

代谢性骨病专题

· 论著 ·

维生素 D 受体基因多态性与亚洲绝经后女性骨密度相关性的荟萃分析

高虹¹ 杨静² 高飞²¹山西医科大学,太原 030001; ²山西医科大学第一医院内分泌科,太原 030000

通信作者:高飞,Email:13935110660@126.com

【摘要】 目的 旨在荟萃分析维生素 D 受体基因多态性与亚洲绝经后女性骨密度的相关性。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、中国知网(CNKI)等数据库,时间截止 2020 年 12 月,筛选符合纳入标准的研究。运用Clark等报道的方法来评价纳入文献质量,用RevMan 5.3 软件进行统计学分析。**结果** 最终纳入 15 项研究,包括 3 881 个研究对象,均为亚洲绝经后女性。荟萃分析结果显示,维生素 D 受体位点*ApaI*、*FokI*、*TaqI* 基因多态性与腰椎骨密度相关,*ApaI* 基因 aa 基因型的骨密度高于 AA 基因型,*FokI* 基因 FF 基因型的骨密度高于 ff 基因型,*TaqI* 基因 Tt 基因型的骨密度高于 TT 基因型。维生素 D 受体位点*ApaI*、*FokI* 基因多态性与股骨颈骨密度相关,*ApaI* 基因 Aa 基因型的骨密度高于 AA 基因型,*FokI* 基因 FF 基因型的骨密度高于 ff 基因型。**结论** 维生素 D 受体位点*ApaI*、*FokI* 基因多态性既与腰椎骨密度相关,也与股骨颈骨密度相关,而维生素 D 受体位点 *TaqI* 基因多态性与腰椎骨密度相关。

【关键词】 维生素 D 受体;基因多态性;骨密度;亚洲;绝经后女性

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210225-02058

A meta-analysis of the association between vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in Asian postmenopausal women Gao Hong¹, Yang Jing², Gao Fei². Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; Department of Endocrinology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: Gao Fei, Email:13935110660@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in Asian postmenopausal women. **Methods** PubMed, EMBASE, Web of Science, CNKI and other databases were searched until December 2020, to find researches that met the inclusion criteria. The method reported by Clark et al. was used to evaluate the quality of the included literatures, and RevMan 5.3 software was used for statistical analysis. **Results** Finally, 15 studies were included, including 3 881 subjects. All were Asian postmenopausal women. Meta-analysis showed that vitamin D receptor *ApaI*, *FokI*, *TaqI* gene polymorphisms were associated with lumbar spine bone density. BMD of aa genotype was higher than that of AA genotype in *ApaI*, BMD of FF genotype was higher than that of ff genotype in *FokI*, and BMD of Tt genotype was higher than that of TT genotype in *TaqI*. Vitamin D receptor *ApaI* and *FokI* gene polymorphisms were related to femoral neck bone mineral density. the AA genotype had higher BMD than the Aa genotype in *ApaI*, and the FF genotype had higher BMD than the ff genotype in *FokI*. **Conclusion** The *ApaI* and *FokI* gene polymorphisms of vitamin D receptor are not only related to the bone mineral density of the lumbar spine, but also to the bone mineral density of the femoral neck, and the vitamin D receptor *TaqI* gene polymorphism is related to the bone density of the lumbar spine.

【Keywords】 Vitamin D receptor; Polymorphism; Bone mineral density; Asians; Postmenopausal women

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210225-02058

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种与增龄相关, 以低骨量和骨微结构破坏为特点, 进而导致脆性增加, 容易骨折的全身代谢性骨病^[1]。目前中国约有 8 000 万 OP 患者, 绝经后女性占 90%, 约为 7 000 万, 约 1/3 的 50 岁以上女性和超过半数的 65 岁以上女性患病^[2], 给个体和社会带来巨大的负担, 是备受关注的公共卫生问题。OP 受多种危险因素影响, 包括人种、老龄化、女性绝经、遗传、个人生活方式等^[1]。

