

中国双生子队列研究进展

高文静 李立明

100191 北京大学公共卫生学院

通信作者:李立明, Email:lmleeph@vip.163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.06.027

【摘要】 我国大型人群队列研究方兴未艾,双生子作为一种特殊人群,由于其同时出生、共享母体的宫内环境和早期家庭环境的天然对照优势,可以进行匹配的队列研究,从而很好地控制年龄、性别(同性别双生子)、遗传(同卵双生子)或早期环境(共同抚养的双生子)所带来的混杂,为慢性复杂性疾病病因研究提供不可多得的良好资源。本文将就中国双生子队列的目标、现状、挑战与机遇进行简要介绍,着重呈现双生子不同于一般人群队列的特征。

【关键词】 队列研究;双生子研究

基金项目: 公益性行业科研专项(201502006, 201002007);教育部科学技术研究重大项目(310006);国家自然科学基金(81573223, 81473041, 81202264);中华医学基金(01-746)

The Chinese national twin cohort: an update Gao Wenjing, Li Liming

School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: Li Liming, Email: lmleeph@vip.163.com

【Abstract】 The importance of large cohort studies in China has been increasingly emphasized. As special group in the population, twins provide excellent natural resources since they share the same birthday, maternal intrauterine environment and early family environment. Twin cohorts are unique for and benefit on controlling the confounding factors as age, gender (same-sex twins), genetic background (monozygotic twins) or early environment (being raised together) in the etiological studies on complex diseases. In this review, we briefly introduce the objectives, current situation, challenges and opportunities related to the Chinese national twin cohort, focusing on the characteristics of twins that are different from other groups in the general population.

【Key words】 Cohort study; Twin study

Fund programs: Special Fund for Health Scientific Research in the Public Welfare (201502006, 201002007); Key Project of Chinese Ministry of Education (310006); National Natural Science Foundation of China (81573223, 81473041, 81202264); China Medical Board (01-746)

我国大型人群队列研究方兴未艾,正逐渐彰显出其在病因学推断研究中的价值,也在医学研究领域得到前所未有的重视。队列研究主要包括3类:一般自然人群队列、专病队列和特殊人群队列。基于一般自然人群构建的队列研究外推性好,在研究有害暴露致病作用时从伦理角度优于实验研究,而其先因后果的时间顺序也优于横断面研究和病例对照研究^[1]。基于重大疾病的专病队列的随访对于重大疾病的治疗与预后研究又有着不可替代的作用。而随着复杂性疾病病因研究中遗传、环境、基因-基因、基因-环境的复杂交互作用不断被揭秘,一些利用特殊人群开展的特殊研究设计,也在逐渐显示其研究的魅力。双生子研究是分析疾病遗传与环境因素作用的有效方法。同卵双生子几乎共享全部基因,而异

卵双生子平均共享50%基因,因此比较同卵和异卵双生子性状的相似性,能够解析遗传对于性状变异的贡献(遗传度)。近50年来,利用双生子资源对人类超过17 000种性状进行了遗传度的计算^[2]。此外,由于双生子同时出生、共享母体的宫内环境、早期家庭环境,可以进行匹配的队列研究,从而很好地控制年龄、性别(同性别双生子)、遗传(同卵双生子)和早期环境(共同抚养的双生子)所带来的混杂,成为慢性复杂性疾病病因研究不可多得的良好资源。而分开抚养的同卵双生子又为研究早期抚养环境和未来复杂疾病之间关系提供了天然的对照。积累双生子队列,有助于解决:①利用同卵双生子可以在控制遗传的前提下研究环境暴露与复杂疾病的关系;②利用异卵双生子又可以在控制早期环境的前提下

研究遗传与复杂疾病的关系。目前至少有28个国家建立了70余个双生子登记系统,全球至少有150万双生子和他们的家庭成员加入,收集的各种表型及生物样本库的纵向数据在解释环境与基因的相互作用以及多组学研究方面发挥重要作用^[3]。中国双生子队列(中国双生子登记系统)就是在这样的背景下应运而生并逐步发展和壮大的。从1999年先后在美国中华医学基金资助、国家自然科学基金、教育部科学技术研究重大项目、卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项等的支持下,北京大学逐渐建立了中国最大的双生子队列。

