

维生素D缺乏与非酒精性脂肪性肝病的关系及机制

曾义岚, 韩源平, 王丽, 胡蓉 (成都市公共卫生临床医疗中心 肝病科, 成都 610066)

摘要: 随着社会经济的快速发展及生活习惯的改变, 肥胖、2型糖尿病和非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver diseases, NAFLD) 在国内流行。流行病学调查表明, 中国成人不同程度肥胖、2型糖尿病及脂肪肝者占15%或更高。NAFLD是一类脂肪性肝脏疾病的总称, 与饮酒无关, 其共性是甘油三酯在肝实质细胞的大量堆积。10%~20% NAFLD患者可能进展为非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 后者中约20%可能进一步进展为肝硬化甚至肝细胞癌。Day等于1998年提出了“二次打击学说”来解释脂肪性肝炎的形成。大量调查显示, 维生素D缺乏与脂肪肝和代谢综合征的发生密切相关, 但作用机制尚未明确。维生素D受体 (vitamin D receptor, VDR) 在回肠帕内特细胞 (Paneth cells) 中大量表达, 提示维生素D信号在小肠的先天性免疫及平衡肠道菌群方面发挥关键作用。近年来, 动物模型研究发现充足的维生素D可促进帕内特细胞分泌抗菌肽 (alpha-defensins), 平衡肠道菌群, 减少内毒素入血, 从而预防脂肪肝的形成。此外, 有研究表明维生素D信号能够诱导调节性T细胞 (regulatory T cells, Tregs), 抑制Th1及Th17应答, 维持机体免疫平衡。因此, 开展大规模临床试验来验证维生素D对NAFLD的疗效及分子机制十分必要。

关键词: 脂肪肝, 非酒精性; 维生素D缺乏; 临床干预; 先天免疫; 肠道菌群

Relationship between vitamin D deficiency and non-alcoholic fatty liver disease and its mechanism

ZENG Yi-lan, HAN Yuan-ping, WANG Li, HU Rong (Department of Hepatology, Public Health and Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610066, China)

Abstract: With the rapid development of social economy and the change of lifestyles, obesity, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) become popular in China. Epidemiological investigation in China showed that about 15% or higher adults have different degrees of obesity, type 2 diabetes and fatty liver disease. NAFLD is the sum of a class of fatty liver diseases, unrelated to alcohol consumption. The commonality of NAFLD is a large number accumulation of triglycerides in liver parenchyma cells. About 10%~20% patients with NAFLD could develop into non-alcoholic fatty hepatitis (NASH), 20% of which possibly progress to liver cirrhosis or even hepatocellular carcinoma. Day et al. put forward the “two-hit hypothesis” in 1998 to explain the formation of fatty hepatitis. Many surveys showed that vitamin D deficiency had close relationship with the incidence of fatty liver disease and metabolic syndrome, but the mechanism was not clear. Vitamin D receptor (VDR) abundantly expressed in the ileum Paneth cells, which indicated that vitamin D played a key role in the innate immune of small intestine and the balance of gut microbiota. In recent years, we found that sufficient vitamin D could enhance Paneth cells secreting antibacterial peptide (alpha-defensins) in animal model, which could balance the intestinal flora and reduce endotoxin in the blood to resist fatty liver. In addition, the reports showed that vitamin D signal could induce regulatory T cells (Tregs), and inhibit Th1 and Th17 response in order to maintain the body's immune balance. Therefore, it is necessary to carry out large-scale clinical trials to test the effects of vitamin D for the treatment of fatty liver disease and the role of molecular mechanism.

Key words: Fatty liver disease, non-alcoholic; Vitamin D deficiency; Clinical intervention; Innate immune; Gut microbiota

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.01.003

基金项目: 四川省科技创新基地(平台)和创新人才项目(2017TJPT0013); 四川省卫生和计划生育委员会科研课题重点研究项目(17ZD004)

