

## 维生素 D 受体基因 Bsm I、Apa I 和 Taq I 位点多态性与中国男性骨密度相关性的 Meta 分析

韩金宝<sup>1</sup>, 王 龙<sup>1</sup>, 祖 源<sup>2</sup>, 李 超<sup>1</sup>

<sup>1</sup>哈尔滨医科大学附属第一医院 儿外科, 黑龙江哈尔滨 150001; <sup>2</sup>北京朝阳医院 血液净化科, 北京 100020

**摘要:** 目的 探讨维生素 D 受体 VDR 基因 (包括 Bsm I, Apa I, Taq I 位点) 多态性与中国成年男性骨密度的相关性。方法 采用 Meta 分析方法, 通过 Pubmed、Embase、Cochrane、中国知网、维普网医学文献搜索引擎检索 1990 - 2014 年 VDR 基因 Bsm I、Apa I、Taq I 位点多态性与我国大陆多地区、香港及台湾男性骨密度相关性的研究, 评价纳入研究质量, 提取有效数据后采用 Review Manager 5.1 进行 Meta 分析。选择固定效应模型, 计算 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI), 效应量加权均数 (weighted mean difference, WMD)。结果 纳入 8 篇质量评价得分为 4 ~ 6 的文献, 1 934 例中国成年男性, VDR 基因 Bsm I、Apa I、Taq I 位点多态性与股骨颈、大转子及 Ward's 三角区骨密度的相关性差异无统计学意义。考虑到地域差异, 剔除中国香港和台湾地区, 发现中国大陆地区成年男性 VDR 基因 Bsm I 多态性与股骨颈骨密度存在一定相关性 (95% CI 为 0.03[0.00, 0.06],  $P=0.03$ )。结论 VDR 基因 Bsm I、Apa I、Taq I 位点的多态性与中国多地区男性骨密度无明显相关性。

**关键词:** 维生素 D 受体基因; 多态性; 骨密度; Meta 分析

中图分类号: R 580 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2015)11-1122-05 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.11.017

网络出版时间: 2015-09-29 09:37 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20150929.0937.002.html

### Association between Bsm I, Apa I and Taq I polymorphisms in VDR gene and bone mineral density: a meta-analysis focused on populations in Chinese men

HAN Jinbao<sup>1</sup>, WANG Long<sup>1</sup>, ZU Yuan<sup>2</sup>, LI Chao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China; <sup>2</sup>Blood Purification Center, Beijing Chao Yang Hospital, Beijing 100020, China

Corresponding author: LI Chao. Email: 250127356@qq.com

**Abstract: Objective** To explore the associations between vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms (including Bsm I, Apa I and Taq I) and bone mineral density (BMD) in Chinese men. **Methods** Databases including PubMed, Embase, Cochrane, CNKI and cqvip were retrieved to identify eligible studies (1990-2014). The quality of the included studies was evaluated and the data were extracted. Review Manager 5.1 was used for meta-analysis. Weighted mean difference (WMD) and 95% confidence intervals were calculated by using fixed-effect model. **Results** A total of 8 studies were included in this meta-analysis, including 1 934 Chinese adult men. The results of meta-analysis showed that VDR Bsm I, Apa I, Taq I polymorphisms were not related to bone mineral density in Chinese men (including men in Taiwan and Hong Kong). Excluded men in Hong Kong and Taiwan analysis indicated that VDR gene Bsm I polymorphisms were associated with femoral neck BMD in mainland Chinese men (95% CI: 0.03[0.00,0.06],  $P=0.03$ ). **Conclusion** The present study shows that VDR Bsm I, Apa I, Taq I polymorphisms are not associated with bone mineral density in Chinese men.

**Keywords:** vitamin D receptor gene; polymorphism; bone mineral density; meta-analysis

对双生子研究发现, 遗传因素可能是男性骨量差异的原因之一<sup>[1]</sup>。有学者发现人类 VDR 基因上等位基因改变是影响骨量的重要遗传因素<sup>[2]</sup>。VDR 基因位于人类第 12 号染色体上, 限制性内切酶 Bsm I、Apa I、Taq I 及 Fok I 等酶切 VDR 基因产生不同的基因型。对于 VDR 基因的多态性

