

综述

维生素 D 受体基因多态性和椎间盘退变的相关性研究进展

邢文华¹, 霍洪军¹, 杨学军¹, 贾连顺²

(1 内蒙古医学院第二附属医院脊柱外科 010030 呼和浩特市; 2 第二军医大学附属长征医院骨科 200003 上海市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2011.01.20

中图分类号: R681.5, Q786 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2010)-01-0078-03

文献报道生理性退变、重体力劳动、椎间盘外伤、过度劳累、吸烟等均与椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IDD)的相关因素^[1-2]。而近年来随着研究逐渐深入到分子水平,多数学者认为遗传因素在 IDD 发生、发展中可能扮演着重要的角色^[3-4],IDD 是由多个微效基因和环境因素共同作用、积累到一定程度导致的一种复杂性疾病,研究环境因素在 IDD 中作用的同时,还须考虑其遗传易感性,将遗传和环境的作用结合起来^[5]。其中维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)基因与骨、软骨代谢关系密切,其多态性与椎间盘退变的关系备受关注。

第一作者简介:男(1977-),主治医师,医学博士,研究方向:脊柱外科

电话:(0471)6351230 E-mail:xwhspine@sohu.com

1 椎间盘退变的遗传易感性

椎间盘退变的候选基因研究策略主要有以下三种:(1)与椎间盘结构组成相关基因,如 IX 型胶原等位基因^[6,7];(2)与椎间盘基质降解酶有关的基因,如基质金属蛋白酶 3 启动子区域基因^[8,9];(3)与骨结构有关基因,包括骨质疏松相关基因、维生素 D 受体基因和雌激素受体基因等^[10]。其中 VDR 基因与骨、软骨代谢关系密切。

Leonid 等认为 IDD 的家族遗传率高达 34%~61%。而 Grobler 等^[11]报道年龄在 7~29 岁的青少年椎间盘突出患者中均有阳性家族史,Varlotta 等^[12]对 63 例年龄小于 21 岁的行腰椎椎间盘突出手术患者与年龄、性别相似的正常人对比研究发现,42%患者有阳性家族史。Battie 等^[13]报道对 20 对同卵双生男性志愿者(年龄在 36~60 岁)进行研究后发

19. Braun JT, Ogilvie JW, Akyuz E, et al. Creation of an experimental idiopathic-type scoliosis in an immature goat model using a flexible posterior asymmetric tether[J]. Spine, 2006, 31(13): 1410-1414.
20. Braun JT, Akyuz E, Ogilvie JW, et al. The use of animal models in fusionless scoliosis investigations [J]. Spine, 2005, 30(Suppl 17): S35-45.
21. Newton PO, Fricka KB, Lee SS, et al. Asymmetrical flexible tethering of spine growth in an immature bovine model[J]. Spine, 2002, 27(7): 689-693.
22. Newton PO, Faro FD, Farnsworth CL, et al. Multilevel spinal growth modulation with an anterolateral flexible tether in an immature bovine model[J]. Spine, 2005, 30(23): 2608-2613.
23. Bozkus H, Crawford NR, Chamberlain RH, et al. Comparative anatomy of the porcine and human thoracic spines with reference to thoracoscopic surgical techniques [J]. Surg Endosc, 2005, 19(12): 1652-1665.
24. Dath R, Ebinesan AD, Porter KM, et al. Anatomical measurements of porcine lumbar vertebrae [J]. Clin Biomech, 2007, 22(5): 607-613.
25. Sheng SR, Wang XY, Xu HZ, et al. Anatomy of large animal spines and its comparison to the human spine: a systematic review[J]. Eur Spine J, 2010, 19(1): 46-56.
26. Strathe AB, Sorensen H, Danfaer A. A new mathematical model for combining growth and energy intake in animals: the case of the growing pig [J]. J Theor Biol, 2009, 261(2): 165-175.
27. Beguiristain JL, Salis DJ, Oriaifo A, et al. Experimental scoliosis by epiphyseodesis in pigs[J]. Int Orthop, 1980, 3(4): 317-321.
28. Coillard C, Rhalimi S, Rivard CH. Experimental scoliosis in the minipig: study of vertebral deformations [J]. Ann Chir, 1999, 53(8): 773-780.
29. Cil A, Yazici M, Daglioglu K, et al. The effect of pedicle screw placement with or without application of compression across the neurocentral cartilage on the morphology of the spinal canal and pedicle in immature pigs[J]. Spine, 2005, 30(11): 1287-1293.
30. Zhang H, Sucato DJ. Unilateral pedicle screw epiphyseodesis of the neurocentral synchondrosis: production of idiopathic-like scoliosis in an immature animal model [J]. J Bone Joint Surg Am, 2008, 90(11): 2460-2469.
31. Newton PO, Upasani VV, Farnsworth CL, et al. Spinal growth modulation with use of a tether in an immature porcine model[J]. J Bone Joint Surg Am, 2008, 90(12): 2695-2706.
32. Schwab F, Patel A, Lafage V, et al. A porcine model for progressive thoracic scoliosis[J]. Spine, 2009, 34(11): E397-404.
33. Patel A, Schwab F, Lafage V, et al. Computed tomographic validation of the porcine model for thoracic scoliosis [J]. Spine, 2010, 35(1): 18-25.

