

父母育龄及胎次效应对强直性脊柱炎发病的影响

杨 波, 韩星海*, 蔡 青

(第二军医大学长海医院风湿免疫科, 上海 200433)

[摘要] **目的:** 研究强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是否有父母育龄及胎次效应。**方法:** 用 Haldane 和 Smith 方法研究 215 例 AS 患者的父母育龄及胎次效应, 对 41 例 B27 阴性患者和 164 例 B27 阳性患者资料进行对比分析, 并用统计学方法分析首胎患者和末胎患者的同胞数。**结果:** 用 Haldane 和 Smith 方法的计算公式算得 215 例 AS 患者 $X=4.02 > 2$, 164 例 B27 阳性患者 $X=3.54 > 2$, 41 例 B27 阴性患者 $X=1.58 < 2$; 首胎 AS 患者的数目明显少于期望值 ($\chi^2=6.71, P < 0.01$), 而末胎 AS 患者的数目明显高于期望值 ($\chi^2=6.30, P < 0.05$)。**结论:** 父母育龄越大或胎次晚者易患 AS; B27 阴性和 B27 阳性 AS 有遗传异质性。首胎比非首胎的儿女有更低的 AS 罹患风险率, 而末胎比非末胎的儿女有更高的 AS 罹患风险率。

[关键词] 强直性脊柱炎; 父母育龄; 胎次

[中图分类号] R 593.23

[文献标识码] A

[文章编号] 0258-879X(2004)08-0872-03

Influence of parental age at delivery and birth order on ankylosing spondylitis

YANG Bo, HAN Xing-Hai*, CAI Qing (Department of Rheumatology and Immunology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To study the influence of maternal age at delivery and birth order on ankylosing spondylitis (AS).

Methods: Haldane and Smith methods were applied in 215 patients with confirmed AS and comparison was done between HLA-B27 negative and positive groups. Statistical analysis was applied in first and last born siblings. **Results:** Haldane and Smith methods exhibited $X=4.02 > 2$ in 215 patients, $X=3.54 > 2$ in B27 positive groups and $X=1.58 < 2$ in B27 negative groups. The number of first-born children with AS was significantly lower than expected [37 vs 52.6 for all families ($P < 0.01$)]. The number of last-born children with AS was significantly higher than expected [81 vs 52.6 for all families ($P < 0.05$)]. **Conclusion:** Older maternal age at delivery and later birth order make patients more liable to have AS. It is indicated that there is genetic heterogeneity in HLA-B27 negative and positive AS. Lower risk of AS in first-born children is found compared to non-first-born children.

[KEY WORDS] ankylosing spondylitis; maternal age at delivery; birth order

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(8): 872-874]

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)有明显的家族聚集现象, 与 HLA-B27 密切相关^[1,2], 而非 B27 的遗传因素在致病方面也相当重要^[3-5]。一般认为, 该病是由于患者存在遗传易感因素, 在某些环境因素触发下致病^[6]。关于 AS 是否有父母育龄及胎次效应, 目前结论不一^[7-9]。本研究旨在考察父母育龄及胎次效应有否影响 AS 的发病, 从而了解 AS 发病的相关危险因素, 为预测 AS 患者同胞的发病风险提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象的收集 收集 1999 年至今在我院就诊的 AS 患者 215 例, 均根据 1984 年纽约修订的 AS 诊断标准确诊。其中男性 182 例, 女性 33 例, 男女比为 5.5 : 1。首次发病年龄 8 ~ 63 岁, 平均 (25.4 ± 8.9) 岁; 现 14 ~ 74 岁, 平均 (32.2 ± 10.8)

岁。第 1 胎(包括独生子 65 例)102 例(47.4%), 第 2 胎 52 例(24.2%), 第 3、4、5、6、8 胎分别为 31、18、6、5、1 例(共 61 例, 28.4%)。215 名患者在通过病历资料、体格检查、X 线检查确诊 AS 之后均完成问卷调查。包括初始症状的起病时间、同胞的各种信息如出生序列、年龄和 AS 病史。205 例患者(95.8%)用流式细胞术对 B27 阳性、阴性进行分类, 有 164 例患者为 B27 阳性, 阳性率为 80.0%。

1.2 统计方法 用 Haldane 和 Smith 法^[10]对本组资料进行分析。该法是将每个家系的同胞组中患病同胞的胎次序列总和(A)与假设他们没有胎次效应的预期值($\bar{X}6A$)相比较。为计算的需要将 A 值乘以 6, 即为 6A 实际值。公式 $X = |\Sigma 6A - \Sigma \bar{X}6A|$

