

# 青少年特发性脊柱侧凸的遗传机制研究现状及基因关系图

王伟<sup>1#</sup>, 马君<sup>2#</sup>, 李淑元<sup>1</sup>, 吴娴<sup>1</sup>, 胡斌<sup>1</sup>, 王笑峰<sup>1</sup>, 周许辉<sup>2</sup>

(1. 复旦大学生命科学学院现代人类学教育部重点实验室, 上海 200438; 2. 第二军医大学上海长征医院骨科, 上海 200003)

**【摘要】** 作为青少年特发性脊柱侧凸(AIS)发病的研究热点, 遗传机制探索经过候选基因及全基因组关联研究(GWAS)时代后, 初步鉴定一些相关基因。综述 AIS 相关基因研究现状, 并初步构建 AIS 基因关系网络图。在 NCBI-Pubmed 数据库和 Web of Science 中检索“adolescent idiopathic scoliosis”和“gene”, 分类归纳基因。用 String-db 构建基因关系图。共识别 35 个 AIS 相关基因, 将其按病因学假设可分为结缔组织、神经系统活性物质、褪黑素合成与代谢、青春期与生长及功能未知。大部分基因呈现网络关系, 其中 IL6、ESR1、ESR2、VDR、TGFB1、IGF1 可能是 AIS 遗传机制的重要基因。3 个 GWAS 位点有两个在网络之外, 提示新通路。AIS 易感基因研究尚初步, 需要深入研究, 解析机制, 鉴定新网络。

**【关键词】** 脊柱侧凸; 青少年; 遗传; 基因

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2015.09.016

**Advance on genetic mechanism of adolescent idiopathic scoliosis and genetic relationship map** WANG Wei, MA Jun, LI Shu-yuan, WU Xian, HU Bin, WANG Xiao-feng, and ZHOU Xu-hui\*. \*Department of Orthopaedics, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

**ABSTRACT** Identification of genetic risk factors is the hotspot of adolescent idiopathic scoliosis (AIS). Through candidate gene approach and genome-wide association studies (GWAS), some genes were preliminary identified. To review AIS related genes, and construct the gene network map of AIS gene. We searched on NCBI PubMed and Web of Science database using search terms "adolescent idiopathic scoliosis" and "gene", to classify induction genes. We then constructed gene diagram using string-db. We found 35 AIS genes relating to connective tissue, nervous system active substances, melatonin synthesis and metabolism, puberty and growth, and genes whose function is unknown. Gene diagram shows that a network relationship between gene and other genes, in which IL6, ESR1, ESR2, VDR, TGFB1, IGF1 gene may as the key gene about AIS' genetic mechanism. Two sites of 3 GWAS results outside the network, it is suggesting new pathway that need to be explored. The study about AIS susceptibility gene is still preliminary, requiring in-depth research to identify the new networks.

**KEYWORDS** Scoliosis; Adolescent; Heredity; Genes

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2015, 28(9): 854-860 www.zggszz.com

青少年特发性脊柱侧凸 (adolescent idiopathic scoliosis, AIS)是指发生于青春发育期前后最常见的脊柱畸形, 主要表现为冠状面上偏离中线向侧方弯曲同时伴有椎体的旋转, 矢状面上生理性前凸和后凸的增加或减少, 是一种复杂的三维畸形。AIS 的诊断一般以侧凸 Cobb 角>10°为标准, 发病率约为 1%~3%<sup>[1]</sup>。女性患者高于男性患者, 且在 Cobb 角>40°时,

女性患者与男性患者的比例高达 12:1<sup>[2]</sup>。AIS 患者在未接受创伤性治疗前, Cobb 角以平均每年 5°的速度增加直到成年<sup>[3]</sup>。当 AIS 进一步发展到一定程度时, 不仅会造成身体外观异常、运动功能障碍, 还会因为胸廓畸形而造成心肺功能障碍, 进而影响青少年身体健康发育、降低其生活质量。探索 AIS 的发病机制成为当务之急, 但至今尚不明确。

目前, 对 AIS 病因学研究的假设主要包括: 遗传因素; 结缔组织发育异常; 神经系统平衡功能异常; 内分泌系统异常; 生长发育异常等<sup>[4]</sup>。其中, 遗传因素一直是 AIS 病因学的研究热点。文献中已报道的特发性脊柱侧凸包括常染色体显性遗传、X 连锁显性遗传及多基因遗传方式, 但人群大多 AIS 患者呈

基金项目: 上海市浦江人才计划资助项目(编号: 2005171)

Fund program: Sponsored by Shanghai Pujiang Program(No.2005171)

# 王伟、马君均为本文第一作者

通讯作者: 周许辉 E-mail: shanghaizhouxuhui@163.com

Corresponding author: ZHOU Xu-hui E-mail: shanghaizhouxuhui@163.com

多基因遗传。本文将对已报道的与 AIS 相关的基因进行分类综述,并初步构建相关基因的网络关系图。这样,不仅对 AIS 的研究现状进行了综述,还可以提示研究基因间的关系,进一步为科研工作者在进行基因研究时提供信息依据。

