

·Meta 分析·

# 雌激素受体 $\alpha$ 基因 rs2234693 多态性与绝经后妇女骨质疏松症的 meta 分析

金佳佳<sup>1</sup> 李姿萱<sup>1</sup> 李永超<sup>2</sup> 宋渐石<sup>1</sup> 王冰霜<sup>3</sup> 辛鸣<sup>4</sup> 徐梦圆<sup>5</sup> 王文娟<sup>5</sup>  
刘冉<sup>5</sup> 王雪<sup>5</sup> 聂亚雄<sup>5</sup> 张晓琳<sup>5</sup>

**【摘要】 目的** 本研究采用 meta 分析的方法,探讨了雌激素受体 $\alpha$ (ER $\alpha$ )基因 rs2234693 位点多态性与绝经后妇女骨质疏松症的关系。**方法** 检索 CNKI、万方数据库、维普数据库、PubMed 数据库、Google Scholar、Web of Science 数据库,检索时限均从建库至 2020 年 10 月,收集国内外关于雌激素受体 $\alpha$ 基因 rs2234693 多态性与绝经后妇女骨质疏松症相关性的病例对照研究。采用 NOS 文献质量评价标准对符合纳入排除标准的文献进行质量评估,采用 OR 值及其 95% 可信区间(95% CI)评估关联强度。根据是否存在异质性,使用固定或随机效应模型计算合并效应量,绘制森林图和漏斗图进行 meta 分析。**结果** 本研究最终共纳入符合标准的文献 10 篇,包括 1 364 例病例和 1 482 例对照。总样本 2 846 例。亚洲人群等位基因模型中合并 OR 值为 0.605,95% CI 为(0.326, 1.123),未发现 rs2234693 多态性与绝经后妇女骨质疏松症有关联,显性模型、隐性模型和共显性模型结果与之相同。高加索人群等位基因模型和共显性模型(PP: pp)显示二者存在关联,但显性模型、隐性模型和共显性模型(Pp: pp)未表现存在关联。在本研究中未发现发表偏倚(所有  $P > 0.05$ )。**结论** 在亚洲人群中,ER $\alpha$ 基因的 rs2234693 位点多态性与绝经后妇女骨质疏松症之间无显著关联。但在高加索人群中 P 等位基因可降低绝经后妇女患骨质疏松症的风险。

**【关键词】** 基因多态性; 骨质疏松症; 雌激素受体; Meta 分析

**Association between Estrogen Receptor  $\alpha$  rs2234693 Polymorphisms and osteoporosis Risk in postmenopausal women: Evidence from a Meta-Analysis** Jin Jiajia<sup>1</sup>, Li Zixuan<sup>1</sup>, Li Yongchao<sup>2</sup>, Song Jian-shi<sup>1</sup>, Wang Bingshuang<sup>3</sup>, Xin Ming<sup>4</sup>, Xu Mengyuan<sup>5</sup>, Wang Wenjuan<sup>5</sup>, Liu Ran<sup>5</sup>, Wang Xue<sup>5</sup>, Nie Yaxiong<sup>5</sup>, Zhang Xiaolin<sup>5</sup>. <sup>1</sup>Department of basic medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; <sup>2</sup>The second hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; <sup>3</sup>Graduate school, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; <sup>4</sup>Department of basic medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China; Hebei Province Key Laboratory of Environment and Human Health; <sup>5</sup>Department of Epidemiology and Statistics, School of Public Health, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: Zhang Xiaolin, Email: luckyzhang77@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between the estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ ) rs2234693 polymorphism and osteoporosis in postmenopausal women. **Methods** CNKI, Wanfang, China WeiPu Library, PubMed, Google Scholar and EMBASE were searched, the search time limit is from the establishment of the database to October 2020, randomized controlled studies were collected on the association between polymorphism of estrogen receptor gene rs2234693 and osteoporosis in postmenopausal women. The NOS literature quality evaluation standard was used to evaluate the quality of the literature meeting the inclusion and exclusion criteria, and the OR value and its 95% confidence interval (95% CI) were used to evaluate the strength of the association. According to the heterogeneity, the fixed or random effect models were used to calculate the combined effects, and forest diagrams and funnel diagrams were drawn for meta-

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2021.06.009

基金项目:河北医科大学大学生创新性实验计划项目(USIP2020222)

