维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)04－0440－04

重庆地区先天性心脏病家系筛查的初步分析

陈 沅[1]，余更生[1]，田 杰[1]，桂永浩[2]，江德勤[3]，钱永如[1]，魏光辉[1]

(1.重庆医科大学儿科学院内科，重庆 400014；2.复旦大学儿科医院，上海 200032；3.自贡市第四人民医院，自贡市 643000)

【摘 要】目的：对重庆地区先天性心脏病(简称先心病)的家系进行筛查，以探讨先心病家系的遗传关系。方法：在群体调查中收集重庆地区资料凡一个家系中有 2 例及 2 例以上先心病患者，对高发家系绘制家系谱图，对无证者及其一、二级亲属成员逐个筛查，填写个案调查表，对高发家系进行分析。结果：调查了 4387 个家系中有 21 个高发家系，其中亲属患者的病种与先证者不完全一致，符合率为 33.33%(7/21)。一、二级亲属先心病先证者条件患病率，其中一级亲属为 16.49%(16/97)，二级亲属先证者条件患病率为 1.89%(5/265)，一、二级亲属先证者条件患病率比较，差异有显著性($\chi^2=27.73$，$P<0.001$)。采用 Emery AEH 分离分析法对高发先心病的遗传方式进行分析，结果符合常染色体单基因显性遗传，但同胞数不符合自然状态，故不能肯定其常染色体显性遗传方式；常染色体隐性遗传因剩下的家系样本太少，难以预测；而性连锁遗传中，Y 连锁伴性遗传和 X 连锁遗传，与实际调查不符，可排除这种遗传方式。结论：重庆地区先心病家系调查尚未发现地区差别，但有家族聚集现象，其亲属发病率高低与血缘关系近远相关，与先证者血缘关系越近的亲属先证者条件患病率越高；同时，由于我们的调查在独生子女或双胎的状态中进行，不符合自然状态，为遗传流行病学研究带来新的问题，需要探索新方法应用于临床。

【关键词】先天性心脏病；遗传；家系调查

【中国图书分类法分类号】R541.7 【文献标识码】A 【收稿日期】2002－11－22

Primary analysis of family investigation of congenital heart disease in Chongqing

CHEN Yuan, et al

(*Department of Internal Medicine, College of Pediatrics, Chongqing Medical University*)

【Abstract】 *Objective*: To investigate the family history of congenital heart disease (CHD) in Chogqing for studying the genetic relation of CHD families. *Methods*: The materials were collected from the population survey about families with more than one members being CHD patients. Map pedigrees for high－risk families were made. The probands and the first and second grade relatives were asked to fill in questionnaires and the high－risk families were analyzed. *Results*: In the survey of 4387 families, there were 21 high－risk families in which the disease types of the relative patients were inconsistent with those of the probands, the coincidence being 33.33%(7/121). The incidence rates of the first and second grade relatives were 16.49%(16/78), 1.89%(5/265) respectively and their difference was significant ($\chi^2=27.73$, $P<0.001$). The inheritance way of high－risk CHD was analyzed by Emery AEH segregation analysis. The result was in accordance with autosomal dominane monogenic inheritance(AD). But the number of sibling was not in the matural state so it was not in agreement with the fact. Autosomal recessive inheritance was difficult to be predicted because few family samples remained and Y－lined inheritance were not in accordance with the actual investigation, so sex－linked inheritance could be excluded. *Conclusions*: The CHD family investigation of Chongqing region does not show the regional difference but shows family aggregation. The incidence rate of the relatives is related to the extent of the relation. The higher the extent of the relation to the proband, the higher the incidence rate. At the same time, because our investigation are undertaken in the families with single child or twins, which are not in accordance with the natural state, it brings new problems to genetic epidemiology and new methods for clinical application are needed.

