DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240352

·短篇论著·

中国傣族人群维生素 D 受体基因多态性与含钙肾结石和低枸橼酸尿的关联研究

李　吉[1]，白　晶[2]，柯坤彬[1]，张白羽[1]，刘裔道[2]，李　颢[1*]
1. 昆明医科大学第一附属医院泌尿外科，昆明 650032
2. 昆明医科大学附属德宏医院泌尿外科，德宏 678400

［摘要］ **目的**　探讨中国傣族人群维生素 D 受体（*VDR*）基因多态性与含钙肾结石和低枸橼酸尿的相关性。**方法**　选择 2021 年 5 月至 2022 年 11 月在昆明医科大学第一附属医院和附属德宏医院住院并手术治疗的 160 例傣族含钙肾结石患者以及同期进行健康体检的 87 名傣族健康对照个体，收集静脉血检测 *VDR* 基因 4 个单核苷酸多态性（SNP）位点 rs7975232、rs2228570、rs731236、rs1544410，收集 24 h 尿液测定 24 h 尿枸橼酸含量，比较傣族含钙肾结石患者和健康对照人群 *VDR* 基因 SNP 位点等位基因分布情况并分析其与 24 h 尿枸橼酸含量的关系。**结果**　两组人群 *VDR* 基因 rs7975232 位点的 A 和 C 等位基因分布差异有统计学意义（$P<0.05$），基因型分布差异无统计学意义（$P>0.05$）；其他 3 个位点等位基因和基因型分布差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。含钙肾结石患者中，rs7975232 位点 CC 基因型和 AC 基因型者的 24 h 尿枸橼酸含量［（527±239）、（508±255）mg/24 h］均高于 AA 基因型者［（346±214）mg/24 h］，差异有统计学意义（均 $P<0.05$）。**结论**　中国傣族人群 *VDR* 基因 rs7975232 位点多态性与含钙肾结石和低枸橼酸尿的发生相关。

［关键词］ 维生素 D 受体；肾结石；单核苷酸多态性；低枸橼酸尿
［引用本文］ 李吉，白晶，柯坤彬，等. 中国傣族人群维生素D受体基因多态性与含钙肾结石和低枸橼酸尿的关联研究[J]. 海军军医大学学报，2026，47(1)：139-143. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240352.

Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with calcium-containing renal calculi and hypocitraturia in Chinese Dai population

LI Ji[1], BAI Jing[2], KE Kunbin[1], ZHANG Baiyu[1], LIU Yidao[2], LI Hao[1*]
1. Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China
2. Department of Urology, Dehong Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Dehong 678400, Yunnan, China

［**Abstract**］ **Objective**　To investigate the association of vitamin D receptor (*VDR*) gene polymorphism with calcium-containing renal calculi and hypocitraturia in the Chinese Dai population. **Methods**　A total of 160 Dai patients with calcium-containing renal calculi who were hospitalized and underwent surgical treatment at The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University and Dehong Hospital Affiliated to Kunming Medical University between May 2021 and Nov. 2022 were enrolled, along with 87 Dai healthy controls who underwent physical examinations during the same period. Venous blood was collected to detect 4 single nucleotide polymorphism (SNP) sites of the *VDR* gene (rs7975232, rs2228570, rs731236, and rs1544410). Twenty-four-hour urine samples were collected to measure the 24-h urinary citrate contents. The distribution of alleles at the *VDR* gene SNP sites was compared between the Dai patients with calcium-containing renal calculi and healthy controls, and the relationship between these SNPs and 24-h urinary citrate content was analyzed. **Results**　A significant difference was noted in the distribution of the A and C alleles of *VDR* gene rs7975232 between the 2 groups ($P<0.05$), whereas no significance was detected in the corresponding genotype distribution ($P>0.05$). For the remaining 3 SNPs, neither allele nor genotype frequencies showed significant differences (all $P>0.05$). Among patients with calcium-

