

分子遗传学在骨质疏松症诊断中的应用

吴涤

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)05-0440-13

摘要: 骨质疏松症是一种以骨密度降低、骨组织结构退化、骨折发生危险性增加为特征的世界范围骨代谢异常疾病。以往遗传流行病学和候选基因研究中报道大量基因与骨质疏松症相关,但在不同人群中研究结果并不一致。近些年由于新的研究和分析方法应用,加快骨质疏松症易感基因的确定。由于大规模相关研究、meta-分析和基因组范围相关研究的应用,显示至少有十个基因(*VDR*, *ESR*, *LRP5*, *SOST*, *OPG/RANK/RANKL*, *COL1A1*, *SPP1*, *ITGA1*, *SP7*, 和 *SOX6*)为骨质疏松症的易感基因,它们主要分布在三条生物学通路上:雌激素分泌通路、Wnt/ β -catenin 信号通路和 *OPG/RANK/RANKL* 通路上。这些易感基因的发现为骨质疏松症的治疗和早期诊断提供新的方向和思路。

关键词: 骨质疏松症; 分子遗传; 诊断; 基因

The application of molecular genetics in osteoporosis diagnosis WU Di. Department of Cell Biology, Baotou Medical College, Baotou 014060, China

Corresponding author: WU Di, Email: wudiwangtong@163.com

Abstract: Osteoporosis is a worldwide bone metabolic disease, characterized by low bone mineral density and structural deterioration of bone tissue, leading to an increased risk of bone fracture. It has been reported that a large number of genes are associated with osteoporosis in genetic epidemiology and candidate gene research. But the findings are inconsistent in the different population. During recent years as a result of the application of new research and analysis methods, the pace in identifying and validating osteoporosis susceptibility gene has been accelerated. Due to the application of large-scale association studies, meta-analyses, and genome-wide association studies, at least 10 genes (*VDR*, *ESR*, *LRP5*, *SOST*, *OPG/RANK/RANKL*, *COL1A1*, *SPP1*, *ITGA1*, *SP7*, and *SOX6*) have been indicated as osteoporosis susceptibility genes. These genes are clustered in three biological pathways: the estrogen secretion pathway, the Wnt/ β -catenin signaling pathway, and the *OPG/RANK/RANKL* pathway. The finding of susceptibility genes may provide new direction and idea for the treatment and early diagnosis of osteoporosis.

Key words: Osteoporosis; Molecular genetics; Diagnosis; Gene

1 概述

骨质疏松症是一种由于各种原因引起的骨量减少、骨组织结构退化、骨骼脆性增加易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。骨矿物质密度(BMD)是骨质疏松症与骨折发生的最重要的预测指标之一,是骨质疏松症遗传学研究中最常使用的代替变量。BMD是一复杂性状,不仅受许多遗传变异的影响,而且与环境因素存在交互作用。目前骨质疏松症的非损伤性诊断主要依赖于骨矿物质含量(BMC)及

骨矿物质密度(BMD)的测量。BMC受骨骼大小的影响,因此骨矿物质密度(BMD),即每平方厘米的骨矿物质含量,被用于骨质疏松症诊断的金指标。除此之外,在骨质疏松症诊断上,实验室检查是一重要的辅助指标。在过去15年,大量连锁分析与关联分析报道了一些与BMD相关的遗传位点与候选基因,但不同的研究得到的结果还很不一致。为此,近年研究者不仅加大了研究的样本量,而且采取了多中心联合研究、荟萃分析等,使结果的可信性大大增加。近阶段,利用全基因组扫描技术对人群进行了大范围的基因学研究,并得到了喜人的结果。目前虽然用新的研究手段和分析方法证实人类基因组上一些基因与骨密度有显著性相关,是骨质疏松症

作者单位: 014060 包头,内蒙古包头医学院基础学院
通讯作者: 吴涤, Email: wudiwangtong@163.com

的易感基因。但要实现分子遗传学在骨质疏松症预防和早期诊断中的应用还需要做大量的工作。

自维生素 D 受体基因被报道可能是骨质疏松症的候选基因以来,骨质疏松症的分子遗传学研究已成为骨质疏松病因学研究的热点。以往研究与骨质疏松或 BMD 存在连锁的基因组区域(QTL 区)、候选基因、基因与基因及基因与环境交互作用不断地被发现,有大量基因被报道与骨质疏松症有关,因此骨质疏松症的遗传学基础也得到更好的了解。但目前在这些研究中存在着一个主要问题是:大部分的连锁分析及关联分析结果在其它研究中得不到重复、甚至结果相互矛盾。这些不一致的结果可能部分地归因于:1)人群的混杂;2)样本量不足,没有足够的把握度检测出具有微效作用的候选基因;3)骨表型定义上的差异;4)多重检验所引起的假阳性;5)所选用的多态位点不同;6)在不同的种族人群中存在着遗传异质性;7)环境因素的交互作用;8)性别、年龄、月经状况和饮食等因素也可能是引起研究结果不一致的原因之一。近几年由于大规模相关研究包括:meta-分析方法使用,SNP 和拷贝数变异在全基因组范围相关研究(GWASs)的应用,加快了识别和确定骨质疏松症易感基因位点的步伐。到目前为止,至少有 10 个基因可以有理由说是骨质疏松症的易感基因,还有 30 多个基因有望成为候选基因。这些基因的发现可为骨质疏松症的发病机理研究提供科学依据,使分子遗传学研究成果应用到骨质疏松症的预防及早期诊断成为可能。下面就目前对骨质疏松症的遗传学研究进展加以介绍。

2 骨质疏松症的遗传流行病学研究

家系与双生子研究显示骨质疏松症具有很强的遗传倾向。在以 BMD 和峰值骨量为表型的双生子研究中,发现遗传因素能解释 46%~80% 的个体差异。澳大利亚 Pocock^[1]等报道,在单卵双生子间 BMD 的相关系数为 0.71~0.92,而双卵双生子间 BMD 的相关系数为 0.33~0.50。类似的研究提示其它相关的表型,包括骨定量超声结果、股骨颈几何学特征、骨转换标记及绝经年龄等都有着显著的遗传作用。

第一个通过连锁分析及位置克隆而发现的人类骨质疏松症候选基因是骨形态发生蛋白 2(BMP2)基因,它编码的蛋白是成骨细胞分化的重要调节因子。Styrkarsdottir 等^[2],结合骨质疏松性骨折及骨密度测量等表型来定义骨质疏松症,他们在冰岛人

群中发现 20p12 区与骨质疏松症风险存在着显著性连锁(MLS=5.1),进一步的关联分析提示位于这个区域内的 BMP2 基因多态性与骨质疏松症风险及 BMD 呈显著性相关,这种相关性部分解释了上述的连锁信号;Shen 等^[3]在高加索人群中也发现这个区域与骨质疏松症存在着连锁。Reneland^[4]等研究显示 BMP2 基因的 Ser37Ala 与腰椎 BMD 相关。Fritz^[5]等发现在 BMP2 基因 3'UTR 的一段保守序列上有一个 SNP(rS15705)与基因表达相关。但是在其它白人的研究中未发现这个基因的多态性与 BMD 变异存在着相关性^[6]。

在骨质疏松症复杂性状的候选基因研究上,以骨质疏松症或其相关表型的连锁分析结果为前提来进行候选基因的定位。在两个或以上研究中所得到的骨质疏松症基因组连锁区见表 1^[7]。

表 1 两个或以上研究中所得到的骨质疏松症基因组连锁区域

首次报道			得到重复结果的报道		
人群	连锁区	标记	LOD	人群	LOD
高加索人	1p36	D1S450	2.3	高加索人	3.5
				欧洲人	2.4
				高加索人	2.9
白人+黑人	1q21-23	D1S484	3.6	白人+黑人	4.3
				欧洲人	1.1
				高加索人	1.7
高加索人	2p23-24	D2S149	2.3	中国人	2.2
				墨西哥人	4.0
				白人+黑人	3.7
欧洲人	3p21-24	D3S1298	2.7	墨西哥人	1.8
				欧洲人	1.1
				欧洲人	2.7
高加索人	4q32-34	D4S413	3.1	高加索人	2.5
				高加索人	2.1
				高加索人	2.1
欧洲人	4q25	D4S406	2.2	英国人	1.7
高加索人	6p11	D6S2427	2.9	白人+黑人	2.1
				冰岛人	2.1
				欧洲人	2.3
高加索人	7p14-15	D7S691	2.6	墨西哥人	1.8
				高加索人	2.2
				高加索人	2.1
高加索人	11q14-23	D11S908	3.1	白人+黑人	2.0
				白人+黑人	2.5
				高加索人	2.1
高加索人	12q23-24	D12S1723	3.0	高加索人	2.1
				墨西哥人	2.4
				高加索人	1.6
墨西哥人	13q31-34	D13S800	3.5	高加索人	2.4
				中国人	1.7
				高加索人	3.1
冰岛人	20p12	D20S905	5.1	高加索人	3.1

至今为止,在不同人群中开展的连锁分析,报道了一些与骨质疏松症相关的提示性连锁区域($LOD > 2$),但这些区域中仅有部分达到统计学显著性($LOD > 3.6$)。其中有几个区域在不同的研究中得到重复性结果(见表1),Lee^[8]等对几项骨质疏松症的全基因组连锁分析研究进行meta-分析,结果显示染色体16p以及染色体1p,3p,6,10,18,20p,及22q与骨质疏松症可能存在着连锁。Karasik^[9]等连锁分析显示BMD与9,11号染色体连锁 $LOD > / = 3.0$;髌关节几何特征与4号染色体($LOD = 3.9$)、16号染色体($LOD = 3.8$)和22号染色体($LOD = 4.0$)连锁;股骨颈宽度与7号染色体连锁 $LOD > / = 5.0$ 。

对欧洲男性骨质疏松症103个家系全基因连锁分析结果提示,17q21-23,11q12-13,22q11和13q12-14区域与股骨颈和腰椎BMD呈强连锁^[10]。Ralston等在715个家系共3691人的研究中进行分性别的连锁分析,他们发现若将男女人群放在一起分析,不能发现与BMD存在着显著性或提示性连锁的区域;若进行分性别分年龄段的连锁分析,在小于50岁的男性人群中,与股骨颈BMD连锁的区域为10q21($LOD > 4.42$),在大于50岁的女性人群中,18p11及20q13是腰椎BMD的两个提示性连锁区,这项研究提示参与调节BMD的遗传因素可能存在着年龄及性别特异性,并强调对遗传区域的检测有必要进行分组分析^[11]。Xiao等在451个家系共4126个研究对象的连锁分析中,发现女性人群的腕关节BMD与脊椎BMD的QTL分别为5q23($LOD = 3.39$)及15q13($LOD = 4.49$);此外在脊椎BMD的连锁分析中,他们发现3p25与2q32有显著的epistatic交互作用。这项研究强调了在BMD的基因定位上进行分性别研究及考虑epistatic交互作用的重要性^[12]。

