doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.09.005

· 论著 ·

维生素 D 受体基因多态性与儿童龋病易感性的 Meta 分析

袁曦玉[1],韩婧[1],从兆霞[1],赵今[1,2](1.新疆医科大学第一附属医院/附属口腔医院,乌鲁木齐　830054,2.新疆维吾尔自治区口腔医学研究所,乌鲁木齐　830054)

[摘要]**目的**:系统评价维生素 D 受体(VDR)基因多态性与儿童龋病易感性的关联性。**方法**:计算机检索中国知网、万方、中国生物医学文献数据库和 PubMed、EMBase、the Cochrane Library、Web of Science 数据库,搜集 *VDR* 基因多态性与儿童龋病易感性相关的病例对照研究,检索时限从建库至 2021 年 9 月。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后,采用 Stata 15.0 软件进行 Meta 分析。**结果**:共纳入 6 个病例对照研究,包括病例组 1 160 例、对照组 827 例。Meta 分析结果显示,*VDR* 基因 *TaqI* rs731236 多态性[tt+Tt *vs.* TT(OR=0.66,95%CI 0.47~0.92,*P*=0.013);Tt *vs.* TT(OR=0.66,95%CI 0.47~0.92,*P*=0.013)],*FokI* rs10735810 多态性[f *vs.* F(OR=0.75,95%CI 0.59~0.97,*P*=0.027);ff *vs.* Ff+FF(OR=0.54,95%CI 0.33~0.87,*P*=0.011);ff *vs.* FF(OR=0.52,95%CI 0.29~0.92,*P*=0.025)]均与儿童龋病易感性存在显著相关性。**结论**:当前证据表明 *VDR TaqI*、*FokI* 基因多态性与亚洲儿童龋病易感性存在显著关联。受纳入研究数量及质量的限制,上述结论还需要更多高质量、大样本量的回顾性研究予以验证。

[关键词]维生素 D 受体;基因多态性;儿童龋病;Meta 分析;病例对照研究
[中图分类号]R788.1　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2023)09-0014-06

Meta-Analysis on Association between Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Dental Caries Susceptibility in Children

Yuan Xiyu[1], Han Jing[1], Cong Zhaoxia[1], Zhao Jin[1,2](1. *The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University/Stomatological Hospital*, *Urumqi*　830054, *China*; 2. *Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Stomatology*, *Urumqi*　830054, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To systematically evaluate the correlation of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and dental caries susceptibility in children. **Methods**: CNKI, Wanfang, CBM, PubMed, EMBase, the Cochrane Library, Web of Science databases were retrieved to collect the case control study of *VDR* gene polymorphism and dental caries susceptibility in children. The retrieval time was from the establishment of the database to Sept. 2021. Stata 15.0 software was used for Meta-analysis after two researchers independently screened literature, extracted data, and evaluated the risk of bias in included literature. **Results**: A total of 6 case-control studies were enrolled, including 1,160 cases in the case group and 827 cases in the control group. Meta-analysis results showed that vitamin D receptor gene *TaqI* rs731236 polymorphism (tt+Tt *vs.* TT OR=0.66, 95%CI from 0.47 to 0.92, *P*=0.013; Tt *vs.* TT OR=0.66, 95% CI from 0.47 to 0.92, *P*=0.013), *FokI* rs10735810 polymorphism (f *vs.* F OR=0.75, 95%CI from 0.59 to 0.97, *P*=0.027; ff *vs.* Ff+FF OR=0.54, 95% CI from 0.33 to 0.87, *P*=0.011; ff *vs.* FF OR=0.52, 95% CI from 0.29 to 0.92, *P*=0.025) were significantly correlated with dental caries susceptibility in children. **Conclusion**: Current evidence shows that *VDR TaqI* and *FokI* gene polymorphisms are significantly correlated with dental caries susceptibility in Asian children. Limited by the number and quality of included studies, the above conclusions need to be verified by more high-quality, large-sample retrospective studies.

[**Keywords**]vitamin D receptor; gene polymorphism; dental caries in children; Meta-analysis; case control study

