

综述

聚集蛋白聚糖基因多态性与腰椎间盘突出退变相关性的研究进展

Advancement in the association between aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration

耿翔, 吕国华

(中南大学湘雅二医院脊柱外科 410011 长沙市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2013.04.16

中图分类号: R681.5, Q78 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2013)-04-0370-03

椎间盘退变是导致腰背痛的重要原因, 其病因学复杂, 以往人们多将其归因于环境因素^[1], 近年来一系列研究认为遗传因素可能在退变过程中发挥了更大的作用^[2-3]。聚集蛋白聚糖基因第 12 个外显子上存在可变数目串联重复片段(VNTR)多态性, 不同的等位基因可能在遗传和分子水平上决定了聚集蛋白聚糖的表达量和功能特征^[4]。由于聚集蛋白聚糖是椎间盘髓核细胞外基质的重要成分, 退变性椎间盘疾病又常表现出聚集蛋白聚糖含量的变化^[5], 故近年来不少学者开始研究聚集蛋白聚糖基因 VNTR 多态性与腰椎间盘突出退变之间的关系, 笔者在此对其研究进展做一综述。

1 椎间盘退变的遗传易感性

以往人们认识到的椎间盘退变的病因主要包括年龄、性别、职业、吸烟史、重体力劳动和机动车震荡等^[1]。然而随着时间推移, 人们开始认识到遗传因素的重要性, Battie 等^[2-3]的研究发现双胞胎即使受到不同环境因素的影响, 却有着相似的椎间盘退变表现, 认为环境因素在病因学中只起到较小作用, 而遗传因素则发挥了更大作用。

Matsui 等^[6]通过比较有家族史(有直系亲属曾因椎间盘突出行手术治疗)的腰痛患者与无家族史的腰痛患者, 发现前者在椎间盘退变严重程度和突出概率上都显著高于后者, 进而证实腰椎间盘退变与突出有明显的家族聚集性。Simmons 等^[7]的研究也发现腰椎间盘退变性疾病患者的阳性家族史是其他病因住院患者的 2 倍。除了以上关于家族史的报道之外, 一些针对双胞胎的研究还证实同卵双生的双胞胎在腰椎软骨终板改变、椎间盘含水量、椎间盘突出程度、椎间隙高度、椎间盘 MRI 信号强度以及腰背痛等方面均高度相似, 进一步提示遗传因素在椎间盘退变中有着重要意义^[8]。因此, 近年来探讨基因与椎间盘退变关系的研究也越来越多, 目前主要涉及的基因包括聚集蛋白聚

糖基因、胶原蛋白基因和白介素基因等^[9-10]。由于研究显示退变的椎间盘常伴有聚集蛋白聚糖含量的减少^[5], 故近年来有关聚集蛋白聚糖基因多态性的研究成为切入点之一。

2 聚集蛋白聚糖及其基因多态性

聚集蛋白聚糖是椎间盘髓核细胞外基质的重要成分, 大约占髓核干重的 70%^[11]。其核心蛋白具有几个不同的结构域和功能域: 氨基端有两个球形域(G1 和 G2)以及两者之间较短的球间结构域(IGD); 紧接着以上结构是一段较长的粘多糖(GAG)连接区域, 连接着硫酸角质素(KS)和硫酸软骨素(CS), GAG 连接区域被分为 3 个相邻的结构域, 分别连接 KS(KS 结构域)和 CS(CS1 结构域和 CS2 结构域); 在核心蛋白的羧基端是第三个球形域(G3)^[5]。

聚集蛋白聚糖基因定位在 15q25~q26.2, 由 19 个大小在 77~4224bp 的外显子组成^[12]。1997 年 Doege 等^[13]发现人类聚集蛋白聚糖基因第 12 个外显子上存在 VNTR 多态性, 具体指 VNTR 重复次数不同, 故聚集蛋白聚糖基因 VNTR 多态性实际上是一种长度多态性。这种多态性迄今为止在别的物种并未发现。VNTR 重复次数的多寡可能决定了核心蛋白中 CS1 结构域的长度, 进而决定与之连接的 CS 链的多少, 从而在遗传和分子水平基础上决定了蛋白聚糖的功能特征^[14]。

