

骨质疏松症几种相关基因的研究进展

王秀玲 综述 朱秀英 审校

摘要: **目的** 就骨质疏松症几种相关基因的研究进展作一综述,探讨这几种基因与骨质疏松的关系。**方法** 通过查阅国内外文献予以综述。**结果及结论** 骨质疏松是一个多基因疾病,一些基因的多态性、s 细胞因子与骨量的变化有明显相关性,但它们之间的作用机理没有完全被研究清楚,还有待于广泛的探索。

关键词: 骨质疏松; 基因; 关系

Investigation of the related genes of osteoporosis WANG Xiuling, ZHU Xiuying. Gerontology Department, Harbin Medical University Affiliated Second Hospital, Harbin 150086, China

Abstract: **Objective** To summarize the investigation of the related genes of osteoporosis and study the relationship between the related genes and osteoporosis. **Methods** Consulting the domestic and overseas literature to summarize. **Results & Conclusion** Osteoporosis is a disease of many genes. The polymorphism of some genes and some cell factors with the change of bone mass are obviously correlated. But the mechanism of action has not been researched clearly and we need to extensively explore.

Key words: Osteoporosis; Gene; Relationship

骨质疏松症是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征的,致使脆性增加而易于发生骨折的一种全身代谢性骨骼疾病^[1]。骨质疏松的发生与峰值骨量的高低和骨丢失的速率密切相关^[2],是遗传和环境因素共同参与的多因子复杂疾病,双生子和家系遗传基因的研究有力证明了遗传因素对骨量有决定性作用,遗传因素约占 80%,其余 20%左右的影响来源于环境因素^[3]。所谓基因是指带有遗传性状的 DNA 片段,每个基因具有自身的遗传密码,基因决定着蛋白质的合成。而基因表达产物则是在一定调节机制控制下,基因经历激活、转录及翻译等过程,产生的具有生物学功能的蛋白分子,简单地说,基因决定蛋白质,蛋白质决定代谢作用,代谢作用决定着各种性状。近年来,对于骨质疏松症遗传基因的研究已经成为骨质疏松病因学研究的热点,但是其相关基因和致病基因尚未明确,而对骨质疏松候选基因的研究之所以受到重视,是试图通过有关基因多态性的研究,发现与骨质疏松或骨质疏松性骨折的发生密切相关的基因,从而揭示骨质疏松的遗传机

制,同时为临床早期筛选骨质疏松或骨折的高危人群提供遗传学证据,予以及早和有效的防治。

迄今近 100 种骨质疏松相关基因被分析,主要涉及以下几方面:(1)调节钙平衡的激素及其受体;(2)细胞因子、生长因子及其受体;(3)骨基质;(4)性激素及其受体;(5)其他方面,其中最受瞩目是维生素受体 D 受体(VDR)、I 型胶原 $\alpha 1$ (collagen type I $\alpha 1$, COL 1 A 1)和雌激素受体(ESR 1)基因。探讨这些基因遗传标志与骨质疏松的关系是当前的研究热点和难点^[4]。笔者就骨质疏松症几种相关基因的研究进展作一综述。

1 维生素 D 受体基因 (Vitamin D receptor Gene)

1.1 维生素 D 受体基因结构

维生素 D 受体(VDR)是一种核内受体,其编码基因位于 12q 13 ~ 14,长 43 kB,由 9 个外显子组成。现已发现 VDR 基因内有 4 个多态位点,这些位点的碱基改变分别导致 BsmI、ApaI、TaqI 和 ForkI 酶切位点改变,一般用 b、a、t、f 表示存在这 4 种内切酶的多态性位点,而 B、A、T、F 表示缺乏这 4 种内切酶的变异。

1.2 维生素 D 受体基因与骨质疏松

作者单位: 150086 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科

通讯作者: 王秀玲, Email: noah52007@sina.com

国内外的学者已经对这 4 个多态位点与骨密度和骨量的相关性进行了大量的研究,研究的结果并不一致:1994 年 Morrison 等^[5]首先揭示维生素 D 受体(VDR)基因多态性与骨密度(BMD)有关联;最近的两项荟萃分析^[6,7]提示,在女性中 VDR 基因多态性与骨量存在显著相关。BB 型和 Bb 型在多项研究中表明与低骨量有关,Morrison 等曾研究发现 BB 型不仅骨密度低,且会更早的发生腰椎和髋部骨折,bb 型骨折的发生率比 BB 型低大约 4 倍。

