

# 多基因遗传病



*Polygenic disorders*

*Multifactorial inherited disorders*

*Complex diseases*

# 多基因病

由多对等位基因控制和环境因素参与的一类疾病。

# 一、概述：

## 1、影响多基因遗传的因素

(1) 遗传因素

(2) 环境因素



## 2、基因特点

- (1) 等显性(co-dominant)
- (2) 微效基因(minor gene)
- (3) 累加效应(additive effect)
- (4) 主基因(major gene)

**BRCA1 BRCA2**

# 例：肤色遗传

设：肤色加深基因—A、B  
一般基因—A'、B'

P 纯黑人 AABB × A'A'B'B' 白人

AB A'B'

F<sub>1</sub> 稍黑 AA'BB' × AA'BB' 稍黑

AAB'B'

2AA'BB

A'A'BB

2AA'B'B'

AABB

2AABB'

4AA'BB'

2A'A'BB'

A'A'B'B'

纯黑

深黑

稍黑

浅黑

白人

1/16

4/16

6/16

4/16

1/16

F<sub>2</sub>

# 3. 多基因假说

- 数量性状受两对以上基因控制
- 基因都是共显性
- 基因对表型作用微小，但有累加效应
- 基因积累效应与环境共同作用，决定性状

## 4、涉及的疾病种类

(1) 先天畸形: 唇裂、腭裂、无脑儿...

(2) 常见病: 高血压、糖尿病、哮喘、  
精神分裂症、冠心病、消化性溃疡...

(3) 肿瘤: 胃癌、肝癌、乳腺癌...



双生姐妹患者分裂样性格，伴情感障碍。

精神分裂症





隱性脊柱裂

神經管缺陷



唇裂伴腭裂



唇裂伴腭裂

先天性唇裂



唇腭裂伴手畸形

## 二、多基因遗传的阈值模型及其应用

### (一) 身高与多基因遗传

#### 1、身材发育的遗传机理

假设三对不连锁的等位基因决定身材发育：

$A^1 A^2 ; B^1 B^2 ; C^1 C^2$

假设标号1的基因使身材偏矮，而标号2的基因使身材偏高。

精子

$A^1B^1C^1$     $A^1B^1C^2$     $A^1B^2C^1$     $A^1B^2C^2$     $A^2B^1C^1$     $A^2B^1C^2$     $A^2B^2C^1$     $A^2B^2C^2$

卵

$A^1B^1C^1$     $A^1 A^1$     $A^1 A^1$     $A^1 A^1$     $A^1 A^1$     $A^2A^1$     $A^2A^1$     $A^2A^1$     $A^2A^1$   
 $B^1 B^1$     $B^1 B^1$     $B^2B^1$     $B^2B^1$     $B^1 B^1$     $B^1 B^1$     $B^2B^1$     $B^2B^1$     $B^2B^1$   
 $C^1 C^1$     $C^1 C^2$     $C^1 C^1$     $C^2C^1$     $C^1 C^1$     $C^2C^1$     $C^1 C^1$     $C^2C^1$     $C^2C^1$

$A^1B^1C^2$     $A^1 A^1$     $A^1 A^1$     $A^1 A^1$     $A^1 A^1$     $A^2A^1$     $A^2A^1$     $A^2A^1$     $A^2A^1$   
 $B^1 B^1$     $B^1 B^1$     $B^2B^1$     $B^2B^1$     $B^1 B^1$     $B^1 B^1$     $B^2 B^1$     $B^2B^1$     $B^2B^1$   
 $C^1 C^2$     $C^2C^2$     $C^1 C^2$     $C^2C^2$     $C^1 C^2$     $C^2C^2$     $C^1 C^2$     $C^2C^2$     $C^2C^2$

$A^1B^2C^1$     $A^1 A^1$     $A^1 A^1$     $A^1 A^1$     $A^1 A^1$     $A^2A^1$     $A^2A^1$     $A^2A^1$     $A^2A^1$   
 $B^1 B^2$     $B^1 B^2$     $B^1 B^1$     $B^2B^2$     $B^1 B^2$     $B^1 B^2$     $B^2 B^2$     $B^2 B^2$     $B^2 B^2$   
 $C^1 C^1$     $C^2C^1$     $C^1 C^1$     $C^1 C^1$     $C^1 C^1$     $C^2C^1$     $C^1 C^1$     $C^2C^1$     $C^2 C^1$

$A^1B^2C^2$     $A^1 A^1$     $A^1 A^1$     $A^1 A^1$     $A^1 A^1$     $A^2A^1$     $A^2A^1$     $A^2A^1$     $A^2A^1$   
 $B^1 B^2$     $B^1 B^2$     $B^2B^2$     $B^2B^2$     $B^1 B^2$     $B^1 B^2$     $B^2B^2$     $B^2B^2$     $B^2B^2$   
 $C^1 C^2$     $C^2C^2$     $C^1 C^2$     $C^2C^2$     $C^1 C^2$     $C^2C^2$     $C^1 C^2$     $C^2C^2$     $C^2C^2$

$A^2B^1C^1$     $A^1 A^2$     $A^1 A^2$     $A^1 A^2$     $A^1 A^2$     $A^2A^2$     $A^2A^2$     $A^2A^2$     $A^2A^2$   
 $B^1 B^1$     $B^1 B^1$     $B^2 B^1$     $B^2B^1$     $B^1 B^1$     $B^1 B^1$     $B^2B^1$     $B^2B^1$     $B^2B^1$   
 $C^1 C^1$     $C^2C^1$     $C^1 C^1$     $C^2C^1$     $C^1 C^1$     $C^2C^1$     $C^1 C^1$     $C^2C^1$     $C^2C^1$

$A^2B^1C^2$     $A^1 A^2$     $A^1 A^2$     $A^1 A^2$     $A^1 A^2$     $A^2A^2$     $A^2A^2$     $A^2A^2$     $A^2A^2$   
 $B^1 B^1$     $B^1 B^1$     $B^2B^1$     $B^2B^1$     $B^1 B^1$     $B^1 B^1$     $B^2 B^1$     $B^2B^1$     $B^2B^1$   
 $C^1 C^2$     $C^2C^2$     $C^1 C^2$     $C^2C^2$     $C^1 C^2$     $C^2C^2$     $C^1 C^2$     $C^2C^2$     $C^2C^2$

