

# 东亚人群 LRP5 基因 A1330V 位点多态性与骨密度相关性的 Meta 分析

邢丹<sup>1</sup> 马信龙<sup>1,2\*</sup> 马剑雄<sup>2</sup> 王杰<sup>2</sup> 陈阳<sup>1</sup> 杨阳<sup>1</sup> 朱少文<sup>1</sup> 马宝意<sup>1</sup> 冯睿<sup>2</sup>

1. 天津市天津医院 骨研所(天津医科大学骨科临床学院),天津 300211

2. 天津医科大学总医院 骨科生物力学实验室,天津 300052

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013) 11-1139-08

**摘要:** 目的 利用 Meta 分析的方法,综合评价 LRP5 基因 A1330V 位点多态性与东亚人群骨密度(BMD)的相关性。方法 计算机检索 Pubmed、Embase、中国生物医学文献数据库和万方数据库数据库等,并手工检索相关杂志,收集有关东亚人群 LRP5 基因 A1330V 位点多态性的基因型频率与 BMD 相关性的研究。检索时间截止至 2012 年 11 月。在评价纳入研究质量,提取有效数据后,采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。结果 共 11 项研究符合既定的纳入和排除标准,合计 5906 名研究对象。Meta 分析结果显示:AA 基因型较 AV/VV 基因型腰椎 BMD 高,且差异有统计学意义[SMD = 0.107, 95% CI (0.044, 0.171)]。在股骨颈 BMD 方面,AA 基因型高于 AV/VV 基因型[SMD = 0.190, 95% CI (0.034, 0.346)]。AA 基因型的桡骨、全身 BMD 也高于 AV/VV 基因型。但是,AA 基因型群体的转子间 BMD 与 AV/VV 基因型的差异无统计学意义[SMD = 0.090, 95% CI (-0.029, 1.143)]。除腰椎、转子间 BMD 以外,AA 基因型群体的股骨颈、桡骨以及全身 BMD 高于 VV 基因型,但此基因型间比较的纳入研究数量过少,证据尚不充分。结论 本 Meta 分析结果提示,东亚人群中 LRP5 基因 A1330V 位点的突变可能与骨密度的变化具有相关性,尤其 AA 基因型人群在股骨颈、腰椎部位有比 AV/VV 或 VV 基因型人群更高的骨密度值。但目前的结论尚需进一步大样本、高质量的研究去验证。

**关键词:** 骨密度;LRP5 基因;基因多态性;骨质疏松症;Meta 分析

## Association between the A1330V polymorphism of LRP5 gene and bone mineral density in East-Asian population: a Meta-analysis

XING Dan<sup>1</sup>, MA Xinlong<sup>1,2</sup>, MA Jianxiong<sup>2</sup>, WANG Jie<sup>2</sup>, CHEN Yang<sup>1</sup>, YANG Yang<sup>1</sup>, ZHU Shaowen<sup>1</sup>, MA Baoyi<sup>1</sup>, FENG Rui<sup>2</sup>

1. Department of Orthopedics Institute, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

2. Laboratory of Bone Mechanics, the General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: MA Xinlong, Email: mjsx969@163.com

**Abstract: Objective** To evaluate the association of the A1330V polymorphism of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene and bone mineral density (BMD) in East-Asian population using Meta-analysis. **Methods** Pubmed, Embase, CNKI, and Wanfang database were all searched using a computer to collect studies on the association of the A1330V polymorphism of LRP5 gene and BMD in East-Asian population. Related magazines were retrieved manually. The deadline was November 2012. The quality of the included studies was evaluated and the data were extracted. A Stata 12.0 software was used for Meta-analysis. **Results** A total of 11 studies were included in the present Meta-analysis, including 5906 subjects. The results of Meta-analysis showed that the Asian population with AA genotypes had higher BMD of the lumbar vertebrae than those with AV/VV genotypes [SMD = 0.107, 95% CI (0.044, 0.171)], and the difference was significant. BMD of the femur neck in subjects with AA genotypes was higher than that in subjects with AV/VV genotypes [SMD = 0.190, 95% CI (0.034, 0.346)]. BMD of the radius and the total skeleton in subjects with AA genotypes was higher than that in subjects with AV/VV genotypes. But no difference of BMD of the intertrochanteric femur between subjects with 2 genotypes [SMD = 0.090, 95% CI (-0.029, 1.143)]. Except for BMD of the lumbar vertebrae and the

基金项目: 国家自然科学基金项目(81102607);天津市科技支撑重点项目(11ZCGYSY01800);天津市卫生局科技攻关项目(11KG137, 12KG120);天津市自然科学基金资助项目(043111411,993607711)

\* 通讯作者: 马信龙, Email: mjsx969@163.com

intertrochanteric femur, BMD of the hip, the femoral neck, and the total skeleton in subjects with AA genotypes was higher than that in subjects with VV genotypes. Owing the finite number of the included studies, statistical evidence was not enough. **Conclusion** The results of this Meta-analysis reveal that LRP5 A1330V polymorphism is associated with BMD, especially in subjects with AA genotypes. BMD of the lumbar vertebrae and the femoral neck was higher than subjects with AA /VV or VV genotypes. This conclusion still needs to be verified by further study with large amount of sample and high quality.

