

## 成骨不全的分子遗传学研究进展

朱艳慧 王晓春 胡朝晖

成骨不全(osteogenesis imperfecta, OI) 又称脆骨症(brittle bone disease), 是一种常染色体遗传的先天性疾病, 由遗传性中胚层发育障碍造成骨骼脆性增加及胶原蛋白代谢紊乱为特征的结缔组织异常性疾病。OI 病变不仅限于骨骼, 其他结缔组织如皮肤、筋膜、肌腱、韧带、动脉、角膜等也常被累及, 不同个体间病情严重程度有较大差异。OI 的发病率为 1/20 000 ~ 1/15 000<sup>[1]</sup>, 男女发病率相当, 为罕见疾病, OI 发病的家族性明显。

绝大部分 OI 患者的病因与 I 型胶原蛋白相关基因的突变有关, 包括编码 I 型胶原蛋白的基因和编码与 I 型胶原蛋白翻译后修饰、胞内转移有关蛋白的基因。另外, OI 的分类中还包含了一些表现为骨骼脆性的遗传病, 由编码与基质内稳态相关蛋白的成骨细胞基因突变导致, 而与胶原代谢和基质结构并无直接关联。

### 一、OI 分型

OI 的分类方法众多, 最经典的是根据遗传方式和临床表现的 Sillence 分型<sup>[2]</sup>, 将 OI 分为 I ~ IV 型。最初的 Sillence 分型所包含的都是 COL1A1 和 COL1A2 基因突变所致的 OI。随着对 OI 研究的深入, 传统的 Sillence 分型已不能准确地包含所有的 OI 类型。目前国内外广泛采用表 1 中的分类标准, 将该病分为 11 种类型。I ~ IV 型 OI 均为编码 I 型胶原蛋白的基因 COL1A1 和 COL1A2 突变所致, 呈常染色体显性遗传, 约 90% 的 OI 患者为这四种类型; VII ~ IX 型 OI 分别为编码胶原蛋白脯氨酸羟化复合物的三个基因 CRTAP、LEPRE1 和 PPIB 突变所致, 呈常染色体隐性遗传; X 型和 XI 型 OI 分别为编码胶原蛋白分子伴侣的基因 SERPINH1 和 FKBP10 突变所致, 呈常染色体隐性遗传; V 型和 VI 型 OI 分别由 Glorieux 等<sup>[3,4]</sup> 在 2000 年和 2002 年提出, 与 IFITM5 和 SERPINF1 基因突变有关, 这两种类型在 OI 患者中约占 4%。

### 二、I 型胶原蛋白

I 型胶原蛋白最开始在粗面内质网上合成, 是由两条  $\alpha 1$  链和一条  $\alpha 2$  链组成的三螺旋状的前胶原分子。 $\alpha 1$  链和  $\alpha 2$  链的三螺旋区域对整个胶原分子结构的稳定有重要作用, 每条肽链的三螺旋区域都含有 338 个连续重复的 G-X-Y, 其中 G 是甘氨酸, X 通常为脯氨酸, Y 为羟化脯氨酸。在翻译的过程中及翻译后, I 型胶原蛋白的 3 条肽链都要经过大量的修饰。羟化酶将几乎所有 Y 位置上的脯氨酸残基转变为羟化脯氨酸, 这对三螺旋结构的热稳定性十分重要。三螺旋区域氨基酸残基的羟化对形成稳定的分子间交叉连接十分重要, 为组织提供了抗拉强度。这些修饰大多在翻译的过程中于单个的肽链上完成, 如果三螺旋结构的折叠有延迟, 这一过程仍会继续, 但是产物的物理性状和分子结构会有所改变, 从而导致 OI 的表现型<sup>[5]</sup>。

