

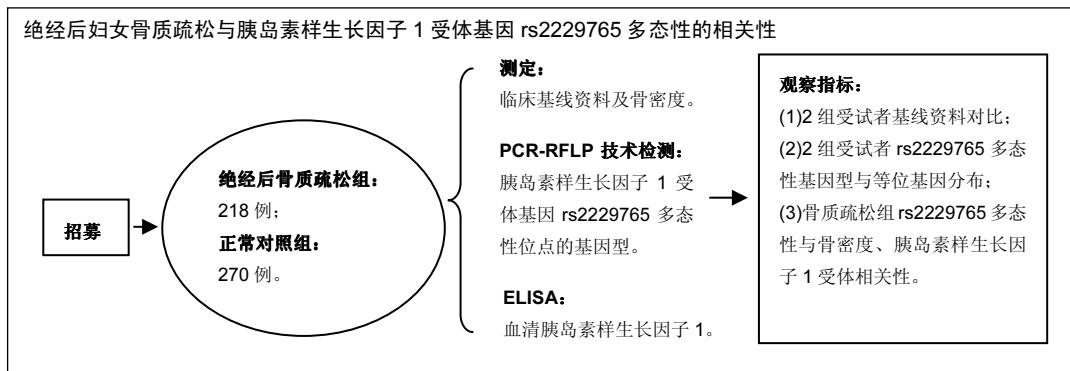
胰岛素样生长因子1受体基因rs2229765多态性与绝经后妇女骨质疏松的相关性

王玉¹, 郭天康², 刘静³, 杨睿斐³, 邵菲菲³, 田利民³ (¹甘肃中医药大学临床医学院, 甘肃省兰州市 730000; 甘肃省人民医院, ²普外科, ³内分泌科, 甘肃省兰州市 730000)

引用本文: 王玉, 郭天康, 刘静, 杨睿斐, 邵菲菲, 田利民. 胰岛素样生长因子1受体基因rs2229765多态性与绝经后妇女骨质疏松的相关性[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(12):1813-1818.

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2017.12.002 ORCID: 0000-0003-2938-4928(王玉)

文章快速阅读:



王玉, 女, 1991年生, 甘肃省合水县人, 汉族, 甘肃中医药大学在读硕士, 主要从事内分泌与代谢性疾病方向的研究。

通讯作者: 田利民, 甘肃省人民医院内分泌科, 甘肃省兰州市 730000

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2017)12-01813-06

稿件接受: 2017-02-14

文题释义:

多态性: 指在一生物群体中, 同时和经常存在两种或多种不连续的变异型或基因型或等位基因, 亦称遗传多态性或基因多态性。从本质上来讲, 多态性的产生在于基因水平上的变异, 一般发生在基因序列中不编码蛋白的区域和没有重要调节功能的区域。多态性90%以上为单核苷酸多态性, 主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的DNA序列多态性。它是人类可遗传的变异中最常见的一种。

胰岛素样生长因子1: 属于胰岛素样生长因子家族成员, 为一种分子结构类似于胰岛素的多功能细胞增殖调控因子, 在细胞的分化、增殖、个体的生长发育中具有重要的促进作用。其生物学功能主要是通过特异性结合靶细胞表面的胰岛素样生长因子1受体而实现。

摘要

背景: 胰岛素样生长因子1在骨细胞功能及骨代谢的调节中发挥重要作用。目前为止, 胰岛素样生长因子1受体基因多态性与绝经后骨质疏松的相关性尚未见报道。

目的: 探讨胰岛素样生长因子1受体基因rs2229765单核苷酸多态性与绝经后妇女骨质疏松的相关性。

方法: 应用PCR-RFLP技术测定甘肃地区218例绝经后骨质疏松患者及270例骨量正常绝经妇女的胰岛素样生长因子1受体基因rs2229765多态性位点基因型。采用双能X射线吸收骨密度仪检测受试者腰椎、股骨颈以及前臂骨密度。应用ELISA测定血清胰岛素样生长因子1。

结果与结论: ①rs2229765多态性AA基因型(29% vs.17%, $P=0.001$)及等位基因A(51% vs.40%, $P=0.000$) 在绝经后骨质疏松组中的分布频率显著高于骨量正常组; ②与rs2229765基因型GG相比, 基因型AA显著增加骨质疏松患病风险($OR=2.12$, 95%CI: 1.27-3.54, $P=0.004$); ③血清胰岛素样生长因子1分析结果显示, 骨质疏松组中rs2229765 AA基因型($P=0.007$)及GA基因型($P=0.016$)妇女血清胰岛素样生长因子1水平显著低于GG基因型; ④结果表明, 胰岛素样生长因子1受体基因rs2229765多态性与绝经后妇女骨质疏松具有相关性, 并可能改变血清胰岛素样生长因子1水平。

