

中医理论在拇外翻家系基因研究中的应用

王朝鲁¹, 周玉娟^{2,3}, 温建民^{*}, 李秉坤^{2,3}, 孙卫东¹,
蒋科卫¹, 刘博^{2,3}, 杜楠^{2,3}, 梁朝¹

(1. 中国中医科学院望京医院, 北京市朝阳区望京中环南路 6 号, 100102; 2. 国家人类基因组北方研究中心; 3. 北京诺赛基因组研究中心有限公司)

摘要 目的 对家族性拇外翻相关基因进行初步定位, 为中医治疗拇外翻提供理论依据。方法 通过流行病学调查, 确定该病遗传因素群体的诊断指标, 收集目前已知样本量最大的一个足拇趾外翻家系样本, 对其进行全基因组扫描和连锁分析, 并对这些区域包含的基因的特点进行分析。结果 找到 6 个相关的染色体区域, 多是与骨骼和肌肉发育相关的基因, 这些基因的表达会受到益肾填精、补钙壮骨中药复方的影响。结论 本研究结果为进一步研究足拇趾外翻分子遗传机理提供最直观的依据, 也为中医诊治拇外翻提供基因分子水平的佐证。

关键词 足拇趾外翻; 全基因组扫描; 连锁分析; 基因定位

足拇趾外翻 (简称拇外翻) 是一种常见的跗足疾病。前期的流行病学及临床研究观察到, 1491 例拇外翻患者中 69.48% 有家族遗传史, 其中 55% 的患者在 20 岁之前就出现了拇外翻^[1]。国外学者推测拇外翻可能与常染色体的不完全显性遗传或母体影响有关, 也可能与 X 连锁显性遗传或多基因遗传相关^[2-3]。先天性的肌腱移位也是拇外翻发生的重要原因。拇长屈、伸肌腱外移, 使第 1 跖趾关节外侧关节囊及韧带、拇内收肌及肌腱、拇短屈肌腱外侧头等发生适应性挛缩。这些组织的适应性挛缩又加重了拇长伸肌腱向外侧移位, 形成弓弦样牵拉机制, 从而形成恶性循环, 导致拇外翻形成。此外, 第 1 跖趾关节囊松弛、足内在肌乏力、胫骨后肌腱乏力等也是形成拇外翻的原因。

中医学认为, 肾为先天之本, 主骨生髓。肾精不足, 则不能滋养筋骨, 继而筋骨痿弱, 最终表现为身佝偻而不能直立, 足痿废而不能行走。此外, 肝主筋, 肝血不足, 血不养筋, 则筋腱痿弱; 瘀阻经络筋脉, 则筋腱挛缩。因此, 与拇外翻遗传相关的基因必定是与骨骼和肌肉相关的基因, 也必然是与肾、肝功能相关的基因。如果能找到与拇外翻相关的关键基因和位点, 既能通过基因检测对患病风

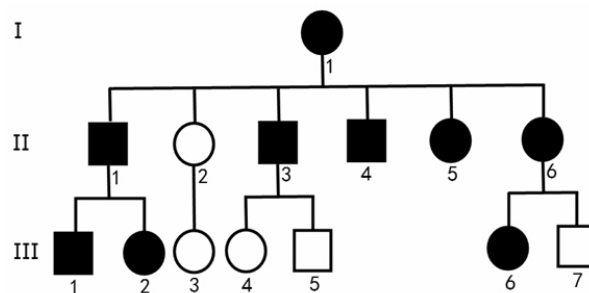
险进行评估, 从而对潜在患者给予科学的指导, 降低发病率, 也能为中医理论提供基因分子水平的证据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本研究选择的家系来自福建省, 汉族, 遗传了 3 代, 家系成员都经过中国中医科学院望京医院骨关节二科医生严格检查并诊断。诊断标准: 拇趾外展外翻畸形, 可有拇囊处红肿、疼痛, 穿鞋行走受限。伴或不伴有锤状趾、胼胝体等相关病症。足部 X 线片示: 拇外翻角 (HVA) > 15°, 或伴有第 1、2 跖骨间角 (IMA) > 9°。

