

慢性肝病患者血清25-羟基维生素D与肝性脑病的相关性研究进展

高晓琴, 周丹, 张立婷, 李敏 (兰州大学第一医院 肝病科, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 是慢性肝病 (chronic liver disease, CLD) 的严重临床并发症, 其与多种因素有关, 包括胃肠道出血、便秘和血电解质紊乱等。目前, 25-羟基维生素D缺乏已被确定为与HE发展相关的因素之一。本文现对CLD合并HE患者25-羟基维生素D水平及25-羟基维生素D缺乏与HE间的相关性进行综述。

关键词: 25-羟基维生素D; 维生素D; 慢性肝病; 肝性脑病

Research progress on the correlation between serum 25-hydroxy vitamin D and hepatic encephalopathy in patients with chronic liver disease

Gao Xiaoqin, Zhou Dan, Zhang Liting, Li Min (Department of Hepatology, Lanzhou University First Hospital, Gansu Lanzhou 730000, China)

Abstract: Hepatic encephalopathy (HE) is a serious clinical complication of chronic liver disease (CLD). It is associated with a variety of factors, including gastrointestinal bleeding, constipation and blood electrolyte disorders. Currently, 25-hydroxyvitamin D deficiency has been found to be associated with the development of HE. This paper reviewed the research progress of 25-hydroxyvitamin D levels in CLD patients complicated with HE and the correlation between 25-hydroxyvitamin D deficiency and HE.

Keywords: 25-hydroxyvitamin D; Vitamin D; Chronic liver disease; Hepatic encephalopathy

慢性肝病 (chronic liver disease, CLD) 患者可表现出各种与肝病进展和严重程度相关的营养异常。这种表现被认为是由于营养吸收、新陈代谢以及肝脏合成功能的改变所致。疾病进展或严重程度增加也与以上改变的恶化有关^[1]。发生肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 是疾病进展的一种表现, HE是一种复杂的神经系统症状, 包括认知和运动功能障碍, 可见于55%的CLD患者。HE发病的确切机制尚未明确, 通常认为与高血氨症、肝脏解毒功能受损、肝硬化、肝功能衰竭或肝硬化患者门体分流有关。HE的诱因包括上消化道出血、电解质紊乱和自发性细菌性腹膜炎等。25-羟基维生素D缺乏也被证实与HE有关^[2]。本文回顾了有关维

生素D参与CLD、HE、肝硬化 (失代偿期) 或肝移植的现有文献数据, 对25-羟基维生素D在CLD严重并发症HE中作用的证据进行综述。

1 维生素D的代谢及其作用

维生素D是从某些食物或暴露于紫外线获得的一种脂溶性维生素, 包括25-羟基维生素D₃ (胆钙化醇) 和25-羟基维生素D₂ (麦角钙化醇) 两种形式。维生素D通过其代谢物刺激肠道对钙的吸收, 增加血钙浓度, 当饮食中缺钙时则从骨骼中调动钙。维生素D₃是在太阳紫外线辐射下由7-脱氢胆固醇在皮肤中产生的, 其也存在于某些食物中, 主要作用是促进肠道钙的吸收。在肝脏中, 维生素D₃通过线粒体细胞色素P450 2R1 (cytochrome P450 2R1, CYP2R1) 或线粒体细胞色素P450 27A1 (cytochrome P450 sterol 27-hydroxylase, CYP27A1) 转化为25-羟基维生素D₃ (骨化二醇), 然后在25-羟基维生素D₃ 1 α -羟

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.02.004

基金项目: 甘肃省教育科技创新项目 (2022B-004); 兰州大学第一医院院内青年基金项目 (ldyyyn2021-88); 兰州大学第一医院院内青年基金项目 (ldyyyn2021-77)

通信作者: 张立婷 Email: 284590763@qq.com

化酶(25-hydroxyvitamin D₃ 1 alpha-hydroxylase, CYP27B1)的作用下转化为1, 25-二羟基维生素D₃(骨化三醇)。这些代谢物通过与维生素D结合蛋白(vitamin D binding protein, VDBP)结合转运至各组织中。1, 25-二羟基维生素D对维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)具有较高的亲和力, 通过VDR介导一系列细胞信号反应或作为配体激活的转录因子发挥作用, 从而在靶细胞中产生即时反应^[3]。维生素D₂来源于麦角固醇的紫外线照射, 麦角固醇是一种类固醇, 存在于某些植物中, 但主要存在于真菌中, 不会在人体内产生。虽然维生素D₂在提高血清25-羟基维生素D浓度方面低于维生素D₃, 但不可忽略; 在许多国家, 维生素D₂被用于预防和治疗25-羟基维生素D缺乏症^[4]。

