

VDR基因多态性与常见儿童疾病的研究进展

高洁¹, 张春霞^{2*}

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059;
2. 内蒙古医科大学附属医院 儿科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】 维生素D(vitamin D, VD)也被称为骨化醇,是一种脂溶性固醇类衍生物,属于类固醇激素。维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)是一种亲核蛋白,是介导VD的活性代谢产物1,25(OH)D发挥生物效应的核内生物大分子,在调节机体钙磷代谢、组织细胞损伤修复、氧化应激、炎症反应、免疫系统的调节和其他生物过程中发挥着重要作用。近年来,VDR基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)与疾病之间的关联成为热门话题,本文回顾了VDR基因多态性与常见儿童疾病的相关性,对现有的研究结果作一综述。

【关键词】 维生素D受体基因;基因多态性;儿童

中图分类号:R720.5 文献标识码:A 文章编号:1673-9388(2023)02-0163-06
DOI:10.19891/j.issn1673-9388.(2023)02-0163-06

ADVANCES IN THE STUDY OF VDR GENE POLYMORPHISMS AND COMMON CHILDHOOD DISEASES

GAO Jie¹, ZHANG Chunxia^{2*}

(1. Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, 010050, China; 2. Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Department of Pediatrics, Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, 010050, China)

【Abstract】 Vitamin D (VD), also known as osteopontin, is a fat-soluble steroid derivative and a steroid hormone. Vitamin D receptor (VDR) is a nucleophilic protein, which is a nuclear biological macromolecule that mediates the biological effect of 1, 25 (OH) D, the active metabolite of VD. It plays an important role in regulating calcium and phosphorus metabolism, tissue and cell damage repair, oxidative stress, inflammatory reaction, immune system regulation and other biological processes. In recent years, the association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of VDR genes and diseases has become a hot topic. In this paper, we review the relevance of VDR gene polymorphisms to common childhood diseases and present a review of the available findings.

【Keywords】 Vitamin D receptor gene; Gene polymorphism; Children

1 维生素D及其受体的功能与作用

VDR是核受体(nuclear receptor, NR)超家族的成员之一,大小为75 kb,包含11个外显子,参与调

节基因转录,影响钙和骨骼代谢。除此以外,还参与细胞增殖、分化、凋亡和适应性/先天免疫应答。VDR已被发现存在于多种组织中,如皮肤上皮细胞、成骨细胞、软骨细胞和肌肉、免疫系统的细胞以

收稿日期:2022-10-27; 修回日期:2023-02-18

第一作者:高洁(1997—),女,2021级在读硕士研究生。E-mail:1730748014@qq.com

*通信作者:张春霞,女,硕士,主任医师,副教授,硕士研究生导师。研究方向:小儿生长发育与营养。E-mail:3171529273@qq.com

及人类胎盘中^[1,2]。VDR位于12号同源染色体(12q13),在1,25(OH)₂D₃激活的信号传导通路中,VDR作为一个配体诱导的转录因子,与维甲酸X受体(retinoid X receptor, RXR)形成同源/异源二聚体,并通过与1 α ,25(OH)₂D₃启动子以及增强子区域的特异序列结合,从而调控靶基因的转录与表达^[3]。除了直接参与人类免疫应答过程之外,维生素D还和多种慢性病的发生机制密切相关,包括肿瘤、自身免疫性疾病、心血管疾病、哮喘和糖尿病。

2 VDR基因多态性分布

据报道^[4],人类VDR基因中有超过470种多态性,众多的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)中,Taq I(rs731236 T>C)、Apa I(rs7975232 C>A)、Bsm I(rs1544410 G>A)、Fok I(rs2228570 G>A)被广泛研究。Apa I和Bsm I多态性分别位于VDR基因3'端远端非翻译区8内含子上和第9外显子上,Bsm I和Apa I被认为是沉默的SNPs,其多态性不改编码蛋白的氨基酸序列,但可以调控mRNA的稳定性从而影响基因的表达。Taq I可引起沉默密码子的变化。Fok I处于5'端启动子区第2外显子的转录起始位上。目前被认为是唯一可以影响氨基酸长度的多态性位点。研究表明^[5,6],VDR Apa I、Bsm I、Fok I和Taq I基因多态性与许多疾病的发生密切相关。

