

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.06.020

· 综述 ·

儿童青少年骨量累积相关基因研究进展

罗娟 综述,熊丰 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R725.8

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2018)06-0058-05

Children and Adolescents Bone Mass Accumulation Related Gene Research Progress

Luo Juan, Xiong Feng (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

胎儿和新生儿出生后骨的发育被认为是骨矿物质累积(即骨量累积),主要由骨组织中的成骨细胞和破骨细胞不断的进行骨形成、骨吸收来完成。儿童青少年时期是骨量累积、骨骼发育以及成年早期峰值骨量获得的关键时期,在青春期达到峰值骨量的 95%^[1]。成年早期达到的骨量峰值是决定生命后期是否发生骨质疏松、骨折的关键因素。Clark E M 等^[2]在对 6 213 例平均年龄 9.9 岁的儿童长达 24 个月的随访研究发现,骨含量每下降 1 个标准差,骨折的风险将增加 89%。因此,了解影响骨量累积的因素至关重要。骨量累积整个过程与遗传、激素、维生素、身高、体质量、生活方式等多种因素相关。近年来随着分子生物学技术的发展与进步,遗传因素对骨量累积的影响逐步引起人们的重视。在对孪生子女的研究表明,遗传因素决定 60%~85% 的骨量、50%~75% 的骨代谢、25%~35% 的骨折。目前越来越多的研究显示,骨量累积不仅仅由单个基因决定,可能是由多个或更多的基因相互作用所决定。目前已发现,维生素 D 受体基因、I 型胶原基因、钙敏感受体基因、雌激素受体基因、人类低密度脂蛋白受体相关蛋白基因、白细胞介素 6 基因、载脂蛋白 E 基因、降钙素受体基因、转化生长因子- β 1 基因、护骨素基因、SOX6 基因与骨量累积过程可能有关,这些基因可能通过影响骨形成、骨吸收、骨矿化、钙磷沉积、靶细胞亲和力,最终影响骨量累积。本文将对近年来研究发现的可能影响骨量累积过程中的相关基因及其具体作用机制进行相关概述。

1 维生素 D 受体基因

维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)基因位于染色体 12q13~14 上,由 8 个内含子和 9 个外显子构成,长约 100 kb。VDR 基因多态性分别对应多个内切酶酶切位点,目前研究发现 VDR 基因含有 5 个限制性内切酶酶切位点分别是:Bsm I、Apa I、Taq I、Fok I、Tru9 I 酶切位点^[3]。Bsm I 和 Apa I 多态性位点位于 VDR 基因的第Ⅷ个内含子,其多态性不影响 VDR 氨基酸序列和 VDR 蛋白表达;Taq I 多态性位点位于 VDR 基因的第Ⅸ个外显子,其多态性位点是由同义突变造成,不会使 VDR 的氨基酸序列改变^[3]。Fok I 多态性位点位于转录起始部,是 VDR 基因多态性中目前发现的唯一能改变 VDR 氨基酸序列的

内切酶位点,通过改变 VDR 的蛋白序列,进而对骨代谢产生较大影响^[4]。Tru9 I 多态性位点位于 VDR 基因的第Ⅷ内含子末端,其转录出 VDR 基因的 mRNA 3' 末端区域可以影响 mRNA 的表达和稳定性,从而影响增强子对靶部位的亲和力^[3]。Molgaard C 等^[5]研究发现,VDR 基因多态性影响峰值骨量的形成。Yasovanthi J 等^[6]研究表明,VDR Fok I 基因多态性与骨量下降有相关,Fok I 中的“f”等位基因与骨密度下降、骨质疏松症密切相关。最近,Dehghan M 等^[7]研究表明,VDR Taq I 和 Bsm I 基因多态性也可能是女性骨质疏松的一个较好标记。有研究指出,VDR 基因多态性与骨代谢的机制可能表现为 VDR 基因多态性通过影响 VDR 氨基酸序列长度的位点,进而改变 VDR 蛋白序列和表达^[4];VDR 和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 结合对许多靶基因包括骨钙素基因的转录有重要作用,进而影响骨钙素的生成^[8];骨钙素能保持骨的正常矿化和抑制由于异常的羟磷灰石结晶、沉积所致的软骨矿化加速。

