

维生素 D 对非酒精性脂肪性肝病的保护作用

胡雅琴 包玉倩

【摘要】 维生素 D 是一种脂溶性类固醇激素,其除从传统意义上调节钙、磷平衡及骨代谢外,还具有广泛的骨外生物学作用,如参与机体能量代谢和糖、脂代谢。维生素 D 缺乏可能引起代谢综合征,而非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是代谢综合征在肝脏中的表现形式。有证据显示,维生素 D 可通过介导胆汁酸代谢、减轻胰岛素抵抗以及改善肝纤维化这 3 条途径发挥对 NAFLD 的保护作用。

【关键词】 维生素 D;非酒精性脂肪性肝病;胆汁酸代谢;胰岛素抵抗;肝纤维化

Protective effect of vitamin D on non-alcoholic fatty liver disease Hu Yaqin, Bao Yuqian. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Clinical Center for Diabetes, Shanghai Key Clinical Center for Metabolic Disease, Shanghai Diabetes Institute, Shanghai Key Laboratory of Diabetes Mellitus, Shanghai 200233, China
Corresponding author: Bao Yuqian, Email: byq522@163.com

【Abstract】 Vitamin D is a kind of fat-soluble steroid hormones known for its roles in the modulating of calcium absorption and bone metabolism. It is also associated with energy metabolism and glucolipid metabolism. Vitamin D has sparked widespread interest because of its involvement in metabolic syndrome. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered to be the hepatic manifestation of metabolic syndrome. Evidences show that vitamin D may play protective roles on NAFLD through the improvement of bile acid metabolism, insulin resistance and liver fibrosis.

【Key words】 Vitamin D; Non-alcoholic fatty liver disease; Bile acid metabolism; Insulin resistance; Liver fibrosis

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:408-410)

维生素 D 是一种脂溶性类固醇激素,通过与维生素 D 受体结合发挥生理作用。近年来随着对其研究的不断深入,人们发现维生素 D 除在传统意义上维持机体钙、磷代谢平衡外,还可参与能量代谢和糖、脂代谢,因此维生素 D 在代谢综合征发病中的作用逐渐成为关注的热点。非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是代谢综合征的肝脏组分,是一种与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的代谢性应激性肝脏损伤,其病理学改变与酒精性肝病类似,但患者并无过量饮酒史。当肝细胞脂肪浸润同时合并炎性反应时,即称为非酒精性脂肪性肝炎,并可进一步发展为肝纤维化、肝硬化甚至肝细胞癌。近年越来越多证据发现,NAFLD 不仅与心血管危险因素如糖尿病、

高血压、血脂异常、肥胖等相伴,还和维生素 D 缺乏密切相关^[1]。现就近年来有关维生素 D 与 NAFLD 发病的相关性及其机制进行综述。

1 血清维生素 D 水平与 NAFLD 的相关性

目前,在西方人群中 NAFLD 的患病率近 30%,在肥胖和 2 型糖尿病患者中 NAFLD 的患病率可高达 60%~90% 和 28%~55%^[1]。我国人群 NAFLD 的患病率为 5%~30%^[2]。

NAFLD 诊断的金标准是肝组织病理活检,其病理特征为:肝腺泡 3 区大泡性或以大泡为主的混合性肝细胞脂肪变,伴或不伴有肝细胞气球样变、小叶内混合性炎性反应细胞浸润以及窦周纤维化^[3]。Targher 等^[4]选取 60 例经肝病理活检证实为 NAFLD 的成年患者,与 60 名年龄、性别、体重指数与之匹配且肝酶及肝脏超声均正常者进行比较,结果发现,NAFLD 患者血清维生素 D 缺乏(血清 25-羟基维生素 D ≤ 37.5 nmol/L)的比例显著高于对照组 (48.3% vs. 28.3%, $P < 0.001$)。进一步校正年龄、性别、体重指数、肌酐、胰岛素抵抗及代谢综合征后

