

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 6 月 8 日 第 30 卷 第 11 期 (Volume 30 Number 11)



11 / 2022

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 465 代谢相关脂肪性肝病是交感神经系统激活相关性疾病的研究进展
池肇春

临床研究

- 477 不同浆膜类型胃癌患者预后的影响因素及CONUT的评估分析
吴辰, 魏云海, 沈小英, 尹磊, 汪伟民
- 484 超声引导下经皮微波消融术中丙泊酚不同输注方法对肝癌患者脑功能状态指数及循环功能的影响
丁雯, 胡壮文

文献综述

- 491 非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的研究进展
王平, 高学松, 张耀南, 段雪飞
- 498 胆胰汇合异常与胆管扩张症的研究进展
蔡强, 喻诗哲, 喻智勇

临床实践

- 504 晚期肝细胞癌采用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗效果分析及对VEGF、TGF- β 1、bFGF的影响
郑志勇, 何晓乐

消 息

- 476 《世界华人消化杂志》栏目设置
490 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
510 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

谭周进, 二级教授, 博士生导师, 博士后合作导师, 任职于湖南中医药大学. 中国中药协会中药发酵药物专业委员会副主任委员、湖南省预防医学会微生物生态学专业委员会副主任委员、中华预防医学会微生物学分会委员、湖南省重点学科“方剂学”学术带头人、湖南省高层次卫生人才“225”工程首批学科带头人、湖南省高校学科带头人、《中国微生物学杂志》及《世界华人消化杂志》编委、国内外30多本专业期刊审稿人. 主持承担国家自然科学基金面上项目3项、科技部支撑计划子课题2项、其他课题20余项. 获省部级科技成果奖4项, 授权国家发明专利10项, 主编专著4部, 发表论文350余篇, 其中SCI收录30余篇. 培养博士研究生、硕士研究生等50多人. 主攻微生物工程及其制剂.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2022-06-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 465 Metabolic associated fatty liver disease is a disease related to sympathetic nervous system activation
Chi ZC

CLINICAL RESEARCH

- 477 Prognostic factors for gastric cancer patients with different serosal types
Wu C, Wei YH, Shen XY, Yin L, Wang WM
- 484 Effect of different propofol infusion methods during ultrasound-guided percutaneous microwave ablation on brain functional state indexes and circulatory function in patients with liver cancer
Ding W, Hu ZW

REVIEW

- 491 Progress in research of non-cirrhotic chronic viral hepatitis with osteoporosis
Wang P, Gao XS, Zhang YN, Duan XF
- 498 Progress in research of pancreatobiliary maljunction and biliary dilatation
Cai Q, Yu SZ, Yu ZY

CLINICAL PRACTICE

- 504 Pembrolizumab combined with FOLFOX4 chemotherapy for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: Clinical efficacy and impact on serum levels of VEGF, TGF- β 1, and bFGF
Zheng ZY, He XL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 11 June 8, 2022

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhou-Jin Tan, Professor, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 8, 2022

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的研究进展

王平, 高学松, 张耀南, 段雪飞

王平, 高学松, 段雪飞, 首都医科大学附属北京地坛医院综合科 北京市 100015

张耀南, 北京医院骨科, 国家老年医学研究中心, 中国医学科学院老年医学研究院 北京市 100730

王平, 研究生, 研究方向为慢性病毒性肝炎与骨代谢异常的临床研究.

基金项目: 国家十三五传染病防治科技重大专项, No. 2018ZX10715-005.

作者贡献分布: 本综述由王平、高学松和张耀南完成; 段雪飞审核.

通讯作者: 段雪飞, 主任医师, 100015, 北京市朝阳区崔各庄镇京顺东街8号, 首都医科大学附属北京地坛医院综合科. duanxuefei@vip.sina.com

收稿日期: 2021-11-25

修回日期: 2021-12-27

接受日期: 2022-05-03

在线出版日期: 2022-06-08

Progress in research of non-cirrhotic chronic viral hepatitis with osteoporosis

Ping Wang, Xue-Song Gao, Yao-Nan Zhang, Xue-Fei Duan

Ping Wang, Xue-Song Gao, Xue-Fei Duan, Department of General Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Yao-Nan Zhang, Orthopedic Department of Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Supported by: National 13th Five-year Major Scientific and Technological Projects for the Prevention and Control of Infectious Diseases, No. 2018ZX10715-005.

Corresponding author: Xue-Fei Duan, Chief Physician, Department of General Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, No. 8 Jingshun East Street, Cuigezhuang Town, Chaoyang District, Beijing 100015, China. duanxuefei@vip.sina.com

Received: 2021-11-25

Revised: 2021-12-27

Accepted: 2022-05-03

Published online: 2022-06-08

Abstract

Osteoporosis is one of the complications of chronic viral hepatitis related cirrhosis, and the pathogenesis and treatment methods for osteoporosis have been extensively studied. However, whether chronic viral hepatitis is the risk factor for osteoporosis is still controversial. Some studies have demonstrated the relationship between them, but there is still no systematic judgment on its pathogenesis and treatment. In this review, we systematically summarize the risk, possible pathogenesis, and treatment scheme of osteoporosis secondary to non-cirrhosis chronic viral hepatitis, with an aim to clarify the relationship between chronic viral hepatitis and osteoporosis, remind clinicians to be alert to the possibility of osteoporosis complicated by chronic viral hepatitis, and provide support for clinical diagnosis and treatment.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis; Chronic; Osteoporosis; Pathogenesis; Treatment