2 I 型胶原基因

I 型胶原基因位于 17q21.3~q22,大小约为 18kb,由 2 条 α 1 链和 1 条 α 2 链交互缠绕组成,极少部分由 3 条 α 1 链形成。I 型胶原基因有两种类型:I 型胶原基因 α 1、I 型胶原基因 α 2。Majchrzycki M 等^[9]通过对 538 例参入者进行研究发现,I 型胶原基因 α 1 与骨密度相关;梁伟等^[10]研究表明,I 型胶原 α 1 基因影响骨代谢的机制可能是由于 I 型胶原 α 1 基因 Sp1 结合位点的多态性影响与 Sp1 转录因子的亲和力,进而从转录水平上改变了 I 型胶原 α 1 链基因的表达,破坏了 I 型胶原 α 1 和 α 2 链之间的平衡,改变 I 型胶原的结构,最终导致 I 型胶原的力学功能障碍、骨量减少、骨质疏松增加及骨的成熟和发育障碍。最近在 I 型胶原基因 α 1 启动子区 SP 结合位点又有 2 个新的基因多态性被发现,而该基因多态性与骨密度也有一定关联。Carmichael C M 等^[11]研究表明,I 型胶原 α 1 基因多态性通过影响骨质流失速度而影响骨密度变化,而这些改变依赖于膳食中钙的摄入量;当钙摄入过低时,不仅能使骨破坏活动增加,还会影响 I 型胶原 α 1 RNA 或蛋白质的生产率和稳定性。

3 钙敏感受体基因

钙敏感受体 (calcium-sensing receptor, CASR) 基因定位于染色体 3q13 上, 由 7 个外显子构成, 共编码 1 085 个氨基酸残基, 具有 3 个结构域、七个跨膜区, 是 G 蛋白耦联受体的家族成员之一。CASR 广泛分布于甲状旁腺、肾脏、骨骼、甲状腺 C 细胞等中, 对调节机体钙离子和其他金属离子的稳态起关键作用, 同时对离子通道调节、激素分泌、细胞信号转导以及多种细胞生物学行为均有作用。有研究^[12]表明, CASR 基因对骨代谢影响的机制可能为 CASR 基因通过编码细胞内外域和跨膜钙敏感受体蛋白, 从而影响钙敏感受体的水平; 而钙敏感受体通过调节甲状旁腺素的分泌和肾小管细胞对钙的重吸收来维持机体钙平衡, 从而影响骨骼钙磷沉积, 最终影响骨代谢。

4 雌激素受体基因

雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 基因位于 6 号染色体长臂 6q25.1 上, 含有 8 个外显子, 长度约 140 kb, 由 5 个不同的功能区域组成: DNA 结合区、绞链区、激素结合区和两个转录激活区。目前已发现的 3 个限制性片段长度多态性分别由 3 个限制性酶位点决定: But I、Pvu II、Xba I, 分别以 B-b、P-p、X-x 表示。其中, ER 基因的 Pvu II、Xba I 酶切位点多态性是日前发现与骨量、骨密度关系较为密切的多态性酶位点。一个由 5 834 例健康女性组成的大样本研究表明^[13], ER 基因的 Xba I 酶切位点多态性与全身、腰椎、股骨颈骨密度有关, 具有 XX 基因型 ER 基因骨密度高于其他型, 且有更低的骨折发生率; 具有 ppXX 基因型的 ER 基因有更高的骨转换和骨丢失率。Albagha O M E 等^[14]研究发现, Pvu II、Xba I 基因多态性与骨量呈正相关; Shang D P 等^[15]研究发现, 在不同的国家 ER 基因多态性与骨密度之间有不同的相关性, 中国女性与日本有相同的相关性; Wajanavisit W 等^[16]研究表明, 雌激素受体基因多态性 G2014A 与女性髌部骨折相关。Shoukry A 等^[17]研究发现, 雌激素受体 α 、雌激素受体 β 基因也与骨密度相关; 尽管目前已经发现 ER 基因与成年后骨量丢失有关, 但其与儿童青少年骨量累积是否相关以及对骨代谢的机制目前还不明确, 有待进一步研究。

