

骨质疏松性骨折与相关基因多态性研究进展

张奎¹ 刘洋¹ 马煜² 王文己^{1*}

1. 兰州大学第一临床医学院骨科, 甘肃 兰州 730000

2. 南充佳美体检医院检验科, 四川 南充 637000

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 06-0974-07

摘要: 骨质疏松的发生是遗传和环境因素共同作用的结果。而骨质疏松的最严重后果是骨质疏松性骨折(即脆性骨折),这是由于骨强度的下降,在受到轻微创伤时即可发生骨折,这大大增加了老年人的病残率和病死率。随着我国人口老龄化的加剧,骨质疏松性骨折正在悄悄地、迅速地威胁着老年人的健康和幸福。骨密度仍是临床预测骨质疏松患者发生骨质疏松性骨折风险的“金标准”。目前国内外学者对引发骨质疏松及骨质疏松性骨折的遗传机制已进行了大量的研究,但是复杂的遗传学体系并未完全清楚,还有待于更加深入和广泛的探索。研究和查阅大量文献发现近年来研究某个基因多态性对骨密度影响的相关性研究比较多,而少有系统阐述其关系的文章,故对此予以综述。以探讨这些基因与发生骨质疏松性骨折的关系,为骨质疏松性骨折的遗传学研究提供方向。

关键词: 骨质疏松;骨质疏松性骨折;基因多态性;遗传学

Research progress in osteoporotic fractures and the related gene polymorphisms

ZHANG Kui¹, LIU Yang¹, MA Yu², WANG Wenji^{1*}

1. Department of Orthopedics, The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

2. Department of Laboratory, Jiamei Professional Medical, Nanchong 637000, China

Corresponding author: WANG Wenji, Email: ldyjzwjw@163.com

Abstract: Osteoporosis (OP) is the result of the interaction of genetic and environmental factors. Osteoporotic fracture (i. e. fragility fracture) is the most serious consequence of OP, which is the result of decrease in bone strength and minor trauma. OP greatly increases the morbidity and mortality of the elderly. With the aging of our country population, fractures due to OP become the threat of the health of the elderly. Bone mineral density is still the “gold standard” for the risk index of osteoporotic fracture in patients with osteoporosis. At present, domestic and foreign scholars have conducted extensive studies concerning the relationship between genetics and osteoporosis. However, the complex genetic system is still not clarified. It remains to do more in-depth and extensive exploration. Literatures in recent years show that there are a lot of researches accessing the relationship between a particular gene polymorphism and bone mineral density, but there is no systematic review. This paper reviews and explores the relationship between polygenes and osteoporotic fractures, in order to provide the direction for the genetic research of osteoporotic fractures.

Key words: Osteoporosis; Osteoporotic fracture; Gene polymorphism; Genetics

骨质疏松(osteoporosis, OP)是一组全身性的骨骼疾病,其特征是骨量减少或(和)骨组织微结构破坏,因此导致骨密度(bone mineral density, BMD)下降、骨脆性增加。骨质疏松最严重后果是骨质疏松性骨折(osteoporotic fracture, OF),以髋部骨折最为严重。目前,我国 60 岁以上老龄人口估计有 1.73 亿,是世界上老年人绝对数量最多的国家。国家骨质疏松基金会(National Osteoporosis Foundation)指

出,到 2050 年,若没能在足够大的国家和国际范围内采取适当的预防措施,全世界的髋骨骨折数目预计将在女性中增长 240%,在男性在将增长 310%。OF 患者的治疗和护理,需要投入巨大的人力和物力,高昂的费用将造成家庭、社会沉重的经济负担。BMD 测定仍是临床预测骨质疏松患者发生 OF 风险的“金标准”,BMD 值的高低与 OF 发生的风险成正比。双生子和家系遗传基因的研究有力证明了遗传因素对骨量有决定性作用,目前发现并报道了大量相关候选基因能影响 BMD 值,但对候选基因多态

*通讯作者: 王文己, Email: ldyjzwjw@163.com

性位点研究结果不一。为此,研究者加大了研究的样本含量,同时还采取了优化检测技术、Meta 分析、全基因组关联研究等方法,从而使研究结果的可信性也大大提高。本文将就目前几个基因多态性的研究进展予以综述。

