· 论著 ·

维生素D结合蛋白基因多态性对重症急性胰腺炎易感性及预后的影响

李永元　丁元林　井树森　苏锋　邵建平
天津市第五中心医院普外科，天津 300450
通信作者：邵建平，Email：shaojianping1011@163.com

【摘要】 **目的** 探讨维生素 D 结合蛋白（DBP）基因多态性对重症急性胰腺炎（SAP）易感性及预后的影响。**方法** 采用前瞻性研究方法，选择 2018 年 3 月至 2021 年 3 月天津市第五中心医院普外科收治的 83 例 SAP 患者作为研究对象，同时选择同期 83 例体检健康者作为对照。提取入组对象外周血 RNA 并反转录为 cDNA，使用荧光定量分析仪检测 DBP 基因 rs7041 位点基因型和等位基因频率；对基因多态性进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验。SAP 患者于入院当天采用散射免疫比浊法检测血清 C-反应蛋白（CRP）水平，采用电化学发光法检测血清降钙素原（PCT）水平，采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测血清 DBP 水平，并计算中性粒细胞与淋巴细胞比值（NLR）；统计入组患者重症监护病房（ICU）住院时间、总住院时间和住院期间的预后。采用多因素 Logistic 回归分析筛选发生 SAP 的影响因素。**结果** Hardy-Weinberg 遗传平衡检验结果显示，两组研究对象基因多态性分布均符合遗传平衡规律。SAP 组患者 DBP 基因 rs7041 位点携带 TT 基因型和 T 等位基因的频率均明显高于健康对照组〔TT 基因型：34.94%（29/83）比 9.64%（8/83），T 等位基因：55.42%（92/166）比 38.55%（64/166），均 $P<0.01$〕，GT 基因型频率明显低于健康对照组〔40.96%（34/83）比 57.83%（48/83），$P<0.05$〕；而健康对照组与 SAP 组 GG 基因型频率差异无统计学意义〔32.53%（27/83）比 24.10%（20/83），$P>0.05$〕。进一步多因素 Logistic 回归分析显示，DBP 基因 rs7041 位点携带 TT 基因型〔优势比（*OR*）=2.831，95% 可信区间（95%*CI*）为 1.582～5.067，$P<0.001$〕和 T 等位基因（*OR*=2.533，95%*CI* 为 1.435～4.472，$P<0.001$）是健康人群发生 SAP 的独立危险因素，而携带 GT 基因型是发生 SAP 的保护因素（*OR*=0.353，95%*CI* 为 0.143～0.868，$P=0.041$）。SAP 患者中，DBP 基因 rs7041 位点携带 TT 基因型者入院当天 CRP、PCT、NLR 和 DBP 水平均明显高于携带 GG/GT 基因型者〔CRP（mg/L）：43.25±13.25 比 31.86±12.83，PCT（μg/L）：1.53±0.24 比 1.21±0.20，NLR：3.15±0.53 比 2.71±0.48，DBP（μg/L）：87.78±19.64 比 70.58±18.67，均 $P<0.01$〕。SAP 患者中，DBP 基因 rs7041 位点携带 TT 基因型者 ICU 住院时间较携带 GG/GT 基因型者显著延长（d：11.35±1.58 比 9.71±1.35，$P<0.01$）；携带 TT 基因型者总住院时间也较携带 GG/GT 基因型者延长（d：23.41±3.64 比 23.17±3.57），住院病死率较携带 GG/GT 基因型者升高〔34.48%（10/29）比 29.63%（16/54）〕，但差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。**结论** DBP 基因 rs7041 位点携带 TT 基因型者 SAP 的发生风险显著增加，其机制可能与诱导 DBP 表达增加有关；且携带 TT 基因型会延长 SAP 患者 ICU 住院时间，但对预后的影响尚不明显。

【关键词】 重症急性胰腺炎；　维生素 D 结合蛋白；　基因多态性；　病情严重程度；　预后

基金项目：天津市医学重点学科（专科）建设项目（TJYXZDXK-079D）；北京康盟慈善基金会医学科研发展基金（WS694H）

临床试验注册：国家全民健康保障信息平台医学研究登记备案信息系统，WZX-EC-KY2022018

DOI：10.3760/cma.j.cn121430-20230307-00145

Effect of vitamin D binding protein gene polymorphism on susceptibility and prognosis of severe acute pancreatitis

