

维生素 D3 对小鼠肝脏病理学及肝纤维化指标的影响

王家健¹, 蒋红梅¹, 胡朝晖², 黄献中², 谷俊莹^{1△} (1. 贵阳医学院医学检验学院, 贵阳 550004;
2. 广州金域医学检验中心, 广州 510330)

【摘要】 目的 探讨维生素 D3 (VitD3) 对四氯化碳(CCl₄) 诱导雌性 BALB/C 小鼠急性肝损伤 (acute liver injury) 中肝纤维化指标的影响及其病理学改变。**方法** 将 25 只 SPF 级雌性 BALB/C 小鼠随机分为正常对照组、模型组及 VitD3 高、中、低剂量干预组。VitD3 高、中、低剂量组分别每日给予 VitD3 15.0 μg、7.5 μg、1.0 μg 腹腔注射, 正常对照组与模型组腹腔注射等量生理盐水, 预处理 2 周。VitD3 预处理 1 周后, 模型组与 VitD3 高、中、低剂量组每只小鼠隔日腹腔注射 0.1% CCl₄ 橄榄油溶液 0.2 mL 造模, 正常对照组与模型组同步隔日腹腔注射生理盐水, CCl₄ 给药 7 d 后, 全部小鼠经麻醉眼眶采血, 分离肝脏并称质量, 光镜下观察肝组织 HE、Masson 及网状纤维染色的病理变化; 常规生化方法检测血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST); 放射免疫法检测血清透明质酸 (HA)、Ⅲ型前胶原 N 端肽 (PⅢNP)、Ⅳ型胶原 (CⅣ)、层粘连蛋白 (LN)。**结果** 与正常对照组比较, 模型组 BALB/C 小鼠肝脏指数和血清 ALT、AST、HA、LN、PⅢNP、CⅣ 皆显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。与模型组比较, VitD3 高、中剂量组的肝脏指数、ALT、AST、HA、LN、PⅢNP、CⅣ 均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** VitD3 能有效减轻 CCl₄ 诱导急性肝损伤小鼠肝组织的炎性活动度和纤维化程度, 提示 VitD3 具有一定的抗炎、抗纤维化作用。

【关键词】 维生素 D3; 肝损伤; 肝纤维化

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.12.020 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)12-1710-03

Effects of vitamin D3 on liver pathology and fibrotic profiles of mice experimental hepatic injury WANG Jia-jian¹, JIANG Hong-mei¹, HU Chao-hui², HUANG Xian-zhong², GU Jun-ying^{1△} (1. Department of Laboratory, Guiyang Medical College, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. Guangzhou Kingmed Center for Clinical Laboratory, Guangzhou, Guangdong 510330, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of vitamin D3 on liver pathology and fibrotic profiles, acute liver injury was produced in BALB/C mice by CCl₄. **Methods** Twenty five BALB/C mice were randomly and equally divided into five groups: control group, vehicle group, and three vitamin D3 groups ($n=5$ for each group). Doses of vitamin D3 were 15 μg, 7.5 μg, 1 μg in the vitamin D3 groups (daily, intraperitoneal), which were indicated as high, medium and low doses. Mice in control group and vehicle group were daily intraperitoneal injected with 0.9% NaCl. After the two weeks treatment, vehicle group and treatment groups were intraperitoneal injected with 0.1% CCl₄ in olive (0.2 mL/2 d, ip) 7 days later. Meanwhile, the control group was equivalently intraperitoneal injected with 0.9% NaCl daily. At the end of administration of CCl₄ solution, blood and liver tissue were harvested from all the mice. Pathological changes in liver tissues were analyzed by HE staining, reticular fiber staining and Masson staining. Alanine aminotransferase (ALT) and Aspartate transaminase (AST) were detected with routine biochemical method. Hyaluronic acid (HA), collagen type IV (CⅣ), laminin (LN), and collagen type III N-terminal peptide (PⅢNP) were detected with RIA. **Results** The levels of liver index, ALT, AST, HA, LN, PⅢNP, CⅣ were significantly higher in the vehicle group than that in the control group (all $P < 0.01$). Compared with vehicle group, the levels of serum liver index, ALT, AST, HA, LN, PⅢNP, CⅣ were significantly decreased after the treatment with vitamin D3 (all $P < 0.01$). **Conclusion** Vitamin D3 has anti-inflammation and anti-fibrosis effects in the mice experimental liver injuries induced by CCl₄, by reducing level of serum fibrosis in early liver fibrosis.

