

降钙素受体rs1801197基因多态性与骨质疏松症相关性的Meta分析

徐梦圆¹ 李姿萱² 宋渐石² 王冰霜³ 赵丽娟⁴

【摘要】 目的 系统评价降钙素受体基因多态性与骨质疏松症的关系。方法 计算机检索知网、万方、CBM、PubMed和Embase数据库,搜集CTR基因多态性与骨质疏松症相关性的文献,检索时限从建库至2020年10月。由两名研究者分别独立按照纳入与排除标准筛选文献并提取数据,采用Stata11.0软件进行统计学分析,计算OR值和95% CI。对纳入研究按种族进行亚组分析,最后进行敏感性分析和发表偏倚评估。结果 共纳入14项病例-对照研究,共计4 059例,并对等位、显性、超显性、共显性基因模型进行Meta分析。结果显示,在等位基因模型(T vs. C: OR=1.564, 95% CI: 1.013, 2.417, P=0.044)、显性基因模型(TT+CT vs. CC: OR=2.436, 95% CI: 1.351, 4.389, P=0.003)和共显性基因模型(CT vs. CC: OR=2.299, 95% CI: 1.450, 3.644, P=0.000)中,高加索人CTR rs1801197基因多态性与骨质疏松症发病风险有显著的相关性。四种基因模型中,亚洲人CTR rs1801197基因多态性与骨质疏松症不存在统计学上的相关性(P>0.05)。研究间未发现有明显发表偏倚。结论 Meta分析结果显示,高加索人CTR rs1801197的等位基因模型(T vs. C)、显性模型(TT+CT vs. CC)和共显性模型(CT vs. TT)可能与骨质疏松症患病风险相关。

【关键词】 降钙素受体; 基因多态性; 骨质疏松症; meta分析

Association of calcitonin receptor rs1801197 polymorphism with osteoporosis: a meta-analysis Xu Mengyuan¹, Li Zixuan², Song Jianshi², Wang Bingshuang³, Zhao Lijuan⁴. ¹Department of Public Health, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; ²Department of basic medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; ³Graduate school, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; ⁴Department of Toxicology, Hebei Province Key Laboratory of Environment and Human Health, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: Zhao Lijuan, Email: 2546122146@qq.com

【Abstract】 **Objective** To systematically evaluate the relationship between calcitonin receptor gene polymorphism and osteoporosis. **Methods** The databases of CNKI, WanFang, CBM, PubMed and Embase were searched by computer to collect the literatures on the correlation between CTR gene polymorphism and osteoporosis, and the retrieval time was from October 2020. Two researchers independently screened the literature according to the inclusion and exclusion criteria and extracted the data. Stata11.0 software was used for statistical analysis, and the OR value and 95% CI were calculated. Subgroup analysis by ethnicity was performed for each included study, followed by sensitivity analysis and publication bias assessment. **Results** A total of 14 case-control studies (4059 cases in total) were included and meta-analysis was performed on allelic, dominant, superdominant and heterozygous models. The results showed that both the allele model (T vs. C: OR=1.564, 95% CI: 1.013, 2.417, P=0.044) and the dominant gene model (TT+CT vs. CC: OR=2.436, 95% CI: 1.351, 4.389, P=0.003) and heterozygote gene model (CT vs. CC: OR=2.299, 95% CI: 1.450, 3.644, P=0.000), the polymorphism of CTR rs1801197 gene was significantly correlated with the risk of osteoporosis in Caucasian patients. Among the four gene models, there was no statistical correlation between the polymorphism of CTR rs1801197

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2021.02.010

基金项目:河北医科大学大学生创新性实验计划项目(USIP2019071)

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学公共卫生学院¹;050017 石家庄,河北医科大学基础医学院²;050017 石家庄,河北医科大学研究生院³;050017 石家庄,河北医科大学卫生毒理学教研室,河北省环境与人群健康重点实验室⁴

通信作者:赵丽娟,Email:2546122146@qq.com

gene and osteoporosis in Asians ($P>0.05$). No significant interstudy publication bias was found. **Conclusion** Results showed that allele model (T vs. C), dominant model (TT+CT vs. CC) and heterozygote model (CT vs. TT) of CTR rs1801197 were associated with the risk of osteoporosis in Caucasians.