**Key words:** Bone mineral density; Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene; Polymorphism; Osteoporosis; Meta-analysis

骨质疏松症表现为骨量的减少, 骨内微结构的破坏以及脆性骨折危险度的增加。骨密度是骨质疏松症的一个主要的风险指标<sup>[1]</sup>。因此, 对于骨密度 (bone mineral density, BMD) 的研究可以直接反应骨质疏松症的风险。目前很多研究已经证实, 骨密度受很多基因的调控<sup>[2]</sup>。LRP5 基因是骨质疏松症的一个易感基因。A1330V (rs3736228) 位于 LRP5 基因的第 18 个外显子上, 它是目前研究较多的基因多态性位点之一<sup>[3]</sup>。由于不同研究之间存在人种间的差异, 而且部分单个研究样本量不高, 所以目前尚不能肯定 LRP5 基因 A1330V 位点突变与骨密度的准确关系。因此, 本研究的目的是通过已发表的评价东亚人 LRP5 基因 A1330V 多态性与骨密度相关性的病例对照研究进行 Meta 分析, 旨在提供东亚地区人群骨密度降低遗传易感性的循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入与排除标准

**1.1.1 纳入标准:** ① 公开发表的 LRP5 基因 A1330V 位点多态性与东亚人群骨质疏松症易感性相关的研究, 文种限于中/英文; ② 研究对象均为东亚人, 民族不限, 性别不限; ③ 基因型分布符合 Hardy-Weinberg (H-W) 遗传平衡定律; ④ 对源于同一样本其数据使用一致的重复发表文献, 选择样本量最大的一篇纳入; ⑤ 研究提供了基因型数据以及骨密度值。

**1.1.2 排除标准:** ① 统计学方法不当、数据不全; ② 研究内容非 LRP5 基因 A1330V 位点的研究; ③ 综述、会议论文等。

### 1.2 文献检索

计算机检索 Pubmed、Embase、Springer、Ovid、中国学术期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库, 同时采用文献追溯的方法。中文检索词包括: 低密度脂蛋白受体-5、骨密度、骨质疏松症、基因多态性。英文检索词包括: LRP5, polymorphism, bone mineral density。检索时间从建

库至 2012 年 11 月。手工检索《中华内分泌代谢杂志》、《中华糖尿病杂志》、《中国糖尿病杂志》、《中华内科杂志》、《中华医学杂志》、《遗传》、《中华医学遗传学杂志》、《国际遗传学杂志》、《国际内分泌代谢杂志》、《中国骨质疏松杂志》。

### 1.3 文献质量评价

根据 STREGA<sup>[4]</sup> 原则对纳入的每个研究从以下几方面进行质量评价: ① 样本量是否充分; ② 诊断标准交待是否清楚; ③ 分组匹配情况; ④ 基因型分布需符合 Hardy-Weinberg (H-W) 遗传平衡定律; ⑤ 基因检测方法是否合理; ⑥ 数据是否充分等多方面进行严格的质量评价。以上 6 项, 每满足一项记为 1 分, 总分  $\geq 3$  分者, 质量可靠。由两名评价员采用统一的数据提取表, 独立提取资料, 而后交叉核对, 必要时联系原文献作者, 确定试验的具体实施过程。如遇分歧由第三位研究者协助解决。

### 1.4 数据提取与统计学方法

由 2 名研究者独立进行数据提取, 不一致的结果通过重新核对或讨论解决。本研究主要对不同基因型之间的 BMD 值差异进行 Meta 分析, 并计算不同基因型之间 BMD 值的标准化均数差 (standard mean difference, SMD) 以及 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。选择的遗传模型包括: AA 与 VV 相比, AA 与 (AV + VV) 相比。采用 Stata 12.0 软件进行统计分析。先对各文献进行异质性检验, 若各文献间同质则采用固定效应模型 ( $P > 0.1$ ) 进行合并分析, 反之则采用随机效应模型。效应量选择 SMD 以及 95% CI 进行描述。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。并通过 Egger's 检验、Begg's 检验以及剪补法对发表偏倚进行识别与估计。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究的基本特征

初检获得 32 篇相关文献, 剔除重复发表、未能获取数据、研究对象非东亚人群以及不符合纳入标准的研究 21 篇, 最终纳入 11 项研究<sup>[5-15]</sup>, 共 5906

人。其中4项研究<sup>[7, 8, 12, 15]</sup>地点在中国,5项<sup>[5, 6, 9, 11, 14]</sup>在日本,1项<sup>[10]</sup>在中国香港,1项<sup>[13]</sup>在韩国。质量评价结果显示该11个研究骨密度检测标准明确、基因检测方法合理、结果数据明确,基因型分布符合H-W遗传平衡定律。纳入研究的LRP5基因A1330V位点多态性分布见表1。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 LRP5基因A1330V位点多态性与腰椎BMD

的Meta分析结果:8项研究报道了AA基因型以及AV+VV基因型人群腰椎BMD值。Meta分析结果显示,AA基因型人群的腰椎BMD值高于AV+VV人群,且差异均有统计学意义[SMD=0.107, 95%CI(0.044, 0.171)](图1)。仅3项研究报道了AA基因型以及VV基因型人群腰椎BMD值,Meta分析结果显示两者差异无统计学意义[SMD=0.239, 95%CI(-0.017, 0.496)](表2)。