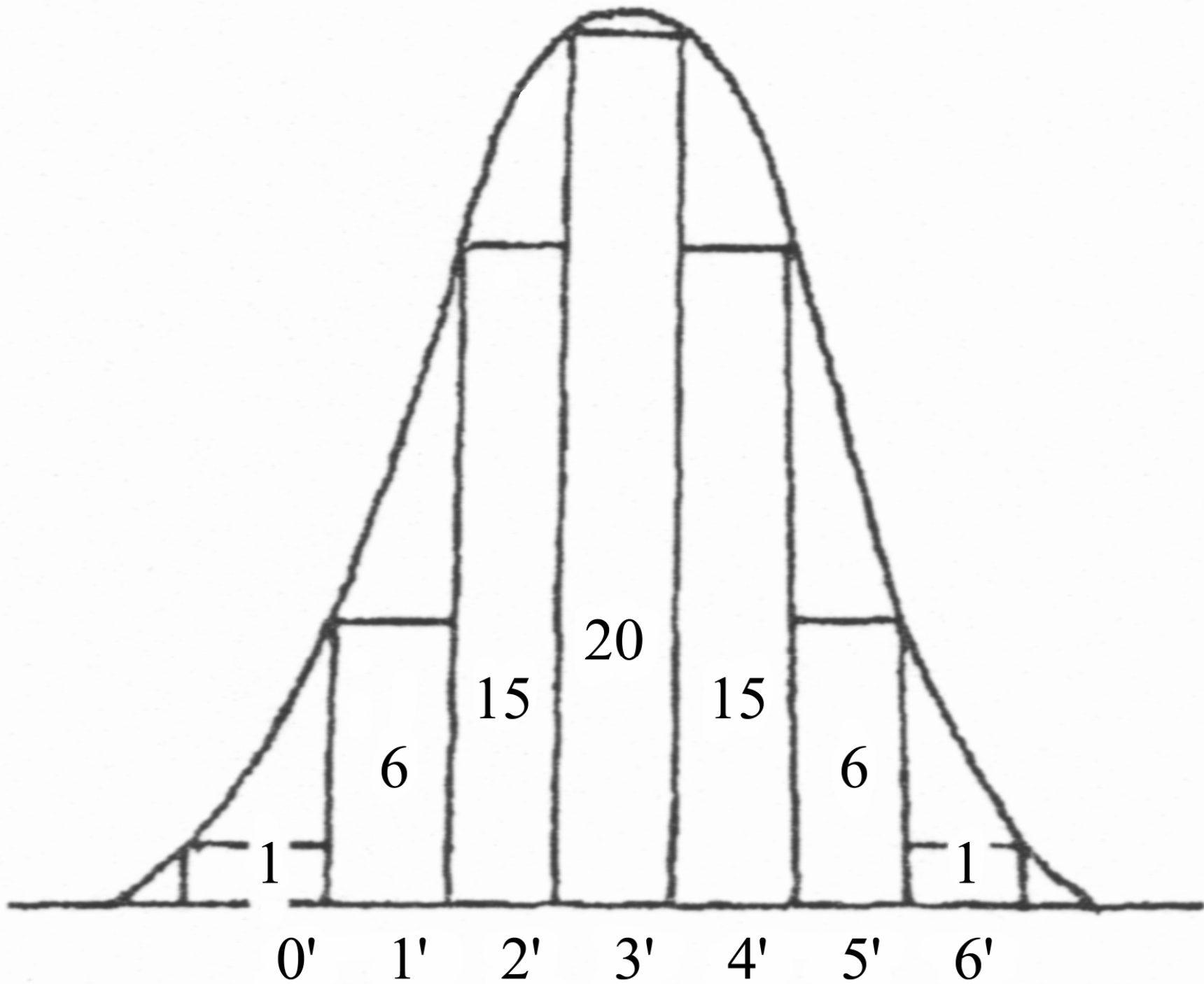
$A^2B^2C^1$     $A^1 A^2$     $A^1 A^2$     $A^1 A^2$     $A^1 A^2$     $A^2A^2$     $A^2A^2$     $A^2A^2$     $A^2A^2$   
 $B^1 B^2$     $B^1 B^2$     $B^2B^2$     $B^2B^2$     $B^1 B^2$     $B^1 B^2$     $B^2B^2$     $B^2B^2$     $B^2B^2$   
 $C^1 C^1$     $C^2C^1$     $C^1 C^1$     $C^2C^1$     $C^1 C^1$     $C^2C^1$     $C^1 C^1$     $C^2C^1$     $C^2C^1$

$A^2B^2C^2$     $A^1 A^2$     $A^1 A^2$     $A^1 A^2$     $A^1 A^2$     $A^2A^2$     $A^2A^2$     $A^2A^2$     $A^2A^2$   
 $B^1 B^2$     $B^1 B^2$     $B^2B^2$     $B^2 B^2$     $B^1 B^2$     $B^1 B^2$     $B^2B^2$     $B^2B^2$     $B^2B^2$   
 $C^1 C^2$     $C^2 C^2$     $C^1 C^2$     $C^2C^2$     $C^1 C^2$     $C^2C^2$     $C^1 C^2$     $C^2C^2$     $C^2C^2$

子

表 5-5 三对非连锁基因的组合格局及其频率

基因组合格局		身高等级	频 率
6 <sup>1</sup> 0 <sup>2</sup>	A <sup>1</sup> A <sup>1</sup> B <sup>1</sup> B <sup>1</sup> C <sup>1</sup> C <sup>1</sup>	0	1/64
5 <sup>1</sup> 1 <sup>2</sup>	A <sup>1</sup> A <sup>2</sup> B <sup>1</sup> B <sup>1</sup> C <sup>1</sup> C <sup>1</sup> A <sup>1</sup> A <sup>1</sup> B <sup>1</sup> B <sup>2</sup> C <sup>1</sup> C <sup>1</sup> A <sup>1</sup> A <sup>1</sup> B <sup>1</sup> B <sup>1</sup> C <sup>1</sup> C <sup>2</sup>	I	6/64
4 <sup>1</sup> 2 <sup>2</sup>	A <sup>2</sup> A <sup>2</sup> B <sup>1</sup> B <sup>1</sup> C <sup>1</sup> C <sup>1</sup> A <sup>1</sup> A <sup>1</sup> B <sup>2</sup> B <sup>2</sup> C <sup>1</sup> C <sup>1</sup> A <sup>1</sup> A <sup>2</sup> B <sup>1</sup> B <sup>1</sup> C <sup>2</sup> C <sup>2</sup> A <sup>1</sup> A <sup>2</sup> B <sup>1</sup> B <sup>2</sup> C <sup>1</sup> C <sup>1</sup> A <sup>1</sup> A <sup>2</sup> B <sup>1</sup> B <sup>1</sup> C <sup>1</sup> C <sup>2</sup> A <sup>1</sup> A <sup>1</sup> B <sup>1</sup> B <sup>2</sup> C <sup>1</sup> C <sup>2</sup>	II	15/64
3 <sup>1</sup> 3 <sup>2</sup>	A <sup>1</sup> A <sup>2</sup> B <sup>1</sup> B <sup>2</sup> C <sup>1</sup> C <sup>2</sup> A <sup>1</sup> A <sup>1</sup> B <sup>1</sup> B <sup>2</sup> C <sup>2</sup> C <sup>2</sup> A <sup>1</sup> A <sup>2</sup> B <sup>1</sup> B <sup>1</sup> C <sup>2</sup> C <sup>2</sup> A <sup>1</sup> A <sup>1</sup> B <sup>2</sup> B <sup>2</sup> C <sup>1</sup> C <sup>2</sup> A <sup>1</sup> A <sup>2</sup> B <sup>2</sup> B <sup>2</sup> C <sup>1</sup> C <sup>1</sup> A <sup>2</sup> A <sup>2</sup> B <sup>1</sup> B <sup>1</sup> C <sup>1</sup> C <sup>2</sup> A <sup>2</sup> A <sup>2</sup> B <sup>1</sup> B <sup>2</sup> C <sup>1</sup> C <sup>1</sup>	III	20/64
2 <sup>1</sup> 4 <sup>2</sup>	A <sup>1</sup> A <sup>1</sup> B <sup>2</sup> B <sup>2</sup> C <sup>2</sup> C <sup>2</sup> A <sup>2</sup> A <sup>2</sup> B <sup>1</sup> B <sup>1</sup> C <sup>2</sup> C <sup>2</sup> A <sup>2</sup> A <sup>2</sup> B <sup>2</sup> B <sup>2</sup> C <sup>1</sup> C <sup>1</sup> A <sup>1</sup> A <sup>2</sup> B <sup>1</sup> B <sup>2</sup> C <sup>2</sup> C <sup>2</sup> A <sup>1</sup> A <sup>2</sup> B <sup>2</sup> B <sup>2</sup> C <sup>1</sup> C <sup>2</sup> A <sup>2</sup> A <sup>2</sup> B <sup>1</sup> B <sup>2</sup> C <sup>1</sup> C <sup>2</sup>	IV	15/64
1 <sup>1</sup> 5 <sup>2</sup>	A <sup>1</sup> A <sup>2</sup> B <sup>2</sup> B <sup>2</sup> C <sup>2</sup> C <sup>2</sup> A <sup>2</sup> A <sup>2</sup> B <sup>1</sup> B <sup>2</sup> C <sup>2</sup> C <sup>2</sup> A <sup>2</sup> A <sup>2</sup> B <sup>2</sup> B <sup>2</sup> C <sup>1</sup> C <sup>2</sup>	V	6/64
0 <sup>1</sup> 6 <sup>2</sup>	A <sup>2</sup> A <sup>2</sup> B <sup>2</sup> B <sup>2</sup> C <sup>2</sup> C <sup>2</sup>	VI	1/64