1 维生素 D 受体基因

维生素 D (vitamin D, VD) 是重要的骨代谢调节激素之一,可调节骨钙的内环境稳定。维生素 D 受体(VDR)基因位于染色体 12 q 13-14,由 9 个外显子和 8 个内含子组成。目前已知的 VDR 基因多态性包括 Fok I、Bsm I、Apa I、Taq I、Tru9 I 等 20 多种酶切位点多态性。研究较为深入的位点有 Fok I、Bsm I、Apa I、Taq I 4 种^[1]。当 Morrison 等^[2]首次提出 VDR 基因多态性可以预测大约 70% BMD,随后出现了大量关于 VDR 基因多态性与 BMD 的相关性研究。FokI 多态性位点位于起始密码子区,是已知 VDR 基因中惟一改变氨基酸序列长度的位点^[3]。当 FokI 位点的 C/T 发生突变时,致 VDR 基因翻译从第 2 个密码子开始,这样翻译出的蛋白质所含氨基酸数目减少^[4]。上述变化可能对其 mRNA 的表达与稳定性产生影响,从而引起该受体蛋白在数目或活力上的细小差异,当该差异通过对其调节基因的放大作用后, BMD 及相关代谢指标则发生较大差异^[5]。

Ioannidis 等^[6]通过 Meta 分析 3243 例绝经后的亚洲女性发现 VDR 基因 Fok I 多态性与腰椎 BMD 降低有关。Cusack 等^[7]在 2006 年对平均年龄为 11.42 岁的 242 例丹麦女孩进行研究,可能受样本含量过少或年龄等影响,研究得出结论为 VDR 基因 Fok I 多态性与 BMD 无关。朱敏嘉等^[8]进行广西壮、汉族绝经后妇女研究发现 BB 基因型人群的 BMD 值最低,并且该型人群的 OF 发生率较高。然而,王秀玲等^[9]对哈尔滨地区绝经后妇女人群进行研究后认为 VDR 基因型分布以 bb 型、Bb 型为主,但 VDR 基因 Bsm I 多态性与 BMD 之间没有相关性。Moran 等^[10]于 2014 年对 210 名西班牙健康绝经妇女研究后也得出了同样结论。

吴昌新等^[11]对我国 258 名黎族老人进行研究得出,携带 bb 基因型患发生 OF 风险明显高于 BB 型和 Bb 型, Ff 基因型是发生骨质疏松性骨折风险的相关基因。刑少姬等^[12]对内蒙古地区汉族老年女性进行遗传学基因多态性基因频率分布研究,显示 ff 基因型在 OP 患者中占比明显高于正常组,老

年女性 Fok I 多态性与 OP 相关。Wu 等^[13]的最近研究结果表明 VDR 基因 ApaI 多态性在 OF 风险中具有重要作用。而葛继荣等^[14]对 592 例绝经后女性的 Ward's 三角区、股骨颈大转子及 L₂₋₄ 的 BMD 经行测定,并应用 CAPs 技术检测 VDR 基因 Apa I 多态性,分析得出基因型与 BMD 的关系: AA、Aa、aa 3 种基因型在腰椎、股骨颈、大转子、Ward's 三角区 4 个部位 BMD 均无显著性差异。

VDR 受体基因目前已经被认为是调控骨量的候选基因之一,但 VDR 基因多态性对 BMD 值影响在不同人群中的研究结果仍存在较大的争议^[15]。这可能与性别、年龄、民族、受试人种、样本量、环境影响等多种因素相关。

2 雌激素受体基因

雌激素受体(estrogen receptor, ER)是配体依赖转录活性因子家族成员之一,ER 受体基因有 8 个外显子和 7 个内含子,包括 ER α 和 ER β 两种。其编码基因具有遗传多态性且可导致不同个体对骨质疏松性骨折具有不同易感性。它们在功能区域上存在着高度同源性,但随着骨龄增长和成骨细胞分化,其表达水平呈不同的变化趋势。当 ER α 在介导雌激素调节骨代谢的过程时,ER α 与 ER β 既相互存在关联又相互存在差异: ER α 存在时, ER β 能让 ER α 的激活转录功能削弱; ER α 不存在或丧失功能时, ER β 则可替代其部分功能^[16]。

雌激素发挥其生物学作用主要是通过和 ER α 结合。ER α 基因位于人染色体 6 q 24-27 区带,全长 140 kb。目前主要研究较多的是 ER α 内含子上的两个多态位点(Pvu II 和 Xba I)的基因多态性与 OF 的关联^[17]。Jeedigunta 等^[18]对印度妇女研究显示 PP 和 XX 基因型个体的 BMD 较 pp 和 xx 低,西印度妇女 ER 基因多态性与 BMD 之间存在相关性。王秀玲等^[19]则认为雌激素受体基因型仅与腰椎 BMD 有显著差异,且 Pvu II 多态性和 VDR 基因受体 BSM I 多态性共同作用对 BMD 影响更大。Luo 等^[20]对 1753 例中国妇女进行研究发现, ER α 基因多态性与绝经后妇女椎体骨折风险相关。Wang 等^[21]认为 ER α 基因 Pvu II 多态性与 BMD 存在相关性,但 Xba I 多态性与股骨和腰椎 BMD 不存在相关性。而最近,汪曾荣等^[22]经相关研究后得出的结论是雌激素受体基因 XX 位点的多态性对于老年女性腕部 OF 发生有一定的影响,且有相关的年龄分布差异。蒋尚群等^[23]利用多因素分析法进行研究

