

单独发生的非综合征型唇腭裂的病因学研究进展

王红

唇腭裂(oral clefts)是由于胚胎时期充质发育受阻而导致的一组出生缺陷,根据解剖部位的不同可分为单纯唇裂(cleft lip, CL)、唇裂合并腭裂(cleft lip with palate, CLP)和单纯腭裂(cleft palate, CP)三种形式。唇腭裂是最常见的严重出生缺陷之一,在我国出生时严重畸形的发生顺位中占第一或第二位,其病因学研究是目前出生缺陷研究中的焦点问题之一。在病因学研究中,胚胎发育学和流行病学等方面的研究表明,CL和CLP发病机理相似可合并为一组进行研究,称为合并或不合并腭裂的唇裂(cleft lip with or without cleft palate, CL/P),与CP具有病因异质性。相当比例的CL/P(11%~30%)和CP(14%~47%)为已知综合征的表现之一或同时伴有其他畸形的发生^[1]。虽然患有已知畸形综合征的唇腭裂病例的病因一般较明确,多为染色体异常或单基因病变(如Van der Woude综合征等),或有明确的环境致畸因子(如胎儿酒精综合征),但超过半数的CL/P(70%~90%)和CP(53%~85%)病例为单独发生的非综合征型唇腭裂(单发唇腭裂)。

一、单发唇腭裂研究进展

1. 流行病学研究:对单发唇腭裂发生的流行病学研究多为观察性研究。研究因素包括父母年龄、妊娠史、孕妇吸烟、饮酒、接触农药、妊娠前后服用抗癫痫药物、止吐剂、维生素制剂以及孕妇代谢因素等^[2-4]。

2. 遗传学研究:对唇腭裂的遗传学研究包括家族聚集性研究^[5-7]、遗传度的研究^[8]、采用复合分离分析方法(complex segregation analysis)对遗传方式的研究以及相关基因的研究。后者采用的方法包括病例对照研究设计、核心家系研究设计和复杂家系研究设计。统计方法涉及病例对照研究设计的常规分析方法,参数和非参数的连锁分析;有时涉及单个或多个基因位点,有时则为全基因组扫描。由于单发唇腭裂的遗传模式不明确,使参数连锁分析方法的应用受到很大局限。非参数连锁分析方法由于无需以遗传模式为基础,而得到较广泛的应用。其中传递不平衡检验(transmission disequilibrium test, TDT)是应用较多的一个方法,该方法即使在群体变异(population stratification)存在的情况下亦可有效地检出连锁和连锁不平衡,而且这一方法在方法学方面得到不断发展。

二、病因学进展

基金项目:教育部1999年留学回国人员科研启动基金资助项目(教外司留2000 367号)

作者单位:100083北京大学生育健康研究所流行病学研究室

多年来,众多的学者从环境、遗传及其交互作用等方面进行了大量而广泛的研究,但研究结果并不一致。

1. 流行病学:我国是世界上出生时唇腭裂患病率较高的国家之一,出生时的患病率约为每千活产1.3~3.1例患儿^[9]。高加索白人为每千活产1~2例患儿^[10]。最近梁娟等^[11,12]报道我国非综合征型CL/P与CP出生时的患病率分别为每千活产1.3例和0.2例患儿。出生时唇腭裂患病率的种族差异是唇腭裂病因学研究中公认的结果。总的规律是亚洲人群最高,高加索白人次之,非洲裔人群最低,而不同地区同一种族人群中报告的患病率则比较接近^[13]。

2. 环境因素:在各种环境暴露因素中,孕妇吸烟的致畸作用是研究得较多且最为明确的一个因素。Wyszynski等^[14]对11篇已发表的相关论文用Meta-analysis方法分析后发现,孕妇吸烟导致患病的危险性增加。此后一项大范围的基于人群的研究^[15]利用瑞典健康登记资料得到相似结果,孕妇吸烟对单独发生的CL/P和CP的相对危险度分别为1.16(95% CI:1.02~1.32)和1.29(95% CI:1.08~1.54)。陈树华等^[16]的研究亦表明吸烟可能是唇腭裂发生的危险因素。有关被动吸烟的报道较少且尚无定论。除烟草以外,酒精是另外一个已知的致畸物质,可导致胎儿酒精综合征。由于唇腭裂是胎儿酒精综合征的表现之一,因此饮酒对单发唇腭裂的发生是否有关引起关注。该方面的研究报道尚少且结果不一致。Munger等^[17]1996年在Iowa市进行的一项基于人群的病例对照研究中发现,饮酒可增加单发CL/P的危险性,Romitti等利用上述人群的一个扩展样本得到相似结果。但Christensen等^[18]的研究结果表明,病例组母亲报告的孕前饮酒的比例较对照组低。关于维生素对单发唇腭裂发生的作用,虽然某些研究未发现孕期增补维生素有任何作用,另外一些研究则提示有保护作用。Shaw等^[19]的研究表明,妇女孕期增补维生素可减少CL/P的初发,Czeizel等^[20]的研究发现,怀孕前后增补叶酸可降低唇腭裂发生的危险性,而且可能存在剂量反应关系。

