DOI:10.16016/j.1000-5404.201609154

重庆市永川区3~6岁留守儿童25-羟维生素D水平及其与维生素D受体基因*FOK* Ⅰ位点多态性的相关性研究

田 谧[1],李 远[2],王 燕[1],龚 放[1] (402160 重庆永川,重庆医科大学附属永川医院:儿科[1],中心实验室[2])

[摘要] **目的** 了解重庆市永川区乡镇3~6岁留守儿童维生素D营养状况,探讨维生素D受体基因*FOK* Ⅰ位点多态性与25-羟维生素D[25-(OH)D]的相关性。**方法** 2015年11月-2016年4月期间,由重庆医科大学附属永川医院招募永川区部分乡镇3~6岁留守儿童进行健康体检,以非留守儿童作为对照,采用液相色谱串联质谱法进行血清25-(OH)D水平检测,采用聚合酶链反应限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法进行*FOK* Ⅰ位点基因型检测。**结果** ①285例3~6岁留守儿童血清25-(OH)D平均水平为(19.566±5.185)ng/mL,维生素D充足占2.81%;不足组占41.40%;缺乏占52.98%;严重缺乏占2.81%。留守儿童组血清25-(OH)D较之非留守儿童组低,但两组比较无显著差异。其中3岁组25-(OH)D平均水平最高,各年龄组维生素D水平比较差异有统计学意义($P<0.001$)。②ff基因型的维生素D水平较其余2种基因型低,但3种基因型的维生素D水平差异无显著统计学意义($P>0.05$)。采用协方差分析校正年龄对维生素D水平的影响后,各基因型维生素D水平相比较差异仍无显著统计学意义($P>0.05$)。**结论** 重庆市永川区留守儿童25-(OH)D水平严重低下,需采取措施提高维生素D水平,VDR受体基因*FOK* Ⅰ位点多态性可能与25-(OH)D水平无关。

[关键词] 留守儿童;25-羟维生素D;维生素D受体基因多态性

[中图法分类号] R153.2; R195.2; R394.5 [文献标志码] A

Serum levels of 25-hydroxy vitamin D in 3 to 6-year-old left-behind children in Yongchuan District and its correlation with vitamin D receptor *FOK* Ⅰ genetic polymorphism

Tian Mi[1], Li Yuan[2], Wang Yan[1], Gong Fang[1]([1]Department of Pediatrics, [2]Center for Clinical Laboratory, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 402160, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the status and deficiency of 25-hydroxy vitamin D [25-(OH)D] in left-behind children at 3~6 years old living in Yongchuan District, Chongqing, and to explore the correlation of vitamin D receptor (VDR) genetic polymorphism *FOK* Ⅰ and serum levels of 25-(OH)D3. **Methods** A total of 285 left-behind children at the age of 3 to 6 living in some towns of Yongchuan District were recruited in our hospital during November 2015 to April 2016. They all took physical examination, and their serum level of 25-(OH)D was detected by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. The genotypes of *FOK* Ⅰ polymorphisms for VDR gene were analyzed with polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). **Results** ① The average serum level of 25-(OH)D was 19.566±5.185 ng/mL in the 285 children, with 8 cases (2.81%) sufficient, 118 cases (41.40%) insufficient, 151 cases (52.98%) deficient and 8 cases (2.81%) severely deficient. The level was lower in the left-behind children than the non-left-behind children, though no statistical difference. The level was the

[基金项目] 国家高技术研究发展计划子课题项目(2014AA022304)

[通信作者] 龚 放,电话:(023)85381256,E-mail:gflinda@163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20161219.1444.012.html

highest in the 3-yea-old group, and statistical differences were observed among the different age groups ($P < 0.001$). ② The serum level of 25-(OH)D was lower in the children with ff genotype than those with Ff and FF genotypes, but there was no statistical difference among different genotypes groups ($P > 0.05$). Covariance analysis indicated that there was no statistical difference in the serum level of 25-(OH)D among the different genotypes groups after adjustment of age ($P > 0.05$). **Conclusion** The serum level of 25-(OH)D is severely low in the left-behind children at the age of 3 to 6 in Yongchuan District. Some measures should be implied to improve the levels. Fok I polymorphisms in VDR gene might have no correlation with the serum level of 25-(OH)D.