表明年龄因素、咖啡饮用量、Xba I 的 XX 基因型是骨量减少的危险性因素。熊林等^[24]则认为 ER α 基因 Xba I、Pvu II 位点基因多态性与南昌地区绝经后妇女 BMD 无关。

ER β 基因位于染色体 14 q 23-24.1 区带,全长约 60 kb。ER β 在骨髓间质细胞、成骨细胞及破骨细胞均有表达。目前发现 ER β 基因有 9 个多态性位点(第 5 内含子的 CA 重复序列、T1421C、A566T、A1730G、A105G、C143T、G1082A、T1100G 及 T1057G),但这些多态性位点的作用机制未能阐明^[25]。目前关于 ER β 基因多态性与骨密度的关系的相关报道较少。国外研究报道位于 ER β 基因第五内含子中的 (CA) n 多态性与绝经后妇女骨密度存在一定的相关性,其高重复数量(≥ 23)与低 BMD 相关,而在其他单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点(Rsa I, rs1256034, rs944460)并未发现与 BMD 降低相关^[26]。耿力等^[27]对重庆地区的绝经后女性 ER β 基因 CA 重复序列多态性及 G1082A 多态性研究显示,对骨密度起调节作用是 ER β 基因第 5 内含子的 (CA) n 多态性,而 ER β 基因第 5 外显子的 G1082A 多态性则没有。

3 I 型胶原基因

I 型胶原(collagen I, COL1)是骨基质的重要组成部分,体内分布最广、数目最多。COL1 占胶原蛋白的 80% 以上,由 2 条 $\alpha 1$ 链和 1 条 $\alpha 2$ 链组成,其编码的基因为 COL1A1 和 COL1A2,分别位于第 17 号和 7 号染色体长臂,由 51 和 52 个外显子构成。I 型胶原 Sp 1 位点基因多态性可能不是通过影响骨转换速率来调控 BMD 的,而是改变了与 Sp 1 转录因子的亲和力,从转录水平上改变了 COL1A1 基因的表达,进而干扰了 I 型胶原 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 链之间的平衡,致使 I 型胶原结构改变,最终影响 BMD,增加骨脆性^[28]。目前的研究主要集中于 COL1A1 基因的第一内含子 Sp 1 结合位点(+ 1245G/T)、启动子区 Pcol1(-1663indelT)和 Pcol2(-1997G/T)位点。

Pcol1、Pcol2 和 Sp 1 位点多态性之间存在很强的连锁不平衡性。尽管 Pcol1、Pcol2 和 Sp 1 的多态性各自对 BMD 有一定影响,但各单体型与 BMD 之间有更强和更一致的相关性。且单体型 Pcol1、Pcol2 可作为腰椎 BMD 的预测因子。1996 年,Grant 等^[29]首先发现 COL1A1 基因 Sp 1 结合位点存在 G/T 突变,并将其基因型分为:SS 型(GG 型);Ss 型

(GT 型);ss 型(TT 型),并提出 Sp 1 结合位点多态性与 BMD 及 OF 相关。Ralston 等^[30]对 20786 例来自欧洲多个中心的人群对象进行系统分析研究发现:对于女性,椎体骨折概率与各基因型相关,携带 ss 基因的人群椎体骨折概率最高。Jin 等^[31]对 24511 名研究对象进行关于 Sp 1 基因多态性与骨质疏松症的相关 Meta 分析显示,COL1A1 基因 Sp 1 多态性与 BMD 减少和骨折风险的增加相关。Singh 等^[32]报道印度西部绝经后妇女人群中 Sp 1 结合位点,Pcol2 位点处的 GT 基因型是其他型等位基因发生骨质疏松的风险高 3 倍。杨国安等^[33]对 IV 型胶原蛋白(COL4A2)基因多态性与女性骨密度的关系进行研究发现,COL4A2 基因 CC 基因型是女性骨量流失和骨质疏松发病的独立危险因素

近来,宗强等^[34]在进行一篇含 32 篇相关文献的系统评价报告中指出:Sp 1 多态性与骨折危险性有关联,但在亚组分析中,仅在欧洲人群有类似结果;Sp 1 多态性与骨密度降低有密切关系,但在亚组分析中,仅在欧洲和美洲人群中有类似结果。然而,Yu 等^[35]在确保没有偏倚的证据情况下得出,无论是白人或亚裔人口存在的 COL1A1 基因 Pcol2 多态性与骨质疏松症的风险之间并没有显著关联。同样 Kurt-Sirin 等研究也显示虽然 ss 型 BMP 低于 SS 和 Ss,但经过严谨、科学的系统分析后得出 COL1A1 基因 Sp 1 多态性与 BMD 减少和骨折风险无关。出现上述两者相反结论可能是研究对象的纳入标准不同所致。

