

安徽地区绝经后妇女细胞色素 P450 基因 CYP17 多态性与骨密度及血脂相关性研究

李芳 孙俊英 章秋 杨洋 王长江 王佑民

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2008)11-0770-06

摘要:目的 了解安徽地区汉族绝经后女性的 P450 基因 CYP17 多态性分布与骨密度及血脂的相关性。方法 随机选择 194 名安徽合肥地区健康汉族绝经后妇女,运用双能 X 线骨密度吸收法测定腰椎 L2-L4 和股骨近端部位的骨密度(BMD),并采用聚合酶链反应—限制性片断长度多态性方法对 P450 基因的 CYP17 多态性位点进行基因分析。测定血甘油三酯(TG)总胆固醇(TC),低密度脂蛋白(LDL)。结果 ①CYP17 基因型分布频率依次为 TC 型,CC 型,TT 型;②CYP17 位点 TC 型 Ward's 三角区 BMD 明显高于 CC 型($P < 0.05$),与腰椎以及股骨颈和大转子区 BMD 无关($P > 0.05$)。在调整年龄、身高、体重、BMI、绝经年限等因素后,CYP17 多态位点与 Ward's 三角区 BMD 显著相关($P < 0.05$)。③血 TC 与股骨颈 BMD 呈负相关($r = -0.210, P = 0.015$),LDL 与腰椎 BMD 呈显著负相关($r = -0.225, P = 0.009$),TG 与股骨颈 BMD 呈显著负相关($r = -0.275, P = 0.001$),与 Ward's 三角区 BMD 呈负相关($r = -0.174, P = 0.043$)。各基因型间血脂水平无差异($P > 0.05$)。结论 ①安徽地区绝经后女性 P450 基因 CYP17 多态性位点与绝经后女性 Ward's 三角区 BMD 有相关性;②血 TC、LDL、TG 升高可能是绝经后女性骨质疏松发生的危险因素;③未发现 P450 基因 CYP17 多态性位点与安徽地区绝经后女性血脂水平有相关性。

关键词: 骨密度; 基因多态性; P450 基因; 绝经后; 血脂

Study on association between CYP17 polymorphisms in cytochrome P450c(P450) gene and bone mineral density and serum lipid in Anhui postmenopausal women Li Fang, SUN Junyin, ZHANG Qiu, et al.

Dept. of Endocrinology in the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Abstract: **Objective** To investigate the distribution of CYP17 polymorphisms in cytochrome P450c(P450) gene in postmenopausal Han women in Anhui as well as its correlation with bone mineral density(BMD) and serum lipid level. **Methods** CYP17 polymorphism of P450 gene were analyzed by polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism(PCR-RFLP). BMD at lumbar spine 2-4 and the femoral neck, Ward's triangle and trochanter were measured by dual-energy X-ray absorptionmetry (DEXA). Triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein (LDL) was measured from blood samples. **Results** ①The distribution of CYP17 genotypes in postmenopausal Han women in Anhui was as follows: TC, CC, TT. ②BMD at the Ward's triangle was significantly lower in subjects with CYP17 CC genotype than in the combined group with TC genotype ($P < 0.05$), no association with BMD at lumbar spine 2-4 and the femoral neck and trochanter ($P > 0.05$). ③No association was found between serum lipid and any genotype of CYP17 ($P > 0.05$). **Conclusions** ①CYP17 polymorphism in P450 gene may have an influence on BMD in postmenopausal women. ②The increased TC, LDL and TG may be involved in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. ③No association is found between CYP17 polymorphism in P450 gene and serum lipid in postmenopausal women in Anhui.

Key words: Bone mineral density; Gene polymorphism; P450 gene; Postmenopausal; Serum lipid

基金项目: 安徽省自然科学基金资助项目(2006kj370B)