【Key words】 Calcitonin receptor; Polymorphism; Osteoporosis; Meta-analysis

骨质疏松症是以骨量低、骨组织微结构损坏,导致骨折风险增加为特征的进行性骨代谢性疾病^[1]。骨质疏松症在全球范围内患病率高,且女性患病率高于男性^[2-3]。根据国际骨质疏松基金会的数据,30%~50%的女性和15%~30%的男性会在他们的一生中罹患骨质疏松症。我国50岁以上人群中,男性和女性年龄标准化骨质疏松症患病率分别为6.46%和29.13%^[4]。随着人类寿命延长和老龄化社会的到来,骨质疏松症已经成为人类的重要健康问题^[5]。因此,评估生命早期骨质疏松症的发病风险,从而加强预防,对于降低骨质疏松症发病率具有重要意义。

骨质疏松症的病因复杂,被认为是一种典型的多基因遗传疾病。降钙素受体(calcitonin receptor, CTR)基因位于7q21.3,是骨质疏松症的主要候选基因之一^[6]。降钙素作为参与骨代谢调节的重要激素,通过结合破骨细胞表面的降钙素受体发挥抑制骨吸收的作用^[7]。因此,降钙素被用于治疗骨质疏松症^[8-9]。降钙素受体是降钙素激素的受体。该受体存在于破骨细胞、睾丸、大脑和卵巢中。此前,国内外学者对CTR基因多态性与骨质疏松症的相关性做了大量的相关研究,但是目前研究结论并不一致,且样本量偏小,缺乏足够的统计学效力。由于种族和环境的影响,降钙素受体基因及其多态性在骨质疏松的病理机制中所起的作用尚未形成共识。因此,有必要进行一次全面的Meta分析,系统地评估CTR基因多态性与骨质疏松症之间的关系。

资料与方法

一、检索策略

基于PLCOS原则,全面检索知网、万方、CBM、PubMed、Embase和Web of science数据库。中文主题检索词为骨质疏松、降钙素受体、基因多态性。英文检索词为Calcitonin Receptor、CTR、polymorphism、variation、Osteoporosis等。检索时间为2020年10月,系统收集从建库至2020年10月符合纳入标准的全部有关研究,不设语言限制。以PubMed为例,具体检索策略为((((("Osteoporosis"[Mesh])

AND "Receptors, Calcitonin"[Mesh])) AND "Polymorphism, Genetic"[Mesh]) OR (((((Polymorphism [Title/Abstract]) OR (variation[Title/Abstract])) OR (variant[Title/Abstract])) AND ((CTR[Title/Abstract]) OR (Calcitonin Receptor[Title/Abstract]))) AND (((Osteoporosis[Title/Abstract]) OR (Osteoporosis [Title/Abstract])) OR (Bone Loss[Title/Abstract])))).为避免遗漏,另对纳入研究中的参考文献进行手工检索。

二、纳入和排除标准

纳入标准:(1)研究类型:病例对照研究;(2)研究对象:病例组为原发性骨质疏松症或原发性骨质疏松症所致骨折患者,对照组为健康人群且与对照组无血缘关系;(3)结局指标:是否患有骨质疏松症;(4)研究基因位点:CTR rs1801197。

排除标准:(1)综述、摘要、病例报告等;(2)重复发表文献;(3)未分别提供病例组和对照组样本量以及基因分型数据。

三、数据提取与质量评估

由两名研究人员独立提取相关数据。若有分歧,则通过咨询第三人解决。提取信息包括:第一作者、发表年份、研究对象国别、种族、年龄、性别、病例组和对照组样本量以及基因分型数据、是否符合Hardy-Weinberg平衡(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)等。按照纽斯卡尔-渥太华质量评价量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对纳入研究进行质量评估,满分为10分, ≥ 6 分即可纳入,8分即认为是高质量研究。

四、统计学分析

对所有纳入文献进行HWE检验。采用Stata 11.0进行统计分析。采用比值比OR及其95%CI为效应分析统计量。采用Q检验和I²统计量检验研究的异质性程度。若 $P<0.10$ 并且 $I^2>50\%$,则认为研究之间的异质性有统计学意义,采用随机效应模型;反之,则采用固定效应模型。最后,对纳入研究以种族为亚组进行亚组分析。采用Egger's检验评价潜在发表偏倚。Meta分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$ 本研究应用四种遗传模型处理所有数据,包括:等位基因模型(T vs. C)、显性基因模型(TT+CT vs. CC)、超显性基因模型(TT+CC vs. CT)和共显性基因模型(CT vs. CC)。

结 果

一、文献筛选

初检共获得相关文献248篇,去除重复文献后剩余173篇。按照制定好的纳入排除标准,阅读标题和摘要排除文献114篇,阅读全文复筛排除文献45篇,最终纳入14篇文献。文献筛选流程见图1。