维生素D的主要功能是通过调节磷钙代谢来维持正常的钙水平和骨骼发育, 对于预防佝偻病或骨质脱钙具有重要作用。此外, 已在许多组织(前列腺、脑、乳腺、胰腺、结肠和免疫细胞)中发现了VDR, 说明维生素D还发挥非骨骼作用。维生素D可通过抗炎、免疫调节、促凋亡和抗血管生成等在机体抗感染过程中发挥关键作用^[5-7]。维生素D作为一种脂溶性甾体类固醇, 主要储存在脂肪组织中, 可与脂肪组织中表达的VDR结合, 参与代谢紊乱的调节, 是能量稳态和葡萄糖代谢的重要催化剂, 可能影响胰岛素分泌、葡萄糖水平或炎症水平; 因此, 25-羟基维生素D缺乏是肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)或多发性硬化等脂肪代谢疾病的诱发因素之一。25-羟基维生素D还与各种神经功能缺陷及多种精神疾病有关, 如认知功能丧失、痴呆症、阿尔茨海默病、自闭症谱系障碍等^[8,9]。有研究表明, 早期25-羟基维生素D缺乏会影响神经元分化、轴突连接及大脑结构和功能, 且低水平的25-羟基维生素D增加了成年人的认知障碍风险^[10]。

2 维生素D缺乏和CLD

在评估维生素D状态时, 建议同时测定维生素D₂和维生素D₃的血清含量, 计算得到总25-羟基维生素D血清浓度, 以此作为维生素D状态的衡量标准; 目前认为, 机体最佳血清25-羟基维生素D水平为75~125 nmol/L。欧洲肝脏研究协会(European Association for the Study of the Liver, EASL)和美国肝病研究协会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)指出25-羟基维生素D缺乏和不足的临界值是血清25-羟基维生素D水平分别为< 50 nmol/L和50~75 nmol/L^[11,12]。对

于包括肝硬化在内的CLD患者, 最佳25-羟基维生素D水平目前尚无一致的定义。有研究表明, CLD患者中64%~92%有25-羟基维生素D缺乏^[13], 其中至少三分之一的患者处于严重缺乏状态^[14]。CLD患者25-羟基维生素D缺乏的潜在机制包括外源性维生素D来源减少(饮食、有限的日晒)、胆汁淤积导致的维生素D肠道吸收不良、肝损伤导致维生素D结合蛋白(vitamin D-binding protein, VDBP)和白蛋白的合成减少以及在肝脏内羟基化受损和25-羟基维生素D的分解代谢增加。此外, 遗传学研究还确定了影响健康人血清25-羟基维生素D水平的遗传决定因素: 参与胆固醇合成基因(DHCR7)、维生素D羟基化基因(CYP2R1、CYP24A1)和维生素D转运基因(GC)的变异会影响维生素D状态, 这些基因位点发生变异的个体维生素D不足的风险显著增加^[15,16]。