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.06.013

基金项目:国家科技支撑计划(2012BAI02B03);上海市科学技术委员会科研计划项目(13XD1403000)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科,上海市糖尿病临床医学中心,上海市代谢性疾病临床医学中心,上海市糖尿病研究所,上海市糖尿病重点实验室

通信作者:包玉倩,Email:byq522@163.com

发现,血清维生素 D 缺乏是肝脂肪变性[优势比(OR) = 2.3]、肝细胞炎性反应性坏死(OR = 2.7)及肝纤维化(OR = 3.6)的独立危险因素(P 均 < 0.001)。Manco 等^[5]也采用肝病理活检作为 NAFLD 的诊断方法,对 64 例儿童进行了类似研究,结果发现血清维生素 D 缺乏(血清 25-羟基维生素 D 为 50 nmol/L)是肝纤维化(OR = 10.6, P < 0.000 1)及肝细胞炎性反应性坏死(OR = 6.168, P = 0.024)的危险因素。

由于肝穿刺活检是有创检查,难以在临床广泛开展,因此,临床实践中将无其他原因可解释的肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝及有代谢综合征相关组分并出现不明原因的血清谷丙转氨酶或谷草转氨酶、谷氨酰转肽酶持续升高半年以上的情况定义为 NAFLD^[3]。Barchetta 等^[6]选取 262 名肝酶正常的成年人,以病史资料结合肝脏超声诊断 NAFLD,在校正了年龄、性别、高血糖、甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇等因素后,NAFLD 人群(n = 162, 61.8%)的血清维生素 D 水平显著低于对照组[(14.8 ± 9.2) μg/L vs. (20.5 ± 9.7) μg/L, P < 0.005],提示维生素 D 缺乏是 NAFLD 的危险因素,并独立于代谢综合征的其他组分。Li 等^[2]选取中国云南 1 248 名 20 岁以上人群作为研究对象,同样以病史结合肝脏超声作为 NAFLD 的诊断标准。结果发现,研究对象中约有三分之一患有 NAFLD,NAFLD 组的体重指数、腰围、腰臀比、收缩压、舒张压、空腹血糖、肝酶等均较对照组显著升高(P 均 ≤ 0.02),而两组间的血清维生素 D 水平差异却无统计学意义(22.1 μg/L vs. 22.8 μg/L, P = 0.21)。此外,Katz 等^[7]选取来自美国的 1 630 名未成年人,以病史结合肝酶(谷丙转氨酶 > 30 U/L)作为 NAFLD 的诊断标准,在校正肥胖后,血清维生素 D 水平与 NAFLD 无统计学相关性。

可见关于血清维生素 D 水平与 NAFLD 关系的人群研究结果尚不统一。Eliades 等^[8]进行了一项荟萃分析,共纳入 17 项维生素 D 与 NAFLD 相关的研究,其中 NAFLD 诊断标准分别为:肝活检病理诊断(4 项)、影像学诊断(10 项)、肝酶诊断(3 项)。结果发现,NAFLD 组(共 4 855 例)较非 NAFLD 组(共 7 939 人)血清维生素 D 水平平均降低 0.36 μg/L (95% CI: 0.32 ~ 0.40, P < 0.01),且 NAFLD 组维生素 D 缺乏的风险是非 NAFLD 组的 1.26 倍(OR = 1.26, 95% CI: 1.17 ~ 1.35)。值得注意的是,上述多项研究中所采用的判断维生素 D 缺

乏的切点不同,对此目前国际上亦尚无统一标准。且部分研究未校正一些重要的混杂因素,如体重指数、糖尿病病史、季节等。尽管部分采用病史结合超声或肝酶诊断 NAFLD 的研究认为维生素 D 与 NAFLD 无明显关联,但大部分研究,尤其是以肝组织活检病理诊断 NAFLD 的研究均支持维生素 D 在 NAFLD 发生中的保护作用。

