DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.07.036
第25卷第7期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 7
646 2003年4月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Apr. 2003

论著

文章编号:1000-5404(2003)07-0646-03

气道反应性测定在哮喘遗传家系的研究

桂 芹,钱桂生,王金平,赵志强,江 汉 (第三军医大学附属新桥医院全军呼吸内科研究所,重庆 400037)

提 要:目的 以支气管反应性为表型,观察哮喘家系成员支气管高反应性的遗传关系。方法 以先证者为调查中心,收集哮喘家系,对每个家系成员进行病史调查同时作支气管反应性测定或支气管舒张试验。结果 通过支气管反应性的测定,在家系中诊断为哮喘病人和未诊断为哮喘的个体气道反应性和肺功能显著不同($P<0.05$, $P<0.01$),哮喘父母对子女患病率的影响以父亲患病对子女患病率的影响最大(占54%)其次为母亲对子女的影响(占46%)。结论 在哮喘遗传家系中未诊断为哮喘的个体也存在气道高反应性,父亲、母亲以及双亲患哮喘对子女发病率是不同的。

关键词:哮喘;家系分析;支气管反应性
中图法分类号:R443.6;R562.250.1 文献标识码:A

A study of the airway responsiveness assay in asthmatic heredity family

GUI Qin, QIAN Gui-sheng, WANG Jin-ping, ZHAO Zhi-qiang, JIANG Han (Institute of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To observe the genetic relation of airway responsiveness in asthmatic family members. Methods Asthmatic family was collected using the proband as the center. Asthmatic history investigation, airway responsiveness measurement and bronchodilation test were conducted on every asthmatic family member. Results Significant difference was found between asthmatic and asymptomatic subject of airway responsiveness and pulmonary function in asthmatic family. Asthmatic parents influenced a prevalence rate of children (father: 54%, mother: 46%). Conclusion There is airway hyperresponsiveness in asymptomatic subject of asthmatic family. Father, mother or both with asthma may have different effects on the prevalence rate of children in asthmatic family.

Key words: asthma; family analysis; airway responsiveness

在人类基因组计划(HGP)中有两大部分内容:(1)在2005年之前完成对人类基因组DNA约3×10^9个核苷酸序列的测定,同时完成对基因的染色体定位工作;(2)开展基因功能的研究。目前对单基因遗传疾病的基因定位已愈来愈多,而对多基因遗传疾病的染色体定位已成为目前研究的热点。哮喘是世界上一种常见的多发病,是气道的慢性炎症。哮喘是多基因遗传性疾病,是复杂性遗传疾病,受遗传和环境因素的影响。对哮喘的遗传研究首先要进行家系的收集和哮喘表型的限定。以家族为基础研究哮喘亲属有最小化其它遗传作用的优点而更特异决定基因型和表型关系。而气道高反应性是哮喘的主要病理生理特征和诊断指标。本研究以气道高反应性为哮喘的一个表型,观察在哮喘家系成员中的遗传关系,为哮喘易感基因的染色体定位奠定基础。

作者简介:桂 芹(1964-),女,重庆市人,博士研究生,主治医师,讲师,主要从事哮喘遗传学方面的研究,发表论文5篇。电话:(023)68752985

收稿日期:2002-08-23;修回日期:2002-12-13

1 材料与方法

1.1 支气管哮喘诊断标准

根据支气管哮喘防治指南[1]的哮喘诊断标准进行诊断。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。肺功能检查支气管扩张试验吸入喘乐宁后1 s用力呼气容积FEV_1增加15%以上,且FEV_1增加绝对值>200 ml;支气管反应性测定以乙酰甲胆碱PD20-FEV_1<2.56 mg为阳性。

1.2 哮喘家系的采集

共采集24个哮喘家系101个个体,男性47个,女性54个。曾诊断为哮喘病史病人57个,未诊断为哮喘者44个,女性患者为34个,男性患者为23个,年龄最大的75岁,最小的7岁。在曾诊断为哮喘组中有36人因肺功能FEV_1低于70%的家系成员作支气管舒张试验21个病人做气道反应性测定。而未诊断哮喘的病人中有5个FEV_1低于70%的家系成员作支气管舒张试验,1个肺功能正常因血压高未做气道反应性测定。

