

澳大利亚双生子登记系统概述

高文静 李立明

【关键词】 双生子; 登记系统; 澳大利亚

The introduction of the Australian twin registry GAO Wen-jing, LI Li-ming. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Key Laboratory of Epidemiology of Ministry of Education, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

Corresponding author: LI Li-ming, Email: lmllee@vip.163.com

【Key words】 Twin; Registry; Australian

双生子研究是遗传流行病学复杂疾病研究的一种非常独特的方法。同卵双生子有着相同的基因,而异卵双生子平均有50%相同的基因,因此可以通过比较同卵双生子和异卵双生子疾病或性状的一致性,来确定其是否受遗传的作用,以及遗传和环境作用的相对大小。此外,由于年龄、宫内环境和生长环境的更好匹配,使得利用双生子资料进行病例对照、队列研究以及实验研究都有着普通流行病学研究方法无可比拟的优越性。由于寻找疾病不一致或者暴露不一致的双生子需要大量的双生子作为基础,因此建立双生子登记系统成为全球双生子研究的趋势所在。目前,全球至少有20个国家建立了50余个双生子登记系统^[1],主要以发达家居多。虽然澳大利亚双生子登记系统(Australian Twin Registry, ATR)的建立与丹麦、瑞典等北欧国家相比晚20年,但是ATR发展迅速,在全球双生子登记系统中表现活跃,具有重要的影响力,为国际双生子协会(International Society for Twin Studies, ISTS)的建立奠定基础。笔者在实地走访ATR的基础之上,从ATR发展历程、管理模式、科学研究、宣传推广等多个角度对其进行深入介绍,以期为国内双生子登记系统的发展完善以及国内双生子研究提出建议。

1. ATR概况: ATR建立于20世纪70年代后期,有着将近40年的历史。与中国双生子登记系统类似, ATR也是一个志愿者登记系统(Voluntary Registry),双生子无论年龄、性别、卵型,以及他们的健康状况或者疾病史,都可以加入该登记系统。ATR区别于其他双生子登记系统的最大特点是ATR将自己定位为一个服务性机构,而不是研究机构,因此,其核心功能是保证那些愿意参加研究项目的双生子的联系方式和基本信息的更新,并且在保护双生子权利、增强研究者研究能力的同时管理好双生子资源。ATR主要用于以下4种研究设计^[2]:

(1) 双生子横断面遗传度研究: 如前所述,双生子特有

的遗传特征使得研究者当提起疾病或性状是否有遗传性时,首先想到的就是双生子研究。通常用线性模型来分析双生子资料,即估算出双生子对内和对间的方差以及总的表型方差。这些估计的方差可分别代表由遗传及环境因素所决定的部分,进而计算出表型的遗传度。

(2) 双生子对照研究: 利用疾病不一致或者暴露不一致的双生子进行1:1匹配的病例对照研究或者队列研究,来评价某些具体的遗传或环境因素在疾病发生发展中的作用。

(3) 干预研究: 对应于经典流行病学研究方法中的实验研究。随机选择双生子其中之一接受干预,另一作为对照,进行结局的比较来评价干预的有效性。

(4) 纵向研究: 利用双生子确定遗传和环境在疾病性状随时间推移变化中的作用。

此外,根据研究内容,ATR也支持一些双生子特有的研究。比如双生子学习困难,双生子现象的遗传,以及双生子输血综合征(twin-twin transfusion)等。

2. ATR发展历程: ATR始于墨尔本大学和西澳大学的2名学者 Richard Lovell 和 Michael Hobbs。20世纪70年代中期,在澳大利亚已经出现了登记系统的萌芽,包括新南威尔士大学的悉尼双生子登记系统和墨尔本大学的维多利亚双生子登记系统^[3]。

在ATR发展历程中,有一位重要的人物 Martin 教授,也就是目前国际双生子协会官方杂志《双生子研究和人类遗传学》(Twin Research and Human Genetics)的主编;在他攻读博士期间,曾经首次计算过双生子研究的把握度,结果提示要想解决遗传和环境孰轻孰重的问题,至少需要上千对双生子才能够满足比较高的把握度要求。Martin教授于1978年在澳大利亚国立大学,与 John Gibson 共同创建了ATR。1981年,ATR获得澳大利亚国家健康和医学研究委员会(NHMRC)为期5年共计12.5万澳币的支持。基金保障促使ATR与维多利亚双生子登记系统进一步合并为“澳大利亚NHMRC双生子登记系统”,作为国家资源供生物医学领域进行研究。1983年, NHMRC进一步评审ATR,建立由蒙那什大学 Warren Ewens担任主席的科学顾问委员会。从1983年至今,ATR定期接受评审,并且持续获得每5年一次的经费支持。2010—2014年,ATR的经费已经翻了20倍,增加至250万澳币,政府已经认识到长期资助双生子国家共享资源的重要性。

