

CYP19A1 基因单核苷酸多态性多态性与生长激素相关性研究进展

王环溪, 王爱萍*

昆明市第一人民医院 云南昆明

【摘要】 CYP19A1 基因编码着重要的酶——芳香化酶, 该酶属于雌激素合成过程中的关键酶。CYP19A1 基因的变异可以使其编码的芳香化酶活性发生改变, 从而影响雌激素的水平, 近年来 CYP19A1 基因的单核苷酸多态性已成为研究关注的热点问题之一。生长激素在人类生长和发育过程中起着重要作用, 因生长激素完全或部分缺乏所导致的生长激素缺乏症作为影响儿童身高、导致儿童矮小的常见内分泌疾病, 其发病率在我国逐年攀升, 现已有研究表明 CYP19A1 基因 SNPs 与身高变异及生长激素水平之间存在关联, 本文将就当前各方面研究结果, 对 CYP19A1 基因多态性与生长激素相关性的研究进展进行综述。

【关键词】 CYP19A1 基因; 单核苷酸多态性; 生长激素

【收稿日期】 2023 年 12 月 17 日

【出刊日期】 2024 年 1 月 19 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20240006

Research progress on the correlation between CYP19A1 gene single nucleotide polymorphism and growth hormone

Huanxi Wang, Aiping Wang*

Kunming First People's Hospital, Yunnan, Kunming

【Abstract】 CYP19A1 gene encodes an important enzyme - aromatase, which is a key enzyme in the process of estrogen synthesis. The variation of the CYP19A1 gene can change the aromatase activity encoded by it, thus affecting the level of estrogen. In recent years, the single nucleotide polymorphism of the CYP19A1 gene has become one of the hot issues in research. Growth hormones play an important role in human growth and development. Growth hormone deficiency caused by complete or partial lack of growth hormone is a common endocrine disease that affects children's height and leads to children's shortness. Its incidence is increasing year by year in China. Studies have shown that CYP19A1 gene SNP There is a correlation between height variation and growth hormone levels. This article will review the research progress of the correlation between CYP19A1 gene polymorphism and growth hormone based on the current research results.

【Keywords】 CYP19A1 gene; Single nucleotide polymorphism; Growth hormones

芳香化酶属于细胞色素 P450 酶系中的一种复合酶, 也称为雌激素合成酶, 该酶在体内催化睾酮转化为雌二醇、雄烯二酮转化为雌酮, 是雌激素合成的关键酶和限速酶。CYP19A1 基因是编码芳香化酶 P450 19A1 的基因, CYP19A1 基因存在多个单核苷酸多态性 (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs), 这些多态性可能会对基因的表达和功能产生影响。在关于生长激素的研究中, 一些研究表明 CYP19A1 基因的 SNPs 与生长激素水平之间存在关联, 这个多态性可能会影

响雌激素的合成, 从而对生长激素的调节产生影响。然而, 需要指出的是, CYP19A1 基因的 SNPs 与生长激素的关系还需要更多的研究来进一步验证和解释。生长激素的调节是一个复杂的过程, 涉及多个基因和机制的相互作用。

因此, 单个基因的影响可能相对较小, 更多地是由基因组整体的变异性和环境因素共同作用所决定。目前的研究主要聚焦于芳香化酶基因的多态性与女性青春发育的启动相关性以及与月经初潮的关系、与身高

*通讯作者: 王爱萍

的关联, 以及与 CYP19A1 基因编码区基因突变引起的青春发育异常有关的研究。^[1] 然而, 需要注意的是, 生长发育是一个复杂的过程, 涉及多个基因和环境因素的相互作用^[2]。虽然 CYP19A1 基因和雌激素在其中发挥重要作用, 但单个基因的变异可能对生长发育的影响相对较小, 并且受到其他因素的影响。因此, 对于芳香化酶及其相关基因与生长发育关系的研究仍需要进一步的研究和验证, 以全面了解其具体的作用机制。所以本文对生长激素与 CYP19A1 基因的关系进行如下综述。