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学基础医学院<sup>1</sup>;050017 石家庄,河北医科大学第一附属医院<sup>2</sup>;050017 石家庄,河北医科大学研究生院<sup>3</sup>;063210 唐山,华北理工大学基础医学院<sup>4</sup>;050017 石家庄,河北省环境与健康重点实验室,河北医科大学流行病与卫生统计学教研室<sup>5</sup>

通信作者:张晓琳, Email: luckyzhang77@163.com

analysis. **Results** The study finally included 10 articles that met the standards, including 1,364 cases and 1,482 controls, with a total sample of 2,846 cases. The pooled *OR* was 0.605 and 95% *CI* was (0.326, 1.123) in the allele model of Asian population. No association between rs2234639 polymorphism and postmenopausal osteoporosis was found. The results of dominant model, recessive model and co dominant model were the same. The allele model and co dominant model (PP: pp) of Caucasian population showed that they were associated, but the dominant model, recessive model and co dominant model (Pp:pp) did not. No publication bias was found in this study (all  $P>0.05$ ). **Conclusion** There is no significant association between the rs2234639 polymorphism of ER $\alpha$  gene and osteoporosis in postmenopausal women in Asian population. But the P allele is associated with a reduced risk of osteoporosis in postmenopausal women in the Caucasian population.

**【Key words】** Estrogen receptor; Gene polymorphism; Osteoporosis; Meta-analysis

2016年中国60岁以上老年人骨质疏松症患病率为36%，其中男性为23%，女性为49%，骨质疏松症已成为我国面临的重要公共卫生问题<sup>[1]</sup>。骨质疏松症最严重的后果是骨质疏松性骨折，它可显著增加患者的致残率和病死率。

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种常见的，以骨量减少、骨矿物密度(bone mineral density, BMD)降低，骨组织显微结构退化为特征，致使骨的脆性增加而易于发生骨折的一种骨骼疾病<sup>[2]</sup>。该病的发生发展受到环境和遗传多种因素的作用，如：年龄、性别、人种、营养、生活方式等，其中危险因素就包括老龄化、女性绝经、体力活动少、营养失衡、钙和/或维生素D缺乏、吸烟、过量饮酒等<sup>[3-4]</sup>。OP患者随着年龄的增加，发生骨折的风险也随之增加。有研究表明，我国60~69岁男性OP的发生率为30%，60~69岁女性的OP发生率则高达70%<sup>[5]</sup>。我国OP患者将在2050年达到599万人，OP患者因该病生活质量下降，疗养院入院率提高，同时也会给社会带来巨额的医疗费用支出<sup>[6]</sup>。

骨质的平衡调节受到多重因素的影响，如雌激素、甲状旁腺素、维生素D水平等，这些重要的内分泌调节因子通过调节成骨和破骨过程影响骨质的发育。其中，雌激素是公认的可以调控骨内微环境平衡的重要激素<sup>[7]</sup>。有研究表明，当血清雌激素水平降至绝经后范围 $<30\text{ pg/mL}$ 时，雌激素缺乏对绝经后骨质疏松症的发病机理具有重要影响。

雌激素参与破骨细胞和成骨细胞的生理过程，且维持两种细胞能力的动态稳定平衡，还可影响间充质干细胞向成骨方向的增殖分化，主要通过成骨细胞和破骨细胞的雌激素核内特异性受体结合而发挥生物学作用。目前已经报道的雌激素受体(estrogen receptor, ER)有 $\alpha$ 和 $\beta$ 两种亚型，编码ER $\alpha$ 的基因位于第6号染色体长臂6q25.1，包含14万个碱

基对，含有595个氨基酸，包括8个外显子和7个内含子，分子量为66 Ku<sup>[8-9]</sup>。雌激素 $\alpha$ 受体(ER $\alpha$ )基因多个多态性位点已被认为对骨量和骨代谢具有显著影响，其中研究最多的是第二外显子上游的rs2234693 p/P(Pvu II)和第二外显子下游rs9340799 X/x(XbaI)两个多态位点<sup>[10]</sup>。其中ER $\alpha$  rs2234693的基因多态性对OP发生率的影响受到广泛关注。