【Key words】 vitamin D3; experimental hepatic injury; liver fibrosis

维生素 D3 (VitD3) 是一种脂溶性类固醇衍生物, 可以维持血液中钙离子的动态平衡, 促进骨骼矿物化, 具有抗佝偻病作用。VitD3 在体内经过肝脏的羟化作用及肾脏活化后, 由机体多种组织细胞中广泛存在的维生素 D 受体 (VDR) 介导发挥作用。近年来有研究表明, VitD3 参与细胞的增殖、分化及凋亡, 具有免疫调节、抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤等多种生物学功能^[1-10]。本研究采用四氯化碳 (CCl₄) 建立小鼠急性肝损伤模型, 同时给予 VitD3 预处理, 探讨 VitD3 对急性肝损伤中

病理学特征及血清肝纤维化指标的影响。报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 BALB/C 小鼠 25 只, 雌性, 体质量 (20±2) g, SPF 级, 周龄为 5~6 周。由广东省医学实验动物中心提供, 合格证号: No. 44007200010966。

1.2 仪器与试剂 GC-2016γ 放射免疫计数器, 安徽中科中佳科学仪器有限公司。DL-45RC-L 低速冷冻大容量离心机。光学显微镜, 奥林巴斯。BSA223S 分析天平, 赛多利斯科学仪器

(北京)有限公司。CCl₄, 广东光华科技股份有限公司, 批号 20131230。VitD3 注射液, 上海通用药业股份有限公司, 批号 12118。橄榄油, 透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原 N 端肽(PⅢNP)、Ⅳ型胶原(CⅣ)、层粘连蛋白(LN)放射免疫试剂盒, 北京北方生物技术研究。丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST), 罗氏 ModularP+ISE900 系统检测。

1.3 方法

1.3.1 实验分组 BALB/C 小鼠饲养温度 20~26 ℃, 湿度 40%~70%, 12 h 光照和黑夜循环, 普通饲料喂养, 自由饮水, 经免疫观察 1 周, 适应新环境后, 随机分为 5 组, 分别为正常对照组(A)5 只, 模型组(B)5 只, VitD3 低剂量组(C)、VitD3 中剂量组(D)、VitD3 高剂量组(E)各 5 只。

1.3.2 实验方法 动物实验方法参照文献[10]加以改进。CCl₄ 使用橄榄油稀释至 0.1% 备用。VitD3 溶解于无菌医用生理盐水, 分别稀释至低、中、高剂量(1.0 μg、7.5 μg、15.0 μg)。低、中、高剂量组分别腹腔注射 1.0 μg、7.5 μg、15.0 μg VitD3(0.2 mL, ip), 每天 1 次, 正常对照组和模型组每日腹腔注射等剂量的生理盐水, 预处理 1 周后, 分别给予模型组、VitD3(低、中、高剂量)组隔日腹腔注射 0.1% CCl₄ 橄榄油溶液(0.2 mL, ip)制造实验性肝损伤模型, 正常对照组隔日给予同等量的生理盐水, 同时也每日给 VitD3 低、中、高剂量组分别腹腔注射 VitD3(1.0 μg、7.5 μg、15.0 μg)。VitD3 给予 2 周后全部小鼠禁食不禁水 15 h 后称质量, 在 10% 水合氯醛麻醉下眼眶采取全部血液, 3 000 r/min, 离心 5 min, 分离血清置于冰箱保存; 获取肝脏, 观察其形态并称质量, 取一小部分肝组织浸入福尔马林固定, 制作病理切片, 分别进行 HE、Masson 及网状纤维染色。见表 1。