I 型胶原蛋白中的两条  $\alpha 1$  链和一条  $\alpha 2$  链通过每条肽链的羧基末端前肽区域相互作用形成三聚体。因此, 在羧基末端前肽区域结合之前, 每条肽链必需处于未折叠状态, 再进行三螺旋结构的聚合。三螺旋结构的形成需要一系列酶和分子伴侣来保证正确的折叠和聚合。每条肽链的羧基末端前肽区域之间通过形成二硫键相互连接来保证三聚体结构的稳定, 此反应由蛋白二硫化物异构酶催化完成。这一系列复杂的修饰对肽链的正确折叠、三螺旋结构的热稳定性、胶原分子之间的交互连接有重要作用。I 型胶原蛋白能够及时、有序地分泌到基质中则需要分子伴侣蛋白的调节, 如 HSP47、FKBP65。胶原三聚体通过高尔基复合体的转运进入膜结合细胞器, 进行横向聚合和最初的纤维合成。前胶原蛋白分子在分泌时, 通过蛋白水解作用切除氨基和羧基末端的前肽从而进一步形成成熟的 I 型胶原蛋白<sup>[6,7]</sup>。

### 三、常染色体显性遗传 OI

1. COL1A1 和 COL1A2 基因缺陷: 大部分(约 90%) OI 病例的遗传方式均为常染色体显性遗传, 基本都是由于编码 I 型胶原蛋白的基因 COL1A1 和 COL1A2 突变导致。COL1A1 编码  $\alpha 1$  链, 含 51 个外显子, 定位于 17q21.33; COL1A2 编码  $\alpha 2$  链, 含 52 个外显子, 定位于 7q21.1。根据突变产生的效应, 可将编码 I 型胶原蛋白基因的突变分为两类: 一类称为“included mutations”, 即成熟胶原分子中含有突变基因的产物, 导致合成的胶原蛋白结构异常, 这类突变往往引起严重的 OI(II, III, IV 型); 另一类称为“excluded mutations”, 即成熟的胶原分子中不含突变基因的产物, 这类突变造成无效的 COL1A1 等位基因, I 型胶原蛋白结构正常, 但是数量减少, 通常为正常数量的一半。无效 COL1A1 等位基因的产物是不能正常折叠的胶原前体, 在细胞内被过度修饰并累积, 最终被降解。这一过程称为“前胶原自杀(procollagen suicide)”, 因而不产生异常胶原分子。正常的 I 型胶原分子需要两条  $\alpha 1$  链, 当  $\alpha 1$  链数量只有正常的一半时, 正常的 I 型胶原蛋白产量也减少了 50%, 从而导致 I 型 OI<sup>[8]</sup>。

II ~ VI 型 OI 都是由 I 型胶原蛋白结构异常引起, 通常为三螺旋区域的甘氨酸替换和剪接位点突变。甘氨酸替换延迟了螺旋结构的折叠, 导致翻译后的过度修饰。总的来说, 靠近羧基端的突变比靠近氨基端的突变常引起更为严重的表现。发生在  $\alpha 1$  链上的甘氨酸替换较  $\alpha 2$  链有更严重的临床表现, 表明它们在骨基质形成的过程中起着不同的作用<sup>[9-10]</sup>。I 型胶原蛋白最初的合成状态为前胶原分子, 前胶原分子的氨基末端和羧基末端都存在前肽区域。肽链之间的选择和锚定是通过羧基末端前肽区域的相互作用来完成, 在羧基末端的前肽区域形成二硫键来保证三聚体结构的稳定。前胶原分子从细胞内分泌出来后, 被细胞外特异性的蛋白酶作用, 切去氨基末端和羧基末端的前肽区域, 成为成熟的胶原三聚体。任何影响前胶原分子肽链选择和锚定位点的突变都会导致不同类型的 OI<sup>[11-12]</sup>。

2. IFITM5 基因缺陷: 迄今为止, 只有一种与 COL1A1 和 COL1A2 基因突变无关的常染色体显性遗传 OI 被阐述, 即 V 型 OI。这种类型的 OI 临床症状轻中度, 特征性表现为增生的伤愈

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.11.143

作者单位: 510330 广州金域医学检验中心(朱艳慧、胡朝晖); 中南大学湘雅医学院医学检验系(朱艳慧、王晓春)

