

感染后肝功能损害患儿维生素 D 水平及其与丙氨酸氨基转移酶的相关性分析

蔡心怡,李靓雯,郑玉灿,张 阳,阎坤龙,杨 光*

(南京医科大学附属儿童医院消化科,江苏 南京 210008)

[摘要] **目的:**分析感染后肝功能损害患儿维生素 D 水平及其与丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase,ALT)的相关性。**方法:**采用 ELISA 测定 105 例呼吸道和消化道感染后肝功能损害患儿(年龄 1~12 个月)血清维生素 D 水平,根据患儿维生素 D 水平比较患儿保肝治疗前后 ALT 变化。**结果:**感染后肝功能损害患儿血清 25-羟维生素 D(25-hydroxyvitamin D, 25-OHD)平均水平为(63±31)nmol/L,维生素 D 缺乏、不足和正常的比率为 33.3%、41.9%、24.8%,与正常对照无差异($P>0.05$)。维生素 D 缺乏和不足的肝功能损害患儿多表现为轻中度 ALT 升高;与维生素 D 正常的患儿相比,保肝治疗后患儿 ALT 水平仍偏高($P=0.07$),而且 ALT 下降幅度显著低于维生素 D 正常的患儿($P<0.001$)。患儿血清维生素 D 水平与保肝治疗后 ALT 水平呈负相关($r=-0.231$, $P=0.018$),而与 ALT 下降幅度呈正相关($r=0.429$, $P<0.001$)。**结论:**维生素 D 能促进感染后肝功能损害患儿 ALT 下降;纠正患儿维生素 D 缺乏或不足将有助于患儿肝细胞损伤的恢复。

[关键词] 肝功能损害;维生素 D;丙氨酸氨基转移酶

[中图分类号] R725.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)06-723-05

doi:10.7655/NYDXBNS20170614

Serum vitamin D status and its association with alanine transaminase in children with impaired liver function after infection

Cai Xinyi, Li Jiangwen, Zheng Yucan, Zhang Yang, Yan Kunlong, Yang Guang*

(Department of Gastroenterology, Children's Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210008, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate serum vitamin D status and its association with alanine transaminase (ALT) in children with impaired liver function after infection. **Methods:** Serum 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) levels in 105 children with impaired liver function (aged 1–12 months old) were determined using ELISA. Before- and after-treatment ALT was compared based on 25-OHD status. **Results:** The mean 25-OHD level in children with impaired liver function was (63±31) nmol/L. The percentages of children with vitamin D deficiency, insufficiency, and sufficiency were 33.3%, 41.9%, and 24.8%, respectively, and there were no differences in comparison with the control group (all $P>0.05$). The vitamin D deficient and insufficient children tended to have mildly to moderately elevated ALT. However, they had a higher after-treatment ALT ($P=0.07$). The ratios of decreased ALT over the basal ALT level in the vitamin D deficient and insufficient children were lower compared to those with the normal 25-OHD ($P<0.001$). The serum 25-OHD levels negatively correlated with the after-treatment ALT ($R=-0.231$, $P=0.018$) but positively with the ratio of decreased ALT over the basal ALT level ($R=0.429$, $P<0.001$). **Conclusion:** Vitamin D promotes the decrease of ALT in infants with impaired liver function after infection. Normalization of vitamin D levels may promote recovery of liver injury in those patients.

[Key words] impaired liver function; vitamin D; alanine transaminase

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(06): 723-727]

维生素 D 是一种脂溶性维生素,是人体必需的营养物质。维生素 D 不仅是骨代谢平衡的关键调节因子,还参与了细胞增殖分化过程而具有调节免疫、

炎症反应等多种生物学作用。由于现代生活方式的变化,维生素 D 缺乏和不足在世界范围内广泛流行,并且与糖尿病、心血管疾病、肿瘤等许多疾病的发生发展密切相关。肝脏是维生素 D 代谢的重要器官,大量临床观察和研究资料显示,肝脏疾病不仅能引起维生素 D 水平下降,而且低水平维生素 D 能促

