



扫码阅读电子版

维生素 D 受体基因多态性与哮喘相关性 meta 分析

刘瑞芳¹ 张蓉芳² 李桂荣² 雷苗¹ 高文龙¹¹兰州大学公共卫生学院流行病学与卫生统计所 730000; ²甘肃省妇幼保健院国际医疗部哮喘门诊, 兰州 730050

通信作者: 高文龙, Email: gaowl06@aliyun.com

【摘要】 目的 探讨维生素 D 受体 (VDR) 基因多态性与哮喘的关系。方法 搜集检索国内外发表的 VDR 基因与哮喘相关性的文献。对纳入文献进行质量评价, 提取有效数据, 利用等位、显性、隐性基因模型做基因分型分析, 计算合并比值比 (OR) 和 95% 置信区间 (95% CI)。按人种、年龄和性别分层做亚组分析, 同时进行异质性检验、敏感性分析以及发表性偏倚评估。结果 共纳入 16 篇病例对照研究, 其中病例组 2 823 例研究对象, 对照组 3 184 例。结果显示 Taq I 位点显性基因模型 CC+CT 比 TT ($OR = 1.23, 95\% CI : 1.05 \sim 1.44$)、等位基因模型 C 比 T ($OR = 1.23, 95\% CI : 1.10 \sim 1.38$) 与哮喘患病有关, 其余 Apa I、Bsm I、Fok I 位点与哮喘患病无关。Taq I 位点亚组分析表明 Taq I 位点基因变异在白种人或黑人、年龄 >20 岁和男性 <50% 各组均提示携带 C 基因可提高哮喘患病风险, 而在黄种人、年龄 ≤20 岁和男性 ≥50% 各组未表现出二者关联性。结论 VDR 基因 Taq I 位点变异与哮喘患病有关, 携带 C 基因可提高哮喘患病风险, 但二者关联性存在人种、年龄和性别修饰效应。

【关键词】 哮喘; 维生素 D 受体; Meta 分析; 多态性**基金项目:** 国家自然科学基金 (81260001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.07.002

Vitamin D receptor gene polymorphisms and asthma: a meta-analysis

Liu Ruifang¹, Zhang Rongfang², Li Guirong², Lei Miao¹, Gao Wenlong¹¹Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ²Asthma Outpatient of International Medical Services, Gansu Provincial Hospital of Maternal and Child Health, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: Gao Wenlong, Email: gaowl06@aliyun.com

【Abstract】 Objective To explore the association of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms with asthma. **Methods** The published studies both at home and abroad on the association between VDR genes and asthma were collected. Their qualities were evaluated and the related data of the included studies were extracted. The gene analyses were made by means of allele gene model, dominant gene model and recessive gene model, and the pooled odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. Sub-group analyses for race, age and sex, the heterogeneity analysis, the sensitivity analysis and the evaluation of publication bias were performed. **Results** A total of 2 823 cases and 3 184 controls from 16 case-control studies were included. The results of the study showed that there was a statistically significant association between Taq I gene polymorphism and asthma in dominant model (CC+CT vs TT, $OR = 1.23, 95\% CI : 1.05-1.44$) and allele model (C vs T, $OR = 1.23, 95\% CI : 1.10-1.38$). In contrast, no statistical significance was found between Apa I, Bsm I, Fok I gene polymorphism and asthma. Subgroup analysis for Taq I gene showed that in the White or Black race, >20 years and male <50% groups C gene carriers could increase the risk of asthma, however no statistically significant association was found in those subgroups of Yellow race, ≤20 years, male ≥50% group. **Conclusions**

Taq I gene polymorphism has the association with asthma and C gene carriers can increase the risk of asthma, but this effect is modified by race, age and sex.

【Key words】 Asthma; Vitamin D receptor; Meta-analysis; Gene polymorphism

Fund program: National Nature Science Foundation (81260001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.07.002

哮喘是一种以慢性气道炎症和气道高反应为主要特征的常见呼吸道疾病。WHO 报告截止 2017 年底全球约有 2.35 亿人罹患哮喘, 约 40 万人因哮喘而死亡^[1]。哮喘与免疫、遗传、环境以及其他因素有关, 其中遗传因素可能占病因的 48%~79%^[2-3]。目前虽然哮喘发病机制未完全阐明, 但研究表明维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 基因是其重要候选基因之一^[4-6]。VDR 基因是一类多功能基因, 往往与自身免疫性疾病、炎症和过敏性疾病发病有关^[5,7-12]。由于不同的国家地区、民族、环境等因素影响, VDR 基因多态性与哮喘之间的关联还未能得出一致结论, Saadi 等^[13]做的山东汉族成人 VDR 基因与哮喘关系的病例对照研究表明 Apa I 位点与成人哮喘有关, Maalmi 等^[14]对埃及儿童的研究显示 Apa I 位点与哮喘患病无关而 Bsm I、Fok I 和 Taq I 位点与哮喘有关。为此本研究用 meta 分析方法来研究 VDR 基因多态性与哮喘的关系, 为哮喘遗传研究提供新的证据。

1 材料与方法

1.1 文献检索策略 检索 PubMed、EMBASE、Web of Science、Elsevier、中国知网、维普中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据平台等国内外数据库从 1980 年到 2017 年 7 月的文献, 并手工检索国内外相关杂志。中文检索策略: (VDR or 维生素 D 受体) 和 (多态性 or SNP) 和 (哮喘); 英文检索策略: (“vitamin D receptor” or “VDR”) 和 (“SNP” or “genetic variation”) 和 asthma; 检索语言为中文和英语。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入标准为: (1) 关于 VDR 基因多态性与哮喘相关性研究; (2) 研究类型为病例对照研究; (3) 提供或可推算病例组及对照组各基因型的频数数据; (4) 对照组是非哮喘患者且无过敏性疾病病史。排除标准为: (1) 综述、病例报道、非人群研究; (2) 重复研究。