Kung^[13]为确定在不同种族人群中遗传变异对BMD的影响,在800名没有血缘关系的极端骨密度值的中国南方妇女中,采用全基因组范围关联研究(GWAS),接着在欧洲和亚洲5个独立研究人群共18098人中重复研究,meta-分析结果显示JAG1基因的rs2273061与腰椎和股骨颈高BMD相关,这一SNP进一步研究结果显示与骨质疏松性骨折低风险率相关。他们的研究结果确定在不同种族人群中JAG1基因可作为调节BMD候选基因,也是骨折发病机制潜在关键因素。而另一项meta-分析结果显示,染色体1p13.3-q23.3($P = 0.004$)与腰椎BMD

显著性相关,但在特定女性人群中显示出较高的异质性。而染色体12q24.31-qter,3p25.3-p22.1,11p12-q13.3, and 1q32-q42.3,显示与腰椎BMD相关。染色体9q31.1-q33.3($p = 0.002$)、17p12-q21.33,14q13.1-q24.1,9q21.32-q31.1,和5q14.3-q23.2与股骨颈BMD显著相关^[14]。Zhang等研究提示在月经初潮人群中显示与BMD显著相关的区域,在绝经后女性中未显示出相关性,这一结果提示在进行骨密度GWLA时女性人群的分层分析即绝经前后分层分析是非常重要的^[15]。另一项在中国妇女人群中研究显示,3p14-25区间的5个PPARG、CRTAP、TDGF1、PTHRI和FLNB功能候选基因中FLNB基因的SNPs及单倍型与腰椎BMD呈强相关,CRTAP基因多态性与股骨颈BMD呈强相关性;PTHRI基因单倍型也与腰椎和股骨颈BMD相关^[16]。上述研究结果显示不同人群中结果不完全相同,提示骨质疏松症的分子遗传学研究结果只能适用特定的人群。

Richards等^[17]在全基因组范围开展大规模meta-分析,评价以前推荐的与BMD和骨折相关的骨质疏松候选基因SNPs,研究结果显示150个候选基因中只有9个候选基因ESR1,LRP4,ITGA1,LRP5,SOST,SPP1,TNFRSF11A(RANK),TNFRSF11B(OPG)和TNFSF11(RANKL)与控制BMD相关,4个候选基因(LRP5,SOST,SPP1和TNFRSF11A)与骨折发生危险显著相关。Rivadeneira^[18]等在全基因组范围meta-分析20个与BMD相关的位点,结果显示,只有7个位点(基因)是与BMD相关的,即1p36(ZBTB40),6q25(ESR1),8q24(TNFRSF11B),11q13.4(LRP5),12q13(SP7),13q14(TNFSF11) and 18q21(TNFRSF11A)。中国学者研究显示,到目前为止至少15个基因(VDR,ESR1,ESR2,LRP5,LRP4,SOST,GRP177,OPG,RANK,RANKL,COL1A1,SPP1,ITGA1,SP7, and SOX6)可以证实是骨质疏松的易感基因,而另外30多个基因有望成为候选基因,新的研究显示3条生物学通路即雌激素分泌通路、Wnt/ β -catenin路径和RANKL/RANK/OPG通路上的相关基因,确认为是与骨质疏松症有关候选基因,随着研究的深入新的生物学通路基因将被发现^[19]。

3 骨质疏松症功能候选基因关联分析

候选基因关联分析是目前骨质疏松症应用最广

泛的方法。骨质疏松症的病理机制大致可以分为以下几个生物学通路:钙的动态平衡、激素功能失调、成骨细胞与破骨细胞的发展与调节、软骨基质代谢、及脂代谢平衡等,参与这些通路的蛋白编码基因在近年来被大量地用于骨质疏松症的关联分析中,至今为止,有 150 个基因上的一个或多个多态性曾被至少一个文献报道与骨密度或骨质疏松症发生相关,表 2 列出一些骨质疏松的可能候选基因。下面对已确定的骨质疏松相关基因进行综述。

表 2 骨质疏松症相关基因列表^[19]

基因 Gene	相关状况 Association status
维生素 D 分泌途径	
VDR	已确定的相关基因 e
DBP	可能是修饰基因
雌激素内分泌途径	
ESR1	已确定的相关(CGAS + MA-C + GWAS ^e + MA-C ^d)
ESR2	已确定的相关基因
ESRRA	不确定
ESRRG	有前途基因
CYP19A1	有前途基因
CYP17A1	有前途基因
UGT2B17	有前途基因(GWAS)
Wnt/ β -catenin 信号通路	
LRP5	已确定的相关基(CGAS + MA-C + GWAS + MA-G)
LRP6	不确定
LRP4	已确定的相关基因(GWAS + MA-G + MA-C)
SOST	已确定的相关基因(CGAS + GWAS)
DKK2	推测存在相关性基因
FZD1	有前途基因
SFRP1	有前途基因
SFRP4	有前途基因(GWAS)
WNT10B	有前途基因
WNT3A	推测存在相关性基因
CTNNB1	有前途基因(MA-G)
APC	推测存在相关性基因
FOXO2	有前途基因(CGAS + GWAS)
GRP177	已确定的相关基因(MA-G)
RANKL/RANK/OPG 通路	
OPG	已确定的相关基(CGAS + MA-C + GWAS + MA-G)
RANK	已确定的相关基因(CGAS + GWAS + MA-G)
RANKL	已确定的相关基因(CGAS + GWAS + MA-G)
转化生长因子- β (TGF β)超家族	
TGFB1	没有相关性
BMP2	不确定
BMP4	推测存在相关性基因
BMP7	推测存在相关性基因
BMPR1B	推测存在相关性基因

续表 2

基因 Gene	相关状况 Association status
SMAD6	推测存在相关性基因
TGFB3	有前途基因(GWAS)
SPTBN1	有前途基因(MA-G)
选择样本分析其它已研究的基因	
COL1A1	已确定的相关基因(CGAS + MA-C)
RUNX2	不确定
CNR2	有前途基因
SPPI	已确定的相关基因(CGAS + MA-C)
CLCN7	不确定
PTH	有前途基因
近 4 年确定的候选基因	
GHRH	推测存在相关性基因
ANKH	不确定
ALPL	不确定
ENPP1	有前途基因
DMP1, FLT1, HOXA, IGFBP2, NFATC1, and PTN	推测存在相关性基因
HMGA2	有前途基因
ARHGEF3	不确定
RHOA	推测存在相关性基因
FLNB	有前途基因
ITGA1	已确定的相关基因(CGAS + MA-C)
CLDN14	有前途基因
PBX1	有前途基因
LTBP2	推测存在相关性基因
REX1, G1P2, SSU72, and CCDC27	推测存在相关性基因
通过最初基因组范围相关研究显示新的 BMD 相关位点	
SP7	已确定的相关基因(GWAS + MA-G)
SOX6	已确定的相关基因(GWAS + MA-G)
FAM3C	有前途基因
ADAMTS18	有前途基因
ZBTB40	有前途基因(GWAS + MA-G)
MARK3	有前途基因(GWAS + MA-G)
The MHC region	推测存在相关性基因(GWAS + MA-G)
IL21R	有前途基因
通过对 5 个基因组范围相关研究的 meta-分析显示新的 BMD 相关位点	
MEF2C, STARD3NL, FLJ42280, DCDC5 or DCDC1, CRHR1, MEPE, and HDAC5 or C17orf53	有前途基因
骨质疏松症其它表型相关的新位点	
PLCL1	有前途基因
RTP3	有前途基因
VPS13B	推测存在相关性基因
STAT1	有前途基因
在 EphrinA-EphR 通路上的 21 个基因	
推测存在相关性基因	

3.1 VitD 受体基因 (Vitamin D Receptor Gene)

维生素 D 内分泌系统在骨代谢中发挥重要作用。VD 是通过 VDR 发挥作用的。VDR 是骨质疏松症最早研究的候选基因。正如 Ferrari^[20] 所说,或许因为许多阳性或阴性研究结果,VDR 与骨质疏松症的相关性备受争议。VDR 基因位于染色体 12q13-14,在这个基因上,有四个限制性片段长度多态性被广泛地应用于与骨相关表型的关联分析,包括:位于第 8 外显子与 3'非翻译区的 Bsm I 多态性;位于第 9 外显子上的 Taq I 限制性位点;介于上述两个多态位点间的第 8 内含子上的 Apa I 多态位点;第四个多态位点是一个位于起始编码子上的多态位点 (SCP),它可以被 Fok I 所识别,也被称为 FokI 多态性。一般用 b, a, t, f 表示这四种内切酶的多态性位点,则 B, A, T, F 表示缺乏这些多态性位点。Bsm I 多态性与 Taq I 多态性间存在着强连锁不平衡,B 等位基因通常与 t 等位基因同时出现;相比较而言, Apa I 多态性与它们存在着较弱的连锁不平衡。在日本人群的研究中发现位于 VDR 基因上 Cdx-2(肠特异性同源核转录因子)结合区的一个新的多态位点也可能与 BMD 的变异相关。

早在 1992 年,一项以 91 个白人为对象的研究报道了 VDR 基因多态性与骨代谢的相关性,这项研究发现 VDR 多态性可以预测循环系统中血钙素水平:Bsm I 多态位点上基因型为 BB 者的血钙素水平显著性高于 bb 者;他们的进一步研究发现 Bsm I 多态性与 BMD 变异存在着相关性,即携带 bb 基因型者的 BMD 值高于其它基因型者^[21];在正常人群中,由这个基因所预测的 BMD 个体差异大约占 BMD 总的遗传差异的 70%。尽管这项研究过高地估计了 VDR 基因对 BMD 的影响,但它刺激了大批的研究者在不同的人群中开展 VDR 基因与骨相关表型的研究,使之成为了骨质疏松症的热门候选基因。

综合多位学者在不同人群中对 VDR 基因研究结果显示,B/b 基因型频率分布见表 3,由表 3 可见,不同种族人群的 B 基因型分布差异很大。

表 3 不同人群 B/b 基因型频率表

基因型	日本	朝鲜	中国	澳大利亚	美国	法国	荷兰
B 型	12	8	4	41	40	45	41
b 型	88	92	96	59	60	55	59

继 Morrison 研究之后,有多项研究证实了 VDR 基因多态性对 BMD 个体差异的影响。如,Salame 等发现 Bsm I 多态性与绝经前女性的脊椎或大转子 BMD 显著性相关^[22]。Bsm I BB 基因型者可能与低