3 VDR基因多态性与儿童疾病的关联

3.1 与骨骼代谢的关系

维生素D是维持正常骨代谢的调节因子,维生素D(1,25双羟基维生素D)与VDR结合,影响肠钙吸收以及成骨细胞分化,从而保持适当的骨矿化和重塑,维持骨代谢和钙磷平衡^[7]。

维生素D缺乏性佝偻病(佝偻病),是由于维生素D摄入不足导致钙磷代谢紊乱、骨骼矿化不良的一种慢性全身营养性疾病^[8]。研究人员证实^[9],参与骨代谢的VDR Fok I位于VDR基因5'端的起始密码子;当ATG突变为ACG时,原本在ATG(F型VDR基因)的第一个起始密码子处转录的长型蛋白转变为在ACG(F型VDR基因)转录的短型蛋白。它较长型蛋白有着较高的配体亲和力和更强的mRNA稳定性及转运功能,还可以提高胃肠对钙质的吸收率以及调节骨骼的钙磷比例^[10]。这也说明了Fok I基

因多态性对人体钙磷和维生素D的吸收调节具有重要意义。Bao L等^[8]Meta分析发现VDR Bsm I基因多态性与儿童患者的骨密度水平显著相关,Bsm I多态性与骨密度(bone mineral density, BMD)水平之间的关系,与基因型为bb的儿童相比,Bsm I基因型B等位基因的儿童腰椎(lumbar spine, LS)骨密度水平更低,但是由于实验样本量有限,需要开展更大规模、更严格的研究工作才能验证这一结论,并确定VDR Bsm I多态性影响儿童骨密度的机制。

有研究指出^[11],VDR信号转导通路能够刺激胰岛素样生长因子结合蛋白(IGF-binding proteins, IGFBP)的生成。也有数据表明,大剂量服用骨化三醇会导致IGF-1水平升高。综上所述,VDR多态性与成年身高密切相关,因为其介导了影响生长的代谢途径以及调节体内的钙磷平衡状态。

国外学者在16名被诊断为生长激素缺乏的儿童的研究中发现,VDR Bsm I基因多态性及维生素D供应水平的研究中发现,VDR Bsm I基因多态性G等位基因携带者与生长激素缺乏症发展风险增加有关^[12]。目前这项相关研究国内较少报道。

3.2 与呼吸系统的关系

维生素D除在钙磷代谢和骨骼稳定方面发挥重要作用外,还发挥免疫调节,具有抗炎、抗感染的特点^[13]。研究发现^[14]维生素D可以提高儿童自身免疫功能,减少微生物病原体的感染。VDR信号通路在影响T细胞分化和树突细胞的功能中起着关键作用。

Chan等^[15]所进行的研究证实,儿童哮喘与许多因素密切相关,包括维生素D功能、嗜酸细胞增加以及环境暴露和易感基因等。研究表明^[16],在反复呼吸道感染的儿童中,1,25(OH)₂D和免疫球蛋白功能会降低。补充维生素D能显著改善儿童的免疫功能,并显著降低呼吸道感染的发生率。

近年来,越来越多的证据表明维生素D水平降低与哮喘严重程度和气道高反应性增加有关^[17]。维生素D具有很强的免疫调节功能,并能抑制气道炎症。维生素D通过抑制Th1和Th17细胞因子的产生,诱导Th2细胞因子(如IL-4和IL-13)和调节性T(Treg)细胞分化,直接影响T细胞的功能^[17]。维生素D及其类似物与维生素D受体(VDR)结合,参与控制与炎症有关的免疫调节及各种遗传的表现。

Makoui等^[18]对273例哮喘患者Meta分析表明,Fok I和Taq I基因多态性与哮喘风险存在统计学意义上的关联,而Bsm I和Apa I多态性与哮喘风险之