维生素D通过激活细胞色素P450的表达(即CYP3A4、CYP2B6和CYP2C9)干扰肝脏中多种解毒过程, 并通过增加细胞内钙流、控制DNA聚合酶 α 活性和核蛋白来促进肝激酶活性恢复。VDR位于细胞核中, 存在于大多数组织, 可抑制CYP7A1 mRNA的表达和胆汁酸合成^[17]。维生素D可调节脂肪组织炎症、肝脏中的异常脂肪堆积和胰岛素抵抗^[18,19]。一项荟萃分析显示维生素D缺乏症在NAFLD中很常见, 低水平的25-羟基维生素D与NAFLD患者肝纤维化严重程度相关^[20]; 对动物模型的研究表明, 维生素D缺乏会加剧NAFLD组织学的严重程度^[21]。维生素D缺乏在乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒感染者中也较常见, 且与较高的HBV DNA复制及丙型肝炎患者聚乙二醇化干扰素和利巴韦林治疗应答欠佳相关^[22]。在急性肝损伤动物模型的研究中发现, 补充25-羟基维生素D可改善大鼠肝脏缺血再灌注损伤引起的坏死性炎症和细胞凋亡^[23]。另外, 25-羟基维生素D还通过抑制肝星状细胞增殖和促纤维化标志物的表达发挥抗增殖和抗纤维化的作用^[24]。有研究表明, 维生素D缺乏与严重肝硬化有关^[25], 而补充维生素D可减少慢性肝损伤动物模型中的细胞外基质沉积并减轻纤维化^[26]。一项大型多中心研究表明, 高达42%的CLD患者25-羟基维生素D < 50 nmol/L, 尤其在肝硬化患者中, 25-羟基维生素D缺乏症的患病率明显升高(86%), 而在无肝硬化患者中为49%; 另外, 肝功能Child-Pugh C级患者25-羟基维生素D水平显著低于Child-Pugh A级患者[(22.5 ± 10.0) nmol/L比(45.8 ± 16.8) nmol/L], 这也进一步说明25-羟基维生素D水平与肝硬化严重程度和Child-Pugh评分呈负相关, 随着疾病的进展, 25-羟

基维生素D水平更低^[27]。其他多项研究同样表明随着肝硬化的进展,25-羟基维生素D水平会进一步降低^[28-30]。值得注意的是,2015年有两项针对慢性乙型肝炎和肝硬化患者的研究发现,血清25-羟基维生素D水平<25 nmol/L时,患者发生门脉高压并发症如腹水、HE或肝肾综合征的风险显著增加^[31,32],且25-羟基维生素D缺乏与肝硬化患者的总体死亡率增加相关^[33]。

3 维生素D和HE

HE是终末期肝硬化的主要并发症,从亚临床变化到昏迷的各种复杂神经精神症状通常与营养缺乏有关。根据West Haven标准将其分为轻微或显性HE,治疗后HE患者的症状和体征通常可明显逆转,这也证实HE是认知障碍的功能性原因而非结构性原因^[1,34]。近年来,关于维生素D水平与认知功能的整体和特定领域间的临床相关性研究日益增多。作为认知功能的关键区域,下丘脑和人脑皮质在维持正常大脑功能中发挥重要作用。在这些大脑区域中,研究者发现同时存在VDR和维生素D代谢物,表明维生素D参与了大脑的正常功能^[35]。25-羟基维生素D缺乏已被证实可能与抑郁症、精神分裂症、认知功能丧失、痴呆和阿尔茨海默病有关^[36]。越来越多的证据也表明25-羟基维生素D缺乏与全因痴呆的发展和认知功能下降间存在关联^[37],这不仅限于老年人群,在年轻人(30~60岁)中也已证实了二者间存在相关性^[38]。一项针对CLD患者的横断面研究表明,96%的HE患者存在25-羟基维生素D缺乏,且25-羟基维生素D水平与HE严重程度呈显著负相关^[39]。另外两项研究也得到了相似的结果:分别有98%和92.4%的HE患者存在25-羟基维生素D缺乏^[2,40]。然而,在另一项针对肝硬化失代偿期患者的前瞻性研究中,虽然也观察到25-羟基维生素D普遍缺乏的现象,但在并发HE的患者中仅61%存在25-羟基维生素D缺乏^[41]。这种差异可能归因于种族差异、身体结构差异、营养不良及患者的遗传因素。研究表明,25-羟基维生素D缺乏严重程度与肝病严重程度具有显著相关性,与无HE患者相比,HE患者25-羟基维生素D缺乏症发病率更高^[2]。Kubesch等^[41]的研究也有类似发现,并指出血清25-羟基维生素D水平与肝硬化相关的全身炎症和肝功能失代偿的风险呈负相关。Kumar等^[39]研究发现26%的HE患者25-羟基维生素D中度缺乏,29%~38%患者为严重缺乏,这一发现与其他国内外研究结果相似^[2,39,42];而中-重度25-羟基维生素D缺乏与更严重的HE(3级~4级)显著相关^[2,43]。一

