

· 论 著 ·

VDR 基因多态性与儿童慢性乙型肝炎的临床相关性分析*

黄彩芝¹, 张 聪¹, 唐 莲², 莫丽亚¹

湖南省儿童医院: 1. 检验中心; 2. 肝病中心, 湖南长沙 410007

摘要:目的 探讨维生素 D 受体(VDR)基因多态性与儿童慢性乙型肝炎(CHB)易感性、乙型肝炎病毒(HBV)基因型、肝脏病变严重程度及血清 25 羟维生素 D [25(OH)D]水平的关系。方法 选择该院 189 例 CHB 患儿为 CHB 组和 56 例健康儿童为对照组, CHB 患儿根据肝脏病变严重程度分为轻度组(78 例)和中度组(42 例), 按 HBV 基因型分为 B 型组(118 例)和 C 型组(21 例)。检测所有儿童的 VDR 基因 BsmI(rs1544410)、ApaI(rs7975232)、TaqI(rs731236)、FokI(rs2228570)位点多态性, 并分析其与儿童 CHB 易感性、HBV 基因型、肝脏病变严重程度及血清 25(OH)D 水平的关系。结果 VDR 基因 ApaI 位点的基因型在 CHB 组和对照组中的频率分布比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), CHB 组 AC 基因型(43.9%)频率分布高于对照组(26.8%), 而 BsmI、TaqI 和 FokI 3 个位点的基因型和等位基因频率分布在两组中的比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); VDR 基因 BsmI、ApaI、TaqI、FokI 4 个位点的基因型与等位基因频率分布在 CHB 患儿轻度组和中度组、HBV B 型组和 C 型组中的比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 血清 25(OH)D 水平在 VDR 基因 4 个位点不同基因型间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 VDR 基因 ApaI 位点多态性可能与儿童 CHB 易感性相关, 未发现 VDR 基因位点 BsmI、ApaI、TaqI、FokI 的多态性与 CHB 患儿肝脏病变严重程度、HBV 基因型及血清 25(OH)D 水平的相关性。

关键词: 维生素 D 受体; 基因多态性; 乙型肝炎; 儿童

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.01.012

中图法分类号: R725.1

文章编号: 1673-4130(2021)01-0050-06

文献标志码: A

Analysis of the clinical correlation between VDR gene polymorphism and chronic hepatitis B in children*

HUANG Caizhi¹, ZHANG Cong¹, TANG Lian², MO Liya¹

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Hepatopathy Center, Hunan Children's Hospital, Changsha, Hunan 410007, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and susceptibility to chronic hepatitis B (CHB), hepatitis B virus (HBV) genotype, severity of liver disease and serum 25 hydroxyvitamin D [25(OH)D] level in children. **Methods** A total of 189 cases of CHB children in our hospital were selected as CHB group and 56 healthy children as control group. CHB children were divided into mild group (78 cases) and moderate group (42 cases) according to the severity of liver lesions, and were divided into B type group (118 cases) and C type group (21 cases) according to HBV genotype. The VDR gene BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236), FokI (rs2228570) polymorphisms in all children were detected, and their relationship with CHB susceptibility, HBV genotype, severity of liver disease and serum 25(OH)D level were analyzed. **Results** The frequency distribution of ApaI genotype of VDR gene between CHB group and control group was statistically significant ($P < 0.05$). The frequency distribution of AC genotype in CHB group (43.9%) was higher than that in control group (26.8%). There was no significant difference in genotype and allele frequency distribution of BsmI, TaqI and FokI between the two groups ($P > 0.05$); there were no significant differences in genotype and allele frequency distribution of VDR gene BsmI, ApaI, TaqI, FokI in mild and moderate groups, HBV B group and C group ($P > 0.05$); serum 25(OH)D level in different genotypes of VDR gene had no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** VDR gene ApaI polymorphism may be associated with the susceptibility to CHB in children. There is no correlation between VDR gene polymorphism BsmI, ApaI, TaqI, FokI and the severity of liver disease, HBV gen-

* 基金项目: 湖南省卫生健康委基金项目(20200017)。

作者简介: 黄彩芝, 女, 主任技师, 主要从事儿童感染性疾病实验相关研究。

本文引用格式: 黄彩芝, 张聪, 唐莲, 等. VDR 基因多态性与儿童慢性乙型肝炎的临床相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(1): 50-55.

otype and serum 25(OH)D level.