近年来多个研究团队进行了雌激素受体 $\alpha$ 的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与绝经后女性OP的相关性的研究，但存在研究样本数量较少，结果不一致的现象。因此，为给女性提供预防、治疗绝经后骨质疏松症的遗传学依据，我们对ER $\alpha$  rs2234693基因多态性与绝经后女性OP的相关性进行了meta分析。

## 资料与方法

### 一、检索策略

检索CNKI、万方、维普、PubMed、Google Scholar、Web of Science等数据库，检索时限均从建库至2020年10月。在中文数据库中使用的中文检索词包括：骨质疏松症、雌激素受体 $\alpha$ 、基因多态性、绝经。在英文数据库中使用的英文检索词包括：Estrogen receptor alpha; Osteoporosis; menopause; Gene polymorphism; Single nucleotide polymorphism。由两名研究者分别独立提取标题、摘要和全文，比较结果。若两人在任何方面有分歧，则由第三名研究人员参与讨论以达成一致。此外还对检索到的文章的参考文献进行了进一步筛查，以扩大检索的文献数量。

### 二、文献纳入和排除标准

文献纳入标准：(1)病例组为骨质疏松组，对照组为非骨质疏松组；(2)评估了ER $\alpha$ 基因rs2234693多态性与绝经后女性骨质疏松症相关性的研究；(3)

文中有明确的临床诊断骨质疏松标准;(4)文中包含了足够的基因型数据以进行提取;(5)文中包含了详细的基因分型数据。

文献排除标准:(1)排除个案、综述、评论、荟萃分析和信件;(2)排除重复的研究;(3)排除数据不全,无法得到相关基因型数据的研究。

### 三、数据提取的方法

使用标准化的表格,由2位研究人员独立提取已发表的研究数据。提取的信息包括第一作者、出版年份、样本量、国家、人种、病例组与对照组人数、基因分型及 Hardy-Weinberg 平衡(HWE)的证据。若对评价有争议则通过第三名研究人员参与讨论,达成一致。

### 四、文献质量评估

纳入研究的总体质量按照(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)文献质量评价量表的标准进行评估,共计10个评分项目,一项计一分。8分以上为优,5~7分为中等,4分以下为差,本文仅纳入5分以上的文章,共计10篇。

### 五、统计分析方法

本研究使用 Stata 11 软件(Stata 公司,美国)进行统计分析。所有研究均进行了 Hardy-Weinberg 平衡检验。通过估计总体 OR 值及其 95% 可信区间(95% CI)来评价 ER $\alpha$  基因 rs2234693 多态性与骨质疏松症的相关性。评价的基因模型包括:等位基因模型(P vs p)、显性模型(PP+Pp vs pp)、隐性模型(PP vs Pp+pp)、共显性模型(PP vs pp 和 Pp vs pp)。通过 Q 检验和 I<sup>2</sup> 检验测量各研究的异质性。当异质性较大(I<sup>2</sup>>50%, P<0.05)时使用随机效应模型计算合并效应量,反之,使用固定效应模型。采用逐一排除法进行敏感性分析,并绘制漏斗图,同时进行 Begg 检验和 Egger 检验,检测发表偏倚, P<0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、文献筛选

根据确定检索策略,本文的文献筛选过程如图1所示,我们计算机检索到232篇潜在的相关文献,去除重复153篇,之后对剩余79篇进行标题和摘要的阅读,去除无关研究、动物实验、综述、信件37篇,对剩余文献进行全文阅读,去除研究对象不符或重复、数据无法提取、诊断标准不明文献32篇,

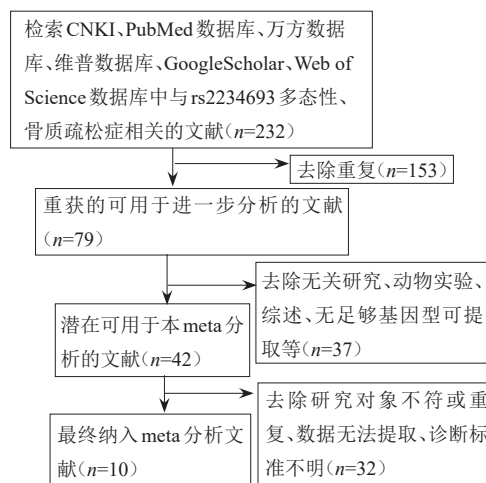


图1 文献筛选流程图

最终有10篇<sup>[11-20]</sup>符合纳入标准的文献被纳入到这项 meta 分析。

### 二、纳入研究的基本特征

纳入研究的基本特征见表1中。这10个病例对照研究包括1364例病例和1482例对照。纳入的所有研究均为病例对照研究,评估了 ER $\alpha$  基因中 rs2234693 多态性与骨质疏松症相关性之间的关联。

