

维生素D与非酒精性脂肪性肝病关系的研究进展

朴熙绪, 韩红梅

■背景资料

维生素D是一种人体必需的脂溶性甾醇类衍生物, 因其生物学作用广泛被视为一种甾醇类激素。人们熟知的维生素D的作用是其钙磷代谢和抗佝偻病作用。近年的研究表明, 维生素D参与细胞的增殖、分化与凋亡, 具有免疫调节、抗炎、抗纤维化等多种功能, 并且与代谢综合征, 不同病因的慢性肝病有一定关系。维生素D与NAFLD相关的研究领域已取得一些进展。

■同行评议者

张明辉, 副主任医师, 河北医科大学第一医院肝病中心(传染病); 刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所

朴熙绪, 韩红梅, 延边大学附属医院消化内科 吉林省延吉市133000

朴熙绪, 教授, 主要从事慢性肝病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本综述由朴熙绪与韩红梅共同完成; 由朴熙绪审校。

通讯作者: 朴熙绪, 教授, 133000, 吉林省延吉市局子街1327号, 延边大学附属医院消化内科。xixupiao@yahoo.com.cn

收稿日期: 2013-01-28 修回日期: 2013-02-20

接受日期: 2013-03-08 在线出版日期: 2013-03-28

Relationship between vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease

Xi-Xu Piao, Hong-Mei Han

Xi-Xu Piao, Hong-Mei Han, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji 133000, Jilin Province, China

Correspondence to: Xi-Xu Piao, Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Yanbian University, 1327 Juzi Street, Yanji 133000, Jilin Province, China. xixupiao@yahoo.com.cn

Received: 2013-01-28 Revised: 2013-02-20

Accepted: 2013-03-08 Published online: 2013-03-28

Abstract

Vitamin D is an important secosteroid hormone with pleiotropic effects, including regulation of cell proliferation, differentiation, apoptosis, and immunomodulation. Recently certain evidence has indicated that insufficiency of vitamin D or vitamin D deficiency is related to nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Subjects with NAFLD have lower serum vitamin D levels than controls, and low vitamin D levels are closely associated with histologic severity of steatosis, necrosis, inflammation and fibrosis in NAFLD. Vitamin D-deficient diet aggravated high fat diet-induced hepatic inflammation in NAFLD models, while vitamin D supplementation improved hepatic histopathology. Vitamin D may act as a regulator in NAFLD through activating VDR and controlling various genes. Modulating hepatic stellate cells is an important mechanism underlying the antifibrotic effect of vitamin D in NAFLD. Vitamin D is a potential drug for treatment for NAFLD, and further prospective RCT studies are required to acquire sufficient

evidence.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Vitamin D; Vitamin D receptor; Nonalcoholic fatty liver disease; Liver fibrosis

Piao XX, Han HM. Relationship between vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(9): 766-772 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/766.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i9.766>

摘要

维生素D是一种具有广泛生物学活性的重要开环甾醇类激素, 对机体细胞增殖、分化、凋亡、免疫调节等均有重要作用。近年的研究表明维生素D不足或缺乏与非酒精性脂肪性肝病(non alcoholic fatty liver disease, NAFLD)相关。NAFLD患者血清25(OH)D水平低于对照人群, 低血清25(OH)D水平与患者的肝组织脂肪变性、炎症、纤维化程度有相关关系。维生素D缺乏饮食可加重NAFLD模型动物肝组织炎症, 补充维生素D可减轻肝组织病理改变。维生素D对NAFLD作用可能通过其受体VDR介导, 经众多基因调控实现。维生素D对肝星状细胞的调节可能是其抗非酒精性脂肪性肝纤维化的重要机制。至今的研究提示维生素D有望成为NAFLD的治疗药物, 但需要更多高质量实验和循证医学的证据。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 维生素D; 维生素D受体; 非酒精性脂肪性肝病; 肝纤维化

朴熙绪, 韩红梅. 维生素D与非酒精性脂肪性肝病关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(9): 766-772 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/766.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i9.766>

0 引言

维生素D是一种人体必需的脂溶性甾醇类衍生物, 因其生物学作用广泛而视为一种甾醇类激

素。人们最熟知的维生素D的作用是其钙磷代谢的调节和抗佝偻病作用。近年的研究表明, 维生素D参与细胞的增殖、分化及凋亡, 具有免疫调节、抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤等多种生物学功能^[1-11]。维生素D的这些功能与不同病因的慢性肝病的发生发展有一定关系^[12-16]。本文对维生素D代谢、机体维生素D不足及其与非酒精性脂肪性肝病(non alcoholic fatty liver disease, NAFLD)关系的研究现状做简要综述。