作者单位: 230032 安徽医科大学第一附属医院内分泌科

通讯作者: 章秋, Email: aynfink@163.com

自 1994 年 Morrison 等^[1]首先揭示维生素 D 受体基因多态性与骨密度(bone mineral density, BMD)有关联以来,影响骨代谢的有关基因多态性与骨密度及骨折关系的研究逐渐深入。细胞色素 P450 酶(CYP450)是一种以铁原卟啉为辅基的 b 族细胞色素, P450c17 α (CYP17)基因定位于 10 号染色体, 存在 4 个 SNP, 在 5'端转录起始点上游 34 bp 处(启动子区)有一个 T $\rightarrow$ C 的单核苷酸多态(产生了限制性内切酶 MspA1 I 的识别位点), 形成一新的 SPI 启动子位点(CCACC 盒), 理论上增加了雌激素和雄激素的产物^[2]。老年性骨质疏松症患者都存在骨量减少、骨髓脂肪增加、成骨细胞的数量和功能明显下降等现象。多年前就已发现他汀类降脂药可升高骨密度, 降低骨折的发生率^[3]。据此推测脂代谢与骨代谢之间可能存在一定的内在联系。

由于不同种族、不同人群中的 CYP17 基因与骨密度的关系报道不一。因此, 我们对安徽合肥地区汉族绝经后女性进行了 P450 基因 CYP17 位点多态性的研究, 以了解其在安徽地区汉族绝经后女性中的分布情况, 并探讨其与 BMD 及血脂的关系, 为骨质疏松症的防治提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

所有入选对象均为 2002 至 2006 年参加本院内分泌科临床新药研究、门诊及本院体检的健康汉族绝经后女性, 经详细询问病史及临床检查, 排除严重肝肾疾患及急性炎症, 无子宫及卵巢切除史, 无影响骨代谢相关疾病(糖尿病、甲状腺功能亢进、风湿性关节炎等)病史, 6 个月内未服用影响骨代谢的药物史, 并知情同意。所有受试者均在测定骨密度后, 抽取空腹静脉血约 5ml 留取中层白细胞浓缩层, 其中 135 例留取血清 -80 $^{\circ}$ 待测。

1.2 方法

1.2.1 BMD 测定:用双能 X 线骨密度测量仪(法国 DMS 公司, CHALLENGER), 测定受试者腰椎前后位、股骨颈(FN)、大转子(Troch)区和 Ward 三角(非优势侧)的 BMD 值。按仪器使用要求, 每周一开机后用羟磷灰石骨体模校正(CV < 1%)。

1.2.2 提取 DNA 并进行 PCR-RFLP 法:样本根据 DNA 提取试剂盒(德国 QIAGEN 公司)提供的说明操作提取。根据人 CYP17 基因 DNA 序列, 按照参考文献[4]设计引物, 由大连宝生物工程公司合成: 上游引物: 5'-CAT TCG CAC TCT GGA GTC-3' 下游引物: 5'-

AGG CTC TTG GGG TAC TTG-3'。建立 PCR 反应体系, 将反应液放入 T-Gradient PCR 仪(德国 Whatman 公司)中进行热循环, 95 $^{\circ}$ C 5 min 预变性, 95 $^{\circ}$ C 30 s 变性, 57 $^{\circ}$ C 30 s 退火, 72 $^{\circ}$ C 30 s 延伸, 循环 30 次, 72 $^{\circ}$ C 再延伸 5 min。

1.2.3 CYP17 多态性分析:取扩增产物 10 μ l, 加入 MspA1 I 0.5 μ l (10 U/ μ l) (Promega 公司产品), 10 $\times$ Bufer 2 μ l, BSA 0.2 μ l, 补灭菌水至总体积 20 μ l, 37 $^{\circ}$ C 水浴锅内温浴 10 ~ 12 h, 行 MspA1 I 限制性内切酶酶切(RFLP)。取酶切后 PCR 产物 10 μ l 与 6 $\times$ 上样缓冲液 2 μ l 混匀后加入加样孔, 同时在相邻孔加入 DNA MarkerDL 2000 5 μ l (大连宝生物工程有限公司)做对比, 依次加入 1% 琼脂糖凝胶样品孔中。以 5 V/cm 速度, 电泳后琼脂糖凝胶上被内切酶切断的 DNA 片断在紫外分析仪下显示。

1.2.4 生化指标测定:用生化全自动分析仪以甘油三酯氧化酶法测定甘油三酯(triglyceride, TG), 胆固醇氧化酶法测定总胆固醇(total cholesterol, TC), 常规酶法测定低密度脂蛋白(low-density lipoprotein LDL)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 10.0 软件进行统计学处理, 计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示。用 χ^2 检验判断各基因型是否符合 Hardy-Weinberg 平衡以及分析比较各国家或地区间等位基因分布频率差异。各基因型的计量资料比较应用单因素方差分析。用多元回归分析(逐步回归法)比较经年龄、体重指数等因素校正后的不同基因型之间的骨密度。