的骨峰值相关。但另一项在 677 个白种女性人群的研究却发现 BB 基因型者有着较高的骨峰值。同样,VDR Bsm I 基因型可能也影响着与年龄相关的骨质丢失:Ferrari^[23] 等发现 BB 基因型的老年人群有着明显的骨丢失,而 bb 基因型者的骨丢失不显著;Brown 等发现 TT 基因型者骨丢失率较低,由于 b 等位基因与 T 等位基因存着很强的连锁不平衡,bb 基因型者的骨丢失率也可能偏低;其它两项研究也发现 TT 及 bb 基因型与较低的骨丢失相关。综合这些研究,可能得到的推论为:携带 VDR 基因 bb 或 TT 基因型者在骨代谢、钙平衡、儿童期的骨累积、及在老年期的骨质维持上表现出更大的优势,而 BB 或 tt 基因型者更易于发生骨质疏松症。但是随后在其他人群中的研究结果未显示一致性。如在绝经后波兰女性研究显示,TT 基因型可以预示发生骨质疏松的危险性高^[24]。随着研究的深入和新的分析方法出现,Uitterlinden 等认为 VDR Bsm I、Apa I,或 Taq I 的单个多态性与 BMD 没有显著性相关,只有这三个多态位点组成的单倍型“bAT”与股骨颈的低密度值呈显著性相关。在土耳其人的病例对照研究显示:bbAATT 和 bbAaTt 单倍型在骨质疏松人群中频率较对照组高^[25]。在黎巴嫩人群中研究显示在不同年龄组 VDR 基因多态性与 BMD 相关性是不一样的^[26]。

在关于 VDR 基因多态性对骨质影响的机制研究上,一些以骨转换生物学标记水平为结局变量的研究发现在不同 VDR 基因型者的骨转换水平存在着显著性差别,与 bb 基因型者相比,Bb 基因型者有着较高的骨转换水平及较低的骨密度值,提示着 VDR 基因可能参与调节骨及矿物质代谢,从而引起骨质的变异。Arabi 等研究显示 VDR 基因 Bsm I 和 Taq I 多态性与补维生素 D 后骨面积百分比、BMC 和 BMD 显著相关,提示 VDR 基因多态性影响骨骼对补充维生素 D 的反应^[27];Ames 等在 72 个正常儿童中的研究中发现 Fok I 多态性 FF 个体的钙吸收均值及 BMD 水平高于 Ff 及 ff 个体,这提示着 VDR 多态性可能影响肠内钙的吸收,并进一步影响 BMD 在儿童期的累积;Dawson-Hughes 等在 60 个绝经后女性的研究也得到类似的结果,他们发现当钙摄入有限时,BB 基因型者钙吸收量低于 bb 基因型者。Apa I 与 Taq I 多态性也被发现与肠内钙吸收水平相关^[28]。但 Abrams 等在对 99 个青年人群的纵向研究中只发现 Fok I 多态性与钙吸收、骨骼钙累积间存在着相关性,但其它多态位点与上述表

型间没有显著性的关联^[29];新的队列研究发现,VDR基因BB基因型可增加跌倒的危险性,同时Bsm I多态性也与平衡和肌力有关,这一结果可以部分解释一些研究中VDR基因与骨折危险性关系^[30]。

上述对VDR基因研究显示其多态性与调节骨量和矿物质代谢有关;并且与BMD、峰值骨量、骨质丢失和骨折相关。尽管在不同研究中也存在着一些相互矛盾的结果,但随着新的研究方法和分析方法的出现,值得关注是Kiel^[31]等在基因组范围相关研究结果支持VDR基因SNP(rs2189480)与股骨颈及脊柱BMD相关。Meta-分析结果显示VDR基因是骨质疏松症的易感基因。

3.2 雌激素受体基因(Estrogen Receptor Gene)

雌激素对骨骼的发育和骨量的维持起着积极的作用。人成骨细胞和破骨细胞表面均发现有雌激素受体(ER),表明雌激素对骨细胞起着直接调控作用。ER- α 是发挥雌激素作用的主要受体,在调节骨转换及骨量的维持中起显著作用。ER- α 编码基因位于染色体6q25-27,在其第一内含子上的两个多态位点,即Pvu II与Xba I限制性片段长度多态性,最早被报道与绝经前及绝经后女性BMD存在着相关性。目前已有大量的文献报道了Pvu II与Xba I多态性与BMD的关系。

3.2.1 雌激素受体 α 基因(Estrogen Receptor α Gene):ER- α 基因是骨质疏松研究中众多候选基因中非常重要候选基因之一,Kobayashi等对日本绝经后女性进行ER- α 基因Pvu II和Xba I多态性研究显示:Pvu II和Xba I基因型间BMD值无差异(P、X表示无酶切位点,p、x为有酶切位点);如将两者协同分析,发现PPxx型的BMD显著低于其它类型,因此认为Px单倍型与女性的低骨量有关。Ioannidis等^[32]对包含5834名女性的30个研究进行荟萃分析,发现Pvu II多态性与腰椎、股骨颈BMD及骨折发生危险性无关;与Xx及xx型相比,XX型有较高BMD,XX基因型骨折风险降低,是Xx和xx基因型0.66倍。随后他们对18917名受试者进行大规模分析,发现证实Xba I和骨折发生有关,在所有类型骨折中,XX基因型骨折风险较Xx和xx基因型降低19%,腰椎骨折风险降低35%。

新的研究方法的出现,通过对30个研究人群5834个妇女研究分析ER- α 基因Xba I(rs9340799) and Pvu II(rs2234693)多态性,发现XX纯合基因型个体与xx基因型比有较高的BMD,同时降低骨

折发生的危险;Wang等通过对4297名中国妇女的meta-分析研究发现,Pvu II多态性与股骨颈BMD显示弱相关性^[33]。总的来说,XX及PP基因型与较高的BMD相关。但在泰国及朝鲜人群的研究中却得到相反的结论。值得一提的是,两项在日本开展的独立研究均发现在xx和pp基因型携带者有着较高骨密度,但同时也有着较高的骨转换和显著的骨丢失,这提示着不同Xba I或Pvu II基因型间的BMD差异可能会随年龄增长而降低,并在绝经后晚期的女性中这种差异有可能会消失。这个推论有可能部分地解释了大部分研究结果不一致的原因。

Sano等首次在日本人群中报道了TA多态性与BMD的相关性,他们发现等位基因C(也即TA重复12次)与脊椎、全身骨密度降低及骨转换标记(包括血清骨钙素,尿吡啶及双脱氧吡啶)浓度升高相关。Sowers等也发现这个多态性与体内总钙水平相关。另三项分别在北欧、地中海及中国南部的研究也发现这个多态性与BMD的相关性。

最近,通过GWAS发现ER- α 基因一个新的SNP(rs1999605)与BMD相关($P=3.8 \times 10^{-7}$)^[34]。这一相关性被另一大规模meta-分析所证实。值得注意的是从这两项研究结果提示在ER- α 区域存在不止一个相关信号。通过CGASs研究在ER- α 上发现相同SNP。Wang^[35]等对700名中国老年人ER- α 基因25个SNPs检测,确定两个新SNPs(rs3020314 and rs1884051)与髌骨骨折相关。Lai^[36]等研究发现ER- α 基因一新的CA重复序列多态性与绝经后女性BMD变化、骨丢失率和骨折危险性相关,但与绝经前女性无关,这项研究提示ER- α 基因对BMD及骨丢失率的关系受女性月经状态的影响,在分析相关性时分层分析是非常必要的。

尽管以往的研究中ER- α 基因多态性与不同人群中BMD、骨折和骨转换率相关性不完全一致,但近几年通过全基因组范围开展大规模meta-分析都证实ER- α 基因与BMD相关,是骨质疏松症的易感基因。

3.2.2 雌激素受体 β 基因(Estrogen Receptor β Gene):除了ER- α 外,还有ER- β 基因有9个多态性位点,除位于第5内含子的CA STR,尚有T1421C、G1082A、A1730G、C143T、A566T、T1100G、A105G及T1057C等8个SNPs位点。ER- β 在成骨细胞、破骨细胞及骨髓间质细胞均有表达,尤其是在松质骨,生长中的成骨细胞中其mRNA水平可上升20倍。尽管ER- β 基因在骨组织代谢中的作用不像

ER- α 基因那样受到重视,但到目前为止已有多项研究分析了 ER- β 基因与 BMD 和骨折发生风险关系,并都是阳性结果^[37,38,39]。目前的研究热点为位于第 5 内含子的二核苷酸 CA 重复序列多态性。它的重复次数与脊椎及股骨骨密度值相关; Framingham 研究报道男、女两性短基因(<23)者股骨颈 BMD 较长基因(≥ 23)者高,最低 BMD 出现于长基因的纯合子^[40]。但也有研究显示绝经后女性 ER- β (CA) $_n$ 多态性与 BMD 无相关性。Kung 等在中国人群中检测到 ER- β 基因启动区上的一个与第 5 内含子上的 CA 重复次数多态性存在强连锁不平衡的-1213C 多态性与较高的骨质疏松症发生风险及较低的骨密度相关^[41]。

ER- β 基因不仅与 BMD 相关,还影响骨折发生的风险。通过在 6343 名老年白人中检测 ER- β 基因的 6 个 SNPs,证实 ER- β 基因变异影响绝经后妇女骨折发生的危险性,或 ER- β 基因与 ER- α 及 IGF1 交互作用与绝经后女性骨折发生的危险性相关。在 641 名 20~50 岁绝经前健康女性人群中发现 ER- β 基因的 rs4986938 多态性与骨骼形态变化的关系还受年龄特异性影响^[42]。近期通过全基因组范围开展大规模 meta-分析都证实 ER- β 基因与 BMD 相关,也是骨质疏松症的易感基因。

3.3 I 型胶原基因(I Type Collagen Gene)

I 型胶原是体内分布广泛,数量最多的胶原成分,是骨基质中含量丰富的蛋白之一,约占骨有机成分的 80~90%,I 型胶原对维持结构完整及骨生物力学特性非常重要。这个蛋白由两条 $\alpha 1$ 链(由 COL1A1 基因编码)及一条 $\alpha 2$ 链(由 COL1A2 基因编码)组成。在 COL1A1 基因第 5 内含子 Rsa I 酶切位点和第 52 外显子 Msp I 酶切位点的突变较为罕见,多数研究集中在位于第 1 内含子的转录因子 Sp I 结合点(+1245G/T 多态性, rs1800012)发生的 G/T 突变和在启动子区域 Eco31 I 酶切位点的突变(-1997G/T)。

COL1A1 基因上转录因子 SpI 结合区的 G/T 突变,也即 Spl 多态性,可能参与了 BMD 的调节,G/G(或 SS)基因型者的 BMD 值高于 G/T(Ss)和 T/T(ss)基因型;在骨质疏松症患者与骨折病人中 Ss 与 ss 基因型所占的比例偏高, Spl 多态性与骨表型的阳性关联在随后的几个研究中也得到证实。Uitterlinden 等在 1778 个荷兰绝经后女性的研究中发现 SS、Ss 和 ss 3 种基因型的分布频率分别为 67.1%、29.6% 和 3.3%, Ss 和 ss 基因型骨密度显

