

综述

特发性脊柱侧凸病因学中遗传学研究进展

邱旭升¹, 邱勇¹, 王亚平²

(1 南京大学医学院附属鼓楼医院骨科 210008; 2 南京大学医学院 210093 江苏省南京市)

中图分类号: R682.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2005)-10-0628-03

虽然特发性脊柱侧凸(idiopathic scoliosis, IS)的病因未知,但是遗传因素在疾病的发病过程中所起的作用早已引起了学者们的广泛关注。早在 20 世纪 30 年代,文献中就有特发性脊柱侧凸具有家族聚集现象的临床报道。研究表明,遗传因素在特发性脊柱侧凸的病因学中有重要作用^[1-8]。笔者就特发性脊柱侧凸的遗传模式及相关基因的研究现状进行综述。

1 特发性脊柱侧凸的遗传模式

虽然脊柱侧凸的家族聚集现象有很多令人信服的证据,但是其具体的遗传模式仍未确定。文献中有常染色体显性遗传、X 连锁显性遗传及多基因遗传模式的报道。

1.1 常染色体显性遗传

为了解一个疾病的遗传模式,经常需要大样本的调查,以了解患者各级亲属的发病率。如果在患者亲属中发病风险随着血缘关系疏远而呈直线性下降,支持单基因遗传;如果呈指数性下降,支持多基因遗传。Wynne-Davies^[7]进行了 2000 例的大样本的群体研究,发现特发性脊柱侧凸第一代发病率为 7%,第二代为 3.7%,第三代为 1.6%,支持常染色体显性遗传。此项研究虽然样本量大,但是只对临床检查可疑者进行 X 线检查,大部分人缺少 X 线资料。Cowell^[9]调查了 509 对父母及 1 组无选择性 110 例脊柱侧凸患者,认为本病是常染色体显性遗传异常。

1.2 X 连锁遗传

由于特发性脊柱侧凸女性发病率高于男性,同时又没有男传男的报道,因此,1972 年 Cowell^[9]选择了 17 个家系(192 例)进行临床检查及 X 线检查后,提出了 X 连锁显性遗传模式。为了说明疾病是否和 X 染色体连锁,Miller^[11]利用连锁分析方法研究了 14 个家系(136 例)的 X 连锁情况,其结果并没有支持 X 连锁显性遗传,而是发现了部分家系的发病可能和 X 染色体上的某个位点有关,即 X 染色体上存在着特发性脊柱侧凸的易感基因。最近美国霍普金斯大学及国立卫生研究所组织了大规模全基因组扫描和分型的连锁分析,此样本包括了 202 个家系(1198 例)^[12],X 染色体的连锁分析已经完成,其研究结果和 Miller^[11]的结果一致。后两项研究提示特发性脊柱侧凸不是 X 连锁显

性遗传疾病,而可能是一个多基因疾病,并且在 X 染色体上有某个易感位点。

1.3 多基因遗传

Riseborough^[14]进行了 2869 例的大样本种群研究,发现特发性脊柱侧凸在第一代发病高达 11%,第二代明显下降,为 2.5%,第三代只有 1.4%,发病率呈指数性下降,提示特发性脊柱侧凸为多基因遗传。此项研究对所有的一级亲属都进行了临床及 X 线检查,并且有 81%的二级亲属及三级亲属进行了 X 线检查,避免了临床检查的假阴性对调查结果的影响。因此其结果,即特发性脊柱侧凸是多基因遗传病比 Wynne-Davies 的结果更可靠。Bonaiti^[13]对 241 个家系(913 例)进行了分析,认为特发性脊柱侧凸存在遗传异质性。遗传异质性即是两个或多个基因独立起作用,在不同的家系中导致相同的疾病。因此,临床表现相同的疾病可能有完全不同的遗传基础。他认为特发性脊柱侧凸在一部分家系中没有明显的主效基因,表现为多基因遗传模式;而在另一部分家系中因存在主效基因而表现为常染色体显性遗传模式。这一观点正好解释了另外两项综合分离分析(complex segregation analysis)的研究结果^[14]。这两项研究的群体相同,结果却不同。一项研究支持有主基因效应,并且主基因呈常染色体显性,而另一项研究却支持多基因遗传。

从以上的研究结果可以看出,虽然特发性脊柱侧凸的遗传模式仍未确定,但是更多的研究支持多基因遗传,不同家系可能有不同的遗传基础,并且在一部分家系中可能存在主基因效应(主基因呈现常染色体显性遗传)。