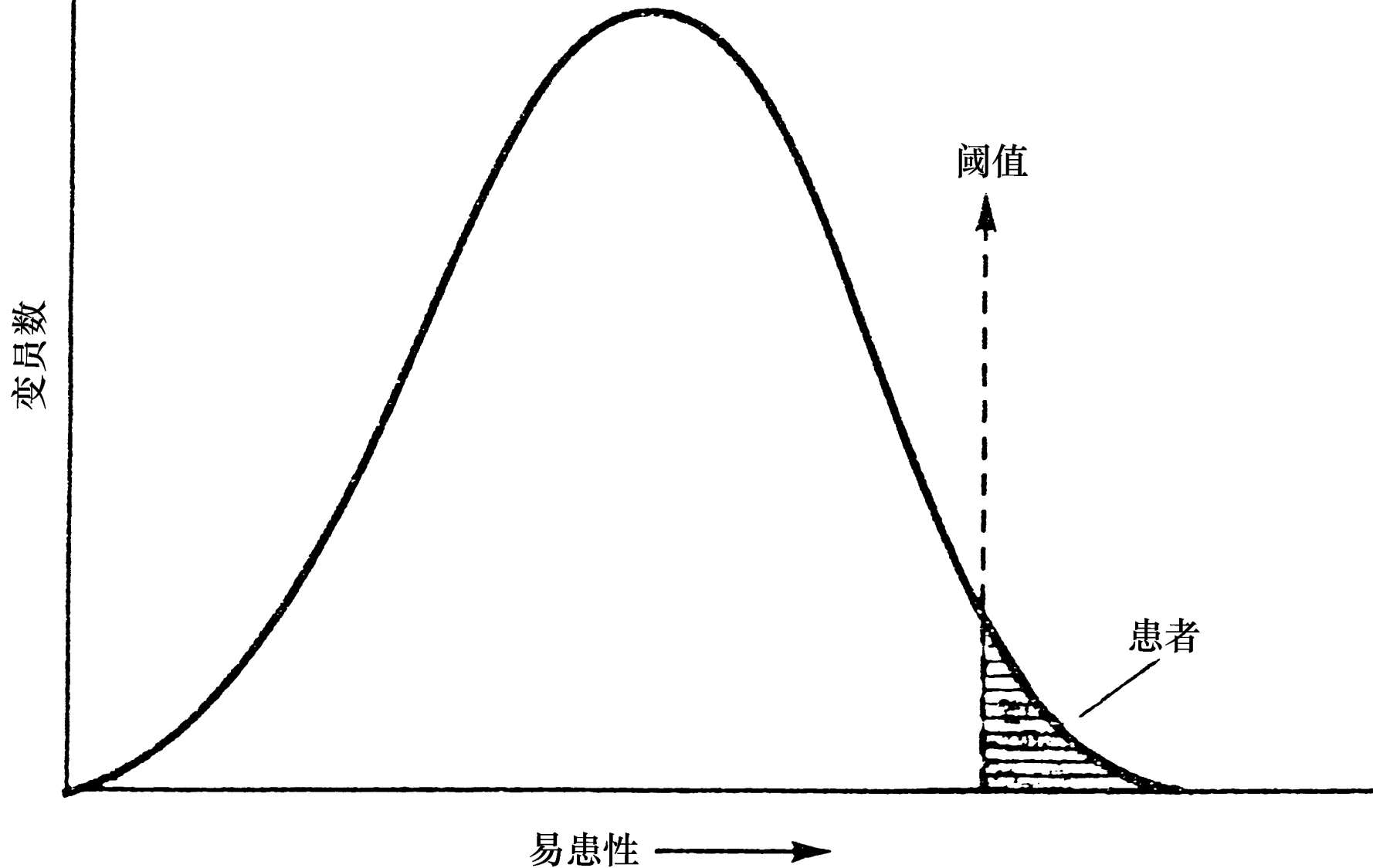


## 2、影响身材发育的环境因素

如营养好坏、阳光充足与否、是否进行体育锻炼。这三对环境因素随机组合的结果，其相应频数组成柱形图，同样可连成一条接近正态分布的曲线。

遗传因素和环境条件二者组合，使数量性状的表现型出现数量级差，其分布接近于正态分布曲线。

# 正态分布





# 回归现象(regression)

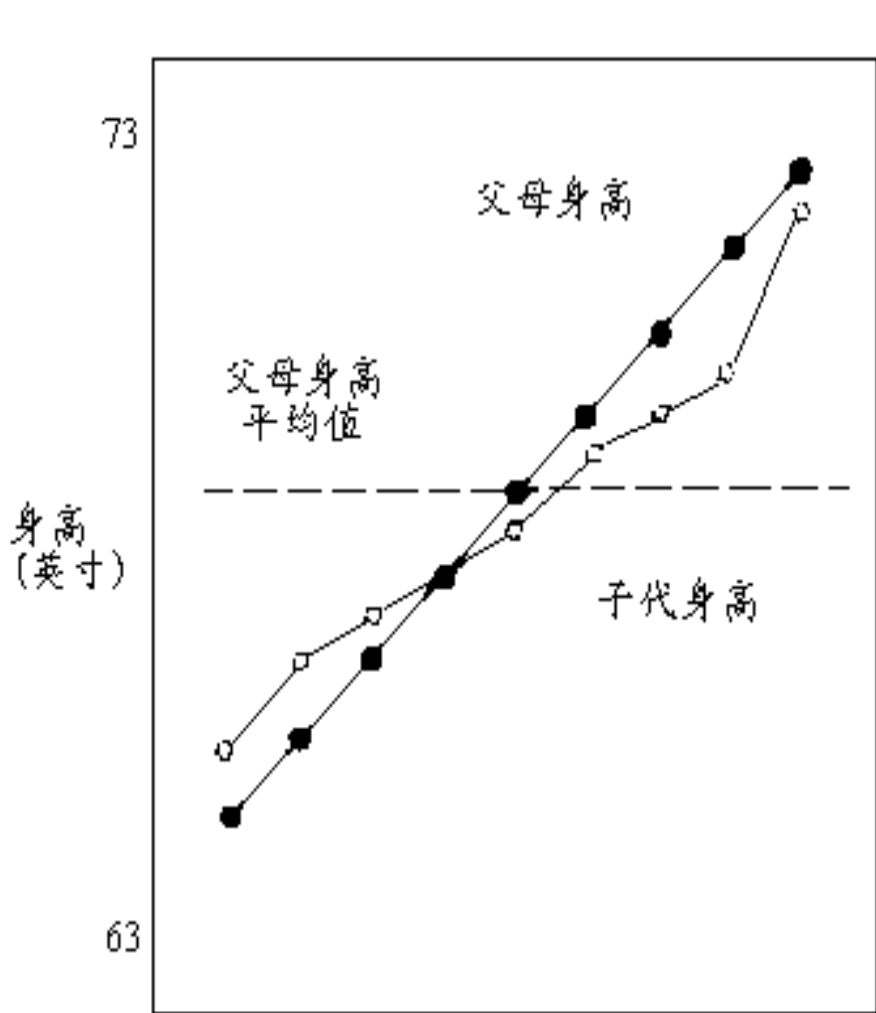
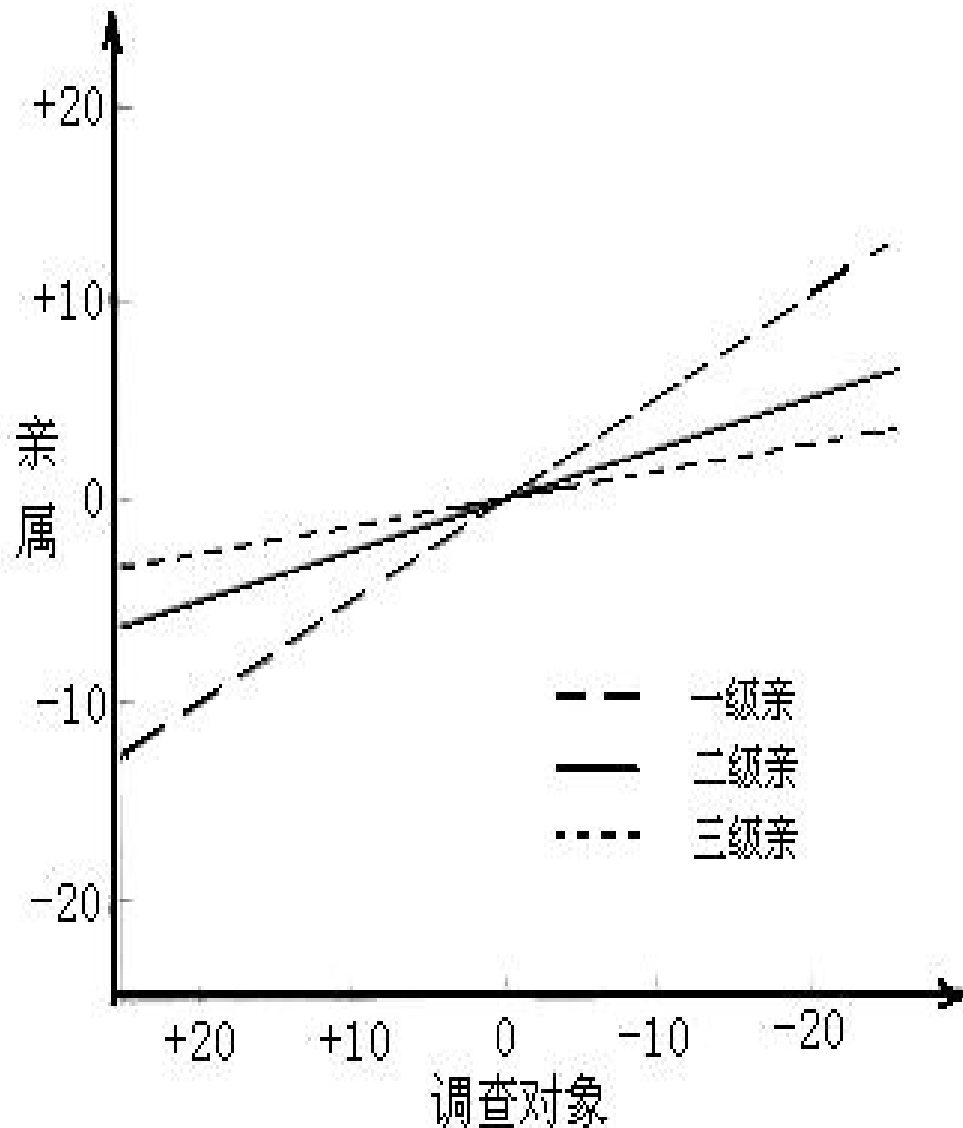


