

肝硬化合并肝性骨病的研究进展

高学松, 段雪飞 (首都医科大学附属北京地坛医院 综合科, 北京 100015)

摘要: 骨质疏松症是肝硬化患者一种常见的骨骼系统并发症。症状多不明显, 如果不及及时治疗, 易导致骨折并影响生活质量。本文对肝硬化合并骨质疏松症的病因及发病机制、诊断、治疗等方面的研究进展进行综述。骨质疏松症诊断采用双能X线吸收法检测骨密度, 根据骨密度诊断骨质疏松症和骨量减少。骨质疏松症的病因有病毒性肝炎肝硬化、胆汁淤积性肝病和酒精性肝硬化。发病机制考虑为胰岛素生长因子-1、细胞因子、维生素D和钙的缺乏, 核因子- κ B受体活化因子 (receptor activation of nuclear factor- κ B, RANK)、核因子- κ B受体活化因子配体 (the receptor of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)、骨保护素系统 (osteoprotegerin, OPG)、高胆红素血症、糖皮质激素、性腺功能低下, 维生素K缺乏和遗传多态性等多种因素共同作用的结果。建议所有肝性骨病患者补充维生素D和钙, 治疗骨质疏松症的药物包括双膦酸盐、降钙素和激素替代治疗, 必要时行肝移植术。双膦酸盐类药物已成为预防和治疗骨质疏松症的主要药物。建议肝硬化尤其是胆汁淤积性肝硬化患者每年采用双能X线吸收法检测骨密度。

关键词: 肝硬化; 骨质疏松症; 肝性骨病

Progress of hepatic osteoporosis in liver cirrhosis

GAO Xue-song, DUAN Xue-fei (Department of General Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Osteoporosis is a common skeletal complication in patients with liver cirrhosis. Osteoporosis is usually asymptomatic and can result in fractures and impaired quality of life if untreated in time. We review the diagnosis, pathophysiology and management of osteoporosis in cirrhosis. Osteoporosis is diagnosed based on the bone mineral density (BMD) assessment using dual-energy X-ray absorptiometry scan. The etiology of hepatic osteoporosis is multifactorial, including decreased level of insulin growth factor-1, cytokines, deficiency of vitamin D and calcium, receptor activation of nuclear factor- κ B (RANK), the receptor of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG), hyperbilirubinemia, the use of corticosteroid, hypogonadism, deficiency of vitamin K and genetic polymorphisms. Vitamin D and calcium supplementation is recommended for all patients with osteoporosis. Specific agents used for treatment of osteoporosis include bisphosphonates, calcitonin, hormonal therapy and liver transplantation if necessary. Bisphosphonates has become the mainstay of therapy for osteoporosis prevention and treatment. Measurement of BMD should be considered in all patients with liver cirrhosis, especially cholestasis cirrhosis, every year.

Key words: Cirrhosis; Osteoporosis; Hepatic osteoporosis

肝性骨病 (hepatic osteodystrophy, HO) 是慢性肝病尤其是肝硬化的常见并发症之一, 严重者可增加骨折风险, 影响患者的生活质量和长期预后。目前HO逐渐引起人们的重视, 本文通过对肝硬化合并HO的病因及发病机制、诊断、治疗等方面的研究进展进行综述, 希望提高广大临床医生对该病的认识。

1 骨代谢异常的定义及诊断

HO包括骨软化症和骨质疏松症 (osteoporosis, OP)。骨软化症是由于骨矿化不全导致的骨生长停止, 虽然与维生素D缺乏症相关, 但大多数终末期肝病患者尽管维生素D水平低下, 却未见骨软化症的发生, 说明仅仅维生素D缺乏不足以引起骨软化症^[1]。骨髓活体组织检查是诊断骨软化症的金标准, 骨软化症相对罕见, 本文重点讨论OP。OP是一种以骨量低下, 骨微结构破坏, 导致骨脆性增加, 易发生骨折为特征的全身性骨病。世界卫生组织 (WHO) 定义OP为“进行性全身骨骼疾病, 特点是