本文纳入合格研究的发表年份从2000年至2019年。对照的来源基于健康绝经女性。病例组符合严格的骨质疏松诊断标准。HWE测试以确定对照的基因型分布。

### 三、rs2234693 多态性与绝经后妇女 OP 风险关系的 Meta 分析

等位基因模型显示,纳入的研究间存在异质性( $I^2=93\%$ ,  $P<0.05$ ),采用随机效应模型计算 OR 值为 0.639, 95% CI 为(0.424, 0.964),  $P=0.033$ , 森林图见图2,表明 rs2234693 多态性和绝经后妇女 OP 风险有关联,但显性基因模型、隐性基因模型以及共显性基因模型的显示无关联,提示 rs2234693 多态性可能增加绝经后女性患骨质疏松症的风险,见表2。

为进一步研究异质性来源,考虑到种族的影响,我们根据人种进行了亚组分析。结果在亚洲人中发现 rs2234693 多态性与绝经后妇女骨质疏松症风险无显著关联。但在高加索人中等位基因模型和共显性基因模型(PP:pp)则显示存在相关性,而隐性基因模型、显性基因模型和共显性基因模型(Pp:pp)中未发现相关性,结果提示 P 等位基因可能降低高加索绝经女性患骨质疏松症的风险,为该病的保护因素。见表2。

### 四、发表偏倚评估

以 ER $\alpha$  基因 rs2234693 位点等位基因的 OR 值

表1 纳入文献的基本特征

包含研究作者姓名	发表年份	地区	人种	病例/对照	病例组基因型			对照组基因型			HWE 平衡	评分
					PP	Pp	pp	PP	Pp	pp		
Farias 等 <sup>[11]</sup>	2019	墨西哥	高加索人	180/196	19	70	91	27	78	91	0.13	7
Langdahl 等 <sup>[12]</sup>	2000	丹麦	高加索人	80/80	11	37	32	21	34	25	0.19	8
Erdogan 等 <sup>[13]</sup>	2011	土耳其	高加索人	46/30	13	20	13	10	18	2	0.11	7
Aeressens 等 <sup>[14]</sup>	2000	比利时	高加索人	135/239	27	66	42	47	125	67	0.41	8
吕斌等 <sup>[15]</sup>	2018	中国	亚洲人	80/80	13	34	33	30	39	11	0.77	6
王伟等 <sup>[16]</sup>	2017	中国	亚洲人	142/151	11	53	78	30	62	59	0.07	8
李海等 <sup>[17]</sup>	2017	中国	亚洲人	431/785	46	236	149	71	346	368	0.42	6
Mitra 等 <sup>[18]</sup>	2006	印度	亚洲人	119/97	22	46	51	22	44	31	0.40	6
秦跃娟等 <sup>[19]</sup>	2004	中国	亚洲人	244/273	40	113	91	43	137	93	0.52	7
董砚虎等 <sup>[20]</sup>	2002	中国	亚洲人	140/60	25	77	38	7	26	27	0.85	6

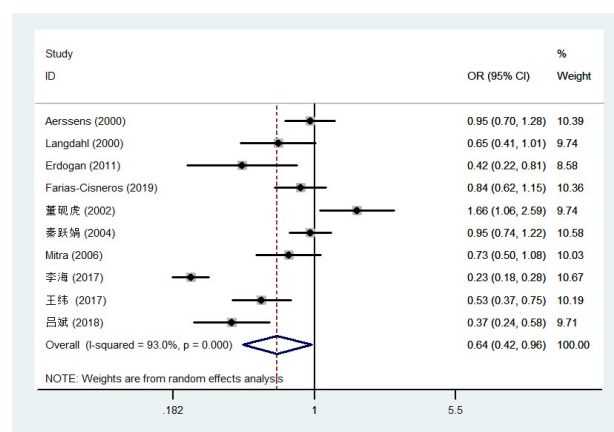


图2 ERα基因rs2234693与绝经后女性骨质疏松症关系的森林图(P:p模型)

