

论著 · 临床研究

泸州地区 VDR 基因 FokI 多态性与原发性高血压的相关性研究*

曹 勇¹, 高婧臻², 王晓燕¹, 陈 庄¹, 陈 枫^{1△}

(1. 西南医科大学附属医院医学实验中心, 四川泸州 646000; 2. 西南医科大学
附属中医医院肾病科, 四川泸州 646000)

摘要:目的 探讨泸州地区 VDR 基因 FokI 多态性与原发性高血压发生的相关性。方法 选择泸州及周边地区常住汉族人群作为研究对象, 其中高血压组 415 例, 血压正常组 415 例, 运用限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RFLP)与 DNA 测序相结合的方式, 检测 VDR 基因 FokI 位点多态性, 分析高血压和血压正常组中基因型分布、等位基因频率及比值比(ORs), 来预测高血压的风险, 并进一步探究不同基因型的个体与临床参数的相关性和高血压发生可能的危险因素。结果 VDR 基因 FokI 位点基因型在高血压组和血压正常组之间分布差异具有统计学意义($P=0.037$), 高血压组 Ff+ff 基因型分布明显高于血压正常组(69.5% vs. 62.3%), 以 FF 基因型为对照, Ff+ff 基因型发生高血压的风险增高($OR=1.488, 95\%CI=1.080\sim2.052, P=0.015$), 两组间 F/f 等位基因的分布差异无统计学意义($P>0.05$), VDR 基因 Ff+ff 型血清三酰甘油、肌酐水平与 FF 基因型相比, 差异有统计学意义($P<0.05$)。经多因素 logistic 回归分析, 结果显示 FokI 多态性、三酰甘油、肌酐是高血压发生独立的危险因素。结论 泸州地区 VDR 基因 FokI 多态性可能与原发性高血压易感风险有关。

关键词:原发性高血压; FokI 多态性; 维生素 D 受体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.08.008

中图法分类号:Q786

文章编号:1673-4130(2019)08-0925-05

文献标识码:A

The correlation study of VDR gene FokI polymorphism and essential hypertension in Luzhou region*

CAO Yong¹, GAO Jingzhen², WANG Xiaoyan¹, CHEN Zhuang¹, CHEN Feng^{1△}

(1. Experimental Medicine Center, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the association between the VDR gene FokI polymorphism and the risk of developing essential hypertension in Luzhou region. **Methods** The Han population in Luzhou and surrounding areas were selected as the research objects, including 415 cases of hypertension and 415 cases of normotensive controls. Detection of VDR gene FokI polymorphism by PCR-RFLP combined with DNA sequencing. Genotype distribution and allele frequencies and odds ratios (ORs) in patients and controls were calculated to predict the risk for developing hypertension. The clinical parameters were analyzed among the individuals of different genotypes and risk factors for hypertension were analyzed. **Results** The genotype distribution of FokI VDR polymorphism different significantly between the hypertensive and the normotensive group ($P=0.037$). The proportion of Ff+ Ff in hypertension was obviously higher than normotensive control (69.5% vs. 62.3%). Compared with FF genotype, Ff+ff genotype showed an increased risk to develop essential hypertension ($OR=1.488, 95\%CI=1.080-2.052, P=0.015$). There was no statistical difference between the two groups at allele F/f frequencies ($P>0.05$). The serum triglyceride and creatinine levels of the VDR gene Ff+ Ff were statistically different from the Ff genotype. Multivariable Logistic regression analysis, the result showed that FokI polymorphism, triglyceride, creatinine were hypertension independent risk factors. **Conclusion** VDR gene FokI polymorphism is associated with the risk of developing essential hypertension in Luzhou region.

* 基金项目: 四川省科技厅资助项目(14JC01283-LH11)。

作者简介: 曹勇, 男, 主管技师, 主要从事代谢性疾病研究。 △ 通信作者, E-mail: chen6305@foxmail.com。

本文引用格式: 曹勇, 高婧臻, 王晓燕, 等. 泸州地区 VDR 基因 FokI 多态性与原发性高血压的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(8): 925-928.

