

特发性脊柱侧凸病因学中基因研究的进展

上官磊, 贺石生, 李明

(第二军医大学附属长海医院骨科 200433 上海市)

中图分类号: R682.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2008)-04-0309-03

脊柱侧凸(scoliosis)是指脊柱的一个或数个节段在冠状面上偏离中线向侧方弯曲,形成带有弧度的脊柱畸形,通常伴有脊柱的旋转和矢状面上生理性前凸和后凸的增加或减少,它可由多种病因引起。其中,特发性脊柱侧凸(idiopathic scoliosis, IS)最为常见,约占全部脊柱侧凸的80%。特发性脊柱侧凸好发于青少年,发病率约为2%~3%,到目前为止病因仍然不明^[1]。学者们对IS的自然史进行了研究,然后对其发病原因提出了很多假说,包括基因学,生物力学的作用,神经内分泌的异常,生长发育不平衡,神经系统异常等。近年来,基因在IS的发病过程中所起的作用受到日益重视,并开展了一系列的研究,现就特发性脊柱侧凸病因学中基因研究进展综述如下。

1 IS的遗传方式

遗传因素在IS发病中的作用已经为广大学者所接受^[2]。在同一家庭中,IS有多发现象,Harrington^[3]发现该病在母女之间的遗传率达到27%,但并没有发现有父传子的现象。Inoue等^[4]对21对IS双胞胎研究显示,单卵双胞胎中92.3%(12/13)侧凸类型一致,而双卵双胞胎侧凸的一致率为62.5%(5/8)。尽管如此,IS的遗传方式仍有争议。

1.1 常染色体显性遗传

Wynne-Davies^[5]进行了2000例大样本的群体研究,发现特发性脊柱侧凸患者的发病率随着血缘关系的疏远成直线下降,支持单基因遗传。单基因病的概念是将基因作为一个遗传单位,它决定个体特殊的表型特性,并严格

从父母系传递给后代,IS家系中每代均有易感者支持这种显性基因遗传模式。Kesling等^[6]回顾了所有发生脊柱侧凸双胞胎的情况,发现单卵双胞胎的侧凸一致率为73%,而双卵双胞胎的侧凸一致率为36%,这2个发病率都比侧凸普通人口的发病率要高,认为本病是X连锁外遗传,可能在特定的家族中为常染色体显性遗传。Ogilvie等^[7]通过研究IS患者的不同家族起源,认为IS在不同家族间的致病基因不同,但至少有一个主基因。单基因疾病支持孟德尔遗传模式,传代易出现可变性和异质性,对这样的疾病进行研究,需要大样本的人群,才能准确定位遗传方式和发现致病基因,但到目前为止,这项工作仍无进展。

1.2 X染色体连锁遗传

在IS的文献报道中,缺乏父传子的报道,因此Cowell等^[8]认为X染色体与IS发病关系密切,IS为一种伴性连锁遗传疾病。但是如果一种畸形与性连锁有关,临床上通常男性患者患病的程度往往比女性患者严重,而IS的情况却恰恰相反。Miller等^[9]利用基因连锁分析方法也发现了其发病可能和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。Justice等^[10]对包含了202个家系1198例患者的大样本进行了全基因组扫描和分型的连锁分析,家族中的先证病例侧凸最小角度为10°,所有个体均行X线检查,以侧凸最小10°为受累个体,最初14个家庭研究表明两种潜在的遗传模式:常染色体和伴性染色体遗传。在随后的子集家族和伴X遗传研究中证明潜在的遗传位点在Xq。其研究结果和Miller的结果一致,提示了特发性脊柱侧凸不是X染色体显性遗传疾病,而可能是一个多基因疾病,但在X染色体上存在易感位点。

1.3 多基因遗传

第一作者简介:男(1982-),硕士研究生,研究方向:脊柱畸形,脊柱外科

电话:(021)25072075 E-mail:shangguanlei@gmail.com

- C1-C2 fusion[J].Eur Spine,2001,10(4):345-347.
23. Osti M,Philipp H,Meusburger B,et al. Os odontoidum with bipartite atlas and segmental instability:a case report[J].Eur Spine,2006,15(Suppl 5):564-567.
24. 倪斌,陈华江,郭翔,等.双侧寰椎椎板挂钩及经寰枢关节间隙螺钉固定术[J].中华外科杂志,2005,43(20):1358-1359.
25. Harms J,Melcher RP. Posterior C1-C2 fusion with polyaxial screw and rod fixation[J].Spine,2001,26(22):2467-2471.