1.3 数据提取及质量评价 数据提取内容包括: 第一作者、发表年限、研究地点、样本的特征 (年龄、性别、种族、例数)、哮喘诊断标准、VDR 基因各多态性位点基因型频数和等位基因频数。在确

定 VDR 基因位点等位基因野生型和突变型时依据 PubMed 中查询的 SNP 中 rs 序列信息公布的全球最小等位基因频率和祖先等位基因 (Ancestral Allele) 信息, 最终确定 VDR 基因 4 个位点 Apa I (rs7975232 C>A C 为野生型, A 为突变型)、Fok I (rs2228570 T>C T 为野生型, C 为突变型)、Bsm I (rs1544410 G>A G 为野生型, A 为突变型) 和 Taq I (rs731236 T>C T 为野生型, C 为突变型)。按照 Newcastle-Ottawa Scale (NOS) 评分标准对纳入研究评价方法学质量, 评价标准满分共 9 分。

1.4 统计学分析 采用 Stata 12.0 软件完成 meta 分析。(1) 分别采用显性、隐性和等位基因模型, 合并计算各研究比值比 (odds ratios, OR) 及其 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI); 按种族 (黄种人、白人、黑人), 年龄 (≤ 20 岁、 > 20 岁), 性别 (男 $\geq 50\%$ 、男 $< 50\%$) 分层并进行亚组分析。(2) 通过计算 I^2 值和 Q 检验, 衡量纳入文献的异质性。若 $I^2 < 50\%$ 或 $P > 0.1$, 认为多个研究之间具有同质性, 选择固定效应模型; 若 $I^2 > 50\%$ 或者 $P < 0.1$, 则采用随机效应模型。(3) 用 Egger's 检验定量分析发表性偏倚, 逐步排除法做敏感性分析。

2 结果

2.1 纳入文献概况 共检索出相关文献 443 篇, 经初筛、剔除与研究目的无关、综述和动物实验以及无法获得 VDR 基因多态性位点基因频数文献后 (图 1) 共纳入 16 篇文献, 研究类型均为病例对照研究设计, 累积研究对象病例组 2 823 例, 对照组 3 184 例, 涉及 7 个国家 (包括中国、埃及、突尼斯、塞浦路斯、伊朗、塞尔维亚和美国)。其中中文文献 5 篇、英文文献 11 篇。研究对象有黄种人 8 篇、白人 5 篇和黑人 3 篇。纳入研究中报告 Apa I、Fok I、Bsm I 和 Taq I 位点的研究分别为 11 篇、11 篇、8 篇和 8 篇。按照 NOS 评价标准评估纳入研究的方法学质量, 纳入文献得分均在 6 分及以上 (表 1)。

2.2 meta 分析结果

2.2.1 Apa I 位点 11 篇文献做 Apa I 位点与哮

喘相关研究。病例组 1 875 例，对照组 2 448 例。异质性检验显示显性基因模型 AA+AC 比 CC ($I^2 = 55.60\%$, $P = 0.01$)、隐性基因模型 AA 比 AC+CC ($I^2 = 56.70\%$, $P = 0.01$)、等位基因模型 A 比 C ($I^2 = 68.70\%$, $P = 0.00$) 存在较高异质性，选用随机效应模型。Apa I 位点的显性、隐性、等位基因模型与哮喘患病无关联（显性基因模型 $OR = 1.05$, $95\% CI : 0.80 \sim 1.36$ ；隐性基因模型 $OR = 1.13$, $95\% CI : 0.84 \sim 1.51$ ；等位基因模型 $OR = 1.00$, $95\% CI : 0.82 \sim 1.22$ ；图 2~4）。

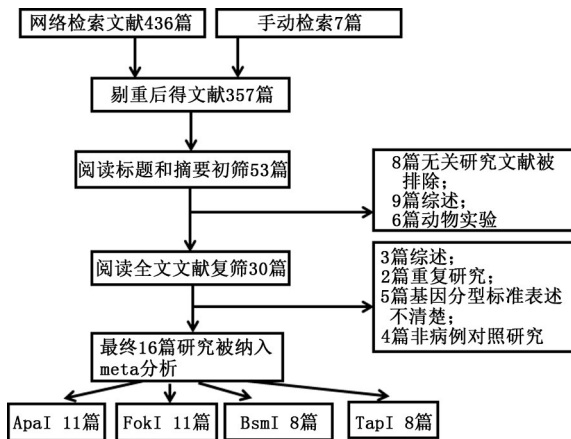


图 1 维生素 D 受体基因多样性与哮喘相关性研究 meta 分析文献筛选过程

2.2.2 Bsm I 位点 8 篇文献研究了 Bsm I 位点

与哮喘关联性，病例组 1 241 例，对照组 1 950 例。异质性检验表明显性基因模型 AA+AG 比 GG ($I^2 = 0.00\%$, $P = 0.86$)、隐性基因模型 AA 比 AG+GG ($I^2 = 44.20\%$, $P = 0.10$) 二者采用固定效应模型；等位基因模型 A 比 G ($I^2 = 93.40\%$, $P = 0.00$) 采用随机效应模型。Bsm I 位点显性、隐性和等位基因模型与哮喘相关性无统计学意义（显性基因模型 $OR = 0.92$, $95\% CI : 0.75 \sim 1.14$ ；隐性基因模型 $OR = 0.87$, $95\% CI : 0.64 \sim 1.19$ ；等位基因模型 $OR = 0.60$, $95\% CI : 0.31 \sim 1.15$ ；图 5~7）。

