

· 综述 ·

肝脏疾病与骨质疏松症的相关性

刘涛^{1*} 宋敏¹ 巩彦龙¹ 董万涛² 李清林¹ 孙定平¹ 周灵通¹

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730020

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 09-1211-05

摘要: 肝脏疾病与骨质疏松症是临床常见病, 随着我国人口趋向老龄化, 两者的发病率呈明显上升趋势。近年来不断有国内外学者针对两者关系进行了深入的探讨, 尤其是肝脏疾病中的病毒性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、酒精肝等疾病与骨质疏松症的关联性。本文根据国内外基础研究及临床试验的各种文献, 把两类疾病的相关性加以阐述。表明肝脏疾病与骨质疏松症有一定的相关性。目前国内外对各种肝脏疾病与骨质疏松相关的发病机制研究已有初步结果。随着研究的不断深入和两者关系的进一步明确, 对于探索两种疾病的防治有着积极意义。

关键词: 肝脏疾病; 骨质疏松症; 发病机制

Correlation between liver disease and osteoporosis

SONG Min¹, LIU Tao¹, GONG Yanlong¹, DONG Wantao², LI Qinglin¹, SUN Dingping¹, ZHOU Lingtong¹

1. University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu

2. Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine University, Lanzhou 730020, Gansu, China

Corresponding author: LIU Tao, Email: 1216294256@qq.com

Abstract: Liver disease and osteoporosis are common clinical diseases. With the aging of the population in our country, the incidence of both diseases shows a significant upward trend. In recent years, their relationship has been discussed by domestic and foreign scholars, especially the relationship among viral hepatitis liver disease, primary biliary cirrhosis, alcoholic liver disease, and osteoporosis. This paper discusses the relevance of the two kinds of diseases based on the domestic and foreign research and clinical trials in the literature. It has been showed that there is a certain correlation between liver disease and osteoporosis. At present, there have been some preliminary results on the pathogenesis of various liver diseases and osteoporosis. Along with the study and the elucidation of the relationship between the two diseases, it has positive significance for drug development to prevent and treat the two diseases.

Key words: Liver disease; Osteoporosis; Pathogenesis

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是人类最常见的骨骼疾病,它的特点是低骨量,骨组织和骨微结构的破坏,骨强度的受损,以及骨折的风险增加^[1]。慢性肝脏疾病引起的继发性骨质疏松症已经成为一个事实,称其为肝性骨病(Hepatic osteodystrophy, HO)。它确切的发病率未知,但不同的研究表明,它可能会影响20%–50%的患者。有报告显示HO的

患病率从13%–60%不等,在慢性肝炎肝内胆汁淤积症发病率约20%,在病毒性肝硬化发病率约55%^[2]。本文根据国内外基础和临床研究的各种文献,把近年来有关HO与OP相关性的发病机制和治疗研究进展加以阐述。

1 肝性骨病的中医学病因病机

中医学中无“肝性骨病”病名,本病属于祖国医学中“骨痿”“骨痹”“腰痛”等病症的范畴。《素问六节藏象论篇》曰“肝者,罢极之本,魂之居也,其华在爪,其充在筋,以生血气……。”肝的血液充盈,才能养筋,筋得所养,才能运动灵活有力。肝虚则气血亏虚、筋骨失养,不荣则痛,发为骨质疏松症^[3]。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81360554); 甘肃省自然科学基金计划(1506RJZA048); 甘肃省财政厅基本科研业务课题(BH2010-428); 甘肃省中药现代制造工程研究院项目(YWW-2015049)

