

# 肝性骨病研究进展

刘亚平, 刘晓, 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:** 肝性骨病也称肝性骨营养不良, 是慢性肝病患者中一种常见的骨代谢疾病, 在肝硬化、胆汁淤积性肝硬化患者中尤为常见。本文对肝性骨病的定义、诊断、发生机制及治疗等进行综述, 以提高临床医生对肝性骨病的认识与理解。

**关键词:** 肝性骨病; 骨代谢异常; 慢性肝病

## Research progress on hepatic osteodystrophy

Liu Yaping, Liu Xiao, Gao Xuesong, Duan Xuefei (Department of General Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract:** Hepatic bone disease, also known as hepatic osteodystrophy, is a common bone metabolic disease in patients with chronic liver diseases, especially in all patients with liver cirrhosis and cholestasis cirrhosis. The definition, diagnosis, pathogenesis and treatment of hepatic bone disease were reviewed so as to improve the clinician's knowledge and understanding of hepatic bone disease.

**Key words:** Hepatic osteodystrophy; Bone metabolism; Chronic liver diseases

慢性肝病是病毒感染、慢性酒精摄入、药物、自身免疫、代谢和遗传等因素长期作用于肝脏组织, 以肝脏慢性炎症损伤为主要表现的一类疾病, 可进展为肝纤维化、肝硬化<sup>[1]</sup>。肝性骨病是慢性肝病患者发生的骨代谢异常, 包括骨质疏松、骨量减少和骨软化症。2019版的《肝硬化诊疗指南》指出12%~55%的慢性肝病患者可能发生骨质疏松, 在肝硬化、胆汁淤积性肝病患者中发生率更高, 严重者可发生脆性骨折, 影响慢性肝病患者的生活质量、预后及生存, 同时指南中也将肝性骨病列为肝硬化的并发症之一<sup>[2]</sup>。本文对肝性骨病的定义、诊断、发生机制及治疗等进行综述, 以期提高广大临床医生对肝性骨病的认识。

## 1 肝性骨病的定义及骨质疏松症诊断

**1.1 肝性骨病的定义** 肝性骨病是指慢性肝病患者发生的所有骨代谢变化, 主要表现为骨质疏松症、骨量减低以及较罕见的骨软化症。研究表明骨软化症在原发性胆汁性肝硬化患者中的发生率高达64%, 但后续研究发现骨软化在成人慢性肝病患者中极为罕见, 仅有在日照有限的地理区域且出现严重胆汁淤积和肠道吸收不良的个别病例报道, 这种变化可

能与诊断标准、选择偏差以及营养状况的改善等有关<sup>[3]</sup>。虽然近年来也有病例报道显示, 在慢性乙型肝炎患者中, 长期服用阿德福韦酯可诱发范可尼综合征进而引起低磷性骨软化症<sup>[4-6]</sup>, 以及在接受替诺福韦酯抗病毒治疗时, 也出现了类似低磷性骨软化症<sup>[7-9]</sup>。但由于临床需通过骨活检来诊断骨软化症, 困难较大, 且成人肝病患者中骨软化相对罕见, 因此目前普遍认可的观点为骨质疏松症和骨量减少是肝性骨病的主要表现。

**1.2 骨质疏松症的诊断** 骨质疏松症是一种以骨量低、骨组织微结构损坏、导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病<sup>[10]</sup>。其诊断主要基于骨密度测量结果和(或)脆性骨折。双能X线吸收检测法测量的骨密度是目前国际通用指标, 骨密度测量值通常用T-值(T-Score)表示。T-值表示受检者骨密度与同性别同种族正常青年人骨密度峰值的差别<sup>[11]</sup>。根据WHO推荐的诊断标准<sup>[12]</sup>: 对于绝经后女性、50岁及以上男性, T-值 $\leq -2.5$ 为骨质疏松;  $-2.5 < T-值 < -1$ 为骨量减低; T-值 $\geq -1$ 为骨量正常, 骨密度降低程度符合骨质疏松症诊断标准, 同时伴有一处或多处脆性骨折为严重骨质疏松。而儿童、绝经前女性和50岁以下男性, 其骨密度水平用同种族的Z-值表示, 但目前在临床及科研工作中, 通常用T-值作为诊断标准。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.04.005

基金项目: 国家“十三五”传染病防治科技重大专项(2018ZX10715-005); 北京康盟慈善基金会项目(B21066FN)