2 维生素 D 缺乏导致 NAFLD 的机制

2.1 维生素 D 与胆汁酸代谢 有关 NAFLD 患者肝脏脂肪过度堆积的机制目前尚未完全明了。为探索肝脏中脂肪的来源,Donnelly 等^[9]选取 9 例 NAFLD 患者[男性 5 例,女性 4 例;年龄(44 ± 10 岁)],采用同位素示踪法结合肝穿刺病理活检,结果发现肝脏中 60% 的甘油三酯来自膳食,26% 源于肝脏自身合成,这充分说明高甘油三酯饮食是 NAFLD 发生的主要原因,当肝脏中的脂质输入或生物合成超出脂质输出或氧化时,肝细胞便会发生脂肪变性。而由于胆汁酸对脂类的乳化作用是脂类消化吸收的关键步骤,因此认为胆汁酸代谢可能在肝脏脂肪过度堆积的过程中扮演重要角色,进食后肠道中的胆汁酸含量增加可能与 NAFLD 发病相关。维生素 D 在调控胆汁酸代谢中的主要作用是:(1)通过抑制胆固醇 7 α -羟化酶减少胆汁酸的合成^[10]。(2)促进肠道胆汁酸重吸收,进而抑制胆汁酸合成^[11]。(3)诱导胆汁酸分解代谢的关键酶(细胞色素酶 P4503A)产生,促进胆汁酸分解,降低胆汁酸浓度^[12]。上述证据表明维生素 D 可从合成代谢及分解代谢两方面降低肠道中胆汁酸含量进而减少脂质吸收。由此可见,维生素 D 缺乏可能诱发或加剧 NAFLD。

2.2 维生素 D 与胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是 NAFLD 发生的重要病理生理基础,并与氧化应激及脂毒性有重要关联^[13]。现已证实,促炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 及脂肪因子如瘦素、脂联素等在肝脂肪变性及炎性反应中起重要作用^[14]。此外,核因子- κ B 也是介导胰岛素抵抗及肝炎性反应的关键中间物质^[15]。近年来,维生素 D 与胰岛素抵抗的关系备受关注。Chiu 等^[16]选取 162 名糖耐量正常的美国人行高葡萄糖钳夹试验,结果发现血清维生素 D 水平与胰岛素敏感性呈正相关(r = 0.46, P < 0.000 1),进一步行多因素分析证实维生素 D 缺乏(血清 25-羟基维生素 D < 20 μg/L)是胰岛素抵抗的独立危险因素(P = 0.000 7)。Deleskog 等^[17]针对瑞典人群进行一项为

期 8~10 年的前瞻性研究,选取 2 378 名非 2 型糖尿病患者,结果发现基线高维生素 D 水平可降低糖尿病前期者进展为 2 型糖尿病的风险,血清 25-羟基维生素 D 水平每升高 10 nmol/L,糖尿病患病风险可降低 25%,但其对基线水平血糖正常的个体并无明显影响。Husemoen 等^[18]对 4 296 名 30~65 岁的丹麦人进行 5 年随访研究,结果显示,基线水平血清维生素 D 缺乏(血清 25-羟基维生素 D < 20 μg/L)的人群胰岛素抵抗程度较血清维生素 D 正常的人群严重($P < 0.05$),维生素 D 可能对胰岛素抵抗起保护作用。

