

乙肝病毒慢性感染与维生素D相关性的研究进展

唐璐琪, 曾维琼

重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2022年4月16日; 录用日期: 2022年5月11日; 发布日期: 2022年5月18日

摘要

我们已知维生素D的主要功能是维持机体内钙/磷动态平衡及骨骼系统的健康。近年来的研究表明, 维生素D还有促分化、促凋亡、抗肿瘤、调节先天性和获得性免疫、清除病毒、抗纤维化等骨骼外作用。乙肝抗病毒治疗为乙肝病毒慢性感染患者带来了良好的预后。肝脏作为维生素D合成过程中的重要器官, 参与维生素D的合成的关键步骤。越来越多研究发现维生素D与乙肝病毒感染的相关性, 本文就维生素D与乙肝病毒慢性感染相互作用的最新研究进展作如下综述。

关键词

乙肝病毒, 乙肝病毒慢性感染, 维生素D

Progress on the Relationship between Chronic Hepatitis B Virus Infection and Vitamin D

Luqi Tang, Weiqiong Zeng

The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 16th, 2022; accepted: May 11th, 2022; published: May 18th, 2022

Abstract

We already know that the main function of vitamin D is to maintain the dynamic balance of calcium/phosphorus in the body and the health of the bone system. In recent years, studies had shown that vitamin D also has extra-skeletal effects such as promoting differentiation, promoting

apoptosis, anti-tumor, regulating congenital and acquired immunity, virus clearance, anti-fibrosis and so on. Hepatitis B antiviral therapy has brought a good prognosis for patients with chronic hepatitis B virus infection. As an important organ in the process of vitamin D synthesis, the liver participates in the key steps of vitamin D synthesis. More and more studies had found the correlation between vitamin D and hepatitis B virus infection. This paper reviews the latest research progress on the interaction between vitamin D and chronic hepatitis B virus infection.

Keywords

Hepatitis B Virus, Chronic Hepatitis B Virus Infection, Vitamin D

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乙肝病毒(HBV)作为嗜肝 DNA 病毒中的一种,能够特异性识别肝细胞上的钠离子 - 牛黄胆酸 - 协同转运蛋白(NTCP)受体感染肝细胞[1]。慢性肝病患者被发现普遍缺乏维生素 D [2],而研究表明肝病的进展和预后与血清维生素 D 浓度相关[3]。研究发现,维生素 D 是影响乙肝病毒水平的独立因素,血清维生素 D 浓度与血清 HBV-DNA 水平呈负相关[4]。乙肝病毒减少了乙肝病毒感染细胞中维生素 D 受体(VDR)的表达,减少了维生素 D 对免疫防御系统的辅助作用,从而降低了抑制病毒复制的效果[5] [6]。维生素 D 可通过影响 HBVDNA 水平影响患者免疫状态[7] [8]。随着维生素 D 与乙肝病毒感染的相关性越来越多地被发现,维生素 D 与 HBV 慢性感染之间的关系值得深入探讨。

2. 维生素 D 的合成与代谢

维生素 D 是一种脂溶性类固醇激素,主要形式包括来源于植物的维生素 D2 和来源于动物的维生素 D3。人体内的维生素 D 仅少量来源于食物,主要由皮肤中的 7-脱氢胆固醇经紫外线照射后生成。在紫外线中 UVB 的作用下,皮肤的 7-脱氢胆固醇转变为维生素 D3,其在小肠经胆汁酸吸收,与维生素 D 结合蛋白(DBP)结合,被转运到肝脏,经肝脏线粒体细胞内的 25-羟化酶作用生成 25(OH)D3 (钙二醇),其再与 DBP 结合被转运到肾脏近端小管,经 1- α 羟化酶作用转变为 1,25(OH)2D3 (骨化三醇),活性维生素 D 即骨化三醇,通过结合维生素 D 应答基因启动子区域的维生素 D 应答元件(VDRE)上的维生素 D 受体/类维生素 X 受体(RXR)复合物引发其转录作用[9]。人体内 1,25(OH)2D3 的合成是受到严格调控的,皮肤和饮食摄入的维生素 D 总量对于大部分人群是安全的[10]。在机体内血液中活性维生素 D 的供应量是有严格监控机制的,以甲状旁腺激素(PTH)、成纤维细胞生长因子 23(FGF23)和“VDR 感受器”形成的调节环路扮演着重要的角色,它们的协同作用确保了维生素 D 激素合成量能稳定在合理的范围,避免了活性维生素 D 的过度生产和供应[11] [12]。

