

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20233445

· 论 著 ·

CYP2R1 基因多态性与维生素 D 水平和肺结核病易感性的相关性研究

黄秋丽¹, 曹雪平¹, 王玉清², 闫晓平², 王兆芬¹, 李咏雪¹, 王 玲¹, 李 斌¹, 刘旷怡¹

(1. 青海大学医学部公共卫生系, 青海 西宁 810001; 2. 青海省第四人民医院呼吸一科, 青海 西宁 810007)

[摘要] **目的** 探讨 CYP2R1 基因 rs10741657、rs10766197、rs1993116 位点的多态性与维生素 D 水平和结核病之间的关系。**方法** 选取青海省某医院 174 例结核病患者为病例组, 202 例同期体检健康者为对照组, 通过聚合酶链反应(PCR)技术扩增 rs10741657、rs10766197、rs1993116 位点并测定基因型, 酶联免疫吸附试验(ELISA)测定维生素 D 浓度。**结果** rs10741657 基因多态性与结核病相关($\chi^2 = 6.884, P = 0.032$), 未发现 rs10766197、rs1993116 多态性与结核病相关。结核病患者中, rs10741657 位点 GG 基因型携带者体内维生素 D 水平低于 AA 基因型($P = 0.033$)和 AG 基因型($P = 0.034$), 未发现 rs10766197、rs1993116 位点基因型与维生素 D 水平相关。**结论** rs10741657 基因多态性与维生素 D 水平和结核病的发病相关。

[关键词] 结核; CYP2R1 基因; 基因多态性; 维生素 D; 易感性; 肺结核

[中图分类号] R181.3⁺2 R521

Correlation among CYP2R1 gene polymorphisms, vitamin D level and susceptibility to pulmonary tuberculosis

HUANG Qiu-li¹, CAO Xue-ping¹, WANG Yu-qing², YAN Xiao-ping², WANG Zhao-fen¹, LI Yong-xue¹, WANG Ling¹, LI Bin¹, LIU Kuang-yi¹ (1. Department of Public Health, Medical school, Qinghai University, Xining 810001, China; 2. Respiratory Department I, the 4th People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810007, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship among the polymorphisms of CYP2R1 gene at rs10741657, rs10766197, and rs1993116 loci, vitamin D levels and susceptibility to tuberculosis. **Methods** 174 tuberculosis patients from a hospital in Qinghai Province were selected as the case group and 202 healthy individuals underwent physical examination during the same period were selected as the control group. Polymerase chain reaction (PCR) was used to amplify the rs10741657, rs10766197 and rs1993116 loci, and determine the genotypes. The vitamin D level was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** rs10741657 gene polymorphism was associated with tuberculosis ($\chi^2 = 6.884, P = 0.032$), while no association was found between rs10766197, rs1993116 polymorphisms and tuberculosis. Among tuberculosis patients, individuals carrying the GG genotype at the rs10741657 locus had lower vitamin D level than those with the AA genotype ($P = 0.033$) and AG genotype ($P = 0.034$). The genotypes at the rs10766197 and rs1993116 loci were not found to be associated with vitamin D levels. **Conclusion** Gene polymorphism at the rs10741657 locus is associated with vitamin D levels and the development of tuberculosis.

[Key words] tuberculosis; CYP2R1 gene; gene polymorphism; vitamin D; susceptibility; pulmonary tuberculosis

[收稿日期] 2022-10-08

[基金项目] 青海省自然科学基金项目(2020-ZJ-929)

