

· 综 述 ·

I 型糖尿病的流行病学和分子流行病学研究

杨 泽 综述 王克安 审校

在世界范围内通过世界卫生组织 (WHO) 儿童糖尿病多国合作计划 (DiaMond 计划)^[1], 各国利用流行病学方法和分子生物学技术, 对发生于青少年中的胰岛素依赖型糖尿病 (Insulin Dependent Diabetes Mellitus, IDDM) 的全球发病率监测、遗传易感性基因和相关的环境危险因素的研究, 正在逐步阐明 IDDM 的病因, 对 IDDM 的世界性流行病学研究, 已经成为对其它非传染性疾病研究的典范。本文综述了这一世界性项目和国内外目前在群体水平和分子水平上利用流行病学方法, 对 IDDM 研究的进展。

一、IDDM 的流行病学研究:

1. 研究 IDDM 的重要性: IDDM 也称为 I 型糖尿病, 是发生在青少年中最重要的慢性病之一, 不仅其发病率超过了肿瘤、风湿性关节炎等其它非传染性疾病^[2], 而且其死亡率也高于其它慢性病 7~11 倍^[3]。伴随着 IDDM 病程的进展, 其主要危害是继发性失明和肾衰竭, 大约有 25% 的 IDDM 患者需要通过肾透析来维持生命^[4], 青少年中 30% 的心脏猝死者是 IDDM 患者。目前这一疾病的发生率在世界范围内处于上升趋势, 其原因尚不清楚^[5]。

2. WHO 儿童糖尿病多国合作计划 (DiaMond 计划): 因为 IDDM 的特点是起病急, 有典型症状, 诊断明确, 不注射胰岛素很快死亡, 所以很容易采用流行病学的登记方法进行研究。鉴于 IDDM 对生命威胁的严重性和流行病学研究的可行性, WHO 发起了一项自 1990 年 1 月 1 日起至 1999 年 12 月 31 日止, 为期 10 年的多国合作计划, 即 DiaMond 计划。拟在世界范围内对各国 IDDM 的发病率及其危险因素、死亡率和合并症进行监测, 并同时开展 IDDM 的分子流行病学、卫生保健和经济学的研究。该 10 年计划的目标是为预防和控制 IDDM 及其严重的合并症奠定科学基础, 并为 21 世纪的 IDDM 研究指明方向^[1]。这一计划建立了精确和标准化的登记方法, 使受遗传异质性、种族差异和不同地理环境影响的各国 IDDM 的发病率和死亡率具有了可比性。由于采

用了严格的质控 (Capture-Mark-Recapture) 技术, 从而保证了数据的可信性^[6]。现在, 在 WHO 的协调下, 已经有 65 个国家的 166 个中心正在监测着地球上 34.2% 的人口。

3. 对 IDDM 发病率的全球监测: 80 年代初期, 研究证实了儿童生活的地区是发生 IDDM 的最重要危险因素之一, 使人们对 IDDM 流行病学研究的兴趣高涨起来, 在 1983 年费城会议后, 又成立了国际糖尿病流行病学研究 (DERI) 组, 并且规定了 IDDM 登记的标准, 确定了采用国际合作和在标准化统一的人群基础上的方法进行研究。到了 1986 年 WHO 曼谷会议以后, 亚洲和美洲的许多国家开展了 IDDM 登记, 从 1988 年起欧洲共同体开展了 EURO DIAB 项目研究, 开始对欧洲的 IDDM 进行登记。伴随着标准化登记的快速增长, 已经证明了在不同地区 IDDM 危险性因素存在着很大的差异, 并已经证明了全球性 IDDM 发病率在逐年增加, 这样就形成了建立 WHO 协调的儿童糖尿病多国合作计划的方案。根据最近 WHO DiaMond 计划公布的各国 IDDM 发病率结果表明, IDDM 发病率存在着明显的国家、地区和人种间的差异, 如亚洲国家 IDDM 发病率 (0.5/10 万~2.0/10 万) 明显低于欧洲国家 (10.0/10 万~36.0/10 万), 而且黄种人 IDDM 发病率明显低于其它人种^[7,8]。

