

柳州市城镇人群 α 和 β 地中海贫血的发生率调查和基因型鉴定

蔡稔 李莉艳 梁昕 刘忠英 苏柳 李文军 朱潜贵 莫秋华
潘莉珍 欧阳鸿 黄丽华 徐湘民

【摘要】 目的 调查广西柳州市城镇人口中 α 和 β 地中海贫血(地贫)的发生率和基因突变类型及其构成比。方法 以整群抽样收集1 028份其父母双方或一方为柳州市户口的新生儿脐带血及1 312份柳州市户口的婚检育龄成人的外周静脉血,分别进行 α 地贫和 β 地贫调查,所有样品均进行红细胞(RBC)参数和血红蛋白(Hb)电泳分析,以巴特血红蛋白(Hb Bart's)阳性者为 α 地贫,平均红细胞体积(MCV) < 85 fl 和 Hb A₂ \geq 4.0% 为 β 地贫阳性表型指标。采用基于 PCR 的基因分析方法进行 α 和 β 地贫及 β 地贫复合 α 地贫样品的确诊,对 α 或 β 地贫表型阳性而未查出基因者,以家系成员的表型分析诊断。结果 1 028份脐带血样品中检出 α 基因携带者 112 例(包括 3 例双重杂合子), α 地贫基因携带率 11.19%, 共检出含 5 种 α 地贫的等位基因,其构成比依次为 37.4%(--SEA), 31.3%(- $\alpha^{3.7}$), 17.4%(- $\alpha^{4.2}$), 12.1%(α^{CS}) 和 0.9%(α^{OS})。1 312份成人外周静脉血样品中共发现 β 地贫携带者 89 例,基因携带率为 6.78%。其中有 14 例伴有胎儿血红蛋白(HbF)增高,检出率 1.07%。在 89 例 β 地贫阳性样品中,有 16 例(占 18%) 为 β 地贫复合 α 地贫双重杂合子,共发现 9 种不同的基因型,检出率为 1.22%。该地区 3 种最常见的基因—— β CD41-42(-CTTT)移码突变、 β CD17(T-A)无义突变和 β -28(A-G)转录突变占突变基因的 90%。结论 α 和 β 地中海贫血在柳州地区的发生率很高。

【关键词】 地中海贫血;基因频率;流行病学;分子

Prevalence survey and molecular characterization of α and β thalassemia in Liuzhou city of Guangxi CAI Ren*, LI Liyan, LIANG Xin, LIU Zhongying, SU Liu, LI Wenjun, ZHU Qiangui, MO Qiu-hua, PAN Lizhen, OUYANG Hong, HUANG Lihua, XU Xiangmin. *Women and Children's Health Care Hospital of Liuzhou City, Guangxi, Liuzhou 545001, China

【Abstract】 Objective To investigate the gene frequencies and mutation patterns of α thalassemia (α -thal) and β thalassemia (β -thal) in Liuzhou city of Guangxi Zhuang Autonomous Region. **Methods** Cluster sampling was used. A total of 1 028 of umbilical blood samples were collected for a prevalence study of α -thal and a total of 1 312 healthy young people when receiving pre-marriage consultation were recruited for a β -thal prevalence survey. Individuals live in city or town area of Liuzhou. A complete blood count as well as hemoglobin electrophoresis analysis were done in all of samples for phenotyping of α and β -thals. Those with Hb Bart's for α -thal indicator and those with both microcytosis (MCV < 85 fl) and elevated levels of Hb A₂ (\geq 4.0%) for β -thal were further studied by DNA analysis. PCR-based methodologies were used to characterize the mutation contributions of α and β -thals. All the subjects were tested for the state of carrying β -thala alleles for evaluating the situation of the compound heterozygotes of α -thal with β -thal. **Results** Of 1 028 random samples of umbilical blood screened, 112 of subjects were defined to be the gene carriers of α -thal. The α -thal carrier rate was as high as 11.19% including 3 compound heterozygotes. Five well-known types of α -thal alleles were detected with gene contributions of 37.4% (--SEA deletion), 31.3% (- $\alpha^{3.7}$ deletion), 17.4% (- $\alpha^{4.2}$ deletion), 12.1% (α^{CS} mutation), and 0.9% (α^{OS} mutation), successively. Of the 1 312 adult specimens studied, 89 with β -thal including 14 of the compound higher Hb F subjects were detected. All of the 89 phenotypic β -thal carriers had the mutations in the beta-globin gene, making the overall prevalence 6.78%. The commonly seen three mutations, β CD41-42 (-CTTT) frameshift, β CD17(T-A) nonsense mutation and β -28(A-G) promoter variation were accounted for 90% of the β -thal alleles in Liuzhou. Of these β -thal subjects, 16 (accounting for 18%) were found to be the compound