通讯作者: 胡朝晖, Email: huzh@kingmed.com.cn

表1 成骨不全分类

类型	严重程度	遗传方式	临床特征	相关突变基因
I	轻度或无畸形	常染色体	显性发育正常、轻度或无畸形、蓝色巩膜、无牙质不全	COL1A1
II	胚胎期致死	常染色体	显性常在围生期死亡、结缔组织极脆弱、可有宫内骨折、存活者表现为深蓝色巩膜、股骨畸形和串珠肋	COL1A1 或 COL1A2
III	严重畸形	常染色体	显性体型短小、三角形脸、严重脊柱侧凸、淡蓝色巩膜、牙质生成不全	COL1A1 或 COL1A2
IV	中度畸形	常染色体	显性中度矮小、轻度或中度脊柱侧凸、灰色或白色巩膜、牙质生成不全	COL1A1 或 COL1A2
V	中度畸形	常染色体	显性增生的伤愈组织形成、前臂骨间膜钙化、桡骨头前脱位、生长期干骺端不透X线、白色巩膜和牙本质发育不全	IFITM5
VI	中度至重度畸形	常染色体	隐性中度矮小、脊柱侧凸、前骨质累积、鱼鳞状骨板、白色巩膜、无牙质生成不全	SERPINF1
VII	中度畸形	常染色体	隐性生长发育障碍、白色巩膜和骨质疏松	CRTAP
VIII	严重畸形	常染色体	隐性白色巩膜、新生儿近端肢体短小、长骨无管状形成、骨密度值极低、严重的生长发育缺陷和干骺端呈球状	LEPRE1
IX	中度至重度畸	形常染色体	隐性白色巩膜、胎儿近端肢体短小和生长发育缺陷	PPIB
X	严重畸形	常染色体	隐性蓝色巩膜、新生儿畸形、暂时性的皮肤疱疹、幽门狭窄和需手术治疗的肾结石	SERPINH1
XI	中度畸形	常染色体	隐性长骨骨折、韧带松弛、扁平椎和脊柱侧凸, 巩膜和牙齿正常	FKBP10

组织形成、前臂骨间膜钙化、桡骨头前脱位、生长期干骺端不透X线、白色巩膜和牙本质发育不全,骨活检显示不规则的网格状薄层。最近对V型OI病例进行全外显子测序发现,编码干扰素诱导跨膜蛋白-5的IFITM5基因5'-非编码区c. -14C>T杂合突变,使得翻译起始密码向上游移动了14 bp,编码的产物氨基端增加了5个氨基酸残基。干扰素诱导跨膜蛋白-5在成骨细胞中丰富表达,促进骨质形成和成骨细胞成熟,因此预测IFITM5基因突变与V型OI的发病有关联<sup>[13-14]</sup>。

#### 四、常染色体隐性遗传OI

1. 胶原蛋白脯氨酸羟基化复合物缺陷:转译后的修饰对肽链在粗面内质网上形成三螺旋结构有十分重要的作用。现在,所知道的转译后修饰系统有两种:一种是由赖氨酸羟化酶和脯氨酸羟化酶催化的多个赖氨酸残基和脯氨酸残基的羟基化;另一种是 $\alpha 1$ 肽链第986位单个脯氨酸残基的羟基化,由P3H1、CRTAP和CyPB组成的蛋白复合物在粗面内质网上催化形成。三螺旋结构的折叠由羧基端向氨基端进行,当赖氨酸和脯氨酸所在的肽链进行折叠后,就无法进行转译后的修饰。三螺旋结构延迟折叠会导致与转译后修饰相关的酶对I型胶原蛋白肽链过度加工,即转译后的过度修饰。折叠的延迟由I型胶原蛋白结构的突变或胶原蛋白脯氨酸羟基化复合物组成成分的缺陷而导致<sup>[15]</sup>。

脯氨酸羟化酶(P3H1)、软骨相关蛋白(CRTAP)、亲环素B(CyPB)以1:1:1的比例组成复合物,在粗面内质网上对未折叠胶原蛋白 $\alpha$ 链的特定脯氨酸残基进行转译后的修饰,胶原蛋白羟基化复合物同时还有分子伴侣的功能。

