

家族性支气管哮喘的遗传方式分析

任新鸾¹, 李联祥¹, 韩淑萍¹, 蔡杰², 张宏义², 马常义¹

(1. 河北工程学院医学院, 邯郸 056029; 2. 邯郸市华康哮喘病研究所, 邯郸 056000)

摘要: 为研究家族性支气管哮喘的遗传方式, 进一步确定在群体中的传递规律, 用群体研究法调查邯郸地区有家族史的支气管哮喘家系。采用家系分析法和Smith无偏差校正法, 进行理论值与观察值符合程度的卡方检验分析。72个家族性支气管哮喘的家系, 包括109个核心家系, 其亲属的患病率为0.46。分析结果表明, 有单基因遗传的倾向。用家系法分析, 符合常染色体显性遗传。对D-× dd婚配家系用Smith法分析, $\chi^2 = 3.181$, $P > 0.05$, 所得结果支持常染色体显性遗传(Autosomal dominant inheritance, AD), 并提示不同的婚配类型, 遗传方式可能不同, 存在着遗传异质性, 研究结果可为家族性支气管哮喘的预防、诊断和治疗提供参考依据。

关键词: 家族性支气管哮喘; 遗传方式; 遗传异质性

中图分类号: R562.2⁺5

文献标识码: A

文章编号: 0253-9772(2006)09-1067-04

Analysis of the Mode of Inheritance in Familial Bronchial Asthma

REN Xin-Luan¹, LI Lian-Xiang¹, HAN Shu-Ping¹, CAI Jie², ZHANG Hong-Yi², MA Chang-Yi¹

(1, Medical College of Hebei Engineering University. Handan 056029, China; 2. Huakang Research Institute of Asthmatic Disease, Handan 056000, China)

Abstract: To study the mode of inheritance of familial bronchial asthma and to understand the population genetics laws of bronchial asthma, Families with a family history of bronchial asthma in Handan region were investigated using group research method. The χ^2 test of the degree of coincidence between the expected and observed values was analyzed by pedigree analysis and the "Smith" agonic revise method. The incidence rate within the 72 families pedigree with familial bronchial asthma, including 109 core pedigrees, is 0.46. Analysis shows a tendency towards single gene inheritance. Pedigree analysis reveals that it is consistent with autosome dominant inheritance. Analysis of the D- × dd marriage with the "Smith" analytical method supports this conclusion ($\chi^2 = 3.181$, $P > 0.05$) and further hints there exists genetic heterogeneity, i.e. different modes of inheritance among different marriage types. Our results can offer the reference to the prevention, diagnosis and treatment of familial bronchial asthma.

Key words: familial bronchial asthma; mode of inheritance; genetic heterogeneity

由于支气管哮喘的发生率越来越高, 且发病年龄也越来越小。关于它的发病与遗传有关已被确认, 它在群体中的传递规律多年来认为与多基因遗传有关, 但对家族性支气管哮喘的遗传方式研究资料较少, 为进一步确定家族性支气管哮喘的遗传方式, 我们在2004~2005年调查了邯郸地区支气管哮喘高发区

的72个家族性患者家系, 对其进行了遗传学方面的分析, 现报告如下:

1 资料来源与方法

1.1 资料来源

以邯郸地区的易感人群为主要调查对象, 采用群

收稿日期: 2005-09-25; 修回日期: 2005-12-28

基金项目: 邯郸市科委资助项目(编号:03039) [Supported by Handan Municipal Science and Technology Commission (No:03039)]

作者简介: 任新鸾(1954—), 女, 河北人, 副教授, 研究方向: 人类群体遗传学。E-mail: renxinluan@163.com

致谢: 本研究得到邯郸市华康哮喘病研究所的大力帮助, 谨致谢意

体调查法和临床病例诊断相结合的方法进行。患者发病时年龄均在 18~50 岁之间,有专职医生对患者进行诊断。诊断标准按中华医学会呼吸学分会哮喘组制定的哮喘病诊断和分级标准确定^[1]。如果症状不典型者就使用呼吸峰流速仪(德国产型号为piko-VI)做支气管舒张实验阳性确诊为患者。对患者做过敏原实验,试剂由北京百赛公司提供,患者至少一种过敏原反应阳性。患者一般有个人和家族过敏史,家族哮喘病史。并以患者家庭的先证者为根据,填写调查表,画家系谱,系谱中反映出的患者数至少有 2 例以上。并对家庭其他患病成员作进一步确诊,并以同样方式调查非患者家系作对照。

