

·综述·

维生素D受体基因单核苷酸多态性 在泌尿系结石中的研究进展

田聪^{1,2}, 黄晓波^{1,2}, 许清泉^{1,2*}

(1. 北京大学附属人民医院 泌尿外科, 北京 100034; 2. 北京大学应用碎石研究所, 北京 100034)

摘要: 泌尿系结石有着很高的患病率和复发率, 其形成和发展涉及复杂的病因和病理生理机制。随着分子生物学技术的发展, 人们对于遗传因素重要性的认识逐渐加深, 基因单核苷酸多态性作为其中一个重要的切入点, 引起了学者们的关注, 维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)是调节尿钙磷浓度的重要受体, 其基因多态性的改变会影响受体功能进而会影响泌尿系结石的形成和发展。目前研究较多的与泌尿系结石有关的VDR基因单核苷酸多态性包括: Fok I、Bsm I、Apa I、Taq I位点, 尽管不同研究的结果因种族、环境等因素存在差异, 但大部分研究表明VDR基因多态性与尿路结石形成及发展有关, 对于这些基因多态性的研究可能有助于泌尿系结石的防治, 本文对近10年来有关维生素D受体基因单核苷酸多态性与泌尿系结石相关的研究做一综述。

关键词: 尿路结石; 维生素D受体; 单核苷酸多态性

中图分类号: R691.4

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2022)04-063-04

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2022.04.13

Recent advances on single nucleotide polymorphisms of vitamin D receptor gene in urolithiasis

Tian Cong^{1,2}, Huang Xiaobo^{1,2}, Xu Qingquan^{1,2}

1. Department of Urology, Peking University People's Hospital, Beijing 100034, China;

2. Peking University Applied Lithotripsy Institute, Peking University, Beijing 100034, China

Corresponding author: Xu Qingquan, E-mail: xqingquan@bjmu.edu.cn

Abstract: Urolithiasis has a high rate of prevalence and recurrence. The pathogenesis involves numerous etiologic factors and complex pathophysiologic mechanisms. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) have been a focus of interest for several years. Vitamin D receptor (VDR) regulates calcium and phosphorus metabolism, and its gene polymorphisms could affect urinary stone formation by influencing the expression and function of VDR. Several SNPs have been identified in the VDR gene including Fok I, Bsm I, Apa I, and Taq I polymorphisms. Though the results vary with race, environment and other factors, most studies have shown that VDR gene polymorphism is associated with urolithiasis. These genetic polymorphisms may contribute to the prevention and treatment of urolithiasis. This article reviews advances of single nucleotide polymorphisms of vitamin D receptor gene in urolithiasis.

Keywords: Urolithiasis; Vitamin D receptor; Polymorphism, Single Nucleotide

泌尿系结石是泌尿外科常见病, 一项涉及7个国家肾结石发病率的meta分析显示结石的患病率大致在1.7%~14.8%^[1]。在我国, 每17个成年人中可能就有1个人患有肾结石, 结石发病率和患病率在近40年来呈逐年增加的趋势^[2-3]。泌尿系结石的发生发展受到多种因素的影响, 其病理生理学涉及代谢、

遗传和环境等因素的多重作用。随着分子生物学技术的发展, 越来越多的研究表明结石的形成发展可能与某些基因多态性有关, 单核苷酸多态性是目前研究较多的切入点, 指基因组某个特殊位置的单个核苷酸替换所呈现的DNA序列多态性, 是最常见的人类可遗传的基因多态性^[4], 泌尿系结石中含钙结石(尤其是草酸钙)占绝大多数, 而尿液中钙浓

※通信作者: 许清泉, E-mail: xqingquan@bjmu.edu.cn

度过饱和会促进泌尿系结石的形成和发展。维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)是调节尿钙磷浓度的重要受体,其基因多态性的改变会影响受体功能进而影响泌尿系结石的形成和发展。本文对近10年来泌尿系结石与VDR基因单核苷酸多态性的相关研究做一综述。

