

综述

腰椎间盘突出退变的遗传因素研究进展

孔 杰, 胡有谷

(青岛大学医学院附属医院脊柱外科 山东省创伤骨科研究所 266003 青岛市)

中图分类号: R681.5, R363.1

文献标识码: A

文章编号: 1004-406X(2008)-07-0546-04

腰痛是临床常见问题,大多与腰椎间盘突出退变有关。长期以来,人们对腰椎间盘突出退变的病理实质研究大多集中于其生物力学、细胞学、分子生物学等的方面。近年来,临床研究发现腰椎间盘突出退变性疾病还与遗传因素有一定关系。笔者对腰椎间盘突出退变和腰椎间盘突出退行性疾病的遗传因素研究进展作一综述。

1 概述

腰椎间盘突出退行性变主要表现为椎间盘中蛋白多糖含量的明显下降、髓核纤维化、椎间盘中含水量减少。随着基因技术的发展,人们对椎间盘退变及其相关基因的研究逐步深入,发现椎间盘退变还有着一定的家族聚集性和家族易感性。1995 年 Battié 等^[1]应用 MRI 观察了 40 例(20 对)芬兰的同卵双生双胞胎的腰椎,对软骨终板的改变、椎间盘含水量、椎间盘膨出或突出程度和椎间隙的高度方面进行评估,发现同卵双生的双胞胎中这些改变均高度相似,证实遗传因素在椎间盘退变中的作用。Sambrook 等^[2]利用 MRI 对 172 例单卵双生和 154 例双卵双生双胞胎的椎间盘高度、膨出情况、骨赘形成和信号强度等方面进行评分,以判定椎间盘退变的严重程度,结果显示椎间盘高度和椎间盘膨出有着高度的遗传相关性。MacGregor 等^[3]对 362 例单卵双生和 702 例双卵双生的腰背痛和颈项痛患者进行分析并应用 MRI 对椎间盘观察,发现单卵双生的双胞胎中疼痛有着高度的一致性(52%~68%),且腰背痛与椎间盘 MRI 的改变有着很强的相关性(OR=3.6),认为遗传因素在椎间盘退变的结构改变上有着重要意义。1998 年 Matsui 等^[4]通过对因椎间盘突出而手术患者的 24 个直系亲属和 72 例门诊患者的病历进行了对照研究, MRI 和 X 线检查都证实腰椎间盘突出有明显的家族聚集性。Simmons 等^[5]对 65 例因腰椎间盘突出退变性疾病而手术患者的家庭成员和亲戚调查发现,44.6%有阳性家族史,而对照组 67 例因与脊柱无关的疾病而住院的患者中阳性家族史只有 25.4%。Richardson 等^[6]则对手术证明有椎间盘突出症患者直系亲属调查问卷中发现 28%有腰椎间盘突出源性疼痛,对照组为反复的上肢过度使用综合征(repetitive upper extremity overuse syndromes)的患者直系亲属阳性率只有

2%。故认为腰椎间盘突出源性疼痛有家族性因素。

2 候选基因

目前,关于腰椎间盘突出退变和腰椎间盘突出退行性疾病的发生由哪些基因决定,仍不是十分明确。文献报道有编码核心蛋白、I 型和 IX 型胶原、MMP3、维生素 D 受体基因等。这些基因的多态性和退变性椎间盘疾病有较高的关联性,并且这些基因编码产物是椎间盘组织的主要成分及引起椎间盘退变或椎间盘退行性疾病发生的酶和细胞因子。