龋病是儿童生长发育过程中常见的慢性病,是一种多因素疾病,由环境因素、行为因素、多种遗传因素和基因-环境相互作用而发生[1]。有研究表明,超过 40%龋病发病风险归因于遗传因素,基因因素尤其是功能性单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)可改变儿童患龋易感性[2]。维生素 D 是一种脂溶性类固醇,对牙釉质、牙本质的矿化和口腔微生物感染的免疫应答具有重要作用,且相关研究[3]表明早期补充维生素 D 可以将儿童患龋风险降低 47%~54%,提示维生素 D 对降低儿童龋病发病风险具有潜在作用。维生素 D 的功能和生物活性受维生素 D 受体(vitamin D receptor,VDR)调节,而 VDR 的活性受 *VDR* 基因多态性的影响[4]。目前 *VDR* 基因多态性的报道已超过 200 种[5],其中涉及儿童龋病的研究中常见的 4 个 SNP 为 *TaqI* rs731236、*ApaI* rs7975232、*BsmI* rs1544410、*FokI* rs10735810,但由于单个研究样本量较小,且 *VDR* 基因多态性与龋病易感性之间的关联在不同的地理区域、不同种族的人群之间存在差异,各研究结论尚存争议[6-11]。因此,本研究通过 Meta 分析进一步探讨 *VDR* 基因(*TaqI*、*ApaI*、*BsmI* 和 *FokI*)多态性与儿童龋病易感性的关系。

1　资料和方法

1.1　文献基本资料

1.1.1　研究类型　病例对照研究。

作者简介:袁曦玉(1994.06-),女,硕士,医师,主要从事龋病病因及防治研究,E-mail:378481223@qq.com。
通信作者:赵今(1968.09-),女(白族),博士,教授,主要从事龋病病因及防治研究,E-mail:merryljin@sina.com。

1.1.2 研究对象 根据龋-失-补牙数(decayed-mising-filled teeth, DMFT)评分确定的患龋儿童和健康对照儿童。

1.1.3 暴露因素 *VDR* 基因 *TaqI* rs731236、*ApaI* rs7975232、*BsmI* rs1544410、*FokI* rs10735810 突变。

1.1.4 结局指标 龋病易感性。

1.1.5 纳入标准与排除标准 纳入标准:(1)*VDR* 基因多态性(*TaqI* rs731236、*ApaI* rs7975232、*BsmI* rs1544410、*FokI* rs10735810)与儿童龋病易感性关联的病例对照研究;(2)研究对象≤18 岁;(3)报告基因型或等位基因频率;(4)对照组儿童 DMFT 评分为 0。排除标准:(1)数据不完整,无法提取基因型或等位基因频率;(2)会议文章,病例报告,综述;(3)无法获取原文和重复报告的研究;(4)未发表的研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、中国生物医学文献数据库(CBM)和 PubMed、EMBase、the Cochrane Library、Web of Science 数据库,搜集与 *VDR* 基因多态性与儿童龋病易感性相关的病例对照研究,检索时限从建库至 2021 年 9 月。检索策略:首先对关键词进行检索,包括关键词的所有同义词及变形,并采取自由词+主题词进行检索,其次用逻辑词“AND”对各组段连接,得到检索结果。中文关键词包括维生素 D 受体、基因多态性、儿童、龋病等。英文关键词包括 vitamin D receptors、single nucleotide polymorphisms、children、dental caries 等。以 PubMed 为例,检索策略为#1 Search (((Vit D) OR Vitamin D) OR calciferol) OR “Vitamin D Receptor”[MeSH]。#2 Search ((((((SNPs) OR gene) OR genetic) OR polymorphism) OR allele) OR variation) OR “Polymorphism”[MeSH]。#3 Search ((children) OR childhood) OR “child”[MeSH]。#4 Search (((carious lesion) OR dental decay) OR carious dentin) OR “dental caries”[MeSH]。

1.3 文献筛选及资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。文献筛选时首先阅读文题和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文以确定是否纳入。如有分歧,则通过讨论或与第 3 方协商解决。资料提取内容包括第一作者、发表年份、国家、研究对象性别、种族及年龄、研究样本量、分组标准(DMFT 评分)、DNA 样本来源、基因分型方法、*VDR* 基因种类(*TaqI*、*ApaI*、*BsmI*、*FokI*)、病例组及对照组中每种基因型频率、对照组的哈代温伯格定律(Hardy Weinberg Equilibrium, HWE)检测等。对于未知但对本研究非常重要的信息,通过邮件联系原作者获取。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究人员独立使用纽卡斯尔-渥太华量表(http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp),对纳入的病例对照研究进行评价。其中包括 3 个类别、8 个条目,评价得分最高为 9☆。得分 0~3☆为低质量、4~6☆为中质量、7~9☆为高质量。

1.5 统计学方法

应用 Stata 15.0 软件进行 Meta 分析。首先使用专用软件(https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl)对纳入研究的对照组基因型进行 HWE 检验,若 $P<0.05$,则对照组基因型不符合 HWE 平衡。采用 OR 及 95%CI 作为合并分析的效应量,以 $\alpha=0.05$ 为 Meta 分析的检验水准。运用 Q 检验和 I^2 来评估研究之间是否存在统计学异质性,亚组分析后,若 $P>0.1$,$I^2<50\%$,则表示研究间不存在统计学异质性,采用固定效应模型,否则采用随机效应模型进行合并分析。通过剔除对照组中不符合遗传平衡的研究进行敏感性分析,并采用线性回归模型(Begg's test)检验发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检获得 47 篇文献,其中包括 37 篇英文文献,10 篇中文文献,经逐层筛选,最终纳入 6 篇[6-11]病例对照研究。文献筛选流程见图 1。