* 通讯作者: 刘涛, Email: 1216294256@qq.com

《素问·经脉别论篇》说“食气入胃，散精于肝，淫气于筋”。《素问·上古天真论篇》又提到“肝气衰则筋不能动”，“丈夫……七八，肝气衰，筋不能动”。若肝失疏泄，则会影响人体气血津液的生成和运行，从而影响筋骨的营养。同时肝与肾关系极为密切，中医理论认为肾属癸水，主藏精肝属乙木，主藏血，而精血同源互化，水木母子相关，故中医有“肝肾同源”、“乙癸同源”、“精血同源”之称，肾精与肝血相互资生和转化，盛则同盛，衰则同衰，以至有肾精亏虚的患者大多有肝血不足的临床表现。同时肝阴源于肾阴，肝用不足或过度均可影响肾藏精的功能，以致骨无所充，髓无所养，骨枯髓空，最终导致骨质疏松症的发生。老年人肾虚多伴有肝虚，肝肾阴虚则会出现腰脊酸痛、胫膝酸软、神疲乏力、齿摇发脱等骨质疏松常见的伴随症状。所以肝是骨质疏松症发生的重要病机^[8]。

2 肝性骨病致病因素及机制

其确切的发病机制目前仍未完全清楚，主要认为 HO 致病介体包括遗传因素，胰岛素样生长因子-1，以及各种细胞因子，并且肝脏疾病中降低维生素 D 和使用糖皮质激素有助于恶化骨骼健康^[9]。

2.1 遗传因素

某些遗传多态性已经表明，其在慢性胆汁淤积性肝病引起的骨质疏松发展中发挥重要作用。这些多态性基因包括维生素 D 受体基因，1 型胶原 $\alpha 1$ 基因和胰岛素样生长因子(IGF-1) 基因^[9]。

2.2 钙和维生素 D 的代谢异常

维生素 D 在皮肤内通过太阳光辅助产生，维生素 D3 和维生素 D2 也可从食物中获得。维生素 D 在肝组织中需要 25 位羟基化，这一过程被肝脏疾病所影响。维生素 D 缺乏与继发性甲状旁腺功能亢进相关，继而导致骨代谢和骨量丢失加速。各种研究已表明个体血清 25-羟基维生素 D 低水平受慢性肝脏疾病的影响，这种低水平会继续随着肝硬化的发展降低^[9]。慢性肝病触发维生素 D 缺乏症的主要因素包括有限暴露于紫外线辐射和营养缺乏症。另外，肠道吸收不良、肝肠循环的改变和黄疸患者皮肤合成维生素 D 下降，都会导致维生素 D 缺乏。然而，已经证明慢性胆汁淤积患者骨量减少和降低维生素 D 水平之间没有显著相关性。还有研究发现在非洲裔 HIV-HCV 双重感染人群中维生素 D 缺乏普遍存在，但与 BMD 或肝脏疾病的严重程度无联系。在该人群中增加维生素 D 摄入量，并不会提高

BMD 或改善肝脏功能^[9]。

2.3 NF- κ B 配体和骨保护素受体激活剂

NF- κ B 配体/骨保护素受体激活剂(RANKL/OPG) 系统通过调节破骨细胞的活性而调节骨代谢，在一定程度上，OPG 可抑制 RANKL 活性而激活它的配体。各种研究表明，与对照组相比慢性肝病患者血清中 OPG/RANKL 比值高，表明在激活破骨细胞活性时有配体消耗，而过量的 OPG 作为补偿机制，试图阻止骨量丢失^[9]。其他参与慢性肝脏疾病发病机制的细胞因子如 IL-1、IL-6 和 TNF- α 也可以激活这个系统^[10]，这些细胞因子可以增加破骨细胞形成和增加破骨细胞的活性，阻止成骨细胞形成。

2.4 性腺机能减退

正常的性激素水平是骨骼所必需的。尽管雌激素和睾酮激素对骨架构有不同影响，但可以确定，性腺机能减退或绝经都可以增加破骨细胞活性，加速骨量丢失^[11]。慢性肝病相关的性腺机能减退已被提出作为 BMD 丢失的一个因素。在绝经后妇女肝硬化患者中已观察到雌二醇、促黄体激素和促卵泡激素、睾丸激素和性激素结合球蛋白水平降低^[12]。

