

# VDRrs4073729 基因多态性与围绝经期综合征的交互作用及对患者并发骨质疏松的影响

李园<sup>1</sup>, 薛乔<sup>2</sup>, 赵英英<sup>2</sup>, 薛国丽<sup>3\*</sup>

基金项目: 河北省卫生健康委 2023 年度医学科学研究项目(项目编号: 20231178)

作者单位: 1. 050000 河北 石家庄, 华北医疗健康集团石家庄华药医院妇产科; 2. 054001 河北 邢台, 邢台市人民医院内分泌科; 3. 050000 河北 石家庄, 河北省妇幼保健中心功能检验科

作者简介: 李园, 毕业于河北医科大学, 本科, 主治医师, 主要研究方向为围绝经期综合征。薛国丽, 毕业于河北医科大学, 本科, 主治医师, 主要研究方向为妇幼健康

\* 通信作者, E-mail: xuegl562@126.com

**【摘要】目的** 探讨 VDRrs4073729 基因多态性(SNPs)与围绝经期综合征的交互作用及其对患者并发骨质疏松症的影响。**方法** 选取 2019 年 10 月至 2023 年 1 月在华北医疗健康集团石家庄华药医院就诊的围绝经期女性共 199 例及同期健康志愿者 180 例(对照组), 再依据骨密度检测结果将围绝经期女性分为骨质疏松组( $n=99$ )和非骨质疏松组( $n=100$ )。收集各组一般资料, 采用 X 光线吸收仪检测受试者腰椎骨密度; 采用酶联免疫法测定骨碱性磷酸酶、骨钙素等骨代谢指标。采用 SNP 基因分型 PCR 试剂(探针法)检测各组 VDR 基因 rs4073729 位点 SNPs, 计算基因型和等位基因频率, Logistic 回归模型检测 VDR 基因 rs4073729 位点 SNPs 与围绝经期综合征交互作用对骨质疏松症的影响。**结果** 骨质疏松组年龄高于对照组( $P<0.05$ ); 骨质疏松组、非骨质疏松组的骨钙素、骨碱性磷酸酶、腰椎骨密度 T 值均高于对照组( $P<0.05$ )。非骨质疏松组、骨质疏松组和对照组 VDR 基因 rs4073729 位点基因型频率分布情况符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律( $\chi^2=1.667, P=0.373; \chi^2=0.133, P=0.936; \chi^2=0.864, P=0.469$ )。非骨质疏松组、骨质疏松组 GA/AG 基因型分布频率最高, 对照组 GG 基因型分布频率最高。以 GG 基因型为参照, 携带 VDR 基因 rs4073729-A 等位基因的围绝经期患者与对照组健康者相比骨质疏松患病风险更高, rs11037909-A 等位基因多态性(GA+AA)个体疾病发生率高于 GG 基因型, 校正年龄后  $OR=1.728, 95\% CI: 1.125-2.331 (P<0.05)$ 。Logistic 回归分析结果表明无围绝经期综合征个体中携带 GA/AA 基因型的患骨质疏松症的风险高于携带 GG 基因型的患者( $OR=4.105, 95\% CI: 1.524-11.335$ ), 携带 GG 基因型的围绝经期综合征个体患骨质疏松症的风险高于携带相同基因型无围绝经期综合征个体( $OR=3.626, 95\% CI: 1.196-10.432$ )。**结论** 携带 VDR 基因 rs4073729-A 等位基因是围绝经期妇女骨质疏松的危险因素, VDR 基因 rs4073729 与围绝经期综合征交互作用会增加骨质疏松的易感性, VDR 基因 rs4073729-A 等位基因与围绝经期综合征均是骨质疏松的高危因素, 二者交互作用并发骨质疏松风险比无危险因素者高。

**【关键词】** 维生素 D 受体; 基因多态性; 围绝经期综合征; 骨质疏松; 交互作用

**【中图分类号】** R 271.11+6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-4020(2024)11-100-05

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2024.11.25

## Interaction between VDRrs4073729 gene polymorphism and perimenopausal syndrome and its effect on patients complicated with osteoporosis

