

网络出版时间:2022-1-20 15:21 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20220119.1135.021.html

维生素 D 受体基因多态性与急性胰腺炎临床转归的关联研究

刘 瑜,严好函,黄 方,郭 蕾,陈阳希,杨 晨,张兴虎,万文辉

摘要 目的 探讨维生素 D 受体(VDR)基因多态性与急性胰腺炎(AP)临床预后的相关性。**方法** 共纳入 AP 患者 508 例,采用上海天昊生物科技有限公司改良的连接酶检测反应(imLDR)技术对 VDR 基因上 14 个单核苷酸多态性位点(SNPs)进行检测。非条件 Logistic 回归分析,校正年龄、性别、体质量指数、吸烟/饮酒状态、APACHE II 评分后,在不同遗传模式下分析各位点基因型与 AP 患者临床转归(脓毒症/重症 AP/死亡)的相关性。**结果** rs12721375 GA/AA 基因型较 GG 发生脓毒症风险低($P=0.02$);A 等位基因型发生脓毒症的风险较 G 低($P=0.009$)。rs2853559 GA 和 GA/AA 较 GG 发生脓毒症风险高($P=0.022, 0.026$)。rs11168287 AA 较 GG 和 GG/GA 发生重症 AP 风险高($P=0.030, 0.022$)。rs2853559 AA 基因型较 GG 和 GG/GA 发生重症 AP 风险高($P=0.022, 0.021$)。rs11168283 CT/TT 基因型较 CC 型发生死亡风险低($P=0.046$)。**结论** VDR 基因多态性与汉族人群 AP 患者临床转归相关,VDR 基因参与了 AP 的进展过程。

关键词 维生素 D 受体;基因多态性;急性胰腺炎;临床转归

中图分类号 R 563.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)02-0279-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.02.022

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上常见的急危重症。重症者因释放大量炎性细胞因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 和白细胞介素(interleukin, IL)-6,产生全身炎症反应,导致多器官功能障碍或衰竭,病死率高^[1]。维生素 D(vitamin D, VD)是人体中一种重要的脂溶性维生素,具有重要的炎症和免疫调节作用^[2]。活化的 VD^[1,25(OH)₂D]通过与细胞内的维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)结合从而调控靶基因的转录和表达。

2021-11-10 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81701890);全军保健专项课题(编号:17BJZ17)

作者单位:解放军东部战区总医院干部病房一科,南京 210002

作者简介:刘 瑜,女,主治医师,博士;

万文辉,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail:wanwhnj@126.com

研究表明,AP 的严重程度由环境和遗传因素共同决定。VDR 基因的遗传变异可能通过影响 VDR 的表达和功能对循环中 VD 浓度平衡以及整个机体最终代谢产物的活性产生重要影响,包括影响活性 VD 对炎症反应的调节能力,从而导致个体间基因型依赖的 AP 不同预后^[3]。因此,该研究在汉族 AP 人群中,探讨 VDR 基因多态性与 AP 临床预后的相关性,为早期识别危重患者提供遗传学依据。

1 资料与方法

1.1 病例资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月原南京军区南京总医院消化内科和普通外科 ICU 收治的 AP 患者 508 例。AP 的诊断需符合以下 3 项中的 2 项^[4]:①急性、持续、严重的上腹部疼痛;②血清脂肪酶(或淀粉酶)活性至少大于正常值上限 3 倍;③影像学检查(通常采用增强 CT)有 AP 的特征性表现。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁、汉族、AP 诊断明确、病历资料齐全。排除标准:①无法获得知情同意书;②具有其他特殊疾病,如获得性免疫缺陷综合征、自身免疫性疾病,器官移植后,心、肝、肾、肺、脑等重要器官功能衰竭终末期;③曾摄入或应用过对炎症过程有调节作用的细胞因子,如 TNF- α 抗体等;④接受免疫抑制剂和激素治疗。所有受试者均签署知情同意书,本研究经原南京军区南京总医院伦理委员会审核通过。

1.2 临床资料采集 采用调查表的形式,收集 AP 患者的社会人口学资料、既往病史、吸烟饮酒史、发生 AP 的原因、实验室和辅助检查结果,计算体质量指数(body mass index, BMI)、诊断 AP 后最高急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II、序贯器官衰竭(sequential organ failure score, SOFA)评分、临床转归。所有入选患者抽取静脉血 3 ml,枸橼酸钠抗凝, -20℃ 保存备用。基于局部因素和全身因素对急性胰腺炎严重程度进行分级^[5]:①轻型 AP:不存在胰腺(胰周)坏死以及器官功能衰竭。②中型 AP:存在无菌性胰腺(胰周)坏死和(或)暂时性的器官功能衰竭。③重型 AP:存在感染性胰腺(胰周)坏死或