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.04.006

基金项目: 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划 (2014-3-093)

通讯作者: 段雪飞 Email: duanxuefei@vip.sina.com

低骨量和骨组织微结构恶化, 骨脆性和敏感性也随之增加”。目前国际公认的骨密度检查方法是双能X线吸收法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA), 其测定值T值为诊断的金标准, T评分表示受检者骨密度(BMD)与同性别骨峰值的差别, T评分低于正常参考值2.5个标准差及以上时称为OP, T评分降低, 介于1~2.5个标准差定义为骨量减少^[2]。

2 不同病因的肝硬化与OP

2.1 病毒性肝炎肝硬化与OP 病毒性肝炎肝硬化患者合并OP的发生率为19%~53%^[4]。已有多项研究表明HBV或HCV感染者BMD降低, OP发生率高于一般人群, 而且随着肝脏疾病严重程度的加重, BMD下降更加明显。段雪飞等^[4]曾采用DXA检测32例乙型肝炎肝硬化患者的BMD, 发现44%患者合并骨量减少, 28%患者合并OP, 与无肝病对照组相比有显著性差异, Child-Pugh评分C级与BMD降低存在相关性。张强等^[5]发现乙型肝炎肝硬化患者骨硬度指数显著低于对照组。González-Calvin等^[6]研究了40名男性病毒性肝硬化患者, 56%患者合并OP, 根据Child评分OP发生率分别为: Child A级38.2%、Child B级58.3%、Child C级65.8%, 肝硬化患者BMD显著低于对照组, Child B级和Child C级组BMD显著低于Child A级组。因此, 作者认为病毒性肝炎后肝硬化可以作为男性肝硬化患者OP的危险因素之一。而对于女性肝硬化患者, 该作者存在不同观点。该作者再以绝经后妇女病毒性肝硬化患者为研究对象, 健康绝经后妇女为对照, DXA检测显示肝硬化患者OP的发生率为43.05%, 对照组为41.2%, 无统计学差异; Child B级和Child C级组OP发生率为40.1%, 与Child A级组的46%相比, 无统计学差异。分析原因可能与肝硬化所致的高血清雌二醇和骨保护素浓度有助于预防绝经后妇女的骨丢失有关^[7]。

2.2 胆汁淤积性肝病与OP 原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)患者合并OP的发生率为13%~51.5%^[3,8], 与病毒性肝炎与OP的相关性存在一定差异, 胆汁淤积性肝病对OP的作用较为明确。在一项包含185名西班牙女性PBC患者的研究中, OP发生率为37%, 骨折发生率达到20.8%, 骨量减少和OP与肝损伤的严重程度有关。PBC患者较健康对照女性更易出现OP^[9]。Mounach等^[10]研究结果与以上研究相似, PBC组OP的发生率为51.5%, 而健康对照组为22.7%, 两者差异有统计学意义。严重的肝脏组织学病变也是女性PBC发生OP的独立危险因素之一^[11]。等待肝移植的终末期PBC患者, 43%患者合并OP, 22%有骨折史。治疗PBC的药物, 如泼尼松和布地奈德, 也可能影响骨量, 骨折的风险主要与低骨量相关, 间接与PBC的严重程度和病程相关^[12,13]。

PSC患者OP发生率为15%~32.5%^[3]。PSC发病年龄较轻, 主要影响男性。大多数PSC的患者合并炎症性肠病,

特别是克罗恩病, 这也显著增加了发生OP的风险。使用糖皮质激素治疗炎症性肠病的患者风险更大。一个包含237例PSC患者的队列研究表明15%的患者发生OP, 比预期配对人群高23.8倍。年龄(54岁以上)、低体重指数和炎症性肠病的持续时间与OP的存在呈正相关。PSC患者骨量每年丢失1%, 这种骨丢失率与炎症性肠病的病程显著相关。因此, 老年、低体重指数和炎症性肠病病程可以用来确定哪些PSC患者最可能从测量骨密度和治疗骨疾病中获益^[14]。