[**Key words**] left-behind children; 25-hydroxy vitamin D; vitamin D receptor; polymorphism

Supported by the National High Technology Research and Development Program of China (2014AA022304). Corresponding author: Gong Fang, E-mail: gflinda@163.com

维生素D是人体必需的营养素,是体内钙稳态及骨代谢主要调节因子之一,其作用除经典的调节钙磷代谢外,还在免疫系统调节,抑制细胞坏死、肿瘤浸润和转移,调节细胞增殖和分化等方面起重要作用[1-2]。3~6岁正是儿童生长发育的关键阶段,其维生素D营养状况不仅关系着现阶段的生长发育,也影响成年后的健康情况。25-(OH)D是维生素D在血液循环中的主要代谢产物,是人体内维生素D的主要储存形式,其在血液中浓度高、稳定、循环半衰期长,故是反应维生素D营养状况的最佳测评指标[3,11]。近年各地对儿童维生素D水平的调查较多,但对留守儿童这一特殊群体的维生素D营养状况调查尚缺。因此,本研究将通过检测25-(OH)D水平,对永川地区3~6岁留守儿童维生素D的营养状况进行调查评估。活性维生素D主要通过与维生素D受体(Vitamin D Receptor, VDR)结合发挥生物学作用。VDR基因存在单个碱基突变,这个单个核苷酸突变称为单核苷酸多态性,现认为与骨代谢相关的VDR基因多态性主要为*Bsm* Ⅰ、*Apa* Ⅰ、*Taq* Ⅰ和*Fok* Ⅰ四个酶切位点[16]。迄今为止研究主要认为维生素D的代谢主要受环境因素影响,有关维生素D代谢产物浓度与VDR基因多态性关系的研究较少。因此,本研究同时探讨VDR基因*Fok* Ⅰ位点多态性与25-(OH)D的相关性。

1 对象与方法:

1.1 研究对象

2015年11月-2016年4月(冬春季)期间,由重庆医科大学附属永川医院招募永川区部分乡镇3~6岁留守儿童进行健康体检,最终招募儿童共计285人,其中男童155人,女童130人;同时以来我院儿保科就诊的健康非留守儿童作为对照组,共计141人,其中男童78人,女童63人。留守儿童是指父母双方或其中一方目前为在外务工或经商的农民,且在外务工时间到调查时达到或超过6个月,儿童在当地居住的时间达到或超过6个月(不论户口是否在当地)的儿童。所有研究对象均无明显骨骼系统异常,除外肝、肾疾病、遗传代谢性疾病等影响骨代谢疾病。所有儿童均参与维生素D水平检测,同时参与*FOK* Ⅰ位点基因型检测的有191人,其中男童101人,女童90人,该部分儿童近期无影响骨代谢药物使用史(如维生素D制剂、肾上腺皮质激素等免疫抑制剂),留守儿童还需参与调查问卷填写及体格测量。

1.2 研究方法

1.2.1 基本情况 首先由我院医务人员向监护人进行维生素D相关知识介绍,所有研究对象均在监护人知情选择的基础上进行维生素D及VDR基因*FOK* Ⅰ位点多态性的检测。随后进行调查问卷填写,内容包括儿童基本情况、监护人情况、近期乳类摄入情况、维生素D制剂补充情况、户外活动时间和既往患病情况,所有情况均由经培训的医务人员询问填写。

1.2.2 体格测量 测量儿童的身高、体质量,参考2007年世界卫生组织发布的儿童生长标准计算Z评分。评价标准:①年龄别体质量(WAZ),WAZ < -2为低体质量,WAZ > 2为超重;②年龄别身高(HAZ),HAZ < -2为生长迟缓;③身高别体质量(WHZ),WHZ < -2为消瘦,WHZ > 2为肥胖。

1.2.3 维生素D水平测定 采用干燥促凝管收集清晨空腹静脉血2 mL,室温下放置20~40 min后离心分离血清,采用液相色谱串联质谱发进行血清25-(OH)D水平检测。仪器为美国AB公司的液相色谱串联质谱仪(API4000),试剂采用了美国SIGMA公司的标准品和内标品及德国RECIPE公司的质控品。所