但与此同时,与以上结论相反的观点也有,如在丹麦的围绝经期白种妇女中,也没有发现 VDR 基因型同腰椎或股骨骨密度、骨丢失速度及生化指标之间的关系^[8];中国南方 30 岁~40 岁的年轻妇女中未发现 VDR 基因与骨量峰值的关系^[9];法国的 Ganero^[3]研究了 268 例绝经后 1 年~26 年的妇女 BMD 的变化情况后认为,绝经早期和绝经晚期妇女的骨丢失均与 VDR 多态性无关。但除了上述两种观点外,Houston 等^[3]在苏格兰东北部的研究确实发现骨质疏松与 VDR 基因有相关性,认为 bb 型个体股骨颈骨密度低于 BB 型 0.79s。

上述 3 种不同的结论:(1)VDR 基因与骨质疏松的发生密切相关。BB 基因型与低骨密度的发生有关,在蒙古人种的分布规律是:BB < Bb < bb;而在欧美人种的分布规律是:BB < bb < Bb。(2)BB 基因型反之与高骨密度有关;(3)VDR 基因型多态性与峰值骨量及骨丢失无明显相关性。产生以上结论说明了骨质疏松的发生是多个基因相互、共同作用的结果。

2 雌激素受体基因(Estrogen Receptor Gene)

2.1 雌激素受体基因结构

ER 基因突变的受体基因位于第 6 号染色体(6 q 24 q 27),由 8 个外显子和 7 个内含子构成,长约 140 kB 其多态性有限制性内切酶 Pvu II 及 XbaI I 定义。

2.2 雌激素受体基因与骨质疏松

雌激素在男性和女性的骨量获得和维持中都起重要作用,绝经后妇女罹患骨质疏松的主要原因是雌激素缺乏,雌激素水平下降可导致骨转换增加和骨量丢失加剧,易导致骨折的发生。因而对雌激素受体(ER)基因多态性与 BMD 关系的研究已广为开展,Albagha 等^[10]报道的位于 ERa 基因(ESR 1)第一内含子区的 Pvu II、XbaI 多态性与绝经后妇女 BMD 之间的关系显示:PPxx 基因型者腰椎、髋部 BMD 值

均明显低于其他基因型者。来自亚洲、欧洲的研究报道也显示:ERa 基因多态性与 BMD 有密切关系^[11],Ioannidis 等^[12]综合分析了来自 22 项(11 项来自白种人,11 项来自亚洲人)符合条件的 5000 多名妇女,发现 XbaI 的 XX 基因型者腰椎和髋部 BMD 值明显高于 xx 基因型者,而且 ESR 1 基因型可能会显著地影响到峰值骨量的获得和骨强度(包括骨的微结构和骨转换),美国学者 Nelson^[3]分析了绝经后黑人和白人妇女的 ER 基因型和全身 BMD 关系发现 ER 基因型分布与种族有关。有学者把 VDR 基因和 ER 基因多态性联系起来,发现 Pvu II ppER/bbVDR 基因型妇女的 BMD 明显高于 Pvu II PPER/BBVDR 基因型妇女^[13],AABBtt、PPxx 基因型是骨质疏松的高危基因型^[14]。对于 ER 基因及其多态性的研究尚处于初步阶段,尚没有肯定一致的结论,仍有待于深入广泛的研究。

3 I 型胶原基因(I Type Collagen Gene)

3.1 I 型胶原基因结构

I 型胶原(collagen 1, COL 1)占胶原蛋白的 80% 以上,是骨基质的主要成分,COL 1 由 2 条 $\alpha 1(I)$ 链和 1 条 $\alpha 2(I)$ 链组成的异三聚体,COL I A 1 基因长 18 kB, COL I A 2 基因长 38 kB,分别位于 17q 2 1.3~22 和 7q 2 1.3~22.1,由 51 个和 52 个外显子构成。

3.2 I 型胶原基因与骨质疏松

目前对 COL I A 1 多态性的研究比较多,Uitterlinden 等^[15]对荷兰 1778 名绝经妇女的研究显示 SS 基因型具有较高的 BMD, Ss 型的腰椎和股骨的 BMD 次之, ss 型的腰椎和股骨的 BMD 最低。在高加索人种的研究显示 Ss 和 ss 是骨折的风险基因型。1996 年 Grant 等^[16]发现具有 GG 基因型的妇女腰椎 BMD 值明显高于 GT 及 TT 基因型,携带 T 等位基因者发生骨折相对危险度显著高于 GG 基因型,Mann 等^[17]发现 T 等位基因可使 BMD 值减小和骨强度下降,McGuigan 等^[18]对 COL I A 1 各基因型与骨折的关系进行了回归分析,发现 TT 基因型者发生椎体或非椎体骨折人数显著多于 GT 及 GG 基因型者。总之,实验数据显示 COL I A 1 基因 Sp 1 位点多态性对骨强度和 BMD 都有负面影响,最近在 COL I A 1 启动子区 Sp 1 结合位点又发现 2 个新的基因多态位点,其多态性与 BMD 值也有一定的关系^[19]。尽管 COL I A 1 基因多态性与 BMD 存在显著的种族和地域差异性,但从临床角度看, COL I A 1 基因多态

