

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告  
(II) 金山居民之血脂異常的基因遺傳

(II) Genetic heritability of dyslipoproteinemia in Chin-Shan Inhabitants

計畫編號：NSC 87-2314 -B002-238-M40

執行期限：1997年08月01日至1998年07月31日

主持人：李源德

執行機構及單位名稱：國立臺灣大學附設醫院內科部

## 一、 中文摘要

本計畫是第一個有關本土高脂血症家族相關因子的研究，先就金山社區研究全部世代的 3602 鄉民中找出血脂異常患者作為指標個案 (proband)，以此家族現存資料搜尋配偶組，親子組，兄弟姐妹組，及祖孫組，延伸現有資料人群到他們的兒女親戚，研究其血中脂肪值的家族聚集情形。結果共有三家族的研究對象113人(男 51 人，女 62 人)，平均年齡35.6歲，顯示以高脂血症作為指標個案所找到的三個家族成員其年齡雖然年輕很多，但其高脂血症的分佈情形確實比原世代的分佈來得高。以家族內血脂肪濃度作相關研究得知：配偶的相關係數在LDL值為負相關，在ApoA1值為正相關，親子代之間的相關係數在HDL及ApoB為正相關，兄弟姐妹手足之間的各種血脂肪值相關係數上並無明顯的相關性，祖孫之間的相關值在各種血脂肪值均呈明顯負相關的關係。表示在隔代的血脂肪分佈有明顯相反的變化，此結果顯示環境及飲食習慣的影響在血脂肪濃度有很強的影響，本研究將進一步分析是否可能有單一基因或多重基因相關。

**關鍵詞：**家族聚集，血脂肪值，家族相關係數

## Abstract

This project is to study the familial aggregation of blood lipid level in Chin-Shan community. We enrolled three families, involved 113 persons, with extended

pedigree. The relationships among family were confirmed by formal documents. The study groups were much younger than original cohort population, but with higher triglyceride levels and similar levels of cholesterol and Apo B levels. The familial correlation coefficient were calculated by the FCOR program implemented in SAGE software. We found that among marital relationships, there were positive ApoA1 correlation( $r=0.73$ ), and negative ApoB correlation ( $r=0.23$ ). Among the parental-offspring relationships, there was a moderate positive correlation in HDL-C level( $r=0.34$ ); and apparently no correlation between siblings yet. Among the pairs of grandparents and grandchildren, significant negative correlations were identified for total cholesterol, triglyceride and ApoB. Different patterns of correlations among the parents and offsprings were identified such as. There were strong positive relationships between fathers and daughters in the levels of triglyceride and apoB levels. In conclusion, this study demonstrated a familial aggregation on lipid levels, environmental influences on does play an important role in part of our study the lipid levels within family members, especially between grandparents and grandchildren.

## 二、 緣由與目的

動脈粥狀硬化及其相關之疾病隨我國社會經濟進步，有急遽增加之勢。動脈粥狀硬化與血脂異常有高度相關；血脂異常則深受遺傳及環境因素之交互影響。早在

80年代在美國幾個大規模的社區研究中，均對各種血脂肪值家族作相關研究，例如Morrison等人或Rao等人針對高脂血症患者的家屬的研究，顯示不管在一般社區或高脂血症患者，均有明顯的家族聚集現象。但如同Rao所言，不同的族群人口存在有異質性，不僅在不同年齡層，在不同種族也有不同的分佈。這類家族聚集的研究在我國獨付闕如。我們在1990年建立的金山地區居民世代的基線資料，顯示胰島素抵抗性是國人的血管疾病重要的危險因子，而高脂血症也是該社區內成年人口盛行的現象。本計畫利用第一階段篩選出來具高脂血症三大家族鄉民為指標個案(proband)，收集其家族成員的血脂肪濃度資料研究其相關性。

