

维生素 D 及其受体基因多态性与骨结核易感性的研究进展

刘鑫锋¹, 张彦军², 李军杰², 杨军², 田宏晶¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050)

【摘要】 骨结核作为肺外结核的主要病变部位之一, 受累部位表现局部疼痛和活动受限, 严重者面临较高的致畸和致残风险, 尤其在耐多药结核日益蔓延的情境下, 寻求创新的治疗方案显得尤为紧迫。近年来, 维生素 D 在骨结核的预防和治疗中崭露头角, 作用机制不断被挖掘, 同时, 维生素 D 受体基因多态性也被发现与骨结核的易感性和发病风险密切相关。本文综述了维生素 D 及其受体基因多态性与骨结核易感性之间的关系, 发现无论是成年人或是儿童, 缺乏维生素 D 均使得骨结核更加易感, 维生素 D 受体多种基因型均对骨结核易感性有影响, 其中 Fok I 基因型的影响更大, 此外还发现健康人群大多也缺乏维生素 D, 可能也是导致骨结核数量攀升的原因之一。通过对维生素 D 及其受体基因多态性与骨结核易感性之间的关系的研究, 可以避免诱发骨结核的部分因素, 更有针对性地进行相关新药的研发, 如维生素 D 补充剂、基因受体相关拮抗剂等, 为骨结核的预防和治疗提供更系统和有针对性的策略。

【关键词】 骨结核; 维生素 D; 维生素 D 受体; 易感性; 综述文献

中图分类号: R529.2

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.20240312

Research progress on polymorphism of vitamin D and its receptor gene and susceptibility to bone tuberculosis

LIU Xin-feng¹, ZHANG Yan-jun², LI Jun-jie², YANG Jun², TIAN Hong-jing¹ (1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu, China)

ABSTRACT Bone tuberculosis is one of the main lesions of extrapulmonary tuberculosis, and the affected site shows local pain and limited movement, and the severe patients face a higher risk of teratogenicity and disability. Especially in the context of the increasing spread of multidrug-resistant tuberculosis, it is particularly urgent to seek innovative treatment options. In recent years, vitamin D plays an important role in the prevention and treatment of bone tuberculosis, and the mechanism of action has been continuously explored. At the same time, vitamin D receptor gene polymorphism has also been found to be closely related to the susceptibility and risk of bone tuberculosis. This article reviewed the relationship between vitamin D and its receptor gene polymorphisms and the susceptibility to bone tuberculosis. It was found that vitamin D deficiency increased the susceptibility to bone tuberculosis in both adults and children, and multiple genotypes of vitamin D receptor had an effect on the susceptibility to bone tuberculosis, especially Fok I genotype. It may also be one of the reasons for the increase in the number of bone tuberculosis. Through the study of the relationship between vitamin D and its receptor gene polymorphism and the susceptibility to bone tuberculosis, some factors inducing bone tuberculosis can be avoided, and related new drugs can be more targeted, such as vitamin D supplements, gene receptor related antagonists, etc. To provide more systematic and targeted strategies for the prevention and treatment of bone tuberculosis.

KEYWORDS Bone tuberculosis; Vitamin D; Vitamin D receptor; Susceptibility; Review literature

世界卫生组织发布的《2022 年全球结核病报告》指出, 2021 年全世界约有 1 060 万人患结核病, 发病率

基金项目: 2021 年甘肃省财政转移支付地方项目 (编号: 20210140305); 2023 年甘肃省卫生行业项目 (编号: GWSKY2023-27); 2022 年甘肃省科技计划项目 (编号: 22JR5RA624); 2016 年兰州市科技计划项目 (编号: 2016-3-114)

Fund project: Local project of financial transfer payment of Gansu Province in 2021 (No. 20210140305)

通信作者: 张彦军 E-mail: zhangyanjun1980@163.com

Corresponding author: ZHANG Yan-jun E-mail: zhangyanjun1980@163.com

及死亡人数较以往都有所增加, 截至目前, 结核病仍是威胁全球重大公共卫生安全问题之一^[1]。骨结核约占肺外结核的 15%, 作为肺外结核的主要病变部位之一, 骨结核主要表现为骨质的破坏, 严重者有致畸和致残的风险^[2]。维生素 D (vitamin D, VD) 在骨骼健康中起着关键作用, 在 20 世纪 40 年代也被用于治疗结核病^[3]。近年来由于不规范的抗结核治疗等因素, 耐多药骨结核的出现使得其治疗更加具有挑战性^[4]。已有实验证明, VD 具有免疫调节作用, 对先天性和适应性免疫系统具有显著的生物活性^[5], 也