1 CYP19A1 基因及其单核苷酸多态性

1.1 CYP19A1 基因的功能

CYP19A1 基因, 也被称为芳香化酶基因, 其位于 15 号染色体长臂 2 区 1 带第一亚带。该基因编码的芳香化酶 (aromatase), 是一种重要的细胞色素 P450 酶, 负责调节睾酮和雌激素之间的平衡^[3]。芳香化酶在雄激素转化为雌激素的过程中起到关键作用, 因此, CYP19A1 基因在性腺组织和其他雌激素敏感组织中的表达对于正常的生殖发育和功能至关重要。

1.2 CYP19A1 基因的单核苷酸多态性

1.2.1 单核苷酸多态性的定义和分类

单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 是 DNA 序列中常见的变异形式, 它是指在基因组中单个核苷酸的变异所导致的 DNA 序列多态性, 即单个碱基的颠换或转换, 亦可由碱基的缺失或者插入引起。这些变异可以影响基因的功能、表达和亚型分布, 从而对个体的生理和疾病易感性产生影响。根据 SNP 的位置和对基因功能的影响, 可以将其分为上游调控区 SNP、编码区 SNP 和 3' 非编码区 SNP 等。SNP 在基因组中分布频密, 数量巨大, 是目前人类可遗传变异中最为常见的一种, 此外, 相较于其他的 DNA 多态性, SNP 在遗传稳定性中具有明显优势。随着测序技术的不断发展, 我们可以更加高效和准确地获得疾病与 SNP 之间的相关性。

1.2.2 CYP19A1 基因常见的单核苷酸多态性位点

在 CYP19A1 基因中, 已经鉴定出许多 SNP 位点, 其中一些在人类群体中具有较高的频率。例如, rs4646^[4]、rs700519^[5]、rs1004982^[6]、rs2414096^[4] 和 rs727479^[7] 等 SNP 被广泛研究, 与 CYP19A1 基因的功能和表达水平密切相关。

这些 SNP 位点的多态性可能导致 CYP19A1 基因翻译后产生不同的芳香化酶亚型, 从而影响雌激素的合成和代谢。而在 2006 年 Yang 等人对 CYP19A1 基因

多态性同高加索人身高相关性的研究中表明, CYP19A1 基因中的内含子 1 (SNP rs730154) 与身高变异高度相关, 而性别特异性分析提升该相关性主要来自女性^[8]。

1.2.3 单核苷酸多态性对 CYP19A1 基因表达的影响

CYP19A1 基因的单核苷酸多态性位点在基因的调节和表达方面起着重要的作用。一些研究发现, CYP19A1 基因的 SNP 位点可以改变转录因子的结合能力, 影响 CYP19A1 基因的转录活性, 从而调节芳香化酶的表达水平^[3]。此外, 一些 SNP 位点还可能与 DNA 甲基化、组蛋白修饰等表观遗传调控机制相互作用, 进一步调节 CYP19A1 基因的表达。

2 生长激素与人类生长发育的关系

2.1 生长激素的功能和调控

生长激素, 也被称为人类生长激素 (human growth hormone, HGH), 经腺垂体嗜碱细胞合成和分泌, 是由 191 个氨基酸组成的单链多肽, 其最重要的作用是刺激骨和软骨细胞的生长和分化; 同时调节蛋白质、糖及脂肪的代谢。

生长激素主要经由两个途径发挥其作用: 一是直接作用于靶细胞发挥生物效应; 二是诱导肝细胞、肌细胞产生生长激素介质 (Somatomedin, SM) 再经由 SM 间接起作用^[9]; 但不论是哪一种途径, 它都需先与体内的生长激素受体结合, 接连触发一系列的生物学效应。生长激素具有促进蛋白质合成和骨骼细胞增殖的作用, 同时还能促进脂肪分解, 提高血糖水平和增加胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1) 的合成。总体上, 生长激素对于调节人类体格发育、骨骼生长和代谢有着重要作用。