Key words: vitamin D receptor; gene polymorphism; hepatitis B; children

乙型肝炎病毒(HBV)感染仍然是全球性的重大公共卫生问题,每年约有一百万人死于 HBV 感染^[1]。HBV 感染后可导致慢性乙型肝炎(CHB)、肝纤维化、肝硬化及肝癌,儿童感染 HBV 后更容易发展为慢性感染,其中新生儿乙型肝炎慢性化率为 80%~90%、小于 6 岁儿童乙型肝炎慢性化率为 25%~30%,而成人乙型肝炎慢性化率不超过 5%^[2]。人类感染 HBV 的转归与病毒本身、环境、宿主免疫状态和遗传易感性等多种因素有关。有研究表明,维生素 D 受体(VDR)基因单核苷酸多态性(SNPs)与 HBV 宿主遗传易感性,HBV 感染后的免疫调节、治疗反应、疾病进程及临床结局等密切相关^[3-6],但关于 VDR 基因 SNPs 与儿童 CHB 关系的相关报道较少。本研究通过观察 CHB 患儿 VDR 基因位点 [BsmI(rs1544410)、ApaI(rs7975232)、TaqI(rs731236)、FokI(rs2228570)]的基因型和等位基因频率分布,初步探讨 VDR 基因 SNPs 与儿童 CHB 的遗传易感性、HBV 基因型、肝脏病变严重程度及血清 25 羟维生素 D[25(OH)D]水平的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016—2019 年夏秋季节(每年 5—10 月)就诊于本院肝病中心的 CHB 患儿 189 例作为 CHB 组,其中男 124 例,女 65 例;年龄 [61.00(37.50~97.50)]个月。纳入标准:(1)年龄为 1 个月至 14 岁;(2)CHB 诊断符合中华医学会儿科分会和肝病学会制订的《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[7]诊断标准。排除标准:(1)合并其他肝脏疾病、感染性疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、内分泌疾病、血液系统疾病、先天性免疫功能异常等;(2)入院前 4 周内服用维生素 D 制剂或免疫调节剂。

采用组织病理活检的方法衡量肝脏炎症活动度和纤维化程度^[8],根据肝脏病变严重程度将 CHB 患儿分为轻度组和中度组,根据 HBV 基因型将 CHB 患儿分为 HBV B 型组和 HBV C 型组。另选择同期在本院儿童保健所体检的健康儿童 56 例作为对照组,其中男 36 例,女 20 例;年龄 [59.50(32.25~95.25)]个月。CHB 组与对照组年龄($Z=0.648, P=0.517$)与性别比较($\chi^2=0.033, P=0.855$),差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得本院伦理委员会批准,所有入选儿童均征得监护人知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集和处理 采集 CHB 组和对照组儿童空腹静脉血 3~4 mL,其中 1 mL 使用乙二胺四乙酸抗凝后用于 DNA 提取,2~3 mL 未抗凝血分离血清用于 HBV 基因分型及 25(OH)D 水平检测。

1.2.2 DNA 提取 采用 DNA 提取试剂盒(南京诺唯赞生物科技有限公司)提取乙二胺四乙酸抗凝血液中的 DNA,使用紫外分光光度计测定 DNA 浓度及纯度,置于 -20 °C 保存备用。

1.2.3 VDR 基因 SNPs 检测 采用单碱基延伸技术通过多重 PCR 反应体系检测 VDR 基因位点 BsmI(rs1544410)、ApaI(rs7975232)、TaqI(rs731236)、FokI(rs2228570)的多态性。PCR 扩增仪为美国 ABI 公司提供的 ABI Veriti DX 扩增仪。BsmI 位点的上游引物:TCT GAG GAA CTA GAT AAG CAG,下游引物:CAG GAA TGT TGA GCC CAG TT;ApaI 位点的上游引物:GGA TAG AGA AGA AGG CAC AG,下游引物:CGG TCA GCA GTC ATA GAG G;TaqI 位点的上游引物:GCT CCT GTG CCT TCT TCT C,下游引物:GAT GTA CGT CTG CAG TGT G;FokI 位点的上游引物:GGT GGC ACC AAG GAT G,下游引物:CAA AGT CTC CAG GGT CAG G。PCR 扩增条件:95 °C 预变性 5 min;95 °C 变性 30 s,55 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 1 min,共 45 个循环;72 °C 再延伸 5 min。PCR 产物纯化后行 SNaPshot PCR 扩增,扩增条件:96 °C 预变性 10 s,96 °C 变性 10 s,50 °C 退火 5 s,60 °C 延伸 30 s,25 个循环;最后 4 °C 恒温。SNaPshot PCR 产物纯化后经毛细管电泳,利用美国 ABI 公司提供的 3500Dx 基因测序仪完成位点测序,分析软件为 GeneMapper 5.0。