在各种影响因素中, 遗传因素是导致 OP 的重要因素之一。人类维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 基因位于 12q12-q14 染色体上, 是一种核转录因子。目前已鉴定出 4 种常见的多态性, 即 *Apal*、*BsmI*、*FokI* 和 *TaqI*。VDR 基因被认为是骨骼遗传控制的候选基因之一^[3], VDR 等位基因主要通过影响 mRNA 的表达, 导致其多种受体蛋白在数量或功能上有所差异, 从而在钙磷代谢调节中出现异常, 最终影响机体肠道对钙磷的吸收, 使骨骼中的钙磷沉积发生改变, 而影响骨密度 (bone mineral density, BMD)^[4]。

近年来, 不断有研究报道 VDR 位点 *Apal*^[5]、*BsmI*、*FokI*^[6]、*TaqI*^[7] 基因多态性与绝经后女性的 BMD 相关, 而也有研究报道 VDR 位点 *Apal*^[8]、*FokI*^[9] 基因多态性与绝经后女性的 BMD 无关联, 结果仍有争议。

为了进一步提供循证证据, 应用系统评价在亚洲绝经后女性人群中, VDR 位点 *Apal*、*BsmI*、*FokI* 和 *TaqI* 基因多态性与 BMD 的相关性, 并根据这方面的研究, 希望在分子水平上对高危人群进行筛查和诊断, 并支持 OP 的预防。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、中国知网 (CNKI) 等数据库, 并检索参考文献中的文献。时间截至 2020 年 12 月。中文检索词是“维生素 D 受体”“基因多态性”“骨密度”“绝经后女性”等, 英文检索词是“vitamin D receptor”“gene polymorphism”“SNP”“bone mineral density”“postmenopausal women”等, 语种限中英文。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 研究为 VDR 基因多态性与骨密度的相关性。 (2) VDR 基因位点为 *Apal*、*BsmI*、*FokI*、*TaqI* 经分子生物学检测方法获

得。 (3) 文中提供研究相关的完整数据。排除标准: (1) 数据不完整的研究。 (2) 重复发表的研究。 (3) 综述或病例报道。

1.3 文献筛选 检索数据库中的文献, 先导入 EndNote 查重后, 阅读题目与摘要进行初筛, 然后再将剩下的文献阅读全文复筛, 最终纳入符合标准的文献。

1.4 数据提取 提取纳入研究的一般信息, 包括著者姓名、发表年份、国家、种族、病例来源、基因检测方法以及是否符合哈迪-温伯格定律。

1.5 质量评价 评估纳入研究的总体质量, 采用 Clark 等^[10]提出的标准, 有 10 条得分项目, 每满足 1 条得 1 分。得 8 分以上为优秀, 5~7 分为中等, 低于 4 分为差, 任何研究得分大于 5 分被认为是高质量的研究。

1.6 伦理声明 所有的结果和分析都是基于以前伦理批准的研究, 因此不需要进一步的伦理批准和患者同意。

1.7 统计学处理 采用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析, 计量资料骨密度以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 各效应量均以 95% 置信区间 (CI) 表示, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。采用 Cochrane's q 检验和 I^2 检验来评判异质性, 当 $I^2 > 50\%$ 和 $P < 0.10$ 同时满足时, 采用随机效应模型, 否则采用固定效应模型。运用敏感性分析分析异质性的来源和漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果及纳入研究的特征 最终纳入 15 项研究^[5-9, 11-20], 均为外文文献, 包括 3 881 个研究对象, 并遵循国际报告规范 MOOSE^[21]。具体的检索流程见图 1, 纳入研究的一般特征见表 1。

2.2 纳入研究的质量评价 对纳入的 15 项研究进行质量评价, 结果显示, 有 5 项研究得分 10 分, 8 项研究得分 9 分, 2 项研究得分 8 分, 均为高质量研究, 见表 1。