Citation: Wang P, Gao XS, Zhang YN, Duan XF. Progress in research of non-cirrhotic chronic viral hepatitis with osteoporosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(11): 491-497

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/491.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i11.491>

摘要

骨质疏松症是病毒性肝炎肝硬化的并发症之一, 有大量研究阐述了肝硬化患者中骨质疏松症的发病机制及治疗方法, 而未进展至肝硬化阶段的慢性病毒性肝炎是否同样存在并发骨质疏松症的风险则尚无定论, 多数研究就两者的关系给出了肯定的答复, 但其发

病机制和治疗等仍无系统的论断。本文回顾了近年来有关慢性病毒性肝炎及骨质疏松症的相关文献,就非肝硬化期慢性病毒性肝炎继发骨质疏松症的发生风险、可能的致病机制及治疗方案进行了系统的综述,以期明确两者的关系,提高临床医生关于本病的认识,并为临床诊治提供参考。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性病毒性肝炎; 骨质疏松症; 发病机制; 治疗

核心提要: 非肝硬化期慢性病毒性肝炎患者中, 骨质疏松症的患病风险增加, 其可能的机制包括: 维生素D和钙缺乏、受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)/核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)比值失衡、细胞因子水平变化、瘦素水平变化、抗病毒药物使用等。

文献来源: 王平, 高学松, 张耀南, 段雪飞. 非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的研究进展. 世界华人消化杂志. 2022; 30(11): 491-497

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/491.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i11.491>

0 引言

慢性肝病可引起全身多系统损害, 肝性骨病是其并发症之一。肝性骨病表现为骨软化症和骨质疏松症, 骨软化症在慢性肝病中相对少见, 骨质疏松症是肝性骨病最常见的表现形式。以往研究表明, 肝功能不全引起的骨质疏松通常发生于终末期患者, 最常见于原发性胆汁性肝硬化, 也可见于酒精性肝硬化和病毒性肝炎肝硬化等慢性肝脏病。其中, 病毒性肝炎肝硬化在我国尤为多见, 其继发的骨质疏松症发病率约为10%-60%^[1]。但近年来, 随着研究的不断深入, 我们发现非肝硬化期的慢性病毒性肝炎也可作为独立危险因素增加骨质疏松症的发生率。本文就慢性病毒性肝炎, 包括乙型病毒性肝炎和丙型病毒性肝炎并发骨质疏松症的发生风险、发病机制、临床表现、诊断和治疗等方面的相关研究进行综述。

1 骨质疏松症的概述

1.1 定义及临床表现 骨质疏松症是以骨强度下降和骨折风险增加为特征的骨骼疾病。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将骨质疏松症定义为以骨密度(bone mineral density, BMD)降低为特征的全身性骨骼疾病, 分为原发性和继发性。继发性骨质疏松症被定义为由任何影响骨代谢的疾病和/或药物及其他明确病因导致的骨质疏松, 临床表现为疼痛、脊柱变形和骨折风

险等。疼痛主要表现为腰背酸痛或全身疼痛, 负荷增加时疼痛加重或活动受限, 因椎体压缩性骨折, 可出现身高变矮或驼背等脊柱畸形。骨质疏松还会对患者的心理状态产生一定的影响, 表现为恐惧、焦虑、抑郁、自信心丧失等。病情进展则可能发生脆性骨折^[2-4]。骨质疏松性骨折好发于椎骨, 其次是髌部、桡骨远端和肱骨近端。**1.2 诊断标准** 骨质疏松症的诊断主要基于BMD的测定和脆性骨折的发生。目前最常用的BMD测量方法是双能X线吸收法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA), 主要测量部位是中轴骨, 包括腰椎和股骨近端, 也可测量前臂远端和肱骨近端。中国《原发性骨质疏松症防治指南》(2017版)^[2]指出, 对于绝经后女性、50岁及以上男性的判定标准以T值划分(见表1); 对于儿童、绝经前女性和50岁以下男性, 其BMD水平的判断建议用Z值[(BMD测定值-同种族同性别同龄人BMD均值)/同种族同性别同龄人BMD标准差]表示, $Z < -2$ 为“低于同年龄段预期范围”或低骨量。美国AACE2020年更新的骨质疏松诊疗指南则弱化了T值的诊断, 强调在排除其他代谢性骨病的情况下出现脆性骨折, 甚至BMD T值正常也可诊断; 患者根据 $T \leq -2.5$ 诊断为骨质疏松症时, 即使后续检查T值高于-2.5, 仍不改变骨质疏松诊断; 患者T值在-2.5至-1.0之间时, 采用FRAX[®]评估后结果为骨折风险增高时(高于本国家特异性阈值)也可以诊断为骨质疏松症^[3]。