关键词:

组织构建; 骨组织工程; 绝经后妇女; 骨质疏松症; 骨密度; 胰岛素样生长因子1; 受体; 基因多态性

主题词:

骨质疏松; 基因; 胰岛素样生长因子1; 组织工程

基金资助:

甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY-2014-01)

Wang Yu, Studying for master's degree, School of Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Corresponding author: Tian Li-min, Department of Endocrinology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Association of insulin-like growth factor 1 receptor gene rs2229765 polymorphism with osteoporosis in postmenopausal women

Wang Yu¹, Guo Tian-kang², Liu Jing³, Yang Rui-fei³, Shao Fei-fei³, Tian Li-min³ (¹School of Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ²Department of General

Surgery, ³Department of Endocrinology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Insulin-like growth factor 1(IGF-1) plays an important role in regulating osteocyte function and bone metabolism. The association of insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) gene polymorphisms with osteoporosis in postmenopausal women has not yet been reported.

OBJECTIVE: To investigate the correlation between IGF-1R gene rs2229765 single nucleotide polymorphism and osteoporosis in postmenopausal women.

METHODS: IGF-1R gene rs2229765 SNPs were detected using PCR-RFLP in 218 patients with postmenopausal osteoporosis and 270 postmenopausal women with normal bone mineral density. The bone mineral density of the lumbar spine, femoral neck and forearm was determined by dual-energy X-ray absorptiometry. Serum IGF-1 level was investigated by ELISA.

RESULTS AND CONCLUSION: The AA genotype (29% vs. 17%, $P=0.001$) and A allele (51% vs. 40%, $P=0.000$) distributions of the rs2229765 polymorphism in the osteoporosis group were significantly higher than those in the control group. Compared with GG genotype of rs2229765, AA genotype was significantly associated with an increased risk of osteoporosis ($OR=2.12$, $95\%CI=1.27-3.54$, $P=0.004$). The analysis of serum IGF-1 showed that osteoporotic women with rs2229765AA ($P=0.007$) and GA ($P=0.016$) genotype were found to have a lower serum IGF-1 level than osteoporotic women with GG genotype. Our results indicate that the IGF-1R gene rs2229765 polymorphism capable of regulating serum IGF-1 level is associated with postmenopausal osteoporosis.

Subject headings: Osteoporosis; Genes; Insulin-Like Growth Factor 1; Tissue Engineering

Funding: the Health Industry Scientific Research Project of Gansu Province, No. GSWSKY-2014-01

Cite this article: Wang Y, Guo TK, Liu J, Yang RF, Shao FF, Tian LM. Association of insulin-like growth factor 1 receptor gene rs2229765 polymorphism with osteoporosis in postmenopausal women. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2017;21(12):1813-1818.

0 引言 Introduction

骨质疏松症是以骨量减少、骨密度降低和骨组织微细结构破坏,从而导致脆性增加和骨折为特征的系统性骨骼疾病^[1]。绝经后骨质疏松症是老年女性常见的一种代谢性骨病。据统计,近40% 50岁以上的女性会罹患绝经后骨质疏松性骨折,而骨折一旦发生,将严重影响患者生存质量,甚至导致残疾或死亡^[2]。除了年龄相关的骨量流失与雌激素的缺乏^[3],绝经后骨质疏松的发生由基因和环境因素共同作用导致^[4-5]。基于家系及孪生子的研究表明,至少50%-80%的骨密度变化受到基因的调控^[6-7]。近年来,基因与骨密度的关联性已经成为研究骨质疏松发病机制的热点话题^[8-11]。

胰岛素样生长因子1是调节骨细胞功能和代谢的重要因素,多项研究表明胰岛素样生长因子1能促进成骨细胞的分化、增殖以及矿化^[12-14],同时也能介导甲状旁腺激素等其他内分泌因子调节骨骼生长^[15]。胰岛素样生长因子1主要通过结合胰岛素样生长因子1受体发挥对骨代谢的调节作用。人类胰岛素样生长因子1受体是一种跨膜四聚体糖蛋白,定位于第15号染色体q26.3,其DNA包含21个外显子和20个内含子^[16]。目前为止,研究者在胰岛素样生长因子1受体基因中已发现多种多态性,其中位于第16号外显子的基因多态性位点rs2229765 [GenBank:NM_000875]被认为影响多种疾病易感性。目前为止,胰岛素样生长因子1受体基因rs2229765多态性与绝经后妇女骨质疏松的相关性尚未有报道。为此,文章通过病例-对照研究对胰岛素样生长因子1受体基因rs2229765单核苷酸多态性与绝经后妇女骨质疏松的关联性进行探讨。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 病例-对照试验。