二、纳入文献的基本特征

最终,包括一篇学位论文在内本研究共纳入14篇文献,均为病例对照研究^[10-22]。纳入文献发表于

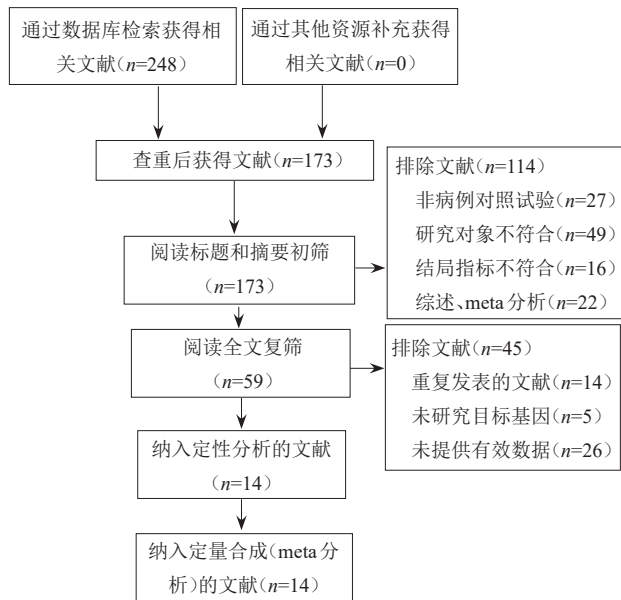


图1 文献筛选流程图

1998年至2017年,地域涵盖土耳其、伊朗、意大利和中国的9个省份或直辖市。其中,栾军伟等^[18]的文献病例组为骨质疏松性骨折组,其它均为骨质疏松组。病例组共有2 234例,对照组共有1 805例。纳入文献NOS评分均 ≥ 6 分。纳入文献基本特征见表1。各项研究都进行了HWE检验,除朱玉婷等^[13]外均符合HWE平衡。等位基因频率和基因型频率见表2。

三、Meta分析结果

由于吴伏娜等^[19]、刘文宣等^[12]、孟德峰等^[10]、杨军等^[16]的研究未检测到TT基因型,本文仅采用显性基因模型、等位基因模型、共显性基因模型和超显性基因模型进行统计学分析。Meta分析结果见表3。其中,显性基因模型、等位基因模型和共显性基因模型 $I^2 > 50\%$ 且 $P < 0.1$ 表明研究间存在统计学异质性,故选用随机效应模型合并数据。超显性基因模型 $I^2 < 50\%$,选用固定效应模型合并数据。采用显性基因模型时,CTR rs1801197基因多态性在病例组和对照组间分布的差异有统计学意义,显示TT+CT基因型发生骨质疏松症的危险性是CC基因型的1.448倍(95% CI: 1.062, 1.973, $P=0.019$),见图2。采用共显性基因模型时,CTRs rs1801197基因多态性在病例组和对照组间分布的差异有统计学意义,显示CT基因型发生骨质疏松症的危险性是CC基因型的1.455倍(95% CI: 1.077, 1.968, $P=0.015$),见图3。采用等位基因模型和超显性基因模型时,rs1801197基因多态性在病例组和对照组间分布的差异无统计学意义。

表1 纳入文献的基本特征

作者	发表年	地区	种族	性别	病例组	样本量		年龄(岁)		NOS
						病例组	对照组	病例组	对照组	
朱玉婷	2015	中国新疆	亚洲人	女	骨质疏松	337	180	NA	NA	8
李杰文	2004	中国广东	亚洲人	女	骨质疏松	45	34	54.7 \pm 2.6	53.7 \pm 2.9	6
谢雁鸣	2004	中国北京/福建/武汉	亚洲人	NA	骨质疏松	417	60	NA	NA	6
吴伏娜	2007	中国深圳	亚洲人	男	骨质疏松	26	51	74.99 \pm 7.92		8
刘文宣	2015	中国河北	亚洲人	男	骨质疏松	116	104	65.0 \pm 4.7	66.4 \pm 5.9	8
孟德峰	2017	中国新疆	亚洲人	女	骨质疏松	90	246	67.2 \pm 8.6	55.9 \pm 9.6	8
Halil Özbaş	2012	土耳其	高加索人	NA	骨质疏松	77	109	NA	NA	7
Xu J	2014	中国新疆	亚洲人	女	骨质疏松	404	316	65.94 \pm 8.1	62.83 \pm 6.4	9
Morteza Dehghan	2016	伊朗	高加索人	女	骨质疏松	130	70	59.9 \pm 8.4	51.3 \pm 5.7	8
Maria Musumeci	2009	意大利	高加索人	女	骨质疏松	100	100	49.91 \pm 3.08	52.39 \pm 4.38	9
Laura Masi	1998	意大利	高加索人	女	骨质疏松	163	144	59.1 \pm 0.3	58.3 \pm 0.5	8
栾军伟	2008	中国山东	亚洲人	NA	骨质疏松性骨折	75	201	NA	NA	7
杨军	2012	中国宁夏	亚洲人	女	骨质疏松	96	102	59.96 \pm 3.12	60.50 \pm 2.8	7
Sengul Tural	2012	土耳其	高加索人	女	骨质疏松	158	108	63.65 \pm 8.62	58.81 \pm 7.97	8

