

· 临床流行病学 ·

浙江省 815 例白癜风患者遗传流行病学研究

孙秀坤 许爱娥 孟炜 尉晓冬 姜综敏 严新风 欧阳杰 卢良君 陈梅花 张迪敏

【摘要】 目的 探讨白癜风可能的遗传模式。方法 通过调查表得到浙江地区 815 例白癜风患者及其一、二级亲属的数据。815 例白癜风患者中男 411 例(50.43%),女 404 例(49.57%),年龄 2 月龄至 71 岁。由于缺乏当地白癜风患病率普查数据,因此设立对照组以方便遗传模式及遗传度的计算。468 名对照组性别及各年龄段比例与病例组具有可比性。应用 Penrose 法、Falconer 回归法及 SAGE-REGTL 软件对白癜风患者进行遗传方式分析,遗传度计算及复合分离分析。结果 所调查的 815 例白癜风先证者中,有家族史者 128 例,无家族史者 687 例,遗传率 15.70%。Penrose 法计算出同胞患病率(s)/人群患病率(q)为 41.76,不接近 $1/2q$ (260.42),也不接近 $1/4q$ (130.21),而接近 $1/\sqrt{q}$ (22.82),提示白癜风符合一种多基因遗传模式。白癜风患者一、二级亲属遗传度分别为 59.61% 和 55.20%,加权遗传度为 58.7%。复合分离分析显示孟德尔显性、隐性、加性主基因模型假设均被接受;单纯环境与非传递模型被拒绝;以 AIC 值判断,显性模型拟合程度最好。结论 遗传因素在白癜风发病中占有重要作用,白癜风符合一种多基因或多因子遗传模式,存在主基因效应。

【关键词】 白癜风;遗传流行病学

Study on genetic epidemiology on 815 patients with vitiligo in Zhejiang area SUN Xiu-kun*, XU Ai-e, MENG Wei, WEI Xiao-dong, JIANG Zong-min, YAN Xin-feng, OU Yang-jie, LU Liang-jun, CHEN Mei-hua, ZHANG Di-min. *Department of Dermatology, the Third Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310009, China

Corresponding author: XU Ai-e, Email: xuaiehz@msn.com

【Abstract】 Objective Genetic factors are thought to be involved in the development of vitiligo. The aim of this study is to explore the possible genetic model of vitiligo by analyzing the genetic characteristics of 815 patients from Zhejiang province. **Methods** Data for 815 patients with vitiligo together with their first- and second-degree relatives were obtained using a standardized questionnaire. All these information was requested to confirm the answers about family history in order to reduce the possibility of 'recall' bias. The 815 probands would include 411 (50.43%) males and 404 (49.57%) females with a varied age from 2 months to 71 years old. Since the information on general prevalence of vitiligo in this area was absent, a control group was set up to facilitate the calculations of heritability degree. 468 persons of the control group were from non-vitiligo population with a sex ratio of 241(male): 227(female) with varied age of 4 months to 80 years old. Both gender and age were comparable between the vitiligo and the control population. The inheritance pattern estimation, heritability calculation and complex segregation analysis were performed with Penrose method, Falconer regression method and SAGE-REGTL program. **Results** In 815 vitiligo probands, 128 had and 687 had not family histories, with a heritability rate of 15.7%. The vitiligo prevalence in proband's first degree relatives was 2.580%, higher than the prevalence of 0.618% in second degree relatives, and both of them were higher than general prevalence: 0.192%. By Penrose method, the rates on different categories were as follows: sibling prevalence rates $s = 0.08018$; population prevalence rate $q = 0.00192$; $s/q = 41.76$. The ratio of s/q did not approach $1/2q$ (260.42) or $1/4q$ (130.21), but approached $1/\sqrt{q}$ (22.82), suggesting vitiligo was consistent with a mode of polygenic inheritance. Using Falconer's method, heritabilities of vitiligo in first- and second degree relatives of probands were 59.61% (95% confidence interval 65.37-53.84) and 55.20% (95% confidence interval 43.88-66.52), respectively. The weighted average of heritability in all relatives was 58.7% (95% confidence interval 53.56-63.83). The results of complex segregation analysis suggested that major gene model including the Mendelian dominant, recessive and additive hypotheses were not rejected ($P > 0.05$).

