

骨质疏松症的生态遗传学

王滨燕 牛天华 倪佳桐 刘学 杨建华 陈大方 陈常中

王朝曦 吴涤 金永堂 方治安 臧桐华 徐希平

一、前言

骨质疏松症是系统性的骨骼疾病,其特征是低骨密度和骨组织微结构退化,从而造成脆性以及对骨折的易感性增加。骨质疏松症是世界范围的一个主要的健康问题,并随着时间的推移在逐渐严重。骨质疏松症影响2500多万美国人^[1]。美国对骨质疏松症患者每年的健康保健花费近130亿美元;其花费中超过三分之二的比例可以归因于髌骨折^[1-3]。在下半个世纪,髌骨折在世界许多地区的患病率都将增长1倍^[4]。尽管大多数文献认为骨质疏松症是受遗传因素和环境因素共同影响,但是其基因识别远远落后于环境因素的确认。

二、骨矿物质密度(简称骨密度)与骨质疏松症

以前的流行病学研究牢固地确立了低骨密度是骨质疏松性骨折的唯一最重要的危险因素^[5-7]。研究表明,骨密度是骨质疏松症的一个非常可靠的中间表型^[8,9]。低骨密度是决定骨质疏松性骨折的一个最重要的危险因素。实际上,骨密度为临床上对骨质疏松症给出的定义奠定了重要的基础。1994年,世界卫生组织为骨质疏松症给出了具有重大意义的临床标准:当骨密度或骨质含量的值比同性别的年轻成人的平均值低至少2.5个标准偏差时(即T值 ≤ -2.5),则诊断为骨质疏松症^[9]。因此,研究骨密度的遗传学会为骨质疏松的病因学提供新的线索和内容。

三、骨密度和骨质疏松症的主要环境决定因素

骨密度是同时由获得骨质峰值的速度和随着年龄增长而造成的骨损失的速度两个方面共同来决定的。影响骨质峰值的获得或骨损失的速率的环境因素包括:

人口学因素:(1)年龄是骨折强大的危险因素。许

多类型骨折的发病率在年龄50岁以后大约每5年增长1倍^[10]。(2)亚洲或高加索人种通常被认为具有发生骨质疏松症的较高的风险^[11]。(3)女性是骨质疏松症的危险因素。(4)身高、体重和体重指数是在多个解剖学部位的骨密度的显著的决定因子^[12]。

饮食因素:(1)维生素D和钙的摄取在发育过程中对骨密度有强大的影响,并且也影响在生命晚期骨损失的速率和骨折发生的风险^[13]。(2)维生素K的摄取会显著地降低对年龄进行调整以后的髌骨折的相对危险性^[14]。(3)蛋白质的补充可以预防骨损失^[15]。(4)咖啡因的消耗与骨密度呈反比例关系^[16]。

健康行为因素:(1)吸烟在男性^[17]、停经前^[18]和停经后女性^[19]中均与低骨密度相关。另外,吸烟者与非吸烟者相比,对钙的吸收会减少^[20]。(2)饮酒在适度的范围内会增加停经后妇女的内源雌激素和促进降钙素的分泌,从而帮助维持骨密度^[14]。然而,慢性酒精滥用与骨密度的减少显著地相关^[21]。(3)体育锻炼:尽管体育锻炼在成年人中,并非强有力地影响骨密度青春期间的锻炼活动,其与钙摄取的交互影响以及性腺足量而来的作用会强有力地影响骨质峰值的达到^[22]。此外,通过对每周锻炼的小时数进行测量表明,体育锻炼是全部骨骼骨密度的显著的决定因素^[23]。

激素:激素既影响骨质峰值的获得也影响骨损失的速率。最关键的激素是性类固醇。当血清中雌二醇或睾酮的浓度低于特定水平时,快速而且持续的骨损失将会发生^[24,25]。在男性中,睾酮的损失与骨损失相关^[26]。最近的证据显示17 β -雌二醇的浓度在男性中对骨质的维持至关重要。同时,生育史与髌骨折相关^[27]。最后,在青春期以及之后发生生长激素获得上的缺陷也会引起骨质减少^[28]。