3 聚集蛋白聚糖基因多态性与椎间盘退变的相关性

近年来已陆续有文献报道聚集蛋白聚糖基因多态性与椎间盘退变之间的相关性。笔者通过 Pubmed 和 CNKI 搜索引擎检索“椎间盘退变”、“椎间盘突出”“聚集蛋白聚糖基因”、“多态性”等关键词, 纳入其中研究聚集蛋白聚糖基因 VNTR 多态性与腰椎间盘突出或突出关系的文献。总结各研究结论基本可以归纳为三类: ①重复次数少的聚集蛋白聚糖 VNTR 等位基因(简称短 VNTR 等位基因)与椎间盘退变相关^[14-18]; ②特定重复次数的聚集蛋白聚糖 VNTR 等位基因与椎间盘退变相关^[19-21]; ③聚集蛋白聚糖基因 VNTR 多态性与椎间盘退变或突出无相关性^[22]。

3.1 短 VNTR 等位基因与椎间盘退变的相关性

第一作者简介: 男(1987-), 硕士研究生在读, 研究方向: 脊柱外科基础与临床

电话: (0731)85295224 E-mail: gx1205@gmail.com

Kawaguchi 等^[14]最先报道了聚集蛋白聚糖基因 VNTR 多态性与椎间盘退变之间的相关性, 其研究纳入 64 例平均年龄 21.3 岁的日本年轻女性, 该 64 例研究对象均未从事过重体力劳动, 并无吸烟史, 均行腰椎 MRI 检查, 对退变程度和突出类型进行分级, 并提取每位参与者的外周血 DNA 进行 PCR 扩增与检测。该研究共发现 8 种聚集蛋白聚糖 VNTR 等位基因, 分层卡方检验显示在多节段和严重椎间盘退变的患者中, VNTR 重复次数少的等位基因分布显著增多, 即携带短序列 VNTR 的个体易出现多节段和程度严重的椎间盘退变; 然而该研究并未发现各种等位基因的分布情况与不同突出节段数或突出类型间存在相关性, 这可能是由于椎间盘突出机制更加复杂, 涉及更多的机械因素。

随后陆续有研究报道在伊朗、朝鲜、土耳其的人群中也存在类似的相关性。Mashayekhi 等^[15]的研究选择伊朗北部 71 例椎间盘退变患者, 108 例健康人, 年龄 28~52 岁, 结果共发现 12 种聚集蛋白聚糖 VNTR 等位基因, 统计学分析显示携带重复次数小于 24 次的 VNTR 等位基因的个体发生腰椎间盘退变性疾病的风险明显增高。Kim 等^[16]对连续收治的 104 例朝鲜椎间盘退变患者进行回顾性研究, 共检测出 11 种聚集蛋白聚糖 VNTR 等位基因, 未发现 VNTR 多态性与椎间盘退变数量、等级及突出类型间有何关联, 但将年龄限制到 40 岁以下后, 可以得出椎间盘多节段退变患者中携带 A21 (即 VNTR 序列重复 21 次) 的个体显著增多, 因此作者认为携带 A21 的个体在 40 岁以下发生多节段椎间盘退变的可能性增大。此外, Eser 等^[17, 18]在土耳其人中研究聚集蛋白聚糖基因 VNTR 多态性与椎间盘退变之间的关系, 结果发现携带短 VNTR 等位基因不仅与严重椎间盘退变显著相关, 同时还与多节段椎间盘突出以及脱出型或游离型椎间盘突出之间存在显著相关性。

以上研究基本都得出携带短聚集蛋白聚糖 VNTR 等位基因的个体发生椎间盘退变或椎间盘突出风险较大。有关机理可能是 VNTR 短的个体核心蛋白中 CS1 结构域的长度短, 与之连接的 CS 链也少, 这可能会损害聚集蛋白聚糖的功能, 导致其对压力的承受度降低, 进而更易发生椎间盘退变^[4]; 另一种解释是 VNTR 短的个体, 其聚集蛋白聚糖核心蛋白 G2 与 G3 结构域之间 GAG 连接区域短, 而 GAG 链带有大量的负电荷^[23], 决定着椎间盘内渗透压和水分出入, 对髓核细胞和椎间盘机械功能都有重要的影响, 因此 GAG 短的患者椎间盘含水量较少, 进而可能导致椎间盘早期退变。