3. HBV 感染与结局

HBV 基因组本为松散的不完全闭合双链 DNA,即 rcDNA。HBV 与 NTCP 受体高亲和力结合后,通过胞吞作用进入细胞质,并通过内质网等内膜系统被运送至核周,经过核孔复合体将病毒基因组 DNA 释放到细胞核内。在宿主细胞核内的 DNA 聚合酶作用于松散的 rcDNA,将其不完全闭合的双链补全为共

价闭合的环状 cccDNA。病毒利用宿主细胞中的 RNA 聚合酶, 以 cccDNA 为模板进行转录和翻译感染宿主[13]。当 HBV 感染患者肝细胞受到炎症或其他损伤时, 在如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、转化生长因子 β (TGF- β)、胰岛素生长因子(IGF-1)等细胞因子的作用下, 发生肝星状细胞激活、细胞外基质(主要是 I、III、V、XI 型胶原)含量明显增加且在基底膜和内膜下沉积等病理变化, 导致损伤区域被细胞外基质或纤维瘢痕组织包裹, 如这一损伤修复过程持续反复发生, 则纤维瘢痕组织越来越多, 逐渐形成肝纤维化和肝硬化, 甚至进展为肝细胞癌[14]。

4. HBV 慢性感染与维生素 D

4.1. HBV 感染对维生素 D 的合成、吸收及代谢的影响

维生素 D 合成、转运、储存、发挥生物学效应的过程由肝脏直接或间接的参与。HBV 感染肝细胞可能从以下几方面影响维生素 D 合成: 1) 肝脏参与 7-脱氢胆固醇的合成, 而 7-脱氢胆固醇作为维生素 D 的前体, 是维生素 D 合成的原材料[15]。肝细胞受损时 7-脱氢胆固醇的合成受阻; 2) 维生素 D₃、25(OH)D₃、1,25(OH)₂D₃ 均需通过与 DBP 结合以在体内进行转运, 同时 VDR 是维生素 D 发挥生物学效应的关键受体[9]。肝细胞受到乙肝病毒损伤时, 肝脏作为蛋白的主要合成部位, DBP 及 VDR 的合成受阻[16] [17]。3) 肝细胞参与维生素 D 合成过程中羟化酶的合成, 如 CYP2R1、CYP27A1、CYP24A1, 慢性 HBV 感染者体内存在线粒体损伤、羟化酶代谢紊乱、酶的合成受阻等。另外膳食来源的维生素 D 的吸收可能因门脉高压所致的肠水肿而受阻。在乙型肝炎病毒感染肝细胞的过程中, 即因为乙肝病毒导致肝细胞的炎症, 导致肝炎-肝硬化-肝癌三部曲的进程中, 肝细胞受损, 肝脏合成功能受损; 另外慢性肝病患者还可能包括日照时间不足、维生素 D 的饮食摄入量不足、药物作用(抗病毒药物、糖皮质激素、影响到维生素 D 代谢有关的肝细胞色素 P450 酶的药物)、黄疸存在下维生素 D 在皮肤中合成受损[18]等, 最终导致维生素 D 因多方面原因出现减少。

4.2. 不同乙肝病毒基因型与维生素 D

HBV 至少有 9 个基因型(A 型至 I 型) [19]。在我国主要以 A 型、B 型、C 型、D 型等为主。其中, A 型易于转为慢性乙型肝炎, B 型通常病程轻微, C 型易发重症肝病, D 型则表现为急性自限型乙型肝炎。研究发现, 在控制了潜在的混杂变量后, 维生素 D 和乙肝病毒基因型之间存在关联。与 C、D 和 E、H 型相比, A 和 B 型乙肝病毒的维生素 D 水平明显更高。乙肝病毒 A 型和 B 型对聚乙醇型干扰素的临床应答率较高[20]。侯金林教授等的研究指出基因 B 型 HBV 感染患者的维生素 D 缺乏率高于基因 C 型 HBV 感染的慢乙肝患者[21], 但该方向目前的相关研究较少, 需要更多的研究来验证。

4.3. 乙肝抗病毒治疗与维生素 D

富马酸替诺福韦(TDF)作为核苷酸类似物逆转录酶抑制剂, 是一种有效的乙肝抗病毒治疗药物, 其活性成分替诺福韦双磷酸盐可通过直接竞争性地与天然脱氧核糖底物相结合而抑制病毒聚合酶, 及通过插入 DNA 中终止链, 从而抑制病毒复制[22]。TDF 非常有效, 但它的使用与骨、内分泌和肾脏毒性有关。TDF 可升高血清 PTH 和 1,25(OH)₂D₃, 通过改变 25(OH)D₃ 与 PTH 的关系, 导致类似于 25(OH)D₃ 不足的生理状态, 从而导致骨密度的降低[23]。可能需要更高的 25(OH)D₃ 血清浓度目标, 以减少甲状旁腺激素和甲状旁腺激素相关的骨吸收, 以优化骨骼健康。另一方面, 维生素 D 对氧化应激、脂质代谢和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的影响与肾脏和心血管疾病有关。研究指出维生素 D 缺乏至少部分地通过增加氧化应激、参与肾素-血管紧张素系统和一氧化氮级联反应来加重 TDF 的肾毒性[24]。