[基金项目] 南京市医学科技发展重点项目(ZKX13039)

*通信作者(corresponding author), E-mail:gyangnj@qq.com

进肝功能损害或肝脏疾病发生发展^[1-2]。

肝功能损害是婴幼儿常见的临床病症,可由多种因素引起肝脏炎症反应而导致肝细胞结构和(或)代谢功能异常,出现血生化指标如丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)等肝功能指标超过正常值^[3-4]。婴幼儿肝功能损害常发生于感染性疾病,尤其是儿童常见的呼吸道和肠道感染,以及相关药物的使用^[3]。尽管大多数肝功能损害患儿预后良好,但在临床上部分患儿肝转氨酶下降缓慢,常需数周甚至数月,给患儿家庭带来了经济和精神负担。婴幼儿是维生素D缺乏和不足发生的高危人群^[5-6]。然而,肝功能损害患儿维生素D水平状态以及其对患儿肝功能损害的影响还不清楚。本研究探讨了呼吸道和消化道感染后肝功能损害患儿维生素D水平及其与患儿ALT的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2015年1月—2016年12月南京医科大学附属儿童医院收治的肝功能损害患儿105例。纳入本研究的肝功能损害患儿为:①肝功能损害诊断以ALT>40 U/L伴或不伴有其他肝功能指标异常升高;②患儿有呼吸道和(或)消化道感染病史;③排除胆道疾病、遗传代谢性疾病、病毒性心肌炎、传染性病毒性肝炎、急慢性活动性感染等疾病及病情危重的患儿。用还原型谷胱甘肽对患儿进行保肝治疗,治疗剂量为30 mg/(kg·d),治疗1周后复查肝功能。同时收集49例同龄正常健康儿童为对照。所有标本的收集,均经受试者监护人知情及医院伦理委员会同意。

1.2 方法

收集肝功能损害患儿和对照组静脉血置于有分离胶的真空管,待凝固后分离血清。肝功能生化指标检测使用日立7180全自动生化分析仪(HITACH公司,日本);采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患儿和正常健康儿血清维生素D以及血清甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、巨细胞病毒、EB病毒标记。血清维生素D的ELISA检测试剂盒购自英国IDS公司。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验;采用Pearson法对各变量间进行相关性分析。

$P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能损害患儿临床特征和维生素D水平

在临床上,按ALT水平将肝转氨酶升高分成轻度(ALT<200 U/L)、中度(ALT 200~400 U/L)和重度(>400 U/L)升高^[4]。本研究中肝功能损害患儿共105例,轻中度肝转氨酶升高患儿占70%;并且患儿均有呼吸道和(或)消化道感染以及相关药物使用史。这些特征与其他研究报道的婴幼儿肝功能损害主要以轻中度转氨酶升高为主,而且多见于呼吸道和消化道感染后相一致^[3]。与对照组相比,本研究中肝功能损害患儿除ALT升高外,天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(gamma glutamyl transpeptidase, GGT)水平也升高,但总胆红素(total bilirubin, TB)和直接胆红素(direct bilirubin, DB)与正常对照组相比无明显差异(表1)。患儿无活动性嗜肝病毒、巨细胞病毒、EB病毒等感染的血清学证据。

25-羟维生素D(25-hydroxyvitamin D, 25-OHD)水平是反映机体维生素D状态的敏感指标。肝功能损害患儿血清25-OHD平均水平低于对照组,但差异无统计学意义。根据美国内分泌协会的标准^[7],血清25-OHD水平>50~75 nmol/L(维生素D不足)和 ≤ 50 nmol/L(维生素D缺乏)以及正常(≥ 75 nmol/L)的肝功能损害患儿比例分别为33.3%、41.9%、24.8%,而对照组为20.4%、46.9%、32.7%。自生后2周,几乎所有患儿和对照组都开始添加维生素D3

