

唇裂与腭裂的遗传流行病学研究

安徽医科大学流行病学教研室 施民安 吴系科 陈亚丽

摘要 本文系根据安徽省30所医院自1985年7月至1987年6月两年内住院分娩的资料整理，在46 811例围产儿中有唇裂与腭裂患儿116例，出生时缺陷率为2.43%，在国内外居较高水平，其中唇裂与腭裂占总数的90.52%。分布特征是：发生率与母亲年龄、产次、文化程度、居住地区、职业和妊娠季节等因素有关。遗传学特征是：亲属患病率高于群体，其中唇裂与腭裂的一级亲属患病率为28.26%，是监测群体唇裂与腭裂患病率2.24%的12.6倍；近亲婚配者子代的患病率为9.53%（9/944），与随机婚配者子代的患病率2.36%相比，差异非常显著（ $P < 0.001$ ）；在543对双生子中有三对同性双胎患唇裂与腭裂，但均是同性双胎之一患病，其中一例同性女双胎患异种缺陷；遗传度为59.6%，低于国内外文献报道，提示环境因素在本病的发生中具有较重要的作用。

关键词 遗传流行病学 唇裂 腭裂 近亲婚配 遗传度

唇裂或唇裂伴有腭裂（二者合称唇裂与腭裂）是我国最常见的出生缺陷（或称先天性畸形），国外文献报道群体发生率为0.6~1.69%^[1~4]；国内文献报告为1.17~2.64%^[5~7]；但对本病的遗传流行病研究尚未见报道。为此，我们对出生缺陷监测中所发现的唇裂与腭裂的资料进行了分析，旨在为进一步开展病因研究提供线索。

资料与方法

本文系根据安徽省30所医院对自1985年7月至1987年6月两年内住院分娩的出生缺陷监测资料整理。调查采用体检和询问法，婴儿娩出后由所在医院的妇产科医务人员作全面体检，不论有无缺陷均需填写统一制定的出生缺陷监测报告卡，对有缺陷的婴儿尚需进行家系调查和填写出生缺陷病因配对表。

结 果

在46 811次分娩中（包括死胎、死产），共发现唇裂与腭裂患儿116例，出生时缺陷率为2.478%，在国内外居较高水平，其中单纯唇裂39例，发生率为0.83%；唇裂伴有腭裂66例，发生率为1.409%；单纯腭裂11例，发生率为

0.234%。

一、分布特征：

1. 性比：在116例患儿中，唇裂伴有腭裂是男性高于女性（38/27），性比为1.41:1，而单纯腭裂则是女性明显高于男性（2/9），性比为0.22:1，与国外文献报道一致^[1, 8~10]。单纯唇裂男女无显著差别（20/19），性比为1.05:1。总计男女性比为1.09:1（60/55）。

2. 母亲生育年龄与产次：患儿母亲年龄最小者为19岁，最大者为40岁，可见年龄小于19岁组或大于35岁组者，其子代的唇裂与腭裂患病率明显高于其它年龄组，且有随母龄与产次增加而递增的趋势（表1）。产次≥5次者其子代患病率高达22.88%，是一产者1.89%的12倍， $P < 0.001$ ，差别有非常显著意义，与国外文献报道相符^[8]。

3. 母亲文化程度：文化程度与唇裂、腭裂患病率呈负相关，文盲与半文盲者子代患病率为4.21%（33/7842），是大专以上文化程度者子代患病率1.48%（2/1347）的2.84倍。

4. 母亲居住地区与职业：唇裂与腭裂的发生率以家居农村者最高，城市较低，郊区最低（表2）。母亲职业为农民者发生率最高3.54%（70/19766），与地区分布以农村发生率最高

表1 母亲产次与唇裂、腭裂的发生率

产次	分娩例数	患儿例数	发生率(%)	RR
1	37 542	71	1.89	1.00
2	6 778	24	3.54	1.87
3	1 647	9	5.46	2.89
4	538	5	9.29	4.91
≥5	306	7	22.88	12.11
合计	46 811	116	2.48	

