

HBsAg 慢性携带者的遗传流行病学研究

王文娟 徐慧文 门伯媛 刘蓬勃 徐 晖

摘要 对23个 HBsAg 慢性携带者家系375人进行遗传流行病学研究结果显示:有血缘关系亲属 HBsAg 携带率明显高于无血缘关系者 ($P < 0.01$);且1、2、3级亲属间随血缘关系疏远携带率递减 ($P < 0.01$)。有共同生活史者携带率 $>$ 无共同生活史者 ($P < 0.01$)。但 HBV 感染另二项指标抗-HBs 和抗-HBc 都不显示以上差别。经叉生分析和 Logistic 回归多因素分析,均证明血缘关系在 HBsAg 携带上起重要作用,共同生活也有联系。1、2、3级亲属加权平均遗传度为88.80%。经遗传方式分析,排除了单基因遗传病的可能,符合多基因遗传病特点。

关键词 HBsAg 携带 血缘关系 遗传度

A Genetic Epidemiologic Study on HBsAg Chronic Carriers Wang Wen-juan, Xu Hui-wen, Men Bo-yuan, et al. Xi'an Medical University, Shanxi 710061

Abstract 375 individuals from 23 HBsAg positive families were investigated in the study. The results showed that HBsAg carrier rate among blood relatives was significantly higher than non-blood relatives ($P < 0.01$); HBsAg carrier rate decreased with the order of the first, second and third degree relatives ($P < 0.01$); and the rate in the individuals living together with the probands was higher than those living apart ($P < 0.01$). However, the other two markers of HBV infectivity, anti-HBs and anti-HBc, did not show any differences mentioned above. The results analysed by means of dichotomy and Logistic regression model, showed that blood relationship played an important role in HBsAg carrier state. In addition, the history of sharing living facilities was related to HBsAg carrier state. The average heritability in the first, second and third degree relatives was 79.68%. The analysis of genetic model showed that HBsAg carrier state was corresponded to the characteristic of multifactorial genetic disease, excluding the possibility of genetic disease due to single gene.

Key words HBsAg carrier Blood relatives Heritability

遗传与 HBsAg 慢性携带的关系越来越受到国内外专家的重视。用实验手段和遗传流行病学方法进行的研究,从不同角度支持遗传因素的作用^[1]。更有人提出 HBsAg 携带为常染色体隐性遗传的假设^[2]。但迄今为止,上述研究多为群体调查,没有家系调查资料或仅含核心家系一级亲属资料,不能完全排除共同生活因素的作用。为此,本研究在既往乙肝普查的基础上,选 HBsAg 阳性家庭按家系收集全体成员的资料,试图对 HBsAg

慢性携带状态的遗传因素作更深入的研究。

对象和方法

一、对象选择:选自1979~1980年西安郊区乙肝普查时尤家庄生产队的全部 HBsAg 阳性家庭,共计29户。以此29户作为核心家庭,将以往普查时调查表上出现的第一例阳性者视为先证者,于1990年4月调查先证者父母二系三级及三级以上亲属和无血缘关系亲属,共计591人,实查422人(71.14%)。根据1990年春复查结果,将已阴转的家庭剔除,最后得23个 HBsAg 阳性家系,每个家系人

口9~40人不等,平均21.7人,共计499人,作为本次研究对象。

二、调查内容:每一对象均填写一份“HBsAg慢性携带家系调查表”。调查表内容除一般项目外,主要包括:血缘关系、亲属关系、共同生活史、现病史、既往疾病史及与HBsAg阳性有关因素等。

1. HBsAg慢性携带:凡1979~1980年普查时HBsAg阳性,本次复查时仍阳性者;或本次复查出现阳性,半年至一年后再次复查仍持续阳性者。

2. 共同生活:指与先证者在同一家庭内有密切生活接触(同吃、同住),时间达一年及一年以上。

3. 一级亲属指父母、同胞、子女;二级亲属指祖父母、外祖父母、叔伯、姑、舅、姨;三级亲属指堂兄妹、表兄妹。其亲缘系数分别为1/2、1/4和1/8。

三、检测方法:在填写调查表的同时采静脉血3~5ml,分离血清置-30℃冰箱待查。检测HBsAg(RIA法),试剂为北京生研所(批号912,9012)和中国同位素公司北方免疫试剂研究所(批号9104)产品,抗-HBs(RIA法),试剂为北京生研所(批号904,9010)产品,抗-HBc(ELISA法)试剂为北京海淀区四环生物制品所(批号为900604,910105)提供。

四、统计分析方法:

1. 率的比较用 χ^2 检验;
2. 用非条件 Logistic 回归作多因素分析,用叉生分析综合评价遗传和环境因素的作用;
3. 用 Falconer 法计算遗传度;
4. 用 Weinberg 先证者法、李氏法判断常染色体隐性遗传^[4],用 Smith 法判断常染色体显性遗传^[4];
5. 用 Edward 公式判断多基因遗传。

