

过敏性紫癜患儿外周血 VDBP VDR 表达水平与 Th17/Treg 相关性研究

陈 岑 黄 娜 周玉超 凌艳萍

【摘要】目的 探讨维生素 D 结合蛋白(VDBP)、维生素 D 受体(VDR)在过敏性紫癜(HSP)患儿外周血中的水平变化及与 Th17/Treg 平衡的关系。**方法** 选取 2019 年 12 月至 2020 年 12 月南京医科大学附属儿童医院就诊并确诊的 55 例 HSP 患儿为 HSP 组,并以同期 50 例健康体检儿童为对照组。采用定量反转录-聚合酶链反应(qRT-PCR)法检测外周血中 VDR mRNA 水平,酶联免疫法检测 VDBP 水平,蛋白印迹法检测 VDR 蛋白的表达;流式细胞术检测 Th17 和 Treg 细胞比例;Pearson 法分析 VDBP 与 VDR 表达的相关性以及二者与 Th17/Treg 的相关性;受试者工作特征曲线(ROC)评价血清 VDBP 和 VDR 水平对 HSP 发生的诊断价值。**结果** 与对照组比较,HSP 组患儿外周血中 VDBP 表达水平明显下调,VDR 表达水平上调,差异均有统计学意义($P < 0.05$);HSP 组患儿 Th17、Th17/Treg 均高于对照组,Treg 均低于对照组($P < 0.05$);VDBP 与 Treg 呈正相关($r = 0.358, P < 0.05$),与 Th17、Th17/Treg 呈负相关($r = -0.436, -0.606, P < 0.05$);而 VDR 与 Th17、Th17/Treg 均呈正相关($r = 0.433, 0.696, P < 0.05$),与 Treg 呈负相关($r = -0.385, P < 0.05$);HSP 患儿外周血中 VDBP 和 VDR 的呈负相关($r = -0.316, P < 0.05$);ROC 结果显示,VDR、VDBP 水平预测过敏性紫癜患儿的曲线下面积(AUC)分别为 0.732、0.933,对应的敏感度分别为 67.27%、94.55%,特异度分别为 80.00%、78.00%,二者联合预测过敏性紫癜患儿的 AUC 为 0.946,灵敏度为 85.45%,特异度为 90.00%。**结论** VDBP 在 HSP 患儿外周血中明显低表达,VDR 明显高表达,二者表达与 Th17/Treg 密切相关,联合检测 VDR、VDBP 有助于诊断 HSP 的发生。

【关键词】 过敏性紫癜;维生素 D 结合蛋白;维生素 D 受体;Th17/Treg

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.01.015

Correlation between expression levels of VDBP and VDR in peripheral blood and Th17/Treg in children with henoch schonlein purpura

CHEN Cen, HUANG Na, ZHOU Yuchao, LING Yanping

Department of Rheumatology and Immunology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: LING Yanping, cc198010@126.com

【Abstract】 Objective To explore the changes in the levels of vitamin D binding protein (VDBP) and vitamin D receptor (VDR) in the peripheral blood of children with Henoch-Schonlein purpura (HSP) and their relationship with the balance of Th17/Treg. **Methods** A total of 55 children diagnosed with HSP in Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from December 2019 to December 2020 were selected as the HSP group, and 50 healthy children in the same period were selected as the control group. Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (QRT-PCR) was used to detect the level of VDR mRNA in peripheral blood, and enzyme-linked immunoassay was used to detect the level of VDBP. Western blotting was applied to detect the expression of VDR protein. Flow cytometry was used to detect the ratios of Th17 and Treg cells. Pearson method was used to analyze the correlation between VDBP and VDR expression and the correlation between the two and Th17/Treg. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate the diagnostic value of serum VDBP and VDR levels for the occurrence of HSP. **Results** Compared with the control group, the expression level of VDBP in the peripheral blood of children in the HSP group was significantly down-regulated, the expression level of VDR was up-regulated, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Th17 and Th17/Treg of children in HSP group were higher than those in control group, and Treg was lower than that in control group. VDBP was positively correlated with Treg ($r = 0.358, P < 0.05$), and negatively correlated with Th17 and Th17/Treg ($r = -0.436, -0.606, P < 0.05$). VDR was positively correlated with Th17 and Th17/Treg ($r = 0.433, 0.696, P < 0.05$), and negatively correlated with Treg ($r = -0.385, P < 0.05$). There was a significant negative correlation between VDBP and VDR in peripheral blood of children with HSP ($r = -0.316, P < 0.05$). ROC results showed that the area under the curve (AUC) of VDR and VDBP levels predicting children with Henoch-Schonlein purpura was 0.732 and 0.933, respectively, and the corresponding sensitivity was 67.27% and 94.55%, and the specificity was 80.00% and 78.00%, respectively. The AUC of the combination of the two predicting children with Henoch-Schonlein purpura was 0.946, the sensitivity was 85.45%, and the specificity was 90.00%. **Conclusions** VDBP expression is signifi-