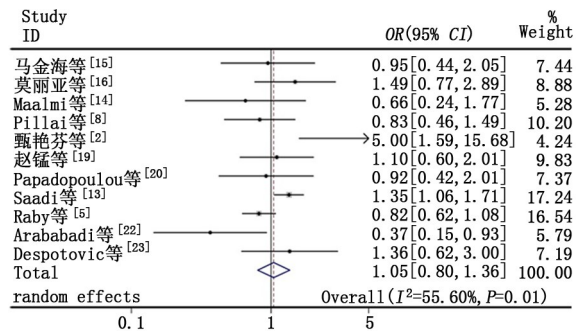


图 2 Apa I 位点显性基因模型与哮喘关联性的 meta 分析

2.2.3 Fok I 位点 11 篇研究报道了 Fok I 位点与哮喘的相关性，病例组 2 327 例，对照组 2 070 例。异质性检验结果中显性模型 CC+CT 比 TT ($I^2 = 59.80\%$, $P = 0.01$)、隐性模型 CC 比 CT+TT ($I^2 = 82.50\%$, $P = 0.00$)、等位基因模型 C

表 1 纳入文献的一般特征

作者	发表时间	人种	国家	平均年龄(岁)		病例组(例)	对照组(例)	Apa I	Fok I	Bsm I	Taq I	检测方法	诊断标准 ^a	NOS 评分	HW 平衡检验
				病例组	对照组										
马金海等 ^[15]	2014	黄种人	中国	10.2	11.4	60	60	NS	S	NS	NS	PCR-RFLP	1	8	符合
莫丽亚等 ^[16]	2015	黄种人	中国	<14	<14	71	71	S	-	NS	-	PCR-RFLP	1	7	符合
Nabih等 ^[17]	2014	白人	埃及	7.98	8.50	180	180	-	S	-	-	PCR-RFLP	3	7	符合
Maalmi等 ^[14]	2013	黑人	突尼斯	9.1	9.5	155	225	NS	S	S	S	PCR-RFLP	2	7	符合
Pillai等 ^[8]	2011	黑人	美国	11.2	11.8	139	74	NS	NS	-	NS	TaqMan	其他	6	-- ^b
Ismail等 ^[18]	2013	黑人	埃及	8.6	7.8	51	33	-	S	-	-	TaqMan	2	7	-- ^b
赵猛等 ^[19]	2010	黄种人	中国	5.6	5.8	85	85	S	-	NS	-	基因测序仪	1	6	符合
Papadopoulou等 ^[20]	2015	白人	塞浦路斯	16.9	17.0	69	671	NS	-	NS	S	PCR-RFLP	其他	7	-- ^b
甄艳芬等 ^[2]	2010	黄种人	中国	5.7	5.5	30	40	S	-	-	-	PCR-RFLP	1	7	符合
Saadi等 ^[13]	2009	黄种人	中国	41.36	44.18	567	523	S	NS	NS	NS	PCR-RFLP	3	6	符合
Li等 ^[21]	2011	黄种人	中国	>18	>18	467	288	-	NS	-	-	PCR-RFLP	2	6	符合
Raby等 ^[5]	2004	白人	美国人	>18	>18	517	519	S	NS	-	S	TaqMan	3	6	-- ^b
Arababadi等 ^[22]	2011	白人	伊朗	15-18	15-18	100	100	S	-	-	NS	PCR-RFLP	3	6	-- ^b
Despotovic等 ^[23]	2017	白人	塞尔维亚	47.48	46.81	79	89	NS	S	NS	NS	PCR-RFLP	2	7	符合
丁卫海等 ^[24]	2016	黄种人	中国	8.75	8.57	90	90	-	S	-	-	PCR-RFLP	1	7	符合
Fang等 ^[25]	2009	黄种人	中国	35.9	34.7	101	206	-	NS	NS	-	PCR-RFLP	1	6	符合

注：S 为有统计学意义；NS 为无统计学意义；^a 哮喘诊断标准：1 为中华医学会儿科分会呼吸学组制订的儿童支气管哮喘诊断与防治指南，2008；2 为 Global Initiative for Asthma (GINA) 哮喘防治指南，2008；3 为 the standards of the European Respiratory Society and the American Thoracic Society；^b 研究中未显示 HW 平衡检验结果或无 HW 平衡检验

比 T ($I^2 = 83.60\%$, $P = 0.00$) 有较高异质性, 采用随机化模型。Fok I 位点显性、隐性、等位基因模型与哮喘相关性无统计学意义 (显性基因模型 $OR = 1.03$, $95\% CI : 0.79 \sim 1.35$; 隐性基因模型 $OR = 1.10$, $95\% CI : 0.76 \sim 1.58$; 等位基因模型 $OR = 1.05$, $95\% CI : 0.83 \sim 1.32$; 图 8~10)。

