

· 论 著 ·

老年胸腰段骨质疏松性椎体压缩骨折患者维生素 D 受体基因多态性与其骨密度及半定量分型的相关性分析

李洪* 杜小芳 程勇

遵义医科大学第三附属医院(遵义市第一人民医院)康复医学科一病区,贵州 遵义 563000

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 08-1174-05

摘要: 目的 探讨老年胸腰段骨质疏松性椎体压缩骨折(osteoporotic vertebral compression fracture, OVCF)患者维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)基因多态性与其骨密度及半定量分型的相关性。方法 选取 2016 年 3 月至 2019 年 3 月我院 94 例老年 OVCF 患者作为观察组,另选取同期来我院进行健康体检的老年健康者 94 名作为对照组。比较两组及不同基因型患者一般资料,分析维生素 D 受体基因型与老年 OVCF 的关系,并探讨不同基因型患者半定量分型及骨密度。结果 两组性别、VDR 基因型相比,差异有统计学意义($P < 0.05$);VDR-BB 基因型为老年 OVCF 发生的保护因素,VDR-Bb、bb 基因型为老年 OVCF 发生的危险因素($P < 0.05$);不同 VDR 基因型患者性别、年龄、骨折节段、病变节段、血磷、钙浓度相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);VDR-Bb 基因型与 bb 基因型骨折半定量分型例数及椎体数分布相比,差异有统计学意义($P < 0.05$),VDR-Bb 基因型老年 OVCF 患者 I 型例数及椎体数明显低于 VDR-bb 基因型患者($P < 0.05$),且 VDR 基因型与骨折半定量分型具有显著相关性($P < 0.05$);不同 VDR 基因型患者胸椎、腰椎骨密度相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),且 VDR 基因型与胸椎、腰椎骨密度无显著相关性($P > 0.05$)。结论 VDR-Bb、bb 基因型可增加老年 OVCF 发生风险,并与半定量分型存在一定关联性,早期检测 VDR 基因多态性,对评估 OVCF 压缩程度具有一定预测价值。

关键词: 骨质疏松性椎体压缩骨折;维生素 D 受体基因;多态性;骨密度;半定量分型

Correlation analysis between vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density and semi-quantitative typing in elderly patients with thoracolumbar osteoporotic vertebral compression fractures

LI Hong*, DU Xiaofang, CHENG Yong

The First Ward of Rehabilitation Medicine Department, The Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University (The First People's Hospital of Zunyi City), Zunyi 563000, China

* Corresponding author; LI Hong, Email: lipingytr@163.com

Abstract: Objective To investigate the correlation between vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and bone mineral density and semi-quantitative typing in elderly patients with thoracolumbar osteoporotic vertebral compression fracture (OVCF).

Methods From March 2016 to March 2019, 94 elderly OVCF patients in our hospital were selected as the observation group, and 94 elderly healthy people who came to our hospital for a physical examination during the same period were selected as the control group. The general data of the two groups and patients with different genotypes were compared. The relationship between the vitamin D receptor genotype and elderly OVCF was analyzed. The semiquantitative typing and bone mineral density of patients with different genotypes were discussed. **Results** The differences of sex and VDR genotypes between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). VDR-BB genotype was a protective factor for the occurrence of OVCF in the elderly, and VDR-Bb and bb genotype were the risk factors for the occurrence of OVCF in the elderly ($P < 0.05$). There was no significant difference in gender, age, fracture segment, lesion segment, blood phosphorus, and calcium concentration in patients with different VDR genotypes ($P >$

基金项目: 贵州省遵义市科技计划项目

* 通信作者: 李洪, Email: lipingytr@163.com

0.05)。There was a statistically significant difference in the number of cases between VDR-Bb genotype and bb genotype fractures and the distribution of vertebral body number ($P<0.05$)。The number of type I cases and vertebral bodies in elderly OVCF patients with VDR-BB genotype were significantly lower than those with VDR-Bb genotype ($P<0.05$)。VDR genotype was significantly correlated with semi-quantitative fracture typing ($P<0.05$)。There was no significant difference in thoracic and lumbar vertebrae bone mineral density among patients with different VDR genotypes ($P>0.05$)，and there was no significant correlation between VDR genotype and thoracic vertebra and lumbar vertebra bone mineral density ($P>0.05$)。Conclusion The VDR-Bb and bb genotypes increase the risk of OVCF in the elderly, and there is a certain correlation with semi-quantitative typing. Early detection of VDR gene polymorphisms has certain predictive value for assessing the degree of OVCF compression.

