

网络出版时间: 2018-8-10 15:56 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20180808.1718.030.html>

血清维生素 D 水平与慢性肝病相关性的临床研究

豆正莉^{1,2}, 陈 熙¹, 任晓非¹, 马维娟¹, 李自生²

摘要 目的 检测慢性肝病患者血清 25-羟基维生素 D(25(OH)D)水平并探讨其与肝功能分级的相关性。方法 收集失代偿期肝硬化患者 100 例、慢性乙型病毒性肝炎(CHB)患者 100 例作为试验组,健康人 100 例作为对照组。检测各组患者血清 25(OH)D 水平。探讨 25(OH)D 水平在肝硬化组、CHB 组、健康对照组之间的差异;分析肝硬化组患者血清 25(OH)D 水平与肝脏储备功能量化评估分级标准(Child-Pugh)分级和终末期肝病模型(MELD)评分之间的相关性。结果 肝硬化组中 25(OH)D 水平缺乏或不足者共占 73%;肝硬化组中 25(OH)D 水平缺乏的比例(38%)多于肝炎组(1%)及健康对照组(15%)(P 均 < 0.05)。肝硬化组中,25(OH)D 水平与 Child-Pugh 分级呈负相关($r^2 = -0.559, P < 0.001$);25(OH)D 水平与 MELD 评分呈负相关($r^2 = -0.551, P < 0.001$)。结论 慢性肝病患者血清 25(OH)D 水平普遍较低,失代偿期肝硬化患者尤甚;慢性肝病患者血清 25(OH)D 水平与肝功能分级具有相关性,肝功能分级越差,血清 25(OH)D 水平越低。

关键词 维生素 D 缺乏;肝硬化(失代偿期);慢性乙型病毒性肝炎

中图分类号 R 575

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2018)10-1627-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.10.030

慢性肝病多指肝脏长期受到侵袭破坏和再生的过程,常进展为肝炎、肝纤维化、肝癌等。越来越多的文献^[1]报道慢性肝病患者发生骨质疏松和骨折的风险增加,可能与维生素 D(vitamin D, VitD)缺乏有关。近年的相关研究^[2]显示,肝脏疾病患者中 VitD 水平普遍偏低, VitD 缺乏在肝脏疾病的发生、发展中起一定的作用,并且与肝病患者的预后有一定的关联。VitD 代谢过程中产生的 25(OH)D 半衰

期长,在血清中稳定,可反映机体 VitD 的储备水平^[3]。该研究拟探讨慢性肝病患者血清 25(OH)D 水平及其与肝功能分级的相关性,旨在为该类患者的临床治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2017 年 6 月~2017 年 11 月在安徽医科大学附属巢湖医院消化科、感染科住院的失代偿期肝硬化患者 100 例和慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者 100 例作为试验组,同期健康体检人群 100 例作为对照组。患者纳入标准:失代偿期肝硬化的诊断依据第八版《内科学》(人民卫生出版社),通过血常规、肝生化、出凝血时间、肝脏 CT 或 MRI 影像学检查及胃镜检查等,明确有肝功能减退及门静脉高压存在;CHB 的诊断符合中华医学会制定的 CHB 防治指南^[4]。排除标准:恶性肿瘤、高血压、冠心病、肺结核、糖尿病、慢性肾病等相关疾病患者;近 3 个月有服用 VitD 制剂;可引起 VitD 吸收障碍的消化道手术、炎症性肠病、甲状腺及甲状旁腺疾病的患者;妊娠或哺乳期妇女。本研究获安徽医科大学附属巢湖医院伦理委员会批准,伦理编号:201711-LJSX-02,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法 空腹 8 h 以上抽取静脉血 2~3 ml、离心后保存血清于 -80°C 冰箱中待测;电化学发光法检测 25(OH)D 水平,采用上海罗氏公司生产的 25(OH)D 检测试剂盒。血常规、肝功能、肾功能、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)等项目均来自于病历资料。25(OH)D 水平分类标准:缺乏($< 20\text{ ng/ml}$);不足($20\sim 30\text{ ng/ml}$);理想水平($30\sim 100\text{ ng/ml}$)^[5]。终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分计算公式: $\text{MELD} = 3.78 \times \ln(\text{总胆红素}) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.57 \times \ln(\text{血肌酐}) + 6.43 \times (\text{胆汁性或酒精性}, \text{其他} 1)$,任何小于 1 的数值默认为 1,以防评分为负数;适用于 ≥ 12 岁的患者。结果范围: MELD 评分 ≥ 18 分,高危; MELD 评分 $14\sim 18$ 分,中危; MELD 评分 ≤ 14