图5-2 子代身高向总人群的平均身高回归



## (二) 多基因遗传病的易感性、易患性和发病阈值

四个概念:

### 1、易感性(susceptibility):

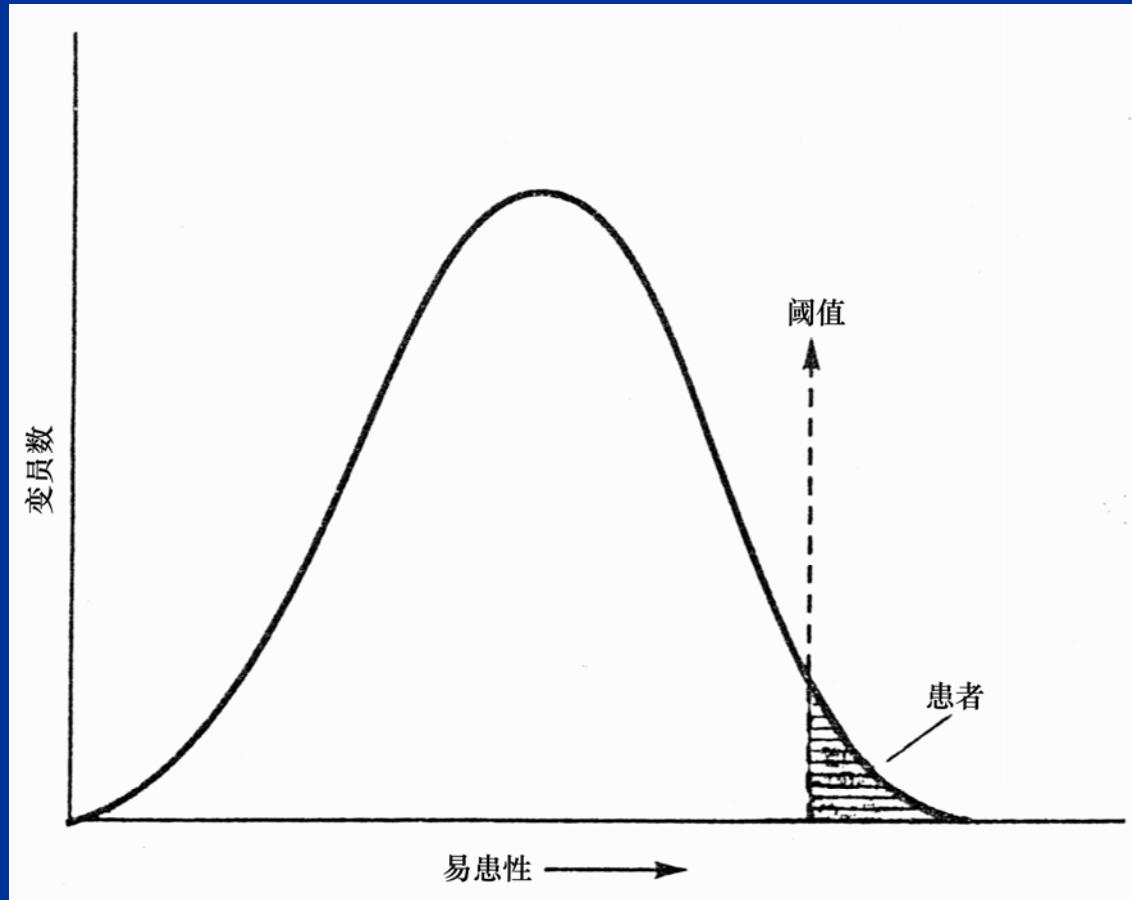
由遗传素质决定一个个体得多基因遗传病的风险。

### 2、易患性(liability):

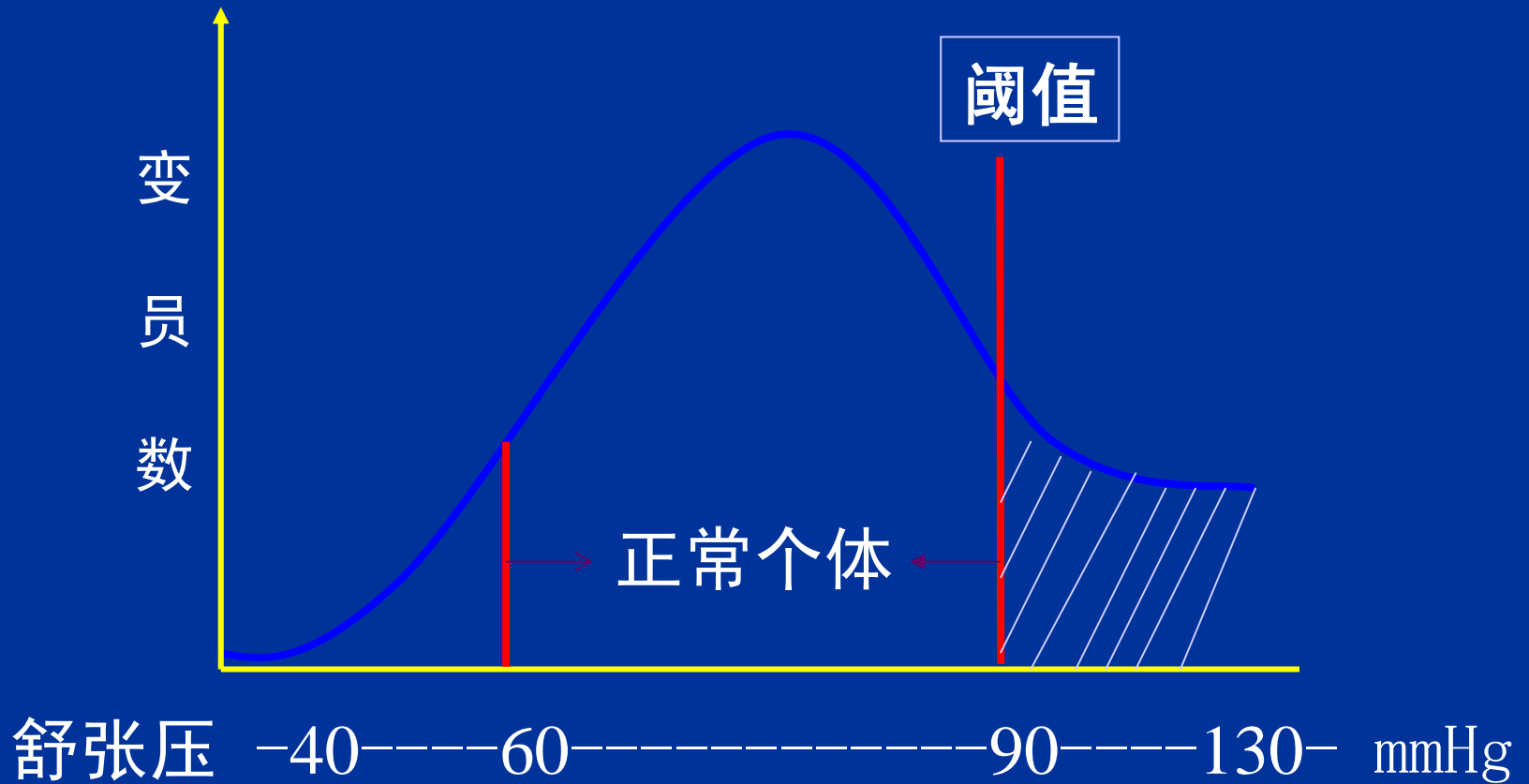
一个个体由遗传素质和环境条件共同作用所决定得多基因遗传病的风险。

### 3、 閾值(threshold)

由易患性所导致的多基因遗传病的最低发病限度。



# 例：原发性高血压



高血压的易患性和阈值

## 4、遗传度(heritability)

在多基因疾病中，易患性高低受遗传因素和环境因素双重影响。其中，由遗传因素在决定多基因遗传病表现型中所起的作用大小称为遗传度或遗传力（ $h^2$ ），一般用百分率（%）表示。