就金山社區研究全部世代 3602 鄉民中找出血脂異常患者作為proband，其條件為 - LDL-C  $\geq 220$  mg/dl, Triglyceride  $\geq 400$  mg/dl 及合併 2 個以上心臟危險因子的三個四代家族譜，可供研究對象 113 人(男 51 人，女 62 人)，平均年齡 $35.6 \pm 17.1$ 歲。吾人以此三家族現存資料搜尋配偶組(Marital)，親子組(Parent-Offspring)，兄弟姐妹組(Siblings)，及祖孫組(Grandparent and grandchild)，延伸現有資料人群，到他們的兒女親戚，形成第一、二及第三代之親子組及兄弟姐妹組於1997-1998年間，分次門診、訪視檢查及採血，進行血脂檢測及心血管病診斷。

(二) 資料分析先定出每個個人之間的親屬關係，利用SAGE軟體的FCOR程式，計算其家族聚集係數，同時利用Fisher方法檢定此相關係數是否有統計上的意義。

利用Correlation coefficients在各組及各世代之相關度分析，吾人可探知指標個案之血脂異常者之環境及遺傳因素之個別影響度，並從而獲得其主要基因效應及可能之基因型態之分佈，以為本研究群各基因研究之對象，並進一步作為尋求特定基因的基礎。

### 三、 結果與討論

(一) 描述性資料: 做為家族研究的三大家庭一共有113位居民，其平均年齡均比原來的研究人口來得年輕，(35.6 vs. 62.4歲)。雖然study groups比cohort年紀輕，經由年紀及性別調整過的血脂值可顯示cholesterol、triglyceride比原世代來得高，而HDL、LDL、ApoA1, ApoB 值則比原世代來得低，表示以高脂血症作為指標個案所找到的家族成員其年齡雖然年輕很多，但其高脂血症的某些分佈情形確實有比原先世代之中的分佈來得高。

(二) 統合三大家族之內的家族親屬關係，一共可列出如表二的主要親緣關係、配對關係，再根據各種親屬關係，進一步利用SAGE的FCOR(familial correlation)程式對血脂肪濃度作相關研究，測得家族內的相關係數，由表三結果可得知：

(1) 配偶的相關係數在LDL值為負相關(-0.56)，在ApoA1值為正相關(+0.73)，

(2) 親子代之間的相關係數在HDL及ApoB為正相關，且HDL係數(0.34)接近統計上有有意義的程度。

(3) 兄弟姐妹手足之間的各種血脂肪值相關係數上並無明顯的相關性

(4) 祖孫之間的相關值在各種血脂肪值均呈負相關的關係其中的膽固醇、三酸甘油酯，ApoB值呈統計上有明顯相關。表示在隔代的血脂肪分佈有明顯相反的變化，此結果顯示環境及飲食習慣的影響在血脂肪濃度有很強的影響，同時祖孫不同年代呈現有意義的不同。

(三)再以Parent-Offspring的相關係數比較，(表四)可看出：母親與女兒的相關性在triglyceride、HDL-C及ApoB值較明顯；母親與兒子以cholesterol、ApoB較相關，但不顯著；而父親與子女的膽固醇並不相關，而三酸甘油酯及ApoB有不同方向的影響。在三酸甘油酯方面父女之間呈明顯的正相關( $r=0.94, p<0.01$ )，而父子之間為負相關( $r=-0.55$ )。只有父女之間在ApoB存在有強的正相關( $r=0.72, p<0.05$ )。此結果

表示可能有環境飲食的影響存在，上述關係均強過於配偶之間的關係，表示共同環境的因素之外，遺傳因素也佔有重要的角色。

#### 四、計畫成果自評

本研究是第一個國人血脂家族聚集研究，主要根據高血脂症指標個案的家族的分析高脂血家族聚集的情形。利用家族相關研究可以得到初步的結果，藉由血脂肪濃度值不同的配對關係可以了解可能的遺傳比重。並且可提供進一步的遺傳分析做作參考。

#### 五、參考文獻

Morrison, J.A., Kelly, K., Horvitz, R., Khoury, P., Laskarzewski, P.M., Mellies, M.J. and Glueck, C.J. (1982) Parent-offspring and sibling lipid and lipoprotein associations during and after sharing of household environments: the Princeton school district family study. *Metabolism*. **31**, 158-166.

Morrison, J.A., Khoury, P., Laskarzewski, P.M., Mellies, M.J., Kelly, K. and Glueck, C.J. (1982) Intrafamilial associations of lipids and lipoproteins in kindreds with hypertriglyceridemic probands: the Princeton School family Study. *Circulation* **66**, 67-76.