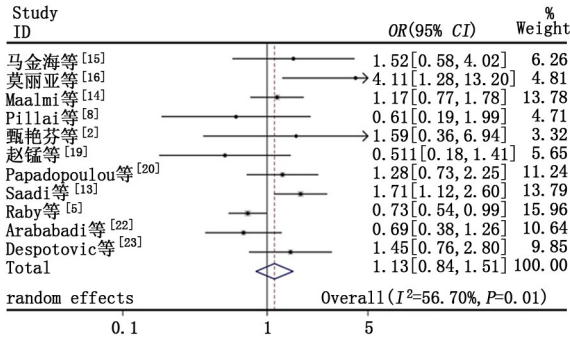


图 3 Apa I 位点隐性基因模型与哮喘关联性的 meta 分析

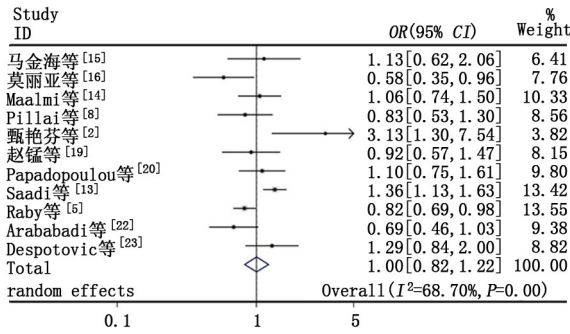


图 4 Apa I 位点等位基因模型与哮喘关联性的 meta 分析

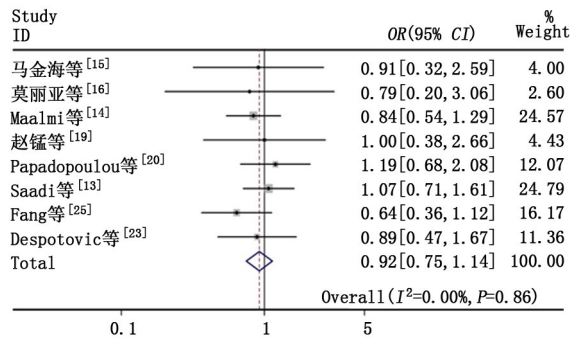


图 5 Bsm I 位点显性基因模型与哮喘关联的 meta 分析

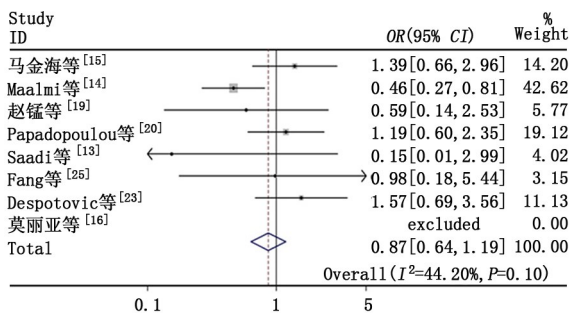


图 6 Bsm I 位点隐性基因模型与哮喘关联的 meta 分析

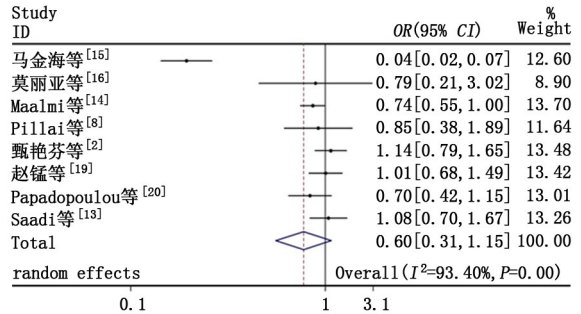


图 7 Bsm I 位点等位基因模型与哮喘关联的 meta 分析

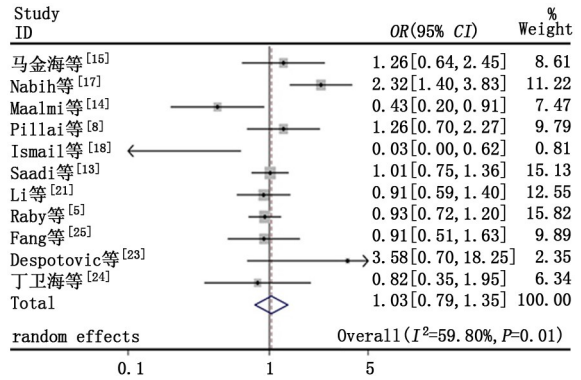


图 8 Fok I 位点显性基因模型与哮喘关联的 meta 分析

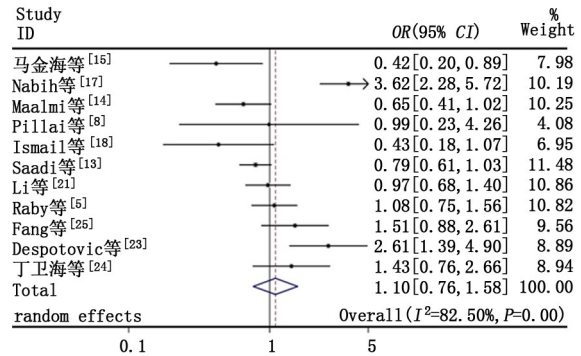


图 9 Fok I 位点隐性基因模型与哮喘关联的 meta 分析

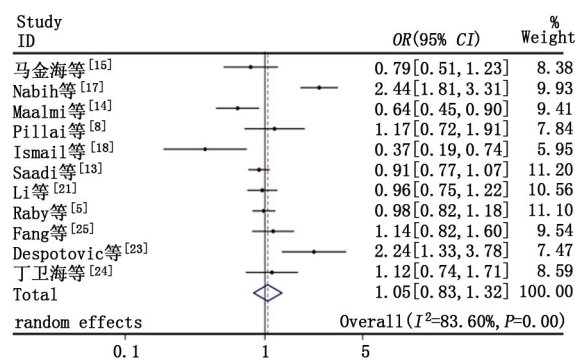


图 10 Fok I 位点等位基因模型与哮喘关联的 meta 分析

2.2.4 Taq I 位点 8 篇研究报道了 Taq I 位点与哮喘的相关性, 病例组 1 735 例, 对照组 2 271

例。异质性检验后显性基因模型 CC+CT 比 TT ($I^2=0.00\%$, $P=0.56$)、等位基因模型 C 比 T ($I^2=0.00\%$, $P=0.62$) 采用固定效应模型；隐性基因模型 CC 比 CT+TT ($I^2=58.60\%$, $P=0.02$) 采用随机效应模型；Taq I 位点显性基因模型 ($OR=1.23$, $95\%CI: 1.05\sim 1.44$)、等位基因模型 ($OR=1.23$, $95\%CI: 1.10\sim 1.38$) 与哮喘关联性有统计学意义, C 等位基因可提高哮喘患病风险; 隐性基因模型 ($OR=1.35$, $95\%CI: 0.90\sim 2.01$) 与哮喘关联性不存在统计学意义。亚组分析显示白人在显性基因模型 ($OR=1.34$, $95\%CI: 1.10\sim 1.63$)、等位基因模型中 ($OR=1.27$, $95\%CI: 1.10\sim 1.46$) 均提示携带 C 基因可提高哮喘患病风险; 黑人在隐性基因模型 ($OR=1.84$, $95\%CI: 1.19\sim 2.85$)、等位基因模型中 ($OR=1.36$, $95\%CI: 1.06\sim 1.75$) 表明携带 C 基因可提高哮喘患病风险。