

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.20.007
文章编号: 1005-8982 (2021) 20-0035-07

骨科疾病专题·论著

维生素D受体基因多态性与青海地区藏族绝经后女性骨质疏松性骨折易感性的关系

郑峰, 王福荣, 许喆

(青海省人民医院 骨科, 青海 西宁 810007)

摘要: **目的** 探讨维生素D受体(VDR)基因多态性与青海地区藏族绝经后女性骨质疏松性骨折易感性的关系。**方法** 选取2018年2月—2020年6月青海省人民医院收治的205例藏族绝经后女性骨质疏松性骨折患者作为观察组。另选取同期该院体检的209例藏族绝经后无骨质疏松女性作为对照组。采集两组外周静脉血, TaqMan探针SNP基因型技术检测VDR Bsm I、Apa I、Taq I、Fok I位点多态性, 分析VDR基因多态性与青海地区藏族绝经后女性骨质疏松性骨折易感性的关系。**结果** 两组Bsm I、Fok I位点基因型、等位基因分布比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 两组Apa I、Taq I位点基因型、等位基因分布比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。Bsm I位点bb基因型[OR=1.924(95% CI: 1.735, 2.203)]、Bb基因型[OR=1.739(95% CI: 1.602, 1.867)]骨质疏松骨折患病风险度较BB基因型明显增加, b等位基因[OR=2.521(95% CI: 2.203, 2.863)]骨质疏松骨折患病风险度较B等位基因明显增加。Fok I位点ff基因型[OR=1.903(95% CI: 1.721, 2.163)]、Ff基因型[OR=1.541(95% CI: 1.409, 1.720)]骨质疏松骨折患病风险度较FF基因型明显增加, f等位基因[OR=2.021(95% CI: 1.813, 2.363)]骨质疏松骨折患病风险度较F等位基因明显增加。观察组VDR Bsm I、Fok I位点不同基因型患者腰椎、股骨颈、全髋骨密度值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), Apa I、Taq I位点不同基因型之间腰椎、股骨颈、全髋骨密度值比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。Spearman相关性分析显示, VDR Bsm I基因型与腰椎、股骨颈、全髋骨密度值呈负相关($r_s = -0.765, -0.783$ 和 -0.836 , 均 $P < 0.05$), Fok I基因型与腰椎、股骨颈、全髋骨密度值呈负相关($r_s = -0.805, -0.751$ 和 -0.817 , $P < 0.05$)。单因素Logistic回归分析结果显示: 吸烟[OR=1.486(95% CI: 1.209, 1.825)]、运动水平[OR=1.456(95% CI: 1.183, 1.793)]、饮食习惯[OR=1.237(95% CI: 1.072, 1.428)]、Bsm I位点多态性[OR=1.654(95% CI: 1.187, 2.303)]、Fok I位点多态性[OR=1.603(95% CI: 1.188, 2.164)]是青海地区藏族绝经后女性骨质疏松性骨折的危险因素($P < 0.05$)。多因素Logistic回归结果显示: 未摄入足够钙制品[OR=1.223(95% CI: 1.021, 1.464)]、Bsm I位点多态性[OR=1.603(95% CI: 1.870, 1.997)]、Fok I位点多态性[OR=11.886(95% CI: 1.169, 1.764)]是青海地区藏族绝经后女性发生骨质疏松性骨折的危险因素($P < 0.05$)。**结论** VDR Bsm I、Fok I位点多态性可能与青海地区藏族绝经后女性骨质疏松性骨折易感有关, Bsm I位点bb、Fok I位点ff是绝经后骨质疏松性骨折易感基因型。

关键词: 骨质疏松症; 骨折; 受体, 骨化三醇; 绝经

中图分类号: R683

文献标识码: A

Relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to osteoporotic fracture in Tibetan postmenopausal women in Qinghai

Feng Zheng, Fu-rong Wang, Zhe Xu

(Department of Orthopedics, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810007, China)