Key words: osteoporotic vertebral compression fracture; vitamin D receptor gene; polymorphism; bone mineral density; semi-quantitative typing

近年来,随我国人口老龄化加剧,骨质疏松性骨折发病率日益增高^[1],胸腰段椎体作为其高发部位,患病率约占脆性骨折总人数的 53%^[2-3],具有较高的致残率及病死率,现已逐渐成为严峻的公共卫生问题之一。研究表明,个体营养、遗传因素、环境因素及生活习惯等均为胸腰段骨质疏松性椎体压缩骨折 (osteoporotic vertebral compression fracture, OVCF) 发生危险因素^[4-5],其中遗传因素对个体成长过程中峰值骨量的影响高达 70.0%^[6]。同时人类全基因组序列显示,基因突变一定程度会改变骨密度,增加骨折风险^[7]。因此,研究基因等相关遗传因素与老年 OVCF 的关系及潜在发病机制是目前的主要方向。研究证实,维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 基因多态性与骨折风险存在一定关联性^[8],然而 VDR 基因多态性与老年 OVCF 患者骨密度及半定量分型仍需相关循证支持。鉴于此,本研究分析 VDR 基因多态性与老年 OVCF 患者骨密度及半定量分型的相关性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 3 月至 2019 年 3 月我院 94 例老年 OVCF 患者作为观察组,另选取同期来我院进行健康体检的老年健康者 94 名作为对照组。纳入标准:(1)观察组均符合以下标准:①均经磁共振成像 (MRI) 或 CT 三维重建证实;②骨密度检查显示骨质疏松或骨量减少;(2)对照组经 MRI 或 CT 三维重建均未发现椎体压缩性骨折;(3)两组年龄 >60 岁,临床资料完整,患者及家属均签署知情同意书。排除标准:(1)继发性骨质疏松症所致内分泌疾病者;(2)近 6 个月内有性激素、维生素 D、糖皮质激素或抗骨质疏松药物服用史者;(3)合并椎体原发性或转移性肿瘤者;(4)合并肝肾等重要脏器器质性疾病者;(5)精神行为异常者。

1.2 方法

1.2.1 自制调查表:根据临床相关资料、文献进行自制调查表,调查内容主要包括性别、年龄、合并症、骨折节段、病变节段、血磷、钙浓度。其中血磷、钙浓度均采用全自动生化分析仪 (贝克曼库尔特 AU680) 检测,严格按照仪器说明书操作。

1.2.2 VDR 基因测定:采用酚和氯仿抽提法提取白细胞 DNA,进行 DNA 扩增,引物序列:上游引物:5'-CAACCAAGACAAGTACCGTACCGCGTCAGTGA-3';下游引物:5'-TGGCGGCAGCGGATGTACGTCTGC-3'。特异性扩增产物片段为 1 850 bp,试剂盒购自徕博 (上海) 生化科技有限公司。采用多聚酶链反应 (PCR)-限制性片段长度多态性 (RELP) 分析 VDR 基因型,反应体系 25 μ L (即 10 $\times$ buffer 2.5 μ L,逆转录酶非底物 0.5 μ L,引物各 1 μ L,双蒸水 17 μ L,模板 1 μ L,TagDNA 聚合酶 0.5 μ L,氯化镁 1.5 μ L),反应条件:预变性 94 $^{\circ}$ C 5 min,变性 94 $^{\circ}$ C 30 s,复性 61 $^{\circ}$ C 40 s,延伸 72 $^{\circ}$ C 90 s,上述步骤循环 35 次,最后延伸 72 $^{\circ}$ C 10 min。产物 4 μ L,样液 1 μ L 经琼脂糖凝胶电泳 (1.5%),电压 110 v,持续 20 min,溴化乙啶染色,置入凝胶成像系统观察扩增。后直接采用限制性 BSM I 内切酶进行酶切,37 $^{\circ}$ C 4 h。反应终止后,产物经琼脂糖凝胶电泳 (1.5%),溴化乙啶染色,参照 DNA 片段长度,采用凝胶成像系统获取结果。