当遗传度为100%时，表明疾病发生完全由遗传因素决定，与环境没有关系。当遗传度为0时，表明疾病发生完全由环境决定，与遗传因素没有关系。

# 遗传度的计算方法

(a) Falconer 公式 (1965)

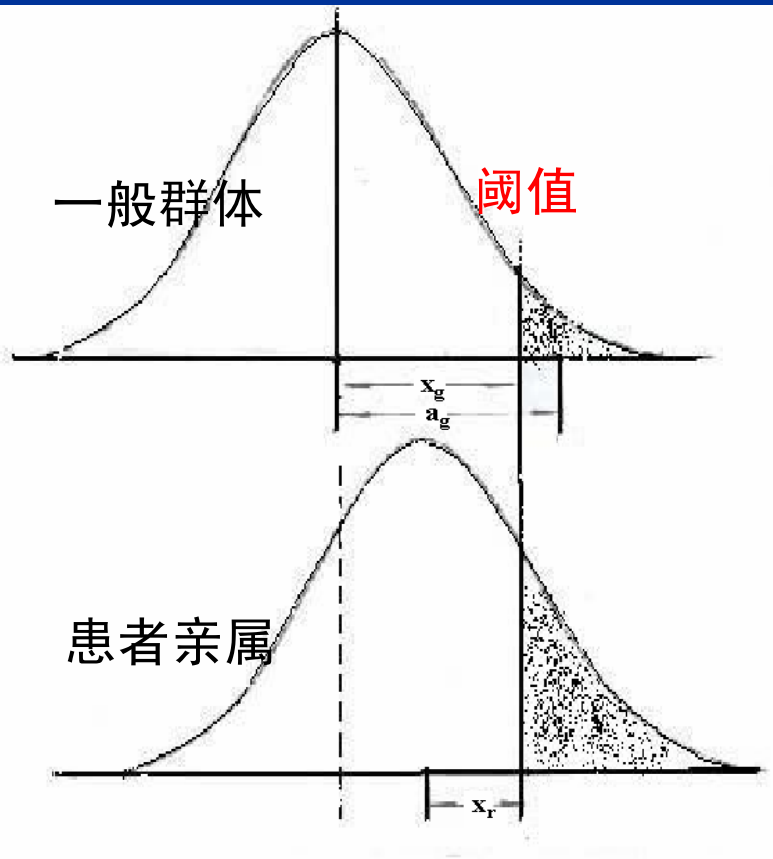
(b) 对照组公式:

(c) Holzinger 公式 (1929)

# Falconer 公式

$$h^2 = b/k$$

$$b = (X_g - X_r)/a_g$$



**b:** 回归系数;

$X_g$ : 一般群体易患性平均值与  
阈值之间的标准差;

$X_r$ : 患者一级亲属易患性平均  
值与阈值之间的标准差;

**K:** 亲属系数;

$a_g$ : 患者平均易患性距离总人平  
均易患性之间的标准差。

$X, a$  均可查Falconer表得出

## 例：先天性房间隔缺损

群体发病率为1/1 000(0.1%)。调查100个患者的家系，患者的一级亲属（双亲、同胞、子女）共有669人，其中发病22人，发病率为0.033(3.3%)。查表，按照群体发病率查 $X_g$ 和 $a_g$ ，按照患者一级亲属发病率查 $X_r$ ，一级亲 $k=0.5$ ，因此， $h^2=(X_g-X_r)/a_gk=(3.090-1.838)/(3.367)(0.5)=0.74$

