

· 综述 ·

维生素 D 缺乏和慢性肝脏疾病

王莉 邹志强

在人类,维生素D(vitamin D, VD)主要是在紫外线照射下在皮肤合成,合成的 VD_3 尚不具有生物活性,需要和VD转运蛋白或白蛋白结合运输到肝脏和肾脏进行两步羟化,最后形成具有生物活性的骨化三醇 $[1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3]$ 。在肝脏合成的 $25(\text{OH})\text{D}$ 代表循环中主要的VD代谢产物,也是明确人类VD状态最可靠的参数^[1]。VD对血钙和骨质稳定的关键作用已经明确。在胆汁淤积性慢性肝病,VD的缺乏可由于脂溶性维生素(A、D、E、K)吸收障碍所致,在慢性肝病,一般情况下肝功能异常可能影响VD的合成。有研究发现,VD缺乏在慢性肝病普遍存在(92%),至少1/3的患者严重缺乏VD^[2]。

最近的研究集中在骨骼外作用,这些作用与VD受体(vitamin D receptor, VDR)在几种细胞,如巨噬细胞、NK细胞、T细胞和B细胞的表达有关。因此,VD是人体固有免疫的主要调节因素之一^[3]。最近研究也发现,VD具有调节细胞生长和分化的作用、抗炎症和抗纤维化特性,这些骨骼外的作用与多种病因引起的慢性肝病发病机制和治疗疗效有关^[4]。

一、VD和病毒性肝炎

1. VD和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染: HCV感染是世界范围内慢性肝病重要的病因之一,自慢性HCV感染到肝硬化临床结局具有很大的差异。HCV抗病毒治疗的最佳策略是Peg干扰素(PegIFN)和利巴韦林(ribavirin, RBV)联合为基础的治疗。疾病的进展和PegIFN/RBV治疗的是否发生持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)受多种因素的影响^[5]。如果以低于 20 ng/ml 作为VD缺乏的标准,那么大多数HCV相关的肝硬化和非肝硬化患者都存在VD缺乏^[6]。

Gal-Tanamy等^[7]首先发现VD有直接抗HCV作用, $25(\text{OH})\text{D}_3$ 作为一种新的抗HCV制剂,靶点是HCV的装配步骤,通过肝内VD内分泌系统和HCV之间相互作用实现,因此,VD是一种自然抗病毒介质。更重要的是VD可能具有节约干扰素的作用,因此,可以提高HCV感染者的抗病毒治疗。这项发现为 VD_3 联合IFN提高抗HCV效率提供了新的认识。对于肝功能异常的患者,用 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 而不是 VD_3 是更好的选择,因为这样可以降低因产生 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 而增加的

肝酶活性^[8]。

Kondo等^[9]发现 $1(\text{OH})\text{D}_3$ 可以提高HCV感染的肝细胞对PegIFN/RBV治疗的敏感性,这种作用是通过降低PBMCs产生干扰素 γ 诱导蛋白-10(interferon-gamma-inducible protein-10, IP-10)的水平和提高IFN刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)在肝脏的表达水平实现的。有证据显示,利巴韦林可降低骨密度,强调了慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者治疗中补充VD的特殊需求,除了对钙代谢中的作用,VD也具有免疫调节作用,可以减轻炎症反应,增强保护性免疫反应。CHC患者VD水平高者肝脏纤维化和炎症程度轻微,VD水平低与CHC患者接受PegIFN- α 和RBV治疗失败相关^[7]。

对慢性HCV感染者白细胞介素-28B(IL-28B) rs12979860 C/T基因多态性和VD血清水平是对抗HCV治疗应答的两个独立预测因素,VD水平($> 20\text{ ng/ml}$)是IL-28B rs12979860 C/T基因多态性的一个补充,可以提高对初治CHC患者SVR的正确预测^[10]。VD水平低预示着治疗结局不好,对于用PegIFN/RBV治疗的HCV基因2~3型患者,补充VD可以显著提高SVR。Nimer等^[11]对20例基因2~3型初治CHC患者给予PegIFN/RBV治疗,同时口服维生素 D_3 (2000 IU/d), Logistic回归分析发现补充VD($OR: 3.0, 95\%CI: 2.0\sim 4.9, P < 0.001$)、血清VD的水平(< 15 或 $> 15\text{ ng/ml}$, $OR: 2.2, P < 0.01$)和体重指数(body mass index, BMI)(< 30 或 $> 30, OR: 2.6, P < 0.01$)是病毒学应答的独立预测因素,且补充VD组患者PegIFN/RBV治疗不良反应轻微。同样对于基因1型初治者在标准治疗的基础上给予补充VD较单纯用标准治疗可以显著提高快速病毒学应答(rapid virological response, RVR),早期病毒学应答(early virological response, EVR)和SVR率^[12]。VD水平同样对复发的CHC患者SVR也有预测价值,补充VD可提高SVR率^[13]。