2.5 其他因素影响

维生素 K 缺乏症与破骨细胞分化抑制相关(通常维生素 K2 抑制 RANKL 信号表达)，维生素 K 缺乏则骨细胞合成骨钙素、骨基质蛋白减少。通过这种方式，维生素 K 缺乏会导致骨丢失而发生骨质疏松^[13]。维生素 K 缺乏也容易导致 PBC 患者骨质疏松，补充它可以防止骨量丢失^[14]。IGF-1 参与成骨细胞分化和增殖。大鼠胆管结扎研究中观察到血清 IGF-1 水平低，这提示胆汁淤积严重影响其活性^[15]。因此，IGF-1 在肝硬化和胆汁淤积性肝病中的缺乏可能抑制成骨细胞功能进而导致骨量减少。此外糖皮质激素治疗自身免疫性肝病和慢性胆汁淤积性肝病时，能加速骨量的损失，但由于肝病本身对骨的影响，其作用机制不明^[16]。

3 肝脏疾病与骨质疏松

3.1 病毒性肝炎

病毒性肝炎发病过程占主导地位的是炎症反应，能增加细胞因子的释放(如 TNF- α 、IL-1、IL-6)、增加核因子 κ B 受体活化因子配基(RANKL)，它能刺激破骨细胞的骨吸收^[17]。21% 骨质疏松症患者可归因于增加的破骨细胞介导的骨吸收。Kawai

等^[8]观察到肝硬化患者维生素 D-25 不足和部分性腺功能减退,提示骨吸收增加可能反映的其他问题,睾酮和雌激素的缺乏增加破骨细胞的寿命而降低成骨细胞的寿命,从而导致渐进性骨吸收,但没有足够的骨重建^[9]。此外,El-Husseini 等^[10]将肾移植患者根据丙型肝炎病毒感染分为两组,慢性丙型肝炎患者和正常组发病率没有明显差异($P = 0.9$)。最后,在一组肝移植受者中,慢性乙型或丙型肝炎与 NASH(胰岛素抵抗)患者相比,具有较低的骨密度值^[11]。无论骨密度怎样变化,但骨折的风险还是增加。

3.2 原发性胆汁性肝硬化

原发性胆汁性肝硬化(PBC)是一种慢性自身免疫性肝脏疾病,其中炎症过程发生在肝内胆管。其发病率估计为 5:100000 人/年,而患病率为 50~250 每百万^[12]。原发性胆汁性肝硬化是常在家庭成员中发病,其通常与 HLA-DR3, HLA-DR8 和 HLA-DR52a 抗原存在相关联。Guañabens 等^[13]测试中观察到 PBC 患者中骨质疏松发病率更高,但 Newton 等人没有观察到这种关系^[14]。尽管存在矛盾,以及方法的局限性,研究的数据表明,PBC 患者显示异常骨密度结果往往和一般人群相比。虽然这种疾病的严重程度似乎没有显著的影响,但骨折的发生率在 PBC 患者中达到 10%~20%^[15]。Kawazoe 等^[16]发现在大鼠胆管阻塞 BDL 模型中,通过血清 γ 谷氨酰转肽酶(GGT)可以刺激成骨细胞/骨髓基质细胞的骨吸收因子分泌,此外,GGT 抑制矿化结节形成、成骨细胞碱性磷酸酶和骨唾液酸蛋白的表达,通过 GGT 抗体升高 GTT 水平可能成为一种新的慢性肝病患者肝性骨营养不良的治疗剂。

3.3 铁超负荷

血色病是铁积累导致肝衰竭的结果。在动物体内载铁的研究表明,铁过载导致骨形成减少^[17]。患者血色素沉着症的研究中,25% 患有骨质疏松症和 41% 有骨量减少。骨密度较低的患者有较高的铁负荷和较低的骨形成标志物^[18]。这证实了骨组织形态计量学研究,即在具有较高的组织铁负荷患者骨形成减少。