参与了机体结核免疫的发生^[6]。这种发现使人们重新开始审视 VD 在骨结核治疗中的作用。本文就 VD 及其受体与骨结核易感性的关系进行综述, 以期对骨结核的预防及治疗提供更多策略。

1 VD 水平与骨结核易感性

机体免疫力与骨结核的发生、发展密切相关。结核分枝杆菌通过抑制巨噬细胞功能以逃避宿主的免疫攻击, 这一行为也可能导致免疫细胞表达受到抑制^[7]。25(OH)D 是 VD 的活性形式, 通过对单核细胞、巨噬细胞等生长、分化功能以及状态的调节, 从而影响先天免疫和适应性免疫反应^[8]。骨结核及 VD 对免疫系统的作用间接反映了二者间的关联, 揭示了体内 VD 水平可能会影响骨结核的发生与发展。

相关的流行病学研究表明, 骨结核与地域、年龄、卫生条件、营养状况等相关^[9-12]。VD 主要通过阳光照射、食物摄入及自身合成获得, 所以与地域、季节、肤色等因素相关, 体内 VD 水平降低会增加对感染和疾病的易感性^[13]。SITA-LUMSDEN 等^[14]印证了季节对 VD 水平的影响, 健康人群的 VD 水平在夏季紫外线-B 强烈时达到最高值, 然而结核患者的 VD 水平并未表现出明显的季节关联, 反映结核病可影响体内 VD 水平的变化, 也表明通过日光疗法提升血清 VD 水平, 从而治疗结核病的效果可能并不理想。相关 Meta 分析研究也显示, VD 水平与结核病之间存在关联, 且 VD 与结核病风险呈剂量依赖性关联^[15-16]。

1.1 成人 VD 水平与骨结核易感性

PANWAR 等^[17]对脊柱结核患者、肺结核患者及健康人群进行对照研究, 通过采取血液测得血清水平 25(OH)D, 发现 3 组人群血清 VD 水平均达不到充足标准(充足: $\geq 30 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$; 不足: $10.1 \sim 30 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$; 缺乏: $\leq 10 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$), 脊柱结核患者及肺结核患者的 VD 水平均显著低于健康人群, 脊柱结核组最低, 并且 VD 缺乏频率较健康人群明显增高。提示人群中普遍存在 VD 缺乏, 脊柱结核与 VD 的状态存在关联, VD 缺乏可能会使脊柱结核更易感。PANWAR 等^[7]的研究包含了 VD 水平、VD 受体以及 Toll 样受体 2 对脊柱结核的影响, 对于试验对象的纳入标准较为笼统, 对纳入前是否使用了可能影响以上研究目标的药物等因素未进行排除, 同时试验对象为同一批患者可能会导致样本质量下降, 从而影响结果的稳定性和准确性。此外值得注意的是, 此项研究入组患者时间横跨 2 年, 所测得不同患者 VD 水平可能受季节影响而存在差异, 从而影响结果的可比性和准确性。

唐亮等^[18]的研究考虑到了季节因素的影响, 将

病例组及对照组划分为春、夏、秋、冬 4 个组别, 发现脊柱结核患者血清 25(OH)D 表达水平在一年四季均显著低于同期健康人群, 提示可能 25(OH)D 缺乏可能与脊柱结核患病风险增加有关, 并且在各个季节分布的差异性明显, 秋冬季严重缺乏者比例高于夏季, 可能由于春冬季节由于日照时间的减少、外出活动时间不足等因素导致 VD 摄入减少。此结果与 SITA-LUMSDEN 等^[14]的研究结果不同, 研究中并未对结核病进行分型, 季节的变化是否仅对脊柱结核患者 VD 水平产生影响, 对其他类型结核的影响程度等仍需更多实验来确定, 这对以后进行 VD 与结核病研究的实验设计十分重要。此项研究还前瞻性地分析了血清 25(OH)D 水平与脊柱结核病理分型关系, 发现 VD 严重缺乏患者干酪样坏死型比例更高, 说明 VD 水平可能会影响脊柱结核的严重程度, 这一发现对于理解脊柱结核的发病机制和病理生理过程具有重要意义, 有助于进一步揭示 VD 在结核感染中的保护性作用; 然而, 这一研究仅观察到 VD 水平与脊柱结核病理类型之间的关联, 尚不能明确因果关系。

