

椎间盘退变相关基因单核苷酸多态性的研究进展

程勇军, 沈洪兴*

第二军医大学长海医院骨科, 上海 200433

[摘要] 椎间盘退变具有一定程度的遗传易感性, 可能与人群中存在基因多态性有关。近年来, 椎间盘退变与基因单核苷酸多态性的相关性研究逐渐增加并取得长足进展, 目前研究的基因主要包括 3 类: (1) 与椎间盘稳定性相关的基因, 包括结构相关基因和代谢相关基因; (2) 炎症相关基因; (3) 疼痛信号通路相关基因。研究椎间盘退变相关基因单核苷酸多态性将有助于揭示椎间盘退变的遗传学机制, 从而为个性化预防和治疗椎间盘退变疾病开辟新的道路。

[关键词] 椎间盘退变; 基因; 单核苷酸多态性

[中图分类号] R 681.53

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2011)11-1244-05

Single nucleotide polymorphism of genes associated with intervertebral disc degeneration: recent progress

CHENG Yong-jun, SHEN Hong-xing*

Department of Orthopaedics, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Genetic susceptibility exists in intervertebral disc degeneration (IDD) diseases, which may be associated with gene polymorphisms. Recently, much progress has been made in the relationship between IDD susceptibility and gene single nucleotide polymorphism (SNP). The genes associated with IDD mainly include 3 types: genes associated with intervertebral disc stability (about structure and metabolism), genes associated with inflammation, and genes associated with pain signal channel. Studies of SNP in genes associated with IDD can help to identify its molecular mechanism, paving a way for individualized prevention and treatment of IDD.

[Key words] intervertebral disc degeneration; gene; single nucleotide polymorphism

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(11): 1244-1248]

椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 是引起神经缺失症状并随之导致人们生活水平降低的常见原因, 其发病年龄越来越年轻化, 不仅造成个体劳动力的丧失, 而且消耗大量的医疗资源和费用, 给许多家庭及社会造成巨大的经济负担。目前普遍认为该病的发生与高龄、吸烟、肥胖、积累劳损、外伤等高危因素密切相关, 与生活习惯、职业也有一定的关系。然而, 越来越多的研究表明, 遗传因素在椎间盘退变的过程中也发挥了重要的作用^[1-2], 这可能与人群中存在基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 有关。

SNP 是指由基因组单个核苷酸水平上的变异引起的 DNA 序列多态性, 包括单碱基的转化、颠换, 以及单碱基的插入和缺失等^[3]。它是继限制性片段长度多态性 (restriction fragment length polymorphisms, RFLPs) 和微卫星多态性 (microsatellite polymorphisms, MSPs) 后发展起来的第 3 代遗传标记。SNP 分布广泛、数量多且相对稳定地存在于人类染色体上, 在遗传性疾病研究等方面日益受到重视, 阐明其

意义将有助于了解人类基因的功能, 对人类遗传性疾病的病因诊断和防治产生重大影响。目前已经发现的与 IDD 相关的基因主要包括: (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。本文就这 3 方面的基因 SNP 的研究进展作一综述。

1 与椎间盘稳定性相关的基因

椎间盘的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 主要由抵抗张力的胶原 (collagen) 和抵抗压力的聚集蛋白多糖 (aggrecan) 共同组成, 根据组成成分维持椎间盘稳定性的机制不同, 将 ECM 基因分为以下几类。 (1) 椎间盘结构相关基因。包括聚集蛋白聚糖 (AGC-1)、I 型胶原 (COL1A1)、IX 型胶原 (COL9A1, COL9A2 和 COL9A3)、XII 型胶原 (COL11A1、COL11A2)、透明质酸和蛋白聚糖相关蛋白 1 (hyaluronan and proteoglycan link protein 1, HAPLN1) 和软骨中间层蛋白 (cartilage intermediate layer protein, CILP) 相关基因。 (2) 代谢相关基因。根据代谢功能又分为 2 类: ①

[收稿日期] 2011-05-09 **[接受日期]** 2011-06-24

[基金项目] 军队“十一五”医药卫生科研基金 (06MA163)。Supported by “11th-Five-Year Plan” for Medical Science Research of the PLA (06MA163)。

