

• 临床研究 •

慢性乙型肝炎与骨质疏松相关性初步探讨

黄陈恕¹ 汤荣睿^{2*} 易小翠²

1. 重庆市沙坪坝区人民医院放射科 重庆 400030

2. 重庆市沙坪坝区人民医院医学检验科 重庆 400030

中图分类号: R 589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 09-1136-04

摘要: 目的 探讨慢性乙型肝炎(Chronic hepatitis B, CHB)与骨质疏松症之间的相关关系。方法 分别对 201 例 CHB 患者(CHB 组)和 122 例健康体检者(对照组)进行左侧股骨颈和腰椎前后位(L1-4 椎体)的骨密度(Bone mineral density, BMD)进行测定。对两组的 BMD、骨质疏松患病率进行比较,并对 BMD 的影响因素进行多元逐步回归分析。结果 (1) 男性及女性受试者中,CHB 组和对照组的患者的左侧股骨近端多个部位和多个腰椎 BMD 比较差异有显著性($P < 0.05$)。(2) 在男性受试者中,CHB 组中骨质疏松患病率高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(3) 在小于 40 岁、40 岁至 60 岁、大于 60 岁的不同年龄段男性及女性受试者中,CHB 组和对照组的患者的左侧股骨近端多个部位和多个腰椎 BMD 比较差异有显著性($P < 0.05$)。(4) 线性多元逐步回归分析显示,以 CHB 患者的左股骨近端 BMD 为因变量,BMD 与 CHB 病程呈负相关($r = -0.52, P < 0.05$)。以 CHB 患者的腰椎 BMD 为因变量,BMD 与 CHB 病程呈负相关($r = -0.28, P < 0.05$)。结论 CHB 可能是骨质疏松症的危险因素之一。

关键词: 慢性乙型肝炎;骨质疏松;骨密度

Preliminary study of the relationship between chronic hepatitis B and osteoporosis

HUANG Chenshu¹, TANG Rongrui^{2*}, YI Xiaocui²

1. Department of Radiology

2. Department of Clinical laboratory, Shapingba District Hospital, Chongqing 400030, China

Corresponding author: TANG Rongrui, Email: 56202027@qq.com

Abstract: **Objective** To evaluate the relationship between chronic hepatitis B (CHB) and osteoporosis. **Methods** BMD of the left femoral neck and lumbar vertebrae L1-4 were measured in 201 patients with CHB and 122 healthy people (control group). The BMD and the prevalence of osteoporosis between the two groups were compared. Multivariate regression analysis was used to analyze the risk factors of BMD. **Results** (1) In both male and female subjects, the BMD of left proximal femur and the lumbar spine was significantly different between CHB group and control group ($P < 0.05$). (2) In male subjects, the prevalence of osteoporosis in CHB group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (3) In both male and female subjects at age of less than 40 years old, between 40 to 60 years old, and more than 60 years old, the BMD of the left proximal femur and lumbar spine was significantly different between CHB group and control group ($P < 0.05$). (4) Multiple linear stepwise regression analysis showed that in patients with CHB, BMD of the left proximal femur was negatively correlated with CHB course ($r = -0.52, P < 0.05$), and BMD of the lumbar spine was negatively correlated with CHB course ($r = -0.28, P < 0.05$). **Conclusion** CHB may be a risk factor for osteoporosis.

Key words: Chronic hepatitis B; Osteoporosis; Bone mineral density

慢性严重的肝脏损害可导致骨质疏松症,称为肝性骨病^[1]。慢性肝病、肝硬化和肝癌的患者均可出现钙质吸收减少而发生骨质疏松^[2]。有学者发现乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)感染可诱导肿

瘤坏死因子抑制骨形成和增加骨吸收^[3],大量的研究也显示^[3-8] HBV 相关性炎症、HBV 代谢综合症以及某些间接因素(维生素 D3、代谢性酸中毒、癌胚纤维连接蛋白)均可能和骨质疏松症存在相关性。但是目前尚未发现国内学者报道慢性乙型肝炎(Chronic hepatitis B, CHB)和骨质疏松的关系,国外

基金项目: 重庆市卫生局面上项目(2012-2-346)

