论著

文章编号:1000-5404(2010)14-1534-05

CYP19基因多态性与绝经后骨质疏松症的关联性

耿 力[1],杨洪昌[2],陈 仲[2],肖 虹[1],姚珍薇[3] (650032 昆明,昆明医学院第一附属医院妇产科[1];650021 昆明,云南省第二人民医院创伤外科,云南省创伤救治中心[2];400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院妇产科[3])

[摘要] **目的** 探讨细胞色素P450 19(CYP19)基因第3外显子缬氨酸(Val)80单核苷酸多态性及第4内含子(TTTA)n短串联重复序列多态性与绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis,PMO)的关系。**方法** 选取78例股骨颈PMO患者和122例对照以及108例腰椎(L_{2-4})PMO患者和92例对照分别进行病例对照研究,采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态法检测Val80多态性,采用基因扫描及DNA测序技术检测(TTTA)n多态性,以TTTA重复序列中位数10次为界将重复序列基因分为短基因(<10)和长基因(≥10),分别以S和L表示,采用NORLAND公司XR-46系列双能X线骨密度仪测量股骨颈及L_{2-4}骨密度。**结果** 股骨颈及L_{2-4}部位的各组基因型分布符合Hardy-Weinberg平衡($P>0.05$)。Val80多态性:股骨颈及L_{2-4}部位病例组和对照组基因型和等位基因频率分布无显著性差异($P>0.05$);(TTTA)n多态性:在股骨颈部位,病例组和对照组基因型和等位基因频率分布无显著性差异($P>0.05$),而L_{2-4}部位,病例组SS基因型和S等位基因频率较对照组显著性升高($P<0.05$)。调整年龄、绝经时间、绝经年龄及体质指数后,以这2个多态性位点作为自变量的多元Logistic回归显示仅(TTTA)n多态性与L_{2-4} PMO显著相关,并独立于PMO传统危险因素,SS+SL基因型者患病风险较LL型者增高(adjusted OR 2.246, 95% CI 1.070~4.715, $P=0.032$)。**结论** CYP19基因(TTTA)n多态性与L_{2-4}部位PMO独立关联,S等位基因显性影响PMO的发病风险,而CYP19基因Val80多态性与股骨颈及L_{2-4}部位PMO的发生无显著相关。

[关键词] 骨质疏松症,绝经后;细胞色素P450 19基因;遗传多态性;骨密度

[中图法分类号] R681.02;R711.51;R394.5 **[文献标志码]** A

Correlation of CYP19 gene polymorphisms with postmenopausal osteoporosis in Chongqing Chinese Han women

Geng Li[1], Yang Hongchang[2], Chen Zhong[2], Xiao Hong[1], Yao Zhenwei[3] ([1]Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital, Kunming Medical College, Kunming, Yunnan Province, 650032; [2]Department of Trauma Surgery, Second People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan Province, 650021; [3]Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation of a G/A at Val80 in the third exon and a TTTA repeat polymorphism in the forth intron of cytochrome P450 family 19 (CYP19) gene with postmenopausal osteoporosis (PMO) in Chinese Han population. **Methods** A case-control study was carried out on 78 femoral neck PMO patients and 122 matched controls, and 108 lumbar spine (L_{2-4}) PMO patients and 92 controls. Inclusion criteria, at the age of 41 to 65, Han nationality, living in Chongqing more than 10 years, with natural menopause over 1 year, no history of taking drugs affecting bone metabolism. Exclusion criteria: menopause too early (younger than 40 years old), secondary osteoporosis or disease affecting bone mineral density, or consanguinity. Genotypes for the Val80 polymorphism were determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Genotypes for the (TTTA)n polymorphism were determined by gene scan and DNA sequencing. The (TTTA)n <10 and (TTTA)n ≥10 alleles were designated S and L, respectively. Bone mineral density for the proximal femur and L_{2-4} was measured by NORLAND XR-46 dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). **Results** The genotype distribution in each group was met with Hardy-Weinberg equilibrium at each skeletal site ($P>0.05$). There was no significant difference in the genotype and allele distributions of Val80 polymorphism between PMO group and control group at the femoral neck and L_{2-4} sites ($P>0.05$). At the femoral neck site, there was no significant difference in the genotype and allele distribu-