2.1 胶原基因

2.1.1 I 型胶原是构成椎间盘的重要成份之一。研究表明,在椎间盘的外层纤维环以 I 型胶原为主,其重要作用是维持纤维环的张力。它是由两条 $\alpha 1$ 链和一条 $\alpha 2$ 链组成的异三聚体并以三股螺旋的形式构成原胶原,经过修饰在细胞外聚合成胶原纤维。I 型胶原 $\alpha 1$ (collagen type I $\alpha 1$, COL1A1) 的转录因子 Sp1 的结合位点存在基因多态性,有三种基因型:TT、GT、GG。Pluijm 等^[7]通过对 966 名年龄大于或等于 65 岁的荷兰人的 I 型胶原 $\alpha 1$ (COL1A1) 的 Sp1 结合位点多态性进行研究,发现在 COL1A1 基因的第二个内含子存在 TT、GT、GG 三种基因型,它可能影响转录因子 Sp1 的结合。根据 Kellgren 评分,当评分为 4 分(严重退变的椎间盘)时,三种基因型中的 TT 基因型发生椎间盘退变的相对危险性比 GG 基因型高 3 倍;当评分为 3 分(严重的椎间盘退变)时,TT 基因型发生椎间盘退变的相对危险性比 GG 型高 2 倍。I 型胶原 $\alpha 1$ (COL1A1) 的 Sp1 的多态性也许是椎间盘退变的一个遗传危险因素。Tilkeridis 等^[8]通过对希腊 24 例患有腰椎间盘突出疾病的新兵和作为对照的 12 例健康士兵研究,发现患病组存在 COL1A1 的 Sp1 结合位点基因多态性,TT 基因型的阳性率为 33.3%,而正常对照组没有发现此基因型,差别具有高度统计学意义。作者认为此种基因型与年轻士兵的椎间盘疾病有显著相关性。

2.1.2 IX 型胶原是一种纤维性连接胶原,分布在含有以 II 型胶原为主的纤维结构的细胞外基质中。它是由三条 α 链构成的异三聚体,在 II 型胶原微丝之间作为一个“分子桥”而起到粘附和桥接作用。其功能主要通过其在与 II 型胶原和蛋白多糖的粘附作用使之保持水份,从而使椎间盘髓核具有承受压力的特性。编码 IX 型胶原 $\alpha 2$ 链和 $\alpha 3$ 链的基

因 COL9A2 和 COL9A3 存在基因多态性, 导致 $\alpha 2$ 链第 326 个氨基酸由谷氨酰胺突变为色氨酸, 此基因型为 Trp2。 $\alpha 3$ 链第 103 个氨基酸由精氨酸突变为色氨酸, 基因型为 Trp3。Wrocklage 等^[9]对 250 例因椎间盘突出症而手术的患者研究发现, 由于编码 COL9A2 的 $\alpha 2$ 链的等位基因存在的变异, 导致胶原蛋白的第 326 个氨基酸由谷氨酰胺突变为色氨酸, 引起 II 型胶原的交联下降和不稳, 最终致椎间盘退变。Jim 等^[10]对中国南部的人群进行大样本量的调查, 发现在 20% 的人群中出现 Trp2 等位基因。在 30~39 岁的人群中, 携带 Trp2 基因者发生纤维环断裂的危险性增加 4 倍, 在 40~49 岁人群中, 有此基因型者发生椎间盘退行性疾病和软骨终板退变的风险增加 2.4 倍。Karpainen 等^[11]研究发现 Trp2 等位基因遗传缺陷使得 COL9A2 基因中编码谷氨酰胺的密码子突变为色氨酸密码子, 因此携带 Trp2 显性基因型的人发生椎间盘和软骨终板退变的几率增加。Seki 等^[12]对 1128 例日本人的研究发现, COL9A2 的基因的色氨酸突变和椎间盘退变没有关联, 而 COL9A2 单个核苷酸突变与椎间盘退变有显著性关联。由此得出此种基因突变可能与种族有关, 日本人具有其他型的基因型突变。Paassilta 等^[13]研究发现, COL9A3 的 $\alpha 3$ 链存在等位基因突变, 第 103 个氨基酸由精氨酸突变为色氨酸。与对照组相比, 此在患有椎间盘疾病的人中, 具有明显的统计学差异。由此认为这种基因突变在椎间盘疾病中起着重要的作用。Solovieva^[14]研究发现在没有白介素 1 存在时 COL9A3 将加速椎间盘的退变, 而在白介素 1 存在时, Tpr3 作用却不明显, 此为白介素 1 可以调节或抑制 Tpr3 的作用, 携带 Tpr2 的基因型则可能增加椎间盘的退变。Solovieva 等^[15]研究认为携带 COL9A3 的基因同时伴有身体肥胖者, 发生椎间盘膨出和椎间盘高度丢失的几率增加, 两者有相互协同作用。研究还认为 Tpr3 等位基因可以加速肥胖对椎间盘退变造成的影响。因此持续肥胖的患者如携带 Tpr3 等位基因则发生椎间盘退变的可能性更大。Kales 等^[16]研究发现在希腊人中, 携带有 COL9A3 Trp3 基因者, 发生椎间盘退变的几率增加, 但没有达到统计学意义上的差别。研究还发现 Trp3 突变的频率在芬兰人与南欧人中具有显著的统计学意义, 认为 Trp2、Trp3 基因多态性在 COL9A2 和 COL9A3 两个基因中对南欧人在椎间盘疾病中的作用意义不是太大。