有检测均严格按仪器操作规程和试剂说明书进行。维生素D营养状况评价标准[4-5]：①维生素D严重缺乏：25-(OH)D≤10 ng/mL；②维生素D缺乏：10 ng/mL < 25-(OH)D≤20 ng/mL；③维生素D不足：20 ng/mL < 25-(OH)D≤30 ng/mL；④维生素D充足：30 ng/mL < 25-(OH)D≤100 ng/mL；⑤维生素D过量：100 ng/mL < 25-(OH)D≤150 ng/mL；⑥维生素D中毒：25-(OH)D > 150 ng/mL。

1.2.4 *Fok* Ⅰ位点基因型检测 采用EDTA抗凝管收集静脉血2 mL，用全血DNA提取试剂盒(天根生化科技公司提供)提取DNA，-20 ℃保存。采用聚合酶链反应限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法检测VDR基因型。扩增试剂盒(Takara提供)，引物按文献设计[6]上游引物5′-GATGCCAGCTGGCCCTGGCACTG-3′，下游引物5′- ATGGAAACACCTTGCTTCTTCTC-CCTC-3′(由life公司合成)，反应总体积25 μL，其中模板DNA 3 μL，两端引物各0.8 μL，Taq DNA聚合酶0.15 μL，25 mmol/ L MgCL2 1 μL，2.5 mmol/L dNTP 1 μL，10×PCR缓冲液2.5 μL，灭菌双蒸馏水补齐至25 μL。反应条件为：94 ℃预变性5 min后进行30次循环，每个循环的条件是94 ℃变性30 s，65 ℃退火30 s、72 ℃延伸45 s，循环完后72 ℃延伸5 min。取10 μL PCR扩增产物，加入FOK Ⅰ内切酶(美国NEB公司提供)1 U，10×NEbuffer 2μL，灭菌双蒸馏水补齐至20 μL。37 ℃水浴消化3 h。酶切产物于2% EB的琼脂糖凝胶上电泳后用凝胶图像分析系统分析基因型。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0软件进行统计学处理。计量资料采用$\bar{x} \pm s$表示，两组间比较采用独立样本t检验，多组比较采用方差分析，多组中两两比较采用LSD检验；率的比较采用卡方检验，以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基础资料

参与维生素D检测的285名留守儿童中，每日平均奶量达到500 mL以上的仅占5.2%，31.6%儿童每日平均奶量在250～500 mL之间，其余每日奶量多在250 mL以下。全天户外活动时间达到2 h以上的儿童占92%，1～2 h儿童占7.7%。3岁以前补充过维生素D制剂的儿童约有27.4%，3岁以后仍有补充外源性维生素D的仅占5%左右。

2.2 体格发育情况

本研究中共有278名留守儿童完整的收集到了身高及体重信息，其中生长迟缓问题较为严重，超重问题也较突出。见表1。经Z评分分析，本地区留守儿童生长迟缓率为14%，消瘦及低体重率为1.4%和2.2%，而超重及肥胖率分别为2.5%和5%。男性儿童超重及肥胖率均高于女性。见表2。

表2 不同性别儿童体格评价结果[例(%)]

性别	例数	生长迟缓	消瘦	肥胖	低体质量	超重
男	151	22(14.6)	1(0.7)	12(7.9)	2(1.3)	5(3.3)
女	127	17(13.4)	3(2.4)	2(1.6)	4(3.1)	2(1.6)
合计	278	39(14.0)	4(1.4)	14(5.0)	6(2.2)	7(2.5)

2.3 血清25-(OH)D总体水平及年龄、性别对25-(OH)D水平的影响

本次研究共有426名儿童进行了维生素D检测，血清25-(OH)D平均水平为(19.886±5.136)ng/mL，其中留守儿童组血清25-(OH)D平均水平为(19.566±5.185)ng/mL，非留守儿童组血清25-(OH)D平均水平为(20.533±4.989)ng/mL，非留守儿童组血清25-(OH)D高于留守儿童组，但两组比较无显著差异(t=1.834，P>0.05)。按照维生素D缺乏的评价标准分组，留守儿童组维生素D严重缺乏8例，占2.81%；维生素D缺乏151例，占52.98%；维生素D不足(临界水平)118例，占41.40%，维生素D充足8例，占2.81%；非留守儿童组无维生素D严重缺乏者；维生素D缺乏67例，占47.5%；维生素D不足(临界水平)68例，占48.2%，维生素D充足6例，占4.3%，均未检测到维生素D过量及中毒者。血清25-(OH)D平均水平随年龄增长逐渐下降，3岁组25-(OH)D平均水平最高，各年龄组维生素D水平比较，差异有统计