基金项目:浙江省教育厅基金资助项目(20010049)

作者单位:310009 杭州市第三人民医院皮肤科(孙秀坤、许爱娥、尉晓冬、欧阳杰、卢良君、陈梅花、张迪敏);复旦大学公共卫生学院流行病学教研室(孟炜、姜综敏、严新风)

通讯作者:许爱娥,Email: xuaiehz@msn.com

Purely environmental model and no transmission model were rejected at a 0.001 significance level. According to AIC, Mendelian dominant inheritance was the best-fitted hypothesis. **Conclusion** Genetic factors played an important role in the occurrence of vitiligo, and the genetic model of vitiligo could serve as the polygenetic or multifactorial inheritance with major gene trait.

【Key words】 Vitiligo; Genetic epidemiology

白癜风是一种常见的色素缺失性皮肤病。该病发病机制不明,部分患者有家族聚集现象,提示该病与遗传因素有关^[1]。白癜风与组织相容性抗原相关性研究及近年来全基因组扫描基因定位工作进一步证实该病与遗传关系密切。我们以浙江地区白癜风患者为对象,进行相关遗传流行病学研究,以探讨该病发病中遗传因素的影响及其可能的遗传模式。

对象与方法

1. 对象:2004 年在杭州市第三人民医院皮肤科白癜风专科门诊就诊的 815 例白癜风确诊患者(先证者)。患者来自浙江省内 11 市县及地区。其中有家族史者 128 例(15.71%),无家族史者 687 例(84.29%);男 411 例,女 404 例;患者年龄 2 月龄至 71 岁。815 例白癜风先证者共有一级亲属 3178 人,二级亲属 9225 人。468 名对照组来自门诊陪同非白癜风患者就诊的汉族健康人,男 241 名,女 227 名;年龄 4 月龄至 80 岁;其性别及各年龄段比例与病例组基本一致(表 1),与病例组具有可比性。对照组 468 名健康人共有一级亲属 2079 人,二级亲属 5521 人。

表1 白癜风遗传流行病学分析中病例组与对照组均衡性比较($\bar{x} \pm s$)

分组	男 性		女 性		男:女
	例数	年龄(岁)	例数	年龄(岁)	
病例组	411	21.74 ± 12.81	404	23.96 ± 14.86	1.02
对照组	241	23.26 ± 14.72	227	25.03 ± 15.94	1.06
t/χ^2 值		1.642		1.431	0.135
P 值		>0.05		>0.05	>0.05

2. 方法:在门诊采用统一的调查表对每例白癜风先证者及对照者进行详细询问,记录一般情况、发病年龄、诱发因素及家族史等,并对先证者及对照者的亲属,包括一级亲属(父母、同胞、子女)及二级亲属(祖父母、外祖父母、叔伯姑、舅姨、侄子、侄女、外甥、外甥女、孙子、孙女)的患病情况进行调查,对再次随访中有更改者以最后一次记录为准。

3. 数据分析:调查表经核对确证无误后,数据录入计算机,进行遗传学分析。主要分析内容包括:

(1)Penrose 法遗传模式估计^[2]: s 为同胞患病率; q 为人群患病率。判断标准: s/q 接近 1/2 q 为单

基因显性遗传;接近 1/4 q 为单基因隐性遗传;接近 1/ \sqrt{q} 为多基因遗传。

(2)遗传度计算按 Falconer 方法^[2]:Falconer 法是以易患性阈值模型为基础,根据先证者亲属和对照人群患病率来估计疾病的遗传度(h^2)²。

$$b = P_c(x_c - x_r)/a_c, h^2 = b/r, s(h^2) = 1/r\sqrt{V}, V = (P/a)^2 c(P/a^2 A)_r, P = 1 - q, q = A/N;$$

遗传度 95% 可信区间(CI)为 $h^2 \pm 1.96s(h^2)$;式中 b 代表亲属易患性对先证者易患性的回归系数; x_c 代表对照群体易患性平均值与阈值之间的标准差数; x_r 代表先证者亲属易患性平均值与阈值之间的标准差数; a_c 代表对照群体易患性平均值与对照群体中患者易患性平均值之间的标准差数; a_r 代表先证者亲属易患性平均值与先证者亲属中患者易患性平均值之间的标准差数; r 代表亲属系数,一级亲属为 1/2、二级亲属为 1/4; $s(h^2)$ 代表遗传度 h^2 的标准误差; V 代表 b 的方差; A 为样本中患病人数; N 代表样本容量; q 为患病率。

