

原发性肝癌的遗传流行病学研究

孟炜 陆鸿雁 蔡如琳 江峰 姜庆五 林文尧 沈福民

【摘要】 目的 研究原发性肝癌的遗传模式,探讨本病的遗传与环境的交互作用。方法 采用 Penrose 法、简单分离分析和 Falconer 法对乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性队列中的 100 例原发性肝癌家系资料进行遗传流行病学研究。先证者样本来自同地区 9 万名 8 年随访队列人群,分析遗传模式并将队列中家系样本发病情况分别与队列人群和一般人群的发病情况进行比较,计算遗传度。结果 先证者家系一级亲属肝癌发生率为 4.0%,高于一般人群发生率(0.44%),也高于队列人群的肝癌发生率(1.03%)。HBsAg 阳性在先证者家系中存在聚集,且 HBsAg 阳性与肝癌的发生有强相关($OR = 8.44$, 95% CI 3.37 ~ 20.06, $P < 0.001$)。应用 Penrose 法计算,同胞肝癌发生率/一般人群肝癌发生率(s/q)接近 $1/q^{1/2}$,简单分离分析提示不符合单因子遗传模式;与一般人群遗传度相比($59\% \pm 7\%$)队列人群遗传度 $h^2 = 42\% \pm 6\%$, $P < 0.05$ 。在控制了 HBsAg 后,一般人群遗传度下降为 $47\% \pm 7\%$,队列人群遗传度下降为 $29\% \pm 8\%$ 。结论 肝癌不符合单基因遗传模式,为一多因子疾病,受遗传与环境的综合影响。

【关键词】 肝细胞癌;分离分析;遗传度

A study on the genetic epidemiology of hepatocellular carcinoma MENG Wei*, LU Hongyan, CAI Rulin, JIANG Feng, JIANG Qingwu, LIN Wenyao, SHEN Fumin. *The Department of Epidemiology, Public Health School of Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Objective To explore the interaction between inheritance and environment with the aid of research on the genetic modes of hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** A genetic epidemiological study of HCC was conducted based on the methods of Penrose, simple segregation and Falconer for 100 proband pedigrees from HBsAg positive cohort. The proband samples came from a cohort of 90 000 people who were followed for 8 years. Analyses on genetic modes were carried out and heritability was calculated through the comparison of the proband pedigrees incidence frequency with incidence frequencies of the cohort and general population. **Results** The incidence frequency of first-degree relatives was 4.0%, higher than what was seen in the general population incidence frequency(0.44%) and the cohort(1.03%). A familial aggregation of HBsAg carriers and a strong positive correlation between HBsAg carrier status and HCC were noticed($OR = 8.44$, 95% CI 3.37-20.06, $P < 0.001$). A ratio of the incidence frequency among siblings to the incident frequency among general population(s/q) approached $1/q^{1/2}$ by Penrose method, but simple segregation did not show agreement with single-gene inheritance. The heritability from positive cohort was $42\% \pm 6\%$ ($P < 0.05$), compared with the heritability($59\% \pm 7\%$) of general population. When the effect of the HBsAg was under control, the heritability from positive cohort turned to be $29\% \pm 8\%$ ($P < 0.05$), compared with the heritability($47\% \pm 7\%$) of general population. **Conclusion** Our findings suggested that HCC followed a multifactorial mode rather than single inheritance. An interaction effect of inheritance and environment on HCC was also noticed.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Segregation analysis; Heritability

随着分子遗传学的发展,发现遗传因素在原发性肝癌(HCC)的发病中起着重要作用。我们在江苏省海门市通过研究 HCC 遗传模式,探讨遗传与环境的交互作用。

材料与方法

1. 研究对象:病例均为县级以上医院病理诊断确诊的原发性肝癌病人。先证者病例:指家庭中不依赖于其他家庭成员而独立检出的病例,通过该病例确定家庭。研究中的 100 例先证者均来自海门市 9 万名 HBsAg 阳性患者 8 年随访队列,队列的肝癌发生率为 1.03%。共收集 100 个家系。