表1 纳入研究的基本特征及方法学质量评价

Table 1 General characteristics and quality evaluation of included studies

作者	国家	性别	年龄	骨密度检测方法	基因型检测方法	基因型分布			等位基因分布		质量评价得分
						AA	AV	VV	A	V	
Funakoshi 2011	日本	男性	37.8±6.7	双能x线	RT-qPCR	424	346	59	1194	464	5
Funakoshi 2010	日本	女性	25.6±4.2	双能x线	TaqMan	59	44	10	162	64	4
Yu 2010	中国	男性	30.6±6.3	双能x线	PCR-RFLP	279	129	14	687	157	5
Jiang 2010	中国	男性	48.9±12.5	双能x线	TaqMan	259	149	17	667	183	5
Urano 2009	日本	女性	66.2±7.4	双能x线	TaqMan	355	318	66	1028	450	5
Grundberg 2008	中国	男性	72.4±5.0	双能x线	RT-qPCR	1067	487	70	2621	627	5
Ezura 2007	日本	女性	64.6±10.8	双能x线	Sd-PCR	178	174	35	530	244	4
Zhang 2005	中国	女性	60.1±6.3	双能x线	PCR-RFLP	440	192	15	1072	222	5
Koh 2004	韩国	男性	25.6±3.7	双能x线	PCR	161	51	7	373	65	4
Mizuguchi 2004	日本	女性	54.2±12.4	双能x线	TaqMan	129	114	11	372	136	4
朱翔 2007	中国	女性	61.8±6.68	双能x线	PCR-RFLP	175	65	7	415	79	4

表2 东亚人群LRP5基因A1330V位点多态性的Meta分析

Table 2 Meta-analysis of A1330V polymorphism of LRP5 gene in East-Asian population

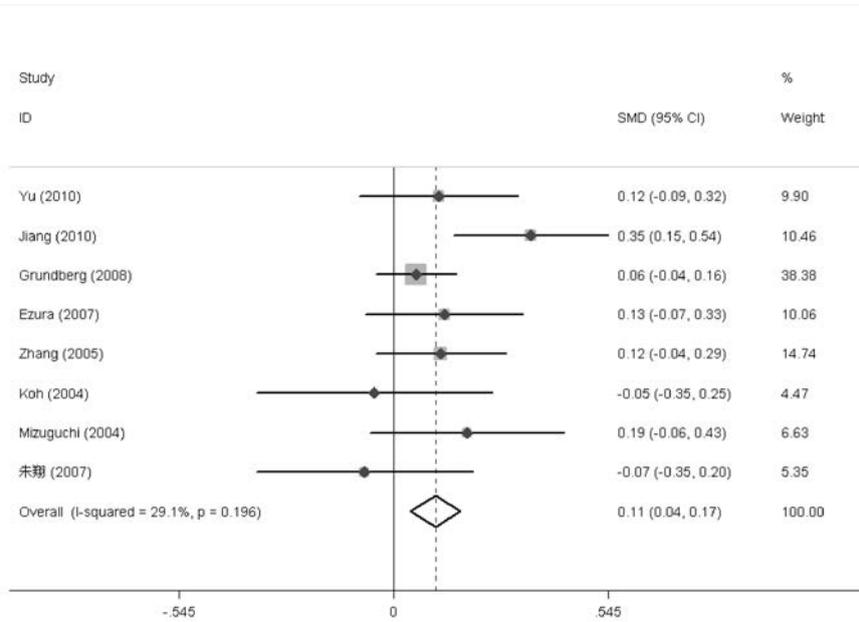
基因型	部位	研究数量	效应模型		异质性检验 P
			固定效应模型 SMD(95%CI)	随机效应模型 SMD(95%CI)	
AA与AV/VV对比	桡骨	2	0.219(0.091, 0.347)	0.219(0.091, 0.347)	P=0.465
	腰椎	8	0.107(0.044, 0.171)	0.114(0.033, 0.195)	P=0.196
	股骨颈	6	0.132(0.062, 0.201)	0.190(0.034, 0.346)	P=0.001
	全身	2	0.318(0.201, 0.435)	0.318(0.201, 0.435)	P=0.615
	转子间	4	0.090(-0.018, 0.198)	0.090(-0.018, 0.198)	P=0.857
AA与VV对比	桡骨	1	0.359(0.086, 0.632)	0.359(0.086, 0.632)	NR
	腰椎	3	0.239(-0.017, 0.496)	0.251(-0.042, 0.544)	P=0.284
	股骨颈	2	0.571(0.207, 0.936)	0.557(0.029, 1.143)	P=0.109
	全身	2	0.578(0.345, 0.812)	0.582(0.338, 0.827)	P=0.305
	转子间	1	0.263(-0.275, 0.800)	0.263(-0.275, 0.800)	NR

