

儿童哮喘病遗传流行病学研究

唐根富¹ 李 涛¹ 张冬梅¹ 徐爱晖² 庞玉瑛²

【摘要】 目的 探讨遗传因素在儿童哮喘病发病中的作用。方法 用病例对照的研究方法,确定了 186 例哮喘患儿为先证者,收集了 186 对核心家系的资料进行了遗传流行病学研究。结果 儿童哮喘病具有明显家族聚集性($\chi^2=24.80, P<0.01$),先证者 I、II 级亲属哮喘患病率(分别为 13.68% 和 5.30%) 明显高于对照组(1.96%)。哮喘病分离比为 0.14, 95% 可信限为 0.097~0.18, 哮喘病 I、II 级亲属遗传度分别为 78.18% 和 55.02%, 且女性亲属遗传度(83.64%) 明显高于男性(73.48%)。结论 哮喘病属多基因遗传方式, 遗传因素是儿童哮喘病的主要危险因素, 且对女性更明显。

【关键词】 儿童 哮喘 遗传流行病学

A study of genetic epidemiology on child bronchial asthma TANG Genfu*, LI Tao, ZHANG Dongmei, et al. * Anhui Medical University, Hefei 230032

【Abstract】 Objective To examine the relationship between child bronchial asthma and genetic factor. **Methods** A case-control study including 372 pedigree was carried out. **Results** Child bronchial asthma had obvious familiar clustering ($\chi^2=24.8, P<0.01$). The prevalence rate of the first and the second degree relatives of proband was significantly higher than that of the controls. The segregation ratio of asthma was 0.14 (95% CL 0.098~0.18). The h^2 of the first and second degree relatives of asthma were 78.18% and 55.02%, of which 83.64% for female and 73.48% for male. **Conclusion** The genetic model of asthma belonged to polygenetics. Genetic factor was a main risk factor for asthma, especially for female patients.

【Key words】 Children Asthma Genetic epidemiology

支气管哮喘(简称哮喘)是儿童期常见的慢性呼吸道变态反应性疾病,其发病率高,病程长,危害大,其病因相当复杂,近年来该病与遗传的关系日益受到重视^[1]。我们于 1994 年 6~12 月对安徽省农村 0~14 岁儿童进行了哮喘遗传流行病学研究,以探讨遗传因素在儿童哮喘发病中的作用。

资料与方法

一、先证者及对照组的选择:根据 1993 年 7~12 月安徽省农村哮喘病普查结果,将

186 例哮喘患儿列为本次研究的先证者,同时在先证者所在的同一村庄,随机选择民族、性别相同、年龄相差 ± 1 岁,三代内无血缘关系的健康儿童为对照。

二、家系调查范围和调查内容:按照同一设计的调查表,由专门培训的调查员,以先证者和对照组家系为核心上门面访,并结合体检和肺功能检查,详细调查 I、II 级亲属人数、哮喘患病人数等。

三、哮喘病诊断标准:哮喘病诊断标准根据中华医学会呼吸病学会哮喘组制定的哮喘病诊断和分级标准执行^[2]。

四、分离比计算:采用 Li-Mantel-Gart^[3]法进行哮喘病分离比的估算:

1 安徽医科大学卫生管理学院 社会医学与临床流行病学教研室 合肥 230032

2 安徽医科大学附属医院呼吸科

分离比: $P = \frac{R-J}{T-J}$ (T 为同胞总人数, R 为同胞中患病人数, J 为同胞中只有一例患者的核心家庭数)。

$$\text{分离比方差: } S_P^2 = \frac{(R-J)(T-R)}{(T-J)^3}$$

$$\text{分离比标准误: } S_{cP} = \sqrt{S_P^2}$$

$$95\% \text{ 可信限: } P \pm 1.96 S_{cP}$$

五、遗传度计算: 采用 Falconer 法^[4] 估算

$$\text{哮喘病的遗传度: } h^2 = \frac{b}{r}, b = \frac{P_c(X_c - X_r)}{a_c}$$

$$\text{遗传度方差: } V_b = \left(\frac{P}{a}\right)_c^2 \cdot \left(\frac{P}{aA}\right)_r, P = 1 - q$$

$$\text{遗传度标准误: } S_h = \frac{\sqrt{V_b}}{r}$$

$$\text{遗传度 } 95\% \text{ 可信限: } h^2 \pm 1.96 S_h$$

$$\text{I、II 级亲属联合遗传度加权平均} = \frac{I_1 h_1^2 + I_2 h_2^2}{I_1 + I_2} \text{ (其中 } I = \frac{1}{S_{h^2}} \text{)}$$

$$h^2 \text{ 加权平均数标准误} = \frac{1}{I_1 + I_2}$$

(r 为亲缘系数; X_c, X_r 分别为对照组和先证者组家属的易患性平均值与阈值之差; a 为阈值概率密度与一般人群发病率的比值; A 为先证者亲属的患者绝对数, q_c 为对照亲属发病率)。

