

床医疗质量的提高。

REFERENCES

- [1] WANG F, ZHU D M, HU F P, et al. 2012 chinet surveillance of bacterial resistance in China [J]. Chin J Infect Chemother(中国感染与化疗杂志), 2013, 13(5): 321-330.
- [2] FARLEY J, ROSS T, KRALL J, et al. The prevalence, risk

factors and molecular epidemiology of methicillin-resistant staphylococcus aureus nasal and axillary colonization among psychiatric patients on admission to an academic center [J]. Am J Infect Control, 2013, 41(3): 199-203.

- [3] ANDRE C, MADHU H, ELIZABETH D, et al. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: A systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2010, 38(9): 1802-1808.

收稿日期: 2014-09-26

维生素 D 对肝硬化患者炎症及肠道通透性的影响

谢肖肖, 林刚, 杨纯英(浙江省台州市中心医院, 浙江 台州 318000)

摘要: 目的 探讨维生素 D 对肝硬化患者炎症及肠道通透性的影响。方法 将 124 例肝硬化患者随机分成观察组和对照组, 2 组常规治疗相同, 观察组给予骨化三醇胶丸($0.25 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗, 比较 2 组治疗前及治疗后 3 月炎症指标(TNF- α 、IL-6、IL-8)及肠道通透性指标(D-乳酸、内毒素、降钙素原)的差别。结果 2 组治疗后 TNF- α 、IL-6、IL-8 均较同组治疗前显著下降, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 观察组 TNF- α 、IL-6、IL-8 显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 2 组治疗后 D-乳酸、内毒素、降钙素原均较同组治疗前显著下降, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 观察组 D-乳酸、内毒素、降钙素原显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 2 组治疗后谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、直接胆红素、 γ -谷氨酰转移酶和碱性磷酸酶均较同组治疗前显著下降, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 补充维生素 D 可改善肝硬化患者炎症指标和肠道通透性, 但对肝功能无明显影响。

关键词: 维生素 D; 肝硬化; 炎症; 肠道通透性

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)08-1020-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.08.030

Effect of Supplementation Vitamin D on Inflammation and Intestinal Permeability in Patients with Liver Cirrhosis

XIE Xiaoxiao, LIN Gang, YANG Chunying(*The Central Hospital of Taizhou, Taizhou 318000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effect of supplementation vitamin D on inflammation and intestinal permeability in patients with liver cirrhosis. **METHODS** One hundred and twenty-four patients with liver cirrhosis were randomly divided into the observed group($n=62$) and the control group($n=62$). They all accepted the conventional treatment, but the patients in the observed group were given the treatment of calcitriol soft capsules ($0.25 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$) for 3 months. The difference of the inflammatory indexes (TNF- α , IL-6, IL-8) and intestinal permeability indexes (D-lactic acid, endotoxin, procalcitonin) were compared between the two groups before and after treatment. **RESULTS** The concentrations of TNF- α , IL-6, IL-8 after treatment were significantly lower than that before treatment in both of the two groups($P<0.05$). After treatment, the concentrations of TNF- α , IL-6, IL-8 in the observed group were significantly lower than that in the control group($P<0.05$). The concentrations of D-lactic acid, endotoxin, procalcitonin after treatment were significantly lower than that before treatment in both of the two groups($P<0.05$). After treatment, the concentrations of D-lactic acid, endotoxin, procalcitonin in the observed group were significantly lower than that in the control group($P<0.05$). After treatment, the concentrations of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, direct bilirubin, gamma glutamyl transferase and alkaline phosphatase were significantly lower than that before treatment in both of the two groups($P<0.05$). **CONCLUSION** Supplementation vitamin D can improve the inflammatory indexes and intestinal permeability in patients with cirrhosis, but has no significant effect on liver function.

