

我国原发性开角型青光眼危险因素 的病例对照研究

汪宁 彭智培 范宝剑 刘瑶 董晓梅 梁旭辉 栾洁

【摘要】 目的 探讨原发性开角型青光眼(POAG)发病的危险因素。方法 调查两组不同类型的人群资料,采用 logistic 回归分析法探索 POAG 的危险因素。第一组资料由 1995~2000 年的 107 例 POAG 住院患者组成病例组,由同期住院的 149 例非 POAG 患者组成对照组。第二组资料由 2000 年 3~12 月就诊的 40 例 POAG 患者作为病例组,由同期就诊的 120 例非 POAG 患者组成对照组。前者采用成组病例对照研究设计,后者采用 1:3 匹配病例对照研究设计。对年龄、性别、家族史、糖尿病、高血压、眼压、心血管病、吸烟、饮酒和 *TIGR* 基因突变等因素与 POAG 发病危险性的关系进行研究。结果 单因素分析提示年龄、家族史、高血压、眼压、心血管病、吸烟、饮酒和 *TIGR* 基因突变(*T3531*)等因素与 POAG 发病有关。logistic 回归分析进一步表明 眼压、家族史、高血压、吸烟、饮酒和 *TIGR* 基因突变(*T3531*)与 POAG 关系密切。结论 国人 POAG 发病的最主要危险因素是眼压,其次是家族史、高血压、吸烟和 *TIGR* 基因突变(*T3531*),而饮酒则是 POAG 的保护因素。

【关键词】 青光眼,开角型;流行病学,分子;危险因素;*TIGR* 基因

Case control study on the risk factors of primary open angle glaucoma in China WANG Ning*, PENG Zhipei, FAN Baojian, LIU Yao, DONG Xiaomei, LIANG Xuhui, LUAN Jie. *Department of Epidemiology & Biostatistics, School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China

【Abstract】 Objective The purpose of this study is to comprehensively explore the risk factors of primary open angle glaucoma (POAG) in China. **Methods** Two groups of data based on distinct resources were analyzed to explore the risk factors of POAG. One group of data was based on hospital records between 1995 and 2000 which composed of 107 patients with POAG and 149 controls without POAG. The other group of data was based on 40 patients with POAG and 120 matched controls without POAG. The former was designed by non-matched case control study, the latter was done by 1:3 matched case control study. The relationships between POAG and the factors such as age, sex, family history, diabetes, hypertension, intraocular pressure (IOP), cardiovascular diseases, smoking, drinking and mutation of *TIGR* gene were studied by logistic regression analysis. **Results** The simple factor analysis showed that the risk of POAG was related to age, family history, hypertension, IOP, cardiovascular diseases, smoking, drinking and the mutation of *TIGR* gene(*T3531*). However, logistic regression analysis confirmed that POAG mainly related to IOP, family history, hypertension, smoking, alcohol intake and the mutation of *TIGR* gene. **Conclusion** The most important risk factor of POAG was IOP. Family history, hypertension, smoking and the mutation of *TIGR* gene were also important risk factors of POAG. However, alcohol intake was a protective factor for POAG.

【Key words】 Glaucoma, open-angle; Epidemiology, molecular; Risk factor; *TIGR* gene

青光眼是主要致盲原因之一^[1],但若早期发现、早期治疗,绝大多数患者可保存有效视力。原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)因其发病隐匿、发病原因及机理不清而成为

其中最重要的类型。关于 POAG 危险因素的研究,国内资料较缺乏^[2]。至于将基因变异与一般危险因素同时进行研究,目前国内外尚未见报道。我们采用 logistic 回归分析法,研究两种不同性质的人群资料,同时探讨基因变异和一般危险因素在 POAG 发病中的作用,旨在全面深入地分析我国 POAG 发病的危险因素。