依据以下标准:在第三军医大学新桥医院哮喘专科门诊的明确诊断的哮喘病人为先证者,调查其家系的发病情况,选择合适的家系:①具有2代或2代以上能提供遗传信息的家系,

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

每代至少有一个哮喘患者;②尽量采集父母一方患病而另一方正常的家系,以减少由双系遗传(Bilineal inheritance)产生的背景噪声对遗传分析结果的影响。对所有参加哮喘家系调查的病人均先调查病史并做肺功能的检查,对肺功能 FEV_1 正常或大于 70%者做气道反应性的测定,对肺功能 FEV_1 低于 70%的家系成员作支气管舒张试验。

1.3　气道反应性的测定

对疑为哮喘或哮喘患者检查时症状已缓解,无呼吸困难和听不到哮鸣音,检查时测 FEV_1 大于 70%预计值,受试时 12 h 内未口服支气管扩张剂及吸入糖皮质激素,48 h 内未口服糖皮质激素及抗组织胺药物。激发试验前应经医生检查,无心和/或肺功能不全,高血压等疾病。以乙酰甲胆碱作为非特异性药物,浓度从 0.03~2.56 mg 直至 FEV_1 较吸入盐水后 FEV_1 降低量>20%,或达到最高剂量,终止试验,吸入支气管扩张剂。

1.4　主要试剂和仪器

氯化乙酰甲胆碱(Sigma 公司)、喘乐宁气雾剂(葛兰素威康公司)、JAEGER 肺功能仪(德国制造)除了哮喘专项检查外,还对家系的所有成员进行一般项目及调查,包括姓名、性别、发病年龄、以及病程、现在发病情况、用药情况等项目。绘制家系图,输入计算机中进行统计分析。

1.5　统计学处理

采用SPSS 8.0 统计软件包进行处理。数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验、χ^2 检验。

2　结果

2.1　比较哮喘家系诊断过哮喘和未诊断哮喘气道高反应性情况

共收集 24 个家系,对家系中曾诊断哮喘和未诊断哮喘个体做气道反应性测定后的情况可通过表 1 显示。在曾诊断哮喘的病人中有 4 个无气道高反应性,而在未诊断哮喘的"健康"个体中有 10 人有气道高反应性。对 4 个诊断过哮喘但其气道高反应性是阴性的病人可排除哮喘的诊断。对 10 例未诊断哮喘的病人出现气道高反应性有 7 个男性和 3 个女性,其中有 2 个有长期咳嗽的病史,但未出现过喘息、呼吸困难等情况,以前未诊断过哮喘。有 1 个有哮喘家族史其本人未发病,但其儿子已有哮喘发作。其他病人无呼吸道疾患,但表现为气道高反应性。通过气道反应性的测定可明确诊断。

表 1　比较曾诊断和未诊断为哮喘病人支气管反应性结果

Tab 1　Comparison of a physician's diagnosis of asthma with airway reactivity

	Diagnosed asthma patient	Non-diagnosed asthma patient
BHR positive	53	10
BHR negative	4	34

BHR: Bronchial hyperresponsiveness

2.2　比较曾诊断和未诊断为哮喘病人的肺功能及气道高反应性程度

在曾诊断哮喘和没有诊断哮喘的"健康"人的气道高反应性以及肺功能下降程度检查等比较见表 2。结果显示其年龄无显著差异,而其肺功能的 FEV_1 占预计值的百分数两组间有显著差异($P<0.01$),且支气管高反应性在两组间也有显著差异($P<0.05$)。

