

• 临床研究 •

河北唐山汉族人群 VDR 和 MBP 基因交互作用与肺结核发病的相关性^{*}冯福民¹, 郝金奇¹, 陈 怡¹, 孙淑丰², 郑国颖¹, 陈 刚¹

(华北煤炭医学院: 1. 流行病与卫生统计学科, 河北省煤矿卫生与安全重点实验室;

2. 护理学系中心实验室, 河北 唐山 063000)

摘要:目的 探讨维生素 D 受体(VDR)和甘露糖结合蛋白(MBP)基因多态性及其交互作用与汉族成年人肺结核发病的关系。**方法** 选择汉族成年人新发肺结核患者 182 例和成年健康体检者 190 例组成病例组和对照组。调查研究对象的一般情况, 分别以 PCR-RFLP、特异引物 PCR 方法分析 VDR 和 MBP 基因多态性。**结果** 病例组和对照组 VDR 基因 *Taq I*、*Apa I*、*Fok I* 及 MBP 基因 P52、P54 位点突变型等位基因频率分别为 4.0%、29.1%、49.2%、8.6%、6.7% 和 6.1%、28.2%、46.1%、3.9%、6.3%。携带 P52 突变型基因为肺结核发生的危险因素。*Fok I* Ff 与 *ApaI* Aa、*Fok I* Ff 与 P52 突变基因型之间存在交互作用, OR 及其 95%CI 分别为 2.170(1.198~3.931)和 6.063(1.324~27.756)。同时携带 *Fok I* Ff 与 *ApaI* Aa 者发生肺结核的危险性提高 2.5 倍。**结论** VDR 基因 *Fok I* 杂合子与 *ApaI* 杂合子或 MBP 基因 P52 突变型之间均存在协同作用。

关键词: 肺结核; 维生素 D 受体; 甘露糖结合蛋白; 基因多态性; 交互作用

中图分类号: R521.02

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)12-1527-03

Relationship of gene-gene interaction of VDR and MBP loci with susceptibility to
pulmonary tuberculosis of Han population in Tangshan Hebei^{*}

FENG Fu-min¹, HAO Jin-qi¹, CHEN Yi¹, et al.(1. Epidemic and Health Statistics Department, Coal-mine Health-safe Keylab of Hebei; 2. Center Lab
of Nursing Department, North China Coal Medical University, Tangshan 063000, China)

Abstract: **Objective** To study the relationship of the genetic polymorphisms of Vitamin D receptor(VDR) and Mannose binding protein (MBP) and susceptibility to pulmonary tuberculosis and the gene-gene interaction in a Chinese Population in Tangshan area. **Methods** One hundred and eighty-two cases and 190 controls were collected and a case-control study was conducted. Information on related risk factors of tuberculosis was collected. Polymerase chain reaction with restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and sequence-specific primers (PCR-SSP) were carried out in the polymorphism in VDR and MBP gene, respectively. The *Fok I*, *Taq I* and *Apa I* enzyme were employed. **Results** The frequency of mutant allele of VDR and MBP gene on *Fok I*, *Taq I*, *Apa I*, P52 and P54 were 4.0%, 29.1%, 49.2%, 8.6%, 6.7% and 6.1%, 28.2%, 46.1%, 3.9%, 6.3% in cases and controls, respectively. The univariate and multivariate logistic analyses demonstrated that P52 gene mutant were risk factors to pulmonary tuberculosis. The interaction was confirmed on *Fok I* Ff and *ApaI* Aa, *Fok I* Ff and P52 mutant with OR(95%CI) being 2.170(1.198—3.931) and 6.063(1.324—27.756) respectively. Who held *Fok I* Ff and *ApaI* Aa will be likely to induce pulmonary tuberculosis, the risk increased 2.5 times. **Conclusion** The synergetic effect is proved on susceptibility to pulmonary tuberculosis between *Fok I* Ff and *ApaI* Aa, *Fok I* Ff and P52 mutant genotype.