3. 遗传因素:

(1) 家族聚集性:双胞胎研究和家系研究均提示单发唇腭裂的发生具有明显的遗传倾向,其发生显示较强的家族聚集性,患者亲属共同患病率显著高于一般人群患病率,患者一级亲属的患病风险为一般人群的30倍^[5]。单卵双生子共同患病率明显高于异卵双生子,不同品系小鼠对该病的易感性不同等。

(2) 遗传方式:单发唇腭裂的发生不符合单纯孟德尔遗传的规律。不同研究提出的假说涉及整个遗传方式谱,包括

单基因遗传伴不完全外显,多因素遗传^[5],介于上述两者之间的多种不同组合^[21]以及多位点遗传(multiple loci control)^[22]等。且上述假说无一能够完全解释单发唇腭裂家族聚集的规律性。

(3)相关基因:自1989年开始,Ardinger等^[23]首次采用病例对照研究设计的方法对候选基因(candidate gene)进行研究,并报道了位于生长转化因子 α (transforming growth factor alpha,TGFA)基因位点内含子的 TaqI 遗传标记物与单发唇腭裂的发生呈统计学关联。TGFA是研究报道最多的一个基因位点,该位点与间充质的正常发育密切相关。自Ardinger的报道以来,不同研究者报告了高加索白人病例与对照间该位点等位基因频率的差别,但未取得一致结果。Mitchell^[24]对有关文章的Meta-analysis对于TGFA是否与单发唇腭裂的发生相关亦无定论,认为不同研究人群双侧裂和阳性家族史病例比例的不同可能是造成结果不一致的原因。近期的一些研究亦未能得出统一的结果。除TGFA以外,研究发现与唇腭裂发生有关联的候选基因还有:视黄酸 α (retinoic acid receptor alpha,RARA),位于4号染色体的一个遗传标记物(D4s192),生长转化因子Beta 3(transforming growth factor Beta3,TGFB3),MSX1(Msh homeobox homolog 1)和5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(5,10-methylenetetrahydrofolate reductase,MTHFR)基因等。MTHFR作为体内叶酸代谢过程中的一个重要辅酶,它的C677T单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms,SNP)与唇腭裂发生的关系也是最近研究得比较多的一个课题。一方面因为有研究表明母亲孕期增补叶酸可降低唇腭裂发生的危险性^[20],另一方面多年的研究证实母亲孕期增补叶酸可较大幅度地降低其他出生缺陷(神经管畸形)发生的危险。报告的研究结果有,一个基于人群的较大规模的病例对照研究未发现MTHFR热敏纯合子TT或杂合子CT与CL/P的发生有关联^[25]。在爱尔兰人群中的一个研究表明,MTHFR热敏纯合子的基因频率在单发CP显著高于正常对照组^[26]。上述结果尚有待进一步证实。

参数连锁分析方法多为阴性结果。用TDT方法报告的阳性结果包括TGFA^[27],位于19号染色体长臂的一个遗传标记物,BCL3和MSX1等。患病同胞对(affected sib-pairs)和患病亲属对(affected relative-pairs)由于符合条件的家系较少,目前尚未见到较大规模的研究报道。

4.环境因素与遗传因素的交互作用:Hwang等^[28]和Shaw等^[29]分别报道了吸烟和TGFA对单发唇腭裂的发生有交互作用,当母亲TGFA基因位点TaqI遗传标记物为罕见等位基因时,孕妇吸烟对CP的发生是一个强危险因素。但另外一些研究未能得到一致结果。Romitti等还报道了TGFB3、MSX1与吸烟分别对CP的发生有交互作用,TGFB3、MSX1与饮酒分别对CL/P的发生有交互作用。虽然尚有待更多的积累加以证实,上述研究结果提示环境因素与遗传因素的交互作用可能是导致单发唇腭裂发生的机制