**1 资料与方法**

**1.1 检索策略**

使用检索条目“‘adolescent idiopathic scoliosis’ and ‘gene’”在 ncbi pubmed 数据库和 web of knowledge-web of science 数据库中进行文献检索。

**1.2 纳入标准**

(1)与 AIS 相关的基因遗传变异研究。(2)研究类型为候选基因关联研究、全基因组关联研究(GWAS)及连锁分析。(3)可获取全文的英文文献。

**1.3 排除标准**

研究对象为动物模型的文献。

**1.4 提取信息处理**

符合本文研究目的的文献共 46 篇<sup>[5-50]</sup>。其中,42 篇是候选基因及多态位点研究,3 篇是 GWAS,1 篇是基于家系的连锁分析。将搜索到的文献数按发表年份作图(如图 1)。发现在 2005 年以前,与 AIS 相关的基因遗传变异研究报道较少,而 2005 年以后相关研究报道逐年升高。按病因学假设分类统计与 AIS 相关的基因。在 Sting-db. 中选择“multiple names”,输入与 AIS 呈首次阳性或验证阳性的基因名称,进入下一页后选择“homo sapiens”,选择“继续”后查看每个基因是否与预选基因一致(避免名称类似,功能有差异的基因),再次选择“继续”后自动生成基因关系网络图。

**2 结果**

**2.1 候选基因研究、GWAS 研究及连锁分析**

将文献中报道的 AIS 相关研究基因,按病因学假设划分为(表 1):结缔组织(含骨形成和代谢)、神

经系统活性物质、褪黑素合成与代谢、青春期和生长及功能尚不清楚的基因。AIS 相关研究基因有 35 个,其中结缔组织相关基因 16 个,神经系统活性物质 2 个,褪黑素合成与代谢 6 个,青春期与生长 9 个,功能不明确基因 2 个。候选基因研究中有 2 篇文章是纯位点验证研究,且研究结果均为阴性,遂未纳入表 1。

**2.1.1 结缔组织相关基因研究** AIS 自然病变过程中脊椎骨、韧带、肌肉、脊髓等均有不同程度的组织形态学改变,这提示了结缔组织中包括细胞外基质、软骨组织及骨组织的不均衡生长可能导致 AIS 的发生和发展。结缔组织相关基因研究中,细胞外基质蛋白/软骨基质蛋白(MATN1)基因被涉及到 5 次。Chen 等<sup>[19]</sup>在病例对照研究中对 MATN1 附近的 7 个 tSNPs 进行了基因分型,结果提示 MATN1 启动子区域 rs1149048 位点与 AIS 易感性及疾病严重程度有关;随后,Yilmaz 等<sup>[21]</sup>和 Takahashi 等<sup>[22]</sup>发现 rs1149048 与 AIS 易感性无显著性差异;争议不断时,Zhang 等<sup>[20]</sup>用 meta 分析证实了 rs1149048 与 AIS 易感性具显著性差异,尤其是亚洲人。MATN1 外显子 6 上 rs1065755 多态性也被 Bae 等<sup>[18]</sup>发现与韩国人 AIS 弯曲类型相关。MATN1 本身表达一种软骨基质蛋白,参与细胞外基质合成,是维持脊柱功能的重要蛋白。综上可知,MATN1 与 AIS 的发生发展密切相关。

2014 年,Buchan 等<sup>[42]</sup>发现 FBN1 与 FBN2 的罕见变异与较严重的 AIS 关联。早在 1991 年,有研究发现 FBN1 上的突变与马凡氏综合征<sup>[49]</sup>及骨骼生长方面部分表型相关,而马凡氏综合征属于临床上结缔组织异常疾病,这提示了马凡氏综合征的部分表型与脊柱侧凸的部分表型一致。1995 年研究发现 FBN2 上的突变与先天性挛缩性细长相关<sup>[50]</sup>。这提示原纤维蛋白家族中的成员与 AIS 的关联关系。

**2.1.2 神经系统活性物质异常相关基因研究**

研究表明,AIS 患者的神经系统存在异常表现,这提示了神经系统异常可能在 AIS 的发生发展中起重要作用。这些神经系统异常包括眼-前庭和本体感觉系统、脊髓异常、后脑和中脑异常及中枢异常 4 种<sup>[51]</sup>。神经营养因子 3(NTF3)是神经营养因子超家族成员之一,可促进神经元的生长、发育、分化与成熟;它也可以对损伤后的神经进行修复包括轴突再生等。Qiu 等<sup>[25]</sup>发现 NTF3 多态性在 AIS 的病例对照中差异无统计学意义,但启动子区 rs11063714 位点基因型 AA 的