与骨密度关系的研究结果存在争论, 这可能与不同种族, 不同地区人群中 VDR 基因多态性的分布不一致有关, 或还处在研究的初期, 且大量研究及 Meta 分析主要涉及妇女。但随着我国男性骨质疏松发病率显著上升, 对于男性骨量的研究也备受关注。多位学者针对上述位点的 VDR 基因多态性与我国大陆多地区、香港及台湾男性骨密度的关系进行了探索研究, 结果不一致, 且缺乏对中国男性骨密度研究的 Meta 分析。本研究通过对已发表的 VDR 基因 Bsm I、Apa I、Taq I 位点多

收稿日期: 2015-08-17

作者简介: 韩金宝, 男, 硕士, 住院医师。研究方向: 骨代谢与小儿骨病。Email: m696123@126.com

通信作者: 李超, 男, 主治医师, 讲师。Email: 250127356@qq.com

态性与中国大陆多地区、香港及台湾男性骨密度相关性的研究进行 Meta 分析。旨在对我国骨质疏松的病因学和防治提供相关依据。

### 资料和方法

**1 文献检索** 通过 Pubmed、Embase、Cochrane、中国知网、维普网医学文献搜索引擎检索 1990–2014 符合条件文献。中文检索词：维生素基因受体或 VDR，基因多态性或 SNP，骨密度或 BMD。英文检索词：vitamin D receptor 或 VDR，polymorphism 或 genotype 或 variant 或 allele，bone mineral density 或 BMD，Chinese 或 China。

**2 纳入标准** 公开发表的 VDR 基因 Bsm I、Apa I、Taq I 位点多态性与股骨颈、大转子、Ward's 三角区骨密度相关性研究。文种限中英文，研究对象限中国大陆、香港以及台湾地区，种族不限；基因型分布负荷按照 Hardy-Weinberg(H-W) 遗传平衡定律；对源于同一样本数据重复发表的文献，纳入样本量最大的文献；研究提供基因型数据以及双能 X 线 BMD 测量法提供的骨密度值，单位  $g/cm^2$ 。排除标准：数据不全、不符合 Hardy-Weinberg(H-W) 遗传平衡定律、含继发性骨质疏松、患有影响骨代谢的疾病及长期服用影响骨代谢药物者的研究。

**3 文献质量评价** 根据 STRGEA(Strengthening the reporting of Genetic Association studies) 原则对纳入的研究进行质量评价<sup>[3]</sup>：样本量是否充分，诊断标准交待是否清楚，分组匹配情况、基因型分布需符合 Hardy-Weinberg(H-W) 遗传平衡定律，基因检测方法是否合理，数据是否充分 6 项，每满足 1 项为 1 分，总分 3 分为质量可靠。

**4 数据提取与统计学方法** Meta 分析应用加权均数差 WMD 以及以 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI) 检验，检验水准  $\alpha=0.05$ 。选择的遗传模型：1) Bsm I Bb vs bb；2) Apa I AA vs aa；3) Taq I TT vs Tt (BB 和 tt 基因型在中国人群中出现频率非常低)。对大陆地区进行亚组分析。采用 Review Manager 5.1 进行统计分析。对所有文献进行异质性检验。若  $I^2 \geq 50\%$  时采用随机效应模型。本研究纳入文章同质性较好，采用固定效应模型分析。

### 结果

**1 纳入研究的基本特征** 初筛获得 42 篇英文文献，69 篇中文文献，剔除重复发表、不符合纳入

标准的文献，最终纳入 8 篇文献<sup>[4–11]</sup>，中文 6 篇，英文 2 篇，质量评价得分为 4 ~ 6 分。8 篇文献共纳入 1 934 例中国成年男性。其中 1 项研究的 3 个维生素 D 受体基因位点中 Bsm I 基因分布不符合 Hardy-Weinberg(H-W) 遗传平衡定律，剔除此项研究的 Bsm I 资料。纳入文献见表 1。

**2 Meta 分析结果** 6 篇文献报道了 VDR Bsm I 基因多态性与中国男性骨密度相关性的研究。因 BB 基因型我国分布极少，4 项研究未发现 BB 基因型，所以选择 Bb vs bb 基因模型比较。股骨颈、大转子和 Ward's 三角区的骨密度与两种基因型差异无统计学意义 (图 1、图 2、图 3)。考虑到地域差异，剔除中国香港和台湾，分析发现中国大陆地区男性 Bb 基因型股骨颈骨密度较高，加权均数差 WMD 的 95% CI 为 0.03[0.00,0.06]( $P=0.03$ ) (图 4)。因此在中国大陆地区 Bsm I 基因多态性与骨密度可能存在一定的相关性。3 篇文献报道了 VDR Apa I 基因多态性与中国男性骨密度相关性的研究，选择 AA vs Aa 基因模型比较；3 篇文献报道了 VDR Taq I 基因多态性与中国男性骨密度相关性的研究，选择 TT vs Tt 基因模型比较；上述 6 篇文献研究结果显示股骨颈、大转子和 Ward's 三角区的骨密度与 VDR Apa I，Taq I 位点基因多态性无关 (表 2)。