图 1 示, 本研究所选家系共有 14 人, 其中男性



注: 圆形表示女性, 正方形表示男性, 黑色表示患有拇外翻, 白色表示无拇外翻

图 1 拇外翻家系谱图

基金项目: 国家自然科学基金 (81273984, 81373802)

* 通讯作者: wjm5734@263.com, 13901115340

患者 4 人, 女性患者 5 人, 3 代中均有患者且男女均有发病, 疾病连续传递, 且存在男性到男性间的传递, 正常人的后代正常。进行遗传学特征分析显示, 该家系拇外翻病症符合常染色体显性遗传。在获得每位家系成员签署知情同意书的前提下, 采集了该家系 14 个成员的外周血样 (EDTA-Na 抗凝) 各 5 ml。症状通过表型鉴别, 排除该家系拇外翻遗传的模式是性染色体遗传或常染色体隐性遗传的可能。

1.2 研究方法

1.2.1 外周血基因组 DNA 提取 采用常规饱和酚、氯仿抽提, 乙醇沉淀提取外周血基因组 DNA。将基因组 DNA 溶于灭菌双蒸水, 采用紫外分光光度计 (赛默飞世尔科技公司, NanoDrop2000 型) 测定 DNA 浓度, 取少量基因组 DNA 加入灭菌双蒸水稀释至工作浓度 (20 ng/ μ l), 其他部分 -20℃ 冻存。

1.2.2 全基因组扫描 全基因组扫描应用的微卫星多态标记来自 PRISM Linkage Mapping Sets2 MD10 (美国 ABI 公司), 含 382 个常染色体微卫星多态标记, 平均间距为 9.2 cm。多重 PCR 反应在 96 孔微量板中进行。每组 10 ~ 18 对微卫星引物, 共 27 组, 每单个的 5 μ l 反应体系中包含基因组 DNA 20 ng、正反向引物各 0.00025 nmol/L、Hot Star Taq DNA 聚合酶 (德国 QIAGEN 公司, 批号 203209) 0.25 U、MgCl₂ 3 mmol/L 以及 dNTP 0.32 μ mol。采用 GeneAmp PCR System 9700 PCR 仪 (美国 ABI 公司) 进行 PCR 扩增, 采用 Touchdown 法。用 70% 乙醇将 PCR 产物洗涤两次, 用 20 μ l 水溶解 DNA 片段。将产物转移到 384 微量板中送入 3730XL 毛细管电泳仪 (美国 ABI 公司) 进行电泳检测。通过 Genemapper 4.0 软件 (美国 ABI 公司), 分析微卫星片段长度及其在家系中的基因型分布。

1.2.3 连锁分析 参数连锁分析采用 Linkage (Version 5.1) 中的 MLINK 程序计算两点连锁 (LOD), 并设外显率为 80% ~ 90%, 致病基因频率为 0.002, 拟表型频率为 0.005。非参数连锁分析采用 GeneHunter 2.1 软件 (美国 GeneHunter 公司) 进行两点和多点连锁分析, 允许存在异质性。家系连锁分析采用以下标准: LOD < -2 为否定连锁, LOD > 3 为肯定连锁, LOD 为 -2 ~ 3 需增加家系材料。

1.2.4 生物信息学分析 采用美国国立图书馆的 Blast 软件 (<http://blast.st-va.ncbi.nlm.nih.gov/>

Blast.cgi) 将美国国立生物技术信息中心数据库 (www.ncbi.nlm.nih.gov/) 中目标染色体区域所包含的蛋白对应基因与 Swiss-Prot 数据库 (<http://us.expasy.org/sprot/>) 进行比对 (e 值 < 1e-5) 进行基因功能 (GO) 注释, 然后将 GO 注释的结果交 WEGO (<http://wego.genomics.org.cn/cgi-bin/wego/index.pl>) 进行 GO 分类。