* 通讯作者: 汤荣睿, Email: 56202027@qq.com

学者也鲜有报道。笔者对我院 201 例 CHB 患者的临床资料进行回顾性分析,初步探讨其相关性。

1 材料和方法

1.1 研究对象

204 例 CHB 患者均为 2013 年 11 月至 2015 年 9 月我院门诊及住院患者,其中男性 93 例,女性 108 例,所有患者的诊断均符合 2010 年中华医学会肝病学分会制订的《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准。其中包括:1、HBeAg 阳性慢性乙型肝炎:血清 HBsAg、HBeAg 阳性,抗-HBe 阴性,HBV DNA 阳性,ALT 持续或反复升高。2、HBeAg 阴性慢性乙型肝炎:血清 HBsAg、HBeAg 阴性,HBV DNA 阳性,ALT 持续或反复升高。所有病例排除其他类型肝炎病毒感染、自身免疫性肝炎、药物性肝炎及药物性肝病等其他肝病。排除其他重大心脑血管、泌尿系统疾病及精神病。所有病例年龄在 28 ~ 67,平均(44.32 ± 7.63)岁;病程 10 ~ 132 月,平均(21.53 ± 9.82)月。同期选择无乙肝肝炎病史的健康体检者为对照组,其中男 55 例,女 67 例,共 122 例。年龄 30 ~ 68 (51.92 ± 10.47)岁。两组一般情况差异无统计学意义。记录患者年龄、绝经年龄、测量身高(m)、体重(kg)、计算体重指数(Body Mass Index, BMI, BMI = kg/m²)。患者均知情同意,符合医学伦理学。

1.2 骨密度测定

所有患者骨密度均采用双能 X 线骨密度仪(Norland XR600,美国)分别检测受试对象左侧股骨颈、腰椎正位(腰 1-4 椎体)骨密度(Bone mineral density, BMD) (g/cm²)。根据 WHO 的诊断标准,当患者骨密度与同性别健康成人峰值骨量相比下降达到 2.5 个标准差时诊断为骨质疏松。

1.3 HBV 有关血清学指标检测

空腹抽取前臂静脉血 2 ml 测定,室温下放置 1 h 后离心(3000 r/min, 15 min),提取上清液放入 -80℃ 冰箱保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 HBeAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb 和 HBcAb, ELISA 法试剂盒购自上海科华生物有限公司,操作步骤严格按试剂盒的说明书进行。检验仪器严格质控。

1.4 统计学方法

采用 SPSS22.0 统计软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用卡方检验,计量资料采用 t 检验,骨密度与各指标之间的相关性采用多元回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHB 组和对照组患者的不同部位 BMD 比较

在男性及女性受试者中,CHB 组和对照组的患者的左侧股骨近端多个部位和多个腰椎椎体 BMD 比较差异有显著性($P < 0.05$),见表 1。

2.2 CHB 组和对照组患者骨质疏松症患病率的比较

1. 在男性受试者中,CHB 组中诊断为骨质疏松症者 44 例,骨质疏松症患病率为 47.3%,对照组骨质疏松症患者 15 例,骨质疏松症患病率 27.3%。2. 在女性受试者中,CHB 组中诊断为骨质疏松症者 63 例,骨质疏松症患病率为 58.3%,对照组骨质疏松症患者 30 例,骨质疏松症患病率 44.8%。3. 在男性及女性受试者中,CHB 组中骨质疏松症患病率均高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 不同年龄段患者的骨密度比较

1. 在男性受试者中,在 CHB 组中小于 40 岁的患者 25 例,40 岁至 60 岁的 47 例,大于 60 岁的 21 例。在对照组中小于 40 岁的患者 14 例,40 岁至 60 岁的 26 例,大于 60 岁的 15 例。2. 在女性受试者中,在 CHB 组中小于 40 岁的患者 34 例,40 岁至 60 岁的 38 例,大于 60 岁的 36 例。在对照组中小于 40 岁的患者 17 例,40 岁至 60 岁的 27 例,大于 60 岁的 23 例。3. 在小于 40 岁的组间对比,男性及女性受试者中,大转子、股骨颈、各腰椎和腰椎总体骨密度组间差异有统计学意义($P < 0.05$);女性受试者中,股骨近端骨密度组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 40 到 60 岁的组间对比,男性及女性受试者中,股骨颈、各腰椎和腰椎总体骨密度组间差异有统计学意义($P < 0.05$);女性受试者中,股骨近端骨密度组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。在大于 60 岁的组间对比,男性及女性受试者中,股骨颈、腰椎 L1、L2、L4 和腰椎总体骨密度组间差异有统计学意义($P < 0.05$);男性受试者中,腰椎 L3 骨密度组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 BMD 相关多元逐步回归分析