1.3 观察指标

比较两组临床资料。分析 VDR 基因型与老年 OVCF 的关系。比较不同 VDR 基因型患者一般资料。比较不同 VDR 基因型患者半定量分型,其中 20.0% $\leq$ 椎体前缘压缩 $\leq$ 25.0%,10.0% $\leq$ 椎体投影面积下降 $\leq$ 20.0%为 I 型 (轻度压缩);25.0% $<$ 椎体前缘压缩 $\leq$ 40.0%,20.0% $<$ 椎体投影面积下降 $\leq$ 40.0%为 II 型 (中度压缩);椎体前缘压缩及椎体投影面积减少均 $>40.0\%$ 为 III 型 (重度压缩)。采用双

能 X 线骨密度测量仪(型号:Prodigy,购自美国 GE 公司)比较不同 VDR 基因型患者骨密度。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示、 t 检验,通过 Logistic 进行多因素回归分析,计数资料用 $n(\%)$ 表示、 χ^2 检验,两组等级资料比较采用秩和检验,相关性采用 Spearman 相关

系数分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

两组年龄、合并症相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),两组性别、VDR 基因型相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床资料对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	性别/ (男/女)	年龄/ 岁	VDR 基因型/ $n(\%)$			合并症/ $n(\%)$		
			BB	bb	Bb	糖尿病	高血压	慢性阻塞性肺疾病
观察组($n=94$)	17/77	71.84 $\pm$ 6.25	0(0.00)	50(53.19)	44(46.81)	21(22.34)	19(20.21)	13(13.83)
对照组($n=94$)	46/48	70.49 $\pm$ 6.72	48(51.06)	10(10.64)	36(38.30)	20(21.28)	17(18.09)	9(9.57)
t/χ^2	20.077	1.426		75.467		0.031	0.137	0.824
P 值	<0.001	0.156		<0.001		0.860	0.711	0.364

2.2 VDR 基因型与老年 OVCF 的关系

以是否发生老年 OVCF 为因变量,VDR 各基因型为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,VDR-BB 基因型为老年 OVCF 发生的保护因素,VDR-Bb、bb 基因型为老年 OVCF 发生的危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同 VDR 基因型患者一般资料

不同 VDR 基因型患者性别、年龄、骨折节段、病变节段、血磷、钙浓度相比,差异无统计学意义($P >$

0.05)。见表 3。

表 2 VDR 基因型与老年 OVCF 的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of VDR genotypes and elderly OVCF

因素	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95% CI
BB	-0.925	0.374	6.113	<0.001	0.397	0.176~0.894
bb	1.149	0.425	7.312	<0.001	3.156	1.574~6.327
Bb	1.054	0.418	6.355	<0.001	2.868	1.375~5.984

表 3 不同 VDR 基因型患者一般资料对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of general data of patients with different VDR genotypes($\bar{x} \pm s$)

类型	性别/ (男/女)	年龄/ 岁	骨折/节		节段病变/ $n(\%)$		血磷浓度/ (mmol/L)	血钙浓度/ (mmol/L)
			腰椎	胸椎	单节段病变	多节段病变		
Bb 型($n=44$)	8/36	70.65 $\pm$ 6.74	44	39	22(50.00)	22(50.00)	1.17 $\pm$ 0.14	2.43 $\pm$ 0.15
bb 型($n=50$)	9/41	72.89 $\pm$ 7.02	47	42	27(54.00)	23(46.00)	1.15 $\pm$ 0.13	2.39 $\pm$ 0.11
t/χ^2	0.000	1.573	0.422		0.500		0.718	1.486
P 值	0.982	0.119	0.516		0.699		0.475	0.141

2.4 不同 VDR 基因型患者半定量分型

94 例老年 OVCF 患者共 172 个伤椎,VDR-Bb 基因型与 bb 基因型骨折半定量分型例数及椎体数分布相比,差异有统计学意义($P < 0.05$),VDR-Bb 基因型老年 OVCF 患者 I 型例数及椎体数明显低于 VDR-bb 基因型患者($P < 0.05$),且 VDR 基因型与骨折半定量分型具有显著相关性($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 不同 VDR 基因型患者骨密度