[作者简介] 程勇军, 硕士生。E-mail: cyjchhp@126.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-81873396, E-mail: shenhxgk@126.com

合成代谢的基因,如编码生长分化因子 5(growth differentiation factor 5, GDF-5)、维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)、胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)的等位基因;②分解代谢的基因,主要是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)家族和金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)家族,此外还有凝血酶敏感蛋白(thrombospondins, THBS)等。

1.1 椎间盘结构相关基因

1.1.1 AGC-1 基因 聚集蛋白聚糖是椎间盘蛋白多糖中最主要的一种,主要存在于髓核中,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(variable number tandem repeat, 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。Cong 等^[4]通过对 70 例腰椎间盘突出症(lumbar disc herniation, LDH)患者、14 例脊柱外伤患者和 113 名健康者研究发现聚集蛋白聚糖基因 VNTR 的多态性是 LDH 发生的危险因素。

1.1.2 COL1A1 基因 I 型胶原主要存在于椎间盘纤维环内,并随年龄的增长而增加,只有退变的髓核内才出现 I 型胶原。COL1A1 基因编码 I 型胶原分子的 $\alpha 1$ 链。Tilkeridis 等^[5]研究显示,在年轻的入伍新兵中, COL1A1 基因内含子 1 的 Sp1 结合位点的多态性(TT/TG/GG)与腰椎间盘突出(lumbar disc degeneration, LDD)有密切的关系, TT 表型的 LDD 发病风险高于 TG 与 GG 表型者。Pluijm 等^[6]的研究也发现了类似结果。

1.1.3 IX 型胶原(COL9A1、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。(1) COL9A1 基因:COL9A1 基因编码 IX 型胶原的 $\alpha 1$ 链,是透明软骨中的主要胶原成分。研究表明 COL9A1 基因突变可以引起关节发育不良,基因外显子 9 的突变与先天性骨髓发育不良相关^[7]。(2) COL9A2 基因:COL9A2 基因在椎间盘疾病发病机制中扮演着重要角色。当正常 COL9A2 基因上编码谷氨酰胺和精氨酸的密码子被编码色氨酸的密码子取代而突变成为对应的等位基因后,会改变胶原蛋白 IX 中由 COL9A2 控制的多肽链的结构从而大大降低胶原蛋白 IX 的连接作用,这就使得椎间盘的韧性明显下降。Seki 等^[8]在日本人群中发现 COL9A2 基因中的色氨酸等位基因(Trp2)是 LDD 的危险因素,并且与 IDD 程度相关。Hyun 等^[9]在韩国人群中研究发现 COL9A2 基因单倍型(GCAGCG, HAP2)是腰椎管狭窄症(lumbar spinal stenosis, LSS)的危险因素,而单倍型(TCAGCG, HAP4)是防止 LSS 发生发展的作用因素。Nakki 等^[10]对 345 对双胞胎进行研究发现 COL9A2 基因的 SNP(rs7533552)与髋关节骨性关节炎和 LDD 的发生相关。(3) COL9A3 基因:Solovieva 等^[11]认为 COL9A3 基因上的色氨酸等位基因(Trp3)与腰部疾病相关,携带这个突变基因的人患腰部疾病的概率明显提高,并且发现 COL9A2 基

因会发生类似的变异;此外,他们研究了遗传因素与环境因素的相互作用关系,结果显示 COL9A3 基因突变与椎间盘负荷持续增加的相互作用将导致 IDD 发生率大大增加。

1.1.4 XII 型胶原(COL11A1、COL11A2)基因 XII 型胶原主要分布在髓核和内层纤维环,与 I 型胶原呈反自身梯度分布,随着年龄的增长有减少的趋势。(1) COL11A1 基因:Mio 等^[12]在日本人群中证实,编码胶原 XII $\alpha 1$ 链的 COL11A1 基因与 LDH 存在联系。COL11A1 在正常椎间盘中高表达,但是在退变的椎间盘中表达水平降低,其表达水平与 IDD 程度呈负相关,其基因 SNP(c.4603C→T [rs1676486])与 LDH 相关性最显著,此多态性会使基因稳定性降低而导致基因的转录物减少。这些发现提示胶原 XII 在椎间盘的代谢中起着关键作用,其减少与 LDH 的发生有关。(2) COL11A2 基因:Solovieva 等^[13]在 135 名芬兰男性人群中进行的研究发现,携带 COL11A2 minor 等位基因的人患 LDH 的风险增加。Noponen-Hietala 等^[14]研究发现 COL11A2 IVSb-4t 等位基因与退行性脊柱硬化(retrogressive spinal sclerosis, RSS)之间相关。

