

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.028

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.028>

## TGF- $\beta$ 1 基因多态性与骨密度和骨质疏松发生风险的相关性：荟萃分析

高虹<sup>1</sup>, 高飞<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030000; 2. 山西医科大学第一医院内分泌科, 太原 030000)

**[摘要]** 目的: 系统评价转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor  $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)位点C509T、T869C、T29C多态性与骨密度及骨质疏松(osteoporosis, OP)的发生风险的相关性。方法: 计算机检索PubMed、EMBASE、Web of Science及中国知网(CNKI)、维普(VIP)等数据库, 时间均截至2020年4月, 查找符合纳入与排除标准的相关研究。采用Newcastle-Ottawa(NOS)量表评估纳入文献的质量, 运用RevMan 5.3进行统计学分析。结果: 最终纳入16项研究, 包括4 748个研究对象。荟萃分析结果显示TGF- $\beta$ 1基因位点T869C多态性与亚洲人群OP的发生风险相关, C等位基因是OP发生的危险因素。T869C多态性也与骨密度相关, 且亚组分析亚洲绝经后女性和男性人群中差异仍有统计学意义。在椎体骨密度方面, 男性TT基因型>CC基因型>TC基因型, 绝经后女性TT基因型>TC基因型。在股骨颈骨密度方面, 男性T基因携带者>CC基因型, 绝经后女性TT基因型>C基因携带者。结论: TGF- $\beta$ 1基因T869C位点多态性与OP的发生风险相关, 与骨密度相关, 尤其是亚洲人群, 且在亚洲绝经后女性和男性人群中差异仍有统计学意义, 可作为预测OP的遗传指标。

**[关键词]** 转化生长因子- $\beta$ 1; 基因多态性; 骨密度; 骨质疏松; 荟萃分析

## Association of TGF- $\beta$ 1 gene polymorphism with bone mineral density and risk of osteoporosis: A Meta-analysis

GAO Hong<sup>1</sup>, GAO Fei<sup>2</sup>

(1. First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000; 2. Department of Endocrinology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

**Abstract** **Objective:** To systematically evaluate the association between the C509T, T869C, and T29C polymorphisms at transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) locus with bone mineral density and the risk of osteoporosis. **Methods:** PubMed, EMBASE, Web of Science, CNKI, VIP and other databases were searched until April 2020, to find relevant studies that meet inclusion and exclusion criteria. The Newcastle-Ottawa scale was used to evaluate the quality of the included literature and RevMan5.3 software was used for statistical analysis. **Results:** Totally 16 studies were eventually included, including 4 748 subjects. Meta-analysis showed that the T869C polymorphism of TGF- $\beta$ 1

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-20

通信作者 (Corresponding author): 高飞, Email: 13935110660@126.com

gene was associated with the risk of osteoporosis in Asian populations. The C allele was a risk factor for OP. It was also associated with bone mineral density, and the subgroup analysis showed statistically significant differences no matter whether it was in postmenopausal women or men. In terms of vertebral bone mineral density, TT genotype > CC genotype > TC genotype was found in males, and TT genotype was greater than TC genotype in postmenopausal women. In terms of femoral neck bone mineral density, T gene carriers were found to be greater than CC genotype in males, and TT genotype was greater than C genotype in postmenopausal women. **Conclusion:** The T869C polymorphism of TGF- $\beta$ 1 gene is associated with the risk of osteoporosis and bone mineral density, especially in Asian populations, and the subgroup analysis shows statistically significant differences no matter whether it is in postmenopausal women or men, which can be used as a genetic indicator to predict osteoporosis.

**Keywords** transforming growth factor  $\beta$ 1; polymorphism; bone mineral density; osteoporosis; Meta-analysis

正常骨组织的骨量通过破骨细胞的骨吸收和成骨细胞的骨形成之间的动态平衡来维持。当破骨细胞的骨吸收超过成骨细胞的骨形成时,就会导致骨质疏松(osteoporosis, OP)等骨病。OP是常见的多因素性疾病,特征为骨量减少、骨微结构破坏,导致脆性骨折<sup>[1]</sup>。全球有近1/3的女性和1/8的50岁以上男性受此病影响<sup>[2]</sup>,也是炎症性肠病、类风湿关节炎的常见并发症<sup>[3-4]</sup>。个人的生活方式、环境因素、年龄都影响OP疾病的进程。随着分子生物学的不断发展,遗传因素在OP发病中的作用越来越受到重视。

转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)是TGF- $\beta$ 超家族的成员之一,也是骨基质中最丰富的细胞因子之一,在骨重塑中发挥破坏作用<sup>[5]</sup>,促进OP的发生。TGF- $\beta$ 1基因位于染色体19q13.1,有研究<sup>[6-8]</sup>发现该基因的多态性位点C509T、T869C、T29C与骨密度(bone mineral density, BMD)或OP有关。然而也有研究<sup>[7]</sup>报道TGF- $\beta$ 1 C509T位点多态性<sup>[7]</sup>、TGF- $\beta$ 1 T869C位点多态性<sup>[9]</sup>、TGF- $\beta$ 1 T29C位点多态性<sup>[10]</sup>均与OP的发生无关,其结果仍有争议。

为了提供循证证据及更好了解发病机制,进一步指导临床预防和诊断工作。本文将系统评价TGF- $\beta$ 1位点C509T、T869C、T29C多态性与BMD及OP的发生风险的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

采用主题词与自由词结合的方式来制定详细的检索策略,保证查全率和查准率。通过计算机检索PubMed、EMBASE、Web of Science及中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方(WanFang)数据库,并手工检索中、英文已发表的资料和参考

