

# 一个大型胆囊结石病家系的遗传特征及流行病学分析

秦俭 韩天权 蔡杏兴 姜志宏 杨小妹 张宇 杨士勇 蒋兆彦 张圣道

**【摘要】 目的** 调查某胆囊结石(胆石)病家系的遗传特点及流行病学特征。**方法** 对该家系进行问卷调查、体格检查及实验室检查。**结果** 该家系四代共 113 人(男 55 人,女 58 人),胆石患者 33 例(男 13 例,女 20 例),女性发病率(34.48%)高于男性(23.64%),但差异无统计学意义。和先证者有血缘关系的亲属中 II、III 代发病率 52%,明显高于配偶的发病率(20%), $P=0.003$ 。先证者 I 级亲属遗传度 $86.38\% \pm 46.46\%$ 。患者平均体重指数( $25.06 \pm 2.59$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ,显著高于非胆石病者平均体重指数( $22.69 \pm 3.24$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ , $P=0.012$ 。胆石病患者中有高血压、高脂血症者明显多于非胆石病者,差异有统计学意义, $P$  值分别为 $<0.01$ 和 $0.017$ 。糖尿病病史、饮酒习惯、喜油腻饮食在胆石病者和非胆石病者中无差异。胆石病患者血糖平均值( $5.35 \pm 0.77$ ) $\text{mmol}/\text{L}$ 。血胆固醇和甘油三酯在胆石病者和非胆石病者中无差异。**结论** 该家系胆石病具有明显家族聚集性,符合常染色体显性遗传特点;性别、肥胖、高血压和高脂血症是该家系的危险因素。

**【关键词】** 胆囊结石病;家系;遗传特征;流行病学

**Study on the characteristics of inheritance and epidemiology in one pedigree with gallstone disease** QIN Jian, HAN Tian-quan, CAI Xing-xing, JIANG Zhi-hong, YANG Xiao-mei, ZHANG Yu, YANG Shi-yong, JIANG Zhao-yan, ZHANG Sheng-dao. Department of Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai Institute of Digestive Surgery, Shanghai 200025, China

**【Abstract】 Objective** To study the characteristics of inheritance and epidemiology of gallstone disease in one pedigree. **Methods** A gallbladder disease-specific questionnaire was administered to all family members to ascertain histories of cholecystectomy and other medical conditions as well as anthropometrical data. Laboratory examination and ultrasonography were performed to determine the existence of gallstone. **Results** One hundred and thirteen members of four generations in the index family were enrolled in the study. The prevalence of gallstone in females(34.48%) was higher than in males(23.64%) but with no significant difference. The prevalence in the second and third generations(52%) was higher than in others(20%) ( $P<0.05$ ). The heritability and standard error showed as  $86.38\% \pm 46.46\%$  in I generations. Body mass index, histories of hypertension, hyperlipidemia and blood glucose were positively related to gallstone disease ( $P=0.012, <0.01, 0.017, 0.043$ , respectively) in this family. Gallstone disease was not significantly related to history of diabetes, daily alcohol or diet habit. Plasma cholesterol and triglyceride levels were not correlated with gallstone disease. **Conclusion** Gallstone disease presented aggregation in the family and was in accordance with the characteristics of autosomal dominant inheritance. Being female, obesity, hypertension and history of hyperlipidemia might serve as risk factors to this family.

**【Key words】** Gallstone disease; Pedigree; Characteristic of inheritance; Epidemiology

胆囊结石(胆石)病是世界范围内的常见病。美国胆石病患病率约 12%,有 3000 万患者<sup>[1]</sup>。我国胆石病患病率也较高<sup>[2]</sup>,但由于人口众多,与其他国家相比,我国患者的绝对数是惊人的。年龄、性别、肥胖、糖尿病和怀孕是胆石病的危险因素,且大部分

患者有家族史<sup>[3]</sup>。家系、双生子和一级亲属患病率明显高于普通人群,说明胆石病有遗传性<sup>[4]</sup>。我们收集一个胆石病家系资料,分析其遗传特征及相关危险因素。

