

分子流行病学研究及其应用

VII. 分子流行病学在遗传病、健康状态及医学有关事件研究中的应用

段广才 祁国明

在应用分子流行病学研究传染病和肿瘤、心血管病等慢性病的同时，遗传和代谢性疾病、健康状态、医学有关事件等也逐渐成为其研究的重要内容。分子流行病学在这一领域将发挥巨大的作用。

一、遗传病相关基因的确定和分布研究：遗传病造成社会危害目前看来还不象传染病、肿瘤、心血管病那样严重，但已经和正在引起社会的极大关注。主要因为①传染病、环境和饮食等引起的疾病随着社会进步将逐渐减少并受到控制，宿主遗传本质在疾病发生中的作用显得越来越突出。②医学的发展使更多轻型遗传病和多基因遗传病患者生存时间延长，在社会中的比例也逐渐增大。③尚无完善的体制及措施来控制有害基因的分布。估计目前世界上有各类遗传性疾病四千余种，加上尚未查明的许多多基因遗传性疾病，所造成的潜在危害已引起医学界，甚至社会学界的担忧，必须进行认真广泛的研究。

分子流行病学在遗传病研究中，最为迫切的任务是尽快查明尚未确立的遗传病基因位点或连锁位点，及已被确认的遗传病基因人群分布。近十几年来分子遗传学领域不仅确定了许多遗传病的基因定位，同时得到了很多遗传病基因克隆，为分子流行病学研究提供了重要科学依据和手段。

Huntington病（遗传性慢性舞蹈病，HD）是一种遗传性疾病，长期以来未能确立其病因所在。Gusella等（1983年）通过对不同家族进行DNA限制性片段多态性分析表明，HD基因与4号染色体上的基因多态片段有关，从而首次应用分子遗传学手段确立了该病的染色体定位。作为不同人群中基因多态片段的分布与疾病关系的研究，也成为分子流行病学在遗传病研究中应用的萌芽。

家族肥厚性心肌病（FHC）是一种遗传性心肌异常症，虽然40余年来对其病理和病理生理有很好的研究和描述，其病因却不甚了解。近年来通过对人群

中DNA片段多态性的研究发现，FHC主要与14号染色体上的一个遗传位点有关。这个位点主要包含编码心肌球蛋白重链的一组基因，在FHC家族中这一遗传位点发生了一些突变使心肌球蛋白重链基因表达异常，导致肥厚性心肌病。

二、高危险人群研究和遗传病筛查：在众多的遗传病中，有些是由于某（些）基因的存在或缺失必然发病，但更多的情况是发病不仅需要某（些）基因的存在或缺失，其它影响因素起着重要作用。研究后者的高危险人群对阐明发病机制、筛查有害基因携带者、控制该病发生的频率有重要价值。

苯丙酮尿症（PKU）是由于苯丙氨酸羟化酶（PAH）及有关代谢酶缺陷而使苯丙氨酸不能生成酪氨酸造成的代谢性疾病，如白化病、黑尿病、呆小症等，其主要原因是PAH的缺乏。研究发现爱尔兰新生儿中PAH缺乏者为1/5400，瑞士为1/1600，但欧洲致病基因携带者的频率为2%。Woo等人发现，该基因有几个高度连锁的多态位点，它们可以作为基因诊断和高危险人群筛查的参考指标。如应用PAH基因作探针对人染色体酶切片段进行检测发现，正常人群染色体23kb的Msp I酶切基因片段在该病患者和基因携带者被19kb的片段所代替，9.7kb的Sph I酶切片段被7.0kb的片段所代替，因此用DNA分子杂交方法可以有效地检测该病患者和致病基因携带者。

东南亚型缺失突变（-SEA）是我国 α -地中海贫血的常见类型，其纯合子是致命的Bart's胎儿水肿综合症。有学者利用PCR技术，通过在该突变基因断裂点两侧设计的3个引物，直接检测样品中DNA的突变情况发现，在正常人群中，出现224bp的扩增片段，而在有-SEA突变时，出现630bp左右的扩增片段。研究表明，这一方法不仅可以对突变基因携带者进行筛查，