通讯作者: 胡蓉 Email: 13008195899@163.com

1 非酒精性脂肪性肝病转化为非酒精性脂肪性肝炎

随着饮食结构及生活方式的改变,中国的代谢综合征患者急剧增加。在美国,1/3成年人肥胖或超重,表现为前糖尿病状态,在世界范围内也有此趋势^[1],2004年约 1.78×10^8 人患有糖尿病,预计2030年患病人数可达 3.66×10^8 。我国20岁以上人群代谢综合征患病率为14%~18%^[2]。脂肪肝有两个重要的病理特征:第一,脂肪肝与肥胖密切相关,肥胖个体特别是内脏型肥胖个体,发生脂肪肝的几率为80%,其严重程度与肥胖程度有关;第二,在病理机制上,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)在促进脂肪肝的发生发展中发挥重要作用。因此,代谢综合征、2型糖尿病和脂肪肝间的相互依赖关系也提示了三者具有共同的病理机制^[3]。

Ludwig等于1980年首次描述了一种新型的脂肪肝病例,不同于以往由酒精引起的脂肪肝患者,这些患者无饮酒习惯,由此第1次定义了非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)^[4]。NAFLD患者除少数因遗传外,大多数由过度饮食导致^[5]。一方面,过量摄入的碳水化合物在肝脏转化为脂肪酸,伴随从肠道摄入的脂肪酸,最终以甘油三酯的形式储存于肝细胞中,形成脂肪油滴;另一方面,快速减肥、营养不良、药物及病毒感染也可诱发脂肪肝,此时,蛋白质大量分解产生的酮体被转化为脂肪酸,加重了肝脏脂肪的堆积。普通脂肪肝如未造成肝功能损伤则无明显症状。有序减肥可有效清除单纯脂肪肝,但长期脂肪肝引起的脂肪变性、肝实质细胞的损伤修复及持续的慢性炎症将导致非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)。与普通脂肪肝不同,NASH主要有以下两个特征:第一,肝星状细胞的激活/转分化可导致肝纤维化及肝硬化,后者通过纤维化张力导致门静脉压力,肝实质细胞进一步坏死,ALT/AST释放,肝脏代谢功能大面积丧失;第二,持续的慢性炎症包括先天免疫及后天免疫细胞在肝脏中富集、激活、释放炎症因子及生长因子,其不但能促进肝硬化,也可造成肝实质细胞凋亡,甚至导致肝癌细胞的转化和扩散。

那么,是何种因素通过什么机制导致普通脂肪肝转化为NASH呢?Day等于1998年提出了“二次打击学说”来解释NASH的形成^[6]。该学说认为甘油三酯水平的升高使脂肪在肝脏中积累,增加了肝脏对“二次打击损伤”的敏感性,造成的肝功能损伤可导致持续的肝脏炎症、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌。而“二次打击”可包括各种形式的肝功能损

伤,如病毒感染、药物及未知的外源化合物在肝脏中的代谢均可能造成肝实质细胞的损伤坏死。如果“第二次打击”来源于微生物(如HBV、HCV)、肠道细菌及微生物的衍生物或次生代谢产物,均可被归于“病原体相关的分子模式”(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)。在分子水平上,PAMPs通常被机体细胞的多种Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)及其他模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)所识别结合,然后激活先天免疫细胞,分泌抗菌肽、多种分解酶以及细胞因子,以激活后天免疫系统。如果“二次打击”来源于非生物,如各种在肝脏中代谢的药物或其他异物,也可作用于肝实质细胞,产生“损伤相关的分子模式”(damage recognition receptors, DAMPs)。如释放细胞核染色体上结合的高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1),后者可直接激活Toll样受体及其他模式识别受体,产生“非感染性炎症”。无论是感染性炎症还是非感染性炎症,均可共享下游信号和代谢通路,经过先天免疫系统的激活逐渐转化为后天记忆性免疫炎症,从而加重胰岛素抵抗产生肝脂肪变性,同时促进肝星状细胞的转分化,形成肝纤维化。

