

本文引文格式:周庆辉,王金花,李嘉慧,等.脂联素基因多态性与壮族绝经后女性骨质疏松症的相关性[J].右江民族医学院学报,2022,44(4):493-497,503.

【论著与临床报道】

脂联素基因多态性与壮族绝经后女性骨质疏松症的相关性

周庆辉¹,王金花²,李嘉慧¹,莫颂秩³

(1.右江民族医学院人体学与解剖学教研室,广西 百色 533000;

2.右江民族医学院组织学与胚胎学教研室,广西 百色 533000;

3.右江民族医学院病原微生物学与免疫学教研室,广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨脂联素基因单核苷酸多态性与广西壮族绝经后女性骨质疏松症的相关性。方法 用超声骨密度仪对广西373例壮族绝经后女性志愿者测量左侧跟骨的超声振幅衰减,计算出T值,参照骨质疏松症建议诊断标准把志愿者分成骨量正常、骨量减少和骨质疏松3组;采用 Multiplex SNaPshot SNP 分型方法对脂联素基因 rs1063539、rs266729、rs3774261 和 rs710445 多态性位点进行基因分型。分析对比每个位点3种基因型的超声骨密度差异和3种基因型在3组人群中分布频率的差异。结果 脂联素基因该4个位点的等位基因分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡;rs1063539 C/G的3种基因型在骨量正常、骨量减少和骨质疏松3组人群中的分布存在明显差异($P < 0.05$),rs710445 A/G3种基因型之间的超声骨密度存在明显差异($P < 0.05$)。骨质疏松症危险因素的有序 Logistic 回归分析显示壮族绝经后女性个体携带 rs1063539 CC 和 CG 基因型发生骨质疏松的风险均比 GG 基因型的高($P < 0.05$),携带 rs710445 AA 和 AG 基因型发生骨质疏松的风险均比 GG 基因型的低($P < 0.05$)。结论 脂联素基因 rs1063539 C/G 和 rs710445 A/G 的基因多态性与广西壮族绝经后女性骨质疏松症相关,rs1063539 CC、CG 基因型和 rs710445 GG 基因型可能是增加骨质疏松风险的遗传因素。

关键词:脂联素;单核苷酸多态性;骨质疏松症;绝经后女性;壮族

中图分类号:R394.5

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2022)04-0493-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.04.004

Association between adiponectin gene polymorphism and osteoporosis in Postmenopausal women of Zhuang nationality

Zhou Qinghui¹, Wang Jinhua², Li Jiahui¹, Mo Songyi³

(1. Department of Somatology and Anatomy, Youjiang Medical University for Nationalities,

Baise 533000, Guangxi, China; 2. Department of Histology and Embryology, Youjiang

Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China; 3. Department

of pathogenic Biology and Immunology, Youjiang Medical University for

Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To explore the association between adiponectin gene single nucleotide polymorphisms and osteoporosis in postmenopausal women of Zhuang nationality in Guangxi. **Methods** The ultrasonic bone densitometer was used to measure the broadband ultrasonic attenuation (BUA) of left calcaneus of 373 postmenopausal female volunteers of Zhuang nationality in Guangxi, and the T value was calculated. According to the recommended diagnostic criteria of osteoporosis, the volunteers were divided into three groups: a normal bone mass group, an osteopenia group and an osteoporosis group. The polymorphic loci rs1063539,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81560239)