收稿日期: 2021-05-18

Abstract: Objective To investigate the relationship between vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and the susceptibility to osteoporotic fracture in Tibetan postmenopausal women in Qinghai. **Methods** A total of 205 Tibetan postmenopausal women with osteoporotic fracture (observation group) and 209 Tibetan postmenopausal women without osteoporosis (control group) in Qinghai Provincial People's Hospital from February 2018 to June 2020 were selected. The peripheral venous blood was collected, and TaqMan SNP genotyping was used to detect VDR BsmI, Apal, TaqI and Fok I polymorphisms. The relationship between VDR gene polymorphisms and the susceptibility to osteoporotic fracture was analyzed. **Results** The genotype frequencies of VDR Bsm I, Fok I, APAL and TaqI were all in accordance with Hardy-Weinberg equilibrium ($P > 0.05$). There were significant differences in genotype and allele distribution of Bsm I and Fok I loci between the two groups ($P < 0.05$), while the genotype and allele frequencies of Apal and TaqI loci were not different between the groups ($P > 0.05$). Higher risks of osteoporotic fracture were observed in bb genotype [$\hat{OR} = 1.924$ (95% CI: 1.735, 2.203)] and Bb genotype [$\hat{OR} = 1.739$ (95% CI: 1.602, 1.867)] relative to the BB genotype, and also in b allele relative to B allele [$\hat{OR} = 2.521$ (95% CI: 2.203, 2.863)] at Bsm I loci. The ff genotype [$\hat{OR} = 1.903$ (95% CI: 1.721, 2.163)] and Ff genotype [$\hat{OR} = 1.541$ (95% CI: 1.409, 1.720)] exhibited greater odds of osteoporotic fracture compared with FF genotype at Fok I loci, and the f allele increased the risk of osteoporotic fracture compared with the F allele [$\hat{OR} = 2.021$ (95% CI: 1.813, 2.363)]. The bone mineral density (BMD) of lumbar spine, femoral neck and hip differed in patients with different genotypes at VDR BsmI and Fok I loci ($P < 0.05$) rather than at Apal and TaqI loci ($P > 0.05$) in the observation group. Besides, the BMD of lumbar spine, femoral neck and hip was negatively correlated with VDR BsmI genotypes ($r_s = -0.765, -0.783, \text{ and } -0.836$, all $P < 0.05$) and VDR Fok I genotypes ($r_s = -0.805, -0.751, \text{ and } -0.817$, all $P < 0.05$). Univariate Logistic regression analysis showed that smoking [$\hat{OR} = 1.486$ (95% CI: 1.209, 1.825), $P < 0.05$], sports [$\hat{OR} = 1.456$ (95% CI: 1.183, 1.793), $P < 0.05$], dietary habit [$\hat{OR} = 1.237$ (95% CI: 1.072, 1.428), $P < 0.05$], BsmI polymorphisms [$\hat{OR} = 1.654$ (95% CI: 1.187, 2.303), $P < 0.05$] and Fok I polymorphisms [$\hat{OR} = 1.603$ (95% CI: 1.188, 2.164), $P < 0.05$] were factors affecting osteoporotic fracture in Tibetan postmenopausal women in Qinghai. Furthermore, multivariate Logistic regression suggested that insufficient calcium intake [$\hat{OR} = 1.223$ (95% CI: 1.021, 1.464), $P < 0.05$], BsmI polymorphisms (mutant type versus wild type) [$\hat{OR} = 1.603$ (95% CI: 1.87, 1.997), $P < 0.05$] and Fok I polymorphisms (mutant type versus wild type) [$\hat{OR} = 1.886$ (95% CI: 1.169, 1.764), $P < 0.05$] were risk factors for osteoporotic fracture in Tibetan postmenopausal women in Qinghai ($P < 0.05$). **Conclusions** The VDR Bsm I and FokI polymorphisms may be related to the susceptibility to osteoporotic fracture in Tibetan postmenopausal women in Qinghai, and bb at BsmI locus and ff at Fok I locus are osteoporotic fracture-susceptible genotypes.

