

综述

椎间盘退变的遗传易感基因研究进展

周 颖, 侯树勋

(解放军总医院第一附属医院骨科 全军骨科研究所 100048 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2010.10.20

中图分类号: R681.5, Q786 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2010)-10-0872-04

每年全国腰痛的发病率在 15%~45%, 70%~80% 的人群一生中都会发生腰背痛^[1]。椎间盘退变(Intervertebral disc degeneration, IDD)是腰背痛的主要原因之一。年龄、生理负荷、损伤、生物力学因素、椎间盘营养、炎症因子刺激和吸烟等多因素作用均可造成椎间盘退变, 然而, 越来越多研究表明, 遗传因素在椎间盘退变的发生发展中也起重要作用^[2]。目前已经发现的与椎间盘退变相关的基因位点主要包括(1)与椎间盘稳定性相关的基因; (2)炎症相关基因; (3)疼痛信号通路相关基因。笔者就椎间盘退变的遗传易感基因研究进展综述如下。

1 与椎间盘稳定性相关的基因

1.1 椎间盘结构相关基因

椎间盘含有丰富蛋白聚糖和胶原, 外层的纤维环主要由 I 型胶原构成, 内层髓核由 50% 的蛋白多糖(主要是蛋白聚糖)和 20% 的 II 型胶原构成, 另纤维环和髓核中都含有少量的 IX 型和 XI 型胶原。其相关基因包括 I 型胶原(COL1A1)、IX 型胶原(COL9A2 和 COL9A3)、XI 型胶原(COL11A2)、蛋白聚糖(AGC-1)和软骨中间层蛋白(CILP)相关基因。

1.1.1 COL1A1 基因 COL1A1 基因编码 I 型胶原分子的 $\alpha 1$ 链, 前期研究提示, COL1A1 基因第 1 个内含子的 Sp1 结合位点的多态性(TT/TG/GG)与低骨密度的形成有关, 并因而增加了骨折的风险。Pluijm 等^[3]用队列研究的方法发现在老年人中(65 岁以上)Sp1 结合位点的多态性与 IDD 有较为密切的关系, TT 表型的 IDD 发病风险(Kellgren 评分法)高于 TG 与 GG 表型者, 其结果与 Tilkeridis 等^[4]的研究结果一致。

1.1.2 COL9A2 和 COL9A3 基因 IX 型胶原约占椎间盘胶原总量的 1%~3%, 在 II 型胶原纤维之间及 II 型胶原纤维与蛋白多糖之间起着桥接的作用。IX 型胶原链分别由 COL9A1、COL9A2 和 COL9A3 基因编码。Annunen 等^[5]发现在 157 名 IDD 的芬兰人中有 6 名的 COL9A2 的第 326 位的精氨酸被色氨酸取代(以 Trp2 表示), 而对照组中 174 名无 IDD 的正常人没有这种现象。因为 Trp2 的携带率较

低, 他们随后采用家族性分析的方法, 发现携带突变基因 Trp2 的家族成员都表现出了 IDD 的迹象。Wrocklage 等^[6]对 250 例手术患者的椎间盘组织样本进行限制性酶切分析后发现, 3 例(1.2%)患者携带 Trp 等位基因。Jim 等^[7]发现在中国南方人中 Trp2 的携带率接近 20%, 且 COL9A2 基因的突变与 IDD 的发生和严重程度都密切相关, 相关程度还受年龄因素的影响, 在 40~49 岁年龄组相关性最高。Seki 等^[8]在 470 名日本人中没有发现 Trp2 的相关性。另外一组 84 例患者研究中^[9], 发现 40 岁以下携带 Trp2 等位基因的患者椎间盘退变更严重, 而 40 岁以上组则没有这种现象。