通过 Blast 软件将所得基因和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 数据库 (www.kegg.jp) 进行比对 (e 值 < 1e-5), 得到每个靶基因对应的 KEGG 基因 ID, 将这些基因映射到 KEGG 通路图上, 获得每个通路图上每一个靶基因的注释情况。

2 结果

2.1 拇外翻家系患者临床资料

参考文献 [1], 将症状程度分为重度: HVA > 35°, 中度: HVA 25 ~ 35°。环境因素分为: A, 过早或经常穿高跟鞋, B, 未成年时足部外伤, C, 扁平足畸形。表 1 示, 先证者为女性, 82 岁, 表现为重度拇外翻 (HVA: 45°, IMA: 23°)。家系患者的发病年龄逐代提前且症状随年龄增加呈加重趋势。

表 1 拇外翻家系患者表型分析

患者	性别	年龄 (岁)	发病年龄 (岁)	症状程度	环境因素
I	女	82	35	重度	C
II 1	男	59	35	中度	C
II 3	男	55	40	重度	B
II 4	男	53	43	中度	无
II 5	女	50	25	中度	A
II 6	女	48	30	中度	A
III 1	男	35	30	中度	C
III 2	女	32	20	中度	A
III 6	女	25	18	中度	C

2.2 拇外翻家系患者全基因组连锁分析结果

表 2 示, 全基因组扫描完成之后, 通过家系连锁分析, 未得到 LOD 值大于 3 的肯定连锁位点, 但得到了 15 个最大 LOD 值大于 0.1 的微卫星标记 (D1S218、D1S238、D1S2868、D1S413、D1S425、D6S309、D6S257、D6S264、D6S276、D7S684、D7S798、D12S326、D12S352、D12S364 和 D19S420), 其中微卫星标记 D19S420 得到最大 LOD 值 1.30 (重组率 $\theta = 0$), 比较支持连锁, 这个 STR 位点对应 19 号染色体上长臂 13.2 附近的位置。其他 STR 位点提示的与拇外翻遗传相关的染色体区域为: D1S218 和 D1S238 这 2 个位点之间的区域, 位于 1 号染色体长臂上, 大小约 12.25 cM; D1S2868-D1S413-D1S4253 这 3 个位点之间的区域,

位于 1 号染色体短臂上, 大小约 98.43 cM; D6S309 位点附近区域, 位于 6 号染色体短臂 20.5 附近的位置; D7S684-D7S7982 这 2 个位点之间的区域, 位于 7 号染色体长臂上, 大小约 21.7 cM; D12S326-D12S352-D12S364 这 3 个位点之间的区域, 位于 12 号染色体上 (跨越着丝点), 大小约 60.04 cM; D6S257-D6S264-D6S276 这 3 个位点之间的区域, 位于 6 号染色体短臂上, 大小约 31.59 cM。可以看出存在阳性结果的微卫星位点主要位于第 1、6、7、12 和 19 号染色体, 其中 6 号染色体上有 4 个最大 LOD 值大于 0.1 的位点。

表 2 拇外翻家系患者两点连锁分析 LOD 值

组合	微卫星系列	$\theta=0$	$\theta=0.1$	$\theta=0.2$	$\theta=0.3$	$\theta=0.4$	$\theta=0.5$
组合 2	D1S218	0.48	0.32	0.17	0.06	0.01	0.00
	D1S238	0.34	0.23	0.08	0.02	0.00	0.00
	D1S2868	0.16	0.11	0.06	0.03	0.01	0.00
	D1S413	0.43	0.30	0.17	0.07	0.01	0.00
	D1S425	0.11	0.06	0.02	0.01	0.00	0.00
组合 8	D6S309	0.68	0.43	0.17	0.01	-0.01	0.00
组合 9	D6S257	0.18	0.16	0.09	0.03	0.00	0.00
	D6S264	0.33	0.21	0.12	0.05	0.01	0.00
	D6S276	0.29	0.19	0.11	0.05	0.01	0.00
组合 12	D7S684	0.61	0.45	0.29	0.15	0.04	0.00
	D7S798	0.36	0.27	0.18	0.08	0.02	0.00
组合 19	D12S326	0.36	0.24	0.14	0.06	0.01	0.00
	D12S352	0.18	0.09	0.03	0.01	0.00	0.00
	D12S364	0.44	0.38	0.21	0.07	0.01	0.00
组合 25	D19S420	1.30	0.95	0.58	0.25	0.05	0.00