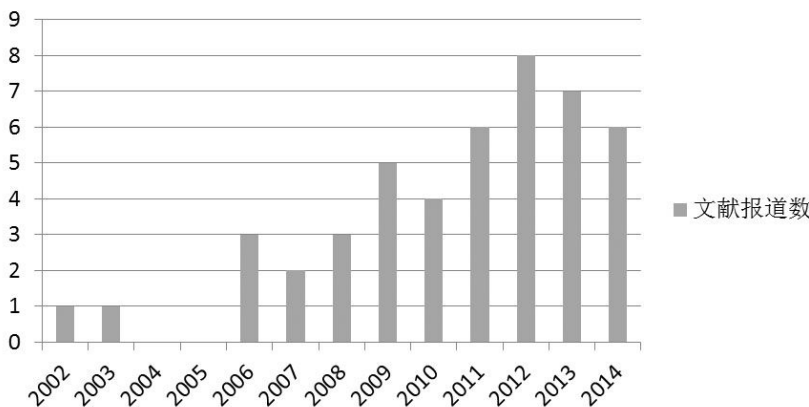


图 1 2002 年-2014 年与 AIS 发病机制相关的基因研究结果

Fig.1 Survey of genetic studies in adolescent idiopathic scoliosis from 2002 to 2014

表 1 AIS 的基因研究文献统计  
Tab.1 Gene studies for adolescent idiopathic scoliosis

基因(35)	涉及到的文献数	阳性关联的文献数	阴性关联的文献数	基因(35)	涉及到的文献数	阳性关联的文献数	阴性关联的文献数
结缔组织相关(16)				褪黑素合成与代谢(6)			
DPP9	1		1 <sup>[5]</sup>	TPH1	3	1 <sup>[28]</sup>	2 <sup>[22,29]</sup>
CAML1	2	2 <sup>[6-7]</sup>		AANAT	2		2 <sup>[28-29]</sup>
IL6	4	2 <sup>[8-9]</sup>	2 <sup>[10-11]</sup>	ASMT	1		1 <sup>[29]</sup>
MMP3	3	1 <sup>[8]</sup>	2 <sup>[10-11]</sup>	MTNR1A	3		3 <sup>[29-31]</sup>
FBN1	1	1 <sup>[12]</sup>		MTNR1B	5	1 <sup>[32]</sup>	4 <sup>[10,22,29,33]</sup>
FBN2	1	1 <sup>[12]</sup>		GPR50	1		1 <sup>[33]</sup>
TIMP2	1	1 <sup>[13]</sup>		青春期与生长(9)			
ACE	1	1 <sup>[14]</sup>		GPR126	1	1 <sup>[34]</sup>	
ACTN3	1		1 <sup>[14]</sup>	IGF1	4	2 <sup>[35-36]</sup>	2 <sup>[22,37]</sup>
DOT1L	1	1 <sup>[15]</sup>		ESR1	4	2 <sup>[38-39]</sup>	2 <sup>[40-41]</sup>
BMP4	1		1 <sup>[10]</sup>	ESR2	2	1 <sup>[42]</sup>	1 <sup>[41]</sup>
LEP	2		2 <sup>[10,16]</sup>	GPER1	1	1 <sup>[43]</sup>	
TNFRSF11B (OPG)	1	1 <sup>[17]</sup>		TGFB1	1	1 <sup>[44]</sup>	
MATN1	5	3 <sup>[18-20]</sup>	2 <sup>[21-22]</sup>	GHR	1		1 <sup>[37]</sup>
VDR	3	1 <sup>[23]</sup>	2 <sup>[21,24]</sup>	C17orf67	1	1 <sup>[15]</sup>	
LCT	1		1 <sup>[21]</sup>	IL17RC	1	1 <sup>[45]</sup>	
神经系统功能异常(2)				其他(2)			
NTF3	1	1 <sup>[25]</sup>		LBX1	3	3 <sup>[46-48]</sup>	
CHL1	2	1 <sup>[26]</sup>	1 <sup>[27]</sup>	LAPTM4B	1	1 <sup>[35]</sup>	

患者最大 Cobb 角明显低于其他 2 个基因型的患者；同时，基因型为 AA 的比基因型为 GG 的患者佩戴支具的效果好，这说明 NTF 3 基因 rs11063714 的多态性可能与 AIS 的易感性、侧凸程度及佩戴支具的效果相关。

CHL1 为神经粘附因子, Sharma 等<sup>[26]</sup>首次通过 GWAS 证明近基因编码区的 rs10510181 增加 AIS 的患病风险 (OR=1.49, 95%CI=1.29-1.73, P<0.05); 之后, Qiu 等<sup>[27]</sup>对此 SNP 进行验证, 结果显示 rs10510181 与 AIS 无关联。