不同 VDR 基因型患者胸椎、腰椎骨密度相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),且 VDR 基因型与胸椎、腰椎骨密度无显著相关性($P > 0.05$)。

见表 5。

表 4 不同 VDR 基因型患者半定量分型对比

Table 4 Comparison of semi-quantitative typing among patients with different VDR genotypes

组别	例数(椎体数)	I 型	II 型	III 型
Bb 型	44(83)	6 ^a (9 ^b)	25(54)	13(20)
bb 型	50(89)	23(52)	16(22)	11(15)
Z (半定量分型例数)/ P			2.618/0.009	
Z (半定量分型椎体数)/ P			5.194/0.000	
r_s (半定量分型例数)/ P			0.271/0.008	
r_s (半定量分型椎体数)/ P			0.338/0.000	

注:与 bb 型比较, a: $\chi^2 = 11.491$, $P = 0.001$; b: $\chi^2 = 42.487$, $P = 0.000$ 。

表 5 不同 VDR 基因型患者骨密度对比 ($\bar{x} \pm s, \text{g/cm}^3$)Table 5 Comparison of bone mineral density of patients with different VDR genotypes ($\bar{x} \pm s, \text{g/cm}^3$)

组别	例数	胸椎 T ₅₋₈	腰椎 L ₁₋₄
Bb 型	44	0.56±0.15	0.80±0.18
bb 型	50	0.57±0.11	0.82±0.19
t/P		0.372/0.711	0.522/0.603
r _s /P		0.097/0.350	0.071/0.496

3 讨论

文献指出, VDR 等位基因多态性与骨密度、骨转换存在一定关联性, 且与人骨生理参数正常变异相关, 是骨代谢遗传标记^[9]。故通过基因多态性研究, 筛选 OVCF 发生高危老年人群, 予以早期有效防治。本研究结果显示, 老年 OVCF 患者女性比例、VDR 基因型高于老年健康者, 提示性别、VDR 基因型可影响老年 OVCF 的发生。

3.1 性别与老年 OVCF 的关系

胡笑峰^[10]研究表明, 与老年男性患者相比, 老年女性患者骨质疏松性骨折发生概率较高。同时, 陈辉等^[11]共纳入 120 例老年女性骨质疏松患者, 进行单因素与二元 Logistic 回归分析, 绝经时间早是老年女性发生骨质疏松性股骨颈骨折的独立危险因素。本研究结果显示, 老年 OVCF 患者中女性比例明显高于老年健康者, 提示性别可能与老年 OVCF 发生有一定关联性。分析机制可能在于: (1) 随年龄增长, 老年人群反应迟钝, 骨强度下降, 髓周肌群退化, 导致滑倒或跌倒发生时难以有效抵消髋部、膝部等有害应力; (2) 女性绝经后雌激素水平分泌不足, 一定程度会增强骨骼对甲状旁腺激素的灵敏度, 减弱对成骨细胞的刺激, 影响骨吸收, 进而破坏钙磷代谢平衡, 增加钙流失量, 加快骨丢失, 从而加剧骨质疏松, 进一步提高 OVCF 发生风险^[12-13]。

3.2 VDR 基因多态性与老年 OVCF 的关系

VDR 是介导 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 发挥生物效应的核内生物大分子, VDR 基因多态性分别对应 Bsm I、Taq I、Apa I 等多个酶切位点, 至今已发现近 13 个多态性位点, 其中 Jawadi 等^[14]通过 VDR 基因多态性研究表明, 限制性内切酶 Bsm I 位点与钙代谢关系最为密切。同时, 国外学者报道指出, VDR 受体基因序列 rs1544410 位点 (Bsm I) 多态性与骨质疏松性椎体骨折存在一定关联性^[15-16]。研究还认为, Bb 基因型女性患骨质疏松症风险比正常人群高出 3 倍^[17]。而本研究通过 Logistic 多因素回归分析,

