

基因突变与代谢性骨病

章振林

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81570794)

作者单位: 200233 上海,上海交通大学附属第六人民医院骨质疏松和骨病科,骨代谢病和遗传研究室

作者简介: 章振林(1966-),男,博士,主任医师,二级教授,博士研究生导师,研究方向:代谢性骨病的分子机制。E-mail: ZZL2002@medmail.com.cn



章振林,主任医师,二级教授,博士研究生导师。上海交通大学附属第六人民医院骨质疏松和骨病科主任,骨代谢病和遗传研究室主任,兼任中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会候任主任委员。以项目负责人获得国家自然科学基金7项,以第一作者或通信作者发表SCI收录论文80多篇,部分论文发表在Am J Hum Genetics、JBMR、JCEM、Osteoporosis Int和BONE等权威杂志。2008年入选上海市优秀学科带头人,2011年入选上海市卫生系统优秀学科带头人,2012年入选上海市领军人才。2012年作为第一完成人以课题“骨质疏松和单基因骨病遗传机制和临床应用”获得上海市科技进步一等奖。

[摘要] 该文重点介绍了遗传性代谢性骨病的病因学和分类,对于临床疑诊患者,应该开展致病基因的检测以便确诊。近年二代测序技术的广泛应用,大大推进了发现新致病基因的进程。

[关键词] 代谢性骨病; 基因突变; 二代顺序

[中图分类号] R 446.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)12-1177-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.12.01

Gene mutation and metabolic bone diseases ZHANG Zhen-lin. Department of Osteoporosis and Bone Disease, Metabolic Bone Disease and Genetic Research Unit, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

[Abstract] This paper focuses on the etiology and classification of inherited metabolic bone diseases. For clinically suspected patients, the identification of pathogenic genes should be carried out to confirm the diagnosis. Especially in recent years, the wide application of next-generation sequencing technology has greatly promoted the discovery of new pathogenic genes.

[Key words] Metabolic bone diseases; Gene mutation; Next-generation sequencing

突变是机体正常DNA序列的改变。DNA突变能够影响蛋白质功能的编码区突变,是遗传病的病因,一般涉及单个基因。单基因病的特点:(1)简单:是指发病模式简单,环境因素作用小,致病基因定位在常染色体或性染色体,发病模式为隐性或显性;(2)严重:是严重影响蛋白功能的基因突变所致;(3)罕见:这些严重突变往往被自然选择淘汰。基因突变导致的代谢性骨病多在出生后或婴幼儿时期发病,严重影响骨骼生长发育,常常致残,甚至致死。单基因骨病防治难点:一是在于临床缺乏致病基因突变检测;二是在于预防缺乏有效的产前筛查与干预手段。因此,临床医师应尽可能地开展致病基因检测,

将基因检测与临床表现结合方可确诊相关遗传病,从而开展有效治疗,同时,必须开展遗传咨询和干预才能阻止遗传病再传递。《遗传性骨骼疾病病因学和分类》(2015年修订版)涵盖了一部分代谢性骨病^[1]。23大类是硬化性和相关疾病,包括20种疾病;24大类是其他硬化性骨病,内含19种疾病;25大类是成骨不全和低骨密度类疾病,包括20种疾病;26大类是异常矿化类疾病,包括11种疾病;骨溶解类疾病,包括7种疾病。上述这些疾病主要是常染色体显性和隐性突变造成,近年借助全外显子组或全基因组测序技术,大大推进了遗传性代谢性骨病致病基因的发现速度^[2]。各类代谢性骨病和致病基因见表1~4。

表 1 骨硬化及其相关疾病^[1]