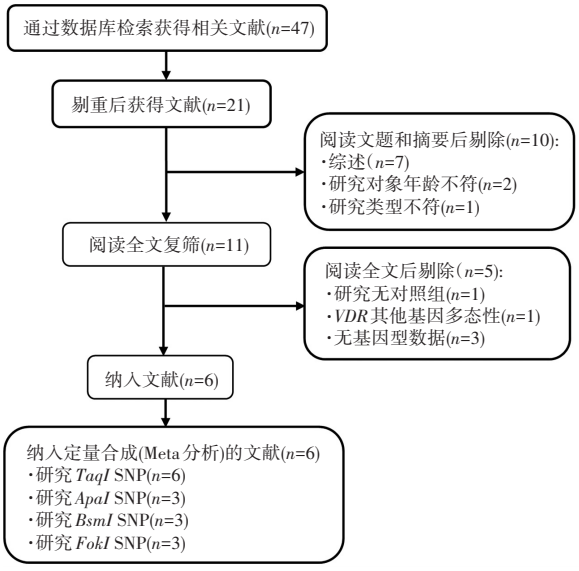

图 1 文献筛选流程

2.2 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果

6 项研究有 3 项在中国[8-9,11]进行,1 项在印度[6],1 项在土耳其[7],1 项在捷克[10]。3 项研究[6-7,10]参与者为白种人,3 项研究[8-9,11]为黄种人。总样本量为 1 987 例,包括病例组 1 160 例、对照组 827 例。纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果见表 1。纳入研究的病例组和对照组基因型频数分布见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 *TaqI* rs731236 多态性与儿童龋病易感性 共纳入 6 项研究,病例组 1 160 例,健康对照组 827 例。*TaqI* rs731236 在亚洲黄种人群中,显性模型(tt+Tt *vs.* TT, OR=0.66, 95% CI 0.47~0.91, $P=0.013$),杂合子模型(Tt *vs.* TT, OR=0.66, 95% CI 0.47~0.91, $P=0.013$)与儿童龋病易感性存在显著关联,见表 3、图 2、图 3。

表 1　纳入研究的基本特征

纳入研究	年份	国家	人种	例数(T/C)	年龄/岁	DMFT 评分/分(T/C)	DNA 样本提取	基因分型方法	基因多态性	HWE	NOS/分
Aribam V G,等[6]	2020	印度	白种人	60/60	12~16	>3/0	唾液	PCR-RFLP	*TaqI*	是	6
Cogulu D,等[7]	2016	土耳其	白种人	112/38	6~12	≥1/0	静脉血	PCR-RFLP	*TaqI*	是	7
Kong Y Y,等[8]	2017	中国	黄种人	249/131	4~7	≥1/0	颊黏膜	PCR-RFLP	*TaqI*、*ApaI*、*BsmI*、*FokI*	是	8
Yu M,等[9]	2017	中国	黄种人	200/200	12	≥0/0	颊黏膜	PCR-RFLP	*TaqI*、*ApaI*、*BsmI*、*FokI*	是	8
Holla L I,等[10]	2017	捷克	白种人	235/153	13~15	≥1/0	颊黏膜	Taq-Man	*TaqI*	是	7
Qin X,等[11]	2019	中国	黄种人	304/245	3~5	≥1/0	颊黏膜	Taq-Man	*TaqI*、*ApaI*、*BsmI*、*FokI*	是	8

注:T 为病例组;C 为对照组

表 2　龋病组和健康对照组 VDR 多态性基因型频数分布　　例

纳入研究	病例组				对照组			
	TaqI rs731236 (TT/Tt/tt)	*ApaI* rs7975232 (AA/Aa/aa)	*BsmI* rs1544410 (BB/Bb/bb)	*FokI* rs10735810 (FF/Ff/ff)	*TaqI* rs731236 (TT/Tt/tt)	*ApaI* rs7975232 (AA/Aa/aa)	*BsmI* rs1544410 (BB/Bb/bb)	*FokI* rs10735810 (FF/Ff/ff)
Aribam V G,等[6]	22/25/13	-	-	-	26/23/11	-	-	-
Cogulu D,等[7]	35/46/31	-	-	-	15/14/9	-	-	-
Kong Y Y,等[8]	230/19/0	44/87/118	0/152/97	69/132/48	120/11/0	18/43/70	0/60/71	34/63/34
Yu M,等[9]	171/29/0	33/85/82	0/36/164	86/96/18	158/42/0	24/79/97	0/31/169	65/86/49
Holla L I,等[10]	95/110/30	-	-	-	51/85/17	-	-	-
Qin X,等[11]	274/29/1	17/129/157	0/28/276	98/160/46	206/37/1	21/100/123	1/31/213	75/119/51

