

雌激素受体 α 基因多态性与骨质疏松关系的研究进展

李昕 田京

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013)03-0297-05

摘要: 骨质疏松症是一种以骨密度降低、骨微结构破坏和脆性骨折发生风险增加为主要特征的全身性代谢性骨骼疾病。有相当充分的证据表明,遗传因素与其发生密切相关。目前已有大量有关雌激素受体 α 基因多态性与骨质疏松关系的研究,但检测方法、研究对象、选取指标、样本量等因素的差异,使结果得不到共识。随着检测技术的不断进步以及分析方法的不断更新,已初步确定传统基因多态性位点 PvuII 和 XbaI 与骨质疏松相关,一些新的单核苷酸多态性位点也被发现。同时,研究领域还延伸到了药物基因组学,以预测治疗药物对不同基因型患者的疗效。为了进一步阐明雌激素受体 α 基因多态性与骨质疏松的关系,应进行更为合理的研究设计,并且充分考虑基因与基因以及环境与基因间的相互作用。相信随着研究的不断深入,雌激素受体 α 基因多态性位点对骨质疏松的影响及机制的阐明,骨质疏松的早期诊断和个性化治疗会逐步实现。

关键词: 骨质疏松;雌激素受体 α 基因;多态性

Research progress of the relationship between the estrogen receptor alpha gene polymorphisms and osteoporosis LI Xin, TIAN Jing. The Second Clinical Medical College of Southern Medical University, Guangzhou 510282, China

Corresponding author: TIAN Jing, Email: tian_jing6723@yahoo.com.cn

Abstract: Osteoporosis is a systemic bone metabolic disease, which is characterized by low bone mineral density, structural deterioration of bone tissue, and increased risk of bone fracture. Sufficient evidences have indicated that genetic factors are closely correlated with the incidence of osteoporosis. Currently, there has been a large amount of research concerning the relationship between the estrogen receptor alpha gene polymorphisms and osteoporosis. However, diversities in detection methods, research objects, indicators, sample size, and other factors lead to different results. With the progress of detection technology and the update of analytical methods, traditional gene polymorphism sites PvuII and XbaI have been preliminarily identified to be related to osteoporosis. Meanwhile, some new single nucleotide polymorphism (SNP) sites have also been found. Furthermore, the research area also extends to pharmacogenomics to predict the efficacy of the drug in patients with different genotypes. In order to further clarify the relationship between the estrogen receptor alpha gene polymorphisms and osteoporosis, we should design our study more rationally. And we should take full consideration of the interactions between genes and genes as well as between environment and genes. Along with the deepening of study and the elucidation of the impact and mechanisms of the estrogen receptor alpha gene polymorphisms in osteoporosis, early diagnosis and personalized treatment of osteoporosis will be gradually achieved.

Key words: Osteoporosis; Estrogen receptor alpha gene; Polymorphisms

骨质疏松症是一种以骨密度降低、骨微结构破

坏和脆性骨折发生风险增加为主要特征的全身性代谢性骨骼疾病^[1]。相关基因的多态性不仅是其重要发病因素^[2],同时也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^[3]。随着现代分子生物技术的发展,基因治疗正成为研究热点。

作者单位: 510282 广州,南方医科大学第二临床医学院(珠江医院)

通讯作者: 田京, Email: tian_jing6723@yahoo.com.cn

雌激素受体(ER)基因多态性已被认为对骨量和骨代谢具有显著影响^[4]。雌激素可以调节成骨细胞的基因表达与机械张力应答,并通过抗氧化作用防止骨量丢失,而其缺乏可上调破骨细胞。雌激素主要通过 α 受体结合发挥作用,ER α 基因多态性将影响体内雌激素水平^[5],从而影响骨代谢。

ER α 基因多态性与骨质疏松的关系是目前研究的热点之一,虽已有大量相关报道,但结果争议较多,未能达成共识,本文对其近五年的研究进展做一综述。

1 ER α 基因的结构及多态性

ER α 基因位于6号染色体长臂6q 25.1,含有8个外显子和7个内含子^[6]。较多研究表明,1号内含子中含有增强子、启动子等重要调节序列,其突变将影响ER α 的表达与功能^[7]。其中,PvuII(rs2234693)酶切位点位于第二外显子上游约0.4kb处,为一点突变(T-C)。XbaI(rs9340799)酶切位点位于PvuII酶切位点下游约50bp处,为一点突变(A-G)^[6]。这两个多态酶切位点分别产生PP、Pp、PP,XX、Xx、xx基因型。另外,启动子区的(TA)_n重复序列(rs3138744)的多态性也是研究热点之一。