结 果

一、先证者组和对照组 I、II 级亲属哮喘病患病率: 先证者组 I、II 级亲属哮喘病患病率高于对照组, 见表 1。

表 1 I、II 级亲属哮喘病患病率 (%)

组别	总人数	哮喘		OR	χ^2 值	P 值
		例数	患病率			
I 级亲属						
先证者组	468	64	13.68	7.92	43.83 < 0.01	
对照组	459	9	1.96			
II 级亲属						
先证者组	2162	145	6.71	5.30	78.45 < 0.01	
对照组	2094	28	1.34			

二、哮喘病家庭聚集性分析: 用二项分布 $(p+q)^n$ 的数学模式来拟合分析哮喘患儿家系, 将病例分布的实际数 (A) 与二项分布的

理论数 (T) 作拟合度 χ^2 检验, 见表 2。结果表明家庭中哮喘患者分布超过了二项分布的概率范围, 表明哮喘患儿在同一家庭中的发生不是按机会均等的概率分布, 而是表现家庭聚集性。

表 2 哮喘病家庭聚集性分析 (包括先证者)

	家庭中哮喘病例数			χ^2 值	P 值
	1	2	≥3		
实际数 (A)	112	43	31	186	24.80 < 0.01
理论数 (T)	101.3	68.7	16		

三、哮喘病分离比的估算: 在 186 例哮喘患儿先证者的核心家庭中, 仅有 1 例哮喘病患者的核心家庭为 166 个 (J), 同胞 (包括先证者) 总数为 414 人 (T), 其中哮喘患者为 201 例 (R)。由此估算哮喘的分离比为 0.14, 标准误为 0.022, 95% 可信限为 0.097~0.18。表明哮喘的分离比与单基因遗传的分离比相比, 相差较大, 不仅小于显性遗传病的分离比, 而且小于隐性遗传病的分离比。由此可见, 哮喘病遗传属于多基因遗传。

四、哮喘病遗传度及分层分析: 由表 3 可知, 哮喘患儿 I、II 级亲属遗传度分别为 $(78.8 \pm 5.86)\%$ 和 $(55.02 \pm 3.18)\%$, 其中女性亲属遗传度 $(83.64 \pm 10.04)\%$ 明显高于男性亲属遗传度 $(73.48 \pm 8.15)\%$, 两者加权平均遗传度为 $(60.29 \pm 3.00)\%$ 。考虑到计算遗传度时患病率有可能受到患儿亲属共同生活环境 (如吸烟、住居条件等) 的混杂, 因此将 I 级亲属按吸烟 (每天吸一支及以上者为吸烟) 和居住环境 (分居住楼房、砖瓦房和木棚、土坯平房) 为条件进行分层, 然后分别计算 q 和 h^2 , 见表 4。结果表明吸烟的亲属中哮喘患病率明显高于不吸烟者, 其遗传度分别为 $(80.90 \pm 11.33)\%$ 和 $(68.33 \pm 10.71)\%$, 而居住条件差的亲属中哮喘患病率明显高于居住条件好的, 其遗传度分别为 $(82.5 \pm 12.78)\%$ 和 $(67.06 \pm 13.88)\%$ 。

讨 论

人们曾用不同的方法对哮喘病的遗传变量的重要性进行了探讨, 多数结果认为遗传

因素是造成哮喘家庭聚集性的主要原因。我们通过对哮喘患儿的家庭模拟分析,证实哮喘病确实存在着家庭聚集性。本次研究发现

有67.5%的哮喘家族出现2例以上的病例,同时哮喘患儿I、II级亲属患病率都明显高于对照组,提示遗传因素参与了哮喘的发生。

表3 支气管哮喘遗传度估算

研究人群	观察人数(N)	患者数(A)	患病率(q%)	X	a	b	h ² ±sh(%)
对照家系							
男性I级亲属	230	4	1.739	2.111	2.472		
先证家系							
男性I级亲属	256	30	11.72	1.190	1.679	0.3674	73.48±8.15
对照家系							
女性I级亲属	229	5	2.183	2.014	2.386		
先证家系							
女性I级亲属	212	34	16.04	0.994	1.521	0.4182	83.64±10.04
I级亲属							
对照家系	459	9	1.96	2.062	2.428		
先证家系	468	64	13.68	1.094	1.601	0.3909	78.18±5.86
II级亲属							
对照家系	2094	28	1.34	2.214	2.564		
先证家系	2162	145	6.71	1.499	1.937	0.0751	55.02±3.18