持续炎症是发生胰岛素耐受的关键,而胰岛素耐受是脂肪肝、代谢综合征和2型糖尿病发生的共同关键机制。在分子水平上,多种炎症因子可激活细胞内的c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK激酶),后者可磷酸化多个底物,包括胰岛素受体底物1(Insulin receptorsubstrate 1, IRS1)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等,从而阻碍胰岛素的信号转导,引发高血糖。同时,mTOR激活也可抑制细胞自噬,使脂肪滴无法分解,血糖无法进入靶细胞(如肌肉、脂肪细胞),从而使血糖水平升高。胰岛素能够抑制脂肪细胞中甘油三酯的水解,炎症因子导致的胰岛素抵抗可使甘油三酯在脂肪细胞中被大量分解,造成高脂血症。因此,在胰岛素抵抗状态下,血液中过多的脂肪酸和葡萄糖进入肝细胞,导致甘油三酯的合成。同时由于加重了的肝脏分解代谢,使线粒体和过氧化物酶体产生应激,生成大量氧化自由基,加重了肝组织损伤,进一步放大炎症反应。此时免疫系统发生如下改变:①先天免疫从经典活化的M1型巨噬细胞(表现为早期免疫应答,其分泌对炎症因子为损伤性)转化为替代活化的M2型巨噬细胞(表现为免疫耐受状

态); ②在慢性肝炎发生过程中, 免疫系统发生变化/偏移, 免疫细胞从Th1应答方式(急性反应, 产生炎症因子TNF- α , IL-1)转化为Th2应答方式(慢性反应甚至免疫耐受, 产生IL-4、IL-5、IL-13), 同时大量调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)在肝脏生成, 产生慢性炎症。后者可促进肝纤维化和肝硬化的发生, 同时也促进脂肪变性。在慢性炎症条件下, 通过多种细胞生长因子如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)以及血小板衍生因子(platelet derived growth factor, PDGF)的直接激活, 肝星状细胞发生转分化, 形成肌成纤维母细胞。后者可分泌多种细胞外基质(extracellular matrix, ECM)及ECM交链酶, 如组织谷氨酰胺转氨酶(tissue glutamine transaminase, tGM2)、赖氨酸氧化酶(lysine oxidase, LOX), 能够进一步将ECM交链。肝硬化产生的机械张力使肝脏门静脉血管收缩, 造成门静脉高压, 较大的机械张力还可导致肝实质细胞进一步凋亡坏死, 最终肝功能丧失。因此, 脂肪肝可进展为肝硬化, 而肝硬化可进一步促进NASH的发生发展。

2 脂肪肝与维生素D缺乏的关系

大多数NAFLD是因热量摄入过多且运动较少产生肥胖, 出现胰岛素抵抗造成的, 少部分是由营养不良、肝脏药物毒性及病毒感染造成的, 但并非所有高脂高糖饮食者均会罹患代谢综合征或脂肪肝, 提示还有其他致病因素。随着城市化进程的加快及户外活动时间日趋减少, 维生素D缺乏(vitamin D deficiency, VDD)已经成为普遍的健康问题。美国营养研究所的调查表明, 30%~60%的人群存在维生素D缺乏或维生素D水平低下, 缺乏程度随皮肤颜色的加深而加重^[7]。研究表明, 近年来大多数中国人处于维生素D缺乏或不足的状态^[8,9]。

包括美国全国健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey)在内的大量流行病学调查表明, 维生素D缺乏与脂肪肝、肝硬化、代谢综合征和肥胖密切相关^[10-13]。韩国一项健康普查表明, 维生素D缺乏与脂肪肝具有明确相关性^[14], 另一项调查显示, NALFD患者通过膳食摄入的维生素D较健康对照组低^[15]。针对290例NAFLD患者及166例年龄匹配健康人的调查表明, 维生素D缺乏程度与脂肪肝、血液中TGF- β 水平及肝硬化程度显著相关^[16]。患有肥胖及脂肪肝的青少年中也存在维生素D缺乏现象^[17]。上海第六人民医院的临床调查也表明维生素D缺乏与脂肪肝具有相关性^[18]。此外, 有报道指出脂肪肝患者对补充维生素D有耐受现象,

