

骨质疏松症与相关基因关系的研究进展

杨达宇 王亮 高天君 马远征

中图分类号: R446 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)10-0922-03

摘要: 骨质疏松症是以骨强度下降、骨折危险性增加为特征的,遗传因素和环境因素共同作用的多因子参与的复杂疾病。目前已经成为发病率高、严重影响老年人健康和生活方式最常见的骨代谢疾病。近年来国内外学者对骨质疏松症相关基因进行了大量的研究,试图通过研究最终明确骨质疏松的直接病因;发现敏感的遗传标记,预测发生骨质疏松的危险性;开发药物防治骨量丢失并逆转骨质疏松。但其相关基因尚未明确,这也是慢性疾病普遍存在的难题。本文回顾国内外文献,对骨质疏松症相关基因的研究情况做一简要的综述,探讨这些基因与骨质疏松症的关系。

关键词: 骨质疏松; 基因; 关系

Research progress in osteoporosis associated genes YANG Dayu, WANG Liang, GAO Tianjun, et al.

Department of Orthopedics, PLA 309 Hospital, Beijing 100091, China

Corresponding author: GAO Tianjun, Email: tianjungao@163.com

Abstract: Osteoporosis is a complex disease characterized by descending of bone strength and increasing of bone fracture risk, which is associated with many factors including genetic and environmental factors. Currently osteoporosis has become the most common metabolic bone disease that has high incidence and severe influence in health and life quality in the elderly. In recent years national and international scholars have performed a lot of studies in osteoporosis-related genes, trying to determine the direct cause of osteoporosis, to find the sensitive genetic markers for predicting the risk of osteoporosis, and to develop drugs for preventing bone loss and reversing osteoporosis. But the relevant genes of osteoporosis are not clear yet. This is also a common problem of chronic diseases. This paper reviews national and international literatures and makes a brief overview about the osteoporosis-related genes, and discusses the relationship between the genes and osteoporosis.

Key words: Osteoporosis; Genes; Relationship

对骨质疏松症候选基因的研究之所以受到重视,是试图通过寻找真正对临床表现型有影响的遗传基因,揭示骨质疏松症的遗传机制,同时为临床上骨质疏松症或骨折高危人群的早期筛选提供遗传学依据,给予及时和有效的防治,从而为临床治疗骨质疏松症选择更佳有效的药物。目前已被研究的基因有近百种,主要涉及以下几个方面。

1 细胞因子、生长因子及其受体相关基因

OCIF/OPG 的配基破骨细胞分化因子基因 (ODF)/OPGL Gene 部分氨基酸测序分析证实 (OCIF) 是一种糖蛋白,其胞外域富含 cys,参与配

基结合,通过蛋白酶水解或选择性剪接可获得缺失跨膜域的可溶性蛋白。以可溶性蛋白质形式存在的 OCIF/OPG 是通过结合其配基来抑制阻断该配基的信号传递。这种配基分别被命名为 ODF 和 OPGL。动物实验研究显示,正常小鼠注射重组人 OCIF/OPG 两周后,出现了明显的骨矿密度 BMD 上升和骨量增加。何斌等^[1]研究发现 OPG 基因启动子区 T950C 多态性与广东地区汉族妇女人群骨密度关系不密切,不能作为筛查和预示骨质疏松症的遗传易感位点。国内外学者对 OPG 基因多态性与 BMD、骨代谢及骨折风险的关系已开展了大量研究,尽管结果尚存争议,但已初步证实其与 BMD 或 OP 存在相关性^[2]。

作者单位: 100091 北京,解放军第三〇九医院骨科

通讯作者: 高天君, Email: tianjungao@163.com

2 其他方面相关基因

载脂蛋白 ApoE 基因 (Apo E Gene): ApoE 基因,即载脂蛋白 E 基因, Apo E 是血浆乳糜微粒、极低密度脂蛋白结构的重要组成成分。编码 Apo E 的基因位于 19 号染色体,具有遗传多态性,有 3 个共显性等位基因: E_2 、 E_3 、 E_4 。研究表明对于 Apo E 基因 E_4 基因型与骨质疏松有密切的关系。美国学者 Saupe 等证明血浆维生素 K 的水平依赖于 Apo E 的表型,而维生素 K 是一个已知的体内骨钙素调节因子。这些发现将有助于进一步了解二者之间的作用机制。

SOX6 基因 (SOX6 Gene): 谭丽君等^[3]对 1000 个不相关的白人采用 Affymetrix 500K 芯片扫描了 500000 个 SNPs,运用全基因组关联分析 (GWAS),发现 SOX6 为影响手腕骨密度的一个新的基因,SOX6 基因中 rs11023787 与手腕部骨密度关联, P 值为 0.00009。SOX6 基因中, rs11023787 C 等位基因携带者的手腕骨密度显著高于 T 等位基因携带者 (C 等位基因 vs T 等位基因携带者: 0.485 g/cm^2 vs 0.462 g/cm^2)。为进一步验证该结果,在中国人群中检测了 SOX6 基因与骨密度的关联并发现, rs11023787 与手腕骨密度显著关联 ($P = 0.00641$)。对 GWAS 与验证结果进行荟萃分析,得到联合 P 值为 0.0000052,SOX6 基因参与软骨形成过程。本结果提示,SOX6 基因是影响骨密度变异的重要基因。

