

NAFLD 患者血清 25(OH)D3, Vaspin 和 AIP 水平及其与疾病严重程度的相关性研究

延 华^a, 李 敏^b (陕西省人民医院 a. 老年病科; b. 保健办, 西安 710068)

摘要: **目的** 探讨非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 患者血清 25-羟维生素 D3[25-hydroxy vitamin D3, 25-(OH)D3]、内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂 (Vaspin)、血浆动脉粥样硬化指数 (atherogenic index of plasma, AIP) 水平及其与疾病严重程度之间的关系。**方法** 收集 2021 年 1 月~2023 年 1 月陕西省人民医院收治的 112 例 NAFLD 患者及同期健康体检人群 110 例作为研究对象。根据 B 超检查结果进一步将 NAFLD 分为轻度 ($n=52$)、中度 ($n=38$) 和重度 ($n=22$) 脂肪肝组。测量所有研究对象身高、体重、腰围 (WC) 和臀围, 计算体质量指数 (BMI) 及腰臀比 (WHR)。采用自动生化分析仪测定空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定 25(OH)D3 和 Vaspin 水平, 计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 和 AIP。分析 NAFLD 与健康对照组之间、不同严重程度 NAFLD 患者上述指标的差异。多因素 Logistic 回归分析影响 NAFLD 严重程度的因素。偏相关分析 25-(OH)D3 水平、Vaspin、AIP 和 NAFLD 严重程度之间的相关性。**结果** 112 例 NAFLD 患者中有 78 例 (69.6%) 患者 25(OH)D3 缺乏或不足, NAFLD 患者 Vaspin、25(OH)D3 和 AIP 平均水平为 7.12 ± 2.36 ng/ml, 17.24 ± 5.56 ng/ml 和 0.68 ± 0.13 。与对照组比较, NAFLD 组患者 BMI, WHR, TG, TC, LDL-C, ALT, AIP 和 HOMA-IR 升高 ($t=2.323, 2.145, 3.267, 2.532, 3.128, 3.134, 2.625, 5.041$), 而 Vaspin, 25-(OH)D3 水平降低 ($t=4.542, 5.163$), 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。与轻、中度 NAFLD 患者比较, 重度患者 BMI, WHR, TG, ALT, AIP 和 HOMA-IR 升高, 而 Vaspin, 25-(OH)D3 水平降低, 差异具有统计学意义 ($F=8.645 \sim 76.742$, 均 $P<0.05$)。Logistic 多因素分析显示 BMI (OR=1.922, 95%CI: 1.175 ~ 3.143), TG (OR=2.464, 95%CI: 1.263 ~ 4.807), AIP (OR=1.146, 95%CI: 1.045 ~ 1.257) 和 HOMA-IR (OR=1.298, 95%CI: 1.046 ~ 1.612) 为 NAFLD 危险因素, 而 Vaspin (OR=0.26, 95%CI: 0.097 ~ 0.698) 和 25-(OH)D3 (OR=0.271, 95%CI: 0.099 ~ 0.600) 为保护性因素。偏相关分析显示 25-(OH)D3 浓度与 Vaspin 水平之间呈正相关 ($r=0.53, P<0.01$), 而与 AIP, ALT, AST 和 HOMA-IR 呈负相关 ($r=-0.32, -0.26, -0.34, -0.27$, 均 $P<0.01$)。**结论** NAFLD 患者血清 25-(OH)D3, Vaspin 低表达、AIP 高表达与 NAFLD 相关并影响肝脏脂肪变。25-(OH)D3 是 NAFLD 一种潜在的靶点, 对 NAFLD 防治具有指导意义。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 25-羟维生素 D3; 内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂; 血浆动脉粥样硬化指数
中图分类号: R575.5; R446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 06-125-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.023

Serum Vitamin D, Vaspin, AIP Levels and Their Correlation with Disease Severity in Patients with NAFLD

YAN Hua^a, LI Min^b

(a. Departments of Geriatrics; b. Health Care Office, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum 25-hydroxy vitamin D3[25-(OH)D3] levels and adipofactor Vaspin and plasma atherosclerosis index (AIP) in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 112 patients with NAFLD admitted to Shaanxi Provincial People's Hospital from January 2021 to January 2023 and 110 healthy people in the same period were collected as the study objects. According to the results of B-ultrasound, NAFLD was further divided into mild ($n=52$), moderate ($n=38$) and severe ($n=22$) fatty liver groups. Height, weight, waist circumference (WC) and hip circumference of all subjects were measured, and body mass index (BMI) and waist-to-hip ratio (WHR) were calculated. Fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase

基金项目: 陕西省重点研发项目-社会发展领域 (编号 2022SF-450): 腺相关病毒介导的 shRNA 下调 IGFBP7 对非酒精性脂肪肝的影响; (编号 2021SF-352): 基于干部保健十年健康管理模式的团体单位健康管理服务适宜技术研究。

作者简介: 延华 (1980-), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事肝病的基础及临床研究, E-mail: yanhua_lucky@163.com。

通讯作者: 李敏 (1981-), 女, 本科, 副主任护师, 主要从事老年保健, E-mail: 48674346@qq.com。

(AST) were determined by automatic biochemical analyzer. The levels of 25-(OH)D3 and Vaspin were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and insulin resistance index (HOMA-IR) and AIP were calculated. The differences of the above indexes in NAFLD patients with different severity were analyzed between the healthy control group and NAFLD patients. Multivariate Logistic regression analysis of the factors affecting the severity of NAFLD. Partial correlation analysis was performed for correlations between 25-(OH)D3 levels, Vaspin, AIP, and NAFLD severity. **Results** Among the 112 NAFLD patients, 78 (69.6%) were deficient or insufficient in 25-(OH)D3, and the Vaspin, 25(OH)D3 and AIP mean level in NAFLD patients was $7.12 \pm 2.36\text{ng/ml}$, $17.24 \pm 5.56\text{ng/ml}$ and 0.68 ± 0.13 . Compared with the control group, BMI, WHR, TG, TC, LDL-C, ALT, AIP and HOMA-IR in NAFLD group ($t=2.323, 2.145, 3.267, 2.532, 3.128, 3.134, 2.625, 5.041$) were increased, while Vaspin, 25-(OH)D3 levels were decreased ($t=4.542, 5.163$), in which the differences were statistical significance (all $P<0.05$). Compared with patients with mild and moderate NAFLD, BMI, WHR, TG, ALT, AIP and HOMA-IR were increased in patients with severe NAFLD, while Vaspin, 25-(OH)D3 levels were decreased, with statistical significance ($F=8.645\sim 76.742$, all $P<0.05$). Logistic multivariate analysis showed that BMI (OR=1.922, 95%CI: 1.175-3.143), TG (OR=2.464, 95%CI: 1.263 ~ 4.807), AIP (OR= 1.146, 95%CI: 1.045 ~ 1.257) and HOMA-IR (OR=1.298, 95%CI: 1.046 ~ 1.612) were risk factors for NAFLD. Vaspin (OR= 0.26, 95%CI: 0.097 ~ 0.698) and 25-(OH)D3 (OR=0.271, 95%CI: 0.099 ~ 0.600) were protective factors. Partial correlation analysis showed that 25-(OH)D3 concentration was positively correlated with Vaspin level ($r=0.53, P<0.01$), but negatively correlated with AIP, ALT, AST and HOMA-IR ($r=-0.32, -0.26, -0.34, -0.27$, all $P<0.01$). **Conclusion** The low expression of serum 25-(OH) D3, Vaspin, and high expression of AIP in patients with NAFLD are associated with NAFLD and affect liver steatosis. 25-(OH)D3 is a potential drug target for NAFLD and has guiding significance for the prevention and treatment of NAFLD.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease; 25-hydroxy vitamin D3; vaspin; atherosclerosis index of plasma

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是全球最常见的慢性肝病^[1], 以肝细胞脂肪变性和脂肪蓄积为特征的临床病理综合征。如不加以预防及治疗, 最终可导致肝硬化和肝癌^[2]。因此, 早期识别和判断疾病的严重程度是目前研究的重点。25-羟维生素 D3[25-hydroxy vitamin D3, 25-(OH)D3] 是人体维生素 D 的主要形式, 反映机体是否缺乏维生素 D^[3], 同时 25-(OH)D3 缺乏可能是 NAFLD 患者胰岛素抵抗的重要原因^[4]。有研究发现脂肪因子 Vaspin 在 NAFLD 发病机制中起重要的作用^[5]。25-(OH)D3 可通过脂肪组织中维生素 D 受体对脂肪因子的释放产生积极或消极的影响^[6]。NAFLD 患者 Vaspin 水平可能下降以及抗炎、调节胰岛素抵抗的功能受损^[7]。研究提示心血管疾病是 NAFLD 患者死亡的主要原因^[8]。血浆动脉粥样硬化指数 (atherogenic index of plasma, AIP), 即三酰甘油 (TG) 与高密度脂蛋白 - 胆固醇 (HDL-C) 的比值, 是预测心血管疾病的潜在生物标志物^[9]。但目前较少有研究同时评价 NAFLD 患者上述三种指标与疾病之间的关系。故本研究旨在探索 NAFLD 患者 25-(OH)D3, Vaspin 水平、AIP 之间的关系, 以期为 NAFLD 治疗和预防提供新的手段和思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象 2021 年 1 月 ~ 2023 年 1 月陕西省人民医院收治的 112 例 NAFLD 患者作为 NAFLD 组, 其中男性 58 例, 女性 54 例, 平均年龄