间没有相关性。有学者发现^[9]维生素D提高了哮喘患者外周血单核细胞中有丝分裂原活性蛋白激酶磷酸酶-1(Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1, MKP-1)和IL-10的活化和表达,从而增加了糖皮质激素的抗炎和免疫抑制作用。此外还有一些证据表明Bsm I多态性与中国儿童哮喘之间存在关联。Zhao等^[19]认为Apa I、Bsm I和Fok I多态性可能与儿童哮喘相关,而Taq I多态性与儿童哮喘无关。实验结果表明^[20],哮喘病人VDR Fok I基因中TT基因型和T等位基因携带者的频率显著高于对照组。研究VDR基因的多态性是哮喘预防和治疗的一个新方向,需要大量良好的研究设计,评估VDR基因表达在哮喘患儿中的作用,以明确VDR SNPs与哮喘的关系。

3.3 与免疫系统及肾脏疾病的关系

研究表明^[9],维生素D可以通过调控细胞因子水平起到抑制炎症反应和免疫调节的作用,维生素缺乏与机体的免疫调节、炎症反应直接相关。

国外研究显示^[21],VDR及其配体[1,25(OH)2D3]促进先天和适应性免疫反应中的免疫稳定性,防止自身免疫的失效。体外研究表明^[22],维生素D可中断激活的B细胞增殖,增加调节性T细胞的表达,从而保护免疫反应和维持自我耐受。维生素D还可以抑制参与自身免疫的辅助T细胞17(Th17)反应,抑制Th1细胞的增殖,并将细胞因子谱转变为Th2表型^[23]。现在已知VDR多态性可以改变VDR的表达(Fok I)、转录(Bsm I)和功能,这些改变会干扰维生素D的活性。事实上,维生素D通过促进Th1细胞因子向Th2细胞因子的转化,通过调节白细胞介素17a的转录增强Th17的转录,以及诱导调节性T细胞,在控制炎症反应方面发挥了重要作用。此外,VDR多态性也可能与HLA-DRB1等位基因连锁失衡有关,后者在一些自身免疫性疾病中发挥着重要作用^[24]。

VDR参与肾脏疾病的主要机制是控制肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的活化以及抑制肾脏纤维化和肾细胞凋亡、修复线粒体功能及缓解炎症反应。因此,临床上维生素D常被用作肾脏疾病的辅助治疗。鉴于维生素D的多效性主要由VDR介导,VDR多态性可能改变肾脏患儿的最终疗效和预后^[25]。

Liu等^[26]的一项随机试验证实,长期服用骨化三醇能减少IgA终末期肾病患者的蛋白尿,证实了Szeto等^[27]人早期的研究结果。维生素D缺乏通过上

调肾血管紧张素系统^[28]和NF- κ B途径,减少血管内皮细胞中一氧化氮合成酶的转录,从而提高了炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8的表达,进而增加炎症反应和氧化应激水平,并已被研究人员证实为肾脏疾病发展中的一个潜在的危险因素^[29]。

刘玉娇^[30]发现,VDR Apa I位点的多态性与肾病综合征患者的骨质代谢相关,即VDR基因Apa I位点的多态性是影响骨质代谢的重要遗传易感因素,AA和Aa基因型对骨质代谢异常具有保护功能且对骨化三醇治疗的反应良好,对防治肾病性骨病有着重要的意义。

在VDR多态性中,翻译起始密码子的Fok I多态性是唯一能引起VDR蛋白结构发生显著变化的多态性。它可以产生两种VDR长度有三个氨基酸差异的异构体:长F-VDR蛋白或短F-VDR蛋白。此外,它是唯一一个不与任何其他VDR基因连锁不平衡的多态性,因此,它在VDR蛋白的功能中发挥了独特的作用。Awasthi等^[37]认为,VDR FokI多态性影响免疫细胞行为,短F-VDR具有更积极的免疫反应,FF基因型发生自身免疫性疾病的风险增加。