［收稿日期］ 2024-05-22　［接受日期］ 2025-08-26
［基金项目］ 云南省科技厅科技计划项目（202001AY070001-158），云南省德宏州科技计划项目（ZC202310）. Supported by Science and Technology Project of Yunnan Provincial Department of Science and Technology (202001AY070001-158) and Dehong Prefecture Science and Technology Project of Yunnan Province (ZC202310).
［作者简介］ 李　吉，硕士，副主任医师. E-mail: 393819989@qq.com
*通信作者（Corresponding author）. E-mail: kyfyylihao666@163.com

containing renal calculi, individuals carrying the CC or AC genotype of rs7975232 had significantly higher 24-h urinary citrate than those with the AA genotype (［527±239］ mg/24 h or ［508±255］ mg/24 h vs ［346±214］ mg/24 h, both $P<0.05$). **Conclusion** The rs7975232 polymorphism of the *VDR* gene is associated with the risk of calcium-containing renal calculi and hypocitraturia in the Chinese Dai population.

［**Key words**］ vitamin D receptor; renal calculi; single nucleotide polymorphism; hypocitraturia

［**Citation**］ LI J, BAI J, KE K, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with calcium-containing renal calculi and hypocitraturia in Chinese Dai population[J]. Acad J Naval Med Univ, 2026, 47(1): 139-143. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240352.

肾结石是一种全球性疾病，我国肾结石的发病率为5.8%[1]。肾结石的发生与多种因素相关，如种族、地域、生活环境、饮食、基因、疾病等[2-3]。高钙尿和低枸橼酸尿是形成含钙肾结石最重要的代谢因素，尿中的枸橼酸含量影响结石的发生和复发[4]。维生素D受体（vitamin D receptor，VDR）可以通过与多个启动子区域结合和高乙酰化调控与维生素D代谢和钙稳态相关的靶基因，影响钙的代谢及沉积，参与含钙结晶的形成[5-7]。低枸橼酸尿的发生与*VDR*基因多态性可能具有相关性[8-9]。本团队前期研究发现，云南白族和彝族人群中*VDR*基因多态性与肾结石和低枸橼酸尿有关[10-11]。本研究以生活于中国云南省西南部的傣族人群为研究对象，探讨*VDR*基因的4个单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）位点rs7975232、rs2228570、rs731236、rs1544410与含钙肾结石和低枸橼酸尿的关系。

1　对象和方法

1.1　研究对象　选取2021年5月至2022年11月在昆明医科大学第一附属医院和附属德宏医院住院并手术治疗的傣族肾结石患者213例，综合泌尿系CT、腹部平片和手术取石记录等资料明确肾结石的诊断，对手术中获得的结石通过红外光谱法进行成分分析，将结石成分为草酸钙、磷酸钙或两者混合的160例患者纳入含钙肾结石组。同期选取在这两所医院进行健康体检的87名傣族健康个体作为健康对照组，通过泌尿系CT、尿路平片、腹部超声等检查排除结石。两组研究对象均排除泌尿道感染、肾小管酸中毒、甲状旁腺功能亢进、糖尿病等全身代谢性疾病、肾功能不全或肾衰竭、慢性腹泻等胃肠道疾病、孤立肾、高尿酸血症、低镁血症、肿瘤性疾病，排除正在服用氢氯噻嗪类利尿剂、性激素和糖皮质激素等药物者。本研究获昆明医科大学第一附属医院伦理委员会审批［（2023）伦审L第73号］。

1.2　*VDR*基因SNP检测　使用EDTA采血管收集研究对象静脉血3～5 mL，立即于－80 ℃冰箱保存，用于基因多态性检测。根据*VDR*基因的多态性位点序列（参考NCBI数据库），使用Primer Premier 5软件设计特异性引物（表1）。提取血液样本中的基因组DNA，配制PCR反应体系进行扩增，PCR产物经琼脂糖凝胶电泳验证和纯化后，采用Sanger法进行测序，通过Sequencing Analysis 5.2软件分析峰图数据。