42.15 ± 4.73 岁。纳入标准: ①无饮酒史, 男性折合乙醇量 $< 140\text{g/w}$, 女性 $< 70\text{g/w}$; ② NAFLD 诊断根据《非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 年更新版)》的诊断标准^[10], B 超根据肝脏前场回声增强 (“明亮肝”)、远场回声衰减, 以及肝内管道结构显示不清楚的特征诊断脂肪肝; ③在其他医院无相关治疗。排除标准: ①病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝病和肝豆状核变性患者; ②患者孕期和哺乳期; ③患有可引起脂肪肝的全肠外营养和自身免疫的患者; ④近三个月内服用影响肝功能、钙磷代谢药物如类固醇激素、噻嗪类利尿剂、活性维生素 D 和二磷酸盐制剂等。选取同期健康体检人群 110 例作为对照组, 其中男性 57, 女性 53 例, 平均年龄 43.12 ± 4.61 岁; 两组基线比较差异无统计学意义 ($\chi^2=12.137, t=1.531$, 均 $P>0.05$)。本研究经陕西省人民医院伦理委员会批准。参与本研究的患者有完整的临床资料。所有受试者及其家属签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 日立 7060 全自动生化分析仪 (日本), 25-(OH)D3 和 Vaspin 酶联免疫吸附试验试剂盒 (瑞士罗氏公司), 离心机 (上海浦东天本离心机械有限公司)。

1.3 方法 测量患者的身高、体重、腰围 (WC), 计算体质指数 (BMI)。臀围测量了臀部最宽的部分, 并确定了腰臀比 (WHR)。

所有研究对象禁食 12h, 采静脉血 6ml, 室温放置 30min。血清在 1500g , 4°C 下离心 10min 分

离血清, -20℃保存统一检测。采用全自动生化分析仪测定血清空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及天门冬氨酸氨基转移酶(AST)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定25-(OH)D3和Vaspin水平。所有操作严格按照操作说明及试剂说明书进行。采用稳态模式评估法测定胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。HOMA-IR=FPG×FINS/22.5。动脉粥样硬化指数(AIP)计算为 $\log_{10} \frac{TG}{HDL-C}$ 。维生素D分类标准: 25-(OH)D3 < 10 ng/ml为维生素D缺乏, 10 ng/ml ≤ 25-(OH)D3 < 30 ng/ml为维生素D不足, 25-(OH)D3 ≥ 30 ng/ml为维生素D正常^[11]。

1.4 统计学分析 采用SPSS17.0版统计软件进行统计分析。计量资料进行K-S正态性检验, 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较行单因素方差分析, 两两比较行SNK-*q*检验, 两组间计量资料比较行独立样本*t*检验。计数资料以*n*(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。Logistic多因素分析影响NAFLD严重程度的因素, 采用偏相关分析来评估维生素D浓度与其他变量的相关关系。*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NAFLD患者一般资料及与对照组临床指标比较 见表1。研究共纳入112例NAFLD患者, 110例健康体检人群作为对照组。其中78例(69.64%) NAFLD患者25-(OH)D3缺乏或不足, NAFLD组患

者BMI, WHR, TG, TC, LDL-C, ALT, AIP和HOMA-IR升高, 而Vaspin和25-(OH)D3水平降低, 差异具有统计学意义(均*P* < 0.05)。