Li Yuan<sup>1</sup>, Xue Qiao<sup>2</sup>, Zhao Yingying<sup>2</sup>, Xue Guoli<sup>3\*</sup>

1. Department of Obstetrics and Gynecology, North China Medical and Health Group Shijiazhuang Huayao Hospital, Shijiazhuang Hebei 050000; 2. Department of Endocrinology, Xingtai People's Hospital, Xingtai Hebei 054001; 3. Department of Functional Laboratory, Hebei Maternal and Child Health Center, Shijiazhuang Hebei 050000, P. R. China

\* Corresponding author, E-mail: xuegl562@126.com

**【Abstract】Objective** To explore the interaction between VDRrs4073729 gene polymorphism and perimenopausal syndrome and

its effect on patients complicated with osteoporosis. **Methods** A total of 199 perimenopausal women and 180 healthy volunteers (control group) who visited North China Medical and Health Group Shijiazhuang Huayao Hospital from October 2019 to January 2023 were enrolled, and perimenopausal women were divided into osteoporosis group ( $n = 99$ ) and non-osteoporosis group ( $n = 100$ ) according to bone density testing. The general data of the subjects in each group were collected, and the bone mineral density of the lumbar vertebrae was detected by X-ray absorptiometry. Enzyme-linked immunoassay (ELISA) was used to determine bone alkaline phosphatase, osteocalcin and other bone metabolism indexes. SNPs at rs4073729 in VDR gene were detected by SNP genotyping PCR reagent (probe method), genotype and allele frequencies were calculated, and the interaction between rs4073729 SNPs and perimenopausal syndrome in VDR gene was detected by Logistic regression model. **Results** The age of the osteoporosis group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ), and the T value of lumbar bone mineral density, bone alkaline phosphatase and osteocalcin in non-osteoporosis group and osteoporosis group were higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). The genotype distribution of rs4073729 in non-osteoporosis group, osteoporosis group and control group conformed to Hardy-Weinberg's law ( $\chi^2 = 1.667$ ,  $P = 0.373$ ;  $\chi^2 = 0.133$ ,  $P = 0.936$ ;  $\chi^2 = 0.864$ ,  $P = 0.469$ ). The frequency of GA/AG genotype distribution was the highest in the non-osteoporosis group and osteoporosis group, and the frequency of GG genotype distribution was the highest in the control group. Perimenopausal patients with the rs4073729-A allele of VDR gene had a higher risk of osteoporosis than healthy individuals of control group, and the incidence of disease in individuals with rs11037909-A allele polymorphism (GA + AA) was higher than that of GG genotype, with adjusted age  $OR = 1.728$ , 95%  $CI$ : 1.125-2.331 ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that individuals with GA/AA genotype had a higher risk of osteoporosis than individuals with GG genotype ( $OR = 4.105$ , 95%  $CI$ : 1.524-11.335), and individuals with perimenopausal syndrome with GG genotype had a higher risk of osteoporosis than individuals with the same genotype without perimenopausal syndrome ( $OR = 3.626$ , 95%  $CI$ : 1.196-10.432). **Conclusion** The VDR gene rs4073729-A allele is a risk factor for osteoporosis in perimenopausal women, and the interaction between VDR gene rs4073729 and perimenopausal syndrome increases the susceptibility to osteoporosis, and the VDR gene rs4073729-A allele and perimenopausal syndrome are both high-risk factors for osteoporosis, and the risk of osteoporosis after the interaction between the two is higher than that of those without risk factors.

【Key words】vitamin D receptor; gene polymorphism; perimenopausal syndrome; osteoporosis; interactions