表 1 动物实验方法

组别	0.1 CCl ₄ 橄榄油溶液 (隔日)(毫升/小鼠)	VitD3(每日) (微克/小鼠)	生理盐水 (毫升/小鼠)
A 组	—	—	0.2
B 组	0.2	—	0.2
C 组	0.2	1.0	—
D 组	0.2	7.5	—
E 组	0.2	15.0	—

注:—表示无数据。

1.4 肝脏指数计算 肝脏指数(%)=肝脏湿质量/小鼠体质量×100%。

1.5 病理形态学观察 肝组织病理切片分别进行 HE 染色、Masson 染色及胶原纤维染色, 肝组织的炎性活动度和纤维化

程度采用 METAVIR 系统评价。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组间比较使用单因素方差分析(ANOVA)。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VitD3 对 5 组 BALB/C 小鼠肝功能指标的影响 模型组 BALB/C 小鼠血清 ALT、AST 与正常对照组比较, 均显著升高, 差异有统计学意义(P<0.05)。VitD3 高剂量组和中剂量组小鼠血清 ALT、AST 均显著低于模型组, 差异有统计学意义(P<0.05)。VitD3 高剂量组 BALB/C 小鼠血清 ALT、AST 显著低于低剂量组, 差异有统计学意义(P<0.05)。AST/ALT 水平各组间差异无统计学意义(P>0.05)。见表 2。

2.2 VitD3 对 5 组 BALB/C 小鼠肝纤维化的影响 模型组 BALB/C 小鼠血清 HA、LN、PⅢNP、CⅣ与正常对照组比较, 均显著升高, 差异有统计学意义(P<0.01)。VitD3 高剂量组和中剂量组小鼠血清 HA、LN、PⅢNP、CⅣ、CG 均显著低于模型组, 差异有统计学意义(P<0.01)。VitD3 高剂量组 BALB/C 小鼠血清 HA、LN、PⅢNP、CⅣ显著低于低剂量组, 差异有统计学意义(P<0.01)。VitD3 中剂量组 BALB/C 小鼠血清 HA、PⅢNP 显著低于低剂量组, 差异有统计学意义(P<0.01)。见表 3。

表 2 VitD3 对 5 组 BALB/C 小鼠肝功能指标的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	AST/ALT
A 组	5	80.40±12.381	208.60±26.369	2.62±0.318
B 组	5	180.2±10.616	293.4±21.995	1.634±0.172 7
C 组	5	167.20±11.122	283.8±10.450	1.702±0.121 1
D 组	5	154.20±7.294	251.8±5.805	1.636±0.065 8
E 组	5	144.20±6.380	243.4±14.276	1.690±0.081 5

2.3 5 组 BALB/C 小鼠病理形态变化

2.3.1 实验动物一般情况 整个给药过程中, 各组小鼠活泼, 活动自如, 毛发整齐、有光泽, 摄食量、体质量未见异常。给予 CCl₄ 造模后, 除正常对照组外, 其余各组均出现不同程度的体质量明显减轻, 反应迟缓, 少动, 呛毛, 毛发出现蓬乱、无光泽等。

2.3.2 肝脏肉眼观察 A 组小鼠肝脏红褐色, 表面光滑, 质软颜色正常。模型组小鼠肝脏明显肿大, 色苍黄、呈结节状, 油腻, 质硬。经 VitD3 预处理的各剂量组虽也呈现不同程度的肿大, 但表面稍微光滑, 质地呈不同程度较韧, 颜色偏黄。

