

身高的遗传学研究概况

宋红潮(综述), 梁友芳(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院预防保健科

作者简介: 宋红潮(1967-), 女, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 儿童保健。E-mail: yeshch01@163.com

[摘要] 身高受遗传和环境因素共同影响, 其中遗传因素对身高的影响更大。身高遗传学的基因研究, 从家系单基因连锁分析到复杂疾病/性状的候选基因关联分析、全基因组关联研究, 每一阶段都取得了重大成果。目前, 已发现并鉴定了数百个与身高相关的遗传位点, 解释了身高遗传的部分机制, 但大部分相关基因位点对身高稳定精确的作用机制尚不明了, 表明身高受多基因的复杂调控。该文就身高的遗传学研究概况作一综述。

[关键词] 身高; 遗传学; 连锁分析; 候选基因; 全基因组关联研究

[中图分类号] R 394 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)11-1160-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.11.28

Research progress of genetics of height SONG Hong-chao, LIANG You-fang. Department of Preventive Health Care, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] Height is influenced by genetic and environmental factors. Medical studies have confirmed that genetic factors have a greater impact on height development. The genetic research of height genetics has gone through family single gene linkage analysis to candidate gene association analysis of complex diseases/traits and genome-wide association study. Great achievements have been achieved in every stage of research. So far, hundreds of genetic sites associated with height have been found and identified, which explains part of the mechanism of height genetics. The mechanisms of the stability and accuracy of most of the related gene loci remain unknown. These indicate that height is a complex trait controlled by multiple genes. In this paper, a summary of the genetic research of height is reviewed.

[Key words] Height; Genetics; Linkage analysis; Candidate gene; Genome-wide association study

身高是人体生长发育的重要指标之一, 受遗传和环境因素的共同影响, 在特定的历史时期和特定的人群中, 遗传是影响身高差异的主要因素。用经典的研究方法对同卵、异卵双生子的身高差异进行分析, 结果显示身高的遗传度高达 70% ~ 86%^[1~4]。人类群体遗传学通过对不同人种、大家系、性别和年龄等相关因子调查, 对收养子和家庭成员及亲属之间身高的相关性分析, 证实身高的遗传是由多基因决定的数量性状^[5,6]。本文就身高的遗传学研究概况作一综述。

1 连锁分析

传统连锁分析源于家系分析, 是单基因遗传病定位克隆方法的核心。随着重组 DNA 和分子克隆技术的出现, 连锁分析成为人类基因定位的重要手段^[7]。通过连锁分析发现了具有遗传标记的基因区域, 对遗传标记进行基因分型, 运用概率统计方法, 算出遗传标记与身高基因之间的重组率, 评估两

者之间的距离, 判断是否连锁, 实现基因或变异位点定位, 然后进行基因位置克隆, 明确基因的功能。连锁分析适用于致病性高、数量少的遗传变异; 对于直接寻找疾病相关基因来说, 连锁分析仍是不可或缺的基本手段^[8]。但对于复杂疾病、基因多态性复杂表型、中效甚至弱效的突变的研究应选用基因关联分析, 以利于较精确定位。

2 关联分析

关联分析是检测群体中疾病/性状和等位基因是否存在相关性的方法, 适合多基因遗传模式。关联分析可直接分析候选基因和定位区域内的变异, 也可用于全基因组疾病定位。候选基因可能是结构基因、调节基因或是在生化代谢途径中影响性状表达的基因。与身高相关的候选基因通常选择一些已知其生物学功能和序列的基因, 它们参与机体生长发育过程, 但这类基因在身高增长的表达情况尚不完全明确。和身高有关的候选基因可能有几十个,

其中研究较多的基因包括维生素 D 受体基因、雌激素受体 (ESR) 基因、甲状旁腺素/甲状旁腺素相关肽 (PTH/PTHrP) 受体基因、芳香化酶 P450 相关基因 (CYP19) 等。随着测序技术手段的不断提高,完成“人类基因组计划”和“国际人类基因组单体型图计划”后,全基因组关联研究已经成为研究身高等数量性状/复杂疾病的重要方法,旨在人类全基因组范围内测序出单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP), 并进行对照分析或关联分析,从中筛选出与身高关联的基因变异,该方法突破了候选基因法需预先设定影响基因的限制,发现了许多新的基因区域。

