

地方性克汀病遗传学研究进展

谷云有 李素梅

地方性克汀病是碘缺乏导致机体障碍谱带中最严重的表现之一。虽然典型的克汀病患者所占的比例很小,但由于患者的大脑、神经系统和体格发育受到了不可逆的损伤,从而给家庭和社会带来沉重的负担。该病被国内外学者广泛认可的主要原因是胚胎期和新生儿期严重缺碘所致^[1],但仍然有不同的争议:①地方性克汀病的发病机理虽然国内外学者做了一些科学研究并提出了概括构想,但还没有明确的结论;②多数学者主张地方性克汀病是由于胚胎期严重缺碘所致,但同样严重缺碘的地区并不一定会发生地方性克汀病;③同一村寨中,克汀病的发生具有家庭聚集现象。因此一些学者提出可能存在碘外致病因素,如致甲状腺肿物质、遗传因素以及自身免疫因素与地方性克汀病发病有关^[2-4]。越来越多的研究表明,除外环境持续缺碘,导致胚胎和新生儿碘摄入严重不足是地方性克汀病发生的主要因素之外,遗传因素和其他环境因素也对地方性克汀病的发生有一定的影响,遗传因素和环境因素的共同作用是发病的决定因素。在该病的发病机理中,遗传因素作为病因的研究主要着重于以下几个方面:村寨或家庭聚集现象、遗传方式的研究以及遗传物质的研究。

1. 村寨或家庭聚集性现象的研究:在碘缺乏病流行病学研究中发现,甲状腺肿是碘缺乏的普遍结果,几乎所有的碘缺乏病区都存在着不同程度的甲状腺肿病例,所以甲状腺肿一直以来都作为病区划分标准中的重要指标之一,也是流行病学监测的指标^[5,6]。地方性克汀病却不同,普遍认为它是严重持续缺碘的后果,但却不是所有的严重缺碘地区都有该病的发生。在一个地方性克汀病流行区内,尽管外环境中碘含量接近,但克汀病患者的分布却是不均匀的,往往集中于一个或几个自然村内,呈现高度的村寨高发,形成一些“傻子村”^[7]。在这些克汀病集中的村寨,克汀病经常表现出家庭聚集现象。2004年5月国家碘缺乏病参照实验室的调查结果表明,内蒙古凉城县厂汉营乡的一个典型家庭,母亲是克汀病患者,所生的4个儿子也全部是克汀病患者;和林格尔县羊群沟乡的一个家庭,父母是正常人,所生的一儿一女全部是克汀病患者,母亲的两个弟弟也是克汀病患者。在现场调查到的105例存活病例中,4个家系有5个以上病例,7个家系有4个病例,12个家系有3个病例,存在明显的村寨和家庭聚集性。虽然调查结果提示地方性存在明显的家

庭聚集性,但是有家庭聚集性不能说明该病具有遗传性,要判断地方性克汀病的遗传性,就要对其进行系谱分析和对遗传度进行估计。但正如《流行病学》所介绍的^[8],有家庭聚集性不一定就有遗传性,地方性克汀病的家庭聚集性使科学家们对其可能与遗传因素有关的研究产生了浓厚的兴趣。

马智等^[9]对太行山区1881人(包括100例克汀病患者)进行了调查,结果患者家庭患病率高于群体患病率2倍多,一级亲属患病率是群体患病率的2.67倍。冯润金等^[10]在新疆阿克苏地区调查表明,患者一级亲属患病率(10.03%)高于二、三级亲属患病率(5.10%和7.64%),后者又高于群体患病率(2.37%),并且指出一级亲属患病率和群体患病率的平方根接近,符合多基因遗传的特点。宋玉兰^[11]在山西省的3个县调查,患者一级亲属患病率(15.7%)明显高于群体患病率(4.4%)。2004年国家碘缺乏病参照实验室的研究结果同样表明,患者一级亲属的患病率为16.0%,二级亲属的患病率为3.5%,三级亲属的患病率为1.5%,群体患病率为0.8%,呈现出亲属级别越近患病率越高并且均高于群体患病率的趋势。张龙用G统计量论证了地方性克汀病的家庭聚集性,结果表明山西省沁源县地克病存在家庭聚集性。王秀琴等^[12]用G统计量和二项分布拟合两种方法对山东省泰安地区2个县145例地方性克汀病患者家庭聚集性进行研究,结果表明两种方法得到了一致的结论,即地方性克汀病存在明显的家庭聚集性。她的研究同时表明,不仅患病率高的地区存在家庭聚集性,患病率低的地区同样存在家庭聚集性。Delange在扎伊尔的Idjwi岛的克汀病进行调查时发现,该地区的克汀病有明显家族性增高现象。