4. 我国的 IDDM 流行病学研究: 在 1980 年, 我国对 13 省、2 市, 按地区人口组成抽样调查了 40 万人口当年的糖尿病 (未分型) 患病率, 根据当时的文献报道, 固然无法考证 IDDM 的患病情况, 但是依据 IDDM 多发于青少年, 从中摘录了我国 20 岁以下青少年的糖尿病患病情况 (附表), 可见根据当时的报道, 我国 20 岁以下年龄组中糖尿病患病率极低 (9.0/10 万)^[9]。

自 1991 年起, 中国预防医学科学院糖尿病和其它非传染性疾病研究中心作为 WHO DiaMond 计划

附表 1980年我国13省、2市人口<20岁
人群中糖尿病患病情况

年龄组 (岁)	调查人数		总数	患病率(/10万)		
	男	女		男	女	平均
0~	39955	33958	73913	0.0	6.0	3.0
10~19	47766	46284	84050	8.0	4.0	6.0
合计	87721	80242	167963	8.0	10.0	9.0

中国协调中心,在国内7城市(自贡,大连,沈阳,铁岭,长春,呼和浩特和上海)开始按照 DiaMond 计划的标化方法和严格的质控技术进行了 IDDM 的预登记,并首次得到了我国儿童 IDDM 的发病率。结果表明,1991~1993年7城市的 IDDM 平均年发病率为0.5/10万(0.1/10万~0.78/10万)。为了证实这一结果,目前正在国内对31个城市,超过2500万<15岁的人群进行 IDDM 发病率的登记(1989~1999年),这也是 DiaMond 计划在我国开展的第一部分工作,我们的登记结果,将证实我国是世界上儿童 IDDM 发病率最低的国家之一。

二、IDDM 的分子流行病学研究:

1. IDDM 的分子生物学研究进展:在过去10年中,已阐明了所有单基因遗传病的病因,因此近年来越来越多的人更关注多基因疾病的研究,而 IDDM 则是最受人关注的疾病之一。现在人们已初步阐明了 IDDM 同 HLA (人类白细胞抗原系统) II 类基因(DQ 和 DR 位点)和非 HLA 区的5'胰岛素(INS)基因、T 细胞受体(TCR)编码基因、免疫球蛋白的异型(GM)基因,以及分别位于人类第1、2、4、11、17号等染色体某些区域的基因,有极大的相关性,但是 IDDM 的遗传病因仍不清楚。随着 PCR/SSO 新技术的问世,可以利用流行病学方法,对这些 IDDM 易感基因和候选基因进行研究,从而为阐明 IDDM 和其遗传病因创造了极为有利的条件^[10]。

IDDM 是 T 细胞依赖性自身免疫病,其表型受遗传和环境因素的影响。在英国有3%的人患有此病,在我国为7%。而且同卵孪生子中发生 IDDM 的机率可高达30%~40%,其一级亲属的平均患病危险性为6%,如 HLA 相同者则可高至12%。一般认为,遗传因素中60%~70%的遗传易感性是由 HLA 基因编码,另外30%~40%是由非 HLA 基因编码^[11]。

2. 基因水平研究的突破性进展:人类白细胞抗原系统(HLA)包含有许多紧密连锁的基因,这些

基因产物有一系列调控免疫反应的功能。目前已证明 HLA 区对包括 IDDM 在内的40多种疾病易感性都有影响。HLA 区位于第6号染色体短臂上,由4000kb DNA 构成,其中至少存在有50个以上的基因。HLA 区的基因共分为3类,其中 I、II 类基因分别编码供 T 淋巴细胞识别的细胞表面自身抗原(即 I、II 类分子)。在探讨 HLA 分子结构与功能关系方面现在已取得了重大进展,阐明了 HLA I、II 类分子的三维模型。在 II 类 α 链和 β 链的远膜区,由一个 β 折叠和两个 α 螺旋构成的分子顶部裂隙,具有识别特异性肽的功能,在这个区域中特异氨基酸的序列,决定着某些自身免疫病的易感性,如 IDDM。近年一些作者认为, DQB 和 DQA 等位基因与 IDDM 易感性相关的机理是因为这些基因编码的分子位于细胞的抗原表面上,如巨噬细胞、B 淋巴细胞和活化的 T 淋巴细胞等,它们结合自身或外来抗原并引导它们到 CD4⁺T 细胞,进而激发杀伤 β 细胞的作用而引发了 IDDM^[12]。