生育因素:骨密度与月经与初潮年龄^[29]、停经时间^[12]、月经失调^[30]和经产数都有相关性。

四、与骨密度和骨质疏松症有关的生物学通路和候选基因

在过去的几年中,许多证据提示存在五条主要的对骨质疏松症的遗传易感性起决定作用的生物学通

作者单位:230032 合肥,安徽医科大学(王滨燕、牛天华、倪佳桐、刘学、杨建华、陈常中、吴涤、金永堂、方治安、臧桐华);北京医科大学(陈大方、王朝曦);哈佛公共卫生学院(徐希平)

路。参与这些生物学通路的特定的基因可以被列为骨质疏松症的候选基因。以下我们根据文献中的报道将这些通路分别地进行阐述:

(1) 钙的内环境稳定: 钙内环境稳定的维持是骨的矿化作用的一个重要的方面。这条通路上的主要候选基因包括: 维生素 D 受体基因, 降钙素基因, 降钙素受体基因, 和钙感觉受体基因。因为维生素 D 通过作用于维生素 D 受体而调节钙的内环境稳定。所以维生素 D 受体基因已经被作为是骨质疏松症的候选基因而被广泛地研究^[21-22]。

(2) 激素功能失调: 激素功能失调被不断增加的临床和实验室证据证明在决定骨密度中扮演实质的角色。这条通路上的重要的候选基因包括雌激素受体 1 基因和类胰岛素生长因子 1 基因^[23-27]。

(3) 成骨细胞和破骨细胞的发育和调节: 骨代谢的平衡是受骨生成细胞(成骨细胞)和骨吸收细胞(破骨细胞)的活性来维持的。以前的研究揭示了在这一通路上有四个主要的候选基因: 白介素 6 基因, 白介素 1 受体拮抗剂基因, 肿瘤生长因子 Betal 基因, 和人类 alpha2-HS-糖蛋白基因^[28-31]。

(4) 软骨基质代谢: 大量证据表明软骨基质代谢在对骨密度的决定中起关键作用。主要的候选基因包括: 胶原 I 型 alpha1 (COL1A1) 和 alpha2 (COL1A2) 基因, 胶原 II 型 alpha1 (COL2A1) 基因, 胶原酶 (MMP1) 基因和组织蛋白酶 K (CTSK) 基因^[42-45]。

(5) 脂蛋白代谢: ApoE 是低密度脂蛋白受体的配体并且为血管骨血脂和维生素 K^[46] 的运输提供便利^[47]。ApoE 有三条常见的等位基因: ApoE*2, ApoE*3 和 ApoE*4^[48]。其中, ApoE*4 等位基因与骨折风险的增加显著相关^[49, 50]。

五、双生子方法应用于骨密度方面的研究

同卵双生子从一个单一的受精卵发育而来, 因而共享 100% 的基因组。异卵双生子在遗传学角度来看与非双生子的兄弟姐妹没有差别; 异卵双生子平均地讲共享 50% 的基因组。双生子的相似程度可以通过等级内相关系数或双生子和谐率来测定。根据 Falconer 的方法, 遗传率 (h^2) 可以用同卵和异卵双生子等级内相关系数之差的两部来估计。1997 年, 我们在安徽省安庆市望江县与岳西县收集了 129 对双生子。为了区分同卵和异卵双生子, 我们用 8 个多态性很高的微卫星标记进行了同卵双生子的鉴定。结果表明, 在所调查的人群中, 前臂近端骨密度的遗传率为 0.52, 前臂远端骨密度的遗传率为 0.57^[51]。在美国开展双生子研究的结果

