

脑梗死的遗传流行病学研究

史宝林 张勇 武艳华 张杰

【摘要】 目的 探讨脑梗死的遗传方式以及遗传因素在脑梗死发病中的作用。方法 采用遗传流行病学配对病例对照研究方法,对 112 对脑梗死先证者家系和对照家系的脑梗死发病情况进行研究,使用 Li-Mantel-Gart 法及 Falconer 法估算脑梗死的分离比和遗传度。结果 病例组一、二级亲属脑梗死患病率明显高于对照组亲属 ($P < 0.05$);分离比为 0.143 (0.113 0~0.174 4),显著低于 0.25,不符合单基因遗传性疾病的特征。遗传度估算结果,患者一、二级亲属遗传度分别为 $47.84\% \pm 4.55\%$ 和 $40.95\% \pm 13.05\%$,其中男性高于女性。结论 脑梗死属多基因遗传方式,遗传因素对其发病有一定的作用。

【关键词】 脑梗死;遗传流行病学

A study on genetic epidemiology of cerebral infarction SHI Bao-lin*, ZHANG Yong, WU Yan-hua, ZHANG Jie. *The Public Health Section, Zhangjiakou Medical College, Zhangjiakou 075029, China

【Abstract】 Objective To explore the genetic model of cerebral infarction and to examine the relationship between cerebral infarction and genetic factor. **Methods** A matched case-control study including 112 pairs pedigrees was carried out. Using the Li-Mantel-Gart method and the Falconer method to estimate the segregation ratio and the heritability of cerebral infarction. **Results** The prevalence rate of the first-degree and the second-degree relatives in cases was significantly higher than that in controls. The segregation ratio was 0.143 (0.113 0-0.174 4), significantly lower than 0.25, which showed that cerebral infarction did not possess the characteristics of monogenetic model. The results showed that the heritability of the first-degree and the second-degree relatives were 47.84% and 40.95% higher in male's than in female's. **Conclusion** Cerebral infarction was a polygenetic disease, and the genetic factors played an important role in the occurrence of cerebral infarction, especially in males.

【Key words】 Cerebral infarction; Genetic epidemiology

脑梗死是目前严重威胁中老年人健康的主要疾病之一,由于其发病率及死亡率随年龄而升高^[1],在我国人口老龄化日益加速的今天,其危害更加突出。关于引发脑梗死的环境危险因素,国内外已有不少报道^[2,3],本研究采用遗传流行病学配对病例对照研究方法,调查脑梗死先证者家系和对照家系的脑梗死发病情况,对其遗传方式以及遗传因素在脑梗死发病中的作用进行了研究。

对象与方法

1. 病例及对照核心家系的确定:先证者为 2001 年 7~12 月期间,在张家口医学院第一、第二附属医院神经内科住院的脑梗死新发病例(经 CT 或 MRI

证实),由此确定了 112 个先证者核心家系。对照组为与先证者同期就诊于同一医院其他科室的非心脑血管病患者,采用 1:1 配对设计,要求与先证者同性别、同民族、年龄相差不超过 5 岁且在同一年龄组、婚姻状况相同。

2. 脑梗死病例诊断标准:1995 年全国第四届脑血管病会议修订的《脑血管疾病分类(1995)》及《各类脑血管疾病诊断要点》^[4]。

3. 家系调查方法及内容:使用统一的《脑梗死家系调查表》,由经过培训的调查员以直接询问的方式进行问卷调查,内容包括年龄、性别、民族、职业、首次发病年龄及家族中脑梗死的发病情况等方面,其中家系调查范围主要包括配偶、一、二级亲属,内容涉及其年龄、脑梗死的病史、患病年龄等。

4. 统计学方法:分离比的计算采用 Li-Mantel-Gart 法,遗传度计算采用 Falconer 法。

作者单位 075029 张家口医学院预防医学教研室(史宝林、武艳华、张杰) 河北医科大学(张勇)

结 果

1. 家系的基本情况 病例与对照家系中,各有男性 75 人、女性 37 人,基本情况的均衡性比较结果见表 1,病例与对照组间差异均无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