SMD:标准化均数差;CI:可信区间;NR:未报道

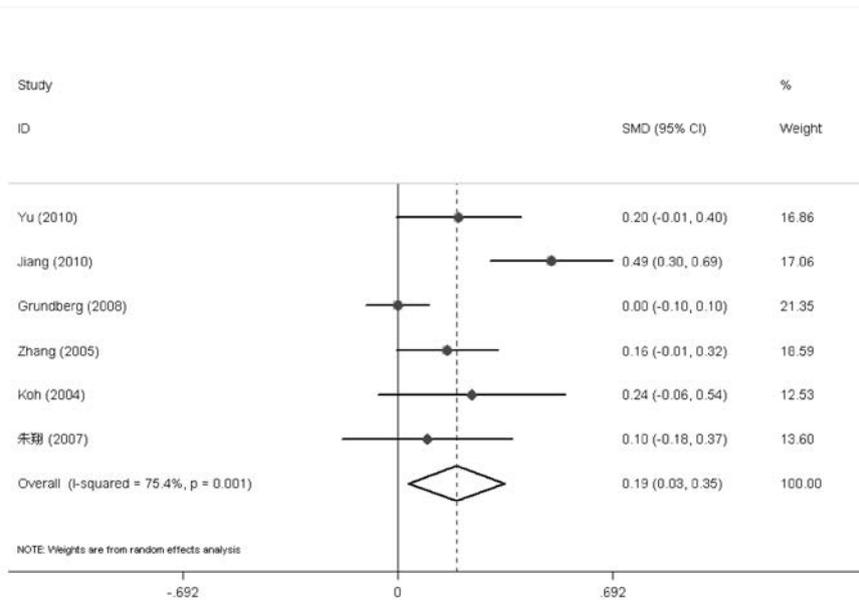
2.2.2 LRP5基因A1330V位点多态性与股骨颈BMD的Meta分析结果:6项研究报道了AA基因型以及AV+VV基因型人群股骨颈BMD值。Meta分析结果显示,AA基因型人群的股骨颈BMD值高于AV+VV人群,且差异均有统计学意义[SMD=0.190, 95%CI(0.034, 0.346)](图2)。仅2项研究报道了AA基因型以及VV基因型人群股骨颈BMD值,Meta分析结果显示两者差异有统计学意义

[SMD=0.571, 95%CI(0.207, 0.936)](表2)。

2.2.3 LRP5基因A1330V位点多态性与转子间BMD的Meta分析结果:仅4项研究报道了AA基因型以及AV+VV基因型人群转子间BMD值。Meta分析结果显示,这两组人群的转子间BMD值差异无统计学意义[SMD=0.090, 95%CI(-0.029, 1.143)](图3)。仅1项研究报道了AA基因型以及VV基因型人群转子间BMD值,其认为两者间无



**图 1** 东亚人群 LRP5 基因 A1330V 位点 AA 基因型 vs AV/VV 基因型与腰椎骨密度相关性的 Meta 分析  
**Fig. 1** Meta-analysis of the association between AA genotype versus AV /VV genotype of A1330V polymorphism of LRP5 gene and bone mineral density of the lumbar vertebrae in East-Asian population



**图 2** 东亚人群 LRP5 基因 A1330V 位点 AA 基因型 vs AV/VV 基因型与股骨颈骨密度相关性的 Meta 分析  
**Fig. 2** Meta-analysis of the association between AA genotype versus AV /VV genotype of A1330V polymorphism of LRP5 gene and bone mineral density of the femoral neck in East-Asian population

统计学差异 [SMD = 0.263, 95% CI (-0.275, 0.800)] (表 2)。

**2.2.4** LRP5 基因 A1330V 位点多态性与桡骨 BMD 的 Meta 分析结果: 仅 2 项研究报道了 AA 基因型以及 AV + VV 基因型人群桡骨 BMD 值。Meta 分析结

果显示, 这两组人群的桡骨 BMD 值差异有统计学意义 [SMD = 0.219, 95% CI (0.091, 0.347)] (图 4)。仅 1 项研究报道了 AA 基因型以及 VV 基因型人群桡骨 BMD 值, 其认为两者间差异有统计学意义 [SMD = 0.359, 95% CI (0.086, 0.632)] (表 2)。

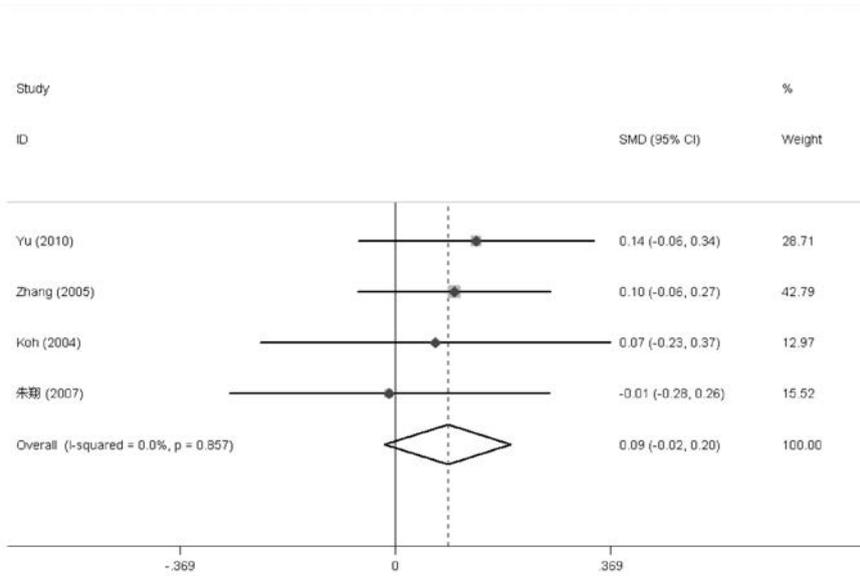


图3 东亚人群 LRP5 基因 A1330V 位点 AA 基因型 vs AV/VV 基因型与转子间骨密度相关性的 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of the association between AA genotype versus AV/VV genotype of A1330V polymorphism of LRP5 gene and bone mineral density of the intertrochanteric femur in East-Asian population

