论著

文章编号:1000-5404(2005)13-1394-03

中国重庆汉族哮喘遗传病例对照研究

桂 芹[1],钱桂生[1],熊鸿燕[2],吴 波[2] (第三军医大学:[1]新桥医院呼吸内科研究所,重庆 400037,[2]军事预防医学院军队流行病学教研室,重庆 400038)

提 要:目的 探讨重庆地区汉族遗传因素对哮喘发病的影响。**方法** 采用病例-对照研究方法进行哮喘遗传流行病学调查。**结果** 重庆哮喘先证者一级亲属遗传度为(80.56±5.68)%;哮喘患者分离比为 0.18;一级亲属的相对危险度为 7.38,同胞对的相对危险度 4.47。**结论** 重庆地区哮喘遗传方式符合多基因遗传方式,遗传因素是哮喘发病的主要危险因素;可用定位克隆的方法对哮喘易感基因进行定位研究。

关键词: 哮喘;遗传流行病学;遗传度;相对危险
中图法分类号: R181.33; R562.25 **文献标识码:** A

Asthmatic epidemiological study of Han nationality in Chongqing

GUI Qin[1], QIAN Gui-sheng[1], XIONG Hong-yan[2], WU Bo[2] ([1]Institute of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, [2]Department of Epidemiology, College of Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the genetic faction influence on asthmatic patients in Chongqing, China. **Methods** Case-control study was employed for genetic epidemiological survey. **Results** The heritability of asthma in Chongqing was (80.56±5.68)% in first-degree relatives of asthma probands. The segregation ratio was 0.18. The relative risk of first-degree relatives and siblings of asthma probands were 7.38 and 4.47, respectively. **Conclusion** The inheritance pattern of asthma in Chongqing coincided with polygenic inheritance pattern. Genetic factor is a major risk factor of asthma. The relative risk in siblings is high. We can localize the susceptible gene of asthma with positional cloning.

Key words: asthma; genetic epidemiology; heritability; relative risk

哮喘是常见的呼吸道慢性炎症性疾病。尽管近年来对哮喘的发病机制和治疗有了长足的进步,但哮喘的发病率和死亡率仍较高,危害较大。哮喘是由遗传因素和环境因素共同作用造成的,遗传在哮喘发病中的作用也日益受到重视。我们运用遗传流行病学研究方法对重庆哮喘家族作配对调查,探讨遗传因素对中国重庆哮喘患者的影响,并为哮喘遗传易感基因定位研究打下基础。

1 材料和方法

1.1 研究方法

1.1.1 研究对象 选择 2002 年 1-12 月在新桥医院呼吸内科哮喘专科门诊确诊为哮喘的患者作为先证者为病例组,患者以世居重庆地区、汉族为限。同时在同一医院的门诊随机选择世居重庆市、年龄相差 2 岁、3 代内无血缘关系的非哮喘患者作为先证者的对照组。共调查哮喘患者 318 例(男性 122 例,女性 196 例),选择对照 328 例(男性 120 例,女性 208 例),年龄 15~70 岁。

1.1.2 哮喘诊断标准 根据 1997 年中华医学会呼吸病学分会哮喘组制定的《支气管哮喘防治指南》的诊断标准进行诊断[1]。即:症状上有反复发作喘息、呼吸困难、胸闷或咳嗽;体征上有发作时在双肺可闻及散在或弥漫性,以呼气相为主的哮鸣音;肺功能检查支气管舒张试验吸入喘乐宁后 FEV1 增加 15%以上,和/或 FEV1 绝对值增加 > 200 ml;支气管反应性测定以 MCH 的 PD20 FEV1 < 2.56 mg 为阳性。

1.1.3 家系调查方法 根据调查目的,设计哮喘遗传相关因素的详细调查表;按照统一设计的调查表,以先证者和对照为核心,结合体检和肺功能检查,对哮喘患者明确诊断,以回顾性询问方式填写调查表。主要调查因素包括年龄、性别、民族、职业、患哮喘病史和过敏史、生活习惯包括吸烟和养宠物以及家族史。详细调查其一、二级亲属人数,哮喘患病史,过敏史和过敏性疾病(过敏性鼻炎、湿疹)。

1.2 统计学处理

采用 EPI 5.01(美国疾病监测中心)和 SPSS10.0(美国 SPSS 公司)软件包进行 χ^2 检验,计算病例组和对照组一、二级亲属

作者简介:桂 芹(1964-),女,重庆市人,博士,副主任医师,副教授,主要从事哮喘遗传方面的研究。电话:(023)68754414

收稿日期:2004-05-19;修回日期:2004-11-08

的哮喘患病率及亲属的相对危险度(RR),并用 Falconer 的多基因易患性-阈值模型计算哮喘的遗传度,用 Li - Mantel 法进行哮喘分离比的计算。

2　结果

2.1　病例组和对照组年龄的均衡性检验

病例组和对照组年龄无显著差异($F = 0.853$, $P > 0.05$),结果符合配对要求。

2.2　病例组与对照组一、二级亲属人数及性别比较

病例组与对照组一、二级亲属人数及性别比较两组间无显著差异($P > 0.05$),表明其可比性较好。

2.3　先证者和对照亲属哮喘患病率和相对危险的比较

先证者一、二级亲属患病率分别为 15.97% 和 4.28%,明显高于对照组一级亲属患病率 2.51%,一级亲属的相对危险度为 7.38,二级亲属的相对危险度为 4.52(表 1)。同胞对的相对危险度(λs = 同胞患病率/群体患病率)为 4.47。