2.1 与身高相关的候选基因

2.1.1 维生素 D 受体基因

维生素 D 受体是介导 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 发挥生物效应的转录因子,属于类固醇激素/甲状腺激素受体。维生素 D 受体等位基因的多态性与骨密度、骨转换、肠道钙吸收有关联,与骨骼生理参数正常变异相关,是骨代谢的遗传标记^[9]。维生素 D 受体基因定位于染色体 12q13-14 区域,由 9 个外显子组成,基因序列上有 30 余个多态性位点,其中研究较多的有 Bsm I、Apa I、Taq I、Fok I,均是参与骨代谢的主要位点。对性别、种族不同的人群进行维生素 D 受体基因多态性与身高关系的研究,出现较多不一致的结果。Jakubowska-Pietkiewicz 等^[10]对 395 名 6~18 岁儿童的研究显示, Fok I 位点上 F 等位基因可使身高增长 ($P=0.002$)。Emmanouilidou 等^[11]对 47 名特发性矮小的希腊儿童的关联研究中,显示 rs10735810 (Fok I) 与特发性矮小有关联,携带 TT (ff) 基因型的特发性矮小儿童明显矮于正常者。Fang 等^[12]对 14 157 名个体资料进行荟萃分析,显示 Bsm I 位点上 BB 基因型的个体比 bb 基因型的个体高 0.6 cm ($P=0.006$)。Ferrarezi 等^[13]对 319 名肥胖儿童的研究中发现, Bsm I (rs1544410) 和 Taq I (rs731236) 的基因型与青春期儿童的身高显著相关;携带 Bsm I 低频等位基因的纯合子比高频等位基因纯合子高 4 cm ($P=0.0006$);单倍体分析证实 Bsm I 和 Taq I 的低频等位基因与身高增长有关。Jorde 等^[14]亦报道了维生素 D 受体基因的 Bsm I (rs1544410) 和 Apa I (rs7975232) 的多态性与身高有显著关联性。

2.1.2 雌激素受体 (ESR) 基因

雌激素受体包括核受体和膜性受体,前者有 ESR1、ESR2 亚型,后者有 G 蛋白偶联受体家族的 GPER1 (GPR30)、Gaq-ER 及 ER-X 亚型。不同的亚型在骨组织中含量及介导雌激素发挥生物功能的作用不同,ESR1 调节成骨细

胞的生长,ESR2 参与骨的形成与重吸收;GPER1 存在于成骨细胞和破骨细胞中,在青春期时,其表达呈低水平,不随年龄的增长而改变,其在骨组织中调控机制尚不清楚。ESR1 基因定位于染色体 6q24-27 区域,由 8 个外显子和 7 个内含子组成。Kulik-Rechberger 等^[15]研究 127 名健康的女孩初潮身高与 ESR1 基因 Pvu II 和 Xba I 多态性的关联性,发现初潮年龄与 ESR1 基因多态性无关;有 pp 基因型的女孩在初潮时的平均身高比 PP 型纯合子矮 3.2 cm,而且 xx 型纯合子比 XX 型和 Xx 型的基因型分别矮 3.0 cm 和 3.9 cm。袁意等^[16]研究了中国汉族 355 例特发性矮小患儿,发现 ESR1 位点 rs65571775 与特发性矮小有关联。Dahlgren 等^[17]研究瑞典乌普萨拉两组 70 岁男性身高与 ESR1 的关系,“ULSAM”组 1 153 名男性,“PIVUS”组为 507 名男性和 509 名女性,结果发现染色体 6q25.1 上的内含子 4 位点 rs2179922 与男性身高有关联,而女性则无此关联;在“ULSAM”组 G 等位基因纯合子的携带者比其他两种基因型的人高 0.9 cm,在“PIVUS”组则高 2.3 cm。