著低于 SS 基因型,这种基因型间的差异随着年龄的增加会更显著。提示 COL1A1 基因多态性可能是反映老年人骨丢失加速的标志,而不是反映低峰值骨量的标志。Braga 等在意大利女性的研究中也得到阳性的结果。这种相关性也存在于青春前期女性人群及老年男性人群中。但对于日本、朝鲜和中国汉族人群的研究均未发现等位基因点存在多态性。COL1A1 基因的 Spl 位点多态性的分布频率及与骨质疏松的关系可能与种族有关。

Garcia-Giralt^[43]等在绝经后妇女队列研究中确定 COL1A1 基因上两个多态位点,即 -1997G/T(rs1107946)和 -1663 位点 T 插入/缺失(rs2412298),同时发现 -1997G/T 与 BMD 有关联; rs2412298 与 Spl 呈强的连锁不平衡。接下来几项研究同样报道 -1997G/T 多态性与 BMD 的降低相关^[44,45]。后续研究发现日本和白人绝经后妇女 -1997G/T 多态性也与骨密度有关,-1997G/G 型者腰椎和股骨大转子的骨密度明显低于 -1997G/T 型。到目前为止,仅有两项研究检测上述多态性及单倍型与 BMD 的关系。一项包括对 3270 名英国妇女研究显示:尽管三个多态性与 BMD 相关,但三个多态位点的单倍型(-1997G/-1663delT/+1245T)与降低 BMD,(-1997T/-1663insT/+1245G)单倍型与增加 BMD 呈更稳定相关性^[46]。另一项病例对照研究也证实(-1997G/-1663delT/+1245T)单倍型与减低 BMD 相关^[47]。综合上述研究提示(-1997G/-1663delT/+1245T)单倍型的作用受 -1663 位点 T 插入缺失(rs2412298)和 Spl 多态性的影响。功能分析显示(-1997G/-1663delT/+1245T)单倍型增加基因的转录活性是(-1997G/-1663insT/+1245G)单倍型的 2 倍^[48]。

对 COL1A1 基因的关联分析在不同的研究结果并不一致,为进一步说明 COL1A1 基因与骨表型的关系,研究者对先前的报道进行 Meta 分析,结果显示 COL1A1 等位基因与腰椎及股骨颈的低 BMD 相关,并且这种相关性有着明显的等位基因剂量反应关系。另一项 Meta 分析结果显示 Spl 多态性与骨折的发病率也存在着剂量反应关系,这种作用在脊椎骨折上更为明显。包括对 7849 人参加的 Meta-分析结果显示: Spl 多态性 T 等位基因与 BMD 适度降低相关,并且显著增加脊柱骨折的危险性。一项更大欧洲人群(20786 人) Meta-分析结果,只是 TT 基因型与 BMD 相关,并且与脊椎骨折事件发生相关^[49]。重要的是,Meta 分析均强调了 Spl 多态性主

要表现在预示个体发生脊柱骨折的作用不依赖于对 BMD 的影响,

3.4 低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 基因 (lipoprotein receptor-related protein 5)

低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 基因 (LRP5) 属于低密度脂蛋白受体家族,是成骨细胞增殖和骨形成中一个重要的调节因子。基因位于染色体 11q12-13,有 23 个外显子。LRP5 基因的异常可导致骨密度的异常降低或升高,近来被确认为是影响骨密度的候选基因之一。

LRP5 对骨量调节作用首先是在人类罕见的单基因骨病研究中发现。LRP5 基因突变导致功能的丧失将引起常染色体隐性遗传病即骨质疏松-假神经胶质瘤综合征。而 LRP5 基因的过表达亦可致高骨量 (HBM) 和硬化性骨发育不良。Little 等^[50]发现常染色体显性高骨量综合征家族存在 LRP5 突变,即第三外显子上一碱基 G→T,导致 171 位的甘氨酸变为缬氨酸 (G171V)。在体外研究也证实 G171V 突变是通过抑制 Dkk-1^[51,52] 和 SOST 介导的 Wnt 通路发挥抑制作用,从而使患者骨量增高。上述的发现使人们对 LRP5 基因在调节骨质疏松相关性状的潜在作用产生极大的兴趣。在 2004~2007 年间有众多人类研究发现 LRP5 基因的 SNPs 与 BMD 有相关性^[53,54]。如 Mizuguchi 等对 481 名日本妇女进行基因检测发现 LRP5 与骨密度存在显著关联。Jiang^[55]等在中国汉族人群中研究结果显示 LRP5 基因 A1330V 与髌部和全身骨密度显著性相关;在英国男性人群和澳大利亚人研究中得到相同结论^[56,57]。但在斯洛文尼亚人群中未显示 LRP5 基因 A1330V 多态性与骨密度相关。A1330V 对骨密度的影响主要是通过改变 Wnt 活性来实现的^[58]。朱翔等^[59]在中国人群研究中显示 LRP5 基因 Q89R 多态性位点 QR 型妇女的股骨颈、Ward's 三角区和大转子区骨密度明显低于 QQ 型,在其它研究中得到相似的结果,研究还显示该位点基因频率存在种族差异。在芬兰人的研究中提示有骨质疏松症患者中存在较高的 LRP5 基因突变^[60]。不仅 LRP5 基因多态性与 BMD 相关,在高加索人群中研究结果显示 LRP5 基因的 C135242T C/T 多态性只在吸烟人群中与骨密度相关,提示存在基因和环境的交互作用^[61]。

不仅如此还有两项研究报道 LRP5 的 SNPs 也决定老年妇女骨折发生的危险性。然而这些研究由于样本量限制、研究多态性的变化、所用的表型不同

和分析方法的不同,所以结果被认为是不确定的。为克服这些缺点,Meurs 等对欧洲和北美 37534 名研究对象分析了 LRP5 的两个多态位点即 Val667Met 和 Ala1330Val。显示这两个 SNPs 与腰椎和股骨颈 BMD 降低及脊柱骨折危险性增高相关,发现这两个 SNPs 对 BMD 的影响与不同的人群、年龄和性别无关^[62]。近期多项研究报道 LRP5 多态性与 BMD 相关^[63-65]。加之 meta-分析显示在一般人群中 A1330V 多态性对 BMD 有适度的影响。最重要是通过 GWAS 研究^[66] 和 meta-分析证实 LRP5 确实与 BMD 相关。可能是导致骨质疏松症发生的易感基因之一。

3.5 SOST 基因 (sclerostin gene)

SOST 基因突变后功能的缺失可导致硬化性骨化症,因此考虑该基因可能与骨质疏松症有关。该基因定位于 17 号染色体 17q12-21, SOST 基因有两个外显子,其编码的蛋白骨硬化素 (sclerostin)。研究发现了 3 个无义突变 Q23X、W124X 和 R126X,另外两个剪切位点的变异即 IVS1 + 3 A→T 和 IVS1 + 1 G→C,在 SOST 基因下游 32kb 处,存在 52kb 的基因缺失,其中包括了调节骨组织中基因转录的长段增强子。SOST 蛋白的生理作用很可能是通过抑制 Wnt 信号传导通路来实现对骨代谢调节,而抑制骨形成, SOST 基因突变可以诱导成骨细胞活性增加, Semenov MV 研究表明 SOST-LRP5 的相互拮抗作用在骨量调节中起核心作用^[67]。

在罕见的单基因遗传病的研究中发现 SOST 被确定对骨量起关键的负调节作用, SOST 基因下游 52kb 纯合缺失,可引起骨骼过度生长的 van Buchem 病,缺失的区域含有 SOST 特异性调节成分。科学家通过在荷兰老年人群研究显示 SOST 基因启动子区 3 个碱基插入多肽性与女性股骨颈、腰椎骨密度降低密切相关,而启动子区的一缺失突变与男性股骨颈和腰椎骨密度增高相关,近期的多项研究支持这一结论^[68,69]。中国人群中研究显示 SOST 基因上游调控区 -9247T/C 多态性与腰椎、股骨颈、股骨大转子和髌骨 BMD 有显著的相关性,该点 TT 基因型增加骨质疏松症发生的危险性^[70]。在澳大利亚人研究也证实 SOST 基因多态与 BMD 密切相关。SOST 基因是 Wnt/ β -catenin 信号通路上的重要基因,多项研究显示 SOST 基因突变与骨质疏松症密切相关,并且在不同人群中得到证实,尤其是 SOST 基因的 52-kb 的缺失,通过 GWAS 研究显示与 BMD 相关,该基因有望在骨质疏松症的发病机制和早期

诊断中得到应用。

3.6 护骨素/核因子- κ B 受体活化因子配体/核因子- κ B 受体活化因子基因 (osteoprotegerin, OPG/receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL/receptor activator of NF- κ B, RANK OPG/RANKL/RANK gene)

OPG/RANKL/RANK 系统是成骨细胞与破骨细胞之间偶联的一个重要通路。OPG 是肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 超家族成员, 是一种分泌型糖蛋白。人 OPG 为 401 个氨基酸残基, 编码 OPG 的基因 TNFRSF11B 全长 29kb, 含有 5 个外显子, 位于染色体 8q23~24。OPG 主要由成骨细胞前体和间质细胞产生。OPG 竞争性与 RANKL 结合, 可阻断 RANKL 与 RANK 结合从而封闭成骨细胞诱导的破骨细胞前体分化、存活与融合, 抑制成熟破骨细胞活化, 诱导破骨细胞的凋亡^[157], 从而阻断破骨细胞的一系列生物学活性。人 RANKL 含有 317 个氨基酸残基, 编码 RANKL 基因 TNFRSF11 定位于染色体 13q14。RANKL 与破骨细胞膜上特异性受体-RANK 结合, 刺激破骨细胞的分化、活化并抑制其凋亡。RANK 属于 I 型跨膜蛋白, 含有 616 个氨基酸残基, 人 RANK 编码基因 TNFRSF11A 定位于染色体 18q22.1。RANKL 与破骨细胞前体表面的 RANK 结合, 启动破骨细胞的分化、成熟和活化过程。

3.6.1 护骨素基因 (osteoprotegerin, OPG TNFRSF11B):OPG、RANK 及 RANKL 蛋白的编码基因已作为骨质疏松症的候选基因用于关联分析中。OPG 参与破骨细胞的分化以及骨的重吸收。三项动物实验证明: (1) 对转基因鼠模型的研究发现, 在 OPG 过表达的小鼠中, 其骨组织出现了类似石骨症样的改变; (2) 而在 OPG 基因敲除的小鼠中, 则观察到了严重的早发性骨质疏松症; (3) 在去卵巢大鼠中 OPG 可控制骨丢失。