Terrier等^[14]研究发现慢性HCV感染者,低 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平者与出现混合型冷球蛋白血症和系统炎症有关,结果提示,补充VD的对CHC肝外表现的多重有益作用。

VD缺乏虽然在CHC患者普遍存在,但也有人发现其与生化学、病毒学指标和纤维化分级和IL-28B基因多态性无关,VD治疗对HCV RNA血清学水平无即时效果^[15]。

2. VD 和 HBV 感染: VD 与 HCV 感染发病及清除关系较明确, 不同 VD 与慢性 HBV 感染关系则研究较少。Farnik 等^[16]对 203 例慢性乙型肝炎(CHB)患者进行研究发现 VD 严重缺乏 [$25(\text{OH})\text{D}_3 < 10 \text{ ng/ml}$]、VD 缺乏 [$25(\text{OH})\text{D}_3 \geq 10 \text{ ng/ml}$ 和 $< 20 \text{ ng/ml}$] 或 VD 水平不足 ($25(\text{OH})\text{D}_3 \geq 20 \text{ ng/ml}$) 者分别为 69 例 (34%), 95 例 (47%) 和 39 例 (19%)。单因素和多因素分析发现 HBV DNA 载量 ($\log_{10}\text{IU/ml}$) 是低 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平的强预测因素 ($P = 0.0007$ 、 0.000048), 反之亦然。血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平在 HBV 感染相关的肝硬化和非肝硬化患者较非肝炎对照组显著降低 [$(19.2 \pm 1.2) \text{ nmol/L}$ 和 $(18.5 \pm 1.3) \text{ nmol/L}$ vs $(31.6 \pm 1.3) \text{ nmol/L}$], 血清和尿中骨转换的标志 (碱性磷酸酶、I 型胶原 C-末端肽和吡啶啉) 则较对照组显著升高^[17]。Mahamid 等^[18]研究发现除了低 HBV DNA 载量和 HBeAg 阴性等因素外, 血清 VD 的水平 ($> 20 \text{ ng/ml}$) 和 HBeAg 自清除相关 ($OR: 2.6$, $95\%CI: 2.4 \sim 3.2$, $P = 0.02$)。

二、维生素 D 和自身免疫性肝病

VD 代谢酶和 VDR 存在于许多类型的细胞上, 包括各种免疫细胞, 如抗原递呈细胞、T 细胞和 B 细胞以及单核细胞上。体外研究证据显示除了对先天性免疫具有调节作用以外, VD 可以促进形成更免疫耐受的状态。自动物和人体体内研究证据显示补充 VD 对免疫功能具有有益作用, 尤其是具有自身免疫背景^[19]。

基于 VD 的免疫调节特性, 其被认为在几种自身免疫性疾病发生 (或预防) 中起一定作用, 目前 VD 与自身免疫性肝病有相关性已逐渐明确, 但还需要进一步研究^[20]。治疗自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 最好的 VD 形式是骨化三醇, 因其是 VD_3 代谢的活性形式, 其受体存在于正常肝窦内皮细胞、Kupffer 细胞和肝星状细胞以及胆管细胞系上^[21]。

原发性胆汁肝硬化 (primary biliary cirrhosis, PBC) 是一种慢性胆汁淤积性肝病, 特征是免疫介导的肝内胆管损伤。VDR 的基因多态性被认为与其发病有关, 但在普通人群中发病率有很大不同。基因 “BB” 型以及在 *Bsm I* 的 “B” 等位基因多态性可能与 PBC 发病的危险性相关^[22]。VD 缺乏在 PBC 患者中发生率很高, VD 可以通过信号机制, 即基质金属蛋白酶、前列腺素、活性氧和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 产生的抗炎症和抗增生作用, 在 PBC 治疗中可能具有有益的作用。治疗 PBC 与治疗 AIH 相似最好的 VD 形式是骨化三醇^[23]。