1.2 分析方法

家系谱分析法^[2,3]将调查绘制的遗传系谱资料按 G-Mendel 遗传规律进行家系分析,确定遗传方式。

用 Smith 无偏差校正法计算理论值与观察值分离比符合度的卡方检验^[4]。

统计分析:分析结果用方差、标准误、95%可信区间(CI)、卡方进行检验^[5]、相对危险性(RR)^[6]。

2 结 果

2.1 患者组与对照组患病率的比较

调查了患者 72 个家系,总人数 582,非患者组(对照组)67 个家系,总人数 780。患者组其亲属的患病率为 0.46,显著高于对照组的 0.036。两组患病率比较见表 1。

2.2 家系谱法分析

调查了有家族史的 72 个家系,先证者的年龄均在 18~50 岁,哮喘史在 5 年以上。包括 109 个核心家系,(包括 107 个 $Dd \times dd$ 婚配型,2 个 $D- \times D-$ 婚配型)共 582 人,其发病者 268 人,其亲属的患病率为 0.46,与常染色体显性遗传(Autosomal dominant inheri-

tance, AD)的理论预期值 50%接近,其结果用卡方公式检验: $\chi^2 = 3.634, P > 0.05$, 两者无显著差异。

用遗传系谱分析法将 72 个家系分 3 种情况:连续 3 代垂直传递有 9 个家系,连续二代垂直传递有 50 个家系,呈典型的 AD 系谱特点。符合常染色体隐性典型遗传系谱特点有 13 个家系,散发性家系未做分析。

除此外,在 582 人中,男性 307 人,患者为 138 人,女性 275 人,患者 130 人,男女患病比例为 1:0.94。用卡方公式检验结果: $\chi^2 = 0.315$, 结果查表 $P > 0.05$, 两者无显著差异。符合男女发病均等。分析结果认为有家族史的支气管哮喘患者家系谱大多数为 AD,少数为 AR (Autosomal recessive inheritance),具有遗传异质性。

2.3 Smith 法分析

将 $D- \times dd$ 婚配型的核心家系按其所生正常子女数分组列表($D-$ 为患病个体, dd 为正常个体)。

2.3.1 与分离率有关的正常子代数的理论值

$$E_1 = \sum_{s=1}^6 asNs = 151.59$$

$$V_1 = \sum_{s=1}^6 bsNs = 47.91$$

$$O_1 = 35 \times 1 + 29 \times 2 + 15 \times 3 + 2 \times 4 = 35 + 58 + 45 + 8 = 146$$

$$\chi^2_1 = 0.652$$

2.3.2 与基因频率有关的正常子代数的理论值

基因频率:正常基因 d 的频率用 q 表示,致病基因 D 的频率用 P 表示。

该研究调查了有家族史的支气管哮喘 72 个家系,包括 109 个核心家系,共 582 人,患者 268 人,因此,该资料分析得出: DD : 4 人, Dd : 264 人。用公式 $P = D + 1/2 H, P + q = 1$ 得出:

$$P = 4/582 + 1/2 \times 264/582 \quad P = 0.23$$

表 1 患者组与对照组患病率的比较

Table 1 Comparison of Disease Incidence between the Patient Group and the Control Group

组 别 Group type	家系数 Families pedigree number	总人数 Ttotal number of people	患者数 Patient number	患病率 (%) Case rate (%)	SP (%) Standard error (%)	95% CI (%) Confidence interval (%)	RR Relative risk
患者组 Patient group	72	582	268	46	2.1	50.1~41.9	12.78
对照组 Control group	67	780	28	3.6	0.67	4.9~2.3	