VDR-Bb、bb 基因型为老年 OVCF 发生的危险因素, 与 An 等^[18]报道相似。VDR 基因 Bsm I 位点基因, 分为突变型 AA (BB)、突变型 GA (Bb) 及野生型 GG (bb) 3 种, 其中 VDR-Bb、bb 基因型一方面可抑制 VD 结合及活性, 参与机体钙磷及骨骼代谢调控过程; 另一方面可在成骨细胞中广泛表达, 产生胰岛素样生长因子, 促进成骨细胞增殖、分化, 抑制细胞凋亡, 刺激骨胶原转录与 DNA 合成, 防止胶原降解, 增加骨基质沉积, 并对骨治疗产生负调控作用, 继而增加破骨细胞生成因子, 破坏破骨与成骨过程之间平衡, 影响骨吸收及骨矿化^[19]。而 VDR-BB 基因型为老年 OVCF 发生的保护因素, 原因考虑为: VDR-BB 基因型可调节破骨细胞的骨吸收活性, 改善局部骨微环境内骨吸收及骨形成平衡, 促进骨组织重建。

另外, VDR 基因多态性可能影响 VDR mRNA 表达与稳定性, 降低靶基因转录水平, 导致靶基因受体蛋白数目或活力出现轻微差异, 从而影响钙、磷吸收与释放, 导致不同 VDR 基因型患者钙、磷代谢水平不一^[20]。然而本研究表明, VDR-Bb 型与 bb 型老年 OVCF 患者血磷、钙浓度水平及胸椎、腰椎骨密度较为接近, 与上述结果存在差异, 原因可能与遗传因素及环境因素等影响有关。另外, 结果显示 VDR-Bb 基因型老年 OVCF 患者 I 型例数及椎体数明显低于 VDR-bb 基因型患者, VDR 基因型与骨折半定量分型具有显著相关性 ($P < 0.05$), 推测与 VDR-Bb 基因型比较, VDR-bb 基因型患者更易发生严重压缩椎体骨折, 充分说明老年 OVCF 患者 VDR 不同基因型与骨折分型相互关联, 可为预测老年 OVCF 压缩程度提供新方向, 但关于其经过何种方式调解骨折压缩程度, 是否与骨代谢、骨折风险等因素有关仍有待进一步探讨。

综上可知, VDR-Bb、bb 基因型可增加老年 OVCF 发生风险, 并与半定量分型存在一定关联性, 早期检测 VDR 基因多态性, 对评估 OVCF 压缩程度具有一定预测价值。

【参考文献】

- [1] Luo K, Jiang G, Zhu J, et al. Poly (methyl methacrylate) bone cement composited with mineralized collagen for osteoporotic vertebral compression fractures in extremely old patients [J]. Regen Biomater, 2020, 7(1): 29-34.
- [2] 格日勒, 刘鑫, 杨鹏, 等. 经皮椎体成形和经皮椎体后凸成形治疗老年骨质疏松性椎体压缩性骨折的对比 [J]. 中国微创外科杂志, 2019, 19(12): 1084-1087, 1111.
- [3] Ahmad I, Jafar T, Mahdi F, et al. Association of Vitamin D