Li Yongyuan, Ding Yuanlin, Jing Shusen, Su Feng, Shao Jianping
Department of General Surgery, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China
Corresponding author: Shao Jianping, Email: shaojianping1011@163.com

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the effect of vitamin D binding protein (DBP) gene polymorphism on susceptibility and prognosis of severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** A prospective study was conducted. Eighty-three patients with SAP who were admitted to the department of general surgery of Tianjin Fifth Central Hospital from March 2018 to March 2021 were selected as the research objects, and 83 healthy people in the same period were selected as controls. Peripheral blood RNA was extracted and reverse transcribed into cDNA, and the genotype and allele frequency of DBP gene rs7041 locus were detected by fluorescence quantitative analyzer. Hardy-Weinberg equilibrium was used to test the genetic balance. On the day of admission, serum C-reactive protein (CRP) level was detected by scattering immunoturbidimetry, serum procalcitonin (PCT) level was detected by electrochemiluminescence, serum DBP level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) was calculated automatically by the instrument. The length of intensive care unit (ICU) stay, the length of hospital stay and

prognosis during hospitalization of patients were statistically analyzed. Multivariate Logistic regression analysis was used to screen the influencing factors of SAP occurrence. **Results** The results of Hardy-Weinberg equilibrium test showed that the distribution of gene polymorphisms in the two groups of subjects conformed to the law of genetic equilibrium. The frequencies of TT genotype and T allele of DBP gene rs7041 locus in the patients of SAP group were significantly higher than those in the healthy control group [TT genotype: 34.94% (29/83) vs. 9.64% (8/83), T allele: 55.42% (92/166) vs. 38.55% (64/166), both $P < 0.01$], and the frequency of GT genotype was significantly lower than that in the healthy control group [40.96% (34/83) vs. 57.83% (48/83), $P < 0.05$]. There was no significant difference in the frequency of GG genotype between the healthy control group and SAP group [32.53% (27/83) vs. 24.10% (20/83), $P > 0.05$]. Further multivariate Logistic regression analysis showed that TT genotype [odds ratio (*OR*) = 2.831, 95% confidence interval (95%*CI*) was 1.582-5.067, $P < 0.001$] and T allele (*OR* = 2.533, 95%*CI* was 1.435-4.472, $P < 0.001$) of DBP gene rs7041 locus were independent risk factors for SAP in healthy people, while GT genotype was a protective factor for SAP (*OR* = 0.353, 95%*CI* was 0.143-0.868, $P = 0.041$). The levels of CRP, PCT, NLR and DBP in patients with TT genotype of DBP gene rs7041 locus were significantly higher than those in patients with GG/GT genotype on the day of admission in SAP group [CRP (mg/L): 43.25±13.25 vs. 31.86±12.83, PCT (μg/L): 1.53±0.24 vs. 1.21±0.20, NLR: 3.15±0.53 vs. 2.71±0.48, DBP (μg/L) : 87.78±19.64 vs. 70.58±18.67, all $P < 0.01$]. The length of ICU stay in patients with TT genotype of DBP gene rs7041 locus in SAP group was significantly longer than that in patients with GG/GT genotype (days: 11.35±1.58 vs. 9.71±1.35, $P < 0.01$). The length of hospital stay of patients with TT genotype was longer than that of patients with GG/GT genotype (days: 23.41±3.64 vs. 23.17±3.57), and the in-hospital mortality was higher than that of patients with GG/GT genotype [34.48% (10/29) vs. 29.63% (16/54)], but the difference was not statistically significant (both $P > 0.05$). **Conclusions** The risk of SAP was significantly increased in patients with TT genotype of rs7041 locus of DBP gene, and the mechanism may be related to the increase of DBP expression. And carrying the TT genotype will prolong the ICU hospitalization time of SAP patients, but the effect on prognosis is not obvious.