表1 不同年龄组儿童身高、体质量及BMI情况

年龄(岁)	男性儿童				女性儿童			
	例数	身高(cm)	体质量(kg)	BMI(kg/m^2)	例数	身高(cm)	体质量(kg)	BMI(kg/m^2)
3	13	96.15±3.94	15.32±1.44	16.57±1.36	18	97.08±5.16	15.53±1.99	16.45±1.43
4	40	103.03±4.02	17.65±2.92	16.55±1.87	37	102.12±5.28	16.91±2.19	16.17±1.20
5	54	108.13±5.19	18.71±2.02	16.01±1.40	47	109.22±5.10	18.15±2.37	15.17±1.30
6	44	115.98±5.33	20.53±2.74	15.22±1.26	25	115.99±5.16	20.32±2.86	15.04±1.31

学意义($F=7.246$,$P<0.001$),组间比较其中3岁组分别与4、5、6岁组比较差异均有统计学意义($P<0.001$),其余各年龄组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。男童和女童血清25-(OH)D平均水平分别为(20.304±5.115)ng/mL和(19.382±5.128)ng/mL,男童血清25-(OH)D水平略高于女童,但两组比较无显著差异($t=1.851$,$P>0.05$)。

表3 不同年龄组儿童25-(OH)D水平分布

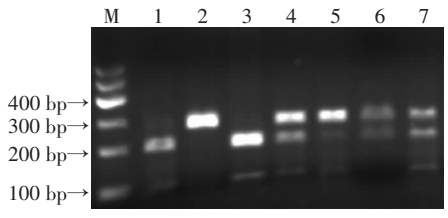
年龄(岁)	例数(例)	25-(OH)D(ng/mL)	维生素D营养状况[例(%)]			
			严重缺乏	缺乏	不足	充足
3	52	22.863±4.571	0(0)	16(30.77)	36(69.23)	0(0)
4	113	19.825±5.273	3(2.65)	54(47.79)	51(45.13)	5(4.42)
5	151	19.426±5.322	4(2.65)	83(54.97)	58(38.41)	6(3.97)
6	110	19.174±4.525	1(0.90)	65(59.09)	41(37.27)	3(2.72)
合计	426	19.566±5.185	8(1.88)	218(51.17)	186(43.66)	14(3.29)
F		7.246				
P		<0.001				

2.4 Hardy-Weinberg遗传平衡检验

为评价基因频率估计的可靠性,对*FOK* Ⅰ位点基因型的分布进行了Hardy-Weinberg遗传平衡检验。经统计学检验,VDR基因*Fok* Ⅰ位点等位基因分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡($\chi^2=0.820$,$P>0.05$),说明该组资料具有较好的代表性。

2.5 基因型检测结果

分型标准:FF(273 bp),Ff(273 bp、198 bp、75 bp),ff(198 bp、75 bp),*Fok* Ⅰ酶切结果见图1。191例受检儿童中FF、Ff和ff的例数分别为46例、89例和56例,分布频率分别为24.08%、46.60%和29.32%,F等位基因的频率为47.38%,f等位基因的频率为52.62%。



2:FF基因型(273 bp);4、5、6、7:Ff基因型(273 bp、198 bp、75 bp);1、3:ff基因型(198 bp、75 bp)PCR扩增产物(273 bp)

图1 *FOK* Ⅰ酶切结果

2.6 VDR基因*FOK* Ⅰ位点多态性与25-(OH)D的相关性

本研究得到3种基因型,其中基因型FF的25-(OH)D平均值为(19.798±5.460)ng/mL,Ff为(20.555±5.893)ng/mL,ff为(18.800±4.772)ng/mL,ff基因型的维生素D水平较其余2种基因型低(见图2),但3种基因型的维生素D水平相比较差异无显著统计学意义($F=1.744$,$P=0.178$)(见表4)。比较3种基因型的维生素D缺乏率,其中ff基因型的维生素D缺乏率[34(60.71%)]较FF[27(58.70%)]和Ff[44(49.44%)]2种基因型更高,但差异无显著统计学意义($\chi^2=2.105$,$P=0.349$)(见表4)。采用协方差分析校正年龄对维生素D水平的影响后,各基因型维生素D水平相比较差异仍无显著统计学意义($F=2.233$,$P>0.05$)。