表1　*VDR*基因SNP位点引物序列

位点	引物序列(5′-3′)		解链温度/℃	产物长度/bp
	正向引物	反向引物		
rs7975232和rs731236[a]	TGCCAAACACTTCGAGCACA	CACCGGTCAGCAGTCATAGA	60	384
rs2228570	GAGGGCTCACCTGAAGAAGC	TCTTCCAATGCAGACAGCGG	60	474
rs1544410	AACCAGCGGAAGAGGTCAAG	GCATCGTCTCCCCAGGTATG	60	474

[a]：rs7975232和rs731236位置较近，使用相同的引物. VDR：维生素D受体；SNP：单核苷酸多态性.

1.3　尿枸橼酸含量测定　含钙肾结石组患者从受检前1天清晨8：00开始留取尿液，收集容器中预先加入防腐剂硼酸（1 g硼酸： 100 mL尿液），收集至第2天清晨8：00，以测量24 h尿枸橼酸含量。枸橼酸含量采用反向高效液相色谱法进行测定。按1 mL浓盐酸： 100 mL尿的比例将浓盐酸加入24 h

尿液中混匀，以0.22 μm孔径滤膜进行过滤，取滤液0.3～0.5 mL，用25 mg磺基水杨酸溶解后混匀，4 ℃下静置30 min后，以12 000×*g*离心10 min，取上清液再以0.45 μm滤膜过滤后即可进行样品分析。色谱条件设置如下：检测波长210 nm，采用反相C_{18}色谱柱，流动相为0.01 mol/L磷酸二氢钾溶液。低枸橼酸尿的界定值为＜320 mg/24 h[12]。

1.4　统计学处理　采用SPSS 23软件分析数据。计数资料以频数和百分数表示，组间比较采用χ^2检验。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用单因素方差分析或独立样本*t*检验。检验水准（α）为0.05。

2　结　果

2.1　一般资料　含钙肾结石组纳入160例患者，男87例、女73例，年龄为（50.63±14.08）岁，BMI为（24.38±3.33）kg/m^2，尿pH值为5.8±0.6；健康对照组纳入87名健康个体，男55名、女32名，年龄为（51.93±17.58）岁，BMI为（24.26±3.93）kg/m^2，尿pH值为5.7±0.5。两组研究对象上述资料差异均无统计学意义（均*P*＞0.05）。

2.2　*VDR*基因SNP位点等位基因和基因型分布情况　两组人群的4个*VDR*基因SNP位点中，rs1544410不符合哈迪-温伯格平衡定律（*P*＜0.05），rs731236、rs7975232、rs2228570位点符合哈迪-温伯格平衡定律（*P*＞0.05）。rs1544410、rs731236、rs7975232、rs2228570位点分别位于第12号染色体的47846052、47844974、47845054、47879112位置，连锁不平衡分析结果显示，rs7975232与rs731236、rs7975232与rs1544410之间存在强连锁不平衡（D′=1）。

等位基因频数分析结果（表2）表明，*VDR*基因rs7975232位点等位基因A和C在两组间的分布差异具有统计学意义（*P*＜0.05），含钙肾结石患者的等位基因C占比[73.4%（235/320）]高于健康对照人群[64.9%（113/174）]；其他位点的等位基因分布差异无统计学意义（均*P*＞0.05）。基因型频数分析结果（表3）显示，各位点的基因型分布差异均无统计学意义（均*P*＞0.05）。

表2　两组人群*VDR*基因SNP位点等位基因分布

n

位点	等位基因	含钙肾结石组*N*=320	健康对照组*N*=174	χ^2值	*P*值
rs1544410	C	302	165	0.045	0.833
	T	18	9		
rs731236	A	301	159	1.266	0.260
	G	19	15		
rs7975232	A	85	61	3.907	0.048
	C	235	113		
rs2228570	A	160	97	1.492	0.222
	G	160	77		

VDR：维生素D受体；SNP：单核苷酸多态性.