Keywords: osteoporotic fracture; vitamin D receptor; menopause

骨质疏松是老年女性常见的骨骼系统疾病,我国女性绝经后骨质疏松患病率为34.25%~39.20%^[1-2]。骨质疏松容易导致骨折,使患者生活质量下降^[3]。绝经后女性骨质疏松的发生是多因素共同作用的结果,包括年龄、遗传、活动减少、营养失衡、维生素D缺乏、吸烟、饮酒等^[4]。维生素D是人类机体不可或缺的营养物质,主要通过作用于维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)发挥调控体内钙、磷代谢的作用,与骨密度的变化密切相关^[5]。近年来,VDR基因多态性对骨密度的影响倍受关注,研究证实VDR基因多态性与骨质疏松的发生以及抗骨质疏松治疗反应性均有关^[6-7],且VDR基因多态性存在明显的种族差异^[8]。青海地区藏族女性生活在青藏高原中高海拔地区,与其他

民族地理环境、生活习性、饮食习惯等均不相同,其VDR基因多态性是否与绝经后女性骨质疏松性骨折易感的相关性尚不清楚。鉴于此,本研究拟探讨VDR基因多态性与青海地区藏族绝经后女性骨质疏松性骨折易感的相关性,并找出相关的VDR基因位点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年2月—2020年6月青海省人民医院收治的205例藏族绝经后女性骨质疏松性骨折患者作为观察组。其中,年龄63~75岁,平均(67.92 ± 4.21)岁;闭经6~15年,平均(9.11 ± 3.51)年;居住地:牧区83例,城镇122例;吸烟85例;饮酒112例;

运动水平:经常运动80例、缺乏运动125例;摄入足够钙制品75例。纳入标准:①经X射线片或CT确诊骨折;②T值 ≤ -2.5 或T值 $> -2.5 \sim < -1.0$ 但发生脆性骨折,符合2017版《原发性骨质疏松症诊疗指南》^[9]中骨质疏松的标准;③青海地区常驻居民,无外地长期旅居史;④藏族绝经女性。排除标准:①交通事故、高空坠落、撞击等暴力因素引起的骨折;②骨密度正常,T值 ≥ -1.0 ;③既往确诊有小儿佝偻病、乙型肝炎病毒感染、结直肠癌;④汉族绝经女性。另选取同期于本院体检的209例藏族绝经后无骨质疏松女性作为对照组。对照组排除骨关节炎、风湿或类风湿疾病、骨肿瘤、骨结核等疾病。其中,年龄60~73岁,平均 (67.69 ± 4.01) 岁,停经5~14年,平均 (9.06 ± 3.35) 年;居住地:牧区80例,城镇129例;吸烟42例;饮酒107例;运动水平:经常运动146例、缺乏运动63例;摄入足够钙制品141例。本研究经医院医学伦理委员会批准,研究对象签署知情同意书。