第一作者简介:周庆辉(1977-),男,硕士,副教授,研究方向:骨质疏松的机制研究,E-mail:zqh2853495@163.com

通讯作者简介:莫颂秩(1979-),女,硕士,副教授,研究方向:骨质疏松的基础与临床研究,E-mail:00433@ymun.edu.cn

rs266729, rs3774261 and rs710445 of adiponectin gene were genotyped by Multiplex SNaPshot SNP method. The differences in ultrasound BMD of the three genotypes at each locus and the differences in the distribution frequency of the three genotypes in the three groups were analyzed and compared. **Results** The distribution of alleles at these four loci of adiponectin gene conformed to Hardy-Weinberg equilibrium. There were significant differences in the distribution of three rs1063539 C/G genotypes among three groups ($P < 0.05$), and there were significant differences in ultrasound BMD among three rs710445 A/G genotypes ($P < 0.05$). The ordered logistic regression analysis of osteoporosis risk factors showed that the risk of osteoporosis in postmenopausal women of Zhuang nationality with rs1063539 CC and CG genotype was higher than that of GG genotype ($P < 0.05$), and the risk of osteoporosis in postmenopausal women of Zhuang nationality with rs710445 AA and AG genotype was lower than that of GG genotype ($P < 0.05$). **Conclusion** The polymorphism of adiponectin gene rs1063539 C/G and rs710445 A/G is associated with osteoporosis in postmenopausal women of Zhuang nationality in Guangxi. The genotypes of rs1063539 CC, CG and rs710445 GG may be genetic factors that increase the risk of osteoporosis.

Key words: adiponectin; single nucleotide polymorphisms; osteoporosis; postmenopausal women; Zhuang nationality

脂联素(adiponectin)主要是由脂肪细胞合成和分泌的一种激素蛋白,经与其受体结合而在脂质代谢、调节胰岛素抵抗和抗动脉粥样硬化等方面起着关键作用^[1]。有研究发现血浆脂联素水平与骨密度和骨转换生化标志物水平相关^[2-4],且脂联素和其受体 AdipoR1 蛋白表可达于成骨细胞^[5-6]和破骨细胞前体细胞^[7],表明脂联素直接参与调节骨生成和骨转换。随后在机制研究上发现脂联素在促进前成骨细胞分化和矿化能力方面可能起着积极作用,同时降低破骨细胞前体的成熟能力^[8]。在基因层面也有报道脂联素基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与股骨颈和前臂的低骨密度^[9]及广西仫佬族中老年人的骨量减少^[10]相关,SNPs 可能会引起脂联素基因的表达变化,进而改变其在循环或局部组织中的蛋白水平而影响骨转换。骨组织中破骨细胞的骨吸收与成骨细胞的骨生成之间失衡使骨吸收大于骨生成时,则易导致骨质疏松。骨质疏松症更易发于雌激素水平明显下降的绝经后妇女,使其存在较高的骨折风险,本研究旨在探寻与壮族绝经后妇女骨质疏松密切相关的脂联素基因 SNPs 位点,为后续研究分析其多态性对血液循环和骨组织中脂联素蛋白表达的影响奠定基础。

1 对象与方法

1.1 对象与分组 为 2016 年 5 月~12 月在广西百色、河池、崇左和南宁地区招募 55~70 岁壮族绝经后女性志愿者 373 名,平均年龄(61.61±4.57)岁。研究对象之间无亲属血缘关系,且排除心肝肾肺等慢性疾病患者、内分泌疾病患者以及 1 年内用过影响骨代谢的药物者。采样过程遵循知情同意原则。研究对象依据 2017 年《原发性骨质疏松症诊疗指南》的标准^[11](T 值>-1.0 为骨量正常;-2.5<T 值≤-1.0 为骨

量减少;T 值≤-2.5 为骨质疏松)分为 3 组:骨量正常组 67 例、骨量减少组 113 例和骨质疏松组 193 例,计算 T 值所用的检测人群峰值骨量和标准差参照壮族健康女性跟骨超声骨量峰值^[12]。

1.2 方法

1.2.1 超声骨密度测定 记录调查对象的一般情况包括出生日期、绝经情况、既往病史、近 1 年内药物使用情况等,测量身高和体重。骨密度以法国 Osteospace 干式超声骨密度仪测量左侧跟骨所得的超声振幅衰减(broadband ultrasound attenuation, BUA)表示。为了保证 BUA 数据的准确性,检测由专人负责,每次开机使用标准模块进行质量检测,不同采样地点标准模块 BUA 测量值之间的误差控制在 1%之内。

