

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

※※※

※

※

※

經心導管證實冠狀動脈疾病之年輕病人為指標

※

※

個案的高血壓家族研究

※

※

※

※※※

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 89-2314-B-002 -119

執行期間：88年08月01日至89年07月31日

計畫主持人：簡國龍

本成果報告包括以下應繳交之附件：

- 赴國外出差或研習心得報告一份
- 赴大陸地區出差或研習心得報告一份
- 出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份
- 國際合作研究計畫國外研究報告書一份

執行單位：國立台灣大學醫學院內科部

中華民國89年10月20日

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

經心導管證實冠狀動脈疾病之年輕病人為指標個案的高血壓家族研究

Family Studies on Hypertension from Proband of Premature Angiographically-proven Coronary Artery Disease

計畫編號：NSC 89-2314-B-002 -119

執行期限：88 年 08 月 01 日至 89 年 07 月 31 日

主持人：簡國龍 執行機構及單位名稱：國立台灣大學醫學院內科部

一、中文摘要

由大規模世代研究及臨床研究結果得知高血壓是心血管疾病重要的危險因子，而形成高血壓的機制，除了已知的飲食、生活習慣因素之外，遺傳因素的影響正是目前學界的研究重點。國外雙胞胎研究及家族研究均顯示高血壓有高度的家族聚集傾向。台灣目前正進行有系統的家族資料的收集與分析。關於台灣本地生活環境及種族族群等因素，對於高血壓的影響如何，實有待進一步釐清。本研究設計經由已發病的年輕冠狀動脈病人為指標個案收集家族親屬包括一等級(兄弟姐妹、父母、子女)，及配偶的血壓值進行高血壓家族聚集的家族研究。其研究對象是根據台大醫院心導管診斷為冠狀動脈病人，收集同一戶家族成員的資料，釐清指標個案與親屬關係，收集家族成員的血壓及其他相關的變數資料，利用各種統計模型，首先探討其家族內高血壓聚集的情形，了解各種親屬配對的關係，如配偶、親子及手足的關係研究其相關係數。結果顯示：在收縮壓方面配偶之間的相關係數為 -0.27，而親子代之間為 0.67，在舒張壓方面配偶之間的相關係數為 0.51，而親子之間的相關係數為 0.75。利用複雜分離分析方法探索遺傳模式。在收縮壓方面，比較各種不同模型與 full model 時以多重基因模型為較佳模型 ($\chi^2_3=1.7$, $P=0.64$)，其中平均值為 125.8，變異數為 255，而配偶之間相關係數為 -0.10 ± 0.27 ，親子代之間相關係數為 0.45 ± 0.14 ，此值與利用 FCOR 軟體算得的相關係數相近。原因可能是血壓值受到外

到環境因素影響以及多重基因互相作用，本研究並無法確定收縮壓有主要基因效應。進一步收集不同的樣本以及利用基因拮圖方式嘗試釐清遺傳及環境之關係是有其必要，對未來作血壓及血脂的阻介提供進一步的參考。

關鍵詞：遺傳流行病學、高血壓、家族聚集、分離分析

Abstract

Introduction: From population-based cohort study and clinical trial data, hypertension was important risk factor for cardiovascular events. The pathogenesis of hypertension was complex, and besides of dietary and life style factors, genetic components have important roles in the pathogenesis of hypertension. There were enough evidences that there was strong familial aggregation of hypertension, and the estimated heritability was around 30-60%, from twin and pedigree studies. We designed the family study, ascertained from probands, to investigate the genetics of blood pressure.

Materials and Methods: The patients with coronary artery disease, confirmed by coronary angiography, are identified as probands. The first relationships of proband, including parent-offspring, siblings, and spouse are invited for study. Various anthropometric measurements, including body weight, body height, and blood pressures were collected. Socioeconomic status, physical activity, dietary behavior,

smoking and alcohol drinking status were also included as confounders. Familial resemblance and aggregation can be estimated by familial correlation coefficients. By complex segregation analysis of regressive model, we estimated the best mode of inheritance and familial correlation of blood pressure.