注: LOD, 两点连锁; θ , 重组率

2.3 与拇外翻相关基因和位点的排除

从 NCBI 数据库 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/unists) 中将文献中找到的可能与拇外翻症状相关的基因所在染色体区域进行检索, 发现只有 RUNX2 和 Engrailed 比较接近 2.2 中找到的可能与拇外翻遗传相关的染色体区域, 其他基因均不在本研究家系连锁分析阳性结果区域内, 提示该家系拇外翻症状可能受其他的基因或位点的影响。

2.4 对应染色体区域所包含的蛋白的 GO 和 KEGG 分析预测

基于 6 号染色体上有 4 个最大 LOD 值大于 0.1 的微卫星位点, 我们对 D6S257、D6S264、D6S276 这 3 个位点所包含的染色体区域 (对应第 6 号染色体, Homo sapiens chromosome 6, alternate assembly CHM1_1.1, whole genome shotgun sequence; NCBI Reference Sequence: NC_018917.2) 中的第 24186169bp 到第 55753538bp 之间的所有已知或预测的 1818 种蛋白进行了 GO 和 KEGG 分析预测,

以了解该染色体区域所包含的蛋白的功能主要集中在哪个方面以及哪条或哪几条信号通路上。

表 3 示, 该染色体区域所包含的蛋白功能分类很多, 参与的信号通路也很多, 说明 6 号染色体该区域所包含的蛋白并不是集中于某个功能的, 而是多种功能的蛋白均有分布。提示我们所找到的染色体范围仍然较大, 应进一步加大家系样本或选择阳性信号位点附近的位点再进行精确定位, 也可以通过结合基因组序列分析的方法确定目标基因。

表 3 拇外翻相关基因位点对应 STR 位点信息列表

编号	基因名称	对应的 STR 位点	位于染色体上的位置	是否在 YDY 家系连锁分析阳性结果区域内
1	TWIST1	D7S2557 - D7S493	7p21.2	否
2	TWIST2	D2S2158 - D2S125	2q37.3	否
3	RECQL4	N/A	8q24.3	否
4	MYCN	D2S390	2p24.1	否
5	ACVR1	AFM192yd2	2q23 - q24	否
6	HOXA13	N/A	7p15.2	否
7	HOXD10	N/A	2q31.1	否
8	CREBPP	N/A	16p13.3	否
9	EP300	N/A	22q13	否
10	FGFR1	N/A	8p12	否
11	RUNX2	N/A	6p21	比较接近
12	IHH	N/A	2q33 - q35	否
13	NOGGIN	N/A	17q22	否
14	SLC29A3	SHGC - 149021	10q22.1	否
15	TGFBR1	N/A	9q22	否
16	N/A	N/A	14q13	否
17	N/A	N/A	7q11.23	否
18	CHST3	SHGC - 3413	10q22.1	否
19	GLI3	sWSS1812	7p13	否
20	BMP2	D20S892	20p12	否
21	BMP4	N/A	14q22 - q23	否
22	Engrailed2	D7S3050	7q36	比较接近
23	ZNF469	SHGC - 56971	16q24	否
24	PRDM5	D4S1125	4q25 - q26	否