表3　两组人群*VDR*基因SNP位点基因型分布

n

位点	基因型	含钙肾结石组*N*=160	健康对照组*N*=87	χ^2值	*P*值
rs1544410	CC	145	79	0.205	0.902
	CT	12	7		
	TT	3	1		
rs731236	AA	141	74	3.766	0.152
	AG	19	11		
	GG	0	2		
rs7975232	CC	91	38	3.962	0.138
	AC	53	37		
	AA	16	12		
rs2228570	AA	41	28	1.437	0.479
	AG	78	41		
	GG	41	18		

VDR：维生素D受体；SNP：单核苷酸多态性.

2.3　*VDR*基因SNP位点与低枸橼酸尿的关系　含钙肾结石组患者的低枸橼酸尿发生率为35.6%（57/160）。在含钙肾结石患者中，rs1544410位点CC、CT、TT基因型者的24 h尿枸橼酸含量分别为（519±221）、（473±219）、（388±206）mg/24 h，差异无统计学意义（$P>0.05$）；rs731236位点AA、AG基因型者24 h尿枸橼酸含量分别为（489±262）、（432±247）mg/24 h，差异无统计学意义（$P>0.05$）；rs7975232位点CC、AC、AA基因型者24 h尿枸橼酸含量分别为（527±239）、（508±255）、（346±214）mg/24 h，CC基因型和AC基因型者24 h尿枸橼酸含量均高于AA基因型者，差异有统计学意义（均$P<0.05$）；rs2228570位点AA、AG、GG基因型者24 h尿枸橼酸含量分别为（499±242）、（467±201）、（414±185）mg/24 h，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

3　讨　论

目前肾结石发病率呈上升趋势，在一些发展中国家和欠发达地区发病率和复发率逐年增高[13-14]。近年来的研究进一步关注了肾结石在基因遗传方面的关联性和易感性。除了一些单基因疾病导致的肾结石外，还有一些常见的风险等位基因与结石的发生和复发具有遗传相关性。一些双胞胎和儿童相关肾结石方面的遗传研究已经证实了肾结石的遗传相关性[15-17]。中国傣族人口约130万，多聚集生活于边境地区，也是缅甸北部、泰国、老挝的主体民族，既往未见针对傣族人群含钙肾结石和低枸橼酸尿相关的遗传学研究。

VDR通过介导1,25-二羟基维生素D发挥生物效应，而1,25-二羟基维生素D最重要的功能是调节肾脏、肠道和骨骼中磷和钙的代谢。VDR的表达、稳定性和受体活性受SNP的调节。*VDR*基因rs7975232、rs731236和rs1544410位点的变异不直接参与改变VDR的蛋白质结构，而在相应mRNA的翻译效率和稳定性中发挥作用；rs2228570变异可改变起始密码子，产生截短蛋白[18]。在现有的研究中，不同地域、不同种族群体的*VDR*基因多态性和肾结石风险的相关性存在明显差异，甚至一些结果相互矛盾[19-22]。

低枸橼酸尿是肾结石形成的重要风险之一[23]。枸橼酸盐是尿液中最强的内源性结石形成抑制物，枸橼酸盐在肾小管中与钙结合，形成可溶解的钙枸橼酸螯合物，降低尿中游离钙的浓度，防止结石晶体进一步聚集和生长，还能防止草酸钙黏附于肾上皮细胞、抑制含钙结石的形成[9]。1,25-二羟基维生素D与细胞内的VDR受体结合，调控参与枸橼酸代谢与转运的相关蛋白的活性，进而影响尿枸橼酸的排泄[8]。因此我们推测*VDR*基因多态性影响低枸橼酸尿的发生，从而与含钙肾结石的发生和复发相关。