Results and Discussion: Total 73 patients receiving coronary angiography were recruited into this study. First relatives, including spouse, offspring were invited. The correlation coefficients of systolic blood pressure were -0.27 among spouse pairs, and 0.67 among parent-offspring pairs. The coefficients of body mass index were 0.12 among spouse pairs, and 0.41 among parent-offspring pairs. Compared with arbitrary model, the polygenes model was most fitted model to explain the model of inheritance of systolic blood pressure ($\chi^2_3=1.7$, $P=0.64$), and mean was 125.8 mmHg, variance was 255 . The correlation coefficients among spouses were -0.10 ± 0.27 , those among parent-offspring were 0.45 ± 0.14 , similar to the results of FCOR.

Conclusion: We found significant parent-offspring correlation among blood pressures and body mass index. Polygenes model was the best model to explain the mode of inheritance of systolic blood pressure.

Key words: hypertension, segregation analysis, genetic epidemiology

二、緣由與目的

簡介：由大規模世代研究及臨床研究結果得知高血壓是心血管疾病重要的危險因子(Stokes et al., 1989; MRFIT 1990)，而形成高血壓的機制，除了飲食、生活習慣因素之外，遺傳因素的影響正是目前學界的研究重點。由國外雙胞胎研究及家族研究(Helller et al. 1993; Wang et al. 1990)均顯示高血壓有高度的家族聚集的情形。但目前

台灣並無系統性的家族資料的收集及分析，針對台灣本地生活環境及種族族群等因素，對於高血壓的影響如何，實有待進一步釐清。更甚者，台灣心血管疾病發生率及死亡率，如急性心肌梗塞的死亡率，有隨著年代而升高趨勢(Chien et al, 1998)。因此了解高血壓在家族族群內的分佈及其遺傳的影響是非常重要的事情。

研究高血壓的遺傳基因研究有各式各樣的研究方法及設計，利用連鎖分析(linkage analysis)找到易感受基因的染色體位址是目前實驗室最重要的目的，但連鎖分析需藉著有正確的遺傳模式，人口的基因頻率等才能有正確的估計，因此遺傳研究一開始的工作是研究我們有興趣的因子，如高血壓及高脂血症，是否有家族相似性的證據，並且進一步釐清此一家族聚集及家族相似性是來自遺傳基因的成份，而非只是文化環境的影響而已。如此一來我們才能進一步再探討此疾病的遺傳模式及基因頻率進而探知其基因的位址。

高血壓的家族聚集

對於早發性心臟病的遺傳影響，在芬蘭的North Karelia 研究指出兄弟之間若有小於55歲發生急性心肌梗塞者其相對危險性高達7倍(Rissanen, AM et al. 1977)。而由追縱性世代研究如 Framingham study, Rancho Bernardo, Nurse's Health study 及 Utah group 均報告家族史是重要的危險因子，而高血壓的聚集則是重要的原因。高血壓是人口中常見的疾病，在社區成年人口分佈均達20~30%左右，而其成因也相當複雜，環境因素也扮演相當重要的角色，例如抽煙、肥胖、飲食習慣等因素，而在遺傳因素方面，也有不同的單一基因疾病或多重基因控制等不同的機制。之所以有此淆，一方面是表現型(phenotype)的測量有所不同，一方面是高血壓本身存在有臨床的異質性(clinical heterogeneity)現象，也就是同樣的血壓值背後其病因是不同的。此一異質性的問題會嚴重干涉如連鎖分析研究的效力，而家族聚集研究正是可以用來了解此一遺傳異質性的利器。