3.2 特定重复次数的 VNTR 等位基因与椎间盘退变的相关性

有一些研究得出的结论是椎间盘退变与携带特定的 VNTR 等位基因相关。Solovieva 等^[19]选择 132 例芬兰中年男性 (41~46 岁, 平均 44 岁) 进行研究, 研究对象包括机动车驾驶员、建筑木工和办公室工作人员, 根据是否有椎间盘退变分为病例组与对照组, 通过 Southern 点墨杂交法进

行基因型检测共发现 9 种聚集蛋白聚糖 VNTR 等位基因; 病例组中 A26 的分布频率最高, 与没有携带 A26 基因的患者相比, 携带两个 A26 基因 (即 A26 纯合子) 的患者发生椎间盘退变的风险为 2.77 倍 (95%CI=1.24~6.16); 携带 A26 基因的木工和机动车驾驶员与未携带 A26 基因的办公室人员相比, 发生椎间盘突出及椎间隙高度降低的风险显著增高, 这表明劳动负荷量与 A26 之间具有协同作用。

Cong 等^[20]选择 197 例中国北方汉族人进行研究, 其中病例组为 70 例出现临床症状的腰椎间盘突出症 (LDH) 患者, 对照组包括 14 例腰椎创伤患者、113 例健康人, 提取外周血 DNA 基因组行 PCR 检测, 共发现 16 种等位基因, 统计学分析发现携带 A21、A25 等位基因增加了症状性 LDH 的发病概率, 而携带 A29 降低了症状性 LDH 的发病风险, 结果均有统计学意义; 同时结合 Western Blot 技术证实: 正常人椎间盘组织中聚集蛋白聚糖含量明显高于病例组, 而短序列 VNTR 等位基因表达聚集蛋白聚糖的量较少。在 Cong 等^[20]的另外一项同样针对中国北方汉族人的研究中, 纳入 132 例年龄在 14~49 岁的症状性 LDH 患者, 并根据吸烟史将其分为不同的等级, 结果发现至少携带一个 A25 基因的个体发生椎间盘退变的可能性更大, 且吸烟会增大退变风险。

以上研究显示椎间盘退变或突出与某种特定的聚集蛋白聚糖 VNTR 基因型有关, 而非与重复次数最少的等位基因有关。这与以 Kawaguchi 等^[14]为代表的学者的结论有所出入, 有关机制尚不清楚。

3.3 VNTR 多态性与椎间盘退变或突出的相关性

谭平先等^[22]选择 102 例中国南方汉族人, 根据是否发生腰椎间盘突出症分为病例组与对照组, 提取外周血 DNA 基因组行 PCR 扩增与检测, 共发现 7 种聚集蛋白聚糖 VNTR 等位基因, 以 A27 分布频率最高; 统计学分析显示各种不同的等位基因在病例组与对照组之间的分布无显著性差异, 且聚集蛋白聚糖基因 VNTR 多态性与腰椎间盘突出节段数之间也无显著相关性。根据研究结果, 其认为椎间盘疾病的发病机制是复杂的, 并不能以单一的某种因素解释。然而此研究以 LDH 标准纳入参与者, 并没有明确讨论聚集蛋白聚糖基因 VNTR 多态性与椎间盘退变之间的关系。

4 小结与展望

总结目前已有的各项研究, 尽管多数文献报道聚集蛋白聚糖基因 VNTR 多态性与椎间盘退变相关, 但尚未得出一致的结论, 分析其原因可能有: ①尽管人们逐渐发现遗传因素在椎间盘退变过程中起着重要作用, 但不能否认退变性椎间盘疾病仍然有着复杂的病因机制, 年龄、遗传、职业、损伤等都与椎间盘退变有关^[24], 聚集蛋白聚糖基因多态性可能只是其中的一个方面; ②椎间盘退变是多阶段过程^[25], 遗传因素和环境因素可能在不同阶段起到不同的作用, 遗传因素中也可能并非某一种特定基因发挥作用,

而是多种基因共同作用;③目前可查的相关研究均存在样本量小的缺点,加之人种及地区的差异,基因多态性可表现出很大的不同,进而得出不同的结论;④目前还没有明确的证据从分子学机制的角度解释聚集蛋白聚糖基因多态性与椎间盘退变间的直接关系。

