

# 维生素 D 缺乏与酒精性肝病的相关性研究

杨冰冰<sup>1</sup> 胡纯秋<sup>2</sup> 胡永迪<sup>2</sup> 储兰兰<sup>2</sup> 徐德祥<sup>3</sup>

**摘要** 目的 探讨维生素 D 缺乏与酒精性肝病(ALD)的相关性。方法 按照入选标准收集 ALD 患者 70 例,选取同期性别、年龄匹配的健康对照 70 例。收集完整的临床及生化检查资料,采用两独立样本 *t* 检验、秩和检验、Gamma 检验、Logistic 回归分析血清 25-羟维生素 D [25(OH)D] 水平与 ALD 的相关性。结果 ALD 组体质量指数、总胆红素、直接胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶、空腹血糖等均高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );而白细胞、血红蛋白、血小板、血清白蛋白、25(OH)D、血钙水平均低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。整体样本中维生素 D 缺乏的群体发生 ALD 例数明显升高( $Z = -2.135, P < 0.05$ )。将 ALD 组分为酒精性脂肪肝组、酒精性肝炎组和酒精性肝硬化组,在维生素 D 缺乏和不足的群体中发生酒精性肝炎和酒精性肝硬化的例数明显增加( $\text{Gamma} = -0.495, P < 0.01$ )。多元 Logistic 回归分析在调整了年龄、空腹血糖、体质量指数等混杂因素后显示 25(OH)D 水平是 ALD 发病的危险因素,25(OH)D 水平与 ALD 呈负相关( $OR = 4.144, 95\% CI: 1.191 \sim 14.415, P = 0.025$ )。结论 维生素 D 缺乏可能是 ALD 炎症和纤维化进展的危险因素。

**关键词** 维生素 D; 酒精性肝病; 炎症; 纤维化; 危险因素

中图分类号 R 575

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)08-1273-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.08.021

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是常见的非病毒性肝脏疾病之一,因长期过量摄入乙醇导致的肝脏损伤。近些年全球范围内饮酒的人群及嗜酒者的比例在逐年增加,且人群平均饮酒量也明

显提高,ALD 的患病率明显增加。我国尚缺乏全国的 ALD 流行病学调查资料,北京地区的调查显示 ALD 住院患者从 2002 年的 1.7% 增加至 2013 年的 4.6%,西方国家 2015 年的 ALD 住院患者已达到 7%,且酒精性肝硬化在肝硬化病因中比例不断增加<sup>[1]</sup>。在乙醇导致肝脏炎症损伤的机制中,抗炎抗氧化作用的功能失调可能会加重病情进展。近些年维生素 D 抗炎抗氧化作用是研究热点,尤其在慢性肝病发生发展中的作用研究有较多报道<sup>[2-4]</sup>,但维生素 D 与 ALD 之间的关系研究资料较少。该研究拟对两者之间的关联进行探讨。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 收集 2016~2018 年因 ALD 在安徽医科大学第四附属医院就诊的门诊或住院患者,ALD 患者的诊断参照中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组修订的 ALD 诊断标准(2010 年 1 月修订版)<sup>[5]</sup>,入选患者均为男性,且均具有 5 年以上 ALD 的病史,并排除有肝内外胆道感染、恶性肿瘤、慢性肾病、胃肠手术切除术、近期服用维生素 D 补充剂的患者;对照组为 1:1 选取年龄、性别相匹配的健康人群,乙醇摄入量限定  $< 140$  g/周。共纳入 ALD 组和对照组各 70 例,其中 ALD 组年龄 35~75(53.71 ± 9.62)岁。对照组年龄 33~72 岁(52.11 ± 10.23)岁。

## 1.2 方法

**1.2.1 临床资料收集** 建立 ALD 病例资料调查表。收集研究对象性别、年龄、体质指数、乙醇摄入量、ALD 病程及其他慢性基础疾病史。所有研究对象均晨起空腹 8 h 以上抽取静脉血,检测白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白含量、平均红细胞体积、血小板计数、血清总蛋白、血清白蛋白、总胆红素、直接胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、谷氨酰转氨酶、肌酐、空腹血糖、血钙和血磷。