本文作者单位：中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所 102206 北京市

也可进行胎儿的产前诊断。

Wilson病(WD)是一种常见铜代谢障碍性常染色体隐性遗传病，世界各地人群该病基因的平均频率为0.0056，发病率为1/33500。出现临床症状年龄不尽相同(6~25岁)，即使在同一家族中也有较大差别。Frydman等(1985年)报道WD基因与红细胞酯酶D基因相连锁，定位于13号染色体长臂上，其与D13S26位点(13q21.1-q21.2)的遗传距离为3.8分摩。方丙良等(1992年)分析了三个WD家系D13S26位点的多态性及其与WD基因间的传递规律，结果发现D13S26/Hph I多态位点的信息含量(PIC)约为0.5，其可用于两基因连锁分析的遗传标记。进一步对一个家系进行分析显示，先证者(10岁，有临床症状)为2.8 kb纯合子，其父母和祖父均为2.8kb/2.0kb的杂合子，先证者的同胞妹妹(7岁)也为2.8kb纯合子，但无症状，铜氧化酶活性测定表明，患者与其胞妹均明显低于正常，而其父母和祖父的酶活性在正常范围，提示其胞妹最后也将出现临床症状。由于WD发病机理目前尚不清楚，过去该病诊断主要是依据是临床和生化指标，常易造成假阴性和假阳性，早期发现病人也较困难。用WD基因连锁分析为诊断、筛检病人和追踪WD基因在家族中的传递、优生咨询提供了重要依据。

G6PD缺乏症较常见于我国华南、西南各省，临幊上可诱发伯氨喹啉类药物性溶血、蚕豆病、某些感染性溶血及非球形细胞性溶血等，严重者可发生新生儿黄疸、及智力低下和死亡。有学者通过筛检对330例G6PD缺乏新生儿进行早期预防，结果仅有70例发生新生儿黄疸，占21.2%，较过去资料51.4%降低了一倍以上，其中只有一例发展为核黄疸，而过去资料12.4%发展为核黄疸导致智力低下或夭折。

由此看来，研究高危险人群、筛查致病基因携带者及早期发现病人对遗传病的预防和治疗有着极其重要的意义。

三、优生优育：优生优育是合理指导婚配、受孕时间，认真进行婚前、产前检测，及妊娠中和出生后的合理养育等一系列过程的总称。这一工作的好坏不仅影响个体的一生，对整个社会和人类都有较大的影响。这一领域的研究在控制有害基因分布、促进健康基因分布使人类走向群体健康中起着关键作用，并为制定合理的计划生育法规和政策有一定意义。分子流行病学在这一领域大有作为，如在掌握有害基因分布的情况下，对某些(个)

有害基因(特别是隐性遗传病基因)分布严重的地区和人群进行重点检测，指导有共同致病基因的携带者之间不要进行婚配，作好婚前检测和产前检测，严格控制致病基因或缺陷基因纯合子及杂合子的出生频率，对提高人口质量、控制有害基因在人群中的分布很有意义。再比如在计划生育工作中，对第一胎出生缺陷的夫妇生育第二胎时，如首先查明第一胎是否为遗传性疾病和父母的基因型，然后对第二胎的风险性进行估计，做好产前检查等，对优生工作都非常重要。

四、健康状态研究：除疾病以外，人体的各种状态都可以称为不同的健康状态。当然所谓的健康状态并不一定是健康人才有的状态，其是指健康到疾病之间的各种不同生理状态。由于医学发展的局限和社会要求尚不迫切，在短期内分子流行病学还不会在这一领域有很多的研究，但我们所面临的问题主要集中在如下方面。

人体衰老是体内损害和功能退化与外界损害共同作用的结果。研究认为，在外界损害不是很强烈的情况下，衰老主要由体内因素所引起。用什么方法可以延缓衰老过程呢？首先要研究在衰老过程中体内的分子特征到底发生了什么变化，为什么会发生这些变化，用什么手段可以延缓这些变化的发生。显然解决这些问题不是研究个别老年人或病例可以解决的问题。如有学者研究不同年龄人群DNA损伤程度、特定基因表达水平、DNA修复能力、及药物代谢酶活性的差异和变化，试图找出衰老的特异指标及各种衰老相关慢性病的易感基因特征。此外儿童少年生长发育分子特征、健康基因分布等课题也构成分子流行病学研究的重要内容。

妊娠是妇女的一个特定生理过程，在这一时期体内有很多分子水平的变化，胎儿的生长也赋予孕妇许多可检测的分子特征。分子流行病学在这一领域主要是研究妊娠起始、延续及胎儿正(异)常发育和妊娠终止的可靠指标，尤其是各种特异性蛋白质的分布，为临幊上检测正常妊娠提供科学依据。如Morton等研究发现，在人体受精后24~48小时孕妇循环血中可以检测到一种称为早孕因子的蛋白质(EPF)，是一种约22KD的偏酸性免疫抑制蛋白，在受精卵着床之前很易检测。同时EPF还可以用于早期妊娠终止的有效检测指标。此外，人绒毛膜促性腺激素(HCG)、妊娠有关血浆蛋白(PAPP-A)、胎盘蛋白(PP-12, PP-5)等不同水平的测定对正常妊娠监视都很重要的意义。