[作者简介] 杨 波(1977-), 男(汉族), 硕士生。

* Corresponding author. E-mail: chyyfsk@sh163.net

$(\Sigma V6A)^{1/2}$ 。期望值 $6A$ 的计算公式为: $\bar{X}6A = 3H(K+1)$, 其方差 $V6A = 3H(K+1)(K-H)$, 其中 K 为某家庭子同胞组中同胞数, H 为该同胞组中某病患者数。当 X 值 ≥ 2 时具有显著性差异, 表明父母育龄及胎次对该疾病发生具有效应。若 $\Sigma 6A > \Sigma \bar{X}6A$ 时为父母育龄越大或晚出生者易患此病, 若 $\Sigma 6A < \Sigma \bar{X}6A$ 时为父母育龄越小或早出生者易患此病。因 215 例 AS 患者中有 65 例为独生子, 可将独生子去除, 按照 Baudoin 的方法^[8]分析不同胎次是否对 AS 的罹患风险率有影响, 本研究主要对首胎、二胎及末胎进行了分析。

2 结 果

2.1 Haldane 和 Smith 法分析结果 215 例 AS 患者按家系资料所得的胎次分析见表 1。按表中数据代入公式算得 $X = 4.02$, 由于 $X = 4.02 > 2$, 故说明 AS 具有父母育龄及胎次效应。 $\Sigma 6A > \Sigma \bar{X}6A$, 因此这种效应为父母育龄越大或晚出生者易患此病。

表 1 215 例 AS 患者胎次分析表

Tab 1 Analysis of birth order in 215 patients with AS

No.	Siblings	K	H	A	6A	$\bar{X}6A$	$V6A$
1	NaNNNN	6	1	2	12	21	105
2	a	1	1	1	6	6	0
3	aN	2	1	1	6	9	9
4	NNNaNN	6	1	4	24	21	105
:	:	:	:	:	:	:	:
215	NaNN	4	1	2	12	15	45
Total		563	215	439	2 634	2 337	5 445

N: Normal siblings; a: Patients; K: Number of siblings who can be classified; H: Number of siblings who are patients; A: Birth order of the patients

2.2 AS 患者的分型比较 205 例患者根据 HLA-B27 分型分为阳性和阴性两组, 分别进行家系的胎次分析, 结果见表 2。B27 阳性患者家系资料数据代入公式算得 $X = 3.54 > 2$, 而将 B27 阴性患者家系资料数据代入公式算得 $X = 1.58 < 2$ 。

2.3 首胎和末胎同胞 AS 的罹患风险率 因为在 215 例 AS 患者中有 65 例为独生子, 可将独生子去除, 按照 Baudoin 的方法分析不同胎次是否对 AS 的罹患风险率有影响。如表 3, 在 150 个家系中, 首胎、第 2 胎及末胎罹患 AS 的期望值为 52.6, 而首胎观察值为 37 ($\chi^2 = 6.71, P < 0.01$), 第 2 胎的观察值

为 52 ($\chi^2 = 0.30, P = 0.58$), 末胎的观察值为 81 ($\chi^2 = 6.30, P < 0.05$), 由这个结果可见首胎比非首胎的儿女有更低的 AS 罹患风险率, 而末胎比起非末胎的儿女有更高的 AS 罹患风险率。

表 2 B27 阳性和阴性 AS 胎次分布

Tab 2 Birth order distribution of patients with AS: B27 positive vs B27 negative

Birth order	[n(%)]	
	B27(+)	B27(-)
1	77(47.0)	22(53.7)
2	38(23.2)	11(26.8)
3	25(15.2)	3(7.3)
4	13(8.0)	4(9.8)
5	5(3.0)	1(2.4)
6	5(3.0)	0(0)
8	1(0.6)	0(0)
Total	164(100)	41(100)

表 3 150 例有同胞的 AS 患者家系排行

Tab 3 Birth order of 150 patients with AS stratified by number of children per family

No. ^a	Birth order								Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	
2	18	36							54
3	11	7	25						43
4	7	5	1	11					24
5	1	2	3	5	4				15
6	2	2	1	2	5				12
7									
8									
9				1				1	2
Total	37	52	31	18	6	5	0	1	150

^a: Number of children in family

3 讨 论

父母育龄和胎次对人类遗传性疾病的发生具有一定的影响, 但与遗传因素密切相关的 AS 这方面的研究比较少, 特别是对中国人来说。为提示 AS 遗传因子的影响, 我们对本组资料进行了研究。Haldane 和 Smith 方法分析结果表明父母育龄及胎次对 AS 的发生有明显效应, 由于分析结果显示 $\Sigma 6A > \Sigma \bar{X}6A$, 因此这种效应为父母育龄越大或晚出生者易患此病。该方法计算较为简便, 不足之处是无法区分父母育龄和胎次这两个效应是哪个起主要作用。研究父母育龄及胎次与疾病的关联对提示遗传和环境因素的作用有一定的意义, 我们认为 AS 与父母育龄及胎次有明显的关联, 父母年龄越大和胎次越晚者易患此病。这可能是由于随着父母年龄