2. 研究方法:

基金项目 国家自然科学基金资助项目(39930160)

作者单位 200032 上海,复旦大学公共卫生学院流行病学教研室(孟炜、蔡如琳、江峰、姜庆五、沈福民);江苏省海门市卫生防疫站(陆鸿雁、林文尧)

(1)设计统一的调查表并配以调查手册指南,由经严格培训的调查员操作。调查内容主要为先证者家族成员是否患肝癌的情况。

(2)调查资料整理:调查表经验收合格后,画出家系图,建立家系数据资料,进行数据分析。

(3)主要分析内容:①先证者一级亲属患病情况:分别计算先证者父母、同胞等一级亲属的肝癌发生率,并与海门市一般人群肝癌发生率及队列肝癌发生率比较。HBsAg阳性与肝癌发生的关联分析;并作HBsAg阳性二项分布配合度 χ^2 检验,判断HBsAg阳性在先证者家系中的分布情况。②简单分离分析:假设先证者同胞发病为显性遗传,其分离比为1/2,经 χ^2 检验差异无显著性,提示该病符合单基因显性遗传模式;若先证者的同胞发病为隐性遗传,其分离比为1/4,经 χ^2 检验差异无显著性,提示该病可能符合单基因隐性遗传。若不符合上述两种情形($P < 0.05$),提示本病不符合单基因遗传模式。③

Penrose法遗传模式估计^[1]:判断标准: s/q (s :同胞肝癌发生率, q :人群肝癌发生率)接近1/2 q 为单基因显性遗传, s/q 接近1/4 q 为单基因隐性遗传, s/q 接近1/ $q^{1/2}$ 为多基因遗传。④多因子遗传度计算:按Falconer方法^[1],遗传度 $h^2 = b/r$,其中 b 为亲属和先证者之间的回归系数; r 为亲缘系数,一级亲属 $r = 1/2$ 。 A :病例数, V_b :方差, s_x :标准误,进行 t 检验: $t = h^2/s_x$ 。

结 果

1.先证者一级亲属患病情况:100例先证者一级亲属共725人,其中肝癌患者29例。先证者一级亲属肝癌发生率4.0%,父亲肝癌发生率3%,母亲肝癌发生率4%,同胞肝癌发生率7%,分别大于一般人群肝癌发生率(0.44%)和队列人群的肝癌发生率(1.03%),提示本病具有家庭聚集倾向性。另外,先证者一级亲属中HBsAg阳性的肝癌发生率为19%,HBsAg阴性的发生率为2.7%。其中先证者父母中HBsAg阳性者的肝癌发生率为17%,HBsAg阴性者的肝癌发生率为3.1%。先证者同胞中HBsAg阳性者的肝癌发生率为23%,HBsAg阴性者的肝癌发生率为4.2%。经计算先证者一级亲属中HBsAg阳性与HBsAg阴性患肝癌的相对危险, $OR = 8.44$,95% $CI: 3.37 \sim 20.06$, $\chi^2 = 36.77$,Yates校正 $\chi^2 = 32.66$, $P < 0.001$ 。结果显示HBsAg阳性与肝癌的发生有强关联。

2.分析HBsAg阳性在先证者家系中的分布情况:分别计算100个家系中不同HBsAg阳性人数的各不同人口家庭理论户数,将各不同人口家庭的实际数与理论数按HBsAg阳性人数分为几组,各自相加后作二项分布配合度 χ^2 检验,结果见表1。实际分布情况与二项分布在统计学上差异有显著性($P < 0.001$)。提示HBsAg阳性在家庭中有聚集,且聚集性受外部协变量影响。

表1 海门市家庭中HBsAg阳性人数
二项分布配合度 χ^2 检验

HBsAg 阳性人数	实际 家庭数 (O)	理论 家庭数 (T)	$O - T$	$(O - T)^2$	$\frac{(O - T)^2}{T}$
0	14	21.192	-7.192	51.722	2.441
1	56	34.591	21.409	458.329	13.250
2	16	26.332	-10.332	106.747	4.054
3	6	12.490	-6.490	42.118	3.372
≥ 4	8	5.507	2.493	6.215	1.129
合计	100	100.112			24.246*

