

银屑病患者环境因素与 HLA-DQA₁ 等位基因关联研究

魏生才 高敏 张学军 杨森

【摘要】 目的 研究 I 型银屑病环境因素与 HLA-DQA₁ 等位基因之间的交互作用。方法 采用病例对照研究方法,调查了 144 例 I 型银屑病患者和 273 名健康人的环境因素;用序列特异性引物 PCR(PCR-SSP)方法检测 HLA-DQA₁ 等位基因,对 I 型银屑病的环境因素与 HLA-DQA₁ 等位基因间交互作用进行了研究。结果 (1)HLA-DQA₁ * 0104 和 DQA₁ * 0201 与 I 型银屑病患者存在正相关性($P_c < 0.002$) ;HLA-DQA₁ * 0501 与 I 型银屑病患者存在负相关($P_c < 0.0005$) ;(2)HLA-DQA₁ * 0104 等位基因与受潮($P = 0.0238$, $OR = 5.29$)存在交互作用。(3)HLA-DQA₁ * 0201 等位基因与 10 个环境因素无交互作用。(4)HLA-DQA₁ * 0501 等位基因与受潮($P = 0.0024$, $OR = 7.50$)、食鱼虾($P = 0.0004$, $OR = 12.92$)、药物($P = 0.0433$, $OR = 9.43$)和接种疫苗($P = 0.0433$, $OR = 9.43$)存在交互作用。结论 (1)HLA-DQA₁ * 0104 和 DQA₁ * 0201 可能是 I 型银屑病的易感基因或与易感基因相连锁;HLA-DQA₁ * 0501 等位基因可能具有阻止汉族人发生 I 型银屑病的作用。(2)HLA-DQA₁ * 0104 和 DQA₁ * 0501 等位基因能增加环境危险因素发生 I 型银屑病的危险性。

【关键词】 银屑病;环境因素;HLA-DQA₁ 等位基因

Study of the association between HLA-DQA₁ alleles and environmental factors in psoriasis WEI Shengcai, GAO Min, ZHANG Xuejun, YANG Sen. Institute of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, China

【Abstract】 Objective To study of the HLA-DQA₁ alleles and environment interaction in type I psoriasis. **Methods** Using case-control study, 144 type I psoriatics and 273 healthy people were investigated. The HLA-DQA₁ alleles were examined by PCR-SSP. **Results** (1) HLA-DQA₁ * 0104 and DQA₁ * 0201 alleles were positively associated with type I psoriasis ($P_c < 0.002$); HLA-DQA₁ * 0501 allele was negatively associated with type I psoriasis ($P_c < 0.0005$). (2) The HLA-DQA₁ * 0104 allele and moisture was interaction in type I psoriasis ($P = 0.0238$, $OR = 5.29$). (3) There were no interactions between the HLA-DQA₁ * 0201 allele and 10 environmental factors in type I psoriasis. (4) The HLA-DQA₁ * 0501 allele, moisture ($P = 0.0024$, $OR = 7.50$), eating fish and shrimp ($P = 0.0004$, $OR = 12.92$), drugs ($P = 0.0433$, $OR = 9.43$) or vaccination ($P = 0.0433$, $OR = 9.43$) were interacted in type I psoriasis. **Conclusions** (1) HLA-DQA₁ * 0104 and DQA₁ * 0201 alleles might be the susceptible genes or it may have close linkage with the susceptible gene. HLA-DQA₁ * 0501 allele had protective effect against the development of type I psoriasis. (2) The HLA-DQA₁ * 0104 and DQA₁ * 0501 alleles increased risk possibility of environmental factors in type I psoriasis.

