

先天性心脏病患者皮纹波动不对称性的研究

党 洁，李 霞，霍正浩，钟慧军，
朱永生，彭 亮，焦海燕，陆 宏

(宁夏医科大学医学遗传学与细胞生物学教研室,宁夏回族自治区生殖与遗传重点实验室,银川 750004)

摘要：本文采用随机整体抽样的方法分析了先天性心脏病患者129例(男性59例,女性70例)和正常对照人群133例(男性69例,女性64例)13项皮纹波动不对称性(Fluctuating asymmetry, FA)的分布特征。结果表明:(1)先天性心脏病患者组与正常对照组在13项皮纹波动不对称性指标中均未出现显著性别差异;(2)先天性心脏病患者组与正常对照组在FA VI($P < 0.05$)和FA VII($P < 0.01$)两项有显著性差异,表现为患者组明显增高,提示先天性心脏病患者在胚胎发育早期易受到环境因素影响,具有较高的发育不稳定性。

关键词：先天性心脏病；皮纹学；波动不对称性；发育稳定性

中图法分类号：Q347 文献标识码：A 文章编号：1000-3193 (2010) 03-0276-06

先天性心脏病(Congenital Heart Disease, CHD),是指胎儿时期心血管发育异常对心脏功能产生影响的一组先天畸形,发病率为活产婴儿中的4%—50%^[1],是引起婴幼儿死亡的首要原因。先天性心脏病是一种多基因遗传病,主要是由于胚胎期遗传因素和环境因素共同作用导致心脏血管异常发育所引起的^[2]。Barker等人发现,新生儿心血管疾病死亡与低出生体重密切相关,后者是孕妇营养不良和胎儿宫内发育迟缓在出生时的表型特征,提示心血管疾病可能是宫内不良环境因素作用于个体所产生的远期结果^[3]。妊娠早期是胎儿发育的敏感期,此期胎儿对外界环境变化敏感,因此该期胎儿如果遭遇宫内环境的改变,如宫内营养不良或宫内激素水平改变,不但会影响胎儿心血管系统发生结构性改变,同时会影响胎儿皮纹嵴线的发育。因此,通过研究皮纹特征的改变可以反映这种环境对心血管系统发育的干扰作用。

上世纪50年代中期Mather和Thoday提出波动性不对称(Fluctuating asymmetry, FA)的理论^[4,5]。所谓FA是指相对于两侧对称的细微的随机偏离。它被认为可以反映生物体在进化过程中应对环境和遗传压力的能力,也就是说某一种群对这种环境压力的进化和适应能力。因此,FA可以作为判定环境和遗传压力对具有这种两侧对称性特征的生物体作用的一个指标。为了探讨CHD与数量皮纹学特征—皮纹波动不对称性之间的关系,推测胚胎期间环境因素对该病的影响,寻找早期筛查的指标,预防出生缺陷,我们开展了此项研究。

收稿日期：2008-12-02；定稿日期：2009-12-01

基金项目：国家自然科学基金(30960154),宁夏医学院基金(2007)

作者简介：党洁(1978-),女(汉族),宁夏人,硕士,讲师,主要从事人类群体遗传学研究

通讯作者：陆宏,E-mail:luh@nxmu.edu.cn

1 资料和方法

1.1 样本来源

选择宁夏医科大学附属医院儿科及心内科住院的单纯性先天性心脏病患者,共129例(男性59例,女性70例)汉族,无亲缘关系,均经过临床诊断、超声心动图确诊且排除心脏血管之外的其他畸形。另选取年龄与患者组相匹配的无亲缘关系,无遗传和出生缺陷疾病的汉族正常对照人群133例(男性69例,女性64例)。所有入选人群均排除手外伤及风湿性心脏病、肺心病等慢性疾病。

129例CHD患者平均年龄 12.00 ± 7.24 岁,133例正常对照组平均年龄 13.38 ± 4.24 岁,两组年龄无显著统计学差异, $P > 0.05$,具有均衡可比性。129例CHD患者中室间隔缺损(VSD)73例(56.59%),房间隔缺损(ASD)33例(25.58%),动脉导管未闭(PDA)11例(8.53%),法洛氏四联症(F4)8例(6.20%),其他单纯类型4例(3.10%)。

1.2 皮纹分析方法

在知情同意的前提下,采用印泥捺印方法印取被调查者左、右手皮纹,将取好的手纹图经扫描仪输入电脑,运用ACD图像分析软件局部放大后,分别计数双手皮纹各项指标,同时进行FA值计算。

