

Osteoporosis associated with chronic hepatitis B

Yingchun Wang¹ Jihong An^{2*}

1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010020, China
2. People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010020, China

Abstract

Osteoporosis is a common skeletal system complication in chronic liver disease. The symptoms are atypical, easy to be ignored, easy to fracture, which affects the quality of life of patients. This paper reviews the pathogenesis, diagnosis and treatment of CHB-related osteoporosis. Osteoporosis is defined by bone mineral density T score measured by dual energy X-ray absorptiometer, diagnosing osteoporosis and reduced bone mass based on bone density T values. The pathogenesis of chronic hepatitis B-related osteoporosis considers the result of various factors, such as cytokines, insulin growth factor-1, vitamin D deficiency, hypogonadism, hyperbilirubinemia, and intestinal flora disorders. All patients with hepatitis B should be adequately supplemented with vitamin D and calcium, and drugs for osteoporosis include bisphosphonates, dessumab and hormone replacement therapy; for patients with hepatitis B, especially double-energy X-ray absorption.

Keywords

chronic viral hepatitis B; osteoporosis; mechanism; treatment

慢乙肝相关性骨质疏松的研究进展

王迎春¹ 安纪红^{2*}

1. 内蒙古医科大学研究生院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010020
2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010020

摘要

骨质疏松症是慢性肝病中常见的一种骨骼系统并发症, 症状不典型, 易被忽略, 易出现骨折, 影响患者的生活质量。本文对慢乙肝相关骨质疏松症的发病机制、诊断及治疗等方面的研究进展进行综述。骨质疏松是通过双能X射线吸收仪测量的骨密度T评分来定义的, 根据骨密度T值诊断骨质疏松症和骨量减少。慢乙肝相关骨质疏松症的发病机制考虑由细胞因子、胰岛素生长因子-1、维生素D的缺乏、性腺功能减退、高胆红素血症、肠道菌群失调等多种因素共同作用的结果。所有慢乙肝患者应充分补充维生素D和钙, 治疗骨质疏松症的药物包括双膦酸盐、地舒单抗和激素替代治疗; 对于慢乙肝尤其是乙肝后肝硬化的患者每年采用双能X线吸收法检测骨密度。

关键词

慢性乙型病毒性肝炎; 骨质疏松; 机制; 治疗

1 引言

慢性乙型肝炎 (CHB) 是由乙型肝炎病毒 (HBV) 引起的慢性肝细胞损伤为主的疾病, 是我国常见的传染性疾病之一。每年有超过 82 万人死于 HBV 感染相关并发症^[1]。骨质疏松症是慢性肝炎患者中除了肝硬化、肝癌之外的主要肝外并发症之一^[2]。慢性乙型肝炎导致患者骨质疏松发病率会明显增加, 在肝硬化患者中更为普遍, 且肝硬化会加重患者骨质疏松向骨折风险进展的发生^[3]。近年来, 由于 HBV

感染的患病率不断增加, 乙型肝炎病毒 (HBV) 感染与骨质疏松症发展之间的潜在关联引起了临床医生和研究人员的极大关注。因此, 本文通过对慢性乙肝及肝硬化患者合并骨质疏松的病因及发病机制、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, 提高慢性乙肝患者的生活质量, 减少脆性骨折的发生, 减轻国家经济负担。

2 骨质疏松的定义及诊断

骨质疏松症 (Osteoporosis, OP) 是 Pommmer 在 1885 年提出来的, 直到 1993 年在香港举行的第四届国际骨质疏松研讨会上被明确定义。是一种以 BMD 低、骨组织退化、骨微结构破坏、骨强度受损和骨折为特征的疾病^[4]。BMD 测量是目前被国际和国内作为诊断骨质疏松公认的“金标准”^[5]。骨质疏松是通过双能 X 射线吸收仪 (DXA) 测量

【作者简介】王迎春 (1993-), 女, 满族, 中国内蒙古呼和浩特人, 在读硕士, 从事感染与肝病研究。

【通讯作者】安纪红 (1968-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 主任医师, 从事感染与肝病研究。