KEY WORDS: vitamin D; cirrhosis; inflammation; intestinal permeability

作者简介: 谢肖肖, 女, 主治医师 Tel: 13566862516 E-mail: 31394877@qq.com

维生素 D 是一种必需维生素,它不仅具有调节血钙和骨骼稳态的作用,还具有免疫调节和抗炎作用,在人体的生命活动中具有举足轻重的地位^[1]。然而,维生素 D 缺乏是肝硬化患者最常见的并发症,发生率达 57%~85%^[2]。目前研究发现^[3],维生素 D 能够抑制 Th1 细胞激活及其细胞因子分泌,同时能够促进 Th2 细胞分泌抗炎因子。肝硬化患者常伴有不同程度炎症反应和肠道通透性增加,炎症细胞分泌大量的炎症因子,通过通透性增加的肠道黏膜入血,进而对机体产生损伤^[4]。然而,维生素 D 对肝硬化患者炎症因子及肠道通透性有无影响尚不清楚,本研究探讨维生素 D 对肝硬化患者炎症因子和肠道通透性的影响,为临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 3 月—2014 年 3 月在笔者所在医院门诊规律随访的肝硬化患者为研究对象,经医院伦理委员会批准。纳入标准:①临床、病理、影像学确诊为肝硬化;②25-羟维生素 D<15 ng·mL⁻¹;③签署知情同意书。排除标准:①出现腹膜炎、消化道出血、肝性脑病等严重并发症及其他感染性疾病;②治疗前 1 个月内及治疗过程中使用抗菌药物、益生菌及糖皮质激素者;③合并肿瘤、糖尿病或其他脏器功能不全者。随访分成观察组和对照组。观察组 62 例,其中男性 37 例,女性 25 例;年龄(63.54±6.56)岁;肝硬化病程(5.53±1.49)年;疾病分期:代偿期 29 例,失代偿期 33 例;原发病:病毒性肝炎 45 例,酒精性肝炎 8 例,其他 9 例。对照组 62 例,其中男性 35 例,女性 27 例;年龄(63.60±6.61)岁;肝硬化病程(5.48±1.45)年;疾病分期:代偿期 31 例,失代偿期 31 例;原发病:病毒性肝炎 44 例,酒精性肝炎 10 例,其他 8 例。2 组在性别、年龄、病程、疾病分期和原发病方面比较,差异均无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗方法 采用随机数字表法将入选患者随机分成观察组和对照组。2 组均给予积极治疗原发病(抗病毒、戒酒、促进酒精排泄、抗纤维化等),观察组在基础治疗(保肝、降酶、补充维生素、利尿等)上给予骨化三醇胶丸(上海罗氏制药有限公司,批号:J20050021;用法:0.25 μg·d⁻¹,

每天 1 次;规格:每片 0.25 μg)治疗。比较 2 组治疗前及治疗后 3 个月炎症指标、肠道通透性指标和肝功能的差别。

1.2.2 观察指标及检测方法 ①炎症指标:包括肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor alpha, TNF-α)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白介素-8(Interleukin-8, IL-8),采用酶联免疫吸附法测定,试剂盒由美国 PIERCE 公司生产。②肠道通透性:包括 D-乳酸、内毒素、降钙素原,分别采用改良酶学分光光度法、偶氮基质显色法和化学发光法测定,试剂盒均由深圳晶美生物公司提供。③肝功能:包括谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、γ-谷氨酰转氨酶(γ-GT)和碱性磷酸酶(ALP),采用自动生化仪自动检测。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后血清炎症因子的比较

2 组治疗前 TNF-α、IL-6、IL-8 比较,差异无统计学意义;2 组治疗后 TNF-α、IL-6、IL-8 均较同组治疗前显著下降,差异均有统计学意义(*P*<0.05);治疗后,观察组 TNF-α、IL-6、IL-8 显著低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 2 组治疗前后血清炎症因子的比较(*n*=62, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum inflammatory factors in the two groups before and after treatment(*n*=62, $\bar{x} \pm s$)

项目	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TNF-α/pg·mL ⁻¹	42.81±11.79	32.46±8.72 ¹⁾²⁾	42.69±11.64	37.68±7.67 ¹⁾
IL-6/μg·mL ⁻¹	32.54±6.76	25.89±6.38 ¹⁾²⁾	32.48±6.66	28.78±5.82 ¹⁾
IL-8/ng·mL ⁻¹	8.51±1.44	5.15±0.96 ¹⁾²⁾	8.47±1.39	6.49±1.15 ¹⁾

注:与同组治疗前比较,¹⁾*P*<0.05;与对照组治疗后比较,²⁾*P*<0.05。
Note: Compared with the same group before treatment, ¹⁾*P*<0.05; compared with the control group after treatment, ²⁾*P*<0.05.

2.2 2 组治疗前后肠道通透性指标的比较

2 组治疗前 D-乳酸、内毒素、降钙素原比较,差异无统计学意义;2 组治疗后 D-乳酸、内毒素、降钙素原均较同组治疗前显著下降,差异均有统

计学意义($P<0.05$); 治疗后, 观察组 D-乳酸、内毒素、降钙素原显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 结果见表 2。

表 2 2 组治疗前后肠道通透性指标的比较($n=62, \bar{x} \pm s$)
Tab. 2 Comparison of intestinal permeability indexes in the two groups before and after treatment($n=62, \bar{x} \pm s$)

项目	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
D-乳酸/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	18.83 $\pm$ 3.26	9.46 $\pm$ 2.22 ¹⁾²⁾	18.76 $\pm$ 3.18	12.68 $\pm$ 2.67 ¹⁾
内毒素/ $\text{EU} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.51 $\pm$ 0.13	0.25 $\pm$ 0.06 ¹⁾²⁾	0.49 $\pm$ 0.12	0.32 $\pm$ 0.09 ¹⁾
降钙素原/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	10.21 $\pm$ 2.44	5.16 $\pm$ 1.36 ¹⁾²⁾	10.15 $\pm$ 2.39	7.49 $\pm$ 1.17 ¹⁾

注: 与同组治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, ²⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with the same group before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the control group after treatment, ²⁾ $P<0.05$.