Paassilta 等^[10]报道在有 IDD 且有腰腿痛的研究对象中 24% 发生了 COL9A3 第 103 位的精氨酸被色氨酸取代(Trp3 表示)的现象, 而无症状人群中此现象的发生率只有 9%, 故而认为 COL9A3 基因的突变是 IDD 的危险因素之一。Solovieva 等^[11]研究了 135 例芬兰人 Trp3、肥胖等因素与 IDD 的关系, 发现 COL9A3 基因的突变与肥胖的共同作用与多节段 IDD 的发生发展相关。上述研究表明, COL9A2 和 COL9A3 这 2 种基因发生突变与 IDD 密切相关。但也存在不同意见, Kales 等^[12]在希腊人群中进行的病例-对照研究中未发现携带 COL9A2 Trp2 等位基因的患者, COL9A3 Trp3 等位基因频率(4.3%)明显低于芬兰人群(12.3%)。Jim 等^[7]在对中国南方人的 IDD 病例研究中也未发现 COL9A3 基因突变的现象, 表明 COL9A3 基因突变在不同人种中的发生率可能不同。

1.1.3 COL11A2 基因 Solovieva 等^[13]对 135 名芬兰男性进行的研究发现, 携带 COL11A2 minor 等位基因的患者患椎间盘膨出(disc bulges)的风险增加。Noponen-Hietala 等^[14]在 29 名芬兰患者中也发现了 COL11A2 IVSb-4t 等位基因与退行性脊柱硬化之间相关。

1.1.4 AGC-1 基因 蛋白聚糖(aggrecan)是椎间盘蛋白多糖中最主要的一种, 主要存在于髓核中。它与透明质烷结合形成大的聚集物, 赋予组织抵抗压力负荷的能力。该功能是与聚集蛋白聚糖的结构, 尤其是核心蛋白周围的大量硫酸软骨素链相关的。硫酸软骨素链存在于核心蛋白两个邻近区域, CS1 和 CS2 结构域中。人类 CS1 结构域编码区存在着串联重复长度(VNTR)的多态性, 从而导致不同个体中硫酸软骨素替代程度的不同, 聚集蛋白聚糖含量低

的个体可能对椎间盘退变更为敏感。Kawaguchi 等^[15]通过对 64 名(年龄在 20~29 岁)日本年轻女性进行有关研究后证实了 VNTR 多态性与 IDD 的相关性,而且得出不同长度的 VNTR 对应 IDD 的严重程度也不同。但是 Roughley 等^[16]稍后的研究却没有发现类似的相关性,他们的研究对象是 44 例有腰腿痛、经 MRI 扫描证实的 IDD 术前患者(年龄在 18~69 岁之间,平均 55 岁)以及对照组的 58 名正常人(年龄在 20~79 岁之间,平均 57 岁)。以上的研究所对应的样本含量均不大,应该做大样本多中心临床的研究来进一步揭示 AGC 基因与 IDD 的关系。

1.1.5 CILP 基因 软骨中间层蛋白(CILP)在椎间盘组织中广泛存在,表达随椎间盘退变程度增加而增加。CILP 可以与 TGF- β 1 直接结合,抑制其介导的对 ECM 蛋白如聚集蛋白聚糖和 II 型胶原的诱导。Seki 等^[17]通过病例对照分析在日本人群中发现了一个与 IDD 相关的功能性 SNP 位点 T1184C,该等位基因可增加 CILP 与 TGF β 1 的结合和抑制作用,该调节作用可能在 IDD 的病因学和病理发生过程中发挥重要作用。Virtanen 等^[18]在两个人群中研究了 CILP 与 IDD 的相关性,芬兰人群中 243 例 IDD 患者和 259 例对照,中国人群中 348 例 MRI 断定的 IDD 患者和 343 例对照,没有发现相关性。

1.2 代谢相关基因

椎间盘退变的代谢相关基因包括基质金属蛋白酶 1 和 3(MMP-1 和 MMP-3)、维生素 D 受体(VDR)、金属蛋白酶的组织抑制剂(TIMPI)、环氧化酶-2(COX-2)及凝血酶敏感蛋白 2(THBS2)。

1.2.1 MMP-1 基因、MMP-3 基因 椎间盘退变过程中,胞外基质的降解是一个重要问题。胶原是胞外基质的重要组成部分,构成了髓核干重的 20%和纤维环干重的 60%,其中 80%是 I 型和 II 型胶原。基质金属蛋白酶是细胞外基质降解的关键酶。其中,MMP1 可以剪切 I 型、II 型和 III 型胶原的三股螺旋部分,启动降解过程。此外,MMP1 还可以降解聚集蛋白聚糖。研究发现在 MMP1 基因的启动子区域有一个单核苷酸多态性(SNP)位点^[19], -1607 位鸟苷酸的插入/缺失改变了启动子区活性和转录水平。Song 等^[20]对 619 名华南人群进行的研究发现,该多态性位点与 IDD 明显相关,与年龄相关,大于 40 岁组鸟苷酸的缺失可能是 IDD 遗传风险因子。

