

状态,血液流动缓慢,微循环血液再灌注受损,造成局部缺血、缺氧,引起心血管并发症的发生^[9]。本实验采用 TXL 治疗 DM 大鼠后,血液流变学 8 项指标均有改善,各治疗组全血黏度均明显低于模型组。说明 TXL 可以使血液流动性增强,提高红细胞携氧能力,改善组织器官的灌流量,增加心肌的氧供,防止或减少血栓的形成,从而减轻心肌总负荷,防治 DM 的发生发展。这也提示在严格控制血糖、血脂的基础上,改善血液流变学特性对防治 DM 病变发生有重要意义。

参考文献

- 1 丁振若,于文彬,苏明权.实用检验医学手册[M].北京:人民军医出版社,2002:1
- 2 黄娅茜,王宪,孔炜.糖尿病心肌病发病机制的研究进展[J].生理科学进展,2010,41(1):31-33

- 3 胡东鹏.糖尿病性心脏病患者的红细胞变形能力及其影响因素[J].山东医药,2004,44(28):36
- 4 阎英杰,魏红,杨献英.三七总皂苷对实验性糖尿病性心脏病大鼠心脏谷胱甘肽转移酶基因表达的影响[J].时珍国医国药,2010,21(7):1671-1672
- 5 何晶.三七的药理作用研究进展[J].天津药学,2004,16(5):58-60
- 6 闫杰,左彦珍,玉美花,等.参七饮治疗糖尿病性心脏病患者 42 例临床观察[J].中国实用医药,2011,6(5):127-128
- 7 陈卫辉,钱华,王慧中.麦冬多糖对正常和实验性糖尿病小鼠血糖的影响[J].中国现代应用医学杂志,1998,16(4):26-26
- 8 葛敏,刘彤,关宿东,等.绞股蓝总苷对糖尿病心肌病大鼠心脏功能的影响[J].沈阳药科大学学报,2007,33(6):355-358
- 9 薛军,陈镜合.开心胶囊对糖尿病性心脏病患者心肌缺血和血液流变学的影响[J].临床研究,2006,27(2):26-28

(收稿:2011-04-24)

(修回:2011-06-02)

维生素 D 受体基因多态性与 2 型糖尿病及血清 1,25-二羟基维生素 D₃ 的相关性研究

邵雪景 缪珩 李倩倩 蒋秀琴

摘要 目的 探讨维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)基因 ApaI 酶切位点多态性与 2 型糖尿病及血清 1,25-二羟基维生素 D₃[1,25(OH)₂D₃]的相关性。**方法** 采用聚合酶链反应限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术,检测 105 例 2 型糖尿病患者和 105 例正常者的 VDR 基因型,用酶联免疫吸附(Elisa)法测定血清 1,25(OH)₂D₃ 水平,并检测相关临床及生化指标,比较 VDR 基因型和等位基因频率的分布差异及不同基因型血清 1,25(OH)₂D₃ 等相关指标的差异。**结果** 维生素 D 受体基因 Apa I 位点基因型和等位基因频率在两组中的分布差异明显($P < 0.01$)。糖尿病组等位基因 a 和基因型 aa 频率明显高于对照组。基因型 AA 组及 Aa 组血清 1,25(OH)₂D₃ 高于基因型 aa 组,而收缩压、舒张压及空腹血糖低于基因型 aa 组,且差别有显著性意义($P < 0.05$ 或 0.01)。**结论** Apa I 位点的 VDR 基因多态性与 2 型糖尿病存在相关性。血清 1,25(OH)₂D₃ 水平、空腹血糖及血压与 VDR 基因多态性密切相关。

关键词 2 型糖尿病 维生素 D 受体 基因多态性 1,25-二羟基维生素 D₃ 空腹血糖

Association Between Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Serum 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ and Type 2 Diabetes Mellitus. Shao Xuejing, Miao Heng, Li Qianqian, Jiang Xiuqin. Department of Endocrinology, Affiliated Wujin Hospital, Jiangsu University, Jiangsu 213002, China