者持续性的器官功能衰竭。④危重型 AP: 感染性胰腺(胰周)坏死合并持续性器官功能衰竭。依据临床转归, 将 AP 患者分为脓毒症/非脓毒症组、重症(重型 + 危重型)/非重症(轻型 + 中型)组、住院期间死亡/存活组。

1.3 主要方法

1.3.1 SNP 位点的选择 ① 利用 haploview 软件检索 VDR 基因中的标签 SNPs; ② PubMed 检索文献, 查找 hot SNPs; ③ 优先考虑功能位置(外显子、5'UTR 及 3'UTR)。最终选择了 14 个位点进行研究(表 1)。

表 1 VDR 基因多态性位点信息

SNP ID	等位基因型	位置	哈代平衡 (<i>P</i> 值)
rs11168283	C→T	内含子	0.6512
rs11168287	G→A	内含子	0.5095
rs11568820	C→T	基因间区	0.2422
rs11574129	A→G	3 非翻译区	1
rs12721375	G→A	内含子	0.4934
rs1544410	C→T	内含子	1
rs2228570	A→G	外显子	0.1308
rs2254210	G→A	内含子	0.2333
rs2853559	A→G	内含子	0.5534
rs3847987	C→A	3 非翻译区	1
rs4760603	T→A	基因间区	0.05659
rs731236	A→G	外显子	1
rs739837	G→T	3 非翻译区	1
rs7975232	C→A	内含子	1

1.3.2 基因组 DNA 的提取和基因分型 采用 TGuide Blood genomic DNA 试剂盒提取基因组 DNA 并行琼脂糖凝胶电泳进行质控和定量。基因分型采用上海天昊生物科技有限公司改良的连接酶检测反应(improved ligase detection reaction, im-LDR)技术。所有 SNP 位点的基因分型成功率均大于 95%。分型结束后, 随机选择 50 份样品进行重复检测, 一致性率为 100%。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 19.0 软件包进行统计学分析。计数每个 SNP 位点的基因型频率, 进行 goodness-of-fit χ^2 检验, 判断是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。组间连续变量的差异采用独立样本的 *t* 检验, 非正态分布者采用非参数检验, 分类变量采用 χ^2 检验。利用 Haploview 软件进行连锁不平衡分析, 构建单倍型。非条件 Logistic 回归模型校正年龄、性别、BMI、吸烟饮酒状态、慢性病状态、APACHE II 评分等, 在不同的遗传模式下分析各位点基因型频率和单倍型频率与 AP 患者不同临床转归的相关性, 计算 *P* 值、比值比(odds ratio, OR) 和 95% 置信

区间(confidential interval, CI)。所有统计均为双侧检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 共纳入 AP 患者 508 例(表 2), 男性 343 例(67.52%), 女性 165 例(32.48%), 年龄 18 ~ 86 (44.81 ± 13.80) 岁。胆源性胰腺炎是最常见的类型, 占 49.80%, 其次是高脂血症型(43.70%), 乙醇性(1.57%), 其他类型胰腺炎相对少见。中位住院天数为 14 (9 ~ 35) d, 住 ICU 天数 3.5 (0 ~ 18) d, 期间发生脓毒症 158 例(31.10%), 重症 AP 211 例(41.54%), 死亡 47 例(9.25%)。所有患者均按照急性胰腺炎诊治指南给予治疗(表 2)。

表 2 508 例胰腺炎患者临床资料

项目	资料
AP 患者	508
年龄(岁)	44.81 ± 13.80
男性/女性	343/165
吸烟[<i>n</i> (%)]	148 (29.13)
饮酒[<i>n</i> (%)]	129 (25.39)
BMI(kg/m ²)	26.15 ± 4.14
胰腺炎病因[<i>n</i> (%)]	
胆源性	253 (49.80)
高脂血症性	222 (43.70)
乙醇性	8 (1.57)
创伤性	1 (0.20)
其他	24 (4.73)
APACHE II 评分	9.63 ± 6.96
SOFA 评分	2.61 ± 3.16
临床转归[<i>n</i> (%)]	
重症 AP	211 (41.54)
脓毒症	158 (31.10)
死亡	47 (9.25)
既往史[<i>n</i> (%)]	
高血压病	131 (25.79)
2 型糖尿病	92 (18.11)
高血脂	104 (20.47)
脑梗塞	7 (1.38)
冠心病	15 (2.95)
慢性阻塞性肺病	1 (0.20)

