

先天性心脏病的遗传流行病学研究

刘长云¹ 童祥华¹ 杜玉华² 傅兴江¹ 郑国华¹ 马洪美¹

摘要 为探讨先天性心脏病的遗传方式,对375例先天性心脏病进行了遗传流行病学研究,结果显示该病一级亲属患病率为6.9%,遗传度 $66.13\% \pm 1.13\%$;二级亲属患病率为1.7%,遗传度为 $38.25 \pm 8.3\%$,一、二级亲属加权平均遗传度为 $65.65 \pm 1.09\%$,遗传因素较为重要。在各级亲属患病中,患病率依次为一级亲属(6.9%)、二级亲属(1.7%)、一般群体(0.86%)。所以该病基本符合多基因遗传方式,遗传在决定先天性心脏病的易患性上起主要作用。

关键词 遗传度 流行病学 先天性心脏病

A Study on the Genetic Epidemiology of Congenital Heart Disease Liu Chang-yun, Tong Xiang-hua, Du Yu-hua, et al. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital, Weifang Medical College, Shandong 261031

Abstract In order to explore the genetic model of congenital heart disease (CHD), 375 individuals of CHD were investigated. The results showed that the incidence of primary relatives was 6.9%, the heritability was $66.13 \pm 1.13\%$, the incidence of secondary relatives was 1.7% and the heritability was $38.25 \pm 8.3\%$ respectively. The average heritability among primary, secondary relatives was $65.65 \pm 1.09\%$ which suggested that the genetic factor played an important role in pathogenesis. The sequence of the incidence in the relatives showed: primary relatives (6.9%) > secondary relatives (1.7%) > distant relatives (0.86%) and was in accordance with polygenic incidence, suggesting that gene play an important role in the liability variation of CHD.

Key words Heritability Epidemiology Congenital heart disease

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是小儿较常见的先天性疾病之一,其发病机制及遗传方式至今尚未完全阐明。为探讨该病遗传方式及遗传因素在该病发病中的作用,我们对375例CHD进行了遗传流行病学调查研究,结果遗传在决定该病易患性上占有较重要的作用,其遗传方式基本符合多基因遗传。

资料与方法

一、对象选择:选自我市1979年6月至1995年6月经医院确诊的CHD 375例(不包括染色体畸变和遗传综合征伴有的CHD)。共调查了301个家系及其中一、二级亲属4 952名,在他们中CHD 191人,其中33例死亡(在医院尸解或B超证实)。全部被调查人员作为本次研究对象。

二、性别及年龄分布:375例中男192例,女183例,年龄30天~14岁,其中30天~1岁78例(20.8%);~3岁79例(21%);~7岁112例(29.8%);~10岁75例(20%);~14岁31例(8.3%)。

三、诊断标准:全部患儿心脏听诊在心前区可闻及SMⅡ~Ⅳ,提示CHD的杂音,均结合心电图、胸部X线检查及彩色B超等确诊为CHD。部分去外地医院做了心导管术和心血管造影术,并做了CHD的手术。

四、群体患病率:对潍坊市的3个街道办事处的4个居委会和潍城区的一个自然村(农村)的1979年6月出生的小儿(该调查资料与本文研究资料的患儿年龄比例及病人来源的城乡比例基本相同)1 256例共发现CHD 12例(居委会通过地段保健科的病历档案获得,农村通过大队乡村医生,最后由我们统一诊断)。算得本地区群体患病率为0.86%。

1 山东省潍坊医学院附属医院儿科 261031

2 潍坊市计划生育研究所

本课题为山东省计生委资助

五、咨询资料:对先证者家庭中可疑 CHD 的亲属做了心脏检查,对有家族史者都绘制家系谱并输入计算机。在 375 例中有家族史者 61 个,无家族史者 250 个,对他们一、二级亲属做了遗传咨询。

结 果

一、病型:在 375 例 CHD 中室间隔缺损(VSD)155 例(41.3%);房间隔缺损(ASD)88 例(23.5%);动脉导管未闭(PDA)67 例(17.8%);法鲁四联症(F₄)26 例(6.9%);肺动脉狭窄(PS)14 例(3.7%);三腔心 8 例(2.1%);法鲁三联症(F₃)5 例(1.33%);大血管错位 6 例(1.6%);右位心 3 例(0.8%);ASD 合并 PS 2 例(0.53%),单心房 1 例(0.26%)。