Key words: essential hypertension; foki polymorphism; vitamin D receptor

高血压是目前影响人类健康最常见的慢性疾病，可伴有心、肾、脑等器官功能或器质性损害，亦是多种心脑血管疾病的独立危险因素^[1]。国内外的研究证实，降低血压可以减少 15%~30% 心肌梗死的发生率及 40%~50% 的中风发生率^[2]。高血压是基因与环境互相作用的复杂疾病，其病因及具体机制尚未阐明。近年来，维生素 D 水平与高血压之间的关系引起广泛关注，多项研究及调查^[3-6]显示高血压患者血清中 25 羟基维生素 D[25(OH)D]水平明显下降，升高血清 25(OH)D 水平，高血压的发生率下降，一般认为高血压发病风险与维生素 D 呈负相关，而维生素 D 各种生物学功能实施需通过维生素 D 受体(VDR)介导。但关于高血压与维生素 D 受体相关性的研究较少。基因碱基的改变、缺失、插入，可以影响基因的转录水平或活性的增强或降低，高血压发生可能与 VDR 基因多态性有关。为此运用限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RFLP)与 DNA 测序相结合方式，探究 VDR 基因多态性与原发性高血压的关系，为揭示原发性高血压的发病机制提供分子依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 基于泸州及周边地区常住汉族人群，进行常规血液体格检查及相关问卷调查后，依据 2005 年中国高血压治疗指南建议的标准^[7]，即收缩压(SBP)≥140 mm Hg 或舒张压(DBP)≥90 mm Hg，或已诊断高血压正在服降压药的患者。高血压组共 415 例，其中男性 152 例，女性 263 例，平均年龄(63.18±9.19)岁。血压测量：血压完成测量 1 次后，松开臂带，休息 5 min 后行下一次测量，共测量 3 次，取平均值并排除继发性高血压。另选取本地血压正常的健康体检者为对照组，并排除其他心血管疾病。共 415 例，其中男性 133 例，女性 282 例，平均年龄(62.22±6.27)岁，两组间年龄和性别比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。全部检测和取样已征得研究对象同意，个体之间无血缘关系。

1.2 方法

1.2.1 血液常规检查 收集空腹静脉血，分离血清及血凝块，血清检测血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、肌酐(Cre)等指标，血凝块分装-80℃冻存。

1.2.2 基因组 DNA 获取 DNA 的获取参照庄盟血凝块试剂盒，NanoDrop 光度计测定 260、280 吸光度值，记录纯度和浓度，放置于-80℃保存备用。

1.2.3 PCR-RFLP 结合 DNA 测序，检测 VDR 基因 FokI 位点多态性 (1)参考文献^[8]设计引物序列，反向引物：5'-ATGGAACACCTTGCTTCTTCTC-CCTC-3'，正向引物：5'-AGCTGGCCCTGGCACT-

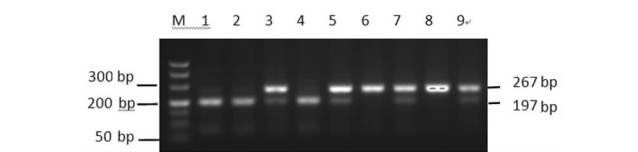
GACTCT-3，并由上海生工合成。(2)通过 PCR 反应扩增目的片段：PCR 反应试剂(天根生物科技有限公司)，PCR 反应条件为：95℃ 5 min；95℃ 30 s，61℃ 40 s，72℃ 60 s，34 个循环；72℃ 8 min。(3)酶切鉴定：建立 20 μL 酶切体系，选用 FokI 限制性内切酶(NEB 公司)对 PCR 扩增的产物进行酶切，酶切产物采用 2.0% 琼脂糖电泳，Goldview 染色，观察并拍照，根据电泳结果确定基因型。(4)测序验证：随机选取部分 PCR 产物测序(Thermo Fisher Scientific 公司，上海)验证。