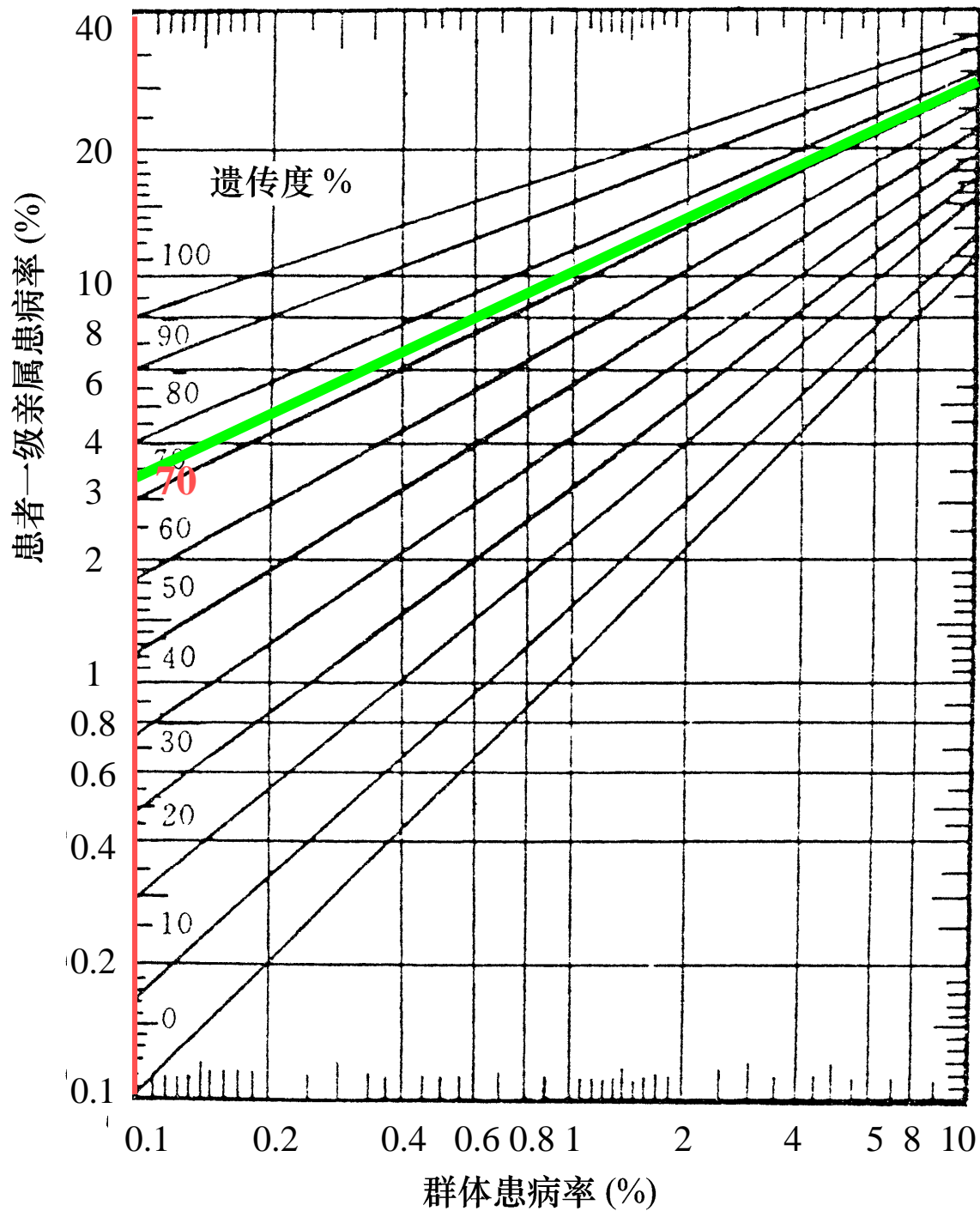


附录三 正态分布 X 和 a 值表

q%	X	a	q%	X	a	q%	X	a
0.01	3.719	3.960	0.44	2.620	2.392	0.87	2.378	2.712
0.02	3.540	3.790	0.45	2.612	2.925	0.88	2.374	2.708
0.03	3.432	3.687	0.46	2.605	2.918	0.89	2.370	2.704
0.04	3.353	3.613	0.47	2.597	2.911	0.90	2.366	2.701
0.05	3.291	3.554	0.48	2.590	2.905	0.91	2.361	2.697
0.06	3.239	3.507	0.49	2.583	2.898	0.92	2.357	2.693
0.07	3.195	3.464	0.50	2.576	2.892	0.93	2.353	2.690
0.08	3.156	3.429	0.51	2.569	2.886	0.94	2.349	2.686
0.09	3.121	3.397	0.52	2.562	2.880	0.95	2.346	2.683
0.10	3.090	3.367	0.53	2.556	2.873	0.96	2.342	2.679
0.11	3.062	3.341	0.54	2.549	2.868	0.97	2.338	2.676
0.12	3.036	3.317	0.55	2.543	2.862	0.98	2.334	2.672
0.13	3.012	3.294	0.56	2.536	2.856	0.99	2.330	2.669
0.14	2.989	3.273	0.57	2.530	2.850	1.00	2.326	2.665
0.15	2.968	3.253	0.58	2.524	2.845	1.01	2.323	2.662
0.16	2.948	3.234	0.59	2.518	2.839	1.02	2.319	2.658
0.17	2.929	3.217	0.60	2.512	2.834	1.03	2.315	2.655
0.18	2.911	3.201	0.61	2.506	2.829	1.04	2.312	2.652
0.19	2.894	3.185	0.62	2.501	2.823	1.05	2.308	2.649
0.20	2.878	3.170	0.63	2.495	2.818	1.06	2.304	2.645
0.21	2.863	3.156	0.64	2.489	2.813	1.07	2.301	2.642
0.22	2.848	3.142	0.65	2.484	2.808	1.08	2.297	2.639
0.23	2.834	3.129	0.66	2.478	2.803	1.09	2.294	2.636
0.24	2.820	3.117	0.67	2.473	2.798	1.10	2.290	2.633
0.25	2.807	3.104	0.68	2.468	2.793	1.11	2.287	2.630
0.26	2.794	3.093	0.69	2.462	2.789	1.12	2.283	2.627
0.27	2.782	3.081	0.70	2.457	2.784	1.13	2.280	2.624
0.28	2.770	3.070	0.71	2.452	2.779	1.14	2.277	2.621
0.29	2.759	3.060	0.72	2.447	2.775	1.15	2.273	2.618
0.30	2.748	3.050	0.73	2.442	2.770	1.16	2.270	2.615
0.31	2.737	3.040	0.74	2.437	2.766	1.17	2.267	2.612
0.32	2.727	3.030	0.75	2.432	2.761	1.18	2.264	2.609
0.33	2.716	3.021	0.76	2.428	2.757	1.19	2.260	2.606
0.34	2.706	3.012	0.77	2.423	2.753	1.20	2.257	2.603
0.35	2.697	3.003	0.78	2.418	2.748	1.21	2.254	2.600
0.36	2.687	2.994	0.79	2.414	2.744	1.22	2.251	2.597
0.37	2.678	2.986	0.80	2.409	2.740	1.23	2.248	2.594
0.38	2.669	2.978	0.81	2.404	2.736	1.24	2.244	2.591
0.39	2.661	2.969	0.82	2.400	2.732	1.25	2.241	2.589
0.40	2.652	2.962	0.83	2.395	2.728	1.26	2.238	2.586
0.41	2.644	2.954	0.84	2.391	2.724	1.27	2.235	2.583
0.42	2.636	2.947	0.85	2.387	2.720	1.28	2.232	2.580
0.43	2.628	2.939	0.86	2.382	2.716	1.29	2.229	2.578

q%	X	a	q%	X	a	q%	X	a
1.30	2.226	2.575	1.73	2.113	2.474	3.6	1.799	2.197
1.31	2.223	2.572	1.74	2.111	2.472	3.7	1.787	2.186
1.32	2.220	2.570	1.75	2.108	2.470	3.8	1.774	2.175
1.33	2.217	2.567	1.76	2.106	2.467	3.9	1.762	2.165
1.34	2.214	2.564	1.77	2.104	2.465	4.0	1.751	2.154
1.35	2.211	2.562	1.78	2.101	2.463	4.1	1.739	2.144
1.36	2.209	2.559	1.79	2.099	2.461	4.2	1.728	2.135
1.37	2.206	2.557	1.80	2.097	2.459	4.3	1.717	2.125
1.38	2.203	2.554	1.81	2.095	2.457	4.4	1.706	2.116
1.39	2.200	2.552	1.82	2.092	2.455	4.5	1.695	2.106
1.40	2.197	2.549	1.83	2.090	2.453	4.6	1.685	2.097
1.41	2.194	2.547	1.84	2.088	2.451	4.7	1.675	2.088
1.42	2.192	2.544	1.85	2.086	2.449	4.8	1.665	2.080
1.43	2.189	2.542	1.86	2.084	2.447	4.9	1.655	2.071
1.44	2.186	2.539	1.87	2.081	2.445	5.0	1.645	2.063
1.45	2.183	2.537	1.88	2.079	2.444	5.1	1.635	2.054
1.46	2.181	2.534	1.89	2.077	2.442	5.2	1.626	2.046
1.47	2.178	2.532	1.90	2.075	2.440	5.3	1.616	2.038
1.48	2.175	2.529	1.91	2.073	2.438	5.4	1.607	2.030
1.49	2.173	2.527	1.92	2.071	2.436	5.5	1.598	2.023
1.50	2.170	2.525	1.93	2.068	2.434	5.6	1.589	2.015
1.51	2.167	2.522	1.94	2.066	2.432	5.7	1.580	2.007
1.52	2.165	2.520	1.95	2.064	2.430	5.8	1.572	2.000
1.53	2.162	2.518	1.96	2.062	2.428	5.9	1.563	1.993
1.54	2.160	2.515	1.97	2.060	2.426	6.0	1.555	1.985
1.55	2.157	2.513	1.98	2.058	2.425	6.1	1.546	1.978
1.56	2.155	2.511	1.99	2.056	2.423	6.2	1.538	1.971
1.57	2.152	2.508	2.00	2.054	4.421	6.3	1.530	1.964
1.58	2.149	2.506	2.1	2.034	2.403	6.4	1.522	1.957
1.59	2.147	2.504	2.2	2.014	2.386	6.5	1.514	1.951
1.60	2.144	2.502	2.3	1.995	2.369	6.6	1.506	1.944
1.61	2.142	2.499	2.4	1.977	2.353	6.7	1.499	1.937
1.62	2.139	2.497	2.5	1.960	2.338	6.8	1.491	1.931
1.63	2.137	2.495	2.6	1.943	2.323	6.9	1.483	1.924
1.64	2.135	2.493	2.7	1.927	2.309	7.0	1.476	1.918
1.65	2.132	2.491	2.8	1.911	2.295	7.1	1.468	1.912
1.66	2.130	2.489	2.9	1.896	2.281	7.2	1.461	1.906
1.67	2.127	2.486	3.0	1.881	2.268	7.3	1.454	1.899
1.68	2.125	2.484	3.1	1.866	2.255	7.4	1.447	1.893
1.69	2.122	2.482	3.2	1.852	2.243	7.5	1.440	1.887
1.70	2.120	2.480	3.3	1.838	2.231	7.6	1.433	1.881
1.71	2.118	2.478	3.4	1.825	2.219	7.7	1.426	1.876
1.72	2.115	2.476	3.5	1.812	2.208	7.8	1.419	1.870

# 图解法



**(b) 对照组公式:**

$$\mathbf{h^2 = b/k}$$

$$\mathbf{b = p(X_c - X_r)/a_g}$$

$$\mathbf{p = 1 - q_c}$$

## (c) Holzinger 公式 (1929)

$$H = ( \text{一卵双生一致率} - \text{二卵双生一致率} ) / ( 1 - \text{二卵双生一致率} )$$

例：躁狂抑郁性精神病(manic-depressive psychosis)，调查了一卵双生15对，一致率67%；二卵双生40对，一致率5%。代入公式

$$\begin{aligned} H &= ( 0.67 - 0.05 ) / ( 1 - 0.05 ) \\ &= 0.62 / 0.95 = 0.6526 \end{aligned}$$