(3)复合分离分析:复合分离分析是利用 SAGE (statistical analysis for genetic epidemiology) 软件中的 REGTL 模块实现的。REGTL 假设疾病的发病年龄或易感性符合 logistic 分布(假设疾病的发病年龄符合 logistic 分布为模型 1,假设疾病的易感性符合 logistic 分布为模型 2),其中的易感性参数“ γ ”指的是某人活得足够长,那么他患某种疾病的概率与性别或“型”有关。

“型”定义为一潜在的分离特性,能决定某种表型,分别表示为:AA、AB、BB(其中假定 A 与疾病有关),基因型是一种特殊的型(其传递的概率符合孟德尔遗传),用 Ψ_{AA} 、 Ψ_{AB} 、 Ψ_{BB} 分别表示各型的概率。递参数 τ 指的是亲代将 A 等位基因传递给子代的概率,此值只与父母的基因型有关。在孟德尔遗传模型中,传递概率设定为 $\tau_{AA} = 1, \tau_{AB} = 0.5, \tau_{BB} = 0$ 。

基本思路通过估计基因频率 q_A , 传递参数 τ 和基线值 β 等参数(不同程序拟合的参数不同),通过对各种参数取值的限定分别拟合各种假设模型并与一般模型(general model)进行最大似然法拟合检

验(似然值的 χ^2 检验),同时分析环境因子的作用,从而确定疾病的遗传模型。基本的假设模型可分为:①孟德尔遗传模型(假定其致病基因是位于常染色体上的单个基因,分别有 A、B 两个等位基因,其中 A 为致病基因),拟合的模型包括:主基因模型(对 $\beta_{AA}, \beta_{AB}, \beta_{BB}$ 无限制)、显性模型($\beta_{AA} = \beta_{AB} > \beta_{BB}$)、隐性模型($\beta_{AA} > \beta_{AB} = \beta_{BB}$)、加性模型[$0.5(\beta_{AA} + \beta_{BB}) = \beta_{AB}$];②非孟德尔遗传模型:环境模型(传递概率限定相等)、无传递模型($\beta_{AA} = \beta_{AB} = \beta_{BB}$)。

结果判断有两个标准:①拟合的模型之间差异有无统计学意义可用似然值的 χ^2 检验来判断: $\chi^2 = -2\ln L(\text{某模型}) - [-2\ln L(\text{一般模型})]$,其中自由度 $df = \text{一般模型估计的参数个数} - \text{某模型估计的参数个数}$ 。②AIC 值(Akaike's information criteria, AIC)判断结果: $AIC = -2\ln L + 2 \times n$,其中 n 为模型中所估计的参数个数,AIC 值最小,拟合最好。一般在进行判断时,先用 χ^2 检验找到与一般模型差异无统计学意义的遗传模型(可能不止一个),再用 AIC 判断。

结 果

1. 遗传模式估计:目前国内白癜风患病率尚缺乏全国普查数据,故本研究以对照组一级亲属患病率 0.001 92 作为白癜风人群患病率。Penrose 法估

计遗传模式:同胞患病率(s)为 0.080 18,人群患病率(q)为 0.001 92, $s/q = 41.76$,不接近 $1/2q$ (260.42),也不接近 $1/4q$ (130.21),而接近 $1/\sqrt{q}$ (22.82),估计其遗传模式可能是一种多基因遗传。

2. 遗传度分析:先证者一级亲属患病率(2.580%)高于二级亲属患病率(0.618%),高于人群患病率(0.192%),提示该病具有明显的遗传倾向。Falconer 阈值理论计算遗传度结果(表 2),白癜风一级亲属遗传度为 59.61% (95% CI: 65.37~53.84),二级亲属遗传度 55.20% (95% CI: 43.88~66.52),由一级、二级亲属得出的遗传度估计值加权平均为 58.7% (95% CI: 53.56~63.83)。

3. 复合分离分析:利用 SAGE 软件 REGTL 模型 1 对白癜风患者家系进行复合分离分析,结果可知(表 3),无传递模型以及单纯的环境模型均不被接受,说明白癜风的发病受遗传因素影响。孟德尔遗传模式(显性/隐性/加性/主基因模型)均被接受,其中显性模型的 AIC 值最低,拟合结果最佳。