Abstract Objective To investigate the association between vitamin D receptor gene ApaI polymorphism and type 2 diabetes and blood serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃[1,25(OH)₂D₃]. **Methods** The polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism(PCR-RFLP) was used to detect VDR genotype in 105 type 2 diabetic patients and 105 normal controls. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used for the detection of serum 1,25(OH)₂D₃, and clinical and biochemical indexes were also detected. The alleles frequencies and genotype frequencies of VDR gene were compared between the two groups, and serum 1,25(OH)₂D₃ and other

基金项目:江苏省卫生厅医学科技发展基金资助课题(H200609)

作者单位:213002 常州,江苏大学附属武进医院内分泌科

通讯作者:缪珩,电子信箱:miaoheng@medmail.com.cn

indexes were compared between the different genotypes. **Results** There was significant difference in the distribution of VDR genotype frequencies and alleles frequencies between the two groups ($P < 0.01$). The prevalence of VDR gene genotype frequencies and alleles frequencies in type 2 diabetic patients was significantly different from the other group. Serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ was higher in VDR genotype AA and Aa groups than in genotype aa groups, while systolic blood pressure, diastolic blood pressure and fasting blood glucose were lower ($P < 0.05$ or 0.01). **Conclusion** Apa I polymorphism of VDR gene is associated with type 2 diabetes. Serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, fasting blood glucose and blood pressure are also associated with VDR gene polymorphism.

Key words Type 2 diabetes mellitus; Vitamin D receptor; Gene polymorphism; Serum $1,25$ - dihydroxyvitamin D_3 ; Fasting blood glucose

在 2 型糖尿病的发病机制中,胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷是其两个基本环节。近年来,一些研究揭示维生素 D 对胰岛 β 细胞功能及胰岛素敏感性的影响。维生素 D 缺乏增加了 2 型糖尿病的发病率,而维生素 D 的恢复可能增加胰岛素的分泌,改善胰岛素抵抗^[1-4]。这些效应可能是通过维生素 D 受体(VDR)基因的作用介导的。合理使用维生素 D 有望成为糖尿病预防与治疗的重要手段。本研究探讨了维生素 D 受体基因 Apa I 多态性与 2 型糖尿病及血清 $1,25$ - 二羟基维生素 D_3 的相关性,这对于临床预防和治疗糖尿病具有一定的参考价值。

对象与方法

1. 实验对象:(1)入选标准:①糖尿病组:参照世界卫生组织糖尿病(1999 年)诊断标准;均为南京地区汉族,无血缘关系;行相关抗体的检测以排除 1 型糖尿病;②对照组:均为南京地区汉族人,无血缘关系及糖尿病家族史。(2)研究对象:①糖尿病组:选择 2008 年 7 ~ 11 月入住南京医科大学第二附属医院内分泌科的 2 型糖尿病患者 105 例。其中男性 51 例,女性 54 例,患者平均年龄 60.67 ± 11.69 岁;②对照组:选择同期本院健康体检者 105 例。其中男性 48 例,女性 57 例,平均年龄 57.28 ± 14.83 岁。

2. 实验方法:(1)一般资料的收集:包括性别、年龄、测量身高、体重、血压,计算体重指数 ($\text{BMI} = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}^2(\text{m}^2)$)。(2)生化指标的检测:采取受检者空腹静脉血 5ml,取其血清测定空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、 γ 谷氨酰转肽酶(GGT)等指标(使用日立 7170 全自动生化分析仪检测)。用酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (试剂盒购于武汉中美科技有限公司),具体操作方法参照说明书。(3)VDR 基因型检测:①引物设计:引物由上海英杰生命技术有限公司合成。上游引物:5' - CAG AGC ATG GAC AGG GAG CAA - 3' 下游引物:5' - GCA ACT CCT CAT GGC TGA GGT CTC - 3'。引物设计参考文献报道^[5-7];②DNA 制备:EDTA 抗凝全血 250 μl ,采用 Axy-gen 全血基因组 DNA 提取试剂盒制备;③PCR 反应:PCR 反应体积 25 μl ,基因组 DNA 4 μl ,上下游引物各 1 μl ,PCR mix(BU - Tag 2 $\times$ Master PCR Mix,购于南京天为生物技术有限公司)