注: p: 指染色体短臂; q: 指染色体长臂; N/A 表示暂时未从 NCBI 数据库中查到该基因的相关 unists 位点信息

3 讨论

目前国外已报道多种病症的临床表现包括足部畸形, 如由 TWIST 基因突变导致的尖头并趾畸形综合征Ⅲ型^[6]、手脚生殖器症^[7-8]、进行性骨化纤维发育不良^[9-10]、H 综合征^[11-13]、格雷勃综合征^[14-15]以及颅缝早闭、面中部发育不良和足畸形综合征^[16]等, 它们涉及不同的染色体基因和位点的变异。此外, 研究者发现, HOXD13 和 HOXA13 基因突变导致三节拇趾症^[17-18], 最近又发现脆角膜综合征 (BCS) 也会表现拇外翻^[19]。通过 PCR 和 Sanger 测序的方法来检测相关基因和位点与样

本患病情况之间的关联,工作量和实验成本都是相当大的,而且很可能漏掉了其他关键基因和位点。而全基因组扫描结合连锁分析则可以帮助我们一开始就确定与疾病遗传相关的染色体区域,之后再借助外显子组测序和生物信息学分析等手段,筛选关键的基因和位点,最后通过单核苷酸的多态性(SNP)关联分析,确定与疾病遗传相关的致病或易感 SNP 位点,从而为建立诊断遗传性拇外翻提供分子指标,也为预防和治疗拇外翻提供依据和更好的思路。

本研究通过对家系 14 名成员的拇外翻样本中外周血样本进行全基因组扫描和家系连锁分析,获得了潜在的与拇外翻遗传相关的染色体区域,提示拇外翻可能存在多个遗传基因或位点。通过对连锁分析获得的染色体区域所关联的蛋白的 GO 分析和 KEGG 分析,我们并未找到在该区域内有占比例特别大的某方面功能的蛋白或集中在某个信号通路的蛋白。该区域中转录因子所占比例较高,特别是蛋白结合转录因子所占比例比一般的高出近 4 倍,提示与拇外翻遗传相关的蛋白可能是转录因子,参与基因的表达调控。该区域所包含的一些可能参与拇外翻形成的蛋白产生了较大兴趣,主要有两大类:其一是与骨形成及细胞分化增殖相关,如 Runt 相关转录因子 2 异构体 d (RUNX2,是成骨细胞的特异转录因子^[21])、骨形成蛋白 6 的前体蛋白(BMP6,以软骨内和膜内成骨方式产生很强的骨诱导作用^[21-22])、血管内皮生长因子 A^[23]等;其二是与肌肉形成相关的,如结缔组织生长因子前体(参与肌腱修复^[24])、叉头状结构域蛋白 O3 (FOXO3,在骨骼肌细胞自噬中发挥作用^[25])。中医学很早就认识到先天遗传对人的生长发育起着非常重要的作用,提出人的生命源于先天之精,精化气生神,是生命活动的基础。先天之精源于肾,肾主骨生髓藏精,骨的生长发育修复均依赖肾脏精气的濡养。先天禀赋不足,肾气亏虚,则不能充养骨骼,骨髓空虚,骨骼易脆而发为各种缺陷;同时肝主筋藏血,肝血亏虚,血不养筋,则筋腱痿弱,故而出现拇外翻畸形。有大量文献报道了这些基因的表达会受到补肾活血、益肾填精、补钙壮骨等药物的影响,从而影响骨骼和肌肉的生长发育^[26-27]。

我们下一步将通过比较家系成员之间全外显子组(已有经验认为大部分与疾病相关的位点存在于外显子区)测序结果的差异,与全基因组扫描结果相互印证和结合,确定可能的候选基因和 SNP 位点,再通过大量患者样本的 SNP 位点基因分型

及关联分析,最终确定与拇外翻相关的关键位点,再进行后续功能验证研究。中医学认为,拇外翻主要病因包含外因与内因两大类,其中外因主要为湿邪侵袭、外力伤害以及慢性劳损伤害。内因主要为肾精亏虚致先天不足,骨髓空虚,骨骼发生各种先天缺陷;脾失健运致后天失养,肌肉瘦削,四肢关节活动无力;肝血不足,血不养筋,则筋腱痿弱或挛缩。各种因素终致局部软组织肌腱阴阳失衡,久之伤及气血,瘀血邪毒留滞于经络关节,可引起拇外翻畸形、疼痛。本项目研究成果将为建立足拇外翻临床分子诊断指标和探索基因治疗方法提供依据和思路,并为建立复杂的遗传性疾病相关基因检测技术平台提供经验。