或机制之一。

三、存在的问题和展望

综上所述,单发唇腭裂是由环境和遗传因素共同作用而导致的严重和常见的出生缺陷,不同临床表型具有病因异质性,是病因复杂性疾病的典型代表。对单发唇腭裂的病因已有大量的研究报道,涉及对众多环境因素、遗传方式和多个基因位点的研究,以及环境与遗传因素交互作用的研究。这些研究提出了很多重要的病因线索,为进一步的研究提供了较坚实的基础。但各研究报道结论多不一致,或尚有待更多的研究加以证实。另外,已报道的因素与该病的关联强度均较低,遗传方式不明确,有关候选基因与该病的关联强度远低于一级亲属风险比(risk ratio),同时考虑环境和遗传因素的研究报道还不多。已有的病因学研究结果多来自高加索白人,我国学者对该畸形病因学方面的研究报道还比较少,且主要集中在对唇腭裂发生遗传方式方面,特别是遗传度的研究;有一些采用病例对照方法对环境因素包括病毒、弓形虫感染的研究和对皮肤纹理的病例对照研究报道,但尚未见到对候选基因的研究报道。总的来说,世界范围内对该病发生的原因尚处于比较初级的认识阶段。究其原因,除了与疾病本身的复杂性有关以外,样本量不足是困扰多数研究的一个共同问题。而且多数研究可能存在这种或那种不足(如以医院为基础进行研究,病例确定不完整,无对照或缺乏适当的对照,未能把综合征、多发畸形和单发唇腭裂区分开来进行研究,未区分CL/P和CP,未对不同人种进行区分等)从而影响了研究的进展。

单发唇腭裂出生时的患病率具有种族差异,我国为高发国之一。中国人群在遗传构成以及环境暴露的种类、频率及强度方面与其他人种均可能存在不同程度的差别,例如我国孕妇吸烟率为3%~10%^[30],远低于高加索白人,而被动吸烟可能是我们的主要问题。因此,除了共性以外,中国人群单发唇腭裂的病因学可能有一定的独特性,在我国对单发唇腭裂的病因学进行全面系统的研究非常必要,且具有相当重要的公共卫生学意义。

参 考 文 献

- 1 Murray JC. Face facts: genes, environment, and clefts. *Am J Hum Genet*, 1995, 57:227-232.
- 2 Wyszynski DF, Beaty TH. Review of the role of potential teratogens in the origin of human non-syndromic oral clefts. *Teratology*, 1996, 53:309-317.
- 3 施民安, 陈亚丽. 唇裂与腭裂的流行病学研究. *安徽医科大学学报*, 1987, 22:277-280.
- 4 穆荔. 163例唇裂±腭裂1:1配对病例对照研究. *临床研究*, 1991, 6:41-46.
- 5 Mitchell LE, Risch N. Correlates of genetic risk for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Am J Hum Genet*, 1993, 51:323-332.
- 6 邓煜, 连志浩. 伴或不伴腭裂的唇裂遗传学研究. *北京医科大学学报*, 1991, 23:22-25.
- 7 胡诞宁, 李镜海, 陈惠英, 等. 唇裂与腭裂的遗传规律研究, I. 应

用电子计算机作多基因分析与遗传度计算. 中华医学杂志, 1982, 62:31-33.

8 施民安, 吴系科, 陈亚丽. 唇裂与腭裂的遗传流行病学研究. 中华流行病学杂志, 1989, 10: 154-157.

9 肖坤则, 张芝燕, 李金春, 等. 中国唇腭裂的流行病学. 中华医学杂志, 1989, 69: 192-194.

10 Harris J. The epidemiology of orofacial clefts. 1. some general epidemiological characteristics. J Craniofac Genet Dev Biol, 1996, 16: 234-241.

11 梁娟, 王艳萍, 周光萱, 等. 我国南方非综合征性总唇裂的流行病学. 临床口腔医学杂志, 2000, 16: 122-123.

12 梁娟, 王艳萍, 缪蕾, 等. 中国非综合征性腭裂的流行病学. 口腔医学纵横, 2000, 16: 58-60.

13 Tolarova MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. Am J Med Genet, 1997, 75: 126-137.

14 Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a Meta-analysis. Cleft Palate-Craniofac J, 1997, 34: 206-210.