文献中的文献,时间均截至2020年4月。中文检索词:“转化生长因子- $\beta$ 1”“TGF- $\beta$ 1”“基因多态性”“骨质疏松”“骨密度”“BMD”等。英文检索词:“TGF- $\beta$ 1”“transforming growth factor- $\beta$ 1”“gene polymorphism”“SNP”“osteoporosis”“BMD”“bone mineral density”等,语种限中英文。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:1)研究为评估TGF- $\beta$ 1基因多态性与OP或骨密度的相关性;2)TGF- $\beta$ 1基因位点为C509T、T869C、T29C,并经分子检测手段获得;3)文中提供OP组和对照组基因型的例数及骨密度的数据;4)文中OP的诊断明确。排除标准:1)资料不完整的研究;2)重复发表的文献;3)病例报道或综述。

### 1.3 文献筛选

检索相应数据库的文献,先导入EndNote去重后,阅读题目与摘要后,再次剔除不符合要求的文献,剩余文献阅读全文,最终纳入符合文献。

### 1.4 数据提取

主要提取纳入研究的基本信息著者姓名、发表日期、种族、人群年龄和性别、基因检测方法以及是否符合Hardy-Weinberg定律。

### 1.5 质量评价

纳入的研究均为非随机对照研究,采用Newcastle-Ottawa量表评估<sup>[11]</sup>。主要从研究人群选择、组间可比性、暴露因素的测量3个方面评估,总分为9,  $\geq 5$ 分的研究为高质量研究。所有的结果和分析都是基于以前伦理批准的研究,因此不需要进一步的伦理批准和患者同意。

## 1.6 统计学处理

采用RevMan 5.3软件进行统计学分析, 计量资料骨密度以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 各效应量均以95%置信区间(confidence interval, CI)表示, 计数资料以比值比(odds ratio, OR)表示。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。采用Cochrane's Q检验和 $I^2$ 检验来评判异质性, 当 $I^2>50\%$ 和 $P<0.10$ 同时满足时, 采用随机效应模型, 否则采用固定效应模型<sup>[12]</sup>。分析异质性的来源, 并运用漏斗图分析发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 检索结果及纳入研究结果

最终根据纳入与排除标准, 纳入16项研究<sup>[3-4,6-10,13-21]</sup>, 1项为中文文献<sup>[6]</sup>, 15项为外文文献<sup>[3-4,7-10,13-21]</sup>, 包括4 748个研究对象。均为观察性研究, 遵循国际报告规范MOOSE<sup>[22]</sup>。具体检索流程图见图1。纳入研究的基本信息见表1~2。

### 2.2 纳入研究的质量评价

对纳入研究的质量评价结果显示: 2项研究得

8分, 10项研究得7分, 4项研究得6分, 均为高质量研究。结果见表1~2。

### 2.3 荟萃分析结果

#### 2.3.1 TGF- $\beta$ 1 C509T、T869C、T29C 基因多态性与 OP 的关系

针对TGF- $\beta$ 1 C509T位点多态性与OP的关系, 纳入4项研究, 均为亚洲人, 观察组790例, 对照组487例, 进行荟萃分析后, 结果显示: C509T位点各遗传模型之间OP的发生风险均无统计学意义( $P>0.05$ )。

针对TGF- $\beta$ 1 T869C位点多态性与OP的关系, 纳入6项研究, 包括亚洲人及高加索人, 观察组1 128例, 对照组1 509例, 进行荟萃分析后, 结果显示: T869C位点在总体的比较, 具有较大的异质性(图2)。剔除Hussein等<sup>[4]</sup>的研究后, 表现出较好的同质性(图3)。结果显示: 等位基因模型、显性模型、隐性模型差异均有统计学意义。根据人种进行亚组分析结果显示仅在亚洲人群中等位基因模型、显性模型、隐性模型差异均有统计学意义, 而高加索人群各遗传模型差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

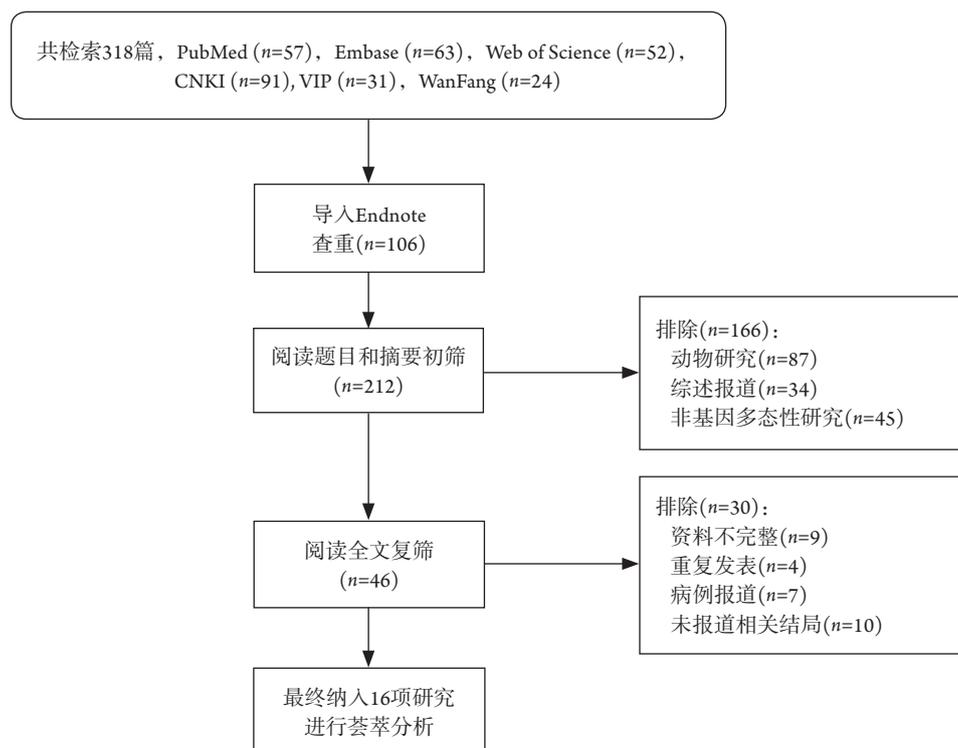


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening flow chart

表1纳入TGF- $\beta$ 1基因位点C509T、T869C、T29C与OP发生相关性的研究的一般特征Table 1 General characteristics of studies on the correlation between at the TGF- $\beta$ 1 gene locus and the occurrence of osteoporosis

