·综述·

DOI：10.12449/JCH250831

维生素D在肝硬化并发症中的作用

王　溢[1]，李晚晴[1]，赵　婕[2]

1 山西医科大学第二临床医学院，太原 030001

2 山西医科大学第二医院消化科，太原 030000

通信作者：赵婕，zhaojie1710@126.com（ORCID：0000-0003-2324-2603）

摘要：肝硬化是肝实质被纤维化组织和再生结节替代的一种慢性肝病，其主要并发症包括门静脉高压、肝性脑病、自发性细菌性腹膜炎及肝细胞癌。尽管在治疗和管理上已经取得了很大进步，但其并发症仍然给个人及社会造成重大负担。近年来，维生素D的生物学作用及其与肝硬化并发症的关系受到广泛关注。维生素D不仅是一种重要的脂溶性维生素，还具有抗纤维化、抗炎及抗肿瘤的多重作用。本文旨在总结目前维生素D在肝硬化主要并发症中的作用及潜在临床应用价值，探索预防和延缓并发症发展的辅助性治疗新途径。

关键词：门静脉高压；肝性脑病；自发性细菌性腹膜炎；癌，肝细胞；维生素D

Role of vitamin D in complications of liver cirrhosis

WANG Yi[1]*, LI Wanqing*[1]*, ZHAO Jie*[2]

1. The Second Clinical School of Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: ZHAO Jie, zhaojie1710@126.com (ORCID: 0000-0003-2324-2603)

Abstract: Liver cirrhosis is a chronic liver disease in which the liver parenchyma is replaced by fibrotic tissue and regenerated nodules. Its main complications include portal hypertension, hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatocellular carcinoma. Despite great progress in treatment and management, its complications still impose a substantial burden on both individuals and society. In recent years, the biological role of vitamin D and its relationship with the complications of liver cirrhosis have received extensive attention. Vitamin D is not only an important fat-soluble vitamin, but also has anti-fibrotic, anti-inflammatory, and anti-tumor effects. This article aims to summarize the role and potential clinical application value of vitamin D in the main complications of liver cirrhosis, and to explore a new auxiliary treatment to prevent and delay the development of complications.

Key words: Portal Hypertension; Hepatic Encephalopathy; Spontaneous Bacterial Peritonitis; Carcinoma, Hepatocellular; Vitamin D

肝硬化是肝脏长期炎症导致健康肝实质被纤维组织和再生结节所取代的一种慢性肝病。该疾病从代偿期发展至失代偿期，反复的并发症通常导致患者频繁住院治疗，经济压力大，生活质量下降，而一旦发生失代偿，病死率急剧增加[1]。全世界每年约有200万人死于肝病，其中有一半人死于肝硬化并发症[2]。因此，在代偿期展开预防、有效预测并发症风险并延缓其发生显得尤为重要。有研究发现，维生素D（vitamin D，VD）在减慢肝纤维化进程[3]、预测肝硬化并发症进展风险方面扮演着重要角色，还可降低肝硬化患者的全因死亡率[4]，但VD在肝硬化并发症中的作用以及补充VD对患者预后是否有益尚无定论。因此，本文就VD与肝硬化主要并发症的相关研究进展作一综述。

1　VD的概述

VD是一种脂溶性类固醇，有VD_2和VD_3两种形式，

其通过VD结合蛋白(vitamin D binding protein,VDBP)在血液中运输至肝脏和肾脏,完成两次羟基化的转化后形成VD的功能性、激素活性形式——1,25-二羟基维生素D_3[$1,25(OH)_2D_3$],最终激活VD受体(vitamin D receptor,VDR)发挥其生物学作用。羟基化的中间产物25-羟基维生素D[总25(OH)D],即$25(OH)D_3$和$25(OH)D_2$的总和,被作为评估VD状态的生物标志物[5]。目前认为,机体最佳血清25(OH)D水平为30~50 ng/mL(75~125 nmol/L),VD缺乏和不足分别指血清25(OH)D浓度<20 ng/mL(<50 nmol/L)和20~30 ng/mL(50~75 nmol/L)[6]。