3. ATR的管理模式:

(1) 组织机构及人员安排: 目前ATR是挂靠在墨尔本大学分子、环境、遗传和分析流行病学中心之下的一个机构,学科带头人是该中心主任 John Hopper教授。ATR设立一个执行委员会,委员会成员常规每年开会一次,成员包括全国范

围的双生子研究者代表、多胎妊娠的妇产科专家、澳大利亚多胎协会(Australian Multiple Births Association, AMBA)代表以及双生子代表。此外,ATR还吸引双生子明星进行赞助,例如澳大利亚板球队明星 Stephen 和 Mark Waugh 兄弟。需要特别提出的是,AMBA是一个比ATR更成熟的机构,早期名称“双生子母亲俱乐部('Mother's of Twins' club)",是由双生子父母而非双生子研究者建立的非盈利性志愿者机构,始建于1969年,为多胎家庭提供支持、资源、教育和照顾服务,在双生子家庭中颇有知名度。

ATR虽然多年来一直持续得到澳洲政府的支持,但实际上仍然是一个以项目为基础的机构。目前有2名兼职(part time)的项目官员,负责ATR的日常管理;2名全职(full time)项目协调员,负责双生子研究的协调工作;1名兼职数据库维护员;还有5名兼职的项目助理专门负责给双生子邮寄信息或者打电话。

(2)双生子募集现状:双生子主要依靠AMBA宣传、双生子相互告知、学校、医院、海报、媒体等方式进行募集,已登记双生子34 685对。现在每年的进度大约1000对以内,其中75%是20岁以下的双生子。双生子数据库采用Microsoft Access作为界面;信息包括双生子姓名、出生日期、联系方式以及其他人口学信息。目前ATR也尝试利用Hopper教授的实验室进行一些双生子DNA标本的存储,建立双生子的生物标本库(BioBank),但是此项工作刚刚开始,尚不够成熟,缺乏推广。另外,数据库特别登记1名备用联系人信息,保证双生子联系方式改变之后仍然能够找到他们。ATR募集的双生子分布于澳大利亚7个州,但是由于ATR位于维多利亚州,根据2002年数据,维多利亚的双生子在ATR的比例(30%)略高于该州全部双生子在全国的比例(25%)^[2]。

ATR要求双生子2个成员都健在并且都居住在澳大利亚,为了保证双生子的联系方式都是处于“激活”的状态,ATR一项重要的工作是双生子记录内容的跟踪和更新。34 000余对双生子,每年需要更新约1/5,也就是7000对双生子的信息;目前90.2%双生子的联系信息是准确的。ATR主要通过邮寄信件被退回、研究者反馈报告以及工作人员每3年的常规检查来发现信息的改变。此外,根据ATR的经验,电子邮件地址和手机号码是双生子改变最为频繁的信息;因此,时至今日,ATR仍然采用最传统的邮寄信件方式来与双生子取得联系。

当双生子加入ATR时,双生子已经被告知ATR会经常联系他们,并进行联系方式的更新,邀请他们参加研究或者通知ATR的新闻等,因此绝大多数双生子成员对于反复联系可以欣然接受。ATR受澳大利亚隐私法约束,双生子信息被安全地保存在墨尔本大学,双生子可以放心将其信息交予ATR,只有ATR工作人员有权访问这些信息并且未经双生子同意不得将信息透露给第三方。ATR是志愿者登记系统,双生子成员参与这个系统绝大多数是因为他们对这个系统感兴趣,并且认为帮助医学和健康研究是他们神圣的使命,因此双生子对ATR的配合度非常好。