表1 NAFLD患者和对照组临床指标比较($\bar{x} \pm s, n(\%)$)

| 项目 | NAFLD组 (<i>n</i> =112) | 对照组 (<i>n</i> =110) | <i>t</i> / χ^2 | <i>P</i> |
|-------------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------|----------|
| BMI(kg/m ²) | 27.32 ± 3.37 | 25.51 ± 3.25 | 2.323 | 0.033 |
| WC(cm) | 85.18 ± 9.21 | 84.26 ± 9.72 | 1.631 | 0.382 |
| WHR | 0.85 ± 0.03 | 0.83 ± 0.01 | 2.145 | 0.035 |
| TG(mmol/L) | 1.92 ± 0.53 | 1.51 ± 0.21 | 3.267 | 0.003 |
| TC(mmol/L) | 4.56 ± 1.72 | 4.31 ± 1.34 | 2.532 | 0.025 |
| LDL-C(mmol/L) | 2.76 ± 0.65 | 2.17 ± 0.53 | 3.128 | 0.003 |
| HDL-C(mmol/L) | 1.03 ± 0.31 | 1.21 ± 0.52 | 1.293 | 0.421 |
| ALT(U/L) | 24.27 ± 18.36 | 22.01 ± 18.36 | 3.134 | 0.012 |
| AST(U/L) | 26.62 ± 19.47 | 25.18 ± 17.26 | 0.917 | 0.516 |
| Vaspin (ng/ml) | 7.12 ± 2.36 | 9.34 ± 3.15 | 4.542 | 0.002 |
| 25-(OH)D3 缺乏或不足 | 78 (69.64) | 38 (34.55) | 4.125 | 0.003 |
| 25-(OH)D3 (ng/ml) | 17.24 ± 5.56 | 25.18 ± 4.72 | 5.163 | 0.001 |
| AIP | 0.68 ± 0.13 | 0.53 ± 0.21 | 2.625 | 0.023 |
| HOMA-IR | 3.25 ± 1.67 | 2.47 ± 1.57 | 5.041 | 0.001 |

2.2 不同严重程度脂肪肝患者临床指标比较 见表2。112例NAFLD患者中轻度脂肪肝患者52例(46.4%)、中度脂肪肝患者38例(38.9%), 重度脂肪肝患者22例(19.6%)。与轻、中度NAFLD患者比较, 重度患者BMI, WHR, TG, ALT, AIP和HOMA-IR升高, 而Vaspin和25-(OH)D3水平降低, 差异具有统计学意义(均*P* < 0.05)。

表2 不同严重程度脂肪肝患者临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 轻度组(<i>n</i> =52) | 中度组(<i>n</i> =38) | 重度组(<i>n</i> =22) | <i>F</i> | <i>P</i> |
|-------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|----------|----------|
| BMI(kg/m ²) | 24.12 ± 2.13 | 26.71 ± 1.54 | 30.32 ± 3.37 ^{*#} | 17.525 | 0.001 |
| WC(cm) | 83.3 ± 8.21 | 84.27 ± 9.11 | 86.1 ± 9.25 | 2.641 | 0.151 |
| WHR | 0.79 ± 0.05 | 0.82 ± 0.04 | 0.86 ± 0.03 ^{*#} | 8.645 | 0.021 |
| TG(mmol/L) | 1.72 ± 0.47 | 1.91 ± 0.52 | 2.05 ± 0.64 ^{*#} | 30.253 | 0.000 |
| TC(mmol/L) | 4.24 ± 1.38 | 4.53 ± 1.46 | 4.62 ± 1.51 | 0.938 | 0.528 |
| LDL-C(mmol/L) | 2.36 ± 0.75 | 2.65 ± 0.63 | 3.02 ± 1.25 | 1.392 | 0.402 |
| HDL-C(mmol/L) | 1.23 ± 0.53 | 1.03 ± 0.32 | 0.08 ± 0.41 | 1.065 | 0.469 |
| ALT(U/L) | 17.18 ± 10.32 | 23.16 ± 15.12 | 45.21 ± 14.56 ^{*#} | 9.416 | 0.015 |
| AST(U/L) | 24.02 ± 20.18 | 25.12 ± 19.27 | 26.74 ± 18.24 | 1.851 | 0.325 |
| Vaspin (ng/ml) | 8.13 ± 2.26 | 7.12 ± 2.53 | 5.32 ± 2.17 ^{*#} | 26.612 | 0.001 |
| 25-(OH)D3 (ng/ml) | 18.03 ± 5.24 | 17.12 ± 6.16 | 14.14 ± 5.71 ^{*#} | 76.742 | 0.000 |
| AIP | 0.51 ± 0.82 | 0.62 ± 0.11 | 0.78 ± 0.53 ^{*#} | 9.471 | 0.012 |
| HOMA-IR | 2.70 ± 1.35 | 3.01 ± 1.47 | 4.75 ± 1.82 ^{*#} | 68.462 | 0.000 |

