

- [8] Lu H, Zhang XY, Wang YQ, et al. Andrographolide Sodium bisulfate-induced apoptosis and autophagy in human proximal tubular endothelial cells is a ROS-mediated pathway[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2014, 37(2): 718-728.
- [9] Howarth L, Vacaru M, Orkhontuya T, et al. Alcohol disrupts endoplasmic reticulum function and protein secretion in hepatocytes[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2012, 36(1):14-23.
- [10] Zeng T, Zhang L, Song Y, et al. PI3K/Akt pathway activation was involved in acute ethanol-induced fatty liver in mice[J]. *Toxicology*, 2012, 296(1/2/3):56-66.
- [11] Henningsen M, Hon S, Covalla F, et al. Increasing anaerobic acetate consumption and ethanol yields in *Saccharomyces cerevisiae* with NADPH-specific alcohol dehydrogenase[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2015, 81(23):8108-8117.
- [12] Sid B, Verrax J, Calderon B. Role of AMPK activation in oxidative cell damage: Implications for alcohol-induced liver disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(2):200-209.
- [13] Lin CW, Zhang H, Li M, et al. Pharmacological promotion of autophagy alleviates steatosis and injury in alcoholic and non-alcoholic fatty liver conditions in mice[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(5):993-999.
- [14] Yuan N, Song L, Zhang SP, et al. Bafilomycin a1 targets both autophagy and apoptosis pathways in pediatric b-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2015, 100(3):345-356.
- [15] Nepal S, Park H. Activation of autophagy by globular adiponectin attenuates ethanol-induced apoptosis in HepG2 cells: involvement of AMPK/FoxO3A axis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(10):2111-2125.
- [16] Schroeder B, Schulze J, Weller G, et al. The small GTPase Rab7 as a central regulator of hepatocellular lipophagy[J]. *Hepatology*, 2015, 61(6):1896-1907.
- [17] Lizaso A, Tan T, Lee H. β -adrenergic receptor-stimulated lipolysis requires the RAB7-mediated autolysosomal lipid degradation[J]. *Autophagy*, 2013, 9(8):1228-1243.
- [18] Thomes G, Ehlers A, Trambly S, et al. Multilevel regulation of autophagosome content by ethanol oxidation in HepG2 cells[J]. *Autophagy*, 2013, 9(1):63-73.
- [19] King L, Swain M, Mao ZK, et al. Involvement of the mitochondrial permeability transition pore in chronic ethanol-mediated liver injury in mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 306(4):G265-277.
- [20] Zhang Q, Li Y, Liang T, et al. ER stress and autophagy dysfunction contribute to fatty liver in diabetic mice[J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(5):559-568.
- [21] Donohue J, Thomes PG. Ethanol-induced oxidant stress modulates hepatic autophagy and proteasome activity[J]. *Redox Biol*, 2014, 3(1):29-39.

(收稿日期:2017-05-21 修回日期:2017-07-16)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.33.046

维生素 D 与肝脏疾病相关性的研究进展*

王君宜 综述, 李江发, 杨丽莎[△] 审校

(桂林医学院附属医院消化内科, 广西桂林 541004)

[关键词] 维生素 D; 慢性肝病; 病毒性肝炎; 肝硬化; 肝细胞肝癌

[中图法分类号] R575

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)33-4740-03

维生素 D 具有多种生物学效应, 包括调节细胞的增殖、分化、凋亡和血管生成, 具有免疫调节和抗炎的特性, 最主要的作用是维持人体骨健康。在维生素 D 发挥生物学效应中, 肝脏起着重要作用。所以维生素 D 与肝脏相关疾病的发生、发展具有紧密相关性。通过对文献的回顾, 笔者对维生素 D 在肝脏相关疾病中的作用作一综述。

1 维生素 D

维生素 D 是一种固醇激素, 作用是调节人体内的骨与钙的代谢。人体直接摄入或合成的维生素 D 不具有生物活性, 需要在肝脏中合成为 25 羟维生素 D[25(OH)D], 然后在肾脏合成具有生物活性的 1, 25-羟维生素 D[1, 25(OH)2D]。1, 25(OH)2D 是维生素 D 生物学活性最强的一种形态, 可以通过控制多种基因直接或间接的调节细胞的增殖、分化、凋亡

和血管生成。

临床上主要是通过检测血清 25(OH)D 来评价维生素 D 的水平及是否缺乏。血清维生素 D 的正常值为 75~125 nmol/L^[1], 不足定义为低于 75 nmol/L, 缺乏定义为低于 50 nmol/L。25(OH)D 在被运输到肾小管近端通过 1 α 羟化酶作用经羟基化形成活性更强的 1 α , 25(OH)2D 或骨化三醇^[2]。在人体其他组织包括肝脏、脂肪组织和先天免疫系统的细胞中存在 CYP27B1^[3], 其中免疫系统的细胞包括巨噬细胞、树突状细胞和 T、B 淋巴细胞, 通过表达 CYP27A1 或 CYP27B1 将 25(OH)D 转化为骨化三醇, 最后在肠道或肾脏经 24 羟化酶分解为胆汁后排出体外。这些组织共同维持维生素 D 在体内的代谢平衡。因此当患者出现肾功能障碍也会影响维生素 D 的血清水平。维持正常的血清维生素 D 水平对人体的代谢具有

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81260602)。 作者简介: 王君宜(1986—), 医师, 硕士, 主要从事消化肝脏疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail: yangsha@glmc.edu.cn。

重要意义,常见如维持骨的正常状态、体内钙代谢的平衡、人体细胞的增殖和分化。维生素 D 在血液中主要通过结合蛋白(DBP)结合的形式存在及运输。约 88% 的维生素 D 在肝脏活化后通过 DBP 运输到作用部位,发挥抗炎及免疫作用^[4]。维生素 D 是通过结合维生素 D 受体(VDR)来发挥生物效应。VDR 属于核激素受体超家族,在多个组织中表达,包括肝脏细胞、胰腺胰岛细胞、胃肠道细胞和免疫系统的上皮细胞^[5]。通过检测 VDR 位置,可以了解维生素 D 的作用位置,进而了解具体的生物学作用及详细机制,找到可能的相关疾病治疗措施。

目前估计全世界十亿人患有维生素 D 不足或缺乏症状,在美国有 25%~50% 的成年人患有维生素 D 缺乏症^[6]。当维生素 D 缺乏时,骨软化和骨折风险增加,也可能与感染、心血管疾病及自身免疫疾病相关^[7]。维生素 D 缺乏的原因很多,如摄入不足、日照少等。目前研究认为,维生素 D 缺乏的病理原因主要是由于胆汁淤积性疾病导致的肠道吸收功能受损影响维生素 D 的吸收所致。随着对维生素 D 缺乏的研究逐渐增多,发现许多疾病中均存在着维生素 D 缺乏。

2 维生素 D 与肝脏疾病

2.1 维生素 D 与慢性肝病 慢性肝病是各种原因引起的肝实质细胞的长期慢性的破坏与修复的一种病理过程,可进展为肝纤维化甚至肝硬化。在感染性疾病、心血管疾病及糖尿病等多种慢性病和一些癌中,维生素 D 也有着重要作用^[7]。不同类型的肝脏疾病均存在维生素 D 的不足或缺乏^[7]。高达 93% 的慢性肝病患者的血清维生素 D 水平不足,约 1/3 的患者严重缺乏维生素 D^[8]。在慢性肝病中维生素 D 水平的不足可能是由于肝脏功能受损,导致维生素 D 的代谢活化减少有关^[9]。研究也发现维生素 D 参与慢性肝病的炎症及纤维化^[10],在单核细胞和巨噬细胞中诱导 1 α 羟化酶的表达从而控制过度炎症反应^[11],约 90% 组织巨噬细胞存在于肝脏中^[12],说明维生素 D 不足时肝脏炎症性疾病过度发展。总之,慢性肝病影响维生素 D 的活化,使血清维生素 D 的水平降低。低水平的维生素 D 对炎症及纤维化抑制减弱,使肝病进展加快。但目前没有研究表明维生素 D 水平与慢性肝病的严重程度相关。

2.2 维生素 D 与病毒性肝炎 病毒性肝炎的类型主要包括慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎,我国以慢性乙型肝炎为主。Farnik 等^[13]对 203 例未经治疗的慢性乙型肝炎患者的血清 25(OH)D 水平进行检测,发现 34% 的患者有严重的维生素 D 缺乏症(<10 ng/mL),47% 不足,只有 19% 正常。同时还发现慢性乙型肝炎早期 HBeAg 阳性患者的维生素 D 水平明显低于 HBeAg 阴性患者。慢性丙型肝炎患者的肝纤维化损伤程度与血清 25(OH)D 的水平呈负相关^[14]。一项大规模研究表明,慢性丙型肝炎患者的血清 25(OH)D 水平明显降低($P < 0.01$),73% 的患者低于 30 ng/mL,只有 6% 的患者处于健康水平^[15]。这些说明血清维生素 D 水平下降或者缺乏与病毒性肝炎相关。对于病毒性肝炎的治疗,目前没有证据表明者缺乏维生素 D 会影响抗病毒药物的效果。Gal-Tanamy 等^[16]发现,维生素 D 抑制丙型肝炎病毒 RNA 的复制,具有天然的抗病毒活性;在与干扰素等抗病毒药物联合应用时,其协同抗病毒作用能提高抗病毒药物的疗效^[17]。

2.3 维生素 D 与非酒精性脂肪肝(NAFD) NAFD 的患病率在全世界呈逐年增加的趋势,是发达国家慢性肝病的一种主要类型,占总人数的 20%~30%^[18]。流行病学研究表明,维生素 D 缺乏的人群 NAFD 的患病率明显高于健康人群,同时

NAFLD 患者的维生素 D 水平明显低于健康人群^[19]。慢性丙型肝炎的 NAFD 患者维生素 D 水平也较健康人群降低^[10]。胰岛素抵抗是 NAFD 的一个重要的病因^[10],通过提高血清维生素 D 水平能增加胰岛素的分泌。在终末期肝病患者的血清维生素 D 水平能够明显改善胰岛素抵抗。还有研究发现 VDR 多态性与胰岛素抵抗的发生相关,并且影响胰岛素的分泌^[20]。

维生素 D 可以减轻健康男性患 NAFD 的风险^[21],补充维生素 D 可预防脂肪肝的发生风险同时还能影响脂肪肝的进展^[22]。维生素 D 还可以通过调节脂类代谢减轻高脂饮食诱导大鼠的肝脂肪变性的风险^[23]。

2.4 维生素 D 与肝纤维化 肝纤维化是一种或多种病因长期或反复作用形成的弥漫性肝损害,以肝细胞实质的破坏和间质纤维化增生为主,慢性肝纤维化最终演变为肝硬化。由于肝纤维化及肝硬化的影响,维生素 D 在肝脏的活化明显减少,因此血清维生素 D 水平也明显降低。在单纯慢性丙型肝炎肝硬化患者及慢性丙型肝炎合并获得性免疫缺陷综合征(HIV)肝硬化患者中血清维生素 D 水平明显降低^[24]。在 I 型慢性丙型肝炎患者中,血清维生素 D 水平与肝纤维化程度呈负相关^[15],纠正血清维生素 D 缺乏后能抑制肝纤维化进展^[25]。临床实验和体外实验均表明,在骨髓间充质干细胞及肝纤维化的小鼠中,维生素 D 通过促进 VDR 的表达来抑制肝星状细胞的增殖,并减少细胞周期蛋白的合成,达到抗纤维化作用^[26]。VDR 基因多态性也影响肝纤维化和肝硬化的进展,低表达水平的 VDR 促进肝纤维化的进展^[27]。这些研究都证实肝硬化患者血清维生素 D 水平降低,同时补充维生素 D 能抑制肝硬化的进展,为肝硬化的治疗提供了新的思路。

2.5 维生素 D 与原发性肝癌 原发性肝癌目前是世界上排名第六位的癌症,在癌症的死因中排名第二,其发生率在世界范围内仍在增加,2012 年新增 782 000 例患者,死亡病例达 7 450 000 例^[28],占有因癌症死亡病例的 9.1%。原发性肝癌中最常见的类型是肝细胞肝癌(HCC),占总数的 90%^[29]。

HCC 主要由肝实质细胞转变或者肝硬化进展形成,常见病因包括慢性肝炎病毒、代谢性肝脏疾病、自身免疫性肝炎、环境因素等。欧美及日本最主要的病因是丙型肝炎病毒感染,我国最主要的病因是乙型肝炎病毒感染。

HCC 和维生素 D 的关系目前还不清楚,血清维生素 D 水平进行性下降与肝癌的进展相关。体外细胞实验发现,维生素 D 通过增强 CYP27B1 的表达抑制肝癌 HepG2 细胞的生长^[30]。Ghous 等^[31]研究发现,应用维生素 D 类似物 Seocalcitol 对肝癌的细胞株有抑制作用。Hamilton 等^[32]发现,维生素 D 通过促进硫氧还蛋白相关蛋白的表达减少肝癌细胞增殖和促进细胞凋亡,从而减轻慢性肝病的癌变。Guo 等^[33]发现维生素 D 通过上调免疫细胞的 p27kip1 基因的表达,减少炎症因子的产生来减轻肝癌的发展。一项有 52 万参与者的研究发现,通过排除体质质量指数、吸烟、饮酒和咖啡等因素后,维生素 D 缺乏(<50 nmol/L)与 HCC 的风险度相关^[34],维生素 D 缺乏者患 HCC 的概率是健康参与者的 1.82 倍。目前认为,维生素 D 缺乏的 HCC 患者补充维生素 D 可作为肝癌的一种预防措施。

3 小 结

在肝脏相关疾病如慢性肝病、病毒性肝炎、肝硬化及 HCC 中,血清维生素 D 水平降低甚至缺乏,其中的作用机制也没有完全阐明。补充维生素 D 可以改善相关疾病的治疗。

参考文献

- [1] Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and Calcium intake[J]. *JAMA*, 2005, 294(18):2336-2341.
- [2] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(3):266-281.
- [3] Townsend K, Evans KN, Campbell MJ, et al. Biological actions of extra-renal 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase and implications for chemoprevention and treatment[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005, 97(1/2):103-109.
- [4] Yamamoto N, Homma S. Vitamin D3 binding protein (group-specific component) is a precursor for the macrophage-activating signal factor from lysophosphatidylcholine-treated lymphocytes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88(19):8539-8543.
- [5] Bookout AL, Jeong Y, Downes M, et al. Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network[J]. *Cell*, 2006, 126(4):789-799.
- [6] Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III [J]. *Bone*, 2002, 30(5):771-777.
- [7] Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and Calcium deficits predispose for multiple chronic diseases[J]. *Eur J Clin Invest*, 2005, 35(5):290-304.
- [8] Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(9):2624-2628.
- [9] Stokes CS, Volmer DA, Gruenhagen FA. Vitamin D in chronic liver disease[J]. *Liver International*, 2013, 33(3):338-352.
- [10] Iruzubieta P, Teran A, Crespo J, et al. Vitamin D deficiency in chronic liver disease[J]. *World J Hepatol*, 2014, 6(12):901-915.
- [11] Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns[J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36(2):361-370.
- [12] Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of kupffer cells in host defense and liver disease [J]. *Liver Int*, 2006, 26(10):1175-1186.
- [13] Farnik H, Bojunga J, Berger A, et al. Low vitamin D serum concentration is associated with high levels of hepatitis B virus replication in chronically infected patients[J]. *Hepatology*, 2013, 58(4):1270-1276.
- [14] Baur K, Mertens JC, Schmitt J, et al. Combined effect of 25-OH vitamin D plasma levels and genetic Vitamin D Receptor (NR 1H1) variants on fibrosis progression rate in HCV patients [J]. *Liver International*, 2012, 32(4):635-643.
- [15] Petta S, Camma C, Scazzone C, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to Interferon-Based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2010, 51(4):1158-1167.
- [16] Gal-Tanamy M, Bachmetov L, Ravid A, et al. Vitamin D: an innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes [J]. *Hepatology*, 2011, 54(5):1570-1579.
- [17] Petta S, Ferraro D, Camma C, et al. Vitamin D levels and IL28B polymorphisms are related to rapid virological response to standard of care in genotype 1 chronic hepatitis C[J]. *Antivir Ther*, 2012, 17(5):823-831.
- [18] Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of Non-Alcoholic steatohepatitis[J]. *Clin Liver Dis*, 2009, 13(4):511.
- [19] Targher G, Scorletti E, Mantovani AA. Nonalcoholic fatty liver disease and reduced serum vitamin D-3 levels[J]. *J Teac Physical Educ*, 2013, 32(3):217-228.
- [20] Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, et al. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(17):1941-1951.
- [21] Rhee EJ, Kim MK, Park SE, et al. High serum vitamin D levels reduce the risk for nonalcoholic fatty liver disease in healthy men Independent of metabolic syndrome[J]. *Endocr J*, 2013, 60(6):743-752.
- [22] Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D-3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Nutr Metab Card Dis*, 2007, 17(7):517-524.
- [23] 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.
- [24] Konstantakis C, Tselekouni P, Kalafateli M, et al. Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis[J]. *Ann Gastroenterol*, 2016, 29(3):297-306.
- [25] Potter JJ, Liu XP, Koteish A, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor repress human alpha(1) (I) collagen expression and type I collagen formation[J]. *Liver Int*, 2013, 33(5):677-686.
- [26] Abramovitch S, Dahan-Bachar L, Sharvit EA, 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.
- [27] Ding N, Yu RT, Subramaniam N, et al. A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response[J]. *Cell*, 2013, 153(3):601-613.
- [28] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):E359-386.
- [29] Lafaro KJ, Demirjian AN, Pawlik TM. Epidemiology of hepatocellular carcinoma [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2015, 24(1):1-17.

变化的,卫生专业人才在职业生涯中的任一时刻都须满足医疗卫生服务的需求。医学生和医师遵循更加动态的弹性和个性化的培养模式^[1],学习和实践将不局限于正式的、注册的教育项目,而是一个真正的终身追求有效胜任力的医学教育。当前 CBME 已经进入到里程碑和可信任专业行为的时代。

RCPCSC 在充分研究证据的基础上建立和发展 CanMEDS, 2013 年,RCPCSC 的委员会和 13 个专家工作组(expert working groups, EWGs),召集数百名 RCPCSC 院士、家庭医生、教育者、学习者和其他领域的专家修订 CanMEDS 框架。招募的参与者要求:具备学科专业知识、不同培养阶段的医师、具有医疗卫生服务系统和医学教育领域的知识背景、代表所有学科和不同地理位置、当前从事医学专业等、涵盖医学教育的所有利益方。研究方法包括大量的文献综述、利益相关方调查、小组访谈,并咨询其他卫生专业人员和公众。2014 年首先发布 CanMEDS 里程碑草案的框架,通过小组访谈和调查全方位收集资料,了解人们期望和需要的医师胜任力,国家和国际的咨询委员会分别为草案提供反复的反馈,最后分析综合数据,最终形成 CanMEDS 框架 2015 和里程碑指南。加拿大、美国和英国的 CBME 框架在良好的方法学指导下,制定过程严谨,目前我国尚未形成国家范围的权威具体一般的胜任力框架,缺乏系统、合作和连续的研究,研究者局限在高等院校,很难避免研究偏倚。持续的国家范围的、更加科学合理的方法学指导的医学研究生教育研究,需要各利益方参与的、政府部门长期支持的、第三方大数据研究。

参考文献

- [1] Mulder M. Competence-based vocational and professional education: bridging the worlds of work and education [M]. Switzerland: Springer International Publishing, 2017:903-928.
- [2] Sally W, Benjamin A, Benjamin PS, et al. What kind of doctor would you like me to be? [J]. *Clinical Teacher*, 2016,13(2):98-101.
- [3] Carraccio C, Englander R, Van M, et al. Advancing competency-based medical education: A charter for clinician-educators[J]. *Acad Med*, 2016,91(5):645-649.
- [4] Frank JR, Snell L, Sherbino J. CanMEDS 2015 physician competency framework. Ottawa: Royal College of Physicians and Surgeons of Canada[EB/OL]. (2015)[2017-10-24]. <http://canmeds.royalcollege.ca/uploads/en/frame->

[work/CanMEDS%202015%20Framework_EN_Reduced.pdf](http://canmeds.royalcollege.ca/uploads/en/frame-work/CanMEDS%202015%20Framework_EN_Reduced.pdf).

- [5] Sklar DP. Competencies, milestones, and entrustable professional activities: what they are, what they could be[J]. *Acad Med*, 2015,90(4):395-397.
- [6] General Medical Council. Outcomes for graduates(tomorrow's doctors) [EB/OL]. (2015-07) [2017-10-24]. http://www.gmc-uk.org/Outcomes_for_graduates_Jul_15_1216.pdf_61408029.pdf.
- [7] General Medical Council. Outcomes for provisionally registered doctors with a licence to practise(the trainee doctor) [EB/OL]. (2015-07) [2017-10-24]. http://www.gmc-uk.org/Outcomes_for_provisionally_registered_doctors_jul_15.pdf_61407158.pdf.
- [8] Touchie C, Cate OT. The promise, perils, problems and progress of competency-based medical education[J]. *Med Educ*, 2016,50(1):93-100.
- [9] Caverzagie KJ, Cooney TG, Hemmer PA, et al. The development of entrustable professional activities for internal medicine residency training: A report from the Education Redesign Committee of the Alliance for Academic Internal Medicine[J]. *Acad Med*, 2015,90(4):479-484.
- [10] Hauer KE, Chesluk B, Iobst W, et al. Reviewing residents' competence: a qualitative study of the role of clinical competency committees in performance assessment [J]. *Acad Med*, 2015,90(8):1084-1092.
- [11] Hamstra S, Edigar L, Yamazaki K, et al. Milestones annual report 2016[EB/OL]. (2016-10)[2017-10-24]. [http://www.acgme.org/Portals/0/PDFs/Milestones/Milestones Annual Report2016.pdf](http://www.acgme.org/Portals/0/PDFs/Milestones/Milestones%20Annual%20Report2016.pdf).
- [12] 张小宁, 王晓民. 美国医学研究生教育里程碑计划指南(2016)解读[J]. *医学研究生学报*, 2017,30(8):792-797.
- [13] General Medical Council. Promoting excellence: standards for medical education and training[EB/OL]. (2015-07-15)[2017-10-24]. http://www.gmc-uk.org/Promoting_excellence_standards_for_medical_education_and_training_0715.pdf_61939165.pdf.

(收稿日期:2017-06-08 修回日期:2017-08-11)

(上接第 4742 页)

- [30] Chiang KC, Yen CL, Yeh CN, et al. Hepatocellular carcinoma cells Express 25(OH)D-1 alpha-hydroxylase and are able to convert 25(OH)D to 1 alpha, 25(OH)(2)D, leading to the 25(OH)D-induced growth inhibition[J]. *J Ster Biochem Mol Biol*, 2015,154:47-52.
- [31] Ghous Z, Akhter J, Pourgholami MH, et al. Inhibition of hepatocellular cancer by EB1089: in vitro and in vivo study[J]. *Anticancer Res*, 2008,28(6a):3757-3761.
- [32] Hamilton JP, Potter JJ, Koganti L, et al. Effects of vitamin D3 stimulation of thioredoxin-interacting protein in

hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2014,44(13):1357-1366.

- [33] Guo J, Ma ZH, Ma QY, et al. 1,25(OH)(2)D-3 inhibits hepatocellular carcinoma development through reducing secretion of inflammatory cytokines from immunocytes [J]. *Curr Med Chem*, 2013,20(33):4131-4141.
- [34] Colombo M, Sangiovanni A. Vitamin D deficiency and liver cancer: more than just an epidemiological association? [J]. *Hepatology*, 2014,60(4):1130-1132.

(收稿日期:2017-06-18 修回日期:2017-09-11)