以拟合最佳的显性模型为基础,对分析对象估计其基因型、各年龄组不同基因型的外显率及发生白癜风的相对危险度(RR)。表 4 显示在显性模型基础上,不同年龄段各基因型的外显率不同,发病危险性也不同。随着年龄的升高,不同基因型的外显率均上升,但非易感型(BB)的外显率升高快,导致易感型 RR 值下降。

表2 Falconer 阈值理论估计白癜风遗传度

亲属	A	N	q (%)	x	a	b	V × 1000	$h^2(\%, \bar{x} \pm s)$
一级亲属 对照	4	2079	0.192	2.894	3.185	-	-	-
一级亲属 白癜风	82	3178	2.580	1.943	2.323	0.298	0.2162	59.61 ± 2.94
二级亲属 对照	9	5521	0.163	2.948	3.234	-	-	-
二级亲属 白癜风	57	9225	0.618	2.501	2.823	0.138	0.2085	55.20 ± 5.78

表3 利用 SAGE-REGTL 对白癜风数据复合分离分析

项目	非孟德尔遗传模式			孟德尔遗传模式			
	一般模型	环境模型	无传递模型	显性模型	隐性模型	加性模型	主基因模型
Q _A	0.079 345 765	0.000 004 577	-	0.006 349 374	0.210 979 11	0.006 325 602 9	0.274 670 14
Tau AA	0.905 160 47	0.977 689 72	-	1*	1*	1*	1*
Tau AB	0.999 561 62	0.977 689 72	-	0.5*	0.5*	0.5*	0.5*
Tau BB	1	0.977 689 72	-	0*	0*	0*	0*
β_{AA}	-6.815 771 8	-2.618 975 3	-3.595 960 1	-0.453 005 04	-0.792 345 8	4.176 422 7	-3.272 828 2
β_{AB}	1.833 122 6	0.632 797 41	-3.595 960 1	-0.453 005 04	-6.183 968 2	-0.453 540 67	-19.125 795
β_{BB}	-10.384 18	-3.465 411 9	-3.595 960 1	-5.087 850 2	-6.183 968 2	-5.083 504 0	-13.045 75
α	-	0.071 345 445	0.076 042 193	0.092 851 218	0.124 863 63	0.092 725 846	0.327 388 44
γ	0.145 044 24	0.129 219 55	0.139 167 66	0.159 938 39	0.132 652 95	0.160 091 72	0.134 505 59
参数	10	7	3	5	5	5	6
df	-	3	7	5	5	5	4
-2ln	563.161 874	572.304 078	576.443 687	568.974 936	573.088 909	572.977 289	570.234 244
AIC	-	586.304 078	582.443 687	578.974 936	583.088 909	582.977 289	582.234 244
P 值	-	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

* 模型拟合时,此值固定

表4 显性模型下各基因型外显率及 AA、AB/BB 的 RR 值

年龄 (岁)	基因型的外显率			RR 值	
	AA	AB	BB	AA/BB	AB/BB
10~	0.098 632	0.098 632	0.002 459	40.10	40.10
20~	0.128 402	0.128 402	0.006 081	21.12	21.12
30~	0.145 790	0.145 790	0.014 543	10.02	10.02
40~	0.154 032	0.154 032	0.032 309	4.768	4.768
50~	0.157 551	0.157 551	0.062 453	2.523	2.523
60~	0.158 986	0.158 986	0.098 923	1.607	1.607
70~	0.159 560	0.159 560	0.128 596	1.241	1.241

讨 论

国外对于双生子及家族性研究表明白癜风具有遗传倾向。多数学者认为白癜风的遗传不符合单基因遗传模式,有可能是多基因决定的,并有环境因素参与发病^[3]。Zhang 等^[4]对白癜风遗传流行病学的研究证实,中国汉族人白癜风符合多基因遗传模式。

本研究以浙江省白癜风患者为研究对象,系统分析了该病的遗传聚集性及可能的遗传模式。结果证实患者一级亲属患病率高于二级亲属患病率,二级亲属患病率高于人群患病率,充分说明了白癜风的家族聚集性。我们进一步采用 Penrose 法遗传模式估计,计算同胞患病率(s)/人群患病率(q)结果显示: s/q 不接近 $1/2q$,也不接近 $1/4q$,而接近 $1/\sqrt{q}$,证实按单基因遗传模式分析,白癜风不符合单基因显性或隐性遗传。结合上述与先证者亲缘关系越近发病率越高的事实,认为白癜风的遗传模式符合多基因遗传特点。Falconer 法估计白癜风加权遗传度为 53.56%~63.83%,与文献报道接近^[4,6],证实遗传因素在该病发病中起到重要作用,但因遗传度未超过 70%,所以环境因素在发病中也占有相当重要的地位。至于遗传因素与哪些环境因素之间存在相互作用,以及这种相互作用如何导致白癜风的发生和发展,还有待进一步研究。