5. 维生素 D 与 HBV 感染

5.1. 维生素 D 在 HBV 感染中的作用

5.1.1. 维生素 D 的免疫调节作用

1,25(OH)₂D₃ 通过 VDR 调节免疫系统, VDR 存在于大多数免疫细胞类型, 特别是抗原呈递细胞(APC), 如单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞[25]。1,25(OH)₂D₃ 激活 VDR 表达抗菌肽(AMPs), 如长春新素和 β 防御素, 攻击病原体[26]。另外 VitD₃ 对巨噬细胞和树突状细胞存在抑制作用。VitD₃ 直接作用于 Th 细胞, 在没有 APC 的情况下, 可以促进辅助型 T 细胞 2(Th₂)表型的发育, 并增强转录因子 c-maf 和 GATA 结合蛋白 3(GATA-3)的表达。研究表明, VitD₃ 在自身免疫性疾病和移植中的有益作用是通过作用于 APC 来阻止辅助型 T 细胞 1(Th₁)反应, 同时直接作用于 T 细胞来促进 Th₂ 细胞的发育[27]。肝抑制后预防性应用维生素 D₃ 可减缓移植物损伤, 降低排斥反应, 保护移植物功能[28]。

5.1.2. 维生素 D 的抗纤维化作用

1,25(OH)₂D₃ 在体外对肺成纤维细胞和间充质多能细胞有抗纤维化作用[29] [30], 在体内大鼠肝纤维化模型中也有抗纤维化作用。1,25(OH)₂D₃ 在体外可抑制肝星状细胞(HSC)的增殖, 抑制细胞周期素 D1、金属蛋白酶组织抑制剂 1 和胶原 Ia1 的表达; 在体内, 1,25(OH)₂D₃ 可降低 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达和胶原水平, 阻止硫代乙酰胺(TAA)所致肝硬化的发生[16] [31]。然而, 维生素 D 作为一种抗纤维化药物的临床重要性仍有待确定。

5.1.3. 维生素 D 的抗肿瘤作用

1,25(OH)₂D₃ 作用于癌细胞的分子机制已被广泛研究, 它通过不同的机制以一种细胞类型特异性的方式干预癌症的发生。除了诱导细胞周期阻滞以减少生长外[32], 还通过调节促凋亡和抗凋亡基因的表达而引发细胞死亡[33]。这些效应是通过调节基因转录或通过激活快速的非基因组信号级联来实现的。血管生成和转移通过不同的机制减少[34] [35] [36]。此外, 1,25(OH)₂D₃ 的抗炎作用, 包括抑制前列腺素(PG)合成[37]、增加丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶 5(MPK5)表达[38]和抑制 NF κ B 的激活[39]等进一步有助于其抗癌作用。与维生素 D 相关的信号通路, 可能作为分子靶向治疗肝癌。依赖于 1,25(OH)₂D₃ 的脂溶性及肝癌细胞的嗜脂性, 从肝内动脉注射大剂量的 1,25(OH)₂D₃ 在实验条件下对肝癌细胞的生长有明显的抑制作用[40]。研究数据表明, 在各种细胞和动物模型中显示出强大的抗癌活性。在这些临床前研究中看到的令人信服的好处表明, 在癌症患者中进行临床试验是必要的。认识到维生素 D 缺乏并将其补充到最佳水平很可能具有化学预防活性和降低癌症风险的能力。用 1,25(OH)₂D₃ 或其类似物单独治疗或与活性抗癌药物联合治疗, 可能能够防止癌症的发生和/或延缓癌症的进展。

5.1.4. 维生素 D 的其余作用

此外研究还发现, 维生素 D 缺乏与乙肝疫苗接种后抗体形成不良有关[41]。全基因组研究确定了影响健康人群血清 25(OH)D₃ 水平的遗传变异(位于脱氢胆固醇还原酶附近的 rs12785878, DHCR7; 位于 CYP2R1 的 rs10741657; 位于维生素 D 结合蛋白 GC 的 rs7041)。25(OH)D₃ 代谢的共同变异与出现低至中度弹性增加的患者的肝脏僵硬有关。虽然易受 DHCR7 基因型影响的风险很小, 但其推测, 观察到的硬度差异表明 25(OH)D₃ 对肝纤维化的启动而不是进展有更强的影响[42]。