1.3 骨质疏松症风险评估的辅助工具 用于初步筛查骨质疏松的辅助诊断工具包括《原发性骨质疏松症防治指南》(2017版)推荐的国际骨质疏松基金会(international osteoporosis foundation, IOF)骨质疏松风险一分钟测试题以及亚洲人骨质疏松自我筛查工具(osteoporosis self-assessment tool for Asians, OSTA), 另外, 骨小梁评分(trabecular bone score, TBS)可作为BMD和FRAX的辅助诊断工具, 也可作为骨折风险的独立预测因子^[4]。

2 非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的危险因素

2.1 肝炎病毒感染 肝硬化合并骨质疏松症的发生风险较明确, 《肝硬化防治指南》已将肝性骨病列为肝硬化的并发症之一^[5]。而目前关于未进展至肝硬化期的慢性病毒性肝炎并发骨质疏松风险的研究较少, 且结论不一致。大部分研究表明, 在非肝硬化期的慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染人群中, 骨质疏松的发生风险较无HBV感染人群有增加。Chen等人^[6]将台湾的健康保险数据库中符合条件的180730例样本纳入一项研究, 观察时间为11年, 他们发现, 在调整年龄、性别、药物、共病如糖尿病、高血压、高脂血症、肝硬化等危

表 1 基于DXA测定骨密度分类标准(2017版《原发性骨质疏松症诊治指南》)

分类	T值
正常	T值 ≥ -1.0
低骨量	$-2.5 < \text{T值} < -1.0$
骨质疏松	T值 ≤ -2.5
严重骨质疏松	T值 ≤ -2.5 +脆性骨折

T值 = (实测值 - 同种族同性别正常青年人峰值骨密度)/同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差。

险因素后, HBV感染患者患骨质疏松的风险是对照组的1.13倍, 尽管和其他危险因素相比, HBV感染对骨质疏松的影响较小。韩国的Baeg等人^[7]比较了423例HBsAg(+)患者及10883例HBsAg(-)受试者的BMD, 在男性群体中观察到HBsAg(+)组BMD低于HBsAg(-)组。一项荟萃分析证明, 与健康对照组相比, HBV感染者的BMD显著降低(标准化均数差: -0.63, 95%CI: -0.86至-0.41, $P < 0.05$), 但此荟萃分析所纳入的文献质量较低^[8]。土耳其的一项小样本量研究显示非肝硬化期的慢性乙型病毒性肝炎并不是骨质疏松的显著危险因素, 但由于其BMD采集部位是非优势手的2、3、4指近节指骨, 而非最易发生骨质疏松的中轴骨, 这可能会造成假阴性结果^[9]。

关于非肝硬化期丙型肝炎合并骨质疏松症风险的研究较乙型肝炎多, 大多数已得出肯定的结论。Chen等人^[10]开展的另一项非肝硬化期的丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV)感染和骨质疏松风险的研究纳入了51535名观察者, 发现在调整年龄、性别、合并症等危险因素后, HCV暴露组患骨质疏松症的风险显著高于对照组, 前者是后者的1.38倍, 但相比于高血压、糖尿病、心衰等危险因素, HCV感染对骨质疏松的影响较小。西班牙一项包含了113名非肝硬化的初治慢性HCV感染者的研究, 通过测量受试者的椎骨、股骨颈和髌骨的BMD, 发现他们的BMD较正常下降, 与对照组的差异有统计学意义。这种BMD下降在绝经后妇女慢性HCV感染者中尤为显著^[11]。美国的一项荟萃分析纳入了四个高质量研究, 评估慢性HCV感染与骨质疏松的关系, 结果发现, 与未感染HCV的患者相比, 感染HCV的患者患骨质疏松症的风险更高, 大约增加5%的风险^[12]。Bedimo等人^[13]在研究人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)/HCV对骨微结构和骨折风险的影响时, 将受试者分为4组, 即病毒学抑制的HIV感染者、未经治疗的HCV感染者、HIV/HCV共感染者和未感染对照者, 他们观察到, HCV与有害的骨微结构改变有关, 表现为只有HCV感染与骨小梁分数(trabecular bone score, TBS)降低相关。在这之前, 他们发现HCV可以独立降低BMD^[14]。目前对非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的发病率没有

明确的论述, 综合多项研究, 可得知其大致患病率为5%-36%^[11,15-18]。

2.2 其他危险因素 除乙肝病毒、丙肝病毒自身外, 慢性病毒性肝炎合并骨质疏松的风险因素还包括高龄、女性、不良生活方式如吸烟酗酒、长期应用抗病毒药物和糖皮质激素等影响骨代谢药物、营养不良/低体质指数等。此外, 随肝病严重程度的增加, 合并骨质疏松的风险也在增加。

3 非肝硬化期慢性病毒性肝炎并发骨质疏松症的机制

骨质疏松症发生的病理生理学基础包括骨形成的减少和骨吸收的增加。肝硬化合并骨质疏松症的发病机制包括: 胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)水平低; 维生素D和钙缺乏; 核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)/核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)比值增高; 细胞因子水平变化; 高胆红素; 雌激素缺乏; 甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)减少; 性腺功能减退; 肠道微生物群失调^[4]等。而非肝硬化期的慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的机制较之又有不同。以上有些因素只有肝病进展至肝硬化阶段才出现, 而有些因素在病毒性肝炎的阶段即作为骨质疏松症的致病因素发挥作用。