在70年代中期,人们阐明了 HLA II 类抗原分子和 IDDM 的相关性,在白种人中是 DR3 和 DR4,在中国人和黑人中是 DR3、DR7 和 DR9,在日本人中是 DR4, DR9 抗原分子和 IDDM 易感性高度相关。近年来的研究证明,白种人 HLA-DQB1 基因编码的 DQB β 分子57位为非天门冬氨酸(DQB1 non-Asp-57)或 DQ α 链52位有精氨酸存在时(DQA1 Arg-52),是和 IDDM 易感性高度相关的,尤其是两者同时存在时,更增加了这种危险性^[13,14]。这两个等位基因编码的杂二聚体的形成,有最强的糖尿病遗传效应。相反出现了编码57位天冬氨酸的等位基因序列(DQB1 Asp-57)则具有防止 IDDM 发生的作用。虽然 DQA1 和 DQB1 易感性等位基因不是唯一的 IDDM 相关基因,但是目前这两个遗传标记是白种人和 IDDM 相关的最强标记物。基于上述两个遗传标记也可能是全球 IDDM 发病率的首要决定因素,所以 DiaMond 计划的子项目“IDDM 分子流行病学研究”,拟在各国开展这一研究。

3. IDDM 的分子流行病学研究进展: DiaMond 计划的首批资料已揭示了一些令人感兴趣的结果,在亚洲低发病率国家中,如韩国和日本人中 DQB1 non-Asp-57 不是 IDDM 的易感标记。日本人的 IDDM 病例和对照组携带 DQB1 non-Asp-57 等位基因的比例是相近的(分别是13%和17%)。这些结果与我国的资料相反,我国天津的研究表明,虽然在 IDDM 病例组中携带 DQB1 non-Asp-57 纯合子的率比

对照组显著增高(25%, 10%), 但又不如白种人那样极其显著。然而有一个共同点就是 DQA1 Arg-52 等位基因(甚至同时存在 DQB1 Asp-57 时)同我国、朝鲜和日本人的 IDDM 易感性显著相关, 国内一些研究也报道了类似的结果^[15~18]。

对白种人的研究表明, 大约80%的 IDDM 患者或者是 DQB1 Asp-57 和 DQA1 Arg-52 纯合子, 或者是其中之一为纯合子, 另一位点为杂合子。这些人发生 IDDM 有极高的危险性。但在日本人中 IDDM 患者中仅有41%为这种基因型, 在朝鲜人中是44%, 中国人中是60%。这表明黄种人中有近半数的 IDDM 患者不携带有 HLA DQ 基因型。然而在日本的临床流行病学研究中发现, 有1/3在18岁以前确诊的糖尿病人是 NIDDM 而非 IDDM, 因为它们不是胰岛素依赖型糖尿病, 所以他们的基因型也就不与 DQ 等位基因相关, 这可能是其中的原因之一。