2.1.3 芳香化酶 P450 相关基因 (CYP19)

芳香化酶可催化雄激素转化为雌激素,并调节两者平衡,又称为雌激素合成酶。芳香化酶主要由芳香化酶 P450 蛋白组成,其编码基因是 CYP19, CYP19 位于第 15 号染色体上 (15q21),有 11 个外显子。芳香化酶的活性存在于骨骼,因雌激素与骨发育密切相关,故芳香化酶对身高的作用引起人们的关注。不少学者报道了 CYP19 的多态性与身高变异关系的研究,结果各异。Yang 等^[18]研究 1 873 名高加索人的身高,结果发现单倍体 Block4 中 rs730154 与身高变异显著相关。而邢瑞仙等^[19]报道 CYP19 的多态性对藏族人身高影响不明显。是否因人种或环境等因素不同造成结果不一,尚需更多研究资料加以分析。

2.1.4 甲状旁腺素 (PTH)/甲状旁腺素相关肽 (PTHrP) 受体基因

PTHrP 因与 PTH 分子结构及生物活性相似而得名。PTH/PTHrP 作用于骨骼、肾脏等靶器官,调节血钙、磷平衡,参与骨代谢过程。PTHrP 受体基因位于第 3 号染色体上 (3p22-21.1),有 14 个外显子,包含三种不同的转录启动子 P1-P3,最近端的启动子 P3 上的 (AAAG) n 与身高密切相关。Minagawa 等^[20]分别对 214 名 14~20 岁日本人、55 名高加索女性检测 PTHrP 受体的 (AAAG) n ,结果发现重复数 n 的范围日本人为 3~8,高加索人为 5~7,两组均以等位基因 (AAAG)5 多见,其中 156 名日本女性以基因型 6/6 携带者的身高最高。Scillitani 等^[21]研究 667 名 18~

35岁高加索女性,结果发现携带1或2个(AAAG)₆等位基因的人高于没有携带的人。PTHrP受体基因的多态性影响成人的最终身高。

2.2 全基因组关联研究(GWAS) 许多复杂疾病/性状是由多个基因变异和环境因素共同作用所致,有的变异基因是微小缺失或微小重复甚至是未知的,需用全基因组关联研究来提高检测的分辨率。GWAS是应用大样本,在全基因组范围内测序出与身高数量性状/复杂疾病关联的SNP位点。2007年Weedon等^[22]首次报道,在合并多个欧美研究机构4921人的样本数据后,发现在12号染色体高迁移率族蛋白A2(High-Mobility Group Protein, HMGA2)的SNP位点(rs1042725)与身高显著相关,扩大样本至29098人,重复验证亦得到同样结论。之后各地相继报道了在不同人群与身高相关的许多遗传位点,通过完善统计软件,如应用GWAS Meta分析,2013年,Hao等^[23]在1881名中国汉族人中,发现了3个新位点;2014年,Wood等^[24]联合79个研究项目组的253288份来自欧洲裔样本的数据,从200万个常见基因变异中筛选出697个SNP与身高相关,总体对身高差异的影响为20%;He等^[25]在东亚的93926个样本中确定了17个新位点。而Marouli等^[26]发现83个与身高相关的罕见和低频的编码变异,Zhong等^[27]从10631名荷兰人中发现复合杂合子在成年人身高中起着重要作用,这些都是全基因组关联研究取得的新成果。

3 结语

身高是复杂的多基因遗传性状,通过全基因组关联研究和鉴定了相关的数百个SNP和基因区域,但仅能解释小部分(20%)的身高变异,原因多种,首先,存在拷贝数变异、丢失遗传率致低频变异不易检出;检测到的许多SNP在非编码区,仅能调控遗传信息的表达,不能合成蛋白质;其次,相关的SNP有人种特异性等,限制了人们对身高遗传机制和相关基因在此机制中的作用的认知;环境因素可能影响基因变异;再者,研究所需经费不菲。为解决目前难题,需降低测序费用,拓展样本量,提高全基因组测序技术,补充新的分析方法(如上位性分析法、混合线性模型法等)或扩展至基因链以外(如基因表达等)的联合研究,以推进身高分子遗传学领域研究的发展。

参考文献

1 Vrieze SI, McGue M, Miller MB, et al. An assessment of the individual and collective effects of variants on height using twins and a devel-

opmentally informative study design[J]. *PLoS Genet*, 2011, 7(12): e1002413.