本研究选取的4个*VDR*基因SNP位点中，rs1544410位点不符合哈迪-温伯格平衡定律，可能提示傣族人群该基因位点在遗传、迁徙、进化过程中出现了明显变异，该位点是否为傣族人群的另一种遗传特点有待后续进一步研究证实。而其余3个位点符合哈迪-温伯格定律，能够说明研究对象来源于同一个孟德尔群体。rs731236和rs2228570两个位点的基因型和等位基因频率在含钙肾结石组和健康对照组之间差异均无统计学意义。rs7975232的等位基因频数在两组间的分布差异具有统计学意义（$P<0.05$），但基因型分布差异无统计学意义（$P>0.05$）。在160例含钙肾结石组患者中，低枸橼酸尿发生率为35.6%（57/160）。经基因型对比分析后发现，rs7975232位点AA基因型患者的24 h尿枸橼酸含量低于AC和CC基因型患者（均$P<0.05$），提示具有rs7975232位点AA基因型的傣族人群更容易患低枸橼酸尿症，从而引起含钙肾结石的发生。傣族人群*VDR*基因SNP位点rs7975232与发生含钙肾结石和低枸橼酸尿相关的机制尚不清楚，仍需进一步研究探讨。此外，本研究在4个*VDR*基因常见SNP中仅发现rs7975232这一个位点存在差异，后续研究应扩大基因位点进行研究，或开展全基因组关联研究，以进一步探寻傣族人群含钙肾结石和低枸橼酸尿症的风险基因。

综上所述，本研究结果表明中国傣族人群*VDR*基因rs7975232位点多态性与含钙肾结石和低枸橼酸尿的发生相关，为中国傣族人群含钙肾结石的发生机制提供了遗传学方面的依据，可以为后续的相关研究提供方向。

［参 考 文 献］

［1］　ZENG G, MAI Z, XIA S, et al. Prevalence of kidney stones in China: an ultrasonography based cross-

sectional study[J]. BJU Int, 2017, 120(1): 109-116. DOI: 10.1111/bju.13828.

[2] COURBEBAISSE M, PROT-BERTOYE C, DAUDON M. Nephrolithiasis: from mechanisms to preventive medical treatment[J]. Nephrol Ther, 2020, 16(1): 65-75. DOI: 10.1016/j.nephro.2020.01.001.

[3] SOROKIN I, MAMOULAKIS C, MIYAZAWA K, et al. Epidemiology of stone disease across the world[J]. World J Urol, 2017, 35(9): 1301-1320. DOI: 10.1007/s00345-017-2008-6.

[4] RUGGENENTI P, CARUSO M R, CORTINOVIS M, et al. Fresh lemon juice supplementation for the prevention of recurrent stones in calcium oxalate nephrolithiasis: a pragmatic, prospective, randomised, open, blinded endpoint (PROBE) trial[J]. EClinicalMedicine, 2021, 43: 101227. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101227.

[5] HOWLES S A, WIBERG A, GOLDSWORTHY M, et al. Genetic variants of calcium and vitamin D metabolism in kidney stone disease[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 5175. DOI: 10.1038/s41467-019-13145-x.

[6] HALBRITTER J. Genetics of kidney stone disease: polygenic meets monogenic[J]. Nephrol Ther, 2021, 17S: S88-S94. DOI: 10.1016/j.nephro.2020.02.003.

[7] ATMOKO W, RAHARJA P A R, BIROWO P, et al. Genetic polymorphisms as prognostic factors for recurrent kidney stones: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2021, 16(5): e0251235. DOI: 10.1371/journal.pone.0251235.

[8] ZHU C, YE Z, CHEN Z, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and idiopathic hypocitraturia in the Chinese population[J]. Urol Int, 2010, 85(1): 100-105. DOI: 10.1159/000304733.

[9] RENDINA D, DE FILIPPO G, GIANFRANCESCO F, et al. Evidence for epistatic interaction between *VDR* and *SLC13A2* genes in the pathogenesis of hypocitraturia in recurrent calcium oxalate stone formers[J]. J Nephrol, 2017, 30(3): 411-418. DOI: 10.1007/s40620-016-0348-8.