2018-06-20 接收

基金项目: 2013 年高等学校博士学科点专项科研基金(编号: 20133420110005); 2017 年安徽省高校自然科学研究重点项目(编号: KJ2017A202)

作者单位: ¹ 安徽医科大学第一附属医院消化内科,合肥 230022

² 安徽医科大学附属巢湖医院消化内科,巢湖 238000

作者简介: 豆正莉,女,副主任医师,硕士研究生;

陈 熙,女,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: ayfychenxi@163.com

分,低危^④。分析 25(OH)D 水平在肝硬化组、CHB 组、健康对照组之间的差异;统计肝硬化组患者血清 25(OH)D 水平与肝脏储备功能量化评估分级标准 (child-pugh score, CP) 和 MELD 评分之间的相关性。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 16.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间均数比较采用两独立样本 *t* 检验,3 组之间均数比较采用方差分析,进一步组间比较采用最小显著性差异 (least-significant difference, LSD) 法。计数资料采用 *n* 和 % 表示,比较采用 χ^2 检验。相关性采用 Spearman 和 Pearson 相关分析。多因素分析采用等级 logistic 回归进行分析,校正因素包括患者年龄和性别。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组别年龄、性别及 25(OH)D 水平的比较

健康对照组、CHB 组、肝硬化组的总血清 25(OH)D 水平之间差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。肝硬化组 25(OH)D 水平显著低于对照组及 CHB 组 (P 均 < 0.001)。肝硬化组中 25(OH)D 水平缺乏比例明显高于 CHB 组 ($P < 0.001$) 及健康对照组 ($P < 0.001$),差异有统计学意义;肝硬化组中 25(OH)D 水平正常比例明显少于 CHB 组 ($P < 0.001$) 及健康对照组 ($P = 0.003$),差异有统计学意义。见表 1。

2.2 25(OH)D 水平与肝硬化 Child-Pugh 分级的关联 Child-Pugh A 级患者 25(OH)D 水平大于 Child-Pugh B 级 ($P < 0.001$); Child-Pugh B 级患者

25(OH)D 水平大于 Child-Pugh C 级 ($P < 0.001$),差异均有统计学意义。25(OH)D 水平与 Child-Pugh 评分呈负相关 (Spearman 相关系数 $r_s^2 = -0.559$, $P < 0.001$)。见表 2。

2.3 25(OH)D 水平与肝硬化 MELD 评分的关联

MELD 评分 ≤ 14 组的患者 25(OH)D 水平大于 MELD 评分 ≥ 18 组的患者 ($P = 0.002$),差异有统计学意义; MELD ≤ 14 与 MELD (14 ~ 18)、MELD (14 ~ 18) 与 MELD ≥ 18 两两比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。25(OH)D 水平与 MELD 评分呈负相关 (Pearson 相关系数 $r^2 = -0.551$, $P < 0.001$)。见表 3、图 1。

