论著

文章编号:1000-5404(2006)22-2284-03

哮喘家系气道高反应性和血清总 IgE 遗传学分析

桂 芹[1],钱桂生[1],赵增纬[2],张 蔚[2] (第三军医大学:[1]新桥医院全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室,[2]军事预防医学院卫生统计学教研室,重庆 400038)

提 要:目的 探讨哮喘家系成员气道高反应性和血清总 IgE 的遗传方式。**方法** 收集哮喘遗传家系,用酶联免疫吸附测定方法检测哮喘家系成员患者和正常人的血清总 IgE,并取无哮喘家族史和无过敏家族史的正常人作为对照组;并对哮喘家系成员进行气道高反应性(BHR)的测定,进行 BHR 和总 IgE 的遗传分析。**结果** 哮喘家系成员的 BHR 分布为双形态分布,在哮喘家系成员中 BHR 同时伴有总 IgE 超常的占 BHR 成员中总 IgE 的 40%。**结论** BHR 可能是以单基因遗传控制为主;BHR 与总 IgE 增高可能是独立遗传。

关键词:哮喘 ;总 IgE;气道高反应性;遗传方式

中图法分类号:R195.4;R394;R562.25 **文献标识码**:A

Genetic analysis of bronchial hyperresponsiveness and serum total IgE of asthma pedigree

GUI Qin[1], QIAN Gui-sheng[1], ZHAO Zeng-wei[2], ZHANG Wei[2] ([1] Institute of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, [2]Department of Statistics, College of Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the genetics pattern of bronchial hyperresponsiveness and serum total IgE in asthma pedigree. Methods Twenty-eight asthma families were collected, including 124 individuals, 72 with asthma and 52 without. Forty-five normal subjects of three generations without consanguinity among one another, 22 male and 23 female, were chosen as controls, excluding those with family history of asthma and hypersensitivity. Serum total IgE by ELISA and bronchial hyperresponsiveness (BHR) were detected in asthma pedigree members. Genetics pattern of BHR and serum total IgE was analysed. Results The frequency distribution of BHR was bimodal. Individuals with higher level of total IgE occupied 40% of BHR-affected. Conclusion BHR may be controlled by a single major gene. BHR and total IgE may be under separate genetic control.

Key words: asthma; total IgE; bronchial hyperresponsiveness; genetics pattern

哮喘的发病机制极其复杂,与遗传学背景密切相关。目前对哮喘遗传学的研究是将哮喘表型分成几个亚型进行相关的遗传研究。气道高反应性是过敏性哮喘和非过敏性哮喘的共同特征[1-2],而特应症增加哮喘发病风险[3]。为此,我们以总 IgE 滴度和气道高反应性(BHR)为表型,对 28 个哮喘家系 124 例个体分别进行 BHR 和总 IgE 的遗传分析。

1 材料与方法

1.1 哮喘家系的采集

从流行病学调查中寻找有哮喘家系的先证者,共采集重庆市 28 个哮喘家系 124 例个体,共有同胞对家系 12 个,3 代家系 10 个,只有 1 个子女的核心家系为 9 个。通过对家系成员临床体检和肺功能检查诊断哮喘患者 72 例,女性患者为 42 例,男性患者为 30 例,年龄 7~75 岁,平均 38 岁;正常人 52 例,其中男性 28 例,女性 24 例,年龄 10~72 岁,平均为 41 岁。

1.1.1 病史调查 调查每一个家系成员哮喘的发病情况,有无哮喘的发病史、喘息史、过敏史、吸烟史以及家族遗传史,登记家系资料,对每个人进行编号。哮喘诊断标准:参见中华医学会呼吸学分会的支气管哮喘防治指南[4]。患者的总体要求:选择非急性发作期患者;1 周未口服糖皮质激素、抗组胺药物和感冒药;未进行特异性免疫治疗;停用 β 受体激动剂 12 h,停用口服氨茶碱和吸入性糖皮质激素 48 h。