1.1.5 HAPLN1 基因 HAPLN1 是软骨 ECM 的组成成分,因此,该基因突变可能是软骨相关疾病的发病机制。Urano 等^[15]研究了 HAPLN1 基因的 SNP 与脊柱骨赘形成和 IDD 的关系,对 622 名已绝经的日本妇女终板硬化、骨赘、椎间隙狭窄程度进行评估,分析了位于 HAPLN1 基因空白区、内含子 1、内含子 2、内含子 4 的 4 个 SNP,结果显示,与那些携带 CC 或 CT 基因型相比,位于内含子 2 的 SNP(rs179851) TT 基因型在评估分值高的骨赘患者以及椎间隙狭窄的患者中出现率均较高,表明 SNP(rs179851)是骨赘形成和椎间隙变窄的高危因素。

1.1.6 CILP 基因 软骨中间层蛋白在椎间盘组织中广泛存在,其含量随 IDD 程度增加而增加。CILP 可以与转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)直接结合,抑制其诱导 ECM 蛋白如聚集蛋白聚糖和 II 型胶原等的合成。Seki 等^[16]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 1184T>C,该等位基因可增加 CILP 与 TGF- $\beta 1$ 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。Min 等^[17]对日本的大学运动员的研究发现 CILP 基因的 SNP(1184T>C, rs 2073711)是 LDD 的危险因素。

此外, Sox9 基因已被证实与 IDD 有关,有资料显示 Sox9、II 型胶原、聚集蛋白聚糖是最主要的 3 种软骨细胞因子,并且 Sox9 被当作 II 型胶原 mRNA 转录的正向操纵子^[18], Sox9 基因表达产物和聚集蛋白聚糖、胶原蛋白 I、碱性磷酸酶等在退变的人椎间盘中成分含量减少。但其遗传多态性与 IDD 之间的关系尚待研究。

1.2 合成代谢基因

1.2.1 GDF-5 基因 GDF-5 基因已被证实是影响骨骼高度的一个因素。Min 等^[19]发现在北欧女性人群中 GDF-5 基因中 5'上游序列中的 rs143383 多态性与 LDD 有关。

1.2.2 VDR 基因 VDR 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。Kawaguchi 等^[20]发现在 VDR 基因中,有两类亚基因形态(Tapl tt 型基因和 Tapl Tt 型基因)与椎间盘的退行性改变有关,而且携带 Tapl Tt 型基因的人比携带 Tapl TT 型基因的人更容易发生严重的 IDD 和椎间盘突出,而且发生这些病变的年龄更小。Wang 等^[21]发现 VDR 基因中的 Apal 和 Taql 多态性与脊髓型颈椎病(cervical spondylotic myelopathy, CSM)的发生有关, Apal 中为 AA 型基因和 Taql 中为 TT 型基因的发病风险明显增高。

1.2.3 IGF-1 基因 IGF-1 参与软骨的生成与调控。Urano 等^[22]对 434 位终板硬化或椎间隙狭窄的日本绝经后妇女研究发现,位于 IGF-1 受体基因内含子 1(intron-1)区域的位点突变与脊柱退变疾病有关,而且含 G 碱基(GG 或 GC)的等位基因其发生 IDD 的相对危险性较不含 G 碱基的等位基因的危险性高。

除上述之外,编码转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、转化生长因子的超家族成员骨形态生成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)家族、成纤维生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等基因的多态性及其与 IDD 相关性有待于研究。