**2.1.3 褪黑素合成与代谢相关基因研究** 褪黑素是脊椎动物松果体分泌的一种小分子的神经, 为吲哚类激素, 参与的人体生理功能有调节体温、代谢、激素分泌、改善睡眠障碍及增强免疫力等。其广泛的生理功能与褪黑素受体(MTNR1A、MTNR1B)广泛分布于脑部、人体外周血细胞以及骨骼细胞、软骨细胞而密切相关。然而, 实验证明, MTNR1A、MTNR1B 与 AIS 的关联性仍表现出不一致的现象。Morcuende 等<sup>[30]</sup>基于家系进行了连锁分析, 结果显示 MTNR1A 与 AIS 无关联; 之后 Nelson 等<sup>[29]</sup>与 Qiu 等<sup>[31]</sup>相继验证了 MTNR1A 与 AIS 无关联。有 5 篇文献报道 MTNR1B 与 AIS 之间的关联性, 但 4 篇呈阴性, 只有 1 篇呈阳性; Qiu 等<sup>[32]</sup>在采用了 2 阶段的病例对照研究, 才发现了 MTNR1B 启动子区域 rs4753426 多态

性与 AIS 发生有关联。

色氨酸羟化酶(TPH1)、芳香胺-N-乙酰基转移酶(AANAT)及羟基吲哚 O-甲基转移酶(ASMT)是褪黑素合成通路上 3 个关键酶, 它们与 AIS 的相关性也是备受争议。Wang 等<sup>[28]</sup>发现 TPH1 基因启动子区 rs10488682 在 AIS 的病例对照中差异存在统计学意义 (P<0.002), AANAT 多态性在 AIS 病例对照中差异无统计学意义。Nelson 等<sup>[29]</sup>在进行褪黑素通路研究时, 发现这 3 个关键酶与 AIS 的发生均无关联。研究拓展到褪黑素受体调节受体 50(GPR50) 基因时, 未发现其多态性与 AIS 相关联。

**2.1.4 青春期和生长相关基因研究** AIS 发病与生长发育有关, 且在青春发育前期会出现生长高峰, 此阶段的生长发育与相关激素水平密切相关。与此同时, 女孩患病率远高于男孩, 使得的雌激素相关基因的关注度升高。雌激素受体(ESR1、ESR2)存在于成骨细胞和破骨细胞中, 提示其可能直接调节骨生长功能, 但关联结果出现不一致现象。G 蛋白偶联受体 126 (GPR126)参与神经髓鞘的形成以及神经细胞间的信号传导; Takahashi 等<sup>[41]</sup>通过 GWAS 证明 GPR126 编码区的 rs6570507 多态性与 AIS 关联。

C17orf67 是 17 号染色体的第 67 位开放阅读框, GWAS 发现该基因可能与生长发育相关(未获取原文)。Mao 等<sup>[15]</sup>发现 C17orf67 上的多态位点

rs4794665 与 AIS 关联。

**2.1.5 功能尚不明确的基因** 瓢虫同源基因 1 (LBX1) 可以调节转化生长因子(TGFB1)的表达,而 TGFB1 可以促进细胞及细胞外基质中胶原水平的增加。Takahashi 等<sup>[47]</sup>首次通过 GWAS 证明近 LBX1 基因的 rs11190870 的多态性与 AIS 关联。之后,国内外学者均验证此结果为阳性。但目前 LBX1 的功能还尚未明确。

溶酶体跨膜蛋白 4β(LAPTM4B)基因多态性与胆囊癌、肝癌及食管癌的关联性较强,其功能对 AIS 的影响目前尚不明确。Moon 等<sup>[35]</sup>发现 LAPTM4B 上的多态位点 rs2449539 与 AIS 的弯曲程度相关。

**2.2 基因关系构建**

AIS 相关基因关系见图 2。大部分基因连接成网状,且在原有的 5 个分类(图 2 未标明)下基因间的关系出现交叉现象,关系复杂。整个网络关系中白细胞介素基因(IL6)、ESR1、ESR2、VDR、TGFB1、IGF1 可作为结点,连接较多的基因。雌激素受体基因 1 和 2(ESR1、ESR2)与维生素 D 受体基因(VDR)之间的线条颜色包括蓝色、红色、紫色以及浅绿色,3 个基因间关系研究较清楚;而它们分别与 IL6、TGFB1 及

IGF1 3 个基因间的线条颜色仅由浅绿色线条连接,表明此处的研究还不是很清楚。另外,与整个网络密切程度相对较低的 FBN1-FBN2 及 MTNR1A-MTNR1B 关系研究也较清楚。

此外,整个基因关系网之外还存在 7 个独立的基因,其中 MATN1、DOT1L、IL17RC、C17orf67 和 LAPTM4B 5 个基因属于候选基因研究,LBX1 和 CHL1 是通过 GWAS 发现的基因。

**3 讨论**

自 2005 年以来,AIS 的遗传学研究也有了明显升高的趋势,这可能与低成本高通量基因分型及测序技术平台的迅速发展密切相关。AIS 的基因遗传变异研究包括候选基因研究、GWAS 和连锁分析 3 种。以人群为对象时主要进行候选基因研究和 GWAS,而连锁分析以极少数患病家系为对象时进行致病基因鉴定。候选基因研究主要通过功能位点和基因的 TagSNPs 进行研究,GWAS 往往是在病例对照个体的染色体上覆盖的 10<sup>5</sup>~10<sup>6</sup> 个 SNPs 进行易感位点的发现,然后扩大样本进行验证提示阳性的位点。就目前文献报道来看,AIS 的病因研究在遗传方面取得了一些进步,但候选基因研究仍存在两方