项关于丙型肝炎病毒相关肝硬化患者的研究还进一步表明,病程中HE改善的患者血清维生素D水平显著高于HE死亡组患者,25-羟基维生素D进一步缺乏与肝病严重程度的增加有关;该研究认为25-羟基维生素D可能是肝硬化严重程度和HE患者高死亡率的预后因素^[44]。Kubesch等^[41]研究也发现,与非脑病患者相比,HE患者的25-羟基维生素D水平显著降低。这些研究均提示25-羟基维生素D缺乏与HE及其严重程度相关,可能与某种尚未被识别的潜在机制有关。另外,维生素D可诱导人巨噬细胞中抗菌肽LL-37的合成,LL-37是人体中唯一受维生素D控制的抗菌肽。肝硬化和腹水患者维生素D缺乏引起的腹腔内LL-37生成不足会导致自发性细菌性腹膜炎风险增加,进而HE发病风险和死亡率也会增加^[45]。25-羟基维生素D水平越低,HE越严重,这也可能与25-羟基维生素D缺乏后抗炎特性不足,导致全身炎症和肝脏代谢的变化(如氨水平升高)有关,从而导致HE的发展^[2]。

尽管25-羟基维生素D水平与HE间可能存在显著关联,但其阈值尚未明确,超过该阈值水平CLD患者HE的脑功能是否会持续下降尚有待研究。此外,尚未证明25-羟基维生素D缺乏与HE间存在因果关系^[44],研究补充维生素D对CLD患者脑病症状的影响有利于进一步明确其与CLD患者HE发展间的关系。

4 补充维生素D对CLD的影响

由上文可知,25-羟基维生素D缺乏与Child-Pugh评分和终末期肝病模型评分相关,并与肝硬化失代偿(消化道出血、HE、自发性细菌性腹膜炎)、死亡率增加及预后较差相关。对于CLD患者,特别是胆汁淤积、肝硬化和肝脂肪变性的患者,欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)建议评估25-羟基维生素D水平,低于50 nmol/L的患者可补充口服维生素D直至达到血清水平高于75 nmol/L;对于伴有骨病的肝硬化患者,根据骨质减少程度,EASL指南建议均衡饮食并补钙(1000~1500 mg/d)和25-羟基维生素D(400~800 IU/d或260 μg每2周)^[11]。对于胆汁淤积性肝病,为预防骨质疏松症,美国肝病学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)推荐补充25-羟基维生素D 400~800 IU/d^[46]。

一项关于成人CLD患者补充维生素D的研究^[47]纳入了27项随机临床试验,共涉及1979例成年受试者,评估了补充25-羟基维生素D对CLD患者的影

响, 数据显示尚无足够的证据来确定补充25-羟基维生素D对CLD患者的全因死亡率、肝脏相关死亡率以及肝病相关严重或不严重并发症(如胃肠道出血、HE、肝肾综合征、腹水或肝癌)等不良事件的发生有益、有害或无影响。因此, 维生素D水平可能是代表机体健康状态的生物标志物, 低水平维生素D状态很可能不是慢性病的原因而是其后果。目前的证据仍不支持使用维生素D补充剂来预防或治疗CLD, 正在进行的随机临床试验的结果可能有助于进一步明确维生素D的作用。

5 结论和未来展望

通过对当前已有文献的系统回顾和深入分析发现, 维生素D与CLD及其并发症HE间存在关联, 但尚不足以确立明确的因果关系。特别是在观察到25-羟基维生素D缺乏与认知和行为变化间存在足够的关联后, 为了确立维生素D与HE间的因果关系, 还需进一步研究来评估补充维生素D与安慰剂或不干预对CLD患者脑病症状的影响。此外, 目前关于25-羟基维生素D水平下降与脑功能变化间的关系仍未明确。目前尚不清楚随着25-羟基维生素D水平的降低, 脑功能是否会逐渐恶化, 也不明确是否存在一个特定的阈值, 一旦低于该阈值, 肝硬化患者的脑功能就会显著下降。因此, 有必要开展大样本、多中心随机临床试验全面评估维生素D干预时间的长短以及不同形式维生素D补充剂对CLD患者HE发展的影响。同时, 维生素D对健康相关生活质量的影响也是一个值得深入探讨的课题, 深入研究这一领域有望为CLD患者提供更有效的治疗策略, 进而改善其生活质量。