通过对 OPG 基因启动子的序列分析检测到四个多态性: G-209A、T-245G、C889T 及 T950C, 其中 G-209A 及 T-245G 与腰椎 BMD 相关, 由这四个多态性组成的单倍型 GATG 与低骨密度相关; Zhao 等在中国绝经后女性人群的研究中发现 OPG 基因上的 Lys3 Asn 等位基因与腰椎 BMD 降低及骨质疏松症风险增加相关, 它可能解释 7.7% 的 L2-L4 骨密度个体差异^[71]; 进一步研究显示 OPG 基因 A163G 和 T245G 位点 G 等位基因可能是绝经后骨质疏松症发生的危险基因^[72]。Langdahl 等发现 OPG 基因 A163G 多态性及 T245G 多态性的较小频率等位基

因在脊椎骨折中的频率要高于正常对照者。在高加索人研究提示, A163G 多态位点, AG 和纯合突变 GG 基因型在绝经后骨质疏松症病人中的比例很高, 说明可能这种突变在骨质疏松症的发生中有重要意义^[73]。Lee 等通过大量文献收集 16 项关于 OPG 多态性与 BMD 相关性研究, 通过对 7 项研究的数据进行 meta-分析 OPG 基因的三个多态位点 [1181G > C (rs2073618), 163A > G (rs3102735) and 950T > C (rs2073617)], 在欧洲和亚洲人群 1181G > C 显示与腰椎 BMD 相关, 而且只在欧洲人群中显示与股骨颈和髌骨 BMD 相关^[74]。Eun 等研究结果提示在女性青少年先天性脊柱侧突病人中 OPG 基因 1181 G > C 多态性 CC 基因型腰椎 BMD 明显高于 GC 和 GG 基因型^[75]。另外, 最近研究显示 1181G > C 多态性单独或通过 VDR 或 TNFSF11 交互作用影响 BMD^[76], 但另一项对高加索人核心家系研究未显示 1181G > C 多态性与不同部位 BMD 相关。

需要提出是从 GWASs 发现 OPG 基因的两个 SNPs rs64469804 and rs6993813 在基因组范围显示与脊柱和髌骨 BMD 有显著的相关性。Richards 等研究发现一新的位于 OPG 基因 3'-UTR SNP, rs4355801 与腰椎和股骨颈 BMD 有显著的相关性。这一发现被 meta-分析所证实。OPG 基因突变可以改变成骨细胞的分化, 可能是引起骨质疏松症发病原因之一。

3.6.2 核因子- κ B 受体活化因子基因 (receptor activator of NF- κ B, RANK TNFRSF11A gene):RANK 基因位于人染色体 18q22.1。到目前为止, 只有六项研究检验 RANK 基因多态性与骨质疏松症的关系。第一项在 650 名韩国研究对象中分析了 575C > T 多态性与 BMD 无显著相关性。另一项在绝经后妇女的研究也没有发现 575C > T 多态性与 BMD 相关, 但发现处于内含子内的一多态性与腰椎 BMD 相关^[77]。Hsu 等在 1120 中国人中分析 575C > T 多态性, 在男性中显示多态性与髌骨 BMD 显著相关, 但在女性中未显示出相关性^[78]。这提示 RANK 基因的作用可能与性别有关。在一项早期研究中 RANK 显示与脊柱、髌骨 BMD 相关^[79], 可是在后续的研究中并没有发现 RANK 基因的多态性与股骨颈等表型有显著相关性。在最初的 GWAS 研究中, Stykarsdottir 等发现位于 TNFRSF11A 基因下游 27kb 的 SNP (rs3018362) 与髌骨 BMD 有相关趋势; 可是相关性未达到基因组范围统计学显著性。在他

们接下来的 GWAS 研究,通过样本量扩大,在基因组范围呈现显著相关性。这一研究结果被 Rivadeneira 等的 meta-分析所证实。提示 RANK 基因是骨质疏松症的易感基因。

3.6.3 核因子- κ B 受体活化因子配体基因 (receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL TNFRSF11 gene); RANKL 基因位于人染色体 13q14,是最先被分析的候选基因,Hsu 等^[78]的研究发现 TNFSF11 基因 5' UTR 上 T > C 的多态性 rs9594782 与男性 BMD 相关, TC/CC 基因型的男性有极低髋骨 BMD 的风险性是 TT 基因型 2 倍;并且有较低的全身 BMD。Xiong 等把 RANKL 与其它 19 个候选基因一起分析,显示 RANKL 与髋骨 BMD 有相关趋势^[79]。最近报道 RANKL 的三个 SNPs 即 rs12585014、rs7988338 和 rs2148073 与股骨颈挤压强度指数呈显著的相关性。(P 分别为 0.0007, 0.0007, 和 0.0005),前两个 SNPs 在基因的启动子区域,最后一个 SNP 在第二内含子上,三个 SNPs 呈完全连锁不平衡。另外在基因启动子区 -290C > T 多态性显示与绝经后妇女的腰椎^[76]和股骨颈^[80] BMD 有显著性相关。通过 GWAS 研究显示,位于 RANKL 基因上游 113kb 的 rs9594759 多态性与脊柱 BMD 呈显著相关性。这一相关性被 meta-分析所证实。

尽管对 OPG/RANKL/RANK 基因研究显示在不同人群和不同部位 BMD 相关性研究结果并不一致,但随着研究对象的增加和新分析方法的出现,通过对大样本多人群的 GWAS 和 meta-分析显示,证实 OPG/RANKL/RANK 基因的多态性与 BMD 密切相关,影响到骨质疏松症的发生,对三个基因的研究有望在骨质疏松症的早期诊断中得到应用。

3.7 分泌型磷蛋白 1 基因 (Secreted phosphoprotein 1 SPP1)

分泌型磷蛋白 1 也称为骨桥蛋白,参与骨的重建。早期两项小规模 CGAs 研究报道 SPP1 基因的二核苷酸重复多态性分别与股骨颈 BMD 和脊柱 BMC^[81] 相关。通过对欧洲 19195 人的 150 个候选基因的 meta-分析显示 SPP1 基因的 14 个 SNPs 与腰椎骨密度呈显著性相关, $P = 6.0 \times 10^{-8[17]}$ 。SPP1 基因目前被确定为骨质疏松症的易感基因。

3.8 整联蛋白 α 1 基因 (integrin α 1 ITGA1)

ITGA1 基因编码整联蛋白 α 1 链,它与整联蛋白 β 1 链形成异二聚体,作为神经细胞和造血细胞的粘连蛋白/胶原蛋白受体。研究显示整联蛋白 α 1 链

在骨折康复和软骨重建中起着非常重要的作用。Lee^[82]等在 946 名韩国绝经后妇女研究中发现 ITGA1 基因几个 SNPs 与股骨不同部位 BMD 相关。通过合作对 19195 名欧洲参与者用 meta-分析法分析了 150 个候选基因,结果显示位于 ITGA1 基因一内含子上的 rs13179969 多态性与腰椎 BMD 密切相关, ($P = 9.6 \times 10^{-7}$)^[17]。研究提示 ITGA1 基因是骨质疏松症的易感基因。

3.9 特异性蛋白 7 基因 (Specificity protein 7 gene)

SP7 在成骨细胞分化和骨形成中起着重要的作用^[83],在基因组范围相关研究显示位于染色体 12q13 的 SP7 基因附近的 rs10876432 与脊柱 BMD ($P = 1.3 \times 10^{-7}$) 存在显著的相关性^[68]。在儿童人群中基因组关联分析的研究显示,SP7 基因附近常见的 SNPs 与全身 BMD 相关^[84],在 meta-分析中也证实了上述发现。最新的一项研究显示 SP7 多态性提示与美国绝经前黑人妇女的 BMD 相关^[85]。迄今为止,研究提示 SP7 基因是骨质疏松症的易感基因。

3.10 SOX6 基因 (sex determining region Y-box 6 gene SRY-box 6)

SOX6 是 SOX 基因家族成员之一,编码转录因子,该基因位于 11p15。动物实验中, Sox6^{+/+} 鼠显示中度骨骼异常,而 Sox6^{-/-} 发生重症胎儿死亡,伴有广泛性软骨发育不良。Liu^[86]等通过对 100 名没有血缘关系纯种高加索人 GWAS 研究,共扫描 380000 SNPs,确定 SOX6 基因第一内含子两个 SNPs (rs297325 和 rs4756846) 与男性体重指数 (BMI) 和髋骨 BMD 相关, P 值分别达到 6.82×10^{-7} 和 1.47×10^{-6} ;这一结果在另一项佛明翰心脏队列研究包括 3355 名高加索人群中得到证实。Meta-分析,在全基因组意义水平上确定位于 SOX6 基因上游 297kb 的 rs7117858 多态位点与股骨颈 BMD 相关^[18]。提示 SOX6 基因是骨质疏松症的重要调控基因。

总之,过去 15 年中人们对骨质疏松症候选基因的多态性进行了大量研究,并通过连锁分析、关联分析和动物模型等确实发现了一些与该疾病可能相关的基因,但这仅仅是一小部分,正如 Stykarsdottir 等所称,目前发现的这些基因可能占有与骨质疏松症和 BMD 相关基因不足 4%,且对于临床诊断也无太大影响。可以肯定的是,尚有许多与 BMD 相关的基因未被发现及重视。但近年来随着全基因组扫描技术的日趋完善以及超大规模研究的开展,meta-分析方法应用,基因组范围相关研究的开展,加快了骨

质疏松易感位点和基因识别和确定。这些 GWAS 研究结果以及今后类似的研究对于骨质疏松症的分子遗传学研究确实开启了一片新天地,相关基因的发现,通过研究阐述其可能的作用机制,使人们对该疾病及其发病机制都能有进一步的认识。同时也可能有助于疾病的早期筛查、早期预防以及分子遗传学早期诊断。也为后来者提供了可靠的研究基础。