以年龄、体重指数、绝经年限和 CHB 病程为自变量。1. 以 CHB 患者的左股骨颈 BMD 为因变量,BMD 与体重指数呈正相关($r = 0.31, P < 0.05$),与年龄和 CHB 病程呈负相关(r 为 -0.29、-0.52, P 均 < 0.05)。2. 以 CHB 患者的总腰椎 BMD 为因变量,BMD 与体重指数呈正相关($r = 0.27, P < 0.05$),与年龄和 CHB 病程呈负相关(r 为 -0.23、-0.28, P 均 < 0.05)。

表1 CHB组和对照组患者的不同部位BMD比较($\bar{x} \pm s$, $n=323$) (g/cm^2)Table 1 Comparison of BMD of different parts of patients between CHB group and control group ($\bar{x} \pm s$, $n=323$)

部位	男性		女性	
	CHB组($n=93$)	对照组($n=55$)	CHB($n=108$)	对照组($n=67$)
L1	0.836 ± 0.185	0.882 ± 0.132	0.777 ± 0.168	0.836 ± 0.151
L2	0.837 ± 0.192	0.861 ± 0.146	$0.780 \pm 0.180^*$	0.920 ± 0.156
L3	$0.918 \pm 0.179^*$	0.978 ± 0.103	$0.871 \pm 0.170^*$	0.942 ± 0.171
L4	$0.965 \pm 0.186^*$	1.001 ± 0.154	0.906 ± 0.199	1.024 ± 0.136
腰椎总	$0.873 \pm 0.167^*$	1.121 ± 0.131	$0.809 \pm 0.166^*$	1.024 ± 0.142
股骨颈	$0.823 \pm 0.162^*$	0.905 ± 0.138	$0.811 \pm 0.177^*$	0.915 ± 0.151
大转子	$0.645 \pm 0.207^*$	0.754 ± 0.189	$0.644 \pm 0.223^*$	0.780 ± 0.167
Ward三角	$0.793 \pm 0.155^*$	0.896 ± 0.154	$0.715 \pm 0.164^*$	0.785 ± 0.148
股骨近端	$0.833 \pm 0.155^*$	0.923 ± 0.137	$0.785 \pm 0.159^*$	0.835 ± 0.134

注: 与对照组比较, $^*P < 0.05$ 。Note: * Compared with control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$)

表2 两组患者不同性别的骨质疏松症发病率比较

Table 2 Comparison of prevalence of osteoporosis between the two groups (Chi-square test value χ^2)

组别	例数	骨质疏松发病率(%)	χ^2	<i>P</i> 值
男性:				
CHB 组(<i>n</i> =93)	44	47. 3%	4. 984	0. 026
对照组(<i>n</i> =55)	15	27. 3%		
女性:				
CHB 组(<i>n</i> =108)	63	58. 3%	2. 532	0. 112
对照组(<i>n</i> =67)	30	44. 8%		

表3 不同年龄不同部位患者的骨密度比较($\bar{x} \pm s$, $n=323$) (g/cm^2)Table 3 Comparison of BMD among patients with different age ($\bar{x} \pm s$, $n=323$)