年龄亚组分析中 >20 岁组在显性基因模型 ($OR=1.27$, $95\%CI: 1.04\sim 1.55$)、等位基因模型中 ($OR=1.24$, $95\%CI: 1.07\sim 1.44$) 显示携带 C 基因可提高哮喘患病风险。性别亚组分析中男性 $<50\%$ 组在显性基因模型 ($OR=1.26$, $95\%CI: 1.05\sim 1.52$)、等位基因模型中 ($OR=1.23$, $95\%CI: 1.08\sim 1.41$) 提示携带 C 基因可提高哮喘患病风险 (图 11~13)。

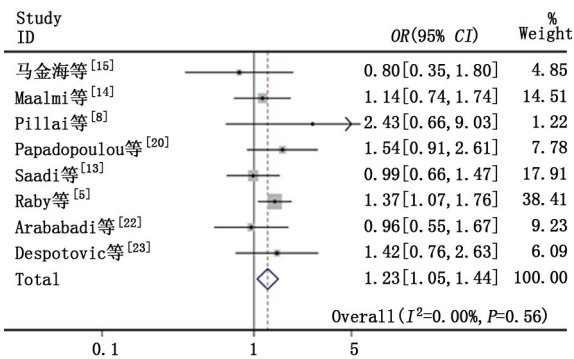


图 11 Taq I 位点显性基因模型与哮喘关联的 meta 分析

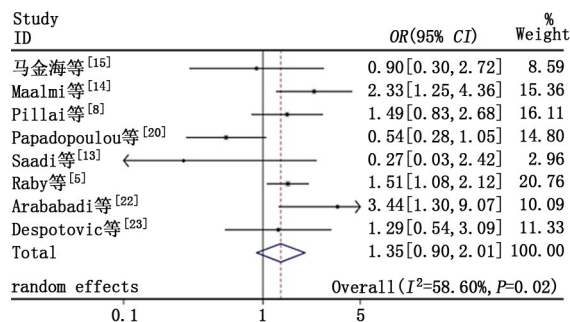


图 12 Taq I 位点隐性基因模型与哮喘关联的 meta 分析

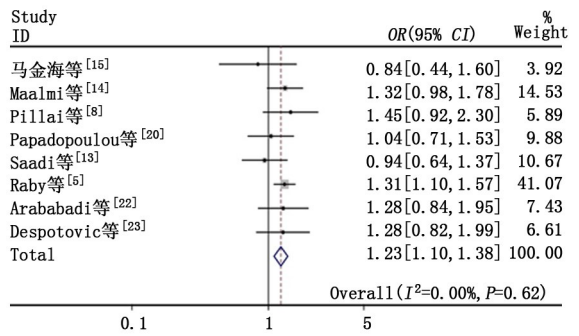


图 13 Taq I 位点等位基因模型与哮喘关联的 meta 分析

2.3 发表性偏倚及敏感性分析 对 Apa I、Bsm I、Fok I 和 Taq I 位点纳入的文献用 Egger's 检验进行发表性偏倚分析, Egger's 检验结果 P 值分别为 0.95、0.47、0.81 和 0.21, 均提示不存在发表性偏倚。通过逐一排除法对 Apa I、Bsm I、Fok I 和 Taq I 位点显性、隐性和等位基因模型敏感性分析后结果均较为稳定。

3 讨论

本研究汇总了 16 篇关于 VDR 基因多态性与哮喘患病关系的病例对照研究, 用显性、隐性和等位基因模型将 VDR 基因 4 个位点 (Apa I、Bsm I、Fok I 和 Taq I 位点) 对哮喘患病影响的效应值进行合并, 经 meta 分析发现 Taq I 位点变异与哮喘患病存在关联, 提示携带 C 基因可提高哮喘患病风险, 这与 Tizaoui 等^[26] 做的 meta 分析结果 ($OR=1.49$, $95\%CI: 1.02\sim 2.17$) 一致, 但与 Han 等^[27] meta 分析结果 ($OR=0.86$, $95\%CI: 0.79\sim 0.94$) 相反。本研究未发现 Apa I、Bsm I 和 Fok I 位点与哮喘患病有关, 这与 Zhao 等^[28] 针对儿童的 meta 分析结果不一致。基因分型是准确揭示基因变异与疾病相关性的重要基础, 虽然 Tizaoui 等^[26]、Han 等^[27] 和 Zhao 等^[28] 在不同时期做了相关 meta 分析, 但是提取基因数据时基因分型标准没有做明确陈述, 合并 OR 值可能缺乏一定信度。而本文在数据提取时明确基因分型标准, 对分型标准不明确或无法区分的研究均未做纳入, 这可能是本文与之前 meta 分析结果不同的主要原因^[29-33]。另外, 本研究纳入了最新的研究, 文献数量更多, 样本量更大, 合并效应值可能更为可靠。