1.2 儿童 VD 水平与骨结核易感性

在一项测定儿童骨结核 VD 水平的研究中^[19], 50% 儿童 VD 水平缺乏, 86% 的患儿 VD 水平达不到充足含量, 然而并未发现 VD 水平在不同年龄、性别及骨结核部位间的差异。值得注意的是, 此项针对儿童骨结核血清 VD 水平的研究中, 其对 VD 水平缺乏、不足、充足的定量指标与前两项成年人的研究有较大差别(充足: $> 75 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 不足: $30 \sim 75 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 缺乏: $< 30 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。另外, 由于儿童, 尤其是新生儿体内 VD 差向异构体 3-*epi*-25(OH)D3 的存在, 与 25(OH)D 不同的是 C3 位羟基的不对称排列, 导致其对维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)的结合亲和力较低, 液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)是确定体内 3-*epi*-25(OH)D3 比例较为准确的测定方法, 能够区分不同形式的 VD, 同时具有更高的特异性和灵敏度^[20]。而用酶联免疫吸附试验法测量儿童血清 25(OH)D 水平可能会因为抗体特异性或其他因素导致测定结果出现偏差。

DABLA 等^[21]也进行了一项患骨结核儿童血清 VD 水平的对照试验, 与 AGARWAL 等^[19]的结果类似, 骨结核患儿的血清 VD 水平缺乏较为明显, 且绝大多数健康儿童血清 VD 水平达不到标准。研究发现, 25 例患儿中, 有 14 例缺乏 VD, 平均水平仅为 $(18.11 \pm 7.41) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 其余 11 例患儿体内 VD 水平不足, 平均水平为 $(39.72 \pm 10.25) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 未见儿童 VD 水平充足。在年龄(< 5 岁、 > 5 岁)、性别(男、女)

相匹配的组别中,结核组较对照组血清 VD 水平均有明显降低。此项研究排除了地域所带来的相关影响因素,反映骨结核患儿 VD 水平普遍较低,与年龄、性别等因素关系不明显,并且表示 VD 水平不足在儿童中普遍存在。但此项研究所纳入的病例数较少,测试方法较为简单,较难印证 VD 水平与骨结核的关系,但也为二者之间的关系提供了证据。

尽管已有的研究表明二者之间存在关联,骨结核患者普遍存在 VD 水平缺乏,与肺结核的相关研究结果类似^[22]。但是 VD 水平受到多种复杂因素的影响,包括但不限于季节变化、遗传因素、营养状况以及社会经济背景等。在相关试验研究中,发现难以完全排除这些混杂因素,因此试验结果可能存在一定的偏倚。并且目前有关 VD 水平与骨结核易感性之间的相关性研究较少,部分研究结果之间存在分歧,因此尚不能确认二者之间整体相互作用的关系,仍需大量试验探究 VD 作用于骨结核的机制以及骨结核对 VD 水平的影响。为了更全面、科学地了解 VD 与骨结核之间的关系,笔者认为可以通过开展大规模的流行病学调查来筛选出骨结核病的高发地区,进而在这些地区进行 VD 水平的对照研究。这种方法能够在较短时间内收集到较多的病例数据,提高研究结果的可靠性和科学性,同时也有助于减少地域和日照时间等混杂因素对研究结果的影响,但是研究为地域性的,加之遗传因素的影响,结果难以代表更大范围的人群。因此,还应积极推动多中心研究的开展,以扩大研究人群的范围,增加研究的可靠性和可信度。这将有助于更全面地了解 VD 与骨结核易感性之间的关系,为骨结核的预防和治疗提供更为有力的科学依据。此外,抗结核药物的应用是治疗过程的关键,对于手术患者而言,早期规范的药物治疗十分重要^[23]。然而,骨结核病作为一种慢性感染性疾病,长期进行抗结核药物治疗,无疑会给患者带来沉重的身心负担,并可能诱发一系列严重的并发症。因此,探索通过补充 VD 治疗或延缓骨结核病进程的方式,具有极高的实践价值,但是现有的相关实验主要集中在通过测定血清 VD 水平来探究其与骨结核的关系,而对于补充 VD 治疗骨结核的研究相对较少。尽管已有研究发现补充 VD 可以提高某些免疫相关指标的水平,但这一领域仍需进一步深入研究。期待未来能有更多的临床试验来评估 VD 补充治疗在骨结核患者中的疗效和安全性,为骨结核的治疗提供新的可能途径。