显示, 前臂近端骨密度的遗传率为 0.40, 前臂远端骨密度的遗传率为 0.74。由此比较可见在不同的人群中因为存在不同的遗传与环境因素的影响, 所以对相同的表型来说其遗传率具有群体特异性^[51]。

六、在中国女性中前臂骨密度的社区基础上的研究

安徽省安庆市位于长江北岸, 人口 380 万人。其中 9% 为城市人口, 91% 为农村人口。由于地形闭塞, 长期缺乏便利的公共与私人交通工具, 安庆的农村居民长期以大家族集居, 人口相对稳定且比较同质。我们对安庆市 594 名年龄在 20~79 岁之间的女性进行了流行病学调查^[52]。研究表明, 近端前臂骨密度的平均值为 0.71 ± 0.10 g/cm², 远端前臂骨密度的平均值为 0.32 ± 0.07 g/cm^{2-54]}。年龄与体重指数是影响骨密度值的两个最强的因素。这两个变量能够说明远端前臂骨密度方差的 33% 和近端前臂骨密度方差的 44%^[52]。我们这项研究结果具有 3 个方面的意义: (1) 证实了外周双能 X 光吸收比色法是一个可靠和高精度的方法, 适合于在偏远地区的中国人群进行大规模的测量筛选; (2) 确证了年龄与体重指数是决定前臂骨密度两个重要因素; (3) 发现了近端与远端骨密度的值的相关性随着女性年龄的增加而增加。我们的研究建立了第一个中国大陆女性前臂骨密度的数据库, 并且非常清楚地显示了骨密度是连续分布的变量。

七、前臂骨密度的家族聚集性研究

我们在 1994~1997 年于安徽省安庆市的望江、太湖、宿松和岳西四个县展开了大规模的社区流行病学研究。所调查的人群包括 409 个核心家系, 其中每个家系包括 4 名家庭成员: 父亲、母亲和两个孩子^[55]。结果表明, 在对环境因素调整之后, 父亲、母亲及第一个同胞子女的近端(或远端)前臂骨密度值均与同一个家庭中的第二个同胞子女的相应值显著相关。我们进一步对数据进行了多重 logistic 回归分析。首先定义第二个同胞子女的近端(或远端)前臂骨密度的百分比预测值, 若在第二个同胞子女群体相应分布的最低 10% 区间内, 则认为他(或她)具有非常低的近端(或远端)前臂骨密度。对父亲、母亲和第一个同胞子女, 通过其骨密度百分比预测值与所对应的群体的骨密度百分比预测值的中值相比较来定义“高”和“低”。结果显示, 当父亲、母亲的近端前臂骨密度百分比预测值的均值, 以及第一个同胞子女的相应值都低时, 第二个同胞子女具有非常低的近端前臂骨密度的比值比为 5.3 (95% 置信区间: 2.0~14.5)^[53]。当父亲、母亲的远端前臂骨密度

的百分比预测值的均值以及第一个同胞子女的相应值都低时,第二个同胞子女具有非常低的远端前臂骨密度的比值比为 1.3(95%置信区间:1.6~12.0)^[11]。这项研究表明,近端与远端前臂的骨密度值在调整了环境因素的影响后仍都具有非常强的家庭聚集性,提示遗传因子在决定这两个骨密度表型上有很显著的作用。

