

台灣地區雙胞胎嬰兒家庭心臟血管疾病危險因子的分離分析

曾玟富¹ 戴 政³ 陳建仁^{1,2}

膽固醇、三酸甘油酯、高密度脂蛋白膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、血壓及肥胖都是常見的心臟血管疾病的危險因子。本研究的目的是在於利用同卵雙胞胎及其父母親的各心臟血管疾病危險因子的測量值，以混合模式的假設，發展類似鑑別分析(discriminant analysis)的方法來估計遺傳率，以評估遺傳和環境作用的相對重要性。父母親及兩個同卵雙胞胎均有測量值的家庭數，因危險因子的不同而異：肥胖度有58個家庭，膽固醇有37個，三酸甘油酯36個，心縮壓43個，心舒壓47個，高密度脂蛋白膽固醇23個，低密度脂蛋白膽固醇21個。本研究所估計的遺傳率，心縮壓為0.28，心舒壓為0.57，高密度脂蛋白膽固醇為0.57-0.65，低密度脂蛋白膽固醇為0.60-0.70，血清膽固醇為0.62，血清三酸甘油酯為0.65-0.70，肥胖度為0.68-0.73，此結果顯示危險因子受遺傳作用的影響很大。本研究受到樣本數少，變異數不穩定的限制，遺傳率估計值的變動也較大。(中華衛誌 1991；10(5)：321-330)

關鍵詞：心臟血管疾病、遺傳度、混合模式、鑑別分析

前 言

膽固醇(cholesterol)，三酸甘油酯(triglyceride)，高密度脂蛋白膽固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)，低密度脂蛋白膽固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)，血壓——心縮壓(systolic blood pressure)及心舒壓(diastolic blood pressure)和肥胖(obesity)等都是常見的心臟血管疾病的危險因子[1-7]。台灣地區心臟血管疾病的死亡率，高居十大死因的第四位[8]，且長期

持久不變，對國人健康的影響甚大。就預防醫學的觀點而言，要避免疾病的發生最有效的方法便是及早注意其危險因子的變化，並加以適當調節，使之維持在正常的水平。因此瞭解各危險因子的決定因素乃成為重要課題。如果遺傳影響的比重很大，便可以對此類危險因子提供優生學方面的諮詢服務，以期儘早發現先天潛在的缺陷，若環境因素影響的成分較多，則可從飲食、生活型態(life style)方面著手改進。

本研究的目的是在於利用同卵雙胞胎及其父母親的家族資料(pedigree data)，即前述各心臟血管疾病危險因子的測量值，以混合模式的假設，發展類似鑑別分析(discriminant analysis)的方法估計遺傳率，以評估遺傳和環境作用對這些危險因子的相對重要性。

¹台大醫學院公共衛生研究所

²中央研究院生物醫學科學研究所

³中央研究院統計科學研究所

材料與方法

一、資料來源：

從1985年10月1日到1988年12月31日在台北市四家教學醫院(台大、馬偕、市立婦幼及國立台北護專)出生的雙胞胎嬰兒均收納為研究個案。在此期間出生的雙胞胎計有844對，其中63對或有死產，或有畸型，均予以篩除，在剩餘的781對中，計有643對相同性別的雙胞胎，其中男性318對，女性325對；138對不同性別的雙胞胎。

雙胞胎的胎型判定，係利用胎盤的型式及12種紅血球抗原(red blood cell antigens)進行。12種抗原是A、B、C、D、E、c、e、M、N、Le^a、Le^b和P1。單絨毛膜(monochorionic)胎盤或12種抗原均一致的雙胞胎，都被歸類為同卵(monozygotic)雙胞胎，而雙絨毛膜(dichorionic)胎盤或12種抗原至少有一種不合的雙胞胎，則均被歸類為異卵(dizygotic)雙胞胎。643對相同性別的雙胞胎中，349對有臍帶血樣本供判定胎型，結果271對為同卵，78對為異卵。

血清中總膽固醇、三酸甘油酯、高密度脂蛋白膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇的水平，委由台大醫院臨床病理實驗室，依標準程序(standard protocol)以自動分析儀分析。血壓值則委由各醫院護士以都卜勒超音波血壓計(Critikon Dinamap TM Monitor Model 1846)依標準程序測量，包括心縮壓及心舒壓。身高及體重的測量則為醫院對新生兒的例行工作。在隨後的追蹤訪視時，抽取雙胞胎父母親的血液樣本，並測量血壓與身高、體重。血液樣本亦做相同的血清生化檢驗。

