disease in twin pairs differed in populations and areas. The prevalence of coronary heart disease was affected by genetic factors, but the effect varied with age, gender and area.

【Key words】 Coronary heart disease; Twin study; Genetic; Environment

Fund programs: Special Fund for Health Scientific Research in the Public Welfare (201502006, 201002007)

2019年,冠心病位列全球疾病负担之首,其导致的伤残调整寿命年在全人群中排第二位,在>50岁人群中排第一位^[1]。根据2013年中国第五次卫生服务调查,>15岁居民冠心病患病率为1.02%,>60岁人群为2.78%^[2]。根据《中国卫生健康统计年鉴2020》,2019年中国城市、农村居民冠心病死亡率分别达到121.59/10万、130.14/10万。1990-2019年,中国的年龄标化冠心病相关死亡率增幅超过了世界上95%的国家^[3]。冠心病的防治是我国面临的重大公共卫生问题。

目前国内冠心病分布特征的描述性分析多基于一般人群开展^[4-5],数据来源一般为全国慢性病及危险因素监测或相关的统计报告,难以回答冠心病流行中遗传效应的相关问题。双生子对内两人是天然的匹配,利用这一特殊人群对冠心病进行描述,可以平衡遗传因素和早期宫内环境,进而发现遗传和环境因素对于冠心病影响的线索。中国双生子登记系统(Chinese National Twin Registry, CNTR)是中国较早开展、人数最多的双生子登记系统,为研究遗传和环境因素对于复杂疾病的影响提供了宝贵的资源^[6]。本研究旨在利用CNTR中>

18岁成年双生子的登记数据,描述中国双生子冠心病的分布特征,探索我国双生子人群冠心病的流行状况,从而为冠心病的遗传学背景提供线索和依据。

对象与方法

1. 研究对象:基于2010-2018年CNTR在11个项目地区(山东省、浙江省、江苏省、四川省、北京市、上海市、天津市、青海省、黑龙江省、河北省和云南省)募集的124 780名研究对象的登记数据,剔除双生子对信息均登记不全或重复($n=354$)、单胞胎或多胞胎($n=1 016$)、登记时未满18岁或年龄变量缺失($n=53 079$)、冠心病变量缺失($n=358$)、性别及卵型等其他关键变量缺失($n=807$)的双生子,最终纳入69 166名(34 583对)成年双生子进行分析。本研究所有研究对象均已签署知情同意书,研究设计通过北京大学生物医学伦理委员会审核批准(IRB00001052-11029/14021)。

2. 研究变量:

(1)基本信息:CNTR采用统一的问卷调查收

集研究对象的一般人口学特征,包括性别、年龄、地区、文化程度、婚姻状况、出生顺序等变量。本研究将研究对象划分为 5 个年龄组 18~、30~、40~、50~、≥60 岁。将 11 个项目地区根据秦岭-淮河为界划分为南、北方,即黑龙江省、北京市、天津市、河北省和山东省为北方,江苏省、上海市、浙江省、青海省、四川省和云南省为南方。

(2) 冠心病患病信息:根据研究对象对问题“您是否曾被县/区级或以上医院诊断患有冠心病(包括心绞痛、心肌梗死发作)?”的回答,确定研究对象是否患病,因此本研究的冠心病患病率为自报患病率。

(3) 卵型鉴定:结合问卷问题“双生子两人长得像不像”以及年龄、性别对卵型进行判定,长得像且性别、年龄相同者被判定为同卵双生子(monozygotic twins, MZ),长得不像或性别不相同者被判定为异卵双生子(dizygotic twins, DZ)。基于问卷法判定的卵型结果与“金标准”基因鉴定法判定结果的一致率达到 86.98%^[7],具有较高的准确性,适用于流行病学人群调查。

3. 质量控制: CNTR 在研究设计、现场实施、数据收集阶段均设有完善的三级质控体系,并且对所有调查员进行统一的规范化培训,以保证调查数据的质量。在数据分析前,对所有数据进行了清理和质量评估,在本研究纳入的研究对象中,只有少部分项目点收集调查对象主要居住地(城乡),仅 29% 双生子有该信息;其余协变量的完整率均超过 82%,未发现逻辑错误。