1 维生素D的合成与代谢

机体维生素D的主要来源是皮肤合成, 少部分来自饮食。植物含维生素D₂, 动物含D₃。在阳光中波长290-315 nm的紫外线作用下皮肤内胆固醇代谢物7-脱氢胆固醇转化为维生素D₃的前体物, 后者以热依赖过程迅速转化为维生素D₃, 但过度的阳光照射并不引起维生素D中毒, 因为过量的维生素D还可被阳光破坏^[17]。机体内少量的维生素D来自饮食, 如肥鱼、蛋黄、受紫外线照射的蘑菇类、补充食品等。饮食来源的维生素D₂和D₃在胆汁酸作用下由肠道吸收并以乳糜微粒形式经淋巴引流入静脉血流。皮肤和饮食来源的维生素D可储藏在体内脂肪细胞或可直接到达肝脏, 在肝脏25羟化酶作用下经羟化反应形成25羟维生素D[25(OH)D]。25羟化酶是细胞色素P450的亚型, 包括微粒体CYP2R1和线粒体CYP27A1酶。25(OH)D是血液中维生素D的主要形式, 尚无生物学活性, 因其半衰期较长(2-3 wk), 常作为检测机体维生素D储备状态的指标。血液中25(OH)D绝大多数(88%)与维生素D连接蛋白(vitamin D-binding protein, DBP)结合。DBP是分子量58 kDa的α-巨球蛋白, 在肝内合成, 是位于第4号染色体的白蛋白基因家族成员之一, 与白蛋白, 甲胎蛋白有高度同源系列^[18]。DBP有多态性, 常见亚型有Gc1F、Gc1S和Gc2, 其中Gc1F对维生素D的亲合力最强, 这些亚型分布有显著的种族差异^[19]。DBP除了携带维生素D的作用外还具有抗炎和免疫调节的作用^[20,21]。

维生素D活化的最后步骤是25(OH)D在肾脏近曲小管内1α羟化酶(CYP27β1)作用下经1α羟化反应形成具有生物学活性的1,25二羟维生素D[1,25(OH)₂D], 这一反应也可少量地发生于非肾脏组织细胞, 如淋巴细胞和甲状旁腺组织。1,25(OH)₂D大多(85%)与维生素D连接蛋白结合, 其半衰期仅约4 h。维生素D的1α羟化作用受血清钙磷浓度, 甲状旁腺激素, 降钙素, 成纤维细胞

生长因子2,3和CYP27β1基因多态性的影响。机体1,25(OH)₂D的状态受负反馈调节, 过量时自身合成减少或可通过上调25羟维生素D-24-羟化酶(CYP24A1)表达促进1,25(OH)₂D的分解, 其分解代谢产物由胆汁排泄^[22]。1,25(OH)₂D是激活维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)的配体。细胞核内VDR通常与类维生素A受体形成二聚体, 经维生素D激活与靶基因启动区的维生素D反应元件连接而发挥转录因子的作用, 介导各种生理学反应。1,25(OH)₂D还有一种更迅速的非基因途径的作用, 即配体直接连接到细胞壁小凹的VDR而起作用, 如在胰岛β细胞或心肌细胞中这一途径增加细胞内可利用钙, 经钙依赖信号途径调节各种生理反应^[23,24]。1,25(OH)₂D是激活基因途径还是非基因途径VDR取决于其构象的变化。1,25(OH)₂D构象的改变是随机发生还是主动调节尚不清楚, 但这种构象的改变和配体-VDR复合体形成的模式, 有助于理解维生素D更广泛的生理学作用^[25]。

VDR在机体许多组织细胞中表达, 包括肝、胰腺和几种免疫细胞-单核细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞等, 特别在胃肠道上皮细胞中表达最丰富。作为1,25(OH)₂D激活的转录因子VDR直接或间接调节200种以上基因的表达, 从而影响细胞增殖, 分化和凋亡, 调节免疫和血管的生成等。利用VDR敲除小鼠的研究正在兴起, 将揭示维生素D更为广泛的生理学功能^[22]。

2 维生素D不足及其相关因素

血清25(OH)D浓度是反映机体维生素D储备的客观指标, 但其正常范围的界定并不完全一致。一般认为正常人血清25(OH)D浓度为75-120 nmol/L(30-50 ng/mL), 25(OH)D<50 nmol/L(<20 ng/mL)定义为维生素D缺乏, 50-75 nmol/L(20-30 ng/mL)为维生素D不足^[26-29]。按此定义估计, 全球约10亿人有维生素D不足或缺乏^[30]。

阳光紫外线暴露不足是人体维生素D不足的最主要因素。现代工业所致空气污染阻滞维生素D合成必需的紫外线辐射, 现代人类生活方式如服饰、工作、旅游和室内运动等均可减少皮肤紫外线照射。为防止皮肤老化和癌症, 人们越来越有意识地利用太阳伞或防晒化妆品来减少阳光照射也是造成机体维生素D不足的重要因素。随着社会发人类生命逐渐延长, 且维

■ 相关报道

维生素D缺乏在慢性肝病中比较常见, 特别在慢性丙型肝炎患者中维生素D缺乏可预测抗病毒疗效不佳, 补充维生素D可提高慢性丙型肝炎患者持久的病毒学应答。较多横向和纵向流行病学研究报道维生素D不足或缺乏与代谢综合征及其组分有关, 可能是部分代谢综合征及组分发生的环境因素, 在维生素D不足或缺乏人群中补充维生素D有一定防治代谢综合征的作用。非酒精性脂肪肝病(NAFLD)是代谢综合征的组成成分, 但有关维生素D与NAFLD相关的研究较少。