2 VDR 基因多态性与骨结核易感性

多种基因多态性已被证实与骨结核密切相关,如肿瘤坏死因子 α 基因、巨噬细胞迁移抑制因子基

因、单核细胞趋化蛋白 1 基因、 γ 干扰素基因、白细胞介素基因等^[24-26]。VDR 基因多态性也被证明与骨结核易感性相关。VDR 基因位于人染色体 12q13.11 上,主要包括 Apa I、Bsm I、Fok I、Taq I 位点^[27]。通过与 VD 相结合,增强巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞的活性,增强对结核分枝杆菌的杀伤力,从而影响骨结核的进程^[28]。VDR 基因多态性会导致氨基酸序列的改变,调节 VDR 分子的表达水平,进而对其与 VD 的结合产生了影响,所以 VDR 基因多态性被认为与骨关节结合易感性相关。

2.1 Apa I 位点与骨结核

2004 年 SELVARAJ 等^[29]对脊柱结核患者 VDR 基因 4 种主要位点进行较为全面的试验分析,发现脊柱结核组与健康组的 Apa I 位点的基因型频率差异无统计学意义。这有可能是导致后来学者对此位点关注较少的原因之一。PANWAR 等^[17]对印度脊柱结核患者 VDR 基因 ApaI 位点进行了研究,研究结果显示,ApaI 多态性、杂合基因型和突变基因型在脊柱结核中更为常见,与肺结核患者相比,杂合基因型及突变基因型的组合频率在脊柱结核中表现得更明显,提示 ApaI 多态性与脊柱结核相关,并且与肺结核相比,此位点在脊柱结核中表现出更强的相关性。尽管与 SELVARAJ 等^[29]的研究在同一国家,但研究结果仍表现出较大的差异性,也体现了 VDR 基因的复杂性,以及遗传因素在此类试验中的重要性。ZHANG 等^[30]对中国广东地区汉族人群 VDR 基因 ApaI 位点与骨结核之间的关系展开试验研究,发现脊柱结核患者 Apa I 位点的各种基因型与健康人群均体现出较大差异,其中 Apa I-AA 基因型最明显,提示 ApaI 位点可能会影响中国广东地区汉族人群对骨结核的易感性。这一发现对我国广东地区汉族人群脊柱结核的预防和筛查具有重要意义,也有助于早期发现、早期治疗,控制结核病的发展态势。

2.2 Bsm I 位点与骨结核

SELVARAJ 等^[29]对 VDR 基因 Bsm I 位点分析发现,脊柱结核组与健康组 B 等位基因与 b 等位基因频率无明显差异,但是脊柱结核组的 Bb 基因型频率(56.3%)较健康组(36.9%)明显增加,认为 Bsm I 位点的遗传变异与骨结核易感性可能存在关联,暗示 VDR 基因的 Bsm I 位点 Bb 基因型可能成为骨结核的易感基因型,此外,Bat 与 Bat 单倍型形式的 Bb 基因型可能会改变 VDR 的表达及对骨密度产生影响。而在一项未区分结核病类型的研究中,Bsm I 位点 BB 基因型在结核组与对照组间表现出了明显的差异性,提示此基因型可能与土耳其患者对结核病的易感性有关^[31],但是此项研究并未区分结核病的