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

## 2 肝性骨病的发生机制

在生理状态下,由破骨细胞和成骨细胞分别介导的骨吸收和骨形成活动共同维持骨稳态,两者活动的平衡维持正常骨的数量与质量。当骨形成与骨吸收活动呈负平衡时,骨重建失衡,骨量丢失。慢性肝病患者中,不同病因及疾病不同阶段对骨代谢影响不同<sup>[13]</sup>。大多数研究表明,肝性骨病的发生是在多种因素作用下,成骨和破骨细胞活动失衡,骨量减少,骨质疏松进展,严重可致脆性骨折发生,其发生机制目前尚未完全明确,可能与以下因素有关。

**2.1 RANK/RANKL/OPG系统** 核因子- $\kappa$ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B, RANK)、核因子- $\kappa$ B受体活化体配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)和诱饵受体骨保护素(osteoprotegerin, OPG)是破骨细胞发育和功能活化的关键调节物<sup>[14]</sup>。RANK是分布在破骨细胞表面,与破骨细胞分化、融合等相关基因表达有关的受体。当其与配体RANKL结合时,破骨细胞分化、融合等基因高表达,促进了破骨细胞分化成熟,使得骨吸收增加。而成骨细胞分泌的OPG也可作为可溶性RANKL的受体,与RANK竞争性结合RANKL来阻断RANKL与RANK的结合,从而抑制破骨细胞的骨吸收作用。同时,OPG能直接抑制破骨细胞的分化和成熟,促进其凋亡也发挥了抑制骨吸收的作用。这两种机制的最终效应取决于RANKL与OPG的比值,该比值受甲状旁腺素、1,25-双羟维生素D [1,25-dihydroxyvitamin D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D]以及细胞因子等影响。当RANKL/OPG上升时,破骨细胞的骨吸收活性增强,骨代谢趋于负平衡;当RANKL/OPG下降时,成骨细胞的骨形成活性增强,骨代谢趋于正平衡<sup>[15,16]</sup>。奥地利的一项纳入了193例慢性肝病患者的研究表明,非肝硬化组血清可溶性RANKL(solubility receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, sRANKL)水平显著高于肝硬化组和健康对照组。与健康对照组相比,肝硬化组和非肝硬化组血清OPG水平显著升高。肝硬化组OPG/sRANKL比值显著高于非肝硬化组和健康对照组。在肝硬化组(87例)中,腰椎和股骨颈骨量减少或骨质疏松患者的OPG/sRANKL比值明显高于骨密度正常患者。非肝硬化性慢性肝病患者sRANKL水平升高可能提示这些骨转换增加<sup>[17,18]</sup>。

**2.2 细胞因子介导的慢性炎症反应** 既往研究表明白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor

necrosis factor, TNF- $\alpha$ )等细胞因子可通过增加RANKL/OPG比值来增强破骨细胞的活性。在慢性肝病患者中,上述细胞因子的水平升高,各细胞因子相互协同,通过慢性炎症激活破骨细胞来增强骨吸收作用<sup>[13,19,20,23]</sup>。

**2.2.1 IL-6** 作为一种促炎细胞因子,IL-6对骨代谢的影响主要通过以下几方面实现:①IL-6直接刺激破骨细胞前体细胞的增殖及分化,促进破骨细胞生成、功能表达及活性;②IL-6刺激成骨细胞产生RANKL,提高RANKL的表达,从而间接激活破骨细胞;③IL-6在促进骨基质降解的同时有抑制成骨细胞活性的作用<sup>[13,20,21]</sup>。有研究者建立糖皮质激素诱导的椎骨骨质疏松小鼠模型并分离其骨髓间充质干细胞进行研究,在对比了与骨质疏松相关的26个因素后发现,骨质疏松性骨髓间充质干细胞中IL-6分泌水平明显高于正常对照组,这表明IL-6过度分泌可能损伤骨髓间充质干细胞成骨<sup>[22,23]</sup>。在肝脏中,IL-6是急性期反应和感染防御的重要诱导剂。它不仅与肝脏再生有关,而且与肝脏的代谢功能有关。在慢性肝病患者肝脏损伤过程中,存在IL-6水平上调来引发急性期反应和肝脏再生<sup>[24,25]</sup>。因此认为IL-6升高所致的破骨细胞功能活跃可能与肝性骨病的发生有关。