4 亚甲基四氢叶酸还原酶受体

亚甲基四氢叶酸还原酶基因(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)定位于染色体 1 p 36.3,作为同型半胱氨酸(Hcy)代谢复甲基化途径中的关键酶,可将还原型辅酶 I(NADPH)相关的 5,10-亚甲基四氢叶酸还原为 5 甲基四氢叶酸。MTHFR 为同型半胱氨酸转变为蛋氨酸参与代谢提供甲基,此环节受阻可导致 Hcy 在体内蓄积。MTHFR C677T 多态性是该基因上重要的单核苷酸变异,当 C 被 T 置换,产生错义突变时,Hcy 的复甲基化受阻,致血 Hcy 水平升高而增加骨折的风险^[36]。

MTHFR C677T 等位基因频率在全球不同的民族和地区之间存在很大的变异^[37]。该等位基因频率在加拿大因纽特人人群中是 0.06,在西非人群中是 0.09,而中国人、白种人和日本人群的频率要

高很多^[38]。同时墨西哥人群的基因检测也证实了 MTHFR C677T 与引发骨质疏松具有遗传易感性^[39]。有文献报道,欧洲人群的 C677T 等位基因频率地理分布是自北向南升高,相反,中国人群的 TT 基因型自北向南减少^[37]这说明在研究不同人群中该基因多态性的影响作用的重要性。在欧洲,以往进行相关研究显示 MTHFR C677T 多态性对丹麦人群发生 OF 存在遗传易感性,MTHFR T 等位基因携带(CT、TT 基因型)与 OF 发病风险增加有关^[40]。但近来,Saad 等^[41]的研究结果则提示埃及女性 MTHFR 基因多态性不能作为预测 OF 发生的遗传指标。在亚洲,Tongboonchoo 等^[42]对泰国女性进行相关研究结果表明 MTHFR C677T 多态性是 OF 发病的危险因子。陆莹等^[43]以我国苏州地区女性人群为对象的研究显示,MTHFR T 等位基因女性携带者发生 OF 的风险与 CC 基因型相比呈显著性增加。李东华等^[44]对既往相关资料进行系统分析得出,MTHFR C677T 基因多态性与绝经妇女股骨颈和椎骨骨密度存在相关性,且 TT 基因型妇女具有较低的骨密度。但在对我国香港人群的研究结果则显示,MTHFR C677T 与 OF 发病风险无关^[45]。近年来,郭志英等^[37]在对蒙古族中老年人的研究显示,MTHFR C677T 基因多态性中 CC 基因型是 TT 基因型携带者发生 OF 风险的 2.97 倍,且认为 MTHFR C677T 多态性在发生 OF 风险上起独立作用。

5 降钙素受体

人类降钙素受体(calcitonin receptor,CTR)基因位于 7 号染色体长臂 21.3 区,分子质量约为 8~9 kb。CTR 基因多态性位点位于核苷酸序列 1377 bp,若该位点上 C 突变为 T,则导致其编码的相应蛋白质氨基酸残基由脯氨酸(CCG)变为亮氨酸(CTG),从而使得 CTR 分子的二级结构发生改变,进而影响到 CTR 与配体的结合及其信号传导通路,并影响机体对降钙素的反应^[46]。研究发现 CTR 基因有多达 11 个多态性位点,其中有 10 个位点存在 SNP 突变,其中两个 SNP 位于基因编码区内,而这其中一个位点存在氨基酸的突变。

目前已证实其核苷酸序列 1377 处的突变为 C/T,从而致 CTR 基因产生 TT、TC 和 CC 基因型。栾军伟等^[47]对山东半岛地区人群进行研究并将年龄和体质量指数进行校正后发现女性 CC 基因型较 CT 基因型在 Ward's 三角区 BMD 高。而 Bandres 等^[48]报道西班牙高加索族妇女显示 CC 型(9.