[作者简介] 黄秋丽(1994-), 女(汉族), 河南省郸城县人, 硕士研究生, 主要从事传染病流行病学研究。

[通信作者] 王兆芬 E-mail: kristy538@163.com

维生素 D 是一种脂溶性维生素,参与维持人体正常生理功能,其活性形式 1,25 - 二羟维生素 D [1,25(OH)₂D]和 25 - 羟基维生素 D[25(OH)D]可以调节机体免疫反应,也在宿主抵抗结核分枝杆菌感染的过程中起重要调节作用。维生素 D 缺乏被认为与免疫力受损和结核病风险增大有关,这使人们关注到低水平维生素 D 可能促进结核病发展^[1]。结核病患者维生素 D 水平低于健康人,补充维生素 D 可改善临床疗效^[2]。Ma 等^[3]证实 1,25 - 二羟维生素 D₃[1,25(OH)₂D₃]具有抗炎和抗细胞增殖作用。维生素 D 水平充足(>30 ng/mL)可为其代谢提供充足的底物,而维生素 D 水平不足(<20 ng/mL)则会削弱底物的可用性,从而影响巨噬细胞启动对结核分枝杆菌的先天免疫反应^[4]。CYP2R1 基因位于 11 号染色体 p15.2 区,包含 5 个外显子,并编码由肝微粒体产生的、包含 501 个氨基酸的维生素 D 25 - 羟化酶^[5]。该酶促进维生素 D 在肝脏的羟基化,使维生素 D 转化为 25(OH)D,是维生素 D 代谢的重要部分^[6]。CYP2R1 基因位点的多态性影响维生素 D 在体内的代谢,与维生素 D 缺乏具有相关性^[7]。前期研究^[8]发现,结核病患者血清维生素 D 水平往往较低。本研究采用病例对照研究的方法,从 CYP2R1 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)角度探讨其与青海地区结核病患者维生素 D 水平和结核病易感性的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 5 月—2021 年 12 月在青海省某医院接受治疗的 174 例肺结核患者为病例组,其中男性 80 例,女性 94 例,平均年龄 45.45 岁。所有病例均符合《肺结核诊断标准(WS 288—2017)》^[9]。选取该院同期体检的 202 例与病例组年龄、性别相匹配的非结核患者为对照组,其中男性 105 例,女性 97 例,平均年龄 43.74 岁。对照组均无结核病临床症状和体征、无结核病史。结核组和对照组研究对象的一般情况比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。所有结核病患者和体检健康者都签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集及基因组 DNA 的提取 采集晨起受试者空腹静脉血 2 mL 于 EDTA-K2 抗凝管中,采集后 2 h 内以 5 000 r/min 离心 10 min,分别

表 1 两组患者一般人口学特征

Table 1 General demographic characteristics of two groups of patients

项目	病例组 (n = 174)	对照组 (n = 202)	χ^2	P	
年龄(岁)	<20	29	41	4.191	0.381
	20~	37	52		
	40~	60	62		
	60~	44	39		
	≥80	4	8		
性别	男	80	105	1.348	0.246
	女	94	97		

提取血细胞和血浆。从血细胞中提取 DNA,贮存于 -80℃ 冰箱待检。DNA 提取方法参照天根公司提供的 DNA 提取说明书。

1.2.2 引物设计与合成 通过 NCBI 查找 CYP2R1 基因的 rs10741657、rs10766197、rs1993116 位点的引物序列,根据引物设计原则,利用 NCBI 的 primerblast 在线引物设计功能设计 rs10766197、rs1993116 位点的引物序列。rs10741657 位点的引物序列参考文献^[10]。所有引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。引物序列见表 2。

表 2 CYP2R1 SNPs 引物序列

Table 2 Primer sequences of CYP2R1 SNPs

引物名称	引物序列(5' - 3')	片段长度 (bp)
rs10741657-F	GGGAAGAGCAATGACATGGA	288
rs10741657-R	GCCCTGGAAGACTCATTTTG	
rs10766197-F	GACCAATCCATGTGGAAGACAAT	300
rs10766197-R	CCCCATTTTGGTACCCTGCTA	
rs1993116-F	CATTCCTGGCTAGGAAAGCC	357
rs1993116-R	TGATGCCTTTCTGGGGCAC	

1.2.3 目的基因扩增 建立 30 μL 的 PCR 反应体系: DNA 1 μL, 2 × Taq Plus PCR Master Mix 15 μL, ddH₂O 13 μL, 10 μmol/L 的上、下游引物各 0.5 μL。循环参数为:预变性 94℃ 5 min;变性 94℃ 30 s,退火 60℃ 30 s,延伸 72℃ 30 s,35 个循环;终延伸 72℃ 5 min。其中,rs1993116 位点的退火温度为 59℃,其余条件不变。扩增产物经 1.8% 的琼脂糖凝胶电泳检测,通过凝胶成像分析仪观察扩增结果。