2 ER α 基因多态性与骨质疏松

2.1 ER α 基因多态性与骨密度

骨密度(BMD)是临床预测骨质疏松症的金标准^[1],也是骨质疏松症遗传学研究中最常使用的代替变量^[3]。Rivadeneira等对19195名北欧人的股骨颈和腰椎BMD进行全基因组范围的meta分析,结果显示ER α 基因与BMD相关^[8]。其它三项相似研究^[8-10]也得到了一致结果。

目前大多数研究集中在绝经后女性人群^[11],但所得结论并不一致。Ivanova检测400名保加利亚绝经后女性的腰椎、股骨颈和前臂远端BMD,发现XbaI的相对危险性(RR=1.51)比PvuII(RR=1.35)高,且基因型为杂合子(Xx和Pp)的个体呈低BMD状态。其中,XbaI多态性可能作用于骨小梁,PvuII多态性还可能作用于骨皮质^[4]。

有一项涉及719名西班牙绝经后女性的研究显示,CC(PP)基因型含量高的患者股骨颈BMD较低^[2]。比较类似的是,2007年Wang等^[12]对4297名中国绝经后女性的荟萃分析提示,仅PvuII与股骨颈BMD有较弱的关联,且PP基因型的平均BMD

较低。然而在约旦绝经后女性中,腰椎和股骨的低BMD与XbaI多态性有关^[13]。

另有一项实验对象为2209名40至79岁日本人的研究显示,含TC/CC(Pp/PP)基因型女性的股骨颈BMD比TT(pp)基因型高,AG/GG(Xx/XX)基因型比AA(xx)基因型高^[14]。

目前已有部分研究的对象涉及了绝经前女性,例如,Jeedigunta等对427名患骨质疏松的绝经前、后西印度女性,及460名对照组进行研究。结果表明,pp和xx基因型个体的BMD及雌二醇水平明显较PP和XX基因型低^[5]。类似的一项共包括238名绝经前女性的研究显示,基因型xx和pp的腰椎BMD最低,而与股骨颈BMD没有关联^[15]。相同的结论在髋关节也得到了验证^[11]。

2.2 ER α 基因多态性与骨质疏松性骨折

骨质疏松症真正严重的后果是发生骨质疏松性骨折(OFS),且影响BMD和OFS的遗传因子并不完全一致^[16]。例如有研究认为,PvuII基因中,CC(PP)多态性似乎与骨骼结构特征相关,而不是骨量^[17]。

有一项囊括13个研究,1279例病例和6069例对照组的Meta分析表明,pp基因型与椎体骨折相关^[18]。类似的,Magdalena等研究126名绝经后女性的腰椎和股骨颈发现,pp者更易患OFS,且在腰椎尤其显著,而XbaI没有意义^[19]。在中国,该结论同样得到了验证^[20]。Massart等也发现PvuII与骨质疏松症家族史(FHO)和髌部骨折(FHF)相关($P < 0.01$)^[11]。

一项研究对象为220名约旦绝经后女性的研究显示,ppxx基因型与低BMD和脊椎骨折相关,PpXx基因型可能有保护作用^[21]。在另外一项包括462例骨质疏松症患者和336例对照组的研究中,Kung等发现:XbaI的等位基因C(P)($P < 0.01$)和PvuII的等位基因G(X)($P = 0.04$)降低女性椎体骨折率,而在男性中,这种趋势没有达到统计学意义^[22]。

也有研究指出,PvuII和XbaI的多态性与骨质疏松性骨折无关^[23, 24]。

2.3 男性ER α 基因多态性与骨质疏松

ER α 的作用一度被认为主要限制在女性,但事实上,1994年Smith报道了一名ER α 基因突变的男性病例,并首次表明了ER α 基因与骨质疏松有关^[25]。