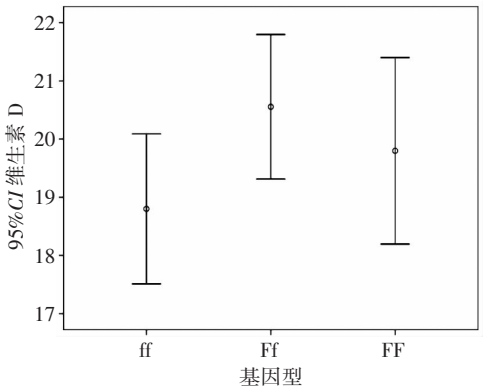


图2 VDR基因*FOK* Ⅰ位点多态性与维生素D水平的关系

表4 不同基因型及等位基因与25-(OH)D水平分布情况

	例数(%)	25-(OH)D(ng/mL)	维生素D缺乏[例(%)][25-(OH)D≤20 ng/mL]
基因型			
FF	46(24.08)	19.798±5.460	27(58.70)
Ff	89(46.60)	20.555±5.893	44(49.44)
ff	56(56.62)	18.800±4.772	34(60.71)
等位基因			
F	181(47.38)		98(54.14)
f	201(52.62)		112(55.72)

3 讨论

维生素D在体内发挥着多方面生物学活性,维生素D缺乏不仅可导致儿童佝偻病、肥胖、呼吸道感染和哮喘[7,20],而且与成年期糖尿病、癌症、心血管疾病等多系统疾病密切相关[8-9]。流行病学调查结果显示南京、浙江、成都[10,12-13]地区3~6岁儿童血清25-(OH)D平均水平分别为(58.40±22.79)nmol/L、(31.74±10.17)nmol/L、(24.4±11.2)ng/mL,维生素D不足及缺乏者占47.37%~75.3%,提示学龄前儿童

维生素 D 营养状况普遍低下。本研究则以重庆西部永川区儿童作为调查对象,发现本地区 3 -6 岁儿童维生素 D 营养低下情况比文献[10,12-13]中报道的更为严重,血清25-(OH)D 平均水平为(19.886 ±5.136)ng/mL,其中留守儿童血清 25-(OH)D 平均水平仅为(19.566 ± 5.185)ng/mL,维生素 D 达适宜水平的仅占 2.81%,缺乏者高达 55.79%,不足者占 41.40%。但本地区留守学童的维生素 D 水平与非留守儿童相比,总体上并无明显统计学差异,提示本地区的学龄前儿童整体维生素 D 营养状况不容乐观。

人体的维生素 D 主要来源于皮肤经紫外线照射后合成的代谢转换而成。2015 年最新拟定的《维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议》[14](以下简称《建议》)推荐儿童平均户外运动时间应在 1 ~ 2 h/d。调查中虽绝大部分留守儿童每日户外运动时间能在 2 h 以上,但冬春季是一年中紫外线照射相对最弱的时段,且重庆市冬春季多雾,机体通过日照合成的内源性维生素 D 明显减少,故仅靠光照难以使血清 25-(OH)D 维持在适宜水平。这可能是永川区学龄前儿童维生素 D 营养状况整体低下的重要原因。在光照不足的情况下,膳食的补充及维生素 D 制剂的替代就显得尤为重要。然而天然食物中的维生素 D 含量较低,学龄前儿童主要通过奶制品获取维生素 D。本研究发现,由于饮食习惯的原因、家庭收入的限制及隔代监护人的营养意识淡薄,永川区留守儿童奶制品摄入量少,每天摄入奶量达 500 mL 以上的仅占 5.2%,近 65% 左右儿童每日奶量都在 250 mL 以下。这可能是永川地区留守儿童维生素 D 营养低下的重要原因之一。此外,研究还发现约有 27.4% 的儿童在 3 岁以前补充过维生素 D 制剂,但 3 岁以后仍有补充的仅约 5%。本研究中 3 岁后血清 25-(OH)D 水平逐年降低,也可能与外源性维生素 D 补充减少有关。