[通信作者] 耿 力,电话:(023)6948003,E-mail: gengli007@sina.com

tions of (TTTA)n polymorphism between PMO group and control group ($P>0.05$). But the SS genotype and the S allele frequencies of PMO group were significantly higher than those of control group at the L_{2-4} ($P<0.05$). After adjustments for age, years after menopause, menopausal age, and body mass index, Logistic regression analyses revealed only the (TTTA)n polymorphism remained significantly associated with PMO at the L_{2-4} ($P<0.05$). The subjects with the combined SS and SL genotype had higher risk of PMO compared with those with the LL genotype (adjusted $OR=2.246$, 95% CI 1.070 to 4.715, $P=0.032$). **Conclusion** CYP19 (TTTA)n polymorphism is independently correlated with PMO at the L_{2-4} in Chongqing Chinese Han population. The presence of the S allele T may dominantly increase the risk of PMO at the L_{2-4}. The data also suggest that the CYP19 Val80 polymorphism might not be associated with PMO.

[Key words] osteoporosis, postmenopausal; cytochrome P450 19 (CYP19) gene; genetic polymorphism; bone mineral density

Corresponding author: Geng Li, Tel: 86-23-6948003, E-mail: gengli007@sina.com

绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMO)是一种多基因调控的遗传性疾病。芳香化酶编码基因为细胞色素 P450 19 (cytochrome P450 family 19, CYP19)基因,国外已对 CYP19 基因多态性与绝经后女性骨密度(bone mineral density, BMD)及骨代谢的相关性进行了研究,不同地区、种族的研究结论存在较大差异[1-4]。本研究对 CYP19 基因第 3 外显子的 Val80 单核苷酸多态性及第 4 内含子的四核苷酸胸腺嘧啶-胸腺嘧啶-胸腺嘧啶-腺嘌呤(thymine thymine thymine adenine,TTTA)短串联重复序列多态性与 PMO 的关系进行分析。由于股骨颈及 L_{2-4}部位分别最佳反映髋部及腰椎 BMD,且均为骨松质多代谢活跃及骨折好发部位,因此本研究中对绝经后女性选取股骨颈及 L_{2-4}部位作为 PMO 病例组。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用病例-对照研究。选取居住重庆地区 10 年以上、汉族、年龄 41~65 岁、自然绝经时间≥1 年、无服用影响骨代谢药物史等条件的绝经后女性;剔除标准为绝经过早(≤40 岁)、继发性骨质疏松、其他低骨量疾病和研究对象间有血缘关系者。病例组与对照组诊断依据 WHO 原发性骨质疏松症诊断标准[5]。病例组:重庆医科大学附属第一医院妇科门诊就诊的绝经后女性,经美国 NORLAND 公司 XR-46 型双能 X 线骨密度仪(dual-energy X-ray absorptiometer, DEXA)检测,BMD 测值低于或等于同性别峰值骨量平均值的 2.5 个标准差(可伴有骨折)者,股骨颈和腰椎 2-4(L_{2-4})部位 PMO 病例数分别为 78、108 例,年龄分别为 42~65(54.4±5.6)岁及 41~65(52.7±6.3)岁。对照组:选自同期在该院妇科门诊健康体检的重庆地区绝经后女性,BMD 测量值在同性别峰值骨量平均值的 1.0 个标准差以内的骨量正常者,股骨颈和 L_{2-4}对照组分别为 122、92 例,年龄分别为 41~59(50.2±4.1)岁及 41~64(50.8±5.9)岁。