3.4 Wilson 病

在肝脏内铜的积累被称为 Wilson 病。该病是一种遗传性疾病,往往具有发病低龄化。肝的铜积累对骨骼健康不利,这种不利造成的骨质疏松在成人中占 41%,而在儿童中占 68%^[19]。在这方面,最严重的是儿童经整合治疗 1 年后骨质疏松改善不明

显。在成人中用青霉胺治疗 Wilson 病几乎不影响矿物质代谢,但青霉胺会导致高钙尿症和高磷酸盐尿,建议这些患者严格随访矿物质代谢和适当的更换药物,以便后续恢复骨骼健康^[20]。

3.5 肝移植

肝移植效果可以在两部分。首先,肝移植术后,骨丢失继续,移植后 3 个月后达到最大水平^[21]。在许多研究中,肝移植术后骨折的发生率是 20~40%^[22]。第二个问题是,与移植本身有关,特别是所用的药物相关联。肝移植术后,骨量丢失和骨折的危险因素是激素和免疫抑制剂的使用、维生素 D 缺乏症和继发性甲状旁腺功能亢进症、性腺功能减退。糖皮质激素抑制成骨细胞的分化和活性,以抑制骨的合成,增加骨吸收,减少破骨细胞凋亡,并经常导致股骨头缺血性坏死,这特别是小儿患者严重的并发症^[23]。免疫抑制剂与钙调素抑制剂治疗,如 FK506(他克莫司)和环孢素 A 和 G,诱导骨吸收升高翻转,使骨量和骨密度降低。维生素 D 不足是慢性肝病的一种常见的情况,肝移植术后是骨质疏松症的诱发因素^[24]。

3.6 酒精性肝病

酒精导致骨重建的不平衡,骨形成减少。酒精对成骨细胞和破骨细胞的数量和活性有直接和间接影响。间接影响主要与营养障碍有关,从而导致体重减轻、脂肪减少和体重下降、激素改变,从而改变骨细胞的活性^[25]。最近的研究表明,酒精对骨量的影响,可能是由于通过氧化应激^[26]的刺激抑制 Wnt/DKK1 信号通路。也有研究报道使酒精可以刺激破骨细胞的分化及活化通过增加 RANKL 介导的信号并降低 OPG 的衰减效果,从而增加骨吸收^[27]。

3.7 非酒精性脂肪肝病(NAFLD)

肝脏中甘油三酯过度蓄积,就可以分泌促炎/抗炎细胞因子的失衡干扰其他器官的正常功能。最近的有研究中报告 BMD 的显著下降与非酒精性脂肪肝病(NAFLD)患者骨质疏松性骨折的风险增加密切相关^[28]。Xia 等^[29]发现中国中老年男性中,肝脏脂肪含量与血清 ALT 水平呈负相关。其机制可能与成骨细胞活性降低,肝毒性的生物标志物 ALT 升高,提示 NAFLD 患者中发生骨质疏松可能有高风险。Hae 等^[30]分别在 249 例 NAFLD 患者和 610 例没有 NAFLD 对比研究发现,非酒精性脂肪肝与髌部骨密度及血清钙骨浓度相关。将非酒精性脂肪性肝病与骨密度及骨钙素水平联系起来的机制,是未来的该疾病进行评估重要参考。

4 小结

综上所述,肝脏疾病与 OP 有一定的相关性。目前国内外对各种肝脏疾病与骨质疏松相关的发病机制研究已有初步研究。随着研究进展,两者关系更加明确。但还需要进一步研究,因为目前有关肝脏疾病患者骨质疏松的相关研究还较少,且主要为横断面小样本研究,缺乏慢性肝脏疾病和骨质疏松症的大样本干预随机对照试验。由于遗传因素有所差异,不同种族以及肝病发展不同阶段合并骨质疏松的情况可能不尽相同,因此还需要我们从不同角度研究,为进一步预防和治疗肝性骨病提供了新的思路和方法。