## 对象与方法

1. 家系调查:以瑞金医院外科某女性患者为先证者,征得其本人及其亲属同意,并签定知情同意

作者单位:200025 上海第二医科大学附属瑞金医院外科 上海消化外科研究所

书。以电话联系的方式定期通知该患者部分家庭成员到瑞金医院进行体检。判断胆石病的根据:①B超检查存在胆囊结石;②曾因胆囊结石行胆囊切除术,其余视为非胆石病者。同时由专门调查人员以直接询问的方式调查家系成员的一般情况、生活习惯、发病情况、既往病史、手术史、月经及生育情况等。已死亡或无法联系的成员由先证者提供情况。

2. 实验室检查和统计学分析:包括血胆固醇、甘油三酯、血糖的测定。用 SPSS 11.5 软件进行统计学处理,患病率比较用  $\chi^2$  检验,理论频数 < 5 时,计算 Fisher's 精确概率。遗传度用 Falconer 法计算<sup>[5]</sup>。

结 果

1. 家系的一般情况:该家系有四代,共 113 人(男 55 人,女 58 人),除 8 人已死亡外,另有 11 人在外地,相关情况由先证者提供,其余都随访到,10 岁以下者未进行 B 超检查。平均年龄(47.38 ± 20.73)岁。和先证者有血缘关系的亲属 74 人,I 代女性为胆石病患者,其有 10 个子女(II 代,男 7 人,女 3 人);III 代 32 人(男 15 人,女 17 人);IV 代 30 人(男 14 人,女 16 人)。配偶 39 人(图 1)。

2. 家系发病情况及遗传度估计:该家系胆石病患者 33 例(男 13 例,女 20 例),女性发病率(34.48%)高于男性(23.64%),但差异无统计学意义( $P=0.205$ )。和先证者有血缘关系的亲属中,II 代 10 人患病,患病率 100% (10/10),III 代 12 人患病,患病率 37.5% (12/32),IV 代 2 人患病,患病率 6.7% (2/30),其中年龄最小者 14 岁。发病率呈逐代降低,但 IV 代发病年龄普遍偏小,多数在 20 岁以下,由于胆石病发病和年龄有关,因此发病率随着年龄增长而可能增加。配偶中胆石病患者 8 例,II 代有 2 例,III 代 6 例,患病率 20.5% (8/39)。和先证者有血缘关系的亲属中 II、III 代患病率 52.4% (22/42),和其配偶患病率相比差异有统计学意义( $P=0.003$ )。

遗传度用 Falconer 法计算。遗传度  $h^2 = b/R$ ,

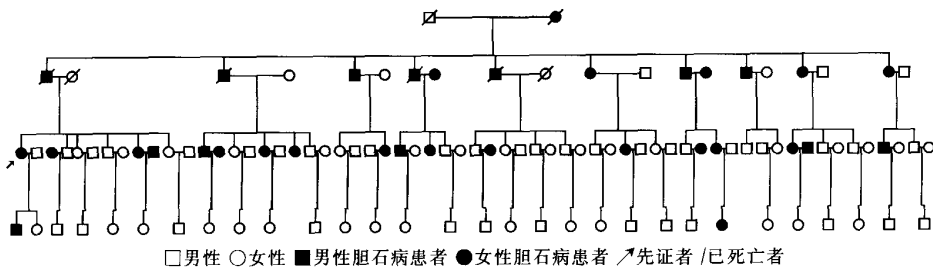
回归系数  $b = (x_g - x_{ra})/a_g$ ,  $b$  的方差  $V = (1/a_g)^2 W_{ra}$ ,  $h^2$  的标准误  $s_x(h^2) = V^{1/2}/R$ 。式中  $x$  为阈值与平均值的正态偏差; $a$  为患者与群体平均值的偏差; $g$  代表群体; $r$  代表患者亲属; $R$  为亲缘系数,一级亲属 = 1/2,二级亲属 = 1/4,三级亲属 = 1/8。先证者 I 级亲属 9 人,3 人患病,患病率 33%,群体患病率按 10% 计算,查 Falconer 简表计算遗传度  $h^2 = 86.38\% \pm 46.46\%$ 。

