

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00535

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

徐美娟, 张兰玲, 施冶青, 庞亚飞, 赵东宝*

第二军医大学长海医院风湿免疫科, 上海 200433

[摘要] **目的** 比较酒精性肝硬化患者、乙肝肝硬化患者和健康对照者之间骨密度的差异。**方法** 采用双能 X 线骨密度测定法, 测定 57 例酒精性肝硬化患者、67 例乙肝肝硬化患者和 175 例健康者对照者的腰椎(L1~L4)和双侧髋关节的骨密度值, 同时采集研究对象的年龄、性别、肝纤维化及肝脏功能等指标。组间差异采用独立样本 *t* 检验; 骨密度影响因素采用 logistic 回归分析。**结果** 酒精性肝硬化和乙肝肝硬化患者组的腰椎和髋关节骨密度值均低于健康对照组 ($P < 0.05$); 酒精性肝硬化患者组的腰椎和髋关节骨密度值低于乙肝肝硬化患者组 ($P < 0.05$)。除乙肝病毒感染和酒精性病因外, 单因素分析发现性别、肝纤维化程度及肝功能等都和研究对象的腰椎和髋关节骨密度值相关 ($P < 0.01$)。进一步多因素 logistic 回归发现, 乙肝肝硬化 (OR=1.521, 95%CI:1.342~2.354) 和酒精性肝硬化 (OR=2.053, 95%CI:1.931~3.852) 是患者骨密度降低的独立危险因素。**结论** 肝硬化(包括酒精性和乙肝性)患者的骨密度低于健康对照组, 是骨质疏松的独立危险因素。

[关键词] 双能 X 线骨密度仪; 骨密度; 酒精性肝硬化; 乙型肝炎

[中图分类号] R 575.2; R 681.4

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2014)05-0535-04

Bone mineral density assessed by dual energy X-ray radiography in patients with alcoholic or HBV-related liver cirrhosis

XU Mei-juan, ZHANG Lan-ling, SHI Ye-qing, PANG Ya-fei, ZHAO Dong-bao*

Department of Rheumatism, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To investigate the differences of bone mineral density (BMD) among the patients with alcoholic or HBV-related liver cirrhosis, and healthy controls. **Methods** Dual-energy X-ray radiography was employed to determine the BMD of the lumbar vertebra and bilateral hip joints in 57 patients with alcoholic cirrhosis, 67 with hepatitis B cirrhosis, and 175 healthy controls. The demographic data and clinical characteristics (hepatic fibrosis and hepatic function) of all the participants were collected. Independent sample *t*-test was used to compare the differences among 3 groups and multiple classified logistical regression analysis was used to evaluate factors influencing BMD. **Results** The BMD of alcoholic cirrhosis and HBV-related cirrhosis patients were significantly lower than that of healthy controls ($P < 0.01$), and the BMD in alcohol cirrhosis patients was significantly lower than that in HBV-related cirrhosis patients ($P < 0.05$). Univariate logistic regression analysis identified that female gender, elder age, liver cirrhosis degree, and liver function were significantly correlated with the levels of BMD ($P < 0.01$). Multivariate analysis showed that alcoholic cirrhosis (OR = 2.053, 95% CI = 1.931-3.852) and HBV-related cirrhosis (OR = 1.521, 95% CI = 1.342-2.354) were the independent risks of reduced BMD in patients. **Conclusion** BMD levels of patients with alcoholic cirrhosis and HBV-related cirrhosis are significantly lower than that of the healthy controls, and hepatic cirrhosis is independent factor of osteoporosis.