基金项目 广东省科委和广东省卫生厅联合攻关重大课题基金资助项目(99B06704G)

作者单位 545001 广西壮族自治区柳州市妇幼保健院优生遗传科(蔡稔、梁昕、潘莉珍、黄丽华),产科(苏柳),婚保科(朱潜贵);第一军医大学细胞生物与医学遗传学教研室(李莉艳、刘忠英、李文军、莫秋华、欧阳鸿、徐湘民)

通信作者 510515 徐湘民

heterozygosity for a β -thal and an α -thal with 9 different types of gene defects with a detection rate 1.22%.

Conclusion Data from ecidation of α and β -thal gene frequencies and mutation spectrum in Liuzhou city was useful for genetic counselling and prenatal diagnosis of this disease.

【Key words】 Thalassemia ; Gene frequencies ; Epidemiology , molecular

α 和 β 地中海贫血(地贫)是我国南方最常见的人类遗传病之一,以往的调查表明,该病在广西南宁等一些地区的发生率居南方高发区之首, α 和 β 地贫的发生率分别高达14.95%和1.52%^[1,2]。柳州市是广西的第二大城市,也是我国西南的工业重镇,城市人口为84万,一些初步调查结果表明,该地区的 α 和 β 地贫有较高的检出率,但目前尚缺乏详细的流行病学资料,特别是基因频率、突变类型及其分布的准确数据。由于该病的重症型为致死性疾病,在高发区会对人口质量构成严重威胁,目前世界上公认的首选对策是通过产前诊断淘汰受累胎儿以达到预防的目的^[3,4]。为在该市对 α 和 β 地贫这一重要遗传病开展遗传咨询和以预防重症地贫儿出生为目的的产前诊断,我们对柳州市 α 和 β 地贫的发生率和基因突变类型及其分布进行了研究,现将结果报道如下。

材料与方 法

1. 调查策略:①样品采集:以整群抽样的方法于1999年6月1日至11月20日采集在柳州市4家医院出生的新生儿脐血样本共1 028份;采集在柳州市城镇居民惟一指定婚检单位的柳州市妇幼保健院进行婚检的育龄成人的外周静脉血1 312份;调查对象(新生儿,男568名,女460名)的父母双方(或一方)或婚检育龄成人(年龄为20~44岁,男651名,女661名)为柳州市户口。新生儿脐血用于 α 地贫调查,成人静脉血用于 β 地贫调查;②分析策略:所有样品均进行红细胞(RBC)参数和血红蛋白(Hb)电泳分析,以脐带血巴特血红蛋白(Hb Bart's)阳性为 α 地贫初筛指标,成人静脉血 Hb A₂ \geq 4.0%和平均细胞体积(MCV) < 85 fl 为 β 地贫阳性指标,同时对所有脐血样品进行2种静止型 α 地贫缺失基因($-\alpha^{3.7}/$ 和 $-\alpha^{4.2}/$)分析。对 α 地贫表型阳性者,先分析3种常见缺失型基因($--^{SEA}/$ 、 $-\alpha^{3.7}/$ 和 $-\alpha^{4.2}/$),这3种基因阴性者再进行 α 地贫 $--^{Fil}/$ 和 $--^{Thai}/$ 缺失基因及已知的4种 α 基因点突变(HbCS、HbQS、 $\alpha\alpha^{CD30}$ 和 $\alpha\alpha^{CD59}$)检测; β 地贫阳性表型者进行中国人中18种 β 地贫基因检测;未知突变采用PCR-SSCP和DNA直接测序法进行分析。此外,为调查 β 地贫复合 α 地贫的