由於很多家庭的樣本，父母親或兩個雙胞胎的測量值不齊全，而且本研究僅用到同卵雙胞胎的家庭，所以最後能用來分析的個案數均大幅減少，計總膽固醇40個，高密度脂蛋白膽固醇24個，低密度脂蛋白膽固醇23個，三酸甘油酯40個，心縮壓47個，心舒壓47個，身高及體重60個。

為避免離位個案(outlier)可能造成的偏差，家庭中有任一成員測量值超過97.5%信賴區間的樣本，均排除在本次分析之外。最

後合格的家庭數計有總膽固醇37個，高密度脂蛋白膽固醇23個，低密度脂蛋白膽固醇21個，三酸甘油酯36個，心縮壓43個，心舒壓47個，身高及體重58個。身高及體重在本次研究中組成一個表示肥胖度的指標——Body Mass Index來分析，因為肥胖被認為是心臟血管疾病的危險因子之一。去除的離位個案，各個變數均為2到3個左右，佔樣本的比例相當小。

二、利用混合模式及同卵雙胞胎家族資料估計遺傳率的新方法

(一)數學模式：

基於混合模式[29,30]，父母親數量性狀觀測值可由下列二式表示：

$$x_f = g_f + c_f + e_f$$

$$x_m = g_m + c_m + e_m$$

其中 x_f 為父親數量性狀X的測量值

g_f 為模式假設父親數量性狀X中主效基因作用的部分

c_f 為模式假設父親數量性狀X中微效基因作用的部分

e_f 為模式假設父親數量性狀X中環境因子作用的部分

x_m 為母親數量性狀X之測量值

g_m 為模式假設母親數量性狀X中主效基因作用的部分

c_m 為模式假設母親數量性狀X中微效基因作用的部分

e_m 為模式假設母親數量性狀X中環境因子作用的部分

因為同卵雙胞胎的遺傳特性完全相同，在相同的遺傳特質會造成相同的性狀表現的前提下，基於混合模式，可得下列兩式：

$$x_1 = g + c + e_1$$

$$x_2 = g + c + e_2$$

其中 x_1 為同卵雙胞胎1數量性狀X的測量值

e_1 為模式假設同卵雙胞胎1數量性狀X中環境因子作用的部分

Taiwan Public Health Association
台灣公共衛生學會

x_2 為同卵雙胞胎2數量性狀X的測量值

e_2 為模式假設同卵雙胞胎2數量性狀X中環境因子作用的部分

g 為模式假設兩個同卵雙胞胎數量性狀X中主效基因作用的部分

c 為模式假設兩個同卵雙胞胎數量性狀X中微效基因作用的部分

在此雙胞胎的編號是經由隨機指派決定。

父母親性狀值的差，可由下式表示

$$x_f - x_m = (g_f - g_m) + (c_f - c_m) + (e_f - e_m)$$

兩個同卵雙胞胎性狀值的差，則由下式表示

$$x_1 - x_2 = (e_1 - e_2)$$

因為同一數量性狀X的測量值，來自同一常態機率分布，所以父母親的數量性狀X測量值可視為來自相同的常態隨機分布。在混合模式下

$$c_f \sim N(0, \sigma c^2), c_m \sim N(0, \sigma c^2)$$

$$e_f \sim N(0, \sigma e^2), e_m \sim N(0, \sigma e^2)$$

g_f 與 g_m 則均來自 $(E(g), V(g))$ 的分布，而且假設 g 、 c 、 e 三個分布彼此獨立，即假設沒有基因上位性作用，沒有基因-環境交互作用。則 $x_f - x_m$ 的變異數可寫成下式：

$$\begin{aligned} V(x_f - x_m) &= V(g_f - g_m) + V(c_f - c_m) + V(e_f - e_m) \\ &= Vg_f + Vg_m - 2Cov(g_f, g_m) + Vc_f + Vc_m - 2Cov(c_f, c_m) + Ve_f + Ve_m - 2Cov(e_f, e_m) \\ &= V(g) + V(g) - 2Cov(g_f, g_m) + \sigma c^2 + \sigma c^2 - 2Cov(c_f, c_m) + \sigma e^2 + \sigma e^2 - 2Cov(e_f, e_m) \\ &= [2V(g) - 2Cov(g_f, g_m)] + [2\sigma c^2 - 2Cov(c_f, c_m)] + [2\sigma e^2 - 2Cov(e_f, e_m)] = G + C + E = GCE \end{aligned}$$