【Key words】 Psoriasis; Environmental factor; HLA-DQA₁ alleles

银屑病(psoriasis)是一种以表皮角质形成细胞过度增生的炎症性、易复发的皮肤病,其病因及发病机制未明。Henseler, Christophers^[1]在 1985 年根据银屑病的发病年龄不同将该病分为 I 型和 II 型两

类, I 型银屑病发病年龄 < 40 岁,首次发病年龄高峰在 16~22 岁,有明显的家族聚集现象,大多数病人呈人类白细胞抗原 Cw6(HLA-Cw6)阳性的特点。II 型银屑病发病年龄 ≥ 40 岁,发病年龄高峰为 57~60 岁,很少有遗传倾向,仅有少数患者呈 HLA-Cw6 阳性。I 型银屑病患者的临床症状比 II 型银屑病重。I 型银屑病占有所有病人的 87.92%。遗传流行病学研究表明,遗传因素在 I 型银屑病发病中起重

基金项目 国家 863 研究项目资助(Z-19-01-04-04)

作者单位 230032 合肥,安徽医科大学皮肤病研究所第一附属医院皮肤科

通讯作者 张学军 E-mail: ayxj@mail.hf.ah.cn

要作用^[2]。我们曾对 I 型银屑病的环境危险因素进行过研究,发现环境因素如受潮、感染、外伤、饮酒、吸烟、食鱼虾、手术、药物、接种疫苗和精神紧张为发生 I 型银屑病的危险因素^[3]。有研究表明 HLA-DQA₁ 等位基因与银屑病发病有关^[4]。银屑病是多基因遗传病,到目前为止,有关遗传和环境危险因素交互作用研究,国内外尚未见报道。本研究对 144 例 I 型银屑病患者发病前的环境因素进行调查,并检测 HLA-DQA₁ 等位基因,对 I 型银屑病环境因素与 HLA-DQA₁ 交互作用进行研究,以了解它们对 I 型银屑病发生的关系和作用。

材料与方法

1. 研究对象:

(1) I 型银屑病组:144 例 I 型银屑病患者来自 1997 年 7 月至 1999 年 12 月在安徽医科大学第一附属医院皮肤科门诊就诊的银屑病患者,均为汉族,符合 I 型银屑病的诊断标准^[5]。男 82 例,女 62 例,年龄 3~39 岁,平均 26.53 岁,病例之间无亲缘关系。

(2) 对照组:273 名对照均为陪同银屑病患者就诊的汉族健康人或本院外科病房病人的家属,男 147 名,女 126 名,年龄在 5~39 岁,平均 25.22 岁,对照组与病例组资料同时期收集,对照组亦无亲缘关系,病例与对照在性别、年龄方面相匹配。

2. 资料及样本收集:经过专业培训的人员对每例患者及正常人的受潮、感染、外伤、饮酒、吸烟、食鱼虾、药物、手术、接种疫苗和精神紧张等 10 个环境危险因素进行详细的问卷调查。调查表收回后,仔细检查有无错漏项目。10 个危险因素是银屑病患者出现首发症状之前经常接触的。同时对每例患者和正常对照者抽静脉血 5 ml。

3. 危险因素的界定:①受潮主要指家庭居住环境潮湿或经常下水劳动等;②感染主要指出现首发症状前一个月内的上呼吸道的细菌、病毒性感染及皮肤表面的细菌、真菌性感染;③外伤主要指出现首发症状前一个月内的局部皮肤的损伤及身体创伤;④饮酒指每周饮酒 ≥ 2 次,白酒每次 ≥ 50 g,啤酒每次 ≥ 500 ml;⑤吸烟指每天吸烟 ≥ 1 支,持续 1 年,或 1 年吸烟总量 ≥ 18 包;⑥食鱼虾指出现首发症状前的一个月每周食用 ≥ 2 次,每次食用 ≥ 100 g;⑦药

物指出现首发症状前一个月内服用的对治疗银屑病无任何作用的药物;⑧手术指出现首发症状前一个月内施行的各类手术;⑨精神紧张指出现首发症状前有无工作紧张、过度疲劳、精神抑郁、环境变迁、考试、人际关系紧张及家庭不幸等事件;⑩接种疫苗指出现首发症状前一个月内接种的各种疫苗。

4. 研究方法:

(1) 资料处理及分析:利用 Epi Info 6.0 软件建立数据库,将病例与对照的流行病学资料输入数据库,进行环境因素统计分析。144 例 I 型银屑病患者具有详细的环境因素记录,273 名对照仅 185 名具有详细环境因素记录。