维生素 D 的代谢除受环境因素影响外,遗传因素的作用也越来越受到重视。与骨代谢相关的 VDR 基因酶切位点中,*Fok* Ⅰ位点目前被认为是唯一可改变 VDR 氨基酸构成的位点[17]。关于 *Fok* Ⅰ位点多态性与 25-(OH)D 水平相关性的研究,国内外结论并不一致:Abrams[18]及 Smolders 等[19]的研究发现 ff 基因型有更高的 25-(OH)D 水平,携带 F 等位基因的个体比携带 f 等位基因的个体 25-(OH)D 水平低,Meropi 等[21]却发现 ff 基因型及携带 f 等位基因个体 25-(OH)D 水平更低,国内外亦有不少研究显示 *Fok* Ⅰ位点多态性与维生素 D 水平可能无关[22-23]。本研究发现正常儿童中 ff 基因型相比其他基因型维生素 D 水平更低,维生素 D 缺乏率高,但不同基因型间维生素 D 水平及缺乏率无显著统计学差异,提示 VDR 受体基因 *Fok* Ⅰ位点多态性可能与 25-(OH)D 水平无关。为进一步验证 VDR 基因多态性对维生素 D 代谢影响的本质关系,还需进行大样本、多中心的深入研究,以期实现儿童的维生素 D 补充和水平控制的个性化方案。

综上所述,本地区留守儿童冬季维生素 D 水平严重低下主要还是内源性维生素 D 的生成不足及外源性维生素 D 补充极少所致。但究其根本,一方面是由于家庭条件所限,另一方面父母长期缺位及隔代监护人营养知识的欠缺也绝不能忽视,调查中还发现本地区留守儿童体格发育情况也不容乐观,生长迟缓问题尤为严重,超重问题也较为突出,两极分化明显,也与监护人问题所致留守儿童膳食结构不合理有关。因此,在留守儿童集中地区,卫生保健部门需广泛开展切实有效的营养科普教育,加强营养喂养、科学喂养指导,提高监护人的营养知识水平。同时,鉴于留守儿童家庭收入较低,建议政府相关部门可加大财政支持,定期免费予留守儿童适量维生素 D 制剂补充,帮助留守儿童获得生长所需营养素,健康成长。此外,2008 年旧版《建议》[11]中推荐婴儿生后 2 周至 2 岁需补充维生素 D 制剂,新版《建议》虽将补充维生素 D 时间提前至出生后即开始补充,但对需补充至哪个年龄段未做说明。而基于 3 ~6 岁儿童生长速度快、普遍摄入奶量不足[12,15]、冬春季日照减少等情况,及国内多项研究报道提示该年龄段儿童营养状况普遍低下,笔者建议应明确提高对 3 岁以上儿童维生素 D 制剂补充的重视程度,冬春季尤甚,补充维生素 D 的时间可延长至 6 周岁,甚至整个青少年阶段。

参考文献:

[1] Gigante A, Torcianti M, Boldrini E, *et al*. Vitamin K and D association stimulates in vitro osteoblast differentiation of fracture site derived human mesenchymal stem cells[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2008, 22(1): 35 -44.

[2] Mullin G E, Dobs A. Vitamin d and its role in cancer and immunity: a prescription for sunlight[J]. Nutr Clin Pract, 2007, 22(3): 305 -322. DOI:10.1177/0115426507022003305

[3] Pramyothin P, Holick M F. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2012, 28(2): 139 - 150. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835004dc

[4] Rosen C J. Clinical practice. Vitamin D insufficiency[J]. N

Engl J Med, 2011, 364(3): 248 - 254. DOI:10.1056/NEJMcp1009570

[5] 李卫国, 李宇宁, 张秀敏, 等. AGREEⅡ评价9个儿童青少年维生素D临床实践指南及推荐意见共识和差异[J]. 中国循证儿科杂志, 2012, 7(5): 372 - 379. DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2012.05.009
Li Weiguo, Li Yuning, Zhang Xiumin, *et al*. Evaluating nine clinical practice guidelines for Vitamin D supplementation in children and adolescents with AGREE Ⅱ: recommendations and controversies[J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2012, 7(5): 372 - 379. DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2012.05.009