**2.2.2 IL-1** IL-1是破骨细胞性骨吸收的强有力刺激因子,也是决定骨密度的重要因素,可能通过以下途径发挥其生物学效应。①IL-1是巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、IL-6等强有力的刺激因子,而后者可刺激破骨细胞前体的增殖及分化。②IL-1可降低OPG的表达,抑制骨形成,还可促进基质金属蛋白酶及其分解产物的释放,促进破骨细胞分化,从而促进骨丢失。③IL-1和TNF- $\alpha$ 还可间接通过刺激RANKL-RANK/OPG系统增加破骨细胞的形成和分化。尤其IL-1 $\beta$ 可增强骨细胞中前列腺素的合成,刺激骨吸收活动的活跃<sup>[13,19,20,21,26]</sup>。有研究报道,比较特定无菌条件下饲养的IL-1 $\beta$ 缺乏、IL-1 $\alpha$ 缺乏和IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\alpha$ 双缺乏的基因敲除小鼠与野生型小鼠,结果显示基因敲除小鼠的股骨矿物密度、骨小梁质量和皮质厚度均显著增加,IL-1显著增加了与破骨细胞发生相关的特定基因的蛋白和mRNA表达,诱导破骨细胞分化,并上调从RAW264.7细胞分化的破骨细胞数量<sup>[27]</sup>。慢性肝病患者尤其是肝硬化患者IL-1水平升高,可能通过以上方式激活破骨细胞,促进骨吸收,进而发生骨病。

**2.2.3 TNF- $\alpha$**  TNF- $\alpha$ 作为重要的炎性细胞因子,导致骨病发生的机制可能为:①TNF- $\alpha$ 直接促进破骨

细胞前体细胞的有丝分裂及破骨祖细胞的分化,刺激前祖细胞产生新的破骨细胞;②TNF- $\alpha$ 可介导基质细胞和成骨细胞分泌破骨细胞分化所必需的“下游”细胞因子,如M-CSF、IL-6、RANKL等,间接促进破骨祖细胞的增殖;③TNF- $\alpha$ 能显著抑制骨髓间充质干细胞的成骨分化和成骨细胞骨化,发挥抑制成骨的作用<sup>[13,21,28,19]</sup>。有研究发现在非酒精性脂肪性肝病患者中TNF- $\alpha$ 浓度显著升高,这可能与该因子参与刺激破骨细胞生成和抑制成骨细胞前体细胞有关<sup>[19,20]</sup>。此外在病毒性肝硬化患者中,高水平的可溶性肿瘤坏死因子受体p55与骨密度呈负相关,与骨吸收标志物脱氧吡啶呈正相关<sup>[29]</sup>。由此可见,TNF- $\alpha$ 作为重要的破骨细胞刺激因子和调节因子可通过直接或间接的方式促进骨吸收,抑制骨形成。

### 2.3 激素水平异常

**2.3.1 生长激素及胰岛素样生长因子降低** 生长激素可与肝细胞表面的生长激素受体结合,促进肝细胞分泌胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor, IGF-1),也可直接作用于成骨细胞促进其分泌IGF-1。而IGF-1作为主要在肝脏产生的与合成代谢相关的激素,是骨骼中含量最丰富的生长因子,其影响骨代谢的机制为:①IGF-1可促进成骨细胞分化、增殖、募集,促进成骨细胞胶原及骨钙素合成,加快骨矿化,在纵向骨的生长和质量中起至关重要的作用;②IGF-1通过稳定 $\beta$ -catenin,增强Wnt依赖的信号转导通路的活性,减少成骨细胞的凋亡并促进成骨发生<sup>[13,19,21]</sup>。在晚期肝硬化患者中,随着肝细胞合成功能减弱及肝细胞生长激素受体逐渐丧失,生长激素对肝细胞的促进作用下降,IGF-1血清水平下降<sup>[30,31]</sup>。Mitchell等<sup>[32]</sup>研究表明,121例终末期肝病患者的88%的患者血清IGF-1水平下降,其下降水平与骨密度下降呈正相关,与慢性肝病的病因无显著相关性。Liu等<sup>[32]</sup>研究也表明,如果以低于IGF-1峰值1.5SD的血清水平作为截断值,可以确定女性是否患有骨量减少/骨质疏松(敏感性73%,特异性67%)。可见,慢性肝病患者IGF-1合成减少、成骨细胞活动减弱,导致骨量减少,骨病发生。