■创新盘点

本文比较系统地复习了维生素D的代谢和维生素D不足的原因,阐述了维生素D与NAFLD相关的研究进展,反映了该领域研究的概况,文献内容较新颖。

生素D的皮肤合成和肠道吸收均随年龄增长而减少。现代许多非强化食物所含维生素D明显少于野生的含油海鱼、淡水鱼、鱼肝油和卵黄等^[30,31]。机体内维生素D的分布也影响血清维生素D含量。越来越多的肥胖可能通过脂肪细胞内滞留过多而减少血清25(OH)D。肥胖者与非肥胖者的脂肪组织以同样的浓度储存维生素D,因此经口摄入或皮肤合成的维生素D在肥胖者大量脂肪组织中稀释,导致血清维生素D含量下降^[32,33]。各种原因的吸收不良性体重下降时血清维生素D浓度也下降。可见体质量改变是该领域研究容易混淆的问题。现在维生素D不足已经越来越成为世界范围倍受关注的问题^[34,35]。另一方面遗传因素也影响机体的维生素D状态。维生素D轴相关基因多态性与血清维生素D浓度相关,包括维生素D连接蛋白,维生素D受体和 $\alpha 1$ 羟化酶基因多态性^[36]。

3 维生素D不足与NAFLD的关系

NAFLD是影像学或组织学证实的肝脏的脂肪变性而无继发脂肪肝的原因,如大量饮酒、促脂肪肝药物、遗传性疾病等。NAFLD与代谢危险因素,如肥胖、糖尿病、脂质紊乱相关。组织学上可分为非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL)和非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH),后者可发展为肝硬化、肝癌^[37]。在发达国家NAFLD是最常见的肝病,发病率高达20%-30%^[38],约30%NAFLD患者有组织学证实的NASH^[39]。NAFLD与代谢综合征密切相关,是代谢综合征的组成成分,其发病机制尚不完全清楚,一般认为胰岛素抵抗是肝脏脂肪变性的关键。

目前维生素D缺乏与代谢综合征主成分肥胖,血脂紊乱,高血糖和高血压等相关研究较多,相关证据也比较充分^[40],但维生素D与NAFLD相关研究较少。

个别研究结果血清维生素D水平与NAFLD之间并无独立相关性。在1 630例12-19岁美国青少年为对象的研究中,将血清ALT>30 U/L定义为可疑NAFLD,血清25(OH)D含量由低到高4个组的可疑NAFLD构成比分别为12.1%、6.9%、8.0%和13.17%($P=0.05$),多元回归分析结果可疑NAFLD与男性及超质量有关,在排除肥胖因素后维生素D与可疑NAFLD之间并无相关关系^[41]。

目前多数研究结果支持维生素D缺乏与NAFLD之间有相关关系。首先,NAFLD患者血

清维生素D浓度较低,低浓度血清维生素D水平增加NAFLD的风险。意大利糖尿病和代谢病临床就诊的262例个体中,162例NAFLD患者的血清25(OH)D水平显著低于无NAFLD者($14.8 \text{ ng/mL} \pm 9.2 \text{ ng/mL}$ vs $20.5 \text{ ng/mL} \pm 9.7 \text{ ng/mL}$, $P<0.001$, OR 0.95, 95%CI: 0.92-0.98),在调整性别、年龄、甘油三酯、高密度脂蛋白、高血糖等因素后NAFLD与血清25(OH)D水平之间呈独立相关关系($P<0.005$),在调整性别,年龄,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)后25(OH)D水平与脂肪肝指数之间呈显著负相关($P<0.007$)^[42]。据韩国的一份最新报告,在6 567例研究对象中,2 863例NAFLD患者的血清25(OH)D水平低于3 704例正常人($38.7 \text{ nmol/L} \pm 9.0 \text{ nmol/L}$ vs $39.7 \pm 9.7 \text{ nmol/L}$, $P<0.001$),血清25(OH)D低中高水平者中NAFLD的比例分别为45.9%、45.0%和40.0%($P<0.001$),提示低水平血清维生素D增加NAFLD的风险^[43]。

