

## 家族性成骨不全调查分析

李旭伟<sup>1</sup> 钱耀文<sup>2</sup> 钱军<sup>1△</sup>

**[摘要]** **目的:**绘制成骨不全家系谱图,以便确定所发现的特定性状和疾病在这个家族中是否有遗传因素的作用及可能的遗传方式,从而为其他具有相同遗传病的家系或患者的防治提供依据。**方法:**对甘肃省张掖市民乐县北滩乡一家系健在的 38 例遗传性成骨不全患者的临床资料及 7 例死亡的临床资料进行回顾性分析,调查时间为 1990 年 4 月至 2017 年 4 月。**结果:**1)一家系五代 45 例(男 20 例,女 25 例)患病,年龄 10 个月~81 岁。2)同时具有两种不同遗传方式(显性 38 例,隐性 7 例)。3)45 例均有深浅不同蓝色巩膜。4)健在 38 例的骨骼 X 线改变:33 例为普遍性骨密度减低,皮质薄,长管状骨细长,6 例正常。29 例合并骨折。5)进行性耳聋 25 例(含死亡 3 例)。6)蓝巩膜、骨脆、耳聋三联症 21 例(含死亡 3 例)。7)碱性磷酸酶高于正常值者(17 例)为本组实验室检查的特异表现。**结论:**1)蓝色巩膜、骨脆伴骨折、进行性耳聋为遗传性成骨不全的特征性表现,尤其蓝色巩膜为本组患者首现及易显体征,为诊断必备条件。2)巩膜蓝色深浅能反映患者病情轻重的程度。3)听力损失的发生率及严重程度与 OI 其它表现无关。4)该家系中此病有两种遗传方式,分别为常染色体显性遗传和常染色体隐性遗传,常染色体显性遗传属于 I 型,常染色体隐性遗传属于 III 型。5)本病为骨发育障碍性疾病,X 线检查对本病的诊断有着十分重要的价值。6)治疗主要以手法复位石膏固定和牵引及预防骨折和系统康复。

**[关键词]** 成骨不全;蓝色巩膜;骨脆伴骨折;遗传性疾病

**[中图分类号]** R68 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1005-0205(2017)12-0066-04

成骨不全(Osteogenesis Imperfecta, OI)又称脆骨病(Brittle Bone Disease),是一种以骨脆弱、骨骼畸形、蓝巩膜为典型特征的遗传性疾病<sup>[1]</sup>。

本研究对甘肃张掖地区一个汉族的 OI 家系进行调查,家系共有 116 人,截止研究结束日期 2017 年 4 月,患病者共有 45 人。通过查阅既往有关 OI 家系资料,结合本次张掖民乐县实地调查结果,进行四肢骨折、蓝色巩膜及耳聋情况统计,总结医疗治疗经验及家系中四肢骨折、蓝色巩膜及耳聋病人伤情特点。分析救治中存在的不足,为以后 OI 患者及其子女的治疗及预防成骨不全疾病,监控基因突变的成骨不全患者和家族性成骨不全患者提供理论依据。

## 1 临床资料

针对本研究对甘肃张掖地区一个汉族的 OI 家系进行调查,以问卷方式采集病史、体格检查等方法进行资料汇总,并对所有家系成员进行临床诊疗及判断。谱系共有 116 人,患病者有 45 人,将 45 人作为研

究对象。

本组患者为当地世居汉族,先证者第 4 代第 3 例(IV-3)系钱耀文主任医师 1991 年 6 月发现并确诊,追踪观察 18 年。一家系五代患病共 45 例:男 20 例,女 25 例,男:女=1:1.25。死亡 7 例(男 3 例,女 4 例);健在 38 例,男 17 例,女 21 例,发病最小年龄 10 个月,最大年龄 81 岁,平均 35.5 岁。本组常染色体显性遗传 35 例,占 84.4%;常染色体隐性遗传 7 例,占 15.6%。

## 2 结果

### 2.1 蓝色巩膜

45 例患者出生后即具有蓝色巩膜,均为两眼,颜色深浅程度不一。其中双眼巩膜颜色为浅蓝色者 8 例,患者 8 人中只有 1 人发生过骨折,骨折次数为 2 次;灰蓝 7 例中患者有 2 人发生过骨折,骨折次数为 5 次;深而亮蓝 30 例(含死亡 7 例,Ⅰ-2,Ⅱ-2,Ⅲ-3 正常死亡;Ⅴ-11,Ⅴ-13,Ⅴ-14,Ⅴ-15 深蓝巩膜,未发生骨折(死于车祸,死亡年龄在 2~8 岁之间)),健在的发生过骨折患者 26 人,共发生过骨折 56 次。7 例在角膜巩膜处,有 1~2 mm 宽白色巩膜,形成所谓“土星环”征。