(收稿日期: 2010-05-14 修回日期: 2010-06-30)

(本文编辑 刘彦)

现;研究对象 IDD 的程度和部位遗传易感性(0~15%)均大于吸烟、年龄及环境因素(26%~72%),呈现显著的家庭性。Sambrook 等^[14]没有入选椎间盘病变范围的 172 对单卵双生者和 154 对双卵双生者的脊柱进行 MRI 扫描,将每个节段的椎间盘高度、膨出程度、骨质增生程度、信号强度评分总和作为椎间盘退变评分总分,受累间盘节段数作为病变范围总分,调整年龄、体重、身高、职业等因素后,椎间盘退变在腰椎总的遗传率为 74%,在颈椎为 73%,病变范围总的遗传率均为 63%,发现遗传因素对椎间盘退变有显著的影响。

2 维生素 D 受体基因及其多态性

基因多态性(polymorphism)是指在一个生物群体中,同时和经常存在两种或多种不连续的变异型或基因型或等位基因,亦称遗传多态性(genetic polymorphism)。从本质上来讲,多态性的产生在于基因水平上的变异,一般发生在基因序列中不编码蛋白的区域和没有重要调节功能的区域。对于个体而言,基因多态性碱基顺序终生不变,并按孟德尔规律世代相传。基因多态性的研究对于遗传病具有双重意义,一方面,基因的有害突变,不论是经典的点突变,还是动态突变,其本身就可能是遗传病的病因;另一方面,众多的多态性位点又是很好的遗传标记,可以在遗传病的研究和临床诊断中发挥重要的作用。

维生素 D(vitamin D, VitD)是人体必需的一种维生素,属于类固醇类激素。VitD 受体(VitD receptor, VDR)基因经过转录翻译成 VDR, VDR 为亲核蛋白,是一种细胞内多肽,属于类固醇激素/甲状腺受体超家族的成员,其与 1, 25-(OH)₂D₃ 结合后,该复合物可与靶基因上游启动子区或调控区域上的特定 DNA 序列相结合,然后作用于靶细胞的胞核,产生一系列的生物效应^[15]。如位于肠道的 VDR 可增加小肠对钙、磷的吸收;位于肾脏的 VDR 可增加肾脏近端小管对钙、磷的重吸收;位于骨组织上的 VDR 的作用则是双向的,位于成骨细胞上的 VDR 可促进骨桥蛋白、骨钙蛋白的合成,参与骨的形成和矿化;而位于破骨细胞上的 VDR 可抑制其增殖并促进破骨细胞的分化,促进骨钙、磷的释放。由于 VDR 基因与骨、软骨代谢关系密切,其多态性与椎间盘退变的关系备受关注。

研究^[16]发现 VDR 基因多态性位点有 4 个,分别对应限制性内切酶 BsmI, ApaI, TaqI, FokI 的酶切位点,一般用 b、a、t、f 表示存在这四种内切酶多态性位点,用 B、A、T、F 表示缺乏这四种内切酶位点;研究还发现免疫反应性维生素 D 受体出现在软骨细胞核内,特别是在纤维成分中,这说明维生素 D 在软骨细胞的分化、增殖和成熟方面直接发挥作用;另外,体外关节软骨细胞实验表明,维生素 D 可影响蛋白聚糖的合成^[17]。由于椎间盘的蛋白聚糖非常丰富,这些发现提示维生素 D 受体可能会直接影响椎间盘退变的病理生理过程。目前尚不清楚维生素 D 受体如何影响椎间盘疾病的临床特征,维生素 D 受体基因位于 12q12

处, II 型胶原基因(COL2A1)和胰岛素样生长因子-1 基因也位于附近,其可能也是其他致病基因的一个遗传标记。

3 VDR 基因多态性与椎间盘退变的相关性

近年来的一些研究发现, IL-1、IL-6、胶原、TGF 和维生素 D 受体等因子基因多态性与 LDD 密切相关,特别是对同卵双生者 IDD 的研究发现,遗传因素可能在 IDD 的发生发展中起重要作用^[7,9,11]。