1.2 时间及地点 于2014至2016年在甘肃省人民医院完成。

1.3 对象 ①骨质疏松组:入选2014年7月至2016年1月门诊或住院部确诊为绝经后骨质疏松症患者218例,平均年龄(60.82±5.95)岁;②对照组:按年龄配比经检查确认骨含量正常的健康绝经后妇女270例,平均年龄(60.51±5.65)岁。

诊断标准:参照1994年世界卫生组织(WHO)制定的诊断标准以及2007年ISCD文件^[17]:采用双能X射线骨密度仪对研究对象进行腰椎及双侧股骨近端股骨颈骨密度测定,当 T 值 ≤ -2.5 时诊断为骨质疏松, $-2.5 < T < -1.0$ 时表示骨含量减少, T 值 ≥ -1.0 时表示骨含量正常。

纳入标准:①甘肃地区居住3代以上、汉族、个体之间无亲缘;②绝经时间 ≥ 1 年;③患者对指标检测均知情同意。

排除标准:①绝经年龄过早(≤ 40 岁);②继发性骨质疏松症、外伤性骨折、严重内分泌与代谢疾病以及其他影响骨代谢相关疾病史;③长期服用影响骨代谢药物如钙、激素等。

主要仪器与试剂: DNA 提取试剂盒,天根生化科技有限公司; 2×Taq PCR Master Mix, 天根生化科技有限公司; PCR引物,大连宝生物工程有限公司; 限制性内切酶 *Mnl* I, New England Biolabs有限公司。

1.4 方法

1.4.1 骨密度检测 采用美国GE双能X射线吸收仪测定所有受试者第2-4腰椎、股骨颈骨密度, Osteometer MediTech公司DTX-200型骨密度仪检测非受力侧前臂挠

尺骨远端骨密度。调整年龄、身高和体质量后, 骨密度值根据骨矿含量(g)和骨面积(cm²)自动计算并表示为g/cm², 同时得到T值。每日测量前设备事先预热并用标准体模校正。

1.4.2 生化指标检测 所有受试者均抽取清晨空腹外周静脉血5 mL置于普通试管中。离心后吸取上清并储存在-20 °C。采用凝集素亲和法检测血清骨钙素、I型胶原交联C端肽水平; 酶联免疫试剂盒检测血清胰岛素样生长因子1水平。

1.4.3 基因多态性分析 所有受试者均抽取空腹静脉血约3 mL置入EDTA抗凝管中, 加入红细胞裂解液离心后弃去上清, 留取白细胞沉淀置于-80 °C低温保存。采用DNA提取试剂盒提取基因组DNA后应用PCR-限制性长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP)技术分析基因型。扩增单核苷酸多态性 rs2229765的引物按文献[18]方法设计: 上游: 5'-CAG GGG TCG TTT GGG ATG GTC-3', 下游: 5'-CCT GTG CTG CAT TTT GGC TTT TC-3'。PCR反应体系 25 μL: 2×PCR Master Mix 12.5 μL, ddH₂O 9.5 μL, DNA 1 μL, 引物各1 μL。反应条件: 94 °C预变性4 min, 接着进行30个循环: 94 °C变性30 s, 60 °C退火30 s, 每一个循环降低0.5 °C, 72 °C延伸30 s; 紧接着进行30个循环: 94 °C变性30 s, 45 °C退火30 s, 72 °C延伸30 s; 最后72 °C延伸7 min。产物用20 g/L琼脂糖凝胶电泳以检测PCR反应。取扩增产物5 μL, 加酶Mnl I 1 μL, 10×NEB缓冲液5 μL, ddH₂O 29 μL, 37 °C水浴隔夜。将消化产物置于Gold view 染色的40 g/L琼脂糖中电泳, 紫外灯下观察, 有2个Mnl I酶切位点的GG纯合子显示3条带(103 bp, 84 bp, 20 bp), 只有一个Mnl I酶切位点的AA纯合子显示2条带(123, 84 bp), GA型杂合子显示(123, 103, 84, 20 bp)4条带。