1.2 方法

1.2.1 DNA 提取 抽取全血 3 ml,EDTA 抗凝,采用 QIAGEN 公司的全血 DNA 提取试剂盒提取基因组 DNA。

1.2.2 CYP19 基因 Val80 多态性位点的检测 采用多聚酶链反应-限制性片段长度多态性法(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)进行基因分型。Val80 位点 PCR 引物:上、下游引物序列分别为 5′-AGTAACACAGAACAGTTGCA-3′及 5′-TCCAGACTCGCATGAATTCTCCGTA-3′。PCR 反应体系:50 μl,其中模板 DNA 100 ng,10×PCR 缓冲液 5 μl,*Taq* DNA 聚合酶 2.5 U,10 mmol/L 三磷酸脱氧核苷(dNTPs)4 μl,25 mmol/L $MgCl_2$ 3 μl,25 pmol/L 上、下游引物各 1 μl。PCR 反应条件:95 ℃预变性 3 min,然后 95 ℃ 20 s,60 ℃ 20 s,72 ℃ 30 s,30 个循环后,72 ℃延伸 5 min。Val80 位点 PCR 扩增产物长度为 188 bp。酶切反应:PCR 产物经限制性内切酶 *Rsa* Ⅰ(NEW ENGLAND BioLabs 公司)37 ℃反应 1 h,酶切产物用含 EB 的 2% 的琼脂糖凝胶电泳确定基因型,存在 *Rsa* Ⅰ 限制性酶切位点用“A”表示,不存在则以“G”表示。

1.2.3 CYP19 基因(TTTA)n 多态性位点的检测 采用基因扫描及 DNA 测序技术检测(TTTA)n 多态性。PCR 反应引物:上、下游引物序列分别为 FAM 标记 5′-CGGTATGCATGAGAAAGGCAT-3′,5′-GGTCACTCCTGCCTGGGTG-3′。PCR 反应体系:反应体系为 50 μl,其中模板 DNA 100 ng,10×PCR 缓冲液 5 μl,*Taq* DNA 聚合酶 2.5 U,10 mmol/L 三磷酸脱氧核苷(dNTPs) 4 μl,25 mmol/L $MgCl_2$ 3 μl,25 pmol/L 上、下游引物各 1 μl。反应条件:95 ℃预变性 11 min,然后 94 ℃ 1 min,59 ℃ 1 min,72 ℃ 1 min,28 个循环后,60 ℃延伸 45 min。CYP19 基因(TTTA)n 位点 PCR 扩增产物长度为 245 bp。ABI 公司 377 DNA 测序仪上进行 PCR 产物电泳,GENESCAN 和 GENETYPE 软件分析定型,并对部分纯合子测序鉴定其重复次数。

1.2.4 BMD 测定 美国 NORLAND 公司 XR-46 型 DEXA 测定受试者股骨颈及 L_{2-4}前后位(A-P) BMD。

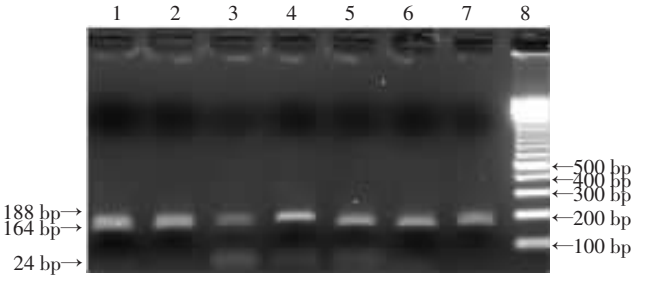
1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件。χ^2检验检测多态基因型是否符合 Hardy-Weinberg 平衡,χ^2检验比较病例组及对照组等位基因频率及基因型频率,Binary Logistic 回归模型计算评估 CYP19 基因 Val80 及(TTTA)n 两个位点各基因型 PMO 患病风险趋势及分析 PMO 危险因素。