2.3 荟萃分析结果

2.3.1 VDR 位点 *Apal*、*BsmI*、*FokI*、*TaqI* 基因多态性与腰椎 BMD 相关性的荟萃分析结果 针对 VDR 位点 *Apal* 基因多态性与腰椎 BMD 的关系, 纳入 8 项研究, 均为亚洲人, 包括 2 393 名研究对象, 荟萃分析结果显示: VDR 位点 *Apal* 各基因型之间的腰椎 BMD 总体比较仅在 aa 比 AA 模型中差异有统计学意义,

且 *ApaI* 基因 aa 基因型的骨密度高于 AA 基因型。针对 VDR 位点 *BsmI* 基因多态性与腰椎 BMD 的关系, 纳入 5 项研究, 均为亚洲人, 包括 1 524 名研究对象, 荟萃分析结果显示: VDR 位点 *BsmI* 各基因型之间的腰椎 BMD 比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。针对 VDR 位点 *FokI* 基因多态性与腰椎 BMD 的关系, 纳入 9 项研究, 均为亚洲人, 包括 2 446 名研究对象, 荟萃分析结果显示: VDR 位点 *FokI* 各基因型之间的腰椎 BMD 总体比较仅在 ff 比 FF 模型中差异有统计学意义, 且 *FokI* 基因 FF 基因型的 BMD 高于 ff 基因型。针对 VDR 位点 *TaqI* 基因多态性与腰椎 BMD 的关系, 纳入 5 项研究, 均为亚洲人, 包括 1 538 名研究对象, 荟萃分析结果显示: VDR 位点 *TaqI* 各基因型之间的腰椎 BMD 总体比较仅在 Tt 比 TT 模型中差异有统计学意义, 且 *TaqI* 基因 Tt 基因型的 BMD 高于 TT 基因型。数据详见表 2。

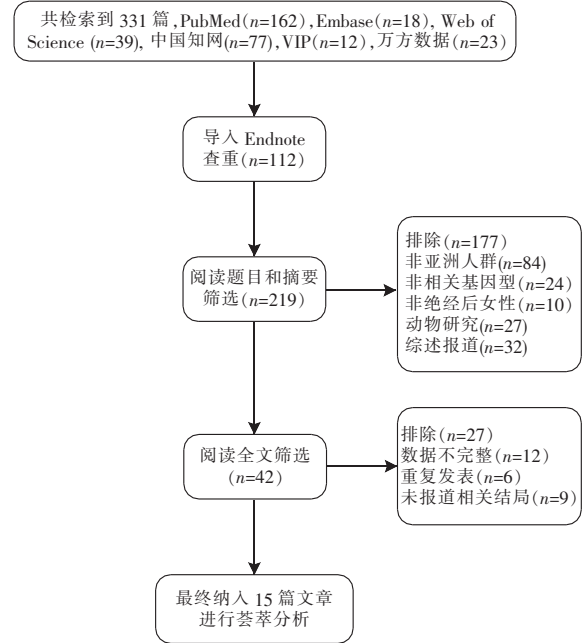


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入维生素 D 受体位点 *ApaI*、*BsmI*、*FokI*、*TaqI* 与骨密度相关性研究的基本特征