金属基质蛋白酶-3(MMP-3)是细胞外基质降解的关键酶,能降解 IX 型胶原在内的多种胶原以及蛋白多糖的核心蛋白,故 MMP-3 基因可能与 IDD 相关。Takahashi 等^[21]对来自日本的 54 名年轻人及 49 名老年人进行研究后发现,在老年人组(MRI)中,具有 5A5A 及 5A6A 基因型的 IDD 的发生率及严重程度均高于具有 6A6A 基因型的人群;在年轻人组(放射照相,Kellgren and Lawrence 评分系统)未发现这种现象。这属于两个样本量较小的不同研究。720 例英国女性中进行的研究(MRI)^[22]重复出了 MMP3 与 IDD 相关的结果。相反的是,Noponen-Hietala 等^[14]在 29 例

芬兰退行性脊柱硬化病人(MRI)的研究中没有发现 MMP 的关联性。相关研究的样本量依然较小,有必要进行更大样本的研究。

1.2.2 VDR 基因 维生素 D 受体是第一个报道与 IDD 相关的基因,在正常的骨钙化和骨重塑过程中发挥作用,其基因多态性与骨质疏松、骨性关节炎和退行性骨病相关。1998 年,Videman 等^[23]对来自芬兰的 85 对(年龄在 36~69 岁)同卵双生者进行相关研究后发现,在胸椎和腰椎椎间盘组织中,FokI 及 TaqI 等 VDR 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。Jones 等^[24]对来自澳大利亚的 282 例 60 岁以上患者进行流行病学调查后发现,VDR 基因变异与骨赘病的严重程度及腰椎狭窄的发生相关,与骨赘病的发生呈弱相关,与腰椎狭窄或骨关节炎的严重程度不相关。

Kawaguchi 等^[25]在他们的研究中再次证实了 VDR 基因 FokI 及 TaqI 的多态性与 IDD 的相关性。这次的研究对象是 205 名日本志愿者及患者(年龄在 20~29 岁)。他们同时发现 TaqI 等位基因 Tt 表型与多节段 IDD 有关。Cheung 等^[26]在中国人群中进行的病例-对照研究表明,TaqI 的 t 等位基因与 IDD 密切相关,而 40 岁以下人群中,t 等位基因与椎间盘突出的相关性则更为明显。

1.2.3 金属蛋白酶组织抑制物 1 (TIMPI)、环氧化酶-2 (COX-2)和凝血酶敏感蛋白 2(THBS2) Valdes 等^[27]在一项对 720 例英国女性 LDD 患者的研究中发现 MMP3、VDR、TIMPI 和 COX2 基因的多态性与 LDD 的进程有关。其中 COX2 与骨赘分级变化和 Kellgren-Lawrence 分级的关联,以及 VDR 和 THSD2 与骨赘分级的关联最强。

Hirose 等^[27]在日本人群中进行的研究发现,THBS2 基因的一个影响可变剪切的 SNP 位点与椎间盘膨出(LDH)相关,且与 MMP9 基因的一个无义突变表现出复合效应。

2 炎症相关基因

炎症在椎间盘疾病的发展过程中发挥着重要作用。白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)等炎性因子具有促进椎间盘蛋白多糖降解并抑制其合成,参与椎间盘炎症反应等作用,被认为在 IDD 及椎间盘源性腰腿痛的发生发展中起重要的作用。

Solovieva 等^[28]报道 IL-1 基因座(IL-1 α 、IL-1 β 及 IL-1RN) 基因多态性可能是 IDD 发生发展的危险因素之一。通过对 133 名芬兰中年人腰椎间盘退变的 MRI 表现和 IL-1 基因位点多态性进行分析,发现 IL-1RN G1812A 等位基因携带者患腰痛的风险增加,该等位基因与 IL-1 α C889T 或 IL-1 β C3954T 复合则风险加大。叶伟等^[29]的研究表明,汉族人当中,存在 IL-1 β 基因 -511T>C 和 +