高血壓的遺傳研究

高血壓是心血管疾病的重要的危險因子，而且臨床證據也證實降低高血壓確實可降低心血管疾病的發生率及死亡率。但絕大部分的高血壓均屬於本態性高血壓，受到遺傳體質及外在環境很多因素的影響，而高血壓的變異性有 60% 左右是由遺傳因素所控制，在很多不同種族的雙胞胎研究均可發現，目前也認為 Renin-Angiotensin-Aldosterone (RAA) 系統在高血壓及心肌梗塞的發生佔有重要的角色，而對鹽分的感受性 (Salt Sensitivity) 也是被認為是重要的基因控制，如胰島素抵抗性及 Na-Li 相互傳遞系統的控制，在不同的種族之間，也存在有極大的差異 (Intersalt study, 1988)，因此如何在華人人口中定出遺傳比率是基本的工作。高血壓的發生，根據 Williams 等人的 review，若家族有高血壓病史者，在 55 歲以前發生高血壓的相對危險比是 3.8，舒張壓血壓變異性遺傳成份可解釋 25% 到 65% (雙胞胎)，而其他環境的因素，如食鹽的攝取，酒精及運動量只解釋 7% 的舒張壓的變異性。Williams 提出 familial dyslipidemia hypertension 來指定比群在 55 歲以前就發生血脂質及血壓異常的性狀，其與 insulin resistance，肥胖症、高三酸甘油酯及低 HDL-C 均有密切相關 (Williams, 1991)。據估計人口血壓的變異量約有 20-60% 是由遺傳決定，但目前對血壓在家族之中的傳遞及影響的機制仍然未明。早在 30 年前 Sir G. Pickering 及 Sir R. Platt 就爭論高血壓是否為多重因子影響或是孟德爾單一基因的自體顯性遺傳，目前對高血壓的定義，大家一致認為是 140-90mmHg 只是一切點，而血壓值是一連續變數，而高血壓並非是獨立的疾病，因此目前大多數的研究者傾向以連續性的血壓值作為研究對象，而非高血壓本身。

雖然先進國家對於高血壓的遺傳研究已有豐碩的成果，但是全世界各國心血管疾病的發生率存在有極大的差異，而且危險因子的分佈及影響也有所不同，因此針對各地獨特的高血壓及高脂血的家族聚集及其環境影響勢必有所不同，因此了解台灣本地高血壓家族聚集是有其必要性，進而對心血管疾病的致病機轉及預防策略提

出因地制宜的設計，並且能夠清楚釐清指標及家族成員的親屬親係，再加上完整的身體檢查資料，很適合作為家族聚集資料分析，並進一步研究了解高血壓基因控制。

四、結果與討論

自民國 88 年 8 月至 12 月收集接受心導管患者共 73 人，其中有確定冠狀動脈病竈者為 18 (1 條), 16 (2 條) 及 19 (3 條)，此冠狀動脈患者即是指標個案。經由此指標個案收集其配偶及子女的資料，其中著重在心血管疾病及危險因子 (高血壓、高脂血及身高、體重, body mass index) 等資料，一共收集到家族 122 個成員。此為研究的樣本。

利用 SAGE 軟體進行家族聚集研究，一開始先用 FCOR 程式處理家族配對之相關係數，包括配偶、親子及手足之間的相關係數，我們可以看到在收縮壓方面配偶之間的相關係數為 -0.27，而親子代之間為 0.67，在舒張壓方面配偶之間的相關係數為 0.51，而親子之間的相關係數為 0.75。在體質比方面配偶之間為 0.12，而在親子之間為 0.41。

在不同性狀之間的相關係數即血壓及血脂質之間的相關係數，此研究也顯示配偶之間收縮壓與舒張壓相關最強 ($r=0.51$)，而體質比與三酸甘油酯正相關最強 ($+0.30$)，及與高密度膽固醇負相關最強 (-0.33)。血脂之間則是高密度膽固醇與總膽固醇、三酸甘油酯及低密度膽固醇有負相關的關係。

進一步作複雜分離分析研究，我以血壓值中的收縮壓及總膽固醇值為例，利用一系列模型檢定的方法，即 Regressive model 的程式來探討性狀的遺傳模式。我們主要是比較 sporadic model, polygenes, major gene, environmental 及 mixed major gene & polygenes model 與 arbitrary model, 即 full model 之間的概似值之間，符合卡方檢定的統計分佈來判定何種模型是最適合的模型。結果顯示在收縮壓方面以多重基因模型是最佳模型。而在總膽固醇方面亦是多重基因模型為最佳模型。但由於樣本數目不大，因此估計參數收斂的情形並不滿意，需再進步收集更多的樣本以有足夠的效力作檢定。在收縮壓方面，比較各種不

同模型與 full model 時以多重基因模型為較佳模型($\chi^2_3=1.7$, $P=0.64$), 其中平均值為 125.8, 變異數為 255, 而配偶之間相關係數為 -0.10 ± 0.27 , 親子代之間相關係數為 0.45 ± 0.14 , 此值與利用 FCOR 軟體算得的相關係數相近。