作为效应量,绘制漏斗图,如图3,基本对称,经Begg检验( $Z=0.890, P=0.371$ )和Egger检验( $t=0.840, P=0.423$ )可以证实, $P$ 值均大于0.05,可以说明结果无发表偏倚。

### 五、敏感性分析

采用逐一排除每一项研究的方法进行敏感性分析,合并其余研究的OR值,ERα基因rs2234693位点的结果如图4,可见结果均较为稳定,说明Meta分析结果可靠。

## 讨 论

### 一、雌激素的作用

雌激素缺乏会导致骨代谢中骨形成及骨吸收的

表2 rs2234693基因多态性与绝经后女性骨质疏松症关系的meta分析结果

		$I^2(\%)$	模型种类	OR	95%CI	$P$
总和	P:p	93.0	随机效应模型	0.639	0.424-0.964	0.033
	PP:pp	78.6	随机效应模型	0.644	0.393-1.054	0.080
	Pp:pp	78.1	随机效应模型	0.832	0.584-1.184	0.307
	PP+Pp:pp	83.5	随机效应模型	0.769	0.525-1.126	0.177
	PP:Pp+pp	58.1	随机效应模型	1.374	0.988-1.910	0.093
亚洲人	P:p	95.4	随机效应模型	0.605	0.326-1.123	0.111
	PP:pp	86.2	随机效应模型	0.692	0.331-1.447	0.328
	Pp:pp	85.3	随机效应模型	0.879	0.529-1.461	0.620
	PP+Pp:pp	89.4	随机效应模型	0.817	0.467-1.429	0.478
	PP:Pp+pp	72.8	随机效应模型	1.306	0.809-2.108	0.274
高加索人	P:p	49.2	固定效应模型	0.795	0.661-0.959	0.015
	PP:pp	27.4	固定效应模型	0.653	0.445-0.959	0.030
	Pp:pp	21.2	固定效应模型	0.809	0.608-1.078	0.148
	PP+Pp:pp	21.8	固定效应模型	0.770	0.588-1.007	0.056
	PP:Pp+pp	0.0	固定效应模型	0.775	0.553-1.088	0.141



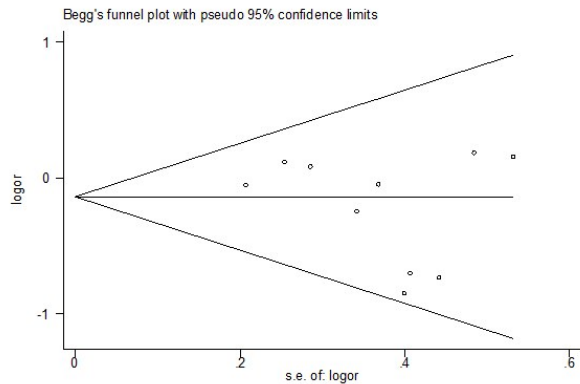


图3 ER $\alpha$  基因rs2234639位点发表偏倚漏斗图

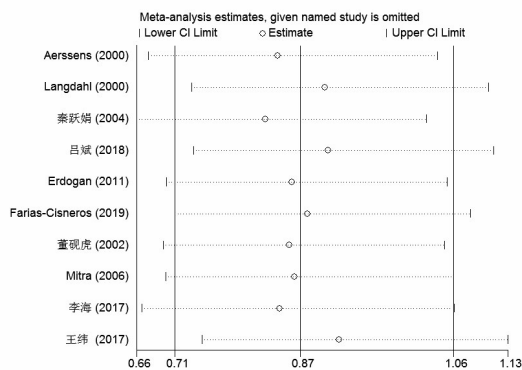


图4 敏感性分析

失衡,最终造成骨质疏松的发生<sup>[21]</sup>。研究发现,雌激素主要通过成骨细胞和破骨细胞的雌激素核内特异性雌激素受体结合而发挥生物学作用<sup>[22]</sup>。绝经后骨质疏松是女性特有的骨代谢疾病,围绝经期女性雌激素水平降低是致病的主要因素。目前,临床上治疗绝经后骨质疏松的重要策略之一就是雌激素联合治疗<sup>[23]</sup>。

