

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.19.044

· 生物信息学 ·

遗传性骨病致病基因及相关 miRNA 的相互作用分析*

李青山¹ 陈 莉² 索艳晖¹ 李渊深¹ 谢延平¹ 张桂生³

(1 河北省邯郸市中心医院骨四科 河北 邯郸 056001; 2 河北省邯郸市中心医院血液内科 河北 邯郸 056001;

3 河北医科大学第三医院骨外科 河北 石家庄 050051)

摘要 目的:筛选遗传性骨病相关的致病基因和其相关的 miRNA,并研究两者相互作用关系以及在遗传性骨病中的作用。**方法:**本研究应用生物信息学的方法,首先应用 mirwalk 和《国际遗传性骨病分类标准》分析遗传性骨病的致病基因,根据筛选出来的致病基因利用 mirwalk 的 10 个预测 miRNA 搜索引擎功能,搜索致病基因的相关 miRNA,并应用 excel 工作表统计分析 miRNA 的靶向致病基因;再应用 Cytoscape 软件分析致病基因和相关 miRNA 之间的相互作用关系。**结果:**本研究与遗传性骨病密切相关的基因可以分为四类:第一类为成骨不全类基因 COL1A1、COL1A2 等;第二类为骨密度降低类基因如 ACVR1、ALX1 等;第三类为骨密度增加类基因如 CASR、DMTF1 等;第四类为通过作用骨干参与骨密度增加的基因如 TGFBR1、MYCN 等。其中与成骨不全关系最为密切的 miRNA 是 hsa-miR-26b、hsa-miR-19、hsa-miR-200c;与骨密度降低关系最为密切的 miRNA 是 hsa-miR-138、hsa-miR-505;与骨密度增加关系最为密切的 miRNA 是 hsa-miR-196a、hsa-miR-200b、hsa-miR-19b。**结论:**miRNA 可通过调控遗传性骨病致病基因在其病理过程中起到重要作用,提示上述 miRNA 可能是成为遗传性骨病产前筛查和临床药物治疗的新靶点。

关键词:遗传性骨病;致病基因;miRNA;成骨不全;骨密度

中图分类号:R68 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)19-3789-05

Interaction Analysis of Disease Genes and Related miRNA
in Genetic Bone Disease*LI Qing-shan¹, CHEN Li², SUO Yan-hui¹, LI Yuan-shen¹, XIE Yan-ping¹, ZHANG Gui-sheng³

(1 Fourth Department of Orthopedics, Handan Central Hospital of Hebei Province, Handan, Hebei, 056001, China;

2 Department of Hematology, Handan Central Hospital of Hebei Province, Handan, Hebei, 056001, China;

3 Department of Orthopedic Surgery, The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050051, China)

ABSTRACT Objective: To screen the disease genes and its related miRNA, and to study the interaction between the two and the role of genetic bone disease. **Methods:** This study applied the method of bioinformatics, firstly analyzed pathogenic gene of genetic bone disease by mirwalk and "international standard classification of genetic bone disease". According to the screening out of the pathogenic genes, Used mirwalk's 10 prediction miRNA search engine function, searched for the disease genes related to miRNA, and the excel work table was used to analyze the target genes of miRNA, cytoscape software was used to analyze the interaction between pathogenic genes and miRNA. **Results:** This study was closely associated with genetic bone disease genes can be divided into four categories: The first category was osteogenesis imperfecta type gene such as COL1A1, COL1A2, etc; The second category was the decreased bone density genes such as ACVR1, ALX1, etc; The third category was the increased bone density genes such as CASR, DMTF1, etc; The fourth category was functional backbone participates in bone density increase genes such as TGFBR1, MYCN, etc. With osteogenesis imperfecta which most closely mirna was hsa-miR-26b, hsa-miR-19, hsa-miR-200c, the hsa-miR-138 and hsa-miR-505 were the most closely related to the decreased bone density, the mirna with most closely related to the increased bone density was hsa-miR-196a, hsa-miR-200b, hsa-miR-19b. **Conclusion:** Mirna play an important role in the pathogenesis of genetic bone disease by regulating pathogenic genes, which show that the above mirna may become a new therapeutic target of prenatal screening and clinical drugs.