存在状况,所有 β 地贫阳性样品均进行中国人中4种常见 α 地贫基因($--^{SEA}/$ 、 $-\alpha^{3.7}/$ 、 $-\alpha^{4.2}/$ 和HbCS)的分析。Hb Bart's 表型阳性而系统基因分析尚未查出基因型的样品需经家系表型分析,以进一步诊断是否属 α 地贫。

2. 血液学表型分析:RBC 指标采用日本 Sysmex 公司 F820 型血球分析系统进行检测;Hb 电泳及定量采用快速自动电泳分析系统(SPIFE,美国 Helena 公司)检测;Hb A₂ 处于临界值时,用微柱法定量法进一步验证^[5]。

3. 基因型分析:①样品准备:按酚-氯仿抽提法从新生儿脐带血和成人外周静脉血的白细胞中提取基因组DNA。②基因缺失诊断:用 gap-PCR 分析5种 α 地贫缺失基因($--^{SEA}/$ 、 $-\alpha^{3.7}/$ 、 $-\alpha^{4.2}/$ 、 $-\alpha^{Fil}/$ 和 $--^{Thai}/$)^[6,7];③点突变诊断:已知的18种中国人 β 地贫点突变和4种 α 地贫基因点突变(HbCS T-C, HbQS T-C, delta CD30 和 CD59 G-A),分析采用反向点杂交(RDB)技术^[8,9];未知突变采用PCR-SSCP和DNA直接测序法进行分析^[10]。

结 果

1. 人群中 α 和 β 地贫基因的检出结果:在1 028份脐带血样品中,111份被确定了 α 地贫基因型(包括108例杂合子和3例为双重杂合子),还有7份Hb Bart's 表型阳性者未检出上述9种 α 地贫基因,其中1份根据表型(Hb Bart's > 2%)和家系分析诊断为 α 地贫基因携带者,另有6份Hb Bart's < 2%的表型阳性者,经家系分析排除了 α 地贫的诊断,故该地区人群中 α 地贫基因携带率为11.19%(115/1 028),各种基因型样品及其Hb Bart's 含量见表1。1 312份成人外周静脉血样品中共检出 β 地贫基因携带者89例,基因携带率为6.78%。其中有14例伴有胎儿血红蛋白(HbF)增高(HbF = 3.9%~9.3%),检出率1.07%。在89例 β 地贫阳性样品中,有16例(占18% $-\alpha^{SEA}/$ 4例、 $-\alpha^{3.7}/$ 7例、 $-\alpha^{4.2}/$ 3例和 $\alpha^{CS}\alpha/$ 2例)检出为 β 地贫复合 α 地贫双重杂合子,共发现9种不同的基因型,检出率为1.22%(16/1 312)。

2. α 地贫基因突变类型及其分布:经基因分析

表1 广西柳州市城镇人群 α 地贫基因型

检出率及 Hb Bart's 含量

基因型	Hb Bart's 含量(%)	例数	检出率(%)
静止型			
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	0~2.1	34	3.31
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	0~3.1	19	1.85
$\alpha^{CS}/\alpha\alpha$	1.4~3.4	13	1.26
$\alpha^{QS}/\alpha\alpha$	1.79	1	0.10
轻型			
$-\text{SEA}/\alpha\alpha$	1.7~6.6	41	3.99
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}$	4.7	1	0.10
中间型			
$-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$	21.4	1	0.10
$-\text{SEA}/\alpha^{CS}$	24.7	1	0.10
未知	4.1	1	0.10
合计		112	10.91

共检出 114 个含 5 种常见类型 α 地贫的等位基因, 人群中这 5 种基因的携带者频率、基因频率及其突变基因的分布情况见表 2。其中缺失型 α 地贫占 86.1%, 非缺失型 α 地贫占 13.0%。另有 1 份(按杂合子计)为未知样品占 0.9%。经对 α_2 和 α_1 全长进行 PCR-SSCP/DNA 直接测序后未发现新的突变, 有待进一步研究阐明。19 例 $-\alpha^{4.2}$ /缺失中, 3 例为 $-\alpha^{4.2}\text{HbQ}$ ($-\alpha^{4.2}$ 复合 HbQ), 经 DNA 测序证实它们为同类型的基因缺失遗传缺陷。本研究未发现 $-\text{Fil}/$ 和 $-\text{Thai}/$ 2 种基因。