7%)、CT 型(46.3%)、TT 型(44%),其分布频率与亚洲人明显不同。赵云芳等^[49]首次用中西医结合的方法将中医辨证与 CTR 基因多态性联合起来研究,发现 CTR 基因多态性及中医证型分类与骨密度存在相关性。认为 CTR 基因多态性联合中医证型有助于临床筛选影响不同类型人群 BMD 的因素。

最近,Xu 等^[50]的研究结果显示 CTR 基因核苷酸序列 1377 bp 处多态性在中国新疆汉族和维吾尔族的原发性骨质疏松症患者之间的 BMD 值未发现差异,认为 CTR 基因多态性可能不是影响 BMD 值的重要因素。但 CTR 核苷酸序列 1377 bp 多态性则存在民族间差异。

6 其他相关基因

随着对骨质疏松症及骨质疏松性骨折遗传机制研究关注,目前已经涉及的相关基因多达百余种,除上述研究基因外还有转化生长因子- β (TGF- β 1)基因、细胞色素 P 450 基因、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)受体基因、碱性成纤维生长因子(bFGF)基因、护骨素基因等成为研究重点。但其大多数都处在初步认识阶段,对于具体的发病机制还有待进一步探索。

虽然 2011 年之前对载脂蛋白 E(apolipoprotein E,Apo E)多态性研究较多,但查阅大量文献发现近年来相关研究较少,可能由于该基因受动脉粥样硬化等^[51]其他疾病的影响,该研究方向没有取得新的进展。近年来也发现了大量新的相关基因,中国汉族绝经后女性群体(研究样本为骨质疏松症 1032 例,健康人群 2089 例)中大麻素受体 2(CNR2)基因多态性与 BMD 值存在关联性^[52]。Oishi 等^[53]新近提出免疫相关基因 IL-6 和 IL17F 基因多态性与 BMD 显著相关。这些新发现极大的丰富了 OP 遗传学内容,也为其进一步研究提供了新的思考方向。

7 小结与展望

至今已发现并报道了大量与发生 OF 危险的相关候选基因。但大多数候选基因仍还处在筛选确认阶段,同时也多处于相关性的层面,而且受国家、地区、种族、环境以及样本量的影响,研究结果并不一致。对于复杂的基因遗传病,分析单个基因多态性与发生 OF 的关系则缺乏科学性,应结合所处不同的国家、地区、种族、环境条件下进行多个基因间的内在联系的联合研究,采取更为合理、有效的统计学方法,以期得到较为科学、全面的结论。近年来随着

精准医疗概念的提出与发展,这些在不同的国家、地区、种族、环境条件下所得出的科学、全面的结论有望为发生 OP 的遗传机制研究及 OF 的防治提供继续深入探索的方向,即在得到地区差异化的结论基础上更深入的研究,谋求找到清晰的在特定地区人群中存在的遗传机制。相信随着对不同人群差异化的研究进一步的进行,人们对 OP 发病机制有更进一步的认知,这有助于提早预防 OF 的发生,为不同人群开展新的诊疗思路和开发新的靶向药物提供一定的基础。