纳入研究(第一作者, 年份)	国家	种族	年龄	性别	病例来源	基因检测方法	基因型	病例组	对照组	Hardy-Weinberg定律	NOS评分	质量分级
Zhou, 2019	中国	亚洲	$\geq 50$ 岁	M/F	医院就诊	PCR-RFLP	C509T CC CT TT	123	140	0.316	7	A
Chen, 2012	中国	亚洲	绝经后	F	医院就诊	PCR	C509T CC CT TT	105 39 40 26	82 36 32 14	0.158	7	A
Utennam, 2012	泰国	亚洲	绝经后	F	人群中	PCR	C509T CC CT+TT	276 6 270	95 4 91	NR	6	A
Yamada, 2001	日本	亚洲	绝经后	F	医院就诊	PCR	C509T CC CT TT	286 68 128 90	170 39 95 36	$>0.05$	7	A
Hussein, 2014	埃及	高加索	$\geq 50$ 岁	F	医院就诊	PCR	T869C TT TC CC	53 39 13 1	107 38 48 21	$>0.05$	7	A
Tural, 2013	土耳其	高加索	绝经后	F	医院就诊	PCR	T869C TT TC CC	146 29 67 50	97 17 56 24	0.173	7	A
Hubacek, 2006	捷克	高加索	28~67岁	F	人群中	PCR	T869C TT TC	215 65 112	148 52 74	$>0.05$	7	A

续表1

纳入研究(第一作者, 年份)	国家	种族	年龄	性别	病例来源	基因检测方法	基因型	病例组	对照组	Hardy-Weinberg定律	NOS评分	质量分级
Utennam, 2012	泰国	亚洲	绝经后	F	人群中	PCR	CC T869C TT	38 275 71	22 93 37	NR	6	A
Lau, 2004	中国香港	亚洲	≥55岁	M/F	人群中	PCR	CT+CC T869C TT TC	204 151 26 69	56 439 74 224	>0.05	7	A
Yamada, 2001	日本	亚洲	绝经后	F	医院就诊	PCR	CC T869C TT TC	56 288 70 160	141 625 182 350	>0.05	7	A
Langdahl, 2003	丹麦	高加索	≥50岁	M/F	医院就诊	PCR	CC T29C TT TC	58 256 114 112	93 303 136 130	0.97	6	A
Lau, 2004	中国香港	亚洲	绝经后	F	人群中	PCR	CC T29C TT TC	30 237 59 84	37 237 96 104	>0.05	7	A
Yamada, 2000	日本	亚洲	绝经后	F	医院就诊	PCR	CC T29C TT TC	94 127 48 70	37 100 29 55	>0.05	7	A
Yamada, 1998	日本	亚洲	绝经后	F	医院就诊	PCR	CC T29C TT TC CC	9 102 44 52 6	16 88 20 44 24	>0.05	7	A

表2 纳入TGF- $\beta$ 1基因位点C509T、T869C、T29C与骨密度相关性研究的一般特征Table 2 General characteristics of the study of the correlation between C509T, T869C, T29C included in the TGF- $\beta$ 1 gene locus and bone mineral density

纳入研究(第一作者, 年份)	国家	种族	年龄	性别	病例来源	基因检测 方法	基因型	n	骨密度		Hardy-Weinberg 定律	NOS评分	质量分级	
									L2~L4	股骨颈				
Chen, 2012	中国	亚洲	绝经后	F	医院就诊	PCR	C509T	39	0.79 ± 0.10		0.158	7	A	
														CC
														CT
Park, 2003	韩国	亚洲	绝经后	F	医院就诊	PCR	C509T	95	0.74 ± 0.11		NR	6	A	
														CC
														CT
Yamada, 2001	日本	亚洲	绝经后	F	医院就诊	PCR	C509T	151	0.849 ± 0.195		>0.05	7	A	
														CC
														CT
Oishi, 2012	日本	亚洲	绝经后	F	人群中	PCR	T869C	10	0.82 ± 0.144	0.595 ± 0.075	0.36	6	A	
														TT
														TC
Lau, 2004	中国香港	亚洲	≥55岁	M/F	人群中	PCR	T869C	37	0.81 ± 0.136	0.604 ± 0.083	>0.05	7	A	
														CC
														(F)TT
Park, 2003	韩国	亚洲	绝经后	F	医院就诊	PCR	T869C	74	0.90 ± 0.02	0.65 ± 0.01	NR	6	A	
														CC
														TC