儿童期发病的系统性红斑狼疮(childhood-onset systemic lupus erythematosus, cSLE)是一种终身的多系统自身免疫病^[32]。发病年龄在19岁之前,占有SLE病例的15%~20%。与成人发病的SLE相比,cSLE病程更具侵袭性,发病时和发病后疾病活动性更强,因此发病率和病死率高于成人SLE。维生素D受体基因多态性与其易感性是否有明确相关性至今还存在争议。

Mao^[33]的论文中指出,Bsm I B等位基因可能是亚洲人和整个人群中系统性红斑狼疮发病的主要的风险因子,而Fok I FF基因型可能是亚洲人SLE易感性的危险因素。目前不同人群人种中VDR多态性和SLE的研究结果尚不明确,仍需进一步研究探讨。Imam等^[34]发现,与对照组相比,FF基因型是狼疮肾炎发生的危险因素,FF基因型纯合参与者发展为狼疮的风险高出2.7倍,从而揭示了患者更容易发生cSLE。Luo等^[35]研究报道称携带等位基因F的患者更易于出现浆膜炎,并产生抗dsDNA抗体和抗组蛋白抗体,这可能是VDR mRNA下调的结果,从而影响VDR的免疫调节功能。Carvalho等^[36]发现Fok I的CT基因型和Taq I的TT基因型与SLE累积性损伤呈正相关。

VDR已被证明可以在胰腺细胞和肌肉组织等

参与糖代谢调控的细胞组织中进行表达。此外,也有报道称 Fok I、Bsm I、Apa I 和 Taq I 的表达影响胰岛素分泌和敏感性^[37]。

糖尿病,在小儿中多为 1 型糖尿病(Diabetes mellitus, type1, T1DM),是指一组由基因和环境因素共同作用所导致的多因素自身免疫性疾病。每年有超过 50 万儿童患有 T1DM,每年有近 9 万儿童被诊断为 T1DM,其中主要是 15 岁以下的儿童^[38]。在 T1DM 的动物模型中,维生素 D 通过调节胰腺局部的 T 辅助(Th1/Th2)细胞因子,抑制了糖尿病的发生。有研究表明,维生素 D 缺乏与 β 细胞自身免疫破坏和免疫调节缺失诱导的 T1DM 发病有关^[39]。1,25(OH)2D3 被认为能延缓胰腺 β 细胞凋亡,促使外周 T 细胞凋亡,从而抑制自身免疫反应,保护胰腺 β 细胞,降低患 T1DM 的风险。此外,孕期补充维生素 D 可防止新生儿胰岛细胞自身抗体的形成。研究表明^[38],VDR 基因多态性在 T1DM 发病机制中发挥着重要作用。有学者^[40]通过纳入 20 项研究报道发现 Apa I 和 Bsm I 多态性与亚洲人群 1 型糖尿病(T1D)易感性升高相关。该作者还报道了 Bsm I 多态性可能是东亚人对 T1DM 易感性的危险因素。Sahin 等^[41]在 2017 年指出,Bsm I 和 Taq I 多态性与年龄在 15 岁以下的儿童发生 T1DM 的风险相关。对 VDR 的进一步研究,可能为确定疾病发展中的关键易感因素提供可能性。这可能适用于个体化医疗,以更好地优化治疗 T1DM 患儿。

过敏性紫癜(Henoch-Schonlein purpura, HSP)是一种常见的儿童风湿免疫性疾病。Th1/Th2 细胞失衡、Th17 细胞异常激活是儿童 HSP 急性期免疫调节异常的可能原因之一^[42]。VDR 基因的多态性是否与 HSP 的发展以及遗传易感性有关,在国内目前少有研究。

研究证实^[43],维生素 D 能直接作用于 T 淋巴细胞并间接影响抗原呈递细胞,以促进适应性免疫。维生素 D 还能够调节 Th1/Th2 平衡、抑制 Th17 细胞反应和 IL-17 水平。维生素 D 也可能对 B 细胞产生直接影响,抑制体液免疫,并能抑制免疫球蛋白的合成和释放。