软骨相关蛋白(CRTAP)是胶原蛋白脯氨酸羟基化复合物的辅助蛋白,由CRTAP基因编码,与脯氨酸羟化酶(P3H1)氨基末端高度同源,但是缺少羧基末端催化区域。CRTAP在骨骼系统中由软骨细胞、成骨细胞和破骨细胞表达,主要定位于粗面内质网,但是也会分泌到细胞外发挥作用。CRTAP基因敲除的小鼠表现有中重度的结缔组织疾病,如胎儿近端肢体短小、生长发育障碍和骨量减少<sup>[16]</sup>。在人类,CRTAP基因缺陷会导致VII型OI,表现为生长发育障碍、胎儿近端肢体短小、白色巩膜,同时伴有新生儿骨折导致的严重的骨质疏松症。几乎所有已报道的CRTAP基因突变都是框移突变,导致无义介导的mRNA衰变和CRTAP蛋白的缺失,进而无法进行脯氨酸的羟基化<sup>[17]</sup>。

脯氨酸羟化酶(P3H1)是胶原蛋白脯氨酸羟基化复合物起催化作用的部分,由LEPRE1基因编码。P3H1表达在富含胶原纤维的组织中,是蛋白复合物中唯一包含与内质网滞留相关KDEL序列的成分,KDEL序列对胶原蛋白转译后修饰有十分重要的作用<sup>[18]</sup>。LEPRE1基因缺陷可导致VIII型OI, VIII型OI患者临床表现往往很严重,白色巩膜、新生儿近端肢体短小和长骨无管状形成。幸存下来的患者儿童期常表现为极低的骨密度值、严重的生长发育缺陷和干骺端呈球状。几乎半数已报道的VIII型OI病例发现有LEPRE1基因c. 1080+1G>T突变。VII型和VIII型OI一样,均有 $\alpha 1$ 肽链第986位脯氨酸残基羟基化的缺失和胶原蛋白三螺旋区域的过度修饰<sup>[19]</sup>。

亲环素B(CyPB)是胶原蛋白脯氨酸羟基化复合物的第三种成分,由PPIB基因编码,是肽酰脯氨酸顺反异构酶。自然状态的顺式脯氨酸转化为反式异构体是胶原折叠过程中的限速反

应, CyPB 被认为是特异性的胶原蛋白异构酶。PIIB 基因缺陷可导致 IX 型 OI, 其临床表现和胶原蛋白过度修饰的生化机制与 VII 型和 VIII 型 OI 相似<sup>[20]</sup>。

2. 胶原蛋白分子伴侣缺陷: 近年来, 胶原蛋白分子伴侣的缺失或功能障碍被报道可导致隐性遗传的 OI。胶原蛋白分子伴侣蛋白以 HSP47 和 FKBP65 为代表<sup>[21-22]</sup>。

HSP47 由 SERPINH1 基因编码, SERPINH1 基因是丝氨酸蛋白酶抑制剂基因家族的成员。HSP47 是一种定位于内质网的胶原蛋白特异性分子伴侣, 通过羧基末端的 RDEL 序列与内质网锚定, 与 CyPB 一起引导组装好的前胶原分子进入高尔基体。HSP47 缺陷可导致胶原蛋白胞内聚合, 延迟胶原蛋白的分泌。HSP47 缺失的小鼠胚胎期就会致死, 表明 HSP47 对正常的生长发育有重要作用。迄今为止, 惟一已报道的 HSP47 缺陷病例发现有 SERPINH1 基因 c. 233T > C, p. Leu78Pro 纯合突变, 导致 X 型 OI。先证者有严重的临床表现, 包括蓝色巩膜和新生儿畸形, 非典型症状有暂时性的皮肤疱疹、幽门狭窄和需手术治疗的肾结石。基因突变导致内质网上的 HSP47 被蛋白酶降解, HSP47 在内质网-高尔基体边界调控 I 型胶原蛋白三螺旋结构的稳定性, 当 HSP47 缺失时, 胶原分子从内质网向高尔基体转移的速度加快, 三螺旋结构的稳定性被破坏。SERPINH1 基因突变的研究为认识胶原蛋白的生物合成和 OI 发病的分子机制提供了更加全面和深入的视角<sup>[21, 23]</sup>。