2.2 蛋白多糖基因

蛋白多糖是软骨椎间盘等结缔组织细胞外间质的主要组成成分。它由一条或多条糖胺多糖链以共价键的方式连接在一条核心蛋白上而形成的生物大分子, 在氨基端有 G1、G2 两个球形区域及两者间的球间区, 在 G2 的羧基端是氨基葡聚糖的附着区, 硫酸角质素链和硫酸软骨素链通过此区连接到核心蛋白上。核心蛋白的羧基端是第三个球形区 G3 区, 它具有促进结缔组织粘合作用, 可与胶原或弹性蛋白相结合, 形成稳固的结构, 发挥润滑及缓冲外界压力的作用。糖胺多糖对水和 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 K^{+} 、 Na^{+} 等离子具有

较大的亲和力, 对保持结缔组织的水分, 调节阳离子在组织中的分布有着重要意义。在细胞与细胞以及细胞与基质的识别和连接过程中扮演重要角色, 也参与对生长因子如促分泌素等的应答^[17]。蛋白多糖功能的发挥与其结构密切相关, 特别是与连接到核心蛋白上的硫酸软骨素的数量相关。硫酸软骨素结合到聚集蛋白多糖的核心蛋白两个球形区之间的区域即 CS1 和 CS2 区。在人类, 编码聚集蛋白多糖 CS1 区的基因存在长短的多态性, 导致硫酸软骨素结合的数量不同, 从而影响着聚集蛋白多糖的功能发挥^[17,18]。Kawaguchi 等^[19]观察研究了 64 例伴或不伴腰背痛的日本年轻女性, 用 MRI 评估椎间盘的退变情况, PCR 检测聚集蛋白多糖的等位基因的多态性, 发现聚集蛋白多糖的核心蛋白基因存在着不定数串连重复区的多态性, 当这种重复区越短时, 则在年轻人中发生多节段的椎间盘退变的危险性越大, 且椎间盘退变越严重。Doerge 等^[20]研究发现, 编码蛋白多糖的核心蛋白, 其中间结合硫酸软骨素或硫酸角质素的区域存在 13 种不同的等位基因形式, 它内部存在不定数串连重复区, 数目从 13 到 33 不等。这种多态性导致了其核心蛋白的硫酸软骨素的结合位点数目的不同, 从而不同程度地影响着蛋白多糖的功能。不定数串连重复区数量少时, 椎间盘更易发生退变。