纳入研究	国家	种族	总例数	病例来源	基因检测方法	基因型	骨密度	哈迪-温伯格定律	质量评分	质量分级
Ahmad 2018	印度	亚洲	508	人群中	PCR	<i>BsmI</i> 、 <i>FokI</i>	LS, FN	>0.05	10	A
Meng 2018	中国	亚洲	336	人群中	PCR	<i>ApaI</i>	LS	>0.05	9	A
Singh 2013	印度	亚洲	450	人群中	PCR	<i>ApaI</i> 、 <i>BsmI</i> 、 <i>FokI</i> 、 <i>TaqI</i>	LS, FN	>0.05	9	A
Mitra 2006	印度	亚洲	246	人群中	PCR	<i>ApaI</i> 、 <i>BsmI</i> 、 <i>FokI</i> 、 <i>TaqI</i>	LS, FN	>0.05	9	A
Xu 2005	中国	亚洲	260	人群中	PCR	<i>ApaI</i>	LS	0.90	8	A
Kurabayashi 2004	日本	亚洲	85	人群中	PCR-RFLP	<i>ApaI</i> 、 <i>FokI</i> 、 <i>TaqI</i>	LS	>0.05	8	A
Morita 2004	日本	亚洲	603	人群中	PCR-RFLP	<i>ApaI</i> 、 <i>FokI</i> 、 <i>TaqI</i>	LS, FN	>0.05	9	A
Taguchi 2003	日本	亚洲	149	医院就诊	PCR	<i>BsmI</i>	LS, FN	0.82	10	A
Zhang 2003	中国	亚洲	261	人群中	PCR-RFLP	<i>ApaI</i>	LS	0.60	10	A
Zhang 2002	中国	亚洲	127	人群中	PCR-RFLP	<i>FokI</i>	LS, FN	0.79	9	A
Chen 2002	中国	亚洲	163	医院就诊	PCR	<i>FokI</i>	LS, FN	>0.05	9	A
Iki 2002	日本	亚洲	119	人群中	PCR	<i>ApaI</i> 、 <i>TaqI</i>	LS	>0.05	9	A
Chen 2001	中国	亚洲	171	医院就诊	PCR	<i>BsmI</i>	LS, FN	>0.05	9	A
Kim 2001	韩国	亚洲	229	人群中	PCR	<i>FokI</i>	LS, FN	0.80	10	A
Choi 2000	韩国	亚洲	174	医院就诊	PCR	<i>FokI</i>	LS, FN	>0.05	10	A

注: LS: 腰椎; FN: 股骨颈; PCR: 聚合酶链式反应; PCR-RFLP: 限制性片段长度多态性聚合酶链反应

表 2 维生素 D 受体位点 *ApaI*、*BsmI*、*FokI*、*TaqI* 基因多态性与腰椎骨密度相关性的荟萃分析结果

基因多态性	遗传模型	研究数目	总样本量	异质性 $I^2/\%$	P	效应模型	WMD	95% CI	P
<i>ApaI</i>	aa vs. Aa	8	1 054/964	38	0.13	F	0.00	-0.00 ~ 0.00	0.86
	aa vs. AA	8	1 054/375	78	<0.01	R	0.04	0.00 ~ 0.07	0.04
	Aa vs. AA	8	964/375	59	0.02	R	0.02	-0.01 ~ 0.04	0.15
<i>BsmI</i>	BB vs. Bb	5	347/662	34	0.19	F	0.01	-0.01 ~ 0.03	0.31
	BB vs. bb	5	347/515	94	<0.01	R	-0.00	-0.09 ~ 0.08	0.98
	Bb vs. bb	5	662/515	99	<0.01	R	-0.01	-0.10 ~ 0.09	0.87
<i>FokI</i>	ff vs. Ff	9	332/1 013	98	<0.01	R	-0.03	-0.08 ~ 0.02	0.26
	ff vs. FF	9	332/1 101	94	<0.01	R	-0.04	-0.07 ~ -0.01	<0.01
	Ff vs. FF	9	1 013/1 101	98	<0.01	R	-0.01	-0.04 ~ 0.01	0.30
<i>FokI</i>	tt vs. Tt	5	151/467	66	0.03	R	-0.01	-0.05 ~ 0.04	0.74
	tt vs. TT	5	151/920	86	<0.01	R	0.01	-0.07 ~ 0.08	0.88
	Tt vs. TT	5	467/920	23	0.27	F	0.01	0.01 ~ 0.01	<0.01