2 结果

2.1 基因型的判读

P450 基因 CYP17 多态性位点的 PCR 扩增片段为 419 bp, CYP17 等位基因 CC 型, PCR 产物不能被

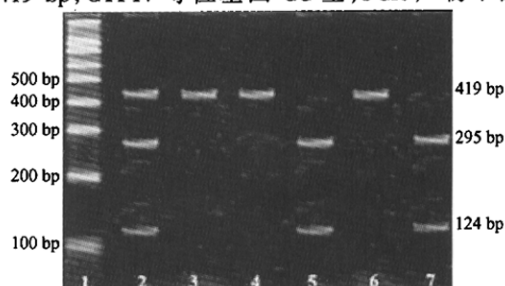


图 1 PCR-RFLP 确定 P450 基因 CYP17 位点基因型

注: 1 为 DNA Marker, 2. 为 TC 基因型, 3. 4. 6 为 CC 基因型, 5. 7 为 TT 基因型

MspA1 酶切,只有 419 bp 片段;TT 型,PCR 产物被 MspA1 酶切为 295 bp 和 124 bp;TC 型则得到 419 bp、295 bp、124 bp 片段的混合物(见图 1)。

2.2 P450 基因 CYP17 位点多态性的分布情况

2.2.1 安徽地区 P450 基因 CYP17 位点多态性的分布及在不同人群分布的比较 本研究显示 CYP17 基因型分布频率依次为 TC 型、CC、TT 型,分别占 48.4% (94 例)、32% (62 例)、19.6% (38 例),等位基因频率 C 为 0.562,T 为 0.438。经遗传平衡检验,该两位点基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡($CYP17:\chi^2 = 0.43, P = 0.979$)。现有研究表明,P450 基因 CYP17 位点在不同种族的人群中分布的不同,经过 χ^2 检验,本文研究与国外研究比较均有统计学意义($P < 0.05$),而与我国上海地区的研究比较没有统计学意义($\chi^2 = 1.053, P > 0.05$) (见表 1)。

研究人群	人数	基因型			等位基因	
		TT	TC	CC	T	C
Our study	194	0.20	0.48	0.32	0.438	0.562
Japanese ^[4]	813	0.27*	0.49*	0.24*	0.515*	0.485*
Danish ^[5]	1788	0.36*	0.49*	0.15*	0.605*	0.395*
England ^[6]	252	0.42*	0.50*	0.08*	0.671*	0.329*
American ^[7]	333	0.36*	0.49*	0.15*	0.605*	0.395*
Shang hai ^[8]	397	0.15	0.51	0.34	0.407	0.593

注: χ^2 test * $P < 0.05$ compare with our study

2.2.2 CYP17 位点的基因型分布与 BMD 的关系: CYP17 基因型 CC 组、TC 组和 TT 组在年龄、身高、初产年龄以及绝经年限上差异无显著性,但 TT 组体

重、BMI 明显低于 CC 组($P < 0.05$),TC 组和 TT 组初潮年龄明显晚于 CC 组($P < 0.01$)。CC 组、TC 组和 TT 组在腰椎、股骨颈和大转子区 BMD 差异无显著性,但 TC 组 Ward's 三角区 BMD 明显高于 CC 组($P < 0.05$) (见表 2)。

由于 BMD 受到很多因素的影响,故进一步调整年龄、身高、体重、BMI、初潮年龄、初产年龄和绝经年限后进行多元回归分析(逐步回归法),结果显示 CYP17 多态性与 Ward's 三角区 BMD 显著相关,即 TC 组 Ward's 三角区 BMD 明显高于 CC 组($P < 0.05$),与腰椎以及股骨颈和大转子区 BMD 无关(见表 3)。