三、VD 和酒精性及非酒精性脂肪性肝病

Trépo 等^[24]研究发现在酒精性肝病患者 (alcoholic liver disease, ALD), 严重缺乏 $25(\text{OH})\text{D}$ ($< 10 \text{ ng/ml}$) 与天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) ($P = 1.00 \times 10^{-3}$) 水平显

著升高、肝静脉压力梯度升高 ($P = 5.80 \times 10^{-6}$)、MELD 积分 ($P = 2.50 \times 10^{-4}$) 和 Child-Pugh 积分 ($P = 8.50 \times 10^{-7}$) 相关。而且多因素分析发现, 低 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水与 1 年发生肝硬化 ($OR = 2.13$, $95\%CI = 1.18 \sim 3.84$, $P = 0.013$) 及死亡 ($HR = 4.33$, $95\%CI = 1.47 \sim 12.78$, $P = 7.94 \times 10^{-3}$) 相关。另外, 体外用 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 预处理 ALD 患者的 PBMC, $\text{TNF-}\alpha$ 产生降低 ($P = 3.00 \times 10^{-3}$), 而在体内, $\text{TNF-}\alpha$ 在用酒精喂养的小鼠肝脏表达降低 ($P = 0.04$)。结果提示, VD 可能是 ALD 患者疾病严重性的生物学标志和潜在的治疗靶点。Dasarathy 等^[25]研究发现, VD 血清学浓度在非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 患者与健康对照组相比显著降低 [$(21.2 \pm 10.4) \text{ ng/ml}$ vs $(35.7 \pm 6.0) \text{ ng/ml}$], 高 NAFLD 活动性积分与低 VD 水平相关 ($r^2 = 0.29$, $P < 0.001$)。对 NAFLD 患者内亚组群分析发现, 非酒精脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 患者显著低于单纯性脂肪肝患者 [(18.1 ± 8.4) vs $(25.0 \pm 11.3) \text{ ng/ml}$] ($P < 0.01$)。低 VD 浓度与脂肪变严重性、肝细胞气球样变和肝纤维化相关 ($P < 0.05$)。多因素回归分析结果显示, 仅肝细胞气球样变性与 VD 浓度低相关 ($P = 0.02$)。低 VD 状态与 NAFLD 密切相关, 在有糖尿病或胰岛素抵抗的患者与内脏肥胖无相关性^[26]。 $25(\text{OH})\text{D}$ 低水平与代谢综合征、糖尿病和胰岛素抵抗出现 NAFLD 呈独立相关性^[27]。血浆 VD 浓度低是 NAFLD 严重性的独立预测因素。

NAFLD 患者 $25(\text{OH})\text{D}$ 浓度低提示, VD 可能在 NAFLD 发生中起一定作用。这种相关的方向性用横断面研究不能确定, 将来研究能够证明低 VD 血症是发生 NAFLD 的原因之一对治疗具有重要的提示意义, 且需要进一步的前瞻性研究证明 VD 替代治疗对 NAFLD 的作用^[28]。研究发现补充 VD_3 可以减轻低胆碱饮食诱导的 NASH 模型疾病进展^[29], 但是光照不能减轻肥胖和脂肪变, 但具有抗炎/纤维化作用。Barchetta 等^[27]发现在肝酶学正常的成年人, VDR 表达与 NAFLD 组织学严重程度呈负相关, $25(\text{OH})\text{D}$ 水平低与 NAFLD 呈强相关。

四、VD 和肝硬化及肝功能衰竭

肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 是肝纤维化发生的关键参与者, Potter 等^[30]研究发现 $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 抑制人 HSCs I 型胶原的形成, $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的作用是结合在胶原启动子近端的 Sp1.1 位点和近期确定的远端位点的 VDR 介导的。Abramovitch 等^[31]用取自硫代乙酰胺 (thioacetamide, TAA) 诱导的肝纤维化小鼠的原代 HSC, 添加 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 观察其抗肝纤维化作用, 发现尽管 VDR 在静止的 HSC 细胞有高表达, 但 HSC 激活时表达可降低 40% 以上。添加 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 刺激激活的 HSC 表达

VDR。1, 25 (OH)₂D₃可以抑制HSC增殖和细胞周期素 D1表达接近50%, 抑制组织金属蛋白酶抑制因子 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1) 60% 及胶原 I α1表达下调40%。而且1, 25 (OH)₂D₃可以增加基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 活性30%。因此, 1, 25 (OH)₂D₃治疗可以显著降低TAA诱导的肝纤维化积分。VDR可以通过TGFβ1抑制 HSC 的激活和减轻肝纤维化, 而VDR敲除小鼠自发性发生肝纤维化提示VDR配体是一种潜在的治疗肝纤维化的方法^[32]。