表 2　比较支气管反应性和肺功能程度

Tab 2　Comparison of degree of airway reactivity and pulmonary function

	Diagnosed asthma	Non-Diagnosed asthma	P Value
Number	57	44	
Sex(male:famale)	21:36	26:18	
Age(year)	39.95±18.21	41.55±0.99	>0.05
FEV_1%Pred(%)	74.12±24.72 *	98.5±14.29	0.01
$PD_{20}FEV_1$(mg)	0.408±0.591 **	1.13±0.739	0.05

*: $P<0.01$, **: $P<0.05$ *vs* Non-Diagnosed asthma

2.3　哮喘患者对其子女发病的影响

分析亲代患有哮喘者对子女发病的影响可见表 3,父亲患病其子女的患病率为 54%,母亲患病其子女患病率为 46%,而父母同时患病时其子女的发病率为 28%。

表 3　父母患病对子女患病情况的影响

Tab 3　Effect of asthmatic parents on children

Group	n	Number of asthma	Percent(%)
F^+M^+	14	4	28
F^+M^-	11	6	54
M^+F^-	47	22	46

F^+M^+: Both parents are asthmatic patients; F^+M^-: Father is an asthmatic patient; F^-M^+: Mother is an asthmatic patient

3　讨论

哮喘流行病学和遗传学研究需要精确地区分哮喘和其他"健康"的或未受哮喘影响的个体。如果哮喘不能在所有家系成员中限定,可选定与哮喘有关的参数对表型进行评价。本研究选定支气管反应性为表型,在确定哮喘先证者选择哮喘家系后对家系的所有成员进行病史的调查以及实验室检查,故将所有个体分为有已诊断为哮喘病人和哮喘未诊断两组,对其进行支气管反应性试验或支气管舒张试验,见表 1。在第一组已诊断为哮喘病的病人中有 4 个个体无支气管高反应性,在这 4 个个体中有 2 个个体儿童时期有哮喘发作数年至十年的病史,成年以后无哮喘发作史,并且此 2 人为母女关系,现支气管反应性为阴性;另 2 个个体有明显的胸闷、气急的病史,但无喘息病史,其中一个个体医生诊断为哮喘后还接受"喘乐宁"治疗,无明显的效果;另一个体在医生进行心脏疾患的检查,排除心脏疾病后,诊断为哮喘;但 4 个个体通过支气管反应性的测定后,可排除其哮喘的诊断。而另一方面,对未诊断为哮喘的个体中,有 10 个个体有支气管高反应性,但因为没有明确的哮喘的发作史,以前医生没有诊断为哮喘。这一结果与国外一些学者的观察是一致的,即在许多无症状的个体也有支气管高反应性[2,3]。对

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

这一种情况,目前还不能明确诊断为哮喘,因为支气管高反应性的个体可以是哮喘病人、慢性阻塞性肺部疾病或者长期吸烟的人,同时对支气管高反应性的个体也不能作为正常个体。国外学者[4]通过对支气管高反应的纵向研究发现有支气管高反应性的病人在以后的随访中有哮喘的发作。国内钟南山等[5]也对支气管高反应性病人作了随访,有相似的结果;并且有资料[6]显示在中度以上的气道高反应性者中,约有40%发展为有临床症状的支气管哮喘。目前国外对无症状的气道高反应性个体在诊断时根据其对支气管扩张剂的反应确定,如果个体吸入支气管扩张剂无可逆反应则为不能肯定诊断,若可逆则诊断为"可能性哮喘",但不能诊断为肯定的哮喘[7]。

随后我们对两组有或没有诊断为哮喘的个体其年龄、性别、FEV1占预计值的百分率以及支气管高反应性乙酰甲胆碱累积值进行比较。结果已诊断为哮喘的病人,其FEV1占预计值的百分率明显低于未诊断的哮喘的个体。同时其支气管高反应性也较未诊断哮喘的个体低。与国外学者支气管反应性的调查结果相似,认为有症状性哮喘较非症状性而不是高反应性父母有更严重的支气管高反应性[8]。从这一结果我们可以了解,由于哮喘病的发病情况的多样性,个体的主观认识的不同以及经济条件的限制等原因,有一些轻型的病人或已有哮喘发作的病人从未明确诊断过。或者一些有家族史的个体因从未进行相关肺功能的检查从而未诊断哮喘,而当确诊为哮喘时病人其肺功能降低和支气管反应性已明显增高。并且对从未诊断哮喘家系成员中支气管反应性已经增高可推测这些个体一旦在免疫或过敏原的刺激下可发展为临床哮喘。故如能对支气管哮喘遗传家系成员进行早期诊断和早期干预,对提高哮喘病人的生命质量以及防止有支气管高反应性的个体发展为临床哮喘有重要的意义。