2 结果

2.1 CYP19基因Val80多态性及(TTTA)n多态性基因型分布

CYP19基因Val80位点存在*Rsa* Ⅰ酶切位点的纯合子AA型,显示164 bp和24 bp 2条带,缺乏*Rsa* Ⅰ酶切位点的野生型纯合子GG型,显示188 bp 1条带,杂合子GA型则显示上述3条带,基因分型见图1。CYP19基因(TTTA)n位点检测到(TTTA)7(-3 bp)、7、10、11及12次重复5个等位基因,7(-3 bp)/7(-3 bp)、7(-3 bp)/7、7/7、7/10、7/11、7(-3 bp)/11、11/11、11/12共8种基因型;整个群体中,等位基因以7、11次重复常见,呈现双峰样分布,12次重复出现率极低,8和9次重复未出现,3 bp缺失(-3 bp)位于TTTA重复序列上游50个核苷酸处;(-3 bp)出现于70%的7次重复序列中,而不出现于其他等位基因中,部分基因分型见图2。CYP19基因TTTA重复序列中位数为10,以重复序列中位数为界将重复序列基因分为短基因和长基因,分别以S和L表示。



1,2,3,7:GA基因型;4:GG基因型;5,6:AA基因型;8:标准

图1 CYP19基因Val80基因型分布情况

2.2 CYP19基因Val80及(TTTA)n多态性基因型和等位基因在2组中的分布

2个位点在股骨颈和L_{2-4}部位的病例组和对照组基因型分布符合Hardy-Weinberg平衡($P>0.05$)。Val80:在股骨颈及L_{2-4}部位,病例组和对照组基因型和等位基因频率分布均无显著性差异($P>0.05$)。(TTTA)n:在股骨颈部位,病例组和对照组基因型和等位基因频率分布无显著性差异($P>0.05$),而L_{2-4}部位,病例组和对照组基因型和等位基因频率分布有显著性差异($P<0.05$)。见表1。

2.3 CYP19基因Val80及(TTTA)n多态性基因型与PMO患病风险的关系

采用单因素Binary Logistic回归模型评估各基因型的患病风险趋势。Val80:在股骨颈及L_{2-4}两个部位携带AA、GA或AA+GA基因型与携带GG型者的患病风险无显著性差异($P>0.05$)。(TTTA)n:在股骨颈,携带SS、SL或SS+SL基因型与携带LL型者的患病风险无显著性差异($P>0.05$);而在L_{2-4},携带SS或SS+SL基因型较LL型者患病风险增加($P<0.05$),但携带SL基因型与携带LL型者的患病风险无显著性差异($P>0.05$)。见表2。