**2.3.2 性激素缺乏** 性腺功能减退、性激素缺乏是骨质疏松症的危险因素之一,性激素在慢性肝病患者骨量丢失中发挥重要作用。正常情况下,雌激素与其受体结合后,促进成骨细胞增殖,抑制其凋亡,延长成骨细胞寿命,同时促进骨形成蛋白的合成,提高骨矿化率。此外,雌激素还可抑制破骨细胞活

性,诱导破骨细胞的凋亡,抑制骨吸收<sup>[33,34]</sup>。对于绝经后女性,雌激素缺乏是骨质疏松症发生的主要原因,在绝经后5~10年使用雌激素补充及替代治疗能使脆性骨折的发生显著降低<sup>[21,35]</sup>。对于成年男性而言,睾酮可通过成骨细胞和骨细胞中的雌激素受体信号传导直接促进骨小梁形成,也可通过成骨细胞中的芳香化酶活性间接抑制骨量丢失<sup>[21,36]</sup>。Ye等<sup>[37]</sup>研究表明在20~59岁男性中,血清睾酮水平与腰椎骨密度呈正相关,这表明增加睾酮水平可能对睾丸激素水平低的年轻和中年男性的骨骼健康有益。Sarkar等<sup>[38]</sup>认为雌激素水平降低时,骨形成受抑制,骨吸收增强。肝硬化患者肝脏对雌激素的灭活能力下降,导致雌激素在体内增多,但该机制产生的雌激素增多不能弥补女性绝经期间激素的缺乏。目前也尚无研究表明该机制产生的雌激素增多可降低男性慢性肝病患者骨病的发生。

**2.3.3 糖皮质激素** 糖皮质激素是治疗自身免疫相关肝病的主要药物。长期使用糖皮质激素可直接或间接导致骨质疏松,其机制可能如下。①影响骨形成:在激素使用早期,通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 受体2和抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号转导通路而抑制成骨细胞的分化、增殖,同时成骨细胞凋亡加速,骨形成减少;②影响骨吸收:糖皮质激素增加RANKL的生成,减少OPG的生成,进而破骨细胞的寿命、数量和活性增加,骨吸收增加;③激素还可通过降低性激素水平、减少肠道和肾脏对钙的吸收和重吸收、降低肌量和力学敏感性等间接作用导致骨量丢失。研究表明,长期每天口服泼尼松7.5 mg,椎体骨折风险会增加5倍以上,股骨近端骨折发生风险也在2倍以上<sup>[39]</sup>。在原发性胆汁性胆管炎重叠自身免疫性肝炎患者的治疗中,与熊去氧胆酸单药治疗相比,联合激素治疗在改善肝脏组织学特征的同时,骨质疏松发生率增加<sup>[40]</sup>。这也提示在慢性肝病治疗中,对应用糖皮质激素治疗的患者应关注骨病的发生。

### 2.4 维生素D及维生素K缺乏

**2.4.1 维生素D缺乏** 脂溶性维生素D目前作为一种类固醇激素,主要包括维生素D<sub>2</sub>(植物中的麦角钙化醇)和维生素D<sub>3</sub>(动物中的胆钙醇)。维生素D<sub>3</sub>分别在肝脏和肾脏中被羟化为25-羟基维生素D和1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>是体内活性维生素D的存在形式,能够促进小肠黏膜细胞合成钙结合蛋白,增加小肠黏膜对钙、磷的吸收;还能增加近端肾小管对钙、磷的重吸收,促进骨基质形成及类骨质矿化来增加骨密度。在慢性肝病患者中,肝功能下降

导致 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 生成减少,维生素D结合蛋白水平降低,肠道对无机磷和钙的吸收减少,此外,胆汁分泌紊乱会导致脂肪吸收减少和维生素D的吸收障碍,影响骨基质形成及类骨质矿化<sup>[41,42]</sup>。Zhao等<sup>[43]</sup>研究表明慢性肝病患者25-羟基维生素D减少,肝硬化期患者的24-羟化酶(cytochrome P450 family 24 subfamily A member 1, CYP24A1)水平升高,该酶与维生素D的降解有关,这表明肝硬化患者的维生素D活化减少,降解增加,而人体内维生素D及其代谢产物也可抑制破骨细胞的形成,因此被用作治疗骨质疏松症的支持性药物。