2.2 生长激素与人类生长发育的关联

生长激素在人类生长发育过程中起到了至关重要的调节作用。在儿童和青少年时期, 生长激素的分泌水平较高, 直接影响骨骼的生长速度和身高的增长。生长激素促进成长板的软骨细胞分裂和分化, 加速长骨的线性生长。此外, 生长激素还刺激蛋白质合成, 促进肌肉和组织的发育。过早或过晚的生长激素分泌可能导致生长迟缓或巨人症等生长异常疾病^[10]。在成年人时期, 尽管生长激素的分泌水平下降, 但它仍然在维持骨密度、肌肉质量和体脂肪分布方面起到重要作用。生长激素通过促进蛋白质合成, 帮助肌肉修复和再生。此外, 生长激素还参与能量代谢调节, 促进脂肪分解和减少脂肪存储。

3 CYP19A1 基因单核苷酸多态性与生长激素的相关性研究

3.1 CYP19A1 基因多态性与生长激素水平的关联研究

许多研究已经探索了 CYP19A1 基因的单核苷酸多态性与生长激素水平之间的关联。其中一些研究发现了一些 CYP19A1 基因的 SNP 位点与生长激素水平之间的显著关联。例如, 芳香化酶抑制剂也被用于骨龄超前、有生长板提前闭合倾向引起身材矮小的先天性肾上腺皮质增生症患者。有研究显示该治疗对患儿身高可产生积极影响^[11]。

这些研究结果表明, CYP19A1 基因的单核苷酸多态性可能通过调节 CYP19A1 基因的表达和功能, 从而影响生长激素水平^[11]。然而, 不同的研究也存在一些矛盾的结果, 这可能是由于样本数量、人种差异、研究设计和方法等因素的影响。因此, 进一步的大规模、多中心的研究仍然需要进行, 以验证 CYP19A1 基因多态性与生长激素水平之间的关联。

此外, CYP19A1 基因多态性与生长激素水平之间的作用机制尚不完全清楚。进一步的实验研究可以从细胞水平和动物模型中探索 CYP19A1 基因多态性与生长激素信号通路的相互作用^[12]。例如, 可以利用基因敲除技术、体外细胞实验以及基因表达和蛋白质分析等方法, 研究 CYP19A1 基因多态性对 CYP19A1 基因的表达、酶活性以及与生长激素信号途径的相互作用的影响^[13]。这些研究将有助于更全面地理解 CYP19A1 基因多态性与生长激素之间的关系以及其潜在的生物学意义。

3.2 CYP19A1 基因多态性与生长激素作用机制的相关研究

除了生长激素水平之外, 一些研究还探讨了 CYP19A1 基因单核苷酸多态性与生长激素作用机制的相关性。生长激素通过与细胞表面的生长激素受体结合, 激活信号转导通路, 并最终影响基因表达和细胞功能。一些研究发现, CYP19A1 基因的 SNP 位点可能影响生长激素受体的结构或功能, 从而影响生长激素信号转导的效果。

虽然我们已经了解到 CYP19A1 基因单核苷酸多态性与生长激素的相关性, 但其具体的作用机制仍然需要进一步的研究和解释^[3]。未来的研究可以通过细胞实验、动物模型和人类流行病学研究等多种方法, 深入探究 CYP19A1 基因多态性与生长激素之间的相互关系及其潜在的分子机制。

4 研究进展与展望

4.1 研究进展

近年来, 关于 CYP19A1 基因单核苷酸多态性与生长激素相关性的研究取得了一些进展。已有的研究表明, CYP19A1 基因的 SNP 位点可能与生长激素水平之间存在关联, 并且可能通过影响 CYP19A1 基因的表达、酶活性或与生长激素信号转导通路的相互作用, 来调节生长激素的功能^[15]。这些研究提供了对 CYP19A1 基因和生长激素之间相互关系的初步认识。

此外, 一些研究还揭示了 CYP19A1 基因多态性与个体生长发育的关联。一些 SNP 位点与身高、体质量指数 (body mass index, BMI) 和骨密度等生长发育指标之间存在相关性。这进一步支持了 CYP19A1 基因单核苷酸多态性在生长发育调控中的潜在作用。