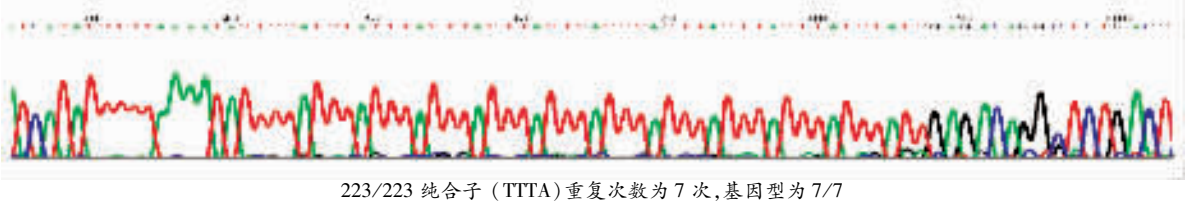
表1 CYP19基因Val80及(TTTA)n多态性基因型和等位基因频率分析

多态性位点	部位	组别	n	基因型			等位基因	
				GG(%)	GA(%)	AA(%)	G(%)	A(%)
Val80	股骨颈	病例组	78	18(23.1)	32(41.0)	28(35.9)	68(43.6)	88(56.4)
		对照组	122	21(17.2)	57(46.7)	44(36.1)	99(40.6)	145(59.4)
				$\chi^2=1.186$, $P=0.553$			$\chi^2=0.356$, $P=0.551$	
	L_{2-4}	病例组	108	22(20.4)	47(43.5)	39(36.1)	91(42.1)	125(57.9)
		对照组	92	17(18.5)	42(45.7)	33(35.8)	76(41.3)	108(58.7)
				$\chi^2=0.143$, $P=0.931$			$\chi^2=0.028$, $P=0.868$	
多态性位点	部位	组别	n	基因型			等位基因	
				SS(%)	SL(%)	LL(%)	S(%)	L(%)
(TTTA)n	股骨颈	病例组	78	22(28.2)	43(55.1)	13(16.7)	87(55.8)	69(44.2)
		对照组	122	27(22.1)	65(53.3)	30(24.6)	119(48.8)	125(51.2)
				$\chi^2=2.136$, $P=0.344$			$\chi^2=1.866$, $P=0.172$	
	L_{2-4}	病例组	108	33(30.6)	58(53.7)	17(15.7)	124(57.4)	92(42.6)
		对照组	92	16(17.4)	50(54.3)	26(28.3)	82(44.6)	102(55.4)
				$\chi^2=7.140$, $P=0.028$			$\chi^2=6.561$, $P=0.010$	

表2 CYP19基因(Val80多态性及TTTA重复序列)基因型与患病风险的关系

多态性位点	部位	基因型	对照组(n)	病例组(n)	P值	OR值(95% CI)
Val80	股骨颈	AA	44	28	0.459	0.742(0.338~1.632)
		GA	57	32	0.278	0.655(0.305~1.406)
		AA+GA	101	60	0.309	0.693(0.342~1.404)
		GG	21	18		1.000
	L_{2-4}	AA	33	39	0.821	0.913(0.417~2.001)
		GA	42	47	0.707	0.865(0.405~1.844)
		AA+GA	75	86	0.736	0.886(0.438~1.793)
		GG	17	22		1.000
(TTTA)n	股骨颈	SS	27	22	0.150	1.880(0.795~4.446)
		SL	65	43	0.273	1.527(0.717~3.252)
		SS+SL	92	65	0.186	1.630(0.790~3.364)
		LL	30	13		1.000
	L_{2-4}	SS	16	33	0.008	3.154(1.342~7.414)
		SL	50	58	0.118	1.774(0.865~3.641)
		SS+SL	66	91	0.034	2.109(1.059~4.198)
		LL	26	17		1.000

P值:Val80位点(AA、GA及AA+GA基因型分别与GG基因型相比),(TTTA)n位点(SS、SL及SS+SL基因型分别与LL基因型相比)



223/223纯合子(TTTA)重复次数为7次,基因型为7/7

图2 重复次数不同纯合子基因片段测序结果

2.4 PMO 危险因素分析

以有无 PMO 为应变量，Val80（AA + GA *vs* GG）、（TTTA）n 多态性（SS + SL *vs* LL）及两者的交互项为自变量进行多变量逐步非条件 Logistic 回归分析，发现对股骨颈及 L_{2-4} 部位 PMO 而言，Val80、（TTTA）n 以及两者的交互项均不具有显著性（$P > 0.05$）。调整年龄、绝经时间、绝经年龄和 BMI 等已知危险因素，多变量逐步非条件 Logistic 回归分析显示（TTTA）n 仍与股骨颈 PMO 无显著性关联，与 L_{2-4} PMO 则显示独立关联；而 Val80 仍与两个部位的 PMO 均无关联，见表 3。

表 3 PMO 危险因素的多变量非条件 Logistic 回归分析

部位	因素	B	SE	Wald（χ^2）	*P* 值	Exp（B）95% *CI*
股骨颈	绝经时间	0.288	0.059	24.157	<0.01	1.334（1.189～1.497）
	体质指数	−0.218	0.064	11.670	0.001	0.804（0.710～0.911）
	常数	3.453	1.380	6.258	0.012	31.607
L_{2-4}	（TTTA）n SS + SL *vs* LL	0.809	0.378	4.573	0.032	2.246（1.070～4.715）
	年龄	0.099	0.031	10.331	0.001	1.105（1.040～1.174）
	体质指数	−0.243	0.058	17.337	<0.01	0.785（0.700～0.880）
	常数	0	1.637	0	1.000	1.000

