

维生素D与肝纤维化相关性的研究进展

古再奴尔·艾买尔江, 古丽巴哈尔·司马义

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月1日; 录用日期: 2024年3月25日; 发布日期: 2024年4月3日

摘要

肝纤维化(HF)是一种慢性肝病,也是终末期肝细胞癌的主要原因,其特征是细胞外基质(ECM)沉积,是ECM合成和降解不平衡的结果。随着过去几十年的深入研究,揭示了维生素D在肝脏疾病中的可能作用,对维生素D、维生素D受体(VDR)和维生素D的结合蛋白(VDBP)参与肝脏炎症和纤维化形成的深入理解为诊断肝纤维化、判断肝病预后和治疗肝病新策略奠定了基础。本文对维生素D与肝纤维化的相关性研究进展进行综述。

关键词

肝纤维化, 肝硬化, 慢性肝病, 维生素D, 作用机制

Research Progress on the Correlation between Vitamin D and Liver Fibrosis

Guzainuer·Aimaierjiang, Gulibahaer·Simayi

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 1st, 2024; accepted: Mar. 25th, 2024; published: Apr. 3rd, 2024

Abstract

Hepatic fibrosis (HF), a chronic liver disease and a major cause of end-stage hepatocellular carcinoma, is characterized by extracellular matrix (ECM) deposition, the result of an imbalance in ECM synthesis and degradation. As the past few decades have revealed the possible role of vitamin D in liver disease, a better understanding of the involvement of vitamin D, vitamin D receptor (VDR), and vitamin D binding protein (VDBP) in liver inflammation and fibrosis formation has laid the foundation for diagnosing liver fibrosis, determining the prognosis of liver disease, and new strategies for the treatment of liver disease. This article reviews the research progress on the correlation between vitamin D and liver fibrosis.

Keywords

Liver Fibrosis, Liver Cirrhosis, Chronic Liver Disease, Vitamin D, Action Mechanism

Copyright © 2024 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

维生素 D (钙化醇)是一种脂溶性维生素,骨化三醇最经典的作用是维持骨骼中钙的平衡。血钙平衡的维持涉及包括肠道(钙吸收的部位)、肾脏(钙分泌的部位)及骨骼(人体中最大的钙储存部位)在内的几个系统[1]。钙平衡受到 PTH、降钙素、维生素 D 等激素的综合调节。近年来对维生素 D 的非钙、磷代谢调节作用的研究日益增多,维生素 D 可保护人体免受佝偻病或骨脱矿、骨软化症、高血压、癌症(乳腺癌、结肠癌、皮肤癌、胃癌或前列腺癌)或自身免疫性疾病、妇科疾病等的影响[2]。在维生素 D 的许多新作用中,维生素 D 缺乏与肝纤维化之间的关系成为当前研究的热点之一。

2. 维生素 D 的来源与合成

近年来,维生素 D 或骨化醇已成为深入研究的主题,其含有两种必需化合物:维生素 D3 或胆钙化醇和维生素 D2 或麦角钙化醇,这两种形式的维生素 D 具有相似的化学结构,在体内都发挥着重要作用。VD3 是在太阳紫外线辐射下由 7-脱氢胆固醇在皮肤中产生的,而当今大部分人的时间都消耗在网络上,很少进行室外活动,大大减少阳光照射的时间,进一步加重了维生素 D 的缺乏。它也存在于一些食物中,如鱼、牛肝、鸡蛋和奶酪、牛奶。VD2 仅来自外部来源(植物甾醇麦角甾醇),不会在人体内产生,与 VD3 相比,它的影响较低,但不可忽略。这两种形式的维生素 D 可保护人体免受佝偻病或骨脱矿、高血压、癌症或自身免疫性疾病的影响,它还通过抗炎、免疫调节、促凋亡和抗血管生成作用在抗感染防御中起着至关重要的作用[3]。维生素 D 主要通过与其靶器官上细胞核内的维生素 D 受体(Vitamin D Receptor, VDR)结合后产生相应的生物学效应。当 25(OH)D₃ 转化成具有生物活性的 1,25-(OH)₂D₃ 时,再与维生素 D 反应元件结合,从而促进基因转录[4] [5] [6]。

3. 维生素 D 与肝纤维化的关系

随着过去几十年的深入研究,揭示了维生素 D 在肝脏疾病中的可能作用,研究发现,维生素 D 和多种器官组织纤维化相关[7],包括肾间质纤维化[8]、心肌纤维化(心室重构)、肺纤维化[9]、皮肤瘢痕形成[10]、骨髓纤维化、肝纤维化等。这些研究成果对肝纤维化的发病机制及治疗提供了新的思路[11]。