性作为骨质疏松、骨折危险性的预测指标有较大价值。

4 白细胞介素-6 基因

4.1 白细胞介素-6 基因结构

白细胞介素 6(IL-6)是由 Hirano 等^[3]在 1985 年发现的一种细胞因子,在调节骨吸收、刺激骨髓的多核细胞呈破骨细胞表现型、炎症反应和部分内分泌代谢过程中均起关键作用,人类 IL-6 是一个不同位点糖基化 22~27 KD 的分泌糖蛋白,为一个 212 个 AA 的分子。

4.2 白细胞介素-6 基因与骨质疏松

IL-6 是绝经后妇女骨质疏松发生的一个重要预测因子,尤其是在绝经后 10 年内。研究表明,IL-6 的浓度与 BMD 呈负相关。许多学者认为 IL-6 基因位点上基因的不同与绝经后妇女 BMD 有关,并且有种族差异。有发现指出在老年妇女中,IL-6 基因的 174 G 和/或 572 C 等位基因与骨脆性增加的指标,如骨量、骨的超声特性降低、骨折危险性增加之间存在显著相关性^[20-22]。在对黄种人和白种人的研究中^[23],C 基因型和 G 基因型出现的频率有差异,C 基因型出现的频率黄种人较白种人高,G 基因型则相反。此外,IL-6 基因 174 GG 基因型与年轻男性和女性的峰值骨量降低有关^[24],在雌激素缺乏特别是那些绝经时间 > 15 年和/或钙的摄入量过低(< 940 mg·d⁻¹)的妇女中,与 CC 基因型相比,174 GG 基因型个体骨密度显著降低,而 GC 基因型个体居中^[25]。

5 低密度脂蛋白受体相关蛋白 5(LRP 5) 基因

5.1 低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 基因结构

LRP 5 基因由 23 个外显子组成,cDNA 全长 4845 bp,编码由 1615 个氨基酸组成的单跨膜受体蛋白受体家族^[26]。LRP 5 在胚胎发育过程和成年后广泛表达,存在于许多组织细胞的表面,骨中的成骨细胞表达 LRP 5,但是破骨细胞并不表达。

5.2 低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 基因与骨质疏松

Koller 等^[27]在 1998 年通过核心家系连锁分析,将数量性状位点(QTL)锁定在染色体 11q 12~13 上,当时该研究并未引起广泛重视,Gong 等^[28]对骨质疏松-假性神经瘤(OPS)的一家族研究发现,疾病是 LRP 5 基因 G 171 V 突变所致(功能丧失),随后 2 个独立研究组对高骨量(HMB)家族的分析,显示疾

病也是 LRP 5 基因 G 171 V 突变所致(功能增加)^[29],而 LRP 5 基因正是位于 Koller 等锁定的染色体 11q 12~13 区域,对 OPS 患者的基因突变分析表明,LRP 5 基因的丧失功能突变导致骨质疏松-假性神经胶质瘤综合征,携带突变的杂合子个体骨密度显著低于正常对照,且易发生成年型骨质疏松。以上研究结果表明 LRP 5 基因在骨密度调节中起重要作用。进一步对该基因作用机制的分析提示,LRP 5 可作为 WNT 蛋白(WNT 蛋白是一类分泌型的信号分子,在无脊椎动物和脊椎动物的发育中对形态建成和模式化都有重要的功能)的共受体发挥作用,参与经典的 WNT 信号传导途径,通过降低 WNT 拮抗分子 DKK 的作用而达到促进成骨细胞功能的,在成骨细胞增值和功能维持中起关键作用。

6 载脂蛋白 E(ApoE)基因(Apolipoprotein E gene)

6.1 载脂蛋白 E 基因结构

载脂蛋白 E 基因定位于 19 号染色体上,已知有 3 个等位基因 E2、E3、E4 构成人群中的 6 种 ApoE 基因型,ApoE 存在于血浆的乳糜微粒(CM)、极低密度脂蛋白(VLDL)及其残粒中。