除了在骨矿化和全身钙稳态中的经典功能外,VD参与控制抗增殖、抗炎、抗癌和抗纤维化基因表达的信号通路[7],同时,VD-VDR通路是驱动炎症过程和肝损伤的关键参与者,与肝病的发生、自然病程和转归密切相关[8]。

2 VD与肝硬化的相关性

肝硬化患者血清VD水平普遍较低,可能的机制包括肝脏合成和代谢受损,胆汁酸合成受损致吸收不良,以及活动受限导致阳光照射减少等[9]。此外,$1,25(OH)_2D_3$通过激活VDR来发挥抗炎、抗纤维化及抗癌等特性,而VDR在肝非实质细胞中高度表达,如Kupffer细胞、肝星状细胞(HSC)和肝窦内皮细胞[10],表明VD缺乏及VDR可能与肝硬化的发病机制和进展有关。一项孟德尔随机化分析(n=460 351)表明,遗传预测的循环VD水平与肝硬化风险降低之间存在显著相关性(OR=0.53,P<0.01),强调补充VD作为肝硬化潜在预防措施的重要性[11]。另一项横断面研究显示,血清25(OH)D水平与Child-Pugh和MELD评分呈负相关(r=−0.696,P<0.001;r=−0.734,P<0.001)[12],并且25(OH)D水平低于7.2 ng/mL可以预测肝硬化患者的病死率(敏感度80.9%,特异度58.8%)[13],表明25(OH)D在肝硬化患者中可能具有预后价值。

同样,VDR基因中单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)的ApaI、TaqI、BsmI和FokI四个位点均通过免疫调节过程与肝硬化的严重程度相关,不论病因如何,均对疾病进展有潜在影响。其中ApaI、TaqI和BsmI可能会阻碍VD与VDR的相互作用,导致VD相关信号通路活性降低,Th1(促炎)/Th2(抗炎)平衡紊乱并过渡到Th1细胞反应,加速肝坏死和肝硬化进展。而FokI与促炎细胞因子白细胞介素-1β水平降低有关,是肝硬化患者生存的独立预后因素[14-15]。这些发现可能对高危患者的临床监测和药物遗传学研究开发个体化治疗具有一定意义。VD缺乏及特定的SNP可能是肝硬化进展至失代偿期的重要因素,但仍需要进一步的研究来评估其在疾病进展中的潜在作用,为延缓肝硬化进展的辅助治疗提供新方向。

3 VD与肝硬化主要并发症

3.1 门静脉高压 肝硬化门静脉高压指肝窦微循环受损导致肝内血管阻力增加,HSC的激活参与了门静脉高压发生的细胞机制。HSC活化后,会在Disse间隙及窦状隙沉积大量胶原蛋白和肌成纤维细胞,增加血管阻力。另外,激活的HSC收缩压迫肝窦,血管阻力进一步增加,加重门静脉高压[16]。已有研究表明,在肝硬化大鼠模型中,VD_3通过激活VDR和钙敏感受体来改善门静脉高压,并且VD_3和普萘洛尔降低门静脉压力的效果相当[17]。近年来,在小鼠和人肝纤维化模型中发现,$1,25(OH)_2D_3$/VDR还可以下调Yes相关蛋白早期转录活性来抑制HSC的活化,进而阻止HSC的收缩及增殖对肝内血管阻力产生影响[18]。一项多中心回顾性研究表明,在肝硬化患者中,血清$25(OH)D_3$水平与肝静脉压梯度(r=−0.360,P<0.001)以及有临床意义的门静脉高压(r=−0.235,P=0.001)存在显著相关性,ROC分析显示,使用$25(OH)D_3$预测有临床意义的门静脉高压的受试者操作特征曲线下面积(AUC)为0.667(P=0.001)[19]。另外,ApaI多态性的AA基因型与肝硬化患者的血小板水平降低和脂多糖结合蛋白水平升高有关,这一现象与肝硬化进展和门静脉高压的病理生理过程相符[14],表明特定SNP可能与门静脉高压进展相关,但仍需要更多的实验证实。