Key words: pulmonary tuberculosis; vitamin D receptor; mannose binding protein; genetic polymorphism; interaction

遗传学研究表明肺结核发病是多基因与环境因素共同作用的结果。国内外学者分别对 NRAMP1^[1]、VDR^[2]、MBP^[3]、HLA^[4]等基因的多态性与人群肺结核病发病的相关性进行了研究,但是,现有研究主要考察了单个基因与肺结核病易感性的关系,存在较大的局限性,基因与基因之间可能存在的交互作用尚未得到有效论证。尤其是对于复杂性状的慢性病,基因和环境因素的交互作用在其中扮演着十分重要的“角色”认识不清。本研究在分别探讨 VDR 基因和 MBP 基因与人群肺结核发病的基础上,着重分析两个基因在肺结核发生中是否存在交互作用及其作用方向和大小。

1 对象与方法

1.1 研究对象 病例组 182 例来自 2006 年 8 月至 2007 年 12 月经唐山市结核病医院确诊的汉族成年新发肺结核患者。全部病例按照 1998 年修订的《中国结核病分类法》标准诊断,年

龄大于或等于 18 岁;除外慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺癌、尘肺、肺炎、糖尿病、长期使用肾上腺皮质激素及其他免疫抑制剂、HIV 感染等免疫功能低下者。对照组 190 例来自唐山市健康体检中心,与病例同期的汉族成年健康体检者。经 PPD 试验确认有结核分支杆菌感染,年龄大于或等于 18 岁,与纳入的病例或对照无血缘关系,排除标准与病例相同。

1.2 研究内容和方法

1.2.1 流行病学调查 按照文献资料提供的信息及本研究的设计要求统一设计调查表,征得研究对象知情同意,现场询问其一般情况,烟酒、卫生、饮食等生活习惯,家庭经济、住房状况,本人疾病史、结核患者接触史、卡介苗接种史,家族结核病史等。

1.2.2 基因多态性分析 采集研究对象空腹静脉血 3 mL, EDTA 抗凝。采用盐析法提取人基因组 DNA。根据参考文献

^{*} 基金项目:河北省教育厅博士基金项目(B2004127)。

表 1 基因-基因交互作用的 Logistic 回归分析结果

两交互作用相	β	S. E	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
P52 * P54	0.566	0.738	0.588	0.443	1.761(0.415~7.477)
P52 * Taq I	21.268	20.091	0.000	0.999	0.000
P52 CC * Fok I FF					1.000(ref.)
P52 Ct+tt * Fok I Ff	1.802	0.776	5.392	0.020	6.063(1.324~27.756)
P52 Ct+tt * Fok I ff	0.097	0.641	0.023	0.879	1.102(0.0314~3.876)
P52 * Apa I	0.867	0.550	2.489	0.115	2.380(0.810~6.990)
P54 * Taq I	21.268	20.091	0.000	0.999	0.000
P54 * Fok I	0.357	0.397	0.811	0.368	1.430(0.657~3.112)
P54 * Apa I	-0.212	0.417	0.259	0.611	0.809(0.357~1.831)
Taq I * Fok I	-0.565	0.568	0.992	0.319	0.568(0.187~1.728)
Taq I * Apa I	-0.889	0.843	1.111	0.292	0.411(0.079~2.146)
Fok I FF * Apa I AA					1.000(ref.)
Fok I Ff * Apa I Aa	0.775	0.303	6.540	0.011	2.170(1.198~3.931)
Fok I Ff * Apa I aa	0.929	0.719	1.671	0.196	2.532(0.619~10.356)
Fok I ff * Apa I Aa	0.316	0.311	1.034	0.309	1.372(0.746~2.522)
Fok I ff * Apa I aa	0.459	0.683	0.452	0.501	1.583(0.415~6.035)