【Key words】 Congenital heart disease; Heredity; Family investigation

先天性心脏病是较严重的常见先天畸形之一，先心病是心脏和大血管在胎儿期中发育不正常所形成的一类先天畸形，是严重危害人类健康的疾病。至今，其发病机理尚未安全阐明。多数学者认为，该

作者介绍：陈 沅(1946－)，女，教授，
主要研究方向：先天性心脏病和心肌病。

基金项目：本调查为国家 863 攻关项目“先天性心脏病的遗传家系调查及相关致病基因的研究”合作项目资助。

维普资讯 http://www.cqvip.com

病有明显的家族倾向，并具有一定的遗传背景。根据国家 863 攻关项目“先心病的遗传家系调查及其相关致病基因的研究”的合作计划书，对重庆市及周边地区进行遗传家系调查，我们对心房间隔缺损，动脉导管未闭，室间隔缺损，法洛四联征或紫绀型先心病进行了较大规模的家系调查。

1 资料与方法

1.1 研究对象

重庆地区先心病家系调查专题组于 1995～2001 年在群体调查中收集于重庆地区(包括黔江地区，涪陵地区，万州地区)。凡一个家系中有 2 例及 2 例以上先心病患者均作为研究对象，本组调查对象系由重庆医科大学儿童医院，第三军医大学新桥医院，重庆医科大学附属第一医院，重庆市心胸外科医院，黔江地区中心医院，涪陵地区中心医院，万州地区中心医院，提供均系经临床超声、导管检查或手术证实。

1.2 方法

对 4 种先心病(房间隔缺损，动脉导管未闭，室间隔缺损，法氏综合征或紫绀型先心病)的患者，临床检查的手段包括病史、体证、胸部 X 线片，心电图、心向量图、超声心动图，心脏导管检查等。对这些先证者，通过门诊复查或上门调查，进行了三级亲属调查。对亲属中可疑者心脏内科专家进行了复查，建立先天心脏病在重庆市分布图，对高发家系绘制家系谱图，对先证者及其一、二级亲属成员逐人筛查，填写个案调查表。

一级亲属包括父母、同胞、子女，二级亲属包括祖(外)父母、叔伯姑舅姨、甥侄儿(女)。

1.3 统计分析

数据用百分比表示，数据处理采用 χ^2 检验，全部统计采用 SPSS 软件包完成。

2 结 果

2.1 病种分布

共调查了 4387 个家系，建立先天心脏病在重庆市分布图，发现 28 个可疑家系，确定 21 高发家系，42 例患者(见表 1)，先证者和一、二级亲属中先心病前 2 名病种为室间隔缺损、房间隔缺损。亲属患者的病种与先证者不完全一致，符合率 33.33%(7/21)，亲属患者的病种与先证者完全一致的病种分别是室间隔缺损 3 个家系，房间隔缺损 2 个家系，动脉导管未闭 2 个家系。

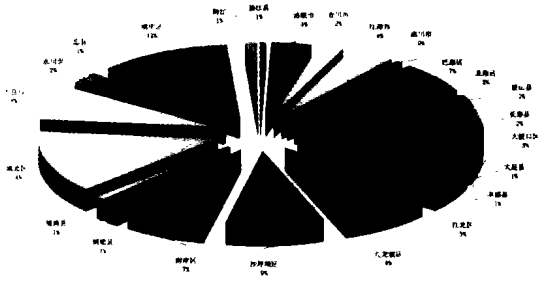


图 1 先天心脏病在重庆地区分布图

表 1 高发家系病种分布

病种	先证者	一、二级亲属
房间隔缺损	8	4
室间隔缺损	7	6
法洛四联征	1	1
动脉导管未闭	3	4
其它	2	6
合计	21	21

2.2 亲属先证者条件患病率

本组调查所得的各种先心病的各级亲属先证者条件患病率 5.8%(21/362)，其中在一级亲属先证者条件患病率(16.49%)明显高于二级亲属(1.89%)。

2.2.1 一级亲属患病情况 先证者的父母正常的 14 个家系，父或母一方患本病者 7 个家系，一级亲属先证者条件患病率为 16.49%(16/97)。其中父母的先证者条件患病率为 16.66%(7/42)；本组患者因大多儿童，尚未生育，因此，主要调查了先证者同胞，同胞的先证者条件患病率 17.30%(9/52)，其中男 2 例，女 6 例，男女之比为 1:3，同胞先证者条件患病率与父母先证者条件患病率比较差异无显著性[$\chi^2=0.041$，$P>0.05(0.839)$]，见表 2。

表 2 先心病亲属先证者条件患病率

血缘关系	成员总数	患病数	患病率(%)
一级亲属	97	16	16.49
父母	42	7	16.67
同胞	52	9	17.30*
子女	3	0	0
二级亲属	265	5	1.89**
祖(外)父母	84	0	0
叔伯姑舅姨	160	4	2.50
甥侄儿(女)	21	1	4.76
合计	362	21	5.80