**2.4.2 维生素K缺乏** 维生素K介导骨蛋白(如骨钙素)中谷氨酰胺残基的羧化,因此与骨代谢有关。许多研究表明,维生素K缺乏会导致骨密度降低,并增加骨折风险,这是由于骨钙素羧化不足造成的<sup>[44]</sup>。严重胆汁淤积患者的维生素K水平降低,可能是原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)骨质疏松症发病的因素之一。

**2.5 铁过载** 近年研究表明,肝脏铁过载在慢性肝病的发生发展中发挥重要作用,这与铁过载状态下Fenton反应产生大量活性氧破坏肝组织有关<sup>[45]</sup>。除此之外,骨骼系统也受到这些活性氧的影响,表现为抑制成骨与促进破骨作用两方面。在成骨作用方面,氧化应激削弱了成骨前体细胞中wnt/ $\beta$ -catenin信号转导通路,阻止了成骨细胞分化,进而抑制骨形成。在破骨作用方面,高浓度的铁可在一定范围内促进破骨细胞的分化,增强破骨细胞活性,降低骨密度。研究表明,高浓度的铁可抑制与成骨细胞分化相关的I型胶原mRNA和蛋白的表达,同时也抑制碱性磷酸酶活性和成骨细胞钙沉积,进而引起骨质疏松,且这种抑制作用具有铁浓度依赖性<sup>[46]</sup>。Tsai等<sup>[47]</sup>证实铁过载的小鼠表现出剂量依赖性的组织铁含量增加,并伴有骨吸收增加和骨皮质变薄;同时,铁过载小鼠活性氧水平、血清中TNF- $\alpha$ 和IL-6浓度升高与铁过载严重程度相关,用抗氧化剂治疗铁过载的小鼠可改善骨小梁的发育异常。

**2.6 酒精及高胆红素** 过量饮酒是骨质疏松性骨折的危险因素之一。酒精通过对成骨细胞的毒性作用直接影响骨骼,这种毒性作用存在酒精剂量依赖效应,从而抑制成骨细胞,降低骨形成。在过量饮酒患者中可观察到骨形成标志物血清骨钙素水平降低,而戒酒后骨钙素水平恢复正常。高胆红素血症损害成骨细胞的增殖,导致骨生成减少,可能机制为:游离胆红素及黄疸患者的血清可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OPG/RANKL基因的表达比率显著增加,成骨特异性转录因子RUNX2的表达下调<sup>[48]</sup>。在PBC及原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)等胆汁淤积性肝病患者中,高胆红素水平对成骨细胞存在负面影响。

**2.7 遗传因素** 一项对女性PBC患者研究表明,维生素D受体基因的基因型是PBC骨密度降低的独立遗传预测因子。编码I A1型胶原基因的Sp1多态性与PBC患者的基础骨密度降低相关<sup>[49]</sup>。IGF-1基因微卫星重复多态性在原发性骨质疏松症中作用的研究结果尚存在诸多争议。

### 3 治疗

慢性肝病合并骨质疏松患者早期症状隐匿,不具有特异性,不易引起重视,一旦发生脆性骨折,可致死或致残,严重影响生活质量。因此,预防比治疗更为现实和重要。

**3.1 积极治疗原发病** 根据慢性肝病不同病因积极治疗原发病,改善不良生活方式。对于慢性病毒性肝病,抗病毒治疗可改善肝功能,但要注意阿德福韦酯和替诺福韦酯对骨密度的影响,故对于骨质疏松高风险人群不建议服用阿德福韦酯和替诺福韦酯。对于PBC患者,使用熊去氧胆酸可减轻胆汁淤积,增加维生素D及钙的吸收,改善患者骨病。对于酒精性肝病患者,可通过严格戒酒、增加营养、改善肝功能、促进钙和维生素D的吸收预防骨质疏松症的发生。

**3.2 对高危人群进行骨密度检查** 美国胃肠学会建议对曾经脆性骨折、绝经后、需长期使用糖皮质激素治疗(> 3个月)、初次诊断PBC、肝硬化及肝移植术前患者,均应检测骨密度,具有上述危险因素而骨密度正常者应2~3年后复查。对于应用大剂量糖皮质激素者,应1年后复查。