表2 纳入文献SNP rs1801197位点的等位基因频率和基因型频率

作者	发表年	病例组					对照组					HWE
		T	C	CC	CT	TT	T	C	CC	CT	TT	
朱玉婷	2015	191	483	177	129	31	102	258	98	62	20	N
李杰文	2004	9	81	37	7	1	7	61	28	5	1	Y
谢雁鸣	2004	140	694	330	34	53	24	96	46	4	10	Y
吴伏娜	2007	10	42	16	10	0	3	99	48	3	0	Y
刘文宣	2015	22	210	94	22	0	29	179	75	29	0	Y
孟德峰	2017	17	163	73	17	0	43	449	203	43	0	Y
Halil Özbaş	2012	103	51	9	33	35	134	84	19	46	44	Y
Xu J	2014	186	622	247	128	29	138	494	197	100	19	Y
Morteza Dehghan	2016	138	122	25	72	33	71	69	21	27	22	Y
Maria Musumeci	2009	135	65	5	55	40	68	132	38	56	6	Y
Laura Masi	1998	200	126	25	76	62	160	128	34	60	50	Y
栾军伟	2008	11	139	64	11	0	21	381	180	21	0	Y
杨军	2012	24	168	74	20	2	25	179	77	25	0	Y

表3 降钙素受体rs1801197基因多态性与骨质疏松症相关性的Meta分析结果

遗传模型	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
	$I^2(\%)$	P_h		$OR(95\% CI)$	P
总体					
等位基因模型	74.40	0.000	随机	1.255(0.986, 1.597)	0.065
显性基因模型	69.50	0.000	随机	1.448(1.062, 1.973)	0.019
超显性基因模型	31.70	0.122	固定	0.885(0.764, 1.024)	0.101
共显性基因模型	62.60	0.001	随机	1.455(1.077, 1.968)	0.015
亚洲人					
等位基因模型	39.10	0.107	随机	1.032(0.827, 1.288)	0.782
显性基因模型	43.00	0.081	随机	1.064(0.814, 1.390)	0.649
超显性基因模型	45.20	0.067	固定	0.933(0.773, 1.125)	0.465
共显性基因模型	43.80	0.076	随机	1.100(0.822, 1.471)	0.522
高加索人					
等位基因模型	84.50	0.000	随机	1.564(1.013, 2.417)	0.044
显性基因模型	68.90	0.012	随机	2.436(1.351, 4.389)	0.003
超显性基因模型	0.00	0.466	固定	0.815(0.644, 1.030)	0.087
共显性基因模型	43.20	0.133	随机	2.299(1.450, 3.644)	0.000

四、发表偏倚评估

所有纳入研究的发表偏倚使用 Egger 检验和 Begg 检验进行评价。基于等位基因模型 T vs. C 的 Egger 检验和 Begg 检验结果均提示可能不存在明显的发表偏倚 ($P_{Egger}=0.542, P_{Begg}=0.584$)。

五、亚组分析及敏感性分析

本研究的异质性较大。为了寻找异质性来源,我们进行了亚组分析。在有关种族的亚组分析中,

将纳入研究分为高加索人组和亚洲人组,在高加索人组中,CTR rs1801197 基因多态性在等位基因模型 ($OR=1.564, 95\% CI: 1.013, 2.417, P=0.044$)、显性基因模型 ($OR=2.436, 95\% CI: 1.351, 4.389, P=0.003$) 和共显性基因模型 ($OR=2.415, 95\% CI: 1.312, 4.444, P=0.000$) 可见组间存在显著性差异,在超显性基因模型组间则无显著性差异,见图4、图5。提示 CTR 基因 TT+CT 基因型、CT 基因型可显著增加高加