1.2.4 HBV 基因分型 采用实时荧光定量 PCR 的方法,由金域医学检验所完成 CHB 患儿的 HBV 基因分型。

1.2.5 血清 25(OH)D 水平检测 采用化学发光法,仪器和试剂为美国西门子 ADVIA Centaur XP 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂。

1.3 统计学处理 使用 SPSS18.0 软件对数据进行统计学分析。非正态分布的计量资料以中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 非参数秩和检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 非参数秩和检验;对照组进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验。计数资料以例数和百分率表示,采用 χ^2 检验对组间基因型及等位基因频率进行比较,以比值比(OR)和 95% 置信区间(CI)表示暴露于某个基因型或等位基因后发生 CHB 或感染某种 HBV 基因型或较严重肝脏病变的危险性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般情况 CHB 患儿中有 139 例进行了 HBV 基因分型,其中 HBV B 型组 118 例,HBV C

型组 21 例;120 例 CHB 患儿行 B 超引导下肝脏穿刺组织病理活检,经检查,肝脏炎症活动度情况为 G1 级 53 例、G2 级 25 例、G3 级 42 例;纤维化程度分别为 S0 期 24 例、S1 期 73 例、S2 期 12 例、S3 期 9 例、S4 期 2 例;其中 78 例患儿经组织病理活检诊断为轻度 CHB(轻度组),42 例患儿经组织病理活检诊断为中度 CHB(中度组)。

2.2 CHB 组与对照组 VDR 基因位点基因型与等位基因频率分布 经 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,对照组儿童 VDR 基因 BsmI、ApaI、TaqI、FokI 4 个位点基因型频率符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律($\chi^2=0.077, 2.900, 0.019, 2.357$, 均 $P>0.05$),表明标本选取具有群体代表性。

位于 VDR 基因 ApaI 位点的基因型在 CHB 组和对照组间的频率分布比较,差异有统计学意义($P<0.05$),CHB 组的 AC 基因型(43.90%)频率分布高于对照组(26.8%),提示与 ApaI CC 基因型比较,AC 基

因型可能增加儿童 HBV 感染的风险($OR=2.213, 95\%CI 1.130\sim 4.335$)。而 BsmI、TaqI 和 FokI 3 个位点的基因型在 CHB 组和对照组中的频率分布比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。VDR 基因 BsmI、ApaI、TaqI、FokI 4 个位点的等位基因在 CHB 组和对照组中的频率分布比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.3 CHB 患儿轻度组与中度组 VDR 基因位点基因型与等位基因频率分布 VDR 基因 BsmI、ApaI、TaqI、FokI 4 个位点的基因型和等位基因频率分布在轻度组和中度组 CHB 患儿中比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.4 CHB 患儿 HBV B 型组与 HBV C 型组 VDR 基因位点基因型与等位基因频率分布 HBV B 型组与 HBV C 型组 CHB 患儿中,VDR 基因 BsmI、ApaI、TaqI、FokI 4 个位点的基因型和等位基因频率分布比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 CHB 组与对照组 VDR 基因位点基因型与等位基因频率分布[n(%)]