注：* 与父母比较：$\chi^2=0.0066$，$P>0.05(0,839)$

** 与一级亲属比较：$\chi^2=27.73$，$P<0.001$

维普资讯 http://www.cqvip.com

2.2.2 二级亲属患病情况 二级亲属先证者条件患病率 1.89%(5/265),一、二级亲属先证者条件患病率比较,差异有显著性($\chi^2 = 27.73$, $P < 0.001$),表明亲属发病率高低与血缘关系近远显著相关,血缘关系越近,先证者条件患病率越高,见表 2。

2.3 遗传方式分析

根据先心病的亲属先证者条件患病率(同胞)与群体患病率,按 Emery AEH[10,11] 的各种分离分析法分别进行分析。

2.3.1 常染色体显性遗传 如果先心病是由常染色体显性基因决定,当本病患者与正常人婚配后,其子女中患者与正常人之比应为 0.5,在理论值与实际值之间作吻合 χ^2 检验后,如果无显著差异,则可能为常染色体显性遗传。先心病在群体中发生频率较低,故采用 Roberts 作显性基因分析。根据显性遗传的预期分离比,采用计算公式,$\chi^2 = [|A - N| - 1]^2/(A + N)$,式中 A 为有病同胞总数,N 为正常同胞总数。在本组资料中,有父或母患病家系 7 例,同胞总数 19 例,同胞患病数 6 例,将相关资料代入公式得;$\chi^2 = [|6 - 13| - 1]^2/(19) = 1.9$ 无显著性($P > 0.05$),该结果符合常染色体单基因显性遗传。

2.3.2 常染色体隐性遗传 本组调查是通过先证者即患者统计家系资料,无疑,是将子女正常而父母是杂合体(基因携带者)的家系漏掉,从而减少家庭数和相应的儿童总数,使分离比数高于预期比率,我们在统计又除去只有一个子女的家系,剩下的家系样本太少,难以进行子女分离比计数。

2.3.3 性连锁遗传 本资料未见患病父亲与患病儿子间的传递方式;在本组资料未见母亲正常父亲患病的家系方式;在母亲患病父亲正常的家系中,共生育儿子 4 人,女儿 5 人,其中患本病者儿子仅 2 例,女儿 3,并非全部患病均为儿子;以上情况均不符合性连锁遗传。

3 讨 论

先心病是小儿最常见的先天畸形之一,也是新生儿及婴儿的重要死亡原因,先心病可见于三种情况,即染色体畸变,遗传性综合征,与单独存在的先心病,前两者为数较少,多数先心病均为单独存在的,较可能为多基因遗传。

大规模的人群调查显示,一般人群先心病患病率为 0.6% ~ 1%,先心病患者的亲属中,同类或相近的心血管畸形的发生率明显高于一般人群。例如,*Whittemore*(1982)[1] 发现患先心病妇女的 372 名后代中有 60 人(16.1%)亦有心脏畸形。*Emanuel*(1983)[2] 调查房或室间隔缺损患者的子女 52 人,其中 15 名(28%)有心血管畸形。*Rose*(1984)检查 219 名各种先心病患者的后代共 385 人,发现其中 40 人(10.4%)亦患有先心病。李树林和宋书邦(1984)分别调查 1 万名以上中小学生,发现 8.5% ~ 11% 的先心病患者有阳性家族史。上述数据都明显高于一般人群中先心病的发病率 1%。综合 *Gater*(1976)、*Nora*(1978)和 *Dann*18(1981)的统计资料,在先心病患者的同胞和子女中此病的发生率比一般群体高 10 ~ 14 倍,提示先心病具有遗传病的特点,其发病情况与遗传病的发病规律是一致的。

上述许多学者发现该病部分呈家族性发病,并且有一定的遗传背景,至今其发病机理尚未完全阐明。采用高发家系的研究方法,收集遗传因子较为相似的"同质"病例进行研究,更有助于阐明遗传和环境因素对本病发生的影响。本组资料分析表明,本次调查没有发现重庆地区多发的先心病的家系,在 2 例以上先心病的家系分析也提示先心病有一定家族聚集现象。一级亲属先心病先证者条件患病率为 16.49%(16/97),二级亲属先证者条件患病率为 1.89%(5/265),说明本病高发家系中亲属先证者条件患病率的高低与血缘关系的远近呈相关,血缘关系和亲缘系数越近,先证者条件患病率越高,可见遗传因素在发病上具有一定作用,特别是一级亲属先证者条件患病率较一般家系(1%)高十多倍。21 个家系中包括先证者和一、二级亲属的患病率为 10.97/383,而先心病的群体患病率,美国估计为 1%,匈牙利报告为 0.7% ~ 1.0%,国内文献报告为 0.6% ~ 0.8%,故较群体患病率高 10 ~ 20 倍。因此可以认为本病在高发家系中由于致病性微效基因高度集中和累积相关。而且家属所患的先心病种类可与先证者相同,也可不同,据文献报告,相同的约占 50% 左右,本组资料分析表明仅 33.33%(7/21)。