男性特发性骨质疏松症主要受低峰值骨量的影响,其中遗传因素起重要作用。Kastelan等对92名

男性的腰椎和股骨近端 BMD 进行测量,发现两个 (TA)n 的等位基因 (19 和 21) 与低 BMD 相关。其中,等位基因 19 与腰椎低 BMD 显著关联 ($P = 0.02$),等位基因 21 与腰椎 ($P = 0.02$),股骨颈 ($P = 0.02$) 和全髋关节 ($P = 0.008$) 低 BMD 显著关联^[26]。一项对于 900 例意大利人 (541 名女性,449 名男性) 的研究显示,在男性受试者中,PP 基因型具有较高的胫骨皮质厚度值 ($P = 0.002$),ER α 基因与保持骨的几何形状相关^[27, 28]。Yin 等分析 146 名中国男孩的基因多态性,发现携带 p 或 x 基因型者更易低骨量^[28]。

然而 Yerges 等对 2018 名 65 岁以上的白人男性进行候选基因筛选,并没有发现 ER α 基因与骨质疏松有关,这可能是因为该实验测量的是 vBMD,但是大部分以往的研究测量面积 BMD^[29]。Gu 等对 400 个中国核心家庭选出的 1215 名年轻男性志愿者的研究也显示类似结果^[30]。

2.4 新基因多态性位点与骨质疏松

近年来,ER α 基因上还有一些新的单核苷酸多态性 (SNP) 位点被发现。D6S440 是一种新发现的内含子 CA 二核苷酸多态性重复序列,位于第 5 外显子 5'-剪接位点下游 225 个碱基对处,距离该基因转录起始位点 200Kb。在过去,内含子核苷酸多态重复序列与启动子的距离不被认为有任何功能上的意义。然而,值得关注的是 Lei 等人对 1184 名中国女性 (452 例绝经前,110 例围绝经期和 622 例绝经后) 进行研究发现:D6S440 在绝经后女性中多数 <18 个重复单位,并与髌部 BMD 显著相关 ($P = 0.004$),加快骨流失速度 ($P = 0.029$),增加骨折风险 (优势比 OR:2.31)。该研究表明 CA 重复序列可能是参与剪接的增强子,影响 mRNA 的转录效率^[31]。

一项中国人全基因组关联研究发现,ER α 基因的 SNPs 位点 rs851982 ($P = 0.012$) 和 rs4870044 ($P = 0.045$) 与股骨颈 BMD 显著关联,rs3020314 和 rs1884501 位点构成的单体型 TT 显著增加髌部骨折的发生风险。令人感兴趣的是,rs1884501 落在一个转录因子结合位点上,研究者推测,该 SNP 可以调节 ER α 基因的转录^[16]。

Styrkarsdottir 等对 5861 名冰岛志愿者的 301019 个 SNPs 位点进行了全基因组扫描,发现 ER α 基因的 rs9479055 和 rs4870044 两个 SNPs 位点与髌部 BMD 显著相关^[32]。Tranah 等人在 6,752 名绝经后白人女性中发现 rs1801132 (位于第四外显

子) 增加椎体骨折风险^[23]。Wang 等确定了两个新 SNPs 与髌骨骨折相关:rs3020314 (OR = 1.66), rs188405 (OR = 1.46)^[33]。

3 研究结果的差异性分析

3.1 检测方法的差异

目前相关研究中最主要的问题是:大部分结果得不到重复,甚至相互矛盾^[3]。有学者指出,就整体而言,大多数对 BMD 重要的基因与 OFS 不相关,因此需要不同的研究策略^[34]。近年以来,易感基因位点识别和验证的速度不断加快,研究者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。全基因组扫描技术更可以对人群进行大范围的基因学研究^[3, 10]。

3.2 研究对象的差异

以往的研究中,ER α 基因多态性与不同人群中 BMD 和骨折的相关性并不完全一致^[10],这可能是由于所用的人口关联方法易受人口结构的影响^[30]。参与者的种族差异影响等位基因频率^[30, 33],并且不同人群所受环境因素的影响,如饮食习惯、体力活动和阳光暴露度等不同^[15]。因而所造成的基因与基因、基因与环境的相互作用存在差异^[31]。

3.3 其它

衡量骨质疏松有多个表型指标,如 BMD、骨折情况、骨转换等,每种表型可能由不同的遗传因素决定^[1]。并且 BMD 是一复杂性状,受遗传变异与环境因素的影响^[3]。有学者指出,以往大量使用 BMD 作为指标的研究没有考虑到体重对其的影响^[30]。同时,样本量的不足也导致检测效能的降低^[3]。此外,增加阴性结果的发表对于减少发表偏倚至关重要^[23]。