3.1. 慢性肝病、肝硬化

有研究发现,维生素 D 可以降低肝脏炎症反应、抑制肝星状细胞(HSCs)的活化、下调 TGF1 的表达水平进而对肝脏产生保护作用[12]。维生素 D 缺乏在慢性肝病患者中非常普遍,尤其是晚期纤维化患者[13] [14],低维生素 D 水平与肝脏疾病两者谁因谁果到目前为止尚不清楚。

在一项 207 例不同慢性肝病患者的回顾性研究中,维生素 D 水平与患者的肝纤维化呈负相关。肝硬化是肝纤维化危及生命的后果,逆转肝纤维化有助于防止病情向肝硬化发展,而转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)是迄今为止发现的最有效的促纤维化细胞因子[15],维生素 D 可抑

制肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)中 TGF- β 1 介导的纤维化[16] [17]。

3.2. 非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是慢性肝病、肝硬化和肝细胞癌的主要原因, 由肝脏脂肪堆积过多引起, 因其高患病率和发展为更严重的肝病的潜力而成为一个主要的公共卫生问题, 因此, 采取适当的干预措施来控制 NAFLD 对任何医疗保健系统都很重要。人类流行病学研究证据表明, VitD 可能在 NAFLD 肝纤维化发病机制中发挥作用[18] [19]。肝脏中的脂肪酸沉积可以激活许多促炎信号通路, 例如 Toll 样受体 4 (TLR4)通路, 这在非酒精性脂肪性肝炎的发病机制中很重要。1,25(OH) $_2$ D $_3$ 下调 TLR4 的表达, 可能代表一种减少肝细胞损伤的新治疗策略[20]。

3.3. 肝细胞损伤

近年来, 在有限的临床试验和动物试验中均显示, 补充 VD 可以有效减缓不同因素诱导的肝纤维化损伤[21]。研究显示补充维生素 D 可改善肝缺血再灌注损伤诱导的大鼠坏死炎症和细胞凋亡。这种有利的反应归因于减弱的 TLR4 信号转导, TLR36 信号传导是 Kupffer 细胞的有效激活剂。该研究结果支持在肝手术前补充维生素 D 是一种简单且经济高效的改善结局的方法[22]。

3.4. 慢性乙型肝炎肝纤维化

张利娟[23]等研究表明, 在慢性乙型肝炎肝纤维化患者中维生素 D 缺乏症较常见, 且随着肝纤维化程度加重, 血清维生素 D 水平越低, 低维生素 D 水平是重度肝纤维化的独立危险因素。有研究结果[24]表明当维生素 D 的界值为 26.8 ng/ml 时, 诊断显著肝纤维化的灵敏度、特异度分别为 0.725、0.733, 说明血清维生素 D 水平小于 26.8 ng/ml 时对慢性乙型肝炎显著肝纤维化有一定预测作用。

3.5. 胆道闭锁、肝纤维化

胆道闭锁(BA)是婴儿胆汁淤积的重要原因, 尽管行肝门肠造口术(HPE), 但大多数患者仍出现进行性肝纤维化, 并进展为肝硬化和终末期肝病, 需要肝移植。进行性肝纤维化是 BA 患者 HPE 后结局的最重要预测指标。BA 患者肝纤维化和肝硬化的机制包括免疫失调、病毒感染(巨细胞病毒、CMV)或炎症因子过多, 以及通过 TGF 信号通路激活肝星状细胞(HSC)和过度的细胞外基质沉积[25]。维生素 D 缺乏在 HPE 前几乎所有 BA 患儿中都很常见, 据报道见于 96.3%~98.9%的患者。Zhuang 等[26]报道, BA 患者血清 25(OH)D 水平低与纤维化分期和血清 PIIINP (III 型前胶原氨基端原肽)水平相关。

3.6. 维生素 D 通过抑制富含组氨酸的钙结合蛋白(HRC)来缓解肝纤维化

研究显示[27], 维生素 D 在体内和体外均显著抑制肝纤维化模型 HRC 的表达。HRC 过表达的细胞显著增加 TGF- β 1/Smad3 表达和细胞周期中 S 峰的百分比, 然而, 维生素 D 可以在体外显著逆转 HRC 引起的 TGF- β 1、Smad3 和 p-smad3 水平。此外, HRC 在细胞系中的过表达会减弱维生素 D 的功能, 表明 VD 通过调节 HRC 发挥作用[28]。

3.7. 肝癌

慢性肝病进展为肝纤维化, 最终发展为肝硬化, 通常会导致肝衰竭和肝细胞癌, 是全球死亡和发病的主要原因。就肝癌细胞而言, 维生素 D 最突出的作用是抑制增殖[29]。多项体外和体内研究表明, 补充维生素 D 或维生素 D 类似物可抑制各种肝癌细胞系的增殖, 并减小肿瘤的大小。抗增殖作用可归因于维生素 D 诱导的 c-met 和 ERK 下调[30]、E-cadherin 和 Akt 表达的调节和诱导细胞周期停滞。此外, 维