3.1 维生素D和钙缺乏 维生素D的活化形式1,25-(OH)₂-D₃促进钙在胃肠道的吸收, 在肝硬化患者中, 维生素D 25位羟化障碍, 1,25-(OH)₂-D₃合成减少, 不仅会导致骨形成减少, 还会引起继发性甲状旁腺功能亢进, 从而促进骨转换, 使BMD下降。多项研究的结果显示在慢性病毒性肝炎早期即存在维生素D减少。Lange等人^[19]发现, 没有纤维化和轻微纤维化的HCV感染患者的维生素D缺乏的发生率均高于健康对照组。崔等人将慢性HBV感染者分为慢性乙型病毒性肝炎、肝硬化以及肝癌患者, 比较他们之间及与健康人群的血清25(OH)D水平差异, 结果显示各研究组的血清25(OH)D水平均较正常人降低, 差异有统计学意义^[20]。同时, 有研究表明^[21], 血清钙水平与

慢性乙型肝炎的严重程度呈负相关. 因此, 肝炎病毒感染导致的维生素D和钙缺乏可以视作非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的发病机制之一.

3.2 RANKL/RANK/OPG比值增高 RANKL由成骨细胞分泌, 可以结合破骨细胞前体细胞表面的RANK, 激活破骨细胞, 促进骨吸收, 同时, 由成骨细胞分泌的OPG可竞争性结合RANK, 对RANKL有拮抗作用, 故RANKL/OPG的比值决定骨吸收的程度. 张强等人比较了OPG/RANKL在非肝硬化期慢性乙肝患者、乙肝肝硬化患者以及健康人群中的水平, 发现尽管乙肝肝硬化患者的OPG/RANKL水平明显低于非肝硬化期慢性乙肝患者, 但后者与健康人群的差异也有统计学意义^[22]. 这表明, 即便是未进展至肝硬化的慢性乙型肝炎, 低OPG/RANKL比值同样可以通过促进骨吸收调节骨代谢活动. 类似的, 来源于我国另外一项小样本研究也将受试者分成了以上三组, 即非肝硬化期慢性乙型肝炎患者、乙肝肝硬化患者以及健康人群, 观测了他们的血清OPG值, 结果显示, 三组之间的OPG值差异都有统计学差异. 这进一步说明了OPG缺乏是非肝硬化期慢性乙肝合并骨质疏松的发病机制之一.

3.3 细胞因子水平变化 HBV本身及其在体内复制过程中产生的许多病毒抗原(如HBsAg、HBeAg)作用于免疫系统, 激发免疫应答反应. 免疫细胞分泌大量细胞因子[包括白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-7、IL-11、IL-13、IL-15、IL-17及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、TNF- β 等], 可以抑制成骨, 同时促进破骨细胞前体细胞分化, 还可通过调节RANKL/RANK/OPG系统, 诱导RANKL表达继而增强骨吸收, 使BMD降低. 其中, TNF- α 还可直接作用于成骨细胞, 抑制其分化并诱导其凋亡. Du等^[23]在研究中发现, 与对照组相比, 4个实验组(慢性乙型肝炎组/肝硬化组/原发性肝细胞癌组/肝衰竭组)血清中, IL-17的含量及mRNA水平均显著升高, 其中以肝硬化组最为明显, 其余三组无明显差异. 慢性乙型肝炎及肝硬化组病人肝组织中的IL-17水平较乙型肝炎病毒携带者也升高, 免疫组化的结果显示IL-17的表达与肝脏纤维化及炎症反应程度呈正相关^[24]. 一项试验按照HBVDNA载量将受试者分为4组, 分别为低水平组、中水平组、高水平组和阴性组. 分别检测他们的IL-6、TNF- α 水平, 结果显示, 阴性组的IL-6、TNF- α 最低, 高水平组的IL-6、TNF- α 水平高于其它三组^[25]. 此外, IL-6还可反映乙肝病情严重程度. 这表示, 细胞因子在非肝硬化期很可能对骨质疏松的发生有一定的作用, 但目前尚缺乏细胞因子在慢性病毒性肝炎中的水平变化对BMD影响的研究报道.

3.4 瘦素水平变化 瘦素(leptin, LP)与其受体结合后, 通过

不同的信号传导途径, 直接作用于骨髓基质细胞和成骨细胞, 促进骨代谢; 通过作用于中枢神经系统, 抑制骨代谢. 但在非肝硬化期慢性病毒性肝炎中的表达目前还存在较大的争议, 有研究称慢性肝病中的瘦素与健康对照组无差异^[26]. 然而在另一项研究中, 在没有明显纤维化的慢性HBV感染者中, 瘦素高于正常水平, 与丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)正相关^[27].