近年来,围绝经期综合征(perimenopausal syndrome, PMS)成为困扰女性健康的一个重要问题。PMS是妇女绝经前后,出现性激素波动或减少所致的一系列躯体及精神心理症状<sup>[1]</sup>。其中,骨质疏松作为PMS的并发症之一,严重影响女性骨骼健康<sup>[2]</sup>。PMS是女性生命周期中一个常见但复杂的健康问题,其病因涉及遗传、生理、心理和环境等多方面因素。基因多态性在个体疾病易感性和发病机制中起重要作用。其中,维生素D受体(VDR)rs4073729基因多态性与骨代谢和免疫系统的相关性备受关注<sup>[3-4]</sup>。VDR rs4073729基因多态性作为调节维生素D与其受体结合的基因,对骨骼生理有一定影响<sup>[5]</sup>。研究表明,VDR基因多态性可能与PMS的发病机制及并发骨质疏松存在一定的关联<sup>[6-7]</sup>。本研究通过深入研究VDRrs4073729基因多态性与PMS的交互作用及对并发骨质疏松中的预测效果,有望为揭示PMS发病机制提供新的线索,为相关疾病的早期预测和干预提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年10月至2023年1月在华北医疗健康集团石家庄华药医院就诊的199例围绝经期女性,基本情况:子宫卵巢切除术后绝经16例,占比8.0%,术后绝经平均年龄46.7岁;自然绝经183例,占比92.0%,自然绝经平均年龄47.8岁。晚绝经89例,占比44.7%,

早绝经110例,占比55.3%。118例女性存在 $\geq 1$ 个PMS症状体征,占比59.3%。其中依据骨密度检测结果将199例围绝经期女性分为骨质疏松组( $n = 99$ ),平均年龄( $59.8 \pm 6.7$ )岁,平均体质指数(body mass index, BMI) ( $24.2 \pm 2.8$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ ;非骨质疏松组( $n = 100$ ),平均年龄( $59.3 \pm 5.3$ )岁,平均BMI ( $24.2 \pm 2.8$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ 。两组年龄、BMI无统计学差异( $P < 0.05$ )。

纳入标准:①年龄大于45岁女性;②围绝经期均符合中华医学会妇产科学分会绝经学组关于围绝经期的相关判定标准<sup>[8]</sup>;③临床资料完整,依从性较好;④患者或家属均对本研究知情同意并签署同意书。

排除标准:①合并免疫系统疾病、系统感染、肝肾等重要脏器衰竭者;②合并恶性肿瘤患者;③合并严重血液疾病者;④长期使用激素类药物或其他可能影响骨代谢的药物者;⑤合并可能导致骨质疏松症危险因素者(例如结缔组织疾病、骨髓增生、严重营养不良、甲状腺疾病、Cushing综合征、糖尿病等);⑥合并精神疾病或存在认知功能障碍。

同期在我院门诊健康体检者中招募健康志愿者180例为对照组。纳入标准:①18岁<年龄<80岁;②肝肾功能正常;③甲状腺功能正常;④血糖、血脂、血红蛋白等生化指标正常。排除标准:①合并甲状腺疾病、糖尿病、心脏病者;②存在精神功能障碍者;③患有自身免疫疾病、感染性疾病者;④近6个月内服用过氟化物、维生素D、降钙素、雌激素、二膦酸盐等影响骨代谢药物

者。对照组年龄 18 ~ 79 岁,平均 (58.1 ± 5.7) 岁, BMI (25.1 ± 3.1) kg/m<sup>2</sup>。

## 1.2 伦理审查

本研究方案经本院伦理委员会审核通过,伦理审批文书批号 LLSC-2019070801,患者入组前被详细告知研究方案、周期和风险获益信息。

## 1.3 骨密度及骨代谢相关指标检测

所有受试者入组后在空腹状态下采集外周静脉血 5 mL,应用离心机 (型号为 Neofuge1600R, Heal Force 公司),离心速度设置为 3 000 r/min,时长设置为 10 min,温度设置为 4℃,分离血清, -80℃ 情况下冷冻贮存。采用 ELISA 法使用 FC 型全自动酶标仪 (THERMO Multiskan) 检测吸光度,测定骨碱性磷酸酶、骨钙素水平,试剂盒购自广州欣源生物科技有限公司 (货号: 20190601)。采用美国 Lunar 公司双能线 X 光线吸收仪检测受试者腰椎骨密度。

## 1.4 判定标准

PMS 断标准和严重程度按 Kuppennqn 评分<sup>[9]</sup>。骨质疏松症诊断标准依据中国人骨质疏松症的专家共识<sup>[10]</sup>,并利用双能 X 射线吸收测定 (DEXA),要求骨密度 (BMD) 值降低程度达到或超过同性别、同种健康成人骨峰值的 2.5 个标准差 (T-Score ≤ -2.5),方可诊断为骨质疏松症。