其次,NAFLD患者的血清维生素D水平与肝脏组织学严重程度相关。Targher等^[44]报告,60例肝活检证实的NAFLD患者的血清25(OH)D浓度显著低于年龄、性别、体质量指数相配对的健康对照($51.0 \text{ nmol/L} \pm 22.0 \text{ nmol/L}$ vs $74.5 \text{ nmol/L} \pm 15.0 \text{ nmol/L}$, $P<0.001$),下降的血清25(OH)D浓度与肝组织脂肪变性、坏死性炎症、纤维化严重程度密切相关($P<0.001$)。另有一组64例活检证实的NAFLD儿童(平均年龄 $12.6 \text{ 岁} \pm 2.7 \text{ 岁}$)中平均血清25(OH)D₃浓度 $21.9 \text{ ng/mL} \pm 10.2 \text{ ng/mL}$,35例肝纤维化患儿的25(OH)D₃水平显著低于29例无纤维化患儿($17.1 \text{ ng/mL} \pm 7.4 \text{ ng/mL}$ vs $27.7 \text{ ng/mL} \pm 10.3 \text{ ng/mL}$, $P<0.0001$),低水平25(OH)D₃与肝组织纤维化($P<0.0001$)及炎症坏死程度($P=0.024$)相关;低25(OH)D₃水平预测肝纤维化的敏感性为79%,特异性达63%^[45]。

少数实验研究也支持维生素D与NAFLD相关。Nakano等^[46]在胆碱缺乏饮食诱导的大鼠非酒精性脂肪性肝炎模型中,用人工阳光照射结果,随着活性维生素D₃水平的升高,肝组织炎症和纤维化得到显著改善。高脂饮食加维生素D缺乏饮食饲养的SD幼鼠与单纯高脂饮食饲养者比较显示更明显的肝小叶炎症,NAFLD活动性积分(NAS)显著升高(3.20 ± 0.47 vs 1.50 ± 0.48 , $P<0.05$)^[47]。蛋氨酸-胆碱缺乏饮食诱导的小鼠NAFLD模型中腹腔注射 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可降低血清丙氨酸氨基转移酶和谷草转氨酶,改善肝组织脂肪变性和血管周围炎症细胞浸润程度^[48]。

4 维生素D对NAFLD的作用机制研究

维生素D对NAFLD的作用机制尚不完全清楚. 可能与其促进胰岛素分泌, 改善胰岛素抵抗, 抑制肝组织脂肪生成, 促进脂肪酸氧化作用有关, 其作用经VDR介导, 可能与其多种基因的调控作用有关. 维生素D通过对肝星状细胞的调节发挥其抗非酒精性脂肪性肝纤维化的作用.

NAFLD与糖尿病及胰岛素抵抗密切相关, 因此维生素D的抗NAFLD作用可能与其促进胰岛素分泌, 改善胰岛素抵抗作用有关. 早在20世纪80年代初就已发现维生素D在胰腺的靶细胞可能是胰岛 β 细胞, 维生素D缺乏可抑制胰岛素分泌^[49,50]. 新近的体外实验表明, 维生素D₃通过与其受体结合, 降低细胞因子诱导的胰腺 β 细胞凋亡, 改善胰岛素分泌^[51], 可通过调节胰岛 β 细胞内钙浓度, 抵抗 β 细胞凋亡, 促进 β 细胞增殖等途径影响胰岛素分泌^[52].

已有不少研究提示, 维生素D不足与胰岛素抵抗相关, 补充维生素D可改善胰岛素抵抗. 494例日本成年人中血清25(OH)D水平与胰岛素抵抗指标HOMA-IR呈显著负相关($P = 0.01$), 与25(OH)D含量正常组相比HOMA-IR指数在25(OH)D不足组高5%, 25(OH)D缺乏组高18%, 提示维生素D状态与胰岛素抵抗相关^[53].

肝组织脂肪生成过多和分解减少是肝内脂肪过多沉积的直接原因. 给SD大鼠分别给予正常饮食, 高脂饮食或高脂饮食加1.0、2.5和5.0 $\mu\text{g/kg}$ 1,25(OH)₂D₃隔日1次腹腔内注射8 wk, 结果表明1,25(OH)₂D₃可预防HFD诱导的大鼠体质量和肝脏重量增加, 剂量依赖地减轻肝脏脂肪变性, 下调肝组织中参与脂肪生成的胆固醇调节元件蛋白-1c(SREBP-1c)及其靶基因乙酰辅酶A羧化酶和脂肪酸合成酶mRNA表达, 上调肝组织中参与脂肪酸氧化过程的过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)及其靶基因肉毒碱棕榈酰转移酶mRNA表达, 提示1,25(OH)₂D₃预防大鼠肝脏脂肪变性的作用与其抑制肝组织脂肪生成, 促进脂肪酸氧化作用有关^[54].

维生素D对NAFLD作用与体内多种受体, 细胞因子及酶的调控相关. Roth等对鼠龄25 d的SD幼鼠分别用低脂饮食, 低脂加维生素D缺乏饮食(LFD+VDD), 高脂饮食(WD)或高脂加维生素D缺乏饮食(WD+VDD)饲养10 wk后观察结果, 含VDD组的25(OH)D比对照组下降29%(95%CI: 23%-36%), 表现出显著的肝脂肪变性, 小叶炎