如上所述,国内外多数研究证实了克汀病具有家庭聚集性,为分析其与遗传因素有关的可能性提供了重要信息。但是也有研究提出相反的看法,1981年赵维芬用二项分布理论对克汀病的家庭聚集性作了调查,认为在陕西省长安地区地方性克汀病没有家庭聚集现象,并对克汀病与遗传因素有关的说法提出质疑。由于研究结果的不一致性和观点的分歧,使人们对地方性克汀病家庭聚集性及与遗传因素有关的研究不断深入。目前,正在开展对地方性克汀病的发病机理及各种危险因素的研究。

2. 地方性克汀病遗传方式的研究:1979年安徽省安庆地区卫生防疫站通过对大别山区痴呆病病因的遗传学研究,在国内首次提出地方性克汀病与遗传因素有关系。之后,许多学者对地方性克汀病的遗传度和遗传方式进行了研究。遗传度是指地方性克汀病作为一种与遗传有关的疾病,遗传因

作者单位: 102206 北京, 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所国家碘缺乏病参照实验室

素对其群体易感性贡献的大小。克汀病的遗传度越高,说明遗传因素对病因的贡献越大,环境因素对病因的贡献越小;遗传度越低,说明遗传因素对病因的贡献越小,环境因素对病因的贡献越大。克汀病遗传度研究中,目前应用最多的就是现况调查资料遗传度的估计和病例对照研究资料遗传度的估计两种方法^[13]。1982 年安庆市地方性克汀病防治研究所对 87 个家系进行了调查,不仅报道地方性克汀病与遗传有关,而且遗传度为 100%,1984 年曾国珩在贵州对 4 个重病区的 42 个家系进行了调查,遗传度为 21%,1987 年鲁安平^[14]对吉林市郊区 51 个家系进行了调查,遗传度为 76%,马智对 28 个克汀病家系调查,遗传度为 53.48%,冯润金报道该病的遗传度为 58.76%,宋玉兰对 39 个家系分析,报道本病的遗传度为 66%。其中大部分报道均证明克汀病确实与遗传因素有关,但是报道的克汀病的遗传度差别较大。有关克汀病遗传度的研究中也引发了一些争论。谭慧明^[15]认为克汀病的遗传度不应当太高(大部分报道的遗传度都在 50% 以上),因为环境持续缺碘是导致克汀病发生的主要原因已经是公认的事实,那么遗传因素所起的作用就不应该很大,只能处于次要和辅助地位。这可能与以下因素有关:克汀病群体遗传度的计算,是一个经过选择的小范围估计值,存在不同的抽样误差;在病例判定标准上存在误差;在遗传度的估算方法上存在问题,如将先证者计算在一级亲属的病例中,没有计算加权平均值的标准误差等。

1980 年,刘传第^[16]首次提出了地方性克汀病不仅与遗传因素有关,而且是多基因遗传的学说。研究人类疾病遗传方式最常用的方法是系谱分析法,即从先证者入手,追溯调查其所有家族成员(直系亲属或旁系亲属)的数目、亲属关系及疾病或性状的分布等资料来判断遗传方式。疾病的遗传方式分为单基因遗传和多基因遗传两种,单基因遗传是指某种疾病的发生受一对等位基因的控制,其遗传方式受孟德尔基因分离定律、基因自由组合定律和基因连锁互换定律的制约。单基因遗传的遗传方式有常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传、X 连锁隐性遗传、X 连锁显性遗传四种。多基因遗传是指两个以上的非等位基因相互作用产生的性状不一定非此即彼,在群体中可以是连续分布的,每个基因的表型效应很小(称为微效基因),但基因的表型有累加作用,基因遗传性状除了受微效基因的作用外,还受到环境因素的影响,因此又称为多因子遗传。多基因遗传病是一些病因复杂的疾病,其发病率一般超过 1%,有一定的遗传基础,并常常表现出家庭聚集性现象^[17]。冯润金等^[18]通过显性分离分析和隐性分离分析方法,发现地方性克汀病不符合单基因遗传的上述四种遗传方式,而是符合多基因遗传的遗传方式。他的研究结果证实:患者一级亲属的患病率和群体患病率的平方根相接近,这正符合多基因遗传的特点。一年后梅长华、俞亚琴^[19]的研究也得到了同样的结论。但也有报道不支持多基因遗传,如曾国珩等^[20]认为机体对缺碘的耐受性存在个体差异是遗传的,但应属于一般基因型而不是特定基因在

特定环境中发病的多基因遗传。

3. 地方性克汀病相关遗传物质或遗传特征的研究:

(1) 地方性克汀病的皮纹研究:人体的皮肤纹理于胚胎期形成并保持终生不变,其变化与一些染色体异常、先天性疾病有一定关系,属于多基因遗传,具有个体特异型。国内有大量关于地方性克汀病皮纹研究的报道,我国上海市、安徽、青海、黑龙江等省对 293 例患者的调查研究结果未发现克汀病皮肤纹理异常的规律性变化^[15]。另外一些研究虽然发现克汀病患者中 AD 主线、皱纹掌频率、掌中褶、健康线以及与此有关的组合方式中都与正常人有显著的差别,但与其他病例,如精神分裂症患者等无显著性差异,故这些皮肤纹理变化能否作为克汀病患者的一种特异性变异,有待进一步研究^[21,22]。也有的研究认为地方性克汀病患者的皮纹和正常人相比发生了改变,可能和长期微量元素摄入量的不同有关^[23]。但也有一些研究者认为地方性克汀病的皮肤纹理具有特征性变化。廖之升等^[24]通过对地方性克汀病患者掌纹 A 和 D 主线观察,发现地方性克汀病患者右手与正常人右手相比,A 和 D 主线各均数和 A+D 主线指数均数差异显著,认为该病患者的左手和右手皮纹均与正常人有显著差异。孙玉香等^[25]和王玲芳等^[26]的研究也证实与正常人相比地方性克汀病的皮纹发生了一定的变异,例如地方性克汀病患者的 atd 角增大,t 位置增高,t 点已偏向小鱼际区,大鱼际区真实花纹出现频率增高,掌褶纹中过渡 I 型增高和拇指纹型中反箕型增高等。

(2) 地方性克汀病的染色体研究:1989 年,王秀芹等在克汀病高发区进行了家庭聚集性的调查,并对 9 例患者的染色体进行了分析,结果表明,虽然家庭聚集性分析具有显著意义,但 9 例患者的染色体核型分析结果均属正常。1990 年,马智对来自 41 个家系的 100 例患者的系谱分析发现,环境缺碘并非地方性克汀病的惟一病因,似与遗传因素有关;对 39 例患者的外周血淋巴细胞检查显示地方性克汀病患者染色体脆性位点明显高于正常人,说明该病患者染色体具有易脆性和脆性位点表达增高的特性,并且脆性位点的分布呈不均匀性,E 组染色体脆性位点与正常人相比差异有统计学意义,提示 E 组染色体脆性位点可能是地方性克汀病的一个重要特征。1990 年,Held^[27]在厄瓜多尔高地调查了 70 个家系,结果认为常染色体隐性因素是一个主要的致病因子。1994 年,杨茜等^[28]对 20 例地方性克汀病患者外周血淋巴细胞微核率的观察发现,患者的微核率明显高于对照组的微核率,缺碘可能诱发染色体畸变。卢光秀^[29]的研究也证实,地方性克汀病患者的淋巴细胞微核率明显高于同一地区的正常人,与非病区相比微核率也有显著差异,这表明碘缺乏不仅造成不同程度的脑发育落后,对遗传物质可能也有影响。De Braekeleer 等^[30]研究认为地方性甲状腺肿是一种以环境缺碘为主,遗传因素为辅的疾病,人群中的基因突变或甲状腺遗传障碍的杂合体的存在,将影响甲状腺肿大和甲状腺机能减退的程度。

(3)地方性克汀病其他遗传有关物质的研究:1992年, Tatsumi^[31]报道克汀病伴随促甲状腺激素(TSH)、生长激素和催乳素缺乏的发生与 Pit-1/GHF-1 基因突变有关。1998年 Hoermann, Wuadbeck^[32]报道 TSH 信号级联的变化,尤其是 TSH 受体和刺激 G-蛋白- α 亚单位的基因突变与功能异常有关,可能与甲状腺自体细胞的遗传变化和甲状腺结节生长因子过度表达有关。卢步峰等^[33]通过对 12 例非克汀病病区人工引产的胎儿和 6 例地方性克汀病病区加碘盐 11 年后人工引产胎儿大脑 M-胆碱受体的研究,发现病区胎儿大脑 M-胆碱受体密度降低, M-受体发育存在滞后现象,认为这可能是地方性克汀病病区患儿出现智力低下、痴呆等的原因。Wang, Zhang^[34]通过对 91 例碘缺乏病患儿和 154 名对照的研究,表明载脂蛋白 E(apoE)的 E4 等位基因频率在患儿组明显高于对照组,因此推断 apoE 的 E4 等位基因可能是胎儿碘缺乏病的遗传危险因素,这为深入研究地方性克汀病的遗传危险因素提供了线索。