## 1.5 基因分型检测

入组后第二天采集静脉血 5 mL,离心后取上清。采用 eppendorf 核酸定量仪和 Promega 公司试剂盒检测 DNA 含量。随后,利用 ABI-2700 PCR 仪对维生素 D 受体-rs4073729 的相应基因片段进行扩增。最后,采用双向测序法对 VDR 基因 rs4073729 位点的基因型进行基因型检测和分型分析。

## 1.6 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。采用 Hardy-Weinberg 检验基因型分布平衡吻合度,计量资料符合正态分布和方差齐性检验以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用 ANOVA 方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料用例 (%) 表示,两两比较采用  $\chi^2$  检验。采用广义多因素降维研究基因 - PMS 的交互作用, Logistic 回归分析 VDR 基因 rs4073729-PMS 交互作用及与骨质疏松症疾病易感性的相关性。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 骨代谢指标及骨密度检测

3 组年龄有统计学差异,其中骨质疏松组年龄高于对照组 ( $P < 0.05$ );非骨质疏松组、骨质疏松组腰椎骨密度 T 值、骨碱性磷酸酶、骨钙素均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组年龄、BMI、骨代谢指标及骨密度比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	腰椎骨密度 T 值	骨碱性磷酸酶 (μg/L)	骨钙素 (μg/L)
骨质疏松组 (n=99)	59.8 ± 6.7 <sup>a</sup>	24.2 ± 2.8	-3.5 ± 0.9 <sup>ab</sup>	22.5 ± 6.6 <sup>ab</sup>	3.7 ± 1.1 <sup>ab</sup>
非骨质疏松组 (n=100)	59.3 ± 5.3	24.8 ± 3.4	-1.5 ± 0.7 <sup>a</sup>	20.3 ± 5.2 <sup>a</sup>	3.2 ± 0.9 <sup>a</sup>
对照组 (n=180)	58.1 ± 5.7	25.1 ± 3.1	-0.8 ± 0.3	18.9 ± 4.6	2.5 ± 0.6
F 值	3.050	2.679	614.292	14.518	69.646
P 值	0.049	0.070	<0.001	<0.001	<0.001

注: <sup>a</sup> 表示与对照组比较  $P < 0.05$ ; <sup>b</sup> 表示与非骨质疏松组比较  $P < 0.05$

### 2.2 研究样本吻合度检验

采用 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验法对 3 组受试者 VDR 基因 rs4073729 位点基因型频率分布情况进行检测,结果显示基因型频率分布符合 H-W 平衡定律 ( $\chi^2 = 1.667, P = 0.373; \chi^2 = 0.133, P = 0.936; \chi^2 = 0.864, P = 0.469$ )。其中非骨质疏松组、骨质疏松组 GA/AG 基因型分布频率最高,对照组 GG 基因型分布频率最高。详见表 2。

### 2.3 VDR 基因 rs4073729 基因型与骨质疏松症易感风险的关联程度

以 GG 基因型为参照,携带 VDR 基因 rs4073729-A 等位基因的围绝经期患者与对照组比较骨质疏松症患病风险更高,rs11037909-A 等位基因多态性 (GA + AA) 个体疾病发生率高于 GG 基因型,校正年龄后  $OR = 1.728, 95\%$

$CI: 1.125-2.331 (P < 0.05)$ 。详见下页表 3。

表 2 VDR 基因 rs4073729 位点基因型频率分布情况检测 [n (%)]

基因位点	基因型	非骨质疏松组 (n=100)	骨质疏松组 (n=99)	对照组 (n=180)
VDR 基因 rs4073729	GG	28 (28.0)	25 (25.3)	76 (42.2)
	GA/AG	58 (58.0)	51 (51.5)	75 (41.7)
	AA	14 (14.0)	23 (23.2)	29 (16.1)
	GA + AA	72 (72.0)	74 (74.7)	104 (57.8)
	G	114 (57.0)	102 (51.5)	126 (63.0)
哈迪 - 温伯格基因型平衡定律	A	86 (43.0)	96 (48.5)	74 (37.0)
	$\chi^2$ 值	1.677	0.133	0.864
	P 值	0.435	0.936	0.469