5.2. 维生素 D 结合蛋白与 HBV

维生素 D 结合蛋白(DBP)几乎完全由肝脏合成, 属于白蛋白基因家族成员, 位于第 4 号染色体上, 与白蛋白和甲胎蛋白有很高的序列同源性[43]。它具有高度的多态性, 有三种常见的亚型, Gc1F、Gc1S

和 GC2, 表现出明显的种族变异[44], 其中 Gc1F 亚型对维生素 D 代谢物的亲和力最高。DBP 决定了 1 α -羟化酶有多少游离的 25(OH)D 底物, 以及有多少游离的 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 配体可以激活 VDR, 并影响下游基因的转录。在维生素 D 的转运和生物利用度中起关键作用的血清 DBP 水平在肝硬化患者中适度降低[17] [45]。但一次只有 5% 的 DBP 结合位点被维生素 D 代谢物占据, 低水平的 DBP 需要严重的肝功能障碍才能在慢性肝病中起到显著的维生素 D 缺乏症的作用[43]。DBP 的另外一个作用是清除坏死细胞释放的细胞外单体肌动蛋白, 它以长丝状形式触发凝血, 可能与血栓易感性相关。目前的研究结果表明, 降低肌动蛋白清除剂 DBP 的水平可能会潜在地导致在慢性纤维性肝病和肝癌患者中经常观察到的血栓易感性[46]。另外研究表明 DBP 具有抗炎和免疫调节功能, 但与其作为维生素 D 载体的作用无关[47] [48]

5.3. VDR 及其基因多态性与 HBV

作为一种被 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 激活的转录因子, VDR 直接或间接调节 200 多个影响细胞增殖、分化、凋亡以及免疫调节和血管生成的基因的表达[49]。维生素 D 受体(VDR)是启动 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 诱导的基因组和非基因组信号通路所必需的, 并已被证明在其抗癌活性中发挥关键作用。多项研究表明, 当肿瘤疾病阶段进展时, VDR 表达逐渐减少, 与癌症风险相关的 VDR 多态性的存在也证明了这一点[50]。在有 VDR 基因表达的肝癌细胞系, 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 可通过与肝癌细胞中表达的 VDR 结合, 作用于特定的 DNA 序列后, 造成细胞阻滞于 G $_0$ /G $_1$ 期, 特异性阻断细胞由 G $_1$ 期向 S 期的转化, 使处于增殖状态的 S 期及 G $_2$ /M 期细胞数下降, 最终抑制癌细胞增殖, 促进细胞凋亡[32]。目前的研究已表明如人 HepG2、Hep 3 β 肝癌细胞系对 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 的抑制作用表现出很高的敏感性。而另一种大鼠肝癌细胞株 Novikoff 几乎完全耐药。其中 Novikoff 细胞中缺乏功能性 VDR 受体是由于缺乏 VDR 基因表达所致, 而 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 对该细胞株和更敏感的肝癌细胞株(尤其是 HepG2)的抗增殖作用不同是由于 VDR 基因表达不同所致[51]。

目前已发现 4 个主要的 VDR 基因多态性位点, 即 Bsm I (rs1544410)、Apa I (rs7975232)、Taq I (rs731236) 和 Fok I (rs2228570) 酶切位点, 分别位于第 VIII 内含子、第 IX 外显子和第 II 外显子上[52]。VDR 基因的多态性可以影响其与 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 和 VDRE 的结合亲和力, 进而影响转录活性和蛋白质合成[53]。Apa I 和 Taq I 的变异也与更高的乙型肝炎病毒载量以及更严重的纤维化和坏死性炎症有关[54]。而且在对隐匿性 HBV 感染者的研究中发现, 免疫系统的易感性和对抗性受到 VDR 基因外显子 9-T/T 等位基因的影响[55], 这表明 VDR 的基因多态性与 HBV 感染相关疾病的发生及严重程度相关联。

5.4. 维生素 D 类似物

众所周知, 系统使用 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 时, 高钙血症和高钙尿是主要的副作用[56]。为了克服这些缺点, 人们合成了大量维生素 D 类似物, 这些类似物保留 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 的大部分非经典作用, 而高钙反应的副作用更小。既往研究表明, EB1089 在体外抑制癌细胞生长的能力约为 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 的 50~80 倍, 同时其对体内钙代谢的影响更小[57]。其他维生素 D 类似物或结构维生素 D 激活剂, 如马沙骨化醇(OCT)、度骨化醇、侧链单不饱和双键类似物、侧链多不饱和双键类似物等已经被合成出来, 并进行着临床前研究。这些化合物可能有望作为癌症和其他疾病的治疗剂[58]。