1.3 分解代谢基因

1.3.1 基质金属蛋白酶(MMP-1、MMP-2、MMP-3)基因 MMP 是参与降解全身各种组织 ECM 的蛋白酶家族,其作用底物是 ECM 中的聚集蛋白聚糖和胶原,主要成员是 MMP-1、MMP-2、MMP-3。其中, MMP-1 可以剪切 I 型、II 型和 III 型胶原的 3 股螺旋部分,启动降解过程。此外, MMP-1 还可以降解聚集蛋白聚糖。国内学者 Song 等^[23]对 619 名华南人群进行的研究发现在 MMP-1 基因的启动子区域有 1 个 SNP 位点, -1607 位鸟苷酸的插入或缺失改变了启动子区活性和转录水平。该多态性位点与 IDD 明显相关,与年龄相关,大于 40 岁组的鸟苷酸缺失可能是 IDD 遗传风险因子。Dong 等^[24]发现 MMP-2 基因在腰椎间盘突出疾病病理生理过程中起着重要作用。退变的椎间盘组织中 MMP-2 的表达活性增高,位于启动子区域的 -1306C>T 的多态性影响 MMP-2 基因的转录和表达,是年轻人发生 IDD 的高危因素。Takahashi 等^[25]研究了日本的 54 例椎间盘疾病年轻患者和 49 例老年患者,结果显示 MMP-3 基因的某些亚基因与椎间盘的退变、突出有显著的关系。携带 5a5a 和 5a6a 亚基因的老年人中发生椎间盘病变的患者远远高于携带 6a6a 亚基因者,而且 IDD 的程度也有显著的差异,但在年轻人中不同的亚基因携带者并未显示明显不同。

1.3.2 TIMP-1 基因 TIMP-1 可与活化的间质胶原酶、活化的基质溶解素和 MMP-3 形成 1:1 复合体,从而可以减少基质的降解。肖斌等^[26]在中国北方年轻人群中发现 TIMP-1 基因多态性 1666C>T (rs11551797)与 LDD 的发生有关,携带 TT 型基因的人群发病率明显增加,但是未发现此多态性与 IDD 程度、节段存在相关性。

1.3.3 THBS 基因 THBS 是在血栓形成以及早发家族性心肌梗死的发生中起作用的糖蛋白基因变体。日本学者 Hirose 等^[27]研究得出位于 THBS2 基因内含子 10 的多态性 (IVS10-8C>T; rs9406328)和 MMP9 基因多态性 (Q279R;

rs17576)与 LDH 有关,且两者对 LDH 的发生起着协同作用。

2 炎症相关基因

炎症因子在椎间盘疾病的发展过程中发挥着重要作用。白介素 1(interleukin-1, IL-1)、白介素 6(IL-6)等炎症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,可能是疾病发生的始动因素之一。

2.1 IL-1 基因 国内学者叶伟等^[28]的研究揭示了 IL-1B 基因上(-511)T>C 和(+3954)C>T 两个位点的多态性与腰椎间盘突出疾病的关联程度,研究了 81 例腰椎间盘突出疾病患者和 101 名正常者。结果显示(-511)T>C 与腰椎间盘突出疾病相关,而(+3954)C>T 无显著性差异,(-511)T>C 多态性是引起腰 IDD 的危险因素。Karppinen 等^[29]通过对 108 名芬兰南方中年男性人群分析研究, IL-1 基因中的 6 个 SNPs 中只有 3 个 SNPs(IL1A c. 1 -889C>T, IL1RN c. 1812G>A, IL1RN c. 1506G>A)与腰椎终板 Modic 改变显著相关。Virtanen 等^[30]在芬兰 150 名男性工程师和 61 名男性印刷厂工人中,研究了 8 个基因(COL9A2, COL9A3, COL11A2, IL-1A, IL-1B, IL-6, MMP-3, VDR)的 11 个突变位点,结果显示只有 IL-1 基因中的 c. 1 -889C>T 多态性与 IDD 相关。

2.2 IL-6 基因 芬兰学者 Noponen-Hietala 等^[31]分析研究了 10 个候选细胞因子基因(IL-1A, IL-1B, IL-1RN, TNFA, IL-2, IL-4, IL-4R, IL-6, IL-10, IFNG)的多态性与 IDD 源性疼痛之间的关系,发现位于 IL-6 基因外显子 5 中的 T15A 多态性以及单倍型 GGGA 是 IDD 源性疼痛的易感因素。