(2) 基因组 DNA 提取和 HLA-DQA₁ 等位基因的检测:用改良盐析法从白细胞中提取基因组 DNA。采用序列特异性引物 PCR (PCR-sequence specific primer, PCR-SSP) 技术检测 HLA-DQA₁ 等位基因,引物和内参照引物合成,PCR 反应条件见参考文献 [6]。

结果

1. HLA-DQA₁ 等位基因在 I 型银屑病患者与正常人对照组分布:从表 1 可知,HLA-DQA₁ * 0104 等位基因与 I 型银屑病呈正相关 ($P_c = 0.0011$, $OR = 2.40$), HLA-DQA₁ * 0201 等位基因与 I 型银屑病呈正相关 ($P_c = 0.0000$, $OR = 3.76$); HLA-DQA₁ * 0501 等位基因与 I 型银屑病呈负相关 ($P_c = 0.0004$, $OR = 0.33$)。

2. HLA-DQA₁ * 0104 和 DQA₁ * 0501 等位基因和环境危险因素交互作用分析:用 HLA-DQA₁ * 0104 和 DQA₁ * 0501 等位基因阳性的 I 型银屑病患者和对照组来研究这 2 个等位基因与环境危险因素交互作用对 I 型银屑病发生的影响。从表 2 和表 3 可知,在 I 型银屑病患者中 HLA-DQA₁ * 0104 等位基因与受潮 ($P = 0.0238$, $OR = 5.29$) 存在交互作用; HLA-DQA₁ * 0501 等位基因与受潮 ($P = 0.0024$, $OR = 7.50$)、食鱼虾 ($P = 0.0004$, $OR = 12.92$)、药物 ($P = 0.0433$, $OR = 9.43$) 和接种疫苗 ($P = 0.0433$, $OR = 9.43$) 存在交互作用。

3. HLA-DQA₁ * 0201 等位基因和环境危险因素交互作用分析:结果显示 HLA-DQA₁ * 0201 等位基因与所研究的 10 个危险因素无交互作用。

表1 I型银屑病组与正常人对照组 HLA-DQA₁ 等位基因频率比较

HLA-DQA ₁	病例组(n = 144)		对照组(n = 273)		P 值	P _c	OR 值	OR 值 95% CI
	有	无	有	无				
DQA ₁ * 0101	21	123	50	223	0.335 0	3.015 0	0.76	0.42 ~ 1.39
DQA ₁ * 0102	17	127	40	233	0.421 0	3.789 0	0.78	0.41 ~ 1.49
DQA ₁ * 0103	18	126	55	218	0.050 7	0.456 3	0.57	0.31 ~ 1.04
DQA ₁ * 0104	52	92	52	221	0.000 1	0.001 1	2.40	1.49 ~ 3.88
DQA ₁ * 0201	65	79	49	224	0.000 0	0.000 0	3.76	2.34 ~ 6.06
DQA ₁ * 0301	50	94	104	169	0.497 3	4.475 7	0.86	0.55 ~ 1.35
DQA ₁ * 0302	36	108	81	192	0.312 8	2.815 2	0.79	0.49 ~ 1.28
DQA ₁ * 0401	0	144	0	273	-	-	-	-
DQA ₁ * 0501	18	126	83	190	0.000 0	0.000 4	0.33	0.18 ~ 0.59
DQA ₁ * 0601	13	131	31	242	0.461 9	4.157 1	0.77	0.37 ~ 1.60