12.5 μl ,去离子水 6.5 μl 。PCR 条件:预变性:94 $^\circ\text{C}$ 4min。变性 94 $^\circ\text{C}$ 30s,退火 70 $^\circ\text{C}$ 30s,延伸 72 $^\circ\text{C}$ 30s,35 个循环。最后 72 $^\circ\text{C}$ 再延伸 4min。使用 Perkin Elmer 公司 PC2400 扩增仪上完成扩增,2% 琼脂糖凝胶电泳验证 PCR 产物后进行酶切反应;④酶切反应:20 μl 反应体系: Apa I 内切酶(购于大连宝生物工程(大连)有限公司) 1 μl ,10 $\times$ L oaling Buffer 2 μl ,DNA 1 μg ,加灭菌水到 20 μl 。30 $^\circ\text{C}$ 水浴 4h 后,加 10 $\times$ Loading Buffer 2 μl ,行 2% 琼脂糖凝胶电泳;⑤基因型检测:扩增条带观察使用 Tanon 凝胶成像分析系统。纯合子(AA)、纯合子(aa)及杂合子(Aa)分别表现为 740bp 一条带、530bp 和 210bp 两条带及 740bp、530bp 和 210bp 3 条带。分型条带见图 1。

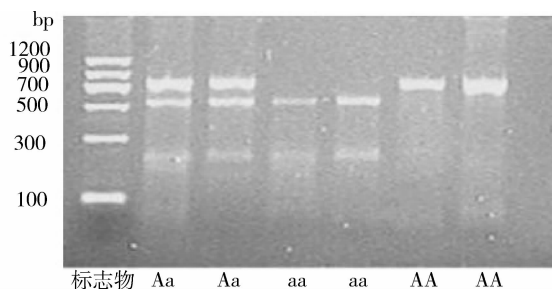


图 1 VDR 基因 Apa I 酶切电泳结果

3. 统计学方法:所有数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 来表达。应用 SPSS 11.5 进行统计分析。两组计量资料的比较用 t 检验,多组间比较用 F 检验,多个均数之间两两比较用 q 检验。计算维生素 D 受体基因 RFLP 等位基因频率和基因型频率,基因型分布作 Hardy - Weinberg 吻合度检验确认符合 Hardy - Weinberg 平衡。等位基因频率和基因型频率分布比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.2 型糖尿病组与正常对照组各临床参数的比较:2 型糖尿病组 SBP、DBP、空腹血糖、甘油三酯、BUN、GGT 水平均高于正常对照组,差异有显著性意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。2 型糖尿病组 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 明显低于正常对照组,且差异有显著性意义 ($P < 0.01$)。两组年龄、性别、BMI、胆固醇、血肌酐、尿酸、ALT、AST 差异无显著性意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 2 型糖尿病与正常对照组各临床参数的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	2 型糖尿病组	正常对照组	<i>P</i>
年龄(岁)	60.67 ± 11.69	57.28 ± 14.83	>0.05
性别(男性/女性)	51/54	48/57	>0.05
BMI(kg/m ²)	27.72 ± 3.92	24.89 ± 18.87	>0.05
SBP(mmHg)	140.88 ± 21.06	120.18 ± 11.25	<0.01
DBP(mmHg)	83.04 ± 11.28	71.87 ± 7.43	<0.01
1,25(OH) ₂ D ₃ (pmol/L)	27.35 ± 88.40	368.48 ± 324.79	<0.01
FBG(mmol/L)	8.90 ± 3.53	4.54 ± 0.47	<0.01
TC(mmol/L)	4.47 ± 1.68	4.44 ± 0.85	>0.05
TG(mmol/L)	2.03 ± 1.69	1.48 ± 0.96	<0.01
BUN(mmol/L)	5.75 ± 1.77	4.81 ± 1.38	<0.01
Cr(μmol/L)	120.89 ± 409.32	71.38 ± 15.36	>0.05
UA(μmol/L)	269.90 ± 75.11	264.24 ± 87.24	>0.05
ALT(μ/L)	19.79 ± 20.55	15.89 ± 8.05	>0.05
AST(μ/L)	22.08 ± 11.16	23.36 ± 5.78	>0.05
GGT(μ/L)	35.70 ± 52.72	21.78 ± 14.56	<0.05