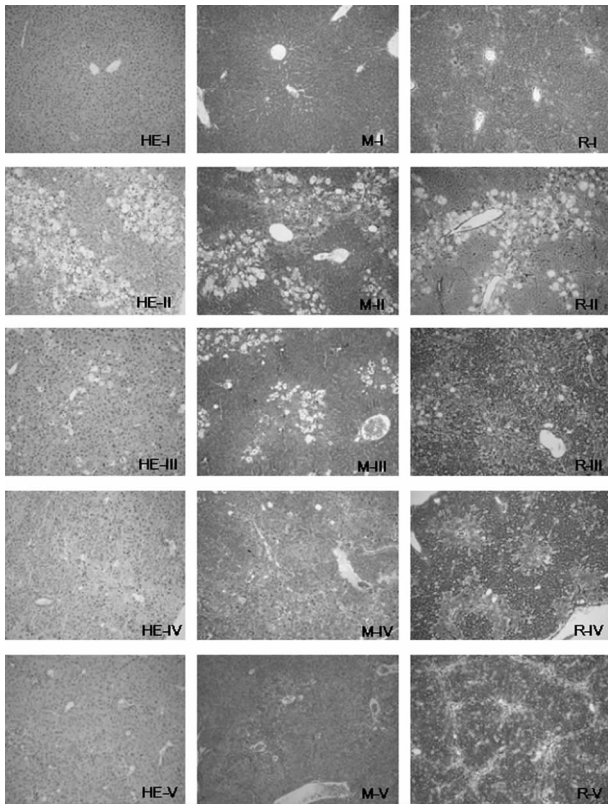
表 3 VitD3 对 5 组 BALB/C 小鼠血清肝纤维化指标的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	n	HA(ng/mL)	LN(ng/mL)	PⅢNP(μg/L)	CⅣ(ng/mL)
A 组	5	123.290±3.935	92.440±7.389	129.950±6.361	96.480±18.900
B 组	5	614.103±62.807	299.207±17.779	266.620±10.163	185.630±4.005
C 组	5	592.210±67.512	282.668±16.032	223.970±11.437	170.260±12.433
D 组	5	484.920±49.304	260.530±21.461	195.370±10.209	158.540±12.274
E 组	5	439.410±37.056	209.620±18.854	173.640±8.300	141.850±5.204

2.3.3 脏器系数结果分析 模型组 BALB/C 小鼠肝脏指数显著高于正常对照组, 差异有统计学意义(P=0.000 0)。

VitD3 高、中、低剂量组的肝脏指数与模型组比较, 差异有统计学意义(P=0.005 2, P=0.001 9, P=0.000 0)。

2.3.4 各组 BALB/C 小鼠肝组织 HE、Masson、网状纤维染色结果 正常组 HE 染色肝小叶及汇管区未见异常; Masson 和网状纤维染色未见纤维化。模型组肝小叶及汇管区见大量中性粒细胞及淋巴细胞浸润, 肝细胞出现严重的脂肪变性, 部分肝细胞肿大, 胞质呈气球样变(泡沫样细胞), 片状坏死区域; 汇管区周围纤维化明显, 有芒状纤维和纤维间隔形成, 可见网状纤维支架塌陷。低剂量组肝小叶及汇管区可见中性粒细胞、泡沫样细胞、淋巴细胞浸润, 点状坏死; 汇管区周围纤维化, 纤维间隔形成。中剂量组肝小叶可见少量泡沫样细胞, 汇管区少量炎性细胞浸润, 点状坏死区域; 少量纤维化。高剂量组肝小叶基本正常, 泡沫细胞明显减少, 淋巴基本浸润, 纤维组织未见增生, 未见坏死区域; 纤维化程度明显减轻。肝组织的炎性活动度和纤维化程度经 METAVIR 系统评价后, 炎性活动度评分: A 组=0, B 组=3.0, C 组=3.0, D 组=2.0, E 组=1.6。纤维化程度评分: A 组=0, B 组=3.0, C 组=3.0, D 组=2.0, E 组=1.0; 与正常对照组比较, 模型组的炎性活动度和纤维化评分均显著升高, 差异有统计学意义($P<0.01$); 与模型组比较, VitD3 高、中剂量组均显著降低, 差异有统计学意义($P<0.01$)。见图 1。