**1.2.2 ALD 临床分组** 根据 ALD 临床资料将入选的 ALD 患者分为 3 组:酒精性脂肪肝组、酒精性肝炎组和酒精性肝硬化组。各组患者均符合 ALD 诊断标准(2010 年 1 月修订版)中临床分型诊断要求。

2019-05-31 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81402676);安徽省自然科学基金(编号:1508085QH187);安徽省博士后研究人员科研活动经费资助项目(编号:2016B141);安徽医科大学第四附属医院科研培育基金项目(编号:FKY2014D05)

作者单位:<sup>1</sup>安徽医科大学第四附属医院消化内科,合肥 230032

安徽医科大学公共卫生学院<sup>2</sup> 营养与食品卫生学系、<sup>3</sup> 卫生毒理学系,合肥 230032

作者简介:杨冰冰,女,副主任医师,硕士研究生;

胡纯秋,女,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: huchqiu@163.com

表1 ALD组与对照组一般情况比较 [n = 70 ( $\bar{x} \pm s$ ) / M( P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>) ]

| 项目                        | ALD组                   | 对照组                    | 统计值    | P值     |
|---------------------------|------------------------|------------------------|--------|--------|
| 年龄(岁)                     | 53.71 ± 9.62           | 52.11 ± 10.23          | -0.953 | 0.342  |
| 体质量指数(kg/m <sup>2</sup> ) | 25.47 ± 3.80           | 22.37 ± 2.30           | -5.816 | <0.001 |
| 红细胞(×10 <sup>12</sup> /L) | 5.39 ± 2.09            | 5.50 ± 1.06            | 0.386  | 0.700  |
| 白细胞(×10 <sup>9</sup> /L)  | 4.47(3.60, 5.01)       | 4.75(4.50, 4.99)       | -3.120 | 0.002  |
| 血红蛋白(g/L)                 | 133.00(111.75, 148.00) | 139.50(133.75, 146.00) | -2.110 | 0.035  |
| 平均红细胞体积(fl)               | 93.00 ± 6.16           | 93.55 ± 4.18           | 0.620  | 0.536  |
| 血小板(×10 <sup>9</sup> /L)  | 148.34 ± 67.01         | 179.16 ± 43.85         | 3.219  | 0.002  |
| 总蛋白(g/L)                  | 69.90(64.33, 73.13)    | 70.30(68.00, 73.60)    | -1.494 | 0.135  |
| 白蛋白(g/L)                  | 45.30(34.45, 47.93)    | 46.75(45.28, 48.10)    | -2.928 | 0.003  |
| 总胆红素(μmol/L)              | 17.25(12.75, 28.60)    | 14.45(11.10, 17.38)    | -2.684 | 0.007  |
| 直接胆红素(μmol/L)             | 5.27(3.28, 11.25)      | 4.08(3.26, 5.26)       | -2.228 | 0.026  |
| 丙氨酸氨基转移酶(U/L)             | 33.00(19.75, 50.25)    | 16.00(11.75, 21.25)    | -6.171 | <0.001 |
| 天冬氨酸氨基转移酶(U/L)            | 28.50(24.00, 49.00)    | 23.00(20.00, 26.25)    | -4.861 | <0.001 |
| 谷氨酰转氨酶(U/L)               | 50.50(30.75, 96.25)    | 23.50(18.00, 33.00)    | -6.035 | <0.001 |
| 碱性磷酸酶(U/L)                | 85.00(75.50, 115.50)   | 71.00(62.75, 89.00)    | -3.403 | 0.001  |
| 肌酐(μmol/L)                | 79.50(60.00, 85.25)    | 79.00(71.00, 86.25)    | -0.903 | 0.367  |
| 空腹血糖(mmol/L)              | 6.55(5.60, 7.65)       | 5.89(5.60, 6.10)       | -3.591 | <0.001 |
| 钙(mmol/L)                 | 2.30(2.03, 2.41)       | 2.36(2.31, 2.41)       | -2.625 | 0.009  |
| 磷(mmol/L)                 | 1.08(0.94, 1.22)       | 1.05(0.94, 1.17)       | -0.356 | 0.721  |
| 25(OH)D(ng/ml)            | 21.28(15.37, 29.75)    | 28.87(16.97, 30.91)    | -2.367 | 0.018  |

