

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.12.029

❖ 临床研究 ❖

# AIH患者外周血25-羟维生素D3水平及其与肝功能的相关性分析

黄俊俊, 胡冬

(绵阳市中心医院检验科, 四川 绵阳 621000)

**【摘要】目的:** 分析自身免疫性肝炎(AIH)患者外周血25-羟维生素D3[25-(OH)D3]水平及其与肝功能的相关性。**方法:** 选取187例AIH患者和同期150名体检健康者作为研究对象,并分别设为观察组和对照组;观察组再依据炎症活动度评分分为活动期组( $n=120$ )和缓解期组( $n=67$ );比较两组对象及观察组不同炎症活动度患者的外周血25-(OH)D3、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)水平,分析外周血25-(OH)D3水平与ALT、AST、TBIL、DBIL水平的相关性及25-(OH)D3对AIH的诊断效能。**结果:** 观察组患者外周血25-(OH)D3水平低于对照组( $P<0.05$ ),ALT、AST、TBIL及DBIL水平高于对照组( $P<0.05$ )。活动期组外周血25-(OH)D3水平低于缓解期组( $P<0.05$ ),ALT、AST、TBIL及DBIL水平高于缓解期组( $P<0.05$ )。相关分析显示,外周血25-(OH)D3与ALT、AST、TBIL、DBIL水平呈负相关性( $P<0.05$ )。ROC曲线分析显示,外周血25-(OH)D3诊断AIH的敏感度为91.70%、特异度为83.30%、AUC为0.917(95%CI:0.829~1.000)。**结论:** AIH患者外周血25-(OH)D3水平呈低表达,ALT、AST、TBIL及DBIL水平呈高表达,外周血25-(OH)D3水平的降低可能与肝功能下降有关。

**【关键词】** 自身免疫性肝炎;25-羟维生素D3;肝功能;相关性

**【中图分类号】** R575.1 **【文献标志码】** A

## The level of 25-dihydroxyvitamin D3 in peripheral blood and its correlation with liver function in patients with autoimmune hepatitis

HUANG Jun-jun, HU Dong

(Department of Laboratory Medicine, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, Sichuan, China)

**【Abstract】 Objective:** To analyze the level of peripheral blood 25-hydroxyvitamin D3 [25-(OH)D3] and its correlation with liver function in patients with autoimmune hepatitis (AIH). **Methods:** A total of 187 AIH patients were enrolled as observation group, 150 healthy people were selected as the control group during the same period. The observation group was divided into active phase group ( $n=120$ ) and remission phase group ( $n=67$ ) according to the inflammatory activity score. The levels of peripheral blood 25-(OH)D3 and liver function indexes [alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL)] were detected. The correlation between 25-(OH)D3 level and ALT, AST, TBIL, DBIL levels, and the efficacy of 25-(OH)D3 for AIH were analyzed. **Results:** The level of peripheral blood 25-(OH)D3 in observation group was lower than that in control group ( $P<0.05$ ), while levels of ALT, AST, TBIL and DBIL were higher than those in control group ( $P<0.05$ ). The level of peripheral blood 25-(OH)D3 in active phase group was lower than that in remission phase group ( $P<0.05$ ), while levels of ALT, AST, TBIL and DBIL were higher than those in remission phase group ( $P<0.05$ ). Correlation analysis showed that level of peripheral blood 25-(OH)D3 was negatively correlated with levels of ALT, AST, TBIL and DBIL ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the sensitivity, specificity and AUC of peripheral blood 25-(OH)D3 in diagnosing AIH were 91.70%, 83.30% and 0.917 (95% CI: 0.829~1.000). **Conclusion:** The level of peripheral blood 25-(OH)D3 is low, while levels of ALT, AST, TBIL and DBIL are high in AIH patients. The decrease of peripheral blood 25-(OH)D3 may be related to the decline of liver function.