在测量 HSP 患儿的血清 25-羟基维生素 D 水平时,发现过敏性紫癜患儿的血清 25-羟基维生素 D 水平显著低于健康对照组,而肾功能受损组的血清 25-羟基维生素 D 水平更低,这表明血清 25-羟基维生素 D 水平与儿童过敏性紫癜和紫癜性肾炎有关^[43]。

3.4 与内分泌系统的关系

近年来,青少年和幼儿肥胖发病率迅速上升,受到人们的广泛关注。儿童肥胖症造成了一些社会心理和临床后果。社会心理后果包括自尊心下降、社交孤立、学习成绩变差和抑郁症等,而临床后果是导致心血管疾病、2 型糖尿病、癌症、自身免疫性疾病、女孩早期多囊卵巢综合征(Poly Cystic Ovary Syndrome, PCOS)等疾病的发病率增加^[44]。越来越多的研究发现,儿童肥胖与维生素 D 缺乏和 VDR 基因多态性,如 Taq I、Bsm I、Apa I、Fok I 和 Cdx2 有关。与成人的情况类似,儿童肥胖可导致代谢异常,表现为代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)。MetS 与心血管疾病的风险增加有关。目前,心血管疾病是中国人死亡的首要原因^[45]。

VDR 通常在几种非钙调节细胞类型中表达,包括胰岛 β 细胞和脂肪细胞。1,25(OH)2D3/VDR 信号通路可以抑制棕色脂肪细胞分化和线粒体呼吸功能,实验表明^[46],VDR 基因敲除的小鼠表现出乳腺脂肪的显著减少,而且其对高脂饮食引起的体质量增加有抵抗力,表明 VDR 的遗传变异可能会影响肥胖和葡萄糖代谢。曹涵等^[47]推测维生素 D 受体基因 Apa I 位点多态性与青少年 MetS 患者空腹血糖受损存在一定相关性,并且 VDR 基因多态性中的 Apa I AA 基因型显著增加了 MetS 的风险,显著影响儿童肥胖和糖代谢。一项对中国汉族健康成年人的研究中发现 Apa I T 等位基因(G > T)与体脂率和三头肌皮肤皱襞厚度的增加有关^[48]。根据汇总数据显示,在纯合、杂合和显性模型下,VDR Taq I 多态性与亚洲人群的肥胖易感性存在统计学关联;Taq I 不同基因型间 25-羟基维生素 D 水平存在显著差异,具有 tt 基因型不同基因型 Taq I 的 25-羟基维生素 D 水平也存在显著差异,tt 基因型维生素 D 水平最低,其次是杂合型(Tt),其次是纯合型(TT)^[49]。

维生素 D 的缺乏可能通过 NF- κ B-IL-1 通路激活脂肪细胞炎症,从而促进肥胖的发生,可能会增加脂肪生成并降低 β 氧化^[50]。另外,VDR 的缺乏也被报道导致肠道菌群失调,如乳酸杆菌的比例降低,而梭菌和脆弱拟杆菌比例增多。这些肠道细菌群可以影响糖脂代谢,从而导致肥胖发生。

4 小结

1,25-(OH)2D3 参与调节细胞增殖分化、免疫、骨骼钙磷代谢等多种生命过程。维生素 D 及其受

体基因多态性的研究为治疗许多儿科疾病和其他与免疫炎症有关的疾病方面提供了新方向。在遗传因素之外对VDR基因多态性进行进一步的研究,为识别疾病发展中的关键易感因素提供可能,为未来采用个性化药物治疗以及相关疾病的诊治提供新思路。