类型,目前尚未有足够证据支持 Bsm I 位点与骨结核之间存在明确的关联性。与 SELVARAJ 等^[29]的研究结果不同的是,此项研究中,B 等位基因与 b 等位基因在两组间均表现出了显著差异,可能也与结核类型、种族等因素相关。ZHANG 等^[22]发现,BsmI 位点不同基因型组患者的 VD 水平表现出差异性,bb 基因型患者血清 VD 水平较高,表明 bb 基因型 VDR 可能与 VD 展现出更强的结合力,从而增加血清 25(OH)D 水平,减缓结核病发展,然而,值得注意的是,文献^[22]的研究发现中国人群在 VDR 基因型频率方面与其他种族之间存在显著的差异。同时,目前关于此方面的循证医学证据尚显不足,因此,关于 bb 基因型 VDR 是否确实与 VD 具有更强的结合能力,尚需进一步的研究证实。

2.3 Fok I 位点与骨结核

Fok I 位点不同基因型可能在个体对 VD 的生物利用效应上存在差异,此位点在骨结核易感性的相关因素研究中也成为研究热点。有证据表明,此位点的不同基因型的个体在骨结核的易感性上可能呈现出显著的差异性。早在 2004 年 SELVARAJ 等^[29]的研究就发现,脊柱结核组与对照组的 FF 基因型呈现出显著差异性,并且在肺结核的研究中也呈现类似趋势,表明了 Fok I 位点与结核病的密切关联,提示 FF 基因型可能为脊柱结核的易感基因型。张宏其等^[32]针对中国湖南地区汉族人群进行 Fok I 位点与骨结核易感性的研究,发现病例组中 ff 基因型的分布频率为 50%,显著高于对照组的 21.86%,而 FF 基因型未表现出明显差异,这与 SELVARAJ 等^[29]的研究结果并不一致。王清等^[33]的一项 Meta 分析中,对 VDR 基因 Fok I 位点和肺结核之间的关系进行研究,结果显示,东南亚人群 ff 基因型可能是肺结核的危险基因型,f 等位基因可能为肺结核的危险因素。骨结核常继发于肺结核,也说明 ff 基因型及 f 等位基因对中国人群骨结核发病发展较为明显。WANG 等^[34]的研究结果也发现,脊柱结核患者的 ff 基因型及 f 等位基因的频率要高于健康人群,为 VDR 基因 Fok I 位点与骨结核易感性的关系提供了更多的循证医学证据。

2.4 Taq I 位点与骨结核

SELVARAJ 等^[29]的研究并未发现 Taq I 位点与骨结核之间存在联系,但在其早期的研究中发现女性脊柱结核患者中 tt 基因型频率存在增加的趋势。一项针对印度人群的试验中^[17],通过对基因型的分析发现,Taq I 多态性杂合子(TC)与突变基因型(TC+CC)在脊柱结核患者的频率表现出明显增高,提示此位点与脊柱结核存在一定关联,可能会影响

个体对脊柱结核的易感性,另外,此位点的基因型频率在肺结核组与脊柱结核组中未体现出差异,表明 Tag I 位点可能与结核病不同类型均存在关联。但是 WANI 等^[35]对 VDR Tag I 位点与肺外结核易感性之间的关系进行研究,并未发现二者之间存在明显的联系。然而,也有 Meta 分析研究发现 Tag I 位点与部分地区结核病发病率之间有显著关联^[36]。虽然目前的研究结果存在不一致性,但不能忽视 VDR Tag I 位点与结核病之间可能存在的复杂关系。考虑到不同地区、不同种族的人群遗传背景差异以及环境因素的影响,可能需要更深入地探讨 VDR Tag I 位点在不同条件下的作用机制。

对 VDR 基因主要位点进行研究发现,Fok I 多态性与骨结核易感性的关系更为密切,同时由于此位点与骨结核之间的关系的相关研究较多,更能进一步证明二者之间的关联性。AMANZHOLKYZY 等^[37]对西哈萨克斯坦青少年 VDR 基因多态性进行研究,结果揭示出西哈萨克斯坦青少年在多态性频率和分布上与其他地区和种族间存在着显著差异。这不仅体现了种族与地域在相关研究中的重要性,也为探讨基因与环境互作对骨结核易感性的影响提供了重要线索。值得注意的是,人体对骨结核的易感性涉及多个基因的复杂相互作用,因此,仅针对单一基因进行研究分析,虽能确定其与骨结核的关联性,但难以准确衡量其对骨结核的实际影响程度。在针对 VDR 基因多态性的相关研究中,部分结果存在的差异可能与此种多基因交互作用的复杂性有关。为了更全面地揭示骨结核的发病机制,需采用更为严谨、系统的研究方法。近年来,随着基因组学和生物信息学的迅猛发展,多基因联合分析逐渐成为研究热点。这种方法能够综合考虑多个基因间的相互作用及其与环境因素的关联,从而更精确地评估个体对骨结核的易感性。