表 3　*TaqI* rs731236 与儿童龋病易感性的 Meta 分析结果

人种	纳入研究数	遗传模型	样本量 (T/C)	Meta 分析结果 OR(95% CI)	*P*	效应模型	异质性检验结果 I^2/%	*P*
全部(混合人种)	6	等位基因	1 160/827	0.89(0.74~1.07)	0.198	固定	26.2	0.235
		显性	1 160/827	0.79(0.62~0.99)	0.043	固定	20.6	0.278
		隐性	1 160/827	1.19(0.77~1.84)	0.435	固定	0.0	0.993
		纯合子	1 160/827	1.15(0.72~1.86)	0.559	固定	0.0	0.847
		杂合子	1 160/827	0.76(0.59~0.96)	0.022	固定	6.8	0.373
黄种人	3	等位基因	753/576	0.68(0.50~0.93)	0.866	固定	0.0	0.705
		显性	753/577	0.66(0.47~0.91)	0.013	固定	0.0	0.669
		隐性	753/578	0.80(0.05~12.89)	0.876	固定	-	-
		纯合子	753/579	0.75(0.05~12.09)	0.840	固定	-	-
		杂合子	753/580	0.66(0.47~0.91)	0.013	固定	0.0	0.663
白种人	3	等位基因	407/251	1.26(0.87~1.82)	0.226	固定	1.6	0.362
		显性	407/252	0.94(0.68~1.31)	0.707	固定	38.8	0.195
		隐性	407/253	1.20(0.77~1.87)	0.415	固定	0.0	0.994
		纯合子	407/254	1.17(0.72~1.90)	0.530	固定	0.0	0.699
		杂合子	407/255	0.88(0.62~1.25)	0.486	固定	36.0	0.210

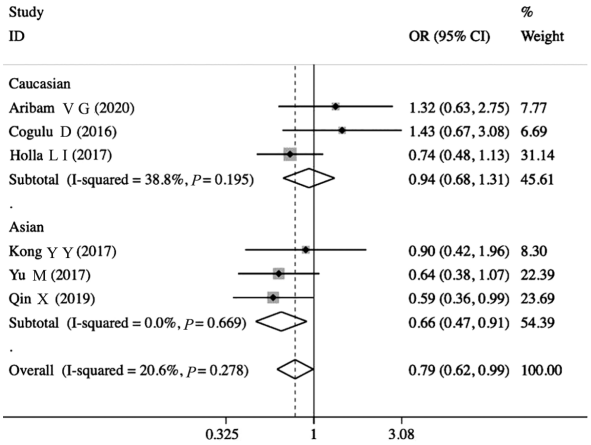

图 2　*TaqI* rs731236(tt+Tt *vs.* TT)与儿童龋病易感性的 Meta 分析

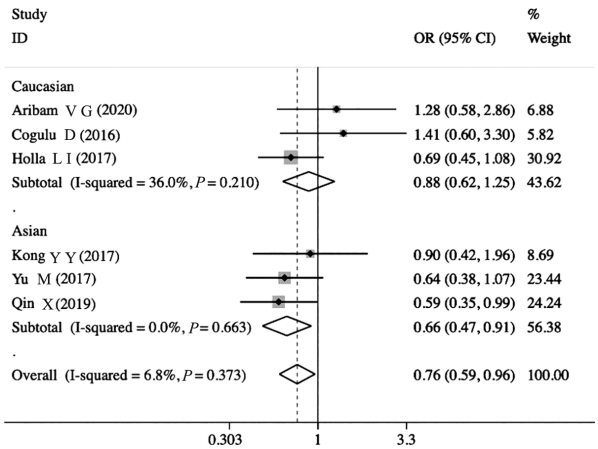

图 3　*TaqI* rs731236(Tt *vs.* TT)与儿童龋病易感性的 Meta 分析

2.3.2 *ApaI* rs7975232 多态性与儿童龋病易感性 共纳入 3 项研究，均为亚洲黄种人群，病例组 753 例，健康对照组 576 例。*ApaI* rs7975232 多态性各遗传模型与儿童龋病易感性无显著关联，见表 4。