名称	遗传	MIM 号	基因	蛋白	备注
骨硬化,严重新生儿/幼儿型(OPTB1)	AR	259700	TCIRG1	ATP 酶泵亚基	
骨硬化,严重新生儿/幼儿型(OPTB4)	AR	611490	CLCN7	Cl ⁻ 通道 7	
骨硬化,严重新生儿/幼儿型(OPTB8)	AR	615085	SNX10	分选蛋白 10	
骨硬化,幼儿型伴神经系统损害(OPTB5)	AR	259720	OSTM1	骨硬化相关跨膜蛋白	包括伴有婴儿神经轴突性营养不良的骨硬化
骨硬化,中间型,破骨细胞减少(OPTB2)	AR	259710	RANKL (TNFSF11)	NF-κ-B 受体激动剂配体(肿瘤坏死因子配体超家族,成员 11)	
骨硬化,幼儿型,破骨细胞减少伴免疫球蛋白缺陷(OPTB7)	AR	612302	RANK (TNFRSF11A)	NF-κ-B 受体激动剂配体	
骨硬化,中间型(OPTB6)	AR	611497	PLEKHM1	M 家族成员-1 的血小板-白血病 C 激酶底物同源结构域	
骨硬化,中间型(OPTA2)	AR	259710	CLCN7	Cl ⁻ 通道 7	
骨硬化伴肾小管酸中毒(OPTB3)	AR	259730	CA2	碳酸酐酶 2	
骨硬化,迟发 1 型(OPTA1)	AD	607634	LRP5	低密度脂蛋白相关蛋白 5	包括 Worth 型骨硬化
骨硬化,迟发 2 型(OPTA2)	AD	166600	CLCN7	Cl ⁻ 通道 7	
骨硬化伴外胚层发育不良与免疫缺陷(OLEDAID)	XL	300301	IKBKKG (NEMO)	κ 轻链抑制因子增强子激酶	
骨硬化,轻型伴白细胞黏附缺陷综合征(LAD3)	AR	612840	FERMT3 (KIND3)	铁蛋白 3(整合素相互作用蛋白 3)	
骨硬化,轻型伴白细胞黏附缺陷综合征	AR	612840	RASGRP2 (CalDAGGEF1)	Ras 鸟苷酸释放蛋白 2	
致密性成骨不全	AR	265800	CTSK	组织蛋白酶 K	
脆性骨硬化(骨斑点症)	AD	155950	LEMD3	LEM 结构域 3	包括 Buschke-Ollendorff 综合征
肢骨纹状肥大症伴脆性骨硬化	AD	155950	LEMD3	LEM 结构域 3	包括复合硬化性骨发育不良
先天性条纹状骨病伴颅骨狭窄(OSCS)	XLD	300373	WTX	FAM123B	
肢骨纹状肥大症	SP	-	-	-	目前没有识别生殖细胞 LEM 结构域 3 基因突变
硬化性骨发育不全症	AR	224300	SLC29A3	溶质载体家族 29(核苷转运蛋白)	

注:AR 为隐性,AD 为显性,XLD 为 X 连锁显性,SP 为散发

表 2 其他硬化性骨病^[1]