4 ER α 基因多态性与骨质疏松治疗

至目前为止,大多数研究者专注于寻找遗传学标记用于临床诊断。然而,基因多态性也可以预见个体对药物的反应^[35]。激素替代疗法 (HRT) 常被用于治疗绝经后骨质疏松,其临床疗效的差异性可能与 ER α 基因多态性相关。

Brodowska 等用 17-雌二醇和醋酸甲羟孕酮,对 44 个患原发性骨质疏松的绝经后女性进行为期一年的治疗。结果发现 XX,PP 基因型患者的治疗效果显著降低^[36]。然而在一项涉及 100 名绝经后女性的实验中,PP 型服用大豆异黄酮一年后桡骨 BMD 升高,提示疗效较好^[37]。另一项有关腰椎的

实验也得到了类似的结果^[38]。

另外,董杰等将 52 名绝经后 BMD $T < -1.5$ 的女性随机分为 Px 单倍体组和 non-Px 单倍体组,并进行为期一年的随机对照干预实验。结果发现就骨代谢生化指标而言,补钙更容易减缓 Px 基因型的骨量丢失,但这种改变未能反应到 BMD 上,这可能由于骨的重建是一个缓慢的过程,并随年龄的增加而延长^[39]。

总结与展望

目前而言,已有大量有关雌激素受体 α 基因多态性与骨质疏松的研究,然而其候选基因位点还在筛选确认阶段,对二者关系的研究也多处于相关性的层面。受检测方法、研究对象、选取指标、样本量等因素的影响,研究结果并不一致,但已能基本确定,雌激素受体 α 基因多态性与骨质疏松有关。近几年来检测技术的不断进步以及分析方法的不断更新,为研究者们提供了新的机会,得以开展统计力更强的全基因组关联研究,发现新的候选基因或变异位点^[16]。提高遗传因素对骨质疏松症发生发展的认识,将有助于峰值骨量的测量^[4]和疾病的早期诊断^[19]。

此外,基因多态性的重要性已经超出其对骨表型的影响,而延伸到了药物基因组学。在分子生物学的帮助下,可以通过遗传标记,确定新的抗骨质疏松的药物靶标,改善现有治疗效果,使患者拥有个性化治疗^[35]。

为了进一步阐明雌激素受体 α 基因多态性与骨质疏松的关系,应设计多中心、大样本研究,前瞻性观察多种骨质疏松表型参数与遗传学变异的关系^[1],实现从 DNA 到 RNA 到蛋白质的多水平交叉研究^[16, 34],采取更为合理、有效的统计学方法,并且充分考虑基因与基因以及环境与基因间的相互作用。

