

骨质疏松症与遗传

陈金标 秦林林

骨密度(bone mineral density, BMD)是决定骨强度的主要因素之一,能够预测骨折发生率,用于诊断骨质疏松,它受营养、锻炼、遗传、激素水平及其他因素的影响,其中遗传因素是BMD的主要影响因素。家系调查^[1]发现大约46~62%的BMD是由遗传因素决定的。澳大利亚 Pocock 等^[2]报道,在单卵双生子间BMD的相关系数为0.71~0.92,而双卵双生子间BMD的相关系数为0.33~0.50。双生子研究结果显示^[2-4],峰值骨量(PBM)的60%~80%是由遗传因素所决定的。虽然还不能完全排除环境因素对这些研究的影响,如双生子间,家庭成员间,常有相似的生活习惯,处于类似的环境中,可能过高估计了遗传因素的影响,但毫无疑问,BMD明显受遗传因素的影响,且几乎可以肯定是由多个基因所控制。而这些基因的确认,则是骨骼生物学上的重要课题。以下就此方面的研究情况作一简要综述。

1 维生素D受体(Vitamin D receptor, VDR)基因

1992年, Morrison 等^[5]首次报道VDR基因限制性片段长度多态性(restrict fragment length polymorphism, RFLP)与血清骨钙素水平相关;1994年,他们进一步研究报道,作用于澳大利亚妇女BMD的遗传效应中,大约75%可以由VDR基因多态性来解释,VDR基因的b等位基因对应于较高的BMD^[6]。随后,世界各地迅速报道了各自人群的VDR基因多态性与BMD的关系。并且引发了人们对BMD的遗传因素的研究兴趣。

1.1 VDR基因多态性与BMD的关系

美国 Salamone 等^[7]的研究表明VDR基因多态性与绝经前妇女的BMD相关, Fleet 等^[8]对绝经前的83例白人和72例黑人妇女的研究结果表明,VDR基因多态性与PBM关联;黑人BMD显著高于白人,但基因多态性的分布频率并无不同。芬兰 Viitanen 等^[9]也报道VDR基因多态性可以预测PBM。日本 Tokita 等^[10]对414例女性和74例男性的研究结果表明,日本人VDR基因多态性的分布与高加索人的显著不同,但仍与BMD相关联,Bb基因型的BMD较bb型的低5.3%。中国大陆赵氏等^[11]首先报道了来自北京的202名汉族妇女的情况,认为VDR基因多态性与BMD有一定的关联。Krall 等^[12]报道,在229例绝经后的美国妇女中,BB基因型的股骨颈BMD值最低。

但是,美国 Hustmyer 等^[4]对双生子的研究, Alahari 等^[13]对绝经前妇女的研究,法国 Garnero 等^[14,15]对189例绝经前和268例绝经后妇女的研究结果,均未发现VDR基因多态性与BMD有关。

Lim 等^[16]对朝鲜人, Tsai 等^[17]和闫氏^[18]对中国台湾和沈阳市人群进行了研究,结果发现3组人群VDR基因多态性的分布与高加索人的显著不同,不同基因型之间的BMD值差异不显著。

1.2 VDR基因多态性与骨量丢失的关系

Krall 等^[12],对229例绝经后的美国妇女进行2年的跟踪研究,显示BB基因型的骨量丢失率最大。但法国 Garnero 等^[14]对绝经后妇女的研究,未发现VDR基因多态性与骨量丢失率有关。

1.3 VDR 基因多态性与骨代谢指标的关系

Tokita 等^[15]对 414 例女性和 74 例男性日本人的研究显示, Bb 基因型的骨钙素和骨碱性磷酸酶水平较 bb 基因型高 20%~32%, 1,25(OH)₂D 水平高, 血钙水平低, BMD 值则是 Bb 型低于 bb 型。

