

维生素D在肝病中作用的研究进展

赵景, 郑素军

■背景资料

目前对维生素D的研究越来越多,许多过去未知的功能被一一开发,而慢性肝病作为一个世界性的难题亟待解决,两者之间的联系很可能为我们攻克这个难题带来一个新的视角。

赵景, 郑素军, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心北京市 100069

赵景, 主要从事肝病的基础与临床研究。

佑安肝病艾滋病基金资助项目, No. BJYAH-2011-045

北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养基金资助项目, No. 2011-3-083

首都卫生发展科研专项基金资助项目, No. 2011-2018-04

作者贡献分布: 本文综述由赵景完成; 郑素军审校。

通讯作者: 郑素军, 主任医师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心. zhengsujun003@126.com

收稿日期: 2013-12-30 修回日期: 2014-01-23

接受日期: 2014-02-03 在线出版日期: 2014-03-28

Role of vitamin D in liver diseases

Jing Zhao, Su-Jun Zheng

Jing Zhao, Su-Jun Zheng, Artificial Liver Center, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: Liver Disease and AIDS Foundation of YouAn Hospital, No. BJYAH-2011-045; Beijing Municipal Training Foundation for Highly-qualified and Technological Talents of Health System, No. 2011-3-083; and the Capital Special Health Research and Development Fund, No. 2011-2018-04

Correspondence to: Su-Jun Zheng, Chief Physician, Artificial Liver Center, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, 8 Youan Menwai Xitoutiao, Fengtai District, Beijing 100069, China. zhengsujun003@126.com

Received: 2013-12-30 Revised: 2014-01-23

Accepted: 2014-02-03 Published online: 2014-03-28

Abstract

Liver diseases, including hepatitis B, hepatitis C, fatty liver diseases, cirrhosis and liver cancer, seriously affect our lives, and patients with liver diseases often have different levels of vitamin D deficiency. The immune-regulatory, anti-infection and anticancer functions of vitamin D make it play a certain role in the occurrence and development of liver diseases. How to use vitamin D to delay the progression of liver diseases will be a valuable topic.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Vitamin D; Liver diseases

Zhao J, Zheng SJ. Role of vitamin D in liver diseases.

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(9): 1214-1218 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1214.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i9.1214>

摘要

近年研究显示, 乙型肝炎、丙型肝炎、脂肪肝、肝硬化、肝癌等各类肝病患者, 均普遍存在不同程度的维生素D缺乏, 维生素D在肝病的发生、发展中发挥了一定作用。如何利用维生素D来延缓肝病患者的病程, 将是一个很有价值的课题。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 维生素D; 肝病

核心提示: 大量研究证实乙型肝炎、丙型肝炎、脂肪肝、肝硬化、肝癌患者体内存在维生素D不足, 维生素D缺乏影响肝病进展。

赵景, 郑素军. 维生素D在肝病中作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(9): 1214-1218 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1214.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i9.1214>

0 引言

近年来, 各种关于维生素D(vitamin D, VD)的研究不断涌现, 大量资料均显示慢性肝病患者存在VD缺乏^[1-6]。VD与肝病之间究竟存在什么联系、其在肝病发生、发展中作用怎样? VD能否为肝病的治疗带来新的突破, 值得探讨。本文对VD就上述方面的一些研究进展综述如下。

1 VD的生理功能

传统认为VD主要对钙磷代谢起调节作用。近来研究发现远不止此^[7-10], VD受体(vitamin D receptor, VDR)几乎遍布所有细胞的细胞核, 包括心脏、肝脏、肾脏、骨骼、甲状腺、脑、泌尿生殖系统以及各种免疫细胞^[11]。一些VD新的生理作用如下。