作者单位 210009 南京,东南大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系(汪宁、范宝剑、董晓梅);香港中文大学眼科与视觉科学系(彭智培、梁旭辉);东南大学附属中大医院眼科(刘瑶、栾洁)

对象与方法

1. POAG 病例诊断标准 :采用目前国际通用标准^[3],即排除继发性青光眼(如外伤性、葡萄膜炎性、皮质类固醇诱导性、新生血管性青光眼);前房角镜检查显示前房角为开角;眼压(IOP) > 21 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)特征性视盘改变(如垂直杯盘比 > 0.3 或两侧眼相差 ≥ 0.2);视神经视网膜边缘变薄或有缺口,或视盘出血;特征性视野改变(参考 Anderson's 标准)。

2. 对照选择标准 :无青光眼家族史,排除青光眼及其他相关遗传性疾病。

3. 研究对象及资料收集方法 :

(1) 成组病例对照研究 :通过医院病案管理系统数据库,查询 1995~2000 年东南大学附属中大医院眼科的所有 POAG 住院患者 107 例作为病例组,其中男性 53 例,年龄 16~85 岁,平均 62 岁;女性 54 例,年龄 18~83 岁,平均 60 岁。选择同期该院眼科及骨科的非 POAG 住院患者 149 例作为对照组,其中男性 78 例,年龄 20~83 岁,平均 60 岁;女性 71 例,年龄 19~80 岁,平均 61 岁。对照者病种为白内障(18.78%)、椎间盘突出症(50.34%)、骨折。逐一找出其住院病历,由专职调查员摘录有关项目,填写统一调查表。

(2) 匹配病例对照研究 :选择 2000 年 3~12 月东南大学附属中大医院眼科所有确诊的 POAG 患者 40 例作为病例,其中男性 19 例,年龄 18~76 岁,平均 54 岁;女性 21 例,年龄 36~83 岁,平均 61 岁。在该院同期眼科及骨科的非 POAG 患者中,以民族和性别相同、年龄相差不超过 5 岁者作为匹配条件,按 1:3 选择对照。对照者的病种同前。由专职调查员当面询问其本人,并填写统一调查表,同时每人采集 5 ml 抗凝静脉血。

4. 调查表主要内容 :年龄、性别、眼压、家族史、糖尿病、高血压、吸烟、饮酒和 *TIGR* 基因变异情况等。研究变量的赋值方式见表 1。

5. *TIGR* 基因变异检测方法 :参照文献[3]方法,设计 7 对寡核苷酸引物,扩增 *TIGR* 基因的全部 3 个外显子,采用构像敏感性凝胶电泳(CSGE)法初筛 *TIGR* 基因变异情况,采用限制性内切酶分析法和循环测序法确证 *TIGR* 基因变异类型。

6. 统计分析方法 :原始资料全部录入有调查表生成的 Foxpro5.0 数据库,数据由 2 名专业人员各自

独立录入,并经反复校对,以确保其准确性。POAG(应变量)以 Y 表示,可疑危险因素(自变量)以 X_i 表示。除年龄和眼压为连续变量外,其余变量均为二分类变量。以应变量 Y 和所有自变量 X_i 建立 SAS 永久数据集,用 SAS 6.12 软件进行统计分析。具体方法为先对每一个自变量作单因素分析,从中选择较有显著性意义的自变量($P < 0.20$)进入 logistic 回归模型,在采用“向后法”拟合优化模型,直至模型中所有自变量均具有显著性意义($P < 0.05$)为止,最终得到的这个模型即为“最优模型”。

表1 POAG 危险因素变量赋值

变量	水平	赋值
POAG(Y)	是	1
	否	0
年龄(X_1)	连续变量	实际测量值
性别(X_2)	男	1
	女	0
家族史(X_3)	有	1
	无	0
糖尿病(X_4)	有	1
	无	0
高血压(X_5)	有	1
	无	0
眼压(X_6)	连续变量	实际测量值
心血管病(X_7)	有	1
	无	0
吸烟(X_8)	有	1
	无	0
饮酒(X_9)	有	1
	无	0
p83G-A(X_{10}) [*]	有	1
	无	0
G12K(X_{11}) [*]	有	1
	无	0
R76K(X_{12}) [*]	有	1
	无	0
T353K(X_{13}) [*]	有	1
	无	0