1.3 FA值的计算

分别计数被调查者左、右手各项皮纹指标,根据文献方法计算FA值。FA测定的基础方法是右侧变量值减去左侧变量值差值的绝对值[$FA = \text{var}(R - L)$]^[6],为了避免测量误差和计算误差,13项FA值的最终结果需用以下公式进行校正^[7]。

$$FA_{ij} = 100 \times |(X_{iR} - X_{iL}) / 0.5 \times (X_{iR} + X_{iL}) - 1/n \times \sum_{i=1}^n [(X_{iR} - X_{iL}) / 0.5 \times (X_{iR} + X_{iL})]|$$

(X_i =第*i*个个体的某一变量值; R L =右手或左手 n =样本个数 FA_{ij} 为第*i*个个体的第*j*个变量的FA值)。

本研究共选择13项FA指标进行分析,内容包括指纹指标和掌纹指标。具体计算方法如下:

- | | |
|--|--|
| 1. $FA I = \text{Div } I - \text{Div } II $ | 2. $FA II = \text{a - bRC}_r - \text{a - bRC}_l $ |
| 3. $FA III = S_r^2 - S_l^2 $ | 4. $FA IV = \text{Div } VIII - \text{Div } VII $ |
| 5. $FA V = \text{atd 角}_r - \text{atd 角}_l $ | 6. $FA VI = \text{a-b 间距离}_r - \text{a-b 间距离}_l $ |
| 7. $FA VII = \text{fRC } I_r - \text{fRC } I_l $ | 8. $FA VIII = \text{fRC } II_r - \text{fRC } II_l $ |
| 9. $FA IX = \text{fRC } III_r - \text{fRC } III_l $ | 10. $FA X = \text{fRC } IV_r - \text{fRC } IV_l $ |
| 11. $FA XI = \text{fRC } V_r - \text{fRC } V_l $ | 12. $FA XII = \text{MLI}_r - \text{MLI}_l $ |
| 13. $FlAs XIII = \sqrt{\sum_{i=1}^5 (R_i - L_i)}$ | |

注:r:右手;l:左手

$\text{Div } I$ (左手最大指纹嵴数与最小指纹嵴线数之差); $\text{Div } II$ (右手最大指纹嵴数与最小指纹嵴线数之差);

$$S_r^2 = \sum q_i^2 - Q^2/5(\text{右手}); S_l^2 = \sum q_i^2 - Q^2/5(\text{左手});$$

$$\text{DivVII} = \sqrt{\left(\sum_{i=1}^5 q_i^2 - Q^2/5 \right)/5} \text{ (右手)}; \text{DivVIII} = \sqrt{\left(\sum_{i=1}^5 q_i^2 - Q^2/5 \right)/5} \text{ (左手)}$$

(q_i :第 i ($i=1, 2, 3, 4, 5$) 指指纹嵴线数; Q :每只手指纹嵴线数总和; R_i :右手第 i ($i=1, 2, 3, 4, 5$) 指指纹嵴线数; L_i :左手第 i ($i=1, 2, 3, 4, 5$) 指指纹嵴线数)

1.4 统计方法

用 SPSS11.5 统计软件包进行处理, 计量资料采用独立样本 t 检验, 记数资料采用卡方检验。

2 结 果

2.1 先天性心脏病患者组不同性别间 13 项 FA 值

先天性心脏病患者组不同性别间 13 项 FA 值及其 t 检验见表 1。

由表 1 可见, 先天性心脏病患者组两性别间均表现为 FA II 值最低, FA III 值最高。在 13 项皮纹 FA 指标中, 先天性心脏病患者组有 7 项指标为男性高于女性, 6 项为女性高于男性, 但所有指标在两性别间均未出现显著性别差异 $P > 0.05$ 。

2.2 正常对照组不同性别间 13 项 FA 值

正常对照组不同性别间 13 项 FA 值及其 t 检验见表 2。

由表 2 可见, 正常对照组两性别间均表现为 FA II、FA VI 值最低, FA III 值最高, 与 CHD 组略有不同。在 13 项皮纹 FA 指标中, 正常对照组有 10 项指标为男性高于女性, 3 项为女性高于男性, 但所有指标在两性别间同样均未出现显著性别差异 $P > 0.05$ 。