食管静脉曲张破裂出血(esophageal varices burst and bleed,EVB)是门静脉高压最常见的急性并发症之一,病情凶险,病死率高[20]。胃镜检查虽为诊断的“金标准”,但其侵入性导致患者不适,尤其在肝昏迷时不宜使用,影响了依从性。赵明远等[21]发现,血清$25(OH)D_3$水平在EVB患者中明显降低,是EVB的独立危险因素,并且在γ-谷氨酰转移酶>60 U/L时,$25(OH)D_3$下降更为明显。在此基础上,结合肝血流超声参数和$25(OH)D_3$水平能显著提高肝硬化患者出血风险的预测准确性,AUC为0.912(敏感度90.6%,特异度81.4%)[22]。这一联合预测模型为临床提供了一种减少侵入性、提高患者依从性的出血风险评估新方法,具有在临床上推广应用的潜力。在一定程度上,VD可能通过下调HSC的活化来抑

制肝纤维化进展、减轻肝硬化程度及对肝窦的压迫作用，从而减轻肝内血管阻力，然而，是否可作为降低门静脉高压的辅助治疗药物，还需要在人群中更进一步地求证。

3.2 肝性脑病（HE） HE是一种以代谢紊乱为基础的神经精神异常综合征，根据West Haven标准将其分为隐性HE（covert hepatic encephalopathy，CHE）和显性HE（overt hepatic encephalopathy，OHE）。全身炎症和肝代谢变化（如氨水平升高）被认为是HE的诱因，并会使现有的病情恶化。近年来，越来越多的证据表明VD缺乏与痴呆和认知障碍发生风险相关[23]。VD信号传导的所有必要元素都在大脑中被发现，其可以通过诱导保护神经、调节氧化应激和抑制炎症过程对神经认知产生影响[24]。一项前瞻性研究得出，与非HE组相比，HE组中肝硬化患者25（OH）D缺乏的发病率更高。另外，25（OH）D在该研究中被建议作为生存指数，临界水平>18.5 nmol/L时，可预测HE的生存率（敏感度94%，特异度80%）[25]，这与Yousif等[13]的研究结果相似，该研究报告了25（OH）D水平低于6.6 ng/mL可预测HE患者的病死率（敏感度70.1%，特异度75%）。

CHE症状虽轻微，却影响患者生活质量及驾驶能力，是OHE的重要危险因素。动物命名测试作为唯一可用的床旁测试方法，被欧洲肝病学会（EASL）指南推荐作为筛查CHE的潜在工具，但需要进一步地研究和验证[26]。对此，一项回顾性研究（n=428）显示，缺乏VD的肝硬化患者CHE患病率高于非VD缺乏症患者（28% vs 13%，P=0.002），并且多变量分析揭示了25（OH）D与CHE相关（OR=0.95，P=0.023）[27]，评估血清VD水平是否可作为辅助筛查CHE的生物学指标，值得更多的研究去证实。目前尚不清楚随着VD水平的下降，脑功能是否稳定下降，或是否存在肝硬化患者脑功能显著下降的阈值。综上，血清VD水平与HE的严重程度呈负相关，这种关联可能与VD的抗炎特性不足，或对神经细胞的保护作用减弱有关，评估血清VD水平在一定程度上可能对HE患者具有预后价值。

3.3 自发性细菌性腹膜炎（spontaneous bacterial peritonitis，SBP） SBP是肝硬化腹水患者最严重的感染性并发症，肠道细菌过度生长和肠道通透性增加促进细菌从胃肠道到腹腔的易位，被认为是SBP发生的关键机制[28]。VD在免疫调节中具有多种作用，特别是可参与维持肠道黏膜细胞结构和功能的完整性，还可以通过调节小肠潘氏细胞分泌的cathelicidin和β防御素（抗菌蛋白）来增强肠道屏障功能[29]。在肝硬化大鼠实验中，活性VD_3通过上调结肠和小肠中紧密连接蛋白（occludin和claudin-1）的表达，减轻细菌易位，降低肠道通透性，并且可以诱导有益肠道微生物群的富集[30]。VD还能够通过VDR介导的VD-VDR-LL-37（抗菌肽）途径，上调腹腔巨噬细胞中LL-37的表达，增强局部固有免疫功能[31]。