表 2 2 型糖尿病组和正常对照组基因频率和基因型频率的比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	等位基因频率		基因型分布		
		a	A	aa	Aa	AA
2 型糖尿病组	105	132(62.9)	78(37.1)	47(44.8)	38(36.2)	20(19)
正常组	105	70(33.35)	140(66.65)	9(8.6)	52(49.5)	44(41.9)

表 3 血清 1,25(OH)₂D₃ 在各基因型中的分布

基因型	<i>n</i>	1,25(OH) ₂ D ₃ (pmol/L)	<i>F</i>	<i>P</i>
AA	64	269.9 ± 319.7	8.052	0.000
Aa	90	225.3 ± 315.9		
aa	56	71.7 ± 152.7		

4. 不同基因型临各临床参数的比较:由表 4 可以看出,不同基因型组收缩压、舒张压及空腹血糖不同或不全相同($P < 0.05$ 或 0.01),其余临床参数在各组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。进一步作两两比较可得出:空腹血糖、收缩压、舒张压在基因型 AA 组的值低于基因型 aa 组,在基因型 Aa 组低于 aa 组,且差别有显著性意义($P < 0.05$ 或 0.01);而在 AA 组与 Aa 组之间的差别无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

维生素 D 是一种固醇类衍生物,除了调节体内钙、磷代谢和平衡,维持骨骼健康等功能外,近几年国内外在动物模型实验中研究发现维生素 D 可以预防或显著减少各种自身免疫性疾病的发生。除在自身免疫性小鼠中发现维生素 D 及其类似物可以阻止胰

2. 维生素 D 受体基因 Apa I 位点等位基因频率和基因型分布的比较:两组 Apa I 位点的基因型分布均符合 Hardy - Weinberg 平衡($P > 0.05$)。2 型糖尿病组等位基因 a 和基因型 aa 频率明显高于对照组。维生素 D 受体基因 Apa I 位点基因型和等位基因频率在两组中的分布差异明显($P < 0.01$)。

3. 血清 1,25(OH)₂D₃ 在各基因型中的分布:比较不同基因型血清 1,25(OH)₂D₃ 的差别,见表 3。可见 $F = 8.052, P < 0.01$,提示不同基因型血清 1,25(OH)₂D₃ 的值不同或不全相同,且差异有显著性意义。进一步做两两比较可得出:基因型 AA 组血清 1,25(OH)₂D₃ 的值高于基因型 aa 组,且差别有显著性意义($P < 0.01$);基因型 Aa 组血清 1,25(OH)₂D₃ 的值高于基因型 aa 组,且差别有显著性意义($P < 0.01$);基因型 AA 组与基因型 Aa 组血清 1,25(OH)₂D₃ 差别无统计学意义($P > 0.05$)。