相信随着对雌激素受体 α 基因多态性位点研究的深入,以及其对骨质疏松的影响和机制的阐明,骨质疏松的早期诊断和个性化治疗会逐步实现。

【参考文献】

- [1] 刘长路,吴岩,毕立夫. 骨质疏松症相关基因的研究进展. 中国骨质疏松杂志,2011(8):731-735.
- [2] Bustamante M, Nogues X, Enjuanes A, et al. COL1A1, ESR1, VDR and TGFBI polymorphisms and haplotypes in relation to BMD in Spanish postmenopausal women. Osteoporos Int, 2007, 18(2):235-243.
- [3] 吴焱. 分子遗传学在骨质疏松症诊断中的应用. 中国骨质疏松杂志,2011(5):440-452.
- [4] Ivanova J T, Doukova P B, Boyanov M A, et al. PvuII and XbaI polymorphisms of the estrogen receptor gene and bone mineral density in a Bulgarian population sample. Hormones (Athens), 2007, 6(1):36-43.
- [5] Jeedigunta Y, Bhoomi R P, Kolla V K, et al. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with BMD and their affect on estradiol levels in pre- and postmenopausal women in south Indian population from Andhra Pradesh. Clin Chim Acta, 2010, 411(7-8):597-600.
- [6] 赵晖,王介东. 雌激素受体 α 基因多态性的研究进展. 国外医学(计划生育/生殖健康分册),2007(2):89-92.
- [7] 夏淑林,张振华,李旭. 雌激素 α 受体基因多态性与疾病相关性的研究进展. 实用肝病杂志,2010(1):75-77.
- [8] 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.
- [9] Li W F, Hou S X, Yu B, et al. Genetics of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation. Hum Genet, 2010, 127(3):249-285.
- [10] Styrkarsdottir U, Halldorsson B V, Gretarsdottir S, et al. New sequence variants associated with bone mineral density. Nat Genet, 2009, 41(1):15-17.
- [11] 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. Reproductive Biology and Endocrinology, 2009, 7(1):1.
- [12] Wang C L, Tang X Y, Chen W Q, 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.
- [13] Kanan R M, Mesmar M. The effect of vitamin D receptor and estrogen receptor gene polymorphisms on bone mineral density in healthy and osteoporotic postmenopausal Jordanian women. International Journal of Integrative Biology, 2008, 4(2):67-71.
- [14] Kitamura I, Ando F, Koda M, et al. Effects of the interaction between lean tissue mass and estrogen receptor alpha gene polymorphism on bone mineral density in middle-aged and elderly Japanese. Bone, 2007, 40(6):1623-1629.
- [15] Ignaszak-Szczepaniak M, Horst-Sikorska W, Dytfield J, et al. Association between estrogen receptor alpha gene polymorphisms and bone mineral density in Polish female patients with Graves' disease. Acta Biochim Pol, 2011, 58(1):101-109.
- [16] 郭燕. 骨质疏松症及其相关性状易感基因定位的系统遗传学研究. 西安交通大学, 2009.
- [17] Rauhiio A, Uusi-Rasi K, Kunnas T, et al. Estrogen receptor-1 genotype is associated with bone structure in premenopausal obese women. Maturitas, 2011, 68(4):362-367.
- [18] Lei M M, Yang T F, Tu Z Q, et al. Oestrogen receptor-alpha polymorphism and risk of fracture: a meta-analysis of 13 studies

- including 1279 cases and 6069 controls. *J Int Med Res*, 2010, 38 (5):1575-1583.
- [19] Erdogan M O, Yildiz H, Artan S, et al. Association of estrogen receptor alpha and collagen type I alpha 1 gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2011, 22(4):1219-1225.
- [20] Wei G, Yao M, Wang Y, et al. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms and risk of fracture. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, 16(6):636-639.
- [21] Mesmar M, Kanan R M. Possible association of combined vitamin D receptor and estrogen receptor genotypes and low bone mineral density in Jordanian postmenopausal women. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2009, 13(5):603-609.
- [22] Harsløf T, Husted L, Carstens M, et al. Genotypes and Haplotypes of the Estrogen Receptor Genes, but Not the Retinoblastoma-interacting Zinc Finger Protein 1 Gene, Are Associated with Osteoporosis. *Calcified Tissue International*, 2010, 87(1):25.
- [23] Kjaergaard A D, Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, et al. Estrogen receptor alpha polymorphism and risk of cardiovascular disease, cancer, and hip fracture: cross-sectional, cohort, and case-control studies and a meta-analysis. *Circulation*, 2007, 115(7):861-871.
- [24] Tranah G J, Taylor B C, Lui L Y, et al. Genetic variation in candidate osteoporosis genes, bone mineral density, and fracture risk: the study of osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int*, 2008, 83(3):155-166.
- [25] Eric P S, Boyd J, Graeme R F, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen receptor gene in a man. *The New England Journal of Medicine*, 1994, 331(16):1056-1061.
- [26] Kastelan D, Grubic Z, Kraljevic I, et al. The role of estrogen receptor-alpha gene TA polymorphism and aromatase gene TTTA polymorphism on peak bone mass attainment in males: is there an additive negative effect of certain allele combinations? *J Bone Miner Metab*, 2009, 27(2):198-204.
- [27] Cepollaro C, Lauretani F, Gozzini A, et al. Relationship of Volumetric Bone Mineral Density and Structural Parameters with ER α Gene Polymorphisms. *Calcified Tissue International*, 2007, 80(5):307.
- [28] Yin J, Zhang Q, Hu X Q, et al. Interactions between effects of estrogen receptor gene polymorphisms on BMD and experiences of the first spermorrhea in Chinese Han boys. *Biomed Environ Sci*, 2008, 21(2):129-136.
- [29] Yerges L M, Klei L, Cauley J A, et al. High-density association study of 383 candidate genes for volumetric BMD at the femoral neck and lumbar spine among older men. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(12):2039-2049.
- [30] Gu J M, Xiao W J, He J W, et al. Association between VDR and ESR1 gene polymorphisms with bone and obesity phenotypes in Chinese male nuclear families. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(12):1634-1642.
- [31] Lai B M, Cheung C L, Luk K D, 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.
- [32] Styrkarsdottir U, Halldorsson B V, Gretarsdottir S, et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med*, 2008, 358(22):2355-2365.
- [33] Wang J T, Guo Y, Yang T L, et al. Polymorphisms in the estrogen receptor genes are associated with hip fractures in Chinese. *Bone*, 2008, 43(5):910-914.
- [34] Lei S F, Jiang H, Deng F Y, et al. Searching for genes underlying susceptibility to osteoporotic fracture: current progress and future prospect. *Osteoporos Int*, 2007, 18(9):1157-1175.
- [35] Massart F, Marcucci G, Brandi M L. Pharmacogenetics of bone treatments; the VDR and ER α gene story. *Pharmacogenomics*, 2008, 9:733-746.
- [36] Brodowska A, Starczewski A, Brodowski J, et al. The bone mass density in postmenopausal women using hormonal replacement therapy in relation to polymorphism in vitamin D receptor and estrogen receptor genes. *Gynecol Endocrinol*, 2009, 25(5):315-323.
- [37] Kung A W, Huang Q Y. Genetic and environmental determinants of osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2007, 7(1):26-32.
- [38] 林凯, 邓海鹏, 徐永能, 等. 雷洛昔芬对不同雌激素受体基因型妇女骨质疏松症的疗效评价. *广东医学*, 2008(12).
- [39] 董杰, 黄振武, 朴建华, 等. 大豆异黄酮和钙对绝经妇女骨代谢的影响及与 ER 基因 P $\times$ 单倍型的关系. *营养学报*, 2008(3).