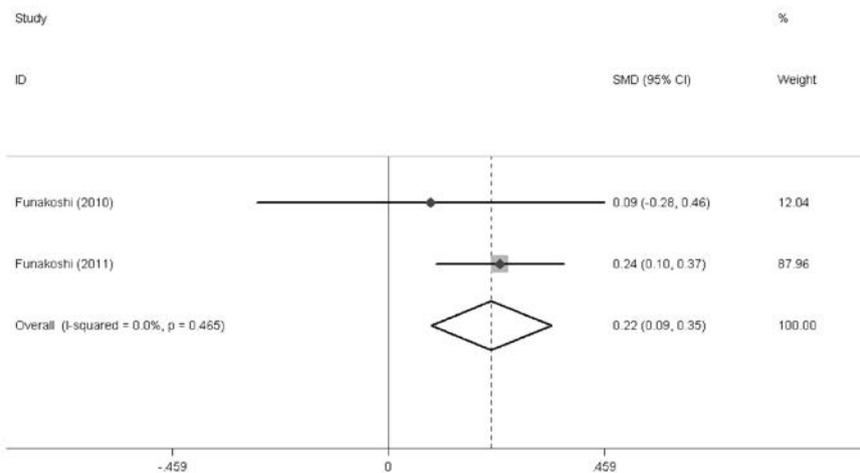


图4 东亚人群 LRP5 基因 A1330V 位点 AA 基因型 vs AV/VV 基因型与桡骨骨密度相关性的 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of the association between AA genotype versus AV/VV genotype of A1330V polymorphism of LRP5 gene and bone mineral density of the radius in East-Asian population

2.2.5 LRP5 基因 A1330V 位点多态性与全身 BMD 的 Meta 分析结果:仅 2 项研究报道了 AA 基因型以及 AV + VV 基因型人群全身 BMD 值。Meta 分析结

果显示,这两组人群的桡骨 BMD 值差异有统计学意义[SMD = 0.318, 95% CI (0.201, 0.435)] (图 5)。2 项研究报道了 AA 基因型以及 VV 基因型人

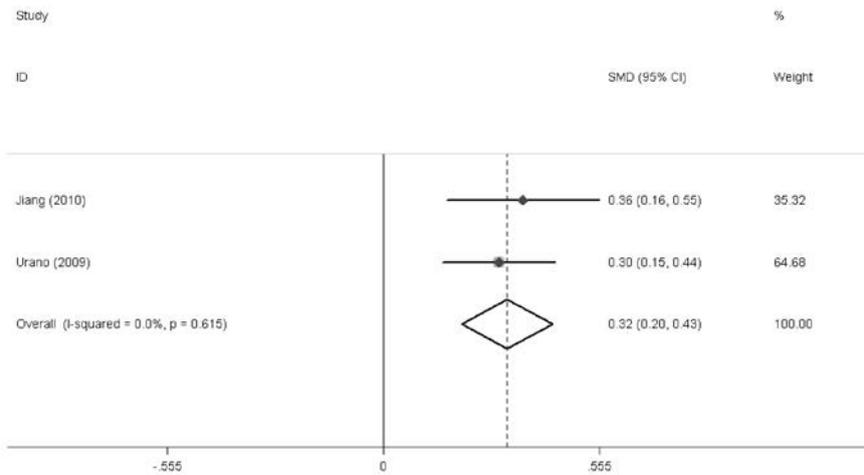


图5 东亚人群 LRP5 基因 A1330V 位点 AA 基因型 vs AV/VV 基因型与全身骨密度相关性的 Meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis of the association between AA genotype versus AV/VV genotype of A1330V polymorphism of LRP5 gene with bone mineral density of the whole body in East-Asian population

群全身 BMD 值, Meta 分析结果显示两者间差异有统计学意义 [SMD = 0.578, 95% CI (0.345, 0.812)] (表 2)。

### 2.3 敏感性分析

本研究分别采用了固定效应模型 (Inverse Variance 法) 和随机效应模型 (DerSimonian-Laird 法) 进行资料合并, 两种模型的合并 SMD 及 95% CI 基本一致, 说明本研究的合并性分析结果可靠。

### 2.4 发表偏倚评估

以腰椎 BMD 在基因型 AA、AV/VV 中的结果作为效应量进行发表偏倚的评估。结果显示, Begg 秩相关检验所得  $P = 0.711$ , Egger 线性回归法所得  $P = 0.841$ , 剪补法所得缺失研究数目为 0, 均提示无明显发表偏倚 (图 6)。

## 3 讨论

骨质疏松症指单位体积内骨质含量降低, 骨内细微结构的退变, 骨组织表现为多孔化改变, 骨骼的脆性增加, 易导致骨折发生的一种代谢性疾病。而骨密度这个指标可以反映骨质疏松症的发生以及程度。以前对于基因多态性与骨密度关系的研究结果存在争议, 这主要因为不同研究间存在较大的临床异质性, 如种族差异、年龄差异等以及样本量小导致的统计学效能不足等, 导致不同研究对于 LRP5 基