### 2.2 骨脆软件骨折

骨脆软件骨折 29 例(含死亡 3 例)。28 例均为四

<sup>1</sup> 甘肃河西学院附属张掖人民医院骨科(甘肃 张掖,734000)

<sup>2</sup> 甘肃省人民医院骨科

<sup>△</sup>通信作者 E-mail:qianjun0936@163.com

肢、脊柱发生数次骨折,仅 1 例只发生过 1 次骨折。骨折以四肢为主,轻微受力即可导致骨折,自发性骨折者少见,1 例迟至 47 岁外伤首次骨折。

本组病例中骨折总数为 76 次,保守治疗 50 例,手术治疗 26 例,以保守治疗为主。

男女四肢骨折之比为 1:1.15,骨折年龄主要集中在 1~18 岁。18 岁以后骨折次数减少,0~18 岁与 18 岁以上骨折次数之比为 8.3:1。

四肢骨折情况:本次共调查 116 人,即本家系所有家人。上下肢骨折为 56 次,发生过骨折的有 29 例,除 1 例只发生过 1 次骨折外,28 例均为多次四肢、脊柱发生过骨折。骨折以四肢为主,轻微受力即可导致骨折。首次发生骨折年龄多在 18 岁以下。上肢骨折 20 次,下肢骨折 36 次,下肢多于上肢,尤以股骨骨折所占比例大。四肢骨折中以闭合伤为主,横断和粉碎性骨折较多,螺旋及斜形骨折较少。上肢骨折主要分布在肱骨(35%),尺桡骨(25%),锁骨(15%),桡骨远端(15%),尺骨鹰嘴(10%)。保守治疗 12 例,手术治疗 8 例,保守治疗与手术治疗之比为 1.5:1,下肢骨折主要分布在股骨(41.7%),胫腓骨(38.9%),踝部

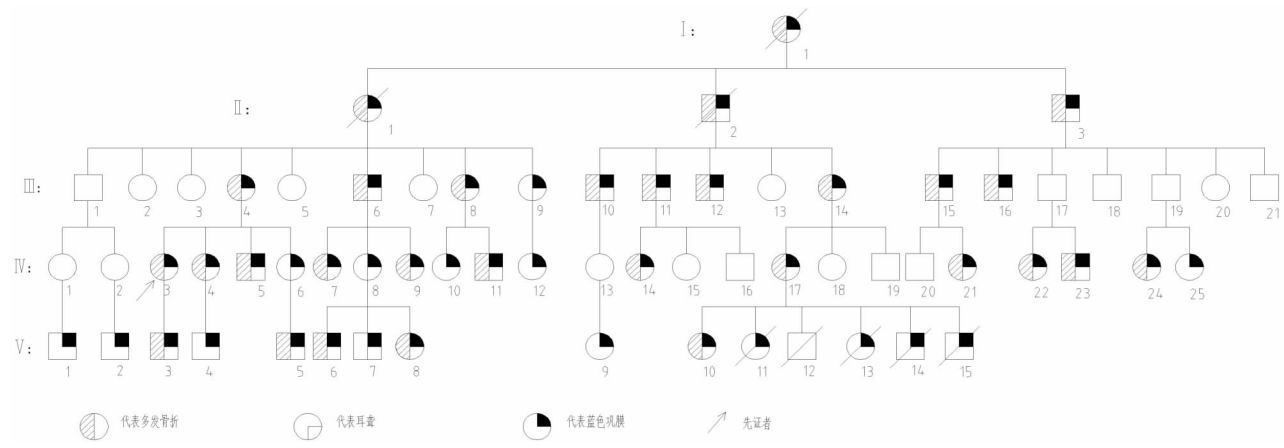
(13.9%),髌骨(5.6%)。保守治疗 22 例,手术治疗 14 例,保守治疗与手术治疗之比为 1.57:1。

### 2.3 耳聋

耳聋 25 例(含死亡 3 例)。青春期后进行性听力损害。临床听力测试包括纯音测听、语音测听、鼓室测量及镫骨肌反射。本组患者 38 例,采用电测听结果均为轻-中度传导及混合性耳聋,其中左耳聋 20 例,右耳聋 20 例,双侧耳聋 19 例,听力正常 17 例。Ⅳ-17 骨折发生 8 次,深蓝巩膜,患者听力测试为轻度传导聋,Ⅲ-13、Ⅳ-17 未发生骨折,巩膜浅蓝,听力测试为中度传导聋,且为双侧耳聋。患者的主观听力感觉与客观检查结果并不完全相符,Ⅴ-2 在听力测试时发现正常,但有听力下降的主观感觉。