相一致；商业工作者中发生率较低1.32%（3/2274）；服务工作者子代发生率最低1.18%（3/2530），如按本文监测群体的发生率2.48%推算，在2530例服务工作者中的预期值应是6.3例，而实际观察值仅3例，O/E = 0.47，其原因何在？有待进一步观察。

表2 唇裂与腭裂的地区分布

地区类型	分娩人数	患儿人数	发生率(%)
城市	19 167	32	1.67
郊区	6 586	4	0.61
农村	13 913	57	4.09
城镇	6 495	23	3.54
不详	102	—	—
合计	46 263	116	2.51

5. 时间分布：一年四季中以9月至次年1月为高发月，其中以10月份为高峰月，发生率为3.90%，6~8月份为低谷，其中以8月份最低，发生率为0.79%，如将分娩时间向前推280天，接受孕时间计算，则可见早孕期在冬春季者其子代患病率有高于夏秋季受孕者的现象，是否与冬春季节感染呼吸道病毒的机会较多有关，有待进一步研究。

二、遗传学特征：

1. 亲属患病率：以唇裂与腭裂为例，在105例患儿亲属中，有同种缺陷患者10例，其中一级亲属（父母、同胞）283人中有患者8人，一级亲属患病率为2.83%，低于国内外报道的4.47和4.00%[1, 6, 10]，但与本文监测群体中

唇裂与腭裂的患病率0.22%相比，仍高12.86倍，其中并有二例先证者为祖孙三代患同病。提示遗传因素在本病的发生中起重要作用。

2. 近亲婚配者子代患病率：在46 811次分娩中，除外双胎548例和三胎3例，实有配偶46 257对，其中近亲婚配者944对，近亲婚配率为2.04%，患儿父母中有9例是近亲婚配，其子代的唇裂与腭裂的患病率为9.53%（9/944），与随机婚配者子代的患病率2.36%（107/45313）相比，P<0.001, RR = 4.03。在9例近亲婚配者中有6例是第一代表亲结婚，均发生在农村的双文盲群体中，其中3例近亲婚配者子代因患唇裂兼腭裂伴有神经管缺陷（2例无脑儿、1例脑膨出）而死亡。提示近亲婚配危害极大。

3. 双生子患病率：本文双胎率为11.84%（548/46263），在548对双胎中，有3对双胎患唇裂与腭裂，均是同性双胎之一患病（2对是同性女，1对是同性男），其中有一对同性女双胎患异种缺陷（无脑儿和唇裂兼腭裂各一），双胎中的唇裂与腭裂的患病率是5.47%（3/5426），如以单体计算，则患病率为2.737%，与监测群体的患病率2.48%相比，略高于监测群体。

4. 遗传度：根据家系调查，在105例唇裂与腭裂的先证者家系中，共有一级亲属283人，其中患有同种缺陷者8人，一级亲属患病率为2.83%，明显高于监测群体的患病率（表3）。

表3 105例唇裂与腭裂一级亲属的遗传度

	调查人数	患病人数	患病率%	x	a
监测群体	46 811	105	0.224	2.848	3.142
一级亲属	283	8	2.826	1.911	2.295

x和a值可由表查出

本文遗传度采用Falconer氏公式计算：

$$h^2 = b/r \quad b = \frac{Xg - Xr}{a}$$

$$b = \frac{2.843 - 1.911}{3.142} = 0.298$$

代入公式 $h^2 = b/r = b/1/2 = 2b = 0.596$

h^2 为遗传度， b 为亲属对患者的回归系数， r 为亲属系数， x_g 为群体易患性平均值与阈值之差， a 为群体易患性平均值与患者易患性平均值的差。

本文遗传度为 59.6%，低于国内外文献报道的 76.0~79.17% [4, 6, 11]。

讨 论

一、亲属患病率：本文一级亲属患病率为 2.83%，按文献资料计算 [11]，当唇裂±腭裂的遗传度为 70~80% 时，一级亲属的患病率应是群体患病率的开方值，故一级亲属的患病率应是 $\sqrt{0.00224} = 4.73\%$ ，但实际观察值仅 2.83%，低于国内外文献报道 [1, 6, 10]，可能与当前推行计划生育，独生子女率高，多胎率下降有关，本来可能在同胞中表达出来的再发风险，因子女少而未能显示出来。