1. 中国双生子队列的目标:中国双生子登记系统的最初目标是建立一个能够代表我国北方、南方、城市和农村的以人群为基础的双生子登记系统,并开展心血管疾病的遗传流行病学研究。随着登记系统的不断发展,近3年的目标具体细化为:①扩充中国双生子人群队列,招募6万对双生子(区别于一般人群的“人数”,双生子成对计算,相当于至少12万人)参与到中国双生子登记系统中,该目标可以使我国成为全球仅次于北欧国家规模的双生子登记系统,双生子登记系统只有达到足够规模,才能获取足够数量满足深入研究的样本量;②在已建立的成年双生子人群队列基础上,对35~79岁的部分双生子进行健康体检和问卷调查,以积累双生子标本和新发病例;③建立适合双生子队列的发病和死因监测系统;④建立双生子数据库和信息平台,包括中国双生子登记系统网站、双生子项目管理、无纸化问卷录入及实时分析、实验室标本管理的统一数据库和管理平台;⑤开展慢性病的病因学研究,收集慢性病结局不一致双生子,运用多组学技术和系统流行病学方法研究疾病的发生发展机制。

2. 中国双生子队列的现状:中国双生子队列属于志愿者登记系统,无论双生子的年龄和疾病状况,均接受双生子的参与。纳入标准:当地常住居民、意识清楚能够配合调查、双生子两/各成员均能够参加。双生子队列的历次信息收集均经过北京大学生物医学伦理委员会的批准。募集双生子最初从山东省青岛市、浙江省丽水市、北京市、上海市4地开始,逐步发展至覆盖11个省(直辖市):山东、浙江、北京、上海、江苏、四川、天津、青海、黑龙江、河北、云南。双生子历经4个时间段的调查,分别获得具有详细调查信息的双生子样本量:2001年11月至2002年10月(1 008对)、2004年8月至2005年3月(831对,其中随访579对)、2011年1月至2013年6月(35 155对,

其中随访440对)、2016年至今(截至2017年1月22日,13 362对,其中随访3 188对,目前第四轮随访和调查工作正在进行中,该数据将不断更新)。并且积累了共计2 446对双生子的健康体检信息和15 ml外周血标本。

双生子队列关注的基线信息主要包括一般人口学信息、吸烟、饮酒、膳食、体力活动等生活方式信息、疾病史家族史信息、双生子特有的卵型信息和分开抚养信息。随访信息主要关注新发疾病或死亡信息。双生子队列收集信息的特殊性主要体现在双生子各成员之间提供共有信息(如父母亲信息、出生信息等)的相互验证问题。信息收集方式为面对面对卷调查,随着无纸化调查系统的应用,最新一轮的双生子调查也从纸质调查问卷过渡至主要依靠平板电脑录入并上传至数据管理中心进行实时分析的方式。相比传统的纸质问卷,平板电脑实时的逻辑检错为双生子各成员间信息相互验证提供了良好的技术保障。双生子调查目前的组织主要依靠各地CDC动员当地社区医生完成。由于双生子在人群中的极度分散性(双生子在人群中的出生率通常低于1%^[4]),中国双生子队列涉及的省市县众多,通过卫生部门现有的常规疾病死亡和发病报告体系以及医保系统信息进行随访信息收集方式尚不成熟,队列的随访主要依靠调查人员电话和面访的方式获得。

双生子区别于一般人群的优势是可以计算性状的遗传度,高遗传度意味着我们有可能成功对性状进行基因定位,但是遗传度的推论只限于样本来源的特定人群及环境,因此遗传度仅适用于某一特定人群、特定环境、特定时间所测量的某一性状,以上任何参数的改变都会改变遗传度的估计,因此我国人群各种性状的遗传度不能够沿用西方人群数据。中国双生子队列为解决我国慢性重大疾病相关性状的遗传度提供了重要的数据保障,目前已经围绕疾病相关的50余种性状展开遗传度探讨,为进一步探索疾病的遗传机制打下坚实的基础。此外,随着多组学技术的发展,双生子研究在表观基因组学等领域凸显其优势作用。表观遗传相关流行病学设计中运用双生子人群可在控制基因结构变异(特别是同卵双生子具有高度一致的基因结构)和大部分环境因素条件下,分析基因-环境交互作用背后表观遗传学变化机制^[5]。利用中国双生子队列,发现与BMI相关DNA甲基化位点有6个,其中3个(CPT1A、ABCG1和SREBF1)在其他国家人群中有报道,且生物学机制比较明确;另外3个(TOP1、ARID1B和cg17061862)

为中国人群中新发现的肥胖相关位点。

依托双生子队列可以进行各类慢性复杂性疾病病因学研究,除上述某单一性状的遗传度研究之外,还可以同时分析具有相关性的性状,来探索多种共患性状的原因。通过对暴露不一致的双生子追踪,进行匹配的队列研究,或者在队列中发现疾病不一致的双生子,进行配对的巢式病例对照研究。另外,还可以包括双生子父母和其他同胞,研究教养传递或者共同的出生前环境等对慢性病的作用。此外,组学时代,双生子研究结合全基因组学关联研究、表观遗传学研究、代谢组学研究等新兴技术,将了解慢性复杂性疾病的分子生物学通路持续发挥其特殊的价值^[6]。目前以中国双生子队列为基础发表的文章100余篇,文后列出了近3年代表性文献^[7-21]。