VD缺乏症在SBP患者中普遍存在，可被用作感染和死亡的独立预测因子[32]。另外，Abdel等[33]发现，在肝硬化腹水患者中，较低的血清-腹水25-羟基维生素D梯度（serum-ascites 25-hydroxyvitamin D gradient，SADG）与SBP相关，它可能是诊断SBP的有效标志物，并确定SADG≥5.57 ng/mL可排除SBP（敏感度70.5%，特异度68.2%），AUC为0.67。Mohamed等[32]将328例缺乏VD的SBP患者随机分为对照组（n=168）和治疗组（n=160），对照组为接受无VD治疗的标准治疗患者，治疗组为接受标准治疗的同时，额外接受300 000 IU的VD_3（肌肉注射）作为负荷剂量，随后口服800 IU/d的维持剂量，并口服钙1 000 mg/d的患者。在6个月的治疗时间内，补充VD_3组的SBP患者血清VD水平有明显改善，生存率显著提高（64% vs 42%，P<0.05），生存时间延长（199.5 d vs 185.5 d，P<0.05），并且补充VD_3治疗与6个月以上的生存率显著相关（P<0.001，AHR=0.895）。VD可能通过免疫调节维护肠道屏障功能，减轻细菌易位，从而对抗感染，延缓疾病进展，临床或可通过补充VD_3提高患者肠道屏障功能，帮助改善临床症状。

3.4 肝细胞癌（HCC） 肝硬化形成的肝脏内慢性炎症和纤维化环境，会增加细胞异常增生和突变风险，最终可能会转变为HCC。VD可通过诱导细胞进入G0/G1细胞周期保持静止状态，抑制血管生成，诱导细胞凋亡，并减少炎症、侵袭和转移来发挥抗肿瘤作用[34]。最近的研究也报道了VD不足或缺乏会增加发生HCC的风险[35]。与血清总25（OH）D相比，较高水平的生物可利用型25（OH）D（游离及白蛋白结合形式）与肝癌特异性生存期和总生存期的改善相关，是HCC患者生存率的独立预测因子[36]。值得注意的是，有证据表明VD_3可能是抗HCC的潜在辅助治疗方案。在化学诱导的肝硬化相关HCC大鼠模型中，与摄入1 000 IU/kg VD_3的基础日粮相比，摄入5倍（5 000 IU/kg）和10倍（10 000 IU/kg）高剂量VD_3的干预组显著降低了肝脏胶原蛋白沉积和促炎性NF-κB p65蛋白水平。同时增加了肝脏过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性。特别是，最高剂量VD_3干预显著减轻了谷胱甘肽S-转移酶-P阳性癌前病变、K8/18阳性病灶和

腺瘤的发展[37]。而既往研究已表明，在人类肿瘤患者中，口服VD_3剂量高出常规推荐量的10倍是安全的[38]，这促进了基础实验向临床应用的转化。Qin等[39]在小鼠肝癌模型中观察到，通过在小鼠的日常饮水中添加1 500 IU/kg的VD_3进行干预，与抗PD-1单抗的联合治疗显著缩小了肿瘤体积，减缓了肿瘤生长速度，从而得出VD_3可以增强PD-1抑制剂的抗肿瘤作用，这一发现揭示了VD_3可能增强PD-1抑制剂的抗肿瘤活性，为HCC的联合治疗提供了新的策略。

VD及VDR在HCC疗效评估中的潜在作用正逐渐受到研究者的关注。在一项接受经导管动脉化疗栓塞术（TACE）治疗HCC患者的研究中（n=58），测量了TACE治疗前的血清25（OH）D水平，结果发现，与其他临床指标相比，25（OH）D水平对这些患者的客观缓解具有更好的预测性能，表明VD缺乏可能是TACE治疗后肿瘤反应差的一个预后指标[40]。此外，另一项针对晚期HCC患者的研究结果显示，血清25（OH）D_3及外周血VDR水平可以预测患者对索拉非尼靶向治疗的疗效，且低水平的HCC患者生存率更低[41]。这些发现提示VD水平可能成为预测HCC患者治疗反应的重要生物标志物。