二、遗传度分析:调查全部患儿的一级亲属

表 1 先天性心脏病遗传度分析

亲缘关系	总数	患者数	q	p	x	a	h^2	s_x	$h^2 \pm s_x \%$
正常对照	1392	12	0.00862	0.9914	2.382	2.716			
先天性心脏病(总)									
一级亲属	2016	141	0.0699	0.9301	1.476	1.918	0.6614	0.0113	65.65 ± 1.09
二级亲属	2936	50	0.017	0.983	2.12	2.48	0.3825	0.0825	
VSD 一级亲属	948	77	0.0812	0.9188	1.398	1.853	0.7183	0.043	68.65 ± 4
VSD 二级亲属	1218	22	0.018	0.928	2.097	2.459	0.4161	0.125	
ASD 一级亲属	456	34	0.0745	0.9255	1.447	1.893	0.6825	0.054	65.17 ± 5.9
ASD 一级亲属	612	11	0.0179	0.9821	2.099	2.461	0.4132	0.177	
PDA 一级亲属	320	21	0.0562	0.9438	1.589	2.015	0.5789	0.0768	55.1 ± 6.9
PDA 二级亲属	682	12	0.0175	0.9825	2.097	2.459	0.4161	0.169	
其它 一级亲属	256	9	0.0351	0.9649	1.812	2.208	0.4161	0.108	37.71 ± 9.9
其它 二级亲属	424	5	0.0117	0.9883	2.264	2.609	0.1723	0.248	

x:易患病平均值阈值的差, a:对照组的易患平均值与患者易患病平均值差, h^2 :遗传度, q=A/N, p=1-q

三、遗传方式验证:

1. 显性遗传分离分析:设 CHD 致病基因为显性,则子代发病率为 1/2。我们随机调查了有家族史的 29 个核心家系,父母一方患病而配偶健康,子女 116 人中有 18 人患病(观察值),从理论上讲每胎患病 0.5,因此预期应有 58 人患病(理论值),本组实际观察值与预期值比较(表 2), $\chi^2 = 55.17$, $P < 0.001$, 差异有极显著性。提示本病遗传方式不符合常染色体显性遗传。

2. 常染色体隐性遗传:本组家系中有一方是患者,若配偶基因型正常时其子代应为携带者,本组调查 116 人中有 18 人患病,该病遗传方式

(双亲、同胞)及二级亲属(祖父母、外祖父母、叔、伯、姑、姨、舅)患病人数,根据群体患病率(0.86%)和一、二级亲属患病率,按 Falconer 阈值模式^[1] $b = (x_g - x_r)a \cdot g$ 和 $h^2 = b/r$ 计算遗传度(h^2)并以 $Vb = (1/a)^2 g Wr$ 和 $\sqrt{Vb/r}$ 计算遗传度及标准误。

h^2 的加权平均值 =

$$\frac{\frac{h_1^2}{(s_1)^2} + \frac{h_2^2}{(s_2)^2}}{\frac{1}{(s_1)^2} + \frac{1}{(s_2)^2}} = \frac{\frac{0.6614^2}{0.011^2} + \frac{0.3825^2}{0.0825^2}}{\frac{1}{0.011^2} + \frac{1}{0.0825^2}} = 0.6565$$

h^2 的 $s_{\bar{x}}$ 加权平均值 =

$$\frac{1}{\sqrt{1/(s_1)^2 + 1/(s_2)^2}} = \frac{1}{\sqrt{1/0.011^2 + 1/0.0825^2}} = 0.0109$$

所以 CHD 的加权平均遗传度为 $65.65 \pm 1.09\%$, 其各型 CHD 的遗传度及标准误见表 1。

可能性不大;若配偶一方为携带者,其子代患病率应为 1/2,本组调查患病率为 18%,低于 1/2 的患病率故也不支持常染色体隐性遗传。

表 2 显性分离分析

项 目	正常人数	发病人数	合 计
E	58	58	116
O	98	18	116
$(O - E)^2$	1600	1600	-
$(O - E)^2/E$	27.58	27.58	55.17