- 2 Inge LC, Brouwer RM, van Baal GC, et al. Heritability of volumetric brain changes and height in children entering puberty[J]. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34(3): 713–725.
- 3 Zhang L, Shen YP, Hu WZ, et al. A new method for estimating effect size distribution and heritability from genome-wide association summary results[J]. *Hum Genet*, 2016, 135(2): 171–184.
- 4 Jelenkovic A, Sund R, Hur YM, et al. Genetic and environmental influences on height from infancy to early adulthood: An individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28496.
- 5 王燕,李玉玲,刘燕,等. 学龄双生子儿童身体围度与宽度指标的遗传学分析[J]. *人类学学报*, 2017, 36(3): 395–404.
- 6 Kelly GE, Murrin C, Viljoen K, et al. Body mass index is associated with the maternal lines but height is heritable across family lines in the Lifeways Cross-Generation Cohort Study[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(12): e005732.
- 7 Barrett JH, Teare MD. Linkage analysis[J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 760: 19–33.
- 8 Ott J, Wang J, Leal SM. Genetic linkage analysis in the age of whole-genome sequencing[J]. *Nat Rev Genet*, 2015, 16(5): 275–284.
- 9 Yang D, Anderson PH, Turner AG, et al. Comparison of the biological effects of exogenous and endogenous 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on the mature osteoblast cell line MLO-A5[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 164(11): 374–378.
- 10 Jakubowska-Pietkiewicz E, Klich I, Fendler W, et al. Effect of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphism on body height in children - own experience[J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2013, 67: 873–878.
- 11 Emmanouilidou E, Galli-Tsinopoulou A, Kyrgios I, et al. Common VDR polymorphisms and idiopathic short stature in children from northern Greece[J]. *Hippokratia*, 2015, 19(1): 25–29.
- 12 Fang Y, van Meurs JB, Rivadeneira F, et al. Vitamin D receptor gene haplotype is associated with body height and bone size[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(4): 1491–1501.
- 13 Ferrarezi DA, Bellili-Muñoz N, Nicolau C, et al. Allelic variations in the vitamin D receptor gene, insulin secretion and parents' heights are independently associated with height in obese children and adolescents[J]. *Metabolism*, 2012, 61(10): 1413–1421.
- 14 Jorde R, Svartberg J, Joakimsen RM, et al. Associations between polymorphisms related to calcium metabolism and human height: the Tromsø Study[J]. *Ann Hum Genet*, 2012, 76(3): 200–210.
- 15 Kulik-Rechberger B, Skorupski P, Bogusiewicz M, et al. Height at menarche is influenced by estrogen receptor alpha gene polymorphisms[J]. *J Endocrinol Invest*, 2010, 33(5): 332–338.
- 16 袁意,杨玉,黄慧,等. 雌激素受体基因单核苷酸多态性与特发性矮小的相关性研究[J]. *重庆医学*, 2014, 43(23): 2980–2982.
- 17 Dahlgren A, Lundmark P, Axelsson T, et al. Association of the estrogen receptor 1 (ESR1) gene with body height in adult males from two Swedish population cohorts[J]. *PLoS One*, 2008, 3(3): e1807.