基因位点	基因型/等位基因	CHB 组(n=189)	对照组(n=56)	χ^2	P	OR(95%CI)
BsmI	GG	173(91.5)	52(92.9)	—	—	—
	GA	16(8.5)	4(7.1)	0.002 ^a	0.968	1.202(0.385~3.754)
	G	362(95.8)	108(96.4)	—	—	—
	A	16(4.2)	4(3.6)	0.002 ^a	0.969	1.193(0.391~3.645)
ApaI	CC	90(47.6)	36(64.3)	—	—	—
	AC	83(43.9)	15(26.8)	5.516	0.019	2.213(1.130~4.335)
	AA	16(8.5)	5(8.9)	0.203	0.652	1.280(0.436~3.754)
	C	263(69.6)	87(77.7)	—	—	—
TaqI	A	115(30.4)	25(22.3)	2.779	0.096	1.522(0.927~2.498)
	TT	171(90.5)	54(96.4)	—	—	—
	TC	18(9.5)	2(3.6)	1.325 ^a	0.250	2.842(0.639~12.643)
	T	360(95.2)	110(98.2)	—	—	—
FokI	C	18(4.8)	2(1.8)	1.269 ^a	0.260	2.750(0.628~12.037)
	CC	49(25.9)	14(25.0)	—	—	—
	TT	47(24.9)	20(35.7)	0.978	0.323	1.489(0.675~3.287)
	TC	93(49.2)	22(39.3)	0.241	0.623	0.828(0.389~1.760)
	C	191(50.5)	50(44.6)	—	—	—
	T	187(49.5)	62(55.4)	1.198	0.274	1.267(0.829~1.935)

注:—为参照;^a为校正 χ^2 值。

表 2 CHB 患儿轻度组与中度组 VDR 基因位点基因型与等位基因频率分布[n(%)]

基因位点	基因型/等位基因	轻度组(n=78)	中度组(n=42)	χ^2	P	OR(95%CI)
BsmI	GG	71(91.0)	38(90.5)	—	—	—
	GA	7(9.0)	4(9.5)	0.000 ^a	1.000	1.068(0.294~3.879)
	G	149(95.5)	80(95.2)	—	—	—
	A	7(4.5)	4(4.8)	0.000 ^a	1.000	1.064(0.302~3.745)

续表 2 CHB 患儿轻度组与中度组 VDR 基因位点基因型与等位基因频率分布[n(%)]

基因位点	基因型/等位基因	轻度组(n=78)	中度组(n=42)	χ^2	P	OR(95%CI)
ApaI	CC	37(47.4)	17(40.5)	—	—	—
	AC	36(46.2)	20(47.6)	0.221	0.639	1.209(0.547~2.672)
	AA	5(6.4)	5(11.9)	0.593 ^a	0.441	2.176(0.555~8.532)
	C	110(70.5)	54(64.3)	—	—	—
	A	46(29.5)	30(35.7)	0.978	0.323	1.329(0.756~2.334)
TaqI	TT	71(91.0)	36(85.7)	—	—	—
	TC	7(9.0)	6(14.3)	0.342 ^a	0.559	1.690(0.529~5.402)
	T	149(95.5)	78(92.9)	—	—	—
FokI	C	7(4.5)	6(7.1)	0.323 ^a	0.570	1.637(0.532~5.040)
	CC	24(30.8)	10(23.8)	—	—	—
	TT	18(23.1)	10(23.8)	0.279	0.597	0.750(0.258~2.183)
	TC	36(46.2)	22(52.4)	0.686	0.408	0.682(0.275~1.691)
	C	84(53.8)	42(50.0)	—	—	—
T	72(46.2)	42(50.0)	0.324	0.569	0.857(0.504~1.458)	

注:组织病理活检结果存在缺失值,统计分析以实际完成组织病理活检例数为准;—为参照;^a为校正 χ^2 值。

表 3 HBV B 型组与 HBV C 型组 VDR 基因位点基因型与等位基因频率分布[n(%)]

基因位点	基因型/等位基因	HBV B 型组(n=118)	HBV C 型组(n=21)	χ^2	P	OR(95%CI)
BsmI	GG	107(90.7)	20(95.2)	—	—	—
	GA	11(9.3)	1(4.8)	0.070 ^a	0.792	2.056(0.251~16.825)
	G	225(95.3)	41(97.6)	—	—	—
	A	11(4.7)	1(2.4)	0.067 ^a	0.796	2.004(0.252~15.948)
	CC	51(43.2)	10(47.6)	—	—	—
ApaI	AC	57(48.3)	11(52.4)	0.001	0.973	1.016(0.398~2.591)
	AA	10(8.5)	0(0.0)	0.794 ^a	0.373	0.836(0.748~0.934)
	C	159(67.4)	31(73.8)	—	—	—
	A	77(32.6)	11(26.2)	0.683	0.409	1.365(0.651~2.860)
	TT	106(89.8)	19(90.5)	—	—	—
TaqI	TC	12(10.2)	2(9.5)	0.000 ^a	1.000	1.075(0.223~5.193)
	T	224(94.9)	40(95.2)	—	—	—
	C	12(5.1)	2(4.8)	0.000 ^a	1.000	1.071(0.231~4.969)
	CC	29(24.6)	6(28.6)	—	—	—
FokI	TT	30(25.4)	2(9.5)	0.993 ^a	0.319	0.322(0.060~1.728)
	TC	59(50.0)	13(61.9)	0.013	0.908	1.065(0.367~3.088)
	C	117(49.6)	25(59.5)	—	—	—
	T	119(50.4)	17(40.5)	1.412	0.235	0.6697(0.343~1.302)