E:理论值, O:观察值; $\chi^2 = 55.17$, $P < 0.001$

3. 性连锁遗传:本组中虽见到家系中母亲正常,儿子患病,但未见到外祖父或舅舅患病现象,所以 X 连锁隐性遗传可能性不大。由家系调查

本病也不符合 Y 连锁遗传。

四、遗传预期值的吻合测验：按江三多^[2]提出估计阈值性状中的各级亲属的预期发病公式： $[X_r] = X_g - rh^2 ag$ 作多基因遗传方式验证，计算结果一级亲属预期患病率为 6.9% ($X_r = 1.4836$) 与实际值 6.99% 相似；二级亲属预期患病率为 1.69% ($X_r = 2.122$) 与实际值 1.7% 近似。由此可见预期患病率与实际患病率相吻合，提示本组资料符合多基因遗传。

五、染色体检查：18 例 CHD 做了染色体 G 显带和部分脆性染色体检查，其数目及结构均未见异常。

讨 论

先天性心脏病的发病机理及遗传方式至今尚未完全阐明，我们经遗传流行病学调查研究对 375 例 CHD 一级亲属 2 016 人和二级亲属 2 936 人咨询分析，前者患病 141 人，患病率为 6.99%，后者患病 50 人，患病率 1.7%，根据群体患病率 0.86%，求得本组加权遗传度及标准误 65.65 ± 1.09%，表明遗传因素在决定易患性变异上起着主要作用。根据 CHD 的发病规律，本病遗传方式即不符合常染色体显性遗传和隐性遗传的规律，也不符合性连锁遗传。本病一、二级亲属阈值性状吻合测验，预期患病率与实际值十分相似，所以支持本病为多基因遗传发病规律。在我

们研究资料中，各级亲属患病率高低依次为一级亲属（6.99%）、二级亲属（1.7%）、一般人群（0.86%），所以 CHD 基本符合多基因遗传。由于 CHD 病型不同，我们调查该病各型遗传度也不同。VSD 是小儿时期最常见的 CHD 一种^[3]，这与我们调查资料一致。该病遗传因素在发病中也最重要（遗传度为 68.65%），ASD 次之（遗传度为 65.2%），PDA 最弱（遗传度为 55.1%）。其它类型 CHD 如 F₄、三腔心、PS 等在发病中环境因素在决定易患性变异上起着较为重要的作用。近年来有人采用分子生物学特异性基因对先天性心血管疾病做特异性诊断^[3]。在高危家庭中（>2 例/家）胎龄 >18 周应做胎儿超声心动图检查，及时采取相应措施，此外可参考 Smith 表格，估计 CHD 的再发风险，以减少 CHD 患儿的出生，达到优生之目的。

参 考 文 献

- 1 Falconer DS. The inheritance of liability to certain disease estimated from the incidence among relatives. Ann Hum Genet, 1965, 29: 51.
- 2 江三多. 一个估计阈值模式中各级亲属预期发病率的公式. 遗传学报, 1986, 13: 454.
- 3 Wooley CF, Sparks EH. Congenital heart disease, heritable cardiovascular disease and pregnancy. Progress in cardiovascular diseases, 1992, XXXV : 41 - 60.

（收稿：1996-09-12 修回：1997-01-03）

一起小学麻疹暴发的调查

薛桂军¹ 耿清秀¹ 姜尊华¹ 刘瑞杰¹ 薛爱君²

1995 年 11 月 10 日至 12 月 5 日宁津县城南环小学发生了一起麻疹暴发。602 名儿童中发病 20 例，总罹患率为 3.32%（首例经血清学确诊，其余病例均为密切接触者且有麻疹典型症状）。发病日期为 11 月 10 日至 12 月 5 日，其中 11 月 16~20 日发病 72 人，占 60%，26 日后发病 2 人；发病年龄集中在 10~13 岁，男生 14 人，女生 6 人。20 例患者均有明显的发热（38~40℃）、卡他症状、急性结膜炎症状及全身或局部充血性斑丘疹，费科

氏斑阳性，出疹顺序为头面 → 躯干 → 四肢，病程最短 10 天，最长为 20 天。20 例患者中，12 人有麻疹疫苗接种史，5 人接种史不详，3 人未种，均未进行加强免疫。

县防疫站于 22 日接到疫情报告后对该校所有易感师生进行麻疹疫苗应急接种，对病人隔离治疗及教室环境消毒，有效地控制了麻疹的流行。病因分析表明，该校儿童 7 岁、12 岁时未进行麻疹疫苗强化免疫，首例发病后未及时确诊并采取有效措施，由于接触密切及室内通气不良，引起暴发。

（收稿：1997-04-09）

¹ 山东省宁津县卫生防疫站 253400

² 宁津县妇幼保健院