3.5 抗病毒药物的影响 我国《慢性乙型肝炎防治指南》(2019版)提出, 对于慢性乙型肝炎患者, 若HBV DNA阳性, 且ALT持续异常, 在排除其他原因导致的ALT升高后, 建议启动抗病毒治疗. 口服抗病毒药物中, 富马酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)和阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)可能导致低磷性骨病. 一项针对中国人群的研究表明, 长期低剂量(10 mg QD)口服ADV会导致Fanconi综合征, 继而导致磷在肾小管的重吸收障碍, 导致低磷性骨病^[28]. Baranek等人^[29]进行的Meta分析结果表明, 接受TDF治疗的人群比未接受TDF治疗的人群BMD下降幅度更大. 所以, 在非肝硬化期应用核苷酸类抗病毒药物(ADV、TDF)也是慢性病毒性肝炎患者发生骨代谢异常的机制之一.

3.6 IGF-1水平下降 胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是主要在肝脏合成的成骨细胞刺激因子, 促进成骨细胞的增殖和分化, 促进骨形成. 肝硬化时, 肝功能严重受损, IGF-1的合成减少, 骨形成减少, BMD下降^[2]. 目前尚无可靠证据证明慢性病毒性肝炎早期IGF-1水平有变化. 一项研究将受试者分为丙型肝炎病毒肝硬化组、非肝硬化期慢性HCV感染组以及健康对照组, 分别检测他们的血清IGF-1水平. 结果显示, 肝硬化组IGF-1水平明显低于非肝硬化组及健康对照组, 而非肝硬化组与健康对照组却无统计学差异^[30]. 这表明, IGF-1在非肝硬化期慢性丙型肝炎感染中可能并无作用. 但这项研究受限于小样本量, 而且并未显示出IGF-1与BMD的关联.

以上为可能导致非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的机制, 其它因素如高胆红素血症、雌激素、肠道微生物群失调等导致肝硬化并发骨质疏松的危险因素, 尚无相关文献证明其在慢性病毒性肝炎早期发挥作用.

4 非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的治疗

4.1 一般治疗 要补充足够的营养. 指南^[2]推荐每日蛋白质摄入量为0.8 g/kg-1.0 g/kg体重, 并每天摄入牛奶300 mL或相当量的奶制品, 并保持日照充足, 规律运动等. 大多数研究建议补充钙和维生素D. 成人每日钙推荐摄入

量为800 mg(元素钙),50岁及以上人群每日钙推荐摄入量为1000 mg-1200 mg,常用的补充剂是碳酸钙,需与食物一起摄入,以增加吸收。常用碳酸钙D₃片,每片含碳酸钙1.5 g(相当于钙600 mg)/维生素D₃ 125 U,口服,每次1片,1-2次/d。因为骨化三醇是维生素D的最终活性代谢物,无需经过肝脏羟化,所以它更适合肝病患者。维生素D用于骨质疏松症防治时,剂量推荐为800 IU/d-1200 IU/d^[2,4]。

4.2 非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松的药物
治疗 目前普遍认同的药物治疗方式为抗病毒治疗和抗骨质疏松治疗双管齐下。

4.2.1 抗病毒治疗:常见的抗乙肝病毒药物包括核苷(酸)类似物(NAs)和干扰素 α 。如上所述,核苷酸类似物中的ADV和TDF易致骨质流失,应尽量避免在合并骨质疏松症的慢性病毒性肝炎患者中应用这两种药物。研究表明^[31],从TDF转换为TAF的患者BMD增加(TAF的骨安全性高于TDF,使用TDF治疗的慢性肝病患者若出现BMD下降,可改为TAF继续治疗)。有研究发现聚乙二醇干扰素 α -2a联合利巴韦林的治疗可增加慢性丙型肝炎患者的BMD,但需要更多的研究证明其对BMD的影响^[15]。目前治疗丙型肝炎的直接抗病毒药物(direct antiviral agents, DAAs),尚未有证据证明其对骨代谢的影响。

4.2.2 抗骨质疏松治疗:抗骨质疏松类药物基本可分为两大类:抑制骨吸收的药物和促进骨形成的药物,但目前关于抗骨质疏松药物对非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的研究甚少。

目前临床应用最广泛的抗骨质疏松药物是抑制骨吸收药物,其中,双膦酸盐是一线药物。通常首选使用具有较广抗骨折谱的药物,如阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸等^[2]。在临床应用中要注意此类药物的安全性,在慢性病毒性肝炎合并的骨质疏松中,尤其要注意对消化系统的影响。口服双膦酸盐与胃肠道紊乱有关,包括食管溃疡、食管炎、恶心、呕吐、腹泻、消化不良及上消化道出血等表现,一些氨基双膦酸盐如帕米膦酸盐引起食管炎相对较少。关于双膦酸盐是否会增加食管癌的风险,Wright等人^[32]的Meta分析并未给出肯定的结果,尚需进一步研究。此外,静脉注射唑来膦酸在临床应用中较少引起消化道症状,可能更适合慢性肝病患者,但在首次静脉应用唑来膦酸时,应特别注意其一过性流感样症状^[5]。

降钙素是另一大类抑制骨吸收的药物,它是一种钙调激素,能抑制破骨细胞的生物活性、减少破骨细胞数量,减少骨量丢失并增加骨量,应用于临床的降钙素类制剂有两种:鳗鱼降钙素类似物和鲑降钙素。降钙素总体安全性良好。有研究发现注射降钙素治疗骨质疏松症的受试者出现恶心、呕吐等消化道症状,但症状