3. β 地贫基因突变类型及其分布: 血液学筛查出的 89 例 β 地贫阳性样品均被确定了致病基因。 β 地贫的基因谱与以往在广西其他地区报道的类似, 但其突变基因种类较少, 仅有 7 种, 且常见的 $\beta\text{IVS-2-654(C-T)}$ 突变在本地区仅占有所有突变基因的 4.5%。其中 3 种最常见的基因—— β CD41-42(-CTTT) 移码突变、 β CD17(T-A) 无义突变和 β -28(A-G) 转录突变占突变基因的 90%。本次调查结果与广西南宁地区^[11]和我室在广州市^[12]的调查结果的比较见表 3。

4. 静止型 α 地贫 Hb 电泳筛查与基因筛查结果的比较: 1 028 份脐带样品中 Hb 电泳筛查检出 Hb Bart's 阳性 99 例, 基因诊断确诊 111 例(表 1), 其中 Bart's 阳性者中, 经基因分析为 α 地贫基因型的 92 例, 另 19 例为从 Bart's 阴性的“正常”样品中检出的静止型 α 地贫基因($-\alpha^{3.7}/$ 16 例, $-\alpha^{4.2}/$ 3 例)。这样, 基因诊断确诊的 53 例静止型 α 地贫($-\alpha^{3.7}/$ 34 例, $-\alpha^{4.2}/$ 19 例)中, Bart's 阳性者仅为 34 例, 假阴性 19 例, 假阴性率为 35.85%(19/53), $-\alpha^{3.7}/$ 和 $-\alpha^{4.2}/$ 地贫的假阴性率分别为 47.06%(16/34) 和 15.79%(3/

19)。因此, 电泳筛查共漏检 19 例静止型 α 地贫, 漏诊率达 1.85%(19/1 028)。

表 2 α 地贫基因分析结果

基因类型	等位基因数	基因携带率(%)	基因频率*	基因构成比(%)
$-\text{SEA}$	43	4.18	0.020 9	37.4
$-\alpha^{3.7}$	36	3.50	0.017 5	31.3
$-\alpha^{4.2}$	20	1.95	0.009 7	17.4
α^{CS}	14	1.36	0.006 8	12.1
α^{QS}	1	0.10	0.000 5	0.9
未知	1	0.10**	0.000 5	0.9
合计	115	11.19	0.055 9	100.0

* 计算方法: 等位基因数/被调查的染色体总数(1 028 × 2);

** 按杂合子计

表 3 三个地区城镇人群 β 地贫的基因突变类型及构成比

突变类型	柳州市		南宁市		广州市	
	n	构成比(%)	n	构成比(%)	n	构成比(%)
CD41-42(-CTTT)	42	47.2	83	44.2	184	40.7
CD17(A-T)	28	31.5	36	19.2	41	9.1
-28(A-G)	10	11.2	36	19.2	67	14.8
IVS-2-654(C-T)	4	4.5	12	6.4	100	22.1
IVS-1-I(G-T)	2	2.2	8	4.2	3	0.7
β^{H} (G-A)	2	2.2	0	0.0	11	2.4
CD 71-72(+A)	1	1.1	4	2.1	15	3.3
-29(A-G)	0	0.0	4	2.1	10	2.2
CD27-28(+C)	0	0.0	-	-	4	0.9
CD43(G-T)	0	0.0	3	1.6	9	2.0
IVS-2-5(G-C)	0	0.0	1	0.5	-	-
CD14-15(+G)	0	0.0	0	0.0	2	0.5
CD37(G-A)	0	0.0	-	-	1	0.2
未知	0	0.0	1	0.5	5	1.1
合计	89	100.0	188	100.0	452	100.0