八、前臂骨密度的全基因组扫描研究

影响骨密度的因素很多,故使此表型更为复杂性。按照传统遗传学思维,是从疾病找相关的基因。现代遗传学对如何定位这一类复杂性状的相关基因所采用的主要方法是“反向遗传学”;即采用连锁分析的手段首先对未知基因(称为“位置候选基因”)进行定位,然后通过定位克隆的技术分离出所感兴趣的潜在的新基因,接着进一步分析新基因的结构、功能并进行突变检测,最后再建立其功能改变与疾病之间的关系。Koller 等人^[12]在由 835 名停经前的高加索美国女性与非洲裔美国女性组成的队列中开展的连锁分析表明,在 11q12-13 区可能存在一个与骨密度正常变化有关的基因。在 1996~1997 年,我们对安徽省安庆市的 96 个核心家系的 153 个同胞对其父母进行了全基因组扫描的研究^[13]。美国国家心脏、肺脏和血液研究所的哺乳动物基因型测定中心完成了对我们样本的 367 个常染色体遗传标记的基因型测定工作。对近端和远端前臂骨密度在经过对年龄和性别调整之后,通过非参连锁分析表明,在第二号染色体的 D2S2141, D2S1400 和 D2S405 附近,有一个峰的 LOD 值对于近端和远端前臂骨密度分别为 2.15 和 2.14^[14]。同时这一个染色体区域在既往研究报导中,也与脊柱骨密度有提示性的连锁。此外,在第 13 号染色体的 13q21-34 区,最高的 LOD 值达到 1.67。根据这些连锁分析得出的结果,calmodulin2(CALM2),proopiomelanocortin(POMC),一个第 2 号染色体上的丝氨酸/苏氨酸激酶,以及 collagen IV alpha-1(COL4A1)和 collagen IV alpha-II(COL4A2)可能是调节前臂骨密度的候选基因^[15]。

骨质疏松症在下一世纪将成为倍受医学界瞩目的一个重要问题。尤其是在现代医学发达的情形下,人类的寿命在逐渐地延长,引起老年人口在整个人口中的比重在不断增加。例如在美国,到了 2020 年,65 岁以上的人口将达到 5880 万人。^[16]因此,对骨质疏松症和骨密度的遗传机制的阐明要求愈来愈迫切。我们在中国安徽农村地区开展的骨密度的生态遗传学的研究工作尽管已经取得了一些初步的成果,然而与完全找出骨

质疏松症致病基因,探明病因机制的目标仍有很大的距离。到 2001 年,人类基因组计划将完成对基因组的测序工作,而且人类整个基因组的三十亿个碱基顺序将在 2003 年以前全部完成^[17]。因此,这些领域内的进展会大大地推动骨质疏松症的生物学候选基因和位置候选基因的研究,从而为揭示其遗传基础提供极为重要的线索。

参 考 文 献

- 1 Melton LJ III. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res*, 1995, 10: 177-177.
- 2 Jacobsen SJ, Goldberg J, Miles TP, et al. Regional variation in the incidence of hip fracture; US white women aged 65 years and older. *JAMA*, 1990, 264: 500-502.
- 3 Ray NF, Chan JK, Thamer M, et al. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: Report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 24-35.
- 4 Seeman E, Tsalamandris C, Bass S, et al. Present and future of osteoporosis. *Bone*, 1995, 17: 23S-29S.
- 5 Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann Intern Med*, 1989, 111: 355-361.
- 6 Ross PD, Davis JW, Epstein RS, et al. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med*, 1991, 114: 919-923.
- 7 Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*, 1993, 341: 72-75.
- 8 Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE. Predicting fractures in women by using forearm bone densitometry. *Calcif Tissue Int*, 1989, 44(4): 235-242.
- 9 The WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Switzerland: World Health Organization, Technical Report Series, No. 543, 1994.
- 10 Farmer ME, White LR, Brody JA, et al. Race and sex differences in hip fracture incidence. *Am J Public Health*, 1984, 74(12): 1374-1380.
- 11 Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone*, 1993, 14(Suppl 1): S89-97.
- 12 Larcos G, Baillon LG. An evaluation of bone mineral density in Australian women of Asian descent. *Australas Radiol*, 1998, 42(4): 341-343.
- 13 Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M. Influence of sponta-