2 特发性脊柱侧凸的相关基因

在特发性脊柱侧凸相关基因的定位问题上,学者们运用了连锁分析和关联分析两种常用致病基因定位方法。在家系资料中采用连锁分析的方法,而无亲缘关系的群体则采用关联分析的方法。

2.1 连锁分析

连锁分析(linkage analysis)是根据基因的重组率(θ)来计算两基因位点之间的遗传图距。连锁分析基础上的定位克隆策略是基因定位中的主要策略之一,尤其在基因产物未知的情况下更是如此。定位克隆策略的基本原理是:在家系中,位于同一条染色体上的两个位点(致病基因与

遗传标记)在减数分裂过程中会发生交换与重组。两个位点之间相距越远,则发生重组的机率就越高,它们一起传给后代的机会就越小。因此,由家系中标记位点与疾病位点间的重组率可估算出二者间的遗传距离及连锁程度。通过对覆盖密度适当的遗传图中的遗传标志在家系中进行基因分型,以此找到与致病基因紧密连锁的某一遗传标志,从而确定该基因在染色体上的粗略位置;在此基础上再于该染色体区域使用覆盖程度更高的遗传标志作深入的连锁分析,便可将该致病基因确定在较小的区域;如此再利用物理图提供的该区域的染色体片段即可将基因确定或克隆。

早年,人们选取了一些候选基因进行了连锁分析。由于多种基因突变导致的结缔组织病都伴有脊柱侧凸,提示结缔组织的不稳定导致体形、体重及其它生长参数的改变,可以通过生物力学作用而导致结构性脊柱侧凸。因此,有学者研究了一些和结缔组织相关的基因,如原纤维蛋白-1(fibrillin-1,15q21.1)、弹性蛋白(elastin,7q11.23)、I型胶原 $\alpha 1$ 链(COL1A1,17q)、I型胶原 $\alpha 2$ 链(COL1A2,7q)、II型胶原 $\alpha 1$ 链(COL2A1,12q),但结果^[15,16]却未发现候选基因和特发性脊柱侧凸的连锁。

近年来,随着人类基因组遗传图的进一步完善及基因技术的进步,人们开始采用定位克隆策略以寻找易感基因或相关基因。Wise^[17]扫描了一个大家族(7个受累者),报道了特发性脊柱侧凸和6p、10q、18q染色体可能连锁,这些候选区域在第二个家系中同样发现了10q的连锁,而在另一个家系显示可能与2号染色体有连锁。Salehi等^[18]对一个有三代人的大家系进行全基因组扫描,结果提示在17p11位点有连锁,这个位点在D17S947和D17S798之间,大约20厘摩。Chan^[19]等对中国南方7个受累家系(25个受累者)的全基因组扫描,结果提示在19p13.3位点有连锁,这个位点在D19S894和D19S1034之间,大约5.2厘摩。

定位克隆的第二步是分离连锁区域的致病基因。在连锁区域,挑选出候选基因并加以测序,以发现可能存在的突变。如果发现一个基因的突变,它很可能就是发病原因,同时在另外一个无亲缘关系的患者中被证实,它将增加这个突变基因作为致病基因的可信度。Morcuende等^[20]根据Wise的研究结果,选择褪黑素受体1A进行研究,结果未在其研究的群体中发现此位点与疾病的连锁,也没有发现和疾病有关的突变。Salehi^[18]在其研究中选择了位于17p11上的和韧带形成有关的乙酰肝素硫酸转移酶基因进行测序分析,也没有发现可疑突变。Chan^[19]提出了位于19p13.3上的在软骨细胞及破骨细胞中表达的两个候选基因leucine-rich a-2-glycoprotein基因和SH3-domain GRB2-like 1基因,但没有进行测序,有待进一步研究证实其候选基因的地位。因此,到目前为止,连锁分析得出的可疑位点上尚未分离出有意义的基因。

鉴于上述采用定位克隆的策略未能得出令人满意的

结果,同时又注意到其它一些疾病,如多发性神经纤维瘤病及多囊肾是通过细胞遗传学方法发现平衡染色体易位,并最终在断裂点附近找出了致病基因,Bashiardes^[21]采用在已报道有平衡染色体易位的受累家系中寻找致病基因,他们发现一对父子脊柱侧凸患者是由于 γ -1 syntrophin(SNTG1)基因臂间倒位引起。在对152个散发病例的SNTG-1基因的外显子进行突变检测后,在1个患者中发现了6个碱基对的缺失,另2个患者中发现有2个碱基对的缺失或插入,而且这些突变未出现在对照组中。SNTG1基因主要在小脑、海马、皮质中表达,而小脑和运动及平衡功能密切相关。因此作者认为SNTG1可能通过中枢神经系统影响平衡功能而引起特发性脊柱侧凸。但是这样的结果同样有待进一步证明。