* $X_{10} \sim X_{13}$ 为 *TIGR* 基因不同类型的序列变异,只有匹配病例对照资料有此变量

结果

1. 成组资料 :

(1) 单因素分析 :在所有 9 个自变量中,与 POAG 具有较显著联系的有 5 个(Wald $\chi^2 > 3.42$, $P < 0.065$),分别为年龄(X_1)、家族史(X_3)、高血压(X_5)、眼压(X_6)和饮酒(X_9)。

(2) 非条件 logistic 回归分析 :将上述单因素分析较显著的 5 个自变量引入非条件 logistic 回归模

型,采用“向后法”拟合优化模型,结果最终模型中仅保留眼压(X_6)一个自变量($Y = -3.1974 + 0.1179 X_6$, $P = 0.0001$, $OR = 1.125$)。当剔除眼压后重新拟合优化模型时,最优模型中保留了年龄(X_1)、高血压(X_5)和饮酒(X_9)等3个自变量,结果见表2。交互作用项未能进入最优模型。

表2 成组资料剔除眼压后最优模型参数估计

自变量	参数估计值	P 值	OR(95% CI)
截距	0.9324	0.0925	-
X_1	-0.0215	0.0184	0.979(0.938~0.981)
X_5	0.7191	0.0482	2.053(1.443~2.920)
X_9	-1.7117	0.0086	0.181(0.078~0.418)

2. 匹配资料:

(1)单因素分析:在自变量中,与 POAG 具有较显著联系的因子有7个(Wald $\chi^2 > 1.92$, $P < 0.166$),分别为家族史(X_3)、高血压(X_5)、眼压(X_6)、心血管病(X_7)、吸烟(X_8)、饮酒(X_9)和 TIGR 基因(T353I)突变(X_{13})。TIGR 基因突变的总检出率在病例组为50%,在对照组为31%,但按突变类型分析,只有 T353I 的突变具有统计学意义。

(2)条件 logistic 回归分析:将上述单因素分析较显著的7个自变量引入条件 logistic 回归模型,采用“向后法”拟合优化模型,结果最终模型中仅保留眼压(X_4)一个自变量($Y = 0.4245 X_4$, $P = 0.0001$, $RR = 1.529$)。当剔除眼压后重新拟合优化模型时,最优模型中保留了家族史(X_3)、高血压(X_5)、吸烟(X_8)、饮酒(X_9)和 TIGR 基因(T353I)突变(X_{13})等5个自变量,结果见表3。交互作用项未能进入最优模型。

表3 匹配资料剔除眼压后最优模型参数估计

自变量	参数估计值	P 值	OR(95% CI)
X_3	3.0064	0.0081	20.214(5.457~74.878)
X_5	1.2751	0.0159	3.579(1.916~6.685)
X_8	2.3778	0.0083	10.781(3.554~32.702)
X_9	-3.5787	0.0185	0.028(0.006~0.137)
X_{13}	1.7968	0.0458	6.030(2.205~16.494)

讨 论

青光眼是一组复杂的、进行性视神经损伤性疾病,主要临床特点为眼压升高、视乳头杯状凹陷和视神经纤维束性视野缺损。青光眼有许多类型,包括:POAG、原发性闭角型青光眼、原发性先天性青光眼、发育异常相关性青光眼和继发性青光眼。由于青光眼所导致的视野缺损乃至失明是不可逆的,因此危