名称	遗传	MIM 号	基因	蛋白	备注
颅骨干骺端发育不良症常染色体显性型	AD	123000	ANKH	同源小鼠 ANK(关节强直)基因	功能增强突变
Camurati-Engelmann 骨干发育不良	AD	131300	TGFB1	转化生长因子 β1	
Ghosal 综合征	AR	231095	TBXAS1	血栓素 A 合酶 1	
肥大性骨关节炎	AR	259100	HPGD	15α-羟基前列腺素脱氢酶	包括颅骨骨关节炎和隐性的厚皮性骨膜增生症
厚皮性骨膜增生症(肥大性骨关节炎,原发性,常染色体显性)	AD	167100	-	-	与隐性遗传 HPGD 缺乏症关系尚不清楚
眼牙骨发育不良(ODOD)轻型	AD	164200	GJA1	间隙连接蛋白 α-1	
眼牙骨发育不良(ODOD)重型	AR	257850	GJA1	间隙连接蛋白 α-1	可能为轻型纯合子
骨异常扩张症伴高磷酸酶血症(青少年 Paget 病)	AR	239000	OPG	护骨素	
硬化性骨化病	AR,AD	269500	SOST	抑制骨硬化素	
		614305	LRP4	低密度脂蛋白受体相关蛋白 4	
骨内膜骨质增生,van Buchem 型	AR	239100	SOST	硬骨素	SOST 下游特异 52 kb 缺失
毛发-牙齿-骨综合征	AD	190320	DLX3	同位序列末端缺失	
颅骨干骺端发育不良症,常染色体隐性型	AR	218400	GJA1	间隙连接蛋白 α-1	
骨骨髓腔狭窄伴恶性纤维组织细胞瘤	AD	112250	-	-	又名 Hardecastle
颅骨骨干发育异常	AD	122860	SOST	硬骨素	显性抑制
颅骨中段骨干发育异常,缝间骨型	AR	615118	-	-	又名 Schwartz-Lelek 发育不良
骨内膜硬化伴小脑发育不良	AR	213002	-	-	
Lenz-Majewsk 骨肥厚发育不良	SP	151050	PTDSS1	磷脂酰丝氨酸合酶 1	
干骺端发育不良,Braun-Tinschert 型	AD	605946	-	-	
Pyle 病(家族性干骺端发育不良)	AR	265900	-	-	

注:AR 为隐性,AD 为显性,SP 为散发

表3 成骨不全^[1]

名称	遗传	MIM号	基因	蛋白	备注
成骨不全非致畸型(OI type 1)	AD	-	COL1A1 COL1A2	1型胶原蛋白α1链 1型胶原蛋白α2链	持续蓝色巩膜型
成骨不全围产期致死型(OI type 2)	AD, AR	-	COL1A1 COL1A2 CRTAP LEPRE1	1型胶原蛋白α1链 1型胶原蛋白α2链 软骨相关蛋白 亮氨酸、脯氨酸富集的蛋白多糖(皮屑蛋白)1	见于Bruck综合征
成骨不全进行性致畸型(OI type 3)	AD, AR	-	PPIB COL1A1 COL1A2 CRTAP LEPRE1 PPIB SERPINH1 BMP1 FKBP10 PLOD2 SERPINF1 SP7 WNT1 TMEM38B CREB3L1 SEC24D	肽基脯氨酰异构酶B(亲环蛋白B) 1型胶原蛋白α1链 1型胶原蛋白α2链 软骨相关蛋白 亮氨酸、脯氨酸富集的蛋白多糖1 肽基脯氨酰异构酶B 丝氨酸蛋白酶抑制剂分枝H,成员1 骨形成蛋白1 FK506结合蛋白10 原胶原赖氨酰羟化酶2 丝氨酸蛋白酶抑制剂分枝F,成员1 SP7转录因子(Osterix) 无翼型MMTV整合位点家族,成员 横跨膜蛋白38B OASIS SEC24相关基因家族,成员D	
成骨不全中度(OI type 4)	AD, AR	-	COL1A1 COL1A2 CRTAP PPIB FKBP10 SERPINF1 WNT1 SP7	1型胶原蛋白α1链 1型胶原蛋白α2链 软骨相关蛋白 肽基脯氨酰异构酶B FK506结合蛋白10 丝氨酸蛋白酶抑制剂分枝F,成员1 无翼型MMTV整合位点家族,成员 SP7转录因子(Osterix)	巩膜一般正常
成骨不全伴骨间膜钙化和(或)巨大骨瘤(OI type 5)	AD	610967	IFITM5	干扰素诱导跨膜蛋白5	

注:AR为隐性,AD为显性

表4 异常矿化^[1]