表 1　先证者与对照亲属哮喘患病率及相对危险度

Tab 1　Morbidity and relative risk in probands and control relatives

Group		Total	Number of patients	Morbidity (%)	Relative risk(RR)	χ^2	P
Proband	First degree	1 879	300	15.97	7.38	198	0.000 1
Control	First degree	1 834	46	2.51			
Proband	Second degree	7 967	341	4.28	4.52	171	0.000 1
Control	Second degree	8 063	79	0.98			

2.4　分离比计算

根据同胞组的分组资料进行计算,哮喘患者分离比为 0.18,即同胞中哮喘的患病率远低于 25%,与单基因遗传病分离比相差较大,不仅小于显性遗传,并且小于隐性遗传病的分离比,提示哮喘符合多基因遗传病的特点(表 2)。

表 2　哮喘患者同胞组(包括先证者)分布

Tab 2　Distribution in asthmatic siblings (including probands)

Sibling in families	Families	Sibling(T)	Patients in sibling (R)	Families of only sibling patient(J)
1	38	38	38	38
2	49	98	58	40
3	55	165	64	46
4	64	256	92	44
5	54	270	79	33
6	36	216	60	23
7	14	98	15	13
8	6	48	10	4
10	1	10	1	1
11	1	11	1	1
Total	318	1 210	418	244

2.5　哮喘遗传度估算

哮喘先证者一、二级亲属遗传度分别为(80.56 ± 5.68)% 和(91.46 ± 7.25)%,一、二级亲属加权平均遗传度为(84.65 ± 4.47)%,提示遗传是哮喘发病中重要的病因(表 3)。

表 3　哮喘遗传度估算表

Tab 3　Calculation of asthmatic heritability

Group	Total (n)	Number of patient(A)	Morbility (q%)	χ^2	a	b	($h^2 \pm She$)(%)
Proband							
First degree	1 879	300	15.97	0.994	1.521	0.402 8	80.56 ± 5.68
Control							
First degree	1 834	46	2.51	1.960	2.338		
Proband							
Second degree	7 967	341	4.28	1.717	2.125	0.228 6	91.46 ± 7.25
Control							
Second degree	8 063	79	0.98	2.334	2.672		

3　讨论

3.1　哮喘的遗传方式的分析

哮喘是一个常见疾病,在中国群体发病率为 1% ~ 4%。在重庆地区哮喘发病率、遗传对哮喘的影响目前还不十分清楚。为了探讨遗传因素在哮喘发病中的作用,我们计算了哮喘的遗传度。凡遗传度大于 60% 者表明遗传因素起重要作用;相反,表明环境起重要作用。在本次研究中哮喘的一级亲属的遗传度为(80.56 ± 5.68)%,稍高于我国安徽遗传度 77.66% 和山东儿童遗传度 75.87%[2,3],表明遗传在哮喘发病中起重要的作用。

哮喘的遗传方式报道不一,有显性、隐性遗传以及多基因遗传,早期报道为单基因遗传方式,但目前多数认为哮喘的遗传方式为多基因遗传[4~7]。一般认为多基因遗传病特点是:群体患病率和患者以及亲属患病率的差异与遗传有关,患者一级亲属患病率 > 二级亲属患病率 > 群体患病率,提示重庆地区哮喘的遗传方式符合多基因遗传病的特点。

分离分析也是决定疾病遗传方式的一种方法,观察疾病在家系内如何分布。分离分析可提供对性状遗传方式的了解(如涉及基因的数量并且是遗传图谱类型的重要的原始步骤)。本次研究根据同胞组的分组资料进行计算,哮喘患者分离比为 0.18,与单基因遗传病分离比相差较大,不仅小于显性遗传,并且小于隐性遗传病的分离比。分离分析的结果也提示哮喘符合多基因遗传病的特点。

3.2　哮喘相对危险度分析

采用分子遗传学研究方法对致病基因进行遗传定位前,尽可能获得疾病遗传流行病学信息非常重要,其中最重要的流行病学参数是亲属的相对危险度(RR)。得出有家族史的病例与群体发病风险的比值。RR 的大小代表了亲属与患者具有共同遗传决定因素的程度,在致病基因定位中,RR 越高,进行定位克隆寻找致病基因成功的可能性越大。若 RR < 2,则很难用定位

克隆的策略获得基因。另外同胞对的相对危险(λs)是用受累同胞对分析法(APS)检出易感基因和遗传标记间连锁的重要参数,也是所有易感位点的总效应的综合度量。λs 值越小,说明相关基因情况越复杂,λs 值越高,可能较易克隆相关基因。本次调查哮喘一级亲属的相对发病风险为7.38,二级亲属的相对发病风险为4.52,λs 为4.47,说明该群体可以通过定位克隆的策略寻找基因。

参考文献:

[1] 中华医学会呼吸病学分会. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗、疗效判断标准及教育和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20(5): 261-267.