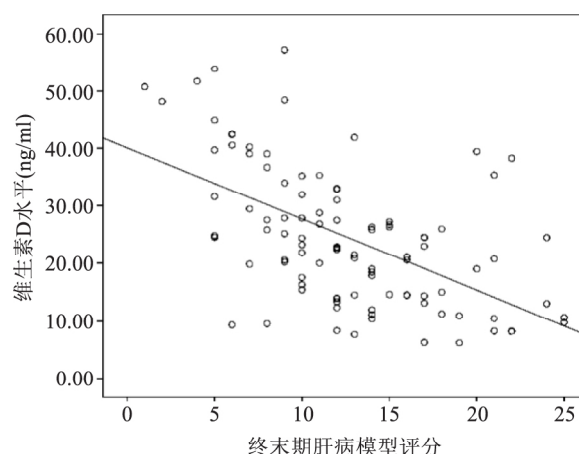


图1 25(OH)D 水平与 MELD 评分的相关性

表1 不同组别之间年龄、性别及 25(OH)D (ng/ml) 水平的比较

项目	分组			F/χ^2 值	<i>P</i> 值
	对照 ($n = 100$)	肝炎 ($n = 100$)	肝硬化 ($n = 100$)		
年龄 (岁)	58.53 $\pm$ 13.56	44.41 $\pm$ 11.74	58.97 $\pm$ 12.87	42.238	< 0.001
性别 (男:女)	67:33	72:28	73:27	0.997	0.607
25(OH)D 总水平	29.80 $\pm$ 8.95 **	37.96 $\pm$ 9.93 **	24.42 $\pm$ 12.06	42.621	< 0.001
25(OH)D 充足 (> 30)	47 (47%) **	80 (80%) **	27 (27%)	57.347	< 0.001
25(OH)D 不足 (20 ~ 30)	38 (38%)	19 (19%)	35 (35%)	9.814	0.007
25(OH)D 缺乏 (< 20)	15 (15%) **	1 (1%) **	38 (38%)	47.290	< 0.001

与肝硬化组比较: ** $P < 0.01$

表2 肝硬化组肝功能 Child-Pugh 分级与 25(OH)D (ng/ml) 水平的比较

项目	Child-Pugh A ($n = 21$)	Child-Pugh B ($n = 40$)	Child-Pugh C ($n = 39$)	F/χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁)	63.86 $\pm$ 12.24	58.63 $\pm$ 11.37	56.69 $\pm$ 14.19	2.191	0.117
性别 (男:女)	16:5	28:12	29:10	0.328	0.849
25(OH)D	35.94 $\pm$ 12.10	24.60 $\pm$ 8.27 **	17.87 $\pm$ 12.06 ***	21.548	< 0.001

与 Child-Pugh A 比较: ** $P < 0.01$; 与 Child-Pugh B 比较: *** $P < 0.01$

表3 肝硬化组肝功能 MELD 评分与 25(OH)D (ng/ml) 水平的比较

变量	MELD≤14 (n=67)	MELD14~18 (n=14)	MELD≥18 (n=19)	F/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	59.49±12.63	59.86±11.34	56.47±14.99	0.441	0.645
性别(男:女)	50:17	9:5	14:5	0.634	0.728
25(OH)D	27.34±12.26	19.35±6.44	17.50±10.89**	6.887	0.002

与 MELD≤14 比较: ** $P < 0.01$

表4 25(OH)D 水平和慢性肝病的多因素分析

因素	粗 OR(95% CI)	粗 P	校正 OR (95% CI)	校正 P
25(OH)D 充足(>30 ng/ml)	1.0	—	1.0	—
25(OH)D 不足(20~30 ng/ml)	1.16(0.72~1.87)	0.540	1.24(0.76~2.03)	0.384
25(OH)D 缺乏(<20 ng/ml)	4.71(2.54~8.72)	0.001	4.98(2.66~9.33)	0.001

2.4 25(OH)D 水平和慢性肝病的多因素分析 将 25(OH)D 分为充足、不足、缺乏;未校正年龄、性别混杂因素显示,25(OH)D 水平 <20 ng/ml 的患者肝脏病变程度更重($P=0.001$);多元 logistic 回归校正年龄、性别混杂因素后显示,25(OH)D 水平 <20 ng/ml 的患者肝脏病变程度仍然更重($P=0.001$)。见表4。