1.1.2 家系成员血液的采集和保管 对每个家系成员抽外周血 2 ml,分别放入不抗凝试管,用于总 IgE 的测定。2 ml 不抗凝的血可放置 2 h 后 2 500 r/min 离心 15 min,取血清于 0.5 ml EP 管,放置 -70 ℃备用。此外抽取 45 个无哮喘家族史

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

收稿日期:2005-12-07;修回日期:2006-06-18

和无过敏家族史的 3 代无血缘关系的正常男性(22 例)和正常女性(23 例)的外周血作为对照组用于总 IgE 的测定。

1.2　实验方法

1.2.1　总 IgE 的测定(ELISA 法测定)　　方法见文献[5]。

1.2.2　气道反应性的测定　　在哮喘家系成员中,目前肺功能检查第 1 秒呼出最大气流量(FEV_1)正常,支气管舒张试验阴性的个体作气道反应性的测定,用支气管激发试验作为气道高反应性的评价指标。常规进行肺功能检查,主要项目有 FEV_1,用力肺活量(FVC),呼吸峰流速(PEFR)。支气管激发试验所用的乙酰甲胆碱剂量依次为:0.03、0.06、0.12、0.24、0.48、0.64、0.72 mg。以导致 FEV_1 降低 20% 的乙酰甲胆碱激发浓度来判断气道高反应性。

1.2.3　支气管舒张试验　　用常规方法。

1.3　统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计学处理用 SPSS 9.0 软件包进行均数和频率作图和 χ^2 检验。

2　结果

2.1　家系成员 BHR 与总 IgE 的关系分析

在哮喘家系成员中 BHR 同时伴有总 IgE 超常的仅有 32 例,占 BHR 成员中总 IgE 检查的 40%,总 IgE 超常与 BHR 阳性率无显著差异($P>0.05$),提示 BHR 与总 IgE 增高可能是独立遗传,见表 1。

表 1　BHR 和总 IgE 的关系分析

	BHR +	BHR −
总 IgE < 150 IU/ml	49(60.5%)	30(69.8%)
总 IgE ≥ 150 IU/ml	32(39.5%)	13(30.2%)
总和	81(100%)	43(100%)

2.2　BHR 的分布图

图 1 所示,哮喘患者 BHR 分布频率不是呈正态分布,而是呈双形态,提示 BHR 遗传因素中可能是以单基因遗传为主控制 BHR 的形成。

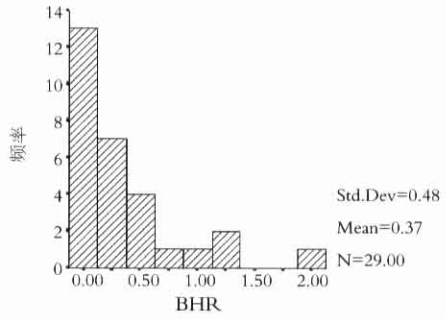


图 1　BHR 频率分布图

2.3　父母 BHR 对子女 BHR 的影响

父母 BHR 对子女 BHR 的影响以父母均为 BHR 影响最大,当父母均为 BHR 时,其子女为 BHR 的占 93.75%;当父亲为 BHR 而母亲正常时子女为 BHR 占 73.00%;当母亲为 BHR 而父亲正常时其子女为 BHR 占 62.50%。说明父母均为 BHR 增加子女 BHR 的风险,见表 2。

表 2　父母 BHR 对子女 BHR 的影响

组别	BHR +	BHR −	BHR 的百分率(%)
F^+M^-	8	3	73.00
F^-M^+	10	6	62.50
F^+M^+	15	1	93.75

3　讨论

在哮喘发病机制研究中,特应症是发生哮喘的最确定危险因素。由于哮喘与特应症有较强的相关性,以及 BHR 和血清总 IgE 与哮喘的密切关系,因而选择总 IgE 和 BHR 作为哮喘的相关表型进行家系遗传分析的客观指标。