此外，SNP和VDBP在HCC发生中的关键作用也被发现。TaqI和BsmI突变与HCC患者生存率降低相关，血清生物可利用型25（OH）D水平与HCC生存率在携带野生型TaqI、BsmI和6～8个保护性等位基因的患者中显著正相关[42]，这一结果提示可以对具有特定SNP的HCC患者采取早期个体化干预治疗。一项关于VDBP表达与血管生成拟态相关性的小鼠研究证明，VDBP通过劫持转录因子Twist1抑制血管生成拟态的形成，从而抑制HCC的恶性进展[39]。上述研究证明了VD与HCC发生发展的直接或间接关联，表明VD在病情进展和预后监测中的潜力，但其调控HCC的机制尚未完全阐明，需要设计更为严谨的实验来解释VD在HCC进展中的具体作用。

4 VD的临床应用前景

VD缺乏症在肝硬化患者中的患病率很高，有研究报道，充足的VD可降低患者的全因死亡率[4]，适当补充VD可能有助于改善患者的整体预后。对于肝硬化患者，EASL指南建议评估25（OH）D水平，低于20 ng/mL的患者给予口服VD治疗，直到血清水平高于30 ng/mL[43]。肝硬化患者由于肝脏25-羟化酶活性低或VD吸收不良，可能比单纯VD缺乏患者需要的补充剂量更多。近期一项前瞻性队列研究提出，分层给药方案可以安全地纠正肝硬化患者的VD缺乏症，即对于25（OH）D≤15 ng/mL的患者，建议VD_3补充量从4 000 IU/d开始，25（OH）D在15～20 ng/mL的患者，可以从2 000 IU/d开始补充[44]。关于补充VD对肝硬化并发症的影响，尽管已有部分基础实验和小型临床试验提供了一定的证据，但大规模的前瞻性临床试验仍然是必要的，以便更全面地评估VD在治疗中的作用，为临床实践提供更有力的指导。基于VD在抗纤维化、抗炎、抗肿瘤方面的作用，将其作为肝硬化并发症患者病情评估和预后判断的重要指标及辅助治疗手段具有潜在价值。

5 小结与展望

VD在肝硬化并发症的发生和发展中扮演着多重重要角色，其作用机制涉及抗纤维化、抗炎和抗肿瘤等多个方面。尽管目前的研究结果显示VD可能改善肝硬化并发症患者的疾病进程和预后，但仍需进一步的研究以明确其具体作用机制和临床应用效果。在临床管理中，应重视VD水平监测及个体化干预策略。未来，VD相关辅助治疗策略可能为肝硬化患者提供新的治疗方向。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：王溢负责撰写论文；李晚晴参与查找文献，修改论文；赵婕负责拟定写作思路，指导论文撰写并最后定稿。

参考文献：

[1] GINÈS P, KRAG A, ABRALDES JG, et al. Liver cirrhosis[J]. Lancet, 2021, 398(10308): 1359-1376. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)01374-x.
[2] GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(3): 245-266. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
[3] LU WY, LI XF, LIU N, et al. Vitamin D alleviates liver fibrosis by inhibiting histidine-rich calcium binding protein (HRC)[J]. Chem Biol Interact, 2021, 334: 109355. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109355.
[4] CAO MY, HE CR, GONG M, et al. The effects of vitamin D on all-cause mortality in different diseases: An evidence-map and umbrella review of 116 randomized controlled trials[J]. Front Nutr, 2023, 10: 1132528. DOI: 10.3389/fnut.2023.1132528.
[5] GIUSTINA A, BILEZIKIAN JP, ADLER RA, et al. Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: Whys, whens, and hows[J]. Endocr Rev, 2024, 45(5): 625-654. DOI: 10.1210/endrev/bnae009.
[6] PŁUDOWSKI 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. DOI: 10.3390/nu15030695.
[7] BOUILLON R, MARCOCCI C, CARMELIET G, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding

questions[J]. Endocr Rev, 2019, 40(4): 1109-1151. DOI: 10.1210/er.2018-00126.
[8] TRIANTOS C, AGGELETOPOULOU I, THOMOPOULOS K, et al. Vitamin D-liver disease association: Biological basis and mechanisms of action [J]. Hepatology, 2021, 74(2): 1065-1073. DOI: 10.1002/hep.31699.
[9] RAVAIOLI F, PIVETTI A, DI MARCO L, et al. Role of vitamin D in liver disease and complications of advanced chronic liver disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16): 9016. DOI: 10.3390/ijms23169016.
[10] GASCON-BARRÉ M, DEMERS C, MIRSHAHI A, et al. The normal liver harbors the vitamin D nuclear receptor in nonparenchymal and biliary epithelial cells[J]. Hepatology, 2003, 37(5): 1034-1042. DOI: 10.1053/jhep.2003.50176.
[11] LIN JL, CHEN JL, LI ZC, et al. Appraising the causal effects of circulating micronutrients on liver cirrhosis: Evidence from large-scale Mendelian randomization analysis[J]. Portal Hypertens Cirrhosis, 2024, 3(3): 160-170. DOI: 10.1002/poh2.90.
[12] ADIRI WN, BASIL B, ONYIA CP, et al. Association between serum vitamin D status and severity of liver cirrhosis: Implications for therapeutic targeting in Nigerian patients[J]. BMC Gastroenterol, 2024, 24(1): 259. DOI: 10.1186/s12876-024-03353-1.
[13] YOUSIF MM, SADEK AMEM, FARRAG HA, et al. Associated vitamin D deficiency is a risk factor for the complication of HCV-related liver cirrhosis including hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis[J]. Intern Emerg Med, 2019, 14(5): 753-761. DOI: 10.1007/s11739-019-02042-2.
[14] TRIANTOS C, AGGELETOPOULOU I, KALAFATELI M, et al. Prognostic significance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms in liver cirrhosis[J]. Sci Rep, 2018, 8: 14065. DOI: 10.1038/s41598-018-32482-3.
[15] TOURKOCHRISTOU E, TSOUNIS EP, TZOUPIS H, et al. The influence of single nucleotide polymorphisms on vitamin D receptor protein levels and function in chronic liver disease[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(14): 11404. DOI: 10.3390/ijms241411404.
[16] ZHOU LL, ZHANG CQ. Association between collateral circulation and gastroesophageal varices in portal hypertension[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(9): 2210-2216. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.09.027.
周丽丽, 张春清. 门静脉高压侧支循环与食管胃静脉曲张的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(9): 2210-2216. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.09.027.
[17] LEE PC, YANG YY, LEE WP, et al. Comparative portal hypotensive effects as propranolol of vitamin D_3 treatment by decreasing intrahepatic resistance in cirrhotic rats[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(3): 628-637. DOI: 10.1111/jgh.12721.
[18] WANG P, LI J, JI MT, et al. Vitamin D receptor attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis via downregulation of YAP[J]. J Hazard Mater, 2024, 478: 135480. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2024.135480.
[19] PATERNOSTRO R, WAGNER D, REIBERGER T, et al. Low 25-OH-vitamin D levels reflect hepatic dysfunction and are associated with mortality in patients with liver cirrhosis[J]. Wien Klin Wochenschr, 2017, 129(1-2): 8-15. DOI: 10.1007/s00508-016-1127-1.
[20] LIU QF, JIANG A. Progress in noninvasive measurement of portal vein pressure in cirrhotic portal hypertension[J/OL]. Chin J Hepat Surg(Electronic Edition), 2024, 13(3): 270-275. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2024.03.004.
刘起帆, 蒋安. 肝硬化门静脉高压症门静脉压力无创测量进展[J/OL]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2024, 13(3): 270-275. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2024.03.004.
[21] ZHAO MY, WU XR, LI HX, et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D_3 level and esophageal variceal bleeding in liver cirrhosis[J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(5): 358-362. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.05.007.
赵明远, 武希润, 李红霞, 等. 血清25羟维生素D3的水平与肝硬化食管静脉曲张破裂出血的相关性[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(5): 358-362. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.05.007.
[22] TIAN Y, ZHANG Q, LIANG HM, et al. Value of hepatic blood flow ultrasound parameters combined with serum 25 hydroxyvitamin D3 in predicting esophageal variceal hemorrhage in patients with liver cirrhosis[J] J Med Imag, 2022, 32(11): 1935-1939.
田勇, 张强, 梁海明, 等. 肝血流超声参数联合血清25羟维生素D3在肝硬化患者食管胃底静脉曲张破裂出血中的预测价值[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32(11): 1935-1939.
[23] ZHANG XX, WANG HR, WEI M, et al. Association of vitamin D levels with risk of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. J Alzheimers Dis, 2024, 98(2): 373-385. DOI: 10.3233/JAD-231381.
[24] GÁLL Z, SZÉKELY O. Role of vitamin D in cognitive dysfunction: New molecular concepts and discrepancies between animal and human findings[J]. Nutrients, 2021, 13(11): 3672. DOI: 10.3390/nu13113672.
[25] AFIFI MAE, HUSSEIN AM, 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. DOI: 10.1155/2021/6669527.
[26] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of hepatic encephalopathy[J]. J Hepatol, 2022, 77(3): 807-824. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.06.001.
[27] MIWA TK, HANAI T, HIRATA S, et al. Vitamin D deficiency stratifies the risk of covert and overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A retrospective cohort study[J]. Clin Nutr ESPEN, 2024, 63: 267-273. DOI: 10.1016/j.clnesp.2024.06.055.
[28] ZHAO HN, CHEN JH, BAI ZH, et al. Effect of human albumin on oxidative stress in patient with hepatic encephalopathy due to liver cirrhosis[J]. Clin J Med Offic, 2024, 52(9): 965-967. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.09.24.
赵浩南, 陈纪宏, 白朝辉, 等. 人血白蛋白对肝硬化肝性脑病患者氧化应激反应影响[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(9): 965-967. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.09.24.
[29] BARREA L, MUSCOGIURI G, FRIAS-TORAL E, et al. Nutrition and immune system: From the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2021, 61(18): 3066-3090. DOI: 10.1080/10408398.2020.1792826.
[30] LEE PC, HSIEH YC, HUO TI, et al. Active vitamin D_3 treatment attenuated bacterial translocation via improving intestinal barriers in cirrhotic rats[J]. Mol Nutr Food Res, 2021, 65(3): e2000937. DOI: 10.1002/mnfr.202000937.
[31] ZHANG C, ZHAO LR, DING Y, et al. Enhanced LL-37 expression following vitamin D supplementation in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis[J]. Liver Int, 2016, 36(1): 68-75. DOI: 10.1111/liv.12888.
[32] MOHAMED AA, AL-KARMALAWY AA, EL-KHOLY AA, et al. Effect of Vitamin D supplementation in patients with liver cirrhosis having spontaneous bacterial peritonitis: A randomized controlled study [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(22): 6908-6919. DOI: 10.26355/eurrev_202111_27239.
[33] ABDEL HAFEZ H, MADANI H, ABDEL ALEM S, et al. Is serum-ascites vitamin D gradient a valid marker for diagnosing spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhotic ascites?[J]. Lab Med, 2021, 52(6): 567-573. DOI: 10.1093/labmed/lmab019.
[34] BANDERA MERCHAN B, MORCILLO S, MARTIN-NUÑEZ G, et al. The role of vitamin D and VDR in carcinogenesis: Through epidemiology and basic sciences[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017, 167: 203-218. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.020.
[35] ZHANG YG, JIANG XF, LI XJ, et al. Serum vitamin D levels and risk of liver cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies[J]. Nutr Cancer, 2021, 73(8): 1-9. DOI: 10.1080/01635581.2020.1797127.
[36] FANG AP, LONG JG, ZHANG YJ, et al. Serum bioavailable, rather than total, 25-hydroxyvitamin D levels are associated with hepatocellular carcinoma survival[J]. Hepatology, 2020, 72(1): 169-182. DOI:

10.1002/hep.31013.
[37] GOTO RL, TABLAS MB, PRATA GB, et al. Vitamin D_3 supplementation alleviates chemically-induced cirrhosis-associated hepatocarcinogenesis[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2022, 215: 106022. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2021.106022.
[38] VASHI PG, TRUKOVA K, LAMMERSFELD CA, et al. Impact of oral vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels in oncology[J]. Nutr J, 2010, 9: 60. DOI: 10.1186/1475-2891-9-60.
[39] QIN LN, ZHANG H, LI QQ, et al. Vitamin D binding protein (VDBP) hijacks twist1 to inhibit vasculogenic mimicry in hepatocellular carcinoma[J]. Theranostics, 2024, 14(1): 436-450. DOI: 10.7150/thno.90322.
[40] WU YQ, FAN WZ, XUE M, et al. 25-OH-vitamin D deficiency identifies poor tumor response in hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization[J]. Clin Transl Oncol, 2020, 22(1): 70-80. DOI: 10.1007/s12094-019-02146-3.
[41] LI YL, ZOU DH, YANG DW. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D_3 and peripheral blood vitamin D receptor levels with the efficacy and survival outcomes of sorafenib targeted therapy in patients with advanced stage hepatocellular carcinoma[J]. Lab Med Clin, 2024, 21(21): 3111-3116. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.21.002.
李玉苓, 邹东花, 杨大伟. 血清25(OH)D_3及外周血维生素D受体水平与晚期肝细胞癌患者索拉非尼靶向治疗疗效及生存情况的关系[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(21): 3111-3116. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.21.002.
[42] SHU J, ZHANG MJ, DONG XC, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bioavailable 25-hydroxyvitamin D, and hepatocellular carcinoma survival[J]. J Natl Cancer Inst, 2024, 116(10): 1687-1696. DOI: 10.1093/jnci/djae116.
[43] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.
[44] BOWMAN CA, BICHOUPAN K, POSNER S, et al. A prospective open-label dose-response study to correct vitamin D deficiency in cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 2024, 69(3): 1015-1024. DOI: 10.1007/s10620-023-08224-5.

