monic two- and three-dimensional echocardiography for detection of patent foramen ovale[J]. Eur J Echocardiogr, 2010, 11 (1) : 57 - 63.

25 Marriott K, Manins V, Forshaw A, et al. Detection of right-to-left atrial communication using agitated saline contrast imaging: experience with 1162 patients and recommendations for echocardiography [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2013, 26(1) : 96 - 102.

26 Belvis R, Leta RG, Marti-Fabregas J, et al. Almost perfect concordance between simultaneous transcranial Doppler and transesophageal echocardiography in the quantification of right-to-left shunts [J]. J Neuroimaging, 2006, 16(2) : 133 - 138.

27 Jauss M, Kaps M, Keberle M, et al. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale [J]. Stroke, 1994, 25(6) : 1265 - 1267.

28 Zivanović Z, Ruzicka-Kaloci S, Jesić A, et al. Paradoxical emboli—clinical importance of transcranial Doppler for detection of patent foramen ovale [J]. Med Pregl, 2010, 63(7 - 8) : 445 - 449.

29 Telman G, Kouperberg E, Sprecher E, et al. The positions of the patients in the diagnosis of patent foramen ovale by transcranial Doppler [J]. J Neuroimaging, 2003, 13(4) : 356 - 358.

30 Agustin SJ, Yumul MP, Kalaw AJ, et al. Effects of posture on right-to-left shunt detection by contrast transcranial doppler [J]. Stroke, 2011, 42(8) : 2201 - 2205.

31 Droste DW, Schmidt-Rimpler C, Wichter T, et al. Right-to-left shunts detected by transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography [J]. Cerebrovasc Dis, 2004, 17(2 - 3) : 191 - 196.

32 Del Sette M, Dini L, Rizzi D, et al. Diagnosis of right-to-left shunt with transcranial Doppler and vertebrobasilar recording [J]. Stroke, 2007, 38(8) : 2254 - 2256.

33 Kobayashi K, Kimura K, Iguchi Y, et al. Right-to-left-shunt detected by c-TCD using the orbital window in comparison with temporal bone windows [J]. J Neuroimaging, 2012, 22(1) : 80 - 84.

34 Sastry S, Daly K, Chengodu T, et al. Is transcranial Doppler for the detection of venous-to-arterial circulation shunts reproducible? [J]. Cerebrovasc Dis, 2007, 23(5 - 6) : 424 - 429.

35 Droste DW, Silling K, Stypmann J, et al. Contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts : time window and threshold in microbubble numbers [J]. Stroke, 2000, 31(7) : 1640 - 1645.

36 Romero JR, Frey JL, Schwamm LH, et al. Cerebral ischemic events associated with 'bubble study' for identification of right to left shunts [J]. Stroke, 2009, 40(7) : 2343 - 2348.

37 Tsivgoulis G, Stamboulis E, Sharma VK, et al. Safety of transcranial Doppler 'bubble study' for identification of right to left shunts: an international multicentre study [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(11) : 1206 - 1208.

[收稿日期 2014 - 12 - 22][本文编辑 谭毅 韦颖]

新进展综述

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

李富林, 黄宇(综述), 尹东(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学(李富林); 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院骨科(黄宇, 尹东)

作者简介: 李富林(1990 -), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 骨关节与创伤疾病的诊治。E-mail: lvyingzhongxue@163.com

通讯作者: 尹东(1966 -), 男, 医学博士, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 骨关节与创伤疾病的诊治。E-mail: tangin2002@163.com

[摘要] 骨质疏松症是以骨强度下降、骨折风险增加为特征的骨骼系统疾病。骨强度反映了骨骼的骨密度和骨质量的特性。而骨质疏松症的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。而骨密度是目前诊断骨质疏松症、预测脆性骨折风险、监测自然病程以及评价药物干预疗效的最佳指标。骨折发生的危险度与低骨密度有关, 若同时伴有其他危险因素则会增加骨折的危险性。维生素 D 受体基因被认为是调控骨量的候选基因之一, 但维生素 D 受体基因多态性与骨质疏松症的关系在不同人群中的研究仍存在较大的争议, 该文就维生素 D 受体基因 Fok I、Bsm I、Apa I、Taq I 多态性与骨质疏松症的关系作一综述。

[关键词] 骨质疏松症; 维生素 D 受体基因; 多态性

[中图分类号] R 68 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2015)09 - 0894 - 04

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2015.09.32

Advances in the study of vitamin D receptor gene Fok I, Bsm I, Apa I, Taq I polymorphism and osteoporosis

LI Fu-lin, HUANG Yu, YIN Dong. Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] Osteoporosis(OP) is a complex multifactorial disease which is decreasing in bone strength and increasing the risk of fracture. Bone strength includes two sides of skeleton, which are bone mineral density(BMD) and bone quality. As the serious OP consequences, skeleton may be fractured when it is hit by the trauma, which increases the rate of the elderly invalidism and fatality. BMD is the most excellent index, which may be used for diagnosing and predicting brittle fracture, detecting natural progression and drug intervention evaluation. The fracture is related to low BMD and it may increase the risk of fracture if other risk factors exists. Vitamin D receptor(VDR) gene is considered one of candidate genes in the bone mass regulation. The relationship of OP and VDR gene polymorphism has various viewpoints in the researches of different population. We review the relationship between VDR gene polymorphism and OP in this paper.