[10] LI K, LUO Y, MO Y, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and idiopathic hypocitraturia in a Chinese Bai population[J]. Urolithiasis, 2019, 47(3): 235-242. DOI: 10.1007/s00240-018-1069-3.

[11] 李康健，莫茵，申吉泓，等. 维生素D受体基因SNP位点rs7975232和rs731236与云南彝族人群特发性低枸橼酸尿症的关系[J]. 广东医学，2016，37(17)：2580-2584. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20160923.003.

[12] SULAKSANA T H, KITCHING A R, BROWN J J, et al. Case of vertebral fracture with nephrolithiasis and hypocitraturia[J]. J Paediatr Child Health, 2022, 58(6): 1097-1099. DOI: 10.1111/jpc.15770.

[13] BASULTO-MARTÍNEZ M, PEÑA-ESPINOZA B, VALDEZ-ORTIZ R, et al. High prevalence of hypocitraturia in stone formers from the maya region of yucatan, Mexico[J]. Arch Med Res, 2022, 53(1): 69-78. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.05.006.

[14] NEGRI A L, DEL VALLE E E. Role of claudins in idiopathic hypercalciuria and renal lithiasis[J]. Int Urol Nephrol, 2022, 54(9): 2197-2204. DOI: 10.1007/s11255-022-03119-2.

[15] SUBAŞı B, GÖKÇE İ, DELIL K, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in children with kidney stone disease[J]. Turk J Pediatr, 2017, 59(4): 404-409. DOI: 10.24953/turkjped.2017.04.006.

[16] MANDAL A, KHANDELWAL P, GEETHA T S, et al. Metabolic and genetic evaluation in children with nephrolithiasis[J]. Indian J Pediatr, 2022, 89(12): 1243-1250. DOI: 10.1007/s12098-022-04234-9.

[17] GOLDFARB D S, AVERY A R, BEARA-LASIC L, et al. A twin study of genetic influences on nephrolithiasis in women and men[J]. Kidney Int Rep, 2018, 4(4): 535-540. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.11.017.

[18] CHEN G, HU C, SONG Y, et al. Relationship between the *Apa* Ⅰ (rs7975232), *Bsm* Ⅰ (rs1544410), *Fok* Ⅰ (rs2228570), and *Taq* Ⅰ (rs731236) variants in the vitamin D receptor gene and urolithiasis susceptibility: an updated meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Front Genet, 2020, 11: 234. DOI: 10.3389/fgene.2020.00234.

[19] AMAR A, AFZAL A, HUSSAIN S A, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of urolithiasis: results of a genetic epidemiology study and comprehensive meta-analysis[J]. Urolithiasis, 2020, 48(5): 385-401. DOI: 10.1007/s00240-019-01157-7.

[20] YANG S K, SONG N, WANG Y Y, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with the risk of nephrolithiasis[J]. Ther Apher Dial, 2019, 23(5): 425-436. DOI: 10.1111/1744-9987.12797.

[21] AYKAN S, TUKEN M, GUNES S, et al. *ApaL* Ⅰ urokinase and *Taq* Ⅰ vitamin D receptor gene polymorphisms in first-stone formers, recurrent stone formers, and controls in a Caucasian population[J]. Urolithiasis, 2016, 44(2): 109-115. DOI: 10.1007/s00240-015-0813-1.

[22] CAKIR O O, YILMAZ A, DEMIR E, et al. Association of the *Bsm* Ⅰ, *Apa* Ⅰ, *Taq* Ⅰ, *Tru9* Ⅰ and *Fok* Ⅰ polymorphisms of the vitamin D receptor gene with nephrolithiasis in the Turkish population[J]. Urol J, 2016, 13(1): 2509-2518.

[23] GARCÍA NIETO V M, LUIS-YANES M I, TEJERA-CARREÑO P, et al. The idiopathic hypercalciuria reviewed. Metabolic abnormality or disease?[J]. Nefrología Engl Ed, 2019, 39(6): 592-602. DOI: 10.1016/j.nefroe.2019.12.005.

［本文编辑］　孙　岩