注: *与轻度组相比 *t*=6.535, 4.513, 7.935, 9.023, 12.546, 13.012, 31.234, 20.165, 均*P* < 0.05; #与中度组相比 *t*=4.234, 3.126, 6.237, 7.562, 8.231, 10.356, 17.147, 12.836, 均*P* < 0.05。

2.3 影响NAFLD严重程度的Logistic多因素分析

见表3。以非酒精性脂肪肝为因变量, 以BMI,

WC, WHR, TG, TC, LDL-C, HDL-C, ALT, AST, Vaspin, 25-(OH)D3, AIP 和 HOMA-IR 为自变量, 作多因素 Logistic 回归, 其中 BMI, TG,

AIP 和 HOMA-IR 为 NAFLD 危险因素, 而 Vaspin 和 25-(OH)D3 则是 NAFLD 保护性因素, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表3 影响 NAFLD 严重程度的 Logistic 多因素分析

| 因素 | β | SE | Wald χ^2 | OR | 95%CI | P |
|-----------|---------|-------|---------------|-------|---------------|-------|
| BMI | 0.635 | 0.251 | 4.612 | 1.922 | 1.175 ~ 3.143 | 0.023 |
| TG | 0.902 | 0.316 | 6.823 | 2.464 | 1.263 ~ 4.807 | 0.004 |
| AIP | 0.136 | 0.132 | 3.527 | 1.146 | 1.045 ~ 1.257 | 0.011 |
| Vaspin | -1.347 | 0.117 | 5.136 | 0.26 | 0.097 ~ 0.698 | 0.007 |
| 25-(OH)D3 | -1.41 | 0.142 | 5.235 | 0.271 | 0.099 ~ 0.600 | 0.002 |
| HOMA-IR | 1.042 | 0.322 | 11.621 | 1.298 | 1.046 ~ 1.612 | 0.005 |

2.4 血清 25(OH)D3 水平与 Vaspin, AIP 和脂肪肝严重程度之间的相关性分析 研究显示 25-(OH)D3 水平与 Vaspin, AIP 和脂肪肝的程度具有显著相关性, 血清 25-(OH)D3 水平与 AIP, ALT, AST 和 HOMA-IR 呈负相关 ($r = -0.32, -0.26, -0.34, -0.27$, 均 $P < 0.05$), 而与 Vaspin 水平呈正相关 ($r = 0.53$, $P = 0.001$)。

3 讨论

由于肥胖和代谢综合征的流行, 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的发病率逐年上升, 已成为发达国家肝衰竭和肝细胞癌的重要原因^[12]。肝脏是葡萄糖、蛋白质、脂肪三大营养物质代谢的重要场所, 在胰岛素控制下维持机体能量的稳定。通常肝脏从血液中摄取游离脂肪酸合成 TG, TG 在肝脏内质网合成后, 与载脂蛋白合成极低密度脂蛋白, 由肝细胞分泌入血而转运至肝外。既往研究认为^[2], 胰岛素抵抗在 NAFLD 发病过程中起重要作用。发生胰岛素抵抗时, 严重影响能量平衡和代谢, 脂质过氧化使得三羧酸循环受到抑制, 线粒体脂肪酸氧化能力降低, 载脂蛋白缺乏, 极低密度脂蛋白分泌出现障碍, 加之一些细胞因子 (如 TNF- α) 的参与, 使得游离脂肪酸增加, 从而 TG 沉积在肝脏中, 形成脂肪肝。同时胰岛素抵抗还可加剧糖代谢紊乱, 进而出现糖耐量受损和糖尿病的发生。肝脏不仅在糖脂代谢中有重要作用, 而且也是 25-(OH)D3 生长的重要场所。本研究发现, 与对照组比较, NAFLD 组患者 BMI, WHR, TG, TC, LDL-C, ALT, AIP 和 HOMA-IR 升高, 而 25-(OH)D3, Vaspin 水平降低。这与国内顾熙东等^[13]的研究类似。表明 NAFLD 患者存在糖脂代谢、维生素 D 代谢紊乱和胰岛素抵抗。进一步与轻、中度脂肪肝组相比, 重度脂肪肝组胰岛素抵抗和糖脂代谢相关指标升高, 而 Vaspin, 25-(OH)D3 水平降低。这提示 25-(OH)D3, AIP, Vaspin 和胰岛素抵抗可能参与 NAFLD 患者糖脂代谢紊乱的发生。维生素 D 和维生素 D 受体参与调节许多与炎症反应、胰岛素功能和代谢相关的机制,

