

血清 25-羟基维生素 D 在儿童慢性乙型肝炎中的变化及临床意义

余强 黄彩芝 张聪 莫丽亚

作者单位: 410007 湖南长沙, 湖南省儿童医院检验中心

通信作者: 莫丽亚, Email: mly7432@aliyun.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.02.008

【摘要】 目的 探讨血清 25-羟基维生素 D [25(OH)D] 在慢性乙型肝炎(CHB)患儿体内的变化及临床意义。方法 选择湖南省儿童医院 2020 年 6—11 月收治的 69 例 CHB 患儿作为 CHB 组, 另外选择同期体检合格的 74 名健康儿童作为健康对照组。采用化学发光法检测健康对照组和 CHB 组血清 25(OH)D 水平; 采用全自动生化分析仪检测肝功能指标[包括总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆汁酸(TBA)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)]; 采用荧光定量聚合酶链反应(PCR)对其中 55 例患者进行乙型肝炎病毒(HBV)-DNA 载量检测。根据 HBV 血清学检测结果将 CHB 组患者分为大三阳组(34 例)和小三阳组(35 例); 根据 HBV-DNA 载量检测结果分为 HBV-DNA 检出组(32 例)和 HBV-DNA 未检出组(23 例); 根据转氨酶是否升高分为转氨酶升高组(31 例)和转氨酶正常组(38 例)。比较各组上述指标的差异。结果 CHB 组的血清 25(OH)D 水平明显低于健康对照组[nmol/L: 54.97(42.72, 67.41) 比 61.78(53.16, 70.40), $P < 0.05$], 且 25(OH)D 不充足率明显高于健康对照组[39.1%(27/69) 比 12.2%(9/74), $P < 0.05$]。血清 25(OH)D 在大三阳组与小三阳组[nmol/L: 52.49(44.33, 71.93) 比 53.12(44.45, 76.75)]、HBV-DNA 检出组与未检出组(nmol/L: 58.05 ± 20.53 比 60.20 ± 14.39)、转氨酶升高组和正常组(nmol/L: 60.11 ± 20.19 比 52.68 ± 15.73) 中比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论 HBV 感染可能影响 25(OH)D 在肝脏中的合成, 致使 CHB 患儿血清 25(OH)D 水平较健康儿童降低。因此, 对于 CHB 患儿应适当补充 25(OH)D。但血清 25(OH)D 水平与 CHB 患儿乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)的血清学转换、HBV-DNA 载量及转氨酶水平的相关性有待进一步研究。

【关键词】 儿童; 慢性乙型肝炎; 25-羟基维生素 D

Clinical significance and changes of serum 25-hydroxyvitamin D in children with chronic hepatitis B

Yu Qiang, Huang Caizhi, Zhang Cong, Mo Liya. Clinical Laboratory Center, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, Hunan, China

Corresponding author: Mo Liya, Email: mly7432@aliyun.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the changes and clinical significance of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] in children with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A total of 69 children with CHB from June to November 2020 in Hunan Children's Hospital were enrolled as CHB group and 74 healthy children at the same period were selected as healthy control group. The serum 25(OH)D levels in CHB group and healthy control group were determined by chemiluminescent immunoassay method. The indexes of liver function [including total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bile acid (TBA), total protein (TP) and albumin (ALB)] were detected by automatic biochemical analyzer; hepatitis B virus (HBV)-DNA load of 55 patients was detected by fluorescent quantitative polymerase chain reaction (PCR). CHB group was divided into hepatitis B surface antigen (HBsAg) + hepatitis B e antigen (HBeAg) + hepatitis B core antibody (HBcAb) positive group (34 cases) and HBsAg + hepatitis B e antibody (HBeAb) + HBcAb positive group (35 cases) according to the HBV serological results, was divided into HBV-DNA detectable group (32 cases) and HBV-DNA undetectable group (23 cases) based on HBV-DNA load, and was divided into transaminase increasing group (31 cases) and transaminase normal group (38 cases) in term of the level of transaminase. The differences of the above indexes in each group were compared. **Results** The serum 25(OH)D level in CHB group was significantly lower than that in health control group [nmol/L: 54.97 (42.72, 67.41) vs. 61.78 (53.16, 70.40), $P < 0.05$], and the insufficiency rate of 25(OH)D in CHB group was significantly higher than that in health control group [39.1% (27/69) vs. 12.2% (9/74), $P < 0.05$]. There were no significant differences (all $P > 0.05$) in serum 25(OH)D