注: F: 固定效应模型; R: 随机效应模型; WMD: 加权均数差; 95% CI: 95% 置信区间

2.3.2 VDR 位点 *Apal*、*BsmI*、*FokI*、*TaqI* 基因多态性与股骨颈 BMD 相关性的荟萃分析结果 针对 VDR 位点 *Apal* 基因多态性与股骨颈 BMD 的关系, 纳入 3 项研究, 均为亚洲人, 包括 1 297 名研究对象, 荟萃分析结果显示: VDR 位点 *Apal* 基因各型之间的股骨颈 BMD 总体比较仅在 Aa 比 AA 模型中差异有统计学意义, 且 *Apal* 基因 Aa 基因型的 BMD 高于 AA 基因型。针对 VDR 位点 *BsmI* 基因多态性与股骨颈 BMD 的关系, 纳入 5 项研究, 均为亚洲人, 包括 1 524 名研究对象, 荟萃分析结果显示: VDR 位点 *BsmI* 基因各型之间的股骨颈 BMD 比较差异均无统计学意义

(P 均 >0.05)。针对 VDR 位点 *FokI* 基因多态性与股骨颈 BMD 的关系, 纳入 8 项研究, 均为亚洲人, 包括 2 500 名研究对象, 荟萃分析结果显示: VDR 位点 *FokI* 基因各型之间的股骨颈 BMD 总体比较仅在 ff 比 FF 模型中差异有统计学意义, 且 *FokI* 基因 ff 基因型的 BMD 高于 FF 基因型。针对 VDR 位点 *TaqI* 基因多态性与股骨颈 BMD 的关系, 纳入 3 项研究, 均为亚洲人, 包括 1 299 名研究对象, 荟萃分析结果显示: VDR 位点 *TaqI* 基因各型之间的股骨颈 BMD 比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。数据详见表 3。

表 3 维生素 D 受体位点 *Apal*、*BsmI*、*FokI*、*TaqI* 基因多态性与股骨颈骨密度相关性的荟萃分析结果

基因多态性	遗传模型	研究数目	总样本量	异质性 $I^2/\%$	P	效应模型	WMD	95% CI	P
<i>Apal</i>	aa vs. Aa	3	438/580	76	0.01	R	0.02	-0.02 ~ 0.05	0.34
	aa vs. AA	3	438/279	89	<0.01	R	0.04	-0.01 ~ 0.10	0.11
	Aa vs. AA	3	580/279	27	0.25	F	0.02	0.01 ~ 0.02	<0.01
<i>BsmI</i>	BB vs. Bb	5	347/662	79	<0.01	R	-0.00	-0.03 ~ 0.03	0.98
	BB vs. bb	5	347/515	92	<0.01	R	-0.01	-0.07 ~ 0.05	0.71
	Bb vs. bb	5	662/515	91	<0.01	R	-0.01	-0.05 ~ 0.03	0.58
<i>FokI</i>	ff vs. Ff	8	349/1 042	93	<0.01	R	-0.02	-0.04 ~ 0.00	0.08
	ff vs. FF	8	349/1 109	90	<0.01	R	-0.02	-0.04 ~ -0.00	0.03
	Ff vs. FF	8	1 042/1 109	94	<0.01	R	0.00	-0.01 ~ 0.02	0.44
<i>TaqI</i>	tt vs. Tt	3	144/424	61	0.08	R	-0.01	-0.04 ~ 0.02	0.59
	tt vs. TT	3	144/731	88	<0.01	R	-0.01	-0.07 ~ 0.05	0.77
	Tt vs. TT	3	424/731	55	0.10	R	0.01	-0.01 ~ 0.03	0.55

注: F: 固定效应模型; R: 随机效应模型; WMD: 加权均数差; 95% CI: 95% 置信区间

2.4 敏感性分析 汇总分析时将每项研究逐一剔除后进行敏感性分析, 并未影响最终结果, 说明纳入文献的稳定性良好。

2.5 发表偏倚 对 VDR 位点 *FokI* 与腰椎 BMD 相关性中的模型 (ff 比 FF) 的结果绘制漏斗图, 图形基本对称分布, 认为偏倚的可能性较小, 见图 2。