观察指标	CYP17		
	CC($n = 62$)	TC($n = 94$)	TT($n = 38$)
年龄(year)	60.6 ± 6.2	60.4 ± 6.2	59.4 ± 5.9
身高(cm)	158.3 ± 5.1	157.8 ± 5.5	157.5 ± 4.7
体重(kg)	61.7 ± 8.0	59.7 ± 8.2	58.1 ± 8.1*
BMI(kg/m ²)	24.6 ± 2.9	24.0 ± 2.9	23.4 ± 2.9*
初潮年龄(year)	16.1 ± 3.6	18.0 ± 4.6**	18.8 ± 5.4**
初产年龄(year)	23.4 ± 4.6	22.8 ± 5.4	22.4 ± 5.3
绝经年限(year)	11.3 ± 6.8	10.6 ± 6.6	10.4 ± 6.3
L ₂₋₄ (g/cm ²)	0.738 ± 0.097	0.732 ± 0.093	0.735 ± 0.132
Neck(g/cm ²)	0.693 ± 0.099	0.697 ± 0.090	0.717 ± 0.084
Ward's(g/cm ²)	0.452 ± 0.109	0.501 ± 0.139*	0.469 ± 0.130
Troch(g/cm ²)	0.558 ± 0.095	0.559 ± 0.082	0.579 ± 0.788

注:与 CC 基因型比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

Note: Vs CC genotype, $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 3 P450 基因 CYP17 位点与不同部位骨密度的回归分析
(调整因素为年龄、身高、体重、绝经年限、BMI、初潮年龄、初产年龄)

项目	L2-4(g/cm ²)	Neck(g/cm ²)	Ward's(g/cm ²)	Torch(g/cm ²)
	β(P)	β(P)	β(P)	β(P)
CYP17	-0.009(0.893) ¹⁾	0.008(0.903) ¹⁾	0.165(0.013) ¹⁾	-0.030(0.665) ¹⁾
	-0.044(0.505) ²⁾	0.091(0.195) ²⁾	0.016(0.829) ²⁾	0.133(0.06) ²⁾
	0.046(0.476) ³⁾	-0.086(0.217) ³⁾	-0.019(0.829) ³⁾	-0.080(0.261) ³⁾
年龄(year)	-0.431(0.000)**	-0.343(0.000)**	-0.383(0.000)**	-0.267(0.000)**
身高(cm)	-0.050(0.459)	-0.086(0.158)	-0.067(0.255)	-0.065(0.284)
体重(kg)	-0.103(0.122)	0.036(0.025)*	0.029(0.046)*	0.138(0.053)
BMI(kg/m ²)	-0.088(0.192)	0.051(0.466)	0.096(0.149)	0.019(0.899)
绝经年限	-0.090(0.414)	-0.123(0.025)*	-0.161(0.011)	-0.146(0.036)*
初潮年龄	-0.161(0.087)	-0.049(0.482)	-0.053(0.432)	-0.012(0.871)
初产年龄	-0.150(0.022)*	0.015(0.837)	0.006(0.923)	-0.068(0.439)

注 1)TC Vs CC;2)TT Vs CC 3)TC Vs TT,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 4 血脂与 BMD 的相关分析

项目	L ₂₋₄	Neck	Ward's	Torch
	r(P)	r(P)	r(P)	r(P)
TCH(mmol/L)	-0.144(0.095)	-0.210(0.015) *	-0.098(0.260)	-0.123(0.156)
LDL(mmol/L)	-0.225(0.009) **	-0.132(0.126)	-0.159(0.065)	-0.139(0.108)
TG(mmol/L)	-0.043(0.624)	-0.275(0.001) **	-0.174(0.043) *	-0.156(0.070)

注：* $P < 0.05$ ；** $P < 0.01$ ；Note：* $P < 0.05$ ；** $P < 0.01$

2.2.3 不同部位 BMD 与年龄、身高、体重等因素的逐步回归分析 应用多元回归分析(逐步回归法)分析年龄、身高、体重、绝经年限、BMI、初潮年龄以及初产年龄对各部位 BMD 的影响,结果显示年龄与腰椎和股骨各部位的 BMD 呈负相关,且影响程度最大($P < 0.01$)。体重与髌部的 BMD 呈正相关($P < 0.05$)。绝经年限与股骨颈和大转子区 BMD 呈负相关($P < 0.05$)。初产年龄与腰椎的 BMD 呈负相关($P < 0.05$)。未发现身高、BMI 和初潮年龄与 BMD 间的相关性(见表 3)。

2.3 血脂与各部位 BMD 的相关分析

血 TC 与股骨颈 BMD 呈负相关($r = -0.210, P = 0.015$),与其它部位 BMD 无相关。LDL-C 与腰椎 BMD 明显负相关($r = -0.225, P = 0.009$),与其它部位 BMD 无相关。TG 与股骨颈 BMD 明显负相关($r = -0.275, P = 0.001$),与 Ward's 三角区 BMD 呈负相关($r = -0.174, P = 0.043$),与其它部位 BMD 无相关(见表 4)。