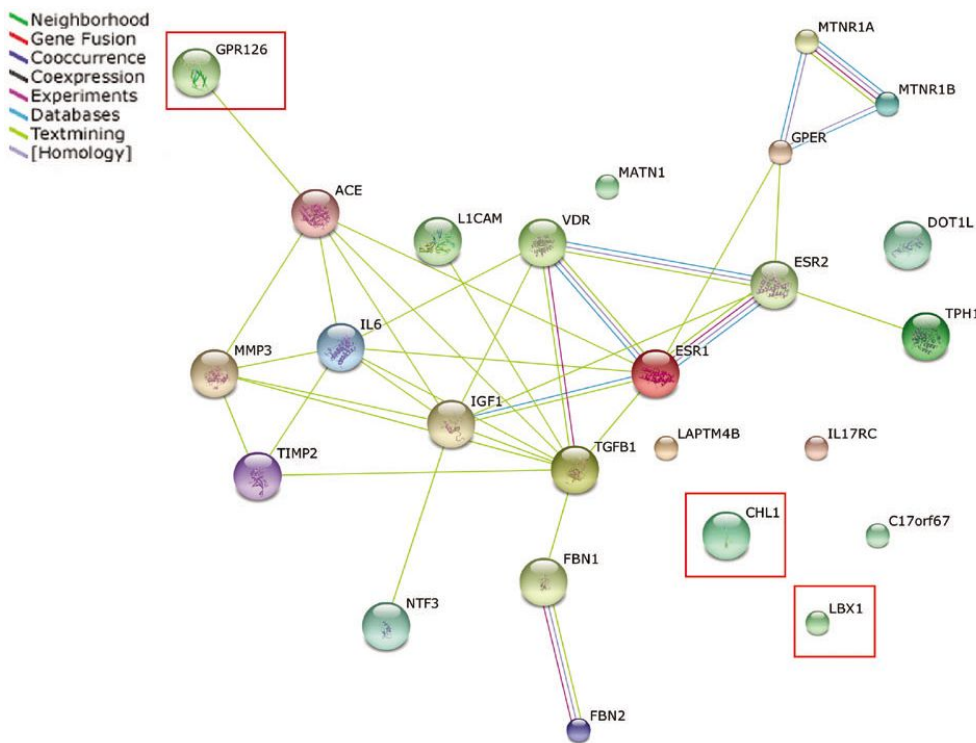


图 2 AIS 相关基因关系图 红色方框中的基因为 GWAS 验证结果,深绿色线条指基因邻接,红色线条指基因融合,紫色线条指基因共发生,黑色线条指基因共表达,紫红色线条指关系由实验获得,蓝色线条指基因关系由数据库获得,浅绿色线条指基因相关通过对已有数据挖掘获得

**Fig.2** Gene diagram for adolescent idiopathic scoliosis related genes The gene in red box was GWAS verification results, dark green line referred to the adjacent genes, the red line means the gene fusion, purple line referred to the total, black lines referred to gene expression, purple line referred to the relationship obtained by the experiment, the blue line refers to the genetic relationship obtained by database, light green line referred to genes related to get through to the existing data mining

面问题:一方面,从研究本身来看,部分候选基因的易感性研究仍建立在小样本的基础上,后期仍需进一步扩大样本,加以考证;另一方面,候选基因研究还不够深入,发现的阳性位点功能与各基因上下游通路不清楚、AIS 的遗传防控无明确切入点等。而 GWAS 研究提示了新的策略,并发现新的通路。本文中,3 个 GWAS 发现的位点中有 1 个按病因假设分到青春期和成长大类,这提示青春期与生长可能对 AIS 的发生发展至关重要。

String-db 结合基因组关联、高通量实验、共表达及已有知识四方面的信息来预测蛋白质间直接与间接关系,进而使用此数据库构建 AIS 相关基因的关系图。如图 2 所示,IL6、ESR1、ESR2、VDR、TGFB1 及 IGF1 这 6 个基因与其他基因间的关系复杂且联系密切,提示它们可能是 AIS 遗传机制的重要基因。基因关系图中独立的且为候选基因研究的 5 个基因中,DOT1L 具有软骨细胞分化与软骨厚度调节作用, MATN1 是软骨基质蛋白, DOT1L 和 MATN1 作为结缔组织中的一部分,与整个网络关系分离开来;白细胞介素 17 受体 C(IL17RC) 是 IL-17 细胞因子的基本部分,可促进多种前炎症细胞因子的释放,如肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 1B(IL-1B)、IL6 等<sup>[45]</sup>,且有报道称这些释放因子与椎间盘代谢相关,进而认为 IL17RC 与 AIS 的发病机制有关;最初, IL17RC 和 C17orf67 都是通过 GWAS 发现的基因(未获取全文),随后的候选基因研究未能提示有效通路;功能未知基因 LAPTM4B 与 AIS 表现阳性相关,但具体功能尚不明确,需进一步研究。基因关系图中独立的且为 GWAS 的 2 个基因 LBX1 和 CHL1 的上下游基因还不是很清楚,提示新的通路,成为研究的另一个重点。String 数据库通过基因关系预测功能构建的 AIS 基因关系图,很好的提示了部分基因间的关联关系,这为基础及临床研究人员在 AIS 的基因遗传机制研究中提供选择待研究基因及基因通路的方法。