表 4 *ApaI* rs7975232 与儿童龋病易感性的 Meta 分析结果

人种	纳入研究数	遗传模型	样本量/例	Meta 分析结果		效应模型	异质性检验结果	
			(T/C)	OR(95% CI)	*P*		I^2/%	*P*
黄种人	3	等位基因	753/576	1.13(0.88~1.44)	0.347	随机	52.5	0.122
		显性	753/576	1.15(0.92~1.43)	0.209	固定	14.8	0.309
		隐性	753/576	1.10(0.67~1.81)	0.713	随机	50.5	0.133
		纯合子	753/576	1.166(0.66~2.04)	0.594	随机	57.4	0.096
		杂合子	753/576	1.13(0.90~1.43)	0.300	固定	0	0.687

2.3.3 *BsmI* rs1544410 多态性与儿童龋病易感性 共纳入 3 项研究，均为亚洲黄种人群，病例组 753 例，健康对照组 576 例。*BsmI* rs1544410 多态性各遗传模型与儿童龋病易感性无显著关联，见表 5。

表 5 *BsmI* rs1544410 与儿童龋病易感性的 Meta 分析结果

人种	纳入研究数	遗传模型	样本量/例	Meta 分析结果		效应模型	异质性检验结果	
			(T/C)	OR(95% CI)	*P*		I^2/%	*P*
黄种人	3	等位基因	753/576	1.08(0.68~1.72)	0.735	随机	68.0	0.044
		显性	753/576	1.16(0.65~2.09)	0.610	随机	76.0	0.016
		隐性	753/576	0.27(0.01~6.60)	0.420	固定	–	–
		纯合子	753/576	0.26(0.01~6.35)	0.407	固定	–	–
		杂合子	753/576	1.18(0.67~2.07)	0.569	随机	74.2	0.021

2.3.4 *FokI* rs10735810 多态性与儿童龋病易感性 共纳入 3 项研究，均为亚洲黄种人群，病例组 753 例，健康对照组 576 例。*FokI* rs10735810 等位基因模型(f *vs.* F，OR=0.75，95%CI 0.59~0.97，*P*=0.027)，隐性模型(ff *vs.* Ff+FF，OR=0.53，95%CI 0.33~0.87，*P*=0.011)，纯合子模型(ff *vs.* FF，OR=0.53，95%CI 0.39~0.74，*P*=0.025)与儿童龋病易感性存在显著关联，见图 4、图 5、图 6、表 6。