1.3 统计学处理 使用 SPSS17.0 统计软件对所有数据资料进行处理。用 Hardy-Weinberg 平衡定律检测群体遗传平衡状态，基因型及等位基因分布采用 χ^2 检验，疾病的发病风险运用 logistic 回归分析，计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示，分析运用 t 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VDR 基因 FokI 位点基因型分析 VDR 基因 FokI 分型标准：Ff 基因型三个片段分别为 70 bp、197 bp、267 bp，ff 基因型为 70 bp、197 bp 两个片段，FF 基因型只有 267 bp 一个片段，其中 70 bp 片段较小，观察不清，但不影响实验结果判定。测序后通过分析软件核实 PCR 产物碱基序列，测序验证结果与酶切结果相符，FokI 位点基因型结果见图 1~2。

2.2 VDR 基因 FokI 基因型和等位基因分布情况 在 VDR 基因 FokI 位点检测到 FF、Ff 和 ff 基因型，3 种基因型分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡($\chi^2=0.657, P=0.417$)。等位基因 f、F 频率在高血压组和血压正常组为 51.8%、48.2%和 48.2%、51.7%，两者构成比例差异无统计学意义($P>0.05$)，而 FF、Ff 和 ff 基因型分布差异有统计学意义($P=0.037$)，Ff+ff 基因型频率在高血压组明显高于正常血压对照组(69.5% vs. 62.3%)，以 FF 基因型为对照，Ff+ff 基因型发生高血压的风险增高，OR=1.488(95%CI=1.080~2.052)，见表 1。



注：M(50 bp DNA marker)；FF 基因型(6,8)；Ff 基因型(3,5,7,9)；ff 基因型(1,2,4)

图 1 PCR 产物 FokI 酶切后电泳图

2.3 VDR 基因 FokI 位点不同基因型个体与临床参数的关系 将 FokI 位点分为 FF 与 Ff+ff 基因型，分析临床参数在不同基因型间的差异，发现 TG、Cre 在两种基因型间差异有统计学意义($P<0.05$)，SBP 水平升高，但差异无统计学意义($P>0.05$)，体质量指数

(BMI)、DBP、脉率 (PR)、FBG、TC、LDL-C、HDL-C 见表 2。
两种基因型间比较,差异均无统计学意义($P<0.05$),

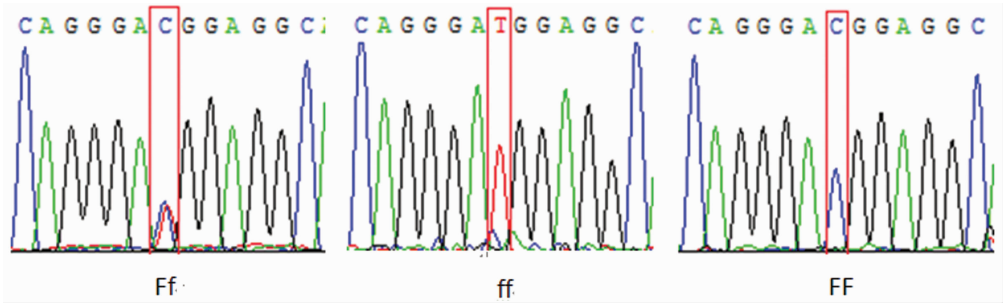


图 2 VDR 基因 FokI 测序结果

表 1 高血压组和正常血压组 FokI 位点基因型及等位基因分布

基因型	正常血压组[n(%)]	高血压组[n(%)]	基因型和等位基因比较	OR(95%CI)	P
FF	115(27.7)	85(20.5)	Ff+ff vs. FF	1.488(1.080~2.052)	0.015
Ff	199(48.0)	229(55.2)	ff vs. FF+Ff	1.000(0.728~1.373)	1.000
ff	101(24.3)	101(24.3)	ff vs. FF	1.353(0.913~2.005)	0.132
F	429(51.8)	399(48.2)			
f	401(48.2)	431(51.8)	f vs. F	1.156(0.953~1.401)	0.141