- receptor (FokI and BsmI) gene polymorphism with bone mineral density and their effect on 25-hydroxyvitamin D level in North Indian postmenopausal women with osteoporosis[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2018, 33(4): 429-437.
- [4] Li HM, Zhang RJ, Gao H, et al. New vertebral fractures after osteoporotic vertebral compression fracture between balloon kyphoplasty and nonsurgical treatment PRISMA [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(40): e1266.
- [5] 尹万乐, 尤笑迎. 甲亢性骨质疏松患者维生素 D 受体基因多态性研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(8): 1414-1415.
- [6] Wang QX, Zhao SM, Zhou YB, et al. Lack of association between vitamin D receptor genes BsmI as well as ApaI polymorphisms and osteoporosis risk: A pooled analysis on Chinese individuals [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(5): 967-974.
- [7] Kow M, Akam E, Singh P, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and osteoporosis risk in White British men[J]. *Ann Hum Biol*, 2019, 46(5): 430-433.
- [8] Conti V, Russomanno G, Corbi G, et al. A polymorphism at the translation start site of the vitamin D receptor gene is associated with the response to anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women from southern Italy [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3): 5452-5466.
- [9] Scimeca M, Centofanti F, Celi M, et al. Vitamin D receptor in muscle atrophy of elderly patients: A key element of osteoporosis-sarcopenia connection[J]. *Aging Dis*, 2018, 9(6): 952-964.
- [10] 胡笑峰. 老年骨质疏松性骨折的高危因素与预防管理措施[J]. *中医药管理杂志*, 2016, 24(14): 106-107.
- [11] 陈辉, 邵国建, 陈丹, 等. 老年女性骨质疏松性股骨颈骨折患者雌激素、骨密度状况检测及其危险因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(21): 4891-4893.
- [12] 张苇, 张丽, 郑蔚, 等. 老年女性骨质疏松性骨折患者骨折风险评估工具概率值与知信行相关性分析[J]. *中华现代护理杂志*, 2019, 25(1): 63-67.
- [13] 尹肖寒, 张宁, 杨芳, 等. 绝经后骨质疏松症及其合并代谢综合征的研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(10): 1414-1418, 1424.
- [14] Jawadi AH, Wakeel A, Tamimi W, et al. Association analysis between four vitamin D receptor gene polymorphisms and developmental dysplasia of the hip [J]. *J Genet*, 2018, 97(4): 925-930.
- [15] Szymczak-Tomczak A, Krela-Kaźmierczak I, Kaczmarek-Rys M, et al. Vitamin D receptor (VDR) TaqI polymorphism, vitamin D and bone mineral density in patients with inflammatory bowel diseases [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2019, 28(7): 955-960.
- [16] Yu M, Chen GQ, Yu F. Lack of association between vitamin D receptor polymorphisms ApaI (rs7975232) and BsmI (rs1544410) and osteoporosis among the Han Chinese population: A meta-analysis [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2016, 32(12): 599-606.
- [17] Meng D, Ding X, Lan J, et al. Association of vitamin D receptor ApaI gene polymorphism with osteoporosis susceptibility in postmenopausal Han Chinese women in Xinjiang [J]. *Biomed Rep*, 2018, 9(6): 483-490.
- [18] An M, Song XB, Chen XY. Vitamin D receptor BsmI polymorphism may be associated with an decreased osteoporosis risk in South China [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2017, 63(5): 50-54.
- [19] 卢秋平, 桂裕昌, 许建文, 等. 维生素 D 受体基因多态性与胸腰段骨质疏松性椎体压缩骨折半定量分型的关联[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(35): 5577-5581.
- [20] Gaffney-Stomberg E, Lutz LJ, Shcherbina A, et al. Association between single gene polymorphisms and bone biomarkers and response to calcium and Vitamin D supplementation in young adults undergoing military training [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(3): 498-507.

(收稿日期: 2020-05-23; 修回日期: 2020-10-11)

(上接第 1162 页)

- [9] Liu X, Shimono K, Zhu L, et al. Oxytocin deficiency impairs maternal skeletal remodeling [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2009, 388(1): 161-166.
- [10] McCullough M, Churchland P, Mendez A. Problems with measuring peripheral oxytocin: can the data on oxytocin and human behavior be trusted? [J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2013, 37(8): 1485-1492.
- [11] Lawson E, Ackerman K, Estella N, et al. Nocturnal oxytocin secretion is lower in amenorrheic athletes than nonathletes and associated with bone microarchitecture and finite element analysis parameters [J]. *European Journal of Endocrinology*, 2013, 168(3): 457-464.
- [12] Lawson E, Donoho D, Blum J, et al. Decreased nocturnal oxytocin levels in anorexia nervosa are associated with low bone mineral density and fat mass [J]. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2011, 72(11): 1546-1551.
- [13] Colaiaanni G, Sun L, Di Benedetto A, et al. Bone marrow oxytocin mediates the anabolic action of estrogen on the skeleton [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(34): 29159-29167.
- [14] Motyl K, Rosen C. Understanding leptin-dependent regulation of skeletal homeostasis [J]. *Biochimie*, 2012, 94(10): 2089-2096.
- [15] Colli V, Okamoto R, Spritzer P, et al. Oxytocin promotes bone formation during the alveolar healing process in old acyclic female rats [J]. *Archives of Oral Biology*, 2012, 57(9): 1290-1297.

(收稿日期: 2020-09-09; 修回日期: 2020-10-04)