[Key words] dual-energy X-ray absorptiometry; bone density; alcoholic liver cirrhosis; hepatitis B

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(5): 535-538]

肝脏是机体的能量代谢器官, 同时也具有解毒、分泌胆汁、免疫防御和维持机体血糖、血脂、电解质平衡等多种功能, 因此, 当肝脏功能受损后, 机体会出现多种异常。肝硬化晚期患者(Child C 级)常常出现腹水、消化道出血、肝性脑病等并发症, 引起机

体内钙磷代谢的明显异常, 表现为血磷浓度升高、血钙浓度降低, 从而影响骨骼系统正常功能代谢, 临床上可出现骨质疏松(OP)、骨软化、纤维性骨炎、软组织钙化、骨性佝偻病、骨硬化、骨滑脱、骨畸形、骨再生障碍和病理性骨折等骨代谢异常相关疾病^[1-2]。

[收稿日期] 2013-11-14

[接受日期] 2014-03-20

[作者简介] 徐美娟, 主管技师. E-mail: xumeijuan@yeah.net

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81873311, E-mail: dongbaozhao@163.com

在本研究中,我们利用双能 X 线骨密度仪观察乙肝肝硬化和酒精性肝硬化患者以及健康成人的骨密度(bone mineral density, BMD),比较不同病因肝硬化患者的骨质变化,从而发现 OP 的危险因素,为 OP 的早期预防提出合理建议。

1 资料和方法

1.1 一般资料 2010年10月至2012年2月在第二军医大学长海医院感染科门诊就诊的肝硬化患者124例,其中男96例,女28例。所有患者中57例诊断为酒精性肝硬化,67例诊断为乙肝后肝硬化。所有肝硬化患者曾出现过1次以上的腹水,进行BMD检查时肝功能评价在B~C级(Child-pugh),所有肝硬化患者既往未因骨关节疾病到风湿科或骨科进行就诊,其中女性患者均存在月经周期。另外,选择体检健康的175例健康人群作为对照,并排除肝病和其他慢性疾病。对照组中男性105例,女性70例(均有月经周期),年龄30~51岁,平均年龄(49.00±6.56)岁,且经临床综合检查确定无慢性肾病和其他影响或可疑影响BMD的疾病。

1.2 检查方法 BMD测定是目前诊断OP、预测OP性骨折以及监测OP自然病程或药物干预疗效的最佳定量指标。双能X线吸收法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)是目前国际学术界公认的诊断OP的金标准,即T值 ≥ -1.0 为正常, $-1.0 < T \text{ 值} < -2.5$ 为骨量低下,T值 ≤ -2.5 为OP。检测部位:以GE Lunar Prodigy型双能X线BMD仪,取仰卧曲膝固定位,测量腰椎(L1~L4)骨密度;取左下肢内旋位,测量股骨上端包括股骨颈(Neck)及大转子(Troch)、股骨干的骨密度,计算出全髌骨密度。扫描时避开骨折、压缩变形、外科夹附近、受损椎骨和人工髌关节置换术的部位。比较患者和健康对照者股骨(颈、大粗隆、股骨干)的BMD,评价OP情况。并详细记录每位受检者性别、年龄、身高、体质量、吸烟、饮酒、住址等资料,并抽血获得研究对象的肝功能指标。

1.3 统计学处理 所有数据采用SPSS 19.0统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较肝硬化组(分酒精性肝硬化和乙肝肝硬化)和健康对照组之间的差异,采用独立样本均数 t 检验,并用logistic回归模型分析影响BMD的主要影响因素。检验水

准(α)为0.05。

2 结果

2.1 各组临床及生化指标比较 本研究共纳入124例肝硬化和175例健康对照,各组的性别比例、年龄、吸烟及肝功能指标总结如表1。统计分析显示,年龄、体质指数和吸烟在3组之间差异无统计学意义;总胆红素(TBIL)和血小板(PLT)在2个肝硬化组之间差异无统计学意义,但与健康对照比较差异有统计学意义($P < 0.001$);谷丙转氨酶(ALT)、谷酰转氨酶(GGT)和碱性磷酸酶等肝功能指标在健康对照、乙肝后肝硬化和酒精性肝硬化组之间依次升高,而AST在健康对照组、酒精性肝硬化组和乙肝后肝硬化组依次升高。