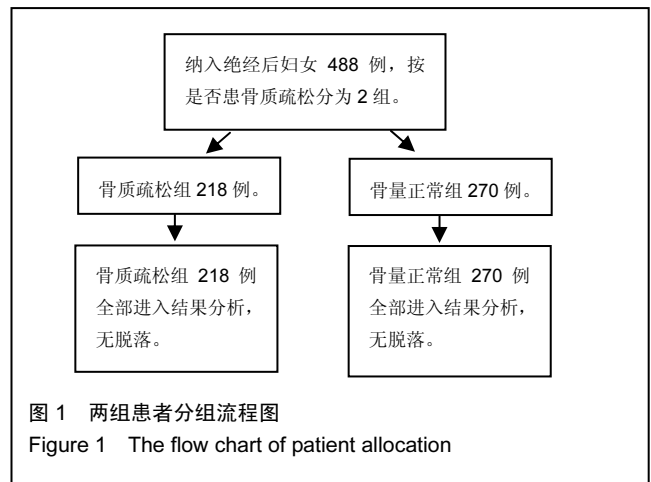
1.5 主要观察指标 ①骨质疏松与骨量正常妇女一般资料的对比; ②胰岛素样生长因子1受体基因rs2229765多态性位点各基因型及等位基因在骨质疏松与健康对照组中的分布; ③绝经后骨质疏松妇女胰岛素样生长因子1受体基因rs2229765多态性位点不同基因型骨密度、血清胰岛素样生长因子1水平的对比。

1.6 统计学分析 采用SPSS 22.0统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 2组间基线资料分析采用独立样本t检验, 基因型与骨密度及胰岛素样生长因子1的相关性采用方差分析及协方差分析, 对有显著性者再进行LSD检验。Hardy-Weinberg平衡检验、基因型及等位基因频率比较采用 χ^2 检验; 采用多因素Logistic回归对各基因型与骨质疏松风险的关联性分析。P < 0.05表示差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 共纳入488例受试者, 其中骨质疏松组218例, 骨量正常组270例, 全部进入结果分析, 无脱

落。分组流程图见图1。



2.2 基线资料比较 绝经后骨质疏松组与对照组相比, 年龄、绝经时间、身高、体质量、体质量指数差异无显著性意义(P > 0.05), 具有可比性, 见表1。绝经后骨质疏松妇女血清骨代谢标志物血清骨钙素、I型胶原交联C端肽水平显著高于骨量正常组(P < 0.01), 而血清胰岛素样生长因子1水平显著降低(P=0.02), 这一结果显示低水平的胰岛素样生长因子1可能增加绝经后妇女患骨质疏松症的危险。

表 1 绝经后骨质疏松组与对照组妇女临床基线资料分析 ($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Baseline characteristics of postmenopausal women with osteoporosis and healthy controls

项目	骨质疏松组 (n=218)	对照组 (n=270)	P
年龄(岁)	60.82±5.95	60.51±5.65	0.56
绝经时间(年)	11.27±5.54	10.89±5.28	0.36
身高(cm)	158.38±7.32	158.84±7.00	0.48
体质量(kg)	57.77±8.40	58.79±8.33	0.18
体质量指数(kg/m ²)	23.02±2.89	23.27±2.70	0.32
腰椎骨密度(g/cm ²)	0.75±0.08	0.99±0.08	0.00
股骨颈骨密度(g/cm ²)	0.64±0.06	0.86±0.04	0.00
前臂骨密度(g/cm ²)	0.23±0.05	0.48±0.08	0.00
血清骨钙素(μg/L)	25.00±5.84	20.78±6.44	0.00
血清I型胶原交联C端肽(μg/L)	0.44±0.15	0.39±0.16	0.00
血清胰岛素样生长因子1(μg/L)	168.16±65.37	181.24±56.37	0.02

2.3 rs2229765位点基因型及等位基因在绝经后骨质疏松组与对照组间的分布 结果显示, 对照组中rs2229765基因型分布符合Hardy-Weinberg平衡遗传定律(P > 0.05), 具有群体代表性。rs2229765位点基因型和等位基因的分布在2组间差异有显著性意义, 骨质疏松组中基因型AA(29% vs.17%, $\chi^2=12.057$, P=0.001)以及等位基因A(51% vs.40%, $\chi^2=12.61$, P=0.000)的分布显著高于骨量正常组。基因型AG在2组间分布的差异无显著性意义(44% vs.46%, $\chi^2=1.828$, P=0.176), 见表2。

2.4 rs2229765位点基因型与骨质疏松风险的关联 进一步运用多因素Logistics回归分析评估rs2229765位点基因

表2 胰岛素样生长因子1受体基因rs2229765多态性位点基因型及等位基因在骨质疏松组与对照组之间的分布 (n/%)