### 2.4 家谱

我国对该病的患病率未进行系统的统计,其遗传方式中常染色体显性遗传较隐性遗传多见。中国张掖地区汉族 OI 家系临床诊断符合 I 型和部分 III 型 OI,同时具有两种不同遗传方式(显性 38 例,隐性 7 例),染色体常规检查发现 38 例均未见畸变等异常,见图 1。



用罗马数字 I, II, III, IV, V 分别代表 1-5 代。图标:□为男性未发病者;○为女性为发病者;●为男女蓝色巩膜;▨为男女多发骨折;▧为男女耳聋;↗为先证者;图示均无配偶示意,都为直系。配偶均体健

图 1 本组一家系五代 45 例成骨不全家谱

### 2.5 实验室检查

- 1)碱性磷酸酶者高于正常值者 17 例,占 44.7%;
- 2)血钙高于正常值者 10 例,未出现低于正常值者;
- 3)血磷低于正常值者 9 例,未出现高于正常值者;
- 4)染色体常规检查:38 例均未见畸形改变等异常。

### 2.6 先证者

Ⅳ-3,女,40 岁,汉族,农民。自 10 个月始,因轻微外伤致右股骨干骨折 6 次,左股骨干骨折 1 次,右锁骨骨折 1 次,前 8 次骨折均未获正规治疗,此次轻微跳跃时摔倒,致右股骨干第 7 次骨折。患者 8 个月开始出牙,3 岁会走路,平时鼻易出血。查体见身材矮小,身高 1.52 m,颅骨顶部轻度凹陷,巩膜蓝色,听力正常,

牙齿发黄,轻度鸡胸,脊柱胸段左侧凸,四肢肌肉薄弱,关节松弛,双肘关节内翻、反张,肱桡肌肥大,双手 2~5 指近指关节及双足 2~5 趾呈屈曲状,主被动均不能伸直。血钙 4.5 mg/L(正常值 4~5.5 mg/L),血磷 4.8 mg/L(正常值 3~5 mg/L)。X 线片示:右股骨弯曲畸形,骨质疏松,皮质变薄,上 1/3 处横断骨折,骨折处密度增高,骨髓腔模糊,有多处陈旧性骨折痕迹。手术行右股骨楔形截骨,钢板内固定,2 个月后骨折愈合。

### 2.7 家系特点

本组患者家庭普遍贫穷,在当地有 5 个家庭属于贫困户。女性发病率高于男性,女 24 例,男 18 例,男性大龄青年未婚者 4 例(分别为 Ⅲ-12, Ⅲ-16, Ⅳ-11,

IV-23),患病女性一般年龄到 25 周岁才结婚,在当地属于晚婚且丈夫年龄都在 30 岁以上,因为家庭贫穷娶不上老婆。这是本组患者女多于男的主要原因。男性大龄青年未婚者单身生活或靠其体健的兄长或弟弟来抚养。患者父母非近亲婚配,其母怀孕时体健,未接触任何致畸、致突变物质,也未接受过 X 线等放射线的照射。实验室检查:三大常规、肝功能、心电图等检查均在正常范围内,肝胆系统 B 超检查也无异常发现,系统 B 超检查也无异常发现。

## 2.8 X 线表现

1)存活的 38 例中普遍存在骨质疏松,骨皮质变薄,骨小梁减少,网眼较正常骨质扩大。2)骨形状发生改变:其中 33 例骨干明显变细,虽然长度实际上没增加,但由于变细则显示一种细长的感觉。6 例出现轻微弯曲变形。3)骨折(29 例):长管状骨多见,下肢多见,上肢少见,胫腓骨骨折少于股骨,且多见于单肢,多数骨折愈合正常。4)颅骨改变:见于儿童,颅骨菲薄,呈倒三角形或舟状,本组心、肺未见异常 X 线改变。5)四肢关节改变:本组 29 例发现关节异常,其中以囊样膨胀型为最多见,粗短型次之,细长型较少见。

## 2.9 其他

45 例有不同程度的生长发育缓慢,身材矮小,特别是隐性遗传组的患者,身高 40~100 cm,其特点是下肢较上肢短,四肢较躯干短。尚有多汗、疲乏等症状,不具特殊性。