本文进一步对 Taq I 位点变异与哮喘关联做了人种、年龄和性别亚组分析, 结果表明白人或黑人、年龄 >20 岁或男性 $<50\%$ 各组均显示携带 C 基因可提高哮喘患病风险, 而黄种人、年龄 ≤ 20 岁或男性 $\geq 50\%$ 各组未发现二者关联, Taq I 位点

变异对哮喘患病作用受到种族、年龄和性别因素影响。种族影响 VDR 基因多态性对哮喘患病作用已有相关报道^[13,22]；年龄对该效应的影响，一方面可能由于儿童哮喘与成人哮喘在患病机制上存在一定的差异^[15,22]；另一方面，随着年龄增长，环境因素的致病作用积累效应增多与 Taq I 基因位点变异更容易产生联合作用。性别对 VDR 基因与哮喘患病关联的影响提示女性较男性可能更倾向 Taq I 位点基因的变异，性别相关基因作用机制有待进一步的研究澄清。

从 VDR 基因结构分析，Fok I 位点位于编码区，可影响 VDR 基因编码氨基酸，但本文未发现 Fok I 位点变异与哮喘患病存在关联；相反，位于非编码区的 Bsm I、Apa I、Taq I 3 个位点中，Taq I 位点变异与哮喘患病有关系，这表明 VDR 基因对哮喘患病的作用主要非在编码区，而 Taq I 位点可能在 VDR 基因对哮喘患病调控机制中起主导作用。从非编码区基因位点功能分析，Taq I 位点变异会影响 VDR 基因 mRNA 的稳定性和 VDR 蛋白的表达效率，进而影响到 VDR 与维生素 D 结合、体内维生素 D 吸收和生理功能的发挥^[34]。有研究显示 Taq I 位点 C 基因携带者血清 25 (OH) D 水平明显低于未携带者，而流行病学研究也发现哮喘患者血清 25 (OH) D 水平偏低，这些发现有效证明本文结果的合理性^[16,18,35]。维生素 D 对免疫系统的调节机制研究表明维生素 D 在 Th1/Th2 平衡调节中起重要作用^[36]，当哮喘患者血清 1,25-(OH)₂D₃水平明显降低时，患者体内 T 辅助细胞向 Th2 分化使得 Th2 型细胞因子 IL-4 和 IL-8 过度表达，Th1/Th2 平衡偏向 Th2 状态，导致细胞内产生过量 IgE 并促使嗜酸粒细胞在气道聚集引发气道高反应，IL-8 因子还可引起嗜酸粒细胞释放组织胺引发炎症反应^[14,37-39]。动物实验表明，VDR 受体缺乏小鼠 Th2 水平较低；实验通过脂多糖诱导小鼠哮喘时，VDR 基因敲除小鼠相对于野生型小鼠的肺部炎症及哮喘反应症状均较轻，其原因可能是当 VDR 基因敲除之后导致 VDR 数量缺乏，肺环境对炎症反应和吸引致病性免疫细胞 (Th2 细胞和嗜酸粒细胞) 方面存在障碍。VDR 缺乏可以在 1,25-(OH)₂VD₃ 的作用下使皮肤归巢趋化因子 CCR10 的表达减少，使得 α4β7 介导 T 细胞转移至皮肤数量减少，使得 VDR 缺乏小鼠对哮喘症状和炎症性反应减弱^[6,40-41]。虽然 VDR 基因与哮喘发生发展有关，但 Taq I 位点变异如何影响 VDR 数量及维生素 D 水平进而引发哮喘的更深入

的分子机制仍需针对性的实验研究来证实。

本研究有不足之处：(1) 纳入黑人相关研究只有 3 篇，比其他种族研究偏少，可能存在由文献纳入导致的偏倚；(2) 哮喘是基因与环境等因素共同作用的慢性疾病，本研究未考虑环境因素与 VDR 基因的交互作用^[42]。因此，VDR 基因位点多态性对哮喘患病的效应可能存在环境因素的混杂作用。

总之，VDR 基因中 Taq I 位点变异与哮喘有关联性，C 等位基因可提高哮喘的患病风险，这为揭示哮喘患病遗传机制提供了非常重要的线索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘瑞芳、张蓉芳负责论文撰写；李桂荣协助文献收集和数据分析；雷苗协助数据分析；高文龙负责选题和数据分析指导