FKBP65 由 FKBP10 基因编码, 是定位于内质网的胶原蛋白分子伴侣。FKBP10 基因框移突变首先在土耳其和墨西哥人群中报道, 导致 XI 型 OI, 所有的先证者都表现有 OI 的典型症状, 如长骨骨折、韧带松弛、扁平椎和脊柱侧凸, 但是巩膜和牙齿正常。胶原蛋白羟基化正常, 也没有三螺旋结构的过度修饰。FKBP10 基因突变被认为与胶原蛋白的延迟分泌和内质网的扩张有关, 同时胶原蛋白也表现出胞内聚集。有病例显示患者骨组织呈异常的片状模式, 类似 VI 型 OI 的“鱼鳞状”骨组织, 还有两例 FKBP10 基因突变患者被检测出异常增高的碱性磷酸酶。至今没有证据表明 FKBP10 基因突变与 VI 型 OI 的发病有关联, 但两种不同型别 OI 骨组织形态学的相似表明两种不同的基因缺陷可能有共同的致病途径<sup>[22, 24]</sup>。

3. SERPINF1 基因缺陷: PEDF 又名色素上皮细胞衍生因子, 一种分泌糖蛋白, 由 SERPINF1 基因编码, 是丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族的成员。SERPINF1 基因突变可导致 VI 型 OI, PEDF 可在正常人的血清中检测出来, 但 VI 型 OI 患者的血清中检测不到。VI 型 OI 患者还有特征性的类骨质显著增高, 表现为骨组织呈异常的“鱼鳞状”。这类患者出生的头一年还可观察到由于长骨和脊椎骨压缩性骨折引起的畸形。PEDF 被认为可以抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 的作用, VEGF 在软骨细胞内表达, 在软骨内骨形成的过程中发挥作用。VEGF 刺激血管形成, 引导成骨细胞和破骨细胞迁徙到骨质沉积的部位。PEDF 缺失的研究使得人们了解到其在骨矿化过程中所起的作用, 也能够从新的角度来认识 OI 的发病机制<sup>[25-26]</sup>。

4. 胶原蛋白无关的基因缺陷: 骨质疏松-假神经胶质瘤综合征, 由 LRP5 基因突变导致, LRP5 基因编码脂蛋白受体 5 (LRP5), LRP5 是调节成骨细胞功能的关键因子。LRP5 影响生长期的骨形成, 对骨量峰值的建立也十分重要, 但与 I 型胶原蛋白的代谢却无直接关联。骨质疏松-假神经胶质瘤综合征的骨骼临床表现相对较轻, 其显著的特征是视觉受累, 造成视网膜脱落和失明。LRP5 基因的杂合突变不同于其他隐性遗传的 OI, 其

携带者也会有明显的骨量减少。一些家族性、特发性或青少年型骨质疏松症患者也发现有 LRP5 基因的杂合突变<sup>[27]</sup>。

最近, 一例表现为轻度 OI 症状的儿童患者被发现 SP7 基因的纯合突变, SP7 基因编码 Osx (成骨细胞特异性转录因子), Osx 是一种具有锌指结构的转录因子, 对骨形成十分重要<sup>[28]</sup>。

## 五、结语

随着对 OI 研究的深入, 越来越多与 OI 发病相关的基因被发现, 使得人们能够从更加全面和深入的视角去了解 OI 的发病机制, 从而为 OI 的遗传咨询和产前诊断提供更加全面和有效的信息。

