

## · 综述 ·

## 维生素 D 结合蛋白研究进展

冯娟 夏维波

【摘要】 维生素 D 结合蛋白 (DBP) 最初被称为簇特异性成分 (group-specific component), 简称 Gc 蛋白, 是一种多功能的糖蛋白, 具有高度多态性, DBP 基因多态性会影响其水平及其与维生素 D 及其代谢产物的亲和力, 从而可能影响功能性  $25(\text{OH})\text{D}_3$  水平。它不仅与骨质疏松相关, 同时也与多种骨外疾病相关。

【关键词】 维生素 D 结合蛋白; 基因多态性; 维生素 D; 骨质疏松

**Research progress of vitamin D binding protein** Feng Juan, Xia Weibo. Key Laboratory of Endocrinology of The Ministry of Health, Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China  
Corresponding author: Xia Weibo, Email: xiaweibo@medmail.com.cn

【Abstract】 Vitamin D binding protein (DBP), originally known as group-specific component (Gc-globulin), is a multifunctional glycoprotein with high polymorphism. In addition, the polymorphism may influence the level of DBP and its affinity with vitamin D and its metabolites, which may eventually influence the level of functional 25-hydroxyvitamin  $\text{D}_3$ . DBP not only has an association with osteoporosis, but also with a variety of diseases outside bone.

【Key words】 Vitamin D binding protein; Gene; Polymorphism; Vitamin D; Osteoporosis

维生素 D 结合蛋白 (DBP) 对人类健康至关重要, 近年来有越来越多的研究涉及 DBP, 其中 DBP 与骨矿盐代谢的关系为该领域的研究热点, DBP 与骨外疾病的关系也日益受到学者们的重视。本文将从 DBP 的一般特征、基因多态性、对血  $25(\text{OH})\text{D}_3$  水平的影响、与骨质疏松及骨外疾病的关系等方面作一综述。

## 1 DBP 的一般特征

1.1 DBP 的理化 and 生物学性质 1959 年 Hirschfeld 首次发现人血浆中有一种新的蛋白质, 根据其免疫学特性命名为簇特异性成分 (group-specific component), 简称 Gc 蛋白, 同年 Thomas 等也发现人血浆中有一种新的蛋白质, 因其能结合维生素 D 而称之为 DBP, 但二者的关系并未被注意到, 直到 1975 年 Daiger 等证明 Gc 蛋白也能结合维生素 D, 且这种结合是特异性的, 二者在电泳行为、亲和力、结合容量等许多特性方面都几乎相同, 从而认定二者是同一种蛋白质, 现在普遍称之为 DBP<sup>[12]</sup>。人 DBP 基因位于 4 号染色体 (4q12-q13), 基因长度约为 35 kb, 包

含 13 个外显子和 12 个内含子<sup>[3]</sup>。DBP 基因在人体多个组织中表达, 血浆 DBP 主要由肝脏合成, 由 458 个氨基酸组成, 包含 3 个结构域, 相对分子质量 52 000 ~ 59 000 (取决于其糖基化状态), 其正常血浆浓度  $5.52 \times 10^6 \sim 7.93 \times 10^6 \text{ mol/L}$  ( $0.32 \sim 0.46 \text{ g/L}$ ), 蛋白电泳行为属于  $\alpha_2$ -球蛋白<sup>[3]</sup>。DBP 的血浆半衰期为 2.5 ~ 3 d<sup>[3,4]</sup>。Bouillon 等<sup>[5]</sup>研究发现, 妊娠或口服雌激素时血清 DBP 水平升高, 并且观察到 DBP 的水平全年恒定, 没有明显季节差异。而在有肝脏疾病、肾病综合征或严重营养不良时 DBP 水平降低<sup>[3]</sup>。