症及较高的NAFLD活动性积分; WD+VDD组的肝组织Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)2、TLR4、TLR9、抵抗素(resistin)、白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-4、IL-6及氧化应激标志物血红素氧化酶1(heme oxygenase, HO-1)的mRNA表达均显著高于WD组($P < 0.05$); 逻辑回归分析显示, NAS积分与TLR2、4、9与内毒素受体CD14, PPAR γ 和HO-1的mRNA表达水平之间呈显著相关关系. 研究者认为, 维生素D缺乏可提高肝组织抵抗素基因表达, 上调炎症和氧化应激基因, 可能通过内毒素, 经TLR引起NAFLD^[47]. 25例非酒精性脂肪性肝炎患者的肝组织中用免疫组织化学法检测VDR、CYP2R1和CYP27A1结果, 肝内胆管细胞VDR表达与脂肪变性严重程度($P < 0.02$), 小叶内炎症($P < 0.01$)及非酒精性脂肪性肝病积分($P < 0.03$)呈负相关, 肝内炎症细胞VDR阳性与肝细胞CYP2R1的表达之间呈密切相关, 提示维生素D/VDR系统可能参与NAFLD的发病过程^[55].

在蛋氨酸-胆碱缺乏饮食诱导的小鼠NAFLD模型中, 肝组织 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和I型胶原mRNA的表达显著升高, 而5 $\mu\text{g/kg}$ 1,25(OH)₂D₃ 2次/wk腹腔注射8 wk使这些指标均显著下降($P = 0.020$, $P = 0.027$), 维生素D可能通过 α -SMA和I型胶原基因调控延缓小鼠非酒精性脂肪性肝纤维化的进程^[48].

肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是各种原因的肝纤维化发生发展的关键细胞. 在各种损伤因子作用下HSC由无活性储脂细胞激活为有活性的成纤维细胞, 激活的HSC最显著标志是 α -SMA的表达, 可合成大量的细胞外基质特别是I型胶原在肝组织沉积而引起肝纤维化^[56]. HSC还可表达基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP), MMP具有降解细胞外基质的作用, TIMP则抑制MMP的活性, 因此对肝纤维化的发生发展都有重要作用^[57]. 血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是HSC最有效的促分裂因子, 转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)是HSC细胞外基质蛋白合成的主要刺激因子^[58,59].

维生素D抗非酒精性脂肪性肝纤维化的作用可能通过对HSC的调控. 首先VDR在HSC中有明显表达, 提示维生素D可能通过HSC的VDR途径发挥其抗纤维化作用. Fickert等^[60]在人肝星状细胞和肝细胞中检测了多种核受体, 包括

■应用要点

本文有助于维生素D不足或缺乏在NAFLD发病中的作用及其机制的理解, 提示维生素D有望成为防治NAFLD的有效药物.

同行评价

本文比较系统地介绍了维生素D的代谢,人群中维生素D不足的常见原因,比较全面地收集了维生素D与NAFLD相关的临床和基础研究的文献,内容较新颖,具有一定可读性。

核胆汁酸受体(farnesoid X receptor, FXR), 组织雄烷受体(constitutive androstane receptor, CAR), 孕烷受体(pregnenane X receptor, PXR)及VDR等, 结果发现人HSC中表达最多的是VDR, VDR在HSC的表达显著多于肝细胞(16.1 ± 8.3 vs 0.7 ± 0.6 , $P < 0.05$)。

研究表明VDR在静止的HSC高度表达, 当HSC激活期间VDR的表达下降40%。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可提高激活的HSC对VDR表达。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 还可显著抑制PDGF诱导的HSC增殖和Cyclin D1表达50%, 抑制HSC组织金属蛋白酶抑制剂1(tissue inhibitor of metalloprotease 1, TIMP-1)的表达60%, 降下调节I型胶原 $\alpha 1$ 40%, 并使基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)的活性增加30%。该研究还利用shRNA消除VDR的方法证实 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对CyclinD1和I型胶原 $\alpha 1$ 表达的抑制作用呈VDR依赖性^[61]。Seydel等^[62]的研究发现, 游离脂肪酸可刺激体外培养的人肝星状细胞株LX-2细胞 α -SMA和TGF- β mRNA的表达增强, 而维生素D可显著抑制游离脂肪酸对LX-2细胞 α -SMA和TGF- β mRNA表达的刺激作用。这些研究表明HSC有VDR, 维生素D可经过VDR介导抑制HSC增殖和激活, 但维生素D对HSC凋亡的影响尚未见文献报道。

5 结论

机体维生素D主要来自皮肤, 少数从饮食摄取。体内维生素D在肝内经25羟化反应形成 $25(\text{OH})\text{D}$, 在肾脏经1 α 羟化反应形成 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 。 $25(\text{OH})\text{D}$ 半衰期较长, 是反应机体维生素D储备的指标, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 是维生素D的活性形式, 经VDR介导发挥作用。现代生活方式及遗传因素与人类维生素D不足相关。NAFLD患者维生素D不足常见, 与其肝组织脂肪变性、炎症、纤维化相关、补充维生素D可改善NAFLD模型动物的肝组织病理变化。维生素D对NAFLD作用的机制尚不清楚, 可能通过VDR介导的基因调控, 抑制肝内脂肪生成, 促进脂肪酸氧化, 发挥抗炎抗纤维化等作用, 其抗非酒精性脂肪性肝纤维化作用可能通过对HSC的调控。维生素D可能是防治NAFLD的一种有效药物, 但需要更多高水平实验研究和循证医学的证据来证明。