其中 G 為以 $(x_f - x_m)$ 值計算時的主效基因作用變異數

$$G = 2V(g) - 2Cov(g_f, g_m)$$

C 為以 $(x_f - x_m)$ 值計算時的微效基因作用變異數

$$C = 2\sigma c^2 - 2Cov(c_f, c_m)$$

E 為以 $(x_f - x_m)$ 值計算時的環境作用

變異數

$$E = 2\sigma e^2 - 2Cov(e_f, e_m)$$

GCE 為 $G+C+E$

Cov 為共變異數。因為同一個基因或同一種環境對同種的人類作用的方向應該是一致的，只是不同個體的反應程度有差別而已，所以三個成分的共變異數應該都是正值(≥ 0)。

同理，同卵雙胞胎環境因子作用的分布亦相同，即

$$e_1 \sim N(0, \sigma e^2), e_2 \sim N(0, \sigma e^2)$$

所以 $x_1 - x_2$ 的變異數可寫成下式

$$\begin{aligned} V(x_1 - x_2) &= V(e_1 - e_2) = Ve_1 + Ve_2 - 2Cov(e_1, e_2) \\ &= \sigma e^2 + \sigma e^2 - 2Cov(e_1, e_2) \\ &= 2\sigma e^2 - 2Cov(e_1, e_2) = R \end{aligned}$$

其中 R 為以 $(x_1 - x_2)$ 值計算時的環境作用變異數，

$$R = 2\sigma e^2 - 2Cov(e_1, e_2)$$

(二)新方法的主要構想及使用的條件

由數學模式可知，與遺傳率有關聯的只有 $V(x_f - x_m) = GCE$ 這個式子，要分出遺傳作用變異數的部分，雖然不一定要將 G 、 C 、 E 三部分都分離，至少也須把 $(G+C)$ 和 E 二部份分開來。這種情況在數學上等於是用一個方程式要解二個未知數，會有無限多組解。本研究的主要構想便是：雖然再找不出一個同等性質的方程式來求特異解，但可嘗試盡量多找一些由其他性質所產生的條件來篩選這無窮多組的解，條件愈多，所得到的解便愈特異，或許最後也能得到令人滿意的答案。這些篩選答案的條件，可從資料本身具有的特性、遺傳學原理和統計理論等去找。本研究利用的篩選條件分述如下：

(1) 利用同卵雙胞胎資料協助鑑別父母親有相同遺傳作用的家庭

要分開 $(G+C)$ 和 E 兩部分，基本上只要求到其中任何一部分即可辦到，若能把樣本中父母親有相同遺傳作用的家庭和父母親遺傳作用不同的家庭區分出來，則這些遺傳作用相同的父母親性狀值差的變異數就是 E 的估計值。當合適的 E 估計值，即環境作用變

異數求得後，就可以全部樣本的父母親差值求到的GCE估計值相減，間接得到遺傳作用變異數(G+C)的估計值，則遺傳率就可估計。區分父母親遺傳作用異同的方法如下：

基於混合模式，當某一家族的雙親有相同的遺傳作用時，會符合下列兩個標準：

$$|x_f - x_m| \leq Z_1 \cdot \sqrt{E} \quad ①$$

$$|(x_f - x_m) - (x_1 - x_2)| \leq Z_2 \cdot \sqrt{ER} \quad ②$$

其中ER為E+R， Z_1 和 Z_2 為判定雙親有相同遺傳作用的加權參數(weight)。如果 Z_1 和 Z_2 是標準常態值(standardized normal deviates)，則在固定型I錯誤 α_1 及 α_2 下，以上二式即代表由常態分配所建立的 $(1-\alpha_1)$ 及 $(1-\alpha_2)$ 的信賴區間。當然實際執行判別時，並不一定要求 Z_1 、 Z_2 必須是常態標準值。