表 3 VDR 基因 rs4073729 基因型与骨质疏松症易感风险关联程度

基因位点	基因型	围绝经期组( $n=199$ )与对照组( $n=180$ )比较			骨质疏松组( $n=99$ )与非骨质疏松组( $n=100$ )比较		
		OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值
VDR 基因 rs4073729	GG	1.000			1.000		
	GA/AG	1.041	0.670-1.412	0.438	0.663	0.361-1.305	0.341
	AA	1.143	0.631-1.655	0.351	0.515	0.220-1.078	0.134
	GA + AA	1.728	1.125-2.331	<0.01	0.836	0.448-1.452	0.589

2.4 基因-围绝经期综合征交互作用与骨质疏松症风险的 GMDR 模型

采用 GMDR 软件进行多因子降维得到 VDR 基因 rs4073729 与 PMS 交互作用结果。VDR 基因 rs4073729-PMS 构成的组合差异有统计学意义( $P<0.01$ ),且测试精准度及交叉验证一致性较高,见表 4。

表 4 基因-围绝经期综合征交互作用与骨质疏松症风险的 GMDR 模型

因子数目	组合方式	交叉验证一致性	测试精度	P 值
1	VDR 基因 rs4073729-围绝经期综合征	10/10	0.6463	<0.01

2.5 Logistic 回归分析

携带 GA/AA 基因型的无 PMS 个体患骨质疏松症的风险高于携带 GG 基因型无 PMS 个体( $OR=4.105$ ,  $95\%CI: 1.524-11.335$ ),携带 GG 基因型的 PMS 个体患骨质疏松症的风险高于携带相同基因型无 PMS 个体( $OR=3.626$ ,  $95\%CI: 1.196-10.432$ )。结果见表 5。

3 讨论

PMS 也称为更年期综合征,是指女性进入更年期(通常在 45~55 岁之间)时,由于卵巢功能逐渐下降和激素水平波动而出现的一系列生理和心理症状。这些症状可能包括潮热、盗汗、失眠、情绪波动、疲劳、关节疼痛、性欲减退等。PMS 的发病概率因人而异,且影响因素复杂。研究调查指出在进入更年期的过程中,约 75% 的女性可能会经历一些症状,而有些症状可能对日常生活产生不同程度的影响<sup>[11]</sup>。骨质疏松症是一种以骨密度降低和骨质量减少为特征的慢性代谢性骨病,是围绝经期女性常见的健康问题。随着女性进入更年期,卵巢功能逐渐下降,雌激素水平减少。雌激素促进骨形成并抑制骨吸收,对骨骼健康至关重要。PMS 导致的激素水

平波动可能与骨质疏松的风险增加有关<sup>[12]</sup>。本研究纳入 199 例围绝经期女性作为研究对象,其中存在围绝经期症状者 118 例,占比 59.3%,与既往研究报道相当<sup>[13]</sup>。所有患者依据双能 X 线骨密度检测结果分为骨质疏松组和非骨质疏松组,对比两组骨密度和骨代谢指标发现,骨质疏松组和非骨质疏松组的腰椎骨密度 T 值、骨碱性磷酸酶、骨钙素均高于健康对照组,差异具有统计学意义。

近年来,基因多态性作为影响个体对骨骼健康反应的重要因素引起了广泛关注,已有不少文献报导基因多态性与骨质疏松症发病相关<sup>[14]</sup>。维生素 D 在骨代谢中发挥着关键作用,通过调控钙和磷的吸收,影响骨形成和骨吸收的平衡。VDR 基因编码维生素 D 受体,是维生素 D 信号传导的关键组成部分。因此,VDR 基因的多态性可能通过影响维生素 D 信号通路的正常功能来影响骨骼健康,参与骨质疏松症的发生,VDR 基因 rs4073729 多态性与围绝经期抑郁症状和内分泌代谢存在密切关系,但在围绝经期女性中,VDR 基因 rs4073729 多态性与骨质疏松症是否存在相关性有待考证。目前临床已有报道证实疾病易感基因与感染、糖尿病、环境因素等交互作用会导致患病风险增加<sup>[15-16]</sup>。