4. 统计学分析:由于双生子对内个体的相关性,本研究拟合随机效应的单变量线性回归模型、logistic 回归模型和多项 logistic 回归模型,双生子对编号(即每对双生子共同的编号)为随机效应,检验不同卵型间基本特征的差异。计算并比较冠心病的自报患病率在不同特征间是否存在差异,比较时根据需要,调整卵型、年龄、性别和地区中的部分或全部变量。利用双生子对相匹配的特点,描述双生子对内冠心病患病一致性分布,采用 χ^2 检验比较不同卵型间双生子对内两人均患病、均不患病、患病不一致的分布。

在描述患病一致性时,引入同病率概念,本研究同病率定义为在患有冠心病的双生子对(双生子对内两人至少一人患冠心病)中,两人均患冠心病的双生子对占比,即对内两人均患冠心病的双生子对/(对内两人均患冠心病的双生子对+患冠心病不

一致的双生子对),比较 MZ 和 DZ 的同病率是确定该表型是否受遗传因素影响的经典方法^[8],如果 MZ 组同病率高于 DZ,则可以推断该疾病可能受到遗传因素的影响。此外,为避免性别影响,进一步在同性别双生子对内,分卵型、性别、年龄、地区描述冠心病同病率的分布情况,并根据公式计算冠心病在各层内的遗传度^[9]: $h^2 = \frac{C_{MZ} - C_{DZ}}{100\% - C_{DZ}}$,其中, h^2 表示遗传度, C_{MZ} 、 C_{DZ} 分别表示 MZ、DZ 的同病率。连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,分类变量采用构成比进行描述。所有统计学分析均使用 Stata 16.0 软件进行,若 $P < 0.05$ 则认为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:共纳入成年双生子 34 583 对,其中 MZ 共 19 070 对,占比 55.1%,年龄(34.2 ± 12.4)岁,女性占 42.1%,南方占 43.6%,同性别双生子对占 79.4%。不同卵型双生子之间年龄、性别、地区分布和婚姻状况的差异有统计学显著性,与 DZ 相比, MZ 平均年龄较大,男性、南方、已婚者占比较高,此外, MZ 组 BMI 略低于 DZ,低体重者占比较高,肥胖者占比较低, MZ 组戒烟、当前吸烟、戒酒、当前饮酒比例均高于 DZ。本研究双生子人群总体冠心病自报患病率为 0.7%,其中 MZ 患病率为 0.8%, DZ 患病率为 0.6%, MZ 患病率略高于 DZ,且差异有统计学意义($P = 0.037$)。见表 1。

2. 冠心病的卵型分布特征:本研究拟合随机效应 logistic 回归模型,以计算不同特征下双生子人群冠心病患病率并比较差异;为了比较同卵、异卵冠心病的患病率差异,拟合分层随机效应 logistic 回归模型计算各特征下不同卵型的患病率并比较差异。本研究中双生子的冠心病患病率在不同人群和地区特征间存在差异,具体为女性(0.85%)高于男性(0.65%);年龄对冠心病的患病率存在影响,随年龄增长冠心病的患病率呈现增长趋势;北方(0.99%)约为南方(0.42%)的 2 倍;文化程度为初/高中者患病率最高;肥胖者(1.24%)约为正常体重者的 2 倍(0.63%);此外,戒烟、戒酒人群的冠心病患病率更高,出生顺序、主要居住地、婚姻状况不同组间冠心病患病率差异无统计学意义。在不同人群和地区特征亚组分析中,整体呈现 MZ 患病率高于 DZ 的趋势,但仅在 ≥60 岁人群、居住于城镇的人群、低体重者中其差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 研究对象的基本特征