[Key words] Osteoporosis(OP); Vitamin D receptor gene; Polymorphism

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是以骨量减少、骨组织显微结构退化为特征,以致骨的脆性增高及骨折危险性增加的一种全身性骨病^[1]。OP目前认为是由遗传与环境共同决定的,OP已成为人类健康的重要问题。据报道,我国目前60岁以上的老年人约占1.73亿,是世界上老年人口绝对数量最多的国家,而2008年我国健康促进基金会发布的《OP防治中国白皮书》显示,我国50岁以上的人群约有6944万人患有OP,更惊人的是,约2.1亿人口的骨量低于正常的标准^[2]。而近年来对OP的研究越来越多,其中对OP候选基因的研究引起了各国学者的广泛关注,大量研究表明OP是遗传和环境因素共同参与的多因子复杂疾病,其中维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)基因多态性与OP的联系是研究的热点之一。本文将就目前几个基因多态性的研究进展作一综述。

1 VDR 基因受体与骨密度的关系

骨密度是OP的表型之一,目前OP的诊断仍是以骨密度(bone mineral density, BMD)的定量改变为国际金标准。Morrison等^[3]在1992年首次提出VDR基因多态性可以预测60%~80% BMD,随后世界各地都掀起了研究VDR基因多态性与BMD相关性的热潮。Boroń等^[4]通过研究505例绝经后的女性和295例生育期的波兰女性,发现VDR基因多态性与BMD降低有关,增加了腰椎骨质疏松及骨折的风险。

2 VDR 基因的多态性

VDR基因位于12号染色体(12q13-14),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、EcoR V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四种^[5]。邢丹等^[6]就通过Meta分析了VDR基因多态性Fok I、

Bsm I、Apa I、Taq I与骨质疏松性椎体骨折的关系。以下就OP与这几个VDR基因多态性的研究分别进行综述。

2.1 OP与VDR基因Fok I多态性的关系 Abrams等^[7]在2005年发现Fok I位点多态性与青少年钙吸收率、全身骨矿含量和全身BMD相关,FF基因型者上述指标明显高于ff基因型,提示VDR基因通过作用于小肠钙吸收而影响BMD的积累。Strandberg等^[8]得出同样的结果。Gross等^[9]在墨西哥通过100例绝经后的女性受试者,研究得出受试者的BMD降低了12.8%,具有统计学意义。韩昕等^[10]通过研究20~80岁的汉族男性230例,得出北京地区VDR基因Fok I多态性与BMD可能存在一定的关联。Ioannidis等^[11]通过Meta分析3243例绝经后的亚洲女性,表明VDR Fok I多态性与腰椎BMD降低有关。Yasovanthi等^[12]通过研究427例OP的印度女性和460例年龄相匹配的女性,应用PCR-RFLP研究方法,证实了VDR Fok I基因多态性与低骨量、BMD有关,VDR Fok I基因多态性是OP的重要风险因素。但也有研究表明VDR基因多态性与BMD之间无显著相关性,Cusack等^[13]在2006年对242例平均年龄为11.42岁的丹麦女孩进行研究,结果表明VDR Fok I多态性与BMD无关。

2.2 OP与VDR基因Bsm I多态性的关系 Sainz等^[14]在1997年较早地报道了100例美洲健康青春期前女孩Bsm I多态位点分布情况,发现aa、bb基因型女孩比AA、BB型股骨颈BMD高2%~3%($P < 0.05$)、腰椎BMD高8%~10%($P < 0.05$),因此认为VDR等位基因可预测其股骨和腰椎BMD。Langdahl等^[15]通过检查维生素D基因多态性与BMD、骨量之间的关系,得出维生素D基因Bsm I多态性引起腰椎、股骨颈、股骨粗隆等部位的OP的差别的

结论。但文献报道中,更多的是 VDR 基因 Bsm I 多态性与 BMD 无关。王琦等^[16]通过研究甘肃省甘南藏族自治州夏河县藏族妇女 323 例,结果得出藏族妇女 VDR 基因 Bsm I 多态性与骨量无关。李生强等^[17]选择 120 例男性来研究福州地区汉族老年男性 VDR 基因多态性与 BMD 的关系,受试对象中,VDR Bsm I 基因型分别为 BB 型 5 例(约占 3.3%), Bb 型 11 例(约占 7.3%), bb 型 134 例(约占 89.4%), b 等位基因频率约为 93.0%、B 等位基因频率约为 7.0%, Bsm I 多态性位点各基因型人群在腰椎、股骨颈、大转子、Ward'e 区 4 个部位 BMD 差异无统计学意义($P > 0.05$)。吴文等^[18]通过研究广州地区绝经前妇女,结果未观察到绝经前妇女 VDR 基因型与 BMD 有关,VDR 基因 Bsm I 多态性还不能作为预测广州地区绝经前妇女是否易患 OP 危险性的遗传标志物。