从最初的常染色体显性遗传与 X 连锁显性遗传,到后面被广泛认可的多基因遗传模式,当多个基因被提示与 AIS 关联时,人群中 AIS 患病的有效遗传模式鉴定不但给科研工作者指明研究方向,也给病患带来潜在的福利。目前,西医的支具和矫形手术治疗主要针对侧凸较严重的 AIS 患者,中医脊柱平衡综合疗法可用于侧凸椎旁肌力不对称的 AIS 患者<sup>[52]</sup>,这些方法的疗效均存在个体性差异,而预后的遗传机制研究通过探索不同结局的遗传易感性差异,有望为 AIS 的个体化治疗提供线索。

综上, AIS 的病因研究虽有突破,但仍知之甚

少。探明影响 AIS 发生的通路及网络成为科研人员的巨大挑战。只有不懈的努力,才可能为预防 AIS 提供理论依据,使得诊断与治疗都发生在发病前或发病早期,进而减轻或完全消除脊柱侧凸。

#### 参考文献

- [1] 吴优,夏虹,尹庆水. 青少年特发性脊柱侧凸的发病机制和临床治疗进展[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(10): 1894-1896.  
Wu Y, Xia H, Yin QS. The pathogenesis and current clinic treatment of adolescent idiopathic scoliosis[J]. Shi Yong Yi Xue Za Zhi, 2011, 27(10): 1894-1896. Chinese.
- [2] 柯扬,刘汝落. 青少年脊柱侧弯流行病学研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2009, 17(13): 990-994.  
Yang Y, Liu RL. The epidemiology of adolescent idiopathic scoliosis [J]. Zhongguo Jiao Xing Wai Ke Za Zhi, 2009, 17(13): 990-994. Chinese.
- [3] 张勇,赵黎,马真胜. 支具治疗女性青少年特发性脊柱侧凸畸形加重的危险因素分析[J]. 中国骨伤, 2007, 20(4): 237-240.  
Zhang Y, Zhao L, Ma ZS. Prognostic factors of progression of adolescent idiopathic scoliosis in female treated with brace [J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2007, 20(4): 237-240. Chinese with abstract in English.
- [4] 王静,汤逊,李阳. 青少年特发性脊柱侧凸候选基因研究进展[J]. 脊柱外科杂志, 2013, 11(2): 118-122.  
Wang J, Tang X, Li Y. Candidate Genes research progress of adolescent idiopathic scoliosis [J]. Ji Zhu Wai Ke Za Zhi, 2013, 11(2): 118-122. Chinese
- [5] Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, et al. Association study between adolescent idiopathic scoliosis and the DPP9 gene which is located in the candidateregion identified by linkage analysis [J]. Postgrad Med J, 2008, 84(995): 498-501.
- [6] Zhang Y, Gu Z, Qiu G. The Association study of calmodulin 1 gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis [J]. Biomed Res Int, 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/168106>.
- [7] Zhao D, Qiu GX, Wang YP, et al. Association between adolescent idiopathic scoliosis with double curve and polymorphisms of calmodulin1 gene/estrogen receptor- $\alpha$  gene [J]. Orthop Surg, 2009, 1(3): 222-230.
- [8] Aulisa L, Papaleo P, Pola E, et al. Association between IL-6 and MMP-3 gene polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2007, 32(24): 2700-2702.
- [9] Lee JS, Suh KT, Eun IS. Polymorphism in interleukin-6 gene is associated with bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis [J]. J Bone Joint Surg Br, 2010, 92(8): 1118-1122.
- [10] Mórocz M, Czibula A, Grózer ZB, et al. Association study of BMP4, IL6, Leptin, MMP3, and MTNR1B gene promoter polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2011, 36(2): E123-130.
- [11] Liu Z, Tang NL, Cao XB, et al. Lack of association between the promoter polymorphisms of MMP-3 and IL-6 genes and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study in a Chinese Han population [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2010, 35(18): 1701-1705.
- [12] Buchan JC, Alvarado DM, Haller GE, et al. Rare variants in FBN1 and FBN2 are associated with severe adolescent idiopathic scoliosis