Key words: Genetic bone disease; Disease genes; miRNA; Osteogenesis imperfecta; Bone density

Chinese Library Classification(CLC): R68 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)19-3789-05

前言

遗传性骨病通常是由于遗传物质 (deoxyribonucleic acid,

* 基金项目:河北省医学科学研究计划项目(20140578)

作者简介:李青山(1982-),男,硕士,副主任医师,研究方向:遗传性骨病,E-mail: 15630003868@qq.com

(收稿日期:2018-12-06 接受日期:2018-12-30)

DNA)发生变异后,产生的骨骼畸形或者发育不全的病症,可导致患者体格矮小、局部骨骼不成比例生长、局部骨骼发育不全等畸形症状,从而严重威胁患者的身体健康和儿童的正常发育^[1-3]。根据国内外临床研究结果显示^[4-6],遗传性骨病具有遗传性、临床出现多种病变、危害巨大及临床效果不理想等特征,目前遗传性骨病的防治主要措施还是在于致病基因的筛查。如 Ho Duy B 的研究结果指出,COL1A1、COL1A2 基因的突变会导致骨质疏松、骨脆性增加、结缔组织异常等成骨不全类疾病的发生^[7]。但是也有不同的观点指出,单纯性研究遗传性骨病的突变基因还是存在一定的局限性。由于致病性基因在人体内的表达受到其相关 miRNA 的调控,研究遗传性骨病致病基因和相关 miRNA 的相互作用变得非常重要,如丁永利^[8]的研究成果表明 miR-133a 能通过靶向钙结合蛋白(grancalcin)进而抑制其蛋白表达量,最终抑制成骨细胞的分化。因此,本文通过筛选遗传性骨病的主要致病基因以及其相关的 miRNA,并分析两者的相互作用在遗传性骨病的作用,从而为全面系统的研究遗传性骨病的发病机理提供理论基础和研究意义。

1 材料和方法

1.1 实验材料 本实验中所用的实验工具为 mirwalk、excel、Cytoscape 软件,其中应用 mirwalk 分析遗传性骨病的致病基因,根据筛选出来的致病基因利用 mirwalk 的 10 个预测 mirna 搜索引擎功能,搜索致病基因的相关 miRNA,并应用 excel 工作表统计分析 mirna 的靶向致病基因;再应用 Cytoscape 软件分析致病基因和相关 mirna 之间的相互作用关系。

1.2 实验方法

1.2.1 应用《国际遗传性骨病分类标准》初步筛选遗传性骨病的致病基因 应用《国际遗传性骨病分类标准》初步筛选遗传性骨病的致病基因,确定了 372 种遗传性骨病的类型^[9],参考夏欣一等^[10]在遗传性骨病的分子遗传学进展研究中的成果,确定了以骨密度降低、长骨发育不良等为代表的 37 种疾病进行了致病基因的筛选,从而确定其中 37 组遗传性骨病的致病基因。

1.2.2 mirwalk 筛选致病基因和 miRNA 在使用 mirwalk 筛选致病基因和 miRNA 中,首先登录 mirwalk 网站,点击左上角第二行基因预测,底部十个预测引擎全勾选上,点击预测,预测

结果以 txt 格式下载,导入 excel 软件,每个基因单独一个工作表,每组做一个总表;其次统计各组各基因及全部 mirnas 及非重复 mirnas 在十个预测引擎下预测数 $N \geq 9$ 、 $N \geq 8$ 、 $N \geq 7$ 、 $N \geq 6$ 、 $N \geq 5$ 的数量(<http://zmf.umm.uni-heidelberg.de/apps/zmf/mirwalk2/>)。