3 讨论

与雌激素合成、代谢和效应有关的芳香化酶编码基因——CYP19 基因为 PMO 的候选基因之一[6]。CYP19 基因位于 15q21.1，由 10 个外显子组成，全长 75 kb，编码 503 个氨基酸[7]。骨组织和骨源性细胞均可表达 CYP19 基因及其酶的活性，骨重建过程可能正是由这种骨组织局部产生的雌激素来进行调控的[8,9]。Val80（rs700518 G/A）是位于 CYP19 基因第 3 外显子的一个沉默突变，不能导致氨基酸的变换。国内外对 CYP19 基因 Val80 与骨量、PMO 及骨折关系的研究尚少。本研究提示 Val80 多态性在 PMO 的发生中并未起重要作用，或者该位点通过与 CYP19 基因其他位点或其他基因相互作用、相互影响而协同致病，而其本身没有起主导作用，与 PMO 的发病无直接关系。

（TTTA）n 多态性与骨量、骨折风险的研究结论存在较大差异，以病例-对照研究探讨（TTTA）n 多态性与各部位 PMO 关系尚少见报道。Dick 等[1]对高加索老年女性研究中，按 7 次重复次数（命名为等位基因 A2）有或无进行分析，有 A2 等位基因者髋部所有位置和腰椎均有较高 BMD，且 A2 等位基因与 OP 患者椎体骨折的低发生率有关。Masi 等[2]对意大利绝经后女性的研究显示：高重复序列（平均重复数 > 11）者腰椎有较高 BMD 及较低骨折风险，但各重复序列股骨颈 BMD 无统计学差异。Richano 等[9]对西班牙绝经晚期女性的研究显示：重复序列长度与腰椎及髋部 BMD 正相关。然亦有研究认为绝经早期女性（TTTA）n 多态性与 BMD 无相关性[3]。本研究以重复序列中位数为界将重复序列基因分为短基因和长基因，分别以 S 和 L 表示，基因型分别以 SS、LL 和 SL 表示[10-12]。研究显示在股骨颈和 L_{2-4} 部位，病例组等位基因 S 频率均高于对照组，对照组等位基因 L 频率均高于病例组，尽管这种差异在股骨颈未达到统计学意义，仍提示 S 基因可能是 PMO 易感基因，而 L 基因对骨量可能起保护作用。调整年龄、绝经时间、绝经年龄和 BMI 等因素，采用多变量逐步非条件 Logistic 回归分析对 Val80 及（TTTA）n 多态性联合分析：Val80 与股骨颈及 L_{2-4} 部位的 PMO 无显著性关联；（TTTA）n 与股骨颈 PMO 亦无关联，但与 L_{2-4} 部位 PMO 显著关联并独立于 PMO 传统危险因素，S 等位基因携带者发生 L_{2-4} 部位 PMO 的危险显著升高，是 LL 基因型个体的 2.246 倍。本研究与 Dick 等[1,2]的研究结论有某些一致性，均显示高重复序列有较高腰椎 BMD 的趋势。（TTTA）n 多态性研究结论存在差异可能的原因为：①本研究中绝经后女性的（TTTA）n 等位基因分布与西班牙绝经后女性相似，但与其他国外报道存在差异，分布显示了种族、地区及性别差异[1,2,13]；②不同种族的 TTTA 重复序列中位数存在差异；③样本量大小、研究对象年龄、纳入标准及统计学分析方法也有差异。另本研究将股骨颈与 L_{2-4} 部位分开研究，如按惯例将任一部位发生 PMO 即定义为病例组，将会损失很多宝贵的数据，得到的结论也将只是一个大概的轮廓，难以说明针对哪一部位 PMO，而本研究也显示，同一基因对不同部位的作用有时并不相同，这些都说明将不同骨骼部位分开研究更为科学。