骨桥蛋白、骨唾液蛋白、抗酒石酸盐的酸性磷酸脂酶和组织蛋白 K: Gunhild Melhus 等^[4]对实验大鼠模型进行研究来证明骨质疏松大鼠的骨折愈合组织细胞外基质中的分子组成是受到干扰的。骨质疏松的诱导是通过分别对 10 w 大的大鼠进行卵巢的切除及给予维生素- D_3 不足的饮食喂养来完成的。假手术组的大鼠给予正常的饮食喂养来作为对照。3 个月后对实验的大鼠进行近胫骨处骨折并行髓内钉固定的处理。分别在治疗 3 w 后和治疗 6 w 后处死实验动物,对处死动物的骨折愈合组织进行全基因表达的检测。检测发现在原位 mRNA 表达中有 4 种骨转换标志物的超微结构蛋白分布,它们分别是骨桥蛋白、骨唾液蛋白、抗酒石酸盐的酸性磷酸脂酶和组织蛋白酶 K。全基因表达检测表明相关基因是相对小数量的不同,大部分增量调节发生在 3 w 时。被选择的 4 种标志物不是具有不同的相关性,它们之间只是在原位基因表达和超微结构蛋白分布上有微小的不同,这是被检测到的。实验结果表明在实

验骨质疏松大鼠的骨折愈合组织中的基因表达和分布并不是普遍地被干扰。

Lrp5 基因: Vijay 等^[5]研究表明, Lrp5 是一种在骨质疏松假神经胶质瘤和高骨量综合症中突变的基因,它调节骨的形成。同时, β -连环蛋白是 Wnt 信号途径当中的分子结点,它调节骨的再吸收,这表明 Lrp5 可能在独立的 Wnt 信号通路中发挥作用。在条件基因缺失的小鼠中他们用微点阵法证明 Lrp5 通过抑制其在十二指肠中的表达,可以增加骨的形成。色氨酸羟化酶 1 是 5 羟色胺生物合成途径的限速酶。同时研究表明,5 羟色胺的循环水平在 Lrp5-1 存在的小鼠和骨质疏松假神经胶质瘤的病人中是高的,但在高骨量综合症的病人中是低的。正常的 5 羟色胺血清水平可以改变 Lrp5-1 小鼠的骨表型。他们研究表明,在格根包尔氏细胞中的 5 羟色胺是通过 Htr1b 受体活动的,转录因子 cAMP 应答元件联合抑制它们的增殖。研究表明 Lrp5 在消化道细胞中而不是在格根包尔氏细胞中活动,其通过独立的 Wnt 途径来控制骨形成。它是一种区别于 5 羟色胺的新激素,它通过一种新型内分泌轴调节骨量。以上这些发现可能对低骨量疾病的治疗有重要的意义。

维生素 K 环氧化物还原酶复合物亚基 1 基因 (VKORC1 Gene): Gerold Holzer 等^[6]研究表明,骨质疏松的易感性看上去是与遗传相关的。先前对于影响骨密度的基因多态性的研究存在争议。维生素 K 氢醌对于鲑鱼降钙素注射剂的 γ 羧化作用来说是一种重要的辅助因子。维生素 K 到维生素 K 氢醌的还原是依赖于维生素 K 环氧化物还原酶复合物亚基 1 (VKORC1) 来完成的。他们推测了在骨密度和骨折中维生素 K 环氧化物还原酶复合物亚基 1 (VKORC1) 多态性的影响。在这个独立的中心研究中,184 个个体被补充进来。其中包括 141 名女性受试者和 43 名男性受试者,他们的平均年龄为 (63.2 ± 14.3 年)。通过等位基因特异性多聚酶链反应检测,总计 184 名受试者中的 149 名属于维生素 K 环氧化物还原酶复合物亚基 1 (VKORC1) 的变异型 (3673G > A 或 9041G > A)。这些基因型是与临床参数相关联的。维生素 K_1 浓缩物是被高效液相层析法确定的,羧化和亚羧化的鲑鱼降钙素注射剂是通过酶联免疫吸附测定法确定的。这种 9041 GG 和 GA 的基因型在低骨密度的患者中是常见的 ($P = 0.012$)。这样看来,含至少 1 个 G 等位基因的携带者发生低骨密度的风险更高。而 3673G > A 的

变异型与骨密度之间也没有发现显著地统计学关联。鲑鱼降钙素注射剂的浓缩物含量在携带 3673 GA 和 GG 基因型的患者体内是较高的 ($P=0.07$)。他们观察到这两种基因变异与骨折是无相关性的。在他们看来,在维生素 K 环氧化物还原酶复合物亚基 1 (VKORC1) 基因的 3' 局部 (9041 AG 和 GG) 是和低骨密度显著相关的。以上发现支持维生素 K 环氧化物还原酶复合物亚基 1 (VKORC1) 可能在骨质疏松中发挥作用的观点。他们的初步研究结果将证实他们的发现可能对于临床治疗的选择是重要的。