二、遗传度：遗传度系指多基因病发病中遗传因素所占的比重，通常用百分数表示，遗传度愈高，表示遗传因素的作用愈重要，反之则表示环境因素有较重要的作用。一般认为遗传度在 60% 以上时，即表示遗传因素有较重要的作用，本文遗传度为 59.6%，低于国内外文献报道，可能与一级亲属的患病率不高，以及环境因素在本病的发生中占有重要地位有关。

三、双生子分析：双生子分析是探索某病的病因是遗传因素还是环境因素所造成最有价值的方法，基本原理是：同卵双生子是由同一受精卵分裂而来，所带基因相同；而异卵双生子则是由两个卵子接受不同精子而成，在遗传特点方面无异于二次不同的妊娠。因此，同卵双生子的同病率应高于异卵双生子。本文双生子中虽有本病患儿，但均是同性双胎之一患病（未作卵性鉴定），并见一同性女双胎患异种缺陷，与国外文献报道双胎中有一定比例的同病率不符 [1, 10]，可能与观察样本尚不够大有

关，同时也提示本病的发生虽与遗传因素有关，但对环境因素的作用也应引起足够的重视。

四、近亲婚配：所谓近亲，一般是指配偶间有共同的（外）祖父母或其下一代。近亲婚配者子代的出生缺陷率所以高于随机婚配者，这是由于近亲婚配者双方既可从同一祖先获得相同的基因，又可将同一基因传给子代，因而其子代得到致病基因纯合子的机会高于随机婚配者子代，以表兄妹为例，他（她）们之间有相同基因的可能性是 1/8。据文献报道 [1, 3]，近亲婚配者子代不仅出生时缺陷率比随机婚配者高数倍至十倍以上，而且在围产期的死亡率和 8 岁以前的累积死亡率也高于后者。

综上所述：唇裂与腭裂属多因子疾病，它是遗传因素、环境因素和社会因素相互协同作用的结果。为了提高我国人口素质，国家应尽快颁布《优生法规》，严禁近亲结婚；开展婚前检查，禁止有严重生理缺陷或遗传性疾病者结婚或生育；在群体中应继续加强出生缺陷的动态监测和病因研究；对个体应开展优生咨询门诊和产前诊断，以减少劣生、促进优生。

Genetic Epidemiological Investigation of Cleft Lip and Cleft palate Shi Minan, et al., Department of Epidemiology, An Hui Medicine University

From July 1, 1985 to June 31, 1987, the birth defect monitoring was carried out in 30 hospitals in Anhui Province. It was found that there were 116 cases of cleft lip(CL) and cleft palate (CP) in 46811 perinatals. The incidence rate of CL and/or CP was 2.48‰. It was higher level both in China and abroad. Among these cases, there were 105 cases (90.52%) with CL±CP. The incidence rate of CL and CP related to maternal age, birth order, educated level, resident place, occupation and pregnant season was studied. The frequency of first degree relative was 28.26‰. That was about thirteen times higher than the birth population frequency. The incidence rate in the offspring of parental-consanguinity was 9.53‰ (9/944). This is significantly higher than that of non-consan-

guineous marriage ($P < 0.001$). There were three same sex twins affected by CL±CP in the 548 pairs of twins, none of the twins with CL±CP had identical one. Only one pair of the female twins was affected by different defects. The heritability was found to be 59.6% and was lower than data in other reports. It suggests that environmental factors play a major role in the etiology.