1.2.3 excel 统计 miRNA 的靶向致病基因 根据 mirwalk 筛选的四种不同类型的致病基因组,分别构建四个基因组文件夹下分别建立四个 excel 工作表,各自导入 8, 7, 6, 5 的两列基因和对应的 mirnas 数据,建立原始数据,非重复 mirnas,不同基因对应的 mirnas,重复与非重复 mirnas 清单四个工作表,其中原始数据工作表含基因和对应的 mirnas 两列,非重复 mirnas 工作表含有基因,miRNAs,重复次数三列,不同基因对应的 mirnas 工作表含有 mirnas,基因数量,基因清单三列,重复与非重复 mirnas 清单含有 mirnas 和重复次数两列。

1.2.4 Cytoscape 软件分析致病基因靶向 miRNAs 之间的相互网络作用关系 在 Cytoscape 软件分析致病基因靶向 miRNAs 之间的相互网络作用关系中,首先打开 cytoscape 软件,左上角 file,import, network, file,倒入两列数据,如果以 mirnas 为起点,基因为目标,则可以突出对基因影响较大的 mirnas,如果以基因为起点,miRNAs 为目标,则可以显示出哪个基因受 mirnas 的影响比较大。在导入数据后,通过 style 对样式进行调节,包括节点和边的各种样式选择,通过 layout 进行布局的逻辑调整。Mirnas 与基因的关系简单,但数据庞大,是调整的难点。通过 tools 进行网络分析,包括节点大小和颜色等的渐变等结果选择以图片形式导出,各种参数调到最大(<http://www.cytoscape.org/>)。

2 结果

2.1 遗传性骨病致病基因类型的筛选结果

通过使用 mirwalk 和《国际遗传性骨病分类标准(2006 版)》筛选遗传性骨病致病基因,得到了四类不同的致病基因,分别为:第一类为成骨不全类基因如 COL1A1、COL1A2 等;第二类为骨密度降低类基因如 ACVR1、ALX1 等;第三类为骨密度增加类基因如 CASR、DMTF1 等;第四类为通过作用骨干参与骨密度增加的基因如 TGFBR1、MYCN 等,见表 1。

表 1 mirwalk 和《国际遗传性骨病分类标准(2006 版)》共同筛选遗传性骨病致病基因结果

Table 1 Mirwalk and "international standard classification of genetic bone disease(2006 Edition)" together to screen the genetic results of hereditary osteopathy

Type of disease	Pathogenicity gene
Osteogenesis imperfecta	COL1A1、COL1A2、GNPTA、COL3A1、COL5A2、COL9A1
Decreased bone density	ACVR1、ALX1、LBR、NOG、COL2A1
Increased bone density	CASR、DMTF1
Functional backbone participates in bone density increase	TGFBR1、MYCN、FBN1、HOXA11、GJA1、LEMD3

2.2 遗传性骨病致病基因靶向的 miRNA 数量分析

在遗传性骨病致病基因类型的筛选中,根据致病基因基因所靶向的 miRNAs 在不同数据库中的共有情况得出结果,通过分析可以看出,COL1A1、COL1A2、ACVR1、ALX1、CASR、

DMTF1、TGFBR1、MYCN 靶向的 mirna 数量最多,见表 2。

2.3 miRNA 靶向遗传性骨病致病基因的分析

在 miRNA 靶向遗传性骨病致病基因的分析中,利用 Cytoscape 软件分析致病基因靶向 miRNAs 之间的相互网络作

用,与成骨不全(COL1A1、COL1A2等)最为密切的 miRNA 是 hsa-miR-505;与骨密度增加(CASR、DMTF1等)关系最为密切的 miRNA 是 hsa-miR-26b、hsa-miR-19、hsa-miR-200c;与骨密度降低的 miRNA 是 hsa-miR-196a、hsa-miR-200b、hsa-miR-19b,见表3。(ACVR1、ALX1等)关系最为密切的 miRNA 是 hsa-miR-138、

表2 遗传性骨病致病基因靶向的 miRNA 数量分析

Table 2 MiRNA quantitative analysis of miRNA target gene targeting of hereditary osteopathy