法国 Garnero 等^[14,15]的研究, 未显示血清钙, 磷, 全片段甲状旁腺激素, 25(OH)D, 骨钙素, 骨碱性磷酸酶, I 型前胶原羧基端前肽, 尿胶原吡啶交联 N 末端肽, 脱氧吡啶酚, 胶原吡啶交联 C 末端肽与 VDR 基因多态性相关。Tsai 等^[17]对中国台北 155 例男性和 113 例女性的研究, 也未发现 VDR 基因多态性与骨代谢指标有任何关联。

1.4 VDR 基因多态性和药物治疗的反应

Krall 等^[2]对 229 例绝经后美国妇女的研究显示, 补钙能显著减少骨量丢失, BB 基因型较 bb 型的反应更加明显。日本 Matsuyama^[13]等均报道, 不同 VDR 基因型对 1 α (OH)D₃ 治疗的反应不同, bb 型最为敏感, 而 Bb 型或 BB 型的反应很小或无反应。bb 型是日本人中最为普遍的基因型, 而日本人群对 1 α (OH)D₃ 具有良好反应, 这是一个非常有趣的现象。

Torres 等^[20]对 34 例肾移植患者进行跟踪调查发现, 3 个月后, 腰椎 BMD 下降, 与 VDR 基因多态性无关; 但从此到移植后 12 个月时, 腰椎 BMD 部分恢复, 且 bb 基因型显著高于 Bb 型或 BB 型。

这些研究结果提示, VDR 基因多态性与钙、Vitamin D、BMD 之间可能存在某种因果联系, 具体的生理作用机制有待进一步研究。

上述几个方面的结论尚未一致。分析其原因, 可能有以下几个方面:

1) 基因多态性的分布不同

Tokita 等^[16]、Lim 等^[16]、Tsai 等^[17]对日本人、朝鲜人、中国人的研究表明, 他们的基因频率 (B/b) 分别为: 12/88、8/92、4/96; Tokita 等^[18]、Salamone 等^[1]、Garnero 等^[14,15]及 Utterlinden 等^[21]报道的澳大利亚人、美国人、法

国人、和荷兰人的结果为: 41/59、40/60、45/55、41/59, 与亚洲人的显著不同, 提示 VDR 基因多态性可能不是亚洲人, 尤其是中国人 BMD 的主要遗传基因。

2) 环境因素

除了遗传因素外, BMD 尚受许多环境因素的影响, 如雌激素水平, 锻炼, 钙摄入量, 抽烟等。而许多遗传相关性研究, 并没有对此作了充分的考虑。

3) 对象的选择

在抽取研究对象时, 去除有影响骨代谢的疾病史或药物史者, 可能会影响遗传效应的正确估计^[22]。另如, 在 Drall 等^[12]的报道中, 排除有非创伤性骨折史或胸腰椎有压缩性骨折的对象, 就可能过低估计了遗传效应。

4) 样本量

当样本量太小时, 会使较强的相关性不能达到显著性水平, Nguyen 等^[23]认为样本量至少应达到 200~250 例。结合基因分布频率的不同, 在不同的国家, 作 VDR 基因多态性分析时, 所需样本量应该是不一样的。

5) 其他基因的影响

BMD 受多个基因的调控, 在不同的人群, 可能会有不同的基因调节修饰 VDR 基因的表达效果^[22]。

Utterlinden 等^[21]推测, VDR 基因邻近可能连锁存在其他影响骨代谢的基因。至于何种基因则有待进一步研究。

6) 基因的表达

基因经过复制、转录、翻译等过程, 表达为相应的蛋白质, 及至调节 BMD, 过程复杂, 受许多因素的影响。

总之, 从近两年的研究结果来看, VDR 基因多态性可能不是 BMD 的主要遗传因素, 但不可否认, 它与 BMD 相关, 尤其是与 PBM 相关。骨量丢失率、骨代谢生化指标受环境因素的影响较大, 与 VDR 基因多态性的关系较小。在不同的人群中, VDR 基因多态性的分布不同, 可能起不同程度的作用。