续表2

纳入研究(第一作者, 年份)	国家	种族	年龄	性别	病例来源	基因检测 方法	基因型	n	骨密度		Hardy-Weinberg 定律	NOS评分	质量分级
									L2-L4	股骨颈			
Yamada, 2001	日本	亚洲	绝经后	F	医院就诊	PCR	T869C	182	0.812 ± 0.201		>0.05	7	A
Krela-Kazmierczak, 2017	波兰	高加索	≥18岁	M/F	人群中	PCR-RFLP	T29C(CD)	17	1.120 ± 0.025	0.930 ± 0.026	>0.05	7	A
							TT	35	1.084 ± 0.023	0.923 ± 0.024			
							TC	48	1.127 ± 0.040	1.015 ± 0.044			
							CC	18	1.170 ± 0.028	0.970 ± 0.030			
							T29C(UC)	59	1.166 ± 0.022	0.984 ± 0.023			
Lau.HH 2004	中国香港	亚洲	绝经后	F	人群中	PCR	T29C	21	1.162 ± 0.035	0.997 ± 0.037	>0.05	7	A
Hinke.V 2001	德国	高加索	绝经后	F	人群中	PCR	T29C	33	0.985 ± 0.027	0.758 ± 0.016	>0.05	8	A
							TT	47	0.951 ± 0.022	0.713 ± 0.013			
							TC	22	0.897 ± 0.033	0.685 ± 0.019			
							CC	52	0.788 ± 0.197				
Yamada.Y 1998	日本	亚洲	绝经后	F	医院就诊	PCR	(A)TT	92	0.834 ± 0.178		>0.05	7	A
							TC	27	0.901 ± 0.173				
							CC	42	0.714 ± 0.150				
							(B)TT	58	0.728 ± 0.154				
							CC	16	0.968 ± 0.219				

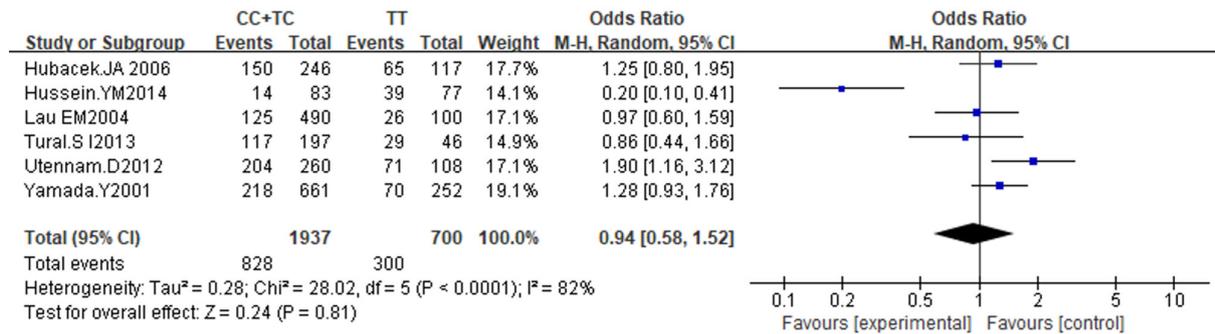


图2 TGF- $\beta$ 1 位点T869C基因多态性与OP发生风险的相关性荟萃分析森林图(CC+TC vs TT)

Figure 2 Forest plot of correlation between gene polymorphism of T869C at TGF- $\beta$ 1 gene locus and the risk of osteoporosis in a meta-analysis (CC+TC vs TT)

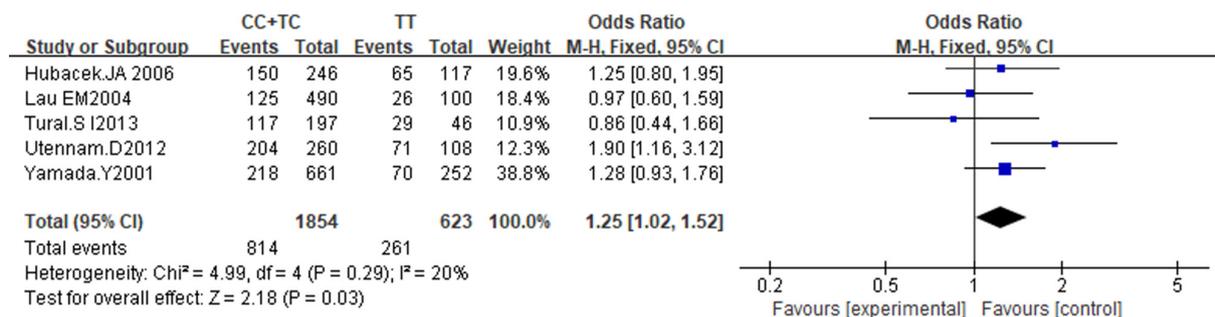


图3 TGF- $\beta$ 1 位点T869C基因多态性与OP发生风险的相关性的敏感性分析(CC+TC vs TT)

Figure 3 Sensitivity analysis of the association between gene polymorphism of T869C at TGF- $\beta$ 1 gene locus and the risk of osteoporosis (CC+TC vs TT)

针对TGF- $\beta$ 1 T29C位点多态性与OP的关系, 纳入4项研究, 包括亚洲人及高加索人, 观察组722例, 对照组728例, 进行荟萃分析后, 结果显示: T29C位点各遗传模型之间OP的发生风险均无统计学意义( $P > 0.05$ )。亚组分析显示: 在亚洲人群及高加索人群中, T29C位点各遗传模型之间OP的发生风险也均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 详细数据见表3。

### 2.3.2 TGF- $\beta$ 1 C509T、T869C、T29C 基因多态性与骨密度的关系

针对TGF- $\beta$ 1 C509T基因多态性与BMD的关系, 纳入3项研究, 均为亚洲人, 包括1 094名研究对象, 荟萃分析结果显示: TGF- $\beta$ 1 C509T位点各基因型之间的椎体BMD比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。未收集到TGF- $\beta$ 1 C509T基因多态性与股骨颈BMD的相关研究。

针对TGF- $\beta$ 1 T869C基因多态性与BMD的关系, 纳入4项研究, 均为亚洲人, 共报道了1 550名研究对象的椎体BMD和539名研究对象的股骨颈BMD, 荟萃分析结果显示TGF- $\beta$ 1 T869C位点各

基因型之间的椎体BMD总体比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。亚组分析显示: 亚洲男性TGF- $\beta$ 1 T869C位点各基因型之间的椎体BMD总体比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。亚洲绝经后女性仅在TT vs TC模型中差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。TGF- $\beta$ 1 T869C位点各基因型之间的股骨颈BMD总体比较仅在TT vs CC模型差异有统计学意义。亚洲男性TGF- $\beta$ 1 T869C位点各基因型之间的股骨颈BMD比较在TT vs CC、TC vs CC模型差异均有统计学意义, 亚洲绝经后女性在TT vs TC、TT vs CC模型中差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