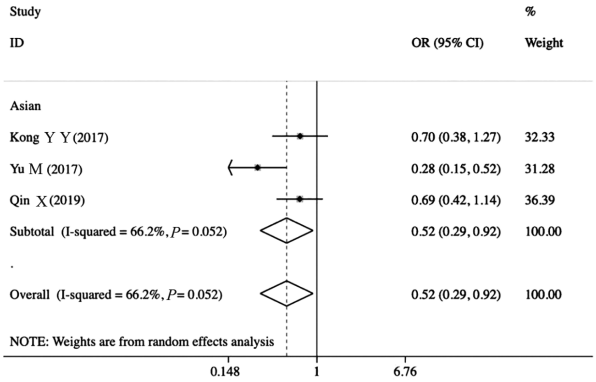

图 4 *FokI* rs10735810(f *vs.* F)与儿童龋病易感性的 Meta 分析

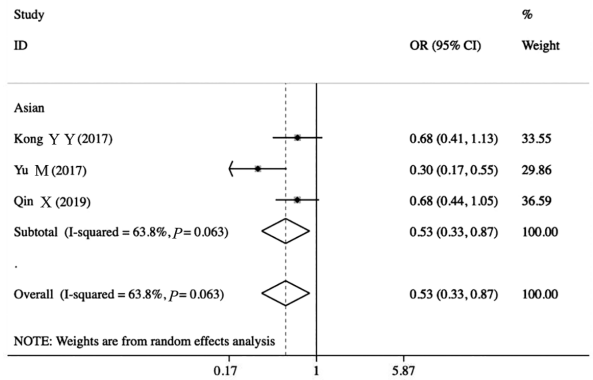

图 5 *FokI* rs10735810(ff *vs.* Ff+FF)与儿童龋病易感性的 Meta 分析

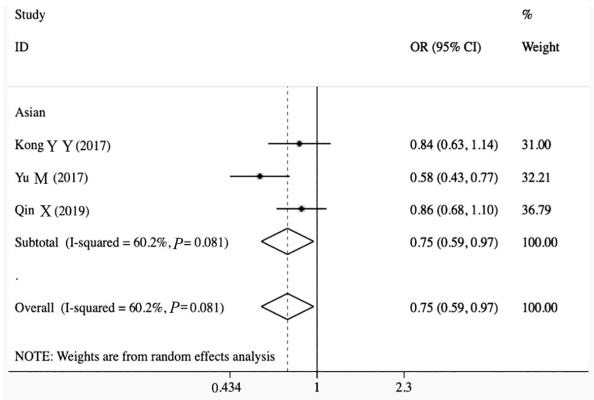

图 6 *FokI* rs10735810(ff *vs.* FF)与儿童龋病易感性的 Meta 分析

2.4 发表偏倚评价

针对 *TaqI* rs731236 多态性各遗传模型采用 Begger's 法进行发表偏倚检验，结果显示未发现显著的发表偏倚(等位基因模型 *P*=0.260，显性模型 *P*=0.260，隐性模型 *P*=0.734，纯合子模型 *P*=1.000，杂合子模型 *P*=0.060)。

3 讨论

VDR 基因已被证明与多种疾病有关，是一种多效性基因[12-13]。人类 *VDR* 基因位点位于染色体 12q13.1 区域上，其包含多个多态性区域，常见的为 *ApaI*、*BsmI*、*TaqI* 和 *FokI*[14]。*VDR* 基因通过介导维生素 D 最活跃的代谢物 1,25 二羟基维生素 D_3[1,25(OH)$_2$$D_3$]控制骨骼和钙稳态，促进钙在牙釉质上的沉积，在牙本质及牙釉质的矿化过程起重要作用[15]。一项队列研究表明牙釉质发育不良与龋病风险相关[16]。同时维生素 D 也是免疫系统的重要组成部分，维生素 D 缺乏会阻碍免疫系统对口腔微生物的正常免疫，因此 *VDR* 基因可能是龋病相关的候选基因[17]。

表 6　*FokI* rs10735810 与儿童龋病易感性的 Meta 分析结果

人种	纳入研究数	遗传模型	样本量/例	Meta 分析结果		效应模型	异质性检验结果	
			(T/C)	OR(95% CI)	*P*		I^2/%	*P*
黄种人	3	等位基因	753/576	0.75(0.59~0.97)	0.027	随机	60.2	0.081
		显性	753/576	0.84(0.66~1.06)	0.137	固定	23.1	0.272
		隐性	753/576	0.53(0.33~0.87)	0.011	随机	63.8	0.063
		纯合子	753/576	0.53(0.39~0.74)	0.011	随机	66.2	0.052
		杂合子	753/576	0.96(0.75~1.24)	0.774	固定	0	0.762

本研究 Meta 分析结果显示,*TaqI* 在显性和杂合子模型下,与亚洲黄种儿童龋病易感性降低相关,与白种儿童龋病易感性不相关。*FokI* 在等位基因纯合子隐性模型下,与亚洲黄种儿童龋病易感性降低相关。*TaqI* 和 *FokI* 多态性分别位于 VDR 第 9 外显子 3′未翻译区和第 2 外显子 5′启动子区,据研究报道,基因型 *FokI* FF 的携带者相比基因型 ff 的携带者,其血清 1,25$(OH)_2D_3$ 水平更低[18]。基因型 *TaqI* TT 的携带者 1,25$(OH)_2D_3$ 水平最低,其次是杂合型 Tt 和纯合型 tt[19]。上述报道与本研究结果一致,进一步表明 *TaqI* 的 t 等位基因及 tt、Tt 基因型,*FokI* 的 f 等位基因及 ff 基因型可能是儿童龋病的保护因素。Meta 分析显示,*TaqI* 多态性只与亚洲儿童龋病易感性有关联,这种差异反映了 *TaqI* 基因突变可能受民族差异影响,*TaqI* 多态性可能只是亚洲人群的一个重要遗传因素。研究表明,*VDR* 基因多态性的种族差异与其荷尔蒙稳态和骨表型相关,且受生活方式、饮食和阳光照射等环境因素的影响[20]。儿童体内 1,25$(OH)_2D_3$ 水平与日照时间及维生素 D 的摄入量呈正相关[21]。关于 *TaqI* 基因的 6 项研究,其中 3 项研究[6-7,10]分别在捷克、土耳其、印度,3 项研究[8-9,11]在中国,中国的平均日照时间比其他 3 个国家长约 1 h,且生活方式及饮食习惯均不同,经济发展水平也有一定的差距,这些因素均可能影响 *TaqI* 基因多态性与儿童龋病易感性的种族差异。由于纳入的研究样本量较小,因此对于 *TaqI* 多态性与白种人群龋易感性的关系还需更大样本量,更多不同国家儿童来进一步验证。本研究通过对种族进行亚组分析消除了部分研究异质性,分析剩余异质性主要来源于本文纳入的 3 项中国研究,其中 2 项[8-9]在中国广州,1 项[11]在中国山东,这种差异可能和中国南北地区地理差异、饮食习惯(饮食中维生素 D 的摄入量)、气候(日照时间)有关。