索人的发病风险。而在亚洲人中,所有基因模型并未观察到显著性差异,证据尚不足以证明CTR基因rs1801197基因多态性可能对亚洲人骨质疏松症发病风险有影响。敏感性分析结果显示,剔除纳入研究中的某一项研究,其余研究合并效应量未见显著差异,提示该研究结果稳定性较好,见图6。

讨 论

我们的研究结果显示CTR基因多态性与高加索人骨质疏松症的发病风险相关,而在亚洲人群中未发现类似关联。在高加索人群中,携带等位基因

T个体与C个体相比,罹患骨质疏松症的风险增加;携带基因型TT或CT个体与CC型相比,罹患骨质疏松症的风险更高;携带CT基因型个体罹患骨质疏松症的发病风险是携带CC型个体的2.299倍。可以看出,携带至少一个等位基因T个体与高加索人群骨质疏松症易感性相关,T等位基因可能是高加索人骨质疏松症的易感基因。

CTR核苷酸序列1377处的C突变为T,导致相应的蛋白结构中脯氨酸(CCG)突变为亮氨酸(CTG),从而使降钙素受体基因产生CC(纯脯氨酸)、TT(纯亮氨酸)、CT(脯氨酸、亮氨酸杂交型)3种基因型。该突变影响到CTR与配体的结合并改