针对TGF- $\beta$ 1 T29C基因多态性与BMD的关系, 纳入4项研究, 共报道了824名研究对象的椎体BMD和300名研究对象的股骨颈BMD, 荟萃分析结果显示: TGF- $\beta$ 1 T869C位点各基因型之间的椎体BMD总体比较仅在TT vs TC模型差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。亚组分析显示: 仅在高加索人群发现TT vs TC模型差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而TGF- $\beta$ 1 T29C位点各基因型之间的股骨颈BMD比较在高加索人群差异均无统计学意义( $P > 0.05$ , 表4~5)。

## 2.4 敏感性分析

本研究将每项研究逐一剔除进行敏感性分析, 不影响结果, 说明纳入文献的稳定性良好。

## 2.5 发表偏倚

对TGF-β1 T29C位点与OP的相关性中显性模型(CC+TC vs TT)的结果绘制漏斗图, 图形基本对称, 可以认为偏倚可能性较小(图4)。

表3 TGF-β1位点C509T、T869C、T29C基因多态性与OP发生的相关性荟萃分析结果

Table 3 Meta-analysis results of correlation between gene polymorphism of C509T, T869C, T29C at TGF-β1 gene locus and the occurrence of osteoporosis

研究位点	组别	遗传模型	研究数目	总样本量	异质性 $I^2/\%$	P	效应模型	OR	95%CI	P
C509T	亚洲	C vs T	3	799/1 013	0	0.76	F	0.83	0.68~1.01	0.06
		TT+CT vs CC	4	1 067/210	0	0.67	F	1.12	0.81~1.55	0.5
		TT vs CC+CT	3	307/509	84	0.002	R	1.12	0.51~2.48	0.77
		TT vs CC	3	307/200	0	0.51	F	1.37	0.91~2.06	0.13
		CT vs CC	3	399/200	9	0.33	F	0.96	0.67~1.37	0.82
T869C	总体	T vs C	5	1 951/2 267	0	0.94	F	0.85	0.75~0.97	0.02
		CC+TC vs TT	6	1 854/623	20	0.29	F	1.25	1.02~1.52	0.03
		CC vs TT+TC	5	482/1 627	0	0.88	F	1.36	1.09~1.70	0.006
		CC vs TT	5	504/592	87	<0.00001	R	0.63	0.27~1.48	0.29
		TC vs TT	5	1 112/515	0	0.45	F	1.07	0.85~1.34	0.59
	亚洲	T vs C	2	1 316/1 690	0	0.52	F	0.86	0.68~1.08	0.04
		CC+TC vs TT	3	1 411/460	44	0.17	F	1.11	0.77~1.60	0.03
		CC vs TT+TC	2	348/1 155	0	0.59	F	1.4	0.93~2.09	0.03
		CC vs TT	2	348/352	4	0.31	F	1.31	0.80~2.15	0.05
		TC vs TT	2	803/352	0	0.34	F	1.02	0.69~1.50	0.55
	高加索	T vs C	3	635/577	0	0.96	F	0.86	0.68~1.08	0.2
		CC+TC vs TT	3	443/163	0	0.35	F	1.11	0.77~1.60	0.58
		CC vs TT+TC	3	134/472	0	0.54	F	1.4	0.93~2.09	0.11
		CC vs TT	3	134/163	0	0.81	F	1.31	0.80~2.15	0.28
		TC vs TT	3	309/163	39	0.2	F	1.02	0.69~1.50	0.93
T29C	总体	T vs C	4	1 743/1 157	95	<0.00001	R	1.1	0.56~2.17	0.78
		CC+TC vs TT	4	884/546	83	0.0006	R	0.97	0.56~1.70	0.93
		CC vs TT+TC	4	253/1197	94	<0.00001	R	0.73	0.21~2.55	0.62
		CC vs TT	4	253/546	94	<0.00001	R	0.66	0.16~2.76	0.57
		TC vs TT	4	651/546	47	0.13	F	0.97	0.77~1.22	0.8
	亚洲	T vs C	3	1 001/781	96	<0.00001	R	1.15	0.40~3.29	0.8
		CC+TC vs TT	3	575/296	88	0.0002	R	0.94	0.39~2.27	0.89
		CC vs TT+TC	3	186/705	96	<0.00001	R	0.64	0.09~4.75	0.66
		CC vs TT	3	186/296	96	<0.00001	R	0.56	0.06~5.71	0.63
		TC vs TT	3	409/296	64	0.06	R	0.85	0.50~1.45	0.56
	高加索	T vs C	1	742/376	—	—	—	1	0.78~1.29	0.98
		CC+TC vs TT	1	309/250	—	—	—	1.01	0.73~1.42	0.93
		CC vs TT+TC	1	67/492	—	—	—	0.95	0.57~1.59	0.86
		CC vs TT	1	67/250	—	—	—	0.97	0.56~1.66	0.9
		TC vs TT	1	242/250	—	—	—	1.03	0.72~1.47	0.88

F: 固定效应模型; R: 随机效应模型。

F: Fixed effect model; R: Random effect model.