收稿日期：2024-12-04；**录用日期**：2025-01-06
本文编辑：王莹

引证本文：WANG Y, LI WQ, ZHAO J. Role of vitamin D in complications of liver cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(8): 1673-1678.
王溢, 李晚晴, 赵婕. 维生素D在肝硬化并发症中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1673-1678.

·消息·

《临床肝胆病杂志》2025年1～12期重点号选题及执行主编

为使作者了解本刊的编辑出版计划，及时惠赐稿件，《临床肝胆病杂志》编委会确定了2025年1～12期“重点号”选题及各期执行主编：

1期 慢性乙型肝炎的功能性治愈…… 庄辉
2期 中国病毒性肝炎防治现状与展望…… 王宇
3期 白蛋白在肝病中的临床应用与研究进展…… 贾继东
4期 胰腺癌诊治进展…… 赵玉沛
5期 风湿免疫病与肝脏…… 刘燕鹰，贾继东
6期 慢加急性肝衰竭全病程优化管理：从传统医学到现代技术…… 王宪波
7期 胆汁淤积性肝病精准诊疗与前沿探索…… 柴进
8期 肝细胞癌治疗新进展…… 周俭
9期 代谢相关脂肪性肝病新认识…… 黄炜燊，赵家军
10期 肝纤维化中医药治疗的传承与创新…… 徐春军
11期 数字时代的肝脏病学…… 张文宏，刘辉
12期 胆道肿瘤诊疗现状与未来展望…… 姜小清

对于围绕重点号选题的文章，本刊将择优优先发表。欢迎广大作者踊跃投稿。

《临床肝胆病杂志》编辑部
2025年8月25日