因雌激素水平下降,失去雌激素保护作用,绝经后女性骨质疏松症发病率为男性的4倍<sup>[24]</sup>。骨质疏松症的最严重后果及并发症是骨质疏松性骨折,属于脆性骨折,通常是指在受到轻微创伤或日常活动发生的骨折。绝经后女性常见的骨折部位为椎体(常见于腰椎)、髌部、前臂远端、肱骨近端和骨盆等,椎体骨折发生率最高<sup>[25]</sup>,研究显示约1/3的绝经妇女会因骨质疏松症而发生骨折<sup>[26]</sup>,临床亦有雌激素受体调节剂雷洛昔芬用于治疗椎体骨折<sup>[27]</sup>。由此可见,骨质疏松症正严重影响绝经妇女的生活质量,增加社会的经济负担。因此,预防绝经后女性骨折的重要措施,就是要及时预防与治疗骨质疏松症。

在骨质疏松症的发生中,雌激素有重要的作用。对破骨细胞,雌激素能够直接诱导其凋亡;另一方面,通过成骨细胞的旁分泌信号系统介导作用,进

而具有抑制破骨细胞活性,从而抑制骨吸收的作用;同时雌激素可以促进成骨细胞的增殖和分化,促进骨形成<sup>[28]</sup>。女性绝经后,雌激素水平下降,骨量逐渐减少,骨质疏松症的发生率也逐年增加。

## 二、雌激素受体基因多态性的相关研究

目前有大量关于ER $\alpha$ 的研究,但是各项研究的结果不一致。我们对10项相关研究进行了荟萃分析,结果表明,ER $\alpha$ 基因的rs2234639多态性在亚洲人群中与绝经后妇女骨质疏松症无明显相关性,但在高加索人群中存在关联。

这个问题已经被国内外学者多次探讨过。有一项中国学者Shang<sup>[21]</sup>等针对中国绝经后妇女人群的研究显示,在骨质疏松症患者中的rs2234639 pp基因型频率明显高于对照组,PP基因型频率则明显小于对照组。Wang等<sup>[29]</sup>的研究也证明了这一点,认为p基因比P基因在绝经后女性中发生骨质疏松症的风险高1.8倍。Carling等<sup>[30]</sup>针对日本绝经后妇女的研究也支持该观点。但与此同时,langdahl等<sup>[12]</sup>的研究却表明,rs2234639多态性与骨量及骨质疏松症无关。另一个比利时的研究也显示,rs2234639多态性与绝经后妇女股骨颈BMD值无关。Zhu等<sup>[31]</sup>对绝经后妇女骨质疏松症荟萃分析则显示,PP基因型女性和pp基因型女性在腰椎骨密度方面没有显著差异,PP可能并不在股骨颈骨密度中起关键作用。Wang等<sup>[29]</sup>的荟萃分析也认为没有显著相关性。而Mitra等<sup>[18]</sup>的研究发现PP基因的绝经后妇女骨密度BMD较pp与Pp大,为保护因素。pp基因型的妇女比其他基因型的妇女更容易受到雌激素水平的变化的影响。在接受雌激素替代治疗过程中,pp基因型的效果可能更为显著<sup>[31-32]</sup>。而langdahl等<sup>[12]</sup>的研究也显示,rs2234639多态性与女性平均腰椎BMD有关,且具有PP基因型的女性的平均腰椎BMD值明显高于具有pp基因型的女性的腰椎BMD值,PP基因型是绝经后妇女骨质疏松症的保护因素。这与我们分析的结果一致,在高加索亚组人种中,在PP:pp与等位基因模型中,我们发现P基因对绝经后妇女骨质疏松症的发生有一定的保护作用,而在亚洲人种中,rs2234639位点多态性与绝经后妇女骨质疏松症无关。

截至目前,雌激素多态性与女性子宫内膜癌、乳腺癌等疾病的相关性已经有了较为清晰的认知,但其与骨代谢之间的关系尚未阐明<sup>[33]</sup>。雌激素影响骨密度与骨量的机制仍在不断研究中,不同人种之间的差异可能会导致研究结果出现差异。pp被认为