基本特征	全样本	同卵双生子	异卵双生子	P 值
双生子对数	34 583	19 070	15 513	
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	34.2±12.4	34.5±12.8	33.8±11.8	<0.001
年龄组(岁)				
18~	31 138(45.1)	17 296(45.3)	13 842(44.6)	
30~	16 880(24.4)	8 542(22.4)	8 338(26.9)	<0.001
40~	12 374(17.9)	7 086(18.6)	5 288(17.0)	0.021
50~	5 836(8.4)	3 364(8.8)	2 472(8.0)	0.036
≥60	2 938(4.2)	1 852(4.9)	1 086(3.5)	<0.001
性别(%)				
女	29 145(42.1)	16 040(42.1)	13 105(42.2)	
男	40 021(57.9)	22 100(57.9)	17 921(57.8)	0.003
地区(%)				
南方	30 138(43.6)	17 228(45.2)	12 910(41.6)	
北方	39 028(56.4)	20 912(54.8)	18 116(58.4)	<0.001
主要居住地(%)				
乡村	11 588(57.9)	6 506(58.1)	5 082(57.6)	
城镇	8 442(42.1)	4 695(41.9)	3 747(42.4)	0.935
文化程度(%)				
小学及以下	7 705(13.5)	4 195(13.5)	3 510(13.5)	
初/高中	33 721(59.1)	18 459(59.6)	15 262(58.5)	0.719
大学及以上	15 611(27.4)	8 316(26.9)	7 295(28.0)	0.203
婚姻状况(%)				
已婚	41 804(73.4)	22 857(73.9)	18 947(72.7)	
离异/丧偶	1 307(2.3)	716(2.3)	591(2.3)	0.943
未婚	13 871(24.3)	7 354(23.8)	6 517(25.0)	0.009
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	22.60±3.32	22.54±3.29	22.67±3.36	<0.001
BMI 分组(%)				
正常体重	43 516(63.2)	23 987(63.2)	19 529(63.3)	
低体重	5 348(7.8)	3 064(8.1)	2 284(7.4)	0.012
超重	16 108(23.4)	8 895(23.4)	7 213(23.4)	0.856
肥胖	3 873(5.6)	2 028(5.3)	1 845(6.0)	0.006
吸烟状况(%)				
不吸烟	41 471(72.8)	22 079(71.4)	19 392(74.5)	
戒烟	993(1.7)	593(1.9)	400(1.5)	<0.001
当前吸烟	14 505(25.5)	8 253(26.7)	6 252(24.0)	<0.001
饮酒状况(%)				
不饮酒	44 177(77.6)	23 714(76.7)	20 463(78.6)	
戒酒	531(0.9)	327(1.1)	204(0.8)	0.001
当前饮酒	12 248(21.5)	6 873(22.2)	5 375(20.6)	<0.001
冠心病患病(%)	490(0.7)	307(0.8)	183(0.6)	0.037

注:连续变量采用 $\bar{x}\pm s$, 分类变量采用频数(%)表示;由于双生子的对内相关性,采用随机效应的单变量线性回归模型、logistic 回归模型和多项 logistic 回归模型检验研究对象基本特征的卵型分布差异;低体重(BMI<18.5 kg/m²)、正常体重(18.5 kg/m²≤BMI<24.0 kg/m²)、超重(24.0 kg/m²≤BMI<28.0 kg/m²)、肥胖(BMI≥28.0 kg/m²)^[10]