1.2 方法

研究对象入组后均采集外周静脉血3 ml,应用Biomek NXP核酸提取仪(美国贝克曼库尔特公司)及配套试剂提取DNA,选择吸光度(A260 nm/A280 nm)值在1.6~1.8,浓度 $> 50 \text{ ng}/\mu\text{l}$ 的DNA样品待检。Phusion™ kit(美国Thermo公司)扩增VDR基因,特异性正反向引物设计由上海英俊生物技术有限公司完成。Fok I位点正向引物:5'-GCCAGCTATGTAGGCGGAATC-3',反向引物:5'-AAGTGAAAGCCAGTGCCTCG-3',长度36 bp。Bsm I位点正向引物:5'-CCCTCACTGCCCTTAGCTC-3',反向引物:5'-GCTGAGCTCCCTGGTGGT-3',长度24 bp。Apa I位点正向引物:5'-CAGAGCATGGACAGGGAGCAA-3',反向引物:5'-GCAACTCCTCATGGCTGAGGTCTC-3',长度30 bp。Taq I位点正向引物:5'-GGTGGGATTGAGCAGTGAG-3',反向引物:5'-CTTCTGGATCATCTTGCGATA-3',长度20 bp。反应体系25 μl ,含有60 ng的DNA,正反向引物各1 μl ,dNTPs(2 mmol/L)2.5 μl ,加ddH₂O至25 μl 。反应条件:94℃预变性5 min,94℃变性30 s,55℃退火30 s,72℃延伸30 s,共35个循环,72℃继续延伸5 min。1.2%琼脂糖凝胶对PCR扩增产物(10 μl)电泳30 min,溴化乙锭染色,采用FR-250电泳仪(上海复日公司)分析扫描。SNaPshot技术(美国

应用生物公司)进行VDR Bsm I、Apa I、Taq I、Fok I位点多态性测定。

1.3 骨密度检测

Prodigy双能X射线骨密度仪(美国GE公司)测定两组腰椎(L₂~L₄前后位腰椎均值)、股骨颈、全髋的骨密度。

1.4 统计学方法

数据分析采用SHEsis和SPSS 25.0统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用t检验或方差分析,进一步两两比较用LSD-t检验;计数资料以构成比表示,比较用 χ^2 检验。影响因素的分析用Logistic回归模型。SHEsis软件进行Hardy-Weinberg平衡检验, $P>0.05$ 为符合遗传平衡吻合度。相关性分析用Spearman法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组VDR基因多态性比较

两组VDR Bsm I、Fok I、Apa I、Taq I位点基因型频率分布均符合Hardy-Weinberg平衡定律(观察组 $P=0.619$ 、 0.705 、 0.802 和 0.902 ;对照组 $P=0.768$ 、 0.892 、 0.682 和 0.781),具有群体代表性,可进行遗传学分析。两组Bsm I和Fok I位点基因型、等位基因分布比较,差异有统计学意义($P<0.05$),两组Apa I和Taq I位点基因型、等位基因分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)(见表1)。Bsm I位点bb基因型[OR=1.924(95% CI: 1.735, 2.203)]、Bb基因型[OR=1.739(95% CI: 1.602, 1.867)]骨质疏松骨折患病风险度较BB基因型明显增加,b等位基因[OR=2.521(95% CI: 2.203, 2.863)]骨质疏松骨折患病风险度较B等位基因明显增加。Fok I位点ff基因型[OR=1.903(95% CI: 1.721, 2.163)]、Ff基因型[OR=1.541(95% CI: 1.409, 1.720)]骨质疏松骨折患病风险度较FF基因明显增加,f等位基因[OR=2.021(95% CI: 1.813, 2.363)]骨质疏松骨折患病风险度较F等位基因明显增加。

2.2 观察组VDR Bsm I、Fok I、Apa I、Taq I位点不同基因型患者骨密度值比较

观察组VDR Bsm I、Fok I位点不同基因型患者腰椎、股骨颈、全髋骨密度值比较,差异有统计学意义($P<0.05$),Apa I、Taq I位点不同基因型之间腰椎、股骨颈、全髋骨密度值比较,差异无

表 1 两组 VDR 基因多态性比较 例(%)

组别	n	Bsm I 基因型			Bsm I 等位基因		Fok I 基因型			Fok I 等位基因	
		BB	Bb	bb	B	b	FF	Ff	ff	F	f
观察组	205	10(4.88)	11(5.37)	184(89.76)	31(7.56)	379(92.44)	20(9.76)	79(38.54)	106(51.71)	119(29.02)	291(70.98)
对照组	209	11(5.26)	47(22.49)	151(72.25)	69(16.51)	349(83.49)	26(12.44)	101(48.33)	82(39.23)	153(36.60)	265(63.40)
χ ² 值		25.607			15.600		6.497			5.389	
P 值		0.000			0.000		0.039			0.000	