6. 展望

维生素 D 作为基础营养素的一种, 多方面地参与了体内的多个过程, 我们看到了多种多样关于维生素 D 的研究, 但结局不尽相同, 这大概是因为我们暂时无法将每一个奥秘通过单一或者多个因素分析透彻。目前暂时没有对维生素 D 与慢性乙型肝炎之间相关性的系统性研究, 而中国乙型肝炎患者人数众多, 这方面的研究成果对解决实际问题意义重大。

参考文献

- [1] Yan, H., Zhong, G., Xu, G., He, W., Jing, Z., Gao, Z., Huang, Y., Qi, Y., Peng, B., Wang, H., Fu, L., Song, M., Chen, P., Gao, W., Ren, B., Sun, Y., Cai, T., Feng, X., Sui, J. and Li, W. (2012) Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide Is a Functional Receptor for Human Hepatitis B and D Virus. *eLife*, **1**, e000049. <https://doi.org/10.7554/eLife.00049>
- [2] Rode, A., Furlanos, S. and Nicoll, A. (2010) Oral Vitamin D Replacement Is Effective in Chronic Liver Disease. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, **34**, 618-620. <https://doi.org/10.1016/j.gcb.2010.07.009>
- [3] Moreno, C. and Trepo, E. (2010) Vitamin D Deficiency and Liver Disease. *Gastroenterology & Hepatology*, **6**, 491-493.
- [4] Farnik, H., Bojunga, J., Berger, A., Allwinn, R., Waidmann, O., Kronenberger, B., Keppler, O.T., Zeuzem, S., Sarrazin, C. and Lange, C.M. (2013) Low Vitamin D Serum Concentration Is Associated with High Levels of Hepatitis B Virus Replication in Chronically Infected Patients. *Hepatology*, **58**, 1270-1276. <https://doi.org/10.1002/hep.26488>
- [5] Wu, M., Xu, Y., Lin, S., Zhang, X., Xiang, L. and Yuan, Z. (2007) Hepatitis B Virus Polymerase Inhibits the Interferon-Inducible MyD88 Promoter by Blocking Nuclear Translocation of Stat1. *The Journal of General Virology*, **88**, 3260-3269. <https://doi.org/10.1099/vir.0.82959-0>
- [6] Gotlieb, N., Tachlytski, I., Lapidot, Y., Sultan, M., Safran, M. and Ben-Ari, Z. (2018) Hepatitis B Virus Downregulates Vitamin D Receptor Levels in Hepatoma Cell Lines, Thereby Preventing Vitamin D-Dependent Inhibition of Viral Transcription and Production. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*, **24**, 53. <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0055-0>
- [7] Liaw, Y.F., Jia, J.D., Chan, H.L., Han, K.H., Tanwandee, T., Chuang, W.L., Tan, D.M., Chen, X.Y., Gane, E., Piratvisuth, T., Chen, L., Xie, Q., Sung, J.J., Wat, C., Bernaards, C., Cui, Y. and Marcellin, P. (2011) Shorter Durations and Lower Doses of Peginterferon alfa-2a Are Associated with Inferior Hepatitis B e Antigen Seroconversion Rates in Hepatitis B Virus Genotypes B or C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **54**, 1591-1599. <https://doi.org/10.1002/hep.24555>
- [8] Marcellin, P., Bonino, F., Yurdaydin, C., Hadziyannis, S., Moucari, R., Kapprell, H.P., Rothe, V., Popescu, M. and Brunetto, M.R. (2013) Hepatitis B Surface Antigen Levels: Association with 5-Year Response to Peginterferon alfa-2a in Hepatitis B e-Antigen-Negative Patients. *Hepatology International*, **7**, 88-97. <https://doi.org/10.1007/s12072-012-9343-x>
