

## ·综述·

I型胶原 $\alpha 1$ 基因多态性与原发性骨质疏松症

范陈豪 赵晶晶 谢海宝

既往研究表明原发性骨质疏松症(OP)的发生与遗传因素有关<sup>[1]</sup>。基因突变和基因多态性都可影响骨骼的生长发育和代谢,从而改变骨量、骨质量和骨转换等。近年的研究表明,除维生素D受体和雌激素受体基因多态性与骨密度(BMD)的改变及原发性骨质疏松症的发生密切相关以外,I型胶原 $\alpha 1$ (COL I A1)基因多态性也与之密切相关。I型胶原是骨有机质的主要成分,占90%,由两条 $\alpha 1$ 链和一条 $\alpha 2$ 链交联而成。I型胶原的代谢障碍必然影响骨钙的沉积,如基因突变导致胶原合成异常,可发生伴有不同程度骨质疏松的先天性成骨不全<sup>[2]</sup>。本文综述 COL I A1 基因多态性与 BMD 降低、OP 发生的关系。

## 一、COL I A1 基因结构和多态性位点

COL I A1 基因结构复杂,它的全部序列中有多个内含子和外显子,长 18.6kb (Gene bank 号: AF171778)。Bernstein 等<sup>[3]</sup>分析了一长度为 2.3kb 的 Hind III 片段,定位于染色体 17q21.3-q22。其序列包含 5' 侧 804 个碱基序列,第一外显子和第一内含子的大部序列。其中第一内含子中有启动子序列,与转录因子 Sp1 蛋白结合后激活 RNA 聚合酶,启动 COL I A1 的 mRNA 合成。目前发现 COL I A1 基因有四个多态性位点,即:上游 26kb 处 Msp I 多态性;内含子 5 的 Rsa I 多态性和外显子 52 的 Mnl I 多态性。其中 Sp1 和 Rsa I 有较强的连锁不平衡,与骨折的发生密切相关。Sp1 结合位点多态性是骨折的独立危险因素<sup>[4]</sup>。

## 二、Sp1 结合位点多态性与原发性 OP

Grant 等<sup>[5]</sup>在 Sp1 结合位点多态性与 BMD 和骨折的相关性方面作了开创性的工作。采用单链构象聚合酶链式反应(PCR-SSCP)推测可能存在的 Sp1 结合位点多态性,直接测序分析启动子(-751→+39bp)和内含子 1(+174→+1805bp)区域的序列,发现内含子 1 正链 DNA 第一个碱基鸟嘌呤(G)转变为胸腺嘧啶(T),由此可将此基因型表达为 SS(GG)、Ss(GT)和 ss(TT)三种。采用一种快速 PCR 筛选法鉴定 Sp1 位点多态性,方法是设计一个具有错配碱基的引物,在多态性多位基因处产生 Bcl I 的酶切位点。所用引物序列为 5'-TA-ACCTCTCGACTATTTCGGACTTTTTCG-3' (上游)和 5'-GTC-CAGCCCTCATCTGCGCC-3' (下游)。下游序列中有下划线者为错配碱基。结果表明,英国 Aberdeen 地区 205 例妇女中,SS 组(124 例),Ss 组(72 例)和 ss 组(9 例)脊柱 BMD 分别为 0.86, 0.77 和 0.71g/cm<sup>2</sup>, 方差分析结果相差显著( $P=0.04$ ),

其中 SS 组和 Ss 组相比, BMD 相差显著( $P=0.03$ )。伦敦地区 94 例妇女中, SS 组(63 例), Ss 组(30 例)和 ss 组(1 例)脊柱 BMD 分别为 0.88, 0.85 和 0.85g/cm<sup>2</sup>, SS 组和 Ss 组 BMD 相差显著( $P=0.025$ )。55 例 OP 患者和 55 例健康者的个例对照研究中, 骨质疏松性骨折患者与低 BMD 相差的 Ss 和 ss 基因型显著增高( $\chi^2=7.42, P<0.01$ )。