### 讨论

随着老龄化社会的到来，骨质疏松症已经成为危害国人健康的重大公共卫生问题。其特征是骨量和骨密度的降低。许多内分泌调节因子以及基因位点影响骨骼代谢，从而使人群骨量和骨密度存在差异。被人们熟知的包括雌激素受体，维生素 D 受体和亚甲基四氢叶酸还原酶。VDR 基因在调解骨转化以及平衡破骨和成骨方面发挥重要作用<sup>[12]</sup>。维生素 D 促进肠和肾钙重吸收以及骨矿化和重塑等生物学功能是通过 VDR 介导调节靶基因转录实现的。

Morrison 等<sup>[13]</sup> 首先报道了白种人群维生素 D 受体等位基因多态性与骨密度密切相关，VDR 基因上等位基因改变是影响骨量的重要遗传因素。随后国内外很多研究探讨了在不同人群中 VDR 单核苷酸多态性与骨密度的关系，但遗憾的是还没有确凿的证据或一致性结论。Uitterlinden 等<sup>[14]</sup> 通过对欧洲 9 个中心 26 242 名受试者进行研究，认为 VDR 基因 Bsm I、Apa I、Taq I 及 Fok I 位点的基因多态性与骨密度以及骨折风险无相关性。

表 1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of all eligible studies

Name[Ref.]	Area	Year	Cases (n)	SNPs	Genotypes			HWE-test		Scores of quality assessment
					AA	AB	BB	$\chi^2$	P	
缪应新 <sup>[4]</sup>	Shanghai	2005	611	Bsm I	0	42	114	3.770	0.520	6
李生强 <sup>[5]</sup>	Fuzhou	2009	150	Bsm I	5	11	134	28.610	< 0.001	5
				Apa I	12	64	74	0.130	0.710	
				Taq I	136	14	0	0.360	0.550	
吴文 <sup>[6]</sup>	Guangzhou	2004	150	Bsm I	13	71	62	1.350	0.250	5
黄琪仁 <sup>[7]</sup>	Shanghai	2003	388	Apa I	30	172	186	1.290	0.260	6
刘杰 <sup>[8]</sup>	Beijing	2005	145	Bsm I	2	17	126	2.350	0.130	5
王秀玲 <sup>[9]</sup>	Harbin	2007	98	Bsm I	0	16	82	0.770	0.380	4
Tsai <sup>[10]</sup>	Taiwan	1996	155	Bsm I	0	9	146	0.139	0.710	5
				Apa I	13	77	65	2.220	0.137	
				Taq I	150	5	0	0.042	0.838	
Lau <sup>[11]</sup>	Hong Kong	1999	237	Bsm I	0	18	214	0.380	0.540	5
				Apa I	28	94	115	1.600	0.200	
				Taq I	217	20	0	0.460	0.500	

表 2 Apa I ,Taq I 位点 VDR 基因多态性与中国男性股骨密度相关性 Meta 分析结果

Tab.2 Results of meta-analysis of association of VDR gene Apa I ,Taq I polymorphism with BMD in Chinese men

SNPs	Genetic model	Measuring location	No. of studies	Cases (n)	I <sup>2</sup>	95% CI	P
Apa I	AA vs aa	Femoral neck	4	541	31%	-0.01[-0.03,0.02]	0.62
		Lumbar spine	3	380	20%	0.01[-0.02,0.04]	0.38
		Ward's triangle	4	541	5%	0.01[-0.02,0.04]	0.44
Taq I	TT vs Tt	Femoral neck	3	542	26%	0.00[-0.04,0.04]	0.86
		Lumbar spine	2	305	0%	-0.02[-0.09,0.05]	0.52
		Ward's triangle	3	542	60%	-0.04[-0.08,0.01]	0.10