3.1　BHR 的遗传分析

BHR 是过敏性哮喘和非过敏性哮喘共有的,BHR 究竟是哮喘的发病原因,还是获得性特征,可能随年龄减轻或消失,目前还不清楚。遗传流行病学研究双胎 BHR 有较高的一致性,提示 BHR 受遗传因素控制。Townley 等[6]研究 467 个非特应症家族成员中 51 个哮喘先证者乙酰甲胆碱-$\triangle FEV_1$ 剂量反应曲线测定是呈双形态分布的。但是从正常家族中特应症个体呈单形态分布,分离分析显示没有明显的纯环境模式或孟德尔模式与这些数据符合。Longo 等[7]用 FEF 25% ~ 75% 对 50 例哮喘患者、40 例哮喘儿童的健康父母和 70 例健康个体测定剂量反应曲线,他们发现哮喘儿童的父母的 BHR 呈双形态分布,大约 50% 健康父母和 70 例健康个体 10% 有 BHR。他们认为 BHR 是常染色体显性遗传伴有不完全外显;并且有 2 个成分决定 BHR 发展:常染色体显性遗传引起 BHR 和一个获得性成分引起气道过敏性炎症,进一步增加 BHR。

本研究哮喘患者 BHR 的分布情况是一个双形态分布,提示 BHR 可能是以单基因遗传控制为主,但不能明确分析出遗传方式。另一方面,分析哮喘家系父母 BHR 对子女 BHR 影响提示 BHR 不是性连锁遗传,因为父亲或母亲 BHR 对其子女 BHR 的影响无显著差异,在两性的发病中没有某一性别占优势。

3.2　BHR 和总 IgE 的遗传关系分析

尽管特应症和 BHR 是相关的,并且特应症促进 BHR 的发展,但有特应症的人也可能没有 BHR 和有 BHR 而不是特应症或没有哮喘症状;表明 BHR 是一个独立遗传表型性状。本研究提示 BHR 与总 IgE 增高没有相关性,BHR 个体仅 40% 存在总 IgE 增高,结果提示 BHR 与总 IgE 增高可能是独立的遗传控制,与 Longo 的结果相似。从而可知有很强的独立于控制特

应症的遗传因素影响哮喘的发病机制。也可以解释遗传促进特应症器官特异性表现，即父母有哮喘，其子女更多可能有哮喘而不是过敏性鼻炎或湿疹，反过来也一样[8]。单卵和异卵双生对过敏疾病一致性更可能涉及相同器官[9]。从本研究的结果提示BHR与总IgE增高可能是独立的遗传控制，因而在今后对哮喘的遗传学的进一步研究中，如基因的定位，应注意在哮喘表型上的严格区分，才能做出正确的遗传判断和分析。此外，在哮喘的发病中，BHR和总IgE增加何为因果目前尚不清楚，可能是有特应质的人群在反复的过敏原的刺激下诱发气道高反应性，最终导致哮喘的发生。

参考文献：

[1] JANSEN D F, TIMENS W, KRAAN J, *et al*. (A) symptomatic bronchial hyper-responsiveness and asthma [J]. Respir Med, 1997, 91(3): 121-134.

[2] 桂 芹，钱桂生，王金平，等. 气道反应性测定在哮喘遗传家系的研究[J]. 第三军医大学学报，2003，25(7)：646-648.

[3] BENER A, SAFA W, ABDULHALIK S, *et al*. An analysis of skin prick test reactions in asthmatics in a hot climate and desert environment [J]. Allergy Immunol (Paris), 2002, 34(8): 281-286.

[4] 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.

[5] 桂 芹，钱桂生，江 汉，等. 哮喘家系成员血清总IgE的遗传分析[J]. 免疫学杂志，2004，20(2)：131-133.