组别	n	Apa I 基因型			Apa I 等位基因		Taq I 基因型			Taq I 等位基因	
		AA	Aa	aa	A	a	TT	Tt	tt	T	t
观察组	61(29.76)	110(53.66)	34(16.59)	232(56.59)	178(43.41)	71(34.63)	106(51.71)	28(13.66)	248(60.49)	162(39.51)	
对照组	63(30.14)	106(50.72)	40(19.14)	232(55.50)	186(44.50)	68(32.54)	111(53.11)	30(14.35)	247(59.09)	171(40.91)	
χ ² 值		0.554			0.099		0.210			0.168	
P 值		0.758			0.754		0.900			0.682	

统计学意义($P>0.05$)。VDR Bsm I 位点 BB 和 Bb 基因型、Fok I 位点 FF 和 Ff 基因型腰椎、股骨颈、全髌骨密度值大于 bb 基因型和 ff 基因型($P<0.05$)，VDR Bsm I 位点 BB 基因型与 bb 基因型，Fok I 位点 FF 基因型与 Ff 基因型之间比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 VDR Bsm I、Fok I、Apa I、Taq I 位点基因型与骨密度值相关性分析

Spearman 相关性分析显示，VDR Bsm I 基因型、Fok I 基因型与腰椎、股骨颈、全髌骨密度值呈负相关($P<0.05$)，Apa I 基因型、Taq I 基因型与腰椎、股骨颈、全髌骨密度值无相关性($P>0.05$)。见表 3。

2.4 影响青海地区藏族绝经后女性骨质疏松性骨折的 Logistic 回归分析

以是否患有骨质疏松性骨折作为因变量(0 = 否, 1 = 是), 以居住地(0 = 城镇, 1 = 牧区)、吸烟(0 = 否, 1 = 是)、饮酒(0 = 否, 1 = 是)、运动水平(0 = 经常运动, 1 = 缺乏运动)、饮食习惯(0 = 摄入足够钙制品, 1 = 未摄入足够钙制品)、Bsm I 位点多态性[0 = 野生型(BB 基因型), 1 = 突变型(Bb+bb 基因型)]、Fok I 位点多态性[0 = 野生型(FF 基因型), 1 = 突变型(FF+Ff 基因型基因型)]、Apa I 位点多态性[0 = 野生型(AA 基因型), 1 = 突变型(Aa+aa)]、Taq I 位点多态性[0 = 野生型(TT 基因型), 1 = 突变型(Tt+tt 基因型)]作为自变量, 进行单因素 Logistic 回归分析。连续性变量直接代入方程未赋值, 逐步法筛

表 2 观察组 VDR Bsm I、Fok I、Apa I、Taq I 位点不同基因型患者骨密度值比较 ($g/cm^2, \bar{x} \pm s$)

基因型	n	腰椎	股骨颈	全髌
Bsm I				
BB	10	0.45 ± 0.08 [†]	0.63 ± 0.12 [†]	0.92 ± 0.15 [†]
Bb	11	0.42 ± 0.07 [†]	0.61 ± 0.11 [†]	0.90 ± 0.13 [†]
bb	184	0.36 ± 0.05	0.50 ± 0.07	0.82 ± 0.10
F 值		19.468	23.889	7.027
P 值		0.000	0.000	0.001
Fok I				
FF	20	0.41 ± 0.08	0.55 ± 0.11	0.89 ± 0.15
Ff	79	0.42 ± 0.06 [†]	0.56 ± 0.10 [†]	0.88 ± 0.13 [†]
ff	106	0.32 ± 0.05 [†]	0.47 ± 0.06 [†]	0.78 ± 0.10 [†]
F 值		74.892	28.951	19.306
P 值		0.000	0.000	0.000
Apa I				
AA	61	0.38 ± 0.12	0.53 ± 0.10	0.84 ± 0.14
Aa	110	0.36 ± 0.13	0.50 ± 0.13	0.82 ± 0.15
aa	34	0.36 ± 0.10	0.52 ± 0.12	0.84 ± 0.13
F 值		0.570	1.308	0.492
P 值		0.566	0.273	0.612
Taq I				
TT	71	0.38 ± 0.10	0.52 ± 0.11	0.85 ± 0.12
Tt	106	0.36 ± 0.12	0.50 ± 0.13	0.81 ± 0.15
tt	28	0.37 ± 0.11	0.54 ± 0.10	0.85 ± 0.13
F 值		0.680	1.458	2.162
P 值		0.508	0.235	0.118