①式中，E是雙親有相同遺傳作用的家庭所構成的族群(population) $(x_f - x_m)$ 值的變異數。所以在給定某個 Z_1 值下，任何其他樣本家庭的 $(x_f - x_m)$ 值若落在所建立的區間內，則即判定該樣本家庭的雙親遺傳作用也相同，即屬於同一族群。

②式原理與①式完全相同，但有個優點是利用到同卵雙胞胎遺傳上完全相同的訊息。 $(x_f - x_m) - (x_1 - x_2)$ 值落在②式區間內的家庭，有父母親的關係 $(x_f - x_m)$ 和二個同卵雙胞胎的關係 $(x_1 - x_2)$ 相近的意味，因為同卵雙胞胎遺傳作用完全相同，因此可以較有信心地判定父母親在遺傳作用上也相同。

基本上兩式的作用相當，同時使用，主要在增加篩選解答的條件。本研究估計E的過程以②式為主。①式估計的E值不失為利用②式判定時很好的起始值(initial value)，可增加整個估計過程的穩定性，避免無法收斂的狀況發生。

在父母親有相同遺傳作用的判定上，本研究採保守(conservative)的標準，即不輕易判定相同，也就是 Z_2 值愈小的愈好，判定遺傳作用相同的標準愈嚴格。 Z_2 值因此也成為篩選解答的一個條件，即選答案中 Z_2 值小的。

(2) 父母親有相同主效基因作用的家庭數比例限制

父母親有相同的雙對位(two alleles)主效基因的婚配型有下列三種：AA×AA, Aa×Aa和aa×aa，其婚配機率分別為 p^4 ， $(2pq)^2$ 和 q^4 ，總機率為 $p^4 + (2pq)^2 + q^4$ ，以 $q = 1-p$ 代入展開化簡後得 $6p^4 - 12p^3 + 10p^2 - 4p + 1$ ，當 $p=0.5=q$ 時，有機率極小值約在0.375左右。由於本研究採用混合模式，故須考慮主效基因所造成的限制，即雙親有相同主效基因作用的家庭數不能少於總家庭樣本數的37.5%。

至於微效基因作用上，本研究著眼在父母親影響某性狀的所有微效基因的累加效應是否相等上，並非父母親各個微效基因都須相同。因為微效基因個別的作用仍遵循孟德爾遺傳定律，且對數量性狀的影響均相當小，所以即使基因不完全相同，但全部微效基因的累加效應卻仍有可能相等。因此在微效基因作用上無法找出類似的限制條件。

(3) 模式中變異數間存在的大小關係：

本研究的同卵雙胞胎樣本都是新生兒，幾乎是在共同的生活環境下生長，因此環境因子會使兩個同卵雙胞胎數量性狀表現的相似性比父母親之間的要來的大，即 $2Cov(e_1, e_2) \geq 2Cov(e_p, e_m)$ ，所以 $E = [2\sigma^2 - 2Cov(e_p, e_m)] \geq [2\sigma^2 - 2Cov(e_1, e_2)] = R$ ，又模式中各成分變異數均大於或等於零，即 $G \geq 0$ 、 $C \geq 0$ 、 $E \geq 0$ 、 $R \geq 0$ ，所以 $E+R \geq R+R = 2R$ 。這兩個變異數間的大小關係式，也可當成篩選無窮多組解的條件。

(4) 利用收斂與否作為變異數估計值認定的標準

由①②兩式在不同的 Z_1 、 Z_2 值下作遺傳作用相同的判定，都會有相對應的變異數估計值產生。若某次估計的變異數與前一次估計的非常接近，接近到要求的精確度以內，即收斂時，則我們可以較有理由地認定該次變異數估計值值得採信，這項條件也可協助篩選較特異的估計值。

(5) 組間變異數與組內變異數的比例(Vb/Vw)

由②式將所有樣本個案分成雙親遺傳作用相同及不同的兩組後，可計算兩組的組間

變異數(Vb)和組內變異數(Vw)，前者除以後者(Vb/Vw)的比例愈大，表示兩組分得愈開，差別愈明顯，也就是判別的正确性愈高，因此這個比例值也可協助選取合適的估計值。