表 2 $D \times dd$ 婚配的核心家系资料
Table 2 Core Pedigree Information of $D \times dd$

正常子女数 Normal filialness (dd)	家庭子女数/家系数 Family filialness/Family constellation number						家系总数 Fs Family constellation total
	1	2	3	4	5	6	
0	21	3	2	0	0	0	26
1	3	17	11	3	1	0	35
2	0	0	13	13	3	0	29
3	0	0	0	10	5	0	15
4	0	0	0	0	0	2	2
家系总数 Fs Family constellation total	24	20	26	26	9	2	107
Ns	3	17	24	26	9	2	81

Ns:至少有一个正常子代的家系数。

Ns: Family number which there is a normal filialness at least.

$$q = 1 - 0.23 = 0.77$$

代入以下公式:

$$E_2 = \sum_{s=1}^6 Fsds (2q/1 + q) = 10.44 + 13.05 + 19.79$$

$$+ 21.22 + 7.59 + 1.712 = 73.802$$

$$V_2 = \sum_{s=1}^6 E_{2s} [1 - ds(2q/1 + q)] = 20.49$$

$$\chi_2^2 = (81 - 73.802)^2 / 20.49 = 2.53$$

$$\chi^2 = \chi_1^2 + \chi_2^2 = 0.652 + 2.53 = 3.181$$

结果查表 $P > 0.05$, 两者无显著差异, 符合AD的分离比 1/2。 $D \times D$ -婚配型家系只有两个家系, 由于例数较少, 未做分析。用两种方法分析结果表明, 家族性的支气管哮喘的遗传方式为AD, 少数家系表现出AR的特点, 具有遗传异质性。

3 讨 论

虽然支气管哮喘与遗传因素有关已被公认。但在群体中传递方式上多年来一直支持着多基因遗传的概念, 1999年TANG Gen-Fu等^[7]发表“儿童哮喘病的遗传流行病学研究”一文分析的支气管哮喘的遗传方式为多基因遗传, 认为该病是由遗传和环境双重影响造成, 本文的研究是针对有家族史的支气管哮喘患者家系谱的遗传方式分析。调查了72个家系共582人, 患者268人。先证者发病时年龄均在18~50岁左右, 均有5年以上病史。发病在1~15岁无家族史的先证者除外, 因一些患儿随着年龄的增长, 身体发育的不断完善, 该病症状会消失, 所以, 本研究认为这样的先证者遗传倾向不明确。研究资料用家系分析法分析得出, 亲属的患病率为0.46, 与AD的理论值0.5接近, 卡方检验 $\chi^2 = 3.634$, $P > 0.05$ 。

用系谱特点分析, 有3种情况: 连续3代垂直传递有9个家系, 连续2代垂直传递有50个家系, 而且有的家系具有较高的发病率, 呈典型的AD遗传方式, 具有典型的AR遗传方式的有13个家系。

用Smith公式进行分离比 1/2 符合度卡方检验结果, $\chi^2 = 3.181$, $P > 0.05$, 两种方法分析结果, 家族性的支气管哮喘可为单基因的常染色体显性遗传方式, 这与CHEN Xiao-You等^[8]指出“近年不断有呈AD的家系报道, 具有单基因遗传的特点”的说法相一致, 但本文研究支持家族性支气管哮喘的遗传方式存在着遗传异质性, 在两个未分析的 $D \times D$ -婚配家系中, 一个家庭4个孩子中有两个正常两个患病, 一个家庭4个孩子中有3个正常一个患病, 表现出明显的遗传异质性。因此, 家族性支气管哮喘在群体中有单基因的常染色体显性遗传方式, 又有单基因的常染色体隐性遗传方式。同时, 在调查中还发现家系中散发性病例较多, 因为本研究只是对家族性支气管哮喘系谱的分析, 散发性的家系谱未列入分析范围之内, 这类情况可能与多基因遗传有关。卫志华^[9]在“气管哮喘与遗传—145例家谱分析”一文中也指出: “关于遗传规律有种种论述, Schwartz 认为是一种按孟德尔显性遗传规律的遗传病; Jonathan Brostoff等认为是常染色体隐性遗传的疾病; 多数学者倾向于是多基因遗传病”可见, 支气管哮喘在群体中的传递规律确实存在着遗传异质性。