levels between the HBsAg+HBeAg+HBcAb positive group and HBsAg+HBeAb+HBcAb positive group [nmol/L: 52.49 (44.33, 71.93) vs. 53.12 (44.45, 76.75)], between HBV-DNA detectable and undetectable groups (nmol/L: 58.05 ± 20.53 vs. 60.20 ± 14.39), and between transaminase increasing group and transaminase normal group (nmol/L: 60.11 ± 20.19 vs. 52.68 ± 15.73). **Conclusions** HBV infection may affect the synthesis of 25(OH)D in liver, and the level of serum 25(OH)D decreased in children with CHB. Appropriate supplementation of 25(OH)D may be useful for children with CHB, but the association of serum 25(OH)D level with HBeAg seroconversion, HBV-DNA load and transaminase level in children with CHB warrants further study.

【Key words】 Child; Chronic hepatitis B; 25-Hydroxyvitamin D

目前乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染仍是严重的全球公共卫生问题, 据统计每年有近百万人死于 HBV 感染^[1]。儿童 HBV 感染更易转变为慢性感染, 有研究表明, 6 岁以下儿童 HBV 感染慢性化率为 25% ~ 30%, 新生儿及 1 岁以下儿童的 HBV 感染慢性化率甚至可达 90%, 但成人 HBV 感染慢性化率低于 5%^[2]。儿童 HBV 感染慢性化易导致肝脏炎症性坏死、肝纤维化及肝硬化, 同时 HBV 感染也可引起肝外表现 (如肾小球肾炎、血管炎、周围神经病变等), 严重影响儿童生长发育。维生素 D 是一种类固醇衍生物, 与维生素 D 结合蛋白 (vitamin D binding protein, VDBP) 结合才具有生物学活性, 其结合产物在肝脏和肾脏中依次转化为中间产物 25-羟基维生素 D [25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D] 和具有活性的 1,25(OH)₂D。25(OH)D 在血清中的水平约为 1,25(OH)₂D 的 1 000 倍, 且 25(OH)D 的半衰期可长达 3 周, 使其成为监测个体维生素 D 水平合适与可靠的指标。维生素 D 除与钙的吸收和骨骼功能的调节相关外, 还与免疫系统调控^[3-4]、肠道炎症^[5]、肾炎^[6]、糖尿病^[7]及肿瘤^[8]等多种疾病有关。近年来有研究表明, 25(OH)D 与成人慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 相关, 血清 25(OH)D 水平可能影响 CHB 的抗病毒治疗效果和疾病进程^[9-10], 但关于维生素 D 与儿童 CHB 关系的相关报道较少。本研究通过观察和比较 CHB 患儿与健康儿童血清中 25(OH)D 水平与各项肝功能指标的关系, 初步探讨 25(OH)D 在 CHB 患儿中的变化及临床意义, 为临床疾病预防和治疗提供依据, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组 选择湖南省儿童医院肝病中心 2020 年 6—11 月收治的 69 例诊断为 CHB 的患儿作为 CHB 组; 根据 HBV 血清学结果分为大三阳组 [34 例, 乙肝表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙肝 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg)、

乙肝核心抗体 (hepatitis B core antibody, HBcAb) 阳性] 和小三阳组 [35 例, HBsAg、乙肝 e 抗体 (hepatitis B e antibody, HBeAb)、HBcAb 阳性]; 根据 55 例 CHB 患者的 HBV-DNA 载量检测结果分为 HBV-DNA 检出组 (32 例, HBV-DNA ≥ 100 kU/L) 和 HBV-DNA 未检出组 (23 例, HBV-DNA < 100 kU/L); 根据是否有至少 1 项转氨酶 [丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 或天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)] 升高 (>40 U/L) 分为转氨酶升高组 (31 例) 和转氨酶正常组 (38 例)。另外选择同期在本院体检合格的 74 名健康儿童作为健康对照组。

1.1.1 纳入标准 CHB 诊断符合中华医学会感染病分会和肝病学会制定的《慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版)》^[11] 诊断标准。

1.1.2 排除标准 ① 患有佝偻病、过敏性疾病、营养不良、自身免疫性疾病、其他肝脏疾病等; ② 4 周内补充过维生素 D。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准, 经本院伦理审查委员会审批 (审批号: HCHLL-2021-36), 所有检测均获得过儿童监护人知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集和处理 CHB 组与健康对照组儿童均采集清晨空腹静脉血 2 mL, 以 3 500 r/min (离心半径 10 cm) 离心 10 min 分离血清, 采用化学发光法检测血清 25(OH)D 水平, 仪器使用 Simens ADVIA Centaur xp 全自动化学发光免疫分析仪 (美国西门子子公司) 及原装配套试剂。

1.2.2 HBV 血清学检测 采用 cobas601 电化学发光免疫分析仪 (德国罗氏诊断公司) 及原装配套试剂进行 HBV 血清学检测。

1.2.3 肝功能指标检测 采用 Beckman AU 5800 全自动生化分析仪 (美国贝克曼库尔特有限公司) 及原装配套试剂检测总胆红素 (total bilirubin, TBil)、ALT、AST、直接胆红素 (direct bilirubin, DBil)、总胆汁酸 (total bile acid, TBA)、总蛋白 (total protein, TP)、

白蛋白 (albumin, ALB)。

1.2.4 HBV-DNA 载量检测 使用 ABI 7500 快速实时荧光定量聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 检测系统 (美国 ABI 公司) 及原装配套试剂对 CHB 组中 55 例患者进行 HBV-DNA 载量检测。

1.2.5 25(OH)D 正常参考值范围^[10] 25(OH)D < 37.5 nmol/L 为缺乏, 37.5 ~ 50.0 nmol/L 为不足, 50.1 ~ 250.0 nmol/L 为充足。本研究中将 25(OH)D 不足与缺乏统称为 25(OH)D 不充足。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料均进行 Kolmogorov Smirnov 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, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验; 非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 非参数秩和检验。计数资料以例 (百分比) 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 CHB 组患儿中男性 47 例, 女性 22 例; 月龄 73.0 (51.5, 123.0) 个月; 健康对照组中男性 50 例, 女性 24 例, 月龄 106.5 (60.0, 132.0) 个月。CHB 组与健康对照组儿童年龄 ($Z = -1.160, P = 0.246$)、性别 ($\chi^2 = 0.017, P = 0.897$) 比较差异均无统计学意义, 有可比性。

2.2 CHB 组与健康对照组血清 25(OH)D 水平比较 CHB 组患儿血清 25(OH)D 水平明显低于健康对照组, 25(OH)D 不充足率明显高于健康对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.3 大三阳与小三阳组血清 25(OH)D 水平以及肝功能指标比较 大三阳与小三阳组血清 25(OH)D 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。大三阳组的 DBil 明显低于小三阳组, AST 明显高于小三

阳组 (均 $P < 0.05$); 两组 TBil、ALT、TBA、TP、ALB 水平比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。见表 2。

表 1 CHB 组与健康对照组的 25(OH)D 水平和不充足率比较

组别	例数 (例)	25(OH)D [nmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	不充足率 [% (例)]
CHB 组	69	54.97 (42.72, 67.41)	39.1 (27)
健康对照组	74	61.78 (53.16, 70.40)	12.2 (9)
Z/ χ^2 值		-3.169	12.579
P 值		0.002	0.000

注: CHB 为慢性乙型肝炎, 25(OH)D 为 25-羟基维生素 D

2.4 HBV-DNA 检出组与未检出组血清 25(OH)D 水平以及肝功能指标比较 HBV-DNA 检出组血清 25(OH)D 水平与未检出组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。HBV-DNA 检出组的 AST 水平明显高于未检出组, 但 TBil、DBil、TP 水平均明显低于未检出组 (均 $P < 0.05$); 两组 ALT、TBA、ALB 水平比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。见表 3。

表 2 大三阳组与小三阳组生化指标和 25(OH)D 水平比较

组别	例数 (例)	TBil [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	DBil [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	AST [U/L, $M(Q_L, Q_U)$]	ALT [U/L, $M(Q_L, Q_U)$]
大三阳组	34	8.85 (6.88, 11.83)	2.15 (1.78, 2.80)	42.60 (36.76, 75.88)	38.40 (17.20, 61.27)
小三阳组	35	12.20 (7.90, 15.60)	3.20 (2.20, 4.60)	24.50 (22.20, 71.60)	21.30 (13.10, 67.20)
Z 值		-1.771	-2.949	-2.190	-1.326
P 值		0.077	0.003	0.028	0.185

组别	例数 (例)	TBA [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	TP [g/L, $M(Q_L, Q_U)$]	ALB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	25(OH)D [nmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]
大三阳组	34	3.35 (2.68, 7.35)	66.75 (64.86, 70.63)	41.64 ± 2.41	52.49 (44.33, 71.93)
小三阳组	35	3.60 (2.40, 6.10)	67.30 (65.20, 71.20)	42.59 ± 3.20	53.12 (44.45, 76.75)
Z/ <i>t</i> 值		-0.138	-1.069	-1.392	-0.780
P 值		0.890	0.285	0.169	0.435

注: 大三阳为乙肝表面抗原 (HBsAg)、乙肝 e 抗原 (HBeAg) 和乙肝核心抗体 (HBcAb) 阳性, 小三阳为 HBsAg、乙肝 e 抗体 (HBeAb) 和 HBcAb 阳性; 25(OH)D 为 25-羟基维生素 D, TBil 为总胆红素, DBil 为直接胆红素, AST 为天冬氨酸转氨酶, ALT 为丙氨酸转氨酶, TBA 为总胆汁酸, TP 为总蛋白, ALB 为白蛋白

表 3 HBV-DNA 检出组与未检出组生化指标和 25(OH)D 水平比较

组别	例数 (例)	TBil [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	DBil [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	AST [U/L, $M(Q_L, Q_U)$]	ALT [U/L, $M(Q_L, Q_U)$]
HBV-DNA 检出组	32	8.55 (6.90, 11.98)	2.25 (1.80, 3.05)	49.15 (37.20, 78.90)	45.90 (21.96, 66.95)
HBV-DNA 未检出组	23	12.30 (8.25, 16.45)	3.30 (2.25, 5.10)	24.30 (21.70, 66.90)	21.30 (13.05, 70.55)
Z 值		-2.131	-3.099	-2.485	-1.616
P 值		0.033	0.002	0.013	0.106

组别	例数 (例)	TBA [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	TP (g/L, $\bar{x} \pm s$)	ALB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	25(OH)D (nmol/L, $\bar{x} \pm s$)
HBV-DNA 检出组	32	3.75 (2.83, 7.85)	66.71 ± 3.73	41.90 ± 2.39	58.05 ± 20.53
HBV-DNA 未检出组	23	3.60 (2.50, 6.90)	69.69 ± 5.06	43.06 ± 3.39	60.20 ± 14.39
Z/ <i>t</i> 值		-0.418	-2.561	-1.509	-0.445
P 值		0.676	0.013	0.137	0.658

注: HBV-DNA 检出组 DNA ≥ 100 kU/L, 未检出组 DNA < 100 kU/L; 25(OH)D 为 25-羟基维生素 D, HBV 为乙型肝炎病毒, TBil 为总胆红素, DBil 为直接胆红素, AST 为天冬氨酸转氨酶, ALT 为丙氨酸转氨酶, TBA 为总胆汁酸, TP 为总蛋白, ALB 为白蛋白

2.5 转氨酶升高组与转氨酶正常组血清 25(OH)D 水平以及肝功能指标比较 转氨酶升高组的血清 25(OH)D 水平与转氨酶正常组比较差异无统计学意义(nmol/L:60.11 ± 20.19 比 52.68 ± 15.73, $t = -1.601$, $P = 0.114$)。两组其他各项肝功能指标比较差异均无统计学意义。

3 讨论

CHB 是临床常见的病毒性肝炎,病程较长,预后较差^[12]。慢性 HBV 感染引起的免疫应答是导致肝细胞损伤、肝脏持续性炎症坏死、肝硬化以及肝癌的重要因素^[11]。近年来有研究表明,维生素 D 缺乏与成人 CHB 有关,维生素 D 水平可能影响抗病毒治疗效果、疾病进展以及预后^[13]。有研究显示,在体外实验中,被 HBV 感染的细胞会降低维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)的表达,从而阻止维生素 D 在体外抑制 HBV-DNA 的转录和翻译,HBV 可能利用这一机制来逃避免疫系统杀伤^[14],因此维生素 D 可能参与了 CHB 的免疫进程。

本研究中 CHB 组的血清 25(OH)D 水平显著低于健康对照组,且 25(OH)D 不充足率更高。这可能是在 HBV 的作用下,肝脏对维生素 D 的羟基化能力减弱以及 CHB 患者体内的维生素 D 参与免疫反应导致消耗增加所致。有研究指出,血清 25(OH)D 水平与 HBV 载量呈负相关^[15-16]或无相关性^[10,14],但在本研究中未发现血清 25(OH)D 水平与 HBV-DNA 载量有关,且大、小三阳组血清 25(OH)D 水平比较差异无统计学意义,提示 25(OH)D 水平在预测儿童 CHB 抗病毒治疗效果方面的应用有待进一步研究,这与 Huang 等^[17]研究结果一致。另外本研究中未显示转氨酶升高组与转氨酶正常组血清 25(OH)D 水平存在差异,与王玉起等^[18]报道的血清 25(OH)D 水平与 AST 呈负相关的结果不一致,这可能因人群差异或病程因素有关。

综上所述,CHB 患儿的血清 25(OH)D 水平低于正常儿童,对 CHB 患儿可以适当补充维生素 D 以避免维生素 D 缺乏引起的相关疾病,但血清 25(OH)D 水平与 CHB 患儿转氨酶水平、HBeAg 血清学转换以及 HBV-DNA 载量的相关性有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 TERRAULT N A, BZOWEJ N H, CHANG K M, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2016, 63 (1): 261-283. DOI: 10.1002/hep.28156.
- 2 KOMATSU H, INUI A. Hepatitis B virus infection in children [J].

- Expert Rev Anti Infect Ther, 2015, 13 (4): 427-450. DOI: 10.1586/14787210.2015.1019867.
- 3 VANHERWEGEN A S, GYSEMANS C, MATHIEU C. Regulation of immune function by vitamin D and its use in diseases of immunity [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2017, 46 (4): 1061-1094. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
- 4 杨晨, 刘瑜, 万文辉. 维生素 D 在脓毒症中的作用及机制 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (9): 1170-1173. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.024
- 5 BARBALHO S M, GOULART R A, GASPARINI R G. Associations between inflammatory bowel diseases and vitamin D [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59 (8): 1347-1356. DOI: 10.1080/10408398.2017.1406333.
- 6 邱碧波, 黄彩芝, 莫丽亚. 过敏性紫癜患儿血清 25 羟维生素 D 水平变化及临床意义 [J]. *实用预防医学*, 2019, 26 (12): 1528-1530. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.12.035.
- 7 胡娟玉, 李礼. 2 型糖尿病患者血清维生素 D 与糖化血红蛋白水平及胰岛素抵抗的相关性 [J]. *实用检验医师杂志*, 2015, 7 (1): 36-38. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.01.010.
- 8 HU K, CALLEN D F, LI J, et al. Circulating vitamin D and overall survival in breast cancer patients: a dose-response Meta-analysis of cohort studies [J]. *Integr Cancer Ther*, 2018, 17 (2): 217-225. DOI: 10.1177/1534735417712007.
- 9 HOAN N X, TONG H V, SONG L H, et al. Vitamin D deficiency and hepatitis viruses-associated liver diseases: a literature review [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24 (4): 445-460. DOI: 10.3748/wjg.v24.i4.445.
- 10 YU R, TAN D, NING Q, et al. Association of baseline vitamin D level with genetic determinants and virologic response in patients with chronic hepatitis B [J]. *Hepatol Res*, 2018, 48 (3): E213-E221. DOI: 10.1111/hepr.12972.
- 11 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2020, 23 (1): S9-S32. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.01.044.
- 12 郭杰. 慢性乙型肝炎患者免疫球蛋白检测的临床意义分析 [J]. *实用检验医师杂志*, 2020, 12 (4): 207-209. DOI:10.3969/j.issn.1674-7151.2020.04.005.
- 13 OZKAN B, HATUN S, BERKET A. Vitamin D intoxication [J]. *Turk J Pediatr*, 2012, 54 (2): 93-98.
- 14 GOTLIEB N, TACHLYTSKI I, LAPIDOT Y, et al. Hepatitis B virus downregulates vitamin D receptor levels in hepatoma cell lines, thereby preventing vitamin D-dependent inhibition of viral transcription and production [J]. *Mol Med*, 2018, 24 (1): 53. DOI: 10.1186/s10020-018-0055-0.
- 15 HU Y C, WANG W W, JIANG W Y, et al. Low vitamin D levels are associated with high viral loads in patients with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19 (1): 84. DOI: 10.1186/s12876-019-1004-2.
- 16 CHEN E Q, BAI L, ZHOU T Y, et al. Sustained suppression of viral replication in improving vitamin D serum concentrations in patients with chronic hepatitis B [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15441. DOI: 10.1038/srep15441.
- 17 HUANG C Z, ZHANG J, ZHANG L, et al. Serum vitamin D and vitamin-D-binding protein levels in children with chronic hepatitis B [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27 (3): 255-266. DOI: 10.3748/wjg.v27.i3.255.
- 18 王玉起, 蒋兆年, 刘利锋, 等. 血清 25-羟基维生素 D 在慢性乙型肝炎患者中检测的临床意义 [J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24 (4): 572-576. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2020.04.010.

(收稿日期: 2021-03-30)

(本文编辑: 郜文)