值得关注^[19]。

大多数维生素都是酶蛋白的辅酶, 而维生素D则类似于其他甾体激素, 有以下两个特征。第一, 维生素D能够在体内合成, 需要皮肤、肝脏及肾脏联合完成。皮肤细胞在阳光照射下, 通过光化学反应将7-脱氢胆固醇转化为维生素D₃(vitamin D₃, VD₃), VD₃也可从饮食(牛奶、深海鱼等)中得到补充。此外, 一些蘑菇在阳光照射下可通过麦角甾醇合成维生素D₂(vitamin D₂, VD₂)。VD₂和VD₃在肝实质细胞中可被转化为25-羟基维生素D₂或25-羟基维生素D₃, 二者具有相同的生物活性。最后, 25-羟基维生素D₂和25-羟基维生素D₃在肾脏完成1-位的羟基化, 最终形成具有生物活性的1, 25-二羟基维生素D₃, 即骨化三醇。第二, 骨化三醇通过细胞核受体中的维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)及靶基因启动子中的结合位点来调控靶基因的表达, 最终发挥生物功能^[20]。除了传统的钙磷调节功能以外, 近年来大量研究表明, 维生素D在免疫生理调控中具有重要作用。例如, 维生素D可通过VDR上调FoxP₃以维持调节性T细胞并抑制Th17细胞炎症^[21], 维生素D缺乏与多种慢性疾病的发生及持续有关^[22]。

3 营养推荐剂量及临床干预拮抗脂肪肝

维生素D的主要天然来源是通过日晒的化学反应从胆固醇中合成维生素D₃, 但需要多少日晒量才能够产生足够的VD₃尚未明确。据估计, 每天暴露于夏日阳光20 min可获得充足的维生素D。多项临床调查显示, 中国仅6%的人群维生素D充足(25-羟基维生素D₃ > 75 nmol/L), 而80%~90%的人群处于维生素D不足(50~75 nmol/L)、缺乏(25~50 nmol/L)或严重缺乏(< 25 nmol/L)的状态^[23]。2000年《中国居民膳食指南》中推荐的维生素D摄入量为每日400 IU, 相当于每日摄入400 ml经维生素D强化的牛奶。近年来美国和加拿大提高了维生素D的推荐剂量标准: 成人每天600 IU, 老年人每天2000 IU, 而耐受剂量为每天4000 IU。

有关应用维生素D治疗脂肪肝的临床研究虽有报道, 但仍缺乏可靠的大规模临床干预试验。作为临床干预使用的维生素D有多种选择, 包括动物来源人工合成的VD₃、来源于植物麦角甾醇的VD₂或骨化三醇。给药剂量、给药方式、疗程、终点疗效评估及检测指标的不同会给临床试验带来不确定性, 患者的遗传背景、生活环境、饮食习惯、脂肪肝程度、发病原因及依从性等均会极大地影响疗效。在一项小规模临床试验中, 27例脂肪肝患

者每半个月口服50000 IU VD₃, 共持续4个月, 结果表明维生素D可有效改善C-反应蛋白(C-reactive protein)及氧化应激, 而其他指标变化较小^[24]。另一项针对NAFLD患者的小规模临床试验中, 骨化三醇组(37例)患者每日给予25 μg骨化三醇, 骨化三醇加补钙组(37例)患者每日给予25 μg骨化三醇和500 mg钙, 对照组(36例)均未给予骨化三醇和钙。在12周内, 所有患者均实施减肥计划^[25]。结果表明, 所有患者的体重、腰围及胰岛素抵抗HOMA指数(homeostasis model assessment-IR, HOMA-IR)均有不同程度的改善; 而骨化三醇加补钙组患者的ALT和AST水平显著改善, 血糖显著降低, 高密度胆固醇水平显著升高。意大利一项小规模临床试验表明短期(4周)维生素D治疗可改善NALFD^[26]; 另一项研究中, NAFLD合并2型糖尿病患者每日口服2000 IU维生素D₃, 持续24周, 除常规检查外, 还测定了脂肪肝指数(fatty liver index, FLI)和人细胞角蛋白18-M30(CK18-M30), 但未发现有改善, 这可能与意大利充足的阳光及富含维生素D的当地饮食有关系^[28]。

4 动物模型: 维生素D调节肠道先天免疫系统, 平衡肠道菌群, 抑制脂肪肝

维生素D通过其细胞核受体中的VDR可上调机体先天免疫、抑制后天免疫。近年来主要集中于研究维生素D信号在维持机体先天免疫和平衡肠道菌群方面的作用。鉴于临床试验的多重不确定因素, 动物实验则能够给出相对明确的结果。研究发现, 高脂肪喂养的小鼠, 如果饮食中维生素D充足, 小鼠仅出现轻微脂肪肝, 而如果维生素D缺乏, 小鼠则产生类似NASH的症状, 肝脏发生脂肪变时 also 伴随纤维化及炎症^[29], 与“二次打击”理论相符。同时还发现维生素D缺乏会导致肠-肝循环中胆汁酸转运体的下调, 而胆汁酸本身可有效抑制脂肪酸的合成。