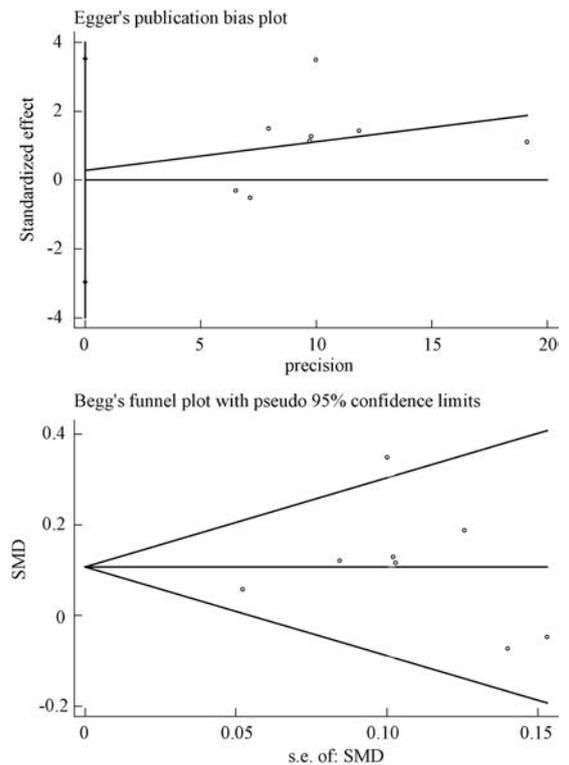


图6 东亚人群 LRP5 基因 A1330V 位点 AA 基因型 vs AV/VV 基因型 Egger's 和 Begg's 漏斗图

Fig. 6 Funnel plot of Egger test and Begg test for publication bias of A1330V polymorphism of LRP5 gene in East-Asian population

因与骨密度相关性的研究具有不同的结论。因此,本研究拟通过 Meta 分析的方法评价两者的相关性。

本研究通过 Meta 分析的方法评价了东亚人群 LRP5 基因 A1330V 位点多态性与骨密度的关系。本研究纳入的 11 项研究均符合纳入以及排除标准,除一篇文献为中文外,其余均为英文,故还可能存在一定的语言偏倚。虽然本研究以腰椎 BMD 为效应量的三种统计学方法对纳入的研究进行了发表偏倚的估计,但因纳入本 Meta 分析的文献数目较少以及效应量选择、异质性、机遇等因素的存在,故尚不能排除存在发表偏倚的可能性。由于纳入文献包括了不同的性别以及不同的年龄阶段,因此有必要根据性别以及不同的年龄阶段进行分亚组分析,但因为纳入研究数量有限,所以分亚组分析可能降低统计学效能。虽然纳入研究存在方法学质量的不足以及无法完全消除的研究间的异质性,但本研究结论仍具有一定的临床参考价值。

目前研究较多的骨质疏松症相关基因包括 I 型胶原- $\alpha$  基因、维生素 D 受体基因、雌激素受体基因等。而位于染色体 11q24-3 上的 LRP5 基因目前研究得相对较少,其有 23 个外显子,由 1615 个氨基酸组成的单跨膜蛋白,分为胞外区、跨膜区、胞内区。胞外区含有 3 个基本结构域:6 个由 YWTD 序列形成的  $\beta$ -螺旋结构,每一个  $\beta$ -螺旋结构后是表皮生长因子结构域,最后面的是 3 个低密度脂蛋白受体结构域即是 LDL 结合位。A 1330 V 多态性位点分别位于编码 LDL 受体结构域的 18 号外显子。目前的研究结果显示,AA 基因型在不同的人种之间存在较大的差异,例如有研究显示中国女性人口中 AA 基因型频率为 68%<sup>[12]</sup>,而德国女性人口的 AA 基因型频率为 73%<sup>[16]</sup>。而且不同人种基因型与疾病的相关性存在明显差异。因此,本研究仅选择东亚人群作为研究对象。

研究结果显示,AA 基因型与 AV/VV 基因型人群相比在腰椎以及股骨颈部位具有较高的 BMD,但两者在转子间部位的差异无统计学意义。而 AA 基因型与 AV/VV 基因型在全身、桡骨远端的 BMD 差异虽然有统计学差异,但是由于纳入的研究数目过少,所以认为目前的证据尚不充分。AA 基因型与 VV 基因型相比,虽然两者在股骨颈、桡骨远端、全身 BMD 方面有统计学差异,但是由于报道 AA 基因型与 VV 基因型在骨密度方面的原始研究数量较少,因此认为目前在比较这两种基因型方面的证据尚不足。

本研究的局限性在于:①符合纳入标准的原始研究数量较少,使得本研究存在一定的局限性。因纳入研究数量的限制,无法根据东亚的不同地区进行亚组分析。②纳入研究存在一定的临床异质性,可能来源于人群的性别不同、年龄阶段不同、基因型的检测方法不同、骨密度检测的精确性和误差等。③由于纳入的研究数量有限,尚无法通过分层分析或分亚组分析解决所有可能存在的异质性。同时也无法按照纳入研究的质量等级进行分层分析。④存在发表偏倚的可能性。虽然发表偏倚检验结果无统计学意义,但因文中纳入的文献均为已发表文献,有未纳入灰色文献的可能,故不可避免存在发表偏倚。以上这些都可能对整体研究结果的稳定性产生影响。

由于骨质疏松症是一种多基因调控的疾病,而且据报道有超过 50 个基因与 BMD 或骨折风险有关<sup>[17, 18]</sup>,因此对于基因的研究,尤其是参与 Wnt 通路中的基因的研究尤其重要。基于本 Meta 分析的结果,认为东亚人群中 LRP5 基因 A1330V 位点的突变与骨密度的改变具有相关性,尤其具有 AA 基因型的人群在股骨颈、腰椎部位有比 AV/VV 基因型人群更高的骨密度值。由于纳入研究和例数有限,上述结果尚需要在中国乃至东亚地区进行设计严格、大样本的研究予以验证,同时需要充分考虑基因-环境交互作用的影响以及基因-基因相互作用的影响,从而阐明 LRP5 基因 A1330V 位点多态性影响 BMD 的机制。