- 18 Yang TL, Xiong DH, Guo Y, et al. Association analyses of CYP19 gene polymorphisms with height variation in a large sample of Caucasian nuclear families[J]. Hum Genet, 2006, 120(1): 119-125.
- 19 邢瑞仙, 任甫, 李隆广, 等. 藏族 CYP17 与 CYP19 基因多态性与身高的相关关系[J]. 解剖学杂志, 2010, 33(3): 391-393.
- 20 Minagawa M, Yasuda T, Watanabe T, et al. Association between AAAG repeat polymorphism in the P3 promoter of the human parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor gene and adult height, urinary pyridinoline excretion, and promoter activity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(4): 1791-1796.
- 21 Scillitani A, Jang C, Wong BY, et al. A functional polymorphism in the PTHR1 promoter region is associated with adult height and BMD measured at the femoral neck in a large cohort of young caucasian women[J]. Hum Genet, 2006, 119(4): 416-421.
- 22 Weedon MN, Lettre G, Freathy RM, et al. A common variant of HMG2 is associated with adult and childhood height in the general population[J]. Nat Genet, 2007, 39(10): 1245-1250.
- 23 Hao Y, Liu X, Lu X, et al. Genome-wide association study in Han Chinese identifies three novel loci for human height[J]. Hum Genet, 2013, 132(6): 681-689.
- 24 Wood AR, Esko T, Yang J, et al. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height[J]. Nat Genet, 2014, 46(11): 1173-1186.
- 25 He M, Xu M, Zhang B, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of adult height in East Asians identifies 17 novel loci[J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(6): 1791-1800.
- 26 Marouli E, Graff M, Medina-Gomez C, et al. Rare and low-frequency coding variants alter human adult height[J]. Nature, 2017, 542(7640): 186-190.
- 27 Zhong K, Zhu G, Jing X, et al. Genome-wide compound heterozygote analysis highlights alleles associated with adult height in Europeans[J]. Hum Genet, 2017, 136(11-12): 1407-1417.

[收稿日期 2018-02-25][本文编辑 谭毅]

新进展综述

miRNA 在神经胶质瘤中作用的研究进展

刘艳(综述), 许路(审校)

基金项目: 江苏省无锡市卫生计生委科研面上项目(编号: MS201765)

作者单位: 214028 江苏, 无锡卫生高等职业技术学校护理系(刘艳), 行政(许路)

作者简介: 刘艳(1982-), 女, 医学硕士, 讲师, 研究方向: 肿瘤的发病机制。E-mail: liuyan20051031@163.com

通讯作者: 许路(1972-), 女, 医学硕士, 副研究员, 研究方向: 医院管理。E-mail: xl4151@163.com

[摘要] 神经胶质瘤在原发性神经系统肿瘤中发病率高, 传统治疗方法有一定的局限性, 预后差。寻求新的分子基因靶点成为治疗胶质瘤新的突破点。研究发现非编码小 RNA(microRNA, miRNA) 参与了与肿瘤增殖、凋亡、转移、血管生成、免疫应答等相关的所有过程。其可通过抑制特定靶基因表达, 而发挥促癌或抑癌作用。该文对近年来 miRNA 在胶质瘤基础研究所取得的进展以及在临床诊治过程中的应用作一综述。

[关键词] 微小核糖核酸; 神经胶质瘤; 治疗方法; 靶基因

[中图分类号] R 739.41 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)11-1163-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.11.29

Research progress of miRNA in glioma LIU Yan, XU Lu. Department of Nursing, Health Advanced Vocational & Technical School of Wuxi City, Jiangsu 214028, China

[Abstract] The incidence of glioma is high in primary nervous system tumors. Traditional therapeutic methods have certain limitations for the tumor, and the prognosis of the therapies are poor. Looking for novel molecular target genes is a new breakthrough treatment for glioma. Studies find that small non-coding RNA(miRNA) participates in all the processes associated with cancer, including proliferation, apoptosis, metastasis, angiogenesis and immune response. miRNA plays a role in promoting or inhibiting tumors by inhibiting specific target gene expressions. In this paper, we review the recent progress of miRNA in glioma basic research and the application of miRNA in clinical diagnosis and treatment for glioma.

[Key words] MicroRNA(miRNA); Glioma; Therapeutic method; Target gene