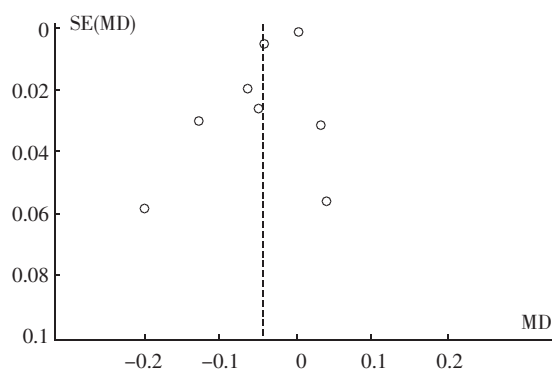


图 2 VDR 位点 *FokI* 与腰椎 BMD 相关性的漏斗分析图 (ff vs. FF)

3 讨论

维生素 D 是一种维持生命所必需的脂溶性类固醇, 可调节钙、磷代谢, 促进肠内钙磷吸收和骨质钙化, 维持血钙和血磷的平衡^[22]。1, 25-(OH)₂ 维生素 D₃ [1, 25(OH)₂D₃] 是维生素 D 在体内的主要活性代谢物, 可与成骨细胞上存在的 VDR 结合, 调节其分化和发育, 调控骨形成, 维持骨组织的正常形态与结构^[23]。VDR 是维生素 D 的重要调节靶受体, 且在细胞的增殖和分化中也起着重要的作用, VDR 基因多态性与绝经后女性 BMD 的研究越来越受到重视, 可能由于种族、样本量的影响, 结果存在着不一致性。

本研究结果显示: 在亚洲绝经后女性中, VDR 受体位点 *Apal*、*FokI* 基因多态性既与腰椎 BMD 相关, 也与股骨颈 BMD 相关, 且 AA 基因型、ff 基因型与腰椎、股骨颈低 BMD 相关。之前 Wang 等^[24] 的荟萃分析报道 VDR 位点 *Apal* 基因多态性与亚洲绝经

后女性的腰椎、股骨颈 BMD 均无关,Zhang 等^[25]报道了在亚洲人群中,VDR 位点 *Apal* 基因多态性与绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 的发生风险无关。笔者的研究结果与之不一致。可能的原因包括:(1)前期发表的荟萃分析纳入该基因位点的研究对象数目较少,因样本量较少未能达到统计学意义,并不代表二者没有一定的关系。(2)纳入的研究中基因检测方法的不同和病例的来源不同也可能会对结局产生影响。(3)基因、信号通路的影响,如 Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 通路,转化生长因子超家族、核因子 κ B 受体活化因子/核因子 κ B 受体活化因子配体 (RANK/RANKL) 信号通路,可能影响 BMD 和调节 VDR 基因多态性对 BMD 的影响。而 Wang 等^[24] 的荟萃分析报道了 VDR 位点 *FokI* 基因多态性与亚洲绝经后女性的腰椎、股骨颈 BMD 均相关,且 ff 基因型与腰椎、股骨颈低 BMD 相关。Zhang 等^[25] 报道了在亚洲人群中,VDR 位点 *FokI* f 等位基因是 PMOP 发生的危险因素,ff 基因型发生 PMOP 的风险是 FF 基因型的 3.05 倍。笔者的研究结果与之相一致。且笔者的研究较前两项研究纳入了更多的研究对象,扩大样本量,从而提高了检验效能,剔除了其中质量评分小于 5 分的研究,减少了来自低质量研究的异质性影响,得到的结果具有一定的说服力。

本研究发现,在亚洲绝经后女性中,VDR 位点 *TaqI* 基因多态性与腰椎 BMD 相关,与股骨颈 BMD 无关,且 TT 基因型与腰椎低 BMD 相关。除了本研究,目前还没有在亚洲绝经后女性中进行荟萃分析的发表,而 Zhang 等^[25] 仅报道了在高加索绝经后女性中,VDR 位点 *TaqI* 基因多态性与腰椎、股骨颈 BMD 均无关。由于受种族的影响,在不同的人群呈现出现了不一致的结果,统计学效应的不同也可能导致结果的不同。