1.1 VD的免疫调节作用 被激活的巨噬细胞会产生1,25-二羟维生素D₃[1,25-dihydroxyvitamin D₃,

■同行评议者
李勇, 副教授, 上海中医药大学附属市中医医院消化科

1,25-(OH)₂-D₃], 免疫细胞内表达有VDR、VD缺乏易患各种急慢性传染病, 这些都说明VD影响着免疫系统功能的发挥, 其作为一种新型的神经内分泌-免疫调节激素已被我们接受. 一方面, VD可以使正常外周血单核细胞向巨噬细胞转化, 加强巨噬细胞的吞噬作用^[12], 从而参与调解固有免疫; 另一方面, 特异性免疫中, 1,25-(OH)₂-D₃通过VDR作用于树突状细胞(dendritic cell, DC)抑制其成熟, 从而中止免疫反应^[13]. 此外, VD还是T细胞发挥免疫作用的调节剂, 通过抑制Th细胞增殖、分化、分泌肿瘤坏死因子-β(tumor necrosis factor-β, TNF-β)、白介素(interleukin-2, IL-2)、干扰素-γ, 使细胞因子表达从T1途径转变为T2途径, 从而使T细胞发挥抑制性免疫调节作用^[14]. VD也可增强免疫, 高水平的1,25-(OH)₂-D₃ VDR转录活性能促进CD4⁺ Th2细胞以及黏膜抗体对抗侵犯人体皮肤的抗原^[15], VD还可以作为疫苗的佐剂来增强机体体液免疫.

1.2 VD的抗传染病作用 VD可对抗多种传染病. 英国的研究人员称高剂量的VD治疗能加速肺结核的痊愈, 减少肺损伤, 低水平的VD会提高活动性肺结核的发生率^[16,17]. 这可能是因为VD会促使T细胞释放干扰素-γ的分子, 该分子会进而激活巨噬细胞进攻入侵的结核菌, 并释放一种抗菌肽, 来增强抗结核的能力^[18]. 另外, 补充VD可以延缓艾滋病的母婴传播, 降低艾滋病的病死率^[19].

1.3 VD的抗肿瘤作用 VD与癌症关系的研究炙手可热, 也充满了争议. 长期VD缺乏, 可能会引发一些恶性肿瘤, 如白血病、乳腺癌^[20-25]. 而补充VD可以减少一些肿瘤的发生, 例如补充VD可以使结肠直肠癌的发生率降低6%^[26]. 但有些研究表明, VD并非多多益善, 其与肿瘤呈U性曲线关系, 如乳腺癌、食管癌和胰腺癌, 推荐血清最佳浓度为40-80 nmol/L(16-32 ng/mL)^[27], 一项病例对照研究甚至指出高VD使得胰腺癌风险升高3倍^[28].

2 VD在肝病中作用

2.1 VD与乙型肝炎 慢性乙型病毒性肝炎是目前我国危害性最严重的一种传染病^[29,30]. 乙型肝炎患者普遍存在VD缺乏, 并与乙型肝炎病毒载量相关. 一组实验测量了203例慢乙型肝炎患者的25-羟基维生素D₃(25-OH-D₃)水平, 分别有69例(34%)有严重的VD缺乏(25-OH-D₃<10 ng/mL), 95例(47%)有VD不足(25-OH-D₃≥10并且

<20 ng/mL), 39例(19%)VD充足(25-OH-D₃≥20 ng/mL), 观察其与乙型肝炎病毒载量的关系, 发现在病毒<2000 IU/mL及≥2000 IU/mL患者中, 25-OH-D₃平均血清浓度分别为17、11 ng/mL. 单因素及多因素方差分析显示, 高乙型肝炎病毒载量预示着VD水平低下^[31]. 国内也有类似研究, 随机挑选慢乙型肝炎患者300例, 其中202例VD缺乏者为实验组, 98名正常者为对照组, 测得两组HBV DNA均值分别为6.03±2.30及4.31±2.48(log₁₀ copies/mL), 即实验组明显高于对照组^[32]; 另有研究显示, VD与乙型肝炎表面抗原的自发清除相关. Mahamid等^[33]在2007-2013年监测了53例发生乙型肝炎表面抗原自发清除的慢性乙型病毒性肝炎患者, 其中44例VD水平在正常范围, 9例VD水平低下, 说明了正常的VD水平有利于促进乙型肝炎表面抗原的自发清除. 最后, 有研究显示, 慢性肾病患者由于体内1,25-(OH)₂-D₃合成减少, 导致其接种乙型肝炎疫苗后无法得到有效的抗体滴度^[34].

