

家族性 II 型糖尿病核心家系的遗传方式分析

彭惠民 张素华 李晨钟 吴静 叶文春

【摘要】目的 对 1992~1998 年门诊及住院的家族性 II 型糖尿病(DM)患者 177 个大家系及其 214 个核心家系的遗传方式进行研究,以探讨该病的遗传学特点。方法 采用家系分析、分离分析、多基因分析和阈值模式分析的方法,对家族性 II 型 DM 大家系及核心家系进行研究。结果 177 个大家系的 II 型 DM 的遗传度为 $143.06\% \pm 3.3\%$,提示在这些家系中有一个显性主基因存在。214 个核心家系中, $U \times U$ 婚配型的子代分离比为 0.470 3, $U \times A$ 婚配型的分离比为 0.483 8, $A \times A$ 婚配型的分离比为 0.671 2。多基因分析和分离分析显示, $U \times A$ 家系不符合多基因遗传和常染色体隐性(AR)遗传,符合常染色体显性(AD)遗传, $U \times U$ 家系既不符合 AD 遗传,又不符合 AR 遗传。结论 家族性 II 型 DM 的遗传方式表现遗传异质性,在部分家系中存在 AD 遗传的亚型。

【关键词】 糖尿病;非胰岛素依赖型;遗传学;阈值

Analysis on genetic pattern of familial type II diabetes mellitus PENG Huimin*, ZHANG Suhua, LI Chenzhong, et al. *Department of Biology, Chongqing University of Medical Science, Chongqing 400016, China

【Abstract】 **Objective** To analyse hereditary familial type II diabetes mellitus (type II DM), including its pattern and the transmitted expression on different sex of type II DM. **Methods** Familial analysis, segregation analysis, tests were used for multifactorial inheritance and threshold analysis. One hundred seventy-seven pedigrees of familial type II DM were studied. **Results** The heritability of familial type II DM was $143.06\% \pm 3.3\%$. One dominant major gene might influence the genesis of type II DM. There were 214 nuclear families in 3 different mating types: $U \times U$, $U \times A$ and $A \times A$. The segregation ratios of $U \times U$, $U \times A$ and $A \times A$ were 0.470 3, 0.483 8 and 0.671 2 respectively. The results of tests for multifactorial inheritance and segregation analysis indicated that the genetic pattern of $U \times A$ and $A \times A$ nuclear families was not multifactorial inheritant and autosomal recessive (AR) but autosomal dominant (AD) inheritance. The genetic pattern of $U \times U$ nuclear families was neither AD nor AR inheritance. **Conclusion** There was genetic heterogeneity in type II DM discovered with subgroups of autosomal dominant inheritance in type II DM.

【Key words】 Non-insulin-dependent diabetes mellitus; Genetics; Threshold limit values

糖尿病(DM)的发病机制至今不明。应用逆向遗传学方法在某些人种筛查到具主效作用的基因^[1,2]。当前对 DM 易感基因定位研究中多应用患者家系对照者分析(AFBAC)和家系连锁分析途径^[3],选择适合分析的家系是至关重要的。我们曾报道家族性 II 型 DM 100 个家系调查^[4],现进一步对家族性 II 型 DM 核心家系进行遗传方式分析。

资料与方法

一、对象

1. 按 WHO1985 年 DM 诊断标准,凡有家族史

的 DM 称为家族性 DM,对其家系进行了三代血统成员的调查,II 型 DM 先证者的一级亲属中有 DM 患者 2 至数人的家系(不含 MODY 家系)177 个。从中再筛选出同胞年龄在 25 岁以上的先证者的一级亲属核心家系 214 个(其中多数家系的同胞年龄都在 40 岁以上),要求先证者双亲情况明确,且系谱中先证者的最后 2 个同胞之一为患者(即先证者的同胞基本达到发病年龄)。根据起病年龄、临床表现,部分作 OGTT 试验等确诊。因先证者的子女未全部进入发病年龄,所有家系只统计同胞和双亲的资料。

2. 与先证者性别、年龄相当的随机抽样个体 100 人的家系,其家系资料(不含子女)为对照组。

二、方法

1. 阈值模式分析 :引用 Falconer 等^[5]的公式 ,对 177 个家族性 II 型 DM 患者的一级亲属 ,采取性别分层分别计算出各个遗传度(h^2)再加权平均算出遗传度。