较轻,持续时间均较短,且出现较早,继续用药一段时间后症状消失。2012年欧洲药品管理局人用药机构委员会通过Meta分析发现,长期使用(6 mo或更长时间)鲑降钙素口服或鼻喷剂型与恶性肿瘤风险轻微增加相关(口服SCT0.7%,鼻剂2.4%),但无法肯定该药物与恶性肿瘤之间的确切关系。Hagino等人^[33]的Meta分析结果显示使用鲑降钙素可以增加癌症的发病率,然而其纳入文献的质量较差,他们指出,降钙素和癌症之间的联系微弱,更不存在因果关系^[33]。Overman等人^[34]则支持临床医生停止将鲑降钙素应用于骨质疏松病人。综合上述研究,我国指南推荐鲑降钙素类药物可临床应用于骨质疏松症患者,但使用期限一般不超过3 mo^[2]。

选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)盐酸雷洛昔芬,作为抗骨吸收药物,比起雌激素更为安全,可降低并发子宫内膜癌、乳腺癌、胆汁淤积性肝损伤的风险,可以提高聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗绝经后慢性丙型肝炎的疗效^[35]。一项研究通过细胞培养系统证明雷洛昔芬抑制1b基因型HCV RNA复制,并抑制2a型HCV JFH-1感染。雷洛昔芬还可增强干扰素(interferon, IFN)- α 的抗HCV活性^[36]。

抗骨吸收药物最新药物“地舒单抗”是目前可用于人体治疗的活性最强的RANKL抑制剂。其以高亲和力与RANKL结合,抑制RANKL与RANK的相互作用,抑制破骨细胞的生成与功能,从而减少骨吸收、增加骨量、改善BMD^[37],它是目前唯一上市的RANKL抑制剂,于2010年首次在欧盟上市被批准用于治疗骨折高风险的绝经后女性和男性骨质疏松症,于2020-06在我国获批上市仅适用于绝经后女性骨质疏松症。该药禁忌证为:对活性成分或任何辅料成分过敏者禁用;低钙血症症禁用^[38]。

特立帕肽是人工合成的甲状旁腺激素的活性片段,是促进成骨细胞合成代谢的药物,可以提高BMD,改善骨重建、促进骨形成。有研究表明特立帕肽抗骨质疏松的疗效优于双膦酸盐^[39],可有效增加腰椎和股骨颈的BMD。特立帕肽联合雷洛昔芬对绝经后骨质疏松症患者的骨代谢异常改善效果显著,能缓解患者骨痛,提高生活质量^[40]。理论上可以改善慢性肝病患者的BMD,但目前还缺乏其在慢性病毒性肝炎合并骨质疏松患者中的疗效及安全性的研究报道。

国外已有指南推荐阿巴拉肽和罗莫珠单抗。有文献证实,阿巴拉肽升高BMD的作用比特立帕肽更强、更快,且副作用轻微^[41]。美国内分泌学会指南中还推荐了罗莫珠单抗,指南指出,罗莫珠单抗应被视为多椎体骨折或髌部骨折且BMD处于骨质疏松范围(本应是“即严重骨质疏松”)的患者的一线治疗。这种药物也可以考虑

用于抗再吸收治疗失败的个体^[42]。有研究表明^[43], 罗莫珠单抗增加BMD的幅度高于特立帕肽。但目前这两种药物并未在国内上市。

在应用以上药物抗骨质疏松时, 可以通过定期检查BMD、骨代谢指标等方法监测疗效, 以酌情调整下一步治疗方案。医生和患者都应清楚认识到肝病合并骨质疏松的治疗是一个长期需要坚持, 更要随时根据病情进行监测、调整的漫长治疗过程。

5 结论

综上所述, 慢性病毒性肝炎即使未进展至肝硬化阶段也同样存在合并骨质疏松症的风险, 其发病可能与维生素D和钙缺乏、RANKL/RANK/OPG比值失衡、细胞因子水平变化、瘦素水平变化、抗病毒药物使用等因素相关, 若能早期发现、及早干预, 则可最大限度地避免脆性骨折的发生。因此, 及时进行BMD的筛查和普及骨质疏松症的防治策略很有必要。此外, 尚需要更多基础实验及临床研究去探讨非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的发病机制及最佳治疗方案。