另外, 近年来的研究还发现了一些新的 CYP19A1 基因 SNP 位点, 并且对其与身高雄激素血症的相关性进行了初步研究^[16]。这为进一步深入探究 CYP19A1 基因多态性与生长激素之间的关系提供了新的线索。有学者报道一例因长期雄激素暴露而引起家族性高睾酮血症合并中枢性性早熟的 7 岁半患儿, 其临床症状开始于 4 岁, 表现为生长过快, 出现阴毛、腋毛的生长, 骨龄 13 岁, 接受阿那曲唑+比卡鲁胺+醋酸曲普瑞林 (triptorelin) 联合治疗 3 年, 治疗期间未观察到其发生与治疗相关的不良反应; 基因检测显示该患儿 LH/CGR 基因存在杂合突变。治疗及随访期间患儿睾酮水平逐渐降低, 身高每年增长 5cm^[17]。

4.2 研究展望

研究人群的差异是影响研究结果一致性的重要因素之一。不同的人群中存在基因组的多样性, 这可能导致 CYP19A1 基因多态性与生长激素之间的关系在不同人群中表现出差异。因此, 未来的研究应该更加关注不同人群中 CYP19A1 基因多态性与生长激素之间的关系, 包括不同地理区域、不同种族和不同年龄段的人群^[18]。这样的研究将帮助我们了解这些关系在不同人群中的普遍性和特异性。

目前, 关于 CYP19A1 基因多态性与生长激素之间的具体作用机制仍不清楚。进一步的实验研究可以从细胞水平和动物模型中揭示 CYP19A1 基因多态性与生长激素信号通路的相互作用机制。例如, 可以利用细胞系和基因敲除技术, 研究 CYP19A1 基因多态性对基因表达、蛋白质功能和酶活性的影响。此外, 动物模型可以用来探究 CYP19A1 基因多态性对生长激素调节和机体生长发育的影响。这些研究将有助于揭示

CYP19A1 基因多态性与生长激素之间的详细机制, 并加深我们对这一关系的理解。

此外, 临床流行病学研究对于评估 CYP19A1 基因多态性与人类生长发育和相关疾病之间的关联至关重要。通过收集大规模的人群样本和临床数据, 可以研究 CYP19A1 基因多态性与身高、BMI、骨密度等生长发育指标的相关性^[9]。此外, 还可以探究 CYP19A1 基因多态性与相关疾病(如骨质疏松症、肥胖症等)之间的关联。这些研究结果将为个性化医学的发展提供重要的理论和实践依据, 有助于精准预测个体生长发育和相关疾病的风险, 并制定个体化的干预策略。

5 结论

通过对 CYP19A1 基因单核苷酸多态性与生长激素的研究, 我们可以得出以下结论: (1) CYP19A1 基因的单核苷酸多态性可能与生长激素水平存在一定的关联。某些 SNP 位点可能与生长激素水平呈显著相关性, 不同研究结果之间存在一定的矛盾, 这可能是由于样本数量、人种差异、研究设计和方法等因素的影响;

(2) CYP19A1 基因的单核苷酸多态性可能通过调节 CYP19A1 基因的表达、酶活性或与生长激素信号转导通路的相互作用来影响生长激素的功能; (3) CYP19A1 基因的单核苷酸多态性与个体生长发育指标(如身高、BMI 和骨密度)之间存在相关性, 进一步证明了 CYP19A1 基因在生长发育调控中的重要性; (4) 目前尚不清楚 CYP19A1 基因多态性与生长激素的具体作用机制, 因此需要进一步的实验研究来解析其相互关系和分子机制; (5) 未来的研究应聚焦于不同人群、细胞水平和动物模型中的 CYP19A1 基因多态性与生长激素之间的关系, 以全面理解其作用机制。综上所述, CYP19A1 基因单核苷酸多态性与生长激素之间的关系是一个复杂而具有挑战性的研究领域。通过深入研究其相互关系和作用机制, 我们可以进一步理解 CYP19A1 基因在生长激素调控中的重要性, 并为相关疾病的预防和治疗提供新的研究视角和战略。

参考文献

[1] 常国营. "芳香化酶及其相关基因与儿童生长发育研究进展." 国际儿科学杂志, 37.3(2010):3.