注: - 未检测

讨 论

1. 本研究是在血液学表型和基因型分析结果一致的基础上获得的柳州市城镇人群中 α 和 β 地贫的调查资料, α 和 β 地贫的总携带率为 17.97%(11.19% + 6.78%), 其中 α 地贫的携带率(11.19%) 与广西南宁地区 14.95% 的结果近似($\chi^2 = 3.114$, $P = 0.078$) 而 β 地贫的检出率(6.78%) 则明显高于广西其他地区 1.52% 的结果($\chi^2 = 217.76$, $P < 0.000 5$)^[1]。值得注意的是, 广西地区已发现的 4 种 α 地贫突变 $-\alpha^{3.7}/$ 、 $-\alpha^{4.2}/$ 、 $\alpha^{CS}/$ 和 $\alpha^{QS}/$ 的合计频率比最常见的 $-\text{SEA}$ (4.18%) 高, 在人群中基因携带率依次为 3.50%、1.95%、1.36% 及 0.1%(合计为 6.91%) 故在预测该地区人群中重症地贫儿的出生状况时, HbH 病(基因型为 $-\text{SEA}/-\alpha$ 或 $-\text{SEA}/\alpha^{CS}$ 等)

患儿的出生要引起重视,其人群中的发生概率应比基因型为 $--^{SEA}/--^{SEA}$ 的 Bart's 水肿胎高。本文检出 HbH 病 2 例(检出率为 0.19%),说明本病的普遍性。虽然 HbH 病为非致死性疾病,但由于 HbH 病是有较严重临床后果或严重影响生存质量的疾病,从计划生育和人口健康的角度考虑,HbH 病患者也属受淘汰的范畴。柳州市现有人口 84 万,按 16/1 000 的人口出生率计,根据本文的调查结果,理论上每年出生 Bart's 水肿胎、HbH 病和重症 β 地贫的患儿个数分别为 6、10 和 15。考虑到广西更大的人口基数,该地区有很大的由于地贫儿出生造成的人口质量压力。本文调查结果对在该地区开展 α 和 β 地贫这一重要遗传病的遗传咨询和以预防重症地贫儿出生为目的的产前诊断有直接指导作用。

2. 本研究在 18% 的 β 地贫携带者中检出了 α 地贫基因(其中 3 例同时伴有高 HbF),检出率甚高(1.22%, 16/1 312),也从一个侧面说明 α 和 β 这二种地贫在该组人群中的发生率高;同时当血液学检查以 β 地贫为特征时,不能忽视 α 地贫的存在。虽然这二种地贫的组合并不引起严重的临床后果,但因在人群中常见,故在进行临床遗传咨询时需注意这一内容。我们鉴定的 9 种不同基因型的 α/β 地贫是 β 41-42/N 复合 $--^{SEA}/\alpha$ 和 β 41-42/N 复合 $-\alpha^{3.7}/\alpha$ α 各 3 例, β 41-42/N 复合 α^{CS}/α α β 17/N 复合 $-\alpha^{3.7}/\alpha$ α 和 β -28/N 复合 $-\alpha^{3.7}/\alpha$ α 各 2 例, β 1-1/N 复合 $--^{SEA}/\alpha$ α β 41-42/N 复合 $-\alpha^{4.2}/\alpha$ α β 17/N 复合 $-\alpha^{4.2}/\alpha$ α 和 β 71-7X (+A)/N 复合 $-\alpha^{4.2}/\alpha$ α 各 1 例,这一结果与 Hardy-Weinberg law 的预期值基本吻合。

3. 本研究共检出 14 例伴有 HbF 增高(3.9% ~ 9.3%)的 β 地贫病例(检出率 1.07%),另检出 9 例 HbF 增高(4.5% ~ 12.6%)但不伴有 Hb A₂ 增高(1.5% ~ 3.4%)和 RBC 参数改变(基本正常),若加上这些病例,HbF 增高样品总检出率为 1.75%(23/1 312)。这一发现提示 HbF 增高是该地区人群中常见的地贫类型,人群中有如此高的高 HbF 个体检出率在国内类似的研究报道中十分罕见。研究表明 β 地贫杂合子伴 HbF 增高,与 α 珠蛋白基因数目、无效造血导致的细胞选择压力和 β 地贫突变类型有关^[13],本次调查的病例在 β 地贫突变类型上似无特殊之处,而其中的 3 例合并有 α 珠蛋白基因缺陷,是否为引起 HbF 增高的原因,尚有待进一步研究。