注:基因分型结果存在缺失值,统计分析以实际检出基因型例数为准;—为参照;^a为校正 χ^2 值。

2.5 CHB 患儿 VDR 基因位点不同基因型间血清 25(OH)D 水平比较 CHB 患儿 VDR 基因 BsmI、ApaI、TaqI、FokI 4 个位点不同基因型间血清 25(OH)D 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 CHB 患儿 VDR 基因位点不同基因型血清 25(OH)D 水平比较[M(P_{25} , P_{75})]

基因位点	基因型	n	25(OH)D(nmol/L)	Z/H	P
BsmI	GG	16	57.36(46.41,81.32)	0.463	0.643
	GA	173	57.00(47.78,67.05)		

续表 4 CHB 患儿 VDR 基因位点不同基因型血清 25(OH)D 水平比较[M(P₂₅, P₇₅)]

基因位点	基因型	n	25(OH)D(nmol/L)	Z/H	P
ApaI	CC	90	57.97(49.58, 73.65)	1.890	0.389
	AC	83	56.15(44.36, 66.99)		
	AA	16	57.33(54.39, 60.03)		
TaqI	TT	171	57.29(46.15, 74.19)	0.100	0.921
	TC	18	57.00(48.16, 67.98)		
FokI	CC	49	58.06(50.90, 69.03)	0.459	0.795
	TT	47	56.11(47.18, 67.10)		
	TC	93	57.00(44.08, 68.58)		

3 讨 论

VDR 属于类固醇激素/甲状腺激素受体超家族成员,是存在于多种细胞核和细胞膜上的可溶性蛋白,主要分布于心、脑、肾脏、肝脏、皮肤等多种组织器官中,以及巨噬细胞、单核细胞、T 细胞、B 细胞等各种免疫细胞中,此外在许多肿瘤细胞中也发现了 VDR 的表达。VDR 基因定位于 12 号染色体长臂,含 427 个氨基酸残基,相对分子质量为 50×10^3 。VDR 通过调节靶基因转录介导活性维生素 D 发挥生物学效应,从而调节机体的固有免疫与适应性免疫反应。研究表明活性维生素 D-VDR 信号通路参与了涉及人体生理功能的 900 多种基因的表达与调控^[9],VDR 基因多态性除了与钙磷代谢有关外,还与肿瘤、代谢性疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病等多种疾病的病理生理机制密切相关^[3,10-14]。目前已发现的 VDR 基因多态性主要集中在 4 个 SNPs 位点,分别为第 8 内含子的 BsmI 位点和 ApaI 位点、第 9 外显子的 TaqI 位点及第 2 外显子的 FokI 位点。

近年来 VDR 基因 SNPs 与 CHB 关系的研究日益受到重视,VDR SNPs 可以改变其编码的 VDR 蛋白质的结构与生物学功能,HBV 可能通过下调 VDR 的表达水平阻止活性维生素 D 对 HBV 转录与翻译的抑制作用^[4],同时 VDR 与活性维生素 D 结合后可抑制 1 型辅助性 T 细胞的增殖与细胞因子的分泌,并激活 2 型辅助性 T 细胞的应答从而调节机体的免疫功能^[15],而 CHB 患者 HBV 的清除主要依赖于以 1 型辅助性 T 细胞应答为主的细胞免疫反应,因此 VDR 基因的不同表达可能与 HBV 易感性及疾病进程有一定的相关性。有研究指出,携带 VDR FokI 基因型 CC、CT 及等位基因 C 的个体具有更高的 HBV 易感性,CT 与 TT 基因型的 CHB 患者对聚乙二醇干扰素的治疗反应更强,FokI 基因 SNPs 可作为 HBV 感染后预示肝细胞癌发生风险、评估疾病严重程度的分子标志物^[3,5,16];TaqI TT 基因型和 T 等位基因与无症状 HBV 感染有关^[17-18];ApaI AA 基因型与 CHB 患者高病毒载量和肝病严重程度相关^[18];BsmI BB 基因型与 HBV 感染转归有一定的联系^[19]。而 HE