表4 TGF- $\beta$ 1位点C509T、T869C、T29C基因多态性与腰椎骨密度相关性的荟萃分析结果Table 4 Meta-analysis results of correlation between gene polymorphism of C509T, T869C, T29C at TGF- $\beta$ 1 gene locus and lumbar vertebral bone density

研究位点	组别	遗传模型	研究数目	总样本量	异质性 $I^2/\%$	$P$	效应模型	OR	95%CI	$P$
C509T	亚洲	CC vs CT	3	285/524	0	0.94	F	0	-0.02~0.02	0.78
		CC vs TT	3	285/285	58	0.09	R	0.03	0.02~0.11	0.14
		CT vs TT	3	524/285	62	0.07	R	0.02	-0.01~0.06	0.19
T869C	亚洲/总	TT vs TC	5	364/825	86	<0.0001	R	0.01	-0.01~0.03	0.27
		TT vs CC	5	364/361	80	0.0006	R	0.01	-0.01~0.03	0.54
		TC vs CC	5	825/361	59	0.05	R	-0.01	-0.02~0.00	0.22
	亚洲/男性	TT vs TC	1	39/119	—	—	—	0.04	0.03~0.05	<0.00001
		TT vs CC	1	39/74	—	—	—	0.03	0.02~0.04	<0.00001
		TC vs CC	1	119/74	—	—	—	-0.01	-0.02~0.00	0.0007
	亚洲/绝经后女性	TT vs TC	4	325/706	0	0.52	F	0.01	0.00~0.02	0.03
		TT vs CC	4	325/287	65	0.04	R	-0.01	-0.04~0.02	0.6
		TC vs CC	4	706/287	38	0.18	F	-0.00	-0.01~0.01	0.82
T29C	总	TT vs TC	6	221/375	74	0.001	R	0.02	0.01~0.03	0.0007
		TT vs CC	6	221/228	96	<0.00001	R	-0.01	-0.05~0.03	0.63
		TC vs CC	6	375/228	96	<0.00001	R	-0.02	-0.05~0.01	0.19
	高加索	TT vs TC	3	68/141	85	0.001	R	0.02	0.01~0.04	0.01
		TT vs CC	3	68/91	97	<0.00001	R	0.03	-0.03~0.09	0.33
		TC vs CC	3	141/91	98	<0.00001	R	0	-0.05~0.06	0.86
	亚洲	TT vs TC	3	153/234	67	0.05	R	-0.00	-0.05~0.04	0.91
		TT vs CC	3	153/137	93	<0.00001	R	-0.11	-0.26~0.04	0.14
		TC vs CC	3	234/137	88	0.0003	R	-0.09	-0.20~0.01	0.08

F: 固定效应模型; R: 随机效应模型。

F: Fixed effect model; R: Random effect model.

表5 TGF- $\beta$ 1位点T869C、T29C基因多态性与股骨颈骨密度相关性的荟萃分析结果Table 5 Meta-analysis results of correlation between gene polymorphism of T869C and T29C at TGF- $\beta$ 1 gene locus and bone mineral density of femoral neck

研究位点	组别	遗传模型	研究数目	总样本量	异质性 $I^2/\%$	$P$	效应模型	OR	95%CI	$P$
T869C	亚洲/总	TT vs TC	3	84/277	70	0.03	R	0.01	-0.00~0.01	0.23
		TT vs CC	3	84/178	0	0.79	F	0.01	0.01~0.01	<0.00001
		TC vs CC	3	277/178	91	<0.0001	R	0	-0.01~0.01	0.42
	亚洲/男性	TT vs TC	1	39/119	—	—	—	0	-0.01~0.01	0.1
		TT vs CC	1	39/74	—	—	—	0.01	0.00~0.02	0.003
		TC vs CC	1	119/74	—	—	—	0.01	0.01~0.01	<0.00001
	亚洲/绝经后女性	TT vs TC	2	45/158	0	0.85	F	0.01	0.01~0.01	<0.00001
		TT vs CC	2	45/104	0	0.49	F	0.01	0.01~0.01	<0.00001
		TC vs CC	2	158/104	0	0.46	F	0	-0.00~0.00	0.95
T29C	高加索	TT vs TC	3	68/141	97	<0.0001	R	0.01	-0.02~0.05	0.5
		TT vs CC	3	68/91	99	<0.00001	R	-0.01	-0.12~0.09	0.81
		TC vs CC	3	141/91	99	<0.00001	R	-0.02	-0.10~0.05	0.58

F: 固定效应模型; R: 随机效应模型。

F: Fixed effect model; R: Random effect model.

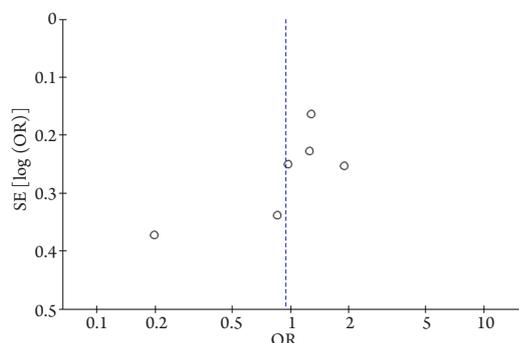


图4 TGF- $\beta$ 1位点 T869C基因多态性与OP发生风险的相关性的漏斗分析图(CC+TC vs TT)

Figure 4 Funnel plot of T869C gene polymorphism at TGF- $\beta$ 1 gene locus and risk of osteoporosis (CC+TC vs TT)

### 3 讨论

OP是以骨代谢紊乱、骨微结构破坏为特点,具有遗传影响性的多因素疾病<sup>[23]</sup>。全世界大约有2亿人患有OP,每年大约发生900万例OP性骨折(osteoporotic fracture, OPF)<sup>[24]</sup>。随着人口老龄化进程的不断推进,OP的发病率和病死率将会不断增加。不断探索全面有效的预防及治疗措施显得更为重要。骨基质含有大量的TGF- $\beta$ 1,由破骨细胞释放并激活,特异性诱导骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)向骨吸收部位迁移,破坏骨稳态,促进骨吸收<sup>[25]</sup>。也有研究发现MOTS-c通过TGF- $\beta$ /Smad通路促进BMSCs的成骨分化,改善OP,并且TGF- $\beta$ /Smad通路相关基因TGF- $\beta$ 1的表达增加,敲除TGF- $\beta$ 1后,可逆转MOTS-c对BMSCs的成骨作用<sup>[26]</sup>。已开展的临床研究<sup>[27-28]</sup>也发现OP患者中的血清TGF- $\beta$ 1的水平明显高于非OP患者,是OP发生的危险因素。随着免疫学的不断发展,TGF- $\beta$ 1基因启动子区的位点C509T、T869C、T29C与OP的研究也不断进行,但结果不一,可能是受到种族、性别、样本量等因素的影响。