注: I 为正常对照组; II 为模型组; III 为 VitD3 低剂量组; IV 为 VitD3 中剂量组; V 为 VitD3 高剂量组。

图 1 各组小鼠肝组织染色结果($\times 100$)

3 讨论

CCl_4 诱导的急性化学性肝损伤的动物模型广泛用于肝细胞保护药物的研究中, 脂质过氧化是 CCl_4 造成肝损伤的主要机制。 CCl_4 进入机体后, 经肝脏细胞色素 P450 激活, 形成 $\text{CCl}_3\cdot$, 其能与细胞膜上的不饱和脂肪酸反应生成脂肪酸原子团, 从而引起脂质氧化而导致细胞膜、细胞器损伤, 继而出现屏障紊乱, 胞浆内转氨酶渗出, 导致血清 ALT 和 AST 含量升高(如肝脏炎性损伤时), ALT 活性显著升高提示细胞膜损伤。本研究模型组 BALB/C 小鼠肝脏指数和血清 ALT、HA、LN、

PⅢNP、CIV 均显著升高, 差异有统计学意义($P<0.01$); 模型组 BALB/C 小鼠肝组织, HE 染色显示, 肝小叶及汇管区见大量中性粒细胞及淋巴细胞浸润, 肝细胞出现严重的脂肪变性, 部分肝细胞肿大, 胞质呈气球样变(泡沫样细胞), 片状坏死区域; Masson 和网状纤维染色提示, 汇管区周围纤维化明显, 有芒状纤维和纤维间隔形成, 可见网状纤维支架塌陷, 表明 CCl_4 所致肝损伤模型复制成功。

肝细胞受到肝炎病毒、乙醇、化学毒物等各种因素引起急性肝损伤后, 肝细胞会发生变性、坏死, 还可进一步发展成肝纤维化。因此, 改善或逆转肝纤维化程度对防治肝硬化及肝癌具有临床价值。相关研究结果显示, 肝硬化患者普遍存在维生素 D 不足或缺乏, 慢性乙型肝炎患者若血清维生素 D 水平大于 $50 \mu\text{mol/L}$ 则能减缓肝纤维化进程^[11]。近年来的研究表明, 维生素 D 与各种肝脏疾病的发生、发展具有相关性^[2-5], 在免疫调节、抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤方面均有不同程度的改善^[12-13]。Abramovitch 等^[13]研究报道, 维生素 D 可抑制肝星状细胞增殖和肝纤维化。本组 HE 染色肝组织的活动度和纤维化程度的评分也显示 VitD3 预处理高剂量组和中剂量组的预防效果均显著, 表明 VitD3 对小鼠急性肝损伤有保护作用, 且不同剂量之间也有一定差异, 说明 VitD3 对其保护作用有剂量大小依赖性。本研究给予不同剂量 VitD3 的预处理组的肝脏指数、肝功能指标(ALT、AST)和肝纤维化指标(HA、LN、PⅢNP、CIV)比模型组均显著改善, 差异有统计学意义($P<0.01$); 肝组织病理学观察也表明高剂量与中剂量 VitD3 能明显减轻肝脏的病理损伤, 显著减轻小鼠肝细胞变性坏死和炎性细胞浸润, 网状纤维明显减少。提示 VitD3 实验性肝损伤具有一定抗炎作用和早期抗纤维化, 并能有效降低血清纤维化指标。