- [9] Kulda, V. (2012) Vitamin D Metabolism. *Vnitřní Lekarství*, **58**, 400-404.
- [10] Bordelon, P., Ghetu, M.V. and Langan, R.C. (2009) Recognition and Management of Vitamin D Deficiency. *American Family Physician*, **80**, 841-846.
- [11] Shimada, T., Hasegawa, H., Yamazaki, Y., Muto, T., Hino, R., Takeuchi, Y., Fujita, T., Nakahara, K., Fukumoto, S. and Yamashita, T. (2004) FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, **19**, 429-435. <https://doi.org/10.1359/JBMR.0301264>
- [12] Wang, Y., Zhu, J. and DeLuca, H.F. (2015) The Vitamin D Receptor in the Proximal Renal Tubule Is a Key Regulator of Serum 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, **308**, E201-E205. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00422.2014>
- [13] Liang, T.J. (2009) Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **49**, S13-S21. <https://doi.org/10.1002/hep.22881>
- [14] Pellicoro, A., Ramachandran, P., Iredale, J.P. and Fallowfield, J.A. (2014) Liver Fibrosis and Repair: Immune Regulation of Wound Healing in a Solid Organ. *Nature Reviews. Immunology*, **14**, 181-194. <https://doi.org/10.1038/nri3623>
- [15] Kitson, M. T. and Roberts, S. K. (2012) Delivering the Message: The Importance of Vitamin D Status in Chronic Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **57**, 897-909. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.04.033>
- [16] Abramovitch, S., Dahan-Bachar, L., Sharvit, E., Weisman, Y., Ben Tov, A., Brazowski, E. and Reif, S. (2011) Vitamin D Inhibits Proliferation and Profibrotic Marker Expression in Hepatic Stellate Cells and Decreases Thioacetamide-Induced Liver Fibrosis in Rats. *Gut*, **60**, 1728-1737. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.234666>
- [17] Schiødt F. V. (2008) Gc-Globulin in Liver Disease. *Danish Medical Bulletin*, **55**, 131-146.
- [18] Pappa, H.M., Bern, E., Kamin, D. and Grand, R.J. (2008) Vitamin D Status in Gastrointestinal and Liver Disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, **24**, 176-183. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f4d2f3>
- [19] Yu, M.W., Yeh, S.H., Chen, P.J., Liaw, Y.F., Lin, C.L., Liu, C.J., Shih, W.L., Kao, J.H., Chen, D.S. and Chen, C.J. (2005) Hepatitis B Virus Genotype and DNA Level and Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study in Men. *Journal of the National Cancer Institute*, **97**, 265-272. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji043>
- [20] Chan, H.L., Elkhashab, M., Trinh, H., Tak, W.Y., Ma, X., Chuang, W.L., Kim, Y.J., Martins, E.B., Lin, L., Dinh, P., Charuorn, P., Foster, G.R. and Marcellin, P. (2015) Association of Baseline Vitamin D Levels with Clinical Parame-