3. 双生子队列的挑战与机遇:双生子作为特殊人群,以双生子为主题的队列更容易获得双生子的认同和归属感。这也是国外双生子队列能够吸引大量双生子志愿者参与的一大优势。综上所述,利用双生子队列进行遗传和环境关系的探讨也拥有其他一般人群队列所不具备的优势,关键是具有天然对照的优势。但双生子在人群中的极度分散性使得双生子队列在组织和管理中存在相当大的难度,他们不像一般自然人群分布集中,也不像专病队列能够以医院科室为基础进行募集,因此双生子基线信息收集本身就很困难,而随访更难。募集双生子需要动员和协调的调查人员和单位数量巨大,逐级培训的方式使得调查质量难免存在参差不齐。此外,队列缺乏稳定的经费支持和鼓励机制,目前双生子队列的建设和随访主要以科研项目支持为基础,获得一期项目支持能够组织随访一次,研究者对于双生子队列未来的维持不免担忧。

双生子队列发展的机遇:①国际上双生子队列发展迅速。以人口并不众多的北欧瑞典为例,有着接近10万对双生子的出生和疾病信息,双生子队列成员的出生年份甚至可以追溯至19世纪末。国际上双生子研究者逐渐建立的研究联盟为中国双生子队列的发展以及数据分析提供了技术参考;②2016年,以我国常见高发、危害重大的疾病为切入点,构建百万人以上的自然人群国家大型健康队列和重大疾病专病队列的“精准医学研究”重点专项启动,支持了一系列自然人群和专病队列。政府对于大型队列研究的重视也使双生子队列看到了获得持续支持的曙光。我们呼吁越来越多的研究者重视双生子研究、参与双生子研究。

志谢 青岛、浙江、北京、上海、江苏、四川、天津、青海、黑龙江农垦总局、云南、邯郸、德州CDC及哈尔滨医科大学在双生子募集中进行的大量组织工作

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 李立明,吕筠. 大型前瞻性人群队列研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36 (11): 1187-1189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.001.
Li LM, Lyu J. Large prospective cohort studies: a review and update [J]. Chin J Epidemiol, 2015, 36 (11): 1187-1189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.001.
- [2] Polderman TJ, Benyamin B, De Leeuw CA, et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies [J]. Nat Genet, 2015, 47 (7): 702-709. DOI: 10.1038/ng.3285.
- [3] Hur YM, Craig JM. Twin registries worldwide: an important resource for scientific research [J]. Twin Res Hum Genet, 2013, 16 (1): 1-12. DOI: 10.1017/thg.2012.147.
- [4] 干建平,龙刚,张青. 中国双生子出生的人口学特征研究[J]. 人口学刊, 2014, 36 (2): 29-35. DOI: 10.3969/j.issn.1004-129X.2014.02.003.
Gan JP, Long G, Zhang Q. A study on the demographic features of twin birth in China [J]. Populat J, 2014, 36 (2): 29-35. DOI: 10.3969/j.issn.1004-129X.2014.02.003.
- [5] Petronis A. Epigenetics and twins: three variations on the theme [J]. Trends Genet, 2006, 22 (7): 347-350. DOI: 10.1016/j.tig.2006.04.010.
- [6] van Dongen J, Slagboom PE, Draisma HH, et al. The continuing value of twin studies in the omics era [J]. Nat Rev Genet, 2012, 13 (9): 640-653. DOI: 10.1038/nrg3243.
- [7] Liao CX, Gao WJ, Cao WH, et al. Associations between obesity indicators and blood pressure in Chinese adult twins [J]. Twin Res Hum Genet, 2017, 20 (1): 28-35. DOI: 10.1017/thg.2016.95.
- [8] Wang BQ, Gao WJ, Li J, et al. Methylation loci associated with body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio in Chinese adults: an epigenome-wide analysis [J]. Lancet, 2016, 388 Suppl 1: S21. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31948-1.
- [9] Liao CX, Gao WJ, Cao WH, et al. The association of cigarette smoking and alcohol drinking with body mass index: a cross-sectional, population-based study among Chinese adult male twins [J]. BMC Public Health, 2016, 16: 311. DOI: 10.1186/s12889-016-2967-3.
- [10] Liao CX, Tan YY, Wu CQ, et al. City level of income and urbanization and availability of food stores and food service places in China [J]. PLoS One, 2016, 11 (3): e0148745. DOI: 10.1371/journal.pone.0148745.
- [11] Wang BQ, Gao WJ, Lyu J, et al. Physical activity attenuates genetic effects on BMI: Results from a study of Chinese adult twins [J]. Obesity (Silver Spring), 2016, 24 (3): 750-756. DOI: 10.1002/oby.21402.
- [12] 刘青青,余灿清,高文静,等. 中国18岁以下双生子出生体重与超重/肥胖的关联分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37 (4): 464-468. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.04.005.