【参 考 文 献】

- [1] 韩昕,詹志伟. 维生素 D 受体基因多态性与骨质疏松症的研究进展. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志. 2009, 2(2):117-122.
Han X, Zhan ZW. Research progress of vitamin D receptor gene polymorphism and osteoporosis. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2009, 2(2):117-122. (in Chinese)
- [2] Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. Nature, 1994, 367(6460):284-287.
- [3] 赵毅鹏, 葛继荣. 绝经后骨质疏松症相关基因多态性的研究进展. 中国骨质疏松杂志. 2010, 16(10):781-785.
Zhao YP, Ge JR. Research progress in the genetic polymorphisms of osteoporosis in postmenopausal women. Chin J Osteoporos, 2010, 16(10):781-785. (in Chinese)
- [4] Quevedo LI, Martinez BM, Castillo NM, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of hip fracture in Chilean elderly women. Rev Med Chile, 2008, 136(4):475-481.
- [5] Christakos S, Dhawan P, Benn B, et al. Vitamin D: molecular mechanism of action. Ann NY Acad Sci, 2007, 1116(1):340-348.
- [6] Ioannidis JPA, Stavrou I, Trikalinos TA, et al. Association of polymorphisms of the estrogen receptor α gene with bone mineral density and fracture risk in women: a meta-analysis. J Bone Miner Res, 2002, 17(11):2048-2060.
- [7] Cusack S, Molgaard C, Michaelsen KF, et al. Vitamin D and estrogen receptor- α genotype and indices of bone mass and bone turnover in Danish girls. J Bone Miner Metab, 2006, 24(4):329-336.
- [8] 朱敏嘉, 颜晓东, 王凤, 等. 广西壮、汉族绝经后妇女维生素 D 受体基因型与骨密度的关系. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10(2):140-142.
Zhu MJ, Yan XD, Wang F, et al. Relationship between vitamin D receptor genotypes and bone mineral density, bone metabolism in Guangxi Chuang and Han national postmenopausal women. Chin J Osteoporos, 2004, 10(2):140-142. (in Chinese)
- [9] 王秀玲, 朱秀英, 聂英昆, 等. 哈尔滨地区部分汉族人群维生素 D 受体 Bsm I 基因多态性与骨质疏松性骨折关系的研究. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(10):692-695.
Wang XL, Zhu XY, Nie YK, et al. Analysis of relationship vitamin D receptor gene polymorphism and osteoporotic fracture. Chin J Osteoporos, 2007, 13(10):692-695. (in Chinese)
- [10] Moran JM, Pedrera-Canal M, Rodriguez-Velasco FJ, et al. Lack of association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with bone mineral density in Spanish postmenopausal women. PeerJ, 2014, 3(3):36-43.
- [11] 吴昌新, 吴国志, 王晖, 等. 维生素 D 受体基因多态性与黎族老年骨质疏松的易感性. 中国老年学, 2015, 35(18):5254-5255.
Wu CX, Wu GZ, Wang H, et al. Association of Vitamin D receptor gene polymorphism and li senile osteoporosis. Chinese Journal of Gerontology, 2015, 35(18):5254-5255. (in Chinese)
- [12] 邢少姬, 张利芳, 韩丽红, 等. 内蒙古地区老年女性维生素 D 受体基因 Fok I 多态性与骨质疏松的关系. 中国老年学, 2011, 31(14):2642-2643.
Xing SJ, Zhang LF, Han LH, et al. The relationship between vitamin D receptor Fok I gene polymorphism and osteoporosis in the elderly women in Inner Mongolia area. Chinese Journal of Gerontology, 2011, 31(14):2642-2643. (in Chinese)
- [13] Wu J, Shang DP, Yang S, et al. Association between the vitamin D receptor gene polymorphism and osteoporosis. Biomedical Reports, 2016, 5(2):233-236.
- [14] 葛继荣, 陈可, 谢丽华, 等. 维生素 D 受体基因 Apa I 多态性与绝经后妇女骨密度的关系. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(10):719-722.
Ge JR, Chen K, Xie LH, et al. The relationship between ApaI polymorphism of VDR gene and bone mineral density in postmenopausal women. Chin J Osteoporos, 2010, 16(10):719-722. (in Chinese)
- [15] 李富林, 黄宇, 尹东. 骨质疏松症与维生素 D 受体基因 Fok I Bsm I Apa I Taq I 多态性的研究进展. 中国临床新医学, 2015(9):894-896.
Li FL, Huang Y, Yin D, et al. Advances in the study of vitamin D receptor gene Fok I, Bsm I, Apa I, Taq I polymorphism and osteoporosis. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2015(9):894-897. (in Chinese)
- [16] Lindberg MK, Movérare S, Skrtic S, et al. Estrogen receptor (ER)- β reduces ER α -regulated gene transcription, supporting a "ying yang" relationship between ER α and ER β in mice. Mol Endocrinol, 2003, 17(2):203-208.
- [17] Ivanova JT, Doukova PB, Boyanov MA, et al. Pvu II and Xba I polymorphisms of the estrogen receptor gene and bone mineral density in a Bulgarian population sample. Hormones, 2007, 6(6):36-43.
- [18] Jeedigunta Y, Reddy PRB, Kolla VK, et al. Association of estrogen receptor α gene polymorphisms with BMD and their effect on estradiol levels in pre- and postmenopausal women in south Indian population from Andhra Pradesh. Clin Chim Acta, 2010, 411(17):1394.
- [19] 王秀玲, 朱秀英, 李旋, 等. 雌激素受体 α 和维生素 D 受体基因多态性与哈尔滨地区绝经后妇女骨密度的关系. 中国骨