本研究的局限性:(1)纳入研究的数量较少,导致 Meta 分析时统计能力较低;(2)纳入的研究中多数未报道纳入人群的地理及社会环境与研究基因的相互作用,这可能为各研究间除种族以外的主要异质性来源;(3)除 3 项亚洲研究外,其余 3 项研究均未报告 *ApaI*、*BsmI*、*FokI* 基因多态性与儿童龋病的关系,因此无法获取 *ApaI*、*BsmI*、*FokI* 基因多态性与其他人种儿童龋病发病风险的相关性。

综上所述,当前证据表明 *VDR*(*TaqI*、*FokI*)基因多态性与亚洲儿童龋病易感性存在显著关联。受纳入研究数量及质量的限制,上述结论还需要更多高质量、大样本量的回顾性研究来进一步验证。

参考文献:

[1] BARBOSA M C, LIMA D C, REIS C L, et al. Vitamin D receptor *FokI* and *BglI* genetic polymorphisms, dental caries, and gingivitis [J]. Int J Paediatr Dent, 2020, 30(1): 642-649.

[2] ALMOUDI M M, HUSSEIN A S, HASSAN M I, et al. Dental caries and vitamin D status in children in Asia [J]. Pediatr Int, 2019, 61(4): 327-338.

[3] SHARIFI R, JAHEDI S, MOZAFFARI H R, et al. Association of *LTF*, *ENAM*, and *AMELX* polymorphisms with dental caries susceptibility: a Meta-analysis [J]. BMC Oral Health, 2020, 20(1): 132.

[4] RYAN J W, ANDERSON P H, MORRIS H A. Pleiotropic activities of vitamin D receptors--adequate activation for multiple health outcomes [J]. Clin Biochem Rev, 2015, 36(2): 53-61.

[5] BARBOSA M C F, LIMA D C, REIS C L B, et al. Vitamin D receptor *FokI* and *BglI* genetic polymorphisms, dental caries, and gingivitis [J]. Int J Paediatr Dent, 2020, 30(5): 642-649.

[6] ARIBAM V G, ASWATH N, RAMANATHAN A. Single-nucleotide polymorphism in vitamin D receptor gene and its association with dental caries in children [J]. J Indian Soc Pedod Prev Dent, 2020, 38(1): 8-13.

[7] COGULU D, ONAY H, OZDEMIR Y, et al. The role of vitamin D receptor polymorphisms on dental caries [J]. J Clin Pediatr Dent, 2016, 40(3): 211-214.

[8] KONG Y Y, ZHENG J M, ZHANG W J, et al. The relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and deciduous tooth decay in Chinese children [J]. BMC Oral Health, 2017, 17(1): 111-116.

[9] YU M, JIANG Q Z, SUN Z Y, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in vitamin D receptor gene polymorphisms and permanent tooth caries susceptibility to permanent tooth caries in Chinese adolescent [J]. Biomed Res Int, 2017(1): 409-416.

[10] HOLLA L I, LINHARTOVA P B, KASTOVSKY J, et al. Vitamin D receptor *TaqI* gene polymorphism and dental caries in Czech children [J]. Caries Res, 2017, 51(1): 7-11.

[11] QIN X, SHAO L, ZHANG L, et al. Investigation of interaction between vitamin D receptor gene polymorphisms and environmental factors in early childhood caries in Chinese children [J]. Biomed Res Int, 2019(1): 431-440.

[12] ATAZADEH F, FAZELI Z, VAHIDNEZHAD H, et al. Increased level of cathelicidin (LL-37) in vitiligo: possible pathway independent from vitamin D receptor gene polymorphism [J]. Exp Dermatol, 2020, 29(12): 1176-1185.

[13] MATINI A H, JAFARIAN-DEHKORDI N, BAHMANI B, et al.