五、环境质量评价：生活环境和生产环境的准确评价是人类走向文明的重要标志。考虑到环境因素对人体作用的长期、微量效应，很多情况下不是引起疾病发生而是非健康状态出现，只有研究不同环境状态下人体大分子物质的变化与环境和健康的关系才能找到合理准确的评价指标，保障人们的健康。

六、医学有关事件研究：人类起源问题是长期困扰人类的一个重要课题，过去的研究认为全世界各色人种都来源于非洲。近年来对DNA特征和人类白细胞抗原(HLA)基因多态性的人群研究结果显示人类在地球上不同地区的分布至少由二个以上的渊源衍化而来。我们相信随着研究的不断深入，将会有更多的人群基因特征分布被阐明，再加上分子考古学的出现，揭示人类根源的秘密已为时不远。

种族的形成、迁移和分子特征也是目前极受人们关注的问题之一。应用各种分子生物学技术，如核酸技术、蛋白质技术、酶学技术等，来研究不同种族人群分子特征，一方面为人种的检定提供科学依据，另一方面可以揭示不同种群的遗传关系，及人群的迁移、融汇、隔离、遗传变异等社会和生物特点。这一领域研究较多的是特定基因多态片段分析、HLA基因分布及保守的代谢酶如G6PD等和某些特异蛋白的多态分布。如有学者在用限制性内切酶Hph I、Bcl I 和EcoR

I 分析D13S26基因位点的多态分布时发现，中国人各等位片段大小与白种人相同，但各片段的分布频率与其明显不同，Bcl I、EcoR I 酶切片段的多态度明显低于白种人，Hph I 的多态度明显高于白人。这种现象在其它基因的多态分析中也同样存在。如 β -球蛋白基因和苯丙氨酸羟化酶基因的RFLP等位片段在中国人和白人之间无差别，但各片段的分布频率则明显不同，单倍体变异也不同，说明这些基因片段可能来自共同祖先，频率上的差异可能与以后的遗传漂移有关，这些研究有助于了解人类种族的起源及其遗传结构上的差异，解决人类学、种族学等方面的问题。

分子生物学、分子遗传学的产生和发展为人们从分子水平揭示生物生长、发育、进化变异规律及一切生命现象提供了基础，同时基因工程、蛋白质工程等生物高技术的产生和发展，为人类改造生物、创造生物提供了手段。医学作为生物学和社会学的综合，无疑将受这一领域发展的重大影响。分子流行病学更是一门年轻的学科分支，在控制疾病、促进健康的医学实践中已经显示出的和潜在的作用使学者们为之振奋。相信这一学科的发展将为人类健康事业作出巨大的贡献。

(全文结束，作者殷切期望有关专家和广大读者提出意见、建议和批评)

宁海县新生儿乙型肝炎疫苗接种脱漏状况调查

曹品元

在1992年9~10月，我们对宁海县1992年1~11月出生新生儿的乙肝疫苗接种脱漏状况作了调查，结果报告如下。

在6 117名新生儿，接种脱漏609名，脱漏率9.96%，其中首针脱漏154名(25.28%)，第二次脱漏105名(17.24%)，第三针脱漏157名(25.79%)，未接种193名(31.69%)；在609名脱漏新生儿中，跟随父母外出流动(33.33%)、外出未归(20.03%)、家长遗忘(12.97%)和经济困难(12.64%)等是造成脱漏重要原因；脱漏者地区分布，居住山区占52.87%，在平原28.40%，于沿海18.73%；脱漏者性别状况，男性

201名(33.01%)，女性408名(66.99%)，男女之比为1:2.02。在193名未接种者中，男性67名(34.72%)，女性126名(65.28%)；脱漏者与胎次关系：第一胎241名(39.57%)，第二胎341名(55.99%)，第三胎27名(4.44%)。重男轻女的封建意识影响(女性占66.99%)和计划外超生(第二、三胎占60.43%)是接种脱漏重要因素。

(收稿：1993-02-09)

本文作者单位：浙江省宁海县卫生防疫站 315600