表 2 VDR 基因 FokI 不同基因型与临床参数关系($\bar{x}\pm s$)

指标	基因型		t	P
	Ff+ff	FF		
BMI(kg/m ²)	24.29±3.70	23.83±4.06	1.499	0.134
SBP (mm Hg)	136.05±22.05	133.71±20.13	1.396	0.164
DBP(mm Hg)	79.03±11.66	78.36±11.01	0.720	0.472
PR(bpm)	76.76±15.97	76.33±12.09	0.349	0.727
FBG(mmol/L)	5.89±1.38	5.91±1.39	-0.165	0.869
TC(mmol/L)	4.68±1.14	4.68±1.21	-0.010	0.992
TG(mmol/L)	1.55±1.08	1.74±1.19	-2.062	0.040
HDL-C(mmol/L)	1.26±0.36	1.21±0.36	1.644	0.101
LDL-C(mmol/L)	2.66±0.86	2.61±0.87	0.803	0.422
Cre(μmol/L)	66.73±16.95	64.02±13.85	2.047	0.041

2.4 logistic 回归分析 以是否患高血压为因变量,对有统计学意义的 3 个变量(TG、Cre 和 FokI 多态性),进行非条件 logistic 回归分析,结果显示 FokI 多态性、TG、Cre 是高血压发生独立的危险因素,见表 3。

表 3 高血压发生相关危险因素的 logistic 回归分析

危险因素	OR	95%CI	P
TG	0.768	0.599~0.984	0.037
Cre	1.014	1.000~1.028	0.044
FokI	1.681	1.120~2.524	0.012

3 讨论

VDR 在不同的细胞类型、组织和器官中被发现,

包括那些通常与体内钙平衡及骨代谢不相关的细胞,这表明 VDR 除了调节体内钙平衡,可能也参与了其他重要的生物过程。VDR 基因包括 8 个内含子和 9 个外显子,目前报道多态性位点有 ApaI、BsmI、FokI 和 TaqI,其中 FokI 多态性能够编码不同长度的蛋白质^[9],所以在所有 VDR 基因多态性位点中,FokI 位点最具潜在功能。最近研究也显示 VDR 基因 FokI 多态性与多种疾病的发生发展密切相关^[10-13]。

本次研究分析泸州地区高血压组和血压正常两组间 VDR 基因 FokI 位点基因型和等位基因分布,发现高血压和正常血压组间基因型 FF、Ff 和 ff 分布具有统计学意义($P<0.05$)。将基因型 FF 作为参照,Ff+ff 基因型的个体发生高血压的风险增高,OR=1.488(95%CI=1.080~2.052)。与 LI 等^[14]研究皮肤黑色素瘤与 VDR 多态性相关性,发现 Ff+ff 基因型能提高皮肤黑色素瘤发病风险(OR=1.26,95%CI=1.00~1.59)和 ABD-ALLAH 等^[15]发现 Ff+ff 能增加 I 型糖尿病发病风险一致。与 WANG 等^[16]在美国男性人群发现 ff 基因型能增加高血压风险和 SWAPNA 等^[17]研究印度人群 VDR 基因 FokI 多态性与高血压相关性,FF 基因型能增加高血压风险不一致。不同人群之间,由于遗传、地理、环境等因素的不同,VDR 基因多态性分布可能存在一定的差异。进一步分析不同基因型的血压水平,相对于 FF 基因型,Ff+ff 基因型收缩压水平升高,但未见统计学差异,可能是样本量不足,造成统计学上未见明显的差异。同时也探究了高血压发生可能的危险因素,经 logistic 回归分析发现 FokI 多态性、TG、Cre 是高血