6.2 脂蛋白 E 基因与骨质疏松

近年来,国内外的学者对 ApoE 基因采用 PCE-RFLP 方法(聚合酶链反应,限制性片段长度多态性)进行多态性与骨密度、骨质疏松之间关系的初步研究证明,ApoE 与原发性骨质疏松,骨质疏松性骨折有密切相关性,可以作物骨质疏松骨折的一个标记物。其机理是维生素 K 参与骨代谢、影响骨钙素的羧化,导致钙盐沉积及骨矿化障碍,影响骨密度及骨强度,而 ApoE 导致 CM 代谢速率加快,而高度亲脂性的维生素 K 存在于 CM 中,便与 CM 以相同的速度被清除^[3]。对于 ApoE 与骨质疏松的研究相关报道不多,研究仍处于探索阶段。

7 瘦素基因和瘦素受体基因

7.1 瘦素基因和瘦素受体基因(Leptin gene and leptin receptor gene)

瘦素是由脂肪组织分泌的 146 个氨基酸的激素,其前体是 167 个氨基酸的蛋白质,以游离和结合两形式存在于血循环中^[30]。瘦素由脂肪细胞合成和分泌的激素,调节机体的能量代谢,生殖功能等。瘦素受体(LEPR)属类细胞因子受体家族,介导瘦素功能信号的传递,其等位基因存在多态性,以位于

LEPR 编码基因第 6 外显子内的等位基因 Gln 223 Arg 多态性与肥胖的关系研究较多^[31], 推测其或许间接介导了肥胖与骨密度的关系, 或可能作为独立因素影响骨密度。

7.2 瘦素与骨质疏松

临床观察到肥胖者骨密度增高的同时瘦素水平也增加, 推测瘦素可能参与骨代谢的调节。体外实验显示, 成骨细胞上有瘦素受体 mRNA 的表达, 瘦素促进骨髓间质细胞向成骨细胞的转化, 抑制其向脂肪细胞的转化^[32]。Nilsson 等^[32]给妊娠大鼠注射瘦素的实验说明了瘦素可影响胎儿生长发育, 使其消瘦, 骨骼发育减缓, 抑制骨生长。Thomas 等^[33]研究发现血浆瘦素水平与全身的 BMD 值成明显正相关。瘦素对骨密度的影响正处于进一步的验证中, 现有的研究结果不足以证明瘦素对骨密度影响的确切作用。

8 其他基因

目前报道的多态性与骨密度或骨质疏松相关的基因还有很多, 包括胰岛素样生长因子基因、转化生长因子基因、雄激素受体基因、降钙素受体基因、甲状旁腺素基因等、白细胞介素-1 及白细胞介素-1 受体拮抗基因, 虽然已经有大量骨质疏松易感基因的研究报道, 但是目前对候选基因多态性是否是影响 BMD 并决定骨质疏松性骨折风险的最重要因素尚有争议。

综上所述, 可见骨质疏松是一个多基因疾病, 已经有了许多的证据表明, 一些基因和其多态性及一些细胞因子与骨量的变化有明显相关性。但对于基因确切作用位点, 对于不同人群的基因表达频率, 及各个受体, 细胞因子的作用机理和他们之间相互、共同的关系还没有完全研究清楚, 还有待于广泛的探索^[3]。

【参 考 文 献】

[1] 刘忠厚, 主编. 骨质疏松学. 北京: 科学出版社, 1998.
[2] Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, et al. Genetic determinants of bone mass in adults. J Clin Invest, 1987, 80: 706-710.
[3] 刘忠厚, 主编. 骨矿与临床. 北京: 中国科学技术出版社, 2006.
[4] 章振林. 骨质疏松相关基因的研究方向. 中华医学杂志, 2006, 86(6): 361-362.
[5] Orrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. Nature, 1994, 367: 284-287.
[6] Gong G, Stern HS, Cheng SC, et al. The association of bone mineral density with vitamin D receptor gene polymorphisms. Osteoporos Int, 1999, 9: 55-64.