3. 双生子对内冠心病患病一致率分布情况:由于双生子对内两人共享遗传物质,可以根据前文方法计算双生子对内两人冠心病同病率,从而推断冠

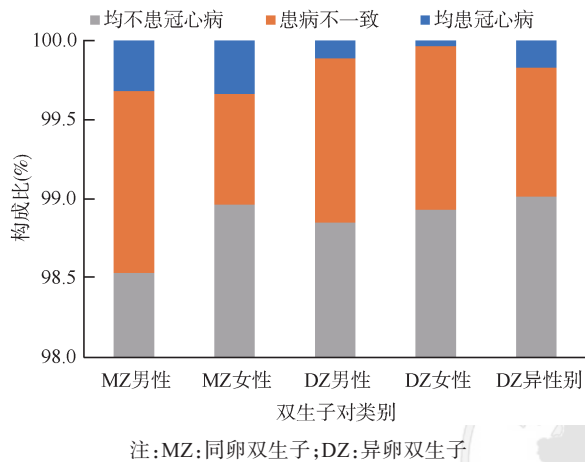
表 2 冠心病在双生子人群中的分布特征

特征	冠心病(%)			合计	不同特征人群患病率 P 值
	同卵双生子	异卵双生子	不同卵型患病率 P 值		
性别					
女	0.99	0.70	0.339	0.85	
男	0.74	0.54	0.453	0.65	0.005
年龄组(岁)					
18~	0.07	0.04	0.453	0.06	
30~	0.18	0.15	0.652	0.16	0.001
40~	0.68	0.85	0.460	0.76	<0.001
50~	2.99	2.80	0.982	2.89	<0.001
≥60	8.36	5.34	0.026	7.14	<0.001
地区					
南方	0.45	0.37	0.753	0.42	
北方	1.16	0.79	0.110	0.99	<0.001
出生顺序					
先出生	0.81	0.62	0.270	0.72	
后出生	0.81	0.58	0.111	0.71	0.760
主要居住地					
乡村	1.14	0.77	0.394	0.99	
城镇	1.71	0.73	0.023	1.27	0.101
文化程度					
小学及以下	0.85	0.63	0.366	0.75	
初/高中	1.08	0.76	0.361	0.93	0.044
大学及以上	0.83	0.60	0.651	0.75	0.993
婚姻状况					
已婚	0.95	0.71	0.557	0.84	
离异/丧偶	1.15	0.71	0.330	0.95	0.481
未婚	1.19	0.59	0.369	0.93	0.579
BMI 分组					
正常体重	0.76	0.48	0.785	0.63	
低体重	0.96	0.72	0.040	0.84	0.199
超重	0.76	0.59	0.698	0.67	0.540
肥胖	1.09	1.32	0.478	1.24	<0.001
吸烟状况					
不吸烟	0.93	0.68	0.449	0.82	
戒烟	1.70	1.75	0.709	1.69	<0.001
当前吸烟	0.93	0.60	0.282	0.77	0.594
饮酒状况					
不饮酒	0.96	0.72	0.665	0.86	
戒酒	1.63	1.73	0.812	1.64	0.004
当前饮酒	0.91	0.55	0.297	0.73	0.174

注:采用随机效应 logistic 回归模型检验冠心病的基本特征分布差异;采用分层随机效应 logistic 回归模型检验不同特征下冠心病患病率的卵型差异;合计列构成比(%)调整年龄、性别、卵型、地区;同卵双生子和异卵双生子列构成比(%)调整年龄、性别、地区

心病患病是否受到遗传因素的影响。本研究中,共有 81 对双生子对内两人均患冠心病,328 对双生子对内两人冠心病患病状态不一致,双生子患病一致

性的卵型分布存在差异($P<0.001$),在男性或女性中,均表现出MZ对内两人均患冠心病的比例高于DZ的趋势。见图1。本研究双生子同病率为19.8%,具体为MZ同病率为25.3%,DZ为11.6%,MZ高于DZ,不同卵型间同病率的差异有统计学意义($P<0.001$)。见表3。此外,进一步按性别分层分析,发现无论是在男性或女性中,都表现出MZ同病率高于DZ的趋势。



注: MZ: 同卵双生子; DZ: 异卵双生子

为探讨遗传和环境因素对冠心病的影响,并避免性别对分析结果的影响,进一步在同性别双生子对内分析冠心病同病率的差异。在同性别双生子对中,MZ同病率为25.3%,DZ为7.4%,差异有统计学意义($P<0.001$),由此计算得到同性别双生子对冠心病的遗传度为19.3%(95%CI: 11.8%~26.8%)。分别按性别、年龄、地区分层分析,可以发现,在各层中均有MZ的冠心病同病率大于DZ的趋势,且在女性、男性、北方、40~49岁群体中差异有统计学意义($P<0.05$),遗传度点估计值范围约为12%~30%。具体而言,女性的冠心病同病率、遗传度均高于男性,北方高于南方,在18~30岁人群和≥60岁人群中,冠心病的遗传度最高。总体而言,在不同性别、

年龄和地区之间,遗传和环境因素对冠心病影响的相对大小存在差异。见表4。

考虑到性别、年龄和地区之间可能存在相互作用,分别从这三个维度进行进一步分层。由于本分析中各亚组人数较少,卵型间同病率的差异检验结果并不具有统计学显著性,但基本可以观察到MZ同病率高于DZ这一趋势。不同亚组计算得到的冠心病遗传度不同,遗传度点估计值范围约为0%~40%。见表5。

讨 论

本研究基于CNTR在11个项目地区募集的登记数据,最终纳入34 583对成年双生子描述冠心病的分布特征。本研究双生子中,冠心病的分布特征存在人群和地区差异。

总体而言,本研究中双生子人群的冠心病患病率为0.7%,根据2010年全国第6次人口普查数据进行标准化后,本研究成年双生子人群冠心病年龄标化患病率为1.69%,≥40岁为3.05%。根据2013年中国第五次卫生服务调查,城市地区和农村地区≥15岁居民冠心病的患病率分别为1.23%、0.81%,合计1.02%,>60岁人群冠心病患病率为2.78%^[2],与本研究较为接近。