2.2 VDR 基因多态性与 AP 患者临床转归的相关性 所有位点的频率分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡(表 1), 说明该研究位点选择的样本具有群体代表性。脓毒症者与非脓毒症者在年龄、性别、吸烟饮酒状态、BMI 上无明显差异, 脓毒症者具有较高的 APACHE II 评分、SOFA 评分, 较长的住院和住 ICU 时间和较高的死亡率(表 3)。非条件 Logistic 回归

表3 AP患者不同预后组间临床特征比较

项目	脓毒症 (n=158)	非脓毒症 (n=350)	P 值	重症 AP (n=211)	非重症 AP (n=297)	P 值	死亡 (n=47)	存活 (n=461)	P 值
年龄(岁)	45.45±13.38	44.52±13.99	0.483	44.13±13.22	45.29±14.19	0.352	46.09±14.75	44.68±13.70	0.506
男性/女性	103/55	240/110	0.451	140/71	203/94	0.635	29/18	314/147	0.371
BMI(kg/m ²)	26.39±4.90	26.04±3.76	0.382	26.63±4.81	25.81±3.57	0.029	26.40±4.54	26.13±4.10	0.669
吸烟[n(%)]	48(30.38)	100(28.57)	0.678	64(30.33)	84(28.28)	0.616	17(36.17)	131(28.42)	0.265
饮酒[n(%)]	42(26.58)	87(24.86)	0.679	56(26.54)	73(24.58)	0.617	12(25.53)	117(25.38)	0.982
APACHE II 评分	17.16±5.53	6.24±4.41	<0.001	16.14±5.43	5.01±3.24	<0.001	20.34±6.34	8.54±6.04	<0.001
SOFA 评分	5.77±3.26	1.18±1.79	<0.001	5.32±3.16	0.68±1.06	<0.001	7.81±3.91	2.08±2.54	<0.001
重症 AP	156(98.73)	55(15.71)	<0.001				47(100.00)	164(35.57)	<0.001
脓毒症				156(73.93)	2(0.67)	<0.001	47(100.00)	111(24.08)	<0.001
死亡	47(29.75)	0(0.00)	<0.001	47(22.27)	0(0.00)	<0.001			
既往史[n(%)]							15(31.91)	116(25.16)	0.313
高血压病	38(24.05)	93(26.57)	0.548	52(24.64)	79(26.60)	0.620	10(21.28)	82(17.79)	0.554
2型糖尿病	28(17.72)	64(18.29)	0.879	39(18.48)	53(17.85)	0.854	13(27.66)	107(23.21)	0.494
高血脂	42(26.58)	62(17.71)	0.022	58(27.49)	46(15.49)	0.001	1(2.13)	6(1.30)	0.643
脑梗塞	3(1.90)	4(1.14)	0.499	4(1.90)	3(1.01)	0.399	1(2.13)	14(3.04)	0.726
冠心病	3(1.90)	12(3.43)	0.346	3(1.42)	12(4.04)	0.086	1(2.13)	0(0.00)	0.002
COPD	1(0.63)	0(0.00)	0.136	1(0.47)	0(0.00)	0.235	0(0.00)	2(0.43)	0.651

分析显示,rs12721375(G→A)GA/AA 基因型较 GG 发生脓毒症的风险低[OR(95%CI)=0.25(0.08~0.79),P=0.02];A 等位基因型发生脓毒症的风险较 G 低[2.16(1.12~4.19),P=0.009]。rs2853559(A→G)GA 较 GG 发生脓毒症风险高[0.23(0.08~0.7),P=0.022],GA/AA 较 GG 脓毒症风险升高[2.03(1.09~3.79),P=0.026](表4)。

表4 VDR 基因多态性与 AP 患者发生脓毒症的相关性[n(%)]