在作支气管反应性测定过程中我们还发现,儿童时期有哮喘发作而成年后未有哮喘发作但支气管反应试验仍为阳性者3例;而同时儿童时期有哮喘发作而成年后未有哮喘发作但支气管反应试验为阴性者2例,并且这些病人都有哮喘的家族史;还有1例从未有哮喘的发作史,其父母有哮喘的家族史并且其儿子也有哮喘的发作,其支气管反应性测定为阳性。对这些病人应注意避免过敏原等因素的刺激从而防止其发作。另外对亲代患有哮喘者对子女发病的影响分析时发现父亲患病其子女的患病率为54%,母亲患病其子女患病率为46%,而父母同时患病时其子女的发病率为28%。除父母同时患病时其子女的发病率与同类研究有差异外,父亲、母亲患哮喘对子女发病率的影响有相似的结果[9]。分析父母同时患有哮喘时其子女的发病率反而降低的原因可能是在选择哮喘家系时为了减少由双系遗传(Bilineal inheritance)产生的背景噪声对遗传分析结果的影响,尽量采集父母一方患病而另一方正常的家系,故父母均发病的家系相对较少,因而需要增加这方面的临床病例以减少研究的误差。

参考文献:

[1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20(5): 261-267.

[2] Rijcken B J P, Schouten S T, Weiss A F, *et al*. The relationship between airway responsiveness to histamine and pulmonary function levdel in a random population sample[J]. Am Rev Respir Dis, 1988, 137(2): 826-832.

[3] Rijckenm B J, Pschouten X, Xu B, *et al*. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample[J]. Am Rev Respir Dis, 1987, 136(1): 62-68.

[4] Hopp R J, Townley R E, Biven A K, *et al*. The presence of airway reactivity before the development of asthma[J]. Am Rev Respir Dis, 1990, 141(1): 2-8.

[5] 钟南山, 陈荣昌, 欧阳铭, 等. 无症状的气道高反应性提示有隐匿型哮喘吗[J]?哮喘与肺部疾病, 1996, 15(1): 15-19.

[6] 李明华, 殷凯生, 朱栓立. 哮喘病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 135-148.

[7] Carolien I M, Panhuysen-Eugene R, *et al*. Characterization of obstructive airway disease in family members of probands with asthma[J]. Am J Respir Crit Med, 1998, 157(5): 1734-1742.

[8] Longo G, Strinati R, Poli F, *et al*. Genetic factors in non specific bronchial hyperreactivity[J]. Am J Dis Child, 1987, 141(3): 331-334.

[9] Burrows B, Martinez F D, Cline M G, *et al*. The relationship bwtween parental and children's serum IgE and asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 152(4): 1497-1500.

(编辑 张 宁)

参考文献表中英文作者名的著录方法

医学期刊的论文中,引用英语文献的比例很高,但有不少作者将英、美人的姓名搞错,以至用光盘核对时出现错姓、错名、或姓名全错。英、美人姓名的习惯写法是:名-名-姓,"名"可以有1~3个,甚至更多个,但"姓"只有1个。因此,从书籍或期刊中的姓名转录到文献表时,要将次序调过为,变成姓-名-名。姓是不可以简写的;"名"可以缩写,用第一个字母大写,不用缩写点。数据库在著录作者姓名时,已经调整为姓-名-名,可照录。

例如:John Quincy Public 写为 Public J Q。

(本刊编辑部)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net