目前的证据发现在亚洲绝经后女性中,VDR 位点 *BsmI* 基因多态性与腰椎 BMD、股骨颈 BMD 均无关。Wang 等^[24] 纳入 7 项研究进行荟萃分析,发现在亚洲绝经后女性中 VDR 位点 *BsmI* 基因多态性与腰椎 BMD、股骨颈 BMD 差异均无统计学意义。Zhang 等^[25] 亚组分析发现,在亚洲绝经后女性中 VDR 位点 *BsmI* 基因多态性与腰椎 BMD、股骨颈

BMD 也均无关。本研究结果与之一致。

本研究是目前纳入研究对象最多、研究质量较高、结果较为稳定可靠的荟萃分析。尽管有显著的优势,但也存在一定的局限性:(1)受试者可能不能代表一般人群,由于纳入的研究有来自社会群体,也有来自医院就诊的群体。研究对象的选择方式不同造成一定的偏差。(2)环境因素的影响,如饮食、体质等会影响 BMD。使研究存在一定的异质性。(3)尽管所有的研究均来自于亚洲人群,但由于来自不同的国家和地区,存在一定的异质性。

总之,对现有的研究进行荟萃分析发现 VDR 位点 *Apal*、*FokI*、*TaqI* 基因多态性与腰椎 BMD 相关,VDR 位点 *Apal*、*FokI* 基因多态性与股骨颈 BMD 相关,将来仍需要纳入更多的研究进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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治指南(2017 年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10: 413-443. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-2591. 2011. 01. 002.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 7 (12): 317-318. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-2591. 2019. 04. 001.
- [3] Wang J, Thingholm LB, Skieceviciene J, et al. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota[J]. Nat Genet, 2016, 48 (11): 1396-1406. DOI: 10. 1038/ng. 3695.
- [4] Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2012, 38 (1): 13-27. DOI: 10. 1016/j. rdc. 2012. 03. 004.
- [5] Meng DF, Ding X, Lan JJ, et al. Association of vitamin D receptor *Apal* gene polymorphism with osteoporosis susceptibility in postmenopausal Han Chinese women in Xinjiang [J]. Biomed Rep, 2018, 9 (6): 483-490. DOI: 10. 3892/br. 2018. 1155.
- [6] 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. DOI: 10. 1007/s12291-017-0706-x.