等^[3]的 Meta 分析研究表明,BsmI、ApaI、TaqI 位点的多态性与 HBV 易感性并无联系,HOAN 等^[6]的研究亦指出,VDR 基因 BsmI、ApaI、TaqI、FokI 4 个位点的多态性均与 HBV 感染风险无关,但 ApaI 位点的多态性与 HBV 感染患者的临床结局和疾病进展相关。本研究中 VDR 基因 BsmI、TaqI 和 FokI 3 个位点的基因型和等位基因频率在 CHB 组和对照组、CHB 轻度组和中度组中的比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),而 ApaI 位点的基因型频率分布在 CHB 组和对照组中的比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),CHB 组的 AC 基因型频率分布高于对照组,提示与 ApaI CC 基因型比较,携带 AC 基因型的儿童可能有更高的 HBV 感染风险($OR = 2.213, 95\% CI 1.130 \sim 4.335$),但 ApaI 各基因型在不同严重程度 CHB 患儿中的频率分布比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明 VDR 基因 SNPs 可能与 CHB 患儿肝脏病变严重程度无关。上述研究结果不一致的原因可能与种族差异、地域环境差异、受试人群生活方式特征,以及研究方法和样本选择的不同等有关。

HBV 有多个基因型,我国以 B 基因型和 C 基因型为主^[7],HBV 基因型与疾病进展和干扰素治疗应答有关,HBV e 抗原阳性者 B 基因型对干扰素- α 治疗的应答率高于 C 基因型^[20]。本研究中 HBV B 基因型和 C 基因型的 CHB 患儿 VDR 基因 BsmI、ApaI、TaqI、FokI 4 个位点的基因型与等位基因频率分布比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示 VDR 基因 SNPs 可能与 HBV B 基因型或 C 基因型的易感性无关。另外本研究还发现,CHB 患儿 VDR 基因 BsmI、ApaI、TaqI、FokI 4 个位点不同基因型间的血清 25(OH)D 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),表明 VDR 基因 SNPs 在调控 25(OH)D 生物学功能的同时,可能并不影响血清中的 25(OH)D 水平,与相关研究一致^[6]。本研究中与病例组比较,对照组儿童样本量较小,存在一定的局限性,另外本次单中心研究未纳入组织病理活检诊断为重度 CHB 的患儿,可能导致研究结果不全面,有待进一步的多中心扩展研究与验证。

综上所述,本研究结果表明,VDR 基因 ApaI (rs7975232)位点多态性可能与儿童 CHB 易感性相关,携带 AC 基因型者发生 HBV 感染的危险性增高;未发现 VDR 基因位点(BsmI、ApaI、TaqI、FokI)多态性与 CHB 患儿肝脏病变严重程度、HBV 基因型及血清 25(OH)D 水平的相关性。

参考文献

[1] TERRAULT N A, BZOWEJ N H, CHANG K M, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2016, 63(1): 261-283.
 [2] KOMATSU H, INUI A. Hepatitis B virus infection in