岛炎外,给予维生素 D 可以对抗自身免疫性甲状腺炎、大鼠肾炎、脑脊髓炎、类风湿性关节炎等的发生^[8-12]。这些效应可能是通过维生素 D 活性形式 1,25(OH)₂D₃(骨化三醇)实现的。1,25(OH)₂D₃ 是通过与维生素 D 受体特异性结合作用于靶组织发挥生物效应,而维生素 D 受体基因的变异可能影响维生素 D₃ 生物效应的发挥。

人维生素 D 受体(VDR)基因位于 12 q13,由 9 个外显子和 8 个内含子组成,存在多个限制性内切酶位点。Fork I 位点在第 2 外显子,Bsm I、Apa I 和 Tru9 I 位点在内含子,Taq I 在第 9 外显子。VDR 有多个变异点,其变异与许多疾病有着重要关系。近年来关于维生素 D 受体基因与糖尿病之间关系的研究已经取得一定进展。Bsm I 限制性核酸内切酶多态性位点与 1 型糖尿病的易感性有关,与 2 型糖尿病胰岛素分泌显著相关^[13-15]。一项对孟加拉国亚洲人的研究显示维生素 D 受体(VDR)基因多态位点 ApaI 在葡萄糖应答方面影响胰岛素的分泌^[16]。在对社区老年人群的研究中发现 VDR ApaI 位点与高的空腹血糖水平及葡萄糖耐量有关^[17]。Zemunik 等^[18]研究发现 Fork I 多态位点与 1 型糖尿病的易感性有关。

表 4 各基因型临床资料和生化特征的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	AA 组	Aa 组	aa 组	<i>F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	59.48 ± 13.23	56.82 ± 14.28	61.84 ± 11.76	2.513	0.083
BMI(kg/m ²)	23.65 ± 3.52	25.48 ± 20.63	25.09 ± 3.87	0.342	0.710
SBP(mmHg)	127.13 ± 16.98	127.54 ± 20.58	139.21 ± 19.14	7.854	0.001
DBP(mmHg)	75.56 ± 10.30	76.08 ± 11.06	81.82 ± 10.87	6.312	0.002
FBG(mmol/L)	6.02 ± 2.94	6.575 ± 3.81	7.69 ± 2.69	3.984	0.020
TC(mmol/L)	4.34 ± 0.82	4.50 ± 1.71	4.54 ± 1.02	0.394	0.675
TG(mmol/L)	1.69 ± 1.18	1.68 ± 1.13	1.94 ± 1.15	0.603	0.548
BUN(mmol/L)	5.0 ± 1.40	5.20 ± 1.74	5.67 ± 1.71	2.605	0.076
Cr(μmol/L)	137.57 ± 522.29	75.27 ± 21.46	81.36 ± 35.21	0.944	0.391
UA(μmol/L)	259.52 ± 78.61	268.32 ± 86.33	273.2 ± 77.11	0.426	0.654
ALT(μ/L)	18.74 ± 20.72	15.85 ± 11.54	19.98 ± 14.47	1.337	0.265
AST(μ/L)	23.53 ± 10.43	21.61 ± 7.31	23.59 ± 9.50	1.176	0.331
GGT(μ/L)	29.09 ± 35.24	24.31 ± 20.52	35.83 ± 60.76	1.414	0.247

我们实验室也做了相关的研究,在国内首先报道了汉族人群中维生素 D 受体基因 Fork I、Bsm I 位点多态性与 2 型糖尿病相关联,发现等位基因 f、b 可能是 2 型糖尿病的易感基因^[19,20]。在我们实验室先前工作的基础上,我们收集了 2 型糖尿病人与正常人的血清标本,发现血清 1,25(OH)₂D₃ 在 2 型糖尿病患者中明显低于正常人,且随着空腹血糖的增高而降低^[21]。此外,我们还发现血清 1,25(OH)₂D₃ 与 BMI、收缩压、舒张压均呈负相关,提示维生素 D 与肥胖、高血压也密切相关。