2.2 不同病因肝硬化组BMD比较 腰椎骨密度比较发现,健康对照组BMD(1.089 ± 0.125)分别高于酒精性肝硬化组(0.675 ± 0.125 , $P < 0.05$)和乙肝肝硬化组(0.986 ± 0.213 , $P < 0.05$),且酒精性肝硬化组的骨密度低于乙肝肝硬化组($P < 0.05$)。相关性分析显示,腰椎骨密度测量和髌骨骨密度测量在3组间紧密相关,皮尔松相关系数为0.960($P < 0.01$)。髌骨骨密度在3组间比较得到相似的结论,即健康对照组髌骨骨密度(1.090 ± 0.351)分别高于酒精性肝硬化组(0.673 ± 0.124 , $P < 0.01$)和乙肝肝硬化组(0.912 ± 0.123 , $P < 0.05$),且酒精性肝硬化组的髌骨骨密度低于乙肝肝硬化组($P < 0.01$)。

2.3 BMD降低危险因素的单因素分析 根据BMD值将研究对象分成3类:正常、骨量低下和OP,然后用单因素logistic回归对年龄、性别、吸烟、饮酒、肝脏功能、肝纤维化、肝硬化病因等临床指标对BMD的影响进行有序多分类logistic回归分析。结果发现,年龄、性别等指标均可影响BMD分组。见表2。

2.4 BMD降低危险因素的多因素分析 将上述单因素分析有意义的危险因素指标及肝硬化病因输入多因素logistic回归模型,发现乙肝肝硬化和酒精性肝硬化均为BMD降低的独立危险因素。见表2。

3 讨论

肝硬化患者临床上主要关注在肝硬化及其相关并发症的治疗方面,对于骨质代谢情况关注较少^[3]。尽管肝硬化患者在门诊就诊时经常诉腰背部酸痛和

表1 酒精性肝硬化、乙肝肝硬化、健康对照组基本信息比较

Tab 1 Comparison of demographic and clinical characteristics among patients with alcoholic liver cirrhosis, HBV-related liver cirrhosis, and healthy controls

Index	Alcoholic cirrhosis	HBV-related cirrhosis	Healthy controls	P value*
	(n=57)	(n=67)	(n=175)	
Male/female n/n	45/12	51/16	105/70	<0.001
Age(year), $\bar{x} \pm s$	48.28 ± 5.82	46.36 ± 7.82	49.00 ± 6.56	>0.050
BMI(kg · m ⁻²), median (Q1-Q3)	26.5(19.2-38.7)	25.6(18.5-40.2)	27.0(19.9-40.8)	>0.050
Smoking (yes/no) n/n	38/19	25/42	35/140	>0.050
TBIL c _B /(μmol · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	48.026 ± 12.8	50.23 ± 18.95	20.12 ± 11.23	<0.001
PLT(×10 ¹² /L), $\bar{x} \pm s$	93.62 ± 26.49	85.88 ± 30.56	123.56 ± 87.68	<0.001
AST z _B /(IU · L ⁻¹), median (Q1-Q3)	34.8(16-81)	51.4(24-180)	26(24-180)	<0.001
ALT z _B /(IU · L ⁻¹), median (Q1-Q3)	42.9(15-132)	37.0(11-111)	12.4(8-96)	<0.001
GGT z _B /(IU · L ⁻¹), median (Q1-Q3)	193.2(23-785)	66.5(19-255)	21.4(12-38)	<0.001
ALP z _B /(IU · L ⁻¹), median (Q1-Q3)	112.3(36-245)	74.3(48-122)	19.4(11-89)	<0.001

* Comparison among three groups; BMI; Body mass index; TBIL; Total bilirubin; PLT; Blood platelet; AST; Aspartate aminotransferase; ALT; Alanine transaminase; GGT; Gamma glutamyltransferase; ALP; Alkaline phosphatase; HBV; Hepatitis B virus