#### 3.3 药物治疗

**3.3.1 骨健康基本补充剂** 钙及维生素D作为骨健康基本补充剂,并非抗骨质疏松治疗药物。目前建议总钙摄入量为1000~1500 mg/d,口服25-羟基维生素D的剂量通常是400~800 IU/d或260  $\mu\text{g}$ /2周或到25-羟基维生素D血清水平所需剂量30 ng/ml。慢性肝病患者肝功能受损,维生素D在肝脏的羟化受影响,对于肝性骨病患者建议补充活性维生素D如骨化三醇。骨化三醇是维生素D<sub>3</sub>最重要的活性代谢产物之一,通常每日口服800 U,也可每周服用5000 U。虽然研究表明补充钙剂及维生素D对减少骨质流失有积极作用,但药物服用依从性可能存在问题。

**3.3.2 骨吸收抑制剂** 主要包括双膦酸盐、降钙素、

雌激素、选择性雌激素受体调节剂(如雷洛昔芬、巴多昔芬)以及RANKL抑制剂(地舒单抗)。双膦酸盐因其具有较广的抗骨折谱,可增加绝经后骨质疏松妇女的骨量并降低骨折的总体风险,通常作为临床常用抗骨质疏松药物。研究表明每周使用阿仑膦酸盐或每月使用伊班膦酸盐和肠外双膦酸盐治疗PBC患者,与安慰剂组相比骨密度增加,没有或有轻微不良事件,对肝功能未见明确损伤<sup>[51]</sup>。口服双膦酸盐的严重不良事件,特别是胃肠道不良反应(包括上腹痛、反酸等)尚未在肝病患者的报道中,为尽量避免消化道不良反应,肝病患者可以考虑静脉注射双膦酸盐。但由于在慢性肝病患者中的应用研究数量有限,因此还需要积累更多的临床数据。降钙素、雌激素、选择性雌激素受体调节剂以及地舒单抗等目前已应用于治疗原发性骨质疏松患者,但对于慢性肝病患者合并骨质疏松的治疗目前尚无研究。

**3.3.3 骨形成促进剂** 甲状旁腺素类似物是当前促骨形成的代表性药物,包括特立帕肽及阿巴拉肽,国内已上市的特立帕肽是重组人甲状旁腺素氨基端1-34活性片段(recombinant human para- thyroid hormone 1-34, rhPTH1-34)。间断使用小剂量PTHa能刺激成骨细胞活性,促进骨形成,增加骨密度,改善骨质量,降低椎体和非椎体骨折的发生风险<sup>[51]</sup>。研究表明,间断给予结扎胆管的大鼠(慢性胆汁淤积动物模型)甲状旁腺激素,可改善实验大鼠骨密度和小梁厚度,提示该药物可能对PBC骨质疏松症的治疗有潜在作用。

**3.3.4 其他** 罗莫珠单抗作为骨硬化蛋白单抗是一种新型的抗骨质疏松药物,同时具有促骨形成和抗骨吸收的作用。根据美国内分泌协会2020年更新的《绝经后妇女骨质疏松症的药物治疗指南》<sup>[52]</sup>,对于极高骨折风险的绝经后骨质疏松症妇女,建议使用罗莫珠单抗,该药物目前未在国内上市,其在慢性肝病患者中的应用需后续进一步深入研究。

#### 4 结论

综上所述,肝性骨病的定义目前已明确,其作为慢性肝病的并发症已得到学术界公认,其发生机制可能为RANK/RANKL/OPG系统激活、细胞因子所致慢性炎症反应、激素水平异常、维生素D缺乏、铁代谢异常及遗传基因等多种因素共同导致骨形成和骨吸收作用失衡,进而骨量减少,骨质疏松发生。由于该病起病隐匿,早期症状极易被忽视,因此肝病科医生要高度关注慢性肝病患者的骨健康,尽早完善高危人群的骨密度检查,积极治疗原