注: [†]与 bb 基因型、ff 基因型比较, $P<0.05$ 。

表3 VDR Bsm I、Fok I、Apa I、Taq I 位点基因型与骨密度值相关系数

基因型	腰椎		股骨颈		全髋	
	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
BsmI	-0.765	0.000	-0.783	0.000	-0.836	0.000
Fok I	-0.805	0.000	-0.751	0.000	-0.817	0.000
Apa I	0.203	0.869	0.216	0.815	0.187	0.928
Taq I	0.196	0.905	0.183	0.934	0.191	0.917

选变量(进入水准为 0.05,排除水准为 0.10)。结果显示:吸烟、运动水平、饮食习惯、Bsm I 位点多态性、Fok I 位点多态性是青海地区藏族绝经后女性骨质疏松性骨折的危险因素($P<0.05$)(见表 4)。多因素 Logistic 回归结果显示:未摄入足够钙制品[$\hat{OR}=1.223$ (95% CI: 1.021, 1.464)]、BsmI 位点多态性[$\hat{OR}=1.603$ (95% CI: 1.870, 1.997)]、Fok I 位点多态性[$\hat{OR}=11.886$ (95% CI: 1.169, 1.764)]是青海地区藏族绝经后女性发生骨质疏松性骨折的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表4 青海地区藏族绝经后女性发生骨质疏松性骨折易感的单因素 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
吸烟	0.396	0.105	14.224	0.000	1.486	1.209	1.825
运动水平	0.376	0.106	12.582	0.000	1.456	1.183	1.793
饮食习惯	0.213	0.073	8.514	0.002	1.237	1.072	1.428
Bsm I 位点多态性	0.503	0.169	8.859	0.000	1.654	1.187	2.303
Fok I 位点多态性	0.472	0.153	9.517	0.000	1.603	1.188	2.164

表5 青海地区藏族绝经后女性发生骨质疏松性骨折易感的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
未摄入足够钙制品	0.201	0.092	4.773	0.023	1.223	1.021	1.464
BsmI 位点多态性	0.472	0.112	17.76	0.000	1.603	1.870	1.997
Fok I 位点多态性	0.362	0.105	11.886	0.000	1.436	1.169	1.764

3 讨论

女性绝经后卵巢功能衰竭,雌激素分泌量急剧下降,雌激素抑制破骨细胞的作用减弱,导致破骨细胞增殖,骨生成细胞凋亡,骨重建障碍,最终引起骨吸收增加,骨量流失,骨微结构改变,发生骨质疏松^[10]。骨质疏松性骨折是导致老年女性残疾和死亡的主要原因,对高危人群进行识别具有重要临床意义。维生素 D 是维持机体正常骨代谢的关键调节因子,VDR 是维生素 D 发挥生物学效应的核内生物大分子,位于 12q13.1,长度>100 kB,VDR 基因在调节骨代谢和骨稳态中具有重要作用。