6 参考文献

1 Hadjittofi C, Coran AG, Mogilner JG, Pollak Y, Mat-

- ter I, Sukhotnik I. Dietary supplementation with vitamin D stimulates intestinal epithelial cell turnover after massive small bowel resection in rats. *Pediatr Surg Int* 2013; 29: 41-50 [PMID: 23114406 DOI: 10.1007/s00383-012-3205-4]
- 2 Aoi N, Inoue K, Chikanishi T, Fujiki R, Yamamoto H, Kato H, Eto H, Doi K, Itami S, Kato S, Yoshimura K. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 modulates the hair-inductive capacity of dermal papilla cells: therapeutic potential for hair regeneration. *Stem Cells Transl Med* 2012; 1: 615-626 [PMID: 23197867 DOI: 10.5966/sctm.2012-0032]
- 3 Székely JL, Pataki Á. Effects of vitamin D on immune disorders with special regard to asthma, COPD and autoimmune diseases: a short review. *Expert Rev Respir Med* 2012; 6: 683-704 [PMID: 23234453 DOI: 10.1586/ers.12.57]
- 4 Stratos I, Li Z, Herlyn P, Rotter R, Behrendt AK, Mittlmeier T, Vollmar B. Vitamin d increases cellular turnover and functionally restores the skeletal muscle after crush injury in rats. *Am J Pathol* 2013; 182: 895-904 [PMID: 23260772 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.11.006]
- 5 Ferder M, Inserra F, Manucha W, Ferder L. The world pandemic of Vitamin D deficit could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin angiotensin system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013 Jan 30. [Epub ahead of print] [PMID: 23364265 DOI: 10.1152/ajpcell.00403.2011]
- 6 Golden GA, Wyatt TA, Romberger DJ, Reiff D, McCaskill M, Bauer C, Gleason AM, Poole JA. Vitamin D treatment modulates organic dust-induced cellular and airway inflammatory consequences. *J Biochem Mol Toxicol* 2013; 27: 77-86 [PMID: 23281135 DOI: 10.1002/jbt.21467]
- 7 Kono K, Fujii H, Nakai K, Goto S, Kitazawa R, Kitazawa S, Shinohara M, Hirata M, Fukagawa M, Nishi S. Anti-oxidative effect of vitamin d analog on incipient vascular lesion in non-obese type 2 diabetic rats. *Am J Nephrol* 2013; 37: 167-174 [PMID: 23406697 DOI: 10.1159/000346808]
- 8 Tan X, Li Y, Liu Y. Therapeutic role and potential mechanisms of active Vitamin D in renal interstitial fibrosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 491-496 [PMID: 17207995 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2006.11.011]
- 9 Shen CL, Samathanam C, Graham S, Dagda RY, Chyu MC, Dunn DM. Green tea polyphenols and 1α -OH-vitamin D attenuate chronic inflammation-induced myocardial fibrosis in female rats. *J Med Food* 2012; 15: 269-277 [PMID: 22181074 DOI: 10.1089/jmf.2011.0163]
- 10 Milczarek M, Rosinska S, Psurski M, Maciejewska M, Kutner A, Wietrzyk J. Combined colonic cancer treatment with vitamin d analogs and irinotecan or oxaliplatin. *Anticancer Res* 2013; 33: 433-444 [PMID: 23393334]
- 11 Reddy KK. Vitamin d level and Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma risk. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 589-592 [PMID: 23399821 DOI: 10.1038/jid.2012.427]
- 12 Stokes CS, Volmer DA, Grünhage F, Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int* 2013; 33: 338-352 [PMID: 23402606 DOI: 10.1111/liv.12106]
- 13 Lim LY, Chalasani N. Vitamin d deficiency in patients with chronic liver disease and cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 67-73 [PMID: 22113744 DOI: 10.1007/s11894-011-0231-7]