Gene	10	≥ 9	≥ 8	≥ 7	≥ 6	≥ 5	≥ 4	≥ 3	≥ 2	≥ 1
COL1A1	0	7	9	18	44	93	148	213	338	528
COL1A2	0	5	12	25	46	69	93	136	228	392
GNPTA	0	0	0	3	6	18	39	69	99	126
COL3A1	0	2	9	21	38	76	127	203	315	509
COL5A2	0	1	6	19	28	56	82	169	256	358
COL9A1	0	0	0	7	15	28	57	123	196	292
ACVR1	0	4	11	26	57	138	207	367	523	856
ALX1	0	3	9	15	29	49	96	203	420	593
LBR	0	0	2	7	16	29	56	123	204	297
NOG	0	0	1	5	16	27	49	99	156	207

表3 miRNA 靶向遗传性骨病致病基因的分析

Table 3 Analysis of pathogenic genes of miRNA targeted hereditary osteopathy

MiRNA	Gene number	Gene type
hsa-miR-138	1	ALX1
hsa-miR-21	2	SEC24, DALPL
hsa-miR-26b	2	COL1A1, COL3A1
hsa-miR-196a	2	CASR, DMTF1
hsa-miR-505	4	ACVR1, COL2A1, LBR, NOG
hsa-miR-519a	2	COL1A1, COL3A1
hsa-miR-135b	5	COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL5A2, COL9A1
hsa-miR-135a	1	SLCO5A1,
hsa-miR-299-5p	4	COL1A1, GNPTAB, COL3A1, GNPTAB
hsa-miR-144	2	COL1A1, COL3A1
hsa-miR-182	5	COL1A1, COL1A2, GNPTAB, COL3A1, SLCO5A1
hsa-miR-214	4	COL1A1, GNPTAB, COL3A1, GNPTAB
hsa-miR-145	2	COL1A1, COL3A1
hsa-miR-103	4	COL1A1, COL1A2, GNPTAB, COL3A1
hsa-miR-107	1	COL1A1
hsa-miR-181b	4	ACVR1, COL2A1, LBR, NOG
hsa-miR-19b	2	CASR, DMTF1
hsa-miR-19a	4	COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL5A2
hsa-miR-142-5p	4	COL1A2, COL5A2, FBN1, COL9A1
hsa-miR-200c	6	COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL5A2, COL9A1, FBN1
hsa-miR-200b	7	HOXA11, GJA1, LEMD3, MYCN, TRIP11, SLCO5A1, TGFBRI
hsa-miR-369-3p	2	SEC24, DALPL
hsa-miR-433	5	LRP5, GJA1, TRIP11, SLCO5A1, TGFBRI

3 讨论

遗传性骨病根据其发病特点和致病因素,可分为 372 种不同的不同类型。由于不同类型遗传性骨病之间除了具有其自身特点外,也具有其共同点,因此国际骨骼发育不良协会制定了《国际遗传性骨病分类标准》,并经过多次修订后,确定了以骨密度降低、长骨发育不良、骨密度增加、骨骼系统发育紊乱、肢端发育不良等 37 种典型的遗传性骨病。然而 Gibson BG^[1]等人的研究中指出,遗传性骨病应该以骨密度降低和骨密度增加为核心因素,正是由于骨密度的变化才诱导了骨骼发育的畸形。同时,Havill LM^[2]等人的研究成果却认为成骨不全和骨密度的变化并没有直接关系,而是与骨骼发育过程中的生物力学因素密切相关。因此,本文在结合《国际遗传性骨病分类标准》和 mirwalk 筛选的结果上确定了成骨不全、骨密度降低、骨密度增加等为主要的疾病研究类型。