(收稿日期:2012-10-30)

作者: 李昕, 田京, LI Xin, TIAN Jing
作者单位: 南方医科大学第二临床医学院(珠江医院), 广州, 510282
刊名: 中国骨质疏松杂志 **ISTIC**
英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis
年, 卷(期): 2013, 19(3)

参考文献(39条)

1. 刘长路;吴岩;毕立夫 骨质疏松症相关基因的研究进展 2011(08)
2. Bustamante M;Nogues X;Enjuanes A COL1A1, ESR1, VDR and TGF β 1 polymorphisms and haplotypes in relation to BMD in Spanish postmenopausal women 2007(02)
3. 吴淦 分子遗传学在骨质疏松症诊断中的应用 2011(05)
4. Ivanova J T;Doukova P B;Boyanov M A PvuII and Xba I polymorphisms of the estrogen receptor gene and bone mineral density in a Bulgarian population sample 2007(01)
5. Jeedigunta Y;Bhoomi R P;Kolla V K Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with BMD and their affect on estradiol levels in pre-and postmenopausal women in south Indian population from Andhra Pradesh 2010(7-8)
6. 赵晖;王介东 雌激素受体 α 基因多态性的研究进展 2007(02)
7. 夏淑林;张振华;李旭 雌激素 α 受体基因多态性与疾病相关性的研究进展 2010(01)
8. Rivadeneira F;Styrkarsdottir U;Estrada K Twenty bonemineral-density loci identified by large-scale meta-analysis of genome-wide association studies 2009(11)
9. Li W F;Hou S X;Yu B Genetics of osteoporosis:accelerating pace in gene identification and validation 2010(03)
10. Styrkarsdottir U;Halldorsson B V;Gretarsdottir S New sequence variants associated with bone mineral density 2009(01)
11. 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(01)
12. Wang C L;Tang X Y;Chen W Q Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density in Chinese women:a meta-analysis 2007(03)
13. Kanan R M;Mesmar M The effect of vitamin D receptor and estrogen receptor gene polymorphisms on bone mineral density in healthy and osteoporotic postmenopausal Jordanian women 2008(02)
14. Kitamura I;Ando F;Koda M Effects of the interaction between lean tissue mass and estrogen receptor alpha gene polymorphism on bone mineral density in middle-aged and elderly Japanese 2007(06)
15. Ignaszak-Szczepaniak M;Horst-Sikorska W;Dytfeld J Association between estrogen receptor alpha gene polymorphisms and bone mineral density in Polish female patients with Graves'disease 2011(01)
16. 郭燕 骨质疏松症及其相关性状易感基因定位的系统遗传学研究 2009
17. Rauhio A;Uusi-Rasi K;Kunnas T Estrogen receptor-1 genotype is associated with bone structure in premenopausal obese women 2011(04)
18. Lei M M;Yang T F;Tu Z Q Oestrogen receptor-alpha polymorphism and risk of fracture:a meta-analysis of 13 studies including 1279 cases and 6069 controls 2010(05)
19. Erdogan M O;Yildiz H;Artan S Association of estrogen receptor alpha and collagen type I alpha 1 gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women 2011(04)
20. Wei G;Yao M;Wang Y Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms and risk of fracture 2012(06)
21. Mesmar M;Kanan R M Possible association of combined vitamin D receptor and estrogen receptor genotypes and low bone mineral density in Jordanian postmenopausal women 2009(05)
22. Harsl ϕ f T;Husted L;Carstens M Genotypes and Haplotypes of the Estrogen Receptor Genes, but Not the Retinoblastoma-interacting Zinc Finger Protein 1 Gene, Are Associated with Osteoporosis 2010(01)