维生素 D 受体基因是第一个被报道的与 IDD 相关的基因。以往,它的基因多态性(FokI 及 TaqI 等)被认为与骨质疏松症、骨关节炎等疾病相关。Videman 等^[18]对来自芬兰的 85 对(年龄在 36~69 岁)同卵双生者进行了相关研究后发现,在胸椎和腰椎椎间盘组织中, FokI 及 TaqI 等维生素 D 受体基因的多态性与 MRI 上低密度信号形成有关。随后他们以 MRI 的信号强度评价 IDD 的严重程度,结果显示 TaqI 等位基因 tt 表型者 IDD 最严重, Tt 表型次之, TT 表型最轻; FokI 等位基因表现出相似的变化。进一步研究^[18]发现这些基因型与椎间盘膨出及椎间隙高度丢失也密切相关。在维生素 D 受体基因中,有两类亚基因形态与椎间盘的退行性改变有关。通过对胸腰段椎间盘的 MRI 信号强度进行定量分析发现, TaqI tt 型基因和 TaqI Tt 型基因的男性与 TaqI TT 型基因的男性相比,椎间盘信号强度分别减少 12.9% 和 4.5%; 同样, FokI ff 型基因和 FokI Ff 型基因的男性与 FokI FF 型基因的男性相比,椎间盘信号强度分别减少 9.3% 和 4.3%,不同的基因型表现在椎间盘的退变上有统计学意义。两对照组的成员均来自同卵双胞胎志愿者,两者之间的致病因素差异无统计学意义。Kawaguchi 等^[19]研究对象是 205 名日本志愿者及患者(年龄在 20~29 岁),再次证实了维生素 D 受体基因 FokI 及 TaqI 的多态性与 IDD 相关。他们同时发现 TaqI 等位基因 Tt 表型与多节段 IDD 有关。维生素 D 受体基因为 TT 基因型的个体相比, Tt 基因型的个体发生疾病的椎间盘数比较多或椎间盘退变更严重。

Cheung 等^[20]研究我国南方汉族人进行一个大宗病例(804 人,年龄 18~55 岁)人群研究 Taq I 位点和 LDD 的关系,认为汉族人群 VDR 基因多态性 TaqI 等位基因 t 与腰椎间盘退变及膨出的椎间盘进一步发展存在一定的关联,尤其在小于 40 岁的人群中。证实携带 TapI Tt 型基因的个体比携带 TapI TT 型基因的个体更容易发生严重的椎间盘退变和椎间盘突出,而且发生这些病变的年龄更小。但也存在不同的研究结果:陈为坚等^[21]在中国汉族人中进行类似研究,从椎间盘退变引起的椎间盘退变性疾病的角度分析了 VDR 基因 Fok I 和 Tru I 位点单核苷酸多态性与椎间盘退变的关系,同时利用分层分析,去除劳动强度的影响后分析 MRI 显示的信号与此 2 个位点多态性的关系发现此 2 个位点单核苷酸多态性在病例-对照组中分布无差别,与 L3/4、L4/5 和 L5/S1 椎间盘退变的节段数及椎间盘退变的评分无明显关系。VDR 基因其它位点的多

态性是否与 LDD 有关, 还需进一步的研究。

唐颖等^[9]采用病例对照研究方法, 以 CT 确诊腰椎间盘突出患者 178 例为病例组, 随机选择体检人员中无腰背痛史且腰椎功能正常者 284 人为对照。应用聚合酶链反应限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 的方法分析 VDR 的基因多态性。结果 VDR-Apa 的等位基因 5A 和 A 在病例组中的分布明显高于对照组, 而 VDR-Taq 的等位基因 t 在两组间分布没有统计学差异; 分层分析显示女性腰椎间盘突出与 VDR-Apa 基因多态性有关, 认为 VDR-Apa 的多态基因型是腰椎间盘突出变的危险基因。Jones 等^[22]对澳大利亚人群中年龄超过 60 岁的 110 名男性和 172 名女性进行 Taq1 和脊柱退变之间相关性的研究, VDR 受体基因等位基因频率在男、女性分别为“T”63%和“t”37%, tt 基因型与影像学上椎间隙狭窄和严重的骨赘形成有关; 对椎间盘突变和维生素 D 受体基因多态性的关联性研究发现两者之间呈线性关系, t 等位基因比 T 等位基因具有更大的危险性。

综上所述, 椎间盘疾病受多基因和环境的协调调控, 研究也证实了遗传因素在 IDD 的发生发展中占有重要地位。目前已经发现的几个与椎间盘病变相关的基因中, VDR 多态性与椎间盘退变的相关性在以前研究工作中也得以证实。但对 VDR 基因的遗传特性、作用机制仍然缺乏清晰、明确地认识。VDR 多态性的研究将有助于进一步揭示维生素 D 受体基因与 IDD 的关系, 从而为预防和治疗 IDD 开辟新的道路。