1.2.4 基因测序与遗传模型 生工生物工程上海(股份)有限公司对 PCR 产物纯化并测序,通过 Chromas 软件对测序结果比对分析。由于未知 CYP2R1 各位点基因型在不同遗传模型下对表型的控制特征,本研究从以下三种遗传模型对 CYP2R1 各位点多态性与结核病易感性的相关性进行分析:rs10741657 和 rs1993116 位点中,AA 表示野生型基因型,AG 表示杂合型基因型,GG 表示突变型基因型。显性模型为 AA VS (AG + GG);隐性模型为 GG VS (AG + AA);超显性模型为 AG VS (GG + AA)。rs10766197 位点中,GG 表示野生型基因型,AG 表示杂合型基因型,AA 表示纯合型基因型。显性模型为 GG VS (AG + AA);隐性模型为 AA VS (AG + GG);超显性模型为 AG VS (GG + AA)^[11]。

1.2.5 维生素 D 水平的测定 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清维生素 D 水平。血浆中加入标准品或样品和生物素抗体工作液均 50 μ L,洗涤后加入酶结合物工作液 100 μ L,再次洗涤后加入底物溶液显色,HBS-1096 酶标分析仪测量 OD 值,通过标准曲线计算样本维生素 D 浓度。试剂盒(E-EL-0012c)购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

1.3 统计分析 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,病例组和对照组间的基因型分布频率的比较采用 χ^2 检验。*Hardy-Weinberg* (H-W)平衡检验判断样本是否具有群体代表性,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准,若 $P > 0.05$,则认为基因型频率符合 *Hardy-Weinberg* 遗传平衡定理。

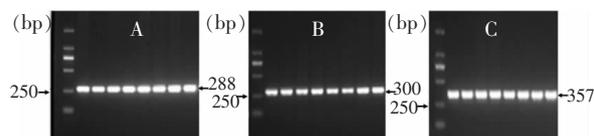
2 结果

2.1 CYP2R1 基因各位点扩增产物检测结果

CYP2R1 基因 rs10741657、rs10766197、rs1993116 位点 PCR 扩增目的基因的大小分别为 288、300、357 bp,见图 1。

2.2 CYP2R1 基因各位点测序结果 测序结果显示出单、双峰两种测序峰图,单峰表示纯合基因型,双峰表示杂合基因型。各位点不同基因型测序图谱

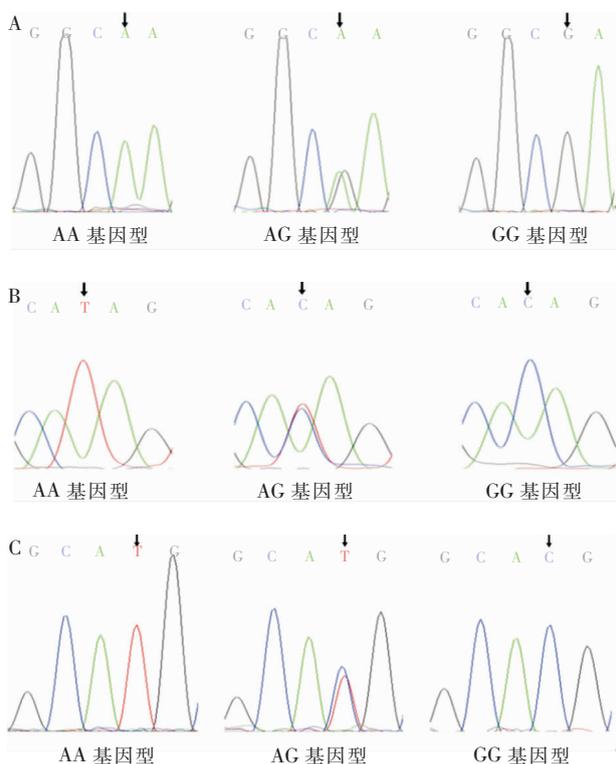
见图 2。



注: A 为 rs10741657 位点; B 为 rs10766197 位点; C 为 rs1993116 位点。

图 1 CYP2R1 各位点 PCR 产物电泳

Figure 1 Gel electrophoresis of PCR products at each locus of CYP2R1 gene



注: A 为 rs10741657 位点, B 为 rs10766197 位点, C 为 rs1993116 位点。在测序图谱中,突变位点用箭头标出,绿色峰表示碱基 A,蓝色峰表示碱基 C,黑色峰表示碱基 G,红色峰表示碱基 T。