2. 家系分析 :根据核心家系双亲婚配型将调查的家系分为以下三种类型 :U×U(父母双亲表型正常) ,U×A(父母中有一方是患者) ,A×A(父母双方均为患者)。按核心家系统计同胞中的患者数与同胞总数 ,计算分离比。

3. 分离分析 :对双亲其中之一为患者的核心家系 ,按胡应、张思仲^[6]介绍的公式进行常染色体显性(AD)遗传方式的检验。

对双亲为非患者的核心家系 ,进行常染色体隐性(AR)遗传方式和 AD 遗传方式的检验。

4. 多基因分析 :按 Penrose^[7]多基因检验方法 ,将不同性别和总体的患病率分为三种期望值(q 为对照群体患病率)与观察值比较。 $1/2q$ 为常染色体显性遗传的期望值 , $1/4q$ 为常染色体隐性遗传的期望值 , $1/\sqrt{q}$ 为多基因遗传的期望值 , sp 为同胞患病率。

结 果

1. 177 个大家系的阈值模式分析见表 1。先证者的女性一级亲属患病率高于男性 ,女性先证者的女性一级亲属的遗传度最高($160.40\% \pm 6.4\%$) ,加权平均遗传度 $143.06\% \pm 3.3\%$ 。

2. 214 个核心家系的总体情况见表 2。三种婚配型的单发家庭 69 个 ,其中 12 个家庭仅 1 个子女 ,12 人患病。多发家庭频率显著高于单发家庭频率。U×U 婚配型后代的分离比低于 U×A 婚配型后代的分离比 ,A×A 婚配型后代分离比最高。

3. U×A 且同胞数 ≥ 2 的核心家系 141 个 ,计算

$\chi^2 = 3.18$, $P > 0.05$ ($df = 1$) ,不拒绝检验假设 ,认为这类家系的遗传符合 AD 遗传规律。

U×U 且同胞数 ≥ 2 的核心家系 45 个 ,AR 遗传方式检验的 $\chi^2 = 20.88$, $P < 0.001$ ($df = 1$) ,拒绝检验假设 ,认为这类家系的遗传极不符合 AR 遗传规律 ,AD 遗传方式检验的 $\chi^2 = 4.64$, $P < 0.05$ ($df = 1$) ,认为这类家系亦不符合 AD 遗传规律。

4. 核心家系的多基因分析结果见表 3。同胞总数 860 人(男 426 人 ,女 434 人) ,患者总数 427 人(男 170 人 ,女 257 人) ,核心家系的男性同胞患病率 0.399 1 ,女性同胞患病率 0.592 2 ,合计同胞患病率 0.496 5。

讨 论

一般认为大部分 II 型 DM 是多基因及环境因子共同参与和相互作用引起的多基因遗传病 ,少部分由单基因突变引起^[3]。本文家族性 DM 177 个大家系应用阈值模式验证 ,男、女先证者的男、女性一级亲属遗传度均超过 100% ,加权平均值为 $143.06\% \pm 3.3\%$,可能存在一个显性主基因^[7] ,不符合由多个微效和等效基因累积作用的多基因遗传。有必要进一步对大家系中的不同性别和不同婚配型的核心家系深入研究。

214 个核心家系的多基因分析结果表明 ,观察值(sp/q)为 :男性 60.46 ,女性 19.23 ,合计 26.83 ;多基因遗传的理论期望值($1/\sqrt{q}$)为 :男性 12.31 ,女性 5.70 ,合计 7.35。观察值与期望值相比 ,差异有显著性($P < 0.01$) ,提示本文核心家系男女性发病均不符合多基因遗传。

婚配型 U×A 核心家系的同胞分离比与显性遗传的理论分离比接近 ,而 A×A 婚配型的分离比则接近于两杂合子婚配的显性遗传理论分离比。

表1 家族性 II 型 DM 的遗传度

组 别	一级亲属		患者数	患病率 (q)	X	a	Vb ($\times 10^{-4}$)	h^2 ($\bar{x} \pm s$)
	性别	人数						
对 照	男	301	2	0.66	2.478	2.803		
	女	292	9	3.08	1.866	2.255		
先证者								
男	男	195	58	29.74	0.524	1.159	11.330	138.50 ± 6.7
男	女	159	69	43.40	0.176	0.913	18.180	145.27 ± 8.5
女	男	285	78	27.37	0.613	1.225	7.794	132.19 ± 5.6
女	女	278	140	50.36	0.000	0.798	10.290	160.40 ± 6.4
加权平均值							2.711	143.06 ± 3.3