1.2.2 PCR 扩增 对采集的研究对象血样进行 DNA 提取,采用 Multiplex SNaPshot SNP 分型技术对 373 个样本的 DNA 进行脂联素基因 rs1063539G>C、rs266729C>G、rs3774261A>G 和 rs710445A>G 位点的检测。PCR 扩增反应的引物由上海天昊生物科技有限公司合成(见表 1)。多重 PCR 反应(Hot-StarTaq, Qiagen 公司)的产物经虾碱酶(SAP, Promega 公司)和外切酶 I (EXO I, Epicentre 公司)纯化后用 SNaPshot Multiplex kit (ABI 公司)进行延伸反应。延伸反应条件:96 °C 1 min;28 个循环(96 °C 10 s, 50 °C 5 s, 60 °C 30 s);4 °C 终止。延伸产物用虾碱酶(SAP, Promega 公司)纯化后在 ABI3130xl 上样。SNP 分型用 GeneMapper4.0 (Appliedbiosystems)分析。

1.3 统计学方法 Hardy-Weinberg 平衡、连锁不平衡分析用 SHEsis 在线分析系统(<http://analysis.bio-x.cn/myAnalysis.php>)进行。研究数据用 SPSS 18.0

2.3 脂联素基因 SNPs 与骨质疏松症的相关性分析

以骨量正常、骨量减少和骨质疏松分为因变量, rs1063539、rs266729、rs3774261 和 rs710445 位点的基因型为自变量, 年龄和体质指数为协变量进行回归有序分析, 结果显示随着年龄增大, 发生骨质疏松症的风

险增加, 而体重指数则相反; rs1063539 CC 和 CG 基因型(以 GG 基因型为参照)是骨质疏松的危险因素($P < 0.05$); rs710445 AA 和 AG 基因型(以 GG 基因型为参照)是骨质疏松的保护因素($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 骨质疏松症危险因素的有序 Logistic 回归分析

指标	<i>b</i>	SE	Wald χ^2	<i>df</i>	<i>P</i>	OR (95% CI)
年龄	0.111	0.024	20.949	1	<0.001	1.118(1.066~1.172)
体质指数	-0.091	0.034	7.131	1	0.008	0.913(0.854~-0.976)
rs1063539 CC vs GG	1.485	0.445	11.121	1	0.001	4.415(1.845~10.568)
rs1063539 CG vs GG	0.677	0.225	9.088	1	0.003	1.968(1.267~3.056)
rs710445 AA vs GG	-0.986	0.342	8.293	1	0.004	0.373(0.191~0.730)
rs710445 AG vs GG	-0.836	0.316	6.984	1	0.008	0.434(0.233~0.806)

2.4 连锁不平衡分析 结果显示 4 个位点之间不存在强连锁, 故后续不再进行单倍型分析, 见表 5。

表 5 脂联素基因 SNPs 连锁不平衡分析

SNP 位点	<i>D'</i> / <i>r</i> ²			
	rs1063539	rs266729	rs3774261	rs710445
rs1063539		0.847	0.936	0.589
rs266729	0.118 ^a		0.130	0.984
rs3774261	0.284 ^a	0.009 ^a		0.009
rs710445	0.123 ^a	0.451 ^a	0.000 ^a	

注: a 为 *r*² 值。

3 讨论

脂联素在血浆中主要以低分子量的三聚体、中分子量的六聚体和高分子量多聚体形式存在^[13]。血清脂联素水平在绝经前期、绝经过渡期、绝经后早期和绝经后晚期呈“U”形变化, 在绝经过渡期最低^[14], GHADGE A A 等^[15]研究也表明绝经后血清脂联素水平升高; 国内最近的研究报道骨质疏松人群的脂联素水平明显高于正常对照, 且脂联素与腰椎及髌部 BMD 呈负相关^[16]。由此表明, 血清脂联素水平在雌激素缺乏条件下升高, 并与骨量丢失相关。也有文献报道循环中的高分子量脂联素水平与绝经后女性的股骨颈骨密度和全身骨密度呈负相关, 而与雌二醇水平无关^[17], 但该研究仅测量高分子量脂联素且有半数研究对象服用对脂联素有影响的他汀类药物。脂联素对成骨细胞和破骨细胞作用的基础研究显示在体外脂联素激活其受体可促进成骨细胞和成骨细胞祖细胞的成骨作用; 也可通过破骨细胞前体上的 AR1 直接抑制破骨细胞的生成^[18], 同时在体内脂联素通过下调成骨细胞分泌的 RANKL 间接抑制破骨细胞的生成^[19]; CHI-NA S P 等^[20]研究也展示了球状脂联素对雌激素缺乏