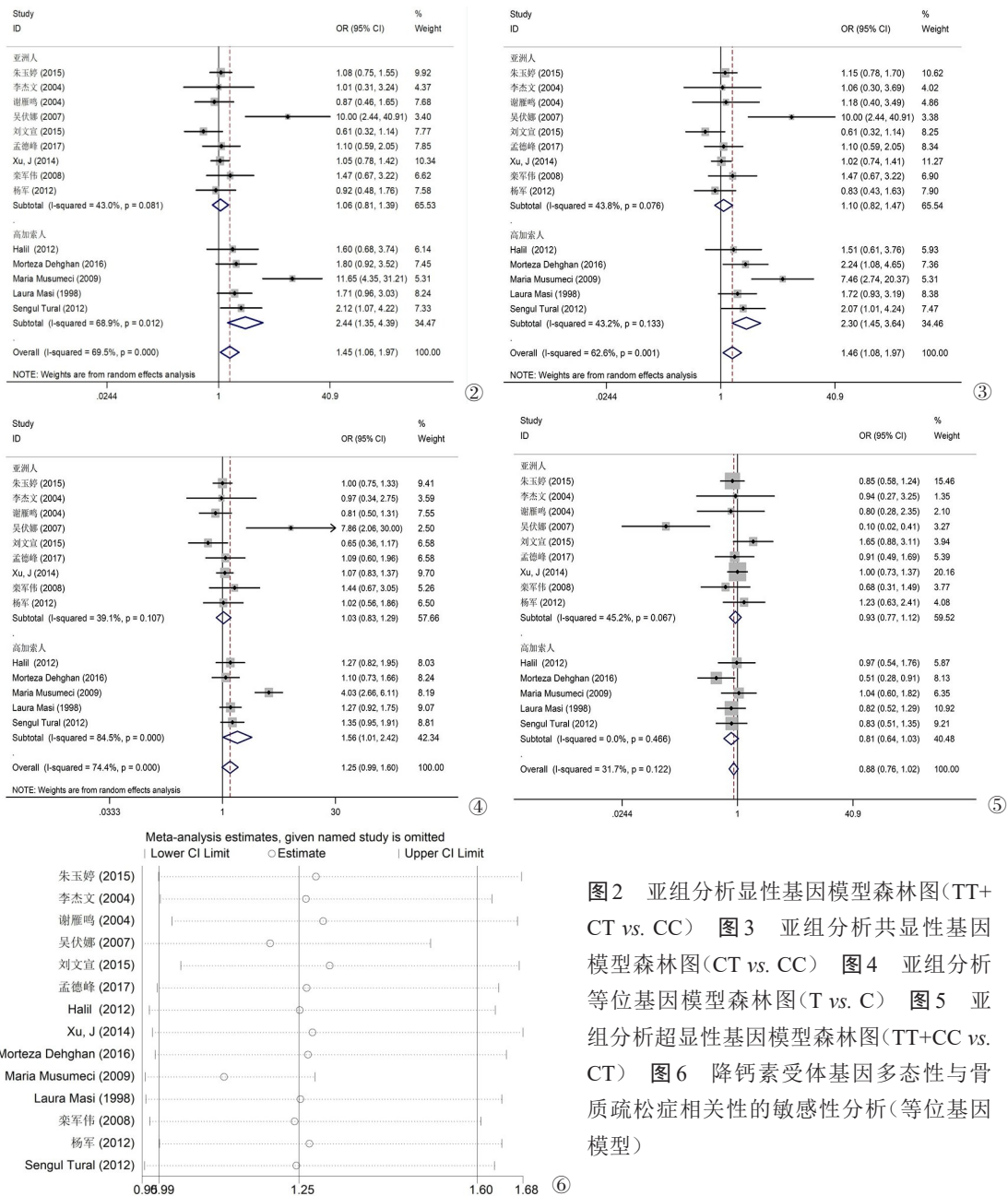


图2 亚组分析显性基因模型森林图(TT+CT vs. CC) 图3 亚组分析共显性基因模型森林图(CT vs. CC) 图4 亚组分析等位基因模型森林图(T vs. C) 图5 亚组分析超显性基因模型森林图(TT+CC vs. CT) 图6 降钙素受体基因多态性与骨质疏松症相关性的敏感性分析(等位基因模型)

变受体信号传导特性,并影响机体对降钙素的反应。有研究证实,亮氨酸多态性与东亚人群骨质疏松的风险增加有关^[23]。1998年,Taboulet等^[24]研究了215名法国绝经后女性CTR基因多态性与骨折风险的关系,结果表明CTR基因CT基因型比TT基因型更有助于降低绝经后女性的骨折风险。Bandrés等^[25]研究了VDR、COL1A1、CTR和ER基因型与骨密度在西班牙绝经后妇女间的相关性,研究显示CTR基因多态性与骨密度之间存在统计学意义上的相关性,而且与骨质疏松性骨折的发生率相关。李杰文等^[20]首先研究了降钙素受体与骨质疏松症的相关性。结果显示绝经后妇女骨质疏松症与降钙素受体基因型无明显相关性。吴伏娜等^[19]对深圳地区老年男性的研究显示男性CT基因型可能为骨质疏松的易感人群。部分学者还研究了降钙素受体多态性与骨密度的相关性。李东风等^[26]的研究结果显示,降钙素基因C1377T基因多态性尚不能作为预测汉族老年男性发生骨质疏松危险性的遗传标志。全忠等^[27]纳入的6篇研究文献进行Meta分析,结果显示CTR基因多态性与绝经后中国汉族人群的腰椎骨密度有关,CTR基因可能成为预测绝经后中国女性骨质疏松症风险的有用遗传标记。

本研究采用Meta的方法,纳入来自土耳其、伊朗、意大利和中国新疆、广东、北京、福建、武汉、深圳、河北、山东、宁夏的骨质疏松症患者,对CTR rs1801197基因多态性与骨质疏松症关联性的病例-对照研究进行定量合并分析,发现CTR基因多态性与骨质疏松症存在关联: T基因型、CT/TT基因型、CT基因型可能是高加索人骨质疏松症潜在的危险因素。纳入文献中,来自中国的9篇研究基因型分布基本一致,表现为CC基因型分布最多,TT基因型少见,总的基因型分布为CC:CT:TT=71.2:23.1:5.7。这与韩国人、日本人等亚洲人群间基因型分布一致^[28-29]。另外,一项包含139名波兰绝经后妇女的研究显示CTR基因型的频率分别为,CC:CT:TT=8.6:45.3:46.1。这些研究进一步证实了降钙素受体的基因多态性等位基因频率和基因型分布存在种族差异性。因此,我们将研究人群分为亚洲人组和高加索人组进行亚组分析,分析结果提示种族有可能是异质性的来源之一。

诊断方式的不同也可能是异质性来源之一。1994年WHO关于骨质疏松症的推荐标准为,双能X线吸收法获得骨密度评分,用T值来表示受试对象的骨密度与同种族、同性别、同年龄健康年轻人骨峰值的差别,T值 ≤ -2.5 标准差为骨质疏松症,T值 \geq

1标准差为骨密度正常,T值在-1.0标准差至-2.5标准差为低骨量^[30]。尽管所有的纳入病例均基本符合该标准,骨密度测量部位、测量设备、参照人群等因素仍可能导致不同研究间测量结果的异质性^[31]。以测量部位为例,WHO推荐测量部位为腰椎及髌部的股骨颈及桡骨远端,并未提及腰椎正位测量是L₁~L₄,还是L₂~L₄。本研究中,杨军等^[16]测量了L₂~L₄,左侧股骨颈的BMD值,而栾军伟等^[18]测量了腰椎、股骨颈、ward's三角、大转子、股骨干的BMD值,其他研究的测量部位也并不一致。测量结果间的异质性是无法避免的,对此,我们无法进行亚组分析或Meta回归,但应给予充分的认识。