$h^2=70\%-80\%$  ———→ 遗传度高

$h^2=30\%-40\%$  ———→ 遗传度低

疾病和畸形	群体发病率 %	患者一级亲属发病率 %	遗传度 %
哮喘	4.0	20	80
精神分裂症	1.0	10	80
早发型糖尿病	0.2	2--5	75
迟发型糖尿病	2--3		35

## 人类一些性状的遗传度

性状	遗传度	性状	遗传度
身材	0.81	理科天赋	0.34
坐高	0.76	数学天赋	0.12
体重	0.78	文史天赋	0.45
口才	0.68	拼写能力	0.53
IQ(Binet)	0.68	先天性幽门狭窄	0.75
IQ(Otis)	0.80	精神分裂症	0.80
唇裂	0.76	糖尿病	0.75
高血压	0.62	冠状动脉病	0.65

# 对遗传度的几点说明

- (a) 仅表明多基因遗传病中遗传因素作用的相对大小。
- (b) 群体概念，对个人没有意义。
- (c) 针对特定人群、特定环境，对其他人群和环境没有意义。
- (d) 仅使用于无遗传异质性也没有主效基因的情况。



# 三、多基因遗传病 的遗传特点

- 1、有家族聚集现象，患者亲属的发病率同他的亲缘级数成反比。

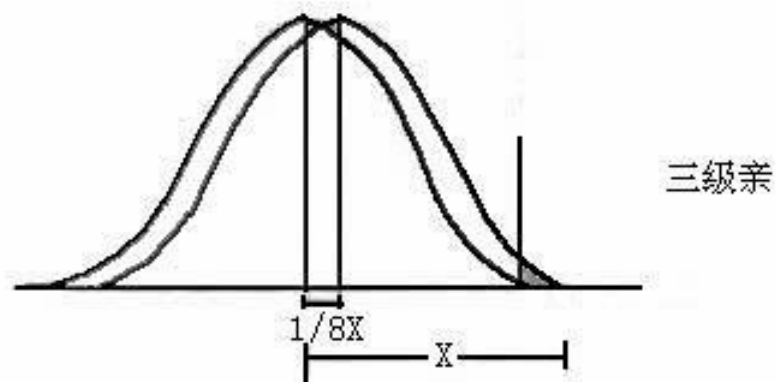
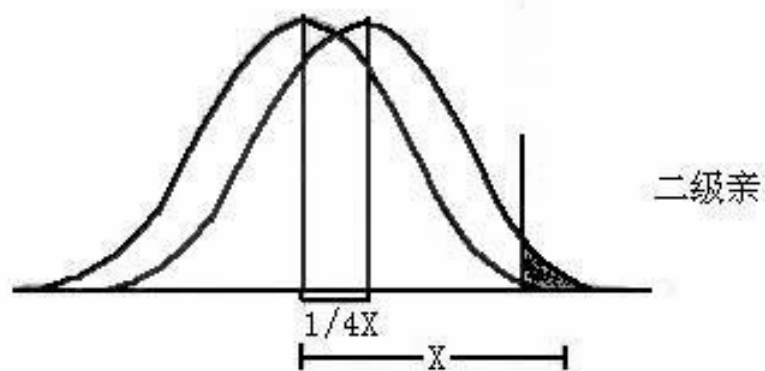
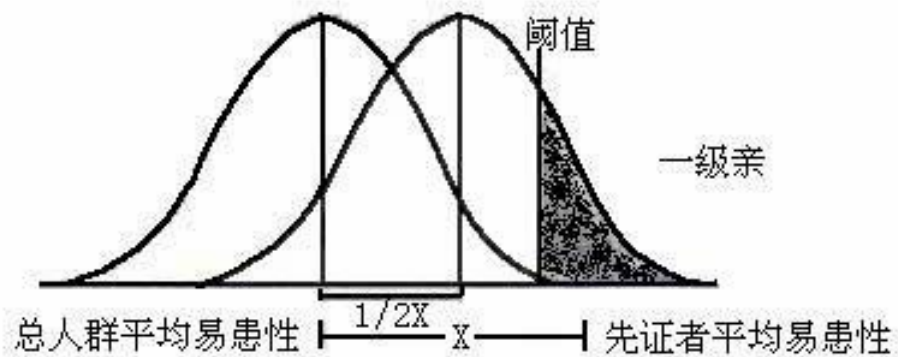


表 6-5 亲缘级数和发病率关系

人群	唇裂±腭裂	马蹄内反足	先天性髋关节脱位(女)	先天性幽门狭窄(男)
总人群	0.001	0.001	0.002	0.005
一卵双生	0.4(x 400)	0.3(x 300)	0.4(x 200)	0.4(x 80)
一级亲属	0.04(x 40)	0.025(x 25)	0.05(x 25)	0.05(x 10)
二级亲属	0.007(x 7)	0.005(x 5)	0.006(x 3)	0.025(x 5)
三级亲属	0.003(x 3)	0.002(x 2)	0.004(x 2)	0.0075(x 1.5)

2、多基因遗传病患者一级亲属发病率大致是群体发病率的开方。

**Edwards公式：**  $q_r = \sqrt{q_g}$

条件：群体发病率0.1-1%；

遗传度为70-80%

表 5-9 先天性心脏病患者一级亲属的发病率

病 名	患者同胞中发病率	期望频率( $\sqrt{q_g}$ )
室间隔缺损	4.3	4.2
动脉导管未闭	3.2	2.6
Fallot 四联症	2.2	2.6
房间隔缺损	3.2	2.6
肺动脉狭窄	2.9	2.6
主动脉狭窄	2.6	2.1