此外,表达调控肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、一氧化氮(nitric oxide, NO)等基因的多态性与 IDD 是否相关还未得到研究证实。

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 IDD 相关性。Kim 等^[32]的研究表明,编码四氢生物蝶呤合成过程中的限速酶基因——鸟苷三磷酸环化水解酶 1(guanosine triphosphate cyclohydrolase 1, GCH1)基因中的 SNP (rs998259; minor allele T)与腰椎间盘突出退行性疾病患者手术治疗效果存在相关性, GCH1 的一个单倍型“CACTT-GTTTGAC”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。Dai 等^[33]进行了儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)基因突变与 LDD 患者手术后效果之间的关系研究,单标志物分析得出含 COMT SNP rs4633 的术后 Oswestry 功能障碍指数(oswestry disfunction index, ODI)分值能够得到更好的改善,并且含“T”等位点少的被证实能得到最大程度的改善。单倍型分析 COMT SNPs (rs6269, rs4633, rs4818, rs4680)也得出常见的单倍型“ATCA”与 ODI 分值能够得到更好的改善有关。含“AT-CA”COMT 单倍型者在研究人群中 ODI 得到最大改善。

此外,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:黑素皮质素受体 1(melano-

cortin-1 receptor, MC1R)、瞬时受体电位通道蛋白 A1(transient receptor potential cation channel, subfamily A member 1, TRPA1)、脂肪酸酰胺水解酶(fatty acid amide hydrolase, FAAH)和 μ -阿片受体以及镇痛剂药物代谢酶 CYP2D6(cytochrome P450 2D6)等,这些疼痛相关基因的遗传多态性与 IDD 的相关性尚待进一步研究。

4 展 望

综上所述,IDD 过程受到多个基因的调控,且单个基因存在多个 SNP 与 IDD 相关。此外,该过程中也可能多基因参与联合起作用,而且没有被研究及已经研究过的 IDD 相关基因都可能存在未知的 SNP 参与 IDD 的发生发展过程。因此,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。

[参 考 文 献]