发病的同时选择合适的抗骨质疏松药物治疗,做到早发现、早诊断、早治疗,尽可能改善患者长期预后,提高生活质量。

#### 参考文献

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease[J]. J Hepatol,2019,70(1):172-193.
- [2] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(11):2408-2425.
- [3] DANFORD C J, TRIVEDI H D, BONDER A. Bone health in patients with liver diseases[J]. J Clin Densitom,2020,23(2):212-222.
- [4] LEUNG SUWAN S, HOOI B, MYINT K S. Hypophosphatemic osteomalacia due to adefovir-induced fanconi syndrome[J]. Am J Med,2020,133(12):e687-e689.
- [5] ZHAO J, FENG W G, WEI Z, et al. Follow-up of adefovir dipivoxil induced osteomalacia: clinical characteristics and genetic predictors[J]. Front Pharmacol,2021,12:636352.
- [6] XIANG Q, LIU Z, YU Y, et al. Osteomalacia and renal failure due to Fanconi syndrome caused by long-term low-dose adefovir dipivoxil: a case report[J]. BMC Pharmacol Toxicol,2020,21(1):43.
- [7] CHUNG T L, CHEN N C, CHEN C L. Severe hypophosphatemia induced by denosumab in a patient with osteomalacia and tenofovir disoproxil fumarate-related acquired Fanconi syndrome[J]. Osteoporos Int,2019,30(2):519-523.
- [8] LLACH J, GÓMEZ-HERNANDO M, COLMENERO J, et al. Fanconi syndrome due to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) after liver transplantation[J]. Dig Liver Dis,2019,51(9):1352-1353.
- [9] IATAN I, LEE TC, MCDONALD E G. Tenofovir-induced osteomalacia with hypophosphataemia[J]. BMJ Case Rep,2021,14(5):e240387.
- [10] FÖGER-SAMWALD U, DOVJAK P, AZIZI-SEMRAD U, et al. Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options[J]. EXCLI J,2020,19:1017-1037.
- [11] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy[J]. JAMA,2001,285(6):785-795.
- [12] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中国骨质疏松杂志,2019,25(3):281-309.
- [13] YANG Y J, KIM D J. An overview of the molecular mechanisms contributing to musculoskeletal disorders in chronic liver disease: osteoporosis, sarcopenia, and osteoporotic sarcopenia[J]. Int J Mol Sci,2021,22(5):2604.
- [14] UDAGAWA N, KOIDE M, NAKAMURA M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways[J]. J Bone Miner Metab,2021,39(1):19-26.
- [15] ONO T, HAYASHI M, SASAKI F, et al. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond[J]. Inflamm Regen,2020,40:2.
- [16] 张云云, 梁新月, 闫建设. OPG/RANKL/RANK:联系骨骼系统与免疫系统的纽带[J]. 自然杂志,2020,42(2):102-107.
- [17] MOSCHEN A R, 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(6):973-983.
- [18] TARIQ S, TARIQ S, HUSSAIN S, et al. Association of serum