3 小结与展望

骨结核是一种严重危害人类健康的疾病,其防治工作一直是全球关注的焦点。在耐多药结核病不断增加的背景下,VD 作用机制的不断挖掘为骨结核病的防治提供了更多的思路,同时也为此疾病的预防提供了更多的手段。骨结核病的患者血清 VD 水平存在严重缺乏,诸多研究中健康人群的 VD 水平也达不到标准,可能是骨结核数量不断攀升的重要因素之一。尽管 VDR 基因多态性与骨结核之间的相关研究存在诸多较为混杂且无法消除的因素,但目前的研究结果已经表明此基因与骨结核的患病存在关联。

然而,笔者发现在 VD 水平与骨结核关系的研

究中,对于血清 VD 水平的测定方法较为单一,目前普遍采用单一的酶联免疫吸附试验法,尽管此方法具有较高的特异性,但交叉反应等潜在因素可能导致假阳性结果的出现。此外,该测试方法还面临着干扰因素众多、成本较高等挑战。相较之下,液相色谱-串联质谱法在测定血清 VD 水平时展现出更高的特异性和更小的实验误差,特别是在儿童血清 VD 水平的测定中表现尤为突出。然而,每种检测方法都有其固有的优势和局限性,以及可能产生的误差。因此,笔者建议,在实验中采用两种或多种不同的测定方法进行相互印证,以提高测定结果的准确性和可靠性。此外,不同实验中对 VD 水平充足、缺乏等定义的标准存在较大的不一致性,这可能是由于影响 VD 水平的因素复杂多样,且不同地区、肤色的人种血清 VD 平均水平也存在差异。同时,目前关于 VD 水平的研究相对较少,循证医学证据有限,尚未形成统一的标准。在 VD 基因多态性的研究方面,目前主要集中在 Apa I、Bsm I、Fok I、Taq I 这 4 个主要的位点上,随着基因测序技术的快速发展,应积极探索全基因组关联研究,以发现更多与 VD 相关的基因位点,并进一步验证这些位点与 VD 代谢、疾病风险等方面的关联;通过建立 VD 基因多态性的大型数据库和共享平台,进行更深入的分析研究,为 VD 基因多态性的研究带来新的突破和发现。

未来也希望通过更多的研究揭示 VD 和 VDR 基因多态性影响骨结核发展的机制,深入挖掘与骨结核发展密切相关的基因与生物活性物质,剖析 VD 在免疫调节、细胞增殖、分化等方面的作用,以及 VD 与骨结核发展的关系。关注 VD 与其他生物活性物质之间的相互作用,以期揭示这些物质在骨结核发病过程中的协同或拮抗效应。通过开展更多的临床试验,分析 VD 和 VDR 基因多态性在骨结核中的作用,并探讨这些基因多态性与骨结核预后之间的关联。通过深入剖析这些相互作用,有望为降低骨结核发病率提供新的思路与方法,并为开发更为有效的治疗策略提供坚实的理论依据。