位点	基因型	脓毒症 (n=158)	非脓毒症 (n=350)	OR(95%CI)	P 值
rs12721375	GG	147(93.04)	324(92.57)	1	
共显性模型	GA	11(6.96)	24(6.86)		
	AA	0(0.00)	2(0.57)		
显性模型	GG	147(93.04)	324(92.57)	1	
	GA/AA	11(6.96)	26(7.43)	0.25(0.08~0.80)	0.019
隐性模型	GG/GA	158(100.00)	348(99.43)	1	
	AA	0(0.00)	2(0.57)		
等位基因型	G	305(96.52)	672(96.00)	1	
	A	11(3.48)	28(4.00)	0.23(0.08~0.70)	0.009
rs2853559	GG	62(39.24)	159(45.43)	1	
共显性模型	GA	77(48.73)	155(44.28)	2.16(1.12~4.19)	0.022
	AA	19(12.03)	36(10.29)	1.64(0.61~4.35)	0.324
显性模型	GG	62(39.24)	159(45.43)	1	
	GA/AA	96(60.76)	191(54.57)	2.03(1.09~3.79)	0.026
隐性模型	GG/GA	139(87.97)	314(89.71)	1	
	AA	19(12.03)	36(10.29)	1.10(0.44~2.74)	0.832
等位基因型	G	201(63.61)	473(67.57)	1	
	A	115(36.39)	227(32.43)	1.49(0.95~2.33)	0.080

重症 AP 患者与非重症相比,在年龄、性别、吸

烟饮酒状态上无明显差异,重症者具有较高 BMI 和 APACHE II 评分、SOFA 评分,较长的住院和住 ICU 时间和较高的死亡率。非条件 Logistic 回归分析显示,rs1168287(G→A)AA 基因型较 GG 或 GG/GA 发生重症 AP 风险高[4.17(1.15~15.16),P=0.030、4.11(1.23~13.70),P=0.022];rs2853559(A→G)AA 基因型较 GG 或 GG/GA 发生重症 AP 风险高[4.61(1.24~17.08),P=0.022、4.417(1.253~15.58),P=0.021](表5)。

AP 死亡患者较存活患者年龄、性别、吸烟饮酒状态、BMI 无明显差异,死亡者具有更高的 APACHE II 评分、SOFA 评分,较长的住院和住 ICU 时间,较高的死亡率和较高的 COPD 发生率。非条件 Logistic 回归分析显示,rs1168283(C→T)CT/TT 基因型较 CC 型发生死亡风险低[0.45(0.20~0.99),P=0.046](表6)。

3 讨论

AP 尤其是重症 AP 是临床常见的急危重症,在世界范围内其发病率呈上升趋势,且死亡率高。爆发性的促炎细胞因子释放引起全身炎症反应综合征,可导致胰外重要器官功能障碍或衰竭而死亡,重症 AP 的死亡率可高达 30% 以上^[1]。研究表明,VD 通过自分泌或旁分泌方式对天然和获得性免疫发挥调节作用。VD 通过活化 VDR 能促使单核细胞分化为成熟巨噬细胞、上调抗菌肽的表达、诱导树突状细胞和 T 淋巴细胞的免疫耐受、抑制辅助性 T 细胞 1

表5 VDR 基因多态性与 AP 患者发生重症的相关性[$n(\%)$]

位点	基因型	重症 AP ($n=211$)	轻症 AP ($n=297$)	OR(95% CI)	P 值
rs11168287 共显性模型	GG	69(32.70)	124(41.75)	1	
	GA	108(51.18)	138(46.46)	1.03(0.45~2.34)	0.95
	AA	34(16.12)	35(11.79)	4.17(1.15~15.16)	0.030
显性模型	GG	69(32.70)	124(41.75)	1	0.48
	GA/AA	142(67.30)	173(58.25)	1.33(0.61~2.88)	
隐性模型	GG/GA	177(83.88)	262(88.21)	1	0.022
	AA	34(16.12)	35(11.79)	4.11(1.23~13.70)	
等位基因型	G	246(58.29)	386(64.98)	1	0.123
	A	176(41.71)	208(35.02)	1.54(0.89~2.66)	
rs2853559 共显性模型	GG	88(41.70)	132(44.44)	1	
	GA	93(44.08)	139(46.81)	1.10(0.50~2.43)	0.817
	AA	30(14.22)	26(8.75)	4.61(1.24~17.08)	0.022
显性模型	GG	88(41.70)	132(44.44)	1	
	GA/AA	123(58.29)	165(55.56)	1.434(0.681~3.017)	0.343
隐性模型	GG/GA	181(85.78)	271(91.25)	1	
	AA	30(14.22)	26(8.75)	4.42(1.25~15.58)	0.021
等位基因型	G	269(63.74)	403(67.85)	1	
	A	153(36.26)	191(32.15)	1.65(0.94~2.91)	0.081