[6] Mishra D K, Wu Y, Sarkissyan M, *et al*. Vitamin D receptor gene polymorphisms and prognosis of breast cancer among African-American and Hispanic women[J]. PLoS ONE, 2013, 8(3): e57967. DOI:10.1371/journal.pone.0057967

[7] Comberiati P, Tsabouri S, Piacentini GL, *et al*. Is vitamin D deficiency correlated with childhood wheezing and asthma [J]. Front Biosci (Elite Ed), 2014, 6: 31 - 39. DOI:10.2741/e687

[8] Fleet J C, DeSmet M, Johnson R, *et al*. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms[J]. Biochem J, 2012, 441(1): 61 - 76. DOI:10.1042/BJ20110744

[9] Zhi H Y, Hou S W, Li R S, *et al*. PTPH1 cooperates with vitamin D receptor to stimulate breast cancer growth through their mutual stabilization[J]. Oncogene, 2010, 30(14): 1706 - 1715. DOI:10.1038/onc.2010.543

[10] 王慧燕, 温怀凯, 王玲莉, 等. 6651例0岁~16岁儿童维生素D营养状况调查分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(9): 1325 - 1327.
Wang Huiyan, Wen Huaikai, Wang Lingli, *et al*. Investigation and analysis of vitamin D nutritional status in 6 651 children at 0 - 16 years old[J]. Chin J Health Lab Tec, 2016, 26(9): 1325 - 1327.

[11] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 全国佝偻病防治科研协作组. 维生素D缺乏性佝偻病防治建议[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(3): 190 - 191. DOI:10.3321/j.issn:0578-1310.2008.03.007
The Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics The Subspecialty Group of Child Health Care, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association The Cooperation Group of Prevention and Treatment of Rickets of Vitamin D Deficiency in Childhood. Recommendation for prevention and treatment of rickets of vitamin D deficiency in childhood[J]. Chin J Pediatr, 2008, 46(3): 190 - 191. DOI:10.3321/j.issn:0578-1310.2008.03.007

[12] 李薇, 曹丽, 张亚果, 等. 成都市3~6岁儿童25-羟维生素D营养状况的调查[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(5): 479 - 481. DOI:10.11852/zgetbjzz2014-22-05-10
Li Wei, Cao Li, Zhang Yaguo, *et al*. Analysis of 25-hydroxyvitamin D levels of 3 ~ 6 years old children in Chengdu[J]. Chin J Child Heal Care, 2014, 22(5): 479 - 481. DOI:10.11852/zgetbjzz2014-22-05-10

[13] 叶莉莉, 高玲娟, 顾平清, 等. 南京市2812例0~6岁婴幼儿25-羟维生素D检测分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(16): 1979 - 1980. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.16.029
Ye Lili, Gao Lingjuan, Gu Pingqing, *et al*. Analysis of 25-hydroxyvitamin D levels in 2 812 cases of children at 0 - 6 years old in certain city[J]. Int J Lab Med, 2012, 33(16): 1979 - 1980. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.16.029

[14] 仰曙芬, 吴光驰. 维生素D缺乏及维生素D缺乏性佝偻病防治建议解读[J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(7): 680 - 683.
Yang Shufen, Wu Guangchi. Interpretation of Prevention and Treatment Suggestions about Vitamin D Deficiency and Vitamin D Deficient Rickets[J]. Chin J Child Heal Care, 2015, 23(7): 680 - 683.

[15] 段克姿, 李端, 袁玫, 等. 安义县学龄前儿童奶类饮用量调查[J]. 中国学校卫生, 2012, 33(3): 261 - 262.
Duan Kezi, Li Rui, Yuan Mei, *et al*. Consumption of milk for preschool children in Anyi County[J]. Chinese Journal of School Health, 2012, 33(3): 261 - 262.

[16] Gao L, Tao Y, Zhang L, *et al*. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis: updated systematic review and meta-analysis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2010, 14(1): 15 - 23. DOI:10.1371/journal.pone.0015831

(**收稿**:2016-09-23;**修回**:2016-11-15)

(编辑 黄 超)