- 质疏松杂志, 2007, 13(12): 864-867.
- Wang XL, Zhu XY, Li X, et al. Association of polymorphisms of estrogen receptor- α and vitamin D receptor genes with bone mineral density in Harbin postmenopausal women. *Chin J Osteoporos*, 2007, 13(12): 864-867. (in Chinese)
- [20] Luo L, Xia W, Nie M, et al. Association of ESR1 and C6 or f 97 gene polymorphism with osteoporosis in postmenopausal women. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(5): 3235-3243.
- [21] Wang CL, Tang XY, Chen WQ, et al. Association of estrogen receptor α gene polymorphisms with bone mineral density in Chinese women: a meta-analysis. *Osteoporosis Int*, 2007, 18(3): 295-305.
- [22] 汪曾荣. 老年女性髋部骨质疏松发病中雌激素受体基因多态性分布的年龄差异. *中国组织工程研究*, 2015, 19(7): 991-995.
- Wang ZR. Age difference of estrogen receptor gene polymorphisms in the elderly women with hip osteoporosis. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2015, 19(7): 991-995. (in Chinese)
- [23] 蒋尚群, 吴爱琴, 陈小剑, 等. 温州地区绝经女性骨质疏松症与雌激素受体基因多态性及相关因素. *温州医科大学学报*, 2012, 42(3): 237-241.
- Jiang SQ, Wu AQ, Chen XJ, et al. Research on the relationship between estrogen receptor polymorphisms and female postmenopausal osteoporosis and the relevant factors in Wenzhou. *Journal of Wenzhou Medical College*, 2012, 42(03): 237-241, (in Chinese)
- [24] 熊林, 彭维杰, 钟敬亮, 等. 雌激素受体 α 基因 Xba I、Pvu II 位点基因多态性与南昌地区绝经后妇女骨密度的关系. *南昌大学学报(医学版)*. 2012, 52(5): 5-9.
- Xiong L, Peng WJ, Zhong JL, et al. Relationship between Xba I and Pvu II Polymorphisms of Estrogen Receptor α Gene and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women in Nanchang, *Acta Academiae Medicinae Jiangxi*, 2012, 52(5): 5-9. (in Chinese)
- [25] Gennari L, Merlotti D, Paola VD, et al. Estrogen receptor gene polymorphisms and the genetics of osteoporosis: a huge review. *Am J Epidemiol*, 2005, 161(4): 307-320.
- [26] Scariano JK, Simplicio SG, Montoya GD, et al. Estrogen receptor β dinucleotide (CA) repeat polymorphism is significantly associated with bone mineral density in postmenopausal women. *Calcified Tissue Int*, 2004, 74(6): 501-508.
- [27] 耿力, 姚珍薇, 乐爱文, 等. 绝经后女性雌激素受体 β 基因多态性与骨密度的关系. *第三军医大学学报*. 2008, 30(4): 33-336.
- Geng L, Yao ZW, Yue AW, et al. Association of polymorphism of estrogen receptor β gene with bone mineral density after menopause, *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae*, 2008, 30(4): 333-336. (in Chinese)
- [28] 梁伟, 黄春蓉, 修玲玲. I 型胶原 $\alpha 1$ 链 Sp1 位点基因多态性与骨质疏松症的关系. *广东医学*, 2008, 29(6): 945-947.
- Liang W, Huang CL, Xiu LL. The correlation between collagen type I $\alpha 1$ gene polymorphism and osteoporosis, *Guangdong Medical Journal*, 2008, 29(6): 945-947. (in Chinese)
- [29] Grant SF, Reid DM, Blake G, et al. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nat Genet*, 1996, 14(2): 203-205.
- [30] 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(4): 515-523.
- [31] Jin H, Evangelou E, Ioannidis JPA, et al. Polymorphisms in the 5' flank of COL1A1 gene and osteoporosis: meta-analysis of published studies. *Osteoporosis Int*, 2011, 22(3): 911-921.
- [32] Singh M, Singh P, Singh S, et al. A haplotype derived from the common variants at the -1997G/T and Sp1 binding site of the COL1A1 gene influences risk of postmenopausal osteoporosis in India. *Rheumatol Int*, 2013, 33(2): 501-506.
- [33] 杨国安, 吴涛, 张伟, 等. COL4A2 基因多态性与女性骨密度的关系. *中国妇幼保健*, 2012, 27(26): 4046-4048.
- Yang GA, Wu D, Zhang W, et al. Relationship between polymorphism of COL4A2 gene and female bone mineral density. *Maternal & Child Health Care of China*, 2012, 27(26): 4046-4048. (in Chinese)
- [34] 宗强, 李立军, 姜竹岩, 等. I 型胶原 $\alpha 1$ Sp1 多态性与骨密度和骨折关联性的 Meta 分析. *中国组织工程研究*, 2015, 19(33): 5395-5401.
- Zong Q, Li LJ, Jiang ZY, et al. Association of collagen type I alpha Sp1 polymorphism with bone mineral density and fracture: a Meta-analysis of case-control studies. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2015, 19(33): 5395-5401. (in Chinese)
- [35] Yu KH, Tang J, Dai CQ, et al. COL1A1 gene -1997G/T polymorphism and risk of osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis. *Genetics & Molecular Research Gmr*, 2015, 14(3): 10991-10998.
- [36] Kurt-Sirin O, Yilmaz-Aydogan H, Uyar M, et al. Combined effects of collagen type I alpha 1 (COL1A1) Sp1 polymorphism and osteoporosis risk factors on bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Gene*, 2014, 540(2): 226-231.
- [37] 郭志英, 栗平, 梁开愈. MTHFR 基因 C677T 多态性与蒙古族中老年男性骨质疏松的相关性. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(10): 1191-1194.
- Guo ZY, Li P, Liang KY. The relationship between MTHFR gene polymorphism and osteoporosis in Mongolian elder males. *Chin J Osteoporos*, 2015, 21(10): 1191-1194. (in Chinese)
- [38] Hong X, Hsu YH, Terwedow H, et al. Association of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and fracture risk in Chinese postmenopausal women. *Bone*, 2007, 40(3): 737-742.
- [39] Brambila-Tapia AJL, Durán-González J, Sandoval-Ramírez L, et al. MTHFR C677T, MTHFR A1298C, and OPG A163G