2.3 维生素 D 与肝纤维化

肝纤维化是 NAFLD 发展为肝硬化的必经过程,而维生素 D 在肝纤维化中的作用逐渐受到关注。肝星状细胞是肝纤维化的核心环节,其受到炎症反应因子(如表皮生长因子、血小板衍生因子等)刺激后会增殖并合成、分泌大量以胶原为主的细胞外基质,当细胞外基质的合成及降解失衡时,便沉积于肝内,形成肝纤维化^[19]。Abramovitch 等^[20]在体外实验中发现,维生素 D 可抑制成年雄性 Wistar 大鼠肝星状细胞中胶原的形成,从而产生抗纤维化作用。Potter 等^[21]在体外实验也发现,维生素 D 可抑制 I 型胶原 mRNA 的转录及蛋白表达,从而抑制纤维化。Abramovitch 等^[20]以硫代乙酰胺(TAA)诱导成年雄性 Wistar 大鼠肝损伤,并将其分为对照组、TAA 组、1,25-二羟维生素 D₃ 组及 TAA + 1,25-二羟维生素 D₃ 组。结果发现,TAA + 1,25-二羟维生素 D₃ 组的肝纤维化分数较 TAA 组显著降低[(3.9 ± 0.1) vs. (2.6 ± 0.4), $P < 0.05$],即 1,25-二羟维生素 D₃ 可明显减轻由 TAA 诱发的肝纤维化。由此可见,维生素 D 可能对 NAFLD 的病理进展起保护作用。

综上所述,涉及维生素 D 与 NAFLD 的研究结果尚不完全一致,但大部分横断面研究,尤其是以肝脏病理活检作为 NAFLD 诊断标准的研究及仅有的数项纵向研究均支持维生素 D 对 NAFLD 的保护作用。维生素 D 不仅可减轻胰岛素抵抗,还可调节胆汁酸代谢、抵抗肝纤维化。

参 考 文 献

- [1] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142 (7): 1592-1609.
- [2] 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): 2376-2382.
- [3] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18 (3): 161-163.
- [4] Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2007, 17 (7): 517-524.
- [5] Manco M, Ciampalini P, Nobili V. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2010, 51 (6): 2229.
- [6] Barchetta I, Angelico F, 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.
- [7] Katz K, Brar PC, Parekh N, et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease is not associated with vitamin D status in adolescents after adjustment for obesity [J]. *J Obes*, 2010, 2010: 496829.
- [8] 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.
- [9] Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115 (5): 1343-1351.
- [10] Schmidt DR, Holmstrom SR, Fon Tacer K, et al. Regulation of bile acid synthesis by fat-soluble vitamins A and D [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (19): 14486-14494.
- [11] Chen X, Chen F, Liu S, et al. Transactivation of rat apical sodium-dependent bile acid transporter and increased bile acid transport by 1α,25-dihydroxyvitamin D3 via the vitamin D receptor [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 69 (6): 1913-1923.
- [12] Thummel KE, Brimer C, Yasuda K, et al. Transcriptional control of intestinal cytochrome P-4503A by 1α,25-dihydroxy vitamin D3 [J]. *Mol Pharmacol*, 2001, 60 (6): 1399-1406.
- [13] Bechmann LP, Hannivoort RA, Gerken G, et al. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases [J]. *J Hepatol*, 2012, 56 (4): 952-964.
- [14] Day CP. From fat to inflammation [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130 (1): 207-210.
- [15] Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance [J]. *Nat med*, 2005, 11 (2): 191-198.
- [16] Chiu KC, Chu A, Go VL, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79 (5): 820-825.
- [17] Deleskog A, Hilding A, Brismar K, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D level predicts progression to type 2 diabetes in individuals with prediabetes but not with normal glucose tolerance [J]. *Diabetologia*, 2012, 55 (6): 1668-1678.
- [18] Husemoen LL, Thuesen BH, Fenger M, et al. Serum 25(OH)D and type 2 diabetes association in a general population: a prospective study [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (8): 1695-1700.
- [19] 张贺吉, 吴江锋, 柳长柏, 等. 肝星状细胞的可塑性及其对肝纤维化的意义 [J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19 (33): 3415-3419.
- [20] 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.
- [21] Potter JJ, Liu X, Koteish A, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor repress human α1(I) collagen expression and type I collagen formation [J]. *Liver Int*, 2013, 33 (5): 677-686.