6 参考文献

- López-Larramona G, Lucendo AJ, González-Castillo S, Tenias JM. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. *World J Hepatol* 2011; 3: 300-307 [PMID: 22216370 DOI: 10.4254/wjh.v3.i12.300]
- 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017). 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志 2017; 10: 413-444
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract* 2020; 26: 1-46 [PMID: 32427503 DOI: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL]
- Jeong HM, Kim DJ. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31480433 DOI: 10.3390/ijms20174270]
- 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南. 临床肝胆病杂志 2019; 11: 2408-2425
- Chen CH, Lin CL, Kao CH. Association Between Chronic Hepatitis B Virus Infection and Risk of Osteoporosis: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2276 [PMID: 26683953 DOI: 10.1097/md.0000000000002276]
- Baeg MK, Yoon SK, Ko SH, Han KD, Choi HJ, Bae SH, Choi JY, Choi MG. Males seropositive for hepatitis B surface antigen are at risk of lower bone mineral density: the 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Surveys. *Hepatol Int* 2016; 10: 470-477 [PMID: 26850597 DOI: 10.1007/s12072-015-9672-7]
- Liu R, Qiao CD, Zheng Y, Zhou YN. The risk association of hepatitis B virus infection and osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg* 2020; 43: 937-939 [PMID: 32532677 DOI: 10.1016/j.asjsur.2020.05.011]
- Yenice N, Gümrak M, Mehtap O, Kozan A, Türkmen S. Assessment of bone metabolism and mineral density in chronic viral hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17: 260-266 [PMID: 17205403]

- Chen CH, Lin CL, Kao CH. Relation Between Hepatitis C Virus Exposure and Risk of Osteoporosis: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2086 [PMID: 26632720 DOI: 10.1097/md.0000000000002086]
- Olmos-Martínez JM, Hernández JL, Fábrega E, Olmos JM, Crespo J, González-Macías J. Bone mineral density and trabecular bone score in treatment-naïve patients with non-cirrhotic hepatitis C virus infection. *Arch Osteoporos* 2020; 15: 72 [PMID: 32399944 DOI: 10.1007/s11657-020-00752-1]
- Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawanatana P, Phatharacharukul P, Ungprasert P. Hepatitis C virus infection and risk of osteoporosis: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2017; 23: 216-221 [PMID: 28721974 DOI: 10.4103/sjg.SJG_452_16]
- Bedimo RJ, Adams-Huet B, Poindexter J, Brown G, Farukhi I, Castanon R, Turner D, Moore T, Tebas P, Maalouf NM. The Differential Effects of Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus on Bone Microarchitecture and Fracture Risk. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1442-1447 [PMID: 29145609 DOI: 10.1093/cid/cix1011]
- Bedimo R, Cutrell J, Zhang S, Drechsler H, Gao A, Brown G, Farukhi I, Castanon R, Tebas P, Maalouf NM. Mechanisms of bone disease in HIV and hepatitis C virus: impact of bone turnover, tenofovir exposure, sex steroids and severity of liver disease. *AIDS* 2016; 30: 601-608 [PMID: 26558726 DOI: 10.1097/qad.0000000000000952]
- Redondo-Cerezo E, Casado-Caballero F, Martín-Rodríguez JL, Hernández-Quero J, Escobar-Jiménez F, González-Calvin JL. Bone mineral density and bone turnover in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C and sustained virological response to antiviral therapy with peginterferon-alfa and ribavirin. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1709-1715 [PMID: 24676843 DOI: 10.1007/s00198-014-2663-z]
- Orsini LG, Pinheiro MM, Castro CH, Silva AE, Szejnfeld VL. Bone mineral density measurements, bone markers and serum vitamin D concentrations in men with chronic non-cirrhotic untreated hepatitis C. *PLoS One* 2013; 8: e81652 [PMID: 24312334 DOI: 10.1371/journal.pone.0081652]
- Lai JC, Shoback DM, Zipperstein J, Lizaola B, Tseng S, Terrault NA. Bone Mineral Density, Bone Turnover, and Systemic Inflammation in Non-cirrhotics with Chronic Hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1813-1819 [PMID: 25563723 DOI: 10.1007/s10620-014-3507-6]
- Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, Aretin AV, Schenker E, Borte G, Wiese M, Moessner J. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1843-1847 [PMID: 15793878 DOI: 10.3748/wjg.v11.i12.1843]
- Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E, von Wagner M, Hassler A, Vermehren J, Herrmann E, Badenhop K, Zeuzem S, Sarrazin C. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol* 2011; 54: 887-893 [PMID: 21145801 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.036]
- 崔剑巍, 张菁, 成伟忠, 陆敏, 陈菊英, 阴鹏鸽. 慢性HBV感染者血清维生素D水平的临床观察. 中西医结合肝病杂志 2017; 5: 269-271
- 徐晓义, 夏树伟, 黄小俊, 潘艳. 慢性乙型肝炎患者病情严重程度与血清钙水平的关系. 中国实验诊断学 2019; 11: 1929-1931
- 张强, 成军, 赵昌松, 袁征, 蔡娟, 万钢, 李鑫. 慢性乙型肝炎患者血清骨保护素和核因子κB受体活化因子配体变化的研究. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2013; 6: 850-854 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358]
- Du WJ, Zhen JH, Zeng ZQ, Zheng ZM, Xu Y, Qin LY, Chen SJ. Expression of interleukin-17 associated with disease progression and liver fibrosis with hepatitis B virus infection: IL-17 in HBV infection. *Diagn Pathol* 2013; 8: 40 [PMID: 23448394 DOI: 10.1186/1746-1596-8-40]