本研究具有一定的创新性,首次以骨质疏松症发病风险为结局指标,纳入了13项来自不同地区、不同种族、不同性别的病例-对照研究,对CTR基因多态性与骨质疏松症的相关性进行了全面的meta分析。本研究具有一定的临床价值,一方面,研究提示CTR rs1801197可能是骨质疏松症的易感基因位点,CTR基因可能成为预测高加索人发生骨质疏松症风险的有用遗传标记,这为骨质疏松症高危人群识别提供了一定的理论依据,有利于降低因骨质疏松症发生骨折的几率;另一方面,降钙素受体作为骨稳态的关键调节因子,是骨质疏松症的药物靶标,考虑到降钙素在骨代谢中的作用和降钙素受体基因多态性与骨质疏松症的显著关联,CTR 1801197位点具有重要的功能和治疗意义。目前的文献并没有探讨不同降钙素基因型患者使用降钙素治疗时潜在的疗效差异,但2003年进行的一项体外研究,证明了脯氨酸和亮氨酸突变体在暴露于来自不同物种的降钙素时,其结合和功能特性方面存在差异^[32]。了解基因型和个体骨质疏松症风险之间的关系可能有助于药物研究与临床医生指导用药。

本文的局限性在于,第一,年龄是影响骨质疏松症的重要发病因素,本研究纳入的人群年龄结构不尽相同,可能是异质性的来源,由于部分研究年龄数据缺失,未能对年龄进行亚组分析;第二,流行病学研究表明,女性骨质疏松患病率高于男性。由于部分研究未提供性别构成比例,未能对性别进行亚组分析,可能会影响本研究结果的可信度;第三,本文没有分析基因-基因和基因-环境交互作用,只进行了单核苷酸基因多态性的分析,可能会丧失一部分有意义的结果。第四,尽管进行了广泛的检索,部分阴性结果无法发表,无法排除潜在的发表偏倚。

综上所述,Meta分析表明T基因型、CT基因型、CT/TT基因型可能增加高加索人骨质疏松症的发病风险。而目前尚未有充分证据证明CTR基因多态性与亚洲人骨质疏松症发病风险存在相关性。考虑到种族、地区、性别、年龄对降钙素受体基因多态性及基因表达的影响,该结论尚需进一步开展大样本高质量的研究加以验证,以明确CTR基因多态性与骨质疏松症的关系。