参考文献

- [1] 温建民,梁朝,佟云,等. 遗传因素与拇外翻相关性的临床研究 [J]. 中国矫形外科杂志, 2006, 14(7): 516-518.
- [2] HARDY RH, CLAPHAM JC. Observations on hallux valgus; based on a controlled series [J]. J Bone Joint Surg Br, 1951, 33-B(3): 376-391.
- [3] MACLENNAN R. Prevalence of hallux valgus in a neolithic New Guinea population [J]. Lancet, 1966, 1(7452): 1398-1400.
- [4] GLYNN MK, DUNLOP JB, FITZPATRICK D. The Mitchell distal metatarsal osteotomy for hallux valgus [J]. J Bone Joint Surg Br, 1980, 62-B(2): 188-191.
- [5] PIQUÉ-VIDAL C, SOLÉMT, ANTICH J. Hallux valgus inheritance: pedigree research in 350 patients with bunion deformity [J]. J Foot Ankle Surg, 2007, 46(3): 149-154.
- [6] KRESS W, SCHROPP C, LIEB G, et al. Saethre-Chotzen syndrome caused by TWIST 1 gene mutations: functional differentiation from Muenke coronal synostosis syndrome [J]. Eur J Hum Genet, 2006, 14(1): 39-48.
- [7] JORGENSEN EM, RUMAN JI, DOHERTY L, et al. A novel mutation of HOXA13 in a family with hand-foot-genital syndrome and the role of polyalanine expansions in the spectrum of Müllerian fusion anomalies [J]. Fertil Steril, 2010, 94(4): 1235-1238.
- [8] GOODMAN FR, BACCHELLI C, BRADY AF, et al. Novel HOXA13 Mutations and the Phenotypic Spectrum of Hand-Foot-Genital Syndrome [J]. Am J Hum Genet, 2000, 67(1): 197-202.
- [9] FONTAINE K, SÉMONIN O, LEGARDE JP, et al. A new mutation of the noggin gene in a French Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) family [J]. Genet Couns, 2005, 16(2): 149-154.
- [10] BLASZCZYK M, MAJEWSKI S, BRZEZIŃSKA-WCISŁO L, et al. Fibrodysplasia ossificans progressive [J]. Eur J