1.2 DBP 的功能 众多人口研究并未发现 DBP 基因缺失或重大改变, 推测该基因的缺失或重大改变的个体可能难以生存下来, 提示 DBP 对人类生存至关重要<sup>[6-7]</sup>。DBP 是血浆中维生素 D 及其代谢产物最主要的转运蛋白, 对它们的亲和力依次为  $25(\text{OH})\text{D}_3 = 24, 25(\text{OH})_2\text{D}_3 = 25, 26(\text{OH})_2\text{D}_3 > 1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3 > \text{维生素 D}_3$ , 并且 DBP 对维生素  $\text{D}_3$  和维生素  $\text{D}_2$  的亲和力没有明显差异<sup>[1]</sup>。1999 年 Safadi 等对野生型小鼠 (DBP<sup>+/+</sup> 小鼠) 和不表达 DBP 的小鼠 (DBP<sup>-/-</sup> 小鼠) 的研究提示, DBP 显著延长了  $25(\text{OH})\text{D}_3$  的半衰期, 对于维持血清维生素 D 浓度稳定、调节其生物活性及靶器官反应性起重要作用

用<sup>[4]</sup>。此外,DBP在循环中的浓度远高于其主要的配体 $25(\text{OH})\text{D}_3$ ,只有不到5%的DBP与维生素D结合,提示它还有其他功能<sup>[7]</sup>。DBP上有肌动蛋白结合位点,位于第373~403氨基酸残基之间。研究发现DBP还参与脂肪酸运输、肌动蛋白清除、活化巨噬细胞(通过DBP-巨噬细胞活化因子)和趋化作用等<sup>[3,6]</sup>。

## 2 DBP 基因多态性

人类DBP具有高度基因多态性,已有超过120种基因变异体被报道,其中最常见3种类型是Gc1F、Gc1S、Gc2,它们最初是通过电泳方法发现的,各自的等电点不同,Gc1F、Gc1S和Gc2的等电点分别为4.94~4.84、4.95~4.85、5.1<sup>[8-9]</sup>。DBP与维生素D代谢产物的亲和力可能和等电点相关,等电点低的DBP与维生素D代谢产物的亲和力高<sup>[8,10]</sup>。另外,这些常见等位基因的分布频率有种族、地区差异,且可能与皮肤色素沉着和日照强度相关:色素沉着的(黑色)和角化的(黄色)皮肤的人群中Gc1F等位基因的频率高于白种人,而白种人中Gc1S频率更高<sup>[11]</sup>。这种种族差异在Powe等<sup>[12]</sup>的研究中得到进一步证实,在658名黑人纯合子中,3种等位基因纯合子所占的比例依次为Gc1F(92.7%)>Gc1S(5.2%)>Gc2(2.1%),而在367名白人纯合子中依次为Gc1S(76.0%)>Gc2(18.0%)>Gc1F(6.0%)。此外该研究还发现DBP水平在不同人种间有差异,即黑人的DBP水平低于白人,而DBP基因多态性可以独立解释79.4%的DBP水平差异。实际上这3种分子在结构上的差异很有限,Gc1S、Gc2与Gc1F相比仅是单个核苷酸差异,即单核苷酸多态性(SNPs)。Rs7041和rs4588是DBP基因编码区(第11外显子)常见的两个SNP,rs7041(1296T>G)引起第432位天冬氨酸(Gc1F)变成谷氨酸(Gc1S),而rs4588(1307C>A)引起第436位苏氨酸(Gc1F)变成赖氨酸(Gc2)<sup>[12-13]</sup>。由此可见,DBP具有基因多态性,黑人中Gc1F表型更常见,其血清DBP水平较低而与维生素D代谢产物亲和力较高;而白人中Gc1S表型更常见,其血清DBP水平较高。此外最近Moy等<sup>[14]</sup>对1380名男性的全基因组关联研究(GWAS)发现了与血清DBP水平高度相关的两个独立的DBP基因SNP,即rs7041(位于外显子区)和rs705117(位于内含子区),二者的DBP水平均随最小等位基因拷贝增加而降低。综上,DBP基因多态性可能影响DBP水平和亲和力,虽然二者之间的关系尚未完全