2.4 CYP17 位点的基因型与血脂的关系

CYP17 基因的 CC、TC、TT 组的血 TG(mmol/L)水平分别为 1.10 ± 0.50 、 1.20 ± 0.64 、 1.07 ± 0.42 ；TC(mmol/L) 水平分别为 3.94 ± 0.96 、 3.98 ± 1.10 、 3.70 ± 0.89 ；LDL(mmol/L) 水平分别为 2.45 ± 0.67 、 2.59 ± 0.78 、 2.31 ± 0.66 。差异均无显著性($P > 0.05$)。

3 讨论

遗传因素对 BMD 的影响在近几年逐渐得到重视。人群骨量的差别 20% 归于环境因素,80% 归于遗传因素^[9]。遗传因素不仅与峰值骨量相关,而且在影响骨量丢失速率中扮演重要角色,有研究表明,BMD 的减低速率与遗传因素显著相关^[10]。

3.1 P450 基因 CYP17 位点的多态性与 BMD 的关系

Zmuda^[7]等报道在 333 名美国高加索男性中 CYP17 等位基因 C 的频率为 0.395,T 的频率为 0.605,C.L. Tofteng 等^[5]对 1788 名丹麦女性进行

CYP17 基因分析,等位基因 C 的频率为 0.395,T 的频率为 0.605,Yamada Y 等^[4]调查了 813 名日本绝经后女性中 CYP17 等位基因 C 频率为 0.485,T 的频率为 0.605,Somner J 等^[6]报道了 252 名英国绝经后女性中 CYP17 等位基因 C 的频率为 0.329,T 的频率为 0.671。这些研究等位基因分布均与我们的研究结果有差异($P < 0.05$)。而章振林等^[8]对 397 名上海汉族男性就 CYP17 基因研究,等位基因 C 的频率为 0.593,T 的频率为 0.407,与本研究的等位基因频率分布相似($\chi^2 = 1.053, P > 0.05$)。

关于 CYP17-34T→C 基因多态性与 BMD 的相关性,目前的研究结果亦不一致。最初 Zmuda^[7]等的研究发现 CC 基因型者股骨颈骨大小高于 TT 基因型者。但是章振林等^[8]的研究未发现 CYP17 基因和腰椎、股骨近段各部位骨密度、骨大小、骨截面大小相关,认为与 Zmuda^[7]等研究结果的差异归因于人种的不同,不同人种骨量或骨大小的遗传背景存在差别。

Dong-Hai Xiong 等^[11]对 405 个白人核心家庭基因分析认为 CYP17 基因和腰椎与髌部 BMD 相关。Somner J 等^[6]对 252 名英国绝经后女性研究却发现 CC 型者股骨颈 BMD 明显低于 TT 型者。C.L. Tofteng 等^[5]对丹麦女性研究结果表明绝经后女性体型偏瘦的 CC 型者腰椎或股骨颈 BMD 明显低于 TC 型、CC 型者,但是这种关联在肥胖女性中却没有检测到。和这些结论相反,日本 Yamada Y 等^[4]的研究却发现只有绝经后女性 CC 型股骨颈 BMD 高于 TT、TC 型,而在绝经前女性和男性没有检测到基因型和 BMD 相关。这一完全相反的结论原因目前尚不清楚。而我们的研究认为 TC 组 Ward's 三角区 BMD 明显高于 CC 组($P < 0.05$),和 TT 组无明显差别,与腰椎以及股骨颈和大转子区 BMD 无关。

CYP17 等位基因频率分布存在种族差异性,这种差异归因于(1)不同种族人群具有不同的遗传特征;(2)地域或环境因素使 P450 基因表达不一致;(3)样本量的差异等。P450 基因 CYP17 位点对 BMD