- osteoprotegerin with severity of chronic liver disease in female patients: a potential biomarker[J]. *Pak J Med Sci*,2020,36(6):1325-1329.
- [19] GUAÑABENS N, PARÉS A. Osteoporosis in chronic liver disease[J]. *Liver Int*,2018,38(5):776-785.
- [20] JEONG H M, KIM D J. Bone diseases in patients with chronic liver disease[J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(17):4270.
- [21] 张萌萌, 张秀珍, 邓伟民, 等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识(2020)[J]. *中国骨质疏松杂志*,2020,26(6):781-796.
- [22] LI X, ZHOU Z Y, ZHANG Y Y, et al. IL-6 contributes to the defective osteogenesis of bone marrow stromal cells from the vertebral body of the glucocorticoid-induced osteoporotic mouse[J]. *PLoS One*,2016,11(4):e0154677.
- [23] ZHANG Y, LI X, CHIHARA T, et al. Effect of TNF- $\alpha$  and IL-6 on compact bone-derived cells[J]. *Tissue Eng Regen Med*,2021,18(3):441-451.
- [24] SCHMIDT-ARRAS D, ROSE-JOHN S. IL-6 pathway in the liver: from physiopathology to therapy[J]. *J Hepatol*,2016,64(6):1403-1415.
- [25] HOU X, YIN S, REN R, et al. Myeloid-Cell-Specific IL-6 signaling promotes microrna-223-enriched exosome production to attenuate NAFLD-associated fibrosis[J]. *Hepatology*,2021,74(1):116-132.
- [26] PENG Y J, PENG C T, LIN Y H, et al. Decoy receptor 3 promotes preosteoclast cell death via reactive oxygen species-induced Fas ligand expression and the IL-1 $\alpha$ /IL-1 receptor antagonist pathway[J]. *Mediators Inflamm*,2020,2020:1237281.
- [27] LIAO R, FENG Z, LI W, et al. Interleukin-1 induces receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand-independent osteoclast differentiation in RAW264.7 cells[J]. *Exp Ther Med*,2021,21(6):640.
- [28] ZHAO B. Intrinsic restriction of TNF-mediated inflammatory osteoclastogenesis and bone resorption[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2020,11:583561.
- [29] KITAURA H, MARAHLEH A, OHORI F, et al. Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(14):5169.
- [30] SAEKI C, TSUBOTA A. Influencing factors and molecular pathogenesis of sarcopenia and osteosarcopenia in chronic liver disease[J]. *Life (Basel)*,2021,11(9):899.
- [31] ELSABAAWY M, AFIFY S, EL-AZAB G, et al. Prevalence and predictors of post-liver transplantation metabolic bone diseases[J]. *Clin Exp Hepatol*,2021,7(3):286-292.
- [32] MITCHELL R, MCDERMID J, MA M M, 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(6):157-163.
- [33] 张萌萌. 雌激素与雌激素受体骨代谢调节作用[J]. *中国骨质疏松杂志*,2019,25(5):704-708.
- [34] 陈怡洁, 金雪静, 王雪, 等. 雌激素及炎症因子与绝经后骨质疏松症相关研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*,2020,47(6):712-715.
- [35] Kalkan R, Tulay P. The interactions between bone remodelling, estrogen hormone and EPH family genes[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*,2018,28(2):135-138.
- [36] VERGANI E, BRUNO C, SILVESTRINI A, et al. Oxidative stress and anabolic hormones in back pain: Current concept and preliminary analysis in male cohort[J]. *Orthop Rev (Pavia)*,2020,12(Suppl 1):8686.
- [37] YE J, ZHAI X, YANG J, et al. Association between serum testosterone levels and body composition among men 20-59 years of age[J]. *Int J Endocrinol*,2021,2021:7523996.
- [38] SARKAR M, LAI J C, SAWINSKI D, et al. Sex hormone levels by presence and severity of cirrhosis in women with chronic hepatitis C virus infection[J]. *J Viral Hepat*,2019,26(2):258-262.
- [39] 黄东. 糖皮质激素诱导骨质疏松症防治研究进展[J]. *临床合理用药杂志*,2020,13(11):180-181.
- [40] 刘香漫, 徐芸, 康改玲. 熊去氧胆酸联合糖皮质激素治疗原发性胆汁性肝硬化伴自身免疫性肝炎特征的疗效观察[J]. *世界华人消化杂志*,2017,25(5):456-462.
- [41] KHAN M A, DAR H A, BABA M A, et al. Impact of vitamin D status in chronic liver disease[J]. *J Clin Exp Hepatol*,2019,9(5):574-580.
- [42] PILZ S, ZITTERMANN A, TRUMMER C, et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence[J]. *Endocr Connect*,2019,8(2):R27-R43.
- [43] ZHAO X Y, LI J, WANG J H, et al. Vitamin D serum level is associated with Child-Pugh score and metabolic enzyme imbalances, but not viral load in chronic hepatitis B patients[J]. *Medicine (Baltimore)*,2016,95(27):e3926.
- [44] FUSARO M, CIANCIOLO G, BRANDI M L, et al. Vitamin K and osteoporosis[J]. *Nutrients*,2020,12(12):3625.
- [45] MEHTA K J, FARNAUD S J, SHARP P A. Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects[J]. *World J Gastroenterol*, 2019,25(5):521-538.
- [46] CHE J, YANG J, ZHAO B, et al. The effect of abnormal iron metabolism on osteoporosis[J]. *Biol Trace Elem Res*,2020,195(2):353-365.
- [47] TSAY J, YANG Z, ROSS F P, et al. Bone loss caused by iron overload in a murine model: importance of oxidative stress[J]. *Blood*,2010,116(14):2582-2589.
- [48] 高学松, 段雪飞. 肝硬化合并肝性骨病的研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2015,7(4):14-18.
- [49] PARÉS A, GUAÑABENS N, ALVAREZ L, et al. Collagen type I $\alpha$ 1 and vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mass in primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*,2001,33(3):554-560.
- [50] TRIVEDI H D, DANFORD C J, GOYES D, et al. Osteoporosis in primary biliary cholangitis: prevalence, impact and management challenges[J]. *Clin Exp Gastroenterol*,2020,13:17-24.
- [51] WU H, XUE Y, ZHANG Y, et al. PTH1-34 promotes osteoblast formation through Beclin1-dependent autophagic activation[J]. *J Bone Miner Metab*,2021,39(4):572-582.
- [52] SHOBACK D, ROSEN CJ, BLACK D M, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society guideline update[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2020,105(3):dgaa048.

收稿日期: 2022-07-11

刘亚平, 刘晓, 高学松, 等. 肝性骨病研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2023,15(4): 22-27.