1.2.3 25(OH)D检测 所有血样离心后放置在-80℃冰箱储存,血清25(OH)D水平用放射免疫法测量(美国DiaSorin试剂盒),血清25(OH)D水平<15ng/ml为维生素D缺乏,15~30ng/ml为不足,>30ng/ml为充足<sup>[6]</sup>。

1.3 统计学处理 采用SPSS 19.0软件进行分析。符合正态分布的连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本t检验,不符合正态分布的定量资料用中位数和四分位数间距M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)表示,组间比较采用秩和检验、Gamma检验;通过多因素Logistic回归分析评估25(OH)D与ALD的关系;以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床资料比较 ALD组体质量指数、总胆红素、直接胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、谷氨酰转氨酶、空腹血糖等均高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05);而白细胞计数、血红蛋白含量、血小板计数、血清白蛋白、25(OH)D和血钙水平均低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05);年龄、红细胞计数、平均红细胞体积、血清总蛋白、肌酐和血磷水平两组间差异均无统计学意义(P>0.05)。见表1。

2.2 维生素D缺乏、不足和充足的状态与ALD的关联 把整体样本按照血清25(OH)D水平分为维生素D缺乏(<15ng/ml)、维生素D不足(15~30

ng/ml)和维生素D充足(>30ng/ml)的状态三组,结果显示,在维生素D缺乏的状态中,发生ALD例数明显升高。采用多组独立样本的秩和检验,分析表明,维生素D缺乏和是否ALD之间有相关性,且该相关性有统计学意义(Z=-2.135, P=0.033)。见表2。

表2 维生素D缺乏、不足和充足的状态与ALD的关联(n=70)

| 组别                 | ALD组 | 对照组 | Z值     | P值    |
|--------------------|------|-----|--------|-------|
| 维生素D缺乏(<15ng/ml)   | 17   | 8   | -2.135 | 0.033 |
| 维生素D不足(15~30ng/ml) | 37   | 37  | -      | -     |
| 维生素D充足(>30ng/ml)   | 16   | 25  | -      | -     |

2.3 ALD严重程度分组与维生素D缺乏、不足和充足状态的关联 根据临床资料将ALD患者分为酒精性脂肪肝组、酒精性肝炎组和酒精性肝硬化组,结果显示,在维生素D缺乏和不足的状态中发生酒精性肝炎和酒精性肝硬化的例数明显增加。采用Gamma检验,分析表明,维生素D水平与ALD严重程度呈负相关,维生素D水平越低,ALD患病程度越严重(Gamma=-0.495, P<0.01)。见表3。

2.4 多元Logistic回归分析25(OH)D与ALD的相关性 多元Logistic回归分析在调整了年龄、空腹血糖、体质指数等混杂因素后显示,25(OH)D水平是ALD发病的危险因素,25(OH)D水平与ALD呈负相关(OR=4.144, 95%CI: 1.191~14.415, P=0.025),见表4。

表3 维生素D缺乏、不足和充足状态与ALD严重程度的关联

| 组别                  | 酒精性           | 酒精性          | 酒精性           | Gamma 值 | P 值   |
|---------------------|---------------|--------------|---------------|---------|-------|
|                     | 脂肪肝<br>(n=28) | 肝炎<br>(n=21) | 肝硬化<br>(n=21) |         |       |
| 维生素D缺乏(<15 ng/ml)   | 4             | 6            | 7             | -0.495  | <0.01 |
| 维生素D不足(15~30 ng/ml) | 12            | 11           | 14            | -       | -     |
| 维生素D充足(>30 ng/ml)   | 12            | 4            | 0             | -       | -     |