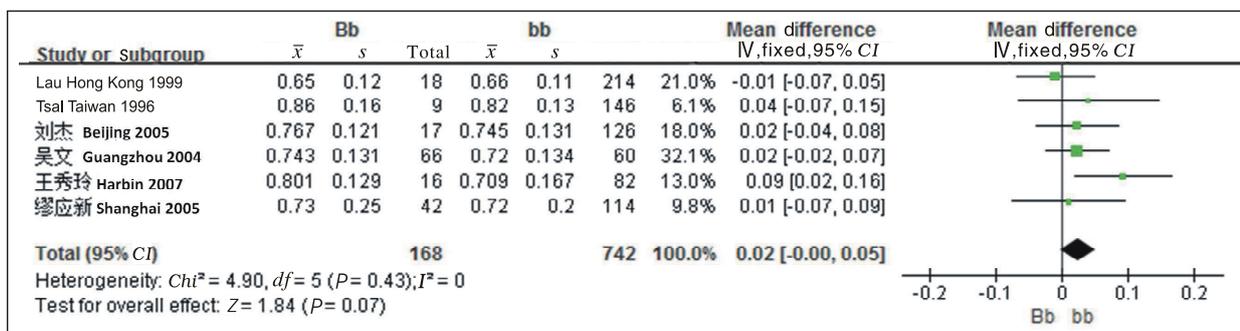


图 1 Bsm I 基因多态性与中国男性股骨颈密度相关性 Meta 分析

Fig.1 Meta-analysis of association between Bb and bb genotype of VDR gene Bsm I polymorphism and femoral neck BMD in Chinese men

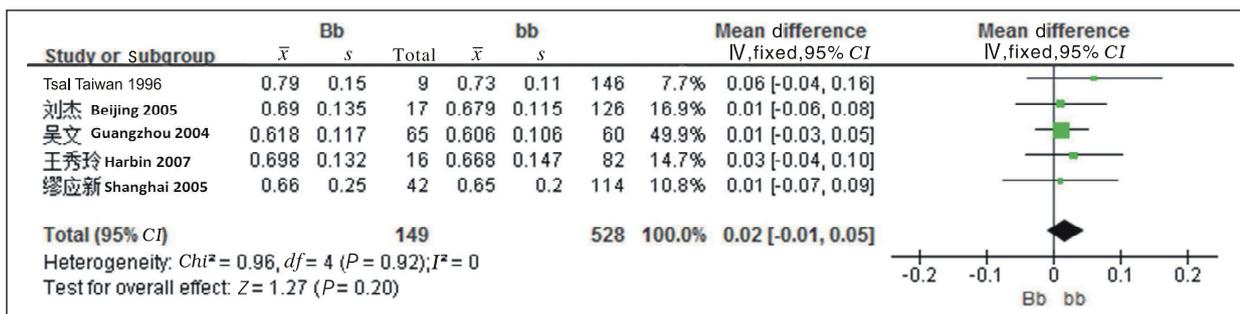


图 2 Bsm I 基因多态性与中国男性大转子骨密度相关性 Meta 分析

Fig.2 Meta-analysis of association between Bb and bb genotype of VDR gene Bsm I polymorphism and trochanter BMD in Chinese men

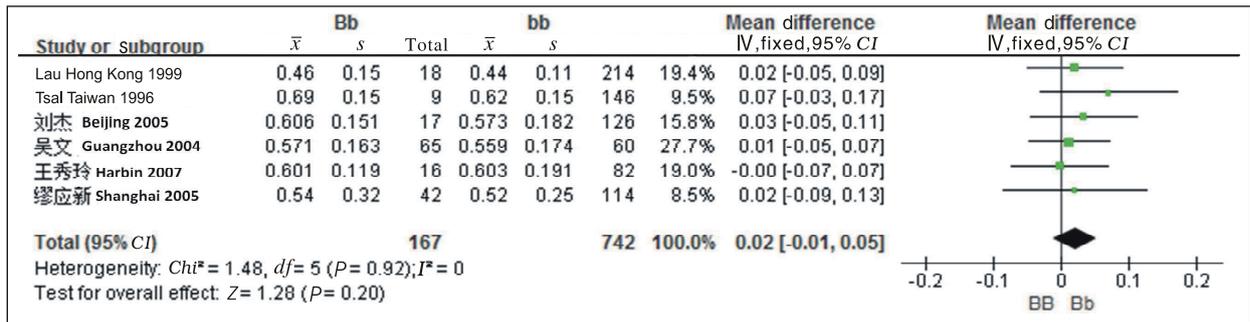


图 3 Bsm I 基因多态性与中国男性 Ward's 三角区骨密度相关性 Meta 分析

Fig.3 Meta-analysis of association between Bb and bb genotype of VDR gene Bsm I polymorphism and Ward's triangle BMD in Chinese men