2.2 VD与丙型肝炎 丙型肝炎病毒是引起肝硬化和肝癌的重要原因之一, 目前全球超过1.7亿例感染丙型肝炎病毒^[35]. 血清VD水平能否预测丙型肝炎抗病毒治疗的持续应答反应率(sustained virological response, SVR), 目前仍不明确^[36]. 有研究发现体内的25-OH-D₃水平可能会影响进行标准抗病毒治疗患者的炎症反应及纤维化的过程. 对197例基因1型(genotype 1, G1)慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)和49例健康受试者进行年龄和性别匹配连续评估, 其中167例患者接受了聚乙二醇干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗, 结果显示CHC血清25-OH-D₃水平明显低于正常人(这可能是因为CHC患者减少CYP27A1的表达), 低VD水平导致严重纤维化以及低水平的持续病毒学应答率^[37,38]. Gal-Tanamy等^[39]的研究首次发现VD在体外病毒感染增殖系统中有直接抗病毒作用, 肝脏VD内分泌系统和丙型肝炎病毒之间存在相互影响, VD通过与干扰素发挥协同效应提高患者的抗病毒治疗效果. Kondo等^[40]则认为1-羟基维生素D₃(1-OH-D₃)可以通过抑制外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)及免疫血清球蛋白(immune serum globulin, ISG)释放趋化因子(interferon-inducible protein-10, IP-10)来增加聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗的敏感性. 还有研究表明IL28B的基因多态性如rs12979860C/T能有效预测CHC的抗病毒治疗的应答, 而VD能增

■研究前沿

目前研究慢性肝病尤其是乙型肝炎、丙肝与维生素D之间关系的临床试验颇多, 但仍缺乏一些大样本、多中心的系统动态的研究, 包括为慢性肝病患者补充维生素D并进行随访, 观察其肝病的进程.

■创新盘点

本文从乙型肝炎、丙型肝炎、脂肪肝、肝硬化、肝癌这5个方面来阐述与维生素D之间的关系,较为系统、全面地阐述了维生素D在肝病中的作用。

加其对初治CHC患者预测的准确性。当血清VD浓度 $>20\text{ ng/mL}$ 时, G1等难治性基因型的患者也可达到85%的SVR^[41]。

2.3 VD与脂肪肝 研究表明, VD可以通过减少体质量及肝脏质量的增加、降低血清血脂浓度、减少肝脏脂肪生成相关基因的表达, 以及提高脂肪氧化相关基因的表达, 从而减弱高脂餐导致的大鼠肝脂肪变性, 对于高脂餐引起的大鼠肝脂肪变性, 有一定的预防作用^[42]。而VD缺乏时, 可以激活Toll样受体, 加重肥胖大鼠的非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFLD)^[43]。同样, 在临床研究发现, 低VD水平增加非肥胖人群的NAFLD患病率^[44]。在韩国, 一个由1081例糖尿病或胰岛素抵抗患者组成的队列中发现, 低VD水平, 独立于内脏性肥胖, 是NAFLD的危险因素^[45]。与此同时, Targher等^[46]也在60例非酒精性脂肪肝以及60例健康人的对照研究中, 发现NAFLD患者的VD显著低于正常人。

2.4 VD与肝硬化 肝纤维化是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的过量沉积, 是一种创伤修复反应。此修复过程涉及肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的TGF- β 1/SMAD活化, 使得ECM过量沉积并破坏肝功能。VD缺乏可能会加重肝纤维化。一项VD缺乏与HIV/HCV双重感染患者的肝病严重程度相关的研究中, 174例双重感染患者中, 伴有严重肝纤维化者维生素缺乏率更高, 达92.6%^[47]。VD水平亦与非酒精性脂肪肝引起肝纤维化的几率呈负相关^[48]。有学者认为VD-VDR轴通过SMAD路径诱导表观遗传学变异, 在抗肝纤维化中起重要作用^[49]。更有研究认为1,25-(OH) $_2$ -D $_3$ 新陈代谢的普遍变异可以适度增加肝脏弹性, 抑制肝纤维化的发生^[50]。这也提示VDR配体也许能作为抗肝纤维化的潜在治疗要去^[51]。但在评价VDR配体作用的临床试验开展之前, 更深层面的基础研究尚待完善, 特别是围绕着VDR配体对于肝星状细胞作用的研究。

2.5 VD与肝癌 肝癌的发生机制, 目前认为是肝炎病毒在肝细胞内和人体的染色体整合, 使肝细胞易于受到刺激而发生转化。另外一些原癌基因如*N-ras*基因被激活、抑癌基因如*p53*发生突变, 均可以启动癌变, 促进癌症的发生。VD为肝癌的治疗带了新的希望。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)对于化、放疗皆不敏感, 在细胞培养和动物实验中, 1,25-(OH) $_2$ -D $_3$ 显示出了抗癌活性, 但不足之处是其会引起高钙血症, 而其类似物MART-10[一种VD的类似物,