2.3 OP 与 VDR 基因 Apa I 多态性的关系 赵灵燕等^[19]通过分析 179 例内蒙古地区蒙古族女性 VDR 基因 Apa I 多态性,并检测该受试人群无优势手臂 BMD,分析显示,在所有受试人群中 VDR Apa I 基因型与无优势手臂 BMD 并无相关性。骨量减少组和骨量正常组之间基因型和等位基因无显著性差异,得出 VDR 基因 Apa I 多态性与 OP 可能无相关性。葛继荣^[20]则通过测定 592 例绝经后女性 L2-4、股骨颈大转子及 Ward 三角区的 BMD,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 区 4 个部位 BMD 均无显著性差异。Shen^[21]则通过 Meta 分析同样得出,在绝经后的女性中,VDR 基因 Apa I 多态性与骨折的风险无关。早在 1999 年 Lau 等^[22]对 237 例 70~79 岁男性受试者研究发现,Apa I 多态性与腰椎和股骨近端各部位 BMD 值均无相关。但也有一些文献报道称,VDR 基因 Apa I 多态性与 OP 有一定关系。Dundar^[23]则通过调查 136 例绝经后的女性,得出 VDR 基因 Apa I 多态性可能是绝经后妇女腰椎的一个重要组成部分。Marozik^[24]则研究白俄罗斯 54 例绝经后的 OP 的女性,另以 77 例女性作为对照,得出 VDR 基因 Apa I 多态性与绝经后女性的 OP 有关。

2.4 OP 与 VDR 基因 Taq I 多态性的关系 Bell 等^[25]在 2001 年对年龄在 20~40 岁的 44 例白人男性受试者和 39 例黑人男性受试者进行研究,结果表明黑人 Taq I 基因型多态性与股骨颈 BMD 相关,白人 Taq I 基因型多态性与桡骨 BMD 相关,而两种族

的 Taq I 基因型多态性与腰椎 BMD 均不相关。而 Remes 等^[26]在 2005 年研究同样发现,Taq I 位点的基因型的芬兰中年男性股骨颈的 BMD 远低于 Tt、tt 型。Kurabayashi 等^[27]则通过研究 82 例年龄在 40~62 岁的日本女性,发现 VDR 基因多态性与腰椎的低密度有关,分析 VDR 基因的多态性可能有助于 OP 的治疗。谢雁鸣等^[28]则通过对北京、武汉、福建三个地域的 417 例被诊断为原发性 OP 的患者(其中北京组 236 例,武汉组 123 例,福建组 61 例)和 60 例正常人(对照组),进行了 OP 相关基因单核苷酸多态性比较研究,得出在 VDR 基因 Taq I 多态性上,正常人与北京组统计无显著性差异,而正常人与福建组跟武汉组,统计均有显著性差异。余晓丹等^[29]则通过研究 VDR 基因多态性与 0~6 岁汉族儿童 BMD 的关系,表明在 Taq I 酶切位点,不同等位基因型与 BMD 无关。

3 结语

综上所述,目前 VDR 基因 Fok I、Bsm I、Apa I、Taq I 多态性与 OP 的研究结论没有一致的结果,这与性别、年龄、民族、受试人种、样本量、环境影响等多种因素相关。脆性骨折常见的部位有椎体、腕部、髌部,这大大增加了老年人的痛苦,增加了老年人的病残率和病死率。我们可以通过研究 BMD 与 VDR 基因多态性的关系从而了解到 OP 与 VDR 基因多态性的关系。我们在今后的研究工作中,为了得到一个相对客观的结果,应注意:(1)增加样本量,以获得相对较高的统计效率;(2)VDR 基因多态性复杂,需考虑不同基因位点间的相互作用,以更好地评价基因位点对 OP 的影响;(3)考虑性别、年龄、民族、环境、女性绝经前后等多种因素,因此,受试人群最好能尽量降低此类因素影响,目前对女性尤其是绝经期、绝经后妇女 VDR 基因多态性与 BMD 的研究较多,但儿童和男性的研究较少;在国外及国内先进地区展开研究较多,在国内相对落后地区,如广西等地方研究较少;(4)开展前瞻性研究,充分考虑基因-环境因素之间的协同作用。

参考文献

- 1 刘忠厚,杨定焯,朱汉民,等.中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)[J].中国骨质疏松杂志,2000,6(1):1-3.
- 2 谢海宝.老年人骨质疏松症的防治[J].中华老年医学杂志,2012,31(6):541-542.
- 3 Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles[J]. Nature,1994,367(6460):284-287.
- 4 Boroń D, Kamiński A, Kotrych D, et al. Polymorphism of vitamin D3 receptor and its relation to mineral bone density in perimenopausal