## 参 考 文 献

- [1] Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, et al. New Perspectives on Osteogenesis Imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7:540-557.
- [2] Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*, 1979, 16:101-116.
- [3] Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V Osteogenesis Imperfecta; a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 1650-1658.
- [4] Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, et al. Osteogenesis Imperfecta Type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res*, 2002, 17:30-38.
- [5] Marini JC, Forlino A, Cabral WA, et al. Consortium for Osteogenesis Imperfecta mutations in helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat*, 2007, 28:209-221.
- [6] Canty EG, Kadler KE. Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. *J Cell Sci*, 2005, 118:1341-1353.
- [7] Krane SM. The importance of proline residues in the structure, stability and susceptibility to proteolytic degradations of collagens. *Amino Acids*, 2008, 35:703-710.
- [8] Lindahl K, Barnes AM, Fratzl-Zelman N, et al. COL1 C-propeptide Cleavage Site Mutations Cause High Bone Mass Osteogenesis Imperfecta. *Hum Mutat*, 2011, 32:598-609.
- [9] Faqeih E, Roughley P, Glorieux FH, et al. Osteogenesis imperfecta type III with intracranial hemorrhage and brachydactyly associated with mutations in exon 49 of COL1A2. *Am J Med Genet*, 2009, 149:461-465.
- [10] Lindahl K, Barnes AM, Fratzl-Zelman N, et al. COL1A1 C-propeptide cleavage site mutations cause high bone mass osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat*, 2011, 32:598-609.
- [11] Cabral WA, Makareeva E, Colige A, et al. Mutations near amino end of alpha1(I) collagen cause combined osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome by interference with N-propeptide processing. *J Biol Chem*, 2005, 280:19259-19269.
- [12] Makareeva E, Cabral WA, Marini JC, et al. Molecular mechanism of alpha 1(I)-osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome: unfolding of an N-anchor domain at the N-terminal end of the type I collagen triple helix. *J Biol Chem*, 2006, 281:6463-6470.
- [13] Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Natural history of hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta type V. *J Bone Miner Res*, 2007, 22:1181-1186.
- [14] Semler O, Garbes L, Keupp K, et al. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *Am J Hum Genet*, 2012, 91:349-357.
- [15] Baldrige D, Schwarze U, Morello R, et al. CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat*, 2008, 29:1435-1442.
- [16] Baldrige D, Ennington J, Weis M, et al. Generalized connective tissue disease in *Crtap*<sup>-/-</sup> mouse. *PLoS One*, 2010, 5:e10560.
- [17] Marini JC, Cabral WA, Barnes AM. Null mutations in LEPRE1 and

- CRTAP cause severe recessive osteogenesis imperfecta. *Cell Tissue Res*, 2010, 339:59-70.
- [18] Willaert A, Malfait F, Symoens S, et al. Recessive osteogenesis imperfecta caused by LEPRE1 mutations; clinical documentation and identification of the splice form responsible for prolyl 3-hydroxylation. *J Med Genet*, 2009, 46:233-241.
- [19] Wayne A, Cabral, Aileen M. Barnes, Adebowale Adeyemo, et al. A Founder Mutation in LEPRE1 Carried by 1.5% of West Africans and 0.4% of African Americans Causes Lethal Recessive Osteogenesis Imperfecta. *Genet Med*, 2012, 14:543-551.
- [20] Pyott SM, Schwarze U, Christiansen HE, et al. Mutations in PPIB (cyclophilin B) delay type I procollagen chain association and result in perinatal lethal to moderate osteogenesis imperfecta phenotypes. *Human Molecular Genetics*, 2011, 20:1595-1609.
- [21] Christiansen HE, Schwarze U, Pyott SM, et al. Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet*, 2010, 86:389-398.
- [22] Alanay Y, Avaygan H, Camacho N, et al. Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet*, 2010, 86:551-559.
- [23] Christiansen HE, Schwarze U, Pyott SM, et al. Homozygosity for a Missense Mutation in SERPINH1, which Encodes the Collagen Chaperone Protein HSP47, Results in Severe Recessive Osteogenesis Imperfecta. *Am J Hum Genet*, 2010, 86:389-398.
- [24] Ishikawa Y, Vranka J, Wirz J, et al. The rough endoplasmic reticulum-resident FK506-binding protein FKBP65 is a molecular chaperone that interacts with collagens. *J Biol Chem*, 2008, 283:31584-31590.
- [25] Homan EP, Rauch F, Grafe I, et al. Mutations in SERPINF1 Cause Osteogenesis Imperfecta Type-VI. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011, 26:2798-2803.
- [26] Becker J, Semler O, Gilissen C, et al. Exome Sequencing Identifies Truncating Mutations in Human SERPINF1 in Autosomal-Recessive Osteogenesis Imperfecta. *Am J Hum Genet*, 2011, 88:362-371.
- [27] Ai M, Heeger S, Bartels CF, et al. Osteoporosis-Pseudoglioma Collaborative Group Clinical and molecular findings in osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *Am J Hum Genet*, 2005, 77:741-753.
- [28] Lapunzina P, Aglan M, Temtamy S, et al. Identification of a frameshift-mutation in osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet*, 2010, 87:110-114.

(收稿日期:2013-03-07)

(本文编辑:戚红丹)

朱艳慧, 王晓春, 胡朝晖. 成骨不全的分子遗传学研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2013, 7(11):5052-5055.

中华医学会