在亚洲人种与低腰椎骨密度相关<sup>[21]</sup>,但相关性都不十分显著。

在本研究中则发现rs2234639(PvuII)位点基因多态性与亚洲人种无显著相关性。而亦有学者指出,rs9340799位点(XbaI,基因型指定为XX、Xx和xx)也可能与rs2234639位点一起共同作用于骨代谢,基因型XXPP在椎体和髌骨的骨密度BMD比xxpp显著要高<sup>[18]</sup>。这或许提示了我们不应该将rs2234639与rs9340799位点分开独立分析,二者可能处于连锁不平衡状态,并且可能与位于与ER- $\alpha$ 相同的染色体上的其他基因相关,如胰岛素样生长因子I基因或甲状旁腺激素相关肽基因<sup>[12,18]</sup>。最后,结果也可能与不同的基因遗传因素、地理环境等因素相关。

### 三、本研究的局限性

首先,由于原始数据不完整或出版限制,一些相关研究未能纳入本研究中。其次,在选取研究对象方面,可能受限于地区情况与医院等级情况,列入研究的实验对象可能样本量偏小,或是可能因为人群基础不同,而引起选择偏倚,即受试者可能缺乏代表性。除此之外,多个研究涉及的骨密度研究部位(如股骨颈、椎体、桡骨远端等)的差异,亦有可能影响最终的结论。因为在所提取的原始论文中没有针对主要混杂变量分层的基因型信息,并且不同研究中涉及的混杂因素也存在差异,例如年龄,地区,也可能也会引起偏倚。最后,多个基因和基因-环境相互作用共同作用可能被忽略,从而引起实验结果的差异。

总之,我们的荟萃分析显示ER $\alpha$ 基因rs2234639多态性在亚洲人亚组中与OP风险之间没有关联,在高加索人种PP:pp与等位基因模型中,P基因对绝经后妇女OP有一定的保护作用,而在亚洲人种中,rs2234639位点基因多态性与绝经后妇女OP无关。由于该领域的研究较有限,受限于样本量较小或存在地区性差异,期待有更多大样本的相关研究报道,能做进一步更全面的meta分析,使结果更让人信服。

### 参 考 文 献

- 1 Bijlsma AY, Meskers C, Westendorp R, et al. Chronology of age-related disease definitions: Osteoporosis and sarcopenia [J]. Ageing Res Rev, 2012, 11(2): 320-324.
- 2 贺丽英, 孙蕴, 要文娟, 等. 2010-2016年中国老年人骨质疏松症患病率Meta分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(12): 1590-1596.
- 3 GuoJun Wei, Meng Yao, YanSong Wang, et al. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms and risk of fracture [J]. 2012, 16(6): 636-639.
- 4 薛士麟, 李姿萱, 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.
- 5 邱贵兴. 老年骨质疏松性骨折的治疗策略 [J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2015, 1(1): 1-5.
- 6 Abrahamsen B, Van Staa T, Ariely R, et al. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review [J]. Osteoporos Int, 2009, 20(10): 1633-1650.
- 7 Kjaergaard AD, Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, et al. Estrogen receptor alpha polymorphism and risk of cardiovascular disease, cancer, and hip fracture: cross-sectional, cohort, and case-control studies and a meta-analysis [J]. Circulation, 2007, 115(7): 861-871.
- 8 Green S, Walter P, Kumar V. Human estrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erbA [J]. Nature 320: 134-139.
- 9 Greene GL, Gilna P, Waterfield M. Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA [J]. Science, 1986, 231: 1150-1154.
- 10 原春玲, 欧阳玲莉. 雌激素 $\alpha$ 受体、 $\beta$ 受体与骨代谢研究进展 [J]. 中国医学文摘.内科学, 2005, 26(6): 751-754.
- 11 Farias- Cisneros E, Hidalgo- Bravo A, Miranda- Duarte A, et al. COL1A1, CCDC170, and ESR1 single nucleotide polymorphisms associated with distal radius fracture in postmenopausal Mexican women [J]. Climacteric, 2020, 23(1): 65-74.
- 12 B L Langdahl, E Løkke, M Carstens, LL Stenkjaer, et al. A TA repeat polymorphism in the estrogen receptor gene is associated with osteoporotic fractures but polymorphisms in the first exon and intron are not [J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(11): 2222-2230.
- 13 MO Erdogan, H Yıldız, S Artan. Association of estrogen receptor alpha and collagen type I alpha 1 gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women [J]. Çolak Osteoporos Int, 2011, 22: 1219-1225.
- 14 Aerssens J, Dequeker J, Peeters J, et al. Polymorphisms of the VDR, ER and COL1A1 genes and osteoporotic hip fracture in elderly postmenopausal women [J]. Osteoporos Int, 2000, 11(7): 583-591.
- 15 吕斌, 陈建, 周正, 等. 雌激素受体 $\alpha$ 基因Pvu II多态性与心衰绝经妇女脆性骨折的关系 [J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2018, 38(8): 1102-1106.
- 16 王伟, 曹靖, 李亚辉. 雌激素 $\alpha$ 受体基因多态性与绝经后女性骨质疏松症相关性研究 [J]. 河南医学高等专科学校学报, 2017, 29(1): 11-15.
- 17 李海, 杨洁, 陈建海, 等. 山茶籽油对不同雌激素受体- $\alpha$ 基因型壮族绝经后妇女骨质疏松的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(8): 1707-1710.
- 18 Mitra S, Desai M, Khatkhatay MI. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal Indian women [J]. Mol Genet Metab, 2006, 87(1): 80-87.
- 19 秦跃娟, 章振林, 黄琪仁, 等. 绝经后骨质疏松症相关因素与雌激素受体- $\alpha$ 基因Pvu II、Xba I多态性的关系 [J]. 中华老年医学杂志, 2004, 23(6): 380-383.
- 20 董砚虎, 柳林, 李长贵, 等. 糖尿病患者雌激素受体基因多态性与骨密度的相关性研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 18(3): 214-218.
- 21 Shang DP, Lian HY, Fu DP, et al. Relationship between estrogen receptor 1 gene polymorphisms and postmenopausal osteoporosis of the spine in Chinese women [J]. Genet Mol Res, 2016, 15(2): 15028106.
- 22 Jia M, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA. Estrogen receptor alpha