## 3 讨论

该病患病的系统调查存在一定的难度,故并无明确数据,其遗传方式中常染色体显性遗传较隐性遗传多见。Sillence 最早将成骨不全(OI)分为 4 型,目前又增加的 3 种新类型<sup>[2,3]</sup>,是根据骨组织学特征分类的。鲁艳芹等<sup>[4]</sup>认为而迄今为止共发现了 15 个成骨不全亚型,Ⅰ~Ⅴ型为常染色体显性遗传,Ⅴ型致病基因为 IFITM5。临床上多见Ⅰ型 OI,且 OI 呈族群内分布,常见受累成员存在在同一个家庭中。

### 3.1 病因学

白雪等<sup>[5]</sup>认为本病病因和发病机理为胶原蛋白的基因突变所致,原胶原  $\alpha$ -链等位基因失活或功能缺失,主要由 COL1A1/COL1A2 基因突变引起,该基因突变散布在整个基因,无突变热点。病理上由于间充质的缺损广泛造成胶原纤维不能及时成熟,故骨小梁不能成熟,显示骨小梁结构错乱,形状细而质地薄,最终不能形成高密度骨质。骨膜成骨时障碍,进一步影响骨的长度、直径,软骨在成骨过程中也受到限制,最终只能达到软骨钙化。这就造成了本病较为复杂的临床表现及较多的分型。笔者认为该家系中此病有通过两种方式遗传,均与常染色体有关,分别为常染色体显

性遗传和隐性遗传,前者属于Ⅰ型,后者属于Ⅲ型。临床上所见的散发病例考虑为基因突变引起,而此一旦得病就会按一定方式遗传下去。

### 3.2 遗传方式

该家系符合常染色体遗传的特性。成骨不全症是遗传性中胚层发育障碍而导致的全身性结缔组织发生异常而致病。常染色体显性遗传占遗传人群的 80%,常染色体隐性遗传占 15%~20%,成骨不全症中先天性者多无法正常活产,或活产几率微弱,晚发性者多可存活,但出生后即可发病,而晚发性者又存在遗传性并有蓝巩膜和非遗传性有或无蓝巩膜两组之分。分析本组,属于后者,同时具备常染色体的两种不同遗传方式。女性发病率高于男性,男性大龄青年未婚者 4 例,这是本组患者女多于男的主要原因。本病遗传与性别无关,男女发病相仿。

### 3.3 蓝色巩膜

蓝色巩膜在本组所有患者中均出现,其中 14 例(含死亡 4 例)未见其他表现,而蓝色巩膜则成为其仅有的临床表现,具体机理尚不清晰,多考虑与部分患者年龄较小,体重轻,尚可承重,或(和)病情进展尚慢,未出现其他临床表现程度有关。本组发现三联症者 21 例,即同时出现蓝色巩膜、骨脆、耳聋,比李平等<sup>[6]</sup>报道的 19 例略高。并且发现患者骨折出现的时间、次数与巩膜颜色的深浅存在正比例关系,进一步证明了患者病情的严重程度可从巩膜蓝色深浅上反映出来。

### 3.4 耳聋

耳聋占患者总数之比为 55.6%,与李征珏<sup>[7]</sup>报道的患者子女中约 50%发病,且男女发病率均等相似。多始于 30 岁以上进行性听力下降,是由于耳道骨质硬化,附在卵圆窗的镫骨足板产生骨质强直所致。耳聋随年龄增加而进行性加重,传到聋主要见于年轻患者。损失的听力严重性及发生率未发现与 OI 的蓝色巩膜深浅程度、骨折次数有关,患者的主观听力感觉与客观检查结果并不完全相符,Ⅴ-2 在听力测试时发现正常,但有所听力下降的主观感觉。为早期发现有所听力损害的患者并做到及时治疗,应对所有 OI 患者重视听力测试,并增加听力测试的次数。

### 3.5 四肢骨折情况

患者上肢骨折数据男女比例为 1:1.2,女多于男,年龄主要集中在 1~18 岁,骨折次数中肱骨骨折>尺桡骨骨折>桡骨远端骨折>锁骨骨折。下肢骨折数据男女比例为 1:1.1,女多于男,成年后发生率降低或消失,患者骨折年龄主要集中在 1~18 岁,骨折次数中股骨骨折>胫腓骨骨折>踝部骨折>髌骨骨折。患者上下肢骨折数据比例为 1:1.8,骨折次数中股骨骨折>胫腓骨骨折>肱骨骨折>尺桡骨骨折>踝部骨折>桡