5 人类低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 基因

人类低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 基因 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene, LRP5) 位于染色体 11 q13.4, 由 22 个内含子和 23 个外显子组成, 基因组全长为 131.6 kb, cDNA 全长 5.1 kb, 编码由 1 615 个氨基酸残基组成的单跨膜受体蛋白, 是低密度脂蛋白受体家族成员中的一种, 分布在许多组织和分泌细胞中, 如肝脏、乳房组织、骨骼组织、内皮细胞等。尽管 LRP5 基因有广泛的表达, 然而其突变引起的组织病理改变很局限。日前研究发现, LRP5 基因丧失突变导致骨质疏松-假性神经胶质瘤综合征, 主要表现为骨密度降低、儿童期骨折、眼发育异常^[18]; LRP5 基因获得功能突变引起高骨密度综合征^[19]; LRP5 基因在骨形成中发挥着重要作用, 而这种作用主要

是通过 Wnt 信号传导通路来完成^[20], 主要表现为胞外的 Wnt 配体与共受体 LRP5/6、Frizzled 蛋白结合, 激活胞内的散乱蛋白, 诱导四聚体解体, 提高细胞内的 β -catenin 浓度, 并进入细胞核内与转录因子相结合, 进而诱导靶基因的表达, 从而在成骨细胞分化及骨形成过程中发挥作用^[21]。Yi J 等^[22]研究表明, LRP5 基因多态性与腰椎、股骨颈骨密度相关; 也有研究者^[23]发现, 一些常见的 LRP5 基因多态性与骨表型相关, 其中一个编码 LRP5 基因的单核苷酸多态性 rs3736228, 被认为是一种容易引起骨质疏松症的类型; 然而最近, Peng J 等^[24]对亚洲和白种人进行研究发现, LRP5 基因 Ala1330Val 多态性与骨密度下降、骨折并无明显相关性。

6 白细胞介素-6 基因

白细胞介素-6 基因 (interleukin 6 gene, IL-6) 位于染色体 7p21, 含有 5 个外显子, 跨度 80Kbp。IL-6 基因编码的 IL-6 是一种多效细胞素, 能直接参与调节骨吸收、免疫应答和造血过程, 对骨代谢具有重要作用。该基因对骨代谢的机制可能为^[25-26]; IL-6 基因通过编码产生 IL-6, 而 IL-6 与细胞表面相应受体结合后, 具有刺激破骨细胞分化作用, 进而促进骨吸收; 同时, IL-6 基因还能促使骨细胞向成骨细胞转换; 有研究发现, IL-6 基因启动子区域-634C/G 多态性与骨密度相关, GG 基因型对骨量减少有重要预测作用^[27]; 在健康白种男性中, IL-6 基因-174 位多态性是青春晚期峰值骨密度的一个独立预测因子^[28]。Hanai Y 等^[29]研究表明, IL-6 基因启动子区域-572G/C 功能突变与骨密度下降无明显相关性。IL-6 基因多态性引起骨密度、骨量变化的机制目前不清楚, 仍在进一步探索中。