**【Key words】** Autoimmune hepatitis; 25-dihydroxyvitamin D3; Liver function; Correlation

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是由自身免疫反应介导的慢性进行性肝脏炎症性疾病<sup>[1]</sup>,特征为血清转氨酶和免疫球蛋白G水平升

高;病情发展可以是慢性、潜伏性或急性,并可发展为肝硬化,甚至导致急性肝功能衰竭,严重危及患者的生命<sup>[2-3]</sup>。部分患者早期症状不典型,某些症状

与病毒性肝炎、狼疮相似,容易误诊。因此,寻找较好的辅助指标对 AIH 的诊断和治疗至关重要<sup>[4]</sup>。维生素 D 主要调节机体钙磷代谢,参与免疫调节<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>发现, AIH 存在维生素 D 缺乏,其严重程度可能与此有关。25-羟维生素 D3 [25 hydroxyvitamin D3, 25-(OH) D3] 是体内维生素 D 的存在形式<sup>[7]</sup>。本研究旨在探讨 AIH 患者外周血 25-(OH) D3 的表达水平,并分析其与肝功能的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2020 年 10 月绵阳市中心医院收治的 187 例 AIH 患者及 150 名同期体检健康者作为研究对象,并分别设为观察组和对照组。观察组中,男性 52 例,女性 135 例;平均年龄(52.37 ± 8.04)岁。对照组中,男性 27 例,女性 123 例;平均年龄(53.42 ± 8.11)岁。本研究经院伦理委员会审核批准,且两组对象一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组再依据炎症活动度评分分为活动期组( $n = 120$ )和缓解期组( $n = 67$ )。纳入标准:(1)符合 2008 年国际自身免疫性肝炎小组提出的 AIH 简化诊断积分系统,诊断积分  $\geq 7$  分<sup>[8]</sup>;(2)年龄 30 ~ 70 岁;(3)3 个月无维生素 D 补充史;(4)体检健康者无肝病史和自身免疫病史;(5)签署知情同意书。排除标准:(1)器质性疾病;(2)1 月内服用影响维生素 D 和激素者;(3)既往有甲状腺切除病史;(4)骨折及骨质疏松等病史;(5)影响维生素 D 吸收的胃肠道疾病。

### 1.2 方法

1.2.1 AIH 活动度评估 采用 Ishak 评分评估,包括界面性肝炎、小叶间炎、门脉炎及融合坏死;肝组

织活动指数(HAI)  $< 4$  为缓解期,  $HAI \geq 4$  为活动期。

1.2.2 25-(OH) D3 水平及肝功能指标测定 取晨起空腹静脉血 2 mL, 3 000 rpm 离心 10 min, 沉淀细胞后,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定外周血 25-(OH) D3、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)及直接胆红素(DBIL)水平。

### 1.3 观察指标

(1)外周血 25-(OH) D3 水平;(2)肝功能指标:包括 ALT、AST、TBIL 及 DBIL 水平;(3)外周血 25-(OH) D3 水平与 ALT、AST、TBIL 及 DBIL 水平的相关性;(4)外周血 25-(OH) D3 对 AIH 的诊断效能。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行单因素方差分析或 LSD- $t$  检验;相关性采用 Spearman 分析;诊断效能采用 ROC 曲线分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组研究对象外周血 25-(OH) D3 水平及肝功能指标比较

观察组外周血 25-(OH) D3 水平低于对照组( $P < 0.05$ ), ALT、AST、TBIL 及 DBIL 水平高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 观察组不同炎症活动度患者外周血 25-(OH) D3 水平及肝功能指标比较

活动期组患者外周血 25-(OH) D3 水平低于缓解期组( $P < 0.05$ ), ALT、AST、TBIL 及 DBIL 水平高于缓解期组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组研究对象外周血 25-(OH) D3 水平及肝功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	25-(OH) D3 (nmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (umol/L)	DBIL (umol/L)
观察组 ( $n = 187$ )	31.75 ± 10.25	265.14 ± 28.63	285.06 ± 27.74	92.77 ± 25.81	42.39 ± 12.04
对照组 ( $n = 150$ )	54.28 ± 13.84	17.32 ± 5.11	24.90 ± 7.43	10.08 ± 3.32	17.66 ± 5.23
$t$ 值	17.157	104.655	112.013	38.969	23.439
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 观察组不同炎症活动度患者外周血 25-(OH) D3 水平及肝功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	25-(OH) D3 (nmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (umol/L)	DBIL (umol/L)
活动期组 ( $n = 120$ )	36.18 ± 12.04	262.80 ± 27.66	281.52 ± 30.65	88.73 ± 24.69	39.92 ± 12.24
缓解期组 ( $n = 67$ )	49.56 ± 14.99	23.57 ± 8.96	31.22 ± 10.69	16.48 ± 5.02	21.86 ± 7.55
$t$ 值	9.088	101.707	95.446	57.586	15.816
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 外周血 25-(OH)D3 对 AIH 的诊断效能