致病基因是遗传性骨病发病的物质基础,也是其发病的根源,正是由于致病基因的突变导致了骨骼在发育成长过程中受到阻碍,导致了一系列遗传性骨病的产生^[13-15]。目前国际上公认的遗传性骨病基因为成纤维细胞生长因子受体 FGFR3、I 型胶原基因 COL1A1 和 COL1A2、II 型胶原基因 COL2A1。I 型胶原基因 COL1A1 和 COL1A2 是骨骼和肌腱发育的关键调控基因^[16]。I 型胶原基因 COL1A1 和 COL1A2 的突变体遗传,通常是通过常染色进行显性遗传的,其突变可以分为四种类型,分别是^[17]:基因多态性、氨基酸替换、DNA 关键位点缺失、RNA 剪切过程中信号链丢失,且 COL1A1 和 COL1A2 突变的位点分布与整个基因序列上,突变具有多样性。I 型胶原基因 COL1A1 和 COL1A2 的突变通常会导致骨质疏松、骨脆性增加、结缔组织异常等成骨不全类疾病的发生^[18]。在我们的研究中,利用 mirwalk 筛选遗传性骨病的致病基因,得出影响成骨不全的核心基因为 COL1A1、COL1A2,也充分证明了 COL1A1、COL1A2 突变是诱发出成骨不全类遗传性骨病的根源。在遗传性骨病的发病机理中,骨密度下降是骨质疏松和脆骨病的发病主要机理,是一种以骨量减少,骨微结构破坏,导致骨脆性增加,骨折危险性增加为特征的全身性代谢骨病^[19]。而我们的研究结果表面,利用 mirwalk 筛选遗传性骨病的致病基因可知,影响骨密度降低的核心基因为 ACVR1、ALX1。因此,COL1A1、COL1A2、ACVR1、ALX1 是主要的遗传性骨病致病基因,需要在临床上对产前 COL1A1、COL1A2、ACVR1、ALX1 基因进行严格筛查,从而避免遗传性骨病患儿的出生^[20-22]。

miRNA 参与遗传性骨病的形成在国内外的研究文献中已经非常成熟和常见。有研究发现^[23]miR-489,miR-27a 和 miR-148b 在调节成骨分化中有重要作用,其中 miR-489,miR-27a 通过二者共同靶点 AHSR、PEX7RD 上调骨分化,而 miR-148b 则下调骨分化,并且 miR-148b,miR-27a 可能是通过抑制粒钙蛋白(GCA)而发挥负调节作用。同时也有报道中,通过对 326 例遗传性成骨不全的患者血液样本,进行差异化表达 miRNA 的检测发现,miR-145、miR-30e 和 miR-1297 能通过影响一些经典的骨相关信号通路如 Wnt、ERK/MEK、Hedgehog 去调节骨形成过程,还可以直接作用于骨细胞的增殖与凋亡,从而导致遗传性成骨不全疾病的发生^[24]。在本研究中,我们通

过对遗传性骨病的致病基因(COL1A1、COL1A2、ACVR1、等)靶向 mirna 的数量分析,得出遗传性骨病的致病基因都靶向不同数量的 mirna,尤以 COL1A1、COL1A2、ACVR1、ALX1、CASR、DMTF1、TGFBRI、MYCN 靶向的 mirna 数量最多(如表 2.2)。由此可以得出,遗传性骨病的致病基因都靶向不同类型的 mirna,即 mirna 通过作用致病基因参与遗传性骨病的形成。