7 载脂蛋白 E 基因

载脂蛋白 E 基因 (apolipoprotein E gene, ApoE) 位于 19 号染色体上 (19q13.2), 含有 3 个内含子和 4 个外显子, 长度约 3.7 kb, 有 3 种不同种类的等位基因 (E2、E3、E4) 通过组合可产生不同种类的基因型。Tong T Y 等^[30]研究表明, ApoE 基因与女性腰椎、髌部、股骨颈、臀部骨密度相关; Dieckmann M 等^[31]研究指出, ApoE 等位基因与骨代谢密切相关, 可作为骨量下降和脊柱骨折潜在的遗传风险因素。ApoE 基因多态性影响骨代谢机制可能为^[32]; ApoE 基因多态性与血脂代谢有关, 其与低密度脂蛋白受体之间有较强的结合能力, 从而能加速血浆中乳糜微粒和极低密度脂蛋白代谢; 而乳糜微粒中具有高亲脂性的维生素 K_1 , ApoE 在加速乳糜微粒代谢的同时也加速了维生素 K_1 的代谢速率, 而维生素 K_1 作为酶的辅助因子参与骨钙素的羧化; 骨钙素由成骨细胞产生, 通过与 I 型胶原蛋白结合后形成网络支架, 能为钙磷沉积提供场所, 还能与矿物质结合促进骨矿化; 由于维生素 K_1 被过快的清除, 使骨钙素羧化减少, 进而使钙磷沉积和骨矿化障碍, 影响骨代谢, 最终使骨量丢失、骨密度下降、骨强度降低。

8 降钙素受体基因

人类降钙素受体基因位于为第 7 号和第 9 号染色体

上,有 490 个氨基酸残基组成,分子量为 8.5~9.0 kD。Nakamura 等利用 Alu I 限制性酶定位于降钙素基因多态位点,发现降钙素受体基因能突变为 3 种基因型,分别是纯亮氨酸型(CC)、纯脯氨酸型(TT)以及亮氨酸和脯氨酸的杂交型(TC)。Masi L 等^[33]利用与 Alu I 识别同一碱基序列的 Taq I 酶切基因组 DNA 后产生 TT、Tt、tt 三种基因型。Masi L 等^[33]在对青少年进行研究发现,降钙素受体基因 CC 型腰椎骨密度明显高于 TT 型,认为 TT 型降钙素受体基因是骨量丢失的高危因素。Xiong Q I 等^[34]研究发现,CC 型降钙素受体基因对腰椎骨密度具有保护作用。Zhang H 等^[35]研究表明,降钙素受体基因多态性与腰椎骨密度密切相关,可作为一个有用的遗传标记来预测骨质疏松症风险。有研究^[36]表明该基因对骨代谢作用机制可能表现为:降钙素受体基因单核苷酸突变能影响其与受体结合,并能改变受体信号传导,而影响降钙素对靶细胞作用,进而影响骨代谢。

9 转化生长因子-β1 基因

转化生长因子-β1 基因(Transforming growth factor β1 gene, TGF-β1)位于第 19 号染色体长臂上,由含 7 个外显子和 6 个内含子组成,其中外显子 V、VI、VII 编码 TGF-β1 基因的活性。1998 年 Yamada 等对日本绝经后妇女 TGF-β1 基因序列进行研究发现,该基因第 29 位核苷酸存在 L-C 的位置转换,CC 基因型的腰椎骨密度相比 TT 和 TC 型明显要增高,并且 CC 基因型腰椎骨折发生率也显著低于 TT 和 TC 型,并发现该基因多态性与骨密度有一定相关性。Hinke V 等^[37]研究表明,TT 基因型的全髋骨量高于其他基因型,股骨颈及腰椎骨密度高于 CC 型,血清中 TGF 含量也较 CC 型高。然而,First S C 等^[38]研究发现 TGF-β1 基因与骨量、骨质疏松并无相关性。尽管目前已发现 TGF-β1 基因与可能与成年后骨量丢失、骨密度下降有相关性,但其是否与儿童青少年相关及其具体作用机制仍不清楚,仍需进一步研究。