压发生独立的危险因素,与朱旭明等^[18]、洪卓周等^[19]发现 TG、Cre 水平有助于预测原发性高血压的发生一致。

不同区域的多态性对 VDR 基因表达影响各异, FokI 为 5' 端第二个外显子上的第一个起始密码子 ATG 的 T-C 变异形成, 此区一旦发生突变, 可能影响人 VDR 蛋白质的功能。雷红等^[20]研究显示, 与维吾尔族、汉族对照组比较, 维吾尔族、汉族高血压组 VDR mRNA 表达较低。最新研究显示 VDR 基因 FokI 多态性与 25(OH)D 水平存在相关性^[21-23], 夏盛隆等^[24]探究维生素 D 受体基因多态性及血清 25(OH)D 水平与溃疡性结肠炎的关系, 经 logistic 回归分析中发现血清 25(OH)D 缺乏与 FokI 突变基因型 (Ff/ff) 之间存在交互作用。当体内维生素 D 缺乏时, 可能通过肾脏中肾素基因的表达、影响血管内钙稳态、调节平滑肌细胞和内皮细胞功能来调节高血压。推测 FokI 多态性可能改变 VDR 基因表达和蛋白活性, 影响了血清中的维生素 D 水平, 进而引起血压的改变。由于本次研究未检测维生素 D 血清水平和 VDR 表达水平, 不能阐述 FokI 多态性能否可以改变 VDR 基因表达, 影响维生素 D 水平。为此下一步将结合维生素 D 血清水平、VDR 基因 FokI 位点不同基因型 VDR 表达水平及活性等情况进一步分析 FokI 多态性如何参与高血压的发生。

4 结 论

综上分析, 认为 VDR 基因 FokI 多态性与原发性高血压发生易感风险有关, 而原发性高血压的发生并不是单一基因突变引起的, 可能由多基因位点突变共同参与的过程。但通过测定人群中特定基因型可有效评估高血压发生风险, 对临床高血压的防治具有重要的指导意义。