Table 2 Genotypes and allele distribution of insulin-like growth factor1 receptor gene rs2229765 polymorphism in the osteoporosis and control groups

单核苷酸多态性	类型	骨质疏松组	对照组	χ^2	P
rs2229765					
基因型	G/G	58/27	100/37		
	G/A	96/44	124/46	1.828	0.176
	A/A	64/29	46/17	12.057	0.001
等位基因	G	212/49	324/60		
	A	224/51	216/40	12.61	0.000

表3 胰岛素样生长因子1受体基因rs2229765多态性基因型与骨质疏松风险的关联

Table 3 Association of the genotypes of insulin-like growth factor 1 receptor gene rs2229765 polymorphism with the risk of osteoporosis

单核苷酸多态性	基因型	Crude OR (95%CI)	P	Adjusted OR (95%CI)	P ^a
rs2229765	GG	1.00		1.00	
	GA	1.34(0.88-2.03)	0.177	1.24(0.81-1.89)	0.332
	AA	2.40(1.46-3.95)	0.001	2.16(1.30-3.59)	0.003
	GA+AA	1.62(1.10-2.39)	0.015	1.48(0.99-2.20)	0.052

表注：^a调整年龄、绝经时间、体质指数(0: 体质指数 < 25 kg/m²; 1: 体质指数 ≥ 25 kg/m²)、血清胰岛素样生长因子1混杂因素。

表4 胰岛素样生长因子1受体基因不同rs2229765多态性基因型骨质疏松妇女骨密度及血清胰岛素样生长因子1的相关性 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Correlation between genotypes of insulin-like growth factor 1 receptor gene rs2229765 polymorphism and bone mineral density and serum insulin-like growth factor 1 in osteoporotic women

项目	基因型			P
	GG (n=58)	GA (n=96)	AA (n=64)	
年龄(岁)	59.66±5.37	61.01±6.47	61.58±5.56	0.187 ^c
绝经时间(年)	10.14±5.21	11.56±5.64	11.84±5.62	0.181 ^c
体质指数(kg/m ²)	22.62±2.62	23.06±2.97	23.31±3.02	0.410 ^c
腰椎骨密度(g/cm ²)	0.76±0.07	0.75±0.08	0.73±0.08	0.107 ^d
股骨颈骨密度(g/cm ²)	0.65±0.06 ^a	0.64±0.06 ^a	0.62±0.07	0.029 ^d
前臂骨密度(g/cm ²)	0.24±0.04 ^a	0.23±0.05	0.21±0.05	0.035 ^d
血清胰岛素样生长因子1(μg/L)	189.21±64.82 ^b	163.46±64.12	156.13±64.27	0.015 ^d

表注：与AA基因型比较，^aP < 0.05；^bP < 0.01。c 单因素方差分析；d 协方差分析，调整年龄、绝经时间、体质指数。

型与骨质疏松风险的相关性。结果显示，与rs2229765位点GG基因型相比，AA基因型的妇女患骨质疏松的风险显著增加(OR=2.40, 95%CI: 1.46-3.94, P=0.001)；调整年龄、绝经时间、体质指数、血清胰岛素样生长因子1混杂因素后，基因型AA仍能显著增加绝经后妇女骨质疏松的患病风险(OR=2.12, 95%CI: 1.27-3.54, P=0.004)。这一结果表明在中国绝经后妇女中，rs2229765可能影响骨质疏松的易感性，见表3。

2.5 rs2229765位点基因型与绝经后骨质疏松妇女骨密度及血清胰岛素样生长因子1的相关性 调整年龄、绝经时间、体质指数后，协方差分析结果显示骨质疏松妇女中AA基因型的患者前臂骨密度显著低于GG基因型(P=0.035)，前者股骨颈骨密度同样显著低于GA、GG基因型(P < 0.05)。AA基因型妇女腰椎骨密度同样高于其他基因型，但此差异并无显著性意义。血清胰岛素样生长因子1分析结果显示，骨质疏松组中rs2229765 AA基因型(P=0.007)及GA基因型(P=0.016)妇女血清胰岛素样生长因子1水平显著低于GG基因型，见表4。

3 讨论 Discussion

随着人口老龄化进程的加快，绝经后骨质疏松症已成为影响国内老年女性健康的重要威胁之一^[19]。本研究中，

绝经后骨质疏松患者血清反映成骨活性的指标骨钙素及反应破骨活性的指标I型胶原交联C端肽水平显著高于骨量正常的妇女，这一结果与之前文献报道一致^[20]。这表明绝经后骨质疏松状态下骨形成及骨吸收速率均增加，骨代谢呈“高转换型”特点。绝经后骨质疏松症病因复杂，多由遗传和多种环境因素的共同作用引起。研究表明，遗传因素与峰值骨密度密切相关，并且在骨质疏松症的发生过程中起着十分重要的作用^[5]。