利用 SAGE 软件复合分离分析研究提示单纯的环境模型和无传递模型不能解释白癜风发病中的家庭聚集性。孟德尔遗传模型的接受,提示其中有遗传因素的作用,白癜风可能是以一定遗传模式由亲代向子代传递的。在接受主基因模型假设下,进一步分析 3 个孟德尔遗传模型假设,显示加性(共显性)、显性及隐性模型假设均被接受,提示该病可能存在多主基因效应,即同时存在多个不同的主基因效应。危险度分析显示,随着年龄的升高,不同基因型的外显率均上升,但非易感基因型(BB)的外显率升高快,导致易感型与非易感型的 RR 值下降,10 岁时 AA、AB 基因型与 BB 基因型的 RR 值为 40.10,随着年龄的增加这

种危险性在下降,到了 30 岁时 RR 值下降了 4 倍(10.02),而到了 70 岁,这种危险性接近 1,也就是说,随着年龄的增加,遗传因素在发病中所占比例在减少,环境因素所占比例在增加。

综合分析,考虑本病是一多因子(或多基因)遗传病,是在多基因基础上的多主基因效应的显性遗传模式。显性模型的 AIC 值最小,应为最佳模型,但同时不能否认加性及隐性模型,因为分析结果显示这两种模型也被接受。这可能是由于在多个微效基因共同形成的显性遗传模式的人群中存在部分人群的加性及隐性遗传效应,不同遗传效应的区分需进一步按照家系特征来划分亚群开展研究。其他研究报告复合分离分析显示白癜风是以加性模式传递的^[4]。虽然不同人群的遗传方式不同,但这些研究都拒绝了非孟德尔遗传模式,说明生物遗传因素在白癜风发病中有重要作用,而在孟德尔遗传模式下的不同表现进一步证明该病存在遗传异质性。这种异质性与不同种族、不同地域人群相关基因频率的差异、基因性状的差异、环境的差异、遗传与环境交互作用方式的差异有关。近几年发现白癜风的易感基因簇位于不同染色体的不同位点上^[7,8],也说明该病发病具有不同遗传背景。

复合分离分析结果所揭示的这种遗传异质性,对今后基因定位工作的开展具有重要意义。应该加大样本量,同时进一步区分各种遗传类型白癜风家系,寻找相同类型的遗传方式较明确的家系,结合分子遗传学进行白癜风基因定位克隆工作,只有这样才能逐步揭示白癜风的遗传规律。

参 考 文 献

- Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK. Pattern of familial aggregation of vitiligo. Arch Dermatol, 1993, 129: 994-998.
- Emery Alan EH. Methodology in medical genetics. New York: Churill Living Inc, 1986. 51-59.
- Kim SM, Chung HS, Hann SK. The genetics of vitiligo in Korean patients. Int J Dermatol, 1998, 37: 908-910.
- Zhang XJ, Liu JB, Gui JP, et al. Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo. J Am Acad Dermatol, 2004, 51: 383-390.
- Hafez M, Sharaf L, Abdel-Nabi SM. The genetics of vitiligo. Acta Derm Venereol, 1983, 63: 249-251.
- Das SK, Majumder PP, Majumdar TK, et al. Studies on vitiligo. II. Familial aggregation and genetics. Genet Epidemiol, 1985, 2: 255-262.
- Arcos-Burgos M, Parodi E, Salgar M, et al. Vitiligo: complex segregation and linkage disequilibrium analyses with respect to microsatellite loci spanning the HLA. Hum Genet, 2002, 110: 334-342.
- Fain PR, Gowan K, LaBerge GS, et al. A genomewide screen for generalized vitiligo: confirmation of AIS1 on chromosome 1p31 and evidence for additional susceptibility loci. Am J Hum Genet, 2003, 72: 1560-1564.

(收稿日期: 2005-03-14)

(本文编辑: 张林东)