即19-Nor-2 α -(3-hydroxypropyl)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D $_3$]在体外抗增殖活性比1,25-(OH) $_2$ -D $_3$ 强100倍, 并且注入动物体内不会引起高钙血症, 其很可能成为治疗HCC的潜在药物^[52]。

3 结论

迄今为止, VD的在肝病中的作用还在不断更新。VD参与调控了免疫反应、病毒复制、肝纤维化发生、脂质代谢、肝癌发生等多个方面, 目前研究仍只是冰山一角。相信随着对VD研究的深入, 其可能会为我们治疗肝病、延缓其病情进展带来新思路、新视角。

4 参考文献

- Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2624-2628 [PMID: 19960254 DOI: 10.1007/s10620-009-1069-9]
- 吕呈, 张翀, 窦晓光. 慢性病毒性肝病者维生素D水平的检测与分析. 第八届全国肝脏疾病临床学术大会暨第四届中国-印度尼西亚肝病峰会, 2012: 120-123
- Villar LM, Del Campo JA, Ranchal I, Lampe E, Romero-Gomez M. Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5917-5924 [PMID: 24124339 DOI: 10.3748/wjg.v19.i35.5917]
- Avihingsanon A, Apornpong T, Ramautarsing RA, Ubolyam S, Tangkijvanich P, Ananworanich J, Lange JM, Matthews G, Lewin SR, Ruxrungtham K; HIV-NAT 105 study team. Decline in serum 25 hydroxyvitamin D levels in HIV-HBV-coinfected patients after long-term antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2013 Aug 23. [Epub ahead of print] [PMID: 23970149 DOI: 10.3851/IMP2673]
- Efe C, Purnak T, Ozaslan E. Vitamin D levels in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2013 Dec 6. [Epub ahead of print] [PMID: 24310781 DOI: 10.1002/hep.26962.]
- 魏兆勇, 武凤云. 慢性肝病患者血清维生素D检测及其意义. *肝脏* 2012; (10): 753-754
- Grant WB, Garland CF. The vitamin D revolution. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 1053 [PMID: 20698010 DOI: 10.1002/mnfr.201090030]
- Sigmundsdottir H. From the bench to the clinic: New aspects on immunoregulation by vitamin D analogs. *Dermatoendocrinol* 2011; 3: 187-192 [PMID: 22110778 DOI: 10.4161/derm.3.3.15115]
- Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immunomodulator. *Immunology* 2011; 134: 123-139 [PMID: 21896008 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x]
- Han YP, Kong M, Zheng S, Ren Y, Zhu L, Shi H, Duan Z. Vitamin D in liver diseases: from mechanisms to clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 49-55 [PMID: 23855296 DOI: 10.1111/jgh.12016]
- 陈兆聪. 维生素D再认识. *医药导报* 2011; (5): 555-560
- 朱慧花, 赵琳. 维生素D与免疫功能的研究. *医学综述* 2013; (5): 820-822
- 辛星, 万献尧, 毕丽岩. 维生素D3及其受体的临床意