(3)ATR对新研究项目的支持:ATR只是一个为双生子

研究者提供研究对象的平台,它本身并不承担任何类型的研究。研究者需要自行完成研究设计、保证研究经费,并且获得伦理委员会的批准。ATR鼓励研究者在申请使用双生子资源之前与ATR进行沟通,并且每一项新的双生子研究都要通知执行委员会委员;此外,研究项目要经过3位评审员进行评审。此运作程序主要目的还是尽可能合理运用双生子资源,并给予双生子研究者一些具有建设性的建议,促进双生子研究者之间的互相合作等。

研究者的申请获得ATR批准之后,首先由ATR向符合要求的双生子寄出邀请函。邀请函一般包括两封信:一封来自ATR,简要介绍研究项目,并且保证研究是经过严格审批的。另一封是来自研究者的知情同意书:详细介绍研究的情况、有哪些风险、会给双生子什么样的反馈、指导双生子如何回复邀请函、说明整个过程双生子的参与都是志愿并且能够为其保密等。如果双生子回复2个成员都愿意参加研究项目,ATR会将这些双生子的姓名和联系方式交给研究者,由研究者根据需要通过电话、网络、邮寄问卷、面对面访谈或者多种形式结合的方式来具体联系双生子。根据ATR提供双生子的数量,研究者需要交付ATR一定的信息使用费,费用标准在ATR官方网站亦可以查询。而双生子研究者也并未与ATR就此脱离关系,研究者需向ATR提供项目年度报告,以保证ATR掌握对双生子研究的进度。

如果研究者在完成一项研究之后希望继续进行深入研究,或者增加研究内容,需要再次向ATR提出申请。为保证ATR的产出,要求所有研究在发表相关文章时必须致谢ATR。当研究完成,数据清理之后,ATR要求研究者提供一份数据备份。但是目前ATR项目官员反映此项工作进展并不顺利,并非每项研究都能够依存,ATR仍然致力于研究如何规范双生子研究者的行为。

4. ATR科学研究:由于ATR建立之初是由几个登记系统合并而成,因此目前登记的双生子所接受的基线调查也参差不齐。1980年,3808对双生子接受了堪培拉问卷(Canberra Questionnaire)调查,包括基本人口学信息、生活方式以及一般健康状况等;80年代后期和90年代早期,超过15 000个双生子接受了初级和高级基线问卷调查;1997年利用双生子通讯《Twins Newsletter》,对超过5000对双生子进行了32种疾病史和家族史的家庭健康问卷调查。

截至2006年,ATR已经支持了超过430项研究,发表525篇文章^[2]。目前有82项研究正在使用双生子资源。从2003年到2006年,ATR总共寄出180批次邮件,总数量达到80 000封。目前ATR支持的研究包括行为学研究(重点是饮酒问题)、肌肉骨骼疾病研究(包括骨密度、风湿性关节炎以及椎间盘退行性病变)、儿童注意力缺陷多动障碍(ADHD)、牙齿和脸型、心血管疾病、黑素瘤、乳腺癌以及异卵双生子遗传等。

5. ATR的推广和宣传:为了保证有足够数量的双生子志愿者加入到系统中来,并且同时吸引高质量的双生子研究来证明在经费日益紧张、竞争日益激烈的情况下ATR存在的必要性,ATR需要大力向双生子以及研究者宣传和推广自己。主要采用的形式如下:第一,为ATR设计新形象。ATR标志

与澳大利亚国旗具有相通之处,色彩鲜明,易于接受。第二,ATR官方网站(网址:<http://www.twins.org.au>)。该网站覆盖ATR常规工作内容,研究者可以方便快捷查询到自己所需要的信息,界面友好,便于使用。第三,双生子研讨会。举办以双生子研究为主题的研讨会,创造机会让研究者了解已经开展的双生子研究,培训研究者如何进行设计、现场实施以及数据分析等。第四,建立双生子研究者网络。主要通过电子邮件的方式让双生子研究者了解ATR近期活动、发表文章、举办会议、合作机会甚至研究经费等。第五,旅行奖励。资助学生或者研究人员参加培训或者国际会议,每年提供2次,每次数额6~9名,资助额度每人从300~2000澳币不等。第六,ATR通讯。ATR自1983年开始坚持每18个月出版一期通讯,并且保证寄到每名双生子手中;通讯介绍一年来ATR的大事记,以及有哪些研究正在募集双生子;这份通讯保证了双生子和ATR的长期联系和良好的关系,并为需要募集双生子的研究进行了有效的宣传。第七,全国巡回的双生子节日。最近一次于2009年3月在悉尼举办。第八,媒体宣传及平面广告。实践证明,印有ATR标志的冰箱贴最为有效。第九,参加研究的双生子能够接受免费的健康体检,而且ATR要求研究者务必将双生子的检查结果反馈至双生子本人。