4. 我们从二种静止型 α 地贫基因筛查发现,既往以脐带血 Hb 电泳有 Hb Bart's 作为诊断 α 地贫的

指征,对于静止型 α 地贫的诊断存在相当大的假阴性率(35.85%),特别是 $-\alpha^{3.7}$ 达 47.06%。因此,人群 α 地贫流行病学调查时,这二种常见缺失型基因应采用 DNA 分子筛查。国内以往的 α 地贫调查一般采用的是脐带 Hb Bart's 或以外周静脉血 MCV 减低为阳性指标^[12,14],由于血液学指标筛查漏诊率高这一原因,推测包括广西在内的我国其他 α 地贫高发地区的人群发生率可能会更高。

(第一军医大学陈平雁教授为本课题的流行病学调查设计提出了很多宝贵意见,特此致谢)

参 考 文 献

- 1 全国血红蛋白病调查协作组. 20 个省、市、自治区 60 万人血红蛋白病调查. 中华医学杂志, 1983, 64:382-385.
- 2 Wang SW, Wang LM, Zhang BH, et al. A survey of Hb Bart in cord blood and the alpha-globin gene in South China. Birth Defects Orig Artic Ser, 1987, 23:23-30.
- 3 Cao A, Galanello R, Rosatelli MC. Prenatal diagnosis and screening of the haemoglobinopathies. Baillieres Clin Haematol, 1998, 11:215-238.
- 4 Yong KN, Wadsworth D, Langlois S, et al. Thalassemia carrier screening and prenatal diagnosis among the British Columbia (Canada) population of Chinese descent. Clin Genet, 1999, 55:20-25.
- 5 Clarke GM, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. Clin Chem, 2000, 46:1284-1290.
- 6 肖维威, 徐湘民, 刘忠英. 东南亚缺失型 α 地中海贫血的聚合酶链反应快速诊断及产前诊断. 中华血液学杂志, 2000, 21:192-195.
- 7 赵永忠, 钟梅, 刘忠英, 等. PCR 技术快速检测常见缺失型 α 地中海贫血-2 基因. 中华医学遗传学杂志, 2001, 18:216-218.
- 8 张基增, 徐湘民, 马维芳, 等. 用反向点杂交快速检测中国人 β -地中海贫血基因突变. 第一军医大学学报, 1993, 13:1-5.
- 9 Chan V, Yam I, Chen FE, et al. A reverse dot-blot method for rapid detection of non-deletion alpha thalassaemia. Br J Haematol, 1999, 104:513-515.
- 10 赵永忠, 徐湘民, 徐钤. PCR-LIS-SSCP 快速分析非缺失型 α 地中海贫血点突变. 中华医学遗传学杂志, 1999, 16:113-115.
- 11 Liang R, Liang S, Jiang NH, et al. Alpha and beta thalassemia among Chinese children in Guangxi Province, P. R. China: molecular and haematological characterization. Br J Haematol, 1994, 86:351-354.
- 12 Xu X, Liao C, Liu Z, et al. Antenatal screening and fetal diagnosis of beta-thalassemia in a Chinese population: prevalence of the beta-thalassemia trait in the Guangzhou area of China. Hum Genet, 1996, 98:199-202.
- 13 Vrettou C, Kanavakis E, Traeger-Synodinos J, et al. Molecular studies of beta-thalassemia heterozygotes with raised Hb F levels. Hemoglobin, 2000, 24:203-220.
- 14 Lau YL, Chan LC, Chan YY, et al. Prevalence and genotypes of alpha and beta-thalassemia carriers in Hong Kong-implications for population screening. N Engl J Med, 1997, 336:1298-1301.