效应的不同,可能由于①不同国家或地区生活方式不同;②基因与环境作用的差异;③与其它影响骨密度的易感基因之间的连锁不平衡。

3.2 血脂水平与 BMD 的关系

3.2.1 TC 与 BMD 的关系 本研究发现血清 TC 与股骨颈骨密度呈负相关,与 Hsu 等^[12]的部分研究结论一致。Hsu 等^[12]观察了大样本的成年男性、绝经前后女性的 BMD 及血脂水平,指出高体脂百分率是骨质疏松症、骨量减少及骨折的高危因素,认为髌骨及全身的骨矿含量与血清 TC、TG、LDL 及 LDL/HDL 比值呈显著负相关。韩国 Cui LH^[13]等研究认为绝经后女性血清 TC 水平与股骨颈和髌骨的 BMD 负相关。但张彤^[14]等研究发现,绝经后女性腰椎和股骨近端的 BMD 与 TC 水平无明显相关性。他汀类药物即羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG CoA) 还原酶的抑制剂,其主要作用是抑制胆固醇的生物合成。发现此类药物可以治疗骨质疏松,作用机制为:1. 通过增强 BMP-2 的表达来促进骨形成实现的。2. 通过抑制 HMG-CoA 还原酶,减少甲羟戊酸的合成,从而干扰破骨细胞活性,导致破骨细胞凋亡抑制骨吸收^[15]。由此看来,TC 对 BMD 的影响可能是一种间接表象。

3.2.2 LDL 与 BMD 的关系 LDL 与 BMD 的相关研究结果不一致。Hsu 等^[12]认为髌骨及全身的骨矿含量与 LDL、LDL/HDL 比值呈显著负相关。Yamaguchi 等^[16]发现绝经后女性 LDL 与腰椎和大转子的 BMD 呈负相关。Poli 等^[17]发现绝经后女性腰椎的 BMD 与 LDL 呈负相关。韩国 Cui LH^[13]等研究认为绝经后女性 LDL 水平与股骨颈、髌部的 BMD 呈负相关但 Adami 等^[18]观察了 236 例绝经前后女性血脂与 BMD 的关系,发现全身和髌部 BMD 与 LDL 呈正相关。本研究发现 LDL 与腰椎 BMD 明显负相关,与其它部位 BMD 无相关。这些研究存在结果的不一致性,可能与研究人群的异质性、研究对象年龄分布及 BMD 测量方法不一致有关。

3.2.3 TG 与 BMD 的关系 TG 水平对骨代谢的影响早已从多个角度得到证实。例如,长期应用糖皮质激素引起血脂升高,进而引起脂肪栓塞及脂滴(甘油三酯)沉积到骨细胞,最后导致骨细胞的坏死及凋亡有关^[19],脂滴还可以沉积到成骨细胞的前体细胞影响其功能^[20]。上述不良影响可以被贝特类降脂药物所预防^[17]。TG 对骨代谢的影响还可以从细胞分化的角度去认识:在成骨细胞的培养体系中加入脂肪酸,成骨细胞可以分化成脂肪样细胞,而且骨髓细

胞向成骨细胞的分化减少^[21]。

本研究观察到 TG 与股骨颈及 Ward's 三角区 BMD 呈负相关,与其它部位 BMD 无相关。与国内外多数文献报道结果一致:Hsu 等^[12]认为髌骨及全身的骨矿含量与 TG 呈负相关;李万根等^[22]研究也得出绝经后女性 TG 水平的升高可能是绝经后骨量减少及骨质疏松发生的因素之一的结论。但是韩国 Cui LH^[13]等发现 TG 水平与绝经后女性大转子 BMD 呈正相关,与绝经前女性腰椎 BMD 负相关,而他们自己也很难解释 TG 与 BMD 的相关性为何在绝经前后女性中会有如此大的差异。

3.2.4 调节血脂影响 BMD 的可能机制 调节血脂影响 BMD 的可能机制为:循环中的血脂和脂蛋白升高导致其积聚在血管壁和骨管内皮下矩层,并在那儿发生氧化。氧化脂质不仅促进血管壁反应,促发动脉粥样硬化损害^[23],而且还阻止骨细胞的分化和矿化^[24]从而影响骨代谢。但 Bagger YZ 等^[25]经过多元回归分析认为调节血脂对 BMD 的作用不是直接的,而是间接通过促进动脉粥样硬化,后者反过来影响骨代谢。最近的临床研究结果提示无论是青少年还是老年人,检测到动脉硬化就意味着发生骨质疏松症及骨折的危险性增大^[26]。所以,血脂代谢对 BMD 影响的作用机制还有待进一步研究。