外周血 25-(OH)D 诊断 AIH 的敏感度为 91.70%、特异度为 83.30、AUC 为 0.917 (95% CI: 0.829 ~ 1.000)。见图 1。

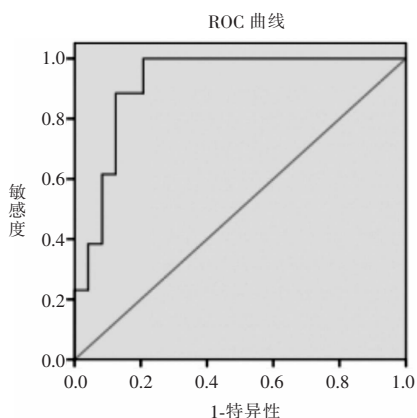


图 1 外周血 25-(OH)D3 对 AIH 的诊断效能 ROC 曲线

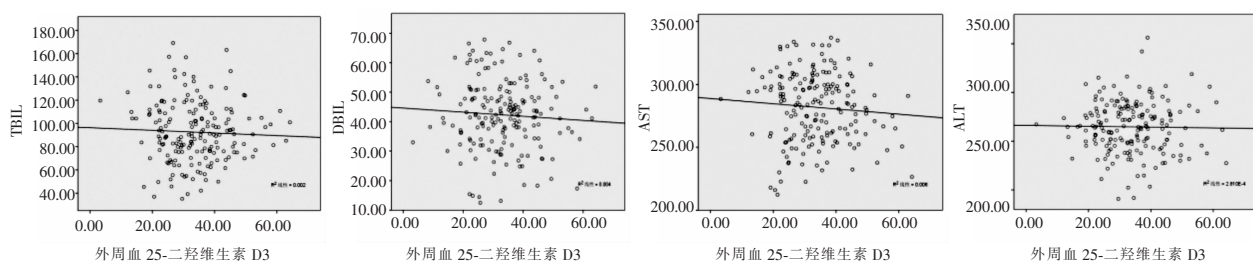


图 2 血清 25-(OH)D3 水平与 ALT、AST、TBIL 及 DBIL 水平的相关性

### 2.4 血清 25-(OH)D3 水平与 ALT、AST、TBIL 及 DBIL 水平的相关性

相关分析显示,血清 25-(OH)D3 水平与 ALT、AST、TBIL 及 DBIL 水平呈负相关 ( $P < 0.05$ )。见表 3 及图 2。

表 3 血清 25-(OH)D3 水平与 ALT、AST、TBIL 及 DBIL 水平的相关性

指标	ALT		AST		TBIL		DBIL	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
25-(OH)D3	-3.844	<0.001	-0.371	<0.001	-0.366	<0.001	-3.748	<0.001

## 3 讨论

AIH 属慢性肝炎,可能是诱发因素、自身抗原、遗传易感性和免疫调节网络间相互作用而导致的肝细胞损伤。由于起病慢,病程长,可影响患者的肾脏、甲状腺及内分泌功能,并逐渐发展为肝硬化、肝功能衰竭,危及患者的生命安全<sup>[9]</sup>。

维生素 D 是类固醇衍生物,在体内被肝脏和肾脏转化为 25-羟维生素 D3 [25-(OH)D3] 和 1,25-(OH)2 维生素 D [1,25-(OH)2D], 其中前者在血液中占 95% 左右。当维生素 D 缺乏时,肿瘤、骨病、心血管疾病和皮肤病的发病率明显增加<sup>[10-11]</sup>。相关报道显示,维生素 D 受体基因多态性会影响 25-(OH)D3 的活性,可诱发或加重 AIH。因此,AIH 病情与血清 25-(OH)D3 水平有一定的相关性<sup>[12]</sup>。AIH 患者存在肝功能异常,而 ALT、AST、TBIL 及 DBIL 可反映肝功能状态。本研究结果显示,观察组外周血 25-(OH)D3 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ), ALT、AST、TBIL 及 DBIL 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ),与田二军等<sup>[13]</sup>的报道一致,说明 AIH 患者外周血 25-(OH)D3 水平呈低表达,ALT、AST、TBIL 及 DBIL 水平呈高表达。AIH 患者外周血 25-(OH)