2. 一、二级亲属脑梗死患病率 脑梗死先证者亲属患病率为 6.51%,与对照组的 2.58% 相比,差异有显著性($\chi^2 = 31.058, P = 0.000$) (表 2)。病例先证者一、二级亲属和对照组亲属的脑梗死患病率分别为 6.88%、5.92% 和 2.58%,表现为一级亲属 > 二级亲属 > 对照亲属的趋势(趋势性检验, $\chi^2 = 30.896, P = 0.000$)。在 112 对先证者配偶的调查中发现:病例组配偶患病率为 4.46% (5/112),对照组配偶脑梗死患病率为 1.79% (2/112),病例组高于对照组,但二者之间差异无显著性($\chi^2 = 1.327, P = 0.249$)。

3. 脑梗死的分离比估算:将 112 例先证者的同胞(包括先证者)脑梗死的患病情况列于表 3。结果显示,本次调查估算得到脑梗死的分离比为 0.143 7,分离比 $s_x = 0.015 67, 95\% CI: 0.113 0 \sim 0.174 4$ 。

4. 脑梗死遗传度的估算:由表 4 结果可知,脑梗死患者一、二级亲属遗传度分别为 $47.84\% \pm 4.55\%$ 和 $40.95\% \pm 13.05\%$,其一、二级亲属联合遗传度加权平均值为 $47.01\% \pm 4.39\%$ 。考虑到性别因素可能对脑

梗死发病的影响,将其一、二级亲属按性别进行分层分析,结果一级亲属、二级亲属及一、二级亲属遗传度的加权平均值均表现出男性高于女性的趋势。以上结果提示,在脑梗死的发病过程中,遗传因素发挥着一定的作用,尤其对男性作用可能较为明显。

讨 论

关于遗传因素在脑梗死发病过程中的作用,目前仍不十分清楚,多数学者认为脑梗死属于多基因遗传^[5],其遗传度受环境因素影响较大。近几年来,随着分子生物学技术的飞速发展及其应用,与脑梗死发病有关遗传物质的分子生物学研究成果也屡有报道。以上研究结果均提示,脑梗死的发病存在遗传倾向,但目前仍未能全面地阐述遗传因素在脑梗死发病中的作用机制。

本研究采用遗传流行病学病例对照研究方法,结果显示,脑梗死先证者组的父母、同胞及二级亲属脑梗死患病率均明显高于对照组($P < 0.05$);而两组人群子女间脑梗死患病率差异无显著性($P = 0.068$),但在调查的 439 名先证者子女中有 4 人发病,而 418 名对照组子女中无一人发病,因此分析认为两组子女间脑梗死患病率差异无显著性的原因可能是其年龄相对较小,尚未达到脑梗死的发病年龄,而并非不受遗传因素的影响。两组人群一、二级亲属的合计患病率差异存在显著性($\chi^2 = 31.058$,

表1 脑梗死病例与对照家系均衡性比较

分 组	平均年龄(岁)		家系平均人口数		性别比	
	男	女	一级亲属	二级亲属	一级亲属	二级亲属
病例组	61.64 ± 7.01	62.19 ± 6.20	10.13 ± 2.14	6.48 ± 2.57	1.03:1	1.08:1
对照组	61.13 ± 7.22	62.51 ± 6.42	10.02 ± 3.34	6.63 ± 2.69	1.05:1	1.11:1
t 值	0.436	0.221	0.286	0.407	0.046*	0.087*
P 值	0.664	0.826	0.775	0.684	0.830	0.769

* 检验统计量为 χ^2 值

表2 脑梗死患者一、二级亲属患病率比较

亲 属	病 例 组			病 例 组			χ^2 值	P 值
	总人数	病例数	患病率(%)	总人数	病例数	患病率(%)		
一级亲属								
父母	224	32	14.29	224	11	4.91	11.345	0.001
同胞	471	42	8.92	480	10	2.08	21.479	0.000
子女	439	4	0.91	418	0	0.00	-	0.068*
小计	1 134	78	6.88	1 122	21	1.87	33.694	0.000
二级亲属	726	43	5.92	742	27	3.64	4.216	0.040
合 计	1 860	121	6.51	1 864	48	2.58	31.058	0.000

* 四格表确切概率法计算

表3 脑梗死分离比估算(Li-Mantel-Gart 法)

每户同胞人数	家庭户数	同胞总人数	同胞中病例数	同胞中只有 1 例患者的家庭户数
1	2	2	2	2
2	1	2	1	1
3	15	45	22	10
4	16	64	19	14
5	29	145	40	20
6	29	174	37	24
7	13	91	22	7
8	4	32	8	1
9	2	18	2	2
10	1	10	1	1
合计	112	583	154	82