3954C>T 位点单核苷酸多态性,但仅-511T>C 位点单核苷酸多态性与腰椎间盘突出疾病有关,其研究对象是 81 例腰椎间盘突出疾病患者和 101 例正常对照者。

Noponen-Hietala 等^[30]在芬兰人群中利用病例-对照方法研究发现,IL-6 基因的启动子区 G597A、G174C 和第 5 个外显子的 T15A 的多态性与 IDD 及椎间盘源性腰腿痛的发生率密切相关,研究人员同时还对 IL-2、TNF- α 、IL-4 和 INF γ 等促炎症因子的多态性进行了分析,发现在腰痛患者和对照组中等位基因的分布频率近乎一致。叶伟等^[31]对汉族人 IL-6 基因启动子 G597A、G572C 和 G174C、5 号外显子 T15A 和 C132T 单核苷酸多态性与腰椎间盘突出疾病关系的研究则认为,在汉族人中,IL-6 基因仅存在 G572C 多态性,但该多态性与椎间盘病变及其发病并无关联。

3 疼痛信号通路相关基因

近年来开始有学者关注疼痛信号通路相关基因的多态性与椎间盘退变的相关性。Tegeder 等^[32]的研究表明,周围神经痛和炎性疼痛的一个关键调节酶,GTP 环化水解酶(GCH1)的一个单倍型可显著降低因持续放射性腰痛行椎间盘切除术患者的疼痛,在被分析的志愿者中,大约有 28%的人群基因中有一个突变基因的拷贝,而 GCH1 基因两个拷贝都发生突变的患者出现手术后疼痛的可能性最小。

此外,研究人员推测调节其他类型慢性疼痛的多态性也可能影响慢性腰痛的发展进程,这些基因包括:儿茶酚-O-转甲基酶(COMT)、黑色素皮质素受体 1(MC1R)、瞬时受体电位通道蛋白 A1 (TRPA1)、脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)和 μ -阿片受体(OPRM1)以及镇痛剂药物代谢酶 CYP2D6/C9 等^[33]。其遗传多态性与 IDD 的相关性尚待进一步的研究。

4 结论及展望

综上所述,椎间盘退变过程受到多个基因(表 1)和环境因素的调控,此外,该过程中也可能存在基因-环境或多基因联合作用。制定明确可靠的术前诊断及入选标准,在不同人群中开展长期、大样本病例-对照研究以及深入的机制研究是有必要的,这些工作将有助于揭示 IDD 遗传学机制,从而为个性化预防和治疗 IDD 开辟新的道路。

5 参考文献

1. 侯树勋.研究椎间盘源性腰痛的重要性[J].继续医学教育,2007,21(14):19-20.
2. Tegeder I,Lotsch J. Current evidence for a modulation of low back pain by human genetic variants [J].J Cell Mol Med, 2009,13(8):1605-1619.
3. Pluijm SM,van Essen HW,Bravenboer N,et al.Collagen type I alpha1 Sp1 polymorphism,osteoporosis,and intervertebral disc degeneration in older men and women [J].Ann Rheum Dis,