明确,但对其深入研究有助于了解维生素D的结合、运输以及维生素D状态对机体健康的影响。

## 3 DBP 对血 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平的影响

维生素D对维持骨骼健康至关重要,而它的骨外作用也日益受到重视,维生素D不足对骨骼的影响相对明确,包括佝偻病、骨软化症、骨折等,其他可能与维生素D不足相关的骨外疾病包括糖尿病、心血管疾病、恶性肿瘤、多发性硬化等<sup>[15-16]</sup>。由于 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 的半衰期长(15~35 d)及肝脏 $25$ 羟化酶缺乏激素调节,血浆总 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 浓度被认为是机体维生素D状态的指标,用于判定维生素D充足与否<sup>[17]</sup>。血浆 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 浓度受多种因素影响,如肤色、日照、饮食等,但众多研究显示遗传因素如DBP基因多态性也在其中发挥作用。Wang等<sup>[15]</sup>对33996名欧洲血统的受试者进行GWAS,发现DBP基因rs2282679影响维生素D状态,其等位基因C与维生素D不足风险增加相关。Ahn等<sup>[16]</sup>对4501名欧洲血统的受试者进行研究,发现DBP基因rs2282679、rs7041、rs1155563与血浆 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平相关,rs2282679的C等位基因与维生素D不足风险增加相关。而McGrath等<sup>[18]</sup>系统评价亦发现DBP基因rs4588的A等位基因、rs7041的T等位基因与低血浆 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平相关。维生素D缺乏呈世界流行趋势,某些儿童和青少年人群也受到影响,Santos等<sup>[19]</sup>对巴西南部的198名10~18岁女孩的横断面研究显示,循环 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 充足( $\geq 75$  nmol/L)者仅占9.1%,而维生素D缺乏( $< 50$  nmol/L)者占31.3%,DBP基因rs4588的AA基因型、rs7041的TT基因型以及CT-AT/AT-AT(Gc1F-2/2-2)双体型和低 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平显著相关,即使在调整了年龄和季节后也是如此,所以DBP基因型可能与女性儿童和青少年低 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 易感性相关。类似地,一项涉及3129名西非儿童的研究发现其人群中DBP基因型不同,机体 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平不同,Gc1F/Gc1F携带者与 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 的亲和力最高,其 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平最高<sup>[20]</sup>。此外,北京协和医院的Xu等<sup>[21]</sup>对来自北京7个社区的1494名汉族绝经后女性的研究显示,89.6%的女性维生素D缺乏,DBP基因rs2298849与 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平显著相关,其等位基因G可能是 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 的保护因素。虽然已有大量研究发现 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平与DBP基因多态性相关,但如何界定维生素D不足或缺乏仍没有定论。研究发现,仅使用血浆总 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 浓度来界定机体维生素D的状

态可能不够科学,如尽管黑人体内总 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平较白人低,但黑人的骨密度确实高于白人,且其发生脆性骨折的风险亦低于白人,这难以用总 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平解释<sup>[12]</sup>。DBP是维生素D及其代谢产物的主要运载蛋白,血浆总 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 中85%~90%与DBP紧密结合,10%~15%与白蛋白结合,还有不足1%以游离形式存在,后两者一同被称为 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 的非DBP结合部分<sup>[17]</sup>。游离激素假说认为与结合蛋白结合激素相对不具有活性,而游离状态的激素可以发挥生物学效应,即某特定激素的生物活性受其游离状态浓度的影响<sup>[22]</sup>。根据这一假说,非DBP结合部分的 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 可以发挥生物学效应,称之为功能性 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 。Powe等<sup>[12]</sup>研究发现,尽管黑人体内总 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平较白人低,但其DBP水平也较白人低,从而使得二者功能性 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 的浓度类似,DBP基因多态性的种族差异似乎可以解释这个现象。所以对不同人群体内维生素D状态的判断,应结合血浆 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 和DBP水平综合评估。功能性 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 的测量方式有直接测量和间接计算两种,由于前者耗时、耗人力,大多数的研究尚采用间接计算<sup>[23]</sup>。但Schwartz等<sup>[24]</sup>的研究显示,间接计算得到的功能性 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 与直接测量差异较大,更进一步的直接测量方法是非常有必要的。