和基因库中人类 VDR 和 MBP 基因序列特征,借助 primer premier5.0 软件设计 PCR 引物,送北京赛百盛基因技术有限公司合成,其基因位点和引物序列为:VDR Taq I 位点,454 bp,5'-caa cca aga cta ca agt acc gcg tca gtg 和 5'-ctg gaa gga gag gca gcg gta ctg;VDR Apa I 位点,1 935 bp,5'-caa cca aga cta caa gta ccg cgt cag tg 和 5'-gag cac aag ggg cgt tag ctt cat g;VDR Fok I 位点,267 bp,5'-agc tgg ccc tgg cac tga ctc tgg ctc 和 5'-atg gaa aca cct tgc ttc ttc tcc etc;MBP 52 位点,351 bp,5'-ggc ttc cca ggc aaa gat ggc(特异位点 C 引物)、5'-ggc ttc cca ggc aaa gat ggt(特异位点 T 引物)和 5'-tct tga acc tgg tgc cat ccc tac tg;MBP 54 位点,273 bp,5'-cag att gta gga cag agg gca tgc tc 和 5'-tcc ccc ttt tct c(t)c ctt ggt gc(特异位点 G 引物)、5'-tcc ccc ttt tct c(t)c ctt ggt gt(特异位点 A 引物);MBP 57 位点,285 bp,5'-cag att gta gga cag agg gca tgc tc 和 5'-cac gta cct ggt tcc ccc ttt tct c(特异位点 G 引物)、5'-cac gta cct ggt tcc ccc ttt tct t(特异位点 A 引物)。

VDR 基因 3 个位点多态性采用 PCR-RFLP 方法分析,分别是 Taq I (TT 型:454 bp;Tt 型:454 bp,293 bp,161 bp;tt 型:293 bp,161 bp)、Apa I (AA 型:1 935 bp;Aa 型:1 935 bp,1 647 bp,288 bp;aa 型:1 647 bp,288 bp)和 Fok I (FF 型:267 bp;Ff 型:267 bp,197 bp,69 bp;ff 型:197 bp,69 bp)。MBP 基因 3 个位点多态性分析采用特异引物法,利用各个位点特异性引物进行 PCR 扩增,单一特异引物扩增阳性者为纯合子,两个特异引物扩增均阳性者为杂合子,同时以 P54 上游引物和 P52 下游引物组合扩增的 574 bp 片段作为质控来证实 PCR 反应的有效性。

1.3 统计学方法 以 Excel 2003 建立数据库,单因素、多因素、交互作用分析采用 SPSS11.5 软件完成。使用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。基因型分布的 Hardy-Weinberg 遗传平衡分析采用拟合优度 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 研究对象的基本特征及均衡性分析 病例组(男 122 例,女 60 例)和对照组(男 132 例,女 58 例)性别差异无统计学意义($\chi^2=0.256,P=0.613$)。病例组(42.74 ± 14.79)岁和对照组(45.86 ± 16.26)岁年龄差异无统计学意义($t=1.931,P=0.054$)。两组研究对象的农村和城市居住地差异无统计学意义($\chi^2=2.137,P=0.154$)。表明两组人群性别、年龄、城乡居住地均衡,具有可比性。对照组 VDR 和 MBP 基因型别的 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验结果表明拟合优度优良(观察值与期望值差别较小, χ^2 值介于 0.4~2.4 之间, $P>0.05$),说明对照人群处于平衡状态,具有良好的代表性,可以从基因频率来估计基因型频率。

2.2 病例组和对照组一般情况的单因素分析 单因素分析结果显示,肺结核患者接触史(OR=7.423,95%CI:3.565~15.657)、肺结核家族史(OR=3.938,95%CI:1.956~7.926)、重体力劳动(OR=1.800,95%CI:1.010~3.208)为肺结核发生的危险因素,有卡介苗接种史(OR=0.632,95%CI:0.473~0.821)、有卡痕(OR=0.535,95%CI:0.384~0.856)为肺结核发生的保护因素。

2.3 VDR、MBP 基因多态性与肺结核发生的关系 病例组中,Taq I、Apa I、Fok I、P52、P54 位点的突变型纯合子分别占 0.0%、7.7%、31.9%、4.9%、0.5%,杂合子分别为占 8.2%、46.7%、37.4%、7.7%、12.6%;在对照组中,其突变型纯合子分别占 1.0%、7.4%、30.0%、2.1%、1.1%,杂合子分别为占 11.1%、41.6%、32.1%、3.7%、10.5%。在基因多态性位点与肺结核发病的单因素非条件 Logistic 回归分析中,Taq I、P52、P54 的纯合子突变率低,与杂合子型合并分析。P57 位点突变率不足 1%,未进行分析。以野生型为参照,未发现 VDR 基因 Taq I、Apa I、Fok I 位点和 MBP 基因 P54 位点多态性在病例组和对照组的分布差异无统计学意义。仅 P52 位点的多态性与肺结核的发生有关($\beta=0.856,S.E=0.382,Wald \chi^2=5.011,P=0.025,OR=2.354,95\%CI$ 为:1.112~