- 14 Malham M, Peter Jørgensen S, Lauridsen AL, Ott P, Glerup H, Dahlerup JF. The effect of a single oral megadose of vitamin D provided as either ergocalciferol (D) or cholecalciferol (D) in alcoholic liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 172-178 [PMID: 22027703 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834d1755]
- 15 Ladero JM, Torrejón MJ, Sánchez-Pobre P, Suárez A, Cuenca F, de la Orden V, Devesa MJ, Rodrigo M, Estrada V, López-Alonso G, Agúndez JA. Vitamin D deficiency and vitamin D therapy in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2013; 12: 199-204 [PMID: 23396730]
- 16 Petta S, Ferraro D, Cammà C, Cabibi D, Di Cristina A, Di Marco V, Di Stefano R, Grimaudo S, Mazzola A, Levrero M, Scazzone C, Craxi A. Vitamin D levels and IL28B polymorphisms are related to rapid virological response to standard of care in genotype 1 chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2012; 17: 823-831 [PMID: 22505587 DOI: 10.3851/IMP2100]
- 17 Boucher BJ. Vitamin D insufficiency and diabetes risks. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 61-87 [PMID: 20795936 DOI: 10.2174/138945011793591653]
- 18 White P, Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 320-327 [PMID: 10996527 DOI: 10.1016/S1043-2760(00)00317-9]
- 19 Kamboh MI, Ferrell RE. Ethnic variation in vitamin D-binding protein (GC): a review of isoelectric focusing studies in human populations. *Hum Genet* 1986; 72: 281-293 [PMID: 3516862 DOI: 10.1007/BF00290950]
- 20 Yamamoto N, Homma S. Vitamin D3 binding protein (group-specific component) is a precursor for the macrophage-activating signal factor from lysophosphatidylcholine-treated lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 8539-8543 [PMID: 1924312 DOI: 10.1073/pnas.88.19.8539]
- 21 Metcalf JP, Thompson AB, Gossman GL, Nelson KJ, Koyama S, Rennard SI, Robbins RA. Gc-globulin functions as a cochemotaxin in the lower respiratory tract. A potential mechanism for lung neutrophil recruitment in cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 844-849 [PMID: 2008995]
- 22 Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 897-909 [PMID: 22634121 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.033]
- 23 Scholar EM, Paul S. Stimulation of tumor cell growth by vasoactive intestinal peptide. *Cancer* 1991; 67: 1561-1564 [PMID: 2001545 DOI: 10.1002/1097-0142(19910315)67:6<1561::AID-CNCR2820670617>3.0.CO;2-Z]
- 24 Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006; 147: 5542-5548 [PMID: 16946007 DOI: 10.1210/en.2006-0946]
- 25 Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal* 2009; 2: re4 [PMID: 19531804 DOI: 10.1126/scisignal.275re4]
- 26 Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-373 [PMID: 16529140 DOI: 10.4065/81.3.353]
- 27 Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28 [PMID: 16825677]
- 28 Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-806 [PMID: 9519960 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)78933-9]
- 29 Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-716 [PMID: 15776217 DOI: 10.1007/s00198-005-1867-7]
- 30 Bouillon R. Genetic and environmental determinants of vitamin D status. *Lancet* 2010; 376: 148-149 [PMID: 20541253 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60635-6]
- 31 Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 115-124 [PMID: 21384086 DOI: 10.2340/00015555-0980]
- 32 Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690-693 [PMID: 10966885]
- 33 Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 1444-1448 [PMID: 22262154 DOI: 10.1038/oby.2011.404]
- 34 Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev* 2008; 66: S153-S164 [PMID: 18844843 DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00100.x]
- 35 Soares MJ, Ping-Delfos WC, Sherriff JL, Nezhad DH, Cummings NK, Zhao Y. Vitamin D and parathyroid hormone in insulin resistance of abdominal obesity: cause or effect? *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 1348-1352 [PMID: 21712836 DOI: 10.1038/ejcn.2011.111]
- 36 Berry D, Hyppönen E. Determinants of vitamin D status: focus on genetic variations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 331-336 [PMID: 21654390 DOI: 10.1097/MNH.0b013e32834d6d6ba]
- 37 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023 [PMID: 22488764 DOI: 10.1002/hep.25762]
- 38 Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 343: d6891 [PMID: 22102439 DOI: 10.1136/bmj.d6891]
- 39 Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140: 124-131 [PMID: 20858492 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.038]
- 40 Boucher BJ. Is vitamin D status relevant to metabolic syndrome? *Dermatoendocrinol* 2012; 4: 212-224 [PMID: 22928079 DOI: 10.4161/derm.20012]
- 41 Katz K, Brar PC, Parekh N, Liu YH, Weitzman M. Suspected nonalcoholic Fatty liver disease is not associated with vitamin D status in adolescents after adjustment for obesity. *J Obes* 2010; 2010: 496829 [PMID: 21331294 DOI: 10.1155/2010/496829]