#### 4 DBP与骨质疏松

DBP与骨质疏松的关系目前尚未完全明确。已有大量研究显示DBP基因多态性与维生素D水平相关,而维生素D对于维持钙磷稳定和骨健康至关重要。此外DBP被B细胞和T细胞的糖苷酶去糖基化后转变成强有力的巨噬细胞活化因子(MAF),即DBP-MAF或GcMAF<sup>[25]</sup>。进一步研究发现,DBP-MAF可能是破骨细胞激活剂,接受DBP-MAF治疗的骨硬化症小鼠破骨细胞数量增加<sup>[26]</sup>。此外,近年来有不少研究探讨DBP基因多态性与骨质疏松的关系。Lauridsen等<sup>[27]</sup>对丹麦595名45~58岁的围绝经期女性进行DBP表型Gc1-1(Gc1S-1S, Gc1S-1F, Gc1F-1F)、Gc1-2(Gc1S-2, Gc1F-2)、Gc2-2与围绝经期骨折风险的研究,结果显示,3种表型间至少发生1次围绝经期骨折的风险差异很大,在低能量创伤(如站高水平的跌倒)引起的骨折中尤为明显,其中Gc1-1表型最易发生骨折,与Gc1-1表型相比,Gc2-2表型发生围绝经期骨折的相对危险度是0.32(0.13~0.80),并且发现Gc1-1

表型的DBP水平和可溶性CD163(巨噬细胞标记物)水平较Gc2-2表型高,从而推测DBP表型差异可能引起破骨细胞活性不同;但三者骨密度和骨转换方面无明显差异。另一项对俄罗斯伏尔加-乌拉尔地区绝经后女性DBP基因(TAAA)<sub>n</sub>多态性与骨质疏松关系的研究显示,与对照组相比,DBP(TAAA)<sub>10</sub>基因型者骨折发生率更低,而DBP(TAAA)<sub>11</sub>基因型者骨折发生率更高。DBP(TAAA)<sub>11</sub>基因是发生骨折的一个高危标志( $OR=1.93$ , 95%  $CI:1.06\sim3.48$ ),并发现与DBP(TAAA)<sub>10</sub>(TAAA)<sub>10</sub>和DBP(TAAA)<sub>10</sub>(TAAA)<sub>11</sub>基因型者相比,DBP(TAAA)<sub>10</sub>(TAAA)<sub>8</sub>基因型者股骨颈和腰椎骨密度有降低趋势<sup>[28]</sup>。除绝经后女性,老年男性也是骨质疏松的高发人群,Taes等<sup>[29]</sup>对社区211名男性(>70岁)的研究显示,DBP基因(TAAA)<sub>(n)</sub>-Alu多态性对骨密度、骨转换指标无明显影响。然而也有研究得出不同结论,DBP基因(TAAA)<sub>(n)</sub>-Alu多态性对DBP水平、骨密度和男性骨折风险有影响。Papiha等<sup>[30]</sup>对26名男性椎体骨折组和21名男性对照组的研究显示,尽管DBP表型对骨密度无明显影响,但某些特定的(TAAA)<sub>(n)</sub>-Alu重复序列与骨密度降低和椎体骨折相关,(TAAA)<sub>(n)</sub>-Alu重复序列为10/8的基因型是椎体骨折组最主要的基因型,该基因型者血浆DBP浓度较高,而腰椎和股骨颈的骨密度较低,从而认为DBP基因(TAAA)<sub>(n)</sub>-Alu多态性可能对男性血浆DBP水平、骨密度和骨折风险有重要影响。Al-oanzi等<sup>[31]</sup>研究中也证实,DBP基因(TAAA)<sub>(n)</sub>-Alu多态性与骨密度相关,它可能影响骨折风险,其机制可能是血浆DBP浓度改变从而影响游离维生素D浓度。综上,目前关于DBP与骨质疏松、骨折的关系尚无定论,还需要进一步研究。

#### 5 DBP与骨外疾病

研究显示,维生素D不足可能与糖尿病、心血管疾病、恶性肿瘤、多发性硬化等骨外疾病相关。Wang等<sup>[32]</sup>的一项荟萃分析显示,DBP基因多态性与亚洲人2型糖尿病易感性增加相关,但在白种人中未发现类似的关联。至于心血管疾病方面,Leong等<sup>[33]</sup>进行了一项孟德尔随机化研究,结果表明DBP与平均动脉压、缺血性卒中、冠心病等无因果关系。Michos等<sup>[34]</sup>在社区动脉粥样硬化风险(ARIC)研究中发现,白人低 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平与冠心病发生相关,但并未发现 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 与DBP基因型(rs7041、rs4588)之间有关。然而也有研究得出不同结论,