总之,VD 和 VDR 基因多态性与骨结核易感性的相关研究,提供了新的研究方向和治疗策略。然而,这方面的研究还处于起步阶段,需要进一步深入研究和探索。

利益冲突:不存在利益冲突。

参考文献

- [1] BAGCCHI S. WHO's global tuberculosis report 2022[J]. *Lancet Microbe*, 2023, 4(1):e20.
- [2] LI X Z, DENG Y F, WANG J L, et al. Rapid diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis impacts expenditures prior to appropriate treatment: a performance and diagnostic cost analysis [J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12:3549-3555.
- [3] CHRISTAKOS S, LI S S, DELA CRUZ J, et al. Vitamin D and bone [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2020, 262:47-63.
- [4] 范顺武, 胡子昂. 重视脊柱结核化学药物治疗的重要性[J]. *中国骨伤*, 2017, 30(9):783-786.
FAN S W, HU Z A. Emphasis on the importance of chemical drug treatment for spinal tuberculosis [J]. *China J Orthop Traumatol*, 2017, 30(9):783-786. Chinese.
- [5] CHAROENNGAM N, HOLICK M F. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease [J]. *Nutrients*, 2020, 12(7):E2097.
- [6] ACEN E L, WORODRIA W, KATEETE D P, et al. Association of circulating serum free bioavailable and total vitamin D with cathelicidin levels among active TB patients and household contacts [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):5365.
- [7] CHEN L Y, LIU C, LIANG T, et al. Mechanism of COVID-19-related proteins in spinal tuberculosis: immune dysregulation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:882651.
- [8] AO T, KIKUTA J, ISHII M. The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(11):1624.
- [9] KORI V K, BANDIL D, ASTHANA M, et al. Osteoarticular tuberculosis in Central India: changing epidemiological profile and emerging challenges [J]. *Int J Mycobacteriol*, 2023, 12(1):28-32.
- [10] VIELGUT I, PUTZL L, THOMULLER I, et al. Musculoskeletal tuberculosis revisited: bone and joint tuberculosis in Austria [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2023, 143(7):3845-3855.
- [11] 王黎霞, 成诗明, 陈明亭, 等. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告 [J]. *中国防痨杂志*, 2012, 34(8):485-508.
WANG L X, CHENG S M, CHEN M T, et al. The fifth national tuberculosis epidemiological survey in 2010 [J]. *Chin J Antituberc*, 2012, 34(8):485-508. Chinese.
- [12] 刘建, 王学伟, 王发选, 等. 脊柱结核 959 例临床特征分析 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(3):271-276.
LIU J, WANG X W, WANG F X, et al. Analysis of clinical characteristics of 959 cases of spinal tuberculosis [J]. *Chin J Infect Chemother*, 2022, 22(3):271-276. Chinese.
- [13] WIMALAWANSA S J. Controlling chronic diseases and acute infections with vitamin D sufficiency [J]. *Nutrients*, 2023, 15(16):3623.
- [14] SITA-LUMSDEN A, LAPHORN G, SWAMINATHAN R, et al. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight [J]. *Thorax*, 2007, 62(11):1003-1007.
- [15] KAFLE S, BASNET A K, KARKI K, et al. Association of vitamin D deficiency with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cureus*, 2021, 13(9):e17883.
- [16] AIBANA O, HUANG C C, ABOUD S, et al. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: a nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis [J]. *PLoS Med*, 2019, 16(9):e1002907.
- [17] PANWAR A, GARG R K, MALHOTRA H S, et al. 25-hydroxy vitamin D, vitamin D receptor and toll-like receptor 2 polymorphisms in spinal tuberculosis: a case-control study [J]. *Medicine*, 2016, 95(17):e3418.
- [18] 唐亮, 鲍玉成, 高瑞霄, 等. 维生素 D 缺乏与脊柱结核易感性的关系研究 [J]. *天津医药*, 2016, 44(12):1492-1495.