- ters and Treatment Outcomes in Chronic Hepatitis B. *Journal of Hepatology*, **63**, 1086-1092. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.025>
- [21] Yu, R., Sun, J., Zheng, Z., Chen, J., Fan, R., Liang, X., Zhu, Y., Liu, Y., Shen, S. and Hou, J. (2015) Association between Vitamin D Level and Viral Load or Fibrosis Stage in Chronic Hepatitis B Patients from Southern China. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **30**, 566-574. <https://doi.org/10.1111/jgh.12783>
- [22] DeChristoforo, R. and Penzak, S.R. (2004) Tenofovir: A Nucleotide Analogue Reverse-Transcriptase Inhibitor for Treatment of HIV Infection. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, **61**, 86-100. <https://doi.org/10.1093/ajhp/61.1.86>
- [23] Havens, P.L., Long, D., Schuster, G.U., Gordon, C.M., Price, G., Wilson, C.M., Kapogiannis, B.G., Mulligan, K., Stephensen, C.B. and Adolescent Medicine Trials Network for HIV/AIDS Interventions (ATN) 117 and 109 Study Teams (2018) Tenofovir Disoproxil Fumarate Appears to Disrupt the Relationship of Vitamin D and Parathyroid Hormone. *Antiviral Therapy*, **23**, 623-628. <https://doi.org/10.3851/IMP3269>
- [24] Canale, D., de Bragança, A.C., Gonçalves, J.G., Shimizu, M.H., Sanches, T.R., Andrade, L., Volpini, R.A. and Seguro, A.C. (2014) Vitamin D Deficiency Aggravates Nephrotoxicity, Hypertension and Dyslipidemia Caused by Tenofovir: Role of Oxidative Stress and Renin-Angiotensin System. *PLoS ONE*, **9**, e103055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103055>
- [25] White, J.H. (2008) Vitamin D Signaling, Infectious Diseases, and Regulation of Innate Immunity. *Infection and Immunity*, **76**, 3837-3843. <https://doi.org/10.1128/IAI.00353-08>
- [26] Wang, T.T., Nestel, F.P., Bourdeau, V., Nagai, Y., Wang, Q., Liao, J., Tavera-Mendoza, L., Lin, R., Hanrahan, J.W., Mader, S. and White, J.H. (2004) Cutting Edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Is a Direct Inducer of Antimicrobial Peptide Gene Expression. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **173**, 2909-2912. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.2909>
- [27] Boonstra, A., Barrat, F.J., Crain, C., Heath, V.L., Savelkoul, H.F. and O'Garra, A. (2001) 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 Has a Direct Effect on Naive CD4(+) T Cells to Enhance the Development of Th2 Cells. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **167**, 4974-4980. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.9.4974>
- [28] Bitetto, D., Fabris, C., Falletti, E., Fornasiero, E., Fumolo, E., Fontanini, E., Cussigh, A., Occhino, G., Baccarani, U., Pirisi, M. and Toniutto, P. (2010) Vitamin D and the Risk of Acute Allograft Rejection Following Human Liver Transplantation. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, **30**, 417-444. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02154.x>
- [29] Ramirez, A.M., Wongtrakool, C., Welch, T., Steinmeyer, A., Zügel, U. and Roman, J. (2010) Vitamin D Inhibition of Pro-Fibrotic Effects of Transforming Growth Factor beta1 in Lung Fibroblasts and Epithelial Cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **118**, 142-150. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.11.004>
- [30] Artaza, J.N. and Norris, K.C. (2009) Vitamin D Reduces the Expression of Collagen and Key Profibrotic Factors by Inducing an Antifibrotic Phenotype in Mesenchymal Multipotent Cells. *The Journal of Endocrinology*, **200**, 207-221. <https://doi.org/10.1677/JOE-08-0241>
- [31] Goto, R.L., Tablas, M.B., Prata, G.B., Espírito Santo, S.G., Fernandes, A., Cogliati, B., Barbisan, L.F. and Romualdo, G.R. (2022) Vitamin D3 Supplementation Alleviates Chemically-Induced Cirrhosis-Associated Hepatocarcinogenesis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **215**, Article ID: 106022. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.106022>
- [32] Caputo, A., Pourgholami, M.H., Akhter, J. and Morris, D.L. (2003) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Induced Cell Cycle Arrest in the Human Primary Liver Cancer Cell Line HepG2. *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*, **26**, 34-39. [https://doi.org/10.1016/S1386-6346\(02\)00328-5](https://doi.org/10.1016/S1386-6346(02)00328-5)
- [33] Kizildag, S., Ates, H. and Kizildag, S. (2010) Treatment of K562 Cells with 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Induces Distinct Alterations in the Expression of Apoptosis-Related Genes BCL2, BAX, BCLXL, and p21. *Annals of Hematology*, **89**, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s00277-009-0766-y>
- [34] Furigay, P. and Swamy, N. (2004) Anti-Endothelial Properties of 1,25-Dihydroxy-3-epi-vitamin D3, a Natural Metabolite of Calcitriol. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **89-90**, 427-431. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.011>
- [35] Ben-Shoshan, M., Amir, S., Dang, D.T., Dang, L.H., Weisman, Y. and Mabeesh, N.J. (2007) 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 (Calcitriol) Inhibits Hypoxia-Inducible Factor-1/Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Human Cancer Cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, **6**, 1433-1439. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-06-0677>
- [36] Liu, W., Guo, M., Ezzat, S. and Asa, S.L. (2011) Vitamin D Inhibits CEACAM1 to Promote Insulin/IGF-I Receptor Signaling without Compromising Anti-Proliferative Action. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, **91**, 147-156. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.144>
- [37] Moreno, J., Krishnan, A., Swami, S., Nonn, L., Peehl, D.M. and Feldman, D. (2005) Regulation of Prostaglandin Me-