参考文献

- [1] 杜金艳. 重庆地区乙醛脱氢酶 2 基因 Glu504Lys 多态性与高血压的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(8): 950-952.
- [2] 高血压联盟. 中国高血压患者教育指南[J]. 中华高血压杂志, 2013, 6(12): 1123-1149.
- [3] KUNUTSOR S K, APEKEY T A, STEUR M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283, 537 participants[J]. Eur J Epidemiol, 2013, 28(3): 205-221.
- [4] FORMAN J P, GIOVANNUCCI E, HOLMES M D, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension[J]. Hypertension, 2007, 49(5): 1063-1069.
- [5] 许朝旭, 李旭萍. 原发性高血压患者肾素、脂联素、1, 25-二羟维生素 D₃ 水平变化的研究[J]. 白求恩医学杂志, 2015, 13(2): 163-164.
- [6] 殷光荣, 赖秀林, 自福蓉, 等. 25-羟基维生素 D 与高血压病危险分期相关性研究[J]. 中国医学装备, 2016, 13(9): 101-103.
- [7] 邓阳生, 刘全未, 赵增光. 原发性高血压患者心血管风险水平分层研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(4): 133-137.
- [8] SARKISSYAN M, WU Y, CHEN Z, et al. Vitamin D receptor FokI gene polymorphisms May be associated with colorectal cancer among African American and Hispanic participants[J]. Cancer, 2014, 120(9): 1387-1393.
- [9] 曹勇, 刘鑫, 陈庄, 等. 维生素 D 受体 Fok I 基因多态性与脂代谢紊乱的相关性[J]. 广东医学, 2015, 36(18): 2886-2888.
- [10] HOSSEIN-NEZHAD A, ESHAGHI S M, MAGHBOOLIZ, et al. The role of vitamin D deficiency and vitamin d receptor genotypes on the degree of collateralization in patients with suspected coronary artery disease[J]. Biomed Res Int, 2014(2014): 304250.
- [11] MOOSSAVI M, PARSAMANESH N, MOHAMMADOO-KHORASANI M, et al. Positive correlation between vitamin D receptor gene FokI polymorphism and colorectal cancer susceptibility in South-Khorasan of Iran[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(10): 8190-8194.
- [12] ĆIEMY D, MICHALIK J, KURČA E, et al. FokI vitamin D receptor gene polymorphism in association with multiple sclerosis risk and disability progression in Slovaks[J]. Neurol Res, 2015, 37(4): 301-308.
- [13] IMAM A A, IBRAHIM H E, FARGHALYM A A, 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.
- [14] LI C, LIU Z, ZHANG Z, et al. Genetic variants of the vitamin D receptor gene alter risk of cutaneous melanoma[J]. J Invest Dermatol, 2007, 127(2): 276-280.
- [15] ABD-ALLAH S H, PASHA H F, HAGRASS H A, et al. Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children[J]. Gene, 2014, 536(2): 430-434.
- [16] WANG L, MA J, MANSON J E, et al. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men[J]. Eur J Nutr, 2013, 52(7): 1771-1779.
- [17] SWAPNA N, VAMSI U M, USHA G, et al. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene for essential hypertension[J]. Indian J Hum Genet, 2012, 17(3): 201-206.
- [18] 朱旭明, 郁昊达, 张健, 等. 血肌酐、尿素氮及白细胞计数在原发性高血压中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(15): 1749-1750.
- [19] 洪卓周, 潘鸿锥, 刘旭光. 老年高血压患者 TG、TC、LDL、Hcy 水平变化[J]. 白求恩医学杂志, 2015, 13(1): 83-84.
- [20] 雷红, 梁晓慧, 韩璐, 等. 维吾尔族、汉族原发性高血压患者维生素 D 受体和肾素 mRNA 表达水平[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(1): 79-82.
- [21] GHORBANI H, AGHJOO A, ARGANI H, SAMADI N, et al. Relationship between vitamin D receptor gene FokI and ApaI polymorphisms and serum(下转第 931 页)

过 12 次的献血者共计 528 人,其中男性献血者 475 人,这部分人群数量在国内是独一无二的,是非常宝贵的正能量,对这部分高频多次机采献血者进行铁营养状况调查及进一步的相关补充方案的实施^[1],将为我国的无偿献血工作作出前瞻性贡献,更好地关爱献血者,具有积极正面的社会价值。

本次研究,结合了深圳市百次以上男性机采献血者以多次高频机采为主的特点,收集了 91 位百次以上男性献血者的血样,其中 2017 年机采 13~18 次的 10 人,机采 19~24 次的 64 人,总献血次数超过 100 次的 91 人,国内相关研究文献报道的研究对象最多献血在百次以内,尚无类似研究群体及大数据结果,一定程度填补了国内研究空白^[4-8]。

研究结果显示,百次以上男性机采献血者与初次献血者 SF 和 Hb 水平比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。进一步研究发现,随着总次数和频率的增加,多次机采献血者 SF 和 Hb 水平逐渐降低,出现铁缺乏的比例也逐渐增加,在总献血 100~149 次、150~199 次、200 次以上组,献血者的铁缺乏率分别为 31.7%、39.1%、60.0%。百次以上男性机采献血者根据 2017 年捐献血小板次数,百次和初次献血者首次组、7~12 次组、13~18 次组、19~24 次组,献血者的铁缺乏率分别为 2.5%、5.8%、30.0%、43.7%。铁缺乏率的显著升高主要是由于:每次机采血小板献血者约丢失 80~100 mL 全血^[3],按照献血者每 2 周一次捐献血小板,一年如果采集 24 次,大约会失去 1 920~2 400 mL 全血,高频多次机采血小板会对献血者的铁储备状况产生影响。由于本研究群体献血次数均超百次,远大于与同类研究,所以以上结果趋势相同,但 SF 和 Hb 水平降低,以 SF 降低程度更显著^[4-8]。提示虽然多次机采献血者的 Hb 水平正常,但 SF 水平受献血总次数和频率增加逐渐减少程度更大,这需要引起采血机构的重视。在国外,多家血液中心或医院通过规范、系统给予多次献血者铁剂补充,显著改善献血者铁营养状况^[9-11]。