4 参考文献

- Virtanen IM, Karppinen J, Taimela S, et al. Occupational and genetic risk factors associated with intervertebral disc disease [J]. Spine, 2007, 32(10): 1129-1134.
- Latridis JC, MacLean JJ, Roughley PJ, et al. Effects of mechanical loading on intervertebral disc metabolism in vivo [J]. J Bone Joint Surg Am, 2006, 88 (Suppl 2): 41-46.
- Song Y, Sham P, Cheung K, et al. Genetics of disc degeneration [J]. Current Orthopaedics, 2008, 22(2): 259-266.
- Sobajima S, Kim JS, Gilbertson LG, et al. Gene therapy for degenerative disc disease [J]. Gene Ther, 2004, 11(3): 390-401.
- Kalichman L, Hunter DJ. The genetics of intervertebral disc degeneration: familial predisposition and heritability estimation [J]. Joint Bone Spine, 2008, 75(3): 383-387.
- Higashino K, Matsui Y, Yagi S, et al. The alpha2 type IX collagen tryptophan polymorphism is associated with the severity of disc degeneration in younger patients with herniated nucleus pulposus of the lumbar spine [J]. Int Orthop, 2007, 31(1): 107-111.
- Knoeringer M, Reinke A, Trappe AE, et al. Absence of the mutated Trp2 allele but a common polymorphism of the COL9A2 collagen gene is associated with early recurrence after lumbar discectomy in a German population [J]. Eur Spine J, 2008, 17(4): 463-467.
- Dung DM, Yao M, Liu B, et al. Association between the C/T polymorphism of matrix metalloproteinase -2 gene and lumbar disc disease in Chinese young adults [J]. Eur Spine J, 2007, 16(18): 1958-1961.
- 唐颖, 袁寒艳, 王子平, 等. 基质金属蛋白酶-3 和维生素 D 受体的基因多态性与腰椎间盘突出变的易感性 [J]. 复旦学报 (医学版), 2007, 34(1): 37-41.
- Virtanen IM, Song YQ, Cheung KM, et al. Phenotypic and population differences in the association between CILP and lumbar disc disease [J]. J Med Genet, 2007, 44(2): 285-288.
- Gruber HE, Norton HJ, Ingram JA, et al. Factors in the human disc: decreased immunolocalization with age and disc degeneration [J]. Spine, 2005, 30(5): 625-630.
- Varlotta GP, Brown MD, Kelsey JL, et al. Familial predisposition for herniation of a lumbar disc in patients who are less than twenty-one years old [J]. J Bone Joint Surg Am, 1991, 73(1): 124-128.
- Battie MC, Videman T, Parent E. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences [J]. Spine, 2004, 29(24): 2679-2690.
- Sambrook PN, MacGregor AJ, Spector TD, et al. Genetic influences on cervical and lumbar disc degeneration: a magnetic resonance imaging study in twins [J]. Arthritis Rheum, 1999, 42(2): 366-372.
- Uitterlinden AG, Fang Y, VanMeurs JB, et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms [J]. Gene, 2004, 338(2): 143-156.
- Uitterlinden AG, Fang Y, VanMeurs JB, et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms [J]. Gene, 2004, 338(2): 143-156.
- Seki S, Kawaguchi Y, Chiba K, et al. A functional SNP in CILP, encoding cartilage intermediate layer protein, is associated with susceptibility to lumbar disc disease [J]. Nat Genet, 2005, 37(6): 607-612.
- Videman T, Battie MC, Ripatti S, et al. Determinants of the progression in lumbar degeneration: a 5-year follow-up study of adult male monozygotic twins [J]. Spine, 2006, 31(5): 671-678.
- Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H, et al. The association of lumbar disc disease with vitamin D receptor gene polymorphism [J]. J Bone Joint Surg Am, 2002, 84(11): 2022-2028.
- Cheung KM, Chan D, Karppinen J, et al. Association of the Taq I allele in vitamin D receptor with degenerative disc disease and disc bulge in a Chinese population [J]. Spine, 2006, 31(10): 1143-1148.
- 陈为坚, 叶伟, 丁悦, 等. 汉族人维生素 D 受体基因 Tru1 和 Fok1 多态性与腰椎间盘突出变的关系 [J]. 中国矫形外科杂志, 2007, 15(5): 373-379.
- Jones G, White C, Sambrook P, et al. Allelic variation in the vitamin D receptor, lifestyle factors and lumbar spinal degenerative disease [J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(1): 143-149.

(收稿日期: 2010-06-07 修回日期: 2010-08-17)

(本文编辑 刘彦)