参考文献

- [1] VILSTRUP H, AMODIO P, BAJAJ J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver[J]. *Hepatology*, 2014, 60(2): 715-735.
- [2] VIDOT H, POTTER A, CHENG R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and hepatic encephalopathy in chronic liver disease[J]. *World J Hepatol*, 2017, 9(10): 510-518.
- [3] SIRAJUDEEN S, SHAH I, AL MENHALI A. A narrative role of vitamin D and its receptor: with current evidence on the gastric tissues[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3832.
- [4] MIRAGLIA DEL GIUDICE M, INDOLFI C, STRISCIUGLIO C. Vitamin D: immunomodulatory aspects[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 52: S86-S88.
- [5] BORELLA E, NESHER G, ISRAELI E, et al. Vitamin D: a new anti-infective agent?[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1317: 76-83.
- [6] ZMIJEWSKI M A. Vitamin D and human health[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(1): 145.
- [7] GOLTZMAN D. Functions of vitamin D in bone[J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(4): 305-312.
- [8] BUELL J S, DAWSON-HUGHES B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing "D" ecliptic?[J]. *Mol Aspects Med*, 2008, 29(6): 415-422.
- [9] MCCANN J C, AMES B N. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction?[J]. *FASEB J*, 2008, 22(4): 982-1001.
- [10] EYLES D W, BURNE T H, MCGRATH J J. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2013, 34(1): 47-64.
- [11] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 172-193.
- [12] PLUDOWSKI P, KOS-KUDŁA B, WALCZAK M, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency: a 2023 update in Poland[J]. *Nutrients*, 2023, 15(3): 695.
- [13] STOKES C S, VOLMER D A, GRÜNHAGE F, et al. Vitamin D in chronic liver disease[J]. *Liver Int*, 2012, 33(3): 338-352.
- [14] MALHAM M, OTT P, AGNHOLT J R, et al. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(7): 922-925.
- [15] WANG T J, ZHANG F, RICHARDS J B, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study[J]. *Lancet*, 2010, 376(9736): 180-188.
- [16] GRÜNHAGE F, HOCHRATH K, KRAWCZYK M, et al. Common genetic variation in vitamin D metabolism is associated with liver stiffness[J]. *Hepatology*, 2012, 56(5): 1883-1891.
- [17] L NG K V, NGUYEN L T. The role of vitamin d in primary biliary cirrhosis: possible genetic and cell signaling mechanisms[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 2013: 602321.
- [18] WANG M, WANG M, ZHANG R, et al. Influences of vitamin D levels and vitamin d-binding protein polymorphisms on nonalcoholic fatty liver disease risk in a Chinese population[J]. *Ann Nutr Metab*, 2022, 78(2): 61-72.
- [19] MARZIOU A, PHILOUZE C, COUTURIER C, et al. Association of serum vitamin D level and non-alcoholic fatty liver disease Vitamin D supplementation improves adipose tissue inflammation and reduces hepatic steatosis in obese C57BL/6J Mice[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 342.
- [20] LIU T, XU L, CHEN F H, et al. Association of serum vitamin D level and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32(2): 140-147.
- [21] KANG E J, LEE J E, AN S M, et al. The effects of vitamin D₃ on lipogenesis in the liver and adipose tissue of pregnant rats[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(4): 1151-1158.
- [22] 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.
- [23] KIM M S, LEE S, JUNG N, et al. The vitamin D analogue paricalcitol attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury through down-regulation of Toll-like receptor 4 signaling in rats[J]. *Arch Med Sci*, 2017, 13(2): 459-469.
- [24] REITER F P, YE L, BÖSCH F, et al. Antifibrotic effects