Association of *ApaI* and *TaqI* polymorphisms in *VDR* gene with breast cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(9): 2667-2672.
[14] CAVALLARI T, ARIMA L Y, FERRASA A, et al. Dental caries: genetic and protein interactions [J]. Arch Oral Biol, 2019, 108(1): 104-113.
[15] FATTURI A L, MENONCIN B L, REYES M T, et al. The relationship between molar incisor hypomineralization, dental caries, socioeconomic factors, and polymorphisms in the vitamin D receptor gene: a population-based study [J]. Clin Oral Investig, 2020, 24(11): 3971-3980.
[16] HONG L, LEVY S M, WARREN J J, et al. Association between enamelhypoplasia and dental caries in primary second molars: a cohort study [J]. Caries Res, 2009, 43(5): 345-353.
[17] CLARK A, MACH N. Role of Vitamin D in the hygiene hypothesis: the interplay between vitamin D, vitamin d receptors, gut microbiota, and immune response [J]. Front Immunol, 2016, 23(7): 627-639.
[18] ZHENG S Z, ZHANG D G, HAO W, et al. The association between vitamin D receptor polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with ulcerative colitis in Chinese Han population [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2017, 41(1): 110-117.
[19] DONGMEI Y, YONG S, SAI L, et al. The *TaqI* gene polymorphisms of VDR and the circulating 1,25-dihydroxyvitamin D levels confer the risk for the keloid scarring in Chinese cohorts [J]. Cell Physiol Biochem, 2013, 32(1): 39-45.
[20] ZHANG W, LI Y, LIN J, et al. Cariogenicity of Candida albicans of distinct genotypes among 3-5-year-old Uygur children in Kashgar, China--a case-control study [J]. BMC Oral Health, 2018, 18(1): 203-211.
[21] ENGELSEN O, BRUSTAD M, AKSNES L, et al. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness [J]. Photochem Photobiol, 2005, 81(6): 1287-1290.

（编辑：杨丹）
（收稿日期：2021-09-24 修回日期：2022-02-17）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.09.006

· 论著 ·

超细颗粒丙酸倍氯米松对哮喘患者小气道异常疗效的 Meta 分析

谢建芳，朱琳，刘莎，刘芳君，田代印（重庆医科大学附属儿童医院，儿童发育疾病研究教育部重点实验室，国家儿童健康与疾病临床医学研究中心，儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地，儿科学重庆市重点实验室，重庆 400014）

[摘要]目的：系统评价超细颗粒倍氯米松（BDP）与普通吸入性糖皮质激素（ICS）对哮喘患者小气道异常的疗效，为小气道功能障碍哮喘患者的治疗提供参考。**方法：**计算机检索 the Cochrane Library、PubMed、EMBase、Clinical Trials.gov、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库（CBM）、维普数据库，收集关于超细颗粒 BDP 与普通 ICS 对哮喘患者小气道影响的随机对照试验（RCT），检索时限均为建库至 2021 年 11 月。两位研究人员独立筛选文献、提取资料及评估方法学质量后，采用 Cochrane 风险偏倚评估工具，RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。**结果：**最终纳入 12 篇 RCT。超细颗粒 BDP 与普通 ICS 在改善最大呼气中段流速（MMEF，SMD=0.55，95%CI 0.08～1.03，$P<0.05$）、闭合容量（CC，MD=−0.33，95%CI −0.39～−0.27，$P<0.01$）、小气道阻力（MD=−0.03，95%CI −0.05～−0.01，$P<0.01$）方面比较差异均有统计学意义。超细颗粒 BDP 与普通 ICS 在剩余 50%肺活量时的用力呼气流量（MEF_{50}，MD=2.36，95%CI −5.09～9.80，$P>0.05$）、剩余 25%肺活量时的用力呼气流量（MEF_{25}，MD=4.81，95%CI −1.60～11.22，$P>0.05$）、残气量（RV，SMD=−0.21，95%CI −0.81～−0.38，$P>0.05$）、残气量/肺总量（RV/TLC，SMD=−0.36，95%CI −1.06～0.33，$P>0.05$）、闭合容量（CV，SMD=−1.14，95%CI −3.23～0.94，$P>0.05$）、肺泡一氧化氮（CaNO，MD=−0.35，95%CI −1.29～0.60，$P>0.05$）方面比较差异均无统计学意义。**结论：**超细颗粒 BDP 与普通 ICS 治疗哮喘患者小气道异常比较，在改善 MMEF、CC 和小气道阻力上具有优势。受样本量及小气道参数不同的影响，此结论尚需更多高质量研究进一步验证。

[关键词]哮喘；小气道；超细颗粒；倍氯米松；系统评价；Meta 分析
[中图分类号]R725.6 **[文献标识码]**A **[文章编号]**1672-108X(2023)09-0019-07

Meta-Analysis of Ultrafine Beclomethasone Dipropionate Granules in the Treatment of Small Airway Abnormalities in Children with Asthma

Xie Jianfang, Zhu Lin, Liu Sha, Liu Fangjun, Tian Dianyin (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*)

作者简介：谢建芳（1995.10−），女，硕士，主要从事儿童呼吸系统疾病研究，E-mail：1334242046@qq.com。
通信作者：田代印（1977.05−），女，博士，教授，主要从事儿童呼吸系统疾病研究，E-mail：t_dy@163.com。