4.981)。多因素非条件 Logistic 回归分析结果显示控制了上述 5 个变量的协同作用后,MBP 基因 P52 位点多态性仍然与肺结核的发生有关($\beta=0.845$, S.E=0.395, Wald $\chi^2=4.582$, $P=0.032$, OR=2.329, 95% CI 为:1.074~5.050),未发现 VDR 和其他 MBP 基因位点多态性与肺结核的发生相关。

为了探讨 VDR 和 MBP 基因各位点基因型不同组合对肺结核发生危险性的影响分析,本文应用多因素 Logistic 回归软件对这 5 个基因位点的不同组合进行了交互作用分析,3 个及以上位点的组合分析均未见交互作用,两两基因位点间的交互作用结果见表 1,同时对有交互作用的位点进行叉生分析,结果见表 2。

表 2 VDR 和 MBP 基因相关位点多态性的叉生分析

基因位点	基因位点	病例组对照组		OR(95%CI)
VDR <i>Fok</i> I	VDR <i>Apa</i> I			
FF	AA	30	31	1.000(ref.)
	Aa	23	34	0.699(0.337~1.450)
	aa	3	7	0.443(0.105~1.874)
Ff	AA	26	37	1.000(ref.)
	Aa	36	21	2.440(1.169~5.091)
	aa	6	3	2.846(0.652~12.427)
ff	AA	27	29	1.000(ref.)
	Aa	26	24	1.164(0.542~2.496)
	aa	5	4	1.343(0.326~5.529)
P52	VDR <i>Fok</i> I			
CC	FF	49	68	1.000(ref.)
	Ff	57	59	1.341(0.799~2.249)
	ff	53	52	1.414(0.832~2.404)
Ct+tt	FF	7	4	1.000(ref.)
	Ff	11	2	3.143(0.450~21.958)
	ff	5	5	0.571(0.100~3.273)

结果显示,VDR 基因 *Fok* I 与 *Apa* I、*Fok* I 与 MBP 基因 P52 位点多态性之间的交互作用有统计学意义,但是,两个基因间 3、4、5 个位点多态性之间的交互作用无统计学意义。以 *Fok* I 野生基因型 FF 为参照,*Fok* I 杂合子携带者与 *Apa* I 杂合子之间表现为相乘作用,对 *Apa* I 杂合子与结核病之间的联系具有增强作用,危险性提高 2.5 倍。但 P52 基因 Ct+tt 与 *Fok* I 基因 Ff 之间的叉生分析没有发现进一步的联系。

3 讨 论

VDR 和 MBP 均是体内重要的细胞因子,活性水平在人群中分布不均^[5],其基因多态性与机体的感染和炎症有关^[6]。而肺结核作为一种慢性感染性疾病,影响其发病的因素很多,但主要归结为环境因素和遗传因素 2 大类。本研究发现肺结核患者接触史、卡介苗接种史、卡痕、重体力劳动、结核病家族史与肺结核的发病有关,与国内外相关研究结论大体一致。

在单一基因位点突变研究中仅发现 P52 位点突变基因型携带者发生肺结核的危险性高于野生型基因携带者,提示 MBP 基因突变可影响巨噬细胞吞噬结核杆菌的活性^[7],导致宿主淋巴细胞对结核菌素的反应性下降^[8]。但不同种族的基因型特征存在明显的差异,在非洲^[9]、印度^[10-11]的研究就得出了 3 种截然相反的结论。本研究没有发现唐山地区汉族人 VDR 基因的 *Fok* I、*Apa* I 和 *Taq* I 位点突变与肺结核的关