名称	遗传	MIM号	基因	蛋白	备注
低磷酸酶血症,围产期致死型,幼儿和青少年型	AR	241500	ALPL	组织非特异性碱性磷酸酶(TNSALP)	家系内变异
低磷酸酶血症,青少年和成人型	AD	146300	ALPL	组织非特异性碱性磷酸酶(TNSALP)	包括牙齿型低碱性磷酸酶血症
低血磷性佝偻病,X染色体显性	XLD	307800	PHEX	X连锁低磷血症膜蛋白酶	
低血磷性佝偻病,常染色体显性	AD	193100	FGF23	成纤维细胞生长因子23	
低血磷性佝偻病,常染色体隐性1型(ARHR1)	AR	241520	DMP1	牙本质基质磷酸蛋白1	
低血磷性佝偻病,常染色体隐性2型(ARHR2)	AR	613312	ENPP1	核苷酸内焦磷酸酶/磷酸二酯酶1	
低血磷性佝偻病,伴高尿钙,X染色体隐性	XLR	300554	CICN5	Cl ⁻ 通道5	Dent's病一部分
低血磷性佝偻病,伴高尿钙,常染色体隐性(HHRH)	AR	241530	SLC34A3	磷酸钠协同转运蛋白	
新生儿甲状旁腺功能亢进,重型	AR	239200	CASR	钙感受受体	
家族性高尿钙低血钙,伴短暂新生儿甲状旁腺功能亢进	AD	145980	CASR	钙感受受体	
焦磷酸钙沉积病2型	AD	118600	ANKH	同源小鼠ANK(关节强直)基因	功能缺失突变

注:AR为隐性,AD为显性,XLD为X连锁显性,XLR为X连锁隐性

以上显示的《遗传性骨骼疾病病因学和分类》(2015年修订版)是在《遗传性骨骼疾病病因学和分类》(2010年版)基础上进行补充修订的,对于常隐遗传的肥大性骨关节病(MIM 259100),2015年修订版仅仅收录 HPGD 为致病基因(常隐1型)^[1,3],显然

存在纰漏,我们研究团队于2012年鉴定到 SLC02A1 基因纯合突变也导致该病,为常隐2型(MIM 614441)^[4]。

上述各类遗传性骨病可能以家族性或者散发性发病,临床问诊时要详细询问患者的家族史,包括其近亲、家族中是否有类似发病情况等,如果疑及遗传

病,在征得患者及其家族成员同意后,尽可能取其外周血,以便后续进行基因组 DNA 的抽提和突变检测。对于这些骨病的诊断可以按以下步骤进行:(1)家族性发病,应收集所有家系成员信息,对先证者及患病家庭成员进行相关的实验室检查,包括血钙、血磷、碱性磷酸酶、肝肾功能以及骨转换生化指标等,对受累骨骼进行摄 X 线平片、骨核素扫描和双能 X 线吸收仪骨密度检查等。(2)无论是家族性发病还是散发病例,可根据家系图判断遗传模式,多为常染色体显性(AD)或隐性(AR)遗传,很少部分为 X 连锁,此外还有散发病例(SP),明确遗传模式,有助于选择致病基因检测的方式。(3)根据临床表现和骨骼 X 线表现确定最主要的特征,拟诊那一个类型代谢性骨病。(4)依据上述遗传方式与临床主要特征与已报告的遗传性骨病进行比对,选择资源库,包括 OMIM、《遗传性骨骼疾病病因学和分类》(2015 年修订版)等,对怀疑的致病基因进行筛查。(5)使用常规测序方法(一代测序)对已知基因的编码区进行测序,可以发现突变。(6)使用二代测序方法对未知致病基因的样本进行全外显子组或全基因组测序(二代测序近年应用在遗传性骨病中,已经发现了数十个致病基因)。