Lutsey 等<sup>[35]</sup>对 ARIC 研究部分人群随访 21 年,结果显示白人低 25(OH)D<sub>3</sub> 与心力衰竭发生相关,而黑人则不存在此相关性,但亚组分析显示,两个种族在具有高 DBP 水平遗传倾向的人群中低 25(OH)D<sub>3</sub> 均与心力衰竭相关。Schneider 等<sup>[36]</sup>研究发现,高 DBP 水平的遗传易感人群卒中风险可能更高。关于 DBP 与恶性肿瘤的研究结果也存在争议:Jorde 等<sup>[37]</sup>的研究显示,与 Gc1S/1S、Gc2/2 表型者相比,DBP 的 Gc1F/1F 表型者恶性肿瘤风险降低 23%~26% ( $P < 0.02$ ),且 Gc1F/1F 表型的保护作用难以用 25(OH)D<sub>3</sub> 水平差异解释。此外 Peng 等<sup>[38]</sup>针对中国人的研究显示,DBP 基因多态性 rs7041 可能增加中国人乙肝相关肝癌的易感性。也有报道显示 DBP 水平可能影响 25(OH)D<sub>3</sub> 水平与直肠癌的关系<sup>[39]</sup>。然而,Weinstein 等<sup>[40]</sup>进行了一项前瞻性研究发现,较高的维生素 D 水平大大降低结直肠癌风险,但并未发现 DBP 与其相关。另外,也有研究报道 DBP 与多发性硬化、慢性阻塞性肺病等有关<sup>[41-43]</sup>。

总之,DBP 具有多种重要的生物学功能,特别是在骨矿盐代谢方面。它是血浆维生素 D 及其代谢产物最主要的转运蛋白,目前认为与 DBP 结合的 25(OH)D<sub>3</sub> 不能被靶组织利用,而非 DBP 结合的部分(包括与白蛋白结合的和游离的部分)可以发挥生物学效应,所以即使血清总 25(OH)D<sub>3</sub> 水平相同,由于个体间 DBP 水平或亲和力等的差异,其功能性 25(OH)D<sub>3</sub> 的状态可能大不相同。值得注意的是 DBP 具有高度基因多态性,除了常见的 3 个分子形式 Gc1F、Gc1S、Gc2,还有超过 120 种罕见的变异类型已被发现。此外,DBP 基因多态性存在种族差异,并且基因多态性可能影响 DBP 浓度、DBP 与 25(OH)D<sub>3</sub> 亲和力等,从而影响功能性 25(OH)D<sub>3</sub> 的状态,进一步可能影响骨健康。但目前对于功能性 25(OH)D<sub>3</sub> 的测量、DBP 与骨健康的关系等仍有待更多更深入的研究。此外,DBP 与骨外疾病的关系也日益受到人们的重视,如糖尿病、心血管疾病、恶性肿瘤、多发性硬化等,但目前多为观察性研究,且结果存在争议,有待更进一步的研究。

## 参 考 文 献

- [1] 刘秀. 维生素 D 结合蛋白的研究现状[J]. 生命的化学(中国生物化学学会通讯), 1993, 14-16.
- [2] Daiger SP, Schanfield MS, Cavalli-Sforza LL. Group-specific component (Gc) proteins bind vitamin D and 25-hydroxyvitamin D