害很大。其中 POAG 在发达国家是最常见的青光眼类型,占有青光眼的50%以上^[4]。随着诊断水平的不断提高,我国 POAG 在青光眼中的构成比正逐渐增高,已由20世纪80年代的8.18%升至目前的19.25%。因此,POAG 正日益成为青光眼防治工作的重点。

尽管在 POAG 的临床治疗方面已有许多相关研究,但其病因学研究却一直未见突破性进展。本研究通过对两种不同类型资料进行 logistic 回归分析,尝试较全面深入地探讨我国 POAG 患病的危险因素。结果表明:眼压是我国 POAG 最重要的危险因素。眼压每升高1 mm Hg,POAG 的患病危险性就增加12.5%~52.9%。Armary 等^[5]认为眼压是青光眼视野缺损最具有预测性的危险因素,高眼压者(IOP > 21 mm Hg)发生视野损害的危险性大约是低眼压者的5~6倍。已知眼压与许多因素都有关联,如年龄、性别、高血压、糖尿病、家族史等,因此当眼压与这些因素被同时引入 logistic 回归模型时,就会产生“共线性”问题,即由于眼压的存在而削弱甚至掩盖了其他因素与 POAG 的联系强度。为了全面探讨 POAG 的危险因素,我们尝试在模型中人为地剔除眼压这个因素,以便凸显出其他因素的作用。剔除眼压后的分析结果表明,家族史、高血压、吸烟、饮酒和 TIGR 基因突变(T353I)也与 POAG 密切相关。有家族史者的 POAG 患病危险性是无家族史者的20.21倍,这与国外同类研究结果一致。Woods 等^[6]研究表明,POAG 具有遗传易感性,其一级亲属发病率比一般人群高7~10倍,且患者易于发生激素升压效应,而后者又与遗传相关。本研究对两组资料的分析一致表明高血压是 POAG 的危险因素。高血压患者的 POAG 患病危险性是正常人的2.05~3.58倍。吸烟者患 POAG 的危险性是不吸烟者的10.78倍。特别需要提出的是,两组资料的分析结果一致表明饮酒是 POAG 的保护因素,其病因分值可达81.9%以上,但其生物学机制不清楚。是否与研究对象的选择有关,尚不能断定,有待其他的研究进一步鉴别。

本研究的特点是将 TIGR 基因(T353I)突变作为一个危险因子进行评价。T353I 突变是发生在 TIGR 基因第3外显子上的一个错义突变,导致 TIGR 基因的第353号密码子编码的苏氨酸变成了异亮氨酸。可能造成肽链极性改变,从而干扰细胞对 TIGR 蛋白的摄取与代谢,导致蛋白质异常积聚,阻碍房水流

动。研究结果表明具有 T353I 突变者的 POAG 患病危险性是无此突变者的 6.03 倍,提示 TIGR 基因突变与 POAG 发病关系密切。Fingert 等^[7]检测了来自美国、澳大利亚、加拿大、非洲和日本五个国家及地区、三个种族的 1 703 例 POAG 患者的 TIGR 基因,发现只有 2%~4% 的 POAG 患者中存在可能的致病性突变。家系研究和连锁分析已经发现多个基因位点与 POAG 有关,研究人员认为 POAG 是一种多因子遗传疾病。

目前公认 POAG 是一种多因子遗传病,遗传因素与环境因素对其发病都有影响,但流行病学在有关 POAG 危险因素的研究中,目前对遗传因素的探讨多局限于家族史,未能深入到基因水平。而分子遗传学家在 POAG 病因的研究中,则往往单独考虑基因突变对 POAG 发病的影响,鲜见与其他危险因素结合起来进行分析。这样就不能全面地对 POAG 的病因进行探讨。本研究初步尝试将 TIGR 基因突变与一般危险因素同时进行研究,结果发现二者可同时进入“最优模型”,既提示了这种研究方法的可行性,又反过来说明 POAG 的确是一种多因子遗传病。此外,由于家族史与 TIGR 基因突变可以同时进入“最优模型”,提示对 POAG 发病有影响的遗传