本研究发现双生子人群的冠心病分布特征存在人群和地区差异,研究结论大体与其他研究一致,高年龄组冠心病患病率高于低年龄组,北方患病率高于南方,肥胖人群高于正常体重人群^[11-12],城镇略高于农村地区^[13],但差异无统计学显著性,未观察到出生顺序、婚姻状况对于冠心病患病的影响。本研究发现双生子人群中女性的冠心病患病率高于男性,这与部分研究的结论并不一致^[14-15],有研究认为,男性一生中患冠心病的风险高于女性^[16-18],女性中理想的心血管健康状况更常见^[19],

表3 双生子对冠心病患病一致性的分布

项目	合计	同卵双生子			异卵双生子				P值
		男性	女性	小计	男性	女性	异性别	小计	
全部双生子对数	34 583	11 050	8 020	19 070	5 404	2 996	7 113	15 513	
均不患冠心病对数	34 174	10 888	7 937	18 825	5 342	2 964	7 043	15 349	
均患冠心病对数(a)	81	35	27	62	6	1	12	19	
患病不一致对数(b)	328	127	56	183	56	31	58	145	<0.001
患病双生子对数(a+b)	409	162	83	245	62	32	70	164	
同病率[a/(a+b), %]	19.8	21.6	32.5	25.3	9.7	3.1	17.1	11.6	<0.001

注: 采用 χ^2 检验比较不同卵型之间冠心病患病一致性的差异;患病双生子对数指双生子对内两人中至少有1人患冠心病的双生子对对数

表 4 同性别双生子冠心病同病率分布特征($n=339$ 对)

特征	同病率(%)		P 值	遗传度
	同卵双生子	异卵双生子		
性别				
女	32.5	3.1	<0.001	0.30(0.19~0.42)
男	21.6	9.7	0.039	0.13(0.03~0.23)
年龄组(岁)				
18~	27.3	0.0	0.509	0.27(0.01~0.54)
30~	23.1	11.1	0.616	0.13(-0.19~0.46)
40~	19.0	0.0	0.043	0.19(0.07~0.31)
50~	22.7	12.5	0.225	0.12(-0.04~0.27)
≥60	29.8	9.5	0.054	0.22(0.08~0.37)
地区				
南方	20.3	7.1	0.197	0.14(0.01~0.27)
北方	27.5	7.6	<0.001	0.22(0.12~0.31)

表 5 同性别双生子冠心病同病率联合分布特征($n=339$ 对)

特征	同病率(%)		P 值	遗传度
	同卵双生子	异卵双生子		
北方男性				
18~49岁	12.5	0.0	0.286	0.12(0.01~0.24)
≥50岁	28.0	17.4	0.307	0.13(-0.08~0.33)
南方男性				
18~49岁	40.0	0.0	1.000	0.40(-0.03~0.83)
≥50岁	16.0	11.1	0.909	0.06(-0.14~0.25)
北方女性				
18~49岁	29.6	5.9	0.129	0.25(0.05~0.46)
≥50岁	37.8	0.0	0.126	0.38(0.22~0.53)
南方女性				
18~49岁	0.0	0.0	1.000	0.00
≥50岁	29.4	0.0	0.290	0.29(0.08~0.51)

男性在心血管疾病中更有可能先发生冠心病,女性的首发事件更可能是脑血管疾病或者心衰^[16];另外,心肌缺血时,女性较少报告胸痛和出汗,而更常主诉背部或下巴疼痛、心悸、头晕或食欲不振,其临床症状通常容易被忽视或误诊^[20],这些原因可能导致部分研究中男性冠心病患病率更高。本研究中男女性冠心病患病的遗传度分别为 0.13、0.30,女性高于男性,女性激素水平的变化会导致血脂异常、血压变化、BMI 增加,遗传因素可能通过这些途径导致女性冠心病风险升高^[21]。人群中冠心病的患病率和症状表现的性别差异可能和导致心肌缺血的病理生理学过程不同有关^[22],提示需要针对不同性别,制定不同的冠心病预防、检测和临床管理策略。

本研究中,MZ 和 DZ 两组的冠心病患病率分别为 0.8% 和 0.6%,尽管差异有统计学意义,但其差异

较小,在后续分析各人口学特征对于冠心病患病的影响时,发现在除了≥60 岁人群、城镇居民、低体重研究对象组之外,其余各组之间 MZ 和 DZ 的患病率差异无统计学意义,表明 MZ 和 DZ 两组的患病率均衡可比,因此后续比较不同卵型间同病率的差异可以提示遗传因素对于冠心病的作用,从而为进一步研究冠心病发生的遗传学研究提供线索。