分子流行病学研究的主要进展就是联结了 DQ 等位基因的病例-对照分析和人群基础上发病率登记的资料, 这就允许我们可以估计特异基因型的 IDDM 的发病率。如 DiaMond 的病例-对照研究分别在登记基础上对天津、美国、挪威和意大利人 IDDM 患者(年发病率分别是0.7/10万、11.8/10万、15.8/10万和24.0/10万)的 DQB1 基因型进行了分析, 结果 non-Asp-57 纯合子显著增加(分别是6.0%、47.6%、27.0%和38%)^[19]。来自马德里的调查采用了 DiaMond 计划的标化方法, 首次调查了 DQB1 和 DQA1 等位基因同 IDDM 的关系。DQB1 non-Asp-57 和 DQA1 Arg-52 是 IDDM 易感性的独立标记, 同对照组相比, IDDM 患者中 DQB1 non-Asp-57 纯合子增加了9倍以上, 而 DQA1, Arg-52 纯合子增加了45倍以上。有两个等位基因同时存在时, 发生 IDDM 的危险显著增加了(RR=52, AR=101, 7), 支持两个等位基因之间协同作用的理论, 归类这两种遗传标记的危险性是62%, 这说明马德里有2/3的 IDDM 患者具有这些等位基因。这一结果证明了 DQA1 和 DQB1 对 IDDM 易感性的定量影响, 因为个体患 IDDM 的绝对危险性是随着糖尿病遗传性杂二聚体的1, 2或4的概率而变化, 所以在病因学上不仅要注意一条单链分子, 而且要考虑整个 HLA DQ 分子, 才是十分重要的。

参 考 文 献

1 WHO DIAMOND PROJECT GROUP. The WHO Multinational Project for Childhood Diabetes. Dia-

betes Care, 1990, 13 (10):1062.
 2 Dorman JS, LaPorte RE. Mortality in insulin-dependent diabetes. In Diabetes in America. Data Compiled 1984. Washington: United States Department of Health and Human Sercivice, 1985. 1~9.
 3 Tuller LH, Traven MD, Renton GH, et al. Marked decline of coronary heart disease mortality in 35-44 year old white men in Allegheny County, Pennsylvania. Circulation, 1989, 800:261.
 4 Bishop YMM, Fienberg SE, Holland PW. Discrete Multivariate Analysis: Theory and Practice. Cambridge: MIT Press, 1989. 22~256.
 5 Tull ES, LaPorte RE. Epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus approaches to study. In: Alberti, DeFranzo, Keen, et al. (Eds). International Textbook of Diabetes Mellitus. New York: Wiley, 1992. 99~106.
 6 LaPorte RE, Tajima N, McCarty D. et al. Counting diabetes in the next millennium. Diabetes Cares, 1993, 16(2):528.
 7 LaPorte RE, Tajima N, Akerblom HR, et al. Geographic Differences in the Risk of IDDM: The importance of registries. Diabetes Care, 1985, 88:101.
 8 Karvonen M. Review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 diabetes mellitus. Circular, 1993, 36:883.
 9 邝安堃主编. 糖尿病在中国. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1991. 34~84.
 10 Cavan D. Genetics of IDDM. J Med Genet, 1992, 29: 411.
 11 Barnett AH, Leslie RDG, Pyke DA. Diabetes in identical twins: A study of 200 pairs. Diabetologia, 1981, 20:87.
 12 杨泽, 李玉瑞. 自身免疫中 MHC 的作用. 国外医学免疫学分册, 1995, 2:15.
 13 Khalil I. A combination of HLA-DQB Asp 57 negative and HLA-DQA Arg 52 confers susceptibility of IDDM. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87:1094.
 14 Owertach D. Oligonucleotide probes for HLA-DQA and DQB genes define susceptibility to type I diabetes. Diabetologia, 1988, 90:31.
 15 Bao MZ. HLA-DQB non-Asp-57 allele and incidence of diabetes in China and the USA. Lancet, 1989, 87:497.
 16 颜纯. HLA-DQ 基因和中国人胰岛素依赖型糖尿病易感性的相关分析. 中国糖尿病杂志, 1994, 2:3.
 17 王恒, 何瑞娟. HLA-DQA, DQB 等位基因在 IDDM 易

- 感性中的作用. 中华内分泌代谢杂志, 1993, 9:202.
- 18 孙荣. HLA-DQA 位点寡核苷酸探针检测上海地区汉族 IDDM 易感性. 中华内分泌代谢杂志, 1993, 9:199.
- 19 Dorman JS. Worldwilde differences in the incidence of

type I diabetes. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87: 7370.