经研究发现支气管哮喘在本地区不论是儿童还是成人, 发病率呈上升趋势, 由于经常医治造成一些家庭的经济负担, 有的甚至丧失了劳动能力。对支气管哮喘的防治工作显的越来越重要。该病是以气道高反映性为特征, 最早从免疫学角度阐明, 该病

患者体内IgE抗体含量比正常人多,为此,一些专家做了大量的工作,如1999年黄宁^[10]发表了“特异性IgE抗体与小儿哮喘过敏原的关系调查”等一系列文章。但要从根本上解决这一问题,必须从基因水平揭示出该地区支气管哮喘的控制气道反映的“哮喘基因”,从优生学的角度着手工作,才会降低在人群中哮喘的发生率,提高身体素质,增强健康。

参 考 文 献 (References):

- [1] Asthma group of chinese respiratory society of chinese medical association. the guide of prevention and cure of bronchial asthma (Definition,Diagnosis,Treatment, curative effect judgement standard, education and management plan of bronchial asthma). *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 1997, 20(5): 261~267.
中华医学会呼吸学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘定义、诊断、治疗、疗效判断标准及教育和管理方案). 中华结核与呼吸杂志, 1997, 20(5): 261~267.
- [2] SUN De-Cheng, HU Wei-Min, ZHU Shi-Ming. Genetic analysis of familial hypertension. *Chinese Journal Internal Medicine*, 1997, 36(2): 108~111.
孙德成, 胡伟民, 朱世明. 家族性高血压遗传分析. 中华内科杂志, 1997, 36(2): 108~111.
- [3] LI Pu. Medical Genetics. Beijing: Peking University Medical Press, 2003, 33~44.
李 璞. 医学遗传学. 北京: 北京大学医学出版社, 2003, 33~44.
- [4] DAI Jun-Ti. Analysis Method of Inheritance. Changsha: Hunan Science Technology Press, 1989, 336~341.
戴君惕. 遗传分析方法. 长沙: 湖南科技出版社, 1989, 336~341.
- [5] YANG Shu-Qin. Health Statistics. Beijing: Peoples Medical Publishing House, 1978, 29~84.
杨树勤. 卫生统计学. 北京: 人民卫生出版社, 1978, 29~84.
- [6] WU Zheng-Lai, ZHUANG Hui, ZENG Guang. A series of question and answer on Epidemiology. *Chinese Journal of Epidemiology*, 1999, 17(3): 180~182.
乌正赓, 庄 辉, 曾 光. 流行病学系列问答. 中华流行病学杂志, 1999, 17(3): 180~182.
- [7] TANG Gen-Fu, LI Tao, ZHANG Dong-Mei. A study of genetic epidemiology on child bronchial asthma. *Chinese Journal of Epidemiology*, 1999, 20(3): 151~154.
唐根富, 李 涛, 张冬梅. 儿童哮喘病遗传流行病学研究. 中华流行病学杂志, 1999, 20(3): 108~111.
- [8] CHEN Xiao-You, TANG Pei-Wen, LI Yun. Analysis of the linkage between asthma liability and chromosome 11q13. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 1996, 13(6): 357~360.
陈小友, 唐佩文, 酆 云. 哮喘易感基因与染色体 11q 13 的连锁分析. 中华医学遗传学杂志, 1996, 13(6): 357~360.
- [9] WEI Zhi-Hua. Bronchial asthma and inheritance —145 cases familial analysis. *Hereditas* (Beijing), 1981, 3(6): 7~10.
卫志华. 气管哮喘与遗传—145 例家谱分析. 遗传, 1981, 3(6): 7~10.
- [10] HUANG Ning. Survey on the relation between the Specific antibody IgE and the the child asthma allergen. *Journal of Third Military Medical University*, 1999, 21: 2.
黄 宁. 特异性 IgE 抗体与小儿哮喘过敏原的关系调查. 第三军医大学学报, 1999, 21: 2.