综上所述,有关聚集蛋白聚糖基因多态性与椎间盘退变的关系仍有待大样本深入研究,还需要针对不同地区、不同人种的研究以提供更多的证据,并可结合环境因素或其他相关基因探讨各危险因素之间的协同作用,同时探索椎间盘退变的分子学机制,以最终为疾病预防和临床治疗做出有效指导。

5 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.
- Battie MC, Videman T, Parent E. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences[J]. *Spine*, 2004, 29(23): 2679-2690.
- Battie MC, Videman T, Kaprio J, et al. The twin spine Study: contributions to a changing view of disc degeneration [J]. *Spine J*, 2009, 9(1): 47-59.
- 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): 1-7.
- Roughley PJ, Alini M, Antoniou J. The role of proteoglycans in aging, degeneration and repair of the intervertebral disc[J]. *Biochem Soc Trans*, 2002, 30(Pt 6): 869-874.
- 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.
- Simmons EJ, Guntupalli M, Kowalski JM, et al. Familial predisposition for degenerative disc disease: a case-control study [J]. *Spine*, 1996, 21(13): 1527-1529.
- 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.
- Kalichman L, Hunter DJ. The genetics of intervertebral disc degeneration. Associated genes[J]. *Joint Bone Spine*, 2008, 75(4): 388-396.
- Videman T, Saarela J, Kaprio J, et al. Associations of 25 structural, degradative, and inflammatory candidate genes with lumbar disc desiccation, bulging, and height narrowing [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(2): 470-481.
- Choi YS. Pathophysiology of degenerative disc disease[J]. *Asian Spine J*, 2009, 3(1): 39-44.
- Valhmu WB, Palmer GD, Rivers PA, et al. Structure of the human aggrecan gene: exon-intron organization and association with the protein domains[J]. *Biochem J*, 1995, 309(Pt 2): 535-542.
- 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.
- 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.
- Mashayekhi F, Shafiee G, Kazemi M, et al. Lumbar disk degeneration disease and aggrecan gene polymorphism in northern Iran[J]. *Biochem Genet*, 2010, 48(7-8): 684-689.
- Kim NK, Shin DA, Han IB, et al. The association of aggrecan gene polymorphism with the risk of intervertebral disc degeneration[J]. *Acta Neurochir(Wien)*, 2011, 153(1): 129-133.
- Eser B, Cora T, Eser O, et al. Association of the polymorphisms of vitamin D receptor and aggrecan genes with degenerative disc disease[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2010, 14(3): 313-317.
- Eser O, Eser B, Cosar M, et al. Short aggrecan gene repetitive alleles associated with lumbar degenerative disc disease in Turkish patients[J]. *Genet Mol Res*, 2011, 10(3): 1923-1930.
- Solovieva S, Noponen N, Mannikko M, et al. Association between the aggrecan gene variable number of tandem repeats polymorphism and intervertebral disc degeneration[J]. *Spine*, 2007, 32(16): 1700-1705.
- Cong L, Pang H, Xuan D, et al. Association between the expression of aggrecan and the distribution of aggrecan gene variable number of tandem repeats with symptomatic lumbar disc herniation in Chinese Han of Northern China[J]. *Spine*, 2010, 35(14): 1371-1376.
- Cong L, Pang H, Xuan D, et al. The interaction between aggrecan gene VNTR polymorphism and cigarette smoking in predicting incident symptomatic intervertebral disc degeneration[J]. *Connect Tissue Res*, 2010, 51(5): 397-403.
- 谭平先, 李健, 孙筱放, 等. 聚集蛋白聚糖基因多态性与腰椎间盘突出症的关联性[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(33): 6257-6261.
- Kiani C, Chen L, Wu YJ, et al. Structure and function of aggrecan[J]. *Cell Res*, 2002, 12(1): 19-32.
- Smith LJ, Nerurkar NL, Choi KS, et al. Degeneration and regeneration of the intervertebral disc: lessons from development[J]. *Dis Model Mech*, 2011, 4(1): 31-41.
- Kepler CK, Anderson DG, Tannoury C, et al. Intervertebral disk degeneration and emerging biologic treatments[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2011, 19(9): 543-553.

(收稿日期:2012-11-05 修回日期:2013-01-24)

(本文编辑 李伟霞)