Liu QQ, Yu CQ, Gao WJ, et al. A co-twin control study on birth weight, overweight and obesity among children younger than 18 years old in China[J]. Chin J Epidemiol, 2016, 37(4): 464-468. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.04.005.

[13] Liao CX, Gao WJ, Cao WH, et al. Associations of body composition measurements with serum lipid, glucose and insulin profile: A Chinese twin study [J]. PLoS One, 2015, 10 (11): e0140595. DOI: 10.1371/journal.pone.0140595.

[14] Liu QQ, Yu CQ, Gao WJ, et al. Genetic and environmental effects on weight, height, and BMI under 18 years in a Chinese Population-Based twin sample[J]. Twin Res Hum Genet, 2015, 18(5): 571-580. DOI: 10.1017/thg.2015.63.

[15] 周斌, 李立明, 吕筠, 等. 中国9省(市)成年双生子体重指数遗传度估计[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(4): 299-303. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.04.001.

Zhou B, Li LM, Lyu J, et al. Heritability of body mass index on Chinese adult twins from nine provinces/cities in China[J]. Chin J Epidemiol, 2015, 36 (4): 299-303. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.04.001.

[16] 王碧琦, 周斌, 高文静, 等. 双生子在表观遗传学研究中的价值[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(4): 402-404. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.04.023.

Wang BQ, Zhou B, Gao WJ, et al. The value of twin study in epigenetic research [J]. Chin J Epidemiol, 2015, 36 (4): 402-404. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.04.023.

[17] 刘青青, 余灿清, 高文静, 等. 中国1995—2012年双生子出生体重变化趋势分析[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(2): 115-118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.02.003.

Liu QQ, Yu CQ, Gao WJ, et al. Change trend of birth weight of twins in China, 1995-2012[J]. Chin J Epidemiol, 2015, 36(2): 115-118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.02.003.

[18] Wang BQ, Gao WJ, Yu CQ, et al. Determination of Zygosity in Adult Chinese Twins Using the 450K Methylation Array versus Questionnaire Data[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0123992. DOI: 10.1371/journal.pone.0123992.

[19] Zhou B, Gao WJ, Lyu J, et al. Genetic and environmental influences on obesity-related phenotypes in Chinese twins reared apart and together [J]. Behav Genet, 2015, 45 (4): 427-437. DOI: 10.1007/s10519-015-9711-0.

[20] Gao WJ, Zhou B, Cao WH, et al. Utilizing the resource of twins reared apart: their distribution across nine provinces or cities of China[J]. Twin Res Hum Genet, 2015, 18(2): 210-216. DOI: 10.1017/thg.2015.9.

[21] Wang BQ, Liao CX, Zhou B, et al. Genetic contribution to the variance of blood pressure and heart rate: a systematic review and meta-regression of twin studies [J]. Twin Res Hum Genet, 2015, 18(2): 158-170. DOI: 10.1017/thg.2015.8.

(收稿日期: 2017-02-04)

(本文编辑: 王岚)

读者·作者·编者

本刊常用缩略语

本刊对以下较为熟悉的一些常用医学词汇将允许直接用缩写,即在文章中第一次出现时,可以不标注中文和英文全称。

OR	比值比	HBcAg	乙型肝炎核心抗原
RR	相对危险度	HBeAg	乙型肝炎e抗原
CI	可信区间	HBsAg	乙型肝炎表面抗原
P _n	第n百分位数	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体
AIDS	艾滋病	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体
HIV	艾滋病病毒	抗-HBe	乙型肝炎e抗体
MSM	男男性行为者	ALT	丙氨酸氨基转移酶
STD	性传播疾病	AST	天冬氨酸氨基转移酶
DNA	脱氧核糖核酸	HPV	人乳头瘤病毒
RNA	核糖核酸	DBP	舒张压
PCR	聚合酶链式反应	SBP	收缩压
RT-PCR	反转录聚合酶链式反应	BMI	体质指数
Ct值	每个反应管内荧光信号达到设定的阈值时所经历的循环数	MS	代谢综合征
PAGE	聚丙烯酰胺凝胶电泳	FPG	空腹血糖
PFGE	脉冲场凝胶电泳	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇
ELISA	酶联免疫吸附试验	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇
A值	吸光度值	TC	总胆固醇
GMT	几何平均滴度	TG	甘油三酯
HBV	乙型肝炎病毒	COPD	慢性阻塞性肺疾病
HCV	丙型肝炎病毒	CDC	疾病预防控制中心
HEV	戊型肝炎病毒	WHO	世界卫生组织