2.3 2 组治疗前后肝功能的比较

2 组治疗前 ALT、AST、TBIL、DBIL、 γ -GT、ALP 比较, 差异均无统计学意义; 2 组治疗后 ALT、AST、TBIL、DBIL、 γ -GT、ALP 均较同组治疗前显著下降, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 2 组 ALT、AST、TBIL、DBIL、 γ -GT、ALP 比较, 差异均无统计学意义, 结果见表 3。

表 3 2 组治疗前后肝功能的比较($n=62, \bar{x} \pm s$)
Tab. 3 Comparison of liver function in the two groups before and after treatment($n=62, \bar{x} \pm s$)

项目	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	56.35 $\pm$ 6.56	53.78 $\pm$ 6.42 ¹⁾	56.63 $\pm$ 6.64	53.33 $\pm$ 6.39 ¹⁾
AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	63.78 $\pm$ 7.49	60.63 $\pm$ 7.23 ¹⁾	63.85 $\pm$ 7.53	60.42 $\pm$ 7.18 ¹⁾
TBIL/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	71.18 $\pm$ 8.26	56.85 $\pm$ 6.33 ¹⁾	71.26 $\pm$ 8.30	57.10 $\pm$ 6.25 ¹⁾
DBIL/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	48.65 $\pm$ 5.62	40.73 $\pm$ 5.32 ¹⁾	48.72 $\pm$ 5.69	41.56 $\pm$ 5.27 ¹⁾
γ -GT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	72.53 $\pm$ 8.38	61.89 $\pm$ 7.25 ¹⁾	72.60 $\pm$ 8.45	62.11 $\pm$ 7.32 ¹⁾
ALP/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	76.65 $\pm$ 8.62	65.78 $\pm$ 7.71 ¹⁾	76.70 $\pm$ 8.70	66.13 $\pm$ 7.80 ¹⁾

注: 与同组治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with the same group before treatment, ¹⁾ $P<0.05$.

3 讨论

IL-6、IL-8、TNF- α 为肝硬化患者常见的炎症因子, 其中 IL-6 主要由单核巨噬细胞分泌, 能激活 T、B 淋巴细胞和 NK 细胞的合成与分化, 参与急性肝细胞炎症反应过程^[5]。IL-8 具有趋化和激活中性粒细胞作用, 参与了肝硬化患者炎症反应损伤过程^[5]。TNF- α 具有增强 NK 细胞杀伤靶细胞、激活 T 细胞和 B 细胞分化、增强吞噬的功能, 导致炎症反应放大^[5]。本研究发现, 治疗后, 观察组

TNF- α 、IL-6、IL-8 显著低于对照组, 提示补充维生素 D 具有降低肝硬化患者炎症因子的作用, 这可能因为这些肝硬化患者都存在维生素 D 缺乏, 而维生素 D 能够抑制 Th1 细胞激活及其细胞因子分泌, 同时能够促进 Th2 细胞分泌抗炎因子^[3]。既往尚缺乏补充维生素 D 对肝硬化患者炎症因子影响的相关研究, 但对 COPD 和糖尿病患者的研究均发现^[6-7], 补充维生素 D 可有效改善患者的炎症反应, 本研究与其结果相似, 为补充维生素 D 改善肝硬化患者炎症反应提供了理论依据。

肝硬化患者肠黏膜屏障的完整性受损, 肠道内的降钙素原、内毒素和 D 乳酸移位入血, 引发其血清浓度升高^[8], 因此, 本研究将降钙素原、内毒素和 D 乳酸作为评价肝硬化患者肠黏膜通透性的指标。本研究发现, 治疗后, 观察组 D-乳酸、内毒素、降钙素原显著低于对照组, 提示补充维生素 D 可有效改善肝硬化患者的肠黏膜通透性, 既往未见相关报道。分析其原因, 近年来研究发现, 维生素 D 作为一种类固醇激素, 可通过维生素 D 受体介导一种内源性的抗微生物多肽 cathelicidin 的表达, 后者具有广谱的抗微生物作用、趋化作用、脂多糖结合及中和作用, 为人体抵御感染性因子侵入的第一道防线^[9]。补充维生素 D 可增强维生素 D 受体介导的 cathelicidin 的表达, 故导致降钙素原、内毒素、D 乳酸等水平下降。