表4 脑梗死遗传度估算(Falconer 法)及分层分析

人群特征	患病率(%)	b*	h ² ($\bar{x} \pm S_h$)(%)
一级亲属			
病例家系	6.88		
对照家系	1.87	0.239 2	47.84 ± 4.55
男性一级亲属			
病例家系	8.17		
对照家系	2.09	0.261 2	52.23 ± 6.16
女性一级亲属			
病例家系	5.55		
对照家系	1.64	0.215 0	43.00 ± 6.80
二级亲属			
病例家系	5.92		
对照家系	3.64	0.102 4	40.95 ± 13.05
男性二级亲属			
病例家系	6.90		
对照家系	4.09	0.114 5	45.81 ± 17.60
女性二级亲属			
病例家系	4.87		
对照家系	3.13	0.088 3	35.30 ± 19.65
一、二级亲属			
联合加权平均值	-	-	47.01 ± 4.39
男性加权平均值	-	-	51.43 ± 5.95
女性加权平均值	-	-	42.09 ± 6.54

* Falconer 法回归系数

$P = 0.000$) ,而与先证者有着较为相近生活环境的配偶中,两组患病率差异无显著性($\chi^2 = 1.327, P = 0.249$) ,提示遗传因素对脑梗死的发生有一定的影响。

关于脑梗死的遗传方式问题,本次研究计算得到的脑梗死分离比为 0.143 (0.113 0 ~ 0.174 4) ,明显低于孟德尔单基因遗传病的分离比(0.25) ,符合多基因遗传病的特点^[6] ,即说明脑梗死的发生是由

多个具有微小效应的基因在某些环境因素的综合作用下产生的共同效应,而非单一基因的作用。在病例组与对照组亲属脑梗死患病率的分析中发现,先证者一、二级亲属和对照组亲属的脑梗死患病率表现为一级亲属 > 二级亲属 > 对照亲属的趋势($\chi^2_{趋势} = 30.896, P = 0.000$) ,这一点也符合多基因遗传病的特点。

多基因遗传病的形成受遗传基础和环境因素的双重影响,其中遗传因素所起作用的大小用遗传度(heritability)表示。估算多基因遗传病的遗传度的方法,目前较为公认是根据 Falconer 的阈值理论来计算遗传度,本次研究估算得到的脑梗死一级亲属遗传度为 47.84%、二级亲属遗传度为 40.95% ,一、二级亲属联合遗传度的加权平均值为 47.01% ± 4.39% ,低于 60% ,属中度遗传,这与叶曙等^[7]和邵亚农等^[8]的研究结果基本一致。在进一步按性别分层分析结果为一级亲属、二级亲属、一、二级亲属加权平均遗传度均表现出男性高于女性的趋势。从以上分层分析结果来看,遗传因素对脑梗死发病的作用对男性人群影响可能较为明显。本文所估算的遗传度不能完全剔除环境因素的混杂作用,有待进一步应用通径分析等方法,更为准确阐释遗传因素与环境因素的交互影响。

参 考 文 献

- 1 王文化,赵冬,吴桂贤,等.北京市 1984 ~ 1999 年人群脑卒中发病率变化趋势分析.中华流行病学杂志,2001,22:269-272.
- 2 Tuomilehto J, Rastenyte, Jousilahti P, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Stroke, 1996, 27:210-215.
- 3 仇成轩,耿贯一,汪培山,等.缺血性脑卒中危险因素探讨.中华流行病学杂志,1992,13:344-347.
- 4 中华神经科学会.脑血管疾病分类(1995) 各类脑血管疾病诊断要点.中华神经科杂志,1996,29:376-380.
- 5 Alberts MJ. Genetic aspects of cerebrovascular disease. Stroke, 1991, 22:276-279.
- 6 Pak Sham. Genetic epidemiology. British Medical Bulletin, 1996, 52:408-433.
- 7 叶曙,刘焯霖,梁秀龄.动脉硬化性脑梗塞的遗传因素探讨.中华神经精神科杂志,1991,24:33.
- 8 邵亚农,沈靖,谈永飞,等.脑梗塞家族聚集性的病因和流行病学研究.中华流行病学杂志,1997,18:275-278.

(收稿日期 2002-12-13)

(本文编辑:张林东)