引起的骨质疏松症、肌细胞减少症和胰岛素抵抗有治疗作用。上述研究中绝经后女性和骨质疏松人群的血清脂联素水平升高, 并与骨密度呈负相关未能与脂联素对成骨细胞和破骨细胞的作用相吻合, 可能与骨细胞上脂联素受体 2 的缺失或低表达、球状脂联素对脂联素受体 1 的亲合力高于其他形式的脂联素^[21]有关。在遗传层面, 基因多态性或突变可能会影响蛋白质的表达, 因此, 在绝经后雌激素水平显著降低条件下的骨重塑可能受脂联素基因多态性所致的浓度变化影响。最近的研究报道在糖尿病患者中携带脂联素基因 rs2241766 T 等位基因和 TT 基因型的个体发生血糖控制不佳的比例更高, 且 rs2241766 TT 基因型的个体血清脂联素水平显著降低^[22], 表明脂联素基因多态性与其血清水平相关。本课题组之前的研究发现脂联素基因 rs1063539 位点多态性与壮族女性骨量减少存在相关性^[23], 为进一步明确脂联素基因 SNPs 与广西壮族绝经后女性骨质疏松症的相关性, 本课题组在原采集样本地区以外的百色德保县、河池宜州区、崇左大新县和天等县及南宁武鸣区招募志愿者进行超声骨密度检测和血样采集, 并选择 55~70 岁的绝经后女性以减少年龄跨度过大引起的偏差。

本研究结果表明随着年龄的增大, 壮族绝经后女性发生骨质疏松症的风险增加, 而体重指数则是保护因素; 除了证实了在骨量正常、骨量减少和骨质疏松 3 组的对比中 rs1063539 位点的 CC、CG 和 GG 基因型的分布有明显差异之外, 还发现了 rs710445 位点多态性与骨密度密切相关, 其 AA 和 AG 基因型的跟骨超声骨密度值明显比 GG 基因型的高。在此基础上进一步作骨质疏松症危险因素的有序回归分析发现携带 rs1063539 CC 和 CG 基因型的壮族绝经后女性发生骨质疏松的风险均比 GG 基因型的高, 分别是 GG 基因

型的 4.415 和 1.968 倍,rs710445 位点的 GG 基因型是增加骨质疏松发生的危险因素。从基因功能结构区分析发现 rs1063539 位点位于脂联素基因的 3' UTR 区,该区域的功能可能是与不同的 miRNA 结合而改变染色质状态和调控基序,rs1063539 位点的 SNPs 可能会影响 miRNA 与 DNA 该区域的结合,继而影响染色质的状态和脂联素基因的转录。虽然有研究报道 rs1063539 不同基因型间血清脂联素水平没有明显差异^[24],但脂联素可通过内分泌、旁分泌和自分泌途径调节骨的生成^[25],因此可能在局部组织中因等位基因的突变而存在表达差异。目前未见血清与骨组织中脂联素水平对比的报道。脂联素基因 rs710445 位点位于第 1 内含子序列中的增强子区,增强子是调控基因表达重要顺式作用元件之一,可以增强目标基因的转录效率。因此 rs710445 位点的单核苷酸多态性可能与脂联素基因的转录效率相关。有研究发现广西仫佬族中老年人的 rs710445 GA 和 GG 基因型与骨量丢失风险相关^[10],但未显示 rs710445 位点 3 种基因型之间的骨密度比较存在统计学意义上的差异。此外,目前少见有研究文献报道 rs710445 位点多态性与其它疾病或脂联素水平存在相关性。鉴于脂联素存在形式的多样及其对骨调节作用上存在的不一致,后续研究需要考虑脂联素血浆水平(主要由脂肪细胞分泌)与局部组织水平(自分泌和旁分泌)可能存在的差异及以何种多聚体形式激活受体发挥作用。因本研究未对血清和骨组织的脂联素水平进行检测,后续可依据 rs1063539 和 rs710445 位点的基因多态性开展血清和骨组织脂联素表达水平的对比研究。