为进一步探究维生素 D 受体基因与血清 1,25(OH)₂D₃ 的关系,作者将维生素 D 受体 Apa I 基因作为目的基因进行检测。本文结果显示:基因型 AA 组及 Aa 组血清 1,25(OH)₂D₃ 的值均高于基因型 aa 组,且差别有显著性意义。空腹血糖、收缩压、舒张压在基因型 AA 组的值低于基因型 aa 组,在基因型 Aa 组低于 aa 组,且差别有显著性意义。维生素 D 受体基因 Apa I 位点等位基因频率和基因型频率在糖尿病组 and 对照组中的分布差异具有显著性;等位基因 a 和基因型 aa 频率在 2 型糖尿病组明显高于对照组,提示等位基因 a 有可能是 2 型糖尿病的易感基因之一,VDR Apa I 位点多态性可能与 2 型糖尿病的发病相关。血清 1,25(OH)₂D₃ 水平、空腹血糖及血压与 VDR 基因多态性密切相关。基因型 aa 组伴随着低的血清 1,25(OH)₂D₃ 水平,高的空腹血糖及血压。

多项研究支持维生素 D 可影响胰岛 β 细胞的功

能,且可能专门作用于葡萄糖刺激下的胰岛素分泌,而对胰岛素的基础分泌没有作用^[22,23]。维生素 D 可能通过刺激胰岛素受体的表达来提高葡萄糖运输的胰岛素应答,或者通过控制在胰岛素敏感组织中对胰岛素介导的细胞内过程比较重要的钙内流来发挥其有利作用^[24]。维生素 D 还能够直接激活 PPARγ,从而改善胰岛素抵抗^[25]。维生素 D 的这些生物学效应是通过联合特殊的受体 - VDR 发挥作用的。当然,VDR 有多个多态位点,可能共同发挥调节作用。

综上所述,本研究表明维生素 D 受体基因 Apa I 位点多态性与 2 型糖尿病的发生相关联;血清 1,25(OH)₂D₃ 水平、空腹血糖及血压与 VDR 基因 Apa I 位点多态性密切相关。等位基因 a 与 2 型糖尿病呈明显正关联并伴随着低的血清 1,25(OH)₂D₃,高的空腹血糖及血压水平。提示等位基因 a 可能是 2 型糖尿病的易感基因,并可能影响血清维生素 D 水平。2 型糖尿病更易于发生在维生素 D 缺乏的个体可能是与维生素 D 受体基因多态性有关。补充维生素 D 可能有助于改善胰岛素的合成和分泌,这对于临床预防和治疗糖尿病具有一定的指导意义。

参考文献

1

Lee S, Clark SA, Gill RK, *et al.* 1,25 - Dihydroxyvitamin D₃ and pancreatic beta - cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion[J]. *Endocrinology*, 1994, 134: 1602 - 1610

2

Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, *et al.* Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men[J]. *Diabetologia*, 1997, 40: 344 - 347