- [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1975, 72(6): 2076-2080.
- [3] Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, et al. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism[J]. Clin Chim Acta, 2006, 372(1-2): 33-42.
- [4] Safadi FF, Thornton P, Magiera H, et al. Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein[J]. J Clin Invest, 1999, 103(2): 239-251.
- [5] Bouillon R, Van Assche FA, Van Baelen H, et al. Influence of the vitamin D-binding protein on the serum concentration of 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Significance of the free 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> concentration[J]. J Clin Invest, 1981, 67(3): 589-596.
- [6] White P, Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein[J]. Trends Endocrinol Metab, 2000, 11(8): 320-327.
- [7] Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein (Gc-globulin) [J]. Endocr Rev, 1989, 10(3): 294-307.
- [8] Arnaud J, Constans J. Affinity differences for vitamin D metabolites associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP) [J]. Hum Genet, 1993, 92(2): 183-188.
- [9] Cleve H, Constans J. The mutants of the vitamin-D-binding protein: more than 120 variants of the GC/DBP system [J]. Vox Sang, 1988, 54(4): 215-225.
- [10] Braun A, Brandhofer A, Cleve H. Interaction of the vitamin D-binding protein (group-specific component) and its ligand 25-hydroxy-vitamin D<sub>3</sub>: binding differences of the various genetic types disclosed by isoelectric focusing [J]. Electrophoresis, 1990, 11(6): 478-483.
- [11] Kamboh MI, Ferrell RE. Ethnic variation in vitamin D-binding protein (GC): a review of isoelectric focusing studies in human populations [J]. Hum Genet, 1986, 72(4): 281-293.
- [12] Powe CE, Evans MK, Wenger J, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans [J]. N Engl J Med, 2013, 369(21): 1991-2000. DOI: 10.1056/NEJMoa1306357.
- [13] Malik S, Fu L, Juras DJ, et al. Common variants of the vitamin D binding protein gene and adverse health outcomes [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2013, 50(1): 1-22. DOI: 10.3109/10408363.2012.750262.
- [14] Moy KA, Mondul AM, Zhang H, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D-binding protein [J]. Am J Clin Nutr, 2014, 99(6): 1424-1431. DOI: 10.3945/ajcn.113.080309.
- [15] Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study [J]. Lancet, 2010, 376(9736): 180-188. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60588-0.
- [16] Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels [J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(13): 2739-2745. DOI: 10.1093/hmg/ddq155.
- [17] Yousefzadeh P, Shapses SA, Wang X. Vitamin D binding protein impact on 25-hydroxyvitamin D levels under different physiologic and pathologic conditions [J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014: 981581. DOI: 10.1155/2014/981581.
- [18] McGrath JJ, Saha S, Burne TH, et al. A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2010, 121(1-2): 471-477. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.073.