1 VDR的功能及基因单核苷酸多态性分布

1.1 VDR的分布与功能 VDR存在于体内多种组织器官内,尤其在肾脏、肠道、甲状旁腺以及骨骼中含量丰富,参与到这些组织中钙稳态的维持^[5]。VDR含有427个氨基酸,属于类固醇/甲状腺激素受体超家族,VDR基因位于常染色体12q13-14区域,包括12个外显子和11个内含子。维生素D主要通过VDR来发挥作用,维生素D与VDR结合以后,可以通过多种途径(包括肠道、肾脏、骨骼对钙磷的重吸收等)来增加血清中钙的浓度,进而引起尿钙增加^[6],而后者与泌尿系结石形成有关。

1.2 VDR基因常见的单核苷酸多态性位点 目前研究较多的与泌尿系结石有关的VDR基因单核苷酸多态性包括:①Fok I位点,该位点位于第II外显子区域,该区域突变导致ATG向ACG转变,使得VDR基因转录从第二个ATG位点开始;②Bsm I、Apa I位点位于第VIII内含子区域,靠近mRNA的3'-UTR区域,与Taq I位点有很强的连锁不平衡性,二者的突变虽然不会引起氨基酸的改变,但其多态性与基因其他位置的功能序列的多态性相关联进而影响VDR的表达,但有待进一步研究和证实;③Taq I位点,该位点位于第IX外显子区域,该区域可以发生T/C核苷酸替换导致编码蛋白质结构改变;④Cdx 2位点,该位点位于启动子1e区域,该区域的突变,导致VDR的活性增加进而促进肠道对钙的重吸收;⑤Alw I位点,该位点同样位于启动子区域,参与肠道对钙的重吸收^[7-11]。

2 VDR基因多态性与尿钙排泄

VDR是调节钙磷代谢的重要受体,在钙稳态调节过程中发挥重要作用,Ferreira等^[12]对201例含钙结石患者进行研究,发现高尿钙组的Bsm I bb基因型频率明显高于正常尿钙组,提示Bsm I bb基因型可能与结石患者高尿钙排泄有关,但是并不影响尿钙排泄分数,原因可能是Bsm I位点的多态性可能通过调节肠道钙吸收实现钙稳态的调节^[13],国内有学者通过meta分析同样认为Bsm I bb基因型与肾结石

患者高尿钙排泄相关^[14],而高尿钙排泄与泌尿系结石的形成密不可分,从肾结石的发生过程来看,尿液中钙浓度过饱和,一方面促进肾小管腔内的草酸钙或磷酸钙晶核形成;另一方面肾乳头表面斑块范围与尿钙浓度呈现正相关,因此,尿钙增加会促进泌尿系结石的形成和发展^[15-16]。

3 VDR基因多态性与低枸橼酸尿症

尿液中的枸橼酸是常见的结石形成抑制物,对于预防草酸钙结石有效^[17],低水平的枸橼酸排泄可能导致含钙结石的形成和发展,数据显示绝大部分的草酸钙结石患者存在尿液低水平枸橼酸排泄^[18],Li等^[19]在中国白族人口中纳入了200例特发性低枸橼酸尿症患者和120例尿液枸橼酸水平正常的对照组,结果表明Apa I等位基因及Fok I等位基因和基因型频率在两组之间差异均有统计学意义,二者的多态性可能与低枸橼酸尿症有关,另外也有其他学者通过研究表明VDR基因单核苷酸多态性与低枸橼酸尿症有关^[20-22]。低枸橼酸尿症可能是VDR基因单核苷酸多态性导致泌尿系结石形成发展的一个中间环节,需要进一步研究证实。

4 VDR基因单核苷酸多态性与泌尿系结石之间关系

VDR基因单核苷酸多态性与泌尿系结石的关系在不同种族人群中存在差别。国内,徐辰等^[23]对华东地区汉族人群尿路含钙结石的研究中发现,Fok I F等位基因是尿路含钙结石形成及发展的风险等位基因。过新民等^[24]在广州地区对肾皮质含钙结晶盐形成的患者和对照组的研究中发现,Fok I基因位点多态性与肾含钙结晶盐形成有关,携带ff基因型的患者可能更容易形成肾皮质含钙结晶盐。Wang等^[25]研究了南方汉族尿路结石患者VDR基因的五种单核苷酸多态性,结果表明Apa I等位基因和基因型频率在病例组和对照组之间存在显著差异,a等位基因可能是泌尿系结石形成和复发的易感基因型,五个VDR基因单核苷酸多态性的单倍型分析也与尿路结石显著相关。