1996 年 BERG 等^[11]首次报道 VDR BsmI 多态性与绝经后女性骨矿物质密度有关。自此以后 VDR 多态性广受关注,被视为探索导致骨质疏松症遗传因素的重要候选基因之一^[12]。VDR 基因多态性对应多个酶切位点,不同位点多态性对 VDR 基因表达影响不同,目前研究较多的 VDR 位点是 Bsm I、Apa I、Taq I、Fok I 位点^[13]。

BsmI 是 VDR 基因多态性最重要的亚型之一,其多态性位于 3'-非翻译区,参与调节 VDR mRNA 的稳定性,目前关于 VDR BsmI 位点多态性和骨质疏松症易感性的研究多种多样,但结果不一致^[14]。张华等^[15]指出广东省中山地区绝经后女性的 VDR

基因型与骨密度之间存在显著相关性,其中bb基因型的骨密度最低,但BsmI多态性与泰国绝经后骨质疏松的发生无明显关系。本研究发现VDR Bsm I位点多态性与青海地区藏族绝经后女性骨质疏松性骨折易感有关,bb是易感基因型。分析原因为VDR Bsm I位点基因突变可能影响VDR骨代谢调节功能,导致骨量的丢失。Fok I位于VDR的5'-端启动区域第二个外显子转录起始点,当T→C转变时可引起f型VDR转变为F型VDR,由于F位点所表达的VDR长度短于f位点,因此其亲和力、稳定性和转运活力更强,更能促使胃肠道对钙的吸收,增加骨密度^[16-17]。本研究发现,观察组VDR Fok I位点ff基因型频率高于对照组,ff基因型骨密度低于对照组,回归分析证实VDR Fok I位点多态性与青海地区藏族绝经后女性骨质疏松性骨折易感有关。TECHAPATIPHANDEE等^[16]发现Fok I位点基因多态性是泰国绝经后女性骨质疏松的易感因素。吴昌新等^[18]发现VDR Fok I位点多态性与黎族老年骨质疏松的易感有关,ff基因型骨质疏松风险是FF基因型的1.13倍,ff基因型是FF基因型的1.64倍。分析VDR Fok I位点基因多态性可能通过影响维生素D和钙的吸收引起骨质疏松。

Apa I位于VDR第8个内含子,Apa I位点多态性不影响VDR的氨基酸序列,但影响VDR mRNA稳定性和蛋白质翻译,与肠道钙吸收受损有关^[19]。本研究结果表明,VDR Apa I位点基因多态性与青海地区藏族绝经后女性骨质疏松性骨折无关,Apa I位点基因型与骨密度无明显关联性。秦跃娟等^[20]研究结果显示上海市女性BMD值变异无关联。分析原因可能为VDR Apa I位点多态性与雌激素受体介导的成骨细胞骨代谢无关^[21]。本研究也尚未观察到VDR Taq I位点多态性与青海地区藏族绝经后女性骨质疏松性骨折的相关性。一项荟萃分析报道也指出Taq I位点基因型分布,等位基因分布与椎体骨折无明显相关性^[22]。

综上所述,VDR Bsm I、Fok I位点多态性可能与青海地区藏族绝经后女性骨质疏松性骨折易感有关,Bsm I位点bb和Fok I位点ff是绝经后骨质疏松性骨折易感基因型。Apa I、Taq I位点多态性与青海地区藏族绝经后女性骨质疏松性骨折无明显关联。本研究局限之处在于样本例数偏少,

在以后研究中将进一步扩大样本范围和例数。

参考文献:

- [1] 顾巧萍,吴丽平,孙微.绝经后骨质疏松症的患病率及危险因素研究[J].中国妇幼保健,2020,35(22):4158-4162.
- [2] 黄雪珍,张建东,官荣光,等.1768例中老年妇女绝经后骨质疏松患病率及危险因素调查分析[J].检验医学与临床,2016,13(13):1841-1843.
- [3] 林婕,张丽华,沈芸.477例骨质疏松性骨折患者生存质量分析[J].昆明医科大学学报,2016,37(1):69-72.
- [4] 夏维波,章振林,林华,等.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(3):281-309.
- [5] 赵海洋,朱建民,张银网.上海地区中老年人维生素D与骨密度之间的相关性调查[J].中国骨质疏松杂志,2014,3:292-296.
- [6] 唐秀宏.乙酰半乳糖氨基转移酶3和维生素D受体基因多态性与绝经后妇女骨质疏松的相关性研究[J].中国妇幼保健,2017,32(14):3244-3246.
- [7] 王丹,姜春燕.维生素D受体基因FokI多态性对骨化三醇治疗骨质疏松症的影响[J].北京医学,2019,41(7):598-600.
- [8] 马宗军,王浩,于辛西,等.宁夏回、汉老年女性原发性骨质疏松症的维生素D受体基因多态性研究[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(12):1778-1781.
- [9] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):413-444.
- [10] 陈怡洁,金雪静,王雪,等.雌激素及炎症因子与绝经后骨质疏松症相关研究进展[J].国际妇产科学杂志,2020,47(6):712-715.
- [11] BERG J P, FALCH J A, HAUG E. Fracture rate, pre- and postmenopausal bone mass and early and late postmenopausal bone loss are not associated with vitamin D receptor genotype in a high-endemic area of osteoporosis[J]. Eur J Endocrinol, 1996, 135(1): 96-100.
- [12] HORST-SIKORSKA W, DYTFFELD J, WAWRZYNIAK A, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(1): 383-390.
- [13] 邱戌旦,朱益民.维生素D及其受体基因多态性与疾病的关系研究进展[J].医学综述,2015,21(14):2528-2530.
- [14] LIAO J L, QIN Q, ZHOU Y S, et al. Vitamin D receptor Bsm I polymorphism and osteoporosis risk in postmenopausal women: a meta-analysis from 42 studies[J]. Genes Nutr, 2020, 15(1): 20.
- [15] 张华,苏培基,陈敢峰,等.广东省中山地区绝经后妇女维生素D受体基因多态性与骨密度及中医证型的相关性研究[J].中国中医骨伤科杂志,2011,19(2):19-21.
- [16] TECHAPATIPHANDEE M, TAMMACHOTE N, TAMMACHOTE R, et al. VDR and TNFSF11 polymorphisms

- are associated with osteoporosis in Thai patients[J]. Biomed Rep, 2018, 9(4): 350-356.
- [17] ELHOSEINY S M, MORGAN D S, RABIE A M, et al. Vitamin d receptor (VDR) gene polymorphisms (FokI, BsmI) and their relation to vitamin d status in pediatric beta thalassemia major[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2016, 32(2): 228-238.
- [18] 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[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(18): 5254-5255.
- [19] 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[J]. Clin Rheumatol, 2009, 28(10): 1187-1191.
- [20] 秦跃娟, 章振林, 黄琪仁, 等. 维生素 D 受体基因 Apa I 多态性与核心家庭女性峰值骨密度关系研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12(1): 4-7.
- [21] YE C F, PAN Y M, ZHOU H. Regulation of vitamin D receptor and Genistein on bone metabolism in mouse osteoblasts and the molecular mechanism of osteoporosis[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(3): 497-505.
- [22] 邢丹, 马信龙, 马剑雄, 等. 维生素 D 受体基因 BsmI、Apol、TaqI、FokI 和 Cdx-2 位点多态性与骨质疏松性椎体骨折相关性的 Meta 分析[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2013, 6(2): 165-173.
- (李科 编辑)
- 本文引用格式:** 郑峰, 王福荣, 许喆. 维生素 D 受体基因多态性与青海地区藏族绝经后女性骨质疏松性骨折易感性的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(20): 35-41.
- Cite this article as:** ZHENG F, WANG F R, XU Z. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to osteoporotic fracture in Tibetan postmenopausal women in Qinghai[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(20): 35-41.