[2] 唐根富. 支气管哮喘的分离比及遗传度估算[J]. 安徽医科大学学报,1997, 32(4): 304-306.

[3] 张 玲, 官茹明, 魏治文, 等. 儿童支气管哮喘遗传流行病学研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 1996, 13(3): 190-192.

[4] Marsh D G, Meyers D A, Bias W B. The epidemiology and genetics of atopic allergy[J]. N Engl J Med, 1981, 305(26): 1551-1559.

[5] Fergusson D M, Horwood L J, Shannon F T. Parental asthma, parental eczema and asthma and eczemain early childhood[J]. J Chronic Dis, 1983, 36(7): 517-524.

[6] Wjst M, Fischer G, Immervoll T, *et al*. A genome-wide search for linkage to asthma. German Asthma Genetics Group[J]. Genomics, 1999, 58(1): 1-8.

[7] Barnes K C, Freidhoff L R, Nickel R, *et al*. Dense mapping of chromosome 12q13. 12-q23. 3 and linkage to asthma and atopy[J]. J Allergy Clin Immunol, 1999, 104(2 Pt 1): 485-491.

(编辑 刘洪娥)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2005)13-1396-01

四肢血管医源性假性动脉瘤的病因探讨

The causes of the iatrogenic false aneurysm in the blood vessels of limbs

李自力,赵桂香,程代敏,朱 文,王 毅,郭晓波,彭德飞 (贵州省人民医院整形血管外科,贵阳 550002)

随着现代医学微创检查及治疗技术的发展,各种经动脉穿刺、插管检查和各种心血管病心脏介入治疗技术、尿毒症血液透析技术的临床广泛应用,医源性四肢血管假性动脉瘤的发生率逐年增高。统计我院1988年1月至2004年1月收治的医源性假性动脉瘤患者所占比率占同期收治创伤性四肢假性动脉瘤总病例数50%以上,且近年来呈加速上升之势,现分析报告如下。

1 临床资料

1.1 病例

本组21例,男18例,女3例。年龄25~78岁,平均65岁。动脉损伤原因和部位见表1。临床表现主要为局部痛疼,神经压迫症状,肢体远端缺血,假性动脉瘤破裂大出血致低血容量性休克。其中瘤体最大为18 cm×15 cm×9 cm,最小为1.5 cm×1 cm×1 cm。

表1 医源性动脉损伤原因和部位

原因	例数	部位
动脉造影	1	股动脉
尿毒症动脉穿刺	12	肱动脉、桡动脉
心血管病动脉穿刺	4	股动脉
血管损伤重建术	3	肱动脉、尺动脉
局部注射硬化剂	1	桡动脉

1.2 并发症

6例次假性动脉瘤破裂出血,2例次动脉瘤并发感染,7例次伴有邻近神经压迫症状,1例次肢体假性动脉瘤合并动静脉瘘,1例次肢体远端缺血。

1.3 辅助检查

本组4例次术前行动脉造影(DSA),12例次行血管彩超检查(CDU)。

1.4 治疗方法

手术16例(其中因假性动脉瘤破裂大出血急诊手术6例),手术均行动脉瘤和病变段动脉切除,血管断端Gore-Tex缝线直接缝合3例;行头静脉移植修复2例;行大隐静脉移植修复11例。合并动静脉瘘,瘘口静脉管壁直接修补,对肢体非主干动脉假性动脉瘤,动脉瘤无明显增大,保守治疗,门诊随诊4例。

2 结果

21例患者中,手术16例,治愈13例,门诊随诊4例,死亡4例。死亡4例中,1例因冠心病介入治疗后形成假性股动脉瘤,后假性股动脉瘤破裂大出血,全身低血容量性休克并发全身多器官功能衰竭死亡。第2例系尿毒症血透患者,行假性肱动脉瘤切除,血管修复术后死于肺部感染和心衰。第3例和第4例均系尿毒症血透患者,假性肱动脉瘤破裂大出血急诊行动脉瘤切除,血管修复术后死于全身多器官功能衰竭。

(下转1406页)

作者简介:李自力(1965-),男,湖北省孝感市人,副主任医师,主要从事周围血管、神经损伤与修复及皮瓣移植方面的研究,发表论文30余篇。
电话:(0851)5937312

收稿日期:2004-11-29;修回日期:2005-04-29