- Dermatol, 2003, 13(3) : 234-237.
- [1] MOLHO-PESSACH V, LERER I, ABELIOVICH D, et al. The H syndrome is caused by mutations in the nucleoside transporter hENT3 [J]. Am J Hum Genet, 2008, 83(4) : 529-534.
 - [2] AVITAN-HERSH E, MANDEL H, INDELMAN M, et al. A case of H syndrome showing immunophenotype similarities to Rosai-Dorfman disease [J]. Am J Dermatopathol, 2011, 33(1) : 47-51.
 - [3] RAMOT Y, SAYAMA K, SHEFFER R, et al. Early-onset sensorineural hearing loss is a prominent feature of H syndrome [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2010, 74(7) : 825-827.
 - [4] COSTA T, RAMSBY G, CASSIA F, et al. Grebe syndrome: clinical and radiographic findings in affected individuals and heterozygous carriers [J]. Am J Med Genet, 1998, 75(5) : 523-529.
 - [5] AL-YAHYAE SA, AL-KINDI MN, HABBAL O, et al. Clinical and molecular analysis of Grebe acromesomelic dysplasia in an Omani family [J]. Am J Med Genet A, 2003, 121A(1) : 9-14.
 - [6] ADÈS LC, MULLEY JC, SENG A IP, et al. Jackson-Weiss syndrome: clinical and radiological findings in a large kindred and exclusion of the gene from 7p21 and 5qter [J]. Am J Med Genet, 1994, 51(2) : 121-130.
 - [7] PÉREZ-CABRERA A, KOFMAN-ALFARO S, ZENTENO JC. Mutational analysis of HOXD13 and HOXA13 genes in the triphalangeal thumb-brachyectrodactyly syndrome [J]. J Orthop Res, 2002, 20(5) : 899-901.
 - [8] SASAKI YT, SANO M, KIN T, et al. Coordinated expression of ncRNAs and HOX mRNAs in the human HOXA locus [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 357(3) : 724-730.
 - [9] AL-OWAIN M, AL-DOSARI MS, SUNKER A, et al. Identification of a novel ZNF469 mutation in a large family with Ehlers-Danlos phenotype [J]. Gene, 2012, 511(2) : 447-450.
 - [10] LIAN JB, STEIN GS. Runx2/Cbfa1: a multifunctional regulator of bone formation [J]. Curr Pharm Des, 2003, 9(32) : 2677-2685.
 - [11] GITELMAN SE, KOBRIN MS, YE JQ, et al. Recombinant Vgr-1/BMP-6-expressing tumors induce fibrosis and endochondral bone formation in vivo [J]. J Cell Biol, 1994, 126(6) : 1595-1609.
 - [12] GITELMAN SE, KIRK M, YE JQ, et al. Vgr-1/BMP-6 induces osteoblastic differentiation of pluripotential mesenchymal cells [J]. Cell Growth Differ, 1995, 6(7) : 827-836.
 - [13] SULZBACHER I, BIRNER P, TRIEB K, et al. Expression of osteopontin and vascular endothelial growth factor in benign and malignant bone tumors [J]. Virchows Arch, 2002, 441(4) : 345-349.
 - [14] 朱智奇, 江建明, 冷燕奎, 等. SOX9、结缔组织生长因子促进腱骨结合处愈合的生物力学研究 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(7) : 797-798.
 - [15] MAMMUCARI C, MILAN G, ROMANELLO V, et al. FoxO3 controls autophagy in skeletal muscle in vivo [J]. Cell Metab, 2007, 6(6) : 458-471.
 - [16] 胡静, 郑洪新. 益肾填精、补钙壮骨中药复方对骨形成蛋白-4 诱导成骨信号转导机制的调控作用 [J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(10) : 27-33.
 - [17] 许兵, 刘慧, 金红婷, 等. 补肾活血含药血清对成骨细胞的经典 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响研究 [C] // 中国医师协会中西医结合医师分会, 福建中医药大学. 中国医师协会中西医结合医师大会第三次会议论文集. 福州: 2012.

Application of Chinese Medicine Theory in Hallux Valgus Family Gene Study

WANG Chaolu¹, ZHOU Yujuan^{2,3}, WEN Jianmin¹, LI Bingkun^{2,3}, SUN Weidong¹, JIANG Kewei¹, LIU Bo^{2,3}, DU Nan^{2,3}, LIANG Chao¹

(1. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100102; 2. Chinese National Human Genome Center, Beijing; 3. Beijing Sino GenoMax Limited Company)

ABSTRACT Objective To make initial location of familial hallux valgus relating genes and to provide theoretical basis for Chinese medicine treatment of hallux valgus. **Methods** By epidemiological investigation, the diagnostic criteria of the disease genetic factor group were confirmed. A family sample of hallux valgus was collected with the biggest sample size known so far. Whole-genome scan and linkage analysis was made on the sample. The characteristics of genes contained in these regions were analyzed. **Results** Six relating chromosomal regions were found; most were genes related to bones and muscles development. The expressions of these genes could be influenced by Chinese herbal compound of invigorating kidney and semen, calcium supplement and strengthening bones. **Conclusion** The research result might provide the most intuitive basis for further study on hallux valgus molecular genetic mechanism. It might also provide evidence of gene molecular level for Chinese medicine treatment of hallux valgus.

Keywords hallux valgus; whole-genome scan; linkage analysis; gene location

(收稿日期: 2016-02-01; 修回日期: 2016-06-01)

编辑: 焦 爽