鉴于此,本研究深入探讨了 VDRrs4073729 基因多态性及并发围绝经期症状与围绝经期女性患骨质疏松症风险的关联,通过系统的基因分型和临床病例对比,本研究检测出 VDR 基因 rs4073729 位点存在两个等位基因,3 种基因型 GG、GA、AA,围绝经期非骨质疏松者、围绝经期骨质疏松者和对照组健康受试者 VDR 基因 rs4073729 位点基因型频率分布情况符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。围绝经期患者 GA/AG 基因型分布频率最高,对照组 GG 基因型分布频率最高,但组间基因型分布差异无统计学意义。进一步采用 Logistic 回归分析发现,以 GG 基因型为参照,VDR 基因 rs4073729-

表 5 Logistic 回归分析 VDR 基因 rs4073729-围绝经期综合征交互作用与骨质疏松症疾病易感性的相关性

VDR 基因 rs4073729	围绝经期综合征	非骨质疏松组( $n=100$ )	骨质疏松组( $n=99$ )	OR	95% CI	P 值
GG	否	14	5	1.000		
GA/AA	否	42	20	4.105	1.524-11.335	<0.05 <sup>a</sup>
GG	是	12	24	3.626	1.196-10.432	<0.05 <sup>a</sup>
GA/AA	是	32	50	1.293	0.448-3.507	<0.598

注:<sup>a</sup> 表示与携带 GG 基因型的无 PMS 者比较, $P<0.05$

A 等位基因的围绝经期患者骨质疏松症患病风险更高,但两组受试者年龄分布存在差异,故进一步调整年龄,发现骨质疏松症患病风险仍达 1.728 倍。此外通过广义多因素降维分析模型与 Logistic 回归分析相结合,验证 VDR 基因 rs4073729 基因多态性与 PMS 二者是否存在交互作用,结果表明携带 GA/AA 基因型的无 PMS 个体患骨质疏松症的风险高于携带 GG 基因型无 PMS 个体( $OR=4.105$ ),携带 GG 基因型的 PMS 个体患骨质疏松症的风险高于携带相同基因型无 PMS 个体。提示围绝经期女性携带 VDR 基因 rs4073729-A 等位基因合并 PMS 症状的风险较无危险因素者增加,二者存在交互作用。一些研究表明,PMS 与炎症和代谢因素存在关联,这些因素可能在骨质疏松的发病机制中起作用,VDR 在免疫系统中也发挥重要作用,VDR 基因的多态性可能与炎症因子和免疫调节有关<sup>[17]</sup>。此外,PMS 可能导致一些生活方式的改变,如减少锻炼、不良饮食习惯等,这些因素也与骨质疏松的风险增加有关。何钰佳等<sup>[18]</sup>针对亚洲人群的研究表明,VDR 基因多态性可能与骨密度的差异和骨骼相关疾病的风险有关。VDR 基因的某些变异形式可能导致对维生素 D 的敏感性差异,从而影响骨质量和骨密度。VDR 基因在身体内调控雌激素和雄激素的代谢和信号传导,VDR 基因多态性可能会影响雌激素的生物学效应,进而对骨质疏松症的发展产生影响。rs4073729 是 VDR 的一个 SNP 位点,王丽惠等<sup>[19]</sup>发现该位点多态性与更年期女性抑郁状态、内分泌代谢有关。刘玉娇等<sup>[20]</sup>证实 VDR 基因该位点参与了骨代谢异常的调控。

本研究仍存在一定的局限性,纳入的样本量有限,未能覆盖不同民族、不同遗传背景、不同地区的患者,此外在基因多态性方面,仅针对特定的基因位点多态性进行了研究,后续待进一步扩大样本量,同时收集更加详尽的临床生理生化指标,进行更为全面深入的研究。

综上所述,VDR 基因 rs4073729-A 等位基因是围绝经期妇女骨质疏松的危险因素,VDR 基因 rs4073729 与 PMS 交互作用会增加骨质疏松的易感性,VDR 基因 rs4073729-A 等位基因与 PMS 均是骨质疏松的高危因素,二者交互作用后并发育骨质疏松风险较无危险因素者高。