【Key words】 Severe acute pancreatitis; Vitamin D binding protein; Gene polymorphism; Severity of the disease; Prognosis

Fund program: Tianjin Key Medical (Specialty) Construction Project (TJYXZDXK-079D); Beijing Kangmeng Charitable Foundation Medical Research Development Fund Project (WS694H)

Clinical Trial Registration: National Health Security Information Platform Medical Research Registration Information System, WZX-EC-KY2022018

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230307-00145

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)作为急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的严重状态,具有发病率高、病情严重及并发症多等特点[1]。据不完全统计, SAP 患者的病死率高达 30%[2],而继发脓毒症和感染性休克等是造成SAP患者死亡的重要原因之一[3-4]。有研究表明,基因遗传多样性对个体的 SAP 易感性和预后均会造成一定的影响[5]。维生素 D 结合蛋白(vitamin D binding protein, DBP)是维生素 D 及其代谢产物转运过程的重要调节基因[6]。既往研究表明, DBP 在机体异常患者肌动蛋白和炎症清除过程中发挥着重要作用[7-9];但目前针对 DBP 基因多态性对 SAP 的易感性及预后影响的文献报道较少,因此本研究旨在对上述问题进行探讨,以期为揭示其遗传机制并指导临床工作提供研究基础。

1 对象及方法

1.1 研究对象:采用前瞻性研究方法,选择 2018 年 3 月至 2021 年 3 月本院普外科收治的 83 例 SAP 患者作为研究对象;同时选择本院同时间段 83 例体检健康者作为对照。

1.1.1 纳入标准:① SAP 的诊断符合相关标准[10];② 发病 24 h 内入院;③ 临床资料完整。

1.1.2 排除标准:① 无法明确诊断 SAP;② 中途放弃治疗。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,已经获得医院临床试验伦理委员会的审核批准(审批号:WZX-EC-KY2022018),同时在国家全民健康保障信息平台医学研究登记备案信息系统进行注册(注册号:WZX-EC-KY2022018),所有检测及治疗均获得患者及家属的知情同意。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料:收集研究对象年龄、性别、入院时急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)、SAP 类型、吸烟和饮酒情况,以及基础疾病(主要包括糖尿病和高血压)。

1.3.2 DBP 基因多态性检测:所有入组研究对象均用无菌真空采血管采集外周静脉血 2 mL,并在 1 周内进行 RNA 提取〔天根生化科技(北京)有限公司〕;检测纯度和浓度合格后将其反转录为 cDNA,将 260 nm 与 280 nm 处吸光度(A)值比值(A_{260}/A_{280})为 1.8 ~ 2.0 的合格 RNA 标本反转录为 cDNA,并置于 -80 ℃冰箱

保存备检。参考文献报道的方法[11]进行引物合成后，使用荧光定量分析仪（美国 ABI 公司）检测 DBP 基因 rs7041 位点基因型分布情况，内参基因为 U6，根据扩增 Ct 值区分基因型。

1.3.3 实验室指标检测：所有入组 SAP 患者均在入院当天抽取外周静脉血 3 mL，采用散射免疫比浊法检测血清 C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）水平，采用电化学发光法检测血清降钙素原（procalcitonin，PCT）水平，采用酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）检测血清 DBP 水平（试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司）；采用全自动血液分析仪（Cobas m511 型，美国 Roche 公司）进行全血分析，同时计算中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil to lymphocytes ratio，NLR）。

1.3.4 临床预后指标：统计 SAP 患者重症监护病房（intensive care unit，ICU）住院时间、总住院时间和住院期间的临床预后。

1.4 统计学分析：使用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。计量资料均符合正态分布，以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用成组 t 检验；计数资料以例数或率表示，组间比较采用 χ^2 检验。对基因多态性进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验；采用多因素 Logistic 回归分析筛选发生 SAP 的影响因素。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 两组研究对象一般资料比较（表 1）：所有研究对象均纳入最终分析，两组研究对象的年龄、性别、入院时 APACHE Ⅱ 评分、SAP 类型、吸烟和饮酒情况及基础疾病等一般资料比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。

表 1　健康者与 SAP 患者一般资料比较

组别	例数（例）	年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	性别〔例（%）〕		入院时 APACHE Ⅱ 评分（分，$\bar{x}\pm s$）
			男性	女性	
健康对照组	83	40.71±7.32	43（51.8）	40（48.2）	
SAP 组	83	40.18±7.18	46（55.4）	37（44.6）	16.58±2.97
t/χ^2 值		0.471	0.218		
P 值		0.638	0.641		