表1 感染后肝功能损害患儿和对照组比较

Table 1 Comparison between children with impaired liver function after infection and the control group

指标	肝功能损害组 (n=105)	对照组 (n=49)	P值
性别(例)			0.645
男	62	27	
女	43	22	
年龄(月)	5.6±3.8	5.6±3.0	0.997
25-OHD (nmol/L)	63±31	72±29	0.079
25-OHD <75 nmol/L(例)	79	33	0.307
25-OHD ≤ 50 nmol/L(例)	35	10	0.102
ALT (U/L)	326±223	37±18	<0.001
AST (U/L)	231±163	47±21	<0.001
γ -GGT (U/L)	85±67	51±23	0.001
TB (μ mol/L)	8.5±3.3	8.6±3.4	0.914

(400 U/d),但无论是患儿还是对照组,年龄越小血清 25-OHD 水平越低。肝功能损害患儿血清 25-OHD 水平与患儿年龄呈正相关($r=0.424, P<0.001$),提示年龄小而户外活动少或摄入不足等因素可能与肝功能损害患儿维生素 D 缺乏或不足有关。肝功能损害患儿和对照组性别、年龄差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 不同维生素 D 水平的肝功能损害患儿保肝治疗前后 ALT 比较

首先比较了不同 25-OHD 水平的肝功能损害患儿治疗前后的 ALT(表 2)。与维生素 D 正常组患儿

相比,维生素 D 缺乏和不足的患儿多为年龄较小的婴儿。尽管维生素 D 缺乏患儿保肝治疗前的 ALT 低于维生素 D 不足和维生素 D 正常组患儿,但维生素 D 缺乏患儿保肝治疗后的 ALT 仍显著高于维生素 D 正常组,而 ALT 下降幅度(保肝治疗后 ALT 累计下降量与治疗前 ALT 的比率)显著低于维生素 D 正常组。此外,维生素 D 不足和正常的患儿,治疗前 ALT 无差别,但维生素 D 不足患儿治疗后 ALT 水平和 ALT 下降幅度都偏低。这些结果提示,维生素 D 能促进肝功能损害患儿 ALT 下降,而患儿维生素 D 水平主要与患儿年龄有关,而与肝细胞受损的程度无关。

表 2 不同 25-OHD 水平的肝功能损害患儿 ALT 比较

Table 2 Comparison of ALT in children with impaired liver function based on different 25-OHD levels

指标	维生素 D 缺乏组(n=135)	维生素 D 不足组(n=44)	维生素 D 正常组(n=26)	P 值
年龄(月)	3.3±2.4 [#]	6.1±4.1 [*]	7.9±3.3	<0.001
25-OHD (nmol/L)	30.2±12.4 [#]	65.5±6.3 [*]	103.5±24.5	<0.001
治疗前 ALT (U/L)	226±108 [#]	376±265	372±220	0.005
治疗后 ALT (U/L)	158±82 [*]	1 26±146	91±66	0.070
ALT 下降幅度(%)	23.2±24.1 [#]	59.2±18.3	75.6±11.2	<0.001

与维生素 D 正常组比较,^{*} $P<0.05$;与维生素 D 不足组比较,[#] $P<0.05$ 。

此外比较了不同 25-OHD 水平的 ALT 同等程度升高的肝功能损害患儿治疗前后的 ALT (表 3)。相同程度肝功能损害患儿维生素 D 水平存在差异,维生素 D 缺乏或不足也主要见于年龄偏小的患儿。然而,在同等程度肝功能损害患儿中,25-OHD 水平

高的患儿保肝治疗前的 ALT 与 25-OHD 水平低的患儿无差别,但是 25-OHD 水平高的患儿保肝治疗后 ALT 较 25-OHD 水平低的患儿下降明显。该结果也提示,维生素 D 能促进肝功能损害患儿 ALT 下降。

表 3 不同 25-OHD 水平的轻、中、重度肝功能损害患儿 ALT 比较

Table 3 Comparison of ALT in children with mildly, moderately and severely impaired liver function based on different 25-OHD levels