表4 I级亲属按吸烟和居住环境分层后遗传度估计

研究人群	观察人数	患者数(A)	患病率(%)	X	a	b	h ² ±sh(%)
吸烟组							
对照组	370	7	1.89	2.077	2.240		
先证者组	367	52	14.17	1.071	1.583	0.4045	80.90±11.33
不吸烟组							
对照组	89	2	2.24	2.014	2.386		
先证者组	101	12	11.88	1.180	1.671	0.3417	68.33±10.71
居住环境优							
对照组	188	3	1.60	2.144	2.502		
先证者组	162	16	9.87	1.282	1.760	0.3353	67.06±13.88
居住环境差							
对照组	271	6	2.21	2.014	2.386		
先证者组	306	48	15.68	1.007	1.531	0.4127	82.54±12.78

关于哮喘病的遗传方式报道不一,本次研究计算出哮喘病分离比为0.14,其遗传方式不符合孟德尔单基因遗传规律,而是属于多基因遗传,即多个具有微小效应的基因(微效基因)在某些环境因子(如吸烟、居住环境差等)的作用下,产生一个大的总效应——发生哮喘。一般认为多基因遗传病的特点^[5]是:群体患病率和患者I级亲属患病率的差异与遗传度有关,患者I级亲属患病率>II级亲属患病率>群体患病率;当遗传度为70%~80%时,则患者I级亲属患病率近似等于群体患病率的平方值;亲缘关系的远近与患病率也有关系,即I级亲属的患病率与

群体患病率两者之差的一半等于II级亲属的患病率。本次研究遗传度为78.18%,哮喘先证者I级亲属患病率为13.68%与对照者I级亲属患病率(代表群体患病率)为1.96%,其开方值,即 $\sqrt{1.96\%} = 14\%$ 极为接近;II级亲属患病率为6.71%与I级亲属与群体患病率两者之差一半,即 $(13.68\% - 1.96\%) / 2 = 5.86\%$,也极为接近,表明哮喘病符合多基因遗传病特点。

哮喘病的家庭聚集性可能反映亲属间共同的遗传背景,也可能反映着共同的环境暴露(如居住环境、吸烟等),我们把I级亲属按吸烟和居住环境分层分析表明吸烟者和居住

环境差组亲属患病率和遗传度明显高于不吸烟和居住环境优组。这是由于儿童长期受被动吸烟及室内空气污染的影响,增加儿童支气管高反应性(BHR),而支气管高反应性是发生哮喘的病理生理基础^[6,7],说明遗传与环境因素在哮喘病中具有协调作用,即在环境因素存在的条件下,遗传因素作用更加明显。

估算多基因遗传病的遗传度,即遗传因素在其发病中的作用大小,目前较公认的是根据 Falconer 的阈值理论来计算多基因遗传病的遗传度,尽管它存在不能完全排除环境因素混杂影响的局限性,但本次研究中对对照组的选择是与先证者在同一村庄、同民族、同性别、年龄相近,且三代内无血缘关系,最大限度地制定了非遗传因素对研究的影响,使研究结果比较接近真实情况。本次研究计算出哮喘 I 级亲属遗传度为 78.18%,表明遗传因素在哮喘发病中起着极为重要的作用。因此,在哮喘病的预防过程中,应加强宣传,进行遗传咨询,重视有特异性体质的青年男女的结婚问题,对有哮喘家族史及有特异性体质的双方子女不要联姻,对家族中有哮喘史

及过敏性疾病的儿童应视为重点保护对象,同时要改善居住环境,注意室内通风,提倡戒烟,防止儿童被动吸烟,从而降低哮喘病的患病率和复发率。

参 考 文 献

- 1 唐根富. 哮喘病家族聚集性研究. 实用医学, 1996, 12: 375.
- 2 中华医学会呼吸病学会. 哮喘病诊断分级标准. 中华结核和呼吸杂志, 1993, (增刊): 10.
- 3 Elandt - Johnson RC. Probability models and statistical methods in genetis. New York. Wiley, 1971, 481.
- 4 Falconer DS. The inheritance of tiability to certain disease eatimat ed from the incidence among relatives. Ann Hum Genet, 1965, 29: 2-51.
- 5 李璞. 多基因遗传病. 国外医学遗传学分册, 1982, 2: 92.
- 6 Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, et al. Passive som king in otstructive respiratory disease in an industrialized urban population. Environ Res, 1994, 65: 161.
- 7 Watson A, Lim TK, Joye H, et al. Failure of inhaled corticosterids modigy bronchoconst nictor or bronchodilator respinsiveness in middle aged smokers with mild airflow obstruction. Chest, 1992, 101: 350.

(收稿: 1998- 08- 05 修回: 1998- 08- 31)