本研究结果表明，胰岛素样生长因子1受体基因rs2229765多态性位点基因型及等位基因的分布频率在绝经后骨质疏松和骨量正常组之间差异有显著性意义。rs2229765 AA基因型显著增加患骨质疏松症的风险并与绝经后骨质疏松妇女前臂和股骨颈骨密度降低显著相关。Lee等^[21]对367名43-76岁韩国绝经后女性进行的研究却得到了相反的结论。他们认为相较于胰岛素样生长因子1受体基因+3174G/A(rs2229765)多态性GG及GA两种基因型，AA基因型的妇女腰椎骨密度显著增高并且患低骨密度的风险降低了一半。这两项研究得出相反结论的原因可能与研究的人群、方法、生活环境、地域等因素的不同有关。本研究人群，尤其是绝经后骨质疏松妇女，其平均年龄明显大于Lee等^[21]所纳入的人群。而根据之前的研究，等位基因A和基因型AA在年龄越大的人群中分布率越高^[22-23]。

本次研究对照组中rs2229765最小等位基因频率为0.4, 这与其他在中国人群研究中得到的结果类似^[24], 但明显低于加拿大及爱尔兰人群中的最小等位基因频率^[18, 25]。而存在这些差异除了种群的多样性以外, 遗传因素、环境因素以及三者之间的相互影响同样是不同人群基因型分布存在差异的原因。

本研究采用Logistic回归分析的方法对甘肃地区绝经后妇女胰岛素样生长因子1受体基因多态性rs2229765与绝经后骨质疏松的相关性进行研究。结果发现rs2229765 AA基因型显著增加患骨质疏松的风险, 这为甘肃地区绝经后妇女骨质疏松的基因诊断提供了理论基础, 为其筛选绝经后骨质疏松高危人群提供遗传学依据。而不仅骨质疏松的表型——骨密度和骨质疏松性骨折受遗传因素影响, 患者对药物治疗反应也与遗传因素相关^[26-27]。遗传基因的多态性可以作为判定药物疗效的手段, 使得根据遗传学特点对患者进行个体化治疗成为可能。在一定程度上能够提高药物疗效及安全性, 节约医疗资源, 提高药物经济学效益。因此文章中胰岛素样生长因子1受体基因多态性与绝经后骨质疏松存在一定相关性这一发现为骨质疏松的早期诊断以及早期防治提供十分重要的线索。

血清胰岛素样生长因子1的研究表明, 绝经后骨质疏松症组胰岛素样生长因子1水平明显低于对照组, 这与之前的研究结果一致^[28]。胰岛素样生长因子1是骨基质中含量最为丰富的细胞因子之一, 具有调节骨细胞功能和代谢的重要作用。据报道, 胰岛素样生长因子1可以通过不同途径增进人骨髓间充质干细胞和骨髓干细胞的成骨分化^[29-30]。此外, 来自骨细胞胰岛素样生长因子1也被证明在骨的机械灵敏度以及骨骼的生长, 重塑和再生中起到关键的作用^[31-32]。作者还发现, rs2229765 AA基因型的骨质疏松妇女血清胰岛素样生长因子1显著低于其他基因型, 这与国外的研究结果类似^[22-23]。他们的研究表明携带至少1个等位基因A的高加索人群血清胰岛素样生长因子1水平较低。

过去的研究证明了位于胰岛素样生长因子1受体基因第16号外显子的rs2229765多态性与长寿以及系统性红斑狼疮、缺血性脑卒中、肺癌、结直肠癌等多种疾病相关联^[32-36]。而rs2229765 AA基因型增加患骨质疏松症的风险并与绝经后骨质疏松妇女前臂及股骨颈骨密度降低相关的机制可能为这一多态性位点改变了胰岛素样生长因子1受体结合位点蛋白结构从而降低血清胰岛素样生长因子1水平, 引起骨代谢及骨细胞功能的改变, 进而引起骨量的减少与骨密度的降低。但rs2229765位点引起的同义氨基酸的替换并没有对受体造成直接的功能性改变。另外一种可能为rs2229765与其他的单核苷酸多态性紧密关联或者在遗传信息的表达中影响基因的转录以及mRNA的稳定性^[37-39]。