参 考 文 献

- 1 夏维波,章振林,林华,等.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,2017,25(5):413-444.
- 2 何培亮,李爱国,彭涛,等.中国南方与北方地区2013-2018年骨质疏松流行病学对比分析[J].中华老年病研究电子杂志,2020,7(1):31-35.
- 3 张亚玲,王琳,王敬贤,等.双膦酸盐治疗骨质疏松症与总死亡率相关性的meta分析[J].中华老年骨科与康复电子杂志,2020,6(5):304-311.
- 4 程晓光,董剩勇,王亮,等.应用双能X线骨密度仪调查中国人群骨密度水平和骨质疏松症患病率[J].中华健康管理学杂志,2019(1):51-58.
- 5 薛士麟,李姿莹,王冰霜,等.中国人群维生素D受体rs7975232和rs1544410位点基因多态性与骨质疏松症相关性的meta分析[J].中华老年骨科与康复电子杂志,2020,6(4):236-242.
- 6 徐克,樊金婷,周晓辉.原发性骨质疏松相关基因研究进展[J].临床医药文献电子杂志,2018,5(74):197-198.
- 7 张萌萌,毛未贤,宋玉庭,等.降钙素合成分泌及生理作用[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(7):1059-1062.
- 8 Lee SM, Jeong Y, Simms J, et al. Calcitonin receptor N-Glycosylation enhances peptide hormone affinity by controlling receptor dynamics[J]. J Mol Biol, 2020, 432(7): 1996-2014.
- 9 王建华.骨质疏松症治疗药物的分类与用药选择[J].中华老年骨科与康复电子杂志,2019,5(5):297-300.
- 10 孟德峰,杨立,张斌,等.维生素D受体和降钙素受体基因多态性与新疆地区汉族女性人群骨密度的相关性[J].广东医学,2017,38(9):1343-1347.
- 11 Dehghan M, Pourahmad-Jakhtaji R, Farzaneh Z. Calcitonin receptor AluI (rs1801197) and TaqI calcitonin genes polymorphism in 45-and over 45-year-old women and their association with bone density[J]. Acta Inform Med, 2016, 24(4): 239-243.
- 12 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[J].中华老年骨科与康复电子杂志,2015,1(2):19-22.
- 13 朱玉婷.护骨素、降钙素基因多态性与新疆维、汉PMOP妇女及中医证型的关系[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2015.
- 14 Xu J, Gao Y, Yin J, et al. Calcitonin receptor gene polymorphism in cChinese Xinjiang Han and Uygur women with primary osteoporosis[J]. J Nutr Health Aging, 2014, 18(2): 204-208.
- 15 Özbaş H, Tutgun OS, Özdamar K. Genetic and environmental factors in human osteoporosis[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(12): 11289-11296.
- 16 杨军,王博,宣森,等.降钙素受体基因多态性与上海地区绝经后妇女骨代谢和糖代谢及骨密度的关系[J].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(22):7255-7260.
- 17 Musumeci M, Vadalà G, Tringali G, et al. Genetic and environmental factors in human osteoporosis from Sub-Saharan to Mediterranean areas[J]. J Bone Miner Metab, 2009, 27(4): 424-434.
- 18 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[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(7):1243-1246.
- 19 吴伏娜,朱茵,彭佩玲,等.降钙素受体基因频率与老年男性骨密度的关系[J].中国骨质疏松杂志,2007,13(3):150-151,207.
- 20 李杰文,韦蓉梅.绝经妇女骨质疏松症与降钙素受体基因多态性的相关性的初步探讨[J].现代临床医学生物工程杂志,2004,10(2):132-133.
- 21 谢雁鸣,韩华,胡松年,等.原发性骨质疏松症除钙素受体和雌激素受体的基因单核苷酸多态性研究[J].中国老年学杂志,2004,24(12):1135-1136.
- 22 Masi L, Becherini L, Gennari L, et al. Allelic variants of human calcitonin receptor: distribution and association with bone mass in postmenopausal Italian women[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 245(2): 622-626.
- 23 Dal Maso E, Just R, Hick C, et al. Characterization of signalling and regulation of common calcitonin receptor splice variants and polymorphisms[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 148: 111-129.
- 24 Taboulet J, Frenkian M, Frenko JL, et al. Calcitonin receptor polymorphism is associated with a decreased fracture risk in postmenopausal women[J]. Hum Mol Genet, 1998, 7(13): 2129-2133.
- 25 Bandrés E, Pombo I, González-Huarriz M, et al. Association between bone mineral density and polymorphisms of the VDR, ERalpha, COL1A1 and CTR genes in Spanish postmenopausal women[J]. J Endocrinol Invest, 2005, 28(4): 312-321.
- 26 李东风,蔡雪珍,杨燕红,等.降钙素受体基因多态性与老年男性骨密度关系[J].中山大学学报:医学科学版,2006,27(4):410-413.
- 27 Zhang H, Tao X, Wu J. Association of calcitonin receptor gene polymorphism with bone mineral density in postmenopausal Chinese women: a meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 291(1): 165-172.
- 28 Kang BY, Jy K, Lee KO. Association between an AluI polymorphism in the calcitonin receptor gene and quantitative ultrasound parameters in Korean men[J]. Med Princ Pract, 2007, 16(5): 389-393.
- 29 Nakamura M, Morimoto S, Zhang Z, et al. Calcitonin receptor gene polymorphism in Japanese women: correlation with body mass and bone mineral density[J]. Calcif Tissue Int, 2001, 68(4): 211-215.
- 30 Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group[J]. Osteoporos Int, 1994, 4(6): 368-381.
- 31 杜桂迎,余卫,林强,等.WHO双能X线吸收仪骨质疏松症诊断标准及其相关问题[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2016,9(3):330-338.
- 32 Wolfe LR, Fling ME, Xue Z, et al. In vitro characterization of a human calcitonin receptor gene polymorphism[J]. Mutat Res, 2003, 522(1/2): 93-105.

(收稿日期:2020-11-18)

(本文编辑:吕红芝)

徐梦圆,李姿莹,宋浙石,等.降钙素受体rs1801197基因多态性与骨质疏松症相关性的Meta分析[J/CD].中华老年骨科与康复电子杂志,2021,7(2):122-128.