cantly low in peripheral blood of children with HSP, and VDR expression is significantly high, which is closely related to Th17/Treg. The combined detection of VDR and VDBP contributes to the diagnosis of the occurrence of HSP, which has important clinical value.

[Key words] Henoch – Schonlein purpura; Vitamin D binding protein; Vitamin D receptor; Th17/Treg

过敏性紫癜(Henoch – Schonlein purpura, HSP)是一种主要累及全身小血管的过敏性疾病,与自身免疫有关^[1]。该病多发于儿童,临床表现为皮肤紫癜,伴有蛋白尿、腹痛、血尿等^[2-3],可在约四周内自行消退。但如果不能及时治疗,可能出现更严重的疾病,如持续性紫癜或关节炎,肠道受累导致内陷或大出血,以及进行性肾损伤^[4]。因此对 HSP 进行早期诊断、加强防治,对临床工作具有重要意义。维生素 D 是一种类固醇激素,主要生理作用是维持钙稳态^[5]。研究^[6]报道,维生素 D 与过敏性疾病关系紧密。维生素 D 受体(Vitamin D receptor, VDR)属于核受体超家族,可以与维生素 D 的活性形式 1,25 – 二羟基维生素 D₃[1,25 (OH)₂D₃]结合,发挥生物效应^[7]。据报道 VDR 水平与系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、I 型糖尿病等自身免疫性疾病有密切关系^[8]。维生素 D 结合蛋白(vitamin D binding protein, VDBP)在代谢和生物途径中发挥不同作用^[9],但二者在 HSP 患儿中的作用尚不清楚。Th17 是一种新的促炎 T 辅助细胞,Treg 细胞是 T 细胞的一个亚群,可以释放抗炎细胞因子 IL – 10 和转化生长因子 TGF – β1,发挥其抗炎特性。研究^[10]表明 Th17/Treg 失衡与 HSP 的发病密切相关。本研究拟通过检测 VDBP、VDR 在 HSP 患儿外周血中的水平,并探讨与 Th17/Treg 平衡的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 12 月至 2020 年 12 月南京医科大学附属儿童医院收治的 55 例 HSP 的患儿为研究对象,其中男性 23 例,女性 32 例,年龄 5 ~ 11 岁,平均年龄(7.54 ± 2.50)岁。选取 50 例同期来本院体检的健康儿童为对照组,其中男性 30 例,女性 20 例,年龄 4 ~ 11 岁,平均年龄(7.64 ± 2.70)岁。纳入标

准:①HSP 诊断参考诸福棠主编第 8 版《实用儿科学》^[11];②首次发病;③对照组均为体检结果健康的儿童;④年龄 ≤ 12 岁。排除标准:①合并有凝血功能障碍、自身免疫性疾病;②入院前进行激素、免疫抑制剂药物治疗;③有未知过敏原过敏性疾病史;④患有影响营养状况如内分泌疾病、遗传代谢病、性肝肾疾病及内分泌疾病等;⑤家属或患儿不能配合研究。本研究经我院道德伦理委员会批准通过(伦理批号:2019 – 0937),样品采集取得所有受试者家长知情同意并签字,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 患者于入院次日,健康人群于体检当日采集空腹静脉血 5 mL,室温静置 10 min,一部分在 3 000 r/min 条件下离心处理 10 min,静置后取上层血清于 – 80℃ 保存。一部分采用 Ficoll 淋巴细胞分离液分离得到外周血单个核细胞,后进行流式细胞术检测。

1.2.2 酶联免疫法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测外周血中 VDBP 表达水平 采用 ELISA 检测外周血中 VDBP 的表达水平,操作步骤严格按照试剂盒说明进行。人 VDBP ELISA 试剂盒(货号:PK – EL – K2314,江苏普诺生生物科技有限公司)。