- 义. 医学与哲学(临床决策论坛版) 2010; (4): 44-45
- 14 Ginde AA, Sutherland ER. Vitamin D in asthma: panacea or true promise? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 59-60 [PMID: 20620566 DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.030]
 - 15 Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003; 49: 277-300 [PMID: 12887108]
 - 16 Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg JR, Wallace DJ, Koeffler HP. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol* 2001; 99: 82-93 [PMID: 11286544]
 - 17 Mehta S, Mugusi FM, Bosch RJ, Aboud S, Urassa W, Villamor E, Fawzi WW. Vitamin D status and TB treatment outcomes in adult patients in Tanzania: a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3: e003703 [PMID: 24247327 DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003703]
 - 18 Gayoso CM, Mateos J, Méndez JA, Fernández-Puente P, Rumbo C, Tomás M, Martínez de Ilarduya O, Bou G. Molecular Mechanisms Involved in the Response to Desiccation Stress and Persistence in *Acinetobacter baumannii*. *J Proteome Res* 2014; 13: 460-476 [PMID: 24299215]
 - 19 Conesa-Botella A, Florence E, Lynen L, Colebunders R, Menten J, Moreno-Reyes R. Decrease of vitamin D concentration in patients with HIV infection on a non nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimen. *AIDS Res Ther* 2010; 7: 40 [PMID: 21092280 DOI: 10.1186/1742-6405-7-40]
 - 20 周建烈, 陈伟俊, 吴光驰. 维生素D补充的研究进展. *中华儿科杂志* 2009; 47: 714-715
 - 21 Stolzenberg-Solomon RZ, Hayes RB, Horst RL, Anderson KE, Hollis BW, Silverman DT. Serum vitamin D and risk of pancreatic cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian screening trial. *Cancer Res* 2009; 69: 1439-1447 [PMID: 19208842 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2694]
 - 22 Firmin N, Lamy PJ, Romieu G, Jacot W. Vitamin D and breast cancer: physiopathology, biological and clinical implications. *Bull Cancer* 2013 Oct 8. [Epub ahead of print] [PMID: 24103818]
 - 23 Der T, Bailey BA, Youssef D, Manning T, Grant WB, Peiris AN. Vitamin D and prostate cancer survival in veterans. *Mil Med* 2014; 179: 81-84 [PMID: 24402990 DOI: 10.7205/MILMED-D-12-00540]
 - 24 Redaniel MT, Gardner MP, Martin RM, Jeffreys M. The association of vitamin D supplementation with the risk of cancer in postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 267-271 [PMID: 24337883]
 - 25 Bernstein CN. Should Patients With Inflammatory Bowel Disease Take Vitamin D to Prevent Cancer? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Nov 12. [Epub ahead of print] [PMID: 24239859 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.004]
 - 26 Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586-1591 [PMID: 17556697]
 - 27 Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: a meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies. *Nutr Cancer* 2009; 61: 47-69 [PMID: 19116875 DOI: 10.1080/01635580802395733]
 - 28 Chiang KC, Yeh CN, Chen MF, Chen TC. Hepatocellular carcinoma and vitamin D: a review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1597-1603 [PMID: 21880026 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06892.x]
 - 29 林美芳, 何银珠. 乙肝的危害性、传播途径及相应的干预措施. *中国社区医师(医学专业)* 2010; 12: 57
 - 30 姜秀翠, 谢红. 关于乙型肝炎病毒的危害及其疫苗接种的几个问题的探讨. *中外健康文摘* 2012; 9: 101-102
 - 31 Farnik H, Bojunga J, Berger A, Allwinn R, Waidmann O, Kronenberger B, Keppler OT, Zeuzem S, Sarrazin C, Lange CM. Low vitamin D serum concentration is associated with high levels of hepatitis B virus replication in chronically infected patients. *Hepatology* 2013; 58: 1270-1276 [PMID: 23703797 DOI: 10.1002/hep.26488]
 - 32 陈肇杰, 詹杭锋, 洗汉福. 慢性乙肝青少年患者血清维生素D的相关性研究. *中国卫生产业* 2012; (36): 9-10
 - 33 Mahamid M, Nseir W, Abu Elhija O, Shteingart S, Mahamid A, Smamra M, Koslowsky B. Normal vitamin D levels are associated with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *World J Hepatol* 2013; 5: 328-331 [PMID: 23805357 DOI: 10.4254/wjh.v5.i6.328]
 - 34 Zitt E, Sprenger-Mähr H, Knoll F, Neyer U, Lhotta K. Vitamin D deficiency is associated with poor response to active hepatitis B immunisation in patients with chronic kidney disease. *Vaccine* 2012; 30: 931-935 [PMID: 22142584 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.11.086]
 - 35 Ren Y, Zheng SJ, Duan ZP. [The progress of hepatitis C chronic infection in the immune mechanism]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2013; 21: 151-153 [PMID: 24000467 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.02.020]
 - 36 Lapiński TW, Flisiak R. [Predictive factors of virological response in chronically HCV infected]. *Pol Merkur Lekarski* 2012; 33: 159-162 [PMID: 23157135]
 - 37 Petta S, Cammà C, Scazzone C, Tripodo C, Di Marco V, Bono A, Cabibi D, Licata G, Porcasi R, Marchesini G, Craxi A. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 51: 1158-1167 [PMID: 20162613 DOI: 10.1002/hep.23489]
 - 38 Amanzada A, Goralczyk AD, Moriconi F, van Thiel DH, Ramadori G, Mihm S. Vitamin D status and serum ferritin concentration in chronic hepatitis C virus type 1 infection. *J Med Virol* 2013; 85: 1534-1541 [PMID: 23852677 DOI: 10.1002/jmv.23632]
 - 39 Gal-Tanamy M, Bachmetov L, Ravid A, Koren R, Erman A, Tur-Kaspa R, Zemel R. Vitamin D: an innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes. *Hepatology* 2011; 54: 1570-1579 [PMID: 21793032 DOI: 10.1002/hep.24575]
 - 40 Kondo Y, Kato T, Kimura O, Iwata T, Ninomiya M, Kakazu E, Miura M, Akahane T, Miyazaki Y, Kobayashi T, Ishii M, Kisara N, Sasaki K, Nakayama H, Igarashi T, Obara N, Ueno Y, Morosawa T, Shimosegawa T. 1(OH) vitamin D3 supplementation improves the sensitivity of the immune-response during Peg-IFN/RBV therapy in chronic hepatitis C patients-case controlled trial. *PLoS One* 2013; 8: e63672 [PMID: 23717463 DOI: 10.1371/journal.pone.0063672.]
 - 41 Bitetto D, Fattovich G, Fabris C, Ceriani E, Falletti E, Fornasiere E, Pasino M, Ieluzzi D, Cussigh A,