四、計畫成果自評

雖然血壓值及血脂質受到很多環境飲食及生活型態影響, 目前很多重點均擺在遺傳因素方面的研究。在目前基因體計畫研究即將完成時, 也有很多大規模的基因體拵圖成果發表。利用如 microsatellites 或 SNPs 等眾多的標記來作基因定位的作用, 但由於資料取得的困難以及研究設計上的考量, 在作連鎖分析作基因體拵圖之前, 遺傳流行病學的方法是有助於了解控制血壓及血脂質的遺傳機制。此研究指標個案限制在接受冠狀動脈心導管確定有冠狀動脈的患者, 因此是成年人的研究族群, 並且是已經發病。文獻回顧上研究血壓及血脂患者也有不同的遺傳模式, 因此研究以青少年及社區族群為研究對象或許是另外一個選擇。另外探討已有主要基因效應的性狀的進一步研究, 可以作連鎖分析及作基因拵圖研究。而在多重基因或環境模型的性狀, 針對環境及生活方式、飲食型式的重要因子作進一步的探討, 同時要了解基因及環境之間的相互作用。

三、參考文獻

Bonney GE, (1986). "Regressive logistic models for familial and other binary traits." *Biometrics* 42:611-625.

Chien, K.L., Lee, W.C., Sung, F.C., Lin, R.S. and Lee, Y.T. (1998) The Mortality Pattern of Acute Myocardial Infarction by Gender in Taiwan, 1974-1993. *J Formosan Med Assoc* 97, 309-314.

Cohen BH, Diamond EL, Graves CH, et al (1977). "A common familial component in lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease." *Lancet* 2:523-526.

Elston E.C. and Stewart J. A general model for the genetic analysis of pedigree data. *Human. Heredity*. 21:523-542, 1971.

Feinleib M, Garrison RJ, Fabsitz R, et al (1977). "The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk

factors: Methodology and summary of results." *American Journal of Epidemiology* 106:284-295.

Hunt, S.C., Hasstedt, S.J., Kuida, H., Stults, B.M., Hopkins, P.N. and Williams, R.R. (1989) Genetic heritability and common environmental components of resting and stressed blood pressures, lipids, and body mass index in Utah pedigrees and twins. *Am.J.Epidemiol.* 129, 625-638.

Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt : an international study of electrolyte excretion and blood pressure .Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J.*1988;297:319-28.

Lalouel, J.M., Rao, D.C., Morton, N.E. and Elston, R.C. (1983) A unified model for complex segregation analysis. *Am.J.Hum.Genet.* 35, 816-826.

Multiple risk factor intervention trial research group (1986) Coronary heart disease death, nonfatal acute myocardial infarction and other clinical outcomes in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Cardiol* 58, 1-13.

Rissanen AM, Nikkila EA. Coronary artery disease and its risk factors in families of young men with angina pectoris and in controls. *Br. Heart J.* 1977;39:875-83

Statistical analysis for genetic epidemiology, Release 3.1. Computer program package available from the Department of Epidemiology and Biostatistics, Rammelkamp Center for Education and Research, MetroHelath Campus, Case Western Reserve University, Cleveland. S.A.G.E. (1997)

Stokes, I.J., Kannel, W.B., Wolf, P.A., D'Agostino, R.B. and Cupples, L.A. (1989) Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham study- 30 years of follow-up. *Hypertension.* 13(suppl I), I-13-I-18

Wang, Z., Quyang, Z., Wang, D. and Tang, X. (1990) Heritability of blood pressure in 7- to 12-year-old Chinese twins, with special reference to body size effects. *Genetic.Epidemiol.* 7, 447-452.

Williams RR, Hunt SC, Hasstedt SJ, et al. Are there interactions and relations between genetic and environmental factors predisposing to high normal blood pressure? *Hypertension.*1991;18(suppl 1):I29-37.

Wilson, A.F., Elston, R.C., Tran, L.D. and Siervogel, R.M. (1991) Use of the robust sib-pair method to screen for single-locus, multiple-locus, and pleiotropic effects: application to traits related to hypertension. *American Journal of Human Genetics* 48, 862-872.