表2 I型银屑病患者的危险因素与 HLA-DQA₁ * 0104 等位基因交互作用

危险因素	DQA ₁ * 0104(+) 病例组(n = 52)		DQA ₁ * 0104(+) 对照组(n = 22)		P 值	OR 值	OR 值 95% CI
	有	无	有	无			
受潮	18	34	2	20	0.023 8	5.29	1.01 ~ 36.89
感染	9	43	3	19	1.000 0	1.33	0.28 ~ 7.01
外伤	7	45	1	21	0.422 4	3.27	0.36 ~ 75.21
饮酒	14	38	2	20	0.124 8	3.68	0.69 ~ 26.09
吸烟	12	40	5	17	0.973 9	1.02	0.27 ~ 3.95
食鱼虾	30	22	9	13	0.186 2	1.97	0.64 ~ 6.14
服药	4	48	1	21	1.000 0	1.75	0.17 ~ 43.69
手术	3	49	0	22	0.549 9	-	-
接种疫苗	2	50	0	22	1.000 0	-	-
精神紧张	7	45	1	21	0.422 4	3.27	0.36 ~ 75.21

表3 I型银屑病患者的危险因素与 HLA-DQA₁ * 0501 等位基因交互作用

危险因素	DQA ₁ * 0501(+) 病例组(n = 18)		DQA ₁ * 0501(+) 对照组(n = 34)		P 值	OR 值	OR 值 95% CI
	有	无	有	无			
受潮	9	9	4	30	0.002 4	7.50	1.57 ~ 38.89
感染	4	14	6	28	0.722 5	1.33	0.26 ~ 6.68
外伤	3	15	1	33	0.113 7	6.60	0.53 ~ 179.87
饮酒	4	14	4	30	0.424 8	2.14	0.37 ~ 12.43
吸烟	2	16	3	31	1.000 0	1.29	0.13 ~ 11.07
食鱼虾	16	2	13	21	0.000 4	12.92	2.23 ~ 97.39
服药	4	14	1	33	0.043 3	9.43	0.85 ~ 243.19
手术	0	18	1	33	1.000 0	0.00	0.00 ~ 34.30
接种疫苗	4	14	1	33	0.043 3	9.43	0.85 ~ 243.19
精神紧张	3	15	2	32	0.326 5	3.20	0.37 ~ 31.36

讨 论

银屑病是一种多基因病,研究证明 6p21.3 区域上存在银屑病的易感基因^[7,8]。银屑病的免疫病理显示皮损中有 T 淋巴细胞浸润^[9],HLA-DQA₁ 等位基因参与编码 T 细胞受体的 α 链,提示银屑病的发生与 HLA-DQA₁ 等位基因存在密切的关系。1993 年, Schmitt 等^[10]发现 HLA-DQA₁ * 0201 和 DQB₁ *

0303 在 I 型银屑病患者中显著增加。Ikaheimo 等^[11]对芬兰人的斑块型银屑病患者研究中发现银屑病患者 HLA-DQA₁ * 0201 的频率显著高于对照组。Jee 等^[12]发现 HLA-DQA₁ * 0201 等位基因为台湾汉族人发生银屑病的危险基因,HLA-DQA₁ * 0501 等位基因具有阻止汉族人发生银屑病的作用。本次研究表明 HLA-DQA₁ * 0104 和 DQA₁ * 0201 在 I 型银屑病患者中显著性增高。HLA-DQA₁ * 0501 等位

基因在 I 型银屑病中都显著性下降。HLA-DQA₁*0201 等位基因在汉族人 I 型银屑病患者中显著增高,这与文献报道的结果一致^[10,11]。本次研究新发现 HLA-DQA₁*0104 等位基因在汉族人 I 型银屑病患者中显著增高,这可能与人种和地区差异有关。HLA-DQA₁*0501 等位基因在汉族人 I 型银屑病患者显著下降,与 Jee 等^[12]的结果相一致。上述结果提示 HLA-DQA₁*0104 与 DQA₁*0201 等位基因可能是汉族人 I 型银屑病的易感基因或与易感基因连锁。