参考文献

- [1]钟龙青,刘志强,杨利,等. 维生素D水平及其受体基因的多态性与女童中枢性性早熟关系的研究[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(6):1002-1005
- [2]王丹,张亚男,马尚寅,等. 维生素D受体基因多态性与神经系统疾病的关系[J]. 北方药学, 2020, 17(7):145-148
- [3]Wan LY, Zhang YQ, Chen MD, et al. Relationship of structure and function of DNA-binding domain in vitamin D receptor [J]. *Molecules*, 2015, 20(7):12389-12399
- [4]McCullough ML, Bostick RM, Mayo TL. Vitamin D gene pathway polymorphisms and risk of colorectal, breast, and prostate cancer[J]. *Annual Review of Nutrition*, 2009, 29(1): 111-132
- [5]Martín RU, Luis Román DA, Fernández Gómez JM, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms modify the response to vitamin D supplementation: A systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2022, 14(2):360
- [6]Bao L, Chen M, Lei Y, et al. Association between vitamin D receptor BsmI polymorphism and bone mineral density in pediatric patients: A meta-analysis and systematic review of observational studies[J]. *Medicine*, 2017, 96(17):e6718
- [7]杨立,李瑛,鲁衍强. 维生素D受体基因多态性与儿童相关疾病的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(4):882-884
- [8]罗娟,熊丰. 儿童青少年骨量累积相关基因研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(6):58-62
- [9]Mohamed NA, Abdel Rehim AS. Influence of vitamin D receptor gene FokI and ApaI polymorphisms on glucocorticoid response in patients with asthma[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(4):556-563
- [10]王道静,吕为萍,李建友,等. 佝偻病患者维生素D受体基因 BsmI 和 FokI 位点多态性与骨密度相关性研究[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(6):597-601
- [11]莫少伟,黄晓燕,林师静. 海口地区0~6岁儿童25羟维生素D水平及维生素D受体基因多态性与骨密度关联性分析[J]. 华南预防医学, 2022, 48(4):403-406+411
- [12]Bolshova EV, Ryznychuk MA, Kvacheniuk DA. Analysis of the vitamin D receptor BsmI gene polymorphism in children with growth hormone deficiency[J]. *Wiad Lek*, 2021, 74(3 cz 1):498-503
- [13]叶侃,宋媛,孔锐,等. 苏州地区维生素D受体基因多态性与佝偻病的相关性[J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(8): 818-821
- [14]高卫安,黄烈平,吴金华. 维生素D受体基因多态性及儿童免疫力的相关性研究[J]. 中国现代医生, 2020, 58(32): 15-19
- [15]Chan WC, Sy HY, Kong AP, et al. Childhood asthma is associated with polymorphic markers of PROC on 2q14 in addition to 17q21 locus[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015, 26(2):173-180
- [16]Emami AM, Movahedi A. Effect of vitamin D supplementation on improvement of symptoms in mild-to-moderate asthma patients with vitamin D insufficiency and deficiency[J]. *Tanaffos*, 2020, 19(4):322-329
- [17]Zhou Y, Li S. Meta-analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in childhood asthma[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10:843691
- [18]Makoui MH, Imani D, Motallebnezhad M, et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and susceptibility to Asthma: meta-analysis based on 17 case-control studies[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020, 124(1):57-69
- [19]Zhao DD, Yu DD, Ren QQ, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma: A meta-analysis[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2017, 52(4): 423-429
- [20]张欢欢,王娟,李超. 血清维生素D水平和维生素D受体基因多态性与肥胖型哮喘儿童的相关性分析[J]. 安徽医药, 2022, 26(3):564-568
- [21]Miteva MZ, Nonchev BI, Orbetzova MM, et al. Vitamin D and Autoimmune Thyroid Diseases—a Review[J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2020, 62(2):223-229
- [22]Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Vitamin D and inflammatory bowel diseases[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(2): 125-136
- [23]Daniel C, Sartory NA, Zahn N, et al. Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile[J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324(1):23-33
- [24]Israni N, Goswami R, Kumar A, et al. Interaction of vitamin D receptor with HLA DRB1 0301 in type 1 diabetes patients from North India[J]. *PLoS One*, 2009, 4(12):e8023
- [25]刘炳曼,司晓芸. 维生素D受体(VDR)BsmI基因多态性与慢性肾脏病的研究进展[J]. 武汉大学学报(医学版), 2020, 41(4):684-688
- [26]Liu LJ, Lv JC, Shi SF, et al. Oral Calcitriol for Reduction of Proteinuria in Patients With IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2012, 59(1):67-74
- [27]Szeto CC, Chow KM, Kwan CH, et al. Oral Calcitriol for