(三)資料分析：

本研究的資料係利用FORTRAN程式語言設計一個程式來進行分析。主要流程是在不同Z值下，先依判別標準將樣本家庭的父母親分出遺傳作用相同及不同的兩組後，計算遺傳作用相同該組的變異數當作環境作用變異數的估計值，並間接求得遺傳率估計值，然後再利用各個限制條件逐一篩選後而得到最後的結果。

結 果

一、Table 1列出遺傳率的估計值和相關的變異數估計值。心縮壓的遺傳率為0.28，

心舒壓為0.57，高密度脂蛋白膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、總膽固醇、三酸甘油酯及肥胖度則均在0.6到0.7左右，此結果顯示所分析的幾個心臟血管疾病危險因子似乎受遺傳作用相當大的影響。

二、Table 2列出所得到的遺傳率估計值分組的情況，使用的Z值和相對應的Vb/Vw值。各變數的結果都是從符合所有條件的許多解答中，依Z值，Vb/Vw值的大小挑選出來的。挑選的原則是Z值儘量選小的，而且依常態分佈的觀點言，希望至少都能小於1.96，以免Z值過大，判定標準過寬，連差異很大的個案都判定成有相同的作用，失去了分組的意義。Vb/Vw值則愈大愈好，表示兩組分得愈開。挑選的過程中，常有兩難的情況，沒辦法區分一些相近解答間的高下，所以都予以選入，因此有些結果是一個範圍，而非一個值。

Table 1. Heritability estimates and associated variance components

variable name	(G+C+E)	R	E	(G+C)	heritability
S.B.P.	136.81	53.52	98.97	37.84	0.28
D.B.P.	248.56	32.02	106.76	141.80	0.57
H.D.L.	272.35	30.70	95.70-118.42	153.93-176.64	0.57-0.65
L.D.L.	648.93	25.69	193.58-259.38	389.55-455.36	0.60-0.70
Cholesterol	1599.25	95.69	607.23	992.01	0.62
T.G.	2601.96	21.39	786.83-900.80	1701.16-1815.13	0.65-0.70
B.M.I.	12.55	1.09	3.39-4.02	8.53-9.16	0.68-0.73

(G+C+E) : estimated variance of parent's difference (father-mother)

R : estimated variance of monozygotic twin's difference (T1-T2)

E : estimated variance of parents those have the same genetic effect

(G+C) : estimated genetic variance

heritability: variance proportion of genetic effect

S.B.P. : systolic blood pressure

D.B.P. : diastolic blood pressure

H.D.L. : high density lipoprotein

L.D.L. : low density lipoprotein

T.G. : triglyceride

B.M.I. : body mass index (wt/ht**2)

Table 2. Heritability estimates and other associated values and statistics

Variable name	heritability	no.of Gf=Gm	no. of Gf≠Gm	Z-value	Vb/Vw
S.B.P.	0.28	33	10	1.96	9.93
D.B.P.	0.57	30	17	1.88	14.15
H.D.L.	0.57-0.65	17-20	6-3	1.64-1.88	10.57-6.54
L.D.L.	0.60-0.70	10-12	11-9	1.72-1.80	6.6-6.1
Cholesterol	0.62	30	7	1.96	13.86
T.G.	0.65-0.70	28-26	8-10	1.88-1.96	11.48-10.28
B.M.I.	0.68-0.73	40-38	18-20	1.98-1.84	11.21-11.03

heritability: variance proportion of genetic effect

Gf=Gm : parents those have the same genetic effect

Gf≠Gm : parents those have different genetic effect

Vb/Vw : between group variance/within group variance

S.B.P. : systolic blood pressure

D.B.F. : diastolic blood pressure

H.D.L. : high density lipoprotein

L.D.L. : low density lipoprotein

T.G. : triglyceride

B.M.I. : body mass index (wt/ht**2)

討 論

- 一、遺傳率並不是一個性狀受遺傳影響程度(extent)的度量，而是該性狀的變異中，由遺傳決定的比例(proportion)，一個性狀，即使幾乎完全由遺傳因子控制，但假如族群中每個人控制該性狀的遺傳因子均相同的話，那麼遺傳成分的變異將是零。也就是說，遺傳率探討的並不在有無遺傳因子作用及作用程度的層面，而是直接更進一步地探討：假如真有遺傳因子在控制某性狀時，由該遺傳因子作用造成的變異占某性狀外表型(phenotype)變異的多大比例。遺傳率要做可能有遺傳因子存在的推論，通常是相當間接地，即在假設(模式設定)有遺傳因子控制的前提下，發現其造成的變異占全部變異很大的比重，則似乎很有理由地說它真正存在的可能性相當大。
- 二、Table 3列舉了二十個有遺傳率估計值的研究，多數為雙胞胎研究。由表中可看