指标	ALT<200 U/L 组		ALT 200~400 U/L 组		ALT >400 U/L 组	
	25-OHD≤ 50 nmol/L	25-OHD> 50 nmol/L	25-OHD≤ 50 nmol/L	25-OHD> 50 nmol/L	25-OHD< 75 nmol/L	25-OHD≥ 75 nmol/L
例数	18	22	16	18	18	13
年龄(月)	3.6±3.2	5.9±3.6	3.9±3.2	7.2±4.3	5.9±3.6	7.5±3.3
25-OHD (nmol/L)	29±11	84±28	32±15	73±19	62±12	99±23
治疗前 ALT(U/L)	147±26	131±24	266±47	293±70	655±197	560±129
治疗后 ALT(U/L)	124±43	79±53 [*]	224±158	77±40 [*]	193±145 [*]	148±37 [*]
ALT下降幅度(%)	15.3±26.1	68.2±17.3 [#]	34.3±19.1	71.8±16.1 [#]	68.1±24.2	72.3±8.3

与治疗前 ALT 比较,^{*} $P<0.01$;与 25-OHD 低水平组比较,[#] $P<0.05$ 。

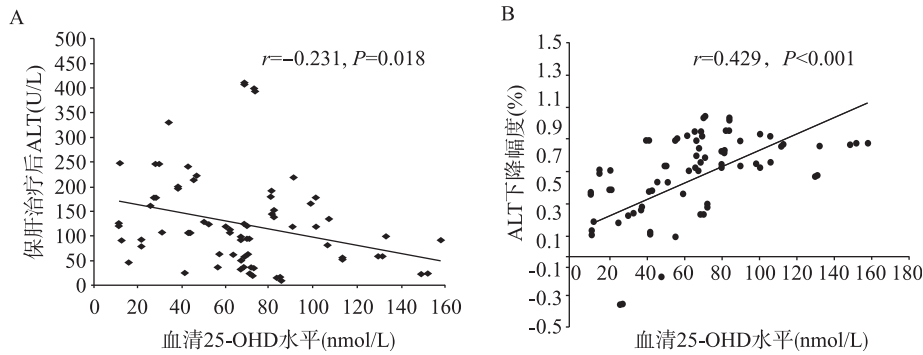
2.3 肝功能损害患儿维生素 D 水平与保肝后 ALT 和 ALT 下降幅度的相关性

对患儿血清 25-OHD 水平与保肝治疗后的 ALT 和 ALT 下降幅度进行了相关分析。分析结果显示,患儿血清 25-OHD 水平与保肝治疗后 ALT 水平呈负相关($r=-0.231, P=0.018$),而与 ALT 下降幅度呈

正相关($r=0.429, P<0.001$,图 1)。该结果进一步提示,感染后肝功能损害患儿维生素 D 水平状态可能促进了患儿 ALT 下降或肝功能损害的恢复。

3 讨论

维生素 D 属于类固醇激素,其主要活性衍生物



A: 血清 25-OHD 水平与治疗后 ALT 呈负相关; B: 血清 25-OHD 水平与 ALT 下降幅度呈正相关。

图1 感染后肝功能损害患儿血清 25-OHD 水平与保肝治疗后 ALT 的相关性

Figure 1 Correlation between serum 25-OHD level and after-treatment ALT in children with impaired liver function after infection

1, 25-羟维生素 D₃ (1,25-hydroxy vitamin D₃, 1, 25-OHD₃) 通过结合细胞内维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 发挥作用。肝组织细胞和人体几乎所有组织细胞均能表达 VDR^[8], 而且许多细胞如免疫细胞还能表达维生素 D 代谢相关的酶, 如能将 25-OHD 转化成 1,25-OHD₃ 的羟化酶 (主要在肾组织细胞表达)。同其他固醇类激素一样, 1,25-OHD₃ 与细胞内 VDR 形成复合物进入细胞核内, 并结合 DNA 上的 VDR 应答元件, 启动数百种参与细胞增殖、分化、炎症及免疫反应等基因表达。