国外相关研究中,Jawad等^[26]在伊拉克人群进行的研究发现VDR Taq I位点基因多态性与含钙结石形成及复发均有关,初步考虑tt基因型是泌尿系结石形成及复发的风险基因型。Guha等^[27]在印度人口中的研究同样发现VDR受体中的Taq I基因多态性与含钙肾结石的发生有关。Mittal等^[28]在北印度人口中的研究发现Taq I Tt基因型可能有更高的结石形成风险。Basiri等^[29]利用全编码基因组测序的方法在

30~55岁伊朗男性含钙结石病例和对照组中进行研究,发现VDR启动子区域的基因多态性与含钙结石形成有关,病例组与对照组之间Fok I基因型分布差异有统计学意义。韩国学者在一项研究中纳入了535例健康志愿者和278例尿路结石病例,病例组中含钙结石共102例,结果发现含钙结石病例组和对照之间的Alw I、Apa I、Taq I、Fok I基因多态性分布没有差异,但发现这四种基因单核苷酸多态性的单倍型分析在两组之间有差异^[30]。Cakir等^[31]在土耳其人口中进行的研究发现Bsm I B等位基因是草酸钙结石发生的易感基因,而ApaI、Taq I等位基因和基因型频率分布在两组之间未见明显差异。Aykan等^[32]在高加索人中进行的一项研究发现,VDR基因的Taq I基因多态性与该人群结石复发密切相关,携带tt基因型的患者相比于TT基因型,出现尿石症复发的风险高出3倍以上。

5 分析与展望

泌尿系结石以含钙结石为主,其形成和发展涉及一系列复杂过程,遗传、环境、代谢等因素共同参与其中,尿液中钙过饱和是泌尿系结石形成的重要驱动力,维生素D通过作用于VDR调节钙磷代谢,影响尿钙浓度,参与泌尿系结石的形成和发展。尽管各个研究之间的差异较大,但可以明确的是VDR基因单核苷酸多态性与泌尿系结石的形成和发展有关,不同研究的易感基因型存在差异可能与不同种族之间VDR等位基因分布频率差异、环境和饮食的差异、以及样本数量的不同有关。未来的研究方向可能包括:①全编码基因组测序可能作为更加精准的方法来替代目前常用的聚合酶链反应-限制性片段长度多态性方法(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP),但要考虑其成本问题;②基因之间的连锁不平衡现象注定了不能只关注某一种单核苷酸多态性,单倍型指一条染色体上不同位点上的等位基因的组合,这些等位基因可以作为一个整体遗传^[33],对于单倍型的研究可能作为未来的一个研究方向;③从分子生物学的角度,明确VDR基因单核苷酸多态性是如何通过影响钙磷代谢进而影响泌尿系结石的形成和发展;④大型队列研究来验证VDR基因单核苷酸多态性与泌尿系结石之间的因果关系;⑤挑选出最佳的结石患者候选基因型,在动物模型中验证候选基因型与泌尿系结石的关系。积极筛选易感基因有助于实现结石的三早预防,针对每个患者制定

个体化的结石预防和诊疗方案,从而降低泌尿系结石的发病率、患病率和复发率。

参考文献:

- [1] Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors [J]. *Rev Urol*, 2010, 12(2-3): e86-e96.
- [2] 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.
- [3] Thongprayoon C, Krambeck AE, Rule AD. Determining the true burden of kidney stone disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(12): 736-746.
- [4] Roy J, Anand K, Mohapatra S, et al. Single nucleotide polymorphisms in piRNA-pathway genes: an insight into genetic determinants of human diseases [J]. *Mol Genet Genomics*, 2020, 295(1): 1-12.
- [5] Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2012, 523(1): 123-133.
- [6] Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D [J]. *Physiol Rev*, 1998, 78(4): 1193-1231.
- [7] Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants [J]. *Epidemiol Rev*, 2000, 22(2): 203-217.
- [8] Monticelo OA, Teixeira TdeM, Chies JA, et al. Vitamin D and polymorphisms of VDR gene in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Rheumatol*, 2012, 31(10): 1411-1421.
- [9] Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms [J]. *Gene*, 2004, 338(2): 143-156.
- [10] Mossetti G, Rendina D, Viceconti R, et al. The relationship of 3' vitamin D receptor haplotypes to urinary supersaturation of calcium oxalate salts and to age at onset and familial prevalence of nephrolithiasis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(9): 2259-2265.
- [11] Abouzid M, Karazniewicz-Lada M, Glowka F. Genetic Determinants of Vitamin D-Related Disorders; Focus on Vitamin D Receptor [J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(12): 1042-1052.
- [12] Ferreira LG, Pereira AC, Heilberg IP. Vitamin D receptor and calcium-sensing receptor gene polymorphisms in hypercalciuric stone-forming patients [J]. *Nephron Clin Pract*, 2010, 114(2): c135-c144.
- [13] Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with urinary calcium excretion but not with bone mineral density in postmenopausal women [J]. *J Endocrinol Invest*, 1997, 20(10): 592-596.
- [14] Zhou TB, Jiang ZP, Huang MF, et al. Association of

- vitamin D receptor gene polymorphism with the urine calcium level in nephrolithiasis patients [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, 35(2): 127–132.
- [15] Khan SR, Canales BK, Dominguez–Gutierrez PR. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(6): 417–433.
- [16] Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, et al. Kidney stones [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16008.
- [17] EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2022. ISBN 978–94–92671–16–5.
- [18] Worcester EM, Coe FL. Clinical practice. Calcium kidney stones [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(10): 954–963.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Medina–Escobedo M, González–Herrera L, Villanueva–Jorge S, et al. Metabolic abnormalities and polymorphisms of the vitamin D receptor (VDR) and ZNF365 genes in children with urolithiasis [J]. *Urolithiasis*, 2014, 42(5): 395–400.
- [23] 徐辰, 宋日进, 王晓岚, 等. 维生素D受体、Klotho基因多态性与尿路含钙结石的相关性研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30(12): 2554–2557.
- [24] 过新民, 阮黎, 马文斌, 等. 肾含钙结晶盐形成与维生素D受体基因启动子单核苷酸多态性的相关性研究[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(9): 1462–1464.
- [25] Wang S, Wang X, Wu J, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism and calcium urolithiasis in the Chinese Han population [J]. *Urol Res*, 2012, 40(4): 277–284.
- [26] Jawad ZN, Awad W. Association of urokinase and Vitamin D receptor genes SNPs and urolithiasis in an Iraqi population [J]. *Meta Gene*, 2020, 24: 100679.
- [27] Guha M, Bankura B, Ghosh S, et al. Polymorphisms in CaSR and CLDN14 Genes Associated with Increased Risk of Kidney Stone Disease in Patients from the Eastern Part of India [J]. *PLoS one*, 2015, 10(6): e0130790.
- [28] Mittal RD, Mishra DK, Srivastava P, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor and the androgen receptor gene associated with the risk of urolithiasis [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2010, 25(2): 119–126.
- [29] Basiri A, Shakhssalim N, Houshmand M, et al. Coding region analysis of vitamin D receptor gene and its association with active calcium stone disease [J]. *Urol Res*, 2012, 40(1): 35–40.
- [30] Seo IY, Kang IH, Chae SC, et al. Vitamin D receptor gene Alw I, Fok I, Apa I, and Taq I polymorphisms in patients with urinary stone [J]. *Urology*, 2010, 75(4): 923–927.
- [31] Cakir OO, Yilmaz A, Demir E, et al. Association of the BsmI, ApaI, TaqI, Tru9I and FokI Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene with Nephrolithiasis in the Turkish Population [J]. *Urol J*, 2016, 13(1): 2509–2518.
- [32] Aykan S, Tuken M, Gunes S, et al. ApaL1 urokinase and TaqI 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.
- [33] Crawford DC, Nickerson DA. Definition and clinical importance of haplotypes [J]. *Annu Rev Med*, 2005, 56: 303–320.