- [7] Mitra S, Desai M, Khatkhatay MI. Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in postmenopausal Indian women[J]. *Maturitas*, 2006, 55 (1) : 27-35. DOI: 10. 1016/j. maturitas. 2006. 01. 003.
- [8] Zhang YY, Long JR, Liu PY, et al. Estrogen receptor α and vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density: association study of healthy pre- and postmenopausal Chinese women[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 308 (4) : 777-783. DOI: 10. 1016/S0006-291X(03)01479-7.
- [9] 章振林, 孟迅吾, 周学瀛, 等. 北京地区汉族妇女维生素 D 受体基因和降钙素受体基因多态性与骨密度的关系[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2002, 18 (2) : 90-94. DOI: 10. 3760/j. issn: 1000-6699. 2002. 02. 002.
- [10] Clark MF, Baudouin SV. A systematic review of the quality of genetic association studies in human sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32 (11) : 1706-1712. DOI: 10. 1007/s00134-006-0327-y.
- [11] Singh M, Singh P, Singh S, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism influences the risk of osteoporosis in postmenopausal women of Northwest India[J]. *Arch Osteoporos*, 2013, 8 : 147. DOI: 10. 1007/s11657-013-0147-y.
- [12] Xu H, Xiong DH, XU FH, et al. Association between VDR *Apal* polymorphism and hip bone mineral density can be modified by body mass index: a study on postmenopausal Chinese women[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2005, 37 (1) : 61-67. DOI: 10. 1093/abbs/37. 1. 61.
- [13] Kurabayashi T, Matsushita H, Kato N, et al. Effect of vitamin D receptor and estrogen receptor gene polymorphism on the relationship between dietary calcium and bone mineral density in Japanese women[J]. *J Bone Miner Metab*, 2004, 22 (2) : 139-147. DOI: 10. 1007/s00774-003-0462-2.
- [14] Morita A, Iki M, Dohi Y, et al. Prediction of bone mineral density from vitamin D receptor polymorphisms is uncertain in representative samples of Japanese women. The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study [J]. *Int J Epidemiol*, 2004, 33 (5) : 979-988. DOI: 10. 1093/ije/dyh245.
- [15] Taguchi A, Kobayashi J, Suei Y, et al. Association of estrogen and vitamin D receptor gene polymorphisms with tooth loss and oral bone loss in Japanese postmenopausal women[J]. *Menopause*, 2003, 10 (3) : 250-257. DOI: 10. 1097/00042192-200310030-00013.
- [16] Chen HY, Chen WC, Hsu CR, et al. Relation of vitamin D receptor *FokI* start codon polymorphism to bone mineral density and occurrence of osteoporosis in postmenopausal women in Taiwan[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002, 81 (2) : 93-98. DOI: 10. 1034/j. 1600-0412. 2002. 810201. x.
- [17] Iki M, Saito Y, Dohi Y, et al. Greater trunk muscle torque reduces postmenopausal bone loss at the spine independently of age, body size, and vitamin D receptor genotype in Japanese women[J]. *Calcif Tissue Int*, 2002, 71 (4) : 300-307. DOI: 10. 1007/s00223-001-2109-4.
- [18] Chen HY, Chen WC, Hsu CD, et al. Relation of *BsmI* vitamin D receptor gene polymorphism to bone mineral density and occurrence of osteoporosis in postmenopausal Chinese women in Taiwan [J]. *Osteoporos Int*, 2001, 12 (12) : 1036-1041. DOI: 10. 1007/s001980170014.
- [19] Kim JG, Lim KS, Kim EK, et al. Association of vitamin D receptor and estrogen receptor gene polymorphisms with bone mass in postmenopausal Korean women [J]. *Menopause*, 2001, 8 (3) : 222-228. DOI: 10. 1097/00042192-200105000-00013.
- [20] Choi YM, Jun JK, Choe D, et al. Association of the vitamin D receptor start codon polymorphism (*FokI*) with bone mineral density in postmenopausal Korean women[J]. *J Hum Genet*, 2000, 45 (5) : 280-283. DOI: 10. 1007/s100380070016.
- [21] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting [J]. *JAMA*, 2000, 283 (15) : 2008-2012. DOI: 10. 1001/jama. 283. 15. 2008.
- [22] Christakos S, Dhawan P, Benn B, et al. Vitamin D: molecular mechanism of action [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1116 : 340-348. DOI: 10. 1196/annals. 1402. 070.
- [23] Freudenthal B, Logan J, Pipelines SIM, et al. Rapid phenotyping of knockout mice to identify genetic determinants of bone strength [J]. *J Endocrinol*, 2016, 231 (1) : 31-46. DOI: 10. 1530/JOE-16-0258.
- [24] Wang DW, Liu RQ, Zhu H, et al. Vitamin D receptor *FokI* polymorphism is associated with low bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis focused on populations in Asian countries [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 169 (2) : 380-386. DOI: 10. 1016/j. ejogrb. 2013. 03. 031.
- [25] Zhang L, Yin X, Wang JC, et al. Associations between VDR gene polymorphisms and osteoporosis risk and bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 981-996. DOI: 10. 1038/s41598-017-18670-7.

(收稿日期:2021-02-25)

(本文编辑:刘欣)