- polymorphisms in Mexican patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Dis Markers*, 2012, 32(2):109-114.
- [40] Villadsen MM, Bunger MH, Carstens M, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism is associated with osteoporotic vertebral fractures, but is a weak predictor of BMD. *Osteoporosis Int*, 2005, 16(4):411-416.
- [41] Saad MN, Mabrouk MS, Eldeib AM, et al. Effect of MTHFR, TGFβ1, and TNFB polymorphisms on osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. *Gene*, 2015, 568(2):124-128.
- [42] Tongboonchoo C, Tungtrongchitr A, Phonrat B, et al. Association of MTHFR C677T polymorphism with bone mineral density of osteoporosis in postmenopausal Thai women. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 2013, 96(2):133-139.
- [43] 陆莹, 吴洁, 宁魏青. 绝经后妇女 MTHFR 基因单核苷酸多态性及其单倍型与骨质疏松易感性的关系. *江苏医药*, 2015, 41(4):402-405.
- Lu Y, Wu J, Ning WQ. Association of MTHFR gene single nucleotide polymorphisms and haplotype with osteoporosis risk in postmenopausal women. *Jiangsu Medical Journal*, 2015, 41(4):402-405. (in Chinese)
- [44] 李冬华, 吴洁. 绝经妇女 MTHFR 基因多态性与骨密度关系的 meta 分析. *中国计划生育学杂志*, 2012, 20(11):731-735
- Li DH, Wu J. Association of MTHFR C677T Polymorphism and BMD in Postmenopausal Women. *Chinese Journal of Family Planning*, 2012, 20(11):731-735. (in Chinese)
- [45] Li M, Lau EM, Woo J. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (MTHFR C677T) and bone mineral density in Chinese men and women. *Bone*, 2004, 35(6):1369-1374.
- [46] 刘文宣, 张宇宸, 刘文聪, 等. CTR 基因多态性与老年男性骨质疏松的相关性研究. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2015(2):19-22.
- Liu WX, Zhang YC, Liu WC, et al. Association between calcitonin receptor gene polymorphism and osteoporosis in elderly men. *Chinese Journal of Geriatric Orthopedics and Rehabilitation (Electronic Edition)*, 2015(2):19-22. (in Chinese)
- [47] 栾军伟, 陈晓亮, 袁百胜, 等. 降钙素受体基因多态性与原发性骨质疏松的相关性. *中国组织工程研究*, 2008, 12(7):1243-1246.
- Luan JW, Chen XL, Yuan BS, et al. Association of calcitonin receptor gene polymorphism with primary osteoporosis. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2008, 12(7):1243-1246. (in Chinese)
- [48] Bandres E, Pombo I, González-Huarriz M, et al. Association between bone mineral density and polymorphisms of the VDR, ERα, COL1A1 and CTR genes in Spanish postmenopausal women. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28(6):312-321.
- [49] 赵云芳, 陈荣庄, 白董, 等. CTR 基因多态性及中医证型与绝经后妇女骨质疏松骨密度的关系. *中国骨质疏松杂志*, 2009, 15(2):99-102.
- Zhao YF, Chen RZ, Bai D, et al. Calcitonin receptor gene polymorphism and traditional Chinese medicine differentiation type in relation to bone mineral density in female patients with postmenopausal osteoporosis. *Chin J Osteoporos*, 2009, 15(2):99-102. (in Chinese)
- [50] Xu J, Gao Y, Yin J, et al. Calcitonin receptor gene polymorphism in Chinese Xinjiang Han and Uygur women with primary osteoporosis. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 2014, 18(2):204-208.
- [51] Fernándezmurga ML, Vinué Á, Caeiro JR, et al. Impact of estrogens on atherosclerosis and bone in the apolipoprotein E-deficient mouse model. *Menopause*, 2015, 22(4):428-436.
- [52] 李苗, 张晨, 马骏, 等. CNR2 基因多态性与汉族绝经女性骨质疏松症的遗传关联研究. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(8):951-957.
- Li M, Zhang C, Ma J, et al. The associations of common variants in CNR2 gene with bone mineral density and osteoporosis in Han Chinese postmenopausal women. *Chin J Osteoporos*, 2016, 22(8):951-957. (in Chinese)
- [53] Oishi Y, Watanabe Y, Shinoda S, et al. The IL6 gene polymorphism-634 C > G and IL17F gene polymorphism 7488 T > C influence bone mineral density in young and elderly Japanese women. *Gene*, 2012, 504(1):75-83.

(收稿日期:2016-11-08;修回日期:2016-12-13)