26. Kanzdiora F,Pflugmacher R,Ludwig K,et al. Biomechanical comparison of four anterior atlantoaxial plate systems[J].Neurosurg,2002,96(Suppl 3):313-320.
27. 尹庆水,艾福志,章凯,等.经口咽前路寰枢椎复位钢板系统的研制与初步临床应用[J].中华外科杂志,2004,42(6):325-329.

(收稿日期:2007-09-03 修回日期:2007-11-27)

(本文编辑 李伟霞)

临床上脊柱侧凸在不同个体有不同表现形式,这可能是由于遗传异质性造成的,即多个相邻基因相互作用的结果^[11]。Riseborough^[12]通过对 2869 例样本进行研究发现 IS 的发病率随着血缘关系的疏远呈指数下降,符合多基因遗传疾病的特点。这项研究对样本进行了较仔细的 X 线检查,因此实验结果比 Wynne-Davies 更加可靠。多因素遗传模型意味着在一个高危险家庭成员中每个成员发病几率是不平等的,它可以由几种基因互动而发生,也可能是由于出现的单个主要基因发生突变或多态性而造成,后者常会受到环境的强烈影响,因此即使临床表现相同的疾病完全有可能有不同的遗传学基础^[13]。国外也有学者认为 IS 在一部分家系中没有明显的主基因,表现为多基因遗传模式;而在另一部分家系中因存在主基因而表现为常染色体显性遗传模式。

从以上的结果可以看出,尽管 IS 的最终遗传模式尚未真正确定,但更多的结果倾向于多基因遗传模式。对一个疾病进行基因分析,诊断资料准确及方法可靠是关键。在诊断明确的同时,增大样本的数量,将会对该病遗传特性获得更多可靠结果^[14]。

2 相关基因

2.1 遗传位点的筛选

很多研究证明了 IS 的遗传特性,不过公认的遗传位点一直没有明确。尽管目前的技术足以鉴定易感基因位点,但确切地判定哪个易感位点是易感基因则是困难的。在家系研究中,常使用连锁分析(linkage analysis)的方法来对疾病的基因进行定位。Axenovich 等^[15]应用复合等位基因分离分析法对 101 个家系(788 个成员)进行了研究,初步的结果支持 IS 的多基因遗传模式,但更精确的基因遗传位点仍不明确。Wise 等^[16]应用统计连锁分析方法辨别了 2 个家族 IS 特定的基因位点,2 个家族的数据提示 IS 和染色体 10q 的远端高度相关($P < 0.05$)。Salehi 等^[17]对一个有三代人的 IS 大家系进行全基因组扫描,结果提示在 17p11 位点有连锁,但这只是一个家系的结果,并没有得到验证。Chan 等^[18]研究了 7 个多发家族 IS 的 25 例患者,发现连锁的主要区域在染色体 19p13.3,次要区域在染色体 2q。Alden 等^[19]通过研究一组 Cobb 角大于 30° 的 IS 患者后,证实了 Chan 的结论。Miller 等^[20]在 2005 年通过研究 202 个家庭 1198 例样本后,得出的结果提示 IS 的候选基因很可能位于染色体 6、9、16、17 上。IS 的发病受到易感状态、年龄、性别、环境等因素的影响,使基因表型趋于复杂,只有证实控制多样表型基因范围的存在,才能进一步确定遗传位点。同时,IS 在临床上有不同类型,尽管有了 King、Lenke、PUMC(协和)等分型,但每种分型并不能包含所有类型的脊柱侧凸,况且每种类型脊柱侧凸的致病基因是否相同仍然不能确定,如果能收集同一类型脊柱侧凸的患者并进行位点的筛选,也许能有所收获。