表 1 椎间盘退变相关基因列表

候选基因	人群	性别	病例数	对照	IDD判定	相关与否
COL1A1 ^[3,4]	荷兰	男、女	517	无	X线	是
	希腊	男	24	12	MRI	是
COL9A2 ^[5-10,14]	芬兰	男、女	157	174	MRI	是
	德国	男、女	250	无	手术	是
	芬兰	男、女	171	321	MRI,背疼	否
	芬兰	男、女	29	56	MRI	是
	中国	男、女	804	无	MRI	是
	日本	男、女	470	658	MRI	是
	日本	男	84	无	手术	是
COL9A3 ^[10-13]	芬兰	男、女	171	321	MRI,背疼	是
	芬兰	男	135	无	MR	是
	希腊	男、女	105	102	X线,手术	否
COL11A2 ^[13,14]	芬兰	男、女	29	56	MRI	是
	芬兰	男	135	无	MRI	是
AGC1 ^[15,16]	日本	女	64	无	MRI	是
	加拿大	男、女	44	58	MRI	否
CILP ^[17,18]	日本	男、女	467	664	MRI	是
	芬兰	男、女	243	259	MRI	否
	中国	男、女	348	343	MRI	否
MMP-1 ^[20]	中国		619	无	MRI	
MMP-3 ^[14,21,22]	日本	男、女	54	49	MRI,X 线	是
	芬兰	男、女	29	56	MRI	否
	英国	女	720	无	X 线	是
VDR ^[22-26]	芬兰	男	170	无	MRI	是
	澳大利亚	男、女	282	无	X线	是
	芬兰	男	142	无	MRI	是
	日本	男、女	205	无	MRI	是
	英国	女	720	无	X线	是
	中国	男、女	804	无	MRI	是
TIMP ^[22]	英国	女	720	无	X线	是
COX2 ^[22]	英国	女	720	无	X线	是
THSD2 ^[22]	英国	女	720	无	X线	是
IL-1 ^[13,14,18,28]	芬兰	男	133	无	MRI	是
	芬兰	男	135	无	MRI	是
	芬兰	男、女	29	56	MRI	是
	芬兰	男	45	86	临床症状	是
IL-6 ^[29-31]	中国	男、女	81	101	MRI	是
	芬兰	男、女	155	179	MRI	是
	中国	男、女	81	101	MRI	否

2004,63(1):71-77.
4. 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):42-44.
5. Annunen S,Paasilta P,Lohiniva J,et al.An allele of COL9A2 associated with intervertebral disc disease[J].Science,1999,285(5426):409-412.
6. Wrocklage C,Wassmann H,Paulus W. COL9A2 allelotypes in

- intervertebral disc disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 279(2):398–400.
7. 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.
8. 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.
9. Higashino K, Matsui Y, Yagi S, et al. The alpha-2 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.
10. Paassilta P, Lohiniva J, Gring HH, et al. Identification of a novel common genetic risk factor for lumbar disc disease [J]. *JAMA*, 2001, 285(14):1843–1849.
11. 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.
12. 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.
13. Solovieva S, Lohiniva J, Leino-Arjas P, et al. Intervertebral disc degeneration in relation to the COL9A3 and the IL-1 β gene polymorphisms [J]. *Eur Spine J*, 2006, 15(5):613–619.
14. Noponen-Hietala N, Kyllonen E, Mannikko M, et al. Sequence variations in the collagen IX and XI genes are associated with degenerative lumbar spinal stenosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(12):1208–1214.
15. 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.
16. 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, 11:1–7.
17. 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.
18. 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(4):285–288.
19. Rutter JL, Mitchell TI, Buttice G, et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(23):5321–5325.
20. Song YQ, Daniel WH Ho, Jaro Karppinen, et al. Association between promoter -1607 polymorphism of MMP1 and lumbar disc disease in Southern Chinese [J]. *BMC Medical Genetics*, 2008, 9:38.
21. 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.
22. Valdes AM, Hassett G, Hart DJ, et al. Radiographic progression of lumbar spine disc degeneration is influenced by variation at inflammatory genes: a candidate SNP association study in the Chingford cohort [J]. *Spine*, 2005, 30(21):2445–2451.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Hirose Y, Chiba K, Karasugi T, et al. A functional polymorphism in THBS2 that affects alternative splicing and MMP binding is associated with lumbar-disc herniation [J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 82(5):1122–1129.
28. 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.
29. 叶伟, 马若凡, 苏培强, 等. IL-1 β 基因单核苷酸多态性与腰椎间盘突出疾病的相关性 [J]. *遗传*, 2007, 29(8):923–928.
30. 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.
31. 叶伟, 黄东生, 刘尚礼, 等. IL-6 基因单核苷酸多态性与腰椎间盘突出疾病的关联研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2006, 22(4):647–651.
32. Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence [J]. *Nat Med*, 2006, 12(11):1269–1277.
33. Oertel B, Lotsch J. Genetic mutations that prevent pain: implications for future pain medication [J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(2):179–194.

(收稿日期:2010-07-20 修回日期:2010-08-17)

(本文编辑 刘彦)