3 总结

总之,基因在骨质疏松症病因中起决定性作用,这是毋庸置疑的。目前已知的参与调控的基因很多,但哪些基因起主要作用以及基因之间相互作用的机制尚不清楚。同时骨质疏松症是一个受遗传、吸烟、酒精摄入、饮食和运动等因素影响的疾病,这决定了研究遗传基因和环境因素之间相互作用会更加重要。如不能很好考虑、控制环境因素的作用,就不能正确评价候选基因与骨量变异等之间的关系。因此,必须考虑基因与环境因素之间的协同作用。

目前对于骨质疏松症相关基因的研究方法基本上是通过临床病例人群和正常人群作对照研究,来探究和证实某一基因与骨质疏松症之间是具有相关性的。但是我们知道某一基因变异它可能和多种影响因素有关系,该基因的这种变异可能是不具有特异性的。这就表明我们研究结果中与骨质疏松症相

关的基因可能与骨质疏松症之间并不具有一一对应的特异性关系,这种基因可能在与骨质疏松症表现出相关性的同时还与多种疾病及影响因素相关,而该基因与这些疾病及影响因素之间的相关性是我们所未知的。这样就会使我们对该基因与骨质疏松症之间的相关性产生怀疑,这就表明该基因表现出的与骨质疏松症的相关性可能只是一种假象,这种“相关性”可能是由那些与该基因相关的我们未知的疾病及影响因素造成的。所以这个问题在骨质疏松症与相关基因关系的研究中有待解决。

【参 考 文 献】

- [1] 何斌,李东风,吴文,等. 护骨素基因启动子区 T950C 多态性与中国广东地区汉族女性骨密度的关系. 南方医科大学学报, 2009, 29 :741-744.
- [2] 赵毅鹏,葛继荣. 绝经后骨质疏松症相关基因多态性的研究进展. 中国骨质疏松杂志, 2010, 10 :781-785.
- [3] 谭丽君,刘荣,邓红文,等. 全基因组关联分析显示 SOX6 为影响腕部骨密度的候选基因. 中国科学, 2010, 40, (8) :685-693.
- [4] Gunhild Melhus, Brorson SH, Baekkevold ES, et al. Gene Expression and Distribution of Key Bone Turnover Markers in the Callus of Estrogen-Deficient, Vitamin D-Depleted Rats. Calcif Tissue Int, 2010, 87:77-89.
- [5] Vijay K, Yadav PD. Lrp5 and bone formation a serotonin-dependent pathway. Annals of the New York Academy of Sciences, 2010, 1192:103-109.
- [6] Gerold Holzer, Anna Verena Grasse, Sonja Zehetmayer, et al. Vitamin K epoxide reductase (VKORC1) gene mutations in osteoporosis: A pilot study. Translational Research, 2010, 156: 37-44.

(收稿日期:2011-04-27)

(上接第 886 页)

- [3] Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(7) :3597-3602.
- [4] Wade-Gueye NM, Boudiffa M, Laroche N, et al. Mice lacking bone sialoprotein (BSP) lose bone after ovariectomy and display skeletal site-specific response to intermittent PTH treatment. Endocrinology, 2010, 151(11) :5103-5113.
- [5] Jimi E, Furuta H, Matsuo K, et al. The cellular and molecular mechanisms of bone invasion by oral squamous cell carcinoma. Oral Dis, 2011, 17(5) :462-468.
- [6] Sanchez C, Gabay O, Salvat C, et al. Mechanical loading highly increases IL-6 production and decreases OPG expression by osteoblasts. Osteoarthritis Cartilage, 2009, 17(4) :473-481.

- [7] Zhao B, Ivashkiv LB. Negative regulation of osteoclastogenesis and bone resorption by cytokines and transcriptional repressors. Arthritis Res Ther, 2011, 13(4) :234.
- [8] Yamaguchi M, Weitzmann MN. Zinc stimulates osteoblastogenesis and suppresses osteoclastogenesis by antagonizing NF- κ B activation. Cell Biochem, 2011, 355(1-2) : 179-186.
- [9] Ikeda T, Yamaguchi A, Yokose S, et al. Change in biological activity of bone cells in ovariectomized rats revealed by in situ hybridization. J Bone Miner Res, 1996, 11:780-788.
- [10] Mok SK, Chen WF, Lai WP, et al. Icarin protects against bone loss induced by oestrogen deficiency and activates oestrogen receptor-dependent osteoblastic functions in UMR 106 cells. Br J Pharmacol, 2010, 159(4) :939-949.

(收稿日期:2011-09-01)

骨质疏松症与相关基因关系的研究进展

作者: [杨达宇](#), [王亮](#), [高天君](#), [马远征](#)
作者单位: [解放军第三〇九医院骨科, 北京, 100091](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2011, 17(10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201110021.aspx