表2 BMD降低影响因素的单因素和多因素 logistic 回归模型分析

Tab 2 Univariate and multivariate logistic analysis of risk factors of reduced bone mineral density

Index	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR(95%CI)	P value	OR(95%CI)	P value
Age	1.215(1.115-1.918)	0.040	1.215(1.125-1.716)	0.032
Female vs male	1.325(1.215-1.510)	0.009	1.425(1.207-1.563)	0.013
Smoking	1.012(0.987-1.021)	0.505	1.002(0.967-1.034)	0.409
BMI	0.897(0.734-1.231)	0.805	0.987(0.839-1.139)	0.415
AST	1.015(0.821-1.345)	0.605	1.012(0.867-1.295)	0.315
ALT	1.211(0.789-1.324)	0.405	1.208(0.869-1.226)	0.385
GGT	1.234(0.967-1.921)	0.515	1.119(0.869-1.426)	0.534
ALP	0.897(0.887-1.526)	0.525	0.899(0.827-1.426)	0.465
Cirrhosis				
No	1(Reference)		1(Reference)	
Alcoholic	1.579(1.387-1.927)	0.004	2.053(1.931-3.852)	0.012
HBV-related	1.328(1.298-1.738)	0.006	1.521(1.342-2.354)	0.007

BMI; Body mass index; AST; Aspartate aminotransferase; ALT; Alanine transaminase; GGT; Gamma glutamyltransferase; ALP; Alkaline phosphatase; OR; Odd ratio; CI; Conference interval; HBV; Hepatitis B virus

肌肉酸痛,但医生有时会忽略这方面的检查。部分患者尤其是长期口服阿德福韦酯的乙肝患者,当血钙磷出现异常时,有经验的临床医师才会考虑到是否存在BMD降低相关的疾病,此时往往发现很明显的骨质代谢异常。因此,对于肝硬化患者尽早进行OP的评估很重要^[4]。

DXA具有精确度高、射线剂量低和图像清晰等优点,可准确定位,测量范围广,可作全身或任意兴趣部位测量,可采用任意扫描角度进行形态学和骨矿含量的结合诊断,免去变换患者体位的麻烦,被称为诊断OP的“金标准”。利用DXA可准确反映肝

硬化患者的骨代谢状况,对存在骨质代谢障碍的患者给予及时的治疗。DXA可用于对OP进行更早、更有效的诊断、预测和预防,及时将其引起的骨量减少或OP逆转,改善患者的预后。同时也可以作为治疗结果的评价手段^[5]。

OP一般发生在慢性肝病的中晚期,除肝病本身的症状外,轻度OP可无临床症状,等到症状出现后治疗效果就较差,故早期预防是关键。据不同文献报道,慢性肝病合并OP的发生率为12%~55%^[6],本研究显示肝硬化组BMD为0.756 ± 0.113(股骨),与健康成人1.089 ± 0.125相比有明显降低。

肝硬化患者的 BMD 降低原因是多方面的,与外源性维生素 D 和钙吸收障碍、炎性介质激活破骨细胞、性腺功能减退等有关。而且 BMD 降低的程度与肝脏功能有关,pugh C 级组较 B 级组发生率为高,B 级组较 A 级组发生率为高,表明 BMD 减小与肝硬化患者肝功能损害程度成正比。