骨远端骨折>锁骨骨折。这与张浩<sup>[8]</sup>研究的骨折发生年龄有相似的地方,认为年龄为 15 岁以下,但性别方面结论有差距,仍需增加样本量进一步研究。

### 3.6 治疗

本组 76 次骨折,大多数采用手法牵引复位石膏托固定和骨牵引联合小夹板固定等治疗方案,效果良好。因患者关节囊松弛,固定 4~6 周后取除小夹板或石膏。关节屈伸功能恢复好,未发生关节僵硬、不能屈伸等并发症。笔者主张对已发生骨折的 OI 病人进行保守治疗。目前亦有药物治疗,余长缨等<sup>[9]</sup>研究报道称二膦酸盐类(bisphosphonates,BPT)是治疗 OI 的首选药物,但因种种综合原因,笔者更倾向于复位固定,且笔者遵循的保守治疗原因为:1)OI 病人骨折愈合速度较常人快,不存在骨质不愈合可能;2)保守治疗可以有效降低患者费用,减轻经济负担,避免二期内固定取除手术;3)OI 病人可以适当减少石膏、小夹板外固定时间,尽早行患肢功能锻炼,预防废用性骨质疏松,避免再次骨折发生。采用薄层厚垫上、下托石膏托行患肢固定,薄层可减少石膏层数,厚垫可增加棉花厚度,以避免肢体压疮出现,同时嘱咐患者行下肢等长收缩运动,如足趾、踝关节等的活动,预防肌肉萎缩和关节僵硬。

手术治疗要谨慎,主要是因为:1)患者骨质疏松、骨皮质薄,内固定后可能出现拔钉现象,造成内固定失败;2)OI 患者家庭大多“因病致贫”,手术会增加患者经济负担;3)如果行手术内固定可导致费用性骨质疏松;4)增加麻醉和手术风险;5)术中严防暴力操作,避免医源性骨折;6)术后再次骨折可能。本组有 1 例患者行走时摔倒,致右股骨骨折,住院行手术治疗,术后 2 个月正常活动,拍片后考虑“股骨骨折术后骨愈合”。2 年后行内固定钢板取除,内固定取除后 3 个月再次骨折。

### 3.7 中医药治疗

该病属中医学“骨痿”“骨痹”等范畴。在我国传统中医理论中认为病证虽同,但因个人体质禀赋不同,故

而治疗亦不同,治疗方面强调整体辨证,阴阳平衡。因为 OI 临床表现多种多样,并且病因复杂,中医治疗方面的辨证施治存在很大的优势。首先,OI 频发骨折的矫形可应用基本无创伤的手法整复、小夹板外固定技术;其次,中医学中认为“肾主骨生髓”,OI 患儿反复发生骨折,属于痿证,辨为先天不足、肝肾亏虚证,先天不足,肾精不充,肝血不足,宜填精益髓壮骨,故治疗亦补益气血、滋补肝肾的方药加以调养,类似于成人骨质疏松症的治疗,投以六味地黄丸或肾气丸缓图其效。中医药治疗虽存在一定的优势,但仍有中草药质量下降影响疗效等诸多不足,需进一步临床验证具体疗效。

### 参考文献

- [1] 李荣,郭源平,潘敬新,等.成骨不全 I 型家系的基因检测和 COL1A2 基因新突变的致病性鉴定[J].遗传,2015,37(1):41-47.
- [2] Cepollaro C, Gonnelli S, Pondrelli C, et al. Osteogenesis imperfecta bone turnover, bone density and ultrasound parameters[J]. Calcif Tissue Int, 1999, 65: 129-132.
- [3] Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in Osteogenesis imperfecta[J]. Med Genet, 1979, 16: 101-116.
- [4] 鲁艳芹,任秀智,王延宙,等.成骨不全及其分子机制[J].生物化学与生物物理进展,2015,42(6):511-518.
- [5] 白雪,李克秋,任秀智,等. PCR-HRM 分析筛查成骨不全一家系患儿基因突变[J]. 天津医药, 2014, 42(7): 693-696.
- [6] 李平,臧泉金. 遗传性成骨不全临床及影像诊断体会[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(8): 134.
- [7] 李征玥. 非综合征型耳聋及 Van der Hoeve 综合征分子机制研究[D]. 北京:解放军医学院, 2012.
- [8] 张浩. 成骨不全临床与分子突变鉴定及 SOST 基因遗传变异的研究[D]. 上海:上海交通大学, 2015.
- [9] 余长缨,王午喜,韩德宣. 儿童成骨不全的诊治进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(2): 156-157.

(收稿日期:2017-06-09)