综上所述,以上研究结果的不一致性可能与各项研究的人群、种族、年龄、病理状态、样本量等因素有关,尚需更多相关研究来明确。

【参 考 文 献】

- [1] Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, 1994, 367(6460): 284-287.
- [2] Carey AH, Waterworth D, Patel K, et al. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genet*, 1994, 3(10): 1873-1876.
- [3] Spurdle AB, Chen X, Abbazadegan M, et al. CYP17 promotor polymorphism and ovarian cancer risk. *Int J Cancer*, 2000, 86(3): 436-439.
- [4] Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al. Association of polymorphisms in CYP17A1, MTP, and VLDLR with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. *Genomics*, 2005, 86(1): 76-85.
- [5] Tofteng CL, Abrahamsen B, Jensen JE, et al. Two single nucleotide polymorphisms in the CYP17 and COMT Genes-relation to bone mass and longitudinal bone changes in postmenopausal women with or without hormone replacement therapy. *The Danish Osteoporosis Prevention Study. Calcif Tissue Int*, 2004, 75(2): 123-132.
- [6] Sommer J, McLellan S, Cheung J, et al. Polymorphisms in the P450

- c17 (17-hydroxylase/17, 20-Lyase) and P450 c19 (aromatase) genes: association with serum sex steroid concentrations and bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(1): 344-351.
- [7] Zmuda JM, Cauley JA, Kuller LH, et al. A common promoter variant in the cytochrome P450c17alpha (CYP17) gene is associated with bioavailability testosterone levels and bone size in men. *J Bone Miner Res*, 2001, 16(5): 911-917.
- [8] Zhang ZL, Qin YJ, He JW, et al. Relationship of msp A1 polymorphism in cytochrome P450c 17alpha gene with bone mass and bone size in Shanghai men of Han nationality. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2004, 26(6): 687-691 (in chinese).
- [9] Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med*, 1992, 327(2): 119-120.
- [10] Yamagata Z, Miyamura T, Iijima S. Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in healthy Japanese women. *Lancet*, 1994, 344(8928): 1027.
- [11] Xiong DH, Shen H, Zhao LJ, et al. Robust and comprehensive analysis of 20 osteoporosis candidate genes by very high-density single-nucleotide polymorphism screen among 405 white nuclear families identified significant association and gene-gene interaction. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(11): 1678-1695.
- [12] Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(1): 146-154.
- [13] Cui LH, Shin MH, Chung EK, et al. Association between bone mineral densities and serum lipid profiles of pre- and post-menopausal rural women in South Korea. *Osteoporos Int*, 2005, 16(12): 1975-1981.
- [14] Tong ZHANG, Wanggen LI, Yanan GONG, et al. Association between bone mineral density and obesity related indexes in postmenopausal women. *CHINESE JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION*, 2005, 9(31): 170-171 (in Chinese).
- [15] WU Zhihong, ZHAO Shuiping. Statins' effects on osteoporosis. *CHINESE JOURNAL OF GERIATRICS*, 2005, 24(1): 64-66 (in Chinese).
- [16] Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J*, 2002, 49(2): 211-217.
- [17] Poli A, Bruschi F, Cesana B, et al. Plasma low-density lipoprotein cholesterol and bone mass densitometry in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, 2003, 102(5 Pt 1): 922-926.
- [18] Adami S, Braga V, Zamboni M, et al. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int*, 2004, 74(2): 136-142.
- [19] Gratacós J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(11): 2319-2324.
- [20] Goie The HS, Steven MM, van der Linden SM, et al. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol*, 1985, 24(3): 242-249.
- [21] Chen IH, Chien JT, Yu TC, et al. Transpedicular wedge osteotomy for correction of thoracolumbar kyphosis in ankylosing spondylitis: experience with 78 patients. *Spine*, 2001, 26(16): 354-360.
- [22] Wanggen LI, Peng CHEN, Zhaozhong WU, et al. Relationship of serum lipid level and bone mineral density in postmenopausal women. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2004, 10(2): 193-212 (in Chinese).
- [23] Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 1998, 9(5): 441-448.
- [24] Parhami F, Garfinkel A, Demer LL, et al. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(11): 2346-2348.
- [25] Bagger YZ, Rasmussen HB, Alexandersen P, et al. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis perse? *Osteoporos Int*, 2007, 18(4): 505-512.
- [26] Schulz E, Arfai K, Liu X, et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(9): 4243-4245.