的BMD T评分来定义的。世界卫生组织判定的诊断标准进行诊断：正常BMD定义为T评分1.0。低骨量或骨质减少被定义为T评分在1.0到2.5之间，骨质疏松T值 ≤ -2.5 ，重度骨质疏松T值 $\leq -2.5+$ 脆性骨折。

3 乙型病毒性肝炎肝硬化与OP

据相关数据显示，慢性病毒性肝炎后肝硬化患者中，OP的患病率在20%~53%，肝硬化后骨质疏松发病率高于健康人群。高达40%的慢性肝病患者可能会出现骨折。即使在乙肝感染的非肝硬化患者中，也观察到BMD降低和骨代谢改变。据报道，在CHB人群中约有10%~30%患有OP。目前已有多项研究表明BMD降低与HBV感染相关性大，且OP发生率高于正常人群，而且随着肝脏损害的严重程度，BMD下降更加明显。Chen等人的横断面研究中证明HBV感染的患者与BMD降低显著相关，特别是在男性人群中。同样Chen等人发表了一项全国性人群研究，该研究表明HBV感染会增加OP的风险，且发现与健康妇女相比，慢性肝病人群的骨密度降低明显且患病率更高，有慢性肝病的女性患者患OP的严重程度可能显著增加，并且这种风险随着年龄的增长而增加。HBV感染会影响体内骨矿物质代谢，在肝硬化患者中BMD下降更加显著，Zhang等人通过对温州200例慢性乙肝患者进行临床队列研究证明研究组BMD低于对照组，差异有统计学意义，且研究组女性、高龄等因素比例均高于对照组，差异有统计学意义，与OP发病率呈正相关，是发病的危险因素。在肝硬化患者中OP及其相关骨折仍比在普通人群中更常见，HBV与OP密切相关，但目前相关研究较少，尚需大量临床研究证明肯定其价值。

4 发病机制

肝脏和骨骼疾病之间的关联是由于骨转换的不平衡而发生的，而骨转换主要取决于成骨细胞和破骨细胞的活性。营养、激素、代谢和炎症因素在慢性肝病患者OP的发病机制中发挥着重要作用。CHB导致OP的发病机制是由多因素引起的，慢性肝病患者显著的低BMD影响患者的生活质量。

4.1 细胞因子

慢性肝病会促炎细胞因子（如IL-1 β 、IL-6和TNF- α ）的产生增加。慢性炎症会抑制蛋白质合成和成骨细胞分化，促进蛋白质分解和破骨细胞骨吸收，导致骨骼肌和骨量丢失。而产生的促炎细胞因子会刺激成骨细胞产生核因子 κ B配体受体激活剂（RANKL），从而激活破骨细胞，随后出现过度破骨细胞生成和随后的骨吸收。RANKL是一种RANK配体，对破骨细胞的激活和分化至关重要，是诱导破骨细胞分化和功能的关键因素。在肝硬化患者体内白细胞介素6（IL-6）、白细胞介素1 β （IL-1 β ）和TNF α 促炎因子表达上调，刺激RANKL的表达来促进破骨细胞分化和直接作用于破骨细胞致骨吸收增加，从而降低BMD。

TNF促进骨吸收的一种机制是激活成骨细胞和组织基质细胞表达RANKL，可通过直接刺激巨噬细胞或增强巨噬细胞集落刺激因子（M-CSF）诱导的途径诱导破骨细胞形成，也可间接抑制成骨细胞从祖细胞募集和成骨细胞分化。IL-6水平与BMD呈负相关，由成骨细胞产生，直接激活破骨细胞或刺激成骨细胞生成RANKL，从而间接激活破骨细胞，增加骨吸收。IL-1 β 是骨吸收的强刺激因子，IL-1 β 上调RANKL使RANKL刺激破骨细胞生成，降低BMD。事实上，这些促炎细胞因子具有慢性炎症的共同致病机制，它们是联合作用而非独立发挥作用，共同通过慢性炎症激活破骨细胞，导致骨吸收。