【参考文献】

- [1] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporosis International, 2014, 25(10): 2359-2381.
- [2] Nakchbandi IA, van der Merwe SW. Current understanding of osteoporosis associated with liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2009, 6(11): 660-670.
- [3] Yang JY, Ceng WQ, Li YC, et al. Treatment of bone disease in the application of [J]. China medical guide from the liver, 2013, 15(6): 1028-1029 + 1032. (in chinese)
- [4] Dong WT, Lv ZB, Song M, et al. Pathological mechanism of traditional Chinese medicine "bone marrow space" and the scientific connotation of the treatment of primary osteoporosis from kidney [J]. Chinese Journal of osteoporosis, 2014, 20(10): 1245-1249. (in chinese)
- [5] Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. J Hepatol, 2013, 58(3): 593-608.
- [6] Parés A, Gualabens N, Rodés J. Gene polymorphisms as predictors of decreased bone mineral density and osteoporosis in primary biliary cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2005, 17(3): 311-315.
- [7] Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. Dig Dis Sci, 2010, 55(9): 2624-2628.
- [8] González-Calvin JL, Mundi JL, Casado-Caballero FJ, et al. Bone mineral density and serum levels of soluble tumor necrosis factors, estradiol, and osteoprotegerin in postmenopausal women with cirrhosis after viral hepatitis. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(12): 4844-4850.
- [9] Wang X, Luo Y, Liao WB, et al. Effect of osteoprotegerin in combination with interleukin-6 on inhibition of osteoclast differentiation. Chin J Traumatol, 2013, 16(5): 277-280.
- [10] Ming SF, Huang Y, Zhu J, et al. Hepatitis B cirrhosis hepatic osteodystrophy clinical research [J]. Gastroenterology and Hepatology journal, 2011, 20(2): 142-144. (in chinese)
- [11] López-Larramona G, Lucendo AJ, González-Castillo S, et al. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. World Journal of Hepatology, 2011, 3(12): 300-307.
- [12] Karges W, Trautwein C. Liver transplantation and osteoporosis: securing "bone-fied" success. Liver Transpl, 2006, 12(9): 1322-1323.
- [13] Iwamoto J. Vitamin K₂ Therapy for Postmenopausal Osteoporosis. Nutrients, 2014, 6(5): 1971-1980.
- [14] Guerra-Menéndez L, Sádaba MC, Puche JE, et al. IGF-I increases markers of osteoblastic activity and reduces bone resorption via osteoprotegerin and RANK-ligand. Journal of Translational Medicine, 2013, 11: 271.
- [15] M, Pollak RD, Ackerman Z. Experimental cholestatic liver disease through bile-duct ligation in rats results in skeletal fragility and impaired osteoblastogenesis. J Hepatol, 2004, 40(3): 385-390.
- [16] Ruppe MD. Medications affect calcium. Endocr Pract, 2011, 17(1): 26-30.
- [17] Byrne DD, Newcomb CW, Carbonari DM, et al. Risk of Hip Fracture Associated with Untreated and Treated Chronic Hepatitis B Virus Infection. Journal of hepatology, 2014, 61(2): 210-218.
- [18] Kawai M, Rosen CJ. The insulin-like growth factor system in bone: basic and clinical implications. Endocrinol Metab Clin North Am, 2012, 41: 323-333.
- [19] Seeman E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. Endocrinol Metab Clin North Am, 2003, 32: 25-38.
- [20] El-Husseini A, Sabry A, Hassan R, et al. Effect of chronic hepatitis C virus infection on bone mineral density in pediatric renal transplant recipients. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2013, 24: 917-924.
- [21] Boonchaya-anant P, Hardy E, Borg BB, et al. Bone mineral density in patients with nonalcoholic steatohepatitis among end-stage liver disease patients awaiting liver transplantation. Endocr Pract, 2013, 19: 414-419.
- [22] Mazur W. Pierwotna marskość zółciowa wątroby. In: Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk, editors. Wielka Interna. Gastroenterologia, 2010, pp. 442-450.
- [23] Gualabens N, Cerda D, Monegal A, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. Gastroenterology, 2010, 138(7): 2348-2356.
- [24] Mounach A, Ouziff Z, Wariaghli G, et al. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study. J Bone Miner Metab, 2008, 26(4): 379-384.
- [25] Raszeja-Wyszomirska J, Miazgowski T. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis of the liver. Przegląd Gastroenterologiczny, 2014, 9(2): 82-87.
- [26] Kawazoe Y, Miyauchi M, Nagasaki A, et al. Osteodystrophy in Cholestatic Liver Diseases Is Attenuated by Anti-γ-Glutamyl Transpeptidase Antibody. Alpini G, ed. PLoS ONE, 2015, 10(9): e0139620.