综上所述, 本研究发现补充维生素 D 可有效改善肝硬化患者炎症反应, 降低肠道通透性。然而, 本研究为单中心研究, 病例数较少, 观察时间较短, 尚存不足。

REFERENCES

- [1] KONG J, DING Y, ZHANG C, et al. Severe vitamin D-deficiency and increased bone turnover in patients with hepatitis B from northeastern China [J]. Endocr Res, 2013, 38(4): 215-222.
- [2] QIU X Y, OUYANG C, HU J Y, et al. Study on vitamin D deficiency of hepatic cirrhosis [J]. China Mod Med(中国当代医药), 2012, 19(18): 27-28.
- [3] YANG C Y, LEUNG P S, ADAMOPOULOS I E, et al. The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2013, 45(2): 217-226.
- [4] 潘小娟, 黄月霞. 双歧三联活菌胶囊对肝硬化患者血浆内毒素和炎症因子的影响[J]. 中国药物与临床, 2011, 11(9): 1056-1057.
- [5] WANG X D, ZHANG G L. Significance of the study on IL2, IL6, IL8 and TNF α in patients with hepatitis B [J]. Prevent Med Tribune(预防医学论坛), 2008, 14(4): 309-310.

- [6] ZHANG T W, FU H W, MAO L Q, et al. Effect of vitamin D supplement on bone mineral density and inflammatory factors in patients with COPD [J]. Clin Med J(临床药物治疗杂志), 2014, 12(3): 36-39.
- [7] LI X L, LI B Y. Effects of vitamin D3 supplementation on inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. J Soochow Univ(Med Sci Ed)(苏州大学学报: 医学版), 2012, 32(5): 671-673.
- [8] 宋于生, 赖卫国, 曾敏, 等. 部分性脾栓塞术治疗肝炎后肝硬化门脉高压合并脾功能亢进的临床疗效[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(24): 4077-4079.
- [9] AUVYNET C, ROSENSTEIN Y. Multifunctional host defense peptides: antimicrobial peptides, the small yet big players in innate and adaptive immunity [J]. Febs J, 2009, 276(22): 6497-6508.

收稿日期: 2015-01-15

2016 年《医药导报》征订启事

《医药导报》杂志系中国药理学会、华中科技大学同济医学院附属同济医院联合主办的医药专业期刊, 国内外公开发行人。是国家科技部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(第六版)中文核心期刊。被美国《化学文摘》(CA)、《国际药学文摘》(IPA)、《乌利希期刊指南》和《WHO 西太平洋地区医学索引》收录。还被万方数据库、中国学术期刊网络出版总库、中文科技期刊数据库等国内多家大型数据库收录。设有“特约稿”、“药物研究”、“药物与临床”、“药学进展”、“药物制剂与药品质量控制”、“用药指南”、“新药介绍”、“临床药师交流园地”、“药物不良反应”、“药事管理”、“世界新药信息”、“作者·编者·读者”等栏目, 每期组编某类药物或某类疾病的药物治疗专栏。读者对象是临床医师、药师、医药院校师生和医药研究所、药品检验所的科技工作者及药品监督管理、医药工商企业经营者。

《医药导报》创刊于 1982 年, 始终坚持刊物的科学性、实用性、信息性, 以普及、运用、服务为宗旨, 着重报道国内外医药研究新成果、新技术、新方法, 关注药物临床疗效和不良反应, 指导临床合理用药, 重视药品质量控制, 宣传最新医药政策法规, 在医药科研、生产、经营、使用间发挥纽带和桥梁作用。该刊已于 2006 年 7 月开通网站(<http://www.yydbzz.com> 或 www.yydb.cn), 作者、读者可通过网站首页作者投稿系统和作者查稿系统实现在线投稿、查稿, 通过过刊浏览栏目免费阅读和下载《医药导报》过刊文章, 通过新闻公告栏目了解国内外最新医药动态和编辑部有关信息, 通过编读往来栏目与编者互动交流。

《医药导报》杂志月刊, 每月 1 日出版, 2016 年每期 25.00 元, 全年 300.00 元(含邮资), 地址: 武汉市解放大道 1095 号同济医院《医药导报》编辑部, 邮政编码: 430030, E-mail: yydbzz@163.com。电话及传真: (027)83643083, 83666619, 83663559。国内总发行: 湖北省邮政报刊发行局。邮发代号 38-173。全国各地邮局均可订阅。国内统一刊号: CN42-1293/R, 国际标准出版物号: ISSN1004-0781。广告许可证: 武工商 0620 号。