2.2 关联分析

关联分析(association analysis)是在可能的候选致病基因附近选择多态性遗传标记在患者和正常人之间进行比较,得到某一遗传标记等位基因和引起疾病基因关联的相对危险度。肯定存在遗传标记与疾病关联的现象可归纳为两种;一种是致病基因位点与遗传标记位点存在很强的连锁不平衡;另一种是遗传标记位点本身与疾病的病理发生有关。目前关于特发性脊柱侧凸关联分析的文献主要是根据疾病的特征选择雌激素受体及细胞外基质成分相关基因进行研究,并希望通过关联分析发现与疾病发生发展相关的遗传标记,下面是一些主要研究结果。

聚蛋白多糖(aggreacan)是软骨中的重要成分,其重量占到软骨干重的10%左右。aggreacan由三个球状结构域(globular domain G1,G2,G3)和两个侧链系附结构。侧链系附区是硫酸角质素(keratin sulfate,KS)系附区和硫酸软骨素(chondroitin sulfate,CS)系附区。Mathur等^[22]的研究表明,aggreacan的基因多态性和特发性脊柱侧凸患者的严重程度相关。特发性脊柱侧凸患者聚蛋白多糖基因12号外显子的可变量目串联重复比一般人短,且重复数越少,侧凸度数越大。12号外显子编码聚蛋白多糖的硫酸软骨素系附区。相反,Zorkol^[23]对编码聚蛋白多糖球状结构域G3的外显子的基因多态性的研究未发现其与疾病相关。

胶原是骨及软组织细胞外基质的重要成分。Cheng等^[24]研究了COL1A2的基因多态性与特发性脊柱侧凸患者测量学指标及骨密度的相关性,结果发现特发性脊柱侧凸患者臂长比正常人长,矫正身高比正常人高,骨密度比正常人低。同时COL1A2的基因型和特发性脊柱侧凸患者的臂长、矫正身高相关;PP>Pp>pp,而COL1A2的基因型和正常人的臂长、身高没有相关性。另外,COL1A2的基因型和特发性脊柱侧凸患者及正常人的骨密度之间都没有发现相关性。上文中提到Carr^[15]的研究结果表明,COL1A2和特发性脊柱侧凸没有连锁,这一方面和他们选择的研究方法有关,另一方面也说明了这些基因与AIS发生发展错综复杂的关系。

由于女孩的特发性脊柱侧凸发病率高于男孩,Inoue

等^[20]研究了雌激素受体 (ER) 及维生素 D 受体 (VDR)、CYP17 基因多态性和特发性脊柱侧凸严重度之间的相关性。其结果表明, 雌激素受体 XX 和 Xx 基因型的患者平均 Cobb 角比 xx 基因型患者大, 并且手术风险更大。另外, Xx 基因型比 xx 基因型更容易进展 (疾病进展定义为比初诊时增加了 5°)。而 VDR、CYP17 基因多态性和 Cobb 角及疾病进展无关。

3 展望

上述研究展示了人们对脊柱侧凸这样一个有家庭聚集现象的骨科常见疾病的认识和理解过程。早年的遗传模式研究试图证明特发性脊柱侧凸是单基因疾病, 但是没有得出肯定的结论, 相反提示这个疾病可能是多基因疾病, 同时可能存在主基因效应。分子遗传学的研究将疾病相关基因定位于有限的几个染色体位点, 同时揭示了一些基因多态性与疾病的相关性, 使我们看到了揭开疾病本质的希望。但是同样应该看到已有的小样本的连锁分析结果并不一致, 这就提示了增加样本量的重要性。以后的研究需进一步通过连锁和关联分析发现基因精确位点, 这需要大量有多个受累者的家系进行连锁分析及大量无直接亲缘关系的个体或小家系进行关联分析, 同时将两者结合起来以发挥更大的作用。