- neous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *J Bone Miner Res*, 1995, 10(5):675-682.
- 14 Feskanich D, Weber P, Willett WC, et al. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69(1):74-79.
- 15 Tkatch L, Rapin CH, Rizzoli R, et al. Benefits of oral protein supplementation in elderly patients with fracture of the proximal femur. *J Am Coll Nutr*, 1992, 1(5):519-525.
- 16 Harris SS, Dawson-Hughes B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 1994, 60(4):573-578.
- 17 Hollenbach KA, Barrett-Connor E, Edelstein SL, et al. Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women. *Am J Public Health*, 1993, 83(9):1265-1270.
- 18 Mazess RB, Barden HS. Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth-control pills. *Am J Clin Nutr*, 1991, 53(1):132-142.
- 19 Ortego-Centeno N, Munoz-Torres M, Hernandez-Quero J, et al. Bone mineral density, sex steroids, and mineral metabolism in premenopausal smokers. *Calcif Tissue Int*, 1994, 55(6):403-407.
- 20 Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res*, 1993, 8:1-9.
- 21 Peris P, Pares A, Guanabens N, et al. Reduced spinal and femoral bone mass and deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol*, 1992, 27(6):619-625.
- 22 Friedlander AL, Genant HK, Sadowsky S, et al. A two-year program of aerobics and weight training enhances bone mineral density of young women. *J Bone Miner Res*, 1995, 10:574-585.
- 23 Valdimarsson O, Kristinsson JO, Stefansson SO, et al. Lean mass and physical activity as predictors of bone mineral density in 16-20-year old women. *J Intern Med*, 1999, 245(5):489-496.
- 24 Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, et al. Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Ann Intern Med*, 1987, 106:354-361.
- 25 Bachrach LK, Guido D, Katzman D, et al. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics* 1990, 86:440-447.
- 26 Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev*, 1995, 16:87-116.
- 27 Parra-Cabrera S, Hernandez-Avila M, Tamayo-y-Orozco J, et al. Exercise and reproductive factors as predictors of bone density among osteoporotic women in Mexico City. *Calcif Tissue Int*, 1996, 59(2):89-94.
- 28 Bing-Yon RG, Denis MC, Rosen CJ. Low bone mineral density in adults with previous hypothalamic-pituitary tumors: correlation with serum GH responses to GH-releasing hormone, insulin-like growth factor I, and IGF binding protein 3. *Calcif Tissue Int*, 1993, 52:183-187.
- 29 Yamada Y, Mizuno K, Kotani H, et al. A survey regarding the factors that influence bone mineral density among female high school students. *J Med*, 1997, 28(5-6):393-404.
- 30 Fujita Y, Katsumata K, Unno A, et al. Factors affecting peak bone density in Japanese women. *Calcif Tissue Int*, 1999, 64(2):107-111.
- 31 Fleet JC, Harris SS, Wood RJ, Dawson-Hughes B. 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(8):985-990.
- 32 Viitanen 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.
- 33 Kikuchi R, Uemura T, Gorai I, et al. Early and late postmenopausal bone loss is associated with BsmI vitamin D receptor gene polymorphism in Japanese women. *Calcif Tissue Int*, 1999, 64(2):102-106.
- 34 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(3):306-311.
- 35 Willing M, Sowers M, Aron D, et al. Bone mineral density and its change in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction. *J Bone Miner Res*, 1998, 13(4):695-705.
- 36 Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, et al. Growth hormone and bone. *Endocr Rev*, 1998, 19(1):55-79.
- 37 Rosen CJ, Kurland ES, Vereault D, et al. Association between serum insulin growth factor-I (IGF-I) and a simple sequence repeat in IGF-I gene: implications for genetic studies of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(7):2286-2290.
- 38 Tsukamoto K, Yoshida H, Watanabe S, et al. Associa-