## 【参 考 文 献】

- [1] Nguyen T V, Blangero J, Eisman J A. Genetic epidemiological approaches to the search for osteoporosis genes [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15 (3): 392-401.
- [2] Zmuda J M, Cauley J A, Ferrell R E. Recent progress in understanding the genetic susceptibility to osteoporosis [J]. *Genet Epidemiol*, 1999, 16 (4): 356-367.
- [3] Van Wesenbeeck L, Cleiren E, Gram J, et al. Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density [J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 72 (3): 763-771.
- [4] Little J, Higgins J P, Ioannidis J P, et al. Strengthening the reporting of genetic association studies (STREGA): an extension of the STROBE statement [J]. *Eur J Epidemiol*, 2009, 24 (1): 37-55.
- [5] Funakoshi Y, Omori H, Yada H, et al. A1330V polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and bone mineral density in Japanese male workers [J]. *Environ Health Prev Med*, 2011, 16 (2): 106-112.

综上所述,与滋肾阴中药复方左归丸相比,温肾阳中药复方右归丸在促进 ASCs 增殖及成骨分化方面均表现出明显优势。本研究初步证实了中医学“肾”理论与现代医学“干细胞”理论在成骨指标方面存在的联系。下一阶段,我们将针对温肾阳中药调控干细胞分化机制方面展开研究,深入探索中医药治疗骨质疏松症的机理。

### 【 参 考 文 献 】

- [ 1 ] Hou JM, Lan XH, Wu HN, et al. Chin J Joint Surg (Electronic Edition) [J]. 2012,6(3):472-478.
- [ 2 ] Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies [J]. Tissue Eng. 2001,7(2):211-228.
- [ 3 ] McIntosh K, Zvonick S, Garrett S, et al. The immunogenicity of human adipose-derived cells; temporal changes in vitro [J]. Stem Cells. 2006,24(5):1246-1253.
- [ 4 ] Liang LH, Li L, Zhao JH, et al. Shiyong Kouqiang Yixue Zazhi. 2012,28(3):289-293.
- [ 5 ] Ju DH, Li HH, Liu H, et al. Therapeutic effect of recuperating kidney and invigorating spleen prescription on rats with osteoporosis of spleen and kidney deficiency syndrome [J]. CJTCMP. 2012,27(12):3207-3210.
- [ 6 ] Pu HH, Wang HF, Li B, et al. Effect of Bushen Chinese medicine and nilestriol on 1,25(OH)<sub>2</sub>D blood level and bone loss in ovariectomized rats [J]. Fudan Univ J med Sci, 2012,39(1):36-41.
- [ 7 ] Yang F, Zheng HX, Wang J, et al. Effect of varied traditional Chinese therapies on bone mineral density and Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>-ATP enzyme in the skeletal muscle of glucocorticoid-induced osteoporosis in rats [J]. Chin J Osteoporos, 2011,17(1):56-59.
- [ 8 ] Tapp H, Hanley EN, Jr., Patt JC, et al. Adipose-derived stem cells: characterization and current application in orthopaedic tissue repair [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2009, 234: 1-9.
- [ 9 ] Huang PC, Ma Y. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine. 2012,7(11):926-928.
- [ 10 ] Wang WW, Wei YY, Shi YY. Effects of bushen Chinese medicine on expression of cbfa1 in aging osteoblast of rat [J]. Chinese Journal of Information on TCM. 2007,14(11):29-31.
- [ 11 ] Xu LX, Gao J, Zhang QD. Effect of zuogui pill medicated serum on level of alkaline phosphatase during differentiation from rat marrow mesenchymal stem cells to osteoblasts [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2011,17(7):149-152.
- [ 12 ] Saito T, Ogawa M, Hata Y, et al. Acceleration effect of human recombinant bone morphogenetic protein-2 on differentiation of human pulp cells into odontoblasts [J]. J Endod, 2004,30:205-208.

(收稿日期:2013-02-26)

(上接第1145页)