1.2.3 定量反转录 – 聚合酶链反应(quantitative reverse transcription – polymerase chain reaction, qRT – PCR)法检测外周血中 VDR mRNA 水平 采用 qRT – PCR 法检测外周血中 VDR mRNA 水平。采取 Tizol 试剂提取总 RNA,并进行逆转录,获得 cDNA,扩增后进行 qRT – PCR 反应。反应条件:95℃ 下预变性 60 s, 95℃ 变性 30 s, 62℃ 退火 10 s, 72℃ 延伸 30 s 共 40 个循环。采用 2^{–ΔΔCT}法计算血清 VDR mRNA 的相对表达量。VDR 及内参 GAPDH 的引物序列见表 1。

表 1 qRT – PCR 引物序列

基因名称	正向引物 5' – 3'	反向引物 5' – 3'
VDR	GCCCACCATAAGACCTACGA	AGATTGGAGAAGCTGGACGA
GAPDH	CTTCGGCAGCACATATACTAAAT	CAGGGGCCATGCTAAATCTTC

注:VDR 为维生素 D 受体;GAPDH 为甘油醛 – 3 – 磷酸脱氢酶。

1.2.4 蛋白印迹法检测 采用 RIPA 缓冲液裂解单个核细胞并分离得到总蛋白,然后用 10% 琼脂凝胶电泳分离裂解物。将分离的蛋白转移到 PVDF 膜,然后

在 5% 脱脂牛奶中封闭 1 h。随后,滴加一抗孵育一夜,然后用二抗孵育 1 h。采用化学底物发光液进行曝光显影。采用 Image J 软件处理印迹条带的图像。

VDR 相对表达水平以目的条带和内参条带 GAPDH 比值表示。

1.2.5 外周血中 Th17/Treg 检测 Th17 细胞检测:取外周血单个核细胞悬液,加入佛波酯、离子霉素、伊屋诺霉素混合均匀,在 CO₂ 培养箱中于 37℃ 培养 5 h, PBS 清洗后加入相应抗体,Th17 细胞加入抗人 IL-17 单抗,室温避光孵育 30 min,PBS 洗涤后上流式细胞仪检测,后用 BD cell Quest 软件对数据进行分析。以 CD3⁺ CD8⁺ 细胞设门,Th17 水平以 CD3⁺ CD8⁺ IL-17⁺ T 细胞占 CD3⁺ T 细胞的比例为标准。Treg 细胞检测:取新鲜抗凝血样 100 μL,加入 Tregcooktail 试剂 20 μL,在室温下避光孵育,裂解红细胞,PBS 洗涤,立即采用流式细胞仪检测,Treg 水平以 CD4⁺、CD25⁺、FOxp3⁺ 细胞占 CD3⁺ T 细胞的比例为标准。

1.3 统计学方法 利用 SPSS 22.0 进行统计学分析,计数资料采用百分比表示,组间比较采用χ²检验;计量资料符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行 *t* 检验;Pearson 法分析 VDBP 与 VDR 表达的相关性以及二者与 Th17/Treg 的相关性;利用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)评价 VDBP 和 VDR 对 HSP 的诊断价值。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象一般资料及 Th17、Treg 细胞水平比较 两组间性别、年龄比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。与对照组相比,HSP 组患儿外周血中 Th17、Th17/Treg 均升高,Treg 水平降低(*P* < 0.05)。见表 2、图 1。

2.2 两组研究对象外周血中 VDBP 和 VDR mRNA 水平比较 HSP 组 VDBP 表达水平低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。HSP 组 VDR mRNA 水平高于对照组(*P* < 0.05)。见表 3。

表 2 两组研究对象一般资料及 Th17、Treg 细胞水平比较($\bar{x} \pm s$,例)

指标	HSP 组(<i>n</i> = 55)	对照组(<i>n</i> = 50)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别(男/女,例)	23/32	30/20	0.133	0.715
年龄(岁)	7.54 ± 2.50	7.64 ± 2.70	0.197	0.844
Treg(%)	4.52 ± 1.28	7.83 ± 1.91	10.517	<0.001
Th17(%)	2.65 ± 0.66	1.39 ± 0.31	12.317	<0.001
Th17/Treg	0.60 ± 0.11	0.17 ± 0.05	25.355	<0.001