4 结 论

深圳百次以上的机采献血者,平均年龄 46 岁左右,他们多次高频的机采血小板捐献为深圳市临床血小板的保障做出了重大的贡献。本次研究显示,百次

以上男性献血者 SF 水平会随着献血次数和频率的增加而逐渐减少,采血机构应该更加重视对多次高频机采献血者 SF 的检测和加强铁营养的宣传和指导。

参考文献

- [1] MAST A E, BIALKOWSKI W, BRYANT B J, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of education and iron supplementation for mitigation of iron deficiency in regular blood donors[J]. *Transfusion*, 2016, 56(6 Pt 2):1588-1597.
- [2] SIMON T L, GARRY P J, HOOPER E M. Iron stores in blood donors[J]. *JAMA*, 1981, 245(20):2038-2043.
- [3] PAGE E A, COPPOCK J E, HARRISON J F. Study of iron stores in regular plateletpheresis donors[J]. *Transfus Med*, 2010, 20(1):22-29.
- [4] 张明霞, 张根仓, 王艳芳, 等. 机采血小板男性捐献者铁营养状况的调查[J]. *临床输血与检验*, 2011, 13(3):247-248.
- [5] 黄成垠, 史广耀, 蔡莉, 等. 反复捐献血小板对储存铁的影响[J]. *中国输血杂志*, 2010, 23(1):42-43.
- [6] 葛健民, 赵宏祥, 任素玲. 多次单采血小板后献血者血清铁蛋白和叶酸变化观察[J]. *中国输血杂志*, 2011, 24(9):797.
- [7] 马春会, 郭如华, 伍伟健, 等. 定期多次单采血小板捐献者血清铁蛋白状况分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2011, 19(2):508-510.
- [8] 张明霞, 张根仓, 王艳芳, 等. 机采血小板女性捐献者铁营养状况的初步调查[J]. *中国输血杂志*, 2011, 24(10):875-876.
- [9] CABLE R G, BIRCH R J, SPENCER B R, et al. The operational implications of donor behaviors following enrollment in STRIDE (Strategies to Reduce Iron Deficiency in blood donors)[J]. *Transfusion*, 2017, 57(10):2440-2448.
- [10] BIALKOWSKI W, BRYANT B J, SCHLUMPF K S, et al. The strategies to reduce iron deficiency in blood donors randomized trial: design, enrolment and early retention[J]. *Vox Sang*, 2015, 108(2):178-185.
- [11] KISS J E, BRAMBILLA D, GLYNN S A, et al. Oral iron supplementation after blood donation: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(6):575-583.

(收稿日期:2018-09-15 修回日期:2018-12-23)

(上接第 928 页)

levels of fetuin-A, vitamin D, and parathyroid hormone in patients on hemodialysis[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2014, 8(5):394.

- [22] EINISMAN H, REYES M L, 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.

- [23] 叶侃, 宋媛, 陆艳红, 等. 苏州地区儿童维生素 D 受体基因多态性与 25-羟维生素 D 水平的关系[J]. *江苏医药*, 2017, 43(8):552-554.

- [24] 夏盛隆, 夏宣平, 王文星, 等. 维生素 D 受体基因多态性及血清 25-羟维生素 D 水平与溃疡性结肠炎的关系[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(14):1060-1066.

(收稿日期:2018-10-03 修回日期:2019-01-16)