- the Treatment of Persistent Proteinuria in Immunoglobulin A Nephropathy: An Uncontrolled Trial[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2008, **51**(5):713-716
- [28]Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans[J]. *Hypertension*, 2010, **55**(5):1283-1288
- [29]Jiang J, Shi D, Zhou XQ, et al. Vitamin D inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response potentially through the Toll-like receptor 4 signalling pathway in the intestine and enterocytes of juvenile Jian carp (*Cyprinus carpio* var. Jian)[J]. *Br J Nutr*, 2015, **114**(10):1560-1568
- [30]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
- [31]Awasthi N, Awasthi S, Pandey S. Role of VDR gene polymorphisms with community acquired pneumonia in North Indian children: a case-control study[J]. *Int J Mol Epidemiol Genet*, 2021, **12**(1):1-8
- [32]马春苗. 维生素D水平及其受体基因多态性与儿童系统性红斑狼疮关系的研究[D]. 银川:宁夏医科大学, 2021
- [33]Mao S, Huang S. Association between vitamin D receptor gene BsmI, FokI, ApaI and TaqI polymorphisms and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis[J]. *Rheumatol Int*, 2014, **34**(3):381-388
- [34]Imam AA, Ibrahim HE, Farghaly MAA, et al. Vitamin D receptor gene FokI polymorphism in Egyptian children and adolescents with SLE: A case-control study[J]. *Lupus*, 2017, **26**(13):1426-1434
- [35]Luo XY, Wu LJ, Yang MH, et al. Relationship of vitamin D receptor gene Fok I polymorphism with systemic lupus erythematosus[J]. *Chinese journal of cellular and molecular immunology*, 2011, **27**(8):901-905
- [36]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
- [37]Ran Y, Hu S, Yu X, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with type 1 diabetes mellitus risk in children: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, **100**(28):e26637
- [38]Zhai N, Bidares R, Makoui MH, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of the type 1 diabetes: a meta-regression and updated meta-analysis[J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, **20**(1):121
- [39]刘利九,李宇宁,凌继祖. 儿童维生素D营养状况及临床相关疾病研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2018, **20**(7):101-105
- [40]王国凤,徐宽枫,杨涛. 维生素D受体基因多态性与1型糖尿病易感性的Meta分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, **23**(2):110-114
- [41]Sahin OA, Goksen D, Ozpinar A, et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes susceptibility in children: a meta-analysis[J]. *Endocr Connect*, 2017, **6**(3):159-171
- [42]唐雨珊,李喜莲,柏金秀,等. 血清维生素A和25(OH)D水平与儿童过敏性紫癜的相关性[J]. *河北医药*, 2021, **43**(16):2467-2470
- [43]王贝贝. 过敏性紫癜儿童维生素D水平及其受体Fok I基因多态性研究[D]. 青岛:青岛大学, 2018
- [44]Aker R, Afrose A, Sharmin S, et al. A comprehensive look into the association of vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphism with obesity in children[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, **153**:113285
- [45]Lu J, Wang L, Li M, et al. Metabolic syndrome among adults in china: the 2010 china noncommunicable disease surveillance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, **102**(2):507-515
- [46]Tangjittipokin W, Umjai P, Khemaprasi K, et al. Vitamin D pathway gene polymorphisms, vitamin D level, and cytokines in children with type 1 diabetes[J]. *Gene*, 2021, **791**:145691
- [47]曹涵,张文. 维生素D受体基因多态性与青少年代谢综合征空腹血糖受损的关系研究[J]. *中国妇幼健康研究*, 2021, **32**(2):263-268
- [48]Han FF, Lv YL, Gong LL, et al. VDR Gene variation and insulin resistance related diseases[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, **16**(1):157
- [49]Bagheri-Hosseinabadi Z, Imani D, Yousefi H, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and risk of rheumatoid arthritis (RA): systematic review and meta-analysis [J]. *Clinical Rheumatology*, 2020, **39**(12):3555-3569
- [50]Jin T, Lu W, Gong X, et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms with metabolic syndrome-related components: A cross-sectional study[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, **35**(7):e23829