迄今为止，CYP19 基因多态性在骨组织中的作用机制仍未阐明，但其可影响芳香化酶活性导致雌激素生物利用度的差异，具体通过何种途径来调控骨内环境稳定目前尚不清楚，是改变作用于骨的血循环雌激素浓度，还是影响骨组织局部的雌二醇合成，抑或两种途径兼而有之[6]。有报道 CYP19 基因第 4 内含子（TTTA）n 多态性影响 CYP19 基因的转录，含 L 等位基因者有较高的芳香化酶活性，在骨组织产生的雌激素较多，因而对骨量起保护作用[1]。这一成果可解释该位点 S 等位基因显性影响 L_{2-4} 部位 PMO 发病风险的作用。国外报道其他基因位于内含子的 STR 除参与基因的转录调节，还与功能性基因多态性位点连锁[14]。我们认为（TTTA）n 位点可能也是通过与功能性多态性位点或者与其他基因功能性多态性位点连锁不平衡，从而与骨量相关，进而影响 PMO 的发生。尽

管目前不能确定 CYP19 基因影响 BMD 的功能性位点,但是很多资料显示靠近外显子Ⅰ翻译起始区的大约 20 kb 的区域中可能包含了功能性的变异体[9]。未来研究的一个重要方向即鉴定这些基因多态性的功能以及他们与环境的相互作用在 PMO 发生中的作用,同一基因多态性对不同部位 PMO 的不一致影响,以及在更大的人群中是否表现出同样的结果还需要深入研究。

总之,绝经后女性中 CYP19 基因 Val80 及(TTTA)n 存在多态性,CYP19 基因第 3 外显子 Val80 多态性与股骨颈及 L_{2-4} 部位 PMO 的发生无显著相关性;CYP19 基因第 4 内含子的(TTTA)n 多态性在 L_{2-4} 部位 PMO 的发生中有重要作用,与之独立关联,S 等位基因显性影响 PMO 的发病风险。

参考文献:

[1] Dick I M, Devine A, Prince R L. Association of an aromatase TTTA repeat polymorphism with circulating estrogen, bone structure, and biochemistry in older women[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005, 288(5): E989 - E995.

[2] Masi L, Becherini L, Gennari L, *et al*. Polymorphism of the aromatase gene in postmenopausal Italian women: distribution and correlation with bone mass and fracture risk[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(5): 2263 - 2269.

[3] Tofteng C L, Kindmark A, Brandstrom H, *et al*. Polymorphisms in the CYP19 and AR genes—relation to bone mass and longitudinal bone changes in postmenopausal women with or without hormone replacement therapy: The Danish Osteoporosis Prevention study[J]. Calcif Tissue Int, 2004, 74(1): 25 - 34.

[4] Zarrabeitia M T, Hernandez J L, Valero C, *et al*. A common polymorphism in the 5′-untranslated region of the aromatase gene influences bone mass and fracture risk[J]. Eur J Endocrinol, 2004, 150(5): 699 - 704.

[5] Kanis J A, Melton L J 3rd, Christiansen C, *et al*. The diagnosis of osteoporosis[J]. J Bone Miner Res, 1994, 9(8): 1137 - 1141.

[6] Riancho J A, Sanudo C, Valero C, *et al*. Association of the aromatase gene alleles with BMD: epidemiological and functional evidence [J]. J Bone Miner Res, 2009, 24(10): 1709 - 1718.

[7] Ma C X, Adjei A A, Salavaggione O E, *et al*. Human aromatase: gene resequencing and functional genomics[J]. Cancer Res, 2005, 65(23): 11071 - 11082.