10 护骨素基因

护骨素基因(osteoprotegerin gene, OPG)定位于染色体 8q24,序列全长 29 kb,含有 5 外显子,包含 401 个氨基酸残基,其中是由 21 个氨基酸组成的信号肽和 7 个结构域组成。护骨素基因在人体各种组织中均有表达,其中以骨骼、心肺肾、胃肠、甲状腺等组织表达最多,成纤维细胞、主动脉平滑肌细胞、B 淋巴细胞等细胞中也有表达。有研究^[39]发现,护骨素基因诱导产生的护骨素是一种具有调节骨吸收功能的分泌型糖蛋白,该基因对骨代谢作用主要是通过抑制破骨细胞形成、分化、存活并诱导其凋亡实现的。近年来发现护骨素基因单核苷酸多态性与骨密度、骨质疏松间有相关性。波兰 Boron D 等^[40]研究表明,护骨素基因多态性与骨量减少、骨质疏松相关,可能是骨质疏松的一个遗传标记;Wang F 等^[41]研究发现,护骨素基因启动子区的 g18873C、g27522G 与骨密度密切相关。尽管不同的国家均先后发现护骨素基因单核苷酸多态性与成年后骨密度、骨质疏松有关,但其与儿童青少年是否相关

及其具体机制仍有待进一步研究。

11 SOX6 基因

人类 SOX6 基因位于染色体 11 p15.2-11p15 上,包含有 16 个外显子,在组织中有广泛表达,尤其在骨骼肌中。Yang T L 等^[42]研究发现,SOX6 基因多态性与髌部骨密度密切相关;谭丽君在对 1 000 例白种人进行研究发现,SOX6 基因中 rs11023787 与手腕部骨密度相关,其中 C 等位基因携带者的手腕骨密度明显高于 T 等位基因。目前研究^[43-44]发现,SOX6 基因对骨代谢的作用机制可能为 SOX6 基因表达的 SOX6 是重要的软骨形成转录因子,该基因与 I 型胶原 α1 基因协同在维护骨折愈合过程中的软骨形成、激活骨形态发生蛋白 2 中均有作用;此外,SOX6 在成骨细胞形成中也有显著的表达。但该基因的具体作用机制目前仍在研究中。

综上所述,儿童、青少年时期是骨量累积、峰值骨量形成的关键时期,若儿童、青少年时期未能获得理想峰值骨量,成年后将面临更大的骨质疏松及骨折风险。而儿童、青少年骨量累积是一个复杂的过程,是由遗传因素与环境因素相互作用的结果,其中遗传因素中的基因因素至关重要。本文就近年来研究发现可能影响骨量累积过程中的相关基因及其作用机制进行概述:维生素 D 受体基因通过影响维生素 D 受体氨基酸序列的内切酶位点、改变维生素 D 受体蛋白序列和表达,进而影响骨的矿化、钙磷沉积;I 型胶原基因通过影响转录因子亲和力,进而破坏 I 型胶原平衡,改变其结构,最终使骨量减少;钙敏感受体基因通过影响钙敏感受体水平进而影响骨骼钙磷沉积;人类低密度脂蛋白受体相关蛋白基因通过作用于 Wnt 信号通路而影响成骨细胞分化、骨形成过程;白细胞介素 6 基因通过刺激破骨细胞分化作用进而促进骨吸收;载脂蛋白 E 基因通过影响钙磷沉积、骨矿化而影响骨量累积;降钙素受体基因突变影响其与受体结合、信号传导,最终影响其对靶细胞亲和力;护骨素基因通过抑制破骨细胞形成、分化、存活并诱导其凋亡而影响骨代谢;SOX6 基因通过影响软骨形成和成骨细胞的作用进而对骨量累积产生影响。这些基因最终通过影响骨形成、骨吸收、骨矿化、钙磷沉积、靶细胞亲和力,而影响骨量累积;然而,目前还有诸多基因以及具体作用机制没有发现,有待进一步研究,为儿童青少年获得更好的骨量提供更明确的临床干预措施。

参考文献:

- [1] WEAVER C M, GORDON C M, JANZ K F, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations [J]. Osteoporosis international, 2016, 27(4): 1281-1386.
- [2] CLARK E M, NESS A R, BISHOP N J, et al. Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study [J]. Journal of bone & mineral research, 2006, 21(9): 1489-1495.
- [3] 王鹏, 贾彦彬, 周立社. 维生素 D 受体基因多态性与骨质疏松症关系的研究进展[J]. 中外健康文摘, 2012, 9(5): 438-440.
- [4] QUEVEDO L I, MARTINEZ B M, CASTILLO N M, et al.

- Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of hip fracture in Chilean elderly women [J]. *Revista Médica De Chile*, 2008, 136 (4): 475-81.
- [5] MOLGAARD C, LARNKJAER A, CASHMAN K D, et al. Does vitamin D supplementation of healthy Danish Caucasian girls affect bone turnover and bone mineralization? [J]. *Bone*, 2010, 46 (2): 432-439.
- [6] YASOVANTHI J, VENKATA K K, SRI M K, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with BMD and their effect on 1, 25-dihydroxy vitamin D₃ levels in pre- and postmenopausal South Indian women from Andhra Pradesh [J]. *Clinica chimica acta*, 2011, 412(7-8): 541-544.
- [7] DEGHAN M, POURAHMAD-JAKTAJI R. The effect of some polymorphisms in vitamin D receptor gene in Menopausal Women with osteoporosis [J]. *Journal of clinical & diagnostic research*, 2016, 10(6): RC06.
- [8] BUSTAMANTE M, NOGUÉS X, ENJUANES A, et al. COL1A1, ESRI, VDR and TGFBI polymorphisms and haplotypes in relation to BMD in Spanish postmenopausal women [J]. *Osteoporosis international*, 2007, 18(2): 235-243.
- [9] MAJCHRZYCKI M, BARTKOWIAKWIECZOREK J, WOLSKI H, et al. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women [J]. *Ginekologia polska*, 2015, 86(12): 907.
- [10] 梁伟, 黄春琴, 修玲玲. I 型胶原 $\alpha 1$ 链 Sp1 位点基因多态性与骨质疏松症的关系[J]. *广东医学*, 2008, 29(6): 945-947.
- [11] CARMICHAEL C M, MCGUE M. A cross-sectional examination of height, weight, and body mass index in adult twins [J]. *Journals of gerontology*, 1995, 50(4): B237-244.
- [12] SARKAR P, KUMAR S. Calcium sensing receptor modulation for cancer therapy [J]. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 2012, 13(8): 3561-3568.
- [13] MATSUSHITA H, KURABAYASHI T, TOMITA M, et al. Effects of vitamin D and estrogen receptor gene polymorphisms on the changes in lumbar bone mineral density with multiple pregnancies in Japanese women [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1): 59-64.
- [14] ALBAGHA O M E, MCGUIGAN F E A, REID D M, et al. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and bone mineral density: haplotype analysis in women from the United Kingdom [J]. *Journal of bone & mineral research*, 2001, 16(1): 128-134.
- [15] SHANG D P, LIAN H Y, FU D P, et al. Relationship between estrogen receptor 1 gene polymorphisms and postmenopausal osteoporosis of the spine in Chinese women [J]. *Genetics & Molecular research*, 2016, 15(2). doi: 10.4238/gmr.15028106.
- [16] WAJANAVISIT W, SUPPACHOKMONGKORN S, WORATANARAT P, et al. The association of bone mineral density and G2014A polymorphism in the estrogen receptor alpha gene in osteoporotic hip fracture in Thai population [J]. *J Med Assoc Thai*, 2015, 98 (Suppl 8): S82-87.
- [17] SHOUKRY A, SHALABY S M, ETEWA R L, et al. Association of estrogen receptor β and estrogen-related receptor α gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women [J]. *Molecular and cellular biochemistry*, 2015, 405(1): 1-9.
- [18] GONG Y, SLEE R B, FUKAI N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development [J]. *Cell*, 2001, 107(4): 513-523.
- [19] BOYDEN L M, MAO J, BELSKY J, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5 [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(20): 943-944.
- [20] BONEWALD L F. The amazing osteocyte [J]. *Journal of bone & mineral research*, 2011, 26(2): 229-238.
- [21] 徐伟丽, 牛玲玲, 王文侠, 等. 经典 Wnt 信号通路对骨代谢的调节作用[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016 (3): 376-380.
- [22] YI J, YU C, YAO Z, et al. Genetic analysis of the relationship between bone mineral density and low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene polymorphisms [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e85052.
- [23] TRAN B N, NGUYEN N D, EISMAN J A, et al. Association between LRP5 polymorphism and bone mineral density: a Bayesian meta-analysis [J]. *BMC Medical Genetics*, 2008, 9 (1): 55.
- [24] PENG J, LU Y, LIU Y J, et al. Association of LRP5 Ala1330Val polymorphism with fracture risk: a meta-analysis [J]. *Genetics & molecular research*, 2016, 15(1): 101-105.
- [25] JILKA R L, HANGOC G, GIRASOLE G, et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6 [J]. *Science*, 1992, 257(5066): 88.
- [26] BAKKER A D, KULKARNI R N, KLEINNULEND J, et al. IL-6 alters osteocyte signaling toward osteoblasts but not osteoclasts [J]. *Journal of dental research*, 2014, 93(4): 394-399.
- [27] YAMADA Y, ANDO F, NIINO N, et al. Association of polymorphisms of interleukin-6, osteocalcin, and vitamin D receptor genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(7): 3372-3378.
- [28] LORENTZON M, LORENTZON R, NORDSTRÖM P. Interleukin-6 gene polymorphism is related to bone mineral density during and after puberty in healthy white males: a cross-sectional and longitudinal study [J]. *Journal of bone & mineral research*, 2000, 15(10): 1944-1949.
- [29] HANAI Y, SUGITA N, WANG Y, et al. Relationships between IL-6 gene polymorphism, low BMD and periodontitis in postmenopausal women [J]. *Archives of oral biology*, 2015, 60 (4): 533-539.
- [30] TONG T Y, YONG R Y, GOH V H, et al. Association between an intronic apolipoprotein E polymorphism and bone mineral density in Singaporean Chinese females [J]. *Bone*, 2010, 47 (3): 503-510.
- [31] DIECKMANN M, BEIL F T, MUELLER B, et al. Human apolipoprotein E isoforms differentially affect bone mass and turnover in vivo [J]. *Journal of bone & mineral research*, 2013, 28(2): 236.
- [32] 赵亮. 载脂蛋白 E 基因多态性与原发性骨质疏松关系的研究进展[J]. *环境与健康杂志*, 2008(5): 464-466.
- [33] MASI L, CIMAZ R, SIMONINI G, et al. Association of low bone mass with vitamin D receptor gene and calcitonin receptor gene polymorphisms in juvenile idiopathic arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(10): 2225-2231.
- [34] XIONG Q I, XIN L, ZHANG L, et al. Association between calcitonin receptor Alu I gene polymorphism and bone mineral density: a meta-analysis [J]. *Experimental & therapeutic medicine*, 2015, 9(1): 65-76.
- [35] ZHANG H, TAO X, WU J. Association of calcitonin receptor gene polymorphism with bone mineral density in postmenopausal Chinese women: a meta-analysis [J]. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2015, 291(1): 165-172.
- [36] 段春波, 金世鑫. 降钙素受体基因多态性与骨质疏松表型的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2005(7): 867-869.