的相对增长,父母生殖细胞的发育和受精卵的质量也会随之发生变化^[11],因而有可能使子代中不良的遗传负荷增加,并进而使某些疾病如 AS 的发病风险加大;另外,多数多子女家庭的经济状况较子女数相对较少的家庭要差,其医疗保健、营养状况、生活照顾等情况相对较差,生活空间相对较拥挤,同胞中交叉感染的机会较大,也可能影响 AS 的发病。而且,早出生的同胞随着年龄增大,社会活动增加如入学等,接触携带各种病菌的机会增大,便有更大的可能感染年龄较小的同胞。这些因素都可能不同程度地影响 AS 的发病。

有关的 AS 遗传学研究表明,B27 与 AS 的发病密切相关,研究者们一直试图用分子模拟假说来解释 AS 的发病机制,即以为 B27 和促发本病的感染因子间抗原结构相似,从而引起两者间的交叉反应。现已证实在克雷白杆菌的固氮酶和 B27 间,福氏痢疾杆菌的质粒与 B27 之间都有相似序列的氨基酸片段,当上述细菌入侵人体后对该菌产生的抗体和免疫反应都转为对其自身 B27 为靶抗原的反应,导致本病的发生和发展^[12,13]。但是 B27 阴性者的发病机制应如何解释尚不清楚,有待进一步的研究。为明确两者之间是否存在明显的遗传学差异,我们对本组资料也进行了 B27 阳性和阴性的对比分析。用 Haldane 和 Smith 方法分析表明父母育龄及胎次对 B27 阴性组发病没有影响,而对 B27 阳性组发病有明显的影响,父母年龄越大和胎次越晚者易患此病。这一结果不仅说明了 B27 阳性 AS 与 B27 阴性 AS 有不同的遗传基础,也说明了 B27 阳性 AS 比 B27 阴性 AS 有更高的遗传效应。

另外,在按照 Baudoin 的方法进行分析时,却得到与其进行的荷兰人群 AS 的研究刚好相反的结果,首胎罹患 AS 的风险较非首胎罹患 AS 的风险为低($P < 0.01$),而未胎比起非末胎的儿女有更高的 AS 罹患风险率($P < 0.05$)。这一结果与用 Haldane 和 Smith 方法分析所得到的结果基本一致。可能在社会经济状况、种族、风俗习惯等方面的不同导致了这种差异,这尚有待于作更大样本、更深入的研究进一步确定。

因此,开展优生优育,倡导一对夫妻只生一个孩子,普及医学遗传学知识,健全婚前健康检查制度,加强围产期保健及婴幼儿保健,提高生活质量,改善医疗条件,对预防这类疾病的发生具有重大意义。

[参 考 文 献]

- [1] Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A27[J]. *Lancet*, 1973, 1(7809):904-907.
 - [2] Rubin LA, Amos CI, Wade JA, et al. Investigating the genetic basis for ankylosing spondylitis. Linkage studies with the major histocompatibility complex region [J]. *Arthritis Rheum*, 1994, 37(8):1212-1220.
 - [3] Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(10):1823-1828.
 - [4] Feltkamp TE. Non-HLA-B27 genetic factors in HLA-B27 associated diseases [J]. *Clin Rheumatol*, 1996, 15(Suppl 1):S40-S43.
 - [5] Miehle W, Schattenkirchner M, Albert D, et al. HLA-DR4 in ankylosing spondylitis with different patterns of joint involvement [J]. *Ann Rheum Dis*, 1985, 44(1):39-44.
 - [6] Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L, et al. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined [J]? *Arthritis Rheum*, 2001, 44(6):1396-1400.
 - [7] Weinreich S, Hoebe B, Ivanyi P. Maternal age influences risk for HLA-B27 associated ankylosing enthesopathy in transgenic mice [J]. *Ann Rheum Dis*, 1995, 54(9):754-756.
 - [8] Baudoin P, van der Horst-Bruinsma E, Dekker-Saeyns A, et al. Increased risk of developing ankylosing spondylitis among first-born children [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(12):2818-2822.
 - [9] Brophy S, Taylor G, Calin A. Birth order and ankylosing spondylitis: no increased risk of developing ankylosing spondylitis among first-born children [J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(3):527-529.
 - [10] 江三多,吕宝忠. 医学遗传数理统计方法[M]. 北京:科学出版社,1998. 70-75.
 - [11] 刘瑞章. 遗传流行病学. 中国医学百科全书流行病学分册[M]. 上海:上海科学出版社,1992. 16-16.
 - [12] Khare SD, Luthra HS, David CS. Role of HLA-B27 in spondyloarthropathies [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1996, 206:85-100.
 - [13] 黄 烽,杨春花. 强直性脊柱炎临床及免疫发病机制的研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2001, 17(6):281-285.
- [收稿日期] 2003-12-30 [修回日期] 2004-03-22
[本文编辑] 曹 静