因素方面,除 TIGR 基因外,可能还存在着其他致病基因。这一点与目前国外研究发现 TIGR 基因突变只能解释 2%~4% 的 POAG 发病一致^[7]。因此,有关 POAG 的病因学研究仍有待于进一步开展。

参 考 文 献

- 1 胡铮,赵家良,董方田,等.北京市顺义县青光眼流行病学调查.中华眼科杂志,1989,25:115-119.
- 2 卓业鸿,葛坚,郭彦,等.我国原发性开角型青光眼患者 TIGR 基因突变筛选、克隆及序列分析.中华眼科杂志,2000,36:416-419.
- 3 Lam DSC, Leung YF, Chua JKH, et al. Truncations in the TIGR in individuals with and without primary open-angle glaucoma. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2000, 118:974-978.
- 4 Wilson R, Martone J. Epidemiology of chronic open-angle glaucoma. In: Ritch R, Shields M, Krupin T, eds. The Glaucomas. Vol 2. St Louis: Mosby, 1996. 753-768.
- 5 Arnaly MF, Krueger DE, Maunder L, et al. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. I. Summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects. Arch Ophthalmol, 1980, 98: 2163-2171.
- 6 Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, et al. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. Arch Ophthalmol, 1998, 116:1640-1645.
- 7 Fingert JH, Heon E, Liebmann JM, et al. Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. Hum Mol Gen, 1999, 8:899-905.

(收稿日期 2001-11-13)

(本文编辑:张林东)

· 短篇报道 ·

一起结核菌医源性感染的报告

凌晓明 宋家俊

2001 年 2 月 14 日至 28 日甘肃某乡村发生一起结核菌医源性感染爆发,调查结果报告如下。

1. 流行特征 96 例患者曾在村个体诊所接受臀部肌肉注射。首发病例在 2 月 14 日,至 2 月 28 日共发病 34 例(34.7%)。其中男性 21 例,女性 13 例,发病年龄为 8 个月至 38 岁,其中 14 岁以下 25 例,15 岁以上 9 例。34 例均无免疫史。临床表现为臀部注射部位无痛性寒性脓肿、结节、溃疡并伴有腹股沟、颈部、耳后、颌下淋巴结肿大。其中 26 例行脓肿切开引流、清创换药,但局部伤口长期不愈。溃疡分泌物涂片抗酸染色查到抗酸杆菌,细菌培养查到聚团杆菌,霉菌培养阴性,结核抗体(PCR 检测)阳性,臀部溃疡组织及腹股沟淋巴结活检呈典型结核性肉芽肿。经调查:①该诊所医疗环境差,消毒设备简陋,普通锅煮沸消毒,消毒时间不

够,使用已过保存期的针头和玻璃注射器,或只用酒精棉球擦针头。②乡医知识和技能贫乏,疫情观念淡薄,报告不及时。③人群的免疫力低下,有免疫接种的空白。

2. 讨论 结核性肉芽肿由结核分支杆菌引起,很少能通过人体皮肤,只有当皮肤受损后感染,但极为罕见^[1]。近年来由脓肿分支杆菌引起的医源性感染逐渐增多^[2]。本组经流行病学、实验室、病理检查,确定为一起因使用不洁注射器引起结核菌医源性感染。因此,加强乡医的安全注射意识,规范和严格消毒制度非常重要。

参 考 文 献

- 1 罗慰慈,主编.现代呼吸病学.北京:人民军医出版社,1998.539.
- 2 黄梨,陈炽怀,王卫明,等.114 例术后伤口脓肿分支杆菌感染的临床病理分析.中华结核和呼吸杂志,2000,5:236-237.

(收稿日期 2002-01-23)

(本文编辑:张林东)

作者单位:510430 广州市石井医院(凌晓明);兰州医学院第一附属医院感染科(宋家俊)