参 考 文 献

- [1] Asthma fact sheet updated April. [DB/OL]. [2017-08-31]. <http://www.who.int/zh/news-room/facts-in-pictures/detail/asthma>.
- [2] 甄艳芬,王琳.维生素 D 受体基因多态性与儿童喘息性疾病相关性研究[J].中国预防医学杂志,2010,11(10):1055-1058.DOI:10.16506/j.1009-6639.2010.10.027.
- [3] Pinto LA, Stein RT, Kabesch M. Impact of genetics in childhood asthma[J].J Pediatr,2008,84(4 Suppl):S68-S75. DOI:10.2223/JPED.1781.
- [4] Leung TF, Wang SS, Tang MF, et al. Childhood asthma and spirometric indices are associated with polymorphic markers[J].Pediatr Allergy Immunol,2015,26(4):375-382. DOI:10.1111/pai.12392.
- [5] Raby BA, Lazarus R, Silverman EK, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma[J].Am J Respir Crit Care Med,2004,170(10):1057-1065. DOI:10.1164/rccm.200404-447OC.
- [6] 李飞,高金明.维生素 D、维生素 D 受体与支气管哮喘[J].中华哮喘杂志:电子版,2010,4(1):38-43.
- [7] Poon AH, Laprise C, Lemire M, et al. Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy[J].Am J Respir Crit Care Med,2004,170(9):967-973. DOI:10.1164/rccm.200403-412OC.
- [8] Pillai DK, Iqbal SF, Benton AS, et al. Associations between genetic variants in vitamin D metabolism and asthma characteristics in young African Americans: A Pilot Study[J].J Investig Med,2011,59(6):938-946. DOI:10.2310/JIM.0b013e318220df41.
- [9] Monticelo OA, Teixeira Tde M, Chies JA, et al. Vitamin D and polymorphisms of VDR gene in patients with systemic lupus erythematosus[J].Clin Rheumatol,2012,31(10):1411-1421. DOI:10.1007/s10067-012-2021-5.
- [10] Cao Y, Wang X, Cao Z, et al. Vitamin D receptor gene Fok I polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis[J].Arch Med Sci: AMS,2016,12(5):1118-1134.

DOI:10.5114/aoms.2016.60092.

- [11] Zhong H, Zhou R, Feng Y, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with the risk of lung cancer: a meta-analysis[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2014, 34(6):500-505. DOI:10.3109/10799893.2014.921202.
- [12] Kho AT, Sharma S, Qiu W, et al. Vitamin D related genes in lung development and asthma pathogenesis [J]. *BMC Med Genomics*, 2013, 6:47. DOI:10.1186/1755-8794-6-47.
- [13] Saadi A, Gao G, Li H, et al. Association study between vitamin D receptor gene polymorphisms and asthma in the chinese han population: a case-control study [J]. *Bmc Med Genet*, 2009, 10:71. DOI:10.1186/1471-2350-10-71.
- [14] Maalmi H, Sassi FH, Berraies A, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to asthma in Tunisian children: A case control study [J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(2):234-240. DOI:10.1016/j.humimm.2012.11.005.
- [15] 马金海, 汤长超, 张学红, 等. VDR 基因多态性与宁夏回族儿童哮喘相关性研究 [J]. *宁夏医学杂志*, 2014, 36(10):870-873, 前插 1 页. DOI:10.13621/j.1001-5949.2014.10.0870.
- [16] 莫丽亚, 邓永超, 黄彩芝, 等. 维生素 D 受体基因多态性与儿童哮喘相关性研究 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2015, 23(7):742-744. DOI:10.11852/zgetbjzz2015-23-07-21.
- [17] Nabih ES, Kamel TB. Association between vitamin D receptor gene FokI polymorphism and atopic childhood bronchial asthma [J]. *Egypt J Chest Dis Tuberc*, 2014, 63(3):547-552. DOI:10.1016/j.ejcdt.2014.02.012.
- [18] Ismail MF, Elnady HG, Fouda EM. Genetic variants in vitamin D pathway in Egyptian asthmatic children: a pilot study [J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(12):1659-1664. DOI:10.1016/j.humimm.2013.08.284.
- [19] 赵猛, 赵京, 戴耀华. VDR 基因对血铅与儿童哮喘关联的影响 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2010, 4(4):267-271. DOI:10.3969/j.issn.1673-8705.2010.04.005.
- [20] Papadopoulou A, Kouis P, Middleton N, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and vitamin D levels with asthma and atopy in Cypriot adolescents: a case-control study [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2015, 10(1):26. DOI:10.1186/s40248-015-0025-0.
- [21] Li F, Jiang L, Willis-Owen SA, et al. Vitamin D binding protein variants associate with asthma susceptibility in the Chinese han population [J]. *BMC Med Genet*, 2011, 12:103. DOI:10.1186/1471-2350-12-103.
- [22] Arababadi MK, Abousaidi H, Hassanshahi G, et al. Polymorphisms within Exon 9, but not Intron 8, of the vitamin D receptor gene are associated with asthma [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2011, 14(3):225-230.
- [23] Despotovic M, Jevtovic Stojmenov T, Stankovic I, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in Serbian patients with bronchial asthma: a case-control study [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(11):3986-3992. DOI:10.1002/jcb.26054.
- [24] 丁卫海, 林荣军, 马兆越. 维生素 D 代谢通路相关基因多态性与儿童哮喘关系 [J]. *青岛大学医学院学报*, 2016, 52(4):460-462. DOI:10.13361/jqdyxy.201604026.
- [25] Fang WL, Gao LB, Liang WB, et al. Association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in Chinese population with asthma [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2009, 8(3):141-147. DOI:10.1007/s00408-014-9648-8.
- [26] Tizaoui K, Berraies A, Hamdi B, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with asthma risk: systematic review and updated meta-analysis of case-control studies [J]. *Lung*, 2014, 192(6):955-965. DOI:10.1007/s00408-014-9648-8.
- [27] Han JC, Du J, Zhang YJ, et al. Vitamin D receptor polymorphisms may contribute to asthma risk [J]. *J Asthma*, 2016, 53(8):790-800. DOI:10.3109/02770903.2016.1158267.
- [28] 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. DOI:10.1002/ppul.23548.
- [29] 刘莹, 张红, 乔颖. 维生素 D 受体基因的多态性与儿童喘息性疾病的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(10):36-39. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2016.10.008.
- [30] 赵宏霞, 陈晓锐, 吴春远, 等. 儿童血清 25 羟维生素 D 水平及其基因多态性与哮喘的相关性研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(11):1894-1897.
- [31] Einisman H, Reyes ML, Angulo J, et al. Vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphisms in asthmatic children: a case-control study [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015, 26(6):545-550. DOI:10.1111/pai.12409.
- [32] Iordanidou M, Paraskakis E, Giannakopoulou E, et al. Vitamin D receptor ApaI a allele is associated with better childhood asthma control and improvement in ability for daily activities [J]. *OMICS*, 2014, 18(11):673-681. DOI:10.1089/omi.2014.0023.
- [33] Paraskakis E, Iordanidou M, Tavridou A, et al. Vitamin D receptor and vitamin D binding protein polymorphisms are associated with asthma control in children: European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria 1-5 September 2012 [C]. *Sheffield: European Respiratory Society*, 2014.
- [34] 邱成旦, 朱益民. 维生素 D 及其受体基因多态性与疾病的关系研究进展 [J]. *医学综述*, 2015, 21(14):2528-2530. DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2015.14.013
- [35] El-Shal AS, Shalaby SM, Aly NM, et al. Genetic variation in the vitamin D receptor gene and vitamin D serum levels in Egyptian women with polycystic ovary syndrome [J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(11):6063-6073. DOI:10.1007/s11033-013-2716-y.
- [36] 张翼, 张松, 王建平, 等. $1\alpha, 25$ 二羟维生素 D_3 对 1 型糖尿病 Th1/Th2 平衡的调节作用 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2007, 15(9):515-518. DOI:10.3321/j.issn.1006-6187.2007.09.002.
- [37] 莫丽亚, 邓永超, 黄彩芝, 等. 哮喘儿童血清 25 羟维生素 D 与相关白介素水平分析 [J]. *实用预防医学*, 2013, 20(11):1291-