联,提示这些易感基因型单独存在时并不能增加肺结核的患病风险。这与刘玮等^[12-13]在中国的汉族军人和藏族人群中研究的结论不同;而与南非、西非、秘鲁和居住在伦敦的印度人等地的研究结论一致^[14-18]。

各研究结果之间的这种差异反映出结核病的易感性不是单一基因多态性所决定的,可能与地区、环境因素以及人种的不同相关联,也可能与各独立研究的样本量较少有关。某个基因位点的变异对最终导致肺结核的发生影响有限,所以也不难理解 VDR 基因多态性与肺结核无关的结论。

肺结核的发生与发展是多因素介入涉及多个基因改变多步骤的过程,多种“易感”基因型同时存在可能大幅度增加或降低肺结核发生的危险性。单个细胞因子基因多态性的研究常常会有不一致的结果,或者没有显示出与疾病发生的关联性。肺结核发生全过程的多基因模型研究,比单个基因研究对个体易感性有更准确地评价,但迄今为止,国外为数不多的多基因模型研究尚无确切的结论和通用的模式。国内单个细胞因子基因多态性与肺结核关系的报道,结论尚不一致,多基因联合分析至今尚未见报道。本研究发现 MBP 基因 P52 位点与 VDR 基因的 *Fok* I 位点之间、VDR 基因的 *Fok* I 与 *Apa* I 位点之间存在交互作用。同时携带 *Fok* I 杂合子和 *Apa* I 杂合子者发生肺结核的危险性是单一 *Apa* I 杂合子携带者的 3.5 倍。叉生分析未能证实 MBP 基因 P52 突变型与 VDR 基因的 *Fok* I 突变型杂合子的交互作用大小和方向,可能是 P52 位点突变率较低,需要较大的样本量来证实。因此,目前对基因与基因交互作用机制和生物学机制的研究样本量往往有限,分析结果的敏感性和把握度有待提高。

参考文献:

[1] 安雅臣,冯福民,袁聚祥,等. NRAMP1 基因 INT4 和 3'UTR 位点多态性与肺结核易感性的研究[J]. 中华流行病学杂志,2006,27(1):37.

[2] Babb C, Vander L. Vitamin D receptor gene polymorphisms and sputum conversion time in pulmonary tuberculosis patients[J]. Tuberculosis,2007,87(4):295.

[3] 冯福民,郭梅,刘茜,等. 甘露糖结合蛋白基因多态性与肺结核发病关系的研究[J]. 中华流行病学杂志,2006,27(12):1082.

[4] Zane L,Desire-Lee D,Philip V,et al. Association of HLA-DR,-DQ,and vitamin D receptor alleles and haplotypes with tuberculosis in the venda of South Africa[J]. American Society for Histocompatibility and Immunogenetics, 2006,67(8):643.

[5] 王墨,李秋,王晓刚. 重庆地区人群血清甘露聚糖结合凝集素水平测定及意义[J]. 重庆医学,2005,34(6):864.

[6] 王春先,阎玉霞,章锦才,等. 维生素 D 受体 *Taq* I 位点单核苷酸多态性与重度慢性牙周炎易感性的相关性[J]. 广东医学,2009,30(4):548.

[7] Bonar A,Chmiela M,Rudnicka W,et al. Mannose-binding lectin enhances the attachment and phagocytosis of mycobacteria in vitro[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2005,53(5):437.

[8] Selvaraj P,Kurian SM,Uma H,et al. Influence of non-MHC genes on lymphocyte response to Mycobacterium tuberculosis antigens & tuberculin (下转第 1532 页)