- and beta in health and disease [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2015, 29(4): 557-568.
  - 23 李微, 张博, 张雨薇, 等. 雌激素调节骨代谢作用的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(2): 262-266.
  - 24 张萌萌. 雌激素与雌激素受体骨代谢调节作用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(5): 704-708.
  - 25 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会中医药专家委员会, 葛继荣, 王和鸣, 等. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2020) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(12): 1717-1725.
  - 26 Åkesson K, Marsh D, Mitchell PJ, et al. Capture the fracture: a best practice framework and global campaign to break the fragility fracture cycle [J]. Osteoporos Int, 2013, 24(8): 2135-2152.
  - 27 Arceo-Mendoza Rod Marianne, Camacho Pauline M. Postmenopausal Osteoporosis: Latest Guidelines [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2021, 50(2): 167-178.
  - 28 胡燕, 高艳虹. 雌激素类药物骨靶向性治疗骨质疏松的研究进展 [J]. 上海交通大学学报:医学版, 2016, 36(3): 437-441.
  - 29 Wang KJ, Shi DQ, Sun LS, et al. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density: a meta-analysis [J]. Chin Med J, 2012, 125(14): 2589-2597.
  - 30 Carling T, Rastad J, Kindmark A, et al. Estrogen receptor gene polymorphism in postmenopausal primary hyperparathyroidism [J]. Surgery, 1997, 122(6): 1101-1105; discussion 1106.
  - 31 Zhu H, Jiang J, Wang Q, et al. Associations between ER $\alpha$ / $\beta$  gene polymorphisms and osteoporosis susceptibility and bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Endocr Disord, 2018, 18(1): 11.
  - 32 Noriko Kobayashi, Takafumi Fujino, Toru Shirogane. Estrogen receptor polymorphism as a genetic marker for bone loss, vertebral fractures and susceptibility to estrogen [J]. Maturitas, 2002, 193-201.
  - 33 Salmén T, Heikkinen AM, Mahonen A, et al. The protective effect of hormone-replacement therapy on fracture risk is modulated by estrogen receptor alpha genotype in early postmenopausal women [J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(12): 2479-2486.
- (收稿日期:2021-03-02)  
(本文编辑:吕红芝)

金佳佳, 李姿莹, 李永超, 等. 雌激素受体 $\alpha$ 基因 rs2234693 多态性与绝经后妇女骨质疏松症的 meta 分析 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2021, 7(6): 372-378.