Putz-Bankuti等^[33]对25 (OH) D和慢性肝病失代偿和病死率关系的研究发现, 25 (OH) D平均水平和MELD积分 ($r = -0.34$, $P = 0.003$) 和Child-Pugh积分 ($r = -0.21$, $P = 0.080$) 呈负相关。在随访期间, 发生肝功能失代偿的相对危险度6.37 (95%CI: 1.75~23.2, $P = 0.005$), 死亡发生率的相对危险度为4.31 (1.38~13.5, $P = 0.012$)。25 (OH) D水平和肝功能失代偿及病死率的显著相关性说明, 低VD血症可能有助于预测肝功能失代偿和慢性肝功能衰竭患者的死亡。

Grünhage 等^[34]研究发现 25 (OH) D 水平与肝脏硬度值和组织学呈负相关 ($P < 0.001$), 并推测 VD 与肝纤维化的起始有关而与肝脏纤维化的进展无关。因此, 纠正慢性肝病患者 VD 缺乏可能是抑制肝纤维化进展的一种潜在治疗方法。

五、VD 和肝细胞癌

与 25 (OH) D₃ 血清水平降低相关的单核苷酸基因多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 与 HCV 相关的肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 发生相关, 如与 CYP2R1 ($OR = 1.13$, 95%CI: 0.99 ~ 1.28, $P = 0.07$)、GC ($OR = 1.56$, 95%CI: 1.12 ~ 2.15, $P = 0.007$) 和 DHCR7 ($OR = 1.42$, 95%CI: 1.13 ~ 1.78, $P = 0.003$) 相关。这些基因的变化与肝纤维化进展无相关性 ($P > 0.2$), 与 PegIFN-α 和 RBV 的标准治疗的结果也无相关性 (每个 SNP P 均 > 0.2)。提示 25 (OH) D₃ 血清学水平的基因决定因素在 HCC 发生中起一定作用, 也提示 VD 在 HCV 相关的 HCC 预防中起一定作用^[35]。Guo 等^[36]研究发现 1, 25 (OH)₂D₃ 通过调节免疫细胞上 p27 (kip1) 的表达降低炎症细胞因子的产生抑制 HCC 的发生。

VDR 基因型 *Fok I* C > T 多态性在 HBV 感染相关的 HCC 组与非 HCC 组具有显著差别, HCC 组 *Fok I* TT 基因型较非 HCC 组流行率高。基因型 *Fok I* C > T 基因多态性可以作为一种分子标志预测和评价 HBV 感染相关的 HCC 发生的危险性和疾病的严重程度^[37]。但是台湾的一项研究发现 VDR 基因型的分布在 HCC 组和非 HCC 组相似, VDR 基因多态性

仅与 HBV 感染者临床类型相关, 而与 HCC 发生无关^[38]。所以, VDR 基因多态性与 HCC 的相关性还需要进一步研究。

六、VD 和肝移植

在等待肝移植的患者中缺乏 25 (OH) D₃ (< 50 nmol/L) 的比例约为 66%^[39]。VD 不足或缺乏在儿童肝移植术后也很常见, 尤其是在冬春季或非白人儿童^[40]。对于 HCV 相关的肝硬化肝移植患者中, VD₃ 可以调节 T 淋巴细胞激活, 对于这种化合物作为肝移植患者的一种免疫抑制剂提供了一种合理的解释^[41]。早期补充 VD₃ 与不发生急性细胞排斥 (acute cellular rejection, ACR) 呈独立相关性 ($P < 0.05$), VD 具有对同种异体肝移植产生免疫耐受的特性^[42]。

VDR 基因多态性可能造成免疫介导的肝脏疾病的易感性, 在肝移植术后第一年, 肝移植受者 VDR 基因多态性与 ACR 的发生呈强相关。VDR 基因多态性的知识可能有助于确定哪些受者具有发生 ACR 的高危险性, 从而选择更强效的免疫抑制治疗^[43]。