23. [Kjaergaard A D;Ellervik C;Tybjaerg-Hansen A Estrogen receptor alpha polymorphism and risk of cardiovascular disease, cancer, and hip fracture:cross-sectional, cohort, and casecontrol studies and a meta-analysis 2007\(07\)](#)
24. [Tranah G J;Taylor B C;Lui L Y Genetic variation in candidate osteoporosis genes, bone mineral density, and fracture risk:the study of osteoporotic fractures 2008\(03\)](#)
25. [Eric P S;Boyd J;Graeme R F Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen receptor gene in a man 1994\(16\)](#)
26. [Kastelan D;Grubic Z;Kraljevic I The role of estrogen receptor-alpha gene TA polymorphism and aromatase gene TTTA polymorphism on peak bone mass attainment in males:is there an additive negative effect of certain allele combinations 2009\(02\)](#)
27. [Cepollaro C;Lauretani F;Gozzini A Relationship of Volumetric Bone Mineral Density and Structural Parameters with ERα1 Gene Polymorphisms 2007\(05\)](#)
28. [Yin J;Zhang Q;Hu X Q Interactions between effects of estrogen receptor gene polymorphisms on BMD and experiences of the first spermorrhea in Chinese Han boys 2008\(02\)](#)
29. [Yerges L M;Klei L;Cauley J A High-density association study of 383 candidate genes for volumetric BMD at the femoral neck and lumbar spine among older men 2009\(12\)](#)
30. [Gu J M;Xiao W J;He J W Association between VDR and ESR1 gene polymorphisms with bone and obesity phenotypes in Chinese male nuclear families 2009\(12\)](#)
31. [Lai B M;Cheung C L;Luk K D 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\(04\)](#)
32. [Styrkarsdottir U;Halldorsson B V;Gretarsdottir S Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures 2008\(22\)](#)
33. [Wang J T;Guo Y;Yang T L Polymorphisms in the estrogen receptor genes are associated with hip fractures in Chinese 2008\(05\)](#)
34. [Lei S F;Jiang H;Deng F Y Searching for genes underlying susceptibility to osteoporotic fracture:current progress and future prospect 2007\(09\)](#)
35. [Massart F;Marcucci G;Brandi M L Pharmacogenetics of bone treatments:the VDR and ERα gene story 2008](#)
36. [Brodowska A;Starczewski A;Brodowski J The bone mass density in postmenopausal women using hormonal replacement therapy in relation to polymorphism in vitamin D receptor and estrogen receptor genes 2009\(05\)](#)
37. [Kung A W;Huang Q Y Genetic and environmental determinants of osteoporosis 2007\(01\)](#)
38. [林凯;邓海鸥;徐永能 雷洛昔芬对不同雌激素受体基因型妇女骨质疏松症的疗效评价 2008\(12\)](#)
39. [董杰;黄振武;朴建华 大豆异黄酮和钙对绝经妇女骨代谢的影响及与ER基因Px单倍型的关系 2008\(03\)](#)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201303024.aspx