以上分析均在 IBMPC LXT 微机上完成。

结 果

一、资料的完整性:23个家系共499人,实查375人,实查率75.15%。1、2、3级亲属及无血缘关系亲属实查率分别为84.26%(91/108)、69.67%(85/122)、71.55%(83/116)和71.54%(93/130)。差别无显著性($P>0.05$)。漏查原因分析:家居外地无法调查占37.90%,外出屡访未遇、住地不通车、不合作者各占22.58%、16.94%和12.10%,其它原因占10.48%。

二、人群 HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc 检出情况:人群 HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc 的检出率分别为20.27%(76/375)、36.31%(134/369)和47.68%(175/367)。男、女性别 HBsAg 检出率分别为23.16%(41/177)和17.68%(35/198)。

三、血缘关系和共同生活因素对 HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc 检出率的影响:

1. 将观察人群(除外先证者)以有、无血缘关系分为两组,HBsAg 在有血缘关系的人群中阳性率明显高于无血缘关系者,分别为19.31%(50/259)和3.23%(3/93),($P<0.01$)。而抗-HBs 和抗-HBc 阳性率在此二种人群未见差别($P>0.05$)。有血缘关系者按1、2、3级亲属分层后,结果:HBsAg 携带率1级亲属>2级亲属>3级亲属,分别为29.67%(27/91)、16.47%(14/85)、10.84%(9/83),($P<0.01$)。在有血缘关系亲属中,母子(子母)HBsAg 阳性率为32.00%(8/25),与其他有血缘关系者的阳性率28.33%(17/60)相比,差别无显著性($P>0.5$)。

2. 以有、无共同生活史分层,HBsAg 携带率在共同生活者中为24.60%(31/126),无共同生活史者为9.73%(22/226)差别有显著性($P<0.01$)。但抗-HBs 和抗-HBc 在二者间无差别。1、2、3级亲属同时具有共同生活史者分别占98.90%(90/91)、15.29%(13/85)和2.41%(2/83)。

3. 用叉生分析综合评价血缘关系和共同

生活史对慢性携带的影响, 其结果为:

①以共同生活史(有、无)分层, 观察血缘关系(有、无)对HBsAg携带的影响。发现有、无共同生活史者, HBsAg携带均呈现有血缘关系高于无血缘关系者; ②以血缘关系(有、无)分层, 观察共同生活史(有、无)对HBsAg携带的影响, 发现血缘关系和共同生活史均有时, 有共同生活史者HBsAg携带率明显高于无共同生活史者 ($P < 0.01$), 若两者均无时, 则无显著性差别 ($P > 0.1$) (表1)。

表1 共同生活和血缘关系对HBsAg的叉生分析

共同生活	血缘关系	人数	阳性数	阳性率 (%)	χ^2	P值
有	有	105	30	28.57	5.35	0.02
有	无	21	1	4.76		
无	有	154	20	12.90	5.82	0.02
无	无	72	2	2.78		
有	有	105	30	28.57	9.37	0.00
无	有	154	20	12.99		
有	无	21	1	4.76		1.00
无	无	72	2	2.78		

四、HBsAg携带与多种因素的关系: 用非条件 Logistic 回归分析各因素与HBsAg携带间的关系。自变量共14个, 其分级及计分标准见表2。经筛选后达显著水平的有血缘关系和共同生活时间两个因素, 见表3。

血缘关系 OR 值为6.43, 共同生活时间(年)为1.04。共同1、3、10年的 OR 分别为1.04、1.12和1.45; 既有血缘关系又有共同生活史1、3、10年其综合的 OR 为6.68、7.20和9.40。

表2 指标计分情况

X ₁ 性别(男性为1)	0,1
X ₂ 年龄	实岁
X ₃ 家庭经济(人均月收入<30, 30~100, >100元分级)	0,1,2
X ₄ 配偶及其他非血缘关系者(配偶为1)	0,1
X ₅ 血缘关系(有血缘为1)	0,1
X ₆ 共同生活(有为1)	0,1
X ₇ 文化程度(文盲, 小学, 中学或中专, 大学或大专分级)	0,1,2,3
X ₈ 血缘远近(一, 二, 三级亲属, 无血缘分级)	3,2,1,0
X ₉ 共同生活时间(年)	计量
X ₁₀ 现病史(肝炎或肝硬化或肝癌, 有为1)	0,1
X ₁₁ 既往史(肝炎或肝硬化或慢性肾炎, 有为1)	0,1
X ₁₂ 针刺手术史(手术, 拔牙, 输血, 使用血制品。针刺, 注射有一项即为1)	0,1
X ₁₃ 个人卫生(上, 中, 下分级)	0,1,2
X ₁₄ 家庭卫生(下, 中, 上分级)	0,1,2

表3 非条件 Logistic 分析结果

X (K)	B (K)	Var (B)	SE (B)	U	P	OR	95%CI
	-3.5611		0.5945	5.9898	0.00		
X(5)	1.8611	0.373	0.6106	3.0481	0.00	6.43	1.94~21.29
X(9)	0.0375	0.000	0.0161	2.3276	0.02	1.04	
LLO = -14.9140 LLmax = -137.711 模型似然比检验 $\chi^2 = 22.86$ df = 2 $P < 0.01$							