双生子人群的特殊性在于能够通过比较 MZ 和 DZ 两组的同病率,提示某表型是否受到遗传因素的作用。本研究中同性别双生子 MZ 和 DZ 的冠心病患病一致性存在差异,且 MZ 的同病率(25.3%)显著高于 DZ(7.4%),提示冠心病受到遗传因素的影响,按同病率法计算总的遗传度为 19.3%(95%CI:11.8%~26.8%),基于瑞典双生子的研究得到冠心病的遗传度为 37%~48%^[23],国内得出冠心病患者的一级亲属的遗传度约为 70%^[24],家系研究得到的遗传度为 39%^[25],本课题组通过构建结构方程模型计算得出中国双生子人群的遗传度估计值为 75%^[26]。本研究得到的遗传度较其他研究低,可能由于本研究仅采用同病率这个指标,且计算方法较为简单,仅能得到粗略的遗传度估计值。本研究提示冠心病存在遗传效应的影响,同时也提示环境因素对于冠心病的发生至关重要。

进一步分层分析发现,本研究中女性遗传度高于男性;瑞典双生子研究发现,男性冠心病遗传度为 48%,女性为 37%^[23],男性高于女性,然而本课题组既往研究发现,女性冠心病遗传度为 83%,而男性的最优模型中未包含加性遗传成分,共享环境在总变异中占比为 64%^[26],这可能由于在男性中,吸烟等冠心病危险因素更为普遍,环境因素对于患病的影响更大。本研究中,女性的冠心病患病率、同病率、遗传度均高于男性,各研究结论尚不一致,引起不同性别间的冠心病患病差异的机制仍需进一步探索。年龄对冠心病的遗传度可能存在影响,研究发现,在 25~40 岁双生子中,共享环境因素更为重要,占总变异的 77%^[26]。也有研究提示,随着年龄的增长,冠心病的遗传度逐渐降低^[26]。本研究发现,在 18~29 岁和≥60 岁年龄组中冠心病遗传度最高。目前较少有研究关注低年龄段的冠心病遗传度,本研究中 18~29 岁患冠心病的研究对象中有 70% 处于 18~24 岁年龄段,而这种低年龄段的冠心病发病更可能受到遗传因素的影响。结合前文的患病率研究,随着年龄的增长,冠心病患病率逐渐增加,而冠心病的遗传度在中年时期略有降低,提

示中年人群更需要注重健康生活方式的管理,以降低冠心病的发生。

进一步按性别、年龄、地区将研究对象分为 8 个亚组,卵型同病率的差异检验结果并不显著,一方面可能由于性别、年龄和地区之间存在交互作用,另一方面,由于冠心病的患病率低,患病人数较少,纳入同病率分析阶段的均患病双生子和患病不一致双生子仅 339 对,大部分亚组人数较少,检验效能较低。但总体来看,除个别亚组外,基本可以观察到 MZ 同病率高于 DZ 这一趋势,提示不同性别、年龄、地区的人群中,冠心病仍受到遗传因素的影响。

本研究具有一定的优势。本研究基于 CNTR 覆盖全国 11 个省市,是目前国内少有的能较为准确地描述双生子人群冠心病分布情况的大样本研究;同时,本研究利用双生子对可以控制遗传和早期家庭环境因素的特点,对冠心病的患病一致性等进行分析,提示冠心病受到遗传因素的影响,且可能存在人群差异,为进一步探讨遗传和环境因素对冠心病的影响提供依据。本研究存在局限性。首先,本研究收集的相关数据包括冠心病患病状况及重要协变量的相关信息均为研究对象自报,可能存在信息偏倚;其次,本研究收集冠心病包括心绞痛和心肌梗死,分析时无法进行按病种分层分析;此外,按性别、年龄、地区联合分层计算同病率和遗传度时,由于人群基础患病率低,此分析人数较少,不宜进一步细分年龄,若要继续观察冠心病患病率随着这三种因素的变化趋势,需在更大样本量患者中进行分析。