2.2 相关基因的确定

应用复等位基因分离分析和 DNA 多态性连锁分析的方法,对连锁区域中的候选基因进行分离并测序,以发现可能存在的突变。如果另一个无血缘关系的家系中能分离出相似的基因突变类型,那么将增加此候选基因为致病基因的可能性。早年,人们发现一些结缔组织病都伴有脊柱侧凸,提示一些和结缔组织相关基因的突变可能与脊柱侧凸有关,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),但连锁的证据都不强。由于脊柱侧凸的动物模型可在松果体切除后的雏鸡上得到复制,而松果体的主要生理作用为分泌褪黑素,于是 Morcuende 等^[21]将人类褪黑素-1A 受体(hMel-1AR)的基因作为候选基因,对 47 个家族的 4q 染色体进行研究,没有发现与 IS 有连锁,也没有发现该基因突变的证据,随后对褪黑素-1B 受体研究也未得到阳性结果。Bashiardes 等^[22]研究了一个 8 号染色体臂间倒位且与 IS 共分离的家族,发现该基因 q 臂断裂位于 syntrophin-1(SNTG1)基因的外显子 10 和 11 之间,再对 152 例散发病例的 SNTG 基因的外显子进行突变检测后,在 1 例患者中发现了 6 个碱基对的缺失,另 2 例患者中发现有 2 个碱基对的缺失或插入,而这些突变未出现在对照组中。Syntrophin 产物是一群胞质外的膜蛋白,主要表达在中枢神经系统的小脑、海马等,与平衡和运动密切相关,由此作者认为 SNTG1 基因可能通过影响姿势控制而引起脊柱侧凸,但这样的结果有待进一步证明。聚蛋白多糖(aggrecan)约占软骨干重的 10%,是椎间盘基质蛋白多糖的主要组成部分,而基质蛋白多糖在脊椎生长板上合成的不平衡被认为是 IS 的发病原因之一。Zaidman 等^[23]通过长期观察发现 aggrecan 基因表达的减少会导致 IS 的发生。邱勇等^[24]认为 aggrecan 在 IS 患者凸凹侧的差异可能是继发的结果,也可能在 IS 发病中起着重要的作用。但 Marosy 等^[25]却认为 aggrecan 基因和 IS 之间缺乏必然的联系。IS 患者以女性为多,男女比例可达 1:3。Wu 等^[26]通过一组病例对照研究表明,IS 患者中雌激素受体基因型为 XX 的频率明显高于对照组,在病例组中身高 $\geq 160\text{cm}$ 、Cobb 角 $\geq 40^\circ$ 的女性患者中基因型为 XX 的明显高于身高 $< 160\text{cm}$ 、Cobb 角 $< 40^\circ$ 的患者。Inoue 等^[27]研究了雌激素受体(estrogen receptor, ER)的多态性和 IS 严重度之间的关系,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。但这个结果在 540 例中国病例上并没能得到复制^[28]。

特发性脊柱侧凸是一种复杂遗传机制的脊柱畸形,尽管目前的病因仍然不明,但在对这个疾病的认识和理解的过程中,我们经历了从单基因遗传模式,到多基因遗传模式,以及可能存在主基因效应模式的推测。虽然国内外学者进行了许多卓有成效的工作,但对 IS 的相关位点以及候选基因的审查并没有取得满意的成绩,许多实验的研究结果也不一致。以后的研究需要进一步精确定位 IS 的