3、一个家庭中患者越多，亲属复发风险也越高。

例：唇裂、腭裂

父母正常：

第一胎发病风险为群体发病（0.17%）

第一胎为患儿，第二胎风险为4%

第一、第二胎均为患儿，第三胎风险为10%

4、多基因病患者的病情越重，亲属中再发风险率越高。

例：先天畸形

---

患儿严重程度

同胞复发风险

---

单侧唇裂，无腭裂

2.46%

单侧唇裂 + 腭裂

4.2%

双侧唇裂 + 腭裂

5.6%

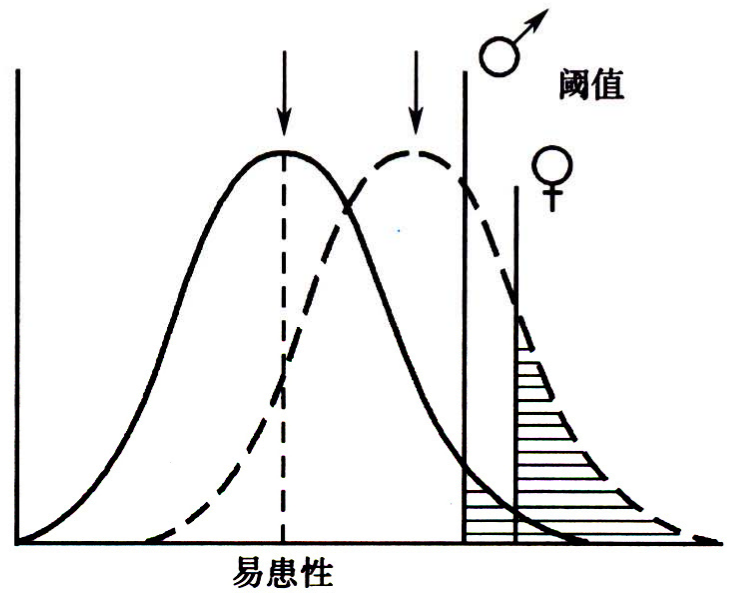
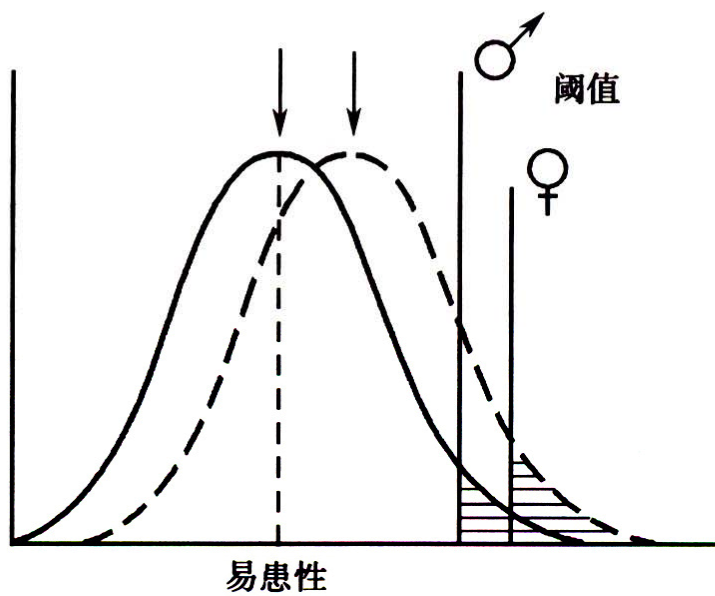
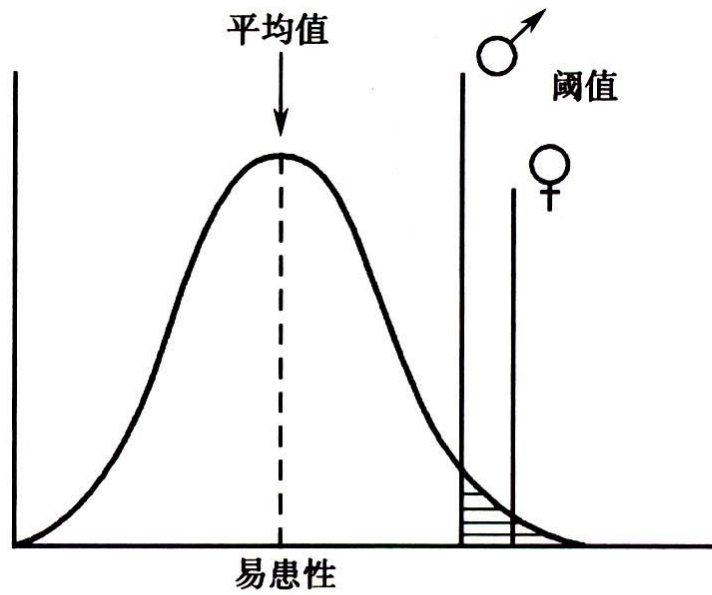
---

5、多基因病的发病存在两性差异时，发病阈值较高的性别对子代的影响大。

例：先天性幽门狭窄

	发病率	儿子	女儿
男性	0.5%	5.5%	2.4%
女性	0.1%	9.4%	7.3%





群体中先天性幽门狭窄发病阈值  
有性别差异的易患性分布图

- 6、多基因遗传病在随机群体中的发病率通常为0.1~1%，患者一级亲属发病率为1~10%。
- 7、近亲婚配子代发病风险要比随机婚配高。
- 8、同卵双生子的患病一致率明显高于异卵双生子的患病一致率。

# 单基因和多基因遗传方式的比较

- 从亲属发病率来理解
- 每胎的复发风险
- 某些家系分析，可用多基因，亦可用外显率降低的AD来解释
- 从亲属中亲缘关系逐渐变远，其发病率的降低来鉴别
- 同卵双生发病一致率和异卵双生发病一致率
- 近亲婚配

# 四、多基因遗传病易感基因定位的策略和方法

## (一) 多基因遗传病易感基因定位的策略

- 1、候选基因法
- 2、全基因组扫描

## (二) 常用的遗传分析方法及其应用

- 1、连锁分析法
- 2、受累同胞对分析法和受累家系成员分析法
- 3、关联研究和连锁不平衡
- 4、动物模型的多基因分析

## (三) 几种多基因遗传病的研究现状

- 1、糖尿病（包括1型和2型）
- 2、原发性高血压
- 3、支气管哮喘

# 糖尿病

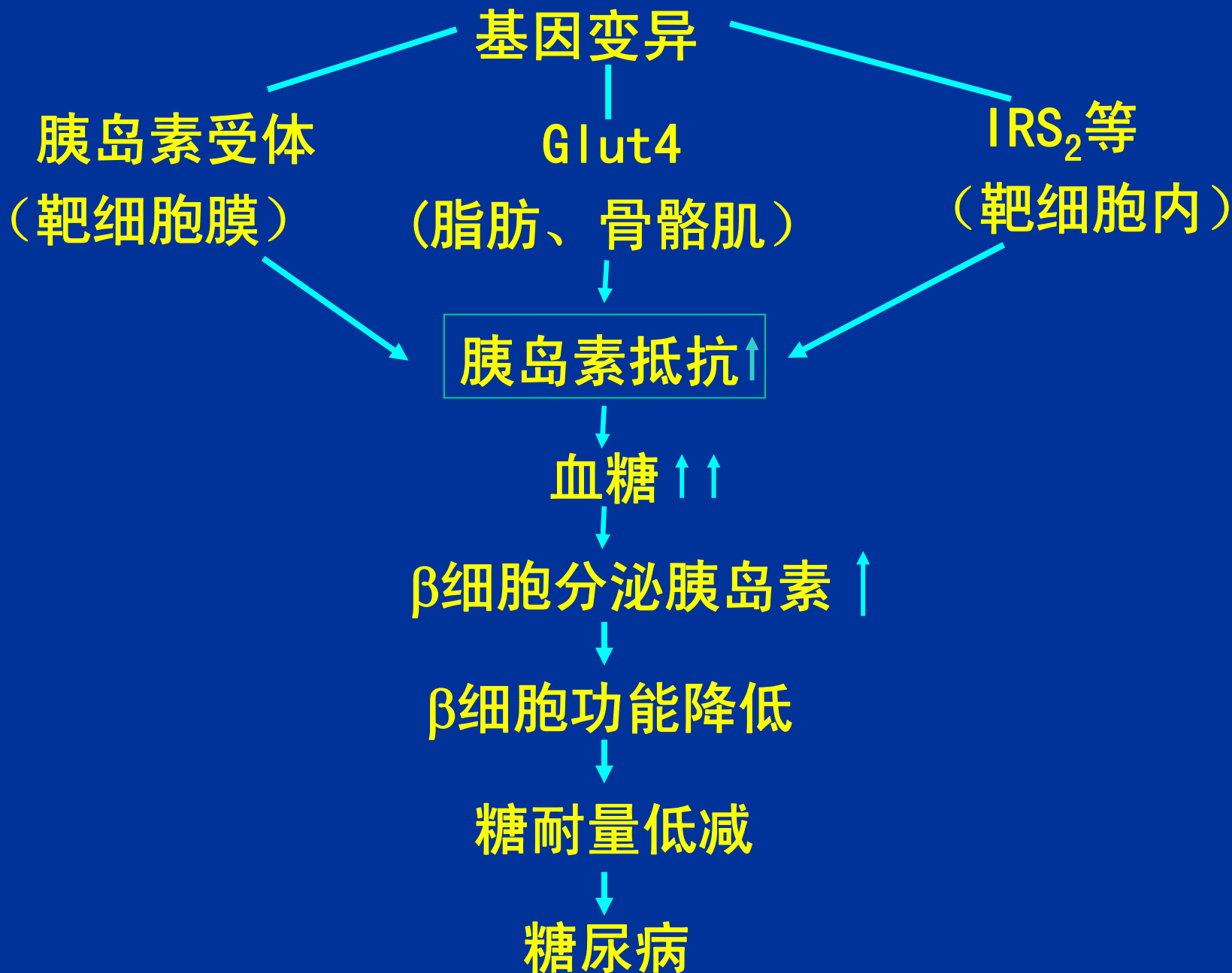
- 1型糖尿病的易感基因的研究
- 2型糖尿病的易感基因的研究

# 遗传因素

- 60%的患者有家族史
- 患者的1级亲属发生糖尿病的危险是普通人群的3-4倍
- 单卵双生子发病一致性高达90%



- 葡萄糖转运蛋白：GLUT2及GLUT4的数量减少或活性降低导致肝胰胰岛素抵抗，及周围组织的胰岛素抵抗。
- 胰岛素受体信号通路
- 由脂肪细胞分泌的物质，如leptin, Adiponectin等。



# 原发性高血压

与高血压相关的基因大约有40余个

- (1) 血管紧张素 (AGT)
- (2) 血管紧张素I转化酶 (ACE)
- (3) 血管紧张素II(AngII)受体
- (4) 胰岛素受体

.....