生素 D 会降低 HepG2 细胞中组蛋白脱乙酰酶 2 (HDAC2) 的表达, 并增加 p21 (WAF1/Cip1) 的表达, 不仅导致细胞生长减少, 还导致凋亡细胞死亡的诱导。

4. 维生素 D 补充剂

缺乏维生素 D 不仅是由于紫外线的照射不充分, 也可能与年龄、BMI、血糖含量、甲状腺激素、营养状况以及种族和肤色等多种因素有关。临床上主要通过对血清 25(OH)D₃ 检测来评估体内的维生素 D 水平, 对维生素 D 补充剂的反应存在显著的个体差异, 相关实践指南建议, 25~80 ng/ml 为维生素 D 的最佳范围[31]。当然, 超量摄入维生素 D 也可能会产生一系列副作用, 如恶心、呕吐、血管器官钙化等问题[32]。

5. 结论与未来展望

随着对维生素 D 研究的不断深入, 大大更新了我们对维生素 D 的认识, 它的生理功能远不止于对人体的钙磷代谢以及骨钙盐沉积的调控。口服维生素 D 预防和治疗肝纤维化的优势体现在简约的使用方式、低廉的价格和无明显副作用等方面。无论维生素 D 在慢性肝病中扮演何种角色, 其仍有望成为一种潜在的预防和治疗肝纤维化的药物, 仍被视为一种诊断工具和预后指标。

参考文献

- [1] St-Arnaud, R. and Naja, R.P. (2011) Vitamin D Metabolism, Cartilage and Bone Fracture Repair. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **347**, 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.018>
- [2] 汪美凤, 平键. 肝星状细胞主要信号转导通路与肝纤维化的关系[J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(6): 466-469.
- [3] Pop, T.L., Sîrbe, C., Bența, G., Mititelu, A. and Grama, A. (2022) The Role of Vitamin D and Vitamin D Binding Protein in Chronic Liver Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 10705. <https://doi.org/10.3390/ijms231810705>
- [4] 王君宜. 维生素 D 与肝脏疾病相关性的研究进展[J]. 重庆医学, 2017, 46(33): 4740-4742, 4752.
- [5] Brumbaugh, P.F. and Haussler, M.R. (1974) 1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol Receptors in Intestine. *Journal of Biological Chemistry*, **249**, 1251-1257. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)42968-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)42968-2)
- [6] Bouillon, R., Eelen, G., Verlinden, L., et al. (2006) Vitamin D and Cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **102**, 156-162. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.09.014>
- [7] Gascon-Barré, M., Demers, C., Mirshahi, A., et al. (2003) The Normal Liver Harbors the Vitamin D Nuclear Receptor in Nonparenchymal and Biliary Epithelial Cells. *Hepatology*, **37**, 1034-1042. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50176>
- [8] Asrani, S.K., Devarbhavi, H., Eaton, J. and Kamath, P.S. (2019) Burden of Liver Diseases in the World. *Journal of Hepatology*, **70**, 151-171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
- [9] Xiao, H.Q., Shi, W., Liu, S.X., et al. (2009) Podocyte Injury Is Suppressed by 1,25-Dihydroxyvitamin D via Modulation of Transforming Growth Factor-Beta1/Bone Morphogenetic Protein-7 Signalling in Puromycin Aminonucleoside Nephropathy Rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **36**, 682-689. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2008.05133.x>
- [10] Ramirez, A.M., Wongtrakool, C., Welch, T., et al. (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>
- [11] Zhang, G.Y., Cheng, T., Luan, Q., et al. (2011) Vitamin D: A Novel Therapeutic Approach for Keloid, an *in Vitro* Analysis. *British Journal of Dermatology*, **164**, 729-737. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10130.x>
- [12] Abramovitch, S., Dahan-Bachar, L., Sharvit, E., et al. (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>
- [13] Kitson, M.T. and Roberts, S.K. (2012) D-Livering 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>
- [14] Arteh, J., Narra, S. and Nair, S. (2010) Prevalence of Vitamin D Deficiency in Chronic Liver Disease. *Digestive Diseases and Sciences*, **55**, 2624-2628. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-1069-9>