2.3 维生素 D 受体基因

维生素 D 受体基因定位于第 12 号染色体上, 由 9 个外显子组成, 存在两处等位基因多态性, 一是 TaqI 多态性, 有 TT、Tt、tt 三种基因型; 二是 FokI 多态性, 有 FF、Ff、ff 三种基因型。Videman 等^[21]在研究维生素 D 受体 TaqI 多态性时, 应用 MRI 观察三种基因型 TT、Tt、tt 的椎间盘髓核的信号强度, 通过对比, 三种基因型中 tt 基因型更容易发生椎间盘信号强度降低, Tt 基因型次之。同时他们还检测了 FokI 基因多态性, 通过比较 FF、Ff、ff 三种基因型的椎间盘髓核信号强度, ff 基因型最易发生椎间盘信号强度的降低, Ff 次之。以上退变与年龄相关。Cheung 等^[22]对 804 例中国南方人进行了调查, 他利用 MRI 确定椎间盘退变, PCR 检测 TaqI 多态性, 发现维生素 D 受体存在等位基因, t 型与椎间盘的退变相关, 且在小于 40 岁的年轻人中, t 型与椎间盘的退变关联更密切。Kawaguchi 等^[23]研究发现, 在年轻人中, 维生素 D 受体呈多态性基因, 与 TT 型相比, Tt 型更易发生多节段的椎间盘疾病、严重的椎间盘退变和椎间盘突出。Videman 等^[24]研究发现维生素 D 受体 TaqI 基因多态性有 TT、Tt、tt 三种类型, 在椎间盘的信号强度和纤维环破裂方面, tt 基因型更易发生, 然而在椎间盘膨出和骨赘形成方面, tt 基因型发生率却很低。在椎间盘突出和椎间盘高度比较, 显示没有差别。Jones 等^[25]研究发现与维生素 D 受体 tt 基因型相比, TT 基因型与椎间隙变窄有关。

2.4 白介素基因

IL-1 是椎间盘退变过程中较为重要的炎症介质, 它可使椎间盘基质中的蛋白多糖降解, 同时促进基质金属蛋白酶(MMP3)和胶原酶(MMP1)的活性, 使椎间盘基质降

解。目前发现 IL-1 有 IL-1 α C(889)-T、IL-1 β C(3954)-T 和 IL-1 受体拮抗剂(IL-1 RN)G(1812)-A、G(1887)-C 和 T(11100)-C 存在着基因多态性。Solovieva 等^[20]研究发现 IL-1 基因簇多态性可以影响椎间盘的退变。在 IL-1 α 中 TT 基因型与 CC 基因型相比,其椎间盘膨出的危险性提高 3 倍。Solovieva 等^[27]研究发现携带 IL-1 RNA(1812)者,患腰痛的几率增加,如同时还携带 IL-1 α T(889)或 IL-1 β T(3954)等位基因,其发生腰痛的几率更高、时间更长。疼痛的程度与同时携带 IL-1 α T(889)和 IL-1 RNA(1812)两种等位基因有关。携带 IL-1 β T(3954)等位基因则与疼痛的时间长短有关。而 Virtanen 等^[28]的研究发现椎间盘退行性疾病症状的发生只与 IL-1 α T(889)有明显的关联,而与 IL-1 β T(3954)没有明显的关系。同时研究表明,携带 COL9 Trp3 等位基因并有 IL-1 β T(3954)等位基因缺失者在 MRI 检查中发生黑色椎间盘的几率增加;而在 Trp3 和 IL-1 β T(3954)基因共有者,未发现 Trp3 对椎间盘疾病的影响。研究还表明,携带 COL11A2 小的等位基因者与未携带者相比其发生椎间盘膨出的风险将增加^[14]。

IL-6 引起软骨基质的蛋白多糖丢失,抑制成纤维细胞胶原合成,从而在腰椎间盘退变中发挥作用。同时它是重要的炎症促进剂,可引起炎症细胞聚集,刺激炎症细胞释放炎性介质,促进椎间盘退变的炎症过程。Noponen-Hietala 等^[29]研究表明,IL-6 基因的遗传变异性与椎间盘源性疼痛有关。IL-6 基因的 5 号外显子 T15A 基因型在患有腰椎间盘疾病组和对照组中分布不同,而且启动子 G-597A、G-572C、G-174C 和 5 号外显子 T15A 单核苷酸多态性位点,GGGA/GGGA 或 GGGA/其他基因型的联合表型与椎间盘疾病相关。