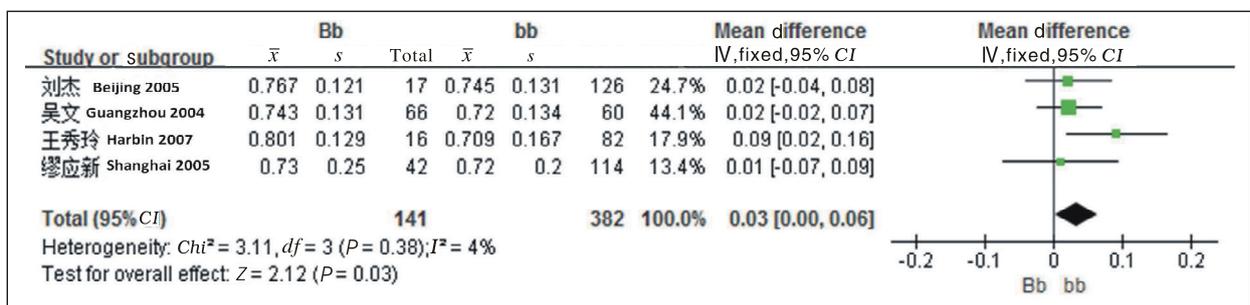


图 4 Bsm I 基因多态性与中国大陆地区男性股骨颈骨密度相关性 Meta 分析

Fig.4 Meta-analysis of association between Bb and bb genotype of VDR gene Bsm I polymorphism and femoral neck BMD in mainland Chinese men

Jia 等<sup>[15]</sup>通过对 14 项研究含 3 234 名健康亚洲绝经妇女 VDR 单核苷酸多态性与骨密度的关系进行 Meta 分析,发现 VDR 基因 Fok I 位点多态性与亚洲绝经妇女骨密度密切相关,相比 FF 基因型 ff 基因型受试者骨密度更低。Li 等<sup>[16]</sup>对中国绝经妇女 VDR 单核苷酸多态性与骨密度关系进行 Meta 分析发现, Bsm I、Apa I 位点基因多态性与骨密度存在微弱的相关性。2010 年 Ji 等<sup>[17]</sup>对高加索人 VDR 基因 Bsm I、Apa I、Taq I 及 Fok I 位点的基因多态性与骨折风险进行 Meta 分析,发现 Bsm I 位点 bb 基因型骨折发生率低。而 2015 Gao 等<sup>[18]</sup>对高加索人 VDR 基因 Bsm I 位点基因多态性与骨折风险进行 Meta 分析,结论是 Bsm I 位点基因多态性与发生骨折风险无相关性。

我们对中国多地区男性骨密度与 VDR 基因 Bsm I、Apa I、Taq I 位点的多态性关系进行 Meta 分析,未发现它们存在相关性。考虑到地域种族差异,剔除中国香港和台湾。我们对大陆地区的中国男性进行分析,发现 Bsm I 位点基因多态性与股骨颈骨密度相关, 95% CI: 0.03[0.00, 0.06] ( $P=0.03$ )。Bb 基因型研究对象股骨颈骨密度相对高。

本研究的局限性在于纳入的研究数量有限,部分研究样本量不够大,可能影响统计学效能;

年龄不同钙离子摄入水平不同,生活及饮食条件不同等因素都可能在一定程度上影响合并分析的一致性。在对 VDR 基因多态性进行研究的同时,除考虑遗传因素外还应考虑非遗传因素,如环境职业因素等。本 Meta 研究优势在于所纳入研究对象均为中国大陆、香港以及台湾地区男性,对于指导我国骨质疏松的病因学和防治提供更有利的依据。

目前的证据表明, VDR 基因 Bsm I、Apa I、Taq I 位点的多态性与中国多地区男性骨密度无明显相关性。剔除中国香港、台湾,分析中国大陆地区男性股骨颈骨密度与 VDR 基因 Bsm I 位点多态性有微弱的相关性, Bb 基因型骨密度高,但证据尚不充分。由于本 Meta 分析纳入的研究数量有限,尚需开展更多大规模、高质量的关于 VDR 基因多态性与骨密度关系的研究。

参考文献

- Christian JC, Yu PL, Slemenda CW, et al. Heritability of bone mass: a longitudinal study in aging male twins [J]. Am J Hum Genet, 1989, 44 ( 3 ): 429-433.
- Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles [J]. Nature, 1994, 367 ( 6460 ): 284-287.
- Little J, Higgins JP, Ioannidis JP, et al. Strengthening the reporting of genetic association studies ( STREGA ): an extension of the