4 参考文献

- Harrington PR. The etiology of idiopathic scoliosis[J]. Clin Orthop, 1977, 126: 17-25.
- 潘少川. 青年型特发性脊柱侧弯 (一)[J]. 临床小儿外科杂志, 2004, 3(1): 42-47.
- 邱勇, 朱丽华, 宋知非, 等. 脊柱侧凸病因学的临床分类研究[J]. 中华骨科杂志, 2000, 20: 265
- Riseborough EJ, Wynne-Davies R. A genetic survey of idiopathic scoliosis in Boston, Massachusetts [J]. J Bone Joint Surg (Am), 1973, 55(5): 974-982.
- Kesling KL, Reinker KA. Scoliosis in twins: a meta-analysis of the literature and report of six cases [J]. Spine, 1997, 22(17): 2009-2015.
- Damborg F, Engell V. The Genetics of AIS: A Twin Study[C]. Proceedings of the 39th Annual SRS & Course, California, 2004.
- Wynne-Davies R. Familial (idiopathic) scoliosis: a family survey [J]. J Bone Joint Surg (Br), 1968, 50(1): 24-30.
- 袁元杏, 刘尚礼, 符丹. 特发性脊柱侧弯 2 例的家谱分析[J]. 中山大学学报, 1998, 19(增刊), 封 3.
- Cowell HR, Hall JN, Macewen GD. Familial patterns in idiopathic scoliosis[J]. J Bone Joint Surg (Am), 1969, 51(9): 1236-1242.
- Cowell HR, Hall JN, MacEwen GD. Genetic aspects of idiopathic scoliosis[J]. Clin Orthop, 1972, 86: 121-131.
- Miller NH, Schwab D, Sponseller P, et al. Genomic Search for X-Linkage in Familial Adolescent Idiopathic Scoliosis [C]. Proceedings of the 10th International Philip Zorab Symposium, Oxford, 1998.
- Justice CM, Miller NH, Marosy B, et al. Familial idiopathic scoliosis—evidence of an X-Linked susceptibility locus [J]. Spine, 2003, 28(6): 589-594.
- Bonaiti C, Feingold J, Briard ML, et al. Genetics of idiopathic scoliosis[J]. Helv Paediatr Acta, 1976, 31(3): 229-240.
- Axenovich TI, Zaidman AM, Zorkoltseva IV, et al. Segregation analysis of idiopathic scoliosis: demonstration of a major gene effect[J]. Am J Med Genet, 1999, 86(4): 389-394.
- Carr AJ, Ogilvie DJ, Wordsworth BP, et al. Segregation of structural collagen genes in adolescent idiopathic scoliosis [J]. Clin Orthop, 1992, 274: 305-309.
- Miller NH, Mims B, Child A, et al. Genetic analysis of structural elastic fiber and collagen genes in familial adolescent idiopathic scoliosis[J]. J Orthop Res, 1996, 14(6): 994-999.
- Wise CA, Barnes R, Gillum J, et al. Localization of susceptibility to familial idiopathic scoliosis [J]. Spine, 2000, 25(18): 2372-2380.
- Salehi LB, Mangino M, Serio SD, et al. Assignment of a locus for autosomal dominant idiopathic scoliosis (IS) to human chromosome 17p11[J]. Hum Genet, 2002, 111(4): 401-404.
- Chan V, Fong CY, Luk DK, et al. A Genetic locus for adolescent idiopathic scoliosis linked to chromosome 19p13.3 [J]. Am J Hum Genet, 2002, 71(2): 401-406.
- Morcuende JA, Minhas R, Dolan L, et al. Allelic variants of human melatonin 1A receptor in patients with familial adolescent idiopathic scoliosis [J]. Spine, 2003, 28(17): 2025-2029.
- Bashiardes S, Veile R, Allen M, et al. SNTG1, the gene encoding γ 1-syntrophin [J] a candidate gene for idiopathic scoliosis [J]. Hum Genet, 2004, 115(1): 81-89.
- Mathur S, Merola A. AggreCan Gene Polymorphism as a Genetic Marker for Adolescent Idiopathic Scoliosis[C]. Proceedings of the 39th Annual SRS & Course, California, 2004.
- Zorkoltseva IV, Liubinskii OA, Sharipov RN, et al. Analysis of polymorphism of the number of tandem repeats in the aggreCan gene exon G3 in the families with idiopathic scoliosis[J]. Genetika, 2002, 38(2): 259-263.
- Cheng JCY, Cheung C, Lee KM, et al. Collagen I Alpha 2 Gene Polymorphism is Significantly Associated with Growth Disturbance in Adolescent Idiopathic Scoliosis[C]. Proceedings of the 39th Annual SRS & Course, California, 2004.
- Inoue M, Minami S, Nakata Y, et al. Prediction of curve progression in idiopathic scoliosis from gene polymorphic analysis[J]. Stud Health Technol Inform, 2002, 91(1): 90-96.

(收稿日期: 2005-02-24 修回日期: 2005-03-21)

(本文编辑 彭向峰)