- [27] Nakchbandi IA, van der Merwe SW. Current understanding of osteoporosis associated with liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009,6: 660-670.
- [28] Valenti L, Varena M, Fracanzani AL, et al. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int*, 2009,20: 549-555.
- [29] Selimoglu MA, Ertekin V, Doneray H, et al. Bone mineral density of children with Wilson disease: efficacy of penicillamine and zinc therapy. *J Clin Gastroenterol*, 2008,42(2): 194-198.
- [30] Pfeiffer RF. Wilson ' s Disease. *Semin Neurol*, 2007,27(2): 123-132.
- [31] Cunningham J. Post-transplantation bone disease, 2005,79(6): 629-634.
- [32] Edwards BJ, Desai A, Tsai J, et al. Elevated incidence of fractures in solid-organ transplant recipients on glucocorticoid-sparing immunosuppressive regimens. *J Osteoporos*, 2011,2011: 591793.
- [33] Jia D, O ' Brien CA, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology*, 2006,14: 5592-5599.
- [34] Chen P, Wang YG. Research progress of osteoporosis after transplantation [J]. *Journal of clinical medicine*, 2014, 11(01): 39-43. (in chinese)
- [35] González-Reimers E, Quintero-Platt G, Rodríguez-Rodríguez E, et al. Bone changes in alcoholic liver disease. *World Journal of Hepatology*, 2015,7(9): 1258-1264.
- [36] Chen JR, Lazarenko OP, Shankar K, et al. A role for ethanol-induced oxidative stress in controlling lineage commitment of mesenchymal stromal cells through inhibition of Wnt/beta-catenin signaling. *J Bone Miner Res*, 2010,25,1117-1127.
- [37] Huang HX, Wang GW, Wang GF. Chinese Journal of alcohol drinking and osteoporosis ([J]), 2010, 16 (07): 533-537. (in chinese)
- [38] Cui R, Sheng H, Rui X F, et al. Low Bone Mineral Density in Chinese Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Endocrinology*, 2013,2013: 396545.
- [39] Xia M F, Lin H D, Yan H M, et al. The association of liver fat content and serum alanine aminotransferase with bone mineral density in middle-aged and elderly Chinese men and postmenopausal women. *Journal of Translational Medicine*, 2016, 14: 11.
- [40] Yang HJ, Shim SG, Ma BO, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with bone mineral density and serum osteocalcin levels in Korean men. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2016,28(3): 338-344.
- (收稿日期: 2016-03-27; 修回日期: 2016-05-03)

更 正

本刊《中国骨质疏松杂志》2016 年第 22 卷第 8 期 1077 - 1082 页刊登的作者为虎松艳、唐璐、冯雯雯、李青南、王晓东的论文《抗 TNF α 单克隆抗体在 II 型胶原诱导的关节炎模型中的应用》，由于作者原因，误将第 3 作者冯文雯写为冯雯雯，应作者请求，现予以更正。第 3 作者冯雯雯应为冯文雯。特此说明。