Keen 等<sup>[6]</sup>分析 185 例健康女性 Sp1 位点多态性, 基因型频率为 SS61.1%, Ss36.2%, ss2.7%。含有“s”等位基的人群腰椎 BMD 显著降低( $P=0.02$ ), 骨折的危险性增加( $P<0.05$ )。但是, 与“s”等位基基因相关的骨折似乎独立于 BMD, 表明 COL I A1 位点可能对骨结构和质量有影响。这需要通过定量超声来探讨 Sp1 结合位点多态性与骨质量的关系。通过测定尿吡啶啉(pyridinoline)水平, 危险基因型的人表现为该物质升高, 反映 I 型胶原重吸收减少。这可以解释为什么 Sp1 位点多态性主要影响绝经后妇女的 BMD。

Uitterlinden 等<sup>[7]</sup>测定 1778 例荷兰绝经后妇女 BMD, 发现 BMD 值不仅与 Sp1 结合位点多态性有上述关系, 而且各基因型的 BMD 值差异随增龄而增大。结果提示随增龄骨丢失加快, 但基因型的不同并不一定影响 BMD 峰值。作者认为“s”等位基因与 Sp1 蛋白结合紧密, 而“S”的结合较疏松。过于紧密的结合会使胶原 mRNA 产生减少。Berg 等<sup>[8]</sup>的实验结果进一步说明 Sp1 结合位点多态性并不影响儿童和青少年的 BMD。选择 269 例挪威健康青少年(年龄 8.2~16.5 岁), 测定前臂 BMD 以及 3.8±0.1 年后前臂 BMD、经补钙和体育锻炼 1 年后的前臂 BMD, 结果增加无显著意义。三种 COL I A1 基因型之间前臂、脊柱和全身 BMD 无显著差异。这说明 Sp1 结合位点多态性主要影响绝经后妇女和老年人。

Weichtova 等<sup>[9]</sup>分析 126 例捷克绝经后妇女腕骨骨折和 Sp1 结合位点多态性的关系, 认为这一多态性位点可以独立于股骨颈 BMD, 单独预测腕骨骨折的发生。而与股骨颈 BMD 联合预测, 可以显著提高预测价值。实验结果表明, Ss 组妇女腕骨骨折的危险性是 SS 组的 2.0 倍(95% 置信区间[CI]=1.1~3.8), ss 组妇女腕骨骨折的危险性是 SS 组的 2.8 倍(95% CI=0.5~14.6), 总的基因剂量效应应为每拷贝“s”等位基因, 其绝对危险度为 2.1(95% CI=1.2~3.8)。

Sp1 结合位点多态性可能存在种族差异。Han 等<sup>[10]</sup>分析 200 例韩国绝经后妇女, 未发现 Sp1 位点多态性。SSCP 进一步分析其中 100 例, 无 G-T 碱基置换发生。结果揭示“s”等位基因可能在亚洲人群中稀少或缺如。这可以解释为什么正

(下转第 270 页)

## 参 考 文 献

- 1 Food and Drug Administration, Food labeling: health claims: calcium and osteoporosis. Fed Regist, 1994; 58: 2665-2681.
- 2 Kanis JA, Use of calcium in the management of osteoporosis. Bone, 1999, 24(4): April 279-290.
- 3 Lee WT, Leung SS, Leung DM. A follow-up study on the effects of calcium-supplement with drawal and puberty on bone acquisition of children. Am J Clin Nutr, 1996, 64: 71-77.
- 4 Shea B, Rosen CJ, Guyatt G, et al. A meta analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis Int, 2000, 11(Suppl 2): S-114.
- 5 Slemenda CW, Peacock M, Hui S, et al. Reduced rate of skeletal remodeling are associated with increased bone mineral density during the development of peak skeletal mass. J Bone Miner Res, 1997, 12: 676-682.
- 6 Stear SJ, Prentice A, Jones SC, et al. Bone mineral status of female adolescents 14 months after the cessation of a calcium exercise intervention osteoporosis Int, 2000, 11(Suppl 2): S84.
- 7 Nieves JW, Komar L, Cosman F, et al. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. Am J Clin Nutr, 1998, 67: 18-24.
- 8 Welten DC, Kemper HCG, Post GB, et al. A meta-analysis of the effect of calcium intake on bone mass in Young and middle aged females and males. J Nutr, 1995, 125: 2802-2813.