遗传位点,同时对于多发的家系可以进行全基因组的扫描。我们相信,随着科技的发展,研究的深入,IS 的致病基因一定可以被找到。

3 参考文献

1. Armstrong GW, Livermore NB, Suzuki N, et al. Nonstandard vertebral rotation in scoliosis screening patients: its prevalence and relation to the clinical deformity[J]. Spine, 1982, 7(1): 50-54.
2. Miller NH. Genetics of familial idiopathic scoliosis[J]. Clin Orthop Relat Res, 2007, 462: 6-10.
3. Harrington PR. The etiology of idiopathic scoliosis[J]. Clin Orthop, 1977, 126: 17-25.
4. Inoue M, Minami S, Kitahara H, et al. Idiopathic scoliosis in twins studied by DNA fingerprinting: the incidence and type of scoliosis [J]. J Bone Joint Surg Br, 1998, 80(2): 212-217.
5. Wynne-Davies R. Familial (idiopathic) scoliosis: a family survey [J]. J Bone Joint Surg Br, 1968, 50(1): 24-30.
6. 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.
7. Ogilvie JW, Braun J, Argyle V, et al. The search for idiopathic scoliosis genes[J]. Spine, 2006, 31(6): 679-681.
8. Cowell HR, Hall JN, MacEwen GD. Genetic aspects of idiopathic scoliosis[J]. Clin Orthop, 1972, 86: 121-131.
9. 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.
10. 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.
11. 王冰, 胡冬熙, 夏家辉, 等. 家族性特发性脊柱侧凸遗传学研究进展与前景[J]. 国外医学遗传学分册, 2002, 25(6): 359-361.
12. 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.
13. Hadley Miller N. Spine update: genetics of familial idiopathic scoliosis [J]. Spine, 2000, 25(18): 2416-2418.
14. 郑振耀, 唐盛平, 郭霞, 等. 青少年特发性脊柱侧凸病因与进展 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2002, 12(2): 139-141.
15. Axenovich TI. Abstract of the 10 International Philip Zorab Symposium [M]. Oxford: United Kingdom, 1998: 19-21.
16. Wise C A, Barnes R, Gillum J, et al. Localization of susceptibility to familial idiopathic scoliosis [J]. Spine, 2000, 25(18): 2372-80.
17. Salehi IB, 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.
18. Chan V, Fong CY, Luk DK, et al. A genetic locus for adolescent idiopathic scoliosis linked to chromosome 1 9p13.3 [J]. Am J Hum Genet, 2002, 71(2): 401-406.
19. Alden KJ, Marosy B, Nzegwu N, et al. Idiopathic scoliosis: identification of candidate regions on chromosome 19p13 [J]. Spine, 2006, 31(16): 1815-1819.
20. Miller NH, Justice CM, Marosy B, et al. Identification of candidate regions for familial idiopathic scoliosis [J]. Spine, 2005, 30(10): 1181-1187.
21. 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): 2025-2028.
22. Bashardes S, Veile R, Allen M, et al. SNTG1, the gene encoding gamma1-syntrophin: a candidate gene for idiopathic scoliosis [J]. Hum Genet, 2004, 115(1): 81-89.
23. Zaidman AM, Zaidman MN, Korel AV, et al. Aggrecan gene expression disorder as aetiologic factor of idiopathic scoliosis [J]. Stud Health Technol Inform, 2006, 123: 14-17.
24. 邱勇, 贺永雄, 王斌, 等. 脊柱侧凸顶椎区椎间盘纤维环中多聚蛋白多糖的表达及意义 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2006, 16(3): 225-228.
25. Marosy B, Justice CM, Miller NH, et al. Lack of association between the aggrecan gene and familial idiopathic scoliosis [J]. Spine, 2006, 31(13): 1420-1425.
26. Wu J, Qiu Y, Zhang L, et al. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis [J]. Spine, 2006, 31(10): 1131-1136.
27. Inoue M, Minami S, Nakata Y, et al. Association between estrogen receptor gene polymorphisms and curve severity of idiopathic scoliosis [J]. Spine, 2002, 27(21): 2357-2362.
28. Tang NL, Yeung HY, Lee KM, et al. A relook into the association of the estrogen receptor [alpha] gene (PvuII, XbaI) and adolescent idiopathic scoliosis: a study of 540 Chinese cases [J]. Spine, 2006, 31(21): 2463-2468.

(收稿日期: 2007-05-28 修回日期: 2007-08-20)

(本文编辑 彭向峰)

消息

声明

刊登在《中国脊柱脊髓杂志》2008 年 2 月第 18 卷第 2 期(总第 131 期)103~107 的论文“后前路联合手术治疗重型颈椎后纵韧带骨化症”一文的通讯作者为: 申勇。