致谢: 感谢朱庆义教授在论文写作中给予了许多指导与建议, 感谢广州金域医学检验中心王春霞博士、黄献中老师、徐炜老师在论文选题、实验操作的指导。

参考文献

- [1] 朴熙绪, 韩红梅. 维生素 D 与非酒精性脂肪性肝病关系的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(9): 766-772.
- [2] 李艳芳, 唐夕岚, 凌文华. 1, 25-二羟基维生素 D3 对小鼠非酒精性脂肪肝病肝纤维化进程的抑制作用[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(33): 3191-3198.
- [3] Yin Y, Yu ZW, Xia M, et al. Vitamin D attenuates high fat diet-induced hepatic steatosis in rats by modulating lipid metabolism[J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42(11): 1189-1196.
- [4] Kitson MT, Sarrazin C, Toniutto P, et al. Vitamin D level and sustained virologic response to interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis[J]. J Hepatol, 2014, 61(6): 1247-1252.
- [5] Gueli N, Verrusio W, Linguanti A, et al. Vitamin D: drug of the future. A new therapeutic approach[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2012, 54(1): 222-227.
- [6] Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: The importance of vitamin D status in chronic liver disease[J]. J Hepatol, 2012, 57(4): 897-909.
- [7] Atsukawaa M, Tsubotab A, Shimadac N, et al. Serum 25 (OH)D3 levels affect treatment outcomes for telaprevir/peg-interferon/ ribavirin combination therapy in genotype 1b chronic hepatitis C[J]. Dig Liver (下转第 1715 页)

病和药物,及时予以补充。通过分类整理和强化学习,有效提高护士健康教育的理论水平。

3.3 将健康宣教的内容和流程标准化,提高护士宣教技巧 标准化是指对现行工作流程进行改善,形成优化操作程序,达到安全、准确、高效、省力的效果,是品管圈实践经验的总结和改善历程的重要步骤^[1]。标准化前,每个护士按照自己的方式进行宣教,新入职的护士更不知该如何着手宣教,导致未宣教、宣教内容不全面、不一致、重点不突出、患者不易接受等。开展品管圈活动后,圈员们根据自己的调查和大量文献的查阅,了解到门急诊输液患者选择最多和最容易接受的宣教方式是护士个别指导和讲解示范,形成共识,将对门急诊输液患者实施健康教育的内容和流程进行标准化,经过培训以后,自觉在工作中按照标准实施,提高了宣教的一致性、全面性,同时又突出了重点,满足患者需求,使患者易于掌握,乐于接受^[6]。

3.4 提高健康教育率,提升护理质量 健康教育是通过有计划、有组织的系统教育过程,促使人们自觉采取有利于健康的行为,以改善、维持和促进个体的健康^[7]。通过品管圈活动,圈员们进一步认识到健康教育的重要性,加强了理论知识的学习,探索出健康教育的有效方式,自觉在实践中对患者加强了宣教,使健康教育率得到有效提高。为使对策效果能长期稳定维持,对取得有效成果的改善措施——健康教育的内容和流程进行了标准化,使疾病、输液并发症和纠纷降低,提高了护理质量和患者满意度。

3.5 提高护理管理水平 品管圈是指同一工作现场、工作内容相类似的基层人员所组成的小集团,自动自发地进行的品质管理活动,作为一种持续质量改进的运作方式,品管圈已不断融入到医院细节管理中。品管圈是一个科学务实的工作流程,是 PDCA 循环的具体化,在医院医疗护理质量持续改进过程中,推广和应用品管圈具有重要意义^[8-9]。品管圈活动的基本步骤共 10 个,从第 3 个步骤到第 10 个步骤,就是 PDCA 循环的计划、实施、确认与处置程序。在这 10 个步骤中,会根据需要运用到许多现代管理工具,如甘特图、排列图、直方图、相关图、柏拉图、鱼骨图、控制图等。通过品管圈活动,不但对门急诊输液患者实施健康教育的内容和流程进行了标准化,有效提高了健康教育率,而且进一步转变了护理质量管理的理念,并将这种科学的理念转化为现代化的有效的管理工具,从根本上提高了护理管理水平。