综上所述,本研究通过对 CNTR 中登记的 34 583 对≥18 岁双生子人群进行分析,发现双生子人群的冠心病分布存在人群和地区差异。双生子对内同病率分析提示冠心病受到遗传因素影响,但在不同特征的人群中遗传效应大小可能不同。冠心病是遗传和环境因素共同作用导致的复杂疾病,需要进一步开展相关随访和分析,研究遗传和环境及其交互作用对于双生子人群冠心病的影响,以及是否能将相关结论推广至一般人群,从而为冠心病的预防和控制提供科学证据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 柯骥:数据分析、论文撰写;高文静、吕筠、余灿清、王胜锋、黄涛、孙点剑一、廖春晓、庞元捷、曹卫华:文章审阅;逢增昌、俞敏、汪华、吴先萍、董忠、吴凡、江国虹、王晓节、刘彧、邓健、陆林:数据收集、支持性贡献;李立明:研究制定、经费支持

参 考 文 献

- [1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(6):521-545. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2021.06.001. The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases burden in China: an updated summary of 2020[J]. *Chin Circ J*, 2021, 36(6): 521-545. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2021.06.001.
- [3] Wang WX, Hu ML, Liu H, et al. Global Burden of Disease Study 2019 suggests that metabolic risk factors are the leading drivers of the burden of ischemic heart disease[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(10): 1943-1956. e2. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.08.005.
- [4] 王丽敏, 陈志华, 张梅, 等. 中国老年人群慢性病患病状况和疾病负担研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(3):277-283. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.03.005. Wang LM, Chen ZH, Zhang M, et al. Study of the prevalence and disease burden of chronic disease in the elderly in China[J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(3): 277-283. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.03.005.
- [5] 胡世莲, 王静, 程翠, 等. 中国居民慢性病的流行病学趋势分析[J]. *中国临床保健杂志*, 2020, 23(3):289-294. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2020.03.001. Hu SL, Wang J, Cheng C, et al. Epidemiological analysis of chronic diseases in Chinese residents[J]. *Chin J Clin Healthcare*, 2020, 23(3): 289-294. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2020.03.001.
- [6] Gao W, Cao W, Lv J, et al. The Chinese national twin registry: a 'gold mine' for scientific research[J]. *J Intern Med*, 2019, 286(3):299-308. DOI:10.1111/joim.12926.
- [7] Wang BQ, Gao WJ, Yu CQ, et al. Determination of zygosity in adult Chinese twins using the 450K methylation array versus questionnaire data[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123992. DOI:10.1371/journal.pone.0123992.
- [8] Tishler PV, Carey VJ. Can comparison of MZ- and DZ-twin concordance rates be used invariably to estimate heritability? [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2007, 10(5): 712-717. DOI:10.1375/twin.10.5.712.
- [9] Holzinger KJ. The relative effect of nature and nurture influences on twin differences[J]. *J Educ Psychol*, 1929, 20(4):241-248. DOI:10.1037/h0072484.
- [10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS/T 428-2013 成人体重判定[S]. 北京:中国标准出版社, 2013. State Health and Family Planning Commission of the people's Republic of China. WS/T 428-2013 Criteria of weight for adults[S]. Beijing: Standards Press of China, 2013.
- [11] Hammer MD, Andersen AJ, Larsen SC, et al. The association between general and central obesity and the risks of coronary heart disease in women with and without a familial predisposition to obesity: findings from the Danish Nurse Cohort[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2022, 46(2):433-436. DOI:10.1038/s41366-021-00990-4.
- [12] Katta N, Loethen T, Lavie CJ, et al. Obesity and coronary heart disease: epidemiology, pathology, and coronary artery imaging[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021, 46(3): 100655. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2020.100655.
- [13] Zhu KE, Wang YM, Zhu JZ, et al. National prevalence of coronary heart disease and its relationship with human development index: A systematic review[J]. *Eur J Prev*

Cardiol, 2016, 23(5): 530-543. DOI: 10.1177/2047487315587402.

[14] Bots SH, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010[J]. *BMJ Glob Health*, 2017, 2(2): e000298. DOI: 10.1136/bmjgh-2017-000298.

[15] Kuznetsova T. Sex differences in epidemiology of cardiac and vascular disease[M]//Kerhof LM, Miller VM. *Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function*. Cham: Springer, 2018, 1065: 61-70. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4_4.

[16] Leening MJ, Ferket BS, Steyerberg EW, et al. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population based cohort study[J]. *BMJ*, 2014, 349:g5992. DOI:10.1136/bmj.g5992.