2.5 基质金属蛋白酶基因

基质金属蛋白酶(MMPs)是一类结构中含有 Zn²⁺、Ca²⁺的蛋白水解酶,主要参与细胞外基质的代谢,是基质降解酶类中重要的一类,在椎间盘退变的发生发展中起重要作用。MMP-3 主要作用于 I 型胶原,降解蛋白多糖的核心蛋白,并能够激活其它 MMPs,故为基质降解的主要酶类。Takahashi 等^[30]研究发现,MMP-3 的启动子 5A/6A 存在基因多态性,控制 MMP-3 的表达。研究表明,在老年人中,5A5A 和 5A6A 基因型与 6A6A 基因型相比,前二者与椎间盘退变的关系密切,且 5A5A 型和 5A6A 型基因型的患者椎间盘退变的程度更严重。但在年轻人中,此种差别不具有统计学意义。因此认为 5A 基因型是椎间盘退变的一个危险因素,可以加速椎间盘的细胞外基质的降解,导致椎间盘退变的发展。

总之,椎间盘退变是多种因素共同作用的结果,其中基因的多态性在椎间盘退变的过程中起着一定作用。目前研究的候选基因较多,究竟是哪种候选基因在哪些人群中起着主要作用仍然不是很清楚,有待于进一步的研究。众多研究显示椎间盘退变有一定的家族倾向性,但没有观察到明显的遗传关系。随着研究的逐步深入,人们将更好地

从基因的角度揭示椎间盘退变和椎间盘退行性疾病的病因。目前针对椎间盘退变的基因治疗多是促进椎间盘细胞的增殖或促进椎间盘细胞的分泌功能,如能找出椎间盘退变的关键基因,针对此基因的基因修补或基因替换将是一种很有前景的治疗方法。

3 参考文献

1. Battié MC, Haynor DR, Fisher LD, et al. Similarities in degenerative findings on magnetic resonance images of the lumbar spines of identical twins [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1995, 77(11):1662-1670.
2. 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.
3. MacGregor AJ, Andrew T, Sambrook PN, et al. Structural, psychological, and genetic influences on low back and neck pain: a study of adult female twins [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 51(2):160-167.
4. Matsui H, Kanamori M, Ishihara H, et al. Familial predisposition for lumbar degenerative disc disease: a case-control study [J]. *Spine*, 1998, 23(9):1029-1034.
5. Simmons ED Jr, Guntupalli M, Kowalski JM, et al. Familial predisposition for degenerative disc disease: a case-control study [J]. *Spine*, 1996, 21(13):1527-1529.
6. Richardson JK, Chung T, Schultz JS, et al. A familial predisposition toward lumbar disc injury [J]. *Spine*, 1997, 22(13):1487-1492.
7. Pluijm SM, van Essen HW, Bravenboer N, et al. Collagen type I α 1 Sp1 polymorphism, osteoporosis, and intervertebral disc degeneration in older men and women [J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(1):71-77.
8. Tilkeridis C, Bei T, Garantziotis S, et al. Association of a COL1A1 polymorphism with lumbar disc disease in young military recruits [J]. *J Med Genet*, 2005, 42(7):e44.
9. Wrocklage C, Wassmann H, Paulus W, et al. COL9A2 allelotypes in intervertebral disc disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 279(2):398-400.
10. Jim JJ, Noponen-Hietala N, Cheung KM, et al. The TRP2 allele of COL9A2 is an age-dependent risk factor for the development and severity of intervertebral disc degeneration [J]. *Spine*, 2005, 30(24):2735-2742.
11. Karppinen J, Pääkkö E, Ränä S, et al. Magnetic resonance imaging findings in relation to the COL9A2 tryptophan allele among patients with sciatica [J]. *Spine*, 2002, 27(1):78-83.
12. Seki S, Kawaguchi Y, Mori M, et al. Association study of COL9A2 with lumbar disc disease in the Japanese population [J]. *J Hum Genet*, 2006, 51(12):1063-1067.
13. Paasilta P, Lohiniva J, Göring HH, et al. Identification of a novel common genetic risk factor for lumbar disk disease [J]. *JAMA*, 2001, 285(14):1843-1849.