- [ 6 ] Funakoshi Y, Omori H, Yada H, et al. Relationship between changes of bone mineral density over seven years and A1330V polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene or lifestyle factors in Japanese female workers [J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2010,19(4):534-539.
- [ 7 ] Yu J B, Ke Y H, He J W, et al. No association between LRP5 gene polymorphisms and bone and obesity phenotypes in Chinese male-offspring nuclear families [J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31(11):1464-1469.
- [ 8 ] Jiang X Y, Chen Y, Xu L, et al. Association of LRP5 polymorphism with bone mass density and cholesterol level in population of Chinese Han [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2010,118(6):388-391.
- [ 9 ] 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 [J]. Endocr J, 2009,56(4):625-631.
- [ 10 ] Grundberg E, Lau E M, Lorentzon M, et al. Large-scale association study between two coding LRP5 gene polymorphisms and bone phenotypes and fractures in men [J]. Osteoporos Int, 2008,19(6):829-837.
- [ 11 ] Ezura Y, Nakajima T, Urano T, et al. Association of a single-nucleotide variation (A1330V) in the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene (LRP5) with bone mineral density in adult Japanese women [J]. Bone, 2007,40(4):997-1005.
- [ 12 ] Zhang Z L, Qin Y J, He J W, et al. Association of polymorphisms in low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene with bone mineral density in postmenopausal Chinese women [J]. Acta Pharmacol Sin, 2005,26(9):1111-1116.
- [ 13 ] Koh J M, Jung M H, Hong J S, et al. Association between bone mineral density and LDL receptor-related protein 5 gene polymorphisms in young Korean men [J]. J Korean Med Sci, 2004,19(3):407-412.
- [ 14 ] Mizuguchi T, Furuta I, Watanabe Y, et al. LRP5, low-density-lipoprotein-receptor-related protein 5, is a determinant for bone mineral density [J]. J Hum Genet, 2004,49(2):80-86.
- [ 15 ] 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 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2007(5).
- [ 16 ] van Meurs J B, Rivadeneira F, Jhamai M, et al. Common genetic variation of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 and 6 genes determines fracture risk in elderly white men [J]. J Bone Miner Res, 2006,21(1):141-150.
- [ 17 ] Xiong D H, Shen H, Zhao L J, 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]. J Bone Miner Res, 2006,21(11):1678-1695.
- [ 18 ] Huang Q Y, Recker R R, Deng H W. Searching for osteoporosis genes in the post-genome era: progress and challenges [J]. Osteoporos Int, 2003,14(9):701-715.

(收稿日期:2012-11-10)

# 东亚人群LRP5基因A1330V位点多态性与骨密度相关性的Meta分析

作者: [邢丹](#), [马信龙](#), [马剑雄](#), [王杰](#), [陈阳](#), [杨阳](#), [朱少文](#), [马宝意](#), [冯睿](#), [XING Dan](#), [MA Xinlong](#), [MA Jianxiong](#), [WANG Jie](#), [CHEN Yang](#), [YANG Yang](#), [ZHU Shaowen](#), [MA Baoyi](#), [FENG Rui](#)

作者单位: [邢丹,陈阳,杨阳,朱少文,马宝意,XING Dan,CHEN Yang,YANG Yang,ZHU Shaowen,MA Baoyi\(天津市天津医院骨研所 天津医科大学骨科临床学院,天津,300211\)](#), [马信龙,MA Xinlong\(天津市天津医院骨研所 天津医科大学骨科临床学院,天津 300211;天津医科大学总医院骨科生物力学实验室,天津 300052\)](#), [马剑雄,王杰,冯睿,MA Jianxiong,WANG Jie,FENG Rui\(天津医科大学总医院骨科生物力学实验室,天津,300052\)](#)

刊名: [中国骨质疏松杂志](#)

ISTIC

英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年,卷(期): 2013(11)

## 参考文献(18条)

1. [Nguyen T V;Blangero J;Eisman J A Genetic epidemiological approaches to the search for osteoporosis genes 2000\(03\)](#)
2. [Zmuda J M;Cauley J A;Ferrell R E Recent progress in understanding the genetic susceptibility to osteoporosis 1999\(04\)](#)
3. [Van Wesenbeeck L;Cleiren E;Gram J Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 \(LRP5\) gene in different conditions with an increased bone density 2003\(03\)](#)
4. [Little J;Higgins J P;Ioannidis J P Strengthening the reporting of genetic association studies \(STREGA\):an extension of the STROBE statement 2009\(01\)](#)
5. [Funakoshi Y;Omori H;Yada H A1330V polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and bone mineral density in Japanese male workers 2011\(02\)](#)
6. [Funakoshi Y;Omori H;Yada H Relationship between changes of bone mineral density over seven years and A1330V polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene or lifestyle factors in Japanese female workers 2010\(04\)](#)
7. [Yu J B;Ke Y H;He J W No association between LRP5 gene polymorphisms and bone and obesity phenotypes in Chinese male-offspring nuclear families 2010\(11\)](#)
8. [Jiang X Y;Chen Y;Xu L Association of LRP5 polymorphism with bone mass density and cholesterol level in population of Chinese Han 2010\(06\)](#)
9. [Urano T;Shiraki M;Usui T 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 2009\(04\)](#)
10. [Grundberg E;Lau E M;Lorentzon M Large-scale association study between two coding LRP5 gene polymorphisms and bone phenotypes and fractures in men 2008\(06\)](#)
11. [Ezura Y;Nakajima T;Urano T Association of a single-nucleotide variation \(A1330V\) in the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene \(LRP5\) with bone mineral density in adult](#)

Japanese women 2007(04)

12. Zhang Z L;Qin Y J;He J W Association of polymorphisms in low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene with bone mineral density in postmenopausal Chinese women 2005(09)

13. Koh J M;Jung M H;Hong J S Association between bone mineral density and LDL receptor-related protein 5 gene polymorphisms in young Korean men 2004(03)

14. Mizuguchi T;Furuta I;Watanabe Y LRP5, low-density-lipoprotein-receptor-related protein 5, is a determinant for bone mineral density 2004(02)

15. 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[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2007(05)

16. van Meurs J B;Rivadeneira F;Jhamai M Common genetic variation of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 and 6 genes determines fracture risk in elderly white men 2006(01)

17. Xiong D H;Shen H;Zhao L J 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 2006(11)

18. Huang Q Y;Recker R R;Deng H W Searching for osteoporosis genes in the post-genome era:progress and challenges 2003(09)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zggzsszz201311007.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201311007.aspx)