- 短篇报道 -

食管癌和贲门癌遗传特征研究

韩小友 张永贞 郭晋铎 曹淑芬 王媛 许翊 常芳 闫秀梅

食管癌(esophageal cancer ,EC)和贲门癌(cardiac cancer , CC)在山西省属于高发肿瘤。在阳城和阳泉地区有明显的家族聚集现象 ,EC 和 CC 的分离比远小于0.25 ,遗传率估算在 45% ~ 50% 之间。这些对于 EC 和 CC 病因学研究是十分有益的。现将 EC 及 CC 1996 ~ 1997 年间的病例进行遗传流行病学总结 ,以期描述其遗传特征。

1. 材料与方法 :

(1)先证者(病例)全部来自山西省肿瘤医院住院手术病人。EC 236 例 ,CC 233 例。均有病理报告 ,手术记录 ,X 线及内窥镜检查单复印件附在调查表后。

(2)遗传流行病学调查内容为先证者 I、II、III 级亲属姓名 ,性别 ,出生及死亡时间 ,死因 ,诊断名称(癌) ,诊断时间 ,诊断医院 ,住院号 ,诊断方法 ,手术时间等。凡先证者提及亲属诊断为癌症者要到就诊医院查找 ,并将证据复印附在调查表后。

(3)调查员由经过专门训练的医务工作者担任。调查表全部审核合格。其中 20% 的病例经重复调查 ,资料真实可靠。

(4)资料审核记录 ,区分单基因和多基因病 ,采用 Slater 计算模式 ,通过亲属间相关分析对建立在多基因基础上资料按 Smith 法作出疾病遗传异质性分析。

2. 结果 :

(1)EC 和 CC 病例遗传模式分析 采用 Slater 计算模式 ,计算 EC、CC 先证者亲属中病例分布比率 ,父系 : 母系 : 父母双方 = 11 : 11 : 10 ,父系加母系为单侧 ,父母双方为双侧 (表 1)。

结果表明 ,EC、CC 先证者外的其他病例分布于父系或母系无差别 ($P > 0.05$) ,可以认为 EC、CC 属于多基因遗传。

(2)EC 及 CC 亲属间相关分析 :对 EC 及 CC 先证者 I 级亲属均有 EC 和 CC 病例出现情况统计见表 2。

结果表明 ,这二个多基因遗传病组群中 I 级亲属中出现 EC 及 CC 者差异无显著性 ($P > 0.05$) ,表明 EC 及 CC 可能是具有相同疾病基因的同一种遗传病。

表1 EC 和 CC 亲属癌症单双侧分布 χ^2 吻合测验

	观察值	理论值	χ^2 值
EC 单侧	52	58.67	2.28
双侧	36	29.33	
合计	88	88.00	
CC 单侧	39	38.00	0.08
双侧	18	19.00	
合计	57	57.00	

表2 EC、CC 先证者 I 级亲属中 EC、CC 分布

先证者	I 级亲属	
	EC	CC
EC	56	8
CC	42	8

$\chi^2 = 0.069 , P > 0.05$

3. 讨论 :从 20 世纪 60 年代末起 ,我们在摸清 EC、CC 发病与死亡情况的基础上已经从不同的角度进行了大量研究 ,但时值今日 ,我们也只能说 EC 和 CC 病因可能是遗传和环境因素共同作用的结果。

本研究结果表明 ,EC 和 CC 均属于多基因遗传病。既往我们也曾从分离比和遗传率上做过分析。但从全省人群角度来证实这是第一次。

EC 和 CC 从病理上讲是截然不同的 ,CC 已属胃癌范围。但从临床上讲 ,EC、CC 的相似点甚多 ,常被疑为同一种疾病。二者在遗传上有无相似点或不同点 本研究从 EC、CC 这二个多基因病的 I 级亲属曾患 EC、CC 看 ,二者差异无显著性 ($P > 0.05$) ,表明 EC 及 CC 可能是具有相同疾病基因的同一种遗传病 ,仅是表现形式不同而已 ,或者其多基因中可能有一个基因是共同的。以上的研究只是群体调查的一个结果 ,是否真正如此 ,还需基因测定结果证实。不过群体研究的这些结果 ,对于 EC 及 CC 的遗传特征描述无疑是有价值的。

(收稿日期 2001-05-10)

(本文编辑 : 张林东)