在遗传性骨病的发病机理中,miRNA 能在体内通过与靶向基因结合,通过调控靶向基因的转录后翻译过程,抑制靶基因蛋白的表达量,从而作用与靶向基因下游功能的调控,进而影响致病基因对遗传性骨病的影响^[25]。其中有研究表明^[26],miR-29b 可以促进成骨细胞分化,其机制是可以和组蛋白去乙酰化酶 4、转化生长因子 β 3、人连环蛋白- β 互动蛋白 1 等成骨细胞分化抑制基因的 3' 非编码端互补结合并抑制其表达,而 miR-29a 和 miR-210 也可分别通过抑制基因 Dkkopf-1 和 1B 型激活素 A 受体的翻译来促进成骨细胞分化^[27]。同时也有报道指出^[28],miR138 能抑制 FAK 蛋白的表达和磷酸化过程,从而对成骨细胞分化起到负调控作用,从而降低成骨细胞的分化能力从而导致骨质疏松类疾病的发生。最近的研究也指出了,miR-145、miR-30e 和 miR-1297 能通过影响一些经典的骨相关信号通路如 Wnt、ERK/MEK、Hedgehog 去调节骨形成过程,还可以直接作用于骨细胞的增殖与凋亡,从而导致遗传性成骨不全疾病的发生^[29]。姜徽等人的研究指出^[30],miR138 能抑制 FAK 蛋白的表达和磷酸化过程,从而对成骨细胞分化起到负调控作用,从而降低成骨细胞的分化能力从而导致骨质疏松类疾病的发生。在本研究中,利用 Cytoscape 软件分析致病基因靶向 miRNAs 之间的相互网络作用(如表 2.3),与成骨不全(COL1A1、COL1A2 等)最为密切的 mirna 是 hsa-miR-26b、hsa-miR-19、hsa-miR-200c;与骨密度降低(ACVR1、ALX1 等)关系最为密切的 mirna 是 hsa-miR-138、hsa-miR-505;与骨密度增加(CASR、DMTF1 等)关系最为密切的 mirna 是 hsa-miR-196a、hsa-miR-200b、hsa-miR-19b。这也充分说明 hsa-miR-26b、hsa-miR-19、hsa-miR-200c 通过调控 COL1A1、COL1A2 的表达来作用成骨不全的形成;hsa-miR-138、hsa-miR-505 通过调控 ACVR1、ALX1 的表达来作用骨密度降低的形成;hsa-miR-196a、hsa-miR-200b、hsa-miR-19b 通过调控 CASR、DMTF1 的表达来作用骨密度增加的形成。

因此,本文通过整合 mirwalk 等各 mirna 数据库资源,分析遗传性骨病致病基因和 mirna 之间的关系,尤其是与成骨不全、骨密度降低和骨密度增加的致病基因和 mirna 的调控关系,从而揭示了遗传性骨病中 mirna 和致病基因的调控机制,为深入探讨遗传性骨病的机制提供了理论依据。同时成功筛选的致病基因和 mirna 也为遗传性骨病的预防和临床提供了药物作用靶点。

参考文献(References)

- [1] Miotke L, Lau BT, Rumma RT, et al. High sensitive detection and quantitation of DNA copy number and single nucleotide variants with single color droplet digital PCR [J]. Anal Chem, 2014, 86 (5): 2618-2624
- [2] 郭奕斌.遗传性骨病的基因诊断进展[J].中国产前诊断杂志(电子版),2015,7(4):9-15