表4 多元 Logistic 回归分析 25(OH)D 与 ALD 的相关性

| 变量      | B     | Wald 值 | P 值    | OR    | OR 的 95% CI |        |
|---------|-------|--------|--------|-------|-------------|--------|
|         |       |        |        |       | 下限          | 上限     |
| BMI     | 1.094 | 14.095 | <0.001 | 2.986 | 1.687       | 5.287  |
| 年龄      | 0.015 | 0.486  | 0.486  | 1.015 | 0.974       | 1.058  |
| GLU     | 0.354 | 4.969  | 0.026  | 1.425 | 1.044       | 1.946  |
| 25(OH)D | 1.422 | 4.995  | 0.025  | 4.144 | 1.191       | 14.415 |

### 3 讨论

目前已有较多的资料证明维生素D参与细胞的增殖和分化,具有免疫调节、抗炎、抗氧化和抗纤维化作用<sup>[4,7-9]</sup>。肝纤维化已被认为是可逆性病变<sup>[10]</sup>。控制炎症进展,改善或逆转肝纤维化对防治肝硬化及肝癌具有重大意义。已有研究<sup>[11]</sup>表明,患有ALD的肝脏细胞极易受到氧化应激以及内毒素、细胞因子介导的病理性损伤。但维生素D的免疫调节功能与ALD炎症和纤维化进展的关联尚需进一步探讨。

维生素D与ALD的研究报道较少,已有的研究表明,严重肝病患者,特别是酒精性肝硬化患者,维生素D水平明显下降<sup>[2,9]</sup>。维生素D的缺乏与酒精性肝硬化患者的死亡率之间存在联系,严重维生素D缺乏可以做为预后的独立预测因子<sup>[2]</sup>。本研究数据显示,在ALD整体样本中,25(OH)D水平低于正常(<30 ng/ml)的比例达到77.1%,其中不足、缺乏分别为10%和67.1%。维生素D的水平明显低于健康对照,与国内外大多数临床研究资料研究结果相一致。

分组研究显示,在酒精性脂肪肝组中维生素D充足的比例与对照组没有差异。已有的肝脏脂肪代谢与维生素D关联的研究结果存在争议,Yin et al<sup>[12]</sup>研究发现,补充25(OH)D能够抑制大鼠肝脏脂肪合成,促进脂肪酸氧化,低维生素状态与肝脏脂肪沉积呈正相关<sup>[3]</sup>。亦有研究<sup>[13-14]</sup>显示低维生素状态与慢性肝病患者肝脏脂肪沉积无明显关联。结果的不同可能与研究的群体及疾病的不同程度有关,但亦有研究<sup>[15]</sup>表明维生素D缺乏可能不是肝脏发生脂肪变性的始动因素,不直接导致肝脏脂肪积

聚。本研究结果亦表明维生素D与酒精性肝脏脂肪沉积无明显关联。

在酒精性肝炎和酒精性肝硬化组中的结果显示,维生素D缺乏和不足的例数较酒精性脂肪肝组明显增加,且在酒精性肝硬化组中未出现有维生素D充足的样本。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>可以通过抑制肝星状细胞(HSC)增殖,抑制细胞周期蛋白及I型胶原蛋白等的表达发挥抗纤维化效应<sup>[7]</sup>。活性维生素D亦可通过介导调节性T细胞表达,发挥免疫调节作用抑制炎症和纤维化<sup>[4]</sup>。在较早的维生素D抗炎抗纤维化研究<sup>[8]</sup>显示,低25(OH)D浓度与HIV/HCV感染的患者肝纤维化严重程度相关。近期的报道<sup>[9]</sup>显示,补充维生素D可以改善酒精性肝硬化患者Child-Pugh评分,本研究结果表明维生素D缺乏可能会加重ALD炎症和纤维化进展,与疾病的严重程度呈负相关。

综上,本研究探讨了维生素D缺乏与ALD的相关性,表明维生素D缺乏可能是ALD炎症和纤维化进展的危险因素,为ALD的诊治提供了新思路。样本量偏小是本研究的局限性,炎症和纤维化诊断主要依靠临床生化检查结果,缺少肝穿诊断的依据。今后仍需要大样本量和循证医学的证据。