[8] Enjuanes A, Garcia-Giralt N, Supervia A, *et al*. Functional analysis of the I. 3, I. 6, pII and I. 4 promoters of CYP19 (aromatase) gene in human osteoblasts and their role in vitamin D and dexamethasone stimulation[J]. Eur J Endocrinol, 2005, 153(6): 981 - 988.

[9] Riancho J A, Valero C, Naranjo A, *et al*. Identification of an aromatase haplotype that is associated with gene expression and postmenopausal osteoporosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(2): 660 - 665.

[10] 耿力, 姚珍薇, 乐爱文, 等. 绝经后女性雌激素受体β基因多态性与骨密度的关系[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(4): 333 - 336.

[11] 欧文君, 姚珍薇, 骆建云, 等. 雌激素受体2基因多态性与绝经后女性骨密度的相关性研究[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(1): 81 - 84.

[12] 王建, 王斌, 糜漫天, 等. 重庆市绝经后妇女骨质疏松症的危险因素研究[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(21): 2150 - 1253.

[13] Huang Y C, Chen M, Lin M W, *et al*. CYP19 TCT tri-nucleotide Del/Del genotype is a susceptibility marker for prostate cancer in a Taiwanese population[J]. Urology, 2007, 69(5): 996 - 1000.

[14] Riancho J A. Polymorphisms in the CYP19 gene that influence bone mineral density[J]. Pharmacogenomics, 2007, 8(4): 339 - 352.

(**收稿**:2009-12-21;**修回**:2010-01-19)

(编辑 龙 亮)

(上接1533页)

下子宫肌瘤、卵巢其他良性实性肿瘤如纤维瘤和卵巢癌等鉴别。该病因缺乏特殊的临床表现,发病率低,文献报道不多,亦不被大家所注意,因此易被误诊,本例患者是因月经稀发和不孕而就诊,术前并未诊断出该病。

OAF 组织来源于卵巢生发上皮,其间质则来源于卵巢白膜或皮质的间质,病理类型分为浆液性、黏液性、宫内膜样及透明细胞瘤,其中以浆液性最为多见[4]。其性质亦划分为良性、交界性及恶性3种。一般多为良性。若肿瘤为良性,一旦确诊应手术治疗,应根据患者年龄、生育要求及对侧卵巢情况决定手术范围;若肿瘤为恶性,治疗原则是手术为主,辅以放化疗的综合治疗,对Ⅰa期的年轻、有生育要求的患者可考虑保留生育功能。本例患者年轻、有生育要求,肿瘤性质为良性,同时合并 PCOS,且为双侧卵巢发病,术中行双侧卵巢肿瘤切除+卵巢低频打孔术,但因肿瘤与正常卵巢组织无明显分界,故不能排除肿瘤残留可能,术后需密切随访。

该病例患者为双侧卵巢浆液性腺纤维瘤同时合并 PCOS,更为罕见。患者术前 B 超提示卵巢呈多囊样改变,术中见卵巢白膜明显增厚,质坚韧,病检除腺纤维瘤外还提示卵巢组织胶原纤维组织瘤样增生,我们认为:卵巢组织胶原纤维增生可能一方面与卵巢腺纤维瘤的发生紧密相关,另一方面又可能致使卵泡无法正常排出而与 PCOS 的发生密切关联,但这一推论尚缺乏理论依据,有待于我们积累更多的临床病例进行深入的研究。

参考文献:

[1] 连利娟, 林巧稚. 妇科肿瘤学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 425.

[2] 王凤, 樊峰. 卵巢腺纤维瘤3例临床及病理分析[J]. 中国现代医生, 2009, 47(34): 155 - 156.

[3] Buy J N, Ghossain M A, Sciot C, *et al*. Epithelial tumors of the ovary: CT findings and correlation with US [J]. Radiology, 1991, 178(3): 811 - 818.

[4] 曹泽毅. 中华妇产科学(下册)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 1965 - 1966.

(**收稿**:2010-05-20;**修回**:2010-06-23)

(编辑 吴培红)