【 参 考 文 献 】

- [1] Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, et al. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest*, 1987, 80(3): 706-710.
- [2] Styrkarsdottir U, Cazier JB, Kong A, et al. Linkage of osteoporosis to chromosome 20p12 and association to BMP2. *PLoS Biol*, 2003, 1(3): E69.
- [3] Shen H, Zhang YY, Long JR, et al. A genome-wide linkage scan for bone mineral density in an extended sample: evidence for linkage on 11q23 and Xq27. *J Med Genet*, 2004, 41(10): 743-751.
- [4] Reneland RH, Mah S, Kammerer S, et al. Association between a variation in the Phosphodiesterase 4D gene and bone mineral density. *BMC Med Genet*, 2005, 6:9.
- [5] Fritz DT, Jiang S, Xu J, et al. A polymorphism in a conserved Posttranscriptional regulatory motif alters bone morphogenetic Protein 2 (BMP2) RNA: Protein interactions. *Mol Endocrinol*, 2006, 20(7): 1574-1586.
- [6] Iehikawa S, Johnson ML, Koller DL, et al. Polymorphisms in the bone morphogenetic protein 2 (BMP2) gene do not affect bone mineral density in white men or women. *Osteoporos Int*, 2006, 17(4): 587-592.
- [7] 洪秀梅. 中国人群骨质疏松症的遗传学研究. 中国科学技术大学博士学位论文, 2007, 3:19.
- [8] Lee YH, Rho YH, Choi SJ, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies for bone mineral density. *J Hum Genet*, 2006, 51(5): 480-486.
- [9] Karasik D, Dupuis J, Cho K, et al. Refined QTLs of osteoporosis-related traits by linkage analysis with genome-wide SNPs: Framingham SHARe. *Bone*, 2010, 46(4): 1114-1121.
- [10] Kaufman JM, Ostertag A, Saint-Pierre A, et al. Genome-wide linkage screen of bone mineral density (BMD) in European pedigrees ascertained through a male relative with low BMD values: evidence for quantitative trait loci on 17q21-23, 11q12-13, 13q12-14, and 22q11. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(10): 3755-3762.
- [11] Ralston SH, Galwey N, MacKay I, et al. Loci for regulation of bone mineral density in men and women identified by genome wide linkage scan: the FAMOS study. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(7): 943-951.
- [12] Xiao P, Shen H, Guo YF, et al. Genomic Regions Identified for BMD in a Large Sample Including Epistatic Interactions and Gender-Specific Effects. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(10): 1536-1544.
- [13] Kung AW, Xiao SM, Cherny S, et al. Association of JAG1 with bone mineral density and osteoporotic fractures: a genome-wide association study and follow-up replication studies. *Am J Hum Genet*, 2010, 86(2): 229-239.
- [14] Ioannidis JP, Nq MY, Sham PC, et al. Meta-analysis of genome-wide scans provides evidence for sex- and site-specific regulation of bone mass. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(2): 173-183.
- [15] Zhang ZX, Lei SF, Deng FY, et al. Bivariate genome-wide linkage analysis for traits BMD and AAM: effect of menopause on linkage signals. *Maturitas*, 2009, 62(1): 16-20.
- [16] Li GH, Kung AVV, Huang QY. Common variants in FLNB/CRTAP, not ARHGEF3 at 3p, are associated with osteoporosis in southern Chinese women. *Osteoporos Int*, 2009, Sep 1 [Epub ahead of print].
- [17] Richards JB, Kavvoura FK, Rivadeneira F, et al. Collaborative meta-analysis: associations of 150 candidate genes with osteoporosis and osteoporotic fracture. *Ann Intern Med*, 2009, 151(8): 528-537.
- [18] Rivadeneira F, Styrkarsdottir U, Estrada K, et al. Twenty bone-mineral-density loci identified by large-scale meta-analysis of genome-wide association studies. *Nat Genet*, 2009, 41(11): 1199-1206.
- [19] Li WF, Hou SX, Yu B, et al. Genetics of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation. *Hum Genet*, 2010, 127(3): 249-285.
- [20] Ferrari S. Human genetics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2008, 22(5): 723-735.
- [21] Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, 1994, 367(6460): 284-287.
- [22] Salamone LM, Cauley JA, Zmuda J, et al. Apolipoprotein E gene Polymorphism and bone loss: estrogen status modifies the influence of apolipoprotein E on bone loss. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(2): 308-314.
- [23] Ferrari S, Rizzoli R, Chevalley T, et al. Vitamin-D-receptor-gene Polymorphisms and change in lumbar-spine bone mineral density. *Lancet*, 1995, 345(8947): 423-424.
- [24] Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Mrozikiewicz PM, et al. Correlation of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphism with osteoporotic changes in Polish postmenopausal women. *Neuro Endocrinol Lett*, 2009, 30(4): 540-546.
- [25] Uysal AR, Sahin M, Gursoy A, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and osteoporosis in the Turkish population. *Genet Test*, 2008, 12(4): 591-594.
- [26] Arabi A, Mahfoud Z, Zahed L, et al. Effect of age, gender and calcitropic hormones on the relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density. *Eur J Clin Nutr*, 2010; 10 [Epub ahead of print].
- [27] Arabi A, Zahed L, Mahfoud Z, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms modulate the skeletal response to vitamin D supplementation in healthy girls. *Bone*, 2009, 45(6): 1091-1097.
- [28] Dundar U, Solak M, Kavuncu V, et al. Evidence of association of vitamin D receptor Apa I gene polymorphism with bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Rheumatol*, 2009, 28(10): 1187-1191.
- [29] Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, et al. Vitamin D receptor

- Fok I Polymorphisms affect calcium absorption, kinetics, and bone mineralization rates during puberty. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(6): 945-953.
- [30] Barr R, Macdonald H, Stewart A, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms, falls, balance and muscle power; results from two independent studies (SPOSS AND OPUS). *Osteoporos Int*, 2010, 21(3): 457-466.
- [31] Kiel DP, Demissie S, Dupuis J, et al. Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study. *BMC Med Genet*, 2007, 8 Suppl 1: S14.
- [32] Ioannidis JP, Stavrou I, Trikalinos TA, et al. Association of polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene with bone mineral density and fracture risk in women: a meta-analysis. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(11): 2048-2060.
- [33] Wang CL, Tang XY, Chen WQ, et al. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density in Chinese women: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2007, 18(3): 295-305.
- [34] Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med*, 2008, 358(22): 2355-2365.
- [35] Wang JT, Guo Y, Yang TL, et al. Polymorphisms in the estrogen receptor genes are associated with hip fractures in Chinese. *Bone*, 2008, 43(5): 910-914.
- [36] Lai BM, Cheung CL, Luk KD, et al. Estrogen receptor alpha CA dinucleotide repeat polymorphism is associated with rate of bone loss in perimenopausal women and bone mineral density and risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2008, 19(4): 571-579.
- [37] Geng L, Yao Z, Yang H, et al. Association of CA repeat polymorphism in estrogen receptor beta gene with postmenopausal osteoporosis in Chinese. *J Genet Genomics*, 2007, 34(10): 868-876.
- [38] Greendale GA, Chu J, Ferrell R, et al. The association of bone mineral density with estrogen receptor gene polymorphisms. *Am J Med*, 2006, 119(9 Suppl 1): S79-86.
- [39] Moron FJ, Mendoza N, Vazquez F, et al. Multilocus analysis of estrogen-related genes in Spanish postmenopausal women suggests an interactive role of *ESR1*, *ESR2* and *NR1P1* genes in the pathogenesis of osteoporosis. *Bone*, 2006, 39(1): 213-221.
- [40] Shearman AM, Karasik D, Gruenthal KM, et al. Estrogen receptor beta polymorphisms are associated with bone mass in women and men: The Framingham Study. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(5): 773-781.
- [41] Kung AW, Lai BM, Ng MY, et al. T-1213C Polymorphism of estrogen receptor beta is associated with low bone mineral density and osteoporotic fractures. *Bone*, 2006, 39(5): 1097-1106.
- [42] Massart F, Marini F, Bianchi G, et al. Age-specific effects of estrogen receptors' polymorphisms on the bone traits in healthy fertile women: the BONTURNO study. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009, 7: 32.
- [43] Garcia-Giralt N, Nogues X, Enjuanes A, et al. Two new single-nucleotide polymorphisms in the *COL1A1* upstream regulatory region and their relationship to bone mineral density. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(3): 384-393.
- [44] Bustamante M, Nogues X, Enjuanes A, et al. *COL1A1*, *ESR1*, *VDR* and *TGFB1* polymorphisms and haplotypes in relation to BMD in Spanish postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2007, 18(2): 235-243.
- [45] Zhang YY, Lei SF, Mo XY, et al. The-1997 G/T polymorphism in the *COL1A1* upstream regulatory region is associated with hip bone mineral density (BMD) in Chinese nuclear families. *Calcif Tissue Int*, 2005, 76(2): 107-112.
- [46] Stewart TL, Jin H, McGuigan FE, et al. Haplotypes defined by promoter and intron 1 polymorphisms of the *COL1A1* gene regulate bone mineral density in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9): 3575-3583.
- [47] Husted LB, Harslof T, Gonzalez-Bofill N, et al. Haplotypes of promoter and intron 1 polymorphisms in the *COL1A1* gene are associated with increased risk of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 2009, 84(2): 85-96.
- [48] Jin H, van't Hof RJ, Albagha OM, et al. Promoter and intron 1 polymorphisms of *COL1A1* interact to regulate transcription and susceptibility to osteoporosis. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(15): 2729-2738.
- [49] Ralston SH, Uitterlinden AG, Brandi ML, et al. Large-scale evidence for the effect of the *COL1A1* Sp1 polymorphism on osteoporosis outcomes: the GENOMOS study. *PLoS Med*, 2006, 3: e90.
- [50] Little RD, Carulli JP, Mastro DRG, et al. A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *Am J Hum Genet*, 2002, 70(1): 11-19.
- [51] Bhat BM, Allen KM, Liu W, et al. Structure-based mutation analysis shows the importance of LRP5 beta-propeller 1 in modulating Dkk1-mediated inhibition of Wnt signaling. *Gene*, 2007, 391(1-2): 103-112.
- [52] Murrills RJ, Matteo JJ, Bhat BM, et al. A cell-based Dkk1 binding assay reveals roles for extracellular domains of LRP5 in Dkk1 interaction and highlights differences between wild-type and the high bone mass mutant LRP5 (G171 V). *J Cell Biochem*, 2009, 108(5): 1066-1075.
- [53] Ezura Y, Nakajima T, Urano T, et al. Association of a single-nucleotide variation (A1330 V) in the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene (*LRP5*) with bone mineral density in adult Japanese women. *Bone*, 2007, 40(4): 997-1005.
- [54] Giroux S, Elfassihi L, Cardinal G, et al. *LRP5* coding polymorphisms influence the variation of peak bone mass in a normal population of French-Canadian women. *Bone*, 2007, 40(5): 1299-1307.
- [55] Jiang XY, Chen Y, Xu L, et al. Association of LRP5 polymorphism with bone mass density and cholesterol level in population of Chinese Han. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2010; 9. [Epub ahead of print].
- [56] Kruk M, Ralston SH, Albagha OM. LRP5 Polymorphisms and response to risedronate treatment in osteoporotic men. *Alcif Tissue Int*, 2009, 84(3): 171-179.
- [57] Sims AM, Shephard N, Carter K, et al. Genetic analyses in a sample of individuals with high or low BMD shows association with multiple Wnt pathway genes. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(4): 499-506.
- [58] Urano T, Shiraki M, Usui T, et al. A1330V variant of the low-