### 参考文献

- [1] Axley P D, Richardson C T, Singal A K. Epidemiology of alcohol consumption and societal burden of alcoholism and alcoholic liver disease [J]. Clin Liver Dis, 2019, 23(1): 39-50.
- [2] Trepo E, Quziel 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): 344-50.
- [3] Li L H, Yin X Y, Yao C Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and their association with metabolic syndrome in Chinese [J]. Endocrine, 2013, 44(2): 465-72.
- [4] von Essen M R, Kongsbak M, Schjerling P, et al. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells [J]. Nature Immunol, 2010, 11(4): 344-9.
- [5] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版) [J]. 中华肝病杂志, 2010, 18(3): 167-70.
- [6] Hollis B W. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D [J]. J Nutr, 2005, 135(2): 317-22.
- [7] 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): 1728-37.
- [8] Terrier B, Carrat F, Geri G, et al. Low 25-OH vitamin D serum

- levels correlate with severe fibrosis in HIV-HCV co-infected patients with chronic hepatitis [J]. *J Hepatol*, 2011, 55(4): 756 – 61.
- [9] Savić Ž, Vračarić V, Milić N, et al. Vitamin D supplementation in patients with alcoholic liver cirrhosis: a prospective study [J]. *Minerva Med*, 2018, 109(5): 352 – 7.
- [10] Hernandez-Gea V, Friedman S L. Pathogenesis of liver fibrosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 425 – 56.
- [11] Bykov I, Järveläinen H, Lindros K. L-carnitine alleviates alcohol-induced liver damage in rat: role of tumour necrosis factor- $\alpha$  [J]. *Alcohol Alcoholism*, 2003, 38(5): 400 – 6.
- [12] Yin Y, Yu Z, Xia M, et al. Vitamin D attenuates high fat diet induced hepatic steatosis in rats by modulating lipid metabolism [J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42(11): 1189 – 96.
- [13] Yang B B, Chen Y H, Zhang C, et al. Low vitamin D status is associated with advanced liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Endocrine*, 2017, 55(2): 582 – 90.
- [14] Li L, Zhang L, Pan S, et al. No significant association between vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese population [J]. *Dig Dis Sci* 2013, 58(8): 2376 – 82.
- [15] Liu X J, Wang B W, Zhang C, et al. Vitamin D deficiency attenuates high-fat diet-induced hyperinsulinemia and hepatic lipid accumulation in male mice [J]. *Endocrinology*, 2015, 156: 2103 – 13.

## Associations between vitamin D deficiency and alcoholic liver disease

Yang Bingbing<sup>1</sup>, Hu Chunqiu<sup>2</sup>, Hu Yongdi<sup>2</sup>, et al

<sup>1</sup>Dept of Gastroenterology, The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032;

<sup>2</sup>Dept of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032)

**Abstract Objective** To explore the association between vitamin D deficiency and alcoholic liver disease (ALD). **Methods** Seventy patients met ALD diagnostic criteria and seventy age and gender matched healthy individuals were enrolled. The clinical data, physical examination and lab tests were collected. The association between the 25(OH) D level and alcoholic liver disease was analyzed with two independent sampling t analysis, rank-sum test, Gamma test and Logistic regression analysis. **Results** The clinical indexes including body index, total bilirubin, direct bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, fasting blood glucose of ALD group were higher than those of the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). But the levels of leukocyte, hemoglobin, platelet, serum albumin, 25(OH) D and serum calcium were all lower than the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). In the overall sample, the number of ALD cases was significantly increased in the vitamin D deficient population ( $Z = -2.135, P < 0.05$ ). ALD group was divided into alcoholic fatty liver group, alcoholic hepatitis group and alcoholic cirrhosis group, and the number of cases of alcoholic hepatitis and alcoholic cirrhosis was significantly increased in the group with vitamin D deficiency and insufficient ( $\text{Gamma} = -0.495, P < 0.01$ ). After adjusting for age, fasting blood glucose, body mass index and other confounding factors, multivariate logistic regression analysis showed that, 25(OH) D level was a risk factor for ALD, and 25(OH) D level was negatively correlated with ALD ( $OR = 4.144, 95\% CI: 1.191 \sim 14.415, P = 0.025$ ). **Conclusion** Vitamin D deficiency may be a risk factor for inflammatory and fibrotic progression in alcoholic liver disease.

**Key words** vitamin D; alcoholic liver disease; inflammation; fibrosis; risk factor