根据单基因遗传规律,按 *Emery AEH* 分析法进行分析,在常染色体单基因显性遗传中本组资料在理论值与实际值之间作吻合 χ^2 检验后,符合常染色体单基因显性遗传,本结果与与实际不符合,其原因可能与我们的调查多为独生或双胎,受国家计

维普资讯 http://www.cqvip.com

划生育政策的影响,同胞数不符合自然状态,不能肯定其常染色体显性遗传方式。在常染色体隐性遗传中从理论上说,常染色体隐性遗传病中正常儿童与患病儿童的比率在总数上是 3:1。本组资料除去只有一个子女的家系,剩下的家系样本太少,不能进行子女分离比计数。在 Y 连锁伴性遗传方式中,若一种遗传性状或遗传病基因位于 Y 染色体上,X 染色体上缺少相应的等位基因,因此,这些致病基因随 Y 染色体的行为而传递,疾病只在男性中传递,女性中不会出现相应的遗传性状或遗传病,本资料未见患病父亲与患病儿子间的传递方式,可排除 Y 连锁伴性遗传。在 X 连锁显性遗传中,在本组资料未见母亲正常父亲患病的家系中,也可排除这种遗传方式。在 X 连锁隐性遗传中,如果是连锁的阳性遗传,其儿子应该全部患病,这与实际调查不符,可排除这种遗传方式。

而根据多基因遗传规律,发病率在各级亲属中,一级亲属>二级亲属>三级亲属>一般群体。本组资料先证者条件患病率一级亲属 16.49% (16/97) >二级亲属 1.89% (5/265) >一般群体 0.7% ~ 1%,符合多基因遗传,可以认为高发先心病的一种多基因遗传病。而在医学遗传数学统计方法中,应用分离分析适合于分析常染色体单基因遗传,可探讨高发先心病的遗传方式,但本文应用上述方法分析结果难以解释,其原因可能与我们的调查多为独生或双胎,同胞数不符合自然状态,故与自然分布的情况不符合,这给流行病学研究带来新的问题,需要探索新方法应用于临床。

(承蒙重庆医科大学临床学院流行病学教研室李革协助,特此致谢)

参 考 文 献

[1] Emanuel R, Somerville J, Inns A, et al. Evidence of congenital heart disease in the offspring of parents with atrioventricular defects[J]. Br Heart J, 1983;49(2):144—147.

[2] Whittemore R, Hobbins JC, Engle MA. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease[J]. Am J Cardiol, 1982; 50(3): 641—651.

[3] 高秉仁,岳风珍. 甘肃省六地市先天性心脏病流行病学调查研究[J]. 中国循环杂志,2000;15(5):298—299.

[4] 刘锦桃,刘群娟. 昆明市 0~17 岁儿童先天性心脏病流行病学调查[J]. 中国优生与遗传杂志,2000;8(2):5—7.

[5] 张泽峰,李万镇. 浙江省 0~2 岁儿童先天性心脏病患病率研究[J]. 中华流行病学杂志,1999;20(3):155—157.

[6] 刘长云,杜玉华. 先天性心脏病的遗传流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志,1997;18(4):224—226.

[7] 岳风珍,高秉仁. 先天性心脏病家系的遗传学研究[J]. 中国优生优育,2001;12(2):57—61.

[8] 张开立,孙桂凤. 应用连锁不平衡检验法进行单纯性先天性心脏病易感基因[J]. 中华医学遗传学杂志,1999,16(4):239—241.

[9] 邱维勤. 先天性心脏病的遗传规律与遗传咨询[J]. 当代医师,1996;1(2):11-12.

[10] Emery AEH, Methodology Medical Gentics, ed al, Churchild Livingstone, 1986;37-48.

[11] 连志浩. 流行病学[M]. 第 3 版,北京:人民卫生出版社,1994;197-199.