出，膽固醇的遺傳率從0.08到0.85都有，三酸甘油酯0.29到0.80，心縮壓0.22到0.82，心舒壓0.17到0.64，低密度脂蛋白0.29到0.88，高密度脂蛋白0.14到0.75，肥胖度0.21到0.64，有的研究認為這些危險因子遺傳影響的比重很大，有的則認為不大，目前都尚未有定論。各研究結果之所以有如此大的差別，除了樣本數多寡不一外，分析方法的¹⁾不同是最主要的影響因素。不同的分析方法有不同的假設，利用不同型態的樣本，不同的統計模式與運算技巧，分析所得的結果乃各有不同的解釋，無法對等比較。像表中所列，很多研究均同時利用同卵及異卵雙胞胎的樣本，有些則用父母、兄弟姐妹的家族資料，有的用H指標估計，有的則用falconer的指標；有些還利用路徑分析及變異數成分模式(variance component model)的最大概度估計(MLE)等不同的方法分析即是。本研究利用父母親及同卵雙胞胎的

Table 3. Heritability estimates of other studies

Author	B.M.I.	Chol.	T.G.	D.B.P.	S.B.P.	L.D.L.	H.D.L.	twin study?	sample size or method
Havlik et al [10]				0.53*	0.23			yes	MZ: 115 DZ: 82
Levine et al [11]								yes	MZ: 67 DZ: 99
sex adjusted:				—	0.22*				
6-12 months:				0.24	0.33				
weight adjusted:				0.17	0.27				
Borhan et al [12]				0.64	0.82			yes	MZ: 250 DZ: 264
Sing et al [27]		Hn: 0.58 Hb: 0.85						no	(MLE)
Austin et al [13]	0.55*		0.53*	0.25	0.42	0.88*	0.66*	yes	MZ: 255 DZ: 179
Pikkarainen [15]		0.42						yes	MZ: 65 DZ: 54
C-J Chen et al [16]		0.74	0.49			0.31	0.38	yes	MZ: 271 DZ: 78
M-W Yu et al [17]				0.27	0.29			yes	MZ: 274 DZ: 65
				-0.45	-0.55				
McIlhany et al [18]		female:		0.61	0.78			yes	MZ: 87 DZ: 113
		male:		0.56	0.41				
Rose et al [19]					0.63			yes	MZ: 76
Christian [20]			0.68*					yes	MZ: 250 DZ: 264
Hewitt et al [21]		0.67	0.29			0.29	0.75	yes	MZ: 28 DZ: 17
Feinleib et al [22]	0.47	0.08	0.68	0.64	0.82	0.31	0.14	yes	MZ: 250 DZ: 264
2 (rmz-rdz):	0.64	0.43	0.56	0.61	0.60	0.57	0.46		
Weinberg et al [9]				0.24	0.43			no	(path)
Hunt et al [23]	0.51	0.65	0.75	0.39	0.63		0.51	yes	MZ: 146 DZ: 162
pedigrees:	0.21	0.42	0.37	0.16	0.22		0.45		67 pedigrees
Heiberg et al [24]									
H-value:		0.74	0.47					yes	MZ: 20 DZ: 30
(rmz-rdz) / (1-rdz):		0.70	0.48						
2 (rmz-rdz):		0.46	0.38						
Maria et al [25]		0.70	0.80					no	(path)
Weinberg et al [26]		0.74	0.32					yes	MZ: 20 DZ: 20
Heiberg's value:		0.46	0.38						
Moll et al [28]		0.50	(additive polygenic effect)					no	(MLE)
Clark et al [14]	stature: 0.88		current weight: 0.69*			birth weight: 0.35		yes	MZ: 44 DZ: 37

* : significant

Hn : narrow sense heritability

Hb : broad sense heritability

MLE : MLE of variance component model

path : path analysis

S.B.P. : systolic blood pressure

D.B.P. : diastolic blood pressure

H.D.L. : high density lipoprotein

L.D.L. : low density lipoprotein

T.G. : triglyceride

B.M.I. : body mass index (wt/ht**2)