- [1] Tegeder I, Lötsch J. Current evidence for a modulation of low back pain by human genetic variants[J]. J Cell Mol Med, 2009, 13:1605-1619.
- [2] Videman T, Saarela J, Kaprio J, Näkki A, Levälahti E, Gill K, et al. Associations of 25 structural, degradative, and inflammatory candidate genes with lumbar disc desiccation, bulging, and height narrowing[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60:470-481.
- [3] Brookes A J. The essence of SNPs[J]. Gene, 1999, 234:177-186.
- [4] Cong L, Pang H, Xuan D, Tu G J. 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(Phila Pa 1976), 2010, 35:1371-1376.
- [5] Tilkkeridis C, Bei T, Garantziotis S, Stratakis C A. Association of a COL1A1 polymorphism with lumbar disc disease in young military recruits[J]. J Med Genet, 2005, 42:42-44.
- [6] Pluijm S M, van Essen H W, Bravenboer N, Uitterlinden A G, Smit J H, Pols H A, et al. Collagen type I α 1 Sp1 polymorphism, osteoporosis, and intervertebral disc degeneration in older men and women[J]. Ann Rheum Dis, 2004, 63:71-77.
- [7] Czarny-Ratajczak M, Lohiniva J, Rogala P, Kozłowski K, Perälä M, Carter L, et al. A mutation in COL9A1 causes multiple epiphyseal dysplasia: further evidence for locus heterogeneity[J]. Am J Hum Genet, 2001, 69:969-980.
- [8] Seki S, Kawaguchi Y, Mori M, Mio F, Chiba K, Mikami Y, et al. Association study of COL9A2 with lumbar disc disease in the Japanese population[J]. J Hum Genet, 2006, 51:1063-1067.
- [9] Hyun S J, Park B G, Rhim S C, Bae C W, Lee J K, Roh S W, et al. A Haplotype at the COL9A2 gene locus contributes to the genetic risk for lumbar spinal stenosis in the Korean population [J]. Spine(Phila Pa 1976), 2011, 36:1273-1278.
- [10] Näkki A, Videman T, Kujala U M, Suhonen M, Männikkö M, Peltonen L, et al. Candidate gene association study of magnetic resonance imaging-based hip osteoarthritis (OA): evidence for COL9A2 gene as a common predisposing factor for hip OA and lumbar disc degeneration[J]. J Rheumatol, 2011, 38:747-752.
- [11] Solovieva S, Lohiniva J, Leino-Arjas P, Raininko R, Luoma K, Ala-Kokko L, et al. COL9A3 gene polymorphism and obesity in intervertebral disc degeneration of the lumbar spine: evidence of gene-environment interaction[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2002, 27:2691-2696.
- [12] Mio F, Chiba K, Hirose Y, Kawaguchi Y, Mikami Y, Oya T, et al. A functional polymorphism in COL11A1, which encodes the alpha 1 chain of type XI collagen, is associated with susceptibility to lumbar disc herniation[J]. Am J Hum Genet, 2007, 81:1271-1277.
- [13] Solovieva S, Lohiniva J, Leino-Arjas P, Raininko R, Luoma K, Ala-Kokko L, et al. Intervertebral disc degeneration in relation to the COL9A3 and the IL-1B gene polymorphisms [J]. Eur Spine J, 2006, 15:613-619.
- [14] Noponen-Hietala N, Kyllönen E, Männikkö M, Ilkko E, Karpinen J, Ott J, et al. Sequence variations in the collagen IX and XI genes are associated with degenerative lumbar spinal stenosis [J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62:1208-1214.
- [15] Urano T, Narusawa K, Shiraki M, Sasaki N, Hosoi T, Ouchi Y, et al. Single-nucleotide polymorphism in the hyaluronan and proteoglycan link protein 1 (HAPLN1) gene is associated with spinal osteophyte formation and disc degeneration in Japanese women[J]. Eur Spine J, 2011, 20:572-577.
- [16] Seki S, Kawaguchi Y, Chiba K, Mikami Y, Kizawa H, Oya T, et al. A functional SNP in CILP, encoding cartilage intermediate layer protein, is associated with susceptibility to lumbar disc disease[J]. Nat Genet, 2005, 37:607-612.
- [17] Min S K, Nakazato K, Yamamoto Y, Gushiken K, Fujimoto H, Fujishiro H, et al. Cartilage intermediate layer protein gene is associated with lumbar disc degeneration in male, but not female, collegiate athletes[J]. Am J Sports Med, 2010, 38:2552-2557.
- [18] Tim Yoon S, Su Kim K, Li J, Soo Park J, Akamaru T, Elmer W A, et al. The effect of bone morphogenetic protein-2 on rat intervertebral disc cells *in vitro* [J]. Spine(Phila Pa 1976), 2003, 28:1773-1780.
- [19] Williams F M, Popham M, Hart D J, de Schepper E, Bierma-Zeinstra S, Hofman A, et al. GDF5 single-nucleotide polymorphism rs143383 is associated with lumbar disc degeneration in Northern European women[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63:708-712.
- [20] Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H, Ohmori K, Matsui H, Kimura T. The association of lumbar disc disease with vitamin D receptor gene polymorphism[J]. J Bone Joint Surg Am, 2002, 84-A:2022-2028.
- [21] Wang Z C, Chen X S, Wang D W, Shi J G, Jia L S, Xu G H, et al. The genetic association of vitamin D receptor polymorphisms and cervical spondylotic myelopathy in Chinese subjects[J]. Clin Chim Acta, 2010, 411(11-12):794-797.
- [22] Urano T, Narusawa K, Shiraki M, Usui T, Sasaki N, Hosoi T, et al. Association of a single nucleotide polymorphism in the insulin-like growth factor-1 receptor gene with spinal disc degenera-