- of hypocalcemic vitamin D analogs in murine and human hepatic stellate cells and in the CCl₄ mouse model[J]. *Lab Invest*,2019,99(12):1906-1917.
- [25] PETTA S, CAMMÀ C, SCAZZONE C, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*,2010,51(4):1158-1167.
- [26] HOCHRATH K, STOKES C S, GEISEL J, et al. Vitamin D modulates biliary fibrosis in ABCB4-deficient mice[J]. *Hepatology*,2014,8(3):443-452.
- [27] MUSCHITZ C, KOCIJAN R, STUTZ V, et al. Vitamin D levels and comorbidities in ambulatory and hospitalized patients in Austria[J]. *Wien Klin Wochenschr*,2015,127(17-18):675-684.
- [28] FISHER L, FISHER A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease[J]. *Clinical Gastroenterol Hepatol*,2007,5(4):513-520.
- [29] FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ N, LINARES TORRES P, JOÁO MATIAS D, et al. Vitamin D deficiency in chronic liver disease, clinical-epidemiological analysis and report after vitamin D supplementation[J]. *Gastroenterol Hepatol*,2016,39(5):305-310.
- [30] ZHAO X Y, LI J, WANG J H, et al. Vitamin D serum level is associated with Child-Pugh score and metabolic enzyme imbalances, but not viral load in chronic hepatitis B patients[J]. *Medicine (Baltimore)*,2016,95(27):e3926.
- [31] WONG G L, CHAN H L, CHAN H Y, et al. Adverse effects of vitamin D deficiency on outcomes of patients with chronic hepatitis B[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2015,13(4):783-790.
- [32] Finkelmeier F, Kronenberger B, Zeuzem S, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels are associated with infections and mortality in patients with cirrhosis[J]. *PLoS One*,2015,10(6):e0132119.
- [33] STOKES C S, KRAWCZYK M, REICHEL C, et al. Vitamin D deficiency is associated with mortality in patients with advanced liver cirrhosis[J]. *Eur J Clin Invest*,2014,44(2):176-183.
- [34] TEPERMAN L W. Impact of pretransplant hepatic encephalopathy on liver posttransplantation outcomes[J]. *Int J Hepatol*,2013,2013:952828.
- [35] HARMS L R, BURNE T H, EYLES D W, et al. Vitamin D and the brain[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*,2011,25(4):657-669.
- [36] MOON J H, LIM S, HAN J W, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of mild cognitive impairment and dementia: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA)[J]. *Clinical Endocrinology*,2015,83(1):36-42.
- [37] DARWISH H, ZEINOUN P, GHUSN H, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts cognitive performance in adults[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*,2015,11:2217-2223.
- [38] PETTERSEN J A. Vitamin D and executive functioning: are higher levels better?[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*,2016,38(4):467-477.
- [39] KUMAR P, CHAUDHRY S, DEV N, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level in patients with chronic liver disease and its correlation with hepatic encephalopathy: a cross-sectional study[J]. *J Family Med Prim Care*,2020,9(2):798-803.
- [40] ARTEH J, NARRA S, NAIR S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease[J]. *Dig Dis Sci*,2010,55(9):2624-2628.
- [41] KUBESCH A, QUENSTEDT L, SALEH M, et al. Vitamin D deficiency is associated with hepatic decompensation and inflammation in patients with liver cirrhosis: a prospective cohort study[J]. *PLoS One*,2018,13(11):e0207162.
- [42] 范晓红, 高虹, 贾妮娜, 等. 维生素D水平在肝硬化肝性脑病中的研究[C/OL]. [2022-11-13]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=XEQRgWHfXDEcwWVsaMZEubNnzxdKbr1GQwT4-3xBHR4hci_X0H6BrQ2wjy1HbOkaN0XCWJoVPJjHi_h2qW9lpkNuR_Cw4cFo5OJwbrlXk7Cjps8qfs3BnRnVtr6ycC28vyXblNQjYrMMTgLM5GQjA=&uniplatform=NZKPT&language=CHS.
- [43] KALITA S, DAS J, RAJKAKATI R, et al. Vitamin D in patients of chronic liver disease with hepatic encephalopathy[J]. *J Assoc Physicians India*,2022,70(4):11-12.
- [44] AFIFI M A E, HUSSEIN A M, RIZK M. Low Serum 25-hydroxy vitamin D (25-OHD) and hepatic encephalopathy in HCV-related liver cirrhosis[J]. *Int J Hepatol*,2021,2021:6669527.
- [45] PUTZ-BANKUTI C, PILZ S, STOJAKOVIC T, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D levels with liver dysfunction and mortality in chronic liver disease[J]. *Liver Int*,2012,32(5):845-851.
- [46] HOLICK M F, BINKLEY N C, BISCHOFF-FERRARI H A, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2011,96(7):1911-1930.
- [47] BJELAKOVIC M, NIKOLOVA D, BJELAKOVIC G, et al. Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2021,8(8):CD011564.

收稿日期: 2022-11-13

高晓琴, 周丹, 张立婷, 等. 慢性肝病患者血清25-羟基维生素D与肝性脑病的相关性研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2024,16(2): 17-21.