可能对 NAFLD 患者的葡萄糖耐量和胰岛素抵抗有影响, 并直接或间接影响肝脏的功能。结合本研究, 25-(OH)D3 缺乏后, ALT, AST 及 HOMA-IR 升高, 胰岛素抵抗能够促进 NAFLD 发生, 反之 NAFLD 又进一步加剧了患者胰岛素抵抗的程度, 加重肝功能及糖脂代谢紊乱。

维生素 D 是一种多效激素, 其功能超出了钙稳态调节和骨矿化, 有研究表明维生素 D 参与介导许多免疫炎症性和代谢过程^[14]。维生素 D 活性形式 25-(OH)D3 和维生素 D 受体 (VDR) 轴已被研究证实与几个器官和组织的代谢途径紊乱有关, 主要是与代谢调节有关的器官和组织, 如骨骼肌、脂肪组织、胰腺和肝脏^[15]。维生素 D 缺乏症的出现与胰岛素抵抗相关疾病的发生或发展有关, 如代谢综合征和 NAFLD^[15-16]。SHARIFI 等^[17]人研究了补充维生素 D 对 NAFLD 患者血清转氨酶、胰岛素抵抗、氧化应激和炎症生物标志物的影响, 结果显示 25-(OH)D3 可作为 NAFLD 患者的辅助治疗, 减轻全身炎症和脂质过氧化。本研究提示 NAFLD 患者 25-(OH)D3 缺乏和不足者比例较高, 与 NAFLD 呈负相关, 这可能与 NAFLD 患者除肌肉水平外, 肝脏和脂肪组织的胰岛素敏感性也降低, 25-(OH)D3 通过增加肌肉细胞中的胰岛素受体或提高胰岛素受体对胰岛素的敏感性及对过氧化物酶体增殖物激活受体 δ 的影响, 提高胰岛素敏感性^[18]。本研究 Logistic 多因素分析提示 BMI, TG, AIP 和 HOMA-IR 为危险因素, 而 25-(OH)D3 是 NAFLD 保护性因素, 进一步说明 25-(OH)D3 在 NAFLD 发生、发展中起到重要的作用。因此, 补充维生素 D 可能改善 NAFLD 患者的胰岛素抵抗, 进而可改善肝脏功能及糖脂代谢。

血浆动脉粥样硬化指数 (AIP) 是 TG/HDL-C 的一种转化, 升高 TG 和 / 或降低 HDL-C 可以升高 AIP。血脂异常是动脉粥样硬化的高危因素。AIP 已被证明是比单一 LDL-C 或 TC 更有用的动脉粥样硬化和心血管风险的标志, 可预测动脉粥样硬化和

心血管疾病发生的风险。LORVAND AMIRI 等^[19]人研究发现在低热量饮食中补充维生素 D12 周后, HDL 和 TG 水平有显著改善。DABBAGHMANESH 等^[20]人研究发现在补充 25-(OH)D3 三个月后, 干预组和安慰剂组对比, 只有干预组的高 HDL-C 水平在治疗结束后显著。在本研究中, 我们观察到 25-(OH)D3 缺乏或不足的患者比 25-(OH)D3 充足的患者有更高的 AIP 值。进一步偏相关分析血清 25-(OH)D3 水平与 AIP 呈负相关。研究结果表明, 25-(OH)D3 缺乏可能增加血脂异常的风险。这可能的机制是脂质代谢异常通过肝脏脂肪积累而增加炎症、氧化应激的产生, 在 NAFLD 的发病机制中发挥重要作用。固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element-binding proteins, SREBPs) 是控制脂质稳态的转录因子, 维生素 D 可能通过抑制 SREBPs 的激活来调节脂质代谢^[21]。25-(OH)D3 还可增加肠道钙的吸收, 减少肝脏合成和分泌 TG。由于不溶性钙-脂肪复合物的形成, 肠道钙含量的增加会降低肠道对脂肪酸的吸收, 从而影响 NAFLD。