2.3 酒精性肝硬化与OP 酒精性肝病导致骨病的研究报道较为一致, 因为过量摄入酒精是OP的独立危险因素。Diez-Ruiz等^[15]观察了33名男性酒精性肝硬化的患者, 肝硬化患者BMD显著低于对照组患者, OP发生率为39.4%, 其中Child A级为30.0%、Child B级为23.1%、Child C级为70.0%, Child B级和Child C级组患者BMD与Child A级组患者BMD有统计学差异。

2.4 肝移植和OP 肝移植术后患者OP和骨折的发生率较高。肝移植对骨的影响可以分为两个阶段: 首先, 终末期肝病本身会导致BMD降低; 其次是与移植本身有关, 特别是抗排斥药物的使用。肝移植3个月内会出现BMD下降, 2年内会再次恢复至移植前水平。骨折发生率为15%~27%。大多数骨折都发生在移植后的2年内, 与同一时期的BMD下降是一致的。免疫抑制剂的选择在减少OP和骨折风险方面仍存在争议。移植后骨髓活体组织检查显示, 患者服用他克莫司为基础的免疫抑制剂比服用环孢素的患者有更早的骨代谢和骨小梁结构的恢复^[13]。也有研究人员发现肝移植后骨折风险与BMD无关。Krol等^[16]对成功接受肝移植的201例患者BMD变化进行了长达5年的观察。所有患者移植后至少接受6个月的泼尼松治疗, 大多数患者同时服用他克莫司或环孢素。肝移植时腰椎OP和骨量减少的发生率分别为18%和36%。肝移植后6个月腰椎BMD的T值显著下降, 之后逐渐恢复, 移植后2年恢复至移植之前水平并达到稳定。移植1年后脊椎骨折发生率从56%上升到71%, 整体骨折的发生率为34%。BMD改变并不能预测骨折风险。肝移植后无论BMD高低脊椎骨折的风险均处于较高水平。Loria等^[17]研究的35例等待移植的终末期肝病者, 包括病毒性与酒精性肝硬化, Child-Pugh评分(8.7 ± 2.3)分, 骨量减少发生率为26%, OP发生率为14%, 结果发现性别、肝病的严重程度和肝硬化病因均无统计学差异。

以上不同病因肝硬化患者的研究结果的差异原因涉及多种因素, 包括研究对象的种族、研究者对于骨量减少和OP的定义(T或Z评分)、肝硬化病因、肝硬化的严重程度以及生活方式和饮食习惯的不同等。

3 发病机制

HO确切的发病机制尚不明确, 考虑是多因素共同作用的结果。

3.1 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 缺乏 IGF-1是骨胶原蛋白和成骨细胞刺激因子,主要在肝脏合成。IGF-1对于肝硬化患者骨重塑和维持骨量发挥了重要作用,肝硬化患者IGF-1合成减少,血清IGF-1水平下降,导致成骨细胞数量减少,且活性下降,引起骨质流失。Mitchell等^[18]研究了121名等待肝移植的终末期肝病患者,88%的患者血清IGF-1下降,其与骨密度下降呈正相关,与慢性肝病的病因无显著相关。此外,肝硬化合并OP较未合并OP者血清IGF-1水平低。给予胆汁淤积性肝病模型大鼠IGF-1替代治疗可以部分逆转OP^[19]。

3.2 细胞因子 肝硬化患者白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-2受体 (IL-2R)、肿瘤坏死因子 (TNF- α) 和TNF- α 可溶性受体p55 (TNFR-55) 等细胞因子水平升高,通过增加破骨细胞数量促进骨吸收^[20]; IL-1、IL-6和TNF- α 也参与调节OPG/RANKL系统; TNF- α 也参与刺激RANKL和破骨细胞分化;在体外研究中, TNFR-55的抗体可以抑制RANKL诱导的破骨细胞生成。肝硬化患者可溶性TNF- α 受体p55水平明显升高,与BMD呈负相关^[21]。

3.3 核因子- κ B受体活化因子 (receptor activation of nuclear factor- κ B, RANK)、核因子- κ B受体活化因子配体 (the receptor of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)、骨保护素系统 (osteoprotegerin, OPG) RANK/RANKL/OPG系统参与破骨细胞的生成。RANKL通过与破骨细胞表面RANK结合,促进破骨细胞成熟和分化,调控骨吸收。RANKL是破骨细胞分化和激活的启动因子,OPG是由成骨细胞分泌,与RANKL结合,抑制破骨细胞的分化和活性。肝功能严重损伤的情况下OPG的合成减少,破骨细胞介导的骨吸收增加。肝硬化合并OP患者与BMD正常的患者相比,血清RANKL水平下降,OPG水平升高^[22]。考虑原因是激活破骨细胞后RANKL消耗,OPG代偿性增加,导致OPG/RANKL比值上升。OPG与RANKL比例关系在调节破骨细胞活性方面起着关键的作用,OPG/RANKL比值增高是慢性肝病患者防止骨丢失和维持骨量的代偿机制之一^[23,24]。

3.4 糖皮质激素 糖皮质激素是治疗自身免疫性疾病和慢性胆汁淤积性肝病的主要药物,是肝移植术后免疫抑制的主要方法。长期全身性的糖皮质激素治疗,影响骨代谢的机制包括:导致内源性雌激素和睾酮水平下降,降低肠道钙的吸收,导致骨质流失和BMD下降;糖皮质激素还直接抑制成骨细胞,从而减少骨合成;通过促进IL-1和IL-6的合成和释放促进破骨细胞的活性;同时抑制成骨细胞分化;抑制IGF-1和胶原合成;糖皮质激素增加RANKL表达和抑制OPG的合成,从而提高RANKL/OPG比值促进骨吸收。长期类固醇治疗使骨折风险上升2倍以上^[3]。

3.5 性腺功能低下 性腺功能减退症是高转换型OP的危险因素。性激素是导致慢性肝病患者骨量丢失的一个重要因素,睾酮和雌激素缺乏可以增加破骨细胞的寿命而减少成

骨细胞寿命,骨吸收增加,骨重塑减少。部分男性肝硬化患者合并有下丘脑释放促性腺激素和原发性性腺生成障碍。性腺功能减退导致循环中睾酮下降是男性发生OP的一个重要因素^[25]。

3.6 维生素K缺乏 维生素K缺乏会通过抑制RANKL的表达影响破骨细胞的成熟与分化;维生素K是骨钙蛋白羧化过程中一个重要的谷氨酰胺残基的辅助因子,维生素K缺乏导致骨钙蛋白的合成减少,同时它还具有转录调控的功能;维生素K对于骨矿化是必不可少的,维生素K缺乏会导致骨形成受损和骨折的风险增加。PBC患者维生素K水平下降,绝经后妇女合并OP使用维生素K₂治疗可刺激骨矿化,提高骨质量和预防骨质^[26]。

3.7 维生素D缺乏 维生素D对于维持钙和骨矿物质平衡至关重要。维生素D的代谢产物首先与维生素D结合蛋白结合后才能转运至全身循环系统,肝病患者的维生素D结合蛋白水平降低;血浆维生素D及其受体可以刺激破骨细胞表面RANKL,促进破骨细胞的成熟和骨吸收;胆汁淤积性肝病患者由于胆盐缺乏维生素D在肠道的吸收减少,消胆胺的使用进一步影响维生素D的吸收;慢性肝病患者肠道吸收不良,尿排泄的增加和肝肠循环维生素D异常导致血钙降低,继发性甲状旁腺功能亢进,骨转换增加,BMD下降。此外,许多药物,如抗生素、利尿剂和非甾体类消炎药物都可以干扰钙的吸收。肝硬化患者维生素D的缺乏较慢性肝炎患者更为明显^[27]。

3.8 高胆红素血症 高胆红素血症损害成骨细胞的增殖,导致骨生成减少,机制考虑为:游离胆红素和黄疸患者的血清可以抑制成骨细胞的分化和活性,而无黄疸患者的血清不影响成骨细胞的生存;黄疸患者血清显著增加OPG/RANKL基因的表达比率和下调成骨特异性转录因子RUNX2的表达。以上结果表明胆红素对体外培养的成骨细胞有害^[28]。临床研究结果显示,PBC患者血清胆红素水平是唯一的与骨丢失率相关的独立变量^[29]。

3.9 酒精 饮酒是OP的一个独立危险因素。过量饮酒和长期饮酒会直接影响成骨细胞,导致OP,增加骨折的发生率。摄入酒精的量和持续时间与骨密度呈负相关。另外,酒精性肝硬化患者体内维生素D水平降低和睾酮水平降低也有利于OP的发生^[30]。

3.10 遗传因素 维生素D受体基因多态性与PBC合并OP存在相关性。PBC患者维生素D受体基因型与腰椎BMD的降低显著相关;另外还有研究发现I型胶原蛋白 $\alpha 1$ 基因多态性与腰椎BMD降低相关。最后,IGF-1基因多态性也可能与OP相关。但目前这类研究结果多存在争议^[3]。

4 治疗

4.1 改变生活方式 根据肝硬化病因积极治疗原发病。同时改变不良生活方式,肝硬化患者应尽量减少已知加速骨丢失的因素,如吸烟和饮酒等,并根据身体情况适当锻炼。

4.2 补充钙和维生素D 建议每天补充钙1.0~1.5 g, 维生素D₃ 400~800 IU, 或5000 IU/周, 或25-羟基维生素D 260 mg/2周。尽量减少影响肠道吸收维生素D的药物, 如消胆胺^[31]。

4.3 双膦酸盐类药物通过抑制骨吸收用于治疗绝经后OP, 一般与钙和维生素D联用。在慢性病毒性肝炎和肝硬化合并OP患者中, 阿仑膦酸钠和利塞膦酸钠治疗OP有效, 但阿仑膦酸钠70 mg每周1次口服效果优于阿仑膦酸钠10 mg每天1次和利塞膦酸钠5 mg每天1次, 均无明显的不良反应^[32]。双膦酸盐治疗PBC合并OP患者, 阿仑膦酸钠70 mg每周1次口服与伊班膦酸钠150 mg每月1次相比, 治疗效果相似, 但每月1次伊班膦酸钠患者依从性更好, 均无肝损伤发生^[33]。肝硬化患者口服双膦酸盐类药物可能的不良反应中值得关注的是食管静脉曲张破裂出血的风险, 目前认为过高估计了发生这种风险的可能性。

4.4 激素替代疗法在肝病患者的使用存在争议。PBC患者使用雌激素可以有效防止骨质流失, 无明显肝脏毒性。然而妇女健康倡导(Women's Health Initiative, WHI)对绝经后妇女使用雌激素的安全性提出质疑, 现在并不常规推荐雌激素替代疗法。男性性腺机能减退患者中睾酮也可治疗OP, 然而, 睾酮可能会增加肝硬化患者的肝细胞癌风险。在使用激素替代疗法前应慎重评估风险^[34]。雷洛昔芬是选择性雌激素受体调节剂, 防止骨质流失, 降低椎体骨折的风险。PBC患者使用雷洛昔芬1年, 显著改善腰椎BMD, 无明显不良反应^[35]。

4.5 降钙素 降钙素是一种抗代谢药物, 可抑制破骨细胞活性, 促进钙在骨质上的沉着, 已用于治疗OP患者。降钙素联合钙和维生素D改善PBC患者的BMD。胃肠外使用降钙素联合维生素治疗1年后可以改善肝移植患者BMD。对于不能耐受双膦酸盐的患者可以采用鼻吸入或皮下注射降钙素。

4.6 雷尼酸锶、重组甲状旁腺激素和狄迪诺塞麦 雷尼酸锶、重组甲状旁腺激素和RANKL的单克隆抗体狄迪诺塞麦已用于绝经后OP的治疗, 但在慢性肝病OP患者中还没有相关研究。

4.7 肝移植 对于终末期肝病患者, 肝移植是最有效的治疗手段之一。肝移植术后6个月内OP发生率升高, 但术后2年左右可以恢复至移植前水平并达到稳定。

5 结论

目前对HO发病机制的研究尚不充分, 在治疗方面与原发性OP有一定差距, 临床医生应重视HO, 建议肝硬化尤其是胆汁淤积性肝硬化患者每年采用DXA检查BMD, 及时诊断OP并开始治疗, 改善肝硬化患者的生活质量。

参考文献

- [1] Collier J. Bone disorders in chronic liver disease[J]. Hepatology,2007,46:1271-1278.
- [2] World Health Organization. Assessment of fracture risk and its

application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group[S]. World Health Organ Tech Rep Ser,1994,843:1-129.

- [3] Yadav A, Carey EJ. Osteoporosis in chronic liver disease[J]. Nutr Clin Prac,2013,28:52-64.
- [4] 段雪飞, 范小玲. 慢性肝病与骨质疏松[J]. 世界华人消化杂志,2010,18:2841-2845.
- [5] 张强, 成军, 赵昌松, 等. 慢性乙型肝炎患者血清骨保护素和核因子κB受体活化因子配体变化的研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2013,7:850-854.
- [6] Gonzalez-Calvin JL, Gallego-Rojó F, Fernandez-Perez R, et al. Osteoporosis, mineral metabolism, and serum soluble tumor necrosis factor receptor p55 in viral cirrhosis[J]. J Clin Endocrinol Metab,2004,89:4325-4330.
- [7] González-Calvin JL, Mundi JL, Casado-Caballero FJ, et al. Bone mineral density and serum levels of soluble tumor necrosis factors, estradiol, and osteoprotegerin in postmenopausal women with cirrhosis after viral hepatitis[J]. J Clin Endocrinol Metab,2009,94:4844-4850.
- [8] Gatta A, Verardo A, Di Pascoli M, et al. Hepatic osteodystrophy[J]. Clin Cases Miner Bone Metab,2014,11:185-191.
- [9] Gunañabens N, Cerdá D, Monegal A, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis[J]. Gastroenterology,2010,138:2348-2356.
- [10] Mounach A, Ouzzif Z, Wariaghli G, et al. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study[J]. J Bone Miner Metab,2008,26:379-384.
- [11] Gunañabens N, Parés A, Ros I, et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis[J]. J Hepatol,2005,42:573-577.
- [12] Guichelaar MM, Kendall R, Malinchoc M, et al. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors[J]. Liver Transpl,2006,12: 1390-1402.
- [13] Guichelaar MM, Schmoll J, Malinchoc M, et al. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors[J]. Hepatology,2007,46:1198-1207.
- [14] Angulo P, Grandison GA, Fong DG, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. Gastroenterology,2011,140:180-188.
- [15] Díez-Ruiz A, García-Saura PL, García-Ruiz P, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and cytokines in alcohol-induced cirrhosis[J]. Alcohol Alcohol,2010,45:427-430.
- [16] Krol CG, Dekkers OM, Kroon HM, et al. Longitudinal changes in BMD and fracture risk in orthotopic liver transplant recipients not using bone-modifying treatment[J]. J Bone Miner Res,2014,29:1763-1769.
- [17] Loria I, Albanese C, Giusto M, et al. Bone disorders in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation[J]. Transplant Proc,2010,42:1191-1193.
- [18] Mitchell R, McDermid J, Ma MM, et al. MELD score, insulin-like growth factor 1 and cytokines on bone density in end-stage liver disease[J]. World J Hepatol,2011,3:157-163.
- [19] Luxon BA. Bone disorders in chronic liver diseases[J]. Curr Gastroenterol Rep,2011,13:40-48.

- [20] Lupoli R, Di Minno A, Spadarella G, et al. The risk of osteoporosis in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis of literature studies[J]. Clin Endocrinol (Oxf),2015,doi: 10.1111/cen.12780.
- [21] George J, Ganesh HK, Acharya S, et al. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease[J]. World J Gastroenterol,2009,15:3516-3522.
- [22] Monegal A, Navasa M, Peris P, et al. Serum osteoprotegerin and its ligand in cirrhotic patients referred for orthotopic transplantation: relationship with metabolic bone disease[J]. Liver Int,2007,27:492-497.
- [23] Moschen AR, Kaser A, Stadlmann S, et al. The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease[J]. J Hepatol,2005,43:973-983.
- [24] Szalay F, Hegedus D, Lakatos PL, et al. High serum osteoprotegerin and low RANKL in primary biliary cirrhosis[J]. J Hepatol,2003,38:395-400.
- [25] Foresta C, Schipilliti M, Ciarleglio FA, et al. Male hypogonadism in cirrhosis and after liver transplantation[J]. J Endocrinol Invest,2008,31:470-478.
- [26] Raszeja-Wyszomirska J, Miazgowski T. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis of the liver[J]. Prz Gastroenterol,2014,9:82-87.
- [27] Goel V, Kar P. Hepatic Osteodystrophy[J]. Trop Gastroenterol,2010,31:82-86.
- [28] Ruiz-Gaspà S, Martínez-Ferrer A, Gueñabens N, et al. Effects of bilirubin and sera from jaundiced patients on osteoblasts: contribution to the development of osteoporosis in liver diseases[J]. Hepatology,2011,54:2104-2113.
- [29] Menon KV, Angulo P, Weston S, et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression[J]. J Hepatol,2001,35:316-323.
- [30] López-Larramona G, Lucendo AJ, González-Delgado L. Alcoholic liver disease and changes in bone mineral density[J]. Rev Esp Enferm Dig,2013,105:609-621.
- [31] Mansueto P, Carroccio A, Seidita A, et al. Osteodystrophy in chronic liver diseases[J]. Intern Emerg Med,2013,8:377-388.
- [32] Yurci A, Kalkan AO, Ozbakir O, et al. Efficacy of different therapeutic regimens on hepatic osteodystrophy in chronic viral liver disease[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2011,23:1206-1212.
- [33] Gueñabens N, Monegal A, Cerdá D, et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology,2013,58:2070-2078.
- [34] López-Larramona G, Lucendo AJ, González-Castillo S, et al. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease[J]. World J Hepatol,2011,3: 300-307.
- [35] Levy C, Harnois DM, Angulo P, et al. Raloxifene improves bone mass in osteopenic women with primary biliary cirrhosis: results of a pilot study[J]. Liver Int,2005,25:117-121.

收稿日期: 2015-07-27

• 消息 •

《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》征稿启事

本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)收录,且拥有中华人民共和国新闻出版总署等多种网上查询路径。

本刊特色栏目:

- (1) 继续教育园地(视频);
- (2) 临床病例荟萃(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针,反映我国感染病临床和科研工作的重大进展,促进国内外感染病学学术交流。

欢迎登陆本刊采编系统,网址为: <http://zhshylcgr.j-ditan.com/>,欢迎您点击和投稿。您只需简单登陆,即可免费下载期刊的PDF版文章。

本刊为双月刊,每期定价28元,全年定价168元。编辑部常年办理邮购,邮发代号: 80-729,欢迎订阅。

通讯地址:北京市朝阳区京顺东街8号《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部

邮编: 100015

电话: 010-84322058

传真: 010-84322059