[6] TOWNLEY R G, BEWTRA A K, NAIR N M, *et al*. Methacholine inhalation challenge studies[J]. J Allergy Clin Immunol, 1979, 64(6 pt 2): 569-574.

[7] LONGO G, STRINATI R, POLI F, *et al*. Genetic factors in nonspecific bronchial hyperreactivity. An epidemiologic study[J]. Am J Dis Child, 1987, 141(3): 331-334.

[8] DOLD S M, WJST E, VON-MUTIUS E, *et al*. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis [J]. Arch Dis Child, 1992, 67(8): 1018-1022.

[9] DUFFY D L, MARTIN N G, BATTISTUTTA D, *et al*. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins[J]. Am Rev Respir Dis, 1990, 142(6 Pt 1): 1351-1358.

（编辑 王 红）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2006)22-2286-01

45,X[89]/46,X,r(X)(p22-q25)[11]核型Turner综合征1例

秦莹莹，陈子江，颜军昊，高 迭，陈 虹，刘 燕 （山东大学山东省立医院生殖医学中心，济南 250021）

1 病例简介

患者，女，30岁，因自然流产2次就诊。婚后4年，曾分别于停经3个月和49 d后因胚胎停止发育，无胎芽发生自然流产各1次。初潮年龄17岁，月经不规律，淋漓不净可长达半年。查体：表型正常，无智力障碍，身高140 cm，体质量40 kg，发际不低，无颈蹼，肘外翻不明显，乳房发育欠佳。妇科检查：外阴发育正常，阴毛稀少，子宫如正常1/2大小。B超检查示：子宫3.8 cm×3.0 cm，左、右卵巢分别为2.1 cm×1.0 cm、1.2 cm×0.8 cm，窦卵泡不明显。基础内分泌检查示：FSH 41.59 IU/L；LH 24.35 IU/L；E_2 25 pg/ml；T_0 45.97 ng/dl；PRL 35.16 μg/L，提示卵巢功能衰竭。患者系第1胎足月顺产，出生时母25岁，父26岁，父母非近亲婚配，母孕期未接触有害物质，无遗传病家族史。患者母亲月经量少，40岁绝经，曾自然流产1次，现育有2女1男。患者妹妹发育及月经正常，已生育健康男孩。细胞遗传学检查：外周血淋巴细胞染色体标本经G显带分析，染色体核型为：45,X/46,X,r(X)(p22-q25)，计数100个细胞45,X占89%；46,X,r(X)占11%。结合临床表现及染色体核型诊断为Turner综合征。

2 讨论

Turner综合征(Turner syndrome, TS)通常是由X染色体数目和/或结构异常所致，新生女婴发病率为1/(1 500-2 500)，约70%的患者的异常X是母源性的[1]。在活产的TS患者中，45,X核型的发生率约为55%，嵌合体约为15%，X结构重排约为25%，有Y存在的约占5%，r(X)很少见，据文献[2]报道46,X,r(X)/45,X核型仅占5%。

本例所检淋巴细胞均未见有正常核型存在，说明这种突变可能是父母之一的生殖细胞在减数分裂时受到不良因素影响，导致1条X染色体p22,q25各发生1次断裂，含有着丝粒节段的2个断口失去端粒封闭重新连接成环，产生异常配子。此配子与正常配子结合成46,X,r(X)(p22-q25)受精卵，受精卵

（下转2292页）

基金项目：国家自然科学基金资助项目(30470703)；“山东省提高新生儿出生质量综合技术研究”基金资助项目(SDSF2004-0720-07)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30470703) and the Research Funds For Comprehensive Technology for Improving the Life Quality of Newborns in Shandong Province (SDSF2004-0720-07)

作者简介：秦莹莹(1977-)，女，山东省滕州市人，博士研究生，主要从事生殖医学方面的研究。电话：013075327967，E-mail：qinyingying1006@163.com
通讯作者：陈子江，电话：(0531)87039341

收稿日期：2005-11-15；修回日期：2006-03-10