表6 VDR 基因多态性与 AP 患者死亡的风险[$n(\%)$]

位点	基因型	死亡($n=47$)	存活 AP($n=461$)	OR(95% CI)	P 值
rs11168283 共显性模型	CC	20(42.55)	146(31.67)	1	
	CT	22(46.81)	230(49.89)	0.48(0.21~1.10)	0.083
	TT	5(10.64)	85(18.44)	0.35(0.10~1.18)	0.091
显性模型	CC	20(42.55)	146(31.67)	1	
	CT/TT	27(57.45)	315(68.33)	0.45(0.20~0.99)	0.047
隐性模型	CC/CT	42(89.36)	376(81.56)	1	
	TT	5(10.64)	85(18.44)	0.55(0.18~1.67)	0.291
等位基因型	C	62(65.96)	522(56.62)	1	
	T	32(34.04)	400(43.38)	0.59(0.34~1.02)	0.061

(T helper cells 1, Th1) 向 Th2 转化、抑制活化 B 细胞向浆细胞及记忆性 B 细胞的分化及免疫球蛋白的产生^[2]。既往研究^[3,6]表明 AP 患者普遍存在 VD 缺乏,且缺乏程度与预后呈正相关。AP 的发生和转归受遗传、代谢和环境因素的共同影响,本文首次在中国汉族人群中,对 AP 患者 VDR 基因多态性进行检测并探讨 VDR 基因多态性与 AP 患者预后的相关性。

本研究纳入 AP 患者 508 例,男性多于女性,胆源性 AP 是最常见的 AP 类型(49.80%),其次是高脂血症型(43.70%),与国内报道相符,而国外主要以胆源性和乙醇性 AP 为主。随着国人生活水平的提高,高脂血症的发病率逐年增加,其中以高甘油三酯血症为主,而高甘油三酯是 AP 的重要病因^[7]。508 例 AP 患者中 211 例(41.53%)进展为重症,本研究同时从消化内科和普通外科 ICU 选择患者,普通外科 ICU 收治的大多数都是重症 AP,故本研究重症患者比例较大。死亡 47 例(22.27%),均为重症

患者。研究选择了 VDR 基因上 14 个 SNPs 位点进行研究,最大程度代表了 VDR 基因上常见的遗传信息。共有 4 个 SNPs 位点与脓毒症预后相关,均位于内含子区。rs12721375 GA/AA 基因型和 A 等位基因发生脓毒症的风险较低(P 均 < 0.05)。rs2853559 GA 和 GA/AA 基因型具有较高的脓毒症发生风险(P 均 < 0.05);rs11168287 和 rs2853559 AA 基因型发生重症 AP 的风险较高(P 均 < 0.05);rs11168283 CT/TT 基因型发生死亡风险较低($P = 0.046$)。目前对这 4 个 SNPs 位点的研究较少,Baca et al^[8]、Mutti et al^[9] 分别发现 VDR rs2853559 与妊娠妇女体内 25-羟维生素 D 水平或近视相关。Hu et al^[10]、Orlow et al^[11] 分别发现 VDR rs11168287 A 等位基因型或 AA 基因型能增加肺结核或黑色素瘤发病风险;Engel et al^[12] 研究发现 AA 基因型能降低乳腺癌发病风险。rs12721375、rs11168283 则鲜有文献报道。虽然内含子处于非编码区,但基因间区 SNPs 可以通过影响 RNA 剪接间接影响蛋白质合

成。此外,内含子也有自己的转录单位,能产生调控 RNA 或小蛋白,从而影响基因的表达^[13]。本研究中 4 个阳性位点影响 AP 的机制还需进一步研究。

既往 VDR 基因多态性与 AP 相关性的研究较少,Cieślinska et al^[3]在波兰人群中发现 rs731236 TT 基因型和 T 等位基因发生 AP 的风险明显升高;El-Mahdy et al^[14]在埃及人群中也得到了同样的结果。rs731236(A→G)是位于 VDR 外显子 9 的同义突变,靠近 VDR 基因的 3'UTR 区域,其功能迄今尚未确定,可能参与调控 mRNA 的稳定性和蛋白的翻译^[3]。不同种族间 rs731236 基因型分布差别较大,本研究中 rs731236 突变型发生率较低,508 例 AP 患者中野生型 AA 为 455 例(89.57%),杂合型 AG 为 52 例(10.23%),突变型 GG 仅有 1 例(0.20%),G 等位基因型占 5.31%,与王红清等^[15]在汉族儿童中的报道一致。本研究中未发现 rs731236 与 AP 患者预后相关。研究对象种族不同、样本量不同、实验方法不同会导致研究结果的差异。