- sis[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, Doi:10.1093/hmg/ddu224.
- [13] Jiang J, Qian B, Mao SH, et al. A promoter polymorphism of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 gene is associated with severity of thoracic adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2012, 37(1):41-47.
- [14] Wajchenberg M, Luciano Rde P, Arango RC, et al. Polymorphism of the ace gene and the  $\alpha$ -actinin 3 gene in adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Acta Orthop Bras*, 2013, 21(3):170-174.
- [15] Mao S, Xu L, Zhu Z, et al. Association between genetic determinants of peak height velocity during puberty and predisposition to adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2013, 38(12):1034-1039.
- [16] Liang G, Gao W, Liang A, et al. Normal leptin expression, lower adipogenic ability, decreased leptin receptor and hyposensitivity to leptin in adolescent idiopathic scoliosis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5):e36648.
- [17] Eun IS, Park WW, Suh KT, et al. Association between osteoprotegerin gene polymorphism and bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Eur Spine J*, 2009, 18(12):1936-1940.
- [18] Bae JW, Cho CH, Min WK, et al. Associations between matrilin-1 gene polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis curve patterns in a Korean population[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(5):5561-5567.
- [19] Chen Z, Tang NL, Cao XB, et al. Promoter polymorphism of matrilin-1 gene predisposes to adolescent idiopathic scoliosis in a Chinese population[J]. *Eur J Hum Genet*, 2009, 17(4):525-532.
- [20] Zhang H, Zhao S, Zhao Z, et al. The association of rs1149048 polymorphism in matrilin 1 (MATN1) gene with adolescent idiopathic scoliosis susceptibility: a meta-analysis[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(4):2543-2549.
- [21] Yilmaz H, Zateri C, Uludag A, et al. Single nucleotide polymorphism in turkish patients with adolescent idiopathic scoliosis: curve progression is not related with MATN-1, LCT C/T-13910, and VDR BsmI[J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(9):1459-1463.
- [22] Takahashi Y, Matsumoto M, Karasugi T, et al. Lack of association between adolescent idiopathic scoliosis and previously reported single nucleotide polymorphisms in MATN1, MTNR1B, TPH1, and IGF1 in a Japanese population[J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(7):1055-1058.
- [23] Suh KT, Eun IS, Lee JS. Polymorphism in vitamin D receptor is associated with bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Eur Spine J*, 2010, 19(9):1545-1550.
- [24] Nowak R, Szota J, Mazurek U. Vitamin D receptor gene (VDR) transcripts in bone, cartilage, muscles and blood and microarray analysis of vitamin D responsive genes expression in paravertebral muscles of juvenile and adolescent idiopathic scoliosis patients [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2012, 13:259.
- [25] Qiu Y, Mao SH, Qian BP, et al. A promoter polymorphism of neurotrophin 3 gene is associated with curve severity and bracing effectiveness in adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2012, 37(2):127-133.
- [26] Sharma S, Gao X, Londono D, et al. Genome-wide association studies of adolescent idiopathic scoliosis suggest candidate susceptibility genes[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(7):1456-1466.
- [27] Qiu XS, Lv F, Zhu ZZ, et al. Lack of association between the CHL1 gene and adolescent idiopathic scoliosis susceptibility in Han Chinese: a case-control study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014, 15:38.
- [28] Wang H, Wu Z, Zhuang Q, et al. Association study of tryptophan hydroxylase 1 and arylalkylamine N-acetyltransferase polymorphisms with adolescent idiopathic scoliosis in Han Chinese [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2008, 33(20):2199-2203.
- [29] Nelson LM, Ward K, Oglivie JW. Genetic variants in melatonin synthesis and signaling pathway are not associated with adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2011, 36(1):37-40.
- [30] Morcuende JA, Minhas R, Dolan L, et al. Allelic variants of human melatonin 1A receptor in patients with familial adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2003, 28(17):2025-2028.
- [31] Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, et al. Lack of association between the promoter polymorphism of the MTNR1A gene and adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2008, 33(20):2204-2207.
- [32] Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, et al. Melatonin receptor 1B (MTNR1B) gene polymorphism is associated with the occurrence of adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2007, 32(16):1748-1753.
- [33] Shyy W, Wang K, Gurnett CA, et al. Evaluation of GPR50, hMel-1B, and ROR-alpha melatonin-related receptors and the etiology of adolescent idiopathic scoliosis[J]. *J Pediatr Orthop*, 2010, 30(6):539-543.
- [34] Kou I, Takahashi Y, Johnson TA, et al. Genetic variants in GPR126 are associated with adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(6):676-680.
- [35] Moon ES, Kim HS, Sharma V, et al. Analysis of single nucleotide polymorphism in adolescent idiopathic scoliosis in Korea: for personalized treatment[J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(2):500-509.
- [36] Yeung HY, Tang NL, Lee KM, et al. Genetic association study of insulin-like growth factor-I (IGF-I) gene with curve severity and osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Stud Health Technol Inform*, 2006, 123:18-24.
- [37] Yang Y, Wu Z, Zhao T, et al. Adolescent idiopathic scoliosis and the single-nucleotide polymorphism of the growth hormone receptor and IGF-1 genes[J]. *Orthopedics*, 2009, 32(6):411.
- [38] Inoue M, Minami S, Nakata Y, et al. Association between estrogen receptor gene polymorphisms and curve severity of idiopathic scoliosis[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2002, 27(21):2357-2362.
- [39] Wu J, Qiu J, Zhang L, et al. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2006, 31(10):1131-1136.
- [40] Tang NL, Yeung HY, Lee KM, et al. A relook into the association of the estrogen receptor[alpha] gene (PvuII, XbaI) and adolescent idiopathic scoliosis: a study of 540 Chinese cases[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2006, 31(21):2463-2468.
- [41] Takahashi Y, Matsumoto M, Karasugi T, et al. Replication study of the association between adolescent idiopathic scoliosis and two estrogen receptor genes[J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(6):834-837.
- [42] Zhang HQ, Lu SJ, Tang MX, et al. Association of estrogen receptor beta gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2009, 34(8):760-764.