4.2 胰岛素样生长因子-1（IGF-1）缺乏

IGF-1是一种主要由肝脏在生长激素（GH）刺激下产生的合成代谢激素。骨是IGF-1的主要靶器官之一，IGF-1在骨生长发育中起着重要作用。IGF-1刺激成骨细胞增殖，有助于维持骨量和骨强度，在失代偿性肝脏中由于肝细胞生物合成功能减弱和肝细胞生长激素（GH）受体逐渐丧失导致血清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。因此，血清IGF-1水平低可能导致慢性肝病患者出现骨骼疾病。血清IGF-1水平随着年龄的增长和肝病分期的进展而降低，在肝硬化患者中尤其低。根据骨折风险评估工具（FRAX）估计，血清IGF-1水平与BMD呈正相关，随着血清IGF-1水平的降低，骨质疏松风险的发生率增加。

4.3 性腺功能减退

不论何种病因，肝硬化普遍改变性腺激素谱。在男性中，睾酮对肌肉骨骼系统产生合成代谢作用，如增加BMD、强度和骨骼肌质量、强度。在女性中，雌激素维持骨骼结构，从而对OP的发生起保护作用；此外，雌激素通过促进成骨细胞活性、调节骨细胞活性和抑制破骨细胞活性来抑制骨重塑、减少骨吸收并维持骨形成。在失代偿肝硬化患者并发骨质疏松的一个重要原因是性激素的缺乏，性腺功能减退导致体内睾酮和雌激素的绝对或相对缺乏，性腺功能减退引起的破骨细胞活性增加以及雌激素水平降低而导致的骨丢失加速。肝硬化通常伴有性腺功能减退，可通过直接或间接作用于骨骼，导致骨转换增加，加速骨质疏松的发生。也有研究表明，雌激素缺乏可促进TNF- α 的产生，两者可能协同加重骨量损失。

4.4 维生素D缺乏

维生素D是1,25-二羟基维生素D的底物，它是肠道钙吸收的关键调节因子。维生素D缺乏会导致骨转换增加而导致骨流失，从而增加骨折的风险。肝脏在维生素D代谢中起着至关重要的作用。当肝功能受损时，骨骼和肌肉稳态会因维生素D代谢而失调。维生素D缺乏会导致继发性甲状旁腺功能亢进症，导致骨转换增加并导致骨质流失。CLD患者与健康个体相比，CLD患者经常出现维生素D缺

乏症。据报道,经常出现维生素D缺乏($\leq 20\text{ng/mL}$)的CLD患者骨质疏松发生率为47%~87%。血清维生素D水平与骨质量呈正相关,维生素D水平低与OP相关。

4.5 高胆红素血症

研究表明,胆红素水平升高会对成骨细胞产生负面影响,胆红素可通过抑制成骨细胞发生和随后的成骨细胞诱导的骨矿化,直接或间接地损害骨形成。未结合的胆红素可降低成骨细胞的活力、增殖和矿化,降低参与成骨细胞分化的成骨基因表达,提高成骨细胞诱导破骨细胞发生,这导致与成骨细胞功能障碍相关的骨形成紊乱。高胆红素血症损害成骨细胞的增殖,导致骨形成减少,最终加重骨质疏松的发生。

4.6 肠道菌群失调

有研究表明,肠道菌群对于维持肠道正常的结构和功能至关重要,肠道菌群改变(菌群失调)被认为是CLD患者并发症的可能机制,肠道菌群紊乱可以增加肠道细胞的通透性,肠道通透性的任何变化都可能升高破骨细胞因子的水平并影响BMD。多项临床试验报道了肠道细菌计数低与BMD降低之间的关联。由于肠道菌群产生的短链脂肪酸(SCFAs)通过宿主免疫功能、代谢和激素分泌参与了成骨细胞和破骨细胞的形成,CLD(尤其是肝硬化)患者由于肠道微生物群失衡(生态失调)和肠道通透性增加(“漏肠综合征”)而导致的短链脂肪酸(SCFAs)改变,可通过细菌源物质(如脂多糖)、促炎细胞因子和免疫系统失调诱发骨质疏松。肠道菌群失调则会造成肠黏膜的通透性增加,不利于肠道对钙的吸收和利用,钙在骨重塑的骨形成阶段是重要的,钙摄入不足可导致钙吸收减少和继发性甲状旁腺功能亢进,这可导致骨吸收增加,破坏骨稳态,增加OP的风险。然而,肠道菌群在人类骨骼健康中的作用的证据仍然不足。