3. 胆石病危险因素:考虑到胆石病发病受年龄影响,仅在 25 岁以上有血缘关系的成员中进行比较。胆石病患者平均体重指数(25.06 ± 2.59) kg/m<sup>2</sup>,非胆石病者平均体重指数(22.69 ± 3.24) kg/m<sup>2</sup>,两者相比差异有统计学意义( $P=0.012$ )。该家系中,患胆石病同时有高血压病史和高脂血症病史分别高于无胆石病者,两者相比差异有统计学意义。糖尿病病史、饮酒和油腻饮食习惯在胆结石和非胆结石者中无差异(表 1)。

表 1 家系胆石病危险因素比较

危险因素	胆石病患者 (n=25)	非胆石病者 (n=31)	P 值
饮酒习惯	4	9	0.25
油腻饮食习惯	12	13	0.65
高血压病史	17	6	<0.01
高血脂病史	8	2	0.017
糖尿病病史	2	0	0.19

4. 实验室检查:胆石病患者血糖平均值(5.35 ± 0.77) mmol/L,非胆石病者血糖平均值(4.98 ± 0.76) mmol/L,两者差异有统计学意义( $P=0.043$ ),但两者血糖水平都在正常范围内,临床意义不大。胆石病患者甘油三酯平均值(1.42 ± 0.71) mmol/L,非胆石病者甘油三酯平均值(1.30 ± 0.75) mmol/L,两者相比无差异,但患者甘油三酯水平有增高趋势。胆石病患者胆固醇平均值(5.29 ± 1.00) mmol/L,非胆石病者胆固醇平均值(5.06 ± 0.89) mmol/L,两者差异无统计学意义(表 2)。



□ 男性 ○ 女性 ■ 男性胆石病患者 ● 女性胆石病患者 ↗ 先证者 / 已死亡者

图 1 胆石病家系图谱

表2 胆石病患者家系实验室检测指标( $\bar{x} \pm s$ )

检测指标	胆石病患者	正常人	P 值
血糖(mmol/L)	5.35 ± 0.77	4.98 ± 0.76	0.043
甘油三酯(mmol/L)	1.42 ± 0.71	1.30 ± 0.75	0.562
胆固醇(mmol/L)	5.29 ± 1.00	5.06 ± 0.89	0.324

5. 胆囊 B 超检查: 33 例胆囊结石患者中, 有 19 例在家系体检时发现, 其中 12 例是胆固醇结石, 3 例为泥沙样结石, 2 例为充满型结石, 2 例为胆固醇结晶。胆固醇结石和胆固醇结晶占 73.6% (14/19)。

### 讨 论

胆石病受遗传和环境因素共同影响。我们在 2001 年对某女性胆石病患者询问家族史过程中, 发现其家族连续四代都有胆石病患者, 进一步调查发现该家族共四代 113 人, II 代皆为胆石病患者, III 代患病率 37.5%, IV 代也有 2 人患病, 患病年龄最小者仅 14 岁。II、III 代患病率高达 52%, 和费健等<sup>[6]</sup>报道的家系胆石病发病率相近, 是普通人群患病率的 4~5 倍。遗传度估计, 先证者 I 级亲属遗传度 86.38% ± 46.46%, 说明该家系具有明显的遗传倾向, 遗传因素所起的作用远远大于普通家系<sup>[7]</sup>。通过系谱分析, 该家系的遗传特点: ①患病双亲中必有一例胆石病患者; ②连续四代都有胆石病患者; ③男女患病几率均等, 符合常染色体显性遗传特点。

胆石病随着年龄的增长发病率随之增加, 女性发病率明显高于男性。美国的一项调查发现, 20~29 岁年龄组, 男性发病率 1.3%, 而 60~74 岁年龄组发病率增加到 25.3%, 相应的年龄组, 女性的发病率由 6.5% 增加到 33.1%<sup>[3]</sup>。本家系 II 代发病率 100%, III 代发病率 37.5%, IV 代发病率 6.7%, 可以看出发病率随年龄增加而增加。33 例胆石病患者中, 女性 20 例, 男性 13 例, 女性明显多于男性。