VDR在小肠末端上皮细胞中高表达, 提示维生素D信号可能在维持小肠正常生理功能方面发挥重要作用。研究表明, 维生素D通过上调表皮黏附蛋白、黏多糖(mucin, MUC2)及抗菌多肽保持肠道菌群的平衡稳态^[30]。当维生素D缺乏时, 肠道表皮黏附蛋白和黏多糖表达下调, 肠道通透性增加, 抗菌多肽水平下降, 且防御素的激活酶——基质金属蛋白酶7(matrix metalloproteinase 7, MMP7)也下降。提示维生素D缺乏可能导致小肠防御系统紊乱, 进而引发“肠道菌群失调”, 与预期相符。在高脂饮食和维生素D缺乏的双重打击下, 条件致

病菌“肝螺杆菌”(Helicobacter hepaticus ssp.)数目急剧上升, 嗜黏蛋白阿克曼菌(Akkermansia muciniphila, A. muciniphila)数目大规模降低。16SRNA测序及宏基因组分析表明, 肝脏螺旋杆菌所属的变形菌门(Proteobacteria phylum)的细菌在维生素D缺乏时数目均增多, 表明维生素D可大范围影响肠道菌群平衡。VDR基因敲除小鼠与饮食维生素D缺乏(VDD)小鼠有相似的表型。如VDR基因敲除小鼠肠α-防御素5(human α-defensin 5, DEFA5)下降, 肠道黏膜脱落, 肝螺杆菌数目增加, 而嗜黏蛋白阿克曼菌数目降低, 并且产生自发性脂肪肝。本课题组正大量繁殖VDR基因敲除小鼠以进行VDR基因敲除联合高脂饮食试验, 作为干预, 口服DEFA5可消融因维生素D缺乏和高脂饮食引起的脂肪肝及代谢综合征相关指标。同时, 口服DEFA5能抑制肠道肝螺杆菌, 并恢复嗜黏蛋白阿克曼菌, 重新平衡微生物生态。体外实验表明, DEFA5可直接抑制肝螺杆菌的生长, 这可能是防御素作用的新靶点。在这些初步研究基础上, 可通过动物实验进一步探索维生素D及其下游防御素的作用机制, 明确其疗效, 为临床试验提供参考。

综上, 维生素D缺乏与肥胖和非酒精性脂肪肝密切相关, 慢性炎症是导致胰岛素抵抗的主要原因。在胰岛素抵抗条件下, 血液中大量葡萄糖进入肝脏, 合成甘油三酯, 形成脂肪肝。肠道菌群紊乱导致的内毒素入血是系统炎症的重要原因之一。动物实验表明, 维生素D受体在回肠中大量表达, 提示其具有先天免疫功能。小鼠在长期维生素D缺乏条件下, 小肠防御肽水平下降, 肠道菌群紊乱, 内毒素入血, 产生系统炎症, 导致胰岛素抵抗, 进而促进高脂肪饮食产生脂肪肝。因此, 脂肪肝患者补充维生素D有可能通过上调先天免疫系统而平衡肠道菌群, 减轻炎症, 从而改善脂肪肝。

参考文献

- [1] Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002[J]. JAMA, 2004, 291(23):2847-2850.
- [2] 贾伟平, 项坤三. 代谢综合征新指标的研究现状[J]. 中国医学科学院学报, 2006, 28(6):737-739.
- [3] 范建高. 脂肪性肝病的流行现状及其自然史[J]. 现代实用医学, 2006, 18(7):445-447.
- [4] Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease[J]. Mayo Clin Proc, 1980, 55(7):434-438.
- [5] 张旻, 辛永宁, 程钰婷, 等. MTTP基因rs1800591位点多态性与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3):77-80.