[7] Thakkestian A, D'Este C, Eisman J, et al. Meta analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. J Bone Miner Res, 2004, 19: 419-428.
[8] Hansen TS, Abrahamsen B, Henriksen FL, et al. Vitamin D receptor alleles do not predict bone mineral density or bone loss in Danish perimenopausal women. Bone, 1998, 22: 571-575.
[9] Kung AWC, Yeung SSC, Lau KS, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and peak bone mass in Southern Chinese women. Bone, 1998, 22: 389-393.
[10] Albagha OM, McGuigan FE, Reid DM, et al. Estrogen receptor a gene polymorphisms and bone mineral density: haplotype analysis in women from the United Kingdom. J Bone Miner Res, 2002, 16: 128-134.
[11] Becherini L, Gennari L, Masi L, et al. Evidence of a linkage disequilibrium between polymorphisms in the human estrogen receptor a gene and their relationship to bone mass variation in post menopausal Italian women. Hum Mol Genet, 2000, 9: 2043-2050.
[12] Ioannidis JP, Stavrou I, Trikalines TA, et al. Association of polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene with bone mineral density and fracture risk in women: a meta-analysis. J Bone Miner Res, 2002, 17(11): 2048-2060.
[13] 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: 695-705.
[14] Gennari L, Becherini L, Masi L, et al. Vitamin D and estrogen receptor allelic variants in Italian postmenopausal women: evidence of multiple gene contribution to bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83: 939-944.
[15] Uitterlinder AG, Burger H, Huang QJ, et al. Relation of alleles of the collagen type Ia gene to bone density and the risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. N Engl J Med, 1998, 338: 1016-1021.
[16] Grant SF, Reid DM, Blake G, et al. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Spsite in the collagen type I alpha 1 gene. Nat Genet, 1996, 14: 203-205.
[17] Mann V, Hobson EE, Li B, et al. A COL1A1 Sps binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. J Clin Invest, 2001, 107: 899-907.
[18] McGuigan FE, Armbrecht G, Smith R, et al. Prediction of osteoporotic fractures by bone densitometry and COL I A 1 genotyping: a prospective, population-based study in men and women. Osteoporos Int, 2001, 12(2): 91-96.
[19] Garcia-Giralt N, Nogues X, Enjuanes A, et al. Two new single nucleotide polymorphisms in the COL1A1 5' upstream regulatory region and their relationship with bone mineral density. J Bone Miner Res, 2002, 17: 384-393.
[20] Ferrari SL, Ahn-Luong L, Garnero P, et al. Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88: 255-259.

(下转第 375 页)

(上接第 370 页)

- [21] Nordstrom A, Gerdhem P, Brandstrom H, et al. Inter leukin-6 promoter polymorphism is associated with bone quality assessed by calcaneus ultrasound and previous fractures in a cohort of 75-year-old women. *Osteoporos Int*, 2004, 15:820-826.
- [22] Chung HW, Seo JS, Hur SE, et al. Association of interleukin-6 promoter variant with bone mineral density in premenopausal women. *J Hum Genet*, 2003, 48(5):243-248.
- [23] Lorentzon M, Lorentzon R, Nordstrom P. Interleukin-6 gene polymorphism is related to bone mineral density during and after puberty in healthy white males: a cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Res*, 2000, 15:1944-1949.
- [24] Ferrari SL, Karasik D, Liu J, et al. Interactions of inter leukin-6 promoter polymorphisms with dietary and lifestyle factors and their association with bone mass in men and women from the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*, 2004, 19:552-559.
- [25] Hey PJ, Twells RC, Phillips MS, et al. Cloning of a novel member of the low-density lipoprotein receptor family. *Gene*, 1998, 216:103-111.
- [26] Koller Dr, Rodriguez LA, Christian JC, et al. Linkage of a QTL contribution to normal variation in bone mineral density to chromosome 11q12-13. *J Bone Mineral Res*, 1998, 13:1903-1908.
- [27] Gong Y, Slee RB, Fukui N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP 5) affects bone accrual and eye development. *Cell*, 2001, 107: 513-523.
- [28] Boyden LM, Mao I, Belsky I, et al. High bone density due to a mutation in LDL-related protein 5. *N Engl J Med*, 2002, 346:1503-1521.
- [29] 沈霞芳, 巩云霞, 庞小芬, 等. 血清瘦素对老年男性骨质疏松的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2006, 12(2):164-165.
- [30] Heo M, Leibel RL, Boyer BB, et al. Pooling analysis of gene ticdata: the association of leptin receptor(LEPR) polymorphisms with variable related to human adiposity. *Genetics*, 2001, 159:1163-1178.
- [31] Thierry T, Francesca G, Sundeep K, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology*, 1999, 140:1630-1638.
- [32] Nilsson C, Swolin Eide D, Ohlsson C, et al. Reductions in adipose tissue and skeletal growth in rat adult offspring after prenatal leptin exposure. *J Endocrinol*, 2003, 176:13-21.
- [33] Thomas T, Cori F, Khosla S, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology*, 1999, 140(4):1630-1638.

(收稿日期: 2006-08-28)