3

Pittas AG, Lau J, Hu FB, *et al.* The role of vitamin D and calcium in

• 53 •

- type 2 diabetes. A systematic review and meta - analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92 (6) : 2017 - 2029
- 4 Pittas AG, Harris SS, Stark PC, *et al.* The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults [J]. Diabetes Care, 2007, 30 (4) : 980 - 986
- 5 Pani MA, Knapp M, Donner H, *et al.* Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in Germans [J]. Diabetes, 2000, 49 (3) : 504 - 507
- 6 Riggs BL, Nguyen TV, Melton LJ 3rd, *et al.* The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone mineral density in normal and osteoporotic women [J]. J Bone Miner Res, 1995, 10 (6) : 991 - 996
- 7 Györfly B, Vászrhelyi B, Krikovszky D, *et al.* Gender - specific association of vitamin D receptor polymorphism combinations with type 1 diabetes mellitus [J]. Eur J Endocrinol, 2002, 147 (6) : 803 - 808
- 8 Fournier C, Gepner P, Sadouk M, *et al.* In vivo beneficial effects of cyclosporin A and 1,25 - dihydroxyvitamin D₃ on the induction of experimental autoimmune thyroiditis [J]. Clin Immunol Immunopathol, 1990, 54 (1) : 53 - 63
- 9 Hattori M. Effect of 1 alpha, 25 (OH)₂ D₃ on experimental rat nephrotoxic serum nephritis [J]. Nippon Jinzo Gakkai Shi, 1990, 32 (2) : 147 - 159
- 10 Lemire JM, Archer DC. 1,25 - Dihydroxyvitamin D₃ prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. J Clin Invest, 1991, 87 (3) : 1103 - 1107
- 11 Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25 - Dihydroxyvitamin D₃ reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis [J]. Proc Natl Acad Sci USA. 1996, 93 (15) : 7861 - 7864
- 12 Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25 - Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis [J]. J Nutr, 1998, 128 (1) : 68 - 72
- 13 McDermott MF, Ramachandran A, Ogunkolade BW, *et al.* Allelic variation in the vitamin D receptor influences susceptibility to IDDM in Indian Asians [J]. Diabetologia, 1997, 40 (8) : 971 - 975
- 14 Pani MA, Knapp M, Donner H, *et al.* Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in Germans [J]. Diabetes, 2000, 49 (3) : 504 - 507
- 15 Speer G, Cseh K, Winkler G, *et al.* Vitamin D and estrogen receptor gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus and in android type obesity [J]. Eur J Endocrinol, 2001, 144 (4) : 385 - 389
- 16 Hitman GA, Mannan N, McDermott MF, *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms influence insulin secretion in Bangladeshi Asians [J]. Diabetes, 1998, 47 (4) : 688 - 690
- 17 Oh JY, Barrett - Connor E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community - dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study [J]. Metabolism, 2002, 51 (3) : 356 - 359
- 18 Zemunik T, Skrabic V, Boraska V, *et al.* FokI polymorphism, vitamin D Receptor, and interleukin - 1 receptor haplotypes are associated with type 1 diabetes in the dalmatian population [J]. J Mol Diagn, 2005, 7 (5) : 600 - 604
- 19 李慧敏, 缪珩, 鲁一兵, 等. 维生素 D 受体基因多态性与 2 型糖尿病易感性的研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15 (7) : 989 - 992
- 20 徐家蓉, 鲁一兵, 耿厚法, 等. 维生素 D 受体基因多态性与 2 型糖尿病发病的关联 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11 (30) : 5881 - 5883, 6018
- 21 邵雪景, 蒋秀琴, 李慧敏, 等. 2 型糖尿病人血清 1,25 二羟维生素 D₃ 的变化及意义 [J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2009, 29 (10) : 1417 - 1419
- 22 Bourlon PM, Billaudel B, Faure - Dussert A. Influence of vitamin D₃ deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D₃ on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas [J]. J Endocrinol, 1999, 160 (1) : 87 - 95
- 23 Zeitl U, Weber K, Soegiarto DW, *et al.* Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor [J]. FASEB J, 2003, 17 (3) : 509 - 511
- 24 Pittas AG, Lau J, Hu FB, *et al.* The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta - analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92 (6) : 2017 - 2029
- 25 Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, *et al.* The human peroxisome proliferator - activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha, 25 - dihydroxyvitamin D₃ and its nuclear receptor [J]. J Mol Biol, 2005, 349 (2) : 248 - 260

(收稿 : 2011 - 03 - 01)

(修回 : 2011 - 12 - 11)

《医学研究杂志》启用远程稿件处理系统的启事

《医学研究杂志》已经启用远程稿件处理系统,请各位作者登陆《医学研究杂志》网站: <http://www.yxyjzz.cn>, 注册登陆投稿系统, 填写作者相关信息后进行投稿。咨询电话: 010 - 52328679 (单政编辑)。

《医学研究杂志》编辑部