Giouleme 等^[7]对 83 例不同类型肝硬化患者进行研究,发现病例组 OP 的患病率(31.3%)高于正常对照组(16%),且引起 OP 的原因及骨量减少的程度与肝病的严重程度有关,而与肝病的类型无关。而该研究发现不同类型的肝硬化对骨质的影响不同,酒精性的作用比乙型肝炎病毒更大。长期过量饮酒能引发酒精性肝病,包括脂肪肝、酒精性肝硬化等。酒精对肝脏具有直接的毒害作用,导致肝脏合成蛋白能力下降,影响骨代谢过程中骨基质胶原蛋白的合成^[8]。有文献^[9-10]认为,长期过量饮酒在没有发生肝硬化之前就已经发生 OP,如果患者合并肝硬化,则会加重骨量丢失。酒精可通过 4 条途径导致 OP:(1)酒精通过作用于 MSCs (myeloid suppressor cells) 使 PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)、LPL (lipoprotein lipase) 等成脂分化的关键性基因的表达增加,osteocalcin 和 ALP 等成骨相关基因表达下降,促进 MSCs 向脂肪细胞分化同时抑制其向成骨细胞分化并从而促进 OP 的形成。(2)酒精作用于成骨细胞 ALP、collagen type I、osteocalcin 的表达。(3)作用于破骨细胞,0.001%~0.1%浓度酒精可增加破骨细胞的 IL-1、IL-6 的表达量,加强骨转化。(4)还可以通过导致蛋白质代谢紊乱、肝功能障碍、内分泌异常等途径促进 OP 的发生。酒精在活体内的特定或相关代谢产物如乙醛等亦被认为具有毒性,可以直接作用于骨骼系统^[6],但是具体的分子生物学途径还有待进一步阐明。

随着临床诊断和治疗水平的提高,慢性肝病患者的生存期延长,而肝硬化患者 OP 患病率也在逐年上升,因此早期诊断和治疗显得尤为重要。近年来在肝硬化性 OP 的病因研究方面,钙—VFH—维生素 D 轴异常的研究减少。而调节骨构塑和骨重建的生长因子和细胞因子,如 BGP (bone gal-protein)、RANK/OPG (the receptor activator of nu-

clear factor-kappa B/osteoprotegerin)、瘦素等,及 VDRG 多态性、sTNFR 等基因因素在肝硬化性 OP 发病中的作用受到越来越多的关注,更加深入地研究这些因素的致病机制将有助于疾病的防治。此外,在肝硬化性 OP 的影像学研究进展方面,DXA 无疑扮演着一个重要的角色,其在肝硬化性 OP 诊断以及治疗后评价的作用会越来越大。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 段雪飞,范小玲.慢性肝病与骨质疏松症[J].世界华人消化杂志,2010,18:2841-2845.
- [2] Goral V, Simsek M, Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16: 1639-1643.
- [3] 王翔,薛雁山.肝硬化性骨质疏松症及其 CT 评价研究[J].国际医学放射学杂志,2009,32:457-462.
- [4] 保志军,马雄,邱德凯.慢性肝病并发骨质疏松的研究进展[J].中华消化杂志,2005,25:186-188.
- [5] 聂四平.我国骨质疏松症诊断标准的制定原则及方法探讨[J].中国骨质疏松杂志,2008,14:175-178.
- [6] Mounach A, Ouzzif Z, Wariaghli G, Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A, et al. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study [J]. J Bone Miner Metab, 2008, 26: 379-384.
- [7] Giouleme O I, Vyzantiadis T A, Nikolaidis N L, Vasiliadis T G, Papageorgiou A A, Eugenidis N P, et al. Pathogenesis of osteoporosis in liver cirrhosis[J]. Hepatogastroenterology, 2006, 53: 938-943.
- [8] 黄宏兴,王广伟,王高峰.饮酒与骨质疏松征[J].中国骨质疏松杂志,2010,16:533-537.
- [9] Kim M J, Shim M S, Kim M K, Lee Y, Shin Y G, Chung C H, et al. Effect of chronic alcohol ingestion on bone mineral density in males without liver cirrhosis [J]. Korean J Intern Med, 2003, 18: 174-180.
- [10] Rosa M L, Beloti M M, Prando N, Queiroz R H, de Oliveira P T, Rosa A L. Chronic ethanol intake inhibits *in vitro* osteogenesis induced by osteoblasts differentiated from stem cells[J]. J Appl Toxicol, 2008, 28: 205-211.

[本文编辑] 尹茶