2.3 先天性心脏病患者组与正常对照组 13 项 FA 值

先天性心脏病患者组与正常对照组 13 项 FA 值及其 t 检验见表 3。

由表 3 可见, 在 13 项 FA 指标中, 先天性心脏病患者组有 8 项 FA 值 (FA I、FA II、FA V、FA VI、

表 1 先天性心脏病组不同性别间 13 项 FA 值及其 t 检验

Tab. 1 The frequency of 13 FA counts of CHDs between males and females

FA 值	男	女	t	P
FA I	28.80 ± 20.07	24.69 ± 16.50	1.277	0.204
FA II	8.60 ± 24.52	4.57 ± 3.35	1.359	0.177
FA III	40.23 ± 29.07	35.24 ± 22.92	1.088	0.278
FA IV	25.79 ± 20.92	21.62 ± 16.24	1.275	0.205
FA V	12.18 ± 33.57	9.25 ± 22.17	0.593	0.554
FA VI	12.71 ± 33.59	7.57 ± 9.16	1.227	0.222
FA VII	25.81 ± 29.05	27.16 ± 31.86	0.250	0.803
FA VIII	31.45 ± 33.20	34.58 ± 42.45	0.459	0.647
FA IX	24.28 ± 32.90	25.37 ± 33.23	0.186	0.853
FA X	19.82 ± 25.56	19.89 ± 26.66	0.016	0.987
FA XI	17.22 ± 22.45	20.07 ± 28.31	0.625	0.533
FA XII	13.15 ± 11.05	10.71 ± 6.44	1.557	0.122
FA XIII	14.22 ± 10.00	16.17 ± 15.04	0.849	0.398

表 2 正常对照组不同性别间 13 项 FA 值及其 t 检验

Tab. 2 The frequency of 13 FA counts of health controls between males and females

FA 值	男	女	t	P
FA I	27.06 ± 14.92	24.48 ± 18.97	0.873	0.384
FA II	5.27 ± 5.10	4.18 ± 3.08	1.481	0.141
FA III	44.90 ± 22.63	40.58 ± 25.25	1.041	0.300
FA IV	26.09 ± 15.05	24.36 ± 17.83	0.609	0.544
FA V	7.32 ± 22.85	4.61 ± 2.80	0.941	0.348
FA VI	5.22 ± 5.74	4.73 ± 4.13	0.554	0.581
FA VII	18.92 ± 29.83	16.33 ± 13.20	0.637	0.525
FA VIII	30.89 ± 36.84	29.90 ± 36.84	0.353	0.866
FA IX	21.62 ± 22.81	28.57 ± 34.65	1.376	0.171
FA X	15.71 ± 22.58	14.89 ± 15.07	0.245	0.807
FA XI	25.06 ± 35.33	20.68 ± 25.12	0.819	0.414
FA XII	11.01 ± 8.33	12.45 ± 9.33	0.938	0.350
FA XIII	16.04 ± 17.63	16.06 ± 12.77	0.009	0.993

FAⅦ、FAⅧ、FAⅩ、FAⅪ) 高于正常对照组, 而其他 5 项则为对照组高。经统计学分析, 只有 a-b 间距 (a-b distance) 和 I 指指纹嵴线数 (1st finger ridge count, FRC I) (FAⅥ和 FAⅦ) 两项存在显著性差异, 表现为患者组明显增高, *P* 分别小于 0.05 和 0.01。

3 讨 论

目前研究证实心脏胚胎发育的关键时期是在妊娠第 2—8 周, 先天性心脏病的形成主要在这一时期。Hale 等研究发现皮纹嵴线的发育要远远晚于妊娠第 8 周, 在皮纹发育之前心脏的发育已经完成, 因此心脏与皮纹发育间似乎并没有相关性。然而, Rawles 研究发现皮纹嵴线的发育与掌指垫的发育密切相关, 而掌指垫的发育在妊娠第 4—8 周, 恰好与心脏发育处于同一时间, 因此不论是遗传因素还是环境因素, 影响心脏发育的同时也会影响皮纹嵴线的发育^[8]。

1961 年, Hale 最早报道了先心病的皮纹学特征, 发现先心病患者轴三叉 (t 点) 位置异常的频率为正常人的 5 倍, 且 atd 角较正常人群显著增高。随后, Rowe, Takashina, Emerit 等在其研究中发现了相同结果。Sanchez Cascos 通过对 150 例先心病患者皮纹研究发现, 肺动脉狭窄患者弓形纹 (A) 出现率较正常对照人群显著降低, 心脏瓣膜异常患者尺侧箕形纹 (U) 出现率显著增高, 法洛氏四联症患者则表现为斗型纹 (W) 显著增高。同时, 研究还发现先心病患者尤其是法洛氏四联症患者 atd 角较正常人群显著增高。Emerit 在其研究中发现, 先心病患者变异型掌褶纹及小鱼际真实花纹的频率较正常人群显著增高^[9]。