图 2 CYP2R1 基因各位点测序峰图

Figure 2 Peak sequencing chromatogram of each locus in CYP2R1 gene

2.3 *Hardy-Weinberg* 平衡检验 对照组人群在 rs10741657、rs1993116、rs10766197 位点的基因型分布均符合 *Hardy-Weinberg* 平衡定律($P > 0.05$),样本具有总体代表性,见表 3。

表 3 CYP2R1 基因 Hardy-Weinberg 平衡检验

Table 3 Hardy-Weinberg equilibrium test for CYP2R1 gene

基因位点	基因型	观察值	期望值	χ^2	P
rs10741657	AA	36	41	1.015	0.602
	AG	110	100		
	GG	56	61		
rs1993116	AA	34	38	0.659	0.791
	AG	108	100		
	GG	60	64		
rs10766197	AA	9	13	1.204	0.548
	AG	83	75		
	GG	110	114		

表 4 CYP2R1 基因型和等位基因在两组间的分布[例(%)]

Table 4 Distribution of CYP2R1 genotypes and alleles between two groups (No. of cases[%])

基因位点		病例组	对照组	OR(95%CI)	χ^2	P	
rs10741657	等位基因	A	133(38.22)	182(45.05)	0.755(0.564~1.010)	3.584	
		G	215(61.78)	222(54.95)			
	基因型	AA	29(16.67)	36(17.82)	-	6.884	0.032
		AG	75(43.10)	110(54.46)			
		GG	70(40.23)	56(27.72)			
rs1993116	等位基因	A	145(41.67)	176(43.56)	0.925(0.692~1.237)	0.275	
		G	203(58.33)	228(56.44)			
	基因型	AA	30(17.24)	34(16.83)	-	0.919	0.631
		AG	85(48.85)	108(53.47)			
		GG	59(33.91)	60(29.70)			
rs10766197	等位基因	A	109(31.32)	101(25.00)	1.368(0.994~1.883)	3.712	
		G	239(68.68)	303(75.00)			
	基因型	AA	16(9.20)	9(4.46)	-	4.528	0.104
		AG	77(44.25)	83(41.09)			
		GG	81(46.55)	110(54.46)			

rs10741657 基因的隐性模型中,GG 和 (AG + AA) 基因型频率在病例组和对照组之间比较,差异有统计学意义 [OR = 1.765, 95% CI: (1.143 ~ 2.703), P = 0.010], GG 基因型在结核病患者中占比更高。在超显性模型中,AG 与 (GG + AA) 基因型频率两组间比较,差异有统计学意义 [OR = 0.634, 95% CI: (0.421 ~ 0.953), P = 0.028], AG 基因型在对照组中的分布频率相对肺结核患者高。rs1993116、rs10766197 的基因模型两组间分布比

2.4 病例组与对照组 CYP2R1 基因各位点等位基因、基因型及基因模型的分布 等位基因和基因型分布的统计分析结果显示,rs10741657、rs1993116、rs10766197 等位基因的分布频率两组比较,差异均无统计学意义(均 P > 0.05); rs10741657 基因型频率在两组间分布差异具有统计学意义 (P = 0.032), rs10766197 (P = 0.631)、rs1993116 (P = 0.104) 基因型频率在两组间的分布比较,差异均无统计学意义,见表 4。

较,差异均无统计学意义(均 P > 0.05)。见表 5。

2.5 CYP2R1 基因多态性与维生素 D 水平 在 rs10741657 基因型中,病例组 AA 和 AG 基因型携带者的维生素 D 水平高于 GG 基因型,差异均有统计学意义(均 P < 0.05)。在 rs10766197、rs1993116 基因型中,病例组和对照组基因型之间的维生素 D 水平比较,差异均无统计学意义(均 P > 0.05)。见表 6。