[43] Peng Y, Liang GY, Pei YY, et al. Genomic polymorphisms of G-protein estrogen receptor 1 are associated with severity of adolescent idiopathic scoliosis[J]. Int Orthop, 2012, 36(3): 671-677.

[44] Ryzhkov II, Borzilov EE, Churnosov MI, et al. Transforming growth factor beta 1 is a novel susceptibility gene for adolescent idiopathic scoliosis[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2013, 38(12): E699-704.

[45] Zhou S, Qiu XS, Zhu ZZ, et al. A single-nucleotide polymorphism rs708567 in the IL-17RC gene is associated with a susceptibility to and the curve severity of adolescent idiopathic scoliosis in a Chinese Han population; a case-control study[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2012, 13: 181-187.

[46] Liang JQ, Xing D, Li Z, et al. Association between rs11190870 polymorphism near LBX1 and susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis in east asian population[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2014, 39(11): 862-869.

[47] Takahashi Y, Kou I, Takahashi A, et al. A genome-wide association study identifies common variants near LBX1 associated with adolescent idiopathic scoliosis[J]. Nat Genet, 2011, 43(12): 1237-1241.

[48] Londono D, Kou I, Johnson, TA. et al. A meta-analysis identifies adolescent idiopathic scoliosis association with LBX1 locus in multiple ethnic groups[J]. J Med Genet, 2014, 51(6): 401-406.

[49] Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene[J]. Nature, 1991, 352(6333): 337-339.

[50] Putnam EA, Zhang H, Ramirez F, et al. Fibrillin-2 (FBN2) mutations result in the Marfan-like disorder, congenital contractural arachnodactyly[J]. Nat Genet, 1995, 11(4): 456-458.

[51] 吕峰, 邱勇. 神经系统异常在青少年特发性脊柱侧凸发病学中的作用[J]. 中国矫形外科杂志, 2012, 20(13): 1203-1205.

Lyu F, Qiu Y. The abnormal nervous system play a role in pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis[J]. Zhongguo Jiao Xing Wai Ke Za Zhi, 2012, 20(13): 1203-1205. Chinese.

[52] 杜红根, 叶树良, 徐金元, 等. 表面肌点图在中医脊柱平衡法治疗青少年特发性脊柱侧凸症中的应用[J]. 中国骨伤, 2013, 26(11): 914-917.

Du HG, Ye SL, Xu JY, et al. Application of surface electromyography in the treatment of adolescent idiopathic scoliosis with traditional spinal balanced therapy[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2013, 26(11): 914-917. Chinese with abstract in English.

(收稿日期: 2014-12-20 本文编辑: 王玉蔓)

## 《中国骨伤》杂志 2016 年重点专题征稿通知

《中国骨伤》杂志本着坚持中西医并重原则, 突出中西医结合特色的办刊宗旨, 如期发布 2016 年征稿的通知。以下是《中国骨伤》杂志 2016 年重点专题征稿的范围, 欢迎广大的读者和作者踊跃投稿。

1. 胸腰椎不稳定性爆裂骨折的治疗探讨
2. 脊柱外科的非融合技术
3. 脊柱手术并发症的预防与处理
4. 保守治疗脊柱疾患的疗效及评价
5. 颈腰椎疾病微创治疗方法的选择
6. 脊髓损伤早中期的诊疗及规范
7. 截骨技术在关节外科中的运用
8. 关节软骨和韧带损伤修复与重建的远期疗效评估
9. 关节镜在关节创伤、软骨及滑膜病变中的诊断与治疗
10. 骨关节炎选择关节镜手术时的误区
11. 足踝部骨关节炎的保关节治疗
12. 老年关节置换围手术期处理和术前风险评估
13. 关节置换术后功能康复的研究
14. 老年骨折围手术期并发症的预防和处理
15. 肌腱断裂术后感染的处理
16. 四肢骨折的微创内固定技术
17. 四肢血管损伤的诊断与治疗
18. 四肢开放性骨折伴软组织缺损的处理
19. 骨与软组织肿瘤的早期诊断、治疗和预后
20. 骨髓炎的诊断与治疗
21. 骨结核的诊断与治疗
22. 股骨头坏死外科分期治疗和远期疗效评价
23. 手法治疗在脊柱、关节和创伤疾病中的应用和探讨
24. 中医药在脊柱、关节、创伤疾病中的应用和探讨

《中国骨伤》杂志社