- tabolism by Calcitriol Attenuates Growth Stimulation in Prostate Cancer Cells. *Cancer Research*, **65**, 7917-7925. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1435>
- [38] Nonn, L., Peng, L., Feldman, D. and Peehl, D.M. (2006) Inhibition of p38 by Vitamin D Reduces Interleukin-6 Production in Normal Prostate Cells via Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatase 5: Implications for Prostate Cancer Prevention by Vitamin D. *Cancer Research*, **66**, 4516-4524. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3796>
- [39] Bao, B.Y., Yao, J. and Lee, Y.F. (2006) 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ Suppresses Interleukin-8-Mediated Prostate Cancer Cell Angiogenesis. *Carcinogenesis*, **27**, 1883-1893. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl041>
- [40] Pourgholami, M.H. and Morris, D.L. (2004) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ in Lipiodol for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Cellular, Animal and Clinical Studies. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **89-90**, 513-518. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2004.03.065>
- [41] Zitt, E., Sprenger-Mähr, H., Knoll, F., Neyer, U. and Lhotta, K. (2012) Vitamin D Deficiency Is Associated with Poor Response to Active Hepatitis B Immunisation in Patients with Chronic Kidney Disease. *Vaccine*, **30**, 931-935. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.11.086>
- [42] Grünhage, F., Hochrath, K., Krawczyk, M., Höblinger, A., Obermayer-Pietsch, B., Geisel, J., Trauner, M., Sauerbruch, T. and Lammert, F. (2012) Common Genetic Variation in Vitamin D Metabolism Is Associated with Liver Stiffness. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **56**, 1883-1891. <https://doi.org/10.1002/hep.25830>
- [43] White, P. and Cooke, N. (2000) The Multifunctional Properties and Characteristics of Vitamin D-Binding Protein. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, **11**, 320-327. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(00\)00317-9](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(00)00317-9)
- [44] Kamboh, M.I. and Ferrell, R.E. (1986) Ethnic Variation in Vitamin D-Binding Protein (GC): A Review of Isoelectric Focusing Studies in Human Populations. *Human Genetics*, **72**, 281-293. <https://doi.org/10.1007/BF00290950>
- [45] Masuda, S., Okano, T., Osawa, K., Shinjo, M., Suematsu, T. and Kobayashi, T. (1989) Concentrations of Vitamin D-Binding Protein and Vitamin D Metabolites in Plasma of Patients with Liver Cirrhosis. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, **35**, 225-234. <https://doi.org/10.3177/jnsv.35.225>
- [46] Gressner, O.A., Gao, C., Siluschek, M., Kim, P. and Gressner, A.M. (2009) Inverse Association between Serum Concentrations of Actin-Free Vitamin D-Binding Protein and the Histopathological Extent of Fibrogenic Liver Disease or Hepatocellular Carcinoma. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **21**, 990-995. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283293769>
- [47] Yamamoto, N. and Homma, S. (1991) Vitamin D₃ Binding Protein (Group-Specific Component) Is a Precursor for the Macrophage-Activating Signal Factor from Lysophosphatidylcholine-Treated Lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **88**, 8539-8543. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.19.8539>
- [48] Metcalf, J.P., Thompson, A.B., Gossman, G.L., Nelson, K.J., Koyama, S., Rennard, S.I. and Robbins, R.A. (1991) Gc-globulin Functions as a Chemotaxin in the Lower Respiratory Tract. A Potential Mechanism for Lung Neutrophil Recruitment in Cigarette Smokers. *The American Review of Respiratory Disease*, **143**, 844-849. https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.4_Pt_1.844
- [49] Holick, M.F. (2007) Vitamin D Deficiency. *The New England Journal of Medicine*, **357**, 266-281. <https://doi.org/10.1056/NEJMr070553>
- [50] Köstner, K., Denzer, N., Müller, C.S., Klein, R., Tilgen, W. and Reichrath, J. (2009) The Relevance of Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms for Cancer: A Review of the Literature. *Anticancer Research*, **29**, 3511-3536.
- [51] Ghous, Z., Akhter, J., Pourgholami, M.H. and Morris, D.L. (2008) Inhibition of Hepatocellular Cancer by EB1089: *In Vitro* and *in Vivo* Study. *Anticancer Research*, **28**, 3757-3761.
- [52] Agliardi, C., Guerini, F.R., Saresella, M., Caputo, D., Leone, M.A., Zanzottera, M., Bolognesi, E., Marventano, I., Barizzone, N., Fasano, M.E., Al-Daghri, N. and Clerici, M. (2011) Vitamin D Receptor (VDR) Gene SNPs Influence VDR Expression and Modulate Protection from Multiple Sclerosis in HLA-DRB1*15-Positive Individuals. *Brain, Behavior, and Immunity*, **25**, 1460-1467. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.05.015>
- [53] Uitterlinden, A.G., Fang, Y., van Meurs, J.B., van Leeuwen, H. and Pols, H.A. (2004) Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Relation to Vitamin D Related Disease States. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **89-90**, 187-193. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2004.03.083>
- [54] Suneetha, P.V., Sarin, S.K., Goyal, A., Kumar, G.T., Shukla, D.K. and Hissar, S. (2006) Association between Vitamin D Receptor, ccr5, TNF- α and TNF- β Gene Polymorphisms and HBV Infection and Severity of Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **44**, 856. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.01.028>
- [55] Arababadi, M.K., Pourfathollah, A.A., Jafarzadeh, A., Hassanshahi, G. and Rezvani, M.E. (2010) Association of Exon 9 But Not Intron 8 VDR Polymorphisms with Occult HBV Infection in South-Eastern Iranian Patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **25**, 90-93. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05950.x>
- [56] DeLuca, H.F. (2008) Evolution of Our Understanding of Vitamin D. *Nutrition Reviews*, **66**, S73-S87. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00105.x>

- [57] Colston, K.W., Mackay, A.G., James, S.Y., Binderup, L., Chander, S. and Coombes, R.C. (1992) EB1089: A New Vitamin D Analogue That Inhibits the Growth of Breast Cancer Cells *in Vivo* and *in Vitro*. *Biochemical Pharmacology*, **44**, 2273-2280. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(92\)90669-A](https://doi.org/10.1016/0006-2952(92)90669-A)
- [58] 胡代花, 陈旺. 维生素 D2 类似物的合成及生物活性研究进展[J]. 化学通报, 2017, 80(8): 23-32.