15 Kallen K. Maternal smoking and orofacial clefts. Cleft Palate-Craniofac J, 1997, 34: 11-16.

16 陈树华, 陈江, 何力. 福建省唇腭裂流行病学研究. 中华口腔医学杂志, 1998, 33: 33-35.

17 Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S, et al. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. Teratology, 1996, 54: 27-33.

18 Christensen K, Olsen J, Norgaard-Pedersen B, et al. Oral clefts, transforming growth factor alpha gene variants, and maternal smoking: a population-based case-control study in Denmark, 1991-1994. Am J Epidemiol, 1999, 149: 248-255.

19 Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, et al. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. Lancet, 1995, 346: 393-396.

20 Czeizel AE, Timar L, Sarkozi A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts. Pediatrics, 1999, 104: 66.

21 Mitchell LE. Genetic epidemiology of birth defects: nonsyndromic cleft lip and neural tube defects. Epidemiol Rev, 1997, 19: 61-68.

22 Mitchell LE, Christensen K. Analysis of the recurrence patterns for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the families of 3 073 Danish probands. Am J Med Genet, 1996, 61: 371-376.

23 Ardinger HH, Buetow KH, Bell GI, et al. Association of genetic variation of the transforming growth factor alpha gene with cleft lip and palate. Am J Hum Genet, 1989, 45: 348-353.

24 Mitchell LE. Transforming growth factor alpha locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reappraisal. Genet Epidemiol, 1997, 14: 231-240.

25 Wyszynski DF, Diehl SR. Infant C677T mutation in MTHFR, maternal periconceptional vitamin use, and risk of nonsyndromic cleft lip. Am J Med Genet, 2000, 92: 79-80.

26 Mills JL, Kirke PN, Molloy AM, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase thermolabile variant and oral clefts. Am J Med Genet, 1999, 86: 71-74.

27 Feng H, Sassani R, Bartlett SP. Evidence, from family studies, for linkage disequilibrium between TGFA and a gene for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. Am J Hum Genet, 1994, 55: 932-936.

28 Hwang SJ, Beaty TH, Panny SR, et al. Association study of transforming growth factor alpha (TGFA) TaqI polymorphism and oral clefts: indication of gene-environment interaction in a population based sample of infants with birth defects. Am J Epidemiol, 1995, 141: 629-636.

29 Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, et al. Risks of orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor alpha gene variants. Am J Hum Genet, 1996, 58: 551-561.

30 孙保国, 吕姿芝, 王建瓴. 孕妇被动吸烟现状调查及健康教育策略研究. 航空军医, 1997, 25: 336-338.

(收稿日期 2001-12-20)

(本文编辑: 尹廉)

· 疾病控制 ·

以化脓性感染就诊的艾滋病一例报告

孙洁

患者男性, 24岁, 农民, 未婚。2001年5月就诊。自诉8天前臀部感染伴发热, 创面迅速增大、增深, 行动困难。曾用青霉素治疗, 不能完全控制。查体: 急性病容, 体温39.5℃, 脉搏120次/min, 呼吸30次/min, 右臀部有一化脓灶, 基本局限, 面积6cm×7cm, 充满浓液, 表面破溃。实验室检查: 白细胞 $2.0 \times 10^9/L$, 分叶0.75, 淋巴0.20, 红细胞 $2.60 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白56g/L, 谷草转氨酶70.4U/L, 总蛋白44.6g/L, 白蛋白18.3g/L, 白/球比值为0.70。心电图显示窦性心动过速。X线检查: 肺部纹理增粗, 其余未见异常。遂为其做了清

Email: sunjie@163.com

创术及抗感染治疗, 但体温控制不理想。追问病史, 7年前因与人打架心脏受伤输血治疗, HIV抗体检测为阳性, 经河南省卫生防疫站确证试验结果也为阳性, 转当地传染病院治疗。经流行病学追踪调查, 患者于2002年3月死亡。

讨论: 艾滋病以其表现多样化但缺乏特异性表现而常被误诊, 本地区艾滋病患者以消瘦、发热、口腔念珠菌感染、腹泻、卡氏肺囊虫肺炎为常见, 极少见到以皮肤化脓性感染为主要表现的患者。该病例提示在临床实践中思路应宽, 要结合病史、流行病学史作出正确诊断。

(收稿日期 2002-10-29)

(本文编辑: 张林东)