综上所述,众多的研究证实了脂联素通过激活其受体在调节骨生成和骨吸收方面扮演重要角色,本研究结果也从遗传基础方面表明脂联素基因 rs1063539 C/G 和 rs710445 A/G 的基因多态性与广西壮族绝经后女性的骨质疏松症密切相关,其中 rs1063539 CC、CG 基因型和 rs710445 GG 基因型可能是增加骨质疏松风险的遗传因素。

参考文献:

- [1] YANAI H, YOSHIDA H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression; Mechanisms and perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1190.
- [2] RICHARDS J B, VALDES A M, BURLING K, et al. Serum adiponectin and bone mineral density in women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(4): 1517-1523.
- [3] PENG X D, XIE H, ZHAO Q, et al. Relationships between serum adiponectin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese men[J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 387(1-2): 31-35.
- [4] KANAZAWA I, YAMAGUCHI T, YAMAMOTO M, et al. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(2): 265-273.
- [5] BERNER H S, LYGSTADAAS S P, SPAHR A, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells[J]. *Bone*, 2004, 35(4): 842-849.
- [6] LUO X H, GUO L J, YUAN L Q, et al. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2005, 309(1): 99-109.
- [7] PACHECO-PANTOJA E L, WARING V J, WILSON P J M, et al. Adiponectin receptors are present in RANK-L-induced multinucleated osteoclast-like cells[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2013, 33(5): 291-297.
- [8] LEWIS J W, EDWARDS J R, NAYLOR A J, et al. Adiponectin signalling in bone homeostasis, with age and in disease[J]. *Bone Res*, 2021, 9(1): 1.
- [9] HE B, ZHAO J Q, ZHANG M Z, et al. Causal roles of circulating adiponectin in osteoporosis and cancers[J]. *Bone*, 2022, 155: 116266.
- [10] ZHOU M, NING N, JIANG Y M, et al. Correlation of ADIPOQ Gene Single Nucleotide Polymorphisms with Bone Strength Index in Middle-Aged and the Elderly of Guangxi Mulam Ethnic Group[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(24): 13034.
- [11] 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疗指南(2017)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(5): 413-443.
- [12] 王金花, 黄秀峰, 周庆辉, 等. 壮族健康女性跟骨定量超声骨量峰值研究[J]. *现代预防医学*, 2012, 39(4): 838-840.
- [13] WAKI H, YAMAUCHI T, KAMON J, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(41): 40352-40363.
- [14] 吴荧宸, 郑澄宇, 陈冬梅, 等. 脂联素水平随 40~65 岁女性生殖衰老的变化及其与雄激素的相关性研究[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(5): 356-360.
- [15] GHADGE A A, HARSULKAR A M, DIWAN A G, et al. Gender dependent differences in lipid metabolism in individuals with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2020, 19(2): 967-977.
- [16] 梁杰, 崔蕴文, 赵樱. 血清瘦素、脂联素及趋化素水平与老年人群骨质疏松相关性研究[J]. *实用老年医学*, 2022, 36(2): 184-187.

(下转第 503 页)