总之, 本文结果表明, 携带胰岛素样生长因子1受体基因rs2229765多态性可能增加绝经后妇女骨质疏松症的风险并且改变血清胰岛素样生长因子1的水平。而血清低水平的胰岛素样生长因子1会增加绝经后妇女患骨质疏松的风

险。目前有关胰岛素样生长因子1受体基因rs2229765多态性与骨质疏松相关性研究的文献甚少。而且骨质疏松的发病机制十分的复杂, 受到多种基因的同时调控, 而且环境、生活方式等因素对基因的表达也存在一定影响。同时研究人群的选择、样本量大小及骨密度测量方法也对研究结论的可靠性造成影响。所以胰岛素样生长因子1受体基因多态性与骨质疏松相互关系还需要进行多中心、大样本的研究, 并综合考虑诸多因素的协同作用。因此这一假设需要进一步研究。

致谢: 感谢甘肃省人民医院内分泌科、甘肃省内分泌代谢病重点实验室、甘肃中医药大学免疫实验室工作人员提供的帮助。

作者贡献: 田利民、郭天康、刘静负责试验设计, 王玉、杨睿斐、邵菲菲负责试验实施, 王玉成文, 田利民负责评估。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

伦理问题: 试验方案经甘肃省人民医院伦理委员会批准, 批准号为2016-063, 试验方案已经患者知情同意。

文章查重: 文章出版前已经过CNKI反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 通讯作者对于研究和撰写的论文中出现的不良行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Golob AL, Laya MB. Osteoporosis: screening, prevention, and management. *Med Clin North Am.* 2015;99(3): 587-606.
- [2] Reginster JY, Ferrari S, Hadji P. Current challenges in the treatment of osteoporosis: an opportunity for bazedoxifene. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(6): 1165-1176.
- [3] Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115(12): 3318-3325.
- [4] Sigurdsson G, Halldorsson BV, Styrkarsdottir U, et al. Impact of genetics on low bone mass in adults. *J Bone Miner Res.* 2008;23(10): 1584-1590.
- [5] Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2010;31(5): 629-662.
- [6] Bjørnerem Å, Bui M, Wang X, et al. Genetic and environmental variances of bone microarchitecture and bone remodeling markers: a twin study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(3): 519-527.
- [7] Hunter DJ, de Lange M, Andrew T, et al. Genetic variation in bone mineral density and calcaneal ultrasound: a study of the influence of menopause using female twins. *Osteoporos Int.* 2001;12(5): 406-411.
- [8] Zheng HF, Tobias JH, Duncan E, et al. WNT16 influences bone mineral density, cortical bone thickness, bone strength, and osteoporotic fracture risk. *PLoS Genet.* 2012; 8(7): e1002745.