- and economic benefits[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51(5): 281.
- [2] Koning AB, Werstuck GH, Zhou J, et al. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis[J]. *Clin Biochem*, 2003, 3(6): 431.
- [3] Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction[J]. *Brain*, 2004, 127(Pt1): 212.
- [4] Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, et al. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia[J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80(1): 114.
- [5] 蔡志友, 晏勇, 晏宁, 等. 血管性痴呆高脂血症患者血清 Hcy 与 hs-CRP 临床研究[J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(10): 1231.
- [6] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(7): 476.
- [7] Religa D, Styczynska M, Peplonska B, et al. Homocysteine, apolipoprotein E and methylenetetrahydrofolate reductase in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2003, 16(2): 64.
- [8] Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B₁₂ for cognition and dementia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 36(4): 4514.
- [9] Clarke R, Smith AD, Jobst KA, et al. Folate, Vitamin B₁₂, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer's disease[J]. *Arch Neurol*, 1998, 55(11): 1449.
- [10] 李广强, 王小洁, 元小冬, 等. 阿尔茨海默病患者血脂、维生素 B₁₂、叶酸和同型半胱氨酸检测的临床意义[J]. *山东医药*, 2008, 48(46): 62.
- [11] 丁国峰, 毛艳化, 石斗飞, 等. 老年高血压并缺血性脑卒中患者血浆同型半胱氨酸变化的临床意义[J]. *山东医药*, 2006, 46(1): 31.
- [12] 黄瑛, 周培毅, 张璧, 等. 老年正常人与脑梗死患者血浆同型半胱氨酸水平的比较[J]. *广东医学*, 2004, 25(9): 1084.
- [13] 赵瑾, 王延江, 张涛, 等. 安理申治疗阿尔茨海默病的临床研究[J]. *重庆医学*, 2008, 37(7): 716.
- [14] Bernhardt R, Alarcon R, Mezzano D, et al. Blood cells cholinesterase activity in early stage Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005, 19(4): 204.
- [15] Roman GC. Cholinergic dysfunction in vascular dementia[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2005, 7(1): 18.
- [16] 肖雁, 张蓝江, 齐晓岚, 等. 血管性痴呆患者血中胆碱酯酶活性及神经型尼古丁受体 mRNA 表达水平变化[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2008, 25(4): 394.
- [17] 徐书雯, 饶丽芬, 叶瑞繁, 等. 老年性痴呆患者血浆胆碱酯酶及脂类的变化[J]. *中国实用内科杂志*, 2002, 22(9): 549.
- (收稿日期: 2009-08-03 修回日期: 2009-11-16)
-
- (上接第 1529 页)
- reactive status in pulmonary tuberculosis[J]. *Indian J Med Res*, 2000, 112: 86.
- [9] Bellamy R, Ruwende C, McAdam KP, et al. Mannose binding protein deficiency is not associated with malaria, hepatitis B carriage nor tuberculosis in Africans[J]. *QJM*, 1998, 91: 13.
- [10] Selvaraj P, Narayanan PR, Reetha AM. Association of functional mutant homozygotes of the mannose binding protein gene with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Indian[J]. *Tuber Lung Dis*, 1999, 74: 221.
- [11] Soborg C, Madsen HO, Andersen AB, et al. Mannose-binding lectin polymorphisms in clinical tuberculosis[J]. *J Infect Dis*, 2003, 188: 777.
- [12] Liu W, Cao WC, Zhang CY, et al. VDR and NRAMP1 gene polymorphisms in susceptibility to pulmonary tuberculosis among the Chinese Han population; a case-control study[J]. *INT J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8: 428.
- [13] 陈雪融, 冯玉麟, 马巧, 等. 维生素 D 受体基因多态性与中国藏族结核病的关联研究[J]. *四川大学学报*, 2006, 37(6): 847.
- [14] Rook GA, Steele J, Fraher L, et al. Vitamin D₃, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes[J]. *Immunology*, 1986, 57: 159.
- [15] Bornman L, Campbell SJ, Fielding K, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in West Africa; a case-control and family study[J]. *Infect Dis*, 2004, 190: 1631.
- [16] Roth DE, Soto G, Arenas F, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and response to treatment of pulmonary tuberculosis[J]. *Infect Dis*, 2004, 190: 920.
- [17] Selvaraj P, Narayanan PR, Reetha AM. Association of vitamin D receptor genotypes with the susceptibility to pulmonary tuberculosis in female patients[J]. *Indian J Med Res*, 2000, 111: 172.
- [18] Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London; a case-control study[J]. *Lancet*, 2000, 355: 618.
- (收稿日期: 2009-09-03 修回日期: 2009-11-10)