- STROBE statement [ J ] . Eur J Epidemiol, 2009, 24 ( 1 ) : 37-55.
- 4 缪应新, 朱汉民, 朱晓颖. 611例汉族人维生素D受体基因多态性与骨密度关系研究 [ J ] . 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21( 5 ) : 448-449.
  - 5 李生强, 葛继荣, 谢冰颖, 等. 福州地区汉族老年男性维生素D受体基因多态性与骨密度的关系 [ J ] . 中国骨质疏松杂志, 2009, 15 ( 8 ) : 598-601.
  - 6 吴文, 傅祖植. 广州汉族成年人维生素D受体基因分布及其与骨密度关系的研究 [ J ] . 中国骨质疏松杂志, 2004, 10 ( 3 ) : 54-56.
  - 7 黄琪仁, 章振林, 秦跃娟, 等. 维生素D受体基因Apa I多态性与男性骨量的关系 [ J ] . 中国医学科学院学报, 2003, 25 ( 3 ) : 254-257.
  - 8 刘杰, 苗懿德, 何培英, 等. 老年男性维生素D受体基因多态性与骨密度关系的研究 [ J ] . 中国骨质疏松杂志, 2005, 11 ( 2 ) : 159-163.
  - 9 王秀玲, 朱秀英, 聂英昆, 等. 哈尔滨地区部分汉族人群维生素D受体Bsm I基因多态性与骨质疏松性骨折关系的研究 [ J ] . 中国骨质疏松杂志, 2007, 13 ( 10 ) : 692-695.
  - 10 Tsai KS, Hsu SH, Cheng WC, et al. Bone mineral density and bone markers in relation to vitamin D receptor gene polymorphisms in Chinese men and women [ J ] . Bone, 1996, 19 ( 5 ) : 513-518.
  - 11 Lau EM, Young RP, Ho SC, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in elderly Chinese men and women in Hong Kong [ J ] . Osteoporos Int, 1999, 10 ( 3 ) : 226-230.
  - 12 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.
  - 13 Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, et al. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability : vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin [ J ] . Proc Natl Acad Sci U S A, 1992, 89 ( 15 ) : 6665-6669.
  - 14 Uitterlinden AG, Ralston SH, Brandi ML, et al. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis : a participant-level meta-analysis [ J ] . Ann Intern Med, 2006, 145 ( 4 ) : 255-264.
  - 15 Jia F, Sun RF, Li QH, et al. Vitamin D receptor BsmI polymorphism and osteoporosis risk : a meta-analysis from 26 studies [ J ] . Genet Test Mol Biomarkers, 2013, 17 ( 1 ) : 30-34.
  - 16 Li Y, Xi B, Li K, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese women [ J ] . Mol Biol Rep, 2012, 39 ( 5 ) : 5709-5717.
  - 17 Ji GR, Yao M, Sun CY, et al. BsmI, TaqI, ApaI and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor ( VDR ) gene and risk of fracture in Caucasians : a meta-analysis [ J ] . Bone, 2010, 47 ( 3 ) : 681-686.
  - 18 Gao J, Wang L, Zhu J. Influence of BsmI polymorphism in vitamin D receptor gene on the risk of fracture in Caucasian populations : a meta analysis [ J ] . Int J Clin Exp Med, 2015, 8 ( 1 ) : 589-597.

## 本刊“病例讨论”栏目征稿

本刊开辟“病例讨论”栏目, 属原创性临床论文。

1. 病例选择: 1) 疑难病例, 特别是涉及多学科、多领域的疑难病例; 2) 容易误诊、漏诊且有经验教训的病例; 3) 诊断明确, 但病情危重、治疗棘手的病例; 4) 罕见病例; 5) 常见病例, 但临床表现形式特殊。以上病例均须最终获得明确诊断或成功治疗, 临床资料应齐全, 能提供实验室、影像学和(或)病理确诊依据。

2. 写作格式: 1) 中英文摘要。无须按“目的”、“方法”、“结果”、“结论”格式, 简单介绍病例和诊治要点即可。2) 正文含导语, 设“病例摘要”和“讨论”两部分。“病例摘要”: 交代清楚患者主诉、病史(包括既往史)、实验室、影像学及病理学检查结果、临床诊断、治疗方案、治疗结果等。“讨论”: 能较好地体现正确的临床思维, 对读者的临床工作有实际借鉴意义; 写清诊断和治疗思路、鉴别诊断要点、治疗上应注意的问题等, 若为罕见病例则介绍目前国内外的最新进展。3) 列出相关的国内外主要参考文献。