注: $\nu = 5 - 2 = 3$ (自由度 = 组数 - 2);* $\chi^2 = 24.246 > \chi_{0.001(3)}^2$, $P < 0.001$

3.一般遗传模式估计:考虑外部协变量(HBsAg)在家庭的聚集是否对遗传模式产生影响,我们进行了遗传模式的分析。

(1)简单分离分析:本资料共有100例先证者病例,其中先证者同胞330人,22例发生肝癌。分别以同胞分离比为1/2和1/4进行简单分离分析。单基因显性简单分离分析(分离比1/2): $\chi^2 = 247.8$, $\nu = 1$;单基因隐性简单分离分析(分离比1/4): $\chi^2 = 59.9$, $\nu = 1$ 。经 χ^2 检验后差异均有显著性($P < 0.01$),提示本病不符合单基因遗传模式。

(2)Penrose法遗传模式估计:分别采用海门市一般人群和队列人群的发生率,分析肝癌的遗传模式(表2)。结果引入不同率之后,1/ $q^{1/2}$ 均接近 s/q 。提示可能为多基因遗传模式。

4.遗传度计算:考虑受多因子的影响,进一步采用Falconer阈值方法计算遗传度。分别以一般人群和队列人群肝癌发生率计算先证者一级亲属的 h^2 ,分别为59% \pm 7%和42% \pm 6%,经 t 检验在统计学上均有显著性意义($P < 0.05$),但是两个 h^2 存在差异。考虑HBsAg阳性与肝癌发生有较强的关联,我们计算了先证者一级亲属中667名HBsAg阴性者与一般人群和队列人群比较的 h^2 ,分别为47% \pm 7%和29% \pm 8%($P < 0.05$)表3)。提示HBsAg为肝癌发生的重要影响因素。

表2 肝癌患者的同胞肝癌发生率分别与海门市一般人群肝癌发生率和队列肝癌发生率比较

人群肝癌发生率 (q)	同胞肝癌 发生率 (s)	观察值 (s/q)	相对发病频率		
			理论值		
			显性 (1/2q)	隐性 (1/4q)	多因子 (1/q ^{1/2})
一般人群 0.004 4	0.07	15.91	113.64	56.82	6.10
队列人群 0.010 3	0.07	6.80	48.50	24.30	4.60

讨 论

队列先证者一级亲属肝癌发生率高于一般人群和 HBsAg 阳性人群的发生率,提示肝癌具有一定的家庭聚集性。二项分布配合适度 χ^2 检验结果提示 HBsAg 阳性在家庭中有聚集。四格表 χ^2 检验结果显示先证者一级亲属 HBsAg 阳性与肝癌的发生有强关联 ($OR = 8.44, 95\% CI : 3.37 \sim 20.06, P < 0.001$),提示肝癌的家庭聚集可能与 HBsAg 阳性的家庭聚集有关。分别按 1/2 和 1/4 同胞分离比进行模型假设检验,统计学上拒绝上述两种遗传模式 ($P < 0.01$),提示本病不符合单基因显性和隐性遗传。我们发现,队列肝癌发生率(1.03%)大于一般人群的肝癌发生率(0.44%),提示乙型肝炎病毒(HBV)感染对肝癌的发生具有较强的协同作用,本病的家庭聚集性不仅具有一定的遗传倾向性而且可能也受外界因素的影响。为此,按 Penrose 法进行简单分离分析并采用两个不同的率计算本病的遗传模式, s/q 均接近 $1/q^{1/2}$,不符合单基因显性和隐性遗传。因此,我们进一步分析了多因子遗传的 h^2 。结果显示,无论用一般人群率或用队列人群率计算 h^2 ,先证者一级亲属的肝癌 h^2 分别为 $59\% \pm 7\%$ 和