- [37] HINKE V, SECK T, CLANGET C, et al. Association of transforming growth factor-beta1 (TGFbeta1) T29-C gene polymorphism with bone mineral density (BMD), changes in BMD, and serum concentrations of TGF-beta1 in a population-based sample of postmenopausal German women [J]. *Calcif Tissue Int*, 2001, 69(6): 315-320.
- [38] FIRAT S C, CETIN Z, SAMANCI N, et al. No association between bone mineral density and transforming growth factor beta gene T(861-20)-C polymorphism in Turkish postmenopausal women [J]. *Genetic testing & molecular biomarkers*, 2009, 13(13): 349-353.
- [39] LEIBBRANDT A, PENNINGER J M. RANKL/RAN as key factors for Osteoclast development and bone loss in arthropathies [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2009, 64(9): 100-113.
- [40] BOROŃ D, KOTRYCH J, Bartkowiak-Wieczorek, et al. Polymorphisms of OPG, and their relation to the mineral density of bones in pre- and postmenopausal women [J]. *International immunopharmacology*, 2015, 28(1): 477-486.
- [41] WANG F, CAO Y, LI F, et al. Association analysis between g.18873C>T and g.27522G>A genetic polymorphisms of OPG and bone mineral density in Chinese postmenopausal women [J]. *Biomed research international*, 2013, 2014: 320828.
- [42] YANG T L, GUO Y, LIU Y J, et al. Genetic variants in the SOX6 gene are associated with bone mineral density in both Caucasian and Chinese populations [J]. *Osteoporosis international*, 2012, 23(2): 781.
- [43] UUSITALO H, HILTUNEN A, AHONEN M, et al. Accelerated up-regulation of L-Sox5, Sox6, and Sox9 by BMP-2 gene transfer during murine fracture healing [J]. *Journal of bone & mineral research*, 2001, 16(10): 1837.
- [44] HSU Y H, ZILLIKENS M C, WILSON S G, et al. An integration of genome-wide association study and gene expression profiling to prioritize the discovery of novel susceptibility loci for osteoporosis-related traits [J]. *PLoS genetics*, 2010, 6(6): e1000977.
- (编辑:曾敏莉)
- (收稿日期:2017-01-13 修回日期:2017-04-01)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.06.021