本研究结果显示:TGF- $\beta$ 1基因位点T869C多态性与OP的发生风险相关,与椎体、股骨颈BMD相关,尤其是亚洲人群,亚组分析其在亚洲绝经后女性和男性人群中差异仍有统计学意义。C等位基因是OP发生的危险因素,C基因携带者的OP发生风险是TT纯合子的1.31倍,且CC纯合子的OP发生风险是T基因携带者的1.35倍。在椎体BMD方面,亚洲男性TT基因型>CC基因型>TC基因型,亚洲绝经后女性TT基因型>TC基因型。在股骨颈

BMD方面,亚洲男性T基因携带者>CC基因型,亚洲绝经后女性TT基因型>C基因携带者。Sun等<sup>[29]</sup>研究发现:在亚洲绝经后女性,TGF- $\beta$ 1基因位点T869C多态性与OP的发生风险相关。本研究结论与之一致。由于总的分析结果存在一定的异质性,我们先进行了敏感性分析,逐一剔除后,并未降低整体的异质性及改变结果,说明结果较为可靠及稳定。再按种族及性别进行了亚组分析,结果发现明显降低了异质性。对于OP发生结局,我们对种族进行亚组分析,结果发现主要在亚洲人群中出现了相关性,而在高加索人群中差异无统计学意义。可能原因有3个:第一,种族因素在遗传中起到了很大的作用,可能增加了OP的发生;且在亚洲人群中,对椎体骨密度及股骨颈骨密度的结局分析,并进一步按性别分层分析,也发现了相同的结果,而目前公认的OP诊断标准就是基于双能X线骨密度测量仪测量的结果<sup>[30]</sup>,其结果具有一定的代表性。第二,纳入亚洲人群的3个研究样本量远大于高加索人群的3个研究样本量,统计学效应的不同也可能导致结果的不同。第三,不同的基因检测方法和病例的来源不同也会对结局产生影响。

在目前收集到的证据,TGF- $\beta$ 1基因C509T位点多态性与OP的发生、椎体BMD的相关性均无统计学意义。但近年来发现该位点多态性与骨科疾病有相关性<sup>[6,31]</sup>。之前的结论有可能是由于样本量较小,未达到统计学效应。本研究发现TGF- $\beta$ 1基因T29C位点多态性与OP的发生差异无统计学意义,而Sun等<sup>[29]</sup>研究发现:在亚洲绝经后女性中,TGF- $\beta$ 1基因T29C位点多态性与OP的发生有关。其原因可能为Sun等<sup>[29]</sup>研究观察组纳入了部分骨量减少患者,同时也说明本研究纳入的样本量小,未能进一步亚组分析TGF- $\beta$ 1基因T29C位点多态性是否与绝经后OP的发生有关。

本文仍存在一定的局限性:1)纳入的3个基因位点的相关研究仍较少,可能影响最终的统计效应;2)只纳入了公开发表的相关文献,可能存在一定的偏差;3)OP也受到年龄和雌激素治疗等混杂因素的影响,而纳入的研究中提取的数据未校正这些混杂因素。进一步的临床研究中应注意并克服这些内在的局限性。

### 参考文献

1. Grover M, Bachrach LK. Treatment of adolescent osteoporosis[M]// A practical approach to adolescent bone health. USA: Springer