- children[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015, 13(4): 427-450.
- [3] HE Q, HUANG Y, ZHANG L, et al. Association between vitamin D receptor polymorphisms and hepatitis B virus infection susceptibility; a meta-analysis study[J]. *Gene*, 2018, 645(1): 105-112.
- [4] GOTLIEB N, TACHLYTSKI I, LAPIDOT Y, et al. Hepatitis B virus downregulates vitamin D receptor levels in hepatoma cell lines, thereby preventing vitamin D-dependent inhibition of viral transcription and production [J]. *Mol Med*, 2018, 24(1): 53-60.
- [5] MOSTAFA-HEDEAB G, SABRY D, ABDELAZIZ G M, et al. Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms on response to pegylated interferon in chronic hepatitis B Egyptian patients [J]. *Rep Biochem Mol Biol*, 2018, 6(2): 186-196.
- [6] HOAN N X, KHUYEN N, GIANG D P, et al. Vitamin D receptor ApaI polymorphism associated with progression of liver disease in Vietnamese patients chronically infected with hepatitis B virus [J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1): 201-212.
- [7] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. *中华肝病杂志*, 2019, 27(12): 938-961.
- [8] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 中华医学会肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华传染病杂志*, 2001, 19(1): 56-62.
- [9] KONGSBK M, LEVRING T B, GEISLER C, et al. The vitamin d receptor and T cell function [J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 148.
- [10] GAO W, WANG R, WANG X, et al. Vitamin D serum levels and receptor genetic polymorphisms are associated with hepatitis B virus and HIV infections and IFN-lambda levels[J]. *Biomark Med*, 2017, 11(9): 733-740.
- [11] ZAKI M, KAMAL S, BASHA W A, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism (VDR) with vitamin D deficiency, metabolic and inflammatory markers in Egyptian obese women [J]. *Genes Dis*, 2017, 4(3): 176-182.
- [12] TRIANTOS C, AGGELETOPOULOU I, KALAFATELI M, et al. Prognostic significance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms in liver cirrhosis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14065-14076.
- [13] RAI V, ABDU J, AGRAWAL S, et al. Vitamin D receptor polymorphism and cancer: an update[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(8): 3991-4003.
- [14] MENG S, HE S T, JIANG W J, et al. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid diseases in a Chinese Han population: role of vitamin D receptor gene polymorphisms [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2015, 76(6): 684-689.
- [15] CANTORNA M T, WADDELL A. The Vitamin D receptor turns off chronically activated T cells [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1317(1): 70-75.
- [16] PENG Q, YANG S, LAO X, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in VDR and DBP genes with HBV-related hepatocellular carcinoma risk in a Chinese population[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e116026.
- [17] ARABABADI M K, POURFATHOLLAH A K, JAFARZADEH A, et al. Association of exon 9 but not intron 8 VDR polymorphisms with occult HBV infection in south-eastern Iranian patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(1): 90-93.
- [18] SUNEETHA P V, SARIN S K, GOYAL A, et al. Association between vitamin D receptor, CCR5, TNF-alpha and TNF-beta gene polymorphisms and HBV infection and severity of liver disease [J]. *J Hepatol*, 2006, 44(5): 856-863.
- [19] 秦华, 陈红. 维生素 D 受体基因多态性与慢性乙型肝炎的相关性[J]. *临床肝胆病杂志*, 2009, 25(1): 34-36.
- [20] TANG L S Y, COVERT E, WILSON E, et al. Chronic hepatitis B infection; a review[J]. *JAMA*, 2018, 319(17): 1802-1813.

(收稿日期: 2020-05-06 修回日期: 2020-08-19)

(上接第 49 页)

- [8] CHO K H, KIM Y S, NAM C M, et al. Home oxygen therapy reduces risk of hospitalisation in patients with chronic obstructive pulmonary disease; a population-based retrospective cohort study, 2005-2012 [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(11): e009065.
- [9] COWAN J, GAUDET L, MULPURU S A, et al. A retrospective longitudinal within-subject risk interval analysis of immunoglobulin treatment for recurrent acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): 205-209.
- [10] 毕晓洁, 许成新. 慢性阻塞性肺疾病患者红细胞分布宽度, 超敏 C-反应蛋白水平的变化及其意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2016, 26(23): 3415-3417.
- [11] 王秋颖, 徐丹丹, 郭晓慧. 慢性阻塞性肺疾病患者运动耐量与系统性炎症水平的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(21): 5385-5386.
- [12] 郭晓慧, 赵言廷, 徐赫男, 等. 超敏 C-反应蛋白, D-二聚体, 纤维蛋白原及血气分析与慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(3): 650-652.
- [13] 阿选德. 慢性阻塞性肺疾病伴慢性呼吸衰竭病人血浆 NO, HCY, bFGF 水平的变化研究[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2019, 41(1): 71-73.
- [14] 刘聪辉, 戈艳蕾, 李真真, 等. 血清 IL-17, HCY 水平对 COPD 患者认知功能损伤的诊断效能[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(8): 1866-1868.
- [15] 李新鹏. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者监测血清超敏 C 反应蛋白水平的临床价值[J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(9): 1037-1040.

(收稿日期: 2020-05-09 修回日期: 2020-08-15)