Chol. : cholesterol

家族資料，採用類似鑑別分析的方法估計遺傳率，結果與以前大部分的研究相近，顯示本方法並不比其他的估計方法遜色。

- 三、本研究的樣本數，低密度脂蛋白最少，為21個，最多的肥胖度也不過58個。分析時利用了五個條件，而模式本身也有二個未知參數(G+C)與E，又要分成兩組，21到58個樣本稍嫌少，變異數的變化尚不穩定，不容易得到可靠的估計值，這是結果極可能產生偏差的地方。
- 四、基本上，雙親若有共同的生活環境，其對各危險因子造成的變異和剛出生不久的雙胞胎在共同生活環境下產生的變異，應該不會產生相關，因為雙親可能擁有的共同生活環境性質與雙胞胎新生兒擁有者差異極大。故本研究是在假設父母親的共同環境作用變異與雙胞胎的共同環境作用變異無關(independent)的情況下進行分析的，否則②式的判別標準 $| (x_i - x_m) - (x_1 - x_2) | \leq Z_2 \cdot \sqrt{ER}$ 中，變異數不會是ER，須減去父母與雙胞胎孩子間共同生活環境作用的相關部分。
- 五、目前還沒有一個數量性狀確証受到主效基因控制，所以混合模式中特別分出主效基因作用的成分，是一個相當強的假設。如果與真正的遺傳機制不合，很容易產生類似共線性(collinearity)的現象，將微效基因作用的變異誤歸於主效基因，而誤判了主效基因的相對重要性。本研究將兩種變異合併估計，沒有上述問題的存在，但若要進一步將主效與微效基因作用的變異分離，則這會是必須考慮的問題。

參考文獻

1. Wallage RB, Anderson RA. Blood lipids, lipid-related measures, and the risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Epidemiol Rev.* 1987; **9**: 95-119.
2. Sprafka JM, Burke GL, et al. Continued decline in cardiovascular disease risk factors: results of the Minnesota heart survey, 1980-1982 and

- 1985-1987. *Am J Epidemiol* 1990; **132**: 489-500.
3. Tverdal A, Foss OP, et al. Serum triglycerides as an independent risk factor for death from coronary heart disease in middle-aged Norwegian men. *Am J Epidemiol* 1989; **129**: 458-465.
4. Epstein FH, Ostrander LD, et al. Epidemiological studies of cardiovascular disease in a total community — Tecumseh, Michigan. *Annals of Internal Medicine* 1965; **62**: 1170-1187.
5. Brewer HB. Clinical significance of plasma lipid levels. *Am J Cardiol* 1989; **64**: 3G-9G.
6. Stokes J, Kannel WB, et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease, the Framingham study — 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; **13** (suppl 1): I-13—I-18.
7. Feinleib M, Havlik RJ, et al. The national heart institute twin study. *Acta Genet Med Gemellol* 1970; **19**: 243-247.
8. 行政院衛生署：公共衛生概況(1990)。
9. Weinberg R, Shear CL, et al. Path analysis of environmental and genetic influences on blood pressure. *Am J Epidemiol* 1979; **109**: 588-596.
10. Havlik RJ, et al. Detection of genetic variance in blood pressure of seven-year-old twins. *Am J Epidemiol* 1979; **109**: 512-516.
11. Levine RS, Hennekens CH, et al. Genetic variance of blood pressure levels in infant twins. *Am J Epidemiol* 1982; **116**: 759-764.
12. Borhan NO, Feinleib M, et al. Genetic variance in blood pressure. *Acta Genet Med Gemellol* 1976; **25**: 137-144.
13. Austin MA, King MC, et al. Risk factors for coronary heart disease in adult female twins — genetic heritability and shared environmental influences. *Am J Epidemiol* 1987; **125**: 308-318.
14. Clark PJ. The heritability of certain anthropometric characters as ascertained from measurements of twins. *Am J Hum Genet* 1956; **8**: 49-54.
15. Pikkarainen J, Takkunen J, et al. Serum cholesterol in Finnish twins. *Am J Hum Genet* 1965; **18**: 115-126.
16. C-J Chen, M-W Yu, et al. Genetic variance and heritability of serum cholesterol and triglycerides among Chinese twin neonates. *Acta Genet Med Gemellol* 1990; **39**: 124-131.
17. M-W Yu, C-J Chen, et al. Chronological changes in genetic variance and heritability of systolic and diastolic blood pressure among Chinese twin neonates. *Acta Genet Med Gemellol* 1990; **39**: 99-108.
18. McIlhenny ML, Shaffer JW, et al. The heritability of blood pressure: an investigation of 200 pairs