表 5 病例组和对照组 CYP2R1 基因模型分布情况[例(%)]

Table 5 Distribution of CYP2R1 gene models in the case group and control group (No. of cases[%])

基因位点	基因型	病例组(n = 174)	对照组(n = 202)	OR(95%CI)	χ^2	P	
rs10741657	显性模型	AA	29(16.67)	36(17.82)	0.922(0.539~1.578)	0.087	0.768
		AG + GG	145(83.33)	166(82.18)			
	隐性模型	GG	70(40.23)	56(27.72)	1.765(1.143~2.703)	6.563	0.010
		AG + AA	104(59.77)	146(72.28)			
	超显性模型	AG	75(43.10)	110(54.46)	0.634(0.421~0.953)	4.820	0.028
		AA + GG	99(56.90)	92(45.54)			
rs1993116	显性模型	AA	30(17.24)	34(16.83)	1.029(0.600~1.765)	0.011	0.916
		AG + GG	144(82.76)	168(83.17)			
	隐性模型	GG	59(33.91)	60(29.70)	1.214(0.786~1.877)	0.764	0.382
		AG + AA	115(66.09)	142(70.30)			
	超显性模型	AG	85(48.85)	108(53.47)	0.831(0.554~1.247)	0.797	0.372
		AA + GG	89(51.15)	94(46.53)			
rs10766197	显性模型	GG	81(46.55)	110(54.46)	0.728(0.485~1.094)	2.336	0.126
		AG + AA	93(53.45)	92(45.54)			
	隐性模型	AA	16(9.20)	9(4.46)	2.172(0.934~5.047)	3.384	0.066
		AG + GG	158(90.80)	193(95.54)			
	超显性模型	AG	77(44.25)	83(41.09)	1.138(0.755~1.715)	0.383	0.536
		AA + GG	97(55.74)	119(58.91)			

表 6 结核病患者维生素 D 水平在 CYP2R1 不同基因型间的比较($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Table 6 Comparison of vitamin D levels among different genotypes of CYP2R1 in patients with tuberculosis ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

组别	基因型	维生素 D 水平					
		rs10741657	P	rs1993116	P	rs10766197	P
病例组	GG	51.52 ± 2.27	1	53.65 ± 2.44	1	58.23 ± 2.10	1
	AA	60.56 ± 3.45	0.033	58.55 ± 3.51	0.268	49.92 ± 5.52	0.127
	AG	58.31 ± 2.24	0.034	58.64 ± 2.21	0.136	55.71 ± 2.30	0.426
对照组	GG	67.93 ± 3.28	1	69.01 ± 3.58	1	71.97 ± 2.92	1
	AA	78.13 ± 4.41	0.063	76.50 ± 4.56	0.257	72.24 ± 12.04	0.980
	AG	70.76 ± 3.06	0.563	68.81 ± 3.21	0.969	68.06 ± 3.30	0.380

3 讨论

CYP2R1 基因位于 11 号染色体 11p15.2, 包含 5 个外显子, 其编码的维生素 D25-羟化酶催化维生素 D 发生羟基化, 转变为 25(OH)D^[5-6]。Wjst 等^[12]证实 CYP2R1 基因与 25(OH)D 浓度有关。对人体维生素 D 水平重要易感因素的全基因组关联研究^[13]

表明, CYP2R1 基因与血清维生素 D 水平的变化相关, 基因突变可分别导致维生素 D 运输、羟基化和胆固醇合成等途径发生障碍。在高加索人和亚洲人群中的研究^[14]也得到相同的结论。维生素 D 严重缺乏($\leq 20 \text{ nmol}/\text{L}$) 在结核病患者中常见, 与结核病易感性独立相关^[1]。Meta 分析^[15]显示, 结核患者的维生素 D 水平明显低于健康对照组, 维生素 D 缺乏症(vitamin D deficiency, VDD)与结核病风险