组别	例数（例）	SAP 类型〔例（%）〕		吸烟〔例（%）〕	饮酒〔例（%）〕	基础疾病〔例（%）〕	
		胆源性	非胆源性			糖尿病	高血压
健康对照组	83			15（18.1）	14（16.9）	14（16.9）	9（10.8）
SAP 组	83	45（54.2）	38（45.8）	16（19.3）	17（20.5）	15（18.1）	11（13.3）
χ^2 值				0.040	0.357	0.042	0.227
P 值				0.842	0.550	0.838	0.634

注：SAP 为重症急性胰腺炎，APACHE Ⅱ 为急性生理学与慢性健康状况评分 Ⅱ；空白代表无此项

2.2 两组研究对象 DBP 基因 rs7041 位点多态性遗传平衡检验（表 2）：Hardy-Weinberg 遗传平衡检验结果显示，两组研究对象不同基因型的实际频数与理论频数差异均无统计学意义（均 $P>0.05$），说明两组研究对象 DBP 基因 rs7041 位点多态性分布均符合遗传平衡规律。

表 2　健康者与 SAP 患者 DBP 基因 rs7041 位点多态性遗传平衡检验

组别	例数（例）	GG 基因型（例）		GT 基因型（例）		TT 基因型（例）		χ^2 值	P 值
		实际频数	理论频数	实际频数	理论频数	实际频数	理论频数		
健康对照组	83	27	31	48	40	8	12	1.803	0.406
SAP 组	83	20	17	34	40	29	26	0.893	0.640

注：SAP 为重症急性胰腺炎，DBP 为维生素 D 结合蛋白

2.3 两组研究对象 DBP 基因 rs7041 位点多态性分布比较（表 3）：SAP 患者 DBP 基因 rs7041 位点携带 TT 基因型和 T 等位基因的频率明显高于健康对照组（均 $P<0.01$），而携带 GT 基因型的频率明显低于健康对照组（$P<0.05$）；两组携带 GG 基因型的频率差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表 3　健康者与 SAP 患者 DBP 基因 rs7041 位点多态性分布比较

组别	基因型频率〔%（例 / 例）〕		
	GG	GT	TT
健康对照组	32.53（27/83）	57.83（48/83）	9.64（ 8/83）
SAP 组	24.10（20/83）	40.96（34/83）	34.94（29/83）
χ^2 值	1.454	4.724	15.341
P 值	0.228	0.030	<0.001

组别	等位基因频率〔%（例次 / 例次）〕	
	G	T
健康对照组	61.45（102/166）	38.55（64/166）
SAP 组	44.58（ 74/166）	55.42（92/166）
χ^2 值	9.480	
P 值	0.002	

注：SAP 为重症急性胰腺炎，DBP 为维生素 D 结合蛋白

2.4 SAP 发生风险的多因素 Logistic 回归分析（表 4）：根据健康者与 SAP 患者两组间比较的结果，在校正了年龄、性别、入院时 APACHE Ⅱ 评分、SAP 类型及合并糖尿病、高血压基础疾病等因素后，以是否发生 SAP 为因变量进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，DBP 基因 rs7041 位点携带 TT 基因型和 T 等位基因者 SAP 发生风险均增加（均 $P<0.01$），而携带 GT 基因型者 SAP 的发生风险则降低（$P<0.05$）。说明 DBP 基因 rs7041 位点携带 TT 基因型和 T 等位基因是健康人群发生 SAP 的独立危险因素，而携带 GT 基因型则是发生 SAP 的保护因素。

表 4 DBP 基因 rs7041 位点携带不同基因型或等位基因人群 SAP 发生风险的多因素 Logistic 回归分析

基因型或等位基因	β 值	s_x 值	χ^2 值	*OR* 值	95%*CI*	*P* 值
基因型（以 GG 为参照）						
GT	−1.041	0.459	5.147	0.353	0.143～0.868	0.041
TT	1.041	0.297	12.277	2.831	1.582～5.067	<0.001
等位基因（以 G 为参照）						
T	0.929	0.290	10.271	2.533	1.435～4.472	<0.001

注：DBP 为维生素 D 结合蛋白，SAP 为重症急性胰腺炎，*OR* 为优势比，95%*CI* 为 95% 可信区间

2.5 DBP 基因 rs7041 位点携带不同基因型 SAP 患者实验室指标水平比较（表 5）：SAP 患者中，DBP 基因 rs7041 位点携带 TT 基因型者入院当天 CRP、PCT、NLR 和 DBP 水平均明显高于携带 GG/GT 基因型者，差异均有统计学意义（均 $P<0.01$）。