· 综述 ·

乙型肝炎病毒母婴传播的预防管理

岳晓媚 综述,赵耀 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R725.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2018)06-0062-04

Prevent Mother to Child Transmission of Hepatitis B Virus

Yue Xiaomei, Zhao Yao (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China*)

自 1962 年发现乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)以来,HBV 感染一直是引起慢性肝脏疾病的重要原因,可导致 15%~40% 的感染人群发展为肝硬化、肝衰竭和肝癌^[1]。HBV 传播方式有输血、性接触、日常生活密切接触等,在高流行地区,超过 50% 的携带者感染是由于母婴传播,围产期传播占 HBV 相关死亡的 21%^[2]。尽管主(被)动免疫降低了母婴传播率,但 HBV 携带者母亲所生新生儿仍然有 3%~7% 可能发展为慢性感染^[3]。目前我国育龄期妇女 HBV 感染者仍占有较高比例,笔者从不同角度综述了对这类特殊人群的管理,希望能为传染病预防工作人员、产科医生以及孕妇提供参考,从而进一步减少母婴传播的发生。

1 产前筛查

所有妊娠妇女在第一次产前检查时都应进行乙肝五项筛查,即使以前接种过乙肝疫苗或进行过相关筛查^[4]。对于 HBsAg 阳性者应进一步检测 HBV-DNA 复制水平,了解 HBV 标志物的状态及病毒载量,可以及时采取有效的

措施减少感染对胎儿及其母亲的影响。

2 减少羊水暴露

妊娠早期羊水的主要来源是母体血清透析物质,HBsAg 颗粒很有可能进入羊水,母亲 HBV-DNA>10⁸ 拷贝/毫升与羊水中 HBV-DNA 阳性率显著增加相关^[5],因此,胎儿一出生应尽早迅速清理呼吸道、口腔及皮肤使他们尽可能少暴露于母亲血清、羊水以及污染的产道分泌物,以减少垂直传播的发生^[6]。

3 孕晚期接种乙肝免疫球蛋白

近几年有研究表明,对于高病毒载量的母亲可以在孕晚期接种乙肝免疫球蛋白(HBIG),其含有可以特异性结合 HBsAg 的高水平 HBsAb,激活补体系统,促进体液免疫,降低妊娠母亲 HBV 水平,减少正常细胞的感染以及病毒的复制从而降低母婴传播率^[7]。但是近来有学者指出,妊娠晚期通过肌肉注射 HBIG 并不能减少病毒复制,其临床数据表明分娩前后病毒复制水平并无明显差异,而且

基金项目:国家自然科学基金资助项目,编号 81371876。

作者简介:岳晓媚(1989.06-),女,硕士,主要从事传染性疾病研究,E-mail: 326306718@qq.com。