遗传和环境因素在银屑病的发生中均起作用,遗传与环境因素的交互作用研究有助于对多基因病的了解^[13],这方面国内尚未开展。本次研究将 I 型银屑病的 HLA-DQA₁*0104、DQA₁*0201 和 DQA₁*0501 等位基因与 10 个环境危险因素交互作用进行研究发现:在 I 型银屑病患者 HLA-DQA₁*0104 等位基因与受潮存在交互作用,HLA-DQA₁*0104 等位基因能增加受潮发生 I 型银屑病的危险性。HLA-DQA₁*0201 等位基因与这 10 个危险因素无交互作用。HLA-DQA₁*0501 等位基因与受潮、食鱼虾、药物和接种疫苗存在交互作用。HLA-DQA₁*0501 等位基因能增加受潮、食鱼虾、药物和接种疫苗发生 I 型银屑病的危险性。单从基因角度分析,HLA-DQA₁*0501 等位基因可能具有阻止汉族人发生 I 型银屑病的作用,当 HLA-DQA₁*0501 等位基因与受潮、食鱼虾、药物或接种疫苗同时作用存在协同作用,增加其发生 I 型银屑病的危险性。这种情况的可能解释是存在未知的第三因素,当 HLA-DQA₁*0501 等位基因和受潮、食鱼虾、药物或接种疫苗都与第三因素作用时,HLA-DQA₁*0501 等位基因作用表现不能起到阻止 I 型银屑病发生,相反能增加受潮、食鱼虾、药物和接种疫苗因素发生银屑病的危险性。这体现了遗传与环境因素在多基因病的发生中共同起作用的复杂性。

综上所述,HLA-DQA₁*0104 与 DQA₁*0201 等位基因可能是汉族人 I 型银屑病的易感基因或与易感基因连锁,HLA-DQA₁*0501 等位基因可能有阻止汉族人发生 I 型银屑病的作用。HLA-DQA₁*0104

和 DQA₁*0501 等位基因与环境危险因素在 I 型银屑病发生中存在交互作用。这些环境危险因素是患者回忆其出现首发症状之前所接触的,尚不够精确,这种交互作用的机制需要进一步进行实验来证实。

参 考 文 献

- 1 Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early onset characterization of two types psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 1985, 13:450-456.
- 2 张学军,陈珊宇,王福喜,等.寻常型银屑病遗传流行病学分析. *中华皮肤科杂志*, 2000, 33:383-385.
- 3 魏生才,张学军,杨森,等. I 型及 II 型银屑病发病危险因素分析. *中国皮肤性病学杂志*, 2001, 15:73-75.
- 4 魏生才.银屑病的 HLA 等位基因研究进展. *国外医学遗传分册*, 2001, 24:39-41.
- 5 张学军,主编. *皮肤性病学*. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2001. 512-522.
- 6 Olerup O, Aldener A, Fogdell A. HLA-DQB₁ and -DQA₁ typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours. *Tissue Antigen*, 1993, 41:119-134.
- 7 Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet*, 1997, 6:813-820.
- 8 Burden AD, Javed S, Bailey M, et al. Genetics of psoriasis: paternal inheritance and a locus on chromosome 6p. *J Invest Dermatol*, 1998, 110:958-960.
- 9 Nickoloff BJ. The immunologic and genetic basis of Psoriasis. *J Arch Dermatol*, 1999, 135:1104-1110.
- 10 Schmitt EM, Boehncke WH, Stander M, et al. Oligonucleotide typing reveals association of type I psoriasis with the HLA-DRB1*0701/2-DQA₁*0201-DQB1*0303 extended haplotype. *J Invest Dermatol*, 1993, 100:749-752.
- 11 Ikaheimo I, Silvennoinen KS, Karvonen J, et al. Immunogenetic profile of psoriasis vulgaris: association with haplotypes A2, B13, Cw6, DR7, DQA₁*0201 and A1, B17, Cw6, DR7, DQA₁*0201. *Arch Dermatol Res*, 1996, 288:63-67.
- 12 Jee SH, Tasi TF, Tasi WL, et al. HLA-DQB₁*0701 and DRB₁*1401 are associated with genetic susceptibility to psoriasis vulgaris in a Taiwanese population. *Br J Dermatol*, 1998, 139:978-983.
- 13 叶冬青,主编. *皮肤病流行病学*. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社, 2001. 371-379.

(收稿日期 2001-11-10)

(本文编辑:尹廉)