表 5 DBP 基因 rs7041 位点携带不同基因型 SAP 患者实验室指标水平比较（$\bar{x}\pm s$）

基因型	例数（例）	CRP（mg/L）	PCT（μg/L）	NLR	DBP（μg/L）
GG/GT 基因型	54	31.86±12.83	1.21±0.20	2.71±0.48	70.58±18.67
TT 基因型	29	43.25±13.25	1.53±0.24	3.15±0.53	87.78±19.64
t 值		3.775	6.124	3.724	3.869
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：DBP 为维生素 D 结合蛋白，SAP 为重症急性胰腺炎，CRP 为 C-反应蛋白，PCT 为降钙素原，NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值

2.6 DBP 基因 rs7041 位点携带不同基因型 SAP 患者预后指标比较（表 6）：SAP 患者中，DBP 基因 rs7041 位点携带 TT 基因型者 ICU 住院时间较携带 GG/GT 基因型者明显延长，差异有统计学意义（$P<0.01$）；携带 TT 基因型者总住院时间也较携带 GG/GT 基因型者延长，且住院病死率较携带 GG/GT 基因型者升高，但差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。

表 6 DBP 基因 rs7041 位点携带不同基因型 SAP 患者预后指标比较

基因型	例数（例）	ICU 住院时间（d，$\bar{x}\pm s$）	总住院时间（d，$\bar{x}\pm s$）	住院病死率〔%（例）〕
GG/GT 基因型	54	9.71±1.35	23.17±3.57	29.63（16）
TT 基因型	29	11.35±1.58	23.41±3.64	34.48（10）
t/χ^2 值		4.969	0.290	0.207
P 值		<0.001	0.773	0.650

注：DBP 为维生素 D 结合蛋白，SAP 为重症急性胰腺炎，ICU 为重症监护病房

3 讨 论

SAP 的发展过程为一个动态变化的过程，是患者在经历了最初的疾病打击后病情进一步发展的主要影响因素之一[12-16]。目前 AP 进展至 SAP 的遗传机制尚不清楚，临床上也缺乏可靠的生物学标志物对个体 SAP 发生风险进行预测，因此需要对其发病机制进行探讨，为改善 SAP 患者预后、制定最佳治疗策略提供参考。

目前 SAP 病情评估主要基于多种评分系统或实验室血液学指标，但不同评分系统存在统计繁琐、不同评分系统在不同人群中适用性存在差异的问题[17]；实验室血液学指标，如 CRP、PCT、中性粒细胞比例等，虽能较为敏感地诊断 SAP，并对 SAP 并发症有一定的预测价值，但由于 SAP 患者病情异质性较大，单独指标的临床应用阈值难以确定，限制了其应用[18-19]。基因多态性可通过血液学筛查确定发病风险，在遗传诊断、药物耐药性预防等方面已有较多应用，与评分系统及实验室血液学指标相比，单核苷酸多态性筛查可在患者入院前完成，对于提前预知患者不同疾病发生风险有一定的参考意义。

DBP 基因位于人类 4 号染色体上，共包含 13 个外显子和 12 个内含子，其氨基酸序列由 458 个氨基酸组成，作为多基因簇家族，DBP 基因遗传可对维生素 D 多个生物学过程均产生显著影响[20-21]。DBP 可与维生素 D 及其代谢物结合，从而改变维生素 D 在体内的浓度和转运过程。研究表明，体内 85%～90% 的维生素 D 活性形式都是通过与 DBP 结合进一步发挥生物学功能的[22]；而维生素 D 水平则被认为是学龄期儿童反复呼吸道感染、腹膜透析腹膜炎和口腔感染的影响因素之一[23-25]。另外，DBP 还可参与肌球蛋白清除、脂肪酸转运和巨噬细胞活化等过程，进而参与甲状腺疾病、骨组织疾病、肥胖和感染性疾病的发生发展过程[26-27]。对于我国人群而言，DBP 多态性与慢性鼻窦炎的发生存在显著关联[11]。本研究首先调查了 DBP 基因常见突变位点 rs7041 的多态性分布，结果显示，SAP 组 DBP 基因 rs7041 位点携带 TT 基因型和 T 等位基因的频率较健康对照组更高，而携带 GT 基因型的频率较健康对照组更低，两组携带 GG 基因型的频率差异无统计学意义；当校正了年龄、性别、入院时 APACHE Ⅱ 评分、SAP 类型及合并糖尿病、高血压基础疾病等常量因素后，多因素 Logistic 回归分析显示，DBP 基因 rs7041 位点携带 TT 基因型和 T 等位基因者发生 SAP 的风险均增加，而携带 GT 基因型者 SAP 的发生风险则降低，提示 DBP 基因 rs7041 位点多态性可能是导致 SAP 的因素之一。