注:Treg 为调节性 T 细胞,Th17 为辅助性 T 细胞。

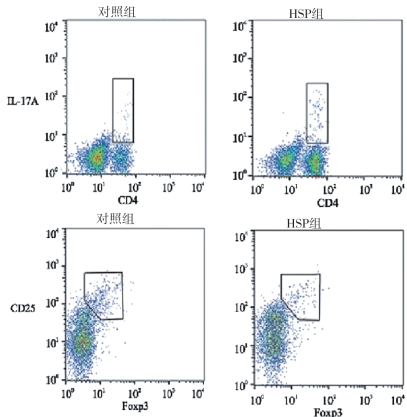


图 1 各组外周血 Th17/Treg 流式细胞检测图

表 3 两组研究对象外周血中 VDBP、VDR mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VDR mRNA	VDBP(μg/mL)
HSP 组	55	1.23 ± 0.38	487.46 ± 142.12
对照组	50	0.91 ± 0.21	853.65 ± 258.98
<i>t</i> 值		5.267	9.091
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:HSP 为过敏性紫癜,VDR 为维生素 D 受体,VDBP 为维生素 D 结合蛋白。

2.3 两组研究对象外周血中 VDR 蛋白表达情况 HSP 组 VDR 蛋白水平(1.05 ± 0.33) 高于对照组(0.84 ± 0.17),差异有统计学意义(*t* = 4.038,*P* < 0.05)。见图 2。

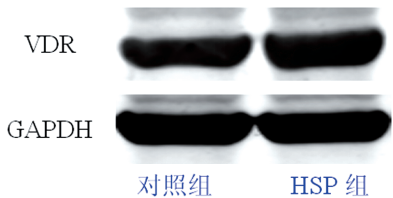


图 2 蛋白免疫印迹法检测 VDR 蛋白的表达

2.4 VDBP 和 VDR 表达与免疫功能指标的相关性分析 对 VDBPA 和 VDR 分别与 Th17、Th17/Treg、Treg 进行相关性分析,结果表明外周血 VDR 与 Th17、Th17/Treg 均呈正相关(*P* < 0.05),与 Treg 呈负相关(*P* < 0.05);而 VDBP 与 Treg 呈正相关(*P* < 0.05),与 Th17、Th17/Treg 均呈负相关(*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 HSP 组 VDBP 和 VDR 表达水平与免疫功能指标的相关性

参数	VDBP		VDR	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
Th17	-0.436	<0.001	0.433	0.001
Treg	0.358	0.007	-0.385	0.004
Th17/Treg	-0.606	<0.001	0.696	<0.001

注:VDR 为维生素 D 受体,VDBP 为维生素 D 结合蛋白,Treg 为调节性 T 细胞,Th17 为辅助性 T 细胞。

2.5 HSP 患儿外周血中 VDBP、VDR 表达的相关性

Pearson 法分析结果显示,HSP 患儿外周血中 VDBP 与 VDR 表达呈负相关,差异有统计学意义($r = -0.316$, $P < 0.05$)。见图 3。

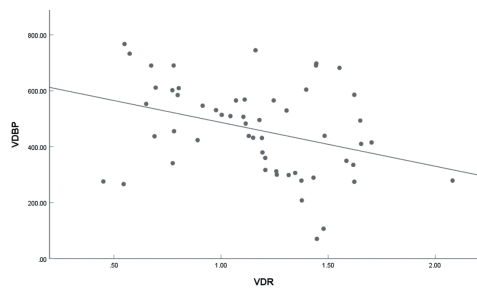


图 3 HSP 患儿外周血中 VDBP 与 VDR 表达的相关性

2.6 VDBP、VDR 对 HSP 患儿的诊断价值 以外周血 VDR、VDBP 作为检验变量,是否发生 HSP 作为状态变量进行 ROC 曲线分析,结果显示,外周血 VDR、VDBP 水平预测 HSP 患儿的 AUC 分别为 0.732 (95% CI: 0.636 ~ 0.813)、0.933 (95% CI: 0.867 ~ 0.972),对应的敏感度分别为 67.27%、94.55%,特异度分别为 80.00%、78.00%,外周血 VDR mRNA、VDBP 水平联合预测 HSP 患儿的 AUC 为 0.946 (95% CI: 0.884 ~ 0.981),灵敏度为 85.45%,特异度为 90.00%。见图 4、表 5。