- of twins using the cold pressor test. *Johns Hopkins Med J* 1975; **136**: 57-64.
19. Rose RJ, Fulker DW, et al. Heritability of systolic blood pressure — analysis of variance in MZ twin parents and their children. *Acta Genet Med Gemellol* 1980; **29**: 143-149.
 20. Christian JC, Feinleib M, et al. Genetics of plasma cholesterol and triglycerides: a study of adult male twins. *Acta Genet Med Gemellol* 1976; **25**: 145-149.
 21. Hewitt D, Milner J, et al. A twin study on the heritability of lipoprotein fractions. *Acta Genet Med Gemellol* 1976; **25**: 150-153.
 22. Feinleib M, Garrison RJ, et al. The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results. *Am J Epidemiol* 1977; **106**: 284-295.
 23. Hunt SC, Hasstedt SJ, et al. 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* 1989; **129**: 625-638.
 24. Heiberg A. The heritability of serum lipoprotein and lipid concentrations — a twin study. *Clinical Genetics* 1974; **6**: 307-316.
 25. Maria G, Colletto DD, et al. Estimates of the genetical and environmental determinants of serum lipid and lipoprotein concentrations in Brazilian twins. *Hum Hered* 1981; **31**: 232-237.
 26. Weinberg R, Avet LM, et al. Estimates of the heritability of serum lipoprotein and lipid concentrations. *Clinical Genetics* 1976; **9**: 588-592.
 27. Sing CF, Orr JD. Analysis of genetic and environmental sources of variation in serum cholesterol in Tecumseh, Michigan. IV. separation of polygene from common environment effects. *Am J Hum Genet* 1978; **30**: 491-504.
 28. Moll PP, Powsner R, et al. Analysis of genetic and environmental sources of variation in serum cholesterol in Tecumseh, Michigan — V. variance components estimated from pedigrees. *Ann Hum Genet* 1979; **42**: 343-354.
 29. Morton NE, Maclean CJ. Analysis of family resemblance. III complex segregation of quantitative traits. *Am J Hum Genet* 1974; **26**: 489-503.
 30. Tai JJ. Contributions to major locus analysis for quantitative traits. Ph.D. dissertation, Medical University of South Carolina, (1984).

SEGREGATION ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR DISEASE RISK FACTORS IN FAMILIES OF TWIN INFANTS IN TAIWAN

WEN-FUH TSENG¹, JOHN-JEN TAI³, CHEIN-JEN CHEN^{1,2}

Serum cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein cholesterol, and low density lipoprotein cholesterol, blood pressure as well as obesity are usually regarded as the major risk factors of cardiovascular diseases. The objective of this study is to develop a quantitative method for analyzing quantitative traits of monozygotic twins and their parents with an aim to estimate the heritability of the major gene based on the assumption of mixed model.

The numbers of families in which the continuous measurements of cardiovascular risk factors among two parents and their monozygotic twin children were all available varied

from 21 for low density lipoprotein cholesterol to 58 for obesity. The heritability of the major gene was estimated as 0.28 for systolic blood pressure, 0.57 for diastolic blood pressure, 0.57-0.65 for high density lipoprotein cholesterol, 0.60-0.70 for low density lipoprotein cholesterol, 0.62 for cholesterol, 0.65-0.70 for triglycerides and 0.68-0.73 for obesity. The results suggest a relatively strong genetic influence on these cardiovascular disease risk factors. However, small sample size of this study may result in estimates with a large variation. (*J Natl Public Health Assoc (ROC)*: 1991; 10(5): 321-330)

Key words: *Cardiovascular Disease, Heritability, Mixed Model, Discriminant Analysis*

¹ Institute of Public Health, National Taiwan University, College of Medicine.

² Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica.

³ Institute of Statistical Sciences, Academia Sinica.