3.6 提高护士整体素质,增强凝聚力和创造力 通过品管圈

活动,圈员们相互间的交流更加密切,关系更加融洽,学习锻炼的概率增大,熟悉了各种品管手法和质量管理的工具,提高了发现问题及解决问题的能力以及自我管理水平和自我管理水平。能够自主自发地进行头脑风暴,开展自下而上的管理模式。该活动运用团队精神、集体智慧和力量、PDCA 循环,环环相扣进行对策实施改进程序^[10],圈员们共同参与、探讨,按照自己制定的方案达到预期目标,使其有被尊重、被认可的感觉,增强了其参与护理管理的意识和工作满足感^[11]。充分发挥护理人员的主动性、积极性、创造性,护理质量持续改进从被动变为自发行为,发生了从“要我做”到“我要做”的根本性转变。这些成效,使患者、医院、领导、员工等多方面的满意度也不断得到提升。

参考文献

- [1] 张幸国. 医院品管圈活动实践与技巧[M]. 杭州:浙江大学出版社,2010:2-5.
- [2] 牛俊梅,程玉琴. 高年资护士在健康教育中的优势[J]. 全科护理,2012,10(2B):457-458.
- [3] 王永玲,张金凤. 120 例手术患者健康教育需求的调查与实施[J]. 内蒙古中医药,2014,33(15):120-122.
- [4] 蔡德芳,桂鸿斌,李江涛. 护理健康教育中潜在的法律问题[J]. 中华护理杂志,2004,39(3):200-201.
- [5] 赵英,张晓芸. 门诊输液患者健康教育初探[J]. 中华现代护理学杂志,2009,6(7):650-651.
- [6] 韦林燕,马慧仙. 门诊输液患者健康教育需求的问卷调查分析[J]. 中国临床新医学,2012,5(4):366-367.
- [7] 张桂琴. 产科健康教育的调查分析与探讨[J]. 中外妇儿健康,2011,19(6):494-495.
- [8] 向艺,郑宜冬. 品管圈活动在骨科创伤患者下肢深静脉血栓预防中的应用[J]. 中国护理管理,2014,14(3):299-301.
- [9] 许晨耘,付林秋,陈克妮,等. 以点带面全面推行医院护理品管圈活动[J]. 护理学杂志,2013,28(13):4-6.
- [10] 祝志梅,牟宝华,陈林. 以品管圈为载体创建优质护理病房的实践体会[J]. 护理与康复,2012,11(6):558-559.
- [11] 洪素菊,胡伟玲. 品管圈活动在术中一次性医用耗材管理的应用[J]. 护士进修杂志,2011,26(17):1560-1561.

(收稿日期:2014-12-25 修回日期:2015-02-18)

(上接第 1712 页)

- Dis,2014,46(8):738-743.
- [8] Neeman R, Abramovitch S, Sharvit E, et al. Vitamin D and S-farnesyl thiosalicylic acid have a synergistic effect on hepatic stellate cells proliferation[J]. Dig Dis Sci,2014,59(10):2462-2469.
 - [9] 何薇,陈熙,陶莉,等. 维生素 D 缺乏对四氯化碳急性肝损伤过程肝脏炎症的影响[J]. 中华疾病控制杂志,2014,18(5):405-410.
 - [10] 朴美兰. 维生素 D3 对四氯化碳诱导小鼠急性肝损伤的保护作用[D]. 延吉:延边大学,2013.
 - [11] Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: the im-

portance of vitamin D status in chronic liver disease[J]. J Hepatol,2012,57(4):897-909.

- [12] 张艳茹. 维生素 D 对慢性丙型肝炎抗病毒治疗疗效和预后的影响分析[D]. 广州:南方医科大学,2014.
- [13] Abramovitch S, Dahan-Bachar L, Sharvit E, et al. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide induced liver fibrosis in rats[J]. Gut,2011,60(12):1728-1737.

(收稿日期:2014-12-25 修回日期:2015-02-15)