[17] George J, Rapsomaniki E, Pujades-Rodriguez M, et al. How does cardiovascular disease first present in women and men? Incidence of 12 cardiovascular diseases in a contemporary cohort of 1 937 360 People[J]. *Circulation*, 2015, 132(14):1320-1328. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013797.

[18] Lee SE, Sung JM, Andreini D, et al. Sex Differences in compositional plaque volume progression in patients with coronary artery disease[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(11): 2386-2396. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.06.034.

[19] Simon M, Boutouyrie P, Narayanan K, et al. Sex disparities in ideal cardiovascular health[J]. *Heart*, 2017, 103(20): 1595-1601. DOI:10.1136/heartjnl-2017-311311.

[20] Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(17):1561-1575. DOI:10.1016/j.jacc.2009.04.098.

[21] Rosen SE, Henry S, Bond R, et al. Sex-specific disparities in risk factors for coronary heart disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17(8): 49. DOI: 10.1007/s11883-015-0523-8.

[22] Wenger NK. Women and coronary heart disease: a century after Herrick: understudied, underdiagnosed, and undertreated[J]. *Circulation*, 2012, 126(5): 604-611. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.086892.

[23] Song C, Chang Z, Magnusson PKE, et al. Genetic factors may play a prominent role in the development of coronary heart disease dependent on important environmental factors[J]. *J Intern Med*, 2014, 275(6): 631-639. DOI:10.1111/joim.12177.

[24] 徐俊伟. 冠心病的家族遗传和饮食习惯因素研究[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(99):11-12. DOI:10.16281/j.cnki.jocml.2018.99.007.

[24] Xu JW. Study on the genetic and dietary factors of CHD[J]. *J Clin Med Literat*, 2018, 5(99): 11-12. DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2018.99.007.

[25] 王敏霓. 冠心病遗传度和家族集聚性研究[J]. *中国慢性病预防与控制*, 1994, 2(5):197-198, 220. DOI:10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.1994.05.003.

[25] Wang MN. The study on heritability and familial aggregation of coronary heart disease[J]. *Chin J Prev Control Chron Dis*, 1994, 2(5): 197-198, 220. DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.1994.05.003.

[26] 王冬萌, 高文静, 吕筠, 等. 中国成年双生子人群的冠心病遗传度估计[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(5):700-704. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20190821-00612.

[26] Wang DM, Gao WJ, Lyu J, et al. Heritability of coronary heart disease, based on the data from the Chinese adult twins[J]. *Chin J Epidemiol*, 2020, 41(5): 700-704. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20190821-00612.

中华预防医学会流行病学分会第八届委员会组成人员名单

(按姓氏笔画排序)

顾问	刘天锡	汪 华	陆 林	姜庆五	贺 雄				
名誉主任委员	李立明								
主任委员	詹思延								
副主任委员	叶冬青	冯子健	何 纳	何 耀	沈洪兵	胡永华			
常务委员	王 岚	王子军	王全意	王素萍	代 敏	吕 筠	朱凤才	江 宇	
	许国章	李立明	李亚斐	杨晓明	杨维中	吴 凡	吴先萍	汪 宁	
	张建中	陈 坤	赵根明	胡志斌	段广才	俞 敏	施小明	唐金陵	
	曹务春	谭红专							
委 员	丁淑军	么鸿雁	王 蓓	王建明	毛 琛	仇小强	方向华	田文静	
	白亚娜	吕 繁	庄贵华	刘 玮	刘运喜	刘雅文	刘殿武	许汴利	
	孙业桓	苏 虹	李 琦	李文庆	李石柱	李佳圆	杨西林	杨敬源	
	吴尊友	吴寰宇	邱洪斌	余宏杰	张 本	张 军	张卫东	张毓洪	
	陈可欣	陈维清	邵中军	欧剑鸣	周宝森	官旭华	孟 蕾	项永兵	
	赵亚双	胡东生	施 榕	姜 勇	姜 晶	袁 萍	贾存显	贾崇奇	
	高立冬	郭卫东	郭秀花	曹广文	梁 娴	寇长贵	彭 霞	韩秀敏	
	程锦泉	程慧健	曾小云	雷立健	蔡建芳	缪小平	潘 安	戴江红	
	魏文强								
秘书长	王 岚								
秘 书	余灿清	李银鸽							