同行评价

维生素D功能研究是目前研究的热点之一,已有临床报道证实慢性肝病患者体内普遍存在维生素D浓度异常。此文呼吁及引起临床医生对维生素D的重视,也具有一定的实际启发意义。

- Cmet S, Pirisi M, Toniutto P. Complementary role of vitamin D deficiency and the interleukin-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011; 53: 1118-1126 [PMID: 21480318 DOI: 10.1002/hep.24201]
- 42 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.]
- 43 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]
- 44 Kasapoglu B, Turkay C, Yalcin KS, Carlioglu A, Sozen M, Koktener A. Low vitamin D levels are associated with increased risk for fatty liver disease among non-obese adults. *Clin Med* 2013; 13: 576-579 [PMID: 24298105 DOI: 10.7861/clinmedicine.13-6-576]
- 45 Seo JA, Eun CR, Cho H, Lee SK, Yoo HJ, Kim SG, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Yim HJ, Shin C, Kim NH. Low vitamin D status is associated with nonalcoholic Fatty liver disease independent of visceral obesity in Korean adults. *PLoS One* 2013; 8: e75197 [PMID: 24130687 DOI: 10.1371/journal.pone.0075197]
- 46 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]
- 47 Guzmán-Fulgencio M, García-Álvarez M, Berenguer J, Jiménez-Sousa MÁ, Cosín J, Pineda-Tenor D, Carrero A, Aldámiz T, Alvarez E, López JC, Resino S. Vitamin D deficiency is associated with severity of liver disease in HIV/HCV coinfecting patients. *J Infect* 2014; 68: 176-184 [PMID: 24184809 DOI: 10.1016/j.jinf.2013.10.011.]
- 48 Nobili V, Giorgio V, Liccardo D, Bedogni G, Morino G, Alisi A, Cianfarani S. Vitamin D levels and liver histological alterations in children with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Eur J Endocrinol* 2014 Jan 10. [Epub ahead of print] [PMID: 24412930]
- 49 Firrincieli D, Braescu T, Housset C, Chignard N. Illuminating liver fibrosis with vitamin D. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: 5-8 [PMID: 24238723 DOI: 10.1016/j.clinre.2013.10.004]
- 50 Grünhage F, Hochrath K, Krawczyk M, Höblinger A, Obermayer-Pietsch B, Geisel J, Trauner M, Sauerbruch T, Lammert F. Common genetic variation in vitamin D metabolism is associated with liver stiffness. *Hepatology* 2012; 56: 1883-1891 [PMID: 22576297 DOI: 10.1002/hep.25830]
- 51 Ding N, Liddle C, Evans RM, Downes M. Hepatic actions of vitamin D receptor ligands: a sunshine option for chronic liver disease? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6: 597-599 [PMID: 24164608 DOI: 10.1586/17512433.2013.841078]
- 52 Chiang KC, Yeh CN, Chen HY, Lee JM, Juang HH, Chen MF, Takano M, Kittaka A, Chen TC. 19-Nor-2 α -(3-hydroxypropyl)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 (MART-10) is a potent cell growth regulator with enhanced chemotherapeutic potency in liver cancer cells. *Steroids* 2011; 76: 1513-1519 [PMID: 21888924 DOI: 10.1016/j.steroids.2011.08.006]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