以成骨不全症(osteogenesis imperfecta)为例,该病的临床表现以骨脆性增加,结缔组织异常为特点,主要表现为蓝巩膜、骨质疏松、易骨折、皮肤松弛、肌腱和韧带松弛、牙质生成不良、耳聋等,病情的严重程度在个体间差异极大,轻重不等,严重者可出现颅骨骨折、脑干受压、心肺功能衰竭,甚至死亡。有的患儿在宫内或出生时即发病,围产期死亡。本病为显性或隐性遗传,90%以上成骨不全症是因编码 I 型胶原 α_1 链(COL1A1)或 I 型胶原 α_2 链(COL1A2)基因突变导致^[5,6]。由于近年二代测序技术的应用,研究者们发现了导致成骨不全症的 18 个致病基因,包括 BMP1、CREB3L1、CRTAP、FKBP10、IFITM5、LEPRE1、MBTPS2、PLS3、PLOD2、PIIB、SERPINF1、SERPINH1、SP7、TMEM38B、WNT1、P4HB、SEC24D 和 SPARC,国内也有类似报告^[6~12]。由于成骨不全症确诊依靠致病基因的突变发现,因此我们对于疑诊成骨不全症患者应该常规先使用 Sanger 测序检测其是否存在 COL1A1 或 COL1A2 基因突变,如果没有突变,可以使用目标基因靶向测序(包含上述致病基因),或者直接使用二代测序(全外显子组测序),虽然后者费用较高,但是可以发现新的致病基因。

总之,尽管上述介绍的骨病多为少见或罕见病,但是中国是人口大国,罕见病患者总人数相当庞大。虽然防治任务艰巨,但是近年二代测序技术的广泛应用给予了我们揭开这些罕见病分子病因的机会^[13]。同时,为减少和避免误诊或误治,对于疑诊遗传性骨病者,临床医师应该参照上述分类开展致病基因突变检测以确诊患者,开展有效干预。

参考文献

- 1 Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders;2015 revision[J]. Am J Med Genet Part A,2016,167A(12):2869-2892.
- 2 章振林,张增,魏哲. 遗传性骨病及二代测序技术应用进展[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(3):203-208.
- 3 Uppal S, Diggle CP, Carr IM, et al. Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy[J]. Nat Genet, 2008, 40(6):789-793.
- 4 Zhan Z, Xia W, He J, et al. Exome sequencing identifies SLC02A1 mutations as a cause of primary hypertrophic osteoarthropathy[J]. Am J Hum Genet, 2012, 90(1):125-132.
- 5 Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2008, 9(2):153-160.
- 6 Zhang ZL, Zhang H, Ke YH, et al. The identification of novel mutations in COL1A1, COL1A2, and LEPRE1 genes in Chinese patients with osteogenesis imperfecta[J]. J Bone Miner Metab, 2012, 30(1):69-77.
- 7 Zhang Z, Li M, He JW, et al. Phenotype and genotype analysis of Chinese patients with osteogenesis imperfecta type V[J]. PLoS One, 2013, 8(8):e72337.
- 8 Zhou P, Liu Y, Lv F, et al. Novel mutations in FKBP10 and PLOD2 cause rare Bruck syndrome in Chinese patients[J]. PLoS One, 2014, 9(9):e107594.
- 9 Lv F, Xu XJ, Wang JY, et al. Two novel mutations in TMEM38B result in rare autosomal recessive osteogenesis imperfecta[J]. J Hum Genet, 2016, 61(6):539-545.
- 10 Zhang H, Xu Y, Yue H, et al. Novel mutations of the SERPINF1 and FKBP10 genes in Chinese families with autosomal recessive osteogenesis imperfecta[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(6):3662-3670.
- 11 Zhang H, Yue H, Wang C, et al. Novel mutations in the SEC24D gene in Chinese families with autosomal recessive osteogenesis imperfecta[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(4):1473-1480.
- 12 Liu Y, Song L, Ma D, et al. Genotype-phenotype analysis of a rare type of osteogenesis imperfecta in four Chinese families with WNT1 mutations[J]. Clin Chim Acta, 2016, 461:172-180.
- 13 Adams DR, Eng CM. Next-generation sequencing to diagnose suspected genetic disorders[J]. N Engl J Med, 2018, 379(14):1353-1362.