肝脏是维生素 D 储存、活化及分解代谢的主要场所。近年来, 关于维生素 D 与肝脏疾病的研究报道显示肝损伤时如胆汁淤积和严重肝功能损害能导致维生素 D 吸收障碍、肝脏维生素 D 代谢酶活性变化, 从而引起维生素 D 代谢紊乱^[9-11]; 本研究中肝功能损害患儿维生素 D 缺乏或不足的比例高, 多见于年龄偏小的婴儿, 而与患儿 ALT 升高的程度无关。由此推测这些肝功能损害患儿血清低维生素 D 水平, 可能主要与患儿摄取维生素 D 不足和户外活动少、以及哺乳母亲摄取维生素 D 不足等有关, 因为即使给予维生素 D 制剂和维生素 D 强化食品, 仍不足以使部分婴幼儿血清维生素 D 达到目前推荐水平^[12-13]。而维生素 D 对肝细胞损伤具有保护作用, 维生素 D 缺乏或不足能促进胆汁淤积、肝脏纤维化和硬化、脂肪肝等病理变化发生发展^[14]。本研究结果也显示, 维生素 D 可促进肝功能损害患儿 ALT 下降或肝功能损害的恢复。

目前研究证实, 维生素 D 能够减轻或延缓许多致病因子导致的急慢性肝组织细胞损害进程。D-半乳糖胺、缺血和细菌脂多糖等能引起小鼠和大鼠肝脏急性炎症反应和肝组织细胞结构损伤, 而维生素

D 能显著降低这些肝损害动物模型血清 ALT 和 AST 水平, 改善肝组织细胞结构损伤^[15-16]。在肥胖或糖尿病、酒精、嗜肝病毒感染等引起的慢性肝脏炎症反应和肝细胞损害中, 维生素 D 缺乏或不足与肝功能损害病程进展密切相关, 而给予维生素 D 能减轻相关慢性肝损伤人和动物模型肝细胞肿胀和脂肪变性、减少肝脏炎症细胞浸润、以及降低炎症性细胞因子如肿瘤坏死因子、白介素 1、干扰素等促炎因子基因的表达^[17]。进一步研究发现, 维生素 D 通过下调肝脏炎症反应的相关信号通路的激酶如 JNK/cJUN 和调节炎症性细胞因子基因转录的核转录因子如 NF- κ B 等磷酸化蛋白的表达^[18], 从而抑制肝脏炎症反应。此外, 维生素 D 能抑制促进肝脏纤维化的转化生长因子-1 表达、抑制肝星状细胞活化和胶原合成以及降低细胞外基质的沉积, 从而减轻肝损伤并阻止终末期肝病进展^[19-21]。

目前的流行病学资料证实, 全球近 10 亿人处于维生素 D 不足和缺乏状态, 维生素 D 缺乏和不足是全球范围内的人类健康问题; 而婴幼儿是维生素 D 缺乏或不足的高发人群。本研究初步发现, 肝功能损害患儿维生素 D 水平状态与患儿 ALT 变化具有相关性, 维生素 D 可能促进肝功能损害患儿受损肝组织细胞恢复。因此在临床上纠正患儿维生素 D 缺乏和不足将有可能增加目前保肝治疗的效果, 并且进一步深入该研究具有临床指导意义。

【参考文献】

- [1] Elangovan H SC, Gunton JE. Vitamin D in liver disease: current evidence and potential directions[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1863(4):907-916
- [2] Targher G, Byrne CD. Lower 25-hydroxyvitamin D₃ levels and increased risk of liver diseases: is there a causal