3 讨论

VitD 属于类固醇衍生物,主要来源包括阳光照射皮肤合成及饮食摄入,需分别在肝脏、肾脏经过两次羟化反应后才具有生物学活性。活化后的 VitD 经 VitD 结合蛋白(vitamin D binding protein, DBP)转运至靶器官,与 VitD 受体(vitamin D receptor, VDR)结合发挥其生物学效应,VDR 存在于几乎所有的有核细胞中,作用广泛^[1]。VitD 的经典作用为调节体内钙磷平衡,促进骨骼健康。此外,有文献报道:VitD 还具有调节免疫、调节细胞增殖与分化、抗炎、抗氧化、抗纤维化等多重作用^[2],在降低许多慢性疾病(包括常见癌症、自身免疫性疾病、传染病和心血管疾病)的风险方面发挥着巨大的作用^[3]。

Hoan et al^[4] 研究发现 CHB 相关性肝硬化及肝癌患者的 25(OH)D 水平均显著低于 CHB 患者。另有报道^[5]称慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)相关的肝硬化患者中 25(OH)D 水平也显著低于 CHC 患者。本研究中,肝硬化组中由慢性病毒性肝炎引起的占 2/3 以上,肝硬化患者中 25(OH)D 水平普遍较低,比率明显高于 CHB 组及健康对照组。与以上两个研究结果相似。这与 VitD 的抗纤维化作用有关,大量文献^[6]指出 VitD 具有抗肝纤维化作用,当各种病因导致肝脏持续性损伤,肝星形细胞(hepatic stellate cells, HSC)被激活,细胞因子生长增加,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成增加、降解减少,最终导致肝纤维化发

生。此种机制与 HSC VDR 参与表达调控相关。活化的 VitD 能够上调 VDR 在 HSC 中的表达,抑制 HSC 增殖,降低体内平滑肌肌动蛋白、胶原蛋白的水平,延缓肝硬化进展。活化的 1,25(OH)₂D 可抑制 HSC 的激活和增殖,调控细胞外基质和基质金属蛋白,减少 ECM 合成,促进 ECM 降解,协同延缓并阻止肝纤维化的形成^[7]。本研究也证实 VitD 在肝硬化组患者中水平最低,提示 VitD 可能是肝纤维化的一项保护性因素。

本研究进一步显示血清 25(OH)D 水平与 Child-Pugh 分级及 MELD 评分均呈负相关,与既往的文献^[8]报道一致。此种现象与 DBP 功能有关,DBP 有强大的 VitD 结合能力,DBP 下降 50% 并不会导致 VitD 水平降低,而在肝功能严重损害的患者中 DBP 合成大幅度下降进而降低 VitD 水平^[9],这就可解释为什么更低的血清 25(OH)D 水平在 Child B、Child C 及 MELD 评分 >18 分的肝功能较差的肝硬化患者中更为多见。慢性肝病中 VitD 水平普遍缺乏的原因有:①肝功能受损后 25-羟化酶的活性降低,白蛋白及 DBP 合成减少,VitD 在肝脏的羟化受损^[10];②胆汁促进 VitD 的吸收,肝硬化患者,肝细胞生成和分泌胆汁量减少,导致 VitD 吸收障碍;同时因门静脉高压胃肠道淤血水肿,进食减少,饮食摄入 VitD 量随之减少^[11];③肝硬化患者因为疾病户外活动较少,暴露在阳光中的时间缩短,同时合并黄疸降低阳光照射皮肤产生的 VitD。

肝炎发展为肝硬化往往需要数十年的时间,因此在本研究中肝炎组患者的年龄明显小于肝硬化组患者的年龄。将 25(OH)D 水平分为充足、不足、缺乏;未校正年龄、性别混杂因素与多元 Logistic 回归校正年龄、性别混杂因素后均显示,25(OH)D 浓度 <20 ng/ml 的患者肝脏的病变程度更重,提示年龄、性别差异对本研究结果无影响。