- 24 王兰, 杨帆, 张丽, 杨瑞宁. Th17细胞及相关细胞因子在乙型肝炎病毒性肝炎中的作用机制. *肝脏* 2015; 5: 410-412 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2015.05.019]
- 25 马海霞. 乙型肝炎病毒感染患者病毒载量对外周血T淋巴细胞、细胞因子及肝功能的影响. *检验医学与临床* 2019; 21: 3211-3213
- 26 Testa R, Franceschini R, Giannini E, Cataldi A, Botta F, Fasoli A, Tenerelli P, Rolandi E, Barreca T. Serum leptin levels in patients with viral chronic hepatitis or liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33: 33-37 [PMID: 10905583 DOI: 10.1080/00365520310003877]
- 27 Mousa N, Abdel-Razik A, Sheta T, Shabana W, Zakaria S, Awad M, Abd Elsalam M, El-Wakeel N, Elkashef W, Effat N, Elgamal A, Deiab AG, Eldars W. Serum leptin and homeostasis model assessment-IR as novel predictors of early liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection. *Br J Biomed Sci* 2018; 75: 192-196 [PMID: 30079841 DOI: 10.1080/09674845.2018.1505187]
- 28 Sun L, Yi D, Sun W, Wang C. Retrospective analysis of the clinical characteristics of adefovir dipivoxil-induced Fanconi's syndrome in the Chinese population. *J Clin Pharm Ther* 2020; 45: 722-728 [PMID: 32406123 DOI: 10.1111/jcpt.13154]
- 29 Baranek B, Wang S, Cheung AM, Mishra S, Tan DH. The effect of tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Antivir Ther* 2020; 25: 21-32 [PMID: 32077867 DOI: 10.3851/imp3346]
- 30 Raslan HM, Elhosary Y, Ezzat WM, Rasheed EA, Rasheed MA. The potential role of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3 and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C virus in Cairo, Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104: 429-432 [PMID: 20189618 DOI: 10.1016/j.trstmh.2010.01.012]
- 31 Surial B, Cavassini M, Calmy A, Fehr J, Stöckle M, Bernasconi E, Roth B, Fux CA, Kovari H, Furrer H, Rauch A, Wandeler G; Swiss HIV Cohort Study. Rates and predictors of switching to tenofovir alafenamide-containing ART in a nationwide cohort. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 834 [PMID: 31601174 DOI: 10.1186/s12879-019-4454-9]
- 32 Wright E, Schofield PT, Molokhia M. Bisphosphonates and evidence for association with esophageal and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5: e007133 [PMID: 26644118 DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007133]
- 33 Hagino H, Tanaka K, Silverman S, McClung M, Gandra SR, Charokopou M, Adachi K, Johnson B, Stollenwerk B. Cost effectiveness of romosozumab versus teriparatide for severe postmenopausal osteoporosis in Japan. *Osteoporos Int* 2021; 32: 2011-2021 [PMID: 33772328 DOI: 10.1007/s00198-021-05927-1]
- 34 Overman RA, Borse M, Gourlay ML. Salmon calcitonin use and associated cancer risk. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 1675-1684 [PMID: 24259626 DOI: 10.1177/1060028013509233]
- 35 Furusyo N, Ogawa E, Sudoh M, Murata M, Ihara T, Hayashi T, Ikezaki H, Hiramane S, Mukae H, Toyoda K, Tanai H, Okada K, Kainuma M, Kajiwaru E, Hayashi J. Raloxifene hydrochloride is an adjuvant antiviral treatment of postmenopausal women with chronic hepatitis C: a randomized trial. *J Hepatol* 2012; 57: 1186-1192 [PMID: 22889955 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.003]
- 36 Takeda M, Ikeda M, Mori K, Yano M, Ariumi Y, Dansako H, Wakita T, Kato N. Raloxifene inhibits hepatitis C virus infection and replication. *FEBS Open Bio* 2012; 2: 279-283 [PMID: 23650611 DOI: 10.1016/j.fob.2012.08.003]
- 37 Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, Kostenuik PJ, Dougall WC, Sullivan JK, San Martin J, Dansey R. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 401-419 [PMID: 22543469 DOI: 10.1038/nrd3705]
- 38 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 地舒单抗在骨质疏松症临床合理用药的中国专家建议. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志* 2020; 13: 6 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2020.06.002]
- 39 Yuan F, Peng W, Yang C, Zheng J. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. *Int J Surg* 2019; 66: 1-11 [PMID: 30890377 DOI: 10.1016/j.ijsu.2019.03.004]
- 40 高倩, 陈云霞, 代嘉, 王臣, 刘春燕, 白婧. 特立帕肽联合雷洛昔芬对绝经后骨质疏松症患者骨代谢异常的改善效果. *疑难病杂志* 2020; 3: 257-260
- 41 Sleeman A, Clements JN. Abaloparatide: A new pharmacological option for osteoporosis. *Am J Health Syst Pharm* 2019; 76: 130-135 [PMID: 30689744 DOI: 10.1093/ajhp/zxy022]
- 42 Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105 [PMID: 32068863 DOI: 10.1210/clinem/dgaa048]
- 43 McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, Langdahl BL, Reginster JY, Zanchetta JR, Wasserman SM, Katz L, Maddox J, Yang YC, Libanati C, Bone HG. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014; 370: 412-420 [PMID: 24382002 DOI: 10.1056/NEJMoa1305224]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