- [19] Santos BR, Mascarenhas LP, Boguszewski MC, et al. Variations in the vitamin D-binding protein (DBP) gene are related to lower 25-hydroxyvitamin D levels in healthy girls: a cross-sectional study[J]. *Horm Res Paediatr*, 2013, 79: 162-168. DOI: 10.1159/000348847.
- [20] Braithwaite VS, Jones KS, Schoenmakers I, et al. Vitamin D binding protein genotype is associated with plasma 25OHD concentration in West African children[J]. *Bone*, 2015, 74: 166-170. DOI: 10.1016/j.bone.2014.12.068.
- [21] Xu W, Sun J, Wang W, et al. Association of genetic variants of vit D binding protein (DBP/GC) and of the enzyme catalyzing its 25-hydroxylation (DCYP2R1) and serum vit D in postmenopausal women[J]. *Hormones (Athens)*, 2014, 13(3): 345-352. DOI: 10.14310/horm.2002.1484.
- [22] Mendel CM. The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model[J]. *Endocr Rev*, 1989, 10(3): 232-274.
- [23] Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, et al. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 144 Pt A: 132-137. DOI: 10.1016/j.jsmb.2013.09.012.
- [24] Schwartz JB, Lai J, Lizaola B, et al. A comparison of measured and calculated free 25(OH) vitamin D levels in clinical populations[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5): 1631-1637. DOI: 10.1210/jc.2013-3874.
- [25] Yamamoto N, Kumashiro R. Conversion of vitamin D3 binding protein (group-specific component) to a macrophage activating factor by the stepwise action of beta-galactosidase of B cells and sialidase of T cells[J]. *J Immunol*, 1993, 151(5): 2794-2802.
- [26] Schneider GB, Benis KA, Flay NW, et al. Effects of vitamin D binding protein-macrophage activating factor (DBP-MAF) infusion on bone resorption in two osteopetrotic mutations[J]. *Bone*, 1995, 16(6): 657-662.
- [27] Lauridsen AL, Vestergaard P, Hermann AP, et al. Female premenopausal fracture risk is associated with gc phenotype[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(6): 875-881.
- [28] Khusainova RI, Seleznyova LI, Maltsev AV, et al. Associations between vitamin D-binding protein (DBP) gene polymorphism (TAAA)n and development of osteoporosis in the Volga-Ural region of Russia[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2014, 157(2): 253-257. DOI: 10.1007/s10517-014-2538-5.
- [29] Taes YE, Goemaere S, Huang G, et al. Vitamin D binding protein, bone status and body composition in community-dwelling elderly men[J]. *Bone*, 2006, 38(5): 701-707.
- [30] Papiha SS, Allcroft LC, Kanan RM, et al. Vitamin D binding protein gene in male osteoporosis: association of plasma DBP and bone mineral density with (TAAA)(n)-Alu polymorphism in DBP[J]. *Calcif Tissue Int*, 1999, 65(4): 262-266.
- [31] Al-oanzi ZH, Tuck SP, Mastana SS, et al. Vitamin D-binding protein gene microsatellite polymorphism influences BMD and risk of fractures in men[J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19: 951-960.
- [32] Wang G, Li Y, Li L, et al. Association of the vitamin D binding protein polymorphisms with the risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(11): e005617. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005617.
- [33] Leong A, Rehman W, Dastani Z, et al. The causal effect of vitamin D binding protein (DBP) levels on calcemic and cardiometabolic diseases: a Mendelian randomization study[J]. *PLoS Med*, 2014, 11(10): e1001751. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001751. eCollection 2014.
- [34] Michos ED, Misialek JR, Selvin E, et al. 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D binding protein gene polymorphisms and incident coronary heart disease among whites and blacks: The ARIC study[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(1): 12-17. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.803.
- [35] Lutsey PL, Michos ED, Misialek JR, et al. Race and vitamin D binding protein gene polymorphisms modify the association of 25-hydroxyvitamin D and incident heart failure: The (ARIC Atherosclerosis Risk in Communities) Study[J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3(5): 347-356. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.11.013.
- [36] Schneider AL, Lutsey PL, Selvin E, et al. Vitamin D, vitamin D binding protein gene polymorphisms, race and risk of incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(8): 1220-1227. DOI: 10.1111/ene.12731.
- [37] Jorde R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. The DBP phenotype Gc-1f/Gc-1f is associated with reduced risk of cancer. The Troms Study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126359. DOI: 10.1371/journal.pone.0126359. eCollection 2015.
- [38] Peng Q, Yang S, Lao X, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in VDR and DBP genes with HBV-related hepatocellular carcinoma risk in a Chinese population[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e116026. DOI: 10.1371/journal.pone.0116026.
- [39] Anic GM, Weinstein SJ, Mondul AM, et al. Serum vitamin D, vitamin D binding protein, and risk of colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102966. DOI: 10.1371/journal.pone.0102966.
- [40] Weinstein SJ, Purdue MP, Smith-Warner SA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, vitamin D binding protein and risk of colorectal cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(6): E654-E664. DOI: 10.1002/ijc.29157.
- [41] Rinaldi AO, Sanseverino I, Purificato C, et al. Increased circulating levels of vitamin D binding protein in MS patients[J]. *Toxins (Basel)*, 2015, 7(1): 129-137. DOI: 10.3390/toxins7010129.
- [42] Perga S, Giuliano Albo A, Lis K, et al. Vitamin D binding protein isoforms and apolipoprotein E in cerebrospinal fluid as prognostic biomarkers of multiple sclerosis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129291. DOI: 10.1371/journal.pone.0129291.
- [43] Xiao M, Wang T, Zhu T, et al. Dual role of vitamin D-binding protein 1F allele in chronic obstructive pulmonary disease susceptibility: a meta-analysis[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 3534-3540. DOI: 10.4238/2015.

(收稿日期:2015-05-27)