- TANG L, BAO Y C, GAO R X, et al. The relation between vitamin D deficiency and susceptibility to spinal tuberculosis[J]. *Tianjin Med J*, 2016, 44(12): 1492-1495. Chinese.
- [19] AGARWAL A, MISHRA M, DABLA P K, et al. Vitamin D status in pediatric osteoarticular tuberculosis[J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2015, 6(4): 227-229.
- [20] XU B, FENG Y, GAN L L, et al. Vitamin D status in children with short stature; accurate determination of serum vitamin D components using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 707283.
- [21] DABLA P K, AGARWAL A, MISHRA M, et al. Vitamin D deficiency among pediatric osteoarticular tuberculosis patients[J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2016, 7(Suppl 2): 147-149.
- [22] ZHANG Y, ZHU H, YANG X T, et al. Serum vitamin D level and vitamin D receptor genotypes may be associated with tuberculosis clinical characteristics: a case-control study[J]. *Medicine*, 2018, 97(30): e11732.
- [23] 秦世炳. 重视结核病诊治和脊柱结核手术时机的选择[J]. *中国骨伤*, 2013, 26(7): 533-535.
QIN S B. Thinking about the diagnosis and treatment of tuberculosis and the choice of operation time for spinal tuberculosis[J]. *China J Orthop Traumatol*, 2013, 26(7): 533-535. Chinese.
- [24] YOU S Y, ZENG X B, LI N, et al. Impact of macrophage migration inhibitory factor gene polymorphisms and serum macrophage migration inhibitory factor levels on pulmonary and spinal tuberculosis susceptibility: a pooled analysis[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2022, 26(9): 430-442.
- [25] MA J M, LV Z Z, WANG J C, et al. Relationship between IL-10 gene polymorphism and spinal tuberculosis[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4901-4906.
- [26] 张汝柄, 鲍玉成. 单核细胞趋化蛋白-1 影响脊柱结核发病过程的免疫机制[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(12): 151-153.
ZHANG R B, BAO Y C. The immune and pathological mechanism of the effect of monocyte chemotaxis protein-1 on the development of spinal tuberculosis[J]. *Chin J Biochem Pharm*, 2016, 36(12): 151-153. Chinese.
- [27] AGLIARDI C, GUERINI F R, BOLOGNESI E, et al. VDR gene single nucleotide polymorphisms and autoimmunity: a narrative review[J]. *Biology*, 2023, 12(7): 916.
- [28] ZHAO R, ZHANG W, MA C H, et al. Immunomodulatory function of vitamin D and its role in autoimmune thyroid disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 574967.
- [29] SELVARAJ P, KURIAN S M, CHANDRA G, et al. Vitamin D receptor gene variants of BsmI, ApaI, TaqI, and FokI polymorphisms in spinal tuberculosis[J]. *Clin Genet*, 2004, 65(1): 73-76.
- [30] ZHANG J W, ZHANG Q, QU D B, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to bone and joint tuberculosis in Chinese Han population[J]. *J South Med Univ*, 2017, 37(5): 704-706.
- [31] ATEŞ O, DOLEK B, DALYAN L, et al. The association between BsmI variant of vitamin D receptor gene and susceptibility to tuberculosis[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(4): 2633-2636.
- [32] 张宏其, 郭超峰, 陈静, 等. 维生素 D 受体基因多态性对脊柱结核易感性的影响[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2006, 16(12): 920-923.
ZHANG H Q, GUO C F, CHEN J, et al. Influence of vitamin D receptor gene polymorphism on susceptibility of spinal tuberculosis in Chinese Han nationality[J]. *Chin J Spine Spinal Cord*, 2006, 16(12): 920-923. Chinese.
- [33] 王清, 文飞, 李斌. VDR 基因 FokI 位点多态性与肺结核易感性关系的 Meta 分析[J]. *河南预防医学杂志*, 2023, 34(2): 133-142.
WANG Q, WEN F, LI B. Meta analysis of the relationship between FokI polymorphism of VDR gene and susceptibility to tuberculosis[J]. *Henan J Prev Med*, 2023, 34(2): 133-142. Chinese.
- [34] WANG G H, XIE L Y, HU J Z, et al. Osteopontin, bone morphogenetic protein-4, and vitamin D receptor gene polymorphisms in the susceptibility and clinical severity of spinal tuberculosis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(5): 1881-1893.
- [35] WANI B A, SHEHJAR F, SHAH S, et al. Role of genetic variants of Vitamin D receptor, Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 in extrapulmonary tuberculosis[J]. *Microb Pathog*, 2021, 156: 104911.
- [36] LI B, WEN F, WANG Z F. Correlation between polymorphism of vitamin D receptor TaqI and susceptibility to tuberculosis: an update meta-analysis[J]. *Medicine*, 2022, 101(16): e29127.
- [37] AMANZHOLKYZY A, NURGALIEVA R E, DOSIMOV A Z, et al. Ethnic manifestations of gene polymorphisms of vitamin D receptor (VDR) in adolescents of western Kazakhstan region[J]. *J Natl Med Assoc*, 2018, 110(1): 78-83.

(收稿日期: 2024-06-11 本文编辑: 王玉蔓)