6. 小结:综合ATR的管理及发展,具有如下特点:第一,政府支持,资金保障:从ATR建立之初,澳大利亚政府就给予一定的资金支持,发展成为现在每5年一轮逐步增长的经费保障;第二,专门机构,长期工作:ATR以项目为基础,设立ATR办公室,聘请项目官员专职进行双生子、研究者和双生子研究信息的管理工作,长期系统,历经近40年,ATR已经逐渐发展成熟,形成具有特定目标、政策以及规范操作规程的研究平台机构;第三,定位明确,服务平台:ATR将其定位为双生子研究的平台,而非双生子研究者本身,作为双生子研究对象和研究者的桥梁,ATR在保证双生子权利的前提下促进双生子配合双生子研究,2010年ATR将进行双生子及研究者满意度调查,此项调查正是反映了ATR明确的服务机构定位;第四,内容集中,登记有效:由于明确的服务平台定

位,而非某项专门的研究,因此ATR致力于双生子联络方式的及时更新,保证双生子登记信息的有效和对于双生子研究的可及性;第五,受众广泛,学科交叉:目前已有数百项研究应用双生子资源,ATR曾有助于回答覆盖心理、行为、心脑血管疾病、骨代谢、眼科等多种疾病或者性状的研究问题,有研究者甚至将ATR的资源平台作为在澳大利亚为什么要进行双生子研究的一个原因^[4];第六,注重合作,影响全球:ATR重视来自全球的合作,在笔者走访期间,慷慨提供各种资源为笔者参考学习,并且作为国际双生子协会的发源地,ATR的不断成长为全球许多国家双生子登记系统提供了可供借鉴的经验。

中国双生子登记系统(Chinese National Twin Registry, CNTR)从2001年开始,已经步入第10个年头,如何更好地服务于国内双生子研究,亦需要不断总结并借鉴国外双生子登记系统的成功经验。ATR作为一个开放的、共享的双生子资源,为公共卫生和生物医学研究的整合提供了典范。具体到CNTR,首先要继续明确定位,实现从一个研究者向一个研究平台的过度;其次,建立CNTR官方网站,并开通网络募集双生子通道;第三,继续保持和澳大利亚以及其他国际双生子同行合作,扩大双生子登记系统的国内和国际影响力并提高双生子研究水平;第四,积极争取政府支持,长期获得经费保障,实现双生子登记系统的可持续发展。

参 考 文 献

- [1] Andreas Busjahn, Yoon-Mi Hur. Twin Registries: An Ongoing Success Story. *Twin Res Hum Genet*, 2006, 9(6): 705.
- [2] Hopper JL, Treloar SA, de Klerk NH, et al. Australian twin registry: a nationally funded resource for medical and scientific research, incorporating match and WATCH. *Twin Res Hum Genet*, 2006, 9(6): 707-711.
- [3] Hopper JL. The Australian twin registry. *Twin Res Hum Genet*, 2002, 5(5): 329-336.
- [4] Wark JD, Nowson C. Influence of nutrition on bone health: the twin model approach/New SA and Bonjour JP, eds. *Nutritional aspects of bone health*. Cambridge: Royal Society Chemistry, 2003: 451-461.

(收稿日期:2010-01-12)

(本文编辑:尹廉)

基因型填补的原理与方法及其在遗传流行病学研究中的应用

莫兴波 顾东风

【关键词】 基因型填补; 遗传流行病学; 全基因组关联研究
Genotype imputation: principle, methods and application in studies on genetic epidemiology MO Xing-bo, GU Dong-feng. Division of Population Genetics and Prevention,

Cardiovascular Institute, Fu Wai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: GU Dong-feng, Email: gudongfeng@vip.sina.com

【Key words】 Genotype imputation; Genetic epidemiology; Genome-wide association study

基因型填补(genotype imputation)是指依据已分型位点

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.06.026

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院北京协和医学院阜外心血管病医院群体遗传与人群防治研究室

通信作者: 顾东风, Email: gudongfeng@vip.sina.com