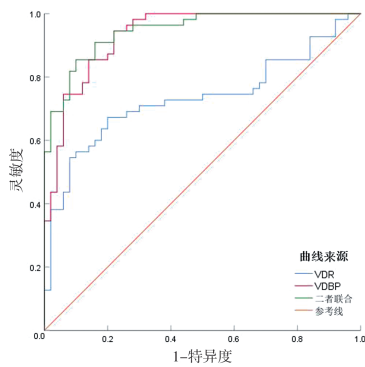


图 4 外周血 VDBP、VDR 水平诊断 HSP 患儿的 ROC 曲线

表 5 外周血 VDBP、VDR 水平对 HSP 患儿的诊断价值

项目	截断值	AUC	灵敏度 (%)	特异度 (%)	95% CI
VDR	1.03	0.732	67.27	80.00	0.636 ~ 0.813
VDBP	732.69 $\mu\text{g/mL}$	0.933	94.55	78.00	0.867 ~ 0.972
联合诊断	-	0.946	85.45	90.00	0.884 ~ 0.981

注:VDR 为维生素 D 受体,VDBP 为维生素 D 结合蛋白,AUC 为曲线下面积。

3 讨论

HSP 是一种 IgA 介导的小血管白细胞碎裂性血管炎,主要影响皮肤、关节、胃肠道和肾脏^[12]。目前,HSP 发生的分子机制尚不完全清楚^[13]。此外,由于 HSP 早期症状不明显,容易出现漏诊及误诊等情况,若不能对 HSP 进行及时诊断,严重时可能导致患儿肾功

能衰竭,对患儿的生命安全造成严重威胁。Th17 细胞和 Treg 细胞是两种重要的免疫细胞类型,有研究^[14]表明,Th17/Treg 的失衡与 HSP 患儿病情的发展有关。因此,本研究通过观察 VDR、VDBP 在 HSP 患儿中的表达,分析其与 Th17/Treg 平衡的关系,探讨其与 HSP 发病及 Th17/Treg 失衡的相关性。

近年来有研究^[15]报道,维生素 D 除了可以调节细胞功能,还可以调节机体免疫系统,与过敏性紫癜疾病的病理发展过程有密切关系。VDR 是一种核转录因子,在骨、肠、肾脏及甲状腺等多种组织和细胞中表达,可调节约 500 个基因的表达^[16]。维生素 D 的生物效应主要由 VDR 介导,因此推测 VDR 与过敏性紫癜疾病也有一定关系。本研究发现 HSP 患儿外周血中 VDR mRNA 及蛋白水平均升高,表明 VDR 可能参与 HSP 疾病的发生。HSP 组患儿 Th17、Th17/Treg 表达均高于对照组,Treg 表达均低于对照组,提示 Th17/Treg 失衡可能在 HSP 的发生发展中发挥作用。VDR 与 Th17、Th17/Treg 均呈正相关,与 Treg 呈负相关,提示 VDR 可能通过影响 Th17/Treg 平衡,进而影响 HSP 疾病的发生及发展。ROC 结果显示 VDR 水平预测 HSP 的 AUC 为 0.732,灵敏度为 67.27%,特异度为 80.00%,表明 VDR 可在一定程度下预测 HSP 疾病的发生,有可能作为诊断 HSP 的血清学标志物。

血浆中维生素 D 的主要转运蛋白是 VDBP,其分子量为 58 kDa。血液中活性维生素 D 的含量在很大程度上取决于 VDBP 浓度^[17]。VDBP 在维持血清活性维生素 D 水平方面发挥的重要作用,对各种组织的功能至关重要^[18],除了在维生素 D 代谢中的作用外,VDBP 还参与各种免疫活动,如单核细胞反应和巨噬细胞的激活^[19]。VDBP 在健康人群中相对稳定,但不同的生理和病理条件,如遗传因素、特定药物(替诺福韦、阿司匹林)、吸烟、激素因素、肥胖和胰岛素抵抗、终末期肝病和肾病综合征等,都会影响 VDBP 水平^[20]。本研究中 HSP 患儿外周血中 VDBP 表达水平明显低于对照组,与 Th17、Th17/Treg 呈负相关,与 Treg 呈正相关,提示 VDBP 也可影响 Th17/Treg 的平衡,进而参与 HSP 的发生发展;研究进一步发现,外周血中 VDBP 与 VDR 表达水平呈明显负相关,提示二者可能共同参与 HSP 的发生,其具体作用机制有待进一步研究分析。ROC 结果显示,VDBP 水平预测 HSP 的曲线下面积 AUC 为 0.933,对应的灵敏度为 94.55%,特异度为 78.00%,VDR、VDBP 二者联合预测 HSP 病患儿的 AUC 为 0.946,灵敏度为 85.45%,特异度为