**利益冲突** 作者均声明无利益冲突。

## 【参考文献】

- [1] 《围绝经期综合征(更年期综合征)重点人群治未病干预指南》编写组,中国医学科学院北京协和医院.围绝经期综合征(更年期综合征)重点人群治未病干预指南[J].北京中医药大学学报,2023,46(8):1048-1062.
- [2] 尹文卿,冯晓玲.基于代谢组学探讨中医药治疗围绝经期综合征的研究进展[J].中华中医药杂志,2024,39(4):1896-1899.
- [3] Carvalho C,Marinho A,Leal B,et al. Association between vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus in Portuguese patients [J]. Lupus,2015,24(8):846-853.
- [4] Li CL. Vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis: a meta-analysis [J]. Rheumatology,2021,60(2):538-548.
- [5] Hu W, Wang L, Chen B, et al. Vitamin D receptor rs2228570 polymorphism and Parkinson's disease risk in a Chinese population [J]. Neuroscience Letters,2020,19(717):134722.
- [6] Kow M, Akam E, Singh P, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and osteoporosis risk in White British men [J]. Annals of Human Biology,2019,46(5):430-433.
- [7] Feng Y, Zhu L, Gu Y, et al. Association of Gremlin-2 gene polymorphisms with osteoporosis risk in Chinese postmenopausal women [J]. Bioscience Reports,2020,40(4):BSR20200554.
- [8] 中华医学会妇产科学分会绝经学组.绝经期管理与激素补充治疗临床应用指南(2012版)[J].中华妇产科杂志,2013,48(10):795-799.
- [9] Tao M, Shao H, Li C, et al. Correlation between the modified Kupperman index and the Menopause Rating Scale in Chinese women [J]. Patient Preference & Adherence,2013,7:223-229.
- [10] 中华医学会放射学分会骨关节学组,中国医师协会放射医师分会肌骨学组,中华医学会骨科学分会骨质疏松学组,等.骨质疏松的影像学及骨密度诊断专家共识[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(9):1249-1256.
- [11] Gao M, Zhang H, Gao Z, et al. Global and regional prevalence and burden for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a study protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore),2022,101(1):e28528.
- [12] Hampson G, Elder GJ, Cohen-Solal M, et al. A review and perspective on the assessment, management and prevention of fragility fractures in patients with osteoporosis and chronic kidney disease [J]. Endocrine,2021,73(3):509-529.
- [13] Pearce E, Jolly K, Jones LL, et al. Exercise for premenstrual syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. British Journal of General Practice,2020,4(3):bjgpopen20X101032.
- [14] 任艳霞,李军,李思源,等.新疆绝经后2型糖尿病女性 SOST 蛋白表达及基因 rs851056、rs1230399 位点多态性与骨代谢关系的研究[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(7):1011-1016.
- [15] 李缘缘,王永发,张萍,等.EXT2 基因、KCNJ11 基因单核苷酸多态性与血糖的交互作用对代谢综合征阴虚证易感性的影响[J].北京中医药大学学报,2022,45(5):526-533.
- [16] 张明龙,张龙奎,朱越,等. MMP 基因单核苷酸多态性与围绝经期女性卵巢功能的关联研究[J].中国妇幼保健,2023,38(10):1905-1909.
- [17] 牛玲,李博一,毛静秋,等.维生素 D 受体基因多态性与昆明地区 2 型糖尿病伴骨质疏松症的关系[J].昆明医科大学学报,2021,42(7):70-76.
- [18] 何钰佳,周敏,叶广彬,等.亚洲人群维生素 D 受体基因多态性和骨质疏松症相关性研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(7):1027-1031.
- [19] 王丽惠,应丽洁,沈小芳.维生素 D 受体-rs4073729 基因多态性与围绝经期女性内分泌代谢及抑郁状态的关系[J].中国卫生检验杂志,2020,30(12):1506-1508.
- [20] 刘玉娇,李琪.维生素 D 受体基因多态性与儿童肾病综合征骨代谢异常的相关性[J].昆明医科大学学报,2018,39(2):55-59.

(收稿日期:2024-04-02 编辑:陈郢霖)