部位		男性		女性	
		对照组(n =55)	CHB 组(n =93)	对照组(n =67)	CHB(n =108)
~40 岁	L1	1. 018 ±0. 182	0. 930 ±0. 194 [*]	1. 006 ±0. 198	0. 902 ±0. 214 [*]
	L2	1. 084 ±0. 213	0. 921 ±0. 145 [*]	1. 025 ±0. 126	0. 889 ±0. 155 [*]
	L3	1. 105 ±0. 224	0. 938 ±0. 217 [*]	1. 051 ±0. 156	0. 910 ±0. 147 [*]
	L4	1. 095 ±0. 183	0. 919 ±0. 157 [*]	1. 069 ±0. 144	0. 927 ±0. 175 [*]
	腰椎	1. 076 ±0. 192	0. 927 ±0. 176 [*]	1. 038 ±0. 161	0. 907 ±0. 208 [*]
	股骨颈	0. 916 ±0. 216	0. 833 ±0. 192 [*]	0. 842 ±0. 324	0. 737 ±0. 194 [*]
	大转子	0. 769 ±0. 181	0. 690 ±0. 210 [*]	0. 766 ±0. 161	0. 677 ±0. 260 [*]
	Ward 三角	0. 810 ±0. 146	0. 821 ±0. 178	0. 737 ±0. 173	0. 713 ±0. 182
40 ~60 岁	股骨近端	0. 831 ±0. 173	0. 787 ±0. 123	0. 782 ±0. 267	0. 709 ±0. 223 [*]
	L1	1. 076 ±0. 153	0. 921 ±0. 107 [*]	1. 038 ±0. 134	0. 918 ±0. 172 [*]
	L2	1. 045 ±0. 124	0. 910 ±0. 159 [*]	1. 009 ±0. 137	0. 892 ±0. 188 [*]
	L3	1. 065 ±0. 102	0. 930 ±0. 170 [*]	0. 982 ±0. 192	0. 870 ±0. 203 [*]
	L4	0. 995 ±0. 097	0. 915 ±0. 134 [*]	0. 944 ±0. 132	0. 833 ±0. 107 [*]
	腰椎	1. 045 ±0. 138	0. 915 ±0. 119 [*]	0. 967 ±0. 143	0. 878 ±0. 172 [*]
	股骨颈	0. 825 ±0. 117	0. 741 ±0. 147 [*]	0. 795 ±0. 105	0. 638 ±0. 150 [*]
	大转子	0. 696 ±0. 106	0. 689 ±0. 120	0. 685 ±0. 108	0. 667 ±0. 095
60 岁 ~	Ward 三角	0. 658 ±0. 104	0. 647 ±0. 113	0. 685 ±0. 107	0. 647 ±0. 088
	股骨近端	0. 727 ±0. 109	0. 692 ±0. 092	0. 722 ±0. 106	0. 650 ±0. 113 [*]
	L1	0. 961 ±0. 134	0. 852 ±0. 121 [*]	0. 792 ±0. 098	0. 684 ±0. 143 [*]
	L2	0. 940 ±0. 144	0. 833 ±0. 168 [*]	0. 765 ±0. 085	0. 664 ±0. 139 [*]
	L3	0. 919 ±0. 141	0. 803 ±0. 166 [*]	0. 708 ±0. 062	0. 682 ±0. 127
	L4	0. 925 ±0. 101	0. 810 ±0. 134 [*]	0. 713 ±0. 051	0. 628 ±0. 079 [*]
	腰椎	0. 937 ±0. 140	0. 825 ±0. 138 [*]	0. 744 ±0. 075	0. 664 ±0. 094 [*]
	股骨颈	0. 718 ±0. 190	0. 628 ±0. 127 [*]	0. 574 ±0. 086	0. 471 ±0. 103 [*]
	大转子	0. 585 ±0. 152	0. 574 ±0. 124	0. 466 ±0. 133	0. 479 ±0. 120
	Ward 三角	0. 553 ±0. 044	0. 523 ±0. 098	0. 439 ±0. 095	0. 466 ±0. 132
	股骨近端	0. 618 ±0. 167	0. 575 ±0. 115	0. 493 ±0. 113	0. 472 ±0. 076

注: 与对照组比较, $^*P < 0.05$ 。Note: * Compared with control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$)

3 讨论

目前,晚期 CHB 引起的肝硬化对骨密度的影响已基本达成共识^{[1][2]}。我们的研究结果显示,没有形成晚期肝硬化的 CHB 也可能导致患者骨密度减低和男性骨质疏松症发病率增加,而 BMD 和 CHB 病程呈负相关。Byrne 等的研究^[3]发现在黑种、白种及拉丁裔人群中,HBV 感染但没有接受任何治疗的患者髌部骨折发生率比同种族的健康人群相比较;在黑种、白种人群中,HBV 感染并接受治疗的患者髌部骨折发生率比其种族的健康人群相比较,并推测无肝硬化的 HBV 感染也可能导致髌部骨折的风险增加。台湾人群的研究表明^[4],没有形成晚期肝硬化的 HBV 感染患者的骨折风险较对照组没有显著性差异,但是骨质疏松发病率增加和我们的研究结果一致。

CHB 和骨质疏松症之间相关性的机制包括 HBV 相关慢性炎症作用^[3]。慢性 HBV 感染可以诱导炎症细胞因子的产生,如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 和白细胞介素-6,均可以通过增加核因子 κ B 受体活化因子配体 (Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 刺激破骨细胞和骨质吸收^{[4][5]}。此外,肿瘤坏死因子- α 还可以抑制成骨细胞的分化,促进其凋亡。

另一机制是 HBV 相关代谢综合征。通常认为,HBV 能够激活固醇调节元件结合蛋白 1 (Sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 转录,诱导肝细胞脂肪变性,并参与脂质和糖的转录调控,导致胰岛素抵抗和代谢综合征^[6]。CHB 患者的很多合并症(糖尿病、高血压、高脂血症、心力衰竭、肥胖、肝硬化、慢性肾脏疾病、甲状腺疾病等)的发病机制可能和 HBV 相关代谢综合征相关^{[7][8]},而这些合并症可能对患者的骨密度带来影响。