本研究试图进一步分析 DBP 基因 rs7041 位点对 SAP 患者病情及预后的影响，经过比较发现，DBP 基因 rs7041 位点携带 TT 基因型患者入院当天 CRP、PCT、NLR、DBP 水平均明显高于携带 GG/GT 基因型患者。CRP、PCT、NLR 是反映 SAP 患者病情严重程度的常用实验室指标[28-29]。本研究结果提示，DBP 基因 rs7041 位点多态性可能进一步导致 SAP 患者病情加重；同时本研究结果还说明，DBP 基因 rs7041 位点可能通过影响血清 DBP 水平对 SAP 易感性产生影响。最后，本研究结果显示，DBP 基因 rs7041 位点携带 TT 基因型患者 ICU 住院时间较携带 GG/GT 基因型患者明显延长，而携带不同基因型患者总住院时间、住院病死率差异无统计学意义，可能与本研究入组样本量较少有关。

综上所述，本研究结果显示，DBP 基因 rs7041 位点携带 TT 基因型可显著增加 SAP 的发生风险，且与全身炎症反应水平增加有关，但其对患者预后的影响还需开展更大样本量的研究进一步验证。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 张云，朱瑾，刘欢，等. 血尿素氮与白蛋白比值对重症急性胰腺炎患者 28 d 预后的预测价值——一项基于 MIMIC-Ⅲ数据库的回顾性队列研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志，2022, 29 (3): 315-319. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.013.

[2] Fonseca Sepúlveda EV, Guerrero-Lozano R. Acute pancreatitis and recurrent acute pancreatitis: an exploration of clinical and etiologic factors and outcomes [J]. J Pediatr (Rio J), 2019, 95 (6): 713-719. DOI: 10.1016/j.jped.2018.06.011.

[3] Wang CY, Li QR, Ren JN. Microbiota-immune interaction in the pathogenesis of gut-derived infection [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1873. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01873.

[4] Seishima J, Iida N, Kitamura K, et al. Gut-derived *Enterococcus faecium* from ulcerative colitis patients promotes colitis in a genetically susceptible mouse host [J]. Genome Biol, 2019, 20 (1): 252. DOI: 10.1186/s13059-019-1879-9.

[5] Cen ME, Wang F, Su Y, et al. Gastrointestinal microecology: a crucial and potential target in acute pancreatitis [J]. Apoptosis, 2018, 23 (7-8): 377-387. DOI: 10.1007/s10495-018-1464-9.

[6] 谢秋雯，邵容格，谢永果，等. 维生素 D 类似物通过激活 VDR/GPX4 通路改善小鼠呼吸机相关性肺损伤 [J]. 中华危重病急救医学，2022, 34 (4): 383-387. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210926-01401.

[7] 宋亚娣，颜维孝，陈静琳，等. 维生素 D 受体及 IL-6 基因多态性与儿童反复呼吸道感染的关系 [J]. 中华医院感染学杂志，2021, 31 (7): 1097-1101. DOI: 10.11816/cn.ni.2021-202121.

[8] 丁虎. 血清维生素 D 结合蛋白对急性胰腺炎的预警效应及其变化机制研究 [J]. 蚌埠医学院学报，2020, 45 (2): 204-206. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.02.018.

[9] Makris K, Bhattoa HP, Cavalier E, et al. Recommendations on the measurement and the clinical use of vitamin D metabolites and vitamin D binding protein: a position paper from the IFCC Committee on bone metabolism [J]. Clin Chim Acta, 2021, 517: 171-197. DOI: 10.1016/j.cca.2021.03.002.