2 雌激素受体(estrogen receptor, ER)基因

雌激素缺乏是绝经后骨质疏松的重要致病原因,从而,ER基因也被认为是影响BMD和骨质疏松发生的候选基因之一;对于ER基因多态性与BMD的关系,也有不少的研究报道。

日本 Kobayashi 等^[24]研究小组对 238 例绝经后妇女 ER 基因 RFLP 与腰椎、全身 BMD 的关系的研究,发现各基因型 BMD 值大小呈: PP<Pp<pp, XX>Xx>xx, 但差异无显著性。英国 Keen 等^[25]对 129 例绝经前和 104 例绝经后妇女的研究显示,ER 基因 RFLP 与 BMD、骨量丢失均无相关性。中国黄氏等^[26]报道,237 例绝经后妇女 ER 基因 RFLP 与 BMD 相关,但修正混杂因素后,差异并不显著。

日本人^[24]、中国汉族人^[26]、英国人^[25]的 ER 基因分布频率(P/p)分别为:45/55、42/58、51/49,它们之间的差异不显著。

目前看来,ERG-RFLP 与 BMD 的关系极不肯定,仍有待于更深入广泛的研究。

3 其他基因

除了上述论及的基因,其他编码生长因子、细胞因子、钙调激素和骨基质蛋白等基因均是影响 BMD 的候选基因,例如 PTH 基因、降钙素基因、白介素 6 基因、白介素 1 β 基因及 VDR 基因翻译起始位点多态性等均已有研究报道,近来较多报道 I 型胶原 $\alpha 1$ 链基因 Spl 结合位点多态性同 BMD 和骨质疏松症有关^[27-29],不过韩国 Han 氏等^[30]报道该位点在朝鲜人中未见 RFLP 位点。它们均尚需在样本量更大的、不同种族、区域的人群中予以进一步研证实。

骨质疏松症作为一个多基因病,在人群中存在大量的遗传异质性及表现模拟(phenotyping),它可能是处于若干较小作用力的基因控制之下,而不是处于有较大作用力的少数基因的控制,且不同种族间、控制基因不同。正如前所述,影响 BMD 和骨质疏松发生的候选基因的确认工作,取得了一定的进展,也越来越引起

人们的广泛关注,但尚无肯定结论。目前人们正运用多种方法来研究骨质疏松的遗传学病因,并试图阐明遗传基因的病理生理作用机制。

参 考 文 献

- 1 Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res*, 1993, 8(1): 1-9.
- 2 Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, et al. Genetic determinants of bone mass in adults. *J Clin Invest*, 1987, 80(9): 706-710.
- 3 Kely PJ, Nguyen T, Hopper J, et al. Changes in axial bone density with age: a twin study. *J Bone Miner Res*, 1993, 8(1): 11-17.
- 4 Hustmyer FG, Peacock M, Hui S, et al. Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus. *J Clin Invest*, 1994, 94(10): 2130-2134.
- 5 Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, et al. Contribution of transacting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 6665-6669.
- 6 Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, 1994, 367: 284-287.
- 7 Salamone LM, Ferrell R, Black DM, et al. The association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density at the spine, hip and whole-body in premenopausal women. *Osteoporosis Int*, 1996, 6(1): 63-68.
- 8 Fleet JC, Harris SS, Wood RJ, et al. The BsmI vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism (BB) predicts low bone density in premenopausal black and white women. *J Bone Miner Res*, 1995, 10(6): 985-990.
- 9 Vitanen A, Karkkainen M, Laitinen K, et al. Common polymorphism of the vitamin D receptor gene is associated with variation of peak bone mass in young Finns. *Calcif Tissue Int*, 1996, 59(4): 231-234.
- 10 Tokita A, Matsumoto H, Morrison NA, et al. Vitamin D receptor alleles, bone mineral density and turnover in premenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res*, 1996, 11(7): 1003-1009.
- 11 赵金秀, 周学赢, 孟迅吾, 等. 中国妇女维生素 D 受体基因与骨密度及骨钙素关系的研究. *中国医学科学院学报*, 1997, 19(4): 252-256.
- 12 Krall EA, Parry P, Lichter JB, et al. Vitamin D receptor alleles and rates of bone loss: influences of years since menopause and calcium intake. *J Bone Miner Res*, 1995,