表2 II 型 DM 核心家系的分离比

婚配型	单发家庭	多发家庭	家庭总数	同胞数	患者数	分离比
U×U	10	39	49	202	95	0.470 3
U×A	55	90	145	585	283	0.483 8
A×A	4	16	20	73	49	0.671 2
合 计	69	145	214	860	427	0.496 5

婚配型 U×A 的核心家系的分离比和分离分析表明 ,可以接受 AD 遗传的假设。对 U×U 的核心家系的分离分析表明 ,不接受 AR 遗传的假设 ,也不接受 AD 遗传的假设。是否不完全外显 ,有待进一步研究。已在其他人种观察到胰岛素基因突变、胰岛素受体基因突变、葡萄糖激酶基因突变可分别引起 DM 发生 ,都是单基因突变所致 DM 的实例^[8,9]。

表3 II 型 DM 核心家系多基因分析

性别	对照患病率 (q)	观 察 值				期 望 值		
		同胞数	患者数	患病率(sp)	sp/q	显性(AD)	隐性(AR)	多基因(MF)
男	0.006 6	426	170	0.399 1	60.46	75.76	37.88	12.31
女	0.030 8	434	257	0.592 2	19.23	16.23	8.17	5.70
合计	0.018 5	860	427	0.496 5	26.83	27.03	13.51	7.35

参 考 文 献

1 Hanis CL , Boerwinkle E , Chakraborty R , et al. A genome-wide search for human non-insulin-dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nature Genet* , 1996 ,13:161-163.

2 Mahtani MM , Widen E , Lehto M , et al. Mapping of a gene for type 2 diabetes associated with an insulin secretion defect by a genome scan in Finnish families. *Nature Genet* , 1996 ,14:90-93.

3 项坤三. 糖尿病易感基因定位策略. *中华医学遗传学杂志* , 1997 , 14:303-305.

4 张素华 ,余路 ,邱鸿鑫 ,等. 家族性非胰岛素依赖型糖尿病患者的家系调查. *中华医学杂志* , 1996 ,76:435-439.

5 Falconer DS. The inheritance of liability to certain diseases estimated from the incidence among relatives. *Ann Hum Genet* ,

本文核心家系中患者年龄>25 岁 ,已排除 MODY ,提示 U×A 家系的遗传方式应为 AD 遗传的其他亚型。

综合上述核心家系的家系分析、分离分析、多基因分析及大家系的阈值模式分析 ,家族性 II 型 DM 的遗传方式仍表现遗传异质性 ,部分核心家系存在 AD 亚型。疾病的 λ_s 值(同胞患病率/群体患病率) 的大小表明疾病相关基因的复杂程度 , λ_s 值越小 ,说明相关基因情况越复杂 , λ_s 值较高者 ,可能较易克隆相关基因^[10]。本文核心家系中 AD 亚型的 λ_s 值较高 ,减少了遗传因素复杂性的影响 ,是进行基因研究的好材料。

1965 29:51-55.

6 胡应 张思仲. 人类遗传学中的分离分析原理及方法. 遗传与疾病 , 1991 8:93-97.

7 Alan EH Emery. *Methodology in medical genetics*. Churchill livingstone. Edinburgh London Melbourne and New York , 1986. 57-58.

8 Shimada F , Taira M , Suzuki Y , et al. Insulin-resistant diabetes associated with partial deletion of insulin-receptor gene. *Lancet* , 1990 ,335:1179-1181.

9 Cook JTE ,Page KCL , Orahilly S , et al. Availability of type II diabetic families for detection of diabetes susceptibility gene. *Diabetes* , 1993 42:1536.

10 施前 邱信芳. 非胰岛素依赖型糖尿病基因定位研究进展. 国外医学遗传学分册 , 1996 ,19:242-247.

(收稿日期 :1999-10-21)