我国对皮纹学与疾病间关系的研究始于上世纪 80 年代后, 研究发现中国人群先心病患者皮纹学特征主要有以下特点^[10—12]: (1) 双手斗型纹出现率明显高于对照组; (2) atd 角明显大于对照组; (3) 指纹嵴线总数 (TFRC) 较对照组明显下降; (4) 掌纹中 a-b 峴线数较对照组明显下降; (5) 大鱼际区、小鱼际区真实花纹出现率显著高于对照组; (6) 变异型掌褶纹出现率显著增高。

上世纪 50 年代中期 Mather 和 Thoday 提出了波动性不对称 (Fluctuating asymmetry, FA) 的理论^[13, 14]。所谓 FA 是指相对于两侧对称的细微的随机偏离。它被认为可以反映生物体在进化过程中应对环境压力的能力, 也就是说某一种群对这种环境压力的进化和适应能力。因此 FA 可以作为判定环境压力对具有这种两侧对称性特征的生物体作用的一个指标。由于妊娠第 2—8 周是胚胎心血管系统发育的关键时期, 而此时期恰为皮纹发育的时期, 当这一时期受到病毒感染等不良环境因素影响时, 可影响胎儿心血管系统及皮纹的发育。由于 FA 的遗传度平均值仅有 0.026^[15], 基本不存在遗传倾向, 因此使得 FA 成为检测环境因素

表 3 先天性心脏病患者组与正常对照组
13 项 FA 值及其 *t* 检验

Tab. 3 The frequency of 13 FA counts between CHDs and controls

FA 值	CHD 组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
FA I	26.57 ± 18.26	25.82 ± 16.97	0.346	0.730
FA II	6.48 ± 16.85	4.74 ± 4.27	1.155	0.249
FA III	37.52 ± 25.93	42.82 ± 23.93	1.721	0.087
FA IV	23.53 ± 18.57	25.26 ± 16.41	0.800	0.424
FA V	10.59 ± 27.89	6.01 ± 16.57	1.620	0.107
FA VI	9.92 ± 23.73	4.99 ± 5.01	2.344	0.020
FA VII	26.54 ± 30.49	17.68 ± 23.31	2.648	0.007
FA VIII	33.15 ± 38.38	30.41 ± 33.69	0.613	0.540
FA IX	24.88 ± 32.96	24.96 ± 29.21	0.023	0.981
FA X	19.86 ± 26.06	15.31 ± 19.27	1.609	0.109
FA XI	18.77 ± 25.73	22.95 ± 30.81	1.190	0.235
FA XII	11.83 ± 8.90	11.70 ± 8.82	0.114	0.909
FA XIII	15.27 ± 12.97	16.05 ± 15.43	0.438	0.661

影响机体发育稳定性的最佳指标。

目前国内外尚无先天性心脏病患者数量皮纹学 FA 水平的研究。本研究结果发现,在 13 项 FA 指标中,先天性心脏病患者在 a-b 间距 (a-b distance) 和 I 指指纹嵴线数 (1st finger ridge count, FRC I) (FA VI 和 FA VII) 两项存在显著性差异,表现为患者组明显增高,提示先天性心脏病患者在胚胎发育早期有较高的发育不稳定性,容易受到环境因素的影响。以往研究结果表明,指纹发育相对于掌纹的发育表现出更高的遗传倾向,也就是说手掌部皮纹的发育更易受到环境因素的影响^[16]。研究表明手掌区域的发育比手指的发育时间要早,但该区域皮纹嵴线的发育却要晚于指纹嵴线。因此,掌部发育就要经历更长的时间,从而该区域所受到环境因素的影响也就会更多一些。在本研究中,仅有一例指标表现为掌部 FA 水平增高(FA VI),可能是由于样本量较小的缘故。