[10] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组，中华胰腺病杂志编辑委员会，中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南（2019 年，沈阳）》[J]. 中华消化杂志，2019, 39 (11): 721-730. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.11.001.

[11] 陈赛明，周小柳，李志路，等. 维生素 D 结合蛋白基因遗传变异与海南省老龄慢性鼻窦炎的关联性 [J]. 中国老年学杂志，2019, 39 (11): 2694-2697. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.11.042.

[12] van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials [J]. Gut, 2017, 66 (11): 2024-2032. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313595.

[13] Song JB, Zhong YL, Lu XG, et al. Enteral nutrition provided within 48 hours after admission in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97 (34): e11871. DOI: 10.1097/MD.0000000000011871.

[14] Hadi A, Werge M, Kristiansen KT, et al. Coronavirus disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: case report on three family members [J]. Pancreatology, 2020, 20 (4): 665-667. DOI: 10.1016/j.pan.2020.04.021.

[15] 韩宝华，杨文，王慧，等. 基于 CT 评分和炎症因子的重症急性胰腺炎预后模型构建及评价 [J]. 中华危重病急救医学，2023, 35 (1): 82-87. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220411-00351.

[16] 张聪，欧亚林，钱洪良，等. 重症急性胰腺炎早期液体平衡对预后的影响 [J]. 中华危重病急救医学，2023, 35 (5): 524-527. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221020-00933.

[17] Gomes CA, Di Saverio S, Sartelli M, et al. Severe acute pancreatitis: eight fundamental steps revised according to the 'PANCREAS' acronym [J]. Ann R Coll Surg Engl, 2020, 102 (8): 555-559. DOI: 10.1308/rcsann.2020.0029.

[18] 张官文，董晨明，陈宇，等. 双重滤过血浆置换治疗高脂血症性急性胰腺炎临床疗效的 Meta 分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志，2023, 30 (1): 60-65. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.01.013.

[19] 杨丽晖，徐凤娟，靳晓倩，等. SAP 患者鼻胃管肠内营养时机选择及肠源性感染指标表达水平的变化分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志，2023, 30 (2): 199-203. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.02.015.

[20] Xie ZJ, Wang XB, Bikle DD. Editorial: vitamin D binding protein, total and free vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 40. DOI: 10.3389/fendo.2020.00040.

[21] Minisola S, Ferrone F, Danese V, et al. Controversies surrounding vitamin D: focus on supplementation and cancer [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16 (2): 189. DOI: 10.3390/ijerph16020189.

[22] 郭丽华. 全自动免疫分析系统与液相色谱串联质谱系统检测 25-羟基维生素 D 的一致性评价 [J]. 实用检验医师杂志，2022, 14 (2): 153-156. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.02.011.

[23] Dimova R, Chakarova N, Kirilov G, et al. Vitamin D binding protein is related to cardiac autonomic function and metabolic status in prediabetes [J]. Nutr Res, 2020, 75: 56-66. DOI: 10.1016/j.nutres.2019.12.008.

[24] Duchow EG, Cooke NE, Seeman J, et al. Vitamin D binding protein is required to utilize skin-generated vitamin D [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116 (49): 24527-24532. DOI: 10.1073/pnas.1915442116.

[25] Jorde R. The role of vitamin D binding protein, total and free 25-hydroxyvitamin D in diabetes [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 79. DOI: 10.3389/fendo.2019.00079.

[26] Gauzzi MC. Vitamin D-binding protein and multiple sclerosis: evidence, controversies, and needs [J]. Mult Scler, 2018, 24 (12): 1526-1535. DOI: 10.1177/1352458518792433.

[27] Jassil NK, Sharma A, Bikle D, et al. Vitamin D binding protein and 25-hydroxyvitamin D levels: emerging clinical applications [J]. Endocr Pract, 2017, 23 (5): 605-613. DOI: 10.4158/EP161604.RA.

[28] Rozmus D, Ciesielska A, Płomiński J, et al. Vitamin D binding protein (VDBP) and its gene polymorphisms: the risk of malignant tumors and other diseases [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (21): 7822. DOI: 10.3390/ijms21217822.

[29] Bikle DD, Schwartz J. Vitamin D binding protein, total and free vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 317. DOI: 10.3389/fendo.2019.00317.

（收稿日期：2023-03-07）
（责任编辑：孙茜）