- [5] MAZDEH M, KHAZAIE M, OMRANI D, et al. Association between *methylene tetrahydrofolate reductase* polymorphisms and risk of ischemic stroke[J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(1): 44-48.
- [6] M'BAREK L, SAKKA S, MEGHDICHE F, et al. MTHFR (C677T, A1298C), FV Leiden polymorphisms, and the prothrombin G20210A mutation in arterial ischemic stroke among young tunisian adults[J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(3): 421-428.
- [7] 杨丽娟, 邓高, 陆壮念, 等. 广西壮族儿童 ADAM33 基因 rs511898, rs44707 位点多态性研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2021, 43(4): 445-449.
- [8] ZHANG H, HUANG J B, ZHOU Y J, et al. Association of homocysteine level with adverse outcomes in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(36): 7583-7591.
- [9] IQBAL S, PÉREZ-PALMA E, JESPERSEN J B, et al. Comprehensive characterization of amino acid positions in protein structures reveals molecular effect of missense variants[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(45): 28201-28211.
- [10] FERNANDES V C, GOLUBEVA V A, DI PIETRO G, et al. Impact of amino acid substitutions at secondary structures in the BRCT domains of the tumor suppressor BRCA1: Implications for clinical annotation[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(15): 5980-5992.
- [11] KELLER A C, KLAWITTER J, HILDRETH K L, et al. Elevated plasma homocysteine and cysteine are associated with endothelial dysfunction across menopausal stages in healthy women[J]. *J Appl Physiol*, 2019, 126(6): 1533-1540.
- [12] BALINT B, JEPCHUMBA V K, GUÉANT J L, et al. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall[J]. *Biochimie*, 2020, 173: 100-106.
- [13] ZHANG S Y, XUAN C, ZHANG X C, et al. Association between MTHFR gene common variants, serum homocysteine, and risk of early-onset coronary artery disease: a case-control study[J]. *Biochem Genet*, 2020, 58(2): 245-256.
- [14] BAGHERI HAMIDI A, NAMAZI N, MOHAMMAD AMOLI M, et al. Association of MTHFR C677T polymorphism with elevated homocysteine level and disease development in vitiligo[J]. *Int J Immunogenet*, 2020, 47(4): 342-350.
- [15] DU X X, XIAO L, SUN R, et al. A prospective cohort study of MTHFR C677T gene polymorphism and its influence on the therapeutic effect of homocysteine in stroke patients with hyperhomocysteinemia[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): e128.
- [16] HOU R Y, REN X Y, WANG J, et al. TNF- α and MTHFR polymorphisms associated with cerebral palsy in Chinese infants[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 6653-6658.
- [17] LIN V C, LU T L, YIN H L, et al. Prognostic relevance of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms for prostate cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): 1996.

收稿日期: 2022-04-18; 修回日期: 2022-05-25

(上接第 497 页)

- [17] VARRI M, NISKANEN L, TUOMAINEN T, et al. Association of adipokines and estradiol with bone and carotid calcifications in postmenopausal women[J]. *Climacteric*, 2016, 19(2): 204-211.
- [18] LIN Y Y, WU S C, LIU B H, et al. Adiponectin receptor 1 involves in regulating bone formation and osteoblast differentiation[J]. *FASEB*, 2012, 26(S1).
- [19] WANG Q P, LI X P, WANG M, et al. Adiponectin exerts its negative effect on bone metabolism via OPG/RANKL pathway: an in vivo study[J]. *Endocrine*, 2014, 47(3): 845-853.
- [20] CHINA S P, PAL S, CHATTOPADHYAY S, et al. Globular adiponectin reverses osteo-sarcopenia and altered body composition in ovariectomized rats[J]. *Bone*, 2017, 105: 75-86.
- [21] YAMAUCHI T, KAMON J, ITO Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects[J]. *Nature*, 2003, 423(6941): 762-769.
- [22] ALFAQIH M A, AL-HAWAMDEH A, AMARIN Z O, et al. Single Nucleotide Polymorphism in the ADIPOQ Gene Modifies Adiponectin Levels and Glycemic Control in Type Two Diabetes Mellitus Patients[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 6632442.
- [23] 王金花, 黄秀峰, 周庆辉, 等. 广西百色地区壮族妇女脂联素基因单核苷酸多态性与骨密度的关系[J]. *解剖学报*, 2012, 43(1): 109-113.
- [24] ZHAO Y L, ZHANG T P, WU J, et al. Association of adiponectin and adiponectin receptor gene polymorphisms with rheumatoid arthritis in a Chinese population[J]. *Postgrad Med J*, 2020, 96(1133): 149-155.
- [25] SHINODA Y, YAMAGUCHI M, OGATA N, et al. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways[J]. *J Cell Biochem*, 2006, 99(1): 196-208.

收稿日期: 2022-06-20; 修回日期: 2022-07-08