CHB 也可以通过一些间接机制影响骨密度。首先,HBV 会阻碍肝内维生素 D3 羟化为 25 羟维生素 D,并抑制维生素 D 的摄取,进而加速骨丢失和骨形成减少。第二,CHB 引起的代谢性酸中毒也可导致骨钙质丢失和骨密度减低^[9],而肝内胆红素升高已能够通过降低血钙水平,抑制成骨细胞的增殖^[10]。第三,失代偿期的肝脏会通过降低纤维生长来影响骨基质的胶原结合,并通过增加癌胚纤维连接蛋白,进而抑制成骨细胞的功能^[11]。另外,失代

偿期的肝内促胰岛素样生长因子 1 的产生减少^[12]和血液中的雌雄激素的水平低下^[13],也会抑制成骨细胞增殖分化和增加破骨细胞活性。还有很多 CHB 患者营养不良,肌肉萎缩,体质量减低也会导致骨密度下降。

我们的研究有如下局限性。我们的横断面研究很难证明 CHB 和骨质疏松症的因果关系;CHB 的定义略显笼统,没有区分 CHB 的不同亚型。我们研究的样本数量也有限。

总之,我们研究发现,CHB 可能导致患者骨密度减低和男性骨质疏松症发病率增加,BMD 和 CHB 病程呈负相关。据此,我们推测 CHB 可能是骨质疏松症的独立危险因素之一。

【参考文献】

- [1] 陈如山,阎德文,王建平,等.慢性乙型肝炎肝硬化男性患者血清激素、钙调节激素和骨转换指标的变化[J].中国骨质疏松杂志,2002,8(3):231-232.
Chen RS, Yan DW, Wang JP, et al. Changes in biochemical markers of bone turnover, sex hormones and calcium regulating hormones in male patients with chronic hepatitis B induced liver cirrhosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2002, 8(3): 231-232. (in Chinese).
- [2] 付士武.肝硬化、肝癌患者骨代谢生化指标和骨质疏松的临床研究[J].中国骨质疏松杂志,2013,19(11):1177-1179.
Fu SW. Clinical study of bone metabolic and biochemical indexes and osteoporosis in patients with liver cirrhosis or liver cancer [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2013, 19(11): 1177-1179. (in Chinese).
- [3] Byrne DD, Newcomb CW, Carbonari DM, et al. Risk of hip fracture associated with untreated and treated chronic hepatitis B virus infection [J]. J Hepatol, 2014, 61(4): 210-218.
- [4] Chien HC, Cheng LL, Chia HK. Association Between Chronic Hepatitis B Virus Infection and Risk of Osteoporosis [J]. Medicine, 2015, 94(50): 1-9.
- [5] Chen YR, Chang KT, Tsai MJ, et al. Antrodia cinnamomea profoundly exalted the reversion of activated hepatic stellate cells by the alteration of cellular proteins. [J]. Food Chem Toxicol, 2014, 69: 150-162.
- [6] Kim KH, Shin HJ, Kim K, et al. Hepatitis B virus X protein induces hepatic steatosis via transcriptional activation of SREBP1 and PPAR gamma [J]. Gastroenterology, 2007, 132(12): 1955-1967.
- [7] Jinjuvadia R, Liangpunsakul S. Association between metabolic syndrome and its individual components with viral hepatitis B [J]. Am J Med Sci, 2014, 347(5): 23-27.
- [8] Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C [J]. J Hepatol, 2007, 46(6): 1126-1132.
- [9] Krieger NS, Frick KK, Bushinsky DA. Mechanism of acid-induced bone resorption [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2013, 14(6): 311-317.
- [10] Qandeel H, Abudeeb H, Hammad A, et al. Clostridium perfringens sepsis and liver abscess following laparoscopic cholecystectomy. [J]. J Surg Case Rep, 2012, 5(1): 1-7.
- [11] Nakchbandi IA. Osteoporosis and fractures in liver disease: relevance, pathogenesis and therapeutic implications [J]. World J Gastro-entery, 2014, 20(5): 9427-9438.
- [12] Kaji H. Treatment for hepatic osteodystrophy [J]. Clin Calcium, 2015, 25(11): 1689-1694.
- [13] Mody A, White D, Kanwal F, et al. Relevance of low testosterone to non-alcoholic fatty liver disease [J]. Cardiovasc Endocrinol, 2015, 4(3): 83-89.

(收稿日期:2016-01-23;修回日期:2016-04-15)