(收稿: 1994-12-22 修回: 1995-04-06)

常见妇女病及恶性肿瘤22年来流行病学动态分析

陈水娟

本文探索我院普查人群中常见妇女病及恶性肿瘤22年来流行病学动态与相关因素。

一、资料与方法:

1. 对象: 我院于1972~1993年在工厂、机关、街道、企事业单位、市郊城镇及乡村等的普查人群。

2. 方法: (1) 受检者均被详细询问月经史、婚育史等有关妇科病史后接受乳房检查、妇科检查、阴道分泌物检测与宫颈刮片巴氏五级分类法检查等。(2) 普查后经临床、病理确诊为新发的宫颈癌、卵巢癌、宫体癌、乳房癌以1972~1982年为一阶段与1983~1993年为一阶段从发病率及病死率方面互相对照比较。常见妇女病以1972、1982、1992年为代表进行患病率比较。并探索相关因素。

二、结果:

1. 宫颈癌发病率下降, $P < 0.05$ 。经普查新发现的宫颈癌病例中原位癌与 I 期癌由1972年占63.16%上升到1991年的100% (1992、1993年无新发病例), 病死率由1972年的12.28%下降到零。宫体癌、乳房癌发病率分别上升4倍与8.5倍, $P < 0.001$; 病死率比较 $P > 0.05$, 无差异。卵巢癌发病率与病死率有上升趋势, 但 $P > 0.05$ 。

2. 滴虫性阴道炎、霉菌性阴道炎、老年性阴道炎等患病率曾下降但近年来呈上升趋势, 患病率分别为1.74%、2.24%、4.99%。外阴炎患病率亦呈上升趋势, 现为0.12%。子宫肌瘤、子宫内膜异位症、附件炎的患病率近十多年来维持在2.16%、1.26%、2.19%水平, 较前有明显升高, $P < 0.001$ 。乳腺小叶增生症患病率呈急剧增加, 目前为16.10%是1982年的10倍。宫颈炎中, 重糜患病率下降52.91%; 子宫脱垂、会阴 III 度旧裂、生殖道结核等患病率较1972年明

显下降并持续在0.01%、0.02%与零等水平。外阴白色病变患病率长期在0.39%左右, 近年来湿疣等性病患病率为0.07%。

3. 普查中各疾患占总疾患中比例排列: 1972年依次为宫颈炎 (85.80%)、常见的阴道炎 (5.0%)、子宫脱垂 (1.34%)、会阴 III 度旧裂 (1.06%); 1982年为宫颈炎 (75.02%)、乳腺小叶增生症 (6.15%)、常见的阴道炎 (4.10%); 1992年为宫颈炎 (55.02%)、乳腺小叶增生症 (16.30%)、常见的阴道炎 (11.86%)、子宫肌瘤 (3.18%)、子宫内膜异位症 (2.93%) 等。

4. 相关因素分析显示有人流史妇女子宫肌瘤、乳房小叶增生症、附件肿块、子宫内膜异位症患病率偏高; 40周岁以上女性老年性阴道炎患病率明显上升, 人口老龄化在阴道炎患病率上升中起一定作用; 宫颈炎有加重与康复二种趋势, 良性转化中因绝经占21.88%, 此外月经周期正常组及非绝经组宫颈光偏低, 宫颈中重糜者胎产次偏高。

三、讨论: 定期普查普治是防治妇女病、下降妇科癌症发病率、死亡率的重要保健措施, 每1~2年进行一次妇女防癌体检是必要的。人工流产后可引起内分泌紊乱, 雌激素相对偏高并增加盆腔感染的危险性以及宫腔内血液倒流致子宫内膜种植的可能性, 严格控制人工流产、提高手术质量是降低妇女病患病率的重要关键。

(收稿: 1994-12-10 修回: 1995-04-21)

作者单位: 中国福利会国际和平妇幼保健院 200030
上海市