- [6] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"?[J]. *Gastroenterology*,1998,114(4):842-845.
- [7] Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, et al. Vitamin D status: United States, 2001-2006[J]. *NCHS Data Brief*,2011(59):1-8.
- [8] Chei CL, Raman P, Yin ZX, et al. Vitamin D levels and cognition in elderly adults in China[J]. *J Am Geriatr Soc*,2014,62(11):2125-2129.
- [9] Yu S, Fang H, Han J, et al. The high prevalence of hypovitaminosis D in China: a multicenter vitamin D status survey[J]. *Medicine*,2015,94(8):e585.
- [10] Botella-carretero JJ, Alvarez-Blasco F, Villafruela JJ, et al. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity[J]. *Clin Nutr*,2007,26(5):573-580.
- [11] Lu L, Yu Z, Pan A, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals[J]. *Diabetes Care*,2009,33(1):1278-1283.
- [12] Kim HS, Rotundo L, Kothari N, et al. Vitamin D is associated with severity and mortality of non-alcoholic fatty liver disease: a US population-based study[J]. *J Clin Transl Hepatol*,2017,5(3):185-192.
- [13] Park D, Kwon H, Oh SW, et al. Is vitamin D an independent risk factor of nonalcoholic fatty liver disease?: a cross-sectional study of the healthy population[J]. *J Korean Med Sci*,2017,32(1):95-101.
- [14] Chung GE, Kim D, Kwak MS, et al. The serum vitamin D level is inversely correlated with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Korean Med Sci*,2016,22(1):146-151.
- [15] Zolfaghari H, Askari G, Siassi F, et al. Intake of nutrients, fiber, and sugar in patients with nonalcoholic fatty liver disease in comparison to healthy individuals[J]. *Int J Prev Med*,2016,7:98.
- [16] Yang BB, Chen YH, 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):582-590.
- [17] Nobili V, Giorgio V, Liccardo D, et al. Vitamin D levels and liver histological alterations in children with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Eur J Endocrinol*,2014,170(4):547-553.
- [18] He X, Shen Y, Ma X, et al. The association of serum FGF23 and non-alcoholic fatty liver disease is independent of vitamin D in type 2 diabetes patients[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*,2018,45(7):668-674.
- [19] Dasarathy J, Varghese R, Feldman A, et al. Patients with nonalcoholic fatty liver disease have a low response rate to vitamin D supplementation[J]. *J Nutr*,2017,147(10):1938-1946.
- [20] Eliades M, Spyrou E. Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease?[J]. *World J Gastroenterol*,2015,21(6):1718-1727.
- [21] Prietl B, Pilz S, Wolf M, et al. Vitamin D supplementation and regulatory T cells in apparently healthy subjects: vitamin D treatment for autoimmune diseases?[J]. *Isr Med Assoc J*,2010,12(3):136-139.
- [22] Holick MF. Vitamin D: a d-lightful solution for health[J]. *J Investig Med*,2011,59(6):872-880.
- [23] Liu Y, Li X, Zhao A et al. High prevalence of insufficient vitamin D intake and serum 25-hydroxyvitamin D in Chinese school-age children: a cross-sectional study[J]. *Nutrients*,2018,10(7):pii: E822.
- [24] Sharifi N, Amani R, Hajiani E, et al. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial[J]. *Endocrine*,2014,47(1):70-80.
- [25] Lorvand Amiri H, Agah S, Tolouei Azar J, et al. Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: Randomized, controlled, double-blind trial[J]. *Clin Nutr*,2017,36(6):1490-1497.
- [26] Papapostoli I, Lammert F, Stokes CS. Effect of short-term vitamin D correction on hepatic steatosis as quantified by controlled attenuation parameter (CAP)[J]. *J Gastrointest Liver Dis*,2016,25(2):175-181.
- [27] Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population[J]. *BMC Gastroenterology*,2006,6:33.
- [28] Barchetta I, Del Ben M, Angelico F, et al. No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *BMC Med*,2016,14:92.
- [29] Kong M, Zhu L, Bai L, et al. Vitamin D deficiency promotes nonalcoholic steatohepatitis through impaired enterohepatic circulation in animal model[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2014,307(9):G883-G893.
- [30] Su D, Nie Y, Zhu A, et al. Vitamin D signaling through induction of paneth cell defensins maintains gut microbiota and improves metabolic disorders and hepatic steatosis in animal models[J]. *Front Physiol*,2016,7:498.

收稿日期: 2018-08-21

曾义岚, 韩源平, 王丽, 等. 维生素D缺乏与非酒精性脂肪性肝病的关系及机制[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019,11(1):12-16.