五、遗传度计算: 结果见表4。HBsAg慢性携带遗传度在1、2、3级亲属中分别为91.13%、83.53%和51.13%。加权平均遗传度为88.80%。

表4 遗传度计算

人数	阳性数	P	x	a	b	r	h ² (%)	q	Vb	sh ² (%)	h ² ± sh ² %	
一般人群		8.83	1.353	1.815								
一级亲属	91	27	29.67	0.524	1.159	0.457	1/2	91.13	0.7033	5.8864 × 10 ⁻³	15.34	91.13 ± 15.34%
二级亲属	85	14	16.47	0.974	1.504	0.209	1/4	83.53	0.8353	8.0069 × 10 ⁻³	35.79	83.53 ± 35.79%
三级亲属	83	9	10.84	1.237	1.718	0.064	1/8	51.13	0.8916	0.0102 × 10 ⁻³	80.75	51.13 ± 80.75%

六、遗传方式分析:

1. 分离分析: 用 Weinberg 先证者法和李氏法计算遗传校正比值分别为0.3582和0.4756, 以此分别与理论值0.25相比, 均有显著差异 ($P < 0.05$ 和 < 0.01)。用 Smith 法校正结果与常染色体显性遗传差异显著 ($P < 0.01$)。说明 HBsAg 携带不符合常染色体隐性和显性遗传。

2. 多基因遗传分析: 根据 Edward 公式, 当群体患病率为 P 时, 1、2、3级亲属患病率分别为 $P^{0.4}$ 、 $P^{0.67}$ 、 $P^{0.8}$ 。以全国肝炎普查 HBsAg 平均携带率 8.83% 为群体携带率 P 。计算 1、2、3级亲属 HBsAg 携带率的理论值分别为 37.88、19.67 和 14.35。分别与实际观察值 29.67、16.47 和 10.84 比较, P 值均 > 0.05 , 差别无显著性。与多基因遗传病特点吻合。

讨 论

从研究结果可见, 与先证者有血缘关系的亲属 HBsAg 携带率明显高于无血缘关系者, 且一级亲属的携带率 $>$ 二级亲属 $>$ 三级亲属 $>$ 一般人群, 这充分显示了亲属关系愈密切, 患病率愈高的特点, 说明 HBsAg 慢性携带与血缘关系可能存在联系。以有、无共同生活史分层, 有共同生活史者 HBsAg 的携带率明显高于无共同生活史者。这意味着共同生活史对 HBsAg 携带也有影响。经叉生分析综合评价这两个因素的作用可见, 不论共同生活史存在与否, 有血缘关系亲属的 HBsAg 携带率恒定地高于无血缘关系者; 反之, 共同生活史对 HBsAg 携带的影响却受血缘关系制约。即有血缘关系共同存在时, 二者差别显著; 无血缘关系存在时, 二者不显示差别, 说明血缘关系的作用是主要的。非条件 Logistic 回归多因素分析结果, 在 14 个变量中, 只有血缘关系和共同生活时间入选方程。血缘关系的 OR 为 6.43, 共同生活时间为 1.04。说明排除了混杂因素后, 血缘关系与

HBsAg 慢性携带仍存在较强联系, 并与共同生活史共同发生作用。

本研究所调查的 HBsAg 慢性携带的加权平均遗传度为 88.80%。因 2、3 级亲属亦较完整, 故此遗传度可较准确地估计遗传因素的作用。但从另一方面也应看到, 在 1、2、3 级亲属中, 同时有共同生活史者分别占 98.90%、15.29% 和 2.41%。由于共同生活环境和共同教养环境的相同, 可能会夸大 1、2 级亲属而尤其是一级亲属的遗传度, 从而导致平均遗传度的加大。但不管如何估计, 遗传因素的作用都是不容忽视的。

本次调查结果显示: 仅有 HBsAg 一项指标在有、无血缘关系和血缘关系亲疏不同的人群中显示 HBsAg 携带率相应差别的现象, 抗-HBs 和抗-HBc 均无此差别。这也正说明, 只有那些有遗传背景的人受到 HBV 感染后才会形成 HBsAg 慢性携带。然而, 当外界因子一旦被控制或消失, 单有遗传易患性也不会出现 HBsAg 慢性携带状态。这从现今 HBV 感染率极低的一些经济发达国家, 其 HBsAg 携带率也极低可以说明。因此, 只有在遗传和环境双重作用下, 并当这种作用累积到一定的阈值才表现出一个大的总效应, 发生 HBsAg 携带状态。这个理论的阐明将对 HBsAg 携带的预防起指导作用。

参 考 文 献

- 1 Hillis WD, Hillis A, Bias WB, et al. Association of hepatitis B surface antigenemia with HLA locus B sepecificities. *N Engl J Med*, 1977, 296:1310.
- 2 Blumberg BS. 1977年10月访华报告记录. 国外医学流行病学及传染病学分册, 1978, 5(1):135.
- 3 马慰国. 吕宝忠主编. 遗传流行病学. 第1版. 湖北科技出版社, 1988, 320~321.
- 4 戴君惕. 遗传分析方法. 第1版. 湖南科技出版社, 1989, 325~339.

(收稿: 1995-08-07 修回: 1995-09-26)