D3 水平降低,可能与下列因素有关<sup>[14]</sup>: (1) 肝细胞受到病毒的侵袭,肝脏 25-羟化酶的产生受到影响,维生素 D 的羟化作用受损; (2) 维生素 D 是脂溶性维生素,而肝脏是脂类合成、分解和代谢的重要器官,当肝脏发生病变时,病人体内的脂质水平会受到影响; (3) 患者食欲下降影响维生素 D 的吸收,肝脏受损,25-羟化酶活性降低,影响了维生素 D 向 25-OH VD 的转化。活动期组外周血 25-(OH)D3 水平低于缓解期组 ( $P < 0.05$ ), ALT、AST、TBIL 及 DBIL 水平高于缓解期组 ( $P < 0.05$ ),提示外周血上述各项指标水平能够反映肝脏组织学炎症活动度。因此,临床应根据外周血 25-(OH)D3 及肝功能指标水平进行针对性治疗,以缓解病情。ROC 分析显示,外周血 25-(OH)D3 诊断 AIH 的敏感度为 91.70%、特异度为 83.30、AUC 为 0.917 (95% CI: 0.829 ~ 1.000),提示外周血 25-(OH)D 水平对 AIH 具有一定的诊断价值,临床应加强监测,并进行针对性干预。相关性分析显示,外周血 25-(OH)D3 水平与 ALT、AST、TBIL、DBIL 水平呈负相关 ( $P < 0.05$ ),提示外周血 25-(OH)D3 水平与肝功能指标有一定的相关性,可能是肝脏中 25-羟化酶的产生受肝功能下降的影响,维生素 D 的吸收也受到影响。但目前

相关的研究较少,仍需要大量的实验与临床研究来证实。

综上所述,AIH 患者外周血 25-(OH)D3 水平呈低表达,ALT、AST、TBIL 及 DBIL 水平呈高表达,外周血 25-(OH)D3 水平的降低可能与肝功能下降有关。

#### 参考文献

[1] 谭康安,洪源,史婉婉,等. 自身免疫性肝炎患者外周血浆细胞 T-bet 表达水平升高与肝损害的相关性[J]. 中华肝脏病杂志, 2019,27(7):541-546.

[2] Borssén Åsa D, Palmqvist R, Kechagias S, et al. Histological improvement of liver fibrosis in well-treated patients with autoimmune hepatitis: A cohort study[J]. *Medicine*, 2017, 96(34): e7708.

[3] 张西安,李婷,李斌,等. 自身免疫性肝炎 NLR,LMR,PLR 及肝功能指标检测结果分析[J]. 海南医学,2019,30(23):3047-3049.

[4] 李伟伟,耿晓松,侯丽娟,等. Th17 细胞及其相关因子在自身免疫性肝炎患者的表达及意义[J]. 肝脏,2018,23(5):407-410.

[5] 李伟伟,宋新文. 25-OH 维生素 D 与自身免疫性肝炎的相关性[J]. 新乡医学院学报,2017,34(12):1080-1084.

[6] 赖兰敏,彭梭平,陈曲波,等. 1,25-二羟维生素 D3 的免疫调节及其在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2019,35(17):2169-2173.

[7] 袁林,肖秀香,林建成,等. 外周血 25-羟维生素 D3 水平与婴幼

儿毛细支气管炎的相关性分析[J]. 中国小儿急救医学,2018, 25(11):839.

[8] 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)[J]. 临床肝胆病杂志,2016,25(1):9-22.

[9] Borssén Åsa D, Marschall HU, Bergquist A, et al. Epidemiology and causes of death in a Swedish cohort of patients with autoimmune hepatitis [J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2017, 52(9):1022-1028.

[10] 吴春婷,赵佳晖,肖瑶,等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清维生素 D 水平与肺功能的相关性研究[J]. 心脑血管病杂志,2018,37(5):410-414.

[11] 宋荟琴,路海荣. 哮喘患儿血清维生素 D 水平与哮喘控制,肺功能及免疫功能的相关性研究[J]. 检验医学与临床,2019,16(16):2335-2338.

[12] 邢娜,任立红. 儿童血清维生素 D 水平、自噬、免疫调节及机体各系统疾病的相关性综述[J]. 中国儿童保健杂志,2020,27(3):288-291.

[13] 田二军,王辉. 维生素 D 诱导调节性 T 细胞分化及其在自身免疫性肝炎发病中的作用[J]. 新乡医学院学报,2017,25(7):43-46.

[14] Kang FB, Li Y, Peng HY, et al. Clinical significance of peripheral CD16-positive monocytes in the patients with autoimmune hepatitis [J]. *International Journal of Immunology*, 2017, 40(3):257-262.

(收稿日期:2020-12-11

修回日期:2021-01-27)