七、展望

虽然 VD 和肝脏疾病的关系已进行了较为深入研究, 但对于补充 VD 对慢性肝病患者的影响研究尚少, 限制了其大剂量长期应用, 骨化三醇的主要不良反应是其可能导致高钙血症, 因此, 寻找一个保持免疫调节作用且对血钙影响较小的剂量是我们努力和研究的方向^[44]。有研究发现接受阳光照射和每天摄入 VD₃ 800 ~ 1000 IU 可以维持充足的 VD^[45]。每日摄入钙 1200 mg 和 VD₃ 800 IU 可以降低髌部骨折发生率 43% ($P = 0.043$) 和总的非脊柱骨折发生率 32%^[46]。由于慢性肝病 VD 的普遍缺乏和肝性骨营养不良的存在, 这些处理对慢性肝病患者具有借鉴意义, 需要进一步的前瞻性研究^[4]。

参考文献

- 1 Heaney RP. Vitamin D-baseline status and effective dose[J]. N Engl J Med, 2012, 367(1): 77-78.
- 2 Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(9): 2624-2628.
- 3 Cholongitas E, Theocharidou E, Goulis J, et al. Review article: the extra-skeletal effects of vitamin D in chronic hepatitis C infection[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(6): 634-646.
- 4 Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease[J]. J Hepatol, 2012, 57(4): 897-909.
- 5 Macaluso FS, Maida M, Minissale MG, et al. Metabolic factors and chronic hepatitis C: a complex interplay[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 564645.
- 6 Gutierrez JA, Parikh N, Branch AD. Classical and emerging roles of vitamin D in hepatitis C virus infection[J]. Semin Liver Dis, 2011, 31(4): 387-398.
- 7 Gal-Tanamy M, Bachmetov L, Ravid A, et al. Vitamin D: an innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human