Vaspin 是丝氨酸蛋白酶抑制剂家族成员, 是一种胰岛素增敏的脂肪因子, 在代谢性疾病中表达, 以对抗胰岛素抵抗和炎症并发症, 并可能在 NAFLD 的发生和进展中发挥抑制作用。有研究显示 Vaspin 与 NAFLD 患者的胰岛素抵抗、hs-CRP 和 IL-6 之间存在显著相关性, 提示在肥胖和胰岛素抵抗情况下具有抗炎作用^[22]。AKTAS 等^[7]人研究认为 Vaspin 具有胰岛素增敏作用, 提示其在肥胖炎症并发症中具有代偿作用。我们研究发现 Vaspin 在 NAFLD 中降低, 并是 ANFLD 发生的危险因素, 与 25-(OH)D3 呈正相关, 可能 vaspin 通过调节细胞内钙离子浓度, 影响了 25-(OH)D3 的代谢和作用, 25-(OH)D3 水平的降低又导致 Vaspin 表达的下降, 二者相互影响^[23]。

综上, NAFLD 患者血清中 25-(OH)D3 低表达, 与 NAFLD 的严重程度、AIP 呈负相关, 与 Vaspin 呈正相关, 补充维生素 D 对 NAFLD 的防治具有指导作用。但本研究的样本中受试者的数量相对较少。其次, 关于本研究的横断面设计, 无法证实 NAFLD 患者所测得的脂肪因子水平与 25-(OH)D3 水平之间存在因果关系。脂肪因子和 25-(OH)D3 的确切联系需要在未来不同人群和更大样本量的研究中得到证实。

参考文献:

[1] CARIOU B, BYRNE C D, LOOMBA R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: a literature review[J]. Diabetes Obesity &

Metabolism, 2021, 23(5): 1069-1083.

[2] LI Bei, ZHANG Chuan, ZHAN Yutao. Nonalcoholic fatty liver disease cirrhosis: a review of its epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, management, and prognosis[J]. Canadian Journal of Gastroenterology Hepatology, 2018, 2018: 2784537.

[3] PRITCHET K, PRITCHETT R, OGAN D, et al. 25-(OH)D3 status of elite athletes with spinal cord injury relative to lifestyle factors[J]. Nutrients, 2016, 8(6): 374.

[4] GOSWAMI R, SAHA S, SREENIVAS V, et al. Vitamin D-binding protein, vitamin D status and serum bioavailable 25(OH)D of young Asian Indian males working in outdoor and indoor environments[J]. Journal of Bone and Mineral Metabolism, 2017, 35(2): 177-184.

[5] ADOLPH T E, GRANDER C, GRABHERR F, et al. Adipokines and non-alcoholic fatty liver disease: multiple interactions[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(8): 1649.

[6] ZORLU M, KISKAC M, CAKIRCA M, et al. Evaluation of the relation between vitamin D and serum omentin and vaspin levels in women[J]. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2016, 124(7): 440-443.

[7] AKTAS B, YILMAZ Y, EREN F, et al. Serum levels of vaspin, obestatin, and apelin-36 in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Metabolism, 2011, 60(4): 544-549.

[8] BARCHETTA I, ANGELICO F, DEL 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 Medicine, 2011, 9: 85.

[9] WON K B, HEO R, PARK H B, et al. Atherogenic index of plasma and the risk of rapid progression of coronary atherosclerosis beyond traditional risk factors [J]. Atherosclerosis, 2021, 324: 46-51.

[10] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 947-957.

National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a 2018 update [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2018, 34(5): 947-957.

[11] 夏维波, 李梅. 维生素 D 缺乏的评价、预防及治疗 - 内分泌学会临床实践指南 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(2): 144-146.

XIA Weibo, LI Mei. Evaluation, prevention, and treatment of vitamin D deficiency - endocrine society of clinical practice guidelines [J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2011, 4(2): 144-146.

[12] LONARDO A, MANTOVANI A, LUGARI S, et al. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity[J]. Annals of