$42\% \pm 6\%$ 均提示遗传因素对肝癌的发病具有一定的贡献。但是以队列人群为基础分析时,由于队列人群处于一个相对高的 HBV 感染风险,其 h^2 相对较低,为 $42\% \pm 6\%$,提示 HBV 感染作为环境危险因素对人群的发病是一个重要的影响因素。为校正这一环境危险因素对 HCC 易感性的影响,我们计算了先证者一级亲属中 667 名 HBsAg 阴性者与一般人群和队列人群比较的 h^2 ,结果分别为 $47\% \pm 7\%$ 和 $29\% \pm 8\%$,低于以一级亲属总体肝癌发生率计算的 h^2 。在控制了 HBsAg 后, h^2 下降为 $29\% \pm 8\%$,进一步支持 HBsAg 是肝癌发生的重要协同变量。

家庭聚集性存在环境和遗传两方面的聚集,对于肿瘤而言,家庭可以共享环境因素和遗传易感性或两者兼而有之进行传递,环境在家庭的传递可以混杂真实的遗传易感性^{2,1}。Chen 等^{3,1}曾报道,HCC 的易感性因素可能与暴露于 HBsAg 阳性率大小有关,长期以来的观察发现,HCC 和 HBV 均存在家庭聚集性^{2,3,1},在考虑 HCC 的家庭易感性时,必须考虑 HBV 的暴露情况。Yu 等^{4,1}报道了一项 HBsAg 阳性队列的 HCC 与 HBV 的分析研究,认为 HBsAg 阳性患者的一级亲属患肝癌风险大,提示了遗传与环境的交互影响,与我们的研究结果一致。国外学者假设,由于 HBsAg 较长的复制期,可能也会在表面抗原阳性肝癌患者的一级亲属中聚集^{5,1}。这可能成为一种潜在的异质性。因此,当评价复杂疾病如肝癌遗传的病因及评价发现的易感基因时,在设计与分析上应充分考虑遗传与环境的交互作用对表现型的影响。

表3 用 Falconer 阈值理论估计海门市 100 例肝癌家系遗传度

人 群	A	N	q (%)	X	a	b	h ² (%)	V _b (%)	s _x
一般人群	4 584	1 031 329	0.44	2.620	2.932				
一级亲属	29	725	4.0	1.751	2.154	0.296	59	1.256	0.071
队列人群	945	91 636	1.03	2.315	2.655				
一级亲属	29	725	4.0	1.751	2.154	0.210	42	1.013	0.064
一般人群	4 584	1 031 329	0.44	2.620	2.932				
HBsAg(-)一级亲属	18	667	2.7	1.927	2.309	0.236	47	1.179	0.069
队列人群	945	91 636	1.03	2.315	2.655				
HBsAg(-)一级亲属	18	667	2.7	1.927	2.309	0.146	29	1.438	0.076

注:A:样本中的病例数,N:总人数;X:发病率超出的正态偏差,a:患病个体的平均偏差,V_b:b的取样方差;t检验:P<0.05

参 考 文 献

- 1 Emery Alan EH. Methodology in medical genetics. New York: Churchill Livingstone Inc, 1986. 51-59.
- 2 Szmuness W, Prince AM, Hirsch BH. Familial clustering of hepatitis B. N Engl J Med, 1973, 289: 1162-1166.
- 3 Chen CJ, Yu MW, Liaw YF. Epidemiology characteristic and risk factors of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol, 1997, 12(suppl):

s294-s308.

- 4 Yu MW, Chang HC, Liaw YF, et al. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. J Natl Cancer Inst, 2000, 92: 1159-1164.
- 5 Tai DI, Changchein CS, Hung CS, et al. Replication of hepatitis B virus in first-degree relatives of patients with hepatocellular carcinoma. Am J Trop Med Hyg, 1999, 61: 716-719.

(收稿日期 2002-03-21)

(本文编辑:段江娟)