增加有关。韩国人群结核病患者中有 71.7% 的结核病患者同时被诊断为维生素 D 缺乏 ($<20 \text{ ng/mL}$)^[16]。CYP2R1 基因 rs1993116、rs10741657、rs2060793 位点多态性可能与结核病易感性有关^[17-18]。鉴于结核病患者体内维生素 D 水平低下,结合维生素 D 的代谢过程,本文研究了维生素 D 代谢酶 CYP2R1 基因的 rs10741657、rs10766197、rs1993116 位点与青海地区结核病患者遗传易感性的关系,并讨论了 CYP2R1 基因突变对人群维生素 D 水平的影响。

本研究发现,CYP2R1 基因的 rs10741657 位点多态性与结核病之间存在相关性 ($P = 0.032$),结核病患者中,rs10741657 位点 GG 基因型携带者体内维生素 D 水平低于 AA 基因型 ($P = 0.033$) 和 AG 基因型 ($P = 0.034$),推测 rs10741657 基因多态性与维生素 D 水平和结核病的发病相关。rs10741657 基因模型分布的频率显示,在显性模型中,GG 基因型是肺结核的危险因素 [$OR = 1.765, 95\% CI: (1.143 \sim 2.703), P = 0.010$];在超显性模型中,AG 基因型是肺结核的保护因素 [$OR = 0.634, 95\% CI: (0.421 \sim 0.953), P = 0.028$]。

肺结核与维生素 D 水平降低也存在相关性,维生素 D 缺乏可能是结核病的危险因素之一^[8]。本研究显示,结核病患者 rs10741657 基因多态性与人体内维生素 D 水平相关,GG 基因型携带者体内维生素 D 水平低于 AA 和 AG 基因型 (均 $P < 0.05$)。对丹麦和约旦人群的研究^[19-20]发现,rs10741657 位点 AG 和 AA 基因型与高维生素 D 水平相关 (均 $P < 0.05$),GG 基因型与维生素 D 缺乏症的风险增加相关。Harishankar 等^[18]也获得相同的结论。然而,针对维吾尔族人群的研究^[21]与本研究结果不同,显示 CYP2R1 基因的 rs10766197(A/G)位点与维生素 D 水平缺乏相关性,这可能与遗传背景和环境因素有关。

综上所述,青海地区结核病患者 rs10741657 基因多态性与维生素 D 水平相关,该位点的突变很可能预示患者维生素 D 水平缺乏。GG 基因型可能会增加结核病的风险,rs10766197、rs1993116 多态性与结核病和维生素 D 水平之间缺乏关联,这些基因位点在维生素 D 相关的结核病发病机制中的作用尚不清楚。本研究未收集平原地区的样本,且未对不同民族之间进行分层分析,因此需要扩大样本范围,通过进一步研究验证 CYP2R1 基因突变与青海地区结核病患者维生素 D 水平和结核病易感性的相关性。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Junaid K, Rehman A, Jolliffe DA, et al. Vitamin D deficiency associates with susceptibility to tuberculosis in Pakistan, but polymorphisms in VDR, DBP and CYP2R1 do not[J]. BMC Pulm Med, 2016, 16(1): 73.
- [2] Sutaria N, Liu CT, Chen TC. Vitamin D status, receptor gene polymorphisms, and supplementation on tuberculosis: a systematic review of case-control studies and randomized controlled trials[J]. J Clin Transl Endocrinol, 2014, 1(4): 151-160.
- [3] Ma D, Zhang RN, Wen Y, et al. 1, 25(OH)₂D₃-induced interaction of vitamin D receptor with p50 subunit of NF- κ B suppresses the interaction between KLF5 and p50, contributing to inhibition of LPS-induced macrophage proliferation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 482(2): 366-374.
- [4] Maruthai K, Sankar S, Subramanian M. Methylation status of VDR gene and its association with vitamin D status and VDR gene expression in pediatric tuberculosis disease[J]. Immunol Invest, 2022, 51(1): 73-87.
- [5] 毛媛媛. 宁夏回族绝经后女性 GC、CYP2R1 基因多态性与血清维生素 D 水平的关系[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2017. Mao YY. Correlation between GC、CYP2R1 genetic polymorphism and 25-hydroxyvitamin D in Ningxia Hui postmenopausal women[D]. Yinchuan: Ningxia Medical University, 2017.
- [6] Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D[J]. Physiol Rev, 1998, 78(4): 1193-1231.
- [7] Hussein AG, Mohamed RH, Alghobashy AA. Synergism of CYP2R1 and CYP27B1 polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children[J]. Cell Immunol, 2012, 279(1): 42-45.
- [8] 李咏雪, 王兆芬, 王玉清, 等. 青海省肺结核与维生素 D 关系的分析[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(9): 524-527. Li YX, Wang ZF, Wang YQ, et al. Analysis on the relationship between pulmonary tuberculosis and vitamin D in Qinghai Province[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2021, 39(9): 524-527.
- [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断标准(WS 288—2017)[J]. 新发传染病电子杂志, 2018, 3(1): 59-61. National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Diagnostic criteria for tuberculosis (WS 288-2017)[J]. Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases, 2018, 3(1): 59-61.
- [10] Barooah P, Saikia S, Bharadwaj R, et al. Role of VDR, GC, and CYP2R1 polymorphisms in the development of hepatocel-