90.00%,提示二者可作为诊断 HSP 患儿的血清标志物,且二者联合检测效能高于单一指标检测。

综上所述,VDBP 在 HSP 患儿外周血中低表达,VDR 呈高表达,二者呈显著负相关,VDBP 水平与 Th17/Treg 呈负相关,VDR 与 Th17/Treg 呈正相关,提示 VDBP、VDR 通过影响 Th17/Treg 平衡共同参与了 HSP 的发生,二者还可作为早期诊断 HSP 的血清学指标,具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] WANG J, ZHENG Y, CHEN G, et al. The changes in pyroptosis-related inflammatory factors in the peripheral blood of patients with Henoch-Schönlein purpura[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(6):6687-6693.
- [2] 沈阳,边兴艳,李季,等. 过敏性紫癜患儿免疫球蛋白及 T 淋巴细胞亚群水平与疾病严重程度的相关性分析[J]. *当代医学*, 2021, 27(33):148-150.
- [3] PUREVDORJ N, MU Y, GU Y, et al. Clinical significance of the serum biomarker index detection in children with Henoch-Schönlein purpura[J]. *Clin Biochem*, 2018, 52(1):167-170.
- [4] DUNDAR H A, PEKTANC M, BAYRAM M T, et al. Obesity is associated with severe clinical course in children with Henoch-Schönlein purpura[J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(12):2327-2333.
- [5] VOUSADAKIS I A. Vitamin D receptor (VDR) and metabolizing enzymes CYP27B1 and CYP24A1 in breast cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(12):9821-9830.
- [6] 谭琼,田鹏,尚彪. 维生素 D 联合西咪替丁对过敏性紫癜患儿外周血单核细胞 Toll 样受体 2/T 细胞亚群、NK 细胞的调节作用分析[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(11):50-53.
- [7] XU Y, LOU Y, KONG J. VDR regulates energy metabolism by modulating remodeling in adipose tissue[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 865(1):172761.
- [8] 张楠,时鹏,年娣. 维生素 D 在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(21):3197-3200.
- [9] PENG J, ZHAN Y L, LIU Y J, et al. Plasma VDBP, 25(OH)D, and GSH levels predict surgical outcome in patients with cervical spondylotic myelopathy[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2019, 35(2):102-110.
- [10] LI B, REN Q, LING J, et al. The change of Th17/Treg cells and IL-10/IL-17 in Chinese children with Henoch-Schönlein purpura: a PRISMA-compliant meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(3):e13991.
- [11] 江载芳,申昆玲,沈莹,等. 诸福棠实用儿科学(第 8 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:47.
- [12] WANG J, YING Q, ZHONG S, et al. Elevated urinary monocyte chemoattractant protein-1 levels in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. *Pediatr Neonatol*, 2018, 59(3):238-243.
- [13] CHEN T, FU L X, GUO, Z P, et al. Elevated serum interleukin-29 levels in patients with Henoch-Schönlein purpura[J]. *Australas J Dermatol*, 2019, 55(1):82-85.
- [14] 钱宇,李秋平,高凤,等. 儿童过敏性紫癜合并肺炎支原体感染患儿外周静脉血 Th17/Treg 平衡性的检测及临床意义[J]. *中国小儿急救医学*, 2021, 28(5):401-404.
- [15] 尹璇,杨任华. 儿童血清维生素 D 水平与过敏性紫癜关系的 Meta 分析[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(22):4391-4397.
- [16] 董铮,李红涛. 维生素 D 及维生素 D 受体在糖尿病肾病中的作用[J]. *透析与人工器官*, 2021, 32(2):52-56.
- [17] KIANI A, MOHAMADI-NORI E, VAISI-RAYGANI A, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D receptor genotypes and 25-hydroxyvitamin D levels are associated with development of aortic and mitral valve calcification and coronary artery diseases[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(5):5225-5236.
- [18] FAWZY M S, ABU ALSEL B T. Assessment of vitamin D-binding protein and early prediction of nephropathy in type 2 Saudi diabetic patients[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018(2):8517929.
- [19] NAZEMISALMAN B, VAHABI S, SABOURI E, et al. Association of vitamin D binding protein and vitamin D receptor gene polymorphisms in Iranian patients with chronic periodontitis[J]. *Odontology*, 2019, 107(1):46-53.
- [20] SURVE S, BEGUM S, JOSHI B, et al. Significance of Vitamin D binding protein in assessing vitamin D status among under-five children[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2021, 36(2):167-174.

(2022-02-03 收稿)

(本文编校:崔月婷,张迪)