Rao, D.C., Laskarzewski, P.M., Morrison, J.A., Khoury, P., Kelly, K., Wette, R., Russell, J. and Glueck, C.J. (1982) The Cincinnati Lipid Research Clinic family study: cultural and biological determinants of lipids and lipoprotein concentrations. *Am.J.Hum.Genet.* **34**, 888-903.

S.A.G.E. (1997) *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, MetroHealth Campus, Case Western Reserve University, Cleveland.

#### 六、表格

表一：三家族與金山研究世代基本資料及血脂肪值的分佈情形

	family 1 mean $\pm$ SD	family 2 mean $\pm$ SD	Family 3 mean $\pm$ SD	study groups	金山研究世代	p value
	n=36	n=47	N=30	n=113	n=3602	-
男：女	16：20	23：24	12：18	51：62	1703：1899	-
age(years)	32.1 $\pm$ 15.9	36.8 $\pm$ 16.2	37.8 $\pm$ 19.9	35.6 $\pm$ 17.1	62.4 $\pm$ 12.2	-
Cholesterol(mg/dl)	169.0 $\pm$ 34.0	210.5 $\pm$ 38.7	206.6 $\pm$ 40.3	*206.2 $\pm$ 5.3	*197.8 $\pm$ 0.7	0.116
Triglyceride(mg/dl)	129.5 $\pm$ 75.5	124.3 $\pm$ 63.7	132.1 $\pm$ 114.8	*131.6 $\pm$ 11.4	*125.9 $\pm$ 1.6	0.618
HDL-C(mg/dl)	46.5 $\pm$ 9.2	45.9 $\pm$ 15.0	46.1 $\pm$ 13.9	* 45.6 $\pm$ 1.5	* 47.5 $\pm$ 0.2	0.216
LDL-C(mg/dl)	86.0 $\pm$ 39.6	130.1 $\pm$ 37.1	127.9 $\pm$ 35.4	*125.5 $\pm$ 5.2	*137.6 $\pm$ 0.7	0.020
ApoA1(mg/dl)	115.5 $\pm$ 22.0	126.1 $\pm$ 28.6	119.5 $\pm$ 19.8	*119.7 $\pm$ 3.0	*127.7 $\pm$ 0.5	0.008
ApoB(mg/dl)	49.2 $\pm$ 20.5	64.5 $\pm$ 13.9	63.9 $\pm$ 17.5	* 63.4 $\pm$ 3.6	* 93.9 $\pm$ 0.6	0.001

\*adjusted by sex & age ( parameter estimate  $\pm$  standard error )

表二：三家族內總計各種親緣關係的配對數目

關係	配對數目
夫妻(Martial)	5
父母子女(parental)	56
兄弟姐妹(sibling)	82
祖孫(grandparent)	16
姨伯甥姪(avuncular)	63

表三：各種血脂肪值在不同親緣配對關係下的家族相關係數  
(familial correlation coefficient)

	Cholesterol	triglyceride	HDL-C	LDL-C	ApoA1	ApoB
Marital(夫妻) (n=5)	- .0532	- .0577	- .1387	- .5584	.7287	.2253
Parental(親子) (n=32)	.0790	.1744	.3426 #	.1569	- .0113	.2153
Sibling(兄弟) (n=30)	- .1404	- .1639	.0636	- .1479	- .2230	- .1098
Grandparent(祖孫) (n=10)	- .8243 **	- .6424 *	- .2854	- .4198	- .2457	- .7485 *

\*p值<0.05

\*\*p值<0.01

表四：各種血脂肪值在親代及子代配對關係下的家族相關係數  
(familial correlation coefficient)

	cholesterol	triglyceride	HDL-C	LDL-C	ApoA1	ApoB
Mother-Daughter(母女)	.2529	.4005	.6550	.1732	.1962	.3846
Mother-Son(母子)	.4821	.0234	- .0617	.2680	.1764	.3074
Father-Daughter(父女)	- .0873	.9400 **	.0368	.3795	.3445	.7152 *
Father-Son(父子)	- .0755	- .5456	.5796	.3563	.3354	- .1266

\*p值<0.05

\*\*p值<0.01