1293. DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2013.11.004.

[38] 姚金晶, 陈宜涛. Th1/Th2 平衡调节与疾病发生的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(13): 2597-2600.

[39] 赵雪琴, 吴震, 张娴, 等. 哮喘患儿 25-羟维生素 D₃ 与部分 Th1/Th2 因子相关性探讨 [J]. 安徽医学, 2013, 34(2): 154-156. DOI:10.3969/j.issn.1000-03992013.02.013.

[40] Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, et al. 1alpha, 25-dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells [J]. J Immunol, 2001, 167(9): 4974-4980. DOI: 10.4049/jimmunol.167.9.4974.

[41] Wittke A, Chang A, Froicu M, et al. Vitamin D receptor

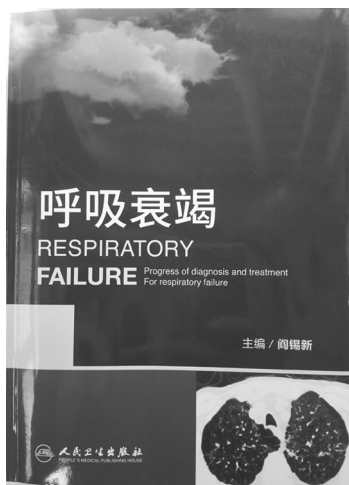
expression by the lung micro-environment is required for maximal induction of lung inflammation [J]. Arch Biochem Biophys, 2007, 460(2): 306-313. DOI: 10.1016/j.abb.2006.12.011.

[42] Du R, Litonjua AA, Tantisira KG, et al. Genome-wide association study reveals class I MHC-restricted T cell-associated molecule gene (CRTAM) variants interact with vitamin D levels to affect asthma exacerbations [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(2): 368-373, 373. e1-5. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.034.

(收稿日期: 2018-03-08)

· 简讯 ·

《呼吸衰竭》已出版



河北医科大学第二医院阎锡新教授主编的《呼吸衰竭》一书已由人民卫生出版社出版。本书邀请到中国工程院院士、中华医学会呼吸病学分会主任委员王辰院士作序。

阎锡新教授 30 年呼吸临床的从业经历, 受益于呼吸内科与危重症医学捆绑式发展带来的机遇与挑战, 同时也充分认识到两者不可分割却又各有特色、各有侧重的现实。王辰院士等学界带头人始终倡导呼吸同道必须熟练掌握呼吸衰竭救治技能与理论, 这为我国既往 20 年学科发展指明了方向。为此, 5 年前, 阎锡新教授组织临床一线呼吸与危重症医学同道, 共同策划出版了《呼吸衰竭》一书。受到读者好评。

本书特点: 本书分为基础篇、临床诊疗策略篇、临床疾病各论篇和护理篇四大部分。紧紧围绕呼吸衰竭作为核心; 分析不同病因、诱因呼吸衰竭临床特点与救治; 介绍呼吸介入新技术在呼吸衰竭中应用; 不同疾病呼吸衰竭机械通气救治策略; 慢阻肺、哮喘、间质肺病、肺功能检测等最新国际、国内指南及部分专家共识; 并介绍了雾霾对呼吸疾病可能的影响等。

本书作为工具书, 适于呼吸与危重症医学科, 急诊与重症医学医师参考; 可以作为呼吸与危重症研究生、住院医师培训参考书籍。热切期待各位读者、前辈给予批评指导。

如有意订购本书, 请致电李静 15133133762。