- International Publishing, 2018, 243-259.
- Li WF, Hou SX, Yu B, et al. Genetics of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation[J]. *Hum Genet*, 2010, 127(3): 249-285.
  - Krela-Kaźmierczak I, Michalak M, Wawrzyniak A, et al. The c. 29T>C polymorphism of the transforming growth factor beta-1 (TGFB1) gene, bone mineral density and the occurrence of low-energy fractures in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Mol Biol Rep*, 2017, 44(6): 455-461.
  - Hussein YM, Mohamed RH, El-Shahawy EE, et al. Interaction between TGF- $\beta$ 1 (869C/T) polymorphism and biochemical risk factor for prediction of disease progression in rheumatoid arthritis[J]. *Gene*, 2014, 536(2): 393-397.
  - Xu JJ, Liu JL, Gan YK, et al. High-dose TGF- $\beta$ 1 impairs mesenchymal stem cell-mediated bone regeneration via bmp2 inhibition[J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 35: 167-180.
  - 周卓娜, 蒋健晖, 胡锦标. 转化生长因子- $\beta$ 基因多态性与广州地区汉族人群骨质疏松相关性研究[J]. *黑龙江医药*, 2019, 32(2): 280-283.  
ZHOU Zhuona, JIANG Jianhui, HU Jinbiao. A study on the relationship between transforming growth factor gene polymorphism and osteoporosis in Han population in Guangzhou[J]. *Heilongjiang Medicine Journal*, 2019, 32(2): 280-283.
  - Utennam D, Tungtrongchitr A, Phonrat B, et al. Association of T869C gene polymorphism of transforming growth factor- $\beta$ 1 with low protein levels and anthropometric indices in osteopenia/osteoporosis postmenopausal Thai women[J]. *Genet Mol Res*, 2012, 11(1): 87-99.
  - Lau HH, Ho AY, Luk KD, et al. Transforming growth factor-b1 gene polymorphisms and bone turnover, bone mineral density and fracture risk in southern Chinese women[J]. *Calcif Tissue Int*, 2004, 74(6): 516-521.
  - Tural S, Alayli G, Kara N, et al. Association between osteoporosis and polymorphisms of the IL-10 and TGF-beta genes in Turkish postmenopausal women[J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(9): 1179-1183.
  - Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L, et al. Polymorphisms in the transforming growth factor beta 1 gene and osteoporosis[J]. *Bone*, 2003, 32(3): 297-310.
  - 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(4): 297-299.  
ZENG Xiantao, LIU Hui, CHEN Xi, et al. Meta-analysis series 4: quality assessment tools for observational studies[J]. *Chinese Journal of Evidence Based Medicine*, 2014, 4(4): 297-299.
  - Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560.
  - Chen K, Wang B, Zhang XZ, et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1-509 polymorphism is associated with bone mineral density in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Chin J Clin Med*, 2012, 19(3): 215-217.
  - Yamada Y, Miyauchi A, Tagaki Y, et al. Association of the C-509T polymorphism, alone or in combination with the T869C polymorphism, of the transforming growth factor- $\beta$ 1 gene with bone mineral density and genetic susceptibility to osteoporosis in Japanese women[J]. *J Mol Med*, 2001, 79(2/3): 149-156.
  - Hubacek AJ, Weichetove M, Bohuslavova R, et al. Genetic polymorphism of TGF- $\beta$ -1, PAI-1 and COL1A-1, and determination of bone mineral density in Caucasian females[J]. *Endocr Regul*, 2006, 40(3): 77-81.
  - Lau EM, Wong SY, Li M, et al. Osteoporosis and transforming growth factor-beta-1 gene polymorphism in Chinese men and women[J]. *J Bone Miner Metab*, 2004, 22(2): 148-152.
  - Yamada Y, Okuizumi H, Miyauchi A, et al. Association of transforming growth factor beta1 genotype with spinal osteophytosis in Japanese women[J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43: 452-460.
  - Yamada Y, Miyauchi A, Goto J, et al. Association of a polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis in postmenopausal Japanese Women[J]. *J Bone Miner Res*, 1998, 13(10): 1569-1576.
  - Park BL, Han IK, Lee HS, et al. Identification of novel variants in transforming growth factor-beta 1 (TGF- $\beta$ 1) gene and association analysis with bone mineral density[J]. *Human mutation*, 2003, 22(3): 257-258.
  - Oishi Y, Watanabe Y, Shinoda S, et al. The IL6 gene polymorphism-634C>G and IL17F gene polymorphism 7488T>C influence bone mineral density in young and elderly Japanese women[J]. *Gene*, 2012, 504(1): 75-83.
  - Hinke V, Seck T, Clanget C, et al. Association of transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) T29>C gene polymorphism with bone mineral density (BMD), changes in BMD, and serum concentrations of TGF- $\beta$ 1 in a population-based sample of postmenopausal German women[J]. *Calcif Tissue Int*, 2001, 69(6): 315-320.
  - Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting[J]. *JAMA*, 2000, 283(15): 2008-2012.
  - Eftekhari H, Hosseini SR, Pourreza Baboli H, et al. Association of interleukin-6 (rs1800796) but not transforming growth factor beta 1 (rs1800469) with serum calcium levels in osteoporotic patients[J]. *Gene*, 2018, 671: 21-27.
  - Osterhoff G, Morgan EF, Shefelbine SJ, et al. Bone mechanical properties and changes with osteoporosis[J]. *Injury*, 2016, 47(2): S11-S20.
  - Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF- $\beta$  signaling in bone remodeling[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2): 466-472.

26. Hu BT, Chen WZ. MOTS-c improves osteoporosis by promoting osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells via TGF- $\beta$ /Smad pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22: 7156-7163.
27. Faraji A, Abtahi S, Ghaderi A, et al. Transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) in the sera of postmenopausal osteoporotic females[J]. Int J Endocrinol Metab, 2016, 14(4): e36511.
28. 何跃辉, 陈狄, 高谦, 等. 原发性骨质疏松与 TGF- $\beta$ 1、CaM、骨代谢指标的相关性分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2020, 35(5): 467-469.  
HE Yuehui, CHEN Di, GAO Qian, et al. Correlation analysis of primary osteoporosis with TGF- $\beta$ 1, CaM and bone metabolism[J]. Chinese Journal of Bone and Joint Injury, 2020, 35(5): 467-469.
29. Sun JJ, Zhang C, Xu L, et al. The transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ 1) gene polymorphisms (TGF- $\beta$ 1 T869C and TGF- $\beta$ 1 T29C) and susceptibility to postmenopausal osteoporosis[J]. Medicine, 2015, 94(4): e461.
30. 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2017年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10: 413-443.  
Osteoporosis and bone mineral Disease Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of primary Osteoporosis (2017)[J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2017, 10: 413-443.
31. 李海涛, 陈福宇, 王维山, 等. 转化生长因子 $\beta$ 与白细胞介素1 $\beta$ 基因多态性与新疆地区汉族、维吾尔族人群原发性膝骨性关节炎的相关性[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(24): 3906-3911.  
LI Haitao, CHEN Fuyu, WANG Weishan, et al. Correlation between polymorphisms of transforming growth factor and interleukin 1 gene and primary knee osteoarthritis in Han and Uyghur population in Xinjiang Region[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2017, 21(24): 3906-3911.

**本文引用:** 高虹, 高飞. TGF- $\beta$ 1基因多态性与骨密度和骨质疏松发生风险的相关性: 荟萃分析[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(9): 2147-2159. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.028

**Cite this article as:** GAO Hong, GAO Fei. Association of TGF- $\beta$ 1 gene polymorphism with bone mineral density and risk of osteoporosis: A Meta-analysis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(9): 2147-2159. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.028