- density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene decreases Wnt signaling and affects the total body bone mineral density in Japanese women. *Endocr J*, 2009, 56(4):625-631.
- [59] 朱翔,章秋,王佑民,等. 安徽地区绝经后妇女低密度脂蛋白受体相关蛋白5基因多态性与骨密度的关系. *中国骨质疏松杂志*, 2007, 13(5):327-329.
- [60] Saarinen A, Saukkonen T, Kivela T, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) mutations and osteoporosis, impaired glucose metabolism and hypercholesterolaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009; 5. [Epub ahead of print].
- [61] Giampietro PE, McCarty C, Mukesh B, et al. The role of cigarette smoking and statins in the development of postmenopausal osteoporosis: a pilot study utilizing the Marshfield Clinic Personalized Medicine Cohort. *Osteoporos Int*, 2010, 21(3):467-477.
- [62] van Meurs JB, Trikalinos TA, Ralston SH, et al. Large-scale analysis of association between *LRP5* and *LRP6* variants and osteoporosis. *JAMA*, 2008, 299(11):1277-1290.
- [63] Giroux S, Elfassihi L, Cole DE, et al. Replication of associations between *LRP5* and *ESRRA* variants and bone density in premenopausal women. *Osteoporos Int*, 2008, 19(12):1769-1775.
- [64] Grundberg E, Lau EM, Lorentzon M, et al. Large-scale association study between two coding *LRP5* gene polymorphisms and bone phenotypes and fractures in men. *Osteoporos Int*, 2008, 19(6):829-837.
- [65] Urano T, Shiraki M, Usui T, et al. A1330 V variant of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene decreases Wnt signaling and affects the total body bone mineral density in Japanese women. *Endocr J*, 2009, 56(4):625-631.
- [66] Richards JB, Rivadeneira F, Inouye M, et al. Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study. *Lancet*, 2008, 371(9623):1505-1512.
- [67] Semenov MV, He X. LRP5 mutations linked to high bone mass diseases cause reduced LRP5 binding and inhibition by SOST. *J Biol Chem*, 2006, 281(50):38276-38284.
- [68] Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, et al. New sequence variants associated with bone mineral density. *Nat Genet*, 2009, 41(1):15-17.
- [69] Yerges LM, Klei L, Cauley JA, et al. A high-density association study of 383 candidate genes for volumetric bone density at the femoral neck and lumbar spine among older men. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(12):2039-2049.
- [70] Huang QY, Li GH, Kunq AW. The-9247 T/C polymorphism in the SOST upstream regulatory region that potentially affects C/EBP alpha and FOXA1 binding is associated with osteoporosis. *Bone*, 2009, 45(2):289-294.
- [71] Zhao HY, Liu JM, Ning G, et al. The influence of Lys3Asn polymorphism in the osteoprotegerin gene on bone mineral density in Chinese postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2005, 16:1519-1524.
- [72] Wang C, He JW, Qin YJ, et al. Osteoprotegerin gene polymorphism and therapeutic response to alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2009, 89(42):2958-2962.
- [73] Seremak-Mrozikiewicz A, Tatusko J, Drews K, et al. polymorphism of osteoprotegerin gene and osteoporosis in postmenopausal women. *Ginekol Pol*, 2009, 80(5):354-360.
- [74] Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Associations between osteoprotegerin polymorphisms and bone mineral density: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*, 2010, 37(1):227-234.
- [75] Eun IS, Park WW, Suh KT, et al. Association between osteoprotegerin gene polymorphism and bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*, 2009, 18(12):1936-1940.
- [76] Mencej-Bedrac S, Prezelj J, Kocjan T, et al. The combinations of polymorphisms in vitamin D receptor, osteoprotegerin and tumour necrosis factor superfamily member 11 genes are associated with bone mineral density. *J Mol Endocrinol*, 2009, 42:239-247.
- [77] Koh JM, Park BL, Kim DJ, et al. Identification of novel *RANK* polymorphisms and their putative association with low BMD among postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2007, 18(3):323-331.
- [78] Hsu YH, Niu T, Terwedow HA, et al. Variation in genes involved in the RANKL/RANK/OPG bone remodeling pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in men. *Hum Genet*, 2006, 118(5):568-577.
- [79] 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.
- [80] Mencej S, Prezelj J, Kocijancic A, et al. Association of TNFSF11 gene Promoter Polymorphisms with bone mineral density in Postmenopausal women. *Maturitas*, 2006, 55(3):219-226.
- [81] Willing MC, Torner JC, Burns TL, et al. Gene polymorphisms, bone mineral density and bone mineral content in young children: the Iowa Bone Development Study. *Osteoporos Int*, 2003, 14(8):650-658.
- [82] Lee HJ, Kim SY, Koh JM, et al. Polymorphisms and haplotypes of integrin alpha1 (*ITGA1*) are associated with bone mineral density and fracture risk in postmenopausal Koreans. *Bone*, 2007, 41(6):979-986.
- [83] Baek WY, Lee MA, Jung JW, et al. Positive regulation of adult bone formation by osteoblast-specific transcription factor osterix. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(6):1055-1065.
- [84] Timpson NJ, Tobias JH, Richards JB, et al. Common variants in the region around Osterix are associated with bone mineral density and growth in childhood. *Hum Mol Genet*, 2009, 18:1510-1517.
- [85] Ichikawa S, Koller DL, Padgett LR, et al. Replication of previous genome-wide association studies of bone mineral density in premenopausal American women. *J Bone Miner Res*, 2010; 8. [Epub ahead of print].
- [86] Liu YZ, Pei YF, Liu JF, et al. Powerful bivariate genome-wide association analyses suggest the *SOX6* gene influencing both obesity and osteoporosis phenotypes in males. *PLoS One*, 2009, 4(8):e6827.

(收稿日期: 2011-02-16)

作者: 吴涤, WU Di
作者单位: 内蒙古包头医学院基础学院, 包头, 014060
刊名: 中国骨质疏松杂志 ISTIC
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS
年, 卷(期): 2011, 17 (5)

参考文献(86条)

1. Liu YZ;Pei YF;Liu JF [Powerful bivariate genome-wide association analyses suggest the SOX6 gene influencing both obesity and osteoporosis phenotypes in males](#)[外文期刊] 2009(08)
2. Ichikawa S;Koller DL;Padgett LR [Replication of previous genome-wide association studies of bone mineral density in premenopausal American women](#) 2010
3. Timpson NJ;Tobias JH;Richards JB [Common variants in the region around Osterix are associated with bone mineral density and growth in childhood](#)[外文期刊] 2009
4. Baek WY;Lee MA;Jung JW [Positive regulation of adult bone formation by osteoblast-specific transcription factor osterix](#)[外文期刊] 2009(06)
5. Lee HJ;Kim SY;Koh JM [Polymorphisms and haplotypes of integrin alpha1 \(ITGA1\) are associated with bone mineral density and fracture risk in postmenopausal Koreans](#)[外文期刊] 2007(06)
6. Willing MC;Torner JC;Burns TL [Gene polymorphisms, bone mineral density and bone mineral content in young children: the Iowa Bone Development Study](#)[外文期刊] 2003(08)
7. Mencej S;Prezelj J;Kocijancic A [Association of TNFSF11 gene Promoter Polymorphisms with bone mineral density in Postmenopausal women](#)[外文期刊] 2006(03)
8. Xiong DH;Shen H;Zhao LJ [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](#)[外文期刊] 2006(11)
9. Hsu YH;Niu T;Terwedow HA [Variation in genes involved in the RANKL/RANK/OPG bone remodeling pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in men](#)[外文期刊] 2006(05)
10. Koh JM;Park B L;Kim DJ [Identification of novel RANK polymorphisms and their putative association with low BMD among postmenopausal women](#) 2007(03)
11. Mencej-Bedrac S;Prezelj J;Kocjan T [The combinations of polymorphisms in vitamin D receptor, osteoprotegerin and tumour necrosis factor superfamily member 11 genes are associated with bone mineral density](#) 2009
12. Eun IS;Park WW;Sub KT [Association between osteoprotegerin gene polymorphism and bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis](#)[外文期刊] 2009(12)
13. Lee YH;Woo JH;Choi SJ [Associations between osteoprotegerin polymorphisms and bone mineral density: a metaanalysis](#) 2010(01)
14. Seremak-Mrozikiewicz A;Tatusko J;Drewns K [polymorphism of osteoprotegerin gene and osteoporosis in postmenopausal women](#) 2009(05)
15. Wang C;He JW;Qin YJ [Osteoprotegerin gene polymorphism and therapeutic response to alendronate in postmenopausal women with osteoporosis](#) 2009(42)

16. [Zhao HY;Liu JM;Ning G The influence of Lys3Asn polymorphism in the osteoprotegerin gene on bone mineral density in Chinese postmenopausal women\[外文期刊\] 2005](#)
17. [Huang QY;Li GH;Kunq AW The-9247 T/C polymorphism in the SOST upstream regulatory region that potentially affects C/EBP alpha and FOXA1 binding is associated with osteoporosis\[外文期刊\] 2009\(02\)](#)
18. [Yerges LM;Klei L;Cauley JA A high-density association study of 383 candidate genes for volumetric bone density at the femoral neck and lumbar spine among older men\[外文期刊\] 2009\(12\)](#)
19. [Styrkarsdottir U;Halldorsson BV;Gretarsdottir S New sequence variants associated with bone mineral density\[外文期刊\] 2009\(01\)](#)
20. [Semenov MV;He X LRP5 mutations linked to high bone mass diseases cause reduced LRP5 binding and inhibition by SOST 2006\(50\)](#)
21. [Richards JB;Rivadeneira F;Inouye M Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study\[外文期刊\] 2008\(9623\)](#)
22. [Urano T;Shirahi M;Usui T A1330 V variant of the lowdensity lipoprotein receptor-related protein 5 \(LRP5\) gene decreases Wnt signaling and affects the total body bone mineral density in Japanese women\[外文期刊\] 2009\(04\)](#)
23. [Grundberg E;Lau EM;Lorentzon M Large-scale association study between two coding LRP5 gene polymorphisms and bone phenotypes and fractures in men\[外文期刊\] 2008\(06\)](#)
24. [Giroux S;Effassihi L;Cole DE Replication of associations between LRP5 and ESRRA variants and bone density in premenopausal women\[外文期刊\] 2008\(12\)](#)
25. [van Meurs JB;Trikalinos TA;Ralston SH Large-scale analysis of association between LRP5 and LRP6 variants and osteoporosis 2008\(11\)](#)
26. [Giampietro PE;McCarty C;Mukeyah B The role of cigarette smoking and statins in the development of postmenopausal osteoporosis: a pilot study utilizing the Marshfield Clinic Personalized Medicine Cohort\[外文期刊\] 2010\(03\)](#)
27. [Saarinen A;Saukkonen T;Kivela T LDL receptor-related protein 5 \(LRP5\) mutations and osteoporosis, impaired glucose metabolism and hypercholesterolaemia 2009](#)
28. [朱翔;章秋;王佑民 安徽地区绝经后妇女低密度脂蛋白受体相关蛋白5基因多态性与骨密度的关系 2007\(05\)](#)
29. [Urano T;Shiraki M;Usui T A1330V variant of the lowdensity lipoprotein receptor-related protein 5 \(LRP5\) gene decreases Wnt signaling and affects the total body bone mineral density in Japanese women\[外文期刊\] 2009\(04\)](#)
30. [Sims AM;Shephard N;Carter K Genetic analyses in a sample of individuals with high or low BMD shows association with multiple Wnt pathway genes 2008\(04\)](#)
31. [Kruk M;Ralston SH;Albagha OM LRP5 Polymorphisms and response to risedronate treatment in osteoporotic men 2009\(03\)](#)
32. [Jiang XY;Chen Y;Xu L Association of LRP5 polymorphism with bone mass density and cholesterol level in population of Chinese Han 2010](#)
33. [Giroux S;Elfassihi L;Cardinal G LRP5 coding polymorphisms influence the variation of peak bone mass in a normal population of French-Canadian women\[外文期刊\] 2007\(05\)](#)