- Link? [J]. *Endocrine*, 2014, 47(1):3-4
- [3] Kang KS. Abnormality on liver function test [J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2013, 16(4):225-232
- [4] Oh RC, Hustead TR. Causes and evaluation of mildly elevated liver transaminase levels [J]. *Am Fam Physician*, 2011, 84(9):1003-1008
- [5] Zhao X, Xiao J, Liao X, et al. Vitamin D status among young children aged 1-3 years: a cross-sectional study in Wuxi, China [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10):0141595
- [6] Akkermans MD, Van Der Horst-Graat JM, Eussen SR, et al. Iron and vitamin D deficiency in healthy young children in Western Europe despite current nutritional recommendations [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62(4):635-642
- [7] Buchebner D, Mcguigan F, Gerdhem P, et al. Vitamin D insufficiency over 5 years is associated with increased fracture risk; an observational cohort study of elderly women [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(12):2767-2775
- [8] Bozic M, Guzmán C, Benet M, et al. Hepatocyte vitamin D receptor regulates lipid metabolism and mediates experimental diet-induced steatosis [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4):748-757
- [9] Lee SM, Jun DW, Cho YK, et al. Vitamin D deficiency in non-alcoholic fatty liver disease: The chicken or the egg? [J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(1):191-197
- [10] Ng J, Paul A, Wright N, et al. Vitamin D levels in infants with biliary atresia: pre-and post-Kasai portoenterostomy [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62(5):746-750
- [11] Park Jm CP, Han SN. High fat diet-induced obesity alters vitamin D metabolizing enzyme expression in mice [J]. *Biofactors*, 2015, 41(3):175-182
- [12] Cashman KD, Kiely M. Tackling inadequate vitamin D intakes within the population: fortification of dairy products with vitamin D may not be enough [J]. *Endocrine*, 2016, 51(1):38-46
- [13] 赵光耀, 查洪. 早产儿 25 羟维生素 D 含量测定及相关因素分析 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(11):1643-1648
- [14] Firrincieli D, Zúñiga S, Rey C, et al. Vitamin D nuclear receptor deficiency promotes cholestatic liver injury by disruption of biliary epithelial cell junctions in mice [J]. *Hepatology*, 2013, 58(4):1401-1412
- [15] Colakoglu N, Kuloglu T, Ozan E, et al. Protective effects of vitamin D3 against d-galactosamine-induced liver injury in rats [J]. *Tissue Cell*, 2016, 48(4):356-360
- [16] Yang J, Chen Q, Tian S, et al. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in mouse liver ischemia reperfusion injury: regulation of autophagy through activation of MEK/ERK signaling and PTEN/PI3K/Akt/mTORC1 signaling [J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(12):2630-2645
- [17] Kitson MT, Pham A, Gordon A, et al. High-dose vitamin D supplementation and liver histology in NASH [J]. *Gut*, 2016, 65(4):717-718
- [18] Nelson JE, Roth CL, Wilson LA, et al. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of non-alcoholic steatohepatitis in adults with non-alcoholic fatty liver disease: possible role for MAPK and NF-κB? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(6):852-863
- [19] 邓文升, 顾磊, 周鸿. 1, 25(OH)₂D₃ 抑制肝纤维化大鼠肝组织 TGF-β1 和 α-SMA 表达的研究 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2015, 27(3):214-217
- [20] Abramovitch S, Sharvit E, Weisman Y, et al. Vitamin D inhibits development of liver fibrosis in an animal model but cannot ameliorate established cirrhosis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 308(2):G112-G120
- [21] Reiter FP, Hohenester S, Nagel JM, et al. 1,25-(OH)₂-vitamin D3 prevents activation of hepatic stellate cells in vitro and ameliorates inflammatory liver damage but not fibrosis in the Abcb4^{fl/fl} model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 459(2):227-233

[收稿日期] 2017-02-27

热烈祝贺《南京医科大学(自然科学版)》在第三届中国学术期刊评价中被评为“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”! 本次共有 6448 种中文学术期刊参与评价, 经过综合评价后得到期刊相应的等级, 共计 1939 种学术期刊进入核心期刊区。