- [3] 章振林,张增,魏哲.遗传性骨病及二代测序技术应用进展[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, (3): 203-208
- [4] Ward-Caviness CK, Neas LM, Blach C, et al. Genetic Variants in the Bone Morphogenic Protein Gene Family Modify the Association between Residential Exposure to Traffic and Peripheral Arterial Disease [J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0152670
- [5] 郭奕斌.二十多种遗传性骨病的快速鉴别诊断[J].分子诊断与治疗杂志, 2013, 5(2): 73-76
- [6] Toki T, Yoshida K, Wang R, et al. De Novo Mutations Activating Germline TP53 in an Inherited Bone-Marrow-Failure Syndrome [J]. Am J Hum Genet, 2018, 103(3): 440-447
- [7] Ho Duy B, Zhytnik L, Maasalu K, et al. Mutation analysis of the COL1A1 and COL1A2 genes in Vietnamese patients with osteogenesis imperfecta[J]. Hum Genomics, 2016, 10(1): 27
- [8] 丁永利,陈星,赵明明,等.miR-133a对骨形态发生蛋白2诱导的鼠前成骨细胞分化的影响及其作用机制[J].中医正骨, 2014, 26(7): 3-7
- [9] Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision [J]. Am J Med Genet A, 2011, 155A(5): 943-968
- [10] 夏欣一,周鑫,崔英霞.遗传性骨病的分子遗传学研究进展[J].中国优生与遗传杂志, 2009, 17(12): 122-124
- [11] Gibson BG, Briggs MD. The aggrecanopathies; an evolving phenotypic spectrum of human genetic skeletal diseases[J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11(1): 86
- [12] Havill LM, Coan HB, Mahaney MC, et al. Characterization of complex, co-adapted skeletal biomechanics phenotypes: a needed paradigm shift in the genetics of bone structure and function [J]. Curr Osteoporos Rep, 2014, 12(2): 174-180
- [13] Cho SY, Jin DK. Guidelines for genetic skeletal dysplasias for pediatricians[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 20(4): 187-191
- [14] Haase B, Mazrier H, Wade CM. Digging for known genetic mutations underlying inherited bone and cartilage characteristics and disorders in the dog and cat [J]. Vet Comp Orthop Traumatol, 2016, 29(4): 269-276
- [15] Sieff CA. Introduction to Acquired and Inherited Bone Marrow Failure[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(4): 569-580
- [16] Stephen J, Shukla A, Dalal A, et al. Mutation spectrum of COL1A1 and COL1A2 genes in Indian patients with osteogenesis imperfecta [J]. Am J Med Genet A, 2014, 164A(6): 1482-1489
- [17] Wang X, Pei Y, Dou J, et al. Identification of a novel COL1A1 frameshift mutation, c.700delG, in a Chinese osteogenesis imperfecta family[J]. Genet Mol Biol, 2015, 38(1): 1-7
- [18] Xia XY, Li WW, Li N, et al. A novel mild variant of osteogenesis imperfecta type I caused by a Gly1088Glu mutation in COL1A1[J]. Mol Med Rep, 2014, 9(6): 2187-2190
- [19] Briggs MD, Bell PA, Wright MJ, et al. New therapeutic targets in rare genetic skeletal diseases [J]. Expert Opin Orphan Drugs, 2015, 3(10): 1137-1154
- [20] 王彩月,王立锋,伍建.遗传性疾病致病基因检测报告的解读[J].中华肾病研究电子杂志, 2017, 6(1): 9-13
- [21] 张浩,章振林.102个成骨不全家系 COL1A1 和 COL1A2 突变检测 [C].// 第十届中国南方骨质疏松论坛暨重庆市医学会骨质疏松年会论文集.上海交通大学, 2014: 1-1
- [22] 王辉.手足裂畸形和遗传性骨病的基因诊断和产前诊断[D].广州医科大学, 2013
- [23] Schoolmeesters A, Eklund T, Leake D, et al. Functional profiling reveals critical role for miRNA in differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. PLoS One, 2009, 4(5): e5605
- [24] Karamifar H, Ilkhanipoor H, Ajami G, et al. Cardiovascular involvement in children with osteogenesis imperfecta[J]. Iran J Pediatr, 2013, 23(5): 513-518
- [25] 周鑫.四种遗传性骨病的基因诊断与产前诊断[D].南京师范大学, 2011
- [26] Pan T, Song W, Gao H, et al. miR-29b-Loaded Gold Nanoparticles Targeting to the Endoplasmic Reticulum for Synergistic Promotion of Osteogenic Differentiation [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8(30): 19217-19227
- [27] 苗莹,赵春容,康菲,等.miRNA-29b调控骨髓间充质干细胞来源的软骨细胞肥大化的作用研究[J].第三军医大学学报, 2015, 37(10): 952-956
- [28] van Wijnen AJ, van de Peppel J, van Leeuwen JP, et al. MicroRNA functions in osteogenesis and dysfunctions in osteoporosis [J]. Curr Osteoporos Rep, 2013, 11(2): 72-82
- [29] Davis-Dusenbery BN, Chan MC, Reno KE, et al. Down-regulation of Kruppel-like factor-4 (KLF4) by microRNA-143/145 is critical for modulation of vascular smooth muscle cell phenotype by transforming growth factor-beta and bone morphogenetic protein 4 [J]. J Biol Chem, 2011, 286(32): 28097-28110
- [30] 姜徽,谢兴文,李宁.MicroRNA调控成骨分化与骨质疏松症相关性研究进展[J].中国骨质疏松杂志, 2014, 20(3): 338-342, 346