34. [Ezura Y;Nakajima T;Urano T Association of a singlenucleotide variation \(A1330 V\) in the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene \(LRP5\) with bone mineral density in adult Japanese women\[外文期刊\] 2007\(04\)](#)
35. [Murrills RJ;Matteo JJ;Bhat BM A cell-based Dkk1 binding assay reveals roles for extracellular domains of LRP5 in Dkk1 interaction and highlights differences between wild-type and the high bone mass mutant LRP5 \(G171 V\)\[外文期刊\] 2009\(05\)](#)
36. [Bhat BM;Allen KM;Liu W Structure-based mutation analysis shows the importance of LRP5 beta-propeller 1 in modulating Dkk1-mediated inhibition of Wnt signaling\[外文期刊\] 2007\(1-2\)](#)
37. [Little RD;Carulli JP;Mastro DRG A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait\[外文期刊\] 2002\(01\)](#)
38. [Ralston SH;Uitterlinden AG;Brandi ML Large-scale evidence for the effect of the COL1A1 Spl polymorphism on osteoporosis outcomes:the GENOMOS study\[外文期刊\] 2006](#)
39. [Jin H;van't Hof RJ;Albagha OM Promoter and intron 1 polymorphisms of COL1A1 interact to regulate transcription and susceptibility to osteoporosis\[外文期刊\] 2009\(15\)](#)
40. [Husted LB;Harslof T;Gonzalez-Bofill N Haplotypes of promoter and intron 1 polymorphisms in the COL1A1 gene are associated with increased risk of osteoporosis\[外文期刊\] 2009\(02\)](#)
41. [Stewart TL;Jin H;McGuigan FE Haplotypes defined by promoter and intron 1 polymorphisms of the COL1A1 gene regulate bone mineral density in women\[外文期刊\] 2006\(09\)](#)
42. [Zhang YY;Lei SF;Mo XY The-1997 G/T polymorphism in the COL1A1 upstream regulatory region is associated with hip bone mineral density \(BMD\) in Chinese nuclear families\[外文期刊\] 2005\(02\)](#)
43. [Bustamante M;Nogues X;Enjuanes A COL1A1, ESR1, VDR and TGFBI polymorphisms and haplotypes in relation to BMD in Spanish postmenopausal women\[外文期刊\] 2007\(02\)](#)
44. [Garcia-Giralt N;Nogues X;Enjuanes A Two new singlenucleotide polymorphisms in the COL1A1 upstream regulatory region and their relationship to bone mineral density\[外文期刊\] 2002\(03\)](#)
45. [Massart F;Marini F;Bianchi G Age-specific effects of estrogen receptors' polymorphisms on the bone traits in healthy fertile women:the BONTURNO study 2009](#)
46. [Kung AW;Lai BM;Ng MY T-1213C Polymorphism of estrogen receptor beta is associated with low bone mineral density and osteoporotic fractures\[外文期刊\] 2006\(05\)](#)
47. [Shearman AM;Karasik D;Gruenthal KM Estrogen receptor beta polymorphisms are associated with bone mass in women and men:The Framingham Study 2004\(05\)](#)
48. [Moron FJ;Mendoza N;Vazquez F Multilocus analysis of estrogen-related genes in Spanish postmenopausal women suggests an interactive role of ESR1, ESR2 and NRIPI genes in the pathogenesis of osteoporosis\[外文期刊\] 2006\(01\)](#)
49. [Greendale GA;Chu J;Ferrell R The association of bone mineral density with estrogen receptor gene polymorphisms\[外文期刊\] 2006\(9 Suppl 1\)](#)
50. [Geng L;Yao Z;Yang H Association of CA repeat polymorphism in estrogen receptor beta gene with postmenopausal osteoporosis in Chinese 2007\(10\)](#)
51. [Lai BM;Cheung CL;Luk KD Estrogen receptor alpha CA dinucleotide repeat polymorphism is associated](#)

with rate of bone loss in perimenopausal women and bone mineral density and risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women 2008(04)

52. Wang JT;Guo Y;Yang TL Polymorphisms in the estrogen receptor genes are associated with hip fractures in Chinese[外文期刊] 2008(05)

53. Styrkarsdottir U;Halldorsson BV;Gretarsdottir S Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures[外文期刊] 2008(22)

54. Wang CL;Tang XY;Chen WQ Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density in Chinese women:a meta-analysis 2007(03)

55. Ioannidis JP;Stavrou I;Trikalinos TA Association of polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene with bone mineral density and fracture risk in women:a meta-analysis[外文期刊] 2002(11)

56. Kiel DP;Demissie S;Dupuis J Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study[外文期刊] 2007(Suppl 1)

57. Barr R;Macdonald H;Stewart A Association between vitamin D receptor gene polymorphisms, falls, balance and muscle power:results from two independent studies (SPOSS AND OPUS) [外文期刊] 2010(03)

58. Abrams SA;Griffin IJ;Hawthorne KM Vitamin D receptor Fok I Polymorphisms affect calcium absorption, kinetics, and bone mineralization rates during puberty[外文期刊] 2005(06)

59. Dundar U;Solak M;Kavuncu V Evidence of association of vitamin D receptor Apa I gene polymorphism with bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis 2009(10)

60. Arabi A;Zahed L;Mahfoud Z Vitamin D receptor gene polymorphisms modulate the skeletal response to vitamin D supplementation in healthy girls[外文期刊] 2009(06)

61. Arabi A;Mahfoud Z;Zahed L Effect of age, gender and calciotropic hormones on the relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density 2010

62. Uysal AR;Sahin M;Gursoy A Vitamin D receptor gene polymorphism and osteoporosis in the Turkish population[外文期刊] 2008(04)

63. Seremak-Mrozikiewicz A;Drewnowski K;Mrozikiewicz PM Correlation of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphism with osteoporotic changes in Polish postmenopausal women 2009(04)

64. Ferrari S;Rizzoli R;Chevalley T Vitamin-D-receptor-gene Polymorphisms and change in lumbar-spine bone mineral density[外文期刊] 1995(8947)

65. Salamone LM;Cauley JA;Zmuda J Apolipoprotein E gene Polymorphism and bone loss:estrogen status modifies the influence of apolipoprotein E on bone loss 2000(02)

66. Morrison NA;Qi JC;Tokita A Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles 1994(6460)

67. Ferrari S Human genetics of osteoporosis[外文期刊] 2008(05)

68. Li WF;Hou SX;Yu B Genetics of osteoporosis:accelerating pace in gene identification and validation[外文期刊] 2010(03)

69. Rivadeneira F;Styrkarsdottir U;Estrada K Twenty bonemineral-density loci identified by large-scale meta-analysis of genome-wide association studies[外文期刊] 2009(11)

70. Richards JB;Kavvoura FK;Rivadeneira F Collaborative meta-analysis:associations of 150 candidate

[genes with osteoporosis and osteoporotic fracture](#) 2009(08)

71. [Li GH;Kung AVV;Huang QY Common variants in FLNB/C RTAP,not ARHGEF3 at 3p,are associated with osteoporosis in southern Chinese women](#) 2009(Sep I)
72. [Zhang ZX;Lei SF;Deng FY Bivariate genome-wide linkage analysis for traits BMD and AAM:effect of menopause on linkage signals](#)[外文期刊] 2009(01)
73. [Ioannidis JP;Nq MY;Sham PC Meta-analysis of genomewide scans provides evidence for sex-and site-specific regulation of bone mass](#) 2007(02)
74. [Kung AW;Xiao SM;Cherny S Association of JAG1 with bone mineral density and osteoporotic fractures:a genome-wide association study and follow-up replication studies](#)[外文期刊] 2010(02)
75. [Xiao P;Shen H;Guo YF Genomic Regions Identified for BMD in a Large Sample Including Epistatic Interactions and Gender-Specific Effects](#)[外文期刊] 2006(10)
76. [Ralston SH;Galwey N;MaeKay I Loci for regulation of bone mineral density in men and women identified by genome wide linkage scan:the FAMOS study](#)[外文期刊] 2005(07)
77. [Kaufman JM;Ostertag A;Saint-Pierre A Genome-wide linkage screen of bone mineral density \(BMD\) in European pedigrees ascertained through a male relative with low BMD values:evidence for quantitative trait loci on 17q21-23,11q12-13,13q12-14, and 22q11](#)[外文期刊] 2008(10)
78. [Karasik D;Dupuis J;Cho K Refined QTLs of osteoporosis-related traits by linkage analysis with genome-wide SNPs:Framingham SHARe](#)[外文期刊] 2010(04)
79. [Lee YH;Rho YH;Choi S J Meta-analysis of genome-wide linkage studies for bone mineral density](#)[外文期刊] 2006(05)
80. [洪秀梅 中国人群骨质疏松症的遗传学研究](#) 2007
81. [Iehikawa S;Johnson ML;Koller DL Polymorphisms in the bone morphogenetic protein 2 \(BMP2\) gene do not affect bone mineral density in white men or women](#) 2006(04)
82. [Fritz DT;Jiang S;Xu J A polymorphism in a conserved Posttranscriptional regulatory motif alters bone morphogenetic Protein 2 \(BMP2\) RNA:Protein interactions](#) 2006(07)
83. [Reneland RH;Mah S;Kammerer S Association between a variation in the Phosphodiesterase 4D gene and bone mineral density](#)[外文期刊] 2005
84. [Shen H;Zhang YY;Long JR A genome-wide linkage scan for bone mineral density in an extended sample:evidence for linkage on 11q23 and Xq27](#)[外文期刊] 2004(10)
85. [Styrkarsdottir U;Cazier JB;Kong A Linkage of osteoporosis to chromosome 20p12 and association to BMP2](#)[外文期刊] 2003(03)
86. [Pocock NA;Eisman JA;Hopper JL Genetic determinants of bone mass in adults.A twin study](#)[外文期刊] 1987(03)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201105018.aspx