- [9] He W, Liu M, Huang X, et al. The influence of vitamin D receptor genetic variants on bone mineral density and osteoporosis in Chinese postmenopausal women. *Dis Markers*. 2015; 2015: 760313.
- [10] Lin CC, Li TC, Liu CS, et al. Associations of TNF-alpha and IL-6 polymorphisms with osteoporosis through joint effects and interactions with LEPR gene in Taiwan: Taichung Community Health Study for Elders (TCHS-E). *Mol Biol Rep*. 2016; 43(10): 1179-1191.
- [11] Li Y, Zhou J, Wu Y, et al. Association of osteoporosis with genetic variants of circadian genes in Chinese geriatrics. *Osteoporos Int*. 2016; 27(4):1485-1492.
- [12] Thomas T, Gori F, Spelsberg TC, et al. Response of bipotential human marrow stromal cells to insulin-like growth factors: effect on binding protein production, proliferation, and commitment to osteoblasts and adipocytes. *Endocrinology*. 1999;140(11):5036-5044.
- [13] Zhang W, Shen X, Wan C, et al. Effects of insulin and insulin-like growth factor 1 on osteoblast proliferation and differentiation: differential signalling via Akt and ERK. *Cell Biochem Funct*. 2012;30(4):297-302.
- [14] 徐萍,张克勤,刘超,等. 重组人胰岛素样生长因子I对大鼠成骨细胞增殖、凋亡及I型胶原蛋白合成的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2006,12(1): 17-21.
- [15] 刘冰,卢蕾阳,高飞,等. 胰岛素样生长因子-1对甲状旁腺激素介导成骨细胞增殖及成骨活性的影响[J].*中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(11): 1298-1301.
- [16] Klammt J, Kiess W, Pfaffle R. IGF1R mutations as cause of SGA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*.2011;25(1):191-206.
- [17] 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.
- [18] MacDonald K, Porter GA, Guernsey DL, et al. A polymorphic variant of the insulin-like growth factor type I receptor gene modifies risk of obesity for esophageal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol*. 2009;33(1): 37-40.
- [19] Wang O, Hu Y, Gong S, et al. A survey of outcomes and management of patients post fragility fractures in China. *Osteoporos Int*. 2015; 26(11): 2631-2640.
- [20] 王金华,石红卫. 绝经后女性骨标志物与骨质疏松症的相关性研究[J]. *中国妇幼保健*, 2015,30(17): 2732-2733.
- [21] Lee DO, Jee BC, Ku SY, et al. Relationships between the insulin-like growth factor I (IGF-I) receptor gene G3174A polymorphism, serum IGF-I levels, and bone mineral density in postmenopausal Korean women. *J Bone Miner Metab*. 2008;26(1): 42-46.
- [22] Bonafè M, Barbieri M, Marchegiani F, et al. Polymorphic variants of insulin-like growth factor I (IGF-I) receptor and phosphoinositide 3-kinase genes affect IGF-I plasma levels and human longevity: cues for an evolutionarily conserved mechanism of life span control. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7): 3299-3304.
- [23] Albani D, Batelli S, Polito L, et al. A polymorphic variant of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptor correlates with male longevity in the Italian population: a genetic study and evaluation of circulating IGF-1 from the "Treviso Longeva (TRELONG)" study. *BMC Geriatr*. 2009; 9: 19.
- [24] Cheng J, Liu J, Li X, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor polymorphism and ischemic stroke: a case-control study in Chinese population. *Acta Neurol Scand*. 2008;118(5): 333-338.
- [25] Gately K, Forde L, Gray S, et al. Mutational analysis of the insulin-like growth factor 1 receptor tyrosine kinase domain in non-small cell lung cancer patients. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(5): 1073-1079.
- [26] Kalow W, Tang BK, Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics*. 1998;8(4): 283-289.
- [27] Zhou PR, Xu XJ, Zhang ZL, et al. SOST polymorphisms and response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with osteoporosis. *Pharmacogenomics*. 2015; 16(10): 1077-1088.
- [28] 高雷, 高华增, 任艳. 绝经后骨质疏松症相关骨代谢指标、细胞因子IGF-1的临床观察[J]. *中国实验诊断学*, 2014,18(6): 919-921.
- [29] Chen L, Zou X, Zhang RX, et al. IGF1 potentiates BMP9-induced osteogenic differentiation in mesenchymal stem cells through the enhancement of BMP/Smad signaling. *BMB Rep*. 2016;49(2): 122-127.
- [30] Feng X, Huang D, Lu X, et al. Insulin-like growth factor 1 can promote proliferation and osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells via mTOR pathway. *Dev Growth Differ*. 2014;56(9): 615-624.
- [31] Lau KH, Baylink DJ, Zhou XD, et al. Osteocyte-derived insulin-like growth factor I is essential for determining bone mechanosensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013; 305(2): E271-281.
- [32] Sheng MH, Lau KH, Baylink DJ. Role of Osteocyte-derived Insulin-Like Growth Factor I in Developmental Growth, Modeling, Remodeling, and Regeneration of the Bone. *J Bone Metab*. 2014;21(1): 41-54.
- [33] Di Bona D, Accardi G, Virruso C, et al. Association between genetic variations in the insulin/insulin-like growth factor (Igf-1) signaling pathway and longevity: a systematic review and meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(5): 674-681.
- [34] Stanilova SA1, Ivanova MG, Karakolev IA, et al. Association of +3179G/A insulin-like growth factor-1 receptor polymorphism and insulin-like growth factor-1 serum level with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22(13): 1388-1393.
- [35] Liu TC, Hsieh MJ, Liu MC, et al. The Clinical Significance of the Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor Polymorphism in Non-Small-Cell Lung Cancer with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5). pii: E763. doi: 10.3390/ijms17050763.
- [36] Stanilov NS, Karakolev IA, Delisky TS, et al. Association of insulin-like growth factor-I receptor polymorphism with colorectal cancer development. *Mol Biol Rep*. 2014;41(12): 8099-8106.
- [37] Cartegni L, Chew SL, Krainer AR. Listening to silence and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing. *Nat Rev Genet*. 2002;3(4):285-298.
- [38] Pagani F, Baralle FE. Genomic variants in exons and introns: identifying the splicing spoilers. *Nat Rev Genet*. 2004; 5(5): 389-396.
- [39] Duan J, Wainwright MS, Comeron JM, et al. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum Mol Genet*. 2003;12(3): 205-216.