本研究首次在中国汉族人群中发现 VDR 基因遗传多态性与 AP 预后有关。由于 AP 患者均来自于医院,研究本身存在选择偏倚。同时,本研究样本量较少,统计效力不够,所选择的位点并不能代表 VDR 基因中所有的遗传变异信息,不排除该基因中还有其他位点与 AP 相关。下一步还有必要开展重复性、多中心、大样本研究对这一结果进行验证。

参考文献

- [1] Rawla P, Bandaru S S, Vellipuram A R. Review of infectious etiology of acute pancreatitis[J]. Gastroenterol Res, 2017, 10(3): 153–8.
- [2] 杨晨,刘瑜,万文辉. 维生素 D 在脓毒症中的作用机制[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(9):1170–3.
- [3] Cieślinska A, Kostyra E, Fiedorowicz E, et al. Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D receptor gene (VDR) may have an impact on acute pancreatitis (AP) development: A prospective study in populations of AP patients and alcohol-abuse controls[J].

- Int J Mol Sci, 2018, 19(7):1919.
- [4] Banks P A, Bollen T L, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. Gut, 2013, 62(1): 102–11.
- [5] 李维勤,张璐瑶,黎介寿,等. 基于局部因素和全身因素对急性胰腺炎严重程度的新分级——概要与解读[J]. 浙江医学, 2014, 36(10):831–2, 874.
- [6] Bang U C, Novovic S, Andersen A M, et al. Variations in serum 25-hydroxyvitamin D during acute pancreatitis: an exploratory longitudinal study[J]. Endocr Res, 2011, 36(4): 135–41.
- [7] 祝荫,吕农华. 重视急性胰腺炎病因的诊治[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(1): 68–70.
- [8] Baca K M, Govil M, Zmuda J M, et al. Vitamin D metabolic loci and vitamin D status in Black and White pregnant women[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018, 220: 61–8.
- [9] Mutti D O, Cooper M E, Dragan E, et al. Vitamin D receptor (VDR) and group-specific component (GC, vitamin D-binding protein) polymorphisms in myopia[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(6):3818–24.
- [10] Hu Q, Chen Z, Liang G, et al. Vitamin D receptor gene associations with pulmonary tuberculosis in a Tibetan Chinese population[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1):469.
- [11] Orlov I, Roy P, Reiner A S, et al. Vitamin D receptor polymorphisms in patients with cutaneous melanoma[J]. Int J Cancer, 2012, 130(2):405–18.
- [12] Engel L S, Orlov I, Sima C S, et al. Vitamin D receptor gene haplotypes and polymorphisms and risk of breast cancer: a nested case-control study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(10): 1856–67.
- [13] Wang G S, Cooper T A. Splicing in disease: disruption of the splicing code and the decoding machinery[J]. Nat Rev Genet, 2007, 8(10): 749–61.
- [14] El-Mahdy R I, Ramadan H K, Mohammed H S E D, et al. Impact of the etiology and Vitamin D receptor TaqI rs731236 gene polymorphism on the severity of acute pancreatitis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2020, 27(11): 896–906.
- [15] 王红清,徐佩茹,李敏,等. 维生素 D 受体基因 rs731236 多态性与新疆汉族、哈萨克族超重/肥胖儿童易感性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(4): 291–4.