[2] Deberles E, Durand I, Mittre H, et al. Local aromatase excess with recruitment of unusual promoters of CYP19A1 gene in prepubertal patients with gynecomastia[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2022,35(7):924-930.

[3] 芮文龙. CYP19A1 基因的单核苷酸多态性及 AR 基因 CAG 重复序列与中国汉族人群女性型秃发的关联研究[D]. 复旦大学, 2014.

[4] 刘晔. CYP19a1 基因的单核苷酸多态性与中国汉族成人寻常型痤疮的关联研究[D]. 复旦大学, 2012.

[5] 张多加, 袁温鲜, 马丽娜, 等. 与多囊卵巢综合征排卵障碍关联的基因单核苷酸多态性[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023,31(04):871-875.

[6] 王萨仁, 托娅. 子宫内膜异位症基因多态性的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2020,33(02):206-209.

[7] 刘丰源. CYP19A1 等基因单核苷酸多态性对非甾体类芳香化酶抑制剂引起绝经后乳腺癌患者血脂变化的影响[D]. 中国人民解放军医学院, 2019.

[8] "Association analyses of CYP19 gene polymorphisms with height variation in a large sample of Caucasian nuclear families." Human Genetics 120.1(2006):119-25.

[9] 孙逊,朱尚权.生长激素的结构与功能[J].国外医学(生理、病理科学与临床分册), 1999(1):6-9.

[10] Ma H J, Fu S C, Xiao A, et al. The associations of CYP19A1 rs700518 polymorphism with bone mineral density and risk of osteoporosis: a meta-analysis[J]. Gynecol Endocrinol, 2020,36(7):626-631.

[11] Hawton K, Walton-Betancourth S, Rumsby G, et al. Growth Hormone With Aromatase Inhibitor May Improve Height in CYP11B1 Congenital Adrenal Hyperplasia[J]. Pediatrics, 2017,139(2).

[12] Wang X, Liang Y, Liu Q, et al. Association of CYP19A1 Gene, Plasma Zinc, and Urinary Zinc with the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in a Chinese Population[J]. Biol Trace Elem Res, 2023,201(9):4205-4215.

[13] 马建婷, 张生枝, 杨春林, 等. 芳香化酶 P450、雌激素受体在子宫腺肌病子宫内层-肌层界面及病灶上的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2018,33(15):3529-3532.

[14] Yenuganti V R, Ravinder, Singh D. Endotoxin induced TLR4 signaling downregulates CYP19A1 expression through CEBPB in buffalo granulosa cells[J]. Toxicol In Vitro, 2017,42:93-100.

[15] Parween S, DiNardo G, Baj F, et al. Differential effects of variations in human P450 oxidoreductase on the aromatase

- activity of CYP19A1 polymorphisms R264C and R264H[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020,196:105507.
- [16] 蔡玉, 刁海丹. 血清 TGF- β 1、Apelin、CYP19A1 水平与 PCOS 内分泌异常间的关系分析[J]. *生殖医学杂志*, 2022,31(04):463-467.
- [17] Kor Y. Central precocious puberty in a case of late-diagnosed familial testotoxicosis and long-term treatment monitoring[J]. *Hormones (Athens)*, 2018,17(2):275-278.
- [18] 石秀杰. 子宫内膜异位症与芳香化酶 P450、雌激素受体及其亚型的研究进展[J]. *中国医药指南*, 2012,10(09): 389-390.
- [19] Bulun S E, Sebastian S, Takayama K, et al. The human CYP19 (aromatase P450) gene: update on physiologic roles and genomic organization of promoters[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003,86(3-5):219-224.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS