

# 原发性胆汁性肝硬化患者合并骨质疏松症临床研究

高学松<sup>1</sup>, 张耀南<sup>2</sup>, 刘婷<sup>3,4</sup>, 李蕴钊<sup>1</sup>, 张亦瑾<sup>1</sup>, 李洪杰<sup>1</sup>, 刘丽改<sup>1</sup>, 刘楠<sup>1</sup>, 王艳斌<sup>5</sup>, 段雪飞<sup>1</sup> (1.首都医科大学附属北京地坛医院 综合科, 北京 100015; 2.北京医院 骨科, 北京 100730; 3.首都医科大学附属北京地坛医院 传染病研究所, 北京 100015; 4.首都医科大学附属北京地坛医院 临床数据和样本资源库, 北京 100015; 5.首都医科大学附属北京地坛医院 肝病一科, 北京 100015)

**摘要:** 目的 回顾性分析原发性胆汁性肝硬化患者合并骨质疏松症的患病率并探讨其发病机制。方法 选择2015年1月至2016年7月于首都医科大学附属北京地坛医院住院的原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cholangitis, PBC)患者40例为PBC组, 根据年龄和性别匹配无肝病对照组40例, 比较两组患者骨密度(bonemineral density, BMD)、血清骨钙素(osteocalcin, OC)、总I型胶原氨基端延长肽(total procollagen type I amino-terminal propeptide, P1NP)、I型胶原降解产物( $\beta$ -C-terminal telopeptide of type I collagen,  $\beta$ -CTX)和总25羟维生素D[25-hydroxy vitamin D, 25(OH)VD]等指标以及PBC患者肝功能与BMD和骨代谢指标的关系。结果 PBC组患者合并骨密度异常34例(85.0%), 其中骨量减少18例(45.0%), 骨质疏松16例(40.0%); 对照组患者合并骨密度异常11例(27.5%), 其中骨量减少9例(22.5%), 骨质疏松2例(5.0%), 两组患者骨质疏松症患病率差异有统计学意义( $\chi^2 = 28.627$ ,  $P = 0.001$ )。PBC患者腰椎(L1~L4)和髋关节不同部位BMD均显著低于对照组( $P$ 均 $< 0.001$ )。PBC患者中5例发生脆性骨折, 其中1例先后发生腰椎骨折和左侧股骨颈骨折, 对照组患者无脆性骨折发生。Child-Pugh C级患者BMD、血清骨钙素和总25-羟维生素D水平较Child-Pugh A级和B级患者低, 但差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。结论 PBC患者骨量减少和骨质疏松症患病率显著升高, 其机制可能与血清骨钙素和总25羟维生素D水平下降有关。

**关键词:** 原发性胆汁性肝硬化; 骨密度; 骨质疏松症

## Osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis

GAO Xue-song<sup>1</sup>, ZHANG Yao-nan<sup>2</sup>, LIU Ting<sup>3,4</sup>, LI Yun-ru<sup>1</sup>, ZHANG Yi-jin<sup>1</sup>, LI Hong-jie<sup>1</sup>, LIU Li-gai<sup>1</sup>, LIU Nan<sup>1</sup>, WANG Yan-bin<sup>5</sup>, Duan Xue-fei<sup>1</sup> (1.Department of General Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2.Department of Orthopedics, Beijing Hospital, Beijing 100730, China; 3.Research Institution of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 4.Biobank of Clinical Resources, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 5.Department of Hepatology Division 1, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract: Objective** To investigate the incidence and pathogenesis of osteoporosis in primary biliary cirrhosis (PBC) retrospectively. **Methods** Total of 40 cases with primary biliary cirrhosis in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 2015 to July 2016 were enrolled as study group, and 40 cases with non-hepatopathy were matched according to age and sex as control group. The bonemineral density (BMD), serum osteocalcin (OC), total procollagen type I amino-terminal propeptide (P1NP),  $\beta$ -C-terminal telopeptide of type I collagen ( $\beta$ -CTX) and 25-hydroxy vitamin D [25(OH)VD] were compared between the two groups. The relationship between liver function, BMD and bone metabolism indexes in patients with PBC were also compared. **Results** Total of 34 cases (85.0%) in PBC group were complicated with abnormal bone mineral density, including 18 cases (45.0%) of bone loss and 16 cases (40.0%) of osteoporosis, while in control group, there were 11 cases with abnormal bone mineral

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2018.03.010

基金项目: 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目(2014-3-093); 北京市科技计划课题(Z151100004015075)

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

density, including 9 cases (27.5%) of bone loss and 2 cases (22.5%) of osteoporosis, the difference of osteoporosis incidence between the two groups was statistically significant ( $\chi^2 = 28.627$ ,  $P = 0.001$ ). The BMD of lumbar spine and hip of patients in PBC group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.001$ ). In PBC group, there were 5 patients with fractures, among whom one case developed subsequently lumbar fracture and left femoral neck fracture. There was no patient with fracture in control group. The BMD, serum osteocalcin and 25(OH)VD in PBC patients with Child-Pugh C grade were lower than those with Child-Pugh A and B grades, however, the differences were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** The incidence of bone loss and osteoporosis in patients with PBC increased significantly. The mechanism may be related to the decrease of serum osteocalcin and 25-hydroxy vitamin D.

**Key words:** Primary biliary cirrhosis; Bone mineral density; Osteoporosis

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种以慢性进行性胆汁淤积为特征的自身免疫性肝病,近年来推荐命名为原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC),好发于50岁以上女性。骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量低下、骨微结构破坏、骨脆性增加及易发生骨折为特征的全身性骨病<sup>[1]</sup>。2001年美国国立卫生研究院提出骨质疏松症是以骨强度下降和骨折风险性增加为特征的骨骼系统疾病。骨强度反映了骨骼的两个主要方面,即骨矿密度和骨质量<sup>[2]</sup>。近年来由于对PBC逐渐重视,PBC确诊患者逐渐增加,患者的其他系统并发症也逐渐受到重视,其中骨质疏松症是PBC患者的重要并发症。因此,本研究对首都医科大学附属北京地坛医院收治的PBC合并骨质疏松症患者进行临床分析,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 回顾性分析2015年1月至2016年7月于首都医科大学附属北京地坛医院住院的40例PBC患者的临床资料,患者诊断均符合原发性胆汁性肝硬化的诊断标准<sup>[3]</sup>。在同时期于北京医院进行常规体检的人群中根据年龄和性别匹配无肝病对照组40例,均排除肝脏疾病和代谢性疾病。PBC组患者中男性6例,女性34例,平均年龄( $57.1 \pm 10.8$ )岁;对照组女性33例,男性7例,平均年龄( $58.1 \pm 11.8$ )岁。

**1.2 研究方法** 所有研究对象均采用Lunar DPX-L双能骨密度仪测量股骨近端及腰椎的骨密度(bonemineral density, BMD),由北京医院骨科专人负责,诊断符合WHO推荐标准<sup>[1]</sup>。测定值T值为诊断的金标准,T评分表示受检者BMD与同性别骨峰值的差别,T评分小于等于正常参考值2.5个标准差时称为OP,T评分降低,介于-1~-2.5个标准差间定义为骨量减少。血清骨钙素(osteocalcin, OC)、总I型前胶原氨基端延长肽(total procollagen type 1 amino-terminal propeptide, P1NP)、I型胶原降解产物( $\beta$ -C-terminal telopeptide of type I collagen,  $\beta$ -CTX)和总25-羟维

生素D[25-hydroxy vitamin D, 25(OH)VD]采用双抗体放射免疫法检测。比较两组研究对象骨质疏松的发生率、PBC患者肝功能与BMD和骨代谢指标的关系以及骨量分级与骨代谢指标的关系。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,患者骨代谢相关指标、腰椎和髋关节骨密度中正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验,非正态分布数据以中位数表示,采用Mann-Whitney  $U$ 检验,多组比较采用SNK检验,计数资料以百分比表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 PBC患者合并骨密度异常** PBC患者合并骨密度异常34例(85%),其中骨量减少18例(45%),骨质疏松16例(40%);对照组合并骨密度异常11例(27.5%),其中骨量减少9例(22.5%),骨质疏松2例(5%),见图1,两组患者发生骨质疏松的差异有统计学意义( $\chi^2 = 28.627$ ,  $P = 0.001$ )。PBC患者腰椎BMD(L1~L4)和髋关节不同部位BMD与对照组相比,差异均有统计学意义( $P < 0.001$ ),见表1、表2。PBC患者中有5例发生脆性骨折,其中1例患者先后发生腰椎骨折和左侧股骨颈骨折,而对照组无脆性骨折发生。

**2.2 PBC患者肝功能与BMD关系** 肝功能评价采用Child-Pugh分级,其中Child-Pugh评分A级33例,B级5例,C级2例。Child-Pugh C级PBC患者的BMD较Child-Pugh A级和B级患者下降,但差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),见表3。

**2.3 PBC患者肝功能与骨代谢指标的关系** 与Child-Pugh A级和B级患者相比,Child-Pugh C级PBC患者的TP1NP显著升高,25(OH)VD显著降低,OC和 $\beta$ -CTX在正常范围内。Child-Pugh C级PBC患者OC和25(OH)VD水平较Child-Pugh A级和B级患者下降,而TP1NP和 $\beta$ -CTX水平较Child-Pugh A级和B级患者升高,但差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),见表4。

2.4 PBC 患者 Child-Pugh 评分与骨代谢指标的相关性 多元线性回归显示, PBC 患者 Child-Pugh 评分与  $\beta$ -CTX 和 25 (OH) VD 无相关性 ( $P > 0.05$ ), 将 TP1NP 和 OC 再进行分析, 其多元回归的方程式为  $Y = 6.262 + 0.029 \times TP1NP - 0.147 \times OC$  ( $R^2 = 0.447$ )。PBC 患者 Child-Pugh 评分与 TP1NP 呈正相

关 ( $P < 0.001$ ), 与 OC 呈负相关 ( $P < 0.001$ )。2.5 PBC 患者骨量分级与骨代谢指标的关系 与正常水平相比, 合并骨质疏松的 PBC 患者 TP1NP 水平升高, 25 (OH) VD 水平降低, OC 和  $\beta$ -CTX 水平处于正常范围。骨量正常、骨量减少和骨质疏松的 PBC 患者骨代谢指标差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ), 见表 6。

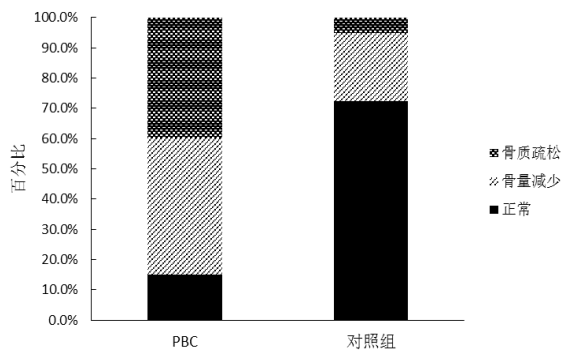


图 1 PBC 患者与对照组骨密度异常患病率

表 1 PBC 患者与对照组腰椎 BMD 测定 ( $\bar{x} \pm s$ , g/cm<sup>2</sup>)

| 组别            | L1          | L2          | L3          | L4          | 合计          |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| PBC组 (n = 40) | 0.77 ± 0.14 | 0.84 ± 0.17 | 0.88 ± 0.14 | 0.88 ± 0.16 | 0.84 ± 0.14 |
| 对照组 (n = 40)  | 0.91 ± 0.13 | 0.98 ± 0.14 | 1.06 ± 0.13 | 1.07 ± 0.15 | 1.01 ± 0.12 |
| F值            | 0.065       | 2.119       | 0.496       | 0.111       | 2.392       |
| P值            | < 0.001     | < 0.001     | < 0.001     | < 0.001     | < 0.001     |

表 2 PBC 患者与对照组髌关节 BMD 测定 ( $\bar{x} \pm s$ , g/cm<sup>2</sup>)

| 组别            | 股骨颈         | Ward's三角    | 转子间         | 髌关节         |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| PBC组 (n = 40) | 0.65 ± 0.09 | 0.57 ± 0.10 | 0.93 ± 0.34 | 0.79 ± 0.12 |
| 对照组 (n = 40)  | 0.76 ± 0.11 | 0.70 ± 0.10 | 1.14 ± 0.14 | 0.94 ± 0.11 |
| F值            | 1.256       | 0.128       | 1.712       | 0.020       |
| P值            | < 0.001     | < 0.001     | < 0.001     | < 0.001     |

表 3 PBC 患者 Child-Pugh 分级与各部位 BMD 的关系 ( $\bar{x} \pm s$ , g/cm<sup>2</sup>)

| Child-Pugh分级 | L1          | L2          | L3          | L4          | 合计          | 髌关节         |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| A级 (n = 33)  | 0.77 ± 0.15 | 0.84 ± 0.17 | 0.88 ± 0.15 | 0.89 ± 0.17 | 0.85 ± 0.15 | 0.80 ± 0.12 |
| B级 (n = 5)   | 0.81 ± 0.12 | 0.89 ± 0.14 | 0.88 ± 0.08 | 0.87 ± 0.05 | 0.86 ± 0.08 | 0.83 ± 0.06 |
| C级 (n = 2)   | 0.67 ± 0.01 | 0.73 ± 0.01 | 0.77 ± 0.01 | 0.73 ± 0.01 | 0.73 ± 0.01 | 0.68 ± 0.10 |
| F值           | 0.682       | 0.579       | 0.528       | 0.962       | 0.706       | 1.241       |
| P值           | 0.512       | 0.566       | 0.594       | 0.392       | 0.500       | 0.301       |

表 4 PBC 患者 Child-pugh 分级与骨代谢指标的关系 (ng/ml)

| Child-Pugh分级 | TP1NP (M)        | OC (M)           | $\beta$ -CTX ( $\bar{x} \pm s$ ) | 25 (OH) VD ( $\bar{x} \pm s$ ) |
|--------------|------------------|------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| A级 (n = 33)  | 48.22            | 15.15            | 0.49 ± 0.38                      | 17.03 ± 7.56                   |
| B级 (n = 5)   | 59.58            | 15.72            | 0.58 ± 0.18                      | 17.34 ± 8.59                   |
| C级 (n = 2)   | 161.88           | 13.59            | 0.65 ± 0.48                      | 7.97 ± 2.46                    |
| 统计量值         | $\chi^2 = 2.628$ | $\chi^2 = 0.385$ | $F = 0.381$                      | $F = 1.326$                    |
| P值           | 0.269            | 0.825            | 0.749                            | 0.267                          |

表 5 PBC 患者 Child-Pugh 评分与骨代谢指标的相关性

| 骨代谢指标        | B      | $\beta$ | T      | P值      |
|--------------|--------|---------|--------|---------|
| TP1NP        | 0.029  | 0.927   | 4.074  | < 0.001 |
| OC           | -0.147 | -1.082  | -3.849 | < 0.001 |
| $\beta$ -CTX | 1.433  | 0.261   | 0.874  | 0.388   |
| 25 (OH) VD   | -0.004 | -0.017  | -0.129 | 0.898   |

注: B 为偏回归系数,  $\beta$  为标准化线性回归系数

表 6 PBC 患者骨量与骨代谢指标的相关性 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/ml)

| PBC患者骨量分级       | TP1NP             | OC                | $\beta$ -CTX    | 25 (OH) VD       |
|-----------------|-------------------|-------------------|-----------------|------------------|
| 骨量正常 ( $n=6$ )  | 47.76 $\pm$ 23.63 | 15.58 $\pm$ 6.03  | 0.47 $\pm$ 0.31 | 19.31 $\pm$ 4.97 |
| 骨量减少 ( $n=18$ ) | 57.31 $\pm$ 70.98 | 18.08 $\pm$ 18.95 | 0.48 $\pm$ 0.39 | 17.25 $\pm$ 7.21 |
| 骨质疏松 ( $n=16$ ) | 72.74 $\pm$ 67.73 | 19.34 $\pm$ 11.48 | 0.57 $\pm$ 0.36 | 14.89 $\pm$ 8.89 |
| F值              | 0.407             | 0.140             | 0.308           | 0.829            |
| P值              | 0.669             | 0.870             | 0.737           | 0.444            |

### 3 讨论

骨质疏松症是PBC常见并发症之一, 严重者可增加骨折风险, 影响患者生活质量。随着PBC确诊患者的增多, 骨质疏松症逐渐引起关注。本研究中, PBC患者骨质疏松症患病率为40%, 显著高于无肝病健康对照组(5%), 腰椎各个椎体和髋关节各个部位BMD较对照组有显著差异。既往研究显示, PBC患者合并骨质疏松症的患病率为13%~51.5%, 只有约20%PBC患者BMD正常<sup>[4-6]</sup>。目前病毒性肝炎与骨质疏松症的相关性仍存在不同结论, 但PBC与骨质疏松发病间的相关性已明确。PBC患者较健康对照更易出现骨密度异常或骨折, 研究显示女性、老年患者、绝经后、BMI < 19 kg/m<sup>2</sup>以及严重的肝脏疾病均为PBC患者骨代谢异常的易发因素<sup>[7]</sup>。与健康对照组相比, 即使未进展至肝硬化的PBC患者发生骨质疏松症的风险也显著增加<sup>[8]</sup>。

目前慢性肝病患者肝功能与BMD关系存在不同结论。Hajiabbasi等发现肝硬化Child-Pugh评分与腰椎和股骨颈T值存在相关性<sup>[9]</sup>。Guañabens等研究发现女性PBC患者BMD减少和骨质疏松症与肝组织学病变严重程度有关, 骨质疏松症是脊椎骨折的危险因素, 而腰椎和股骨颈T评分低于正常参考值1.5个标准差均为脊椎骨折的显著危险因素<sup>[10]</sup>。Alcalde Vargas等在一项包含486例各种原因肝硬化等待肝移植评估的回顾性研究中发现, PBC患者均存在骨密度异常, 多变量分析显示肝硬化是骨密度异常的显著危险因素, 但肝硬化Child-Pugh分级与MELD评分均不是肝硬化患者发生骨密度异常的危险因素<sup>[11]</sup>。也有国内研究发现, 多种病因导致的肝硬化、肝癌患者Child-Pugh分级与BMD降低存在相关性, Child-

Pugh C级患者与Child-Pugh A级和B级相比, 骨质疏松症患病率显著升高<sup>[12]</sup>。BMD降低与肝硬化患者肝功能损伤程度呈正比<sup>[13]</sup>。本研究中Child-Pugh C级PBC患者的BMD较Child-Pugh A级和B级患者下降, 但差异无统计学意义, 可能与患者例数较少有关, 后期可增加样本量进一步研究。

PBC合并骨质疏松症的确切发病机制复杂, 目前考虑是多种因素共同作用的结果, 包括胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6、白细胞介素-2受体 (interleukin-2 receptor, IL-2R)、肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和TNF- $\alpha$ 可溶性受体p55 (soluble p55 tumor necrosis factor receptor, TNFR-55) 等细胞因子水平异常; 核因子- $\kappa$ B受体活化因子 (receptor activation of nuclear factor- $\kappa$ B, RANK)、核因子- $\kappa$ B受体活化因子配体 (receptor of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL) 和骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 系统比例失调; 性腺功能低下; 维生素K和维生素D缺乏; 维生素D受体基因和多态性; 胆汁淤积和高胆红素血症以及PBC患者治疗中使用的糖皮质激素都参与其中<sup>[14-16]</sup>。本组PBC患者活性维生素D严重缺乏的原因可能与胆汁淤积导致维生素D吸收减少和肝脏疾病导致维生素D活化下降有关, 提示PBC患者应注意增加维生素D的摄入, 较严重的肝病患者还应该注意补充活性维生素D。

血清骨钙素是由成骨细胞合成及分泌的一种活性多肽, 在调节骨代谢中发挥重要作用, 其水平可反映成骨细胞的活性, 是骨代谢的重要指标<sup>[17]</sup>。血清骨钙素的降低与BMD的降低存在相关性<sup>[18]</sup>。本研

究发现Child-Pugh C级患者血清骨钙素水平较A级和B级患者下降, 尽管差异无统计学意义, 相关性分析也显示Child-Pugh评分与OC水平呈负相关, 一定程度上提示随着肝脏疾病程度的加重, 对于骨代谢存在间接的影响, 促进骨质疏松的发生。 $\beta$ -CTX是反映骨吸收的标志物, 而PINP是骨形成标志物。近期研究发现, 髌部脆性骨折患者的TPINP、 $\beta$ -CTX高于对照组, 而25(OH) VD低于对照组; 进一步相关分析发现在髌部脆性骨折组, 25(OH) VD与腰椎平均BMD及总髌部BMD呈正相关, TPINP和 $\beta$ -CTX与腰椎平均BMD及总髌部BMD呈负相关; 在对照组, TPINP、 $\beta$ -CTX与腰椎平均BMD无相关性, 与总髌部BMD呈负相关。因此在BMD水平相近的老年骨质疏松症患者中, TPINP和 $\beta$ -CTX的增高及25(OH) VD的降低是髌部脆性骨折风险的独立预测因子。以上结论与本研究结果相似, 本研究中Child-Pugh评分C级患者的血清TPINP和 $\beta$ -CTX水平较A、B级升高, 而25(OH) VD下降, 推测Child-Pugh C级患者随着肝硬化程度的加重, 骨质疏松明显, 髌部骨折风险增加<sup>[19]</sup>。酒精性肝硬化研究提示存在CTX的升高和OC下降, 提示肝硬化患者骨合成减少, 骨吸收增加<sup>[20]</sup>。肝硬化患者体内总25(OH) VD和游离25(OH) VD处于低水平, 而 $\beta$ -CTX水平升高<sup>[21]</sup>。目前尚未见明确报道骨代谢指标与PBC合并骨质疏松患者Child-Pugh分级相关性的研究。尽管本研究中各骨代谢指标与Child-Pugh分级无明显相关性, 但TPINP血清浓度变化趋势呈现“边缘”统计学意义, 且与Child-Pugh评分呈正相关, 为进一步研究提供了线索。

总之, 本研究发现, 原发性胆汁性肝硬化患者无论骨量减少还是骨质疏松症患病率均显著增加。目前对于PBC合并骨质疏松症的发病机制及相关危险因素已有了一定认识, 尽管本研究未发现PBC患者骨质疏松与肝功能Child-Pugh分级明确的相关性, 但由于研究样本量的限制可能对结果有一定影响, 将来应进一步开展大样本研究。PBC合并骨质疏松症的早期诊断及治疗尤为重要, 肝病科临床医生需高度关注PBC患者的骨健康问题, 对于初次确诊的PBC患者应进行双能X线骨密度检查, 及早发现骨质疏松并及早治疗, 并复查基线骨密度及肝病严重程度, 改善PBC患者的生活质量。

## 参考文献

- [1] World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group[J]. World Health Organ Tech Rep Ser, 1994, 843: 1-129.
- [2] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy[J]. JAMA, 2001, 285(6): 785-795.
- [3] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(1): 5-13.
- [4] Gatta A, Verardo A, Di Pascoli M, et al. Hepatic osteodystrophy[J]. Clin Cases Miner Bone Metab, 2014, 11(3): 185-191.
- [5] 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(27): 2841-2845.
- [6] 高学松, 段雪飞. 肝硬化合并肝性骨病的研究进展[J/CD]. 中国肝病杂志(电子版), 2015, 7(4): 35-39.
- [7] Glass LM, Su GL. Metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2016, 45(2): 333-343.
- [8] Seki A, Ikeda F, Miyatake H, et al. Risk of secondary osteoporosis due to lobular cholestasis in non-cirrhotic primary biliary cholangitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(9): 1611-1616.
- [9] Hajiabasi A, Shafaghi A, Fayazi HS, et al. The factors affecting bone density in cirrhosis[J]. Hepat Mon, 2015, 15(4): e26871.
- [10] 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(7): 2348-2356.
- [11] Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo JM, Gutiérrez Domingo, et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2012, 44(6): 1496-1498.
- [12] 付士武. 肝硬化、肝癌患者骨代谢生化指标与骨质疏松的临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(11): 1177-1179.
- [13] 徐美娟, 张兰玲, 施治青, 等. 双能X线骨密度仪对乙肝及酒精性肝硬化患者的骨密度评价[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(5): 535-538.
- [14] Purohit T, Cappell MS. Primary biliary cirrhosis: pathophysiology, clinical presentation and therapy[J]. World J Hepatol, 2015, 7(7): 926-941.
- [15] Raszeja-Wyszomirska J, Miazgowski T. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis of the liver[J]. Prz Gastroenterol, 2014, 9(2): 82-87.
- [16] Gunañabens 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(6): 2070-2078.
- [17] Li J, Zhang H, Yang C, et al. An overview of osteocalcin progress[J]. J Bone Miner Metab, 2016, 34(4): 367-379.
- [18] 杨永红, 鲁力, 夏凤琼, 等. 老年血清骨代谢物骨钙素、I型胶原C端肽、骨源性碱性磷酸酶与骨密度的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(20): 5112-5113.
- [19] 楼慧玲, 彭程, 陈巧聪. 三种骨代谢标志物的测定在老年骨质疏松症患者髌部脆性骨折中的临床价值[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(9): 1346-1349.
- [20] Culafic Dj, Djonic D, Culafic-Vojinovic V, et al. Evidence of degraded BMD and geometry at the proximal femora in male patients with alcoholic liver cirrhosis[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(1): 253-259.
- [21] Lai JC, Bikle DD, Lizaola B, et al. Total 25(OH) vitamin D, free 25(OH) vitamin D and markers of bone turnover in cirrhotics with and without synthetic dysfunction[J]. Liver Int, 2015, 35(10): 2294-2300.

收稿日期: 2017-05-13

高学松, 张耀南, 刘婷, 等. 原发性胆汁性肝硬化患者合并骨质疏松症临床研究[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(3): 56-60.