- tion in postmenopausal Japanese women[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2008, 33:1256-1261.
- [23] Song Y Q, Ho D W, Karppinen J, Kao P Y, Fan B J, Luk K D, et al. Association between promoter-1607 polymorphism of MMP1 and lumbar disc disease in Southern Chinese[J]. BMC Med Genet, 2008, 9:38.
- [24] Dong D M, Yao M, Liu B, Sun C Y, Jiang Y Q, Wang Y S. Association between the -1306C/T polymorphism of matrix metalloproteinase-2 gene and lumbar disc disease in Chinese young adults[J]. Eur Spine J, 2007, 16:1958-1961.
- [25] Takahashi M, Haro H, Wakabayashi Y, Kawa-uchi T, Komori H, Shinomiya K. 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, 83:491-495.
- [26] 肖 斌, 田 伟, 赵丹慧, 吴成爱, 王 娜, 张砚卓. TIMP-1666C>T 单核苷酸多态性与腰椎间盘突出退变相关性分析[J]. 中华医学杂志, 2010, 90:2939-2942.
- [27] Hirose Y, Chiba K, Karasugi T, Nakajima M, Kawaguchi Y, Mikami Y, 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, 82:1122-1129.
- [28] 叶 伟, 马若凡, 苏培强, 黄东生, 刘尚礼, 陈为坚, 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, 29:923-928.
- [29] Karppinen J, Solovieva S, Luoma K, Raininko R, Leino-Arjas P, Riihimäki H. Modic changes and interleukin 1 gene locus polymorphisms in occupational cohort of middle-aged men[J]. Eur Spine J, 2009, 18:1963-1970.
- [30] Virtanen I M, Karppinen J, Taimela S, Ott J, Barral S, Kaikkonen K, et al. Occupational and genetic risk factors associated with intervertebral disc disease[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2007, 32:1129-1134.
- [31] Noponen-Hietala N, Virtanen I, Karttunen R, Schwenke S, Jakkula E, Li H, et al. Genetic variations in IL6 associate with intervertebral disc disease characterized by sciatica[J]. Pain, 2005, 114(1-2):186-194.
- [32] Kim D H, Dai F, Belfer I, Banco R J, Martha J F, Tighiouart H, et al. Polymorphic variation of the guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 gene predicts outcome in patients undergoing surgical treatment for lumbar degenerative disc disease[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2010, 35:1909-1914.
- [33] Dai F, Belfer I, Schwartz C E, Banco R, Martha J F, Tighioughart H, et al. Association of catechol-O-methyltransferase genetic variants with outcome in patients undergoing surgical treatment for lumbar degenerative disc disease[J]. Spine J, 2010, 10:949-957.

[本文编辑] 孙 岩

· 书 讯 ·

《肝脏移植临床病理学》已出版

本书由第二军医大学东方肝胆外科医院病理科丛文铭教授主编, 军事医学科学出版社出版, ISBN 978-7-80245-785-0, 16 开, 定价: 129 元(免邮费)。

本书是我国首部《肝脏移植临床病理学》专著, 反映了当今肝脏移植临床病理学研究的新近成果。全国 40 位临床和病理相关学科的专家学者共同编写, 由著名肝脏外科专家吴孟超院士、肝脏移植专家卫生部黄洁夫副部长和病理学大师刘彤华院士作序。

全书精选了 130 余幅照片, 分上、中、下三篇。上篇: 基础病理篇, 共 8 章, 介绍了肝脏正常组织学、肝脏移植动物实验模型、肝脏移植免疫、肝脏移植病理诊断技术等有关肝脏移植诊断病理学的理论基础问题; 中篇: 临床病理篇, 共 8 章, 介绍了肝脏移植并发症的各种实验室指标、影像学特点、肝移植外科的基本技术、常见并发症的临床治疗策略及其药物治疗方案等, 以了解肝移植临床的诊疗技术特点, 进而确立合理和客观的诊断思路; 下篇: 诊断病理篇, 共 14 章, 内容涵盖了肝移植绝大部分常见或特殊类型的并发症, 并分别就各种并发症的临床特点、组织病理学特征、诊断和评分标准及鉴别诊断等问题加以系统阐述, 以掌握移植病理诊断的标准和技术规范。各并发症章节之后还配以典型病例介绍, 以增加对病变的认识和理解, 是一部实用性很强的诊断工具书, 能对提高肝脏移植临床诊断水平起到实际的指导和帮助, 对移植临床相关专业的人员而言, 也具有很好的参考价值。

通信地址: 上海市杨浦区长海路 225 号东方肝胆外科医院病理科, 邮编: 200438

邮购电话: 021-81875192, 021-81875193

联系人: 董 辉, 陆新元

E-mail: huidongwh@gmail.com