- Hepatology, 2020, 19(4): 359-366.
- [13] 顾熙东, 章晓鹰, 孙学华. 非酒精性脂肪肝患者 ALT 升高相关危险因素分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3): 140-143.
GU Xidong, ZHANG Xiaoying, SUN Xuehua. Analysis of the related risk factors for elevated ALT level in patients with non-alcoholic fatty liver diseases[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(3): 140-143.
- [14] SZYMCAK-PAJÓR I, DRZEWOŚKI J, ŚLIWIŃSKA A. The molecular mechanisms by which vitamin D prevents insulin resistance and associated disorders[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(18): 6644.
- [15] BARCHETTA I, CIMINI F A, CAVALLO M G. Vitamin D supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: present and future[J]. Nutrients, 2017, 9(9): 1015.
- [16] CIMINI F A, BARCHETTA I, CAROTTI S, et al. Overview of studies of the vitamin D/vitamin D receptor system in the development of non-alcoholic fatty liver disease[J]. World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology, 2019, 10(2): 11-16.
- [17] 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.
- [18] PINELLI N R, JABER L A, BROWN M B, et al. Serum 25-hydroxy vitamin D and insulin resistance, metabolic syndrome, and glucose intolerance among Arab Americans[J]. Diabetes Care, 2010, 33(6): 1373-1375.
- [19] LORVAND AMIRI H, AGAH S, MOUSAVI S N, et al. Regression of non-alcoholic fatty liver by vitamin D supplement: a double-blind randomized controlled clinical trial[J]. Archives of Iranian Medicine, 2016, 19(9): 631-638.
- [20] DABBAGHMANESH M H, DANAFAR F, ESHRA-GHIAN A, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double blind placebo controlled trial[J]. Diabetes & Metabolic Syndrome, 2018, 12(4): 513-517.
- [21] MOHAMAD M I, EL-SHERBENY E E, BEKHET M M. The effect of vitamin D supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of the American College of Nutrition, 2016, 35(5): 399-404.
- [22] COLLINSON P. Laboratory medicine is faced with the evolution of medical practice[J]. Journal of Medical Biochemistry, 2017, 36(3): 211-215.
- [23] YANG Rongze, LEE M J, HU Hong, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action[J]. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2006, 290(6): E1253-E1261.

收稿日期: 2023-05-24

修回日期: 2023-08-18

(上接第47页)

- and a meta-analysis[J]. Lupus, 2023, 32(1): 83-93.
- [16] PISETSKY D S, THOMPSON D K, WAJDULA J, et al. Variability in antinuclear antibody testing to assess patient eligibility for clinical trials of novel treatments for systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(9):1534-1538.
- [17] CHATHAM W W, FURIE R, SAXENA A, et al. Long-term safety and efficacy of anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: results of a phase II open-label extension study[J]. Arthritis & Rheumatology, 2021, 73(5): 816-825.
- [18] 刘卫霞, 庞爱梅, 郭绪晓, 等. 血清抗核抗体荧光核型及抗核抗体谱检测在系统性红斑狼疮诊断中的应用价值分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2): 32-34, 38.
LIU Weixia, PANG Aimei, GUO Xuxiao, et al. Clinical value of examination of serum antinuclear antibody(ANA) fluorescence pattern and ANA spectrum on diagnosis of systemic lupus erythematosus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(2): 32-34, 38.
- [19] ZHANG Ting, DU Yong, WU Qingqing, et al. Salivary anti-nuclear antibody (ANA) mirrors serum ANA in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Research and Therapy, 2022, 24(1): 3.
- [20] PRADO M S, DELLAVANCE A, RODRIGUES S H, et al. Changes in the result of antinuclear antibody immunofluorescence assay on HEp-2 cells reflect disease activity status in systemic lupus erythematosus[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2020, 58(8): 1271-1281.
- [21] ZENG Yanli, ZHANG Yan, CHEN Qinggui, et al. Distribution of IgG subclass anti-nuclear antibodies (ANAs) in systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2021, 30(6): 901-912.
- [22] 晁亚妮, 盖玉萍, 赵咏梅, 等. 系统性红斑狼疮患者血清抗核抗体免疫荧光核型与特异性抗体谱的相关分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(5): 41-44, 61.
CHAO Yani, GE Yuping, ZHAO Yongmei, et al. Analysis of serum antinuclear antibody fluorescence patterns and specific antibodies profile in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(5): 41-44, 61.
- [23] 李毓, 张强. 抗核抗体检测受试者核谱及核型特征分析 [J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(9): 1254-1258.
LI Yu, ZHANG Qiang. Analysis of the nuclear spectrum and karyotype characteristics of subjects with antinuclear antibody[J]. Journal of Bengbu Medical College, 2022, 47(9): 1254-1258.
- [24] 许晓风, 崔莉, 王艳红, 等. 264例系统性红斑狼疮患者抗磷脂抗体与抗核抗体、抗双链DNA抗体关系的研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(1): 1-6.
XU Xiaofeng, CUI Li, WANG Yanhong, et al. A study of the relationship between anti-phospholipid antibody with anti-nuclear antibody and anti-dsDNA in 264 cases of systemic lupus erythematosus patients[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2023, 30(1): 1-6.

收稿日期: 2023-04-28

修回日期: 2023-07-03