- tion of radial bone mineral density with CA repeat polymorphism at the interleukin 6 locus in postmenopausal Japanese women. *J Hum Genet*, 1999,44(3):148-151.
- 39 Langdahl BL,Knudsen JY,Jensen HK,et al. A sequence variation, 713-8delC in the transforming growth factor-beta 1 gene has higher prevalence in osteoporotic women than in normal women and is associated with very low bone mass in osteoporotic women and increased bone turnover in both osteoporotic and normal women. *Bone*, 1997,20(3):289-294.
- 40 Yang F,Chen ZL,Bergeron JM,et al. Human alpha 2-HS-glycoprotein/bovine fetuin homologue in mice: identification and developmental regulation of the gene. *Biochim Biophys Acta*,1992,1130(2):149-156.
- 41 Dickson IR,Gwilliam R,Arora M,et al. Lumbar vertebral and femoral neck bone mineral density are higher in postmenopausal women with the alpha 2HS-glycoprotein 2 phenotype. *Bone Miner*,1994,24(3):181-188.
- 42 Uitterlinden AG,Burger H,Huang Q,et al. Relation of alleles of the collagen type 1 alpha1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med*,1998,338:1016-1021.
- 43 Spolita LD,Constantinou CD,Sereda L,et al. Mutation in a gene or type 1 procollagen (COL1A2) in a women with postmenopausal osteoporosis: evidence for phenotypic and genotypic overlap with mild osteogenesis imperfecta. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1991,88:5423-5427.
- 44 Ram PU,Stringa E,Dharmavaram R,et al. Restoration of normal bone development by human homologue of collagen type II (COL2A1) gene in Col2a1 nude mice. *Dev Dyn*, 1999,214(1):26-33.
- 45 Li YP,Chen W. Characterization of mouse cathepsin K gene,the gene promoter,and the gene expression. *J Bone Miner Res*, 1999,14(4):487-499.
- 46 Vermeer C,Jie KS,Kanpen MH. Role of vitamin K in bone metabolism. *Annu Rev Nutr*, 1995,15:1-22.
- 47 Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, 1988,240(4852):622-630.
- 48 Kamboh MI,Apolipoprotein E. polymorphism and susceptibility to Alzheimer's disease. *Hum Biol*, 1995,67(2):195-215.
- 49 Kohlmeier M,Sauep J,Schaefer K,et al. Bone fracture history and prospective bone fracture risk of hemodialysis patients are related to apolipoprotein E genotype. *Calcif Tissue Int*,1998,62(3):278-281.
- 50 Cauley JA,Zmuda JM,Yaffe K,et al. Allelic variation at the apolipoprotein E gene locus is associated with hip bone loss and fracture risk. *J Bone Miner Res*,1997,12 (Suppl 1):S175.
- 51 Xu X,Chen C,Niu T,et al. Twin and sib-pair studies in developing countries. In Spector T,Snieder H,MacGregor A(eds.): *Advances in twin and sib-pair analysis*. London,UK, Greenwich Medical Media,Ltd.
- 52 Xu X,Niu T, Chen C,et al. Forearm bone mineral density in Chinese women. A community-based study. *J Clin Densit* 1998,1:149-156.
- 53 Niu T,Chen C,Ni J,et al. Familial aggregation of forearm bone mineral density in Chinese. *Ann Epidemiol* (submitted).
- 54 Koller DL,Rodriguez LA,Christian JC,et al. Linkage of a QTL contributing to normal variation in bone mineral density to chromosome 11q12-13. *J Bone Miner Res*, 1998,13(12):1903-1908.
- 55 Niu T,Chen C,Cordell H,et al. A genome-wide scan for loci linked to forearm bone mineral density. *Hum Genet* 1999,104(3):226-233.
- 56 Scheiber LB,Torregrosa L. Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Semin arthritis Rheum*, 1998,27(4):245-61.
- 57 Collins FS,Patrinos A,Jordan E,et al. New goals for the U. S. Human Genome Project: 1998-2003. *Science*, 1998,282(5389):682-689.

欢迎订阅 欢迎投稿
本刊邮发代号 82-198
全国各地邮局均可订阅