- [15] Ko, B.J., Kim, Y.S., Kim, S.G., *et al.* (2016) Relationship between 25-Hydroxyvitamin D Levels and Liver Fibrosis as Assessed by Transient Elastography in Patients with Chronic Liver Disease. *Gut and Liver*, **10**, 818-825. <https://doi.org/10.5009/gnl15331>
- [16] Chen, J., Katz, L.H., Muñoz, N.M., *et al.* (2016) Vitamin D Deficiency Promotes Liver Tumor Growth in Transforming Growth Factor- β /Smad3-Deficient Mice through Wnt and Toll-Like Receptor 7 Pathway Modulation. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 30217. <https://doi.org/10.1038/srep30217>
- [17] Ding, N., Yu, R.T., Subramaniam, N., *et al.* (2013) A Vitamin D Receptor/Smad Genomic Circuit Gates Hepatic Fibrotic Response. *Cell*, **153**, 601-613. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.03.028>
- [18] Angulo, P., Hui, J.M., Marchesini, G., *et al.* (2007) The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD. *Hepatology*, **45**, 846-854. <https://doi.org/10.1002/hep.21496>
- [19] 朱海伟, 梁琳琅. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病者维生素 D 水平与肝纤维化的关系[J]. 中国临床研究, 2023, 36(5): 670-674. <https://doi.org/10.13429/J.Cnki.Cjcr.2023.05.007>
- [20] Wang, H., Zhang, Q., Chai, Y., Liu, Y., Li, F., Wang, B., Zhu, C., Cui, J., Qu, H. and Zhu, M. (2015) 1,25(OH)2D3 Downregulates the Toll-Like Receptor 4-Mediated Inflammatory Pathway and Ameliorates Liver Injury in Diabetic Rats. *Journal of Endocrinological Investigation*, **38**, 1083-1091. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0287-6>
- [21] Dawood, R.M., Elmeguid, M.A., Salum, G.M., *et al.* (2020) Key Players of Hepatic Fibrosis. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **40**, 472-489. <https://doi.org/10.1089/jir.2020.0059>
- [22] Falletti, E., Bitetto, D., Fabris, C., *et al.* (2012) Vitamin D Binding Protein Gene Polymorphisms and Baseline Vitamin D Levels as Predictors of Antiviral Response in Chronic Hepatitis C. *Hepatology*, **56**, 1641-1650. <https://doi.org/10.1002/hep.25848>
- [23] 张利娟, 童巧霞. 慢性乙型肝炎肝纤维化患者血清 25 羟维生素 D3 水平临床研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2018, 22(10): 1016-1019.
- [24] 胡梦玲. 血清维生素 D 及 APRI、FIB-4 在慢性乙型肝炎肝纤维化中的诊断价值[D]: [硕士学位论文]. 贵阳: 贵州医科大学, 2023.
- [25] Inagaki, Y. and Okazaki, I. (2007) Emerging Insights into Transforming Growth Factor Beta Smad Signal in Hepatic Fibrogenesis. *Gut*, **56**, 284-292. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.088690>
- [26] Sun, S., Xu, M., Zhuang, P., Chen, G., Dong, K., Dong, R. and Zheng, S. (2021) Effect and Mechanism of Vitamin D Activation Disorder on Liver Fibrosis in Biliary Atresia. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 19883. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99158-3>
- [27] Al-Griw, M.A., Zaed, S.M., Hdud, I.M. and Shaibi, T. (2023) Vitamin D Ameliorates Liver Pathology in Mice Caused by Exposure to Endocrine Disruptor Bisphenol A. *Open Veterinary Journal*, **13**, 90-98. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2023.v13.i1.9>
- [28] 卢婉怡. 维生素 D 通过下调 HRC 缓解小鼠肝纤维化[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2021. <https://doi.org/10.27652/D.Cnki.Gzyku.2021.002011>
- [29] Louka, M.L., Fawzy, A.M., Naiem, A.M., Elsekned, M.F., Abdelhalim, A.E. and Abdelghany, M.A. (2017) Vitamin D and K Signaling Pathways in Hepatocellular Carcinoma. *Gene*, **629**, 108-116. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.07.074>
- [30] Wu, F.S., Zheng, S.S., Wu, L.J., Teng, L.S., Ma, Z.M., Zhao, W.H., *et al.* (2007) Calcitriol Inhibits the Growth of MHCC97 Hepatocellular Cell Lines by Down-Modulating C-Met and ERK Expressions. *Liver International*, **27**, 700-707. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01487.x>
- [31] Konstantakis, C., Tselekouni, P., Kalafateli, M., *et al.* (2016) Vitamin D Deficiency in Patients with Liver Cirrhosis. *Annals of Gastroenterology*, **29**, 297-306.
- [32] García-Álvarez, M., Pineda-Tenor, D., Jiménez-sousa, M.A., *et al.* (2014) Relationship of Vitamin D Status with Advanced Liver Fibrosis and Response to Hepatitis C Virus Therapy: A Meta-Analysis. *Hepatology*, **60**, 1541-1550. <https://doi.org/10.1002/hep.27281>