Key words Genetic-Epidemiology Cleft Lip (CL) Cleft palate (CP) Parental-consanguinity Heritability

参考文献

1. Carter CO. Genetics of Common single malformations, Brit Med Bull 1976; 32(1): 21.
2. Leek I. Descriptive Epidemiology of Common Malformations Brit Med Bull 1976; 32(1): 46.
3. 田中克己・今泉洋子. 日本人の遗传. 东京正进社1983; 78
4. Levitan M. Textbook of Human Genetic New

- York Oxford University press 1977; 638.
5. 王滨有, 等. 新生儿先天性畸形病因的配对调查, 中华流行病学杂志 1984; 5(2): 81.
 6. 胡延宁, 等. 应用电子计算机作唇裂与腭裂的遗传咨询研究 中华医学杂志 1984; 64(7): 435.
 7. 施民安, 等. 合肥地区出生缺陷监测. 安徽医科大学学报 1986; 21(4): 305.
 8. Ingalls TH, et al. Cleft Lip and Cleft Palate: Epidemiologic Considerations. Plastic and Reconstructive Surgery 1964; 34(1): 1.
 9. Woolf CM, et al. Cleft Lip and Heredity: plastic and Reconstructive Surgery 1964; 34(1): 11.
 10. Nora JJ. Medical Genetics: Principles and Practice. Phila. Lea & Febiger 1981; 300.
 11. 李璞. 多基因遗传病. 国外医学遗传学分册 1980; 3(2): 92.

(本研究承安徽省计划生育委员会科技处及省卫生厅妇幼处大力支持与资助, 合肥地区、六安地区、巢湖地区、徽州地区、芜湖市、安庆市等地的30所省、地、市、县医院妇产科提供监测资料, 一并致谢)

国内首次自急性腹泻病人中检出一株哈达尔沙门氏菌的报告

上海市普陀区卫生防疫站 唐杏娣 费国英 张润风 刘忠明 黄宗汉

1988年7月底, 上海市普陀区卫生防疫站于临床诊断为肠炎的急性腹泻患者肛拭中检出一株丙组哈达尔沙门氏菌。经形态学、血清学、生化学、沙门氏菌属O—1噬菌体裂解试验, 鉴定为哈达尔血清型沙门氏菌(*S. hadar*)。该菌国内尚未见报道, 现将结果报告如下:

一、分离: 肛拭标本经亚硒酸盐增菌液增菌培养, 按常规方法分离S. S琼脂平板, 培养37℃24小时, 挑取典型菌落, 转种双管糖鉴别培养基, 经37℃18~24小时培养, 观察结果: 甘露醇+, 葡萄糖+, 蔗糖-, H₂S+, 味素-, 动力+, 初步生化反应符合沙门氏菌特性。同时挑菌落在营养琼脂平板上作沙门氏菌属O—1噬菌体裂解试验, 经37℃4~6小时培养, 此菌株能被沙门氏菌属O—1噬菌体所裂解。

二、形态学: 本菌经革兰氏涂片染色镜检, 结果为革兰氏阴性无芽孢杆菌。

三、血清学鉴定: 用成都生物制品研究所生产的159种沙门氏菌属诊断血清(批号840501)作玻片凝

集试验, 鉴定结果: 沙门氏菌属A-F群“O”多价血清++, O因子血清: “O” 6₁++, “O” 8++, H因子血清: HZ₁₀++, e++, n++, X++。

四、生化学: 乳糖-, 葡萄糖+, 甘露醇+, 麦芽糖+, 蔗糖-, 动力+, 龊基质-, M-R 试验+, V-P 试验-, 枸橼酸盐+, 硫化氢(三糖铁琼脂)+, KCN-, 尿素-, 明胶-, 肌醇+, 水杨素-, 阿拉伯糖+, 鼠李糖+, 葡萄糖+, 木糖+, 山梨醇+, 卫茅醇-, ONPG-, 丙二酸钠-, 粘液酸+, 赖氨酸脱羧酶+, 鸟氨酸脱羧酶+。

根据上述结果, 参照沙门氏菌考夫曼抗原表鉴定, 此菌株为哈达尔沙门氏菌。

菌株经上海市卫生防疫站和卫生部药品生物制品检定所复检, 结果亦证实本菌为哈达尔沙门氏菌。为国内首次报道。

(菌株曾由卫生部药品生物制品检定所和上海市卫生防疫站审核鉴定, 特此致谢)