14. Solovieva S, Lohiniva J, Leino-Arjas P, et al. Intervertebral disc degeneration in relation to the COL9A3 and the IL-1 ss gene polymorphisms[J]. Eur Spine J, 2006, 15(5): 613-619.
15. Solovieva S, Lohiniva J, Leino-Arjas P, et al. COL9A3 gene polymorphism and obesity in intervertebral disc degeneration of the lumbar spine: evidence of gene-environment interaction[J]. Spine, 2002, 27(23): 2691-2696.
16. Kales SN, Linos A, Chatzis C, et al. The role of collagen IX tryptophan polymorphisms in symptomatic intervertebral disc disease in Southern European patients[J]. Spine, 2004, 29(11): 1266-1270.
17. Roughley P, Martens D, Rantakokko J, et al. The involvement of aggrecan polymorphism in degeneration of human intervertebral disc and articular cartilage[J]. Eur Cell Mater, 2006, 18(11): 1-7.
18. Rodriguez E, Roland SK, Plaas A, et al. The glycosaminoglycan attachment regions of human aggrecan [J]. J Biol Chem, 2006, 281(27): 18444-18450.
19. Kawaguchi Y, Osada R, Kanamori M, et al. Association between an aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration[J]. Spine, 1999, 24(23): 2456-2460.
20. Doege KJ, Coulter SN, Meek LM, et al. A human-specific polymorphism in the coding region of the aggrecan gene: variable number of tandem repeats produce a range of core protein sizes in the general population[J]. J Biol Chem, 1997, 272(21): 13974-13979.
21. Videman T, Leppavuori J, Kaprio J, et al. Intragenic polymorphisms of the vitamin D receptor gene associated with intervertebral disc degeneration[J]. Spine, 1998, 23(23): 2477-2485.
22. 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.
23. 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-A (11): 2022-2028.
24. Videman T, Gibbons LE, Battié MC, et al. The relative roles of intragenic polymorphisms of the vitamin d receptor gene in lumbar spine degeneration and bone density [J]. Spine, 2001, 26(3): E7-E12.
25. 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, 1998, 57(2): 94-99.
26. Solovieva S, Kouhia S, Leino-Arjas P, et al. Interleukin 1 polymorphisms and intervertebral disc degeneration [J]. Epidemiology, 2004, 15(5): 626-633.
27. Solovieva S, Leino-Arjas P, Saarela J, et al. Possible association of interleukin-1 gene locus polymorphisms with low back pain [J]. Pain, 2004, 109(1-2): 8-19.
28. 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.
29. Noponen-Hietala N, Virtanen I, Karttunen R, et al. Genetic variations in IL-6 associate with intervertebral disc disease characterized by sciatica [J]. Pain, 2005, 114(1-2): 186-194.
30. Takahashi M, Haro H, Wakabayashi Y, et al. The association of degeneration of the intervertebral disc with 5a/6a polymorphism in the promoter of the human matrix metalloproteinase-3 gene [J]. J Bone Joint Surg Br, 2001, 83 (4): 491-495.

(收稿日期: 2007-07-02 修回日期: 2007-09-17)

(本文编辑 卢庆霞)

消息

欢迎订阅《中国脊柱脊髓杂志》合订本

《中国脊柱脊髓杂志》2006 年、2007 年合订本均为精装本 (上、下册), 2006 年定价 180 元/套, 2007 年定价 200 元/套。2008 年上册即将出版, 定价 100 元/册。创刊 (1991 年) 至 2005 年所有内容已制作成光盘版 (其中还有创刊 15 年以来的许多珍贵资料), 并有部分年份的印刷版合订本, 有需要者请与本刊经理部联系。

联系地址: 北京市朝阳区中日友好医院内《中国脊柱脊髓杂志》经理部, 邮编: 100029。

联系电话: (010) 64206649, 64284923。

E-mail 地址: cspine@263.net.cn。

汇款时请在汇款单上注明所需物品及数量。