- lular carcinoma in hepatitis C virus-infected patients[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2019, 23(5): 325 - 331.
- [11] Lewis CM, Knight J. Introduction to genetic association studies[J]. *Cold Spring Harb Protoc*, 2012, 2012(3): 297 - 306.
- [12] Wjst M, Altmüller J, Faus-Kessler T, et al. Asthma families show transmission disequilibrium of gene variants in the vitamin D metabolism and signalling pathway[J]. *Respir Res*, 2006, 7(1): 60.
- [13] Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study[J]. *Lancet*, 2010, 376(9736): 180 - 188.
- [14] Duan LZ, Xue ZG, Ji HW, et al. Effects of CYP2R1 gene variants on vitamin D levels and status: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Gene*, 2018, 678: 361 - 369.
- [15] Huang SJ, Wang XH, Liu ZD, et al. Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a Meta-analysis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 91 - 102.
- [16] Joo MH, Han MA, Park SM, et al. Vitamin D deficiency among adults with history of pulmonary tuberculosis in Korea based on a nationwide survey[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(4): 399.
- [17] 林霏申, 郭晶, 高卫卫, 等. 南京地区维生素 D 代谢酶 CYP2R1 基因多态性与结核易感性的关系[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2018, 24(2): 111 - 115.
- Lin FS, Guo J, Gao WW, et al. Association between gene polymorphism of vitamin D metabolic enzyme CYP2R1 and susceptibility to tuberculosis in Nanjing[J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2018, 24(2): 111 - 115.
- [18] Harishankar M, Sampath P, Sriram M, et al. Association of CYP2R1 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis[J]. *Meta Gene*, 2021, 28: 100875.
- [19] Lafi ZM, Irshaid YM, El-Khateeb M, et al. Association of rs7041 and rs4588 polymorphisms of the vitamin D binding protein and the rs10741657 polymorphism of CYP2R1 with vitamin D status among Jordanian patients[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2015, 19(11): 629 - 636.
- [20] Nissen J, Rasmussen LB, Ravn-Haren G, et al. Common variants in CYP2R1 and GC genes predict vitamin D concentrations in healthy Danish children and adults[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89907.
- [21] Xu XJ, Mao JF, Zhang MC, et al. Vitamin D deficiency in Uyghurs and Kazaks is associated with polymorphisms in CYP2R1 and DHCR7/NADSYN1 genes[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 1960 - 1968.

(本文编辑:翟若南)

本文引用格式:黄秋丽,曹雪平,王玉清,等. CYP2R1 基因多态性与维生素 D 水平和肺结核病易感性的相关性研究[J]. *中国感染控制杂志*, 2023, 22(4): 391 - 397. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233445.

Cite this article as: HUANG Qiu-li, CAO Xue-ping, WANG Yu-qing, et al. Correlation among CYP2R1 gene polymorphisms, vitamin D level and susceptibility to pulmonary tuberculosis[J]. *Chin J Infect Control*, 2023, 22(4): 391 - 397. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233445.