肥胖是胆石病的另一危险因素。Heaton 等<sup>[8]</sup>认为腰臀比例和男性胆石病发病相关。Jorgensen<sup>[9]</sup>研究发现体重指数和女性胆石病相关。本组资料仅测量体重指数, 发现患者和非胆石病者体重指数相比差异有统计学意义 ( $P = 0.002$ ), 支持肥胖是胆石病发病的危险因素。胆石病危险因素还包括饮酒、吸烟和饮食习惯等, 但不同的研究结论不一致。有研究认为饮酒对胆石病有保护作用<sup>[10]</sup>, 但有的研究认为饮酒和胆石病不相关<sup>[11]</sup>。在该家系中, 我们发现饮酒、喜油腻饮食和胆石病发病无明显联系。

糖尿病患者胆石病发病率明显高于正常人群。

Chapman 等<sup>[12]</sup>调查发现糖尿病的胆石病发病率为 32.7%, 而对照组发病率为 20.8%。不过也有资料认为糖尿病和胆石病不相关<sup>[13]</sup>。本组资料患者和非胆石病者中有糖尿病病史人数较少, 两组相比差异无统计学意义。虽然实验室检查发现患者和非胆石病者血糖水平差异有统计学意义 ( $P = 0.043$ ), 但两组血糖水平都在正常范围内, 差别无临床意义。本组资料还发现患者中有高血压病史和高血脂病史的比例明显高于正常人 ( $P < 0.01$ )。对普通人群的研究认为血胆固醇水平和胆石病负相关, 血甘油三酯水平和胆石病正相关<sup>[14]</sup>, 但我们实验室检查发现胆固醇、甘油三酯在患者和非胆石病者中无差别 ( $P$  值分别为 0.562 和 0.324), 可能和本家系的特殊性有关, 不同于一般人群。

总之, 胆石病受遗传和环境因素共同影响, 发病机制非常复杂。当前国际胆石病研究焦点就是在致石基因的研究上, 家系是研究人类胆石病致石基因的理想对象, 以家系为研究对象有望确定并克隆出胆石病致石基因, 结合流行病学研究, 相信胆石病的预防可以实现。

### 参 考 文 献

- Graves EJ, Owings MF. 1995 summary: National Hospital Discharge Survey. Adv Data, 1997, 291: 1-10.
- 叶忻, 王宝钢, 项晓宇, 等. 上海江湾地区成年人胆囊结石发病情况调查. 肝胆胰外科杂志, 2003, 15: 28-30.
- Everhart JE, Khare M, Hill M, et al. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. Gastroenterology, 1999, 117: 632-639.
- McConnell RB. The genetics of gastro-intestinal disorders: gallstones. London: Oxford University Press, 1966. 184-193.
- 李立明, 主编. 流行病学. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004. 320-325.
- 费健, 韩天权, 蒋兆彦, 等. 胆囊结石病家系遗传特征的初步研究. 肝胆胰外科杂志, 2002, 14: 4-6.
- 杨松, 谈永飞, 喻荣彬, 等. 胆石病家族聚集性及遗传方式的研究. 中华流行病学杂志, 1999, 20: 293-295.
- Heaton KW, Braddon FE, Mountford RA, et al. Symptomatic and silent gall stones in the community. Gut, 1991, 32: 316-320.
- Jorgensen T. Gall stones in a Danish population. Relation to weight, physical activity, smoking, coffee consumption, and diabetes mellitus. Gut, 1989, 30: 528-534.
- Okamoto M, Yamagata Z, Takeda Y, et al. The relationship between gallbladder disease and smoking and drinking habits in middle-aged Japanese. J Gastroenterol, 2002, 37: 455-462.
- Martinez de PC, Carballo F. Prevalence and associated factors for gallstone disease: results of a population survey in Spain. J Clin Epidemiol, 1997, 50: 1347-1355.
- Chapman BA, Wilson IR, Frampton CM, et al. Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus. Dig Dis Sci, 1996, 41: 2222-2228.
- Persson GE, Thulin AJ. Prevalence of gallstone disease in patients with diabetes mellitus. A case-control study. Eur J Surg, 1991, 157: 579-582.
- Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis. Hepatology, 1997, 26: 809-818.

(收稿日期: 2004-11-04)

(本文编辑: 张林东)