- 42 Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, Baroni MG, Pozzilli P, Morini S, Cavallo MG. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med* 2011; 9: 85 [PMID: 21749681 DOI: 10.1186/1741-7015-9-85]
- 43 Rhee EJ, Kim MK, Park SE, Park CY, Baek KH, Lee WY, Kang MI, Park SW, Kim SW, Oh KW. High serum vitamin D levels reduce the risk for nonalcoholic fatty liver disease in healthy men independent of metabolic syndrome. *Endocr J* 2013 Feb 13. [Epub ahead of print] [PMID: 23411507 DOI: 10.1507/endocj.EJ12-0387]
- 44 Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, Arcaro G. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 517-524 [PMID: 16928437]
- 45 Manco M, Ciampalini P, Nobili V. Low levels of 25-hydroxyvitamin D(3) in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 2229; author reply 2230 [PMID: 20513013 DOI: 10.1002/hep.23724]
- 46 Nakano T, Cheng YF, Lai CY, Hsu LW, Chang YC, Deng JY, Huang YZ, Honda H, Chen KD, Wang CC, Chiu KW, Jawan B, Eng HL, Goto S, Chen CL. Impact of artificial sunlight therapy on the progress of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *J Hepatol* 2011; 55: 415-425 [PMID: 21184788 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.028]
- 47 Roth CL, Elfers CT, Figlewicz DP, Melhorn SJ, Morton GJ, Hoofnagle A, Yeh MM, Nelson JE, Kowdley KV. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and Toll-like receptor activation. *Hepatology* 2012; 55: 1103-1111 [PMID: 21994008 DOI: 10.1002/hep.24737]
- 48 李艳芳, 唐夕岚, 凌文华. 1, 25-二羟基维生素D3对小鼠非酒精性脂肪性肝纤维化进程的抑制作用. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3191-3196
- 49 Clark SA, Stumpf WE, Sar M, DeLuca HF, Tanaka Y. Target cells for 1,25 dihydroxyvitamin D3 in the pancreas. *Cell Tissue Res* 1980; 209: 515-520 [PMID: 6996826 DOI: 10.1007/BF00234764]
- 50 Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823-825 [PMID: 6250216 DOI: 10.1126/science.6250216]
- 51 Wang AP, Li X, Chao C, Huang G, Liu BL, Peng J, Zhou ZG. [1 α , 25(OH)(2) D(3) protects pancreatic β -cell line from cytokine-induced apoptosis and impaired insulin secretion]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2012; 92: 695-699 [PMID: 22781299]
- 52 Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38: 179-206 [PMID: 22525851 DOI: 10.1016/j.rdc.2012.03.015]
- 53 Pham NM, Akter S, Kurotani K, Nanri A, Sato M, Hayabuchi H, Yasuda K, Mizoue T. Serum 25-hydroxyvitamin D and markers of insulin resistance in a Japanese working population. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 1323-1328 [PMID: 23093338 DOI: 10.1038/ejcn.2012.169]
- 54 Yin Y, Yu Z, Xia M, Luo X, Lu X, Ling W. Vitamin D attenuates high fat diet-induced hepatic steatosis in rats by modulating lipid metabolism. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 1189-1196 [PMID: 22958216 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02706.x]
- 55 Barchetta I, Carotti S, Labbadia G, Gentilucci UV, Muda AO, Angelico F, Silecchia G, Leonetti F, Fraioli A, Picardi A, Morini S, Cavallo MG. Liver vitamin D receptor, CYP2R1, and CYP27A1 expression: relationship with liver histology and vitamin D3 levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis or hepatitis C virus. *Hepatology* 2012; 56: 2180-2187 [PMID: 22753133 DOI: 10.1002/hep.25930]
- 56 Friedman SL. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993; 328: 1828-1835 [PMID: 8502273]
- 57 Knittel T, Mehde M, Grundmann A, Saile B, Scharf JG, Ramadori G. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors during hepatic tissue repair in the rat. *Histochem Cell Biol* 2000; 113: 443-453 [PMID: 10933221]
- 58 Foo NP, Lin SH, Lee YH, Wu MJ, Wang YJ. α -Lipoic acid inhibits liver fibrosis through the attenuation of ROS-triggered signaling in hepatic stellate cells activated by PDGF and TGF- β . *Toxicology* 2011; 282: 39-46 [PMID: 21251946 DOI: 10.1016/j.tox.2011.01.009]
- 59 Atorrasagasti C, Aquino JB, Hofman L, Alaniz L, Malvicini M, Garcia M, Benedetti L, Friedman SL, Podhajcer O, Mazzolini G. SPARC downregulation attenuates the profibrogenic response of hepatic stellate cells induced by TGF- β 1 and PDGF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G739-G748 [PMID: 21311029 DOI: 10.1152/ajpgi.00316.2010]
- 60 Fickert P, Fuchsbichler A, Moustafa T, Wagner M, Zollner G, Halilbasic E, Stöger U, Arrese M, Pizarro M, Solís N, Carrasco G, Caligiuri A, Sombetzki M, Reisinger E, Tsybrovskyy O, Zatloukal K, Denk H, Jaeschke H, Pinzani M, Trauner M. Farnesoid X receptor critically determines the fibrotic response in mice but is expressed to a low extent in human hepatic stellate cells and periductal myofibroblasts. *Am J Pathol* 2009; 175: 2392-2405 [PMID: 19910507 DOI: 10.2353/ajpath.2009.090114]
- 61 Abramovitch S, Dahan-Bachar L, Sharvit E, Weisman Y, Ben Tov A, Brazowski E, Reif S. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Gut* 2011; 60: 1728-1737 [PMID: 21816960 DOI: 10.1136/gut.2010.234666]
- 62 Seydel S, Beilfuss A, Kahraman A, Aksoy K, Gerken G, Akkiz H, Canbay A. Vitamin D ameliorates stress ligand expression elicited by free fatty acids in the hepatic stellate cell line LX-2. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 400-407 [PMID: 21948571]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