Association study of vitamin D receptor gene polymorphisms and clinical outcome of acute pancreatitis

Liu Yu, Yan Yuhan, Huang Fang, Guo Lei, Chen Yangxi, Yang Chen, Zhang Xinghu, Wan Wenhui
(The First Dept of Cadre Ward, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002)

Abstract Objective To investigate the relationship between vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and the clinical prognosis of acute pancreatitis (AP), and to provide a genetic basis for early identification of critically

血小板体积分布宽度对经颈静脉肝内门体静脉分流术后早期分流道功能障碍的预测价值

李婉炎,邱文倩,何丹青,张婧姝,甘菊芬,张超学

摘要 **目的** 探讨经颈静脉肝内门体静脉分流术(TIPS)治疗的肝硬化失代偿期患者中血小板体积分布宽度(PDW)、血小板平均体积(MPV)、D-二聚体(D-D)对早期分流道功能障碍的预测价值。**方法** 收集经TIPS治疗半年内发生分流道功能障碍的肝硬化失代偿期患者28例,作为病例组,采用1:2匹配对照研究,按照年龄(± 2)和性别匹配56例接受TIPS治疗后半年没有发生分流道功能障碍的患者为对照组。采用SPSS 23.00软件进行单因素分析,得出有统计学意义的变量,然后进行配对设计的条件Logistic回归分析。**结果** 有脾脏切除史、门静脉血栓史的患者和肝功能分级差的在TIPS术后易发生分流道功能障碍。血小板计数(PLT)、血小板体积分布宽度(PDW)、血小板平均体积(MPV)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原单体(FDPI)在病例组和对照组之间差异有统计学意义。病例组D-D、PDW、MPV、FDPI的值高于对照组,PLT病例组低于对照组。分析得出D-D、PLT、PDW及MPV的OR值分别为1.382、0.947、2.164及3.826。受试者工作特征曲线(ROC)分析结果显示PDW、MPV、D-D曲线下面积分别为0.746、0.773、0.690。**结论** 和超声相比,D-D、PLT、PDW能较早预测TIPS术后分流道发生功能障碍。TIPS术后随访的患者中彩色多普勒超声提示

分流道功能正常的患者,密切观察D-D、PLT、PDW这些指标,对临床提示TIPS分流道功能障碍有重要的临床意义。

关键词 经颈静脉肝内门体静脉分流术;分流道功能障碍;血小板体积分布宽度;血小板平均体积;彩色多普勒超声

中图分类号 R 575.21;R 657.31

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)02-0284-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.02.023

经颈静脉肝内门静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是通过在门静脉和肝静脉之间建立起的人工吻合通道,用于治疗肝硬化、门静脉高压及其并发症,TIPS手术能将患者病死率和需要肝移植的风险率降低54% ($P < 0.01$)^[1-2]。TIPS术后分流道功能障碍是其重要并发症之一,而半年支架功能障碍率高达12%~25%,尽管聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene, PTFE)覆膜支架的发展大大降低了分流道功能障碍率,但是其术后半年的分流道功能障碍仍然高达12%^[3],因此TIPS术后半年是分流道功能监测的重点。超声是TIPS术后随访最常用的检查方法^[4],然而多普勒超声检测到分流道血流动力学异常,支架狭窄度往往已经超过50%^[3],因此超声检查并不能在早期完全发现分流道功能障碍。该研究通过分析TIPS术后半年内患者的临床和检验指标,探寻早期预测分流道功能障碍的方法。

2021-03-01 接收

基金项目:安徽省重点研究与开发计划(编号:202004j07020031)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院超声医学科,合肥 230022

作者简介:李婉炎,女,硕士研究生;

张超学,男,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail:zcx-ay@163.com

ill patients. **Methods** A total of fourteen single nucleotide polymorphisms (SNPs) on the VDR gene were detected in 508 AP patients by using improved ligase detection reaction (imLDR) technology. Unconditional Logistic regression analysis was used to explore the association of VDR gene polymorphisms with outcome (sepsis/severe AP/death) of AP patients after adjusting for age, sex, body mass index (BMI), smoking and drinking status and APACHE II score under different genetic models. **Results** Rs12721375 GA/AA genotype had a lower risk of sepsis than GG ($P=0.02$) and the A allele had a lower risk of sepsis than G ($P=0.009$). Rs2853559 GA and GA/AA had higher risks of sepsis than GG ($P=0.022$ and 0.026 respectively). Rs11168287 AA had a higher risk of severe AP than GG and GG/GA ($P=0.030$ and 0.022 respectively). Rs2853559 AA genotype had a higher risk of severe AP than GG and GG/GA ($P=0.022$ and 0.021 respectively). The risk of death of rs11168283 CT/TT genotype was lower than that of CC ($P=0.046$). **Conclusion** VDR gene polymorphisms are related to the clinical outcome of AP patients in Chinese Han population. VDR gene is involved in the progression of AP.

Key words vitamin D receptor; polymorphism; acute pancreatitis; clinical outcome