参考文献

- [1] Stokes C S, Volmer D A, Grünhage F, et al. Vitamin D in chronic liver disease [J]. *Liver Int*, 2013, 33(3): 338–52.
- [2] Hochrath K, Stokes C S, Geisel J, et al. Vitamin D modulates biliary fibrosis in ABCB4-deficient mice [J]. *Hepatol Int*, 2014, 8(3): 443–52.
- [3] Hoan N X, Tong H V, Song L H, et al. Vitamin D deficiency and hepatitis viruses-associated liver diseases: a literature review [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(4): 445–60.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版) [J]. *实用肝脏病杂志*, 2016, 19(3): 5–16.
- [5] Kamath P S, Kim W R. The model for end-stage liver disease (MELD) [J]. *Hepatology*, 2007, 45(3): 797–805.
- [6] Chen E Q, Shi Y, Tang H. New insight of vitamin D in chronic liver diseases [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2014, 13(6): 580–5.
- [7] Holick M F. Vitamin D deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(3): 266–81.
- [8] Hoan N X, Khuyen N, Binh M T, et al. Association of vitamin D deficiency with hepatitis B virus-related liver diseases [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1): 507.
- [9] Backstedt D, Pedersen M, Choi M, et al. 25-Vitamin D levels in chronic hepatitis C infection: association with cirrhosis and sustained virologic response [J]. *Ann Gastroenterol*, 2017, 30(3): 344–8.
- [10] Dadabhai A S, Saberi B, Lobner K, et al. Influence of vitamin D on liver fibrosis in chronic hepatitis C: A systematic review and meta-analysis of the pooled clinical trials data [J]. *World J Hepatol*, 2017, 9(5): 278–87.
- [11] 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.
- [12] Paternostro R, Wagner D, Reiberger T, et al. Low 25-OH-vitamin D levels reflect hepatic dysfunction and are associated with mortality in patients with liver cirrhosis [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2017, 129(1–2): 8–15.
- [13] Peng Q, Yang S, Lao X, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in VDR and DBP genes with HBV-related hepatocellular carcinoma risk in a Chinese population [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e116026.
- [14] 李东, 夏晨梅, 陈霞, 等. 骨化三醇对男性酒精性肝硬化患者骨密度和骨代谢的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(6): 691–4.
- [15] 苏荣, 席向红, 唐秀英, 等. 25-羟维生素D在原发性胆汁性肝硬化中的诊断价值 [J]. *中国免疫学杂志*, 2016, (32): 1830–2.

The clinical study on the correlation between the serum level of vitamin D and chronic liver disease

Dou Zhengli^{1,2}, Chen Xi¹, Ren Xiaofei¹, et al

(¹Dept of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Dept of gastroenterology, Chaohu Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 238000)

Abstract Objective To detect the serum level of 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D) in patients with chronic liver disease and discuss the correlation with liver function classification. **Methods** The Serum level of 25(OH)D was quantified in 100 decompensated liver cirrhosis patients; 100 chronic hepatitis B patients and 100 healthy controls from physical examination center. The serum level of 25(OH)D in the present study was measured by batched electrochemiluminescence. The difference of the serum level of 25(OH)D among cirrhosis group, chronic hepatitis B group and healthy control group was explored. Meanwhile, the correlation among the level of 25(OH)D with Child-Pugh grade and the model for end-stage liver disease (MELD) score in cirrhotic patients was analyzed. **Results** In the cirrhosis group, the proportion of 25(OH)D deficiency accounted for 73%; the proportion of 25(OH)D deficiency in the cirrhosis group (38%) was more than that in the hepatitis group (1%) and the healthy control group (15%) (P all < 0.05). In the cirrhosis group, 25(OH)D levels were negatively correlated with Child-Pugh grade ($r^2 = -0.559$, $P < 0.001$); 25(OH)D levels were negative with MELD scores ($r^2 = -0.551$, $P < 0.001$). **Conclusion** 25(OH)D deficiency is highly prevalent in patients with chronic liver disease and is lower in patients with decompensated cirrhosis. The serum level of 25-hydroxy vitamin D in patients with chronic liver disease is correlated with liver function. The lower the grade of liver function, the lower the level of 25(OH)D. **Key words** vitamin D deficiency; decompensated liver cirrhosis; chronic viral hepatitis B