5 治疗

治疗CLD患者骨质疏松症的临床实践指南尚未建立,因此需要进一步的研究。迄今为止,已有几种治疗骨质疏松症的药物被报道用于CLD患者。

5.1 一般治疗

对于存在OP高风险的患者,每日在饮食中补钙和维生素D的同时口服钙剂和维生素D,建议每天摄入钙为1000~1500mg和补充维生素D为800~2000IU以改善BMD。足量的钙及维生素D摄入,对缓解骨丢失、改善骨矿化和维护骨骼健康有重要意义。

5.2 双膦酸盐

双膦酸盐(Bp)是一种有效的骨吸收抑制剂,是世界范围内最常用的一线 and 最具成本效益的药物。Bp抑制骨吸收,焦磷酸盐的衍生物,非常稳定,大部分被吸收到骨重塑单位(BRU)中,进入暴露的破骨细胞,降低骨重塑率,并通过抑制破骨细胞活性来增强骨骼。Bp是治疗骨质疏松症的一线 and 最具成本效益的药物。然而,依从性是Bp的主

要关注点,长期用药和可能的并发症限制Bp对OP患者的疗效。

5.3 地舒单抗

有研究表明RANK-RANKL-骨保护素(OPG)紊乱是慢性乙肝患者骨质流失的最重要的机制,最近推荐针对RANKL的治疗在慢性乙肝患者骨质流失中的重要。地舒单抗是全人免疫球蛋白IgG单克隆抗体,它以RANKL(核因子 κ B配体受体激活剂)为靶点,抑制RANKL与RANK的相互作用,抑制破骨细胞的形成和活化,从而减少骨吸收、增加BMD、改善骨强度,有研究证实了Denosumab治疗CLD患者OP的安全性和有效性,并报道无论性别、年龄和是否存在肝硬化,从基线到12个月,腰椎、股骨颈和全髋关节的中位BMD分别增加了4.44%、3.71%和4.03%。研究结果显示,相比其他治疗方案,地舒单抗方案的成本更低、效果更优,最具有经济性,为绝对优势方案。

5.4 激素替代治疗

雌激素或选择性雌激素受体调节剂(SERMs):可提升腰椎和髋部的BMD并降低骨折风险,但对降低髌部或非椎体骨折的风险没有显著作用,研究表明有子宫的妇女长期应用雌激素,缺乏孕激素,会增加子宫内膜癌风险;此外,在接受雌激素替代治疗的女性中,HBV感染增加了OP的相对风险。由于整体健康风险超过了益处,所以激素替代疗法,不再被推荐为预防绝经后妇女骨质疏松症的一线治疗。

6 结论

骨质疏松症是较常见的肝外并发症,对肝病患者的生活质量有不利影响。尽管存在这些严重的问题,但在现实世界的临床环境中,对肌肉骨骼疾病的适当评估和早期治疗干预仍然不足。因此,建议慢乙肝尤其乙肝后肝硬化患者每年采用DXA检查BMD,且临床医生应重视慢乙肝相关OP,在积极抗病毒的同时应及时诊断OP并积极给予预防,改善广大肝病患者的生活质量。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J].中华肝脏病杂志,2022,30(12):1309-1331.
- [2] Clark TJ,Stevenson H.Endometrial polyps and abnormal uterine bleeding (aub-p): what is the relationship,how are they diagnosed and how are they treated?[J].Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol,2017,40: 89-104.
- [3] Wijarnpreecha K,Thongprayoon C,Panjawatana P,et al. Hepatitis C virus infection and risk of osteoporosis: a meta-analysis[J].Saudi J Gastroenterol,2017;23(4):216-21.
- [4] Black DM,Rosen CJ.Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2016;374(21):2096-7.
- [5] Edmondson CP,Schwartz EN.Non-BMD DXA measurements of the hip [J].Bone,2017,104:73-83.