- hepatocytes[J]. *Hepatology*,2011,54(5):1570-1579.
- 8 Matsumura T, Kato T, Sugiyama N, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 suppresses hepatitis C virus production[J]. *Hepatology*,2012,56(4):1231-1239.
- 9 Kondo Y, Kato T, Kimura O, et al. 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[J]. *PLoS One*,2013,8(5):e63672.
- 10 Bitetto D, Fattovich G, Fabris C, et al. Complementary role of vitamin D deficiency and the interleukin-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*,2011,53(4):1118-1126.
- 11 Nimer A, Mouch A. Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2-3 naïve patients[J]. *World J Gastroenterol*,2012,28,18(8):800-805.
- 12 Abu-Mouch S, Fireman Z, Jarchovsky J, et al. Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naïve patients[J]. *World J Gastroenterol*,2011,21,17(47):5184-5190.
- 13 Bitetto D, Fabris C, Fornasiere E, et al. Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C[J]. *Transpl Int*,2011,24(1):43-50.
- 14 Terrier B, Jehan F, Munteanu M, et al. Low 25-hydroxyvitamin D serum levels correlate with the presence of extra-hepatic manifestations in chronic hepatitis C virus infection[J]. *Rheumatology (Oxford)*,2012,51(11):2083-2090.
- 15 Ladero JM, Torrejón MJ, Sánchez-Pobre P, et al. Vitamin D deficiency and vitamin D therapy in chronic hepatitis C[J]. *Ann Hepatol*,2013,12(2):199-204.
- 16 Farnik H, Bojunga J, Berger A, et al. Low vitamin D serum concentration is associated with high levels of hepatitis B virus replication in chronically infected patients[J]. *Hepatology*,2013,58(4):1270-1276.
- 17 Kong J, Ding Y, Zhang C, et al. Severe vitamin D-deficiency and increased bone turnover in patients with hepatitis B from northeastern China[J]. *Endocr Res*,2013,38(4):215-222.
- 18 Mahamid M, Nseir W, Abu Elhija O, et al. Normal vitamin D levels are associated with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *World J Hepatol*,2013,27,5(6):328-331.
- 19 Prietl B, Treiber G, Pieber TR, et al. Vitamin D and immune function[J]. *Nutrients*,2013,5(7):2502-2521.
- 20 Smyk DS, Orfanidou T, Invernizzi P, et al. Vitamin D in autoimmune liver disease[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*,2013,37(5):535-545.
- 21 Luong KV, Nguyen LT. The role of vitamin D in autoimmune hepatitis[J]. *J Clin Med Res*,2013,5(6):407-415.
- 22 Tanaka A, Nezu S, Uegaki S, et al. Vitamin D receptor polymorphisms are associated with increased susceptibility to primary biliary cirrhosis in Japanese and Italian populations[J]. *J Hepatol*,2009,50(6):1202-1209.
- 23 Luong KVQ, Nguyen LTH. The role of vitamin d in primary biliary cirrhosis: possible genetic and cell signaling mechanisms[J]. *Gastroenterol Res Pract*,2013,2013:602321.
- 24 Trépo E, Ouziel R, Pradat P, et al. Marked 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease[J]. *J Hepatol*,2013,59(2):344-350.
- 25 Dasarthy J, Periyalwar P, Allampati S, et al. Hypovitaminosis D is associated with increased whole body fat mass and greater severity of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Liver Int*,2014,34(6):e118-e127.
- 26 Seo JA, Eun CR, Cho H, et al. Low vitamin D status is associated with nonalcoholic fatty liver disease independent of visceral obesity in korean adults[J]. *PLoS One*,2013,8(10):e75197.
- 27 Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, et al. 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[J]. *BMC Med*,2011,9:85.
- 28 Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2013,38(3):246-254.
- 29 Nakano T, Cheng YF, Lai CY, et al. Impact of artificial sunlight therapy on the progress of non-alcoholic fatty liver disease in rats[J]. *J Hepatol*,2011,55(2):415-425.
- 30 Potter JJ, Liu X, Koteish A, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor repress human $\alpha 1$ (I) collagen expression and type I collagen formation[J]. *Liver Int*,2013,33(5):677-686.
- 31 Abramovitch S, Dahan-Bachar L, Sharvit E, et al. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats[J]. *Gut*,2011,60(12):1728-1737.
- 32 Ding N, Yu RT, Subramaniam N, et al. A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response[J]. *Cell*,2013,153(3):601-613.
- 33 Putz-Bankuti C, Pilz S, Stojakovic T, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D levels with liver dysfunction and mortality in chronic liver disease[J]. *Liver Int*,2012,32(5):845-851.
- 34 Grünhage F, Hochrath K, Krawczyk M, et al. Common genetic variation in vitamin D metabolism is associated with liver stiffness[J]. *Hepatology*,2012,56(5):1883-1891.
- 35 Lange CM, Miki D, Ochi H, et al. Genetic analyses reveal a role for vitamin D insufficiency in HCV-associated hepatocellular carcinoma development[J]. *PLoS One*,2013,8(5):e64053.
- 36 Guo J, Ma Z, Ma Q, et al. 1, 25(OH)2D3 inhibits hepatocellular carcinoma development through reducing secretion of inflammatory cytokines from immunocytes[J]. *Curr Med Chem*,2013,20(33):4131-4141.
- 37 Yao X, Zeng H, Zhang G, et al. The associated ion between the VDR gene polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma and the clinicopathological features in subjects infected with HBV[J]. *Biomed Res Int*,2013,2013:953974.
- 38 Huang YW, Liao YT, Chen W, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and distinct clinical phenotypes of hepatitis B carriers in Taiwan[J]. *Genes Immun*,2010,11(1):87-93.
- 39 Abbott-Johnson W, Kerlin P, Clague A, et al. Relationships between blood levels of fat soluble vitamins and disease etiology and severity in adults awaiting liver transplantation[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2011,26(9):1402-1410.
- 40 Legarda M, Gordon G, Lloyd C, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency after pediatric liver transplantation[J]. *Pediatr Transplant*,2013,17(7):631-637.
- 41 Almerighi C, Bergamini A, Lionetti R, et al. Vitamin D3 modulates T lymphocyte responses in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients[J]. *Dig Liver Dis*,2012,44(1):67-73.
- 42 Bitetto D, Fabris C, Falletti E, et al. Vitamin D and the risk of acute allograft rejection following human liver transplantation[J]. *Liver Int*,2010,30(3):417-444.
- 43 Falletti E, Bitetto D, Fabris C, et al. Association between vitamin D receptor genetic polymorphisms and acute cellular rejection in liver-transplanted patients[J]. *Transpl Int*,2012,25(3):314-322.
- 44 Han YP, Kong M, Zheng S, et al. Vitamin D in liver diseases: from mechanisms to clinical trials[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2013,28(Suppl 1):S49-S55.
- 45 Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis[J]. *Drugs Aging*,2007,24(12):1017-1029.
- 46 Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women[J]. *N Engl J Med*,1992,327(23):1637-1642.

(收稿日期: 2013-12-03)

(本文编辑: 孙荣华)