先天性心脏病是与环境相关的、某显性主基因参与的多基因遗传性疾病,由于其临床表现多样、复杂,给临床诊断和治疗带来了困难。先天性心脏病在正常人群中发病率较高,且预后不良。因此寻找先天性心脏病早期筛选指标,对预防出生缺陷,实行优生优育具有重要的意义。皮纹 FA 的水平可在一定程度上监测先天性心脏病患者在早期发育期间所受到的来自于环境压力的影响,但是能否作为先心病早期筛查指标,仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease [J]. J Am Coll Cardiol 2002, 39(12):1890-1900.
- [2] 李立明. 流行病学 [M]. 第 6 版. 北京:人民卫生出版社 2007:338-339.
- [3] Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, et al. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis [J]. Int J Epidemiol 2002, 31(6):1235-1239.
- [4] Mather K. Genetical control of stability in development [J]. Heredity, 1953, 7:297-336.
- [5] Thoday JM. Homeostasis in a selection experiment [J]. Heredity, 1958, 12:401-415.
- [6] 党洁, 霍正浩, 彭亮, 等. 精神分裂症患者皮纹 a-b 峴线数波动不对称的研究 [J]. 人类学学报, 2007, 26(1):64-69.
- [7] Katznelson MB, Bejerano M, Yakovenko K, et al. Relationship between genetic anomalies of different levels and deviations in dermatoglyphic traits. Part 4: Dermatoglyphic peculiarities of males and females with Down syndrome. Family study [J]. Anthropol Anz, 1999, 57:193-255.
- [8] David TJ. Dermatoglyphics in congenital heart disease [J]. J Med Genet, 1981, 18(5):344-349.
- [9] Milton A, Robert S. Dermatoglyphics in congenital heart disease [J]. Circulation, 1970, 41:49-54.
- [10] 方凤, 施治青, 杜蕾, 等. 先天性心脏病手纹学研究 [J]. 第二军医大学学报, 1995, 16(3):269-271.
- [11] 常桂珍, 任杰, 王义明, 等. 先天性心脏病皮纹特点初探 [J]. 解剖学杂志, 1994, 17(6):483-486.
- [12] 任杰, 常桂珍. 几种先天性心脏病皮纹特点研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2005, 13(5):88-89.
- [13] Mather K. Genetical control of stability in development [J]. Heredity, 1953, 7: 297-336.
- [14] Thoday JM. Homeostasis in a selection experiment [J]. Heredity, 1958, 12: 401-415.
- [15] Sukanta S, Danuta L, David C, et al. Directional and fluctuating asymmetry in finger and a-b ridge counts in psychosis: a case-control study [J]. BMC Psychiatry, 2003, 3:3.
- [16] Rose RJ, Reed T, Bogle A. Asymmetry of a-b ridge count and behavioral discordance of monozygotic twins [J]. Behav Genet, 1987, 17:125-140.

Fluctuating Asymmetry of Dermatoglyphics in Individuals with Congenital Heart Disease

DANG Jie , LI Xia , HUO Zheng-hao , ZHONG Hui-jun , ZHU Yong-sheng ,
PENG Liang , JIAO Hai-yan , LU Hong

(Department of Medical Genetics and Cell Biology , Ningxia Medical University ,

Key Laboratory of Reproduction and Genetics in Ningxia , Ningxia Yinchuan 750004)

Abstract: The purpose of this paper is to analyze the fluctuating asymmetry (FA) of the dermatoglyphic count in individuals with congenital heart disease (CHD) from Ningxia , China. Fluctuating asymmetry refers to small random deviations from perfect symmetry in bilaterally paired structure , and is the result of interactions between developmental disturbance and developmental stability. Fluctuating asymmetry has a low heritability , and can be a measure of individual quality but also an indicator of developmental stability. Computing FA was done using the absolute differences between bilateral measurements (calculated as $FA = |R - L|$) , and in order to avoid count and measure error , we choose the equation , $FA_{ij} = 100 \times |(X_{iR} - X_{il}) / 0.5 \times (X_{iR} + X_{il}) - 1/n \times [(X_{iR} - X_{il}) / 0.5 \times (X_{iR} + X_{il})]|$. A random sample of 129 CHDs (59 males and 70 females) was compared to 133 healthy controls (69 male and 64 female) , with a study of 13 FA counts between them. The results were as follows: 1. There was no significant difference between two sexes in both CHDs and controls in all 13 FA counts; 2. There was a significant difference in FA VI and FA VII between two groups , and that CHD patients had significantly higher FA rates. These results may indicate that during the course of fetal development , the CHD fetus is much more sensitive to a variety of external environmental factors and thus , has higher developmental instability.

Key words: Congenital heart disease ; Dermatoglyphics ; Fluctuating asymmetry ; Developmental stability