- 10(6):978-984.
- 13 Alahari KD, Lobaugh B, Econs MJ, et al. Vitamin D receptor alleles do not correlate with bone mineral density in premenopausal Caucasian women from the southeastern United States. *Metabolism*, 1997, 46(2): 224-226.
- 14 Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are not related to bone turnover, rate of bone loss, and bone mass in postmenopausal women; the OFELY study. *J Bone Miner Res*, 1996, 11(6): 827-834.
- 15 Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women. *J Bone Miner Res*, 1995, 10(9): 1283-1288.
- 16 Lim SK, Park YS, Park JM, et al. Lack of association between vitamin D receptor genotypes and osteoporosis in Koreans. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(12): 3677-3681.
- 17 Tsai KS, Hsu SH, Cheng WC, et al. Bone mineral density and bone markers in relation to vitamin D receptor gene polymorphisms in Chinese men and women. *Bone*, 1996, 19(5): 513-518.
- 18 闫丽娅, 王晓红, 张卉, 等. VDR 基因型分布及其与骨矿含量的关系. *中国骨质疏松杂志*, 1997, 3(2): 19.
- 19 Matsuyama T, Ishii S, Tokia A, et al. VDR gene polymorphisms and vitamin D analog treatment in Japanese. *Lancet*, 1995, 345: 1238-1239.
- 20 Torres A, Machado M, Concepcion MT, et al. Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. *Kidney Int*, 1996, 50(5): 1726-1733.
- 21 Uitterlinden AG, Pols HAP, Burger H, et al. A large-scale population-based study of the association of vitamin D receptor gene polymorphisms with bone mineral density. *J Bone Miner Res*, 1996, 11(9): 1241-1248.
- 22 Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, et al. Genetic determinations of bone mass in adult women; a re-evaluation of the model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res*, 1995, 6: 561-567.
- 23 Nguyen TV, Kelly PJ, Morrison NA, et al. Vitamin D receptors genotypes in osteoporosis. *Lancet*, 1994, 344: 1580-1581.
- 24 Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T, et al. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *J Bone Miner Res*, 1996, 11: 306-311.
- 25 Keen RW, Woodford-Richens KL, Lanchbury JS, et al. Peak bone mass, early postmenopausal bone loss and polymorphism at the estrogen receptor gene. *Osteoporosis Int*, 1996, 6: 102.
- 26 黄琪仁, 王钦红, 张良平, 等. 绝经后健康妇女雌激素受体基因多态性与骨密度关系的研究. 1998, 4(2): 38-41.
- 27 Grant SFA, Reid DM, Blake G, et al. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I $\alpha 1$ gene. *Nature Genet*, 1996, 14: 203-205.
- 28 Keen RW, Woodford-Richens KL, Lanchbury JS, et al. Type 1 collagen gene polymorphism is associated with osteoporosis and fracture. *Bone*, 1997, 20: 4s-8s.
- 29 Garnero P, Borel O, Grant SFA, et al. Collagen I α Sp1 polymorphism, bone mass, and bone turnover in healthy French premenopausal women; the OFELY study. *J Bone Miner Res*, 1998, 13(5): 813-817.
- 30 Han KO, Moon IG, Hwang CS, et al. Lack of an intronic Sp1 binding-site polymorphism at the collagen type I α -1 gene in healthy Korean women. *Bone*, 1999, 24(2): 135-137.

欢迎订阅《中国骨质疏松杂志》

邮发代号 82-198