参 考 文 献

- 1 马泰,卢佩章,于志恒,等. 碘缺乏病——地方性甲状腺肿与地方性克汀病. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,1993. 145.
- 2 Halpern J. Neurological aspects of cretinism in Qinhai province. In: Iodine and the brain. Plenum press, New York, 1989. 39.
- 3 Laggasse R. In: Nutritional factors involved in the goitrogenic action of Cassava. Delanger F, EDRC Canada, 1980. 135.
- 4 Gaitan E. Goiter endemics attributed to chemical and bacterial pollution of water supplies, In: Environmental goiter gens, CRC press, Boca Raton, 1989. 209.
- 5 陈贤义,主编. 2002 年中国碘缺乏病监测. 北京:人民卫生出版社,2003. 3-43.
- 6 陈祖培,主编. 中国控制碘缺乏病的对策. 第 1 版. 天津:天津科学技术出版,2002. 241.
- 7 王信. 集贤地区地方性甲状腺肿和地方性克汀病的流行病学研究. 中国地方病学杂志,1982,1:47.
- 8 李立明,主编. 流行病学. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社,1981. 208.
- 9 马智,孙喜元,朱俊真,等. 太行山区地方性克汀病的遗传学研究. 中国地方病防治杂志,1990,5:349.
- 10 冯润金,姜新民,苏茂义,等. 阿克苏部分地区地方性克汀病的遗传度调查. 地方病通报,1991,6(3):74.
- 11 宋玉兰. 地方性克汀病的家系调查. 中国地方病学杂志,1992,11:238-240.
- 12 王秀芹,张希宁,王玲芳,等. 地方性克汀病家庭聚集性的讨论. 中国地方病学杂志,1989,8:244-247.
- 13 宋玉兰. 关于地方性克汀病遗传度的测定. 中国地方病学杂志,1994,13:56-57.
- 14 鲁安平. 吉林市郊区地方性克汀病病因调查报告. 遗传与疾病,

- 1987,4:237.
- 15 谭慧明. 地方性克汀病的遗传度有这么高吗? 中国地方病学杂志,1994,13:55.
- 16 刘传第. 地方性克汀病——遗传缺碘的病因探讨. 遗传,1980,2(7):45.
- 17 杜传书,主编. 医学遗传学基础. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,1998. 84-89.
- 18 冯润金,姜新民,苏茂义,等. 阿克苏部分地区地方性克汀病的遗传度调查. 地方病通报,1991,6(3):74.
- 19 梅长华,俞亚琴. 地方性克汀病遗传方式的分析. 生物数学学报,1992,7:133-137.
- 20 曾国珩,柯永勤,李朋. 碘盐防治后新发地方性克汀病的病因探讨. 中国地方病学杂志,1994,13:202.
- 21 张荣奎,庄振西. 汉族克汀病人的主线,掌中褶和健康线的研究. 锦州医学院学报,1990,11:101-105.
- 22 温娟,曹岩. 地方性克汀病的遗传学研究概况. 地方病通报,2000,15(4):94-95.
- 23 席刚明,黄铁柱. 长期微量元素摄入异常对皮纹的影响. 遗传,1994,16(6):34-36.
- 24 廖之升,樊乃驹,黄河浪. 地方性克汀病患者掌纹 A、D 主线观察. 遗传,1990,12(3):37-38.
- 25 孙玉香,邹艳彬,杨杰,等. 地方性克汀病的皮纹研究. 中国地方病学杂志,1993,12:235-236.
- 26 王玲芳,王秀芹,汪昱,等. 63 例地方性克汀病患者皮纹分析. 地方病通报,1996,11(4):33-35.
- 27 Held KR. Clinical pattern and the genetics of the fetal iodine deficiency disorders: results of a field study in Highland Ecuador. AM J Med Genet,1990,35:85-90.
- 28 杨茜,叶书君,李杰,等. 地方性克汀病患者外周血淋巴细胞微核率的观察. 内蒙古医学院学报,1994,16:21-22.
- 29 卢光秀. 一个精神迟滞高发村的病因学研究. 湖南医科大学学报,1996,21:25-29.
- 30 De Braekeleer M, Mayer G, Chaventre A. Genetic factors in iodine deficiency disorders: a general review. Coll Antropol, 1998,22:9-15.
- 31 Tatsumi K. Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the PIT1 gene. Nat Genet,1992,1:56-58.
- 32 Hoermann R, Wuadbeck B. Course of thyroid nodules. Exp Clin Endoc Rinol Diabetes,1998,106 suppl 4:s27-s28.
- 33 卢步峰,万昌武,董仲,等. 地方性克汀病病区加碘盐 11 年后胎儿大脑 M-胆碱受体观察. 中国地方病学杂志,1994,13:13-14.
- 34 Wang HY, Zhang FC. Apolipoprotein E is a genetic risk factor for fetal iodine deficiency disorders in China. Mol Psychiatry, 2000,5:363-368.

(收稿日期: 2004-03-11)

(本文编辑: 尹廉)